日消外会誌　21（1）：32～37，1988年

肝転移胃癌の検討
―とくに髄様型低分化腺癌と核DNAとの関連について―

大阪市立大学第1外科
曽和　融生　加藤　保之　芳野　裕明　前田　弘文
西村　昌憲　紙野　建人　梅山　馨

STUDIES ON GASTRIC CARCINOMA WITH LIVER METASTASIS —WITH SPECIAL REFERENCE TO POORLY DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA OF THE MEDULLARY TYPE AND DNA POLYPLOID PATTERNS OF GASTRIC CARCINOMA—

Michio SOWA, Yasuyuki KATO, Hiroaki YOSHINO, Hirofumi MAEDA, Masanori NISHIMURA, Kenjin KAMINO and Paoru UMEYAMA
First Department of Surgery Osaka City University Medical School

開腹時肝転移胃癌138例を検索対象とした．病巣占居部ではA領域が多く，肉眼形態では1型2型の限局型17例中13例（76.5%）が，H_2，H_3症例で，限局型に肝転移高度例が多かった．組織所見では低分化型が41例（58.6%）で，そのうち髄様性増殖を示すものが29例（70.7%）と高率であった．また，分化型では乳頭腺癌像を示すものが多かった．肝転移胃癌細胞核DNAパターンはII，III型を示し，4C以上のpolyploid cell出現頻度は50.7%と非肝転移胃癌に比べ差がみられた．H_1例の胃切除群の予後は非切除群に比べ良好であったが，H_2・H_3症例では両者間に差はみられなかった．

索引用語：肝転移胃癌，胃癌細胞核DNA，髄様型低分化腺癌

I. はじめに

胃癌の治療成績は，手術手技や術後化学療法の進歩により著しく向上している．しかし，日常取扱う症例の中には進行例も多く，これらの症例の治療成績は必ずしも満足すべきものではない．とくに，胃原発巣からの遠隔臓器への血行性転移例や，腹膜播種例は治療効果に乏しく，その予後は極めて不良であると言わねばならない．そこで，今回教室で経験した開腹時転移巣がみられた胃癌症例の臨床・病理組織学的所見をretrospectiveに検討し，肝転移を起こしやすい胃癌の特徴の一端を明らかにできればと考え検討した．

II. 検索対象と方法

1971年から1986年までの16年間に，教室で経験した胃癌手術総数は1,782例で，そのうち開腹時明らかな肝転移巣（一部組織学的に）を認めた胃癌例は，138例（7.7%）であった．これらの症例を胃原発巣の切除が行われた70例（A群）と，単開腹ないし胃腸吻合術などの非切除例68例（B群）とに分け，胃癌取扱い規約[1]にしたがって臨床的事項を整理し，切除胃癌の病理組織像を検討した．また，芳野ら[2]の方法に準じて肝転移胃癌細胞の核DNAを測定し，そのヒストグラムおよび4C以上のpolyploid cell出現頻度についても検討した．なお，統計処理はχ^2検定により$p<0.05$の場合を有意差ありと判定した．遠隔成績はKaplan-Meier法により計算し，generalized Wilcoxon testにより有意差検定を行った．

III. 成　績

1. 腫瘍占居部位

A領域占居64例（46.4%），M 55例，C 19例とA領域占居例が約半数を占めあ．A群ではA領域占居27例（38.6%），M 34例（48.6%），C 9例（12.8%），一方

＜1987年9月9日受理＞別刷請求先：曽和　融生
〒545　大阪市阿倍野区旭町1－5－7　大阪市立大学医学部第1外科

B群ではA 37例（54.4%），M 21例（30.9%），C 10例（14.7%）とA群ではMが，B群ではA領域占居例が有意に多かった（$p<0.05$）（表1）．

2．肉眼形態

胃切除70例の摘出標本からの検討では3型49例（70.0%），2型14例（20.0%）と90%を占め，IIc+III型肉眼形態を示す1例がH_2例であった．また，1，2型の限局型17例のうちH_2以上の症例は13例（76.5%），浸潤型51例中では27例（52.9%）を占め，限局型に肝転移高度例が多くみられた（表2）．

