

髓様増殖性低分化型胃癌の臨床病理学的検討

新潟大学第1外科, 同 医療技術短期大学外科*

藍沢喜久雄 多田 哲也 鈴木 聡 藪崎 裕
田中 典生 田中 申介 渡辺 和夫 武藤 一朗
片柳 憲雄 西巻 正 鈴木 力 田中 乙雄
武藤 輝一 曾我 淳*

髓様増殖性低分化型胃癌169例を組織像より, 1) 充実型 (97例), 2) acinar type (54例), 3) 未分化型 (12例), 4) lymphoid stroma (6例) の4型に分類し, 臨床病理学的, 組織化学的に検討した。充実型は肝転移率, リンパ節転移率が acinar type に比べ高率で, 5年生存率も充実型49.1%, acinar type 75.5%と充実型の方が予後不良であった。また, acinar type は lymphoid stroma 同様に間質に細胞浸潤反応を伴うものが多かった。充実型の中には Grimelius 反応陽性で, 内分泌細胞へ分化を示すものが11例 (11.3%), AFP 陽性例が17例 (17.5%) あり, これらは予後不良で肝転移再発が多かった。また, c-erbB-2遺伝子蛋白の発現と予後との間に相関は認めなかった。以上, 髓様増殖性低分化型胃癌には予後の良い acinar type や, 予後不良で独立した病理学的 entity とされる内分泌細胞癌, AFP 産生癌が認められ, 今後, これら高悪性度群に対する治療法の開発が望まれる。

Key words: poorly differentiated gastric carcinoma, medullary growth pattern, Grimelius staining, immunohistochemistry, c-erbB-2

はじめに

胃癌の組織型は他の消化器癌, とくに大腸癌と比べると極めて多彩である。胃癌取扱い規約¹⁾では, 胃癌の生物学的特性を表す基本型としての組織型分類のほか, 間質の多寡による表現が付記されるようになっている。この表現が重要な意味をもつのは, とくに低分化型腺癌においてであり, 髓様型と硬性型とではその増殖, 浸潤, 転移形式に大きな差が認められている^{2)~4)}。髓様増殖性低分化型腺癌は肝転移をきたす傾向が強いとされているが⁵⁾⁶⁾, それがどのような組織学的, 生物学的特徴を有するものによるものかを検討した報告は少ない⁷⁾⁸⁾。一方, 胃癌取扱い規約の組織型分類は, 低分化腺癌が充実型と非充実型に亜分類されるなど, 現在改訂が進められており⁹⁾, それぞれの臨床病理学的差異も検討されている¹⁰⁾¹¹⁾。そこで, 今回われわれの教室で切除された髓様 (充実) 性増殖を示す低分化型胃癌も組織学的に整理する必要があることと, その中に含まれる特殊な生物学的特性を有する癌を明らかにする目的で, 髓様増殖性低分化型胃癌をまず光顕

組織学的所見により亜分類し, さらに特殊染色, 免疫組織化学的染色を行い, 臨床病理学的ならびに生物学的特徴の比較検討を行った。

対象と方法

1. 対象症例

1961年から1990年までの期間に教室で切除された, 残胃癌を除く初発, 単発の固有筋層浸潤以上の進行胃癌1,448例のうち, 低分化腺癌あるいは未分化癌と診断され, 組織学的に髓様性増殖を示す169例 (11.7%) を対象とした。

2. 方法

切除標本はホルマリン固定, パラフィン切片とし, H.E. 染色, Grimelius 染色を行った。また, 抗 alpha-fetoprotein (AFP) 抗体 (Cappel, USA), 抗 human chorionic gonadotropin (HCG) 抗体 (Dakopatts, Denmark), および抗 c-erbB-2遺伝子蛋白ポリクローナル抗体 (Triton Biosciences Inc., USA) を用い, ABC 法にて免疫組織化学的染色を行った。

組織学的所見より, 169例を以下の4型に分類した。

- 1) 充実型
- 2) acinar type
- 3) 未分化型

<1992年7月6日受理> 別刷請求先: 藍沢喜久雄
〒951 新潟市旭町通1番町757 新潟大学医学部第1外科

4) lymphoid stroma

臨床病理学的検討は、年齢と性別、腫瘍占居部位、術中所見、リンパ節転移率、5年生存率、再発形式について行った。統計学的有意差検定は χ^2 検定で行い、術後の生存率曲線はKaplan-Meier法を用いて作成し、各生存率曲線間の差の検定はgeneralized Wilcoxon testを用いた。

成 績

1. 病理組織学的所見

1) 充実型

97例(57.4%)に認められ、腫瘍細胞が比較的大型の胞巣を形成し、充実性に増殖するもので(Fig. 1a),

Fig. 1 Solid type tumors. The neoplastic cells formed solid nests (a), and sometimes they were arranged in trabecular, rosette-like and ribbon-like patterns as observed in carcinoid tumors (b). Only a few lymphocytes and plasma cells infiltrated in the stroma of tumors. H.E., $\times 100$.

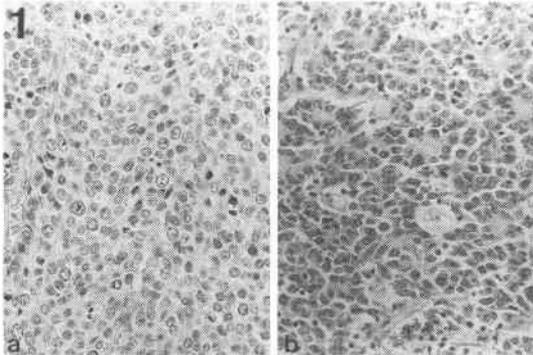
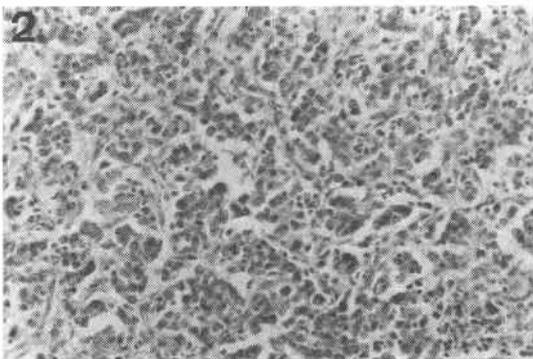


Fig. 2 Acinar type tumors. Several neoplastic cells aggregated and formed acinar structures. Moderate to remarkable cellular infiltration in the stroma was observed. H.E., $\times 100$.



