胃癌の組織像と進展様相に及ぼす年令要因*

——各種発育段階の原発巣ならびに肺転移巣の病理組織学的研究——

三 浦 馥**

胃癌手術例 143 例（小範囲表在癌 30 例，広範囲表在癌 35 例，進行癌 78 例）および肺転移形成を伴った胃癌剖検例 120 例を検索し，その組織像ならびに肺における発育進展様相について，主として年令差を中心に検討した。

原発巣における胃癌組織像は，発育初期においては腺癌像が大部分を占めているが，発育進展に伴ない腺癌像が減少し，単細胞癌像および単純癌像が増加する傾向がみられた。この傾向は若年者にとくに顕著なため，癌の発育進展に伴なって年令差が明瞭化してくることを示した。

肺転移巣においては，癌組織像の年令差は胃原発巣に比べ不明瞭化するが，肺内進展様相に顕著な年令差がみられた。すなわち，間質性進展は若年者に多く，逐令的に減少し，これにかわり他の進展様式とくに肺胞内浸潤性進展が逐令的に増加することをみた。

これらの年令差の発現には，宿主の年令差に基づく癌細胞自身の性格の差によるよりはむしろ，癌細胞発育の場である間質の性格の年令差によるところが大である点を考察した。

I. 緒 言

教室の田内らを中心とする「癌の発育進展に対する環境の影響についての研究」の一環として，今回，胃癌について，種々の発育進展段階すなわち，早期癌，手術時進行癌，剖検例原発巣および剖検例肺転移巣を多数例検索し，胃癌の発育進展に伴ない組織像の変換様相および肺における進展様相を，主として年令差を中心に比較検討したところ，興味ある成績をえたので報告し，若干の考察を加えてみたい。

II. 手術例についての検索

1. 検索材料ならびに方法

愛知県がんセンターおよび名大において最近 3 年間に切除術を施行された胃癌例より，表在癌（いわゆる早期癌，浸潤が粘膜下層までで止まっているもの）65 例（21～75 才，男 43 例，女 22 例），および進行癌（筋層以下に浸潤しているもの）78 例（31～75 才，男 54 例，

女 24 例）を用いた。

表在癌例は，さらに，粘膜における拡がりの大小によって，直径約 2.5 cm 以下の小範囲群と，それ以上の拡がりを示す広範囲群の 2 群に分けた。

これら検索例の年令別，性別分布は表 1 に示すとおりである。

表 1. 検索を行なった胃癌手術例の年令別，性別分布

	小 範 囲 表在癌例		広 範 囲 表在癌例		進行癌例	
	男	女	男	女	男	女
～49才	6例	1例	5例	9例	16例	9例
50～59	9	2	9	5	22	8
60才～	11	1	3	4	16	7
計	26	4	17	18	54	24
	30例		35例		78例	

表在癌例においては，胃癌取扱規約（胃癌研究会編）に準じ，癌病巣全体を含む巾約 4 mm の連続平行割面の切片を切出した。進行癌例においては，病巣より可及多数の切出しを行なった。いずれも型のごとく formalin 固定，paraffin 切片を作製し，HX-E 染色を行な

* 本論文の要旨は，第 9 回国際癌会議および第 24 回，第 25 回，第 26 日本癌学会総会において発表した。

** K. Miura: 名古屋大学医学部第 2 病理学教室（主任：田内久教授）。
受付：1968 年 1 月 4 日。

い、組織学的に検討したが、必要に応じ mucicarmine 染色, alcian-blue 染色, PAS 染色を行ない参考とした。
胃癌組織像を次の 3 型に分類した。

1) 腺癌像：極性をもった癌細胞が相互に横に接して配列し、明らかな腺腔を形成するもの。乳頭状、管状、腺房状などすべてを含む。

2) 単細胞癌像：癌細胞は互いに個々独立して、間質内にバラバラに存在するもの。

3) 単純癌像：充実性癌胞巣を形成するもの。

ただし、粘膜固有層内の癌組織においては、腺癌像、単細胞癌像は明瞭に認められたが、間質結合織で取り囲まれた胞巣よりなる単純癌像をみることはほとんどなく、腺癌像と単細胞癌像との中間型ないし移行型として、癌細胞が索状に配列したり数個不規則に集合したりしている像をしばしば認めたので、これを「中間型」とし、粘膜固有層内癌組織像を、(1) 腺癌像、(2) 単細胞癌像、(3) 中間型の、3 型に分類した。

胃癌組織像は、同一症例でも必ずしも単一ではなく、ほとんどの例において上記各組織像が種々の比率で混在しているため、1 症例毎に各組織像発現率の百分率を求め、それらの数字を各群、各年齢層毎に集計して、各組織像の発現率について比較検討した。

