

腹膜再発胃癌症例におけるリンパ節周囲結合織癌浸潤形式の検討

久留米大学第1外科

孝富士喜久生 武田 仁良 児玉 一成
青柳慶史朗 矢野正二郎 大田 準二
水谷 和毅 高宮 博樹 白水 和雄

1983年から1994年の切除胃癌症例1,246例中、腹膜播種再発で死亡した肉眼的治癒切除例48例(n_0 : 22例, n_1 : 14例, n_2 : 12例)の郭清した全リンパ節を鏡顕して、リンパ節周囲結合織中の癌細胞の有無を検討した。48例中リンパ節周囲浸潤陽性例は23例、陰性例は25例で、陽性例は陰性例に比べ男性が有意に多く ($p < 0.01$)、A領域の占める比率が有意に高かった ($p < 0.05$)。リンパ節周囲浸潤陽性率は、 n_0 : 31.8%, n_1 : 57.1%, n_2 : 66.7%で、 n 因子の進行とともに増加した。陽性例23例は、リンパ節転移巣と無関係に節周囲結合織増生を伴って癌細胞が浸潤した微小播種例11例 (n_0 : 7例, n_1 : 2例, n_2 : 2例)と、リンパ節転移巣より節外に癌細胞が浸潤した節外浸潤例12例(n_1 : 6例, n_2 : 6例)に分類された。浸潤部位の多くは、第1群リンパ節周囲で、 P_1 に相当したが、術中気づかれないことが多く、リンパ節のみならずその周囲結合織も術中迅速病理診断を行う必要があるものと思われた。

Key words: gastric cancer, peritoneal dissemination, lymph node metastasis, extranodal invasion, peritoneal recurrence

はじめに

胃癌の腹膜播種再発は胃漿膜に浸潤した癌細胞が腹腔内に落下し、腹膜へ着床・増殖したり¹⁾、リンパ節転移巣より節外に浸潤した癌細胞より腹膜播種が生じる機序が考えられている²⁾。一方、術中肉眼的に腹膜播種がみられず、組織学的にリンパ節転移がなくともリンパ節周囲結合織には癌細胞が浸潤する例がみられ、これも腹膜播種再発の一因となりうると考えられるが、病理学教室に提出したリンパ節の病理診断では、リンパ節周囲に浸潤する癌細胞についての詳細な検討は必ずしもなされていないのが現状である。そこで、今回、胃癌腹膜播種再発例を対象にリンパ節周囲浸潤症例の臨床病理学的特徴を明らかにする目的で検討を行ったので報告する。

対象と方法

1983年から1994年までの12年間に切除した胃癌症例1,246例中、1995年12月までに腹膜播種で再発死亡したことが明らかな肉眼的治癒切除例48例(胃全摘術: 28例, 幽門側胃切除術: 20例)を対象とした。対象となった48例は肝転移や腹膜播種はなく、深達度はseで、リ

ンパ節転移の程度は n_0 : 22例, n_1 : 14例, n_2 : 12例であり、stage はII: 22例, IIIa: 14例, IIIb: 12例であった。リンパ節の郭清度は、 D_2 : 14例, D_3 : 15例, D_4 : 19例で、全例根治度はBの症例であった。手術時に郭清した全リンパ節を周囲結合織を一部残したまま10%ホルマリン液で固定したのち、胃癌取扱い規約³⁾に従ってhilusを含む長軸方向に切片を作製し、Hematoxylin・Eosin染色後標本を鏡顕し、リンパ節周囲結合織中の癌細胞の有無を検索した。腹膜播種再発死亡例48例をリンパ節周囲浸潤陽性例23例と陰性例25例に分けて比較検討するとともに、リンパ節周囲浸潤陽性例をリンパ節転移巣と無関係に結合織に浸潤した11症例(以下、微小播種例)とリンパ節転移巣被膜より節外に浸潤した12症例(以下、節外浸潤例)に分けて比較検討した。臨床病理学的用語は胃癌取扱い規約³⁾に準じ、2者間の有意差を χ^2 検定で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

