

原 著

胃平滑筋腫瘍の臨床病理学的検討

大垣市民病院外科, 同 中央検査室病理*

塩見 正哉	蜂須賀喜多男	山口 晃弘	磯谷 正敏
久世 真悟	真弓 俊彦	近藤 真治	新美 教弘
青野 景也	新井 利幸	森 直治	前田 敦行
坪根 幹夫*			

当科で過去19年間に経験した胃平滑筋腫瘍37例についてとくに腫瘍悪性度について検討を加えた。対象の内訳は平滑筋腫14例, 平滑筋肉腫20例, 平滑筋芽細胞腫3例で, これらをA群(平滑筋腫14例), B群(平滑筋肉腫, 平滑筋芽細胞腫症例中無再発13例), C群(平滑筋肉腫, 平滑筋芽細胞腫症例中非治癒切除または再発6例)に分けて, 腫瘍径, 核分裂像, 細胞密度, 核面積, 核形態, 腫瘍線維束形成について比較検討を行ったところ, 腫瘍径, 核分裂像, 核形態, 腫瘍線維束形成が腫瘍悪性度判定に重要な因子と考えられた。腫瘍径が5cm以下のものは予後良好であり, 10cmを越えるものは予後不良であり, 核分裂像では400倍視野10視野中の平均で3.0/HPFを越えるものの予後は不良であった。核形態, 腫瘍線維束形成は相関があり, 核形態が spindle shape で線維束形成が明らかなものは予後良好であり, round shape な核を持ち線維束形成の不明瞭なものは予後不良であった。

Key words: gastric smooth muscle tumor, gastric leiomyoma, gastric leiomyosarcoma, gastric leiomyoblastoma

はじめに

胃平滑筋肉腫は胃悪性腫瘍のうち0.1~1.3%^{2)~6)}を占めるとされており, 比較的にまれな疾患であるといえる。このため豊富な症例の蓄積により診断, 手術を含めた治療手技などの確立された胃癌と比較して, その術前診断, 治療, 組織学的診断などに多くの問題を残しており, とくにリンパ節郭清を含めた手術法や組織学的悪性度の問題に関しては報告者によりさまざま, 一定の見解が得られていないのが現状である。われわれは1971年から1989年までの19年間に大垣市民病院外科で経験した胃平滑筋腫瘍37例を対象とし, その臨床的特徴, 治療成績からとくにその組織学的悪性度決定因子の検討を試みたので報告する。

1. 対象および方法

対象とした症例は1971年から1989年までに当院外科で経験した胃平滑筋腫瘍37例で, これは同時期に手術された胃悪性腫瘍3,104例の1.19%を占めていた。これらは平滑筋腫14例, 平滑筋肉腫20例, 平滑筋芽細胞腫

3例と組織学的に診断されており, 他臓器手術時に偶然の併存疾患として発見された胃平滑筋腫は除外した。これらの腫瘍はすべて胃癌取扱い規約¹⁾に準じてその肉眼的, 組織学的進行度および治癒切除度を記載した。また平滑筋芽細胞腫は現在 benign leiomyoblastoma と malignant leiomyoblastoma に分けて考えるべきであるとする意見もあるが, epithelioid な性格を持っている平滑筋腫瘍は本来 malignant potential を有するものと考え, 今回の悪性度決定因子の検討では平滑筋肉腫症例と同等に扱った。腫瘍悪性度の検討では全症例37例中手術直接死亡1例, 同時性併存癌のため治癒切除が不可能であった4例, および予後の全く不明な1例を除く31例をA群(良性群): 平滑筋腫12例, B群(疑悪性群): 平滑筋肉腫および平滑筋芽細胞腫中無再発例13例, C群(悪性群): 平滑筋肉腫および平滑筋芽細胞腫中非治癒切除または再発死亡6例に分けて行った。これは現在一括して平滑筋肉腫と考えられている中に腫瘍切除により臨床的に良好な経過をとるものと予後不良なものがあり, それぞれの持つ malignant potential に相違があるのではないかと考えて平滑筋肉腫症例をB群とC群に分けて検討

<1991年6月5日受理> 別刷請求先: 塩見 正哉

〒104 中央区築地5-1-1 国立がんセンター外科

を行った。核分裂像の算定は Stout⁷⁾の方法に準じて、400倍視野 (high power field; HPF) で10視野を選び、その中の核分裂像の総和を求めてその平均値を指標とし、また核面積、細胞密度は Cosmo Zone 1S (Nikon社) を用いて、400倍視野10視野 (各10,000 μ m²以上) 中の全面積、核面積の総和、核数から求め、その平均値を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法により算出し、推計学的検定は T 検定および χ^2 検定を用いて行った。

2. 結 果

1) 性別, 年齢

男21例, 女17例で性差を認めず, 平均年齢は平滑筋腫60.7歳, 平滑筋肉腫64.9歳, 平滑筋芽細胞腫51.3歳であった。平滑筋腫は60歳代に peak を持ち, 平滑筋肉腫はそれよりも若干高く, 60~70歳代に peak があつたが, 平滑筋芽細胞腫は前2者にくらべ若い世代に好発していた。

2) 臨床症状

臨床症状としては腹痛がもっとも多く, 平滑筋腫の24.1%, 平滑筋肉腫の45%, 平滑筋芽細胞腫の66.7%に認められた。吐, 下血などの顕性出血を平滑筋腫の35.7%, 平滑筋肉腫の30%に認め, とくに平滑筋芽細胞腫では3例全例に吐血または下血を認め, ヘモグロビン値 (Hb) \leq 10.0g/dl の貧血を呈していた。また平滑筋肉腫でも貧血を55%に認め, 多くの症例に不顕性の持続性出血があることが示唆された。腫瘍触知は平滑筋肉腫の30%に, 平滑筋芽細胞腫の33.3%に認められ, これらの症例では腹部膨満感, 嚥下困難などの腹部圧迫症状を伴うことが多かったが, 平滑筋腫症例で

