

原 著

胃癌の組織動態に関する臨床病理学的研究 —特に肉眼・組織像のあり方の解析を通して—

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任: 浜野恭一教授)

ミヤ シタ ミ ナ
宮 下 美 奈

(受付 平成7年7月31日)

A Clinicopathological Study on the Histological Behavior of Gastric Cancer: With Special Reference to the Morphological Appearance

Mina MIYASHITA

Department of Surgery II (Director: Prof. Kyoichi HAMANO),
Tokyo Women's Medical College

The common classification system on morphological profiles of stomach cancer has been losing its *raison d'être* because the increasing knowledge of cellular and molecular aspects of carcinogenesis and the existence of versatile modes of cancerous extension has not been able to find a proper correlation with conventional histological categories. The macro- and histological observation including analysis on growth-magnitude has disclosed that the histological variety is no more than the result of disorganized differentiation of D-T-A (duct-, tubulo-, acinar). On the other hand, the magnitude of growth could be represented by the depth (D) and width (W) of the lesion and the penetrating modes: linear, lobular and diffuse. The index of penetrating power defined by D/W is eventually set up with individual variety in each locus, age group and clinical stage.

Among the morphological parameters, which inhibit the breakthrough against each mural and lymph-node barrier are the front-mode, depth and T-property of differentiation. These parameters provide a favorable indication for prognostic judgements.

These results compel us to establish concepts about high-risk tumor-clones with respect to D-T-A differentiation, rather than trying again to reach an agreement on histological typing or grouping.

はじめに

胃癌は我国における主要な悪性腫瘍のなかでも上位にあげられる疾患で、既に無数ともいえる研究の報告が行われている。その長年の経験の集積をもとに、胃癌取扱い規約の分類が定められ、胃癌の共通の組織像の表象をもって施設間、また個人間でのコミュニケーションが可能となった。そしてこれまでにこの整理の仕方に対し、病理組織像を含めて、根本的な疑義はほとんど出されてい

ないように思われる。しかしその反面、病理組織像に対しては予後因子としての期待が強化されるどころか、今日ではさらに腫瘍組織の heterogeneity, 表層拡大癌の存在, 進展モードの多様性などが問題となり、事態はむしろ紛糾しているとさえいえる。胃癌をめぐる研究は、時代とともにマクロのレベルから細胞、分子のレベルへと変わってきたが、より微細的なものから癌の生態を還元的に捉えようとする考えが次第に優勢となっ

ている。

一方、日常診療での予後の判断においては肉眼・組織レベルの因子が依然として大きな役割を果たしている。しかし、予測想定されたものと現実の予後との間は、必ずしも一義的に一致しない場合も少なくない。以上のことを背景にマクロ・ミクロの段階で形態像をその拡がりや深部浸潤のあり方の観点から再検討し、胃癌の生物学的動態を知り、それによって分類学的基準がどれほど正当性を持っているか、また、その結果を実践医療にどのような方途で役立てることができるか考察することに主眼をおいた。

対象および方法

1979～1994年間の東京女子医科大学第二外科学教室における胃癌手術症例767例を対象とし、年齢、性別、発生部位、腫瘍サイズ、組織型、深達度、リンパ節転移等のデータの他、生存分析に必要な時系列データを集計、整理しデータベース化した。

肉眼的観察では固定胃材料の photocopy を用いて、全胃粘膜面、腫瘍、およびその中心陥凹ないし潰瘍のあり方を調べ、それらの面積を、画像解析ソフト（ライズ社製 EM）にて計測した。

組織学的観察は通常¹⁾の胃癌取扱い規約¹⁾に準じた略語を用い、その結果を整理したが、病変の組織像の多様性を表記するには従来の記載法ではいくぶん不足であり、これを補足するために、以下の二つの index を採用した。

(1) CXN-index：腫瘍断面に表われた増殖組織が、粘膜面から内腔に向かって隆起性に増殖する (X: exophytic) か、間質側へ陥入侵攻性が高い (N: enophytic) か、その総合として粘膜面が収縮性にどの程度ひきつれるか (C: contraction) を 0, 1, 2, 3 の四レベルで表記した。

(2) DTA-index²⁾：これについては考察の項で詳述するが、上皮面に対し、腫瘍細胞が管内腔面へ発育する (exophytic: D 特性) か、間質側へ陥入増殖し枝伸長性に発育する (enophytic elongation: T 特性) か、更に分岐して腺葉増殖性 (hyperseggregation: A 特性) かを観察し、それぞれ 0, 1, 2, 3 の四レベルで表記した。

これらの二つの特性は NXC-index がマクロ次序のあり方を記載するのに対し、DTA-index はむしろ異常上皮の表面増殖型 (D) か、伸展型 (T) か、小葉増殖型 (A) かの増殖形式を表す組織学的記載法といえる。両者はよい相関性 (相関係数 0.5～0.8) をもつ反面、必ずしも一致するとは限らない。

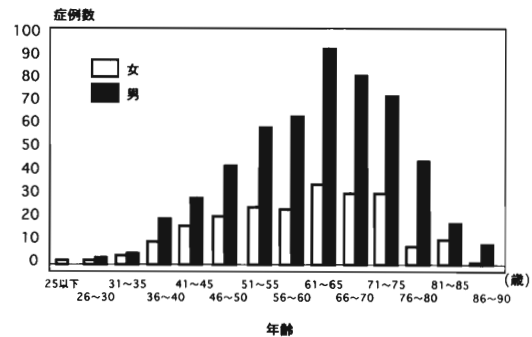


図1 年齢分布

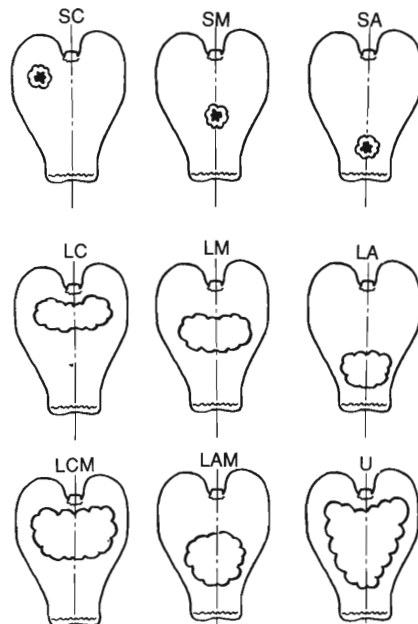


図2 癌の発生部位

SC：体部の小病変，SM：胃角部の小病変，SA：幽門部の小病変，LC：体部の大病変，LM：胃角部の大病変，LA：幽門部の大病変，LCM：体部から胃角部にかかる大病変，LAM：胃角部から幽門部にかかる大病変，U：胃全体にわたる大病変。

