

氏 名 (本籍)	さわ 澤	い 井	たか 高	し 志
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	博	第	802号
学位授与年月日	昭和53年3月24日			
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当			
研究科専門課程	東北大学大学院医学研究科 (博士課程)病理学系専攻			
学位論文題目	肝硬変病の Karyogram 一肝癌合併群と非 合併群の比較を中心にして一			

(主 査)

論文審査委員 教授 諏 訪 紀 夫 教授 笹 野 伸 昭

教授 福 田 多 禾 男

# 論文内容要旨

## 〔序論〕

本邦においては、原発性肝癌の6～8割に肝硬変症の共存が報告されており、一般に統計的・疫学的な意味で肝硬変症は肝臓における前癌状態とみなされている。当然、そこには「前癌病変」と称すべき病的機序を仮定し得、また肝細胞にはそれに相応した一連の変化が期待されるところでもある。そして、このような生物学的な意味での「前癌病変」については、疫学とはまた別の次元の掘り下げを要する問題である。そこで本研究では肝臓の「前癌病変」を明らかにすべく肝硬変症から肝癌にむかっの肝細胞の性格変動を形態の面から把握することを試みた。一般に *carcinoma in situ* と非腫瘍性可逆性増殖との間に一線を画することが困難であることからわかるように、「前癌病変」の定義は曖昧であり、さしあたって前癌病変における細胞像は細胞癌化像の一般的特徴を共有するものと考えられている。それは細胞の核についても同様であり、一般的には次のような特徴が癌化に伴う核の変化として知られている。1) 核の異型性, 2) 核の大小不同性, 3)  $N/C$ 比の増大, 4) 核クロマチンの増量。これらは胃, 食道, 子宮頸管等では明瞭であり、悪性度決定の基準とされていることは改めて記すまでもない。しかし肝臓においては、この原則を「前癌病変」の形態的な尺度として、そのまま肝硬変症に適用させることはできない。なぜなら肝硬変症の中で最も肝癌を併発しやすいとされる粗大結節型肝硬変を光顕的に観察すると、細胞核は却って小型化の傾向さえ呈しているからである。また光顕的に核クロマチンの量も増加しているとは思われない。このような肝細胞核の態度は腫瘍学の常識に抵触するため、解析にあたっては像を客観且つ厳密に評価する必要がある。本研究では計測という客観的方法を種々援用した。一般に肝細胞の核は球形に近いので、前述の1) 2) 3) は顕微鏡下に計測可能であり、4) も顕微分光法により定量的に扱うことができる。従来このような核を対象とした研究が主に核の *polyploidy* を前提として、この方面から取り扱われていたのに対し、本研究の特徴は核直径の単峰性分布を考えたことである。肝細胞核の計測結果はこの仮定を支持するものであり、現実の処理は *ploidy* という枠にあてはめない方が行ないやすいことが示される。

## 〔材料並びに方法〕

材料は東北大学医学部附属病院病理部での剖検例から選び、これを4群に分けた。内訳は正常肝33例、肝癌非合併肝硬変症17例、肝癌合併肝硬変症18例、これらは何れも肝細胞を対象としているが、他に肝癌合併例での肝癌細胞をも計測の対象とした。これ等の材料はすべて死後3時間以内に得られたものであり、計測にあたっては、できるだけその症例を代表させる領域を

選んだ。実際の計測にあたっては顕微鏡像を拡大してトレース紙に写しとるか、あるいは顕微鏡写真を利用した。計測のパラメーターには次の項目を用いた。1) 核の平均直径  $\bar{D}$ , 2) 核直径の偏差  $S$ , 3) 核の異型性  $e^2$  (核を楕円体とみでの離心率  $e^2 = 1 - D_{\min}^2 / D_{\max}^2$  をもって示す。正常肝の核は球形に近く  $e^2 \doteq 0$ , 異型が強まるとともに  $e^2$  の値は大きくなる。), 4) 単位体積中の核の個数  $Nv_0$ , 5) 核・細胞質容積比  $N/C$  比。また顕微分光法による核 DNA の定量では、核計測の結果よりそれぞれの群を代表する症例を選び核 DNA 計測の対象とした。内訳は正常肝 3 例、肝癌非合併肝硬変症 5 例、肝癌合併肝硬変症 9 例、それに肝癌 4 例である。

