

子宮頸癌の放射線感受性に就いて

岡山大学医学部産科婦人科学教室（主任：八木日出雄教授）

三宅昌秋

〔昭和33年6月25日受稿〕

緒 論

子宮頸癌治療の目的で硬 γ 線照射が行われその卓効が認められて以来今日に至るまで手術療法と共に子宮癌殊に手術不能子宮癌に対する優秀な治療法として推奨されて来た。この間組織学的研究も進歩しその組織所見と予後との関係引いては放射線感受性との関係について Broders¹⁾, Martzloff²⁾ をはじめ多くの学者によつて研究報告されて来たが甲論乙駁未だ一致した意見が見られなかつた。最近 Glücksmann³⁾, Graham⁴⁾ 等が放射線感受性について論じ、更に本邦に於いて今井⁵⁾⁶⁾ は胃癌に於いて間質組織を重視し癌実質との関係より C. P. L. 分類を発表し予後と極めて関係が深いと述べ、次で赤崎⁷⁾, 荻野⁸⁾, 宮田⁹⁾, 三谷¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ 及び当教室直原¹³⁾ 等が子宮頸癌に於いて追試し確証した。一方当教室長瀬¹⁴⁾ は之とは別に手術不能子宮癌について C. P. L. 分類を基礎として癌実質と間質との関係より組織所見を I 型 II 型 III 型に分類し（長瀬分類）予後との間に近密な関係のある事を発表した。此処に於いて著者は放射線照射による子宮頸癌の組織変化を追求し C. P. L. 分類及び長瀬分類との関係、更に癌細胞の放射線感受性との関係を検討せんと試みた。

第1章 研究材料並に研究方法

研究材料は1956年8月より1957年12月迄に岡山大学医学部産婦人科教室に入院せる手術可能子宮頸癌患者205例に対し硬レントゲン線照射及びラチウム照射を行い、その後岡林式広汎性子宮全剝出術を行った。

放射線照射方法は硬 γ 線照射は単純分割照射法にて東芝製装置で二次電圧 180 KV, 管球電流 3 mA, 濾過板 0.5 mm Cu+1.0 mm Al, 半価層 0.91 cm 及び 1.1 cm の二基と二次電圧 170 KV, 管球電流 6 mA, 濾過板 0.5 mm Cu+3.0 mm Al, 半価層 1.0 cm の計三基にて皮膚焦点距離 30 cm, 照射野 10×8 cm², 照射量は皮膚表面量にて 300 r, 1日1

回照射とした。1回照射例11例, 3回照射例14例, 6回照射例104例, 12回照射例63例にして12回照射の一部を除き全て左右何れか一側のみ照射した。深部量測定には白木式深部病巣測定器を使用し身体の前面より子宮腔部迄の距離と患者の体重との間に一定の関係を見出し、更に子宮腔部に於ける深部量と体重との関係を算出した。即ち表面量 300 r の場合深部量 79~109 r となる(第2表備考を参照の事)。ラチウム照射は1回量 300 mgelh にて4回照射した。

研究方法は子宮頸癌患者入院時先ず子宮腔部癌組織より小切片を採取、次に放射線照射及岡林式術式にて剔出せる子宮より直ちに前回採取部に可及的近く小切片を採取、更に教室直原の方法に従い剔出子宮を前面で矢状切開しフォルマリン液固定後子宮頸部の中央、左、右の3ヶ所より癌組織の中心を通り上方（内子宮口に向い）及び左右両方向に健康組織を含む大割切片を採取した。小切片は採取後直ちに飽和昇汞水固定、チェロイジン包埋切片とし、大割切片はフォルマリン液固定、パラフィン包埋切片とし、何れもヘマトキシリン・エオジン染色を行つた。小切片標本にては組織学的所見、就中癌細胞核分裂像、巨態細胞等を観察した。即ち癌細胞の核、原形質、間質等に現われる種々の放射線照射による組織学的変化及び癌細胞核分裂像の変化、更に巨態細胞の出現等について照射前後の各標本により比較検討した。次に光学顕微鏡600倍にて10視野中の癌細胞核分裂及び巨態細胞の出現数を計算し、1,500倍にて同じく10視野中の癌細胞数を計算した。C. P. L. 分類は大割切片の標本にて行い、長瀬分類は照射前採取した小切片標本にて分類した。

第2章 研究成績

第1節 放射線照射による組織学的変化

癌組織は放射線照射を受けると種々の変化を現わすといわれている。即ち癌細胞の核に於いては膨大、空胞形成、濃縮、破壊、融解、消失、更に多型性、

多染性、核膜の変化、染色質の変化等が現われ、原形質に於いても膨大、空胞化、多型性、多染性、境界の不明、消失等、更に間質に於いては出血、血管新生、円形細胞浸潤、結合織の増殖、変性壊死、硝子化等の変化が見られる。以上の変化と照射量との関係、照射前後の変化の比較より C. P. L. 分類及び長瀬分類との関係を検討した。

第1項 照射量との関係

照射回数別との関係を一括して表わすと第1表の如く、レ線照射1回では未だ照射前と比較し殆んど変化の認められないものが大多数である。6回照射例に於いては全般的に変化はやや強く認められる。即ち核に於いて腫脹膨大、空胞形成強く、核膜濃染、凹凸不平、多型性、多染性に富み更に一部では核濃縮、融解、破壊消失等が見られ、原形質に於いても膨大、空胞形成は強く、多型性、多染性に富み境界不明となり遂には消失してゲンチチュウム細胞状となり、癌巣全体としても変性壊死、円形細胞浸潤著明となり、一方角化も強く認められ一般に退行変性像が強度に現われる。間質に於いても出血、円形細胞浸潤、結合織の増殖が認められる傾向があり、更に血管新生及び壁の硝子様変性が現われる。12回照射例では以上の退行変性像は更に一段と強く現われ、一方間質結合織の増殖強く癌巣は壊死に陥り、離断縮小され、遂には消失し跡に結合織の増殖の見られる部分も認められる。以上の変化を不変(-)、軽度(±)、やや強度(+)、強度(++)、非常に強度(+++)の五段階に分けて表わした。照射回数の増加、換言すれば照射量の増量と共に組織学的変化は漸次強くなる。而して顕微鏡的に或る一定の変化を認め得るのは6回照射(表面量 1,800 r)以後の場合が多い。

