

胃底腺領域癌の臨床的ならびに病理組織化学的検討 —とくに早期癌・早期癌類似進行癌を中心として—

大阪市立大学第1外科

曾和 融生 加藤 保之 西村 昌憲
久保 俊彰 前川 仁 梅山 馨

CLINICAL AND HISTOCHEMICAL STUDIES ON EARLY AND EARLY SIMULATING ADVANCED CARCINOMA LOCATED IN THE FUNDIC GLAND AREA OF THE STOMACH

Michio SOWA, Yasuyuki KATO, Masanori NISHIMURA,
Toshiaki KUBO, Hitoshi MAEKAWA and Kaoru UMEYAMA
First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

胃底腺領域内に存在する早期胃癌15例, 早期癌類似進行癌(類進癌)8例を対象として検討した。若年者, 女性に多く, IIc型病変が多かった。胃体上部後壁に多く(74%), 未分化型癌が87%をしめた。内視鏡像では類進例にひだの集中, ふとまり, 融合像が多く, 早期癌に陥凹部の発赤, 凹凸の変化が有意に多かった。sm早期癌および類進癌の腫瘍間質部のalcian blue(AB), toluidine blue(TB)染色陽性率は80.0%, 46.7%とAB染色陽性の粘液が多く, 酵素消化試験では両染色ともtesticular hyaluronidase(THase)消化率が高く, ヒアルロン酸の存在が示唆され, またTB染色陽性例のneuraminase(Nase)消化率が高く, シアル酸の存在が認められた。かかる結果から, この部の陥凹型のあるものはlinitis plastica型胃癌に進展する可能性が示唆された。

索引用語: 胃底腺領域癌, 間質粘液物質

はじめに

一般に病巣が完全に胃底腺領域内に存在する早期癌の頻度はかなり低いといわれており, これまであまり関心が向けられなかった。中村¹⁾は胃底腺粘膜から発生した未分化癌は小さいうちから, 粘膜下組織へ浸潤し, linitis plastica型癌の形態をとる傾向があると, そのnatural historyを病理学的な立場から詳細に報告している。しかしかかる領域の癌がいかなる機序で, 中村の指摘するlinitis plasticaへの小径が開かれるのかまだ十分に解明されていない。われわれは従来より癌結節の発育, 進展に腫瘍部間質の粘液物質(mucosubstance)が何らかの関与があるのではないかと考え, 実験的膀胱癌²⁾, ヒト膀胱癌³⁾や4型胃癌⁴⁾の腫瘍進展に関与するmucosubstanceについて検討してきた。

そこで今回胃底腺領域にかこまれた早期胃癌および早期癌類似進行癌(類進癌)について臨床病理ならびに組織化学的に検討を加え, 胃底腺領域癌の進展, 増殖に関与する因子について若干の考察を加えた。

検索対象と方法

過去10年間で経験した早期胃癌および類進癌のなかから, 病巣が病理組織学的に胃底腺領域内に存在した早期癌15例, 類進癌8例を対象とし, 胃癌取扱い規約⁵⁾に従って臨床的病理学的に検討した。またこれらの症例のなかで, sm浸潤以上の深達度を示した15例(sm早期癌7例, 類進癌8例)のブロック標本から, 連続切片を作成し, 教室の加藤²⁾, 山本³⁾が行った方法に準じて組織化学的検討を行った。

組織化学的検索は癌浸潤先進部を含めたパラフィンブロックを用い, 厚さ4 μ の半連続切片24枚を作成し粘液染色はAB pH 2.5法, TB pH 4.1法を用いた。

酸性ムコ多糖の分解酵素としてstreptomyces

<1989年6月7日受理>別刷請求先: 曾和 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

表1 酵素消化試験

Enzyme	Buffer	pH	Concentration of enzyme solution	Temperature	Time
T-Hase	0.1 M phosphate	5.5	0.05%	37 °C	3 hrs
S-Hase	0.1 M phosphate	5.0	50TRU/ml	45 °C	4 hrs
CHase ABC	0.1 M Tris-HCl	8.0	0.5U/ml	37 °C	2 hrs
Nase	0.1 M phosphate	6.0	0.05%	37 °C	16 hrs

Abbreviations: T-Hase, testicular hyaluronidase; S-Hase, streptomyces hyaluronidase
CHase ABC, chondroitinase ABC; Nase, neuraminidase.