2. 検索成績

拡がり径約 2.5 cm 以下の小範囲表在癌群の、粘膜固有層内における各癌組織像発現率は図 1 に示すごとくである。各年齢層ともに腺癌像の発現率が高いが、とくに老年群にその傾向が強く、59 才以下では腺癌像が全体の組織像の約 60% を占めているのに対し、60 才以上では 88% と圧倒的な腺癌像の発現率をみる。

径 2.5 cm 以上の広範囲表在癌群のそれ(図 2)は、小範囲表在癌群に比して腺癌像の発現率が各年代ともに

図 1. 胃の小範囲表在癌例における粘膜固有層内癌組織像発現度の年齢別分布

図 2. 胃の広範囲表在癌例における粘膜固有層内癌組織像発現度の年齢別分布

図 3. 胃の進行癌例における(粘膜下層以下の)癌組織像発現度の年齢別分布

図 4. 胃の進行癌例における間質結合織増生度の年齢別比較

低下し、49 才以下では 30%，50～59 才では 41%，60 才以上では 49% となり、どちらかというとも 49 才以下の若年群に腺癌像の減少が強く認められるが、とくに顕著な年令差があるとはいいがたい。

進行癌群の、粘膜下層以下に浸潤増殖している部分の癌組織像をみると（図 3），49 才以下の若年群ではさらに顕著な腺癌像の減少と単細胞癌像の増加がみられており、腺癌像 27%，単細胞癌像 47%と、腺癌像よりも単細胞癌像がはるかに大きい比率を占めるようになっている。

また、癌組織が粘膜固有層から粘膜下層以下へ浸潤増殖する場合には、一般に間質結合組織の増生を伴うが、この間質結合組織増生度について、上記進行癌例で検討してみた。間質結合組織成分が、実質成分に比してきわめて乏しい例を—～±、きわめて豊富な例を卅とし、各症例の増生度を図示したのが図 4 である。すなわち、若年群では老年群に比して間質結合組織増生の強い例が多くみられた。

3. 小 括

胃癌について、発育初期とみなしうる小範囲表在癌と、主として粘膜固有層内へ発育進展した広範囲表在癌および粘膜下層さらに筋層へと発育進展した進行癌とを比較してみると、初期には各年令層とも腺癌像が主体をなしているが、発育進展するに伴って腺癌像の占める率が減少し、これにかわって他の組織像、とくに単細胞癌像が増加する。この傾向は若年者に強くみられた。この年令差は、粘膜固有層内に発育進展する場合にも認められたが、それよりも粘膜下層以下へ進展する場合により顕著であった。

すなわち胃癌組織像の年令差は、発育初期においては明瞭ではなく、胃癌の発育進展に伴って明瞭となってくるが、これは若年群における著明な腺癌像減少、単細胞癌像増加に起因するところが大きい。同時に、この組織像変換を示している癌発育進展部における間質結合組織増生は若年群に強く、組織像変換に、癌細胞発育のある間質のもつ役割を重視すべきことをうかがわしめる。

しかし一方、発育初期とみなされた小範囲表在癌群においても、すでにある程度の年令差が認められた事実は、癌細胞自身にもある程度の固有の性格の差のある点を考慮せねばならぬかも知れない。この点については、今後さらに微小な癌を検索する必要があるが、今回の検索成績では、癌の発育進展に伴ない組織像の変換することに対しての、間質の積極的役割を重視したい。

III. 剖検例についての検索

1. 検索材料ならびに方法

名大、名市大、阪大、愛知県がんセンター、国立名古屋病院、浴風園病院における最近数年間の剖検例のうち、肺に転移形成を伴った胃癌 120 例（18～76 才，男 73 例，女 47 例）を用いた。

これらのうち、胃原発巣については、組織像を詳細に検討しえた 106 例（表 2）について、手術例で行なったと同じ検索方法を用いて各例毎に各癌組織像の発現率を求め集計した。なお、手術後再発例でも、残胃の切除断端附近よりの再発と認められたものは検索材料に含めた。

表 2. 検索を行なった胃癌肺転移剖検例の年令別、性別分布

	胃 原 発 巣		肺 転 移 巣	
	男	女	男	女
～39才	10例	13例	8例	15例
40～49	13	11	13	13
50～59	17	5	20	7
60～69	20	3	19	3
70才～	8	6	8	6
計	68	38	68	44
	106例		112例	

肺転移巣については、各肺葉より可及的多数の切出しを行ない、肺内における癌の増殖進展様相を組織学的に十分検討しうる程度の転移巣を形成している症例 112 例（表 2）について検索した。肺転移巣の癌組織像も、原発巣と同じく、腺癌像、単純癌像、単細胞癌像の 3 型に分類した。また、肺内における発育進展様相についても検討し、その進展様式を次の 3 つに分類した。

