早期胃癌再発例の検討

福島県立医科大学第2外科

関川 浩司 土屋 敦雄 渡辺 文明 菊地 洋一
石井 芳正 安藤 善郎 吉田 典行 阿部 力哉

当科で経験した初発早期胃癌の臨床病理学的特徴を検討し、さらに再発により死亡した例についてその背景因子について検討した。なお、胃癌の臨床病理学的特徴像については、胃癌取扱い規約によった。1) m 癌51例および sm 癌62例の10生率はそれぞれ100%, 92.8%であった。2) 再発死亡した症例は2例(1.6%)であった。症例1は71歳の女性、術後5年5か月後に肝転移、腹膜播種により死亡した。症例2は73歳の男性、術後1年で肝転移、リンパ節転移を生じ死亡した。これらの2例について臨床病理学的諸因子、核 DNA 量、組織 CEA 染色性について検討したが、脈管侵襲が早期胃癌の再発に最も関与する因子と考えられた。

Key words: early gastric cancer, nuclear DNA contents of gastric cancer, recurrence of early gastric cancer

はじめに

胃癌の治療成績の向上は早期胃癌の占める割合の増大が大きく関与していると考えられる。早期胃癌のみの5生率は90%を越すという報告が多い¹⁾²⁾。しかしながら、早期胃癌術後にまれではあるが再発する例があることも事実であり、早期胃癌といえども慎重な態度をもって治療に臨まなければならない。

今回、教室において経験した早期胃癌の予後について検討し、再発死亡した2例については核 DNA 量、組織 carcinoembryonic antigen (CEA) 染色性の面よりの検討も加えたので報告する。

I. 対象および方法

対象は1977年から1988年までの間に福島県立医科大学第2外科にて治癒切除術が施行された多発早期胃癌5例を含む初発早期胃癌127例(男性83例、女性44例、平均年齢 58.9 ± 10.8 歳)、134病巣である。胃癌の臨床病理学的特徴像については、胃癌取扱い規約³⁾によった。また核 DNA 量は Schutte ら⁴⁾の方法に準じた方法によった⁵⁾。すなわち、パラフィン包埋より単離細胞を得、核染色し、EPICS 751フローサイトメーター(Coulter, USA)にて測定した。得られたヒストグラムを diploid, aneuploid の2つの ploidy パターンに分類した。

CEA の免疫組織化学的検索はパラフィン包埋切片に対し、superstain cyto CEA キット(協和メディックス)を用い染色、腫瘍細胞の25%以上染色されたものを陽性とした。

なお出現頻度の差の検定は百分率の差の検定により行い、累積生存率は Kaplan-Meier 法により求めた。

II. 結 果

1) 壁深達度と予後

対象症例127例のうち他病死6例、他臓器重複癌死4例、手術死1例、不明3例を除いた113例(m 51例, sm 62例)の術後生存率は、m 癌では5生率、10生率はいずれも100%であり、sm 癌ではそれぞれ98.2%, 92.8%であった(**Fig. 1**)。

2) 早期胃癌再発死亡症例の検討

再発死亡した症例は sm 癌2例で早期胃癌の1.6%であり、m 癌での再発死亡例はなかった(**Table 1**)。

症例1: 71歳の女性、M 部小弯側に 2.5×2.5 cm の IIc 病変があった(**Fig. 2** 上段)。胃亜全摘、R₂郭清の絶対治癒切除術を施行した。H₀P₀n₀sm, ly₁, v₁, por であった。DNA ploidy パターンは diploid であり、組織 CEA 染色性は陰性であった(**Fig. 3**)。術後5年5か月後に肝転移、腹膜播種にて死亡した。

症例2: 73歳の男性、M 部前壁、A 部小弯側に大きさがそれぞれ 4.5×3.5 cm, 1.3×2.8 cm で、IIc+IIa, IIa+IIc の病変を有する多発早期胃癌例である(**Fig. 2** 下段)。胃亜全摘、R₂郭清の絶対治癒切除術を施行し

