日消外会誌　8（5）：463～465，1975年

特別講演

胃癌の進展
― とくにスキルスの成り立ちについて ―

国立がんセンター病理部
佐野　量造

PROGROSES OF GASTRIC CANCER
—HISTOGENESIS OF LINITIS PLSTICA TYPE OF STOMACH CANCER—

Ryozo Sano, M.D.
Division of Pathology National Cancer Center Tokyo, Japan

日本においていわゆる早期癌の発見は過去10年間においてめざましい進歩をとげ，手術された胃癌の約20%が早期癌を占め，かつ，その5年生存率もmの癌は100%，smの癌は90%近くの好成績が得られている．

しかし，これらの早期胃癌が果してすべての胃癌の真の早期を意味するものであるか，否か，言い換えれば，いわゆる早期胃癌と進行癌のつながりを現時点においてあらためて再検討する必要があるのではないかと考える．とくに早期胃癌中最も多くを占めているⅡC型早期癌がいかなる進行癌に推移するのか，これと，スキルス（Limitis plastica type，ボルマンⅣ型癌）の関連性の有無は臨床的にも，また病理学的にも重要な問題である．胃癌の進展をこれに重点を置いて筆者の考えをのべてみることにする．

1）IIc 型早期胃癌は果してスキルスに移行するか

肉眼的にⅡC型早期癌と診断されたものでも，それがsm以下の深部に浸潤した進行癌であれば，それはめだつた潰瘍形成もなく，また隆起もないという理由でこれをボルマンⅣ型癌として，分類している研究者が多い．まずボルマンⅣ型癌の定義であるが，それはDiffuse Karzinomeと分類されており，その説明として，Ⅳ型癌は肉眼的に大きな潰瘍も隆起もない平板状に浸潤する癌としてのべられている．この点，日本の学者の間には"Diffuse"という意味よりも"平担な"進行癌という点にボルマンⅣ型癌の分類の重点を置いているように思はれる．日本では臨床的に一般にはスキルスと呼ばれ，欧米ではLimitis plastica typeがボルマンⅣ型癌に相当する．

筆者らはⅡC早期癌の進行したと考えられる進行癌（ⅡC進行型と仮称する）とLimitis plasticaの相違の有無を種々の面から検討してみた．

① ⅡC進行型としたものは肉眼的に早期癌と診断されたが組織学的にはsm以下に浸潤した癌であり，その浸潤範囲は胃全体からみると，せいぜいその1領域（胃癌規約のA.M.Cの1領域）を占めているに過ぎないが，スキルス，またはLimitis plasticaと肉眼的に診断される例はいずれも，A.M.Cの全領域に及んで浸潤している．ⅡC進行型とスキルスの頻度は筆者らの648例の潰瘍型進行癌では前者は24.5%，後者は10.8%を占めている．

② ⅡC進行型とスキルスの深部浸潤型式を組織学的に検討すると，前者では粘膜内癌巣より漸次的あるいは連続性に深部に浸潤しているが，後者では粘膜内癌巣の大小に関係なく，それよりはるかに広範に，かつ非連続的あるいは飛躍的に深部に浸潤している．

③ ⅡC進行型スキルスに合併している消化性潰瘍（この部にはほとんど粘膜内の癌巣が発見され，原発部とみて良い）の種類と部位を比較すると，前者では早期癌のⅡC型と同じく，UlⅡ，UlⅢ，UlⅣの潰瘍がほぼ早期癌と同様の頻度で小弯，胃角を中心として多く存在する．これに対し，スキルスではUlⅡの浅い潰瘍が大部分で，かつそれは胃体部とくに大弯附近に多く存在する．

④ スキルスは広いⅡC早期癌（表層拡大型胃癌）が緩慢に深部浸潤して生じたものではないかという学者がいる．この点について筆者らはⅡC進行型とスキルス

における粘膜内癌巣の大きさを，0.1～2.0cm，2.1～5.0cm，5.1cm 以上の3種に分けて比較した．その結果は大きさに関する頻度の相違は両者の間に認められなかつた．すなわち，より広いⅡC型早期癌がスキルスになるという根拠はなく，また，この研究の結果，0.1～2.0cm以内の微小粘膜内癌巣もスキルスの原発巣となることが判明した．