これらの中には腫瘍細胞が巢状、索状、リボン状、ロゼット状などに配列するカルチノイド類似型(40例)も含めた(Fig. 1b).

2) acinar type

腫瘍細胞が数個集属し、腺房状の小胞巣を形成し増殖するもので、54例(32.0%)に認められた。腫瘍間質には中等度ないし高度の細胞浸潤反応を認めるものが多かった(Fig. 2).

3) 未分化型

Fig. 3 Undifferentiated type tumors. The tumor was composed of large-sized tumor cells which had prominent nucleoli, and had none of direction in differentiation. The prominent pleomorphism of tumor cells was common (a), but in some tumors a monotonous growth pattern was also observed (b). H.E., $\times 100$.

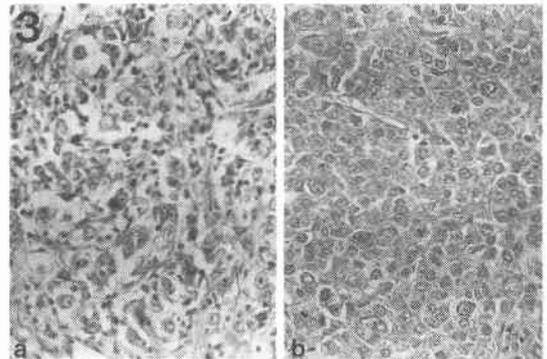
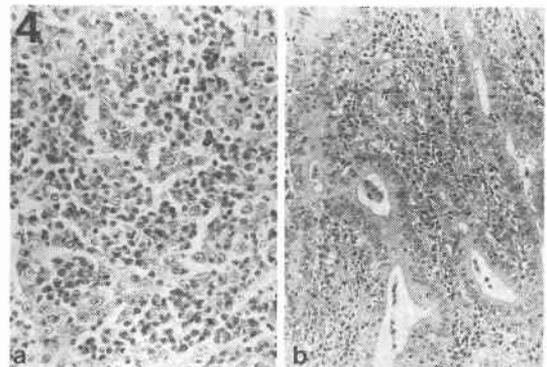


Fig. 4 Lymphoid stroma type tumors. The tumor was composed essentially of medium-sized cells with faintly basophilic cytoplasm (a). The stroma of the tumor was accompanied by prominent lymphocytic infiltration. Differentiated tubular adenocarcinoma was found in the intramucosal areas (b). H.E., $\times 100$.



1), 2)に属さず, 核小体が明瞭で大型の腫瘍細胞で構成されており, pleomorphism の強いものから (Fig. 3a), 比較的 monotonous に増殖するものまでが認められ (Fig. 3b), 未分化癌と診断されたものも含め検討した. 全部で12例 (7.1%) 認められた.

4) lymphoid stroma

Watanabe ら¹²⁾の診断基準に準じ, 癌巣周囲に著明なリンパ球浸潤を伴うもので, 6例 (3.5%) に認められた (Fig. 4a, b).

2. 臨床病理学的検討

1) 年齢と性別

平均年齢は, 各型とも60歳前後であったが, acinar type は58.0歳と充実型の60.0歳より約2歳若かった. 男女比は未分化型で1.0:1と同数であったほかは男性に多く, とくに lymphoid stroma では5.0:1の比率であった (Table 1).

2) 腫瘍主占居部位

各型における腫瘍主占居部位を胃上部 (C), 胃中部 (M), 胃下部 (A), および3領域 (CMA) の4群に分け検討すると, 充実型, 未分化型ではA領域がそれぞれ48例 (49.5%), 7例 (58.3%) と多かったが, acinar type ではM領域, C領域がそれぞれ21例 (38.9%), 17例 (31.5%) と中上部のものが多かった. また, lymphoid stroma はC領域が4例 (66.6%) と最も高率であった (Table 1).

3) 術中所見

手術時の肉眼判定を肝転移 (H), 腹膜播種 (P), リンパ節転移 (N) の各因子について検討した. H 因子陽性例は充実型, 未分化型がそれぞれ6例 (6.2%), 1例 (8.3%) と acinar type の1例 (1.9%) に比べ, 手術時すでに肝転移を有するものが多かった. P 因子に関しても, 充実型で陽性例は11例 (11.3%) と acinar

Table 1 Clinical findings in 169 patients with poorly differentiated gastric carcinoma with medullary growth pattern

Histologic classification	Average age	M/F Ratio	Location				Total No. of cases
			C	M	A	CMA	
Solid type	60.6±10.6*	1.4	24 (24.7%)	25 (25.8%)	48 (49.5%)	0 (0%)	97
Acinar type	58.0±11.4	2.0	17 (31.5%)	21 (38.9%)	15 (27.8%)	1 (1.8%)	54
Undifferentiated type	59.1±12.5	1.0	2 (16.7%)	2 (16.7%)	7 (58.3%)	1 (8.3%)	12
Lymphoid stroma	60.3±16.7	5.0	4 (66.6%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	6
			47 (27.8%)	49 (29.0%)	71 (42.0%)	2 (1.2%)	169 (100%)

*Mean±SD

C: upper third of the stomach, M: middle third of the stomach, A: lower third of the stomach, CMA: 3 segments of the stomach.

