臨床経験

sm大腸癌の深達度とリンパ節転移との関係

福井医科大学第1外科

川崎 磨美 五井 孝憲 小練 研司
片山 寛次 廣瀬 和郎 山口 明夫

Relationship between the level of submucosal invasion and lymphnode metastasis in sm colorectal cancers

Motomi KAWASAKI, Takanori GOI, Kenji KONERI,
Kanji KATAYAMA, Kazuo HIROSE and Akio YAMAGUCHI

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Fukui

1989年1月から2002年3月までに当科において腸管切除とリンパ節郭清(D2)を施行した大腸sm癌28症例中、粘液癌と低分化腺癌を除いた26症例について、絶対値によるsm浸潤度とリンパ節転移との関連性をretrospectiveに検討した。(1)sm浸潤長による分類(水平方向、垂直方向)では、sm層への癌浸潤が水平および垂直方向に1.0mm以下ではリンパ節転移陰性であったが、1.0mmを越えると陽性症例が認められた。(2)sm浸潤面積による分類(垂直方向の浸潤長と水平方向の浸潤長の積)ではsm層への平均癌浸潤面積がリンパ節転移陰性例では $6.5 \pm 1.5 \text{ mm}^2$ 、陽性例では $11.5 \pm 3.3 \text{ mm}^2$ であり、また浸潤面積が 5 mm^2 未満ではリンパ節転移陽性症例は認められなかった。これらの結果からsm大腸癌(高、中分化型腺癌)ではsm層への浸潤面積がリンパ節転移のリスク判定に有効であると考えられた。

索引用語: sm大腸癌(sm colorectal cancers), リンパ節転移(lymphnode metastasis), sm浸潤面積(submucosal invasive area)

はじめに

近年、内視鏡的治療が普及するにつれて、その適応範囲も広がりつつある。従来は手術適応となっていた症例もポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection以下EMR)などの治療が可能となり、患者の負担も軽減された。それと同時に腸管追加切除を行うか否かを決める組織学的なリスクファクターを確立する必要性もでてきた。

早期大腸癌の中で病変が粘膜内にとどまるm癌にはリンパ節転移のリスクがないため内視鏡的治療や局所切除で十分である¹⁾。しかし粘膜筋板を

越えて粘膜下層まで浸潤しているsm癌には約10%のリンパ節転移リスク(sm₁:3.2%, sm₂:11.0%, sm₃:12.0%)が存在するといわれている²⁾ため、いかなるsm癌にリンパ節転移リスクが高いのかを判定することが治療方針の決定に重要であり、より正確な客観的指標が必要である。

これまで各施設でsm癌のリスクファクターについての検討がされてきた。武藤ら³⁾はアンケート調査によって、転移リスクファクターを①脈管浸潤陽性、②低・中分化腺癌、③断端陽性、④癌浸潤度(level 2, 3)としている³⁾。また、多田ら⁴⁾は腫瘍の形態学的特徴からリスクファクターを検討している⁴⁾。池田⁵⁾は癌浸潤部に出現する低分化

- 1) When the muscularis mucosae layer remains in the submucosal layer, we make the muscularis mucosae layer a measurement reference point.

- 2) When the muscularis mucosae layer does not remain in the submucosal layer, we make the surface of the lesion a measurement reference point.

- 3) When some lesions remain in submucosal layer, we measure the amount of the deepest area.

Fig. 1 Method of measuring submucosal invasive quantity.