は腹部腫瘍を触知したものは認められなかった。また平滑筋腫の7.1%, 平滑筋肉腫の10%はとくに症状を伴わず, 検診などで偶然に発見されていた (Table 1)。

3) 腫瘍占居部位および発育形式

平滑筋腫ではC領域に主占居部位を持つものが50%, M領域が42.9%とほぼ同程度に認められたが, A領域に発生したものは1例 (7.1%) のみであった。平滑筋肉腫ではさらに胃上部に発生する傾向が強く, C領域に主占居部位を持つものが70%に認められ, M領域25%, A領域5%であった。これに対して平滑筋芽細胞腫ではA領域66.7%, M領域33.3%と体部から前庭部に好発する傾向をもっていた。発育形式は管内型がいずれの場合も最も多く, 次いで管外型, 管内管外型が同程度に認められた (Table 2)。

4) 手術所見

平滑筋肉腫および平滑筋芽細胞腫症例の胃癌取扱い規約¹⁾に準じた手術所見を Table 3 に示した。手術時腹膜播種を認めた症例はなく, 肝転移を1例に認めた。肉眼的漿膜面浸潤は漿膜面が滑らかで全く腫瘍の浸潤を認めないものを S₀, 漿膜面にわずかに変化を認め漿膜面浸潤が疑わしいものを S₁, 漿膜面が白色調を呈し腫瘍が漿膜面に露出していると思われたものを S₂, 明らかに腫瘍の他臓器浸潤を認めたものを S₃ としたところ, S₃ を3例に, S₂ を7例に認め, 腹膜播種, 肝転移と比較して漿膜面因子において進行例が多かった。肉眼的リンパ節転移は N₁ (+) 4例, N₂ (+) 5例と考えられたが, 組織学的検索の行われた16例ではリンパ節転移を認めた症例はなかった。肉眼的進行度は Stage I 4例, Stage II 4例, Stage III 9例, Stage

Table 1 Clinical features

	Leiomyoma	Leiomyosarcoma	Leiomyoblastoma
Abdominal pain	3 (21.4%)	9 (45.0%)	2 (66.7%)
Tumor palpation	0	6 (30.0%)	1 (33.3%)
Hematemesis	1 (7.1%)	3 (15.0%)	1 (33.3%)
Melena	4 (28.6%)	5 (25.0%)	2 (66.7%)
Anemia	2 (14.3%)	11 (55.0%)	3 (100.0%)
Body weight loss	3 (21.4%)	6 (30.0%)	0
Vomiting	3 (21.4%)	4 (20.0%)	1 (33.3%)
Anorexia	4 (28.6%)	4 (20.0%)	0
Abdominal fullness	0	2 (10.0%)	0
Abdominal discomfort	2 (14.3%)	1 (5.0%)	1 (33.3%)
General fatigue	2 (14.3%)	2 (10.0%)	0
Disphagia	0	1 (5.0%)	0
None	1 (7.1%)	2 (10.0%)	0

Table 2 Location of tumors and progression pattern

	Leiomyoma	Leiomyosarcoma	Leiomyoblastoma
C	4 (28.6%)	9 (45.0%)	0
CM, CE	3 (21.4%)	5 (25.0%)	0
M	6 (42.9%)	2 (10.0%)	0
MA, AM	0	3 (15.0%)	0
A	1 (7.1%)	1 (5.0%)	2 (66.7%)
MAC	0	0	1 (33.3%)
endogastric	7 (50.0%)	8 (40.0%)	2 (66.7%)
exogastric	3 (21.4%)	4 (20.0%)	1 (33.3%)
endo-and exogastric	4 (28.6%)	8 (40.0%)	0

Table 3 Operative findings of patients with leiomyosarcoma and leiomyoblastoma.

	0	1	2	3	4	unknown
P	21	0	0	0		2
H	20	1	0	0		2
S	4	7	7	3		2
N*	10	4	5	5	0	4

* There were no lymph node metastasis among 16 cases which were microscopically investigated.

	I	II	III	IV	unknown
Stage	4	4	9	4	2
stage	13	0	2	4	4

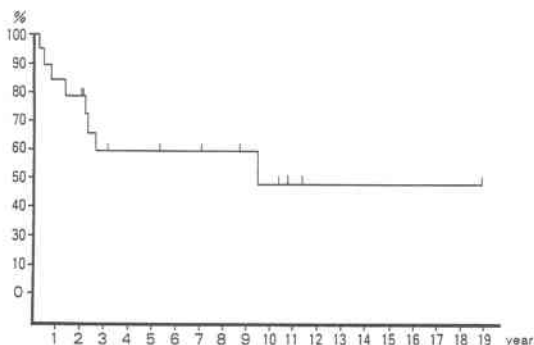
IV 4例, 不明 2例であったが, 組織学的進行度では stage I 13例, stage III 2例, stage IV 4例, 不明 4例で stage II はなく, 進行度が低いものが多かった。これら組織学的進行度の決定因子は肝転移によるものが 1例あった以外は漿膜面浸潤によるものであった (Table 3)。

施行手術式は平滑筋腫では幽門側胃切除 5例, 噴門側切除 7例, 局所切除 1例で, 平滑筋肉腫では幽門側切除 5例, 噴門側切除 10例, 胃全摘 3例, 局所切除 1例であり, 平滑筋芽細胞腫では幽門側切除 2例, 局所切除を 1例に施行した。平滑筋肉腫および平滑筋芽細胞腫症例では Stage IV の 4例(肝転移 1例, 他臓器浸潤 3例)が絶対非治癒切除であり, 不明 4例を除く 15例は絶対治癒切除 9例, 相対治癒切除 6例であった。

5) 予後

平滑筋腫症例には原疾患に関連した死亡例はなく, 平滑筋手術時同時性併存癌のため 2例が癌死してい

Fig. 1 Survival curve of patients with leiomyosarcoma and leiomyoblastoma.

