

ホジキン氏病の臨床病理

昭和35年12月27日 受付

信州大学医学部病理学教室

(指導: 石井善一郎教授, 矢川寛一助教授)

横 内 恭 次

The Clinical Pathology of Hodgkin's Disease

Kyoji YOKOUCHI

Department of Pathology, School of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Zen-ichiro ISHII and)

(Assist. Prof. Kan-ichi YAGAWA)

I 緒 言

所謂悪性リンパ腺腫 (Malignant Lymphomas) という言葉は Gall and Mallory (1942)⁽¹⁾ によつて提唱されたものであり、リンパ腺並びにリンパ性組織に発生した進行性、腫瘍性増殖病変に対し、その病因の如何を問わず一括した名称で、原発性リンパ腺腫瘍の

病理学的分類が依然として不安定な状態にある今日、尚好んで使用されている。

俗、悪性リンパ腺腫の生検乃至剖検例数の日本における最近の統計は表1⁽²⁾の如くであるが、逐次増加の傾向を辿りつつある事は白血病や肺癌と同様である。

著者はホジキン氏病を中心とした所謂悪性リンパ腺

表 1.

(A) 悪性リンパ腺腫症研究班統計表

I. 剖 検 材 料

疾 患 名	年 度	1951	1952	1953	1954	1955	合 計
Reticulosarcoma		30	34	40	57	57	218
Hodgkin's disease		13	11	11	10	21	66
Lymphosarcoma		12	8	12	17	9	58
Leucaemia (lymph)		14	10	26	18	12	80
Leucaemia (myel)		74	69	92	111	117	463
其の他の Leucaemia		13	12	21	22	20	88
Follicular lymphoma							
Reticulosis			1		1		2
Letterer-Siwe							
Sarcoid		1					1
Eosinophilic granuloma							
Lymphoepithelioma							
其 の 他		1		2	5	7	15
以 上 の 合 計		158	145	204	241	243	995
Malig. lymphoma 数		158	145	204	241	243	995
悪 性 腫 瘍 総 数		868	793	1,047	1,261	1,304	5,273
(剖 検 総 数)		2,784	2,752	2,865	3,564	3,627	15,592
整 理 済 総 数		2,629	2,634	2,718	3,309	3,433	14,763

1. 資料は、慶応大、千葉大、日大、伝研、九大、東一、信州大、東大、癌研、大阪大、京大、大阪市立大、京都府立大、金沢大、札幌市立大、福島大、群馬大、弘前大、新潟大、島根大、岩手大、ABCC、北大の提供になる資料を集計したものです。
2. 今回は、一応 Leucaemia も Malig. lymphoma の中に入れてあります。
3. 其の他の Leucaemia の主に、Chloroma, monocytic Leucaemia, Erythroleucaemia を入れました。

表 1. (B) 悪性リンパ腺腫症研究班統計表 (1957)
II. 臨床検査材料

	1951	1952	1953	1954	1955	合 計
Reiculosarcoma	79	104	148	155	178	664
Hodgkin's disease	22	23	17	36	28	126
Lymphosarcoma	19	19	21	17	20	96
Leucaemia (lynph)	9	9	7	6	7	38
Leucaemia (myel)	4	3	13	6	4	30
其の他 Leucaemia						
Follicular lymphoma	3	5	5	9	6	28
Reticulosis	16	21	28	25	44	134
Lettere-Siwe		1			1	2
Sarcoid	2	3	1	1	2	9
Eosinophilic granuloma	1		1	1	4	7
Lymphoepithelioma	1	2				
*其の他	6	4	4	4	9	27
以 上 合 計	162	194	245	261	303	1,164
Malig. lymphoma	156	185	232	246	294	1,113
悪 性 腫 瘍 転 移	205	253	313	324	346	1,441
結 核	70	106	143	154	186	659
炎 症 性 腫 脹	135	213	227	225	286	1,086
そ の 他	51	85	94	103	104	437
検 索 リ ン パ 組 織 数	617	842	1,034	1,067	1,216	4,776
材 料 総 数	10,830	15,473	17,690	21,839	24,983	90,619

1. 上記の資料は、東北大、信州大、千葉大、日大、東一、癌研、東京医歯大、慶大、東大、伝研、大阪大、九大の提供になるもので、それを集計したものです。
2. 今回の集計では一応、Leucaemia も Malig. lymphoma の中に入れてあります。
3. *其の他の中に、(円形細胞肉腫、Melanoma、Reticuloma、Fibrosarcoma、Lymphangima、Lymphomatose 等)が入っております。

腫症患者の生検、剖検材料を蒐集し、特に生検材料の場合は同一患者についての材料を病理組織学的に追求し、その組織像の経時的変遷、就中、最近の物理化学的療法による病像の修飾、病理組織診断上最も問題となるホジキン氏病の診断規準等について検討を加えた。

II 材料と方法

人体材料に関しては信州大学医学部病理学教室において、1956～1960の5年間に集まった長野県下各地病院よりの生検材料62例、剖検材料6例を選び、パラフィン包埋切片について、ヘマトキシリン-エオジン染色、Pap 鍍銀染色を施し検鏡し、尚必要に応じてマローリー染色、PAS 染色等をも使用した。

III 信州大学医学部病理学教室に集められた長野県下のリンパ腺腫の生検例、剖検例の統計 (表2)

IV 悪性リンパ腺腫症の病理組織学的分類について

悪性リンパ腺腫症の診断、分類は現在の所病理組織学的所見の結果に依存しているが、リンパ腺乃至リンパ組織の腫瘍の診断、分類は病理組織学者の間において尚いろいろ見解の相違があり、すつきりした形をとっていない。この混乱状態を招いたゆえんを考えてみると、

- 1) 一元論的な考えかたと多元論的な考えかた
一元論者は各種リンパ腺腫 (リンパ肉腫、細網肉腫、濾胞性リンパ腺腫、白血病性リンパ腺腫、ホジキン氏病等)を一括してリンパ肉腫 (Lymphosarcoma) とし、Primitive Mesenchymal Cell 由来と考え、本細胞の悪性化した結果と考えている。即ち将来成熟細網細胞、大食細胞、リンパ球、形質細胞、顆粒白血球、粒球等々何れの方角えも分化し得る多潜性 (multipotent) 細胞の分化諸階段より夫々の腫瘍が

表 2.

BIOPSY MATERIALS

	1955	1956	1957	1958	1959	1960
Reticulosarcoma	7	6	10	9		
Hodgkin's Disease	3	2	5	5	8	10
Lymphosarcoma	1	2	4	1	2	2
Leucaemia			1	2		1
Follicular Lymphoma		1	3		1	3
Reticulosis			1		3	2
Letterer-Siwe					1	
Sarcoid			1		3	2
Eosinophilic Granuloma					1	
Lymphoepithelioma					2	1
etc.					3	2
Total	11	11	25	17	24	23

Lymph Node Swellings in general

Malignant Lymphomas	11	11	25	17	24	23
Metastasis of Malignant Tnmors	29	32	40	61	69	73
Tuberculosis	20	18	23	29	20	19
Reactive or Inflammatory Changes	5	9	21	16	30	41
etc.	2	3	6	7	11	12
Total number of Lymphoid Tissues examined	67	73	115	130	154	168
Total of Biopsy Cases	1,010	1,110	1,337	1,491	1,511	1,639

