

特 集

癌 と 加 令

特に発癌及び腫瘍の良性・悪性の判定をめぐって

丸 山 雄 造

信州大学医学部附属病院中央検査部

CANCER and AGING, with special reference to carcinogenesis and clinicopathological judgement of malignancy

Yuzo MARUYAMA

Central Clinical Laboratories, Shinshu University Hospital

Key words: 発癌, 加令

1. 緒 言

癌死亡は近年増加の一步を辿り、脳血管障害に次いで高率の死因となっている。これに加え年令的にも社会的活動が期待され、公私共に重要な立場にある層を襲うことが多く、その本態の解明や予防、診断、治療など現実の医療技術の進歩向上が急がれている。

図1は厚生省の集計による年令別癌死亡率曲線で、死亡実数の曲線は全体に10才程若年によった略同様の推移を示す。このような事実から癌は成人病の一として数えられ、年令の背景(病理学で云う素因)が癌発生に大きく影響していると考えられる。更に多くの論

文は<sup>1)2)3)</sup>その発生のみならず、組織像、発育、転移の様式などの生物学的性格もまた年令と共に変容する事を指摘し、癌診療において患者の年令を無視出来ない実情にある。しかし今日の癌の基礎的研究は人工発癌に成功した山際の華々しい業績から実験的動物腫瘍を対象とする研究へと展開し、その精細な観察は癌に対する知見を著しく増したが、反面人体癌に関する研究や、加令、全身的な個体反応等総合的な理解を必要とする分野はやゝもすれば等閑に附されて来た。近年この点について改めて再検討する傾向が示され、昨年癌学会総会の折りにも「生物学的立場からみた加令と癌」のシンポジウムがもたれたことは評価されよう<sup>4)</sup>。しかしその内容はやゝ基礎的に過ぎ、一般臨床家のもつ疑問に充分答え得なかったことは残念であり、また本問題の解析の難しさの一端を示したものと云い得る。

先に人体癌の観察を通じ、年令と共にその様相の変化する様を指摘した論文のあることに触れたが、日頃臨床病理検査の場において接する数多くの人体癌の観察の中でもその様な所見がとらえられ、そこにこの大きな課題を解く重要な鍵が潜んでいるものと考えられる。幸い癌の綜説を書く場を与えられたので、日頃の所見や考えを整理し、癌と加令についてやゝ大胆な考察を試みた。諸賢の御批判をいただければ幸いである。

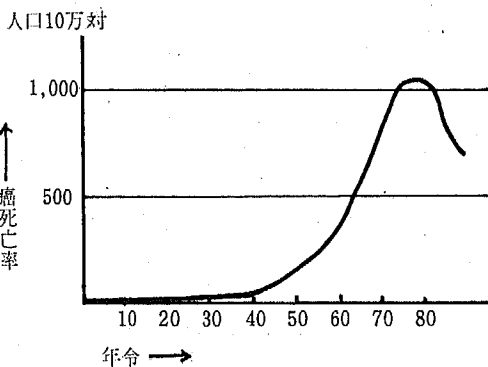


図1 年令別癌死亡率曲線 (厚生省, 昭35年度資料)

2. 癌年齢とは

癌発生が50代～70代の年齢層に集中し、一般に癌年齢と呼ばれていることは既に緒言で触れた。では何故この年齢層に癌が高率に発生するのであろうか、またこの年代に癌が高率に発生する背景、素因の本態は何であらうか少し考えてみたい。

発癌に関しては Virchow の刺戟説や Cohnheim の迷芽説を数多くの考え方が提示されている。殊に発癌実験は刺戟説を証明すると共に発癌物質、発癌要因の分析、その作用機序より改めて更に一步踏みこんだ立場からの論議を展開させた。その中で Berenblum<sup>5)</sup> は癌発生に initiation (創始作用) と promotion (促進作用) の異なる二つの要因、過程を分けて理解すべきことを指摘した(二段階説)ことは注目される。特に主題の加齢との関係を求めるとき、癌と担癌個体との関係を無視して取扱うことができず、この両面をふまえて考察を進めることが必要とされる。加齢との関係を考慮した発癌学説は必ずしも多くないが、initiation の立場に立つものとして、微小刺戟による変化の蓄積が一定量をこえた時悪性転化が起るとする中原の加算説<sup>6)</sup>があり、年齢と共に蓄積が充てて悪性化症例が増し特有な年齢分布曲線を形成するとの考えは多くの実験腫瘍研究者からも比較的よく支持されている。また個体を構成する細胞の性格が年齢に応じて変化し、その背景に立って年齢別の発癌率の推移を考えようとする考えもあり Büchner<sup>7)</sup> は年齢に伴う Proliferationsfähigkeit と Differentierungsfähigkeit の推移を想定して、40代以後前者が後者を上廻ることが高年齢者の発癌を説明しようと試み、また松沢<sup>8)</sup> は豊富な細胞動態追究の資料を土台に加齢を分裂周期に於ける G<sub>1</sub> 期、S 期の延長として理解し、その中で発癌の機会が増すと論じている。一方 promotion の立場に立つものとして癌免疫の検索が展開すると共に加齢に伴う免疫監視機構の衰退が、random に生ずる腫瘍芽の生長、即ち発癌を許すとの考え方もされている<sup>9)10)</sup>。

以上二三紹介した学説は腫瘍乃至癌を一括して論じているが、実際の人癌の症例について改めて母組織別にその年齢との関係を追ってみると(図2)、その関係は必ずしも一律でなく、全腫瘍を一群として加齢との関係を論じ得ない事が指摘される。このことは既に栗冠<sup>11)</sup>も気づき、照射による加速性老化の考え方を転用し、胃癌は老化している全集団に20才以後1回ではなく反覆する小刺戟により起り、その死亡は老化

