

# 胃癌と大腸癌の癌細胞分裂能に関する研究 —とくに両癌腫の癌細胞分裂能の相違について—

神戸大学医学部第1外科

多淵 芳樹 南 正樹 中村 毅  
大山 正 滝口 安彦 齊藤 洋一

## A STUDY ON MITOTIC ACTIVITY OF HUMAN GASTRIC AND COLO-RECTAL CANCER —DIFFERENCE OF MITOTIC ACTIVITY BETWEEN GASTRIC AND COLO-RECTAL CANCER—

Yoshiki TABUCHI, Masaki MINAMI, Tadashi OHYAMA,  
Yasuhiko TAKIGUCHI and Yoichi SAITOH  
First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

胃癌35例と大腸癌25例を対象として、細胞分裂阻止法 stathmokinetic method により両癌腫の癌細胞分裂能（癌細胞分裂指数・癌細胞分裂指数比ならびに癌細胞産生率）を測定して対比するとともに、種々の臨床病理学的所見との関連性を検討した。

癌細胞分裂能は癌径・深達度・stage・組織型など癌腫の状態で変化してことを示すと同時に cell kinetics からみて両癌腫は癌腫として共通の現象が存在しているが、胃癌は大腸癌よりも2.1~3.6（平均2.9）倍高い癌細胞分裂能を有していることを示した。この胃癌と大腸癌の癌細胞分裂能の差が両癌腫の悪性度や発育速度の差に関与している可能性について、文献的に考察を加えた。

索引用語：胃癌，大腸癌，癌細胞分裂能，癌細胞産生率，悪性度

### はじめに

一般に、胃癌は大腸癌よりも生物学的悪性度が高いと考えられている。この癌腫の悪性度に関する研究はこれまで主として癌腫の原発巣や転移巣における発育速度<sup>1)~3)</sup>・担癌生体の自然史<sup>3)~4)</sup>や癌腫切除後の生存率などから検討されて来ている。癌腫の悪性度の一指標となりえると考えられる癌細胞の増殖能ないし分裂能と生物学的悪性度との関係についての研究<sup>5)~9)</sup>はいまだ少なく、未解決な部分が多い。また、ヒトの胃癌と大腸癌の癌細胞増殖能ないし分裂能を比較して検討した研究は見当たらず、実際に両癌腫でどの程度の相違があるかはいまだに明らかにされていない。

著者らは両癌腫の悪性度に関する研究の一貫として、比較的簡便に癌細胞の分裂能を測定し得る細胞分裂阻止法 stathmokinetic or mitosis arrest method<sup>10)~15)</sup>を用いて両癌腫の癌細胞分裂能を測定し対比するとともに種々の臨床病理学的所見との関連を

検討し、若干の知見を得たので報告する。

### 研究対象と方法

未治療の胃癌35例と大腸癌25例を対象として、細胞分裂阻止法 stathmokinetic or mitosis arrest method<sup>10)~14)</sup>により、癌細胞の分裂能を測定した。すなわち、VCR (vincristine sulfate, Oncovin®, Eli-Lilly Co.) 0.025mg/kg を癌腫切除16時間前に静脈投与して切除標本を10%中性ホルマリン中で固定後、癌腫の中心を通る切片を作成して厚さ3 $\mu$ の切片とし、Hematoxylin-Eosin 染色を行い、下記の方法に従って癌細胞の分裂能を測定した。

個々の癌腫の部位における癌細胞分裂能（増殖能）の差<sup>7)8)11)12)16)</sup>を可能なかぎり最小限に留めると同時に癌腫の平均的な癌細胞分裂指数を測定するために、癌腫の口側および肛門側の各胃腸管壁層における癌先進部の癌細胞分裂指数を測定して、その平均値を個々の癌腫の癌細胞分裂指数とした<sup>13)~15)</sup>。例えば、pm 癌で

