

肺癌の手術予後に関する臨床的 ならびに病理学的検討

〔後 篇〕 病 理 学 的 検 討

〔本研究は、がん特別研究補助金による〕

京 都 大 学 医 学 部 病 理 学 教 室

教 授 翠 川 修

京 都 大 学 医 学 部 病 理 学 教 室

沢 田 眞 治 ・ 本 田 裕 宏

京 都 大 学 医 学 部 附 属 病 院 中 央 検 査 部 病 理

高 橋 清 之

は し が き

今日、肺癌の根本的治療は、なお外科的摘出に頼らざるを得ない実状である。したがって肺癌切除術後の予後を的確に判定することは、臨床的に極めて重要な問題となっている。肺癌の手術予後は、患者の年齢、性、手術時期、術式あるいは術後の内科的療法などのいろいろの因子に左右されるものであるが、その中で、肺癌の病理学的所見が重要な因子の一つであることは疑う余地のないところである。

さて、今日まで、肺癌の悪性度に関する病理学的研究は極めて数多くみられるが、その大部分は肺癌剖検例を中心にしたものである。剖検例の肺癌は、すでに末期癌の様相を呈し、その拡がりもきわめて広汎であり、かつその所見も非常に複雑であるために、肺癌の悪性度あるいは予後の研究という面からは、必ずしも恰好の資料を提供しているものとはみなし難い。

そこで、われわれは、主として肺癌の手術例を対象にして病理学的検索を行ない、肺癌剖検

例のそれとを比較対照して、肺癌の病理学的特徴と、生物学的悪性度、ことに手術予後との関係について若干の考察を加えた。そして、肺癌手術例の中でも、とくに、比較的発生早期とみなされる小型肺癌に注目して、病理学的研究を行なった。

研究材料および方法

研究材料は、昭和26年9月以後、昭和41年10月までに、京都大学結核研究所外科学部（現、京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科学部）関係で手術的に切除された肺癌608例中、今回病理組織学的検索が可能であったもの319例を用い、同時に、昭和30年1月より昭和40年12月まで、京都大学医学部病理学教室において剖検された肺癌111例の検索を行なって、比較検討した。これら材料はすべて、ホルマリン固定後、スライス切片にして肉眼的に観察するとともに、その数ヶ所から切出しを行なって、組織学的に検索した。染色方法としては、Hematoxylin-eosin 染色、Elastic-van Gieson 染色を主に用い、必要に応じて Bielschowsky 銀染色、または諸種の組織化学的方法を併用した。この組織化学的方法としては、主に PAS 染色、Alcian blue 染色あるいは Sudan III 染色である。

検索成績および考按

A. 手術例の肺癌組織像

肺癌の病理組織像は、肺癌の組織発生を考える上に極めて重要であるが、同時にその増殖様式、転移形成、あるいは手術予後などを論ずる上にも、ゆるがせにできないことは周知の事実である。しかし、組織像の基本となる癌組織型の分類に関して、実際には必ずしも意見の一致がみられていない。これは肺癌の組織像が、他臓器の癌に比べ著しく多様性に富み、同一例中にならかなり異なった組織像が混在するとともに、移行像がしばしばみられるためである。したがって、厳格な分類は、著しく困難である。しかし、肺癌の組織型に扁平上皮癌、腺癌および未分化癌(単純癌)の3範疇をもうけることについては、肺癌研究者の間にほとんど異論はない¹⁾。そこでわれわれは、次に述べるような組織型診断の基準にしたがって研究を行なった。

- 1) 細胞間橋や角化像が確認できなくても、多層扁平上皮としての配列上の分化傾向を認めるときは扁平上皮癌型とする。
- 2) 多層化傾向があっても、扁平上皮性格がうかがわれず、部分的にでも管腔形式がみられるときは腺癌型とする。
- 3) 腺管構造を全く示さないときは、たとえ粘液反応陽性の細胞が例外的に散見されても、腺癌とはみなさない。このような場合、扁平上皮性格がうかがわれるときは扁平上皮癌型に含め、類似を認めがたいときは未分化癌型とする。
- 4) 各組織型が混在するときは、混在型とする。
- 5) 扁平上皮癌あるいは腺癌の一部に、未分化癌像への移行がみられる場合、未分化癌様部の細胞が、分化した部分の細胞と全く異なった性状を示さない限り、扁平上皮癌あるいは腺癌型とし、混在型には含めなかった。

上述の原則にしたがって、肺癌手術例の組織型分類を試みた成績が、表1である。319症例中、扁平上皮癌が139例、43.6%で最も多く、腺癌が94例、27.6%、未分化癌が72例、22.6%、

表1 京大結研外科原発性肺癌手術例の組織型分類 (昭和26年～昭和41年)

組織型	例数	百分率
扁平上皮癌	139	43.6%
腺癌	94	27.6%
未分化癌	72	22.6%
混在型	14	4.4%
計	319*	

* 昭和26年9月より昭和41年10月に至る手術例中、今回病理組織学的検索が可能であった症例数

混在型が14例、4.4%であった。本邦の肺癌統計では、諸外国の報告と異なり腺癌あるいは未分化癌が最も高率であるとする報告が多い²⁻⁴⁾。しかし、この場合の材料の多くは剖検例である。それで手術例のみを扱った統計に限ってみると、腺癌よりも扁平上皮癌の方がより高率で⁵⁻⁷⁾、今回のわれわれの成績と同じ傾向を認めることができる。

本研究において、われわれが検索対象とした京都大学病理学教室剖検例111例の組織型分類は表2の通りである。手術例の場合と同じ基準で分類したが、その各組織型頻度は、扁平上皮癌が31例、27.9%、腺癌が23例、20.7%、未分化癌が41例、36.9%、混在型が16例、14.5%である。

手術例と剖検例の組織型分類を比較してみると、未分化癌と混在型を併せた頻度が、手術例では27.0%であるのに対し、剖検例では51.4%と著しく高率で、逆に扁平上皮癌および腺癌の頻度がかなり低率であることが注目される。こ

表2 京大病理学教室 肺癌剖検例の組織型分類 (昭和30年～昭和40年)

組織型	例数	百分率
扁平上皮癌	31	27.9%
腺癌	23	20.7%
未分化癌	41	36.9%
混在型	16	14.5%
計	111	

の傾向は、慶応大学における手術例と剖検例とを同一基準で分類した影山らの成績⁷⁾においても認めることができる。この点については、F項で再び触れたい。

B. 肺癌の組織型と手術予後

肺癌の手術予後を組織型別にまとめた成績が表3である。5年生存率を比較すると、腺癌が25例中の11例、44.0%で予後が最も良く、次いで扁平上皮癌が20例中7例35.0%、混在型が7例中2例28.6%で、未分化癌が9例中1例11.1%と最も悪い。

表3 肺癌切除施行例*の組織型別予後

組織型	3年以上生存数 3年以前切除数	3年生存率	5年以上生存数 5年以前切除数	5年生存率
扁平上皮癌	22/48	45.8%	7/20	35.0%
腺癌	16/36	44.4%	11/25	44.0%
未分化癌	4/14	28.6%	1/9	11.1%
混在型	2/9	22.2%	2/7	28.6%
計	44/107	41.6%	21/61	34.4%

* 今回病理組織学的検索が可能であった症例

この点に関する従来の報告をみると、Barrett et al.⁸⁾ および Kirklin et al.⁹⁾ は、われわれと同様の成績を得ているが、一方扁平上皮癌の手術予後がむしろよいとする報告もかなり認められる^{5,10-14)}。未分化癌に関しては、予後不良の成績を得ているものが大部分である。ことに未分化癌の中でも、小細胞癌型ないし燕麦細胞癌型は予後が悪いものとみなされている^{9,13,15)}。今回の検索では、5年以前切除の未分化癌9例中4例が小細胞癌型ないし燕麦細胞癌型に属し、未分化癌5年生存者の1例はこの型のものであった。この点については、さらに症例を重ねてから結論を下すべきものと考えられる。