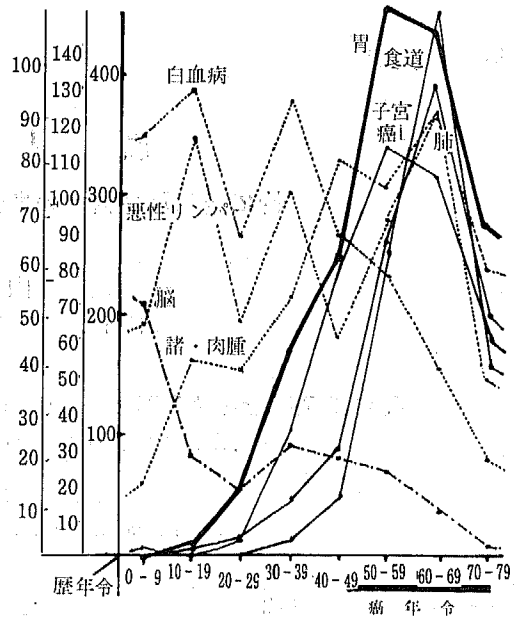


図2 臓器別の悪性腫瘍年齢分布曲線 (日本病理学会編, 剖検輯報, 1963-64より)

より高速であり、白血病は老化している全集団に若い時から与えられる単一性刺戟で起る可能性が強いなど、中原の加算説を更に押し進めた帰無仮説を提案している。しかし図2を再見するとこれとは別に、これら年齢別死亡曲線からして三群の母組織群が区別される。即ち全腫瘍死亡者の示す曲線と近似して、癌年齢層に集中発生する第1群(ここでは胃、子宮、食道、肺の各癌が相当)、年齢と共に漸減する第2群(脳腫瘍が相当)及び年齢との間に特に関連を明らかになし得ない第3群(白血病、悪性リンパ腫、諸肉腫が相当)がこれである。更にこれら三群の母組織は既に1894年 Bizzozero<sup>12)</sup>が増殖能を基盤に組織、臓器を三群に分類することを提案し、その後 Messier and Leblond<sup>13)</sup>, Goss<sup>14)</sup>などが組織の細胞動態の立場からこの見解を更に展開、発展させているものと対応することは極めて興味深い。腫瘍が病的増殖状態である以上、母組織の細胞動態が強く影響することはよく了解されることであろう。たゞ実際には胃、子宮、食道、肺など第1群とした組織由来の腫瘍が全悪性腫瘍の%以上を占めるため、同群の特性である癌年齢への集中発生が腫瘍全体でもまた徒らに目立つ結果になったことは止むを得ないであらうし、このような観点に立つ論議はとかく傍系にある小児癌についても新たな論点

を提供することとなる。

組織は数多くの細胞によって構成され、その各々は増殖能、細胞機能などの立場から一様ではない。従来細胞増殖の立場から分裂の環に在るものを intermitotic cells、又分裂能を失った細胞群を postmitotic cells として区別して扱う習慣があったが、Quastler<sup>15)</sup>は哺乳動物の安定した体組織での細胞増殖、成熟、老化変性の一連の流れのモデルを示し、intermitotic cell を A-細胞、また postmitotic cell を分けて、尚潜在的に分裂能をもつ B-細胞、成熟して組織機能の主役を果す F-細胞及び、老化しつつある D-細胞をおいた。その後藤田等<sup>16)17)</sup>は増殖及び成熟のコンパートメントとして組織の動的構造を解析している(図3)。

以上の細胞動態への考えを背景に先に示された三群の組織を考察してみると図4の如く示すことが出来よう。Messier and Leblond<sup>13)</sup>及び Goss<sup>14)</sup>は組織を a) static, b) expanding, c) renewing の三群に分っているが、static の組織群は脳、横紋筋組織等が含まれるとされ、成体では増殖コンパートメントを欠く

か、著しく小さく、ためにこれら組織では組織或いは個体の寿命は細胞寿命と等しく、再生能力に欠けている。b) の expanding の組織群は上皮性組織の過半を含み、限られた量の増殖コンパートメントを有して細胞の消耗を補うと共に、組織の過半を F-細胞が占めるのが特徴で、c) の renewing の組織群では更に増殖コンパートメントが増すと共に B-細胞群も増して、多くの細胞が顕在的、潜在的に細胞増殖能を示す型で、間葉系細胞の多くが含まれる。これと先の年令別癌死亡曲線を対比してみると、a) の static の組織群での腫瘍は年令と共に漸減の推移を示し、c) の renewing の組織群では年令との強い相関がみられず、b) の expanding の組織群に特有な癌年令集中傾向が示されていることが注目される。このような成績から加令と癌の課題はこれら組織群毎に論議される必要があり、殊に b) の expanding の組織群での年令素因の解析の重要性が強調される。幸い我が国では同群の組織に由来する胃癌について精細な検索が進められている所から、胃癌を中心に検討を行ない、併せて renewing 組織群由来の悪性リンパ腫他間葉系腫

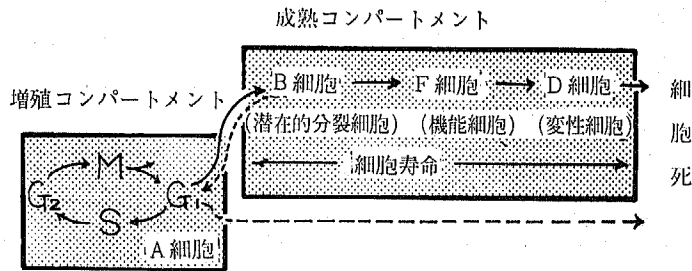


図3 組織の動的構造

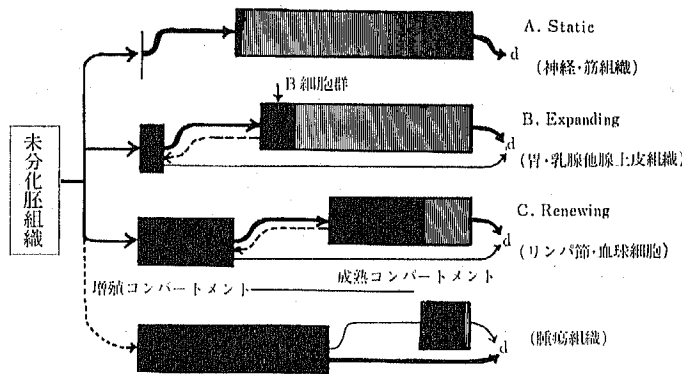


図4 成体組織の三群と各組織の動的構造

瘍を対照として討論を進めたい。

3. 胃癌の発生と加齢

胃癌の発生は図5に示すように癌年齢層に集中発生することは一般によく知られた事実で、これは expanding 組織群の癌に共通した特徴であり、また先の全癌の死亡率曲線にも似て、癌と加齢との関係を検討するのに好都合な対象と考えることができよう。

