頭頸部扁平上皮癌癌巣周囲膜IV型コラーゲンの免疫組織学的研究 ——生検組織の癌巣周囲膜と頸部リンパ節転移——

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：村上 泰教授）

村上 匡孝, 三 牧 三 郎, 斎 藤 裕 子, 和 田 義 正, 西 山 康 之
安 田 範 夫, 村 上 泰

IMMUNOHISTOLOGICAL INVESTIGATION OF TYPE IV COLLAGEN IN THE BASEMENT MEMBRANE SURROUNDING THE CANCER NEST (CANCER NEST MEMBRANE) OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA —— ITS RELATION TO FREQUENCY OF CERVICAL LYMPH NODE METASTASIS ——

MASATAKA MURAKAMI, M.D., SABUROU MIMAKI, M.D., YUUKO SAITOU, M.D.
YOSHIMASA WADA, M.D., YASUYUKI NISHIYAMA, M.D., NORIO YASUDA, M.D.
and YASUSHI MURAKAMI, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

Lymphoducts and blood vessels exist in the stroma, while none can be detected in the cancer nest itself within cancerous tissue. This explains why metastasis of carcinoma cannot occur without the escape of tumor cells through the basement membrane surrounding the cancer nest into the stroma. Accordingly, observation of the continuity of the basement membrane, what we call the cancer nest membrane, is essential for elucidating the first step of metastasis. Since type IV collagen is the most important structure composing the basement membrane, investigation of the immunohistological localization and continuity of type IV collagen is of value in predicting the metastatic aggressiveness of squamous cell carcinoma. We therefore studied biopsy tissues from the advancing lesion of head and neck squamous cell carcinoma in 95 untreated patients. The tissues were fixed in 85 % ethanol and embedded in paraffin, and 5- μ m thin sections prepared were then immunohistochemically stained for type IV collagen by the ABC method for observation of the continuity status of the cancer nest membrane in relation to metastasis. The basement membranes of normal mucosal epithelium and normal interstitial capillaries were utilized as positive controls, and negative controls were obtained by using PBS in place of the primary antibodies for the immunohistochemical reaction. Membrane discontinuity (breaks or absence) correlated significantly with cervical lymph node metastasis, while intact membrane was associated with a low frequency of cervical lymph node metastasis. There was no obvious relation between the clinical T category and the continuity of the membrane; pN (+) carcinomas with membrane discontinuity included even T1 supraglottic and hypopharyngeal carcinomas, as well as T2 or higher oral mucosal carcinomas and T3 or higher glottic carcinomas, suggesting variation with tumor site. Hypopharyngeal and supraglottic carcinoma was associated with membrane discontinuity and a high incidence of cervical lymph node metastasis. On the other hand, glottic and oral carcinoma more often presented with intact membranes and had a lower incidence of metastasis, although carcinomas in these sites that did present with discontinuity of the membrane were associated with a high incidence of cervical metastasis. Therefore, observation of the continuity of the cancer nest

membrane by the expression of type IV collagen may be useful in selecting better specific therapies and determining the necessity of prophylactic neck dissection. A correlation between the degree of tumor differentiation and the continuity of the membrane was also found; well-differentiated tumors with discontinuity of the membrane were frequently associated with cervical lymph node metastasis. No correlation was found between the nuclear DNA ploidy pattern and continuity of the membrane, but supraglottic and hypopharyngeal carcinomas were associated with both membrane discontinuity and an aneuploid DNA pattern. The relationship between membrane continuity and hematogenous distant metastasis remains to be studied.

Key words: Type 4 collagen, immunohistochemical staining, ABC method, basement membrane, head and neck squamous cell carcinoma, cervical lymph node metastasis

A95—1773—94311

I はじめに

癌の予後や治療効果に関与する生物学的悪性度の中で、浸潤・転移の問題は重要な要因の一つである。細胞の接着や遊走に関わる複雑な多段階現象である浸潤・転移の過程において、細胞外マトリックスの破壊と通過の過程は重要であり¹⁾²⁾、腫瘍細胞と細胞外マトリックスとの相互作用を検討することは癌の悪性度診断の一助として有用と考えられる。頭頸部癌の多くは扁平上皮癌であり、癌巣を形成する傾向がある。癌巣を取り囲む結合織性の膜様構造は一般に癌基底膜と称されるが、上皮基底膜とまぎらわしいため、我々はより正確に癌巣周囲膜と呼ぶことにしている³⁾。癌巣は癌細胞の集塊であってリンパ管や血管を含まないので、癌の転移は癌細胞がこの癌巣周囲膜を破って癌巣間の結合織へ遊走しない限り起こりえないと考えてよい。そこで癌の易転移性を検索する上で癌巣周囲膜の性状を検討することが必須となる。

癌巣周囲膜の主たる構成成分の一つとしてIV型コラゲンがあり、これが膜の脆弱性（癌細胞易通過性）に関係する重要な因子となりうる可能性が示され、注目されるようになった^{4)~8)}。今回は、未治療の頭頸部癌原発巣を対象に、腫瘍先進部の生検組織における癌巣周囲膜の性状を、IV型コラゲン発現性を指標として免疫組織学的に検討し、症例の臨床像特に頸部リンパ節転移との関係を検討した。その結果、両者に有意な相関を認めたので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 対象と方法

1) 対象

平成2年4月から平成3年12月までの間に、当科に

おいて原発巣から生検を行った頭頸部扁平上皮癌症例の中から、生検前に化学療法や放射線療法が行われていない未治療症例95例を対象に、原発病変生検組織を材料として癌巣周囲膜IV型コラゲンの発現様式を検討した。生検部位は、明らかな壊死や潰瘍部、炎症を伴う部分は避けて腫瘍先進部から行った。対象とした95症例の内訳は、喉頭癌39例（声門癌27例、声門上癌12例）、下咽頭癌22例、口腔癌23例、中咽頭癌8例、上咽癌3例である（表1）。

