

女性胃癌の更年期前後における臨床病理学的特徴

京都府立医科大学第1外科

松井 道宣 小島 治 川上 定男
上原 泰夫 山口 俊晴 高橋 俊雄

女性胃癌に対する内分泌環境の影響を検討するために更年期前(20~39歳)24例と更年期後(60~79歳)152例について臨床病理学的に比較し、さらに免疫組織学的染色法により estrogen receptor (ER) の発現頻度を観察した。更年期前では更年期後に比べ、M領域(52.6%)に多く、肉眼型では更年期前では、3, 4, 5型が87.4%、更年期後では60.7%と更年期前で浸潤型の頻度が高かった。組織型は、更年期前では未分化型が75.0%、更年期後で45.8%であり、更年期前で未分化型が多かった。累積生存率は両群間に有意差はなかった。ERの発現頻度は若年ほど高く女性胃癌の発育進展に女性ホルモンの関与が示唆された。

Key words: female gastric cancer, sex steroid hormone, estrogen receptor of gastric cancer, scirrhous type gastric cancer

はじめに

女性の胃癌、特に若年者については、癌の増殖進展に内分泌環境が影響を与えていることが示唆されている¹⁾²⁾。女性の内分泌環境は閉経を境に変化することから、女性の胃癌について内分泌環境の違う更年期前後で臨床病理学的に比較検討し、さらに免疫組織学的染色法により estrogen receptor (ER) の発現頻度について検討を加えたので報告する。

方法と対象

1. 臨床病理学的検討

過去15年間に当科で経験した女性胃癌303例のうち内分泌活動の活発と思われる20~39歳を更年期前(24例)、活動の低下した60~79歳を更年期後(152例)とし、この2群について臨床病理学的に比較検討した。検討項目は、1) 占居部位、2) 肉眼型、3) 組織型、4) 組織学的進行度、5) 予後の5項目とした。統計処理はカイ2乗検定、生存率の比較はKaplan-Meier法で求め、generalized Wilcoxon testにより検定した。

2. ER発現頻度の年齢による変化

さらに、女性胃癌49例についてホルマリン固定パラフィン切片を用いて免疫組織学的染色を行い、ERの発現頻度を年齢別に検討した。年齢は20~39歳、40~49歳、50~59歳、60~69歳、70~79歳の5群に分けて、

それぞれの陽性率を求め、比較検討した。ERの免疫組織染色は、Greeneら⁴⁾の抗モノクローナル抗体(H222)を1次抗体とし、DNase処理、ABC法にて行った⁵⁾。判定は、200倍顕微鏡下で、明らかに染色性の認められるものを(+)、わずかに認められるものを(±)、全く認められないものを(-)とし、(+のみを陽性とした。

結果

1. 臨床病理学的検討

1) 占居部位：診断確定時の病巣の占居部位について、更年期前と更年期後を比較した。2領域にまたがるものは、各群に含み、のべ数で比較した。更年期前では、のべ38例中C領域が5例(13.3%)、M領域が20例(52.6%)、A領域が11例(28.9%)であった。これに対し更年期後では、のべ242例中C領域が43例(17.8%)、M領域が86例(35.5%)、A領域が98例(40.5%)であり占居部位は、更年期前ではM領域が多く更年期後ではA領域が多かった(**Fig. 1**)。

2) 肉眼病型：更年期前後で肉眼病型を胃癌取扱い規約に準じて、0型、1型、2型、3型、4型、5型に分けた。0型すなわち表在型はそれぞれ30.5%、18.0%であったが、増殖様式のはっきりしている進行癌で、その頻度を見ると、2型は更年期前で6.3%に対し更年期後では25.2%と更年期後に多く、4型は、更年期前で25.0%、更年期後で16.2%と更年期前で頻度が高かった。増殖形式別に比較すると、3, 4, 5型

Fig. 1 Difference of localization of gastric cancer between pre and postmenopausal female

