原 著

癌性胸膜炎における細胞所見と予後と
の関係（制癌剤の投与をめぐって）

国立がんセンター病院

細胞診 山岸紀美江 田嶋基男

内科 鈴木 明

放射線科 砂倉 瑞良

はじめに

体腔液の細胞診が、細胞診断学の中で、やや低価値の課題として扱われる風潮のある中で、敢えてこの分野についての新たな研究を行なうわれわれの意図につき、若干の主張を述べることを許していただきたい。

癌の診断を主体とする細胞診の世界で、癌の漿膜侵襲のため生ずる癌性滲出液の細胞診断は早期診断を標榜する時流からいって、何とも魅力の乏しい研究対象であることを否定出来ない。研究者の慾望の1つは、出来るだけトピカルな課題を把えて、その課題の進歩に寄与し、または、研究陣の中に連座していることにより、自覚的な満足感を得たり、他動的に脚光を浴びたりすることにあるのであろう。しかし、そのような充足感や、他からの評価度に、こだわる我執¹⁾を捨て、さらには、我執を捨てようとするわれ自身を捨て、われ自身を捨てようとする立場を捨て、一切の自己にまつわる連関を否定し去って、完全なる奈落²⁾の底から、もう一度、生命現象を見つめる時、そこに見えるものは、諸々の「病める人々」であるのではなからうか。慢性胃炎の人も、癌性腹膜炎で病床に呻吟する人も、等しく病める人々であり、そこに径程はない筈である³⁾。限られた一代の生命を担う者の悩む姿である。

借問す。「人は癌のみにて死するものであるか」。また問う。「癌を早期に発見すれば、永久に生命は不滅であるか」。

もし「癌性漿膜炎は、すでに担癌生体にとって、末期の、根本的な救いの期待出来ない状態であるから、真剣な学問的研究の対象たり得ない」と考える人がいたとするならば、そのような哲学は、明らかに医学そのものを否定する立場を取る者とは非難せざるを得ない。何時かは死なねばならない人間の、悩みに対処するための、人間の学としての医学の根本問題に触れている。

もちろん「人は、自らの好まざる、または、得意でない事柄には、とかく低い価値をつけたがるものである」という、バルザック⁴⁾的アイロニーの範囲で発想する場合もあるが、それは、単に、「心情は理解出来る」という程度の回答きり出来ないであろう。

われわれは、人間の平均余命を延ばすため、癌の早期診断がきわめて重要な課題であると信ずるのと同様に、癌性漿膜炎の患者について、出来るだけ長く、快適な状態を維持するための学問も、きわめて重要な課題であることを、癌の診療に従事する者として強調したいのである。

上述したわれわれの主張は、近時ともすれば学界の一部に流行する実用主義 pragmatism に対する反省と批判とでもある。米国の Pierce にはじまり Dewey⁵⁾ の大成した pragmatism は、やや観念論的色彩の濃い Kant の批判主義^{6,7)} に対して、機能を実現し、たとえば、認識の定義も「行動の計画 plan of action」とするなど、いくつかの学ぶべき点を有しているが、「真理」の定義として、人生の慾望に対する有用性 usefulness を以てしたのは、論理学的には真理の自律性を否定⁸⁾し、有用性が利己的な立場でなされるという重大な欠陥を含

Relationship between cell composition of the pleural effusions in cancer patients and their clinical courses. (Reference to chemotherapy conduction.)

Kimie YAMAGISHI, Motoo TAJIMA,

National Cancer Center Hospital Diagnostic Cytology

Akira SUZUKI

Internal medicine

Mizuyoshi SAKURA

Radiological section

み, その結果, 医学の分野において幾多の批判されるべき行動を生み出す間接的な原動力となっている。

われわれは, pragmatism は, あくまで方法論のカテゴリの中でのみ用いられるべき哲学で, 人間の学としての医学の哲学とはなり得ないものと断じたい(厳密には西田⁹⁾によれば pragmatism は認識の手段として不充分であると述べ, またわれわれの人生の欲望は Dewey 等, 米国人の考えよりも, もっと深いところにあると論じている)。

科学論文の序文において, 敢えて, このような異質の論旨を展開したのは, この点の理解なくして, 癌性漿膜炎に研究精力を注ぐ意義が理論づけられないし, 医療に関与する者の行動の立脚点を失うからである。

冒頭にわれわれは, 立場 (Einstellung) を捨てる点に触れた。このことは, 凡俗の学徒としては言うべくして, なかなか行ない難いが, 認識論としては, 1つの重要なあり方¹⁰⁾で, Kant の Kritizismus 批判主義において問題となった, “Ding an sich” というより, Husserl¹¹⁾の現象主義 Phänomenologie に近いもので, Sache selbst (事実そのもの)を知るための手段と考えている。すなわち, 一切の自己の欲望にまつわる諸々の立場を ausschalten して「病氣」の本質に対決しようとしたのである。

以上の如く, われわれは, 癌性漿膜炎の患者を, いかに, 快適に, かつ長く保つかについて, 細胞形態学を1つの武器として研究せんとするものである。

生物学的にここで問題にしたのは, 制癌剤の選択法, 使用法, 効果判定法に対する情報を得ることであり, その目的のために, 体腔液の細胞所見をどのように解釈するかが, 1つの焦点となった。このような目的で体腔液の細胞診を行なう意図は, Henning¹²⁾がその著書の中に述べ, 著者等の一人, 田嶋も, かつてこの点に言及したことがある¹³⁾が, 具体的なデータを示したものではなかった。

細胞学的には, 体腔液中に出現する細胞種の起源に関する問題と, 出現の背景となる条件, あるいはその意義など, いくつかの興味ある課題を含む。

また, 体腔液中に必ず出現する食細胞 (組織球, Makrophagen など, 略々該当する) は, その含む多量の lysosom の機能から, 癌細胞の崩壊, 処理における, 直接的, または間接的な意義が注目されるであろう。また, リンパ球についても, 炎症性疾患における予後との関係は, 昔から問題となっていたことであるし, 悪性腫瘍の予後との関係も, 当然とりあげられなければならない。ましてや, リンパ球と癌免疫との相関が, 学問的関

心の焦点の1つであるにおいておやである。リンパ球の消長の不思議な姿は, 成績の項でも述べるが, かつて飯島¹⁴⁾は「朝に道をきかば夕べに死すとも可なり, という言葉があるが, もしリンパ節の生物学的意義を隅なく解明できれば, それは一命をかけるに価する」と述べた位, その本質の解明は難事であって, 本論文も, この難解な問題に挑戦する, かりに弱くとも, 小さくとも, 1本の矢とならんことを念じた。

方法および材料

原発巣を切除していない肺癌患者で, 胸水貯溜後, 頻回に細胞診を施行した6症例について, 胸水中の癌細胞, 食細胞, リンパ球, 顆粒球, 形質細胞, 中皮細胞等の割合の消長を追跡し, 臨床経過との関係を観察した。

6症例の全経過は10ヵ月, 1年, 1年3ヵ月, 1年6ヵ月, 2年3ヵ月, 2年8ヵ月現在生存中である。

胸水細胞診施行は前記全経過の順にそれぞれ18週間に11回, 10週間に9回, 17週間に16回, 28週間に8回, 79週間に36回, 2年8ヵ月間に12回である。

胸水は二重修酸塩を入れた試験管に採取し, 速やかに1,500回転5分間遠心沈澱し, 沈渣を塗抹固定した。

施行した染色は Brilliant cresyl 青超生体染色, Janus 緑-中性赤超生体染色, May-Giemsa 染色, McJunkin 法 Peroxydase 反応, Papanicolaou 染色, P.A.S. 反応, Alcian 青染色, Mucicarmin 染色である。さらに墨粒貪食試験 (墨粒膜法) も併用した。

細胞の観察は塗抹標本1枚~3枚にて有核細胞を1000個, 分類した。

細胞塗抹方法は, 末梢血液塗抹の要領で引き伸した。このため大型細胞は引き初め, 引き終り, 辺縁に集まる傾向がある。

細胞の分類は塗抹の方向と同一方向に標本を移動して行なった。各種治療を行なうと癌細胞は非常に減少する。癌細胞の多い場合も少ない場合も算定開始は癌細胞から行なった。

細胞の同定

好中球, 好酸球, 好塩基球, 形質細胞, リンパ球は May-Giemsa 染色, Peroxydase 反応を中心に, 時に Janus 緑-中性赤超生体染色, Brilliant cresyl 青超生体染色の所見により同定した。末梢血液中の細胞所見と同様であった。しかし, 中皮細胞, 食細胞, 癌細胞の同定は上記染色の他に, 種々の細胞学的術式を施行し, その総合

