

原 著

4 型胃癌の臨床病理学的ならびに免疫組織化学的研究

神戸大学医学部第1外科

大山 正 多淵 芳樹 斎藤 洋一

CLINICOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES ON TYPE 4 GASTRIC CANCER

Tadashi OHYAMA, Yoshiki TABUCHI and Yoichi SAITOH

First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

4 型胃癌を巨大皺壁型48例と萎縮びらん型54例に分類し、臨床病理学的・免疫組織化学的に検討した。(1) 非治癒因子は、巨大皺壁型では粘膜下層以下の深部浸潤が広範で断端癌陽性が24%、萎縮びらん型では $n_{3-4}(+)$ が高率で $n > R$ が39%と多かった。手術に際しては巨大皺壁型では切除断端に癌遺残がないよう広範囲切除を、萎縮びらん型では $n \leq R$ をめざしてリンパ節郭清を徹底する必要があると考えられる。(2) 巨大皺壁型は萎縮びらん型に比べ若年の女性に好発し、 $E_2 \cdot SP1 \cdot HCG$ の複合染色陽性率が前者36%と後者の16%より高率であり、前者の内分泌療法の可能性が示唆される。(3) MF (MF) による化学療法群の5年生存率16.8%は非化学療法群の5.0%より良好で術中・術後の早期補助化学療法を行うことによって治療成績は向上するものと考えられる。

索引用語：4 型胃癌亜型分類, 内因性 estrogen, pregnancy specific $\beta 1$ glycoprotein, human chorionic gonadotropin, carcinoembryonic antigen

はじめに

診断技術や治療方法の著しい進歩により胃癌の治療成績は次第に向上してきているが、4 型胃癌 (4 型癌と略) はその特異な発育形態および臨床的特徴のために早期発見が困難で、治療成績は不良である¹⁾。その組織発生・進展過程・治療法や治療成績などについてのこれまでの研究結果から、4 型癌には生物学的に異なるいくつかの亜型が包括されていると考えられ、2 亜型分類²⁾⁴⁾・3 亜型分類⁵⁾・4 亜型分類⁶⁾⁷⁾などがなされてその異同が論じられている。著者らは4 型癌を肉眼的にその形態が明らかに異なる2 亜型に分類して、病理組織学的・免疫組織化学的ならびに臨床的に検討した結果、2 亜型間で癌細胞浸潤形態・複合免疫染色率・化学療法効果が異なることが明らかとなったので、その結果を報告する。

研究対象と方法

昭和40年から昭和58年までの19年間に神戸大学第1

外科で切除し精査可能であった102例の4 型癌を対象として、肉眼形態から巨大皺壁型 (図1) 48例と萎縮びらん型 (図2) 54例に亜分類して、臨床病理学的・免疫組織化学的に検討した。

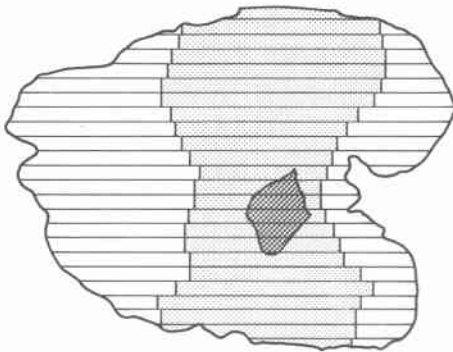
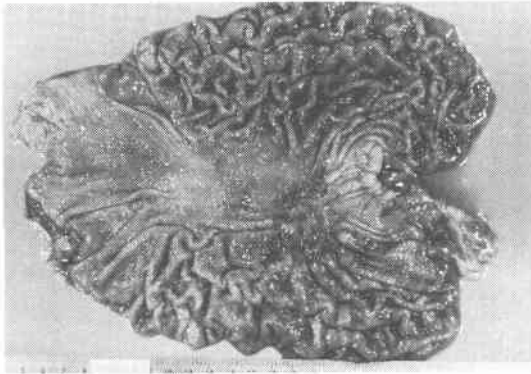
切除胃を胃癌取扱い規約⁸⁾ (規約と略) に従って検索後、10%中性緩衝ホルマリン液で固定して、固定胃標本を胃小弯線に平行に5mm幅に半連続的に切り出し、薄切標本を作成した。薄切標本を HE・PAS・Elastica Van Gieson 染色を行って、規約項目を調査した。

昭和46年以降昭和58年までの13年間の切除4 型癌84例は下記の通り、Hsu⁹⁾のABC法に準じて免疫染色を行った。免疫染色の1次抗体として、(1) rabbit anti-17-estradiol-6-BSA (E_2 と略, Miles Yeda, Co., LTD), (2) rabbit anti pregnancy specific $\beta 1$ glycoprotein (SP1 と略, DAKO, Co., LTD), (3) rabbit anti human chorionic gonadotropin (HCG と略, DAKO, Co., LTD), (4) rabbit anti carcinoembryonic antigen (CEA と略, DAKO, Co., LTD) を用い、対照には normal rabbit serum を使用し、反応は Avidin-Biotin system (Vectastain, Vector Laboratories Inc.) に

<1987年10月14日受理> 別刷請求先：大山 正

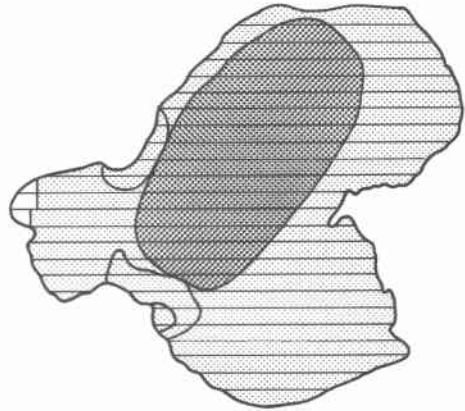
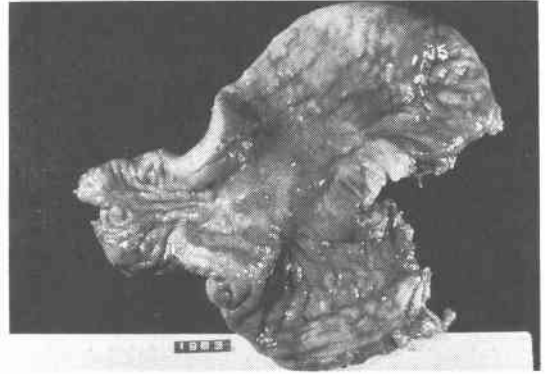
〒658 神戸市東灘区本山北町6丁目2-5

