

原 著

リンパ節転移を有する胃粘膜内癌の検討

九州大学医学部第2外科

是永 大輔 亀川 隆久 岡村 健

神代龍之介 井口 潔

国立病院九州癌センター消化器科

古 沢 元 之 助

国立別府病院病理, 同外科*

恵 良 昭 一 野 田 尚 一*

松山赤十字病院外科

松 坂 俊 光

STUDIES ON INTRAMUCOSAL CARCINOMA OF THE STOMACH WITH LYMPH NODE METASTASIS

Daisuke KORENAGA, Takahisa KAMEGAWA, Takeshi OKAMURA,
Ryunosuke KUMASHIRO and Kiyoshi INOKUCHI

The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

Motonosuke FURUSAWA

Department of Gastroenterological Surgery National Kyushu Cancer Center Hospital

Shoichi ERA

Department of Pathology, National Beppu Hospital

Shoichi NODA

Department of Surgery, National Beppu Hospital

Toshimitsu MATSUSAKA

Department of Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital

早期胃癌1,010例のうち、リンパ節転移を有する10例のm癌について、臨床病理学および核 desoxy-ribonucleic acid (DNA) 量分布パターンより検討した。40~60歳代の女性が多く、胃中部で長径2.0 cm 以上の陥凹型未分化型腺癌が多かったが、隆起型も2例認められた。n₁(+)7例, n₂(+)2例, n₃(+)1例であり、開放性潰瘍合併例4例, 瘢痕合併例1例, 非合併例5例であった。また、n₂, n₃(+)の3例はU1-IVの潰瘍をともなっていた。核DNA量分布パターンはいずれも分散幅の狭いII型であった。一方、R₂, R₃の郭清が施行された6例は治癒切除例であるが、R₀, R₁の4例では半数が非治癒切除例であった。以上より、たとえm癌でも、R₂以上の郭清を行う外科治療が必要と考えられた。

索引用語: 早期胃癌, 粘膜内癌リンパ節転移, 細胞核DNA量分布パターン, 早期胃癌のリンパ節郭清

はじめに

<1984年5月9日受理>別刷請求先: 是永 大輔
〒812 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部
第2外科

近年の消化管診断技術の進歩と胃集団検診の普及により胃癌の早期発見が可能になり、それにともない、早期胃癌切除症例が年々増加し、今では胃集検発見胃

癌のうち切除胃癌における早期胃癌の割合は約45%を占めるようになってきた¹⁾。一方、リンパ節転移の有無は早期胃癌の予後を左右する因子のひとつであるといわれており²⁾³⁾、最近、早期胃癌のリンパ節転移についての研究が多くみられる^{4)~7)}。これらによると、リンパ節転移を有する早期胃癌の多くは粘膜下浸潤(sm)癌であるが、粘膜内(m)癌にもまれにリンパ節転移陽性例がみられている。癌の深達度が増すにつれてリンパ節転移率が高くなる⁸⁾とされているが、m癌というごく初期の段階にもリンパ節転移がみられることは、リンパ節転移の発生を考えるうえで病理組織学的にきわめて興味深い点であり、また、最近、注目を集めている早期胃癌に対する内視鏡的治療法の適応^{9)~12)}を考えるうえで、臨床的にも重要な問題である。

そこで、今回、われわれは当教室および関連病院の早期胃癌を集計したところ、10例のm癌リンパ節転移症例を入手することができた。これらの特徴について、臨床病理学および細胞核 desoxyribonucleic acid (DNA) 量分布パターンの面から検討を行ったので報告する。

