

胃癌の粘膜面からみた広がり と 壁深達度の関係

—とくに上部胃癌の特徴について—

鳥取大学第1外科

池口 正英	太田 道雄	角 賢一
村田 裕彦	水澤 清昭	菅澤 章
牧野 正人	木村 修	西土井英昭
貝原 信明	古賀 成昌	

RELATIONSHIP BETWEEN THE SIZE OF LESIONS AND INTRAMURAL SPREAD OF GASTRIC CANCER —WITH PARTICULAR REFERENCE TO THE FEATURES OF CARCINOMA OF THE UPPER PORTION OF THE STOMACH—

Masahide IKEGUCHI, Michio OTA, Kenichi SUMI,
Yuhiko MURATA, Kiyooki MIZUSAWA, Akira SUGEZAWA,
Masato MAKINO, Osamu KIMURA, Hideaki NISHIDOI,
Nobuaki KAIBARA and Shigemasa KOGA
1st Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

下部胃癌123例, 中部胃癌101例, 上部胃癌50例につき粘膜面からみた肉眼的癌巣の広がり(肉眼的癌巣面積)と組織学的にみた癌巣の広がり(組織学的癌巣面積)を比較し, 壁深達度との関係を検討した。肉眼的癌巣面積と組織学的癌巣面積はよく相関しており, 組織学的癌巣面積が16cm²以下の場合, 進行癌の占める割合は下部胃癌15/102(14.7%), 中部胃癌19/73(26.0%), 上部胃癌18/33(54.5%)と上部胃癌で有意に高く, 同じ大きさの胃癌であっても胃上部の癌はより進行した癌が多かった。さらに, 全摘胃を用いて粘膜筋板の厚さを胃の各部位ごとに測定したところ, 胃上部ほど粘膜筋板は薄く, 粘膜筋板が癌の壁深達に何らかの関わりをもっている可能性が示唆された。

索引用語: 胃癌壁深達度, 癌占居部位, 胃粘膜筋板

はじめに

胃の上部1/3を占居する上部胃癌は, 中部, 下部胃癌に比べ進行癌である場合が多い。これは, 上部胃癌は中部, 下部胃癌に比べ早期発見が技術的に困難であることもその一因であろうが, さらに, 胃の上部(C)では癌そのものの深達中部(M), 下部(A)に比べ速いのではないかということも考えられる。

このような観点からわれわれは, 同じ大きさの胃癌であっても, その壁深達度は占居部位により異なるか否かを検討するとともに, 胃の各領域における粘膜筋板の厚さを測定し比較することにより, 癌の壁深達に

おける粘膜筋板の役割について考察した。なお, 胃癌分類上の用語は胃癌取扱い規約¹⁾に準じた。

対象および方法

1981年から1986年6月までの5年6ヵ月間に鳥取大学第1外科教室において切除された原発胃癌のうち, 癌巣の全割切片(幅5mm)を作製し, 組織学的に癌巣の広がりを検索しえた下部胃癌(A癌): 123例, 中部胃癌(M癌): 101例, および1975年から1986年6月までに切除され, 同様の検索がなされた上部胃癌(C癌): 50例を対象とした。

癌巣の広がりを肉眼的には粘膜面の面積で表わし, 組織学的には10%ホルマリン液で固定された切除胃の正確なmapを作製した後, 病巣を中心とした幅5mm

の階段状連続切片を作製し、胃壁の粘膜から漿膜までの各層において胃癌の水平方向への最大の広がりを見出す部位をmap上に転写し、プランリメーターを使用して面積を算出、これを癌巢の組織学的広がり(組織面積)とした。リンパ管侵襲(ly)の判定に際しては、ヘマトキシリン・エオジン染色でリンパ管腔中に癌細胞群のみられる所見をlyとし、静脈侵襲(v)はWigert染色により判定した。リンパ節転移については、hilusを含む長軸方向の中心1個所より標本を作製し、転移の有無を検索した。

粘膜筋板の厚さの測定については、胃全摘例を用い、病変部より十分離れた正常部位を選び、A, M, Cにおけるそれぞれの小彎、大彎、前壁、後壁の筋板の厚さを測定した。測定に際しては、接眼レンズにマイクロメーターを装着して顕微鏡下で行った。1検体につき3点を測定し、小彎、大彎、前壁、後壁のそれぞれにつき20検体の平均値を算出した。有意差検定にはt検定を用いた。

