

## シンポジウム

## 絨毛上皮腫の発生と予後に関する研究

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室(指導 細川 勉教授)

講師 伊藤 治 英

## 共同研究者

大須賀啓暢, 保坂 孝二, 関根 達征, 石川 卓爾, 川口 健一, 鳥海 達雄, 久保 惣平  
 河井 禧宏, 遠山 晃, 沢木 国生, 吉野 正興, 服部 光顕, 金高 正樹, 宮下 明功  
 龍 誠之助, 佐藤 義弘, 田中 忠夫, 小室 順義, 伊神 恵一, 小関 新, 関野 章一  
 山下 恵一, 鶴岡 信博

## 緒言—研究目的

絨毛上皮腫(以下絨腫)の発生に関しては, 母細胞が異個体細胞であることから, 免疫学的な移植発生説が根強く, 細胞の癌性変異の概念に否定的な立場がある。また, その発生過程に関しては, 胞状奇胎(以下奇胎)の先行が知られており, そのため妊娠と絨腫との間に中間的病変が介在する段階的発生或いは biphasic な過程が考えられる。また一方, 絨腫の蔓延や予後に関しては, およそ癌の概念に反する自然消失或いは自然治癒の可能性が知られており, また子宮頸癌などより悪性と云われる反面, 予後成績がそれ程悪くない報告も認められている。これらは絨腫の認識や分類の上で, 未だ不備不統一のあることを考えさせられると思われる。

そこで本研究は, これらの諸点を中心として, 実験的研究をも加えて, 絨腫の発生と予後に関し, いささかの知見を加えることを目的とした。

## I. 発生に関する研究

## A. 基礎的研究

## (1) 細胞形態学的研究

正常絨毛, 奇胎, 破壊性奇胎(以下破奇)及び絨腫の各絨毛細胞について, 細胞形態学の立場から観察を行った。

## (a) 光顕による研究

絨腫と破奇では, 絨毛形態の有無を無視して, 絨毛細胞のつくる細胞配列の様態だけを見ても, 差がある如く思われる。即ち破奇では初期絨毛における細胞柱に似た整然性がかなりよく保持されていることが多いが, 絨腫では大小種々の胞巣形成が見られ, その中の細胞配列にも不規則不秩序性があると認められる。また病変が筋

層に接する部では, 破奇のばあい, いわゆる Syncytial endometritisの如き散在性の遊走性浸潤傾向が強く, これに対し絨腫では細胞集団による浸潤傾向が認められる。

しかし, このような組織像の差は必ずしも常に明らかとは限らず, 特に個々の細胞については, 絨毛細胞が生理的に多態性を示すため, 異型性の認識には主観の介入が免れ難い。そこでまず, 各種の絨毛細胞について, それぞれ約1万個を観察し, 核分裂の頻度より mitotic index を求めた。この結果, 表1に示す如く, 正常絨毛では初期絨毛柱部に最も高い値が示され, この値と奇胎及び破奇の示す値は近似している。これに対し, 絨腫では一段とその値が高く, かつ, 核分裂はいずれの細胞系にも認められ, 格差があると云える。

また, Methylgreen-pyronin 染色を施し, pyronin 好性核小体を観察しても, 絨腫では大きく他の材料と異なる

表1 各種絨毛組織における核分裂の頻度と出現細胞

Mitotic Index (%)		出現細胞
初期絨毛		
被覆上皮	0.56	0.61 Cytotrophoblast
細胞柱	0.96	
細胞殻	0.29	
末期絨毛	0.16	Cytotrophoblast
胞状奇胎		
絨毛部	0.89	0.91 Cytotrophoblast
増殖部	0.93	
破壊性奇胎		
絨毛部	0.96	0.99 Cytotrophoblast
増殖部	1.03	
絨毛上皮腫	3.42	Cytotrophoblast Syncytiotrophoblast

り、やはり差があると云わねばならない。

(b) 電顕による研究

正常絨毛では構成上皮として Syncytiotrophoblast 及び Cytotrophoblast の2種の細胞が認められ、前者は絨毛最表層を占め、microvilli 及び細胞質に充満する小管状の小胞体の存在が特徴的であり、仔細に観察すると細胞質内に散見する Desmosome の存在などから、この細胞は Cytotrophoblast に由来したものであると推察される。しかし、この両系の細胞には妊娠末期になるに従い、微細構造の上で退行の様相が認められるようになる。

奇胎については、本質的に正常絨毛細胞の構造と大きく異なる点はなく、両系の細胞もよく識別して観察されるが、微細な差異は幾つか認められる。即ち、絨毛部では Syncytiotrophoblast の細胞質中に散見する intracellular canaliculi と呼ぶべき管腔の存在が多くなることや細胞質内に充満する小胞体に粗面の形をとるものや拡大し

たものが認められることなどである。また、増殖部には正常絨毛細胞のいずれの型とも区別し難い細胞が出現し、この細胞質の一部に細線維性構造が増量し、更に電子密度の高い部分に dense な小顆粒の集団が認められ、増殖部全体としては必ずしも活性の高い細胞のみから構成されているとは限らない。