第1表 組織変化と照射回数との関係

照射回数	変化 (-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	計
1回	6	4	1			11
3回	3	9	2			14
6回	4	37	34	29		104
12回			16	33	14	63
「ラ」		2	1	10		13
計	13	52	54	72	14	205

「ラ」はラチウム照射

ラチウム照射 (1,200 mgelh) の場合は一般にレ線6回照射と12回照射との中間の変化を現わす様に

思われる。次に同一照射回数に於いて前記の体重より算出した深部量と組織学的変化との関係を見れば第2表の如く、6回照射例では体重の小即ち深部量の大なるものが組織変化が強く認められる傾向にある。然し12回照射例に於いては体重の大中小の間に特に差は認められなかつた。

第2表 組織変化と深部量との関係 (6回照射例)

変化	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	計
体重						
43kg以下	2	7	6	10		25
44~55kg	1	22	21	18		62
56kg以上	1	8	7	1		17

(12回照射例)

変化	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	計
体重						
43kg以下			5	16	6	27
44~55kg			9	12	6	27
56kg以上			2	5	2	9

備考：体重と深部量との関係(平均値)

体重	体格	1回照射	6回照射	12回照射
43kg以下	小	109r	654r	1308r
44~55kg	中	94r	564r	1128r
56kg以上	大	79r	474r	948r

表面量：1回 300r

第2項 C. P. L. 分類との関係

組織学的変化と C. P. L. 分類の間には6回照射例(第3表)及び12回照射例(第4表)共に特別な関係は認められず、更に変化の程度も各段階に及んで一定せず個々の例に於いても個体差の有る事が認められた。

第3表 組織変化と C. P. L. 分類との関係 (6回照射例)

分類	変化	(-)	(±)	(+)	(++)	計
C	型	1	24	21	19	65
P	型	0	1	0	1	2
L	型	3	12	13	9	37
計		4	37	34	29	104

第4表 組織変化と C. P. L. 分類との関係
(12回照射例)

分類	変化				計
	(±)	(+)	(++)	(+++)	
C 型		12	29	12	53
L 型		4	4	2	10
計		16	33	14	63

第3項 長瀬分類との関係

6回照射例(第5表), 12回照射例(第6表) 何れも組織学的変化と長瀬分類各型との間には特別な関係は認められなかつた。

第5表 組織変化と長瀬分類との関係
(6回照射例)

分類	変化				計
	(-)	(±)	(+)	(++)	
I 型	0	11	12	10	33
II 型	4	21	14	17	56
III 型	0	5	8	2	15
計	4	37	34	29	104

第6表 組織変化と長瀬分類との関係
(12回照射例)

分類	変化				計
	(±)	(+)	(++)	(+++)	
I 型		1	4	2	7
II 型		11	21	10	42
III 型		4	8	2	14
計		16	33	14	63

第7表 核分裂像と照射回数との関係

		例数	細胞数	正常核分裂数		異常核分裂数		異常/全分裂
照射前		205	169,384	2,264	1.34%	251	0.14%	10.0%
照射例	1回	11	8,933	109	1.10	31	0.34	22.2
	3回	14	10,431	66	0.63	76	0.73	53.5
	6回	104	76,395	222	0.29	782	1.02	77.9
	12回	63	36,835	38	0.13	675	1.83	94.7
	「ラ」	13	9,033	14	0.15	131	1.45	90.3

第8表 分裂期別核分裂像と照射回数との関係

		例数	前期正常分裂	後期正常分裂	前期異常分裂	後期異常分裂	多極分裂	巨態細胞
照射前		205	1,455	809	87	151	13	63
照射例	1回	11	48	61	11	20	0	4
	3回	14	38	28	36	40	0	6
	6回	104	134	88	347	394	41	290
	12回	63	21	17	270	317	88	835
	「ラ」	13	7	7	53	75	3	47

第2節 放射線照射による癌細胞核分裂像の変化

癌細胞は放射線の影響を受け易く、殊に分裂期にある癌細胞、就中核は放射線照射の場合未だ一般組織学的変化が著明に認められにくい早期より核分裂像に変化が現われる。この核分裂像の変化を正常核分裂像及び異常核分裂像について追求し更に分裂期を前期、後期の二期に分け、各期の正常、異常核分裂像について観察し放射線の影響を検討した。

第1項 照射量との関係

放射線照射時核分裂像に現われる変化は一般組織学的変化に先立つ。即ち1~3回照射例に於いて既に正常核分裂の減少、異常核分裂の増加の傾向が現われる。之は照射回数の増加即ち照射量の増量に従い漸次強くなり遂には正常核分裂は全く消失し、異常核分裂のみ見られるに至る。殊に12回照射例に於いて著明である。之に反し異常核分裂は漸次増加するが正常核分裂を併せた全核分裂数は照射量の増量と共に幾分減少する傾向にある。細胞数に対する核分裂像の変化を照射回数別に表わすと第7表の如くで、分裂各期別に分けた核分裂像の変化を照射回数別に表示すれば第8表の通りである。1~3回照射例では正常核分裂像に就いては先ず前期が後期に比べて減少の程度が強い。異常核分裂像に於いては後期が前期に比べて増加する傾向にある。照射量の増量と共に次第に前後期の差は少くなり、正常核分裂は減少し異常核分裂は増加す。多極核分裂は1~3

