

原 著 粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌における
リンパ節微小転移 (LNMM ; lymph node
micrometastasis) の意義

めぐみクリニック目黒

加藤 正典*

昭和大学医学部外科学講座 (消化器一般外科学部門)

山崎 公靖 大塚 耕司 村上 雅彦

独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院外科

田嶋 勇介

抄録：粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌のリンパ節微小転移 (LNMM ; lymph node micrometastasis) を検索し、その臨床病理学的意義を検討した。リンパ節転移 (LNM ; lymph node metastasis) の正確な予測は、粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌患者の治療方法の選択において臨床的に極めて重要である。標準的な胃切除術を施行された粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌 103 例より得られた合計 2,773 個のリンパ節 (LNs ; lymph nodes) を、モノクローナル抗体である CAM5.2 で免疫染色し LNMM を検索した。また、腫瘍の最深部を含む代表切片に対し HE 染色し、腫瘍径、組織型、腫瘍の粘膜下層の垂直方向の浸潤長 (VTIDSM ; vertical tumor invasion depth in submucosal layer)、リンパ管侵襲 (LVI ; lymphatic vessel invasion)、脈管侵襲 (BVI ; blood vessel invasion)、未分化型癌の混在の有無を評価、癌の粘液形質のマーカーとして胃型 (腺窩上皮型) : HGM (human gastric mucin)、胃型 (幽門腺型) : MUC6、腸型 (杯細胞型) : MUC2、腸型 (刷子縁) : CD10 抗体を用いて免疫染色し、腫瘍の分化形質発現を胃型・腸型・胃腸型形質癌に分類し LNM および LNMM との関係を検討した。また、LNMM を含めたリンパ節転移症例の再発および予後についても検討した。LNM は 9 例 (8.7%)、LNMM は 14 例 (13.6%) に認められた。LNM、LNMM 両者とも認められたのは 3 例であり LNM または LNMM は 20 例 (19.4%) に認められた。単変量解析で、腫瘍径 (P = 0.0133)、VTIDSM (P = 0.0142)、未分化型癌の混在 (P = 0.0244)、LVI 陽性 (P = 0.0012) が LNMM と有意に関連が認められ、LNM 含めると BVI 陽性 (P = 0.0155) を加えた 5 因子と有意に関連が認められた。多変量解析では未分化型癌の混在が odds 比 6.862、LVI 陽性が odds 比 8.907 を示し、独立したリンパ節転移の危険因子であった。LNMM 群に腹膜転移を 1 例 (7.1%)、LNM 群に肝転移を 1 例 (11.1%) に認めた。粘液形質による分化形質発現と LNMM との間に有意な関連は、認められなかった。粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌において、未分化型癌の混在およびリンパ管侵襲の有無が LNMM の危険因子であり、LNMM 陽性例の再発および予後については LNM 陽性例と同等であった。

キーワード：胃癌、リンパ節微小転移

緒 言

胃癌治療ガイドライン 第 14 版 (2014)¹⁾ によると、内視鏡的切除の適応の原則は「リンパ節転移の可能性が極めて低く、腫瘍が一括切除できる大きさ

と部位にあること」と明記され、「絶対適応病変」に対する内視鏡的粘膜切除 (EMR ; Endoscopic Mucosal Resection)・内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD ; Endoscopic Submucosal Dissection) を日常診療として推奨しているが、「適応拡大病変」においては、

*責任著者

ESDを臨床研究として位置づけている。また、内視鏡的切除の根治性評価には、絶対適応病変に対する「治癒切除」と適応拡大病変に対する「適応拡大治癒切除」があり、この「適応拡大治癒切除」において未分化型成分が混在する分化型癌症例に関してはリンパ節転移のリスクが低いという十分なエビデンスがないことから切除標本の条件によっては非治癒切除となり、追加外科切除が必要で注意すべきである。このように、リンパ節転移(LNM; Lymph Node Metastasis)は、早期胃癌における予後規定因子として重要な因子の一つであると考えられている^{2,3)}。

近年、遺伝子学的・免疫組織化学的手法を用いて従来のHE染色では指摘できなかったリンパ節微小転移(LNMM; Lymph Node Micrometastasis)が検出可能となった。微小転移は、0.2～2mmまでの転移巣と定義され、さらに孤立した腫瘍細胞または0.2mm以下の細胞集簇は遊離腫瘍細胞(ITC; isolated tumor cell)として定義されている。これら、ごく微小な癌細胞が転移巣内に残存した場合、生育していくかどうかは不明ではあるが、LNMMにおける癌細胞の増殖活性を示唆する報告も散見される⁴⁻⁶⁾。すなわち、これらの切除されないLNMMが将来的にLNMとして発育する可能性は否定できず、治療後の再発との関連性が示唆される。したがって、現状ではLNMMのあるリンパ節は、根治性を追求した場合に切除されなければならないといえる。

目 的

外科的に切除された粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌において、LNMMを免疫組織学的に検索し、LNMMと臨床病理学的因子、粘液形質発現との関係、未分化型成分の混在との関係を検討しLNMMが予想される危険因子について検討する。

