

## がん克服とそれを阻むもの

桑野 博行\*

高齢化社会の到来にともない、わが国の死因の第一位である悪性腫瘍、いわゆる「がん」の発生は今後更に増加してくるものと思われ、その本態の解明は急務であり、今日まで莫大な努力がなされてきた。その近年のがんの基礎研究、とくに分子生物学的研究の進歩は著しく、私もささやかながらこの方面の研究に携わってきた。そして、これら基礎研究の飛躍的發展は、がんのみならず、多くの疾病の本態、さらには生命体そのものの本態に迫る段階にまで到達せんとしている。そしてがんは遺伝子変化の集積によって起こることが明らかにされつつあり、これらの成果により、がんの本態が明らかにされることになれば、がんの治療法は、遺伝子治療をはじめとした従来の手術療法、放射線療法、化学療法や免疫療法とは異なるがんの根本療法が考案されてくる可能性も大いにありうることと思われる。

そのような観点から、われわれ外科医は、ある意味では「がんに対する外科療法」が顧みられなくなるような状況、もしくはそのような時代の到来を目指し、日々がんの外科治療を行いながら、研究に邁進するという、いわば「二律背反」の状況におかれているともいえる。このような状況を踏まえ、科学ジャーナリズムの世界では、最近まで、「今世紀中にがんの克服は可能であろう」との予測が多くの局面で論じられ、医療界のみならず一般の人々にも流布されてきた。しかしながら、このような大方の予測にもかかわらず、少なくとも今日までは、未だ固型がん治療の主役は、その approach の方法は様々

であるにしろ手術療法であり、当面このがんに対する外科治療は主役の座にとどまっていると思われる。

以上のような観点から、今一度、がん克服を阻んでいるものを今日まで私が行ってきた研究をもとに考えると、がんの多発性 (multiplicity) および多様性 (variety, または heterogeneity) の存在があげられる。

この点を食道癌の形態から検証してみると、『食道扁平上皮癌における腺構分化 (glandular differentiation) の混在』という点からは、病変が胃粘膜に及んだものや Barrett 上皮からの癌の可能性があるものは除外して検討した。glandular differentiation の組織像はその特徴から、主に一層の癌細胞が管腔を形成している glandular type, cribriform の像を呈し adenoid cytic carcinoma に類似する cribriform type, および粘膜細胞が混在し, mucoepidermoid carcinoma に類似する mucoepidermoid type に分類が可能であった。これら glandular differentiation は癌巣を詳細に検討すると約 16% に認められ、その組織像にかかわらず、その主な局在は、粘膜固有層および粘膜下層であった。一般に食道壁の組織学的構築は表層の上皮層に被覆上皮である扁平上皮層があり、粘膜下層に存在する食道固有腺が、粘膜固有層を貫く導管を介して内腔に開口している。この腺構分化を併存する扁平上皮癌の検討結果から考察すると、1. 食道扁平上皮癌を詳細に検討するとその組織像は必ずしも単一の扁平上皮癌ではなく、少なからず腺構分化が存在しており、2. その局在は、元来食道固有腺とその導管が存在する粘膜下層および粘膜固有層に多いこと、および、3. その組織像が、発生学的に食道固有腺と同一の起源といわ

\* 群馬大学 医学部 第一外科

れる頭頸部領域の唾液腺に発生する腫瘍に類似していることなどがその特徴であり、このことから、腺構分化の多くは、食道固有腺およびその導管に由来するものと考えられ、さらに扁平上皮癌も混在していることから、これらの発生形式として、被覆上皮および食道固有腺も含めたある範囲の上皮における発癌形式が考えられ、ここに私共は食道癌発生形式の一つとして癌領域発生 (field carcinogenesis) の可能性を考えてきた。

次に『浸潤癌に連続して存在する上皮内癌、いわゆる上皮内伸展』の検討からは主病変の深達度別に上皮内伸展の存在する頻度をみてみると、深達度が進むほどその頻度は小さくなっていく。なお上皮内伸展が主病変の両側に存在する頻度も深達度が浅いものほど高い傾向にあった。これらの事実、すなわち病変の深達度が浅いものほど上皮内癌を多く伴い、また両側に存在する場合が多いことから考察すると、むしろ癌発生の早期から癌が上皮内のある範囲で発生し、それらの一部から次第に浸潤がおこってゆくと考えた方が妥当のように思われ、この点からも前述したfield carcinogenesisの可能性が考えられた。いずれにしても癌の切除線決定に際しては、上皮内癌併存の可能性も考えルゴール染色による癌の広がりやの判定が肝要である。

さらに『食道多発癌』の検討からは食道癌切除例629例の検討では、約13%に食道内多発を認め、また同時性他臓器重複癌も9.2%にみられた。いずれにしても上皮内癌の併存や多発癌の存在は食道癌切除に際し十分な注意を払われるべきで、その多くは術中に外膜側からは触知不能な場合がほとんどであり、われわれは術前の色素内視鏡下にclippingを行いそのclipを指標に切除線の決定を行っている。

また『他臓器重複癌』の検討によると、食道癌では特に頭頸部癌と胃癌との同時性および異時性の重複癌が多くみられ、そのsequenceをみてみると胃癌の場合、多くが胃癌先行か同時性かで、食道癌手術時の精査がよくなされている結果と考えられるが、最近食道癌の予後も改善し、食道癌手術後の胃管癌の報告も見られるようになってきた。一方、頭頸部癌はその発生の多くが異時性であり、その術前の精



写真1 食道多発癌の切除標本 (ルゴール液を塗布しており、褐色に染色されていない部分が病変)

査および術後のfollowの重要性が改めて示唆される。頭頸部癌、および胃癌合併例はいずれにしても食道内多発癌例が多い傾向にあった。このように食道癌の特徴の一つとしてupper aero-digestive tractに癌が重複して発生する点、すなわち多臓器にわたる視点、および食道内多発癌の発生、すなわち同一臓器内における視点、さらにある領域の細胞群がほぼ同時に発癌する細胞レベルの視点からfield carcinogenesisの可能性が考えられた。

このような所見を整理すると、こと食道癌に関して考えただけでもその特徴として、臓器をこえて頭頸部癌や胃癌を同時性または異時性に合併することも少なくない。さらに単一臓器内に多発してくるがんも多く存在する(写真1)。さらに一個の癌組織の中にもその細胞形態が様々の特徴を呈する多様性も頻繁にみられる。また同じ癌組織の中でも細胞によって前述した遺伝子変化も様々であることも明らかにしてきた。そのような点からも同一がん組織中でも、制癌剤や放射線が効果を示すものとそうでない細胞が混在していることも充分に考えられる。このような現実から制癌剤の多剤併用療法や、色々の治療法を組み合わせた集学的治療が行われてはいるが、今後はさらに、このがんの多様性を十分に認識した上での、癌細胞個々の詳細な解析、各々の臓器単位での検討、また患者さん個人における異常の検討、さらに家族単位、また人間集団としての研究と様々な観点からの研究を有機的連繫をもって行い、がんの克服を目指したいと考えている。