回照射例では変化は見られぬが6回照射例に於いてやや多数に出現し、12回照射例にては著明に増加出現す。巨態細胞については後述する。ラチウム照射例に於いては組織変化と同じくレ線6回照射と12回照

射との中間に相当すると思われる変化を示している。

第2項 C. P. L. 分類との関係

照射前の核分裂像と C. P. L. 分類との関係を全例について総括表示すれば第9表の如し。

第9表 核分裂と C. P. L. 分類との関係 (照射前)

分類	例数	細胞数	正常核分裂数	異常核分裂数	異常/全分裂
C 型	144	119,526	1,596	191	10.7%
P 型	4	3,162	26	0	0
L 型	57	46,696	642	60	8.6%

即ち正常核分裂はC型よりL型に多く、異常核分裂は反対にC型に多く見られる。之はC型がL型に比べて自然退行変性の傾向にある事を示しているものと思われる。

照射後の核分裂像の変化は例数の関係でレ線6回

照射例及び12回照射例について述べる。6回照射例に於いて、C. P. L. 分類との関係を見ると正常核分裂の減少の程度、異常核分裂の増加の程度何れに於いても特に C. P. L. 分類との特別な関係は認められなかつた (第10表)。

第10表 核分裂と C. P. L. 分類との関係 (6回照射例)

分類	例数	細胞数	正常核分裂数	異常核分裂数	異常/全分裂
C 型	65	48,367	141	471	77.6%
P 型	2	1,236	3	10	77.0
L 型	37	26,792	78	301	79.0

12回照射例に於いては第11表の如く正常核分裂はC型に於いて有意に減少し、異常核分裂はL型に有

意に増加し、全核分裂数に対する異常核分裂率はC型に於いて有意に高い。

第11表 核分裂と C. P. L. 分類との関係 (12回照射例)

分類	例数	細胞数	正常核分裂数	異常核分裂数	異常/全分裂
C 型	53	30,557	20	519	96.3%
L 型	10	6,278	18	156	89.7

第3項 長瀬分類との関係

照射前の核分裂像と長瀬分類との関係を全例を総括表示すると第12表の如くで、I型とIII型と比較すると正常核分裂数はI型に少く、異常核分裂数は反

対にI型に多く見られる傾向にあり、I型がIII型に比しやや自然退行変性が強いように認められるが特に有意差は認められなかつた。

第12表 核分裂と長瀬分類との関係 (照射前)

分類	例数	細胞数	正常核分裂数	異常核分裂数	異常/全分裂
I 型	58	46,981	654	79	10.8%
II 型	117	96,634	1,228	129	9.5
III 型	30	25,769	382	43	10.0

照射後の核分裂像の変化は次の通りである。6回照射例との関係は第13表に示す如く、細胞数に対する正常及び異常核分裂数に於いても又全核分裂数に

対する異常核分裂数に於いても I, II, III型各型の間には特定の関係は見出し得なかつた。

第13表 核分裂と長瀬分類との関係 (6回照射例)

分類	例数	細胞数	正常核分裂数	異常核分裂数	異常/全分裂		
I 型	33	23,988	76	0.32%	255	1.07%	77.0%
II 型	56	41,559	120	0.29	442	1.06	78.7
III 型	15	10,848	26	0.24	85	0.78	76.6

12回照射例に於ける長瀬分類との関係は第14表に見られる如く、正常核分裂数に於いてI, II, III型

各型の間には有意差なく、一方異常核分裂数はI型はII型及びIII型に比し有意に増加していた。

第14表 核分裂と長瀬分類との関係 (12回照射例)

分類	例数	細胞数	正常核分裂数	異常核分裂数	異常/全分裂		
I 型	7	3,737	4	0.107%	116	3.10%	93.5%
II 型	42	24,203	25	0.103	410	1.69	94.2
III 型	14	8,895	9	0.101	149	1.67	96.7

第3節 放射線照射による巨態細胞の変化

放射線照射を核分裂期に受けた細胞は分裂機能に障害を受け、分裂過程に変化を生じて胞体の分裂が障害され多型性単核及び多核性の巨態細胞となるといわれており、かかる巨態細胞は早晚死滅消失するものと考えられている。此処に於いて著者はこの巨態細胞の出現状態及び推移を観察し、以つて放射線の影響を追求せんと試みた。

第1項 照射量との関係

第15表に示す如く照射前に於いても自然退行変性の結果として少数は既に認められるが、レ線1~3回照射例に於いては未だ照射前に比して著明な増加は見られなかつた。然し6回照射例になると相当著明に増加出現し照射前の約10倍に増加した。12回照射例では更に著明な増加出現が見られた。核の形態も多型性に富み、又単核、多核多種多様であり、核の大きさも周辺一般の癌細胞核の数倍以上のものも多く、更に胞体の大きさも数倍乃至十数倍のものと多様性に富んでいる。此等の変化は照射量の増量と共に著明となる。

第15表 巨態細胞と照射回数との関係

	例数	細胞数	巨態細胞数		
照射前	205	169,384	63	0.037%	
照射例	1回	11	8,933	4	0.045
	3回	14	10,431	6	0.057
	6回	104	76,395	290	0.38
	12回	63	36,835	835	2.27
	「ラ」	13	9,033	47	0.52

尚ラチウム照射 (1,200 mgel/h) はレ線6回照射と12回照射との中間に相当すると思われる出現率を示した。

第2項 C. P. L. 分類との関係

照射前の巨態細胞と C. P. L. 分類との関係を全例に於いて総括表示すると第16表の如く、巨態細胞の出現率はC型の方がL型より高い傾向にあり、自然退行変性の傾向の強い事を示した。

第16表 巨態細胞と C. P. L. 分類との関係 (照射前)

分類	例数	細胞数	巨態細胞数	
C 型	144	119,526	47	0.039%
P 型	4	3,162	0	0
L 型	57	46,696	16	0.034