発生し得るとするものであり、この説に従えば、各種腫瘍相互の間の移行、同一患者から同時に採用された生検材料の顕微鏡像の相異、乃至同一患者の Follow Up の途上における腫瘍像の変動等、臨床病理学者が日常遭遇する現象を説明する事が出来る。即ち悪性リンパ腺腫の呈する多種多様の組織像は Lymphosarcoma という一つの Prototype が示す諸相にすぎないという事になる^{④⑥}。この様な考え方は主として米英系病理学者によつて支持せられ Willis^④はその著書の中で端的に強調している。

これに対して二元論者は Primitive Mesenchymal Cell は生后、リンパ球母細胞と細網細胞母細胞に分化し、各々リンパ球、細網細胞の母細胞として互に移行する事なく、従つて夫々から由来したと考えられるリンパ肉腫、細網肉腫との間にも移行は起らず、別個の腫瘍とするもので、従来独逸学派により主に支持されてきた説である。この説によれば悪性リンパ腺腫の各形は独立した腫瘍であり、臨床病理学的観察によつて得られた結果を説明するのに困難矛盾が生ずる事が多いので、一元論的な立場をとる者が増加しつつある。

以上の記載からも窺えるように悪性リンパ腺腫の組

織像は時により、又部位により大幅に変動移行する事があり、1枚の顕微鏡標本の示す像は決して全班を代表するものではなく、又一枚の標本内においてすら異なる組織像の Complex である事も稀ではない為組織診断が屢々困難となる。

2) 非腫瘍性病変との鑑別診断

リンパ腺の腫脹をきたす非腫瘍性病変の種類は実に多いが、真の悪性リンパ腺腫との鑑別診断に迷う症例が尠くなく、又両者の中間に位すると考えられる病変(例えば腫瘍性細網症の如きもの)^⑦もある。又最初単純な細網細胞の増殖乃至は非特異性のリンパ腺炎等で初まり、これらの状態が永続して恰も臨床的に腫瘍を思はせる場合や、或は途中から真の悪性リンパ腺腫に移行する場合等もあつて、その本態を捕捉する事の困難な場合にも遭遇する。

著者は悪性リンパ腺腫を従来の慣習にならつて、細網肉腫、ホジキン氏病、リンパ肉腫、濾胞性リンパ腺腫に大別し、更に白血病、腫瘍性細網症をも加え、併せて腫瘍に類似の態度をとる非腫瘍性疾患(Sarcoid, Letterer-Siwe 氏病等)をも鑑別診断の上で参考とした(第2表参)。

V ホジキン氏病の臨床病理

信州大学病理学教室に集められた本症例62例(長野県下38例, それ以外の地域24例)の生検材料(50例)剖検材料(12例)について, 著者は種々の観点から考察を加えてみた。

1) 発症当時の年齢及性別

表 3.

発症年齢	例数	%	男	女
5 ~ 10	5	8%	4	1
11 ~ 20	10	16%	7	3
21 ~ 30	18	29%	15	3
31 ~ 40	8	13%	4	4
41 ~ 50	6	10%	5	1
51 ~ 60	10	16%	6	4
61 ~ 70	5	8%	4	1
計	62		45	17

先づ性別に関しては男女の比は45/17で男に2倍以上多くみられ又20~30才台に始まる事が多い事も諸外国の報告と略一致している^⑦。然し表3に示す様に50~60才において発症する事も比較的屢々認められた。

2) 一般に悪性リンパ腺腫患者が腫脹を主訴として医師を訪れる場合には, 既にそれ以前可成長期に亘つて腫脹のあつた症例が多く, 著者の取扱つた62例のホジキン氏病において最初の生検の際39例は6ヶ月以内, 13例は6~12ヶ月, 6例は1年以上腫脹を放置しておいた(残り4例は不明)。ホジキン氏病以外の悪性リンパ腺腫患者の最初の生検時間診に対する答えもほぼ同様の率で6ヶ月内外に医師を訪れるものが最も多い。^⑧

3) 好発部位

最初の生検時に両側乃至片側の頸部腫脹のあるものが大部分で62例中56例に認められた。この中頸部のみに限局して腫脹を認めるもの45例で, 他の21例は腋窩部, 鎖骨上窩部, ソケイ部等の腫脹を合併していた。腋窩部, 鎖骨上窩部に単発したものは夫々5例及1例であつた。ソケイ部に単発したものは認められない。この様な体表面から触知出来るリンパ腺腫のひろがりかたからみて, 本症がリンパ腺を侵す場合は或局所リンパ腺領域から, それに隣接した領域へと連続的にひろがる傾向が大きい事が推定される。

4) 原発部位

ホジキン氏病は全身リンパ組織を侵す系統性疾患で

あり, 末期にはリンパ組織全領域のみならず他臓器組織を侵す運命をもっており, 剖検で認められる症例は殆んど全部末期に属するものである。従つて本症が果してどこに原発し易いかは, 体表部リンパ腺腫脹だけから直に決定しかねる問題である。患者が最初頸部腫脹に気付く事が圧倒的に多い事実からして頸部リンパ腺領域に原発する事が最も多いとされているが, 比較的軽度の頸部腫脹のある患者8名についてその胸部レ線像を調べた結果その中4例に上部縦隔洞に可成發育した腫瘍陰影を認める事が出来た。この事実は頸部腫脹として現はれる以前既に縦隔洞の腫瘍として発症している事を推知せしめ, 臨床的に注目すべき事柄と考へる。又12剖検例中1例は后腹膜リンパ腺群にのみ著明な塊状腫瘍が形成せられ他領域リンパ腺病変は比較的軽度乃至非特異性炎症を示すものがあつたが, この様な場合には后腹膜リンパ腺が原発部位と推定される。其他原発部位としてはリンパ腺のみならず種々の臓器が挙げられているが, 著者は胃に原発したと思はれる手術例を経験した。

症例(平林外科-1958): 54才 男

臨床診断—胃癌。入院1ヶ月前程より時々胃部不快感があり, 胃体部に腫瘍を触れる。レ線撮影上小彎部に硬い壁を認め, 体部, 幽門部の陰影欠損がある。胃の部分的切除術施行。開腹時において咽門部小彎側及び幽門洞部の胃周囲リンパ腺が胡桃大から鶏卵大に多数腫大し, 切除胃内腔には内腔に向つて半球上に隆起した3ヶの胡桃大腫瘍が発生し, これらの腫瘍は周囲胃粘膜内に浸潤せず, 鋭利に境されている。

顕微鏡所見: 胃壁腫瘍及び胃周囲リンパ腺腫はいづれもリンパ肉芽腫の像を呈するが, 胃壁は幽門洞から体部にかけて, 粘膜下層及粘膜層の一部にびまん性の細網細胞の増殖が起り胃壁腫瘍の間を連絡している。このびまん性細網細胞増殖は幽門輪粘膜を中心として発生しているように思はれる。

本患者は術後6ヶ月を経て癌性腹膜炎の徴候を起して斃れた。

胃腸管に限局したホジキン氏病の報告例は比較的少いが, 早期開腹手術例の数が多くなるにつれて内臓に限局したホジキン氏病の症例が増すものと思はれる。然しこれらの限局病巣を作る場合も早晚は汎発化する運命にあると考えられる。

4) 病変のひろがりかた

Peters^⑨はホジキン氏病をそのひろがりかたから3期に分けた。

1期 1つのリンパ腺領域のみに限られたリンパ腺の病変

2期 2つ以上の隣接したリンパ腺領域のリンパ腺群の病変(上半身乃至下半身)