結果

1. 材料の性状分布

まず使用症例がどのような特性を有するかの全体像を把握するために年齢、部位、大きさの頻度数を求めた。

1) 年齢 (図1)

年齢は24~87歳にわたり、男女ともに65歳を中心とする単峰性の、軽度高齢側寄の分布を示した。(歪度=-0.34, 尖度=-0.33)。同じ年齢分布を示す結腸癌では女性比率が1/2を越えるのに比較して、1/2以下であることと、結腸癌の歪度(-0.01)より高い点が特徴的であった。

2) 発生部位 (図2)

癌の拡がりを主部ならびにその外延を含めてパターンを類型化したのが図2である。口側から肛側へ細分し、それらの優位成分をまとめてみると、噴門部Cと胃角部M、幽門部Aを中心に際立った三峰性の頻度分布を示した。以下、部位パラメータはC, M, Aの三峰に分けて行う。そこで部位頻度の図3をみると、女性は相対的にM領域に集約しC領域では著しく少ないといえる。

3) 腫瘍の大きさ (図4)

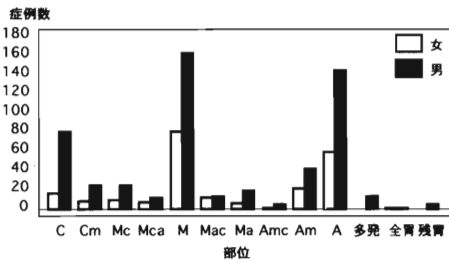


図3 発生部位別頻度

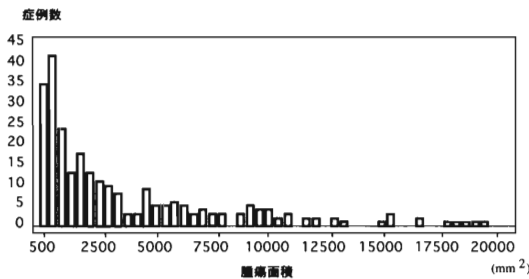


図4 腫瘍面積の頻度分布

一口に“大きさ”といっても、その表面の拡がりや厚さの次序を有している。図4は表面積の頻度分布であるが、小型病変の高頻度峰より指数関数的減衰を示すなかで500mm²をfirst peakとし

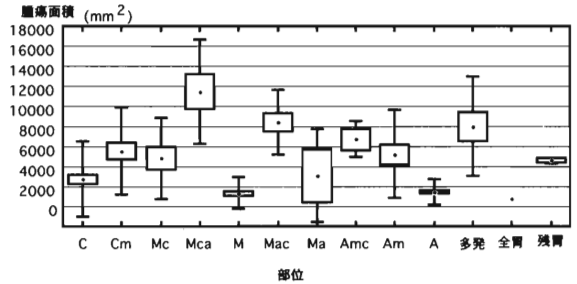


図5a 腫瘍面積の部位別分布

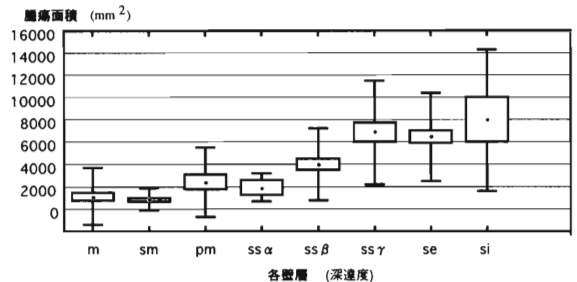


図5b 腫瘍面積の層別分布

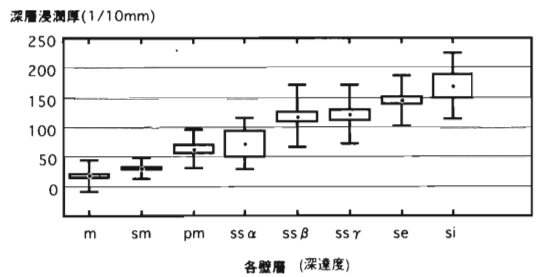


図5c 腫瘍深達度別深層浸潤厚

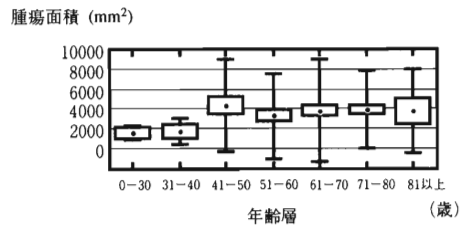


図5d 年齢層別腫瘍面積

て2,500, 6,000, 10,000, 18,000mm²域に、低い minor peak が相互の間隔を倍増させながら面積の大きな病変へと分布している。

図 5a は表面積を部位別にみたものであるが、平均して M 領域で高く A 領域で低い傾向を示すものの、バラツキが大きく、一定の傾向は認め難い。しかし、層別にみると図 5b のごとく ss α までは有意の面増大を欠くも、ss β 以上では着実に漸増する傾向がみてとられる。これは図 5c のごとく各層レベルと絶対的浸潤度が linear な増大傾向を示すのとは大きく性格を異にしている。図 5d は年齢層でみたものであるが、若年者に比べて40歳以降の高値化が目立つ。

他方、深層への浸潤の厚さの頻度分布 (図 6)