所見によって決定した。

胸水中の食細胞の由来は単球説・組織球説があり、単一細胞種か否か、多少問題がある。おそらく、その大部分は組織球に近いものと思われるが、血液単球が多少混入している可能性は当然考えられなければならない。しかし、本論文は食細胞の起源に関する議論が主目的ではないので、大略次の如き所見を呈するものをもって「食細胞」と定義し、その用語の内容とした。

(注) この細胞は学者により、いろいろの名前がつけられているが、それらの中の代表的なものを列挙すると、単球 (Sabin¹⁵), 天野¹⁶), 単球様細胞 (千田¹⁷, 中¹⁷), 食細胞 (大藤¹⁸), 漿膜腔内食細胞 (赤崎¹⁹), Retikulohistiozyten (Riegel²⁰), Pleurales Mesenchym (Grunze²¹), Polyblast (Lossen²²), Histiocyte (Koss²³, Papanicolaou²⁴) などである。

May-Giemsa 染色所見一細胞の大きさは $8\mu\sim 60\mu$ 程度の直径、形は円～多边形、細胞質は淡青色～淡桃色を呈し、泡沫状の構造である。アズール好染性顆粒を見出す場合もある。核は不整形が多い。核縁は薄く、核網は繊細で均一に分布し、全体に淡染傾向である。

Papanicolaou 染色所見一細胞の大きさは May-Giemsa 染色よりやや小さい。核は細網状に染まり、核形は円～不整形、核縁は円滑。細胞質は淡青緑色に染まり、網状構造を示す。

McJunkin 法 Peroxydase 反応所見一小型～中型の細胞は陽性のことが多い。大型細胞では陰性のことが多いが時に細胞質の一部に陽性のことがある。

Mucicarmin 染色, Alcian 青染色所見一原則的には陰性であるが、時に粘液を貪食したためか滴状に陽性のことがある。

PAS 反応所見一細胞質辺縁に顆粒状に陽性か、細胞質全体に網状に陽性である。

中性赤超生体染色所見一小型～中型細胞では核の陥凹部に蟬集して染まることが多い。大型細胞では核周に接して染まるが多い。

Janus 緑超生体染色所見一核周に接して小型点状に染まる。

Brilliant cresyl 青超生体染色所見一核小体は辺縁に色素が濃く、内部は次第に淡染する ($R_1\sim R_5$)。形は円～長円～数珠状である。

墨粒貪食試験所見一きわめて旺盛の細胞が多い。小型～中型細胞では細胞質の内部、核周に接して墨粒を集積する。中型～大型細胞では細胞質辺縁から墨粒を集積することが多い。酸-Phosphatase 反応一核の陥凹部に陽性の場合と細胞質全体に網状に陽性のことがある。

以上の如く食細胞を同定すると中皮細胞は非常に数が少なくなる。

中皮細胞という用語は Mesothelial cell を訳したものであろうが、Koss²³) や Papanicolaou²⁴) や Hughes²⁵) の著書の中の mesothelial cell は所見の定義が、かなりアイマイであり、それらの写真を見ても中皮細胞とは見出し難いものが相当に多い。また Sarah²⁶) や Saphir²⁷) の論文の中の mesothelial cell の電顕写真は組織球そのものではないかといいたいものがある。

Henning¹²) が Serosazellen として呈示している写真の中にも当然食細胞とすべきものが含まれる。何故、われわれがこれら、諸家 (特に外国の細胞診学者) の所説に反対するかというと、一言にしていえば、彼らの観察が細胞学的方法を用いてないからである。すなわち、組織球 (Histiozyten) とは Aschoff²⁸)・清野^{29,30}) の命名定義に徴しても明らかな如く、その最も重要な所見は「物を食う」能力にある。その機序が近しいといわれるところの貪食であるか貪喰であるかは別として「物をとり込む」という生物学的特徴こそが、その定義の出発点となっている。しかるに、われわれが批判しているこれら諸家の中、貪喰試験を行なっている報告は皆無であり、清野の精査した超生体染色による所見もわずかに Foot³¹), Hazard³²) が観察しているが、その「読み」ははなはだ粗雑で、批判に耐えない。

これらの点に関して、わが国の杉山³³), 天野¹⁶), 赤崎¹⁹), 千田¹⁷), 木村³⁴), 大藤¹⁸), 天木³⁵), 市川³⁶), 田嶋¹³) の観察は精緻さにおいてはるかに優れており、わが国の諸家の意見が中皮細胞の数の少ないことをいずれも指摘している点を重視しなければならない。すなわち、単なる Papanicolaou 染色のみ、Giemsa 染色のみで一見中皮細胞の如く見えるものも、中性赤の出現相や貪食試験、Peroxydase 反応などを仔細に観察すると、大部分は、食細胞として扱われるべきものであることが明らかである。

中皮細胞は実は同定のための積極的所見の乏しい細胞種である。もし食細胞との鑑別に迷う場合には生物学的特性としての貪食能という積極的所見が得られた場合は、食細胞として分類するのが科学者として最も妥当な姿勢であると信ずる。

(注) この細胞については次の如き別名を冠する学者もいる。Mesothel (Maximow, Riegel) Serosazellen (Henning), Endothel (Lippmann, Weidenreich)

中皮細胞が脱落して食細胞となると記載してある著書 (藤田³⁷) もあるが、このような移行説は、清野³⁸), Sabin¹⁵), Maximow³⁹), 赤崎¹⁹) の詳細な細胞学的検索により否定されたものと考えてよく、人間の体腔液中の両種の細胞間には少なくとも、糸粒体、中性赤の所見は全く移行を認め難い別所見であり、PAS 所見の一部と核小体の

染色性の一部に重複する部分がある。貪食試験を軸として観察すると、別の2種の細胞であると考えた方が都合がよいようにわれわれは信じている。

中型～大型細胞で食細胞でなく、癌細胞でもない細胞を見出した場合下記所見により、中皮細胞とした。

May-Giemsa 染色所見一細胞直径 15～50 μ 円型。核は円型。核網は食細胞よりやや粗網状。核小体は小型円型。細胞質はやや平板状で淡青色に染まる。アズール好染性顆粒はみられない。

Papanicolaou 染色所見一細胞・核ともに円型が多く、核は中心に位置する。細胞質は淡緑色。

McJunkin 法 Peroxydase 反応一陰性。

中性赤超生体染色所見一少数点在。

Janus 緑超生体染色所見一食細胞より大型、桿状・淡染、褪色は他の細胞に比し早い。

Brilliant cresyl 青超生体染色所見一核小体は周囲が濃く中心の淡い $R_1 \sim R_3$ 型に染まる。

PAS 反応一細胞質全体に淡染するか辺縁に顆粒状に染まる。

墨粒貪食試験所見一陰性。

Mucicarmin 染色, Alcian 青染色所見一陰性。時に細胞質辺縁に淡染することがある。

上記の如き所見を有する細胞一中皮細胞一は胸水中には非常に少なかった。

癌細胞の同定は肺癌細胞の判定基準によった。

肺癌患者の臨床像と胸水中の細胞の変動

第1例 (図1, 図2, 図3, 表1)

51才, 女性, 昭和44年4月左胸痛を訴えて某医受診, 左滲出性肋膜炎として治療を受けていたが, 症状の好転なく, かつX線上胸水の増加があるため精査の目的で来院した。

初診時左胸腔は胸水で満たされており, 試験穿刺によって腺癌細胞を証明。4月の胸部X線像に左上葉に強い肋膜陷凹像を伴う径3cmの腫瘤影がみとめられるところから, 左上葉原発の腺癌とこれによる癌性胸膜炎と診断された。

入院までの間 Dextran sulfate (MDS) 1500 mg + MMC 8 mg を1回胸腔内, 5 FU 500 mg + Endoxan 200 mg + MMC 2 mg + Toyomycin 0.5 mg (FAMT) 全身投与2回を行なわれている。

第4週末入院, 以後定期的に胸水についての検索を行なうと同時に, 週1回 MDS 1500 mg + Neocartinstatine (NCS) 6 mg 計6回, FAMT 全身投与計4回によって一般状態も良好となり, 胸水も減少はみられなかったが増量なく経過した (Xp. 図1)。

図1 経過良好時期の胸部X線像

左胸水は上方僅かの部分を残して多量にみとめられるが, 縦隔の偏位はない。

図2 胸水中細胞種からみて悪化がみとめられる時期の胸部X線像

左胸水は左胸腔に充满縦隔の右偏もあって明らかに増量していることを示す。

次いで全身化療をウロキナーゼ（UK）2,000 単位＋MDS 3,000 mg＋MMC 10 mg 計 5 回，局所投与をMDS 1,500 mg＋MMC 10 mg 計 3 回に変更．第 13 週までは良好であったが，それ以後胸水の増量を示唆する縦隔影の右偏（Xp. 図 2），動作時呼吸困難が加わった．

