

---

CURRENT ENCYCLOPEDIA OF PATHOLOGY

現代病理学大系 9C

---

◎ 腫瘍Ⅲ〔別刷〕

---

癌の自然史

---

藤田 哲也

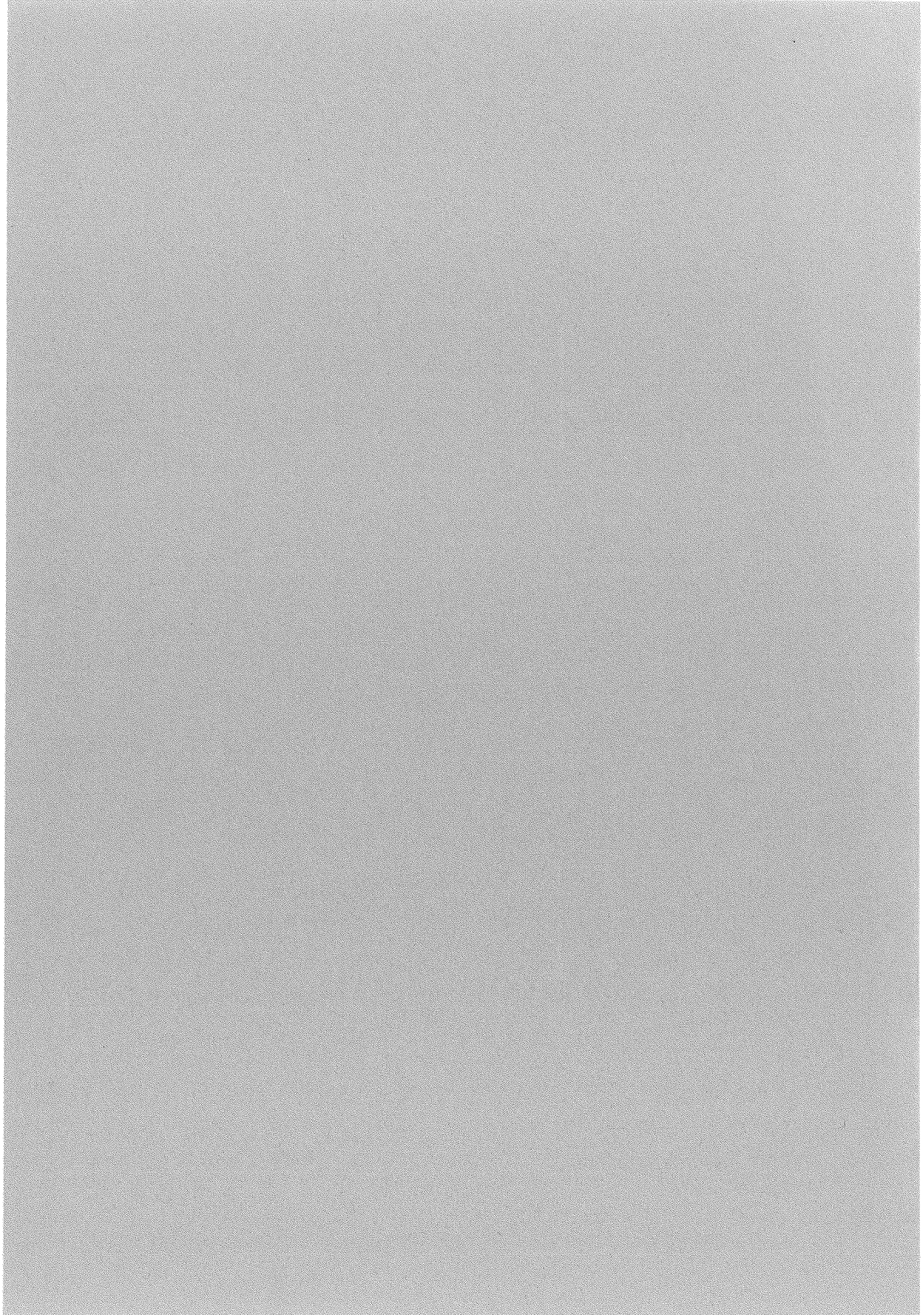


中山書店

---

1984. 12. 25.





## 5

## 癌の自然史

---

個体の体内において発生した癌が、その後どのように生長・進展し、ついにはその宿主を倒すようになるであろうか、という自然の経過を明らかにしようとするのが、癌の自然史 natural history の研究である。

これは、ヒトの癌についてとくに重要である。というのは、ヒトの癌を予防し、あるいは治療を加えその効果を判定し、可能なかぎりその進展を抑制する、といった対策を有効に実施するためには、その自然史についての知識が不可欠なためである。

人体内で生長・進展しつつある癌の観察や記録はおびただしい数にのぼっている。しかし、そのほとんどすべては人癌の自然史を明らかにするために役だたなかったという苦い歴史がある。経時的に、しかも定量的に癌の進展を観測したデータが欠けていたからである。

これにひきかえ、実験動物の可移植性腫瘍では、多数の定量的データが集積されてきた。株化した腫瘍を腹腔内や皮下に移植したあと、腫瘍細胞数、あるいは腫瘍塊の体積がどのように増大するか、動物の生存曲線がどのように変化するかが詳細に研究されている。しかし、これらの研究は、腫瘍の生長の速さや生体内での進展について、基礎的な事実を明らかにし、それによって癌の自然史の理解を進めはしたが、これと自然史とはあくまで別のものである。自然史の対象になる自然発生癌は、宿主の細胞が個別的に癌化したものであって、みな同じではない。しかも、宿主の細胞として、それぞれの宿主個々の状況にきわめてよく適応している。したがって、その生体内の生長と進展には一定のパターンとともに特有の個性があるという点で異なっているのである。第2に、実験動物の移植癌では、その経過がきわめて速いという特徴がある。多くのものでは、1週間や2週間という短時間で宿主を倒す。移植後、数年たってやっと宿主を殺すようになるまで進展してくる、というような可移植性腫瘍はほとんどない。かつて、腫瘍というものの生長と進展は、このような生長の速い実験的移植腫瘍の示す経過が代表的なものであろうと考えられていた時代があった。ヒトにも癌が発生すれば、せいぜい数か月の短時日のうちに致命的となる、という考えが漠然と信じられていた。

しかし、以下に述べるように、最近のヒト癌の自然史の研究は、可移植性腫瘍から得られたこのようなイメージがきわめて偏ったものであって、ヒト癌の理解にはそのまま役だつものではないことを明らかにしてきたのである。

## 1. 悪性腫瘍の本質

癌の自然史の全体を把握しようとする場合、何をもちいてそれをとらえるかが重要である。その枝葉末梢ではなく癌の実体をとらえるためには、本質に直結した尺度でこれをとらえなければならないのは当然である。そのためには癌の本質を問いなおしてみる必要が生じる。

悪性腫瘍の本質はいったい何かという問いに対して、答えは多様なものが提出されるであろう。悪性腫瘍が正常の組織と異なっているように見える点はきわめて多い。しかし、そのうちから、これなくして癌という病気はないという条件 (*conditio sine qua non*) を1つだけあげるとすれば、悪性腫瘍細胞集団が過剰に増えつづけるという性質をまず第1にとりあげなければならないと思われる。考えてみると、病理学でいう腫瘍の定義は“制御の効かない過剰な生長 *uncontrolled excessive growth*” というものである。これは、悪性も良性も含んだ定義であるけれども、良性の場合は、いつかは生長が頭打ちとなり、宿主が死ぬまで制御のきかない生長がつづくということはない。もしそうであったら、そのような腫瘍は良性とはいえないはずである。とすると、この定義を悪性腫瘍に本質的なもの、と理解してよいであろう。

悪性腫瘍細胞は確かに異常な細胞であり、周囲に浸潤し遠隔の臓器に転移もするし、近隣の宿主組織を破壊する。しかし、これらの性質も、もし癌細胞が集団として過剰な生長をしないと仮定してみると、いかに悪性の細胞だといっても癌という重篤な病気を惹起することはできないはずである。せいぜい数個から数百個の細胞が周囲の宿主組織を少々ばかり破壊したとしても、まさにそれはミクロ的なものであり、このような微小な障害は宿主組織の圧倒的な数の細胞によってまもなく修復され、宿主を苦しめる悪性の病にまで発展することはありえない。しかし、現実には癌に罹患した患者の末期には、数千億から数兆個に及ぶ癌細胞が“制御の効かない過剰な生長”をつづけ、正常な組織や細胞を圧殺する状況が進行している。

このようにみえてくると、過剰な生長という現象こそ、癌が宿主を苦しめ死にいたらしめる最大の要因であり、はじめは顕微鏡でも検出できないような悪性腫瘍細胞の小集団が、ついには癌という悪性疾患をひきおこしてくるのに中心的役割を果たしていることが明らかになる。つまり、“過剰な生長”は癌の最も重要な性質の1つであり、悪性腫瘍に本質的なものだということがわかるのである。

