

残胃癌と胃上部癌の臨床病理学のおよび粘液組織化学的検討

滋賀医科大学第1外科, 同 第1病理*

内藤 弘之 柴田 純祐 九嶋 亮治* 川口 晃
江口 豊 小玉 正智 横山 慶一* 服部 隆則*

解剖学的にはほぼ同じ位置より発生する残胃癌(12例15病変)と胃上部癌(39例41病変)の相違点を、臨床病理学のおよび粘液組織化学的に検討した。組織型では残胃癌は未分化型(60.0%)が、胃上部癌は分化型(82.9%)が多かった。早期癌では残胃癌は隆起型を、胃上部癌は陥凹型もしくは混合型を、進行癌になると残胃癌は浸潤型を、胃上部癌は限局型を呈した。腸上皮化生は残胃癌で75.0%、胃上部癌で64.1%であったが、gastritis cystica polyposa(GCP)は残胃癌で50.0%、胃上部癌7.7%と、残胃癌に高頻度であった。Galactose oxidase-shiff 染色, concanavalin-A-paradoxical 法III型粘液染色, High iron diamine-alcianblue 染色により癌の上皮型を、胃型、腸型、混合型に分類すると、分化型早期癌において、残胃癌は胃型(66.7%)が、胃上部癌では腸型(71.4%)が多かった。残胃という特殊な環境での発癌は通常の胃癌発生と機序を異にする可能性が示唆された。

Key words: gastric cancer of the residual stomach, gastric cancer in upper portion of the stomach, mucin-histochemistry, gastritis cystica polyposa, epithelial type of gastric cancer

はじめに

残胃癌は胃切除後の胃体上部から噴門部に発生することになるが、通常の胃癌における胃癌取扱い規約¹⁾でいうC領域に限局した癌(以下胃上部癌)と、解剖学的にはほぼ同じ位置より発生することになる。近年、残胃に発生する癌に関心が高まっており²⁾、残胃という特殊な環境での発癌機序を知るうえで、残胃癌を構成する細胞特性、発生母地を通常の胃癌と比較検討することは重要であると考えられる。今回、われわれは胃上部癌を対照として、残胃癌を臨床病理学的、さらに粘液組織化学的に比較検討した。

対象および方法

城所ら³⁾の分類に従い、初回良性疾患あるいは初回悪性疾患であっても10年以上経過して残胃に癌の発生した場合を残胃癌とした。1982年から1991年の10年間に、切除し検索しえた残胃癌症例12例15病変を対象とし、比較対照として、同期間に切除した胃上部癌39例41病変を用いた。臨床病理学検討は胃癌取扱い規約に従い行った。粘液組織化学的検討は、腫瘍最深部の10%ホルマリン固定パラフィン包埋切片にgalactose oxidase-shiff 染色(以下GOS)⁴⁾、concanavalin-A-

paradoxical 法III型粘液染色(以下ConA-III)⁴⁾、high iron diamine-alcianblue 染色(以下HID-AB)⁵⁾の3種類の粘液染色法により行った。非癌部胃粘膜を染色すると、腺窩上皮がGOSで赤紫色に、幽門腺と副細胞がConA-IIIで茶褐色に、腸上皮化生杯細胞がHID-ABで青もしくは黒褐色に染色された(Fig. 1)。胃癌の上皮型の分類として、癌細胞の染色性によりGOSもしくはConA-IIIにしか染色されないか、陽性細胞数がHID-AB陽性細胞数より明らかに多い場合を胃型とし、HID-ABにのみ染色されるか、HID-AB陽性細胞数がGOSもしくはConA-III陽性細胞数より明らかに多い場合を腸型、GOSもしくはConA-IIIとHID-ABがほぼ同等に陽性を示す場合や、優位の判定ができない場合を混合型とした。2群間の有意差判定は χ^2 検定にて行い、生存率の有意差判定はKaplan-Meier法を用いた。

