

発 癌 前 後 の 病 理

(京都大学結核研究所 病理学部 主任)

京都大学教授 高 松 英 雄

(I)

京都大学結核研究所創立25周年を記念する会に於て、講演する様命ぜられましたことは誠に光榮至極であります。創立20周年記念会に於きまして、「細胞の機能と形態、特に細胞癌性化の本質に関して」と題して、本日と同様の講演を行いました。後日、この講演の内容が仲々に難解であるとの意見もありました。そこで今回は再び同様の内容ではありますが、別の材料を紹介して、なるべく具体的な材料から演者の説を理解して戴く様に努力してみたいと考へます。

(II)

先づ古典的な研究を若干紹介して、大切なことを記憶に止めていただきたいのです。最初に紹介致しますのは西歴1913年の Johannes Fibiger の有名な研究で、彼はこれによってノーベル賞を獲得したのであります。J. Fibiger は Copenhagen 大学の病理学の教授で、結核の実験のために、鼠 (*Mus decumanus*) を扱っていて偶然に、その前胃の部分に腫瘤を見出したのであります。この組織の中から、彼は円虫類 (*Nematode*) の *Spiroptera* の卵とその卵内に蟲状のエンブリオトを見出したのであります。苦心の研究行程が詳細に物語られているのでありますが、その結果明かになったことは、この卵は糞便とともに排出され、糞の中では其尽に保たれていて、これをゴキブリ (*Periplaneta americana*) が喰べると、卵中の幼蟲は孵化してゴキブリの大腿、前胸等の横紋筋中に螺旋状に寄生し、このゴキブリを鼠 (*Mus decumanus*) が喰べると6乃至8週後に糞中に *Nematode* の卵を排出する様になります。即ち感染するので

ありまして、胃以外に食道、口腔にも寄生が認められたのであります。胃に寄生しますと、前胃の粘膜は重層扁平上皮となり乳嘴状となり特に角化層及び有棘細胞層の増生、肥厚がおこり、進行しますと、粘膜筋層を破壊して深部へ扁平上皮群の侵入が起り、後には、リンパ腺、肺等の遠隔の臓器組織内に転移が見られたのであります。即ち、疑いもなく、癌の発生であります。この研究の示す様に、正常の組織細胞の増生から癌が生じたのであること、蟲の寄生によって生じたことは、まぎれもない事実であります。既に癌となった組織、例へば転移巣を見ても判ります様に、そこには原因となった蟲体は居ないのであります。

(III)

次に山極、市川両先生のタール癌について述べます、これも大層有名な研究であります。この研究の中心は、ウサギの耳翼にタールを塗擦して、隔日又は2乃至3日後に古いタルの塊りをピンセットで剥し、新しくタールを筆で塗り込むという単調な操作の繰り返しであります。タール塗擦を続けると、上皮の角化、毛嚢内角質の潑溜がおこり、嚢胞形成、毛嚢外鞘基底上皮の単純増生から異型的増生、真皮内殊に側方に分芽を生じ、毛嚢上皮腫となります。この状態は塗擦150日で約90%、200日でほとんど100%発生します。然しこれは良性上皮腫瘍の状態でありまして、塗擦を中止すると自然治癒することが多く、即ち、正常組織に逆行するのでありますが、一部は塗擦を中止しても上皮の増殖が継続し、基底膜外に浸潤性發育を示し、後に転移を示すに到るのであります。

はじめに細胞の増殖を促したところのタール

の塗擦という刺戟は、ある一線を越した場合には、もはや細胞の増殖の刺戟ではなく、細胞は自身で増殖を続けるのでありまして、これが自律性発育であります。即ち、刺戟を除去して、自律性発育を示したものが真正の腫瘍なのであります。山極市川両先生の研究は、この点におきましても重要な貢献をなしたものと考えてるのであります。

(IV)

扱て、人癌の発生の場合を見てみましょう。

人癌発生の前後の状態は、Fiebiger の研究、山極市川両先生の研究の示すところと全く同一と言ってよいであります。このことを実例のとして、口唇癌、舌癌、子宮癌、乳癌、胃癌のスライドをお見せ致します。逆もどりでなしに、自律的発育開始と判断する根拠をどこに求めるかということが大切であります。実例で示した様に上皮細胞群を取り囲む基底膜の破壊と、続いて増殖した細胞が周囲組織内に裸で侵襲して行く像を認め得たならば、癌となったと判断する習慣となっております。

然し乍ら、多数の実例の観察によって、既に常識ともなっていることでありますが、基底膜（鍍銀染色によって染色される繊維）を破壊して飛び出す以前にも、既に、細胞自体の形態にいろいろの変化が認められるのであります。その例として所謂局所癌 Carcinoma in site というものをあげることができます。このことは、いつ癌になったかということを簡単には定め得ないことを示しているのであります。