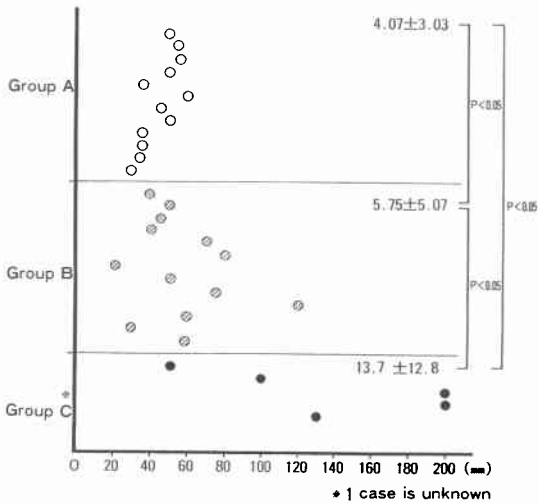


た。平滑筋肉腫, 平滑筋芽細胞腫では治癒切除 15例中 3例に再発を認め, 再発形式は肝転移および腹壁転移 1例, 不明 2例であった。平滑筋肉腫および平滑筋芽細胞腫症例の手術直接死亡 1例を除く累積生存率は 1年生存率 84.2%, 3年生存率・5年生存率 59.2%, 10年生存率 47.3%であった (Fig. 1)。

6) 腫瘍悪性度決定因子

胃平滑筋腫瘍の悪性度を決定する因子として最大腫瘍径, 核分裂像, 細胞密度, 核面積, 核形態, 腫瘍線維束形成の有無について検討した。核面積, 核形態は核異型, 細胞異型の指標として用い, また腫瘍線維束形成の有無は構造異型の指標として用いた。前述したようにこれらの検討は全症例 37例中手術直接死亡 1例, 同時性併存癌のため治癒切除が不可能であった 4例, および予後の全く不明な 1例を除く 31例を A群 (良性群): 平滑筋腫 12例, B群 (疑悪性群): 平滑筋肉腫および平滑筋芽細胞腫中無再発例 13例, C群 (悪性群): 平滑筋肉腫および平滑筋芽細胞腫中非治癒切除または再発死亡 6例に分けて行った。

Fig. 2 Tumor size



a) 最大腫瘍径

A群の平均腫瘍径は4.07cmであり、最大腫瘍径が5cm以下のものが12例中9例と大部分を占めており、全例が6cm以下であった。B群では平均腫瘍径は5.75cmであったが、その分布にはかなりばらつきがあり、5cm以下のものが7例で、5cmを越えたものは6例とほぼ同数であったが、10cmを越えたものは1例のみであり、大部分の症例は10cm以下であった。C群においては腫瘍はかなり大型化し、5cmのものが1例あったほかは、全例10cmを越えており、最大腫瘍径が20cmにも及んだものも2例あり、平均腫瘍径は13.7cmであった。これら平均腫瘍径は各群間において $p < 0.05$ で有意な差を認め、悪性度が進むにつれてその腫瘍径は大型化する傾向を認めた (Fig. 2)。

b) 核分裂像 (mitotic figure; MF)

A群の平均MF値は0.758/HPFであり、B群のそれは1.12/HPFであり、両者間に $p < 0.05$ で有意差を認めたが、両群のMF値の分布を見てみると、1/HPF付近に両者とも多くの症例が分布しており、B群で2.2/HPFの症例があったのを除くと、極めて類似した分布をとっており、両者間に一線を引くことは困難であった。これに対してC群では平均MF値は4.02/HPFとA、B群と比較して有意に ($p < 0.01$) 高く、とくにMF値が1.3/HPFであった1例を除くと全例が3/HPF以上であり、A、B群とのoverlapが少なく際立った差を示していた (Fig. 3)。

c) 細胞密度

A, B, C群における平均細胞密度は、おのおの $4.64 \times$

Fig. 3 Mitotic figure

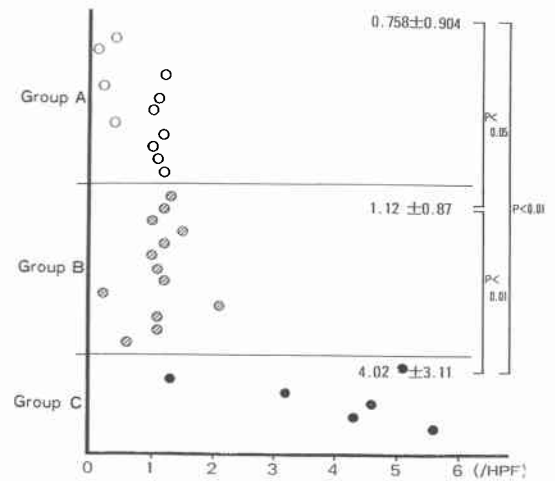
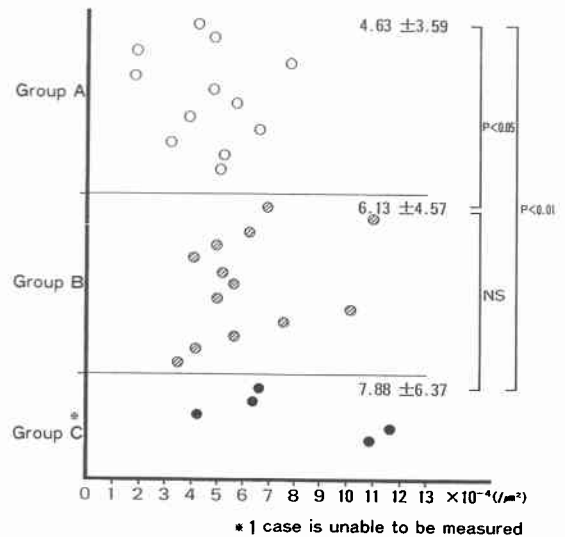