胞巣を転移の重要なリスクファクターとしている⁵⁾。下田ら⁶⁾はポリペクトミーや局所切除で得られた標本の中には切除断端と固有筋層までの距離が不明のためあるいは粘膜筋板の高度な破壊のため深達度が判定しにくい例があると述べており、リスク判定の指標としてsm面積とsm面積の浸潤面積に対する比率を検討し、有効であるとしている⁶⁾。

われわれも従来使われてきた相対値による分類（粘膜下層を3等分して表層からそれぞれsm_{1,2,3}に分類）ではEMR後の正確な浸潤の判定は難しく、転移リスクの有無を決定するには不十分であると考え、絶対値による分類（sm浸潤量を実際の計測値で分類）を用いて当科で経験した大腸sm癌26症例についてリンパ節転移との関連性をretrospectiveに検討した。

対象および方法

1989年1月から2002年3月までに当科において腸管切除とリンパ節郭清（D2）を施行した大腸sm癌28症例中、粘液癌、低分化腺癌、固定不良標本を除いた26症例（男性11例、女性15例）を対象とした。年齢は26歳から81歳、平均59.9歳であった。発生部位はS状結腸が最も多く9例、次いで下部直腸が8例、上行結腸が4例、下行結腸が3例、横行結腸、直腸S状部が各1例であった。これら26

症例について臨床病理学的検討を行った。すなわち各症例の腫瘍の最深部および最大径が同一切片となるH.E染色標本を使って以下の分類を行った。尚、計測は腫瘍の最大径で行った。絶対値による分類：sm浸潤量を実際の計測値で分類した（Fig. 1）。

①sm浸潤長による分類

※垂直方向の浸潤長（粘膜筋板直下からの長さ）を $A < 1.0\text{mm}$, $1.0 \leq A < 1.5$, $1.5 \leq A$ の3つに分類した。

※水平方向の浸潤長を $B < 1.0\text{mm}$, $1.0 \leq B < 3.0$, $3.0 \leq B$ の3つに分類した。

②sm浸潤面積による分類

前述の垂直方向の浸潤長と水平方向の浸潤長の積から求めた。

尚、統計学的処理は χ^2 検定にて行った。

成績

1. 垂直方向の浸潤長とリンパ節転移との相関（Fig. 2）

浸潤長が1mm未満は6例で、リンパ節転移陽性例はなく、1mm以上1.5mm未満は7例中3例が陽性（43%）で、1.5mm以上は13例中3例が陽性（23%）であった。

2. 水平方向の浸潤長とリンパ節転移との相関（Fig. 3）

No. of cases		Case of Lymphnode metastasis (%)
A<1.0	6	0 (0%)
1.0≤A<1.5	7	3 (43%)
1.5≤A	13	3 (23%)

A : the vertical invasive length (mm)

Fig. 2 Relationship between the vertical invasive length and lymphnode metastasis.

No. of cases		Case of Lymphnode metastasis (%)
B<1.0	2	0 (0%)
1.0≤B<3.0	6	1 (17%)
3.0≤B	18	5 (28%)

B : the horizontal invasive length (mm)

Fig. 3 Relationship between the horizontal invasive length and lymphnode metastasis.

Fig. 4 Relationship between the submucosal invasive area and lymphnode metastasis (1).

浸潤長が1 mm未満は2例でリンパ節転移を認めず、1 mm以上3 mm未満は6例中1例が陽性(17%)、3 mm以上は18例中5例が陽性(28%)であった。水平方向の浸潤長が大きくなるにつれて転移陽性率が高くなった。

3. sm浸潤面積とリンパ節転移との相関 (Fig.

No. of cases		Case of Lymphnode metastasis (%)
Z<5.0	11	0 (0%)
5.0≤Z	15	6 (40%)

Z : the submucosal invasive area (* : p<0.03)

Fig. 5 Relationship between the submucosal invasive area and lymphnode metastasis (2).

Budding positive cases (n=13)

	L.N. metastasis		lymphatic invasion	
	+	-	+	-
Z<5.0	0	4	2	2
5.0≤Z	5	4	7	2

Z : the submucosal invasive area

Fig. 6 Relationship between the submucosal invasive area and lymphnode metastasis, lymphatic invasion in the cases with budding.