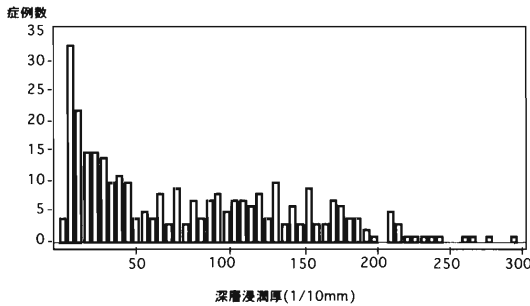


図 6 深層浸潤厚の頻度分布

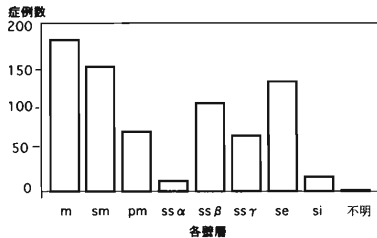


図 7a 各壁層の頻度分布

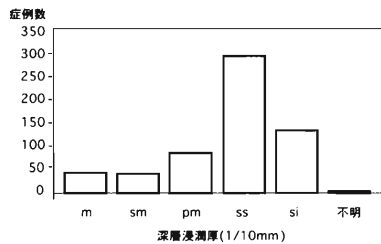


図 7b 結腸癌の深部浸潤厚の頻度分布³⁾

であるが、前者と同様に左峰端から減衰分布型をとるものの、5~20mm 域に広丘陵部を有しているのが特徴的である。

図 7a は壁各層の頻度分布である。図 7b の結腸癌³⁾とは対照的に早期癌の比率が高い。

図 8a, b は両者の関係をみたものであるが、指数関数的増大を示しながらも、壁浸潤力の個体差が著しいことがそのバラツキからわかる。図 8a

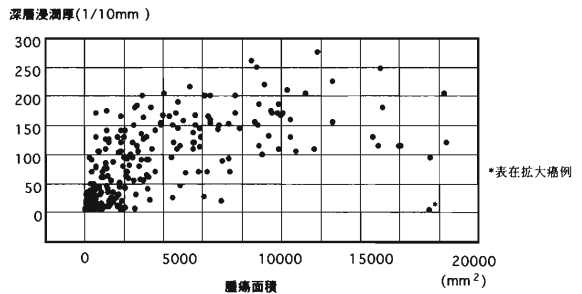
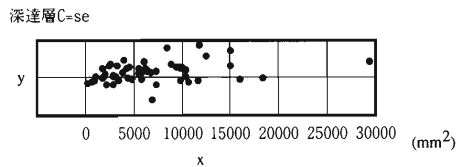
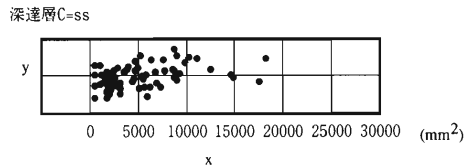
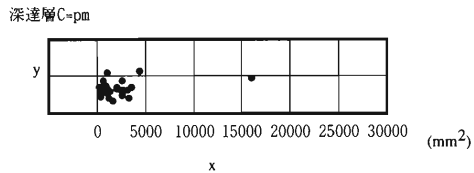
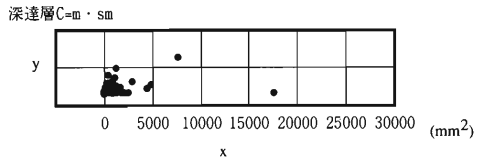


図 8a 腫瘍面積と深部浸潤厚



カテゴリズ散布図：腫瘍深I(y), 計測腫瘍(x)

図 8b 深達層別腫瘍面積

カテゴリズ散布図：腫瘍深さ(y), 計測腫瘍(x).

の*は表在拡大癌の顕著な1例である。それを層別に表すと図8bとなる。壁層の深まりにつれ下層への腫瘍細胞の拡散度の推移が一目で見取れる。

2. 腫瘍の拡がり組織型

腫瘍細胞の表す増殖態度の違いはマクロ、ミクロ的に特有の形態を生み出すことは当然予想されるが、ここではそれらの関係を描出してみたい。

1) 肉眼像の分布 (図9a)

各部位における肉眼像の頻度は進行癌では各領域とも Borrmann III 型が多く、かつ、A → M → C 領域の順に減少する。Borrmann IV 型は M 領域に多く C 領域では少ない。

早期癌では圧倒的に Iic 型が多い。後者は M 領域に高く、A、C 領域の順に低くなる。これを腫瘍面積でみると図9bのごとく進行癌では Borrmann IV 型においても最も高値を示し、早期癌では、I 型でバラツキながら、広面積例が多いが、

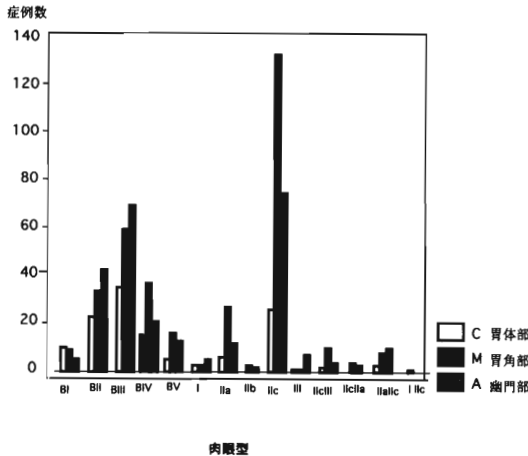


図9a 肉眼型の分布

早期癌：I～III，進行癌：Borrmann (B) I～V.

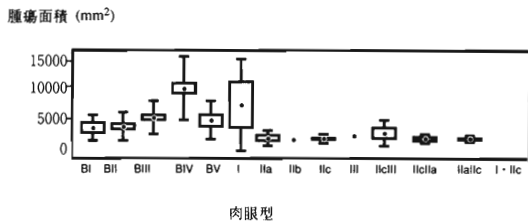


図9b 肉眼型と腫瘍面積

一般に1,000mm²前後の小型病変に集約している。

2) 組織型

組織型と腫瘍面積との相関は大同小異で有意の差がみられないが、平均して腺管型 (tub)、印環細胞型 (sig) を含む低分化型 (por) は概して低値群に入る。深達度との関係(図10)をみると、tub, por, pandra 群で低いが、高分化 well, 中分化 mod, sig 群であるレベルに set up されている。他に比べ sig 群では標準誤差は大きいものの偏差に乏しく、sig 群の深達力の高さが示されている。なお、“pandra”とは多組織像混合型のことである。

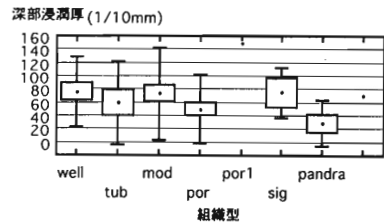


図10 組織型と腫瘍深達度

3) CXN 特性と DTA 特性

CXN 特性でみると (図11a), C, X はともに 6,000mm²までの群では増大がみられるが、それ以上になるとむしろ低値化する。それに対し、N 特性は増加して途中で plateau を呈するも、面積増大とともに高値化をたどっている。他方、DTA 特性(図11b)では面積増大とともに各特性ともバラツキが増大する。あるレベルまでの T の増加が大型病変では著しく低値化するのに対し、A 特性はバラツキを増大させながら漸増するのが注目される。他方、これらを部位別にみた図11cのごとく D 特性は C 領域に、また、A 特性は A 領域により強く発現しやすいことが特筆される。また年齢別でみると (図11d) 若年層では相対的に A 特性が高く、高齢側では D 特性が高い。

