

大腸粘膜下層癌 (sm 癌) のリンパ節転移危険因子に関する検討

東京女子医科大学 東医療センター 外科, *病院病理科 (指導: 小川健治教授)

ワタナベ	キヨ	ヨシマツ	カズヒコ	イシバシケイイチロウ	ヨコミゾ	ハジメ	ヨシダ	キヨヒト
渡邊	清・吉松	和彦・石橋敬一郎・横溝	肇・吉田	淳仁				
カツベ	タカオ	ナリタカ	ヨシヒコ	アイバ	モトヒコ	オガワ	ケンジ	
勝部	隆男・成高	義彦・相羽	元彦*	小川	健治			

(受理 平成 18 年 4 月 25 日)

Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Submucosal Invasive Colorectal Cancer

Kiyo WATANABE, Kazuhiko YOSHIMATSU, Keiichiro ISHIBASHI,
Hajime YOKOMIZO, Kiyohito YOSHIDA, Takao KATSUBE,
Yoshihiko NARITAKA, Motohiko AIBA* and Kenji OGAWA

Department of Surgery and *Department of Surgical Pathology,
Tokyo Women's Medical University Medical Center East

The risk factors for lymph node metastasis, which are important for designing therapeutic strategies, were investigated in patients with submucosal invasive colorectal cancer.

Seventy patients with submucosal invasive colorectal cancer were included in this study. The patients were divided into two groups based on lymph node metastasis, i.e., 64 patients without nodal metastasis and 6 patients with nodal metastasis. Comparison of clinicopathological findings between the two groups showed that the occurrence of lymph node metastasis was associated with lymphatic invasion, histological heterogeneity, and histological types other than well-differentiated adenocarcinoma at the invasive margin of the cancer. The rate of lymph node involvement were 100% (2/2) in the patients with all three of these factors, 30.0% (3/10) in patients with two factors, respectively. Whereas, none of the patients without any of these factors had lymph node metastasis.

From the results described above, the following three risk factors for lymphatic metastasis by submucosal invasive colorectal cancer were identified: 1) lymphatic invasion, 2) histological heterogeneity, and 3) histological types other than well-differentiated adenocarcinoma at the invasive margin.

Key words: submucosal (sm) invasive colorectal cancer, lymph node metastasis

緒 言

早期大腸癌に対する内視鏡治療の進歩は著しく、リンパ節転移がなければ、ほとんどの症例で内視鏡的粘膜切除術による根治が可能である¹⁾。このリンパ節転移は、粘膜内癌 (m 癌) ではなく、粘膜下層癌 (sm 癌) では約 10% の症例にみられる²⁾。言い換えれば、sm 癌でも 9 割の症例は内視鏡治療で根治できるわけで、大腸 sm 癌のリンパ節転移を正確に診断、予測することはその治療法の決定に極めて重要である。

そこで本研究では、大腸 sm 癌におけるリンパ節転移陽性例と陰性例の臨床病理学的所見を比較し、リンパ節転移の危険因子について検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は 1989～2001 年までに東京女子医科大学東医療センター外科で経験した大腸 sm 癌のうち、病理組織学的に詳細な評価が可能であった 70 例である。内訳は外科的切除 52 例と経過観察期間を通して局所再発やリンパ節転移がない内視鏡的粘膜切除 18 例である。

平均観察期間は 34.6 ± 32.7 ヶ月で、肉眼的形態は Ip 10 例, Isp 22 例, Is 10 例, IIa 18 例, IIa + IIc 9 例, IIc 1 例であった。

2. 方法

対象をリンパ節転移陽性 6 例 (リンパ節転移率

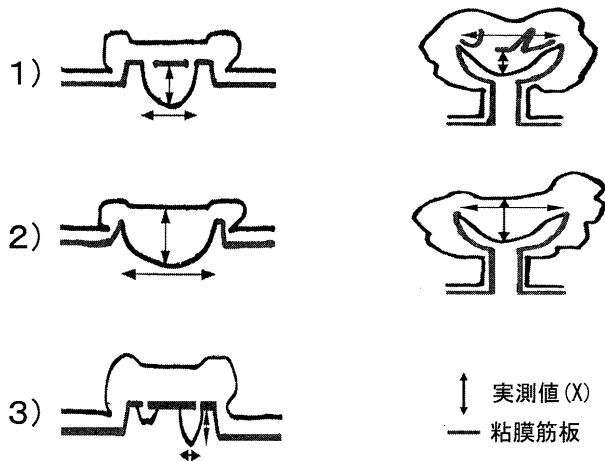


図 絶対分類による sm 浸潤量の計測方法 (第 56 回大腸癌研究会)

- 1) sm 浸潤領域内に粘膜筋板が残存する病変では、粘膜筋板を計測基点とする。
- 2) sm 浸潤領域内に粘膜筋板が認められない病変では、sm 浸潤部最表層を計測基点とする。
- 3) sm 浸潤領域が複数存在する病変では、最深領域の sm 浸潤量を計測する。

実測値 (X) : sm1 ; $X \leq 500\mu\text{m}$, sm2 ; $500 < X < 1,000\mu\text{m}$, sm3 ; $1,000\mu\text{m} \leq X$.

