

【病 理 部】

A. 病理部の業務内容（1986年～1990年）

I. 業務一覧

1. 原爆被爆者剖検例の収集，整理，保存
2. 一般剖検例に関する病理記録の収集，整理
3. 病理剖検診断データ・ベースの構成
4. 原爆被爆者手術症例の収集と整理，保存
5. 急性原爆症症例の整理，保存
6. 米国返還資料の保存および整理

II. 業務進行状況概要

1. 原爆被爆者剖検例の収集，整理，保存

長崎大学全解剖例（ABCC，RERFの症例を含む）のうち，近距離を含めた被爆者の剖検材料を3階の臓器保存室に収納している。この5年間は特に原爆後障害研究施設病態生理部門（原研病理），および放射線影響研究所（RERF）で過去に執刀された症例を中心に整理をおこなった。また対照群としての非被爆者の剖検材料は必要最小限の容量にする為に，臓器整理を1ヶ月に2回20～25症例おこない，別途火葬した。保存用ホルマリンは2年に1回の交換を原則とした。

2. 一般剖検例に関する病理記録の収集，整理

原爆被爆者の対照群としての剖検材料を非被爆者一般剖検例より求めている。病理記録の収集は大学のみならず，原爆病院，長崎市民病院など長崎市内の病理解剖を行っている施設から，病理剖検記録の診断記載部や臓器重量，総括記録部をコピー・収集し，簡易製本して番号順に整理している。1988年分まで修了した。

3. 病理剖検診断データ・ベースの構成

資料調査部との共同作業として，IBMコンピュータへ病理診断情報の入力をおこなっている。現在，名前等基本情報は13,884例が入力されている（表1）。そのうち大学の症例は11,360症例（大学剖検例の99.3%）を入力した。病理診断は2,309例（16.6%）の入力が済んでいるが，そのうち大学の症例は1,100例の入力が修了している。病理診断入力件数が少ないのは，以前SNOP（systematized nomenclature of pathology：国際病理学用語コード）でその約40%の入力が済んでいたが，最近病理診断を，日本病理学会作成のコード表にて再入力しているためである。

4. 原爆被爆者手術症例の収集と整理，保存

原爆被爆者の手術検体のうち，特に悪性腫瘍および一部の良性腫瘍の収集をおこなっている。対照群としての非被爆者の症例も含めて，長崎市，県央，西彼地区，および一部は佐世保市や県北地区の医療機関においてなされた手術症例および生検材料を長崎市腫瘍登録委員会の協力のもと，その病歴，組織標本等の資料収集を行なった。年間約8,000件の資料の収集が行なわれた。

5. 急性原爆症症例の整理，保存

長崎に於ける急性原爆症の解剖例は68例と言うのが今までの公式報告書，論文の内容であった。ところがこの数年間の資料整理の結果，98例の剖検事実の記載が残っており，91例についての剖検所見が残っている事が分かった。そのうち当資料センターに臓器の一部が残っているのは10例で，組織標本のみが8例保存されていた。米国返還資料中の急性例に関する症例のコピーを

製本して整理、保管している。

6. 米国返還資料の保存および整理

米国陸軍病理学研究所 (AFIP) より返還された資料のうち、臓器、ブロックおよび組織標本のデータ・ベースを作成し、整理した。

III. 今後数年以内に追加が望まれる業務

1. 組織凍結保存体制導入に関する基礎調査

今までの被爆者諸資料の収集・整理・保存はすべて、レトロスペクティブな材料であった。今後被爆者の資料、特に細胞レベルにおいてはプロスペクティブな収集・整理・保存をしておく必要がある。資料センターの存在意義から、病理部を中心として他の講座・部門と密に連携をとりながら、その本格業務の導入への基礎調査を行なう必要がある。