破奇では微細構造においても奇胎のそれと著しく類似するが、Syncytiotrophoblast における粗面小胞体の増加や Cytotrophoblast における大型の糸粒体の存在などから、奇胎より更に活性のあるものと考えられる。しかし、筋層内に浸潤した絨毛細胞は、増殖的というより、むしろ退行的なものが少なくない。

これらに対し、絨腫においては正常絨毛における2種の細胞の典型像の如き細胞を見ることは極めて少ない。即ち絨腫細胞では一般に核の形状に特異性が見られ、核質も均等でなく、核小体の数も多く、形も大きい。細胞

表2 The results of DNA value of various chorionic cells

Histological classification	No. of cases	Mean value (A.U.)			Standard deviation
		Average	Max.	Min.	
Covering epithel	11	337.0	501.7	271.2	± 113.5
Cytotrophoblastic collum	7	433.9	512.8	362.8	± 141.5
Cytotrophoblastic shell	6	312.5	353.3	288.3	± 93.7
Full term villi	5	392.9	489.2	270.2	± 115.3
Hydatidiform mole	19	469.5	805.0	291.7	± 151.8
Destructive mole	16	605.2	819.6	365.4	± 190.9
Chorioepithelioma	9	724.9	1040.0	512.8	± 243.5

表3 The results of histogram of various chorionic cells

Histological classification	Distribution	Mode								
		> 2 N	≡	<	> 3 N	≡	<	> 4 N	≡	< 5 N
Covering epithel	Within normal range	1	6	1	2	1				
Cytotrophoblastic collum	"			2	1	2	1	1	1	
Cytotrophoblastic shell	"	1	3	1	1					
Full term villi	"	1		2	1	1				
Hydatidiform mole	4 N 6/19									
	8 N 12/19		1	1	2	3	2	3	2	3
	8 N < 1/19									
Destructive mole	4 N 1/16									
	8 N 10/16		1	2			2	2	2	3
	8 N < 5/16									
Chorioepithelioma	4 N 0/9									
	8 N 3/9							1	1	1
	8 N < 6/9									6

質には形態も性状も多種多様の小胞体がみられ、糸粒体も豊富であり、Golgi 装置の発達もよく、また大小の lysosome を認めるばあいが多い。また、細胞間の結合状態も loose と言える。

### (c) 核DNA測定による研究

Feulgen 反応を行つた各種絨毛細胞につき、顕微分光測光計を用い、2波長法により核DNAの測定を行つた。

正常初期絨毛では、表2に示す如く、細胞柱部において最もその測定値が高く、また、histogram における mode も表3に示す如く、3n 周辺に認められるが、他の部は勿論、中期、末期絨毛においても、これより低い測定値が得られ、mode も2n に認められる。

奇胎については全体の平均値は初期絨毛の細胞柱の成績よりも高いが、個々の症例では必ずしもそうではなく、また、Hertig & Mansell 分類に従つて区分してみると、確かに全体としては悪性度が強くなるに従い、その成績は高くなるが、やはり個々の症例ではそうであるとは云えない。しかし、これらの histogram をみると、分布幅の増大と4n 周辺に mode の示されるばあいが比較的多い。

また、破奇の成績は全体としては奇胎のそれを上まわるものであるが、個々の成績では奇胎と同様の例も少なからず認められるので、奇胎との連続性は否定し難いようである。

これらに対し、絨腫では全体の平均をみても、個々の例をみても全般的にその値は高く、かつ多様性のあることが明らかであり、特に histogram の上で2n に mode が示されないという特性が認められ、更に他の悪性腫瘍のばあいにも似た pattern が認められ、その腫瘍性が強く考えられねばならない。

### (2) 細胞生物学的研究

絨腫の発生に関して、もし免疫学的解釈を是認するとすれば、それだけ細胞変異の概念は後退せざるを得ない。しかし細胞形態学的には絨腫細胞の特異性を見出しているため、次に細胞生物学的な立場から検討を試みた。

#### (a) 組織培養実験

各種の人絨毛組織を roller tube 法で培養し、培養液中の HCG 活性を確認すると共に、成長帯に増加を認めるばあいを成功例と見做した。

各種絨毛組織における発育、増殖の比較検討には、成長帯における細胞の疎密にかかわらず、Fisher の提唱す

表4 各種絨毛組織の培養実験における成長指数

	当 日	3 日 目	6 日 目	9 日 目	12 日 目	15 日 目	18 日 目	21 日 目
6週絨毛	1	13.4	13.4	24.0	24.0	38.7	35.7	35.3
7 "	1	10.2	20.2	20.2	20.2	12.2	9.9	9.9
8 "	1	8.0	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	9.9
9 "	1	5.3	9.9	9.9	8.0	7.4	7.0	7.0
10 "	1	4.4	15.8	15.8	15.8	15.8	7.0	7.0
11 "	1	7.0	7.0	9.9	12.0	9.0	9.0	9.0
12 "	1	7.0	8.0	9.9	9.9	9.9	8.0	8.0
13 "	1	6.8	8.0	8.0	9.9	9.9	8.0	8.0
40 "	1	5.3	5.3	8.0	8.0	8.0	7.0	5.3
胞状奇胎	1	24.0	48.0	55.3	55.3	48.0	38.7	38.7
破壊性奇胎	1	24.0	55.3	55.3	55.3	55.3	48.0	48.0
絨毛上皮腫	1	24.0	55.3	63.0	63.0	68.2	70.3	70.3