3期 リンパ腺全領域の汎発性病変。リンパ腺以外の臓器組織にも波及——末期においてはリンパ腺病変は后腹膜部、腸間膜リンパ腺群に最も強く現はれ易い。

著者が研究対照とした62例のホジキン氏病の中、患者が局部腫脹を認めて以来5年以上を経過した事を確認出来たのは16例であるが、これを上記の分類にあてはめると——1期11例、2期2例、3期3例となる。各期に属する症例の内容を検討してみると、1期のものは一見治療により全治したかにみえるが、間もなく再発を繰返している場合が大多数であり、又3期に属する症例は1乃至2期の状態から末期に近く急激に汎発化して斃れる場合が多い。

5) ホジキン氏病の予后

ホジキン氏病と一般に呼ばれているものは予后不良であるが、最近の化学治療により、再発を繰返えし乍らも可成長期に亘つて生存し得る。吾が国では悪性リンパ腺腫患者の Follow Up を徹底的に行つた報告が極めて少いのでその実体がよく掴めないが¹⁰⁾、少く共著者の経験した62例中16例は5年以上生存し、尚その中6例は7年以上生存し、その中2例は現在化学治療を持続しつつも健存である。

Lumb and Newton¹¹⁾は149例のホジキン氏病を観察しその中67例(34.5%)は5年以上生存したと報告している。従つて適当なる治療により本症の全治は望めなくとも、生存期間をのばす事は期待出来る。

VI ホジキン氏病の組織学的診断

ホジキン氏病即ち Sternberg¹²⁾以来リンパ肉芽腫症と呼び慣はされてきたこの疾患の診断は Sternberg が強調したように原因不明の疾患であるから、患部顕微鏡標本の組織学的所見にまたなければならない。リンパ肉芽腫の古典形の組織像としては、細網細胞(あるいは上皮様細胞、内皮細胞)、Sternberg-Reed 巨細胞、リンパ球、好酸球、形質細胞、好中球等多多彩な細胞が雜然と入り乱れて増殖した肉芽腫像で、更に desmoplastic になつた場合には線維芽細胞、線維形成を伴う状態をさす事は一般によく知られているが、通常の肉芽腫と異なる点は肥大した所謂細網細胞、及び Sternberg 巨細胞の出現で、これらの細胞の存在が本疾患に pathognomonic であり、他の雑多な elements はこれら細胞に対する反応的増殖と推定されている。

以上のような典型像に対しては組織診断上異論をは

さむ余地はないが、問題の焦点はこの様な定型像を中心として、広く左右に展開する亜型乃至異型組織像の診断にあるのである。定型的肉芽腫の組織像から左方移動を起して、細網細胞が他の細胞を圧倒して多数を占めれば細網肉腫類似の像に、リンパ球が大多数を占めればリンパ肉腫類似の像に近づくであろうし、又反対に右方に移動して線維性硬化を起せば線維腫乃至非特異的器質化、瘢痕組織類似の像を呈するに至るであろう¹³⁾。

ホジキン氏病が盛な細胞増殖により増大しつつある時期には左方移動を示し、又治療、静止の状態にある時は右方移動像を示す。

本症の剖検屍体各所よりとつた病変に以上の諸相を見出すことは稀ではない。

VII Hodgkin Cell, Sternberg Giant Cell の診断的価値

ホジキン氏病の診断を最后的に決定づける病理組織像の診断規準は然し乍ら病理学者間においても可成意見の差がみられる事は上記の如くであるが、何んといつても診断上最も重視されているのは、ステルンベルク巨細胞の出現であろう。この細胞なくして本症と診断する事は出来ないと極言する病理学者の数は可成多い。成る程 St. 巨細胞は本症の際必ずといつてよい程現はれるが、稀に缺如する事もあり、一方又 St. 巨細胞に極めて類似した巨細胞の現はれる特異性炎性肉芽腫の種類は極めて多く、中にはホジキン氏病との鑑別が不可能と思はれる肉芽腫も少くない。この巨細胞の細胞学的所見は Reed¹⁴⁾により精細に記載されてはいるが、未熟な状態から成熟、過成熟、変性壊死崩壊に至るまでの諸段階があり、細胞学的所見のみから本症と診断し得る程に特徴のある存在とはいえない。寧ろホジキン氏病を顕微鏡像の上で特徴づけるものは、この巨細胞の母細胞である所のいわゆる細網細胞であるというのが最近の傾向であり、Potter¹⁵⁾が1935年この細網細胞に Hodgkin Cell という名前を与えてから特に注目されるようになった。この細胞は沢山の synonyme をもっており(pathological reticulum cell, Sternberg's cell, grosse cinkernige Lymphogranulom Form, Epitheloidzelle, Vorläufer der Sternbergschen Riesenzelle, Übergangsform etc.)、紛らわしいが、Potter 以来 Hodgkin Cell という名前に統一されつつある。この細胞は彼の記載によれば——胞体は遊離卵円形乃至合胞性で、好塩基性であり、正常の細網細胞に比しやゝ大きく、核膜は明瞭であるが、核色質の分布は不平等で比較的少ない。

本細胞の最も特徴とする所は核小体であつて、その大きさは核に比し異常な大きさ、形をとるものが多く径 10 μ に達する場合も少なくない——といっている。

著者は悪性リンパ腺腫の組織標本及びスタンブ標本について Hodgkin 細胞の再吟味を行い、Hodgkin 氏病に対し診断的価値の有無を検討してみた。ホジキン細胞を個々に精査してみると大体 Potter の記載に一致し、核小体は異染性を呈する場合が多く、H. E. 染色標本では濃紫赤色を呈し、好ピロニン性で RNA に富む事を示し、旺盛な細胞蛋白代謝、増殖能をもつ事を物語っている。一方また核小体の形は多く卵円形であるが、中には種々奇妙な形をとるものがあり、時にはこれら核小体は胞体内に放出されている。数は通常 1 個であるが 3~4 個に達するものも少くない。この様な核小体の多形性は上皮性腫瘍細胞において屢々認められる現象であるが、非上皮性細胞においてはホジキン氏病の際に最も屢々発見される。ホジキン細胞の核小体は時に核封入体ではないかとの疑いも持たれるが原則的には核内に 1 個であり、他に核小体と思はれるものを発見出来ないで核小体と考える方が妥当である。著者が悪性リンパ腺腫について本細胞の有無を検討した結果は第 4 表の通りである。本表から窺えるように本細胞はホジキン氏病と診断された組織標本 62 例中 48 例 (77%) に認められ、又多数存在するもの 38 例、小数のもの 10 例であつた。

然しホジキン氏病以外の場合も発見率は少いが認められ(細網肉腫、リンパ肉腫等)又単純な反応性増殖の場合にも稀ながら認められた。著者の得た以上の結果からホジキン細胞がホジキン氏病にとり必ずしも pathognomonic な存在でない事が分る。Potter はホ細胞はホ病にのみ特有な存在であり、ホ病が如何に desmoplastic な姿になつても必ず残存するものである事を強調しているが、desmoplasia の著しい例ではホ細胞の全く消失している事も可成あるので Potter の結論は正しくない。旺盛に増大しつつあるホジキン氏病においてのみ彼の結論は正しい事が裏書された。一方我国の病理組織診断者は Potter のいう程にはホ