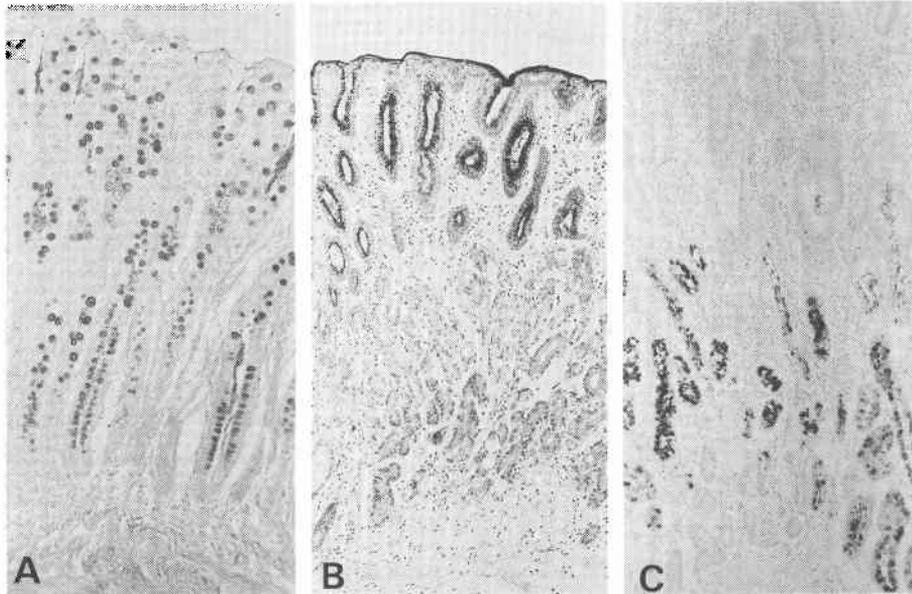
結 果

1) 年齢および性別

残胃癌は男性9例、女性3例(年齢比3:1)であるのに対し、胃上部癌では男性25例、女性14例(年齢比1.8:1)と残胃癌のほうが男性の占める割合が高い傾向にあった。年齢では残胃癌40~77歳(平均60.8歳)で、胃上部癌36~81歳(平均63.7歳)とほぼ同じであった。

Fig. 1 Mucin-histochemical staining of normal epithelium.

A: Goblet cells of intestinal metaplasia are stained with HID-AB. B: Foveolar epithelium are stained with GOS. C: Pyloric glands and mucous neck cells are stained with ConA-III



2) 初回手術病変

初回手術病変は胃癌が4例，胃潰瘍などの良性疾患が8例であった。初回手術から再手術までの期間は，初回手術が胃癌症例では最短10年から最長20年（平均13.7年）であったのに対し，初回良性疾患では最短5年最長31年（平均21.8年）と，初回胃癌症例において残胃癌の発生する期間が短い傾向にあった。胃切除後の再建法は Billroth II 法が11例に対して，Billroth I 法は1例のみであった。

3) 残胃癌の占居部位

残胃癌15病変の占居部位は吻合部が10病変と最も多く，縫合部（吻合部以外の縫合線部）4病変，吻合部縫合部以外の非断端部が1病変であった。

4) 肉眼型の比較

残胃癌15病変，胃上部癌41病変の肉眼型を比較すると，進行癌において残胃癌では Borrmann 1型，2型といった限局型が1病変（14.3%）であったのに対し，胃上部癌では限局型は10病変（41.7%）と多かった。一方，早期癌においては残胃癌は隆起型が7病変（87.5%）を占めたのに対して，胃上部癌では隆起型は少なく，陥凹型（8病変47.1%）および混合型（7病変41.2%）を呈する傾向にあった（Table 1）。しかし

Table 1 Case distribution according to Gross type

	Gastric cancer of the residual stomach	Gastric cancer of the upper portion
Early cancer	8	18
elevated-type	7	3
depressed-type	1	8
mixed-type	0	7
Advanced cancer	7	23
Borrmann 1 type	0	5
Borrmann 2 type	1	5
Borrmann 3 type	3	8
Borrmann 4 type	1	0
Borrmann 5 type	2	5
	15	41

N.S

いずれも統計学的有意差は認められなかった。

5) 壁深達度の比較

組織学的壁深達度を比較すると，早期残胃癌は8病変（53.3%），早期胃上部癌は17病変（41.1%）と残胃癌がやや高頻度であったが，その一方で ps（+）である症例が残胃癌では7病変（46.7%）に対し，胃上部癌では13病変（31.1%）と統計学的な差はないものの，