図1 巨大皺壁型



■ 癌性びらん ■ 癌細胞の浸潤範囲

図2 萎縮びらん型



■ 癌性びらん ■ 癌細胞の浸潤範囲

よって行い、aminoethyl carbazol (AECと略)で発色させた。すなわち、薄切標本をキシロール、100%・90%・80%・70%のエタノールに順次浸漬した後、3%過酸化水素加メタノール中に30分浸漬して内因性peroxidase 阻止を行った。水洗後10mM phosphate buffered saline (pH 7.6)中に10分間浸漬した後、湿潤箱内で、normal goat serumと反応させてから、各1次抗体・Biotinyl antibody・Avidin-Biotin Peroxidase Complex・AECをそれぞれ20分間反応させた後、Meyer's hematoxylinで核染してglycerol gelatinに封入した。

E₂・SP1・HCGの染色性の判定は、切片上の染色された癌細胞数が全癌細胞の10%以上の症例を陽性(+)・10%未満を陰性(-)と判定した。CEAについては、切片上の染色癌細胞数が50%以上を高度陽性(##)・30~50%を中等度陽性(++)・10~30%を軽度陽性(+)・10%未満を陰性(-)と判定した(図3)。

なお、平均値の差の検定はt検定で、分布の差の検定は χ^2 検定で行った。また、治療成績はKaplan-Meier法による生存率で行い、その有意差検定はgeneral-

ized Wilcoxon testで行った。

結 果

I. 臨床病理学的検討

1) 年齢と性別

4型癌は26~76歳に分布し、その平均年齢(mean±SD)は男性56.6±14.3歳・女性52.1±12.1歳であり、男性より女性に若年発生の傾向(p<0.1, t=1.77)があった。性別では男性41例・女性71例で男女比は1:1.7で、教室の4型以外の切除胃癌1,104例の男女比2.2:1と比較すると有意に(p<0.01, $\chi^2=44.77$)女性に多かった。

亜型分類別にみると、巨大皺壁型は26~76歳に分布し、その平均年齢は50.1±12.8歳、萎縮びらん型は29~75歳に分布し、その平均年齢は57.2±12.3歳で、巨大皺壁型は萎縮びらん型より有意に(p<0.01, t=2.77)若年発生していた。さらに男女別にみると、巨大皺壁型の平均年齢は男性52.1±14.3歳・女性48.8±12.0歳、萎縮びらん型では男性60.1±13.7歳・女性

図3 免疫染色陽性例

図3A E₂染色陽性例(×400)

図3B SP1染色陽性例(×400)

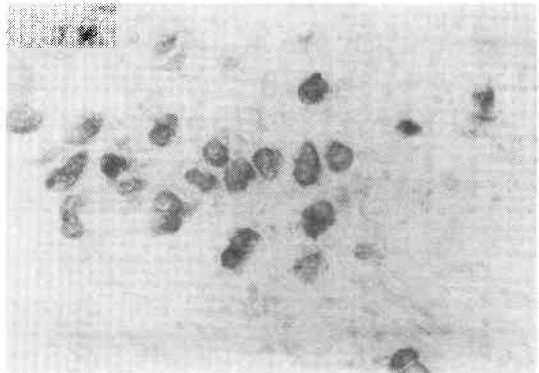
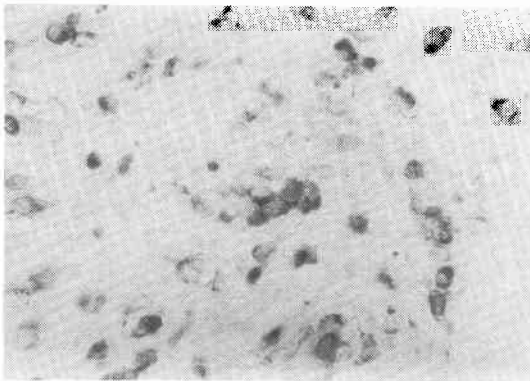
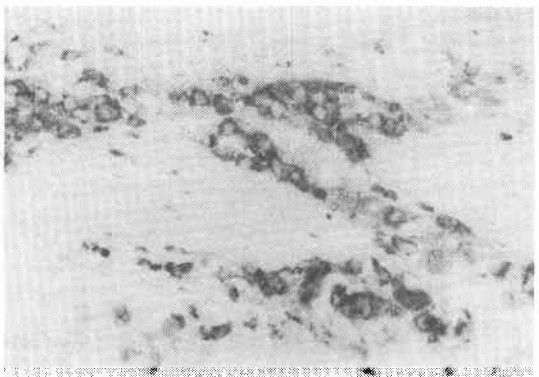
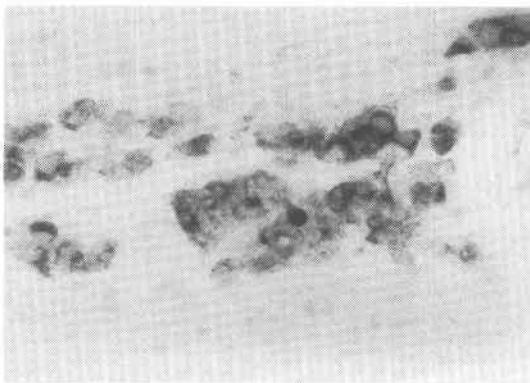


図3C HCG染色陽性例(×400)

図3D CEA染色陽性例(×400)



55.3±11.1歳で、亜型別には男女間に有意な差は認められなかった。また、男性では亜型間の平均年齢に有意な差はみられなかったが、女性では巨大皺壁型の平均年齢は萎縮びらん型より明らかに(p<0.05, t=2.32)若年に発生していた。男女比は巨大皺壁型1:1.8、萎縮びらん型1:1.6と両亜型間の男女比に差は認められなかった。

2) 占居部位

癌腫の占居部位を規約に従って、長軸方向と短軸方向占居部位について検討した。両亜型間で占居部位に有意な(長軸方向 p<0.005, $\chi^2=14.71$, 短軸方向 p<0.005, $\chi^2=15.13$)分布の差がみられ、長軸方向占居部位では、萎縮びらん型のA(AM)25.9%は巨大皺壁型の2.1%より有意に(p<0.005, $\chi^2=13.43$)高率で、前者のM(MA・MC)癌5.6%は後者の18.8%より少ない傾向(p<0.1, $\chi^2=3.08$)があった。短軸方向占居部位では、萎縮びらん型はMin 31.4%・Circ 53.7%であり、巨大皺壁型ではそれぞれ42%・81.2%であり、

巨大皺壁型と比較して萎縮びらん型ではMinが有意に(p<0.05, $\chi^2=12.51$)多く、Circが有意に(p<0.01, $\chi^2=8.68$)少なかった(表1)。

