

- 最終講義 -

小児腫瘍の病理をめぐって

川崎医科大学 (川崎病院) 人体病理学教授 伊藤 慈 秀

はじめに

私が小児腫瘍病理に興味を持ち始めたのはいわば偶然のきっかけでした。1965年、母校の大学院を卒業2ヶ月後から、私はアメリカ・カリフォルニア州のCity of Hope National Medical Center (現シティーオブホープ・ベックマン研究所) に留学しました。そこで2年間の生物学研究を終了後、たまたま紹介者を得てテネシー州メンフィス市にあるSt. Jude Children's Research Hospitalの病理研究室(主任: Dr. Warren W. Johnson)へResearch fellowとして招聘を受けたことに始まります。そこではたった一年間の研究でしたが、今から考えて私にとっては人生最高の充実した研究生活を送ることが出来ました。その経験は小児腫瘍に対する興味だけでなく、私の生き方そのものにも大きな影響を与えました。本最終講義では、研究報告の順に小児肝腫瘍1題と小児腎腫瘍4題につきご紹介いたします。そして最期に、私にとって研究はどんな意味をもったかについて触れ、また新しい世紀に向かう医学研究に対して、私のささやかな希望を述べさせていただきます。学生さんや若い先生方に少しでも資するところがあれば幸いです。

Congenital Mesoblastic nephroma (CMN)

私達は1968年、Cancer¹⁾に“Renal tumors in the neonatal period”として、5例のウィルムス

腫瘍と3例のCMNを報告し、両疾患には高率に母親の羊水過多が合併することを初めて指摘した。

この一年前にBolandeら²⁾がCMNの概念を提唱していたが、それには腫瘍性のネフロンが含まれるなど、我々の3例にはない所見が述べられていたため、我々はCMNという呼称はあえて用いず、新生児の高分化間葉系腎腫瘍という記述的診断名で報告した。しかしBolandeらはその後、腫瘍内ネフロンは腫瘍要素ではなく単なる取り残しに過ぎないと訂正し、今日広くCMNという病名が採用されている。しかし真の発生源については依然として不明のままである。

この研究で私はCMNの1例につき電顕的にその構成細胞の種類を検討した。その結果、主要な構成細胞は予想通り線維芽細胞性であったが、それとは別に少数の平滑筋細胞性のものが見出された(Fig. 1)。血管造影から本腫瘍が既存の腎血管に類似した分布パターンを呈することがわかり、我々は本疾患は良性線維筋腫(benign fibromyoma)ないしは線維筋腫性過誤腫(fibromyomatous hamartoma)が本態であろうと推測した。今日の概念から見ると、このような平滑筋性細胞はmyofibroblast(筋線維芽細胞)に相当する。さらに今日、CMNの一般的な組織像は、小児軟部組織に発生する特殊なJuvenile fibromatosisに類似することがよく知られ、それにはmyofibroblastsが構成要素として含まれていることも明らかになっている。



Fig. 1. Cancer 22:21, 1968より引用

小児の肝芽腫と肝細胞癌

小児には特有な肝芽腫 (hepatoblastoma) の他、まれに成人と同様な肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) が発生する。肝芽腫には胎芽型 (embryonal type), 胎児型 (fetal type) の両上皮型と、その他に類骨など間葉系組織が混在する混合型 (Mixed type) があり、予後は上皮成分の分化度に依存するといわれる。未分化型 (anaplastic) の HCC は上皮型の肝芽腫との区別が必ずしも容易でなく、また区別の意味がないとする人と³⁾、両者を区別すべきと主張する人⁴⁾の対立が当時存在した。

そこで私は1967年、上皮型肝芽腫2例とHCC2例について電顕的に比較検討し、その結果を Archives of Pathology 1969に報告した⁵⁾。すなわち、肝芽腫は、細管様構造の表面や他の細胞表面上の未熟な微絨毛形成から肝細胞性格は推定できたが、細胞質内小器官はきわめて乏しかった (Fig. 2 上)。これに対して、成熟型

