

胃癌肝転移症例の natural history よりみた検討

金沢大学がん研究所付属病院外科

高橋 豊 磨伊 正義 秋本 龍一

STUDY ON NATURAL HISTORY OF GASTRIC CANCER WITH LIVER METASTASIS.

Yutaka TAKAHASHI, Masayoshi MAI and Ryuichi AKIMOTO

Dept. Surgery, Cancer Institute Hospital, Kanazawa University

癌の悪性度の指標として、癌の発育速度は重要な因子である。今回 AFP 産生胃癌において、胃切除後残存肝転移巣とともに AFP 値が対数的に上昇する事に注目したところ、AFP 値の推移により肝転移巣のダブリングタイムが計算可能であった。このダブリングタイムと各症例の予後とを比較したところ、ダブリングタイム13日の症例は予後が2ヶ月、15日の2症例はいずれも3ヶ月半、23日の症例は10ヶ月半と、ダブリングタイムが短い程予後が悪いという興味深い結果となった。さらにダブリングタイムにより、肝転移発生時期を推定したところ、胃原発巣の大きさが5cm 以上になると、肝転移巣が出現する頻度が高くなると予想された。

索引用語：癌の時間学，ダブリングタイム，AFP 産生胃癌，肝転移

I. 緒 言

癌の時間学とは、草間¹⁾によれば“癌患者における発癌、転移の発生、臨床症状の発現、治療、再発、再発死などの事件の起こった時期およびこれらの事件のあいの時期、さらにそれらを左右する因子などを研究する学問”とされている。また Collins²⁾らは、ヒトの悪性腫瘍の発育が対数的であることを認めた結果、癌の発育速度は、ダブリングタイム、すなわち癌腫瘍の容積が2倍になる時間で表現しうることを報告した。それ以来、乳癌³⁾、肺癌⁴⁾などのダブリングタイムに関する報告が数多くなされている。一方胃癌の場合、解剖学的に平面であること、胃酸や食物の影響を受けやすいこと、中心部が潰瘍化しやすいことなどにより、ダブリングタイムは計算困難とされている。しかし胃切除から再発死まで、胃切除から再発まで、再発から再発死までの期間がいずれも対数正規分布を示すこと⁵⁾や、皮下に転移した腫瘍はダブリングタイムの計算が可能であったこと⁶⁾などから、胃癌においてもダブリングタイムが計算できる可能性があると考えられる。

今回私どもは、当教室で経験した肝転移を伴う AFP 産生胃癌 4 症例⁷⁾において、肝転移巣の増大とともに血清 AFP 値が増加し、しかもそれが対数的に上昇す

ることに注目して、血清 AFP 値のダブリングタイムを肝転移巣のダブリングタイムとみなした。このダブリングタイムを用い、個々の症例に対し、予後との関係、肝転移発生時期などを検討し、肝転移胃癌の時間学について若干の知見を得たので報告する。

II. 方 法

ダブリングタイム測定に用いた症例は、いずれも肝転移を伴う AFP 産生胃癌 4 例(表 1)で、胃切除後残存した肝転移巣の増大とともに上昇する AFP 値を片対数グラフに描き、それによりダブリングタイムを日単位で求めた。また肝転移巣を形成する最少単位を $2^5 \times 10 \mu$ と仮定し、手術時の肝転移巣の最大径よりダブリング数を求め、ダブリングタイム \times ダブリング数

表 1 肝転移を伴う AFP 産生癌

症 例	性, 年齢	術前 AFP 値 (ng/ml)	肉眼型 (大きさ)cm	組織型	肝転移
1. T.T.	♀ 69	458	Borr-2 (5.0×4.7)	pap	H ₀ →H ₂
2. F.I.	♀ 70	6,950	Borr-3 (4.0×3.5)	por	H ₂
3. T.H.	♂ 60	81.8	Borr-2 (6.0×5.0)	pap	H ₁
4. S.H.	♂ 65	75.8	Borr-2 (7.5×5.0)	pap	H ₂

