

## 粘膜下層浸潤胃癌における病巣内潰瘍とリンパ節転移との関連についての検討

防衛医科大学校第1外科

富松 聡一 市倉 隆 石川 浩史  
上藤 和彦 玉熊 正悦

陥凹型または混合型の sm 胃癌175例を対象に、病巣内潰瘍 (U1) とリンパ節転移との関連を検討した。U1合併例では、U1非合併例 (対照群) に比べ若齢で、組織型は未分化型が多く、リンパ管侵襲が高度であった。リンパ節転移陽性例の頻度は対照群11.4%、U1-II 群31.4%、U1-III, IV 群47.1%と、潰瘍が深いほど陽性例が増加し、U1-III, IV 群では n<sub>2</sub>症例が多かった。また分化度にかかわらず、U1合併例ではリンパ節転移が高率であった。一方、U1を肉眼で正診できた症例割合は U1-II 群で31.4%と著しく低く、U1-III, IV 群でも76.4%にとどまった。正診例と見逃し例とでリンパ節転移の頻度に差はみられなかった。以上より、局所治療後に病理組織学的に sm 浸潤が判明した場合、U1の有無は、追加治療の必要性を決定する上で注目すべき因子の1つと考えられた。術前における U1の診断については今後の検討課題と思われた。

**Key words:** ulcerative lesions in gastric cancer, gastric cancer with submucosal invasion, lymph node metastases, diagnosis of ulcerative lesions in early gastric cancer, conservative operation for early gastric cancer

### 緒言

早期胃癌における病巣内潰瘍の存在は、粘膜内癌 (以下、m 癌と略記) の場合、腫瘍の大きさとともにリンパ節転移のリスクファクターと考えられており、内視鏡的治療や縮小手術の適応を決定する際の重要な因子の1つとなっているが<sup>1)~6)</sup>、粘膜下層浸潤胃癌 (以下、sm 胃癌と略記) では、その意義は明確ではなく、肉眼型、粘膜下層 (以下、sm 層と略記) 浸潤程度、リンパ管侵襲などがリンパ節転移のリスクと考えられている。今回我々は、sm 胃癌における組織学的病巣内潰瘍または潰瘍痕 (以下、U1と略記) が持つ臨床的意義について、リンパ節転移のリスクおよび肉眼診断の観点から検討したので報告する。

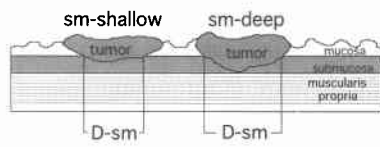
### 対象および方法

1980年から1993年までに当科において切除された胃癌症例1,230例中、肉眼型陥凹型または混合型を呈する初発単発の sm 胃癌根治切除例175例を対象とした。このうち組織学的に癌病巣内に粘膜下層までの U1、す

なわち癌巣内の粘膜下組織の線維化や粘膜筋板と固有筋層との癒合などが認められた35例 (20.0%) を U1-II 群、固有筋層より深い U1、すなわち癌巣内に粘膜筋板と固有筋層との癒合や固有筋層内層の断裂などを認めた17例 (9.7%) を U1-III, IV 群とし<sup>7)8)</sup>、これらを U1 が認められなかった対照群123例 (70.3%) と、腫瘍径、肉眼型、組織型、リンパ節転移、脈管侵襲、sm 層浸潤程度などについて比較した。

切除標本の臨床病理学的検討は胃癌取扱い規約<sup>9)</sup>に則り、さらに sm 層における浸潤程度の指標として、既報のごとく、sm 浸潤の深さについては、腫瘍の浸潤が sm 層を2等分する線より浅い場合を sm-shallow、こ

Fig. 1 Measurement of maximum dimension of submucosal spread and subclassification of depth of submucosal invasion



D-sm: maximum dimension of submucosal spread

れより深い場合を sm-deep と 2 群に亜分類し、また胃長軸方向最大断面における切片で、sm 層での浸潤径を計測し、sm 浸潤径 (以下、D-sm 値と略記) として検討した (Fig. 1)<sup>10)</sup>。