## 2. 過剰な生長とそれによる癌の進展

癌がある個体の中で発生し、進展していく過程は、癌の生長を尺度としてとらえることができる。生長という現象は時間に依存している。したがって、生体内で進展しつつある癌をこの尺度で観測することによって、癌の進展の理解に時間の概念がもち込まれる。癌の自然史という考え方は、このようにしてはじめて成立したのである。

### a. 生長

ここで中心的な意味をもつのが“生長”という現象である。残念なことに、わが国では、この現象を記載する用語が混乱し、事実の正しい理解と正確なコミュニケーションを妨げている。その最も罪深い

誤りは、生長と増殖を区別しない粗雑な用語法である。生長のことを増殖と表現する人がいまだに跡をたたない。このような用語の混乱の結果、生長という現象と増殖という現象が正しく理解できなくなってしまうのは当然であろう。「増殖と生長」についての詳細は本大系第9巻A〈腫瘍I〉の当該項にゆずるが、最小限、次のような定義を念頭にとどめておいてもらうことは必要である。

腫瘍において生長 growth, Wachstum とは、構成細胞の数が増すことによる組織の量の増加である、と定義されている。細胞の数が正味で増加 net increase した状態を過形成とか増生 hyperplasia というから、癌組織の生長という表現は、癌細胞の過形成と同じ意味であると理解してよい。しかし、多くの病理学者は過形成や増生という表現を、細胞数が増加しつつある過程を表すとはとらず、すでにそのような過程が完了し、その結果として多数の細胞が集積した静的な状態を表すという意味にとる習慣があるようである。本来この表現の中にそのような静的な意味はない。一方、増殖 proliferation, Wucherung とは、細胞分裂によって新たな細胞が作りだされる現象である。

上にも述べたように生長と増殖とはまったく異なった現象であって、両者を混同することは許されない。ヨーロッパやアメリカの学会では、この混同をこれほどくどく警告する必要はない。Wachstum や growth という用語のもつ概念と Wucherung や proliferation の概念が画然としているからである。だが、わが国での特殊事情で、growth を増殖と誤訳する人々があり、proliferation の増殖と概念上の区別がつけられないことが混乱の原因となっているので注意が必要なのである。

両者はまったく異なった概念であることは、次の例を考えてみるとよくわかる。たとえば成体の正常組織とくに消化管上皮や骨髄や表皮などでは、活発な増殖 proliferation が行われているが生長 growth は停止している。また、これは人口増加 population growth と誕生率の係にたとえることもできよう。子供が生まれるという現象（細胞では核分裂による増殖にあたる）と人口の増加（細胞の集団では生長）は別物である。生長は、増殖率から死滅率を引いたものを集団全体について一定の時間の長さにわたり積分したものであって、増殖とイコールで簡単に結べるようなものではないのである。

## b. 腫瘍の生長

ヒトの体内で生長しつつある癌組織を経時的かつ定量的に追跡するためには、構成要素たる細胞数を刻々と算定することができれば理想的である。実験動物の移植癌ではこのようなことも行われる。しかし、ヒトの場合には実際的に不可能である。また仮に、多数の個体から頻回にサンプリングすることが可能であったとしても、自然発生病ではそれぞれに個性があり生長の動態もまた異なっているので、別別の症例のデータを加え合わせることは意味がない。それぞれの症例をひとつひとつ経時的に計測したデータが必要である。

したがって、ヒト癌の生長の解析にはその実際の尺度として癌腫瘍の体積 (V) が用いられてきた。<sup>1)</sup> 体の表面から触知できるものでは直接ノギスなどの物指しをあてて測られるが、深部のものでは患者の過去に撮影されたX線フィルムを集め、そのうえでの陰影の増大を計測することによってレトロスペクティブにデータが集められる。最近ではCT (computed tomography) やシンチグラフィによって腫瘍の大きさを3次元的に再現し、その体積の増大を計量するという方法もとられている。<sup>2)</sup>

## c. 人癌生長の実測データ

1956年に Collins<sup>3)</sup>らが24例の悪性腫瘍の肺転移をレトロスペクティブに分析し、人癌のこのような研究法の重要性を指摘して以来、現在までにわが国でもヨーロッパやアメリカでも多数の観察が報告されるにいたっている。表40に、これまで報告された実測データの代表的なものを示しておく。

人体に関するこの種のデータは、その精度という点でさまざまな問題をかかえている。計画的かつ直接的アプローチによって、データの精度や再現性を検証するということができないからである。そのようなハンディキャップを考慮に入れると、ヨーロッパやアメリカの独立した多くの施設での測定値と、わが国でこれまで集められたデータ<sup>1)</sup>との数値的な一致の度合いには、むしろ驚くべきものがある。たとえば、表40の右端の欄に記したのは Steel<sup>4)</sup>(1977)がヨーロッパとアメリカの報告を集めて総合的に算出したダブリングタイム(腫瘍体積倍加時間 tumor volume doubling time)の平均値の95%信頼限界の幅であるが、著者らがわが国のデータを中心としてまとめた(これは1970年までの報告を主としている)表40の本体の数値(表中の\*印)とよく一致していることがわかるであろう。

したがって、表40に示すような生長の特性は、日本人の癌にもまたアメリカやヨーロッパの人たちの癌についても、ほぼ同じように妥当する普遍的な性質を表しているとみてよい。

これらの研究の結果、ヒトの体内で生長する癌の動態について、きわめて重要な特質が気づかれるようになってきた。それは、ヒトの癌が原則的に、観察の全期間を通じてずっと“対数的”に生長する傾向を示す、ということである。これは予想外のことであった。というのは、これまで精密

に計測された実験動物の移植癌の生長では、腫瘍の株や動物の種によって若干の差はあるけれども、ほとんどすべて、はじめは対数的に生長し、やがて生長曲線の傾き(生長率)が変わってきて一定の極限サイズへ漸近線的に近づくという傾向を示すことが知られているからである(図80)。

この曲線は Gompertz 関数や Logistic 曲線あるいは立方根関数で近似できる(本大系第9巻A「増殖と生長」の項参照)性質をもっている。ヒト癌の生長データは、観察期間が短いとか、計量の仕方が精密でないとか、単に測定が不完全なために、一見その生長が“終始対数的”にみえるだけなのではないか、という批判は当初からあった。しかし、人癌生長の計測データは最大8年以上にわたる長期の観察<sup>5)</sup>や、10回以上のくり返しサンプリング<sup>6)</sup>、あるいは体積にして1~1,000倍までの経過の経時的測定の結果<sup>7)</sup>でも、ほぼ完璧な対数的生長をする事実が多く報告されている。もちろん、なかには特殊なケースとしてきわめて不規則な生長曲線を示した例も知られているが、それらは、人癌の対数生長説に批判的な Steel ですら認めるように、ヒトの癌が終始対数的生長をする一般的な傾向をもつという上述の結論を排除しうるようなものではない。

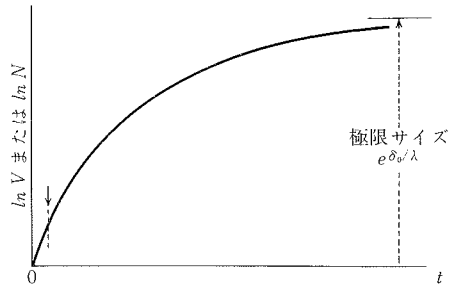
表40 ヒト癌の体内生長におけるダブリングタイム(D)

ヒト癌の種類	症例数*	D(日)*	$\bar{D}$ (日)**
胃: 胃癌転移	4	16~60	—
進行期胃癌	4	105~305	—
早期癌	15	555~2,307	—
腸: 転移	26	32~210	84~107
早期癌(原発)	1	637	426~938
肺: 気管支癌	89	17~480	75~181
転移性癌	184	7~465	37~111
骨: 肉腫	11	14~366	24~38
ヒト癌一般の D → (7日~) 1~4 か月 (~数年)			

\* 藤田・芦原(1970)<sup>1)</sup>\*\* Steel(1977)の集めた欧米のデータで95%信頼限界を示している<sup>4)</sup>。

図 80 Gompertz 関数は実験動物の可移植性腫瘍の生長曲線をよく表現できる

図に示されているのは Gompertz 関数である。Gompertz 関数は  $t$  が十分に小さいとき、つまり原点に近い立ち上がりの部分は、 $e^{\delta_0 t}$  でよく近似できる。これは対数的生長であるといつてよい。また  $t$  が十分に大きいと曲線は  $e^{\delta_0/\lambda}$  で表される一定値（極限サイズ）に漸近線的に近づき頭打ちになることが知られている。