図 1

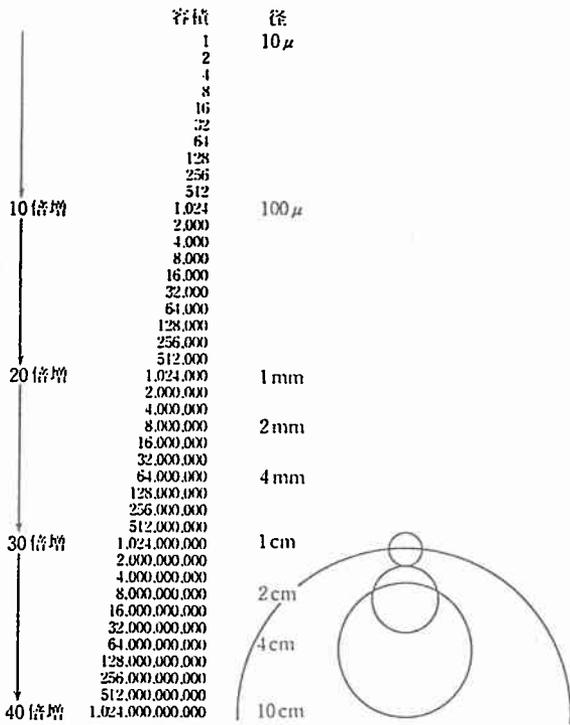


図 2 T.T. Gastrectomy without resection of occult liver metastasis

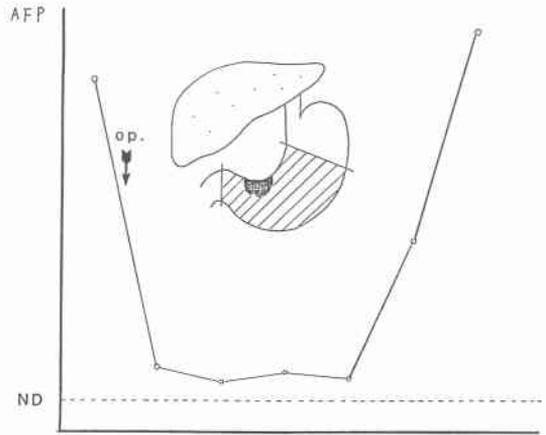
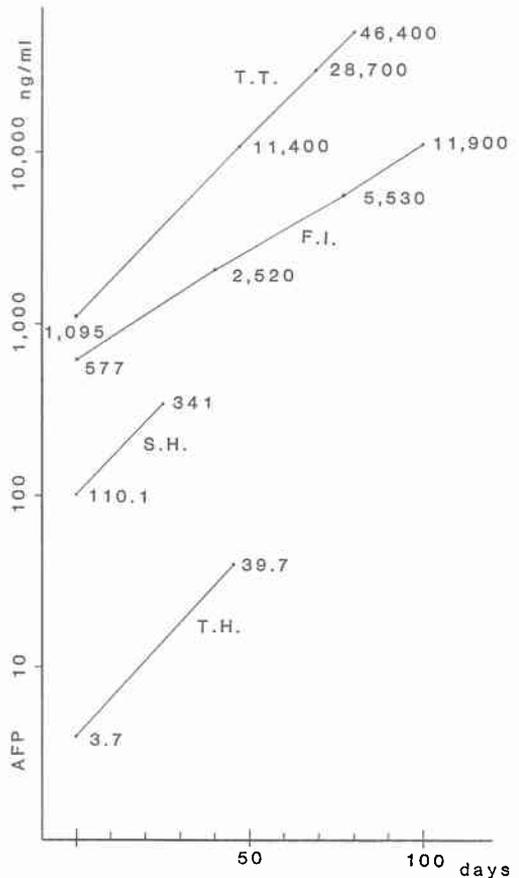


図 3



により、肝転移発生より手術時までの期間を計算した。さらに胃原発巣の発育速度は、中村⁹⁾の $S=0.3t^2$ (S : 胃癌粘膜面の表面積, t : 経過年数) の2次曲線を用い、表面積より癌の発見時までの経過時間を求めるとともに、肝転移発生時期の表面積を逆算した。

なおダブリング数とは、最初の大きさが何回倍増すれば現在の大きさになるかを示すもので、例えば図1に示すごとく、 10μ が 1mm になるには20回の倍増が必要であり、これをダブリング数20と表わす。

III. 結 果

1. 症例1 (図2~5)

