

子宮頸癌の放射線治療における放射感受性の組織学的研究

金沢大学医学部第一病理学教室(主任 渡辺四郎教授)

国立金沢病院産婦人科(医長 遠藤 幸三)

大 下 陸 郎

(昭和42年10月9日受付)

子宮頸癌に対する放射線治療は、Radium, Cobalt⁶⁰などの小線源による局所治療を主とし、これによっては充分の殺癌線量の照射を受けない遠隔部に対しては、Tele-Cobalt やX線などの外部照射が補助的に行なわれている。しかし、放射線に対する癌巢の反応は一樣でなく時に放射抵抗癌が存在し、この場合には、充分な殺癌線量が照射されても照射野における癌の完全治癒は期待できないことが知られている。

もし個々の症例について、放射抵抗癌を治療前または治療の初期に予知できれば、これを除外して放射線治療を行なうことができ、治療成績の飛躍的向上が期待できる。したがって、放射抵抗性の判定法の発見は、頸癌治療に極めて切実に要請されることである。

現在発表されている方法は、Graham の Smear 法、Glücksmann の組織診による方法が代表的なものであるが、これらはまだ確実性に乏しく、臨床家の実用の域に達していない。抵抗癌の判定は、治療の開始前になしうれば理想的である。現段階では多数の研究発表があるが、その成績は不確実で実際に利用するものはないので、次善の方法として、治療開始後のできるだけ早期に判定する方法を考究する方が得策である。治療後、一定の月数を経て、癌が進行してから抵抗癌と判明しても、すでに手おくれである。

そこで、私は治療開始後、抵抗性を判定しうる最短の期間を決定する目的で、確実に殺癌量の照射を受けた76例の原発癌について、治療開始後、毎週生検を行ない、病巣の癌組織の生存の有無を中心とした病理組織学的変化を検索した。

この検索によって、当科の臨床で実用しうる抵抗癌の決定の基準を満足したので、ここにその成績を発表する次第である。本研究の概要については、すでに

1963年、第15回日産婦学会総会、及び1963年、第22回日本癌学会において発表した。

研究 方 法

I. 研究材料

1959年3月より1962年10月までの3年7カ月間に、国立金沢病院産婦人科において、入院、放射線治療を行なった子宮頸癌患者のうち、扁平上皮癌患者を研究材料とした。

症例数は、表1に示すように、1期癌8例、2期癌22例、3期癌41例、4期癌5例、計76例である。その組織学的成熟度からみると、未熟型25例、中間型34例、成熟型17例であった。

なお、当科の子宮頸癌治療方針は、手術第一主義(Primary Surgery)であるから、放射線治療の対象となる症例は、1) 進行期3期以上のいわゆる手術不能癌、2) 患者の全身状態、あるいは60歳以上の高年齢のため手術危険性のあるもの、などである。したがって、症例の平均年齢は表2のごとく、当科の頸癌平均年齢48.5歳²⁾より上廻っている。また進行癌の症例が多いために、永久治癒率の検討によって抵抗性の判定法の正否を確かめることは、ほとんど不可能であるので、被照射組織の組織学的検索によって、放射抵抗性を決定する方針を採用した。

表1 癌進行期と組織学的成熟度

成熟度		進行期				計
		I	II	III	IV	
未	熟 型	3	6	15	1	25
中	間 型	3	12	17	2	34
成	熟 型	2	4	9	2	17
計		8	22	41	5	76

Histological Studies on Radiationsensibility in the Radiological Treatment of the Cancer of the Cervix Uteri. Michio Oshita, Department of Obstetrics and Gynecology, National Kanazawa Hospital. Under the supervision of Prof. S. Watanabe, Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa University, and Kozo Endo, M. D., Chief Obstetrician and Gynecologist, National Kanazawa Hospital.

表2 進行期と年齢

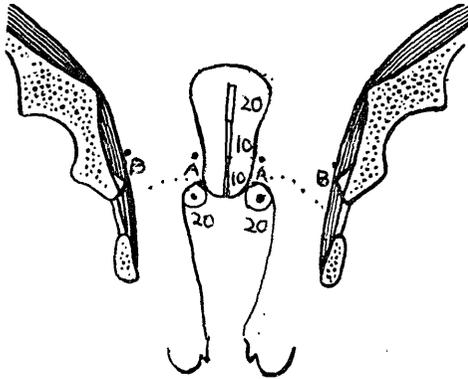
進行期	年齢							計
	44歳 以下	45 } 49	50 } 54	55 } 59	60 } 64	65 } 69	70 以上	
I 期	0	1	1	1	2	3	0	8
II 期	2	3	0	2	5	6	4	22
III 期	4	2	5	11	8	8	3	41
IV 期	1	0	1	1	1	1	0	5
計	7	6	7	15	16	18	7	76

平均年齢 59.3歳
当科頸癌患者の平均年齢 48.5歳

II. 照射術式

小線源腔内照射を行ない、その後外部照射を追加するのを通常の方式とした。Radium または Co^{60} 針腔内照射は、基準方針として、子宮腔内に 20 mg+10 mg+10 mg の Tandem を、腔内に 20 mg×2 の Ovoid を配置し、50時間照射後14日後に同様の照射を行ない、合計 8000 mg 時を照射した³⁾。この方法では、A点・B点への照射量は、それぞれ平均 7200 r, 2200 r と計測され、原発頸部に対しては、充分な組織線量が照射される。(図1)

図1 当科で行なっている腔内照射法
80 mg×50時間×2=8000 mg 時
Point Aに対し 7200 r
Point Bに対し 2200 r



III. 組織標本採取法

放射線治療前と、第1回小線源照射後一定間隔で、充分な殺癌量の照射を受けた原発頸部の成長端より、壊死部・出血部を避けて、痂皮のある部分は充分に痂皮を除去した上で組織を採取した。生検組織は小線源に極めて接近した部分であるから、殺癌量の数倍の線量が与えられており、線量不足となることは絶無である。

放射線開始後1カ月間は1週毎、その後は1カ月毎に punch biopsy をし、頸部の萎縮により組織採取の困難な場合には needle biopsy, curetting biopsy を行なった。