3) 組織学的所見

組織学的所見に関して、組織型・壁深達度・脈管侵襲・リンパ節転移・病期分類について検討した。巨大皺壁型と萎縮びらん型との間に組織型・壁深達度・脈

表1 4型癌の2亜分類と占居部位

占居部位	巨大皺壁型(n=48)	萎縮びらん型(n=54)	有意差検定
A, AM	1 (2.1%)	14 (25.9%)	p<0.05 ($\chi^2=13.43$)
MA, M, MC	9 (18.8%)	3 (5.6%)	
C, CM	8 (16.7%)	5 (9.3%)	
AMC, MAC, MCA, CMA	30 (62.5%)	32 (59.3%)	N.S. p<0.005 ($\chi^2=14.71$)
Ant	1 (2.1%)	2 (3.7%)	p<0.005 ($\chi^2=15.13$)
Min	2 (4.2%)	17 (31.4%)	
Post	1 (2.1%)	3 (5.5%)	
Mej	5 (10.4%)	3 (5.5%)	
Circ	39 (81.2%)	29 (53.7%)	

管侵襲ならびに病期分類に有意な差は認められなかった。リンパ節転移に関しては、萎縮びらん型は巨大皺壁型よりもリンパ節転移の高度な症例が多い傾向 ($p < 0.1$, $\chi^2 = 6.44$) があった。

4) 粘膜浸潤と粘膜下層以下の深部浸潤距離

粘膜浸潤と粘膜下層以下の深部浸潤距離を切除胃の口側と肛門側について、顕微鏡下に測定した。両亜型とも粘膜浸潤より粘膜下層以下の深部浸潤が広がった。両浸潤の差は巨大皺壁型口側 $38.1 \pm 30.0\text{mm}$ ・肛門側 $38.8 \pm 25.0\text{mm}$ 、萎縮びらん型ではそれぞれ $21.7 \pm 19.3\text{mm}$ ・ $26.7 \pm 17.0\text{mm}$ であり、口側・肛門側ともに巨大皺壁型は萎縮びらん型よりも有意に ($p < 0.05$, $t = 3.32$ ・ $t = 3.37$) 粘膜浸潤距離より粘膜下層以下の深部浸潤距離が長かった。

5) 先進部癌細胞集簇形態

粘膜下層以下の癌先進部の癌細胞集簇状態を規約の INF $\beta \cdot \gamma$ を次の 3 型に細分類して検討した。すなわち、I 型：癌細胞が個々散在性に浸潤しているもの、II 型：癌細胞が数個集合して浸潤しているもの、III 型：癌細胞が塊を形成して浸潤しているものに分類して、2 亜型間で比較検討した。この先進部癌細胞集簇分類に 2 亜型間で有意な ($p < 0.01$, $\chi^2 = 14.20$) 分布の差がみられ、I 型は巨大皺壁型 65.9%・萎縮びらん型 35.7% と萎縮びらん型よりも巨大皺壁型に有意に ($p < 0.01$, $\chi^2 = 7.24$) 高率であり、III 型は巨大皺壁型 2.4%・萎縮びらん型 23.8% と巨大皺壁型よりも萎縮びらん型に有意に ($p < 0.01$, $\chi^2 = 8.24$) 高率であった(表 3)。

II. 免疫組織化学的検討

1) E₂

4 型癌の E₂ 陽性例(図 3A)は 13 例(15.5%)であり、巨大皺壁型では 9 例(21.9%)・萎縮びらん型 4 例(9.3%)であり、E₂ 陽性例は男性 5 例(13.5%)・女性 8 例(17.0%)であり、男女間に差はみられなかった。

2) SP1

4 型癌の SP1 陽性例(図 3B)は 18 例(21.4%)であり、2 亜型別では巨大皺壁型 12 例(29.3%)・萎縮びらん型 6 例(14.0%)で、両亜型間に SP1 染色率に有意な差はみられなかった。男女別の検討でも、男性の陽性例は 9 例(24.3%)・女性の陽性例は 9 例(19.1%)であり、男女間の SP1 陽性率に有意な差は認められなかった。

3) HCG

4 型癌の HCG 陽性例(図 3C)は 20 例(23.8%)で

表 2 4 型癌の 2 亜分類と組織学的所見

組織所見	巨大皺壁型(n=48)	萎縮びらん型(n=54)	有意差検定	
組織型	por	39 (81.3%)	36 (66.7%)	N.S.
	sig	6 (12.5%)	9 (16.7%)	
	muc	1 (2.1%)	5 (9.2%)	
	tub ₂	2 (4.2%)	4 (7.4%)	
深達度	pm		1 (1.9%)	N.S.
	ss-γ	6 (12.5%)	9 (16.6%)	
	se	38 (79.2%)	38 (70.4%)	
	si, sei	4 (8.3%)	6 (11.1%)	
リンパ管侵襲	ly ₀	8 (16.7%)	5 (9.3%)	N.S.
	ly ₁	18 (37.5%)	18 (33.3%)	
	ly ₂	11 (22.9%)	14 (25.9%)	
	ly ₃	11 (22.9%)	17 (31.5%)	
静脈侵襲	v ₀	34 (70.8%)	33 (61.1%)	N.S.
	v ₁	12 (25%)	17 (31.5%)	
	v ₂₋₃	2 (4.2%)	4 (7.4%)	
リンパ節転移	n ₁ -	11 (22.9%)	6 (11.1%)	N.S.
	n ₂ +	10 (20.8%)	15 (27.8%)	N.S.
	n ₃ +	19 (39.6%)	15 (27.8%)	N.S.
	n ₄ +	8 (16.7%)	18 (33.3%)	p<0.1 ($\chi^2 = 2.29$)
stage	I	7 (4.2%)	8 (14.8%)	N.S.
	II	20 (41.7%)	16 (29.6%)	
	IV	26 (54.2%)	30 (55.6%)	

表 3 癌病巣先進部における癌細胞集簇状態

癌細胞集簇型*	巨大皺壁型(n=41)	萎縮びらん型(n=42)	有意差検定
I 型	27 (65.9%)	15 (35.7%)	p<0.01 ($\chi^2 = 7.24$)
II 型	13 (36.1%)	17 (40.5%)	N.S.
III 型	1 (2.4%)	10 (23.8%)	p<0.01 ($\chi^2 = 8.24$)

* I 型：癌細胞が個々散在性に浸潤しているもの
 II 型：癌細胞が数個集合して浸潤しているもの
 III 型：癌細胞が塊を形成して浸潤しているもの

あった。巨大皺壁型の陽性例は 12 例(29.3%)・萎縮びらん型では 8 例(18.6%)で、両亜型の間 HCG 陽性率に差はみられなかった。男女別の検討では、HCG 陽性例は男性 6 例(16.2%)・女性 14 例(29.8%)であり、女性に HCG 陽性例が有意に ($p < 0.01$, $\chi^2 = 8.40$) 多かった。

4) E₂ と SP1 ならびに HCG との相互関係

E₂・SP1 ならびに HCG の陽性率は亜分類間で差がみられなかったが、これら 3 者の関連を検討した。E₂ と SP1 陽性例は巨大皺壁型 4 例(9.8%)・萎縮びらん型 2 例(4.7%)、SP1 と HCG 陽性例はそれぞれ 6 例(14.6%)・3 例(6.9%)、HCG と E₂ 陽性例はそれぞれ