1) 間質性：血管、気管支周囲の結合組織内の組織間隙ないしリンパ腔内に浸潤増殖するもの。筋膜組織への浸潤を含む。（図 5）

2) 肺胞内浸潤性：肺胞壁を保存して肺胞腔内に浸潤増殖するもの。（図 6）

3) 圧排性：肺胞を圧排して膨張性に発育増殖するもの。（図 7）

これらの各組織像および各進展様式の発現の様相は、同一症例においても必ずしも単一ではないので、検索材料中の全転移巣を鏡検して各症例ごとに発現比率を求めた。それらの数字を年令別、性別等に集計して発現率の

図 5. 間質性の進展像

図 6. 肺胞内浸潤性の進展像

図 7. 圧排性の進展像

比較検討を行なった。

2. 検索成績

i) 胃原発部 進展末期とみなしうる剖検例の胃癌原発部の各癌組織像発現率には、図 8 に示すごとく、きわめて顕著な年齢差を認める。すなわち、単細胞癌像発現率は、39 才以下 78%、40～49 才 57% と若年群では単細胞癌像の占める割合がきわめて大きいのに対し、老年群では腺癌像が多く、とくに 70 才以上では単細胞癌像

図 8. 剖検例における胃癌原発部の組織像の年齢別分布

図 9. 胃癌肺転移巣の組織像の年齢別分布

19%、腺癌像 59% となっており、老・若で対照的な様相を呈している。

この傾向は、手術時進行癌における年齢差（図 3）に比してより一層顕著である。とくに若年群における単細胞癌像の発現率の圧倒的増加と腺癌像の減少は特徴的で、

一方、老年群においては手術時進行癌と比較して大差は認められない。

なお、この成績は、肺転移を伴った胃癌剖検例のみについてみたものであるが、肺転移の有無にかかわらず、胃癌剖検例一般について田内らがえた成績¹⁾にはほぼ一致する。

また、男女別にも比較してみたが、各年令層ともに男女差は認められなかった。

ii) 肺転移巣 胃癌の肺転移巣の各癌組織像発現率(図9)には、原発部(図8)でみられたような顕著な

年令差はみられなかった。すなわち、若年群には単細胞癌像が多く、老年群には腺癌像が多いという傾向は一応認められてはいるが、原発巣にみるような顕著な差はなく、各年令層とも単純癌像が支配的である。

一方、肺内進展様相については、図10に示すように、一般に間質性の進展様式が多くみられるが、これは若年者により特徴的で、49才以下では間質性がほぼ80%を占めるが、年令のすすむにしたがって間質性が減少しこれにかわって他の進展様式とくに肺胞内浸潤性が増加する傾向が明瞭にみられている。とくに70才以上では、

間質性は34%となり、肺胞内浸潤性が全体の進展様式の57%を占め間質性よりも多く、支配的な進展様式となっているのは興味ある所見である。

各癌組織像別に進展様相を比較したのが図11で、組織像の違いによる進展様式の差異はとくに明らかではなく、各癌組織像ともほぼ同様に、間質性の逐令的減少、肺胞内浸潤性の逐令的増加がみられる。

間質性を、さらに、(1)明らかにリンパ管とみなし得る管腔内を増殖進展する型(リンパ腔内型、図12)と、(2)間質結合組織内の組織間隙を浸潤増殖する型(結合織内型、図13)とに細分して、比較的微小な転移巣について検討してみ(図14)。全体としては、(1)の型が多くみられるが、若年群では老年群に比し(2)の占める割合が比較的大きい。とくにこの傾向は単細胞癌像に明らかで、興味ある年令差をみとめる。すなわち、間質性の発現度の年令差は、単細胞癌像の結合織内浸潤型の発現度の年令差に由来するところが比較的大きいと考えられる。

次に、このような組織学的進展様相を、肉眼的な所見と対比させて検討してみた。検索例のうち、肉眼的に肺転移巣の形状を明瞭に把握しえた88例(男55例、女33例)を、転移巣の肉眼像が、(1)境界不明瞭に斑状ないし索状を呈するもの(斑状ないし索状型、図15)と、(2)周囲肺組織との境界が比較的明瞭な結節