成績

1. 壁深達度

占居部位別にみた胃癌の壁深達度を図1に示した。早期癌の占める割合は、Aでは99/123(80.5%) (m癌:46/123, 37.4%, sm癌:53/123, 43.1%), Mでは66/101(65.3%) (m癌:29/101, 28.7%, sm癌:37/101, 36.6%)であったのに対し、Cでは17/50(34.0%) (m癌:6/50, 12.0%, sm癌:11/50, 22.0%)とA, Mに比べ有意に低値(p<0.001)であった。逆にps(+)癌はA:11/123(8.9%), M:20/101(19.8%)に対し、C:25/50(50.0%)と高値を示した。

A, M, Cの各領域における癌巢の大きさを一定にし、その壁深達度を比較した。まず、肉眼的にみた癌巢の大きさ別に検討したところ、肉眼的癌巢面積が4.0cm²以下では、A, M, Cともに80~90%が早期癌であった。肉眼的癌巢面積が4.1~16.0cm²では早期癌の占める割合は、A:34/49(69.4%), M:22/40(55.0%), C:8/27(29.6%)と癌占居部位が口側に位置するに

従って漸次低下し、逆にps(+)癌の占める割合は、A:7/49(14.3%), M:8/40(20.0%), C:14/27(51.9%)と増加した(図2)。

つぎに、これらの症例について癌巢の組織学的大きさ別に同様の検索を行った。組織学的癌巢面積が4.0cm²以下の小さな癌では早期癌の占める割合は、A:47/48(97.9%), M:25/27(92.6%), C:7/7(100%)であったが、これら早期癌のうちでsm癌の占める割合は、A:18/47(38.3%), M:10/25(40.0%), C:5/7(71.4%)とA, M, C間で有意差は認められなかったもののCで高い傾向にあった(A, C間:0.05<p<0.10, M, C間:0.10<p<0.20)。一方、組織学的癌

図2 肉眼的癌巢の大きさ別にみた壁深達度

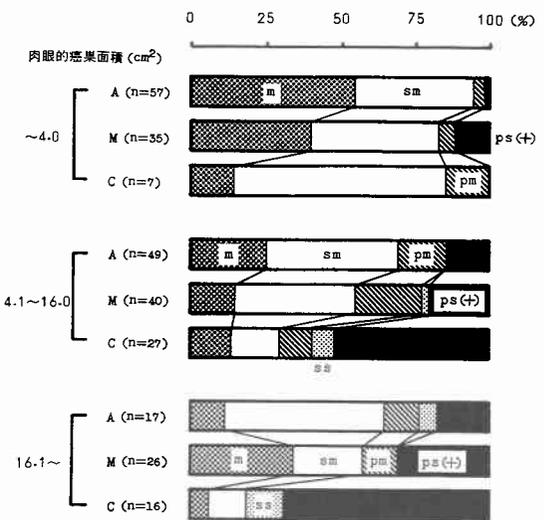


図3 組織学的癌巢の大きさ別にみた壁深達度

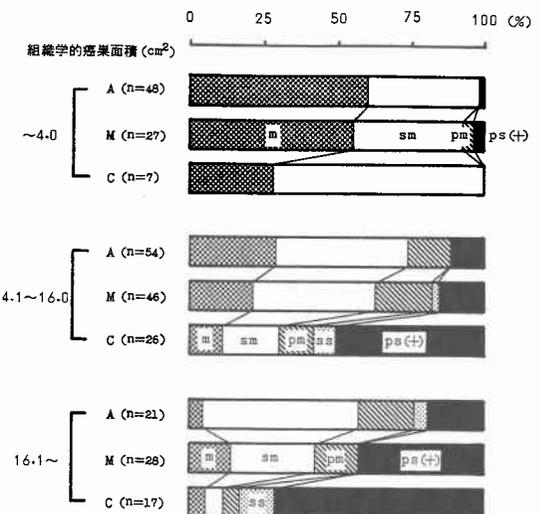
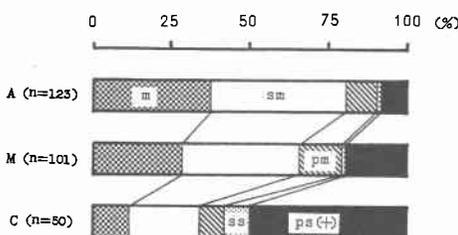