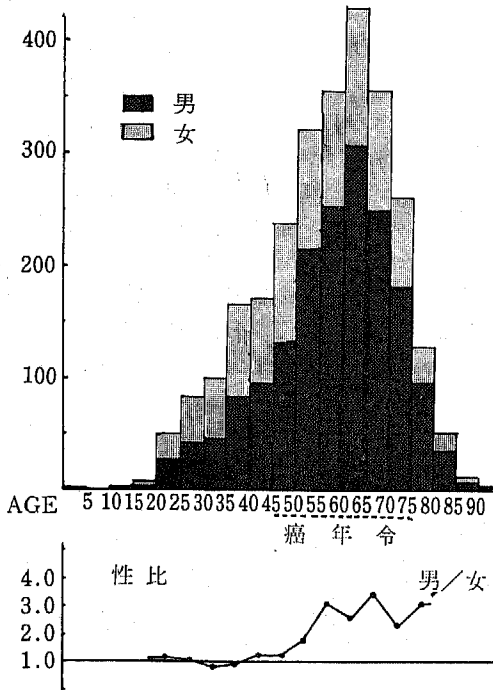


図5 胃癌の年齢別発生頻度及び性比 (剖検輯報, 1963-1964より)

近年胃癌診断の進歩、集団検診の普及から早期胃癌症例を病理学的に検索する機会が増加した。その解析から胃癌に年齢分布を異にする二群のあることが指摘

され、且つその発生経緯を異にすることが推測されているので、先ずこの点を整理しておきたい。

Järvi and Laurén<sup>18)19)</sup>は癌発生と腸上皮化生との関係を深く検討して、胃癌に化生性格を欠くびまん型癌と腸上皮型癌の二群が存在することを指摘した。同様の考え方は我が国の胃癌研究者間にも育っており、その由来、性格の差を Järvi や Laurén 等のように腸上皮化生性格を求める中村、菅野<sup>20)21)</sup>等と、腸上皮化生と別の因子で理解しようとする佐野等との間に検討が進められつつある。中村等は化生性格の有無から分化型、未分化型と表現し、この呼称が一般に汎用されているが、佐野等<sup>22)</sup>は潰瘍(+ )癌、同(- )癌と呼び、潰瘍併存の有無に視点を併せ、丸山<sup>23)24)</sup>は腺管型、腺房型と呼び、組織の増生、成熟過程をふまえた構造との対比を重視している。しかし何れの表現にせよ分化型(潰瘍(- )型、腺管型)は高年齢層に集中発生する傾向が強く、未分化型(潰瘍(+ )型、腺房型)は若年者より広い年齢層に分布している(図6、7)。更に菅野等<sup>25)</sup>は平山と共に、胃癌発生が世界的に最も低率な米国白人を基準として、分化型癌、未分化型癌の年齢階級別、相対死亡率曲線を描き(図8)、

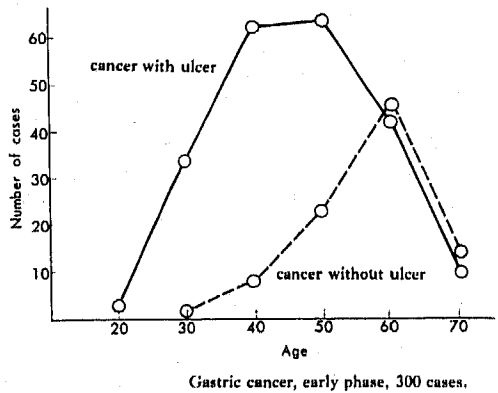
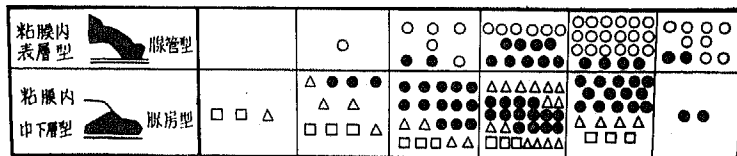


図6 早期胃癌300例における2群の年齢分布 (佐野, 1970)



○ 乳頭腺癌 ● 腺管腺癌 △ 腺房腺癌 □ 粘液細胞癌

図7 県下140早期胃癌における腺管型、腺房型各群の年齢分布 (丸山, 1970)

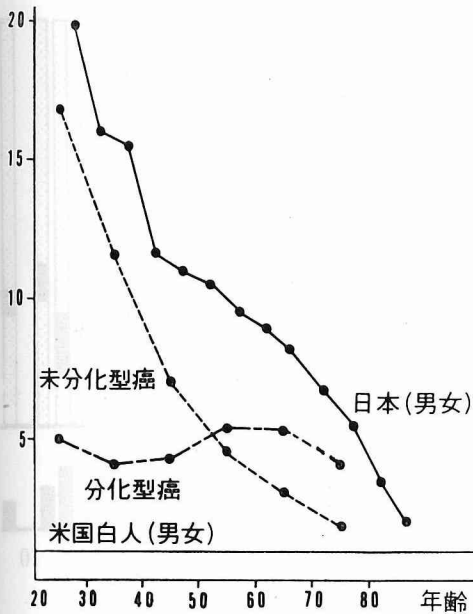


図 8 米国白人を基準とした日本人胃癌及びその2亜群の年齢階級別、相対死亡率曲線 (菅野, 中村, 平山, 1969)

前者が年齢と無関係に米白人のほぼ5倍に固定しているのに対し、未分癌は若年者に著しく高い値を示して、両者の性格の異なることを明示している。このことは米白人の胃癌が多く分化型癌であることを示すと

共に、我が国とはその発生の背景を異にすることを示唆している。菅野等は実験胃癌の研究を参照しつつ強い急激な作用が未分化型癌をつくり、弱い長い作用が分化、老年者型癌をもたらすものかも知れないと述べている。平山<sup>(26)(27)</sup>は更に疫学的な分析からも、このような考えを支持している。これらの考えはまた加令の立場から眺めるとき、加令と密接な関係を示すのは分化型胃癌で、未分化型胃癌は更に別の発生要因が影響していると理解される。

