

大腸 sm 癌のリンパ節転移高危険因子の検討

栃木県立がんセンター外科

同 臨床検査部病理*

同 画像診断部**

浅井 浩司 五十嵐誠治* 松井 孝至
堀口 潤** 固武健二郎

目的: 局所切除後の大腸 sm 癌に対するリンパ節郭清の適応基準を明らかにすることを目的として臨床病理学的因子を検討した。**対象と方法:** リンパ節郭清を伴う腸切除を施行した大腸 sm 癌 113 例を対象とし, リンパ節転移と臨床病理学的因子 13 項目との関連性を検討した。**結果:** リンパ節転移率は 12.4% であった。単変量解析からリンパ節転移の有無は, sm 垂直浸潤距離(以下, depth), sm 水平浸潤距離(以下, width), 簇出, リンパ管侵襲(ly)の各因子に有意差を認め, 多変量解析では, ly と簇出が選択された。また, ly と簇出は有意に相関した。肉眼型別浸潤量の比較では表面型において depth, width はリンパ節転移例に有意に多い結果となった。**考察:** sm 浸潤距離が depth 1mm 以下で width 3mm 以下であれば, リンパ節転移, ly, 簇出はなく, 浸潤距離がこの範囲内であれば腫瘍切除で根治性がえられることが示唆された。また, 簇出はリンパ節転移の予知因子として重要な因子と考えられた。

緒 言

近年, 早期癌として発見される大腸癌が増加している。早期大腸癌の治療において, リンパ節転移の可能性のある sm 癌の取扱いが問題となるが¹⁾, いまだその明確な治療基準がないのが現状である。最近は, 簇出²⁾や間質内粘液成分³⁾などが sm 癌のリンパ節転移の高危険因子として有用とする報告もある。今回われわれは, 局所切除後の大腸 sm 癌に対するリンパ節郭清の適応基準を明らかにする目的で, 臨床で容易に判定可能な臨床病理学的因子を検討した。

対象と方法

1987 年から 2001 年までの 14 年間に当院において D1 以上のリンパ節郭清を伴う腸切除を施行した大腸 sm 癌のうち, 原発巣とリンパ節を検索しえた 113 例を対象とした。組織標本は病巣の全割階段状切片を作成し, hematoxylin eosin 染色(以下, HE 染色), PAS 染色, elastica-van-Gieson

染色(以下, EVG 染色)により鏡検した。臨床病理学的因子 13 項目について, リンパ節転移陽性例と転移陰性例の 2 群間を比較検討した。

sm 浸潤量は大腸癌研究会(2002 年 1 月)の規定に従い計測した。すなわち, 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層の sm 浸潤量を計測する。

リンパ管侵襲は全切片を対象とし, HE 染色において内皮細胞で覆われたリンパ管内に癌の浸潤を確認できる場合についてのみ陽性と判定した。静脈侵襲については HE 染色または EVG 染色により明らかに静脈内への癌浸潤が認められる場合のみ陽性と判定した。

簇出は, 腫瘍先進部において低分化ないし未分化な癌細胞が個々に散在性, あるいは少数の細胞が小塊状, 索状細胞群を形成して細胞間隙へ散布する所見とし, このような所見が 1 部位以上認められたものを陽性と判定した^{4,5)}。なお, 高度の炎

< 2003 年 4 月 30 日受理 > 別刷請求先: 浅井 浩司
〒320 0834 宇都宮市陽南 4 19 13 栃木県立がんセンター外科

Table 1 Results from univariate analysis

Factor	Lymph node metastasis		p-value
	+	-	
Mean age (year-old)	62	60	NS
Gender (male : femal)	10 : 5.5	10 : 8.9	NS
Tumor location			
Left colon	1	22	
Right colon	3	39	NS
Rectum	10	38	
Tumor diameter (mm)	23.6 ± 12.0	21.9 ± 13.1	NS
Gross appearance			
0	9	60	
1	5	39	NS
INF			
α	2	23	
β, γ	12	76	NS
Grade of differentiation			
Well	11	58	
Moderately	3	41	NS
sm invasion			
Depth (mm)	4.77 ± 2.26	3.07 ± 2.13	p < 0.05
Width (mm)	7.33 ± 3.07	5.17 ± 4.23	p < 0.05
Budding			
Positive	12	34	
Negative	2	65	p < 0.001
Mucin lake			
positive	2	13	
negative	12	86	NS
ly			
positive	12	15	
negative	2	84	p < 0.001
v			
positive	7	31	
negative	7	68	NS