このような悪化の傾向はあったが，事情があって退院，外来観察中 22 週に至って右肺に転移出現，再入院の機会を得ることなく 29 週死亡した．全経過 10 ヶ月で剖検はされていない．

胸水は終始血性であった．
細胞成分の変動は表 1 に示した如くである．

表 1 第 1 例，小〇，腺癌，胸水中の細胞百分率と末梢白血球数

週	胸水中の細胞百分率					末 梢 血	
	癌細胞	食細胞	リンパ球	顆粒球	その他	白血球数	リンパ球数
0	42.2	35.8	21.4	0.6	0		
5	1.2	6.2	88.8	3.6	0.2	6,900	1,311
6	6.0	9.2	81.4	3.4	0	7,900	2,686
7	1.2	20.4	76.8	1.6	0	8,300	1,909
8	4.2	37.6	56.2	1.8	0.2	6,500	2,730
9	0.8	17.2	77.2	2.4	2.4	7,300	1,314
10	4.8	10.2	72.6	4.0	8.4	6,400	1,882
12	2.4	11.2	79.4	2.0	5.0	5,700	2,309
13	0.2	77.4	9.8	11.6	1.0	4,900	2,573
14	0	94.6	5.2	0.2	0	3,200	1,392
18	0	82.0	14.6	2.0	1.4	5,300	2,279
29	他院で死亡（腫瘍死）						

癌細胞は最初 42.2% であったが入院治療後第 5 週より減少し，第 13 週よりは非常に少なくなった．第 14，18 週は 0% であった．

食細胞は第 1 週より第 12 週までは 6.2～37.6% の間を変動したが，第 13 週より 77.4～94.6% に増加した．

リンパ球は最初 21.4% であるが第 5 週から第 12 週までは 56.2%～88.8% の高率であった．第 13 週に激減し第 14 週には 5.2% に減少した．

顆粒球は全経過中少なく 11.6% 以下であった．その他の細胞も少なく 8.4% 以下であった．なおリンパ球の変動は末梢血液中のリンパ球数とは相関はみられなかった．

以上の如く胸部 X 線所見および臨床状態は図 3 の如く，癌細胞の増減よりも，リンパ球および食細胞の変動の方が相関があった．

癌細胞が少数，胸水中に見出されても，リンパ球の割合が高く，食細胞の割合の低い時臨床状態は良好であった．

逆に癌細胞は全く見出されない時でも，食細胞の割合が，リンパ球より高い場合は，臨床状態は悪かった．

第 2 例（図 4，図 5，図 6，図 7，表 2）

43 才，男性，昭和 43 年 7 月から体重減少，左頸部リンパ節腫脹あり，9 月来院した．

胸部 X 線で左上縦隔に接して腫瘍影があり，リンパ節生検によって低分化扁平上皮癌の転移を証明，縦隔型肺癌と診断された．

小〇 腺癌

図 3

図4 初回治療10ヵ月後の悪化時のX線像
心陰影の拡大と左胸水をみとめる。

図5 悪化時より4週後のX線像
心陰影は縮小し左胸水も著明に減少している。

化学療法と放射線治療の併用により一時腫瘍影は消失したが、昭和44年5月、嘔声、呼吸困難出現、胸部X線で左胸水と心陰影拡大（心嚢炎）を認めた（Xp. 図4）。

縦隔に対する放射線治療と化学療法 FCMT（5-FU 500 mg+Cytosine Arabinoside 40 mg+MMC 2 mg+Toyomycin 0.5 mg）の併用により第4週 Xp. 図5の如く著明な改善が得られた。

図6 8週後の再悪化時のX線像
左胸水の増加がみられる。

一般臨床症状も好転して酸素を必要とせず、嘔声もとれ食欲も増進し、約4週間経過した。この間、左胸腔内に Dextran sulfate (MDS) 1500 mg+MMC 10 mg または Neocartinstatine (NCS) 6 mg を週1回注入、あわせて全身的な化学療法 FAMC（5-FU 500 mg+Endoxan 200 mg+MMC 2 mg+Cytosine Arabinoside 20 mg）を行なった。

第8週に入って左胸水は再び増加を示し（Xp. 図6）、一般状態も悪化、第11週に死亡した。

全経過は1年で剖検は行なわれていない。

胸水は初期は淡黄色～茶褐色であったが、第4週から血性であった。

細胞成分の変動は表2に示した如くである。癌細胞は第5週まで49.4～60%の高率であったが、第6週より漸減し、少ない時は0.2%になった。第10週再び増加し11.8%となった。食細胞は第4週まで2.6～5.2%と低く、第5週から10～46.4%であった。

リンパ球は増減が著しく7.4～74.8%を示した。顆粒球も変動著しく0.4～40.2%であった。その他の細胞は第6週までほとんど0%に近い、第7週から3.2～21.2%であった。

リンパ球の変動を末梢血液像リンパ球数と比較すると全く相関がみられなかった（表2）。

以上のように胸部X線所見および臨床状態は図7の如く、癌細胞の増減および食細胞の多少とほぼ併行した。

表 2 第 2 例，塩○，扁平上皮癌，胸水中の細胞百分率と末梢白血球数

週	胸水中の細胞百分率					末 梢 血	
	癌細胞	食細胞	リンパ球	顆粒球	その他	白血球数	リンパ球数
0	49.4	2.6	7.4	40.2	0.4	5,000	350
2	57.6	5.2	16.2	21.0	0	3,800	456
4	60.0	4.6	34.6	0.4	0.4	4,800	288
5	54.0	12.4	25.2	8.4	0	4,300	903
6	5.8	11.4	46.8	35.4	0.6	5,600	728
7	2.0	44.2	26.6	6.0	21.2	6,800	476
8	0.2	10.0	74.8	1.8	13.2	8,800	352
9	0.4	46.4	30.4	13.0	9.8	3,700	407
10	11.8	11.6	69.6	3.8	3.2	5,000	150
11	腫瘍死						

塩○ 扁平上皮癌
3000R 照射
FCMT×1
FAMC×5 (全身)
MDS+MMC×3 MDS+NCS×4 (局所注入)

図 7

第 3 例（図 8，図 9，図 10，図 11，図 12，表 3）

47 才，女性，昭和 44 年 2 月，感冒に罹患，頸部絞約感が続いたため胸部 X 線撮影を行ない，右中葉に径 2 cm の腫瘤影と右肺門リンパ節腫脹像および心陰影の著明な拡大が発見された．両側鎖骨上窩にもリンパ節転移があり，生検によって腺癌であることが確認された．

原発巣と縦隔を含む放射線治療と全身化学療法の併用によって，原発巣，リンパ節腫脹像は消失，心陰影も縮小正常化し，約 3 ヶ月間良好な状態を以て外来観察が可能であった．

同年 11 月，再び心陰影の拡大がみられ，縦隔への放射線治療が無効であったため，心嚢ドレナージを行なうと同時に MDS 900 mg+MMC 8 mg の局所注入により心嚢液の消褪が得られた．

図 8 両側特に右（原発巣側）胸水出現時の X 線像
右肺門の変化は放射線線維症の変化が主体と思われる．

図 9 好転時の胸部 X 線像

左胸水は略々不変右胸水は検査用の少量採取しか行なっていないのに著明に減少している．

癌性胸膜炎に関する病歴は昭和 45 年 1 月に始まるもので，Xp. 図 8 の如く両側特に右側に著明で，呼吸困難が著しいため右・左交互に穿刺を行ない MDS 1500 mg+NCS 6mg を週 1 回胸腔内に，ウロキナーゼ 2,000 単位+MDS 3,000 mg+MMC 10 mg から成る全身化学療法週 1 回の併用を開始した．

図 12 および表 3 は右胸水についての成績であるが，一般状態は第 2 週より改善され，呼吸困難も軽減して酸素を必要としない状態となり，胸水も検査用の少量採取にかかわらず減少（Xp 図 9）し比較的良好な期間が得られた．しかし第 7 週から再び胸水の増加（Xp 図 10），呼吸困難の増強が始まり，以後頻回かつ多量の胸水排除

図 10 再悪化時の胸部X線像
右胸水の増加は明瞭, 左胸水も若干の増量を示す。

図 11 死亡直前の胸部X線像
頻回かつ多量の胸水排除にもかかわらず両側に多量の胸水貯溜をみとめる。

図 12

と Carbazyl Quinone (CQ) 1.5 mg+MDS 1,500 mg の胸腔内投与週 1 回によって, 胸水貯溜を辛うじて Xp 図 11 の程度に止め得たのみで, 第 18 週心肺不全のため死亡した。全経過は 1 年 3 ヶ月であった。