未分化型癌では他に発生要因が求められる余地を残すとは云え、胃癌(殊に分化型癌)は年齢と関連しながら発生しているが、そのような加令に伴う変化はまた通常胃粘膜にも観察されないであろうか。先づ初め注目されたことは年齢に従って高率になる病変があれば、その小変化の累積から癌年齢が説明できようとの考えであった。このような観点から今井<sup>(28)</sup>は胃炎に注目し、特に米国白人と有意の差で日本人に高率に発生する事実を明らかにした。一方菅野、中村等<sup>(21)</sup>は高令者胃癌が腸上皮型を示す点から腸上皮化生の進展を詳しく検討している。しかしこの様な年齢曲線が胃粘膜由来の胃癌のみでなく、且つ先に expanding 群とした組織に由来する癌の通性であり、年齢分布に組織、臓器間の差が乏しいことは、更に本質的な加令変化が内在していると考えざるを得ない。久保田<sup>(29)</sup>は先に慢性胃炎の組織学的検索を行ない、胃の機能部分で

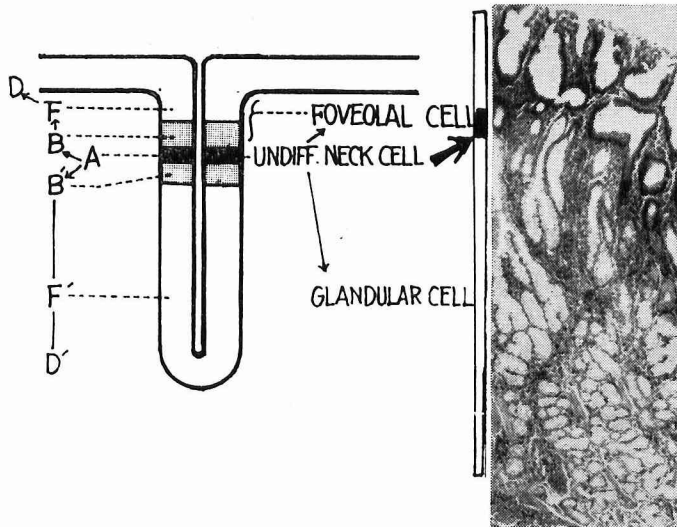


図 9 胃幽門腺域粘膜の組織構造 (説明文中)

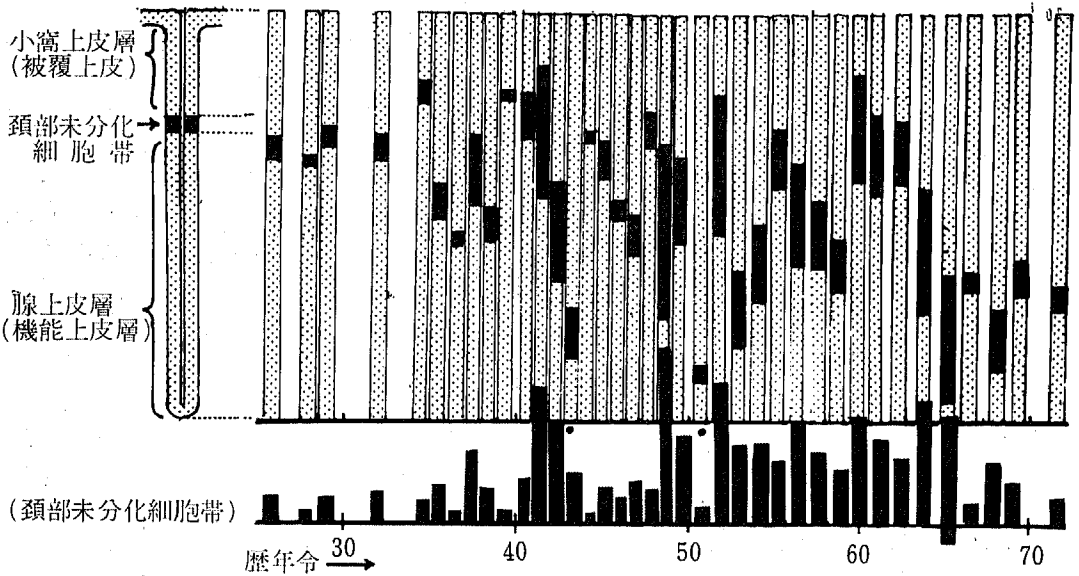


図 10 加齢に伴う胃腺管構造の変化と頸部未分化細胞帯の消長

ある腺管の退縮と頸部未分化細胞帯の拡大がみられることを観察し、太田<sup>30)</sup>の未分化細胞化生と表現した変化に対応するもので、その増生と成熟との不均衡と発癌の可能性との関連を指摘し、更に加齢に伴っても同様の構造上の変化が現われることを述べた。改めて胃粘膜を観察すると細胞は頸部未分化細胞帯で増殖し、そこから表面に向かって小窩細胞として、又深層に向けては腺細胞として成熟してゆく過程が指摘される(図9)。このような細胞の増殖動態に基づく構造を胃粘膜に一定部位を設けて観察し、年齢との関係の有無を検討すると、図10に示すような成績が得られた。検体は手術で得られた摘除胃のため他部に病変を併有して胃炎による変化を全くは除外できず、個体差も小さくないが、傾向として40才を過ぎる頃より機能部分である腺細胞域に退縮が初まる。初めは小窩細胞域の代償的な伸長で補われているが、50代後半より小窩細胞層も伸長より退縮に移行し、粘膜全体としての萎縮が進行してゆく。その間頸部未分化細胞帯は腺管上高位から低位へと位置を移すと共に、その間向帯の拡張がみられる。このような変化は症例を重ねるにつれ更に明瞭に示され、このことは退縮に伴う生理的な増殖と成熟の間の不均衡、即ち dysplasia として理解される。Büchner<sup>7)</sup>も細胞動態には深い関心を示し、多くの検索を試みているが、その一つの結論として示された増殖と分化の可能性、能力が年齢に応じて一つの曲