ジキン細胞の存在を絶対重要視していない事も表 4 から明に読み取られる。寧ろ我国では Sternberg 巨細胞の存在に重きをおいていたことが窺える。この細胞は后程述べるように、ホジキン細胞の不完全分裂によつて発生した多核乃至多葉核をもつ細胞と考えられるが、ホジキン細胞の退行性病変の過程として表はれてくると推察される。従つて核小体の様相はホジキン細胞同様のものから萎縮したものまでの諸段階があり、診断価値は寧ろホジキン細胞に置かれるべきである。又細網肉腫、リンパ肉腫、反応性濾胞増殖と診断された生検材料の中ホジキン細胞が或程度発見出来たものについては個々の症例について精しく追究されない限り、ホジキン氏病との鑑別は不可能である。著者はリンパ肉腫(リンパ芽球型)と生検診断されたものが数年後の剖検の結果、ホジキン症である事が判明した 1 症例を経験したが前の生検材料標本を精査した所、可成多数のホジキン細胞の出現を認める事が出来た。恐らくこの際 Sternberg 巨細胞が認められなかつたので、リンパ肉腫と生検診断されホジキン細胞は見逃されたものと思はれる。又急性性敗血症性リンパ腺腫と臨床診断されたリンパ腺生検標本内にホジキン細胞を見付けた 1 症例も経験したが、3 ヶ月后死亡時に頸部から切除された腫瘍はホジキン肉腫(后述)の組織像を呈していた。結局ホジキン病の組織学診断にあつては、従来重視されている Sternberg 巨細胞、多彩な反応性細胞線維増殖、リンパ腺正常組織構造のそれらによる破壊消失の他に、或定度のホジキン細胞の出現を考慮重視する必要があると思はれる。

VIII Paragranuloma (Jackson)

Jackson¹⁵⁾等は Hodgkin's Disease を Hodgkin's paragranuloma, H's granuloma, H's sarcoma の 3 疾患に分ち、この 3 者は従来いはれるように Hodgkin 氏病の諸相を示すものではなく、H. 氏病構成単位として臨床病理学的に夫々独立した疾患であり、又 3 者の間に移行が起る場合にはこの順序に悪性化すると主張した。Jackson 等は H. 氏病患者の中、長期生

表 4.

Presence of Hodgkin Cells

	No. of Cases	Pos. Cases		冊	+
Hodgkin's Granuloma & Sarcoma	62	48	77%	38	10
Hodgkin's Paragranuloma	15	10	66%	9	1
Reticulosarcoma & Lymphosarcoma	42	11	26%	5	6
Reticulosis, Granuloma, Reactive Hyperplasia	39	0	7%	0	3

存者例を集めて臨床病理学的追求を行い、長年月に亘りそのまゝの状態でリンパ腺腫が停止し、健在のもの、治癒したと思われるもの、再発悪性化したもの等を比較し、前者を Paragranuloma と命名した。彼等はその定型組織像をその著書の中に掲載しているが、可成の特異像をもち、びまん性の小リンパ球腫を主体とし、その間に Sternberg 巨細胞の散在するものを指している。彼等の記載した所見を引用してみると次のようである。——“Hodgkin's paragranuloma bears little or no resemblance to a true tumor, either in its histologic picture or its clinical course. The often scattered, isolated Reed-Sternberg's cells, the lymphocytic infiltration with or without destruction of the lymph follicles, and the complete lack of invasiveness all speak an infectious process, as do the comparatively benign course and the fact that in almost all cases the disease starts in the lymph nodes of the neck, to which the causative agent may have gained access through the pharynx.——即ち彼等が Paragranuloma を Infections lymphadenitis と考え何か病原体を考えている事は明である。又彼等は Reed Sternberg Cell の散在を特徴としてあげているが、最近の欧米病理組織学参考書に掲げられた Paragranuloma の組織像をみるとホジキン細胞の散在しているのみで巨細胞の認められないものをも含ませてある⁽¹⁶⁾。このような組織像は Lymphoreticular medullary reticulosis (Robb-Smith⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾, Reticular lymphoma (Lümb)⁽¹⁹⁾等とも呼ばれているが、以上の様な組織像を著者が過去数年間追究した結果は表5に掲げる様である。本表における8症例はいづれも長野県下で follow up されたもので、追求期間1年以内のものが現在3例(何れも男性、15才、18才、26才)あるがこれは目下観察中の

為本表より除いた。本表からも窺えるように Paragranuloma と診断されたものは20才以下の男性に比較的多い。大部分は頸部リンパ腺腫を訴えて生検されるが唯一回の生検像で Paragranuloma と診断するのは危険である。これはホジキン肉芽腫病変に接してこの病変が混在、共存している事が稀ではないからである。表5の中の第6例は再発を起し1年半后には細網肉腫に移行した。Jackson は P.が悪性化する場合には必ず Hodgkin's granuloma に移行すると述べているが、直接肉腫化するものが経験されたわけである。他の症例は再発を繰返しているもの、全く癒痕化して一見治癒状態にあるものであるが現在尚観察中である。尚第4、第7例にはレ線で肺上野に硬化性肺結核陰影を認める。

症例 a — 表5の Case 1.⁽¹⁰⁾ 10才の男児

最初の生検より約1年前から、左頸部に除々に発育した腫瘍で拇指頭大のもの数個を触れたが表面皮膚、基部との癒着なく又相互に可動性で自覚症状を欠き無熱。後他側にも2ヶ小指頭大のものを触れるようになった。化学療法により両頸部腫瘍は次第に縮少し生検も其后2回行つたが組織像には著変なく、最初の生検後2年半たつて小豆大の硬い癒痕性腫瘍を触れる。5年余経過した今日再発を起さず健在である。病理組織学的所見としては、腫瘍組織の到る処に太い梁状の硝子様物が形成せられ、又周囲からの癒痕性治癒傾向が強い。この硝子様物質はアミロイドではなく結合織性ヒヤリンで化学療法の結果と考えられるが、ホジキン氏病は時により部分的に自然治癒を営む傾向があるので、直に化学療法の影響とはいいい切れないと考える。この梁状形成物の間にはリンパ球、ホジキン細胞、Sternberg 巨細胞が不規則に混在している。巨細胞の中には核の異型像を呈すものもあるが、一般に胞体は境界不鮮明で好塩基性の強いことが目立つ。巨細胞には一核性のものから多核性のものへの移行像が

表 5.

Eight Cases of Hodgkin's Paragranuloma

Case	Sex	Age	Site	Recurrence	Surv. after biopsy, yr.
1	M	10	Neck (bilat)	—	8 2/12
2	M	16	Neck (lt)	—	3 7/12
3	M	21	Neck (lt)	卅	5 3/12
4	M	22	Supraclav (lt)	—	4 5/12
5	F	22	Neck (lt) Axilla (lt)	+	3 9/12
6	F	34	Neck (rt)	Reticulosarcomatosis	1 7/12
7	M	48	Neck (bilat)	—	2 8/12
8	M	56	Neck (rt)	—	3 9/12

(Nov. 1959 Nagano Pref.)