図1 占拠部位別にみた壁深達度



巣面積が4.1~16.0cm²ではps(+)癌の占める割合は、A:6/54(11.1%), M:7/46(15.2%)に比べ、C:13/26(50.0%)とCで有意に高値(p<0.001)を示した(図3)。

肉眼的にみた癌巣の大きさと組織学的に検討した癌巣の大きさを対比してみると、表1に示したごとく、両者の値は近似していた。すなわち、肉眼的にも組織学的にも、同一の癌巣面積を有する癌であっても、占居部位により壁深達度は異なり、特に上部胃癌においてより深達度が高度のものが多い傾向にあった。

2. 組織型

占居部位別にみた胃癌の主組織型を図4に示した。各領域において、中分化型管状腺癌(tub₂)、低分化腺癌(por)が60~70%を占めた。

癌巣の大きさ別に組織型をみてみると、組織学的癌巣面積が4.0cm²以下では、乳頭腺癌(pap)、高分化型管状腺癌(tub₁)、tub₂などの分化型癌が多くを占めたが、組織学的癌巣面積が大きくなるにつれ、por、印環

表1 肉眼的癌巣の大きさと組織学的癌巣の大きさの対比

	(cm ²)	
	肉眼的癌巣の大きさ	組織学的癌巣の大きさ
A (n=123)	8.3 ± 10.1	8.6 ± 9.0
M (n=101)	13.5 ± 22.0	13.6 ± 15.9
C (n=50)	16.4 ± 14.3	13.9 ± 11.0

図4 占拠部位別にみた組織型

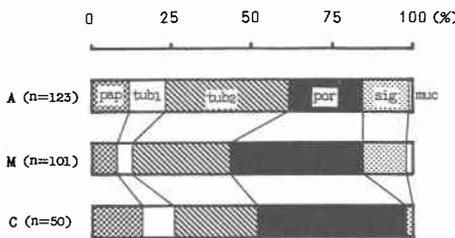


表2 占拠部位・大きさ別にみた主組織型

組織学的癌巣面積 (cm ²)	(%)						
	pap	tub ₁	tub ₂	por	sig	muc	
~4.0	A (n=46)	14.6	14.6	50.0	12.5	8.3	
	M (n=27)	3.7	7.4	48.1	29.6	11.1	
	C (n=7)	14.3	14.3	42.9	14.3	14.3	
4.1~16.0	A (n=54)	13.0	9.3	29.6	27.8	18.5	1.9
	M (n=46)	15.2	2.2	17.4	50.0	13.0	2.2
	C (n=26)	19.2	11.5	27.0	42.3		
16.1~	A (n=21)	4.8	9.5	33.3	33.3	19.0	
	M (n=28)	7.9	5.0	30.7	40.6	13.9	2.0
	C (n=17)	11.8	5.9	17.6	64.7		

細胞癌(sig)の未分化型の占める割合が増加した。しかし、A, M, C間で組織型に差は認められなかった(表2)。

組織学的癌巣面積が16.0cm²以下で、壁深達度がsm以上の症例で、分化型癌と未分化型癌の占める割合を比較してみると、A, M, C間では分化型、未分化型癌の割合はほぼ同等であった(表3)。

3. リンパ節転移、脈管侵襲

リンパ節転移(n)陽性率は、A:21/123(17.1%), M:19/101(18.8%), C:24/50(48.0%)であり、リンパ管侵襲(ly)陽性率はA:33/123(26.8%), M:27/101(26.7%), C:30/50(60.0%)、また、静脈侵襲(v)陽性率はA:18/123(14.6%), M:14/101(13.9%), C:23/50(46.0%)とn, ly, vの各陽性率は、A, Mに比べCで高値であった。しかし、この結果は主としてCにおいて進行癌が多かったためと推察された。そこで、早期癌において癌巣の大きさ別にn, ly, v陽性率を比較検討した。リンパ節転移陽性率は、組織学的癌巣面積4.0cm²以下では、A:2/47(4.3%), M:1/25(4.0%)に対しC:0%であり、組織学的癌巣面積4.1~16.0cm²では、A:2/40(5.0%), M:2/29(6.9%)に対しC:0%とCではリンパ節転移を認めなかった。組織学的癌巣面積が16.1cm²以上となると、A, Mではリンパ節転移陽性率も高くなるが、Cでは例数が少ないため比較検討しえなかった(表4)。一方、早期癌の脈管侵襲陽性率に関しては、癌の占居部位別の差は認められなかった(表5)。

