

原 著

進行胃癌治癒切除例の組織分化型よりみた臨床病理学的検討

群馬大学医学部第2外科

宮本 幸男 竹下 正昭 大和田 進
川井 忠和 内田 治 泉雄 勝

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY BY HISTOLOGICAL DIFFERENTIATED TYPE OF ADVANCED GASTRIC CANCER

Yukio MIYAMOTO, Masaaki TAKESHITA, Osamu UTIDA,

Susumu OHWADA, Tadasazu KAWAI and Masaru IZUO

Second Department of Surgery, Gunma University School of Medicine

進行胃癌治癒切除例のうち乳頭腺癌、管状腺癌をあわせた187例を分化型とよび、低分化腺癌、印環細胞癌をあわせた240例を未分化型とし臨床病理学的特徴を検討し以下の結果であった。分化型は高齢(61歳)で男性に、ps (+) 例で Iy_2 以上が63%で未分化型の53%に比べ有意に多かった。未分化型は $INF\gamma$ 72%で分化型の56%に比べ、ps (+) 例で n_2 以上が49%と分化型の30%に比べいずれも有意に高かった。5年生存率は全体では両組織型とも50%台であった。その他の因子による検討でも大きな差はみられなかったが V_{2-3} 例の分化型46%に比べ、未分化型は29%で有意に予後不良であった。

索引用語 : histological type of gastric cancer

はじめに

胃癌の予後を左右する因子についてはこれまでしばしば報告されている¹⁾。胃癌のなかで早期胃癌の予後は粘膜内癌と粘膜下層癌、リンパ節転移の有無、組織型により差がみられるが良好である。しかし進行胃癌の治療成績はいまだ満足できる結果が得られていない。今回、早期胃癌を除く進行胃癌治癒切除例について組織型を中心に臨床病理学的検討を行い、組織学的形態と発育進展形式、予後との関係などにつき述べる。

研究対象

1970年から1986年までの進行胃癌治癒切除例は438例であった。胃癌取扱い規約²⁾に従っての組織型は乳頭腺癌24例(5.4%)、管状腺癌163例(37.2%) (高分化型52例、中分化型111例)、低分化腺癌203例(46.3%)、印環細胞癌37例(8.4%)、膠様腺癌6例(1.3%)、腺扁平上皮癌5例(1.1%)であった。今回これらのうち乳頭腺癌と管状腺癌を合わせた187例を分化型、低分化腺癌、印環細胞癌を合わせた240例を未分化型とし両群

を臨床病理学的に検討した。統計処理は主として χ^2 検定、t検定を用い累積生存率の算出はKaplan-Meier法によった。

成 績

1. 年齢と性別

手術時の平均年齢(Mean \pm SD)は分化型が60.7 \pm 10.3歳で、未分化型の55.9 \pm 10.8歳に比べ高齢であった($p < 0.01$)。男女比は分化型3 : 1、未分化型1.5 : 1で前者に男性が多かった ($p < 0.01$)。

2. 占居部位

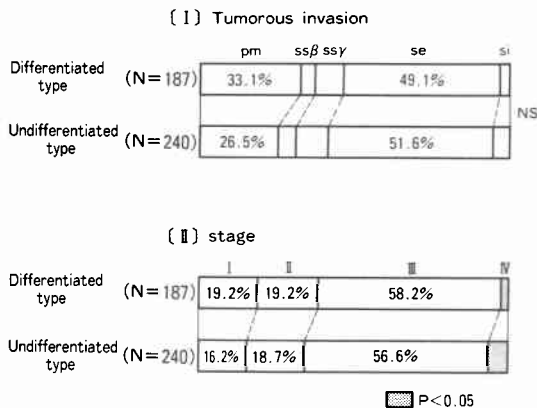
両組織型の主たる占居部位とその頻度をみると分化型187例では下部(A)38.5%、中部(M)25.1%、上部(C)29.9%、3領域に広がっている(AMC)6.4%であったのに対し、未分化型240例ではA36.2%、M35.4%、C21.6%、AMC6.6%と未分化型でM領域に多く認められた ($p < 0.05$)。