る成長指数を算出し、この比較を行うこととした。

この成長指数をみると、表4に示す如く、絨腫組織のみに培養日数の経過と共にその増加を認め、絨腫細胞は母体を離れても増殖を続ける自律性を獲得していることが示唆される。このことは絨腫の発生を母体側の機構のみから解釈することの不備を示すものと思われる。

(b) Isotope で標識された DNA-precursor の取込み実験

<sup>3</sup>H-Thymidine 並びに <sup>14</sup>C-Thymidine を用いて、取込み実験を行い、Autoradiography の立場から観察を行つた。

標識率の算定には flash labeling の材料を、また DNA 合成期の長さの決定には double labeling の材料を用いた。

正常絨毛における標識細胞は flash labeling では Cytotrophoblast に限られ、初期絨毛の細胞柱部の標識率は約30%、DNA 合成期は5.7時間と算定され、被覆上皮、殻部の順に標識率は低く、更に中期及び末期絨毛では、その標識率は次第に低下するが、いずれも DNA 合成期の長さには大差がない。

奇胎ではその標識率は正常絨毛で最も高い初期絨毛細胞柱部の値に近い成績が示されるにもかかわらず、DNA 合成期は6時間を超えている。

破奇では奇胎を僅かに上まわる成績が示されるが、DNA 合成期は更に延長し、特に増殖部では8時間をこえていることが注目される。

絨腫の観察は僅か2例に過ぎないが、標識率は約45%と極めて高く、またDNA 合成期も9.5時間と非常に延

図1 各種絨毛細胞のDNA合成時間の比較

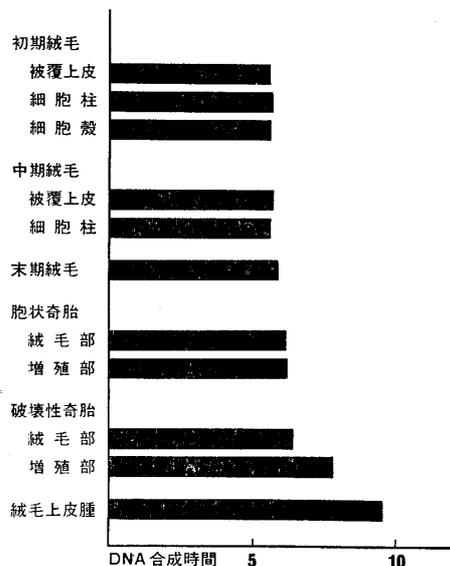
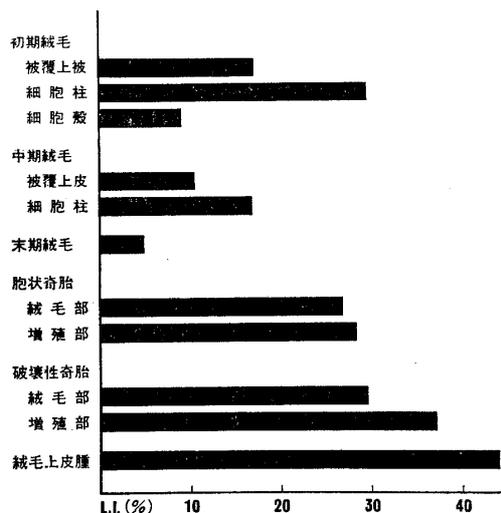


図2 各種絨毛細胞の Labeling Index の比較



長しており、更に絨腫を構成するいずれの型の細胞にも標識が認められ、絨腫構成細胞の総てに自律性獲得の傾向のあることが示唆される。

(c) 絨毛組織の移植実験

人及びラットの各種胎盤組織の異種或いは同種への移植実験を試みた。

人材料としては絨腫を除く各種の絨毛組織であり、正常絨毛としては妊娠8週より妊娠40週までのものをラット或いはハムスターに移植したが、1例も成功をみていない。奇胎及び破奇についても正常絨毛とほぼ同様の結果に終り、やはり成功例をみていない。

一方、ラット材料としては、各期の胎盤及び後述する

表5 ラット誘発絨毛上皮腫の移植実験

誘発絨腫例	移植動物			観察期間 (日)	組織所見		
	種類	部位	例数		無変化	炎・変性壊死	細胞増殖
A	ラット	腎被膜下	10	3~16	1	6	3
B	"	"	7	3~10	1	4	2
C	"	"	6	6~9	1	5	0
D	"	"	6	5~8	0	6	0
E	"	"	5	3~12	0	4	1
F	"	"	6	5~10	0	6	0
G	"	"	8	5~10	1	6	1
H	ハムスター	頬袋	7	5~11	1	6	0

