日消外会誌　27（1）：17～22，1994年

早期胃癌におけるリンパ節転移のrisk factor
—内視鏡的切除の適応に関する検討—

石川県立中央病院一般消化器外科
八木　真悟　　川上　卓久　　田中　松平
横山　浩一　　龍沢　泰彦　　伴登　宏行
山田　哲司　　北川　　晋　　中川　正昭

早期胃癌のリンパ節転移のrisk factorを検討することで，内視鏡的切除の適応を求めた．対象は1976年1月から1992年12月までに当科で手術経験した早期胃癌572例である．52例（9.1%）でリンパ節転移陽性であった．統計学的に有意にリンパ節転移陽性のriskであったものは，脈管侵襲，深達度，大きさ，組織型であった．間質量，肉眼型で傾向がみられた．占居部位，INF，潰瘍病変はrisk factorとはならなかった．Major factorとして① 脈管侵襲陽性，特にリンパ管侵襲陽性，② 深達度sm，③ 大きさ2cm以上，④ 組織型でtub2, por, sigが考えられ，minor factorとして⑤ 間質量intermediate, scirrhous，⑥ 肉眼型で隆起型と混合型が考えられた．したがって術前診断の容易性，手技上の安全性，治癒度からみて，① 大きさ2cm以下，② 組織型でpap, tub1が，早期胃癌での内視鏡的切除の，必要十分な条件と考える．

Key words: early gastric cancer, risk factor for lymph node involvement, endoscopic resection

緒　言

早期胃癌の治療成績は一般にきわめて良好である．しかしながら，早期胃癌であっても10～20%[1)~4)]はリンパ節転移があることも事実である．近年，早期胃癌に対する縮小手術や，内視鏡的切除術が提唱され，その適応がさまざまな施設で検討，報告されている．内視鏡的に治癒切除を可能にするにあたって，適応の中でも，最も問題となるのがリンパ節転移の有無であろう．当科では，早期胃癌に対しては原則として，第2群リンパ節郭清を含む胃切除術を標準術式として行ってきた．これら，手術対象の早期胃癌におけるリンパ節転移のrisk factorを検討することによって，当科における内視鏡的切除術の適応を考案したので報告する．

対象および方法

対象は1976年1月～1992年12月までに，当科で手術治療した早期胃癌572例である（**Table 1**）．これは，同時期の胃癌切除総数1551例の36.9%に相当する．男性405例，女性167例．平均年齢58.3±11.9歳であり，基本的に全例に第2群リンパ節郭清を含む胃切除術を行った．早期胃癌に占めるリンパ節転移陽性（以下，n(＋)と略記）例は52例（9.1%）であった．男性31例（7.7%），女性21例（12.6%），平均年齢56.7±12.1歳であった．これらに対して，病理組織学的に早期胃癌全体から検討を加えた．なお，統計学的方法として2群間の平均値の差の検定にはT-test，多群間の独立性の検定にはχ^2-testを用い，危険率(P)0.01以下を有意，0.1以下を傾向ありと判定した．

Table 1　Case of Early gastric cancer and node-positive cancer

Sex	Early gastric cancer	Node-positive
Male	405	31（7.7%）
Female	167	21(12.6%)
Total	572	52（9.1%）
Mean Age	58.3±11.9	56.7±12.1

IPCH（1976. 1～1992. 12）

結　果

早期胃癌のリンパ節転移の有無に対して，性および年齢にて検討を行ったが，いずれも統計学的有意差は認めなかった．

＜1993年10月13日受理＞別刷請求先：八木　真悟
〒920　金沢市南新保町ヌ—153　石川県立中央病院

占居部位別では，n(＋)例は上部（以下，C と略記）38例中3例（7.9%），中部（以下，M と略記）329例中30例（9.1%），下部（以下，A と略記）205例中19例（9.3%）となった．C, M, A 各占居部位で n(＋)に対する有意差は認めなかった（**Table 2**）．