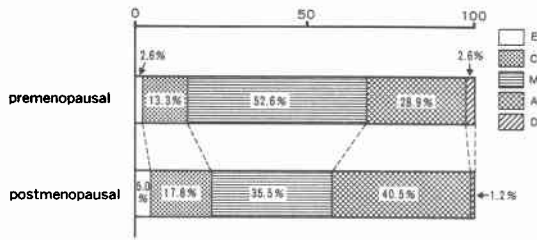
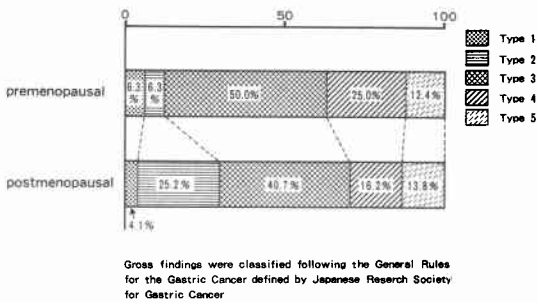
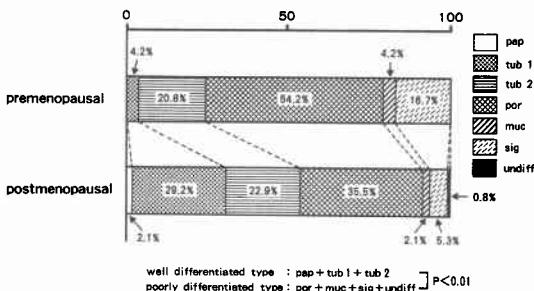


Fig. 2 Difference of gross features of gastric cancer between pre and postmenopausal female



Gross findings were classified following the General Rules for the Gastric Cancer defined by Japanese Research Society for Gastric Cancer

Fig. 3 Difference of histological types of gastric cancer between pre and postmenopausal female



well differentiated type : pap + tub 1 + tub 2
poorly differentiated type : por + muc + sig + undiff $P < 0.01$

のいわゆる浸潤型の増殖を示すものが、更年期前で87.4% (16例中14例)であり、更年期後の70.7% (103例中87例)に比べ高かった (Fig. 2)。

3) 組織型：癌病巣の主組織型を更年期前後で比較してみると印環細胞癌 (sig) は更年期前で16.7% (4/24), 更年期後で5.3% (8/152), また、低分化腺癌 (por) は更年期前で54.2% (13/24), 更年期後で35.5% (54/152)であり、更年期前では低分化癌が多いという結果であった (Fig. 3)。さらに分化度の高い群 (pap + tub₁ + tub₂) と低い群 (por + muc + sig + undiff) で比較すると更年期前では有意に低分化型が多かった

Fig. 4 Difference of cancer progress of gastric cancer between pre and postmenopausal female

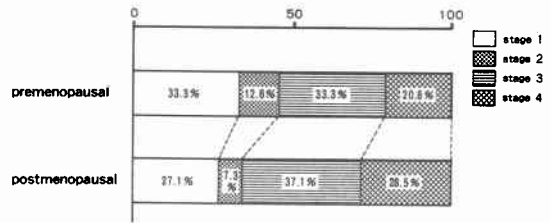
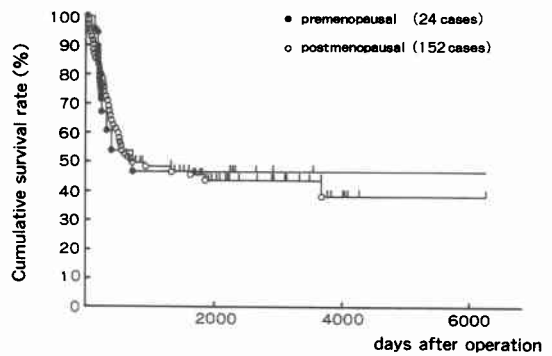


Fig. 5 Survival rate of female gastric cancer according to pre or postmenopausal status (Kaplan-Meier method)



($p < 0.01$).