I. リンパ節周囲浸潤陽性例と陰性例の比較

1. 性と平均年齢

陽性例は男性: 17例, 女性: 6例, 陰性例は男性: 8例, 女性: 17例で、陽性例は男性が有意に多かった ($p < 0.01$)。平均年齢は陽性例: 56.1歳, 陰性例: 55.8

歳で差はなかった。

2. 主占居部位

領域は、陽性例が A 領域：10例(43.5%)，M 領域：6例(26.1%)，C 領域：3例(13.0%)，3 領域：4例(17.4%)，陰性例が A 領域：2例(8.0%)，M 領域：10例(40.0%)，C 領域：8例(32.0%)，3 領域：5例(20.0%)で、陽性例は A 領域の占める比率が有意に高かった ($p < 0.05$)。周在性は、陽性例が小彎：10例(43.5%)，大彎：4例(17.4%)，前壁：1例(4.3%)，後壁：1例(4.3%)，全周：7例(30.4%)，陰性例が小彎：8例(32.0%)，大彎：4例(16.0%)，前壁：1例(4.0%)，後壁：3例(12.0%)，全周：9例(36.0%)で両者とも小彎と全周の病変の頻度が高く、有意な差はなかった。

3. 肉眼型

陽性例は 2 型：2例(8.7%)，3 型：13例(56.5%)，4 型：8例(34.8%)，陰性例は 2 型：3例(12.0%)，3 型：15例(60.0%)，4 型：6例(24.0%)で、両者とも 3 型が多く、有意な差はなかった。

4. 組織型

陽性例は tub₁：1例(4.3%)，tub₂：3例(13.0%)，por₂：13例(56.5%)，sig：6例(26.1%)，陰性例は，tub₂：1例(4.0%)，por₂：11例(44.0%)，sig：13例(52.0%)で、陰性例は陽性例に比べ sig の占める比率が有意に高かった ($p < 0.05$)。

5. ly 因子

陽性例は ly₁：4例(17.4%)，ly₂：9例(39.1%)，ly₃：10例(43.5%)，陰性例は ly₀：1例(4.0%)，ly₁：10例(40.0%)，ly₂：12例(48.0%)，ly₃：2例(8.0%)で、陽性例は陰性例に比べ ly₃ の占める比率が有意に高かった ($p < 0.01$)。

6. n 因子

陽性例は n₀：7例(30.4%)，n₁：8例(34.8%)，n₂：8例(34.8%)，陰性例は n₀：15例(65.2%)，n₁：6例(24.0%)，n₂：4例(16.0%)で、陽性例は陰性例に比べ n₀ の占める比率が有意に低かった。また、陽性例の占める比率は n₀ 22例中 7例(31.4%)，n₁ 14例中 8例(47.1%)，n₂ 12例中 8例(66.7%)で、n 因子の進行とともに増加した。

7. 予後

腹膜播種再発例48例の3年生存率は20.4%，5年生存率は8.2%であった。陽性例と陰性例に分けると、陽性例は3年生存率が21.7%，5年生存率が4.3%，陰性例は3年生存率が20.0%，5年生存率が12.0%で、両

Fig. 1 Extra-nodal invasion (H.E., ×50)

