

宿題報告(自由演題)

子宮頸部の前癌病変に関する研究

— とくに良性悪性をめぐる境界病変について —

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

教授 栗原 操 寿

共同研究者

筒井 章夫, 豊田 秀則, 黒島 義男, 塩井 忠昭, 早川 信義, 秋葉 琢磨,
 鈴木 健治, 今西 克彦, 樋口 正俊, 宮原 宏次, 武井 宏澄, 脇田 幸一,
 大塚 誠一, 田中 一静, 平尾 潔, 永田 寿一, 長谷川寿彦, 丸山 浩,
 野沢 志朗, 蔵本 博行, 天谷 暁美, 丸岡 央, 矢島 洋一, 篠塚 孝男,
 西迫 平雄, 浅野順二郎, 佐藤 悠二, 陳 昭雄, 石塚 孝夫, 久田 恭,
 岡本十右衛門, 柳田 隆, 木村 博子, 斉藤 馨

はじめに

最近における実験腫瘍学の収穫をながめてみると, 良性から悪性への歩みは, かつて考えられた突然変異的なものではなく, 段階を踏んで漸進するという結論にほぼ落着くかに見える。

それでは人間の癌の場合にも, やはり細胞の悪性度が次第に進行するのであるか. もしそうだとすると, 悪性化の未だ十分でない時期での上皮, あるいは悪性化の完了した癌化の初期での上皮は, どんな形態で認識できるのであるか.

頻度からみても, 材料の採りやすさにおいても, なりゆきを見とどけるにしても, 人間の癌化過程を究めるのに最適の場である子宮頸部で, 癌化にかかわりあう病変として注目をあびているのは, 異形成上皮 (dysplasia) と上皮内癌 (carcinoma in situ) の2つである。

I 病理組織学的研究

A. 異形成上皮 (Dysplasia) とは

文献上これまでに, いろいろの名前で呼ばれてきた癌類似の形態を具えた良性病変を一括して異形成上皮 dysplasia と呼ぶ。

1. 異形成上皮の組織学的基本

異形成上皮の形態的特徴は, a) 上皮細胞の異型性の獲得と, b) 上皮の明らかな正常分化能の保持にある。すなわち, 癌細胞に類似する異型性をもった細胞が程度に差はあれ, 上皮の全層に散らばっているけれども, 上皮はなお基底層から表層に向かい, 明らかな正常分化を遂げているので, 上皮全体としては秩序正しい分化を示す。

異形成上皮の核にみられる異型性は多様で巾ひろく, 軽度なものから, 癌細胞に近似する高度なものまである。また中層以上の細胞間橋は一般に明瞭である。細胞質はしばしば空胞を形成し, 空洞様細胞異型 koilocytotic atypia (Koss 1956) を示す。表層細胞の数は扁平化し, 異常角化 hyperkeratosis や錯角化 parakeratosis はよく

みられる。程度がかなりすすむと, 増加した核分割はときに表層にも散見されることがある。

2. 異形成上皮の分類

国際的には上皮内癌の基準を充さないというだけの申し合わせのみで, 定められた分類はまだないので, 私たちはこれを軽度 (low) と高度 (high) に大別し, 高度異形成上皮のなかで上皮内癌に近似するものをさらに細分して疑癌性異形成上皮 (equivocal dysplasia) と呼ぶ。

a) 軽度異形成上皮 (low dysplasia) : 異常増殖は上皮の下 $\frac{1}{3}$ にとどまる。細胞の異型性は一般に軽度である。上皮は基底層から表層に向かい規則正しく分化する。

b) 高度異形成上皮 (high dysplasia) : 異常増殖は上皮 $\frac{2}{3}$ 以上におよぶので, 分化の勾配に著明な低下をみる。細胞の異型性は巾ひろく, 比較的軽度なものから, 癌細胞とほとんど区別できないものまで含む。mitosisは増加し, ときに表層近くにも認めることがある。上皮内癌との鑑別はまだ容易である。

c) 疑癌性異形成上皮 (equivocal dysplasia) : 上皮の正常分化は極端に低下し, 細胞異型も強化し, 一見分化型上皮内癌に近似するが,

i) わずかに残された上皮としての正常分化

ii) 細胞の異型度, iii) 極性の温存, iv) 異常分割の欠如で区別する。以上, 私たちが分類した軽度と高度異形成上皮は上皮内癌との鑑別問題はないが, 疑癌性異形成上皮は見馴れないと, 分化型上皮内癌との区別がむずかしいと思われるので, 鑑別要点については, 項をあらためて後述する。

B. 上皮内癌 (carcinoma in situ) とは

1. 上皮内癌の組織学的基準

上皮内癌の組織学的基準を, はじめて国際的にとりあげた1961年ウィーンで開催された第1回国際細胞学会の申合せを要約すると, i) 間質内浸潤を欠き, ii) 上皮

全層が癌様細胞で置換され, iii) 下層から上層に向う層形成を失なうとし, 腺腔内侵襲 (gland involvement) や最上層の細胞に扁平化があつてもよく, さらに, 高度な分化型上皮内癌を例外として認めることが附記されている. しかしながら, これで組織学的診断基準の混乱が解消されたわけではなく, 診断に喰違いをみることがいまだに絶えないように見受けられる.

私たちは長年に亘る follow up study の経験から, 上皮内癌の組織学的基準として, i) 上皮の正しい分化の欠如, ii) 細胞の十分な異型性, iii) 極性の消失, iv) 核分割の増加とくに異常核分割の4項目を重視する.

C. 疑癌性異形成上皮と分化型上皮内癌の鑑別要点

私たちは前述のごとく, i) 上皮の正常分化の消失, ii) 細胞の十分な異型性, iii) 極性の乱れ, iv) 核分割の増加 (とくに異常分割) の4つを上皮内癌を診断する重要項目にとりあげたが, さらに長年に亘る follow up study の経験から i) と ii) を iii) と iv) の2倍に評価する score を設定し, 合計点8点以上を上皮内癌, 合計点7点以下を疑癌性異形成上皮と評価し, 上皮内癌の診断に可及的客観性を求める基準を試案した (表1).

表1 上皮内癌の Score

Differentiation	Atypia	Loss of Polarity	Mitosis
- 4	# 4	# 2	# 2
± 2	+ 2	+ 1	+ 1
+ 0	- 0	- 0	- 0

8点以上→上皮内癌

表2 大割切片作製数

例数	標本数
高度異形成上皮	9 3,600
疑癌性異形成上皮	26 10,400
上皮内癌	90 36,000
初期浸潤癌?	34 13,600
初期浸潤癌	117 46,800
合計	276 110,400

D. 子宮頸部のどこを好んで占拠するか

研究に供した症例数と概数は表2になる.

大割切片について病変が扁平上皮域と円柱上皮域をどの割合で占拠するかをみると, 表3のように高度異形成上皮, 上皮内癌, および初期浸潤癌は扁平上皮域よりも円柱上皮域を好んで占拠する. しかも病変の拡がりの小さいものほど scj に接する円柱上皮域に限局し, 子宮頸部の正常扁平上皮域から離れているものが多い.