3. 腫瘍の進展モードとマクロ、ミクロ像

ここでいう進展モードとは、以下のパラメーターからみた腫瘍細胞の進攻の度合を表すもので、これは構造側の barrier と腫瘍細胞の拡散力

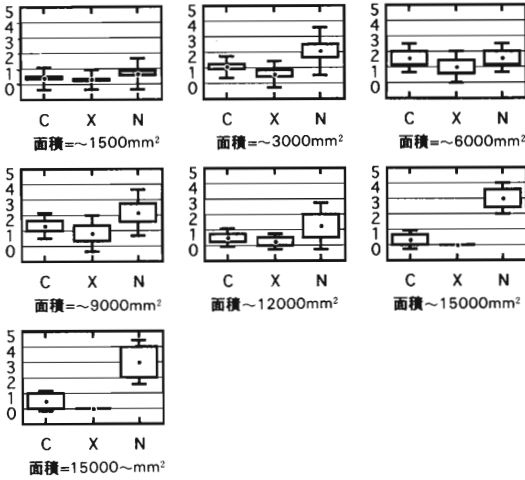


図 11a CXN 特性によるカテゴライズ

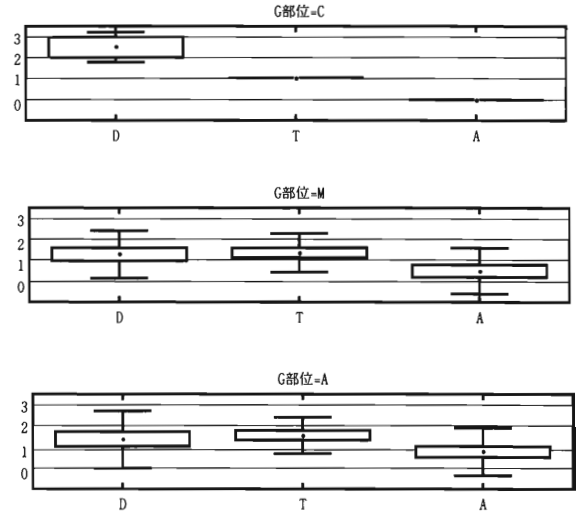


図 11c DTA 特性と発生部位

C: 体部, M: 胃角部, A: 幽門部.

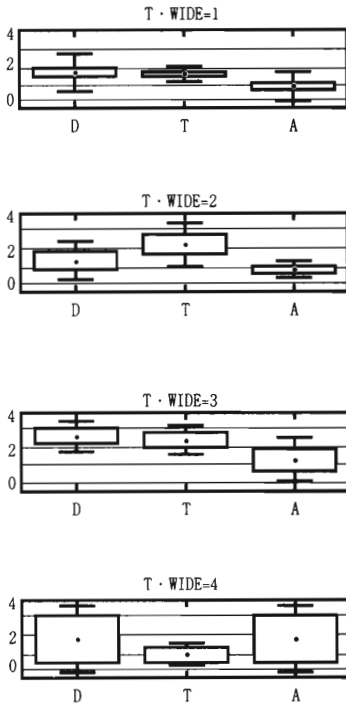


図 11b DTA 特性と腫瘍面積 (T・WIDE)

の綱引き関係が問題となる。その点に関してはとりあえず次の項目が観察基準を与えてくれる。即ち、①腫瘍細胞の粘膜内 (m) から粘膜下層 (sm) へ、更に sm 層から漿膜下層 (ss) への移動、②壁外に出てリンパ節に転移する程度、③遠隔転移の有無、④死亡の有無に加えて、⑤再発の有無と再

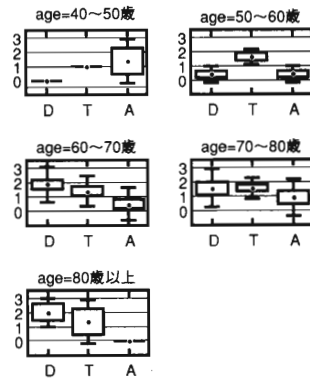


図 11d 年齢別 DTA 特性

発までの期間、などはこうした進展の時系列分析の senser 群となりうる。これを各々、① MM, PM, ② LN, ③ MT, ④ PT, ⑤ REC と表記しておく。

今日の stage 分類法は、上述の項目を総括的に表現しようと試みたものであろう。そうした関係からまず腫瘍面積と stage の関係を検討してみる。腫瘍面積を stage 毎にみたものが図 12a であるが、linear に増大していく。また、リンパ節転移数 (図 12b) は平均値のみならず標準偏差の増大をも伴っている。

一方、リンパ節転移のあり方をみると、その転

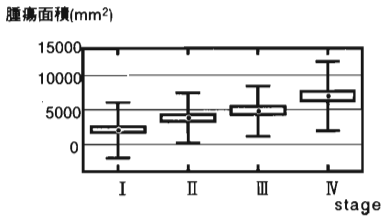


図 12a stage と腫瘍面積

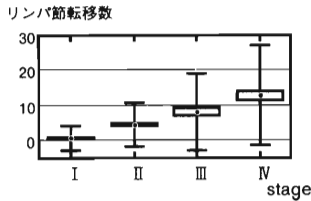


図 12b stage とリンパ節転移数

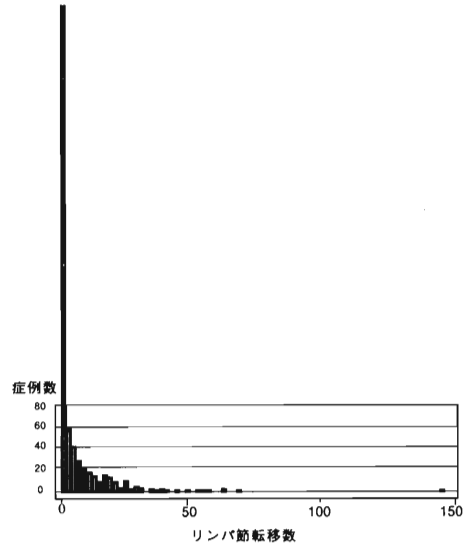


図 13a リンパ節転移数の頻度分布

移数の頻度分布は図 13a のごとくで転移数ゼロから指数的減少傾向を示す。それをリンパ節転移率でみると図 13b のごとくで、転移例は一樣に低値平坦化している。これはリンパ節採取数という人為的要因が効いているためであろうが、その点を考慮すると節転移の sensor としては転移数をとったほうが適していると思われる。