それでは、実験動物ではほとんどつねに図 80 のような Gompertz 曲線型の頭打ちの生長をするのに、ヒトの癌では終始対数的生長をしているように思われるデータが得られているのはなぜであろうか。この点を少し理論的に考えてみる。

d. 実験動物移植癌の極限サイズ

Laird (1965) は多くの実験動物移植癌の生長曲線が図 80 に示すようなカーブを描き、その全経過が次の Gompertz 関数によってよくフィットできることを報告した。その関数の形は、 $t$  を生長の開始とともに計る時間とすれば、

$$V = V_0 e^{(\delta_0/\lambda)(1 - e^{-\lambda t})}$$

であって、 $\delta_0$  は生長のごく初期に測定される生長率、 $\lambda$  は減衰係数である。この式は、 $t$  が  $\lambda$  に比べて十分に大きいと  $e^{-\lambda t}$  が 0 に近づくから、冪（べき）の第 2 項が消え、 $V \doteq V_0 e^{\delta_0/\lambda}$  になる。これが極限サイズである。つまりこの曲線で表される腫瘍は、生長の終末期になると特定の極限サイズに漸近的に近づき、それで生長が頭打ちになるということを表している。このサイズは腫瘍や宿主によって異なるが、生長の初期に表現される生長の様相から計算することができる。Laird によれば、マウスの腹水腫瘍は死亡時平均細胞数  $10^9$  個（腹水  $10 \text{ cm}^3$ ）まで生長し、マウス EO771 腫瘍の死亡時平均サイズは約  $31 \text{ cm}^3$  であり、ラットでは R39 肉腫が  $276 \text{ cm}^3$ 、Walker W10a6 腫瘍が  $490 \text{ cm}^3$  であるが、これらはすべて Gompertz 関数から予測される極限サイズにきわめて近い。また Durbin (1967) もラットの線維腺腫が経過とともに極限サイズ  $149 \text{ g}$  に実際に近づいてくるのを報告している。

ところで、これらの実験動物の移植腫瘍の極限サイズなるものを通覧してまず気づくことは、宿主自身の体重（とくに死亡時の体重を考えていただきたい！）と比較してかなりの大きさに達している、という事実であろう。これはときに宿主の体重を上まわるのである。人体の悪性腫瘍では相対的にいってこのような大きさにまで到達することは決してない。まず一般的な致死サイズは  $1 \text{ kg}$  のオーダーである。これは体重に比べて  $1/50$  程度であり、これを Gompertz 曲線の中にあえて書き込んでみれば、図 80 の下向きの矢印に示すような位置にくることになる。このことは、ヒトの悪性腫瘍では、癌がその極限サイズに達するはるか前にその宿主の生命を断つことによって、自らの生長にも premature な終止符を打つと解釈できよう。最終的にはプラトーに達する Gompertz 関数も、このあたりのところまでなら  $V \doteq V_0 e^{\delta_0 t}$  でほぼ対数的生長を行っているのである。人体内で生長する悪性腫瘍が終始対数的生長を行っているという観察事実は、このように考えると実験動物の腫瘍の生長動態となら矛盾なく統一して理解できるのである。



担癌という状態はヒトにとって、動物よりはるかに困難な状況をかもしだすもののように思われる。体の、わずかに 1/50 の腫瘍組織に耐えられないという現実が、この事実を裏書きしている。

e. 対数的生長

対数的生長 exponential growth とは、腫瘍細胞数  $N$  あるいは腫瘍体積  $V$  の増加が、

$$N = N_0 \cdot 2^{t/D} \text{ あるいは } V = V_0 \cdot 2^{t/D}$$

の関係に従うという意味である。ここで  $D$  は倍加時間 doubling time,  $N_0$  または  $V_0$  はそれぞれ計測開始時の細胞数または腫瘍体積,  $t$  は計測開始後の時間を示す。この関係を図示したのが図 81 である。癌細胞は、この生長モデルに従うと、1D 時間たつたびに倍加する。したがって 1 個の癌細胞が  $n$  回倍加したときの量は  $2^n$ , もしはじめに  $N_0$  個あったとすれば  $N_0 \cdot 2^n$  個となる。出発点を  $t=0$  とし,  $n$  回倍加するまで経過した時間を  $t$  とすれば  $t=nD$  であり,  $n=t/D$  であるから,  $2^n = 2^{t/D}$  と書ける。これを自然対数で表現すると,  $2^n = e^{n \ln 2}$  であるから

$$N = N_0 \cdot 2^{t/D} = N_0 \cdot e^{\frac{\ln 2}{D} t} = N_0 \cdot e^{\delta t}$$

となる。ここで  $\delta = \ln 2 / D$  は生長率 growth rate とよばれる生長のパラメータである。

この式は図 81 に示すように、癌細胞の数が 1D 時間たつごとに倍々に増えていくことを意味している。このモデル（対数的生長）では、 $D$  は一定である。しかしこのことは、新たにつくりだされた癌細胞がすべて自己再生産に参加する、ということの意味するのではない。その細胞集団では、増殖率と死滅率のバランスが一定であって、時間によって大幅に変わることはない、ということの意味しているにすぎないのである。

f. 人癌のダブリングタイム

対数的生長の進み方の速さを定量的に表すのがダブリングタイムである。表 40 の  $D$  はこれまでに報告されたダブリングタイムの代表的なものであり、単位は日である。これをみると、ヒトの癌のダブリングタイムが意外に長いことがわかる。平均的な値でいって 1~4 か月の範囲のものが多い。しかし、胃の早期癌や腸の早期癌などでは、 $D$  が 1.5~6.3 年に及ぶ測定値が得られている。この分布の内訳をみると、これら早期癌では  $D$  が 2~3 年という範囲のものが多いことがわかる。この事実は、わが国の胃の早期癌の実測から得られたものであるが、Steel (1977) の集めたヨーロッパ、アメリカの 19 例の消化器癌の  $D$  の値もその平均が 632 日 (1.74 年) であり、その 95% 信頼限界は 426~938 日 (1.17~

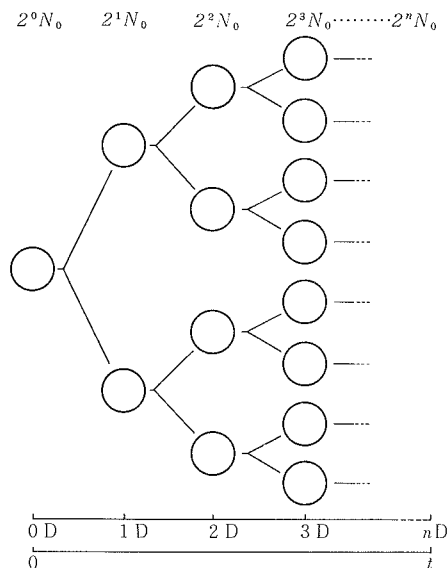


図 81 癌組織あるいは癌細胞数生長の数量モデル

癌組織は 1D 時間経つごとに倍加する。その  $D$  が経過の時間  $t$  にかかわらず一定であるような生長を対数的生長という。図は対数的生長をする癌細胞を表している。はじめ 1 個の癌細胞が  $n$  回倍加したときの量は  $2^n$ , もしはじめに  $N_0$  個あれば  $2^n N_0$  個となる。このとき経過の出発点から測った  $t$  は  $nD$  と等しい。



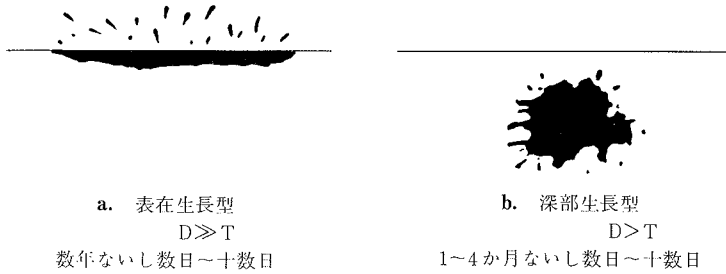


図 82 癌の表在生長と深部生長

増殖する能力において、仮に同じ性質をもつ癌細胞の集団でも、臓器の表面で生長する場合と、深部で生長する場合では、その表現する進展のパターンはまったく異なっている。表在生長型ではつねに多数の細胞が剝落して失われるため (cell loss factor が大きい、と表現される)、その生長の速度は著しく遅くなっている。一般にこの型ではダブリングタイムと世代時間 (T) の間に 100 倍近いずれが生じる。

2.57 年) となっている。Steel によって集められた症例が早期癌から進行癌へかけて測定されたものを中心としていることを考慮に入れると、粘膜内癌の D が著しく長いという著者らの指摘は、人種を問わず一般的な傾向として確認されたものといえよう。

早期癌では、癌は粘膜の表面に拡がっており (図 82)、多数の細胞が剝落して失われるため、その生長の速度が著しく遅いのでありと考えられる<sup>10)</sup>。つまり新生した腫瘍細胞も死滅の確率が高く、したがって細胞増殖にたいした変わりがなくともその生長が極端に抑制されていると考えられるのである。この考えからすると、粘膜内癌 (あるいは広くいって上皮内癌) の生長は一般に遅いであろうという推論が可能である。消化器癌以外では、まだ粘膜内癌の生長の速度を実測したデータはほとんどないが、もし将来その測定値が得られれば、この推論の正しさが実証されるに違いないと著者らは考えている。

