

漿膜下浸潤胃癌についての臨床病理学的検討

新潟県立中央病院外科

山崎 信保 高木健太郎 長谷川正樹
真部 一彦 尾池 文隆 小山 高宣

過去12年間の漿膜下浸潤胃癌237例について、臨床病理学的諸因子と予後との関連について検討した。記号・略語は胃癌取扱い規約に準じた。亜分類では、 $ss\alpha$ が11例、 $ss\beta$ が109例、 $ss\gamma$ が117例であり、これらを同時期のpm癌153例・se癌159例と比較した。n (+) (69%)、ly (+) (83%)、v (+) (30%)、5生率 (56%)などはすべて、pm癌とse癌の中間に位置した。組織型はpor・sigが49%と多く、なかでも $ss\gamma$ (62%)に多かった。ss癌の治癒切除率は78%で、治癒切除例の5生率は68%であった。非治癒因子としては、H (+)が $ss\beta$ に多くP (+)と断端陽性が $ss\gamma$ に多かった。また再発形式にも同じ傾向がみられた。 $ss\beta$ と $ss\gamma$ の生存率は、4年までは同じでそれ以降 $ss\gamma$ が悪くなる傾向が得られた。その原因としては、4年以降の遅発再発形成として局所またはリンパ節再発と腹膜播種が多くみられるなかで、 $ss\gamma$ が約90%を占めており、微小転移巣を形成しやすいことが推測された。

Key words: gastric cancer invading subserosal layer, peritoneal dissemination of gastric cancer, retroperitoneal infiltration of gastric cancer, late recurrence of gastric cancer, micro-involvement of gastric cancer

はじめに

近年、集団検診の普及・診断技術の向上などにより、胃癌全症例数に占める早期胃癌の比率が高くなってきているものの、いまだに進行胃癌の手術をする機会も多い。明らかに遠隔転移や腹膜播種・他臓器浸潤を認める症例は別として、肉眼的に腫瘍の漿膜面への浸潤があまり明瞭でない程度までの進行胃癌は、手術操作のみによって十分治癒の可能性を持つ。しかし、肉眼的には治癒切除できたつもりでも、何年か経ったあとで再発を来して悔しい思いをするのも、しばしば経験するところである。漿膜下浸潤(ss)胃癌はその意味で、外科医の手術操作に治癒の可能性の委ねられる境界線とも考えられる。現行の胃癌取扱い規約¹⁾では、ss胃癌は、その漿膜下の浸潤様式によって予後に差がみられるとして $ss\alpha$ ・ $ss\beta$ ・ $ss\gamma$ に亜分類され、病理学的にもstage区分で差が設けられている。しかし、 $ss\beta$ といえどもその予後は $ss\gamma$ と比べてとくに良いとはいえないような印象もあるところより、第55回胃癌研究会で主題として取り上げられた機会に、われわれの経験したss胃癌についてその現状および予後について

検討した。文中の記号・略語は、胃癌取扱い規約¹⁾に従ったものを用いた。

対象と方法

1977年1月より1988年12月までの12年間の当院での胃癌手術症例1,247例のうち、切除例は1,015例(切除率81.4%)であった。これから悪性リンパ腫を除外した1,003例のうち、ss癌は237例(23.6%)を占めた。内訳は、 $ss\alpha$ が11例、 $ss\beta$ が109例、 $ss\gamma$ が117例であった。これを、同時期のpm癌153例・se癌159例と比較しながら、臨床病理学的検討を行うとともに、他病死を除外した210例のss癌患者の予後についての検討も行った。統計学的有意差の検定は χ^2 検定にて行った。また生存率は、生命表法による累積生存率で算出し、有意差検定はgeneralized Wilcoxon法または生命表法のz検定を用いて、危険率5%以下を有意とした。