3年生存率と5年生存率と比較して注目されることは、腺癌においては両生存率の間にほとんど相違がみられないにもかかわらず、扁平上皮癌および未分化癌においては、5年生存率が3年生存率よりかなり低下していることである。これは腺癌で予後不良例は、術後3年以内にほとんど再発死亡するが、扁平上皮癌では癌細胞の発育増殖速度が比較的緩慢で、3年以後にもなお腫瘍死する場合がかなりあるためと推定される。このことは肺癌の平均生存期間が、腺癌で短かく扁平上皮癌で長いという従来の報告¹⁶⁻¹⁸⁾にも対応するものである。

一方未分化癌において、3年生存率より5年生存率が更に低率である事実は、さいわい術後3年間生存しえた場合でも、術後5年以内にはそのほとんどの症例が再発死亡することを示している。したがって、未分化癌では3年生存者においても予後は全く楽観できないものと考えられる。

一方未分化癌において、3年生存率より5年生存率が更に低率である事実は、さいわい術後3年間生存しえた場合でも、術後5年以内にはそのほとんどの症例が再発死亡することを示している。したがって、未分化癌では3年生存者においても予後は全く楽観できないものと考えられる。

C. 病理組織像からみた手術予後良好例と不良例との比較

術後3年以上を経過してなお健康な生活を営んでいるものを予後良好例とみなし、他方肺癌根治術が行なわれたにもかかわらず、3年以内に再発あるいは転移をおこして死亡した症例

表4 肺癌切除予後良好例21例の細胞異型度、配列異型度ならびに浸潤度分類

	例数	CAT		SAT		INF		
		I~II	II~III	1~2	2~3	$\alpha\sim\beta$	$\beta\sim\phi$	
総数	21	10	11	8	13	13	8	
組織型別	扁平上皮癌	8	2	6	2	6	2	6
	腺癌	7	5	2	6	1	7	0
	未分化癌	4	2	2	0	4	3	1
	混在型	2	1	1	0	2	1	1

表 5 再発死亡例28例の細胞異型度, 配列異型度ならびに浸潤度分類

	例数	CAT		SAT		INF		
		I~II	II~III	1~2	2~3	$\alpha\sim\beta$	$\beta\sim\varphi$	
総数	28	6	22	11	17	12	16	
組織型別	扁平上皮癌	11	3	8	5	6	3	8
	腺癌	11	3	8	6	5	6	5
	未分化癌	3	0	3	0	3	1	2
	混在型	3	0	3	0	3	1	2

を再発死亡例として、両者について病理組織学的に比較検討した。

予後良好例は3年以前切除例107例中44例であるが、この項では腫瘍実質のみならず、腫瘍間質や周囲組織との関係をも詳細に検索可能であった21例を対象とした。同様の基準で検索できた再発死亡例は28例である。予後良好群21例

の内訳は表4に示すごとく、扁平上皮癌8例、腺癌7例、未分化癌4例、混在型2例であり、一方再発死亡群28例の内訳は表5のごとく、扁平上皮癌11例、腺癌11例、未分化癌3例、混在型3例であった。

まず、肺癌組織分類委員会の提案による細胞異型度 (CAT I, II, III) 配列異型度 (SAT 1, 2, 3) および浸潤度 (INF α, β, φ) 分類¹⁹⁾にしたがって個々の症例の肺癌組織像を検索して区分を試みた。この結果は予後良好群と再発死亡群とにわけて表4および表5にまとめられている。なお、この結果を分かり易くするために、両群を対比して図示した(図1)。

このさい模式図を分かり易くするために、各所見の異型度が中等度すなわち CAT II, SAT 2, INF β のものは、その像が軽度に近いか、あるいは高度に傾いているかに応じ、CAT I~II, SAT 1~2, INF $\alpha\sim\beta$, あるいは CAT II~III, SAT 2~3, INF $\beta\sim\varphi$ のどちらかに含めた。

細胞異型度, 配列異型度, 浸潤度が強い (CAT II~III, SAT 2~3, INF $\beta\sim\varphi$) 症例は、再発死亡群28例中に、それぞれ、22例, 17例, 16例の高率に認めら

る。

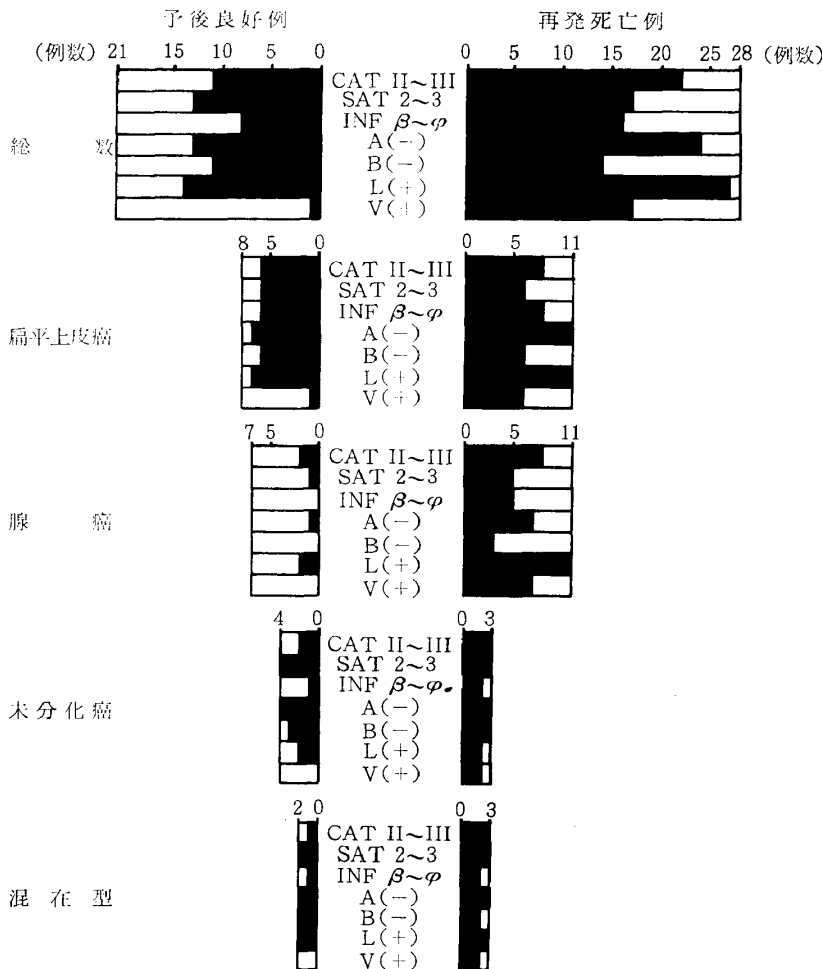


図 1 肺癌の組織所見と手術予後

れた。しかし予後良好群21例中にも、それぞれ、11例、13例、8例とかなり多くの症例にみられることが注目される。したがって、組織型を顧慮することなしに肺癌全体を分類した場合、細胞異型度、配列異型度、浸潤度分類は手術予後の判定に余り役立たないように見える。それで組織型別にこれら分類を詳しく検討してみた。扁平上皮癌に限ってみた場合、CAT II~III, SAT 2~3, INF $\beta\sim\phi$ を示すものが再発死亡群に高率に認められるばかりでなく、予後良好群においても8例中のいずれも6例という大半の症例に認められた(写真1, 2)。

ところが腺癌についてみると、CAT II~III, SAT 2~3, INF $\beta\sim\phi$ を示した症例が再発死亡群11例中、それぞれ8例、5例、5例であったのに対し、予後良好群7例の中では、それぞれ2例、1例および0例で、両群の間にかなり有意の差が存在した(写真3, 4)。

