

漿膜下層まで浸潤する胃癌 (ss 癌) の予後因子, とくに漿膜下層 における癌浸潤幅の重要性について

東京医科歯科大学第1外科

羽生 丕 鴻野 雅司 谷 雅夫
本田 徹 神戸 文雄 丸山 道生
竹下 公矢 砂川 正勝 遠藤 光夫

組織学的深達度が漿膜下層までおよんだ胃癌切除例141例を対象に, その遠隔成績を左右する因子を調べた。全切除例の5生率が49.1%であるのにたいし, 癌型4型(5生率6.5%), 癌巣長径10cm以上(31.2%), 腹膜播種陽性(18.2%), 肝転移陽性(20.0%), 非治癒切除(15.8%), 胃全摘(39.7%), 郭清度R₁(18.8%), R₃(36.1%), 低分化型癌(39.8%), リンパ節転移n₂(29.0%), n₃(25.0%), stage III(29.5%), IV(16.4%), リンパ管侵襲ly₃(28.2%), 浸潤増殖様式INF γ (41.8%), などが予後不良因子であった。漿膜下層での癌浸潤幅が5cm以上と長い症例の5生率(全切除例で19.8%, 治癒切除例で24.8%)はそれが4cm以下の症例の5生率(全切除例56.1%, 治癒切除例64.1%)に比べて明らかに低かった。後者では血行性転移が再発例の71.4%を占めたのにたいして, 前者では腹膜再発が71.4%を占め, 最も多い再発様式であった。

Key words: gastric cancer with subserosal invasion, postoperative prognostic factors, size of subserosal invasion, survival rate, recurrence with peritoneal dissemination

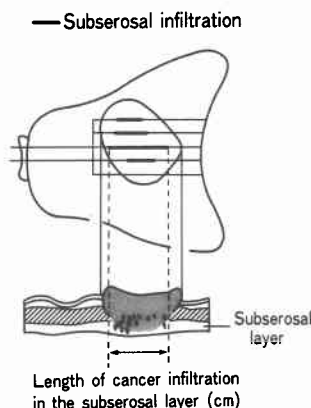
はじめに

漿膜下層まで浸潤する胃癌(以下ss癌と略す)の進行程度をみると, リンパ節転移の程度や癌の浸潤増殖様式(INF), 肝転移や腹膜播種の有無によりstage IからIVまでのすべてのstageが含まれ, 治癒切除の可能なものと不可能なものが混在している。これに従って遠隔成績もさまざまで, また再発例の再発形式も多彩である。今回はss胃癌切除例を対象として, その術後遠隔成績に影響を及ぼす各種因子について検討した。

対象と方法

昭和47年1月から61年12月までに切除されたss癌のうち, 漿膜下層(以下ss層と略す)での癌浸潤の幅を計測することのできた141例を対象とした。ss層での癌の浸潤の幅(以下ss浸潤幅)の計測は胃の長軸方向に切りだしたプレバート上で, 癌が漿膜下層を浸潤する幅を1cm刻みに計測した(Fig. 1)。病巣を通る病理剖面が1本だけの症例や, 漿膜面の組織欠損など

Fig. 1 Measurement of the length of cancer infiltration in the subserosal layer

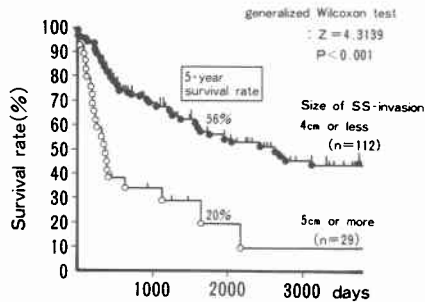


のため計測の困難な症例は除外した。1例当たりの病巣剖面の平均本数は4.0本であった。

胃癌の分類用語は胃癌取扱い規約¹⁾に従った。癌の組織型は便宜上分化型癌(乳頭腺癌と管状腺癌), 低分化型(低分化腺癌と印鑑細胞癌), その他(膠様腺癌, 特殊型)の3群に大別した。生存率はKaplan-Meier法

<1990年4月11日受理>別刷請求先: 羽生 丕
〒113 文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学第1外科