結果

ss癌は、肉眼的漿膜浸潤度としては、61%がS2、20%がS1として扱われており、S2の比率はse癌の66%と大差なかった。ssの亜分類でみると、 $ss\alpha$ ・ β のほうが $ss\gamma$ よりS2の比率が高くなっている(Fig. 1)。組織型はpap・tublが27%、tub2が22%、por・sigが49%と、pm癌・se癌と比較して、深達度が進むにつれて、浸潤型・低分化型の傾向が有意に強くなっている。特に

Fig. 1 Macroscopic grade of serosal infiltration according to microscopic depth (and patterns) of invasion

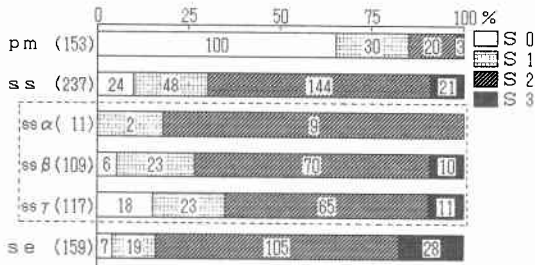


Table 1 Histological classification

Depth of invasion (cases)	Well dif. (pap, tub 1)	Mod. dif. (tub 2)	Poorly dif. (por, sig)	Others (muc, as)
pm (153)	51 (33%)	39 (25%)	55 (36%)	8 (5%)
ss (237)	65 (27%)	53 (22%)	116 (49%)	3 (1%)
ssα (11)	7 (64%)	2 (18%)	2 (18%)	
ssβ (109)	45 (41%)	19 (17%)	42 (39%)	3 (3%)
ssγ (117)	13 (11%)	32 (27%)	72 (62%)	
se (159)	20 (13%)	34 (21%)	90 (57%)	15 (9%)

Mod. dif.: Moderately differentiated (p<0.01)

Table 2 Positive rate of histopathological factors

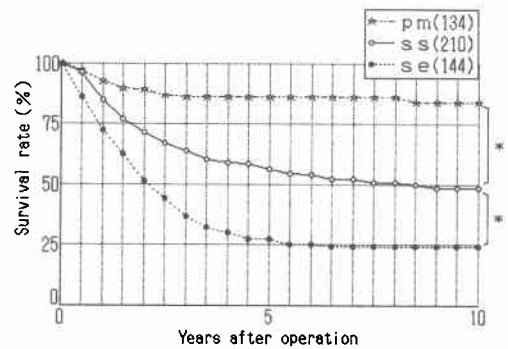
Depth of invasion (cases)	n (+)	ly (+)	v (+)
pm (153)	44%	61%	12%
ss (237)	69%	83%	30%
ssα (11)	73%	82%	45%
ssβ (109)	63%	79%	26%
ssγ (117)	74%	87%	33%
se (159)	87%	93%	40%

(p<0.01)

por・sigの比率はss癌の中でも、ssα:18%, ssβ:39%, ssγ:62%と、癌先進部の浸潤性の強いものほど有意に高い (Table 1).

リンパ節転移率は69% (ssα:73%, ssβ:63%, ssγ:74%)で、pm癌(44%), se癌(87%)の中間に位置した (p<0.01). ly (+)は83%, v (+)は30%で、これらともにpm癌とse癌の中間の値となっている (p<0.01) (Table 2). ss癌全症例の5年生存率(5生率)は56% (ssα:77%, ssβ:60%, ssγ:52%)で、やはりpm癌(86%)と、se癌(27%)の中間に位置した (p<0.001) (Fig. 2). その他の病理組織学

Fig. 2 Survival curves of gastric cancer patients according to microscopic depth of invasion : *p<0.001 (generalized Wilcoxon test)



