

婦人科悪性腫瘍患者の流血中腫瘍細胞について

昭和40年11月30日 受付

信州大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 岩井正二教授)

大学院学生 小野泰策

On the Tumor Cells in the Blood Stream by
Gynecologic Malignant Patient

Taisaku Ono

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of
Medicine Shinshu University
(Director: Prof. S. Iwai)

はじめに

癌細胞を流血中に認めることができることは、すでに1869年に Aschworth^①が血液塗抹標本に偶然見出したことを報告して以来、Schleip (1905)^②, Ward (1906)^③, Marcus (1919)^④ らにより報告され、その後腫瘍転移の機序の探究に、Pool & Dunlop (1934)^⑤により積極的に流血中に癌細胞を発見しようとする努力がなされたが、近年になって、検査法の進歩とともに癌の血行性蔓延に関連してその化学療法が関心事として抬頭しはじめて以来、内外を通じて、流血中腫瘍細胞について多数の報告がなされるようになった。しかし婦人科悪性腫瘍患者についての報告は比較的少く、Diddle (1959)^⑥, Roberts (1960)^⑦, Soost (1961)^⑧, Erdenen (1963)^⑨, わが国では竹内 (1961)^⑩, 品川 (1960)^⑪, 増淵 (1960)^⑫, 鈴木 (1960)^⑬, 井植 (1964)^⑭, らの報告をみる程度である。そこで著者も、婦人科悪性腫瘍患者の血中腫瘍細胞の検出について臨床的に研究を進めるとともに、いささか実験的研究をも併せ行つたのでその成績を報告する。

成 績

I 腫瘍細胞の検出法について

流血中の腫瘍細胞の検出を目的とする検査法は、多量の試料を短時間に簡易に検査できることが必要であり、血中の非腫瘍細胞をできるかぎり除くこと、また細胞に変性をきたすことが少なく、よい染色性が得られることが重要である。これらの条件に適した幾多の方法を整理すると次の如くなる。

A 溶血法

1. Saponin

2. Streptylisin-O

B 赤血球沈降促進法

1. Fibrinogen

2. Dextran

C 濾過膜法

D 比重差利用法

1. Albumin

2. Silicone

3. アラビアゴム

溶血法は、Saponin を用いて赤血球を溶血させ、残りの白血球及び有核細胞成分を遺沈、固定し、ヘマトキシリン・エオジンで染色する (Engell 1959)^⑮。また Streptylisin-O で白血球及び赤血球を破壊し、Millipore Filter を通し、固定して Papanicolaou 法で染色する (Pruitt 1958)^⑯。

赤血球沈降促進法は、赤血球だけを速やかに沈降させて有核細胞を集める方法で、Fibrinogen 法が最も多く用いられている。即ち、Fibrinogen を加えて赤血球を沈降せしめた上清に含まれる有核細胞を集め、May-Grünwald-Giemsa 染色を行う (Sandberg 1957)^⑰。その他か Dextran (Tullis) 等を用いる方法もある。

濾過膜を使用する方法には、通常5μの Millipore Membran が用いられ、吸引濾過することによつて一定の大きさ以上の細胞成分を集めることができるのでこれを Shorr 染色する (Seal 1959)^⑱, Malmgren 1958)^⑲。

比重差利用法は、白血球 (比重1,075以上) が赤血球 (比重1,079) より比重が軽く、特に腫瘍細胞 (比重1,056以下) は比重が軽い方に属することを利用した検査法で、Albumin (Roberts 1958)^⑳, Silicone (Seal 1959)^㉑, アラビアゴム (宗像 1958)^㉒ などの

溶質を用い、一定の比重の溶液を調整して、腫瘍細胞を多く含む比重域の細胞層だけを取出し染色する。

これら諸法の優劣についてはにわかには断定できないが、腫瘍細胞の採取率が比較的高く、しかも簡単であるところから、著者はアラビアゴムを用いる比重差利用法によることにした。その実施は次の如くである。

1. 1% Heparin 溶液 1 ml または 3.8% クエン酸ソーダ 1 ml を加えた血液 5 ml に対して 2 ml の割合で、2.5% グルコース液と 30% アラビアゴム溶液の等量混合液を加える。

2. 泡がたたないようによく混和して、これを 10 ml の注射器にとり、針のついた方を上にして、15~20 分間静置して赤血球を沈降せしめる。

3. 注射器に折りまげた注射針 ($1/1$) をとりつけ、そのまま内筒を押し上げて上清を遠心管に移し、1,000 r. p. m. で 5 分間遠沈し、沈渣から 5 枚の塗抹標本を作製する。

4. 染色は Wright または Wright-Giemsa 溶液で行う。

II. 腫瘍細胞の判定について

腫瘍細胞の検出上最も困難な問題はその判定であり、時には確定が殆んど不可能なこともある。特に流血中の腫瘍細胞の検索では、少数の腫瘍細胞が遊離の状態で存在する上に、骨髓その他に由来する非腫瘍細胞には典型的な形態を示すものから異型性を帯びたものまであり得るわけであるが、その異型の程度が強ければ、これと腫瘍細胞との鑑別は甚だ困難となる。このような、腫瘍細胞と断定出来ず、しかも正常細胞とも異なる所謂異型細胞として腫瘍細胞と誤られやすい細胞は次の如きものである。

A 造血性の細胞

Megakaryocyt, Myeloblast, Promyeloblast, 種々の分化段階の Plasmacell 等

B 正常の体細胞

内皮細胞, 正常組織細胞 (特に手術操作時出現)

C 有糸分裂像

D 由来不明の細胞

これらのうち、出現頻度も高く、腫瘍細胞との鑑別に最も注意を要するのは Megakaryocyt であり、その他のものの出現頻度は少ない (Romsdahl 1964)^②。Raker (1960)^③は、悪性腫瘍患者 144 名のうち、明らかな腫瘍細胞は 2 名からのみ見出され、腫瘍細胞と思はれた 60 名からの細胞は再検討の結果 Megakaryocyt であつたと云い、肋骨骨切の他の患者にも末梢血中に Megakaryocyt をみたと述べている。

Romsdahl によれば、Megakaryocyt を始めとする造血性細胞は急性炎症性疾患、或る種の血液疾患及び膠原性疾患等にしてしばしばみられるほか、悪性腫瘍患者では系統的化学療法のあとによくみられ、また転移癌患者から検出される Megakaryocyt は対照患者のそれと形態が多少異り、核クロマチンの不規則性及び細胞質の空胞化などの変化を示すものが多いという。Jackson (1962)^④は、異型細胞の出現は癌患者も非癌患者も頻度に大差はないというが、Romsdahl^⑤は造血性未熟細胞は癌患者血中に検出頻度が高いとし、その理由として、癌患者血清中に骨髓刺戟性物質の存在を想定し、これが網内系または造血機構に変化を起させるためであろうとしている。

何れにしても、体内に病変がある場合、そのために直接、間接に修飾をうけた良性体細胞、特に幼若細胞が流血中に出現することは容易に想像されるところであり、悪性腫瘍患者の場合にも反応性に変化がみられ、骨髓も直接、間接に種々の影響をうける結果、修飾された非腫瘍細胞が流血中に出現して、所謂異形細胞として腫瘍細胞との鑑別上吾々の目をますます困難にさせると考えられる。

そこで著者は、腫瘍細胞同定の基礎として、動物腫瘍細胞を用いて、PAS 反応及び TPT 反応を応用した鑑別染色を試みるとともに、血清中に於ける腫瘍細胞の経時的形態変化につき実験を行った。

A 鑑別染色

1. PAS (Periodic Acid Schiff) 反応

PAS 反応陽性物質は各種の血球に種々の程度に認められ、殊に好中球系には強陽性である。Jackson (1962)^④は、Megakaryocyt には PAS 陽性の細胞質顆粒が認められるところから、PAS 反応は Megakaryocyt の認知、従つて腫瘍細胞との鑑別に価値があると述べている。

著者は Mc Manus 法によりラツテ腹水癌 AH13 の腹水に PAS 染色を施し (附図 1(A))、また末期子宮頸癌患者の流血中腫瘍細胞の検出に應用してみたが、正常血球と腫瘍細胞または異型細胞とを明確に鑑別することは困難のように思われた。

2. TPT (Triphenyl tetrazolium chloride) 反応

TPT 反応 (御園生 1954)^⑥は、癌細胞の脱水素酵素とその組織化学的証明に使用される Diazonium によりアゾ色素の沈着と、更にその脂溶性性質による癌細胞脂質の着色を検するものである。非癌細胞例えば貪食性遊走細胞にも着色顆粒が認められ、癌細胞に特異な反応ではないが、従来腔内容塗抹標本にて Sc-

reening test としての利用性が認められている。

著者は本反応の超生体染色を血中腫瘍細胞の検出に応用し、先ずラツテ腹水癌腹水中の腫瘍細胞にTPT染色を行つた(附図1(B))。細胞の新旧によつて染色に、密濃淡があり、変性した腫瘍細胞では着色顆粒を認め難いことがある。また癌患者血液を材料とする場合には、非癌細胞にもしばしば着色顆粒がみられ、或る程度の Screening test としての利用性が認められるに過ぎない。

B 血清中における腫瘍細胞の経時的形態変化

血中腫瘍細胞同定の基礎として、血清中における腫瘍細胞の経時的形態変化を観察するために実験を行つた。

1. 実験材料及び実験方法

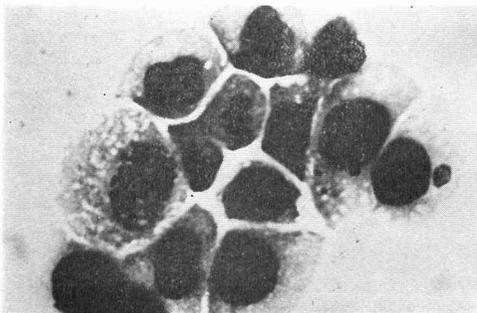
腫瘍細胞の血清中での変化をできるだけ確実に把握するため、大多数の癌細胞がほぼ同一の形態を示すラツテ腹水癌 AH13 の腹腔内移植後7日目の腹水癌細胞を使用した。即ち、ドンリュウ系ラツテ(体重100g前後)移植後7日目の腹水癌細胞をその血清と混じ、37°C 恒温槽中に静置して、直後、30分、1、3、6、12、24時間及び48時間後に500 r.p.m. 5分間遠沈し、その沈渣をスライドガラスに塗抹、Wright-Giemsa 染色を施して鏡検した。対照にはスタンプによる標本を置いた。