Fig. 4 Cellularity



$10^{-4}/\mu\text{m}^2$, $6.13 \times 10^{-4}/\mu\text{m}^2$, $7.88 \times 10^{-4}/\mu\text{m}^2$ であり、A群とB、C群との間に有意な(おのおの $p < 0.05$, $p < 0.01$) 差を認め、悪性度が進行するにつれてその細胞密度も高くなる傾向を認めた。しかしその分布について見てみると、各群とも非常にばらつきがあり、overlapが大きいため各群を明確に区別するような値を設定することは困難であった (Fig. 4)。

d) 核面積

核面積ではA、B、C群のおのおの平均核面積は $26.1\mu\text{m}^2$, $24.0\mu\text{m}^2$, $28.5\mu\text{m}^2$ と非常に近似した値を

Fig. 5 Nuclear size

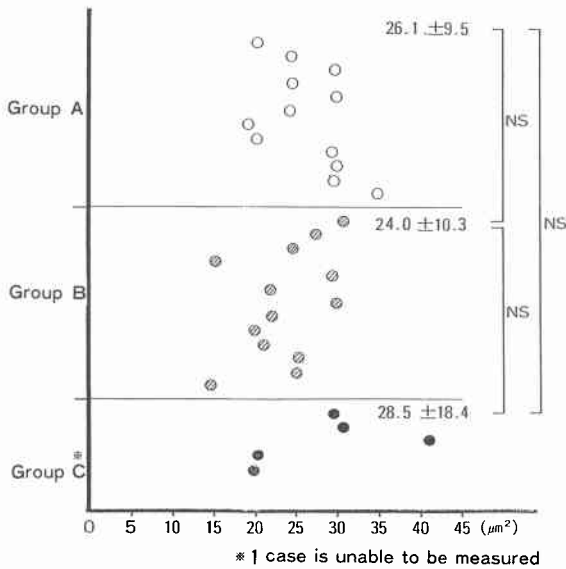


Table 4 Nuclear shape

	Spindle	Round	
Group A	12	0	12
Group B	9	4	13
Group C	1	5	6
Total	22	9	31

$p < 0.05$ (Group A vs B)
 $p < 0.05$ (Group B vs C)
 $p < 0.01$ (Group A vs C)
 $p < 0.01$ (Total comparison)

とっており有意の差は認められなかった。またその分布も各群とも同様のばらつきを示しており、これらの間に差を見いだすことは困難であった (Fig. 5)。

e) 核形態

平滑筋細胞は本来紡錘型の核を有しているもので、核形態の変化は腫瘍細胞の分化度を知る指標となると考え、悪性度の指標として用いた。核形態は核の長軸と短軸の比が2:1以下のものを類円型 (round shape) とし、それ以上のものを紡錘型 (spindle shape) と分類し、どちらの核を持つ細胞が predominant であるかということに基づいて各症例を2群に分けたところ、A群では全例が spindle shape に分類された。B群では spindle shape なものが9例 (69.2%)、round shape が4例 (30.8%) となり、C群では round shape が5例 (83.3%)、spindle shape が1例 (16.7%) と round shape な核を持つものの比率が高くなっており、各群間で有意差を認めた ($p < 0.05$ および $p < 0.01$) (Table 4, Fig. 6, 7, 8)。

f) 腫瘍線維束形成の有無

Fig. 6 Leiomyosarcoma (Group B). Nuclear shape is spindle and streaming pattern is apparent. Mitosis is moderately observed (mitotic figure is 1.1/HPF), this is regarded as low grade malignancy. (Hematoxylin Eosin tinction; HE, × 210)

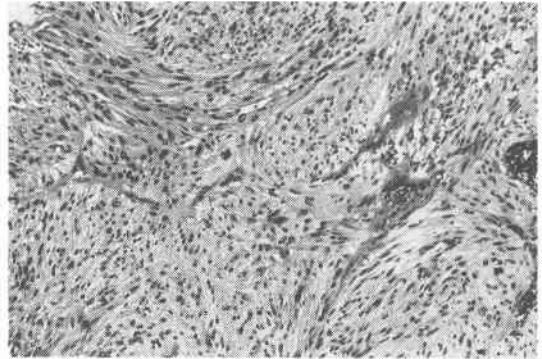
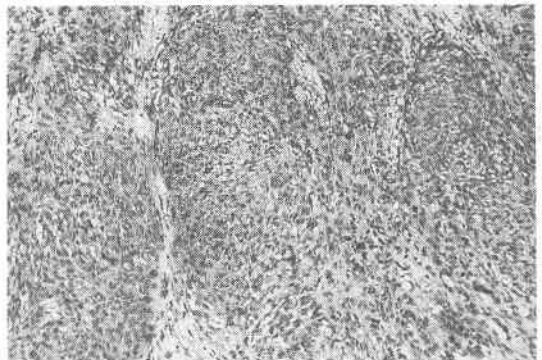