的因子の予後に及ぼす影響としては、ly・v因子に有意差が確認された。また、n0とn1との比較では、generalized Wilcoxon法では有意差は得られなかったが、生命表法のz検定によって、1.5~3年の区間において有意差が得られた (Fig. 3). 組織型・INFなどは生存率に少し差のある傾向が認められるのみで有意差は得られなかった。

ss癌の治癒切除率は78%であり、非治癒因子としては、非治癒切除49例中、肝転移が24%、腹膜播種が18%、3群以上のリンパ節転移が53%、断端陽性が41%にみられた。ssβで肝転移が45%と有意に多かったが、ssγでは腹膜播種が21%、断端陽性が46%と多い傾向がみられるものの有意差は得られなかった (Table 3). ss癌治癒切除例の5生率は68.1%で、ssβとssγの生存率の比較では、術後4年までは全く同じであるが、5年以後に徐々に差を生じる傾向が認められた。これは治癒切除例での検定では有意差は得られなかったが、ss癌全症例を対象にしたz検定では術後9年から10年までの区間で有意差が確認された (Fig. 4). そこで再発死亡53例 (ssα:1例, ssβ:20例, ssγ:32例)のうち再発形式の判明している50例について検討すると、肝などの遠隔転移が50%、リンパ節転移または局所再発が50%、腹膜播種または後腹膜浸潤が32%にみられた。ここでもssβの再発例に対する肝転移の比率が70%と有意に高値であった。また腹膜播種再発の頻度はssβ(20%)よりssγ(38%)に多い傾向がみられるが有意差は得られなかった (Table 4). また4年以降の遅発再発形式として、局所またはリンパ節再発と、腹膜播種または後腹膜浸潤が3:2でみられるなかで、ssγが8例(約90%)と、多数を占めていることが

Fig. 3 Survival curves of patients with gastric cancer invading subserosal (ss) layer according to each histopathological factor ;

: * $p < 0.01$ (generalized Wilcoxon test);
 **: $p < 0.05$ (z-test in life table method)

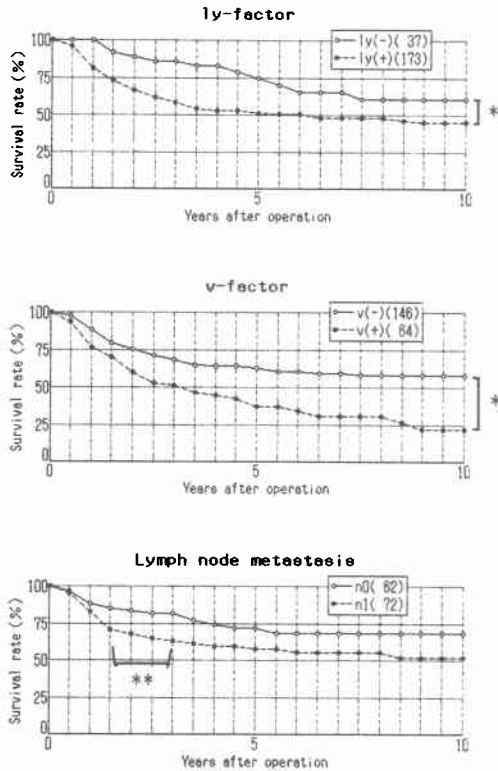


Table 3 Factors of non-curative resection in ss gastric cancer

Depth of invasion (cases)	H (+)	P (+)	N, n \geq 3	ow, aw (+)
ss (49)	12 (24%)	9 (18%)	26 (53%)	20 (41%)
ss α (1)		1	1	1
ss β (20)	9 (45%)*	2 (10%)	13 (65%)	6 (30%)
ss γ (28)	3 (11%)	6 (21%)	12 (43%)	13 (46%)

** : $p < 0.05$

明らかとなった。これらの遅発再発症例は、n2症例が多く、占居部位も胃角部から前庭部にかけてのものがほとんどであった (Table 5)。

考 察

現在の胃癌取扱い規約では、ss胃癌はその漿膜下の浸潤様式によって予後に差がみられるとして ss α ・ss β ・ss γ に亜分類され、病理学的にも stage 区分で差

Fig. 4 Survival curves of ss gastric cancer patients who received curative resection according to patterns of subserosal invasion; n.s.: no significance