2. 実験成績

a スタンプ標本(第1図)

癌細胞は第1図の如く、変性は殆んど認められない。

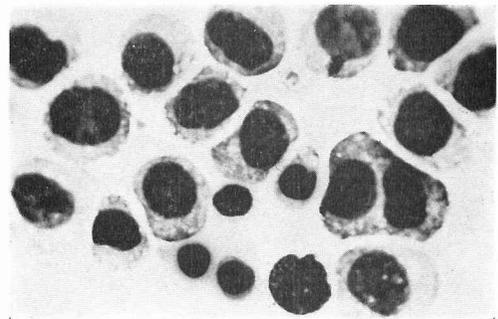
第1図 スタンプ標本所見 10×100



b 直後(第2図)

全体に細胞の好酸性は減少し、細胞膜の境界はやや不鮮明となり、原形質内に多少の空胞がみられ、縮小細胞をみるが、細胞数の減少は殆んど認められない。核では、核小体は不鮮明となり、クロマチン染色性はやや低下する。

第2図 直後所見 10×100

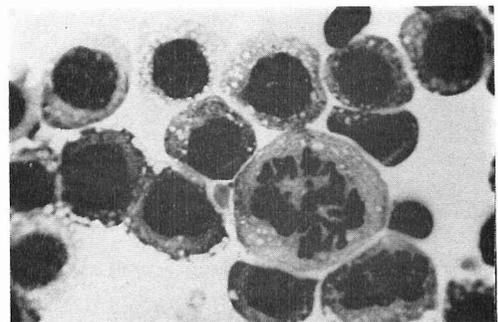


c 30分後(第3図)

細胞膜の境界は不鮮明化し、核染色性は多少低下するものもあるが、直後の標本所見と大きな変化はない。時にはチトプラズマ崩壊による裸核状態、または胞質と核との境界が不鮮明のものが出現してくる。細胞分裂を起しているもの、即ち細胞が血清中でまだ生存していると考えられるものも認められる。

ただスタンプ標本にくらべると若干細胞中の空胞形成の増加がみられ、好塩基性の性格にはあまり変化がみられない。

第3図 30分後所見 10×100



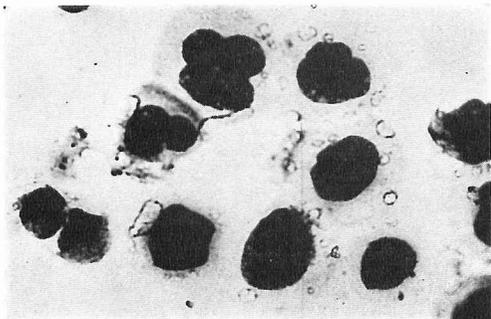
d 1時間後(第4図)

細胞体の染色性は低下して淡染性となり、細胞膜は突起を生じ鋸齒状となるものがみられ、更に大小の空胞の数は増加し、膨化がみられる。核では、染色性は多少低下し淡染性の傾向がみられ、又、核の膨化が多く、核小体も減少するが、核崩壊像は殆んど認められず、全般に核分裂像は少なくなり無糸分裂像をみるようになる。然し全般的にはなおスタンプ標本と全く同様の細胞が多数存在するのが認められた。

e 3時間後(第5図)

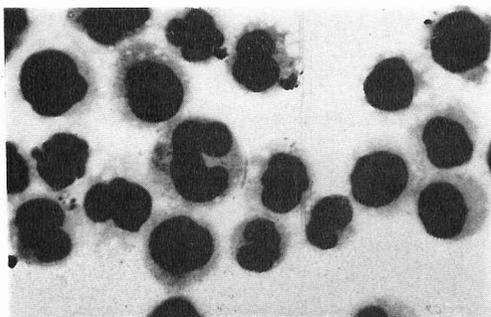
全般的に標本中の細胞数の減少と、縮小化がみられ、時にはリンパ球の如き、或は裸核に近いものがみ

第4図 1時間後所見 10×100



られ、時にはリンパ球の如き、或は裸核に近いものがみられる。即ち、核は濃縮化となり、原形質の減少を伴い、かつ、淡染性の傾向がみられる。又各細胞は相互に集合性の傾向を示し細胞崩壊による残渣物が目立つ。更に濃縮性の核は濃淡差が余りみられず、むしろ原形質の境界不鮮明化と融解像が目につく。スタンブ標本にみられた大型細胞はきわめて少い。

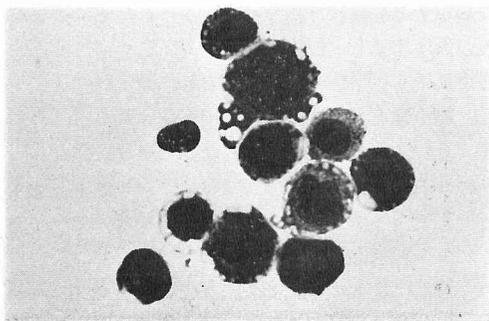
第5図 3時間後所見 10×100



f 6時間後 (第6図)

標本中細胞数の減少と細胞崩壊のためと思われる紫染色物質の増量が目立つ。全般に大型細胞は減少し、

第6図 6時間後所見 10×100

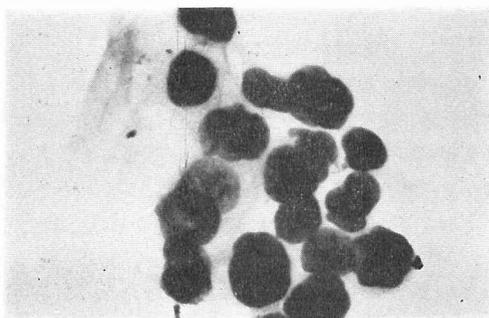


原形質は崩壊して裸核状となり、或は染色性も低下して原形質がアメーバ様の突起を生じ、空胞変化も多くみられる。また核が顆粒状に崩壊する寸前のものが認められる。

g 12時間後 (第7図)

細胞全体に大小不同が目立ち、原形質は崩壊して裸核状のものが多く、僅かな原形質中には空胞を混えて染色性に濃淡が現はれる。核は濃縮小型化し、染色性も低下の傾向をみる。又胞体との境界は不鮮明となり核と核とが融合し、分葉状の如きくびれ像もみられる。

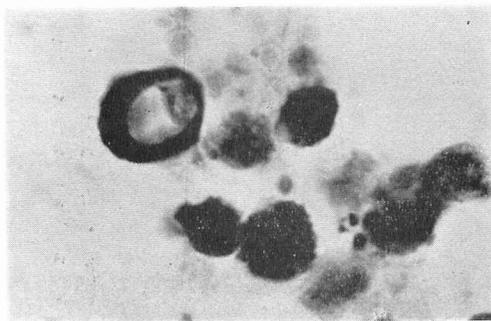
第7図 12時間後所見 10×100



h 24~48時間後 (第8図)

数の著明な減少と核の崩壊像が認められ、コンベイトウ状、顆粒状に崩壊する傾向があり、細胞の形もきわめて不規則で対照とは著しく異なつた形態を示す。核の濃縮と原形質の崩壊が強く、正しい細胞膜としての構造をもつものは殆ど見当らない。濃染する大小の顆粒状物質がみられるが、これは染色性が核のそれと似ており、おそらく核質の流れと考えられる。

第8図 24時間後所見 10×000



以上の血清中における腫瘍細胞の経時的形態変化を通覧するに、先ず細胞質に退行変性を生じ、次いで核

に分解像がみられるが、悪性基準はすでに6時間後にかなり低下するものであることを知ることが出来る。

は原形質の好塩基性の特に強い細胞について綿密に細胞各部の性状を検討し、佐藤・宗像(1960)^②の基準(第1表)に則つてこれらを判定し、腫瘍部分の材料が得られる場合には、それをスライドガラス上にスタンプレした標本上の腫瘍細胞との細胞学的な比較検討を行った(附図Ⅱ)。

Ⅱ 腫瘍細胞及び異型細胞の判定基準

腫瘍細胞及び異型細胞の判定は、塗抹標本につきWright-Giemsa染色を行い、異常に大きな細胞また

第1表 腫瘍細胞及び異型細胞の判定基準

		腫瘍細胞	異型細胞
細胞全体	大きさ	正常範囲を超えて増大	大型のものもあり
	形	極端な細長型乃至異常形を示すことあり	異常な著明でない。多くは整然とした単一状
	変性又は壊死	しばしば見る	余り著明ではないがみることあり
核	核原形質比	増大	増大するがやや少い
	クロマチン	異常に大きい	大きいこともあるがやや少い
	構造	増大(過染色質)	多いものもあり
	核膜	明暗の濃い網状又は斑紋状のことあり	
	核壁	過染色質性のことあり	
	多核性	不規則性	不規則なこともあるが著明でない
	核分裂	しばしばみられる	二核性のはよくある
	核変性	増加、異常分裂を伴う	多いことあり、異常分裂は少ない
		異常空胞形成染色性の減退消失	
核小体	大きさ	増大	大きいものもあり
	数	増加	
	形	多くは円いが不整形のものあり	
	縁類上	著明	認められる
		ⅢⅣ型のものあり	ⅠⅡ型のもの多し
原形質	染色性	著明な好塩基性又は好酸性	一般に好酸性は弱いが少ない淡青色の原形質を持つ事あり。豊富な淡青色の原形質を有す
	封入体	色素顆粒(メラニン)、白血球、細胞破片	
	異常(巨大)空胞	粘液脂肪グリコーゲン、アルカリフォスターゼ等	有することあり
	中性赤顆粒核との境界	やや減少、散在性のこと多し	
		比較的不鮮明のことあり	鮮明
細胞集団をなして	形、大きさ	核、細胞質の大小不同	均一な形や構造をとり大小不同はあつても割に軽度
	構造	不規則性著明	
	細胞境界	明確さを欠く細胞又は核の密集	内皮細胞は比較的不鮮明であるが、組織細胞は割に鮮明
	封入体	一つの細胞に他の細胞が封入	
	結合性	特殊な形に集合又は重複	
	染色性	多染性	