は口側と肛門側における m, sm および pm 層の癌先進6部位について、1部位平均3,000個の癌細胞中の分裂細胞を測定し、癌細胞1,000個に対する分裂細胞数を癌細胞分裂指数(%)とし、その6部位の平均値を pm 癌の癌細胞分裂指数とした。pm 癌と同様、m 癌では2部位・sm 癌では4部位・ss (a<sub>1</sub>) 癌では8部位・se (s, a<sub>2</sub>) 癌では10部位の癌細胞分裂指数を測定して、その平均値をおおのこの癌腫の癌細胞分裂指数とした<sup>13)</sup>。なお、VCR の癌細胞分裂阻止効果の観察と癌細胞産生率<sup>12)</sup>を測定するために(後述)、VCR 非投与胃癌9例と大腸癌9例を使用して、VCR 投与例と同様な方法で癌細胞分裂指数を測定した。

胃癌と大腸癌の癌細胞分裂能の比較は両癌腫の癌細胞分裂指数と平均癌細胞分裂指数比(平均癌細胞分裂指数を胃癌  $\bar{x}_g$ 、大腸癌  $\bar{x}_{cr}$  とすると  $\bar{x}_g/\bar{x}_{cr}$  で表わされる)ならびに平均癌細胞産生率 cell production rate, CPR (cell/1,000 cells/hr) で行った。なお、CPR は次式より算出した。

$$CPR = \frac{\bar{x}_t - \bar{x}_0}{t}$$

すなわち、ここで t は VCR 投与から癌腫切除までの時間(16時間)、 $\bar{x}_t$  は t 時間後の平均癌細胞分裂指数、 $\bar{x}_0$  は VCR 非投与例すなわち t=0 時の平均癌細胞分裂指数を示す。また、胃癌および大腸癌の臨床病理所見は両癌腫の取扱い規約<sup>16)17)</sup>に従って記載した。

研究結果

I. 胃癌および大腸癌の癌細胞分裂能

胃癌および大腸癌の癌細胞分裂指数は VCR 非投与の対照例ではおのおの 21.1±4.6%、15.6±3.9%、VCR 投与例ではおのおの 84.1±20.4%、29.0±9.6% であり、対照例および VCR 投与例ともに胃癌は大腸癌よりも有意に (p<0.01) 癌細胞分裂指数は高い値を示した。

VCR 投与例の胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比は 2.9 ( $\bar{x}_y = 84.1/\bar{x}_{cr} = 29.0$ ) であり、癌細胞産生率 CPR は胃癌では 5.2±1.3 (2.8-7.9) cells/1,000cells/hr、大腸癌では 1.9±0.6 (0.8-3.1) cells/1,000cells/hr であり、胃癌の CPR は大腸癌よりも有意に (p<0.01) 高い値を示した(表1)。

II. 胃癌および大腸癌の臨床病理所見と癌細胞分裂能

VCR 投与胃癌35例と大腸癌25例について、種々の臨床病理所見と癌細胞分裂能との関係を検討した。

1) 平均直径と癌細胞分裂指数

表1 胃癌および大腸癌の癌細胞分裂能

癌腫	癌細胞分裂指数 (%)	癌細胞産生率 (cell/1000 cells/hr)	胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比
胃癌 (n=35)	84.1±20.4   P<0.01	5.2±1.3   P<0.01	2.9
大腸癌 (n=25)	29.0±9.6	1.9±0.6	1.0

癌病巣の長径とその直直径の平均値を平均直径 (ycm) として、癌細胞分裂指数 (x%) との関係を見た。胃癌においては  $y = 4.2x + 60.3$  (r=0.527, p<0.005)、大腸癌においては  $y = 2.7x + 14.8$  (r=0.575, p<0.01) の正の相関が認められ、胃癌と大腸癌においては平均直径が増すに従って癌細胞分裂指数は高値を示した(図1)。

II) 肉眼形態と癌細胞分裂能

胃癌および大腸癌において、O型は1-5型よりも癌細胞分裂指数は低い値を示したが、胃癌の1-5型間および大腸癌の1-4型間では癌細胞分裂指数に有意な差は認められなかった(表2)。

胃癌と大腸癌を比較すると、いずれの肉眼型においても胃癌の癌細胞分裂指数は大腸癌より高値を示し、胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比は2.4~3.6の間であった。その比の最も低い値を示した肉眼型は4型であった(表2)。