浸潤増殖像(infiltrative growth, 以下，INF と略記）とリンパ節転移をみると，INFα が261例中19例（7.3%），INFβ が273例中27例(9.9%)，INFγ が35例中6例(17.1%)と n(＋)に対する有意差は認めなかった(p＝0.137)（**Table 3**）．なお，以下の検討も含めて，不明例は除外して統計学的な検定を行った．

Table 2　Location and node-positive case of early gastric cancer

Location	Early gastric cancer	Node-positive
A	205	19(9.3%)
M	329	30(9.1%)
C	38	3(7.9%)

(χ^2-test　N.S)

Table 3　INF (Infiltrative growth) and node-positive case of early gastric cancer

INF	Early gastric cancer	Node-positive
α	261	19(7.3%)
β	273	27(9.9%)
γ	35	6(17.1%)

(χ^2-test N.S) except for unknown case

Table 4　Stromal type and node-positive case of early gastric cancer

Stroma	Early gastric cancer	Node-positive
medullary	192	12(6.3%)
intermediate	353	37(10.5%)
scirrhous	15	3(20.0%)

(χ^2-test p＝0.093) except for unknown case

Table 5　Depth and lymph node metastasis of early gastric cancer

Depth	Early gastric cancer	Node-positive				
		n1	n2	n3	n4	n(＋)
m	326	6	3	0	0	9(2.8%) *
sm	246	34	7	1	1	43(17.5%) *
Total	572	40	10	1	1	52(9.1%)
		96.2%				

(χ^2-test　* p<0.00001)

間質量では intermediate, scirrhous type に，リンパ節転移が多い傾向にあった（p＝0.093）（**Table 4**）．

深達度とリンパ節転移の有無を比較すると，粘膜層（mucosal layer 以下，m と略記）までの深達度が326例中9例，粘膜下層（submucosal layer 以下 sm と略記）までが246例中43例であった．それぞれ2.8%，17.5%で，sm 癌は m 癌に比べて有意に n(＋)が多かった(**Table 5**)．m 癌でリンパ節転移陽性例のうち，潰瘍病変（ulceration 以下，U1と略記）を有したものは2例（22.2%）に認められた．一方，sm 癌では16例（37.2%）で U1陽性であったが，これらは統計学的には有意な差ではなかった．m 癌でも3例に2群リンパ節（以下，n2と略記）転移を認めたが，これは m の早期胃癌の0.9%にすぎなかった．3群4群リンパ節(以下，それぞれ n3, n4と略記）転移も各1例ずつ存在したが，52例中50例（96.2%）までが n2転移以下であった．なお今回は，sm 癌の深達度をさらに細分化する検討は行わなかった．

脈管侵襲に注目すると，リンパ管侵襲（lymphatic invasion 以下，ly と略記），静脈侵襲(venous invasion 以下，v と略記)ともにリンパ節転移の有無に対する有意差が認められ，脈管侵襲が高度となるにしたがってリンパ節転移の危険も増加することが判明した．しかも，このことは ly にてより顕著であった(p<0.0001)（**Table 6**）．n(＋)の m 癌のうち脈管侵襲陽性は2/9例（22.2%）で，sm 癌は33/43例（76.7%）と，後者で有意に多かった（p<0.01）．しかし，m 癌と sm 癌で，脈管侵襲のリンパ節転移に対する危険率は同一であった（p<0.0001）（**Table 7**）．

Table 6　Lymphatic and venous invasion of node-positive cases in early gastric cancer

		Early gastric cancer	Node-positive
ly	0	476	17(3.5%)
	1	63	15(23.8%)
	2	18	11(61.1%)
	3	13	9(69.2%)
			(2×4　χ^2-test　p<0.0001)
v	0	549	39(7.1%)
	1	15	9(60.0%)
	2	8	4(50.0%)
	3	0	0
			(2×3　χ^2-test　p<0.001)

ly : lymphatic invasion, v : venous invasion
except for unknown case

Table 7 Relationship between lymph node involvement and lymphatic and venous invasion of "sm" and "m" in depth