実験総数 55 成功例 7  
継代移植成功例 1

誘発絨腫組織を用いたが、正常胎盤のばあいは、人のそれと同様に移植の成立を認めていないが、誘発絨腫のばあいは7系列中3系列の同種移植に成功している。

(3) ラットを用いた絨腫誘発実験

ラット胎盤に発癌物質を作用させ、胎盤細胞の変異により絨腫を誘発する事を試みた。

(a) 実験方法

実験動物には Wister-今道系ラットを用い、妊娠12~15日目に開腹し、両側子宮の卵巣に近い胎仔及び胎盤を残し他の内容を除去した後、15%DMBAゴマ油溶液 0.1ml、或いは30%4NQOアセトン溶液 0.1ml を子宮壁を通して温存した胎盤内に注入した。

処置後は、流産防止のため 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron capronate 1.25mgを投与しながら、観察を行つた。

(b) 実験成績

実験に使用したラット総数は 185例であるが、20週以上の観察を行つたのは92例である。

この92例のうち、表6に示す如く、10例に絨腫と認め得る腫瘍が発見され、この中の3例には肺転移を、また1例には肺及び腎転移を認めている。これらの腫瘍の組織所見は、いずれもラット正常胎盤を構成する諸種の trophoblast に類似する細胞の増殖により構築され、その組織模様は人の絨腫における組織模様に著しく類似している (写真1, 2)。

更にこれらの腫瘍細胞が trophoblast 由来であることを証明するために、3 $\beta$ -ol-dehydrogenase の存在を dehydroepiandrosterone を基質として組織化学的に検索し、腫瘍細胞の細胞質中にその活性を見出している。

写真1

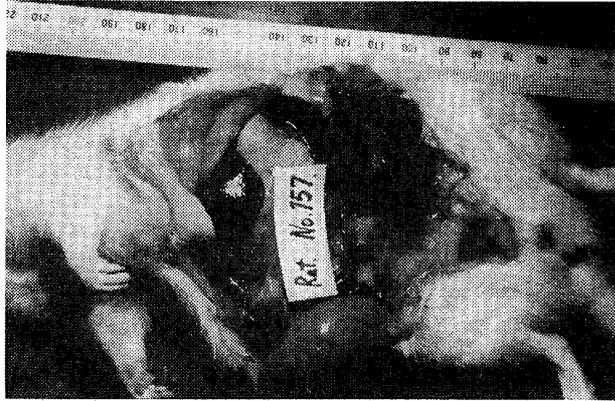


写真2

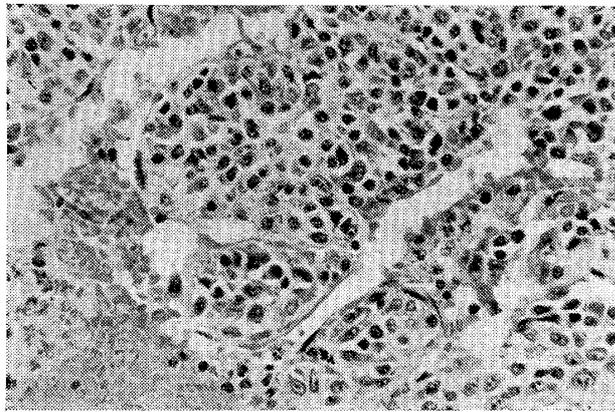


表6 ラット誘発絨腫10例の内訳

ラット番号	発癌剤の種類	発見週数	腫瘤の大きさ	実質細胞と壊死との関係	転移の有無
176	DMBA	28	拇指頭大	II	(-)
68	DMBA	29	鶏卵大	III	(-)
185	DMBA	35	示指頭大	I	肺
161	DMBA	36	鶏卵大	III	(-)
157	DMBA	41	鳩卵大	III	(-)
103	DMBA	44	鶏卵大	I	(-)
104	DMBA	44	鳩卵大	II	肺
93	4NQO	47	鶏卵大	I	肺、腎
61	DMBA	48	拇指頭大	II	(-)
24	4NQO	50	鶏卵大	I	肺

註：I 実質細胞優勢型 II 中間型  
III 凝固壊死優勢型

次に、この誘発絨腫について、細胞学的に種々の立場から観察を行い、正常胎盤 trophoblast と比較検討を試みた。

この結果、電顕的観察では、誘発絨腫細胞に極めて旺

盛な細胞活性の所見が認められ、正常 trophoblast との間に organelle のレベルで差を見出している。

核DNAの測定でも、誘発絨腫細胞では明らかにDNAの高値と histogram における分布幅の拡大と mode の右方偏位が確認され、正常 trophoblast と差のあることは明らかである。

また autoradiography の立場から DNA precursor の取込みの様相を観察したが、標識率の上からも、DNA合成期の長さの上からも誘発絨腫と正常 trophoblast の間に差が見出されている。