2) 方法

検体は一辺約5mm（喉頭癌などの小さな検体はそのまま）の組織ブロックとして、85%エタノールで48時間固定、型のごとくパラフィン包埋し、4μm厚の組織切片を連続して作成し、1枚はHE染色を施して免疫組織染色との比較検討に用いた。他の切片は、型通り脱パラフィン・脱アルコールの後、3% H₂O₂ で内因性ペルオキシダーゼを阻止（5分間）、トリプシン処理して抗原 epitope の unmasking を行い（0.25%トリプシン、2分間）、正常馬血清による非特異染色ブロッキング（over-night）の後に、抗IV型コラゲンモノクローナル抗体（マウス；DAKO M785 Lot: 039）を一次抗体として室温1時間で反応させた。さらに Vectastain Elite ABC Kit を用いて切片上でABC法で反応させ、陽性反応をDABで褐色に反応させ、ヘマトキシリンで対比核染色を施して光学顕微鏡下に観察した。なお、正常粘膜上皮基底膜や結合織内の毛細血管基底膜におけるIV型コラゲンの発現性を陽性コントロールとし（図1）、免疫組織反応の際に一次抗体の代わりにPBSを用いたものを陰性コントロールとして、結果の判定に用いた。

表 1 対象とした頭頸部癌症例の内訳
治療前の原発巣から生検組織を採取して今回の検討の対象とした症例について、癌の部位、男女比、平均年齢を示す。中咽頭癌と上顎癌は症例数が少ないので、主に声門癌、声門上癌、下咽頭癌、口腔癌について検討した。

	対象症例 95例 (100%)	男性 80例 (84.2%)	女性 15例 (15.8%)
喉頭	39例 (42%)	35	4
声門	27例	24	3
声門上	12例	11	1
下咽頭	22例 (23%)	20	2
口腔	23例 (24%)	16	7
舌	12例	9	3
口腔底	3例	3	0
歯肉	3例	1	2
頬粘膜	5例	3	2
中咽頭	8例 (8.3%)	6	2
上顎	3例 (3.1%)	3	0
平均年齢	56 (37～85) 歳		
	55歳未満	42例	
	55歳以上	53例	

3) 癌巣周囲膜の検討

IV型コラゲンの発現によって示される癌巣と間質との境界基底膜を「癌巣周囲膜」と定義し³⁾、発現様式からその連続性を「連続」「断続」「消失」と分類した。Havenithら⁹⁾の基準を参考にして、「連続」とは癌巣周囲膜が癌巣を取り囲んで連続している所見が全視野の75%以上を占めるもの(図2)、「断続」とは断続的に認められるものや連続してはいるが全視野の75%に満たないもの(図3)、「消失」(陰性)とは発現性を全く認めないものとした(図4)。

4) 検索因子と統計処理

全体および各部位別に分けた頭頸部扁平上皮癌について、癌巣周囲膜の連続性とその症例の頸部リンパ節転移の有無との相関を検討した。特に、癌巣周囲膜が連続している症例と、断続と消失を合わせた癌巣周囲膜が不連続である症例との差異を検索した。さらに各癌における癌巣周囲膜の連続性とT分類、M分類(遠隔転移)との関係や、癌巣周囲膜の連続性と癌の分化度、および核DNAプロイディパターンとの関係についても検討を加えた。分化度の決定に際しては、臨床上用いられているHE染色標本の所見を重視し、決定が困難なものに対して補助的にサイトケラチン(CK)

のサブクラス別の発現性を参考にした³⁾¹⁰⁾。すなわち、CK-19が強陽性でCK-1および13が陰性の腫瘍細胞は低分化型、CK-19および13がともに陽性なものは中分化型、CK-19が陰性でCK-1および13が陽性のものは高分化型とした。各因子との検討に際して統計学的有意差の判定には χ^2 検定を用いた。

III. 結 果

1) 正常組織における基底膜のIV型コラゲン

口腔、喉頭、下咽頭の粘膜上皮基底膜は、扁平上皮においても線毛上皮においてもIV型コラゲンの一層の連続した膜構造の発現として捉えられる(図1-AB)。結合組織の毛細血管基底膜には、IV型コラゲンが強く発現し連続的に分布している(図1-AB)。また、分泌腺の腺房周囲を取り囲む基底膜もIV型コラゲンの発現によって連続的にとらえられている(図1-B)。これらの所見は陽性コントロールとして有用であった。

2) 癌巣周囲膜のIV型コラゲン—癌巣周囲膜性状とNとの関係

頸部郭清を含め病理学的検索を行った結果を原則として、頸転移が判明したpN(+)をN(+)症例、病理学的検索を行って頸部リンパ節転移がないと判明し

A：重層扁平上皮基底膜（正常下咽頭梨状窩）

上皮基底細胞下に連続した1層の基底膜像を、IV型コラゲン発現性にてとらえることができる。上皮下結合組織内の血管基底膜にはIV型コラゲンの強い発現を認める。

B：多列繊毛円柱上皮基底膜（正常喉頭蓋）
上皮基底細胞下に連続した1層の基底膜像を、IV型コラゲン発現性にてとらえることができる。上皮下結合組織には血管基底膜、分泌腺上皮細胞周囲の基底膜に一致したIV型コラゲンの連続した発現を認める。

図1 正常組織における基底膜のIV型コラゲン発現性（×100）

たpN（-）例と頸部郭清は施行していないが最低6カ月の経過観察にて臨床的に頸部リンパ節転移がないと判断できるN0症例の和をN（-）として、頸部リンパ節転移の観点から分類する。頭頸部癌全体および症例数の多い声門癌、声門上癌、下咽頭癌、口腔癌につい

A：高分化型扁平上皮癌

B：中低分化型扁平上皮癌

図2 癌巣周囲膜が連続している症例

癌巣と間質との境界にIV型コラゲンの発現にて示される癌巣周囲膜が連続的に癌巣をとりかこんで存在している。間質には微小血管の基底膜にIV型コラゲンの連続した強い発現性を認める。（A：舌癌症例，×100。B：声門癌症例，×200）

て整理した結果を表2に示す。

まず全体としてみると、対象とした頭頸部癌95例の中で、癌巣周囲膜が連続している症例（図2：以下、連続例と記す）は44例（46%）、不連続で断続的に発現する症例（図3）は29例（27%）、広範囲にわたって消失している症例（図4）は22例（23%）であり、断続と消失を合わせた癌巣周囲膜不連続症例（以下、不連続例と記す）が51例（54%）と過半数を占めた。そして、連続例では40/44（91%）でN（-）、4/44（9%）でN（+）であったのに対して、不連続例では41/51（80%）がN（+）、10/51（20%）がN（-）であり、統計学的にそれぞれ有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）。