* : Fisher's exact probability test or Mann-Whitney U-test

LN = lymph node, ly = lymph vessel invasion, v = venous invasion, NS = not significant

症細胞浸潤による胞巣の破壊を伴う部位，崩壊した粘液結節の存在する部位，切除線近傍における切除の影響が強い部位，脈管侵襲部位は簇出の判定から除外した。

有意差検定には Fisher の直接確率検定，Mann-Whitney 検定，logistic 回帰分析を用い， $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

結 果

リンパ節転移は 113 例中 14 例 (12.3%) に認められた。初回治療は腸切除が 75 例，局所切除が 38 例 (内視鏡切除 29 例，経肛門切除 9 例) であった。

1) 単変量解析

年齢，男女比，占居部位，腫瘍径，肉眼型，浸潤形式，組織型，粘液結節，静脈侵襲の各因子とリンパ節転移の間には有意差を認めなかった (Table 1)。sm 垂直浸潤距離 (以下，depth)，sm 水平浸潤距離 (以下，width) はいずれもリンパ節転移と有意に関連した ($p < 0.05$)。リンパ節転移は，簇出陽性例とリンパ管侵襲 (以下，ly) 陽性例に有意に多かった ($p < 0.001$)。

2) 多変量解析

Table 1 に示した臨床病理学的因子 13 項目について，単変量解析で有意差が認められた 4 因子を logistic 回帰分析で多変量解析を行ったところ，簇

Table 2 Results from multivariate analysis

Factor	Odds ratio	p-value	95% CI
Depth	6.1	0.142	0.6 ~ 65.5
Width	5.1	0.199	0.4 ~ 59.4
Budding	6.5	0.041	1.1 ~ 38.6
ly	22.3	< 0.001	4.6 ~ 108.5

Table 3 Results from submucosal invasion of gross appearance

Gross appearance	sm invasion	Lymph node metastasis		p-value
		+	-	
0	Depth (mm)	4.98 ± 2.36	3.76 ± 2.21	NS
	Width (mm)	5.84 ± 2.12	5.29 ± 4.12	NS
0	Depth (mm)	4.39 ± 2.27	2.00 ± 1.48	p < 0.05
	Width (mm)	10.0 ± 2.78	4.98 ± 4.45	p < 0.05

* : Mann-Whitney U-test

NS = not significant

出とlyがリンパ節転移と関連する因子に選択された (Table 2)。また、簇出とlyは有意に相関した (p < 0.05)。

3) 肉眼型別浸潤量の比較

リンパ節転移の有無による2群において、隆起型ではdepth, widthのいずれも有意差は認めなかったが、表面型ではリンパ節転移例に有意に浸潤量が多い結果となった (depth : p < 0.05, width : p < 0.05) (Table 3)。

4) 切除方法による比較

腸管切除を施行した症例とEMRを含む局所切除を施行した症例に関してTable 1で有意差を認めたsm浸潤量, 簇出, lyとリンパ節転移の有無に関しても検討を行ったが、いずれも有意差を認めなかった (Table 4)。

考 察

リンパ節転移の予測因子として13項目の臨床病理学的因子について検討した結果, sm浸潤度 (depth, width), 簇出, lyの4因子が選択された。sm浸潤度には、従来、相対分類⁶⁾と絶対分類が検討されているが、固有筋層を指標とする相対分類は、腫瘍切除標本の評価に限界がある。一方、絶対分類にも、粘膜筋板が確認不能な例があるなどの問題がある⁷⁾。本研究では 粘膜筋板が残存する