Table 2 Operative findings in 169 patients with poorly differentiated gastric carcinoma with medullary growth pattern

Histologic classification	H		P		N		Total No. of cases
	(-)	(+)	(-)	(+)	≤N2	N3≤	
Solid type	91 (93.8%)	6 (6.2%)	86 (88.7%)	11 (11.3%)	67 (69.1%)	30 (30.9%)	97
Acinar type	53 (98.1%)	1 (1.9%)	50 (92.6%)	4 (7.4%)	45 (83.3%)	9 (16.7%)	54
Undifferentiated type	11 (91.7%)	1 (8.3%)	11 (91.7%)	1 (8.3%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	12
Lymphoid stroma	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	6
	161 (95.3%)	8 (4.7%)	153 (90.5%)	16 (9.5%)	125 (74.0%)	44 (26.0%)	169 (100%)

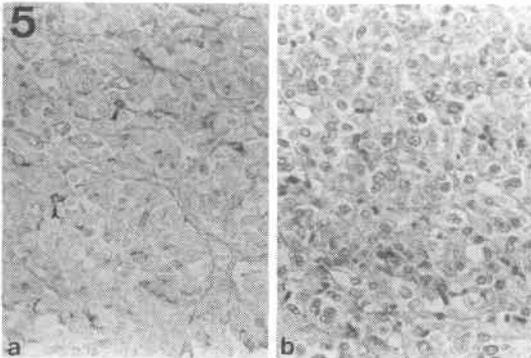
H: liver metastasis, P: peritoneal dissemination, N: lymph node metastasis.

type の 4 例(7.4%)に比べ高率であった。さらに N 因子でも充実型、未分化型で N3以上のリンパ節転移高度例がそれぞれ30例(30.9%), 5例(41.7%)と多かった (Table 2)。

4) リンパ節転移率

治癒切除症例における組織学的リンパ節転移率 (n) を検討したが、充実型では n (+) 例が65例中44例 (67.7%) と acinar type の44例中21例 (47.7%) に比べ有意に高率であった ($p < 0.05$) (Table 3)。

Fig. 5 Grimelius staining positive cells (arrowheads) in carcinoid-like type tumor (a, $\times 100$). H. E. staining for the same tumor (b, $\times 100$). Medium-sized, polygonal cells with high N/C ratio and mitosis formed macroalveolar solid cancer nest. The tumor was considered to be endocrine cell carcinoma according to WHO histological classification¹⁷.



3. Grimelius 染色および免疫組織化学的検討

Grimelius 反応陽性例は充実型で97例中11例 (11.3%)と多く、うちカルチノイド類似型が9例と大半を占めていた (Fig. 5a)。一方、acinar type は3例 (5.5%), lymphoid stroma は1例 (16.7%) に陽性例を認めたが、びまん性に染色されるものは認められなかった。

AFP 染色陽性例は充実型で97例中17例 (17.5%) と最も多く、未分化型で1例 (8.3%) に認められたが、acinar type, lymphoid stroma には認められなかった。充実型の陽性例17例は癌巣のほぼ全体に染色さ

Fig. 6 AFP-positive cells (arrowheads) in solid type tumor (a, $\times 100$). H.E. staining for the same tumor (b, $\times 100$). The neoplastic cells with large, hyperchromatic nuclei and eosinophilic cytoplasm formed a trabecular pattern resembling a hepatocellular carcinoma.

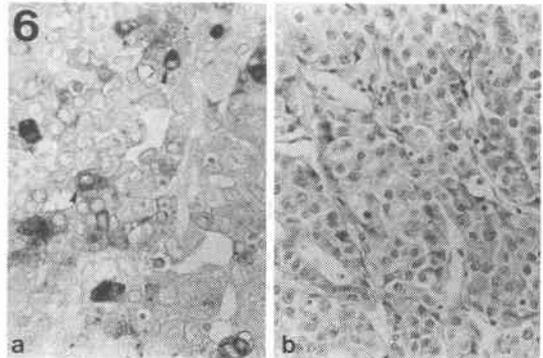


Table 3 Incidence of lymph node metastases of poorly differentiated gastric carcinoma with medullary growth pattern in 120 patients who underwent curative gastric resection

Histologic classification	n(-)	n1	n2	Total No. of n(+) cases	Total No. of cases
Solid type	21 (32.3%)	18 (27.7%)	26 (40.0%)	44 (67.7%)*	65
Acinar type	23 (52.3%)	11 (25.0%)	10 (22.7%)	21 (47.7%)	44
Undifferentiated type	4 (66.7%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	2 (33.3%)	6
Lymphoid stroma	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	5
	50 (41.7%)	32 (26.7%)	38 (31.6%)	70 (58.3%)	120 (100%)

* $p < 0.05$, compared to acinar type

n(-): cases without lymph node metastases, n1: cases with primary lymph node involvement, n2: cases with secondary lymph node involvement.

れるものがほとんどで (Fig. 6a), 14例に認められ, 残り3例は癌巣の一部にのみ染色されるものであった。AFP陽性例は未分化型の1例も加えて169例中18例 (10.7%) に認められたが, その組織学的特徴は, 腫瘍細胞は大型で, 核小体の目立つ核を有し, 胞体は好酸性に富むもの, あるいは淡明のもので肝細胞癌に極めて類似していた。細胞の配列はやはり肝細胞癌で見られるような索状あるいは巣状配列を示していた (Fig. 6b)。また, 粘膜表層部には乳頭管状腺癌部分が認められ, 深層の髄様増殖性低分化癌部分とはなだ

Fig. 7 HCG-positive cells (arrowheads) in solid type tumor (a, $\times 100$). H.E. staining for the same tumor (b, $\times 40$). The histologic feature of the tumor was consistent with that of choriocarcinoma.