声門癌では、27例中21例と大半が連続例であり、連続例21例のすべてがN（-）であった。不連続例6例

A：高分化型扁平上皮癌

A：高分化型扁平上皮癌

B：中低分化型扁平上皮癌

B：中低分化型扁平上皮癌

図3 癌巣周囲膜が断続している症例
癌巣と間質との境界にIV型コラーゲンの発現にて示される癌巣周囲膜が断続的に存在している。間質には微小血管の基底膜にIV型コラーゲンの連続した強い発現性を認める。(ともに下咽頭癌症例, A: $\times 100$. B: $\times 200$)

図4 癌巣周囲膜が消失している症例
間質の微小血管基底膜にはIV型コラーゲンの発現を認めるにもかかわらず、癌巣と間質との境界に存在するはずの癌巣周囲膜のIV型コラーゲンの発現は認められない。(A: 口腔癌症例, $\times 100$. B: 下咽頭癌症例, $\times 200$)

の中ではN(+)が2例, N(-)が4例であった。これに対して声門上癌では, 12例中10例と大半が不連続例で, このうち8例がN(+), 2例がN(-)であり, 連続例の2例ではN(+)が1例, N(-)が1例であった。同様に下咽頭癌では, 22例中19例と大半が不連続例であり, 不連続例のすべてがN(+)であった。3例の連続例はすべてN(-)であり, 3例のうち2例は喉頭癌の放射線治療後10年以上経過してから発症した下咽頭癌であった。口腔癌では, 23例中14例と連続例が多かったが, 舌・口腔底・歯肉・頬粘膜といった部位による傾向の差は認めなかった。これら口腔癌では連続例14例中2例がN(+), 12例がN(-)であり, 不連続例9例では8例がN(+), 1例がN(-)

であった。

さらに各癌をT分類別に細分して表3に示す。声門癌では, T3T4症例では連続例はすべてN(-)で不連続例はN(+)であったが, T1T2症例ではこの傾向に一致しなかった。声門上癌では, T3T4症例がすべて不連続例でN(+)であったが, T2症例でばらつきを認めた。下咽頭癌では, T1からT4のすべての症例で連続例がN(-)で不連続例がN(+)であった。口腔癌では, T1T4症例で連続例がN(-)で不連続例がN(+)である傾向を認めたが, T2T3症例では一定の傾向を認めなかった。

また, 症例数が少ないため表には示していないが, 上顎癌では3例のうち2例が連続例で1例が不連続例

表2 癌巣周囲膜の性状と頸部リンパ節転移との関係

対象とした頭頸部癌全体では、癌巣周囲膜が不連続である症例に頸部リンパ節転移が存在する頻度が高く、癌巣周囲膜が連続している症例には頸部リンパ節転移の頻度が低い。部位別には下咽頭癌と口腔癌において有意差があり、癌巣周囲膜の連続性と頸部リンパ節転移との間に相関を認めた。

癌の部位と癌巣周囲膜の連続性については、声門癌と口腔癌に癌巣周囲膜連続例が多く、声門上癌と下咽頭癌には癌巣周囲膜不連続例が多い。

A 頭頸部癌 95例

		N + 45	N - 50
連続44		4	40
不連続 51	断続29	20	9
	消失22	21	1

P < 0.001

B 喉頭癌一声門癌 27例 NS

		N + 2	N - 25
連続21		—	21
不連続 6	断続 6	2	4
	消失	—	—

C 喉頭癌一声門上癌 12例 NS

		N + 9	N - 3
連続 2		1	1
不連続 10	断続 5	3	2
	消失 5	5	—

D 下咽頭癌 22例 P < 0.001

		N + 19	N - 3
連続 3		—	3
不連続 19	断続 9	9	—
	消失10	10	—

E 口腔癌 23例 0.001 < P < 0.01

		N + 10	N - 3
連続14		2	12
不連続 9	断続 5	4	1
	消失 4	4	—

であり、連続例2例はともにN(—)、不連続例1例はN(+)であった。中咽頭癌では、8例のうち連続例と不連続例がともに4例ずつあり、連続例4例はすべてN(—)、不連続例4例はすべてN(+)であった。このように上顎癌、中咽頭癌では癌巣周囲膜の不連続症例はすべてN(+)であった。

3) 癌巣周囲膜の性状とT、Mとの関係

TNM分類(UICC1987年試案)のT分類と癌巣周囲膜の連続例について表4にまとめる。どの部位においても統計学的有意差のある相関は認めなかったが、声門上癌と下咽頭癌ではTの進展例に癌巣周囲膜の不連続症例が多い傾向が認められた。

また、生検時に既に遠隔転移が明らかであったM1症例は、連続例1例(骨転移をともなう舌癌症例)、断続例2例(肺転移をともなう下咽頭癌症例と下部食道skip病変をともなう下咽頭癌症例)、消失例1例(肺・

肝転移をともなう下咽頭癌症例)の計4例であった。今回の対象はM1症例が少なく、癌巣周囲膜の性状と遠隔転移との統計的相関は判定不可能であった。

4) 癌巣周囲膜の性状と癌の分化度との関係

対象症例全体としてみると、連続例44例において、高分化型は30/44(68%)、中分化型は10/44(23%)、低分化型は4/44(9%)で、高分化型が多い傾向を認めた。また、消失例22例においては、高分化型は4/22(18%)、中分化型は7/22(32%)、低分化型は11/22(50%)であり、低分化型が多くなる傾向を認めた(表5)。癌巣周囲膜性状と分化度の間には統計学的にも有意な相関が認められた。N(+)とN(—)に分けた場合には、N(+)には低分化癌で癌巣周囲膜が不連続である例が多く、N(—)には高分化癌で癌巣周囲膜が連続する例が多かった。また、M0とM1に分けた場合には、M0症例では、癌巣周囲膜連続例が高分

表3 T分類別にみた癌巣周囲膜の性状とNとの関係(喉頭癌)

声門癌と声門上癌のT3T4では、癌巣周囲膜連続例でN－、癌巣周囲膜不連続例でN＋の頻度が高い傾向をすべてに認めた。Tの進んだ症例にも癌巣周囲膜の連続例は存在している。