3．手術所見

開腹時の肉眼所見を充分検討しえた138例の両群間の比較では，N因子ではN_3以上と判定された症例はA群19例(27.1%)，B群45例(66.2%)，S因子ではS_3例はA群17例（24.3%），B群45例（66.2%）であり，B群に周囲臓器浸潤例が多かった．P因子ではA群はP_0 43例(61.4%)，B群23例(33.8%)，一方P_2以上の症例ではA群18例(25.7%)，B群35例(51.5%)と腹膜播種例がB群に強かった．H因子ではH_1例はA群30例(42.9%)，B群20例(29.4%)とA群に比べ明らかに高頻度であった（図1）．

表1　占居部位

占居部位	A群(切除群) (n=70)		B群(非切除群) (n=68)	
C	5	9 (12.8%)	4	10 (14.7%)
CE	2		1	
CM	2		2	
CMA			3	
M	20	34* (48.6%)	3	21 (30.9%)
MC	6		6	
MA	2		4	
MCA	4		2	
MAC	2		6	
A	17	27 (38.6%)	22	37* (54.4%)
AM	10		12	
AMC			3	

（*P<0.005 M vs A）

表2　肉眼形態とH因子

肉眼形態＼H因子	H_1	H_2	H_3	計
1型	2	0	1	3
2型	2	9	3	14
3型	22	22	5	49
4型	2			2
5型		2		2
計	28	33	9	70

図1　手術所見からみた各因子の頻度

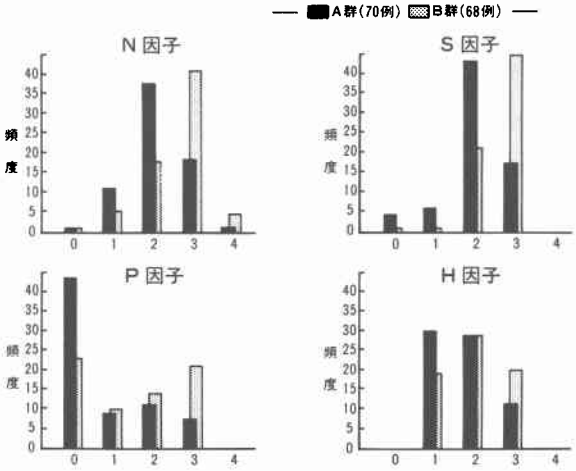


表3　術　式

手術術式	A群(切除群) (n=70)	手術術式	B群(非切除群) (n=68)
幽門側亜全摘	47 (67.1%)	胃空腸吻合	42 (61.7%)
胃全摘	19 (27.2%)	単開腹	21 (30.9%)
近位胃切除	4 (5.7%)	胃瘻・腸瘻	5 (7.4%)

4．手術術式

A，B両群の術式の比較では，A群では幽門側亜全摘47例（67.1%）と最も多く，次いで全摘例27.1%，近位胃切5.7%の順であった．一方B群では胃空腸吻合術42例（67.7%）と多く，単開腹30.9%，胃・腸瘻術9.4%であった（表3）．

5．病理組織所見

胃原発巣を切除しえた70例（A群）の組織分類では，pap，tub_1などの高分化型癌は22例（31.4%），一方，tub_2，porなどの低分化型癌は47例(67.1%)であった．これらの症例の組織像を間質量表現を付記して検討すると，髄様型症例が70例中29例（41.4%）にみられ，また低分化腺癌41例では29例（70.7%）と高い頻度がみられた．したがって，低分化腺癌のなかで腫瘍組織内の間質組織の少ない髄様型増殖を示す症例に，肝転移陽性例が多くみられた．またH因子の程度との関係では，H_3 11例のうち7例は髄様型増殖を示し，また髄様型増殖を示す29例中16例（55.2%）はH_2以上の症例であった(表4)．深達度が進むにつれて，肝転移頻度の上昇傾向がみられるが，深達度別ではH因子程度に