3例(7.3%)・2例(4.6%), E₂とSP1とHCG陽性例はそれぞれ2例(4.9%)・0例であった。複数陽性例は萎縮びらん型に比較し, 巨大皺壁型に多い傾向にあった ($p < 0.1$, $\chi^2 = 3.49$) (表4)。

5) CEA

4型癌のCEA陽性例(図3D)は66例(82.4%)であったが, 2亜型別にCEA染色所見との関連を検討した。巨大皺壁型では陰性6例(14.6%)・軽度陽性6例(14.6%)・中等度陽性8例(19.5%)・高度陽性21例(51.2%)であり, 萎縮びらん型ではそれぞれ12例(27.9%)・6例(13.6%)・14例(32.6%)・11例(25.6%)であり, 2亜型間にCEA染色程度に分布の差がみられる傾向 ($p < 0.1$, $\chi^2 = 6.7$)があり, 高度陽性例は萎縮びらん型より巨大皺壁型に有意に ($p < 0.05$, $\chi^2 = 5.81$) 多かった(表5)。

III. 手術術式と治療法ならびに治療成績

1) 手術術式

4型癌では胃全摘85例(84.3%)・亜全摘14例(13.7%)・普通切除3例(3.0%)と大部分の症例で胃全摘が行われていたが, 亜型間で術式に有意な差 ($p < 0.05$, $\chi^2 = 7.54$) が認められ, 巨大皺壁型は萎縮びらん型に比べて全摘が有意に ($p < 0.025$, $\chi^2 = 5.73$) 多く, 亜全摘が少ない傾向 ($p < 0.1$, $\chi^2 = 3.16$) があった。リンパ節郭清ならびに治癒の程度に関しては, 2亜型間に有意な分布の差はみられなかった(表6)。

2) 非治癒切除因子

表6 4型癌の2亜分類と手術所見

手術所見	巨大皺壁型(n=48)	萎縮びらん型(n=54)	有意差検定	
普通切除		3 (5.6%)	$p < 0.1$ $(\chi^2 = 3.16)$ $p < 0.025$ $(\chi^2 = 5.73)$	
亜全摘	3 (6.3%)	11 (20.4%)		
全摘	45 (93.7%)	40 (74.1%)		
リンパ節郭清	R ₀	6 (12.5%)	N.S.	
	R ₁	5 (10.5%)	N.S.	
	R ₂ R ₃ α	30 (62.5%)	31 (57.4%)	N.S.
	R ₃	7 (14.6%)	9 (16.7%)	N.S.
治癒の程度	治癒切除	15 (31.3%)	23 (42.6%)	N.S.
	非治癒切除	33 (68.7%)	31 (57.4%)	N.S.

表7 4型癌の2亜分類と非治癒因子

非治癒因子	巨大皺壁型(n=48)	萎縮びらん型(n=54)	有意差検定
P	16	14	N.S.
H	3	3	N.S.
n>R	6	12	$p < 0.1$ $(\chi^2 = 3.33)$
ow (+) aw (+)	8	2	$p < 0.05$ $(\chi^2 = 3.84)$

非治癒因子を検討すると, P (+) 30例(29.4%)と最も多く, 次いでn>R 18例(17.6%), ow (+)・aw (+) 10例(9.8%), H (+) 6例(5.7%)の順であった。PとHによる非治癒因子に2亜型間で差を認めなかったが, n>Rで非治癒切除となった症例は巨大皺壁型より萎縮びらん型に多い傾向 ($p < 0.1$, $\chi^2 = 3.33$) があり, ow (+)あるいはaw (+)のため非治癒となった症例は萎縮びらん型よりも巨大皺壁型に有意に ($p < 0.05$, $\chi^2 = 3.84$) 多かった(表7)。

3) 治療法と治療成績

4型癌の治癒切除・非治癒切除例の生存率曲線は図4のとおり, 治癒切除は非治癒切除より有意に ($p < 0.05$, $z = 1.98$)良好で, 5年生存率はそれぞれ15.2%・5.7%であった。しかし, 巨大皺壁型と萎縮びらん型の2亜型間では, 治癒切除においても非治癒切除においても有意な差は認められなかった。

MF療法を主体とする化学療法群と非化学療法群の比較では, 性・年齢・癌腫の進行程度などの背景因子に有意な差はみられなかったが, 図5のとおり, 前者の生存率曲線は後者より有意に ($p < 0.05$, $z = 2.22$)良好で, 5年生存率はそれぞれ16.8%・5.0%であった。化学療法の延命効果を2亜型別に検討すると, 巨大皺壁型では化学療法群の生存率曲線は非化学療法群より有意に ($p < 0.05$, $z = 2.04$)良好で, 5年生存率は化

表4 免疫染色複数陽性例

複数陽性	巨大皺壁型(n=41)	萎縮びらん型(n=43)	有意差検定
E ₂ +SP1	4	2	$p < 0.1$ $(\chi^2 = 3.49)$
SP1+HCG	6	3	
HCG+E ₂	3	2	
E ₂ +SP1+HCG	2	0	

表5 CEA染色所見

染色程度	巨大皺壁型(n=41)	萎縮びらん型(n=43)	有意差検定
-	6	12	$p < 0.1$ $(\chi^2 = 6.7)$ $p < 0.05$ $(\chi^2 = 4.81)$
+	6	6	
++	8	14	
+++	21	11	