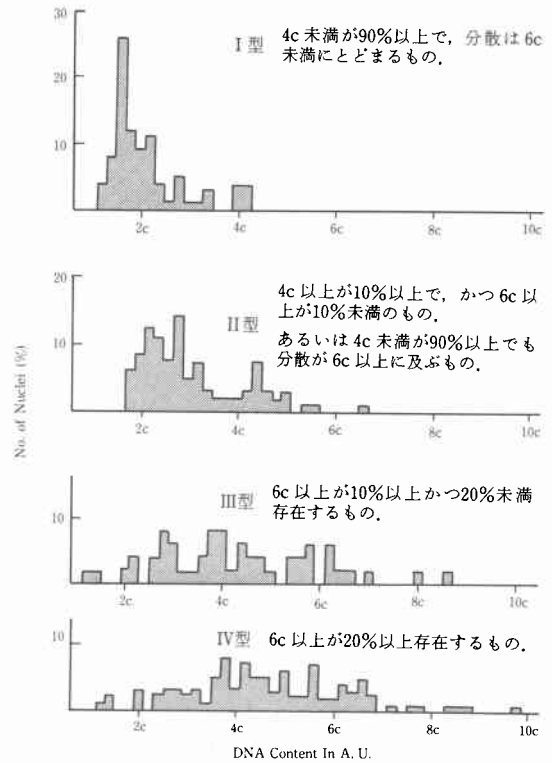
検索対象と方法

昭和39年から昭和58年3月までの間に、当教室および関連病院3施設(国立病院九州癌センター、国立別府病院、松山赤十字病院)にて切除された早期胃癌1,010例(m癌536例, sm癌474例)のうち、リンパ節転移陽性例は109例(m癌10例, sm癌99例)であり、リンパ節転移率は10.8%(m癌1.9%, sm癌20.9%)であった。これらの10例のm癌リンパ節転移陽性例を対象とした。

切除胃標本における癌病巣の連続切片を作成し、hematoxylin-eosin染色により、病変部を病理組織学的に検討した。

次に、中心代表切片の標本ブロックより厚さ10 μ のparaffin切片を作成し、Feulgen核酸染色¹³⁾を行い、顕微分光光度計(Olympus製, MMSP)を用いて、Patau¹⁴⁾の2波長法により、核DNA量を測定した。間質リンパ球25個のDNA量を測定し、その平均値を2c(diploid)と定めた。癌細胞100個の核DNA量を測定し、2cに対する相対値で示し、そのDNA量分布をヒストグラムで表わした。細胞核DNA量分布パターンを分散幅の狭いものから広いものへI~IV型に分類した(図1)。すなわち、I型は4c未満が90%以上で分散幅が6c未満のもの、III型は6c以上が10%以上20%未満のもの、IV型は6c以上が20%以上のものとし、II

図1 DNA量分布パターンの分類



型はI型とIII型の中間的分散を示すものとした。

また、リンパ節転移の程度(n)およびリンパ節郭清の程度(R)については、胃癌取扱い規約にしたがって記載した。

結果

各症例の臨床病理学的所見を表1に示す。性別にみると、男性3例、女性7例であり、男女比は1:2.3であった。

年齢別にみると40歳台から60歳台に多く、平均年齢は55.6歳(男性62.0歳、女性52.9歳)であった(表2)。

占居部位は胃中部6例(60.0%)、胃下部4例(40.0%)であり、胃上部にはみられなかった。大、小彎で分けると、小彎のものが5例(50.0%)と多かった(表3)。

肉眼型を隆起型と陥凹型に分類し、IIa+IIb型を隆起型、IIb+IIc+III型を陥凹型とすると、陥凹型が8例(80.0%)と多く、隆起型は2例(20.0%)にすぎなかった。

組織型では印環細胞癌および低分化型腺癌が8例(80.0%)、分化型腺癌は2例(20.0%)であった。ま

表1 m癌リンパ節転移症例

症例	年齢	性	占居部位	肉眼型	大きさ (cm)	組織型	潰瘍	リンパ節転移	DNAパターン	郭清度	予後
S. K	42	女	M-Ant	IIC	2.5x2.0	低分化型	U1(-)	n1	II型	R2	2年7ヶ月生存
M. U	63	男	M-Ant	IIC+III	3.0x2.0	低分化型	U1-IV	n2	II型	R2	1年9ヶ月生存
T. I	51	女	AM-Min	IIC	3.0x2.0	低分化型	U1(-)	n1	II型	R2	2年7ヶ月生存
M. K	51	女	M-Maj	IIC+III	3.2x1.5	低分化型	U1-II	n1	II型	R3	2年4ヶ月生存
T. K	61	男	M-Min	IIC	4.2x1.8	印環細胞型	U1(-)	n1	II型	R0	1ヶ月死亡 術後肝不全
I. T	62	男	M-Min	IIB+IIC+III	4.4x3.7	低分化型	U1-IV	n3	II型	R3	11ヶ月生存
H. H	49	女	A-Ant	IIC	5.0x4.0	印環細胞型	U1-II 潰瘍痕	n1	II型	R1	9ヶ月生存
K. H	73	女	MA-Min.Ant.	I.	5.0x1.9	高分化型	U1(-)	n1	II型	R2	1年0ヶ月生存
C. N	48	女	AM-Min	IIC+III	5.7x5.0	印環細胞型	U1-IV	n2	II型	R1	2年8ヶ月生存
S. T	56	女	A-Maj.Post.Ant.	IIa+IIB	11.6x8.9	中分化型	U1(-)	n1	II型	R1	3年4ヶ月生存