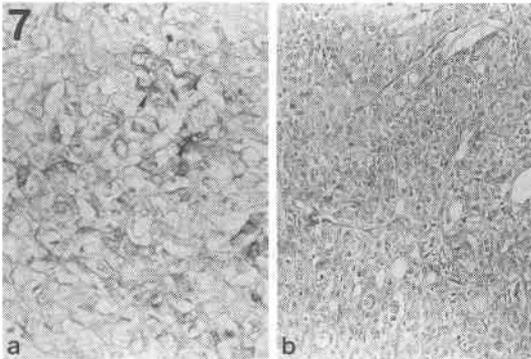
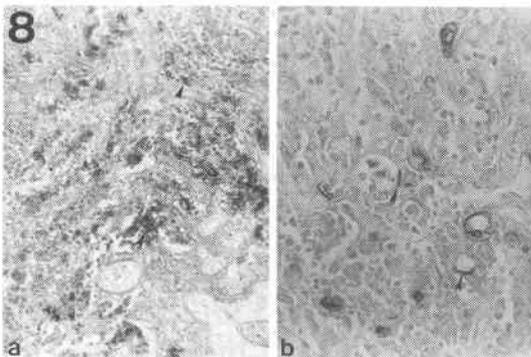


Fig. 8 Immunostaining of c-erbB-2 protein in acinar type (a, $\times 40$) and lymphoid stroma type (b, $\times 100$) tumors. The immunoreactivity was observed in the membrane of cancer cells, and was localized to differentiated tubular adenocarcinoma cells of intramucosal areas in lymphoid stroma type tumors (arrowheads).



かな移行を示していた。

HCG陽性例は充実型で97例中4例 (4.1%), acinar typeで54例中4例 (7.4%), 未分化型で12例中1例 (8.3%) に認められた。これらのうち癌巣全体に強く染色されるものは充実型と acinar typeのうちのそれぞれ1例ずつのみで, 充実型の1例は trophoblast様の増殖がみられ, 絨毛上皮癌と診断されてよい症例であった (Fig. 7a, b)。また, 前述のAFP陽性例の中には, 同時にHCG陽性細胞を有するものが3例認められた。

c-erbB-2遺伝子蛋白陽性例は充実型97例中11例 (11.3%), acinar type 54例中12例 (22.2%) と acinar typeで比較的陽性例が多かった (Fig. 8a)。未分化型では陽性例は認められなかった。lymphoid stromaで2例に認められたが, いずれも表層の管状腺癌部分のみで深層の髄様増殖の部分では陽性細胞は認められなかった (Fig. 8b)。なお, c-erbB-2遺伝子蛋白の陽性部位は細胞膜が主で, 一部の症例で細胞質にも認められたが, 癌巣全体に強く染色されるものは充実型4例 (4.1%), acinar type 4例 (7.4%), 全症例169例中8例 (4.7%) であった (Table 4)。

4. 術後5年生存率と再発形式

治癒切除症例において, 充実型と acinar typeとの間で術後生存率を比較した (Fig. 9)。5年生存率は充実型49.1%, acinar type 75.5%と acinar typeで有意に高い生存率を示した ($p < 0.01$)。未分化型および lymphoid stromaは症例数が少ないため今回術後生存率を求めなかったが, 未分化型では治癒切除症例6例中, 4例が5年生存, 1例が58か月の現在, 再発を有しながら生存中で他の1例が59か月で死亡した。lymphoid stromaでは治癒切除症例5例中, 1例が5年生存, 2例が39か月, 23か月の現在生存中, 他の2

Fig. 9 Comparative survival of solid type and acinar type tumors.

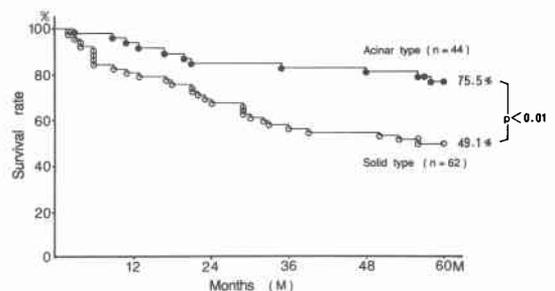


Table 4 Grimelius staining reactions and immunohistochemical findings of 169 cases of poorly differentiated gastric carcinoma with medullary growth pattern

Histologic classification	No. of cases positive				Total No. of cases
	Grm	AFP	HCG	c-erbB-2	
Solid type	11 (11.3%)	17 (17.5%)	4 (4.1%)	11 (11.3%)	97
Acinar type	3 (5.6%)	0 (0%)	4 (7.4%)	12 (22.2%)	54
Undifferentiated type	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)	12
Lymphoid stroma	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	6
	15 (8.9%)	18 (10.7%)	9 (5.3%)	25 (14.8%)	169 (100%)

Grm: Grimelius staining; AFP: alpha-fetoprotein; HCG: human chorionic gonadotropin.

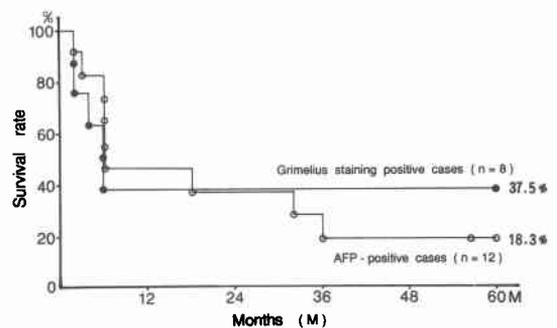
Table 5 Patterns of recurrence according to histologic classification

Histologic classification	Patterns of recurrence				Total No. of cases
	Local	Lymph nodal	Hematogenous	Peritoneal	
Solid type	1 (14.3%)	1 (14.3%)	5 (71.4%)	0 (0%)	7*
Acinar type	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3
Undifferentiated type	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	2
Lymphoid stroma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
	2 (16.7%)	1 (8.3%)	6 (50.0%)	3 (25.0%)	12

*Cases with confirmed sites of recurrence.

