

大腸 mp 癌の発育形態とリンパ節, 血行性転移

—画像解析を用いて—

東海大学医学部第2外科

貞廣 莊太郎 向井 正哉 石田 秀樹 徳永 信弘
木村 富彦 鈴木 俊之 岩瀬 弘忠 石川 健二
田島 知郎 三富 利夫

大腸癌の転移の危険因子を検索する目的で, 大腸 mp 癌102例を対象に癌腫の最大断面における腫瘍の発育形態, 浸潤深度を画像解析装置を用いて分析した。1型の腫瘍は2型の腫瘍に比べm層での腫瘍径および全腫瘍面積が大きかった。浸潤深度が深くなるに従ってmp層での腫瘍径および腫瘍面積は増加したが, m層での腫瘍径および全腫瘍面積には差がなかった。すなわちmp癌において腫瘍径と浸潤深度に関連性は認められなかった。リンパ節転移の有無で発育形態に差はみられなかったが, 血行性転移陽性例では陰性例に比べ, mp層の腫瘍面積は小さく($p=0.018$), 全腫瘍面積に占めるmp層の腫瘍面積の比率も小さかった($p=0.0005$)。血行性転移の頻度は浸潤深度が深いほど減少したが有意の関係ではなかった。

以上から, 組織標本の上での浸潤の程度, 深度から転移を予測することは困難であり, 浸潤程度が軽度である症例でも血行性転移の頻度は低くないことを認識する必要がある。

Key words: colorectal cancer, image analysis, lymph node metastasis, hematogenous metastasis

はじめに

大腸癌の浸潤が粘膜下層に達した大腸 sm 癌と固有筋層に達した大腸 mp 癌は早期癌と進行癌の境界をなしており, 大腸癌の転移の危険因子を検索する対象として適していると考えられる。今回大腸 mp 癌症例を対象として, 従来からの組織学的因子に加え, 癌腫の最大断面における腫瘍の発育形態, 浸潤深度を画像解析装置を用いて分析し, 転移の危険因子を検索した。

研究対象ならびに研究方法

1979年から1992年までに経験した原発性大腸癌は1,014例で, 壁深達度が固有筋層であったmp癌は106例(10.5%)であった。mp癌は結腸癌581例中37例(6.4%), 直腸癌416例中69例(16.6%)に相当し, 直腸癌では結腸癌に比べmp癌の頻度が高率であった($p<0.001$)。これらのうち手術後2年以上追跡調査が可能であった102例を研究対象とした。術後の追跡期間は24~234か月(平均 77 ± 48 か月)であった。

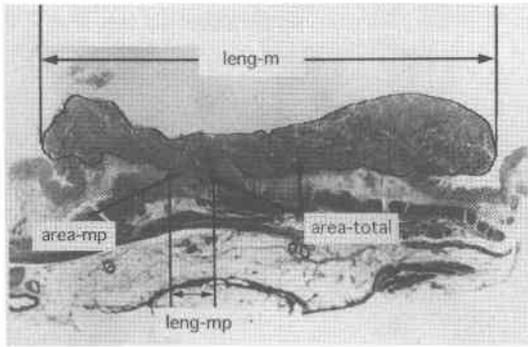
手術時にリンパ節に転移がみられた32例をリンパ節

転移陽性群, リンパ節に転移がみられなかった69例をリンパ節転移陰性群とした。

また, 手術時に肝転移がみられた5例と手術後の追跡期間中に肝臓, 肺, 脳, 骨に転移がみられた4例を合わせて血行性転移陽性群, 残りの93例を血行性転移陰性群とした。

癌腫の最大断面のH-E標本において, 従来¹⁾の組織型, 脈管侵襲などの因子に加えて, コンピューターイメージ解析装置(VIDAS, Carl Zeiss, Germany)を用いて粘膜層(m層)での最大径(length-m), 固有筋層(mp層)での最大径(length-mp), 全腫瘍面積(area-total), mp層での腫瘍面積(area-mp)を測定し, length-mp/length-m比率およびarea-mp/area-total比率を算出した(Fig. 1)。さらにmp層内の浸潤深度を坂谷らの分類²⁾に従って, mp₁(固有筋層のうち内輪筋の内腔側1/2までの浸潤), mp₃(固有筋層のうち外縦筋に至る浸潤), およびmp₂(mp₁とmp₃の中間)の3段階に分類した。これらの腫瘍の発育形態と浸潤深度の評価項目を従来¹⁾の組織学的因子と対比し, 転移の危険因子を検索した。なお使用する臨床病理学的用語は大腸癌取扱規約³⁾に準じ, 推計学的検定には χ^2 -