4, 5)

垂直方向の浸潤長と水平方向の浸潤長との積から浸潤面積を求め、リンパ節転移との相関を検討した。sm層への平均癌浸潤面積はリンパ節転移陰性例(20例)では6.5±1.5mm²(平均値±標準偏差)、陽性例(6例)では11.5±3.3mm²であり、陽性例で面積が大であった。また転移陽性例は5 mm²以上であったため、これをカットオフポイントとした結果、5 mm²以上で転移陽性例は15例中6例(40%)であった。

4. sm浸潤面積とBudding、リンパ節転移、リンパ管浸潤との相関 (Fig. 6, 7)

Budding陽性例では浸潤面積が5 mm²未満でリンパ節転移を認めなかったが5 mm²以上で9例中5例(56%)に転移を認めた。リンパ管浸潤は5 mm²未満でも4例中2例(50%)認めた。Budding陰性例における浸潤面積5 mm²未満4例ではリンパ節転移陽性例はなかったが、5 mm²以上では6例中1例(17%)に転移を認めた。またリンパ管浸潤は5 mm²未満で7例中1例(14%)認

Budding negative cases (n=13)

	L.N. metastasis		lymphatic invasion	
	+	-	+	-
Z<5.0	0	7	1	6
5.0≤Z	1	5	1	5

Z : the submucosal invasive area

Fig. 7 Relationship between the submucosal invasive area and lymphnode metastasis, lymphatic invasion in the cases without budding.

めた。

考 察

近年、集団検診の普及につれて、早期大腸癌に遭遇する機会が多くなってきた。粘膜内にとどまるm癌にはリンパ節転移がないため、局所切除で治療は十分と考えられている¹⁾。しかし、粘膜下層に浸潤するsm癌の治療方針については現在でも議論されており、未だ統一された見解がない。これはsm癌のリンパ節転移陽性率が約10%と低く、腸管追加切除やリンパ節郭清が結果的にover surgeryとなった症例にしばしば遭遇するためである。したがって、どのようなsm癌に転移リスクが高いのかを判定することが、治療を選択する上で最重要であり、最も必要な情報となる。すなわち内視鏡の治療で十分なのか、リンパ節郭清を含めた腸管追加切除が必要なかを決定する客観的指標が有用となる。

大腸癌取り扱い規約⁷⁾では、内視鏡的切除後の腸管追加切除の条件、すなわちリンパ節転移のリスクファクターとして、①明らかな脈管内癌浸潤、②低分化腺癌あるいは未分化癌、③断端近傍までのmassiveな癌浸潤、があげられており、一般にこれらの症例に対してはリンパ節郭清を含めた追加腸管切除が行われている。また各施設でも種々の検討が行われており、①癌浸潤度：sm₂, sm₃、②組織型：中、低分化腺癌、③INF β、④budding陽性、⑤脈管浸潤の5因子がリスクファクターとしてあげられている²⁾³⁾⁸⁾。

実際、わが国ではsm癌に対してどのような治療

が行われているのか、小平ら²⁾の報告によると、実際にリンパ節郭清を含めた追加腸管切除が必要だった症例はsm癌の約10%であったのに対し、現実には約70%の症例に追加切除が行われており、結果として不必要な侵襲が多く患者に加えられている²⁾。

上記のリスクファクターの中で、癌の浸潤度については、工藤ら¹⁾による相対値分類、すなわち粘膜下層を3等分し、上から順番にsm₁, sm₂, sm₃とする分類が広く用いられており、sm₂, sm₃には約10%の転移リスクがあるといわれてきた¹⁾。しかし、森田ら⁹⁾は、ポリペクトミー後の標本では注意深く切り出しを行わないとsm浸潤度の判定が不確実となること、また腫瘍先進部断端が電気凝固層に近い症例では腫瘍細胞が熱変性し、判定が困難であることを指摘している⁹⁾。また下田ら⁶⁾も、ポリペクトミーや局所切除で得られた標本の中には切除断端とmpまでの距離が不明のためあるいは粘膜筋板の高度な破壊のため深達度が判定しにくい例があると述べている⁶⁾。田中ら¹⁰⁾は粘膜下層の厚さはヒダ上など場所によりまったく異なること、また、筋層のないEMR標本では粘膜下層を三等分することは不可能であることから、相対値分類は妥当ではなく、粘膜筋板からの距離で規定すべきと述べている¹⁰⁾。また、sm浸潤度を絶対値(mmあるいはμm)で計測し、垂直方向、水平方向への広がり距離で示すほうが有用であるという報告もみられる¹¹⁾¹²⁾。