更に、誘発絨腫組織の移植実験については、既述の如く、誘発絨腫7系列について移植を行い、この中の3系列に移植成功を認めている。

B. 臨床的研究

(1) 絨腫の発生過程に関する研究

絨腫に細胞の癌化の概念が認め得るとすると、その時期はいつかが問題となるので、臨床的な立場より絨腫の発生過程につき検討を行った。

表7 絨毛上皮腫と破壊性奇胎の先行妊娠

先行妊娠	破壊性奇胎	絨毛上皮腫
胎状奇胎	68 (85.0%)	56 (58.3%)
非奇胎妊娠	人工中絶 5 自然流産 1 分娩※ 0	12 15 7
絨毛確認不備	6 (7.5%)	6 (6.3%)
計	80	96

※早産を含む

(a) 絨腫例よりの検討

まず、破奇と対比して絨腫例の先行妊娠を調査すると、表7の如く、破奇では85%の多数に奇胎の先行が見られるが、絨腫では58%に止まっていることが気付かれる。奇胎先行を見ない残りの42%の中、非奇胎妊娠というのは、婦人科医が正常絨毛或いは胎盤と認めているのであるから、組織学的レベルでの論議を別として、少なくとも臨床的に明らかな奇胎ではなかつたと思つてよい。また少数の絨毛確認不備群というのは、無月経や或いは月経不順の発現後、内容除去による絨毛確認のないままに、絨腫を見たというような例であるので、より奇胎との関係に乏しく、妊娠成立後ただちに monophasic に絨腫化の行われた可能性が考えられる。しかし、この

表8 破壊性奇胎と絨毛上皮腫の潜伏期の比較

潜伏期	破壊性奇胎	絨毛上皮腫
1カ月未満	16	11
1～2カ月	23	13
2～3カ月	14	13
	53 (68.8%)	37 (38.5%)
3～4カ月	10	13
4～6カ月	10	8
	20 (26.0%)	21 (21.9%)
6カ月～1年	3	17
1年～2年	1	15
2年以上	—	6
	4 (5.2%)	38 (39.6%)
計	77	96

ようなばあい、いわゆる潜伏期が問題となるので、若干長目に算定されることとなるが、胎状奇胎のばあいは奇胎排出時より手術時まで、非奇胎例のばあいは流早産或いは分娩時より手術時まで、また絨毛確認不備例のばあいは最終月経或いは不正出血開始時より手術時までとして算定した。

また潜伏期の長短の区分にも問題があるが、教室の破奇では表8の如く、潜伏期が6カ月以上と算定された例は著しく少数であるので、半年から1年までを中心として整理してみると、先行妊娠別の絨腫の潜伏期は表9の

表9 絨毛上皮腫の先行妊娠別と潜伏期

先行妊娠	3カ月未満	4～6カ月	7カ月～1年	1～2年	2年以上	計
奇胎	22	9	8	12	5	56
	(55.4%)	(14.3%)	(30.4%)			
非奇胎妊娠	11	11	8	3	1	34
	(64.7%)	(23.5%)	(11.8%)			
絨毛確認不備	4	1	1	—	—	6
	(83.3%)	(16.7%)	(—)			
例数	58	17	21			96

如くである。即ち奇胎先行群では他の群に比し潜伏期の短かいばあいが少なく、1年以上の長期潜伏期を示す例が約30%に見出されることが注目される。これらの症例ではこの期間中にHCGや臨床所見の増悪が認められていないものが多く、また文献上著しく長年月を経た発症例が知られているので、文字通りの長い潜伏期があつたとみてよいと思われる。

これに対し非奇胎妊娠先行群では短期潜伏が多く長期潜伏が減少し、特に絨毛確認不備群では長期潜伏例が見

出されていない。

奇胎から非連続性と言える長期潜伏例でも、われわれの trophoblast persistence 即ち絨毛細胞存続なしに絨腫化はあり得ず、またこのばあい絨腫化した細胞の長期潜伏は常識的ではない。しかし潜伏期と病変の大きさをみると表10の如く、短期潜伏群の病巣が小さい傾向は完全に否定しがたいものがある。

表10 病変の大きさと潜伏期との関係

	大 (鶏卵大以上)	中 (鳩卵大～ 拇指頭大)	小 (示指頭 大以下)	
～6カ月	8 (17.4%)	22 (47.8%)	16 (34.8%)	46
6カ月～ 12カ月	4 (25.0%)	11 (68.8%)	1 (6.3%)	16
12カ月～	5 (29.4%)	10 (58.9%)	2 (11.8%)	17
	17	43	19	79

そこで念のため、先行妊娠別で調査してみると、奇胎先行群の病巣が概して小さいこともあるが、病変の小さな例は明らかに長期潜伏例の中で稀ではなく、少なくとも潜伏期と病変の大きさとの間に平行関係が明らかでないことは確かと思われる。

従つて絨腫では奇胎先行の有無にかかわらず潜伏期の短い monophasic な発生過程の様相が優勢である一方、特に奇胎先行群の中には潜伏期の長い biphasic な過程が存在すると認められ、従つて絨腫の発生過程には多様性があると思われる。

また更に注意すべきは、絨腫の中に症例1の如き症例が見出されることで、この例では手術前11カ月の腔の病変に、明らかな奇胎絨毛が見出されており、いわゆる奇胎の転移を考え follow up されたが、かかる例では破奇の絨腫化の可能性を考える必要がある。