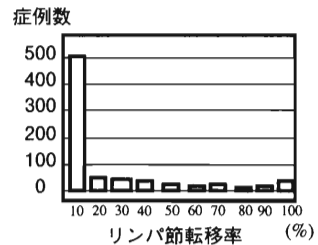


図 13b リンパ節転移率

各 stage 別にみた再発期間の度数も指数関数的減少を示すが(図14), その傾斜は極めてなだらかである。stage IV でも必ずしもリンパ節転移数が多いわけではなく、逆に stage I でも多数転移例がみられる点に留意したい。

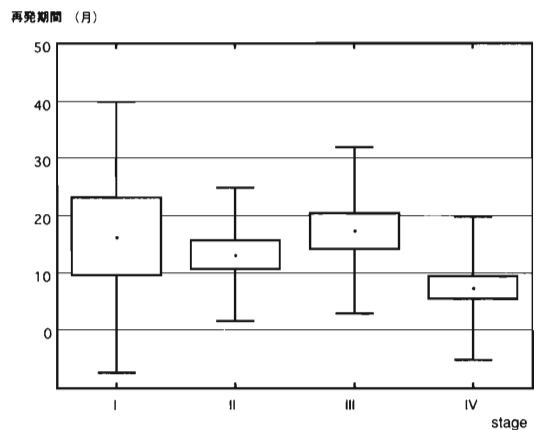


図14 stage 別再発期間

主に深達層群で腫瘍の拡がりか再発期間(月)とリンパ節転移にどう関係するかを見たのがそれぞれ図 15a, b である。腫瘍面積の大きさより浸潤層の深さがかなり再発に有意に相関していることが読み取れる。

4. 時系列分析

最後に再発, 死亡を打ち切り sensor として経時的分析を試みた。図 16a は手術時から再発時までの期間をとって再発例の時間的発症様式を描くために腫瘍面積の大きさをグループ sensor として多項比較を行ったものである。腫瘍面積 6,000~1,200mm²の広域群と逆に小型群が同傾向を示したのに対し、その再発傾向の順序性が崩

れてしまっている。また組織型(図 16b)では高分化群と低分化群で、また部位別(図 16c)では C, M, A でいずれも有意の差がみられない。stage 別

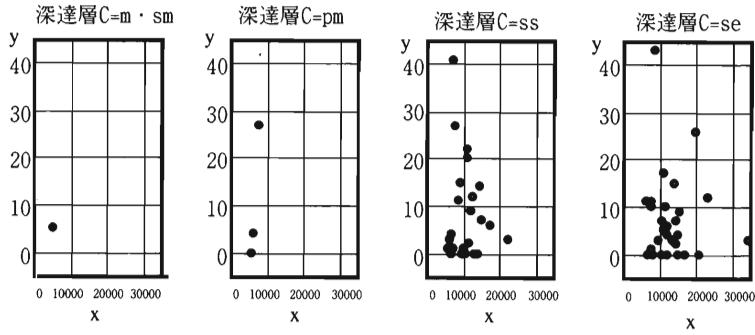


図 15a 腫瘍の拡がりと再発期間
 カテゴリーサイズ散布図：再発期間 (y; 月), 計測腫瘍 (x; mm²).

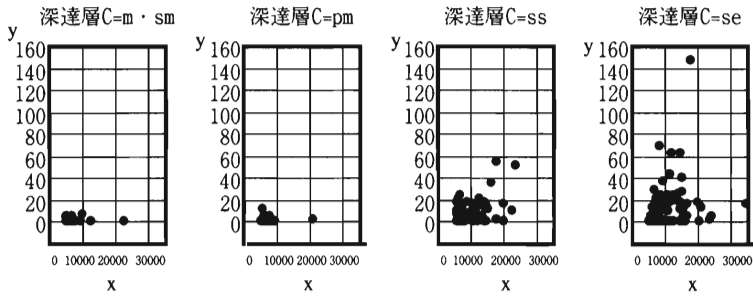


図 15b 腫瘍の拡がりとリンパ節転移
 カテゴリーサイズ散布図：N 転移 (y; 個数), 計測腫瘍 (x; mm²).

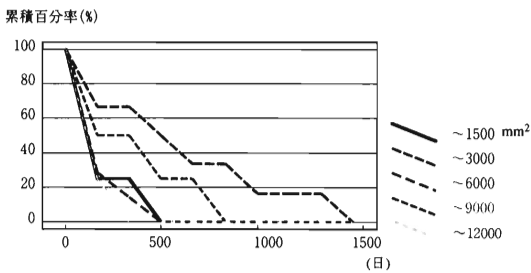


図 16a 再発と腫瘍の大きさ

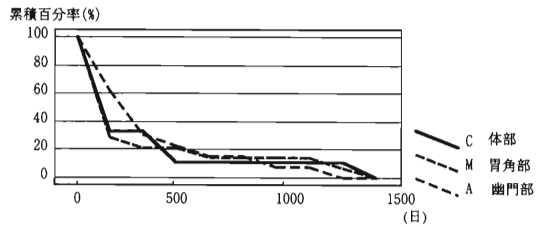


図 16c 再発と発生部位

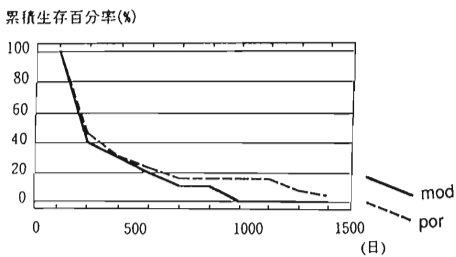


図 16b 再発と組織型

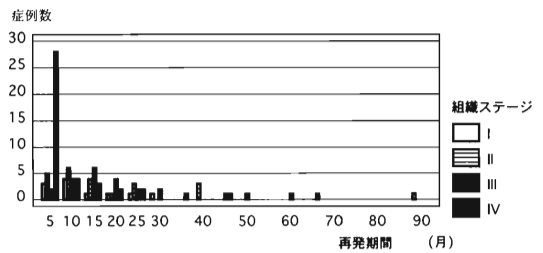


図 16d 再発と stage

(図 16d) でも stage II と stage III で逆転がみられた。なお深達層別でも、早期群と pm 群は近似しているものの、ss 群は他群に比べ画然と再発傾向の高さを示した。