表2 粘液物質の組織化学的鑑別

Mucosubstance	Acid Mucopolysaccharide				Glycoprotein			
	Carboxy group		Sulfonyl Group		Neutral	Acid		
	HA	Ch	ChS-A/C	ChS-B(DS)		KS, HepS (HS), Hep, etc.	sialylated	sulfated
T-Hase	X	X	X					
S-Hase	X							
CHase ABC	X	X	X	X				
Nase								X

Abbreviations HA: hyaluronic acid Ch: chondroitin
ChS-A/C: chondroitin sulfate A & C
ChS-B: chondroitin sulfate B (DS: dermatan sulfate)
KS: keratan sulfate
Hep: heparin
HepS (HS): heparan sulfate
T-Hase: testicular hyaluronidase
S-Hase: streptomyces hyaluronidase
CHase ABC: chondroitinase ABC
Nase: neuraminidase
X: positive digestion.

hyaluronidase (SHase), testicular hyaluronidase (THase), chondroitinase ABC (CHase-ABC) を、シアル酸分解酵素として neuraminase (Nase) を用い酵素消化試験を行い表1に示す条件で行った。なお、粘液染色法および酵素消化試験で、染色、消化される物質については金沢⁶⁾, 石川⁷⁾, 大高⁸⁾の報告から表2に示した。なお有意差検定はカイ2乗検定にしたかった。

成績

1. 臨床的事項

早期癌15例の平均年齢は42.3歳、類進癌8例は59.3歳と早期癌例に若年者傾向がみられた。類進癌例では女性が多く早期癌では大差はみられなかった。肉眼型ではIIC型が多く、早期癌では12例(80.0%)、類進癌ではIIC+III 4例(50%)であった。粘膜部の病巣の大きさは早期癌では長径1.0cm未滿3例, 1~2.0cm 8例, 2~3cm 大4例であり、類進癌では1.0cm未滿3例, 2.0cm未滿1例, 3cm以上が4例にみられた。病巣の占居部位では、後壁占居例が多く、とくに早期癌でその傾向がみられた。術式では胃全摘例が多いが、全摘例が早期癌の1例に行われていた(表3)。

2. 病理組織所見

未分化型癌が多く早期癌では13例(86.7%)、類進癌では7例(75.0%)であった。深達度ではm癌6例, sm癌9例であり、類進癌ではpm 4例, ssy 2例, se 2例であった。脈管侵襲では、一定の傾向なく早期癌のly陽性例は全例sm癌であった。また、リンパ節転

表3 胃底腺領域癌の臨床的所見

		早期癌 (n=15)	類進癌 (n=8)	計
年齢		27~56歳 (平均年齢42.3)	49~77歳 (平均年齢59.3)	27~77歳 (平均48.5歳)
性別(性比)		男:女=7:8 (0.9)	男:女=1:7 (0.14)	8:15 (0.5)
肉眼形	Ia+Ic	2	3	5
	Ic	12	0	12
	Ic+II	1	4	5
	III+Ic	0	1	1
占居部位	C 後壁	3(1*)	1	4
	前壁	0	1	1
M	後壁	9(1*)	4	13
	前壁	3(1*)	2	5
術式	胃全摘	11	6	17
	近位胃切	3	2	5
	胃全摘	1	0	1

(*大丸がん)

表4 胃底腺領域癌の病理組織所見

		早期癌 (n=15)	類進癌 (n=8)	計
組織型	tub ₂	2	1	3
	por	6	6	12
	sig	7	1	8
深達度	m	6	0	6
	sm	9	0	9
	pm	0	4	4
	ssr	0	2	2
	se	0	2	2
	ly	(+)	5	3
	(-)	10	5	15
v	(+)	0	1	1
	(-)	15	7	22
	n ₀	12	5	17
	n ₁	2	1	3
n	n ₂	1	2	3
	n ₃	0	0	0

移陽性例は早期癌で3例(20.0%)、類進癌では3例(37.5%)であり、早期癌では全例sm癌でm癌にはみられなかった(表4)。

3. 内視鏡像所見

病巣への粘膜ひだの性状と陥凹面での所見について検討した。ひだ所見では類進癌が早期癌に比べていずれの所見もその頻度が高いがとくにひだの集中、ふとまり、融合所見が有意に多かった。また、陥凹面では発赤、凹凸の変化が早期癌にその頻度が高く、一方類進例では白苔を有する陥凹病巣が全例にみられた(表5)。

