

氏 名（本籍） 中 村 潤

学位の種類 博 士（医学）

学位記番号 医博第 1126 号

学位授与年月日 平成 4 年 3 月 27 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学研究科  
（博士課程）外科学系専攻

学位論文題目 肝癌における異型度のパラメータ化と多変量解  
析による新しい分類の試み

（主 査）

論文審査委員 教授 大 井 龍 司 教授 京 極 方 久

教授 名 倉 宏

# 論文内容要旨

## 【目 的】

癌の組織型は、一般に「異型」という正常からの隔たりの程度に基づいて分類される。しかし、その判断は直観に頼らざるを得ないのが現状で、再現性のある臨床病理学的解析を困難にしている。この状況の背景として、本来「異型」は多種類の形質が合わさった複雑な事象であり、これらの総合評価が必ずしも容易でないことが挙げられる。そこで本研究では、肝癌における異型度を数量化し、多変量の問題として解析を行い、最適分類を求めた。そしてDNA ploidy pattern や臨床像との関連を検討した。

## 【対象と方法】

肝細胞癌47例（小児7例）・肝芽腫17例の手術・剖検材料を用い、小児・成人各5例の正常剖検肝を対照群とした。

細胞構築のモデル化：肝実質の組織切片では、隅々まで連続する肝細胞と多数の部分に分離する類洞が認められるが、このことは、三次元的に前者は「板」、後者は「ひも」構造であることを示す。一方肝癌の組織は、極性のない細胞集団と血管腔という単純な2相構造に置き換えられるが、ここでも2種類の基本的パターンがみられる。一つは断面において胞巣が隅々まで連続して血管腔を囲むもの、他の一つは逆に血管腔が連続して胞巣を囲むもので、正常肝実質の立体構築を考慮すると、肝癌の胞巣は前者では「板」、後者では「ひも」であるといえる。どちらも細胞が接触障害を喪失し重層して厚い胞巣を作っており、この点に肝癌の構築異常が集約されると考えられる。そこで胞巣と体積・表面積の等しい厚さ $t$ の「板」と半径 $r$ の「円柱」の2種類のモデルを考え、stereologyを応用して胞巣内の各細胞から血流面までの平均距離 $d$ を定め、これを「厚み」の尺度（構造異型のパラメータ）とした。 $d$ 値は、実際には組織標本上での線計測により導いた。

細胞異型のパラメータ：樹脂包埋した準超薄切片上で計測し、核細胞質比（N/C比）、核断面積の平均（ $S_m$ ）と変動係数（ $S_{cv}$ ）および核形状係数の平均（ $Q_m$ ）と変動係数（ $Q_{cv}$ ）の5種類の変量値を定めた。このうち、形状係数とは核の周長と断面積から定まる「形」のパラメータ、変動係数とは標準偏差を平均で除した「ばらつき」のパラメータである。

解析：肝癌64症例の6変量データを大型計算機による多変量解析（クラスター分析）にかけ、症例の分離性をもとに最適分類を決定した。更に顕微蛍光測光によるDNA ploidy pattern や臨床像との関連を検討した。

## 【結 果】

クラスター分析の結果、肝細胞癌・肝芽腫とも Group 1, Group 2 の 2 群への分離傾向が明瞭に示された。dendrogram では群間に大きな距離があり、この分離は極めて深く有意なものと考えられた。正準判別分析による散布図でも群間に重なりはなく、その有意性が裏付けられた。各変量値の比較では、対照群から Group 1, Group 2 と向かうにつれ N/C 比, Sm, Scv, Qcv は増加し、Qm は減少していた。いずれも異型度を増す変化であることから、Group 1 は「低異型群」、Group 2 は「高異型群」と考えられた。DNA ploidy pattern は、対照群では全例 diploid であったのに対し、Group 1 から Group 2 に向けて aneuploid の頻度が増しており、臨床的に  $\alpha$ -fetoprotein 値と転移発生率は Group 1 が Group 2 より低く、予後も Group 1 において良好であった。これらの結果から、Group 1 は「低悪性度群」、Group 2 は「高悪性度群」とみなし得ると考えられた。尚、極めて予後不良とされる小児の肝細胞癌では 7 例中 5 例までが Group 2 に含まれており、異型度の高さが悪性度の高さに関連することがこの点からも示唆された。