図 10. 胃癌肺転移巣の進展様相の年令別比較

図 11. 胃癌肺転移巣の組織像と進展様相の年令別比較

図 12. 間質性進展, リンパ腔内型

図 13. 間質性進展, 結合織内型

図 14. 胃癌の微小肺転移巣の組織像と進展様相の年齢別比較

を作るもの（結節型、図 16）の 2 群に大別し、組織像および進展様相をみたのが、図 17 である。斑状ないし索状型は、組織学的には、間質性の進展様式を示すものが多く（間質性 77%、肺胞内浸潤性 13%、圧排性 10%）、また、単細胞癌像の発現率が高い。一方結節型では、組織学的な進展様式は、間質性 41%、肺胞内浸潤性 41%、

圧排性 18% と、斑状ないし索状型に比し、肺胞内浸潤性、圧排性の占める率が明らかに高く、また、単純癌像、腺癌像の発現率が高い傾向がみられる。両型の、各症例の年齢別分布は、表 3 にみるように、斑状ないし索状型は明らかに若年者に多く、結節型は老年者に多い。平均年齢はそれぞれ 43.3 才、58.6 才で、その差は顕著で、推計学的にも有意の差をみとめる（危険率 0.1% 以下）。すなわち、肺転移巣の肉眼所見においても、組織学的進展様相に対応する、明瞭な年齢差が認められ、これは胃癌の肺転移巣の X 線学的診断等、臨床的にも有用な知見と考えられる。

肺動脈枝内癌細胞栓塞像は、表 4 に示すように、大部分の症例（112 例中 94 例、84%）に認められたが、強陽性例は 39 才以下 70% に対し 70 才以上 14% と老年群に明らかに少なく、また陰性例は 39 才以下 0%、40~49 才 12%、50~59 才 22%、60~69 才 23%、70 才以上 29% であり、逐次的に癌細胞栓塞像の減少の傾向がみられた。

一方、いわゆる癌性動脈内膜炎の所見としての、内膜の不規則な限局性肥厚像²⁻⁵⁾の発現度は、表 5 に示すように、陰性例は 1 例もなく、癌細胞栓塞像陰性の例でも多数の内膜限局性肥厚像を認めることができ、動脈内膜限局性肥厚像の多寡に関しては年齢差をみず、検索例のほとんど全例に、剖検時までに多数の癌細胞の血行性肺

図 15. 胃癌の肺転移巣の肉眼像, 斑状ないし索状型

図 16. 胃癌の肺転移巣の肉眼像, 結節型

斑状ないし索状型

	間 質 性	肺胞内浸潤性	圧 排 性
単細胞癌像	■■■■■	■	■
単純癌像	■■■■■	■	■
腺 癌 像	■■	■	■

結 節 型

図 17. 胃癌の肺転移巣の肉眼像とその組織学的進展様相 (全年令・性平均の発現度)

内散布のあったことが推定された。

なお、主として若年例に時折みられるいわゆる癌性リンパ管炎⁴⁾⁵⁾は、今回の検索例中にも少数例認められたが、いずれも血行性肺内散布後のリンパ管内増殖進展型

表 3. 肺転移巣の肉眼像により分類した検索例の年令別, 性別分布

	斑状ないし索状型			結 節 型		
	男	女	男女計	男	女	男女計
～39才	7例	9例	16例	1例	1例	2例
40～49	9	8	17	3	3	6
50～59	6	3	9	9	3	12
60～69	3	0	3	11	1	12
70才～	0	1	1	6	4	10
計	25例	21例	46例	30例	12例	42例
平均年令 P<0.001	43.3±0.55才			58.6±0.59才		

表 4. 肺動脈枝内癌細胞栓塞像の年令別比較

年令	栓塞像		一		+		++		症例累計	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
～39才	0	(0)	7	(30)	16	(70)	23	(100)		
40～49	3	(12)	14	(53)	9	(35)	26	(100)		
50～59	6	(22)	13	(48)	8	(30)	27	(100)		
60～69	5	(23)	8	(36)	9	(41)	22	(100)		
70才～	4	(29)	8	(57)	2	(14)	14	(100)		

表 5. 肺動脈枝の限局性内膜肥厚像の年令別比較

年令	肥厚像		一		+		++		症例累計	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
～39才	0	(0)	5	(22)	18	(78)	23	(100)		
40～49	0	(0)	10	(38)	16	(62)	26	(100)		
50～59	0	(0)	13	(48)	14	(52)	27	(100)		
60～69	0	(0)	6	(27)	16	(73)	22	(100)		
70才～	0	(0)	4	(29)	10	(71)	14	(100)		

と考えられ、リンパ行性転移と考える例には遭遇しなかった。

さらに、とくに微小な転移巣を詳細に観察し、胃癌細胞が肺内血管腔より外へ浸潤増殖する部位について検討してみた。胃癌では大部分の肺転移巣が、小動脈ないし前毛細血管性細動脈よりまず血管周囲間質内へ浸潤増殖するものと考えられ、転移形成に関与する血管の大きさと癌組織像あるいは進展様式とのあいだには特徴的な関連性を認めず、この点に関しては年令差はえられなかった。なお、以上の種々の発現率について男女別にも比較検討してみたが、いずれの場合にも有意な性差は認められなかった。