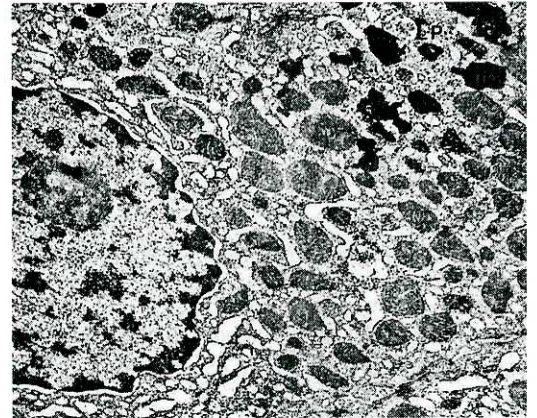
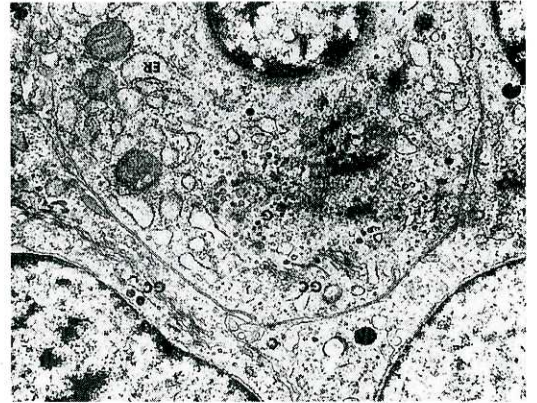


Fig. 2. Archives of Pathology 87:263-264, 1969より引用

HCCは勿論、未分化型HCCでも、ミトコンドリアなどの細胞質内小器官がよく発達し、肝細胞性格がより明確であったので、両者は超微形態的差位から区別が可能であると主張した。

この主張は1977年発行の Ackerman and Rosai's Surgical Pathology, 5th ed., C.V. Mosby, St. Louis, 1974に引用され、最新の8版までそれが継続していることは、私の予期せぬ喜びとなっている。

なお肝芽腫細胞では、不整な核膜近くに細胞内細線維束を示す細胞が見られ、扁平上皮化生の初期所見と解釈した。帰国後に経験した胎芽型肝芽腫の1例で、光顕レベルでも明らかな扁平上皮化生を伴った病巣を発見している。

ウィルムス腫瘍

ウィルムス腫瘍 (WT) は芽細胞を主体とし、

ネフロンを模倣する種々の上皮細胞や間葉系細胞から構成される一種の悪性混合腫瘍で、その細胞起源の決定が困難なため80を超える診断名を数える。主要構成細胞が後腎芽細胞由来と考えられ、腎芽腫 (nephroblastoma) という呼称がWTの同義語として今日一般に用いられている。しかし後腎芽細胞がこれら構成要素すべての発生母細胞になりうるか否かは、未だに未解決である。

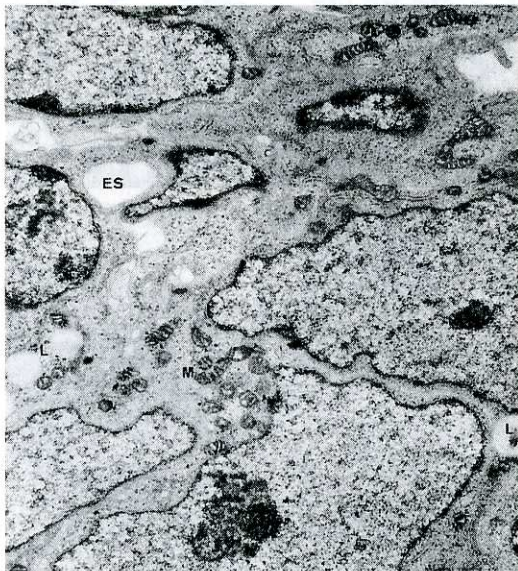


Fig. 3. Journal of the National Cancer Institute 42 : 85, 88, 1969より引用

我々は1967から68年にかけて、約17週の一卵性双生児から得た正常後腎を対照として、23例のWTの芽細胞および上皮成分について電顕的に比較検討を行い、1969年のJournal of the National Cancer Instituteに発表した⁶⁾。

