

## 組織型に CEA 産生能を加味した胃癌分類の検討

久留米大学第2外科

内藤 寿則      西田 博之      友清 明  
沢田 勉      磯村 正      武内 稔  
三好 敦生      中山 陽城

### STUDY ON CLASSIFICATION OF GASTRIC CANCER BY HISTOLOGICAL PATTERN AND ABILITY ON CEA PRODUCTION

Hisanori NAITO, Hiroyuki NISHIDA, Akira TOMOKIYO,  
Tsutomu SAWADA, Tadashi ISOMURA, Minoru TAKEUCHI,  
Atsuo MIYOSHI and Yojo NAKAYAMA

2nd Department of Surgery, Kurume University school of medicine.

PAP法で組織CEAを反応の有無から(+)群44例, (-)群15例を対象とし, それに胃癌組織型を加味して4群に細分類し, 臨床病理学的に検討した。

CEA(+), 分化型癌は18例すべてが50歳以上で男性に多く, 病理所見ではintermediateが16例, INF $\beta$  13例であった。CEA(+), 未分化型26例では20例が60歳以下で女性に多く, 病理所見ではscirrhous 14例, INF $\gamma$  13例であった。このようにCEA(+)胃癌は一般概念とされている組織型からの臨床病理所見の特徴がより強調されているようであった。なおCEA(-)群においては特徴的所見は認めなかった。

索引用語: 組織CEA, 胃癌組織型, 酵素抗体法, 胃癌リンパ節転移, 胃癌深達度

#### I. 緒 言

胃癌の分類は組織型によって行われるのが一般で, 中村<sup>1)</sup>はその組織発生の違いから大きく分化型癌, 未分化型癌に分類している。この分類を行うと性, 発生年齢, 発生部位, 病理所見, 予後は勿論の事馬場<sup>2)</sup>はその肉眼所見にも違いがあると述べている。しかしこの分類は単に組織発生, 組織形態の差異からの分類であり胃癌自体のfunctionを含めた因子からの分類ではない。

1965年Goldら<sup>3)</sup>によって発見されたCacinoemgryonic Antigen (以下CEAと略す)は大腸癌に, 特異的に産生される胎児性抗原として注目をあびたが, 胃癌, 乳癌にも産生されることがわかってきた。胃癌においては30%前後に血清CEAの上昇がみられ, 臨床病理学的にCEA産生能の有無からの分類も行われている<sup>4)</sup>。しかし最近行われるようになった酵素抗体法で胃癌組織を染色すると80%程度にCEAの反応性があることがわかり<sup>5)</sup>。胃癌CEAの有無が血清CEAに比べさらに正確となった。そこで著者は胃癌組織CEA反応の有無を加味して胃癌を4群に細分類し, そ

れらを臨床病理学的に検討したので報告する。

#### II. 検査材料および方法

最近1年間に当教室および関連病院で切除された胃癌は102例でこれらの切片をsternbergerが開発したperoxidase-antiperoxidase法(以下PAP法)<sup>6)</sup>のKojiro et al.によるmodified methodを使用した。抗CEA血清( $\times 200$ ), 二次抗体( $\times 40$ ), 三次抗体( $\times 40$ )はDAKO社製を使用し, 発色には3-0 mino-9-ethylcarbazon (Carbazol), 3,3-diaminobenzidine (DAB)を用いた。なお抗CEA血清はヒト結腸癌肝転移巣より抽出したpurified CEA(抗血清1 mlあたり6.3ng purified CEA)にて完全に吸収でき, またNonspecific-crossreacting antigen (NCA)はアセトン抽出ヒト脾臓粉末を用いて吸収した。さらに抗CEA血清のかわりに, ヒト抗IgGを用いた反応では全く陰性であり, 陽性反応が特異的であることを確かめた。このPAP法による組織CEA反応を強さと面積から強陽性(++), 中等度陽性(+), 弱陽性(±), 陰性(-)に分類した。摘出胃癌102例の組織型別にみたCEA反応性をみると(表1)乳頭状腺癌, 印環細胞癌は(-)

表1 組織型とCEA反応性の関係(%)

CEA	乳頭状腺癌	管状腺癌	低分化腺癌	印環細胞癌	計
(-)	0(0)	10(22)	5(14)	0(0)	15
(±)	4(57)	8(18)	7(19)	1(7)	20
(+)	1(14)	11(24)	7(19)	4(29)	23
(++)	2(29)	16(36)	17(48)	9(64)	44
計	7(100)	45(100)	36(100)	14(100)	102