Fig. 2 Size of subserosal invasion and survival rate in patients undergoing gastrectomies



で算出し, 遠隔成績の差の検定には generalized Wilcoxon 法を用いた。

成績

1. 全切除例の遠隔成績と予後因子

ss 癌切除例全体の 5 生率は 49.1% であった。その遠隔成績に影響を及ぼすと思われる諸因子を癌の肉眼所見, 手術の内容, 癌の組織学的所見の 3 項目に分けて分析した。

1) 癌の肉眼所見と遠隔成績

癌型が 4 型の症例は他の癌型に比べ, 際立って予後不良であった。癌巣の最大径が 10cm 以上ある症例の予後は, 9cm 以下の症例に比べて不良であった。当然のことながら, 腹膜播種陽性例や肝転移陽性例の生存率は陰性例に比べて低率であった (Table 1)。

2) 手術の内容と遠隔成績

手術の治癒度をみると絶対治癒切除と相対治癒切除, また相対治癒切除と非治癒切除の遠隔成績に有意差を認めた。胃の切除範囲では胃全摘例の予後が, 幽門側切除例に比べて不良であった。リンパ節郭清度では R₀ 症例に 5 生例はなく, R₁ ならびに R₃ 症例の予後は R₂ 症例に比べて不良であった (Table 2)。

3) 癌の組織学的所見と遠隔成績

分化型癌に比べて低分化型癌の遠隔成績は有意に不良であった。リンパ節転移では n₀, n₁ 症例の 5 生率は 60% 以上と比較的良好であったが, n₂, n₃ 症例では 20% 台に低下し, n₁ と n₂ の間に有意差を認めた。進行程度別に 5 生率をみると, stage II (63.9%) と III (29.5%) の間に大きな隔りがあり, stage I と stage III, IV, および stage II と stage III, IV の間に有意差を認めた。

リンパ管侵襲では ly₃ の成績が不良で, これと ly₁ および ly₂ の間に差を認めた。癌の浸潤増殖様式では

Table 1 Macroscopic findings of cancer and survival rate of the patients undergoing gastrectomies

Macroscopic findings	Number of patients	5-year survival rate
Macroscopic findings		
Type 1	7	57.1 ± 19.0%
Type 2	43	60.4 ± 8.0%
Type 3	63	51.8 ± 7.0%
Type 4	19	6.5 ± 6.0%
Type 5	9	61.0 ± 18.0%
Diameter of cancer#		
1-4 cm	31	58.8 ± 10.0%
5-9 cm	78	53.2 ± 6.0%
10 cm or more	32	31.2 ± 9.0%
Peritoneal dissemination		
(-)	130	51.8 ± 5.0%
(+)	11	18.2 ± 12.0%
Liver metastasis		
(-)	131	51.4 ± 5.0%
(+)	10	20.0 ± 13.0%

Maximum diameter of cancer

* p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001

Table 2 Surgical treatments and survival rates of the patients undergoing gastrectomies

Surgical treatments	Number of patients	5-year survival rate
Curability of resection		
Absolute curative	87	65.8 ± 6.0%
Relative curative	23	34.2 ± 11.0%
Non-curative	31	15.8 ± 7.0%
Type of gastrectomy#		
Distal partial gastrec omy	89	57.0 ± 6.0%
Total gastrectomy	48	39.7 ± 8.0%
Extent of lymph node dissection		
R ₀	8	0%
R ₁	8	18.8 ± 16.0%
R ₂	104	56.9 ± 5.0%
R ₃	21	36.1 ± 11.0%

Four patients who had proximal partial gastrectomies were excluded

* p < 0.05 ** p < 0.01

INF α , β の予後に比べて INF γ の予後が不良であった。このほか静脈侵襲の程度 (v), ss 層における癌の組織型, 間質量の多寡についても検討したが, 予後との相関は認められなかった (Table 3)。

Table 3 Histological findings of cancer and survival rates of the patients undergoing gastrectomies