線を描き、この年代で増殖が分化より優先するとの考えにも関連するとらえ方になった。以上の考えを要約して示すと図11のように表現されよう。

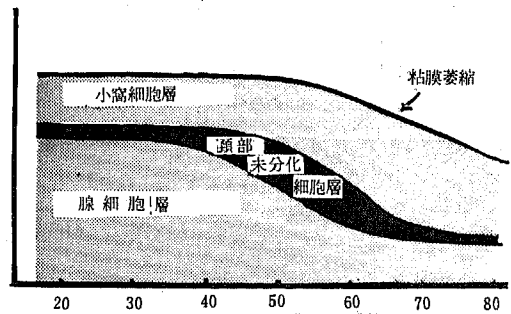


図11 胃粘膜構造の加齢的变化変化の模式図

未分化型癌はこれに対し佐野<sup>22)32)</sup>が指摘するように胃内分布が潰瘍の分布に近似し、現実に早期癌の観察を通じ潰瘍乃至潰瘍痕を殆んど全症例に伴っており、潰瘍との関連が強く示唆されると共に、潰瘍周囲の带状胃炎、若年者でも観察される病巣周辺型の腸上皮化生の存在は、潰瘍等局在病変の存在による局在性の病的 dysplasia とも呼ぶべき変化が先行し、発癌の場を供するものとも考えられる。

やゝ複雑に論議を進めたが、要約すると胃癌には性

格を異にする二群が考えられ、一般に分化型癌と呼ばれる症例は高令者に生じ、その発生は年令に依存する傾向が強いが、未分化型癌と呼ばれるものは広い年齢層に分布して年令依存度が小さい。共に増殖と成熟の不均衡、即ち細胞動態に基づく構造の歪を示す dysplasia からの発生が示唆されるが、前者は全身的背景に立って、生理的な粘膜退縮に伴う dysplasia に由来すると考えられるのに対し、後者は局所の病変、障害により生じた局所的、病的の dysplasia に由来すると考えることができる。

4. expanding 組織群に於ける加齢と発癌のまとめ

前項で胃の粘膜の組織像に対する細胞動態的な理解を示したが、一般に expanding 組織群には上皮性組織の大半が属し、腺管と腺房、胆管と肝細胞索、表皮と附属腺のように一群の増殖のコンパートメントが二面的な成熟過程を示すものが多い(図12)。前者は腺管から被覆上皮を構成し、被覆保護がその目的で、細胞間結合が緊密で屢々重層化する傾向がみられる。一方後者はその臓器、組織の機能を荷う腺房細胞より成り、細胞は単層で相互の結合が前者程に緊密でなく、基底膜もやゝ薄くて、機能と関連して物質の移動が円滑に行われるようになっている。後者は個体の成熟期に最も高い活動性を求められ、40前後よりその機能の退縮が組織像にも次第に指摘されるようになる。生命現象の基本となる臓器ほどその変化は著しくないが、特に成熟期にのみ強く活動の要求される性ホルモン依存臓器には退縮がやゝ早く現われ、その変化も著しい。例えば乳腺や子宮内膜腺などは殆んど消失する程

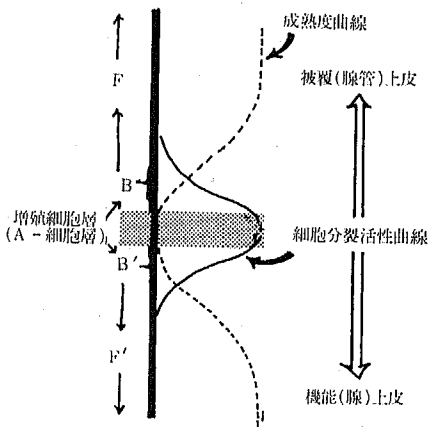


図12 Expanding 組織の細胞動態基本構造

に腺房部の強い退縮が観察される。これら臓器の細胞動態的な構造、即ち腺管部、増殖コンパートメント部、腺房部の均衡を通して組織標本のみから個体の年令を推測することができ、このことは expanding 組織群の一特性として挙げられる。更に退縮の初期、増殖コンパートメントの過剰な発達を屢々経験し、dysplasia と総称されている。退縮初期腺房の囊胞状拡張を伴ない特徴ある像を示す乳腺症、子宮内膜症はその好例と考えられ、特有な成熟抑制のみられる子宮腔部の dysplasia も同様な背景で観察することができる。またこの群での悪性病変の組織学的判定に当っては、良性組織 - dysplastic な組織 - 癌組織の一連の変化が想定され、中間に位する異型病変の判別が重要な課題となってくる。

5. renewing 組織群における発癌と加齢 悪性リンパ腫・軟部腫瘍を中心として

胃癌に対しては、加齢に伴う正常粘膜の形態的変化を追及して、細胞動態を基盤とした組織構築の一連の変化を明らかにし、胃癌発生への年令的背景の一端を窺うことができた。その成績を普一して expanding 組織群では同様な組織構築の変化が加齢に添って起ることが知られて、特徴ある発癌年令分布曲線を理解することができた。しかしその癌(悪性腫瘍)発生と年令との間に明らかな相関のみられない本群の組織では成熟した細胞群中にも諸病変に応じて容易に核分裂像をみることが出来、増殖のコンパートメントを前群での組織にみるように明らかに分画し難く、そのため細胞動態に立つ組織構築の観察が困難で、殆んど不可能に近い状態であった。細胞間の結合がゆるく、上皮性組織のように細胞配列が固定していないこともこの様な観察を妨げる一因となっている。それに加えて炎症など諸々の環境の変化に応じ容易に細胞増生が起り、原因が去ると間もなく細胞増生は終息して旧に復するなど活潑な反応増生が多く観察され、そのためか加齢に伴う組織構造の一連の変化を殆んどとらえることができなかった。又これら細胞動態の変化を基盤として組織学的所見のみから概ねの年令を推察できた前群に対し、本群の組織については年令の推定は不可能であった。以上から知られるよう前群での dysplasia の所見は本群の組織所見上には全く見出されなかった。このことは本群の組織に由来する腫瘍の発生が年令と著明な相関々係を示し得ないことをよく説明している。更にこれら組織に由来する腫瘍性病変は年令