3. 小 括

胃癌剖検例の原発巣では、手術例に比し、若年群の単細胞癌像発現率ははるかに高く、原発巣での組織像の年齢差が发育進展に伴ってさらに明瞭となることが示された。

肺転移巣においては、癌組織像の年齢差は原発巣に比べ不明瞭化するが、发育進展様相に明瞭な年齢差がみられた。すなわち、若年群では間質性の進展が圧倒的であるが、逐令的に間質性が減少し、70才以上の老年群では肺胞内浸潤性が支配的な進展様式となる。また間質性進展でも、若年群のそれは結合織内を浸潤する傾向が強く、老年群ではリンパ腔内を拡がる傾向が強くみられ、癌发育の場としての間質の性格の、年齢による差異がうかがわれた。

肺転移巣の肉眼所見と組織学的進展様相とのあいだに密接な関連が認められ、斑状ないし索状型には間質性が多く、かつ若年者にしばしばみられ、結節型は肺胞内浸潤性、圧排性が多く、かつ老年者に多くみられた。

肺動脈枝内癌細胞栓塞像の発現度には逐令的減少の傾向がみられたが、陈旧性の癌性動脈内膜炎としての内膜の限局性肥厚像は全例に多数みられ、その発現度には年齢差はなかった。すなわち、検索例のほとんど全例が血行性肺転移例であり、また、剖検時点においては、老年者では陈旧性の癌性動脈内膜炎の所見はあるが新しい癌細胞栓塞像は認められない例がしばしばあることが示され、老年者の肺転移巣は、若年者に比して、癌細胞の血行性肺内散布後の時間的推移が長いと考えられるものが多く、肺における癌发育進展速度が比較的緩徐な傾向がうかがわれた。

IV. 考 案

癌の組織像が多様多様であり、またそれが发育進展に伴って変換することが少なくない点は多くの人の認めるところである^{6,7)}。遠城寺⁸⁾は、胃癌その他の各種の癌腫について癌組織像の時間的推移について考察し、腫瘍死を遂げる末期に向かって組織像が低分化方向へ推移することが多く、癌发育シュープの組織像が顕著になるといっている。海江田⁹⁾は、胃癌の多数例を検索して、胃癌組織像の多様性は多中心性発生によるよりはむしろ癌の发育状況に基づくもの、すなわち癌发育の環境因子の重要性を強調している。桐本¹⁰⁾は、胃癌100例の原発巣、転移巣を検討し、癌組織像の多様性の形成機序は癌実質とその发育の場である既存の組織構造に由来する間質結

合織との相互関係によるとし、とくに機械的な環境要素の影響を重視した。田内ら¹¹⁾は、すでに、胃癌組織像の年齢差は手術例よりも末期の剖検例において一層顕著である点を認め、年齢差による癌細胞自身の差よりもむしろ癌細胞发育の場である間質の年齢差による影響を重視すべきではないかと考えた。

一方、胃癌組織像の相違は、発生部位ないし発生母細胞の差あるいは発癌機序の何らかの相違によると考える人々も多く¹²⁻¹⁴⁾、癌細胞自身の性格の相違による点も否定はできない。

しかし、今回の私どもの成績は、多様性を呈する胃癌組織像はいずれも腺癌像由来であり、癌の发育進展に伴って単細胞癌像、単純癌像が増すことを示し、ことに若年者ではその傾向が顕著なため、組織像の発現様相に明らかな年齢差をみるようになることを示した。同時に、若年者において发育進展部癌組織に強い間質結合織増生傾向を認め、癌組織像変換に及ぼす間質の役割の大きい点を推定した。

この場合、間質結合織の機械的な要素ももちろん無視できないが、私どもは、間質成分すなわち間質における物質代謝の癌実質への影響を重視し、若年者と老年者として間質成分に差のあることが癌組織の年齢差の発現に大きな役割をなしているものと考えている。協同研究者の竹内¹⁵⁾は、移植腫瘍を用いて酸性粘液多糖類の豊富な間質結合織の増生の場合における腫瘍細胞増殖の促進を実験的に示し、間質成分の差が腫瘍の増殖に大きな影響を与えうる点を明らかにし、われわれの考えに支持を与えている。