症例(1) CH 278 S. T. 29才

S 42. 10. 18: 最終月経

この間約12週(無月経)

S 43. 1. 17: 強度の性器出血

流産の診断のもとに搔爬

→絨毛確認不備

1. 19: 強出血の為手術: 単純全剝

組織診: 絨腫

占居型: 半埋没

病変の大きさ: 示指頭大

S 48. 3. : 健在

表11 破壊性奇胎の死亡例

症例	年齢(才)	先行妊娠	潜伏期	術前転移	病変の大きさ	絨毛量	細胞増殖	化学療法	再発部位	手術から死亡までの期間	剖検
3	23	奇胎	1ヵ月強	(一)	子宮全体にびまん性	卅	卅	一	肺・基靭帯	10ヵ月	十破奇
7	40	〃	1ヵ月弱	(一)	拇指頭大	+	+	一	膈	10ヵ月	一
35	48	〃	3ヵ月強	膈	拇指頭大	+	+	一	不明	5ヵ月	一
167	43	自然流産	3ヵ月強	(一)	鶏卵大	卅	卅	+	不明	1年3ヵ月	一
232	51	奇胎	4ヵ月	肺・基靭帯	鳩卵大	+	+	+	肺(広汎型)	1年4ヵ月	一絨腫?
237	34	〃	5ヵ月強	(一)	鳩卵大	+	+	一	肺	1年7ヵ月	一
256	30	〃	7ヵ月弱	肺・基靭帯	拇指頭大	+	+	+	肺(広汎型)	5ヵ月	一絨腫?
272	48	〃	5ヵ月強	基靭帯	超拇指頭大	+	卅	+	肺・基靭帯	1年	十絨腫

次に発生過程にかかわる病理学的な絨腫形成の機序につき、若干の臨床的立場からの検討を行った。即ち病変の占居型を、子宮腔とは非連続的に子宮壁内に埋没性に存在する埋没型、病変の一部が子宮腔と連続して半埋没性に存在する半埋没型及び子宮腔より子宮壁浅層のみに浸潤性に存在する表層型に大別して、まず、先行妊娠別に調査すると、どの群にも埋没型が少なくなく、特に奇胎先行群に多いと認められる。また病変の大きさや潜伏期の上で検討しても、これらの如何を問わず埋没型が少なくない。しかも最も多いのは半埋没型であるが、絨腫独特の細胞型発育により、子宮腔側から筋層に向い波及したというより、初め埋没型であつた病変が増殖により子宮腔と交通したと思われる間口の狭い例が少なくない。

教室の酒井は、破奇の発生機序として R. Meyer の静脈内奇胎を重視したが、絨腫のばあいでも、絨毛或いは絨毛細胞の静脈内存続からの腫瘤形成が強く考えられる。

#### (b) 破奇例よりの検討

破奇の症例群から絨腫化を考察してみると、われわれの破奇80例の中には8例の死亡例があり、これを一覧にすると表11の如くであり、この症例群には剖検により絨腫化が確認された1例及び絨腫化が強く疑われる2例のあることが注目される。即ち剖検をなし得たのは2例のみであるが、その中の1例は剖検時の肺転移部でも絨毛を認め、他の1例は明らかに絨腫を示していた。

残る6例では剖検が行われておらず、死亡時、果して絨毛性疾患によるものであつたか疑問の1例もあるが、この中の少なくとも2例では再発時の肺転移所見がわれわれの広汎型即ち絨腫型の所見を示し、絨腫化していた可及性が著しく強い。従つて破奇から絨腫化の過程のあることに疑いの余地はないと思われるが、その特徴は症例の少ない故もあつて明らかにすることは出来ず、破奇

時の細胞増殖の強さとの関係も認められていない。

また、破奇と奇胎は著しく連続的であるが、少数ながら長い潜伏期をもつた発症例も存在し、絨腫の中には、妊娠→奇胎→破奇→絨腫という polyphasic な発生過程のあり得ることも否定し難いものと思われる。

#### (c) 奇胎例よりの検討

絨腫に先行した奇胎の検討では、従来より絨毛細胞の増殖や異型性の強いものに絨腫の続発が強いという意見も少なくないが、必ずしもそうでないと意見もまた少なくない。そこで絨腫化に先行した奇胎2例について観察を行ったが、明らかに増殖的なものではなく、むしろ退行的か中等度の増殖に過ぎず、逆に増殖的とみられた例でも単なる搔爬で治癒している例が多いと言える。従つて Novak らの述べる如く、先行妊娠の組織像と絨腫発生との間には、確かな関係を認め得ないとならなければならない。

#### (2) 胞状奇胎の follow up による絨毛上皮腫の発生頻度の研究

絨腫の過半数には奇胎の先行がみられ、奇胎が普通の妊娠より少ないことから、奇胎は絨腫の“前癌性病変”と考えられている。しかしながら奇胎後の絨毛性腫瘍続発率に関する報告は意外に少なく、かつ続発率にかなりの差が認められる。