Table 2 Case distribution according to histological depth of invasion

	Gastric cancer of the residual stomach	Gastric cancer of the upper portion
m	4 } 8(53.3%)	10
sm		7 } 17(41.5%)
pm	0	7
ss α	0	2
ss β	0	2
ss γ	3	4 } 7(16.7%)
se	3 } 7(46.7%)	
sei	1	2
	15	41

N.S

Table 3 Case distribution according to histological type

	Gastric cancer of the residual stomach	Gastric cancer of the upper portion
Differentiated		
pap	3 } 6(40.0%)	6
tub1		9
tub2		19
Undifferentiated		
por	6 } 9(60.0%)	4
sig		2
med		1
	15	41

*p<0.01

Table 4 Background mucosa of gastric cancer of the residual stomach and the upper portion of the stomach

	Gastric cancer of the residual stomach (n=12)	Gastric cancer of the upper portion (n=39)
Intestinal metaplasia	9(75.0%)	25(64.1%)
Gastritis cystica polyposa	6(50.0%)	3(7.7%)

17病変)において粘液組織化学的検討を行った (Fig. 2). 残胃癌では胃型 5 病変 (62.5%), 腸型 2 病変 (25.0%)と胃型が多かったのに対し, 胃上部癌では胃型 4 病変 (23.5%), 腸型 10 病変 (58.8%)と逆に腸型が高頻度を呈した。さらに分化型早期癌について検討すると, 残胃癌では胃型 4 病変 (66.7%), 腸型 1 病変 (16.7%)とやはり胃型が多く, 胃上部癌では胃型 2 病変 (14.3%), 腸型 10 病変 (71.4%)と腸型が多く, その傾向はより強くなった (Table 5).

9) 生存率の比較

残胃癌では 5 年間経過した症例はないため 4 年生存率で比較すると, 残胃癌は 72.9%, 胃上部癌では 66.1%と残胃癌が胃上部癌を上回ったが, 統計学的有意差は認められなかった (Fig. 3).

考 察

残胃癌は報告者によりその定義が異なるが, 藤田ら⁸⁾は初回病変が良悪性であった場合に限り残胃癌とした。城所ら³⁾は, (1) 初回良悪性に関係なく胃切除後 10 年以上たって発見された癌, (2) 10 年以下ではあるが初回病変とは無関係に発生したと考えられる癌を残胃癌とした。近年, 保存的治療の進歩により良性疾患に対して行われる胃切除が減少しており, 一方で胃癌手術成績の向上により, 胃癌術後の残胃に癌の発生する症例が増加することが予想され, われわれは初回悪性疾患症例も検討に入れる必要があると考え, 本稿では城所らの定義に従い, 初回病変が悪性であっても 10 年以上経ってから残胃に癌が発生した場合は残胃癌として扱った。

初回手術再建方法は BII 法が, 占居部位は吻合部が多く, これらは諸家の報告⁹⁾¹⁰⁾と一致した。また初回手術からの期間は, やはり他の報告¹¹⁾¹²⁾と同様で, 初回良性症例の場合より悪性症例の方が短く, 初回悪性症例ではすでに胃粘膜自体に易発癌性が存在する可能性, リンパ節郭清に伴う迷走神経切離の影響¹³⁾などが考え

残胃癌が高頻度を呈する傾向にあった (Table 2).

6) 組織型の比較

組織型を比較すると, 残胃癌では分化型 6 病変 (40.0%), 未分化型 9 病変 (60.0%)と未分化型が多かったのに対し, 胃上部癌では分化型 34 病変 (82.9%), 未分化型 7 病変 (17.1%)と分化型が多く, これらには統計学的有意差が認められた (Table 3).

7) 背景粘膜の比較

腸上皮化生は残胃癌 9 例 (75.0%), 胃上部癌 25 例 (64.1%)にみられ, 両者は比較的似た割合を示した。一方, gastritis cystica polyposa (GCP)⁶⁾は残胃癌 6 例 (50.0%), 胃上部癌 3 例 (7.7%)にみられ, 残胃癌に高頻度であった (Table 4).