sm (245)	Node-negative (202)	Node-positive (43)
ly(−) and v(−)	143	10
ly(+) or v(+)	59	33
	(χ^2-test $p<0.0001$)	
m (325)	**Node-negative (316)**	**Node-positive (9)**
ly(−) and v(−)	314	7
ly(+) or v(+)	2	2
	(χ^2-test $p<0.0001$)	

except for two unknown cases of invasion

Table 8 Size and lymph node metastasis of early gastric cancer

Node-positive case (n= 52)	0.7—14.5(4.6±2.6) cm	*
Node-negative case (n=520)	0.3—12.0(2.7±1.8)	
All case(572)	0.3—14.5(2.9±2.2) (mean±S.D)	

(T-test *$p<0.01$)

切除標本での組織学的大きさとリンパ節転移の有無を検討すると，n(+)例の平均が4.6±2.6cmであるのに対してn(−)例は2.7±1.8cmであり，n(+)例が有意に大きかった（$p<0.01$）(**Table 8**).

組織型では早期胃癌でのn(+)に対して有意差が認められた．特に中分化管状腺癌（moderately differentiated tubular adenocarcinoma 以下，tub2と略記），低分化腺癌（poorly differentiated adenocarcinoma 以下，porと略記），印環細胞癌（signet-ring cell carcinoma 以下，sigと略記）ではリンパ節転移陽性例の早期胃癌に占める割合がそれぞれ10.6%，14.4%，10.7%となり，他の組織型に比べてn(+)が多かった（**Table 9**）．組織型と1群リンパ節（以下，n1と略記）転移陽性，n2転移陽性間では差は認めなかった．ここで早期胃癌における組織型および大きさと，リンパ節転移陽性例との関係をみると，2.5cm以下の組織型で，乳頭腺癌(papillary adenocarcinoma 以下，papと略記)，高分化管状腺癌（well differentiated adenocarcinoma 以下，tub1と略記)の早期胃癌にはリンパ節転移はみられなかった．またm癌に限れば，3.5cm以下のtub2，porにおいてもリンパ節転移は認められなかった（**Fig. 1**）.

Table 9 Histology and node-positive case of early gastric cancer

Histology	Early gastric cancer	Node-positive
Pap	69	6(8.7%)
Tub1	151	3(2.0%)
Tub2*	113	12(10.6%)
Por*	132	19(14.4%)
Sig*	103	11(10.7%)
Muc	4	1(25.0%)

(χ^2-test *$p<0.01$) except for one unknown case

Fig. 1 Relationship between size and histology of node-positive early gastric cancer: No node-positive cases at area of oblique line (m: mucosal cancer. s: submucosal cancer)

Histology / Size	pap	tub1	tub2	por	sig	muc
～2.0			s	sss	s mm	
2.1～2.5			sss	s	s	
2.6～3.0	ss	s	s	ssss	ss mm	
3.1～3.5						
3.6～ (cm)	sss m	ss	ssssss mm	ssssssssss m	ss m	s

肉眼型をその主体から隆起(I, I+IIa, IIa, IIa+IIc)，平坦（IIb主体），陥凹型（IIc+IIa, IIc, IIc+III, III+IIc）に分類すると，各型および各肉眼型では有意差は認めなかったが，I型(13.9%)と，いわゆる混合型のIIa+IIc型(12.7%)，IIc+III型(12.4%)はn(+)が多い傾向にあった．I+IIa型（50.0%），IIc+IIa型(15.2%)は早期胃癌症例数がそれぞれ2例，13例と少なかったため判定不能と考えた（**Table 10**）.

U1の有無に関する検討では，リンパ節転移に対する有意差は得られなかった．また，n(+)群においてU1の有無と組織型に関して検討を行ったが，両者間に有意な相関は認められなかった（**Fig. 2**）.