したがってこの分類は扁平上皮癌に関しては、予後判定上余り意味がないようであるが、腺癌においては細胞異型度、配列異型度、浸潤度が高度であるときは手術予後が悪い場合が多いとみることができる。

上述の細胞異型度、配列異型度は癌実質の組織学的悪性規準であり、浸潤度は癌の実質と基質との相互関係を規定したものである。予後の判定には、さらに正常の固有構造が癌組織によってどの程度破壊されているかを明確にする必要もあるものと考えられる²⁰⁾。固有構造の破壊は、肺胞壁の破壊像や小葉間結合織への癌浸潤像として認めることができるが、これら悪性像の有無は、間質における弾力線維や炭粉沈着の状態によってかなり容易に判定することができる。

肺胞壁破壊像および小葉間結合織への癌浸潤像を各症例について検索した結果は、予後良好群と再発死亡群とにわけて図1の中にまとめている。組織型区分を行わずにみた場合には、予後良好群においてさえ肺胞壁破壊を示すもの(A(-))が、21例中13例、小葉間結合織への癌浸潤を認めるもの(B(-))が21例中11例を数える。すなわち、肺胞壁および小葉間結合織破壊

像の有無と予後との間には、一見有意の差を認めがたい。しかし腺癌に限ってみると、予後良好群7例中A(-)の症例は1例で、B(-)を示す症例はなく、再発死亡群11例中にはA(-)が7例、B(-)が3例に認められる。したがって腺癌に関しては、肺胞壁および小葉間結合織が腫瘍の浸潤により破壊されている場合は、手術予後に楽観を許さないものと考えられる。このように肺癌のさい肺固有構造の破壊度と手術予後とが必ずしも対応しないようにみえたのは、前述の細胞異型度などの場合と同じく、扁平上皮癌、未分化癌ならびに混在型において予後とは関係なく肺胞壁および小葉間結合織破壊像が多くみられたためであろう。それ故、肺癌の組織型を顧慮することなく、このようなA(-)、B(-)の所見を手術予後に結びつけることは避けなければならない。

以上の組織学的諸所見、すなわち細胞異型度、配列異型度、浸潤度ならびに肺胞壁および小葉間結合織破壊の有無などは、それぞれ単独では手術予後の良否判定の規準とはなりえない。しかし、これら諸規準の全てが、低異型度に傾き、破壊像を示さなかった症例(CAT I~II, SAT 1~2, INF $\alpha\sim\beta$ のもの)は、再発死亡群にはなく、予後良好群には21例中、腺癌4例、扁平上皮癌1例の計5例に認められた。

次に、脈管侵襲像の有無について触れてみたい。リンパ管侵入像(L(+))は、再発死亡群では28例中の27例、すなわちほとんどの症例にみられた。しかし予後良好群においても21例中14例、すなわち66.7%の高率に認められた。そこで、同じく腺癌に限ってリンパ管侵入像の出現頻度をみると、再発死亡群では11例の全例に認められるのに対し、予後良好群では7例中わずかに2例であった。したがって、腺癌についてはリンパ管侵入像をみないときは、やはり手術予後が良好であるものと期待される。

血管侵襲像(V(+))は、再発死亡群では28例中17例、60.7%にまで認められたが、予後良好群21例中にはわずかに1例を認めたにすぎない(写真5)。

癌侵襲をうけた血管の詳細をみると、再発死

亡例では動脈のみならず、静脈あるいは毛細血管も同時に侵されている(写真6)。これに対し、予後良好の1例では、写真5にみるように、動脈壁を破壊して管腔内に癌細胞が侵入している像をみるが、静脈および毛細血管には浸潤像が認められなかった。この事実は、本症例において切除後3年10ヶ月の現在なお再発をみないことと関係があるようにも思われる。血管侵襲像と肺癌予後との関連については、すでに Collier et al.^{21,22)}, Rienhoff et al.²³⁾, Spjut et al.²⁴⁾ が注目しているが、侵襲血管の種類については特に触れていない。ただ、Spjut et al. は癌浸潤により血管腔が完全に閉塞されているさいには転移形成がなく、手術予後も良好であると述べている。これらの点に関しては、さらに例数を重ねて検討する必要があるものと思われる。

さらに、われわれは癌の増殖に対する個体の反応の強弱と手術予後との関連の有無をみるために、遊走細胞浸潤の強さ、その細胞の種類、腫瘍内結合織増生の程度、線維性被包化傾向の有無、ならびに癌組織の壊死の程度などについても検索した。しかし、予後良好群と再発死亡群との間に、これら所見の上で有意の差は見出しえなかった。ただ、膨脹性発育を示し、線維性被包化傾向を示す例が、再発死亡群よりも予後良好群にやや多かったが、顕微鏡的には部分的に被包化が不完全なことが多く、予後判定の規準にすることは一般に困難である。

D. 小型肺癌の病理学的検討

今回病理学的検索の対象となった319例中主直径が3cm以下のいわゆる小型肺癌は35例で、その大きさの内訳は表6の通りである。最小例は左肺下葉原発の腺癌で、主直径は0.6cmであったが、大部分は主直径3cm位の大きさに達しているものであった。

小型肺癌の組織型分類は表7に示してある。扁平上皮癌14例、腺癌12例、未分化癌9例で、全手術例319例のさいの分類(表1)とほぼ同様の比率を示している。ただ小型肺癌の分類にさいしては、癌組織像が個々の症例においてかなり均一で、組織型診断が比較的容易であること

表6 小型肺癌の大きさ

		例数	3cm以下	2.5cm以下	2cm以下	1.5cm以下
総数		35	24	4	5	2
組織型別	扁平上皮癌	14	10	3		1
	腺癌	12	8	1	2	1
	未分化癌	9	6		3	

表7 小型肺癌の組織型分類

組織型		例数		
扁平上皮癌	基底細胞型	1		
	多角細胞型	2	14	40.0%
	棘細胞型	11		
腺癌	管腔型	1		
	肺胞上皮型	11	12	34.3%
未分化癌	多形細胞型	3		
	淡明細胞型	2		
	大細胞型	2		
	紡錘形細胞型	2	9	25.7%
計			35	

表8 小型肺癌の組織型別発生部位

	末梢域	中枢部	計
扁平上皮癌	6	8	14
腺癌	10	2	12
未分化癌	7	2	9
計	23	12	35

と、ならびに混在型がほとんどない点が注目された。

小型肺癌の発生部位分布を組織型別にみたのが表8である。全体として末梢域原発例が多いが、組織型別にみると扁平上皮癌は中枢側に多く、腺癌および未分化癌は末梢域に多く原発している(写真7,8)。

このような小型肺癌の場合でも、リンパ節転移は意外に多い。このリンパ節転移は35例中21例、60%(内訳：扁平上皮癌46.7%, 腺癌63.3

表9 小型肺癌の組織型と肺門以遠リンパ節転移率（開胸時所見）

	症例数	気管分岐部より中枢側リンパ節への転移のあるもの	転移率
扁平上皮癌	14	3	21.4%
腺癌	12	5	41.7%
未分化癌	9	2	22.2%
計	35	10	28.6%

％、未分化癌 77.8%) に発見された。

これらの症例の中で肺門以遠リンパ節まで転移の及んでいるものをみると、表9のごとく35例中10例で28.6%に達している。組織型別にみると腺癌が41.7%で最も転移の頻度が高い。腺癌は末梢域に多く原発するのにもかかわらず、早期より遠隔リンパ節転移を来し易いものと考えられる。石川らも²⁵⁾小型肺癌20例の検索において、肺外リンパ節転移をみた7例がすべて腺癌であったと報告している。

