

早期胃癌の組織型およびその組織多様性について

東京医科歯科大学第1外科

石井 慶太 羽生 丕

同 第1病理

青 木 望

土浦協同病院外科

真 田 勝 弘

A STUDY ON HISTOLOGICAL TYPE AND HISTOLOGICAL HETEROGENEITY OF THE EARLY GASTRIC CANCER

Keita ISHII and Hiroshi HABU

The 1st Department of Surgery Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

Nozumu AOKI

The 1st Department of Pathology Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

Katsuhiko SANADA

The Department of Surgery Tsuchiura Kyodo Hospital

胃癌切除例より、その浸潤が粘膜固有層(m)にとどまる98例のm癌と、粘膜下層(sm)へ浸潤した68例のsm癌について、癌の進展と組織型との関係を検討した。その結果、低分化腺癌や印環細胞癌などの未分化型癌の頻度がm癌の23例(23%)からsm癌で62例(38%)と増加し、また同様に癌の浸潤面積の増大とともに未分化型癌の増加が認められた。

一方、組織型の多様性に注目すると、すでにm癌において組織像が均一でなく、同一癌巣内に多様な組織型が併存する例が半数近くにみられた。この組織多様性の所見より、癌の深部浸潤や増大にもなって組織型が分化型癌から未分化型癌への移行を起こす可能性が示唆された。

索引用語：早期胃癌の組織型，早期胃癌の組織多様性

I. 緒 言

乳癌，甲状腺癌，白血病などにおいて腫瘍が発育進展にもなって，形態学的にも生物学的にも悪性度が増す。いわゆる悪性転化を起こすことは古くより観察されている^{1)~4)}。胃癌においても進行癌を中心にして，その形態学的変化を論じたものが少なくない^{5)~7)}。

今回，われわれはこのような形態学的変化，とくに組織型の変化が，すでに早期胃癌の段階でも起こりうるのではないかと考えた。そこで癌の深達度と癌巣面積を癌の発育進展のひとつの目安とし，早期胃癌切除例を対象に病理組織学的所見を調べ以下の検討を加え

た。

II. 対象と症例

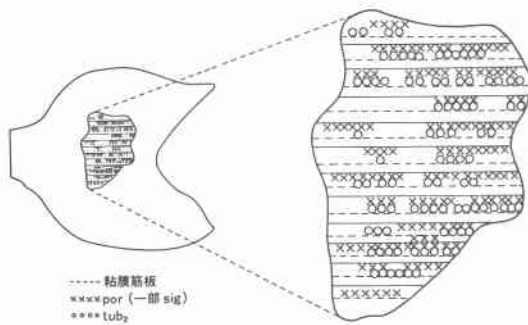
昭和54年1月より昭和58年12月までの5年間に，土浦協同病院外科で切除された早期胃癌143症例，166病巣を検索対象とした。内訳は男性100例，女性43例で，m癌98病巣，sm癌68病巣であった。多発胃癌の判定はMoertel⁸⁾の基準に従ったが，二重複癌17例，三重複癌2例，四重複癌1例合計20例の多発癌を認めた(多発率は14%)。

病巣は正常部分を含み5mm幅で切り出し，ヘマトキシリン・エオジンで染色し，症例により切除胃の全割標本も作製した。

癌の組織分類は胃癌取り扱い規約⁹⁾(改訂第10版)によったが，さらに高分化管状腺癌(tub₁)，中分化管状

<1985年5月15日受理>別刷請求先：石井 慶太
〒113 文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学第1外科

図1 組織構築図の1例



状腺癌 (tub₂), 乳頭腺癌 (pap) を便宜上分化型癌 (以下 diff と略す) とし, 低分化腺癌 (por), 印環細胞癌 (sig) を未分化型癌 (以下 undiff と略す) として組織型をふたつに大別した¹⁰⁾¹¹⁾ また膠様癌 (muc) を主組織型とする 2 症例と undiff と diff が相半ばして主組織型を決められなかった 1 例は対象より除外した。主組織型の決定に際し, 図 1 のような組織構築図を用いた。すなわち各切片の光顕像を図のように粘膜炎筋板を破線で示し, それより上層を m, 下層を sm とした。またそれぞれの症例ごとに出現する組織型を記号化することにより, 客観的に組織型の主従を決定できるようにした。

癌巢の面積は構築図上での最大径とそれに直交する径の積をもって近似値とみなした。主組織型と異なる組織型が二切片にまたがり認められるか, 一切片のみに限定されていてもその組織型が拡がりを持ち, 面を構成している場合にその組織型を従組織型と規定した。