IV. 組織標本作製法

試切片は、10% Formalin 液で24~48時間固定した上で、6-8μの Paraffin 切片を作成し、Hematoxylin-Eosin 染色を施して鏡検した。

研究成績

I. 殺癌量の照射を受けた原発頸部組織の経時的変化

放射線による癌組織の変化の特徴は、放射性変化の種類、程度、部位、時間的経過が一様でないことである。個々の症例及び同一症例でも部位によって放射変化の様式に差異があり、また変化の速度にもかなりの差があらわれる。

放射線に対する反応には、2つの主な過程がある。すなわち、破壊性的変化 (destructive change) と回復性的変化 (recovery and healing change) である⁴⁾⁵⁾。放射線による特有の変化の速度は一様でないが、多数例における平均的な時間的経過を記述すれば下記のようなものである。

1. 照射後1週目の変化

障害の最も高度な変化は凝固壊死で、癌巢と間質は均等にピンク色に染まり、組織構造は不明となる。所々に核の遺残が散在し、間質の壊死部に少量の円型細胞の浸潤が見られる。これらの組織変化を示す部位は、巨視的には、帯白色の痂皮形成を示す部分である。これは、放射によって直接的に完全壊死を起こした部分であり、いわゆる焼灼的 (caustic) な効果で、火傷の組織変化とほとんど同一で、照射後数日のうちに癌組織は全く死滅する。この焼灼的な変化を受けた部分を除外し、特有の放射性変化の経時的所見を述べると、まず1週目の変化は、次の4様の変化に大別できる。

1) 癌細胞の核は増大し、本来の楕円形を失い、三角形・滴形・円形・細長形など多形に変化し、濃染する。核の内部構造は不鮮明になる。核の周囲に空胞形成が見られる。(核の腫大・濃染=Hyperchromatism) (写真1)

2) 癌細胞の核は縮小し、本来の楕円形を失って金平糖様に萎縮し、濃染する。原形質の空胞形成が著明になる。(核の濃縮=Picnosis) (写真2)

3) 原形質には空胞形成が少なく、核は縮小して内部は均質となり、ために癌細胞全体として異型性を失い、分化した良性扁平上皮成熟細胞様となる。(癌細

胞の良性細胞化)(写真3)

4) 核はほとんど消失, または極小となり, 残ったものは濃縮, 内部構造を失う. 胞質は均等にピンク色に染まり, 扁平上皮の角化と類似の上皮像となり, 悪性の印象は全くなくなる.(過角化=Hyperkeratosis)(写真4)

1) 2) 3) 4) の4型の癌細胞の変化を照射後の初期変化と名づけた.

一方, 間質では, 小線源による血管の破壊によって, 血液成分が血管外に滲出して, 出血壊死像が多くなり, また間質全体が, 浮腫状となる.

2. 照射後2週目

癌巣では, 変化がさらに進行し, 間質では, この頃から上皮成分の破壊と比べて, 組織障害の進行度がおくれ, 一部には回復過程も起こってくる.

癌組織の破壊が進行して, 癌細胞数は減少し, 癌巣は極度に縮小する. 癌巣の縮小に, 間質の充填作用が及ばないため, 癌巣の周囲に組織間隙が生ずる. 第1週における1)~4)の退行性変性はさらに進行する. 核の変形は高度で, 内部構造は不鮮明. ある部分では, 核内の空胞形成が著明で, 核質が核膜近くに圧排されるものも認める. 間質は浮腫状で, 遊走細胞の浸潤増加があり, プラズマ細胞・大喰細胞・多核白血球・エオジン嗜好白血球・線維芽細胞・小円形細胞が出現してくる. 脈管, 殊に毛細管・小血管には, 一過性拡大・充血・内皮細胞の腫脹・増殖・破壊・血栓形成・硝子様変性が見られる. 他方新生血管が増殖する.(写真5)

3. 照射後3週目

癌巣の破壊性変化は, さらに進行し, 間質の破壊性変化は, ほとんど停止して修復機転があらわれる.

大多数の癌巣はすでに消失し, また残存するとしても癌細胞数は甚だしく減少し, これに伴って癌巣は縮小する. 癌巣内の癌細胞数は, 2, 3個から多くても20数个位に減少している. 癌巣の消失・萎縮が急速なため, 間質反応はこれに追いつけず, 癌巣と間質の間の空隙は, さらに大きくなる.

癌細胞は, 角化変性が進行して増大し, 細胞境界は不鮮明となり, 隣合う細胞の原形質は合一したように見える. 部分によっては, 原形質の空胞形成が著明で, 細胞の大きさは十数倍にも及び, 細胞全体が空胞変性を呈する. また核質は均等に濃染し, 大小さまざまな形となる. 空胞形成の著明なものでは, 空胞の圧迫により, 核は強く変形して細胞膜近くに圧排される.

間質では, 結合織の増生が進行するが, なお全般に

浮腫が高度である. 癌巣が消失した部分では, 強い細胞浸潤像が見られ, 多核の巨大細胞も見られる.

第3週の所見では, 生存癌細胞は全く認められないと判定しうる症例は, 70%に達する.(写真6)

4. 照射後4週目

被検組織の全域から悪性細胞は消失し, ところどころに上皮細胞が散乱するが, 良性細胞の遺残物か, 悪性細胞の遺残物かは, 全く判定できない. 癌細胞の残屑らしい細胞群は, 核物質を欠いた, 萎縮物または膨化物である. これらの死滅した細胞の残骸の周囲を, 炎症細胞や食細胞がとり囲み, 浸潤する. また一部では, 成熟扁平上皮の角化細胞様の変化を起こし, 完全に悪性度を失った細胞として散在する. 結合織の増生が著明で, 癌巣の遺残は線維組織で厚く包まれる.(写真7)

5. 照射後2カ月

癌巣部の退行変性はほとんど完了し, 間質反応により消失した癌巣部の欠損を充填する時期である. 癌巣はほとんど消失し, 食細胞により清掃され, 結合織細胞により置換されようとしている.

6. 照射後3カ月

2カ月とほとんど変化はないが, 組織の線維化がさらに進行する.