依存性が明確でない一方、反応性増生とも腫瘍性増生ともつかぬ増殖性病変が介在して両増生の境界が極めて不明確であることが指摘される。

古くから白血病は血球細胞の腫瘍性病変と理解されて来たが、慢性骨髄性白血病は細胞形状に異型性が乏しく、破壊性々格を欠き、その発育も緩徐で様々な論議が繰返されて来ているが、渡辺<sup>34)</sup>は原爆症後の慢性骨髄性白血病の発現についての考察で、局在性の病巣から原発した腫瘍性発育と考え難く、生理的修復機転の逸脱による不可逆的、永続的増生状態であるとしている。多くのリンパ腫殊にホジキン氏病、細網症についても又議論が交されているが、前者の多彩な細胞構成(肉芽腫状組織表現)と一連の形態推移は病理学的な腫瘍概念を逸脱するものであり<sup>35)</sup>、後者は性格、由来の明確な症例を除いた Rappaport<sup>36)</sup>の malignant histiocytosis に相当する変化を含み、これは田中<sup>37)</sup>の整理するよう細胞形状、発育態度、臨床経過等より両極に反応性細網症と腫瘍性細網症—即ち細網肉腫—に移行を示す特異な一疾患群として理解し、一般の腫瘍として簡単に理解できないとしている。小島<sup>38)</sup>は Kataplastic な reticulosis して一項を設けているが、Lennert<sup>39)</sup>は臨床病理学的観点から一応 malignant lymphoma と一括理解させざるを得ない立場を表明している。同様な混乱は軟部腫瘍でもみられ、Kelloid など反応性増生の過剰が良性腫瘍の性格を示し、又一見異型を呈する pseudosarcomatous lesion のような良性病変もある一方、10余年にわたり局所再発のみを反覆し、末期には局所腫瘍発育による諸障害から死に至る sarcoma もあり、組織形態学的判断がその生物学的特性を示唆するに不充分であったり、臨床的把握に錯誤を来す症例が少なくない。近年は malignant

lymphoma 同様臨床病理学的な立場を重視し、臨床的な予後を基準として組織像の理解を整理するような努力が重ねられている(牛込他<sup>40)</sup>、檜沢他<sup>41)</sup>、Stout<sup>42)</sup>)。このことは従来の腫瘍に関する概念がこれら腫瘍にそのまま適応することへの問題を投ずるものであり、本組織群が生理的に活潑な反応性増殖を求められ、且つこれに応じ得る体制におかれている特有な細胞動態との関係が重視される。

#### まとめ

発癌と加齢は共に未解決の分野を含む大きな課題で、更にその関係となると一文で論ずることは難かしい。本論文では癌年齢の背景を求めべく入り、癌年齢の指摘される腫瘍群と指摘できない腫瘍群とが母組織の細胞動態の違いであることを指摘した。腫瘍も増殖の歪に由来する以上細胞動態の反影は又当然と云わねばならないであろう。Mcasser & Leblond<sup>13)</sup>、Goss<sup>14)</sup>は組織を static, expanding, renewing の三群に分った。static な組織(脳等)については論述を避けたが、組織細胞の life span はその年齢と同じとなる本組織の加齢はリポフスチン蓄積などの細胞単位での変化でとらえられ、腫瘍発生は年齢に伴って漸減的であることはその発生が或る意味では胚芽性又は胚芽腫性(Willis<sup>43)</sup>、小林<sup>44)</sup>)であると考えられる。expanding な組織(上皮性組織の多く)は被覆上皮、機能上皮両面への分化能を潜有する未分化層に支えられた組織群で、所謂癌年齢に際し、生理的に機能上皮の退縮、遅れて被覆上皮の退縮がみられ、その間に生理的な dysplasia が存することが推論された。このことが本群の腫瘍における癌年齢集中傾向の背景をなすこととして重視したい。ただ全身的素因による全体的な dysplasia の他、局所病変による局在性老化や局在性の dysplasia の成立も指摘され、共に発癌の場として重視されることを示した。最後の renewing の組織は高率に増殖能が存在するのが特徴で、dysplasia など前者にみられた年齢依存性の細胞動態の変化もなく、癌発生も殆んど年齢と無関係であることが知られた。併せて、この群の組織での腫瘍性病変については従来の概念で律し得ないもののあることを指摘し、今後への課題とした。以上を一括して表にまとめると図14の如くなる。

以上の様な考え方に立ち、臨床病理の立場から一筆すると、第2群(expanding)の組織では dysplasia と悪性腫瘍性病変との分離が今後の重要な課題になる。

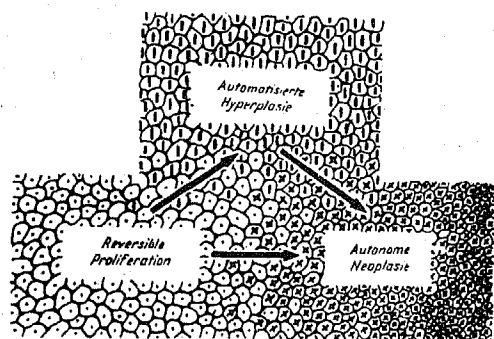


図13 リンパ節の細網症での細胞増生の模式図 (Stein, 1957)



のに対し、第3群 (renewing) の組織では従来の組織形態学的な判定のみでは必ずしも臨床的な要望を満し得ないとの問題を抱えている。又腫瘍概念でも従来の考えを一律に課し得ないとすれば、その疾病体系により適切な新しい体系が求められると共に、形態学者の及び得ない面を生化学、血清学等の面からの資料を以て補うことも重視されてこよう。Virus 発癌もこのような場では極めて重要な要素となって来ることが考え

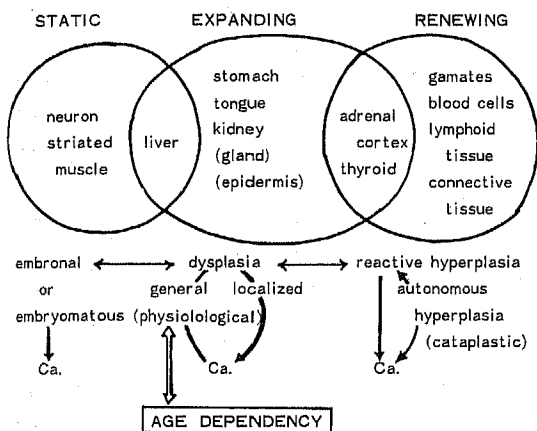


図14 細胞動態に基づく3組織群とその悪性化の機序

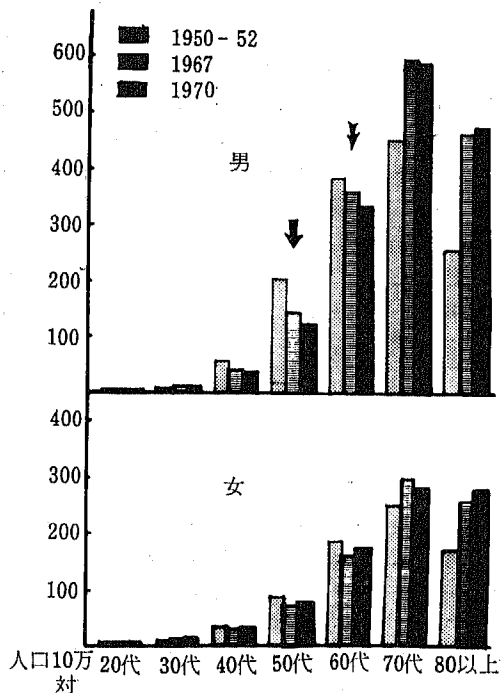


図15 我々の国の年齢階級別胃癌死亡率の年次推移 (厚生省統計による)