人癌の測定データのうちで、以上に述べてきたような表在生長型 (図 82) のものは比較的少なく、大部分のものは体の深部で浸潤生長をしているものについて得られた値である。そのような型 (深部生長型、図 82-b) のものの D をみると、最短 7 日から最長 16 か月 (480 日) という値が測定されていることがわかる (表 40)。しかし、その内訳をみると、大部分の D は 1~4 か月 (30~120 日) というところに分布している。つまり、深部生長型の人癌はその多くが 1~4 か月の D をもつとみてよいのである (表 40 の最下欄を参照)。

### g. 人癌の進行の速さ

癌の進行の速さは生長の速さによって規定される。そこで表 40 のような D で生長する人癌の進行は、どの程度の速さなのであるのかが知りたくなる。そこで癌の進行と比較する意味で、正常のヒト胎児の生長を癌のそれと比べてみる。

胎児発生の最初は 1 個の受精卵が卵割を開始する時点である。このとき、細胞のダブリングタイムは約 10 時間であることが知られている。細胞の数が 100 個をこえるころから、細胞数の算定によってダブリングタイムを計ることは困難になるから、胎児の体積あるいは重量の倍加から生長を測定することにすると、妊娠 3 か月の胎児は約 20 g であり、これが 0.5  $\mu$ g の 1 個の受精卵から生長してきたわけで

あるから、この間のDは平均して3.4日となる。このあと、もう1か月の間に胎児は100gに生長する。したがって妊娠3~4か月の間のDは約12日と計算される。さらに、出生直前になると、妊娠8.5~10か月までの間に体重はちょうど倍加するから、ここでのDは $1.5 \times 28 \text{日} = 42 \text{日}$ に伸びてきているわけである。新生児期と乳児期を通じての体重増加からみたDは約150日(5か月)、2~14歳までの生長期にはDが約6年となり、15歳以上では生長が事実上停止しDは無限大となる。これらの値を癌と比較してみる。

いかに過剰の生長を本質とする癌も、生長の速さに関して胎児の初期成長にかなうものはないようである。おおまかに重量増加の程度から比較すると、多くの人癌は、出生直前はかなりゆっくり生長しつつある赤ん坊の組織くらいの速さで生長しつつけるものと考えておけばよい。ヒトの癌が1年あるいはそれ以下で、宿主を倒すような大きさまで生長してくるなどということは、この比較で考えてみてもありうることではない、と推定できる。早期癌では、さらにこの差は大きい。早期癌のDは幼児期の体重倍加速度と比肩できる程度のものであり、その進行は決して速いとはいえないのである。

### 3. 体内における人癌の進行の速度論

以上に述べてきたように、人癌では、生長の場が変わらないかぎり、経過観察中Dがほぼ一定であるという“対数的生長”をする傾向が一般的なものとして認められている。したがって、もし初期癌の時期から末期の癌にいたるまでこの関係が成立していると仮定すると、癌が発生し、やがて直径1cmとなり肉眼でもそれと認識できる癌に発展してくるまでの時間的経過を半定量的に再現してみることが可能になる。

最近の細胞生物学的研究から、ヒトの癌は(あるいは一般に腫瘍というものは)1個の細胞からスタートするのがふつうであることがわかってきている<sup>11)</sup>。癌の自然史はこの時点で始まるわけである。

この最初の癌細胞とそれをとりまくわずかの間質の直径を合わせて約 $10 \mu\text{m}$ と考えると、これが倍加をくり返して直径1mmの初期癌に生長するためには、どうしても $20D$ の時間が必要である(図83-bを参照)。直径1mmの初期癌は肉眼的にみるときわめて小さいもので(図83-aの上縁の小さい黒点がそれを表している)、人体内部に存在していても現在われわれが利用できる手段では、これを発見することが事実上不可能なサイズである。こんなに小さいので、このようなものは癌化した1個の癌細胞からきわめて短期間に発展してくるように思えるのであるが、それは誤っている。癌の生長という物理的現象を尺度にしてこれを見なおしてみると、癌生長の出発点となった直径 $10 \mu\text{m}$ の1個の細胞(と少量の間質)と比べ、すでに体積にして100万倍、直径にして100倍もある巨大な塊りであることがわかる。

科学的にみた場合のこの巨大さとわれわれが肉眼で検出しようとする場合のこの微小さとのパラドックスが、長らく初期癌の生長の動態に対してわれわれが抱きつづけてきた誤謬の根底に存在している。実際的にも、このパラドックスは、癌の初期診断を困難にしている最大の根拠として存在しつつしてきたものである。これはひとえに、1個の癌細胞というものがきわめて小さいという事実によっているのである。顕微鏡を脇にどけて、組織の中に1個の細胞をみようとして目をこらしてみると、この事実が身にしみてわかってくる。100万個集まっても直径が1mmというのであるから、癌の発生がここまで

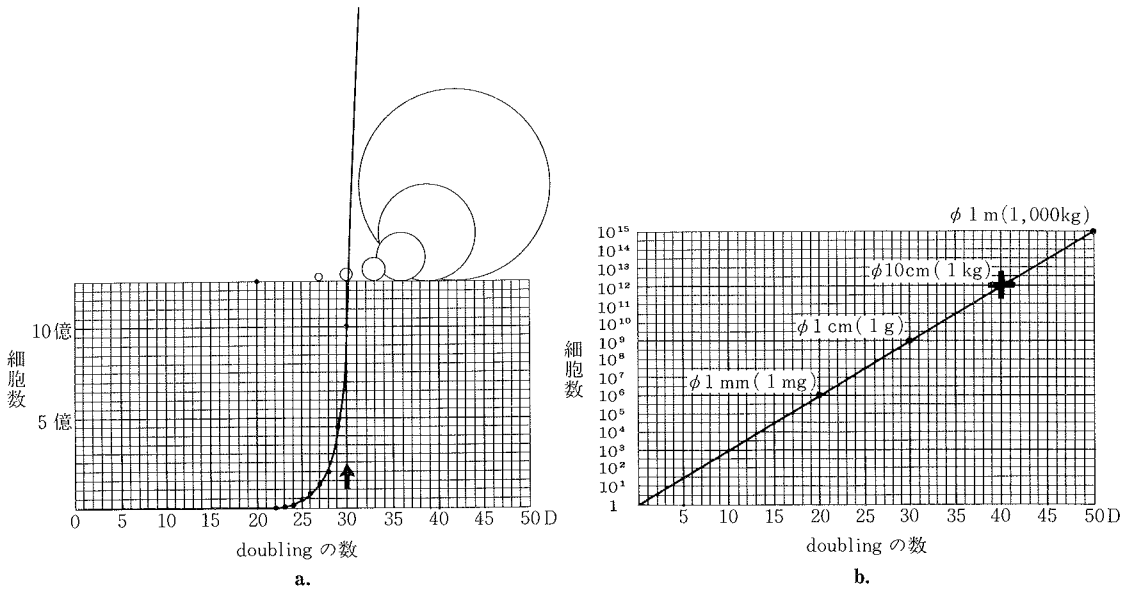


図 83 人癌の生長の全経過を細胞数（体積）でみた場合（a 図）と半対数目盛りでみた場合（b 図）

b: はじめ 1 個の細胞とそれをとりまくわずかの間質が存在し、それが一定のダブリングタイム D で生長しつづける場合を表している。はじめに存在した 1 個の癌細胞と間質の複合体の直径を約 10 $\mu$ m とすると、これが直径 1 mm、重さ約 1 mg の塊りになるまでに 20D の時間がかかる。直径 1 cm、重さ約 1 g までなら 30D である。このサイズが臨床的経過の始まりとみてよい。この大きさからさらに 10D 経過すると直径は 10 cm、重さ約 1 kg となるが、これは図中の黒の十字架で示されているように、ヒトにとっては致命的なサイズである。これ以上の腫瘍の生長に通常ヒトは耐えられない。もう 10D たつと腫瘍塊は直径 1 m、重さ 1 トンになってしまうからである。

癌の生長が b 図で直線的なのは半対数グラフで示されているからであって、肉眼で観察している者にとっては a 図のような経過をたどるようにみえる。生長が 20D（直径 1 mm）をこえるあたりから腫瘍体積がめだって増してくる。このために、つい最近まで癌というものが、あたかも臨床的に発見される時点(↑)の直前に突如として発生し、爆発的に生長するものであるかのように誤解されてきたのである。

進んできても、われわれはこれに気づかない。仮に気づいたとしても、これが体のどこにあるか確実に検出する方法がないのである。

癌が臨床的に認識できるようになるのは直径がこの 10 倍の 1 cm をこえてからであって、それまでにさらに 10D の時間がかかる（図 83）。人癌の平均的な D は 1~4 か月であるから、この値で見積ると 1 mm の初期癌ができあがるまでには、1 個から出発しておよそ 1.7~6.7 年、直径 1 cm の早期癌までなら約 2.5~10 年の歳月を経ることになる。