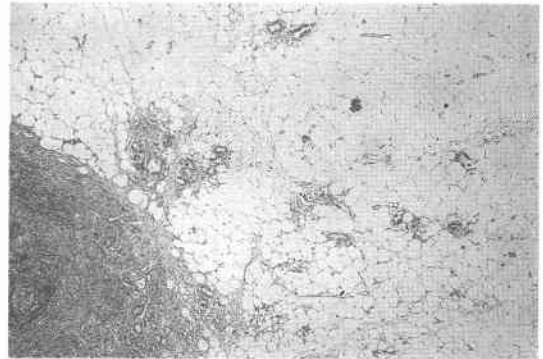
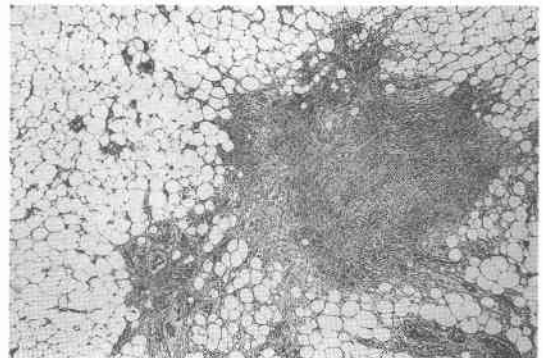


Fig. 2 Small disseminated metastasis (H.E., ×50)



者間に有意な差はなかった。

II. リンパ節周囲浸潤陽性例の病理像

リンパ節周囲浸潤陽性例23例は、癌細胞がリンパ節転移巣よりカプセルを破り周囲に浸潤した節外浸潤例12例(Fig. 1)と転移のないリンパ節周囲に結合織の増生を伴って癌細胞が浸潤した微小播種例11例(Fig. 2)に分類できた。両者のn因子は、節外浸潤例がn₁：6例，n₂：6例，微小播種例がn₀：7例，n₁：2例，n₂：2例であった。また、ly因子は、節外浸潤例がly₂：7例，ly₃：5例，微小播種例がly₁：4例，ly₂：3例，ly₃：5例で、微小播種例でly₁症例がみられ、全例n₀症例であった。

III. リンパ節周囲浸潤陽性例の占居部位と浸潤・転移部位

1. 節外浸潤例の占居部位と浸潤・転移部位

癌浸潤が第1群リンパ節の1か所にみられたものが8例，2か所にみられたものが3例，第2群リンパ節周囲の1か所にみられたものが1例であった(Table 1)。No. 8aに浸潤と転移がみられた症例12は、CE症

Table 1 Extra-nodal invasion

Case	Tumor location	Site of invasion	Site of lymph node metastasis
1	CM Less	No. 1	No. 1, 2, 4sb, 4d
2	MC Gre	No. 3	No. 3, 4sa, 4sb, 7
3	M Gre	No. 3, 4d	No. 3, 4d, 6, 7
4	MC Post	No. 3, 4sb	No. 3, 4sb, 4d
5	MC Circ	No. 4	No. 2, 4sb, 4d, 10, 11
6	AD Circ	No. 4d, 5	No. 4d, 5, 6
7	AD C	No. 5	No. 5, 6
8	AM Less	No. 6	No. 3, 4d, 5, 6
9	AM Less	No. 6	No. 3, 5, 6
10	AM Less	No. 6	No. 3, 6, 7
11	M Circ	No. 6	No. 4d, 6
12	CE Less	No. 8a	No. 1, 2, 8a

Table 2 Small disseminated lesion

Case	Tumor location	Site of invasion	Site of lymph node metastasis
1	AM Gre	No. 4d	—
2	MAC Circ	No. 4d	—
3	MAC Less	No. 5	—
4	AM Ant	No. 6	—
5	AD Circ	No. 6	—
6	MA Less	No. 3, 4d	—
7	AM Gre	No. 11	—
8	MAC Less	No. 1	No. 3
9	C Less	No. 4d	No. 1
10	MCA Circ	No. 4sb	No. 3, 10, 11
11	AM Less	No. 7	No. 6, 8a

例であった。

2. 微小播種例の占居部位と浸潤・転移部位
微小播種例11例は、第1群リンパ節周囲の1か所にみられたものが8例、2か所にみられたものが1例、第2群リンパ節周囲の1か所にみられたものが2例であった (Table 2)。11例中10例は、大・小網内にあるリンパ節群の周囲に癌浸潤がみられた症例であったが、症例7はAM領域大彎の病変で、リンパ節転移がみられなかったにもかかわらずNo. 11リンパ節周囲結合織に癌浸潤がみられた。