次にレ線照射後の巨態細胞と C. P. L. 分類との関係を6回照射例及び12回照射例について述べる。先ず6回照射例では第17表の如く巨態細胞出現率はC型がL型に比してやや高い傾向にあるが有意差は認められなかつた。12回照射例に於いては第18表の如く巨態細胞の出現率はC型の方がL型に比し有意に

第17表 巨態細胞と C. P. L. 分類との関係 (6回照射例)

分類	例数	細胞数	巨態細胞数	
C 型	65	48,367	199	0.41%
P 型	2	1,236	3	0.34
L 型	37	26,792	88	0.35

第18表 巨態細胞と C. P. L. 分類との関係
(12回照射例)

分類	例数	細胞数	巨態細胞数	
C 型	53	30,557	728	2.38%
L 型	10	6,278	109	1.73

高かつた。

第3項 長瀬分類との関係

照射前の巨態細胞と長瀬分類との関係を表示すると第19表の如く、I型がII型、III型に比べて出現率が高い傾向が見られた。

照射後はレ線6回照射例及び12回照射例について述べる。

第19表 巨態細胞と長瀬分類との関係
(照射前)

分類	例数	細胞数	巨態細胞数	
I 型	58	46,981	22	0.047%
II 型	117	96,634	31	0.032
III 型	30	25,769	10	0.038

6回照射例に於いては第20表の如くI型、II型、III型の間には大差なく増加出現を見た。

第20表 巨態細胞と長瀬分類との関係
(6回照射例)

分類	例数	細胞数	巨態細胞数	
I 型	33	23,988	94	0.39%
II 型	56	41,559	157	0.37
III 型	15	10,848	39	0.38

12回照射例では第21表に示すようにI型、II型、III型の順に有意差のある出現率を示した。

第21表 巨態細胞と長瀬分類との関係
(12回照射例)

分類	例数	細胞数	巨態細胞数	
I 型	7	3,737	124	3.32%
II 型	42	24,203	548	2.22
III 型	14	8,895	165	1.85

第3章 総括並に考按

子宮頸癌の組織学的分類は占来多くの学者によつて提案され、夫々組織所見によつて癌の悪性度、放射線感受性引いては予後等と関係するといわれて米

た。Broders は癌腫殊に扁平上皮癌を分化型細胞と未分化型細胞との数的割合によつて分類し、未分化のもの程予後が悪いと報告した。更に Martzloff は頸癌を棘状型、移行型、紡錘型の三型に分類し棘状型細胞癌が予後良好とした。Böhn u. Zweifel¹⁵⁾, Healy & Culter¹⁶⁾, Chambars¹⁷⁾, Moenckeberg¹⁸⁾, Kleine¹⁹⁾ 等は子宮頸癌放射線療法に於いて組織学的分類と予後との関係を認め未熟なもの程予後良好と報告した。一方 Plaut²⁰⁾, Kimbrough & Norris²¹⁾, Döderlein²²⁾, Kamniker²³⁾, Morris & Meigo²⁴⁾, Kistner & Hertig²⁵⁾ 等は組織所見より予後判定は不可能と報告し、本邦に於いても橋本²⁶⁾, 八木²⁷⁾ は Crossen & Crossen の分類法と頸癌放射線療法患者の予後との間に何等関係のない事を認めた。赤崎も Martzloff の分類法を追試し予後との関係を否定している。Hüper²⁸⁾ は悪性係数を案出し、Hüper & Schmitz²⁹⁾ は子宮癌に応用し価値ありとし、豊島³⁰⁾ も又組織学的悪性指数との関係を報告している。又 Schüller³¹⁾ は Pendle の分類³²⁾ に従つて同一癌腫にても手術療法と放射療法により予後の異なる事を報告し、Lax³³⁾ は分化度による組織学的分類よりも間質結合織の状態を重要視している。更に放射線感受性と組織所見との関係について見ると正常組織に近い組織構造のものは悪性度低く、甚しく隔絶した未熟癌或は退行型のものは感受性大なりといわれており、Schmitz, Kimbrough & Norris, Pomeroy & Straus³⁴⁾, Healy & Culter, Oota³⁵⁾ 等は未分化のもの程線感受性が強く速に反応を示すと述べている。然し未分化のものは線感受性は強いが発育も又旺盛であり再発力も強いと附言している。一方 E. Mayr³⁶⁾, Stüper³²⁾ は高度に成熟したものが中等度に成熟したものより良く反応すると述べ、柳井³⁷⁾, 井上³⁸⁾ も成熟なものは未熟なものより強い線感受性を示すと報告している。Glücksman は成熟型のもの及び退行型のもものが予後良好であるが、線感受性と予後との関係に於いては線感受性大なるもの必ずしも予後良好とはいえないと言っている。以上の如く組織所見と予後との関係引いては放射線感受性との関係に於いて未だ一致した意見のない状態であつた。所が今井が C. P. L. 分類を発表し、産婦人科領域に於いても赤崎、荻野、宮田、三谷、直原、愛甲³⁹⁾ 等が子宮頸癌手術患者について之を追試し何れも実用的価値を認めた。一方当教室長瀬は放射線療法患者よりの試験小切片にて C. P. L. 分類を参考として癌実質と間質との相互関係より見た組織像を検討し予後

との間に深い関係にあるI, II, III型分類(長瀬分類)を発表した。

此処に於いて著者は予後と線感受性との間には如何なる関係が存するや、即ち線感受性強きために予後良好なるか、或は線感受性は強いが予後は却つて不良か、将又線感受性と予後との間には何等関係なく予後を左右するものは全く他処にあるか等をC. P. L. 分類及び長瀬分類について検討せんと試みた。