あり、その間変性萎縮しているものもある。従来この様な組織像はリンパ肉芽腫の Variety の一つとみなされてきたのであるが、臨床病理学的立場から Jackson は独立した一疾患である事を主張しているのである。

症例 b—表5の Case 6.^⑩ 34才女性

最初の生検を受ける約7ヶ月前より右頸部に腫脹が現われ次第に増大し皮下に8ヶ程の豌豆大乃至鳩卵大の腫瘍を触れるが可動性で圧痛なく皆一様の硬さである。自覚症状としては軽度の倦怠感を訴えるのみで発熱もない。胸部レ線所見では異常なく血沈も同様である。他領域リンパ腺の腫大は触知されない。頸部腫瘤1ヶを生検し、続いて2ヶ月後に更に今1ヶを生検したが、何れも病理組織学的にはびまん性の小形リンパ球増殖が主体をなしてその間にホジキン細胞が散在し、稀に Sternberg 巨細胞も混在しているが余り定型的な形ではない。多核白血球も可成の数出現しているがその過半数は好酸球である。全体としてリンパ腺の正常構造は消失しているが、線維化の傾向は僅かである。第2回目の生検組織は肥大細網細胞の増殖が比較的優勢でリンパ球増殖を圧倒している。以上の病変からまぬがれた小部分のリンパ腺組織には所謂洞カタルの像を認めるし辺縁洞にはリンパ流静止が起つている。増殖剝離した洞内皮細胞の胞体は好酸性でホジキン細胞とは明に区別出来る。精査するとこれらの増殖した肥大細網細胞のあるものに核内或は胞体内封入体らしいものを認める事が出来た。その大きさは概して核小体よりも大きく H. E. 染色で紫紅色を呈する球状体で周囲に明庭をもつものもある。然し核小体との鑑別は時々困難な場合が多い。以上の所見から一応 Paragranuloma と組織診断を下したが症例 a に比し余り定型的ではない。又封入体を認める点ではウィルス性のものではないかという疑いも否定出来ない。鍍銀染色標本によると上述の Paragranuloma と思える組織が膨脹性に發育しているのがよく分る。微細好銀線維形成はみられない。本例は其后6ヶ半月で死亡したが、剖検 (S-385-1957) の結果頸部、咽頭部 (主として右側)、縦隔洞、腋窩等を主体としたリンパ腺腫瘍であつたが、他の内臓への腫瘍浸潤は起つていなかった。腫瘍各所からの組織切片は何れも細網肉腫で多形細胞性であつたが、一部には異型のホジキン肉芽腫の像を思はしめる所もあり診断が難しい部位もあつた。本例は第2回目の生検後6ヶ半月という短期間に細網肉腫症に移行したと考えられるが、その前駆として前述のような組織像を認めたわけであるが、細網肉腫の中には、本例のように Virus 感染を疑はさ

せるようなものがあり、これと同じような症例も報告されている。

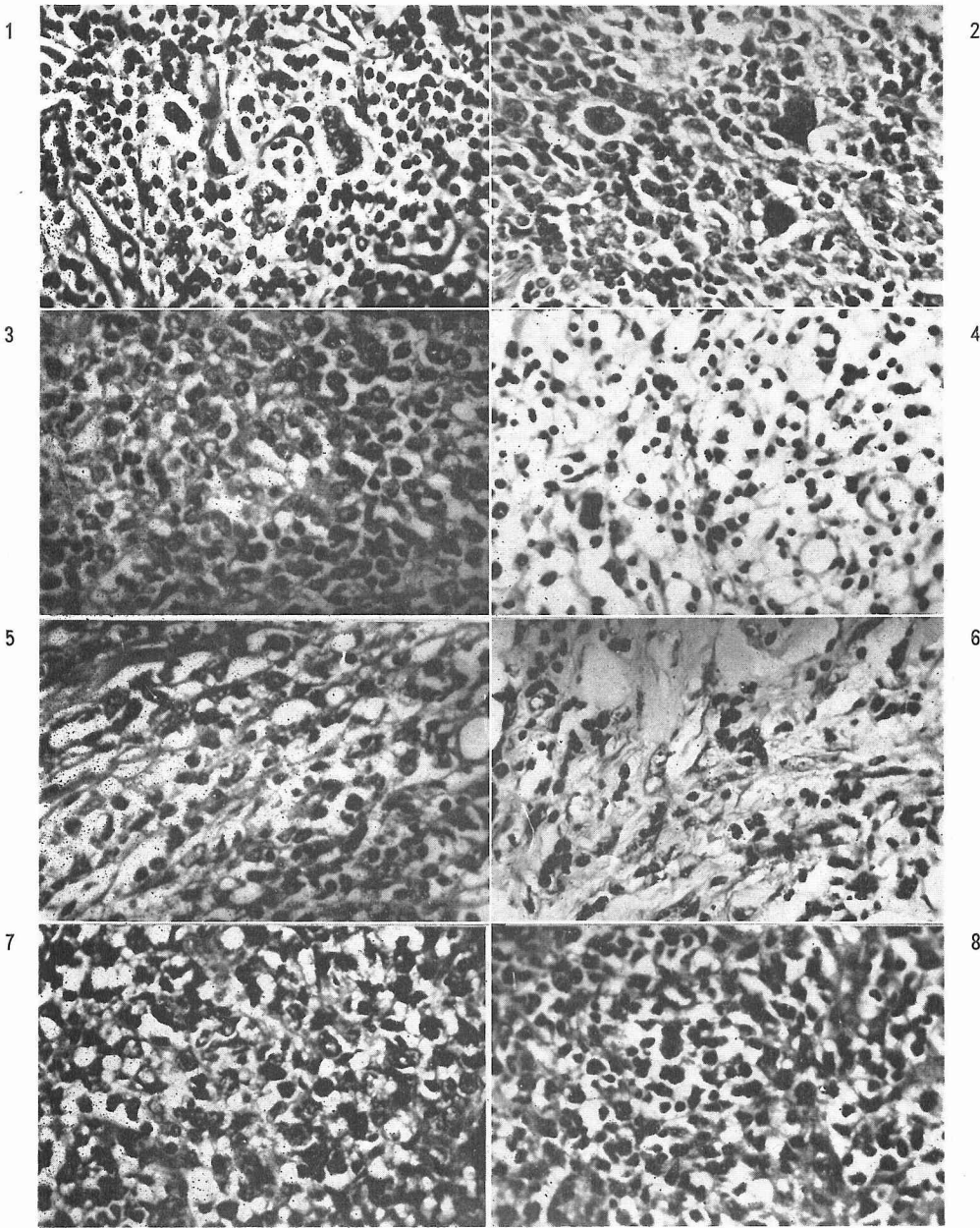
IX ホジキン肉腫と細網肉腫

ホジキン肉腫という疾患名はかの Ewing^⑫ によつて1922年提唱されたものであるが、従来我国ではホジキン氏病としてホジキン肉芽腫との間に区別を設けず取扱われ、或は細網肉腫の多形細胞型とみなされていた。要するにこの場合はホジキン細胞並びに Sternberg 巨細胞の多形性、異形性が著明になり、明かに肉腫としての性格を現わしており、解剖学的にも内臓、骨等への破壊性増殖が顕著な場合を指すのであるが、Ewing は本疾患は独立疾患でありホジキン肉芽腫から移行する場合の外最初から肉腫として出現する事もあるといつている。ホジキン氏病の剖検例において諸所を精査してゆくと部位により H. sarcoma の像に遭遇する事が稀ではない。この様な場合、みる人により、ホジキン肉芽腫の肉腫化が起つたとも、或はホジキン氏病の示す多様性とも、将又細網肉腫化^⑬とも解釈されるであらう。Jackson 等によればホジキン肉腫は周囲組織に対して破壊力が甚だ強く、リンパ腺以外の臓器にも拡がること多く、初発部位は后腹膜リンパ腺に多いという。経過は急性で1~2年以内に斃れる。又ホジキン肉芽腫が20~50才に多いのに比しホジキン肉腫は60~70才に多く、又レ線に対しホ肉芽腫程は感受性がないといつており、ホ肉腫が臨床病理学的に特殊な独立疾患であることを強調している。著者の手許に集められた剖検例12の中、ホジキン肉腫化を起していると考えられたものは5例でありその年齢は夫々29才、38才、47才、48才、52才、53才であつた。