B. 病理部の研究成果 (1986年～1990年)

I. 研究項目一覧 (* : 現在は終了したもの)

1. 被爆者の剖検、手術、生検材料に見る各種疾患の特異性
2. 剖検例に見る原爆被爆認定患者の溯及調査 (*)
3. 原爆被爆者の加齢に関する神経病理学的研究
4. 放射線障害と加齢に関する実験病理学的研究
5. 神経系の加齢に関する動物行動薬理学的、病理学的研究
6. 老人性痴呆の初期病変に関する形態学的基礎研究
7. 手術・生検材料を用いた超微形態学的研究
8. ウイルス感染症、変性疾患の神経病理学的研究

9. 脳腫瘍の組織学的、超微形態学的研究

II. 研究成果概要

1. 被爆者の剖検、手術、生検材料に見る各種疾患の特異性

資料センター病理部創設以来、本テーマに沿った研究が継続されてきた。この数年は特に手術材料や生検材料による悪性腫瘍の検討を行なってきた。前立腺癌では被爆者にやや頻度が高い傾向にあった。長崎市在住者の膵臓悪性腫瘍の罹患率は、女性において被爆者が対照群に比し統計学的に有意に高かった (表2)。

「長崎地区原爆被爆者の前立腺腫瘍に関する臨床病理学的検討」

長崎医学会雑誌 61 : 330-333, 1986

「長崎地区原爆被爆者の膵臓悪性腫瘍に関する病理学的研究」

広島医学 41 : 410-412, 1988

2. 剖検例を用いた原爆被爆認定患者の溯及調査

原爆医療法により認定を受けた被爆者の解剖材料を用いて、認定事項の頻度、正確性等の検討を行なってきた (表3)。原爆医療行政への寄与はなされたものの学術的な意味での成果は得られず、1986年で終了した。

「剖検例にみる原爆認定患者の溯及調査」

広島医学 39 : 310-315, 1986

3. 原爆被爆者の加齢に関する神経病理学的研究

再生機能がない神経細胞の形態学的検索により、原爆による老化促進の有無を検討した。リポフスチンを有する神経細胞の出現頻度は脊髄後根神経節においては被爆者に高い頻度であった (図1)。また中枢神経海馬領域においても老人斑の単位面積当り

の出現個数は多かった。

「放射線障害と加齢：脊髄後根神経節内色素顆粒の光顕的定量分析」

広島医学 39：437-440, 1986

「被爆者脳における老人性変化（予報）」

長崎医学会雑誌 63(Suppl)：301-305, 1989

4. 放射線障害と加齢に関する実験病理学的研究

老化促進モデルマウスに放射線を照射し、学習障害を行動科学的に検討し、組織学的変化を検索した。また脳の細小血管の硬化性変化や、肝臓ミトコンドリアの形態計測を行なった。老化による変化と類似した所見を実験動物に認めたが、動物の老化を促進しているとの断定は出来なかった。得られた所見は、放射線照射群に学習障害がより著明であり、脳の細血管の内皮細胞占有率が大きかった（表4）。また肝臓の重量は照射群の方が小さかったが、体重あたりの肝重量比は差がなかった。ミトコンドリアの形態計測も両者間に統計学的な有意差を認めなかった。

「放射線障害と中枢神経系の加齢：老化促進モデルマウス（SAM-P/1）を用いた学習障害の検討（II）」

広島医学 43：441-444, 1990

「脳皮質血管における放射線遅発効果の超微形態計測的研究 — 老化促進モデルマウスにおける検討（II）」

広島医学 43：551-553, 1990

5. 神経系の加齢に関する動物行動薬理学的、病理学的研究

(1) 一試行性ステップダウン型受動的回避学習実験

正常老化のモデルとして注目されている老化促進モデルマウス（SAM）のうち、開

発者の京都大学竹田教授より SAM-P/1, SAM-P/8, SAM-R/1 の3系統の分与を受け、継代飼育を続けている。3系統について、4ヶ月齢、10ヶ月齢の雄について学習能力を検討した。4ヶ月齢では系統間に差はなかったが、10ヶ月齢ではSAM-R/1に比較して他の2系統は有意に学習障害が認められた。