## 【考 察】

癌の再現性ある臨床病理学的解析を行うため、「異型度」の客観的評価がこれまで幾度となく試みられてきたが、必ずしも満足すべき結果は得られていない。その原因として、異型度とくに「構造異型度」の数量化には困難が伴うこと、異型度の評価にあたっては多要因を総合した取扱いが要求されることの 2 点が考えられる。そこで本研究では肝癌の形態をモデル化し、胞巣の平均的厚みで構造異型度を定め、大型計算機を用いた多変量解析で「異型」を総合的に評価することを試みた。その結果、肝細胞癌・肝芽腫のいずれも「低異型群」と「高異型群」に明瞭に分離し、更にこれらは「低悪性度群」と「高悪性度群」に対応していることが明らかになった。今回の有効性からみて、今後このような手法が、臨床病理学において再現性ある解析を可能にする基本的方法論になり得るものと考えられた。

## 【結 論】

肝癌において構造異型度を数量化し細胞異型のパラメータと併せてクラスター分析を行った結果、低異型群・高異型群への明瞭な分離傾向がみられた。そしてこの分離が低悪性度群・高悪性度群に対応し、臨床的にも有意義であることが示された。

## 審査結果の要旨

癌の組織型は、一般に「異型」という正常からの隔たりの程度により分類されるが、その判断は直観に頼らざるを得ないのが現状である。そして、このような状況が再現性のある臨床病理学的解析を困難にしてきた。そこで本研究では肝癌を取上げ、「異型度」を数量化し多変量の問題として統計処理を行い、最適分類を定め、さらに顕微測光による DNA ploidy pattern や臨床像との関連を検討している。尚、肝細胞癌47例・肝芽腫17例を解析するにあたり、著者は次のような手法を用いている。

1) 異型度のパラメータ化：肝癌の組織構築においては、細胞が接触障害を失い、重層して厚い胞巣を作る点に特徴が見出される。そこで、胞巣と体積・表面積の等しい厚さ  $t$  の「plate (板)」と半径  $r$  の「cord (円柱)」の2種類のモデルを考え、胞巣内の各細胞から血流接触面までの平均距離  $d$  を stereology を応用して定め、これを構造異型のパラメータとする。また、核細胞質比 (N/C比)、核断面積の平均 ( $S_m$ )・分散 ( $S_{cv}$ )、および核形状係数の平均 ( $Q_m$ )・分散 ( $Q_{cv}$ ) の5変量を細胞異型のパラメータとする。

2) 多変量解析：上記6変量をもとに大型計算機によるクラスター分析と正準判別分析を行い、肝芽腫・肝細胞癌それぞれの最適分類を求める。

上記の解析により、肝細胞癌・肝芽腫とも大きく Group 1, Group 2 の2群に分かれることが判明し、この分離は極めて有意で群間には大きな距離があり、判別分析の結果からも有意性が支持された。各変量値の比較によれば、肝細胞癌・肝芽腫のいずれにおいても対照群から Group 1, Group 2 と向かうにつれて N/C比,  $S_m$ ,  $S_{cv}$ ,  $Q_{cv}$  は増加し,  $Q_m$  は減少していた。これらは異型度を増す変化であることから、Group 1は「低異型群」、Group 2は「高異型群」と考えられる。一方核 DNA の ploidy pattern は、対照群で全例 diploid であったが、異型が増すにつれて aneuploid の頻度が高くなり、また臨床的に  $\alpha$ -fetoprotein 値と転移発生率は Group 1が Group 2より低く、予後は Group 1において良好であった。これらの結果から、Group 1は「低悪性度群」、Group 2は「高悪性度群」とみなしうる。

以上のように、本研究は肝癌の悪性度の指標としての「異型度」を多種類の形質の集合体としてとらえ、それら各形質を可能な限り数量化し、多変量解析にかけることによって定量化ならびに客観化を計ったものである。その結果、著者は病理組織学的な直観や臨床的な予後とかなり強く相関することを明らかにすると共に、新たな視野も開いて見せた。このような観点から、本研究は肝癌の診断と予後判定に新しい情報を導入した独創的なものとして、医学博士の学位に十分値する研究と認められる。