そこで蒐集奇胎 193例の転帰について調査すると、表12の如く絨毛性腫瘍の続発率は 193例中11例、即ち 5.7%であるが、この内訳は絨腫2例(1.0%)及び破奇9例(4.7%)である。しかしこの 193例の中には予防的治療を行った32例が含まれているので、これを除外すると奇胎の絨腫続発率は 1.2%となり、破奇を加えた絨毛性腫瘍の続発率は 6.8%となる。これは正常妊娠や流産に比し高い続発率と思われ、かかる意味では奇胎を“前癌性病変”と見做すのも妥当と考えられる。

表12 胞状奇胎の転帰

転 帰	1965年 以 前	1966年 以 後	計
1. follow up 群			
a) 治 癒 群	71 (72.4%)	79 (83.2%)	150 (77.7%)
b) 破奇続発群	4 (4.1%)	5 (5.3%)	9 (4.7%)
c) 絨腫続発群	2 (2.0%)	0 (—)	2 (1.0%)
2. 予防的治療群			
a) 手 術 群	18 (18.4%)	5 (5.3%)	23 (11.9%)
b) 化学療法群	3 (3.1%)	6 (6.3%)	9 (4.7%)
例 数	98	95	193

ここで興味あることは、最近の8年間では破奇がむしろ増加してみえるのに、絨腫の発現がみられないことであり、これには種々の理由を考える必要があるが、その1つとしては奇胎の管理の徹底の結果、すべて破奇の段階で手術され破奇の絨腫化が押えられた可能性があげられる。若しそうであるならば、ここでも破奇の絨腫化の過程が認められると言つてよい。

## II 予後に関する研究

### A. 基本構造と蔓延の特異性に関する研究

絨腫では、早期より転移形成をみるばあいが多くなく、他の癌より悪性と言われる反面、自然消失というおよそ癌の概念に反する性質も知られている。この相反する生物学的態度を理解するためには、何よりも絨腫の基本構造を知る必要があるので、予後に関する研究では、まず第1に絨腫の基本構造と蔓延の特異性の問題を取り上げた。

絨腫の病巣構造と他の癌腫のそれを比較検討してみると、前者は後者と異り結合織性基質細胞或いは間質細胞を欠くという根本的差異のあることが認められる。即ち、絨腫では実質細胞である絨毛細胞のみから成り、他は単に血液、フィブリン或いは壊死組織のみに過ぎない。この腫瘍固有の結合織性基質を欠如すると言うことは、腫瘍固有の血管を持たないと言うことであり、実質細胞は母体組織から直接血液を受けているわけである。しかし仔細に観察すると、腫瘍細胞集団には、僅かな間腔が認められ、この血液路を通じて代謝が行われていると思われる。

腫瘍の基本構造にこのような特徴があるのであるか

ら、その蔓延方式においても、極めて著しい特異性を見ることが出来る。即ち、連続浸潤のばあい、常に腫瘍細胞を先頭とし後方に凝固壊死或いは血液の崩壊物を遺しながら周辺に拡がる特徴が見られるが、このような基本的蔓延方式は実際にはかなり複雑化していると言える。

以上のことから、他の殆んど総ての腫瘍が組織型発育を営むのに対し、本腫瘍では細胞型発育を示すことが出来る。

従つて、転移形成が早期より起こり得る反面、腫瘍構築上一種の不安定性を有すると言えるので、何らかの理由で血液が遮断されると消失しやすく、これが自然治癒や異所性絨腫を生む主因と思われる。

また臨床的に明らかであつた肺転移巣に剖検上、腫瘍細胞増殖を示し得ないこともあることは、よく経験するところで、この知識なしには、特に化学療法の効果を批判するばあい、過重評価の危険をはらむものと考えられる。

### B. 臨床期別分類の研究と予後成績

絨腫の蔓延に上述の如き特性があることから、われわれは肺所見の Scoring から真の転移と栓塞にすぎないものとの分離につとめ、従来より期別分類を提唱し、このような分類で材料を整理して予後を論ずべき必要性のあることを強調してきた。しかしこの分類には骨盤内転移例の処理に問題があり、すべてⅢ期に加えることに疑問が残されている。即ち、肺所見に細分類を試みながら骨盤内転移所見に検討を加えないのは妥当性を欠くので、

表13 子宮絨毛上皮腫の期別分類修正案

0期：組織学的に絨毛上皮腫の疑いはあるが決定的でないもの
I期：病変が子宮の表層にとどまるもの
(a) 転移の認められないもの
(b) 転移の疑いはあるが確実でないもの
(b-1：肺のばあい)
(b-2：骨盤内のみのばあい)
II期：病変が子宮の深層に及ぶもの
(a) 転移の認められないもの
(b) 転移の疑いはあるが確実でないもの
(b-1：肺のばあい)
(b-2：骨盤内のみのばあい)
III期：肺転移及びあるいは骨盤内転移の確実なもの
(a) 肺のばあい
(b) 骨盤のみのばあい
IV期：肺転移が広汎かあるいは肺以外の骨盤外遠隔転移の認められるもの