4. 粘膜筋板の厚さ

組織学的に同じ広がりをも有する癌であっても、癌発生部位により壁深達度が異なることは、癌自体の組織型に差がないとすれば、癌発生部位である胃のそれぞ

表3 分化型癌と未分化型癌の比率(組織学的癌巣面積16cm²以下、深達度sm以上)

	(%)	
	分化型癌	未分化型癌
A (n=57)	34 (59.6)	23 (40.0)
M (n=48)	20 (41.7)	28 (58.3)
C (n=28)	16 (57.1)	12 (42.9)

表4 早期癌における癌巣の大きさ別にみたリンパ節転移率

組織学的癌巣面積 (cm ²)	~4.0			4.1~16.0			16.1~		
	A (n=47)	M (n=25)	C (n=7)	A (n=40)	M (n=29)	C (n=8)	A (n=12)	M (n=12)	C (n=2)
n(-)	95.6	96.0	100	95.0	93.1	100	75.0	83.3	100
n1(+)	4.3	4.0	0	5.0	3.4	0	16.7	8.3	0
n2(+)	0	0	0	0	3.4	0	8.3	8.3	0

表5 早期癌における癌巣の大きさ別にみた脈管侵襲陽性率

癌の大きさ	~4.0			4.1~16.0			16.1~			
	A (n=47)	M (n=26)	C (n=7)	A (n=40)	M (n=29)	C (n=6)	A (n=12)	M (n=12)	C (n=2)	
ly	ly0	91.5	96.0	85.7	82.5	86.2	87.5	58.3	75.0	100
	ly1	4.3	4.0	14.3	12.5	10.5	12.5	8.3	0	0
	ly2	4.3	0	0	2.5	3.4	0	3.5	0	0
	ly3	0	0	0	2.5	0	0	0	25.0	0
v	v0	95.6	96.0	100	90.0	93.1	87.5	83.3	91.7	50.0
	v1	4.3	4.0	0	10.0	3.4	12.5	16.7	8.3	50.0
	v2	0	0	0	0	3.4	0	0	0	0

表6 部位別正常組織における粘膜筋板の厚さ (Mean±SD, μm)

	小彎	大彎	前壁	後壁
A	127.6±55.9	115.7±53.0	121.9±47.0	130.5±97.4
M	104.0±56.2	63.2±23.3	87.2±31.1	81.8±38.9
C	77.9±38.1	45.4±24.8	49.2±26.5	55.6±34.7

** p<0.001, * p<0.05

これらの部位に何らかの生理学的、解剖学的な特異性が存在するものと考えられる。そこでわれわれは、粘膜筋板に注目し、胃全摘例を用いて小彎、大彎、前壁、後壁の正常部位の粘膜筋板の厚さを測定した。

結果を表6に示した。小彎、大彎、前壁、後壁においてSD幅は大きいものの粘膜筋板の厚さはCで最も薄く、ついでM、Aの順であった。

考 察

胃上部の癌は中部、下部の癌に比べ、小さいながらも進行癌である場合が多い。従来の報告は、癌巣の最大径別に壁深達度を比較したものであり²⁾、組織学的な癌巣の広がりや面積として表わし、壁深達度と比較した報告は少ない。

今回われわれは、固定標本を用いて肉眼的に癌巣の広がりを計測するとともに、5mm幅の階段状連続切片を作製し、胃壁の各層において癌が最も水平方向に広がった部位を組織学的に計測した。これをmap上に転写し、組織学的癌巣面積として算出し、同じ面積を有する癌であっても占居部位により壁深達度が異なるか否かを検討した。その結果、肉眼的にも組織学的にも同一の面積を有する癌であっても、壁深達度は占居部位により異なり、上部胃癌は中部、下部の胃癌に比べ進行癌の占める割合が高かった。このことから、上部胃癌は中部、下部の癌に比べ、癌が小さなうちから粘膜筋板を破り、漿膜へと深達しやすいのではないかと考えられた。この傾向を生み出す要因が、1) 癌の組織型の違いによるのか、2) 癌発生部位の粘膜、粘膜筋板、その他の解剖学的要因の違いによるのかを検討するこ