早期胃癌の肉眼分類は日本消化器内視鏡学会に従い, I, I+IIb, I+IIa, IIa, IIa+IIc などを隆起型, IIc, IIc+IIa, IIc+III, III+IIc などを陥凹型に大別した。

推計学的処理は χ^2 検定により, 危険率 5% 以下を有意差ありとした。

III. 結 果

早期胃癌166病巢の組織型を, まずその優勢像により diff と undiff の 2 群に大別し, 両群の癌を比較した結果以下の成績が得られた。

1) 年齢, 性別と組織型

diff, undiff の癌が同一胃内に多発している 5 例を除き, 男女別に diff, undiff の割合を求めると, 男性95例では diff が72例 (76%) で, undiff は23例 (24%) であり, 女性43例では diff が22例 (51%) で, undiff が21例 (49%) を占めていた。女性では男性に比べ明ら

かに undiff が高頻度であった ($p < 0.01$)。

年齢構成は27歳から78歳に至り, diff の平均年齢 60.0歳に対して undiff のそれは47.8歳であり, undiff は若年に傾いていた。

2) 肉眼型と組織型 (表 1)

diff 107例のうち隆起型は38例 (35%), 陥凹型は69例 (69%) であったのに対し, undiff の47例では隆起型はわずか 2 例 (4%) に過ぎず, 陥凹型が45例 (96%) と大部分を占めていた ($p < 0.001$)。

3) 深達度と組織型 (表 2)

m 癌98病巢では diff が75例 (77%), undiff が23例 (23%) であり, 一方 sm 癌68病巢では diff が42例 (62%), undiff が26例 (38%) で, sm 癌ではm癌に比べ undiff の比率が有意に高かった ($p < 0.05$)。

4) 癌巢面積と組織型

表 3 のように面積を4ランクに分けて検討した。40 cm²以下と25cm²以下の間で若干 undiff の占める割合は減少をみせるが, 全体としては面積の増大にとも

表 1 肉眼型と組織型

	diff	undiff
elevated type	38 (35)	2 (4)
depressed type	69 (65)	45 (96)
total	107 (100)	47 (100)

() は%

表 2 深達度と組織型

深達度 組織型	m	sm	total
	diff	75 (77)	42 (62)
undiff	23 (23)	26* (38)	49 (30)
total	98 (100)	68 (100)	166 (100)

* $p < 0.05$, () は%

表 3 癌巢面積と組織型

面積 (cm ²) 組織型	1.0 ≥	4.0 ≥	25 ≥	25 <
	diff	35 (85)	32 (64)	39 (70)
undiff	6 (15)	18 (36)	17 (30)	8* (42)
total	41 (100)	50 (100)	56 (100)	19 (100)

* $p < 0.05$, () は%

なって undiff が増える傾向が認められた ($p < 0.05$).

5) 癌巣面積別にみた sm 癌の割合 (図 2)

面積をさらに細かく 6 ランク (1cm^2 以下, 4cm^2 以下, 9cm^2 以下, 16cm^2 以下, 25cm^2 以下, 25cm^2 より大きいもの)に分け, 組織型別に各面積群の中での sm 癌の占める割合を比べた. diff においては面積が増すに従って sm 癌の占める割合が増して行き, 25cm^2 より大きい癌では91%が sm まで浸潤しており, 癌浸潤の広さと深さとの間に相関を認めた.

一方, undiff でも同様に, 癌巣面積の増大に従って sm 癌の割合は増加し, 癌巣面積が 16cm^2 になると sm 癌が100%を占めていた. しかし, さらに癌巣面積の広い癌では sm 癌の占める割合は50%とむしろ減少した. 面積が 16cm^2 より大きく, 深達度がmであった undiff の 6 例は, 全例 U1 III 以上の深い潰瘍痕をその癌巣内に有することが特徴的と思われ, またリンパ節転移を認めた 1 例も含まれている.

6) 深達度と組織多様性

次に対象を病巣全体が均一の組織型よりなる simple type と, 複数の組織型よりなる complex type に分けて検討を加えた.

まず深達度別にその割合をみると, 表 4 に示すように, complex type の頻度はm癌では42%であったものが sm 癌では85%と有意に増加した ($p < 0.01$).