III) 壁深達度と癌細胞分裂能

図1 胃癌および大腸癌の平均直径と癌細胞分裂指数

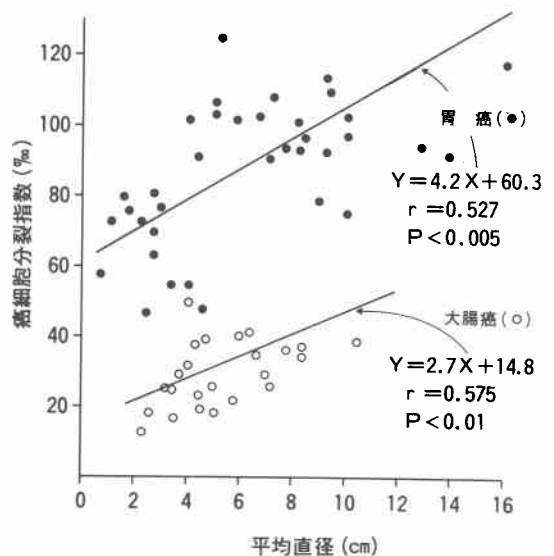


表2 肉眼形態と癌細胞分裂指数および癌細胞指数比

肉眼型	癌細胞分裂指数 (%)		胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比
	胃癌	大腸癌	
0型	60.2±13.1 (n=11)	16.9±4.9 (n=2)	3.6
1型	83.5±7.5 (n=2)	29.6±7.6 (n=3)	2.8
2型	99.6±8.5 (n=8)	29.7±9.5* (n=19)	3.4
3型	103.0±13.4 (n=5)	—	—
4型	88.7±10.1 (n=6)	37.5 (n=1)	2.4
5型	87.7±15.4 (n=3)	—	—

\* P<0.01:胃癌と大腸癌の間

表3 壁深達度と癌細胞分裂指数および癌細胞分裂指数比

壁深達度	癌細胞分裂指数 (%)		胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比
	胃癌	大腸癌	
m	57.4±16.0 (n=5)	21.8 (n=1)	—
sm	65.5±9.0 (n=6)	12.0 (n=1)	—
pm	85.8±13.8 (n=4)	27.1±8.1* (n=5)	3.2
ss (a <sub>1</sub> )	100.0±15.1 (n=6)	29.2±11.7* (n=8)	3.4
se (s, a <sub>2</sub> )	95.1±10.3 (n=14)	32.6±6.6* (n=9)	2.9

\* P<0.01:胃癌と大腸癌の間

癌腫の壁深達度と癌細胞分裂指数との関係は表3のとおり、胃癌においても大腸癌においても壁深達度が進む程癌細胞分裂指数は高値を示す傾向があった(表3)。

大腸癌のmとsm症例はおのおの1例と少なく、胃癌との比較は困難であったが、pm・ss(a<sub>1</sub>)・se(s, a<sub>2</sub>)のほぼ同一深達度で両癌腫を比較すると、胃癌は大腸癌よりも明らかに(p<0.01)癌細胞分裂指数は高く、その癌細胞分裂指数比は2.9~3.4の間であった(表3)。

IV) 組織型と癌細胞分裂能

検討症例の少ない印環細胞癌と膠様腺癌(粘液癌)を除外した胃癌33例と大腸癌23例について、ほぼ同一組織型で両癌腫の癌細胞分裂能を比較し検討した(表4)。なお、組織型は大腸癌取扱い規約<sup>17)</sup>に従って分類し、胃癌取扱い規約<sup>16)</sup>による乳頭腺癌と高分化型管状腺癌を高分化腺癌に、中分化型管状腺癌を中分化腺癌に相当すると仮定して両癌腫の癌細胞分裂能を検討した。

表4 組織型と癌細胞分裂指数および癌細胞分裂指数比

組織型**	癌細胞分裂指数 (%)		胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比
	胃癌	大腸癌	
高分化腺癌	78.1±20.4 (n=14)	24.9±8.8* (n=15)	3.1
中分化腺癌	77.2±12.9 (n=6)	33.2±5.3* (n=5)	2.3
低分化腺癌	88.9±21.9 (n=13)	41.6±6.4* (n=3)	2.1