図4 4型癌の治癒度と生存率

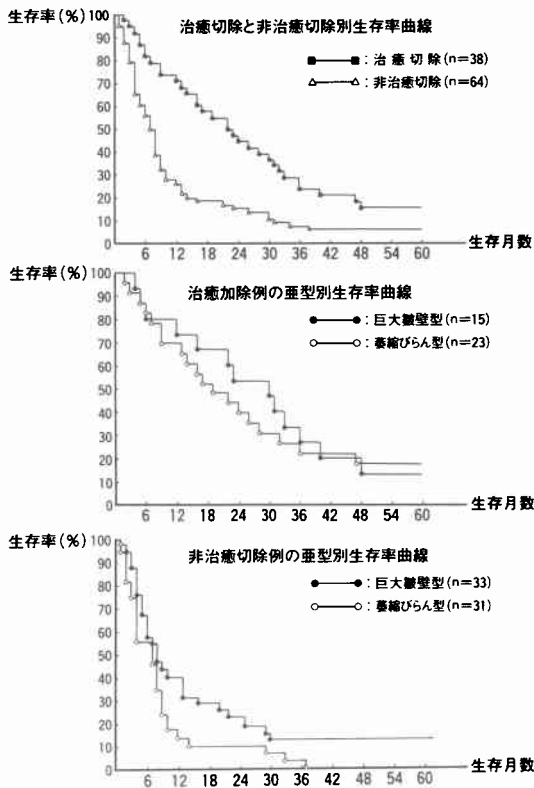
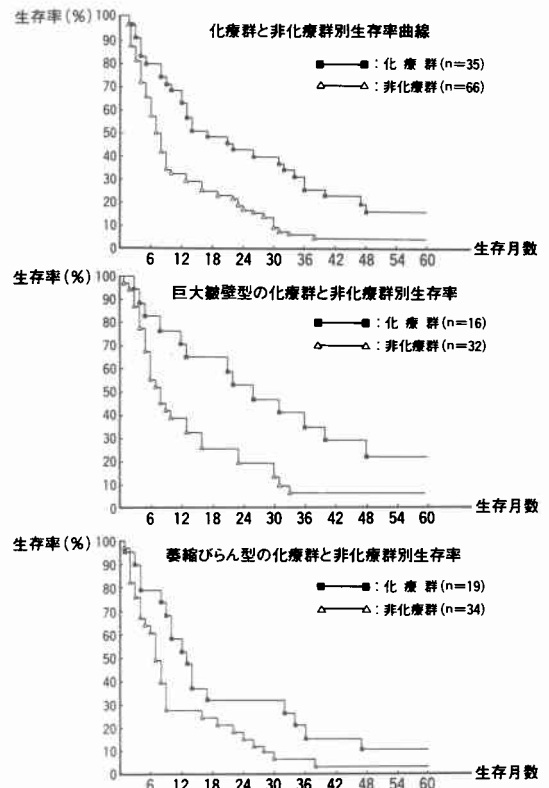


図5 4型癌の化学療法と生存率



療群22.8%・非治療群6.8%であった。萎縮びらん型では治療群と非治療群の生存率曲線に有意な差は認められず、5年生存率はそれぞれ10.7%・3.3%であった。

考 察

胃癌の肉眼分類4型はBorrmann 4型に準じ、癌細胞が胃壁にびまん性に浸潤増殖し粘膜面に著明な隆起も陥凹もない型の癌と一般に解釈されているが、この4型癌の中に肉眼形態が異なり組織発生の臨床病理学的ならびに臨床的に異なった亜型が包括されていると考えられ、その異同が論じられている⁵⁾⁶⁾。

今回、著者らはこの4型癌を肉眼形態が異なる巨大皺壁型と巨大皺壁がみられない萎縮びらん型の2亜型に分類し、臨床病理学的・免疫組織化学的ならびに臨床的(治療法と治療成績)に検討した。著者らのこの亜分類の巨大皺壁型は、喜納⁹⁾の皺壁型・岩永⁹⁾のすう壁型・岡島⁷⁾のL型に、また萎縮びらん型は、喜納の幽門狭窄・IIcびらん型・岩永⁹⁾のすう壁以外の3型・岡島のFC・FM・P型にはほぼ相当していると考えられる。

I. 臨床病理学的考察

4型癌の年齢分布に関して、辻¹⁰⁾・中根¹¹⁾は女40歳代・男50~60歳代に多いとし、望月¹²⁾は男女とも二相性を示し、女は30歳以下と50歳以上に、男は45~49歳と60~64歳に多いと報告している。自験例では女50~60歳代・男60~70歳代にピークを有し、その平均年齢は女51.2歳・男56.6歳と女性に若年発症の傾向があった。亜型別に男女の平均年齢をみると男性では亜型間に有意に差はみられなかったが、女性では巨大皺壁型48.8歳・萎縮びらん型55.3歳で、巨大皺壁型は萎縮びらん型より有意に若年に発生していた。

4型癌の男女比に関して、三井¹³⁾は3:2、竹田¹⁴⁾は1.24:1と女性より男性に多いとの報告もみられるが、児玉⁴⁾・佐野¹⁵⁾・中根¹¹⁾は1:1と同率であるとし、岩永⁹⁾は0.7:1・山口¹⁶⁾は1:1.29と女性に多いと報告し、相対的には女性に多いとする報告が多い。自験例では男女比は1:1.7で女性に多く、特に巨大皺壁型ではその傾向が強かった。4型癌、特に巨大皺壁型では女性に若年発生していることから、本症成立に性ホルモンの関与の可能性は否定できないものと思われる。

4型癌はびまん性・浸潤性癌のため、2領域以上の大きな癌腫が大部分を占めている⁴⁾¹⁴⁾。亜型別の占居部位に関して、岩永ら⁶⁾・児玉ら⁴⁾は巨大皺壁型は全胃で全周の癌が多く、非巨大皺壁型では巨大皺壁型に比較して全胃は少なく、小弯占居例が多いと述べている。自験例では2亜型とも長軸方向占居部位では全胃が約60%と多くを占めていたが、巨大皺壁型はM・C占居例が、萎縮びらん型ではA・AM占居例が多く、短軸方向占居部位では前者は周が、後者は小弯占居が多かった。この占居部位に関して、組織発生の立場から中村¹⁷⁾は自験亜分類巨大皺壁型に相当するLinitis plasticaは大弯側胃底腺粘膜領域のIICに由来するとし、また喜納ら¹⁸⁾は自験の萎縮びらん型に相当する幽門狭窄型・IICびらん型は幽門腺もしくは中間帯から発生した癌に由来すると述べており、自験例の占居部位の検討からもこれらの見解の妥当性がうかがわれる。

組織型に関して諸家の報告では、巨大皺壁型はpor・sigの未分化型腺癌が90~100%であり、非巨大皺壁型では75~80%と若干低いとする報告⁴⁾⁵⁾¹⁹⁾が多い。自験例では統計的に有意差はみられなかったが、巨大皺壁型は未分化型腺癌が93.8%・萎縮びらん型では83.4%と若干低率で、mucとtubは前者6.3%・後者16.6%と萎縮びらん型では組織型の多彩性がうかがわれた。

深達度については、自験の2亜型間で差が認められずps(+)は巨大皺壁型100%・萎縮びらん型98.1%と大部分を占めていた。これはほとんどすべての4型癌が完成された状態で発見されていたためと思われる。

4型癌のリンパ管侵襲の検討では岩永ら²⁰⁾・児玉ら⁴⁾の報告と同様、萎縮びらん型のly(+)は90.3%と巨大皺壁型の83.3%より若干高率であった。この4型癌のly(+)は1~3型進行癌のly(+)より明らかに高率¹⁾で、4型癌の成立に胃壁内リンパ管侵襲が関与している可能性があるものと思われる。

リンパ節転移に関して、すでに神前²¹⁾が指摘しているようにリンパ管侵襲と同様の傾向があり、2亜型間で有意な分布の差はみられなかったが、高度なリンパ節転移n₃₋₄(+)例は巨大皺壁型よりも萎縮びらん型に多い傾向があった。