下咽頭癌では、癌巣周囲膜連続例でN－、癌巣周囲膜不連続例でN＋の頻度が高い傾向をすべてに認めた。Tの進んだ症例にも癌巣周囲膜の連続例は存在している。

A 喉頭癌—声門癌

T1 11例

		N＋	N－
連続		—	8
不連続	断続	—	3
	消失	—	—

T2 13例

		N＋	N－
連続		—	12
不連続	断続	—	1
	消失	—	—

B 喉頭癌—声門上癌

T1 1例

		N＋	N－
連続		—	—
不連続	断続	1	—
	消失	—	—

T2 4例

		N＋	N－
連続		1	1
不連続	断続	—	2
	消失	—	—

T3 2例

		N＋	N－
連続		—	1
不連続	断続	1	—
	消失	—	—

T4 1例

		N＋	N－
連続		—	—
不連続	断続	1	—
	消失	—	—

T3 6例

		N＋	N－
連続		—	—
不連続	断続	1	—
	消失	5	—

T4 1例

		N＋	N－
連続		—	—
不連続	断続	1	—
	消失	—	—

C 下咽頭癌

T1 2例

		N＋	N－
連続		—	—
不連続	断続	—	—
	消失	2	—

T2 7例

		N＋	N－
連続		—	—
不連続	断続	2	—
	消失	5	—

D 口腔癌

T1 3例

		N＋	N－
連続		—	3
不連続	断続	—	—
	消失	—	—

T2 10例

		N＋	N－
連続		1	6
不連続	断続	2	—
	消失	1	—

T3 9例

		N＋	N－
連続		—	1
不連続	断続	6	—
	消失	2	—

T4 4例

		N＋	N－
連続		—	2
不連続	断続	1	—
	消失	1	—

T3 3例

		N＋	N－
連続		—	1
不連続	断続	—	1
	消失	1	—

T4 7例

		N＋	N－
連続		1	3
不連続	断続	2	—
	消失	1	—

化癌に、不連続例が中低分化癌に比較的多い傾向があり、この傾向はM1症例においては認められなかった。

5) 癌巣周囲膜の性状と核DNAプロイディパターンとの関係

フローサイトメトリーで核DNAプロイディパターンを検索しえた症例について、癌巣周囲膜の性状と核

DNAプロイディパターンを頸部リンパ節転移の観点から検討した。連続例23例のうちdiploidのものは9例でaneuploidのものは14例、断続例20例ではdiploidのものは9例でaneuploidのものは11例、消失例13例ではdiploidのものは2例でaneuploidのものは11例であり、消失例でaneuploidのものが比較的多い傾向

表4 癌巣周囲膜の性状とTとの関係
癌巣周囲膜の連続性とT分類との間には相
関関係は認められなかった。

声門癌 27例 NS 声門上癌 12例 $0.05 < P < 0.1$

	連続	断裂	消失
T1	8	3	
T2	12	1	
T3	1	1	
T4		1	

	連続	断裂	消失
T1		1	
T2	2	2	
T3		1	5
T4		1	

下咽頭癌 22例 $0.05 < P < 0.1$ 口腔癌 23例 NS

	連続	断裂	消失
T1			2
T2		2	5
T3	1	6	2
T4	2	1	1

	連続	断裂	消失
T1	3		
T2	7	2	1
T3	1	1	1
T4	4	2	1

表5 癌巣周囲膜の性状と分化度との関係（頭頸
部癌全体）
連続例では高分化型が多く、断続例では中
低分化型が多くなり、消失例では低分化型
が多いという、有意な相関を癌巣周囲膜の
連続性と HE での組織分化度との間に認め
た。

$P < 0.001$

	高分化	中分化	低分化
連続	30	10	4
断続	13	12	4
消失	4	7	11

以外には頭頸部癌全体でみても各部位別にみても統計
学的には有意な相関は得られなかった（表6）。

IV. 考 察

1. 上皮基底膜および癌巣周囲膜のIV型コラゲン

癌細胞が浸潤する際に最初に必ず通過しなければならない細胞外マトリックスの構造物が、癌巣と間質結合織との隔壁ともいえる癌巣周囲膜である¹⁾。癌巣周囲膜の主要成分はラミニン、IV型コラゲン、ヘパラン硫酸プロテオグリカンであり、癌細胞および結合織細胞の両者がこれらの構成成分を産生することによって

表6 癌巣周囲膜の性状と核DNA ploidy との
関係

Diploidy の癌にも Aneuploidy の癌にも、
癌巣周囲膜の連続例と不連続例が混在し一
定の傾向は認められなかった。DNA ploidy
すなわち癌固有の増殖動態と癌巣周囲膜性
状は、お互いに関連のない独立した悪性度
の指標であると考えられる。

声門癌					声門上癌				
分布	Diploidy		Aneuploidy		分布	Diploidy		Aneuploidy	
	N -	N +	N -	N +		N -	N +	N -	N +
連続	5		6		連続				1
断続	2	1		1	断続	1	1		2
消失					消失		1		4

下咽頭癌					口腔癌				
分布	Diploidy		Aneuploidy		分布	Diploidy		Aneuploidy	
	N -	N +	N -	N +		N -	N +	N -	N +
連続			2		連続	4		3	
断続				4	断続	2	1	1	1
消失		1		6	消失				1

癌巣周囲膜が完成するとされている¹¹⁾ また、コラゲンは三本鎖らせん構造が結合した会合体蛋白で、分子種としてのコラゲン型に1型から12型まで報告されており、動物の臓器・組織構築骨格であると同時に細胞内骨格系に影響を与えるとされている。中でもIV型コラゲンは上皮基底膜の主たる構成成分であり、ラミニンやPDGF（血小板由来増殖因子）との結合性や相互作用が知られ、組織構造の支持から細胞機能の調節まで上皮細胞への関与が示唆されている¹²⁾

近年、免疫組織学的手法によりIV型コラゲンやラミニンの局在や分布を知ること、粘膜上皮における基底膜の性状が明確にされ、上皮基底膜相当部、神経、血管、唾液腺、筋線維周囲に存在する連続性の線状陽性反応として観察できるようになった¹³⁾。我々の標本においても、口腔・咽頭・喉頭の正常粘膜上皮部（図1A B）、上皮下組織の微小血管周囲（図1A B）、正常分泌腺上皮周囲（図1B）に、IV型コラゲンの発現によって線状に連続した基底膜を捉えられ、陽性コントロールとして用いることができた。このように正常組織における基底膜は連続性が保たれ厚さ一定である安定した構造物であるのに対して、悪性腫瘍において上皮基底膜および癌巣周囲膜の断裂などの変化が超微形態的にも¹⁴⁾ 免疫組織学的にも¹⁴⁾¹⁵⁾ 観察されている。基底膜は組織の構造を維持し細胞の分化を促進する機能がある¹⁶⁾ ことから、癌化や癌組織の生物学的特

