日消外会誌　31 (10)：2176～2180，1998年

特集13

胃癌における脈管侵襲の臨床的意義と補助化学療法の適応

国立病院九州がんセンター消化器部外科
馬場　秀夫　　大城　辰雄　　武冨　紹信
中島　秀彰　　鴻江　俊治　　瀬尾　洋介

切除胃癌2,146例を対象とし，臨床病理学的諸因子，再発，予後と脈管侵襲の関連および脈管侵襲陽性例における術後補助化学療法による再発予防効果について検討した．脈管侵襲の有無は腫瘍径，INF，深達度，リンパ節転移，腹膜播種や肝転移と相関し，術後遠隔成績の予測因子になりうると考えられた．静脈侵襲陽性例では非化療群に比較し，化療群の再発率が有意に低かった．脈管侵襲の術前予測因子としては腫瘍径が大きく，深達度が深く，C領域の症例であり，このような症例に対しては十分なリンパ節郭清を行い，術後病理組織学的に脈管侵襲が認められた症例では，補助化学療法が再発防止のため有用であると考えられた．

Key words: gastric cancer, lymphovascular invasion, recurrence

緒　言

胃癌の発育進展の過程でリンパ管侵襲や静脈侵襲は転移，再発につながる極めて重要なstepであり，臨床病理学的諸因子や再発，予後と良く相関すると考えられる．したがって，胃癌の治療に際し，脈管侵襲の有無や程度を把握することは，適切な治療方針を立てる上で重要である．しかしながら，一般に脈管侵襲の存在診断は，術後の切除標本の病理組織学的検索結果を待たなければならず，術前に脈管侵襲の程度に応じた適切な手術術式の選択や周術期の補助化学療法の適応を決定することはなかなか困難である．そこで今回，胃癌における脈管侵襲の臨床的意義を再発，予後の観点から明らかにし，また脈管侵襲を術前に予測する上で指標となる臨床病理学的因子を模索するとともに，術後補助化学療法の脈管侵襲陽性例における，再発予防効果に関して検討した．

対象と方法

対象は，1972年から1991年までの20年間に当院で切除された初発胃癌2,146例であり脈管侵襲に関し，以下の項目について検討した．1）臨床病理学的因子，再発，予後と脈管侵襲との関連：切除標本の病理組織学的診断に関しては胃癌取扱い規約[1]に準じた．再発症例については，術後当院外来で定期的に腫瘍マーカーや各種画像診断によりfollow upされた症例に限り，再発の有無，部位と脈管侵襲の関連を検討した．2）早期胃癌切除例731例を対象とし，術後補助化学療法を施行した456例と非化療群275例との2群間で再発率と予後を比較検討し，脈管侵襲陽性例における補助化学療法の再発予防効果について検討した．統計解析はχ^2検定を用い，生存率の解析にはKaplan-Meier methodとgeneralized Wilcoxon methodを用いた．

成　績

1）脈管侵襲と臨床病理学的諸因子，再発，予後との関連

リンパ管侵襲と腫瘍径，占居部位，肉眼型，組織型，深達度，INF，やリンパ節転移，腹膜播種，肝転移には有意な相関が認められた（**Table 1**）．リンパ管侵襲が認められる症例は，腫瘍径が大きく，C領域の癌で，肉眼型は3型，4型，未分化型で深達度が深く，INFγが多く，またリンパ節転移，腹膜播種，肝転移も有意に多かった．一方，静脈侵襲の程度と臨床病理学的因子との関連を検討したところ，リンパ管侵襲と同様に腫瘍径，占居部位，肉眼型，組織型，深達度，INF，リンパ節転移，腹膜播種，肝転移と有意な相関があった（**Table 2**）．

術後再発が確認された，249例のうちly0，ly1，ly2，ly3中の症例はおのおの10.9%，43.1%，36.3%，9.7%

＊第51回日消外会総会シンポ3・胃癌における脈管侵襲の意味

＜1998年7月22日受理＞別刷請求先：馬場　秀夫
〒811-1347　福岡市南区野多目3－1－1　国立病院九州がんセンター消化器部外科

Table 1 Relationship between clinicopathologic factors and lymphatic invasion in 2146 patients with gastric cancer