本症例は経過図(図2)に示すごとく、AFP値が術前492ng/mlと高値を呈し、 R_2 のリンパ節郭清を伴う胃切除が施行された後、AFP値は急速に下降したものの正常値には戻らなかった例で、術中肝転移は一切認められなかった。2ヶ月後、AFP値は再上昇し術前を超える1,095ng/mlになった時点で肝転移を疑い、エコー、CTを施行したが、発見されなかった。しかし、その3ヶ月後、40,000ng/mlを超えた時に初めて最大径5cmの肝転移巣が発見された。図3はこの再上昇時のAFP値を、片対数グラフにプロットしたものであるが、ほぼ直線となり対数的上昇であることを示して

いる。これより求められたダブリングタイムは15日であり、この値を肝転移巣のダブリングタイムと同一視

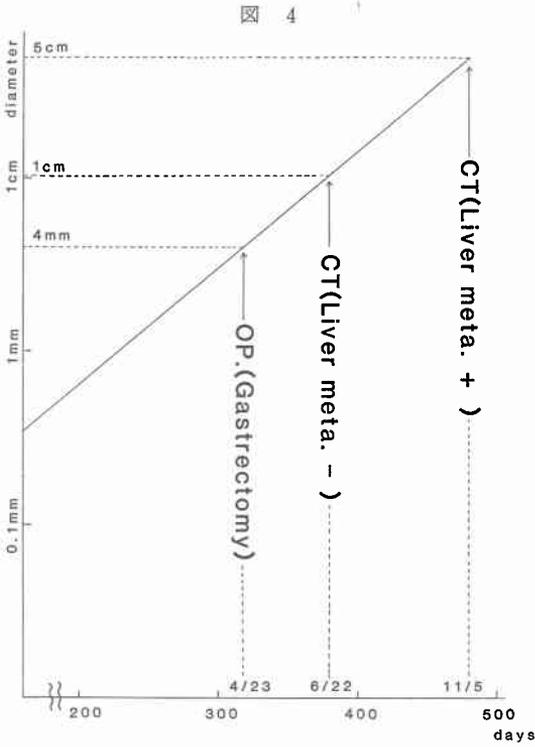


図 4

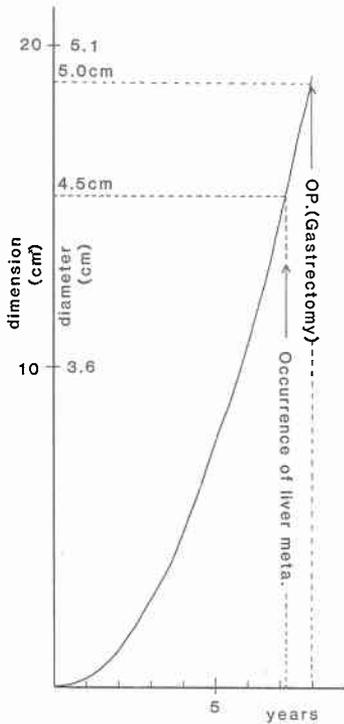


図 5

した。図4はこれを利用し肝転移巣の大きさを対数グラフに示したものであるが、この図より第1回目のCT施行時(約100日前)、手術時(約160日前)の肝転移巣の大きさは、それぞれ1cm、4mmと逆算することができる。CT上1cm、肉眼上4mmは両者ともに認識困難な大きさであり、臨床的に発見されなかったことと合致する所見であると思われる。

次に、肝転移発生の最小単位と仮定した、 $2^5 \times 10\mu$ から発見時の5cmまでのダブリング数を計算すると32となり、 $15 \times 32 = 480$ 、つまり肝転移発見より480日前、手術日の220日前に肝転移が発生したと予想された。これをさらに中村の胃癌発育曲線に組み込むと、図5に示すごとく、胃切除時胃原発巣の最大径は5cmで、胃癌発生より約8年経過したものであるが、肝転移が発生した220日前は径4.5cmであったと予想される。すなわち、胃原発巣が4.5cmとなった時に、肝転移が発生したと推測される。

以上本症例を時間学的観点よりまとめると、「胃癌が発生して以来約7年4ヶ月間経過し、腫瘍径4.5cmになった時期に肝転移が発生し、その220日後に胃癌が発見され切除された。しかし手術時には発見されなかった肝転移巣は、ダブリングタイム15日で倍増してゆき、7ヶ月後には径5cmにまで増大して発見され、その2ヶ月後に死亡した。」という一連の経過が示される。