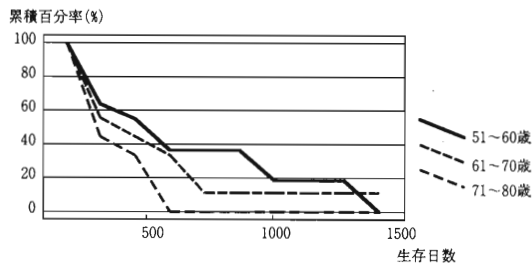


図 17a 発症時年齢別累積生存率

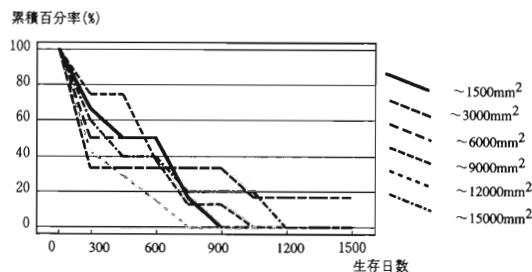


図 17b 腫瘍面積による累積生存率

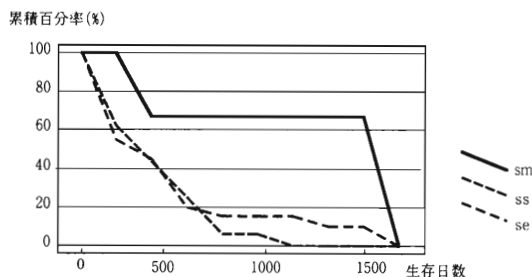


図 17c 深達度累積生存率

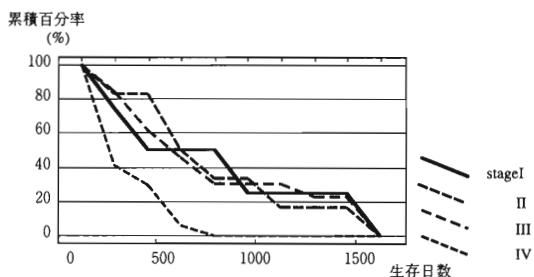


図 17d stage 別累積生存率

次に死亡例を用いて手術時から死亡時までの期間にて各項目別でみると、まず年齢別(図 17a)では、高齢者ほど予後が悪いことが認められた。図 17b は腫瘍の面積を senser として比較すると、面積の順位が術後の近時点では 4 (~9,000mm²) → 1 (~1,500mm²) → 2 (~3,000mm²) → 3 (~6,000mm²) → 6 (15,000~mm²) となるも、中間期以降は 2 → 6 → 4 → 3 → 5 と次第に折れ線の交錯、乱れが生じている。それに対し、浸潤壁層の深さ(図 17c)でみると、早期群と進行群では有意の隔たりがみられた。

一方 stage 別(図 17d)にみると stage I, II, III が同じような傾向を示すのに対し、stage IV は前者と全く離れて予後の悪さを示していた。

考察

「胃に癌が発生する」という事態は多角的、且つ多層的な問題群を私どもに投げかける。それはどのような因縁でこの個体に、且つ何故によりによって胃に生じなければならなかったのかという過去に向けられた問かけと、その後腫瘍細胞がどのような進展モードを選択し、遂には個体の存在基盤を脅かすに到るかという事後に向けられた問かけの反照でもある。前者は発癌論をなし、後者は治療上の strategy を組み立てるための実践的課題に帰属するが、両者は観念上は区別しえても、現実の事態では両者は同根、且つ硬貨の両面であって、互いに切り離すことは不可能である。前者に関して今日、分子遺伝学が人々の関心を誘い、DNA に書かれたコードから個体事象を解読できるという期待を与えているが、それらの間に対一の対応を見出すことは原理的に不可能と思われる。

しかし個体事象から DNA を解読することはさほど困難とは思われない。なぜなら高次の存在から低次の存在を認識し得ても、その逆は成り立たないからである。ここではこうした期待をもってまず incidence の点から眺めていこう。

1. Incidence

胃癌の好発年齢と好発部位を考える上ではそれぞれ消化管の加齢変容と食物の摂取から排泄までの機能形態上の特異性を基盤にして論じなければ

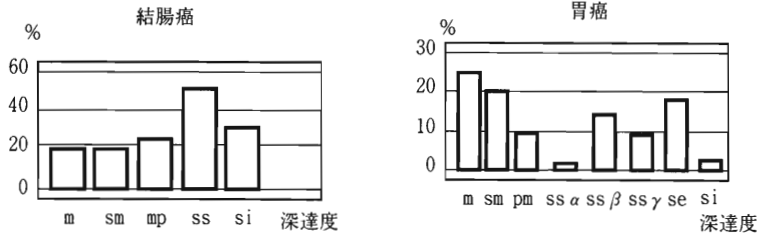


図18 胃癌と結腸癌の比較

ならないであろう。加齢に関しては固有胃腺の減少に伴う表層・陰窩腺管・固有腺の三段階の分化構成に歪みが生ずることと無縁ではないだろう。我が国では幽門腺減少と肛側からの腸上皮化生を徴とする B 型胃炎と発癌の関係が古くから言われているが⁴⁾⁵⁾、体部腺退縮型のいわゆる A 型慢性胃炎では体部領域に乳頭癌が発生しやすい（今回の材料では 0.8%）。圧倒的に多い前者のタイプでは早期癌 IIc 病変に代表される固有腺癌としての早期癌の頻度が高く、結腸癌における進行癌高頻度性との著しい対照をなしている³⁾（図18）。これは固有腺を欠く他の消化管部位では表層・陰窩上皮癌が多いことと軌を一にする事柄といえよう⁶⁾。

胃と大腸末端は 4m 以上の消化管の入り口と出口に位置し、かつ癌が発生しやすい。63歳を軸に単峰性の年齢頻度分布を示す胃癌は結腸癌³⁾と同様の年齢帯に在りながらより尖度が高く、かつ男性の比率が高い。しかし両者とも更年期好発の内分泌・生殖器癌、壮年期好発の肝癌や高齢者好発の肺癌と異なり壮年後期に好発する。これは上述の幽門腺退縮による粘膜性状の荒廃域が胃粘膜代償機能のある臨界点を越えた時期に一致しているのかもしれない。