先ず子宮頸癌患者に放射線照射を施行後岡林式手術により剔出せる子宮について組織学的変化を追求するに総括的に見ると照射量の増量と共に変化も漸次著明となつて来る。即ち1回表面量300rにて1~3回照射例では照射前に比して殆んど大部分は変化の認めにくい状態であるが、6~12回照射例では大部分に相当著明な変化が認められる。然し同一照射回数例のものを比較して見るに6~12回照射例にて3回照射例に及ばぬ変化しか示さぬ例もあり、又体重より算出せる同一照射量の例にても同一変化を示すとは限らず変化の差が著明に見られた。次にC. P. L. 分類及び長瀬分類と組織学的変化との関係を見るに特別な関係は認められなかつた。即ち予後良好なるC型及びI型は予後不良なるL型及びIII型に比し組織学的変化強く現われそのために良好なる予後を期待し得るのではないかと考えられたのであるが一般的な組織変化のみにては一定の関係を見出し得なかつた。更に前述の如く同一分類型に於いてもなお現われる変化に可成り著しい差のある事が見られた。癌に対する放射線の作用機転は第1に癌細胞に対する直接作用と第2に局所の間質組織及び全身の物質代謝に及ぼす影響より来る間接作用とに大別されるが、著者の場合第1の直接作用を而も通常治療量より遙に少量を照射検討したものであつて、更に照射量が増量され治療量を与えられた場合には直接作用も増強し第2の間接作用も強く影響し癌の予後を左右するものと思われる。C. P. L. 分類及び長瀬分類は従来の癌細胞のみを対象とした組織学的分類法と異り癌実質と間質との相互関係より見出された分類法である事と考え合わせると癌細胞の組織学的変化のみからでは予後を判定する事は不適當な事であるのは当然かと思われる。

著者のC. P. L. 分類は教室直原の分類法によつたのであるが、照射後剔出した子宮癌の分類であつて今井、赤崎、直原等の場合と条件が異つている。直原によればC型51%、P型2.6%、L型46.4%であ

るが著者の場合は6回照射例でC型62.5%、P型1.9%、L型35.6%となり、12回照射例ではC型84.1%、L型19.5%にてP型を認めず、照射回数が増加と共にC型が増加しP型、L型が減少する傾向にあつた。之は放射線照射により癌細胞への直接作用と共に間接作用の現われとして間質結合組織が増殖して癌組織が治癒の方向に向つているためかと思われた。

吉田⁴⁰⁾によれば腫瘍はその定義の如く腫瘍細胞の分裂能力の大小がその發育に大いに関係し、分裂能力の強弱は分裂しつつある細胞数に関係し、分裂型の細胞の出現頻度が高い事はその腫瘍の發育の旺盛なる事を意味する。即ち癌に於いても癌細胞の中で比較的正常に分裂している細胞が増殖に重要な意義を有す。更に吉田、浜崎、木村⁴²⁾、井合⁴³⁾等によれば癌細胞は放射線等の刺激により極めて早期から著明に変化し、その変化は癌細胞の機能状態により異り分裂期の癌細胞特にその核は最も敏感である。かかる分裂期にある細胞が放射線等の影響を受けると分裂能力を抑制されるか又は停止して二次的に異常核分裂像を生じ、この異常核分裂像を呈した癌細胞は将来は崩壊の運命をたどるものといわれている。此処に於いて著者は第二の段階として放射線照射時の癌細胞の核分裂像の変化、即ち正常核分裂像の消長、異常核分裂像の出現状態を追求し放射線の影響を検討せんとした。癌組織が放射線照射を受けた時正常核分裂が速かに減少する事はCanti⁴⁴⁾はじめ多くの学者の認める所である。この核分裂像の変化は前記組織学的変化が亦著明に認められにくい時に既に現われる。著者の場合に於いても分裂期を前期、後期の二期に大別して之を見ると、早期より先ず前期核分裂が減少し、次に核量の増量と共に後期核分裂も減少し遂には正常有糸核分裂は全く認められない状態となる。之は貴家⁴⁵⁾によれば放射線により最も早期に影響を受けるのは核分裂能の前期を作る機構であり更に静止細胞が分裂に入るのを抑制阻止する作用のあるために先ず前期が減少するものと思われる⁴⁶⁾。核分裂後期にあつたものはそのまま分裂を完了し定型的な安静期細胞核に移行するか或は異常核分裂像を呈し早晚死滅し、かくして照射が続行された場合遂には前後期共に減少消失し正常有糸核分裂像が全く認められなくなるものと思われる。之に対し異常核分裂は前述の如く正常な分裂期にある細胞核が分裂を障碍する何等かの影響を受けた時に生ずるものであつて癌細胞に於いても自然退

行変性の場合にも現れるが放射線の影響を受けた場合は更に著明に現われ分裂各期に応じた異常核分裂像を呈し、将来は崩壊死滅する運命をたどるものである。即ち癌組織の発育増殖の根源は癌細胞の分裂増殖によるものであれば、この分裂機能を停止させ更に破壊する事により癌細胞の発育を抑制し更に死滅を来し癌組織の破壊消失を促進せしめるのが放射線の作用である点から癌細胞の核分裂像の推移を観察する事により放射線の影響、予後との関係を C. P. L. 分類及び長瀬分類について検討した。C. P. L. 分類及び長瀬分類との関係を見るに、6回照射例では各型の間に何等有意義な関係は見出し得なかつたが、12回照射例に於いては C. P. L. 分類では C 型に、長瀬分類では I 型に影響が強い傾向が見られた。一方照射前に於ける核分裂像と C. P. L. 分類及び長瀬分類との関係を総括的に見ると正常核分裂は C 型及び I 型に少く、反対に異常核分裂は C 型及び I 型に多く認められた。即ち C 型及び I 型に自然逆行変性の傾向が大きいと思われる。癌細胞の筋感受性を目標として論ずる時には Bergonie et. Tribondeau の法則に従うべく幼弱なる細胞程感受性で早期より著明な変化を受けるが、一方癌組織の破壊乃至消失引いては治癒を目標とする時には成熟型及び逆行変性に於ける癌組織は放射線による動揺は少きも早期に少い線量にて破壊消失、治癒する傾向が大である⁴⁷⁾ という点より考えれば自然逆行変性の傾向の大なる C 型及び I 型が放射線の影響を受けてこの傾向が一段と促進増強されるものと考えられる。C 型及び I 型の予後の良好なる所以もかかる点が一因をなしているかとも考えられる。