3. 深達度と組織学的進行度

分化型187例の深達度別頻度は固有筋層(pm)33.1%、漿膜下組織層(ss)15.5%、漿膜層表面(s)49.1%、他臓器浸潤(sei, si)2.1%であった。一方、未分化型240例ではpm26.2%、ss17.0%、s51.6%、

<1989年7月10日受理>別刷請求先: 宮本 幸男
〒371 前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部第2外科

Fig. 1 Cancerous invasion and stage



sei 4.1%であった。また予後の漿膜面因子 (ps) を比べると分化型では ps (-) 例39.5%, 未分化型32.0%で組織型による深達度の差は認められなかった (Fig. 1-I)。

組織型と stage の関係は分化型と未分化型において stage I, II, III では差はないが, 分化型の stage IV は 3.2%, 低分化型のそれは8.3%で低分化型に多く認められた (p<0.05) (Fig. 1-II)。

4. 組織学的リンパ節転移 (n)

分化型187例では n(-)35.2%, n₁ 39.5%, n₂ 24%, n₃ 1.0%であり, 一方未分化型240例では n(-) 32.5%, n₁ 28.3%, n₂ 34.5%, n₃ 4.5%で全体としては偏りはなかったが, n₂以上を比較すると未分化型に n₂以上の転移高度な症例が多く認められた (p<0.05)。次に両組織型を ps (-) 例と ps (+) 例に分けて検討すると ps (-) 例ではリンパ節転移率には差はみられず n₁までが約80%であったが, ps (+) 例では未分化型で n₂以上の転移率は約50%と分化型の30%に比べ有意に高かった (p<0.01) (Fig. 2)。

5. ps 因子と脈管侵襲

1) ps (-) 例

リンパ管侵襲 (ly) では未分化型で ly₂が多い傾向がみられたが組織型による差はなく, 血管侵襲 (v) でも差は認められなかった (Fig. 3)。

2) ps (+) 例

lyでは分化型が ly₂, ly₃の高度侵襲例が多かった (p<0.01)。vについてもやはり分化型が v₂, v₃の例が多い傾向であった (Fig. 4)。

6. 浸潤増殖様式 (INF)

浸潤様式をみると未分化型では, 病巣の浸潤増殖が

Fig. 2 The rates of lymphatic metastasis

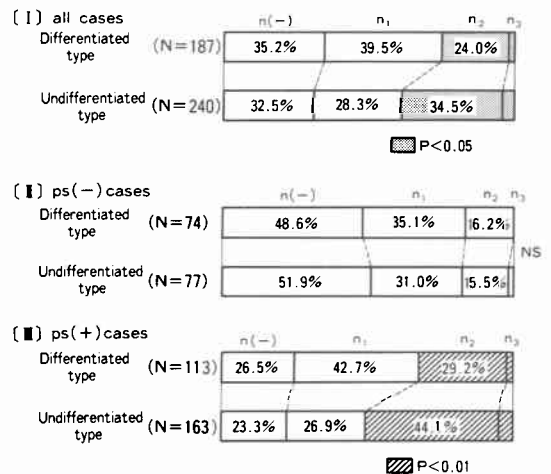


Fig. 3 ps factor and intravenous invasion

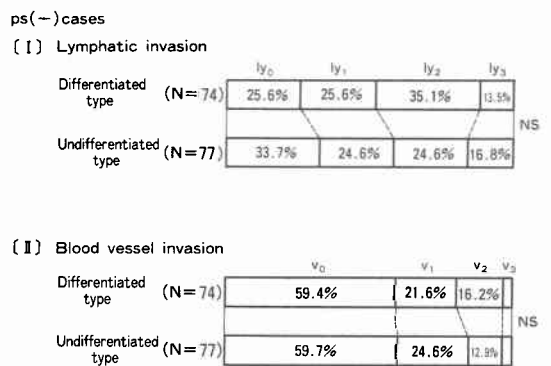
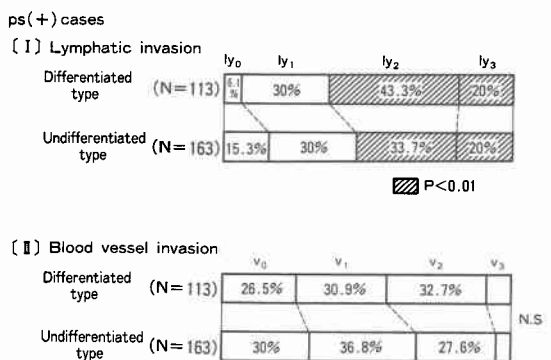