静脈侵襲について、自験例では巨大皺壁型29.2%・萎縮びらん型38.9%と有意差はなかったが、後者が若干高率であった。岡島ら⁷⁾も自験の萎縮びらん型に相当するFC・FM型は巨大皺壁型に相当するL型に比べ、v(+)が多いと述べている。

4型癌においてはINF α はなくすべてINF β ・ γ であったが、これをさらに3型に細分化して癌先進部の癌細胞集簇状態を検討した。巨大皺壁型ではI型が65.9%・萎縮びらん型では35.7%と有意に前者が高率で、逆にIII型は巨大皺壁型2.4%・萎縮びらん型32.8%と後者が有意に多く、両亜型間に癌細胞先進部における浸潤状態が異なっていることが示された。また粘膜浸潤と粘膜下層以下の深部浸潤との関係では、中村¹⁷⁾が指摘しているように巨大皺壁型では萎縮びらん型より有意に粘膜下層以下の深部浸潤が広範囲であった。これには癌先進部における癌細胞集簇状態が大きく関与していると思われる。巨大皺壁型で個々の細胞が浸潤したI型が萎縮びらん型より有意に高率であり、これが巨大皺壁形成の一因となっている可能性があると思われる。

II. 免疫組織化学的考察

臨床病理学的考察に記したとおり、4型癌ことに巨大皺壁型は若年の女性に多いこと、妊娠によりその進展が早まるという臨床的観察²²⁾から、4型癌の増殖・進展に女性ホルモンの関与が北岡ら²³⁾により指摘されてきた。

Estrogen receptor (ER と略)は乳癌以外に肝癌²⁴⁾・子宮体癌²⁵⁾・大腸癌²⁶⁾・膵癌²⁷⁾などの腫瘍に存在することが知られている。このER測定法として、生化学的にERを直接測定するdextran coated charcoal (DCC)法と間接的にERを測定する免疫組織化学的測定法がある。前者は測定に新鮮標本を要するため資料採取が困難であり、retrospectiveな検討がし難い点で問題があり、後者はホルマリン固定標本でretrospectiveに検索でき、癌細胞のみ選択的に、さらに細胞内局在が明らかにできる点でその利用価値が高いと思われる。またDCC法と免疫組織化学的測定法によるER測定値は、乳癌²⁸⁾・子宮付属器腫瘍²⁹⁾で高い一致率を示すと報告されており、その測定差はそれ程問題にならないと思われる。著者らが検索した4型癌のE₂陽性率は15.5%で、巨大皺壁型21.9%・萎縮びらん型9.3%、男性13.5%・女性17.0%と両亜型間ならびに男女間にもE₂陽性率に差はみられなかった。北岡ら³⁰⁾はDCC法で測定した結果40例中4例(10%)にE₂陽性で、陽性例はすべて女性で3・4型のスキルス癌であったと報告し、さらに10fmols以上の陽性例は男性7.5%・女性9.7%ですべてスキルスであったとその詳細を述べている³¹⁾。また、高橋ら³²⁾は免疫組織化学的に検討し、E₂陽性例は男性25例中32%、女性12例中8%の計24%で、

E₂陽性率は加齢とともに上昇したと報告している。自験例の E₂陽性率は北岡ら³¹⁾とほぼ同率で、高橋ら³²⁾より低率であったが、男女とも陽性であったのは北岡ら、高橋らと共通している。

最近、種々の胎盤由来妊娠時特異タンパクが母体血中に見出されてきた。これらのうち、従来より知られている代表的なものは HCG であるが、SP1も妊娠と関係のない悪性腫瘍患者血清中に HCG と同様に検出され、注目を集めている³³⁾。本邦では免疫組織化学的に消化器癌で SP1を検討した報告は見当たらないが、Skinner ら³⁴⁾は胃癌18例中9例(50%)・大腸癌20例中12例(60%)に SP1が陽性であったと報告している。自験の4型癌では21.4%(18/84)に SP1が陽性であったが、巨大皺壁型は29.3%・萎縮びらん型は14.0%に陽性で、2型間での SP1陽性率に有意に差はみられなかった。

胃癌の HCG に関する報告例は散見される。伊藤ら³⁵⁾は進行胃癌で11.3%・早期胃癌で10.4%が HCG 陽性で、分化型腺癌より未分化型腺癌に陽性率が高いと報告し、また真鍋ら³⁶⁾は進行胃癌30%・早期胃癌40%が陽性で、伊藤らと同様未分化型腺癌に陽性率が高いとしている。4型癌に限定した HCG 染色の報告は見当たらないが、自験例では HCG 陽性率は4型癌23.8%(20/84)であり、巨大皺壁型では26.8%(11/41)・萎縮びらん型20.9%(9/43)で2型間で陽性率に差はみられず、陽性例はすべて未分化型腺癌であった。

これらの内分泌関連の E₂・SP1・HCG の関係を4型癌の亜型分類で検討すると、巨大皺壁型では36.5%(15/41)、萎縮びらん型では16.3%(7/43)が E₂・SP1・HCG の複数に陽性であり、前者は後者より高率である傾向があり、この点から巨大皺壁型は萎縮びらん型より多彩な内分泌関連物質を産生していると考えられる。

胃癌における CEA に関する免疫組織化学的研究は多い。このうち、和久本³⁷⁾は CEA は胃癌の62%に陽性で、その陽性率は pap と sig に高いと述べ、豊野³⁸⁾は CEA は胃癌の75%に陽性で、その陽性率は sig・muc 100%・pap 83.3%・tub 76.5%・por 65.1%であったと報告している。自験の4型癌では CEA 陽性率は78.6%(66/84)で、巨大皺壁型85.4%・萎縮びらん型72.1%であった。その陽性程度は巨大皺壁型では(卅)51.2%・(卅)19.5%・(+)14.6%であり、萎縮びらん型はそれぞれ25.6%・32.6%・14.0%と巨大皺壁型は萎縮びらん型より高度陽性例が有意に高率であっ

た。

田原ら³⁹⁾は胃スキルの免疫組織化学的検索で25%の症例に gastrin・somatostatin・glucagon などの消化管ホルモンを産生する好銀細胞が含まれ、高分化型腺癌に比べ有意に高率であり、これらの好銀細胞では粘液・CEA・HCG などの糖蛋白を同時に産生しているとし、多分化能を有する消化管ホルモン産生胃スキルスと称している。このような考え方からすると、巨大皺壁型は萎縮びらん型に比較してより多分化能を有する4型癌といえるものと思われる。