剖検によって右中葉の再燃原発巣は明らかに Pleura visceralis をこえており, 左肺にはリンパ管炎型転移を広汎に認めた。

胸水は第 7 週から第 10 週が血性で他は非血性であった。

細胞成分の変動は表 3 に示した如くである。癌細胞は

第 1 週より第 3 週まで 28.8% から 16.4% にやや減少し, 第 6 週からは非常に少なくなり, 第 10 週からは 1% 以下であった。

食細胞は第 7 週まで 8.2%~30.6% であるが, 第 8 週以後 33.6%~66.6% の間を変動した。リンパ球は第 7 週まで漸次増加し 32.8% から 73.6% に達する。その後 29.8%~60.0% の間を変動し, 割合は食細胞と拮抗する。

顆粒球は最初 28.2% であるが, 他は 10.8% 以下であった。その他の細胞は 2.4% 以下であった。

表 3 第 3 例, 奥○, 腺癌, 胸水中の細胞百分率と末梢白血球数

週	胸水中の細胞百分率					末 梢 血	
	癌細胞	食細胞	リンパ球	顆粒球	その他	白血球数	リンパ球数
0	28.8	8.2	32.8	28.2	2.0	4,000	120
1	25.6	30.6	38.6	5.0	0.2	4,000	500
2	24.2	15.6	50.2	7.8	2.4	4,900	858
3	16.4	30.2	48.4	3.4	1.6	5,000	875
6	2.2	17.6	73.6	5.4	1.2	4,800	984
7	0.4	26.8	63.4	9.4	0	3,900	839
8	1.4	43.8	44.8	9.6	0.4	3,200	640
9	1.0	47.0	41.0	10.8	0.2	5,100	1,811
10	0.4	62.0	32.0	3.6	2.0	3,900	975
11	0.4	57.0	41.2	1.0	0.4	8,800	1,276
12	0.2	50.2	41.8	7.8	0	12,900	645
13	0.2	39.6	50.8	9.0	0.4		
14	0.2	63.0	36.2	0	0.6	8,000	1,880
15	0.2	66.6	29.8	1.2	2.2	7,800	507
16	0.2	52.0	42.2	4.6	1.0	5,900	1,180
17	0.4	33.6	60.0	5.6	0.4	5,600	616
18	心肺不全, 死亡						

表 4 第 4 例, 高○, 扁平上皮癌胸水中の細胞百分率と末梢白血球数

週	胸水中の細胞百分率					末 梢 血	
	癌細胞	食細胞	リンパ球	顆粒球	その他	白血球数	リンパ球数
0	2.0	4.8	91.6	0.4	1.2		
6	0.8	12.2	63.0	23.8	0.2		
7	0.4	29.2	66.6	3.6	0.2	23,700	5,800
15	0.2	19.6	77.2	1.4	1.6		
16	2.6	17.0	76.6	3.4	0.4		
18	0.2	29.0	67.2	3.6	0	8,200	1,230
24	0.6	21.4	72.6	4.6	0.8	9,100	410
28	0	5.2	89.0	5.2	0.6	3,100	604
31	気管支粘膜出血死						

胸部X線上右中葉の無気肺像を証明, 内視鏡によって中葉支口から中間気管支幹に及ぶ癌浸潤を認め, 細胞診によって扁平上皮癌と診断された。

既に切除不能の状態のため放射線治療が行なわれ, 中葉の無気肺は改善されて約5ヵ月を経過した。

右癌性胸膜炎の発現は昭和44年9月であるが, Steroidと利尿剤投与のみによって胸水の増量もなく特別の自覚症状の悪化もなく, 第15週からMMC 6mg 胸腔内計3回投与, 次いで¹⁹⁸Au 100mCの注入が行なわれた。第26週で内視鏡的に中間気管支幹から右主気管支にかけての再発と考えられる所見が得られ, ウロキナーゼ2,000単位+MDS 3,000mg+MMC 10mg 週1回計4回と, 高圧酸素下3,500r放射線治療が加えられた。

この間一般状態は良好であり, 胸水も軽度貯溜のままであったが, 第31週突然の咯血により死亡した。

全経過は1年半で, 剖検により右主気管支からの出血を証明したが, 明瞭な腫瘍の残存はなく線維性変化に置き換えられ, わずかに肺門部リンパ節に癌真珠と壊死巣の残存が認められた。

細胞成分の変動は表4, 図13に示した如くである。癌細胞は少なく2.6%以下であった。

食細胞は4.8%~29.2%の間を変動した。

リンパ球は高率で63.0%~91.6%であった。顆粒球は第6週の23.8%を除くと5.2%以下であった。その他の細胞は少なく1.6%以下であった。

臨床状態は終始良好であった。終始リンパ球の割合が食細胞を凌ぎ, かつ癌細胞も少なかった。

第5例 (図14, 表5)

61才, 女性, 昭和43年6月, 他疾患治療中胸部X線で右肺に腫瘤影発見, 肺門リンパ節腫脹像を伴うため肺癌と診断され放射線治療をうけている。

4ヵ月後の当院初診時, 胸部X線学的には右肺に高度

高○ 扁平上皮癌

UK+MDS+MMC×4

■ (局所注入) ■ (全身)
MMC6mg×3

図 13

リンパ球の変動は末梢血液中のリンパ球数とは相関が認められなかった。

臨床状態の良好であったのは, 癌細胞が少なく, リンパ球が食細胞より多い第6週であった。リンパ球と食細胞の割合が同程度になった時期から悪化した。癌細胞の少ないことと臨床状態の良悪は直接関係がみられなかった。

第4例 (図13, 表4)

59才, 男性, 昭和43年11月から咳嗽持続, 気管支肺炎の診断で治療を受けるも好転せず, 44年3月当院を受診した。

図 14

表 5 第5例, 須○, 腺癌胸水中の細胞百分率と末梢白血球数

週	胸水中の細胞百分率					末 梢 血	
	癌細胞	食細胞	リンパ球	顆粒球	その他	白血球数	リンパ球数
0	3.4	24.0	69.0	2.0	1.6		
43	0.2	20.6	69.6	8.4	1.2	5,200	676
48	0.4	18.2	62.8	16.4	2.2	4,700	1,434
53	0.2	12.2	62.4	22.2	3.0	2,400	456
58	0.6	25.8	35.8	30.8	7.0	3,200	768
63	0.6	35.8	42.4	14.2	7.0	4,200	495
68	0.2	39.0	44.8	15.2	0.8	4,500	630
73	0.4	3.2	83.8	12.0	0.6	3,200	512
75	28.6	10.6	49.0	2.8	9.0	2,600	260
77	63.9	2.2	28.2	2.8	4.0	5,400	567
79	86.6	3.7	0.6	9.1	0	8,000	520
82	腫 瘍 死						

の放射線線維症を認めるのみであったので, 単に経過観察のみが行なわれた。

昭和44年2月, 右胸水と左肺に転移巣が出現, 喀痰, 胸水細胞診とも大細胞を主体とする低分化腺癌細胞を証明した。

全身化療として FCMT 週1回計5回, 次いで VAMT (Vincristine 1mg+Endoxan 200mg+MMC 2mg+Toyomycin 0.5mg) 週1回計10回投与により, 胸水減少, 転移巣の縮小を認めたが, 第40週頃より再び増悪傾向を示すため入院, 第43週より定期的な胸水検索が開始された。すなわち図14に示す如く MDS 1,500mg+NCS 6mg 計7回胸腔内, MDS 1,500mg+CQ 1.5mg 計18回胸腔内, 気管支上部の狭窄部位を中心とす

る 4,500r 放射線治療などによって比較的良好な経過を辿っていたが, 第78週に至って脳転移出現と同時に急速に悪化し, 第82週死亡した。

全経過は2年3ヵ月で, 剖検はなされていない。

胸水は第59週までは血性であったが第60週以後非血性であった。

細胞成分の変動は表5に示した如くである。癌細胞は第74週まで0.2%~3.4%であったが, 第75週に増加し始め第79週には86.6%に達した。

食細胞は第58週~第68週にやや多く26.61% (平均値) (表5), 第69週からはやや減少している。リンパ球は, 食細胞のやや増加した第58週~第68週を除くと高率に出現し63.03% (平均値) 以上であり, 第69週~第74週には74.53% (平均値) に達した。第75週~第79週には減少した。顆粒球は平均値で20.26%以下であった。その他の細胞は平均値で7.77%以下であった。