Histological findings	Number of patients	5-year survival rate
Histologic type#		
Differentiated	70	56.5 ± 7.0%
Undifferentiated	68	39.8 ± 6.0%
Lymph node metastasis##		
n ₀	38	68.1 ± 8.0%
n ₁	54	62.4 ± 7.0%
n ₂	27	29.0 ± 9.0%
n ₃	8	25.0 ± 15.0%
stage		
I	15	78.0 ± 11.0%
II	73	63.9 ± 6.0%
III	23	29.5 ± 10.0%
IV	30	16.4 ± 7.0%
Invasion into lymph vessels		
ly ₀	7	57.1 ± 19.0%
ly ₁	47	64.4 ± 8.0%
ly ₂	42	55.7 ± 8.0%
ly ₃	45	28.2 ± 7.0%
Growth pattern		
INF α-β	63	58.5 ± 7.0%
INF γ	78	41.8 ± 6.0%

Three patients with cancers of miscellaneous type were excluded.
 ## Fourteen patients who had incomplete removal of lymph node (N > R) were excluded.
 * p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001

Fig. 2は対象をss浸潤幅が4cm以下の112例と、それが5cm以上の29例に分けて遠隔成績を比較した成績である。前者の5生率は56.1%、後者のそれは19.8%で、予後の差は明らかであった。さらにこの両者をそれぞれINFα、βとINFγの2群に分けて5生率を比べると、INFα、βのうちss浸潤幅が4cm以下(n=55)では60.8%、5cm以上(n=8)では50.0%であり、INFγではそれぞれ51.7% (n=57)と14.8% (n=21)であった。いずれのINFでもss浸潤幅の大きい群の予後は、それが小さい群に比べて有意に不良であった。そしてINFγであってもss浸潤幅が短い症例の5生率はINFα、βで浸潤幅の長い症例の5生率とほぼ同等であった。

4) ss浸潤幅の大小とその他の予後因子

Table 4はss浸潤幅の大小と、その背景因子を比較した成績である。ss浸潤幅5cm以上の症例では、これ

Table 4 Relationship between size of subserosal invasion and incidences of various prognostic factors

Prognostic factors	Size of subserosal invasion	
	4 cm or less (n=112)	5 cm or more (n=29)
Macroscopic type		
Type 1	6.3%	0.0%
Type 2	34.8%	13.8%
Type 3	47.3%	34.5%
Type 4	3.6%	51.7%*
Type 5	8.0%	0.0%
Curability of resection		
Curative resection	84.0%	55.2%
Non-curative resection	16.0%	44.8%**
Lymph node metastasis		
n ₀ , n ₁	77.1%	50.0%
n ₂ , n ₃	22.9%	50.0%**
stage		
I	12.5%	3.5%
II	56.3%	34.5%
III	15.2%	20.6%
IV	16.0%	41.4%**
Histologic type		
Differentiated type	58.2%	21.4%
Undifferentiated type	41.8%	78.6%**
Growth pattern		
INF α~β	49.1%	27.6%
INF γ	50.9%	72.4%***

Three patients with cancer of miscellaneous type were excluded

* p = 0.0002 ** p < 0.01 *** p < 0.05

が4cm以下の症例に比べて肉眼型4型、非治癒切除、リンパ節転移n₂, n₃, stage IV, 低分化型癌, INFγの症例の頻度が有意に高かった。Fig. 3は組織型別にss浸潤幅を調べた成績であるが、その平均値は低分化型癌が4.0 ± 3.2cmで、分化型癌の2.3 ± 1.6cmに比べて有意に長かった。

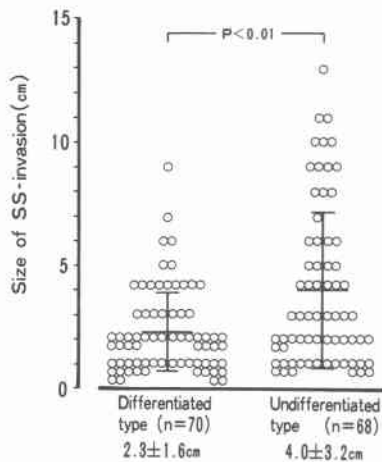
2. 治癒切除例の検討

1) 遠隔成績と予後因子

対象を治癒切除例に限って予後因子を検討した。

Table 2に示したごとく、絶対治癒切除例の遠隔成績は相対治癒切除例に比べて明らかに良好であった。またTable 5に示すように、幽門側切除例は胃全摘例に比べて、また郭清度がR₂の症例はR₃の症例に比べて良好な成績を示した。