考　察

一般にリンパ節転移陽性早期胃癌は，早期胃癌のおよそ10～20%[1)~4)]を占めるといわれている．また，早期胃癌のうちm癌の比率は0.6～11%と低く，sm癌は14.2～26.8%と報告されている[1)~6)]．当科ではm癌2.8%，sm癌17.5%，全体で9.1%となり，諸家の報告とほぼ一致した．

早期胃癌の組織型をpap, tub1, tub2を分化型，por

Table 10 Gross appearance and lymph node involvement of early gastric cancer

Gross appearance		Early gastric cancer	Node-positive
Elevated	I	36	5(13.9%)
	I＋IIa	2	1(50.0%)
	IIa	56	2(3.6%)
	IIa＋IIc	63	8(12.7%)
	total	157	16(10.2%)
Flat	IIb	30	2(6.7%)
Retracted	IIc＋IIa	13	2(15.2%)
	IIc	236	17(7.2%)
	IIc＋III	105	13(12.4%)
	III＋IIc	19	2(10.5%)
	total	373	34(9.1%)

(χ^2-test　N.S) except for unknown case

Fig. 2 Relationship between Ulceration and histology of node-positive early gastric cancer : No significant difference in both (m : mucosal cancer, s : submucosal cancer)

Histology	pap	tub1	tub2	por	sig	muc
U1(+)	s	s	sssss	ssssss ss	s mm	
U1(-)	ssss m	ss	sssss mm	ssssss ssss m	sssss mmm	s

sig, 膠様腺癌 (mucinous adenocarcinoma 以下，muc と略記) を未分化型とした報告にもとづくと，両者においてリンパ節転移の差はないとする意見が多い[1)~3)]．一方，tub1, sig にはリンパ節転移が少なく，tub2, por に多いとの報告もある[6)7)]．

リンパ節転移と肉眼型との関係は，隆起型に多いとする報告，陥凹型に多いとする報告[2)7)]，IIa＋IIc 型，さらに IIc＋III 型，IIc＋IIa 型などの混合型に多いとする報告などさまざまである[4)8)]．

リンパ節転移と腫瘍径との関係は，腫瘍が大きくなればなるほど転移が増加するとされている．また一般に，1.0cm 未満の早期胃癌にはリンパ節転移がみられないと考えられている[3)]．しかし自験例で，最大径0.8 cm の IIc＋III 型が 3 群リンパ節転移陽性であった．

最近は，早期胃癌に対して局所切除や内視鏡的切除などの縮小手術が数多く施行されている．なかでも内視鏡的治療では，根治が絶対条件であり，当然のごとく，リンパ節転移のない胃癌を適応とすべきである．また，手技的に可能なことと，適応とはおのずから異なることも容易に理解されよう．したがって，リンパ節転移のない早期胃癌を選定することが非常に重要な問題である．

自験例における検討では，n(＋)例の risk factor は脈管侵襲，深達度，大きさ，組織型であった．間質量，肉眼的には傾向がみられたが，占居部位，INF，潰瘍病変 (U1) は risk factor とはならなかった．すなわち，major risk として，①脈管侵襲陽性，特にリンパ管侵襲陽性，② 深達度 sm，特に隆起型の sm 癌，③大きさ 2cm 以上，④組織型では tub2, por, sig, が考えられ，minor risk として，⑤間質量で intermediate, scirrhous type, ⑥肉眼型で隆起型と混合型があげられる．Major risk のうち，治療前に容易に検索可能なものは，組織型，大きさであるし，深達度は，内視鏡的に推定し，飲水法超音波検査，超音波内視鏡検査でかなりの正診率で診断可能である．したがって，まず組織型，大きさ，深達度に着目して適応を考えるのが適当と判断した．