とは、胃癌の発育進展を研究する上で重要な課題と考えられる。

胃癌の組織型の違いにより癌の発育進展速度に差があるか否かについて、菅原ら³⁾は微小胃癌、小胃癌を用いて検討し、これらの小さな胃癌には分化型癌が多いこと、未分化型癌の場合には粘膜筋板の断裂を伴う粘膜下浸潤例が多いことから、分化型胃癌に比べて未分化型胃癌の方が発育速度が速いのではないかと推察している。しかし、渡辺ら²⁾は胃幽門前庭部に限ってみると、癌の壁深達度と組織型との間には明らかな関係はみられなかったとのべている。われわれの検討では、組織学的癌巣面積が16.0cm²以下で深達度がsm以上の症例では、分化型癌と未分化型癌の占める割合はほぼ同じであり、組織型の違いにより壁深達度に差はないと考えられる。

同じ広がりやを有する癌であっても、その発生部位により癌の壁深達度が異なることは、組織型に差がないとすれば、癌発生部位の生理学的、解剖学的なちがいにもとづくのではないかと考えられる。そこで注目されるのは粘膜筋板の役割である。粘膜内に生じた癌が粘膜筋板を穿破し、粘膜下層へといたる過程は、胃癌の壁深達の始まりと考えられ、従来より多くの報告がなされている。門倉⁴⁾は、癌が粘膜筋板を破り粘膜下層へ侵入する形式を圧壊型、組織間隙型、潰瘍型の3型に分類し、血管、リンパ濾胞、異所性腺腔など筋板の生理的、非生理的間隙を伝わって癌が粘膜下層へ侵入する形式が最も多かったとしている。一方、藤本⁵⁾は、癌が粘膜下層へ侵入する際に、粘膜筋板に存在する血管やリンパ濾胞を経由することはまれであると報告している。この粘膜筋板が癌深達の障害となりうるか否かは異論の多いところであるが、潰瘍合併を除いて、癌が粘膜筋板の間隙を通過して粘膜下層へ侵入するにしろ、粘膜筋板を直接破壊し侵入するにしろ、粘膜内に存在する癌にとって粘膜筋板は粘膜下層への深達の際の一種の障害となる可能性は否定できない。山田ら⁶⁾は、胃底腺粘膜部と幽門腺粘膜部の粘膜筋板の水平連続切片を作製し、粘膜筋板は筋線維が錯走しメッシュ構造を呈しているが、胃底腺粘膜部の方が幽門腺粘膜部より薄く、最大径が41mm以上のsm癌で中間帯付近に位置する未分化型癌では、粘膜下浸潤部位は粘膜内癌巣の広がりに対して胃底腺領域の方向に片寄る傾向があり、その原因として胃底腺粘膜部の方が幽門腺粘膜部より粘膜筋板が有意に薄いことをあげている。われわれの成績でも、癌巣面積が4.0cm²以下の小さな癌では早期癌の占める割合が高くなるが、胃上部では有意差はないものの早期癌の中でsm癌の比率が高

かった。さらに、小彎、大彎、前壁、後壁における粘膜筋板の厚さの平均は、胃上部で45.4~72.9 μm 、中部で63.2~104.0 μm 、下部では115.7~130.5 μm と胃上部の粘膜筋板は中部、下部のそれに比べ有意に薄く、粘膜筋板の薄い胃上部では小さな癌であっても粘膜筋板を破り粘膜下へ深達する傾向があるのではないかと考えられる。粘膜や皺壁の形成を司どり、組織液の自由な移動があるメッシュ構造を有する粘膜筋板が、癌深達の障壁となりうるか否かを単にその厚さのみから論じることはできないにしても、筋板が薄い胃上部において、癌が深達し易いということは、癌深達のメカニズムの上で粘膜筋板が重要な役割をになっている可能性を示唆するものと考えられる。

