

氏 名 (本 籍) なが しま やす ゆき
 長 島 康 之

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 5 3 3 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 3 年 3 月 2 6 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 專 門 課 程 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
 (博 士 課 程) 外 科 学 專 攻

学 位 論 文 題 目 肺 癌 の 病 理 組 織 学 的 研 究
 局 所 進 展 増 殖 様 式 と 間 質 反 応 に つ い て

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 鈴 木 千 賀 志 教 授 笹 野 伸 昭

 教 授 黒 羽 武

論文内容要旨

研究目的

近年急激な増加傾向を辿りつつある原発性肺癌は、診断法および治療法の進歩にも拘らず他臓癌に比してその予後は依然不良である。その要因の一つに、肺の解剖学的ならびに生理学的特異性による他臓器とは異質な癌の進展増殖様式が考えられ、また腫瘍間質の反応も他臓器とは異つた形態を呈するためと考えられる。そこで、著者は病理組織学的に原発性肺癌の局所増殖様式とそれに伴う既存肺組織の変化および担癌生体の反応としての間質反応を、特に手術後長期生存例の肺癌組織像との関連において検討を行った。

研究材料および方法

切除肺癌92例および剖検肺癌24例を研究材料とし、これらの癌塊中心部から周囲組織にかけ、数個の切片を採取し、H-E、Weigert弾力線維-Masson, Alcian Blue-PAS-Massonの五重染色を施して検索した。なお切除肺癌例中14例については、気管支動脈内に微粒子硫酸バリウムを注入して7倍拡大レ線撮影および超軟線撮影を行い組織像と対比して癌巣部における血管の分布を観察した。

研究成績

組織型分類は、(1)分化型腺癌が38例、(2)未分化腺癌(充実性胞巣形成が強く、一見類表皮型のように見えるが、粘液染色によつて一部に明らかに陽性の細胞を混じたり、不完全な腺腔様構造がみとめられるもの)が12例、(3)扁平上皮癌が43例、(4)類腺癌が5例、(5)未分化癌が17例、(6)特異な粘液癌(充実性胞巣を形成し、すべての癌細胞が著明な粘液を含有するもの)が1例であった。これらの組織型別に癌の局所増殖と間質反応を検討すると、(1)分化型腺癌：癌塊中心部にて乳頭状発育が高度で、腺腔内充滿傾向が強く、周辺にいくに従つて典型的な腺房の形成がみられ、約半数が一部肺胞上皮様増殖を示した。間質は癌塊中心部においては炭粉沈着、弾力線維化を混じた癒痕巣が約60%に認められたが、周辺部では線維量の増生が軽度のものが多く、全く間質の増生を伴わないものが23%にみられ、これらの多くは肺胞上皮様増殖が高度であった。細胞性肉芽としての反応は、一般に軽度であったが充実性胞巣化が強いものはリンパ球、形質細胞を主体とする反応を伴っていた。また癌塊の健常組織への移行部にて肥大膨張性増殖がみられた15例中著明な細胞性反応を伴つた5例は手術後3年以上生存しており、これらは充実性胞巣を形成し、肺胞上皮様増殖は全くみられなかつた。一般に分化型腺癌では、既存血管は温存傾向が強く、血管炎は軽度で、気管支動脈の新生分布が豊富であった。(2)未分化腺癌：肺胞の充滿、破壊性増殖が著明で、胞巣は小型ないし中型で、連続性発育は軽度であった。間質は、既存肺組織をそのまま腫瘍間質として反応がないものが6例、著明な細胞性肉芽により増殖部の膨張性発育を呈した癌塊を、あたかも被包する如き像を呈したものが6例あり、後者中2例が5年以上生存した。(3)扁平上皮癌：角化性のものが非角化性のものにして一般に連続性発育が高度で、既存肺胞を破壊して増殖していた。肺胞充滿性増殖を主とするものは、小型ないし中型の癌胞巣で、基底細胞型の未分化なものが多く、既存肺胞をそのまま間質として反応性の間質は全くみとめられなかつた。これに反して胞巣が大型化した角化傾向のあるものは連続性発育が高度で、著明な細胞性肉芽性反応と線維性間質を伴っていた。血管系は著明な閉塞性血管炎を伴い、気管支

動脈の新生は少く、拡張した血管が屈曲、蛇行を呈し、分布が粗であつた。(4)未分化癌：oat cell type が8例あつたが、これらでは、既存肺組織の破壊が高度で、反応性間質は殆んど認められなかつた。未分化を大型の細胞からなるものは、非角化性扁平上皮癌と同様な像を示した。(5)類腺癌：上記の腺癌と扁平上皮癌との特徴が共存し、血管系の分布にも著明な差が認められた。(6)特殊な粘液癌：充実性胞巣を形成し、肥大膨張性発育を呈していた。又線維性間質は中等度に認めたが、細胞性肉芽性反応は殆んどない。