Ⅳ 臨床成績

A 悪性腫瘍患者流血中腫瘍細胞の検索

以上に述べた腫瘍細胞及び異型細胞の判定基準をもととし、これに腫瘍細胞の経時的形態変化の知見を参

考として、流血中腫瘍細胞の細胞学的検索を行った。

1. 腫瘍細胞検出頻度

悪性腫瘍患者の肘静脈血中の腫瘍細胞陽性率についての過去における報告の主なものは第2表の如くであり、このうち女性性器癌について検査した Soost^③の

第2表 悪性腫瘍患者肘静脈血中の腫瘍細胞陽性率

番号	報告者	年代	例数	陽性率(%)
1	Fletcher ²⁷	1959		17
2	Springgs ²⁸	//	100	3
3	Burggi ²⁹	//	22	5
4	田崎 ³⁰	//	28	36
5	Watne ³¹	1960	817	23
6	小野 ³²	//	178	23
7	若狭 ³³	//	64	38
8	Soest ⁸	1961	128	29
9	山形 ³⁴	//	119	29
10	宇野 ³⁵	1962	728	60

第3表 悪性腫瘍患者肘静脈血中の腫瘍細胞陽性率 (Soost)

診断別	例数	陽性例	陽性率(%)
子宮頸癌	I 期	9	0
	II 期	13	3
	III 期	25	6
	IV 期	4	4
	再発	8	2
計	63	15	24
子宮体癌	29	7	24
卵巣癌	36	15	42

診断別陽性率は第3表の如くである。報告者により陽性率にかなりの開きがあるのは、材料、検査法、試料の量などが異るとともに、腫瘍細胞の判定に対する認識のちがいが決定的役割を果しているものと考えられる。

著者が悪性腫瘍及び一部良性腫瘍患者について、前述の判定基準による腫瘍細胞の証明されたものを陽性、異型細胞の証明されたものを疑陽性として、検査回数から、肘静脈血中よりの夫々の検出頻度を示すと第4表の如くなる。即ち、子宮頸癌では846回中陽性12回(1.4%)、疑陽性は5回(0.5%)、そのほか、陽性回数は子宮体癌にて1.0%、卵巣癌で5.4%、癌再発に16.9%、疑陽性回数は断端癌3.5%、癌再発16.0%であり、良性腫瘍は検出率0であった。

これを、症例別に、反復検査による検出頻度を以つて示めすと第5表のようになる。なお癌再発23例の内訳は、子宮頸癌19例、子宮体癌2例、卵巣癌及び断端癌各1例である。即ち、子宮頸癌では127例中陽性5例(3.9%)、疑陽性2例(1.9%)であり、そのほか子宮体癌15例中1例、卵巣癌6例中1例、癌再発

第4表 検査回数からみた肘静脈血中腫瘍細胞検出成績

病名	検査回数	陽性回数	疑陽性回数
子宮頸癌	846	12 (1.4%)	5 (0.5%)
断端癌	28	0	1 (3.5%)
子宮体癌	97	1 (1.1%)	0
卵巣癌	37	2 (5.4%)	0
外陰癌	15	0	0
子宮肉腫	19	0	0
再発	106	18 (16.9%)	17 (16.0%)
良性腫瘍	20	0	0
計	1168	33 (2.8%)	23 (2.0%)

第5表 肘静脈血中腫瘍細胞の検出頻度 (反復検査による)

病名	例数	陽性例	疑陽性例
子宮頸癌	127	5 (3.9%)	2 (1.5%)
断端癌	5	0	1 (20.0%)
子宮体癌	15	1 (6.6%)	0
卵巣癌	6	1 (16.6%)	0
外陰癌	4	0	0
子宮肉腫	3	0	0
癌再発	23	10 (43.4%)	7 (30.4%)
良性腫瘍	10	0	0
計	193	17 (8.8%)	10 (5.1%)

23例中10例に陽性、また断端癌5例中1例、癌再発の7例が疑陽性であった。

2. 子宮頸癌患者における検出頻度

子宮頸癌患者だけについて、その進行期・再発別に検出頻度をみると、反復検査による症例ごとの陽性率は第6表の如く、これの検査回数からみた陽性率は第7表の如くである。

第6表 子宮頸癌患者における肘静脈血中腫瘍細胞の検出頻度 (反復検査による)

診断	例数	陽性例	疑陽性例
I 期	23	0	1 (4.3%)
II 期	71	1 (1.4%)	1 (1.4%)
III 期	32	3 (9.3%)	0
IV 期	1	1(100.0%)	0
小計	127	5 (3.9%)	2 (1.7%)
再発	19	9 (47.3%)	6 (31.5%)
計	146	14 (9.5%)	8 (5.4%)

第7表 子宮頸癌患者における検査回数からみた肘静脈血中腫瘍細胞の検出頻度

診 所	検査回数	陽性回数	疑陽性回数
I 期	165	0	1 (0.6%)
II 期	456	1 (0.3%)	4 (0.8%)
III 期	220	8 (3.6%)	0
IV 期	5	3 (60.0%)	0
小 計	846	12 (1.4%)	5 (5.9%)
再 発	93	14 (15.1%)	14 (15.1%)
計	939	26 (2.7%)	19 (2.0%)

肘静脈血中腫瘍細胞の検出頻度は、子宮頸癌 I 期23例中0、II 期71例中1例 (1.4%)、III 期32例中3例 (9.3%)、IV 期1例中1例、再発19例中9例 (47.3%) であり、全体的には146例中14例 (9.5%) の陽性率となる。検査回数からみても、その頻度は I 期0、II 期0.2%、III 期3.6%、IV 期60.0%、再発15.1%で、IV 期及び再発例において検出頻度が大きい。

第8表 肺・肝・骨転移の発見された症例における検索成績

症 例	年令	病 名	一般状態	転移部位	病巣範囲	検査回数	検出回数
坪○み○上	55	体癌再発	不良	肺	卍	10	4
壇○志○江	71	頸Ⅱ	不良	肝	+	5	4
小○不○	54	頸Ⅲ再発	不良	肝	卍	3	2
高○文○	38	頸Ⅲ再発	不良	肺	卍	9	3
田○フ○	48	頸Ⅲ再発	不良	肺	卍	9	1
成○任○	54	頸Ⅲ再発	不良	骨	+	11	3

第11表 症例3 頸Ⅲ再発扁平上皮癌 (A)

検査日	10/V	13/V	27/V	13/VI	27/VI	11/VII	20/VII	8/VIII	17/VIII
経過	入院	ウイルスヒヨウ抽出	テレコ	テレコ	テレコ	テレコ	テレコ		退院
細胞検出	-	-	-	-	-	-	+	+	+
最高体温	36.4°C	36.8°C	36.9°C	37.5°C	38.0°C	37.5°C	37.2°C	36.8°C	37.3°C

第12表 症例4 頸Ⅲ扁平上皮癌 (A)

検査日	1/XI	14/XI	28/I	16/I	3/II
経過	入院	テレコ		⁶⁰ Co	退院
細胞検出	+	+	+	-	+
最高体温	36.6°C	37.5°C	37.5°C	36.3°C	36.8°C

次にこれらの患者のうち、肺・肝・骨転移の発見された6例の検索成績は、第8表の如く何れも一般状態不良のものであるが、第1例は検査回数10回中4回陽性、第2例は5回中4回、第3例は3回中2回、第4例は9回中3回、第5例は9回中1回、第6例は11回中3回と概ね2回の検査に1回の割合で高頻度に検出された。なお病巣範囲と検出頻度との間には関係は認められない。

3. 子宮頸癌患者における陽性例についての検討

子宮頸癌患者における陽性例13症例の個々について、腫瘍細胞の検索経過を検討し、血中出現の連続的か断続的か、入院後日数・体温などとの関係及び全身状態と血中出現との関係につき探究した。

先ず、腫瘍細胞の検索結果は第9~21表に示す通りである。

第9表 症例1 頸Ⅰ扁平上皮癌 (B)

検査日	21/VI	2/VII	16/VII	10/IX	30/IX
経過	入院	手術		テレコ	退院
細胞検出	-	±	-	-	+
最高体温	36.5°C	36.4°C	38.0°C	36.8°C	37.2°C

第10表 症例2 頸Ⅱ扁平上皮癌 (B)

検査日	9/XII	25/XII	13/I
経過	入院	テレコ	死亡
細胞検出	+	-	+
最高体温	36.8°C	36.7°C	36.2°C

第13表 症例5 頸Ⅲ扁平上皮癌 (B)

検査日	2/V	16/V	21/V
経過	入院	マイトマイシン注	死亡
細胞検出	+	+	-
最高体温	37.5°C	37.4°C	38.5°C

第14表 症例6 頸Ⅳ扁平上皮癌(B)

検査日	2/XII	17/XII	2/I	17/I	2/II	16/II	28/II
経過	入院	テレコ	テレコ	テレコ	テレコ	テレコ	退院
細胞検出	+	+	+	-	-	-	-
最高体温	37.8°C	37.0°C	36.9°C	36.8°C	36.5°C	38.0°C	38.0°C

第15表 症例7 頸Ⅲ腺癌

検査日	27/VIII	11/IX	25/IX	9/X	23/X	24/X	17/XI	1/XII	14/XII	24/XII	22/I	6/II	20/II
経過	入院	⁶⁰ Co	テレコ	⁶⁰ Co	テレコ	ウイルス抽出	テレコ	テレコ	テレコ	退院	再入院	マイトマイシン	死亡
細胞検出	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
最高体温	36.5°C	38.2°C	37.5°C	37.1°C	36.7°C	36.9°C	37.0°C	37.0°C	36.8°C	37.0°C	37.1°C	37.5°C	37.1°C

第16表 症例8 頸Ⅱ再発扁平上皮癌(C)

検査日	16/X	30/X	14/XI	28/XI	12/XII	25/XII
経過	入院	テレコ	テレコ	テレコ	⁶⁰ Co	退院
細胞検出	-	-	-	-	-	+
最高体温	36.7°C	36.5°C	37.1°C	36.8°C	36.4°C	36.5°C