肉眼的病巣内潰瘍の有無についての診断は、病理所見を知らされていない著者の 1 人が手術標本スライドを見直し、U1-II 群および U1-III, IV 群において、その診断率、正診例と見逃し例との違いについて検討した。

統計学的検定には、 $\chi^2$  test, Student's t-test, Wilcoxon's U-test を用い、 $p < 0.05$  の場合、有意差ありとした。

## 成 績

### 1. U1 と臨床病理学的所見との関連

U1 を有する症例では手術時平均年齢が低い傾向にあり、U1-II 群と対照群との間に有意差がみられた

( $p < 0.05$ )。また肉眼型では、手術時における肉眼型が IIc+III と判定されていた症例の割合が、対照群 11.4%、U1-II 群 31.4%、U1-III, IV 群 76.5% と、U1 が深いほど高率になり、U1-II および U1-III, IV 群と対照群との間に有意差を認めた (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。組織型では、未分化型が U1-II 群で 62.9%、U1-III, IV 群で 64.7% と、対照群の 30.9% に比べ有意に多く認められた (いずれも  $p < 0.01$ )。リンパ管侵襲陽性症例の割合は、対照群、U1-II 群、U1-III, IV 群それぞれ 52.0%、65.7%、76.5% と、U1 が深いほど高率で、対照群と U1-III, IV 群との間に有意差を認めた ( $p < 0.05$ ) が、静脈侵襲には各群間の差を認めなかった。また間質量では U1-II 群で対照群に比べ medullary type が少なかった ( $p < 0.05$ )。一方、性別、腫瘍径、占居部位には各群間の差を認めなかった (Table 1)。

U1 と sm 層における浸潤程度との関連をみると、

**Table 1** Relationship between presence of ulcerative lesion in the tumor and clinicopathologic factors

	Control (n=123)	U1-II (n=35)	U1-III, IV (n=17)
Sex (male/female)			
	2.51	2.89	1.83
Age (year †)	59.7 ± 11.9	54.1 ± 12.6*	56.2 ± 13.2
Tumor size (mm †)	31.2 ± 18.1	33.3 ± 17.3	34.5 ± 15.2
Location of tumor			
A	50 (40.7%)	15 (42.9%)	7 (41.2%)
M	66 (53.7%)	18 (51.4%)	10 (58.8%)
C	7 (5.7%)	2 (5.7%)	0 (0%)
Classification of gross appearance			
IIc	73 (59.3%)	21 (60.0%)	3 (17.6%)
IIc+III	14 (11.4%)	11 (31.4%)*	13 (76.5%)**
IIa+IIc	31 (25.2%)	3 (8.6%)	1 (5.9%)
Histologic type			
Differentiated	85 (69.1%)	13 (37.1%)	6 (35.3%)
Undifferentiated	38 (30.9%)	22 (62.9%)**	11 (64.7%)**
Lymphatic invasion			
ly0	59 (48.0%)	12 (34.3%)	4 (23.5%)
ly1-3	64 (52.0%)	23 (65.7%)	13 (76.5%)*
Venous invasion			
v0	103 (83.7%)	28 (80.0%)	15 (88.2%)
v1-3	20 (16.3%)	7 (20.0%)	2 (11.8%)
Stroma			
med	45 (36.6%)	6 (17.1%)*	5 (29.4%)
int	56 (45.5%)	23 (65.7%)	6 (35.3%)
sci	9 (7.3%)	4 (11.4%)	3 (17.6%)

†: Mean ± standard deviation,

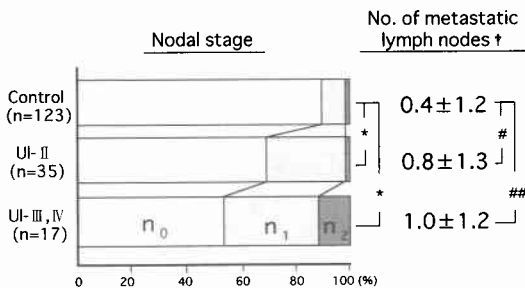
\*:  $p < 0.05$  vs Control group, \*\*:  $p < 0.01$  vs Control group