種々検討の結果、小指頭大以下の大きさで組織学的確認を欠くばあいをやはり疑栓塞として取扱い、これを表13の如く、I期及びII期の中に加えることとした。

このような修正期別分類に従って絨腫の予後をみると表14の如く、きわめて期別と予後が平行すると思われる。もとより絨腫の予後については、更に多数の症例から論議すべきであるが、われわれのこのささやかな成績ではI期28%、II期52%、III期87%及びIV期100%の死亡率を示し、全体については59.8%の死亡率である。

表14 New Stage Classification and Prognosis

Stage	No. of cases	Prognosis	
		Died (Rate)	Cure (Rate)
I a b	10 } 4 } 14	3 } 4 1 } (28.6%)	7 } 10 3 } (71.4%)
II a b	45 } 3 } 48	24 } 25 1 } (52.1%)	21 } 22 2 } (47.9%)
III a b	11 } 5 } 16	10 } 14 4 } (87.5%)	1 } 2 1 } (12.5%)
IV	9	9 (100%)	0 (—)
I~IV	87	52 (59.8%)	35 (40.2%)

なお、絨腫が他の悪性腫瘍より悪性であるかの検討のため、婦人科領域の悪性腫瘍の発現頻度並びに治療成績と対比したが、この結果、頸癌ではII期が最も多く、体癌ではI期、卵巣癌ではIII期、絨腫ではII期が最も多いという差がある。一方、同じII期でもその内容が類似しているとは言えず、このような比較から腫瘍の悪性度を容易に批判し難いと言わざるを得ない。しかし臨床的な知識としては、絨腫は卵巣癌より治療成績が良好であり、体癌や頸癌よりは不良であると言つてよいと思われる。

### C. 悪性度にかかわる2, 3の検討

絨腫の組織像の上から予後判定に役立つものがあるか否かについて検討を試みた。

絨腫の組織学的分類には今日未だ普遍的なものがないので、組織模様、実質細胞の量、或いは構成細胞の種類などにつき種々検討したが、これらによる分類の基準の設定は決して容易ではなく、またその多くは予後との関連性を明らかにすることが出来なかつたが、ただ教室峰岸の発表したCPV分類で検討したところ、この分類では、まず見る人による診断のずれのない利点があり、し

表15 期別とCPV分類の予後

期	CPV分類	例数	予 後	
			死 亡 (%)	治 癒 (%)
I	C型	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)
	P及びV型	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)
II	C型	18	3 (16.7%)	15 (83.3%)
	P及びV型	28	21 (75.0%)	7 (25.0%)
III	C型	1	1 (—)	— (—)
	P及びV型	9	7 (77.8%)	2 (22.2%)
IV	C型	1	1 (—)	— (—)
	P及びV型	7	7 (100%)	0 (0%)

かも予後との関連性が認められるようである。即ちこの分類で予後をみると、CPVの順に死亡率は高くなっている。そこで、この分類の期別における頻度をみると、例えばC型が期別と共に増加するとか減少するとかいう平行関係は認められないが、期別における死亡例をみると、表15の如く、I期のC型には僅か1例の死亡例しか認められないが、P型及びV型には7例中3例の死亡例がみられ、このようにCPV分類と期別を組合せることにより、かなり予後を確実に把握しうるものと考えられた。

### 総括並びに結語

絨腫の発生と予後に関し、種々な立場から研究を行つた結果、まず細胞形態学や細胞生物学などの基礎的研究から、絨腫の本態は他の悪性腫瘍と同様、細胞変異に基づく悪性新生物であると認められ、絨腫誘発動物実験によりこれを裏づけている。

また臨床的な研究から絨腫の発生過程をみると、絨腫化の過程には多様性があり、多くは monophasic であるが、biphasic な過程も認められ、更に polyphasic な過程も存在すると云える。

また絨腫では腫瘍構造や蔓延に特異性があり、早期より転移を生ずる悪性面が強い反面、自然消失の可能性が多くの悪性腫瘍より強く認められる。従つて予後に関しては、この可能性を配慮した期別分類が必要であり、これなくしては治療成績批判の意義に乏しく、また母体側の反応を加えた組織分類も必要であると考えられる。

終りに当り、本研究をシンポジウムとして発表する機会を与えられた日本産科婦人科学会会長野嶽幸雄教授、種々御配慮いただいた座長石塚直隆教授並びに会員各位に厚く感謝致します。

また、本研究に御指導を賜った恩師樋口一成学長に深

1974年8月

シンポジウム

731

く感謝致します。本研究は徹頭徹尾恩師細川勉教授の多年にわたる御指導，御鞭撻により行われたものであり，ここに満腔の謝意を捧げます。更に多数の共同研究者の日夜を分たぬ努力と今後も続けられる熱意に感謝と敬意を表します。

なお，種々御援助をいただいた佐藤繁三郎，中条健，樋口儀市，峰岸宏年，酒井英二，池田健郎，久富雄，新井元一，海老原順一，有広忠雅各博士に深謝すると共に，本学産婦人科学教室各位の御協力に感謝します。