2. 症例2 (図3, 6, 7)

本症例は術前より肝転移を認めた例で、術前血清AFP値は、6,950ng/mlとかなり高値を呈していた。手術時最大径7.5cmと1cmの大小2つの肝転移巣が認められ、大きい転移巣のみが切除された。術後症例1と同様AFP値は速かに下降したものの正常値には

図6 F.I. Gastrectomy with partial resection of liver metastasis

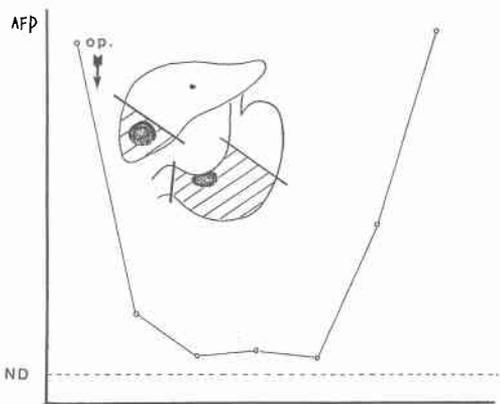
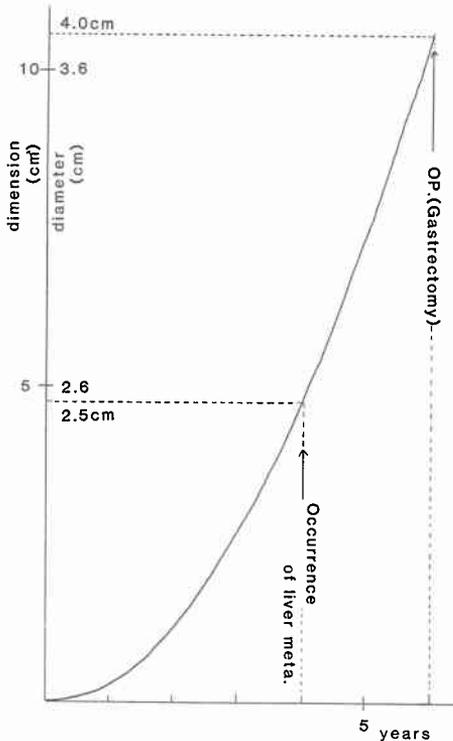


図 7



戻らず、約7ヶ月後に再上昇し始め、その2ヶ月後には10,000ng/mlを超えるまでになった。図3に示すように、再上昇時のAFP値はやはりほぼ直線となり、これよりダブリングタイムは23日と計算された、また肝転移巣の最大径7.5cmまでのダブリング数は34で、 $23 \times 34 = 782$ 、つまり782日前に肝転移巣が発生したと予想された。さらにこれを発育曲線に組み込んで図7に示した。胃切除時、胃原発巣は最大径4cmで約6年経過したものであったが、782日前の肝転移巣が発生した時期には、わずか2.5cmであったと予想される。また本症例の深達度が、わずかにpmへ浸潤していたことから考えると、肝転移発生時は、sm以下の早期胃癌であったと考えられる。

つまりこの症例は、『胃癌発生以来約4年経過し、粘膜面の最大径がわずか2.5cmの時期に肝転移が発生し、その782日後に臨床的に発見され手術に致った。手術時、胃原発巣の最大径は4cmにすぎなかったが、肝転移巣はダブリングタイム23日で倍増し、最大径7.5cmまでになっていた。手術時この転移巣を合併切除したものの、同時に存在した1cmの転移巣がその後増大し、10ヶ月半後に死亡する。』という時間学的経過を

たどったと考えられる。

3. 症例3 (図3, 8, 9)

本症例は、術前より大きな単発の肝転移巣を認め、手術時合併切除された例である。血清AFP値は、術前81.8ng/mlと軽度上昇していたが、術後3.7ng/mlと正常域に入った。しかし、正常域を保つことなく速かに上昇し、肝転移の再発により2ヶ月後に死亡した。AFP値のダブリングタイムは、図3より13日と計算され、前2症例よりも短い値であった。また肝転移巣の最大径は9cmで、 $2^5 \times 10\mu$ 以上のダブリング数は35と