4. 組織化学的所見

1. 腫瘍実質部での粘液染色ならびに酵素消化試験 sm癌早期癌および類進癌の腫瘍実質部について検討した。

AB pH 2.5染色の陽性率は80.0% (12/15), TB pH

表5 胃底腺領域癌の内視鏡像

	ひだの所見				陥凹面の所見			
	集中	ふとまり	融合	断裂	発赤	白苔	凹凸の変化	境界鮮明
早期癌 (n=15)	73.3% (11/15)	46.7% (7/15)	13.3% (2/15)	66.7% (10/15)	100% (15/15)	26.7% (4/15)	100% (15/15)	86.7% (13/15)
類進癌 (n=8)	100% (8/8)	75% (6/8)	50% (4/8)	75% (6/8)	37.5% (3/8)	100% (8/8)	62.5% (5/8)	62.5% (5/8)

*P<0.005 **P<0.025

図1 胃底腺領域癌の粘液染色ならびに酵素消化試験

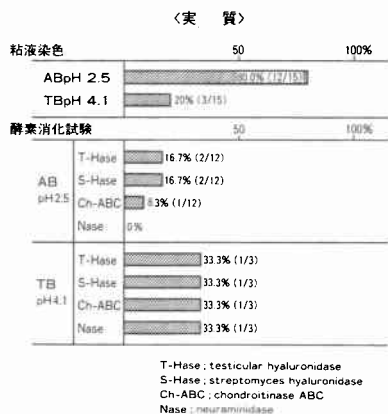
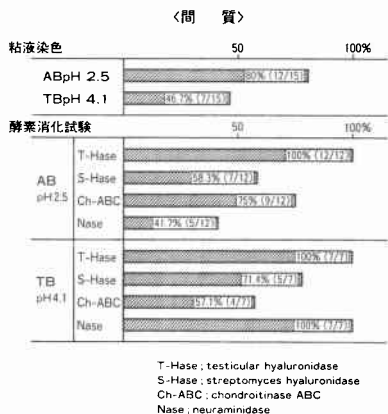


図2 胃底腺領域癌の粘液染色ならびに酵素消化試験



4.1染色では20.0% (3/15)とTB染色染色率は低かった。これら染色陽性例について各種酵素消化試験を行った。AB pH 2.5染色の消化率はTB pH 4.1染色に比べて低い傾向であったがTB染色陽性例は少なく、腫瘍細胞の酵素消化試験では一定の傾向はみられなかった(図1)。

2. 腫瘍間質部での粘液染色および各種酵素消化試験

腫瘍間質部での粘液染色陽性例を検討した。AB pH 2.5染色では80.0%、TB pH 4.1染色では46.7%と腫瘍実質部に比べて染色陽性率が高かった。これら染色陽性例について各種消化試験を行ったところ、両染色ともTHaseで全例消化された。S-Hase消化率はAB染色で58.3%、TB染色で71.4%にみられ、CHase-ABCではそれぞれ75.0%、57.1%といずれも半数以上の症例に消化陽性所見がみられた。またNase消化率ではAB染色では41.7%、TB染色では100%とTB染色に対する消化率が明らかに高かった(図2)。

考 察

教室で過去10年間に切除しえた早期胃癌325例および類進癌100例のうち、粘膜病巣部の連続切り出しブロック標本から、病巣が完全に胃底腺領域にかこまれているものを胃底腺領域癌と定義し検討した。これら胃底腺領域癌の頻度は低く(5~8%)^{9)~12)}、今回検討した全早期癌の5%であった。これらの領域の病巣は発見の困難性もさることながら、中村¹⁾の指摘する潜在的“linitis plastica”の性格を有することから、比較的早期に“linitis plastica型癌”状態になることがまれならずあり、かかるところから、この領域の早期癌の発見が低率になっている可能性も考えられる。中村¹⁾、渡辺¹⁴⁾、斎藤¹⁵⁾は大きさ2cm以下の胃底腺粘膜から発生した癌の粘膜下組織以下への浸潤頻度は約70%であるとし、平均2cm大の原発巣の大きさのものでは癌の拡がり方が、典型的なlinitis plastica型胃癌であるが、いまだ胃壁の収縮、狭窄のみられないものがあるとして潜在的linitis plasticaと呼称し、将来、典型的なlinitis plastica型癌となるものとしている。したがってこの領域の癌は浅い陥凹性病変を保持しながら癌細胞がびまん性に粘膜下組織浸潤をきたし間質の増殖を伴いながら、広範囲に胃壁を浸潤し内腔の狭少、狭窄がみられるまで、症状なく経過し進行した4型胃癌となるものと考えられる。