8) 粘液染色所見の比較

癌は進行していく過程でその形質は変化していくと考えられているので⁷⁾, 比較的癌本来の形質が保たれていると考えられる早期癌 (残胃癌 8 病変, 胃上部癌

Fig. 2 Mucin-histochemical staining of cancer in the gastric remnant and gastric cancer in the C-area.

A : Cancer cells are positive in HID-AB staining, classified into intestinal type. (a case of gastric cancer in the C-area) B : Cancer cells are positive in GOS, classified into gastric type. (a case of cancer in the gastric remnant) C : Cancer cells are positive in ConA-III, classified into gastric type. (a case of gastric cancer in the C-area) (upper : H.E. stain)

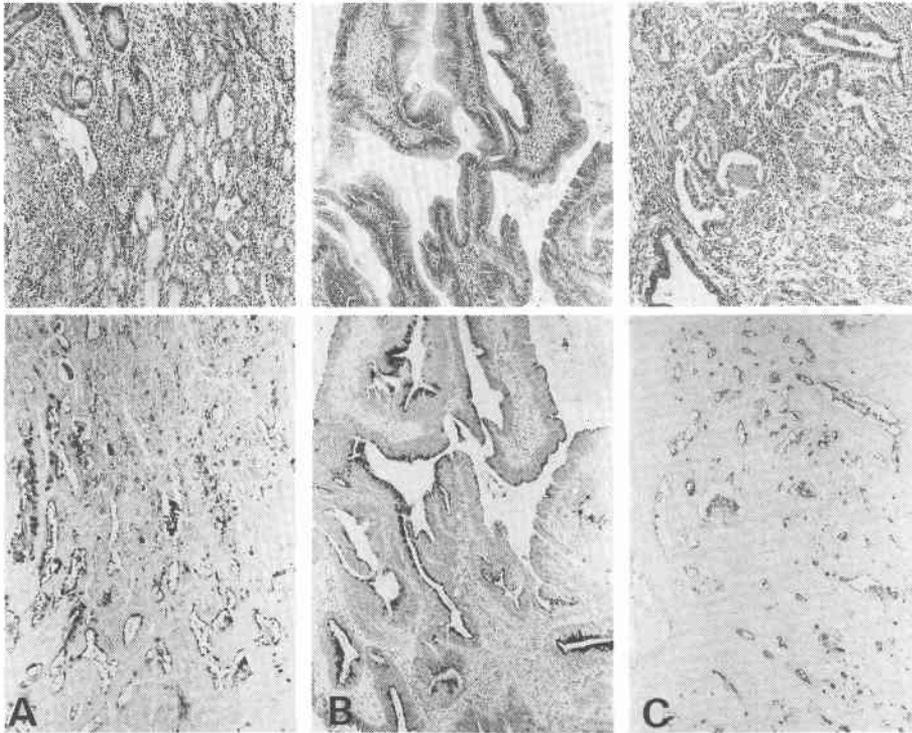
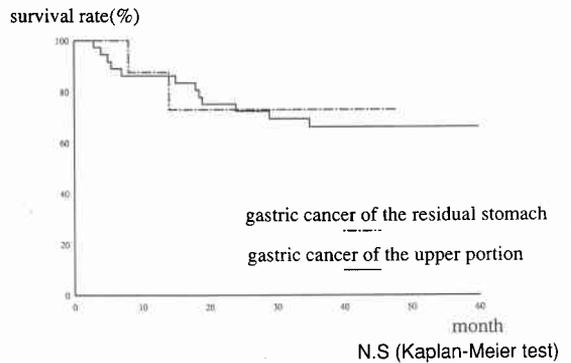


Table 5 Epithelial type of differentiated type cancers of the residual stomach and gastric cancer of the upper portion

	Gastric cancer of the residual stomach	Gastric cancer of the upper portion
Gastric type	4(66.7%)	2(14.7%)
Intestinal type	1(16.7%)	10(71.4%)
Mixed type	1(16.7%)	2(14.7%)
	6	14

