日消外会誌　23（9）：2196～2201，1990年

早期胃癌再発症例における腫瘍細胞核DNA量の検討

鳥取大学医学部第1外科

木村　修　倉吉　和夫　森脇　誠司
米川　正夫　太田　道雄　水沢　清昭
牧野　正人　西土井英昭　貝原　信明

早期胃癌再発例13例，非再発例41例を対象に原発巣の核DNA量を測定し，深達度，肉眼型，組織型，リンパ節転移の有無別に比較検討を行った．

再発例の癌腫では54%にhigh ploidyが認められ，非再発例に比べて多い傾向にあった．また，従来，早期胃癌の中で再発が高率と考えられているsm癌，隆起＋陥凹型，分化型腺癌，リンパ節転移陽性例においても，再発例には非再発例に比べてhigh ploidyを示す癌腫が高率に認められた．

このため，早期胃癌の中でもhigh ploidyを示すものでは再発は念頭においた広範なリンパ節郭清と術後の化学療法が必要であり，また，深達度mでlow ploidyを示す症例では，リンパ節転移や術後再発が少ないことから，縮小手術も可能であると考えられた．

Key words: nuclear DNA content of early gastric cancer, early gastric cancer with tumor recurrence, microspectrophotometry, DNA ploidy pattern, high ploidy

はじめに

早期胃癌の治療成績は極めて良好であるが，なかには再発を来たす例も認められ，このような症例の特徴を検討することは早期胃癌に対するより適切な治療法を選択するうえで重要なことと考えられる．

近年，核DNA量は腫瘍の生物学的特性を示す一指標として検討されており，これまで私どもは，核DNA量が胃癌の悪性度を示す指標のひとつとなりうることを報告してきた[1)2)]．もしも，核DNA量が早期胃癌再発例の生物学的特徴を従来の病理組織学的所見よりさらに適確に示し，また，術前に核DNA量を測定することが可能であれば，再発の可能性が高いと考えられる症例には拡大根治術を，再発の可能性が低いと考えられる症例には，術後のquality of lifeを考慮した縮小手術を選択することも可能と考えられる．

そこで，本研究では術後再発を来たした早期胃癌の核DNA量を測定してその特徴を明らかにするとともに，核DNA量が早期胃癌の治療方針決定に有用な指標となりうるかどうかを考察した．

研究対象および方法

1948年から1988年までの41年間に鳥取大学第1外科で切除された原発胃癌2,552例のうち，早期胃癌は754例(29.5%)であり，癌の深達度別ではm癌358例，sm癌396例であった．このうち，直接死亡例および非治癒切除例を除いた治癒手術耐術例は729例であり，これらの早期胃癌の中で再発は15例（2.1%）に認められ，深達度別ではm癌2例（0.6%），sm癌13例（3.4%）であった（**Table 1**）．

核DNA量の測定は，早期胃癌再発例では**Table 1**

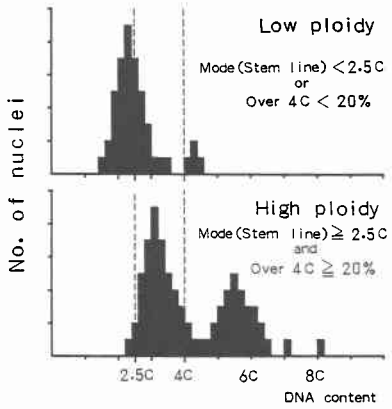
Table 1 Clinical and pathological data of recurrent cases with early gastric cancer