⑤　胃癌にかぎらず悪性腫瘍においてそれを同一のものとして扱かうか，また別個のものとして分類するか，この点において最も重要なことは予後の相違である．

ⅡC進行型とスキルスの5年生存率を筆者らの材料について検討すると，ⅡC進行型としたものはボルマンⅡ型と同じく，その5生率は38.5%であるが，スキルスは全例が3年以内に死亡している．

⑥　スキルスは従来，他の進行癌と異なり，若い女性に多いことが知られている．

筆者らの材料では潰瘍型進行癌（ⅡC進行型を含む）648例の平均年令は54.1歳，スキルス61例では49.1歳である．また性別については前者は男女比は 1.7で男に多いが，後者では 0.9で女性に多い．

以上，ⅡC進行型とスキルスを比較したが浸潤範囲，深部浸潤の型式，発生部位，および予後などについて両者には明らかな相違があり，これを同一に論ずべきものではないと考える．

2)　スキルスにおける広範囲の浸潤について

スキルスはびまん性癌とよばれるように胃全体に及ぶ広範な浸潤をきたす点にその大きな特徴がある．

この原因について検索した結果，スキルスの大部分の例に高度のリンパ管内浸潤を認めることができた．この所見は硬化のあまり進行していない部分に良く識別される．すなわち，スキルスにおける胃壁の広範な浸潤はリンパ管を通じて行はれるものと推測される．(lymphangiosis carcinomatosa)，これは乳癌の胃転移にみられる Limitis plastica および直腸原発の Limitis plastica においても同様の高度の lymphangiosis carcinomatosa の所見が認められたことによつてもうらづけられる．

3)　スキルスにおける膠原線維の増生について

スキルスを最も特徴づける膠原線維の増生については一般に癌細胞に対する宿主の間質反応と考えられている．しかし，臨床経過でも知られるように，かなり短期間に胃全体に及ぶ広範な硬化を単純な間質反応として理解されるものか，どうか甚だ問題がある．

まず，スキルスの切除材料の割面を注意してみると，硬化は一様に生じているのではなく，硬化した部と水腫様の部の混在しているのに気づく．これらの多くの経験から線維性硬化をきたす前に水腫様の時期が先行するのではないかと推測した．多くの材料を収集しているうちに，これらの推測をうらづける水腫様肥厚を主体としたびまん性癌の2例を手に入れることができた．この2例はいずれも胃壁は高度に水腫状肥厚を示しているが硬化はなく，また組織学的には至る所のリンパ管内に癌細胞の栓塞の認められたびまん性癌であつた．当時これらの水腫様変化はおそらく，癌細胞のリンパ管内栓塞の結果生じた滲出，あるいはリンパ液がうつ滞しそれが線維増生を促がすという Epinger, Rössle の seröse Entziimdung の概念で説明できるのではないかと考えた．同様の考えは Saphiret (1943) によつてのべられている．筆者らはこの水腫液について線維素の検出を試みたが証明できず，また，PAS 染色による酸性多糖類の増加も認められなかつた．

この水腫液の性状をさらに，元本院研究所，生化学の竹内博士（現・東京女子医大，消化器センター教授）の協力により Hydroxyproline の測定を行うことができた．現在，膠原線維の生成の機序については，つぎのように考えられている．すなわち，アミノ酸を母体として細胞内においてプロトコラーゲンがつくられ，それが細胞外に出ると水溶性コラーゲンとなる．この水溶性コラーゲンは間質中に存する酸性多糖類と結合し，さらに酵素 (monoaminoxydase) の作用により不溶性コラーゲンに変化する．不溶性コラーゲンになつて初めてアザン染色等で染出される膠原線維として認められる．この水溶性コラーゲン量はHydroxyproline を測定することにより間接的にその量を知ることができる．前述した2例の水腫様肥厚を主とするびまん性癌について Hydroxyproline の測定を行つた結果では，水腫様部には，膠原線維の多い部と同様あるいはそれ以上に高い値の Hydroxyproline が証明された．すなわち，この結果より，水腫様液には多量の水溶性コラーゲンの含まれていることが知られた．これらの測定結果から筆者らはスキルスにおける広範かつ高度の胃壁の硬化は水溶性コラーゲンが不溶性コラーゲンに変化することによつて生ずるものと考えた．しかし，ここで残る大きな問題は水溶性コラーゲンがいかなる細胞によつて産生されるかについてである．現在，一般に膠原線維は線維芽細胞からつくられると考えられている．