Table 1 Recurrent cases in early gastric cancer (1977~1988)

Case	Age	Sex	Location of tumor	Macroscopic type	stage	ly,v	Histologic type	Ploidy	CEA staining	Survival duration	recurrent lesion
1	71yrs.	Female	M	IIc	H ₀ P ₀ N ₀ sm	ly ₁ v ₁	por	Diploid	(-)	5.4years	liver peritoneum
2	73yrs.	Male	M	IIc+IIa	H ₀ P ₀ N ₀ sm	ly ₂ v ₁	tub ₁	Aneuploid	(+)	1 year	liver
			A	IIa+IIc	H ₀ P ₀ N ₀ sm	ly ₂ v ₀	tub ₂	Diploid	(-)		lymphnode

Fig. 1 Survival curve in patients with early gastric cancer

た. H₀P₀N₀であり, 両病巣とも深達度はsmであった. 組織型はM部癌はtub₁, A部癌はtub₂で, それぞれly₂v₁, ly₂v₀であった. DNA ploidyパターンは前者がaneuploidであったのに対し, 後者はdiploidであった(**Fig. 4**). また組織CEA染色性はM部の癌が陽性であったのに対し, A部の癌は陰性であった. 術後6か月目にCEA高値を指摘され超音波検査, computed tomographyにて肝転移巣が確認された. 肝動注療法

Fig. 2 Resected specimen of the stomach **Fig. 3** Histologic figure (H.E., ×100) of the primary lesion in case 1 and its ploidy pattern

Fig. 4 Histologic figure (H.E., $\times 100$) of the primary lesions in case 2 and their ploidy pattern

Table 2 Comparison between primary lesion and metastatic lesion in case 2

	Primary lesion		Metastatic lesion	
	M IIc+IIa	A IIa+IIc	liver	lymphnode
Histologic type	tub ₁	tub ₂	tub ₁	por
Ploidy pattern	Aneuploid	Diploid	Aneuploid	Aneuploid
Tissue CEA staining	(+)	(-)	(+)	(-)

を施行したが、術後1年で死亡した。病理解剖所見では肝右葉を中心に多数の転移性結節をみ、ほかに Virchow リンパ節転移をみた。残胃再発、腹膜播種はみられなかった。

肝転移巣は tub₁ を主体とする病理組織像を示しており、DNA ploidy パターンは aneuploid であった。また CEA 染色性は陽性であった。一方、リンパ節転移巣は por が主体であり、DNA ploidy パターンは aneuploid、CEA 染色性は陰性であった (Table 2)。

III. 考 察

第53回胃癌研究会 (1989年6月、東京) において「早期胃癌再発例」が主題の1つとして取り上げられ、多施設から経験例を中心とした報告が多くなされた。その報告の多くは、非再発群と再発群の臨床病理像の比較にとどまったものが多かった。しかしながら再発死亡例の早期胃癌を構成する細胞の生物学的悪性度の面から検討した報告もあり、このような観点から再発死

亡例を見直すことは、再発のポテンシャルを有する癌を予知することにもつながり非常に重要なことである。

最近、癌の悪性度を表す指標として核 DNA 量が注目されている⁴⁾⁶⁾⁷⁾。そして種々の癌において、DNA 量分布パターンと病期の進行程度、転移能、予後などとの関連についての検討がなされている。特に Hedley⁶⁾、Schutte ら⁴⁾により、パラフィン包埋ブロックからの核 DNA 量測定が報告されて以来、retrospective な検討が容易となり、核 DNA 量と予後に関する報告が数多くなされている。一般には aneuploid は diploid を示す癌に比べ病期の進行したものや予後不良なものが多いとされている⁴⁾⁶⁾⁷⁾。早期胃癌再発例においては岡村ら⁸⁾により核 DNA 量の検討が報告されているにすぎない。彼らは落射型蛍光顕微鏡による検討で、再発例はすべて penetrating growth type (Pen 型)であったとし、Pen 型の80%は分散幅の広い DNA