性の違いによって変化が生じるものと考えられている。

2. 癌巣周囲膜の連続性と他の因子との関係について

扁平上皮から発生した癌にも、母体である扁平上皮と同様に引き続き基底膜構造が存在するものとされ¹⁷⁾、扁平上皮癌に生じる膜構造の変化には、膜生成の異常のみならず、破壊する因子もかわることが明らかになりつつある²¹⁾。我々は、癌組織の中の癌巣とそれを取りまく間質との境界の膜構造を癌巣周囲膜とし³⁾、主たる構成成分であるIV型コラーゲン発現性の見地から、その連続的発現性が癌巣周囲膜の連続性を示すものとして、それと癌の臨床的悪性度との関係について検討した。

まず、癌巣周囲膜の連続例に注目すると、T1 からT4 にまで連続例は分布しており（表4）、癌組織の中で癌巣周囲膜が連続性を保ったまま局所進展が進んだ症例も存在している。中低分化浸潤癌においても癌巣周囲に連続してIV型コラーゲンが発現する例があることから（図2B）、癌巣周囲膜の破壊がなくても扁平上皮癌は浸潤かつ進展すると考えられる¹⁸⁾。そのような進展様式は、周囲組織に対しては“invasive”であっても、癌巣の単位でみれば“expansive”ということができよう。対象とした癌全体をみても、局所における癌の進展度の指標であるT分類と癌巣周囲膜との間には相関関係は認められず（図4）、周囲への進展や浸潤と癌巣周囲膜性状とは関連がないものと考えられる。また、扁平上皮の良性病変ではラミニン、IV型コラーゲンの発現性からみて基底膜の断裂を認めないが、上皮内癌では上皮基底膜が薄くなり腫瘍細胞が粘膜下に浸潤して行く所見が報告されている¹⁵⁾。今回の検討症例にはこのような上皮内癌はなかったが、正常粘膜上皮基底膜の変化を観察することが癌化の判定に重要であると思われる。

癌巣周囲膜の性状については、腫瘍内部位による大きな差はないと信じられている¹⁹⁾。癌の heterogeneity から考えて、腫瘍内のすべての領域でまったく同一であるとは思えないが、癌の生物学的性状を最もよく現わしているのは周囲健常組織との境界部である癌の発育先進部であることは口腔の扁平上皮癌でよく検討されており²⁰⁾、したがって我々も腫瘍先進部の生検組織を対象とした。今回の対象症例では生検が同一の検者によってなされたものでないにもかかわらず、得た結果からほぼ一定の明確な傾向を知り得たことから考え

ると、明らかな壊死や潰瘍部を避けて腫瘍先進部から組織を採取する方法で統一すれば、まず支障はないと思われる。ところが、炎症細胞が多い部分に癌巣周囲膜断続部が多いことが指摘されており²¹⁾、癌巣周囲膜の消失に関して間質側の細胞の変化が関与している可能性を念頭におく必要があろう。

対象とした頭頸部扁平上皮癌95例中、44例で癌巣周囲膜が連続、51例で不連続であり、全体としての偏りは認めなかった。次に部位別に癌巣周囲膜の連続性を検討した（表2）。声門癌では連続例が多いのに対して声門上癌では不連続例が多く、声門上癌で頸部リンパ節転移が多いという臨床的事実とよく合致しており、同じ喉頭癌でも声門癌と声門上癌との性格の差異を反映しているものと考えられる。下咽頭癌ではほとんどが不連続であり、臨床的な頸部リンパ節転移の頻度の高さとよく合致している。それに対して、口腔癌と上顎癌では癌巣周囲膜が連続している症例が多く、頭頸部扁平上皮癌の中でも発生部位によって癌巣周囲膜が連続している症例が多い癌と不連続である症例が多い癌とがあり、癌の部位によって癌巣周囲膜性状に関する性格の差異があることが明らかになった。このことは、発生部位によって頸部リンパ節転移頻度に差を生じる原因になっているのではないかと考える。

次に局所での癌の進展度との関係を見るためにT分類別に検討すると（表3）、声門上癌と下咽頭癌では、Tが進展した症例ほど癌巣周囲膜の不連続例が多い傾向がうかがわれ、頸部リンパ節転移が多い臨床的事実との関連が示唆される。大多数が不連続例で占められる下咽頭癌の進行症例T3T4においても癌巣周囲膜が連続性を呈すものがあるが、興味深いことに、この下咽頭癌における連続例3例の内2例は放射線誘発癌であった。放射線誘発癌の検討は今後の課題としたい。

組織分化度との間には、高分化癌で連続例が多く低分化癌になるほど不連続例が多いという有意な相関関係が認められ（表5）、胃癌⁵⁾²²⁾、大腸癌²²⁾²³⁾²⁴⁾、肝癌⁷⁾、子宮癌の腺癌²⁵⁾などの腺癌における報告と同様であった。そして、癌巣周囲膜が連続している高分化癌症例は、N（－）M（－）症例に多いことから悪性度が低いものと推察される。また、癌巣周囲膜が不連続である低分化癌症例は、N（＋）症例に多いことから、より悪性度が高いものと推察される。

核DNAプロイディパターンと癌巣周囲膜性状との間には有意な相関は認められず、DNAプロイディと癌巣周囲膜の連続性とは独立した要素であると考えら

れる。すなわち、癌の増殖動態の一面である DNA プロイディと、転移防御因子としての一面が示唆される癌巣周囲膜の性状とは直接に結びついていないことがうかがわれる。ただ、aneupleudy を示している癌巣周囲膜が不連続であったものに限ってみれば、N (+) 症例が多い傾向が示唆された (表 6)。

