日消外会誌　25（1）：19～23，1992年

早期胃癌治癒切除術後再発例の組織亜型よりみた組織学的悪性度

東北大学医学部第1外科，東北労災病院外科*

斉藤　善広　　椎葉　健一　　蝦名　宣男

松野　正紀　　大内　明夫*

過去12年間に治癒切除された早期胃癌症例325例を対象とし組織亜型の面より組織学的悪性度の検討を行った．325例のうち癌再発をきたした症例は粘膜層癌（m癌）が188例中5例2.7%，粘膜下層癌（sm癌）が137例中9例6.6%の合計14例4.3%の頻度であった．組織型別には中分化型管状腺癌（tub_2）が85例中6例7.1%，低分化腺癌（por）が62例中3例4.8%と特に再発例が多かった．ここでこの2つの組織型に着目し，両者の混在した組織形態を特にtub_2-porとし，tub_2純型，por純型の3型の比較検討を行った．リンパ節転移率はtub_2純型が72例中7例9.7%，por純型が47例中6例12.8%に較べtub_2-porは28例中8例28.6%と有意に高率であった．また再発率もtub_2純型が2例2.8%，por純型が1例2.1%に比べtub_2-porは6例21.4%と有意に高率であった．以上よりtub_2とporの混在した組織形態は他の組織型に比べ悪性度の高い組織形態と考えられる．

Key words: early gastric cancer, recurrence after curative resection, histological subtype of gastric cancer, histological grade of malignancy

はじめに

近年，上部消化管造影X線検査，胃内視鏡を初めとする診断技術の進歩，また外科的手術法の確立および各種の補助免疫化学療法の発展などにより胃癌の治療成績は著しく向上した．しかしながらいずれの施設[1)~4)]においてもほぼ90%以上の5年生存率の得られる早期胃癌においても，数%の癌再発を認めることもまた事実である．これらのことは，一見特に差を認めないような小さな胃癌と言えども個々の癌細胞には現在行っている種々の分類法ではとらえられない悪性度の相違が存在することを示唆するものと思われる．今回われわれは，治癒切除術を行った早期胃癌症例のうち癌再発を認めた症例を取り上げ，その組織亜型の一面より悪性度の検討を行った．

検索対象

東北大学第1外科教室において，1971年4月より1983年3月までの過去12年間に治癒切除された早期胃癌のうち5年以上の術後経過の明らかな325例を対象とした．

深達度はm癌は男性134例，女性54例の合計188例であり，sm癌は男性89例，女性48例の合計137例であった（**Table 1**）．

Table 1　Patients operated for early gastric cancer

recurrent cases/total

Depth of cancer invasion \ Sex	Male	Female	Total
m	2/134 (1.5)	3/54 (5.6)	5/188 (2.7)
sm	6/89 (6.7)	3/48 (6.3)	9/137 (6.6)
Total	8/223 (3.6)	6/102 (5.9)	14/325 (4.3)

(recurrence rate%)

検索方法

切除胃は10%ホルマリン液で固定した後周囲の正常粘膜も含め幅約5mmで全割，hematoxylineosin染色を行い鏡検した．組織分類は胃癌取扱い規約[5)]に準拠したが，中分化型管状腺癌（tub_2）と低分化腺癌（por）はそれらの混在した組織型を特にtub_2-porとして扱いtub_2のみ，porのみの組織型はそれぞれtub_2純型，por純型として分類した（**Fig. 1a, b, c**）．

再発は剖検または各種の検査において主として血行性転移再発，リンパ節再発，腹膜再発など再発形式も明らかなものを取り上げた．

有意差検定はχ^2検定で行い，5%以下を有意差ありと判定した．

＜1991年10月9日受理＞別刷請求先：斉藤　善広
〒980　仙台市青葉区星陵町1－1　東北大学医学部第1外科

Fig. 1a Microscopic view showing a "tub_2-por" type which is mixture of types tub_2 and por. (×100 H.E. stain)

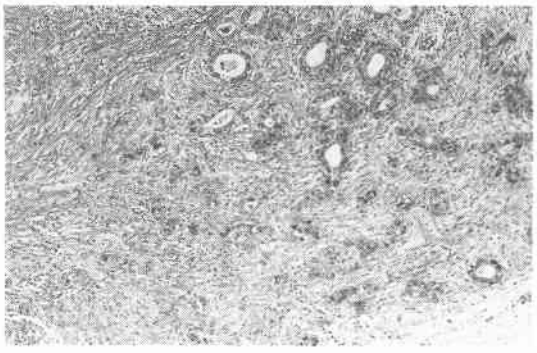


Fig. 1b Microscopic view shouwing a "pure-tub_2" type which is pure one of tub_2. (×100 H.E. stain)

