

## 多発胃癌の臨床病理学的検討

東北大学医学部第1外科

齊藤 善広 大内 明夫 後藤 慎二 松野 正紀

### CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES OF MULTIPLE GASTRIC CANCER

Yoshihiro SAITOH, Akio OHUCHI, Shinji GOTOH  
and Seiki MATSUNO

First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

過去14年間に経験した多発胃癌症例49例, 104病巣に関し臨床病理学的検討を行うとともに背景粘膜との関連性も検討した。多発胃癌は同時期の全胃癌切除例の4.4%の頻度であり, 近年増加傾向が認められている。組織学的には分化型癌が全病巣の78.8%を占め早期の分化型癌が多かった。背景粘膜の検索より腸上皮化生粘膜と分化型癌の発生に相関が認められ, 腸上皮化生の進んだ高齢者, 特に60歳以上の男性に多発する傾向が認められた。以上より, 高齢者胃癌の診断, 外科治療の際には, 見落とし病巣のないよう腸上皮化生粘膜の詳細な検索が必要と考えられる。

索引用語: 多発胃癌, 腸上皮化生, 胃癌の背景粘膜

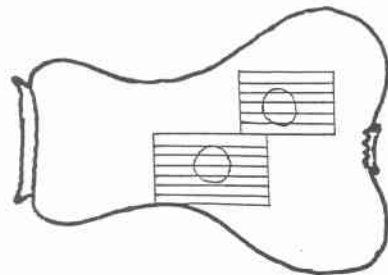
#### はじめに

多発胃癌は1855年 Barth の報告以来, その発生と背景粘膜との関連性, 多中心性発生論<sup>1)2)</sup>など, 発生, 発育様式の問題も含めて, 国内外を問わず多数の研究が行われてきた<sup>3)~5)</sup>。一方近年, 胃透視, 胃内視鏡などの診断技術の向上ならびに切除標本の詳細な病理組織学的検索などにより, 多発胃癌症例の発見率は増加する傾向がみられる。多発胃癌は, 胃癌の組織発生を考える上で重要であることはむろんのこと, 外科治療の際の胃の切除範囲の決定においても, 考慮すべき重要な問題と考えられる。本稿では著者らの経験した多発胃癌49例について臨床病理学的検討を行ったので報告する。

#### 1. 検索対象ならびに方法

1971年4月より1985年3月までの14年間に経験した胃癌切除例1,107例のうち, Moertel<sup>6)</sup>の基準, 1) 各病巣は病理組織学的に悪性像が証明できる, 2) それぞれの病巣が組織学的に正常な胃壁をもって明らかに隔てられている, 3) 各病巣が他方の局所進展ないしは転移を除外できるもの, を満足する多発胃癌症例49例を対象とした。

図1 切除胃標本作製



切除胃は主として大弯側にて切開し, 10%ホルマリン液にて固定した後, 早期胃癌と思われる病巣に対しては, 周囲正常粘膜も十分含む幅約5mmの連続切片を作製した(図1)。

染色は主として Hematoxylin-Eosin 染色のほか, 必要に応じ Alcianblue-PAS, Elastica-Masson 染色も加味して鏡検した。

胃癌の肉眼分類ならびに組織型は, 胃癌取扱規程<sup>7)</sup>に従った。

胃の背景粘膜の分類は中村ら<sup>7)</sup>の定義に準じた。すなわち, 腸上皮化生のない胃底腺粘膜領域を限界づける線をF境界線, 層状に出現する胃底線粘膜領域を限界づける線をf境界線とし, F, f両境界線間を中間帯とした(図2)。

<1988年10月12日受理>別刷請求先: 齊藤 善広  
〒980 仙台市星陵町1-1 東北大学医学部第1外科

図2 胃の背景粘膜

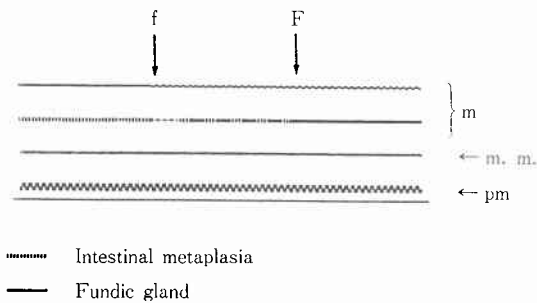


表1 多発胃癌症例

胃癌切除例	1107例
多発胃癌	49例 (4.4%)
(男40, 女9)	
2病巣	44例
3病巣	4例
4病巣	1例
(S. 46. 4 ~ S. 60. 3 東北大学第1外科)	