癌が直径 1 cm になっても同じ D で生長をつづけるとすると、これが直径 10 cm、重さ 1 kg の大きさの腫瘍になるまでには（図 83 参照）、あと 10D で足りる。これはまちがいに癌の末期への進行であるといえる。というのは、臨床的にみて癌の大きさが直径 10 cm をこえて生きつづけることは、ヒトの場合ほとんど不可能なためである。これは病理解剖で見いだされる末期の癌のサイズからもわかることである。この理由は、次のような仮想的な状況を考えてみるともっと端的に理解できる。たとえば、ヒトがこの時点からもう 10D 生きのびたとしよう。そのとき腫瘍は直径 1 m、重さ 1 トンの巨塊となるはずである（図 83-b の右端）。癌の直径にして 10 cm、重さにして 1 kg までの生長が一般に癌の寿命

のすべてであり、同時に罹患した患者の寿命の終末でもある。これは時間にしていえば、癌細胞の最初の出現から数えて40Dの長さに対応する。平均的なDの値で計算すると、これは約3.3~13.3年である。

臨床的に発見することの可能な早期癌から癌の末期までの10Dのあいだ、平均的な値でいって10か月~3.3年の経過、が発癌から早期癌までの潜在的な期間の長さに比べてわずかに1/3程度の時間にすぎないのは、癌の自然史を考えるうえで重要な意味をもっている。というのは、終始同じペースで生長している癌も、この現象のために、肉眼的に観察している者にとって、あたかも30Dたったある時点(図83-aの↑)において、突然発癌し、そのあと爆発的に生長して速やかに末期に突入していく病気であるかのような印象を与えてきたからである。しかし、この臨床期の前に少なくとも3倍程度の潜在的生長期のあったことを考慮に入れると、癌という病気は、かつて漠然と予想されていたより、はるかに長い時間たったのちにヒトを殺すようになる慢性の経過をたどるものであることが理解されるのである。

#### 4. ヒトの体内における癌腫の自然史

癌をとりまく組織環境が変わらないかぎり、ほぼ一定のDで対数的生長をつづけるのが人癌の進展の特徴であると考え、はじめから終わりまで体の深部で生長する癌では、そのDさえ知ればその発生と終末(図83)についてのおよその時間的推定を行うことが可能となる。これは肉腫や急性白血病のような腫瘍では成り立ちうる仮定である。

しかし、癌腫のように、臓器の表面を被う上皮の内部から発生するか、あるいは腔を囲む粘膜の中で初発するようなものでは、腫瘍が表面に拡がり表在生長型の形式で進展する時期がほとんどつねにある程度の期間存在すると思われる。測定データの比較的豊富に存在するヒト胃癌について、この問題をもう少し立ち入って考えてみる。

胃癌では、1個の癌細胞が発生定着するのは、腺頸部の増殖細胞帯かあるいはそれより深部の構築異常をきたした腺管の中であろうと考えられている<sup>12)</sup>。この場合、この癌細胞から出発した初期癌クローンがつくる癌組織は完全に粘膜に埋まった状態であるから、それは深部生長型の発育をつづけるであろう。図84の左のほうでD=0.6~2か月で増加する直線が描かれているのは、この状態を示している。胃癌の深部生長のこのDは表40の胃癌転移巣のデータからとったものである。

やがて直径が粘膜の厚さである2mmをこえると、腫瘍は粘膜の表面に頭をだし、表在生長型(図82参照)となってくると考えられる。直径10 $\mu$ mの癌細胞から出発して直径2mmの集塊となるためには23Dの時間が必要である。その実時間経過はD=0.6~2か月の値で計算すると、図84に示すように1~4年ということになるだろう。

表在生長型となると、生長の速度はきわめて遅くなる。粘膜の表面で横に拡がって、直径約3cm、厚さ2mmの(よくみられるサイズの)早期癌となるためには、これから7Dあればよいのだが、D=2~3年であるので実時間に換算すると14~21年となり、この期間は著しく長いと考えざるをえない(図84)。この時期つまり粘膜内癌の時期は、癌腫の自然史の中で最も生長のゆるやかな時期である<sup>13)</sup>。

しかし、いったん深部への浸潤が開始されたり(図84の\*印)、転移が生じたりすると、生長のパターンは一変する。深部生長型のDは1~4か月であるから、癌の発育速度は10倍あるいは数十倍にも加



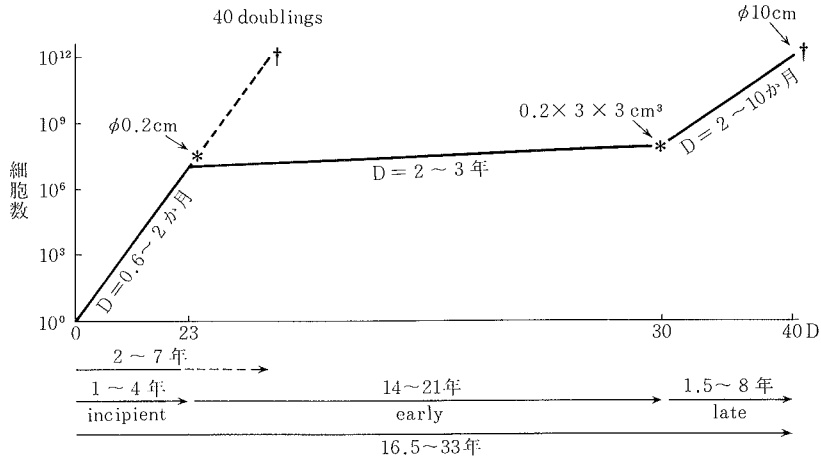


図 84 ヒト胃癌の自然史の半定量的モデル

この図はヒト胃癌で観察されたデータをもとにヒト胃癌の生長を模式的に示したものであるが、癌腫に関しては、これと同様のモデルが適用可能であると考えられる。図中の\*印は深部浸潤を開始した時点を表す。最も速く進展し、表在生長型の時期をまったくもたない症例では図左端のまっすぐ立ち上がる直線（と点線）のような経過を示し、2～7年で致命的な域に達すると思われる。これは組織の内部で発生し、終始深部生長型で経過する肉腫や急性の白血病では一般的なパターンであろう。しかし、粘膜内から発生する癌腫では、このようなものはむしろまれで、多くは生長の途中で表在生長の時期を経過し、そのためヒトの癌腫の自然史は10年以上20年くらい長くなると考えられる。その平均値的な例を、中央を平らに走り右上端で終わる折線が示している。その総経過は16.5～33年（平均25年）と推定される。

速されるのである。図 84 では、深部浸潤後の速度は進行期胃癌の胃腫瘤について得られたDの実測値（ $D=2\sim10$  か月）で描かれている。これは一般の深部生長型のD（その多くは肺における生長から測定されたものである）の1～4 月に比べてやや長い。たぶんこの差は胃癌では腫瘤の一部が深部に浸潤し、他の一部が胃内腔に面して表在生長を行い、全体として両型のハイブリッドになっているためであろう。<sup>14)</sup> それでも純粋に表在生長型の早期癌と比べて10倍以上速い生長を示すのである。深部浸潤という過程が、癌腫の自然史の中で決定的な意味をもっている理由がよく理解できる。

しかし、粘膜内癌の時期の間に、いつ深部浸潤がおこってくるかまったく予測が不可能である。これは、癌細胞の側の性質とその変異、宿主の側の因子としての胃粘膜の構造とその変化、あるいは広い意味の抵抗力の減弱など、多数の複雑な要因の組み合わせによって決定される現象であることは疑いが無い。この要因の研究は今後の腫瘍病理学の重要な課題である。

しかし、今はそのメカニズム論にはいらず、現象論的にその平均値的な例で考えるとすれば、それは図 84 に示されたようなモデルで近似的に理解できるような経過をたどるとみてよいであろう。

図 84 からわかるように、ヒトの胃癌の（あるいは一般的に癌腫の）平均値的な自然史は、1 個の癌細胞の出現とその定着に始まり、完全に粘膜に埋まっている第 1 期、表在生長によって水平に広がる第 2 期、深部浸潤によって進行癌に突入し、拡大進展の度を速める第 3 期があり、その全経過は実時間にして約 16～33 年、平均 25 年という長い生長期間をもつものと推定される。

平均 25 年という経過は、人癌の自然史というものが当初漠然と想像されていたよりはるかに長いも

のであることを示している。この推定は、実測データを基にした論理的な帰結である。しかし、本当にそうであろうか、という感覚的な疑念は残る。そこで、このような推論的帰結を別の角度から吟味してみる必要が生じる。次にそれを試みる。