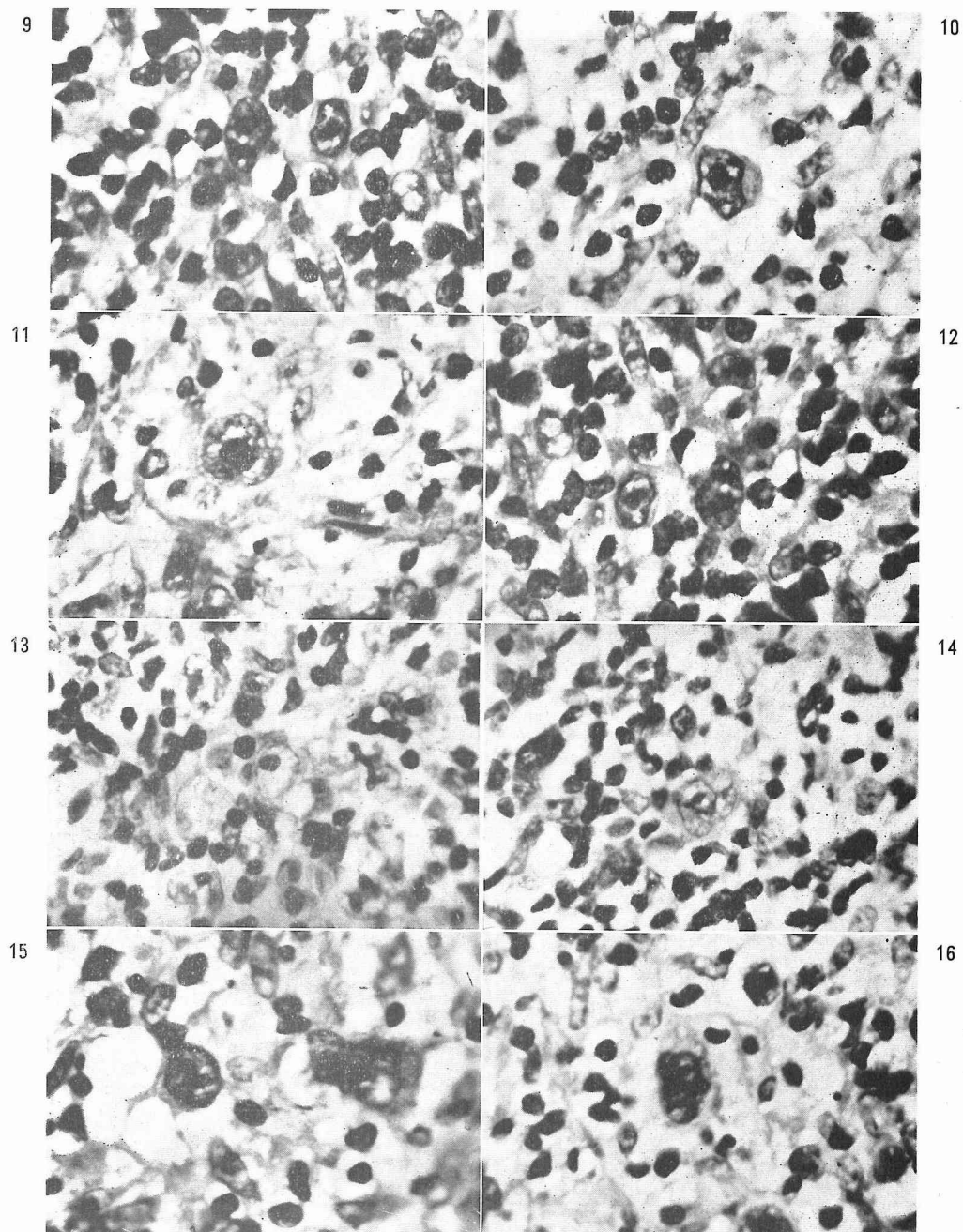
X 総括及び考按

ホジキン氏病を中心として、ひろく所謂悪性リンパ腺腫症の生検剖検例を病理組織学的にながめ、且つその臨床経過と比較検討を行つてみた著者の経験からいえば、リンパ腺、リンパ様組織の腫瘍は他組織臓器のそれに比して如何にも Variety に富み、且又時間的変動が著明に起るものである事を痛感する。この点悪性リンパ腺腫の病理発生に関しては一元論的な考え方に傾かざるを得ない。著者は悪性リンパ腺腫の中特にホジキン氏病を主体として観察したが、その本態はおろか病理組織学的診断の criteria も、みる人によつて可成開きのある事を知つた。欧米諸国の文献にホジキン氏病の報告が比較的多いのに比し我国に少いの、我國の病理組織学者が昔 Sternberg の記載した