Patient	Age	Sex	Macroscopic type	Histologic type	Depth of invasion	Lymph node metastasis	Site of recurrence※	Outcome after surgery
Mixed type								
1	70	M	IIa+IIc	pap	sm	n1	H	2yr. 4mos. died
2	60	M	IIa+IIc	por(med)	sm	n1	P	4yr. 4mos. died
3	61	M	I+III	por(med)	sm	n1	H	5yr. 9mos. died
4	70	F	IIa+III	pap	sm	n0	L・B	2yr.10mos. died
5	63	M	IIc+IIa	pap	sm	n1	N	7mos. died
6	58	M	IIc+IIa	pap	sm	n3	N	10mos. died
7	70	M	IIc+III+IIa	pap	sm	n3	H・L	1yr.11mos. died
Depressed type								
8	62	F	IIc	tub2	m	n1	N	4yr. 1mos. died
9	55	M	IIc	sig	sm	n1	B	15yr. 3mos. died
10	46	F	IIc	tub2	sm	n0	N	5yr. 9mos. died
11	54	M	IIc	tub2	sm	n2	P	3yr. 3mos. died
12	52	M	IIc	tub2	sm	n0	N・P	3yr. 9mos. died
13	55	M	IIc+III	por(sci)	sm	n2	H・P	2yr. 4mos. died
Elevated								
14	76	M	IIa	pap	m	n0	H	5yr. 6mos. died
15	61	M	I	pap	sm	n0	N	5yr. 3mos. died

※H, liver ; P, peritoneum ; N, lymph node ; B, bone ; L, lung.

＜1990年5月9日受理＞別刷請求先：木村　修
〒683　米子市西町36―1　鳥取大学医学部第1外科

Fig. 1 DNA ploidy pattern



に示す症例9，10を除く13例（m癌2例，sm癌11例）について行われた．対照としては術後5年以上再発を認めず健在であった早期胃癌患者の中から，癌腫の大きさや肉眼型が再発例のそれと似かよったもの22例（m癌9例，sm癌13例）を選び，これらについて検索した．また，再発例の中に直径5mm以下の微小胃癌が認められたため，これに対する対照として再発を認めない微小胃癌19例（m癌18例，sm癌1例）についても核DNA量を測定した．

核DNA量の測定は，5～6μ組織切片にFeulgen染色を施し，走査型顕微濃度計（Nikon Vickers M 86）を用いて行われた．また，核DNA量分布パターンの検討に際しては，平均値（Mean），最頻値（Mode），分散幅（Distribution），3C以上の細胞出現率（Over 3C），4C以上の細胞出現率（Over 4C）を算出し，Mode（Stem line）が2.5C以上で，かつOver 4Cが20%以上のものをhigh ploidy，それ以外のものをlow ploidyとして分類し検討した（**Fig. 1**）．

結　果

1．早期胃癌再発症例の臨床病理学的検討

再発を来たした早期胃癌の肉眼型は，**Table 1**に示すごとく，隆起＋陥凹型が7例と最も多く，次いで陥凹型が6例であり，隆起型は2例のみであった．組織型は，隆起＋陥凹型，隆起型ではすべて乳頭状腺癌（pap）あるいは髄様型低分化腺癌（por（med））であり，陥凹型では中分化ないし低分化の腺癌が多くみられた．また，深達度ではsm癌が15例中13例（86.7%）を占め，m癌は2例のみであった．リンパ節転移陽性例は，10例（66.7%）と高率に認められ，n_2，n_3症例が4例認められた．

Table 2 Incidence of postoperative recurrence in cases of early gastric cancer with submucosal invasion in terms of same clinicopathological factor

Clinicopathological factor	Incidence of recurrence % (No. of cases)
Macroscopic type	
Elevated	2.0 (1/49)
Depressed	2.2 (5/229)
Mixed	6.5 (7/107)
Histologic type	
Differentiated	4.4 (9/204)
Undifferentiated	2.2 (4/181)
Lymph node metastasis	
Positive	15.8 (9/57)※
Negative	1.2 (4/328)
Lymph vessel invasion	
Positive	10.3 (10/97)※
Negative	1.0 (3/288)
Venous invasion	
Positive	6.7 (3/45)
Negative	2.9 (10/340)