すなわち、正常後腎芽細胞帽 (metanephric blastemal cap) として認められる原始的細胞集団 (Fig. 3 上) は、微小な gap-junction (矢印)、細胞間空隙 (ES) や周囲に基底膜 (BL) を伴い、すでに上皮としての性格を明らかに発現していた。これに対して、WTにおけるもっとも未分化の細胞すなわち芽球性細胞集団 (Fig. 3 下) は同様なESを含んだが、gap-junctionや基底膜は見られず、核膜の不整、豊富な free ribosomes、ミトコンドリアの集塊などが目立ち、正常後腎芽細胞には必ずしも対応しなかった。しかし組織所見が示唆するとおり、これらWT細胞は成熟するにつれ、基本的にネフロンの各成分に類似した構造を发育させる能力があることを示したが、正常ネフロン形成からの種々の変異が明らかであった。特にWTの糸球体様構造 (glomeruloid structure) と正常糸球体構造の差異は大きく、前者は基底膜の両側に mirror-image 的に配列した上皮細胞のみからな



Fig. 4. Journal of the National Cancer Institute 42 : 97, 1969より引用

り、他の要素を欠いた (Fig. 4).

以上、正常後腎芽細胞はすでに上皮細胞としての性格を獲得しており、したがってWTにおける各種ネフロン様構造の上皮成分の起源になり得るのは当然であるが、それは同時にWTの間葉系成分の起源にはなり難いことを意味している。この両者の共通の起源としては、後腎芽細胞よりさらに原始的な細胞を想定する必要があるかも知れない。

Figure 4の電顕写真と他の一枚が1975年発行、Benington & Beckwith編のAFIP Atlas of Tumor Pathology. Tumors of The Kidney, Renal Pelvis, and Ureterに掲載された。

Ossifying Renal Tumor of Infancy (ORTI)

次に述べる自験例 (CESK) の追求中に、それと同一と考えられた一例が、北大泌尿器科の小柳先生により、“Transitional cell carcinoma of renal pelvis in an infant”として、1975年のJ. Urologyに報告されているのを知った。早速小柳先生に患者の予後をお尋ねすると、患者は当

時術後20年以上の follow-up でも元気であることをお教え下さり、病理標本もお借りすることができた。ところがそれらを鏡検すると、記載のなかった類骨病巣がまれならず見出され、その解釈に新しい悩みが加わることになった。

長い逡巡の後、アメリカ・ウィルムス腫瘍研究班長の B. Beckwith 博士へ consultation した結果 ORTI であることが判明し、本邦第1例目、世界で第10例目として報告することができた⁷⁾。これは、いわば他人の禪で相撲を取ったような研究発表であったが、小柳先生が快くご了解下さり、また J. Urology も写真の複製を許可したので実現した。

患者は4ヶ月の男児。右腎杯上方から1cm大の類球形腫瘤が腎盂内へ突出し (Fig. 5上)、組織学的にも一髓質乳頭先端部から発生していることが明らかで、その上半部に大小巢状の類骨巣が多数散在した (Fig. 5下、0:類骨巣)、構成細胞は特徴のないほぼ均一な小楕円形細胞