また、主病巣、副病巣の定義はより深達度の深い病巣を主病巣とし、深達度が同等の場合はより面積の広い病巣を主病巣として扱った。

有意差検定は $\chi^2$ 検定で行い、危険率5%以下を有意差ありと判定した。

2. 検索結果

1) 頻度, 男女比, 病巣数

過去14年間に当科で経験した多発胃癌症例のうち、検索可能であった症例は49例であり、同時期の胃癌切除例の4.4%であった(表1)。

病巣数は2病巣であったものが44例、3病巣が4例、4病巣が1例で計104病巣であった。

性別では男女比が4.4:1と、同時期の全胃癌症例の男女比2.1:1に比べ男性に多い傾向がみられた。

2) 多発胃癌の年齢分布

年齢分布をみると、60歳代にピークを有し、60歳以上が49例中35例、71.4%を占めた。さらに、3病巣以上を有する症例はすべて60歳以上であり、高齢者に多発する傾向がみられた(表2)。

3) 各年齢層における男女別頻度

各年齢層における頻度を男女別にみると、女性では各年齢層における頻度の差は特に認められなかった。一方、男性においては60~69歳が21例、8.8%、70歳以上が9例、7.9%と60歳以上の男性が30例、8.5%を占

表2 多発胃癌の年齢分布

	40~49	50~59	60~69	70~	(歳)
2病巣	7	7	21	9	
3病巣			2	2	
4病巣			1		
計	7(14.3)	7(14.3)	24(49.0)	11(22.4)	(%)

平均年齢 62.2歳 (43~83歳)  
 (男 62.9歳 女 58.9歳)

図3 各年齢層における多発胃癌の男女別頻度

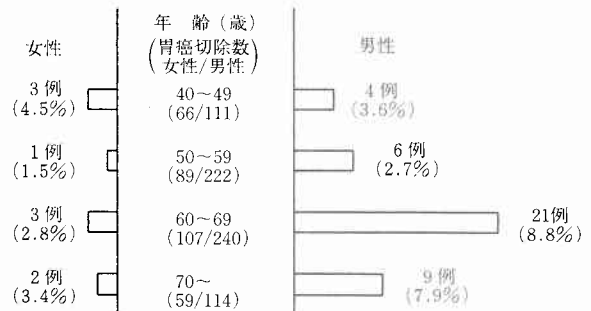


表3 多発胃癌の進行度

副/主	早期	進行	計
早期	35 (71.4)	8 (16.3)	43 (87.8)
進行	0	6 (12.2)	6 (12.2) (%)

め、60歳以下の男性に比べ有意に高頻度であった( $p < 0.005$ )(図3)。

4) 多発胃癌の進行度

進行度を主病巣と副病巣との関係よりみると、早期胃癌どうしの組み合わせが35例、71.4%と最も多かった。さらに、主、副病巣のいずれか一方に早期胃癌を有する症例は、43例、87.8%と高率であった(表3)。

5) 多発胃癌と組織型

組織型を分化型(pap, tub<sub>1</sub>, tub<sub>2</sub>), 未分化型(por, sig, ud)に分けて検討すると、104病巣のうち分化型癌は82病巣、78.8%を占め、未分化型癌は22病巣、21.2%であった。主、副病巣の組み合わせ別にみると、主病巣が分化型であった症例は、副病巣も全症例が分化型であり、34病巣、69.4%と最も多かった。一方、未分化型どうしの組み合わせは5病巣、10.2%のみであった。また、各病巣が同種組織型を示した症例は39例、79.6%であり、異なった組織型を示した症例は10例、20.4%であった(表4)。

表4 多発胃癌と組織型

副/主	分化	未分化	計
分化	34 (69.4)	10 (20.4)	44 (89.8)
未分化	0	5 (10.2)	5 (10.2)
分化型癌	82病巣 (78.8)		
未分化型癌	22病巣 (21.2)		
同種組織型	39例 (79.6)		
異種組織型	10例 (20.4) (%)		

