

【67】

氏名(本籍)	しのはら なお ひろ (長野県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第386号
学位授与年月日	昭和61年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	胃癌の初期浸潤に関する病理組織学的ならびに免疫組織病理学的研究：癌発生から粘膜下組織浸潤への過程
主査	筑波大学教授 医学博士 小形 岳三郎
副査	筑波大学教授 医学博士 河野 邦雄
副査	筑波大学教授 医学博士 添田 周吾
副査	筑波大学助教授 医学博士 福富 久之
副査	筑波大学助教授 医学博士 藤井 敬二

論 文 の 要 旨

(目的) ヒトの胃に癌が発生し、その癌がどのような経過を辿って宿主を破局に至らしめるか、という過程を知ることが実際的な意味で重要な問題である。癌には、時間と共に変化していく癌の一生ともいえるべき、癌の発生より個体の死に至るまでのある一定の発育・浸潤パターンがある。この観点からみた癌の最も重要な特徴は、浸潤性の発育・増殖である。いい換えれば、胃癌の全身への発育・進展は、発生部位での浸潤性増殖に始まる。したがって、初期の癌巣部での発育・浸潤様式を知ることが重要である。しかしながら、材料の制限もあって、微小胃癌の形態学的な研究は不十分で、微小癌での初期浸潤を対象とした報告は未だみない。本論文は、この胃癌の初期の増殖・浸潤を明らかにすることを目的とし、

【I】癌発生初期における微小胃癌の発育様式、【II】胃癌の粘膜下組織初期浸潤様式、【III】微小胃癌、粘膜下組織初期浸潤胃癌の全身転移症例、【IV】胃癌の浸潤による基底膜の消失について、病理組織学的並びに免疫組織病理学的に検討した。

【I】癌発生初期における微小胃癌の発育様式

(対象および方法) 直径5mm以下の平坦および陥凹型微小胃癌の発育・進展様式について55病巣を選び、次の5点を中心に検討した。①癌巣部直下の残存胃腺の萎縮の有無、②癌表面の糜爛、③癌の大きさ、④癌細胞の粘膜内における局在、⑤癌の深達度。

(結果) 5つの所見の組み合わせのパターンは、未分化型癌では5種類(a～e)、分化型癌では4種類(A～D)であり、これらは癌の形態的特徴のみならず経時的变化をも表している。未分化型癌では、残存胃腺萎縮無、表面平坦、直径2mm以下・癌細胞が粘膜上半分を占めるm癌の状態に始まる(パターンa)。次いで残存胃腺の萎縮が起こる(パターンb)。更に表面の陥凹化と直径の増大を示し(パターンc)、やがて癌細胞は粘膜の全層を占める(パターンd)。そして一部は粘膜下組織浸潤を示す(パターンe)。また、以上のいずれのパターンにおいても癌細胞による嚢胞形成あるいは二層構造を認めなかった。他方、分化型癌では、残存胃腺萎縮有、表面平坦、直径2mm以下・癌細胞が粘膜全層を占めるm癌の状態(パターンA)に始まり、次いで表面の陥凹化が起こる(パターンB)。やがて直径の増大が加わり(パターンC)、そして一部は粘膜下組織浸潤を示す(パターンD)。また、分化型癌では粘膜の上半分側よりも下半分側の方が癌性腺管数は多かった。

【II】胃癌の粘膜下組織初期浸潤様式

(対象および方法) 粘膜下組織浸潤部分の直径が2mm以下の癌を粘膜下組織初期浸潤と定義し、このような癌巣69病巣について癌細胞と粘膜筋板との関係を中心に検討した。さらに、粘膜下組織浸潤部分の直径が3mm～10mmの癌巣75病巣についても検討した。

(結果) 粘膜下組織初期浸潤様式は4種類あり①脈管周囲型(癌細胞が粘膜筋板を貫く脈管周囲の組織間隙を経て粘膜下組織へ達するもの)が未分化型癌・分化型癌とも最も多く全体の約70%を占める。次いで、②脈管侵襲型(脈管侵襲によるもの)、③粘膜筋板破壊型(粘膜筋板の破壊・断裂によるもの)、④異所性腺管型(異所性腺管の周囲組織を通して粘膜下組織へ達するもの、未分化型癌のみ)がある。この傾向は、粘膜下組織浸潤部分の直径が3mm～10mmの癌巣75病巣についても概ねあてはまるが、粘膜筋板破壊型浸潤様式をとるものが増えてくる。