多くの癌巣は消失して結合織により充填される. 痕跡として残った癌巣も, 厚い線維性結合織によりとり囲まれている. 癌細胞の痕跡は大きな空胞のため膨化し, 核物質は全く欠いている.(癌巣の消失・痕跡化)(写真8)

また, 癌細胞が異型性を失い, 成熟扁平上皮様変化を起こす像も見られる. 癌細胞は癌巣の中心部から崩壊・消失して周辺部に僅かに残り, 腺腔のような形を示す.(偽腺腔形成)(写真9)

照射後3カ月末では, 癌細胞が死滅して生存細胞が全く存在しない症例は, 約85%に達する. 放射効果の良好なもの3カ月以後の組織所見は, 3カ月末の所見と大差はない. 痕跡となって残っていた癌巣もさらに食細胞により清掃され, 線維細胞により充填されて線維化し, 終局的には, 照射野の全域は硬固な結合織で置換される. 3カ月以後の変化は一般に僅少である.

II. 残存癌(放射抵抗癌)の決定の時期

子宮頸癌に放射線治療を行なった場合, 充分な殺癌量の照射を受けた原発頸部では, 3カ月末までには大多数の症例で生存した癌細胞は存在しなくなり, 生検組織で検索した限りでは, 癌組織は消失している. ところが, 一部の症例では, 癌組織の放射線による変化過程が途中で停止し, 癌細胞はなお生存と認められ

る状態にとどまり、さらにある期間の後には、癌細胞の再増殖の所見さえ認められる。このように、癌死滅量の組織線量を照射しても癌が消失することなく、一部に残存する場合がある。この場合に、この癌は放射感受性が低く、放射抵抗性 (radioresistant) であると考えられている。

上述のように放射線治療後の serial biopsy の組織学的追跡により、癌巣における放射線による組織変化は、ほぼ3カ月をもって終了することが明らかとなった。したがって、3カ月の時点において生存癌細胞の残存を認めた場合には、この癌は放射抵抗性があり、放射治療による治癒が期待できないものと認めねばならない。勿論われわれの行なっている照射方式では、原発頭部は十分な殺癌量の照射を受けており³⁾、技術的な欠陥による線量不足は考えられない、

癌細胞が生存している (viable) か、すでに死滅している (nonviable) かの判定は、放射抵抗性の有無を決定するにあたって重要な事項で、厳格な規準を要する⁶⁾。上述の逐目的な組織変化は癌組織の崩壊過程を示したものであるが、これらの組織像の内にたとえ1~2個の癌細胞でも viable と認められるものが存在すれば、この癌組織は viable と認めねばならない。個々の癌細胞の生死の判定規準についてはなお議論のあるところであるが、私は次のような規準を設定した。

1. 核の分裂活動のあるものは、すべて viable (生存) とした。

2. 核内の空胞形成が進行し、核質が核膜の一隅に圧潰された時は nonviable とした。このような時でも、核質の内部構造の認められる時は viable とした。

3. 核が甚だしく縮小・濃染し、核の内部構造が不明となったもの、及び核が異常に増大し、均等に濃染して内部構造を欠くものは nonviable とした。濃染しても、核質に微細構造、微細顆粒を明らかに認める時は viable とした。

4. 核の消失した癌細胞は nonviable とした。

Ⅲ. 放射抵抗癌の組織像とその頻度

前述の規準に従って放射抵抗癌を決定したところ、76例中12例を放射抵抗癌と決定できた。その頻度は15.8%であった。

放射抵抗癌には、次の3つの類型的な組織像が認められた。すなわち、

1. 間質反応はかなり認められるが、癌巣にはほとんど変化を認めないもの。(5例)

癌巣はやや縮小し、その周囲は増生した線維組織により厚くとり囲まれている。線維組織には円形細胞の滲出が目立つ。癌細胞の細胞境界は判然とし、原形質にも核にも空胞形成はほとんど見られない。癌細胞の核はやや縮小し染色度を増しているが、内部の顆粒構造は明瞭で著変はない。癌細胞の良性細胞化の傾向や、角化傾向は全然認められない。(写真10)

2. 癌細胞の原形質内に数個の小空胞形成があり、核の濃縮が目立つが、核の異型性が比較的保持されるもの。(4例)

癌巣自体の縮小は、ほとんど見られない。癌細胞の細胞境界ははっきりしている。原形質内には数個の小さな空胞形成があるが、核を細胞膜にまで圧排して死滅さすような像は見当らない。核はやや縮小しているが、内部構造を認めることができ、核の異型性は保たれている。周囲の結合織の変化はやや強く、放射線の影響と推測される壊死部があり、他の部では線維組織の増生や円形細胞浸潤がある。(写真11)

3. 癌細胞の異型性が低下するが、なお nonviable と認め難いもの。(10例)

癌巣は縮小する。癌巣の一部には、放射による組織変化が壊死にまで進行して食細胞により貪食されている部分もあるが、一部には生き残った癌細胞も存在する。生存癌細胞では、細胞の境界ははっきりしている。原形質内の空胞形成はごく一部の細胞に認めるが小さい。核は濃縮・腫大濃染していて生存性を決定できぬものも一部混じているが、多くの癌細胞は異型性は低下しているもののその程度は軽く、まだ生存と判定される。(写真12)

放射抵抗性を示すものには、以上3型の生存癌組織が種々の割合で混在している。また癌巣の大部分はすでに死滅し、一部にだけこのような生存組織を残すものもある。

Ⅳ. 放射抵抗癌の予知

放射抵抗性を示すものでは、3カ月後でも前述のような生存癌組織を残す。これらの生存癌細胞では、退行性変化がその後も持続して、3カ月以後に死滅するという症例は見られない。したがって放射開始より3カ月後の組織診断によって放射治療性か抵抗性かを最終決定すれば、ほぼ誤りはない。しかし、臨床的に放射抵抗癌に対しては、できるだけ早期にこれを発見して、手術治療に転換することが要請される。これによって治癒率の向上が期待されるわけである。