Fig. 3 Survival rates for gastric cancer of the residual stomach and upper portion of the stomach



られた。

早期の残胃癌は隆起型が多いが，進行癌になると浸潤型が多くなった。また，組織学的壁深達度は m, sm が53.3%を占めるのに対し，ss γ , se, sei といった ps (+)症例も46.7%と胃上部癌よりも多い。これは前回

の手術によるリンパ流や血流の変化，癒着による影響¹⁴⁾などにより胃上部癌に比較して早期に ps (+)と

なりうる可能性が示唆される。ps(-)であればps(+)に比較してかなりの予後が期待できるため¹²⁾胃切除後には残胃癌を十分に念頭におき早期発見に努める必要がある。

残胃という特殊な環境での発癌は通常の胃癌とどのように異なるのであろうか。特殊な慢性胃炎として gastritis cystica polyposa(GCP)は1972年 Littler ら⁶⁾により報告されたが、その後、古賀ら¹⁵⁾は stomal polypoid hypertrophic gastritis (SPHG)と命名し報告している。いずれも組織学的には腺窩上皮の過形成、偽幽門腺の増殖と嚢胞化がみられ、粘膜下層への上皮成分の侵入を伴うのが特徴であるとしている。その成因として Littler は吻合部胃粘膜の腸側への脱出を、Griffel ら¹⁶⁾は吻合部に生じる肉芽組織または手術操作などの物理的刺激をあげている。一方、古賀らは化学的刺戟としての十二指腸液の逆流が重要であった。その後、三輪ら¹³⁾はラットにおける胆汁を含む十二指腸液逆流モデルを作成し、胃切除後の吻合部粘膜からGCPが発生し、さらに分化型腺癌になる過程を証明し、残胃癌の発生において十二指腸液の逆流の重要性を主張した。また臨床報告においてもGCPより発生したと考えられる症例が散見される¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。われわれの症例においてGCPが認められたのは、胃上部癌ではわずかに3例(7.7%)であったのに対し、残胃癌では6例(50%)に認められた。GCPが直接、癌の発生母地になるのか、それともGCPの発生する環境が残胃癌をも生じるのか、今後さらに検討する必要があると思われるが、いずれにせよGCPと残胃癌の発生には関連があるものと思われる。

一般的に胃分化型癌は腸上皮化生粘膜より発生すると考えられている²⁰⁾が、残胃癌では背景粘膜として腸上皮化生を伴うことは少ないとする報告²¹⁾がある。われわれの症例では9例と比較的多かったが胃上部癌における頻度と大きな差はなく、また曾和ら²²⁾は吻合部胃粘膜の腸上皮化生は初回手術後の経過年数では差はなく、初回手術時の胃粘膜性状が関与しているのであって、術後新たに腸上皮化生が生じる可能性は少ないと述べており、われわれの症例でも初回手術時に、すでに腸上皮化生が存在していた可能性も否定できない。そこで、癌本来の形質が比較的保持されていると考えられる早期癌について、腸上皮化生との関連を調べる目的で、粘液組織化学的に検討した。山中ら²³⁾は残胃癌の上皮型を粘液染色所見により4型に分類し、詳細に検討しているが、今回われわれは症例数が多くな