Fig. 1 Measurement of growth appearance using the image analyzer



testあるいはStudent-t testを用いた。

結 果

最大断面での発育形態：癌腫の腫瘍径は占居部位が結腸と直腸とで差はなかったが、直腸のmp癌は結腸のmp癌に比べ、全腫瘍面積は小さかった(Table 1)。肉眼形態が1型の腫瘍は2型の腫瘍に比べm層での腫瘍径および全腫瘍面積が大きかったが、mp層内で

の腫瘍径および腫瘍面積には差がなかった。浸潤深度が深くなるに従ってmp層での腫瘍径および腫瘍面積は増加したが、m層での腫瘍径および全腫瘍面積には差がなかった。すなわち、mp癌においては腫瘍の大きさと浸潤深度に関連性は認められなかった。また組織型、リンパ節転移の有無、リンパ管侵襲の有無、静脈侵襲の有無と発育形態との間には関連性は認められなかった。

リンパ節転移の有無で発育形態を比較した(Table 2)。腫瘍径はm層およびmp層いずれにおいてもリンパ節転移陽性群および陰性群の間に差はなかった。全腫瘍面積、mp層の腫瘍面積にも、両群間に差はみられなかった。

血行性転移の有無で発育形態を比較した(Table 2)。腫瘍径はm層およびmp層いずれにおいても血行性転移陽性群および陰性群の間に差はなかった。全腫瘍面積には両群間に差はみられなかったが、mp層の腫瘍面積は陽性群は陰性群に比べ有意に小さく(p=0.018)、全腫瘍面積に占めるmp層の腫瘍面積の比率も、陽性群は陰性群に比べ有意に小さかった(p<

Table 1 Image analyzer studies on tumor growth in relation to tumor site, macroscopic appearance and degree of invasion

	N	leng-m	leng-mp	leng-mp/ leng-m	area-total	area-mp	area-mp/ area-total
colon	35	33±16	13±9	41±23 ¹⁾	220±180	41±62	18±17 ¹⁾
rectum	67	30±15	12±8	42±19	153±152	21±21	17±11
type 1	24	37±23	11±9	31±24	303±258	37±72	12±16
type 2	70	28±10	13±8	46±19	126±72	24±22	20±12
mp 1	29	33±21	8±7	26±19	210±222	11±12	7±6
mp 2	50	29±11	13±7	45±18	150±114	30±47	20±12
mp 3	23	32±15	17±9	53±17	189±169	46±43	24±15

☆ p<0.01 *p<0.05

leng-m: tumor length in mucosa (mm), leng-mp: tumor length in muscularis propria (mm), area-total: total tumor area (mm³), area-mp: tumor area in muscularis propria (mm³)

1): %

Table 2 Image analyzer studies on tumor growth in relation to lymph node metastasis

	lymph node metastasis		p-value	hematogenous metastasis		p-value
	positive	negative		positive	negative	
leng-m(mm)	29±11	32±17	0.3	30±10	31±15	0.9
leng-mp(mm)	12±8	13±9	0.8	12±5	13±9	0.8
leng-mp/leng-m(%)	42±17	41±23	0.8	39±13	42±22	0.7
area-total(mm ²)	152±123	185±172	0.3	154±71	175±163	0.5
area-mp(mm ²)	29±56	28±34	0.9	16±9	29±43	0.02
area-mp/area-total(%)	19±13	17±14	0.5	10±4	18±14	p<0.01

Table 3 Image analyzer studies on tumor growth in relation to hematogenous metastasis

	lymph node metastasis		p-value	hematogenous metastasis		p-value
	poisitive	negative		positive	negative	
tumor site						
Colon	10	24	0.9	4	31	0.8
Rectum	22	45		5	62	
macroscopic appearance						
type 1	6	18	0.6	1	23	0.4
type 2	24	45		8	62	
type 3	2	6		0	8	
histology						
well differentiated adenoca.	14	41	0.3	5	51	0.9
moderate differentiated adenoca.	16	26		4	38	
poorly differentiated adenoca.	1	1		0	2	
lymph node metstasis						
positive				4	28	0.8
negative				4	65	
lymph vessel invasion						
positive	27	52	0.6	7	73	0.9
negative	5	15		1	19	
venous vessel invasion						
positive	23	36	0.1	5	55	0.9
negative	9	31		3	37	
degree of infiltration						
mp 1	5	24	0.02	5	24	0.2
mp 2	23	27		0.03	3	
mp 3	4	18	1		22	

0.01).