早期胃癌に対する内視鏡的治療の適応として，多田ら[9)]は2cm 以下の U1(－)で深達度 m の高分化腺癌と報告した．また，田尻ら[10)]は①2cm 以下の IIa, ② focal cancer, ③2cm 以下の胃炎類似分化型癌，④ m の隆起型癌，梨本ら[11)]は①2cm 以下の隆起型 m 癌，②2cm 以下の IIb 型 m 癌，③1cm 以下の IIc 型，U1(－)，分化型 m 癌，竹腰ら[12)]は①2cm 以下の分化型 IIa，②1cm 以下 U1(－)の分化型 IIc ③胃底腺領域以外の5mm 以下 U1(－)未分化型 IIc と報告している．ところで，小黒ら[13)]のリンパ節転移がないと報告するタイプに，当科の症例を照合すると，13例がリンパ節転移陽性であった．52例のリンパ節転移陽性例中じつに25%が偽陰性となったことになる(**Table 11**)．これらの組織型をみると tub2, por, sig の占める割合は，13例中12例 (92.3%)にも達した．逆にいえば，組織型を考慮することで偽陰性はわずか 1 例 (1.9%) となるということである．このことは，適応を決定するにあたって，組織型を考慮することが極めて重要であることを示唆している．報告に多い分化型，未分化型で区別するのではなく，分化型でも中分化型は低分化型，未分化型と同様の範ちゅうに入るとして，適応を決定したほうがよいと考える．

早期胃癌の内視鏡的治療成績が，開腹手術の治療成績に劣っても，問題となろう．自験例では，52例中50例 (96.2%) までが 2 群リンパ節転移以下であった．当科では早期胃癌に対して原則として，第 2 群までの

Table 11 Node-positive cases in our hospital categorized Node-negative early gastric cancer reported by National Cancer Center[13)]

Node-negative cases reported by National Cancer Center			Ishikawa prefectural central hospital				
gross appearance	Depth	Size	node(+)	INF	ly	v	histology
I	m	free	1	β	0	0	por
			1	β	0	0	pap
IIa	m, sm	≦2cm					
IIb・UI(−)	m	free	1	β	0	0	sig
IIc・UI(−)			2	β	1	1	tub2
			2	β	0	0	sig
			1	β	1	0	tub2
			1	β	0	0	sig
	sm	≦3cm	1	α	0	0	por
			1	γ	2	0	por
			1	β	1	0	por
			2	β	2	0	sig
			1	β	2	0	por
IIb・UI(+)	m	≦2cm	1	α	0	0	sig
IIc・UI(+)							

リンパ節郭清を行ってきた．したがって，当科の早期胃癌の96.2%は治癒切除となり，手術的にはR2手術が必要十分と考えられる．一方，早期胃癌の内視鏡的切除の適応として，①大きさ2.5cm以下，②深達度としてm，③組織型でpap, tub1, tub2, porとすると，自験例で100%治癒切除となりえた．さらに，大きさをそのままとし，深達度をsmにまで拡大して，組織型でpap, tub1としても同様に自験例では100%の治癒切除となった．

切除標本の検討のためにも，内視鏡的切除は1回完全切除が望ましい．手技上の問題として，大きさ2.5cmの病変が安全にかつ，margin freeに1回で完全に切除可能か，また，完全に粘膜下層が取りきれているかが問題として残る．前者に対しては，現在のところは2.0cm以下の病変を対象としたほうが無難と考える．後者に対しては，切除標本での検討が必要となるが，術前診断で確実に深達度がmと判定できなければ，組織型でpap, tub1のみを対象とするのが妥当であろう．術前の深達度診断は，当科ではいまだ内視鏡診断に頼っている現状であり，一般病院の多くも同様であろう．超音波内視鏡検査にて深達度診断の正診率は向上するが，既述のごとく，組織型を正しく選定することで深達度がsmであっても治癒切除が得られることがわかった．一方，術前の腫瘍径の診断も，色素内視鏡のような肉眼的診断に頼ることとなる．今回の検討では組織学的大きさにもとづいたが，安全な切除と，肉眼診断の誤差も含めて2.0cm以下を内視鏡的切除の適応とすることで，治癒切除が得られるものと思われる．しかしながら，切除標本で深達度，大きさを再確認することがもっとも重要なことである．