8.6%)と陰性 64 例の 2 群に分け、性別、平均年齢、以下切除した腫瘍の最大腫瘍径・肉眼型・発育形態³⁾・組織型・腫瘍先進部の組織型・組織形態学的多様性⁴⁾の有無・簇出⁵⁾の有無・脈管侵襲の有無・sm 浸潤領域内の粘膜筋板の残存の有無・深達度⁶⁾⁷⁾・平均 sm 浸潤距離について比較検討した。なお陽性 6 例は全例腸管傍リンパ節に転移を認めるのみであった。深達度は絶対分類⁶⁾および工藤分類⁷⁾による相対分類⁷⁾で分類した。sm 浸潤距離は第 56 回大腸癌研究会で提示された計測方法に準じ、粘膜筋板が同定できず測定困難な症例は腫瘍上縁より測定した(図)。なお、臨床病理学的所見の記載は大腸癌取扱規程⁸⁾に準じた。

検定は t 検定および χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

性別、平均年齢、以下切除した腫瘍の最大腫瘍径・肉眼型・発育形態・組織型・簇出の有無・静脈浸襲の有無・sm 浸潤領域内の粘膜筋板の残存の有無とリンパ節転移との間に関連は認めなかった。深達度について、絶対値分類、相対値分類それぞれに比較したが、ともにリンパ節転移との間に関連はなかった。平均 sm 浸潤距離も陽性例 $3,959 \pm 2,388\mu\text{m}$ 、陰性例 $3,166 \pm 2,212\mu\text{m}$ で、深達度と同様両者に差はな

かった。腫瘍先進部の組織型は高分化腺癌とそれ以外(中分化、低分化、粘液癌)に分けて比較し、リンパ節転移陽性例に高分化腺癌以外のものが多かった($p = 0.0115$)。組織形態学的多様性は、リンパ節転移陽性例に多様性ありが多かった($p = 0.0450$)。リンパ管侵襲は、リンパ節転移陽性例にリンパ管侵襲陽性例が多かった($p < 0.0001$) (表 1)。

以上より、大腸 sm 癌におけるリンパ節転移の危険因子として、①リンパ管侵襲陽性、②組織形態学的多様性あり、③先進部の組織型が高分化腺癌以外の、の 3 因子が抽出されたが、各因子のリンパ節転移率は 66.7% (4/6 例)、30.0% (3/10 例)、20.0% (6/30 例)であった。また、3 因子をすべて認める症例のリンパ節転移率は 100% (2/2 例)、2 因子あるものでは 30.0% (3/10 例)であった。反対に、3 因子ともに認めない症例、つまりリンパ管侵襲陰性、組織形態学的多様性なし、先進部の組織型が高分化腺癌の症例では、39 例中リンパ節転移は 1 例も認めなかった(表 2)。

考 察

大腸癌取扱い規約⁸⁾では、sm 癌の内視鏡的粘膜切除術後、リンパ節郭清と追加腸切除を必要とする条件、つまりリンパ節転移の危険因子として、明らかな脈管内癌浸潤、低分化腺癌あるいは未分化癌、断端までの massive な癌浸潤、より深い粘膜下層浸潤を挙げている。しかし、これらに従って追加手術を行っても、リンパ節転移がみられるのは約 10%²⁾で、適正な治療にはさらなる症例の絞り込みが必要である。

そこで本研究では、そのリンパ節転移をより正確に診断、予測するため、臨床病理学的所見の詳細な検索からリンパ節転移の危険因子を再検討してみた。

リンパ管あるいは静脈への浸潤は癌のリンパ節転移や遠隔転移への入り口で、転移を推定する重要な因子である⁶⁾。早期大腸癌でもリンパ管侵襲とリンパ節転移は関連するとの報告が多く²⁾⁹⁾¹⁰⁾、自験例でもリンパ節転移陽性例にリンパ管侵襲陽性例が有意に多くみられた。リンパ管侵襲陽性例のリンパ節転移率は 66.7% で、このリンパ管侵襲の存在がリンパ節転移の第一の危険因子に上げられる。