(2) 脳機能改善薬の検討

本来婦人科のホルモン障害に有効とされていた TJ-23（ツムラ）が、近年、中枢神経の神経伝達物質へも有用な薬理効果を有する事が報告された。1989年より SAM-P/1 を用いて、その学習障害が改善されるか否かを検討した。水迷路学習法やアンビュロメーターを用いた運動量の測定では、TJ-23 の投与群と対照群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。しかしステップダウン型受動的回避学習実験では TJ-23 を投与した群の学習障害が改善される傾向を示した（図2）。

「老化促進モデルマウス（SAM）を用いた加齢に関する基礎的研究 — 当施設における SAM の生態と学習障害 —」

長崎医学会雑誌 64：385-388, 1989

「State dependent and/or direct memory retrieval by morphine in mice.」

Psychopharmacology 100：27-30, 1990

「The effect of TJ-23 on memory disturbance and behavior in SAM-P/1」

The 3rd Academic/Industry Joint Conference (Aug. 14-17, 1990; Sapporo)

6. 老人性痴呆の初期病変に関する形態学的基礎研究

老人性痴呆の主病巣は広義の《嗅脳系》

であり、海馬および海馬傍回、嗅球、嗅粘膜上皮の神経投射系が考えられる。海馬および海馬傍回に関する検索は広く行なわれているが、嗅球から嗅粘膜上皮（嗅神経細胞）に関しては神経病理学的には殆ど手が付けられていない分野であった。当センターでは、ここ数年に亘ってヒトの嗅脳系の経年的変化を検討し、ヴィルショウスキー・平野鍍銀法の有用性、嗅球の前嗅核神経細胞内の原線維変化が今までは出現しないとされていた50歳代より明らかに出現する事（表5）、および僧帽細胞にも出現する事を初めて明らかにした。また抗 β 蛋白抗体、抗 τ 蛋白抗体を用いて、嗅粘膜上皮の検索および粘膜下組織の神経線維の動態を検討し、40歳代より異常 τ 蛋白が神経線維に出現している可能性を見いだした。

「Detection of senile plaque and neurofibrillary tangle using Bielschowsky-Hirano's silver method」

Acta Med. Nagasaki 34 : 65-69, 1989

「A histological study on senile changes in the human olfactory bulb.」

Acta Pathol. Jpn. 40 : 255-260, 1990

7. 手術・生検材料を用いた超微形態学的研究

電子顕微鏡を応用した病理診断、および微細構造上の特徴、細胞機能の検討を行なった。エイズに見られるような血管肉腫の診断に、その内皮細胞内の空胞性変化の成り立ちを明らかにした（図3）。また、稀な胸腺腫瘍の腫瘍細胞内に Myoid cell が混在する事をはじめ明らかにした。

「Endothelial intracellular vacuoles in angiosarcoma of the scalp.」

Virchows Archiv B 52 : 291-298, 1986

「Thymolipoma with striated myoid cells」

Am J Surg Pathol 14 : 395-398, 1990

「Non-hormonal adrenocortical adenoma with oncocytoma-like appearances.」

Acta Urol Jpn 32 : 757-763, 1986

「A clinicopathologic study of tumors and tumor-like lesions of penis.」

Acta Pathol Jpn 40 : 343-351, 1990

8. ウイルス感染症、変性疾患の神経病理学的研究

成人 T 細胞性白血病ウイルスの感染症である ATL, HAM, およびアジア地域に多い日本脳炎の神経病理学的研究を行なった。ATLにおける神経症状未発現の脊髓病変を見いだした。HAMは長崎県、鹿児島県に多い疾患であるが、解剖例は日本全国でも未だ十数例しか報告がない。現在2割検例を検討し、脊髓前角細胞の介在ニューロンが脱落する事（図4）、視神経や小脳病変も存在する事を初めて確認した。また日本脳炎の脊髓病変を検討して、単に脳炎ではなく汎脳脊髓髄膜炎である事を提唱した。また諸種の変性疾患の本態を明かすべく、形態学的に検索を続けているが、純粹無動症が進行性核上麻痺の一病像であることを2例の剖検例を用いて確認した。