小型肺癌の手術予後を組織型別にみた成績が

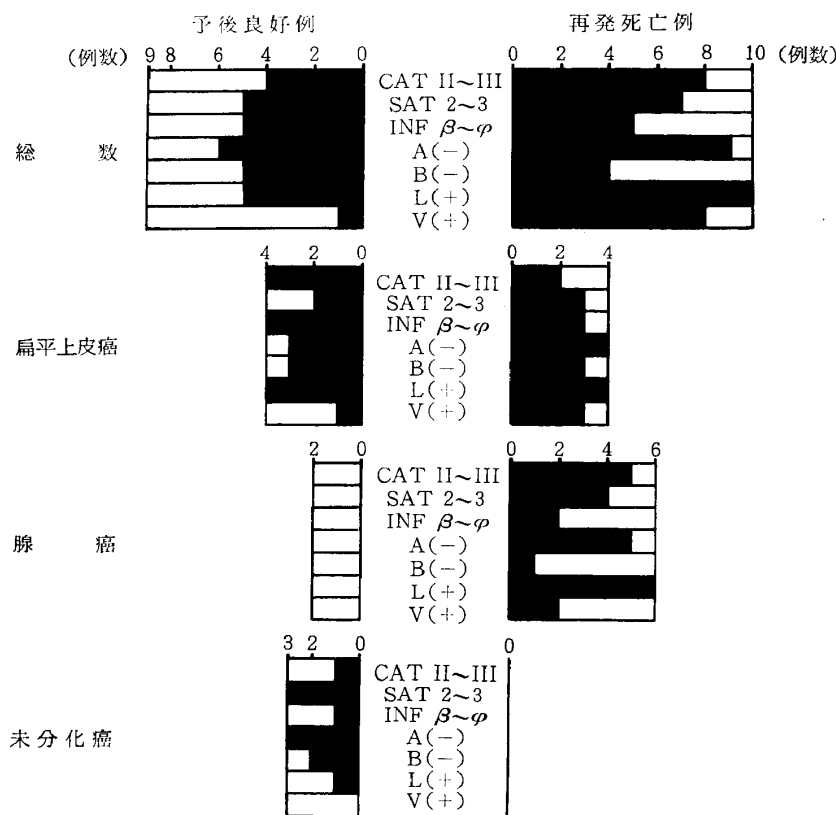


図2 小型肺癌の組織所見と手術予後

表10 小型肺癌の組織型別手術予後

	3年以上生存例	3年未満健在例	再発死亡例	他病死例	計
扁平上皮癌	4	3	4	3	14
腺癌	2	3	6	1	12
未分化癌	3	1	0	5	9
計	9	7	10	9	35

表10である。この中で腺癌の予後が最も悪く、癌切除12例中の6例までが癌の再発で死亡している。3年以上の生存者数は、扁平上皮癌で14例中4例、腺癌で12例中2例、未分化癌で9例中3例であった。この事実から、小型肺癌においては未分化癌は、他の肺癌組織型に比べて従来考えられているほど予後不良ではないように思われる。この未分化癌の3例は、それぞれ紡錘形細胞癌(写真9, 10)、淡明細胞癌(写真11, 12)、大細胞癌であった。

3年以上健在しているものの予後良好例と再発死亡例との病理組織像を前述のごとく、細胞異型度、配列異型度、浸潤度、肺胞壁破壊度、

小葉間結合織破壊度ならびに脈管侵襲度を比較しながら検索した。各所見の頻度を図示したのが図2である。全体として総数で比較した場合は、各所見とも両群の間に有無の差を見出し難い。しかし組織型別にみると、腺癌では再発死亡群において細胞異型度CAT II~III、配列異型度SAT 2~3を示す症例が大半を占めているのにもかかわらず、予後良好群にはこのような異型度は認められない。また浸潤度(INF β~φ)、肺胞壁破壊像(A(-))、小葉間結合織侵襲像(B(-))が頻度は高くないが再発死亡群ではたしかに認められるのに対し、予後良好群では認められない。従って小型肺癌で病理組織学的に多様性が少ない時期で

も、腺癌の場合はその病理組織学的所見はかなり手術予後判定に有力な手掛かりを与えるものと思われる。

しかし小型肺癌の扁平上皮癌、あるいは未分化癌の病理組織学的所見は、手術予後にほとんど意味をもたないものとみなされる。

リンパ管侵入像(L(+))は小型肺癌の時期にすでに35例中26例、74.3%に認められる。図2にみるように、腺癌の予後良好例2例には認めないが、腺癌の再発死亡群および扁平上皮癌においては予後の良否を問わず、全例に陽性である。すなわち腺癌でこの時期にすでにリンパ管侵入をみるときは予後不良と考えられるが、扁平上皮癌では必ずしも予後不良とは限らない。

血管壁侵襲像(V(+))は、小型肺癌35例中14例、40.0%に認められる。癌以外の病因で死亡した5例を除く9例中の8例までは癌の再発で死亡し、1例のみが術後3年10ヶ月の現在健在である。この1例は前項で述べた39才男子の扁平上皮癌で、動脈壁侵襲のみを認めた例である(写真5)。

これに反して再発死亡群ではすべて静脈あるいは毛細血管が侵されていた。したがって小型肺癌の予後の判定にも前述のごとく血管系、特に静脈あるいは毛細血管侵襲像の有無を検索することが望ましい。

その他個体の正常組織の反応の強弱にも注目して検索したが、小型肺癌に限定した場合にも予後良好群と再発死亡群との間に有意の差異は認められなかった。

小型肺癌をさらに主直径2cm以下の小型のものに限定すると、再発死亡例はほとんど含まれてこない。このような小型肺癌を臨床的に早期癌と呼称すべきであることを、長石・岡田(慶)らは臨床的検討にさいして提案している。このような小型肺癌で今回病理学的検索が十分実施した症例は8例であるが、その病理組織像をまとめると表11のごとくである。全体には各組織所見は良性側に傾いたものが多く、しかも血管侵襲を示すものはNo.219の症例以外はみられない。従って、主直径2cm以下の小型肺癌をとくに区別して臨床的に早期癌と呼ぶことは、病理組織学的にもまことに当をえているものと考えられる。

E. 肺癌の増殖速度と病理組織像

Collins et al.²⁶⁾の方法に従い、レ線学的に肺癌のdoubling timeを算出された症例について、腫瘍の成長速度と病理組織像との間に何らかの相関がみられないかを検討した。この研究例には合計12症例が含まれている。これをdoubling timeの短いものから順次並べ、その組織所見と比較した結果が表12にまとめられてい

表 11 直径2cm以下の小型肺癌の病理像

症例番号	術後経過	原発部位	組織型	病 理 組 織 所 見												
				CAT	SAT	INF	A	B	L	V	炎症細胞反応	結合組織反応	線維性被包化	壊死傾向		
19	6年11月, 生	右S ₈ 中樞	未分化癌	(I~)II	(2~)3	α	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
123	3年10月, 生	左S ₁₀ 末梢	未分化癌	I	2(~3)	α	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+
161	3年2月, 生	左S ₆ 末梢	未分化癌	II(~III)	3	φ	-	+	+	-	-	++	++	-	-	++
219	8月, 肺炎死	右S ₉ 末梢	未分化癌	III	3	φ	-	-	+	+	-	+	++	-	-	-
250	1年10月, 生	右S ₂ 末梢	腺 癌	II(~III)	(1~)2	β~φ	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-
317	1年4月, 生	左S ₅ 末梢	腺 癌	I	1~2	α	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
433	10月, 生	右S ₃ 末梢	腺 癌	II~III	2(~3)	β(~φ)	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+
499	8月, 生	右S ₃ 中樞	扁平上皮癌	I~II	1(~2)	φ	-	-	+	+	+	++	+	-	-	-