表4　組織型とH因子

組織型	H_1	H_2	H_3	計	
pap	3	12	1	16	(22.8%)
tub_1	1	3	2	6	(8.6%)
tub_2	4	2		6	(8.6%)
por	9	3		12	41 (58.6%)
por+med	13	9	7	29*	
sq			1	1	(1.4%)
計	30	29	11	70	(100%)

＊P＜0.005

表　5

深達度とH因子

深達度＼H因子	H_1	H_2	H_3	計
pm	2	3	2	7
ssα	0			0
ssβ	1	2	0	1
ssγ	4	5	1	10
se	21	22	7	49
sei	2		1	3
計	30	29	11	70

v因子とH因子

v因子＼H因子	H_1	H_2	H_3	計
0	6	4	1	11
1	12	7	2	21
2	12	16	8	36
3		2		2
計	30	29	11	70

ly因子とH因子

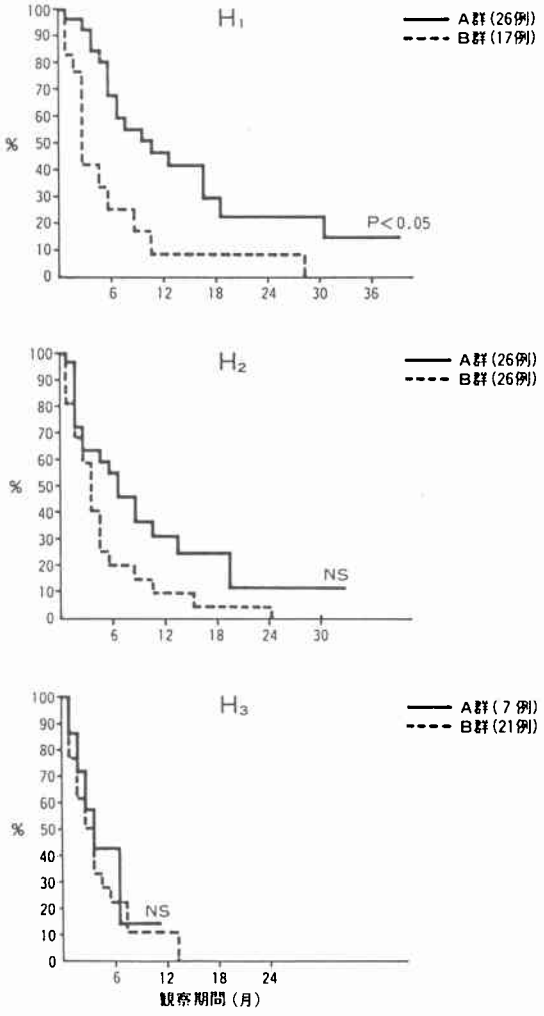
ly因子＼H因子	H_1	H_2	H_3	計
0	6	7	4	17
1	8	13	3	24
2	13	9	4	26
3	3			3
計	30	29	11	70

一定の傾向がみられなかった．しかし，pm癌の7例に肝転移陽性例がみられた．ly，v因子を検討しえた70例の切除例では，v因子陽性59例中35例（59.3%）がH_2以上陽性であったが，v因子陰性11例でもH_2以上陰性例が5例（45.5%）と，v因子とH因子の程度との間に明らかな関連はみられなかった．lyについてもほぼ同様な傾向であった．また自験例では，脈管内侵襲陰性11例（15.7%）にH因子陽性例がみられた（**表5**）．

6．遠隔成績

直死を除くA群69例とB群66例についてみると，H_1群で1年生存率はA群46.1%，B群8.3%と明らかな差がみられ，2年生存率でもそれぞれ22.5%，8.3%と有意の差がみられた（$p<0.05$）．しかしH_2群では，1年生存率でそれぞれ30.0%，9.5%，2年生存率は12.4%，5.0%であったが統計的有意差はなく，またH_3群ではA群，B群とも2年生存はみられなかった（**図2**）．