4) 組織学的進行度：更年期前では stage 1: 33.3%, stage 2: 12.6%, stage 3: 33.3%, stage 4: 20.8%, 更年期後では stage 1: 27.1%, stage 2: 7.3%, stage 3: 37.1%, stage 4: 28.5%であり、両群間に差は認められなかった (Fig. 4)。

5) 累積生存率：Kaplan-Meier法による累積生存率を更年期前後で比較したが両群間に差は認められなかった (Fig. 5)。

2. ER 発現頻度の年齢による変化

Fig. 6 は ER 陽性胃癌であり、ER は胃癌細胞の核に局在が認められた。判定は200倍の顕鏡下で代表的な3視野を選びおのおの100個の細胞を数え、陽性細胞率10%以上を陽性とした⁹⁾。ER の発現頻度を年齢別に比較したところ、20~39歳: 100%, 40~49歳: 50%, 50~59歳: 30%, 60~69歳: 28%, 70歳以上: 13%と加齢とともに減少する傾向を示した (Table 1)。

考 察

近年、本邦においては胃癌患者数は減少傾向にあるなかで、若年女性の胃癌は逆に増加する傾向にある⁶⁾。若い女性の胃癌は Borrmann IV 型 (硬癌) のように悪

Fig. 6 ER positive gastric cancer (×400)

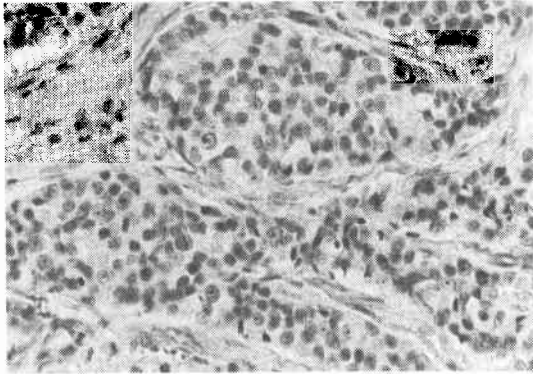


Table 1 Aging and estrogen receptor

Age	ER (+)	ER (-)	ER positive rate
20~39	2	0	100% (2/ 2)
40~49	2	2	50% (2/ 4)
50~59	3	7	30% (3/10)
60~69	5	13	28% (5/18)
70~79	2	13	13% (2/15)

性度が高く予後は不良であるとされている。従来より胃癌の臨床病理学的特徴が年齢により変化するという報告は多く見られるが、これらは若年者ではM領域に多く発生し、未分化型が多い。これに対し高齢者ではA領域に多く発生し高分化型のものが多いということで一致している⁷⁾¹⁰⁾。ただし、若年者と高齢者の分け方は一定したものではなく、今回われわれは、内分泌環境の変化する過渡期である更年期をのぞいた前後での比較検討を行った。すなわち、本邦では閉経期は平均48歳¹¹⁾ということを考慮し更年期の影響を全く受けない年齢群として更年期前を20~30歳、更年期後を60~79歳とした。結果に示したごとく、われわれの検討でも更年期前では更年期後に比べ、未分化型が多く、高位に発生することが多いという結果であった。

次に女性胃癌のER発現頻度について検討を加えた。若年女性の胃癌、特にスキルス胃癌の発育増殖にはホルモン依存性が示唆されており¹²⁾、われわれは49例の女性胃癌に対してERの免疫組織学的染色を試みた。その結果ERの局在は認められ、症例数は少ないものの若年者(20~39歳)すなわち、今回われわれが更年期前としたものは、陽性率が100%であった。さらに年齢を追うごとにERの発現頻度は低下し、更年期は21.2%であった。胃はホルモン標的臓器ではないとさ