癌組織における間質の増生が、癌細胞増殖に対し抑制的である¹⁶⁾のか、あるいは促進的に作用している^{15,17)}のかについてはいまだ議論の多いところである。退行性変化を示した癌実質を包囲するように、あるいはそれと置き換わるように、間質結合織が増生している像は、少なからず認められるものであるが、これを間質結合織の抗癌反応の像と解することもできようし、癌実質の退行に対する単なる二次的な修復機転の像ともみることができ、このような像についても意見の一致はみられていない。また、滝沢ら¹⁸⁾は、癌実質による結合織の崩壊(Mesenchymolysis)の所見に注目している。かように、癌実質と間質結合織との関係についての結論はまったくえられていないのが現状である。

胃の硬性癌すなわち単細胞癌像組織での豊富な間質結合織増生についても、これを癌細胞に対する防衛反応と

解釈する人も少なくない¹⁶⁾。しかし、この場合の間質増生像は、癌の発育先端部を包囲するような形のものではなく、癌巣は一般に小さく、あるいは癌細胞が個々ばらばらとなって間質結合組織と互いに密に入り混じり合って増殖している。また、この部の癌実質の変性ないし壊死の所見に接することはほとんどなく、間質結合組織増生が癌細胞に対し抑制的に働いている所見とみるには、無理があるように思われる。この部の間質結合組織増生を、抗癌反応あるいは単なる修復性のものであるよりは、このような癌組織像では癌細胞と間質結合組織とが相互に密接に作用し合い両々相まって増殖しているものと解したい。

すなわち、一般に、癌増殖進展部における間質増生は、癌細胞に対し抑制的に働いているというよりは、む

より、胃癌剖検例 6,313 例の諸臓器への転移形成頻度を集計してみた。それによると、胃癌の肺転移率は平均 28.4% であるが、年令別、性別の状況は図 18 にみるとおりである。すなわち肺転移率は、他の多くの臓器への転移と同様、明瞭な逐令的減少を示しており、39 才以下では肺転移率 36.9% であるに対し、70 才以上では 20.8% と著明な年令差がみられる。この事実の説明としては、今回の私どもの検索で示されたように、肺血管内癌細胞が老年になるほど少ないこと、すなわち癌細胞の血行性肺散布の頻度の年令差も考えられようが、血管内癌細胞の少なかった老年群でも全例に陳旧の癌性動脈内膜炎とみなしうる像を多数認めえた点より、老年者においても若年者と同程度の多数の癌細胞の肺への到達があったことが推定された。すなわち、肺転移形成頻度の

図 18. 胃癌の遠隔転移率の年令、性別比較

しろ癌細胞増殖に好適な場を提供しているものと解したい^{15,17)}。

胃原発巣での、若年者における旺盛な間質増生は癌細胞増殖に好都合であり、一方老年者における間質増生の低調は若年者にくらべ癌発育の場としては不利であり、この間質の差が癌組織像の著な明年令差をひき起こしているものと理解される。

次に、肺転移巣について考察をすすめるに当たり、まず 1961～1965 年の日本病理剖検輯報(日本病理学会編)

年令差の主要因は、肺に到達する癌細胞の多寡ではなく、それ以外の種々の因子、とくに肺に到達した癌細胞と増殖の場となる肺組織との相互関係により規定されるものと考えられる。この相互関係を論ずるに当っては、もちろん、癌細胞自身の本質的な差も考慮せねばならぬ¹⁹⁾が、今回の私どもの検索成績は、癌細胞発育の場である肺組織(とくに間質)の年令差を重視すべき点を示した。

胃原発部において発育進展し著明な年令差を示すに到った癌組織像は、肺に到ると全年令において単純癌像が

支配的となり、原発巣に比して、若年群では単細胞癌像が、老年群では腺癌像がそれぞれ著明に減少して、年齢差が不明瞭化する。肺転移巣において単細胞癌像が支配的になるということは、肺における特徴的な所見と考えられる。この組織像変換の説明としては、原発巣の単細胞癌細胞が肺に転移しやすい、すなわち肺における癌細胞の選択という現象も考えられるが、胃癌細胞が肺という特殊な環境におかれたことによって、機械的あるいは物質代謝的要因により、癌組織像の変換が生ずることも考えられよう。

肺転移巣における癌組織像の年齢差の不明瞭化については、単細胞癌発現率の増加に伴う単細胞癌像および腺癌像発現率の減少にその主因が求められようが、一方、肺が、胃癌細胞の増殖発育の場としては胃よりも不適当な環境であるために、老年者はもちろん若年者においても発育進展に伴う組織像の変換が起こりがたく、そのため、癌組織像の年齢差が胃原発部ほど明瞭には現われたいということも考えたい。