研究 方法

対象：

1994年11月から2006年2月までに昭和大学消化器・一般外科で外科的にリンパ節郭清を伴う根治的胃切除が行われた胃癌患者のうち、病理組織学的に深達度が粘膜下層にとどまる(pT1b(SM))分化型胃癌103例を対象とした。標本の使用については昭和大学医学部における人を対象とする医の倫理

委員会にて承認を得た(承認番号2228号)。

検討項目：

1. 臨床病理学的検討

腫瘍の最深部を含む代表切片をHE染色し、腫瘍の局在、肉眼型、腫瘍径、リンパ管侵襲(LVI; lymphatic vessel invasion)、血管侵襲(BVI; blood vessel invasion)の評価を、日本胃癌学会のガイドライン(第14版)に則り行った。標本上、少量でも未分化型癌(por, sig, muc)の組織型が含まれるものを未分化型癌の混在有りとした。腫瘍の垂直方向への粘膜下層浸潤長(VTIDSM; vertical tumor invasion depth in submucosal layer)は、粘膜筋板下端より測定した。粘膜筋板が潰瘍化または腫瘍浸潤によって途絶した標本では、残存粘膜筋板の両端を仮想線とし測定した。

2. 免疫組織化学的検討

103例の標本から得られたリンパ節(2,773個)を、連続3切片で4μm厚に薄切し、1切片はHE染色、2切片はLNMMの検索のためにサイトケラチンを染色するCAM5.2モノクローナル抗体(Becton ディキンソン, サンノゼ, Calif)で染色した。LVIの評価には、代表切片でリンパ管内皮を選択的に染色するD2-40モノクローナル抗体(DAKO社, Carpinteria, CA, USA)を染色した。また、粘液形質発現の評価にあたっては、腺窩上皮型粘液:HGM(human gastric mucin)、幽門腺粘液:MUC6、杯細胞型粘液:MUC2、刷子縁:CD10の各種染色を行い、陽性細胞が10%以上認められた場合を陽性とし、胃型形質癌(G type; gastric phenotype)、腸型形質癌(I type; intestinal phenotype)、胃腸型形質癌(GI type; gastric-intestinal phenotype)に分類した。

3. 統計学的分析

統計学的分析には、単変量解析としてはt検定、 χ^2 検定を用い、カテゴリー変数の比較はChi square testにて統計処理を行った。多変量解析としてはロジスティックス回帰分析を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

対象症例の臨床病理学的各因子についてTable 1に示す。リンパ節転移に関しては、LNMは9例(8.7%)、LNMMは14例(13.6%)、3例(2.9%)でLNMとLNMMが同時に認められた。LNM、LNMMのいず

Table 1 Clinicopathological findings in 103 early differentiated-type gastric carcinomas with submucosal invasion

Age	mean (yrs)	66.9 ± 10.4
Gender	male	75 (72.8%)
	female	28 (27.2%)
Location	U	15 (14.6%)
	M	56 (54.4%)
	L	32 (31.0%)
Macroscopic type	I	12 (11.7%)
	II a	16 (15.5%)
	II b	3 (2.9%)
	II c	71 (68.9%)
	III	1 (1.0%)
Tumor size	mean (mm)	31.1 ± 18.2
Histologic type	tub1	50 (48.5%)
	tub2	42 (40.8%)
	pap	11 (10.7%)
Por-component	negative	49 (47.6%)
	positive	54 (52.4%)
VTIDSM	mean (μm)	1,712 ± 2,002
LVI	negative	53 (51.5%)
	positive	50 (48.5%)
BVI	negative	74 (71.8%)
	positive	29 (28.2%)
LNMM	negative	89 (86.4%)
	positive	14 (13.6%)
LNM	negative	94 (91.3%)
	positive	9 (8.7%)

れかの転移を認める症例は 20 例 (19.4%) であった (Fig. 1). これらをリンパ節転移の有無により 4 群: LNM (-) LNMM (-) 群, LNM (-) LNMM (+) 群, LNM (+) LNMM (-) 群, LNM (+) LNMM (+) 群に分類し, 臨床病理学的因子について比較検討した (Table 2). LNM (+) 群と LNMM (+) 群の転移群間の比較ではすべての因子で有意差は認められなかったが, 非転移群との比較で有意差を認めたのは, 1. 腫瘍径, 2. 組織像, 3. VTIDSM, 4. リンパ管侵襲, 5. 血管侵襲であり, その他の因子については有意差を認めなかった.

1. 腫瘍径

LNMM 群で $P = 0.0133$, LNM 群で $P = 0.0876$, 転移群で $P = 0.0049$ であり腫瘍径が大きいものほど有意に転移率が高かった.