総括および考按

肺癌の局所増殖は、原発気管支から気管支粘膜下に浸潤し、気管支周囲または血管周囲を伝つて進展するとともに、肺胞腔に進展する。その段階で肺胞上皮様の増殖を呈するか、肺胞を充満、破壊するかは、組織型によつて上記のように種々な像を示すが、特に一部にでも肺胞上皮様増殖を呈するものが腺癌の約半数にみとめられ、これらは腺癌自身の管腔形成という癌実質側の性質もさることながら肺胞という解剖学的要因をより重視したい。またこの増殖様式は、肥大性増殖から突如として簇出性に増殖する際なんらの間質反応を伴わず、手術患者の予後の面でも長期生存例をみないことから、肺癌のシユープ性発育の1型であり、肺組織がもつ解剖学的特異性の一つと考えられる。扁平上皮癌型で充実性胞巣を形成するものでは、肺胞を充満、破壊して増殖するが、未分化癌系の異型性の低いものは、比較的既存肺胞の破壊が少くたとえ破壊を伴つても著明な反応間質を伴うことは少く、これに対して角化性扁平上皮癌、特に高度な連続性発育をなすものは、既存肺胞の破壊が高度であり、著明な細胞性肉芽反応を伴つていた。これらの所見は単なる組織破壊に伴うという意味のみではなく、癌組織そのものが担癌生体にとり異物ないし寄生体であるという意味も混じっている。一方癌増殖の先端部で肥大膨張性増殖を示し、そこでの著明な肉芽性反応を伴つたものに術後長期生存例が多いこと、一部簇出性小胞巣の増殖部になんらの反応をみないこと等から、この細胞性肉芽組織が担癌生体の抗癌的反応の一つと考えざるを得ない。

結

論

肺における癌の局所増殖様式とそれに伴う担癌生体の反応を検討するため、切除肺癌および剖検肺癌を病理組織学的に検索し、特に手術後長期生存例と対比することにより肺癌の肺胞に対する増殖は、肺胞上皮様、充満性および破壊性増殖を示すが、肺胞上皮様増殖は癌のシユープ性発育の1型であり、又間質反応、特に細胞性肉芽反応には担癌生体の抗癌的反応の意味があることを認めた。

審 査 結 果 の 要 旨

著者は、原発性肺癌切除例92例および剖検例24例合わせて116例について原発肺癌の局所増殖様相を、肺腸血管系を含めた間質と関連させて病理組織学的に検討し、併せて手術後長期生存例の組織所見を参考に肺癌の悪性度を検討した。組織学的分類に除してAlcianblue-PAS 粘液重染色法を併用し、粘液の性状と癌細胞の分化程度を示標として、多様性が強い肺癌組織を、腺癌、扁平上皮癌、腺表皮癌、未分化癌のそれぞれ分化型、未分化型に分類している。

また癌の肺実質内増殖を、肺胞上皮癌、肺胞充満性および肺胞破壊性の3型に分け、分化型腺癌の一部において癌進展先端部に肺胞上皮癌増殖がみられるものがあつたが、かかるものは全く反応間質を伴わず既存肺胞壁をそのまま肺腸間質とした炭出性増殖像であり、予後の面でもかかる増殖形態をとるものに手術後長期生存例をみなかつたことから、肺胞上皮性増殖型は肺胞という解剖学的特異性を反映するシュブ性増殖様式と解した。また一方扁平上皮癌例の角化性型では著しい肺胞の破壊性増殖が目立ち、細胞性肉芽性反応が強く、これに反して非角化型では癌細胞巢が大型となつても反応間質は少なかつた。即ち反応間質は一般に癌の分化が進んだものに強く未分化型のものに少く、これは癌組織が担癌生体にとつて異物ないし寄生体としての意味を有していると解さざるを得ないが、また癌塊周辺部に著明な細胞性肉芽反応を伴つたものに手術後長期生存例がみられ、これによつてこの肉芽反応を抗癌の反応とも解している。

また手術後長期生存例の組織学的所見の特長としては、癌塊が膨張性發育を示し、簇出増殖がみられず、小胞巣による分離浸潤がないこと、全く異型性が低い癌細胞から成り殆んど反応間質がないものと、分化がある程度進んでも、それに伴つた著明な細胞性肉芽組織を形成して癌塊を被包する如き像を呈するもの等があることを見出した。但し著者は分化という概念を腺癌の場合には本来固有の腺ないし上皮組織の形態に近いものを文字通り分化とみることができ、扁平上皮癌においては、角化の傾向が扁平上皮として分化ないし老化であるかもしれないが、本来の発生母地からみれば、その方向を違えた化生であり、これを腺癌における分化と一率に扱うことは出来ないと述べている。即ち組織像の多彩な肺癌組織では癌細胞の分化という癌の悪性度の示標が各組織型によつてその趣を異にし、肺癌の悪性度は、単にいわゆる分化程度の如何のみによつて規定されるものではなく、各組織型別に癌の増殖様式と間質反応によつて規定されるものであることを明らかにした。本論文は複雑な肺癌組織の癌細胞の分化という問題の解析を試みると共に、増殖様式と間質反応の面から病理組織学的に検討して宿主肺腸関係を含めた肺癌の悪性度の一要素を明らかにして癌の臨床病理の分野に究与することが多く、

よつて学位を授与するに値すると認める。