病変の分布を環状の拡がりからみると (表4) 半周以内は疑癌性異形成上皮に一番多く (76.5%), 上皮内癌,

表4 環状の拡がり

例数	全周 (%)	半周以上 (%)	半周以内 (%)
疑癌性異形成上皮	17 0	4 (23.5)	13 (76.5)
上皮内癌	80 6 (7.5)	26 (32.5)	48 (60.0)
初期浸潤癌?	26 6 (23.1)	13 (50.0)	7 (26.9)
初期浸潤癌	70 38 (54.4)	16 (22.8)	16 (22.8)

初期浸潤癌の順に少くないのに対し, 全周性はこれとは反対に疑癌性異形成上皮になく, 上皮内癌 (7.5%), 初期浸潤癌 (54.4%) の順に多くなる. つまり, 環状の拡がりは疑癌性異形成上皮がもつとも狭く, 初期浸潤癌がもつとも広く, 上皮内癌はこの中間にある.

E. 隣接上皮との境界

異形成上皮と予備細胞との共存状態を検べると, 異形成上皮は42.3%予備細胞増殖と共存し, その界面はほとんどが頸管側である. 扁平上皮との接合をみると, 等高型と, 異形成上皮の方が扁平上皮よりも薄い段階型が多い.

上皮内癌では異形成上皮が上皮内癌と扁平上皮とのあいだに介在することが多い. 上皮内癌に直接隣り合わせる扁平上皮はほとんどが化生上皮であり, その証拠に上皮下に頸管腺を残している. したがって, 扁平上皮と上皮内癌との接合は, scj の一次境界ではなく二次境界のことが多く, 上皮内癌はこの二次境界を起点として円柱上皮域を占拠する. また, 上皮内癌の厚さが薄く, 接合面に落差をみることもしばしばである. この点, 異形成上皮と上皮内癌との界面は常に等高性である. 扁平上皮と上皮内癌の接する角度は, 直角あるいは斜角といろいろで一定しない.

この界面を超えて, i) 異型細胞が扁平上皮のなかに侵入するものを (++) , ii) 扁平上皮側に圧排や変性のあるものを (+) , iii) 扁平上皮に変化をみないものを (-) とし, 上皮内癌の側方侵入 (lateral invasion) を検討すると表5となる. すなわち, (++) はすくなく, これに (+) を合せても17.5%にすぎない.

表5 上皮内癌と側方侵入

側方侵入	- (%)	+ (%)	++ (%)
上皮内癌	66 (82.5)	8 (10.0)	6 (7.5)
初期浸潤癌周辺の 上皮内癌	38 (63.3)	13 (21.7)	9 (15.0)

F. 隣接結合組織の変化

異形成上皮直下の結合組織にこれといった変化や反応は見られない. 上皮内癌の場合も, 小さな病変を捉えてみると, これといった変化や反応は通常まだ見られない. しかし, 上皮内癌でも bulky outgrowth が強まり, 腺腔内侵襲の量を増すような時期になると, 隣接結合組

表3 組織学的分布

占拠部位	扁平上皮域のみ (%)	扁平>円柱 (%)	扁平<円柱 (%)	円柱上皮域のみ (%)
高度異形成上皮	0	0	4 (15.1)	22 (84.6)
上皮内癌	1 (1.3)	2 (2.5)	20 (13.3)	57 (71.3)
初期浸潤癌	1 (1.1)	7 (7.4)	39 (41.1)	48 (50.5)

表6 上皮内癌の細胞型と分布

分布	細胞型	小細胞型(%)	大細胞型(%)
扁平上皮域		0	1 (100.0)
扁平>円柱		0	2 (100.0)
扁平<円柱		1 (5.0)	19 (95.0)
円柱上皮域		20 (35.1)	37 (64.9)

織に小円形細胞が遊出し、上皮の異常増殖をとりまくようになるが、この結合組織に起る反応は決して一様ではなく、散発的である。上皮内癌が進展し、浸潤癌に近づくと、間質反応は増強し、ときに結合組織の増殖反応や mesenchymolysis を見るようになる。

G. 上皮内癌の分化

上皮内癌を小細胞型と大細胞型の2つに分け、組織学的部位別にその占拠をみると(表6)、扁平上皮域は大細胞であるのに対し、円柱上皮域は両者で占められる。次に、細胞の成熟度と層形成を目標に上皮内癌の分化度をみると、分化型上皮内癌は大細胞型上皮内癌のみにみる(30.5%)。さらに、これを組織学的占拠部位からみると、上皮内癌の分化は扁平上皮域でも、円柱上皮域でも起こりうるが、しかし、高度な分化は扁平上皮域に限りみられ、その頻度もすくない。

H. 上皮内癌と極微浸潤癌との境界

1. 上皮内癌は初期浸潤癌に前駆する

初期浸潤癌70例の各浸潤型をみると(表7)、上皮内癌像を基本とする極微な浸潤癌が60例(85.8%)となる。

表7 浸潤型と浸潤の深さ

浸潤型	例数(%)	浸潤の深さ		
		~1.5mm	1.6~3.0mm	3.1~5.0mm
滴下型	34 (48.6)	16	13	5
簇出型	26 (37.2)	4	12	10
浸蝕型	6 (8.6)	5	0	1
網状型	3 (4.3)	0	0	3
リンパ型	1 (1.4)	1	0	0
合計	70	26	25	19

さらに、浸蝕型、網状型浸潤癌の辺縁にも、上皮内癌像がみられ、リンパ型浸潤癌も豊富な上皮内癌のなかに見出された淋巴管内侵入例であることを考え合せると、初期浸潤癌の少なくとも大多数は上皮内癌の位相を経ていると結論される。

2. 浸潤確認のできない上皮内癌

浸潤型を分類することで、基底膜の破壊という質的認識は、かなりのところまで明確にされるが、上皮内癌と初期浸潤癌のぎりぎりの境界は、これでもなお困難な場合が多い。このような組織学的系統検査でも、微小浸潤の疑われたまま、どちらとも確定できない症例が多く、これらを上皮内癌の仲間と見做せば、上皮内癌全体の18.7% (32/171) がこれにあたる。このことは、上皮内癌と初期浸潤との移行は決して飛躍的なものではなく、あくまで連続的病変であることを物語っている。

1. 総括と考案

私たちは異形成上皮や上皮内癌の病態あるいは性格を解析するにあたり、診断の枠を固める必要性を痛感し、長年の follow up 研究の経験を生かし、score による評価で、一見上皮内癌とまぎらわしい高度異形成上皮、つ

まり疑癌性異形成上皮と分化型上皮内癌との区別を試みた。

上皮内癌は一般的に子宮腔部側でより分化する傾向にあり、頸管内では程度に差こそあれ、多少なりとも分化を示すことが稀れではないので、分化型上皮内癌を認める立場が正しいと考える。