そこで私は、放射後1週、2週、3週、4週の組織変化を検索し、その時期における破壊の程度によって抵抗性の有無を推定し、3カ月後の最終決定と比較し

て、早期の推定の適中率を調査した。

1. 治療前の組織の成熟度よりする放射感受性の判定

治療前の組織の成熟度と、放射後3カ月目に決定した放射抵抗癌との間の関連は、表3に示す通りで、両者の間に有意な関連性は認めることができず、組織の成熟度より放射感受性を予知することはできなかった。

表3 照射前の組織学的成熟度と放射抵抗癌との関連

照射前の成熟度	照射数	3カ月後に抵抗癌と決定	抵抗癌の発生頻度
未熟型	25	4	16.0%
中間型	34	4	11.7%
成熟型	17	4	23.5%
計	76	12	15.8%

2. 放射後各時期における放射感受性の判定

放射開始後、癌病巣は逐日的に破壊が進行する。各時期における平均的な組織所見は前述した通りである。しかし変化の速度は個々の症例によりかなりの差異があるので、Limburg が述べているように、放射後の早い時期に感受性を判定した成績ほど、最終判定に対する適中率は低い。

各時期における感受性の判定にあたっては、前述の各時期の所見を規準とし、この規準より破壊度が少ない場合は感受性が低く、抵抗性と推定した。

放射後1～2週の早期では、通常の経過をとるものでも、癌細胞はまだすべては死滅していない。したがって細胞の生死をもって、感受性の良否を判定する規準となしえないわけである。

以下判定にあたって注意すべき事項を述べる。

採取した組織片が壊死部ばかりであった時と、組織片に癌巣の消滅した痕跡が全く見られず癌でない正常頸部の組織だけしか見られなかった時（多くは1期癌）、この2つの場合には癌巣の放射感受性判定は不可能とした。これらは焼灼的な効果であって、抵抗癌においても、大量照射で起こるものであるから、全体の癌巣の放射変化を推察することができない。特に3週目には痂皮形成が甚だしく、十分に痂皮をはがして組織を採取したが、壊死部のみの場合が少なくなかった。また同一患者の同じ時期の組織片で、異なった部位で、放射感受性良好な部分と放射感受性不良な部分のあった時は、勿論放射感受性不良とした。

照射から1週目では、前述の癌細胞の初期変化の4

つの型、核の腫大濃染・核の濃縮、癌細胞の良性細胞化・過角化があれば放射感受性良好とし、癌細胞にこの4つの型の変化がなく、不変の場合には放射感受性不良とした。

照射から2週目では、1週目の変化がさらに進行し、核の崩壊・消失、核質の融解・濃縮、核の空胞形成が認められ、原形質では、空胞形成またはエオジン好染性の強まった場合には放射感受性良好とした。上述の核の変化があっても原形質の変化が認められなかったり、原形質の変化があっても核の変化がなかった場合、及び全く変化のない癌細胞の存在した場合は、放射感受性不良とした。

照射から3週目では、癌巣が完全角化した場合、癌細胞の核の消失した場合、核質がとけて濃染した塊となった場合、核内に空胞形成があり核質の2/3以上を占めた場合を、放射感受性良好とした。このような場合、原形質は例外なく空胞形成が著明であるか、またはエオジン好染性が強かった。癌細胞の核にほとんど変化のない場合、核質が濃染していても内部構造がまだ観察される場合、核内に空胞形成があっても核の2/3を占めない場合は、放射感受性不良とした。

照射から4週目では、前述の癌細胞の生死の判定規準により、viale cancer cell (生存癌細胞)の存在した場合は、放射感受性不良とし、nonviable cancer cell (死滅癌細胞)だけしか見当たらない場合は、放射感受性良好と規定した。

以上の規定にもとづいて、1週から4週までのserial biopsyの組織所見より、各週について放射感受性を判定した結果は次の通りである。

1) 照射後1週目

すべての症例において、前述の初期変化を示す部分のほかに、一部にはこれより破壊度が少なく、変化の少ない癌組織が見られた。したがって放射後1週目の組織検査では、放射感受性を判定することは不可能と認めた。

2) 照射後2週目

表4 照射後2週目のBiopsyで行なった放射感受性判定の適中率

放射感受性の判定	3カ月目の組織検査による決定			適中率
	放射治療癌	放射抵抗癌		
良好	10	9	1	(19/76) 25%
不良	62	52	10	
判定不能	4	3	1	
計	76	64	12	

大多数例 (76例中62例) において、小部分ではあるが、放射の影響が少なく、破壊度が進行しない部分を認めた。したがって、放射後2週目でも、組織検査による放射感受性判定は不可能であった。

3) 照射後3週目

この時期には、痂皮形成が目立ち、採取した組織片が壊死組織だけだったり、また1期癌では、癌巣部をうまく採取できなかったりして、放射感受性の判定できぬものが14%もあった。

感受性良好と判定したグループで、3カ月後に治癒癌と決定されたものは52例中47例、したがって適中率は90.4%、感受性不良と判定したグループで、3カ月後に放射性抗癌と決定されたものは11例中5例、したがって適中率は45.5%であった。両グループを合計して、放射感受性の判定と3カ月後に決定した組織変化を比較して、76例中52例が一致した。その適中率は68.4%であった。

表5 照射後3週目の Biopsy で行なった放射感受性判定の適中率

放射感受性の判定	3カ月目の組織検査による決定			適中率
	放射治癒癌	放射抵抗癌		
良好	52	47	5	90.4%
不良	11	6	5	45.5%
判定不能	13	11	2	
計	76	64	12	(52/76) 68.4%

表6 照射後4週目の Biopsy で行なった放射感受性判定の適中率

放射感受性の判定	3カ月目の組織検査による決定			適中率
	放射治癒癌	放射抵抗癌		
良好	66	61	5	92.4%
不能	10	3	7	70.0%
判定不能	0	0	0	
計	76	64	12	(68/76) 89.5%

4) 照射後4週

3週目にかなり厚くあった痂皮はほとんど脱落するので、壊死部だけの組織片を採取することはなくなり、判定不能例はなくなった。

放射感受性良好と判定したものは66例で、このうち3カ月後に治癒癌と決定したものは61例、したがって適中率は92.4%、放射感受性不良と判定したものは10例で、このうち3カ月後に放射抵抗癌と決定したものは7例、したがって適中率は70%であった。両グルー