考 察

肝転移、腹膜播種がなく、リンパ節転移もなかったにもかかわらず、腹膜播種再発をきたす症例を外科医が経験することはまれではない。従来より、腹膜播種再発は胃漿膜面に露出した癌細胞が腹腔内に遊離、腹膜に着床して生じる機序が最も多いものと考えられてきており¹⁾、漿膜露出面積が広い症例ほど腹膜播種再

発の頻度が高いとされている⁴⁾。すなわち、S₂胃癌やS₃胃癌では術中にP₀と判断しても、すでに漿膜面より遊離した癌細胞が腹腔内に存在する例があり、手術操作によってさらにこの遊離癌細胞が増加することが知られている⁵⁾。古賀⁴⁾は、漿膜露出胃癌では肉眼的にP₀でも腹膜上皮細胞には癌細胞着床準備状態ともいふべき形態的变化が起こっており、この変化が癌細胞由来の腹膜上皮細胞障害因子の産生によることを推定しており、腹膜播種再発の主因は胃漿膜露出癌細胞であることに異論はないと思われる。

しかしながら、今回、腹膜播種で再発死亡した胃癌治療切除症例48例について、郭清リンパ節を病理組織学的に検討した結果、23例にリンパ節周囲結合織に癌細胞の浸潤がみられ、このリンパ節周囲癌細胞も腹膜播種再発の一因になりうるものと考えられた。リンパ節周囲癌細胞陽性例と陰性例で臨床病理学的な特徴に差がみられた。すなわち、陽性例は男性が多く、占居部位ではA領域の癌腫が多かった。岡島ら⁶⁾は、スキルス胃癌を亜分類し、胃下部に全周性の硬化を認め、狭窄をきたしやすいP型は男性に多く、治療切除例での再発形式では他の型同様癌性腹膜炎が最も多いがつきにリンパ節再発が多いとしており、陽性例の特徴はこのP型と類似していた。一方、陰性例の特徴は女性に多く、占居部位ではMまたはC領域の癌腫が多かった。このような陰性例の特徴は岡島ら⁶⁾の胃上部小彎に多いFc型や、胃全体にびまん性に浸潤し、巨大皺壁を伴うL型と類似し、漿膜浸潤面積が広い症例が多いことより、主に漿膜面からの因子で腹膜播種再発したものと思われた。

本研究では、癌細胞のリンパ節周囲結合織への浸潤形式には、癌細胞がリンパ節転移巣から節外に浸潤する場合と、リンパ節転移巣とは無関係に大・小網に浸潤する場合があることが明らかとなった。今田⁷⁾もメチレンブルーフォルマリン固定染色法で大・小網を染色し、肉眼的にP₀症例であった胃癌症例の15.3%にリンパ節のみならず、大網、小網内に微小播種性転移巣を認めたことから、漿膜因子以外の播種性転移の成立機序として、リンパ節転移巣からの節外浸潤や大・小網の微小播種巣を考えている。

中根ら⁸⁾は胃癌治療切除症例において、転移リンパ節の浸潤形式を辺縁洞に少量の転移巣を認めるものをI型、髄内洞にも転移巣を認めるものをII型 (髄内洞型)、リンパ節のほぼ全域 (2/3以上) に転移巣を認めるものをIII型 (全域型)、さらに被膜を越えて周辺脂肪

織への浸潤もみられるものをIV型(周辺浸潤型)と分類し、深達度が進むにつれてI型の頻度が減少し、肉眼的漿膜浸潤胃癌症例ではIV型の頻度が増加すると述べ、腹膜播種の成因として漿膜浸潤面からの癌細胞の波及はいうまでもなく、リンパ節転移巣からの2次的波及による可能性を指摘している。自験例でも、節外浸潤例はリンパ管侵襲が高度な症例が多く、リンパ管内に癌細胞の塞栓像がみられることが多かった。

