

## 胃癌の肝転移と腫瘍マーカー

大津赤十字病院 病理部

梶野 雅子 小野 久子 守安 岳征  
大森 康旨 西村 知己 雑賀 興慶

**Key words :** 胃癌, 腫瘍マーカー, 組織形態, 肝転移

### 【 は じ め に 】

胃癌は病理組織学的にきわめて多彩な像を示すことが知られている。生物学的には広範な肝転移を示す癌と、肝転移は認めないがリンパ節転移や腹腔内播種を示す癌に大別される。それぞれのタイプについては特徴的な組織像、臨床病理学的特性が報告されている<sup>1)2)3)</sup>。しかし前述した通り胃癌の組織像は多彩であり、一人の患者から作成した組織切片においてさえ場所によって異なる像を呈することも少なくない。今回私達は胃癌の剖検例(手術を受けなかった症例)について各種腫瘍マーカー(CEA、AFP、SCC、NSE)を測定し、転移性肝腫瘍の腫瘍容積率と組織像とを比較検討し、胃癌の肝転移と腫瘍マーカーの血中濃度との相関性について調べた。

### 【 材 料 と 方 法 】

材料：私達の検査室で実施した胃癌の剖検例15例を用いた。内訳はBorrmann II型又はIII型が8例、Borrmann IV型が5例、分類不能2例、組織型は腺癌12例、扁平上皮癌1例、未分化癌2例(小細胞癌を含む)である。

方法：肝腫瘍容積率は画像解析器(クリプト

ン40:フローベル社)又はLinear Integration法を用いて測定した<sup>4)</sup>。腫瘍容積率は求めた値を10%毎に区切って10段階に分類した。

腫瘍マーカー：CEA、AFP、SCC、NSEをRIA法で測定した。腫瘍マーカーについては各マーカー毎に単位が異なる為、統計処理に際してはそれぞれのマーカー及び測定法で得られた各症例の測定値とそれぞれのマーカーの正常範囲の平均値との商(修正値)を求め、この値を7段階の階級に分類して用いた。

統計的処理：Microsoft excelを用い、相関、重相関係数及び回帰方程式を求めた。

### 【 結 果 】

#### (I) 転移性肝腫瘍と腫瘍マーカー

図1には、画像解析器(クリプトン40:フローベル社)を用いた肝腫瘍容積率の求め方及び、表-1には腫瘍マーカーの測定値と腫瘍容積率の実測値を示した(カッコ内には統計処理に用いた修正値を示した)。CEAは他のマーカーに比べて、数値に大きなばらつきが認められた。この表で腫瘍容積率0は肝転移がないということではなく、測定不能を示している。

図-1 クリプトン40による腫瘍容積率の測定

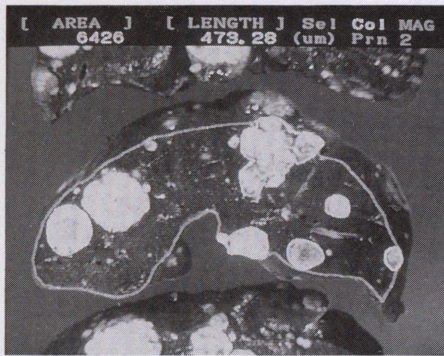


表-1 腫瘍マーカーと転移性肝腫瘍容積率

症例	CEA	AFP	SCC	NSE	腫瘍容積率 (%)
1	302.2 (7)	3.22 (2)	0.47 (1)	5.71 (2)	66.5 (7)
2	1063.7 (7)	0.24 (1)	0.07 (1)	1.8 (2)	0 (1)
3	1.4 (2)	0.27 (1)	0.53 (1)	0.7 (1)	0 (1)
4	0.33 (1)	0.17 (1)	1.33 (2)	0.69 (1)	34.1 (4)
5	34.6 (5)	0.15 (1)	0.87 (1)	4.68 (2)	3.6 (1)
6	2.16 (2)	0.05 (1)	7.67 (2)	0.66 (1)	0 (1)
7	0.4 (1)	0.3 (1)	0.87 (1)	0.42 (1)	2.7 (1)
8	2540 (7)	9 (2)	34.67 (5)	1.99 (2)	53.2 (6)
9	1.16 (2)	0.15 (1)	0.33 (1)	4.78 (2)	15 (2)
10	1.16 (2)	0.2 (1)	0.47 (1)	8.66 (2)	0 (1)
11	0.62 (1)	0.15 (1)	21.53 (4)	0.77 (1)	15.3 (2)
12	1.46 (2)	0.1 (1)	0.53 (1)	0.98 (1)	0 (1)
13	1.54 (2)	0.05 (1)	1.73 (2)	8.06 (2)	33.3 (4)
14	1.24 (2)	0.05 (1)	2.53 (2)	4.17 (2)	0 (1)
15	4.08 (2)	0.2 (1)	9.27 (2)	1.79 (2)	27.4 (3)