**Table 2** Relationship between presence of ulcerative lesion in the tumor and tumor spread in submucosal layer

	Control (n=10)	U1-II (n=31)	U1-III, IV (n=12)
Depth of submucosal infiltration			
sm-shallow	64 (58.2%)	15 (48.4%)	4 (33.3%)
sm-deep	46 (41.8%)	16 (51.6%)	8 (66.7%)
Size of submucosal infiltration	7.3±5.5	8.9±5.0	9.3±5.0

†: Mean±standard deviation

**Fig. 2** Relationship between presence of ulcerative lesion in the tumor and lymph node involvement



\*:  $p < 0.01$  by  $\chi^2$  test, †: Mean±standard deviation, #:  $p < 0.05$ , ##:  $p < 0.01$  by Wilcoxon's U test

sm-deep 症例の割合は、対照群41.8%、U1-II 群 51.6%、U1-III, IV 群66.7%と潰瘍が深くなるにつれ増加し、また D-sm 値も、対照群、U1-II 群、U1-III, IV 群の順に大きくなる傾向が見られたが、有意差はみられなかった (Table 2)。

2. U1とリンパ節転移との関連

U1の有無による生存率の差は見られなかったが、リンパ節転移陽性例の頻度は、U1-II 群で35例中11例 (31.4%) と、対照群の123例中14例 (11.4%) に比較し有意に高かった ( $p < 0.01$ )。U1-III, IV 群では転移陽性例は17例中8例 (47.1%) と対照群に比べ著しく高頻度であり ( $p < 0.01$ )、その中には  $n_2$  陽性の2例 (11.8%) が含まれた。リンパ節転移個数の平均値についても、U1-II 群、U1-III, IV 群では対照群に比較し有意に多かった (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) (Fig. 2)。組織型を分化型と未分化型に分け、分化度別に病巣内潰瘍とリンパ節転移との関連をみると、U1合併例のリンパ節転移の頻度は、分化型、未分化型いずれにおいても、対照群に比べ有意に高かった (いずれも  $p < 0.05$ ) (Table 3)。

**Table 3** Relationship between presence of ulcerative lesion and lymph node involvement in the differentiated and in the undifferentiated tumor

	Differentiated type*		Undifferentiated type*	
	Control (n=83)	U1-II or III, IV (n=19)	Control (n=37)	U1-II or III, IV (n=31)
Lymph node involvement				
negative	75 (90.4%)	13 (68.4%)	32 (86.5%)	20 (64.5%)
positive	8 (9.6%)	6 (31.6%)	5 (13.5%)	11 (35.5%)

\*:  $p < 0.05$  by  $\chi^2$  test

**Table 4** Diagnosis of ulcerative lesion in the tumor with the naked eye

	U1-II (n=35)	U1-III, IV (n=17)
Detected	11 (31.4%)	13 (76.5%)
Detection of ulcer	7	9
Detection of ulcer scar	4	4
Undetected	24 (68.6%)	4 (23.5%)

**Table 5** Relationship between the detection of ulcerative lesion in the tumor with the naked eye and clinicopathologic factors

	Detected (n=24)	Undetected (n=28)
Size of tumor (mm †)	36.6±16.3	31.1±16.6**
Histologic type		
Differentiated	8 (33.3%)	12 (42.9%)
Undifferentiated	16 (66.7%)	16 (57.1%)
Lymph node involvement		
negative	15 (62.5%)	18 (64.3%)
positive	9 (37.5%)	10 (35.7%)
Depth of submucosal infiltration		
sm-shallow	10 (55.6%)	9 (36.0%)
sm-deep	8 (44.4%)	16 (64.0%)
Size of submucosal infiltration (mm †)	7.8±5.0	9.8±4.9