表 12 Doubling time 計測例の病理組織像

Doubling time	症例番号	組織型	病 理 組 織 所 見										
			CAT	SAT	INF	A	B	L	V	炎症細胞反応	結合織反応	線維性被包化	壊死傾向
2 月	517	未分化癌	I~II	2(~3)	α	-	-	+	-	+	+	-	+
3 月	136	扁平上皮癌	(I~)II	(1~)2	$(\alpha\sim)\beta$	-	+	-	+	-	-	-	+
	253	腺癌+扁平上皮癌	II(~III)	2(~3)	φ	-	+	+	+	++	+	-	+
	358	腺癌	I(~II)	1(~2)	$\alpha(\sim\beta)$	+	+	+	-	-	-	-	+
	500	腺癌	(I~)II	(1~)2	$\beta(\sim\varphi)$	+	+	+	-	+	+	-	-
4 月	68	腺癌	II(~III)	2(~3)	α	+	+	+	-	-	-	-	-
5 月	346	腺癌	II~III	1(~2)	$\alpha\sim\beta$	-	+	+	+	+	-	-	-
	420	未分化癌	III	3	$(\beta\sim)\varphi$	-	-	+	+	-	+	-	++
6 月	433	腺癌	(II~)III	2~3	$\beta(\sim\varphi)$	+	+	+	-	+	-	-	-
	71	腺癌	II(~III)	(2~)3	$\beta(\sim\varphi)$	-	-	+	-	+	-	-	-
	66	腺癌	(I~)II	1(~2)	$(\beta\sim)\varphi$	-	+	+	+	-	-	-	+
10 月	1	腺癌+未分化癌	II(~III)	(2~)3	$(\alpha\sim)\beta$	-	-	+	-	+	-	-	++

る。腺癌例が大部分で、各組織型間の比較は出来ないが、成長の遅い、すなわち doubling time の長い群にも腺癌が多数みられる。doubling time の長い症例 433(写真13)と短い症例 358(写真14)は、共に肺胞上皮型の腺癌であるが、前者が細胞異型度 CAT (II~)III, 配列異型度 SAT 2~3 であるのに対し、後者は CAT I (~II), SAT 1(~2) を示し、むしろ低異型性である。また血管侵襲像は doubling time の長い症例にも認めることが出来る。従って成長速度の遅速と病理組織学的悪性度との間に必ずしも有意の関係は存在しないように思われる。炎症細胞反応の強弱、結合織反応、腫瘍の壊死傾向の強さ等にも成長の遅速による一方への偏倚は必ずしも認めていない。

Doubling time 計測例中切除術が施行され、予後が明瞭なものは、doubling time 3カ月の扁平上皮癌(症例136)、3カ月ないし4カ月の腺癌2例(症例358および68)、10カ月の腺癌+未分化癌(症例1)の4例である。この中「レ」線像上成長の最も早い症例136が切除4年後の現在健在であって、成長のより遅い3症例がそれぞれ術後3カ月、5カ月、1年で、小脳転移

や対側肺転移の所見をもって死亡している。従って成長速度と病理組織像および手術予後との間に相関を求めることは非常に困難といわなければならない。レ線像上の肺癌の成長速度の推定法に問題があるのか、また腫瘍の発育生長速度が必ずしもその全過程において一定していないためか、現在までの所にわかには断定することはできない。

F. 肺癌組織像の多様性について

周知のごとく、肺癌の組織像は他臓器の癌に比べ著しく多彩で、組織型診断は非常に困難な場合が多い。そしてこのことが肺癌の大きな特徴の一つであると考えられている。実際、今回の手術例および剖検例の組織型分類にさいしても、原発巣と転移巣とで組織型が異なっているのみならず、同一切片内はかなり違った癌組織型が混在していることが多く、また移行像の出現も多数に認められた。しかし小型肺癌手術例35例および剖検時に偶然発見された小型肺癌3例(腺癌2例、扁平上皮癌1例)に限って見た場合には、個々の症例においてその組織像は比較的均一、単純で、組織型診断にほとんど困難を

表 13 生前開胸により肺癌組織像を確認し、半年以上経過後死亡した症例の病理所見

症 例	1	2	3
年 令 ・ 性	47 才 ♂	59 才 ♂	41 才 ♀
術 式	試 験 開 胸	試 験 開 胸	左 肺 切 除
手術時肉眼所見 組 織 像	左上葉中枢部腫瘍 扁平上皮癌	左上葉瀰漫型 扁平上皮癌(淡明型)	左上葉 3×5×4cm大 腺 癌
術 後 経 過	9 月	11 月	6 月
剖 検 時 所 見	左上葉成人頭大 転移：心嚢，肋骨，皮 下，分岐部リンパ節	左上葉手拳大 転移：右肺，肝，副腎， 腎盂，肺門リンパ節	転移：肝，副腎，卵巣， 腰椎，旁気管リンパ節
剖 検 時 組 織 像	角化扁平上皮癌	扁 平 上 皮 癌 淡明細胞型一部退形成	未 分 化 癌

覚え、また混在型の項目をおく必要もなかった。

他方、剖検例と手術症例の組織型分類（表 1，表 2）を比べてみると、混在型が剖検例の 14.5%を占めるのに対し、手術例では 4.4%と少ない。未分化癌の頻度も剖検材料では 36.9%の高頻度を示すが、手術症例では 22.6%と低率である。影山ら²⁾の報告でも手術例における未分化癌頻度は、同じ基準で分類した剖検例のそれより低率であり、また原発巣における混在型の頻度も手術例では少ない。

そこでわれわれは、生前開胸により肺癌の組織像が確認され、その後少なくとも半年以上経過してから不幸にして死の転帰をとり、病理解剖された症例の検索を行なった。このような症例として 3 例が見出されたが、その主要な経過および所見は表 13 の通りである。このうちとくに第 3 例は、手術時の組織像がどの部分をも写真 15 にみられる通り均一で、分化型の腺癌であった。

この症例の 6 ヶ月後の剖検所見は、写真 16 にみるようにどの転移巣においてもほとんど腺腔形成が認められず、未分化癌であった。このように肺癌においては、早期には比較的退形成が少なく、組織学的にも均一かつ単純であるもの

表 14 混在型肺癌にみられる各組織型混在内訳

	手術例	剖検例
扁平上皮癌+腺癌+未分化癌	2	4
扁平上皮癌+腺癌	7	3
扁平上皮癌+未分化癌	3	8
腺癌+未分化癌	2	1
計	14	16

が、腫瘍の発育，進展，さらに転移形成とともに著しく退形成が進み，組織像の多様性を示してくる場合が多いものとみなされる。

また肺癌の手術時および剖検時における混在型の内訳をみると、表 14 にみる如く腺癌あるいは扁平上皮癌と未分化癌との混在型のほかに扁平上皮癌と腺癌および 3 組織型が混在する症例が、手術例では 14 例中 9 例、剖検例では 16 例中 4 例に認められている。この事実は肺癌組織像の多様性の表現の一つであるが、この理由については二通りの見方がある。すなわち、1) 肺癌では他臓器癌に比して、その増殖，転移に伴って癌細胞の退形成が進行しやすいのであろう。他方、2) 肺癌の場合、ことに多方向への分化潜能をもった細胞が癌化するためとも考えられる。そして肺癌の増殖，転移の過程で、環

境条件の相違によって多彩な像が現われてくるのであろう。しかし扁平上皮性格の細胞と腺上皮性格の細胞とが多中心性発生的に癌化することは、考慮する必要はないものと思われる

む す び

京都大学結核研究所外科学部（現京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科学部）関係で手術された肺癌切除例 608 例中今回病理組織学的検索を行ないえた 319 例について、病理所見と手術予後との関連性に重点をおいて、主に病理組織学的に研究し、これに京大病理学教室肺癌剖検例 111 例の検索成績を併せ考察して次の結果をえた。

1) 肺癌手術例の組織型分類では扁平上皮癌が最も高率で、腺癌がこれにつき、混合型が最も少ない。剖検例に比べ扁平上皮癌の占める比率が高く、未分化癌および混合型が少ない。