以上より，早期胃癌の内視鏡的切除の適応は大きさ2.0cm以下，組織型でpap, tub1が必要十分な条件と考える．さらに切除標本で脈管侵襲，深達度を評価し，脈管侵襲陽性例，切除の深達度に問題の残る例，および組織型に変更のあった例には追加手術を考慮することも必要となろう．なお，そのときの追加切除は，R2リンパ節郭清を含む胃切除術が適当と考える．ただし，患者の状態，手術risk，社会的，年齢的背景も同時に考慮しなければならない．相対的適応としてはこの限りではないと考える．

文　献

1) 村上義昭，布袋裕士，津村裕昭：早期胃癌205例の臨床病理学的検討．日臨外医会誌 49：1147—1153，1988
2) 松下昌裕，蜂須賀喜多男，山口晃弘：早期胃癌328例の臨床病理学的検討．日消外会誌 19：1925—1929，1986
3) 紀藤　毅，山村義孝，平井　孝ほか：早期胃癌の外科治療．日消外会誌 22：24—31，1989

4) 大木裕夫, 田中千凱, 伊藤隆夫：深達度別にみた早期胃癌治癒切除例の臨床病理学的検討．日消外会誌　23：834—840, 1990
5) 曽和融生, 加藤保之, 向井龍一郎ほか：早期胃癌の臨床病理組織学的検討—とくに肉眼形態とリンパ節転移について．外科治療　48：274—283, 1983
6) 江端俊彰, 南部英俊, 浦　英樹ほか：臨床病理からみた早期胃癌の分化型・低分化型胃癌の比較検討．日臨外医会誌　51：2616—2620, 1990
7) 鈴木博孝, 遠藤光夫, 鈴木　茂ほか：早期胃癌におけるリンパ節転移の検討．日消外会誌　17：1517—1526, 1984
8) 八木真悟, 横山浩一, 長尾　信ほか：リンパ節転移陽性早期胃癌症例の検討．Endosc Forum Digest Dis 8：276—281, 1992
9) 多田正弘, 刈田幹夫, 柳井秀雄ほか：早期胃癌に対する内視鏡的胃粘膜切除法．代謝　27：273—278, 1990
10) 田尻久雄, 向井俊一, 吉田茂昭ほか：消化管癌に対する内視鏡的治療と問題点．癌と化療　15：1429—1434, 1988
11) 梨本　篤, 田中申介, 宮下　薫ほか：早期胃癌の臨床病理学的検討—早期胃癌に対する縮小手術の妥当性および内視鏡的治療の限界を知るために—．日外会誌　89：1780—1788, 1988
12) 竹腰隆男, 藤井　彰, 馬場保昌ほか：早期胃癌の内視鏡的切除．消内視鏡　4：847—856, 1992
13) 小黒八七郎：早期胃癌に対する内視鏡的治療の適応と限界．医のあゆみ　151：17—20, 1989

Risk Factors for Lymph Node Involvement of Early Gastric Cancer —Indications of Endoscopic Resection—

Shingo Yagi, Takuhisa Kawakami, Matsuhei Tanaka, Kouichi Yokoyama, Yasuhiko Tatsuzawa, Hiroyuki Bando, Tetsuji Yamada, Susumu Kitagawa and Masaaki Nakagawa
Department of Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital

Indications of endoscopic resection therapy for early gastric cancer were obtained by investigating risk factors for lymph node involvement. Of 572 cases of early gastric cancer seen in our hospital from January 1976 to December 1992, node-positive cases numbered 52 (9.1%). Lymphatic and venous invasion, submucosal invasion in depth, diameter in size (>2 cm), and the histological types including moderately differatiated tubular adenocarcinoma (tub 2), poorly differentiated adenocarcinoma (por), and signet-ring cell carcinoma (sig) in histological type were significant risk factors. Stromal type and gross appearance tended to indicate risk. Location of tumor, infiltrative growth and ulceration were not significantly different. We recommend the following indications for endoscopic resection, diameter of less than 2 cm and histological types of papillary (pap) and well differentiated tubular adenocarcinoma (tub 1).

Reprint requests: Shingo Yagi　Department of Surgery, Ishikawa Prifectural Central Hospital
Nu-153 Minamishinbo-cho, Kanazawa, 920 JAPAN