\* P<0.01:胃癌と大腸癌の間

\*\* 胃癌のpapとtub<sub>2</sub>を高分化腺癌に、tub<sub>3</sub>を中分化腺癌に、porを低分化腺癌に相当するとして取扱った。

胃癌と大腸癌においては癌細胞の分化度が低い程癌細胞分裂指数は高値を示す傾向にあったが、いずれの組織型においても胃癌は大腸癌よりも明らかに(p<0.01)癌細胞の分裂指数は高値を示した。胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比は、高分化腺癌では3.1、中分化腺癌では2.3、低分化腺癌では2.1であり、癌細胞の分化度が低いほど胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比は縮小する傾向があった(表4)。

V) stage分類と癌細胞分裂能

胃癌のstage Iはstage III・IVよりも、大腸癌の

表5 stage分類と癌細胞分裂指数および癌細胞分裂指数比

stage分類	癌細胞分裂指数 (%)		胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比
	胃癌	大腸癌	
I	66.1±17.7 (n=14)	22.7±7.3* (n=6)	2.9
II	89.0 (n=1)	31.4±10.0 (n=8)	—
III	99.0±14.6 (n=10)	29.3±4.8 (n=2)	3.4
IV	93.3±9.2 (n=10)	31.0±6.6* (n=4)	3.0
V	—	31.1±11.6 (n=5)	—

\* P<0.01:胃癌と大腸癌の間

表6 原発巣とリンパ節転移巣の癌細胞分裂能

癌腫	癌細胞分裂指数 (%)		癌細胞産生率 (cell/1000 cells/hr)	
	原発巣	転移巣	原発巣	転移巣
胃癌 (n=13)	90.4±17.4	115.9±29.4*	5.6±1.1	7.2±1.8*
	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
大腸癌 (n=10)	30.2±8.2	46.3±10.9**	1.9±0.5	2.7±0.9*

\* P<0.025:原発巣と転移巣の間

\*\* P<0.01:原発巣と転移巣の間

stage I は stage II・III・IV・V よりも有意に ( $p < 0.01$ ) 低い癌細胞分裂指数を示したが、胃癌の stage III と IV の間および大腸癌 stage II から V の間には有意な差は認められなかった。胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数比は2.9~3.4の間にあった(表5)。

#### VI 原発巣とリンパ節転移巣の癌細胞分裂能

癌腫の原発巣とリンパ節転移巣の癌細胞分裂能を同時に測定した胃癌13例と大腸癌10例について、原発巣と転移巣の癌細胞分裂能を検討した(表6)。

癌細胞の分裂指数は胃癌の原発巣および転移巣ではおのおの $90.4 \pm 17.4\% \cdot 115.9 \pm 29.4\%$ 、大腸癌ではおのおの $30.2 \pm 8.2\% \cdot 46.3 \pm 10.9\%$ であり、原発巣および転移巣ともに胃癌の癌細胞分裂指数は大腸癌よりも有意に ( $p < 0.01$ ) 高く、また胃癌と大腸癌においては原発巣よりも転移巣で有意に(胃癌では  $p < 0.025$ 、大腸癌では  $p < 0.01$ ) 高い癌細胞分裂指数を示した(表6)。

胃癌の原発巣と転移巣の癌細胞産生率はおのおの $5.6 \pm 1.1$  ( $3.7-7.1$ ) cells/1,000 cells/hr  $\cdot 7.2 \pm 1.8$  ( $5.0-11.8$ ) cells/1,000cells/hr、大腸癌では各々 $1.9 \pm 0.5$  ( $0.9-2.5$ ) cells/1,000cells/hr  $\cdot 2.7 \pm 0.9$  ( $0.7-4.4$ ) cells/1,000cells/hr であり、原発巣および転移巣においても胃癌は大腸癌よりも有意に ( $p < 0.01$ ) 高く、また胃癌と大腸癌においては転移巣は原発巣よりも有意に ( $p < 0.025$ ) 高い癌細胞産生率を示した(表6)。

### 考 察

癌腫の悪性度の一指標となりえると考えられる癌細胞の増殖能ないし分裂能と生物学的悪性度との関係についての研究<sup>9)~9)</sup>はいまだ少なく、未解決な点が多い。また、ヒトの胃癌や大腸癌の増殖能を測定した研究<sup>7)~15)18)22)25)</sup>は比較的多いが、両癌腫の癌細胞増殖能や分裂能を比較検討した論文は見当たらず、実際に両癌腫で増殖能や分裂能にどの程度の相違があるのかはいまだ明らかにされていない。そこで、著者らは比較的簡便に癌細胞の分裂能を測定可能な細胞分裂阻止法 stathmokinetic or mitosis arrest method<sup>10)~15)</sup>により、両癌腫の癌細胞分裂能の比較を試みた。