Fig. 4 ps factor and intravenous invasion



周囲組織との境界が不明瞭 (INF_γ) のものが72%を占め有意に多かった (p<0.01) (Fig. 5)。

Table 1 The 5-year survival rate according to prognostic factors

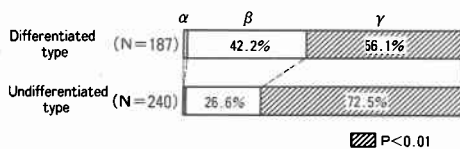
	all cases	stage I	stage II	stage III	ps(-)	ps(-), n=0~1
Differentiated type	0.54±0.04 n=187	0.75±0.09 n=36	0.79±0.07 n=36	0.42±0.05 n=109	0.70±0.06 n=62	0.76±0.06 n=12
Undifferentiated type	0.53±0.03 n=240	0.86±0.05 n=39	0.80±0.06 n=45	0.39±0.04 n=136	0.76±0.05 n=77	0.83±0.04 n=64

	ps(-), n=2~3	ps(+)	ps(+), n=0~1	ps(+), n=2~3	ly(0, 1)	ly(2, 3)
Differentiated type	0.40±0.14 n=12	0.43±0.05 n=113	0.50±0.06 n=38	0.30±0.08 n=35	0.68±0.05 n=79	0.44±0.05 n=108
Undifferentiated type	0.59±0.14 n=13	0.39±0.04 n=163	0.56±0.06 n=82	0.22±0.05 n=79	0.62±0.04 n=120	0.44±0.04 n=120

	v(0, 1)	v(2, 3)
Differentiated type	0.56±0.04 n=125	0.46±0.07* n=62
Undifferentiated type	0.61±0.04 n=175	0.29±0.04* n=65

*p<0.01(Cox-Mantel, generalized Wilcoxon)

Fig. 5 Infiltrative type of tumor (INF)



7. 予後

組織型による5年生存率は分化型54%、未分化型53%で全体では差はみられなかった。stage別ではstage Iは分化型75%、未分化型86%で有意の差はみられないものの未分化型が予後は良好であった。stage IIも両組織型ともに比較的良好であった。stage IIIは分化型42%、未分化型39%と不良であった。そこで種々の因子から予後を検討した (Table 1)。ps(-)の場合は両組織型ともに生存率は70%台で比較の予後は良好であった。次にリンパ節転移との関係からみるとps(-)でn₁までの転移であればリンパ節転移があっても予後は両組織型ともに影響はうけなかった。しかしn₂以上の転移があれば予後不良となった。一方、ps(+)になると両組織型ともに5年生存率は50%以下となり不良となったが、リンパ節転移がn₁までならそれによって予後は大きな影響を受けなかった。しかしn₂以上の転移があればそれによって生存率はさらに低下した。深達度ssγ以上、リンパ節転移n₂以上は予後に悪い影響をあたえた。脈管侵襲との関係はly_{0,1}で両組織

型において60%台であるがly_{2,3}になると両組織型とも44%と5年生存率は低下した。そしてv_{2,3}例になると未分化型の生存率は29%と分化型の46%に比べ予後不良で有意の差がみられた (p<0.01)。