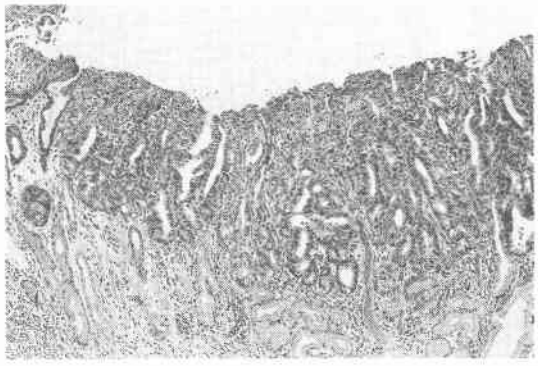
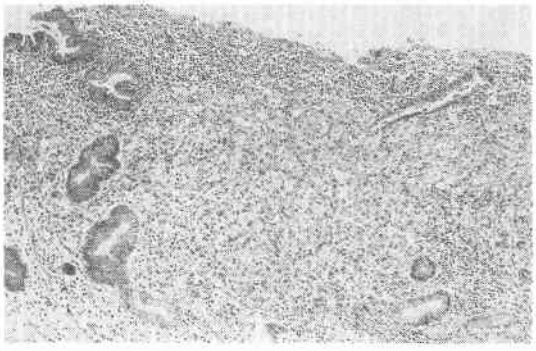


Fig. 1c Microscopic view showing a "pure-por" type which is pure one of por. (×100 H.E. stain)



検索結果

1. 再発症例の深達度別，性別頻度

深達度別，性別に再発率をみるとm癌では男性が134例中2例1.5%，女性が54例中3例5.6%で合計188例中5例2.7%であった．sm癌では男性が89例中6例6.7%，女性が48例中3例6.3%で合計137例中9例6.6%とm癌の2倍以上の頻度であったが有意差は認めなかった．早期胃癌全体では325例中14例4.3%の頻度であった．また性別では全体で男性が223例中8例3.6%，女性が102例中6例5.9%と女性がやや高値を示したが有意差は認めなかった（**Table 1**）．

2. 腫瘍の平均長径

早期胃癌全体で腫瘍の平均長径を非再発例と再発例に分け比較した．非再発例の腫瘍の平均長径は2.6cmであり再発例は2.7cmと両者に差を認めなかった（**Table 2**）．

3. 組織型別再発率

深達度別に各組織型の再発率を検討した．

m癌では高分化型管状腺癌（tub_1）が82例中2例2.4%，中分化型管状腺癌（tub_2）が38例中1例2.6%，低分化腺癌(por)が21例中1例4.8%，印環細胞癌(sig)が39例中1例2.6%とporに高頻度に認められた．またsm癌では乳頭状管状腺癌（pap）が11例中1例9.1%，tub_1が24例中1例4.2%，tub_2が47例中5例10.6%，porが41例中2例4.9%とtub_2が最も高頻度であった．早期胃癌全体ではpapが15例中1例6.7%，tub_1が106例中3例2.8%，tub_2が85例中6例7.1%，porが62例中3例4.8%，sigが51例中1例2.0%の頻度であり組織型では症例数の少ないpapを除くとtub_2とporに再発例が多かった（**Table 3**）．

4. リンパ節転移と再発率

Table 2 Size of tumor

Non recurrent cases	; 2.6±1.6 cm
Recurrent cases	; 2.7±1.7 cm

mean±SD

Table 3 Histological types and recurrence rate

recurrent cases/total

Depth of cancer invasion \ Histological type	pap	tub_1	tub_2	por	sig	muc	Total
m	0/4	2/82 (2.4)	1/38 (2.6)	1/21 (4.8)	1/39 (2.6)	0/4	5/188 (2.7)
sm	1/11 (9.1)	1/24 (4.2)	5/47 (10.6)	2/41 (4.9)	0/12	0/2	9/137 (6.6)
Total	1/15 (6.7)	3/106 (2.8)	6/85 (7.1)	3/62 (4.8)	1/51 (2.0)	0/6 (0)	14/325 (4.3)

(recurrence rate%)