3. 癌巣周囲膜の連続性と頸部リンパ節転移との関係について

我々の検討の結果、未治療の初診時生検組織において癌巣周囲膜の連続性が保たれている症例 (図 2) では頸部リンパ節転移がないものが多いこと、そして癌巣周囲膜の連続性が保たれていない症例 (図 3, 4) では頸部リンパ節転移が高頻度に存在することが統計学的有意差をもって明らかとなった (表 2, 3)。これは既に報告されているラミニンを主に検討した癌巣周囲膜の不連続性と頸部リンパ節転移との傾向⁸⁾²⁶⁾をさらに確実にするものと考えられるが、堤²⁷⁾はラミニンとIV型コラゲンという2種の基底膜構成成分が相反する発現性を呈する声門上癌症例を報告し、癌巣周囲膜でのIV型コラゲンの欠損の方が局所リンパ節転移に有利に作用すると述べている。頭頸部癌領域でも、生検組織におけるIV型コラゲン発現性から判定した癌巣周囲膜の連続性と頸部リンパ節転移との相関は指摘されていたが²⁷⁾²⁸⁾、連続性の基準は一定していなかった。今回の我々の検討結果からは、とりわけ癌巣周囲膜が連続しているか否かが重要であり、癌巣周囲膜の不連続性、すなわち、脆弱性ないし消失が、頸部リンパ節転移と密接に関連していることが示唆される。したがって、頭頸部扁平上皮癌の頸部リンパ節転移においては、「癌巣からの癌細胞の遊走」という癌の転移過程の中でも比較的早期段階の影響が大きいことが推察される。今後はさらに、細胞間接着の問題や細胞遊走因子の関与などを総合的に検討する必要があるが、癌巣周囲膜は癌巣から間質結合組織への癌細胞の遊離に対するバリアーと考えて無理はないと思われる。

さらに癌巣周囲膜の連続性と頸部リンパ節転移との関係について、各部位別に各T分類に分けて検討を加える (表 3)。T1 から T4 のすべての下咽頭癌、T3T4 の声門上癌は、癌巣周囲膜が不連続のものが断然多く、頸部リンパ節転移の頻度が高いのは当然のことと考えられる。T1 症例については、声門癌と口腔癌では癌巣周囲膜が連続でN (-) の症例が多く、声門上癌と下咽頭癌では癌巣周囲膜が不連続でN (+) の症例が多い。したがって、逆に喉頭癌や口腔癌のT1 症例にお

いて癌巣周囲膜が不連続である症例は頸部リンパ節転移を生じる危険性が大きいと考えられる。T2 症例になると声門癌は癌巣周囲膜が連続でN (-) の症例がさらに多く、口腔癌では癌巣周囲膜が不連続でN (+) の症例が多くなる。このように癌巣周囲膜が不連続である症例に頸部リンパ節転移が多いという傾向は、臨床的にNの明確でない頭頸部扁平上皮癌の治療法の決定に際して、頸部リンパ節転移の可能性を示唆する材料として、症例に応じたきめ細かな治療法の選択に利用できる可能性がある。たとえば、照射量および照射野の決定や、予防的郭清²⁹⁾の適応を決定する際に重要な参考資料となりうると考えられる。特に癌巣周囲膜連続例が多い傾向にあり、臨床的にも下咽頭癌などに比較すると頸部リンパ節転移の頻度が低いとされている口腔癌や上顎癌、あるいはその他の部位の癌においても、その生検組織から癌巣周囲膜が不連続であるという結果が得られれば、病期とは関係なく潜在性頸部リンパ節転移の可能性³⁰⁾とそれに対する治療を考慮した治療計画を立てるべきであろうと考える。

ここで、一部の例外、すなわち癌巣周囲膜の連続性と頸部リンパ節転移との不一致例について検討しておく。声門癌と口腔癌の癌巣周囲膜の不連続例でN (+) とN (-) とにばらつきがあること、大半が癌巣周囲膜不連続例である声門上癌において頸部リンパ節転移との間に有意差が得られないことがあげられる (表 2)。これらの不一致例をT分類でさらに分けると、声門癌と声門上癌 T1T2 症例、口腔癌 T2T3 症例でばらつきがあることがわかる (表 3)。大きな腫瘍で腫瘍先進部から検体を切除する場合とは異なって、T1 症例では切除腫瘍組織が小さく炎症や壊死組織を含んだ組織になりがちであること、どこが腫瘍先進部かがわかりにくいことが癌巣周囲膜の連続性の判定に影響を与えた可能性が考えられる。また、声門癌 T1T2、声門上癌 T2、口腔癌 T2T3 症例において癌巣周囲膜が不連続でありながらN (-) であった症例の中の数例は、N0 症例で実際に病理学的にリンパ節 (pN) を検索していない症例であり、これらの中に pN (+) 症例が含まれていた可能性も否定できない。いずれも術前の触診・超音波検査で頸部リンパ節転移はないと判断したものであるが、組織学的にリンパ節転移が否定されないままに治療が行われたため、果たして潜在的頸部リンパ節転移があったものか否かが問題であり、長期の経過観察をふまえた臨床的検討が必要であろう。

4. 癌巣周囲膜の連続性と遠隔転移との関係について

て

原発巣からの癌細胞の遊離という点のみから判断すると、癌巣周囲膜の不連続例で遠隔転移も多いことが予想されるが、今回の対象症例には遠隔転移を明確に診断しえたものが少なく、癌巣周囲膜の連続性と遠隔転移の有無との間の相関性を検討することは不可能であった。毛細血管には基底膜があるが細リンパ管には基底膜がないという差があり、血行性転移に必要な血管基底膜への接着と通過、対象臓器における着床など、遠隔転移にはさらに血管側の因子や対象臓器の要因が関係する²⁾ものと推察される。他の接着因子との関連を含め、血行転移については未解明の問題が多く今後の課題と考えている。

5. 癌巣周囲膜と予後因子

胃癌では、5年生存率との関係から癌巣周囲膜消失の有無が胃癌の予後因子となる可能性がいわれている⁶⁾。大腸癌でも予後との関係に有意差が認められており、Havenithら⁹⁾は、不連続症例は全体的に生存期間が短いことを報告し、ある分化度の癌においては、IV型コラゲンの免疫組織学的所見から比較的高い浸潤性や転移能をもつ腫瘍を鑑別できるとしている。頭頸部癌領域においても大竹²⁸⁾は、治療後3年間の観察から、癌巣周囲膜の消失例は有意差をもって予後が悪いことを示している。このように過去の報告からは、癌巣周囲膜の消失の有無が予後因子となる可能性が考えられる。我々はまだ予後を検討する時期には至っていないが、予後と癌巣周囲膜の連続性について、癌巣周囲膜の連続例と不連続例の差異に関しても今後の検討が必要であると考ええる。

V ま と め

1. 未治療の頭頸部扁平上皮癌95例の生検腫瘍組織において、癌巣周囲膜のIV型コラゲン発現性を免疫組織学的に観察し、その連続性と症例の悪性度との相関性について検討した。