組織像の年齢差は不明瞭化したにもかかわらず、肺における癌の進展様相には明らかな年齢差がみられ、若年群は間質性の進展が圧倒的であり、とくに結合組織内への浸潤傾向が強く、老年群では間質性よりもむしろ間質外へ進展する形、すなわち肺胞内浸潤性が多くみられたことは注目すべき点である。

癌の肺内進展様式の差は、一般には、癌の原発部位、組織像、増殖速度あるいは癌細胞が血管外へ出る部位などの違いによって考えられている。原発部位による相違としては、例えば肺癌は肺胞内浸潤性が多く、また肝細胞癌は圧排性、胃癌は間質性が特徴的であるということは確かに認める事実であり^{4,20)}、また、組織像の差としては、腺癌像は他癌像に比して肺胞内浸潤性の形式をとりやすいとされている²⁰⁾。また、増殖速度の大きな腫瘍たとえば肝細胞癌、骨肉腫などは圧排性になる傾向が強いようである²⁰⁾。血管部位については、前原³⁾は、多種の肺内転移癌例を組織学的に検討して、転移形成に関与する血管部位と進展様式とのあいだに、ある程度の関連を認めた。

しかし、今回の私どもの胃癌例のみの検索では、全般的には、一般に考えられているように⁴⁾、間質性の進展が特徴的ではあったが、この特徴は比較的若年群に顕著であって、老年群（とくに 70 才以上）では必ずしも間質性の進展は顕著ではなかった。また、組織像の違いによる進展様式の差も、今回の検索ではとくに明らかでは

なかったし、転移に関係した血管の部位による差も認められなかった。すなわち、胃癌の肺内発育進展様式の年齢差は、癌発育の場である肺間質の、癌細胞増殖に対する影響の年齢差によるところが大であると結論するのが妥当であろう。

間質増生が癌の増殖発育に対し抑制的に作用するという考え方よりすれば、若年者では抗癌性の間質反応が旺盛のため、癌細胞が間質外へ発育進展するのを抑えることにより、間質性進展が多くみられるに對し、老年者では間質反応が低調で癌発育を十分抑制しえないため、間質をはみでて進展する形が多くなるとも解釈することができよう。

しかし、前述のように、私どもは癌の発育進展部の間質結合組織増生は癌細胞増殖にとり有利な場を提供しているものと考えており、その立場からの解釈のほうが、肺転移形成頻度の逐令的減少、あるいは肺転移巣における癌増殖速度が老年者では比較的緩徐であるという一般的事実などと考え合わせても、より自然な説明がつくと考える。すなわち、若年者の肺間質は、胃癌細胞の増殖発育にとって比較的有利であるため、癌細胞は間質結合組織内へ増殖の場を求めて拡がりやすく、間質性進展を示すことが多い。これに對し、老年者の肺間質は、比較的不適当な場であるため、間質外すなわち肺胞内へと浸潤増殖する形をとって緩徐に拡がるものが多く、また、間質性進展様式をとる場合にも結合組織内よりは、むしろリンパ管内を進展するものがより顕著となると解したい。

もちろん、間質結合組織増生が癌実質の退行に対する反応、修復を意味している場合も少なくないことは十分認めるが、間質結合組織増生すべてを一律に抗癌反応あるいは修復像ときめつけるのにはむりがあるように思われ、むしろ癌増殖の場における間質結合組織は癌にとっては有用なものであり、その増生は癌細胞増殖に有利に働く場合が少なくない点を繰返し強調したい。この間質の差が、癌の増殖進展様相あるいは組織像の差に大きく影響するものと考えたい。

V. 結 語

早期胃癌 65 例、手術時進行胃癌 78 例、肺転移形成を伴った胃癌剖検例 120 例を検索して、原発巣における胃癌組織像は、発育進展に伴って年齢差が明瞭となってくる、肺転移巣においては、癌組織像の年齢差は不明瞭化するが進展様相にきわめて明瞭な年齢差のみとめられることを示し、これらの年齢差の発現には、癌

細胞發育の場である間質の性格の年令差の意義の大きいことを考察した。

もちろん、各種の、ことに原発部位、発生起原を異にした癌の、それぞれの組織像、發育進展様相の相違、他臓器への転移傾向の相違などの形態的、生物学的特徴の差は、それぞれの癌細胞のもつ固有の性格の差に由来するところがきわめて大であることはいふをまたない。しかし、胃癌における、發育に伴なう組織像変換の年令差、肺内進展様相の年令差に関しては、環境因子たる間質が、年令差発現に大きな役割をはたしている点を強調したい。