「An autopsy case of HTLV-I associated myelopathy (HAM) caused by blood transfusions for uterus adenocarcinoma」

The 1st workshop on neuropathology of retrovirus infections

(August 31, 1989 : Tokyo)

「Neuropathology of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) in

Japan」

The 66th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists

(June 14-17, 1990 : San Francisco)

「Spinal cord lesion in Japanese B encephalitis」

11th International Congress of Neuropathology

(September 2-8, 1990 : Kyoto, Japan)

「Are the neurons of spinal gray matter in HTLV-I-associated myelopathy really preserved?」

11th International Congress of Neuropathology

(September 2-8, 1990 : Kyoto, Japan)

「Intraneuronal eosinophilic bodies of beef cattle (Japanese Brown)」

Neuropathol. Appl. Neurobiol. 15 : 357-369, 1989

9. 脳腫瘍の組織学的, 超微形態学的研究

脳腫瘍の組織学的, 超微形態学的検討を加えることにより, 腫瘍細胞の動態と診断的に有用な所見を見い出した。神経膠細胞肉腫において, 線維芽細胞からではなくて膠細胞の性質を残した腫瘍細胞から粘液物質が産生される事を初めて発表した。また今まで乏突起膠腫とされた腫瘍の中から, Central neurocytoma という疾患概念が提唱されて来つつあるが, 蓄積した脳腫瘍手術材料から当施設でもそれら症例を電顕的に検索しニューロン由来である事を確認した。

「Glioblastoma with sarcomatous component associated with myxoid change — A histochemical, immunohistochemical and electron microscopic

study —」

Acta Neuropathol (Berl) 70 : 44-52, 1986

「Intraventricular neuroblastoma. A light and electron microscopic study and review of the literature」

Path Res Pract 185 : 267-272, 1989

「Anaplastic Ependymoma of the Spinal Cord in Childhood A case report.」

Acta Pathol. Jpn. 40 : 376-382, 1990

C. 今後, 数年以内の研究テーマ (継続中を含む)

I. 項目一覧 (* : 新規スタート)

1. 剖検, 手術, 生検材料にみる各種疾患の特異性
2. 放射線障害と加齢に関する神経病理学的, 実験病理学的研究
3. 脊髄・脳幹部の加齢性変化, 特に自律神経機能との関連性 (*)
4. 神経系の加齢に関する実験動物の行動科学的, 病理学的研究
5. 老人性痴呆の初期病変に関する形態学的基礎研究
6. 手術・生検材料を用いた超微形態学的研究
7. ウイルス感染症, 変性疾患の神経病理学的研究
8. 脳腫瘍の組織学的, 超微形態学的研究

II. 研究計画概要

1. 剖検, 手術, 生検材料にみる各種疾患の特異性

5年毎のデータを積み上げての解析を行ってきた。今後は被爆50周年をめどに材料の収集と解析を行なうので, 今後の数年

間もその検体収集・整理期間とする。

2. 放射線障害と加齢に関する神経病理学的、実験病理学的研究

上述の B-3, B-4 をまとめたテーマとしたが、次の 2 つから成る。

① 放影研との共同研究として DS 86 被曝線量の明らかな剖検脳 190 例に関する老人性変化の研究を行なう。新しく免疫組織学的に現在最も注目されている、抗 β 蛋白抗体、抗 τ 蛋白抗体、一部抗ユビキチン抗体を用いて評価を行なう。また今回は長崎のみならず広島の場合もあわせて検討する。

② 実験的には、この数年間に行なった放射線照射実験の内、海馬におけるシナプスの解析を電子顕微鏡レベルで検討し、画像解析を行ない定量分析を試みる。

3. 脊髄・脳幹部の加齢性変化、特に自律神経機能との関連性（＊）

現在までに予備的な研究として前記 B-6, B-8 の研究の傍ら、脊髄および延髄の自律神経に関係した神経核変化のデータを蓄積してきた。今回は系統的に、年齢および基礎疾患も考慮した解析を行なう。