Fig. 7 Leiomyosarcoma (Group C). Nuclear shape turns into ovoid (round shape) and the cell arrangement appears nodular pattern and streaming pattern disappears. Mitotic figure is high (mitotic figure is 5.1) and the patient died for liver metastasis 52 months after surgery. (HE, × 82)



これは腫瘍細胞が平滑筋本来の形態である線維束を形成する傾向をもっているか否かで、腫瘍の分化度を見たもので、線維束形成が明らかに認められるもの (apparent)、わずかに認められたもの (slight)、ほとんどあるいは全く認められないもの (none) の3つに分類して各群を比較した。A群では全例に明らかな腫瘍線維束形成が認められたが、B群では明らかに認められたものは9例 (69.2%) で、わずかに認められたものは2例 (15.4%)、全く認められなかったもの2例

Fig. 8 Leiomyoblastoma (Group C). Nuclear shape is ovoid and the cell arrangement shows nodular pattern. This tumor is suspected high grade malignancy because the patient died for primary disease. However tumors of epithelioid origin were characterized by ovoid nucleus and disappearance of the streaming pattern. Since similar findings are observed in benign leiomyoblastoma, attention is needed to evaluate these findings. (HE, $\times 220$)

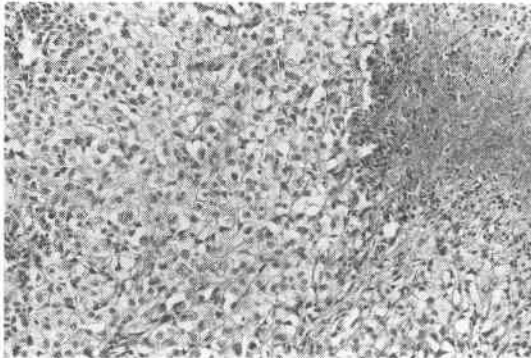


Table 5 Formation of streaming pattern

	Apparent	Slight	None	
Group A	12	0	0	12
Group B	9	2	2	13
Group C	2	1	3	6
Total	23	3	5	31

$\left. \begin{array}{l} \text{ns} \\ \text{ns} \end{array} \right\} p < 0.01 \quad \left. \right\} p < 0.05$

(15.4%)と、線維束形成の認められないものの比率が高くなり、C群では線維束形成の認められないものが3例(50%)となり、わずかに認められたものは1例(16.7%)であった。A群とC群の間に $p < 0.01$ で有意の差を認め、腫瘍悪性度が進むにつれて腫瘍細胞による線維束形成が不明瞭になることが確認されたが、C群においても線維束形成が明らかに認められたものが2例(33.3%)あった(**Table 5**, **Fig. 6**, **7**, **8**)。

考 察

胃平滑筋肉腫は胃悪性腫瘍中の0.1~1.3%²⁾⁻⁶⁾を占め、胃に発生する肉腫の中では悪性リンパ腫について20~40%の発生頻度であるとされている³⁾。男女比は1.25~1.6:1でやや男性に多く、50~60歳代に好発するが、平滑筋芽細胞腫は若年者に好発する傾向がある²⁾³⁾⁷⁾。

占居部位については報告者により若干の相違があ

る。胃平滑筋肉腫に関してはC領域に多いとしているものが多いが⁸⁾⁻¹⁰⁾、大井ら³⁾、山際ら¹¹⁾、Welchら¹²⁾はM領域に多いとし、高木ら¹³⁾は体中部から底部に好発していたと報告している。われわれの検討ではC領域に発生していたものが70%と胃上部に好発する傾向があり、前庭部に発生していたものの頻度は5%と低く、これまでの報告とおおむね一致していた。発育形式は管外型と管内型がほぼ同程度であり、管外管内型は少ないとされている¹³⁾。平滑筋腫についても今回の検討結果からも明らかのように、C領域からM領域に発生することが多く¹¹⁾、発生部位で両者を鑑別することは全く不可能であった。

平滑筋肉腫の長期予後に関して、5年生存率は22.7%~84.3%と報告者により大きな開きがある¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾が、これは組織学的診断基準の相違や近年ではより腫瘍径が小さな早期のうちに発見されることが多くなってきたことなどが関与しているものと考えられる。

臨床症状についてみると、平滑筋腫、平滑筋肉腫とも腹痛、吐血による貧血症状、食欲不振、体重減少、嘔気、嘔吐などの非特異的の症状を基本症状としており、いずれにも特徴的な症状は認められなかった。腫瘍部粘膜の潰瘍形成は平滑筋肉腫の65%程度に認められ、一般に平滑筋腫と比較して平滑筋肉腫では高頻度に潰瘍形成を伴うとされているが¹¹⁾、吐血およびこれに伴う貧血は、両者ではほぼ同程度に認められ、むしろ腫瘍からの出血は平滑筋腫に多いとする報告もあり¹⁵⁾、両者を鑑別診断する根拠とはならなかった。ただ平滑筋肉腫では腫瘍の巨大化に伴い、腹壁から腫瘍を触知したものが30%と比較的高率に認められ、腫瘍を触知するようなものは平滑筋肉腫が強く疑われた。

術前の種々のX線学的検査では上部消化管造影がfirst choiceの検査法として用いられているが、胃内に進展し粘膜面に潰瘍形成を伴い、narrow sinusを通じて胃内腔と交通性を持つcentral cavityを有するものは平滑筋肉腫が強く疑われる¹⁶⁾。しかし、このような所見を認める平滑筋肉腫は比較のまれであり、腫瘤内に空洞を持たず粘膜下腫瘍として描出される平滑筋腫瘍の良・悪性の鑑別診断は、粘膜面の潰瘍形成の有無に関わらず困難であることが多い。