7) 癌巣面積と組織多様性の関係

表 2 と同様に面積を 4 ランクに分けて, 組織多様性との関係を調べた. complex type の頻度は面積が増大

表 4 深達度と組織多様性

深達度 組織	m	sm	total
simple	57 (58)	10 (15)	67 (40)
complex	41 (42)	58* (85)	99 (60)
total	98 (100)	68 (100)	166 (100)

* $p < 0.01$, ()は%

表 5 癌巣面積と組織多様性

面積 (cm^2) 組織	1.0 \geq	4.0 \geq	25 \geq	25 <
simple	34 (83)	17 (34)	14 (25)	2 (10)
complex	7 (17)	33 (66)	42 (75)	17* (90)
total	41 (100)	50 (100)	56 (100)	19 (100)

* $p < 0.01$, ()は%

するに従い, 17%, 66%, 75%, 90%と明らかな増加を示した ($p < 0.01$) (表 5).

また 1 つの癌巣を構成する組織型が単一である simple type をさらに組織型が diff 系 (tub_1 , tub_2 , pap) である simple diff と, undiff 系 (por, sig) である simple undiff の 2 群に分けた. これに対して 1 つの癌巣が 2 つ以上の異なる組織型より構成される complex type において, 量的に多い組織型を主組織, 少ない方を従組織と呼んだ. 従組織型が 1 種類でない時は多いものより第 1 従組織型, 第 2 従組織型と名付けた. その結果 complex type は $\text{diff} > \text{diff}'$ (主組織型が tub_1 , tub_2 もしくは pap のいずれかで, 従組織型が主組織型と異なる diff type (diff') で形成されるもの), $\text{diff} > \text{undiff}$ (主組織型が diff で, 従組織内に undiff を持つもの), $\text{undiff} > \text{diff}$ (主組織型が undiff で, 従組織内に diff を持つもの), $\text{undiff} > \text{undiff}$ (por か sig の一方が主組織型で, 他方が従組織型 (undiff') のもの) の 4 型に亜分類された. このうち $\text{undiff} > \text{undiff}$ は m 癌で 4 例, sm 癌では 6 例であり, 全体の中で占める割合は低かった. 表 6 はこれらの組織型の組み合わせが, 癌巣の面積別にどのような頻度でみられるかを調べたものである.

図 3 は癌巣面積別に simple type と complex type の 2 つの type の癌の出現頻度をグラフ化したものである. simple type の頻度は 1.0cm^2 以下の小さい癌では85%と非常に高いが, 面積増大につれ急峻な減少を

図 2 癌巣面積別にみた sm 癌の割合

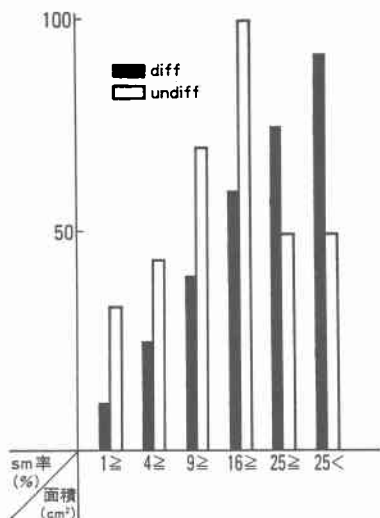
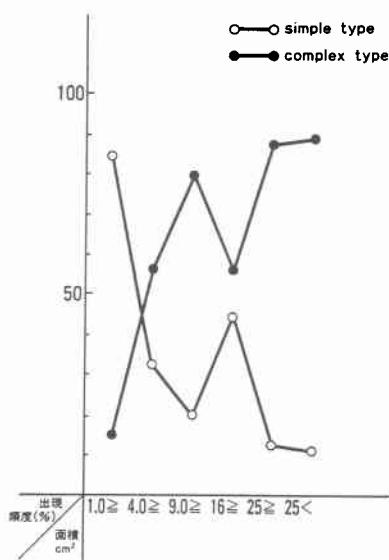


表6 癌巣面積別にみた組織型の組み合わせとその頻度

面積(cm ²) 組織型	1.0≥	4.0≥	9.0≥	16≥	25≥	25<
simple diff	30 (73)	16 (32)	5 (17.2)	6 (31.6)	1 (12.5)	2 (11)
simple undiff	3 (7.7)	0 (0)	1 (3.4)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)
diff>diff,	3 (7.7)	6 (12)	6 (20.1)	4 (21)	1 (12.5)	3 (16.6)
diff>undiff	1 (2)	10 (20)	8 (27.9)	6 (31.6)	2 (25)	5 (25.7)
undiff>diff	1 (2)	10 (20)	7 (24.5)	1 (5.3)	4 (50)	8 (44.6)
undiff>undiff,	3 (7.7)	8 (16)	2 (6.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
total	41 (100)	50 (100)	29 (100)	19 (100)	8 (100)	18 (100)

