日消外会誌　27（1）：10～16，1994年

胃膠様腺癌の臨床病理学的検討
―亜分類と組織型別 AgNORs の比較―

昭和大学外科
河村　正敏　佐藤　徹　津島　秀史　横川　京児
丸森　健司　井関　雅一　鈴木　毅　小林　英昭
小松　信男　高村　光一　新井　一成　草野　満夫

胃膠様腺癌61例を非膠様腺癌748例と比較検討した．膠様腺癌は，腫瘍径が大きく，占居部位では全領域，肉眼型では3，4型の浸潤型，深達度は深いもの，リンパ節転移，腹膜播種が多く，治癒切除率は低かった（$p<0.01$，0.05）．stage 別5年生存率をみると stage III，IV症例では分化型癌に比べ有意に低かった（$p<0.05$）．膠様腺癌を分化型25例，低分化型36例に亜分類し検討した．低分化型は若年者，女性に多く，M 領域，3，4型の浸潤型が多く（$p<0.01$，0.05），有意差はないものの腹膜播種が多くみられた．AgNORs Labeling Index を比較すると早期癌では各組織型で変わらなかったが，進行癌では未分化型癌6.01±0.89，分化型癌5.21±1.38，膠様腺癌6.76±1.44と膠様腺癌で有意に高かった（$p<0.01$，$p<0.05$）．胃膠様腺癌は，細胞増殖能が高いため，早期発見，早期治療が望まれる．また，亜分類によりその生物学的特徴を把握し，術後 follow up を行うべきである．

Key words：mucinous adenocarcinoma of the stomach，histological subtype of mucinous adenocarcinoma，AgNORs

はじめに

胃癌の組織型は多様性に富み，1つの癌の中でもいくつかの組織型が混在していることが多い．現在では胃癌取扱い規約[1]により優勢像をもってその組織型としており，一般型として6つの組織型に分類されている．それを要約すれば，組織発生から未分化型癌と分化型癌に分別できる[2]が，膠様腺癌だけはいずれにも分類されておらず，分化程度が明らかではない．また，その特異的な構造にもかかわらず，臨床病理学的検討も十分にはなされていない．今回，膠様腺癌を臨床病理学的に検討するとともに，その生物学的特徴を明らかにするため亜分類を行い比較検討した．また，近年，癌の悪性度や増殖能に関与するといわれる核小体形成部位（nucleolar organizer regions 以下，NORs と略記）を特異的に銀染色する argyrophilic nucleolar organizer regions（以下，AgNORs と略記）染色を行い膠様腺癌と他の組織型を比較検討した．

＜1993年10月13日受理＞別刷請求先：河村　正敏
〒142　品川区旗の台1－5－8　昭和大学外科

対象と方法

1967年9月から1991年12月までに昭和大学外科において切除された初発胃癌症例（単発例）1,692例のうち膠様腺癌は61例（3.59%）であり，これを検索対象とした．一方，1981年1月から1991年12月までの膠様腺癌を除く胃癌切除症例（単発例）748例を対照群として比較検討した．膠様腺癌の判定は50%以上粘液結節がみられたものとした．また，粘膜内の癌進展部が分化型癌で，癌細胞が粘液結節を裏打ちしているようにみられるものを分化型（以下，分化群25例），粘膜内の癌進展部が未分化癌で，粘液結節内に印環細胞，低分化腺癌が浮遊しているものを低分化型（以下，低分化群36例）と亜分類し，臨床病理学的に比較検討した．次に，検索可能な膠様腺癌20例に対し増殖マーカーとして AgNORs を Crocker ら[3]の方法に準じ染色し，各病変ごとに100核以上を計測し，1核当たりの平均 AgNORs 数（AgNORs labeling index 以下，AgNORs L.I. と略記）を求め他の組織型と比較した．

なお，臨床病理学的事項は胃癌取扱い規約（第11版）[1]に従い，統計的有意差は χ^2，t 検定を用い $p<0.05$ をもって有意とし，また，生存率の算出は Kaplan-

Meier法を用い，生存率の検定は一般化Wilcoxon検定を行った．

成　績

1．膠様腺癌と非膠様腺癌の比較

平均年齢では膠様腺癌61.7歳，対照群63.2歳と有意差はみられず，男女比は，膠様腺癌1：0.79，対照群1：0.55と膠様腺癌でやや女性に多くみられたが，有意差はみられなかった．占居部位をみると，膠様腺癌，対照群ともA領域が最も多かったが，膠様腺癌でAMC全領域に広がるものが有意に多くみられた（$p<0.01$）．また，腫瘍径は有意に膠様腺癌で大きくなっていた（$p<0.05$）．肉眼型では，膠様腺癌で有意に0型と5型が少なく，3，4型の浸潤型が多くみられた（$p<0.05$）．0型は7例みられたが，7例中5例がIIa＋IIc型かIIc＋IIa型の混合型を呈しており，1例はIIa型，残り1例はIII＋IIc型の陥凹型であった．深達度をみるとm，smの早期癌は7例（11.5%）みられたが，対照群37.2%に比べ有意に低率であった．また，膠様腺癌ではse以上の症例が60%以上を占め有意に深達度の深い症例が多かった（$p<0.05$）．リンパ節転移は49例（80.3%）にみられ，対照群に比べ有意にリンパ節転移が多くみられた（$p<0.05$）．しかし，深達

Table 1 Clinicopathological characteristics of patients with MAC and NAC of the stomach

		MAC (n=61)	NAC (n=748)
Average age		61.7	63.2
Sex (male : female)		1 : 0.79	1 : 0.55
Location		(%)	(%)
	A	27(44.3)	294(39.3)
	M	11(18.0)	251(33.6)**
	C	9(14.8)	134(17.9)
	AMC	14(22.9)	64(9.2)*
Tumor size (mean±SD)		7.36±3.19cm	5.88±3.44**cm
Gross appearence		(%)	(%)
	0	7(11.5)	275(36.8)**
	1	2(3.3)	17(2.3)
	2	9(14.6)	114(15.2)
	3	27(44.3)	172(23.0)**
	4	12(19.7)	67(9.0)**
	5	4(6.6)	103(13.7)**
Depth of invation		(%)	(%)
	m・sm	7(11.5)	278(37.2)**
	pm・ss	14(22.9)	168(22.5)
	se	32(52.5)	232(31.0)**
	sei・si	8(13.1)	70(9.3)
Lymph node metastasis	n(+)	(%) 49(80.3)	(%) 381(50.9)**
Lymph node metastasis in relation to depth.	m・sm	28.6%	10.4%
	pm・ss	78.6	50.0
	se・sei・si	90.0	88.9
P (+)		12(19.7)	61(8.2)**
H (+)		1(1.6)	34(4.5)**
stage	I・II	17(38.6)	394(53.1)
	III・IV	44(61.4)	351(46.9)
Curability	curative	38(62.3)	576(77.0)**
	noncurative	23(37.7)	172(23.0)

MAC : mucinous adenocarcinoma.
NAC : nonmucinous adenocarcinoma.

*$p<0.01$
**$p<0.05$

度別にリンパ節転移をみると，いずれの深達度でも膠様腺癌で転移率が高かったが，有意差はみられなかった．また，膠様腺癌では，有意に腹膜播種が多く肝転移が少なかった($p<0.05$)．stage 分類では，膠様腺癌で stage III，IVの進行した症例が多かったが，有意差はみられなかった．治癒切除率では，膠様腺癌62.3%，対照群77.0%と有意に膠様腺癌で低率であった(**Table 1**)．

2．膠様腺癌の亜分類別比較

低分化群は，分化群に比べ，有意に女性に多く，また，平均年齢も若かった($p<0.01$)．占居部位をみると，分化群では A 領域64%と過半数を占めているが，低分化群では A 領域，M 領域，全領域が同頻度にみられ，A 領域，M 領域で両群に有意差がみられた($p<0.01$, 0.05)．肉眼型では分化群で 2 型の割合が有意に高く($p<0.01$)，低分化型では 3，4 型の割合が有意差はないものの高い傾向がみられた．腫瘍径，深達度，リンパ節転移，腹膜播種，肝転移，stage 分類，治癒切除率では有意差はみられなかった．しかし，低分化群で腹膜播種が多い傾向がみられた(**Table 2**)．

3．膠様腺癌の非治癒因子

多因子重複例を含め非治癒因子を検討すると，膠様

Table 2 Clinicopathological features associated with histological subtype of mucinous adenocarcinoma of the stomach

		well (n=25)	poorly (n=36)
Average age		66.7	58.1*
Sex (male : female)		1 : 0.47	1 : 1.12*
Location		(%)	(%)
	A	16(64.0)	11(30.5)*
	M	1(4.0)	10(27.8)**
	C	4(16.0)	5(13.9)
	AMC	4(16.0)	10(27.8)
Tumor size (mean±SD)		6.91±3.82cm	7.68±3.71cm
Gross appearence		(%)	(%)
	0	5(20.0)	2(5.6)
	1	0(0)	2(5.6)
	2	7(28.0)	2(5.6)*
	3	8(32.0)	19(52.7)
	4	4(16.0)	8(22.7)
	5	1(4.0)	3(8.3)
Depth of invation		(%)	(%)
	m・sm	5(20.0)	2(5.6)
	pm・ss	7(28.0)	7(19.4)
	se	11(44.0)	21(58.3)
	sei・si	2(8.0)	6(16.7)
Lymph node metastasis	n(+)	(%) 19(76.0)	(%) 30(83.3)
Lymph node metastasis in relation to depth.	m・sm	40.0%	0%
	pm・ss	85.7	71.4
	se・sei・si	84.6	92.6
P (+)		2(8.0)	10(27.8)
H (+)		1(4.0)	0(0)
stage	I・II	10(33.3)	7(19.4)
	III・IV	15(66.7)	29(80.6)
Curability	curative	17(68.0)	21(58.3)
	noncurative	8(32.0)	15(41.7)

well : well differentiated mucinous adenocarcinoma.　*$p<0.01$
poorly : poorly differentiated mucinous adenocarcinoma.　**$p<0.05$

腺癌全体では腹膜播種が最も多く，次いで断端陽性例が多くみられた．亜分類別では分化群でN，n>R

Table 3 Factor of non curative resection in mucinous adenocarcinoma of the stomach

	P(+)	H(+)	N, n>R	ow, aw(+)
muc	12 (41.4)	1 (3.4)	6 (20.7)	10 (34.5)
well	2 (25)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25)
poorly	10 (47.6)	0	3 (14.3)	8 (38.1)

( ) : %

Fig. 1 Survival curves of the patients with gastric cancer according to histological type (stage I・II). *statistically significant difference ($p<0.05$) diff. differentiated adenocarcinoma. undiff. undiffentiated adenocarcinoma. muc. mucinous adenocarcinoma.

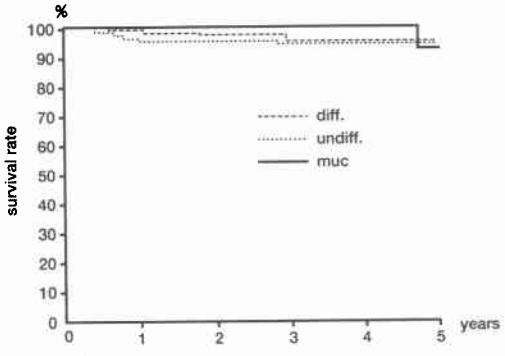
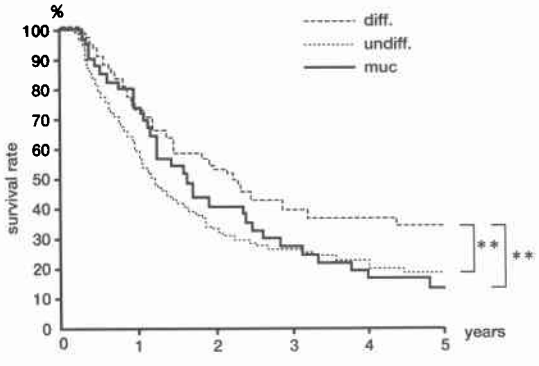


Fig. 2 Survival curves of the patients with gastric cancer according to histological type (stage III・IV). **$p<0.05$
diff. differentiated adenocarcinoma. undiff. undiffentiated adenocarcinoma. muc. mucinous adenocarcinoma.



37.5%，低分化群では腹膜播種47.6%，断端陽性例38.1%が多くみられた（**Table 3**）．

4．遠隔成績

（1）組織型別

膠様腺癌全体の5年生存率は32.1%であった．他の組織型とstageを揃えて比較するとstage I，IIでは有意差はみられなかったが，stage III，IVで膠様腺癌と未分化型癌（por，sig）は有意に分化型癌（pap，tub1，tub2）より生存率は低かった（$p<0.05$）（**Fig. 1，2**）．

（2）亜分類別

膠様腺癌の亜分類別生存曲線をみると両群に有意差はみられなかった（**Fig. 3**）．

5．組織型別AgNORs L.I.

未分化型癌（por，sig）25例（m，sm 8例，pm，ss 6例，se以上8例），分化型癌（pap，tub1，tub2）22例(m，sm 7例，pm，ss 7例，se以上9例)，膠様腺癌20例（m，sm 6例，pm，ss 5例，se以上9例）のAgNORs L.I.を比較すると，早期癌ではおのおのの組織型では有意差はみられなかったが，進行癌では膠様腺癌で有意にAgNORs L.I.が高くなっていた（p<

Fig. 3 Survival curves of the patients with mucinous adenocarcinoma according to histological subtype. *statistically significant difference ($p<0.05$)

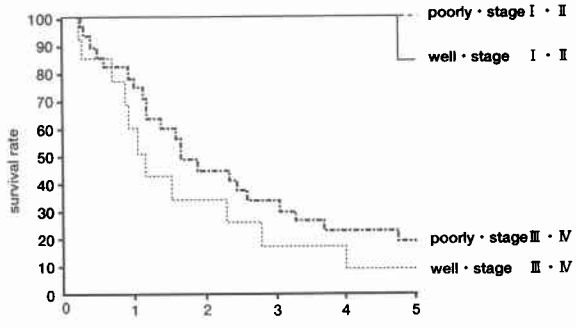


Table 4 Relationship between histological type and AgNORs L.I.

	AgNORs L.I. (mean±SD)	
	early ca.	advanced ca.
undiff.	4.54±1.21	6.01±0.89
diff.	4.32±1.31	5.21±1.38
muc.	4.55±0.58	6.76±1.44

undiff.: undifferentiated adenocarcinoma (sig, por), diff.: differentiated adenocarcinoma (pap, tub_1, tub_2), muc.: mucinous adenocarcinoma

0.01, $p<0.05$）（**Table 4**）．また，膠様腺癌の亜分類別では両群に有意差はみられなかった．

考　察

膠様腺癌は胃癌取扱い規約[1]による組織分類の中の6つの一般型のうち，最も頻度が少なく，癌が粘膜以外へ浸潤することによって粘液を産生し粘液結節を形成するという2次的な修飾型という見方が一般的である．膠様腺癌の頻度は全胃癌の約5％といわれており[4)~6)]，早期胃癌における頻度はさらに少なく0.6％～1.2％となっている[7)8)]．自験例でも全胃癌1,697例中61例（3.59％），全早期癌430例中7例（1.62％）であった．

膠様腺癌の特徴を諸家の報告よりみると占居部位では幽門腺領域に多くみられ[4)~6)8)]，腫瘍径が大きく[5)~7)]，肉眼分類をみると，早期癌では，隆起＋陥凹型（IIa＋IIc型）が多く[7)8)]，進行癌ではBorrmann 3型が多い[5)6)]と言われている．また，進行した症例が多く治癒切除率が低い[6)10)]とされている．自験例でもほぼ同様の結果であった．

リンパ節転移に関しては他の組織型と差がない[4)6)9)10)]とする報告が多い．深達度とリンパ節転移は密接な関係にあり，深達度が増せばリンパ節転移は増加するため両者を別々に比較することは問題がある．膠様腺癌のリンパ節転移率は80.3％と対照群52.1％より有意に高率であったが，深達度を揃え検討すると，それぞれの深達度におけるリンパ節転移率は膠様腺癌で高い傾向がみられたが，有意差はみられなかった．

非治癒因子をみるとP（＋）12例，ow，aw（＋）10例，N，n>R，6例，H（＋）1例となっており，竹下ら[6)]も，絶対非治癒切除の因子別検討でN（32％），切除断端陽性（26％），P（20％），S（16％），H（6％）であり，断端陽性例が多いことが特徴的であるとしている．

遠隔成績をみると，膠様腺癌の5年生存率は30％前後とされ他の組織型のものと比べて若干不良であるとされている[4)6)10)]．自験例でも5年生存率は32.1％であり，これをstageを揃えて他の組織型と比較するとstage I，IIでは有意差はみられなかったが，stage III，IVでは他の組織型に比べ低率であり分化型癌と有意差がみられた．これは，進行癌の多い膠様腺癌でも早期発見できれば予後の向上が望めることを意味している．

このように膠様腺癌で早期癌が少なく（特にm癌が少ない），進行癌が多いことは，粘膜内に留まっている時間が少ない，つまり，発育速度が速いことを現している可能性がある．石川ら[7)]は，早期癌と進行癌の割合に大きな差がみられる理由として，1）膠様腺癌の早期診断が困難である（あるいは発育速度が速い）ため初期段階で見逃され，進行癌として発見されている，2）胃癌の組織型が腫瘍の発育進展とともに変化し，膠様腺癌は特別な組織型ではなく，癌細胞の変性あるいは機能分化した像を示している，の2点の可能性を挙げ，その発育進展を癌発生の初期段階（slow growing phase）には粘膜固有層内に他の組織型を示す病巣として存在し，これらが深部浸潤を示す時期に一致して粘液産生機能を獲得してくるのではないかと考えている．これら膠様腺癌の増殖能を検討するため，近年，増殖マーカーとして注目をあびているAgNORs染色を行った．AgNORsはrRNAの転写に密接な関係を持つ好銀性の酸性蛋白で，ribosomeの形成とその調整に関与し，その数と大きさは細胞増殖能と深い関係があると考えられている[3)12)]．膠様腺癌，未分化型癌，分化型癌のAgNORs L.I.を比較すると早期癌では3者に有意差はみられなかったが，進行癌では有意に膠様腺癌でAgNORs L.I.の増加がみられた．これは，膠様腺癌が大きさの小さい早期癌のうちは他の組織型と変わらない増殖能でしかないが，癌が進行するにつれ多量の粘液を産出し，その機能面が増大するにつれ増殖能も増大し，その結果，他の組織型より腫瘍径が大きく進行した症例が多くなるのではないかと考えられ，癌治療の原則である早期発見，早期治療が膠様腺癌では特に望まれることであると考えられた．

膠様腺癌が特殊な癌ではなく，一般型腺癌が粘液を多量に産出するという機能面だけで捉えられるとすれば，組織発生学的には分化型癌と未分化型癌の2つに亜分類できるのではないかと考えられる．Lauren[13)]はdiffuse carcinoma由来のものとintestinal type carcinoma由来のものとの2型に亜分類しており，佐々ら[4)]はその構造異型によりwell differentiated group, moderately differentiated group, poorly differentiated groupの3型に分類している．中村[2)]は胃癌は胃粘膜から発生するものであり，粘膜内に存在する癌の組織像が胃癌組織の基本型であるとし，膠様腺癌でも粘膜内進展部の癌組織型により未分化型癌と分化型癌に分類できるとしている．そして，未分化型癌では粘液結節の粘液の中に印環状癌細胞がばらばらに浮遊している傾向があり，分化型癌では癌上皮が粘液結節を裏打ちしているか，癌上皮の断片が粘液の中

に浮遊している傾向があるとしている．これらのことより著者らは，膠様腺癌を粘膜内進展部の癌組織型と構造異型により分化型癌と低分化型癌に亜分類し比較検討した．

亜分類別では，未分化型癌が多い[2)6)9)]という報告と分化型癌が多い[4)5)8)]という報告いずれもみられ，意見の一致をみていない．自験例では低分化群36例（59.1%），分化群25例（40.9%）であり，低分化群が多くみられた．

亜分類により有意差がみられたのは年齢，性別，占居部位，肉眼型であった．年齢，性別については，一定した見解は得られていないが，膠様腺癌のうち分化度の低いものほど若年者で女性に多いといわれている[2)4)5)]．自験例でも，低分化群で有意に若年者，女性に多くみられ，これは未分化型癌では一般に若年者，女性に多いという傾向と一致していた．占居部位については，細川ら[8)]と同様自験例では分化群では有意にA領域に多く，低分化群ではM領域に多くみられ，肉眼型では低分化群でBorrmann 3，4型の浸潤癌が大半を占めていた．分化群では有意にBorrmann 2型の割合が高くなっており，未分化型癌では浸潤型，分化型癌では限局型を呈するという組織型の特徴を表していた．

腫瘍径，深達度，リンパ節転移，腹膜播種，肝転移，治癒切除率，生存率では有意差はなかったが，低分化群で腹膜播種が多い傾向がみられ，非治癒因子別でも低分化群で腹膜播種が多くみられた．肝転移は1例のみであったが，分化群であった．

このように膠様腺癌は臨床病理学的にある一定の特徴を持っており，その生物学的特性は，低分化群と分化群に亜分類することにより，より明瞭になってくる．つまり，膠様腺癌は未分化型癌と分化型癌の両方の性質を持ち，それぞれの性質は粘膜面の組織型と構造異型により規定されていると考えられる．

しかし，分化度がどうであれ膠様腺癌の予後向上のためには，手術で十分な切除，郭清をする以外に方法はなく，治癒切除を目指すべきである．しかし，亜分類することにより術後の再発型式を推測することができ，follow upに役立つと考えられる．

文　献

1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．11版．金原出版，東京，1985
2) 中村恭一：胃癌の構造．2版．医学書院，東京，1990, p1—51
3) Crocker J, Paramjit N: Nucleolar organizer regions in lymphoma. J Pathol 151：111—118, 1987
4) 佐々英達，喜納　勇：胃粘液癌と大腸粘液癌との比較研究．第1報　臨床病理学的研究．日消病会誌 76：659—667, 1979
5) 山際裕史：胃腸管の膠様癌（colloid carcinoma）．臨病理　33：924—928, 1985
6) 竹下公矢，神戸文雄，丸山道生ほか：胃膠様腺癌の臨床病理学的検討．日消外会誌　19：1711—1717, 1986
7) 石川　勉，廣田映五，板橋正幸ほか：膠様腺癌像を示した早期胃癌の臨床病理学的検討．Prog Dig Endosc 20：133—137, 1982
8) 細川　治，山道　昇，山崎　信ほか：早期胃膠様腺癌の検討．癌の臨　35：1004—1010, 1989
9) Adachi Y, Mori M, Kido A et al: A clinicopathologic study of mucinous gastric carcinoma. Cancer 69：866—871, 1992
10) 紀藤　毅，山田英吉，宮石成一ほか：進行胃癌における組織型からみた手術成績．外科　43：1041—1046, 1981
11) 羽生　杢，竹下公矢，星　和夫ほか：組織型よりみた胃癌切除例の特徴と予後．癌の臨　28：804—808, 1982
12) Rosa J, Mehta A, Filipe M: Nucleolar organizer regions in gastric carcinoma and precursor stage. Histopathology 16：265—269, 1990
13) Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma; Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 64：31—49, 1965

Clinicopathological Study of Mucinous Adenocarcinoma of the Stomach

Masatoshi Kawamura, Tohru Sato, Hidefumi Tsushima, Takashi Yokokawa, Kenji Marumori, Masaichi Iseki, Tsuyoshi Suzuki, Hideaki Kobayashi, Nobuo Komatsu, Koichi Takamura, Kazushige Arai and Mitsuo Kusano
Department of Surgery, Showa University School of Medicine

The clinicopathological features of 61 patients with mucinous adenocarcinoma of the stomach (MAC) were

compared with those of 748 patients with nonmucinous adenocarcinoma (NAC) as a control. Findings in MAC patients included large size, location in all areas of the stomach, infiltrative growth, deep invasion, positive lymph node metastasis, peritoneal dissemination and low incidence of resectability for cure, compared with those in NAC patients. The 5-year survival rate in MAC patients of stage III, IV was lower than that of well differentiated adenocarcinoma. Histologically, MAC were divided into well differentiated and poorly differentiated types. In patients with poorly differentiated MAC, the age of onset was younger, the sex was tended to be female, the tumor was more often located in the middle third of the stomach, tumor growth was infiltrative, and there was more peritoneal dissemination. In patients with advanced gastric cancer, AgNORs L.I. in MAC (6.76 ± 1.44) was significantly larger than that in either undifferentiated adenocarcinoma (6.01 ± 0.88) or well differentiated adenocarcinoma (5.21 ± 1.38) of the stomach ($p<0.01$, 0.05).

Reprint requests: Masatoshi Kawamura Department of Surgery, Showa University of Medicine
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142 JAPAN