腹部 computed tomography (CT) 検査は胃平滑筋腫瘍の診断においてはprimary choiceとして行われる診断法ではなく、その診断的価値は上部消化管造影で所見の得られなかった壁外進展の傾向が強く、粘膜

面に変化を伴わないものに対してその原発部位の同定や管腔外進展の程度、隣接臓器への浸潤、肝転移などの検索にあると考えられている¹⁷⁾。しかし、隣接臓器への浸潤や肝転移の所見を得られた症例では悪性との診断が可能であるが、多くの症例では平滑筋腫と平滑筋肉腫の鑑別診断は困難であり、また他の非上皮性腫瘍との鑑別も困難であることが多い。

血管造影検査では平滑筋腫では腫瘍血管が腫瘍周囲を輪状に走行し、新生血管はわずかで腫瘍濃染像は中等度、均一で辺縁は整という特徴を持ち、一方平滑筋肉腫では豊富な新生血管の不整増生、不規則で無秩序な走行、配列、断裂を示し、腫瘍濃染像は中抜きの濃いものであり、血管造影検査が両者の鑑別診断に有用であるとするものもいる¹⁸⁾。しかし実際にはこのような細部にまでわたる検討は困難であることが多く、Uflackerら¹⁹⁾は血管造影検査で良・悪性を鑑別することは困難であると述べている。以上をまとめてみると術前に平滑筋腫瘍の存在診断は比較的容易に行えるようになってきているものの、その良・悪性の質的診断は現在のところなお困難であり、このことは後述する手術術式の決定を困難にしている要因の一つであると考えられる。

腫瘍悪性度判定のための指標として従来から腫瘍径、核分裂像(Mitotic figure)、細胞密度、細胞形態、核形態、N/C ratio, vascularity、腫瘍内壊死の有無などが考えられてきており、現在では平滑筋腫瘍を良・悪性に分類するのみならずおのおのの parameter から平滑筋肉腫を high grade malignancy とより悪性度の低いと考えられる low grade malignancy に分けて考えている報告者が多い。しかしこれらのうちの多くの報告では high grade malignancy と low grade malignancy を組織学的所見のみから分類して考えているものが多く、Evansら²⁰⁾は Mitotic figure のみで両者を分け、10/10HPF 以上のものを high grade malignancy とし、それ以下のものを low grade malignancy と考え、また Shiuら⁵⁾もそれに細胞密度、核・細胞形態、vascularity などの組織学的 parameter を加えて両者を分類している。しかし Cowdell²⁰⁾、Goldenら²¹⁾、Meinickら²²⁾が報告しているように組織学的には良性と考えられたものが臨床的には悪性の経過をとることがあり、必ずしも組織学的所見だけから high grade malignancy と low grade malignancy を区別して考えることは妥当ではないと思われる。われわれは従来からの criteria に基づき平滑筋腫 (A 群)

と平滑筋肉腫を分け、平滑筋肉腫症例中臨床的に悪性の経過をとったものを悪性群(C 群)とし再発を認めていないものを疑悪性群 (B 群)としてこれら3群間で最大腫瘍径、Mitotic figure、細胞密度、核面積、核形態、腫瘍細胞線維束形成について比較検討するという方法をとった。

最大腫瘍径は3~5cm に良・悪性の境界を求めるものが多く、山際ら⁷⁾は平滑筋腫では3cm 未満のものが大半を占め、平滑筋肉腫では3cm を越えるものが多かったと述べ、Crocker²³⁾、Welchら¹²⁾も3cm 以上では平滑筋肉腫が多いと報告している。北岡ら¹⁰⁾、高木ら⁶⁾は5cm を越えると予後不良例が多く、高木ら⁶⁾は特に12cm を起えたものは全例予後不良であったとしており、Appelmanら²⁴⁾は腫瘍径が6cm 以上のものの85%が転移を起こしたが、6cm 以下のものでは20%に転移を認めただけであったと述べている。われわれの検討では各群の平均腫瘍径はA 群4.07cm、B 群5.75cm、C 群13.7cm でA 群では全例6cm 以下であり、C 群では1例を除き全例が10cm を越えていた、B 群では5cm を境にばらつきが認められたが、最大腫瘍径が5cm 以下のものでは臨床的に良性として経過し、10cm を越えるものは予後不良と考えられた。

核分裂像は Goldenら²¹⁾、Laube²⁵⁾、Stoutら⁷⁾により古くから組織学的悪性度判定因子として重要視されてきており、現在も悪性度判定においてもっとも重要な位置を占めると考えているものが多い³⁾⁶⁾¹⁰⁾¹⁷⁾²³⁾²⁶⁾²⁹⁾。しかしその数値に関しては報告者によりまちまちで Shiuら⁵⁾は Mitotic figure が10/10HPF 以上のものを high grade malignancy、1~9/10HPF のものは low grade malignancy であるとし、Evansら²⁰⁾もほぼ同様の意見である。これに対し山際ら¹¹⁾は、200倍10視野10個以上の核分裂を認めるものを平滑筋肉腫、5~9個のものを境界病変であるとしており、佐野ら⁴⁾は200倍10視野の平塩値をとり、2.0以下のものは全例再発を認めず、2.0以上になると予後は不良となり、特に4.0以上のものでは肝転移の可能性が高くなると述べている。われわれの検討では400倍視野10視野の平均でC 群では4.02/HPF と他の2群と比較して極めて高値であり、とくに3.0/HPF 以上のものでは全例腫瘍死していたことから、Mitotic figure は予後を予測する上でかなり信頼できる因子であると考えられた。しかし、A 群とB 群の間には overlap が大きく、良・悪性を鑑別する上での指標としてはあまり有用ではないという結果であった。この点について Abbasら¹⁷⁾は Mitosis