リンパ節転移の有無, 血行性転移の有無と癌の占居部位, 肉眼形態, 組織型, 脈管侵襲, 浸潤深度との関連性について検索した (Table 3)。リンパ節転移の有無が不明であった1例, 脈管侵襲の有無が不明であった3例については, 当該項目は欠損値として取り扱った。

リンパ節転移および血行性転移と癌の占居部位, 肉眼形態, 組織型, 脈管侵襲の有無との間には関連性はみられなかった。リンパ節転移の頻度は, mp₂ではmp₁およびmp₃に比べ高率であり, 浸潤深度が深くなるとリンパ節転移が増加することはなかった。血行性転移の頻度は, mp₁で17%, mp₂で6%, mp₃で4%と浸潤深度が深いほど減少したが有意の関係ではなかった。リンパ節転移の有無と血行性転移の有無の間には関連性はみられなかった。

考 察

大腸 mp 癌が大腸癌全体に占める頻度については, 大腸癌研究会の全団集計によると, 結腸癌の7.4%, 直腸癌の18.8%と報告されており³⁾, 私達の結果でもお

の約7.4%, 16.8%で直腸癌で高頻度であった。このように直腸癌で mp 癌の頻度が高い原因は, 下部直腸においては, 固有筋層内輪筋層の厚さは他部位の約2倍, 外輪筋層の厚さは他部位の約3~4倍であるためと考えられている⁴⁾。

大腸癌の治癒切除後の予後不良因子として, リンパ節転移陽性⁵⁾, リンパ節転移個数⁶⁾, リンパ管侵襲⁷⁾, 組織型⁸⁾, 壁深達度など⁹⁾¹⁰⁾が報告されてきた。私達は対象を壁深達度が固有筋層にとどまる腫瘍に限定して, 従来からの組織学的因子に加え, 癌の発育形態を最大断面における腫瘍径, 腫瘍面積で評価して, 転移との関連性を検索した。

mp 癌の腫瘍径については, 五十嵐ら¹¹⁾は34.4±12.2mm, 角田ら¹²⁾は4.0cm, 大野ら⁴⁾は polypoid growth type では34.2mm, non polyoid growth type では30.3mm と本研究の結果に比べ若干大きな数値を報告しているが, 腸管は切除固定後24~28%収縮すること¹³⁾を考慮すると, 固定染色標本を用いた本研究の結果はこれらの値とほぼ一致するものと考えられた。

mp 層内の浸潤深度に関しては, 坂谷の分類¹⁾に準じ

て検討した。狩野らは浸潤が内輪筋にとどまる症例に比べ、外縦筋に浸潤する症例では腫瘍径が大きいと報告¹⁴⁾し、横山らも深達度が深くなるに従って腫瘍径は大きくなると報告¹⁵⁾している。本研究の結果では、mp層内の浸潤深度と腫瘍径との間には関連性は認められず、大きな腫瘍ほど浸潤が深いとはいえなかった。最大断面での画像解析の結果からは、結腸のmp癌は直腸のmp癌に比べ全腫瘍面積は大きく、肉眼形態が1型の腫瘍は2型の腫瘍に比べm層での腫瘍径および全腫瘍面積が大きいという特徴が明らかになった。

リンパ節転移陽性例と陰性例との比較では、リンパ節転移と癌の発育形態、浸潤深度とに関連性は認められなかったが、血行性転移陽性例では陰性例に比べ、mp層内の腫瘍面積が小さく、浸潤深度が浅い傾向がみられた。現在までにmp層内の浸潤面積と血行性転移との関係は報告されていない。神部らは深達度ss, a₁以上の大腸癌を対象として、固有筋層穿破形態を分析し、mp層に入る部分の長さ(A)とss層へ出る部分の長さ(B)の比A/Bが血行性転移陽性例では陰性例に比べ小さい、すなわち裾広がり傾向にあったと報告している¹⁶⁾。癌の浸潤の深さに加えて浸潤の形態を分析し、新しいパラメータとしての可能性を検討したものであるが、私達とは分析対象が異なっており、固有筋層内の癌の面積を示す指標ではないため私達の結果との比較は困難である。

癌の肉眼形態、組織型、脈管侵襲の有無とリンパ節転移、血行性転移との間には、対象を大腸mp癌に限定する限りにおいて関連性は認められなかった。したがって本研究の結果から、mp癌において血行性転移を伴う症例では、浸潤程度が軽度な症例にもすでに転移が起こっており、切除した組織標本の上での浸潤の程度、深度から転移および予後予測するためには何らかの新しいパラメータが必要である。