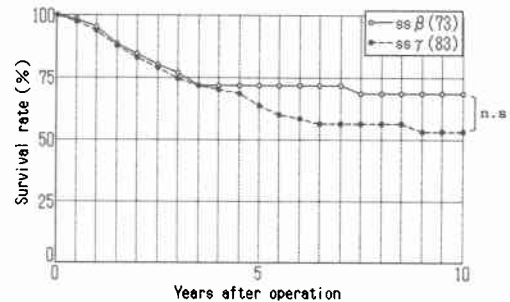


Table 4 Forms of recurrence after curative resection for ss gastric cancer (3 patients died of unknown cause were excluded)

Depth of invasion (cases)	Distant metastasis (Liver, etc)	Peri. dissem., Retro. inf.	Lymph node, Local
ss (50)	25 (50%)	16 (32%)	25 (50%)
ss α (1)			1
ss β (20)	14 (70%)*	4 (20%)	10 (50%)
ss γ (29)	11 (38%)	11 (38%)	14 (48%)

* : $p < 0.05$

Peri. dissem.: Peritoneal dissemination

Retro. inf.: Retroperitoneal infiltration

が設けられている。西ら²⁾も以前より、浸潤度 (INF) は、胃癌の生物学的悪性度の指標として深達度とともに予後因子として重要であると指摘している。しかし、第55回胃癌研究会³⁾における、その亜分類に則って記載・集積された多数の施設よりの報告をみると、ある程度のばらつきはあるものの、その亜分類における予後の差は、ss α ・ β と ss γ とではあまりみられないとするものが多い。また亜分類そのものに対する疑問を提起する施設もかなりみられた。さらに、その後の胃癌研究会においては、ssの亜分類を廃止しようとする意見が強くなりつつある。

われわれの ss 癌症例の組織型に関する検討では、pm 癌・se 癌と比較して、深達度が進むにつれて、浸潤型・低分化型の傾向が強くなっている。これは、粘膜下層から筋層・漿膜下層へと癌の成長の場がひろがるのに伴い、その癌細胞の本来の性質がはっきりしてくるのかもしれない。特に por・sig の比率は ss 癌の中でも、ss α : 18%、ss β : 39%、ss γ : 62%と、癌先進部の浸潤性の強いものほど高くなっており、その特徴をよく表わしている。われわれの ss 癌の治癒切除例では、

Table 5 Recurrent cases who have survived for over 50 months after curative resection for ss gastric cancer

Depth of invasion	Survival in months	Macroscopic type	Histologic type	Location of tumor	Lymph node metastasis	Forms of recurrence
ss γ	56	3	tub 2	MA min-ant	n 2	Local, Lymph node
"	58	2	por	A maj	n 1	Local
"	59	2	tub 2	A min	n 2	Peri. dissem.
"	62	4	por	MC circ	n 2	Lymph node
"	64	2	tub 2	A min-ant	n 0	Local
"	68	4	por	AM circ	n 1	Peri. dissem., Retro. inf.
"	72	3	por	A min-ant	n 2	Peri. dissem., Retro. inf.
"	107	4	por	A maj	n 2	Peri. dissem., Lymph node
ss β	158	2	tub 2	AM circ	n 2	Local