現在、細胞増殖能(分裂能)の測定法は著者らが本研究で用いた stathmokinetic method と autoradiographic method が知られているが、ヒトの癌腫を対象とする場合は前者は後者よりも優れていると思われる。すなわち、同一癌腫においても部位により癌細胞の増殖能ないし分裂能は著しく異なっていることが明ら

かにされており<sup>7)8)11)12)16)</sup>、癌細胞の増殖能を比較する場合は個々の腫瘍について計測部位を統一しないし一定にして癌腫の平均的な増殖能を測定する必要がある<sup>13)14)</sup>。この目的のためには、ヒト癌腫に対して非常に小さな組織片のみに適応しえる autoradiographic method よりも通常のパラフィン切片で解析可能な stathmokinetic method の方が優れていると考えられるからである。

VCR による stathmokinetic method で細胞分裂能を測定する場合、最も重要であり問題となるのは VCR の投与量と投与後の観察時間であると考えられるが、この点に関しては研究者<sup>11)~15)19)20)</sup>により異なりいまだ一致した見解は得られていない。著者らはこれまでの検討で、胃化生粘膜増殖帯<sup>13)14)</sup>および大腸粘膜増殖帯<sup>15)</sup>においては VCR 0.025mg/kg 投与16時間は分裂期に入った細胞はすべて一定の割合で分裂中期に停止されて細胞分裂指数は直線上の増加を示すことならびにこの VCR 投与量と観察期間においては細胞分裂阻止効果は胃化生粘膜と大腸粘膜に対しては同等に作用することを明らかにし、ヒトの胃と大腸における細胞分裂能の測定は VCR 0.025mg/kg 投与16時間後に行うのが最も妥当であるとの結論に達している<sup>13)~15)</sup>。このため、本研究においても VCR 投与量を0.025mg/kg、その観察期間を16時間と設定して、胃癌と大腸癌の癌細胞分裂能を測定して対比するとともに種々の臨床病理学的所見との関連を検討した。

癌腫の種々な臨床病理所見と癌細胞の増殖能ないし分裂能との関連を検討した研究は比較的多い。癌病巣の大きさとの関係では、Meyer ら<sup>21)</sup>は乳癌で検討し、著者らの得た胃癌と大腸癌の結果と同様癌病巣が大きくなる程癌細胞の増殖能は高まると報告している。癌腫の肉眼形態に関して、新畑<sup>9)</sup>は胃癌の2型は3型より増殖能は高いと述べている。著者らの検討では、胃癌と大腸癌はともに1-4型の癌細胞分裂能はO型よりも有意に高い値を示したが、1-4型間では有意な差は認められなかった。癌腫の壁深達度と増殖能との関係では、安川<sup>9)</sup>は胃癌で検討し、漿膜浸潤程度と癌細胞増殖能は平行すると述べている。この点に関しては、胃癌と大腸癌においては壁深達度が深いほど癌細胞の分裂能は高い傾向が認められた。癌細胞の分化度と増殖動態との関連は胃癌<sup>9)13)14)21)22)</sup>・大腸癌<sup>15)</sup>・膀胱癌<sup>5)</sup>・子宮癌<sup>6)</sup>・肺癌<sup>23)</sup>・脳腫瘍<sup>7)</sup>等で認められ、癌細胞の分化度が低くなるほど増殖能は高まると報告されている。本研究においても、同様な結果が示されると同

時に胃癌と大腸癌においては分化度が低い程癌細胞分裂能の差が縮小する傾向が認められた。癌腫の原発巣とリンパ節転移巣における癌細胞の増殖能に関して、Wright ら<sup>12)</sup>・安川<sup>9)</sup>は胃癌で、また Lieb ら<sup>35)</sup>は大腸癌で検討し、著者らの胃癌と大腸癌における結果と同様原発巣よりも転移巣で増殖能は高いと報告している。