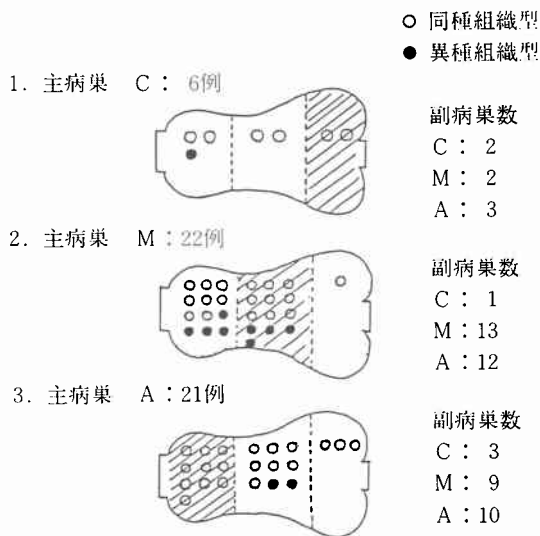
表5 主, 副病巣間の距離

	0~2.0	2.1~4.0	4.1~6.0	6.1~(cm)
病巣数	16	21	14	4
(%)	(29.1)	(38.2)	(25.5)	(7.3)

表6 病巣部の周辺粘膜

	腸上皮化生	中間帯	固有胃粘膜		計
			幽門腺	胃底腺	
分化型	61	12	9		82
未分化型	6	8	5	4	22
			2	6	
計	67	20	17		104

図4 主, 副病巣の占拠部位と組織型



6) 占居部位と組織型

各病巣の占居部位をC, M, Aの各領域に分け, 占居部位と組織型との関係を見ると, 主病巣の占居部位を斜線で示すが, C領域が6病巣, M領域が22病巣, A領域が21病巣とM・A領域で43病巣, 87.8%を占めた。また, 副病巣の占居部位も, C領域6病巣, M領域24病巣, A領域25病巣と, 主病巣とはほぼ同様の頻度を示した。占居部位と組織型との関係を見ると, 白丸は主病巣と副病巣が同種組織型を示すものとし, 黒丸は異種組織型を示すものとしたが, 主病巣と同一領域に存在する副病巣25病巣のうち同種組織型であったものは21病巣, 84.0%を占めた。逆に, 主病巣と異種組織型を呈した副病巣は11病巣存在するが, それらのうち7病巣, 63.6%は主病巣と副病巣が異なる領域に存在した。また, 同一領域に存在しながら異種組織型を呈したものはM領域に存在するわずか4病巣のみであった(図4)。

7) 主, 副病巣間の距離

主病巣と副病巣間の距離を腫瘍縁間の距離として検索したところ, 2.0cm以下が16病巣, 2.1cmより4.0cmまでが21病巣, 4.1cmより6.0cmまでが14病巣と, 6.0cm以下のものが55病巣中51病巣, 92.7%とほとんどの病巣が6.0cm以内の範囲に存在した(表5)。

8) 病巣部の周辺粘膜の性状

病巣部の背景粘膜を調べるため, 病巣の周辺粘膜を腸上皮化生粘膜(以下IM), 固有胃粘膜(以下PG), それらの移行部である中間帯(以下IZ)の3種に分けて検討した(表6)。104病巣を分化型癌と未分化型癌とに分けてみると, 分化型癌では82病巣のうち周辺粘膜がIMであったものは61病巣, 74.4%を占めた。逆に, PG内に存在したものは, 幽門腺領域5病巣, 胃底腺領域4病巣の, 計9病巣, 11.0%のみであった。次に未分化型癌をみると, 22病巣のうちIM内に存在したものは6病巣, IZ内8病巣, PG内は, 幽門腺領域2病巣, 胃底腺領域6病巣の, 計8病巣と, 周辺粘膜との関係は特に認められなかった。

9) 早期多発胃癌の周辺粘膜

IMは加齢とともに進行すると言われており<sup>7)8)</sup>, 癌の発生時と発見時の背景粘膜の相違も考えられる。そこで, より癌発生時の状態に近いと思われる早期多発胃癌84病巣のみにつき周辺粘膜の性状を調べた(表7)。

分化型癌70病巣のうち周辺粘膜がIMであったものは53病巣, 75.7%と軽度の増加を認めたが, 逆にPGであったものは, 幽門腺領域4病巣, 胃底腺領域3病巣の計7病巣, 10.0%と減少を示した。一方, 未分化型

表7 早期多発胃癌の周辺粘膜

	腸上皮化生	中間帯	固有胃粘膜		計
			幽門腺	胃底腺	
分化型	53	10	7		70
未分化型	1	7	4	3	14
			2	4	
計	54	17	13		84