図8 T.H. Gastroectomy with total resection of liver metastasis

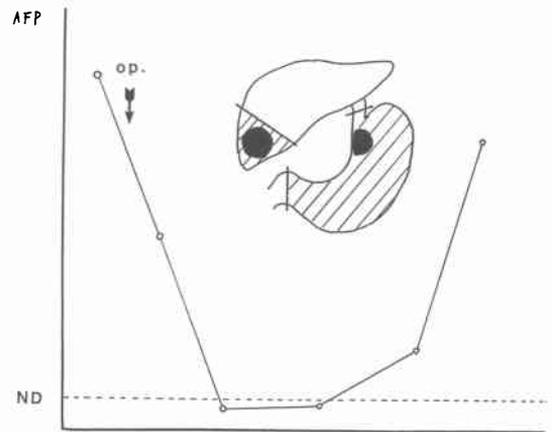
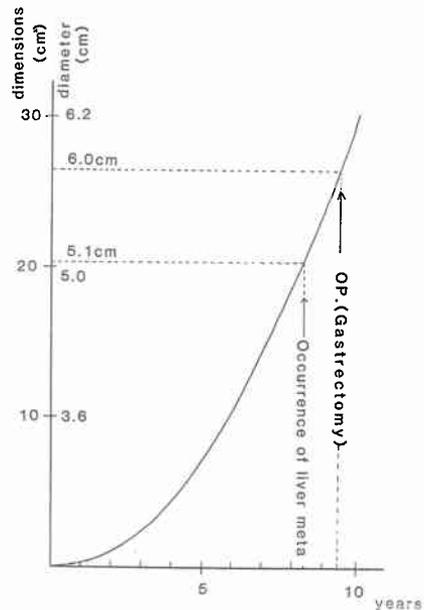


図 9



なり、 $13 \times 35 = 455$ 、つまり455日前に肝転移巣が発生したと考えられた。さらに発育曲線に組み込むと、図9に示すごとく、胃癌発見時にはすでに胃癌発生より9年6ヶ月経過しており、肝転移発生は1年3ヶ月前で、その時胃原発巣は5.1cmであったと予想することができる。

この症例は先の2症例に比べると、かなり経過が長く、原発巣も5.1cmと大きくなってから肝転移巣が出現したと予想される。しかし肝転移巣はダブルングタイム13日ときわめて早い成長を示し、手術時単発としか認識しえなかった転移巣を切除したにも拘らず、わずか2ヶ月半後に肝転移再発により死亡した。つまりダブルングタイムと予後とに相関があることを示唆した例と考えられる。

4. ダブルングタイムと予後との関係 (表2)

前述の3症例を含めたAFP産生胃癌4例につき、ダブルングタイムと予後との関係を表2に示した。まず手術時からの予後とダブルングタイムを検討したところ、はっきりした相関は認められなかった。そこで各症例を時間的にそろえるため肝転移巣1cmからの予後に修正したところ、ダブルングタイムと相関が見られた。つまり、ダブルングタイムが13日では予後が2ヶ月、15日では3ヶ月半、23日では10ヶ月半となり、ダブルングタイムが短ければ短いほど、予後が短いことが示された。換言すれば、癌の悪性度および予後判定の指標としてダブルングタイムが重要な一因子である

表2 AFP産生胃癌における肝転移のダブルングタイムと予後

症 例	ダブルングタイム	手術からの予後	肝転移巣の最大径1cmからの予後(推定)	死 因
1. T.T.	15日	8.5月	3.5月	肝性昏睡
2. F.I.	23日	10.5月	10.5月	〃
3. T.H.	13日	2.5月	2月	〃
4. S.H.	15日	2月	3.5月	〃

表3 1cm前後の肝転移を伴う胃癌(AFP陰性)とその予後

症 例	胃原発巣の最大径(cm)	肝転移巣の最大径(cm)	手術からの予後	死 因
5. T.A.	7.1	1.0	3月	肝性昏睡
6. F.K.	6.2	1.0	3月	〃
7. Y.I.	6.1	1.0	3月	〃
8. H.A.	6.5	0.8	4月	〃
9. T.Y.	10.0	1.0	4月	〃
10. Y.D.	9.3	2.0	6月	〃