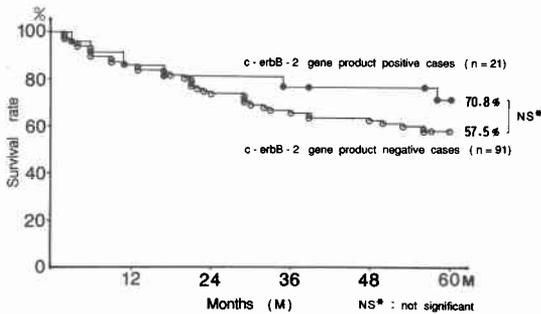
例がそれぞれ39か月、2か月で他病死した。再発形式を **Table 5** に示すが、充実型では局所再発、リンパ行性転移はそれぞれ1例（14.3%）であったが、肝転移などの血行性転移再発が5例（71.4%）と高率であった。

次に各種染色陽性例別に予後を検討した。治癒切除症例における Grimelius 反応陽性例の5年生存率は37.5%であり、50%生存期間は6.0か月であった (**Fig. 10**)。再発形式は肝転移が2例、リンパ行性転移が1例であった。AFP陽性例の5年生存率は18.3%であり、50%生存期間は6.2か月であった (**Fig. 10**)。再発形式は肝転移が4例（100%）であり、非治癒切除症例で手術時すでに肝転移を認めた1例と、術後10か月後に肝転移で死亡した1例とを合わせると、経過中に肝転移を生じた症例は18例中6例（33.3%）と高率であった。また、HCG陽性例は治癒切除症例5例中3例が5年

Fig. 10 Survival curves of patients with Grimelius staining positive and AFP-positive tumors.

生存し、絨毛上皮癌の1例は4か月で他病死、ほかの1例はAFP陽性例で一部にHCG陽性細胞を有する症例で、36か月で死亡したが、再発形式は検索できな

Fig. 11 Comparative survival of c-erbB-2 gene product-positive and -negative tumors.



かった。

次に、治癒切除症例において c-erbB-2 遺伝子蛋白質陽性例 21 例と陰性例 91 例との間で予後を比較したが、5 年生存率はそれぞれ 70.8%、57.5% と両群間に統計学的な有意差は認められなかった (Fig. 11)。

考 察

胃癌において、予後を決定するものは癌の進行度であり、規定因子としては、深達度、リンパ節転移、腹膜および遠隔転移である。一方、胃癌の組織型分類は、癌の生物学的態度、すなわち増殖、浸潤、転移などの形式を表す基本型として極めて重要である。また、癌の生物学的態度を明らかにすることは、外科的治療のみならず、癌の生物学的特性に基づいた化学療法を確立するうえでも意義のあることと考えられる。

低分化型癌は腺管形成のほとんど認められない癌であり、一般に線維性の間質に富み、scirrhous な増殖を示すものと、間質量が少なく、髄様性に増殖するものがある。前者はリンパ節転移、腹膜播種を主体とした進展様式を示し、後者は肝転移をきたす傾向が強いとされている³⁾⁻⁶⁾。そこで、今回、われわれは髄様性増殖を示す低分化型胃癌の中には、どのような組織学的特徴、生物学的特性を有するものが含まれているのかを研究する目的で、髄様増殖性低分化型胃癌 169 例を対象として検討を行った。

髄様増殖性低分化型癌の組織学的特徴を詳細に観察すると多様であり、単に癌細胞が充実性に増殖するものや、腫瘍細胞の配列にある程度の規則性がみられ、索状、巣状、リボン状、ロゼット状などに配列し、一見カルチノイド腫瘍に類似したものも認められる⁷⁾。また、腫瘍細胞が数個集属し、小さな腺房状構造を形成し増殖するものも認められる¹³⁾。一方では、全くどこにも分化を示さないような未分化なものや、さらに、

Watanabe ら¹²⁾が提唱した、リンパ球浸潤が著明な gastric carcinoma with lymphoid stroma と呼ばれているものも認められている。今回、われわれもこのような観点から、H.E. 光顕組織像を詳細に検討し直すことにより、まず組織型の亜分類を試みた。その結果、髄様増殖性低分化型胃癌を組織学的に次の 4 型、すなわち、1) 充実型、2) acinar type、3) 未分化型、4) lymphoid stroma に分類することができた。丸山ら⁹⁾も低分化型充実性胃癌を組織学的所見より、1) small cell carcinoma-atypical carcinoid type、2) AFP producing type、3) acinar type、4) signet-ring cell medullary type、5) large cell type に分類し、臨床病理学的検討を行っているが、われわれは、今回 signet-ring cell carcinoma は除き、また、丸山らの示した上記の 1)、2)、5)などは H.E. 光顕組織像のみでは明確に区別しがたい点があることから、胞巣の形態を重視し、充実型として検討した。一方、未分化癌は、形態学的に未分化癌の像を示しているが、ホルモン産生など機能分化を示すものが胃にかぎらず、種々の悪性腫瘍で認められていることから、これらの機能分化の有無を検討するため対象に含めた。

髄様増殖性低分化型胃癌の頻度は自験例では 11.7% であったが、髄様性 (充実性) 低分化腺癌を対象とした丸山ら¹⁴⁾、大下ら¹¹⁾の報告では、それぞれ 4.9%、6.3%、未分化癌を含めた松坂⁷⁾の報告では、4.2% であり、これらに比べると高頻度であった。これはわれわれが、組織学的所見において弱拡大を重視し、全体的に膨張性発育を示すものを髄様性と判定したためであると考えられる。平均年齢では各型とも 60 歳前後で、充実型は acinar type より約 2 歳高齢であったが、他の報告例¹⁰⁾¹⁴⁾でも acinar type あるいは非充実型よりも高齢者に多い傾向が認められている。男女比に関しては未分化型で同数であったほかは男性に多く、とくに lymphoid stroma では 5.0 : 1 の比率であり、従来の報告¹²⁾¹⁵⁾と同様の傾向を示した。