†: Mean±standard deviation, \*\*:  $p < 0.01$  by Student's t test

3. U1の肉眼判定

U1-III, IV 群において肉眼的に U1を合併すると正しく診断できた症例は17例中13例 (76.4%) で、U1-II 群では35例中11例 (31.4%) とさらに低率であった。U1合併全体では正診例の頻度は46.2%であった (Table 4)。正診例と見逃し例とを比較すると、リンパ節転移の陽性率、腫瘍径、組織型、sm 亜分類、D-sm 値

に有意な差を認めなかった (Table 5).

### 考 察

今回の検討では、sm 胃癌の20%の症例でU1がみられた。過去の報告ではsm 胃癌の病巣内潰瘍合併頻度は36%から86%まで大きな開きがあるが<sup>11)12)</sup>、病巣内潰瘍が肉眼的病巣内潰瘍なのか組織学的なのかU1なのか不明な論文や、U1の定義が明確でない論文もみられる。吉野らによる全国集計に基づいた試算では、早期胃癌全体で病巣内潰瘍を合併する頻度は約1/6と報告されている<sup>3)</sup>。しかし肉眼型IIc+III型胃癌について、太田らは近年(1981年)減少しているとし<sup>13)</sup>、細川らは1980年以降は増加していると報告している<sup>14)</sup>ように、年代により、病巣内潰瘍の深さや治癒の程度、および診断される割合も変化している可能性がある。

近年、多くの施設で早期胃癌、特にm癌を対象に厳密な適応のもと、内視鏡治療や郭清範囲の縮小が行われている。一方、sm胃癌ではD<sub>2</sub>郭清を伴う標準的根治手術が妥当と考えられているが、第65回胃癌研究会(1995年6月、東京)で「sm胃癌の臨床病理」が主題に取り上げられた際に、sm胃癌の一部にも縮小手術を適応しうる可能性を示唆する演題も散見された。U1の有無がm癌におけるリンパ節転移のリスクファクターであることはコンセンサスが得られていると思われるが、sm胃癌においてU1の有無とリンパ節転移の関連を詳細に検討した報告は少ない。今回の検討ではsm胃癌において、U1合併例がU1非合併例に比べリンパ節転移陽性症例が有意に多く、しかもU1が深いほどその割合が増し、かつn<sub>2</sub>例が多い傾向にあった。過去の報告をみると、西らは陥凹性sm胃癌において<sup>15)</sup>、北村らは全sm胃癌においてU1の有無によるリンパ節転移の有意な差はなかったとし<sup>11)</sup>、廣田らはm癌ではU1合併例でリンパ節転移が多いが、sm癌では逆に少なかったとしており<sup>16)</sup>、施設により相違が見られる。西らは1946年から1984年までの、廣田らは1962年から1981年までと、それぞれかなり古い時期の症例が含まれており、U1合併頻度が70%前後と非常に高いため、これらと我々の結果を単純に比較はできないであろう。sm胃癌におけるU1合併の頻度が我々の検討と類似していた報告の内、西田らは分化型sm癌においてU1合併例はリンパ節転移が有意に形かったと報告している<sup>17)</sup>。

U1合併例では未分化型組織型の頻度が高かったが、組織型別に検討したところ、分化型、未分化型のいずれにおいてもU1合併例の方がU1非合併例よりリン

パ節転移が多かったことから、潰瘍性病変そのものがリンパ節転移へ直接関わっているものと推測される。U1-IIIやIU-IVの場合には、m癌でU1合併例において指摘されているのと同様<sup>6)18)</sup>、組織修復が行われる以前に、腫瘍が固有筋層、あるいはさらに深い層へと浸潤していた可能性がある。また消化性潰瘍の治癒に関する研究では、破壊された粘膜の再生時には粘膜細胞におけるtransforming growth factor  $\alpha$ の産生亢進<sup>19)</sup>がみられ、間質細胞からはサイトカインやプロテアーゼが産生され、間質の線維化や血管新生を促進することが報告されている<sup>20)21)</sup>。これらのファクターは、腫瘍内では癌細胞の遊走に有利な環境を作るため<sup>22)</sup>、U1-III、IVのみならずU1-IIの浅い潰瘍でも、リンパ節転移に促進的に働く可能性が推測される。