分布パターンを示していたのに対し、経過が良く予後良好な superficially spreading type (Super 型) は分散幅の狭いパターンを示したと述べている。

再発 2 例 3 病巣の ploidy パターンは 2 病巣が diploid であり、aneuploid は 1 病巣であった。対象症例数が少ないために DNA ploidy パターンと再発との関連性については結論づけることはできなかった。

形質表現もまた癌の生物学的特徴を表現する手段の 1 つとされている。この中でも CEA は従来より有力な癌関連抗原の 1 つとして血清および組織の面からの検討がなされている^{9)~14)}。血清 CEA 値はある程度腫瘍量を反映し、再発・転移におけるモニタリングマーカーとしての重要性については諸家の報告の一致するところである^{10)~11)}。

一方組織内 CEA 染色性に関する検討においては、染色陽性を示す癌患者予後は、陰性患者よりも良いとする報告¹²⁾や、全く逆の意見を持つものもある¹³⁾。しかしながら、癌細胞の生物学的特性を表す一手段として CEA 染色性の検討が意義あるものであることに関しては、諸家の意見は一致している^{12)~14)}。

今回の検討では早期胃癌のいずれの肉眼型も、CEA 染色性については同様の陽性率を示した。また、再発例は陽性、陰性いずれもみられ、早期胃癌再発例と CEA 染色性との関連性については、結論づけることはできなかった。興味深いことは、第 2 例の M 部の IIc+IIa 癌の組織型、DNA ploidy、CEA 染色性が肝転移巣のそれらと一致していたことである。すなわち、M 部 IIc+IIa 癌を構成する細胞が門脈系に浸潤し、肝転移巣を形成するにいたったと思われた。一方、リンパ節転移巣の組織型が por, DNA ploidy が aneuploid、組織 CEA 染色が陰性であったことはいずれの原発巣とも類似していなかった。このことは、1) 原発巣の heterogenous な構成細胞のうち少数の細胞群がリンパ節へ転移したこと、2) 転移の過程で細胞の性格が変異したこと、3) 転移巣の内部環境により細胞の増殖形態が影響をうけたことなどの機序が推測される。Fidler ら¹⁵⁾は転移のメカニズムに関して、原発巣を構成する細胞群の一部が転移巣を構成するという選択説を提唱している。転移巣の性格および形質表現は、原発巣のそれに比べ限られているとの報告もあり¹⁶⁾、Fidler らの説を支持している。著者らの大腸癌培養細胞をヌードマウスに移植した実験においては¹⁷⁾、癌細胞は移植部位の違いにより多少とも増殖様式、性格が変化するという結果を得ており、転移巣は原発巣を構成す

る細胞の一部からなるという Fidler らの説を支持するものの、転移の過程での癌細胞の変異あるいは転移臓器からの影響をうけるために、転移巣を構成する細胞の生物学的特徴がかならずしも原発巣とは一致しない場合もありえると考えている。

再発死亡する早期胃癌がどのような生物学的特性を有しているかについては、今回は DNA ploidy パターン、組織 CEA 染色性の面より検討を行ったが、2 症例 3 病巣とも diploid と aneuploid のパターンがみられ、CEA 染色性においても陽性、陰性いずれも認められた。しかし、2 例とも ly および v が陽性であった点を考えると、早期胃癌といえども脈管侵襲を有する症例に対しては十分な術後の follow up が必要であると思われた。

本論文の要旨は第 53 回胃癌研究会 (1989 年、東京) において発表した。なお、本研究の一部は文部省科学研究費一般研究 C No. 63570602 より援助を受けた。