終わりに臨み、ご指導、ご校閲を賜わった田内久教授、多大のご指導、ご協力をくださった愛知県がんセンター病院病理佐藤秩子博士ならびに教室員の皆さんに心よりお礼を申しあげる。また、多数の検索材料を提供してくださった愛知県がんセンター、国立名古屋病院、名市大病理、阪大病理、浴風園病院に感謝する。

文 献 1) Tauchi, H. et al.: On the age factor in the histological appearance and its variation in gastric cancer, *Gann*, **51**: 273, 1960. 2) 田内久: 腫瘍の肺臓転移に関する研究補遺, *名古屋医誌*, **58**: 121, 1943. 3) 前原義二: 癌の肺転移についての研究特に顕微鏡的所見と肺血管内に於ける癌細胞について, *日病会誌*, **48**: 1454, 1959. 4) Willis, R. A.: *The Spread of Tumours in the Human Body*, Butterworths, London, p. 169, 1952. 5) Spencer, H.: *Pathology of the lung*, Pergamon Press, London, p. 775, 1962. 6) 田内久その他: 癌腫における組織像の変換に関する病理学的研究, *癌*, **48**: 357, 1957. 7) 佐藤秩子: 癌組

織像の形態変換についての病理学的研究, *名市大医誌*, **9**: 77, 1958. 8) 遠城寺宗知: 人癌腫組織像の時期的推移, *日病会誌*, **47**: 205, 1958. 9) 海江田統: 胃癌の病理組織学的研究補遺. 癌実質組織像の多様性について, *鹿児島大医誌*, **17**: 247, 1965. 10) 桐本孝次: 胃癌原発巣と転移巣の組織形態学的比較考察, *阪大医誌*, **10**: 1223, 1958. 11) 田内久, 佐藤秩子: 癌の發育増殖と年令, 老年病, **6**: 306, 1962. 12) 太田邦夫, 田中良: 胃癌各組織型の發生分布について, *癌*, **43**: 367, 1952. 13) 長与健夫その他: 胃癌組織像と胃粘膜の腸上皮化生との関係について, 日本癌学会総会記事. 第 17 回総会, p. 260, 1952. 14) Mulligan, R. M. and Rember, R. R.: Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma, study of one hundred thirty-eight cases, *Arch. Path.*, **58**: 1, 1954. 15) Takeuchi, J.: Growth-promoting effect of acid mucopolysaccharides on Ehrlich ascites tumor, *Cancer Res.*, **26**: 797, 1966. 16) 今井環, 大塚久: 人体癌腫間質の結合織について, *癌*, **47**: 756, 1956. 17) Vasiliev, J. M.: The role of connective tissue proliferation in invasive growth of normal and malignant tissue: a review, *Brit. J. Cancer*, **19**: 524, 1958. 18) 小池良夫, 滝沢延次郎: 腸の良性および悪性腫瘍における基質に関する研究, 日本癌学会総会記事. 第 26 回総会, p. 164, 1967. 19) 荒木恒夫: 胃癌の転移分布に関する病理形態学的研究. 特に臨床診断困難例の検討, *日病会誌*, **48**: 757, 1959. 20) 田内久その他: 腫瘍の肺内転移並びに進展様相, *癌の臨床*, **6**: 452, 1960.

Abstract

Age Differences in the Histology and Growth Pattern of the Gastric Cancer

Kaoru Miura*

The histological picture of the gastric cancer and its growth pattern differ according to the age of the host, and there are problems to be solved clear as to the nature of the differences.

One hundred forty three surgical cases of gastric cancer (30 cases of small-sized mucosal, 35 of large-sized mucosal and 78 of advanced gastric cancer) and 120 autopsy cases of gastric cancer with pulmonary metastases were examined.

Comparative study of cancer tissue was performed with special reference to the age of the host and to the stage of cancer growth, and some interesting findings were obtained as follows:

1) In the primary foci

In the early stage of gastric cancer growth, the histological picture of cancer tissue was composed mainly of adenocarcinoma in all age groups.

With advancement of the stage, the picture of adenocarcinoma became to be less frequently seen, and, instead of adenocarcinoma, pictures of carci-

noma simplex and carcinoma disseminata became to be more often noted.

This tendency was more marked in the younger age group than in the old; so that the age difference in the histological picture was found to become more marked in the course of cancer growth.

2) In the metastatic foci in the lung
The age difference in the histological picture in the pulmonary metastases was less marked than that in the primaries. However, remarkable differences were noted in the pattern of the spread among the hosts with different ages.

The picture of interstitial spread was remarkably seen in the young, and the intraalveolar spread was found to become marked with age.

3) These age differences were considered to be due to the environmental conditions, particularly to age dependent character of the interstitia, where the cancer grew.

* * * *

* * * *

*2nd Department Pathology, Nagoya University School of Medicine, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Japan.