深達度別にリンパ節転移陽性率と再発率との関係を検討した．m癌では188例中4例に1群のリンパ節転移を認めたがいずれにも再発は認めず，転移陰性例184例中5例2.7%にのみ再発を認めた．

sm癌では転移陰性例112例中5例4.5%，1群のリンパ節転移例20例中3例15.0%，2群転移例5例中1例20.0%に再発を認め，リンパ節転移陽性群に有意に再発例が多かった．

早期胃癌全体では転移陰性例296例中10例3.4%の再発率に比べ1群転移例は24例中3例12.5%，2群転移例は5例中1例20.0%と転移例全体で29例中4例13.8%に再発を認めた（**Table 4**）．

5．再発症例の組織亜型

tub_2とporを前記の3群に分類しそれぞれの再発率を検索した．tub_2純型は72例存在し，そのうち再発例は2例2.8%の頻度であり，por純型は47例中1例2.1%と両者ともほぼ同様の頻度であった．一方tub_2と診断されたtub_2-porは13例存在し，そのうち再発例は4例30.8%であり，porと診断されたtub_2-porは15例中再発例は2例13.3%とtub_2と診断されたtub_2-por症例に再発例が多かったが有意差は認めなかった．また

Table 4　Relationship between lymph node metastasis and recurrence rate

recurrent cases/total

Depth of cancer invasion \ LN metastasis	n (−)	n_1 (+)	n_2 (+)	Total
m	5/184 (2.7)	0/4	—	5/188 (2.7)
Sm	5/112 (4.5)	3/20 (15.0)	1/5 (20.0)	9/137 (6.7)
		4/25 (16.0)		
Total	10/296 (3.4)	3/24 (12.5)	1/5 (20.0)	14/325 (4.3)
		4/29 (13.8)		

※P<0.05　　(recurrence rate%)

Table 5　Histological subtype of recurrent cases

recurrent cases/total

Pathological diagnosis \ Subtype	pure-tub_2	pure-por	tub_2-por	Total
tub_2	2/72 (2.8)	—	4/13 (30.8)	6/85 (7.1)
por	—	1/47 (2.1)	2/15 (13.3)	3/62 (4.8)
Total			6/28 (21.4)	9/147 (6.1)

(recurrence rate%)

Table 6　Histological subtype and lymph node metastasis

subtype \ LN metastasis	n (−)	n_1 (+)	n_2 (+)	Total
pure-tub_2	65 (90.3)	6 (8.3)	1 (1.4)	72
		(9.7)		
pure-por	41 (87.2)	3 (6.4)	3 (6.4)	47
		(12.8)		
tub_2-por	20 (71.4)	7 (25.0)	1 (3.6)	28
		(28.6)		
Total	126	16	5	147

※P<0.05　　(recurrence rate%)

tub_2-por全体の再発率は28例中6例21.4%とtub_2純型，por純型と比べ有意に高かった（$p<0.01$）（**Table 5**）．

6．組織亜型よりみたリンパ節転移率

3群の組織亜型のリンパ節転移率を検討した．tub_2純型は72例中1群転移例は6例8.3%，2群転移例は1例1.4%と転移陽性例は7例9.7%の頻度であった．またpor純型は47例中それぞれ3例6.4%と，陽性例は6例12.8%の頻度であった．一方tub_2-porは28例中1群転移例が7例25.0%，2群転移例は1例3.6%と陽性例は8例28.6%でありtub_2純型とtub_2-porの陽性率に有意差を認めた（$p<0.05$）（**Table 6**）．

考　察

早期胃癌の治療成績は各施設ともほぼ一定の成績に安定してきてはいるが，諸家[1)~4)]の報告では数%から4%前後の再発死亡を認めていることもまた事実である．われわれも一見治癒せしめたと思われる早期胃癌の治癒切除例において4.3%の再発死亡を認めた．紀藤ら[6)]や種村ら[2)]はsm層の浸潤状態より癌再発の可能性を検討しているが，m癌においてもわれわれの検索では2.7%，他の報告[1)3)4)6)]でも1%前後の再発が認められること，また癌巣の平均長径も再発例と非再発例で特に差を認めないことなど同じ早期胃癌と言えども個々の症例においてはそれぞれ癌細胞の性格の相違，悪性度の違いが存在することが窺われる．癌組織の悪性度に関しては癌細胞のDNA ploidy patternに関する研究[7)~13)]が近年多数みられるが，ploidy patternと組織型との関連性には見解の相違がみられる．これは，組織発生を考慮した現行の組織分類法に基づいて検討することに起因するものと思われる．今回の検索でも胃癌取扱い規約上は諸家の報告[1)3)6)14)]と同様に分化型