癌腫の臨床病理学的所見と癌細胞増殖能ないし分裂能との間に上述のとおり相関が認められたと報告されている。このことは癌腫の種々な状態によって癌細胞の増殖能が変化することを示していると考えられるが<sup>13)14)27)</sup>、癌細胞の増殖能それ自体は癌腫の状態によってそれ程の変化を示さなかったとの報告<sup>7)8)11)12)20)21)26)</sup>も多い。この原因として、(1)一般に解析症例が少ないこと、(2)個々の癌腫あるいは同一癌腫においても部位によって癌細胞の増殖能が著しく異なっていることが考慮されていないこと<sup>7)8)11)12)</sup>が挙げられ、種々の癌腫の状態と癌細胞の増殖能との関係が明らかでない主因をなしていると推定される<sup>13)</sup>。

ヒトの胃癌と大腸癌の癌細胞産生率 CPR を測定した研究は少ないが、Wright ら<sup>12)</sup>は胃癌の生検標本を用いて測定しその CPR は 3—24cells/1,000cells/hr であったと報告している。また Camplejohn ら<sup>11)</sup>の直腸癌のデータより測定するとその CPR は 0.8—7.0 cells/1,000cells/hr であり、著者らの得た胃癌の CPR は  $5.2 \pm 1.3$  (2.8—7.9) cells/1,000cells/hr、大腸癌の CPR  $1.9 \pm 0.6$  (0.8—3.1) cells/1,000cells/hr とそれ程大きな差は認められない。

本研究において、胃癌と大腸癌の原発巣の大きさ・肉眼形態・stage 分類・癌細胞の分化度など種々の臨床病理所見と癌細胞分裂能との関連性を検討した結果、両癌腫は cell kinetics から見て癌腫として共通の現象が存在していることが示された。しかし、癌細胞の分裂能を胃癌35例・大腸癌25例の全症例と比較すると胃癌は大腸癌の2.9倍、癌細胞産生率から比較すると胃癌は大腸癌の2.7倍の高値を示していた。また、胃癌と大腸癌のほぼ同じ臨床病理学的所見で癌細胞分裂能を検討しても、その臨床病理学的所見で若干の差は認められるが、胃癌は大腸癌よりも2.1—3.6倍の高い癌細胞分裂能を有していることが示された。とくに、低分化腺癌の癌細胞分裂能が胃癌と大腸癌で最も差が小さいことは両癌腫の悪性度という観点から見た場合興味ある知見を与えるものと考えられる。

癌腫の生物学的悪性度は原発巣や転移巣における発育速度<sup>1)~3)</sup>・担癌体の自然史<sup>3)~4)</sup>や術後の再発期間と

再発から死亡までの期間<sup>2)~4)</sup>などで論じられている。草間<sup>3)</sup>は乳癌と胃癌において切除から再発までの期間と再発から死亡までの期間との間には正の相関があり、早く再発したものは再発後早く死亡すると述べ、また胃癌においては癌径の小さなもの・深達度の浅いもの・分化した組織像・ $INF\alpha$ などの症例では再発の時期が遅いと述べ、これらの臨床病理所見と癌の再発ないし発育速度や悪性度との関連性を示唆している。著者らの胃癌と大腸癌における癌細胞分裂能と臨床病理所見との関連性についての検討結果、すなわち腫瘍径の小さな症例・深達度の浅い症例や分化型腺癌などでは癌細胞分裂能が低いという結果は草間の言う再発速度から見た胃癌の悪性度に癌細胞分裂能が大きく関与していることを示唆していると考えられる。ヒトの癌腫においては癌細胞の増殖能ないし分裂能と発育(成長)速度とは必ずしも相関しないとする考え方<sup>22)26)</sup>もあるが、著者らの結果は癌細胞の分裂能と癌腫の発育速度とは密接に関連していることを示唆していると考えられる。また、著者らは胃癌の成長過程でその発育速度が異なり、それに癌細胞の分裂能が関与している可能性があることを認めている<sup>27)</sup>。以上の諸点を考慮すると、本研究で示された胃癌と大腸癌における癌細胞の分裂能の相違が両癌腫の発育速度や生物学的悪性度の差となって現われていることを示唆しているものと推定される。