第17表 症例9 頸Ⅲ再発扁平上皮癌(B)

検査日	22/IV	6/V	20/V	4/VI	28/VI	12/VII	28/VII	14/VIII	28/VIII	14/IX	28/IX	12/X	26/X	10/XI
経過	入院	テレコ	テレコ	テレコ	テレコ	-	-	-	-	±	テレコ	テレコ	-	死亡
細胞検出	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
最高体温	37.8	38.0	37.2	37.2	37.1	37.1	38.9	37.0	37.2	37.5	38.5	38.0	36.9	36.8

第18表 症例10 頸Ⅲ扁平上皮癌(B)

検査日	23/VII	6/VIII	22/VIII	6/IX	21/IX	4/X	18/X	8/XI	22/XI	3/II	18/II	3/III	17/III	1/IV	14/IV	28/IV	18/V	25/V	
経過	入院	テレコ	テレコ	テレコ	-	⁶⁰ Co	⁶⁰ Co	テレコ	退院	再入院	-	-	-	-	-	-	-	-	死亡
細胞検出	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	+
最高体温	36.8	36.8	36.5	36.5	36.8	36.5	36.9	36.8	36.8	36.2	36.8	36.7	36.3	36.3	38.0	36.8	36.8	36.4	

第19表 症例11 頸Ⅰ扁平上皮癌(B)

検査日	28/IX	11/IX	25/IX	11/X	25/X	10/XI	27/XI	27/II	13/III	2/IV	27/IV	13/V	3/VI	15/VI	29/VI	13/VII	27/VII	11/VIII
経過	入院	テレコ	テレコ	テレコ	⁶⁰ Co	テレコ	退院	再入院	テレコ	テレコ	テストチノ	テストチノ	テストチノ	テストチノ	テストチノ	テストチノ	-	死亡
細胞検出	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	+	+	+
最高体温	36.5	36.8	37.3	37.2	37.5	37.1	36.8	37.4	37.5	37.0	37.3	38.3	38.2	37.1	37.5	38.0	38.2	38.8

第20表 症例 12 頸Ⅲ再発扁平上皮癌 (B)

検査日	26/XI	10/XII	24/XII	8/I	12/I	26/I	10/II	24/II	8/III
経過	入院	テスチノン	テスチノン	テスチノン	テスチノン	テスチノン	マイイト マイシン	マイイト マイシン	死亡
細胞検出	-	-	-	-	-	-	-	-	+
最高体温 C	36.5	36.8	37.2	37.0	37.2	37.0	36.9	36.8	37.5

第21表 症例13 頸Ⅲ再発扁平上皮癌 (C)

検査日	8/IV	15/IV	15/V	16/VI	3/VII
経過	入院	テレコ	テレコ	テレコ	退院
細胞検出	-	+	-	-	-
最高体温 C	36.3	36.8	36.5	37.8	36.5

陽性細胞出現状態を、1回のみ陽性、2回以上連続及び2回以上非連続に分けて観察すると第22表の如く、1回のみ陽性では7例(50.0%)で約半数を占め、2回以上陽性では連続が6例(42.7%)、非連続が1例(7.3%)で非連続にくらべて連続の方が多い結果を得た。

また、子宮頸癌患者の陽性細胞出現と入院後日数との関係は第23表の如く、入院後1週間以内に既に腫瘍細胞を検出し得た症例もあるが、4週間以上経つて初めて検出できた症例が多い。

体温(検査日の最高体温)との関係は第24表の如く、初回入院例では陰性例の平均体温36.5°Cに対して37.4°C、再発例では陰性例の平均体温36.9°Cに対して37.3°Cであり、検出例は非検出例より若干上回つてはいるが、特に高熱時に検出されやすいというこ

第22表 子宮頸癌患者における陽性細胞出現状態

陽性細胞出現状態	初入院	再入院(再発)	計(%)
1回のみ陽性	1例	6例	7例(50.0%)
2回以上	連続	3例	3例
	非連続	1例	0例
			6例(42.7%)
			1例(7.3%)

とはないように思われる。

次に全身状態と陽性率との関係について、Ackerman(1962)²⁹は予後不良のものでは良好のものより陽性率は高いと云い、Roberts²⁰によれば、予後良好と思われるものは16.7%、予後不良と思われるものは31.1%の陽性率であつたという。一般に進行癌患者に陽性率が高いことは多くの学者の認めるところであり、全身状態と陽性率との間に関係があるであろうことは想像に難くない。そこで著者は、腫瘍細胞検出の有無と一般検査成績との関係、及び子宮頸癌患者における腫瘍細胞検出時の全身状態について検討を加えてみた。

先ず腫瘍細胞検出の有無と一般検査成績との関係を全体の平均値であらわすと第25表の如くである。即

第23表 入院後日数との関係

初回入院例

症例番号	1	2	4	6	7
入院後日数	106日	1日 35日	1日 14日 28日 64日	15日 31日 46日	1日 14日

再入院(再発)例

症例番号	3	5	7	8	9	10	11	12	13
入院後日数	71日 79日 88日	1日 14日	29日	89日	57日	101日	140日 160日 175日	108日	7日

第24表 体温(検査日の最高体温)との関係

初回入院例						初回入院例	
症例番号	1	2	4	6	7	平均体温	
最高体温 °C	37.4	38.8 36.5	36.5 37.5 37.5 36.5	37.0 36.5 36.5	38.5 38.5	37.3°C	陰性例平均体温 36.5°C
						再入院(再発)例	
						平均体温	37.3°C
						陰性例平均体温	36.9°C

再入院(再発)例									
症例番号	3	5	7	8	9	10	11	12	13
最高体温 °C	37.2 36.8 37.3	37.5 37.4	37.1	36.5	36.5	36.5	38.0 38.2 38.8	37.5	36.5

第25表 腫瘍細胞検出の有無と一般検査成績との関係

	例数	血沈中間値	赤血球	白血球	血色素	A/G	血清蛋白
陰性例	142	29.5	411万	6,024	71.4%	1.0	6.8%
疑陽性例	9	33.1	415万	6,222	75.2%	1.0	6.5%
陽性例及疑陽性例	5	41.5	334万	12,540	60.8%	0.8	6.5%
陽性例	11	57.5	369万	6,430	67.8%	0.8	6.7%

ち、腫瘍細胞検出例では陰性例にくらべて検査時の一般検査成績はかなり低下しており、血沈中間値は亢進、赤血球は減少、白血球は増加傾向にあり、血色素及びA/G比は減少、血清蛋白もやや減少している。

また子宮頸癌患者における腫瘍細胞検出時の全身状態は第26表の如く、腫瘍細胞の検出された子宮頸癌患者では、何れも全身状態がやや不良または不良と思われたものだけであつた。特に、不良と考えられるものに検出頻度が高く、64.3%を示した。

第26表 子宮頸癌患者における腫瘍細胞検出時の全身状態

全身状態	初回入院	再入院(再発)例	計
普通	0	0	0
やや不良	2	3	5 (35.7%)
不良	3	6	9 (64.3%)

B 腫瘍領域灌流静脈基帯内主静脈血中腫瘍細胞の検索

肘静脈血と悪性腫瘍領域灌流静脈血中の腫瘍細胞を併せて調べた従来の文献から主なものを拾うと第27表の通りである。即ち、腫瘍領域灌流の静脈血中の腫瘍

第27表 末梢・腫瘍領域灌流静脈血中腫瘍細胞陽性率

報告者	年代	末梢		腫瘍領域		検出率 倍数
		例数	%	例数	%	
Engell	1955	93	18.3	125	60.0	3.3倍
Sandberg	1957	179	52.0	109	55.0	1.1倍
Roberts	1958	92	16.3	100	21.0	1.3倍
斉藤	1959	86	26.7	53	56.6	2.1倍
田崎	1960	178	29.2	65	43.1	1.5倍
遠藤	1961	62	24.4	62	46.7	1.9倍
平均			27.8		47.1	1.9倍

細胞陽性率は21.0~60.0% (平均47.1%) となり、末梢血中陽性率より何れも1.1~3.3倍 (平均1.9倍) 高くなつている。これらの成績から、手術時腫瘍領域内への侵襲の回避及び領域血管血行の早期停止を強調し、また術中化学療法剤の使用を勧めるものもある(Ackerman 1962²⁶⁾, Cole 1958²⁷⁾。

また古江(1962)²⁸⁾によれば、癌細胞の或るものは根治手術後も7~10日間以上流血中に止まるものようであるとしており、田崎(1960)²⁹⁾は、胃癌根治手

術患者22例について術後3日、6日及び10日目の肘静脈血中の腫瘍細胞の検索を行い、術後10日目においても15例中6例になお癌細胞を発見し得たと述べている。

そこで著者も、頸癌手術時の局所静脈血及び末梢静脈血と頸癌手術後の末梢静脈血とについて腫瘍細胞の検索を行った。

1. 頸癌手術時局所及び末梢静脈血についての検査成績

著者が、子宮頸癌Ⅰ期16例、Ⅱ期33例、Ⅲ期3例の計52例について手術時腫瘍領域灌流の静脈血と、同時に肘静脈血から腫瘍細胞の検出を試みた検査成績は第28表の如くで、Ⅱ期の患者33例中3例に局所灌流静脈血中に異型細胞を認めただけには、局所、末梢ともに検出することはできなかった。

第28表 頸癌手術時局所及び末梢静脈血についての検査成績

進行期	例数	局 所		末 梢	
		陽 性	疑陽性	陽 性	疑陽性
Ⅰ 期	16	0	0	0	0
Ⅱ 期	33	0	3	0	0
Ⅲ 期	3	0	0	0	0
計	52	0	3(5.7%)	0	0

2. 頸癌手術後の末梢静脈血についての検査成績

子宮頸癌手術患者52例について、術後10日までに肘静脈血を検査した結果は、術後7日目の検査で異型細胞を認めた1例があるが、腫瘍細胞を認めた例はなかった。

C 頸癌手術後ドレーン排液中腫瘍細胞の検索

子宮頸癌手術後ドレーン(尾骨側ドレーン)からの排液について、術後夫々18時間、24時間、48時間及び72時間以内に腫瘍細胞の有無を検索した。

12例について検査したが、何れの場合も排液中に細胞成分そのほか夾雑物が多く、末梢血にくらべて判定が困難であり分離方法の改善が痛感されたが、綿密な観察によつても腫瘍細胞は見出されず、異型細胞が12例中7例(58.3%)に見出され、これらの異型細胞は第29表の如く特に24時間以内の排液中に多く認められた。