リンパ節転移がn₂の症例の予後はn₀やn₁に比べて

Fig. 3 Type of histology and size of subserosal invasion

不良であった。stage II と III の間にも有意差を認めた。このほか v_0 と v_3 の予後に差を認めたが (5 生率 62.9% vs 22.2%, $p < 0.05$), 分化型癌と低分化型癌 (5 生率 63.4% vs 51.9%), $INF\alpha-\beta$ と $INF\gamma$ (67.2% vs 52.1%) の間には有意差を認めなかった。ss 浸潤幅の大小が予後に及ぼす影響は治癒切除例においても明らかで、浸潤幅が 4cm 以下の群の 5 生率 64.1% に対して、5cm 以上の群の 5 生率は 24.8% と不良であった。

2) ss 浸潤幅の大小とその他の予後因子

治癒切除例を ss 浸潤幅が 4cm 以下であった 94 例と、それが 5cm 以上であった 16 例に分けて両群の予後因子を比較したが、治癒度 (絶対治癒切除の頻度: 79.8% vs 75.0%), リンパ節転移 (n_2 , n_3 : 19.1% vs 31.2%), stage (III, IV: 19.1% vs 31.2%), リンパ管侵襲 (ly_2 , ly_3 : 58.5% vs 50.0%), 静脈侵襲 (v_2 , v_3 : 31.9% vs 37.5%) のいずれについても両群間に差を認めなかった。

3) ss 浸潤幅の大小と再発形式 (Table 6)

治癒切除後に再発死亡し、再発形式の判明した 28 例を、ss 浸潤幅が 4cm 以下であった 21 例と、それが 5cm 以上あった 7 例とに分けて再発形式を比較した。前者では肝・遠隔転移が 71.4% を占めたのに対して、後者では腹膜再発が 71.4% を占め、有意に高頻度であった。

考 察

全国胃がん登録調査報告 (25号)²⁾ によれば ss 癌は胃癌切除例の 17.1% を占め、その相対 5 年生存率は 51.9% で、pm 癌の 78.9% と se 癌の 31.4% の中間に位置している。ss 癌は早期癌や pm 癌と同様に、組織学

Table 5 Prognostic factors and survival rates in patients undergoing curative resections

Prognostic factor	Number of patients	5-year survival rate
Type of resection#		
Distal partial gastrectomy	73	66.0 ± 6.0%
Total gastrectomy	33	53.5 ± 10.0%
Extent of lymph node dissection		
R ₁	3	67.7 ± 27.0%
R ₂	90	62.7 ± 6.0%
R ₃	17	38.9 ± 12.0%
Lymph node metastasis		
n ₀	35	70.9 ± 8.0%
n ₁	52	62.6 ± 8.0%
n ₂	20	34.0 ± 12.0%
n ₃	3	33.3 ± 27.0%
stage		
I	14	76.2 ± 12.0%
II	73	63.9 ± 6.0%
III	20	34.0 ± 12.0%
IV	3	33.3 ± 27.0%
Size of subserosal invasion		
4 cm or less	94	64.1 ± 6.0%
5 cm or more	16	24.8 ± 15.0%

Four patients who had proximal partial gastrectomies were excluded.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Table 6 Size of subserosal invasion and mode of recurrence after curative resections

Mode of recurrence#	Size of subserosal invasion	
	4 cm or less (n=21)	5 cm or more (n=7)
Peritoneal dissemination	5 (23.8%)	5 (71.4%)*
Metastasis to the liver or other remote organs	15 (71.4%)	2 (28.6%)
Lymph node metastasis and/or local recurrence	4 (19.0%)	1 (14.3%)

Some patients showed plural modes of recurrence.