表2 組織型, CEA産生能を加味した胃癌分類

CEA	組織型	症例	群
(++)	分化型癌	18	A
	未分化型癌	26	B
(-)	分化型癌	10	C
	未分化型癌	5	D

図1 CEA反応, 非反応胃癌細胞が混在してみられる。したがって組織型にCEA反応性を加味した胃癌分類の可能性が示唆できる。

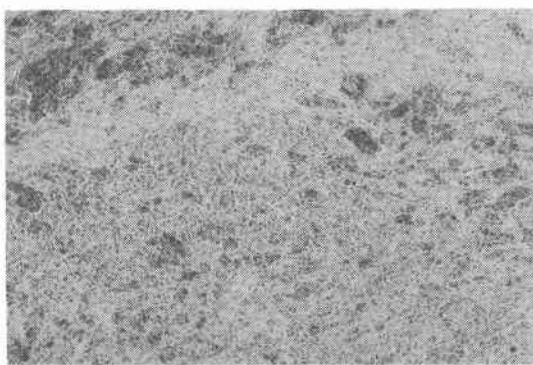


表3 年齢分布

	~30	~40	~50	~60	~70	70~	平均
A				7	6	5	63 ± 8
B		3	6	11	3	3	53 ± 11
C		1	1		5	3	63 ± 13
D			1	1	2	1	60 ± 11

表4 性(%)

	男	女	計
A	12(67)	6(33)	18(100)
B	15(58)	11(42)	26(100)
C	8(80)	2(20)	10(100)
D	4(80)	1(20)	5(100)

を1例も認めなかったが、管状腺癌、低分化腺癌ではそれぞれ45例中10例(22%)、36例中5例(14%)認められた。(++)は乳頭状腺癌7例中2例(29%)、管状腺癌16例(36%)、低分化腺癌17例(48%)、印環細胞癌14例中9例(64%)であった。そこでCEA反応性(++)群44例、(-)群15例を対象とし、これに中村による分化型癌(乳頭腺癌、管状腺癌)、未分化型癌(硬性癌、印環細胞癌)の概念を加味してA群(CEA(++), 分化型癌)18例、B群(CEA(++), 未分化型癌)26例、C群(CEA(-), 分化型癌)10例、D群(CEA(-), 未分化型癌)5例と細分類した(図1, 表2)。

III. 検査成績

a) 組織内CEAの局在

PAP法にて胃癌組織内CEAの反応性をみてみるとCEA(++群)では組織型によって反応部位に差がみられた。すなわち分化型癌は管腔内に面したluminal borderに強く反応し、胞体内に反応を示す分化型癌でも内腔面に近づくにつれてその反応は強くなり、内腔のdepositにも反応性がみられた。低分化腺癌では胞体内に強い反応性がみられ、その為癌浸潤先端部も容易に識別できた。印環細胞癌では粘液自体は染色されず低分化腺癌と同様、圧ばいされた胞体内に反応した。

b) 年齢分布(表3)

A群では50歳代7例、60歳代6例、70歳代5例とすべて50歳以上であった。B群は30歳代3例、40歳代6例と50歳以下が9例(35%)もみられた。C群は各年齢層に分布していたが60歳以上が8例(80%)であった。D群も40歳~70歳代までの各年齢層に分布していた。

c) 性(表4)

男性が多かったのはA, C, D群でそれぞれ12例, 8例, 4例であった。女性が多かったのはB群で11例であった。

d) 深達度(表5)

A群ではm~pm 10例(56%), ss以上8例(44%) B群ではm~pm 7例(27%), ss以上19例(73%) C群ではm~pm 7例(70%), ss以上3例(30%) D群ではm~pm 3例(60%), ss以上2例(40%)でありB群にss以上の症例が多かった。

e) リンパ節転移(表6)

リンパ節転移を認めたのはA群7例(41%), B群16例(72%), C群2例(20%), D群4例(80%)であった。

f) stage(表7)

表5 深達度 (%)

	m~pm	ss~sei	計
A	10 (56)	8 (44)	18 (100)
B	7 (27)	19 (73)	26 (100)
C	7 (70)	3 (30)	10 (100)
D	3 (60)	2 (40)	5 (100)

表6 リンパ節転移および脈管侵襲 (%)