しかしながら、上部胃癌、中部胃癌、下部胃癌で脈管侵襲陽性率は差がなく、むしろ上部胃癌のsm, pm例ではリンパ節転移は認められなかった。早期胃癌におけるリンパ節転移率を検討した鈴木ら⁹⁾や松下ら⁹⁾の報告では、胃上部、中部、下部において転移率に有意差はなかったとしている。さらに、武田ら¹⁰⁾や広田ら¹¹⁾は、上部胃癌では早期癌におけるsm癌の占める割合が高いにもかかわらず、リンパ節転移率は最も低いと報告している。小林ら¹²⁾が示した様に、血管分布が胃底腺領域において幽門腺領域の約3倍も多いのであれば、胃上部において脈管侵襲やリンパ節転移は容易に起こりうるであろうし、逆に、岩永ら¹³⁾が言うように、癌のリンパ節転移や脈管侵襲に胃壁の運動が関与しているとすれば、胃上部では中部、下部に比べ蠕動運動が少なく、脈管侵襲やリンパ節転移も起り難いのかも知れない。いずれにしても、脈管侵襲やリンパ節転移には癌の壁深達とは別な要因が関与している可能性も考えられる。

おわりに

下部胃癌123例、中部胃癌101例、上部胃癌50例を対象に、同じ大きさの胃癌であっても占居部位により壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移に差があるか否かを検討するとともに、癌の壁深達における粘膜筋板の役割について考察した。

1. 肉眼的癌巣の大きさと組織学的に検討した癌巣の大きさは近似していた。

2. 組織学的癌巣面積が4.0 cm^2 以下では90%以上が早期癌であったが、Cではsm癌の比率が高く、癌巣面積が4.1~16.0 cm^2 ではps(+)癌の占める割合は、A, Mに比べCで有意に高かった。

3. 組織型では、癌巣の大きさ、深達度別にみてA, M, C間で差は認められなかった。

4. リンパ節転移、脈管侵襲陽性率では早期癌においてA, M, C間で差は認められなかった。

5. 粘膜筋板の厚さはCにおいて有意に薄かった。

以上より、上部胃癌では癌が小さなうちから粘膜下層へ深達しやすいのではないかと考えられ、これには、中部、下部に比べ胃の上部で粘膜筋板の厚さが薄いことから、粘膜筋板が癌の壁深達において重要な役割をになっている可能性が示唆された。しかし、リンパ節転移や脈管侵襲に関しては、胃の運動やその他の要因が関与しているものと考えられた。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂第11版，金原出版，東京，1985
- 2) 渡辺 勇，加藤 洋，坂川正嗣ほか：胃癌の癌極達率についての病理組織学的研究。胃と腸 12：1231-1236，1977
- 3) 菅原 暢，大内明夫，清水文人：微小胃癌および小胃癌の臨床病理学的研究—特に胃癌の初期進展様式とその臨床的意義について—。日外会誌 87：1313-1323，1986
- 4) 門倉萩郎：胃癌の拡がりや胃壁内進展に関する研究。日外会誌 69：555-564，1968
- 5) 藤本成照：早期胃癌進展の病理学的研究。癌の臨 16：25-37，1970
- 6) 山田義直，加藤 洋，北川知行ほか：胃癌領域の粘膜下浸潤を起こしやすい傾向。癌の臨 29：807-810，1983
- 7) 山田義真，加藤 洋，菅野晴夫：胃癌の進展過程における粘膜筋板の意義。癌の臨 30：1657-1664，1984
- 8) 鈴木博孝，遠藤光夫，鈴木 茂ほか：早期胃癌におけるリンパ節転移の検討。日消外会誌 17：1517-1526，1984
- 9) 松下昌裕，蜂須賀喜多男，山口晃弘ほか：早期胃癌328例の臨床病理学的検討。日消外会誌 19：1925-1929，1986
- 10) 武田仁良，掛川暉夫，福嶋博愛ほか：早期胃癌症例の検討。日臨外医会誌 43：667-670，1982
- 11) 広田映五，海上雅光，板橋正幸ほか：早期胃癌の病理。病理形態と予後。消外 4：295-300，1981
- 12) 小林頭彦，竹田彬一，服部誠一ほか：胃粘膜の血管構築に関する研究—胃底腺領域と幽門腺領域の微細血管構築について—。日消病会誌 73：169-177，1976
- 13) 岩永 剛，古河 洋，多賀一郎ほか：早期胃癌のリンパ節転移と予後。胃癌の診療。外科 Mook 28：63-70，1982