好発部位に関しては胃での咀嚼・消化の機能分節を代表する三区域に好発しているが、屈曲点となり、かつ自由壁の伸縮の要をなす環胃角部に最も頻度が高いのは同部にかかる経常ストレスの高さを反映しているのかもしれない。ここでの結果からは癌の部位特性からその動態上の大きな意味を拾い上げることができなかつたので、今度は癌のマクロ・ミクロ次序の在り方の多様性について

考察してみよう。

2. 胃癌の肉眼的・組織的表現

従来の胃癌取り扱い規約¹⁾での形態表現の骨格をなすものは分化に関するものである。即ち腺管腺癌の“well”, “moderate”, “poor”を一般型としてその他の属性を特殊型として並列する発想である。自然現象を対象として類型化する営みを分類学 taxonomy と称するが、何を類位 (taxon) と見做すかにより分類法は様々に分岐する。しかし自然の有機の対象には何らかの意味構造が隠れていると思われる。この構造を掘み出したときの上記の分類の妥当性がはじめて明るみに出されるであろう。

多細胞個体は単純な体制から複雑な体制へと進化を遂げたがその逆ではない。卵割から生体までの個体発生に見るように上皮細胞は限られた空間内により多くの細胞共存を可能にする方法を開発しているが、基本は当該細胞がそれ自体に接着している上皮面に対する増殖態度である。それは内腔に乳頭状に面増大を計るか (D 特性)、間質に向かって管を伸展させるか (T 特性)、また血液循環が発生すれば、その先端に無数の units を増幅させるか (A 特性)、更にまた必要に応じて上皮の壁から血管の壁へと細胞移動をはかり内分泌組織を創出させるか (E 特性) のいずれかである。そしてこのシナリオはどの部位の細胞にも局所分化の機能分極能と共に潜在能力として継承されているはずである。

胃上皮の一部が癌化するとその細胞は所の如何を問わず、基本的には胃粘膜上皮系構成の実質単位を最初から (de novo) 作り直そうと試みる。しかし設計図にいささかの欠損があれば、その D・

T・A・E 分化のシナリオ通りにことが運ばず増殖失調として形態表現されてくる。これが「構造異型」の本態にほかならない。この際、単一の分化能が増幅されればそれぞれ D・T・A が純型として、時にキメラ状に混在して出現するであろうが、各特性に多少とも連携があれば D・T・A の family cluster が成立し、各々の葉状増殖単位が識別されるようになる。分化の高低の表象を「乳頭状は高く、腺管形態が貧弱であれば低い」という場合はこの一側面は言い当てても、その本質理解を失していると言わざるを得ない。

いずれにせよこの D・T・A 分化のスペクトルは現実の胃癌組織像のすべてをカバーすることが可能であり、この点から今回の症例での実態を眺めて見よう。まず頻度から見ると胃癌では D 特性が各々の表現程度で等頻度なのに対し、T, A 特性は低表現群と高表現群に乖離している。そして年齢層ではむしろ高齢者に D 特性が、若年層側に A 特性が励起され易い (図 11d)。また部位別では、噴門側で D 特性が有意に高いが、他の領域では T 特性を優位としながら、互いに等しくなる傾向が見られた (図 11c)。一方、小型病変では D, T 特性優位、腫瘍面積の拡大と共に A 特性が増大する (図 11b)。しかしある臨界点を越えた例では D 特性が最優位であった。以上の事実は加齢と共に腫瘍面積が増大し、T 特性を軸に D と A 特性は対照的に変動することを示している。

以上の微視的な変動は巨視的な形態表現に投影されることは十分に想像できる。即ち D 特性は CXN 特性の C と相関係数 $\gamma=0.34$ 、X 特性とは $\gamma=0.51$ の正相関を示すのに対し、T 特性は専ら N 特性と 0.43 の相関性を有するのみで他は相互に殆ど無相関である。CXN-index はかならずしも Borrmann 分類と一義的に対応する訳ではない。B-I 型では D 特性、X 特性が圧倒的に高いこと、B-IV 型では N 特性が高いことは概ね一致しているが、B-II, B-III 型ではそれぞれの index の間のクロスが少なくない。それは早期癌についても言えることである。

3. 腫瘍増殖の拡がり

拡がりに関する表記基準は量的に腫瘍面のほか

に、壁層のレベル、絶対深達厚によって規定されるが、質的には侵攻フロントの性状 (明瞭な境界が連続的 linear か、離散または癒合結節性 lobular か、または不明瞭 diffuse か) がとりあえず挙げられる。まず、腫瘍面積について考察したい。それは発癌細胞群の同時的励起クローン (SC: synchronizing clone) のサイズとその次世帯の同系増幅クローン (AC: amplified clone) に加えて、その後継的に参加してくる周囲の異時的クローン (DC: diachroning clone) が合体したものにほかならない。実際には、それらを正確に区別することは殆ど不可能であるが、粘膜癌や高々 sm 癌にしぼって観察すると、衛星病変の在り方からそれらの区別が微かに見える場合もある。図 7a より窺えるように小病変の粘膜癌から次第に拡大する拡がりの様子は面積に関する限り対数減少型の分布を示しているが、表在拡大癌の存在に関する報告⁷⁻¹¹⁾の存在を考慮すると、SC-クローンのサイズは個人によって大小様々に決定されており、それゆえに癌の大きさは最初から決まっているのではないかと思いたくなる。いずれにせよ癌面積は同時性、通時性を問わず、発癌の de novo 性クローンのサイズを示す重要なパラメーターと考えられる。

一方、深部増殖を取り上げるとこれは明らかに、原発部位からの離散性と細胞増殖加速性の合成されたものであろう。癌面積増大と共に深部浸潤も加速されるが、その最も大きな加速分界点は pm 層にあることは図 8b における population の離散度が同層を境に急に亢まる点や、図 5c の壁層別のレベル加速性からも観て取れる。

癌細胞の深層浸潤力の指標の一つとして絶対深度を癌面積で除した値を考えてみたい。

$$PP \text{ (penetrating power)} = \text{Depth/Width}$$

図 19 は PP-index の壁層別変動をみたものである。平均で sm 癌が高いものの、ほぼ大同小異でかつ標準偏差が大きいことは多分に増殖力は最初から個体毎に決まっている可能性も考えられる。ss に達した後、値が低まるのは壁内飽和をその間の癌面積の拡大が凌駕した結果と思われる。