なお、排液中に認められた異型細胞の一部を附図Ⅲ(A)に示した。

第29表 頸癌手術後ドレーン排液についての検索成績

番号	症 例	進行期	~18h	~24h	~48h	~72h
1	細○徳○	Ⅱ				
2	中○か○え	Ⅱ				
3	滝○け○え	Ⅰ		±		
4	小○み○り	Ⅱ	±			
5	村○静○	Ⅰ				
6	平○勝	Ⅱ				±
7	平○み○子	Ⅱ		±		
8	村○沢○	Ⅲ	±	±		
9	齊○ゆ○	Ⅱ				
10	高○節	Ⅱ				
11	北○幸○	Ⅱ		±		
12	大○清○	Ⅱ			±	

D 良性腫瘍患者における検索

Sandberg (1959)^④は、異型細胞は正常人には認め難いが良性腫瘍及び良性疾患には夫々17.5%、11.0%の頻度に認められると云い、古江(1962)^⑤もまた、正常人10例では全く検出されなかつたが癌例では178例中24例(13.5%)に、非癌例では33例中4例(12.1%)に異型細胞を検出したという。

しかし、著者が良性腫瘍10例及び管切施行例23例の術前及び術中の肘静脈血、一部子宮静脈血について検索した43回の検査では、異型細胞とすべき細胞は検出できなかった。

V 転移との関係に関する動物実験

腫瘍細胞の血中遊離は、遠隔転移形成の可能性の問題との関連において重要な意義があるといえよう。しかし、転移を形成するためには流血中の腫瘍細胞が多数でなければならないことは動物腫瘍では確かめられているところであり、血中に遊離した腫瘍細胞がそれほど高頻度に遠隔転移を起すものでないことはほぼ確実と思われる。実験的には1%以下であるとするBasserga (1960)^④の報告があり、Moore (1960)^⑥は腫瘍細胞はおそらく循環中に死滅してしまうのであろうといい、それは生体の抗癌性抵抗力によるものであろうと述べている。これを裏付けるように、小林・竹内(1958)^⑦は、人血清には頸癌・絨腫・Ehrlich腹水癌等の腫瘍細胞のDehydrogenase等の酵素活性を低下消失させる働きがあるとして、人血清の抗癌性抵抗力を認め、しかもこの作用はリンパ液にはないという。またSleeping Ageの長いものに対しては、その原因がしばしば生体の抗癌性抵抗力によつて

説明されている。予後との関係においても、Roberts (1962)⁴⁴⁾は血中癌細胞陽性例と陰性例との間には治癒率に差があるとしている反面、Engell (1955)⁴⁵⁾ Moore (1960)⁴⁶⁾らは癌細胞陽性例を長期間追求し、予後との間には密接な関係が認められなかつたことを報告しており、これらの事実はまた予後の面にも生体の防衛力が関与することを示唆するものであろう。

一方、近年になつてから、生体防衛の中核組織として網内系が再びとりあげられ、tumor-host-relationshipの概念から、生体防衛機構の一つとして網内系が腫瘍の蔓延に影響を与えるか否かが論議されている。

そこで著者は、腫瘍細胞の血中遊離と転移との関係を全身的抵抗性の面から観察するため以下の動物実験を行つた。

A 実験方法及びコンゴウ・レッド検査法

1. 実験方法

実験動物としてはドンリウ系ラツテ100g前後の体重のものを使用し、全身の抵抗性を低下させるためコーチゾン・アセテート100mg/kg 5日間連続皮下注射を行つた群と、同じくレ線480R 1回全身照射を施した群とに分け、注射終了後または照射後3日目に尾静脈から2000×10⁴個のラツテ腹水肝癌AH13を注射し、注射後3, 7, 11日目に肺を肉眼的並びに組織学的に検査して転移形成の有無を夫々無処置群と比較観察した。また全身状態に殆んど悪化を来さないコーチゾン・アセテートの量、即ち30mg/kg 5日間連続皮下注射群についても同様に実験を行つた。

なお、全身照射は照射条件FSD 30cm, 照射野10×10cm², 0.5Cu+0.1Al, 120R/min. で4分間照射し、尾静脈内注射細胞は、腹水癌AH13移植7日目の腹水を無菌的に採取して生理食塩水にて倍数希釈し、Thomaの血球計算板で細胞数を計算し、所要数の細

胞(2000×10⁴個)を移植した。

2. コンゴウ・レッド検査法

原理はAdler, Reimann (1952)⁴⁷⁾によるが、検査動物が小動物であるため山形(1954)⁴⁸⁾の方法により検査した。即ち、ラツテの大腸静脈へコンゴウ・レッド(Merck) 1%溶液0.3ccを注射し、4分後及び60分後に尾静脈を切斷して滴下する血液0.2ccを生理食塩水8.0ccと混じ、静かに振盪したのち、2000回転5分間遠沈し、その上清を光電比色計(Leitz) 520mμの波長で着色度を測定し、コンゴウ・レッド係数(K.I.)を算定した。

$$\text{即ち, K. I.} = \frac{\text{60分後の濃度}}{\text{4分後の濃度}} \times 100$$

このK.I.の低下は網内系機能の亢進を、また上昇は機能の低下を示すとされている。

B 実験成績

1. 予備実験

予備実験として、上記のコーチゾン・アセテート100mg/kg及び30mg/kg 5日間連続注射及びレ線1回480R 全身照射等の処置がラツテの体重・食欲・毛立ち・動き等全身状態に与える影響とK.I.の測定値、従つて網内系の機能に及ぼす影響について、処置前と処置後10日まで観察した。

先ずコーチゾン・アセテート100mg/kg 5日間皮下注射のラツテ全身状態に与える影響は第30表の如く、注射終了時頃から注射後3~4日目頃が最も不良の状態を示し、体重は減少し、食欲もなく、毛立ちが目立ち、動きも活発でなくなるが、30mg/kg投与群ではこのような変化はみられず、全身状態は正常ラツテと殆んど変わらない。

レ線480R 1回全身照射の場合には、照射後数日間でコーチゾン・アセテート大量注射群と同様に全身状態が最も不良である。

次にK.I.をラツテ無処置群について測定した成績

第30表 コーチゾン・アセテート(100mg/kg) 5日間注射の全身状態に与える影響

検 査 目	動物 番号	注射前	注 射 中					注 射 後									
			1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
体 重 (g)	1	122	120	118	118	115	112	112	110	112	112	110	110	110	105	108	108
	2	115	112	110	108	105	105	105	100	108	108	110	110	108	100	100	102
食 慾	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	+	+
	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	+	+
毛 立 ち	1	—	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	+
	2	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	+
動 き	1	+	+	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+

第31表 無処置群のK. I.

動物番号	K. I.
3	80.5
4	85.3
5	82.7
平均	82.8

第32表 コーチゾン・アセテート
(100mg/kg 5日) 注射後のK. I.

動物番号	3日目	7日目	11日目
6	105.8	140.6	125.9
7	97.7	130.4	132.2
8	100.0	126.8	124.5
平均	101.1	132.6	127.5

第33表 レ線(全身480 R・1回)照射後のK. I.

動物番号	3日目	7日目	11日目
9	120.8	128.9	134.3
10	126.0	125.0	119.7
11	128.7	108.4	119.7
平均	125.1	120.7	124.3

は第31表の如く、またラット処置群につき処置後3日、7日、11日目に検査した成績は、コーチゾン・アセテート注射群は第32表、レ線全身照射群は第33表の如くである。即ち無処置群のK. I. 平均値は82.8(80.5~85.3)であるのに対して、コーチゾン・アセテート100mg/kg、5日間連続皮下注射後3日目、7日目及び11日目のK. I. 平均値は夫々101.1、132.6、127.5であり、無処置群と比較して明らかにK. I. は上昇し、網内系機能の低下がうかがはれる。またレ線480 R 全身1回照射後のK. I. 測定値でも、その平均値は3日目125.1、7日目120.7、11日目124.3となり、網内系機能は早期から低下するとみられる。

一方、コーチゾン・アセテート量を減じ、1回30mg/kg 5日間連続投与後にK. I. を測定すると、成績は第34表の如く、3日目、7日目、11日目の値は夫々69.7、80.1、79.7と対照にくらべてわずかに低く、むしろ機能亢進というべき傾向がみられる。即ちコーチゾン・アセテートは、ラット網内系に対して大量では機能低下、少量ではむしろ機能亢進的に作用することがうかがはれる。

第34表 コーチゾン・アセテート
(30mg/kg 5日) 注射後のK. I.