図2　肝転移胃癌の生存率



7．核DNA測定からみた肝転移胃癌

肝転移7例の核DNAヒストグラムパターンはI型を示す症例はなく，II型42.9%(3/7)，III型57.1%(4/7)と全例II～III型のヒストグラムパターンを示した．また，4C以上の平均polyploid cell出現頻度は50.7%と極めて高い頻度を示した．一方，非肝転移進行胃癌27例の検討ではI型33.3%（9/27），II型40.7%（11/

表6　胃癌症例の核DNA Patterns

症例		Pattern		Over 4C
肝転移例	7例	Ⅱ	3/7 (42.9%)	50.7%
		Ⅲ	4/7 (57.1%)	
非肝転移例	27例	Ⅰ	9/27 (33.3%)	22.9%
		Ⅱ	11/27 (40.7%)	
		Ⅲ	7/27 (26.0%)	

27)，Ⅲ型26.0%（7/27）と，とくに肝転移例に比べ3型を示す症例が少なく，またpolyploid cell出現頻度は22.9%と肝転移例に比べ低値を示した（**表6**）．

Ⅳ．考　察

胃癌症例の開腹時肝転移の発見される頻度は，臨床例の報告では西ら[3]7.9%，北岡ら[4]10.2%，伊藤[5]12.9%，橋本ら[6]9.8%，山田ら[7]6.9%と10%程度であるとされている．しかし剖検例の報告では中田[8]は48.0%であったとし，諸家らの報告集計でも29.8%～60.0%と臨床例に比べ極めて高い頻度であった．したがって，臨床例においては潜在性の肝転移がかなりの頻度にみられるものと考えられる．かかるところから，肝転移胃癌の臨床病理組織の特徴を把握することは胃癌根治手術後症例の経過観察する上にも意義あるものと考えられる．従来から，肝転移胃癌の肉眼形態別では，西ら[3]はBorr. 3～4型の浸潤型は99例中6例のみで，他の93例は限局型，中間型であったと報告し，太田ら[10]も肝転移胃癌の肉眼形態から表在型3例（0.7%），限局型183例（41.5%），中間型136例（30.1%），浸潤型119例（27.0%）と限局型が最も多く認められたと報告している．一方臨床例では3型に多いとする報告[6)8)11)12)]もあり，自験例でも3型が70.0%，2型が20.0%を占めた．しかし，H_2以上の症例は限局型17例中13例（76.5%），浸潤型51例中27例（52.9%）と限局型に肝転移の進行した症例が多い傾向がみられた．これらの事実について，中田[8]はBorr. 3型胃癌の肝転移率は高いが，肝区域面積に対する転移癌巣結節の面積比の検討では，Borr. 2型の限局型が圧倒的に高値を示すことを指摘しており，興味あることと考えられた．

腫瘍占居部位では，A領域癌が64例（46.4%）と最も多く，ついでM癌55例（39.9%），C癌19例（13.8%）であった．切除，非切除群別では，A領域癌では非切除例が54.4%（37/68），一方M癌では切除例が34例（48.6%）と多く，C群では両群間に差はみられなかった．太田ら[10]も，A領域癌が237例（53.7%）と約半数を占め，自験例と同様の傾向をみている．そのほか，山田ら[7]，西ら[9]も幽門部占居例が多いとしているが，山田ら[7]は全胃癌占居部位別頻度からみると，C占居例に同時性肝転移頻度が11.9%と，A，M占居胃癌に比べ最も高い頻度であったとしている．胃切除例は，太田ら[10]は肝転移462例のうち269例（58.2%），自験例でも切除例70例（50.7%）で，ほぼ半数と推測される．手術所見からみた非切除の最大因子は，N_3以上，S_3・P_2以上，H_3因子であった．