高度異形成上皮と上皮内癌の占拠は scj に接する円柱上皮域に集中している。このような好発占拠部位の類似以外に、両者はしばしば仲よく共存し、その移行も極めて自然であり、しかも環状の拡がりや上皮内癌の方が大きいなど、病理組織学的姿は異形成上皮→上皮内癌のコース設定に相反する点は見当らない。上皮内癌と初期浸潤癌とは、i) 好発占拠部位はよく類似し、ii) 異形成上皮→上皮内癌→初期浸潤癌の順列を保つ隣接と環状の拡がりを示し、iii) 上皮内癌と初期浸潤癌との移行は極めて自然で境界の定めがたい症例の多いこと、iv) 初期浸潤癌は上皮内癌のなかに、軽微な浸潤が散見されることなどから、少なくとも浸潤癌の大多数は上皮内癌を経由すると結論される。以上から、子宮頸癌の大多数は病理組織学的にみて、異形成上皮→上皮内癌→浸潤癌のコースをたどつてできあがるものと考えられる。なお、これまでの多数例の精検で、Schiller のいう spray carcinoma なるものに一度も遭遇していないので、異形成上皮→浸潤癌のコースには、現在否定的見解を抱かざるをえない。

II 追跡研究

A. 症例の選び方と follow up の方法

昭和35年9月以来、昭和46年8月までの11年間に、慶応大学病院婦人科癌クリニック室で発見した異形成上皮、および上皮内癌を研究に供した。スタートラインにのせた症例は、軽度異形成上皮 212例、高度異形成上皮 110例、疑癌性異形成上皮58例、上皮内癌70例となる。follow up をはじめるにあたり、最も注意することは、浸潤癌を含めないことに対する配慮である。これを徹底させるために、はじめの3カ月のあいだ(月1~2回の間隔)、細胞診と腔拡大鏡診で病変の実態をさぐり、細胞診に浸潤癌の疑われるパターンのないこと、腔拡大鏡診の異常所見に増大や悪化のないことをみとどけるといって選考期間をおいた。

このあと1年以上みるべき変化なく経過した症例は、3~6カ月の間隔で follow up したものが多く、一旦 follow up を開始したあとは、細胞診と腔拡大鏡診にたより、biopsy をできるだけさげ、経過の観察に重点をおいた。

B. follow up の成績

1. 軽度異形成上皮について：1年以上経過した151例についてみると、表8のごとく、63.6%はおとなしい良性上皮になつている。しかし、26.5%はそのまま経過し、9.9%に進行がみられた。進行例の15例について、これらを biopsy で確認するまでに経過した年月をみる

表8 軽度異形成上皮の1年以上 follow up 成績 (151例)

正常上皮	25	16.6%	} 63.6%
異常上皮	71	47.0%	
軽度異形成上皮	40		} 26.5%
高度異形成上皮	12	7.9%	
疑癌性異形成上皮	2	1.3%	} 9.9%
上皮内癌	1	0.7%	

と、上皮内癌に移行した1例は、2年を経て軽度異形成上皮から疑癌性異形成上皮になり、これからさらに7年を経過して、上皮内癌へと進行している。なお、軽度異形成上皮から浸潤癌になった症例はまだ1例も経験されていない。

2. 高度異形成上皮のなりゆき：なりゆきを1年以上見とどけた表9についてみると、35.1%は異形性が消え、23.0%は軽度異形成上皮に好転し、この好転例は58.2%で約半数を超している。しかし、25.8%はそのまま変わらず、上皮内癌への6.8%、初期浸潤癌へと明らか

表9 高度異形成上皮の1年以上 follow up 成績 (74例)

高度異形成上皮	異常上皮	26	35.1%	} 58.1%
	軽度異形成上皮	17	23.0%	
	高度異形成上皮	16	21.6%	} 25.7%
	疑癌性異形成上皮	3	4.1%	
	上皮内癌	5	6.8%	} 16.3%
	初期浸潤癌?	2	2.7%	
	初期浸潤癌	5	6.8%	

表10 疑癌性異形成上皮の1年以上 follow up 成績 (32例)

疑癌性異形成上皮	異常上皮	2	6.3%	} 25.1%
	軽度異形成上皮	3	9.4%	
	高度異形成上皮	3	9.4%	} 43.8%
	疑癌性異形成上皮	14	43.8%	
	上皮内癌	7	21.9%	} 31.3%
	初期浸潤癌?	1	3.1%	
	初期浸潤癌	2	6.3%	

な初期浸潤癌への9.5%を合せると、進行は16.3%となる。進行例をみると、疑癌性異形成上皮への4例は平均1年6カ月、上皮内癌への5例は平均2年8カ月、初期浸潤癌への2例は平均2年9カ月、初期浸潤癌への5例は平均5年5カ月で、順次年数のかかっている点が注目される。

3. 疑癌性異形成上皮のなりゆき：1年以上経過をみた32例のなりゆきは表10となる。治癒例は異常上皮への2例のみで、これに軽度異形成上皮に好転した3例を加えると15.7%となる。これに対し、54.2%という約半数は、そのまま stable に経過し、31.3%は上皮内癌、あるいは初期浸潤癌へと進行している。上皮内癌への7例は平均2年6カ月、初期浸潤癌への1例は1年5カ月、初期浸潤への2例は平均3年8カ月経過している。進行例の細胞診は濃厚な positive の繰返しであるが、治癒と判定された症例も、そのあと引き続いてみると、細胞診で suspicious と判定される異型細胞の散発がみられ、しかも腔拡大鏡診の異常所見は消えないで残っている。

さらに特記しなければならないことは治癒したかに見えるものが、数年を経て、子宮頸部の同じ部位に再び出現するという事実である。したがって、これはほんとうの治癒ではなく、むしろ寛解 (remission) と呼ぶのが正しい。このような寛解例は、疑癌性異形成上皮のなかですでに5例確認されている。

表11 上皮内癌の1年以上 follow up 成績 (37例)

上皮内癌	軽度異形成上皮	1	2.7%	} 54.0%
	上皮内癌	16	43.2%	
	初期浸潤癌?	6	16.2%	
	初期浸潤癌	14	37.8%	

4. 上皮内癌のなりゆき：細胞診や腔拡大鏡診で浸潤癌の強く疑われる場合は、follow up を中止する方針をとつたので、1年未満で治療したものが多く、表11はこのなかで1年以上に亘り経過をみた37例の集計結果である。好転は軽度異形成上皮への1例のみで、43.2%はそのまま変わらず、初期浸潤癌への16.2%と初期浸潤癌への37.8%を合計すると、進行例は約半数を超す54.0%となる。進行例はすべて5mm以内の初期浸潤癌であり、なお消失した1例は、はじめに5個狙い biopsy し、1カ月あとに3個の狙い biopsy を進加し、このあと間はなく細胞診陰性となり、腔拡大鏡診の異常所見も消えたので、biopsy で病変の全部が取去られた気配があり、自然治癒とは見做し難い。

長期間に亘る追跡の途中で妊娠したものが10例あり、8例は妊娠初期のあいだに、人工中絶を行なった。そして、とくにこれといった病変の動きは見られず、そのまま follow up を続行した。そのまま正常分娩をすました2例の上皮内癌は無事出産したあと、子宮頸部のもとの位置に上皮内癌があり、産後の狙い biopsy 3個に浸潤は見当たらないが、細胞診に明らかな悪性細胞の増加が見られ、浸潤癌への歩みを早めているものと判断される。