浜崎⁴¹⁾によれば放射線照射を受けた時核の分裂障碍が起り、その核分裂の異常が原因となり胞体の分裂を抑制した場合多型性単核及び多核性の巨態細胞が現われると言われている。更に此等巨態細胞は核分裂機能に異常を来たしているために早晚死滅を免れない運命にあると言われている⁴¹⁾⁴⁸⁾。此処に於いて著者は第三の段階として此等巨態細胞について放射線の影響を観察検討した。青地⁴⁹⁾は巨態細胞は或る一定線量を照射した場合急に多数に出現すると述べているが、著者の例に於いても 1~3 回照射例では照射前に比べて著明な増加出現は見られないが、6 回照射例では急激に多数出現し、12 回照射例では更に著明に出現した。巨態細胞のたどる運命よりすればこの細胞の多数出現は将来癌細胞の死滅消失への第一歩にて癌組織の治癒への段階と考えられ

る。C. P. L. 分類及び長瀬分類との関係を見るに 6 回照射例では才だ有意義な関係は認めにくい、12 回照射例では C 型及び I 型が有意に出現率が高い。照射前では C 型及び I 型に巨態細胞の出現が強い傾向が認められ自然逆行変性が C 型及び I 型に於いてやや強いと思われる点と考え合せて前項の核分裂像の変化と同様に C 型及び I 型の予後の良好なる所以を示す一現象と思われる。

子宮頸癌組織が放射線照射時に示す組織学的変化、核分裂像の変化は各例毎に著しい個体差があり一様には言えない⁵⁰⁾事は既に述べた所であるが、著者の以上の研究は癌組織に対する放射線の直接作用を観察検討したものであり、放射線の作用は勿論大部分がこの直接作用によるものと考えられるが、然し尿所の間質組織及び全身の物質代謝に及ぼす影響より来る間接作用も等閑にする事は出来ないと思われる。孝室光井⁵¹⁾の研究によれば成熟型の癌組織は物質代謝的感受性が亢進しており、自然逆行変性に陥り易いためにレ線によりその傾向が更に強められ、早期に代謝障碍を来たすためと思われると述べ、更にレ線による組織変化はレ線が物質代謝過程就中酵素系に特異的に作用し、代謝障碍乃至機能失調を起し、そのために起る二次的現象であるとし、組織学的変化と物質代謝抑制率とは密接なる関係を有し、組織所見に基く筋感受性と物質代謝抑制率を以つてする物質代謝的感受性とは近密なる関係を有しほぼ平行関係を持ち、よつて物質代謝的感受性は放射線感受性を判定する重要な一因子と考えられると結んでいる。

以上の如く多元的な諸因子を総括検討してはじめて癌細胞の放射線感受性、引いては子宮癌の予後を云々する事が出来るのではないかと考えられる。

結 論

子宮頸癌の放射線感受性を知るために放射線照射を施行し、その前後の組織標本より組織学的変化特に核分裂像の変化、巨態細胞について観察し、之と C. P. L. 分類及び長瀬分類との関係を検討し次の結論を得た。

- 1) 組織学的変化は総括的には線量の増量と共に著明となるが、個々の例について見るに現われる変化に著明な個体差が見られた。
- 2) 組織学的変化と C. P. L. 分類及び長瀬分類との間には特別な関係は認められなかつた。
- 3) 核分裂像の変化は放射線照射により正常核分裂

は速に減少し、線量の増量と共に遂には消失し、一方異常核分裂は漸次増加す。

4) 核分裂像の変化と C. P. L. 分類との関係はレ線 6 回照射例 (表面量 1,800 r) では特別な関係はなく、12 回照射例 (表面量 3,600 r) では C 型の方が L 型に比べて変化が強い。

5) 核分裂像の変化と長瀬分類との関係は 6 回照射例では特別な関係は認められず、12 回照射例では I 型の方が II 型、III 型に比べて異常核分裂の増加が著明である。

6) 巨細胞は 6 回照射以後著明に増加出現し、12 回照射例に於いては C. P. L. 分類では C 型、長瀬分類では I 型に有意に出現す。

7) 放射線の癌組織に対する作用は癌細胞に対す

る直接作用と局所の間質組織及び全身の物質代謝に及ぼす影響より来る間接作用に大別されるが、此等を総括検討する事によつてはじめて放射線感受性、引いては予後との関係に関する問題も解決し得るのではないかと考えられる。

擧筆するに当り、終始御懇篤なる御指導並に御校閲を賜つた恩師八木教授、研究に当り種々御助言、御指導を賜つた岡大放射線学教室武田教授及び当教室橋本助教授に深甚なる謝意を表す。

尚本論文は文部省科学研究費による事を附記する。

(本論文要旨は第 67 回岡山医学会総会 (33.2) に於いて発表した)