これらより内視鏡的粘膜切除、開腹下あるいは腹腔鏡下の局所切除後に、病理組織学的にsm浸潤が判明した場合、smの浸潤程度やリンパ管侵襲などとともにU1の有無は、リンパ節転移の可能性を考える上で、すなわち追加治療の必要性を決定する上で考慮すべき点と思われる。

肉眼的病巣内潰瘍の検討に関しては、本来術前の胃透視や胃内視鏡所見から検討されるべきであるが、内視鏡やX線フィルムの撮影条件が症例ごとに必ずしも同一でないため、今回のretrospectiveな検討では手術標本写真を用い、U1の有無について見直しをした。U1合併例中においてU1を正診できた割合は46%と低率で、特にU1-IIの潰瘍瘢痕を肉眼で正診することは非常に困難であった。見逃し例のリンパ節転移は正診例と差がなかったことから、U1の術前診断は重要な課題である。高周波数の細径超音波内視鏡の導入など診断技術の向上により、早期癌か進行癌かの鑑別は90%以上可能とされるが<sup>23)</sup>、U1合併例での診断率はなお70%以下である<sup>24)</sup>。sm癌におけるU1-IIの潰瘍瘢痕の有無を正診することはさらに難しいであろう。超音波内視鏡像のエコーレベルの差のヒストグラム化がU1の診断に有用との報告もあり<sup>25)</sup>、今後様々な手段の開発によりsm浸潤の程度に加えてU1の有無が正確に診断できるようになれば、sm胃癌における縮小治療の適応を決める上で有用な指標となると考えられる。

### 文 献

- 1) 市倉 隆, 富松聡一, 大草 康: 早期胃癌治療の進歩(6)縮小手術. 臨床内科 10: 129-138, 1995
- 2) 伊藤英人, 市倉 隆, 玉熊正悦: 早期胃癌に対する