しかし，今回のスキルスの材料においては水溶性コラ

ーゲンが多量に証明された水腫様部には線維芽細胞の増殖はなく，この部には多数の癌細胞のリンパ管内栓塞が認められた．以上のことから，癌細胞が水溶性コラーゲンを産生するという可能性も否定されない．

直接，癌細胞がこれを産生し得ないとしてもスキルスにおける癌細胞の性格が水溶性コラーゲンの産生に大きく関与していることは事実であろう．筆者らはこの問題を別な面から推測してみた．すなわち，種々の他臓器に原発した癌が胃に転移した場合における間質反応を検査した結果では乳癌の転移のみが高度の膠原線維の増生を伴つていた．乳癌の胃転移がまれに Limitis plastica type の所見を示すことは以前から報告されており，筆者らもこれに相当するものを2例経験している．

何故に乳癌の転移巣のみに胃の間質は Limitis plastica 様の反応を示すのか，この点についても，単にこれを宿主の癌細胞に対する単純な間質反応として理解することは困難であろう．

4) スキルスの経過について

上述の病理学的および生化学的検索の結果から，筆者らはスキルスの経過につぎの時期のあることを想定した．

① 浸潤期：癌細胞がもつぱらリンパ管を通じて胃壁に広範に浸潤する時期

② 水腫時：水溶性コラーゲンが多量に産生される時期

③ 硬化期：水溶性コラーゲンが不溶性コラーゲンに変化し胃壁が高度に線維性の肥厚をきたす時期

浸潤期と水腫期がどの程度の期間存続するものか，これを推測させる資料がないので不明であるが水腫期より硬化期への移行は予想外に短期間に行はれるのではないかと考える．すなわちスキルスの臨床追跡資料を検討すると，その患者の多くは4～5年前異常なしとされたものが術前1年あるいは極端な例では1カ月前に初めて胃の硬化に気付きスキルスと診断される例が珍らしくない．

5) 胃癌の進展における生物学的態度の相違について

5年以上10年近く良性潰瘍として観察された患者が癌として診断され，手術された例が粘膜内にとどまるいわゆる“早期癌”であることが経験され，また，ⅡC型早期癌の断端浸潤例の再発をきたしたものでは術後5～6年で残胃に再発しても，それが粘膜内にとどまるmの癌であることが多い．

他方，スキルスのように4～5年前異常なしとされた患者が短期間に胃全体におよぶ硬化をきたして死亡する例がある．胃癌の進展を論ずる場合に癌細胞の性格を同一のものとして扱かうことは危険である．胃癌の進展を左右するものは癌細胞の発育速度，脈管浸潤の有無が主要な因子であり，それはすべて癌細胞の生物学的態度に関係するものと考えられる．

表層拡大型のごとき早期癌は深部浸潤する傾向が少なく長期間粘膜内にとどまる低悪性度の癌とすればスキルスは好んでリンパ管に浸潤し胃全体を侵かす悪性度の強い癌であると考える．この点，スキルスは早期癌の見逃がしによつて生じた癌の終末像であるとの考えは胃癌の生物学的な態度の差を無視したものであろう．現在手術されている“早期癌”のうちには真の早期を意味する癌も含まれていることは確かであるが，その多くは生物学的に低悪性度の癌であると考えられる．これをうらづける資料の1つとして，切除された早期癌，進行癌，剖検された胃癌の平均年令を筆者らの材料によつて調らべると，早期癌（400例）は55.6歳，進行癌（手術例1,093例）57.0歳，剖検例（410例）は54.5歳で，剖検例が最も若年である．この事実は急速に進展する胃癌の多くあることを物語つている．

今後，残された問題は急速に進展する胃癌の真の初期像の把握とその対策であろう．

主要文献

1) 佐野量造ほか：Borrmann Ⅳ型癌の成り立ちについて，日本病理学会々誌，60，1971.
1) 佐野量造ほか：スキルス Linitis plastica）の組織発生に関する病理学的ならびに生化学的研究，胃と腸，9，455，1974.
3) 佐野量造：胃疾患の臨床病理，1974，医学書院，東京.
4) 竹内 正ほか：ボルマンⅣ型癌（スキルス）の成立機序に関する研究，日本消化器病学会誌，69，83，1972.
5) Saphir, O. et al.: Linitis plastica type of carcinoma. Surg. Gynec. Obstet., **76**: 206, 1943.