大腸癌では組織型は、量的優位性に基づいて診断されるため³⁾、部分的に分化度の低い component が混在しても高分化腺癌と診断されることが多い。自験例でも高分化腺癌が多く、リンパ節転移との間に

表 1 大腸 sm 癌の臨床病理学的因子

	リンパ節転移		p value
	陽性例 (%) n = 6 (8.6)	陰性例 (%) n = 64 (91.4)	
性別			
男性	5	19	
女性	1	45	ns
平均年齢 (歳)	64.2 ± 14.9	65.2 ± 10.4	ns
最大腫瘍径 (mm)	20.0 ± 16.0	20.4 ± 6.7	ns
肉眼型			
隆起型	5 (7.1)	38 (54.3)	
表面型	1 (1.4)	26 (37.1)	ns
発育形態			
polypoid	4 (5.7)	29 (41.4)	
non polypoid	2 (2.9)	35	ns
組織型			
高分化腺癌	3 (4.3)	43 (61.4)	
上記以外	3 (4.3)	21 (30.0)	ns
中分化腺癌	1	20	
低分化腺癌	2	0	
粘液癌	0	1	
先進部組織型			
高分化腺癌	0 (0.0)	40 (57.1)	
上記以外	6 (8.6)	24 (34.3)	p = 0.0115
中分化腺癌	2	20	
低分化腺癌	2	0	
粘液癌	2	4	
組織形態学的多様性			
なし	3 (4.3)	57 (81.4)	
あり	3 (4.3)	7 (10.0)	p = 0.0450
簇出			
なし	3 (4.3)	50 (71.4)	
あり	3 (4.3)	14 (20.0)	ns
リンパ管侵襲			
ly (-)	2 (2.9)	62 (88.5)	
ly (+)	4 (5.7)	2 (2.9)	p < 0.0001
静脈侵襲			
v (-)	4 (5.7)	58 (82.9)	
v (+)	2 (2.9)	6 (8.6)	ns
粘膜筋板			
mm (-)	3 (4.3)	38 (54.3)	
mm (+)	3 (4.3)	25 (37.1)	ns
深達度分類			
絶対分類			
sm1	0 (0.0)	4 (5.7)	
sm2	0 (0.0)	3 (4.3)	
sm3	6 (8.6)	57 (81.5)	
相対分類			
sm1	0 (0.0)	18 (25.7)	
sm2	2 (2.9)	20 (28.6)	
sm3	4 (5.7)	26 (37.1)	ns
平均 sm 浸潤距離 (μm)	3,959 ± 2,388	3,166 ± 2,212	ns

mm (-) : 粘膜筋板を認めない症例, mm (+) : 粘膜筋板を認める症例.

関連はなかった. そこで先進部組織型と組織形態学的多様性に注目した. 先進部組織型を高分化腺癌とそれ以外に分けて比較したところ, リンパ節転移陽性例に有意に高分化腺癌以外の組織型が多く, さらに組織形態学的多様性のあるものも多くみられた.

リンパ節転移率も各 20.0, 30.0% で, この結果は主組織型よりも癌先進部の組織型がよりリンパ節転移に関連するとの報告¹¹⁾¹²⁾や組織学的多様性がある場合に転移率が高いとの報告⁴⁾に一致し, これらが第 2, 第 3 の危険因子として挙げられる.

表2 大腸 sm 癌におけるリンパ節転移危険因子

危険因子	リンパ節転移陽性率 % (例)
1. リンパ管侵襲 (+) 症例	66.7 (4/ 6)
2. 組織形態学的多様性 (+) 症例	30.0 (3/10)
3. 先進部組織型 高分化型以外の症例	20.0 (6/30)
3 因子の検討	
上記の 3 因子をすべて認める症例	100.0 (2/ 2)
上記の 2 因子を認める症例	30.0 (3/10)
上記の 3 因子とも認めない症例	0.0 (0/39)

今回の検索では、上記以外に有意な危険因子となり得る臨床病理学的因子はなかった。しかし深達度に関しては、一般にわずかな sm 浸潤ではリンパ節転移はなく、浸潤距離や浸潤量に伴ってその危険性は増加するとされ⁶⁾、大腸癌取扱い規約⁸⁾でも危険因子に挙げられている。大腸 sm 癌の深達度分類は、工藤分類⁷⁾、Haggitt 分類¹³⁾といった相対分類から、癌の sm 浸潤距離や浸潤量を絶対値で表現する絶対分類⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾へ移行しつつある。自験例で粘膜筋板から浸潤先端部までの sm 浸潤距離を計測し、それに基づく絶対分類⁶⁾を行ってみると、sm 浸潤距離、深達度ともにリンパ節転移と有意な関連はなかったが、浸潤距離の浅い sm1、sm2 ではリンパ節転移は認めなかった。他方、相対分類⁷⁾では、sm1 にはなく sm2 に転移を認めた。大腸 sm 癌には Ip 型・Isp 型が多く、これらは相対分類で sm1 でも絶対分類では sm3 に相当することも想定される。この深達度分類については、上記の形態の違いなども考慮した分類¹⁶⁾¹⁷⁾も作製されつつあり、判定基準の適性化とともにリンパ節転移の予測にも有用と期待される。