さて、上皮内癌の腔拡大鏡診の異常所見は、最初に発見された部位に固定したまま長い年月を経過する。そして、ectocervix 上の上皮内癌は、閉経期に入ると、子宮の萎縮とともに頸管のなかに移動していく。このような症例は肉眼診でまるで治癒したかに見える。

C. 総括および考案

以上から、1年以上 follow up した151例のうち、63.5%は自然治癒し、上皮内癌へわずかに1例のみ進行した軽度異形成上皮は、癌化にかかわりあう前癌病変とは考えられない。1年以上の follow up で約60%の自然消失をみる私たちの高度異形成上皮は、癌への必然性をまだ具えていないこれも良性病変と判定される。けれども、約25%はそのまま不変ながら進行の可能性を秘めていること、さらに約16%は悪化していることなどから、広義の前癌病変と見做される。1年以上の follow up で25%好転 (消失は6.3%のみ) する私たちの疑癌性異形成上皮 (equivocal dysplasia) は、31%悪性化し、しかも、残りの約44%は消失しないこと、消失例のなかに消えたあと再び出現することの稀れでないことなどから、すでに neoplastic な行程にあると、見做され、これこそ癌に前駆する良性病変、つまり前癌病変と呼ぶにふさわしい。

score 8点以上に評価された私たちの上皮内癌は、1年以上を経過してほとんど自然治癒することなく、そのまま経過する54.3%は、細胞診で濃厚な陽性を持続し、42.9%は浸潤癌に向い明らかな進行を示すなど、浸潤癌への必然性をすでに保持する悪性上皮と結論される。

III 基礎的研究

A. 電子顕微鏡学的知見

正常上皮5例、高度異形成上皮5例、疑癌性異形成上皮4例、上皮内癌6例、初期浸潤癌2例、浸潤癌4例を研究に供した。

1 電子顕微鏡学的基底膜について：正常上皮および高度異形成上皮の基底膜は曲行性を示し、明瞭で厚さの乱れ、断裂などはみられないのに対し、疑癌性異形成上皮の基底膜は直線的であり、連続的且つ明瞭で、断裂および厚さの乱れなどはみられない。上皮内癌の基底膜は直線的であり、しかも、未分化性では一般に厚さが不規則で不明瞭なところが多く、一部に断裂も認められた。

初期浸潤癌，浸潤癌では，基底膜は直線的でかなり不明瞭なところが多く，厚さの不規則，断裂および，ところによつて消失もみられ，消失部の一部において細胞質が間質に突出している所見も認められた。

2. 細胞表面および細胞間結合について：正常上皮の desmosome は，深層より表層に向うにしたがい増加し，中表層では著明な細胞間橋構造を呈するのに対し，microvilli は減少し，細胞間隙も比較的狭い。高度異形上皮，疑癌性異形成上皮も，表層に向うにしたがい desmosome は増加するが，正常上皮に比して明らかに少なく，しかも細胞間橋構造は一部に認められるのみとなる。そして microvilli が多く，細胞間隙は著明に拡大する。また上皮内癌，初期浸潤癌および浸潤癌ではいずれも細胞間隙は狭く，とくに浸潤癌ではこの細胞間隙の狭小と microvilli の入り込みが著明である。未分化型の上皮内癌，浸潤癌および初期浸潤癌では全層にわたつて多数の microvilli をもち，desmosome 結合は極めて少なく細胞間橋構造は認められない。しかし分化型になると，上皮内癌では表層に，浸潤癌では癌巢中心に向うにしたがい desmosome 結合は著明となり，細胞間橋構造もはつきりする。

上皮内癌，初期浸潤癌および浸潤癌のいずれにもみられた細胞間隙の狭小や，また浸潤癌での microvilli の著明な入り込みはとくに注目に値する所見といえる。

B. 走査電子顕微鏡による知見

子宮頸部の正常扁平上皮，円柱上皮，化生上皮，異形成上皮，上皮内癌，浸潤癌の表面を走査電子顕微鏡で観察し，それぞれに明らかな差があることが観察された。とくに正常扁平上皮と扁平上皮癌とは，細胞の大小不同性，形の不整，重なり合いなどから区別される。なお，走査電子顕微鏡の像を解釈するには，表面構造だけでなく，横断面像の裏付けが必要であり，thin section は非常に有用な手段の一つである。

C. 酵素組織化学的知見

1. Alkaline phosphatase 活性より見た知見：a) 子宮頸部の正常扁平上皮～癌における ALP 活性を，組織化学的（光顕，電顕的）に観察した。b) 光顕的には，索～帯状の活性と表層角化部の活性が区別され，索状の活性は，異形成上皮より上皮にすすむにつれ陽性率は上昇し，浸潤癌では未熟型に陽性，中間～成熟型に陰性となる。また化生上皮では陽性率91%と高率である。c) 電顕的には，ALP 活性は扁平上皮としての性格を強く備えた細胞にはみられず，比較的“未熟”な細胞の細胞膜に主としてみられる。d) 以上の事実から子宮頸癌のあるものは，予備細胞由来であると見做される。e) 表層角化部の活性は，軽度異形成上皮，浸潤癌の成熟型に最も高率にみられ，これは扁平上皮の異常な分化と深い関係を有する可能性が強い。

2. β -Glucuronidase 活性よりみた知見：子宮頸部の正常扁平上皮，化生上皮，軽度異形成上皮，高度異形成上皮，疑癌性異形成上皮，上皮内癌，浸潤癌における β -gl の活性をみると，上皮異常が浸潤癌に向かい上位のものほど，a) 各層における陽性率は上昇し，上皮内癌では浸潤癌と同様に全層が β -gl 陽性細胞で置換される。b) 各上皮直下の β -gl 陽性プラスマ細胞数も増加する。

D. 染色体学的知見

子宮頸部の予備細胞増殖3例，異形成上皮13例，上皮内癌10例，初期浸潤癌6例を研究に供した。実体顕微鏡下で検体から間質を取除いて細切し，培養→コルヒチン

処理，37°C1時間，水処理(37°C30分)，固定(常温2時間)，押しつぶし，ドライアイス，メタノール処理，乾燥，ギムザ染色で標本を作製した。

1. 異形成上皮の染色体について：異形成上皮の染色体数は大部分が2倍体域に分布し，その核型を分析すると，C群の減少およびG群の増加傾向がみられる。そして，少数ながら異形成上皮の段階で異数性染色体および構造異常染色体が出現している。しかしながら，高度異形成上皮とのあいだに著明な差異は認められなかった。

2. 上皮内癌の染色体について：上皮内癌の染色体数分布は異形成上皮に比較して明らかに異なつた分布を示している。異形成上皮が2倍体域に集中しているのに対して，上皮内癌では低4倍体域，高3倍体域細胞が増加する。さらに高倍体域細胞も少なくないなど染色体数の分散する傾向が特徴である。そして核型を分析すると異形成上皮に較べて，構造異常染色体の出現頻度も高い。モードは，2倍体域に2例，3倍体域に1例，4倍体域に4例，モードを示さないもの3例となる。以上染色体の異数性，染色体核型の異常，marker chromosome の出現など，上皮内癌は癌細胞の染色体学的特徴を十分に備えている。