臨床状態との関係は, リンパ球の割合が食細胞より多く, 癌細胞の少ない時期が良好であった。臨床状態の悪化に先立って癌細胞の増加がみられた。癌細胞の増加は各種治療特に局所注入の中止に併行して現われた。

第6例 (図15, 図16, 図17, 図18, 図19, 図20, 表6)

73才, 女性, 昭和43年9月老人健診で左下葉に径2cmの腫瘤影を発見された。

病巣擦過細胞診により分化型腺癌と診断, 高令のため放射線治療が選択された。

左癌性胸膜炎の発現は昭和44年5月で (Xp 図15)。MDS 1,500mg+MMC 6mg 計3回の胸腔内注入によって胸水減少 (Xp 図16) を来とし一般状態を特別な訴え

表 6 第 6 例, 諸○, 腺癌胸水中の細胞百分率
と末梢白血球数

週	胸水中の細胞百分率					末 梢 血	
	癌細胞	食細胞	リンパ球	顆粒球	その他	白血球数	リンパ球数
0	16.2	56.2	25.0	2.4	0.2	4,050	627
3	20.6	54.4	24.0	1.0	0	5,000	2,475
4	2.6	36.4	59.4	0.6	1.0	5,700	1,530
13	0	5.8	91.0	2.8	0.4		
20	0.2	10.6	82.6	6.4	0.2	9,200	4,048
21	0	11.4	53.4	35.2	0		
24	0	11.8	59.0	29.0	0.2	4,900	1,519
25	0	22.4	67.8	9.6	0.2		
26	0	18.8	56.2	12.5	12.5	11,600	2,610
47	0	4.8	90.6	4.6	0	5,500	440
110	生 存 中

図 15 癌性胸膜炎発現時の胸部X線像
左胸腔の 2/3 近くまで胸水貯溜像をみとめる。

図 16 好転時期の胸部X線像
胸水は著明に減少している。

図 17 再悪化時の胸部X線像
胸水レベルは左胸腔の略々 1/2 近くまで上昇している。

なく経過している。

第 20 週再び胸水の増加 (Xp 図 17) が認められ, MMC 6 mg 胸腔内計 5 回および ¹⁹⁸Au 100 mc 注入により, 臨床的にも胸水中細胞種に関しても良好安定な状態に達している (表 6, 図 20)。

胸水発現より約 2 年の現在なお生存中であるが Xp 図 18 および 図 19 に示すように, 第 47 週より対側肺に転移が出現し, しだいに増悪を来たしている。これと同時に, 胸水レベルには変動を認めないが, 胸水中の細胞は赤血球がほとんどで有核細胞はきわめて少なく, 全身状態の悪化を反映する所見である。

総括ならびに考按

近時, 癌の早期診断に関する技術は, めざましい進歩

を遂げ, その治療成績は, 年々向上しつつある。この分野で細胞診の果たす役割は, 婦人科を筆頭に, 消化器, 呼吸器, 泌尿器, 乳腺その他, きわめて重要なものがある。

肺癌に対する細胞診断法も, 坪井⁴⁰⁾, 服部⁴¹⁾をはじめとするわが国先覚者の独創的方法により, かなり小型のものまで診断し得るようになっていいる。しかし, そのような診断上の進歩にもかかわらず, 肺癌の 5 年生存率は, 石川⁴²⁾ によれば, 治癒手術例においてすら 24.3% であり, 全肺癌入院患者 477 例中, 5 年生存者は 25 名で 5.2% となる。香月⁴³⁾ によれば, 治癒手術例の 5 年生存率は 53.1% であるが, 全肺癌入院患者 360 例中の 5 年生存者は, 17 例で 4.7% に過ぎない。早田⁴⁴⁾ の統計

図 18 胸水レベルには変動ないが対側肺に転移巣の出現があり、この症例の肺癌が全身型の時期に移行したことを示す。

図 19 転位巣はさらに増加増大を示すが胸水レベルには大きな変動はない。

図 20

では、治療手術例の5年生存率は32.5%であるが、全肺癌入院患者424例中、5年生存者は29名、6.8%である。

わが国の代表的な肺癌治療施設における上記の成績より見ても明らかな如く、肺癌患者の90%以上は、5年以内に早晚、死の転帰をとり、その中の、かなりの数の

患者は、胸水貯留に悩むこととなる。したがって肺癌を扱う者にとって、胸水貯留患者の治療はほとんど必須の事柄となる。

このことは胃癌においても大勢は同じで、井口⁴⁵⁾によれば、全胃癌入院患者662例中、5年生存者は129例で19.8%となる。梶谷⁴⁶⁾の統計によれば、全胃癌入院患者

3,226 例中、5 年生存者は 895 例で 27.8% である。すなわち、胃癌患者の 70~80% は 5 年以内に死亡し、その中の、かなりの症例において、腹水の貯留に悩まされるということになる。

癌患者における貯溜液は、実際問題としては、かくも頻度の高いもので、出来得べくんば、このような状態になってからも、可及的、永く、良い状態に患者を保持することが、医療従事者としては、1 つの課題となっている。

このような場合、現在は、全身的な化学療法と、局所的化学療法とを主体とする種々の治療が行なわれるが、その効果判定や、最適薬剤の選択などに関して、あまり明確な指針がない。その一助として、われわれは、胸水の細胞成分の面から解析を試みたわけである。

〔全例を通じて、細胞成分の変動から見た、臨床経過との関係〕

① 癌患者の体腔液について、一般的には、食細胞が 50% 以上を占める場合は、その検体中に癌細胞を含むことが多い⁴⁷⁾。

② 小リンパ球が 50% 以上を占める場合は、癌細胞を含まない場合が相当にある⁴⁸⁾。

以上、1, 2, は治療前の胸水について、一般的傾向として指摘出来る。

③ 胸腔内に化学療法剤を注入すると、癌細胞は、必ずといってよい位、減少する。しかし、癌細胞の減少と臨床経過の好転とは、必ずしも比例しない⁴⁹⁾。

④ 同一患者についての経時的観察の結果によると、
a. 食細胞がリンパ球以上の比率を維持している場合や、いったん、減少した食細胞が増加する所見は、臨床症状が不良である時期を意味し、食細胞の激増は、症状の増悪に先駆けて出現する。

b. リンパ球がある程度以上の比率を保持している時は、臨床状態は良好である。このような時は、一般に貯溜液の X 線学的レベルが上昇せず、あまり頻回な穿刺を行なう必要がない。また、このような時は、かりに胸水量が多くても臨床状態は良好であることが多い。

逆に、リンパ球の比率が減少していく場合は、食細胞の増加を伴わなくても、癌細胞が増加したら、症状悪化と考えてよい。

なお、上記の細胞成分の比率の変化は、臨床状態の変動に先駆けて認められるから、好転、増悪を予知するための、1 つの Merkmal となり、悪化の前兆を認めたら、薬剤の変更を試みたりするべきである。

〔食細胞と、リンパ球との動きについて〕

第一に問題になるのは、食細胞の多い時、癌細胞を含

む場合が多い事実と、治療中の所見として食細胞が増加すると臨床症状が増悪するという事実を、どのように解釈したらよいかという点である。

われわれのいう食細胞は、免疫学の領域において *Macrophagen* と呼ばれるものに大略一致する。食細胞が、一般に、異物の処理に動員される重要な細胞であることは、*Metchnikoff*⁵⁰⁾ 以来、ほとんど定着した学説となっている。一方また免疫学の立場からも、たとえば有名な *Fishman* 等⁵¹⁾ の実験により明らかな如く、抗原が食細胞を通じて抗原情報 RNA に転写されることが明らかで、かりに体腔液中の癌細胞を、1 つの異物として抗原に近い立場で考え、これを癌免疫の立場でとらえても食細胞が第一段階で活躍することが当然考えられてくる。もちろん、食細胞の機能を単に異物処理のみでなく前述の抗原情報の伝達や、三橋⁵²⁾ の如く、食細胞そのものに、抗体産生能力があるとして考える立場もある。もちろん、現在の技術から見ると、実験方法や立論に批判はあろうが、1927 年すでに *Gerlach*⁵³⁾ は、網内系の抗体産生能力について詳細な報告を行なっている。

一方また食細胞の持つ *lysosom* が、木村⁵⁴⁾ 等の言う如く、癌細胞の崩壊に対して有意義であるという解釈に立てば、また別の見方も出てくる。*Mackanness*⁵⁵⁾、*Dannenberg*⁵⁶⁾ によれば、前処置動物の *macrophage* は絶対数を増すと共に、*lysosom* や糸粒体の数も増加し、水解酵素も増加するという。したがってこの所見と木村等の所説とをあわせ考えると、体腔液に出現する食細胞の意義に 1 つの方向が考えられる可能性がある。というのは、担癌生体における癌性漿膜炎を免疫学的に見れば、経過としては、一次免疫というよりは、むしろ「多次免疫」という考え方も成り立つからである。