表8 副病巣の見逃し例

術前診断			
有	42病巣	76.4%	
無	13病巣	23.6% (m; 11, sm; 2)	
腫瘍型/大きさ	0~1.0	1.1~2.0	2.1~(cm)
隆起型	2		2
平坦型	4		
陥凹型	3	1	
混合型	1		
計	10	1	2

癌は、14病巣のうち周辺粘膜がIMであったものは1病巣、7.1%のみに減じ、PGが幽門腺領域2病巣、胃底腺領域4病巣の計6病巣、42.9%と増加を示した。

#### 10) 副病巣の見逃し例

副病巣が術前に診断されなかった見逃し例について検討すると(表8), 副病巣55病巣のうち、術前に診断できた病巣は42病巣、76.4%であり、診断できなかった病巣は13病巣、23.6%(m癌; 11病巣, sm癌; 2病巣)に認められ、これらの症例は切除後に発見された。これら13病巣の腫瘍型を隆起型(I, II<sub>a</sub>, I+II<sub>a</sub>), 平坦型(II<sub>b</sub>), 陥凹型(II<sub>c</sub>, III, II<sub>c</sub>+III), およびそれらの混合型の4型に分けて腫瘍の大きさとの関係を見ると、13病巣のうち10病巣、76.9%が1.0cm以下のいわゆる小胃癌、微小胃癌であり、さらにそのうち4病巣が平坦型であった。また、2.1cm以上の病巣が2病巣存在したが、いずれもII<sub>a</sub>型のm癌であった。これらのうち1病巣は、A領域に存在する5.0×8.0cmの巨大なBorrmann 2型の腫瘍の口側に存在し、他の1病巣は、M領域後壁に存在するII<sub>c</sub>型のsm癌より4cm離れた胃角部付近に存在していた。

### 3. 考 察

多発胃癌の発生頻度は2.7~8.6%と報告されており、各施設により差がみられるが<sup>9)~11)</sup>、近年、早期胃癌症例の増加ならびに切除胃の詳細な肉眼的、病理組

織学的検索などにより増加傾向が指摘されている<sup>9)10)12)</sup>。著者らの経験でも1961年4月より1971年3月までの10年間における頻度は3.1%であったが、それ以降の14年間の頻度は4.4%と増加を認めている。今後早期胃癌の増加につれさらに増加するものと思われる。

男女比は4.4:1と諸家の報告<sup>2)9)</sup>と同様に男性に多く、さらに平均年齢が62.2歳と、同時期の全胃癌症例の57.2歳に比べ高齢であった。また、3病巣以上の多発例は5例存在したが、いずれも60歳以上であり、しかも全例が男性であった。各年齢層における男女別頻度をみても、60歳以上の男性は、同年代の女性、さらに60歳以下の男性に比べ有意に高頻度であった(p<0.05)。これらのことは、高齢、特に60歳以上の男性の、胃癌の多発性に対するhigh risk factorの存在を示唆するものと思われる<sup>11)13)</sup>。

癌の進行度は、早期癌どうしの組み合わせが50~60%、いずれか一方に早期癌を有する症例は90%前後との報告<sup>11)~14)</sup>が多いが、著者らの症例でも同様の結果を示し、それぞれ71.4%、87.8%と早期癌の占める頻度が高かった。

組織型についても諸家の報告<sup>9)~11)14)15)</sup>では分化型癌の占める頻度が高く、70~90%を占めているが、著者らの症例でも78.8%に認められており、分化型の早期癌が多いという傾向が認められる。

主病巣と副病巣における組織型の組み合わせでは、各病巣が同種組織型を示した症例が79.6%にみられるが、これらを占居部位との関係よりみると、同一領域に存在した病巣の84%は同種組織型であった。癌の組織発生上、多中心性発生によるものなのか、または、散在する、もしくは大きなhigh risk mucosaよりの個々の発生<sup>11)6)</sup>であるのか、さらには壁内転移など、多発胃癌の定義に立ち返るものなのか、微妙な問題を含むものと思われる。そこで、各病巣の背景の性状を検討してみたが、分化型癌82病巣のうち周辺粘膜がIMであったものは61病巣74.4%を占め、さらに、より癌発生時の背景粘膜の性状に近いと思われる早期の分化型癌では、70病巣のうち53病巣、75.5%がIM内に存在し、PG内は7病巣、10%に減少している。逆に、早期未分化型癌の周辺粘膜がIMであったものは14病巣のうち1病巣、7.1%のみであり、分化型癌は未分化型癌は比べ有意にIMとの相関が認められ(p<0.005)、互いに発生母地が異なるものと思われた<sup>9)</sup>。