プを合算して、4週目の組織反応より3カ月後の組織終末変化を推定して、76例中68例にその適中を見た。したがって放射感受性判定の適中率は89.5%であった。

総括と考察

頸癌に対する放射線治療が、卓越した効果を示すことは周知の事実である。ことに局所照射では、短時間に大量の線量を投与しうるので、癌巣が頸部に限局する時には、理論的には、その全例が完治しうる筈である。しかし臨床上100%の治癒をえられないのは、放射抵抗癌の存在によるものと考えられる。

進歩した Radium, Cobalt⁶⁰ 小線源の局所照射方式では、頸部に対する線量は、癌死減量に達しないことはありえない。したがって、放射抵抗性の有無を、治療前または治療の早期に判定することが、現下の急務である。これについては海外で多数の発表があるがなお未解決といってよく、現在実用とするには不充分的段階である。

そこで私は、局所照射後の早期の組織診によって、放射感受性を判定する可能性をさぐる目的で、放射開始後、1週・2週・3週・4週・2カ月・3カ月の原発頸部の組織を切除し、その組織学的所見を検索したのである。その所見の概要は次の如くである。

癌細胞は1週間後には、1) 核の腫大・濃染、2) 核の濃縮、3) 良性細胞化、4) 過角化、などの退行変性像を示す。

癌細胞の核の変化は、2週・3週・4週と進むにつれて、核の消失・膨化・融解へと進み、原形質はさらに膨化・空胞形成の度を強める。

放射線による癌巣の組織変化は、常に進行的に破壊的であるのに対して、間質の放射線に対する反応は、1週目は破壊的であるが、2週目より修復・治癒過程も見られるようになる⁹⁾。すなわち、1週目は間質も細胞壊死の退行性変化を示すが、2週以後では好中球・エオジン好性白血球を主とする高度の細胞浸潤・線状芽細胞が出現してくる。小血管・毛細管は拡張像を示す。4週以後になると、食細胞が出現して壊死に陥った癌巣の遺残物を清掃し、線維細胞の増生によって組織は線維化する。このような、間質の存在と癌の治療機転との関連については3つの異なった意見がある。

まず癌細胞が破壊され、この死滅癌細胞を充填するための二次的な間質増生とする説⁹⁾と、間質反応が起こりその結果として癌細胞の退行性変化が起こるとする説¹⁰⁾、また、間質の増生は二次的現象として起こるの

であるが、これが間接的に癌細胞の変性壊死を増強するとする¹¹⁾¹²⁾説もある。

著者の所見では、まず癌細胞の変化が一次的に起こり、細胞浸潤や血管の変化はその後に見立つことから、照射の癌細胞への直接的な作用を疑うことはできない。また線維化が起こってくる3週以後の癌巢の壊死の急速なことから、このような間質の反応は、被破壊組織を清掃充填し、さらに血管壁の肥厚・硝子化が起こって血流障害を来し、癌巢の二次的壊死を促進するものと考えられる。

以上のような変化を辿った被照射癌組織は、3カ月以後に次のような終末変化像を示す。

1. 放射効果が良好な場合

1) 癌巢は全く消失して、結合織で充填されてしまう。2) 核が消失し、高度の空胞形成を示して角化する原形質を有する死滅した癌巢を、結合織が厚くとりまく。3) 核を失った癌細胞の残骸が、栄養の関係で癌巢の周辺部にだけ残り、偽腺腔を形成する。その周囲は厚い結合織でとり囲まれる。これらの所見は、癌細胞の全く死滅したことを示している。

2. 放射効果が不良な場合

大多数の癌巢は、上述の経過を辿って放射性壊死に至るが、一部においては、その変化が途中で停止し一定期間の休止期の後に再増殖を始める。癌組織に対する放射効果は長期間持続するので、3～4週目に癌細胞が生存の状態でも放射抵抗癌とはいえない。放射効果の停止する時期は一律でなく諸説があり、残存癌決定の時期については、Novak¹³⁾は2カ月以後、Allen¹⁴⁾は6カ月としている。著者はこの決定は3カ月以後にすべきものと認めた。

3カ月以後に生存癌と考えられた組織像には次のようなものがあつた。

1) ほとんど変化のない、放射前と同程度に未熟な癌細胞の集団、2) 原形質に小さな空胞を形成し、核もやや縮小しているが、細胞全体に角化の傾向が少なく、まだ悪性度の残っているもの、3) 異型性がかなり低下し、角化の傾向を示すが、まだ悪性度の残っているもの。などである。

放射抵抗癌の存在について疑問をもつ学者もあり、すべて放射技術の失敗による線量不足だと極言する者もある¹⁵⁾。しかし、実地で治療に従事する臨床家は、経験的に放射抵抗癌の存在を認めるものが多い。この著者の用いた小線源照射法では、biopsyで検索した頸部の原発癌については、線量不足は考えられないので、これらの3つの型の組織像は放射抵抗癌と認めざるをえない。

子宮頸癌における放射抵抗癌に関する報告は多いが、その組織像をいくつかの類型に分離した報告は著者の調べた範囲では見当らなかった。Fricke¹⁾は、放射線治療後に残った残存癌は放射前に比べるとほとんど全部角化の傾向があるという。Mitra¹⁶⁾は、ラジウム治療後3カ月目に残った癌細胞の量的観察を行ない角化細胞が多かったという。著者のえた成績も、勿論全般的に角化傾向は認められたが、これは特に指摘するに足るほどの特有所見ではない。残存癌の組織像は、もっと複雑多様である。すなわち、前述のような放射による通常の破壊過程が、癌細胞の死滅するに至らない時期に途中で停止した組織像と、これらの癌細胞が再び生活力を回復して再増殖を起こした組織像の混合した状態が、放射後3カ月の抵抗癌における組織所見である。