Factors	ly0 (n=741)	ly1 (n=794)	ly2 (n=347)	ly3 (n=137)	P-value
Tumor size	31.9	59.9	81.7	96.4	<0.01
Location of tumor					
C	340	370	165	61	<0.01
M	323	258	114	50	
A	78	166	68	26	
Gross appearance					
0	667	187	5	3	<0.01
1, 2	16	231	71	14	
3, 4	25	237	224	103	
5	33	139	47	17	
Histology					
Differentiated	505	472	116	47	<0.01
Undifferentiated	232	288	150	80	
Depth of invasion					
m, sm	667	187	5	3	<0.01
≧mp	74	607	342	134	
NIF					
α	554	291	36	12	<0.01
β	126	342	171	31	
γ	40	144	138	91	
Lymph node metastasis					
(−)	715	320	16	4	<0.01
(+)	25	473	330	132	
Peritoneal dissemination					
(−)	740	743	274	97	<0.01
(+)	1	49	73	39	
Liver metastasis					
(−)	738	748	322	125	<0.01
(+)	3	45	25	13	

であった．再発部位別にみると，腹膜，肝，リンパ節，局所，肺，骨転移のly陽性例はおのおの92.9%，85.5%，90.2%，84.0%，90.0%，83.4%であり，再発部位に関わらずリンパ管侵襲陽性率が高かった(**Table 3**)．

同様に静脈侵襲の程度と再発部位の関連を検討したところ，再発部位に関わらず，静脈侵襲陽性例が多く，腹膜，肝，リンパ節，局所，肺，骨転移例の静脈侵襲陽性率はおのおの62.2%，55.3%，61.3%，46.2%，56.7%，29.2%であった(**Table 4**)．

術後遠隔成績を検討したところ，ly0の5生率は87.9%，ly1では61.8%，ly2では19.6%，ly3では11.7%であり，リンパ管侵襲の程度と予後は良く相関し，特に，ly2以上で有意に予後不良であった(**Fig. 1**)．静脈侵襲の程度と予後も有意に相関し，v0，v1，v2，v3の5年生存率はおのおの77.7%，36.5%，9.3%，21.4%であり，v1以上で有意に予後不良であった(**Fig. 2**)．

2) 脈管侵襲陽性例における，術得補助化学療法の有用性

早期胃癌で術後補助化学療法を施行された456例の化学療法の投与薬剤と投与量の内訳を**Table 5**に示す．各因子毎に化療群，非化療群の再発率を比較したところ，リンパ管侵襲陽性例，静脈侵襲陽性例のいずれの群においても化療群の術後再発率が低く，特に静脈侵襲陽性例では，有意に再発率が低かった(**Table 6**)．

考　察

胃癌に対する手術成績は近年飛躍的に向上した．この予後の向上は，診断技術の向上に伴う早期癌症例の増加，予防的広範囲リンパ節廓清を主とする拡大根治術の標準化[2)3)]と併用癌化学療法の進歩[4)5)]に起因すると考えられる．しかし，進行胃癌では腹膜播種や肝転移，リンパ節転移等の術後再発のriskも高く[6)]，再発を防止するためには，進行度に応じた適切な術式の選択と術後補助療法が重要であると考えられる．癌の転移，再発には多段階の過程があり，中でも，原発巣からの

Table 2 Relationship between clinicopathologic factors and vascular invasion in 2146 patients with gastric cancer

Factors	v0 (n=1,222	v1 (n=735)	v2 (n=43)	v3 (n=14)	P-value
Tumor size	42.4	75.5	89.6	81.6	<0.05
Location of tumor					
C	149	174	10	2	
M	500	228	11	7	<0.01
A	573	333	22	4	
Gross appearance					
0	783	73	4	0	
1, 2	133	190	6	3	<0.01
3, 4	166	380	29	9	
5	140	92	4	2	
Histology					
Differentiated	752	411	22	3	<0.01
Undifferentiated	445	273	19	9	
Depth of invasion					
m. sm	783	73	4	0	<0.01
≧mp	439	662	39	14	
NIF					
α	731	155	4	0	
β	302	347	14	6	<0.01
γ	157	225	21	7	
Lymph node metastasis					
(−)	903	150	1	0	<0.01
(+)	317	583	42	14	
Peritoneal dissemination					
(−)	1,191	610	36	14	<0.01
(+)	30	123	7	0	
Liver metastasis					
(−)	1,210	674	32	12	<0.01
(+)	12	63	11	2	

Table 3 Recurrent sites and degree of lymphatic invasion of gastric cancer

Sites of recurrence	ly0 (n=732)	ly1 (n=648)	ly2 (n=187)	ly3 (n=46)
Preitoneum	9	53	52	13
Liver	7	25	14	2
Lymph node	5	22	20	4
Local	4	12	9	0
Lung	3	18	6	3
Bone	4	12	5	3
Skin	0	3	5	0
Others	10	14	8	4