IMと胃癌との関連性は、古くはSchmidt<sup>17)</sup>(1896)の報告以来、内外を問わず数多く議論されてき

た<sup>18)~23)</sup>。また、Konjetzny<sup>18)</sup>(1938)、Hurst<sup>25)</sup>(1929)らは慢性胃炎、特に慢性萎縮性胃炎が前癌状態であると報告している。現在、IMは慢性萎縮性胃炎の進行とともに出現する粘膜の不完全改築と萎縮の過程の帰結、とする説<sup>17)18)21)25)</sup>が一般的であり、慢性胃炎に常にIMが伴うか否かについては諸説<sup>25)~27)</sup>があるものの、慢性萎縮性胃炎の進行とともにIMが発生し、その進展段階における何らかの異常が、胃癌、特に分化型胃癌の発生に強く関与するものと考えられる。中村ら<sup>7)</sup>は、IMの進展は男性が女性より10年先行すると述べており、その説に従えば高齢男性に分化型胃癌が多発しやすいことも理解される。しかしながら一方では、IMは加齢とともに不偏的に進行する胃粘膜の改築構造であり、pre-cancerというよりはむしろ、paracancer(側癌性病変)との考え<sup>23)27)28)</sup>もあり、今後IMの質的研究がさらに必要と思われる<sup>29)30)</sup>。

術前診断での副病巣の見逃し例は55病巣中13病巣、23.6%に認められたが、報告では14.5~56.4%と、各施設により差が認められる<sup>9)14)31)32)</sup>。また、見逃された病巣の大きさは10~20mm以下が多いとの報告<sup>9)14)31)32)</sup>がみられるが、著者らの症例においては10mm以下が76.9%と大半を占めた。主病巣と副病巣間の距離は6cm以下が92.7%と、ほとんどが主病巣より6cm以内に存在するものの、主病巣と副病巣がC領域とA領域とに離れて存在する場合は55病巣中6病巣、10.9%にみられたことは、術前診断に際し多発胃癌の存在の有無を常に念頭におくべきと考えられた。

IMは、胃内視鏡または胃透視検査においては、粘膜皺壁の平坦化と不規則な胃小区(areae)の出現としてとらえられる<sup>34)35)</sup>ことが多く、高齢者、特に60歳以上の男性の場合には、主病巣の噴門側、幽門側ともにIMの及ぶ範囲の詳細な検索が必要と思われる。

さらに、噴門部に早期胃癌が存在する場合、特にそれが分化型早期胃癌の場合は、幽門部の胃粘膜はすでに完全にIMに置換されていることが十分に考えられ<sup>8)</sup>、噴門側胃切除を行う際には、幽門部に多発胃癌の他病巣が存在しないかどうか十分注意すべきと思われる。

#### まとめ

1. 多発胃癌の発生頻度は4.4%であったが、近年増加傾向が認められている。
2. 多発胃癌は高齢、特に60歳以上の男性に高頻度に認められた。
3. 進行度は、早期胃癌どうしの組み合わせが71.4%