## 5. 自然史からみた小児の癌と成人の癌

“もしヒトの癌の自然史が平均 25 年というような長いものなら、小児の癌や若年者の癌はどうなるのか” という疑問が解明されなければならない。

白血病、神経芽腫、Wilms 腫瘍、グリオーマ（とくに髄芽腫のような悪性脳腫瘍）、骨肉腫を中心とする種々の肉腫、悪性な胚芽細胞由来の腫瘍などが小児に多い悪性腫瘍としてよく知られている。

これらの腫瘍に共通して指摘できることは、これらはすべて組織の深部に埋もれたところから発生してくる腫瘍であって、どれ 1 つとして粘膜や、臓器の表面を被う上皮から発生してくる癌腫はない、という事実である。これらのタイプの腫瘍は終始、深部生長型の発育を行うものであって、その全経過の中に D の長い表在生長の期間が存在しないのである。

したがって、このタイプの悪性腫瘍の全体の経過は、図 84 の左下端から直線的に上向する直線と点線で表されているような一本調子の進展を示すと考えられる。その実時間的経過は約 2~7 年（図 84 の下の線と数字）と見積られる。

考えてみると、小児には、成人にあれほど多い胃癌や食道癌や気管支癌などといった、粘膜に原発する癌腫は現れない。これらは、すぐわかるように、発生の初期・中期に表在生長型の発育を経過するタイプのものであり、そのゆえに長い自然史をもつことを特徴とすると考えられる。これらのタイプの癌腫が、成人に多く、平均寿命の長くなった人口集団にとくに多くなってきているのは周知の事実である。この現象は、この自然史の特性を考慮に入れなければ理解が困難であろう。

若年者に肉腫が多く、成人や高齢者には癌腫が集中する事実は古くから知られていた。しかしその理由は、悪性腫瘍の自然史が定量的に分析されるまでまったく不明のままであったのである。

このような見地からすると、若年者の癌腫（たとえば若年者胃癌とされているもの）は粘膜内癌の時期が短く深部浸潤がより早期におこったもの、という可能性が高いと考えられる。第 2 期にあたる粘膜内癌あるいは表在生長の時期が短かければ、それらは小児期にみられる 1 群の悪性腫瘍と似た直線に近い生長経過をたどることが可能だと考えられる。しかし、それにもかかわらず、それらが小児期にはめったにみられないことは、短いとはいえ表在性生長の時期をつねに経過することの強力な証拠を提供するものといえるだろう。

若年者の胃癌と成人の胃癌の末期における進展の速さが比べられ、両者にそう有意の差がないことが見いだされている。このようなパラドキシカルな事実も、その差が表在生長型から深部生長型への遷移の時期の差であると考えると、その自然史は矛盾なく理解できるのである。

## 6. ヒトの癌の自然史の実際の観察記録

以上のような考察は、ヒトの体内で発生し進展していく癌が、肉腫や小児癌のような例では平均的にいって数年の、胃癌などの成人型の悪性腫瘍では 10 年以上、平均 25 年もの長い経過ののちにヒトを倒

すものであることを強く示唆している。しかも、その経過の3/4以上が潜在的生長期間であると考えられるのである。しかし、真に実証科学の立場から、この自然史の全貌を完全に追跡し、客観的に明らかにできるかと問われれば、実際的には不可能と答えざるをえない。これは無生物や実験動物を対象とする科学と人体病理学との決定的な差であろう。

しかし、偶発的に、このような観察の行われる例は存在する。まず、最近の例からあげれば、1974年日本病理学会宿題報告において、山田は第2次世界大戦中に瀬戸内海の大久野島で軍の毒ガス製造のため多数の徴用工が高発癌性のマスタードガスに強くかつ長期間曝露された症例を追跡し、そのうち66人(68%)に気道癌や気管支癌や胃癌などの犠牲者が現れたことを報告した。この報告によると、これら癌腫の自然史の全長は曝露終了時点から計算して(したがって最短の見積りとなる)、ほぼ20年から26年であったということである。

ヒトにおいて発癌因子の作用と、それにつづいて因果関係の明確な多数例の発癌が観察される機会は、高線量の放射線被曝と職業癌の2つの場合にほとんど限られている。

治療の目的のために大量の放射線をうけた例では、皮膚癌の潜在期間(この場合発癌因子である放射線被曝終了後、癌が発見されるまでの期間)が4~47年(平均24年)、咽頭喉頭癌では6~41年(平均23.2年)であったことが報告されている。ヒトの表皮の扁平上皮癌については早くも1775年に職業癌として指摘された“chimney sweep's cancer”(Pott)が有名であり、多数例の観察によって、潜在期間は平均約20年であるとされている。またその後、Scott(1923)によって報告されたスコットランドの頁岩油工場の労働者にみられた皮膚癌では、患者のほとんどは油との接触が25年以上30年に及ぶ者であったという。これらのタールや油の中には今日その高発癌性の知られているベンツピレン benzpyrene やメチルコラントレン methylcholanthrene が含まれていたことが明らかになっており、ヒトにおける一種の発癌実験とみられるものであった。

またアニリンの誘導体を吸入することによって生じる膀胱癌では、最初の曝露から最短4年、最長45年、平均18年で癌が発見されるようになってくることが報告されている。

また肺癌に関しては、放射線のラドンを吸入することによって鉱夫の75%が最終的には肺癌になって死亡したとされている Joachimsthal や Schneeberg の鉱山での肺癌発生のレトロスペクティブな研究は、肺癌に罹患した患者の曝露期間は10年以上45年(平均25年)であり、最終曝露から肺癌が診断されるまでの時間は10~17年であったと報告している。この両方の期間を加えると、この場合の肺癌発生の全経過はきわめて長いものになる。

また、診断の目的で<sup>226</sup>Raを含むトロトラストを注入されたのちに胆管癌や肝癌や血管内皮肉腫を発生してきたという報告がすでにわが国でも100例をこしている。その潜在期間は最短12年であり、注入後30年以上たった現時点でも癌の出現率は増加をつづけているという事実が森によって指摘されている。この場合、平均潜在期間は20年以上ということになる。

癌腫に比べて白血病は潜在生長期間の短い腫瘍と考えられるが、広島や長崎での高線量の被曝者では2年目から発生し、平均的潜在期間は約10年と考えられている。

以上のような職業癌や高線量の放射線被曝のあとの発癌では、その最初の部分に、initiationの完了するまでの時間(つまり1個の癌細胞が誕生するまでの前癌期)が含まれていることは明らかである。

したがって、狭義の癌の発生と進展の自然史よりは長い期間の数値がでていとみなければならない。ヒトの発癌において、前癌期（これは癌化へ向かっての1歩が踏みだされてから1個の癌細胞が出現するまでの時期のことであるから、いいかえれば“initiation”の時期ということになろう）がどのくらいの長さを占めるのか、確実なデータはまったく知られていない。動物実験や in vitro の発癌実験では、initiation の期間はそれほど長くはないと考えられている。しかし、多くの人体病理学者は、ヒトではこの期間がかなり長いのであろうと考えている。その理論的根拠となっているのが、癌の疫学に基づく発癌の多段階説である。しかし本当にそのような事実があるのであろうか。それを次に吟味してみる。

## 7. 癌化の多段階説と癌の自然史

1920年以降、突然変異原と発癌性物質の間に驚くべき一致が見いだされたことに基づいて Bauer<sup>20)</sup> (1949) は、癌の起源は突然変異をおこした宿主の細胞である、という癌化の突然変異説をおし進めた。この説に対する強力な反対意見が多々されたが、そのおもな根拠は、ヒトの癌の頻度の年齢分布が突然変異ではうまく説明できない、というものであった。癌は年齢とともに著しく頻度が増す、という事実が当時から知られていたからである。この非難に対して Bauer<sup>20)</sup> は、“ヒトの癌というものにはX線によるものでは9年、パラフィン発癌では12年、アニリン癌では18年、日やけによる水夫癌では40年の潜在期間があり、そのために癌が壮年期・老年期に多くみられるようになる”と反論した。

Nordling<sup>26)</sup> (1953) は、癌化の突然変異説を支持する側にあったが、Bauerの単回突然変異で一度に癌細胞ができてしまう、という仮説は無理があると考えて、何回かのひきつづいておこる突然変異の最終結果として癌細胞が完成すると仮定する多段階説を提唱した。もし1個の突然変異で癌細胞が完成するならば、潜在期間に相当する年月の後には癌の頻度が年齢に無関係になるはずと考えたのである。

彼はこの考えを延長し、癌化に2個の突然変異が必要なら、(一定の潜在期間の後には)癌の頻度が年齢に比例するという状況ができるであろう、……、というふうに推論を進め、癌の頻度を $N$ 、年齢を $t$ 、必要な突然変異の回数を $n$ とすれば、 $\alpha$ を定数として $N = \alpha t^{n-1}$ の関係が得られるはず、と結論した。彼はアメリカ、イギリス、フランス、ノルウェーの癌による死亡率をこの見地からしらべ(図85)、若年者と高齢者を切りすてるかぎり、それらがすべて $t^6$ に比例するとみてよいことを明らかにした。したがって、ヒトの癌は $n=7$ 個の、相互に独立におこる突然変異の集積によって生じ、一定の潜伏期のうちに癌死をひきおこすと彼は考えたのである。