れているが、ERの存在は多くの報告²⁾¹²⁾¹⁶⁾があり、われわれの検討では女性胃癌の31.0%にERの存在を認めている。北岡ら²⁾は女性のスキルス胃癌に対しTamoxifenを中心とした内分泌化学療法を行い有効な成績を得ている。すべてのER陽性スキルス胃癌に内分泌法が有効であるという訳ではないが、われわれの得た結果では、卵巣機能の活発な更年期前にERの発現頻度が高く、これらの癌の発育増殖にホルモン環境が関与している可能性は極めて高いと考えられる。このことから、女性胃癌に対する内分泌療法の可能性の検討がさらに必要であると考えられた。

なお、本論文の要旨は第33回日本消化器外科学会総会(東京, 1989)にて発表した。

文 献

- 1) Uehara Y, Takahashi T, Kojima O et al: Peroxidase-antiperoxidase staining for estrogen and progesterone in scirrhous type of gastric cancer: Possible existence of the estrogen receptor. *Jpn J Surg* 16: 245-249, 1986
- 2) 北岡久三: 胃スキルスの性ホルモン依存性とその治療。癌と化療 10: 2453-2460, 1983
- 3) 古川 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: 2376-2380, 1979
- 4) Greene GL, Sobel NB, King WJ et al: Immunohistochemical studies of estrogen receptors. *J Steroid Biochem* 20: 51-56, 1984
- 5) 川上定男, 小島 治, 高橋俊雄ほか: ホルモン固定パラフィン標本を用いた乳癌のエストロゲンレセプターの免疫組織学的検討。日外会誌 90: 102-107, 1989
- 6) 栗田英男: 性、年齢別にみた胃癌と疫学の臨床。日医新報 2626: 13-18, 1974
- 7) 古澤 毅, 松本興三, 藤富 豊ほか: 若年者胃癌の検討。日消外会誌 21: 1953-1959, 1988
- 8) 白鳥常男, 中谷勝紀, 小西陽一: 外科的立場より老年者胃癌と比較した若年者胃癌の特徴。日消外会誌 11: 985-994, 1978
- 9) 西岡文三, 藤田佳宏, 徳田 一ほか: 若年者胃癌の検討。癌の臨 24: 1045-1049, 1978
- 10) 小棚木均, 山口俊晴, 河野研一ほか: 若年者早期胃癌と老年者早期胃癌の比較検討。癌の臨 26: 1239-1243, 1980
- 11) 足立春雄: 新婦人科学。南山堂, 東京, 1977, p119-124
- 12) Tokunaga A, Nishi K, Matsukura N et al: Estrogen and progesterone receptor in gastric cancer. *Cancer* 57: 1376-1379, 1986

- 13) 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, 1984
- 14) Yokozaki H, Takekura N, Takanashi A et al: Estrogen receptor in gastric adenocarcinoma: A retrospective immunohistochemical analysis. Virchows Arch [A] 413: 297-302, 1988
- 15) 小島 治, 高橋俊雄: スキルス胃癌と内分泌療法. 癌と化療 13: 2526-2531, 1986
- 16) 小島 治, 川上定男, 松井道宣: スキルス胃癌に対する内分泌療法. 消外 12: 1312-1315, 1989
- 17) Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Jpn J Surg 11: 127-139, 1981

Characteristics of Clinico-Pathological Findings in Pre and Post Menopausal Female Gastric Cancer

Michinori Matsui, Osamu Kojima, Sadao Kawakami, Yasuo Uehara,
Toshiharu Yamaguchi and Toshio Takahashi
First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

This study was designed to investigate the relationship between gastric cancer in women and their endocrine environment. We compared 24 premenopausal female patients (20-39 y.o) with 152 postmenopausal patients (60-79 y.o) with gastric cancer clinicopathologically. We also investigated the estrogen receptor positive rate in those patients. Gastric cancer in the premenopausal patients tended to be of the poorly differentiated type and scirrhous type more often than in the postmenopausal patients. The estrogen receptor positive rate in the premenopausal patients was 100% and tended to decrease with age. Our data suggest that gastric cancer in women are influenced by their endocrine status.

Reprint requests: Michinori Matsui First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
456 Kajii-Machi, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto, 602 JAPAN