4. 神経系の加齢に関する実験動物の行動科学的、病理学的研究

行動科学的にはその評価法としての学習能の検定法の種類を増やし、形態学的には電子顕微鏡レベルでのシナプスの分析やゴルジー法によるスパインの数の検討を行なう。

5. 老人性痴呆の初期病変に関する形態学的基礎研究

上記 B-6 の継続研究であるが、嗅粘膜内嗅神経から海馬へ至る系統的・経年的変化を検索し、広義の嗅脳系の加齢性変化の理論的まとめをする。また、生検による老人性痴呆の早期診断の可能性を模索する。

6. 手術・生検材料を用いた超微形態学的研究

脂肪肉腫等の数種類の症例に関して試料を収集中であり、診断的有用性という観点から結果をまとめる予定である。

7. ウイルス感染症、変性疾患の神経病理学的研究

ATL における神経症状未発現例の脊髄病変の実態を明らかにし、レトロウイルスの神経障害の病態を検討する。また HAM の神経障害の本態がいまだ明らかではないので、剖検症例を収集して病理形態学的に病態を解明する。変性疾患では特に、レビー小体病あるいは神経症状を呈さないレビー小体保有症例の検索を行ない、レビー小体の意義付けを行なう。

8. 脳腫瘍の組織学的、超微形態学的研究

神経膠腫における腫瘍細胞の機能と言う観点から、腫瘍内に認められる種々の封入体の解析を行ない、超微形態学的に明らかにする。また神経鞘腫の特殊型についてもその病態を超微形態学的に明らかにする。以上の 2 テーマは現在材料の収集を完了した。

表1. 病理剖検情報入力数

病院名	剖検入力件数	病理診断入力件数
大学病院	11,360	1,100
原爆病院	1,311	840
市民病院	948	306
長崎市立成人病センター	155	0
十善会	108	63
合計	13,884	2,309

表2. 年代別膀胱悪性腫瘍発生数

年齢	被爆群		対照群	
	男性	女性	男性	女性
30-39	3	0	8	0
40-49	6	7	10	8
50-59	4	14	27	11
60-69	16	32	36	23
70-	24	33	30	19
	53	86	111	61

表3. 剖検例を用いた原爆認定患者の溯及調査

剖検年 認定疾患	臨床診断	I	II	III	計	剖検年 剖検診断	I	II	III	計
	慢性骨髄性	1			1	慢性骨髄性	2			2
	赤・白血病	1		1	2	化膿性腹膜炎	1			1
						赤・白血病			1	1
慢性骨髄性	慢性骨髄性	10	5	1	16	慢性骨髄性	9	5	1	15
	類白血反応	1			1	類白血反応	1			1
	急性骨髄性			1	1	腹膜炎	1			1
						急性骨髄性			1	1
単球性	単球性	2	1		3	単球性	1	1		2
	骨髄性	1			1	骨髄性	2			2
急性リンパ性	リンパ性	1		1	2	リンパ性			2	2
	細網肉腫症	1			1	細網肉腫症	1			1
	リンパ肉腫	1			1	骨髄性	1			1
	悪性リンパ腫			1	1	リンパ節結核	1			1
慢性リンパ性	慢性リンパ性	3	3	1	7	慢性リンパ性	4	2	1	7
	悪性リンパ性	1			1	類白血反応		1		1
白血病性 リンパ肉腫	白血病性					白血病性				
	リンパ肉腫	2			2	リンパ肉腫	3			3
	悪性リンパ腫	2			2	リンパ性白血病	1			1

I：昭和32年～昭和44年，II：昭和45年～昭和51年3月，

III：昭和51年4月～昭和60年3月

表4. 脳毛細血管形態計測値

群	計測血管数	内腔面積(μ^2)	内皮細胞指数	血管肥厚指数
対照群 (n=6)	40	11.46	19.75	39.25
照射群 (n=10)	55	5.79	22.59	55.82