( ) 内は統計計算に用いた各マーカーと転移性肝腫瘍容積率の修正値

(II) 各種腫瘍マーカー間及び腫瘍容積率との  
 相関  
 各種腫瘍マーカーと転移性腫瘍容積率の相関  
 についてはAFPのみ相関が認められた(表-

2)。各種腫瘍マーカー間の相関についてはCEA  
 とAFPの間に認められ、他のマーカー間には  
 認められなかった。

表-2 各種腫瘍マーカー間及び転移性肝腫瘍容積率との相関

	CEA	AFP	SCC	NSE
CEA	1			
AFP	0.72	1		
SCC	0.1	0.4	1	
NSE	0.56	0.32	-0.02	1
腫瘍容積率	0.47	0.84	0.42	0.31

(III) 各種腫瘍マーカー (CEA、AFP、SCC、NSE) と腫瘍容積率との重相関

表-3に重回帰式 ( $Y = -4.5 - 0.31X_1 + 5.73X_2 + 0.09X_3 + 0.75X_4$ )、回帰統計及び重回帰式による腫瘍容積率 (修正値) の推定値を示した。重相関係数 R は 0.87、自由度を考慮に入れた場合 (重決定  $R_2$ ) でも 0.76 と腫瘍

マーカーの血中濃度と腫瘍容積率との間に高い相関性が得られた (重回帰式の 95% 有意水準は、 $P = 0.004 < 0.05$ )。この重回帰式で Y 値が 2 以上の場合、肝に転移があると推定出来るが、この値が大きければ、肝転移病巣はさらに大きいと推定することが出来る。

表-3 各種腫瘍マーカーと転移性肝腫瘍容積率 (修正値) との重相関及び回帰統計

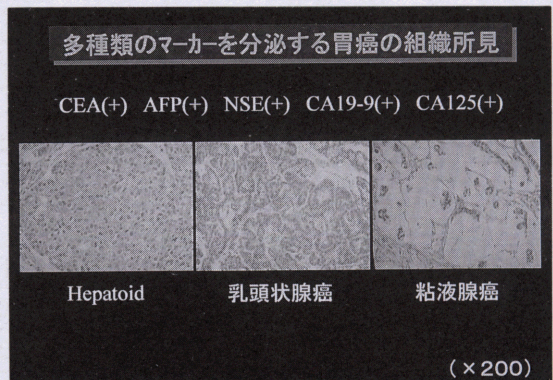
症例	肝転移	肝重量 (g)	実測値	推測値	回帰統計
1	+	4330	7	6.3	重相関 R 0.87
2	+*	1535	1	0.6	重決定 $R_2$ 0.76
3	+*	780	1	1.4	標準誤差 1.2
4	+	1530	4	1.8	観測数 15
5	+	1300	1	1.2	有意水準 $P = 0.004 < 0.05$  *肝腫瘍容積率 測定不能症例
6	+*	1115	1	1.5	
7	+	1586	1	1.7	
8	+	2050	6	6.7	
9	+	2130	2	2.1	
10	+*	1620	1	2.2	
11	+	1085	2	2	
12	-	1480	1	1.4	
13	+	1530	4	2.2	
14	-	1020	1	2.2	
15	+	685	3	2.2	

重回帰式  $Y = -4.50 - 0.31X_1 + 5.73X_2 + 0.09X_3 + 0.75X_4$

(IV) Multimarker producing tumor の病理学的特徴

私達は同一腫瘍が 3 種以上のマーカーを同時に分泌する腫瘍を Multimarker producing tumor (MPT) と命名している。この MPT の代表的な症例の組織図を図-2 に示した。図に示したようにその組織像はなかり多彩な様相を示している。又 MPT の生物学的特徴として、概ね腫瘍容積率が高い (表-3)。

図-2 Multimarker producing tumor (of the stomach)



組織像 (多彩な組織型の混在が認められる。)

(V) 各種腫瘍マーカーの組み合わせと転移性肝腫瘍容積率との重相関の意義  
 転移性肝腫瘍容積率と個々のCEA、AFP、SCC、NSEとの相関及び各マーカーのいくつ

かの組み合わせによる重相関を求めたところ前者より後者の方が腫瘍容積率とより高い相関を示すことが判明した(表-4)。

表-4 各種腫瘍マーカーと転移性肝腫瘍容積率の相関及び重相関係数

腫瘍マーカー	重相関係数	有意水準
CEA	0.47	
AFP	0.83	
SCC	0.42	
NSE	0.31	
CEA, AFP	0.85	P = 0.004 < 0.05
CEA, AFP, SCC	0.86	P = 0.002 < 0.05
CEA, AFP, SCC, NSE	0.87	P = 0.0003 < 0.05

(VI) 腫瘍マーカーの肝転移に及ぼす影響度

表-5に重回帰式とその係数の式に及ぼす有意性について示した。表-5でt値=(回帰係数の値)/(係数の標準誤差)で、tの絶対値が高い変数ほど、転移性腫瘍容積率への予測に貢献度が高いことがわかる。又P値でt値の有意性を判定することが出来る。この結果

から肝転移には、AFP、CEA、NSE、SCCの順に貢献度が高いことが判明した。又重回帰式でCEAの係数は負で、肝転移にマイナスの作用をしている点が興味深い。(即ちCEAの係数の絶対値が大であれば肝転移の起こりにくいことを示唆している。)