横内：ホジキン氏病の病理附図 図版 I

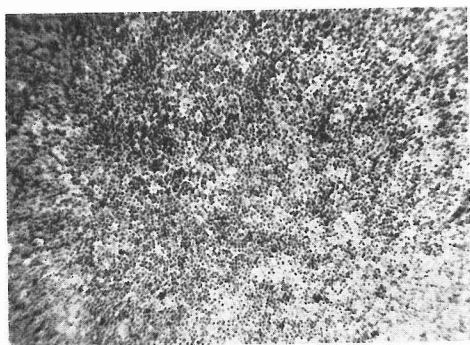


横内：ホジキン氏病の病理附図 図版Ⅱ

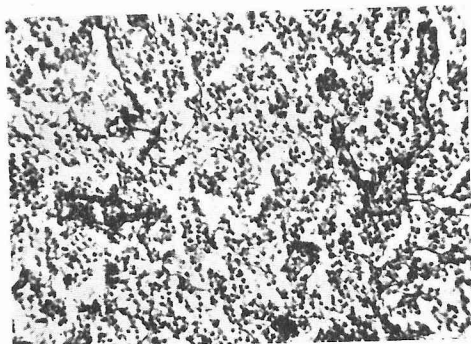


横内：ホジキン氏病の病理附図 図版Ⅲ

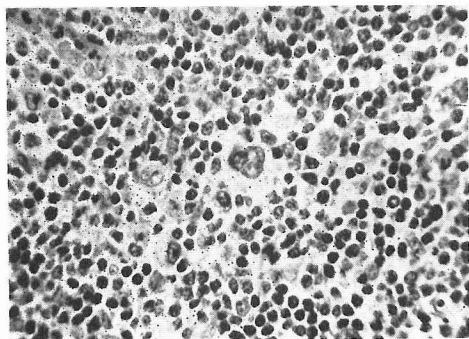
17



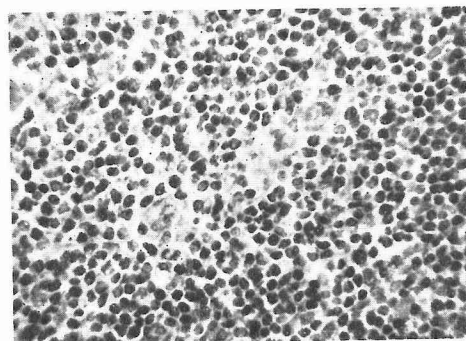
18



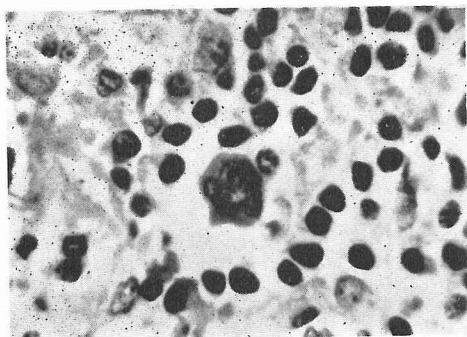
19



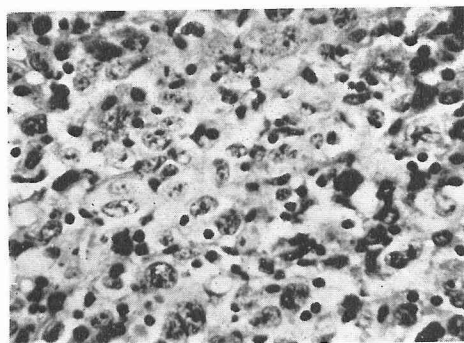
20



21

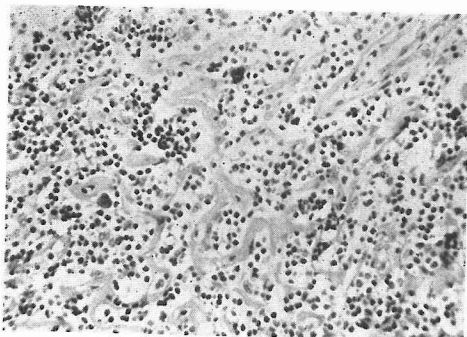


22

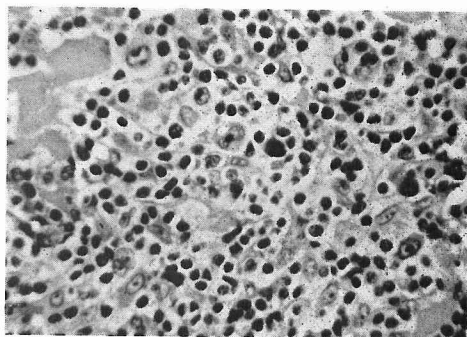


横内：ホジキン氏病の病理附図 図版 IV

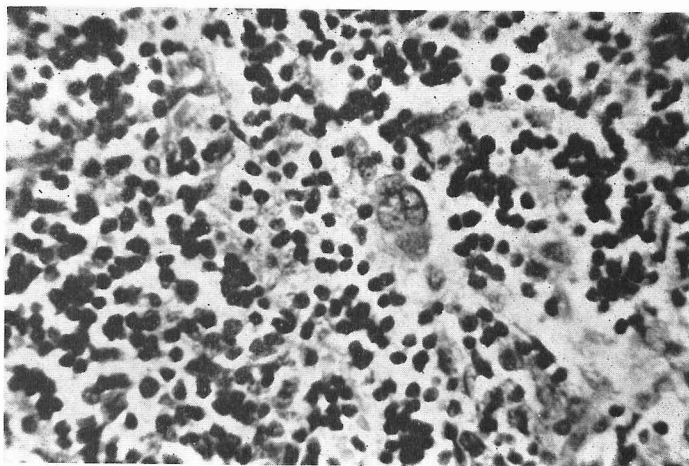
23



24



25



古典組織像にあてはまるもの以外は、ホジキン氏病と診断するのを慎重にする本が原因の一つと考えられる。即ち昔はリンパ肉芽腫の組織像としては Sternberg 巨細胞以外に好酸球増多症、所謂細網細胞、線維形成等も可成診断上重視され肉芽腫の像が全体として特徴づけられていたのが、次第に Sternberg 巨細胞乃至ホジキン細胞にのみその重点が置かれるようになり他の element の意義は失はれつつあるのが現状である。然乍ら Sternberg 巨細胞、ホジキン細胞自体をとりあげてみても細胞学的にホジキン氏病を診断するにたるだけの特徴はないと著者は考えている。所謂悪性肉芽腫とか腫瘍性細網（内皮）症等と呼ばれている疾患群（Mycosis fungoides, Wegener's Granuloma, Letterer Siwe's Disease）の中にもこれらの細胞は認める事が出来るし、Brucellosis²², Histoplasmosis²³, Toxoplasmosis²⁴, Nocardiosis²⁵ 等の際に現はれる反応性細網症乃至肉芽腫の中にも出現してくる。又最近の化学療法を強力に施された結核症、敗血症のリンパ腺にも Sternberg 巨細胞に類似のものが現はれる事は稀ではない。一方臨床所見からすればホジキン氏病は（Paragranuloma の或ものを除き）予後不良な悪性リンパ腺腫症である。凡そ腫瘍という病変の概念はその生物学的諸状が顕微鏡の所見より優先するのが建前であるので病理組織学の上からは窮余の策として Sternberg 巨細胞やホジキン細胞を腫瘍細胞とみなし、他は総てこれに対する反応性増殖と解釈しているのが現状である。今仮に St. 巨細胞、ホ-細胞を腫瘍細胞であると考えても、これ程多彩な細胞の種類が反応性肉芽腫をその囲りにつくる腫瘍は他に類をみない。癌組織の発育先端部間質における円形細胞反応、硬性癌組織周囲における線維芽細胞、膠原線維増殖等の現象はみられるが、ホジキン肉芽腫における肉芽腫形成細胞、線維の増殖状態は比較にならない。諸ホジキン細胞、Sternberg 巨細胞は果して腫瘍細胞であろうか。これこそホジキン氏病の本態を解明する鍵である²⁶。ホジキン細胞の Pathogenesis に関して Lennert²⁶ は indifferente Retikulumzelle から直接由来した、或は basophiler Makrolymphozyt を介して間接に由来した病的細胞とみなしているが、前者の如き架空の存在に過ぎぬ細胞から誘導するよりは寧ろ天野²⁷海野により提唱されたリンパ胚球（Lymphogonia）こそその細胞学的所見からみてホジキン細胞に一致している。Moeschlin²⁸ はホジキン細胞の核小体の多形性及び分裂時の染色体の形と配列が反応性増殖の際にみられる細網細胞のそれとの相違を指摘して、ホジキン細胞を腫瘍細胞

とみなしているが、このような異常像はリンパ胚球（天野・海野）には屢々見受けられることであり、ホジキン細胞を直に腫瘍細胞と考える事は出来ない。又 Sternberg 巨細胞といわれる細胞は単核のホジキン細胞の有糸（時に無糸）核分裂の際、胞体の分裂が相伴わぬために発生したものであることは、組織内に両者の移行像を認める事からも明であり、従つて多葉、多核の巨細胞核の中には矢張ホジキン細胞においてみられたのと同様な核小体が存在するわけである。但し本巨細胞は、もともとホジキン細胞の変性型と考えられ退行性変化を起し易く、核の濃縮、融崩壊、核小体の縮小、胞体の好酸性化等が起り易く、特に最近の化学治療を施された例においてはこれら細胞の胞体が球状に膨大し、核崩壊の著しいものが増加している。