病変では粘膜筋板を基点とし、粘膜筋板が認められない病変ではsm浸潤部の最表層を基点として計測した。

簇出は、今井⁴⁾が「胃癌あるいは乳癌組織において、癌巣の厚さが小さく、平均して癌細胞2~3の幅に該当する細胞索状を呈するか、あるいは個々の遊離細胞状に発育する所見」と表記した用語である。林田ら⁸⁾は簇出が脈管侵襲と関係が深いこと、簇出とlyがともに陽性であるものは両者が陰性であるものよりもリンパ節転移陽性率が有意に高いことを報告している。また、岡部⁹⁾は簇出と類似した所見を“single cell infiltration”と表現し、同所見を有する大腸sm癌は転移・再発率が有意に高いとしている。また、諸富¹⁰⁾は、簇出としてとらえられている病変の81%はリンパ管に交通が認められることから、簇出はlyの前段階の所見であるとしている。本研究においても簇出陽性例はリンパ節転移が有意に多く、lyとも相関することが示された。多変量解析の結果からも簇出はlyとともにリンパ節転移の高危険因子であり、治療方針の決定に極めて有用な因子であることが示された。通常のHE染色からは、lyの判定は必ずしも容易ではないが、簇出は十分に評価可能であることも、簇出は臨床的にも有用な所見であるとい

Table 4 Results from submucosal invasion of resective method

Factor	Resective method		p-value
	wide resection	local resection	
sm invasion			
Depth (mm)	3.28 ± 2.26	3.00 ± 1.84	NS
Width (mm)	6.01 ± 4.60	4.12 ± 2.93	NS
Budding			
Positive	32	15	NS
Negative	44	23	
ly			
positive	17	10	NS
negative	59	27	
LN			
positive	9	5	NS
negative	67	33	

* : Fisher's exact probability test or Mann-Whitney U-test
 LN = lymph node, ly = lymph vessel invasion, NS = not significant

Table 5 Relation between budding and lymph vessel invasion

Depth (mm)	Width (mm)									
	< 1.0		1 ~ 2.0		2.1 ~ 3.0		3.1 ~ 4.0		> 4.0	
< 0.5										
0.5 ~ 1.0										
1.0 ~ 1.5										
1.5 ~ 2.0										
2.0 ~ 2.5										
2.5 ~ 3.0										
> 3.0										
Budding	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)

: negative nodal metastasis, : positive nodal metastasis, : positive ly

える .

絶対分類による sm 浸潤に関しては ,小林ら²⁾は高異型度高分化腺癌と中分化腺癌では depth 1 mm 以上 , width 3mm 以上 , 岡部⁹⁾は depth 1mm または width 4mm 以上 , 石黒ら¹¹⁾は depth 1mm 以上または sm 浸潤面積 0.45mm² 以上を追加腸切除の適応とする報告がある . 本研究における depth , width とリンパ節転移 , 簇出 , ly の関係を Table 5 に図示する . リンパ節転移 , 簇出 , ly 陽性は表の右下に偏る傾向を認めた . depth , width

によって3つの領域に区分すると , depth が 1mm 以下で width が 3mm 以下であれば (表の領域 I) リンパ節転移 , ly , 簇出が認められず , この範疇の症例は局所切除のみで治療可能であると考ええる . リンパ節転移陽性例はすべて depth が 3mm 以上または width が 4mm 以上 (表の領域 III) であり , しかも ly , 簇出の頻度も高いことから , リンパ節郭清の絶対適応とみなされる . これら以外の症例 (表の領域 II) にはリンパ節転移は認めなかったもののリンパ節転移高危険因子であること

が示された *ly* , 簇出のいずれかを保有するものが 30% 程度に認められることから, 現時点ではリンパ節郭清の相対適応として, 今後症例を集積して検討する必要があると考えられた。

また, 肉眼型による検討では表面型では *sm* 浸潤量とリンパ節転移の間に相関関係が認められたことより, 上記の分類は表面型の腫瘍に関してはより有効であると考えられた。