動物番号	3日目	7日目	11日目
18	76.7	77.5	76.5
19	62.3	85.2	82.1
20	70.8	79.6	80.6
平均	69.7	80.1	79.7

2. 全身状態と血行性肺転移形成との関係

コーチゾン・アセテート100mg/kg及び30mg/kg 5日間連続皮下注射群並びにレ線480 R 1回全身照射群の夫々について、処置後全身状態の最も不良な時期に尾静脈から腹水瘤(2000×10⁴個)を注入し、その後3日、7日及び11日目に屠殺し、肉眼的並びに組織学的に肺転移形成の有無を無処置群のそれと比較し、検査した成績は次の通りである。なお粟粒大以上にて肉眼的に識別し得る転移結節をAとし、それ以下のものをBであらわした。

a コーチゾン・アセテート注射群

先ず100mg/kg注射群の成績は第35表の如く、無処置対照群の転移率が、各群5匹の検査において3日目0、7日目20% (B1)、11日目80% (A2, B4)であるのに対して、注射群の同じく各群5匹づつの検査における転移率は3日目20% (A1)、7日目80% (A3, B3)、11日目においては100% (A8, B7)であり無処置対照群より転移頻度は高く、且つ早期に転移が形成される傾向が認められる。

次に30mg/kg注射群では、第36表に示す如く、無処置対照群の転移率が3日目0、7日目20% (B2)、11日目80% (A2, B4)であるのに対し注射群の検査例では3日目0%、7日目40% (B2)と無処置対照群よりやや多いが、11日目では40% (A1, B2)で対照群よりやや少ない結果を得たが、100mg/kg投与群にくらべると転移頻度は小であり、且つ転移時期も遅い。

b レ線照射群

成績は第37表の通りで、照射群の転移率は3日目40% (B4)、7日目80% (A2, B6)、11日目100% (A7, B3)であり、無処置対照群における転移率0%、60% (B6)、100% (A1, B7)にくらべてやや高く、この場合も照射群では早期から肺転移が形成される傾向がみられる。

要するに、コーチゾン・アセテートの投与またはレ線照射により全身状態が不良となり、網内系機能の低下している場合には、流血中の腫瘍細胞により肺転移が起りやすく、また早期に転移巣を形成することがう

第35表 コーチゾン・アセテート (100mg/kg 5日間) 注射群の腫瘍細胞注入後の肺転移率

動物番号	コーチゾン・アセテート100mg/kg 5日間注射群										無処置対照群											
	1		2		3		4		5		転移率	1		2		3		4		5		転移率
	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左		右	左	右	左	右	左	右	左			
3日目			1								1/5 (20%)											0/5 (0%)
7日目	1		2	1	1		1	1			4/5 (80%)						1					1/5 (20%)
11日目	3	1	4	1	1	1	1	1	1	1	5/5(100%)	1			1		2	1	1			4/5 (80%)
	A	A	AA	A	A	A	A	A	B	B		A			B		B	A	B			
	BB		BB														B					

第36表 コーチゾン・アセテート (30mg/kg 5日間) 注射群の腫瘍細胞注入後の肺転移率

動物番号	コーチゾン・アセテート30mg/kg 5日間注射群										無処置対照群											
	1		2		3		4		5		転移率	1		2		3		4		5		転移率
	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左		右	左	右	左	右	左	右	左			
3日目											0/5 (0%)											0/5 (0%)
7日目	1						1				2/5 (40%)					2	1					1/5 (20%)
11日目	1	1	1								2/5 (40%)		1	1	1		1	1	1			4/5 (80%)
	B	B	A										B	B	A		B	B	A			

第37表 レ線照射群の腫瘍細胞注入後の肺転移率

動物番号	レ線 480 R 全身 1 回照射群										無処置対照群											
	1		2		3		4		5		転移率	1		2		3		4		5		転移率
	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左		右	左	右	左	右	左	右	左			
3日目					1	1	2				2/5 (40%)											0/5 (0%)
7日目	1	1	1				1	1	2	1	4/5 (80%)	1	1	1						1	1	3/5 (60%)
11日目	3	1	1		1		1	1	1	1	5/5(100%)	1	1			2	2			1	1	5/5(100%)
	AA	A	A		B		A	B	A	A		B	B			B	B			A	B	
	B															B	B					

かがわれる。一方コーチゾン・アセテート少量投与群では無処置対照例にくらべて注射群の転移形成がやや少いように思われたが、Nicol (1952)^⑧ は Ehrlich

腹水癌にて、少量の Corticosteroid の投与は延命効果を示すと述べ、石橋 (1962)^⑨ も Cortison の少量移植前投与により腫瘍発育の抑制を認めているが、本

実験においても 30mg/kg 投与群の転移頻度が対照群よりやや小であつたことは、これと肺を一にするものとも考えられるが、実験動物が少数であるので断定はできない。

c 肺転移巣の組織学的所見 (附図Ⅱ(B))

転移の形成された肺を病理組織学的に検索するに、大きささまざまな腫瘍結節が認められ、腫瘍は肺実質と明らかに境され、腫瘍結節中心は時に出血性壊死巣を形成しており、血行性転移をうかがわせる (附図Ⅱ(B)の(1))。腫瘍細胞は殆んどが大小不同形でかなり多形に富んでいる (附図Ⅱ(B)の(2)(3))。大形の核を有するものは比較的クロマチンに乏しいが、核膜は全般に鮮明で、胞体も多形性力至顆円形で時に巨大核を認えている。核の小形のものは濃縮核をもつていて核小体は鮮明でない。

一般に気管粘膜上皮は増殖性で、気管内腔は主として白血球からなる壊死性組織で充たされているものが多く、急性気管支炎の像を示している。また気管周囲の在来固有リンパ装置は一般に肥大し (附図Ⅱ(B)の(4))、特にプラズマ球の動員が強いのが目立ち、肺実質には一般的に肺うつ血が認められる。

Ⅱ 総括並びに考察

流血中の腫瘍細胞の検出法には種々な方法があるが、著者はアラビアゴムを用いる比重差利用法を採用した。それは操作の關係で細胞の変性を少くすることができ、且つ腫瘍細胞を比較的純粋に取り出すことが出来ると考えたからである。しかし、腫瘍細胞の検索上最も難しい点は、検出法よりむしろ腫瘍細胞であることの判定であり、非腫瘍細胞でも、生体反応の修飾によつて異型性が強くなればこれと腫瘍細胞との鑑別は難しくなる。従来諸家の報告のなかには、腫瘍細胞と断定できず、しかも正常細胞とは異なる所謂異型細胞を腫瘍細胞として扱っているものが少なくないように思はれる。

そこで著者は、腫瘍細胞同定の基礎として主として動物腫瘍細胞を用いて、PAS 反応及び TPT 反応を応用した鑑別染色を試み、他方、血清中における腫瘍細胞の経時的形態変化について実験を行つた。しかし PAS 反応では正常血球と腫瘍細胞または異型細胞とを明確に鑑別することは難しく、TPT 反応も、変性した腫瘍細胞には着色顆粒を認め難いことがある反面非腫瘍細胞にもしばしば着色顆粒がみられ、或る程度の Screening Test としては利用出来ようが、腫瘍細胞同定への応用性には乏しいように思はれる。また腫瘍細胞の血清中における経時的形態変化を追求した

結果は、腹水癌 A H 13 では、先ず細胞質に退行変性が起り次いで核に分解像がみられ、悪性基準は 6 時間後にはかなり低下するので、血中腫瘍細胞の検出に當つてはこのような変性過程をも念頭において検索を進める必要があると思う。このような点から著者は、Wright-giemsa 染色を施し腫瘍細胞と異形細胞を概ね佐藤・宗像 (1960)²⁰ の基準に即つて、専ら細胞全体としての大きさ・形・変性、核の大きさ・構造・形態・変性、核小体の大きさ・数・形態・原形質の染色性その他の状態から判定した。

先ず信大産婦人科に入院中の悪性腫瘍患者、一部良性腫瘍患者について肘靜脈から検出を試みた結果は、子宮頸癌では検査回数 846 回中癌細胞と判定 (陽性) された回数は 12 回 (1.4%)、異型細胞と判定 (疑陽性) した回数は 5 回 (0.5%) であり、そのほか陽性の回数は子宮体癌 1.0%、卵巣癌 5.4%、癌再発 16.9% また疑陽性の回数は断端癌にて 3.5%、癌再発にて 16.0% であつた。しかし良性腫瘍では、腫瘍細胞は勿論異型細胞をも検出することはできなかった。この悪性腫瘍患者からの検出成績を症例別に、反覆検査による検出頻度を以つて示すと、子宮頸癌では 127 例中陽性 5 例 (3.9%)、疑陽性 2 例 (1.9%) であり、そのほか子宮体癌 15 例中 1 例、卵巣癌 6 例中 1 例、癌再発 23 例中 10 例に陽性、また断端癌 5 例中 1 例、癌再発の 7 例が疑陽性であつた。

子宮頸癌患者だけについてみると、進行期別には I 期 23 例中 0、II 期 71 例中 1.4%、III 期 32 例中 9.3%、IV 期 1 例中 1 例が陽性であり、概ね進行度の進むに従い頻度は高率となる。また再発例 19 例では 47.3% の高頻度を示し、特にこれらの患者のうち肺・肝・骨転移の発見された 6 例では全例に陽性で、概ね 2 回の検査に 1 回の割で腫瘍細胞が検出されている。このように再発例、特に遠隔転移例の如き所謂末期患者に流血中腫瘍細胞の検出頻度が高いことは、癌の蔓延状態から一面当然のように考えられるが、少くとも転移病巣範囲と検出頻度とは必ずしも平行しないことから、網内系を中心機構とする全身の防衛力が何等か関与しているのではないかも考えられるが憶測に過ぎない。なお、子宮頸癌患者の検索において、陽性細胞出現状態を、1 回のみ陽性、2 回以上連続及び 2 回以上非連続陽性に分けると、これら三者の間には頻度に大差はみられず、入院後 1 週間以内に腫瘍細胞を検出した症例もあるが 4 週間以上経つて初めて検出できた症例が多かつた。また腫瘍細胞検出例の平均体温 (検査日の最高体温) は非検出例より若干上回っているが、特に高熱時に検出され易いという傾向はみられな

い。全身状態と検出率との関係では、陽性例の血沈値・赤血球数・白血球数・血色素量・A/G比・血清蛋白等は一般に不良化しており、これらの患者は一般に全身状態も良好であるとはいいがたいものであつた。以上から、血中腫瘍細胞の検出は、すくなくとも婦人科領域の癌の早期診断として利用することは適当でないと考えらる。

次に子宮頸癌52例について手術時基靭帯内主静脈の静脈血と、同時に肘静脈血から腫瘍細胞の検出を試みたが、ただ3例に局所静脈血に異型細胞を見出しただけで腫瘍細胞は検出できず、また術後10日までの肘静脈血の検査では、1例に術後7日目の検査で異型細胞を認めたが、この場合も腫瘍細胞を見出すことは出来なかつた。また術後ドレーン(尾骨側ドレーン)からの排液についての検索では、特に24時間以内に異型細胞のみられる場合が多く、72時間までの検索では12例中7例に異型細胞を認めた。そのほか良性腫瘍(10例)及び帝王切開行例(23例)の術前及び術中の肘静脈血と一部子宮静脈血について検査を行つたが異型細胞とみなすべき細胞はこれを認めていない。この様に従来報告されている外科領域特に胃癌患者の手術時局所領域(胃静脈)からの腫瘍細胞検出率に比較して検出率が低いのは子宮頸癌手術例が一般に早期の患者であることと、手術手技が胃癌の場合とは異つて手術によつて生じる血行性の撒布の可能性が少ないためと思はれる。