治療前に放射感受性を判定する方法としては、癌組織の分化成熟度よりする試みがなされている。未熟な癌が、成熟した癌よりも感受性が高いとするもの¹⁷⁾、逆に成熟した癌が未熟な癌より感受性が高いとするもの¹⁸⁾¹⁹⁾、さらに組織の成熟度と放射感受性との間に、有意義な関連性はないとする学者もある²⁰⁾。

私は76例の組織学的追跡を行なったが、両者の間に有意義な関連性は見出すことができなかった。

放射線治療後にbiopsyをとり、放射感受性を判定しようとする試みはGlücksmann²¹⁾により始められた。

彼は放射線治療前・中・後に、子宮頸癌の成長端(growing edge)より組織を採取し、癌巢における癌細胞を、dividing, resting, differentiating, degenerating, cellの4群に分け、それぞれの群の細胞数を数えて放射感受性を判定した。細胞分裂活動があるdividing cellの存在する時、resting, degenerating, cellの数の不変またはほとんど不変の時、differentiating cellの増加がない時を感受性不良とした。この方法によって、Radium治療後2週目のbiopsyで、50例について放射感受性を判定し、2年間の臨床的観察の結果と比較したところ、86%が一致したという。このGlücksmannの方法によると、放射感受性不良群は50例中33例で66%を占める。この成績は、いうまでもなく、著者および多くの学者の報告する抵抗癌の頻度より高く、臨床上の経験からも考えられない高い値である。また、前述した著者の検索所見でも、放射後2週目の判定で感受性不良は81.5%で異常の高値を示し、3カ月後の最終決定15.8%と大差があつた。すなわち、この時期ではまだ抵抗癌を推定できないのである。

私達は、別に他の症例で、4000～8000 mg 時の小線源照射後 4 週～6 週の間根治療した24例について剔除した子宮頸部の全域を組織検索した。8例(33%)に残存した生存癌細胞を発見したが、このうちには放射抵抗癌と決定して手術した症例を4例含んでいるから、これを差し引けば20% (4/20) に生存癌細胞の存在を認めたわけである。この症例は少数ではあるが、検索は頸部全域について行なわれたものであるから正確度は高い。またこの値は biopsy による4週目の感受性判定での13% (10/76) の感受性不良群の値とやや類似している。要するに放射抵抗癌の頻度は20%以下が妥当で、これを超えることはないと考えられる。

放射抵抗癌の頻度は、Fricke¹⁾によれば175例中29例(16.5%)という。Granford²²⁾によれば6週目の biopsy で52例中5例に(9.6%)残存癌を発見し、放射線治療後2～4カ月後に手術剔除した頸部の大割切片で52例中8例(15.3%)の生存癌を認めたという。その他の著者も、10～20%前後の放射抵抗癌の頻度を報告しており、これらの成績は著者の成績とほぼ類似している。

Novak²³⁾も述べている如く、放射線治療による組織反応と臨床予後とは一致しない可能性のあることは当然で、末期癌に小線源照射を行なった場合、原発頸部の放射感受性がいかに良くても救命できないことから明らかである。放射感受性は十分に殺癌量の照射を受けた原発頸部についての組織学的予後についてのみ論ずるべきであり²⁴⁾²⁵⁾、不十分な照射によって残存癌となっている遠隔転移部の癌による死亡をもって、その判定の正否を論ずべきものではない。

私が行なった4週目における放射感受性の判定は、3カ月後に決定した結果と比較して、89.5%一致した。10.5%の誤りの原因としては、1) biopsy は癌巣全体を代表するものではなく、特に放射線治療後は頸部表面の壊死や炎症性滲出物のために、その下に拡っている癌を採取できぬことがある。2) 放射線治療後の癌細胞が、まだ生存しているかどうかを判定することの困難性。3) 反覆して biopsy を行なったため、照射による反応以外の間質反応が起こってくる。などがあげられる。

このように biopsy による抵抗性癌の早期判定方法は、多くの不確実性を有している。しかし現在発表されている他の方式——細胞診による S.R, R.R. 法、Glücksman の Tumor Differentiation Response など——は極めて不確実でほとんど実用に耐えない。著者の開発した方式では、上述のように、かなり高い適中率があり、現段階においては充分応用しうる方式

と認めている。

結 論

小線源局所照射治療を行なった76例の子宮頸部扁平上皮癌患者について頸部の biopsy を連続的に行ない、組織学的検索を行なった。

1. 癌細胞の初期変化には、核の腫大濃染、核の濃縮、良性細胞化、過角化の4型の退行変性があらわれ、漸次癌細胞は死滅に至る。

2. 小線源治療後3カ月後の終末変化として

1) 放射効果の良好な場合には、癌巣の結合織による置換、癌巣の強い角化、良性細胞化した癌細胞痕跡による偽腺腔形成の3型が見られた。

2) 放射効果不良の場合(放射抵抗癌)には、変化の少ない癌巣、細胞の縮小した癌巣、異型性の低下した癌巣の3型がある。

3. 放射による組織変化の進行は、小線源照射からほぼ3カ月で停止するので、この時期の biopsy で抵抗性の有無を決定した。抵抗癌の頻度は、76例中12例(15.8%)であった。

4. 放射感受性判定を3週目及び4週目の biopsy で行ない、3カ月目に決定した放射抵抗癌と比較したところ、その適中率はそれぞれ68.4%、89.5%であった。したがって4週目の biopsy は放射感受性判定に利用する価値があるものと認めた。

稿を終るに臨み、御懇切なる御指導、御校閲を賜った恩師渡辺 四郎教授に謹んで感謝の意を捧げると共に、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った恩師遠藤幸三医長に衷心より謝意を表します。

文 献

- 1) Fricke, R. E. : Amer. J. Roentgenol., 77, 448 (1957).
- 2) 遠藤幸三 : 日産婦誌., 13, 761 (1961).
- 3) Coscaden, J. A. : Gynecologic Cancer, 2nd ed., 175-278, Baltimore, Williams & Wilkins Co., (1956).
- 4) Graham, J. B. : Carcinoma of the Cervix. Philadelphia, W. B. Saunders Co., (1956).
- 5) Fluhman, C. F. : The cervix uteri and its disease, 367-383, Philadelphia, W. B. Saunders Co., (1961).
- 6) Atkin, N. B. : Lancet, 2, 778 (1960).
- 7) v. Limburg, H. : Geburtsh. u. Frauenhk., 12, 723 (1952).
- 8) Dyroff, R. : Arch. Gynäk. 125, 529 (1925).
- 9) Eymer, N. : Strahlentherapie, 26, 65 (1926).
- 10) Clark, R. E. : J. Amer. Med. Ass., 168,