*従組織型が muc の 1 例を除く。()は%

図3 癌巣面積別にみた組織多様性の頻度



示し、途中一時的増加を見せるが、25cm²以下、25cm²より大きい癌では10%程度の低頻度となる。一方 complex type は1.0cm²以下の小さい癌では15%と低頻度であるが、面積の増大とともにその頻度を増す傾向が明らかである。表6の成績を併せみると、4.0cm²以下から9.0cm²以下の中等度の大きさの癌では主に diff>undiff の増加が、25cm²以下、25cm²より大きい癌では undiff>diff が増加が、図3に示される complex type の急激な増加の主因をなしていることがわかる。

IV. 考 察

今回、対象を外科的に切除された早期胃癌に限って検討したが、次の点に慎重な配慮をした。すなわち目的が胃癌の発生から m, sm へと進展していく時の、組

織型を中心とした動的变化を知ることなので、われわれが用いた対象症例が早期胃癌の一般的な傾向を正しく反映しているかどうかという点である。それは対象を昭和54年以降の症例に限り、それ以前の症例を除外した理由ともなっている。当施設の症例は昭和45年より始まるが、昭和40年代、50年代前半は胃癌全体に占める早期胃癌の割合が小さく、中には進行癌として手術され、病理組織学的検索で初めて早期胃癌と診断された症例も少なくない。このように早期胃癌発見の診断技術や、このための地域医療体制が十分整っていない時代の、いわば片寄った症例を含めることが早期胃癌全体を知る上で不適當ではないかと考えられたからである。

具体的には全早期胃癌中の m 癌の占める割合が高ければ高いほど、また発見される早期胃癌の面積が小さければ小さいほど、発生初期の胃癌の発育過程を知る上で適當であると考えられる。ちなみに昭和58年度に切除された早期胃癌中の m 癌率は66%で、年度をさかのぼるにつれ m 癌が減少し sm 癌が増加する傾向にあり、今回対象とした5年間における早期胃癌での平均 m 癌率は59%であった。

われわれは早期胃癌のうちでも、より深い癌、より広い癌において undiff type の癌の頻度が高くなることを観察した。この観察事実を説明するひとつの仮説として、筆者らは癌の進展につれ組織型を diff type から undiff type へと移行させる一群が存在するのではないかと考えた。より深い癌、より広い癌ほど complex type の癌の頻度が高くなるという観察事実は、癌の組織型が決して不動なものでないことを示唆する所見と思われる。しかし、今回の研究は同一の癌を経時的に観察したのではなく、癌巣面積もしくは深達度

という尺度に従って、それぞれ独立した数多くの早期癌を並べて、1つの癌の成長に伴う組織型の変動を類推するという方法をとったわけであり、その解釈においてはおのずから限界があることは否めない。

従来より胃の進行癌に関しては、形態学的に分化度の高い組織型から低い組織型への移行が観察され、報告されている^{5)~7)12)}。遠城寺⁵⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾は手術材料では分化の良い腺癌が多く、剖検材料で硬性癌ないし単純癌が反対に多くなることを観察し、これは剖検材料の方がより時間を経た癌で、そのために組織型の推移が起こると述べている。海江田¹⁵⁾は早期胃癌から進行胃癌までの外科手術材料を詳細に観察し、組織像の多様性はすでに粘膜癌においても多く存在し、癌が進行したものほど多様性が増すと報告している。彼はこの組織多様性について、癌の多中心発生の可能性は否定できないにしても、粘膜内に止まる早期胃癌においてさえ、通常各組織型間に連続性ないし移行像が認められることが多いことから、二次的に組織型の移行が起こったためであろうと述べている。

われわれの症例でも、早期胃癌全体の60%において組織像の多様性が認められた。この頻度が、14%という今回の早期胃癌の多発率よりはるかに多いこと、また明らかに衝突癌と判定しうる組織像を持った症例が1例も認められなかったこと、さらに海江田の報告と同様に各組織型に連続性ないし移行像が通常見られたこと、などより組織多様性の説明として多中心性発生の関与がさほど大きなものではないと推察された¹⁶⁾。

田内ら^{17)~20)}は癌の組織多様性と、増殖経過にしたがって起こる組織像の変換の主な要因を癌間質を含む環境に求め、1例として早期胃癌と進行胃癌、あるいは若年者と老年者での間質の違いを指摘している。