## 結 語

ヒトの胃癌35例と大腸癌25例を対象として、細胞分裂阻止法 stathmokinetic method を用いて癌細胞分裂能を測定し、両癌腫の癌細胞分裂能を比較すると同時に種々の臨床病理所見と癌細胞分裂能との関係を検討し、次のとおりの結果を得た。

1) 胃癌と大腸癌の癌細胞分裂指数はおのおの  $84.1 \pm 20.4\%$ ・ $29.0 \pm 9.6\%$ であり、癌細胞産生率はおのおの  $5.2 \pm 1.3$  (2.8—7.9) cells/1,000 cells/hr・ $1.9 \pm 0.6$  (0.8—3.1) cells/1,000cells/hr であり、胃癌の癌細胞分裂能は大腸癌よりも有意に ( $p < 0.01$ ) 高い値を示した。また胃癌と大腸癌の平均癌細胞分裂指数比は 2.9であり、胃癌は大腸癌より平均2.9倍の細胞分裂能を有していることが示された。

2) 癌病巣の平均直径 (ycm) と癌細胞分裂指数 (x%) との間には、胃癌においては  $y = 4.2x + 60.3$ 、大腸癌においては  $y = 2.7x + 14.8$  の正の相関が認められた。

3) 胃癌と大腸癌の O 型は 1—4 型より癌細胞分裂

指数は低値を示したが、胃癌の1-5型間および大腸癌1-4型間には有意な差は認められなかった。

4) stage分類においても肉眼型と同様の傾向にあり、胃癌と大腸癌のstage Iはstage II-IV (V)よりも癌細胞分裂能は有意に( $p < 0.01$ )低い値を示したが、stage II-IV (V)間では有意な差は認められなかった。胃癌と大腸癌の平均癌細胞分裂指数比は2.9~3.4の間にあった。

5) 症例の多い  $pm \cdot ss(a_1) \cdot se(s \cdot a_2)$  のほぼ同一深達度で癌細胞分裂指数を比較すると、いずれの深達度においても胃癌は大腸癌よりも有意に( $p < 0.01$ )高く、胃癌と大腸癌の平均癌細胞分裂指数比は2.9~3.4の間に分布していた。

6) 胃癌と大腸癌においては、癌細胞の分化度が低い程癌細胞分裂指数は高くなる傾向があり、胃癌と大腸癌の平均癌細胞分裂指数比は高分化腺癌では3.1、中分化腺癌では2.3、低分化腺癌では2.1であり、分化度が低いほど癌細胞分裂指数比は縮小する傾向があった。

7) 原発巣とリンパ節転移巣の癌細胞分裂指数を測定した胃癌13例・大腸癌10例においては、転移巣の癌細胞分裂指数は両癌腫ともに原発巣よりも有意に( $p < 0.025$ )高く、その平均値で転移巣は胃癌では1.3倍・大腸癌では1.5倍の高値を示した。癌細胞産生率は胃癌の原発巣  $5.6 \pm 1.1$  (3.7~7.1) cells/1,000cells/hr・転移巣  $7.2 \pm 1.8$  (5.0~11.8) cells/1,000cells/hr、大腸癌原発巣  $1.9 \pm 0.5$  (0.9~2.5) cells/1,000cells/hr・転移巣  $2.7 \pm 0.9$  (0.7~4.4) cells/1,000cells/hrであった。

以上の結果は胃癌と大腸癌においては癌腫の状態で癌細胞分裂能が変化していることならびに両癌腫にはcell kineticsから見て癌腫として共通の現象が存在していることを示唆すると同時に胃癌と大腸癌でその癌細胞分裂能は著しく相違していることを示していると考えられる。この相違が癌腫の発育速度や臨床的悪性度と関連している可能性について、文献的考察を加えて報告した。

本論立の要旨の一部は第41回日本癌学会総会(昭和57年8月、於大阪)並びに第22回日本消化器外科学会総会(昭和58年7月、於奈良)において発表した。

#### 文 献

1) Collins VP, Loeffler RK, Twey H: Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 76: 988-1000, 1956