一方、リンパ節転移巣と無関係に大網や小網に浸潤する機序について、北岡⁹⁾は肉眼的にP₀で、リンパ節転移がない2例に腹膜播種再発がみられたことから、脈管内侵襲の関与の可能性を示唆している。しかしながら、自験例でみられた微小播種巣は脈管侵襲が軽度で、腹膜播種巣で通常みられるように周囲結合織の増生を伴っており、脈管内侵襲の関与の可能性は少なく、原発巣からの大・小網への播種像と考えられる所見で、大・小網には存在しないNo. 11リンパ節周囲結合織に癌浸潤がみられた1例は、AM領域大彎の病変で胃脾間膜を介した播種と思われた。米村⁹⁾は、大・小網における播種形成には乳斑を介するものと中皮細胞解離後に露出した基底膜に接着し、増殖する2種類の形式があると考えており、前者を脈管外通路を介し、最終的には胃所属リンパ節へ転移するリンパ系の腹膜播種、後者を接着因子を介する腹膜播種性転移としている。本研究は郭清リンパ節周囲結合織のみを組織学的に検討しており、乳斑に関する検討は行っていないが、大網や小網を詳細に検討すればさらに多数の微小播種巣を発見でき、乳斑にも癌浸潤がみられる可能性があるものと思われた。乳斑は大・小網のみばかりでなく、小腸間膜やダグラス窩にも存在し⁹⁾、ここに癌浸潤が生じると腹水吸収機能が低下することが知られている。また、癌細胞が腹膜中皮細胞や基底膜との接着性を示す症例は腹膜播種再発の高危険群と考えられる。

微小播種巣の大半は、大・小網にある第1群リンパ節周囲にみられたことから、胃癌取扱い規約³⁾ではP₁に相当する所見であり、P₁にとどまっている場合には手術によって摘除され治癒することもあり、必ずしも腹膜播種性転移再発へと進展するわけではない⁷⁾。しかしながら、西土井¹⁰⁾は胃癌治癒切除後の1年以内に再発死亡した早期再発死亡例は3年以上以降に再発死亡した後期再発死亡例に比べ、大・小網内に癌細胞がみられる症例や腹腔洗浄細胞診陽性例が多く、手術療法単独で腹膜播種再発を防止することは困難な症例が多いと述べている。通常の胃全摘術、膵体尾部・脾合併切

除例に比べ、腹膜播種再発予防効果が期待されている左上腹部内臓全摘術でも¹¹⁾、開腹時すでに腹腔内に存在する遊離癌細胞や手術操作により新たに生じる腹腔内遊離癌細胞については無効である。また、峰¹²⁾は、転移リンパ節を被膜のまま直接塗抹した場合で30%、被膜を損傷した場合は70%と高率に癌細胞が陽性となったことから、リンパ節郭清により腹膜播種の危険性が增大することを指摘している。

リンパ節周囲浸潤陽性例は、腹膜播種再発で死亡した48例中23例(47.9%)にみられたことより腹膜播種再発の高危険群と考えられ、予後も腹膜播種再発をきたしたリンパ節周囲浸潤陰性例同様不良であったことから術中より腹膜播種再発の予防に努めることが重要である。しかしながら、リンパ節周囲の癌細胞浸潤を肉眼所見や触診で気づくことが困難な現状であることから、リンパ節とともに周囲結合織を術中迅速で病理診断を行う必要があり、陽性であった場合はタオルなどで腹膜や術創部を保護して癌細胞の着床を防いだり、手術終了直前の腹腔洗浄を十分に行うなどの処置を行う必要がある。また、術中腹腔内温熱化学療法¹³⁾や術前化学療法¹⁴⁾が現在多施設で行われており、その効果が期待されている。