XI 結 論

1) いわゆる悪性リンパ腺腫の組織像は甚だ Variety に富み分類困難なものが少くないが²⁹、これは一元論的な病理発生の解釈の立場からすれば寧ろ当然である。

2) 悪性リンパ腺腫の診断には臨床病理学的追求が望ましく、単に一枚の切片では診断を誤る事が稀ではない。

3) Jackson の主張する如く Hodgkin's paragranuloma, Hodgkin's granuloma, Hodgkin's sarcoma の各々が臨床病理学的に独立した疾患であり、全体を一括して Hodgkin's disease と命名する事については異論が多く、著者の集めた僅かな症例数からは結論を出せないが、Hodgkin's paragranuloma に一致する組織像を呈するリンパ腺腫の中に良性経過をとるもの、一見治癒したと思はれるものの存在する事を確認した。

4) 著者は62例のホジキン氏病と診断された生検剖検材料につき、臨床病理学的立場から再検討を試みたが、いわゆる Hodgkin Cell の存在は本症の組織診断に際して Potter の主張する程絶対的なものではないという結論に達した。ホジキン氏病の診断には勿論この細胞及びこれに由来する巨細胞の出現は必要ではあるが、他疾患にもこれら細胞の現われる事を考慮に入れなければならない。結局これらの細胞以外の細胞、線維形成等をも考慮して総合的な診断を下すべきであり、疑わしい場合は一応悪性リンパ腺腫として置き、追求する事が必要である。

5) ホジキン細胞は腫瘍細胞であるという結論は出ない。従つて病理組織細胞学的にホジキン氏病を腫瘍

とみなす事には直に賛成し兼ねる。

後記 本研究は昭和33年より3ヶ年間に亘つて行われた文部省科学総会研究「悪性リンパ腺腫症研究班」の一環として行はれたものである。

本研究実施にあたり終始御指導をうけた石井善一郎教授、矢川寛一助教授、丸山雄造助手の各位に厚く御礼申し上げます。尚材料の供給に御協力を頂いた信大附属病院各科並びに長野県下各病院に感謝の意を表します。

文 献

- ①Gall, E. A. & Mallory, T. B.: Amer. J. Path. 18, 381, 1942.
- ②宮地 徹: 悪性リンパ腺腫症の統計文部省総合研究報告集録(医学及び薬学編) 166 (1958), 302 (1957).
- ③Willis, R. A.: Pathology of Tumours, 2nd. ed. 1953. Butterworth.
- ④Custer, R. P.: The changing pattern of lymphocytic malignancies in The lymphocyte and lymphocytic tissue ed. by Rebuck, J. W. 1960 Paul Hoeber.
- ⑤Block, M.: Histopathologic basis for evaluation of prognosis and response to therapy of the lymphocytic lymphomas ibd.
- ⑥Kaufmann, E.: Lehrbuch d. spez. path. Anatomie. Band I, 560-570, 1955 W. de. Gruyter.
- ⑦Hoster, H. A. & Drahtman, M. B.: Hodgkin's disease, Cancer Res. 8, 1-78, 1948.
- ⑧Lumb, G. & Newton, K.: Prognosis in tumours of lymphoid tissue. Cancer, 10: 976, 1957.
- ⑨Peters, M. V.: Am. J. Roentgenology 63, 299-311, 1950.
- ⑩石井善一郎: リンパ節腫瘍9例, 臨床病理, 6: 118. 1958.
- ⑪Sternberg, C.: Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose. Ergeb. d. all. Path., 30: 1, 1936.
- ⑫Köhn, K.: Zbl. Path., 87, 220, 1951.
- ⑬Reed, D. M.: On pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis Johns Hopkins Hosp. Rep. 10, 133-196, 1902.
- ⑭Potter, E. L.: Hodgkin's disease. Arch. Path., 19: 139, 1935.
- ⑮Jackson, H. Jr. & Parker, F. Jr.: Hodgkin's Disease and Allied Disorders. Oxford Univ. Press. 1947.
- ⑯Evans, R. W.: Histological Appearances of Tumours 1956 185. Fig. 271-272, 1956, Livingstone.
- ⑰Marshall, A. H. E.: Cytology and Pathology of the Reticular Tissue. Oliver & Boyd. 1953.
- ⑱Smith, A. H. T.: Reticulosis and reticulosarcoma; A histological classification. J. Path. Bact., 47: 457, 1938.
- ⑲Lumb, G.: Tumours of lymphoid tissue E. & S. Livingstone LTD. 1954.
- ⑳Ewing, J.: Neoplastic Disease, 405-407, 3rd ed. 1955, 1928

- Saunders.
- ㉑Janssen, W & Wüst, G.: Zur Frage Hodgkin-Sarkom oder Retothelsarkom, Virchows Arch, 32, 453-465, 1956.
- ㉒青木貞章: リンパ肉芽腫症とブラセラ症, 血液学討議会報告, 第6輯 1953 (永井書店).
- ㉓石井善一郎・丸山雄造: 脾肝の肉腫形成を伴った細網内皮症の一部検例, 東京医事新誌, 74:33, 1957.
- ㉔石井善一郎: 淋巴腺腫の臨床病理, 日本血液学会誌, 23, 学会号, 340-345, 1960.
- ㉕Ishii, Z. & Maruyama, Y.: Cervical granulomatous nocardiosis. An autopsy case of cervical lymphnode swelling simulating Hodgkin's disease. Acta Path. Jap., 5 (Supple): 5777, 1955.
- ㉖Lennert, K.: Histologische Studien zur Lymphogranulomatose. Frankf. Z. Path., 64: 343, 1953.
- ㉗Amano, S., Unno, G., Hanaoka, M. & Tomaki, Y.: Studies on the discrimination of lymphocytes and plasma cells. Supplements on advection on the "lymphogonia-theory". Acta path., Jap. 1: 117, 1951.
- ㉘Moeschlin, S., Schwarz, E. & Wang, H.: Die Hodgkinzellen als Tumorzellen. Schw. med. Wschr., pp 1103, 1950.
- ㉙Kopac, M. J. & Mateyko, G. M.: Malignant nucleoli; Cytological studies and perspectives. Ann. New York Acad. Sci., 73: 237, 1958.
- ㉚石井善一郎: 悪性リンパ腺腫症をめぐる概念, 臨床病理, 特集 8: 227, 1958.

顕微鏡写真説明

1. 2. ほゞ定型的な Hodgkin's granuloma (縦隔洞腫瘍)
3. 細胞突起を以て互に連絡する正常細網細胞の単純増殖と思はれる部位(腋下部リンパ腺)
4. 細胞核に何れも強い濃縮が起り, 消失しつつある部位(頸部リンパ腺)
5. 線維形成が次第に著しくなりつつある部(頸部リンパ腺)
6. 線維形成の強く行はれている所(頸部リンパ腺)
7. 8. ホジキン細胞, 小型ステルンベルク巨細胞の多形性が強く, ホジキン肉腫と思はれる部位(后腹膜及腸間膜リンパ腺)

以上1~8はホジキン氏病の一部検屍体の諸所からとつた腫瘍の多彩な組織像を示す。

- 9.~16. ホジキン氏病生検材料(頸部腫瘍)から拾つたホジキン細胞の諸相。(核小体の形が多種多様である)
- 17.~22. Paragranuloma 症例 b. (本文参照)
生検標本 22. は剖検時汎発化した腫瘍で多形細胞型の細網肉腫(或はホジキン肉腫)に属する。
- 23.~24. Paragranuloma 症例 a. (本文参照)
25. Paragranuloma 症例(表5の Case 7)
中央にステルンベルク巨細胞1ヶが見える。