Peri. dissem.: Peritoneal dissemination

Retro. inf.: Retroperitoneal infiltration

再発形式として、ss β で肝などの遠隔転移が多くみられ、ss γ では腹膜播種または後腹膜浸潤が多い傾向が得られた。また非治癒切除例においても、非治癒因子として、ss β で肝転移が多く、ss γ で腹膜播種と切除断端陽性が多い傾向が得られた。ss胃癌をss α ・ β とss γ とに大別した場合、前者は分化型の癌に多く肝転移再発を来しやすいし、後者は未分化型の癌に多く腹膜播種再発を来しやすい、ということは以前よりよく報告されている⁴⁾⁷⁾。これらの報告に共通している点は、細胞集塊または腺腔を形成しながら浸潤してゆく癌は肝転移を形成しやすく、単独・散在性に浸潤してゆく癌は腹膜播種を形成しやすいということである。この傾向は、静脈侵襲因子の解析の研究からも得られており、INF α ・ β の方がINF γ よりもv因子陽性の傾向が強いということが指摘されている⁸⁾。この、浸潤様式による再発形式の違いについては、細胞間の結合様式の変化に問題があるという観点にたって、以前には電子顕微鏡によるdesmosomeの観察からの研究⁹⁾があるし、最近ではE-cadherinに注目した研究¹⁰⁾もみられている。また、flow cytometryを使った研究などもしばしばみられる。こういった研究は肝転移との関連からのものが多いが、腹膜播種を起こしやすい細胞についても、細胞相互間の接着性が弱いという知見が得られている。また中島ら¹¹⁾は、ss胃癌になると腹腔洗浄細胞診で陽性例が出ることもあるとして、潜在性の腹膜播種の可能性を指摘している。また、村上ら¹²⁾も多数の切片の検討で、普通にss γ と判定された症例でも、詳しく調べればどこかでseとなっている可能性があることを指摘している。しかしいずれにしても、われわれの結果では、ss β とss γ との生存率の比較で術後4年

までは全く差がみられなかった。このことはss β とss γ とでstageに差をつけることは不必要であることを表わしており、ss癌の生存率がpm癌とse癌の間に位置することより、まさしく予後は深達度によって規定されていることが明らかとなった。他の予後因子としては、nおよびly・v因子に有意差が確認された。

われわれの施設ではss胃癌は、肉眼的漿膜浸潤度としては、61%がS2、20%がS1として扱われており、肉眼的にssを判定する困難さをうかがわせる。さらにly・v因子の陽性率も高く、その上かなり高いリンパ節転移率を示している。以上のことより、肉眼的にはS2と思われても、非治癒因子さえ無ければあきらめずに、十分なリンパ節郭清を伴う慎重な手術操作を行う必要があると思われる。

術後5年以降、ss β とss γ の生存率に徐々に差がみられるようになることについては、その再発形式の解析により、ss γ に4年以降の遅発再発が多くみられることが明らかとなった。その再発形式は、局所再発・リンパ節転移・腹膜播種・後腹膜浸潤であり、原発巣の占居部位はほとんどが胃角部から前庭部にかけてを中心とするものであった。またn2症例が多い。この遅発性再発の原因として考えられることは、①：癌先進部の微小浸潤巣の取り残し、②：リンパ管内または微小静脈内の微小癌遺残、③：すでに癌の漿膜面露出があつて、腹膜播種の進行の遅い場合、または、術中操作による微小癌細胞の腹腔内散布、④：小さなリンパ節内の微小転移巣の見落としおよび取り残しなどである。①の根拠としては、ss γ の非治癒因子に切除断端陽性が多くみられていること、また、胃の小弯および後壁側については、ss γ の癌浸潤が後腹膜方向の結合織

内に広範囲に及ぶ可能性があることが考えられる。②の根拠としては、胃の前庭部および幽門部から膵周囲を通して大動脈周囲に至る複雑なリンパ流の存在、またこの遅発再発群がn2症例に多いことなどが挙げられる。④の可能性については五島¹³⁾も指摘している。このように原因はいくつか考えられるが、この中のいずれが最も重要であるかは現状では判断し難い。しかしssyの浸潤様式を示す癌細胞は、前述したように細胞相互間の接着性が弱い傾向があるため、脱落しやすい上に単一細胞でも患者の組織内に生着して、後日、再発巣を形成してくることは十分考えられる。それだけに、癌浸潤の先進部を確実に把握することは困難であるが、癌病巣から十分の安全距離をもって剝離すること、慎重・愛護的にリンパ節郭清を進めることが癌再発を少しでも少なくする方法であることは間違いのないものと思われる。