(V)

細胞の形態ということですが、上に述べましたところの癌と判定する以前の状態が、かなり複雑であることを記憶せねばなりません。細胞個々の形態には、著しい変化がなくて増殖が盛んである場合もあり、又、増殖はあまり著明でなくて、細胞の形が異型的であることが注目される場合もあるのであります。又、発癌の前段階と考えられる状態で細胞の嗜塩基染色性 Basophilicity が非常に著明のことがあり、又、これは核酸の量を示すことが多いのですが、

他の場合は反対に、悪性腫瘍でありながら全く嗜塩基染色の傾向のない場合があるのであります。

癌細胞の核の形は、癌細胞の形態的特徴として先づ算へられることは、多くの人のよく知るところであります。ところで、一つの癌組織内の癌細胞が相互に著しく異なり、いろいろの形の細胞から成り立っている場合も、ごく普通であります。細胞の多形性 Polymorphy と言っております。注意したいことは、そのどれもが癌細胞であることです。その一つを取りあげて、他は癌細胞でないと言うことはできないのであります。

又一般的に、癌細胞の形は、母細胞に似るところがありますが、だんだんと似てこなくなります。似ていても、いなくても、ともに癌細胞なのです。換言致しますと、癌細胞には、癌細胞という特定の形態がある訳ではありません。これは大切なことであります。

又、癌ではなくて、炎症の場合にも、例へばロイコプラキーの上皮の形態、組織再生時の上皮等、又、麻疹や百日咳の場合に、肺胞上皮癌に似た肺胞上皮の変化が見られることがあります。炎症と前癌状態との関係、良性腫瘍との関係等、細胞の形態からして単純に性格を判定することはできないのでありまして、例へば細胞診に際しても、このことはよく理解しておく必要があります。

(VI)

組織構築能、即ち、2つ以上の細胞が集まった場合に組織を構築する能力は、癌の組織学上極めて重要な問題点であります。一般的に申しますと、癌組織は、母組織に似ているところがあります。細胞の形態と、組織構築の両面から、癌組織の母組織を診断するのであります。ところで、癌細胞が母細胞とだんだん似なくなると同様に、癌組織像も、だんだんと、母組織と似なくなってくるのが普通です。母組織の特徴を失って行きますと、例へば、腺組織から発生した腺癌に於きまして、腺腔形成の傾向が、だんだん失われていって、単に、細胞の集団という

型になって来ることがよくありますが、斯くなつたもの、即ち、特別な組織としての特徴を失った型をば単純癌 Carcinoma simplex と申し、又、分化した特徴が失われているという意味で、未分化癌とも言っております。

表皮より発生した表皮癌では、角化があつて、所謂「癌珠」を形成します場合には、分化した表皮の性状を持っておりますので、この様なものは分化型の方であります。

甲状腺濾胞上皮より発生した癌では、腺腔を持続する腺癌又は濾胞状悪性腺腫の形から或いは乳嘴状嚢状腺腫の型から、単純癌乃至未分化型癌へと種々の型が知られており、やはり型の移動があつて未分化型の方向に移動することが認められます。これは私の観察によるものであります。

扱て、都合のよい材料で観察しますと、或る型の癌が、その一部がだんだん別の型に移行し、その移行の現場を見ることもあります。斯くて、同一の癌の症例で、別の異つた組織像の混在を見ることは稀れではありません。

(VII)

動物の癌で累代移植可能なものがあります。例へば鼠の自然発生乳癌であります。シオノギの株の場合を見てみましても、初発時の組織構造に比して、現在では、一寸みたところ肉腫の様に見える像です。組織像が変わつて来ているのです。

この例もそうですが、移植の継続によって移植率が変化して来ます。即ち、だんだん移植しやすくなつて来ております。又、他の例でも判ります様に、移植によって死亡に到る日数が、だんだん早くなつたり、組織の増殖の速度が早くなつて来たりすることはよく知られたことであります。是等のことは、初代の癌組織と、数十代、数百代と移植を重ねたものとは変つて来ていることを示すものであります。

組織培養の例を見ても同様です。累代培養によって、細胞の性状は変化してくるものであります。有名な He La 細胞などは、恐らく起源の細胞と大いに相違していることと思われま

す。私の言いたいことは、変化し行くということです。他の人は、変化しても癌は癌であつて、癌であることは変化しないと言います。之に対して、私は、変化し行くことが癌であるということです。

(VIII)