※$p<0.01$

次に，再発例の大部分がsm癌であることから，sm癌について臨床病理学的背景因子別に術後再発率を検討した（**Table 2**）．肉眼型では，隆起＋陥凹型を呈する早期癌で再発率（6.5%）が高く，隆起型や陥凹型では2%前後と低率であった．また，リンパ節転移陽性例，リンパ管侵襲陽性例では再発率が高く，陰性例との間に有意差が認められた（$p<0.01$）．組織型，静脈侵襲に関する検討では，有意差は認められないものの，分化型腺癌，静脈侵襲陽性例に再発率が高い傾向にあった．

2．再発を来たした早期胃癌の核DNA量

早期胃癌再発例15例のうち，核DNA量の測定が可能であったのは13例であるが，この中でhigh ploidyを示したものは7例（53.8%）であった．そこで，微小胃癌を除く早期癌非再発例を対照として，各背景因子別にDNA ploidy patternを比較検討した．

（1）深達度別high ploidy出現頻度

sm癌で再発を来たしたものは，high ploidyが54.5%と非再発例に比べて高率であった（**Table 3**）．また，微小胃癌（m癌）で再発を来たした1例はhigh ploidyを示し，全体として再発例は非再発例に比べてhigh ploidyが高率に認められる傾向にあった．なお，再発を認めない微小胃癌ではhigh ploidyの出現は19例中1例（5.3%）と低率であった．

（2）肉眼型別high ploidy出現頻度

肉眼型別に検討すると，再発例では隆起＋陥凹型を呈する癌腫にhigh ploidyが極めて高率（85.7%）に認められ，非再発例との間に有意差がみられた（p<

Table 3 Incidence of high DNA ploidy in cases of early gastric cancer with or without tumor recurrence in terms of depth of invasion

	Incidence of high DNA ploidy %(No. of cases)		
	m	sm	Total
With tumor recurrence (n=13)	50.0 (1/2)	54.5 (6/11)	53.8※ (7/13)
Without tumor recurrence (n=22)	22.2 (2/9)	23.1 (3/13)	22.7 (5/22)

※ $0.05 < p < 0.1$

Table 4 Incidence of high DNA ploidy in cases of early gastric cancer in terms of macroscopic type

	Incidence of high DNA ploidy %(No. of cases)		
	Elevated	Depressed	Mixed
With tumor recurrence (n=13)	0 (0/2)	25.0 (1/4)	85.7※ (6/7)
Without tumor recurrence (n=22)	50.0 (2/4)	33.3 (2/6)	16.7 (2/12)

※ $p < 0.001$

Table 5 Incidence of high DNA ploidy in cases of early gastric cancer in terms of histologic type

	Incidence of high DNA ploidy %(No. of cases)			
	pap	tub1	tub2	por
With tumor recurrence (n=13)	57.1 (4/7)	—	33.3 (1/3)	66.7※ (2/3)
Without tumor recurrence (n=22)	33.3 (2/6)	50.0 (1/2)	27.2 (3/11)	0 (0/3)

※ $p < 0.05$

0.001)（**Table 4**）．しかし，その他の肉眼型においては，high ploidy 出現頻度は比較的低率であり，再発例と非再発例との間に明らかな差は認められなかった．

（3）組織型別 high ploidy 出現頻度

組織型別に検討すると，再発例に high ploidy が高率であり，とくに低分化腺癌では再発例と非再発例との間に有意な差が認められた（$p<0.05$）（**Table 5**）．また，乳頭状腺癌でも再発を来たしたものでは，57.1% と high ploidy が比較的高率であった．

（4）リンパ節転移の有無別 high ploidy 出現頻度

リンパ節転移の有無別に high ploidy 出現頻度を検討すると，リンパ節転移陽性で再発したものの多くは high ploidy を示したが，転移陰性のものでは再発例と非再発例との間に差が認められなかった（**Table 6**）．