また、こういった遅発再発症例が存在することから、術後の経過観察も長期にわたって行う必要性が示唆された。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました新潟大学第1外科武藤輝一教授に深謝致します。また病理標本の見直しにご指導いただいた病理検査科の関谷政雄博士および、病歴収集にご協力いただいた笠原恵子、土肥節子両嬢に深謝致します。なお本論文の要旨は第55回胃癌研究会(1990年6月、新潟)において発表した。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。第11版。金原出版、東京、1985
- 2) 西 満正、中島聰總：胃癌の予後因子。外科 34：

1148—1155, 1972

- 3) 胃癌研究会編：第55回胃癌研究会一抄録集一。日癌治療会誌 25：2849—2875, 1990
- 4) 西 満正、田村竜男、高月英夫：肝転移胃癌の臨床病理学的研究—とくに肝転移成立の条件因子について—。癌の臨 8：759—767, 1962
- 5) 梶谷 鑲：胃癌外科療法の研究—診断及び治療法の研究による遠隔成績の向上。日医師会誌 75：29—39, 1976
- 6) 児玉好史、野田尚一、井口 潔ほか：胃癌の漿膜浸潤と予後—Intestinal type carcinomaとDiffuse carcinomaの相違点。癌の臨 27：1729—1732, 1981
- 7) 松村幸次郎、田中千凱、伊藤隆夫ほか：分化型胃癌と低分化型胃癌の臨床病理学的比較検討。癌の臨 31：277—281, 1985
- 8) 永友知英、村上栄一郎：胃癌における血管侵襲の臨床病理学的研究。癌の臨 19：206—214, 1973
- 9) 北岡久三、末舛恵一、広田映五：細胞間結合様式と転移—胃癌の門脈血行性転移—。癌の臨 18：534—537, 1972
- 10) 竹市雅俊：癌細胞の結合と脱離の制御機構。代謝 23：119—123, 1986
- 11) 中島聰總、及川隆司、大橋一郎ほか：進行胃癌における術中腹腔細胞診の臨床的意義。癌の臨 23：27—34, 1977
- 12) 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
- 13) 五島英迪、小泉博義、天野富薫ほか：Stage II, III胃癌の占居部位、深達度、拡がりよりみた手術方法の選択とその根拠。日消外会誌 16：132—136, 1983

Features of Gastric Cancer Invading Subserosal Layer

Nobuyasu Yamasaki, Kentarou Takagi, Masaki Hasegawa, Kazuhiko Manabe,
Fumitaka Oike and Takanobu Koyama
Department of Surgery, Niigata Prefectural Central Hospital

Clinico-pathological factors and their influence on prognosis were studied in our 237 cases of gastric cancer invading the subserosal (ss) layer during the past 12 years. These cases were divided into three subgroups: 11 cases in ss α , 109 in ss β and 117 in ss γ . They were compared with contemporary cases of gastric cancer invading the proper muscular layer (pm) (153 cases) and the serosal layer (se) (159 cases). Rates of lymph node metastasis (69%), lymphatic vessel invasion (83%), venous invasion (30%) and 5-year survival (56%) were all located in the middle of those for pm and se cancer. Forty-nine percent of the ss cancers and 62% of the ss γ subgroup were classified as poorly differentiated histological types. Seventy-eight percent of the ss cancers were resected curatively. As for non-curative factors, hepatic metastases were found more frequently in ss β patients, and peritoneal dissemination or positive surgical margins were found in ss γ patients. The 5-year survival rate for ss cancer patients who received curative resection was 68%. Regarding the forms of recurrence, the same pattern was found in the ss β and ss γ patients with non-curative factors. There was no difference in survival of ss β and ss γ patients for 4 years after

curative resection, but a gradual decline in the survival rate was found in *ssy* cases thereafter. Further examination revealed that late recurrences (more than 4 years after the operation) were found mainly in *ssy* patients as local or lymph node recurrence or peritoneal dissemination. These results suggest that the *ssy* type of cancer tends to cause micro-involvement of cancer distant from the main lesion.

Reprint requests: Nobuyasu Yamasaki Department of Surgery, Niigata Prefectural Central Hospital
3-20 Ootemachi, Jouetsu, 943 JAPAN