さて、癌に対する自分の考へが間違いであるかも知れぬと気付く人は稀れです。癌という言葉は、あらゆる癌に共通した概念でなければなりません。例を挙げて見ませう。

転移は悪性腫瘍の特徴とされています。果してそうでせうか、甲状腺癌は、屢々あちこちに転移をおこし、例へば、肺に無数の転移巣が撒布されることがありますが、患者は、15年も20年も平気で生存することがあるのです。又、通常、甲状腺癌では悪液質 Kachexie はおこさないものです。他臓器にみる普通の癌に相当するものは未分化癌のみであります。従つて、転移という現象は、悪性腫瘍の目標とはならないのしあります。この様なことは、癌の専門家は、常識として知らねばなりません。

尚、癌細胞の機能について、時間の都合によって、簡単に一言申します。即ち、(1) 臓器組織の細胞には、夫々の役目に必要な、分化した機能があります。癌化した場合には、この特殊な機能は失われてゆきます。(2) 細胞の分裂増殖が盛んである場合には、その方面の機能に係するものは盛んになります。(3) 以上のことは組織化学的検索も裏書きしてくれることであります。(4) 内分泌腺腫瘍の場合には、個々の細胞のもつ機能の状態(低下の仕方)と細胞(癌細胞)の数量との割合によって、全身的な影響が、時によっては亢進となり、後には低下となるのであります。この事は上記の説明で納得できることであります。

一般的に申しますと、母組織細胞に形が似ている場合には、その癌細胞の機能状態も、母組織細胞に近似なのであります。例へば前記の甲状腺癌の場合、転移巣が肺に撒布された様な場合でも、放射性同位元素の沃度の摂取し得ることが証明できるものは、母組織細胞に近いものであつて、言わば、良性の型であります。未分化

型のものは摂取して、甲状腺ホルモンを合成することはないのであります。

(IX)

従来の医学の思考では、癌細胞というものを正常の細胞と対比して、正常と癌とを截然と区分してみるなのであります。そして発癌とは、正常細胞が、ある決定的瞬間を境にして癌細胞に転化するという、即ち、突然変異の考へであります。この考へ方が間違いであるというのが私の説であります。

上に引用し、又、説き進めました癌に関する諸現象は、総て、「変化する」ということの証拠となるものであります。変化するということの個々の現象については、既に、多くの学者も認めていることであります。然し従来の思考方式では、癌の個々の現象に関してそれが「変化した」ことを認めることはあっても夫以上は、何等、本質に関して、進展した収獲なしに終わっていると申せます。「癌は変化する」ということに終るのではなく「変化して行くのが癌である」というのが高松説なのであります。

今一度申しますと、「ある決定的瞬間を境として正常細胞から癌細胞に変化する。変化は一回限りである」というのが従来の考へであります。私の説は「変化の連続」というのであります。そして、その変化には一定の方向がある、即ち、体細胞は一個の受精卵から出発して、分裂増殖によって多数となり、多数の細胞の相互関係によって所謂分化がみられるのであります。癌化には、形態学的にも、機能的にも、分化した特徴が失われて行くという方向があるのであります。以前に私は未分化の方向と申しましたが、これは誤解をまねくおそれがありますので、「分化した細胞の特殊性が失われ

る」という様に改めたいと思います。

高松の説は、癌の現象は時間という軌道の上に認めねば、本質を把握することはできぬと言っているのでありますが、之は難しいことではありません。例へば、時間という軌道の上の音という現象の生起は、音楽でありまして、ある瞬間の協和音、不協和音でもって、一つの音楽の価値を判断することはできません。映画フィルムを例に挙げますと、一駒一駒のフィルムは一つの場合を示しますが、その映画の内容、物語りは、全部の駒を順々に時間を軌道にして配列することによって、その価値が成立するのであります。

生物学の上では、この様な考へ方は、既に偉大な先輩によって、進化論と遺伝学の上に見ることが出来ます。癌の場合にも、重大な結論が導き出されます。即ち、受精卵から個体の形成ということは、抽象的な細胞が多数集合して相互関係を生じた場合に、三胚葉を生じて、成熟した臓器組織の細胞に分化することでありまして、癌化によって、漸次細胞の形態及び機能の特殊性を失うということは、もともとの、抽象的な細胞に還元するということでもあります。従って、進化論的に言うならば、祖先帰り、と言ってよいでせう。

聖書にある「我は始めなり終りなり、**アルファ**なり**オメガ**なり」という意味から、未分化型癌で、形態学的にも機能的にも、分化した特徴を総て失ったものに対して、私は、「**オメガ細胞**」と名付けました。これは抽象的なもので、特定のものではないのであります。

以上申しました私の説は、是迄理解されずに大きい抵抗の連続でありましたが皆様方により十分に理解して戴けますならば演者の誠に幸いとするところであります。