にやや高率に再発例が認められたが，個々の組織型をみると症例の少ないpapを除くと有意差はないもののtub$_2$が7.1%，porが4.8%と，この2者に他の組織型に比べやや高率に再発例を認めた．特にtub$_2$は諸家の報告[1)6)15)]でも再発例が多くこれが分化型早期胃癌の再発率を上昇させているものと思われる．ここでtub$_2$またはporと診断された症例を組織学的に詳細に検索すると中村[16)]が指摘するようにこの2者には時に互いの混在型が認められる．胃癌取扱い規約上これらの症例はいずれかの優勢な組織型に分類されそれ自体の臨床的性格は不明である．そこで今回われわれはtub$_2$とporの混在型を便宜上tub$_2$-porとし，tubular patternのみでporの要素を含まないtub$_2$純型と，癌細胞が単離もしくは索状，蜂巣状で腺管形成の全く認められないpor純型の3群に分類しそれぞれの臨床像を検索した．まず再発頻度をみるとtub$_2$純型，por純型はそれぞれ2.8%，2.1%と，ほぼtub$_1$やsigと同様の頻度であるのに対し，tub$_2$-porは21.4%と他の組織型に比べ有意に高率であり，リンパ節転移率も純型に比べ高頻度であった．また同じtub$_2$-porでも病理診断上tub$_2$と診断された症例は再発率が30.8%と特に高く，リンパ節転移もより高頻度に認められた．自験例[17)]におけるほぼ同時期の小胃癌，微小胃癌の検索では5mm以下の微小胃癌症例にはtub$_2$とporの混在型は存在せず，それ以上の大きさの小胃癌症例で初めて混在型が認められた．このことより，中村ら[18)]の指摘するように混合型は組織発生上はtub$_2$またはporとして発生したのちtub$_2$よりporまたはporよりtub$_2$へと形態を変化させるものと思われる．石井ら[19)]も分化型胃癌，特に中分化型管状腺癌の1部より未分化型胃癌への移行の可能性を指摘しており，田内ら[20)]はその原因を癌と間質との関係に求めている．本組織型が周囲の環境に順応できるように巧みに形態変化した結果と考えると増殖能すなわち浸潤，転移能の高い組織形態であることが理解される．また，松下ら[21)]や中根ら[22)]はリンパ節転移が早期胃癌では分化型に多く，pm以上では未分化型に多くなると指摘しているが，早期胃癌でも未分化型に多いという報告[23)24)]もありこの混在型の扱いによって種々の偏位がみられるものと推察される．

近年胃癌手術の合理化に向け縮小手術や機能温存手術の報告[25)~28)]もみられ，早期胃癌では1部のリンパ節に関しては積極的に残す術式へと変遷しつつある．今回の検索においても2群リンパ節の転移率はtub$_2$-porでも28例中1例のみであり十分重点的2群リンパ節郭清[25)26)]の意義は高いものと思われる．

しかし，術前の生検による組織像がtub$_2$とporの混在型を呈する場合には，早期胃癌といえども高率なリンパ節転移の存在とともに術後再発の頻度が高いことを考慮して，術中，術後の慎重な対応が望まれる．

文　献

1) 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
2) 種村廣巳，下川邦泰，佐治重豊ほか：早期胃癌の臨床病理学的検討—特に粘膜下浸潤程度について—．日消外会誌　22：767—773，1989
3) 高木國夫，太田博俊，高橋知之ほか：外科臨床の立場からみた早期胃癌再発死．胃と腸　19，773—780，1984
4) 梨本　篤，田中申介，宮下　薫ほか：早期胃癌の臨床病理学的検討—早期胃癌に対する縮小手術の妥当性および内視鏡治療の適応と限界を知るために—．日外会誌　89：1780—1788，1989
5) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第11版．金原出版，東京，1985
6) 紀藤　毅，山村義孝，平井　孝ほか：早期胃癌の外科治療．日消外会誌　22：24—31，1989
7) Hattori T, Hosokawa Y, Fukuda M et al: Analysis of DNA ploidy pattern of gastric carcinomas of Japanese. Cancer 54：1591—1597，1984
8) 岡村　健，井口　潔，亀川隆久ほか：細胞悪性度からみた早期胃癌再発死．胃と腸　19：755—761，1984
9) 米村　豊，杉山和夫，鎌田　徹ほか：DNA Ploidy Pattern，増殖活性からみた胃癌の悪性度．日外会誌　89：1175—1180，1987
10) 芳野裕明：胃癌細胞核DNAパターンに関する研究．日外会誌　89：522—533，1988
11) Korenaga D, Okamura T, Saito A et al: DNA Ploidy is closely linked to tumor invasion, lymph node metastasis, and prognosis in clinical gastric cancer. Cancer 62：309—313，1988
12) 広瀬和郎，中川原儀三：胃癌のDNA ploidy patternと組織型，浸潤形式との関連性．日外会誌　91：348—353，1989
13) 鎌田　徹，米村　豊，杉山和夫ほか：胃癌組織内NCC-ST-439の検討—病理組織学的所見，術後生存率および核DNA量分布パターンとの対比を中心に—．日外会誌　90：222—227，1989
14) 磯崎博司，岡島邦雄，富士原彰ほか：再発死亡例からみた胃癌外科治療上の問題点．日消外会誌　20：2097—2102，1987
15) 平川　久，小関和士，武田　裕ほか：早期胃癌196例の臨床病理学的検討．日消外会誌　18：750—757，1985