文 献

- 1) 坂谷 新, 小泉浩一, 丸山雅一ほか: 大腸 sm 癌の診断, x 線診断の立場から. 胃と腸 26: 726—735, 1991
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第 5 版. 金原出版, 東京, 1994
- 3) 小山靖夫, 固武健二郎: 全国集計からみた大腸 sm 癌の現状. 胃と腸 27: 1253—1529, 1992
- 4) 大野直人, 下田忠和: 大腸 pm 癌の病理学的検討, 進行癌における pm 癌の位置づけ. 日本大腸肛門病学会誌 46: 733—739, 1993
- 5) 大木繁男, 嶋田 紘: リンパ節転移からみた直腸 pm 癌の治療方針. 胃と腸 27: 1309—1313, 1992
- 6) Cohen AM, Tremitera S, Candela F et al: Prognosis of node-positive colon cancer. Cancer 67: 1859—1861, 1991
- 7) 白水和雄, 磯本浩晴, 諸富立寿ほか: 大腸癌のリンパ管侵襲, Prospective study による予後因子としての評価について. 日外会誌 92: 1686—1693, 1991
- 8) 飯田 明: 大腸癌の組織型と治療成績, とくに高分化腺癌と中分化腺癌の生存率の違いについて. 日本大腸肛門病学会誌 43: 433—541, 1990
- 9) Rich T, Cunderson LL, Lew R et al: Pat terns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer 52: 1317—1329, 1983
- 10) 稲葉征四郎, 田中承男, 土屋邦之ほか: 大腸癌術後再発に関する臨床的・病理学的検討—とくに再発予知に関する数量化の試みについて—. 日消外会誌 19: 2266—2271, 1986
- 11) 五十嵐正広, 勝又伴栄, 内藤吉隆ほか: 内視鏡診断からみた大腸 pm 癌の特徴. 胃と腸 27: 1283—1291, 1992
- 12) 角田明良, 河村正敏, 吉沢太人ほか: 大腸 pm 癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病学会誌 45: 346—351, 1992
- 13) 貞廣荘太郎, 野登 隆, 木村富彦ほか: 大腸の手術中の長さ切除固定後の長さの比較. 日本大腸肛門病学会誌 48: 635—638, 1995
- 14) 猪野 満, 田中隆夫, 武内 俊ほか: 大腸 pm 癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病学会誌 45: 341—345, 1992
- 15) 横山善文, 伊藤 誠, 金森俊成ほか: X 線診断からみた大腸 pm 癌の特徴. 胃と腸 27: 1269—1282, 1992
- 16) 神野正博, 黒坂慶幸, 小坂健夫ほか: 大腸癌腫瘍形態よりみた血行性転移の検討—特に pm 層穿破形態よりの検討—. 日外会誌 93: 139—143, 1992

Image Analyzer Studies on Lymph Node and Hematogenous Metastases in Relation to Growth Appearance and Degree of Invasion in Patients with Colorectal Cancer Invading the Muscularis Propria

Sotaro Sadahiro, Masaya Mukai, Hideki Ishida, Nobuhiro Tokunaga,
Tomihiko Kimura, Toshiyuki Suzuki, Hirotada Iwase,
Kenji Ishikawa, Tomoo Tajima and Toshio Mitomi
Department of Surgery II, Tokai University School of Medicine

To ascertain the risk factors of metastasis, 102 patients with colorectal cancer invading the muscularis propria were examined in terms of growth appearance and degree of invasion with an image analyzer. Type 1 tumors were larger in diameter in the mucosa and in overall tumor area than type 2 tumors. The deeper the invasion, the larger were the diameter and area of the tumor in the muscularis propria, but there was no relationship between the degree of invasion and either the tumor diameter or area in the mucosa. Thus no relationship was recognized between tumor diameter and degree of invasion in patients with colorectal cancer invading the muscularis propria. Although the presence or absence of metastasis to lymph node had no relation to the growth appearance and tumor area in the muscularis propria, the tumor area in the muscularis propria was usually small in patients with hematogenous metastasis ($p=0.018$) and the ratio of the tumor area in the muscularis propria to the overall tumor area was lower ($p<0.01$) than in patients without hematogenous metastasis. The frequency of hematogenous metastasis decreased with increasing degree of invasion, but the difference was not significant. These results suggest that it is difficult to predict metastasis from either the growth appearance or the degree of invasion in patients with colorectal cancer invading the muscularis propria. Rather, it is worth noting that the frequency of hematogenous metastasis is higher in patients with mild degree of invasion.

Reprint requests: Sotaro Sadahiro Department of Surgery, Tokai University School of Medicine
Bohseidai, Isehara, 259-11 JAPAN