腫瘍の占居部位は充実型に関しては A 領域に多いとするもの¹¹⁾、C 領域に多いとするもの¹⁴⁾など一定の傾向は認められないが、自験例では、充実型および未分化型は A 領域がそれぞれ 49.5%、58.3% と高率であった。acinar type では丸山ら¹⁴⁾の報告にみられるように M 領域が 38.9% と最も高頻度であった。また、lymphoid stroma では、胃底腺領域とするもの¹⁶⁾があるが、自験例でも C 領域が 66.6% と最も多く、胃上部が好発部位と考えられた。

術中所見でH因子に関しては、充実型および未分化型で手術時の肝転移陽性例はそれぞれ6.2%、8.3%とacinar typeの1.9%に比べ高率であり、従来の報告で髄様増殖性低分化型癌は肝転移の傾向が強いとされている⁵⁾⁶⁾のは、今回の検討から、充実型、未分化型の組織像を示すものが大きな要因と考えられた。また、N因子に関しても、充実型、未分化型はN3以上のリンパ節転移高度例がacinar typeに比べ高率であった。この傾向は治癒切除症例のリンパ節転移率においても同様で、充実型のn(+)例は、67.7%とacinar typeの47.7%に比べ有意に高率であった。

ここで、各型の組織学的特徴を腫瘍間質の細胞浸潤反応についてみると、充実型、未分化型では間質の細胞浸潤反応は認められないか、あるいは軽度のものがほとんどであったが、acinar typeでは、中等度から高度の細胞浸潤反応を伴っているものが多かった。これはacinar typeの組織学的特徴の1つとされている⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾。すなわち、acinar typeは、腫瘍細胞が数個から十数個集属し、腺房状構造もしくは原始的腺管状構造の配列を示し、間質には中等度ないし高度の細胞浸潤反応を認めるものといえる。また、lymphoid stromaは胃においてはMacCartyら¹⁶⁾により最初に報告されているが、腫瘍細胞は中型で、類円形の核と弱塩基性の細胞質を有し、間質にはacinar typeよりさらに著明なリンパ球浸潤を伴うものである。さらに、本腫瘍は粘膜表層部に分化型管状腺癌を伴うとされているが¹²⁾¹⁵⁾、自験例でも6例全例に粘膜表層部に分化型管状腺癌部分が認められた(Fig. 4b)。なお、WHO分類では腺房状構造や、lymphoid stromaがみられる充実性癌は管状腺癌に含まれている¹⁷⁾。

次に、予後に関してであるが、acinar typeの5年生存率は75.5%と充実型の49.1%に比べ有意に予後良好であった。今回、結果は示さなかったが、stage別の比較でもstage IIIにおいてacinar typeは充実型に比べ有意に予後良好であるという結果が得られている。lymphoid stromaに関しては今回症例数が少ないため、術後生存率を求めなかったが、本腫瘍も予後良好とされている¹²⁾¹⁵⁾。前述したように、acinar type、lymphoid stromaはともにリンパ球などの細胞浸潤が高度であり、リンパ球浸潤性髄様癌は非浸潤性髄様癌より予後良好であるという報告¹⁸⁾もみられ、癌に対する宿主の免疫反応の関与が予後に影響しているものと推測される。

以上のように、髄様増殖性低分化型癌の各組織学的

亜分類別の臨床病理学的特徴が明らかになったわけであるが、前述の組織学的特徴を示す癌が、どのような生物学的特徴、分化の方向を示すのか検討する目的で、特殊染色および免疫組織化学的染色を行った。すなわち、内分泌細胞への分化はGrimelius染色、肝細胞、胚細胞への分化はAFP染色、絨毛上皮細胞への分化はHCG染色を行い検討した。また、腺癌の発症・進展に関与しているとされている¹⁹⁾²⁰⁾c-erbB-2癌遺伝子蛋白の発現も免疫組織化学的に検討した。Grimelius反応陽性例は充実型のうち、とくにカルチノイド類似型に多く、内分泌細胞への分化を示すものと考えられた。消化管のカルチノイド、内分泌細胞癌の組織学的分類、組織発生について^{21)~23)}は以前より議論されてきたが、近年、WHOの食道・胃の腫瘍組織分類では、カルチノイドとは別に小細胞癌(内分泌細胞癌)は独立した組織型として分類されるようになった¹⁷⁾。一般的に内分泌細胞癌とされるものは増殖が早く、早期に遠隔転移をきたし、予後不良であるといわれている²⁴⁾。自験例でもGrimelius反応陽性例の5年生存率は37.5%と不良であり、再発形式は肝転移が中心であった。また、反応陽性例15例中5例はびまん性に陽性で、H.E.光顕組織像からも内分泌細胞癌と考えられる症例であり(Fig. 5b)、うち治癒切除症例3例はすべて6か月以内で死亡した。

AFP陽性例は、充実型で17例、未分化型で1例に認められたが、これら陽性例の組織像は、Kodamaら²⁵⁾、Ishikuraら²⁶⁾が報告しているように、好酸性ないし淡明な胞体を有する肝細胞類似の細胞が、索状配列を示し、Ishikuraら²⁶⁾の提唱するhepatoid adenocarcinoma(肝様腺癌)に相当するものであった。AFP産生癌の中には卵黄囊腫瘍への分化を示すものがみられているが²⁷⁾²⁸⁾、それらに特徴的なendodermal sinus patternや、Schiller-Duval小体などは今回の症例では認められなかった。未分化型で1例が陽性であったが、Ishikuraらの報告²⁶⁾でもみられるようにhepatoid adenocarcinomaの中には、核異型の強い腫瘍細胞が細胞同士の接着性を失ない、充実性胞巣を形成する未分化癌部分のある症例もあり、これに相当するものと考えられた。また、今回のわれわれの症例でも全例粘膜表層部に乳頭管状腺癌部分が認められ、深部浸潤するにつれて徐々にhepatoidとなることが観察されており、AFP産生癌は、乳頭管状腺癌の進展過程における化生性変化による異(脱)分化と考えることもできる。また、予後はGrimelius反応陽性例よりさらに不