次に質的な側面を眺めると、linear から lobular

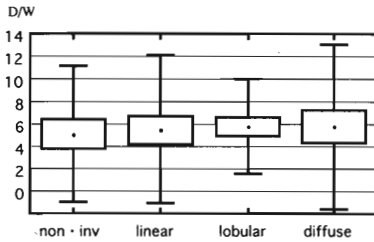


図19 PP-index の壁層別変動

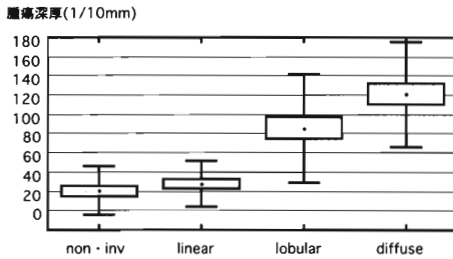


図20 front 性状別腫瘍深部厚

diffuse へと着実な深達厚の上昇がある(図20)のみならず腫瘍面積でも同様の傾向を示す。しかしながら PP-index がほぼ不変であることは腫瘍細胞の増殖性質の一端を垣間見させる。

4. 胃癌の進展モード

ここでいうモードとは癌細胞が原発部位を離れて壁内でも粘膜筋板, 固有筋層の barrier を, また壁外ではリンパ節をどう越えていくかの様態の意味である。すでに壁内要因として固有筋層の持つ barrier 機能の役割について述べたが, それとてあまり強固なものではなく, 不断の収縮弛緩のなかで粘膜内発生する組織液を汲み出す通路となっており早晩, 腫瘍の浸潤性破綻を来すが, 癌フロントの diffuse 型では myolysis を生ぜしめ他の型とは barrier 機能が質的に変化している。

壁外進展の重要な指標となるリンパ節転移は「率」よりも「絶対数」で表現した方が妥当であることは後者が対数減数的頻度分布を示すことよりいえるが, リンパ節転移に最も sensitive な組織要因を相関分析でみると, ①深部浸潤厚, ② front mode, ③ N 特性, ④ T 特性, ⑤癌面積であった。それらは0.4の相関係数を有している。これを①と⑤で三次元の平均面図で展開すると図21となる。

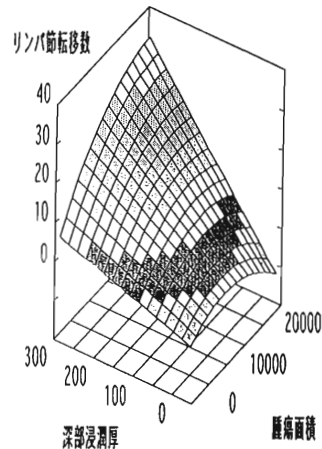


図21 深部浸潤厚と腫瘍面積とリンパ節

遠隔転移となると個体と腫瘍細胞との攻防が繰り広げられるため考慮すべき要因の数は指数関数的に増大するであろう。ここでは組織要因のうち, 特にマクロ的指標である腫瘍面積と浸潤厚に限定して再発, 死亡に関する時系列分析結果を検討してみたが, 腫瘍面積はリンパ節転移には相関していても再発, 死亡に関してあまり大きな予後因子にはなりえていない。一方, 深部浸潤厚は再発に関しては, 最浅層群と最深層群での較差は大きく効いているが, 中間群間ではクロスが多い。死亡要因としては浅層群の中にも20mmを越える最深層群に匹敵する予後の悪い経過を辿る一群が存在することも判明した。front 性状別では diffuse 型で約5%に死亡例がみられ, 他のタイプの5倍以上の予後不良性を呈していた。

まとめ

1) 胃癌の好発年齢は壮年後期に中心を持つ単峰性頻度分布を持ち, 結腸癌のそれと一致するが, より尖度が高く, 且つ, より男性に多い。

2) 胃癌は噴門, 胃角, 幽門の独立した三好発部位を持つが, 胃角部の優位性が高い。

3) 胃癌の組織の多様性は D・T・A 特性によってより適切に表記される。

4) 胃癌の拡がりは量的に面 (W) と深さ (D), 質的に front 性状: linear, lobular, diffuse の三側面で捉えられる。PP-index = D/W は深部浸潤力と定義すると, PP-index は各壁層レベルの癌組

織各々の平均値に差が見られず、個体差が大きい。

5) 癌進展モードを決定する要因はリンパ節転移, 再発, 死亡の各項目に関して深層浸潤厚, front 性状が良い感度を示すパラメーターになるのに対し, 腫瘍面積はリンパ節転移に強く相関する。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約 第12版。金原出版，東京(1993)
- 2) Kawakami M, Fujibayashi M, Aiba M et al: The formal carcinogenesis viewed from the basic structure of the mammary gland—proposal of a new classification system of breast cancer. Int J Oncol 5: 393, 1994
- 3) 今井俊一：大腸癌の組織動態に関する臨床病理学的研究。東女医大誌 65(11): 963-974, 1995
- 4) 石黒信吾, 辻 直子, 寺尾壽幸ほか：胃底腺領域の分化型癌の特徴。胃と腸 29: 1025-1029, 1994
- 5) 中村恭一：胃癌の構造。pp88-90, 116-117, 144-147, 医学書院，東京(1982)
- 6) 松倉則夫, 恩田昌彦, 徳永 昭ほか：胃の腸上皮化生と胃癌との関係。消化器癌の発生と進展 1: 29-31, 1989
- 7) 笠原正男, 田代和弘, 竹下健也ほか：表層拡大型胃癌の組織発生と進展。消化器癌の発生と進展 2: 247-251, 1990
- 8) 池口正英, 太田道雄, 角 賢一ほか：胃癌の粘膜面からみた広がり と壁深達度の関係—とくに上部胃癌の特徴について—。日消外会誌 21: 809-813, 1988
- 9) 高橋正倫, 遊佐幸暁, 山崎 匡：微小および小胃癌の発育進展様式の検討。消化器癌の発生と進展 2: 257-259, 1990
- 10) 岡村 健, 能塚隆之, 矢毛石陽一ほか：早期胃癌における癌の粘膜内の広がりに関する検討—癌の領域発生説について—。消化器癌の発生と進展 2: 239-242, 1990
- 11) 伊藤 透, 磨伊正義, 大井章史：微小癌よりみた胃未分化型癌の癌発生初期における発育進展様式に関する組織学的検討。消化器癌の発生と進展 1: 313-317, 1989