表4 肝転移発生時における胃原発巣の大きさ(推測値)

	症 例	肝転移発生時における胃原発巣の大きさの推測値(cm)
AFP陽性	1. T.T.	4.5
	2. I.F.	2.5
	3. T.H.	5.1
	4. S.H.	6.2
AFP陰性	5. T.A.	6.5
	6. F.K.	5.6
	7. Y.I.	5.4
	8. H.A.	5.8
	9. T.Y.	9.1
	10. Y.D.	8.2

ることを示唆していると考えられる。

5. AFP陰性の肝転移胃癌症例の検討 (表3, 4)

表3はAFP陰性の肝転移を伴う胃癌症例のうち、肝転移巣が1cm前後、予後が判明しており、死因は肝不全などの条件を満たす6例を表にしたものである。もちろん全例、肝転移巣のダブルングタイムは判明していないが、予後が3ヶ月から6ヶ月であることにより、ダブルングタイムは15~20日程度と予想される。このダブルングタイムを用い、先の3症例と同様に、各症例における肝転移発生時の胃原発巣の大きさを求め表4に示した。10例中8例までが5cm以上であり、胃原発巣の大きさが5cmを超えると肝転移発生の頻度が高くなると考えられる。また5cm以下の2例は、いずれもAFP産生胃癌であり、AFP産生機序を解明する上で、興味ある所見と思われる。

IV. 考 察

草間は腫瘍の悪性度を論ずる場合、現在の病理学的検索の他に、腫瘍の発育速度が重要な因子であると力説しており¹⁰⁾、事実乳癌を用いたその報告で、発育速度と再発例の時間的経過がよく一致していることを示している。また発育速度が計算し難いほかの癌でも、肺およびそのほかへの転移についてのダブルングタイムを計算すると、やはり手術から死亡までの期間などの時間的経過がよく対応していると述べている。さらにダブルングタイムの計算困難な癌として胃癌を取り上げ、胃切除から再発死まで、胃切除から再発まで、再発から再発死までの期間はいずれも対数正規分布を示し、胃切除から再発までの期間と再発死までのあいだに正の相関関係があることを証明した。

一方、中村⁹⁾はその豊富な症例を詳細に検討した結果、胃原発巣の粘膜面における大きさは、対数的増殖

ではなく $S=0.3t^2$ で表現される 2 次曲線であると報告した。

私どもは AFP 産生胃癌⁷⁾において、胃切除後、残存した肝転移巣の大きさと血清 AFP 値が相関して増加し、しかも AFP 値が対数的に上昇することに注目して、AFP 値のダブリングタイムを計算し、これを胃癌の肝転移におけるダブリングタイムと同一視した。これまで、肝転移巣は臨床的に多発性であることが多いことや、経過が短く充分な検索が困難であることなどにより、ダブリングタイムを計算することは困難であった。しかし AFP 値を利用することにより、簡単かつ明瞭にダブリングタイムを計算することが可能となった。このダブリングタイムを用いて、まずダブリングタイムと予後とを比較するために、肝転移巣 1cm 前後にすべての症例を時間的にそろえたところ、ダブリングタイムが短いほど、予後が悪いというきわめて興味深い所見が得られた。これは癌の悪性度の指標として、癌の成長速度が重要な一因子を担っていることを示唆するものであると考えられる。例えば症例 2 と症例 3 を現在の概念のみで比較した場合、症例 2 の方が悪性度が高いことになるが、実際は症例 3 の方がかなり予後が悪いという結果であった。これはダブリングタイムの差に負うところが大きいと思われる。つまりある時点で差があっても、その後の両者の進行速度によっては、いずれは逆転する可能性が充分あると考えられた。

肝転移発生は胃原発巣から癌細胞の遊離、脈管を介しての移動、臓器脈管への接着、浸潤、さらに増殖の一連のプロセスを経て成立するとされている¹⁰⁾。また藤本ら¹¹⁾は、肝転移を引き起こす癌細胞は single cell としてではなく、cluster を形成するものであると推定している。そこで私どもは肝転移を引き起こす最小単位を $2^5 \times 10 \mu$ と仮定し、発見時の肝転移巣の最大径までのダブリング数を求め、ダブリングタイム \times ダブリング数により、肝転移発生時期を推察し、さらに中村の増殖曲線を組み合わせ、その原発巣の大きさをも検討した。またその際、AFP 産生胃癌 4 例に加え、肝転移を伴う胃切除症例のうち、手術時肝転移を伴う胃切除症例のうち、手術時肝転移巣が 1cm 前後で予後が判明している 6 例につき、予後よりダブリングタイムを推定し、合わせて検討した。肝転移発生時の原発巣の大きさは、5cm 以上が 10 例中 8 例認めることにより、5cm を超えると肝転移が発生する頻度が高くなると考えられた。また 5cm 以下の 2 例は、いずれも AFP