少なくとも、癌細胞を含む検体や、癌細胞の多い時期に食細胞が優勢であるということは、癌細胞の崩壊に対して、食細胞が有意義に動員されているという、目的論的な解釈も成立し得るのである。しかし、経過中の食細胞の消長の意義の多くを説明することは、困難である。

いずれにせよ、癌細胞の出現や症状の増悪に対して、食細胞が 1 つの *indicator* になることは興味がある。

次にリンパ球の問題であるが、これは、あまりにも大きく、未解決の部分を含み、とうてい、われわれ如き菲才の論究し得るものではないが、以下、われわれの成績に関係ある若干の考察を試みてみる。

リンパ球と臨床とを最初にわが国で研究したのは、古川⁵⁷⁾で、末梢血液の中に小リンパ球の増加する時、腸チフスの予後が良好であることを記載している。今から約 30 年前のことである。*Ehrich*^{58,59)}、*Dougherty*⁶⁰⁾ の有名

な, リンパ球自体に抗体産生能力があるという主張に5年以上先がけた優れた論文である。

組織学的な仕事としては, 結核結節にリンパ球浸潤の強いものは治療傾向が大きい点について Streptomycin 使用例で, 飯島⁶¹⁾が述べ, Isonicotinic Acid Hydrazide 使用例で, 著書等の一人, 田嶋⁶²⁾が同じ内容のことを述べている。

したがって, リンパ球, とくに小リンパ球が生体防衛反応において重要な位置を占め, 少なくとも, 現象的には小リンパ球の増加は, 臨床経過の好転の徴候として考えられるのが一般的である。担癌生体においても, その一般的通則は, 常識的にいわれている如くであるが, たとえば, 白神⁶³⁾等は, 癌患者は, 経過中に末梢血液中の小リンパ球が減少することを取り上げ, 減少の理由として, 担癌生体としての防衛機構における消費を類推している。

組織標本上の所見として, リンパ球浸潤と癌の予後との関係がしばしば論ぜられているが, たとえば, 太田⁶⁴⁾の記述によれば, リンパ球浸潤を伴う乳腺の髄様癌は比較的, 予後の良いものであることになっている。

ただし体腔液について, これを詳細に論究した論文(人間の症例)はなく, おそらくわれわれが, はじめてであろうと思うが, ここにも幾つかの問題がある。

その1つは, 絶対数の測定が出来ないことである。すなわち, われわれの出した数字は出現の比率であって絶対数ではない。患者として生きている限り胸腔内に, 何ccの液が存在するか測定出来ないため, 細胞数/mm³を計っても意味がなく, やむを得ず出現比率にしたわけである。しかも, その比率が, その検体を採取した時点における末梢血液中のリンパ球の比率とも絶対数とも平行関係を示さない点, きわめて問題が残る。全身的な状況と共に, 胸腔局所における, かなりこみ入った Biosmus を想定せざるを得ないが, これも胸水の量および, 胸水中のリンパ球の実数が把握出来ない以上, あまり根拠のある推論を展開することは出来ない。

次に問題となるのは, リンパ球とは何を指しているかである。一応, ここで, リンパ組織の実質を構成する細胞としてみて, その形態を見ると, およそ, 大型と小型, または, それに中型を加えて見ても, 何とも単純な細胞形態であって, たとえば, 小リンパ球の如きは, 光顕的にはもちろん, 電顕的にも, わずかの細胞質と若干の糸粒体と free ribosome のみである。飯島¹⁵⁾のいう如く, 何故, あのような単純な細胞形態で, 免疫機能細胞と呼ばれるほどの機能があるのであろうか, 疑問となってくる。したがってここで, 機能を果たす process におい

て, たとえば blast formation といわれるような, 生物学的回帰を示すことも考えられるが, この問題は, 後に少し触れる。

小リンパ球といわれるものも Everett⁶⁵⁾等によれば, 大別, 2つの population があり, 5日間位の短い寿命のもの(胸腺リンパ球の95%)と, 100日位の長い寿命のもの(末梢血液中リンパ球の2/3)とがあり, これらを塗抹標本上, 光顕的に区別することは, ほとんど不可能である。しかもこれらは, たとえば移植免疫の成立に関与する方式が異なるものであることは, 多くの学説⁶⁶⁾の示す如くであり, また, 胸腺, 虫垂リンパ装置, Fabricius 嚢など中枢性リンパ組織と, リンパ節, 脾などの末梢性リンパ組織とに分ける考えをもこれに加えて立論してみると, 問題はいかにも複雑になる。Burnett⁶⁷⁾のクローン選択説によれば, 免疫反応の本態は, 抗原刺激に対するリンパ球の増殖反応に他ならないことになるが, そのこと自体が, 実は, すでにかくも難解な内容を含んでいる。

リンパ球系細胞としては, ある条件下で, 幼若化(blastformation)する現象のあることは, Hungerford⁶⁸⁾, Nowell⁶⁹⁾等の実験をはじめとして多くの報告があり, わが国では, 森⁷⁰⁾, 千田⁷¹⁾, 小林⁷²⁾等の詳細な研究がある。すなわち, 小リンパ球が, 大型の塩基性の強い細胞(リンパ芽球, リンパ胚球, リンパ細網細胞など)に変形し得るということで, 所見としては, 胸水中の大型リンパ球系細胞の中のあるものは, これに該当するかも知れない。小野⁷³⁾によれば, 異型リンパ球のたとえば Downey のⅢ型などは, 人体内における blast-formation の1つとして解釈し, この細胞の出現の多い時, Paul-Bunnell 反応が高価に陽性となることを傍証としてあげている。

確かに胸水の中に May-Giemsa 標本上, 形質細胞とも大リンパ球ともリンパ胚球とも分類し難い, 大型塩基性細胞が散見し, 当然, 考察の対象となるべきであるが, 今回の検索では, この点について強い関心の下に検鏡を行なわれなかったため, 今後の課題として残したい。現在のわれわれの臨床材料のみでは, かなり実験的操作を加えない限り, この問題の解決の端緒となるような所見は把握出来ないものと思われる。

リンパ球として, もう1つ残した問題は, Azur 顆粒である。リンパ球の Azur 顆粒については, 老廃産物説, 機能亢進説の2つに分かれるが, 著者等の一人, 田嶋⁷⁴⁾は, 無菌動物の末血中リンパ球に Azur 顆粒の少ないこと, および, これに腸チフスワクチンを接種すると, Widal 値の上昇と共に Azur 顆粒が激増すること(同時に γ -Globulin 分画も増加)無菌動物を死滅させるよ

うな強毒病原体（たとえば LCM-virus）の接種後は、Azur 顆粒が減少することから、抗体産生と関係のある機能亢進説を提唱した。因みに Widal 値の上昇に先駆けてリンパ組織内で増加するのは、リンパ胚球様細胞で Widal が上昇してしまってから形質細胞が増加することを認めている。なお、同じ頃、Altunig (Freiburg 大学 Heilmeyer 教授門下——文献忘失) は、ウィルス性肝炎の回復期患者のリンパ球の Azur 顆粒が γ -Globulin の増加と平行する点から Azur 顆粒そのものが γ -Globulin そのものであるという推論をしている。

したがって、臨床症状良好な肺癌患者の胸水中のリンパ球の Azur 顆粒保有率も、当然気になることの 1 つであったが、今回の検索はそこまでは及ばなかった。これも今後の課題としたい。

次に、胸水中にリンパ球の出現する機序であるが、これは、目的論的に、担癌生体の側から deffensiv に出現するという立場で説明するか、因果律的に、胸水中に、かりに lymphocyte promoting factor とでも呼ぶべき物質でも生じているとして、その線で考えるか、解釈としては大略 2 つに分かれようが、古来、組織標本上からも、ある「場」におけるリンパ球の源起は、付近リンパ組織の增生浸潤とするか、血流を介した全身的背景下の動員とするか、なかなか決定し難いものである。その方面の専門家である尾曾越⁷⁵⁾の最近書いたものでも、リンパ球の増加は局所でのみ起こるか、全身的に動員されるものか、決定し難いものであるとしている。

次に、リンパ球と食細胞とのかかり合いについては、たとえば、小林⁷⁶⁾の論文の中の写真に、食細胞をとりまいて小リンパ球が接触し、これを情報伝達の現場であるとする考えや、三橋⁷⁷⁾の如く、リンパ球の抗体産生能力を認めつつも、食細胞のある物にも抗体産生能のあることを示す説、あるいは、秋山⁷⁸⁾の如く、リンパ球の産出した未知物質の感作により食細胞が、あやつられているという考えもある。また、吉田⁷⁹⁾の写真の如く、腫瘍細胞に直接、食細胞が接触していることに意義をおく人もいる。