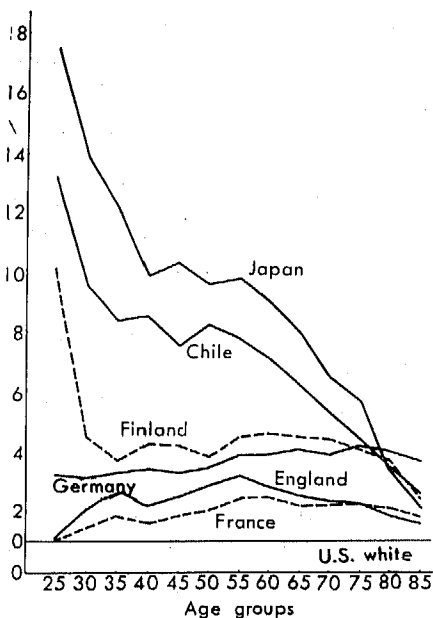
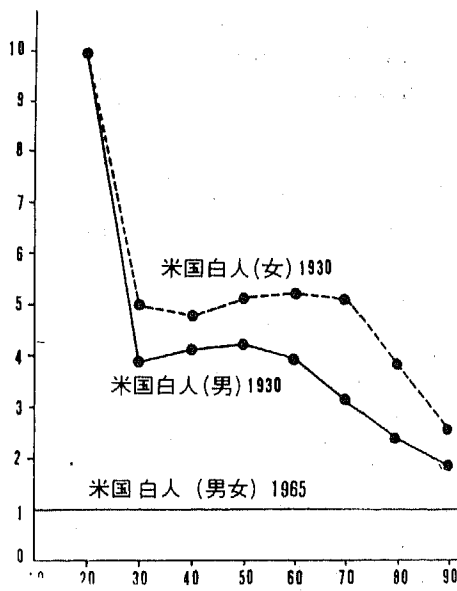


図16 各国及び1930年代米白人にての現代米白人を基線とした年齢別相対胃癌死亡率曲線 (菅野, 中村, 平山<sup>25)26)</sup>



られる。

癌は現在早期発見、早期治療をモットーに医療の対策が整えられつつある。しかし以上の様な考えを考慮すると、間葉系腫瘍はその集団検診は考えることは難かしく、日常先ず開業医や家庭医を通して診断されることになるため、何か形態学以外の、利用され得るスクリーニング検査が開発されることがより重要な課題で、血液像や血清 LDH は勿論、より鋭敏な検査法が常時利用出来る体制が期待される。一方 expanding 群の組織については、生理的、全身的 dysplasia に由来する癌と局所病変からの局在性の dysplasia に由来する癌とは別々に対策が考えられるべきであろう。前者は一定の年齢層のみが対照となることと同時に、この群の癌発生は著しく高率のものが多く、集団検診体制の確立こそ第一義となる。図15はこゝ20年間の我国胃癌死亡率の推移であるが、集団検診に受診する機会の恵まれた50代、60代男性の癌死亡率の明らかな減少がみられ、その効果が有為であることを示している。一方後者については図16にみるよう米国白人が過去35年間にこの種の胃癌の発生予防に目ざましい成果を挙げ、医療の先進国であるドイツ、フランス、イギリスにてもこの種の癌を殆んどもたない事実は予防の余地を示すものであろう。1966年、フィンランドの Saxen<sup>47)</sup>はこの点に触れ、栄養問題との関係を論じたが、図でみる限り、その努力は実を結びつつあり、日本、チリはその点胃癌管理における後進国としか云えぬ地位にあることは医療関係者の心すべきことであろう。

#### 文 献

- 1) Tauchi, H., Sato, T., Kobayashi, H. and Kawabe, W.: On the age factor in the histological appearance and its variation in gastric cancer. *Gann*, 51, 273-284, 1960.
- 2) Tauchi, H. and Sato, T.: On the histological variation of lung cancer with special reference to age factor. *Gann*, 52, 293-303, 1961.
- 3) Roe, F. J. C.: Cancer as a disease of the whole organism, *The Biology of Cancer*, edited by E. J. Ambrose and F. J. C. Roe, 1-32, 1966.
- 4) 江上信雄(司会): 生物学的立場からみた加齢と癌(シンポジウム): 日本癌学会第31回総会記事, S 14-16, 1972.
- 5) Berenbulm, I.: Carcinogenesis and tumor-pathogenesis, *Advances of Cancer Research*, 2, 129-176, 1954.
- 6) Nakahara, W.: Critique of carcinogenic mechanism, *Prog. Exp. Tumor Res.*, 2, 158-202, 1961.
- 7) Büchner, F.: *Allgemeine Pathologie*, Springer Verlag, Berlin, 1960.
- 8) 松沢大樹: 加齢と癌—in vivoにおける細胞動態的立場から, *医学のあゆみ*, 79, 408-412, 1971.
- 9) Davidsohn, I. and Stern, K.: Hemagglutinins in the serum of mice of low and high mammary tumor strains, *Pros. Soc. exp. Biol.*, 70, 142-151, 1949.
- 10) Teller, M. N., Stohr, G., Curlett, W., Kubisek, M. L. and Curtis, D.: Aging and carcinogenesis. I. Immunity to tumor and skin grafts, *J. Nat. Cancer Inst.*, 34, 255-263, 1964.
- 11) 栗冠正利: 生物学的立場からみた加齢と癌, 2, 癌, 放射線, 老化(シンポジウム要旨), *医学のあゆみ*, 85, 196-200, 1973.
- 12) Bizzozero, G.: *Brit. Med. J.*, 1, 728-732, 1894. (cited by 14).
- 13) Messier, B. and Leblond, C. P.: Cell proliferation and migration as revealed by radioautography after injection of thymidin- $H^3$  into male rats and mice, *Amer. J. Anat.*, 106, 247-285, 1960.
- 14) Goss, R. J.: *The strategy of growth, control of cellular growth in adult organisms*, edited by Teir, H. and Rytömaa, T., Academic Press, London and New York, 1967.
- 15) Quastler, H.: Basic mechanism in radiobiology, V. Mammary aspect. *Proceeding of Symposium*, edited by National Acad. Sciences-National Research Council, Washington, D. C., 1954.
- 16) 藤田哲也, 芦原 司: 生長と増殖, 腫瘍病理学, 菅野晴夫, 小林 博編, 39-60, 朝倉書店, 東京, 1970.
- 17) 藤田哲也: オートラジオグラフィによる細胞の増殖と分化の分析, *新細胞学*, 妹尾左知丸, 高木康敬編, 605-686, 朝倉書店, 東京, 1965.