の count に関する technical な問題とともに Mitotic figure の診断的価値に疑問を投げかけており、Evans ら²⁹⁾のように Mitotic figure のみで悪性度を判定するという考え方は危険であり、他の因子を総合的に検討する必要があると考えられた。

細胞密度に関して、北岡ら¹⁰⁾は術後生存率は腫瘍径、核分裂指数、細胞密度と極めて良く相関したと述べており、腫瘍の大きさや発生部位に組織学的に核分裂指数、細胞密度を加味して予後を判定することが肝要であるとし、細胞密度を核分裂像と同等に重要視している。また和田ら²⁶⁾は細胞密度は核分裂像ほどではないが悪性度の大きな指標であるとし、他の報告でもこれを組織学的悪性度の指標と考えているものが多い⁵⁾²⁷⁾。われわれの結果では悪性度が進むにつれて細胞密度は高くなる傾向があり、組織学的悪性度と細胞密度との間には相関関係が存在する可能性を示唆したが、各群での overlap が大きく、その値から組織学的悪性度の判定、予後の予測は困難であった。これは細胞密度は high grade malignancy のものではなく、low grade malignancy では低い傾向があるが、両群において例外が多く存在するため clinical な重要性に欠けると述べている Evans ら²⁹⁾の報告とほぼ一致する結果であり、細胞密度と組織学的悪性度との関連性が存在する可能性は否定できないが、組織学的悪性度の決定および予後の予測には核分裂像ほどの重要性を持たないと考えられた。

核面積に関しては核の大型化、N/C の増大を悪性度の指標としているものもいるが⁵⁾、今回の検討の結果では良性群、疑悪性群、悪性群の3群間で全く差を認めず、平滑筋細胞は本来超紡錘型核を有するものであることから、その核面積測定に technical な問題も存在し、平滑筋腫瘍の組織学的悪性度決定因子としては不適當であると考えられた。

核形態では良性群においては全例が spindle shape を示したのに対して、悪性度が増すにつれて round shape を示すものが増え、核形態の類円型化は腫瘍悪性度の増加を示すものと考えられ、また核の類円型化とはほぼ平行して細胞配列は線維束形成が不明瞭化しており腫瘍線維束形成の有無も組織学的腫瘍悪性度に関連性があると考えられた。ただし、腫瘍が epithelioid な性格を持つものでは核の類円型化を示すことが特徴とされていることから、いわゆる benign leiomyoblastoma でも核の類円型化をきたすためこれらの所見の評価には注意を要すると考えられる。また Abbas ら¹⁷⁾

は胃の悪性平滑筋腫瘍を epithelioid な性格を持ち類円型核細胞からなる malignant leiomyoblastoma (epithelioid leiomyosarcoma) と spindle な核を有する細胞からなる leiomyosarcoma (spindle leiomyosarcoma) に分け、このどちらにも分化傾向のないものを pleomorphic sarcoma として第3の category に分類し、pleomorphic sarcoma の腫瘍悪性度が最も高いと報告している。

次に手術術式についてであるが、平滑筋肉腫はリンパ節転移陽性率が低く、術中に転移の有無を見極めることが困難な場合が多いことから、そのリンパ節郭清を含めた手術術式の選択に多くの問題点を残している。消化管平滑筋肉腫のリンパ節転移陽性率は報告者により 0~20% と開きがあるが⁴⁾⁶⁾⁸⁾¹²⁾³¹⁾、平滑筋肉腫の手術に際して、リンパ節転移はまれであるためリンパ節郭清は必要ないとする意見も多くみられる¹⁶⁾²³⁾³⁰⁾。Cowdell は²⁰⁾は平滑筋肉腫の手術は腫瘍核出術でも良いと述べており、また最近では北岡ら¹⁰⁾は平滑筋肉腫の手術は局所切除、胃切除のいずれでも良く、技術的な面から局所切除の適応は直後5cm以下のものとリンパ節郭清を否定している。これに対しリンパ節郭清の必要性を強調するものも多く¹³⁾³¹⁾、高木ら⁶⁾は肝門部リンパ節に転移を認めた症例があったことから、術中のリンパ節転移の肉眼的判定が困難なことも考えあわせ、最低でも2群リンパ節までの郭清(R₂郭清)が必要と述べており、低い確率であってもリンパ節転移を起こす可能性があるならばリンパ節を郭清する意義があることを強調している。今回のわれわれの検討ではリンパ節転移や局所再発を認めた症例はなかったが、本来平滑筋肉腫はリンパ節転移をきたす potential を有していると考えられることや術前、術中に胃平滑筋腫瘍の良・悪性を完全に鑑別することが不可能なことから、手術による根治性を考えるならば胃平滑筋腫瘍の手術では定型的 R₂郭清を伴う胃切除術を基本術式とすべきであると考えている。しかしながら高木ら⁶⁾も述べているようにリンパ節転移陽性例の予後は悪く、これはこのような平滑筋肉腫症例では腫瘍のもともとの malignant potential が高いとも考えられ、術後肝転移などの可能性も高いことが予想されることから、リンパ節郭清がどの程度予後を改善するものかについては問題を残していると考えられる。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約、第11版、東京、金原出版、1985