2. 癌巣周囲膜連続例は頸部リンパ節転移の頻度が低く、不連続例(断続・消失)ではその頻度が高いことが統計学的有意差をもって明らかとなった。

3. T分類と癌巣周囲膜の連続性との相関は認められなかったが、声門上癌と下咽頭癌ではT1症例でも癌巣周囲膜が不連続でpN(+)の症例があったのに対して、口腔癌はT2以上、声門癌はT3以上で癌巣周囲膜が不連続でpN(+)の症例を認め、部位による悪性度の差異が示唆された。

4. 下咽頭癌、声門上癌では不連続例が多く、頸部リンパ節転移の可能性が高いと考えられた。それに対して、声門癌、口腔癌、上顎癌では癌巣周囲膜の連続症例が多く頸部リンパ節転移の可能性は低い、逆に声門癌や口腔癌、上顎癌での不連続例は頸部リンパ節転移に注意すべきと思われた。

5. 高分化癌には連続例が多く低分化癌には不連続例が多い傾向が認められ、癌巣周囲膜の連続性と癌の分化度との間には有意な相関があった。そして、高分化癌でも癌巣周囲膜が不連続である症例は頸部リンパ節転移に注意すべきと思われた。

6. 核DNAプロイディパターンと癌巣周囲膜の連続性とは相関は認められなかったが、声門上癌と下咽頭癌では癌巣周囲膜が不連続で核DNAプロイディパターンがaneuploidyの症例が多い傾向が認められた。

7. 生検組織における癌巣周囲膜の連続性から頸部リンパ節への易転移性を推定できる可能性が考えられ、症例に応じたきめ細かな治療法の選択や予防的頸部郭清の適応決定に重要な参考資料となりうると考えられた。

8. 癌巣周囲膜の連続性と血行性遠隔転移との相関性については今後の検討課題であると考ええる。

文 献

- 1) Liotta LA, Rao CN, Barsky SH: Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 49: 636-649, 1983.
- 2) Liotta LA: Tumor invasion and metastasis-Role of the extracellular matrix: Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res* 46: 1-7, 1986.
- 3) 村上 泰, 村上匡孝, 斎藤裕子, 和田義正, 西山康之 他: 頭頸部扁平上皮癌悪性度の組織学的検討—細胞分化度および癌胞巣周囲膜について—. *耳鼻* 37: 1342-1350, 1991.
- 4) Grigioni WF, Biagini G, Garbisa S, D'errico A, Milani M et al: Immunohistochemical study of basement membrane antigens in bronchioloalveolar carcinoma. *Am J Pathol* 128: 217-224, 1987.
- 5) Nakamura A, Mori M, Enjoji M: Distribution of basement membrane antigens in clinical gastric adenocarcinomas: an immunohistochemical study. *J Clin Pathol* 40: 1418-1423, 1987.
- 6) Sakr WF, Zarbo RJ, Crissman JD: Immunohistologic distribution of basement membrane in

- breast neoplasia. *Surg Pathol* 1: 3-12, 1988.
- 7) Donato MF, Colombo M, Matarazzo M et al: Distribution of basement membrane components in human hepatocellular carcinoma. *Cancer* 63: 272-279, 1989.
- 8) 熊谷茂宏, 児島伸也, 加藤隆三, 藤元栄輔, 中川清昌 他: 口腔粘膜癌の基底膜に関する免疫病理組織学的検討. *癌の臨床* 37: 25-32, 1991.
- 9) Havenith M G, Arends J W, Simon R et al: Type IV collagen immunoreactivity in colorectal cancer. *Cancer* 62: 2207-2211, 1988.
- 10) 村上 泰, 安田範夫, 斎藤裕子, 任 書熹, 中井 茂: 下咽頭癌および前癌状態のサイトケラチン発現性に関する免疫組織化学的研究. *日耳鼻* 94: 183-191, 1991.
- 11) 梶川 欽一郎: 基底膜の構造と機能. *日本臨床* 42: 1047-1051, 1984.
- 12) 林 利彦, 今村保忠: コラーゲン. *代謝* 26: 231-243, 1989.
- 13) Becker J, Schuppan D, Hahn EG et al: The immunohistochemical distribution of collagen type IV V VI and of laminin in the human oral mucosa. *Archs Oral Biol* 31: 179-184, 1986.
- 14) Bosman FT, Havenith M, Cleutjenn JPM: Basement membrane in cancer. *Ultra structural pathology* 8: 291-304, 1985.
- 15) Barsky, SH, Siegal GP, Jannotta F et al: Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. *Lab Invest* 49: 140-147, 1983.
- 16) Kleinman HK, Gray J, Iwamoto Y et al: Role of basement membrane in cell differentiation. *Annal NY Acad Sci* 513: 134-145, 1987.
- 17) Carter RL, Burman JF, Barr L. Immunohistochemical localization of basement membrane type IV collagen in invasive and metastatic squamous carcinomas of head and neck. *J Pathol* 147: 159-164, 1985.
- 18) Gusterson BA, Clinton S, Gough G: Studies of early invasive and intraepithelial squamous cell carcinomas using an antibody to type IV collagen. *Histopathology* 10: 161-169, 1986.
- 19) Havenith MG, Dingemans KP, Cleutjens JPM et al: Basement membranes in bronchogenic squamous cell carcinoma: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastructural Pathology* 14: 51-63, 1990.
- 20) 山本悦秀, 砂川 元, 小浜源郁: びまん性浸潤型口腔扁平上皮癌に関する研究. *日口外誌* 28: 672-699, 1984.
- 21) 野口 誠, 小浜源郁, 平塚博義, 宮川 明, 山口 晃 他: 口腔扁平上皮癌における laminin の局在様式と組織学的悪性度. *癌の臨床* 35: 880-885, 1984.
- 22) Grigioni WF, Biagini G, Errico AD et al: Behaviour of basement membrane antigens in gastric and colorectal cancer. *Immunohistochemical study. Acta Pathol JPN* 36: 173-184, 1986.
- 23) Forster SJ, Talbot IC, Critchley DR et al: Laminin and fibronectin in rectal adenocarcinoma: Relationship to tumor grade, stage and metastasis. *Br J Cancer* 50: 51-61, 1984.
- 24) Forster SJ, Talbot IC, Critchley DR et al: Tumour basement membrane laminin in adenocarcinoma of rectum: an immunohistochemical study of biological and clinical significance. *Int J Cancer* 37: 813-817, 1986.
- 25) Stenback F, Risteli J, Risteli L et al: Basement membrane laminin and type IV collagen in endometrial adenocarcinoma: Relation to differentiation and treatment. *Oncology* 42: 370-376, 1985.
- 26) 鈴木 守, 高坂知節, 栗田口敏一, 橋本 省: 頭頸部癌組織内のラミニン, タイプ4コラーゲン, フィブロンectinの分布. *頭頸部腫瘍* 16: 26-29, 1990.
- 27) 堤 康一郎: 生検組織形態からみた声門上癌の臨床病理学的研究. *日耳鼻* 91: 570-579, 1988.
- 28) 大竹英夫: 頭頸部扁平上皮癌症例における間質反応の臨床的意義. *日耳鼻* 88: 1178-1192, 1985.
- 29) 西 嘉 渡, 竹生田 勝, 臼居洋行, 根岸達郎: 同時性両側性頸部郭清術における予防的郭清の意義について—頭頸部に原発した65例の扁平上皮癌進行例における検討—. *日耳鼻* 94: 1104-1112, 1991.
- 30) Nichols R: Bilateral, neck dissection. *Am J Surg* 117: 377-381, 1969.
-
- なお、本論文の内容の一部は第15回日本頭頸部腫瘍学会(1991, 東京), 第33回アメリカ頭頸部外科学会(1991, ハワイ), および第4回日本喉頭科学会(1992, 名古屋)にて発表した。
-
- (1992年4月1日受稿 1992年5月18日受理)
別刷請求先 〒602 京都市上京区河原町通
広小路上る梶井町465
京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室 村上匡孝