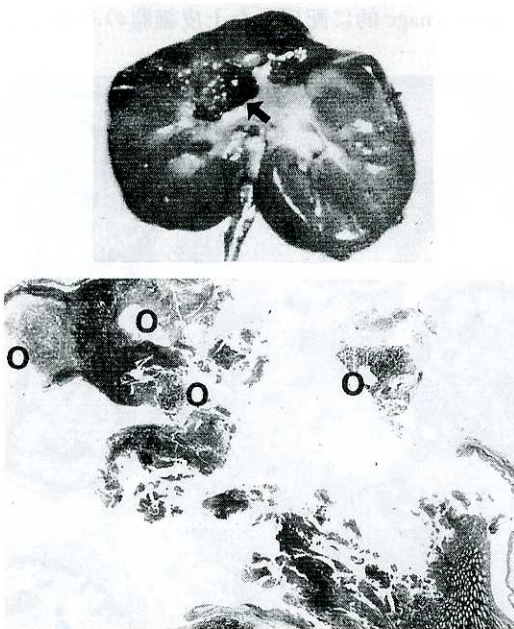


Fig. 5. Pathology International 48:152-153, 1998より引用

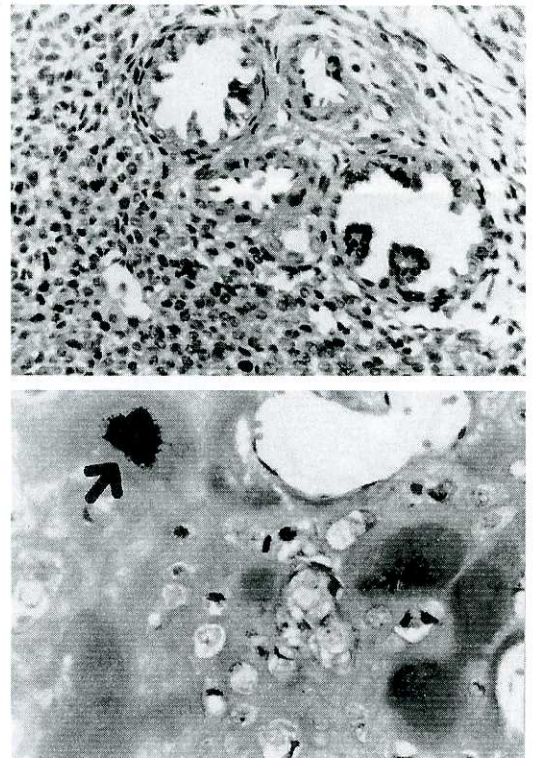


Fig. 6. Pathology International 48:154-155, 1998より引用

の高密度な無構造的配列からなり、vimentin 強陽性の他には特徴がなかった。腫瘍部に取り込まれたネフロンには、CMN 病巣内でその発生が知られる、いわゆる胎芽性化生 (embryonal metaplasia) を示唆する所見を呈するものが見られた (Fig. 6 上)。類骨内には主要構成細胞より遙かに大きく淡明な細胞が散在し、これらは vimentin 中等度陽性の他、Epithelial membrane antigen (EMA) を強く表出した。一部では、主要小型細胞と類骨内大型淡明細胞の間に移行が示唆された。類骨内の石灰化は比較的軽微で (Fig. 6 下、矢印)、むしろ類骨巢外に異常栄養性石灰化が目立った。

患者は現在術後26年以上経ち、全く健康。小児期の腎結石は稀有なことから、もしそれが臨床的に疑われる場合には本症も考慮し、出来るだけ overtreatment を避けるよう心がけるべきだろう。

Cystic Embryonal Sarcoma of Kidney (CESK)

12歳男子が、約7ヶ月前の虫垂切除以来腹痛に見舞われ、その増悪から急性腹症として川崎病院で開腹された。右後腹膜に著明な出血あり、右腎の下方がその中に埋没していた。摘出腎 (172 g) は腎盂粘膜が広く欠損し、腎盂ほぼ全域に粘膜下の瀰漫性出血を示し、腎門部の破綻から出血が外へ広がっていた。しかし肉眼的には腫瘍形成は不明であった。

組織学的には、小型腫瘍細胞が腎盂粘膜下から腎洞部へかけ密な無構造的配列を呈して瀰漫性に浸潤し、まれならず静脈内に侵入していた (Fig. 7 上)。また少数の腎洞最深部からは葉状構造を呈するユニークな病巣が発育し、直ちに近接の静脈内に侵入して、その中で葉状ないし多分葉状を呈して増殖していた (Fig. 7 下)。これら葉状病巣は、血管内病巣においてもまれならずその周辺に尿路上皮ないし集合管上皮類似の上皮細胞被覆を伴い、その一部にはいわゆる鋸釘状外観 (hob-nailed appearance) を呈した (Fig. 8 上、下)。病巣を構成する小型腫瘍

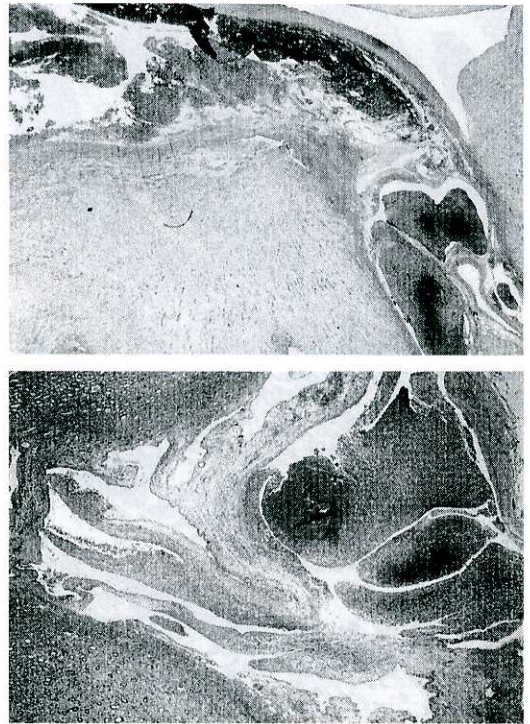


Fig. 7.