表2 性別・年齢別分布

年齢	性別		計
	男	女	
40 - 49	0	3	3
50 - 59	0	3	3
60 - 69	3	0	3
70 -	0	1	1
計	3	7	10

表3 占居部位

	占居部位			計
	胃上部	胃中部	胃下部	
大弯	0	1	1	2
小弯	0	3	2	5
前壁	0	2	1	3
後壁	0	0	0	0
計	0	6	4	10

表4 肉眼型と組織型

肉眼型	組織型	分化型		未分化型		計
		高分化型	中分化型	低分化型	印環細胞型	
		隆起型	I	1	0	
隆起型	IIa+IIB	0	1	0	0	1
	陥凹型	IIC	0	0	2	2
陥凹型	IIC+III	0	0	2	1	3
	型	IIB+IIC+III	0	0	1	0
計		1	1	5	3	10

表5 癌の大きさ

大きさ (cm)	症例数
0 - 2.0	0
2.1 - 4.0	4
4.1 -	6
計	10

た、これらの未分化型腺癌はすべて陥凹型であった(表4)。

病巣の大きさについてみると、長径2.0cm以下でリンパ節転移を有するものはなく、長径2.1~4.0cmが4例(40.0%)、長径4.1cm以上が6例(60.0%)であった(表5)。

病巣内の潰瘍合併の有無をみると、開放性潰瘍合併例が4例(40.0%)、潰瘍瘢痕合併例が1例(10.0%)、潰瘍非合併例が5例(50.0%)であり、潰瘍合併例はいずれも陥凹型を呈する未分化型腺癌であった(表6)。

次に、リンパ節転移についてみると、第1群リンパ

表6 潰瘍と肉眼型・組織型

肉眼型 組織型	潰瘍	U1		計
		(-)	(+)	
隆起型 分化型		2	0	2
陥凹型 未分化型		3	5*	8
計		5	5	10

*潰瘍痕1例を含む

節に転移がみられたもの $n_1(+)$ が7例(70.0%)と多く、第2群にみられたもの $n_2(+)$ は2例(20.0%)、第3群にみられたもの $n_3(+)$ は1例(10.0%)であった。 $n_2(+)$ では右噴門リンパ節と腹腔動脈周囲リンパ節に、 $n_3(+)$ では肝十二指腸間膜内リンパ節に転移が認められた。

さらに、潰瘍の深さとリンパ節転移との関係を見ると、 $n_1(+)$ の7例では潰瘍のみられないもの U1(-) が5例、潰瘍の深さが粘膜下組織に達するもの(U1-II)が2例であったのに対して、 $n_2(+)$ と $n_3(+)$ の3例はいずれも固有筋層を越える深い潰瘍(U1-IV)を合併していた(表7)

これらの10例について、核DNA量を測定し、細胞核DNA量分布パターンを求めたところ、全例とも分散幅の狭いII型であった。

一方、リンパ節郭清の程度をみると、肝硬変に由来する高度肝機能障害のため、不完全な第1群のリンパ節郭清に終わったもの(R_0)が1例(10.0%)、術前にm癌と判定され、かつ、術中に肉眼的リンパ節転移が認められなかったため、第1群までのリンパ節郭清が行われたもの(R_1)が3例(30.0%)、第2群まで行われたもの(R_2)が4例(40.0%)、第3群まで行われたもの(R_3)が2例(20.0%)であった。これらのうち、

R_2 以上の郭清が行われた6例は、絶対治癒切除4例、相対治癒切除2例の治癒切除例であるのに対し、 R_0 および R_1 の4例は、相対治癒切除が2例、非治癒切除が2例であった(表8)。

これらの予後を見ると、 R_0 手術が施行された1例は、術後肝不全のため死亡したが、他の9例はいずれも5年以内経過中であり、再発はみられていない。

考 察

諸家の報告によると、早期胃癌のリンパ節転移率は7.3⁴⁾~14.8⁵⁾%であり、これを深達度別にみると、sm癌の13.0⁴⁾~28.1¹⁵⁾%に対し、m癌は0.8⁶⁾~12.6¹⁵⁾%であり、m癌のリンパ節転移率はきわめて低い。われわれの集計でもsm癌の20.9%に対し、m癌は1.9%であり、同様の傾向がみられている。一方、早期胃癌の5年生存率は深達度にかかわらず、90%以上と良好である³⁾¹⁶⁾が、リンパ節転移陽性例の5年生存率は、吉川ら⁷⁾の報告では、m癌75.0%、sm癌78.2%であり、たとえm癌でもリンパ節転移を有するもの予後は必ずしも良好ではない。したがって、リンパ節転移を有するm癌の特徴を把握することは、臨床的にきわめて意義深いと考えられる。