下田ら⁶⁾は新たな判定方法として、sm面積、sm面積の浸潤面積に対する比率について検討している⁶⁾。それによると各々の安全限界は7.5mm², 20%となり、予後因子悪性群と良性群で有意さがあるとしている。一方浸潤面積は予後因子との相関はないとしている。

今回われわれは大腸癌研究会の試案に基づいて、絶対値(実測値)によってsm浸潤度を分類し、さらにそこから浸潤面積を求め、リンパ節転移との相関関係を検討した。垂直方向の浸潤長では1mm未満ではリンパ節転移はみられなかったが、1mm以上では転移陽性率が43および23%となった。水平方向の浸潤長では1mm未満では転移陰性であったが、1mm以上では17および23%の転

移陽性率となった。すなわち、垂直方向、水平方向のように一方向の浸潤長による判定では70~80%の頻度でover surgeryとなる危険性があることがわかった。そこで両方向の積から浸潤面積を出し、リンパ節転移との相関を検討してみた。その結果、転移陽性例で浸潤面積が大きくなり、5 mm²をカットオフポイントとしたところ、5 mm²未満ではリンパ節転移はみられず、5 mm²以上では40%の頻度で転移陽性となった。すなわち、over surgeryを60%に減少させることが可能であることが確認された。また、Buddingの有無に関わらず5 mm²未満ではリンパ節転移を認めなかったことから、一方向の浸潤長よりもsm浸潤面積のほうが大腸sm癌の治療方針を決定するためのリスク判定の指標として有用であると考えられた。

しかしながら、リンパ節転移のリスクファクターの一つであるリンパ管浸潤については5 mm²未満であっても、Budding陽性例では半数に認められることから、このような症例に対する治療をどうするかが今後の課題であり、さらなる検討が必要であると考えられる。

おわりに

1. 当科において腸管切除とリンパ節郭清 (D2) を施行した26症例について、絶対値によるsm浸潤度分類とリンパ節転移との関連性をretrospectiveに検討した。
2. sm浸潤面積による分類はこれまでの垂直方向を相対値として分類する方法と比較して、より正確な客観的なリスク判定の指標として有用であると考えられた。

参考文献

- 1) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡他: 大腸sm癌のsm浸潤の分析と治療方針. 胃と腸19: 1349-1356, 1984
- 2) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一他: sm癌細分類からみた転移陽性大腸sm癌の実態: アンケート調査集計報告. 胃と腸2: 1137-1142, 1994
- 3) 武藤徹一郎, 西澤 護, 小平 進他: 大腸sm癌アンケート集計報告—sm癌のリスクファクターを求めて—. 胃と腸26: 911-918, 1991
- 4) 多田修治, 飯田三雄, 八尾隆史他: 転移陽性大腸sm癌の臨床病理学的検討. 胃と腸26: 876-880, 1991
- 5) 池田栄一: リンパ節転移陽性大腸sm癌の臨床病理学的特徴. 胃と腸26: 868-870, 1991
- 6) 下田 聡, 須田武保, 鹿嶋雄治他: 大腸sm癌原発巣予後悪性度の新たな判定方法. 日外会誌89 (臨増): 379, 1988
- 7) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂5版, 金原出版, 東京, 1998
- 8) 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
- 9) 森田隆幸, 今 充, 宇野良治: sm大腸癌のポリペクトミー腸切除への移行の現状. 消外19: 319-327, 1996
- 10) 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. 消外19: 299-309, 1996
- 11) 味岡洋一, 渡辺英伸, 小林正明他: 大腸sm癌の細分類 (浸潤度分類) とその問題点. 胃と腸29: 1117-1125, 1994
- 12) 岡部 聡, 高橋慶一, 森 武生他: 転移陽性大腸sm癌の形態的特徴. 胃と腸26: 871-875, 1991