しかし、Nordlingは、この“一定の潜伏期間”についてあからさまには論じなかった。そこに、今日多くの人たちが誤って信じているように、癌の自然史の大部分を1~6回の突然変異を集積した前癌細胞が存在する時期が占め、本当の癌細胞が出現してからはわずかな時間で病勢が進行し癌死にいたる、というような誤解が生じたのである。

この点を誤解の余地のないように明確に論じたのが、彼とほとんど同時に、しかし少し違う見方で多段階説を数式化した Stocks<sup>27)</sup> (1953) である。Stocksはイギリス本土における1921~1950年の胃癌死亡数の cohort 分析から、Nordlingの対象とした統計に不備のあることを指摘し、 $N = \alpha t^6$ は年齢の若い層での計算と実際の値の違いが大きい点をも考慮すれば、 $N = \alpha t^4$ が最もよく胃癌死亡曲線の形状の全体を再現すると結論した。



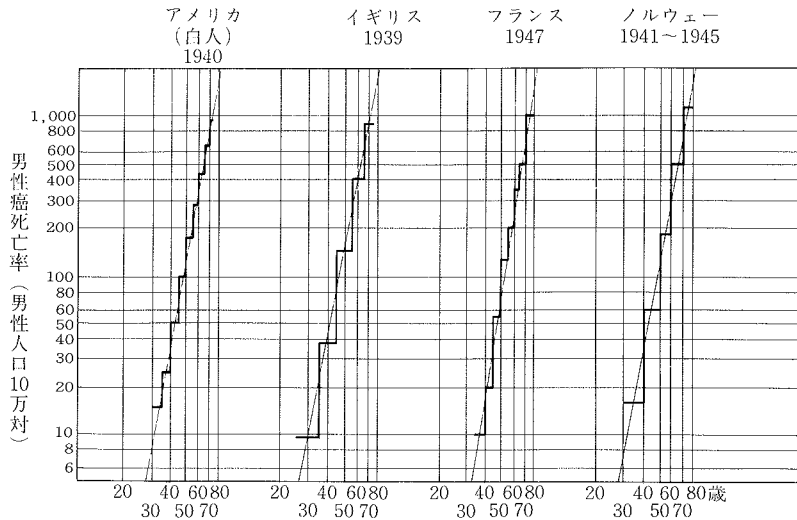


図 85 アメリカとヨーロッパの男性癌死亡率の年齢分布 (Nordling)<sup>26)</sup>

縦軸は 10 万人の男性当たりの癌死の数、横軸は年齢。両対数グラフに目盛ったもの。Nordling はこのグラフが、高齢者の部分さえ省けば  $N=at^6$  とよく一致するとし、癌化の多段階説の根拠とした。

彼は各段階から次の段階への進行確率が等しいと仮定し、その値を 1 年当たり胃癌死の発生する率  $q=0.033$ (男),  $0.027$ (女) から推定した。  $\alpha$  はこの率から計算することができる。図 86 は彼が  $at^4$  で計算した理論曲線 (図中の  $c=5, q=0.033$ (男) と  $c=5, q=0.027$ (女) の曲線) と実際の胃癌の死亡曲線 (male cohort rates と female cohort rates) を示す。ここで  $c$  は Nordling の  $n$  に相当する細胞癌化に必要な突然変異の回数である。彼はこの理論曲線を 15~20 年 (平均 18 年) だけうしろのほうへ平行移動すれば男性胃癌、女性胃癌のカーブとも、(Nordling の計算では差の大きかった若年者の胃癌死亡率をも含めて) 実際の値に非常によく合うことを見いだした。

このことは、Stocks も指摘しているように、癌化の多段階説をとった場合でも、1 個の癌細胞が出現してから癌死がおこるまで平均約 18 年の歳月が必要であることを示しているのである。Stocks によれば、 $c=4+1=5$  すなわち 5 段階のステップが完了して (つまり initiation が完成して) 1 個の癌細胞が出現するまでの期間は、各ステップ間の移行確率  $q=0.027\sim 0.033$  (1 年当たり各人  $0.027\sim 0.033$  の確率) では、総計 5 年間と見積れるとした。したがって、発癌要因が働きはじめてから癌死がおこるまでの総経過、すなわち、ヒト胃癌の自然史の全経過は、多段階説の立場からみた場合、Stocks は平均  $18+5=23$  年と見積れると結論するのである。<sup>27)</sup>

Armitage と Doll は、はじめのころ (1954 年) には癌化の多段階説の数学的定式化を行い、Nordling の説を支持していたが、やがて 1957 年にはこの説を批判するにいたる。その理由は、Stocks も指摘していたように、 $N=at^6$  の関係が癌死年齢の一定の範囲でだけしか実測値と適合せず、若いほうも高齢のほうも、この式とはまったく合わない、という理由による。そこで彼らは前説を棄却し、癌化の 2 段階説のほうがよりよく死亡率曲線の全長を説明すると主張するにいたったのである。<sup>29)</sup> この主張の内容はやや数学的になるので細部は彼らの論文をみていただくとして、ここではそのポイントだけを述べるに

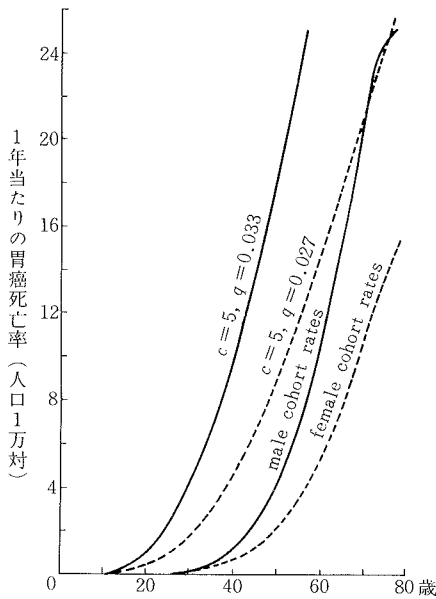


図 86 イギリス本国における 1921~1950 年の胃癌死亡率の観測値と理論的曲線 (Stocks)<sup>27)</sup>

実際の cohort 死亡率 (male cohort rates と female cohort rates) と、Stocks により改良された多段階発癌説に基づく 1 個の癌細胞の出現率の理論的計算値 ( $c=5, q=0.033$  と  $c=5, q=0.027$ ) とを比較してみると、癌死亡率は単純に、癌細胞出現率の曲線を約 18 年だけ右へずらしたものと一致することがわかる。ヒト胃癌の自然史の平均値的な経過が 18 年と考えるべきことを示唆している。Stocks は “initiation” の時期は約 5 年と考えており、ヒト胃癌の前癌期を含めた総経過は 23 年と推定している。

とどめる。

2 段階説では、まず第 1 段階として確率  $p_1$  で “initiation” と彼らが名づける変化がおこると考える。その細胞は “changed cell” であり増生率 (あるいは生長率)  $\delta$  で数を増す。この “initiated cell” は出現してから時間  $t$  とともに  $e^{\delta t}$  に増加する。最終的な癌化 (彼らはこれを “promotion” とよんでいる) はこのうちの 1 個の細胞におこる。この確率を  $p_2$  とする。このように考えると癌化のターゲットとなる幹細胞の数を  $S$  として、癌の出現頻度  $N$  は、

$$N = S \cdot p_1 \cdot \left\{ 1 - 2 \cdot \exp \left[ -\frac{p_2}{\delta} (e^{\delta t} - 1) \right] \right\}$$

で与えられる。この式は、 $S \cdot p_1$  と  $p_2$  の値を適切に選ぶと癌の年齢頻度曲線の全経過にわたってよく適合するようにできる。そのときに定まる  $\delta$  の値は、興味のあることに癌腫についてはその発生部位によらずほぼ一定で、おおよそ 0.13 の値になる。 $\delta = \ln 2 / D$  であるから、これからダブリングタイム  $D$  を計算すると、 $D=5$  年という値が得られた。Armitage と Doll<sup>29)</sup> の計算では、“initiation” をうけた第 1 段階の細胞が第 2 段階の “promotion” をうけたのち 2.5 年たつと患者が死亡するという仮定をおき、実測曲線を 2.5 年前へずらしてカーブフィッティングを行っている。その “initiated” cells のダブリングタイムが 5 年だというのである。彼らの用いている “initiation” とか “promotion” という言葉の内容をどのような意味にとるかはひとまず別として、この見積りが 4 節に述べたヒト胃癌の自然史に現れてきた数値と奇妙な類似をしているのは興味がある。もし彼らの  $D=5$  年の “initiated cells” からなる細胞集団の生長を、粘膜内の表在生長の時期のものと考え、“promotion” をうけて第 2 段階にはいった細胞集団を、深部浸潤を始めた細胞のクローンの生長と考えるならば、彼らの数式の表現している癌細胞集団の生体内進展と、図 84 に示されているようなヒトの癌の自然史との類似はかなり本質的なものとなろう。