平均値 *p<0.01

表5. 神経原線維変化(NFT), 老人斑(SP)を有する症例の頻度

年齢	症例数	(男:女)	NFTを有する症例		SPを有する症例	
40-49	17	(10:7)	0	—	0	—
50-59	28	(18:10)	5	17.9%	0	—
60-69	43	(23:20)	11	25.6%	3	7.3%
70-79	28	(14:14)	16	57.1%	0	—
80-89	15	(7:8)	13	86.7%	1	6.7%
90-	2	(1:1)	2	100.0%	1	50.0%
合計	133	(73:60)	47	36.3%	5	3.8%
			(40.5%) ¹		(5.7%) ²	

(40.5%)¹=47/116; 50~90歳代の NFT を有する症例の頻度
 (5.7%)²=5/88; 60~90歳代の SP を有する症例の頻度

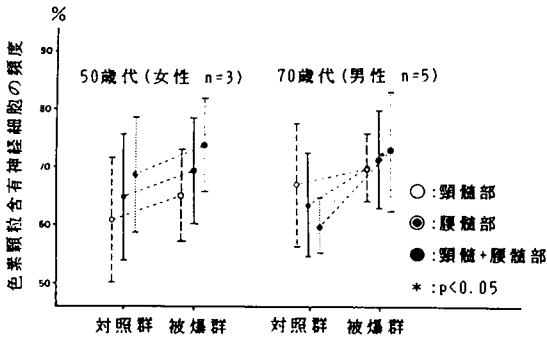


図1. リポスチン含有神経細胞の頻度

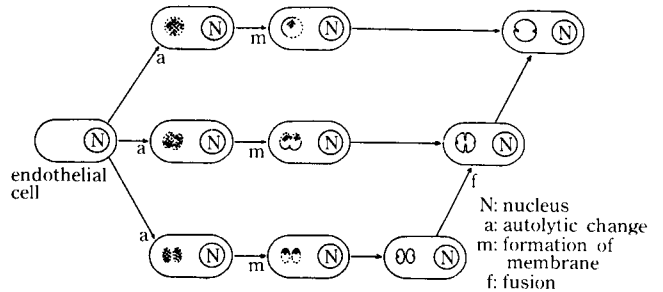


図3. 血管肉腫における細胞質内空胞形成の推定図

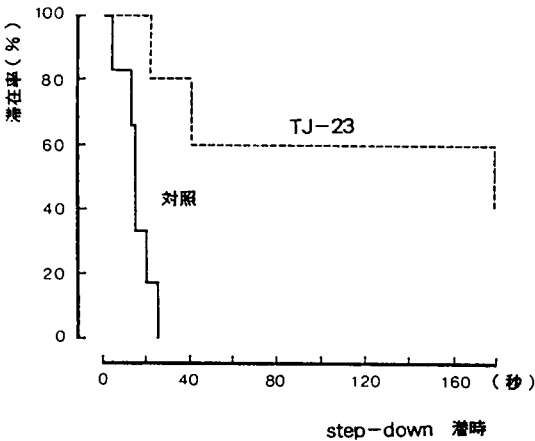


図2. TJ-23 投与マウスにおける step-down 型受動的回避学習実験

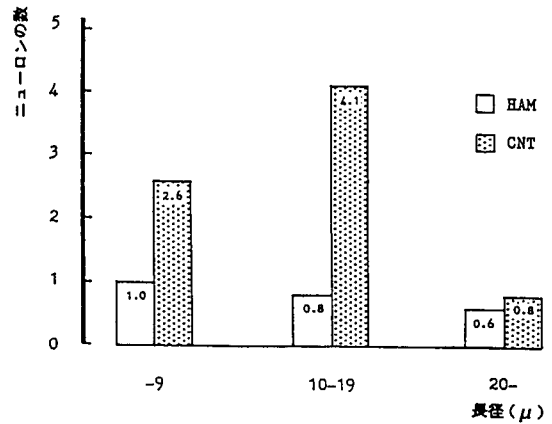


図4. 脊髓(Th₅)前角細胞ニューロンのヒストグラム