文 献

- 1) 西 満正, 大山 満, 中島聰總ほか: 癌性腹膜炎(播種)の発生病理. 外科 35: 385-390, 1983
- 2) 北岡久三: 胃癌, 癌の転移. 中山書店, 東京, 1972, p109-110
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 東京, 金原出版, 1993
- 4) 古賀成昌: 胃癌の腹膜転移の成立機序とその対策. 日消外会誌 17: 1665-1674, 1984
- 5) 大森幸夫, 斎藤 宏, 山宮克己ほか: 胃癌患者の腹腔内にみられる癌細胞について. 癌の臨 7: 217-224, 1961
- 6) 岡島邦雄, 山田眞一, 磯崎博司ほか: 「スキルス胃癌」の臨床病理. 消外 12: 1285-1293, 1989
- 7) 今田敏夫: 胃癌の腹膜播種性転移の発生機序に関する研究. 日外会誌 87: 593-603, 1986
- 8) 中根恭司, 今林伸康, 岡本真司ほか: 肉眼漿膜浸潤胃癌における外科治療の限界—治癒切除例からの検討—. 日消外会誌 22: 1755-1760, 1989
- 9) 米村 豊: 大網転移のメカニズム. 米村 豊編. 腹膜播種. へるす出版, 東京, 1996, p7-16
- 10) 西土井英昭, 古賀成昌, 木村 修ほか: 胃癌治癒切除後早期再発死亡例の病理組織学的検討. 消外 9: 547-551, 1986
- 11) 古河 洋, 平塚正弘, 岩永 剛ほか: 「スキルス胃癌」に対する拡大手術の適応と方法. 消外 17:

- 1039—1044, 1994
- 12) 峰 勝, 東 昭哉, 田村幸男ほか: 手術操作による腹腔内癌細胞播種の危険性に就て, 日外会誌 60:1332—1334, 1960
- 13) 浜副隆一, 貝原信明: 癌性腹膜炎に対する腹腔内
- 温熱化学療法. 消外 14:1481—1488, 1991
- 14) 馬場秀夫, 前原喜彦, 杉町圭蔵: 「スキルス胃癌」に対する neoadjuvant chemotherapy の意義と今後の展望. 消外 17:1045—1051, 1994

Study on Mode of Cancer Cell Infiltration to Connective Tissue around Lymph Nodes in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Recurrence

Kikuo Koufuji, Jinryo Takeda, Issei Kodama, Keishirou Aoyagi,
Yano Shojirou, Junji Ohta, Kazuki Mizutani,
Hiroki Takamiya and Kazuo Shirouzu
First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

Forty-eight gastric cancer patients with peritoneal recurrence after the curative operations were analyzed retrospectively. The distribution of n-staging in the general rules for gastric cancer established by the Japanese Research Society was 22 cases with n_1 and 12 cases with n_2 . Among these, 23 gastric cancers had infiltrated the connective tissue around lymph nodes. The ratios of male and tumors located in A region were significantly increased in cases with cancer cells infiltrating around lymph nodes as compared to cases without such infiltrative cancer cells ($p < 0.05$). The incidence of infiltration to connective tissue around lymph nodes was 31.8% in n_0 , 57.1% in n_1 , 66.7% in n_2 . The microscopic mode of cancer cell infiltration was classified into extra-nodal invasion in 12 cases and very small disseminated metastasis in 11 cases. The extranodal invasion mode was frequently recognized in cases with lymph node involvement. These lesions were often found at perigastric lymph nodes in the greater or lesser omentum and were presumed to carry a diagnosis of P_1 according to the general rules for gastric cancer established by the Japanese Research Society. It is difficult to diagnose these P_1 lesions macroscopically and intraoperatively. Therefore, intraoperative pathological diagnosis of cancer cells infiltrating around lymph nodes is recommended for prophylactic treatment against peritoneal recurrence.

Reprint requests: Kikuo Koufuji First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
67 Asahimachi, Kurumeshi, 830 JAPAN