考 察

胃癌の治療成績は早期発見治療により著しく向上したが進行癌に対するそれはいまだ満足する結果を得ていない。胃癌の進展形式を組織型から分析することは、今日、術前の組織学的情報が得られる現状ではそれぞれの組織型に見合った術前、術中、術後にわたって集学的治療を行うことも可能であろう。このような考えにもとづき、治癒切除胃癌につき検討した。

胃癌の組織型に関してLaurén⁹⁾は胃癌を腺腔形成の明瞭なintestinal type carcinomaと不明瞭なdiffuse carcinomaにわけてそれぞれの特徴について詳細に検討している。胃癌取扱い規約では一般型として乳頭腺癌と、癌の腺腔を形成する傾向の強弱によって管状腺癌を高分化、中分化に分けている。今回、一般型のうち乳頭腺癌、高分化、中分化管状腺癌を分化型と呼び、低分化腺癌、印環細胞癌を未分化型と呼んで臨床病理学的特徴ならびに予後を比較検討した。

組織型よりみた臨床病理学的特徴について紀藤ら⁴⁾は性、年齢、肉眼型、占居部位のうち乳頭腺癌、高分化型管状腺癌では高齢(50歳以上)、II型が多く、中分化型管状腺癌で男性、高齢、A領域が多く、一方低分化腺癌の硬性型では女性、若年(49歳以下)、IV型で

AMC領域に多く、髄様型はII型が多くそれぞれに統計学的に有意の差があったと述べている。また羽生ら⁵⁾は占居部位に関して分化癌がA領域に好発し、低分化癌ではMからAMC全域に広がるものが多いと述べている。われわれの進行癌治癒切除例に限ってみると分化型では男性、高齢者に多く、未分化型ではM領域が有意に多かった。

さて組織型よりみた胃壁浸潤程度に関して仁瓶ら⁶⁾は早期胃癌およびpm胃癌を用いて検討し深部へ増殖するほど低分化型へ推移していると述べ、羽生ら⁵⁾は高分化癌では低分化癌に比べ早期癌、ps(-)例などの深達度の浅い症例が多い事実から、その原因として癌の深達度が増すにつれて高分化癌から低分化癌に推移するためではないかと述べている。われわれの進行癌例ではpm癌、ss癌の頻度ならびにse癌、sei、si癌でも組織型による差はみられなかった。

組織型とリンパ節転移に関して宮本ら⁷⁾は早期胃癌および早期胃癌類似進行癌の検討で低分化型はリンパ節転移をおこしにくい性格があると述べ、川口ら⁸⁾は組織型を主組織と従組織に分け、転移巢の組織型は原発巣に必ず認められ、とくに粘膜層、粘膜下層に存在する組織型と高率に一致し、分化型および低分化型腺癌が混在して認められる例では分化型腺癌の転移率が高く、低分化腺癌とくにその中でも硬性型低分化型癌や印環細胞癌はリンパ節転移をおこしにくいと述べている。また進行胃癌の検討から組織型別のリンパ節転移には著しい特徴はみられないという報告⁴⁾、など組織型とリンパ節転移に関しては不明な点がある。この点については厳密には組織分類と深達度とが異なるための結果と推測されるが、われわれの深達度を一定にした結果ではps(-)例ではリンパ節転移の頻度、程度には差は認められずその転移は両組織型ともに $n_{0,1}$ が約80%であるのに対し、ps(+)になると未分化型は n_2 、 n_3 への転移が高く有意の差が認められた。この成績は深達度を一定にしたものであり、そしてps(+)例ではリンパ管侵襲は分化型に比べ ly_2 、 ly_3 の頻度が低いにもかかわらず n_2 、 n_3 への転移が高かったことなどより、未分化型は深達度が高度になればより遠位のリンパ節転移をおこすと考えられる。またps(+)で n_2 、 n_3 例の5年生存率は分化型30%、未分化型22%で予後は不良であった。これらのことより手術の時点で組織型、深達度にあった重点的リンパ節郭清を考慮した外科治療を行うことが重要と考える。