細胞は両病巣間で差がなく、楕円形から短紡錘形細胞からなり、やや均一性を欠いたが、核分裂像は殆どなかった (Fig. 8 下)。なお本例では、肉眼的にも組織学的にも cyst といえる変化を伴わなかった。

患者は現在術後27年余になり、2児の父として元気に働いている。約5年前、川大泌尿器科でCT検査を受け、再発のないことも確認している。

本例では明らかな良性経過からみて、著明な静脈内浸潤も局所的侵襲性を呈するにとどまったことになり、そのようなことは、通常の腫瘍性脈管侵襲では考え難いことであろう。1998年、Delahunt らはかかる血管侵襲はないが、類似の症例を CESK として一例報告をしている⁸⁾。しかし、その例は予後がきわめて不良であったこと、“cystic パターン”を呈する上皮は腫瘍に取り込まれたネフロンに由来し、腫瘍成分ではないと述べるなど、私達の例とは必ずしも一致していない。

我々の例では、葉状病巣周囲の上皮成分は侵

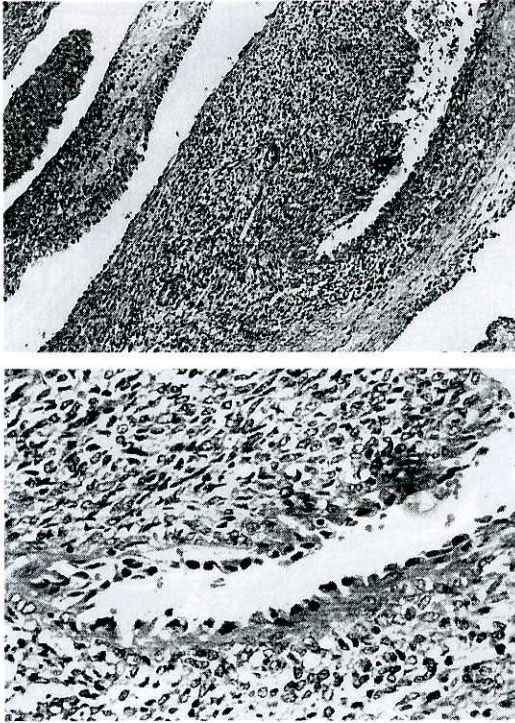


Fig. 8.

襲血管内の複雑な胞巣の谷間の部位にも多く認められることから、腫瘍成分の一つと解釈している。以上、本例は乳腺や前立腺に発生する葉状腫瘍 (Phyllodes tumor) と同一範疇の腫瘍と解釈出来ないかと考えている。その場合、良悪性は上皮成分ではなく、間葉成分の性状に依拠するのは同様であろう。

本例は1998年、第3回日本外科病理学会 (岡大病院病理) において発表し、目下 Pathology International に投稿中である⁹⁾。

おわりに

趣味となる研究テーマを持つ

米国留学から帰国後、私は小児腫瘍の病理、特に小児腎腫瘍研究に邁進しようと意気込んだが、残念ながらもなかなか適当な症例に遭遇しなかった。そこで数少ない自験例を丹念に検討する以外に方法がなく、そのことがいつの間にか私にとって、小児腎腫瘍の研究を趣味として、

気長に取り組むものへ変えてしまった。我が国ではそれまで報告のなかった小児腎腫瘍2例 (ORTI, CESK) を、このような気長な、語弊をおそれずいえば、楽しみながら研究した結果にほかならない。

趣味としての研究はいわゆる専門家になるためではなく、自分自身のためにするものです。結果として専門家になれたり、成果を上げることが出来れば幸運ですが、それを目標とはしません。直ぐに結果を求められる今日、こんなアマチュアみたいなお考えは通用しないと、思う人が多いかも知れません。しかし、職場の環境や状況によってはそのようなアマチュアリズムに徹せざるを得ないことがあり、それがまた日常業務の大きな活性剤になるのです。Be research-minded!