を占め、組織型では分化型癌どうしの組み合わせが69.4%と、分化型早期癌が多かった。

4. 存在部位は、M・A領域に多く、主病巣と副病巣間の距離は6cm以下が92.7%を占めたが、C、A領域に離れて存在する副病巣も10.9%存在した。

5. 病巣部の周辺粘膜の検索より、分化型癌と腸上皮化生粘膜との強い相関が認められたが、未分化型癌は分化型癌とは発生母地が異なるものと思われた。

6. 高齢男性の胃切除、特に噴門側切除を行う際には、幽門部に多発胃癌が存在しないかどうかを術前検査にて十分注意して検索すべきと思われた。

#### 文 献

- 1) Collins WT, Gall EA: Gastric carcinoma: A multicentric lesion. *Cancer* 5: 62-72, 1952
- 2) 朝倉元晴: 胃における多発癌の病理組織学的研究. *癌の臨* 5: 789-814, 1959
- 3) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16: 1358-1404, 1932
- 4) Moertel CG, Barga JA, Soul EH: Multiple gastric cancer. Review of the literature and study of 42 cases. *Gastroenterology* 32: 1095-1103, 1957
- 5) 第3回胃癌研究会: 多発胃癌の問題. *癌の臨* 9: 735-748, 1963
- 6) 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
- 7) 中村恭一, 菅野晴夫, 高木國夫ほか: 胃癌の組織発生. *外科治療* 23: 435-448, 1970
- 8) 中村恭一: 胃癌の構造. 医学書院, 東京, 1982
- 9) 山村卓也, 高浜龍彦, 小西敏郎ほか: 重複胃癌の検討. *外科* 22: 436-440, 1980
- 10) 金子芳夫, 龍村俊樹, 中川正昭ほか: 同時性多発胃癌の検討. *外科診療* 22: 436-440, 1980
- 11) 古河 洋, 岩永 剛, 市川 長ほか: 多発性胃癌の問題点. *日消外会誌* 18: 651-654, 1985
- 12) 馬場保昌, 中村恭一, 菅野晴夫ほか: 二重複胃癌の病理組織学的研究—組織型の組み合わせに関する解析—. *癌の臨* 19: 28-38, 1973
- 13) 亀岡信悟, 押淵英明, 鈴木博孝ほか: 多発胃癌の臨床病理学的検討. *癌の臨* 24: 289-292, 1978
- 14) 今田敏夫, 野口芳一, 山本裕司ほか: 多発胃癌の検討. *外科* 45: 185-190, 1983
- 15) 高橋俊雄, 伊藤順造: 多発胃癌の検討. *消外* 6: 141-144, 1983
- 16) 佐久間晃, 早川 勝, 渡辺忠信ほか: 増殖様式よりみた多発胃癌. *癌の臨* 24: 588-593, 1978
- 17) Schmidt A: Untersuchungen über das menschliche Magenepithel unter normalen und path-

- ologischen verhältnissen. Virchows Arch Pathol Anat 143 : 477—508, 1896
- 18) Stout AP: Gastric mucosal atrophy and carcinoma of the stomach. N Y State J Med 45 : 973—977, 1945
- 19) Morson BC: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. Br J Cancer IX : 377—385, 1955
- 20) 長与健夫: 化生性胃炎より発生した早期胃癌の発生と増殖の様式について. 癌の臨 4 : 270—276, 1958
- 21) 野口 順: 慢性胃炎に於ける腸上皮化生に関する研究. 日外会誌 59 : 63—93, 1958
- 22) 中村恭一, 菅野晴夫, 高木國夫ほか: 胃癌の組織発生. 癌の臨 15 : 627—647, 1963
- 23) 竹本忠良, 川井啓市, 井田和徳ほか編集: 胃の腸上皮化生. 医学図書出版, 東京, 1981
- 24) Hurst AF: Precursors of carcinoma of the stomach. Lancet 2 : 1023—1028, 1929
- 25) 島田信勝, 佐藤雄次郎: 病理組織像よりみた慢性胃炎. 日臨 16 : 174—183, 1958
- 26) 村上忠重, 鈴木武松, 鈴木快輔: 所謂胃炎癌の発生母地に関する組織学的研究. 最新医学 14 : 1—10, 1959
- 27) 佐野量造: 胃疾患の臨床病理. 医学書院, 東京, 1974
- 28) 太田邦夫: 胃癌の発生. 日病理会誌 53 : 3—16, 1964
- 29) Rubio CA, Kato Y, Sugano H et al: Intestinal metaplasia of the stomach. I: Quantitative analysis in gastric peptic ulcer and in incipient adenocarcinoma in Japanese subjects. Anticancer Res 5 : 435—440, 1985
- 30) Silva S, Filipe MI: Intestinal metaplasia and its variants in the gastric mucosa of Portuguese subjects. Human Pathol 17 : 988—995, 1986
- 31) 伊藤順造, 高橋俊雄: 多発早期胃癌からみた胃切除線の検討—見落とし病巣を中心に—. 外科治療 8 : 992—995, 1986
- 32) 後藤精俊, 大西信行, 大西長久: 多発早期胃癌症例の検討. 外科 45 : 1536—1539, 1983
- 33) 熊谷一秀, 中津基貴, 劉 星漢: 胃癌の発育進展よりみた胃切除離線の決定. 癌の臨 30 : 1379—1383, 1984
- 34) 杉山憲義, 竹腰隆男, 丸山雅一: 胃底腺粘膜領域の癌の X 線診断. 胃と腸 15 : 145—154, 1980
- 35) 赤坂裕三, 窪田吉克, 奥田順一: 腺境界と胃病変—腺境界の識別法と腺境界の局在に関連する諸因子を中心に—. 胃と腸 15 : 155—165, 1980