E. 顕微分光測光法による核 DNA 分析

正常扁平上皮2例，軽度異形成上皮2例，高度異形成上皮3例，疑癌性異形成上皮3例，上皮内癌6例，浸潤癌5例の組織を厚さ12 μ の切片とし，これに Feulgen 染色を施行し，核DNA量を測定した。

1) 正常扁平上皮は2倍体に強い mode をもち4倍体以内にほぼ限局する。2) 軽度異形成上皮は8倍体まで分布するが表層に向うにしたがい変異幅を縮小する。3) 高度異形成上皮はさらに変異幅を広げ，表層に向つての縮小はみられないが，mode は低値に向う傾向を示す。4) 疑癌性異形成上皮は mode を示さないか，示しても低値に向う傾向のない点のみが前者と異なる。5) 上皮内癌では変異幅はさらに一段と拡大し，基底層よりも2，3または4層の方が変異幅を拡大し，全体として高値に向う傾向を示す。6) 浸潤癌の上皮内癌部と最高病変が上皮内癌のものとの相違は認められない。

F. Autoradiography による細胞増殖の分析

子宮頸部より切除した小組織切片を2 μ ci/ml の 3 H-thymidine を含む培養液中で3時間培養したあと，ARGを作製しH.E.染色で後染色した。露出時間は2週間である。さらに 3 H-thymidine の局所注入法を経時的に行ない，ARGによる細胞増殖の動的解析を試みた。

1) 正常上皮で増殖に関与するのはB層がほとんどである。2) 標識率は正常上皮，軽度異形成上皮，高度異形成上皮，上皮内癌の順に高い。3) 層別標識率を見ると，病変が進むにつれ，A.C.D.層に順次増加をみるが，B層に関しては高度異形成上皮の段階までは変化なく，上皮内癌で最も高い値を示す。4) 標識状態は隣接するより上位の病変に関係なくその上皮に独自である。5) 浸潤癌の標識率は非常に低い。6) 正常子宮頸頭上皮のTGは22時間で，理論値よりかなり早い値がえられた。7) TG, Ts, GFを各上皮別に比較すると，上皮内癌がいずれも最も早く，GFは大きく，高度異形成上皮よりもさらに活発な増殖をしていることが判明した。しかし浸潤癌では逆に世代時間は正常よりも延長する傾向がみられた。

IV 臨床的事項

A. 発見頻度について

表12 異形成上皮, 上皮内癌, 浸潤癌の発見頻度

診 断		例 数
異形成上皮	軽 度	1535(52.7%)
	高 度	175(6.0%)
	疑 癌 性	94(3.2%)
子 宮 頸 癌	0期 上皮内癌	139(4.8%)
	0期 上皮内癌 + 初期浸潤癌?	32(1.1%)
	I 期 Ia	113(3.9%)
	I 期 Ib	309(10.6%)
	II期	330(11.3%)
	III期	164(5.6%)
IV期	23(0.8%)	
計		2914

昭和35年9月癌クリニックを開設して以来, この特殊外来を訪れた総患者数は20,236名になる. このなかから発見した子宮頸部の軽度異形成上皮は1,535名(7.6%),高度異形成上皮は175名(0.9%),疑癌性異形成上皮は94名(0.5%),上皮内癌は171名(0.9%)となり, この期間における浸潤癌の総数は939名(4.6%)である(表12). この発見率を年度別にみると, 高度異形成上皮は10年前に比べ, 昭和45年には8.3倍に増加し, また上皮内癌の発見は昭和46年度(1月から8月まで)についてみると, 頸癌全体の約半数である46.3%を占め, この増加率は11年前の3.7倍にあたる.

B. 年齢分布について

1. 異形成上皮の年齢分布: 異形成上皮は20才から60才以上までの年代でも発見されるが, 30才から50才までの年齢層に多い. 平均年齢は軽度異形成上皮39.6才, 高度異形成上皮41.7才, 疑癌性異形成上皮41.8才で, 軽度異形成上皮は2才低いのに対し, 高度異形成上皮と疑癌性異形成上皮とのあいだにはほとんど差がない.

2. 上皮内癌の年齢分布: 20才から60才以上まで広く分布し, 平均年齢は41.7才となる. 上皮内癌よりも初期浸潤癌の平均年齢は上昇し, II期ですでに11年の開きがみられ, 上皮内癌→浸潤癌の歩みが読みとれる.

C. 主訴(表13)

有症患者の多く集まる特殊外来においても, 無症状と見做される一般癌検診者からの発見が約40%を占めている. 高度異形成上皮および上皮内癌を長年に亘り follow up しているあいだ, 帯下感, 接触出血などの訴えはほとんどない. したがって, 帯下あるいは性器出血などは, これら病変とはほとんど無関係な偶発的症状と考えられる.

V 診 断

A. 初診時診断について

初診医が外来で高度異形成上皮や上皮内癌の潜む子宮頸部をみて, 肉眼でこれらをどれだけ疑ったかをみたのが表14である. 日常あたりまえに見る単純ビランが大多数であり, また, ビランの全く見られないものも少なくない. つまり, どんなに豊かな経験をつんだ目でも, 肉眼診ではほとんど見当をつけることができない.

B. 細胞診 smear test について

1. 異形成上皮の正診率: suspicious 以上を正診とすると, 軽度異形成上皮の正診率は僅かに9.5%と低率で

表13 主訴

主 訴	異 形 成 上 皮		上皮内癌(%)
	軽 度 (%)	高 度 (%)	
不正性器出血	298 (19.4)	19 (7.1)	25 (14.6)
接 触 出 血	72 (4.7)	27 (10.0)	16 (9.4)
帯 血 性 濁 色	281 (18.3)	42 (15.6)	25 (14.6)
	61 (4.3)	8 (3.0)	8 (4.7)
	136 (8.9)	25 (9.3)	8 (4.7)
下 白 色	37 (2.4)	2 (0.7)	1 (0.6)
	270 (17.6)	113 (42.0)	67 (39.2)
癌 検 診 希 望	270 (17.6)	113 (42.0)	67 (39.2)
下腹部痛・腰痛	94 (6.1)	10 (3.7)	6 (3.5)
月 経 過 多	58 (3.8)	7 (2.6)	3 (1.8)
そ の 他	228 (14.9)	16 (5.9)	12 (7.0)
計	1535	269	171

表14 異形成上皮と上皮内癌の初診時診断

初診時診断	異 形 成 上 皮		上皮内癌(%)
	軽 度 (%)	高 度 (%)	
癌の疑い	0	0	4 (2.3)
疑わしき ビラン	4 (0.3)	22 (8.2)	32 (18.7)
子宮腺部 ビラン	870 (56.7)	209 (77.7)	125 (73.1)
子宮筋腫	144 (9.4)	19 (7.1)	2 (1.2)
機能性 子宮出血	59 (3.8)	3 (1.1)	1 (0.6)
膣 炎	31 (2.0)	5 (1.9)	3 (1.8)
子宮萎縮	27 (1.8)	5 (1.9)	4 (2.3)
ポリープ	6 (0.4)	0	0
そ の 他	394 (25.7)	6 (2.1)	0
計	1535	269	171

表15 異形成上皮の正診率

細胞診	陰 性	軽度異形成上皮 (%)	高度異形成上皮 (%)	疑癌性異形成上皮 (%)
		I	426(27.8)	9(5.1)
II	963(62.7)	63(36.0)	15(16.0)	
疑 陽 性	IIIa	125(8.1)	45(25.7)	20(21.3)
	IIIb	20(1.3)	33(18.9)	15(16.0)
陽 性	IV	1(0.1)	25(14.3)	37(39.4)
V	0	0	6(6.4)	
計	1535	175	94	

ある(表15). 高度および疑癌性異形成上皮では陰性率は著明に減少し, 正診率はそれぞれ58.9%, 82.9%にあがる. つまり, 綿棒採取法による細胞診で検出できるのは軽度異形成上皮の約10%, 高度異形成上皮の約60%, 疑癌性異形成上皮の約80%ということになる.