- 2) 梶谷 環, 渡辺 弘, 高木國夫: 原発性胃肉腫について. 癌の臨 6 : 141—145, 1960
- 3) 大井 実, 三穂乙実, 伊東 保ほか: 非癌性腫瘍. 外科 29 : 112—133, 1967
- 4) 佐野量造: 胃疾患の臨床病理. 医学書院, 東京, 1974, p275—281
- 5) Shiu MN, Farr GH, Papachristou DN et al: Myosarcomas of the stomach. Cancer 49 : 177—187, 1982
- 6) 高木國夫, 山本英昭: 胃腸管平滑筋肉腫—50 例の臨床的特徴について—. 消外 5 : 1507—1513, 1982
- 7) Stout AP: Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. Cancer 15 : 400—409, 1962
- 8) 栗山 洋, 宮本徳廣, 藤本直樹ほか: 胃粘膜下腫瘍 38 例の検討. 日消外会誌 16 : 1307—1312, 1983
- 9) 和田 昭, 石黒信吾, 建石竜平ほか: 胃平滑筋腫瘍の臨床病理学的検討. 成人病 22 : 2—11, 1981
- 10) 北岡久三, 岡林謙蔵, 木下 平ほか: 胃平滑筋肉腫の予後因子と手術法—とくに局所切除の適応について—. 癌の臨 29 : 811—816, 1983
- 11) 山際裕史, 松崎 修, 石原明徳ほか: 胃の筋原性腫瘍の臨床病理学的検討. 最新医 33 : 793—799, 1978
- 12) Welch JP: Smooth muscle tumor of the stomach. Am J Surg 130 : 279—285, 1975
- 13) 二村雄次, 服部龍夫, 三浦 馥ほか: 巨大な十二指腸平滑筋肉腫の 1 例とその文献的考察. 胃と腸 11 : 909—916, 1976
- 14) Giberson RG, Dockerty MB, Gray HK: Leiomyosarcoma of the stomach. Clinicopathological study of 40 cases. Surg Gynecol Obstet 98 : 186—196, 1954
- 15) 梅山 馨, 木下晴夫, 十倉寛治ほか: 小腸平滑筋腫瘍の臨床—自験 3 例を中心として—. 外科治療 25 : 241—249, 1971
- 16) Starr GF, Dockerty MB: Leiomyomas and leiomyosarcomas of the small intestine. Cancer 8 : 101—111, 1955
- 17) Abbas JS, Masaad M, Mufarrij A: Gastric leiomyosarcoma: A clinicopathologic study. Int Surg 71 : 176—181, 1986
- 18) 小島靖彦, 三輪晃一, 藤井久丈ほか: 胃平滑筋肉腫の臨床病理学的問題点. 外科診療 24 : 55—59, 1982
- 19) Uflacker R, Amarral NM, Lima S et al: Angiography in priary myomas of the alimentary tract. Radiology 139 : 361—369, 1981
- 20) Cowdell RH: Smooth-muscle tumors of the gastro-intestinal tract. Br J Surg 37 : 3—11, 1950
- 21) Golden T, Stout AP: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. Surg Gynecol Obstet 73 : 784—810, 1941
- 22) Melnick PJ: Metastasizing leiomyoma of the stomach. Am J Cancer 16 : 890—902, 1932
- 23) Crocker DW: Smooth muscle tumors of the stomach. Ann Surg 170 : 239—243, 1969
- 24) Appelman HD, Helwig EB: Sarcomas of the stomach. Am J Clin Pathol 67 : 2—10, 1977
- 25) Laube PJ: Leiomyosarcoma of stomach. Am J Surg 80 : 249—252, 1950
- 26) Appelman HD, Helwig EB: Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). Cancer 38 : 708—728, 1976
- 27) Rosai J: Surgical pathology. Mosby, St Louis, 1989, p509—511
- 28) 藤井信吾: 子宮平滑筋腫瘍の臨床病理—筋腫と平滑筋肉腫の境界病変—. 日産婦会誌 40 : 385—390, 1988
- 29) Evans HL: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. Cancer 56 : 2242—2250, 1985
- 30) Ripstein CB, Flint GW: Leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract. Gastroenterology 20 : 315—326, 1952
- 31) Skandalakis JE, Gray SW, Shepard D: Smooth muscle tumor of the stomach. Int Abstr Surg 110 : 209—226, 1960

Clinicopathological Study of Gastric Smooth Muscle Tumors

Masaya Shiomi, Kitao Hachisuka, Akihiro Yamaguchi, Masatoshi Isogai, Shingo Kuze, Toshihiko Mayumi,
Shinji Kondo, Norihiro Niimi, Keiya Aono, Toshiyuki Arai,
Naoharu Mori, Atsuyuki Maeda and Mikio Tsubone*
Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital
*Department of Pathology, Ogaki Municipal Hospital

We investigated the tumor malignancy in 37 patients with tumors of the gastric smooth muscle (14 with leiomyoma, 20 with leiomyosarcoma, and 3 with leiomyoblastoma) encountered during the past 19 years in our

department. These patients were divided into 3 groups: Group A, consisting of 14 patients with leiomyoma; Group B, 13 patients with leiomyosarcoma or leiomyoblastoma who had no recurrence; and Group C, 6 patients with leiomyosarcoma or leiomyoblastoma who were treated by non-curative resection or had recurrence. Comparison of the tumor diameter, mitotic figures, cellularity, the area and morphology of the nucleus, and tumor morphology of the nucleus, and tumor fiber bundle formation among these groups suggested that the tumor diameter, mitotic figure, morphology of the nucleus, and tumor fiber bundle formation are important factors associated with tumor malignancy. Patients with tumors 5 cm or less in diameter showed a benign course while those with tumors more than 10 cm in diameter had a poor outcome. The outcome was also poor in patients showing mitotic figures exceeding a mean value in 10 visual fields ($\times 400$) of 3.0/HPF. The morphology of the nucleus was associated with tumor fiber bundle formation. The outcome was favorable in patients with a spindle shaped nucleus and obvious tumor fiber bundle formation but poor in those with a round nucleus and unclear fiber bundle formation.

Reprint requests: Masaya Shiomi Department of Surgery, National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Chou-ku, Tokyo, 104 JAPAN