2) 肺癌の手術予後をその病理組織像からの確に予知することは困難である。しかし手術予後に関連して、次のごとき知見をえた。

a) 肺癌の手術予後は腺癌において比較的よく、扁平上皮癌がこれにつき、未分化癌および混合型が最も不良である。

b) 肺癌の病理組織所見のうち、単独で手術予後に最も関係が深いとみられる像は、癌細胞による血管侵襲像である。とくに静脈や毛細血管壁が浸潤をうけ、管腔内に癌細胞を認める場合の予後は不良である。

c) リンパ管侵入像は早期よりすでに高率に認められる所見で、予後の判定には余り役立たない。ただ腺癌においてリンパ管侵入像をみない場合にのみ、予後のよいことが期待できる。

d) 細胞異型度、配列異型度、浸潤度、肺胞壁ないし小葉間結合織破壊像などは、癌組織型の差によって予後との関連度に相違がみられる。扁平上皮癌では全所見が低異型度 (CAT I ~ II, SAT 1~2, INF $\alpha \sim \beta$, A(+), B(+)) を示すさいにのみ、予後の良好なことが期待される。腺癌ではこれらの組織規準が比較的よく予後の良否に対応し、CAT II ~ III, SAT 2~3,

INF $\beta \sim \phi$, A(-) あるいは B(-) のいずれか 1 つでも認められるときは、予後不良であることが予想される。

3) 小型肺癌については、次のごとき特徴が認められる。

a) 病理組織像が比較的均一、単純で、混合型がなく、組織学的多様性は認められない。

b) 小型肺癌に限ると、腺癌の予後が最も悪く、未分化癌の予後は必ずしも不良ではない。

c) 腺癌の予後が悪いのは、小型肺癌の時期にすでに血管壁を侵襲していたり、遠隔リンパ節転移を来たしていることが多いためと考えられる。

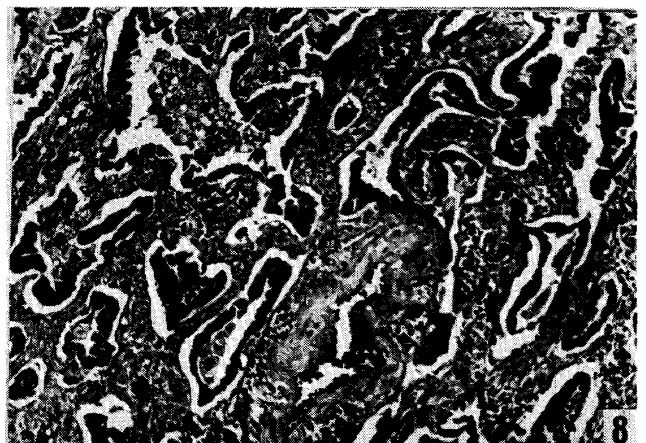
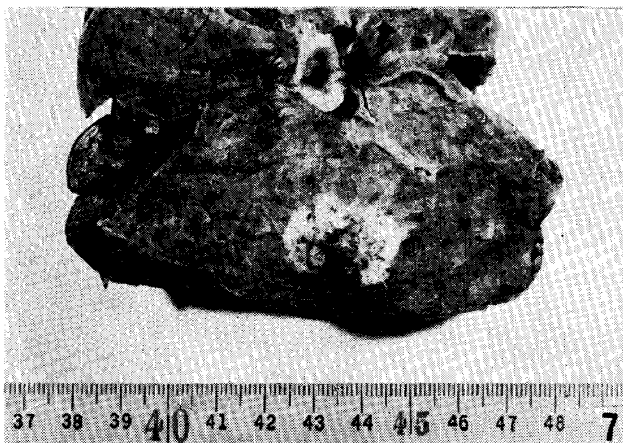
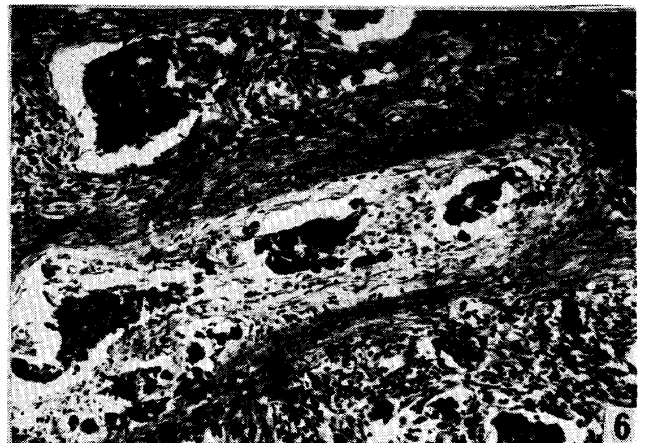
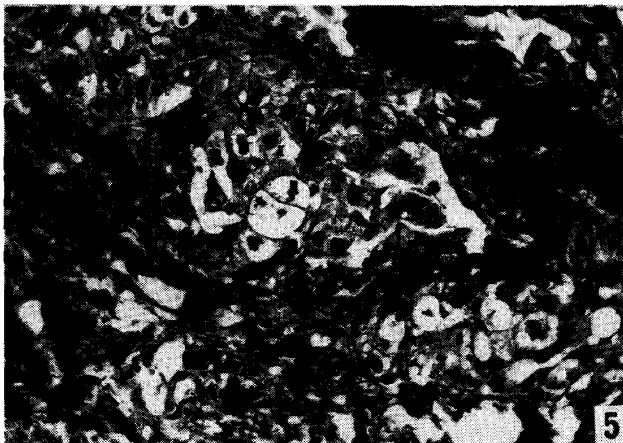
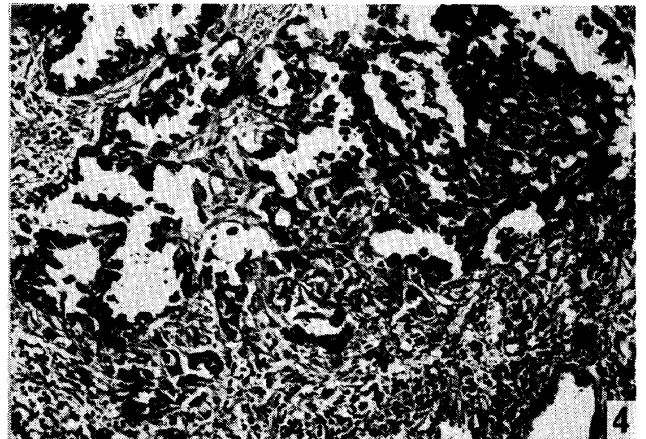
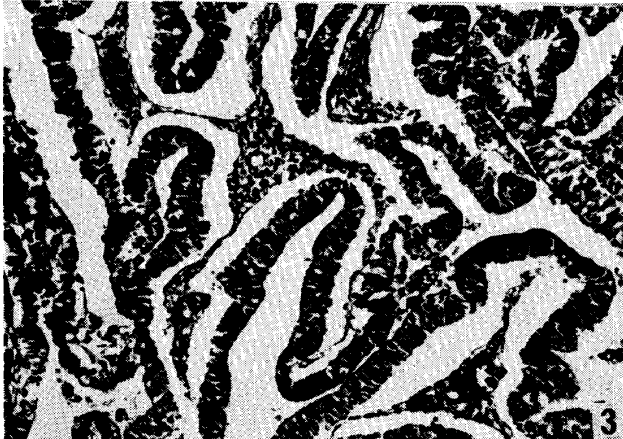
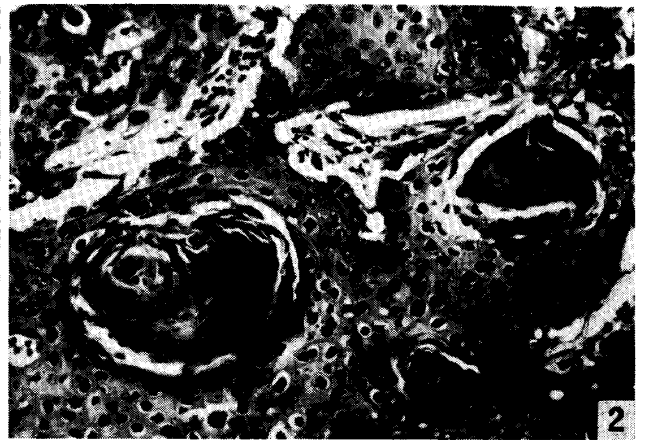
4) 1) および 3) にみるように、小型肺癌の病理所見とかなり進展した肺癌(特に剖検例)からの所見とは必ずしも同一に論ずることはできない。また上述のごとく腺癌では、小型肺癌に限ると予後が最も悪く、一方全手術例でみると予後が最も良いという矛盾した成績をえている。これは腺癌には初期より非常に悪性で転移を来たしやすいものと、そうでない比較的良性の二つの型が存在するためと思われる。小型肺癌の検索例が少ないため、さらに例数を重ねてこの点の検討を行なう必要がある。