切除例の中で，H因子の程度と深達度，v，ly因子との関係を検討した結果，深達度別では70例中se, sei例が52例と多く，深達度が進むにつれて肝転移頻度が上昇する傾向がみられたが，ssβ以下の症例は8例であった．H_1例は30例であったが，そのうちse, sei例が23例と多く，肝切可能症例であってもその適応が胃癌の進行程度により左右される事実を示すものと思われた．しかし，H_1例でssβ以下の症例が存在することは，今後の治療の反省点として残るものと考えられた．しかし主病巣の深達度と肝転移の程度とは，とくに相関は認められず，H_3例であってもその半数がse例であった．v因子とH因子との関係では，70例中59例がv因子陽性であり，そのうち35例（59.3%）がH_2以上陽性例であった．しかし，v因子陰性11例でもH_2以上陽性例が5例存在し，v因子とH因子の程度に差はみられなかった．ly因子についてもほぼ同様の傾向であった．北岡ら[4]は脈管内侵襲と肝転移を検討し，ly，vの脈管内侵襲因子が肝転移形成に明らかに関与していないと述べており，自験例でも脈管内侵襲陰性11例（15.7%）にH因子陽性例がみられた．

肝転移胃癌の組織型については，従来から分化型が多いとされ[3)6)9)13)]，太田ら[10]はH因子の程度との関連で，H_1例では75.0%，H_2例では90.0%が分化型癌であったと述べている．しかし自験例では切除胃癌70例中，分化型癌22例（31.4%），低分化型癌47例（67.1%）と低分化型癌が多かった．また，低分化型癌47例のうち29例（61.7%）が髄様型増殖を示した．さらにH因子の程度との関係で，H_3 11例のうち7例が髄様型増殖を示し，髄様型増殖を示す29例のうち16例（55.2%）がH_2以上の症例であった．かかる事実から，高分化型，低分化型を問わず腫瘍組織内で間質組織の少ない髄様型増殖を示すタイプに，肝転移陽性例が多いのではないかと推測された．中田[8]の剖検例でも，肝侵襲率は髄様型に高かったとし，最近，木村ら[14]，高橋ら[15]も臨床例で肝転移胃癌6例の検討で，乳頭状や高分化型よりもむしろ，低分化型や中分化型が多く，髄様型増

殖をとる特徴のあることを指摘している．さらに，髄様型増殖を示した5例中3例に酵素抗体法によるAFP局在が証明され，AFP産生胃癌と極めて類似した成績であったとして，肝転移のriskの高い可能性を示唆している．自験例では低分化型癌の29例(61.7%)に髄様型増殖を示すことが認められた．しかしながら，これら髄様型を示すものがいかなる機序で肝転移を起こしやすいかについては，なお明らかでない．

従来より，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と関連して，細胞核DNA量分布パターンの分散幅が増大するといわれ，芳野ら[2]も胃癌症例について既に報告している．そこで著者らはかかる症例の胃癌組織から細胞核DNAを測定し，若干の検討を加えた．肝転移胃癌7例の検討ではDNAパターンでI型を示すものがなく，II型42.9%，III型57.1%であり，4C以上のpolyploid cell平均出現頻度は50.7%と高値を示した．一方，肝転移のない進行胃癌27例ではI型33.3%，II型40.7%，III型26.0%と明らかにIII型パターンを示すものが肝転移例に比べ低く，またpolyploid cell出現頻度が22.9%と低値を示した．かかる事実は，肝転移胃癌の生物学的活性の一つの特性を示すものと考えられるが，今後さらに症例を重ね，検討すべき興味ある問題と考えている．

次に，肝転移胃癌の外科治療の問題であるが，理想的には胃原発巣と肝転移巣を完全に切除出来ることである．しかしながら，この様な根治的な肝合併切除の適応となる症例は極めて少なく，自験例のごとく進行胃癌例で肝転移を合併している症例がほとんどである．

従来より，肝転移胃癌例では肝転移はそのままでも，原発巣切除が非切除より予後の良いことが指摘されており，非治癒手術としての胃切除の価値が強調されている[3)16)~19)]．

自験例でのH因子別の予後を検討した結果では，H_1症例の切除群が非切除群に比べて有意の差で予後が良好であったが，H_2，H_3例では両群間に差はみられなかった．太田ら[10]は，耐術例の50%生存期間は自然予後5.5カ月に比べて化療群7カ月，肝切除群9.6カ月であったとし，そのなかで5年以上生存の症例を提示し，長期生存しえた2症例を報告している．