- 18) Järvi, O. and Laurén, P.: On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 29, 26-42, 1951.
- 19) Laurén, P.: The two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 64, 31-44, 1965.
- 20) 中村恭一, 菅野晴夫, 高木国夫, 熊倉賢二: 胃癌組織発生の概念, *胃と腸*, 6, 849-862, 1971.
- 21) 中村恭一: 胃癌の病理-微小癌と組織発生, 金芳堂, 東京, 1972.
- 22) 佐野量造, 広田映五, 下田忠和: 早期胃癌300例の病理学的集計-とくに潰瘍癌について, *内科*, 26, 15-21, 1970.
- 23) 丸山雄造: 胃粘膜の動的構築の加齢的变化を基礎とした早期胃癌組織像の解析, *癌*, 第29回日本癌学会総会記事, 173, 1970.
- 24) 丸山雄造: 私の取扱った県下早期胃癌140例の解析, *長野県医学会雑誌*, 1, 58-59, 1970.
- 25) 菅野晴夫, 中村恭一, 高木国夫, 西満正, 淵上在弥, 熊倉賢二: 異った二つの胃癌の提唱-病理学の立場から, *医学のあゆみ*, 71, 641-643, 1969.
- 26) 平山 雄: 異った二つの胃癌の提唱-疫学の立場から, *医学のあゆみ*, 71, 643-645, 1969.
- 27) Hirayama, T.: Epidemiology of stomach cancer, *Gann Monograph on Cancer Research*, 11, Early Gastric Cancer, edited by T. Murakami (Jap. Cancer Ass.), 3-20, 1971.
- 28) Imai, T.: Some comments on the geographical-pathological aspects of gastric carcinogenesis, *do.*, 3. Gastric Cancer, edited by T. Yoshida, (Jap. Cancer Ass.), 123-128, 1966.
- 29) 久保田清: 化生性胃炎の病理組織学的研究, *信州医誌*, 15, 450-472, 1966.
- 30) Oota, K.: On "metaplastic gastritis", some consideration on its histogenesis, *Gann*, 41, 72-75, 1958.
- 31) 丸山雄造: 外科材料による胃粘膜構築の年令的变化について, *日病会誌*, 59, 232-233, 1960.
- 32) 山際裕史, 中村 卓: 加齢による胃粘膜構築の変動-走査電顕による胃粘膜面の観察, *最新医学*, 281, 180-191, 1973.
- 33) Sano, R.: Pathological analysis of 300 cases of early gastric cancer, with special reference to cancer associated with ulcers, *Gann Monograph on Cancer Research*, 11, Early Gastric Cancer, edited by T. Murakami (Jap. Cancer Ass.), 81-92, 1971.
- 34) 渡辺 漸: 白血病の発現に関する一考察, *日病会誌*, 55, 3-11, 1966.
- 35) 石井善一郎: 悪性リンパ腺腫症をめぐる概念-内容の整理及びその問題点, *臨床病理*, 特集 8, 227-233, 1968.
- 36) Rappaport, H.: Tumors of hematopoietic system, *Atlas of Tumor Pathology*, AFIP, Fascicle 8, 1966.
- 37) 田中 昇: 細網症の諸相-病理, 特に悪性細網症 = malignant reticulohistiocytosis について, 反応相と腫瘍相と境界領域, *最新医学*, 24, 825-844, 1969.
- 38) 小島 瑞: 狭義の細網内皮症, *最新医学*, 19, 1767-1789, 1964.
- 39) Lennert, K.: Pathologie und Klassifikation der malignen Lymphome, *日病会誌*, 58, 39-43, 1969.
- 40) 牛込新一郎, 桐野有爾, 品川俊人: 悪性軟部腫瘍の組織像と予後, *外科診療*, 15, 539-547, 1968.
- 41) 檜沢一夫, 長嶺信夫: 病理学からみた軟部腫瘍-神経肉腫と aggressive fibromatosis を中心に, *外科診療*, 15, 531-538, 1968.
- 42) Stout, A. P. and Lattes, R.: Tumors of soft tissues, *Atlas of Tumor Pathology*, AFIP, Fascicle 1 (IInd ed.), 1966.
- 43) Willis, R. A.: Pathology of Tumours, Butterworth, London, 1953.
- 44) 小林 登: 小児悪性腫瘍の特性, *小児-内科*, 外科, 4, 1189-1200, 1972.
- 45) Saxen, E. A.: The different incidence of gastric cancer all over the world and possible reason for this difference, *Proc. Vith Internat. Congress of Intern. Acad. of Pathol.*, Kyoto, 1966.
- 46) Huxley, J.: Biological Aspects of Cancer, George Allen & Unwin, London, 1958.
- 47) Fry, R. J. M., Griem, M. L., and Kirsten, W.

- H. (editer) : Normal and Malignant Cell Growth, Recent Results in Cancer Research, 17, Springer-Verlag, Heiderberg & New York, 1969.
- 48) 日本発生物学会編 : エイジングの生物学, 岩波書店, 東京, 1972.
- 49) Lipkin, M. : The proliferative cycle of mammalian cells, 6-26, The Cell Cycle and Cancer, edited by R. Baserga, M. Decker Inc., New York, 1971.

(1973. 6. 10 受稿)