主 要 文 献

- 1) Broders, A. C. · Aun. Surg. 75, 574, (1922)
- 2) Martzloff, K. H. Bull. John Hopk. Hosp. 40, 160, (1927)
- 3) Glücksmann, M. D. Brit. J. of Radiol. 25, No. 289 (1952)
- 4) Graham, R. M. & Huse, L. W. Am. J. Obst. & Gyn. 71, 1307, (1956)
- 5) 今井環 : 癌, 40, 72, (1949)
- 6) 今井環 福岡医誌, 45, 72, (1954)
- 7) 赤崎兼義 : 日産婦誌, 5, 699, (1953)
- 8) 荻野久作 : 産婦の世界, 5, 853, (1953)
- 9) 宮田卓 : 新設病理研究報告, 65, (1954)
- 10) 三谷靖他 : 臨産婦, 8, 485, (1954)
- 11) 三谷靖 : 実婦の実際, 4, 35, (1955)
- 12) 三谷靖他 : 日産婦誌, 9, 945, (1957)
- 13) Jikihara, H. J of Japan. Obst & Gyn. Soc., 3, 1, (1956)
- 14) 長瀬勇 日産婦誌, 10, 765, (1958)
- 15) Böhn & Zweifel Zbl. Gynaek., 50, 30. (1926)
- 16) Healy & Culter Am. J. Obst. & Gyn., 16, 15, (1928)
- 17) Chambers, H. Am. J. Cancer., 23, 1, (1935)
- 18) Moenckeberg : W. Stoeckel-Lehrbuch d. Gynaek. (1952)
- 19) Kleine W. Stockel-Lehrbuch d. Gynaek. (1952)
- 20) Plaut, A. Zbl. Gynaek., 50, 1244, (1926)
- 21) Kimbrough & Norris : Am. J. Obst. & Gyn., 13, 279 (1927)
- 22) Doederlein, G. Zbl. Gynaek., 55 968, (1931)
- 23) Kamniker, H. Arch. Gynaek., 150, 339, (1932)
- 24) Morris & Meigo Surg. Gyn. & Obst., 90, 135, (1950)
- 25) Kistner, R. W. & Hertig, A. T. Am. J. Obst. & Gyn., 61, 1293, (1951)
- 26) 橋本清他 : 日産婦誌, 4, 1147, (1952)
- 27) 八本日出雄 : 産婦の実際, 2, 2, (1953)
- 28) Hüper : Surg. Gyn. & Obst., 47, 502, (1928)
- 29) Hüper & Schmitz Ann. Surg., 90, 993, (1929)
- 30) 豊島順二郎 : 近畿産婦誌, 16, 66, (1933)
- 31) Schüller, E. Arch. Gynaek., 181, 360, (1952)
- 32) Stüper · Strahlenthrp., 92, 89, 219, 237, (1953)
- 33) Lax, H. Zbl. Gynaek., 72, 284, (1950)
- 34) Pomeroy & Straus J. Am. Acad. Ass., 83, 1060, (924)
- 35) Oota, K. Gann, 40, 23, (1949)
- 36) Mayr, E. Strahlenthrp., 92, 67, (1953)
- 37) 柳井昌憲 日産婦誌, 23, 1635, 1795, (1928). 24, 1, (1929)
- 38) 井上秀夫 : 日産婦誌, 24, 1135, 1283, 1439, (1929)
- 39) 愛甲豊 : 日産婦誌, 9, 1499, (1957)
- 40) 吉田俊秀 : 癌の診断, 1, (1956) (金原出版)

- 41) 浜崎幸雄：細胞核の生理と病理，（永井書店）
 42) 木村修治：日医放会誌，11, 6, 28, (1951)
 43) 井合勉：日医放会誌，2, 148, (1942)
 44) Canti, R. G. . Acta Radid., 10, 320, (1929)
 45) 貴家貞而：日医放会誌，12, 8, 8, (1952)
 46) 泉將：日放医会誌，15, 12, 44, 57, (1956)
- 47) 立石弥七郎：日婦誌，28, 1, 293, (1933)
 48) 武田進：腫瘍細胞，r. (永井書店)
 49) 青地富喜子：日産婦誌，10, 489, (1958)
 50) Rummel, A. . Zbl. . Zbl. Gynaek., 75, 1541, (1953)
 51) 光井英夫：産婦中四会誌，7, 37, (1957)

A Study on the Irradiation Susceptibility of Cervical Carcinoma

By

Masaaki Miyake

Department of Obstetrics and Gynecology Okayama University Medical School
 (Director: Prof. Hideo Yagi)

Since Broders and Martszff's report on the relation of irradiation susceptibility of the cervical carcinoma with the prognosis, there appeared many studies on the same subject by various investigators. And with the recent reports on the C. P. L. classification and Nagase's classification it has become clearly established that there is a close relationship between the irradiation susceptibility and prognosis. In the present paper are presented the results of observations on histological changes, especially changes in the mitotic picture and the appearance of giant cells, in the tissue specimens prepared before and after irradiation from 205 operable cases with cervical carcinoma, who had been treated with irradiation (mainly hard roentgen and some by radium irradiation) and then operated on by Okabayashi's method during the period from August 1956 to December 1957, and also presented are comparative studies of these results with the CPL classification and Nagase's classification.

1) The histological changes turn generally markedly with increased amount of radiation, but the change observable in each individual case reveals a marked individualistic difference, yet showing not necessarily any parallelism in the histological change with the amount of radiation within the surface dosis of 3,600r.

2) No specific relationship exists between the histological change and the C. P. L. classification or Nagase's classification.

3) As for the change in the mitotic picture, the normal mitosis is rapidly diminished by irradiation, finally disappearing completely with the increase in the amount of radiation, while on the contrary abnormal mitosis is markedly enhanced by irradiation.

4) As for the relationship between the change in the mitotic picture and the C. P. L. classification, in the case given six roentgen irradiations (surface dosis of 1,800 r.) there is no significant relationship, but in the cases given 12 rounds of irradiation (surface dosis of 3,600 r.) the change in Type C is greater than that in Type L.