	リンパ節転移	脈管侵襲
A	7 (41)	12 (71)
B	16 (72)	14 (64)
C	2 (20)	4 (50)
D	4 (80)	2 (40)

表7 stage分類 (%)

	I	II	III	IV	計
A	9 (50)	2 (11)	7 (39)		18 (100)
B	5 (19)	1 (4)	15 (58)	5 (19)	26 (100)
C	7 (70)		1 (10)	2 (20)	10 (100)
D		2 (40)	2 (40)	1 (20)	5 (100)

A群ではstage I 9例(50%), II 2例(11%), III 7例(39%)でIVは認めなかった。B群ではstage I 5例(19%), II 1例(4%), III 15例(58%), IV 5例(19%)とstage III, IVで77%を占めた。C群ではstage I 7例(70%), III 1例(10%), IV 2例(20%)でIIは1例も認めなかった。D群ではstage Iは1例もなくII 2例(40%), III 2例(40%), IV 1例(20%)であった。

## g) 脈管侵襲(表6)

m癌を除き脈管侵襲を認めたのはA群12例(71%), B群14例(64%), C群4例(50%), D群2例(40%)であった。

## h) 間質結合織(表8)

m癌を除き間質結合織についてみるとA群ではintermediateが最も多く16例(94%)で残る1例はmedullaryでscirrhouは1例も認めなかった。B群では14例(64%)が、scirrhouで最も多くintermediateが6例(27%), medullaryも2例(9%)にみられた。C群ではintermediate 5例(63%), scirrhou 3例(37%), D群ではscirrhouが4例(80%)で残る1例はintermediateであった。

## i) INF(表9)

A群では $\beta$ が13例(76%)と最も多く、 $\alpha$ は4例

表8 間質結合質 (%)

	medullary	intermediate	scirrhou	計
A	1 (6)	16 (94)		17 (100)
B	2 (9)	6 (27)	14 (64)	22 (100)
C		5 (63)	3 (37)	8 (100)
D		1 (20)	4 (80)	5 (100)

表9 浸潤増殖様式 (%)

	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	計
A	4 (24)	13 (76)		17 (100)
B	3 (13)	6 (27)	13 (60)	22 (100)
C	2 (24)	3 (38)	3 (38)	8 (100)
D	2 (40)	1 (20)	2 (40)	5 (100)

(24%),  $\gamma$ は1例も認めなかった。B群では $\gamma$ は13例(59%)と最も多く、 $\beta$  6例(27%),  $\alpha$  3例であった。C群では $\alpha$  2例、 $\beta$  3例、 $\gamma$  3例、D群でも $\alpha$  2例、 $\beta$  1例、 $\gamma$  2例とほぼ同じ頻度であった。

## IV. 考 察

腫瘍は多くの性質をもった細胞群の集団とされ、一つの腫瘍内でも抗原性、免疫性、ホルモン依存性、代謝などにおいてheterogeneousとされている。そしてこれらの細胞群はその発育程度、浸潤様式、転移などにおいて差異があり、Nicolson<sup>9)</sup>はmalignant melanomaの継代培養から各臓器に特異的に転移する変種を作り出している。したがって腫瘍自体の性格を知ることは、その診断、治療の上からも重要である。この腫瘍の性格を知る1つとしてその組織形態からの検討が一般的であるが胃癌においても同様で中村<sup>1)</sup>は大きく分化型癌、未分化型癌に分類している。しかし同じ組織をもつ胃癌でありながら発育、浸潤、転移に差があり、必ずしも組織形態からのみでは十分といえない。近年大腸癌、胃癌で測定されているCEAは血清のみならず、最近ではPAP法において組織学的にその局在を知ることができるようになった。著者の検討では所謂分化型癌ではluminal borderに主にみられた。ほとんどが分化型癌である大腸癌ではGold<sup>9)</sup>が電顕による観察で細胞膜表面のglycocalyxであると述べ、Goldenberg<sup>10)</sup>らは、PAP法で腺腔を形成した癌細胞のapical borderに反応したと著者の胃癌の成績と同様の結果を報告している。また、胞体内に反応しても内腔に近づくにつれて反応は強くなっていたが和久本<sup>11)</sup>も分化型癌で細胞質にCEAを検出している。腺腔を形成しない低分化癌、印環細胞癌では細胞質に反応していた。このようにCEAは癌細胞で産生されて