Table 4 Recurrent sites and degree of vascular invasion of gastric cancer

Sies of recurrence	v0 (n=1,222)	v1 (n=735)	v2 (n=187)	v3 (n=14)
Preitoneum	48	72	6	1
Liver	21	24	2	0
Lymph node	20	29	3	0
Local	14	11	1	0
Lung	13	16	1	0
Bone	17	7	0	0
Skin	0	3	5	0
Others	10	14	8	4

癌細胞の脈管への侵入は最も重要であり，脈管侵襲の有無が予後に及ぼす影響は極めて大きいと考えられる．したがって，脈管侵襲を来たし易い症例の特徴を把握することができれば，症例毎に効果的な治療法の選択が可能になると考えられる．

今回の検討でリンパ管侵襲が認められる症例は，腫瘍径が大きく，C領域の癌で，肉眼型は3型，4型，未分化型で深達度が深く，INFγが多いという特徴を有することがわかった．一方，静脈侵襲の程度と臨床病理学的因子との関連を検討したところ，リンパ管侵襲と同様に腫瘍径，占居部位，肉眼型，組織型，深達度，INF，リンパ節転移，腹膜播種，肝転移と有意な相関があった．

術後再発が確認された，249例について脈管侵襲との

Fig. 1 Postoperative survival curves of 2,146 patients with gastric cancer with regard to degree of lymphatic invasion

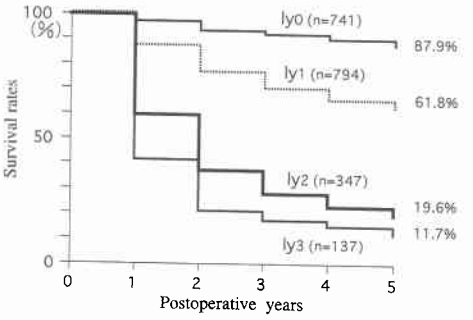

Fig. 2 Postoperative survival curves of 2,146 patients with gastric cancer with regard to degree of vascular invasion

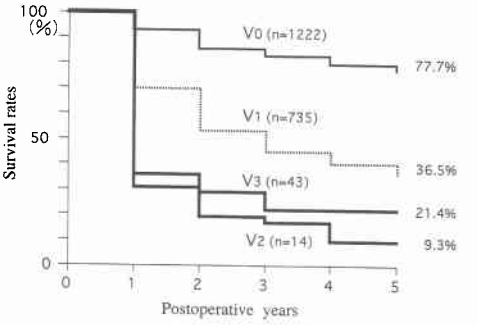

Table 5 Postoperative adjuvant chemotherapy

Treatment	Mean doses of drugs	No. of cases
Chemotherapy group		
MMC+FT(5-FU)	MMC : 33.1mg FT : 162.3g (5-FU : 21.5g)	182
MMC	MMC : 21.8mg	245
FT(5-FU)	FT : 139.7g (5-FU : 51.8g)	29
No chemotherapy group		275
Total		731

関連をみると再発部位に関わらず脈管侵襲陽性率が高いことから，リンパ節転移や肝転移，腹膜播種がなく外科的に治癒切除が可能であっても，切除標本の病理組織学的検索で脈管侵襲が認められた症例では，再発の早期発見を目指した術後の慎重な follow up が重要であると考えられた．術後の生存曲線から判断すると，特に ly2以上，v1以上の症例の予後は有意に不良であり，このような症例では，再発を前提とした補助療法を考慮する必要がある．

Table 6 Relationship between post-operative adjuvant chemotherapy and recurrence in 731 patients with early gastric cancer

Factors	Recurrence rates (%)		
	Cheomtherapy group	Non-cheomtherapy group	Total
m	1.7(4/241)	3.1(5/159)	2.3(9/400)
sm	4.2(9/215)	6.0(7/116)	4.8(16/331)
n(−)	1.9(8/411)	4.5(12/266)	3.0(20/677)
n(+)	11.1(5/45)	0(0/9)	9.3(5/54)
ly(−)	1.2(4/338)	3.4(8/232)	2.1(12/570)
ly(+)	7.6(9/118)	9.3(4/43)	8.1(13/161)
v(−)	2.6(11/421)	2.7(7/261)	2.6(18/628)
v(+)	5.7(2/35)	35.7(5/14)	14.3(7/49)
	$p<0.05$		