さらに, 切除方法別の検討では腸管切除と局所切除間に有意差を認めなかったことより, *sm* 浸潤が疑われる腫瘍に関しては局所切除を先行し *sm* 浸潤量, *ly* , 簇出の有無より追加腸切除の適応が決定できる可能性が示唆された。

統計学に関して御指導頂いた栃木県立がんセンター研究所疫学研究部門の本庄 哲先生に深謝します。

文 献

- 1) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一ほか: *sm* 癌細分類から見た転移陽性大腸 *sm* 癌の実際 アンケート調査集計報告. 胃と腸 29: 1137 1142, 1994
- 2) 小林正明, 渡辺英伸, 前尾征吾ほか: 大腸 *sm* 癌の

新しい *sm* 浸潤度分類から見た組織異型度・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

- 3) 岡部 聡, 新井健広, 丸山祥司ほか: 大腸 *sm* 癌の間質内粘液成分 (MUC) の予後因子としての意義. 日消外会誌 30: 2178 2185, 1997
- 4) 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, 1954
- 5) 長谷和生, 望月英隆, 小池聖彦ほか: 直腸癌における腫瘍簇出の予後規定因子としての意義に関する検討. 日消外会誌 25: 2765 2772, 1992
- 6) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡ほか: 大腸 *sm* 浸潤の分析と治療方針. 胃と腸 19: 1349 1356, 1984
- 7) 味岡洋一, 渡辺英伸, 小林正明ほか: 大腸 *sm* 癌細分類 (*sm* 浸潤度分類) とその問題点. 胃と腸 29: 1117 1125, 1994
- 8) 林田啓介, 磯本浩春, 白水和雄ほか: 大腸 *sm* 癌の検討 とくに脈管侵襲と簇出について. 日本大腸肛門病学会誌 40: 119 126, 1987
- 9) 岡部 聡: 大腸 *sm* 癌のリスクファクターに関する検討. 日本大腸肛門病学会誌 47: 564 575, 1994
- 10) 諸富立寿: 進行直腸癌における臨床病理学的研究. 術前生検材料からみたリンパ節転移程度の予測. 日外会誌 89: 352 364, 1988
- 11) 石黒信吾, 下村哲也, 榎原啓之ほか: 大腸 *sm* 癌内視鏡的切除後の外科的追加切除の適応に関する検討. 胃と腸 34: 780 784, 1999

Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer, Invading to Submucosal Layer

Koji Asai, Seiji Igarashi*, Takashi Matsui, Jun Horiguchi** and Kenjiro Kotake

Department of Surgery, Tochigi Cancer Center

*Department of Pathology, Tochigi Cancer Center

**Department of Diagnostic Imaging, Tochigi Cancer Center

Objective : To investigate the indications for lymph node dissection in cases with submucosal invasive colorectal cancer, we examined the clinicopathological factors related to lymph node metastasis. Methods : We identified 113 cases of submucosal invasive colorectal cancer receiving D1 or greater extended lymph node dissection. Among these cases, 13 clinicopathological factors were examined in relation to lymph node metastasis. Results : Lymph node metastasis was observed in 14 cases (12.4%) A univariate analysis showed that the vertical depth of the submucosal invasion, the width of submucosal invasion, budding and lymph vessel invasion (*ly*) were significantly associated with lymph node metastasis. A multivariate analysis showed that among these four factors, *ly* and budding related to lymph node metastasis. Budding and *ly* also showed a significant correlation. Conclusion : Neither *ly* nor budding was observed in cases where the tumor invasion was less than 1mm in depth and less than 3mm width. Therefore, these cases can probably be curatively treated by endoscopic resection alone. Furthermore budding appears to be an important predicting factor of *ly* and lymph node metastasis.

Key words : colorectal cancer, submucosal invasion, lymph node metastasis, budding

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 1365 1369, 2003]

Reprint requests : Koji Asai Tochigi Cancer Center

4 9 13 Yohnan, Utsunomiya, 320 0834 JAPAN