桐本²¹⁾も剖検例を中心に検討を加え、主病巣の組織像に多様性を認めるものが全体の66%あり、深部に浸潤するほど硬性癌が増し、とくに結合織の増生の強い層ほど組織多様性が著しい傾向を認めたと報告し、組織多様性の成立が癌と周囲間質との相互関係の結果生じるのではないかと述べている。

今回の症例で癌巣内に潰瘍または潰瘍瘢痕を持つ59例中39例(88%)に組織多様性を認めたが、UI(-)の107例では46例(42%)にすぎなかった($p < 0.001$)。sm癌の潰瘍性病変合併の有無でsmの組織型を比較すると、UI(+)群のうち典型的なUI IIIないしUI IVの深い潰瘍もしくは潰瘍瘢痕を合併した10例中9例のmはdiff系とundiff系の癌が混在するcomplex type

で構成され、smは8例がporのsimple type、1例がpor > tub₂のcomplex typeで、いずれも瘢痕性結合織内をscirrhousに浸潤していた。一方、UI(-)群は37例でそのうち9例はm、smを同一かつ単一のsimple typeの癌で構成して、diff系が7例、undiff系が2例であった。またcomplex typeではあるがdiff系のみでm、smを構成していた癌が9例、undiff系のみでm、smを構成していた癌7例存在した。それに対してmとsmのdiff、undiff type別での優勢組織型が異なる症例は12例で、全例がmをdiff > undiff、smをundiff > diffまたはundiffのみで構成しており、今回の症例の中にはmをundiff系、smをdiff系とする癌は存在しなかった。以上より潰瘍病変の有無にかかわらず、癌のm → smという深部浸潤にともないdiff → undiffとなる組織型の変化の方向性が観察されたが、逆のundiff → diffの方向性は見出せなかった。またsmに存在する組織型は必ずmに認められるが、mの組織型のすべてがsmに反映されるものではなかった。すなわちsm癌の組織多様性の頻度が高い原因はsmでの組織多様性によるものではなく、mでの組織多様性に基づくものと思われた。

仁瓶²²⁾は、早期胃癌の27.8%に組織多様性を認め、その理由として同一癌巣において発生当初より性質を異にする癌があったのではないかと推測している。

太田²³⁾²⁴⁾は癌の組織多様性の成因として、胃癌発生当初より多様性を持つ場合と、均一な組織像が途中より多様性を持つに至る場合を想定し、後者の原因を実質と間質の相互作用に求めている。

また新たな観点として、胃癌の核DNA量と組織型または深達度、進行度との関係からのアプローチも注目される。清水²⁵⁾は早期胃癌を単独組織型と混合組織型に分けて、それぞれ低分化腺癌と高分化腺癌のDNAヒストグラムパターンを検討している。それによると低分化腺癌単独型ではstem lineのプロイディが低く、分散の幅が小さいのに対して、混合組織型の低分化腺癌部分は同一病変部の高分化腺癌よりもさらに強い偏倚を示し、このことより混合組織型の低分化腺癌は単独組織型の低分化腺癌とは異質で、高分化腺癌から変異して生じた可能性も考えられると結論づけている。一方蒲池ら²⁶⁾は深部浸潤という視点よりDNAヒストグラムパターンの変化を観察し、多くの初期の胃癌はdiploid系の細胞であるが、癌の生長、浸潤に伴ってpolyploidizationが進行する群と初期の増殖動態がDNAパターン上維持される群に分けられる

とし、前者は分化型癌に後者は未分化型に対応すると述べている。このように、これまでに胃癌の組織型がその進展過程で分化型癌から未分化型へ変化する可能性を示唆した報告は少なくない。

今回、われわれはこのような組織型の変化は早期胃癌の時期に起こるのではないかと考え、光顕レベルの形態学的検討に的を絞って行った。その結果、深達度がmよりsmへと深くなるにつれ、また癌面積が増大するにつれ、diff typeの癌が減り、undiff typeの癌が増えるという事実が観察された。もちろんすべての早期胃癌が同じ速さで深部浸潤をしたり、水平方向に広がっていくわけではなく、症例の中にも最大径5mm以下の微小胃癌でありながらsmまで浸潤していた。いわゆるpenetration typeの癌や、5×5cm²以上の広い面積を持ちながら、mに止まるsuperficial spreading typeの癌も認められた。