3．症例呈示

直径5mm 以下の微小早期胃癌でありながら，広範なリンパ節転移再発を来たして死亡した症例（**Table 1**，症例8）を呈示する．

症例は，62歳の女性であり，胃前庭部の微小 IIc 病変

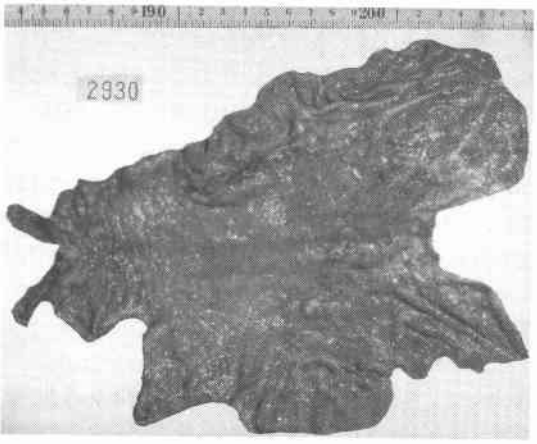
Table 6 Incidence of high DNA ploidy in cases of early gastric cancer in terms of lymph node metastasis

	Incidence of high DNA ploidy %(No. of cases)	
	Lymph node metastasis (+)	(−)
With tumor recurrence (n=13)	66.7 (6/9)	25.0 (1/4)
Without tumor recurrence (n=22)	0 (0/1)	28.6 (6/21)

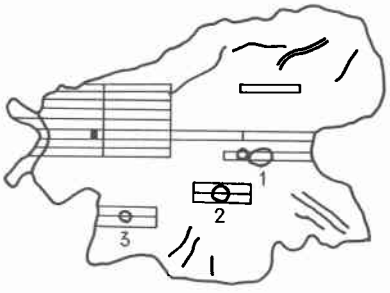
Fig. 2 A minute early gastric cancer measuing 5×4mm in size with postoperative tumor recurrence

a) Resected specimen, b) Shematic drawing of the resected specimen

a



b



■: Mucosal carcinoma
1, 2, 3 : Hyperplastic polyp

と多発性胃ポリープのため胃全摘術，および第2群までのリンパ節郭清が行われた（**Fig. 2a**）．

術後の病理組織学的検索では，前庭部の IIc 病変は中分化型管状腺癌で，深達度 m の微小早期胃癌（5×4 mm）であり（**Fig. 3**），No. 6のリンパ節の1つに転移が認められた．他の隆起性病変はすべて過形成性ポ

Fig. 3 Cross section of the minute early gastric cancer with postoperative tumor recurrence. Arrows indicate carcinoma limited to the mucosa.

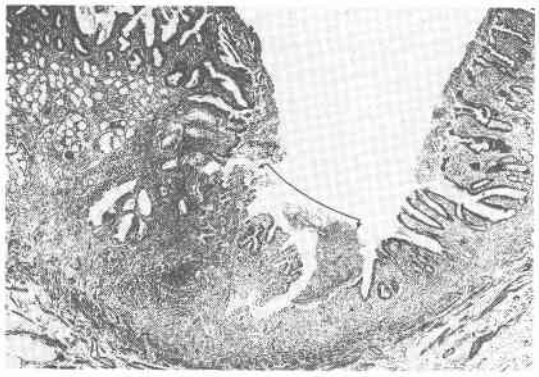
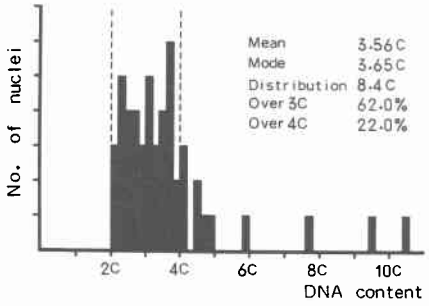


Fig. 4 Nuclear DNA histogram of the minute early gastric cancer with postoperative tumor recurrence.



リープであり，病理組織学的診断の結果，絶対治癒切除と判定された（**Fig. 2b**）.

しかし，術後1年4カ月後にはVirchowリンパ節転移再発を来たし，種々の化学療法，放射線療法を施行したが，術後4年1か月全身へのリンパ節転移を来たし死亡した.