早期胃癌のリンパ節転移に関して、とくにm癌に注目した報告は少ないが、早期胃癌研究結果の一部として報告されているのを見ると、リンパ節転移を有するm癌では、胃中部⁴⁾、陥凹型⁴⁾¹⁷⁾、未分化型腺癌⁴⁾¹⁵⁾、潰瘍合併例¹⁸⁾²⁰⁾のものが多くみられている。今回の検索では、占居部位と組織型については従来の報告と同様に胃中部、未分化型腺癌が多かった。

肉眼的については、m癌では陥凹型にリンパ節転移率が高く⁴⁾¹⁷⁾さらに隆起型のm癌には転移がみられない⁴⁾⁵⁾²¹⁾とさえ報告されている。しかし、今回の検索にて、I型とIIa+IIb型、すなわち、隆起型のm癌2例に転移が認められており、栗山ら¹⁵⁾や太田ら¹⁷⁾の報告でも、少数ながら隆起型m癌の転移陽性例がみられているので、隆起型のm癌に転移がないとは断言できないであろう。

一方、早期胃癌、とくにm癌では潰瘍非合併群に転移を認めず¹⁸⁾²⁰⁾、潰瘍合併群では潰瘍の深さとともに転移率が増す²⁰⁾とされており、吉川ら¹⁹⁾は、潰瘍合併による粘膜筋板の破壊がm癌におけるリンパ節転移発生の大きな要因であると述べている。さらに、 $n_2(+)$ などの遠隔リンパ節転移はU1-III, IVの深い潰瘍合併例に多い¹⁸⁾と報告されている。われわれの症例でも、 $n_2(+)$ 、 $n_3(+)$ の遠隔リンパ節転移陽性例はいずれも

表7 潰瘍の深さとリンパ節転移

リンパ節 潰瘍 転移	$n_1(+)$	$n_2(+)$	$n_3(+)$	計
U1(-)	5	0	0	5
U1-II	2*	0	0	2
U1-III	0	0	0	0
U1-IV	0	2	1	3
計	7	2	1	10

* 潰瘍癒癒1例を含む

表8 リンパ節転移と郭清の程度

郭清 リンパ節 転移	R_0	R_1	R_2	R_3	計
$n_1(+)$	1	2	3	1	7
$n_2(+)$	0	1	1	0	2
$n_3(+)$	0	0	0	1	1
計	1	3	4	2	10

UI-IV の潰瘍を有していたので、潰瘍とリンパ節転移との間には何らかの関係があると考えられる。ただし、今回の検索では、潰瘍非合併例が半数に認められたので、粘膜筋板の破壊のみがその発生要因とは断定しにくいと思われる。

さて、癌細胞の核 DNA 量は悪性度をよく反映し、臨床上の病期や予後に比例して細胞核 DNA 量分布パターンの分散幅が増大するという報告^{22)~24)}が多く、当教室においても、早期胃癌のうち必ずしも予後の良好でない Pen A 型の大部分が分散幅の広い核 DNA 量分布パターンを示していた²⁵⁾。そこで、リンパ節転移を有する m 癌に対して、核 DNA 量分布パターンによる解析を行ったところ、いずれも分散幅の狭いものであった。したがって、リンパ節転移を有する m 癌は、核 DNA 量の面ではむしろ悪性度が低いと考えられた。

ところで、粘膜および粘膜固有層のリンパ管の存在を組織学的に識別することは難しいが、大岩²⁶⁾の報告によると、粘膜内にも、とくに胃底腺領域によく発達したリンパ管網があり、所々で粘膜筋板を貫いて、粘膜下リンパ管網へ連なっているという。m 癌のリンパ節転移発生には、潰瘍とともにこのような胃壁リンパ系の解剖学的構築が関与していると考えられるが、今後、多数例による検索やリンパ節転移陰性例との比較検討が必要と思われる。