表16 上皮内癌の正診率

細胞診		上皮内癌 (%)	上皮内癌 + 初期浸潤癌? (%)
陰性	I	4 (2.9)	1 (3.1)
	II	9 (6.5)	1 (3.1)
疑陽性	IIIa	20 (14.4)	4 (12.5)
	IIIb	22 (15.8)	4 (12.5)
陽性	IV	66 (47.5)	14 (43.8)
	V	18 (12.9)	8 (25.0)
計		139	32

2. 上皮内癌の正診率：上皮内癌の細胞診の結果は(表16), 陰性9.4%, 疑陽性30.2%, 陽性60.4%である。上皮内癌のなかでは極微な浸潤の疑われる進行例の陰性率は6.2%に減少する。class III以上を正診とすると, 上皮内癌の90%は細胞診で検出できることになる。

3. 細胞学的鑑別診断の検討：高度異形成上皮20例, 疑癌性異形成上皮20例, 上皮内癌20例, 初期浸潤癌20例および浸潤癌10例を無作意に選びだし, 良好な塗抹標本を用いて各病変に現われる各種異型細胞の出現率, クロマチンパターン, N/C比の相互を比較検討した。

a. 各種異型細胞の出現率：異型細胞を, i) dyskaryotic cell, ii) third type malignant cell, iii) 悪性細胞(分化型悪性細胞と未分化型悪性細胞)の3つに大別し, 症例ごとに100個宛 cell countすると, dyskaryotic cellは高度異形成上皮に一番多く浸潤癌に向つて漸減する。third typeの悪性細胞は上皮内癌に高いピークをもち, 高度異形成上皮と浸潤癌の両側に向かい減少する。悪性細胞は浸潤癌で高いピークを示し, 高度異形成上皮に向かい漸減する。

b. クロマチンパターンについて：クロマチン-

パターンを, i) インデアナインク型, ii) 細凝集型, iii) 粗凝集型, iv) 核縁凝集型の4つに分けると, インデアナインク型と, 核縁凝集型はどの病変にも非常にすくない。高度異形成上皮と疑癌性異形成上皮では細凝集型が粗凝集型より多いのに対し, 上皮内癌ではこれとは反対に粗凝集型優勢となる。推計学的に三者のあいだをみると, 細凝集型と粗凝集型とのあいだに有意差(危険率1%)がみられる。

c. N/C比について：dyskaryotic cell, third type malignant cell, malignant cellの3種類別にN/C比を求め, その標準偏差をみると出現率の組み合わせパターンは各病変に大差はみられない。しかし, これを推計学的にみると, それぞれのあいだに有意差(危険率1%)が求められた。各代表症例における cytogram についてみると, 高度異形成上皮のN/C比は2:1の線をまたいで両側に分布し, しかも核径と細胞径の大きい大型異型細胞がばらついている。疑癌性異形成上皮では大多数が1:1と1:2のあいだにあり, ばらつきもすくない。上皮内癌は疑癌性異形成上皮とほぼ同様に大多数はN/C比1:1と1:2のあいだにあるが, 傾向として核径と細胞径に小型化がみられる。

C. 腔拡大鏡診 Colposcopy

2%酢酸加工腔拡大鏡診の異常所見をみると表17のごとくなる。軽度異形成上皮1,535例の異常所見72.0%のうち, 白斑(L), 基底(G), 分野(F)の trias 所見が56.1%と最も多い。また, 高度異形成上皮90.3%, 上皮内癌の98.2%に異常所見がみられた。軽度異形成上皮から上皮内癌にいたるまで, 異常所見の主力は白斑(L), 基底(G), 分野(F)の trias 所見であり, 解剖的占拠とは無関係である。病変が上位になるほど一般に異常所見は大きく一層明瞭, しかも多彩となり, 加工効果も長く持続する。しかし, 異常所見の種類・程度, 拡がり具合などから, 組織背景を正確に読みとることはむずかしい。

表17 異形成上皮と上皮内癌の腔拡大鏡診

腔拡大鏡診所見	異形成上皮		上皮内癌 (%)	
	軽度(%)	高度(%)		
良性所見のみ	430(28.0)	26(9.7)	2(1.2)	
LGF単独	442(28.8)	56(20.8)	32(18.7)	
LGF合併	198(12.9)	67(24.9)	60(35.0)	
LGFと	Au	169(11.0)	63(23.4)	49(28.7)
	R	47(3.1)	10(3.7)	12(7.0)
	AuとR	5(0.3)	6(2.2)	1(0.6)
	AuとGW	0	1(0.4)	0
	AuとAW	0	0	3(1.8)
	PW	0	0	2(1.2)
	AW	0	0	1(0.6)
Au単独	169(11.0)	31(11.5)	7(4.1)	
R単独	42(2.7)	5(1.9)	1(0.6)	
AuとR	0	3(1.1)	0	
AuとPW.GW	0	0	1(.6)	
その他	33(2.1)	1(0.4)	0	
計	1535	269	171	

L (白斑)

G (基底)

F (分野)

Au (異型変換帯)

R (容疑赤色面)

PW (乳嘴腫状隆起)

GW (潰瘍)

AW (異常隆起)

表18 腔拡大鏡診と細胞診併用効果

腔拡大鏡診と 細胞診の併用	異形成上皮			上皮内癌(%)
	軽度(%)	高度(%)	疑癌性(%)	
腔拡大鏡診 (+) 細胞診 (+)	124(8.1)	93(53.1)	76(80.9)	154(90.1)
腔拡大鏡診 (+) 細胞診 (-)	981(63.9)	58(33.1)	16(17.0)	15(8.8)
腔拡大鏡診 (-) 細胞診 (+)	25(1.6)	10(5.7)	2(2.1)	2(1.2)
腔拡大鏡診 (-) 細胞診 (-)	405(26.4)	14(8.0)	0	0
計	1535	175	94	171

D. 細胞診と腔拡大鏡診の併用効果

細胞診の陰性を(-), class III以上を(+)とし, 腔拡大鏡診は良性所見を(-), 異常所見を(+)として併用効果を検討すると(表18), 両法を併用すれば疑癌性異形成上皮と上皮内癌は100%検出することができ, 高度異形成上皮は92.0%, 軽度異形成上皮でも73.9%検出できることになる. お互いの助け合いぶりをみると, 軽度異形成上皮を発見するのに, 細胞診は腔拡大鏡診を1.6%, 腔拡大鏡診は細胞診を63.6%, それぞれに助け合

い, 高度異形成上皮と疑癌性異形成上皮を発見するのに細胞診は5.7%および2.1%, 腔拡大鏡診は33.0%および17.0%, 上皮内癌の発見でも細胞診は1.2%, 腔拡大鏡診は8.8%それぞれお互いをカバーし合っている.