良で、5年生存率は18.3%であった。再発形式は従来報告されている²⁹⁾ように、肝転移が100%であった。したがって、充実型が acinar type に比べ、予後不良であり、肝転移をきたす傾向が強いのは、その中に含まれる内分泌細胞癌や AFP 産生癌が大きな要因と考えられた。改訂が進められている胃癌取扱い規約の組織型分類では、特殊型の中の癌として、小細胞癌（内分泌細胞癌）が加えられようとしているが⁹⁾、AFP 産生癌もその生物学的悪性度から、通常の胃癌とは区別されるべき1つの病理学的 entity と考えたい。

HCG 陽性例9例中、びまん性に染色される2例のうち1例は絨毛上皮癌であった。胃原発の絨毛上皮癌以外で HCG 陽性像が観察されている²⁹⁾³⁰⁾が、われわれの検討でも他の8例では trophoblast 様の HCG 陽性細胞は認められず、HCG 陽性細胞は必ずしも絨毛上皮細胞への分化とは限らないと考えられた。また、前述の AFP 産生癌の中には一部に HCG 陽性細胞を有する例が認められたが、従来報告²⁵⁾³¹⁾でも AFP と HCG が同時に陽性の例がみられており、これらは多分化能を有する腫瘍と考えられている²⁵⁾。

c-erbB-2癌遺伝子の増幅、発現増大は、とくに乳癌において予後と深く関連しているとされている³²⁾。また、胃癌でも免疫組織化学的検討により、c-erbB-2遺伝子蛋白陽性例は予後不良であるという報告³³⁾がみられている。今回のわれわれの髄様増殖性低分化型癌における検討では、c-erbB-2陽性例と陰性例との間で5年生存率に有意差は認められず、むしろ陽性例で5年生存率が70.8%と高い数値が得られた。さらに、われわれの示した組織型亜分類でも、予後良好であった acinar type に陽性例が多く認められた。しかし、今回検討した169例中、びまん性に染色されたものは8例(4.7%)と少数であり、低分化型癌における c-erbB-2癌遺伝子の発現と予後との関連は、他の増殖形態を示す低分化型癌についても検討し確認する必要があると考える。また、c-erbB-2癌遺伝子は高分化型腺癌に増幅、遺伝子蛋白陽性例が高頻度であるといわれていることから³⁴⁾³⁵⁾、現在われわれは分化型管状腺癌についても、c-erbB-2癌遺伝子の増幅・発現増大と腫瘍の進展・予後との関係について検討中である。

以上、髄様増殖性低分化型胃癌を組織学的所見により亜分類し、その臨床病理学および生物学的特徴について述べたが、その中には極めて悪性度の高い内分泌細胞癌、AFP 産生癌や、予後良好な acinar type、lymphoid stroma など、さまざまな腫瘍が含まれてい

ることが明らかとなった。これらのうち、内分泌細胞癌、AFP 産生癌はその分化の方向、生物学的悪性度からみて、独立した病理学的 entity と考えられた。これらの腫瘍を発見するためには、注意深い光顕組織像の観察と同時に、特殊染色、免疫染色および血中のマーカーの測定が必須であると考えられた。治療に関しては、充実型、高悪性度群に対しては従来通りの外科的治療のみでは、治療成績の向上は望めないことから、新しい内科的治療法の開発が必要である。実験的には、これら特殊型の in vivo, in vitro のモデルが作成されている³⁶⁾³⁷⁾が、これら高転移性腫瘍のモデルを用い、さらに転移の機序、制癌剤感受性、転移抑制物質の効果などに関する研究を行い、臨床に応用して行くのがさらなる課題である。

本論文の要旨は第39回日本消化器外科学会総会（神戸市、平成4年2月20日）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) 中村恭一：胃癌の構造。医学書院，東京，1982，p5-51
- 3) 広瀬和郎：向 仁一，松本俊彦ほか：間質結合織の程度からみた胃の低分化腺癌の臨床病理学的検討。日消外会誌 20：849-855，1987
- 4) 高橋 豊，磨伊正義，萩野知己ほか：間質反応からみた胃癌の生物学的特性—間質反応と転移，再発形式との相関—。癌の臨 35：1011-1015，1989
- 5) 木村 修，万木英一，岡本恒之ほか：肝転移・肝再発のみられた胃癌の病理組織学的特徴—とくに髄様型低分化腺癌について—。癌の臨 30：131-137，1984
- 6) 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
- 7) 松坂俊光：胃未分化癌(充実癌)の組織発生に関する病理組織学的研究。福岡医誌 67：163-187，1976
- 8) 丸山道生，北村正次，荒井邦佳ほか：低分化型充実性胃癌の臨床病理学的検討。癌の臨 35：905-911，1989
- 9) 喜納 勇：なぜ，胃癌の組織型分類は必要か—組織分類の概観，問題点，新しい提案。胃と腸 26：1103-1108，1991
- 10) 甲田賢治，喜納 勇：胃低分化腺癌(por)の亜分類の臨床病理学的研究。胃と腸 26：1167-1172，1991
- 11) 大下裕夫，田中千凱，深田代造：充実性低分化胃癌の臨床病理学的検討。日消外会誌 25：775-781，