このように，脈管侵襲が術後の再発，予後に及ぼす影響が大きいことから，脈管侵襲陽性例では手術単独による治療成績の向上には限界があり，再発防止のための術後補助化学療法が重要と考えられる．そこで，脈管侵襲例における術後補助化学療法の有用性を検討した．化療群，非化療群の再発率を比較したところ，リンパ管侵襲陽性例，静脈侵襲陽性例のいずれの群においても化療群の術後再発率が低く，特に静脈侵襲陽性例では，有意に再発率が低いことから，静脈侵襲陽性例では術後補助化学療法の効果が期待できるものと考えられる．脈管侵襲陽性例では増殖活性が高く[7]，また，SDI 法による胃癌の増殖活性と抗癌剤感受性の関連を検討した結果から増殖活性の高い症例では各種抗癌剤に対する感受性が高いことがわかっている．したがって，脈管侵襲陽性例では抗癌剤に対する感受性も高いことが予測され，術後の補助化学療法が有用であると考えられる．SDI 法による抗癌剤感受性試験に基づいた術後補助化学療法により，胃癌の予後向上が認められるため[8]，今後は脈管侵襲陽性の再発 high risk 症例では，感受性試験結果を加味した適切な化学療法の選択が重要であろう．

今回の検討から，脈管侵襲に関連する術前予測因子としては腫瘍径が大きく，深達度が深く，C 領域の症例であり，このような症例に対しては十分なリンパ節郭清を行い，術後病理組織学的に脈管侵襲が認められた症例では，補助化学療法による再発防止策が有用であると考えられた．

文　献

1) 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
2) Baba H, Maehara Y, Inutsuka S et al: Effective of extended lymphadenectomy in noncurative gastrectomy. Am J Surg **169**: 261—264, 1995
3) Maehara Y, Okuyama T, Baba H et al: Prophylactic lymph node dissection in patients with advanced gastric cancer promotes increased survival time. Cancer **70**: 392—395, 1992
4) Okamura T, Korenaga D, Baba H et al: Postoperative adjuvant chemotherapy inhibits early recurrence of early gastric carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol **23**: 319—322, 1989
5) Maehara Y, Moriguchi S, Sakaguchi Y et al: Adjuvant chemotherapy enhances longterm survival of patients with advanced gastric cancer following curative resection. J Surg Oncol **45**: 169—172, 1990
6) Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D et al: Risk factor which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. Surg Oncol **1**: 341—346, 1992
7) Maehara Y, Oshiro T, Baba H et al: Proliferating activity of gastric carcinoma in vading the muscularis propria and metastasis to lymph nodes. Oncol Rep **1**: 43—46, 1994
8) Baba H, Takeuchi H, Inutsuka S et al: Clinical value of SDI test for predicting effect of postoperative chemotherapy for patients with gastric cancer. Semin Surg Oncol **10**: 140—144, 1994

Clinical Significance of Lymphovascular Invasion and Effect of Postoperative Chemotherapy in Gastric Cancer

Hideo Baba, Tatsuo Oshiro, Akinobu Taketomi, Hideaki Nakashima, Shunji Kohnoe and Yousuke Seo

Department of Gastroenterologic Surgery, National Kyushu Cancer Center

We investigated the clinical significance of lymphovascular invasion in gastric cancer with regard to the correlation between lymphovascular invasion and clinicopathologic factors, recurrence, and prognosis. We also examined the effect of postoperative chemotherapy on recurrence of gastric cancer. Factors related to lymphovascular invasion of gasric cancer were tumor size, tumor location, macroscopic appearance, histologic type, depth of invasion, INF, lymph node metastasi, peritoneal dissemination, and hepatic metastasis. Lymphovascular invasion was extensive in patients with postoperative recurrence, regardless of the site of recurrence. Postoperative chemotherapy including mitomycin C and 5-FU and its analog was found to be significantly effective in cases with vascular invasion. We conclude that extensive lymphadenectomy must be employed in patients with gastric cancers with larger size, deep invasion, and location in the upper third of the stomach. Postoperative chemotherapy may reduce postoperative recurence in patients with gastric cancer that has invaded the blood vessels.

Reprint requests: Hideo Baba Department of Gastroenterologic Surgery, National Kyushu Cancer Center
3-1-1 Notame, Minami-ku, Fukuoka, 811-1347 JAPAN