E. 狙い組織診 colposcopic selective Biopsy

腔拡大鏡診を用いた狙いパンチ biopsy がどれだけ適中したかをみたのが表19である. まず言えることは, 肉眼診のとどかない顕微鏡的病変をよく捉えるのに成功していることである. けれども, ここで注目したいことは, 狙い biopsy でも極微な浸潤癌のすべてを明らかにできないことである. 高度異形成上皮の8.3%, 上皮内癌の22.1%がまさにこれで, 確定診断は子宮頸部の全周を検べなければならぬことを物語っている.

VI 治療

軽度異形成上皮からの癌化は少なく(約10%), 大部分は自然治癒するので, 細胞診に癌の強く疑われる異型細胞のないことと, 腔拡大鏡診で病変の在所を見とどけた狙い biopsy による診断という条件が充たされ, しかも年2~3回検診の約束さえ守れば, あわてて加療する必要はない.

高度異形成上皮(疑癌性異形成上皮を含む)を biopsy で検出すれば, これ以上の病変, つまり上皮内癌あるいは極微な浸潤癌のないことを確かめねばならないし, この病変を子宮頸部に残すことなく切除して, 近き将来の発癌の防止を計らねばならない.

上皮内癌を biopsy で検出すれば, ただちに浸潤癌との鑑別にとりかかると同時に, これを徹底的に取り除か

表19 狙い Biopsy の適中率

□は適中 ()は%

術後組織 狙い Biopsy	異常上皮	軽度 異形成上皮	高度 異形成上皮	疑癌性 異形成上皮	上皮内癌	初期 浸潤癌?	初期 浸潤癌	計
高度 異形成上皮		③ (25.0)	⑥ (50.0)	1 (8.3)	1 (8.3)		1 (8.3)	12
疑癌性 異形成上皮		① (2.8)	② (5.6)	⑩ (55.6)	12 (33.3)	1 (2.8)		36
上皮内癌	1 (1.0)			① (1.0)	④ (61.5)	15 (14.4)	23 (22.1)	104
微小 浸潤癌?					⑤ (10.6)	⑧ (31.9)	27 (57.4)	47
浸潤癌					① (1.5)	0	④ (98.5)	65

表20 年度別治療法

治 療		昭和 35年	36年	37年	38年	39年	40年	41年	42年	43年	44年	45年	46年	計 (%)
高度 異形成 上皮	ストルムドルフ手術					1	1				1	2	13	18 (48.6)
	単純全摘出術				1	2		1	1	1	1	3	1	11 (29.7)
	単純全摘出術+リンパ節廓清		1	1		1					1		1	5 (13.5)
	広汎性全摘出術+リンパ節廓清				1	1								2 (5.4)
	放射線治療											1		1 (2.7)
上 皮 内 癌	ストルムドルフ手術	1						2	5	1		2	17	28 (26.4)
	単純全摘出術			1	5	2	1	4	6	8	1	3	23	54 (50.9)
	単純全摘出術+リンパ節廓清			1		3	2	2	1			1	3	13 (11.0)
	広汎性全摘出術+リンパ節廓清	1	2	2	5									10 (9.4)
	放射線治療											1		1 (0.8)

ねばならない。問題はその取り除き方にある。表20は私たちがこれまでにこなした治療内容である。浸潤を欠く病変にまで、再発を怖れるあまり、広汎性子宮全摘出術を行なつてかつての適応は、明らかな overtreatment と反省される。

ところで、相手は目に見えない病変であるので、上位病変の除外診は腔拡大鏡診による狙い切除に最初の期待をかけるのがもつともよい。すべてこのように狙い biopsy でもう一度子宮頸部にさぐりを入れ、浸潤癌をできるだけ除外したところで、最終診断をかねた決定的治療の選定にとりかかることになる。

それには、腔拡大鏡診で病変の占拠型と分布の範囲をまず診断する。腔拡大鏡診で以下のごとく分類する。I型: ectocervix に限局する。II型: ectocervix のほかに外子宮口または、頸管下部をわずかに占拠する。III型: ectocervix と endocervix を占拠し、endocervix 内の上限が分らない。IV型: endocervix のみを占拠する。IVa 下限が見える。IVb 下限が見えない。

A. どんなくきに円錐切断術を選ぶか

子宮頸部を大きく円錐状に切断して、病変を徹底的に取り除き、診断の確定をかねながら治療をすませる。以下の諸条件を充す場合に行なう。1) 数個の狙い biopsy が上皮内癌までのとき、2) 腔拡大鏡診の異常所見はコルポ型の I 型か II 型で、子宮頸部表面の $\frac{2}{3}$ 以内に限局し、3) 拳児を希望する。これで浸潤を除外でき、病変の完全な除去が確認されれば、子宮を温存できる。

B. 単純子宮全摘出術で安全を期す適応

Biopsy で高度異形成上皮または上皮内癌を検出し、腔拡大鏡診の異常所見が頸管内を深く占めるコルポ型の III 型、IV 型ならば、狙い biopsy と頸管内搔爬診の再診で浸潤癌を除外したあと、単純子宮全摘出術を選ぶ。この場合、単純子宮全摘のまえに、円錐切除診 (cone biopsy) をとりいれて、あらかじめ浸潤の除外診をする方法論も考えられるが、私たちが、上述の方針をとっている理由は、1) 極微な浸潤癌は上皮内癌の治療に準じてよいこと、2) 手間のかかるめんどろな頸管全周の組織学的検査は1回で正確にすませたいことなどからである。

C. その他の治療選択について

1) 単純子宮全摘出術にリンパ節廓清術を加える。頸管奥深く病変があり、浸潤癌の疑いの強いとき (biopsy は上皮内癌までであるが、細胞診のパターンが浸潤癌に類似するか、直腸診で子宮頸部がやや固く触れる場合)、念のためリンパ節廓清術を行なうことがある。

2) 局所照射療法: 手術を回避すべき疾患をもつ患者に上皮内癌を発見すれば、無理なく局所照射の許される状態ならばこの治療方針をとる。

VII 全篇の総括と結論

A. 高度異形成上皮、上皮内癌および初期浸潤癌は好んで子宮頸部の円柱上皮域を占拠する。しばしば共存し、お互いの移行は自然である。拡がりを見ると、多くは高度異形成上皮→上皮内癌→初期浸潤癌の順に大きい。したがって、子宮頸部の癌化に以上の流れが考えられる。