今回，教室で経験した肝転移胃癌例を，retrospectiveに検討した結果，H_1症例で肝切除しえたと思われる症例も少数ながら存在したことから，今後適応を慎重に考慮したうえで，積極的な肝切除が必要であると考えている．

V. まとめ

教室で過去16年間に経験した開腹時肝転移胃癌138例（全胃癌手術総数の7.7%）について検討した．

1. 病巣占居部位ではA領域癌が多く，とくに非切除群にその傾向がみられ，肉眼形態では3型が49例(70.0%)と多いが，H_2以上症例では限局型17例中13例(76.5%）と限局型に肝転移高度例が多かった．

2. 組織所見では低分化型癌が47例（67.1%）で，そのうち髄様型増殖を示すものが29例（61.7%）であった．

3. 肝転移胃癌細胞核DNAパターンは，II～III型を示し，4C以上のplyploid cell出現頻度は50.7%と非肝転移胃癌に比べ，明らかに差がみられた．

4. H_1例の胃原発巣切除群の予後は，非切除群に比べ良好であったが，H_2，H_3症例では両者間に差はなかった．

文　献

1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．第11版．金原出版，東京，1985
2) 芳野裕明，曽和融生，蔡　栄若ほか：核DNA蛍光測定による胃癌の検討．日消病会誌　83：1960—1967，1986
3) 西　満正，田村竜男，高月英夫：肝転移胃癌の臨床病理学的研究—とくに肝転移成立の条件因子について—．癌の臨　8：759—767，1962
4) 北岡久三，未舛恵一，広田映五：細胞間結合様式と転移—胃癌の門脈血行性肝転移—．癌の臨　18：534—537，1972
5) 伊藤一二：転移性肝癌—治療の肝切除と化学療法—．臨外　22：1543—1550，1967
6) 橋本　謙，掛川暉夫，武田仁良ほか：肝転移を有する胃癌に対する臨床的検討．日消外会誌　19：752—756，1986
7) 山田栄吉，宮石成一，黒柳弥寿雄ほか：胃癌の肝転移．外科　36：349—357，1974
8) 中田晴夫：剖検例における胃癌の肝転移の形態学的研究．大阪大医誌　20：305—317，1968.
9) 西　満正，田村竜男：肝転移胃癌の臨床的研究．癌の臨　8：433—442，1962
10) 太田博俊，高木国夫：胃癌肝転移例の検討．消外　4：999—1004，1981
11) 川浦幸光，松本憲昌，屋敷初部ほか：消化器系癌における肝転移例の検討．外科治療　48：533—535，1983
12) 陣内伝之助，妹尾亘明，中田晴夫：消化器癌の肝転移—外科病理の立場から—．臨外　22：1535—1541，1967
13) 井口　潔，古澤元之助，副島一彦ほか：胃癌の肝転

移に関する外科的考察. 外科 30：224—229, 1968
14) 木村 修, 万木英一, 岡本恒之ほか：肝転移・肝再発のみられた胃癌の病理組織学的特徴—とくに髄様型低分化腺癌について—. 癌の臨 30：131—137, 1984
15) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一ほか：胃癌の肝転移 high risk 症例の臨床病理学的検討—とくに AFP 産生胃癌との関係について—. 日消外会誌 17：1732—1736, 1984
16) 星野智雄：胃癌の姑息手術について. 癌の臨 4：423—431, 1958
17) 中島聡総, 木下 巌, 中川安房ほか：胃癌の非治癒手術症例の予後. 癌の臨 20：317—323, 1974
18) Shahon DB, Horowitz S, Kelly WD: Cancer of the stomach. An analysis of 1152 cases. Surgery 39：204—211, 1956
19) Lawrence W, McNeer G: The effectiveness of surgery for palliation of incurable gastric cancer. Cancer 11：28—32, 1958