しかし、実際の臨床材料においてわれわれの経験の範囲では、確かにそのようなこともあるが、癌細胞は、いかなる細胞とも接触しないで観察されることが多く、接触している場合は、実験畑の人がいう如く、リンパ球のみ、または食細胞のみという都合のいいものばかりではなく、好中球とも接触していることが、しばしばである。したがって患者の胸水中の細胞所見を免疫学の理論で説明し切ることは困難であるというのがわれわれの実感である。

結 論

原発病巣を切除してない原発性肺癌に併発した癌性肋膜炎につき、経時的に細胞検査を施行した症例を選び、胸水中の細胞種の推移と臨床症状との関係を検索し、化学療法による治療効果判定のための一助にせんとした。

1. 食細胞の同定は、墨粒貪喰試験、ペルオキシダーゼ反応を加えて、Papanicolaou 染色、May-Giemsa 染色、PAS 反応、中性赤、ヤーヌス緑超生体染色などの総合所見で判定した。その結果、人間の癌性肋膜炎において、中皮細胞はきわめて少ないことが明らかとなった。

2. 癌患者の体腔液は、食細胞が 50% 以上を占める時は、その検体に癌細胞を含むことが多く、リンパ球が 50% 以上の時は、癌細胞を含まないことが多い。

3. 全身療法と共に、局所注入療法を行なうと、一般的に癌細胞は減少するが、癌細胞が減少しても、必ずしも臨床症状は良好にはならない。

4. 胸水中にリンパ球がある程度以上、保たれている場合、一般に臨床状態は良好であり、胸水の X 線的レベルの変動が少ない。この場合、治療の変更をする必要のないことが多い。

5. 食細胞の多い場合は、臨床状態は不良で、また、少なかった食細胞が激増する場合は臨床状態の増悪の兆候と見てよい。なお、食細胞の増加は、臨床状態の悪化に先行して出現してくるから、1 つの目安となる。このような場合は薬剤の変更など、治療方針を転換する必要があることがある。

6. 胸水中のリンパ球の比率は、末梢血液中のリンパ球の比率および実数と平行しない。食細胞と末血中の単球との間にも数の相関はなかった。

7. 胸水中の細胞種の変動は、Fibrinogen 値、胸水の pH と相関関係がない。

本研究における仕事の分担と責任は下記の如くである。

細胞種の変動に幾つかのパターンがあることは、最初に山岸が着眼し、鈴木⁸⁰⁾の判断により、胸水の採取の時期と回数を決定した。塗抹標本の Papanicolaou 染色、May-Giemsa 染色、Peroxydase 反応、PAS 反応は、細胞診検査室のルチンの業務として技師全員が担当し、酸 Phosphatase 染色、Brilliantcresyl 青染色、墨粒貪喰試験、Janus 緑-中性赤超生体染色は山岸が担当した。

全標本についての細胞の同定と分類、計算、整理は山岸が担当し、判定困難な細胞の同定は田嶋の責任において分類した。

一般的症状、生化学的所見、X 線所見、血液学的検査の所見

など、患者の臨床状態に関する判定は、すべて鈴木の判断により行なわれた。

細胞所見と臨床状態との対比比較は鈴木と山岸とが、最初、お互いの所見を blind にして意見を出し合い、十分に討論の上詳細に所見の検討を行なった。

砂倉は第6例の主治医として臨床状態に関する責任を分担し、所信を鈴木を通じて述べた。本研究を系統的なものにして施行せんとする意志決定に関しては、鈴木と田嶋と山岸とで討論したものを、序文の形で述べ、成績の考按に関しては、山岸と田嶋と鈴木とが討論したものを記載した。文献に関しては、主に山岸と田嶋とが分担した。

なお、本研究は、厚生省がん研究班（服部正次班長）による研究費の補助を受けた。

Summary

Serial cytological examination of pleural effusions taken from the cases with primary pulmonary carcinomas; all cases have not been done surgically; are studied. After diagnosis is determined, combination chemotherapy is conducted systemically and also intrapleurally.

1,000 cells of one preparation are observed and divided to ① mesothelial cells ② phagocytic cells ③ lymphocytes ④ neutrophilic leukocytes ⑤ others.

Cell component ratio are compared with clinical condition, i.e. appetite, body weight, pain, fever, general feeling, X-ray finding, biochemical data of serum etc.

Identification of cells are done by Papanicolaou staining, Giemsa staining, PAS reaction, Peroxydase reaction, neutral red Janus green supravital staining, acid phosphatase staining. In addition to these methods, identification of phagocytic cells (histiocyte, monocyte) are done by means of carbon particle method. Conclusions are as follows:

① In generally (before treatment), if phagocytic cells are found over 50% of all cells of the effusions, these effusions may contain the cancer cells.

On the contrary, if lymphocytes are found over 50% of all cells of effusions, effusions may contain no cancer cell.

② Cancer cells of the effusions are decreased by chemotherapy, but it does not always mean the good clinical course.

③ In the period when the effusion has lymphocyte as a prominent cellular component, clinical condition shows good one. In these state, the X-ray level of effusion does not show any change.

④ Clinical symptom shows rather critical during phagocytic cell is prominent in effusion. Rapid increasing of phagocytic cells means the clinical course may turn for the worse process.

⑤ We can find the changes of cellular component of pleural effusions before the manifestation of clinical symptoms. So, the cellular changes may be called as an indicator for clinical course.

⑥ Rate of lymphocyte in pleural effusion does not relate to the rate of lymphocyte in peripheral blood.

⑦ All cellular findings above mentioned do not relate pH of pleural effusions.

文 献

- 1) 柳田謙十郎：絶対無の自覚，大東出版社，東京，1946.
- 2) 道元：正法眼蔵，正法眼蔵随聞記，日本古典文学大系，岩波書店，東京，1965.
- 3) 佐藤通次：身体論，九大出版社，福岡，1943.
- 4) バルザック：知られざる傑作，岩波書店，東京，1938.
- 5) Dewey, J.: Reconstruction in philosophy. (邦訳) 実践主義哲学，岩波書店，東京，1938.
- 6) Kant, Im.: Kritik der Reinen Vernunft. (邦訳) 純粋理性批判，岩波書店，東京，1937.
- 7) Kant, Im.: Kritik der Praktischen Vernunft. (邦訳) 実践理性批判，同上.
- 8) Dilthey, W.: Die Typen der Weltanschauung und ihre Ausbildung in den metaphysischen Systemen. (邦訳) 世界観の研究，岩波書店，東京，1935.
- 9) 西田幾太郎：哲学概論，岩波書店，東京，1953.
- 10) 務台理作：哲学概論，岩波書店，東京，1958.
- 11) Husserl, Ed.: Ideen zu einer reinen Phänomenologie und phänomenologischen Philosophie: Freiburg. (務台著書より引用).
- 12) Henning, N.: Atlas der gastroenterologischen Zytodiagnostik. Georg. Thieme. Stuttgart. 1968.
- 13) 田嶋基男，坂井保信：胸腹水の細胞診，最新医学，20，6，1262，1965.
- 14) 飯島宗一：リンパ節の生物学的意義，最新医学，21，6，1142，1966.
- 15) Sabin, A.: Discrimination of two types of phagocytic cells in the connective tissues by the supravital