## 8. 前臨床癌の病理学

このようにみえてくると、ヒトの癌腫の自然史を前節までに論じてきたように平均10年以上20年にも及ぶ潜在的成長期間をもつものとしてとらえることは、決して長すぎる見積りとはいえないことがわかってくる。

白血病や肉腫など終始深部生長をして進展する腫瘍でも、その全経過は平均的にいって2~7年と推定されるので、それらといえども、これまで漠然と予想されていたよりは長い自然史をもつと考えなければならないのである。

この事実を客観的に把握し、癌の生物学の全貌を理解することは、実際的にもまた理論的にも重要な帰結を生じてくる。

まず実際的な面からみると、この理解は癌の臨床病理学における早期診断の戦略を立てるためにも、また制癌のための予防的・治療的な対策を有効に進めるためにも不可欠な要件になってくると考えられる。また、理論的な面からみても、病理学における初期癌の認識と、その病理学的な意味について、概念の変革が要求されることになるだろう。

癌の自然史の大部分が潜在的生長の時期であり、臨床的にはほとんど診断の不可能な微小な癌の状態<sup>30)</sup>で発育する前臨床癌として存在しているのならば、組織を病理学的に精査すれば、それらが、今まで予想されなかったような高い頻度で検出されるはずと思われる。

菅野はこのような予想に立って、日本人の胃癌切除胃820例と潰瘍などの良性病変を含む胃144例を全割精査し、前者では62例(7.6%)に、後者では2例(1.4%)に微小癌を発見できたことを報告し、この頻度が一般胃癌の罹患率(男0.088%,女0.044%)と比較して20倍にも達することを指摘している。菅野の表現をそのまま引用<sup>30)</sup>するならば、“検索を精密にすればするほど、微小癌は高率に発見される。したがって、発見された微小癌は氷山の一角にすぎぬということである”。

これからの人体腫瘍の病理学において、このような初期癌の動態の研究や正確な診断学の樹立はきわめて重要な課題となってきたといわなければならないであろう。

### おわりに

以上に論じてきたように、ヒトの癌という病気を考えるさいに、その生長と進展の様相からみた自然史を考慮に入れることは、理論的に癌の生物学をより深く理解できるという利点だけでなく、実際的にも重要な意味をもっているのである。

かつては、癌は肉眼的に発見された時点のすぐ前に発生したものであり、患者はその時点で癌にはじめて罹患したかのように考える見方が一般的であった。しかしこれは正しくないことがわかった。ヒトの癌の臨床的(肉眼的)出現の前には、つねにきわめて長い潜在的成長期間が存在しているのである。これは一般的にいって肉眼的に観察可能な期間の3倍以上に達する。癌腫が腔を囲む粘膜の中や臓器表面を被う上皮の中から発生してくるような場合には、この前臨床期はさらに長いと推定される。

癌の発生から、臨床的に気づかれるまでのこの長い期間の存在は、一方では現時点における早期診断学の未熟性を反映していることはまちがいないが、他方では、現状よりもっとさかのぼった時点におけ

る癌の早期発見の可能性が大きく存在していることを示すもの、と理解できる。

初期の潜在的生長の間には、いかに悪性の細胞といえども、その数は絶対的に少なく、ほとんど転移しておらず、また周囲への浸潤破壊も局限しており軽度である。いうならば、表現型としては悪性の域に突入していない段階にある。

病理学の今後の進歩によって、ここに論じたような長い潜在性生長の時期にある癌を適切に検出・診断することができれば、癌の医学は決定的な早期（予防的）治療の道を開くことができるように思われるのである。

（藤田 哲也）

## 文 献

- 1) 藤田哲也, 芦原 司: 生長と増殖. 腫瘍病理学 (菅野晴夫ほか編), p. 39, 朝倉書店, 東京, 1970.
- 2) 小田野幾雄, 日向 浩, 原 敬治, 酒井邦夫: 肝細胞癌の早期発見に関する臨床的研究. 特に腫瘍倍加時間より解析したスクリーニング理論. 日医放誌 **43**: 582, 1983.
- 3) Collins, V. P., Loeffler, R. K. & Tivey, H.: Observations on growth rates of human tumors. *Am. J. Roentgenol.* **76**: 988, 1956.
- 4) Steel, G.: *Growth Kinetics of Tumours*. Clarendon Press, Oxford, 1977.
- 5) Spratt, J. S. & Ackerman, L. V.: The growth of a colonic adenocarcinoma. *Am. Surg.* **27**: 23, 1961.
- 6) Collins, V. P.: Time of occurrence of pulmonary metastases from carcinoma of colon and rectum. *Cancer* **15**: 387, 1962.
- 7) Schwartz, M.: A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* **14**: 1272, 1961.
- 8) Laird, A. K.: Dynamics of tumor growth; Comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell. *Br. J. Cancer* **18**: 278, 1965.
- 9) Durbin, P. W., Jeung, N., Williams, M. H. & Arnold, J. S.: Construction of a growth curve for mammary tumors of the rat. *Cancer Res.* **27** (Pt.1): 1341, 1967.
- 10) 藤田哲也: 癌細胞増殖と癌生長の速度論. 岩波講座・現代生物科学 15, 癌 (杉村 隆ほか編), p. 248, 岩波書店, 東京, 1976.
- 11) Fialkow, P. J.: Clonal origin of human tumors. *Biochim. Biophys. Acta* **458**: 283, 1976.
- 12) 藤田哲也: 細胞動態からみた胃癌の発生と進展. 第70回日本病理学会宿題報告. 日病会誌 **70**: 23, 1981.
- 13) Fujita, S.: Biology of early gastric carcinoma. *Pathol. Res. Pract.* **163**: 297, 1978.
- 14) 郡 大裕, 山下滋夫, 島本和彦, 芦原 司, 竹岡 成, 藤田哲也, 川井啓市, 角谷 仁, 篠田正昭: 人の体内における胃癌の増殖と生長. 最新医学 **24**: 471, 1979.
- 15) 山田 明: 職業性毒ガス中毒の病理解剖学的研究. 第63回日本病理学会宿題報告. 日病会誌 **63**: 17, 1974.
- 16) 高橋信次, 北畠 隆: 良性疾患に対し放射線治療を行った後同部より起った皮膚癌及び頸部癌について. 日医放誌 **23**: 1303, 1964.
- 17) Henry, S. A.: *Cancer of the Scrotum*. Oxford Univ. Press, Oxford, 1946.
- 18) Scott, A.: The occupational dermatoses of the paraffin workers of the shale oil industry, with a description of the system adopted and the results obtained at the periodic examinations of these workmen. *Sci. Rep. Imp. Cancer Res. Fund* **8**: 85, 1923.
- 19) Goldblatt, M. W.: Vesical tumors induced by chemical compounds. *Br. J. Industr. Med.* **6**: 65, 1949.
- 20) Bauer, K. H.: *Das Krebsproblem*. Springer, Berlin, 1949.
- 21) Peller, S.: Lung cancer among mine workers in Joachimsthal. *Hum. Biol.* **11**: 130, 1939.
- 22) Hueper, W. C.: Occupation and environmental cancers of the respiratory system. In; *Recent Results in Cancer Research* (ed. by Rentchnik, P.), Vol. 3, p. 1, Springer, Berlin, 1966.
- 23) Mori, T., Maruyama, T., Kato, Y. & Takahashi, S.: Epidemiological follow-up study of Japanese thorotrast cases. *Environ. Res.* **18**: 44, 1979.
- 24) Mori, T., Kato, Y., Shimamine, T. & Watanabe, S.: Statistical analysis of Japanese thorotrast-administered au-



- topsy cases. Environ. Res. **18** : 231, 1979.
- 25) Watanabe, S. : Cancer and leukemia developing among atom-bombs survivors. In ; Hdb. Allg. Pathol. VI/5 (ed. by Grundmann, E.), p. 461, Springer, Berlin, 1974.
  - 26) Nordling, C. O. : A new theory on the cancer-inducing mechanism. Br. J. Cancer **7** : 68, 1953.
  - 27) Stocks, P. : A study of the age curve for cancer of the stomach in connection with a theory of the cancer producing mechanism. Br. J. Cancer **7** : 28, 1953.
  - 28) Armitage, P. & Doll, R. : The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. Br. J. Cancer **8** : 1, 1954.
  - 29) Armitage, P. & Doll, R. : A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. Br. J. Cancer **11** : 11, 1957.
  - 30) 菅野晴夫 : ヒト癌の自然史. 第 69 回日本病理学会宿題報告. 日病会誌 **69** : 27, 1980.