最近、早期胃癌に対する治療法として、polypectomy⁹⁾¹⁰⁾や laser¹¹⁾¹²⁾などの内視鏡的治療法が脚光を浴びているが、これらはあくまでも局所療法にすぎず、その根治性を論じるためにはリンパ節転移の有無が問題となる。潰瘍合併のない m 癌⁹⁾¹⁸⁾や隆起型の m 癌¹⁰⁾¹²⁾が内視鏡的治療法の適応とされているようであるが、今回の検討にて、このような症例にもリンパ節転移が少数ながら認められており、また、現時点では術前にリンパ節転移の有無を確認することは困難である。一方、教室における早期胃癌の細胞核 DNA 量分布パターン研究の結果、予後不良な Pen A 型早期胃癌の初期段階と考えられるものは、分化型で隆起型を呈する小粘膜胃癌 (Small mucosal type) に多く含まれると考えられ、それらのごく一部に術後再発がみられている²⁷⁾。以上の理由により、早期胃癌に対する内視鏡的治療法の適応については、手術不能例や手術拒否例に限るなど慎重な態度で臨む必要があると思われる。

全国胃癌登録調査²⁸⁾によると、m 癌のリンパ節転移率は $n_1(+)$ 3.0%、 $n_2(+)$ 1.0%、 $n_3(+)$ 0.2% n_4

(+) 0.1% であり、今回の検索でも、 $n_2(+)$ 、 $n_3(+)$ などの遠隔リンパ節転移陽性例がみられている。一方、リンパ節転移を有する m 癌に対して、 R_2 以上の郭清を行った場合には、全例が治癒切除となっているが、 R_0 、 R_1 では半数が非治癒切除となっている。したがって、早期胃癌に対しては、たとえ m 癌でも系統的に R_2 郭清を行い、とりわけ、深い潰瘍をとともなう陥凹型早期胃癌や胃下部の隆起型早期胃癌 (Pen A 型)²⁹⁾に対しては R_3 郭清が必要であると考えられた。

まとめ

1,010例の早期胃癌のうち、リンパ節転移を認める10例の m 癌について検討した結果、次のような特徴がみられた。

- 1) 40歳~60歳代の女性が多かった。
- 2) 胃中部の陥凹型を呈する印環細胞癌および低分化型腺癌が多くみられたが、その他、隆起型が I 型と IIa+IIb 型の 2 例にみられた。
- 3) 長径 2.0cm 以下はなく、2.1~4.0cm が 4 例 (40.0%) で、4.1cm 以上が 6 例 (60.0%) であった。
- 4) 開放性潰瘍合併例が 4 例 (40.0%)、潰瘍癒痕合併例が 1 例 (10.0%)、潰瘍非合併が 5 例 (50.0%) であった。
- 5) $n_1(+)$ は 7 例 (70.0%)、 $n_2(+)$ は 2 例 (20.0%)、 $n_3(+)$ は 1 例 (10.0%) であり、 $n_2(+)$ と $n_3(+)$ の 3 例は UI-IV の深い潰瘍をともなっていた。
- 6) 細胞核 DNA 量分布パターンは全例、分散幅の狭い II 型を示した。
- 7) R_2 、 R_3 の郭清が行われた 6 例 (60.0%) では、絶対治癒切除 4 例 (40.0%)、相対治癒切除 2 例 (20.0%) であるのに対し、 R_0 、 R_1 の 4 例 (40.0%) では、相対治癒切除が 2 例 (20.0%)、非治癒切除が 2 例 (20.0%) であった。

以上、早期胃癌の治療に際しては、たとえ m 癌でもリンパ節転移の可能性をたえず念頭におき、少なくとも R_2 以上の郭清を行う外科治療が必要と考えられた。

文 献

- 1) 久道 茂, 白根昭男, 菅原伸之ほか: 早期胃癌の変貌—集検の立場から—。胃と腸 16: 71—77, 1981
- 2) 高木国夫, 中田一也: 早期胃癌におけるリンパ節転移と遠隔成績。臨外 31: 19—27, 1976
- 3) 高杉敏彦, 森山紀之, 光島 徹ほか: 長期生存率からみた早期胃癌の予後と生存率算出法。胃と腸 12: 933—940, 1977
- 4) 操 厚, 佐藤昭夫, 伊藤隆夫ほか: 早期胃癌症例の検討—とくにリンパ節転移例を中心に—。癌の