産生胃癌であるが、これは先に筆者らが報告した⁷⁾“AFP 産生胃癌は、深達度の浅い時期にすでに強い静脈侵襲をきたす”という所見に一致すると思われる。つまり肝転移においては癌巣の拡がりばかりでなく、静脈侵襲が重要な因子であると推測され、AFP 産生胃癌は陰性胃癌に比べ、胃原発巣の拡がり軽度な時期にすでに強い静脈侵襲をきたすのではないかと予想された。

以上、胃癌の肝転移症例の時間学、すなわち肝転移の発症時期、転移後の発育速度、予後などについて AFP 値より算出したダブリングタイムを駆使して検討してきた。今後 AFP 値ばかりでなく、近年急速に普及した CT、エコーなどを充分利用して、ダブリングタイムを積極的に算出し、症例を重ねて検討してゆかねばならないと思われる。

また肝以外への転移におけるダブリングタイムを計算したところ、小脳 29 日、肺 (癌性リンパ管炎) 61 日、癌性腹膜炎 45 日の各一例づつが算出可能であった。いずれも肝転移のダブリングタイムとかなり異なる数値を呈したが、これは転移する部位によりダブリングタイムが異なることを示唆する所見と考えられる。つまり、胃原発巣自体のダブリングタイムは算出不能であるが、ひとたび他部位へ転移すると対数的増殖をするためダブリングタイムを求めることができると思われる。いずれにしても、肝転移ばかりでなく他部位の転移に対しても、積極的にダブリングタイムを算出し、より詳細な時間学的検討が必要であると思われた。

V. 結 語

1. AFP 値より求めた肝転移巣のダブリングタイムと予後とはきわめて相関があった。つまり、ダブリングタイムの短い癌ほど、予後が悪い結果となった。またこのことより、ダブリングタイムは癌の悪性度の指標として、重要な一因子であると考えられた。

2. ダブリングタイムを用いることにより、肝転移発生時期の推察が可能であったが、胃原発巣の大きさが 5cm 以上になると、肝転移巣が出現する頻度が高くなると推察された。

文 献

- 1) 草間 悟：癌の治療と癌の時間学。癌と化療 9：559—569, 1982
- 2) Collins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. Am. J. Roentgenol 76: 998—1000, 1956
- 3) Philippe E, LeGal Y: Growth of 78 recurrent mammary cancers. Quantitative study. Cancer

- 21 : 461-467, 1968
- 4) Gershon-Cohen J, Berger SM, Klickstein H :
Roentgenography of breast cancer moderating
concept of biologic predeterminism. *Cancer*
16 : 961-964, 1963
 - 5) Spatt JS Jr, Spratt TL : Rates of growth of
pulmonary metastases and host survival. *Ann
Surg* 159 : 161-171, 1964
 - 6) 草間 悟 : 癌の時間学, 臨床腫瘍学. 東京, 南江堂,
1982, p129-156
 - 7) 高橋 豊, 北村徳治, 沢口 潔 : AFP 産生胃癌に
おける肝転移に対する臨床病理学的検討. *日消外
会誌* 16 : 395, 1983
 - 8) 中村恭一 : 胃癌の構造. 東京, 医学書院, 1982,
p157-169
 - 9) 高橋 豊, 鷹伊正義, 秋本龍一ほか : AFP 産生胃
癌—その異なる 2 つの biological behavior につ
いて—. *癌の臨* 29 : 19-24, 1983
 - 10) 螺良英郎 : 癌転移の抑制. *Medicina* 19 :
1014-1045, 1982
 - 11) 藤本 茂, 宮崎 勝, 橋川征夫 : 肝転移. *癌の臨*
27 : 1014-1020, 1981
-