III. 臨床的考察

4型癌の治癒切除率は32~71%で、その非治癒切除因子は P(+) が最も多く、次いで n>R あるいは ow(+)
・aw(+)
との報告³⁴⁾が多い。自験例においても、治癒切除率は47.1%で、非治癒切除因子は P(+)
46.9%
・n>R 28.1%
・ow(+)
・aw(+)
15.6%
・H(+)
9.4%
であった。2型別での検討では、リンパ節郭清程度は両亜型間に差が認められなかったが、巨大皺壁型の全摘は93.7%で萎縮びらん型の74.1%より有意に多く、より広範な手術が行われていた。しかし、前者の治癒切除率は31.3%・後者は42.6%であり、むしろ若干後者の方が高率であった。非治癒切除因子の P(+) と H(+) には両亜型間に差はみられなかったが、巨大皺壁型では ow(+)
・aw(+)
が24.2%と萎縮びらん型の6.5%より有意に多く、n>R が非治癒因子となった症例は巨大皺壁型18.2%・萎縮びらん型38.8%とむしろ萎縮びらん型に多い傾向があった。これらのことは臨床病理所見で、巨大皺壁型が萎縮びらん型より M(MC)領域癌が多い傾向にあったこと、癌先進部における癌細胞集簇形態の I 型が有意に多かったこと、粘膜下浸潤距離が有意に広範であったこと、ならびに萎縮びらん型は巨大皺壁型より高度なリンパ節転移例が多い傾向にあったことがその背景(原因)となっているものと考えられる。岩永²⁰⁾は自験の萎縮びらん型に相当する IIc びらん型ではリンパ節の徹底的郭清を、自験の巨大皺壁型に相当するすうへき型では局所に癌遺残がないように広範な切除が必要であることを強調している。このことは自験例の検討からも重要であると思われる。

4型癌の5年生存率は治癒切除例で0~21%¹⁾、非治癒切除例では0~3.2%¹²⁾とその治療成績は不良である。自験例の5年生存率は治癒切除例15.2%・非治癒切除例5.7%であり、前者は後者より有意に良好であった。このことより手術に際しては治癒切除するよ

う心掛けることが重要で、特にow (+)・aw (+) あるいはn>Rは手術によって回避しうる可能性があるため、術中組織診を含めて十分な切除・郭清範囲を決定する必要があると考えられる。4型癌の補助化学療法の延命効果はまだ明らかでない。北岡ら²³⁾は手術単独例に比べMF療法例の治療成績は良好であったと述べ、岩永⁴¹⁾はMMC・ADR・5-FUなどの大量投与は有効であったと述べている。一方、弘野ら⁴²⁾は手術単独との比較は行っていないが、MF'群・MF'・PSK群・MF'・PSK-LMS群の3群間の生存率に有意に差が認められなかったと報告している。control trialではないが、自験のMF(MF')-OK 432長期投与群(MMC 30mg以上・5-FU 36mg以上もしくはTegafur 72mg以上・OK-432 50KE以上)と補助化学療法を行わなかった手術単独例との比較では、前者の生存率は後者より有意に良好であった。したがって治療に際しては治癒手術を行うよう配慮し、術中術後の補助化学療法を長期間併用することにより良好な治療成績が期待されるものと思われる。

最近、北岡ら²³⁾がスキルス胃癌に抗エストロジェンホルモン製剤tamoxifenを含む内分泌化学療法群と化学療法群の比較試験を行った結果、ER値のいかんを問わず前者は後者より生存率が良好で、ER(+)例はER(-)例よりも良好である傾向があったと報告して以来、4型癌に対する内分泌化学療法が注目されている。前述のとおり、自験例の免疫組織化学的検討結果から4型癌では32.1%に、亜型別では巨大皺壁型39.0%・萎縮びらん型25.6%に内分泌ホルモン産生癌細胞が認められたことより、内分泌療法の可能性が示唆される。現在、巨大皺壁型を中心に抗エストロジェン・免疫化学療法群と免疫化学療法群に分けcontrol trialを行い、症例集積中である。

結 語

昭和40年以降19年間に当科で切除し精査可能であった102例の4型癌を対象に、肉眼形態から巨大皺壁型48例と萎縮びらん型54例に2亜分類して臨床病理学的に検討するとともに、昭和46年以降13年間の切除4型癌84例について免疫組織化学的にも検討し、次のとおりの結果と結論を得た。

(1) 男女比は1:1.7で4型以外の切除胃癌の2.2:1と比較すると女性に多く(p<0.01)、その平均年齢は男56.6歳・女52.1歳で男より女に若年発生の傾向(p<0.1)があり、女では巨大皺壁型は萎縮びらん型より若年に発生していた(p<0.05)。

(2) 臨床病理学的に2亜型間の占居部位に差(p<0.005)がみられ、巨大皺壁型は萎縮びらん型よりM(MC)・全周性の癌が多かった。

(3) 巨大皺壁型は萎縮びらん型よりも浸潤先進部の癌細胞集簇形態のI型が多く(p<0.01)、粘膜下層以下の深部浸潤が広範であった(p<0.01)。

(4) 4型癌のE₂・SP1・HCG・CEAの免疫組織化学的染色陽性率はそれぞれ15.5%・21.4%・23.8%・82.4%であり、前3者の内分泌関連物質の複数陽性例ならびにCEA高度陽性例は萎縮びらん型よりも巨大皺壁型に多い傾向があった(p<0.1)。

(5) 治癒切除は36.5%、非治癒切除は63.5%で、2亜型間で治癒程度に差を認めなかった。非治癒切除因子はP(+)29.4%・n>R 17.6%・ow(+)またはaw(+)9.8%・H(+)5.7%であり、P(+)・H(+)による非治癒切除では2亜型間で差を認めなかったが、n>Rによる非治癒切除は巨大皺壁型より萎縮びらん型に多い傾向(p<0.1)があり、ow(+)あるいはaw(+)による非治癒切除は萎縮びらん型よりも巨大皺壁型に多かった(p<0.05)。

(6) 5年生存率は治癒切除15.2%・非治癒切除5.7%で、前者の生存率曲線は後者より良好であった(p<0.05)が、2亜型間に差はみられなかった。MF(MF')療法による化学療法群と手術単独群の5年生存率は16.8%・5.0%で、前者の生存率曲線は後者よりも良好であった(p<0.05)。巨大皺壁型では化学療法群の生存率曲線は手術単独例よりも良好であった(p<0.05)が、萎縮びらん型の生存率曲線に化学療法の有無で差を認めなかった。

以上の結果より、巨大皺壁型は萎縮びらん型より若年の女性に好発し、多彩な内分泌関連物質を産生していることより内分泌療法の可能性が示唆される。治療に際しては、特に巨大皺壁型では切除断端に癌遺残がないよう広範囲切除を、萎縮びらん型ではn>Rとならぬよう徹底的なリンパ節郭清を行うよう配慮すべきであり、さらに術中術後の長期化学療法を行うことによって4型癌、特に巨大皺壁型の治療成績は向上するものと考えられる。

