

教育講演

腫瘍性格診断上の免疫組織学の役割

大阪大学講師 上 田 外 幸

腫瘍の性格は現在主として病理組織学的診断によつて認識されており、これは長期間に集積された光顕上の経験的基準に基づいている。普通は hematoxylin-eosin 染色が用いられるが、必要に応じて特殊染色が施こされ、細胞機能の検出を行つて組織診断の補助とされるが、これらは感度および特異性に問題が残されている。酵素組織化学および電顕的微細構造の検索も組織診断の確立に役立つこともあるが、何れも操作が煩雑で利用範囲はかなり限定される。

免疫組織学は Coons らの報告以来、各種抗原の形態学的局在を検索するためにあらゆる分野に広く用いられている。特に Nakane らの酵素抗体法の導入は、蛍光顕微鏡の様な特殊装置を必要とせず、永久標本が得られ、組織形態像を犠牲にすることもなく、電顕的観察にも応用可能であり、更に Mason らおよび Sternberger らによる技術的改良により感度も radioimmunoassay に比肩し得るものとなり、病理組織学的診断の分野で急速に応用範囲が広がっている。

免疫組織学の対象としては、1) 生理的に存在する抗原として myoglobin, actin, nucleoside などの細胞構成成分; receptor; 蛋白, peptide, steroid hormone; enzyme; 或いは mucin, casein などの外分泌物; リンパ球表面抗原, immunoglobulin, その他の血清蛋白, 2) 癌化によつて変化する抗原として、同種抗原, 基底膜抗原の消失, 或いは癌特異抗原, 癌関連抗原 (CEA, hCG, AFP) の表出, 3) 外来性抗原としての virus などがある。

Nucleoside に対する抗体は ^3H -thymidine を用いることなく formalin 固定 paraffin 切片について DNA 合成期にある細胞の検出を可能とし、癌の labeling index に関する研究に今後広く用いられるものと思われる。Receptor の免疫組織学的研究も多数報告され、内分泌療法を選択など臨床的にも応用されている。Casein は乳腺腫瘍の性格診断に利用されることは当然であるが、外陰 Paget 病にも認められ、その組織発生を考える上でも重要である。また、リンパ球の subpopulation, 或いは immunoglobulin の組織学的検索は局所免疫反応の研

究を通じて腫瘍性格の解析に応用される。Virus 抗原については癌化の検索、或いは病理診断の確立に利用される。

本講演では免疫組織学の応用として、1) 病理組織診断, 2) 腫瘍化に伴う抗原性変化, 3) paraneuron (APUD) 系腫瘍などについて演者らの成績を中心に検討を加える。

病理組織診断の確立、或いは組織発生の検索に免疫組織学が重要な役割を演ずることは卵巢腫瘍についてしばしば認められている。腸粘膜杯細胞に特異的と考えられている腸粘液抗原がムチン性腫瘍の一部に認められ、組織発生学的に本腫瘍には奇型腫起源のものがあるとの従来の説を支持する結果が得られている。

横紋筋肉腫、或いはその成分を含む腫瘍は子宮、或いは卵巢に稀に発生することが知られており、組織学的に横紋筋成分は横紋の特殊染色によつて診断されるが、横紋の明らかでない場合は myoglobin を免疫組織学的に証明することによつて診断が確立される。

顆粒膜細胞腫や男性腫瘍は estrogen 或いは testosterone の存在を免疫組織学的に証明することによつて夫々診断が確立される。

未分化胚細胞腫と合胞細胞の共存は極めて稀な卵巢腫瘍であり、男性化症状を示す Scully らの症例と、女性化症状を示すわれわれの症例が報告されているのみであり、われわれの症例で hCG を免疫組織学的に大型細胞に証明して、それらが合胞細胞である事を確立した。