いるが、その産生の程度と範囲から(++)~(-)までの4つに区別できた。このことはCEA産生能の有無によって胃癌をfunctionの面から4つに分類できるわけで、既述の腫瘍のheterogeneityを考えればそれぞれに違った性格をもっているといえる。そこで著者はCEA産生能からPAP法で(++)群44例、(-)群15例を対象とし、これに中村による組織分類を加味して胃癌を4群に分類した。この4群は組織形態およびfunctionの面から同一の癌細胞群と考えられこれらの胃癌は形態のみからの分類に比べより特性をもつと考えられる。年齢分布をみるとA群はすべて50歳以上であった。B群は50歳以下が9例(35%)みられ、C、D群には、とくに所見を認めなかった。男女比をみてみるとA群では男性が12例(67%)、B群では女性が11例(42%)と多く、C、D群では共に男性が多かった。深達度との関係ではB群の19例(73%)がss以上の深達度を示し、逆にA群の10例(56%)、C群の7例(70%)がpmまでにとどまっていた。リンパ節転移でもB群は16例(62%)と多く、そのためかstage分類でB群はIII 15例(58%)、IV 5例(19%)とstageの高い症例が多かった。A群、C群はリンパ節転移もそれぞれ7例(39%)、2例(20%)と少なくstageもIがA群9例(50%)、C群7例(70%)と多かった。このようにB群は深達度、リンパ節転移、stageなどから考えても癌がより進展した傾向にあった。未分化型進行胃癌は予後不良と考えられているが、この結果からすぐにCEA(++)未分化型胃癌のB群が進行が早く、予後不良な癌とは判断すべきではなくさらに症例をかさねて検討する必要がある。

次に組織所見をみるとA群はINF  $\beta$  が13例(76%)と他群に比べても多く、しかし $\gamma$ は1例も認めなかった。B群は $\gamma$ が13例(60%)と最も多く他群に比べても多かった。C、D群には特に所見を認めなかった。間質の状態でも、A群は特徴的でA群はintermediate 16例(94%)と他群に比べても最も多かった。B、D群はscirrhousがそれぞれ14例(64%)、4例(80%)と多かった。これは従来からいわれている組織型からの病理所見とよく一致している。

以上の様に組織分類に、functionの面からCEA産生の有無を加味した著者の胃癌分類は従来の一般概念とされていた組織型のみ胃癌分類とよく類似しており特異的所見はなかった。ただCEA産生胃癌におい

て一般組織型からの特徴がより強く現われているようである。

## V. 結 語

摘出胃癌102例のCEA産生状態をPAP法にて反応させ、(++)群、(-)群を対象とし、これに組織を加味して4群に分類し臨床病理学的に検討した。この4群に、特異的所見は認めないもののCEA産生胃癌において一般概念とされている組織型からの臨床病理所見の特徴が、より強調されているようであった。

## 文 献

- 1) 中村恭一：胃癌の病理—微小癌と組織発生—。東京、金芳堂、1974
- 2) 馬場保昌、杉山憲義、丸山雅一ほか：陥凹性早期胃癌のX線所見と病理組織所見の比較。胃と腸 10 : 37—49, 1975
- 3) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumorspecific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121 : 439—462, 1965
- 4) 井上善博、小玉正智、田中承男ほか：癌胎性抗原(CEA)産生能よりみた胃癌のリンパ節転移と壁内深達度。医のあゆみ 102 : 29—30, 1977
- 5) 西田博之：CEA産生胃癌の臨床病理学的検討。日外会誌 84 : 328—335, 1983
- 6) Sternbergen LA, Hardy PH jr, Cuculis JJ et al: The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Histochem Cytochem 18 : 315—333, 1970
- 7) Isaiah JF: Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis. Cancer Research 38 : 2651—2660, 1978
- 8) Garth LN, Kenneth WB, Isaiah JF: Specificity of arrest, survival, and growth of selected metastatic variant cell lines. Cancer Research 38 : 4105—4111, 1978
- 9) Gold P, Kruppey J, Ansari H: Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell surface. J Natl Cancer Inst 45 : 219—225, 1970
- 10) Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ: Carcinoembryonic antigen in histopathology: Immunoperoxidase staining of conventional tissue sections. J Natl Cancer Inst 57 : 11—22, 1976
- 11) 和久本博司：Carcinoembryonic Antigen (CEA)の免疫組織学的研究。大阪医会誌 27 : 121—134, 1975