B. 好発部位、占拠状態および形態学的類似や、酵素組織化学的知見から発癌に予備細胞が関与するものと強く示唆される。

C. 上皮内癌のもの側方侵入は悪性の表現と見受けられる。

D. Spray carcinoma のいまだ経験されないことから、異形成上皮→浸潤癌のコースは考えにくい。

E. そのままなりゆきをみた追跡研究から、軽度異形成上皮は癌に直接前駆する病変ではない。高度異形成上皮はそのまま stable な40%のうち、16%癌化し、疑癌性異形成上皮はそのまま stable な85%のうち、30%癌化した。上皮内癌の自然消失は例外的であり、約40%が浸潤癌に移行した。

F. 電子顕微鏡学的、酵素組織学的知見、染色体学的知見、核DNAの量的分析および細胞増殖の分析、塗抹細胞の細胞学的分析結果をみると、上皮内癌は浸潤癌によく類似し、高度異形成上皮は正常上皮と上皮内癌とのあいだにある。

G. 上皮内癌の年齢は浸潤癌より若い。以上から、子宮頸部の癌化コースは異形成上皮→上皮内癌→浸潤癌の順路を辿り、広義の前癌病変と見做される高度異形成上皮のなかから、とくに私たちが抽出した疑癌性異形成上皮はその名にふさわしい前癌病変と見做され、上皮内癌は最初期の悪性病変と結論される。妊娠とは直接関係なくすでに30才台から多発し、症状と肉眼所見を欠くのが普通である。けれども、細胞診と腔拡大鏡診を用いれば発見は比較的容易である。治療は子宮頸部切断術と単純子宮容易である。治療は子宮頸部切断術と単純子宮全摘出術のいずれかであるが、この選定は腔拡大鏡診によるのがもつとも合理的である。

謝 辞

本研究は恩師安藤一教授の学問的焔眼に端を発し、恩師中島精教授のあたたかい激励のもとで病理研究室と癌クリニック室の充実を遂げて前進し、基礎医学との融和を身をもつて説く野嶽幸雄教授の御指導と、長年に亘る数多い心からの協力者によつてここまで発展できたものである。産婦人科教室病理学研究室で病理学を専攻した同学の皆々様の絶大な物心両面に亘る御激励と、同窓会員皆様の多大な御援助に感謝します。

質問 (東北大) 野田起一郎

1) 組織診断について、主観的要素の入りやすい組織診断に客観性を与えようという努力を高く評価するが、今回あらたに提起された疑癌性異形成について、これとCISとの境界は score 7 と 8 の間にあることは理解出来たが、高度異形成との間にはどのような所見を基準として線を引くのか、この点が明らかでないといひとつの histological entity として明らかなたちで浮び上つて来ないように思われるが如何。

2) 治療について。このような詳細な組織所見の分析によつて頸部異常上皮を細分類するという努力はどのようなたちでこれを実際の診断面に反映させることが出来るか。高度異形成から初期浸潤癌までを全て (コネクションも入れずに) 単純全摘せよということであれば、臨床的には軽度異形成と高度異形成との鑑別こそが重要であるということになりはしないか。

答弁 (慶応大) 栗原 操寿

高度異形成上皮と疑癌性異形成上皮との区分についてこの病変を見馴れた方ならば誰でも御存知のように、高度異形成上皮といつても、組織的な内容は多彩で巾がございます。このなかで上皮内癌の基準を明らかに下廻るものを高度異形成上皮とし、上皮内癌と非常にまぎらわしいけれども、私たちの設定した score の評価で上皮内癌の score を下廻るもの、つまり7点以下のものを疑癌性異形成上皮と診断します。

野田先生の御質問のなかでは、dysplasia の内容をこの score で評価するのかどうかという意味が含まれているように思われますので、この点についてふれますと、

score の評価では疑癌性異形成上皮のほとんどは6点と7点であります。したがって score 8点以上が上皮内癌、7点、6点が疑癌性異形成上皮、5点以下が高度異形成上皮としたいのですが、この score を設定した目的は、上皮内癌の質の純化にあります。dysplasia の内容をこれで区分するのは無理かと考えます。

治療からみた組織学的区分の意義—軽度異形成上皮は発癌に直接かかわりない病変です。治療を必要といたしません。

前癌病変と見做される高度異形成上皮から上皮内癌までの治療は単純子宮全摘出術までが限度であり、初期浸潤癌では、わずか数mm (3mm以内) の小さな浸潤癌であれば、広汎性子宮全摘出術でなく、単純子宮全摘出術が許されるというのが、私たちの見解であります。

軽度 Dysplasia と高度 Dysplasia の区別は積極的に治療をするかどうかで重要であり、高度異形成上皮と上皮内癌の鑑別は良性、悪性の区別でありますので、これも申すまでもなく極めて重要であります。そして疑癌性異形成上皮の抽出は、これによつてこれまでに混乱を極めた上皮内癌の純化を計り、良性、悪性の境界線を浮かび上げることができた点に大きな意義のあることを強調したいと思います。

たとえ、治療法が同じであつたとしても、前癌病変の治療は、近い将来の癌化を防ぐためのものであり、上皮内癌の治療は癌の再発を100%くい止めてこれを根治させるのが目的でありますので、内容的には大きな違いがあるといえます。

質問

(新潟大) 竹内 正七

座長三谷教授より質問の機会を与えられましたので、主題に関心をもつもの一人として、1) 頸癌並びにその前癌病変の発生母細胞、発生過程に関する問題、2) 頸癌の予防に関する問題に関し、2, 3質問したいと思います。

まず、1) の問題については、先生の研究成果は次のように解してよろしいのでしょうか。すなわち、発生母細胞として本質的に重要なものは、予備細胞reserve cell であること、発生過程としては dysplasia→ca in situ→early invasive cancer という過程が本質的に重要なものであるということ。

もし、そうだとしますと、この結論に達するまでに、先生御自身の研究成果は勿論のこと、わが産婦人科学会における橋本会長を始め多くの方々の研究や、また、増淵、細川、滝など諸先生の宿題報告の積み重ねがあつたと思います。また、私どももいたしましては、子宮腔部びらん発生と消失との過程に関連して1963年以来1次境界、2次境界の提唱、reserve cell の問題などにふれておりますので、その辺の関連を時間の許す限りで結構です。お話しただければありがたいと思います。

2) の問題について、発生母細胞や発生過程についての先生の御研究から、予防の問題について、なにか御見解があれば Speculation でも結構ですから、承りたいと思います。

答弁

(慶応大) 栗原 操寿

子宮頸癌の発生母細胞の究明はまことに大きな問題でございます。今回の研究を通じて、竹内先生をはじめ多くの方々と同じように、reserve cell origin に対する考え方を一段と強めております。しかし、今回の報告は良性悪性の境界にピントを合わせたものでありまして、発生についてはまだまだ沢山の固めをする必要がありますので、結論は今後の研究の展開を待ちたいと思います。竹内先生の提唱された扁平円柱境界の一次境界、二次境界の呼称と区分は、私は大賛成でございます。頸癌の発生はこの一次と二次とでどちらに密接にかかわり合うのか、あるいはピランとの関係などについても、今後新しく研究を進めてまいりたいと存じます。