- 613 (1957). 11) 中塚節夫 : 日産婦誌., 12, 659 (1960). 12) Fasske, E. & Verhagen, A. : Strahlentherapie, 105, 224 (1958). 13) Novak, E. R. : Obstetr. & Gynec., 4, 251 (1958). 14) Allen, H. H. : Amer. J. Obstetr. Gynec., 77, 539 (1959). 15) Sherman, A. J. : Amer. J. Radiol., 65, 446 (1961). 16) Mitra, S. : Brit. J. Cancer, 8, 107 (1957). 17) Döderlein, A. : Zbl. Gynäk., 1, 19 (1931). 18) Feldweg, P. : Strahlentherapie, 46, 1 (1933). 19) Glücksmann, A. : Brit. J. Radiol., 14, 162 (1941). 20) Weishaar, J. & Delmeiter, H. : Geburt. u. Frauenhk., 22, 360 (1962). 21) Glücksmann, A. : Brit. J. Radiol., 18, 313 (1945), 22) Granford, E. J. : Amer. J. Obstetr. & Gynec., 72, 125 (1956). 23) Novak, E. & Novak, E. R. : Gynecologic and Obstetric Pathology, 4th ed., 117-119, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1958. 24) Picka, E. : Strahlentherapie, 19, 108 (1953). 25) Warren, S. : Amer. J. Roentgenol., 45, 146 (1941).

Abstract

There are two ways of treating the cancer of the cervix uteri, i. e. surgical and radiological. The latter is much more popular in the world than surgical methods and its radical effect almost the same as that of surgical methods is recognized. The difficulty in the radiation treatment is the existency of radioresistant cancer, whoes frequency is generally said to be about 10 to 20%. In this case, there is less possibility of destroying cancer tissues only by the radiation treatment, and the prognosis is poor; therefore, there is raised the necessity of transforming to the surgical treatment. Therefore it is urgently necessary to detect radioresistant cancer as early as possible. In this respect many studies are going on abroad, yet none of clinically reliable methods have been reported so far.

Despite its various patterns of radiation response, the changes of cancer tissue usually end in 3 months, so it is possible to decide the radiosensibility by biopsy at this stage. In the case of radioresistant cases, there might be some fear of missing the opportunity of treatment while waiting. Discovering radioresistancy as early as possible before or at an earlier stage of treatment is thus highly requested. Thereupon I have searched the possibility of judging radioresistancy and radiosensibility as early as possible on the findings of biopsy of the primary region after beginning radiation.

On 76 cases of cervical cancer, biopsies were taken during one month of treatment and monthly thereafter till 6th month, and followed up the findings. First, it was assured that changes of tissue caused by irradiation ceased at 3rd month. If there existed live cancer tissue at the terminal change of 3rd month, it was regarded as radioresistant. Second, the results of histological observation on normal changes of radiosensible cancer at various stages were written.

According to those results, radiosensibility was presumed and reliability was investigated in comparison with the terminal changes. Consequently it was absolutely impossible to judge rariosensibility at the stage of the 1st and the 2nd week after beginning treatment, but obtained accuracy of 68.4% at the 3rd week and 89.5% at the 4th week. At this stage it could be said that the value of 89.5% at the 4th week was useful for clinical purposes.

Conclusively the judgment of radioresistancy on biopsy becomes nearly possible at one month after beginning treatment. Thus I have established the method of diagnosis for radioresistant cancer practicable for clinical use.