癌巣内の潰瘍痕も癌の深さ、広さを大きく修飾しているように思われる。たとえば粘膜筋板が断裂し粘膜下層が線維化で置き換えているm癌の中には、一度smまで浸潤した癌が潰瘍化により脱落消失し、見かけ上m癌になったものも含まれる可能性がある²⁷⁾²⁸⁾。また、潰瘍の瘢痕収縮のために面積がかえって縮むこともありうると思われる²⁹⁾³⁰⁾。このように深達度にしても、癌巣面積にしても、癌の成長過程を推し測る正確な目安とは言いがたく、なにを癌進展の尺度とするかについてはいまだ解決がなされていない。しかし、例外的な症例を除き、深達度と面積という2つの側面から種々の癌を見比べた時、これら2つの要因が増すにつれ、形態学的に分化度の低い組織型の頻度が高くなると言える。

次に胃癌の深達度がmからsmへと進展するとなぜundiff typeの癌が増加するかを考察してみた。まず癌の組織型が一定で変移しないものと仮定すると、考えられるひとつの可能性としては、癌がsmへ浸潤する過程でdiff typeの癌そのものが減少するという考え方であろう。この中にはdiff typeの癌の絶対数の減少、すなわち脱落消失が起き減少する場合と、smへ浸潤する速度がundiff typeの癌より遅いために相対的減少を来す場合のふたとおりが考えられる。しかしdiff typeの癌はundiff typeの癌に比べ、一般に高齢者に多く、腸上皮化生をともなった萎縮粘膜に囲まれ、胃液も無酸、低酸の症例が多いことなどから、diff typeの癌がundiff typeの癌に比べ、より脱落しやすい状況にあるとは思われない。一方diff typeの癌としての性

格を見ると、図2のように面積拡大とともに順当にsmに浸潤しており、これからも脱落消失を示唆するデータはない。また表1のようにdiff typeの癌の35%は隆起型で、いわゆる増殖という癌らしい性質を素直に表現するものが多い。さらに癌巣内の潰瘍を検索すると、diff typeではUI(+)例の頻度は23% (115例中26例)で、undiff typeにおける67% (49例中33例)に比べ明らかに潰瘍合併率が低い。これらの所見からもdiff typeの癌の脱落消失の可能性は否定的である。

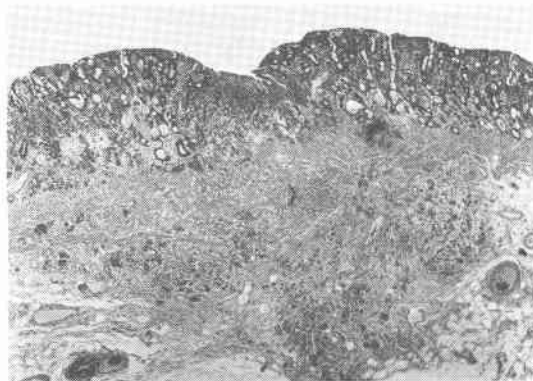
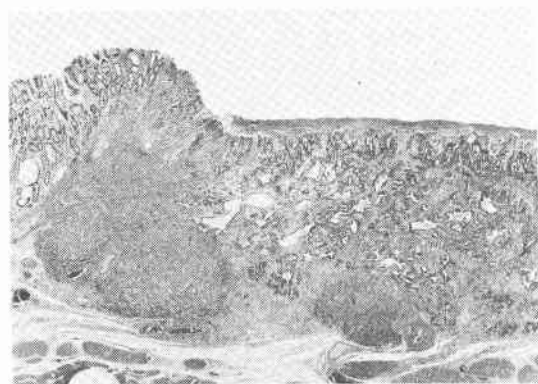
次に、組織型の違いと浸潤速度の差異に関しては以下のように考えている。すなわちmとsmの間には粘膜筋板があり、これは癌浸潤に対して胃壁の各層間にはない強力なバリアとして働いているものと思われる。しかし粘膜下層と固有筋層間にはこのようなバリアとして介在するものはなく、筋束間の疎な結合織へと連続している。したがってsmという空間に対してmより入り込んで来る癌と、smよりpmへ出ていく癌を想定すると、癌はむしろmで淀み、結果としてsm癌よりm癌の方が多くなるように推測される。これは、ある時点で各層内に存在する胃癌の割合は癌がその層に入ってから出るまでの所見時間に相関すると考えられるからである。事実、同期間に切除された深達度m, sm, pmのdiff typeの癌の比率はそれぞれ56% (75例)、31% (42例)、13% (18例)でm癌の占める割合がもっとも多く、上述の推論の妥当性をうかがわせる。しかしundiff typeの癌で同様の比較を行うとm 42% (23例)、sm 47% (26例)、pm 11% (6例)となりsm癌の占める割合がもっとも多くなり、これを説明するためには、mからsmへの浸潤速度に対して、smからpmへの浸潤速度が遅いのでsmに癌が淀むという少し不自然な仮説を立てなければならなくなる。