- 臨 28 : 1132—1136, 1982
- 5) 石井俊世, 三浦敏夫, 原田達郎ほか: 教室における早期胃癌手術症例の検討—特にリンパ節転移を中心にして—. 日消外会誌 14 : 39—44, 1981
 - 6) 曾和融生, 加藤保之, 向井龍一郎ほか: 早期胃癌の臨床病理組織学的検討—とくに肉眼型態とリンパ節転移について—. 外科治療 48 : 274—283, 1983
 - 7) 吉川謙蔵, 北岡久三: 胃癌の予後—リンパ節転移との関係を中心にして—. 外科診療 16 : 1464—1466, 1974
 - 8) 佐野量造: 胃疾患の臨床病理. 東京, 医学書院, 1979, p129
 - 9) 平尾雅紀, 小林多加志, 長谷良志男ほか: 胃の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除法. Gastroenterol Endosc 25 : 1942—1950, 1983
 - 10) 小黒八七郎: 胃癌と内視鏡検査. 東京, 羊土社, 1980, p345—369
 - 11) 吉村克納, 齊藤利彦: 消化器癌に対する内視鏡的レーザー治療—早期胃癌—. Gastroenterol Endosc 25 : 2049—2052, 1983
 - 12) 水島和雄, 北川 隆: 胃癌および大腸癌に対するレーザー治療. Gastroenterol Endosc 25 : 2061—2063, 1983
 - 13) Naora H: Microspectrophotometry of cell nucleus stained by Feulgen reaction. 1. Microspectrophotometric apparatus without Schwarzschild-Villiger effect. Exp Cell Res 8 : 259—278, 1955
 - 14) Patau K: Absorption microphotometry of irregular shaped objects. Chromosoma 5 : 341—362, 1952
 - 15) 栗山 洋, 東 弘, 宮本徳廣ほか: 胃癌におけるリンパ管侵襲の検討—とくに早期胃癌について—. 日消外科会誌 15 : 1314—1317, 1982
 - 16) 榊原 宣, 矢瑞正克, 大村秀俊ほか: 早期胃癌における癌深達度と遠隔成績. 臨外 31 : 15—18, 1976
 - 17) 太田博俊, 高木国夫, 大橋一郎ほか: 早期胃癌1000例の検討—肉眼分類を中心にして—. 日消外会誌 14 : 1399—1408, 1981
 - 18) 北岡久三, 吉川謙蔵, 鈴木雅雄ほか: 早期胃癌の所属リンパ節温存手術に関する検討—局所切除の適応—. 日癌治療会誌 18 : 969—978, 1983
 - 19) 吉川謙蔵, 北岡久三, 佐野量造ほか: 早期胃癌のリンパ節転移. 癌の臨 15 : 699—703, 1969
 - 20) 長尾房大: 陥凹型早期胃癌の遠隔成績とその問題点. 日外会誌 77 : 560—562, 1976
 - 21) 神前五郎, 岩永 剛, 古河 洋: 早期胃癌の治療と遠隔成績. 外科治療 39 : 202—206, 1978
 - 22) Böhm N, Sandritter W: DNA in human tumors. A cytophotometric study. Curr Top Pathol 60 : 151—219, 1975
 - 23) 三戸康郎, 平塚隆三, 土器辰雄: 細胞核 DNA 分析による癌の悪性度分類に関する研究—胃および食道癌を対象として—. 日消外会誌 15 : 531—543, 1982
 - 24) Tribukait B, Hammarberg C, Rubio C: Ploidy and proliferation patterns in colorectal adenocarcinomas related to Dukes' classification and to histopathological differentiation. —A flow cytometric DNA study—. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 91 : 89—95, 1983
 - 25) Inokuchi K, Kodama Y, Sasaki O et al: Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis. Cancer 51 : 1138—1141, 1983
 - 26) 大岩俊夫: 早期の胃癌のリンパ節転移の観点より見た胃壁内リンパ系の構築に関する研究. 福岡医誌 54 : 135—157, 1963
 - 27) 亀川隆久, 岡村 健, 是永大輔ほか: DNA 量分布パターンによる胃粘膜癌の悪性度の分析とその臨床的意義. 長与健夫編, 日癌会42回総会記, 東京, 日本癌学会, 1983, p326
 - 28) 三輪 潔: 早期胃癌手術の遠隔成績とその問題点. 木本誠二編, 現代外科学大系, 年間追補, '77 C, 東京, 中山書店, 1977, p56—69
 - 29) Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K et al: Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. —Superficially spreading and Penetrating growth type—. Cancer 51 : 320—326, 1983