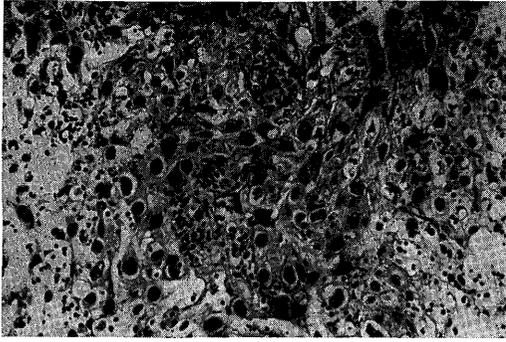


写真1 照射開始後1週目の変化
核の腫大・濃染

癌細胞数は著減し、核は全般的に増大濃染し、内部構造は不明瞭となる。核周囲の空胞形成が見られる。

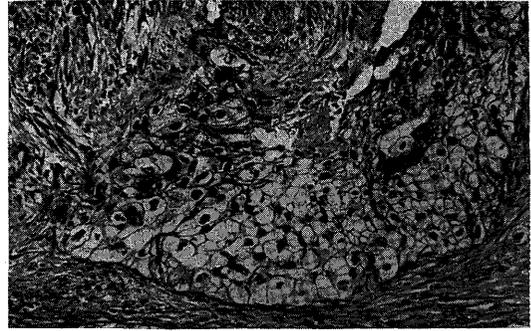


写真2 照射開始後1週目の変化
核の濃縮

核の縮小に伴い、原形質の空胞形成が特徴的の所見である。

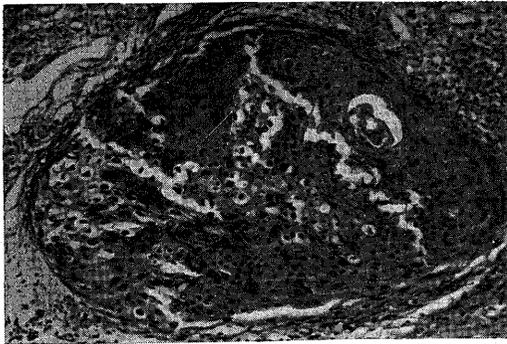


写真3 照射開始後1週目の変化
癌細胞の良性細胞化

原形質のエオジン好染性と核の縮小によって癌細胞の異型度が低下し、良性扁平上皮細胞の観を呈する。

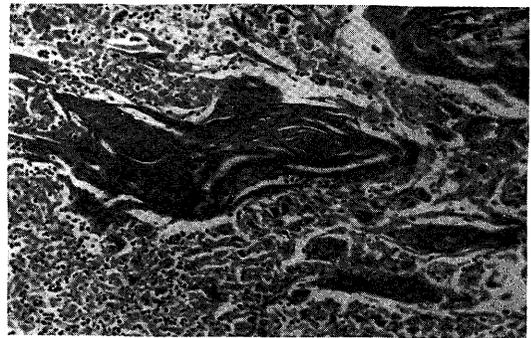


写真4 照射開始後1週目の変化
癌細胞の過角化

核は消失、または痕跡化し、良性角化細胞様の所見を呈する。

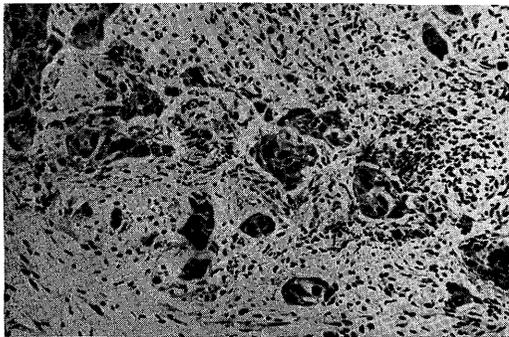


写真5 照射開始後2週目の変化
癌巢の減少と縮小、間質の浮腫

すべての癌巢は縮小し、癌細胞数は著減する。多数の癌巢が消失したため間質部分が広くなり浮腫状を呈する。

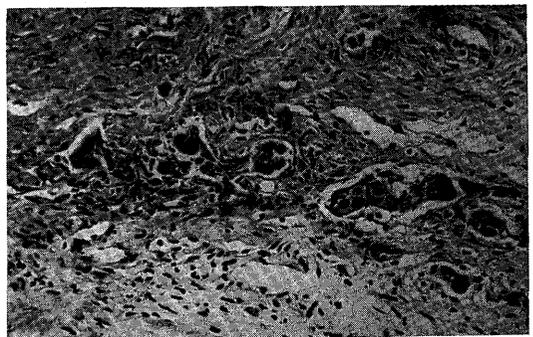


写真6 照射開始後3週目の変化
癌巢の減少・消失

癌巢内の細胞数は5～6個に減少し、または全く消失して空隙を残すのみとなる。周囲に結合織の増生が始まる。

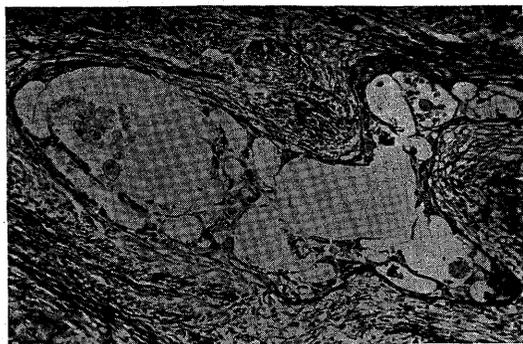


写真7 照射開始後4週目の変化
癌細胞の完全死滅

癌巢内に癌細胞の残屑が所々に散在している。間質の増生がまだ著明でないで、癌巢は空隙として残っている。



写真8 照射後3カ月の終末変化
癌巢の消失・痕跡化

多くの癌巢は、すでに消失しているが、所々に周囲結合織で圧縮された癌巢が残る。癌細胞は少数認められるが、viableとは認められない。

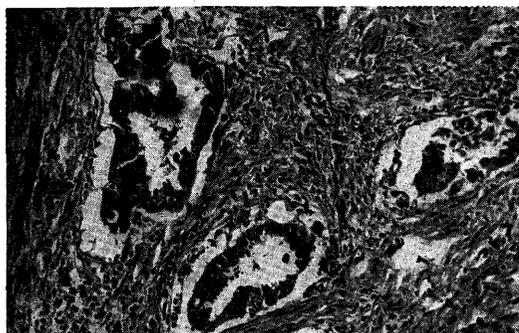


写真9 照射後3カ月の終末変化
偽腺腔形成

癌巢内の癌細胞は、良性の腺腔に類似した形態を示す。細胞の異型性は認められない。



写真10 照射後3カ月 放射抵抗癌
ほとんど変化しない癌組織

癌細胞にやや縮小が認められるが、異型度の低下が少なく、viableと認められる。周囲の結合織増生が弱い。

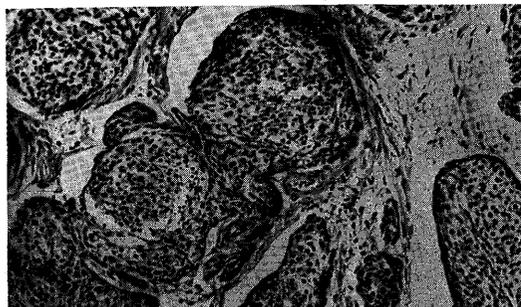


写真11 照射3カ月後 放射抵抗癌
核の縮小した癌巢

核の縮小が全般的に認められるが、依然として癌組織と認識される。

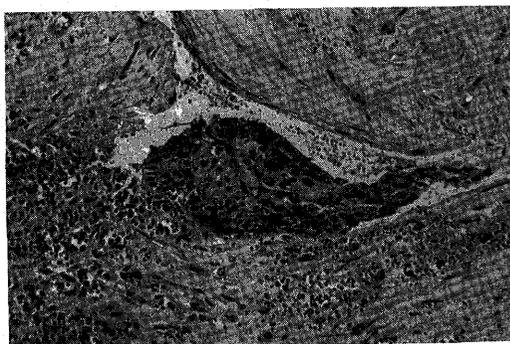


写真12 照射後3カ月放 射抵抗癌
異型性の低下が少ない癌細胞

癌巢の縮小、癌細胞数の減少は認めるが、細胞の異型度の低下は少なく、癌細胞と認めることができる。