組織型と予後との関係は一般に分化の悪い癌ほど生

物学的に悪性であるという考えがあり、胃癌においても未分化型ほど予後が悪いといわれている。しかしこの予後の差は高分化癌に比べて低分化癌に進行癌が多く、治癒切除率も低いことが主因と思われ、今回組織型以外の条件をできるだけ一定にして比較するため進行癌治癒切除例で検討した。これらの症例は術後化学療法を中心とした集学的治療が行われている。その結果両組織型ともにstage I, stage II, ps(-)程度であれば進行癌といえども70%以上の5年生存率が得られ、有意の差はみられないものの未分化型が分化型に比べその予後が良好であった。このことは早期胃癌の場合にもみられ進行癌といえども比較的早期であれば未分化型の予後が良好ということがいえる。一方stage III, ps(+)では両組織型ともに5年生存率は50%以下となりそのうちでも未分化型が予後不良であった。中村ら⁹⁾が癌の大きさが小型で深達度が固有筋層までの場合は分化型癌の方が未分化癌に比べて5年生存率が悪く、癌が大型で深達度が漿膜に達している場合には5年生存率が逆転すると述べているがわれわれの組織型分類とは厳密には相違があるものの同様の結果と考えられる。リンパ節転移との関係はps(-) $n_{0,1}$ 程度であれば両組織型とも70%台の5年生存率であるが、リンパ節転移が n_2 、 n_3 となると両組織型とも40~50%と低下した。一方ps(+)で $n_{0,1}$ は両組織型ともに50%台と低く、さらにps(+)で $n_{2,3}$ の転移があれば5年生存率は分化型30%、未分化型22%できわめて予後不良となった。深達度とともにリンパ節転移も n_2 以上となると予後に重大な影響をおよぼしている。その他高分化型は肝転移、低分化型は腹膜転移が多いといわれており⁹⁾進行胃癌の治療にはリンパ節郭清を最優先した根治手術とともに術前¹⁰⁾、術中からの制癌剤投与などの、組織型を考慮した集学的治療が必要と思われる。

おわりに

進行胃癌治癒切除例を乳頭腺癌、管状腺癌を分化型とよび、低分化腺癌、印環細胞癌を未分化型とよび臨床病理学的検討を行い、1)分化型は男性で高齢者に多く、未分化型は若年者に多く、2)未分化型でps(+)となると n_2 以上のリンパ節転移率が高くなり、3)未分化型のps(+)でリンパ節転移が $n_{2,3}$ 症例、脈管侵襲 $V_{2,3}$ 症例で予後は分化型に比べ不良という結果であった。

文 献

- 1) 西 満正, 中島聰總: 胃癌切除例の予後因子. 癌と

- 化療 15 : 2186—2193, 1988
- 2) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約. 改訂11版, 金原出版, 東京, 1985
 - 3) Laurén P: The two histological main types gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 64 : 31—49, 1965
 - 4) 紀藤 毅, 山田榮吉, 宮石成一ほか：進行胃癌における組織型からみた手術成績. *外科* 43 : 1041—1046, 1981
 - 5) 羽生 丕, 竹下公矢, 星 和夫ほか：組織型よりみた胃癌切除例の特徴と予後. *癌の臨* 28 : 804—808, 1982
 - 6) 仁瓶善郎：組織像からみた胃癌の進展形成について. *日外会誌* 83 : 446—456, 1982
 - 7) 宮本徳広, 小川道雄, 岡川和弘ほか：早期胃癌および早期胃癌類似進行胃癌の組織型とその臨床病理学的特徴. *日消外会誌* 16 : 1772—1777, 1983
 - 8) 川口広樹：胃癌原発巣とリンパ節転移巣の組織学的関連性に関する研究. *日外会誌* 82 : 599—610, 1981
 - 9) 中村恭一, 菅野晴夫, 高木国夫ほか：胃癌組織発生の概念. *胃と腸* 6 : 849—861, 1971
 - 10) 宮本幸男, 竹下正昭, 泉雄 勝：胃癌に対する5-FUドライシロップ術前経口投与療法—進行胃癌の遠隔成績からの検討—. *癌と化療* 15 : 1929—1933, 1988
-