## 〔 結 果 〕

1) 核直径の計測ならびに核 DNA 定量から polyploidy について検討を行なったが、何れの群においても ploidy pattern は明瞭ではなく、特に核直径のグラフではほとんど全例において単峰性の連続分布を示した。2) 核計測による解析の結果、正常肝の経年変化に伴う肝細胞核の形態の変動が特徴づけられた。すなわち加齢と共に大きな核の出現をみるようになり、平均直径、偏差共に増大するが、核の個数は全体として減少しており、その結果、核・細胞質比は常に一定値を保持していた。3) これに対し他の 3 群、すなわち肝癌非合併肝硬変群、肝癌合併肝硬変群は、正常群にみられたような特徴的な経年変化を示さなかった。4) 肝癌細胞は計測上、大小不同の著しい核を持った細胞の密な増殖、その結果、核・細胞質比の非常な増大という形で特徴づけられたが、これは細胞診に有用な規準を与えるものと考えられた。これに対し核の平均直径は群平均としては意外に大きくない。5) 肝硬変症全体としては、核の平均直径、偏差、密度、核・細胞質比等すべての示標において正常肝との間に差はみられず、前癌病変の細胞像として常識的に予想されるのとは全く反対の結果が得られた。6) しかし、肝硬変症を肝癌発生の有無に従い 2 群に分けての比較では、肝癌を発生した肝硬変症では、非発生群に比べ細胞核の様な小型化、密度  $Nv_0$  の増加、核・細胞質比の増加、並びに核 DNA 密度の増加等が認められた。これは部分的にはあるが肝癌細胞に近い状態を示しているように思われる。なお、この群での肝細胞核の様な小型化は極めて特徴的であり、肝硬変症での肝癌発生を生検的に予想する有効な手がかりと考えられた。7) また、核 DNA に関しては、同一個体内での  $D^3$  ( $\propto$ 核容積) と DNA 量の間に関係が有意の相関があるものの、異なった個体間では回帰関係は一致せず、核計測の諸結果をすべて DNA 量の大小関係に還元するには若干技術上の検討が必要と考えられた。

## 審査結果の要旨

本研究は肝硬変態から肝癌にむかっの肝細胞の性格変化を形態的に明らかにし、肝の「前癌病変」の解明に寄与することを目的とする。一般に前癌病変における細胞像は細胞の癌化像の一般的特徴を一部共有するものと考えられている。それは細胞の核についても同様であり、一般的には次のような特徴が知られている。1) 核の異型性, 2) 核の大小不同性, 3) N/C比の増大 4) 核クロマチンの増量, しかし肝においてはこの一般的な欠度を直ちに適用することはできない。それは最も肝癌を併発しやすい粗大結節型肝硬変では細胞核はかえって小型化の傾向を示すからである。この肝細胞核の態度を正確に把握するため, 1), 2), 3) の指標については組織計測的方法を, 4) については顕微分光法を用いて定量的に処理した。

検討材料は剖検例であり, 正常肝33例, 肝癌非合併硬変症17例, 肝癌合併肝硬変症18例を対象とした。組織計測のparameterとしては次のものを用いた。1) 核の平均直径 $\bar{D}$ , 2) 核直径の偏差 $s$ , 3) 核の異型性 $e^2$ (核を回転楕円体とみでの離心率を $e$ とし $e^2=1-D^2_{\min}/D^2_{\max}$ を計算する) 4) 単位体積中の核の数 $N_{vo}$ , 5) 核・細胞質容積比 $N/C$ , また顕微分光法による核DNAの定量には正常肝3例, 肝癌非合併, 肝硬変症5例, 肝癌合併肝硬変症9例, 肝癌4例を用いた。検査結果は要約すれば, 1) 核直径および核DNA量についてはいずれもploidy patternを明瞭にすることはできなかった。特に核直径はほとんど全例において単峰性分布を示した。2) 肝癌細胞は計測上 $s$ ,  $N/C$ ,  $N_{vo}$ の増加により特徴づけることができた。3) 肝硬変症全体としては $D$ ,  $s$ ,  $N_{vo}$ ,  $N/C$ 等すべての指標について正常肝との間に差は認められなかった。しかし肝硬変症を肝癌発生の有無によって2群に分けて比較すると, 肝癌を発生した例では細胞核は一様な小型化を示し,  $N_{vo}$ と $N/C$ の増大, DNAの密度の上昇等が認められ, 部分的ではあるが肝癌細胞に近い状態を示す。なお肝細胞核の一様な小型化は極めて特徴的であり, たとえば生検標本について肝癌発生を予想する有効な所見であることが明かにされた。

本研究は肝癌の発生過程の病理形態学的解釈の上に新知見を加えるものであり, 充分学位に備えるものと判定する。