* $p = 0.0418$

的漿膜面露出は陰性群 s(-) に分類されている。しかし同じ深達度 ss であっても、癌の浸潤増殖様式が浸潤性で $INF\gamma$ に分類される症例の予後は、その他 ($INF\alpha$, β) のものに比べて一段と不良であることから、胃癌取扱い規約¹⁾ の中で前者は予後的漿膜面因子

(ps)陽性群に、後者はps陰性群に分けて分類されている。全国胃がん登録調査報告²⁾の成績でも、ss γ の相対5年生存率は47.9%で、ssaの62.5%、ss β の58.4%に比べて一段と不良である。癌の進行程度をみてもssa- β はstage Iに、ss γ はstage IIに相当し、またn因子やH因子、P因子次第ではstage III、IVとなる場合も少なくない。このようにss癌には良好な予後が期待できるものから、予後不良なものまで多彩な症例が含まれている。今回はその予後因子について検討した。

まず切除例全体について予後因子を検討すると、H(+), P(+)¹⁾例の予後は当然不良であり、また癌型4型、腫瘍の長径10cm以上の症例の成績が悪かった。手術の内容については胃全摘例の成績が不良で、また手術の治癒度はよく予後を反映した。R₂のリンパ節郭清が行われた症例の予後は、R₀やR₁の症例、あるいはR₃の症例に比べ良好であった。R₀やR₁の症例の中にはN因子以外の非治癒因子を持つ症例が多いこと、またR₃の症例にはR₂の症例に比べてより進行した症例が多く含まれることが予後不良の理由と思われる。

組織学的所見と予後の関係を見ると、組織型では低分化型癌の成績が分化型癌に比べて不良であった。INF γ の成績が α , β に比べて一段と悪いという成績は従来の報告と同様であった。この他ss癌切除例の予後を左右する因子として、n因子、stage, ly因子などが重要と考えられた。さらにss浸潤幅が5cm以上と大きい症例の予後、それが4cm以下の症例に比べて明らかに不良であることが判明した。なおINF γ であってもss浸潤幅が4cm以下であれば、その5生率はINF α - β 症例の5生率と遜色なく、このことからss浸潤幅の大小はss癌の予後因子としてINFと同等か、それ以上の影響を持つように思われる。

従来、漿膜浸潤陽性胃癌(se癌)において肉眼的³⁾、あるいは組織学的⁴⁾にみた漿膜露出面積の大小は術後の腹膜再発と関連し、予後をよく反映することが報告されている。当初われわれは同様の観点から、漿膜浸潤陽性胃癌を対象に漿膜層表面での癌の広がり組織学的に計測しようと試みたが、人工的操作で漿膜を欠く症例もあり、その計測が困難な症例も少なくなかった。そこでこれに代わる方法として漿膜下層での癌の広がり幅を計測し、予後との関係を検討した⁵⁾。対象としたse癌切除例はss浸潤幅が5cm以上の105例と、4cm以下の109例とほぼ等分することができた。そして前者の5生率は14%で、4cm以下の症例の5生率

39%との間に明らかな差を認めた。今回ss癌を群別するにあたり、5cmを境にしたのはse癌の場合と同じ基準で分けた成績を調べたいと考えたからである。その結果、se癌の場合と同様に、ss癌においてもss浸潤幅が予後を大きく左右するという成績を得たわけである。ちなみにss浸潤幅が5cm以上と長いss癌の5生率20%は、深達度がより深いse癌でss浸潤幅が4cm以下と短い症例の5生率39%⁶⁾に比べても有意に低かった。すなわち、ss浸潤幅の大小がss癌やse癌の予後に及ぼす影響は、深達度の差を越えて働くように思われる。

ss癌切除例をss浸潤幅が5cm以上の群と4cm以下の群に分けてその背景因子を比較すると、前者では後者に比べて非治癒切除例が多く、組織学的にもn₂, n₃やstage IV症例、低分化型癌やINF γ の症例が有意に多いことが分かった。これらの因子はいずれも先に述べたss癌の予後不良因子であるが、それ以外の予後不良因子、すなわち癌型4型、腫瘍長径10cm以上、胃全摘例などはすべてss浸潤幅の長いことと表裏一体の関係にあるといえる。このようにss浸潤幅の長い症例はすべての面で不利な要因を内蔵しており、その極端が癌型4型、いわゆるスキルスといえよう。