前述の如く、著者の成績では、所謂末期癌患者にて全身状態不良のものに流血中腫瘍細胞の検出頻度が高くなつてゐる。しかもこの頃は遠隔転移を起しやすい時期であり、個体の全身の防衛力と遠隔転移形成との関係を見ることは、腫瘍細胞の血中遊離の問題と関連して興味あることであるので著者はこの点についていさか動物実験を試みた。即ち、コーチゾン・アセテートの大量(100 mg/kg)投与またはレ線の大量(480 R)全身照射はラットの全身状態を悪化せしめ、網内系機能をも低下させてコンゴウ・レッド係数を上昇せしめるが、この場合に尾静脈より一定量の腹水肝癌A H13細胞を注入した場合の肺転移率について観察した結果、これらの処置ラットでは、無処置対照ラットにくらべて転移率が高く、しかも早期に転移形成を惹起することを認めた。以上から、癌末期では、腫瘍細胞の流血中出現頻度が高いことと併せて全身状態の悪化が遠隔転移形成を一層促進するものと推論したい。

Ⅶ 結 語

1. 流血中の腫瘍細胞鑑別染色としてP A S染色及

びT P T染色を試みたが満足すべき成績は得られず、これらは腫瘍細胞同定への応用性に乏しい。

2. ラット腹水肝癌A H13を用いて腫瘍細胞の血清中における形態的变化を経時的に追求するに、先ず細胞質に種々の段階で退行変性が起り、次いで核に分解像がみられ、悪性基準は6時間後にはかなり低下する。

3. 子宮頸癌の血中癌細胞検出頻度は127例中3.9%。検査回数にして846回中1.4%、異型細胞のそれは夫々1.9%、0.5%であつた。特に癌再発では23例中43.4%、106回中16.9%に癌細胞が見出され、異型細胞も夫々30.4%、16.0%の高頻度であつた。

4. 子宮頸癌進行期別の癌細胞検出頻度は、Ⅱ期0、Ⅱ期1.4%、Ⅲ期9.3%、Ⅳ期100%、また再発例では47.3%、検査回数にしてⅠ期0、Ⅱ期0.3%、Ⅲ期3.6%、Ⅳ期60.0%、再発例15.1%であり、進行度の進むほど検出率は高くなる傾向があり、特に再発例からは高頻度に検出される。

5. 肺・肝・骨に転移の発見された症例では、何れも一般状態不良の部類に属するものであつたが、そのすべてに平均2回の検査に1回の割合で検出された。

6. 検査時体温は、検出例では非検出例より若干高い平均値を示したが、特に高熱時に検出されやすいという傾向はないようである。

7. 腫瘍細胞検出例の血液所見・血清蛋白・血沈値は一般的に非検出例にくらべて不良であり、子宮頸癌患者にて癌細胞の検出されるのは全身状態の良好でない症例に多い。

8. 子宮頸癌52例について手術時局所及び末梢静脈血を検査し、その何れからも癌細胞は証明されなかつたが、進行期Ⅱ期の3例に局所静脈血中に異型細胞を認めた。また頸癌術後10日以内の肘静脈血中に癌細胞を見出すことはなかつた。

9. 子宮頸癌術後のドレーン排液からも、術後72時間までに癌細胞は発見できなかつたが、約半数に術後24時間以内に異型細胞を認めた。

10. コーチゾン・アセテート大量投与またはレ線大量全身照射により全身状態を悪化させ、検査の結果網内系機能に低下のみられたラット尾静脈内に一定量の腹水肝癌A H13細胞を注入することにより、対照にくらべて肺転移率の上昇と、より早期の転移形成を認めた。

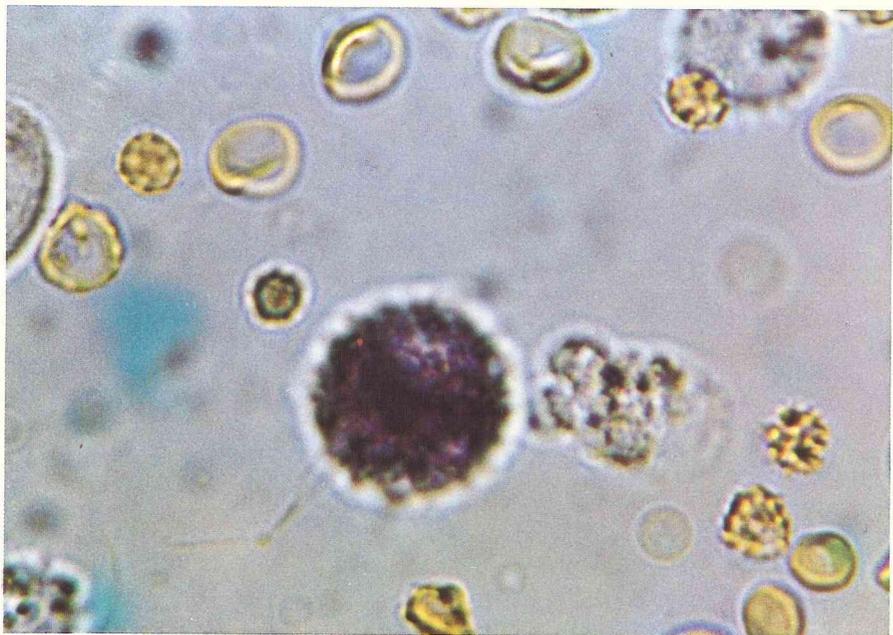
稿を終るにあたり岩井教授の御指導、御校閲を深謝すると共に、終始多大なる御教授を賜つた石井講師に心から御礼を申し述べると共に、塩沢博士、中検・丸山博士、医局各位に深謝します。

文 献

- ①Aschworth, T. R.: *Austrial Med. J.*, **14**: 146, 1869 ②Schleip, K.: *Zschr. Klin. Med.*, **59**: 261, 1906 ③Ward, G. R.: *Lancet*, **184**: 676, 1919 ④Marcus, H.: *Zschr. Krebsforsch.*, **16**: 217, 1919 ⑤Pool, E. H. a. Dunlop, G. R.: *Am. J. Cancer*, **21**: 99, 1934 ⑥Diddle, A. W. a. Sholes, D. M.: *Am. J. Obstet. & Gynec.*, **78**: 582, 1959 ⑦Roberts, S., L. Long, O. Jonason, R. McGrath, E. McGrew, a. Cole, W. H.: *Surg. Gynec. Obstet.*, **111**: 2, 3, 1960 ⑧Soost, H. J.: *Jerman Medical Monthly*, **6**: 143, 1961 ⑨Erdenen, S. u. Jaeger, T.: *Zbl. Gyn.*, **85**: 785, 1963 ⑩竹内正七・松枝和夫・吉田武彦: 産と婦, **28**: 1399, 1961 ⑪品川信良・須藤一成・松本 新: 産婦の実際, **9**: 218, 1960 ⑫増淵一正・天神美夫・鈴木忠雄・渡辺文武: 癌の臨床, **6**: 718, 1960 ⑬鈴木二郎: 産婦の世界, **12**: 407, 1960 ⑭井植 進: 日産婦看護別冊, (1964) ⑮Engell, H. C.: *Ann. Surg.*, **149**: 457, 1959 ⑯Fruitt, J. A. Hilberg a. Kaiser R.: *New England J. Med.*, **259**: 1161, 1958 ⑰Sandberg, A. a. Moore, G.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **19**: 1, 1957 ⑱Seal, S. H.: *Ann. Surg.*, **149**: 590, 1959 ⑲Malmgren, R. A., T. C. Pruitt, P. R. Dei Vecchio a. Patter, T. F.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **20**: 1203, 1958 ⑳Roberts, S. A. Watne, R. MacGrath, E. McGrew a. Cole, W. H.: *Arch. Surg.*, **76**: 334, 1958 ㉑宗像秀夫・倉田当助: 日病会誌, **47**: 541, 1958 ㉒Romsdahl, M. M., E. A. McGrew, R. G. McGrath a. Valaitis, T.: *Cancer*, **17**: 1400, 1964 ㉓Raker, T. W., P. D. Taft a. Edmonds, E. E.: *New England J. Med.*, **263**: 993, 1960 ㉔Jackson, J. F.: *Cancer*, **15**: 259, 1962 ㉕御園生雄三・戸沢澄・浅井恒宏: 産婦の世界, **6**: 874, 1954 ㉖佐藤春郎・宗像秀夫: 癌の臨床, **6**: 3, 1960 ㉗Fletcher, A. a. Stewart, T.: *Brit. J. Cancer*, **13**: 33, 1959 ㉘Spriggs, A. I. a. Alexander, R. F.: *Lancet*, **654**, 1960 ㉙Buraggi, G. L., A. Severini a. Sirtori, C.: *Reticuloendothelial structure and function*. Ronald, New York, **279**: 1959 ㉚田崎勇三: 第5回日本医学会誌, **412**: 1959 ㉛Watne, A., A. Sandberg a. Moore, G.: *Proc. Am. A. Cancer Res.*, **3**: 160, 1960 ㉜小野三郎: 癌の臨床, **6**: 471, 1960 ㉝若狭一夫: 癌, **2581**: 1961 ㉞山形敏一: 癌の臨床, **7**: 633, 1961 ㉟宇野広治: 最新医学, **13**: 183, 1958 ㊱Ackerman, L. a. Regato, T. A.: *Cancer*, **94**: 1962 ㊲Cole, N.: *Arch. Surg.*, **76**: 334, 1958 ㊳古江尚: 日本臨床, **20**: 2103, 1962 ㊴田崎勇三: 日消誌, **57**: 1031, 1960 ㊵Sandberg, A.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **22**: 555, 1959 ㊶Baserga, R., W. E. Kisieleski a. Halvarsen, K.: *Cancer Res.*, **20**: 910, 1960 ㊷Moore, G. E., A. Sandberg a. Watne, A. L.: *J. A. M. A.*, **172**: 1729, 1960 ㊸小林隆・竹内正七・吉田武彦: 癌, **49**: 1, 1958, suppl. ㊹Roberts, S.: *Cancer*, **15**: 332, 1962 ㊺Engell, H. C.: *Acta chir. Scand. suppl.*, **201**: 1955 ㊻Adler, H. a. Reimann, F.: *Zschr. exper. med.*, **47**: 617, 1923 ㊼山形敏一: 細網内皮系統と肝機能, 医学書院, 1954 ㊽Nicol, T.: *Brit. J. Surg.*, **40**: 1048, 1952 ㊾石橋幸雄・藤井源七郎, 最新医学, **17**: 5: 1103, 1962 ㊿斎藤伍作: 癌, **55**: 209, 1964 ㉑遠藤秀也: 癌, **52**: 209, 1961 ㉒Kondo, T. a. K. Tukui: *Proc. Soc. exp. Biol.*, **102**: 384, 1959