卵巢の胎児性癌について Kurman & Norris は、組織学的に成人睾丸の胎児性癌に類似し、hCG と AFP の両方を産生するものと定義し、免疫組織学が診断確立に重要な役割を果すことを報告した。

甲状腺組織の同定が卵巢腫瘍の診断に重要なものとしては、卵巢甲状腺腫と strumal carcinoid がある。明らかな甲状腺濾胞構造を有する卵巢甲状腺腫の診断は容易であるが、時には顆粒膜細胞腫や未分化癌との鑑別困難な follicular adenoma も存在し、anti-thyroglobulin を用いて免疫組織学的に甲状腺組織を認識することが必要

となる。Strumal carcinoid は卵巣のみに発生する型の carcinoid であり、carcinoid 性格のほかには甲状腺組織の同定が診断確立に必須である。

腫瘍化に伴う抗原性の変化はよく知られており、子宮頸癌における同種抗原の消失は赤血球附着試験法による多くの研究があるが、免疫組織学的にも確認されている。子宮内膜癌についても同様である。同種抗原の消失が生物学的浸潤性格と平行することは膀胱腫瘍について詳細に研究されている。

子宮頸癌の病理診断に際して、基底膜の消失は癌の浸潤性格と密接に関係づけられているが、水泡性類天疱瘡患者血清に含まれる扁平上皮の基底膜に対する抗体を用いる蛍光抗体法による研究では、浸潤癌でも基底膜の認められることがあり、基底膜の有無が必ずしも癌浸潤の診断と直結しないことが示されている。

子宮頸癌における CEA は浸潤性格とともに顕著となり、原発巣と転移巣は殆んど場合は一致した所見を呈し、癌再発の血清学的診断の形態学的根拠を与えるものと考えられる。外陰 Paget 病、内膜癌にも CEA は認められ、卵巣腫瘍では組織型と密接な関係があり、ムチン性腫瘍で陽性であることは一致した見解である。Brenner 腫瘍で陽性であることは、組織発生学的に移行上皮との類似性に関係づけられている。

子宮癌、卵巣上皮性腫瘍、未分化胚細胞腫などにも hCG は認められているが、合胞細胞を含む腫瘍では重要な腫瘍マーカーと考えられている。AFP は卵巣腫瘍の yolk sac 成分と密接な関係があり、endodermal sinus

tumor などの臨床的管理に必須なものとされている。

Paraneuron (APUD) 系腫瘍は主として消化器について詳細に検討されているが、婦人科腫瘍や下垂体腫瘍についても研究されている。われわれが初めて記載した子宮内膜の銀好性細胞癌は catecholamine 産生能を有し、calcitonin 抗原も同定され、機能性腫瘍の観点から今後、高血圧、糖尿病などとの関係を検索することは興味深い。卵巣では carcinoid 腫瘍は古くから知られており、serotonin や ACTH を分泌し、免疫組織学的には殆んど常に calcitonin の存在が示されている。

下垂体腫瘍では無月経、乳汁分泌など婦人科領域と関係深い PRL 産生腫瘍が最も発生頻度が高く、われわれはヒト下垂体腫瘍のモデルとしての実験下垂体腫瘍を誘発し、PRL 産生腫瘍に GH や ACTH 産生能、TSH 産生腫瘍に LH や GH 産生能が獲得され、腫瘍細胞の多ホルモン産生能を免疫組織学的に証明した。

結論として、免疫組織学は、1) 卵巣腫瘍を中心とした婦人科腫瘍の組織診断確立に重要な場合があり、2) 癌化により消失、或いは表出される抗原が浸潤性格と密接な関係にあること、および機能的診断の形態的根拠を与えて腫瘍の臨床的管理に貢献すること、3) paraneuron (APUD) 系腫瘍のホルモン産生能の検索に重要な手段となつていること、などを示した。しかし、腫瘍性格の解析は receptor 或いは局所免疫反応の面からも行われており、今後ますます応用範囲が拡大されるものと考えられる。