本症例の核DNA量は，Mean：3.56C, Mode(Stem line)：3.65C, Distribution：8.4C, Over 3C：62.0%, Over 4C：22.0%であり，high ploidyを示した（**Fig. 4**）.

考　察

諸家の報告によると，早期胃癌の再発率は自験例同様およそ2～4%と比較的低率である[4)5)].

Inokuchiら[6)]は，早期胃癌の中でも深部浸潤傾向の強いPen A型に再発例が多く，このような癌腫のDNA ploidy patternは分散幅の広いhigh ploidyを示すものが多いと報告している．われわれの検討でも，再発例は非再発例に比べてhigh ploidyを示すものが多く認められ，high ploidyを示した癌腫の肉眼型は隆起＋陥凹型で，組織学的にはPen A型に属するものが多かった．このことから，隆起＋陥凹型を呈する早期胃癌の中でhigh ploidyを示すものは再発の危険性がより高いものと考えられる.

深達度別に再発例と非再発例のploidy patternを比較検討すると，sm癌で再発を来たしたものにhigh ploidyが高率に認められ，同じsm癌であってもhigh ploidyを示すものでは再発の危険性がより高いものと考えられる．また，微小胃癌で再発を認めないものではhigh ploidyが極めて低率であったが，微小胃癌であっても再発を来たしたものではhigh ploidyを示したことから，ごく早期の胃癌であってもhigh ploidyを示すものでは再発の危険性が高いものと考えられる.

従来，早期胃癌再発例の組織型に関しては，分化型腺癌に再発が高率であるとする報告が多く[4)7)]，病理組織学的な検討では自験例においても同様の傾向がみられた．しかし，自験例をより詳細に検討してみると，再発が最も高率であった隆起＋陥凹型を呈する再発例は全てpapあるいはpor(med)などの髄様型発育を示す腺癌であり，さらにこれを核DNA量の面からみてみると，髄様型発育を示すものの中でも再発を来たしたものでは，high ploidyが極めて高率に認められた．また，早期癌の再発形式と癌腫の組織型との関係では，肝転移再発を来たしたものの組織型は5例中4例（80%）まで髄様型腺癌であった．これまで私どもは，このような髄様型の胃癌には肝転移，肝再発を来たすものが多く[8)]，また同じ髄様型腺癌であっても肝転移，肝再発を来たすものには核DNA量がhigh ploidyを示すものが多いことを報告してきた[1)2)]．これらのことから，隆起＋陥凹型を示す髄様型の早期胃癌でhigh ploidyを示す症例では，肝再発をはじめとする再発の危険性が極めて高いものと考えられた.

リンパ節転移と早期胃癌再発との関連に関しては，リンパ節転移陽性例に再発が多いとする報告が多く[9)]，自験例でも同様の結果であった．石川ら[10)]は，早期胃癌原発巣の核DNA量とリンパ節転移との関係を検討し，n_1（＋），n_2（＋），n_3（＋）とリンパ節転移が高度となるにつれてDNA aneuploidyを示す癌腫の割合が増加し，n_3（＋）症例の癌腫はすべてDNA aneu-

ploidyを示したと報告している．また，是永ら[1]は，sm癌ではリンパ節転移陽性例にhigh ploidyが多く認められるが，m癌においてはリンパ節転移の有無とploidy patternとの間には一定の相関を認めなかったとのべている．自験例でも，リンパ節転移陽性例は陰性例に比べてhigh ploidyを示すものが多く，とくにリンパ節転移陽性で，かつ再発を来たした症例では，high ploidyが高率に認められた．このことから，早期胃癌の中で，high ploidyを示すものではリンパ節転移が陽性である可能性が高く，とくにリンパ節転移陽性でhigh ploidyを示す場合には再発の危険性が高いものと考えられた．