医学研究に進化論的観点を

医学も他の自然科学とおなじく、分析的な研究手法により近因的説明を求めます。近年、遺伝子化学など分子生物学的研究の進歩はめざましく、毎日のように新聞種になる位で、21世紀は間違いなく遺伝子医学が医学研究の中心になるでしょう。このようにして診断学や治療学は長足に進歩するでしょうが、病氣自体は相変わらず存在し続けます。

「一体何故ある病氣がヒトに起こりやすいのか」という根元的な問いに、いままで医学は全く答えず、予防医学でさえ「始めに病ありき」である。今日、いろいろな新しいウイルス感染症が、ヒトを含め動物の種を超えたとき病原性を発揮することが知られるようになり、ようやく種間の進化論的観点に立つ検討の必要性に着目され始めたようである。

21世紀には伝統的な分析的医学研究の他に、是非進化論的観点に立つ新しい予防医学に挑戦する研究者の出現が望まれます。

最期に、このような機会を与えていただいた勝村達喜学長をはじめ関係の方々に深謝いたします。

文 献

- 1) Favara BE, Johnson W, Ito J : Renal tumors in the neonatal period. *Cancer* 22 : 845-855, 1968
- 2) Bolande RP, Brough AJ, Izant RJ : Congenital mesoblastic nephroma of infancy. *Pediatrics* 40 : 272-278, 1967
- 3) Willis RA : The pathology of the tumours of children. Springfield, Charles C Thomas, Publisher, 1962
- 4) Ishak KG, Glunz PR : Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood : Report of 47 cases. *Cancer* 20 : 396-422, 1967
- 5) Ito J, Johnson W : Hepatoblastoma and hepatoma in infancy and childhood : Light and electron microscopic studies. *Arch Path* 87 : 259-266, 1969
- 6) Ito J, Johnson W : Ultrastructure of Wilms' tumor. I. Epithelial cell. *J Nat Cancer Inst* 42 : 77-99, 1969
- 7) Ito J, Shinohara N, Koyanagi T, Hanioka K : Ossifying renal tumor of infancy : The first Japanese case with long-term follow-up. *Pathology International* 48 : 151-159, 1998
- 8) Delahunt B, Beckwith JB, Eble JN, Fraundorfer MR, Sutton TD, Trotter GE : Cystic embryonal sarcoma of kidney : A case report. *Cancer* 82 : 2427-2433, 1998
- 9) Ito J, Monobe Y, Sakamoto K, Tanaka H : Cystic embryonal sarcoma of kidney : Report of a case with localized submucosal invasion of the renal pelvis and long-term survival. In contribution to *Pathology International*

略 歴



- 昭和9年8月19日 滋賀県坂田郡柏原村字清滝に生まれる
 昭和35年3月 鳥取大学医学部卒業
 昭和36年3月 津山中央病院で医師実地修練修了
 昭和40年3月 鳥取大学大学院医学研究科病理系専攻
 博士課程修了(医学博士)
 昭和40年4月 鳥取大学助手(医学部病理学第一講座)
 昭和40年4月 鳥取大学医学部附属病院講師併任
 昭和40年6月 アメリカ合衆国へ出張(カリフォルニア州デュワルテ市シティオブホープ国立医学センター)
 昭和42年8月 アメリカ合衆国テネシー州メンフィス市聖ジュード小児研究病院へ移籍
 昭和43年8月 国立松山病院四国地方がんセンター研究検査科勤務
 昭和44年8月 松山赤十字病院検査部長就任
 昭和47年4月 川崎医科大学助教授(病理学教室)
 昭和49年10月 川崎医科大学附属川崎病院病理部長
 昭和49年10月 川崎医科大学教授就任(人体病理学)
 昭和51年4月 川崎医科大学大学院医学研究科(超微形態病理学II)教授
 平成7年4月 川崎医療福祉大学(感覚矯正学科)教授併任
 平成12年3月 定年退職
 平成12年4月 川崎医科大学名誉教授, 川崎医療福祉大学(感覚矯正学科)教授専任
 現在に至る

所属学会・研究会

- 日本病理学会(評議員)
- 日本外科病理学会(評議員)
- 岡山外科病理研究会会員

研究分野

- ・小児腫瘍病理学
- ・診療病理学全般