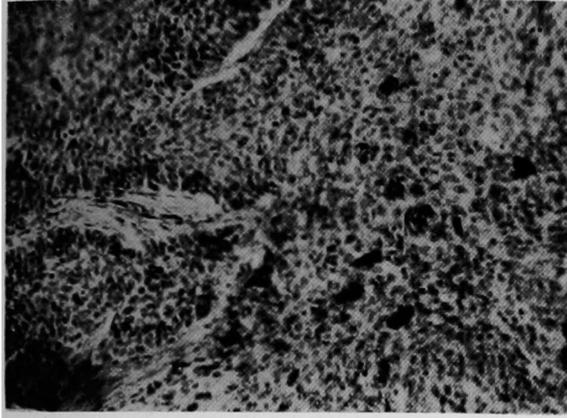
5) As regards the relationship between the change in the mitotic picture and Nagase's classification, no specific relationship can be recognized in the cases administered with 6 rounds of irradiation an increase in the appearance of abnormal mitoses in Type I is more pronounced than that in Type II or Type III.

6) Giant cells appear increasingly after six rounds or more of irradiation; and in the cases given 12 rounds of irradiation they appear significantly more numerous in Type C according to the CPL classification while more significantly in Type I according to Nagase's classification.

The actions of irradiation on cancer tissue may be roughly divided into a direct action on cancer cells and an indirect action derived from the influences on the local interstitial tissues and on the systemic metabolism. However, it seems that the irradiation susceptibility first of all and subsequently the problem related the prognosis can be solved only when these direct and indirect actions are summarily studied.

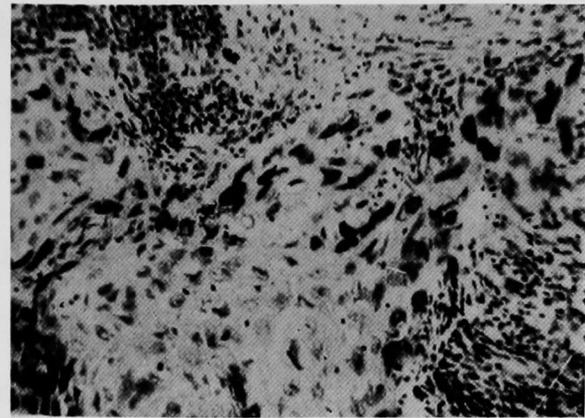
三宅論文附图

第1図 「レ」線6回照射例



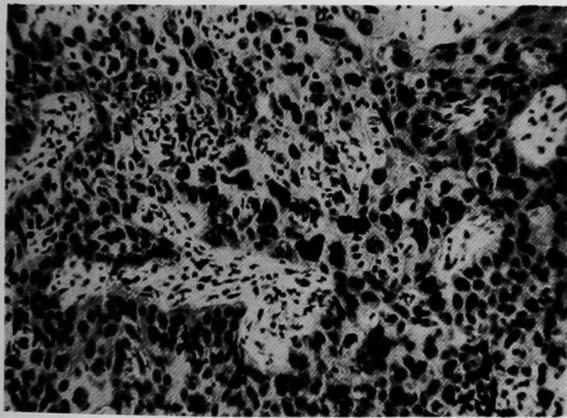
組織学的変化弱し

第2図 「レ」線6回照射例



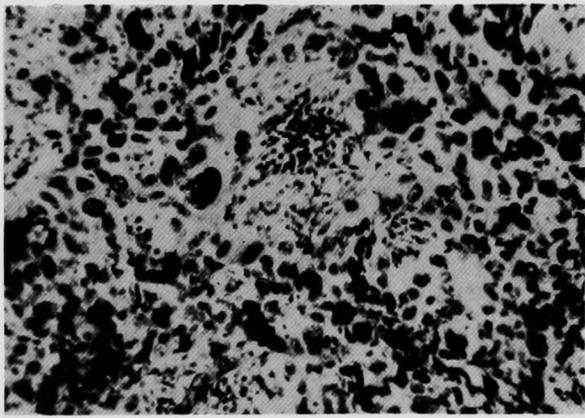
組織学的変化強度

第3図 「レ」線12回照射例



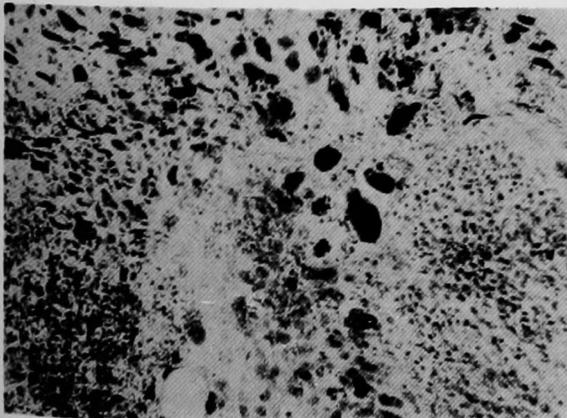
組織学的変化弱，異常核分裂像を認む

第4図 「レ」線12回照射例



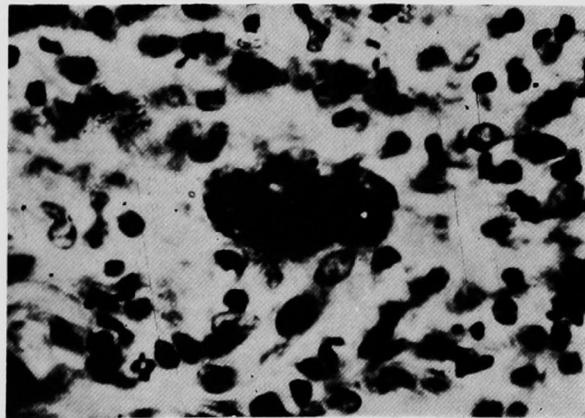
組織学的変化強度，巨態細胞出現す

第5図 「レ」線12回照射例



組織学的変化非常に強し，異常核分裂像及び巨態細胞出現す

第6図 「レ」線12回照射例



巨態細胞（強拡大）