ふたつめの仮説はmからsmへ進む過程でundiff typeの癌が増加するという考え方である。その増加の大きな要因として表現型をdiff typeとして発生した癌の一部が、進展過程でundiff typeの癌に変わる可能性である。癌を構成する組織型の多様性について観察すると、m癌の約半数がすでにsimple typeではなく、sm癌ではcomplex typeはさらに増加して85%を占めていた。次に癌巣面積と組織多様性の関係をみると、面積増大に従って組織多様性を示すものがやはり著明に増加していた。すなわち胃癌はすでに早期癌の段階から、進展にともなって組織多様性を増加させていると言える。典型的な具体例をみると、図4-aは深達度mの、直径5mm以下の微小癌でsimple typeとした症例

図 4-a 最大径5mmの微小癌, HE 染色 (×100)



図 4-b 表層拡大型で粘膜下層に por が浸潤している。HE 染色 (×80)

図 4-c 表層部は tub₂, 深部および先進部は por で構成される。HE 染色 (×40)

である。この例のようにごく初期の癌でも、表層部では腺管構造を形成する tub₂から成るが、先進部はすべに腺管構造を失った髓様性分化型癌への移行像らしい

所見が認められる。図 4-b は表層拡大型の IIc で深達度は sm で、主組織型 tub₂、従組織型 por とした症例である。癌の主体は m で tub₂ と por がモザイク様に混在し、中央部の por 部分の直下で sm にやはり por が浸潤している。図 4-c は IIa+IIc の深達度 sm で主組織型が tub₂、従組織型が por の complex type に分類した症例である。表層部および中心部では明らかに腺管構造を呈した tub₂がみられ、より深い先進部かつ周辺領域で低分化型癌が膨脹性に増殖している。これらの症例を並べてみると、早期胃癌の發育進展にともなって分化型癌、特に中分化管状腺癌の一部が低分化型癌に移行していく流動的なパターンが想像される。

図 4-a のごとく癌の初期像とも思われる症例に早くも組織多様性の兆しが現われ、図 4-b では m で従組織型の por のみが sm で認められ、また図 4-c は癌の中心部の切片だが、辺縁の切片では tub₂ と por の比率はすでに逆転していて、いずれ癌巢全体でも por が tub₂ よりも優勢となりそうな様相を呈している。

complex type の症例をみると一般的には tub₂の浅部または深部もしくは先進部に高頻度に por, pig が出現する。図 3 のグラフによると 1.0cm²以下の小さい癌では圧倒的多数を占める simple type の癌が面積増大とともに急激な減少をみせ、それに対して complex type の癌が増加している。表 6 よりこの simple type の減少は大部分 simple diff の減少によるもので、complex type の増加は中等大の癌では diff > undiff、大きな癌では undiff > diff の増加によることがわかる。面積増大につれ早期胃癌の症例数が減ってくるため、これらの推論は十分批判に耐えられるものではないが、面積増大にともなって生じる組織多様性の、この変化は、癌進展による主組織型の変化と関わり合いを持つようである。

進行癌において、その組織型が経時的により分化度の低いものに変化していく場合があるという報告は少なくない。また最近の知見では胃癌が当初想像されていたより、はるかに長期間を m に止まっているとされている³¹⁾。このことを踏まえるなら早期胃癌とはいえず組織型の多様性が認められるのはさほど不自然な観察事実ではなく、たとえば m から sm へと浸潤していく間に、diff type の癌に undiff type の部分が出現し、さらに時間経過とともに undiff type の癌が全体の中で優位となる可能性も否定できないと思われる。言い換えるならば undiff type の癌には発生的に異質のものが存在している可能性があり、これらは今後形態学

的検索のみならず前述の核DNA量による検討や、癌の持っている腫瘍抗原などを検索して明らかにしなければならぬと思われる。

V. 結 び

1) 早期胃癌の深達度がmからsmへと進むに従い未分化型癌の頻度が増加した。

2) 早期胃癌の癌巣面積が増大するに従い未分化型癌の頻度が増加した。

3) 早期胃癌がmからsmへと進行するに従い組織多様性を示す癌の頻度が増加した。

4) 早期胃癌の癌巣面積が増大するに従い組織多様性を示す癌が増加した。

5) 小さい癌巣面積では simple diff type の癌が大多数であったが、面積増大とともに diff>undiff もしくは undiff>diff の complex type の癌が増加した。