いこと、完全にGOSもしくはConA-IIIのみ陽性を示す症例、完全にHID-ABのみ陽性を示す症例は認められなかったので3型に分類し検討した。その結果、分化型早期癌において、胃上部癌では腸型の形質を持った病変が71.4%と高く、腸上皮化生を背景として発生したと考えるのに妥当な結果であった。しかし、残胃癌では腸型を示した症例は少なく、胃型の頻度が66.7%と高かった。残胃では腺窩上皮の過形成と偽幽門腺の増殖および嚢胞化をみるGCPが発生しやすいこと、近年、分化型腺癌でありながら胃固有の粘膜上皮より発生したと考えられる胃型の形質を持つ癌の報告がみられる²⁴⁾⁻²⁶⁾ことを考え合わせると、残胃の分化型癌は腸上皮化生を背景として発生するのではなく、GCPを背景として(GCPが発生しうるような環境を背景として)発生し、胃型の形質を持つ傾向があると考えられた。さて、残胃癌では未分化型癌が60%を占めたが、進行度別でみると、早期癌8病変中未分化型癌は3病変であったが、進行癌7病変のうち6病変が未分化型癌で、進行癌に未分化型癌の占める割合が高かった。石黒²⁴⁾は通常の胃癌において、腫瘍型が10mm以下の場合、未分化癌の占める割合は14%であるが、腫瘍型が大きくなると未分化癌の占める割合が増加し、50mm以上になると57%になると述べており、その理由として、胃型の分化型腺癌が、その増殖過程において何らかの変化を受け、未分化型癌に表現型を変化させる可能性があるとしている。同様に滝澤ら²⁷⁾も、粘膜内に分化型癌として発生した胃癌は、進行癌へ成長する過程で未分化型癌へ変化すると述べており、残胃分化型癌に胃型を示す症例が多いことを考え合わせると、残胃未分化型癌は当初は胃型形質を持つ分化型腺癌として発生したが、その進行過程で未分化型癌に変化した症例も存在する可能性が示唆される。残胃癌と胃上部癌は、解剖学的にはほぼ同じ位置より発生しながら、臨床病理学および粘液組織化学的検討により、細胞特性、発生母地に相違点が認められたことより、残胃という特殊な環境での発癌は、通常の胃癌発生と機序を異にする可能性が示唆された。予後に関しては、切除しえた場合、残胃癌と胃上部癌において大きな差は認められず、堀川ら²⁸⁾も残胃癌と胃上部癌の累積生存率に統計学的有意差は認められないとしている。胃切除後の患者においては、残胃癌を常に念頭におき診療することが必要であると同時に、患者側にも胃切除後における残胃癌の発生について十分認識し、定期的に診察を受けてもらうことが、残胃癌の予後の