表-5 重回帰式  $Y = -4.50 - 0.31X_1 + 5.73X_2 + 0.09X_3 + 0.75X_4$  について各種腫瘍マーカーの肝転移に及ぼす影響度の検討

腫瘍マーカー	係数	t-値	P-値
切片	-4.5	-2.9	0.02
X <sub>1</sub> (CEA)	-0.3	-1.36	0.2
X <sub>2</sub> (AFP)	5.73	3.96	0.002
X <sub>3</sub> (SCC)	0.09	0.31	0.76
X <sub>4</sub> (NSE)	0.75	1	0.34

【 考 察 】

胃癌の肝転移に関する報告は多数あるが、これ迄の研究は主として胃癌の組織型と肝転移とに関連するものであった。分化型の乳頭状腺癌及びある種の未分化癌は肝転移を起こしやすいがスキルス型の低分化腺癌は起こりにくいと報告されている<sup>20)</sup>。又未分化癌に属するもので髄様癌、Hepatoid carcinoma of

the stomach (HCS) が肝に転移しやすいとの報告がある<sup>20)21)</sup>。胃癌の組織像は多彩で、これらの代表的な組織型以外にも扁平上皮癌が低頻度で発生する<sup>20)</sup>。しかし私達がしばしば経験する胃の進行癌では、同一症例内で全く異なった組織型が混在する場合があります、癌の組織型と肝転移の関係を厳密に比較することは困難な場合が少なくない。今回私達は胃癌がよく示す組織型(分化型)に対応すると考

えられる腫瘍マーカーの中で、腺癌型：CEA、扁平上皮癌型：SCC、小細胞未分化癌型：NSE、HCS：AFPの4マーカーを用い、肝転移との相関を多変量解析法にて検討した。転移性肝腫瘍容積率と正の相関を示した単一マーカーはAFPだけであった。他のマーカーは単一では肝腫瘍容積率と全く相関を示さなかったが、これ等のマーカーをいくつか組み合わせることによって、高い重相関が得られることが判明した。CEAとAFPの組み合わせだけでもかなり高い相関が得られた。私達は同一症例で、多数のマーカーを同時に分泌している癌をmultimarker producing tumor (MPT)と命名し、一つの臨床病理学的entity(疾患単位)ではないかと考えている。胃癌のMPTは組織学的に低分化腺癌を基本として部分的に扁平上皮癌、HCS、small cell carcinomaに類似する組織像を示し、髄様癌やHCSなどの未分化癌とも、又単なる腺癌とも異なる発生母細胞を起源としている可能性が考えられる。一方、私達の胃癌症例で肝転移をほとんど示さなかった症例はいわゆるスキルス癌で、腫瘍マーカーはCEAが高値を示すことが多かった。

### 【ま と め】

以上のように胃癌の肝転移の起こりやすさとCEA、AFP、SCC、NSE等の腫瘍マーカーとの間に高い重相関が得られたことから、腫瘍マーカーの回帰直線から逆に肝転移の有無が80%以上の確率で予測可能であることが判明した。腫瘍組織型では低分化腺癌を基本とした、多彩な像を示すものに肝転移形成能の高いことが判明した。

### 【文 献】

1) Fuchs CS and Mayer RJ : Gastric carcinoma. *N. Engl J. Med* 333 : 32~41, 1995.

- 2) Ming SC : Gastric carcinoma : A pathological classification. *Cancer* 39 : 2475~2485, 1977.
- 3) Sugano H, Nakamura K, and Kato Y : Pathological studies of human gastric cancer. *Acta. Pathol. Jpn.* 32 (Suppl 2) : 329~347, 1982.
- 4) 小野久子、守安岳征、大森康旨、西村知己、雑賀興慶 : 肝腫瘍容積率の測定法、医学検査43 : 1474~1478, 1994.
- 5) Maehara Y, Sakaguchi Y, Moriguchi S, Orita H, Korenaga D, Kohnoe S, and Sugimachi K: Signet ring cell carcinoma. *Cancer* 69 : 1645~1650, 1992.
- 6) Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H, Makino M, Kawasumi H, and Koga S: High Incidence of liver metastasis in gastric cancer with medullary growth pattern. *J. Surg. Oncol.* 28 : 195~198, 1985.
- 7) Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, and Aizawa M : Hepatoid adenocarcinoma of the stomach : An analysis of seven cases. *Cancer* 58 : 119~126, 1986.
- 8) Nagai E, Ueyama T, Yao T, and Tsuneyoshi M : Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Cancer* 72 : 1827~1835, 1993.
- 9) Mori M, Iwashita A, and Enjoji M : A clinicopathologic analysis of 28 cases : Adenosquamous carcinoma of the stomach, A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer* 57 : 333~339, 1986.
- 10) Callery CD, Sanders MM, Pratt S, and Turnbull AD : Squamous cell carcinoma of the stomach : A study of four patients with comments on histogenesis. *J. Surg. Oncol.* 29 : 166~172, 1985.