かかるところから、今回胃底腺領域内に存在する早期癌(とくにsm癌)と類進癌について検討した。諸家¹⁶⁾¹⁷⁾の指摘するごとく、若年者女性に多く自験例でも平均年齢48.5歳で、とくに早期癌例では42.3歳と若年者傾向がみられ23例中15例が女性であった。肉眼形態ではIIC型を中心とした陥凹病変が多く諸家らの報告とも同様の傾向であった。病巣の大きさは早期癌では全例3.0cm未満で長径2.0cm未満例が15例中11例であった。類進癌は2.0cm未満および径3.0cm以上がおのおの4例であった。占居部位では全例胃体上部か

ら噴門側で、とくに後壁占居例が多く、組織型では23例中20例は signet ring cell carcinoma を含む未分化型癌で3例は tub₂例であった。内視鏡像では類進癌は陥凹部へのひだの集中、ふとまり、融合像が多くみられたが、早期癌との間に有意差がなく、陥凹面での発赤、凹凸病変を伴うものが類進癌に比べて、早期癌に有意に多くみられた。一般に胃底腺領域での陥凹病変へのひだ所見として鈴木ら⁹⁾は胃底腺領域内に存在する IIc は全周性の整然たる集中像を示すとしており、未分化型癌は集中所見を形成する傾向が強いのではないかと述べている。したがって、一般の IIc 病変の内視鏡所見としてのひだの虫食い、やせ所見を示すものは少なく、胃底腺領域の陥凹病変では集中ひだの末端で突然深く落ちこんでいるものが多いと考えられる。またこの部の病変の特色として馬場ら¹⁷⁾はこの部の原発巣は小さくとも sm 浸潤の頻度が高く、しかも sm に広範に浸潤している可能性があり、自験例でも径3.0 cm 未満の早期癌17例中11例が sm 癌であった。

しかし、この部に発生した癌細胞がいかなる機序によって深部浸潤傾向が強いか、あるいは幽門部に発生した癌は単に発見され易い部位的な理由で早期に治療される機会があるから、linitis plastica 型癌になるまでに治療されるためなのか、胃体部とくに粘膜ひだのある領域では粘膜下組織が広く粗であり、個々の癌細胞の発育にきわめて適した環境になるためにいったん粘膜筋板を貫通すると、wide spread に浸潤、進展するためなのか不明である。

一般に、癌結節は腫瘍細胞からなる実質部と間質からなり、腫瘍間質なくして癌腫の発育、進展は考えられず、そのなかで間質内の粘液物質(mucosubstance)とくに酸性ムコ多糖については従来から膵癌³⁴⁾、乳癌¹⁸⁾¹⁹⁾、肝癌²⁰⁾などについて検討され、注目されている。かかることから、今回、胃底腺領域での sm 早期癌および類進癌について、とくに浸潤先進部での mucosubstance の関与を組織化学的に検討した。AB pH 2.5染色陽性間質では全例 THase により消化されており、次いで CHase-ABC による消化陽性頻度が高かった。したがって腫瘍先進部間質にヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸の存在が示唆された。また TB pH 4.1染色陽性物質では Nase 消化率が高く、シアル酸の存在が認められた。

中村²⁰⁾は腫瘍組織内に大量のグリコサミングリカン(GAG)の蓄積が認められること、また、その増量した GAG の構成成分はヒアルロン酸およびコンドロイチ

ン硫酸の増量によるものであったと報告しており、米田ら²¹⁾も実験的にヒアルロン酸が細胞増殖の因子になる事実を、またヒアルロン酸はある種の腫瘍や未分化組織などの間質に多くみられるとの報告もある²²⁾²³⁾。

一方、川瀬ら²⁴⁾はスキルス胃癌組織の間質成分を生化学的、組織化学的に検討し、豊富な GAG の存在とヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸の含量の多いことを報告している。これらの報告はスキルス胃癌進展における癌細胞と間質の密接な相互作用を示唆したものであるが、今回検討した sm 早期癌および類進癌例の間質にも同様な成績がえられたことは、胃底腺領域癌とくに陥凹病変からの進展に関して、間質内の mucosubstance の関与があると考えられ、完成された4型胃癌間質のそれと合わせて類似した成績がえられた事実²⁵⁾は興味あるものと考えられた。