本論文の要旨の一部は第45回日本臨床外科医学会総会(昭和58年10月、広島)、第25回日本消化器外科学会総会(昭和60年2月、横浜)において発表した。

文 献

- 1) 渡辺忠弘: BorrmannIV型胃癌の臨床病理組織学的ならびに組織化学的研究。日臨外医会誌 40: 66-82, 1979

- 2) 佐々木公一, 武藤輝一, 西巻 正: 「スキルス胃癌」に対する外科治療. 消外セミナー 21: 151-168, 1985
- 3) 北岡久三, 三輪 潔: スキルスの予後. 臨成人病 7: 1835-1839, 1977
- 4) 児玉好史, 副島一彦, 松坂俊光ほか: Borrmann IV型胃癌の臨床病理学的検討. 癌の臨 23: 191-197, 1977
- 5) 喜納 勇: 胃スキルスの病理と発生. 癌の臨 30: 703-709, 1984
- 6) 岩永 剛, 熊野健彦: 臨床病理学的特徴よりみたスキルス胃癌の初期病型. 日臨 30: 1568-1574, 1972
- 7) 岡島邦雄, 山田真一: 「スキルス胃癌」の再発形式と予後. 消外セミナー 21: 49-66, 1985
- 8) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約(改訂11版), 金原出版, 東京, 1985
- 9) Hsu S, Raine L, Fanger H: The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase techniques. Am J Clin Pathol 75: 816-821, 1981
- 10) 辻 泰邦: ボールマンIV型胃癌. 癌の臨 70: 42-48, 1978
- 11) 中根恭司, 駒田尚直, 浅尾寧延ほか: Borrmann4型胃癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 18: 758-764, 1985
- 12) 望月福治, 北川正伸: 残された胃癌—スキルス. 胃集団検診より. Medicina 14: 21-23, 1977
- 13) 三井久三, 岡部治弥, 八尾恒良ほか: スキルスの臨床と病理. 臨科学 8: 1354-1361, 1972
- 14) 竹田彬一, 服部誠一, 橋本陸弘ほか: Borrmann IV型胃癌の臨床的, 疫学的研究. 京都府医大誌 84: 91-97, 1974
- 15) 佐野量造, 下田忠和, 竹内 正: スキルス(Linitis plastica)の組織発生に関する病理学的ならびに生化学的研究. 胃と腸 9: 455-465, 1974
- 16) 山口俊晴, 河野研一, 成沢富雄ほか: Borrmann IV型を示す硬性胃癌の比較. 癌の臨 24: 185-188, 1978
- 17) 中村恭一, 菅野晴夫, 杉山憲義ほか: 胃硬癌の臨床的ならびに病理組織学的所見. 胃と腸 11: 1275-1284, 1976
- 18) 喜納 勇: 「スキルス胃癌」の概念と病理. 消外セミナー 21: 3-15, 1985
- 19) 吉井隆博: 胃スキルスの病理と発生. 癌の臨 30: 703-709, 1984
- 20) 岩永 剛, 古河 洋, 谷口春生ほか: Borrmann4型胃癌の肉眼形態的にみた癌の進展形式. 癌の臨 29: 120-124, 1983
- 21) 神前五郎: 胃癌のリンパ行性進展. 外科治療 19: 889-893, 1968
- 22) 古河 洋, 岩永 剛, 寺沢敏夫ほか: 胃癌の発生進展に及ぼす女性ホルモンの影響. 日消病会誌 76: 2376-2381, 1979
- 23) 北岡久三: 胃スキルスの性ホルモン依在性とその治療. 癌と化療 10: 2453-2460, 1983
- 24) Friedmann MA, Demanes DJ, Hoffman PG: Hepatomas: Hormone receptors and therapy. Am J Med 73: 362-366, 1982
- 25) Farber M, Conard S, Heinrichs WL et al: Estrogen binding by fibroid tumors and normal myometrium. Obstet Gynecol 40: 479-486, 1972
- 26) Alford TC, Do H-M, Geelhoed GW et al: Steroid hormone receptors in human colon cancers. Cancer 43: 980-984, 1979
- 27) 高見 博, 丸山善久, 清永雅樹ほか: PAP immunoperoxidase法によるヒト膀胱癌組織の内因性エストロゲンの検出. 医のあゆみ 126: 86-87, 1983
- 28) Shimizu M, Wajima O, Miura M et al: PAP immunoperoxidase method demonstrating endogenous estrogen in breast carcinomas. Cancer 52: 486-492, 1983
- 29) Farley A, O'Brien T, Moyer D et al: The detection of estrogen in gynecologic tumors using immunoperoxidase and the dextran coated charcoal assay. Cancer 49: 2153-2160, 1980
- 30) 北岡久三, 吉田茂昭, 大倉久直ほか: 胃スキルスの内分泌化学療法. 代謝 20(臨増癌'83): 237-248, 1983
- 31) 北岡久三, 大倉久直, 吉田茂昭: 「スキルス胃癌」の性ホルモン依在性と内分泌化学療法. 消外セミナー 21: 49-66, 1985
- 32) 高橋俊雄, 小島 治: 「スキルス胃癌」に対する内分泌療法. 消外セミナー 21: 219-231, 1985
- 33) Tatarinov Yu S, Sokolov AV: Development of a radioimmunoassay for pregnancy specific beta 1-globulin and its measurement in serum of patients with trophoblastic and non-trophoblastic tumours. Int J Cancer 19: 161-166, 1977
- 34) Skinner JM, Whitehead R: Pregnancy specific β 1 glycoprotein (SPI) in tumors of the human gastrointestinal tract. Br J Cancer 44: 476-478, 1981
- 35) Ito H, Tahara E: Human chorionic gonadotropin in human gastric carcinoma. Acta Pathol Jpn 33: 287-296, 1983
- 36) Manabe T, Adachi M, Hirano K: Human chorionic gonadotropin in normal, inflammatory and carcinomatous gastric tissue. Gastroenterology 89: 1319-1325, 1985
- 37) 和久本博司: Carcinoembryonic Antigen (CEA)の免疫組織学的研究. 大阪大医誌 27: 121-130, 1975
- 38) 豊野 充: 胃癌における組織内 carcinoembryonic antigen (CEA)の局在と血清CEA値および予後との相関に関する研究. 日消病会誌 82: 1502-1511, 1985
- 39) Tahara E, Ito H, Nakagami K et al: Scirrhous argyrophil cell carcinoma of the stomach with multiple production of polypeptide hormones, amine, CEA, lysozyme and HCG. Cancer 49: 1904-1915, 1982
- 40) 岩永 剛, 熊野忠彦: スキルス胃癌の術後経過と予後. 日臨外医会誌 26: 1101-1106, 1971
- 41) 岩永 剛: Borrmann4型胃癌の病型別治療法. 癌の臨 30: 724-728, 1984
- 42) 弘野正司, 吉中 建, 松木 啓ほか: Borrmann4型胃癌の外科的治療. 癌の臨 30: 717-723, 1984