以上の所見より早期胃癌においても癌の進展につれ、主組織型を diff type から undiff type へと移行させる癌が存在する可能性が示唆された。

稿を終るにあたり、御指導、御助言を賜った恩師、札幌医科大学第1病理学教室菊地浩吉教授ならびに第2病理学水無瀬昂講師に心より感謝いたします。

本研究の要旨は第43回日本癌学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 遠城寺宗知：人癌腫組織像の時期的推移。日病理会誌 47：203-220, 1958
- 2) 河西信勝, 坂本穆彦：甲状腺癌の悪性転化。癌の臨 29：105-109, 1983
- 3) Foulds L: Neoplastic Development. Academic Press, London, 1969, p67-85
- 4) Nowell PC: The clonal evolution of tumor cell populations. Science 194：23-28, 1976
- 5) 遠城寺宗知：胃癌の組織学的構築とその意義について。福岡医誌 46：496-520, 1955
- 6) 遠城寺宗知, 海江田統：胃癌の進展と組織像。鹿児島大医誌 16：660-670, 1965
- 7) 今井 環, 田中健蔵：胃癌の発育状況と組織像。福岡医誌 43：676-693, 1952
- 8) Moertel CG, Barga JA, Soule EH: Multiple gastric cancers. Gastroenterology 32：1095-1103, 1957
- 9) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂第10版。東京、金原出版, 1979
- 10) 中村恭一：胃癌の病理。京都、金芳堂, 1972, p191-214
- 11) Lauren P: The two histological main types of

gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 64：31-49, 1965

- 12) 今井 環：剖検例と手術における胃癌組織像の比較。Gann 40：199-201, 1949
- 13) 遠城寺宗知, 古賀 淳：胃癌術後5年経過後の再発。胃と腸 12：33-40, 1977
- 14) 遠城寺宗知：初期胃癌の組織学的検索。癌の臨 7：96-99, 1961
- 15) 海江田統：胃癌の病理組織学的研究補遺。鹿児島大医誌 17：247-276, 1965
- 16) 太田邦夫, 田中 良：胃の衝突癌。Gann 43：210-212, 1952
- 17) 田内 久, 林 活久, 佐藤秩子ほか：癌腫における組織像の変換に関する病理学的研究。Gann 48：357-359, 1957
- 18) 田内 久, 佐藤秩子：癌の発育増殖と年齢。老年病 6：309-318, 1962
- 19) 佐藤秩子：癌組織像の形態変化についての病理学的研究。名古屋大医会誌 9：77-98, 1958
- 20) 三浦 毅：胃癌の組織像と進展相に及ぼす年齢要因。日老医会誌 5：262-263, 1968
- 21) 桐本孝次：胃癌原発巣と転移巣の組織形態学的考察。大阪大医誌 10：1223-1852, 1958
- 22) 仁瓶善郎：組織像からみた胃癌の進展形式について。日外会誌 80：446-456, 1982
- 23) 太田邦夫, 田中 良：胃癌各組織型の発生分布について。Gann 43：367-370, 1952
- 24) 太田邦夫, 田中 良：癌組織に於ける多形性について。Gann 42：181-187, 1951
- 25) 清水 實：早期胃癌の組織型と顕微分光測光法による核DNA量との関係。大阪大医誌 29：473-489, 1977
- 26) 蒲池正浩, 諸富直文, 橋本敏和ほか：深達度よりみた胃癌のDNA-RNA 顕微分光測光法による解析。癌と化療 11：2342-2347, 1984
- 27) 村上忠重：胃潰瘍癌に関する新しい考え方。順天堂医 13：157-165, 1967
- 28) 今井 環：胃癌発生母地としての消化性潰瘍—病理組織学の立場から—。日臨 22：1902-1908, 1964
- 29) 渡辺英伸, 西巻 正：胃癌の発育、進展に影響する因子。癌と化療 10：482-488, 1983
- 30) 八尾恒良, 渡辺英伸：陥凹性胃癌の発育進展過程とその病理像。Prog Dig Endosc 3：171-175, 1973
- 31) 中村恭一, 芦沢貞六, 高田 洋ほか：胃癌の大きさとの関係。胃と腸 13：89-93, 1978