16) 中村恭一：胃癌の構造．医学書院，東京，1982，p11—14
17) 斉藤善広，大内明夫，椎葉健一ほか：小胃癌，微小胃癌の臨床病理学的検討．消化器癌の発生と進展 1：219—222，1989
18) 中村恭一，菅野晴夫，高木國夫ほか：胃癌の組織発生—原発性微小胃癌を中心とした胃癌の光顕・電顕的ならびに統計的研究—．癌の臨 15：627—647，1969．
19) 石井慶太，羽生 丕，青木 望ほか：早期胃癌の組織型およびその組織多様性について．日消外会誌 18：1987—1994，1985
20) 田内 久，林 浩久，佐藤秩子ほか：癌腫における組織像の変換に関する病理学的研究．Gann 48：357—359，1957
21) 松下昌裕，蜂須賀喜多男，山口晃弘ほか：早期胃癌328例の臨床病理学的検討．日消外会誌 19：1925—1929，1986
22) 中根恭司，広実伸郎，岡村成雄ほか：組織型別にみた早期胃癌のリンパ節転移に関する研究．日消外会誌 21：1960—1963，1988
23) 北村正次，荒井邦佳，宮下 薫ほか：早期胃癌のリンパ節転移からみた術式の選択．日消外会誌 24：21—27，1991
24) 鈴木博孝，遠藤光夫，鈴木 茂ほか：早期胃癌におけるリンパ節転移の検討．日消外会誌 17：1517—1526，1984
25) 榊原 宣，矢川裕一，小川健次ほか：早期胃癌のリンパ節郭清範囲．日外会誌 88：133—137，1987
26) 高野真澄，富田濤児，橋本敏夫ほか：早期胃癌400例の検討—遠隔成績からみた合理的な術式について—．日外会誌 89：999—1007，1988
27) 岩永 剛，古河 洋，平塚正弘ほか：Quality of lifeからみた進行胃癌に対する拡大手術の評価．日消外会誌 23：959—962，1990
28) 大内明夫，溝井賢幸，後藤慎二ほか：早期胃癌に対するR_2リンパ節郭清を伴った幽門保存胃切除術．外科 52：815—820，1990

Histological Grade of Malignancy of the Recurrent Early Gastric Cancer after Curative Resection

Yoshihiro Saito, Kenichi Shiiba, Nobuo Ebina, Seiki Matsuno and Akio Ouchi*
First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine
*Department of Surgery, Tohoku Rosai Hospital

The records of 325 patients with early gastric cancer who had undergone curative resection during the previous 12 years were clinico-pathologically analyzed. Among them, 14 (4.3%) died of cancer recurrence. In the recurrent group, moderately differentiated tubular adenocarcionoma (tub_2) and poorly differentiated adenocarcinoma (por) were more common than the other histological types. The histological grade of malignancy was investigated histologically after these two histological types were divided into three subtypes: the so-called pure type of tub_2 (pure-tub_2), the pure type of por (pure-por) and a mixture of types tub_2 and por (tub_2-por). The incidence of lymph node metastasis in the tub_2-por type (28.6%) was statistically higher than that of the pure-tub_2 type (9.7%) and the pure-por type (12.8%). Furthermore the incidence of cancer recurrence of type tub_2-por (21.4%) was more frequent than that of type pure-$tube_2$ (2.8%) and type pure-por (2.1%). In conclusion, the mixture of types tub_2 and por, the socalled tub_2-por type was considered a higher grade of malignancy.

Reprint requests: Yoshihiro Saito First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine
1-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai, 980 JAPAN