従来，Inokuchiら[6]が早期癌の中で再発が最も高率であると報告してきたPen A型の早期胃癌は，隆起型，隆起＋陥凹型を呈する高分化腺癌であったが，今回，種々の背景因子を一定として再発を来たす早期胃癌の特徴を核DNA量の面から検討した結果，再発の危険性がより高い早期胃癌は，Pen A型の中でも隆起＋陥凹型を呈する髄様型の腺癌でhigh ploidyを示すものであると考えられた．したがって，このような症例では広範なリンパ節郭清，ならびに術後の化学療法と厳重な経過観察が必要であり，また，深達度がmでlow ploidyを示す症例ではリンパ節転移や術後再発が少ないことから，縮小手術も可能であると考えられる．

本論文の要旨は第53回胃癌研究会（1989年東京）で発表した．

なお，本研究の一部は文部省科学研究費一般研究(C)No. 63570635より援助を受けた．

文　献

1) 古賀成昌，木村　修：胃癌の悪性度と治療方針．外科　50：264—268，1988
2) 木村　修，村田裕彦，塩田摂成ほか：胃癌の生物学的特性の定量化における核DNA量の意義．日外会誌　90：1564—1567，1989
3) 貝原信明，田村英明，古賀成昌：早期胃癌術後死亡原因の分析．胃と腸　19：739—743，1984
4) 岩永　剛，古河　洋，神前五郎：早期胃癌における術後再発形式とその問題点．臨外　31：29—35，1976
5) 佐久間晃，大内明夫，高橋正倫ほか：10年以上経過した切除胃癌症例の死亡原因の検討．癌の臨　28：27—33，1982
6) Inokuchi K, Kodama Y, Sasaki O et al: Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis. Cancer 51：1138—1141，1983
7) 大森幸夫，本田一郎：早期胃癌の術後再発．臨外　42：1179—1185，1987
8) Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H et al: High incidence of liver metastasis in gastric cancer with medullary growth pattern. J Surg Oncol 28：195—198，1985
9) 岩永　剛，古河　洋，神前五郎：早期胃癌の予後と術後長期管理．外科治療　34：69—74，1976
10) 石川　啓，平野達雄，田川　泰ほか：第3群リンパ節転移陽性早期胃癌の検討（核DNA量からみたリンパ節転移について）．日消外会誌　22：2223—2229，1989
11) 是永大輔，原口　勝，辻谷俊一ほか：細胞核DNA量分析による胃癌のリンパ節転移に関する研究．癌の臨　32：45—49，1986

Clinical Evoluation of DNA Ploidy Content in Early Gastric Cancer with Recurrence

Osamu Kimura, Kazuo Kurayoshi, Seiji Moriwaki, Masao Yonekawa, Michio Oota, Kiyoaki Mizusawa, Masato Makino, Hideaki Nishidoi and Nobuaki Kaibara
First Department of Surgery, Tottori University, School of Medicine

The nuclear DNA content was microspectrophotometrically measured in 54 early gastric cancinomas, 13 with tumor recurrence and 41 without them, to determine if there is a predominance of a particular DNA ploidy pattern in early gastric cancer with tumor recurrence among cases with the same depth of invasion, macroscopic type, histological type and lymph node metastasis. DNA distribution patterns were grouped into low and high ploidies. The incidence of high ploidy was 54% in early gastric cancers with recurrence and tended to be higher than in the cases without recurrence. Recurrence of early gastric cancer has been reported to be frequent in patients with submucosal invasion, mixed type, differentiated adenocarcinoma and lymph node metastasis. The incidence of high ploidy was higher in eraly gastric cancers with tumor recurrence than in cases without them among cases of the same clinicopathological stages mentioned above. These findings suggest the clinical value of DNA analysis for

prediction of tumor recurrence in patients with early gastric carcinoma. Patients with cancers with high ploidy should be treated with intensive therapeutic regimens directed against tumor recurrence, even if they have received curative resection of early gastric cancer. Furthermore, mucosal cancers with low ploidy should be treated by a limited operation.

Reprint requests: Osamu Kimura First Department of Surgery, Tottori University, School of Medicine
36-1 Nishimachi, Yonago, 683 JAPAN