文 献

- 1) 丸山圭一, 平田克治, 岡林謙蔵ほか: 胃癌根治手術の成績と今後の課題—国立がんセンター外科 25 年間の成績—。臨外 44: 743—749, 1989
- 2) 貝原信明, 田村英明, 古賀成昌: 早期胃癌術後死亡原因の分析。胃と腸 19: 739—743, 1984
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取り扱い規約。金原出版, 東京, 1985
- 4) Schutte B, Reynders MMJ, Bosman FT et al: Flow cytometric determination of DNA ploidy level in nuclei isolated from paraffin-embedded tissue. Cytometry 6: 26—30, 1985
- 5) 関川浩司, 土屋敦雄, 佐藤久芳ほか: 乳癌パラフィン包埋切片を用いた flow cytometry による核 DNA 量の測定。医のあゆみ 145: 187—188, 1988
- 6) Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW et al: Method for analysis of cellular DNA content of paraffinembedded pathological material using flow cytometry. J Histochem Cytochem 31: 1333—1335, 1983
- 7) Lundberg S, Carstensen J, Rundquist I: DNA flow cytometry and histopathological grading of paraffin-embedded prostate biopsy specimens in a survival study. Cancer Res 47: 1973—1977, 1987
- 8) 岡村 健, 井口 潔, 亀川隆久ほか: 細胞悪性度からみた早期胃癌再発死。胃と腸 19: 755—761, 1984
- 9) Wiggers T, Arends JW, Verstijnen C et al: Prognostic significance of CEA immunoreactivity patterns in large bowel carcinoma

- tissue. *Br J Cancer* 54 : 409—414, 1986
- 10) 安名 主 : 胃癌患者における血清 CEA の臨床応用. *Oncologia* 21 : 73—81, 1988
 - 11) Mackay AM, Patel S, Carter S et al : Role of serial plasma C.E.A. assays in detection of recurrent and metastatic colorectal carcinomas. *Br Med J* 16 : 382—385, 1974
 - 12) 井上善博 : Carcinoembryonic antigen (CEA) 産生胃癌の生物学的特性とその発生母地に関する研究. *日消病会誌* 76 : 38—48, 1979
 - 13) 豊野 充 : 胃癌における組織内 Carcinoembryonic antigen (CEA) の局在と血清 CEA 値および予後との相関に関する研究. *日消病会誌* 82 : 1502—1511, 1985
 - 14) 名倉 宏, 堤 寛 : 癌胎児性抗原 (2) Carcinoembryonic antigen (CEA). *病理と臨* 2 : 1544—1553, 1984
 - 15) Fidler IJ, Kripke ML : Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science* 197 : 893—895, 1977
 - 16) Arends JW, Wiggers T, Verstijnen C et al : Tumor cell heterogeneity in primary and metastatic colorectal carcinoma. *Prot Biol Fluids* 31 : 587—594, 1984
 - 17) Sekikawa K, Arends JW, Verstijnen C et al : Influence of implantation site on growth, antigen expression and metastatic potential of human colonic cancer HT 29 and 5583 xwno-grafts in nude mice. *Invasion Metastasis* 8 : 238—252, 1988

Features of Recurrent Cases with Early Gastric Cancer

Koji Sekikawa, Atsuo Tsuchiya, Fumiaki Watanabe, Yoichi Kikuchi, Yoshimasa Ishii,
Yoshiro Ando, Tsuneyuki Yoshida and Rikiya Abe
Department of Surgery, II, Fukushima Medical College

Though the prognosis for patients with gastric cancer has been remarkably improved, there are still recurrence of early gastric cancer. In this study, we determined the clinicopathological features, nuclear DNA content and the location of CEA in tissue of recurrent cases with early gastric cancer. The records of 127 Japanese with early gastric cancer, who had been surgically treated in our department, were studied. The 10 year survival rates for the patients with mucosal (m) cancer and submucosal (sm) cancer was 100%, 92.8%, respectively. There were 2 cases of recurrence out of the 127 patients (1.6%). One recurrence was in a 71 year-old woman who died 5 years and 5 months after her curative operation. The other was in a 73 year-old man who died one year after his curative operation. Vessel invasion seemed to be one of the largest factors which affect the recurrence of the early gastric cancer.

Reprint requests: Koji Sekikawa Department of Surgery II, Fukushima Medical College
1 Hikariga-oka, Fukushima, 960-12 JAPAN