向上につながると思われる。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取り扱い規約，改訂第11版，金原出版，東京，1985
- 2) 市川平三郎，山崎 信，児玉好史ほか：“残胃の癌”をめぐって，胃と腸 17：1366—1378，1982
- 3) 城所 仩，卜部元道：残胃癌の根治術—胃幽門側切除後の手術胃を対象として—，消外 5：69—76，1982
- 4) Katsuyama T, Ono K, Nakayama J et al: Gastric mucous and mucous secreting cells. Recent advances in mucosubstance histochemistry. Excerpta Media, Amstrdam, 1985, p3—18
- 5) Spicer SS: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemistry. J Histochem Cytochem 13: 222—234, 1965
- 6) Littler ER, Gleibermann E: Gastritis cystica polyposa (Gastric mucosal prolapse at gastroenterostomy site, with cystic and infiltrative epithelial hyperplasia). Cancer 29: 205—209, 1972
- 7) 立松正衛，加藤俊男，小川久美子ほか：ヒト胃癌の進展にともなう癌細胞分化形質の変化，消癌の発生と進展 2：213—216，1990
- 8) 藤田吉四郎，伊藤一二，三輪 潔ほか：残胃癌27例の外科的検討，外科 31：919—926，1969
- 9) 近藤 健，鈴木春見，長与健夫ほか：残胃癌の病理，癌の臨 28：1615—1623，1982
- 10) 山田真一，岡島邦雄：残胃癌の臨床病理学的背景と進行度因子について，外科治療 57：285—290，1987
- 11) 鈴木荘太郎，唐沢博之，三輪 剛：胃切除後の愁訴と残胃癌の診断—どのように残胃癌が発見されたか，どのように残胃癌を発見するか—，消外 8：37—41，1985
- 12) 城所 仩：残胃の癌切除例の遠隔成績—胃癌研究会98施設613例の検討—，J Jpn Soc Cancer Ther 17：2029—2034，1982
- 13) 三輪晃一，宮田龍和，宮崎逸夫ほか：手術を受けた胃の発癌リスク，日消外会誌 13：1191—1194，1988
- 14) 岡島邦雄：胃癌の治療；残胃癌の治療と対策，外科治療 61：486—491，1989
- 15) Koga S, Watanabe H, Enjoji M: Stomal polypoid hypertrophic gastritis. A polypoid gastric lesion at gastroenterostomy site. Cancer 43: 647—657, 1979
- 16) Griffel B, Engleberg M, Reiss R et al: Multiple polypoid cystic gastritis in old gastroenteric stoma. Arch Pathol 97: 316—318, 1974
- 17) 岩下明德，黒岩重和，遠城寺宗知ほか：Stomal polypoid hypertrophic gastritis (SPHG)(gastritis cystica polyposa; GCP)に発生したI型早期胃癌の1例，胃と腸 17：1333—1338，1982
- 18) 最所大輔，浜田 勉，窪田 久ほか：胃空腸吻合術後35年を経てgastritis cystica polyposaに発生したpm胃癌の1例，消内視鏡の進歩 33：250—253，1988
- 19) 石川秀樹，岡澤 崇，井上利道ほか：有茎性に発育したGastritis cystica polyposaより発生した残胃早期癌の1例，Gastroenterol Endosc 29：2247—2252，1987
- 20) 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
- 21) 白崎信二，小西二三男，細川 治ほか：残胃再切除例25例の胃腸吻合部の検討—Gastritis cystica polyposaの1例を含む—，外科診療 23：586—592，1981
- 22) 曾和融生，藤本泰久，鄭 容錫ほか：内視鏡生検標本所見からみた残胃粘膜の検討—とくに吻合部粘膜について—，日臨外医学会誌 47：425—431，1986
- 23) 山中秀夫，岩淵三哉，渡辺英伸ほか：残胃癌の特徴；上皮型と発生母地，消外 13：1487—1495，1990
- 24) 石黒信吾：胃腺窩上皮型癌の意義—その組織発生と未分化型癌との関係—，大阪大医誌 39：507—515，1987
- 25) Hattori T: Morphological range of hyperplastic polyps and carcinomas arising in hyperplastic polyps of the stomach. J Clin Pathol 38: 622—630, 1985
- 26) Tatematsu M, Ichinose M, Miki Y et al: Gastric and intestinal phenotypic expression of human stomach cancers as revealed by pepsinogen immunohistochemistry and mucin histochemistry. Acta Pathol Jpn 40: 494—504, 1990
- 27) 滝澤登一郎，岩崎善毅，飯野 弥ほか：胃癌の肉眼形態と組織型，胃と腸 26：1135—1148，1991
- 28) 堀川佳朗，島津久明，高尾尊身ほか：「残胃の癌」の進行度と予後，消外 13：1497—1503，1990

Clinicopathological and Mucin-histochemical Study of Gastric Cancer of the Residual Stomach and upper Portion of the Stomach

Hiroyuki Naitoh, Junsuke Shibata, Ryoji Kushima*, Akira Kawaguchi, Yutaka Eguchi,
Masashi Kodama, Keiichi Yokoyama* and Takanori Hattori*

The First Department of Surgery and The First Department of Pathology*, Shiga University of Medical Science

The clinicopathological characteristics of gastric cancers of the residual stomach and upper portion of the stomach were comparatively studied with special reference to background mucosal changes. In the gastric cancers of the residual stomach, undifferentiated types were predominant, whereas in the gastric cancers of the upper portion, differentiated types were predominant. Macroscopically, the early gastric cancers of the residual stomach tended to be of an elevated type. On the other hand, the early gastric cancers of the upper portion tended to be depressed type or mixed type. Histologically, intestinal metaplasia was seen in background gastric mucosa in 75% of the gastric cancers of the residual stomach, and gastritis cystica polyposa was seen in 50%, whereas in the gastric cancers of the upper portion, the former was seen in 65% and the latter in only 8%. From mucin-histochemistry, it was shown that about 67% of gastric cancers of the residual stomach were of a gastric type, whereas 72% of the gastric cancers of the upper portion were of an intestinal type. These findings may indicate that the mechanism of cancerization is somehow different between gastric cancers of the residual stomach and of the upper portion, although the regions bearing each cancer were originally the same from an anatomical point of view.

Reprint requests: Hiroyuki Naitoh The First Department of Surgery, The Siga University of Medical Science
Seta Tsukiwa-cho, Otsu, 520-21 JAPAN