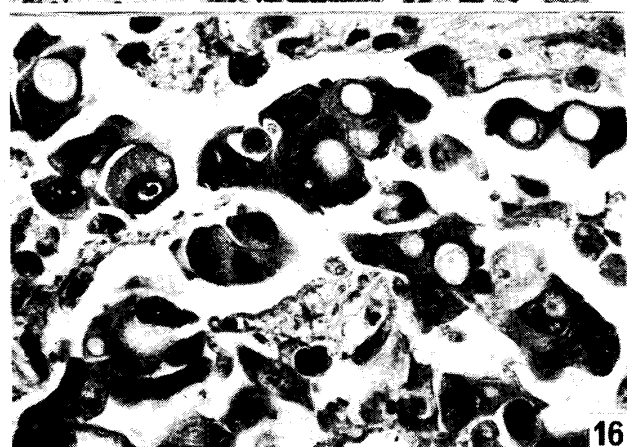
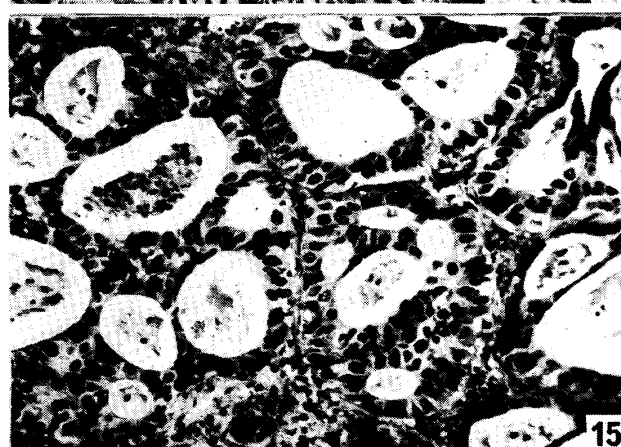
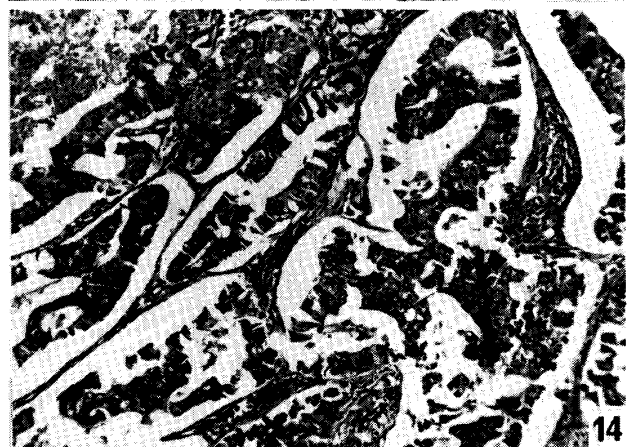
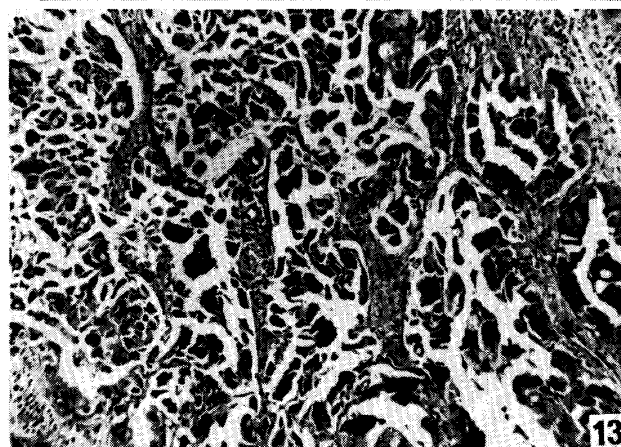
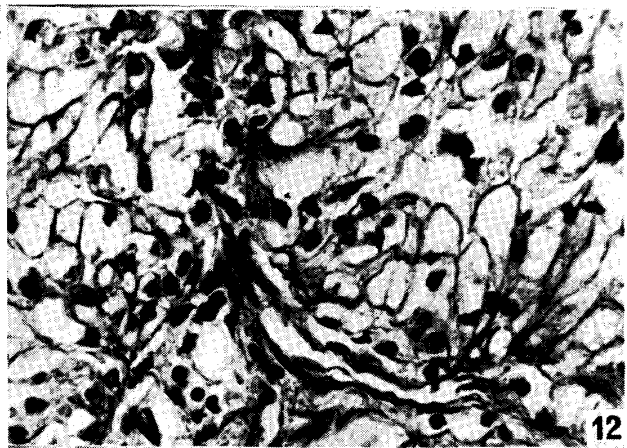
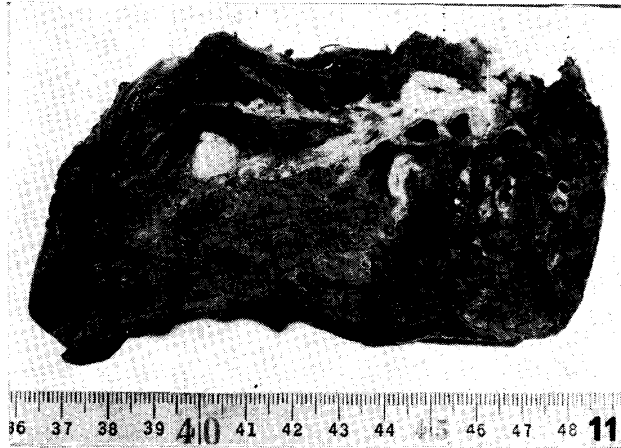
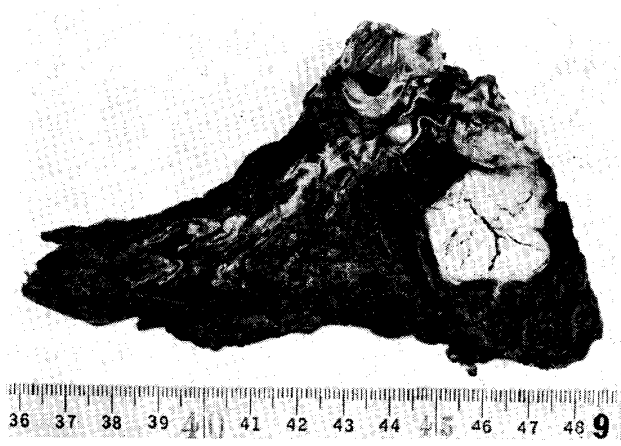
5) 肺癌のレ線的成長速度と肺癌の手術予後および病理組織像とは、必ずしも対応しない。

文 献

- 1) 宮地徹：肺癌1152例の組織学的分類。医学のあゆみ 36 : 259-262, 昭36.
- 2) 寺嶋文雄：原発性肺癌の病理学的研究、特に組織学的多様性について。慶応医学 36 : 1171-1202, 昭34.
- 3) Miyaji, T., H. Kitamura, T. Senoo, T. Oda & Y. Murata: Morphological Study of 406 Cases of Bronchogenic Carcinoma in Japan. Gann 46: 523-548, 1955.
- 4) 本間日臣：肺癌の臨床—内科方面〔シンポジウム「肺癌」〕。第15回日本医学会総会学術集会記録 III : 162-173, 1959.
- 5) 石川七郎：肺腫瘍—病理及び病態生理。日外会誌 56 : 666-685, 昭30.