以上、大腸 sm 癌のリンパ節転移危険因子として、リンパ管侵襲陽性、組織形態学的多様性あり、先進部の組織型が高分化腺癌以外の 3 因子が抽出された。そして、この 3 因子をすべて認める症例のリンパ節転移率は 100%、2 因子あるものでは 30.0%、3 因子とも認めない症例にリンパ節転移はなかった。sm 癌の内視鏡的粘膜切除術後、リンパ節郭清を目的に追加手術を考慮する場合、1 因子でもあれば追加の手術を考慮すべきであるが、informed consent の際にはこうしたデータを提示し、よく相談し、追加手術をするかどうか決定することが重要である。こうした危険因子を組み合わせてその適応を決定することが重要である。

結 論

大腸 sm 癌のリンパ節転移の危険因子について臨

床病理学的所見の詳細な検索から再検討した結果、①リンパ管侵襲陽性、②組織形態学的多様性あり、③先進部の組織型が高分化腺癌以外、の 3 因子が抽出された。

文 献

- 1) Kato H, Haga S, Endo S et al: Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: Implications for the assessment of respectability. *Endoscopy* **33**: 568-573, 2001
- 2) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一ほか: sm 癌細分類から見た転移性大腸 sm 癌の実態 アンケート調査集計報告. *胃と腸* **29**: 1137-1142, 1994
- 3) 下田忠和, 池上雅博, 栗栖義賢ほか: 表面型起源大腸癌の病理学的特徴. *胃と腸* **30**: 141-147, 1995
- 4) 白水雄雄, 磯本浩晴, 諸富立寿ほか: 大腸癌における組織形態学的多様性の意義. *日本大腸肛門病会誌* **45**: 855-862, 1992
- 5) 今井 環: 人体癌腫発育状況の形態学的考察. *福岡医誌* **45**: 72-102, 1952
- 6) 小林正明, 渡辺英伸, 前尾征吾ほか: 大腸 sm 癌の新しい sm 浸潤度分類からみた組織異型度・発育先進部簇出像と脈管侵襲・リンパ節転移との相関. *胃と腸* **29**: 1151-1160, 1994
- 7) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡ほか: 大腸 sm 癌の sm 浸潤の分析と治療方針. *胃と腸* **19**: 1349-1356, 1984
- 8) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 第 6 版. 金原出版, 東京 (1998)
- 9) 池上雅博, 劉 鉄成, 山下伸子ほか: 大腸 sm 癌における転移と脈管侵襲との関係および脈管侵襲の病理組織診断上の問題点. *早期大腸癌* **5**: 449-457, 2001
- 10) 笹富輝男, 白水雄雄, 荒木靖三ほか: 大腸 sm 癌の簇出—とくに脈管侵襲・リンパ節転移との関係について. *早期大腸癌* **5**: 465-469, 2001
- 11) Coverlizza S, Risio M, Ferrari A et al: Colorectal adenomas containing invasive carcinoma: Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer* **64**: 1937-1947, 1989
- 12) 望月英隆, 長谷和生, 柳生利彦: 大腸 sm 癌における先進部組織異型度とリンパ節・遠隔転移. *胃と腸* **29**: 1143-1150, 1994
- 13) Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE et al: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* **89**: 328-336, 1985
- 14) 岡部 聡: 大腸 sm 癌の転移のリスクファクターに関する検討. *日本大腸肛門病会誌* **47**: 564-575, 1994
- 15) 田中信治, 春間 賢: sm 大腸癌の根治的内視鏡治療の適応—どのような sm 癌に外科的追加腸切除(リンパ節郭清)が必要か. *消化器外科* **19**: 299-309, 1996
- 16) Minamoto T, Mai M, Ogino T et al: Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. *Am J Gastroenterol* **88**: 1035-1039, 1993
- 17) 林田啓介, 磯本浩晴, 白水雄雄ほか: 大腸 sm 癌の検討—とくに脈管侵襲と簇出について—. *日本大腸肛門病会誌* **40**: 119-126, 1987