- 合理的リンパ節郭清-早期胃癌のリンパ節陽性例および再発例の検討. 日臨外医会誌 52:2566-2572, 1991
- 3) 吉野肇一, 松井英男, 曾澤健一郎ほか: 早期胃癌に対する縮小手術の合理性と妥当性. 癌と治療 18:939-943, 1991
- 4) 岩永 剛, 古河 洋, 平塚正弘: 早期胃癌の治療. 消化器癌 2:361-370, 1992
- 5) 笹子三津留, 木下 平, 丸山圭一ほか: 早期胃癌に対する局所切除. 日消外会誌 23:2191-2195, 1990
- 6) 手塚秀夫, 鈴木博孝, 喜多村陽一ほか: 早期胃癌再発死亡例の検討. 日消外会誌 23:2202-2208, 1990
- 7) 安田 昭, 鈴木武松: III. 病理. 吉 利和編. 内科シリーズ No. 2 胃十二指腸潰瘍の全て. 第2版. 南江堂, 東京, 1979, p29-63
- 8) 太田邦夫: 胃癌の発生. 日病理会誌 53:3-16, 1964
- 9) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 10) Ichikura T, Uefuji K, Tomimatsu S et al: Surgical strategy for patients with gastric carcinoma with submucosal invasion—A multivariate analysis. Cancer 76:935-940, 1995
- 11) 北村正次, 荒井邦佳, 宮下 薫: 早期胃癌のリンパ節転移からみた術式の選択. 日消外会誌 24:21-27, 1991
- 12) 榊原 宣, 卜部元道: 陥凹型胃癌の縮小手術. 外科 54:346-351, 1992
- 13) 細川 治, 山崎 信, 山道 昇ほか: 早期胃癌の年代別推移の検討. 癌の臨 34:293-298, 1988
- 14) 太田博俊, 高木国夫, 大橋一郎ほか: 早期胃癌1000例の検討—肉眼分類を中心に. 日消外会誌 14:1399-1408, 1981
- 15) 西 満正, 中島聰総, 太田博俊: 胃癌の病理・病態と治療の選択. 癌と治療 13:180-191, 1986
- 16) 廣田映五, 山道 昇, 板橋正幸ほか: sm胃癌の病理, 特に肉眼所見と組織形態との対比. 胃と腸 17:497-508, 1982
- 17) 西田寿郎, 田中信治, 春間 賢ほか: 胃分化型 sm胃癌におけるリンパ節転移危険因子の検討. 日消病会誌 91:1399-1406, 1991
- 18) 大森幸夫, 本田一郎: 胃癌の進行度と手術術式—早期胃癌に対する縮小手術. 消外 7:1517-1522, 1984
- 19) Polk WH, Dempsey PJ, Russel WE et al: Increased production of transforming growth factor  $\alpha$  following acute gastric injury. Gastroenterology 102:1467-1474, 1992
- 20) Border WA, Ruoslahti E: Transforming growth factor- $\beta$  in diseases: Dark side of tissue repair. J Clin Invest 90:1-7, 1992
- 21) Barnard JA, Lyons RM, Moses HL: The cell biology of transforming growth factor  $\beta$ . Biochem Biophys Acta 1032:79-87, 1990
- 22) 横崎 宏, 国安弘基, 田原榮一: 第III章. 臨床応用と今後の展望. 1. 悪性腫瘍の分子生物学. i. 癌遺伝子の活性化と生物学的特性. 北島政樹編. 外科臨床の分子生物学. 中山書店, 東京, 1994, p110-118
- 23) 石原 省, 中島聰総, 太田恵一朗ほか: 胃癌術前診断の正診率と問題点. 癌と治療 21:1775-1780, 1994
- 24) 鈴木博昭, 増田勝紀, 藤崎順子ほか: 早期胃癌の内視鏡的治療の適応と治療法の選択. 消内視鏡の進歩 42:26-31, 1993
- 25) 大原 毅: 早期胃癌に対する縮小手術とその考え方. 日消外会誌 24:167-171, 1991

### Relationship between Ulcerative Lesions in the Tumor and Lymph Node Involvement in Gastric Cancer with Submucosal Invasion

Soichi Tomimatsu, Takashi Ichikura, Hirohumi Ishikawa, Kazuhiko Uefuji and Shoetsu Tamakuma  
First Department of Surgery, National Defense Medical College

One hundred and seventy-five patients with gastric cancer invading the submucosa with a gross appearance of the depressed or combined type were analyzed to determine the relationship between the presence of ulcerative lesions in the tumor and lymph node involvement. They were divided into three groups: those with an ulcer or ulcer scar (UI) limited to the submucosa in the tumor (UI-II group), those with UI beyond the submucosa (UI-III, IV group) and those without any UI (control group). The presence of the UI in the tumor was significantly correlated with younger age, undifferentiated tumor and lymphatic invasion. There were more patients with nodal involvement in the UI-II or UI-III, IV groups than in the control group irrespective of the histologic type of the tumor ( $p < 0.05$ ). Lymph node involvement

was observed in 11 (31.4%) of the 35 patients in the UI-II group, 8 (47.1%) of the 17 patients in the UI-III, IV group and 11.4% in the control group ( $p < 0.01$ ). However, the UIs of resected specimens were detected with the naked eye in only 31.4% of the UI-II group and 76.4% of the UI-III, IV group. In conclusion, the presence of a UI in the tumor can be a useful indicator for further treatment by lymphadenectomy when histologic examination reveals submucosal invasion after localized excision. Progress in preoperative diagnosis of the UI is mandatory for conservative treatment of gastric cancer invading the submucosa.

**Reprint requests:** Soichi Tomimatsu First Department of Surgery, National Defense Medical College  
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN

---