- 6) 堀江勲：肺癌の手術成績とその予後について。日胸外会誌 7：13-28, 昭34.
- 7) 影山圭三, 清水興一, 後藤政治：病理学的にみた肺癌の特徴。慶応医学 41：323-336, 昭39.
- 8) Barrett, R.J., J. C. Day, P.V. O'Rourke, P.T. Chapman, H. Sadeghi, R.W. Perry & Wm. M. Tuttle: Primary Carcinoma of the Lung: Experience with 1312 Patients. J. Thoracic Surg. 46: 292-297, 1963.
- 9) Kirklin, J.W., J.R. McDonald, O.T. Clagett, H.J. Moersch & R.P. Gage: Bronchogenic Carcinoma: Cell Type and Other Factors Relating to Prognosis. Surg. Gynec. & Obst. 100:429-439 1955.
- 10) Bergh, N.P. & T. Scherstén: Bronchogenic Carcinoma. A Follow-up Study of a Surgically Treated Series with Special Reference to the Prognostic Significance of Lymph Node Metastases. Acta Chir. Scand., Suppl. 347: 1-42, 1965.
- 11) Ochsner, A., C.J. Ray & P.W. Acree: Cancer of the Lung; A Review of Experience with 1457 Cases of Bronchogenic Carcinoma. Amer. Rev. Tuberc. 70: 763-783, 1954.
- 12) Collins, N. P. : Bronchogenic Carcinoma; Importance of Cell Type. Arch. Surg. 77: 925-932, 1958.
- 13) Gifford, J. H. & J.K.B. Waddington : Review of 464 Cases of Carcinoma of Lung Treated by Resection. Brit. Med. J. 5021: 723-730, 1957.
- 14) Gibbon, J. H., J. Y. Templeton & T. F. Nealon : Factors Which Influence the Long Term Survival of Patients with Cancer of the Lung. Ann. Surg. 145: 637-643, 1957.
- 15) Clagett, O. T. : Carcinoma of the Lung. Texas J. Med. 56: 838, 1960. (文献10)より引用)
- 16) Bryson, C.C. & H. Spencer: Carcinoma of Bronchus; Clinical and Pathological Survey of 866 Cases. Quart. J. Med. 20: 173-186, 1951.
- 17) Buchberg, A. S., R. Lubliner & E.H. Rubin: Carcinoma of Lung, Duration of Life of Individuals Not Treated Surgically. Dis. Chest 20: 257-276, 1951.
- 18) Reid, J.D.& A.H. Carr: The Validity and Value of Histological and Cytological Classification of Lung Cancer. Cancer 14: 673-698, 1961.
- 19) 滝沢延次郎：肺癌はこのように分類されておる。診断と治療 51：1641-1646, 昭38.
- 20) 永田澄夫：早期肺癌の研究。日胸外科会誌 14：1061-1081, 1966.
- 21) Collier, F. C., W.S. Blakemore, R. H. Kyle, H. T. Enterline, C.K. Kirby & J. Johnson: Carcinoma of the Lung : Factors Which Influence Year Survival with Special Reference to Blood Vessel Invasion. Ann. Surg. 146: 417-423, 1957.
- 22) Collier, F. C., H. T. Enterline, R. H. Kyle, T.T. Tristan & R. Greening: The Prognostic Implications of Vascular Invasion in Primary Carcinomas of the Lung. A. M. A. Arch. Path. 66: 594-603, 1958.
- 23) Rienhoff, W. F., J. L. Talbert & S. Wood : Bronchogenic Carcinoma; A Study of Cases Treated at Johns Hopkins Hospital. Ann. Surg. 161: 674-684, 1965.
- 24) Spjut, H. J., C. L. Roper & H. R. Butcher : Pulmonary Cancer and Its Prognosis. A Study of the Relationship of Certain Factors to Survival of Patients Treated by Pulmonary Resection. Cancer 14: 1251-1258, 1961.
- 25) 石川七郎, 末舛惠一, 尾形利郎, 下里幸男：切除小型肺癌の臨床と病理学的吟味。癌の臨床 10：262-263, 昭39.
- 26) Collins, V. P., R. K. Loeffler, H. Tivey: Observations on Growth Rates of Human Tumors. Am. J. Roentgenol. 76: 988-1000, 1956.





写真説明

- 写真1.** 予後良好な扁平上皮癌例。術後8年2ヶ月健在。CAT II(～III), SAT 2(～3), INF φ , A(-), B(-). H-E 染色, 200 \times 。
- 写真2.** 予後不良な扁平上皮癌例。術後6ヶ月目に肺門部再発で死亡。CAT I～II, SAT 1(～2), INF φ , A(-), B(-). H-E 染色, 200 \times 。
- 写真3.** 予後良好な腺癌例。術後6年6ヶ月健在。CAT I～II, SAT 1, INF α (～ β), A(+), B(+). H-E 染色, 100 \times 。
- 写真4.** 予後不良な腺癌例。術後8ヶ月目に脳転移で死亡。CAT (II～)III, SAT 2(～3), INF φ , A(-), B(-). H-E 染色, 100 \times 。
- 写真5.** 予後良好例における血管侵襲像。動脈壁を破壊して、癌細胞の浸潤が管内に認められる。異型度の高い扁平上皮癌。Elastica-van Gieson 染色, 400 \times 。
- 写真6.** 予後不良例における血管侵襲像。動脈壁への癌浸潤とともに、毛細血管内への癌細胞の侵入も認められる。未分化癌。H-E 染色, 100 \times 。
- 写真7.** 小型肺癌例。右肺上葉(S²)末梢域原発、術後2年健在。

- 写真8.** 写真7の組織像。腺癌。CAT II(～III), SAT (1～)2, INF β (～ φ), A(-), B(+). H-E 染色, 100 \times 。
- 写真9.** 小型肺癌例。右肺下葉(S⁶)中枢部原発、境界鮮明。術後6年9ヶ月健在。
- 写真10.** 写真9の組織像。紡錘形細胞癌。CAT (I～)II, SAT (2～)3, INF α , A(-), B(-). H-E 染色, 100 \times 。
- 写真11.** 小型肺癌例。左肺下葉(S¹⁰)末梢域原発、境界鮮明。術後3年10ヶ月健在。
- 写真12.** 写真11の組織像。淡明細胞癌。CAT I, SAT 2(～3), INF α , A(-), B(+). H-E 染色, 400 \times 。
- 写真13.** Doubling time 6ヶ月の腺癌例。CAT (II～)III, SAT 2～3, INF β , A(+), B(+). H-E 染色, 100 \times 。
- 写真14.** Doubling time 3ヶ月の腺癌例。CAT (I～)II, SAT 1(～2), INF α (～ β), A(+), B(+). H-E 染色, 100 \times 。
- 写真15.** 術後6ヶ月で腫瘍死され、剖検された症例の手術時の癌組織像。腺癌。H-E 染色, 200 \times 。
- 写真16.** 写真15の症例の剖検時の組織像。肝転移巣。未分化癌像。H-E 染色, 400 \times 。