しかし、間質にみられる mucosubstance に含まれるヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸の存在が癌の浸潤性増殖にいかなる機序によって、かかわっているかは不明である。川瀬²⁶⁾、Takeuchi²⁷⁾、Sobue ら²⁸⁾、Toole ら²⁹⁾の報告にみられるごとく、これらの物質が癌細胞の浸潤、増殖に好適な場を提供しているものとも考えられるが今回の癌細胞内での粘液染色性は必ずしも高くなく、したがって酵素消化試験の結果でも一定の傾向がみられなかった。かかる腫瘍増殖につながる mucosubstance が癌細胞由来によるものかあるいは増殖の過程で出現するものかについては今後の興味ある課題と考えられている。いずれにしても今回の検討した胃底腺領域の早期癌および類進癌間質にはこれら酸性ムコ多糖の関与は明らかであって、竹内³⁰⁾の指摘するごとくスキルスでの不溶性コラーゲン生成に酸性ムコ多糖の関与が必要であることなどと併せて興味ある成績であった。

以上の結果、癌巢内の粘液組織化学的検討からこの部の陥凹型癌のあるものは linitis plastica 型癌に進展する可能性が示唆された。

まとめ

胃底腺領域にかこまれた癌を胃底腺領域癌と定義し、早期癌(15例)および類進例(8例)を中心に臨床病理学的ならびに組織化学的に検討し、下記の成績が得られた。

1. 年齢、性別では平均年齢48.5歳で、女性に多く、とくに類進例が多かった。
2. 肉眼形態では IIa+IIc 型5例のほかはすべて陥凹型であり、とくに IIc 型が12例と多かった。

3. 占居部位では C, M とも後壁が多く, 17例/23例 (74.0%) をしめた.

4. リンパ節転移は n_0 17例, n_1 3例, n_2 3例であり, n_2 陽性例は早期癌で 1例, 類進例では 2例にみられた. 早期癌では 20.0% (3/15) であった.

5. 組織型は por が 12例と多く, sig 8例 tub₂ 3例であった.

6. 深達度では, m 6例, sm 9例, pm 4例, sssy 2例, se 2例と早期癌では sm 癌が多く類進癌では ps (+) 例が 50% にみられた.

7. ly, v 因子では ly 陽性 8例, v 陽性 1例であるが早期癌と類進例に大差はみられなかった.

8. 内視鏡像ではひだの集中, ふとまり, 融合像が類進例に多く, 断裂像では差はみられなかった. 陥凹面の所見では早期癌に発赤, 凹凸の変化のみられたものが早期癌に多く, 白苔のみられるものは類進例に多かった ($p < 0.025 \sim 0.005$).

9. sm 早期癌および類進癌での腫瘍間質部の AB, TB 染色陽性率はそれぞれ 80.0%, 46.7% と AB 染色陽性の粘液が多かった. 酵素消化試験では両染色とも THase 消化率が高くヒアルロン酸の存在が示唆された. また TB 染色陽性例の Nase 消化率が高く, シアル酸の存在が認められた.

10. 腫瘍実質部では AB 染色, TB 染色は 80.0%, 20.0% と腫瘍細胞の TB 染色率は低かった. 消化試験ではいずれの酵素消化率が低く, 一定の傾向はみられなかった.

文 献

- 1) 中村恭一: IIc を中心とした胃底腺領域の癌の問題—“Linitis plastica への小径”の風景から—. 胃と腸 22: 999—1001, 1987
- 2) 加藤保之: 実験胃癌の組織化学的検討—とくに粘液物質について—. 大阪医会誌 33: 353—380, 1984
- 3) 山本 繁: 切除瘻の臨床的ならびに組織化学的研究—とくに, 腫瘍組織内粘液物質について—. 大阪医会誌 34: 169—202, 1985
- 4) 曾和融生, 加藤保之, 紙野建人ほか: Borr 4 型胃癌 (スキルス) の臨床的ならびに病理組織化学的検討. 日臨外医会誌 46: 173—183, 1985
- 5) 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
- 6) 金沢 繁: 酸性ムコ多糖の組織化学的鑑別法, 各種酸性ムコ多糖分解酵素及びシアル酸分解酵素を用いて. 結合組織 6: 17—37, 1974
- 7) 石川 治, 松井征雄, 青木行俊ほか: 慢性胃炎および瘻癌における細胞内粘液物質の組織化学的検