- technique. Contr. embryol. 16, 1925.
- 16) 天野重安：血液学の基礎（上巻），丸善，東京，1954.
 - 17) 千田信行，中嘉一郎：臓器穿刺，漿膜腔，日本血液学全書，VI-1, 430, 丸善，東京，1964.
 - 18) 大藤真，他：諸疾患腹水の細胞学的診断，日本臨床，17, 7, 1143, 1959.
 - 19) 赤崎兼義，他：血液学討議会報告，第7輯，121，永井書店，大阪，1954.
 - 20) Riegel, F. : Internationales Symposium über klinische Zytodiagnostik, Georg Thieme, Stuttgart, 1958.
 - 21) Grunze, H., Klinische Zytologie der Thoraxkrankheiten, 68, Euke. 1955.
 - 22) Lossen, J. : Dent. Arch. klin. Med. 86, 216, 1906 (赤崎より引用).
 - 23) Koss, L. : Diagnostic cytology. Lippincott, Philadelphia, 1968.
 - 24) Papanicolaou, G. : Atlas of exfoliative Cytology. Harvard. Univ. Press. 1954.
 - 25) Hughes, H. : Handbook of diagnostic cytology, Livingstone, London, 1968.
 - 26) Sarah, A. et al. : Histologic and electron microscopic study of effusions associated with malignant disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 63, 133, 1956.
 - 27) Saphir, O. : Cytologic diagnosis of cancer from pleural and peritoneal fluids. Am. J. clin. Path. 19, 309, 1949.
 - 28) Aschoff, L. : Das reticulo-endotheliale System. Erg. d. inn. Med. und Kinderheilkunde, 26, 1, 1924.
 - 29) Kiyono, K. : Die vitale Karminspeicherung, Jena, 1914.
 - 30) 清野謙次：Referat über die Leukozyten im Blut und im Gewebe, insbesondere über die histiozytären Zellen, 日本病理学会誌，8, 1, 1918.
 - 31) Foot, N.C. et al. : Supravital staining of sediments of serous effusions, simple technique for rapid cytological diagnosis. Cancer. 11, 151, 1958.
 - 32) Hazard, J. : Cytologic studies of cell suspension with special reference to neoplasms. Lab. inv. 3, 315, 1954.
 - 33) 杉山繁輝：血液及組織の新研究と其方法，南江堂，東京1942.
 - 34) 木村禧代二：日本血液学全書，5, 158, 丸善，東京，1964.
 - 35) 天木一太：臨病理，9, 6, 278, 1961.
 - 36) Ichikawa, T. et al. : Beiträge zur Cytologie der Exsudate und Traussudate. Klin. Wschr. 24, 752, 1956.
 - 37) 藤田恒太郎：新組織学，329, 医学書院，東京，1962.
 - 38) 清野謙次：生体染色の研究の現況及びその検査術式，南江堂，東京，1921.
 - 39) Maximow, A. : Über das Mesothel (Deckzellen der Serösen Häute) und die Zellen der serösen Exsudate, Untersuchungen an entzündeten gewebe und an Gewebe-Kulturen. Arch. f. exp. Zellforsch. 4, 1, 1927.
 - 40) Tsuboi, E. : Atlas of transbronchial biopsy. Igakushoin. Tokyo, 1970.
 - 41) 服部正次等：肺癌の早期診断，医学書院，東京，1965.
 - 42) 石川七郎：癌の遠隔成績，日癌治，5, 1, 117, 1970.
 - 43) 香月秀雄：同上，5, 1, 121, 1970.
 - 44) 早田義博：同上，5, 1, 125, 1970.
 - 45) 井口 潔：同上，5, 1.
 - 46) 梶谷 環：同上，5, 1.
 - 47) 田嶋基男，山岸紀美江，渡部庸一，鈴木明：癌患者体腔液中の間葉系細胞の変動一漿膜侵襲の有無及び臨床症状との関係一日本病理学会々誌，59（総会号），162, 1970.
 - 48) 山岸紀美江，田嶋基男，鈴木明：癌患者の体腔液中の細胞種の変動と臨床経過との関連，日臨細胞誌，9（2），254, 1970.
 - 49) 鈴木明，山岸紀美江，田嶋基男：癌性胸膜炎の治療一化学療法と胸水中の細胞種の変動，肺癌，10, 198, 1970.
 - 50) Metchnikoff, E. : Lecons sur la Pathologie Comparée de l'Inflammation. Paris, Masson & Cie, 1892. (Menkin, V. : Newer concepts of inflammation. Charles, C. Thomas, Illinois, 1950. より引用)
 - 51) Fishman, M. & Adler, F. : Antibody formation initiated in vitro II. Antibody synthesis in X-irradiated recipients of diffusion chambers containing nuclei acid derived from macrophages incubated with antigen, J. exp. Med. 17, 595, 1963.
 - 52) 三橋進：リンパ球と免疫，192, 免疫叢書，医学書院，東京，1970.
 - 53) Gerlach, W. und Finkeldey, W. : Zur Frage der mesenchymalen Reaktion, Krankheitsforschung, 4, 29, 131, 1927.
 - 54) 木村禧代二，仁井谷久暢，鈴木明，下山正徳：Lysosomeを巡る最近の展望とその癌治療への応用の試み。最新医学，21, 2268, 1966.
 - 55) Mackaness, G.B. : The immunology of antituberculous immunity, Amer. Rev. Resp. Dis. 97, 337, 1968.
 - 56) Dannenberg, A.M. : Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis: specificity, systemic and local nature and associated macrophage enzymes. Bact. Rev. 32, 85, 1968.
 - 57) 古川博：各疾患における血液リンパ球内アゾール顆粒の消長，臨床病理血液学雑誌，4（6），421, 1935.
 - 58) Ehrlich, W.E. and Harris, T.N. : Formation of Antibodies in popliteal lymph node in rabbits. J. esp. Med. 76 : 375, 1942.

- 59) Ehrlich, W.E. and Harris, T.N. : The site of antibody formation, Science, 101 : 28, 1945.
- 60) Dougherty, T.F. and White, A. : Functional alteration in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secretion. Am. J. Anat. 77, 81, 1945.
- 61) 飯島宗一 : ストレプトマイシン使用による粟粒結核節の治癒過程について, 結核, 26, 541, 1951.
- 62) 田嶋基男他 : イソニコチン酸ヒドラジットの粟粒結節に及ぼす影響について, 結核, 29, 15, 1954.
- 63) 白神肇他 : 担癌生体の末梢血中リンパ球, 最新医学 24, 8, 1664, 1969.
- 64) 太田邦夫 : 乳腺の病変, 臨床組織病理学, 394, 杏林書院, 東京, 1956.
- 65) Everett, N.B. Caffrey, R.W. & Rieke, W.O. : Circulation of lymphocytes. Ann. New York Acad. Sci. 113 (2), 887, 1964.
- 66) 畔柳武雄等 : リンパ球と免疫, 医学書院, 東京, 1970.
- 67) Burnett, F.M. : Clonal selection theory of acquired Immunity. Cambridge Univ. Press. London, 1959.
- 68) Hungerford, D.A. et al. : The chromosome constitution of a human phenotypic intersex. Am. J. Human Genet. II. 215, 1959.
- 69) Nowell, P.C. : Differentiation of human leukocytes in culture. Exp. cell. Res. 19, 267, 1960.
- 70) Mori, Y. : Relation of DNA to RNA synthesis in the Blast-transformation of normal human peripheral leucocytes during tissue culture, Ann. Rep. Cent. adult diseases, 3, 70, 1963.
- 71) 千田信行 : リンパ球の幼若化現象について, 最新医学, 21, 6, 1215, 1966.
- 72) 小林登, 他 : 免疫細胞としての小リンパ球, 特に抗原刺激によるその blastogenesis について, アレルギー, 16, 79, 1967.
- 73) 小野三郎 : リンパ節細胞の反応, 免疫の病理, 170, 朝倉書店, 東京, 1969.
- 74) 田嶋基男, 浅野稔, 白沢春之 : 無菌海馬の免疫学的研究, 白血会誌, 22, 822, 1959.
- 75) 尾曾越文亮 : リンパ球の kinetics, リンパ球と免疫 20, 医学書院, 東京, 1970.
- 76) 小林登, 他 : リンパ球の blastoid transformaiton, リンパ球と免疫, 87, 医学書院, 東京, 1970.
- 77) 三橋進 : マクロファージの免疫反応, 免疫の病理, 331 朝倉書店, 東京, 1969.
- 78) 秋山武久, リンパ球と細胞性免疫, リンパ球と免疫, 147 医学書院, 東京, 1970.
- 79) 吉田孝人 : リンパ節と癌細胞, 免疫の病理, 368, 朝倉書店, 東京, 1969.

図 21 食細胞の定型的なもの (May Giemsa 染色). 成熟型組織球に属すると考えられる. $\times 1,000$.

図 22 食細胞の定型的な貪食像 (墨粒貪食-Giemsa 染色). $\times 400$.

図 23 墨粒貪食試験で、はじめて、判明する食細胞。一見、中皮細胞様に見える。単一染色のみでは細胞種の決定を困難な好例である(墨粒貪食-Giemsa 染色)。×1,000.

図 26 食細胞、好塩基球、小リンパ球の混在する像 (May Giemsa 染色)。×1,000.

図 24 きわめて大型であるが、貪食試験により食細胞 (単球型) であることが判明 (墨粒貪食-Giemsa 染色)。×1,000

図 27 癌細胞に接触している2コの食細胞 (May Giemsa 染色)。×1,000.

図 25 食細胞の周囲に、小リンパ球が接触している像 (May Giemsa 染色)。×1,000.

図 28 癌細胞は、いかなる有核細胞とも接触しないで認められることが多い (May Giemsa 染色)。×1,000.