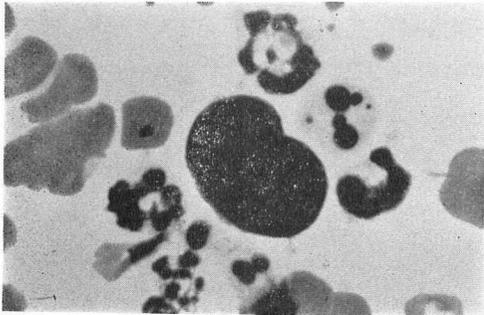


(A) PAS 染色 (ラッテ腹水癌 AH13腹水)



(B) TPT 染色 (ラッテ腹水癌 AH13腹水)

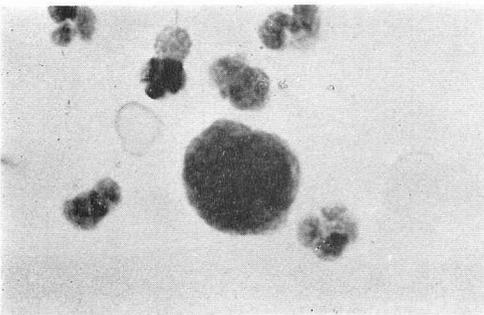
附図Ⅱ 腫瘍細胞



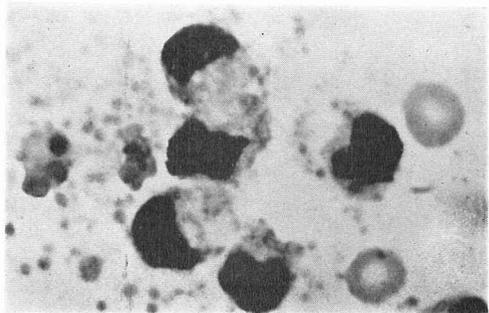
高○文○ 頸癌Ⅲ期 10 × 100



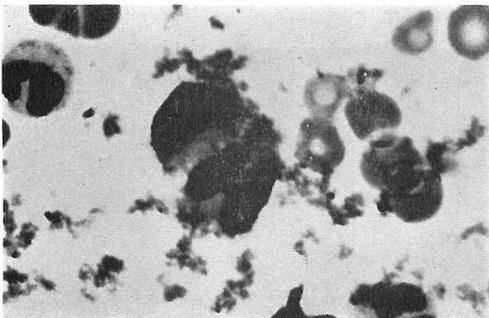
石○か○ 頸癌Ⅳ期 10 × 1000



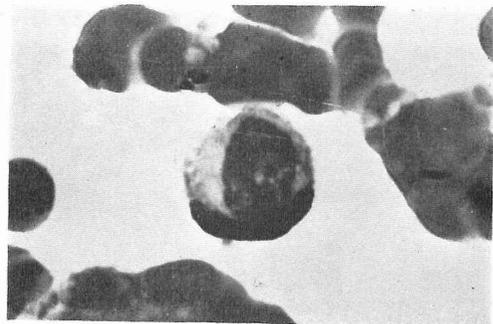
坪○み○よ 卵巢癌 10 × 100



成○任○ 頸癌Ⅲ期 10 × 100

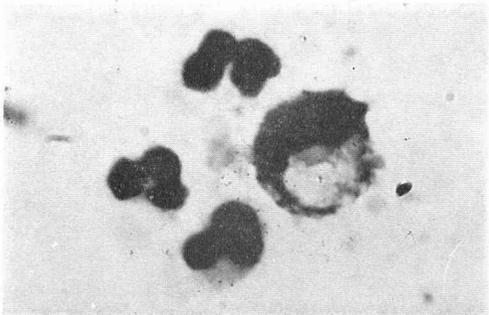


滝○照○ 頸癌Ⅲ期 10 × 100

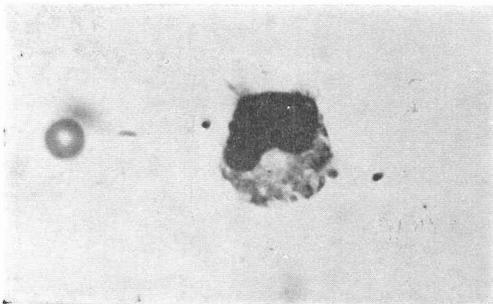


田○フ○ 頸癌Ⅲ期 10 × 100

異型細胞



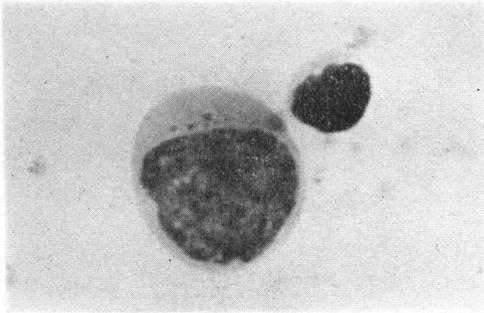
小○不○ 頸癌Ⅲ期 10 × 100



松○金○ 頸癌Ⅲ期 10 × 100

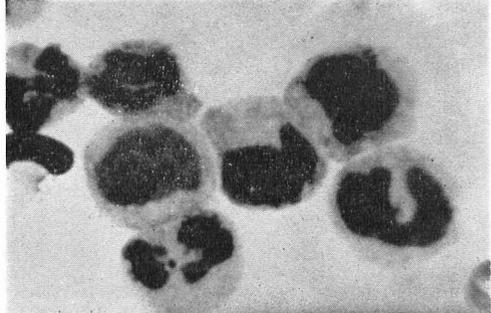
附図Ⅲ

(A) 頸癌手術後ドレーン排液中の異型細胞



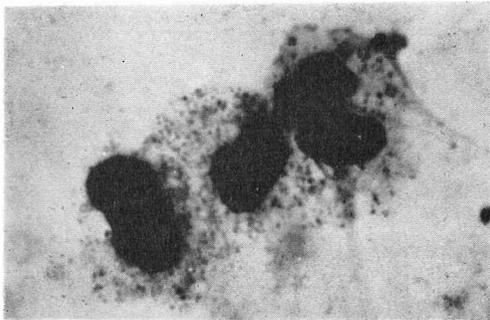
大○清○ Ⅱ期

10 × 100



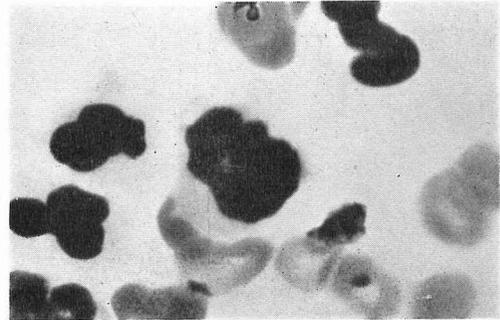
平○ 勝 Ⅱ期

10 × 100



北○幸○ Ⅱ期

10 × 100

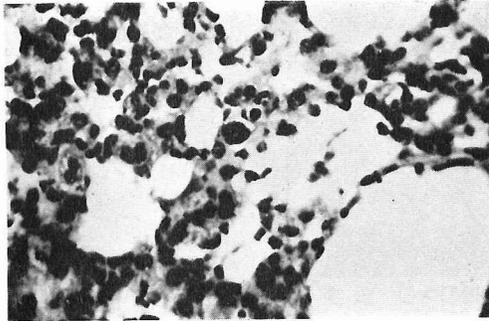


小○み○り Ⅱ期

10 × 100

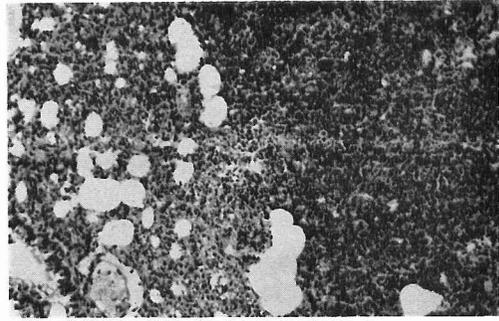
附図Ⅲ

(B) ラツテ肺転移巣の組織学的所見



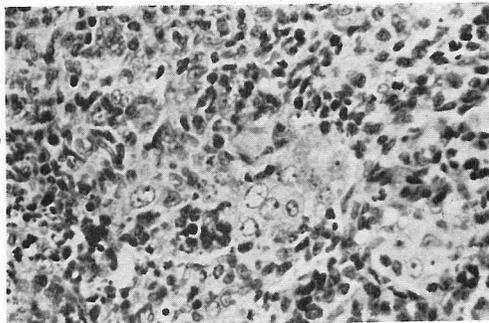
(1) 腫瘍細胞の血管塞栓

10 × 40



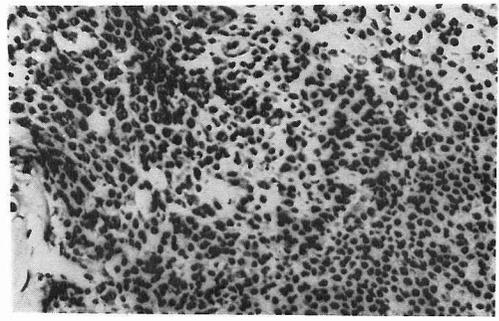
(3) 転移結節部

10 × 10



(2) 転移結節部

10 × 40



(4) 肥大せる固有リンパ装置

10 × 40