次に対象を治癒切除例に限って予後不良因子を検討すると、胃全摘例、R₃郭清例、n₂(+)例、stage IIIなどが重要であった。さらにここでも、ss浸潤幅の長い症例の予後は、それが短い症例に比べて明らかに不良であった。そしてss浸潤幅の長い群と短い群の景因子を比べた結果、手術の治癒度、n因子、stage, ly因子、v因子のいずれの頻度についても両群間に有意差を認めることはできなかった。すなわちss浸潤幅の大小がss胃癌治癒切除例の予後に及ぼす影響は、これらの予後因子とはある程度独立したもののように思われる。

治癒切除後に再発する危険性はss浸潤幅が4cm以下の症例に比べて、ss浸潤幅5cm以上の症例に明らかに高く、これら再発死亡例の再発形式をみると、前者では肝・遠隔転移が71.4%を占めるのに対して、後者では腹膜再発が71.4%と多く、これが予後不良の要因と考えられた。われわれはすでにse癌についてまったく同様の成績が得られたことを報告している⁵⁾。飯塚ら⁷⁾は癌の肉眼的漿膜浸潤面積が20cm²を越えると細胞診陽性率が急激に上昇し、腹膜再発が増えることを報告している。se癌にかぎらずss癌においてもss層での癌浸潤幅の大きい症例は治癒切除後の再発、とくに腹膜再発の危険が高いと思われる。ss癌浸潤幅の計

測は漿膜浸潤部そのものの計測に比べて容易であり, se癌ならびにss癌の予後を予測するうえで, 臨床上の有力な指標になると思われる。

文 献

- 1) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改訂11版, 金原出版, 東京, 1985
- 2) 胃癌研究会, 国立がんセンター, 三輪胃がん登録研究所編: 全国胃がん登録調査報告第25号, 昭和49, 50, 51, 52, 53年度症例の治療成績, 1986
- 3) 飯塚保夫, 松井孝夫, 広岡保明ほか: 漿膜癌浸潤面積から見た胃癌患者の予後. 癌の臨 33: 273-277, 1987
- 4) 村上栄一郎, 永友知英, 近藤慶一: 胃癌における漿膜侵襲の組織学的判定基準に関する研究. 癌の臨 15: 866-879, 1969
- 5) 羽生 丕, 本田 徹, 斎藤直也ほか: 遠隔成績からみた胃癌治療の問題点と対策. 日消外会誌 21: 1167-1170, 1988

Factors Influencing the Postoperative Long-term Results of the Patients with Gastric Cancer Spreading into the Subserosal Layer

Hiroshi Habu, Masashi Kono, Masao Tani, Toru Honda, Fumio Kondo, Michio Maruyama, Kimiya Takeshita, Masakatsu Sunagawa and Mitsuo Endo
First Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Long-term results were studied in 141 patients who had undergone gastrectomies for gastric cancer invading up to the subserosal layer. The 5-year survival rate for the patients as a whole was 49.1%, while it was significantly lower in the patients who had undergone non-curative resections (15.8%), removal of lymph nodes R₁ (18.8%) or R₃ (36.1%), those with cancer of macroscopic type 4 (6.5%), a cancer larger than 10 cm (31.2%), P (+) (18.2%) H (+) (20.0%), microscopically undifferentiated type (39.8%), lymph node metastasis of n₂ (29.0%) or n₃ (25.0%), stage III (29.5%) or IV (16.4%), lymph vessel invasion of ly₃ (28.2%), and a growth pattern of INF γ (41.8%). The patients in whom the length of cancer infiltration in the subserosal layer was 5 cm or more showed a lower 5-year survival rate (19.8%) than those in whom the length was 4 cm or less (56.1%) (p<0.001). A significant difference was noted between these two groups regarding the 5-year survival rates after the curative resections, 24.8% and 64.1%, respectively (p<0.01). In regard to the mode of recurrence after the curative resections, hematogenous metastasis was characteristic (71.4%) of the latter group, while in the former group, peritoneal disseminating metastasis was the most frequent mode (71.4%) and it seemed to be the main cause of the poor outcome in this group.

Reprint requests: Hiroshi Habu First Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN