

同時性多発胃癌の副癌巣診断と異時性多発胃癌の早期診断

福井県立病院外科

細川 治 津田 昇志 渡辺 国重
谷川 裕 白崎 信二 林 裕之

1969年から93年までの同時性多発胃癌375例, 異時性多発胃癌34例を検討した。同時性多発癌は早期癌の12.1%, 進行癌の6.2%を占め, 全体では8.9%の比率であった。38.1%の副癌巣は術前に診断されていたが, 33.8%は切除標本の肉眼観察で, 28.1%は病理組織学的に発見された。術前診断群と標本肉眼発見群の間で, 副癌巣の肉眼型, 深達度, 癌巣径に差はなかったが, 両群と病理組織発見群との間には有意差が認められた。術前見落とし副癌巣のうち41.4%は主癌巣より切除断端側に存在し, 副癌巣の遺残を防ぐには, 胃体部小彎の観察が重要と考えられた。一方, 異時性多発癌の比率は初回術式が噴門側切除の場合が高く, また早期癌の割合は初回手術から間隔が短いほど高率で, 術後早期から残胃癌の観察を開始すべきと考えられた。そして, 異時性多発胃癌発生の高危険群の設定に胃癌組織中の Epstein-Barr virus (EB virus) の検索が有用であることが示唆された。

Key words: synchronous multiple gastric cancer, metachronous gastric cancer, Epstein-Barr virus in gastric cancer

はじめに

胃癌の外科治療において, 切除断端や残胃となる部分に多発癌の副癌巣を取り残した場合は根治手術となりえない。したがって術前に副癌巣の有無を検索し, 多発癌であるか否かを診断することは治療上極めて重要であり, 今回, 同時性多発胃癌を診断能の面から検討した。また胃癌の手術後の残胃に発見された異時性多発癌も早期に発見すれば, 治癒せしめることができると考えられるので, 異時性多発癌を早期診断の面から検討した。

対象と方法

1969年1月から1993年12月までに福井県立病院外科で胃切除を行った初発胃癌症例は4,195例である。切除標本は新鮮と固定の両段階で粘膜面を詳細に観察し, 肉眼的に副癌巣が指摘できる場合はほぼ全割を行った。癌巣が1個だけしか指摘できない場合も早期癌では癌腫を含めて萎縮領域を広く切り出したが, 進行癌では小彎を含めた癌巣の最深部を通る切り出し切片を2本程度作成するにとどめた。同時性多発胃癌の診断

は Moertel¹⁾の定義を用いた。

また同期間の胃癌のための手術既往のある残胃癌のうち, 初回病理診断結果が判明しており, 初回胃癌の再発, 遺残を否定でき, 手術から診断までの間隔が1年以上の症例は34例である。これを異時性多発胃癌として検討に加えた。

標本は主に Hematoxylin Eosin 染色を用いて観察したが, 異時性多発癌のうち当施設で初回切除も第2回切除を行った19例43癌巣に関しては, そのパラフィン包埋ブロックを用いて In situ Hybridization 法²⁾ (DAKO 社製 EBV Probe) により, 胃癌組織中の Epstein-Barr (以下 EB) virus の有無の検索を行った。統計学的な処理には χ^2 検定と t 検定を用い, 危険率が 0.01未満を有意であるとした。

結果

(1) 同時性多発癌の頻度

組織学的に診断された同時性多発胃癌は375例であり, 切除胃癌4,195例中8.9%を占めた (Table 1)。早期癌では1,956例中237例12.1%, 進行癌では2,239例中138例6.2%であった。

(2) 同時性多発癌の副癌巣発見契機

副癌巣470個の発見契機をみると, 179個38.1%は術前に診断されていたが, 159個33.8%は切除標本の肉眼

* 第45回日消外会総会シンポ2・胃癌多発癌病巣の治療法の選択

<1995年6月14日受理> 別刷請求先: 細川 治
〒910 福井市四ツ井2-8-1 福井県立病院外科

Table 1 Synchronous multiple gastric cancer

	Resected cases	Multiple cancer	
		Numbers	%
Early cancer	1,956	237	12.1
Advanced cancer	2,239	138	6.2
Total	4,195	375	8.9

Table 2 The detection of the accessory lesions of multiple gastric cancers

lesion	second	third	4th	5th	6th	7th	Total
Preoperative	148	25	4	1	1	0	179
Macroscopic	129	24	5	1	0	0	159
Microscopic	98	23	4	4	2	1	132

的観察の段階で、132個28.1%は病理組織学的にのみ発見された (Table 2)。第2癌巣は術前に診断されるものが多いが、第3癌巣、第4癌巣では、術前、肉眼、組織学的発見がほぼ同数となり、第5癌巣以上では組織学的発見が大半を占めた。

(3) 同時性多発癌の癌巣の位置関係

375例の多発胃癌中239例63.7%に291個の術前見落とし癌巣が存在した。これらの見逃し癌巣と主癌巣との位置関係を検討した。239例中27例11.3%は両者が近接し単一の癌としたものであり、75例31.4%は主癌巣が胃の切除断端側、38例15.9%は横並びであった。遺残に結びつく、見逃し癌巣が胃の切除断端側にあった症例が最も多く99例41.4%であった。99例中、見逃し癌巣が断端まで及んでいた症例が6例存在し、うち5例は胃体部小彎占居癌巣であった。

(4) 同時性多発癌の第2癌巣の肉眼型

第2癌巣の肉眼型を発見経過別に比較した (Fig. 1)。術前に第2癌巣が診断されていた群と切除標本の肉眼観察で発見された群を比較すると、後者で進行癌の比率が減少するものの大きい差異はなかった。しかし病理組織学的に発見された群では進行癌と早期癌の混合型 (IIa+IIc, IIc+IIa) がなく、隆起型 (I, IIa, IIa+IIb) が減少し、平坦型 (IIb, 類似IIb) と陥凹型 (IIc, IIc+III, IIc+IIb, III+IIc, III) が増加している。特に平坦型の増加が著しく、その差は統計的に有意であった (p<0.01)。

(5) 同時性多発癌の第2癌巣の深達度

第2癌巣の深達度を発見経過別に比較すると (Fig. 2)、術前診断群に比べて標本肉眼発見群ではm癌が増

Fig. 1 Relation with the macroscopic types and the detection of the second lesions

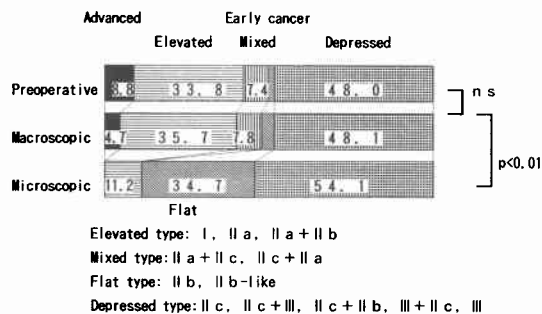


Fig. 2 Relation with the depth and the detection of the second lesions

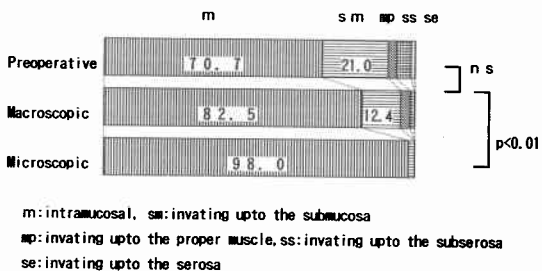
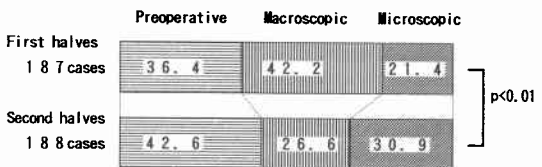


Fig. 3 Change of the detected opportunity of the second lesions of multiple gastric cancer



加する傾向がみられたが、統計的に有意とまでは至っていない。しかし病理組織発見群ではm癌の割合が98.0%であり、前2群とは統計的に有意な差が認められた (p<0.01)。また第2癌巣の平均径をみても、術前診断群と標本肉眼発見群ではおのおの2.2±1.62cm, 1.9±1.32cmで大差はないが、病理組織発見群では0.7±0.75cmで、有意に小さかった (p<0.01)。

(6) 同時性多発癌の第2癌巣の発見契機の推移

多発胃癌375例を手術時期の前半187例と後半188例に分けて、第2癌巣の発見経過の推移をみた (Fig. 3)。後半になると術前診断群と病理組織発見群が増加し、標本肉眼発見群が減少した。前半と後半の差は統計的に有意であった (p<0.01)。

Table 3 Relation between the advanced grade of metachronous multiple gastric cancer and the interval from the first surgery to the detection

Interval	Early cancer	Advanced cancer	Metachronous cancer
- 5years	10(62.5)	6(37.5)	16cases
5-10years	5(35.7)	9(64.3)	14
10years-	1(25.0)	3(75.0)	4
Total	16(47.1)	18(52.9)	34cases

Table 4 Result of EB virus-detection by in-situ Hybridization technique in metachronous multiple gastric cancer

		First lesion	
		EBER(+)	EBER(-)
Second lesion	EBER(+)	6	0
	EBER(-)	3	10

(7) 異時性多発癌の初回術式

34例の異時性多発胃癌の初回術式をみると、幽門側切除が最も多く27例、ついで噴門側切除が6例、楔状切除が1例であった。6例の噴門側切除の初回手術はすべて当科で行われており、過去の噴門側切除術数119例から類推すると、噴門側胃切除術の異時性多発胃癌率は5%を超えると考えられた。

(8) 異時性多発癌の手術間隔と進行度

初回手術から異時性胃癌診断までの間隔と進行度を比較すると (Table 3), 5年以内では早期癌が62.5%を占めたが、5年から10年では35.7%, 10年以上では25.0%と減少し、これに伴って進行癌の比率が上昇した。

(9) 異時性多発癌の EB virus 検索

In situ Hybridization 法により胃癌組織中の EB virus の検索を行ったところ、19例中9例47.4%では初回の癌巣内に EB virus が陽性であった (Table 4)。さらに、このうち6例31.6%では第2回目の癌巣中でも EB virus 陽性であった。異時性多発胃癌においては初回病変でも、第2回病変においても高い EB virus の陽性率を示した。

考 察

多発胃癌の頻度は進行癌より早期癌で高率であるとの報告³⁾が多い。進行癌では切除標本の切り出し切片数が少なく、微小な副癌巣が組織学的に発見されにくいこととともに、早期癌の段階ではわずかに間隔を有

していた癌巣どうしが融合してしまうことも要因であると考えられる。われわれの施設での多発胃癌の比率は早期癌で12.1%, 進行癌では6.2%, 切除胃癌全体で8.9%であった。

多発胃癌の診断能を検討した八尾⁴⁾は、84例の多発早期癌中45例54%に術前見逃し癌巣が存在したと報告し、見逃し癌巣は発見癌巣より有意に小さく、肉眼型で IIc と IIb が80%以上を占めたとしている。われわれはさらに詳しく副癌巣の発見契機を検討したところ、副癌巣470個のうち術前に診断されていたものは38.1%にすぎず、33.8%は切除標本の肉眼観察の段階で、28.1%は病理組織学的に発見されていた。そして術前診断群と標本肉眼発見群の副癌巣を比較すると、両者の肉眼型、深達度、癌巣径に大きな差異はなく、切除標本で肉眼的に発見できる副癌巣は術前に診断困難なわけではない。事実、多発癌を前半後半にわけてみると、近年になって副癌巣の術前診断率は向上を示し、標本上で肉眼的に発見された副癌巣の比率は減少した。

病理組織学的に発見された群の副癌巣は、肉眼型では陥凹型と平坦型が多く、隆起型が少なく、混合型がない。また98.0%までが m 癌であり、癌巣の平均径は0.7cm と小さい。前2群との差は統計学的に有意であり、病理組織学的に発見された副癌巣は、前2群の副癌巣とはかけ離れた性状を有していることが判明した。このため、荒井⁵⁾の指摘するように、現状の胃癌診断能で内視鏡的粘膜切除や胃部分切除を行った場合、小癌巣が遺残する危険性があることを十分念頭に入れておく必要があると考えられた。

たとえ術前に副癌巣を見落としていても、切除範囲に含まれるならば問題ないわけであるが、主癌巣と術前見落とし癌巣との位置関係を比較すると、遺残に結びつく、見逃し癌巣が断端側にあったものが41.4%を占めていた。そして実際に、見逃し癌巣による切除断端陽性症例が6例存在した。6例中5例は小彎での断端陽性例であり、胃癌の術前には切除線となる胃体部小彎の観察が重要であると考えられた。前述のように、病理組織学的にのみ発見される副癌巣は格段に小さく浅いので、小さいびらんや発赤、褪色でも内視鏡生検を行っておくことが望ましいと思われる。

したがって、異時性胃癌は残胃に微小癌巣が取り残された場合⁶⁾もあるわけである。初回手術からの診断までの間隔と異時性胃癌の進行度をみると、5年以内では62.5%, 5年から10年では35.7%, 10年以上では

25.0%が早期癌であり、時間の経過とともに早期癌が減少した。胃癌術後早期から残胃癌を追跡したほうが救命可能な異時性多発胃癌を発見できると考えられる。異時性多発胃癌の初回術式を比較した場合、噴門側胃切除術での比率が高く、判明しただけでも5%に認められた。噴門側切除では胃癌の発生母地になりやすい萎縮粘膜領域を広く残すため、異時性胃癌が発生しやすいことは想像に難しくなく、年齢や粘膜環境をも考慮に入れて術式を選定したほうがよいと考えられた。

最近の遺伝子検索手法の進歩に伴い、胃癌組織中にEB virusのDNAを見出した報告⁷⁾がなされている。このEB virus陽性胃癌の比率は男性に多く、上部胃癌、中分化から低分化の固形癌、髄様癌での比率が高く、特にリンパ球浸潤髄様癌はすべてEB virus陽性であったとされている。Yamamotoら⁸⁾は、最近残胃癌にこのEB virus陽性の比率が高いことを報告した。通常の胃癌1,825例での陽性率が6.4%にあるのに対して、残胃癌の癌48例では27.1%と高率であり、残胃癌の発生へのEB virus感染の関与を推論している。われわれの今回の追試でも異時性の残胃癌での陽性率は31.6%であり、Yamamotoらと同様の比率を得た。この検索を一步進め、異時性胃癌の初回癌巣にさかのぼってEB virus検索を行ってみた。すると異時性胃癌の初回癌巣の陽性率はさらに高く、47.4%にEB virus陽性であった。EB virus感染と胃の発癌との直接的な

証明はなされていないが、少なくともEB virus陽性胃癌では、残胃癌に異時性癌が発生する危険性が高いことが示唆された。

稿を終えるにあたり、金沢医科大学第2病理学教室松能久雄講師にEB virusの検索を行っていただいたことを深謝いたします。

文 献

- 1) Moertel CG, Barga JA, Soule: Multiple gastric cancers—Review of the literature and study of 42 cases. *Gastroenterology* 32: 1095—1130, 1957
- 2) 永里弘子, 徳永正義, 小山田誠明ほか: 病理組織標本におけるEbstein-Barr virus (EBV)の証明法. *病理と臨* 10: 951—955, 1992
- 3) 美園俊明, 西俣寛人, 堀 雅英ほか: 多発胃癌—X線診断の立場から. *胃と腸* 29: 643—656, 1994
- 4) 八尾隆史, 大屋正文, 宇都宮尚ほか: 多発早期胃癌の見逃し病巣の検討. *胃と腸* 29: 663—642, 1994
- 5) 荒井邦佳, 北村正次, 宮下 薫: 早期胃癌に対する縮小手術と内視鏡的粘膜切除術の問題点. *日消外会誌* 25: 1953—1957, 1992
- 6) 細川 治, 山道 昇, 山崎 信ほか: 手術間隔からみた残胃癌の早期癌の検討. *癌の臨* 35: 587—596, 1989
- 7) Tokunaga M, Land CE, Uemura Y et al: Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 143: 1250—1254, 1993
- 8) Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y et al: Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer* 74: 805—809, 1994

The Detection of the Assesory Lesions in Synchronous Multiple Gastric Cancer and the Early Detection of Metachronous Gastric Cancer

Osamu Hosokawa, Jouji Tsuda, Kunishige Watanabe, Yutaka Tanigawa,
Shinji Shirasaki and Hiroyuki Hayashi
Department of Surgery, Fukui Prefectural Hospital

From 1969 to 1993, 375 cases of synchronous multiple gastric cancer and 34 cases of metachronous gastric cancer were treated in our hospital. The incidence of synchronous multiple cancer was 12.1% in cases of early cancer, 6.2% in cases of advanced cancer and 8.9% in total. The assessor lesions of synchronous multiple cancer were detected in 38.1% of cases preoperatively, in 33.8% macroscopically and in 28.1% microscopically. There was no significant difference in macroscopic type, depth or size between the lesions which were detected preoperatively and those which were detected macroscopically. However, the lesions which were detected microscopically differed significantly from the others. In 41.4% of multiple cancers, the lesions missed preoperatively were located nearer to the cut wedge of stomach than the main lesion. It is important to observe carefully the lesser curvature of the gastric body in order to prevent residual accessory lesions. The incidence of metachronous gastric cancer was high in the cases of cardiac resection. The rate of early cancer in metachronous cancer was related to the interval from the first operation to the diagnosis. It is suggested that examination for Epstein-Barr virus in carcinoma tissues was useful to select the high risk group with metachronous cancer.

Reprint requests: Osamu Hosokawa Department of Surgery, Fukui Prefectural Hospital
2-8-1 Yotsu, Fukui-shi, 910 JAPAN