<div data-bbox="129 1566 162 1763">A 95—1800—32811</div> <div data-bbox="135 1023 162 1093">日耳鼻</div> <div data-bbox="189 1136 327 1642"><p>鼻アレルギー鼻粘膜における T-cell サブセットと細胞接着分子 ICAM-1 の関与について 斎藤博子 朝倉光司・成田慎一郎・小笠原英樹 形浦昭克 (札幌大)</p></div> <div data-bbox="336 1020 657 1763"><p>アレルギー及び非アレルギー鼻粘膜の凍結切片を免疫組織学的染色によって検索した。今回は特に鼻粘膜を部位別におけ、T細胞サブセット及び細胞接着分子 ICAM-1 等につき評価を行った。鼻アレルギー粘膜ではいずれの部位でも CD4 陽性細胞が CD8 陽性細胞より優位である傾向が認められ、特に上皮直下においてこの傾向は著明であった。分布パターンについては、アレルギーの有無にかかわらず、CD8 陽性細胞はほぼ均一に散在し、CD4 陽性細胞は集簇を形成する傾向を認めた。さらに、CD4 陽性細胞数と ICAM-1 発現度とが有無な相関を示し、特に上皮直下においてこの傾向は著しかった。</p></div>	<div data-bbox="129 778 162 975">A 95—1773—94311</div> <div data-bbox="135 233 162 303">日耳鼻</div> <div data-bbox="189 361 344 850"><p>頭頸部扁平上皮癌巣周囲組織Ⅱ型 コラゲンの免疫組織学的研究 一生検組織の癌巣周囲組織と頸部リンパ節転移— 村上匡孝・三牧三郎・斎藤裕子・和田義正 西山康之・安田範夫・村上 泰 (京府医大)</p></div> <div data-bbox="349 233 657 975"><p>未治療の頭頸部扁平上皮癌95例の生検腫瘍組織におけるⅣ型コラゲン発現性から、癌巣周囲の基底膜の連続性と症例の悪性因子との相関を検討した。頸部リンパ節転移の頻度が連続例で低く不連続例では高いことが統計学的有意差をもって明らかとなり、下咽頭癌と声門上癌は不連続例が多く、声門癌と口腔癌は連続例が多いという部位による悪性度の差が示唆された。生検組織における癌巣周囲組織の連続性から頸部リンパ節への易転移性を推定でき 가능성이考えられ、予防的頸部郭清の適応を含め症例に応じた治療法の決定に参考資料となりうると考えられた。T分類、核DNA プロファイルパターンとの相関はなかったが、癌の分化度との相関は認められた。</p></div>
<div data-bbox="690 1557 724 1763">A 95—1808—92394</div> <div data-bbox="690 1023 717 1093">日耳鼻</div> <div data-bbox="744 1178 878 1619"><p>健側外頸一患側中大脳動脈バイパス術 —頸動脈切除症例における血行再建— 沼田 勉・今野昭義・竹内洋介・鈴木晴彦 金子敏郎 (千葉大)</p></div> <div data-bbox="878 1020 1213 1763"><p>頸動脈浸潤を認める頭頸部扁平上皮癌進展症例の根治術施行を前提とし、頸動脈切除側の脳血流量を補い、かつ頸部手術の根治性を損わないという条件を満たす血行再建術として、前額部皮下を通過する健側外頸一患側中大脳動脈バイパス術を開発した。 平成2年6月から平成3年9月の間に、一側総頸動脈または内頸動脈に浸潤した頸部リンパ節転移を伴う下咽頭および中咽頭扁平上皮癌4症例を対象として、本バイパス術を施行し、頸動脈切除術を伴う根治術を行った。全例において、頭蓋内合併症を予防しえた。本術式は頭頸部扁平上皮癌症例における頸動脈切除に際して、有用な血行再建術であると考ええる。</p></div>	<div data-bbox="690 778 724 975">A 95—1785—32020</div> <div data-bbox="690 233 717 303">日耳鼻</div> <div data-bbox="744 361 852 850"><p>大気の変化と鼻腔通気度 —環境調整装置を用いた寒冷負荷による検討— 佐野 肇 (北里大)</p></div> <div data-bbox="852 233 1213 975"><p>正常人を対象とし、環境調査装置を用いて室温を25℃から15℃へ低下させ、鼻腔抵抗を測定した。全体の平均値としては鼻腔抵抗は室温低下により上昇したが、個々の鼻腔抵抗の変動のパターンは室温低下により抵抗が上昇するものと、変化を示さないものの2つの型に分けられた。同じ個体でもその時によって異なる型の反応を示すことが多く、夏季の実験では抵抗の上昇がみられやすく、冬季の実験では変化を示さない傾向が認められた。また、室温低下前の25℃の環境における鼻腔抵抗値は夏季よりも冬季の方が高直であった。心拍数の変動および起立試験による鼻腔抵抗値の変動と、室温低下による鼻腔抵抗の変動との間には相関はみられなかった。</p></div>