討. 日消病会誌 77: 1635—1645, 1980

- 8) 大高裕一: 結合組織病, 新しい概念と病理. 金原出版, 東京, 1984, p81—110
- 9) 鈴木 茂, 勝呂 衛, 安康晴博ほか: 胃底腺領域の IIc 早期癌の内視鏡診断法. 胃と腸 22: 1037—1046, 1987
- 10) 牧野哲也, 西沢 護, 野本一夫ほか: 胃底腺領域の早期癌の診断. 胃と腸 22: 1003—1010, 1987
- 11) 杉山憲義, 竹腰隆男, 丸山雅一ほか: 胃底腺粘膜領域の癌の X 線診断. 胃と腸 15: 145—154, 1980
- 12) 熊倉賢二, 杉野吉則, 石引久弥ほか: 早期胃癌の変貌. X 線診断の立場から. 胃と腸 16: 35—46, 1981
- 13) 中村恭一, 斎藤洋子, 石室達也ほか: Linitis plastica 型胃癌, その癌発生から完成までの道程. 外科治療 59: 266—277, 1988
- 14) 渡辺 勇, 加藤 洋, 稜川正嗣ほか: 胃癌の癌深達度についての病理組織学的研究. 胃と腸 12: 1231—1236, 1977
- 15) 斎藤洋子, 石堂達也, 中村恭一: 臨床病理学的にみた陥凹型胃癌の粘膜下組織浸潤. 胃と腸 22: 129—134, 1987
- 16) 中村恭一: 胃癌の組織発生. 城所 功監修. 胃癌の臨床. へるす出版, 東京, 1983, p72—90
- 17) 馬場保昌, 清水 宏, 津曲淳一ほか: 胃底腺領域癌の X 線診断—スクリーニング検査, 深達度, 浸潤範囲について—. 胃と腸 22: 1011—1026, 1987
- 18) Ozello L, Spear FD: The mucopolysaccharides in the normal and diseased breast. Their distribution and significance. Am J Pathol 34: 993—1009, 1958
- 19) Ozello K, Lasfargues EY, Murray MR: Growth-promoting activity of acid mucopolysaccharides on a strain of human mammary carcinoma cells. Cancer Res 20: 600—604, 1960
- 20) 中村允人: 肝癌細胞及び肝癌組織におけるヘパラン硫酸の低硫酸化. 結合組織 17: 29—32, 1985
- 21) 米田雅彦, 木全弘治, 鈴木 旺ほか: ヒアルロン酸は細胞増殖の因子か? 結合組織 17: 36—37, 1986
- 22) Kimata K, Honma Y, Okayama M et al: Increased synthesis of hyaluronic acid by mouse mammary carcinoma cell variants with high metastatic potential. Cancer Res 43: 1347—1354, 1983
- 23) Tomida M, Koyama H, Ono T: Induction of hyaluronic acid synthetase activity in rat fibroblasts by medium change of confluent cultures. J Cell Physiol 86: 121—130, 1975
- 24) 川瀬恭平, 三浦 護, 近藤成彦ほか: スキルス胃癌組織の間質成分の組織化学的研究. 結合組織 17: 38—40, 1985

- 25) Sowa M, Kato Y, Nishimura M et al: Clinico-histochemical studies on type 4 carcinoma of the stomach—with special reference to mucopolysaccharides and sialic acid in tumor tissues. *Jpn J Surg* 19: 153—162, 1989
- 26) 川瀬恭平: 胃癌組織における酸性ムコ多糖の組織学的, 組織化学的ならびに生化学的研究. *日外会誌* 78: 1037—1049, 1977
- 27) Takeuchi J: Growth-promoting effect of acid mucopolysaccharides on Ehrlich ascites tumor. *Cancer Res* 26: 797—802, 1966
- 28) Sobue M, Takeuchi J, Miura K et al: Glycosaminoglycan content and synthesis in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 42: 78—84, 1980
- 29) Toole BP, Biswas C, Gross J: Hyaluronate and invasiveness of the rabbit V2 carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 6299—6303, 1979
- 30) 竹内 正: スキルス胃癌の生化学クリニカ 10: 330—334, 1983
-