- 2) Kusama S, Spratt JS Jr, Dogegan WL et al: The gross rates of growth of human mammary carcinoma. *Cancer* 30: 594-599, 1972
- 3) 草間 悟: 癌の時間学. 草間 悟編, 臨床腫瘍学, 東京, 南治堂, 1982, p129-155
- 4) Peters MW: The influence of hormon therapy on metastatic mammary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 102: 545-552, 1956
- 5) Fulker MJ, Cooper EH, Tanaka T: Proliferation and ultrastructure of papillary transitional carcinoma of the bladder. *Cancer* 27: 71-82, 1971
- 6) Sasaki K: Measurement of tritiated thymidine labelling index by incubation in vitro of surgically removed cervical cancer. *Gann* 68: 307-313, 1977
- 7) 藤田佳宏:  $^3\text{H}$ -thymidineによるin vitro標識法での人体腫瘍細胞増殖動態に関する研究. 京都府医大誌 78: 615-631, 1969
- 8) 新畑 宰: 胃癌細胞の $^3\text{H}$ -thymidine in vitro標識動態の研究. 京都府医大誌 76: 117-140, 1967
- 9) 安川林良:  $^3\text{H}$ -thymidine局所標識法(in vivo)による胃癌細胞増殖動態の研究. 京都府医大誌 76: 83-102, 1967
- 10) Tannock IF: A comparison of the relative efficacies of various metaphase arrest agents. *Exp Cell Res* 47: 345-356, 1965
- 11) Camplejohn RS, Bone G, Aherne WA: Cell proliferation in human rectal carcinoma; a stathmokinetic study. *Europ J Cancer* 00: 577-582, 1973
- 12) Wright NA, Britton DC, Bone G, et al: In vivo stathmokinetic study of cell proliferation in human gastric carcinoma and gastric mucosa. *Cell Tissue Kinet* 10: 429-436, 1977
- 13) Tabuchi Y, Inoue K, Takiguchi Y, et al: Mitotic activity of human gastric cancer cells under stathmokinetic effect of vincristine sulfate. *Gann* 71: 84-93, 1980
- 14) Tabuchi Y, Takiguchi Y, Murayama Y, et al: Effect of cellular reaction in gastric cancer and in regional lymph nodes on the mitotic activity of cancer cells. *Gann* 72: 45-52, 1981
- 15) Minami M: Relation of mitotic activity to various pathological findings in human colorectal cancer. *Kobe J Med Sci* 28: 19-32, 1982
- 16) 胃癌研究会編: 外科・病理. 胃癌取扱い規約(第10版), 東京, 金原出版, 1979
- 17) 大腸癌研究会編: 臨床・病理. 大腸癌取扱い規約, 東京, 金原出版, 1977
- 18) 井上和則: Autoradiographyによるヒト胃癌細胞の核酸合成能に関する研究. 第1編. 胃癌細胞の

- 核酸合成能と臨床病理所見との関連. 日外宝 51 : 315—326, 1982
- 19) Cardinali G, Cardinali G, Enein M : Studies on antimitotic activity of leucorcistine (vincristine) Blood 21 : 102—110, 1963
- 20) Frei E III, Whang J, Scoggins RB, et al : The stathmokinetic effects of vincristine. Cancer Res 24 : 1918—1925, 1964
- 21) Meyer JS, Hixon B : Advanced stage and early relapse of breast carcinomas associated with high thymidine labelling indices. Cancer Res 39 : 4042—4047, 1979
- 22) 那 大裕, 山下 滋島本和彦ほか : 人体内における胃癌の増殖と生長. 最新医 24 : 471—481, 1969
- 23) 春日井達三, 吉井由利, 杉浦 弘ほか : 早期胃癌の  
変貌, 胃癌の自然史解明の立場から. 胃と腸 16 : 57—69, 1981
- 24) Hinai B, Dombernowsky P : Cell proliferation and histologic classification of bronchogenic carcinoma. J Natl Cancer Inst 59 : 113—118, 1977
- 25) Lieb LM, Lisco H : In vitro uptake of tritiated thymidine by carcinoma of the human colon. Cancer Res 26 : 733—740, 1966
- 26) 藤田哲也, 芦原 司 : 生長と増殖. 菅野晴夫編, 腫瘍病理学, 東京, 朝倉書店, 1970, p39—60
- 27) 多淵芳梅, 井上和則, 南 正樹ほか : 胃癌の生長に関する臨床的観察—X線写真による胃癌の生長解析—. 日消外会誌 13 : 178—185, 1980