【III】微小胃癌、粘膜下組織初期浸潤胃癌の全身転移症例(症例呈示)

全身への転移について、極めて浸潤性の強い胃癌(linitis plastica型癌、リンパ管侵襲の非常に強い胃癌)の例を示した。これらはいずれも未分化型癌であった。

【IV】胃癌の浸潤による基底膜成分の消失に関する免疫組織病理学的検討

(対象および方法) 分化型胃癌30病巣、未分化型胃癌18病巣およびこれらの病巣の周辺の正常胃粘膜について、通常の組織学的検討に加えてさらに、基底膜に特異的に存在するラミニンおよびIV型コラーゲンに対する抗体を用いて、ABC法による酵素抗体法により検討を行った。

(結果) 胃癌における基底膜の変化も、すでに報告されている他の臓器の癌と同様であった。ラミニンとIV型コラーゲンの局在パターンはほとんど同一であった。即ち、上皮(腺管)および内皮(血管)の基底膜に陽性であった。未分化型癌では、基底膜の形成が全般的に少ない。粘膜内の癌でも、血管の基底膜しか認められない所がある。分化型癌では、進行癌の先端部は基底膜の消失は明らかで、不連続性が著しい。癌細胞が基底膜を破壊して浸潤しているように見える像がある。早期胃癌・微小癌も、癌の末梢部分で一部に基底膜の消失・断裂が認められる。しかし、その程度、頻度は進行癌よりも軽く、少ない。

(結論) 微小胃癌を対象とした病理形態学的観察により、未分化型胃癌と分化型胃癌とでは発生初期より発育様式が異なり、それらを発育・進展の過程の経時的变化として把握しえた。また、その発育様式の差を未分化型・分化型胃癌の組織発生の違いとして理解し得た。次に、胃癌の粘膜下組織への初期浸潤様式の検討により、未分化型・分化型胃癌とも粘膜筋板を貫く脈管周囲の組織間隙を通るものが最も多く、この部位の重要性が示された。最後に基底膜の免疫組織化学的研究により、進行癌のみならず粘膜内癌を含む早期胃癌においても、癌胞巢の基底膜の消失があり、胃癌の浸潤を理解するうえに重要な所見であることが明らかとなった。

審 査 の 要 旨

癌の早期の発育・浸潤形態を明らかにすることは、癌の性格を知るには欠くことができない。特に胃癌では組織発生から、性格の異なった未分化型癌と分化型癌とがあることが知られており、その発生部位および初期発育様式の違いは重要な点である。本研究は5 mm以下という微小胃癌を対象として、その発生部位および初期発育様式を示したところに特徴がある。これによって、未分化型癌と分化型癌とでは、発生部位およびその後の初期発育様式が異なることを明らかにしたことは、胃癌の研究に貢献するところ大である。

次に、癌が粘膜外に始めて浸潤する際に粘膜筋板をどのような様式でこえるかについて、粘膜下組織初期浸潤胃癌を対象として観察して、粘膜筋板の不連続部位である脈管貫通部の組織間隙を通る癌細胞が最も多いことを示した。この浸潤様式に、未分化型・分化型癌の間に差はない。その点、未分化型癌が早期に浸潤する特徴を有することは、他に癌細胞自身の性質の差、癌の局在部分の差によることなどが考えられ、今後の研究が待たれる。

最後の癌の基底膜の免疫組織化学的研究によって、未分化型癌では基底膜の形成能が著しく低下していることをみており、このことは未分化型癌の一つの性格である高度の浸潤性を現すものとして、従来の所見にさらに一つ加えるべき結果として評価される。

以上本論文は、微小胃癌を対象として、これまで明らかでなかった胃癌の初期の発育・浸潤様式を、特に未分化型癌と分化型癌との差異について形態的・経時的に解明したことは、胃癌の病理学的研究に大きな貢献をしたものと評価される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。