- 1992
- 12) Watanabe H, Enjoji M, Imai T; Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 38 : 232—243, 1976
- 13) 太田邦夫: 胃癌の発生. *日病理会誌* 53 : 3—16, 1964
- 14) 丸山道生, 羽生 丕, 砂川正勝ほか: 胃の髓様増殖性低分化腺癌の臨床病理学的検討. *消外* 13 : 1267—1272, 1990
- 15) 岩下明德, 植山敏彦, 山田 豊ほか: 胃のリンパ球浸潤性髓様癌 (medullary carcinoma with lymphoid stroma) の臨床病理学的検索. *胃と腸* 26 : 1159—1166, 1991
- 16) MacCarty WC, Mahle AE: Relation of differentiation and lymphocytic infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. *J Lab Clin Med* 6 : 473—480, 1921
- 17) Watanabe H, Jass JR, Sobin LH: Histological typing of oesophageal and gastric tumours, 2nd edition. WHO International, *Histological Classification of Tumours*. Springer-Verlag, Berlin, 1990, p5—108
- 18) 高橋 豊, 源 利成, 磨伊正義: 胃低分化型髓様型腺癌の生物学的特徴. *Karkinos* 2 : 1253—1256, 1989
- 19) Yokota J, Yamamoto T, Toyoshima K et al: Amplification of *c-erbB-2* oncogene in human adenocarcinomas in vivo. *Lancet* i : 765—766, 1986
- 20) DiFore PP, Pierce JH, Kraus MH et al: *erbB-2* is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science* 237 : 178—182, 1987
- 21) Soga J, Tazawa K: Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 28 : 990—998, 1971
- 22) Soga J: Histogenesis of carcinoids in relation to ordinary carcinomas. *Acta Med Biol* 30 : 17—33, 1982
- 23) 岩瀨三哉, 石原法子, 渡辺英伸: 胃内分泌細胞癌の組織発生. *癌の臨* 30 : 435—437, 1984
- 24) 岩瀨三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか: I 消化管カルチノイドの病理 (2) 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理—その特徴と組織発生—. *臨消内科* 5 : 1669—1681, 1990
- 25) Kodama T, Kameya T, Hirota T et al: Production of alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: Histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases. *Cancer* 48 : 1647—1655, 1981
- 26) Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M et al: Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 58 : 119—126, 1986
- 27) Møller JE, Raahave D: Gastric localization of endodermal sinus tumor. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 82 : 179—181, 1974
- 28) Motoyama T, Saito K, Iwafuchi M et al: Endodermal sinus tumor of the stomach. *Acta Pathol Jpn* 35 : 497—505, 1985
- 29) 広瀬和郎, 米村 豊, 沢 敏治ほか: 血清 α -fetoprotein 陽性胃癌の臨床病理学的検討. *日消外会誌* 19 : 2020—2026, 1986
- 30) Uchida T, Shikata T, Shimizu S et al: Gonadotropin and alkaline phosphatase producing occult gastric carcinoma with widespread metastasis of generalized bone. *Cancer* 48 : 140—150, 1981
- 31) 堤 寛, 里 悌子, 近藤泰理ほか: 1. α -fetoprotein 産生胃癌の免疫組織化学的解析. *消と免疫* 13 : 31—39, 1984
- 32) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the *HER-2/neu* oncogene. *Science* 235 : 177—182, 1987
- 33) Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A et al: Evaluation of immunoreactivity for *erbB-2* protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 51 : 1034—1038, 1991
- 34) Falck VG, Gullick WJ; *c-erbB-2* oncogene product staining in gastric adenocarcinoma. An immunohistochemical study. *J Pathol* 159 : 107—111, 1989
- 35) 坂本裕美, 寺田雅昭: 胃癌における遺伝子変化. *実験医* 8 : 2207—2212, 1990
- 36) Aizawa K, Motoyama T, Yabusaki H et al: Ultrastructural and immunohistochemical findings of an alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma serially transplanted in nude mice. *J Clin Electron Microsc* 24 : 127—135, 1991
- 37) 石原法子: 新しい胃癌株, 胃内分泌細胞癌培養株の樹立とその特性. *新潟医学会誌* 106 : 21—36, 1992

**Clinicopathologic Study on Poorly Differentiated Gastric Carcinoma with
Medullary Growth Pattern**

Kikuo Aizawa, Tetsuya Tada, Satoshi Suzuki, Hiroshi Yabusaki, Norio Tanaka, Shinsuke Tanaka,
Kazuo Watanabe, Ichiro Muto, Norio Katayanagi, Tadashi Nishimaki, Tsutomu Suzuki,
Otsuo Tanaka, Terukazu Muto and Jun Soga*

First Department of Surgery, and College of Biomedical Technology*, Niigata University School of Medicine

One hundred and sixty-nine cases of poorly differentiated gastric carcinoma with medullary growth pattern were investigated clinicopathologically regarding their histologic features and histochemical findings. They could be histologically subdivided into the following four types: 1) solid type (97 cases), 2) acinar type (54 cases), 3) undifferentiated type (12 cases), and 4) lymphoid stroma (6 cases). Solid type tumors had higher incidences of hepatic metastasis and lymph node metastasis than acinar type tumors. Moreover, the 5-year survival rates after surgery were 49.1% and 75.5% for solid type and acinar type tumors, respectively, showing that the prognosis for solid type tumors is significantly poorer than that for acinar type tumors. In many cases, acinar type tumors as well as lymphoid stroma tumors were accompanied by abundant infiltration of lymphocytes. Of the solid type tumors, there were 11 (11.3%) with argyrophil Grimelius stain-positive cells considered to differentiate into endocrine cells, and 17 (17.5%) with AFP-positive cells. The prognoses for these tumors were poor because of the frequent occurrence of hepatic metastasis after surgery. There was not a significant correlation between c-erbB-2 protein-staining status and the prognosis for the patients. Thus, a wide variety of tumors were observed within poorly differentiated gastric carcinomas with medullary growth pattern, such as acinar type tumors which have a favorable prognosis, and endocrine cell carcinomas and AFP-producing tumors which have poor prognoses and can be considered to be independent clinicopathologic entities. Therefore, the development of new therapeutic tools for such tumors with high malignant potential is required.

Reprint requests: Kikuo Aizawa First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
1-757 Asahimachi-dori, Niigata City, 951 JAPAN