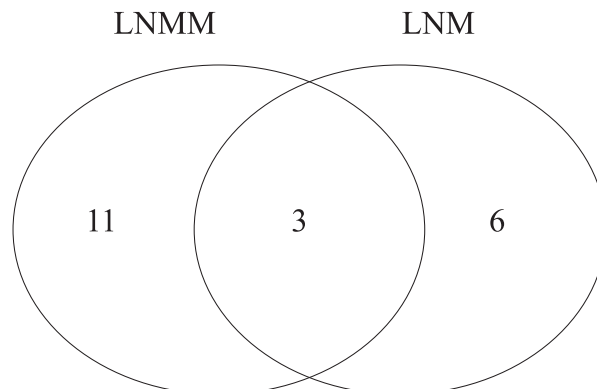


Fig. 1 Number of lymph node micrometastasis and lymph node metastasis in 103 gastric differentiated-type carcinomas with submucosal invasion

2. 組織像

量的に優勢な組織像において tub1, tub2, pap (分化型) 優位と評価されたものでは有意差を認めなかった. 未分化型癌を含むものでは, LNMM 群で $P = 0.0224$, LNM 群で $P = 0.0025$, 転移群で $P = 0.0011$ であり未分化型癌を含むものに有意に転移が多く認められた.

3. VTIDSM

LNMM 群で $P = 0.0142$, LNM 群で $P = 0.0116$, 転移群で $P = 0.0016$ であり浸潤長が深いものほど転移率が高かった.

4. リンパ管侵襲 (LVI)

LNMM 群で $P = 0.0012$, LNM 群で $P = 0.0092$, 転移群で $P < 0.0001$ であり LVI (+) と有意な相関が認められた.

5. 血管侵襲 (BVI)

LNMM 群では有意差が認められなかったものの, LNM 群で $P = 0.0486$, 転移群で $P = 0.0155$ であり BVI (+) と有意な相関を認めた.

この結果より, 腫瘍径の大きさ, 未分化型癌の混在, VTIDSM, LVI (+), BVI (+) の, 5つの因子について多変量解析を行ったところ, 未分化型癌の混在が Odds 比 6.862, LVI (+) が Odds 比 8.907 であり独立したリンパ節転移の危険因子となった (Table 3). Table 4 に LNM, LNMM のいずれかの転移を認める 20 例の詳細を示す. 内視鏡治療の適応拡大治療切除病変の条件としてあげられる腫瘍径 30 mm 以下の症例は 8 例 (Case 3, 4, 5, 6, 15, 16, 18, 20) であったが, いずれの症例も粘膜下層

Table 2 Clinicopathological findings according to the lymph node micrometastasis and lymph node metastasis in 103 early differentiated-type gastric carcinomas with submucosal invasion

		LNM- LNMM- (n=83)	LNMM+ (n=14)	LNM+ (n=9)	LNM+ and/or LNMM+ (n=20)	P-value	P-value	P-value
Age	mean (yrs)	66.5 ± 10.4	69.6 ± 10.6	66.6 ± 10.1	68.3 ± 10.4	N.S.	N.S.	N.S.
Gender	male	60 (72.3%)	11 (78.6%)	7 (77.8%)	15 (75.0%)	N.S.	N.S.	N.S.
	female	23 (27.7%)	3 (21.4%)	2 (22.2%)	5 (25.0%)			
Location	U	14 (16.9%)	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (5.0%)	N.S.	N.S.	N.S.
	M	43 (51.8%)	10 (71.4%)	5 (55.6%)	13 (65.0%)			
	L	26 (31.3%)	4 (28.6%)	3 (33.3%)	6 (30.0%)			
Macroscopic type	I	8 (9.6%)	2 (14.3%)	2 (22.2%)	4 (20.0%)	N.S.	N.S.	N.S.
	II a	12 (14.5%)	3 (21.4%)	1 (11.1%)	4 (20.0%)			
	II b	2 (2.4%)	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (5.0%)			
	II c	61 (73.5%)	7 (50.0%)	6 (66.7%)	10 (50.0%)			
	III	0 (0%)	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (5.0%)			
Tumor size	mean (mm)	28.2 ± 15.0	43.8 ± 26.5	38.9 ± 18.8	43.5 ± 25.1	0.0133	0.0876	0.0049
Histologic type	tub1	43 (51.8%)	5 (35.7%)	3 (33.3%)	7 (35.0%)	N.S.	N.S.	N.S.
	tub2	32 (38.6%)	6 (42.9%)	6 (66.7%)	10 (50.0%)			
	pap	8 (9.6%)	3 (21.4%)	0 (0%)	3 (15.0%)			
Por-component	negative	46 (55.4%)	3 (21.4%)	0 (0%)	3 (15.0%)	0.0224	0.0025	0.0011
	positive	37 (44.6%)	11 (78.6%)	9 (100.0%)	17 (85.0%)			
VTIDSM	mean (μm)	1,390 ± 1,582	2,832 ± 3,072	3,083 ± 2,328	3,045 ± 2,895	0.0142	0.0116	0.0016
LVI	negative	51 (61.4%)	2 (14.3%)	1 (11.1%)	2 (10.0%)	0.0012	0.0092	<0.0001
	positive	32 (38.6%)	12 (85.7%)	8 (88.9%)	18 (90.0%)			
BVI	negative	64 (77.1%)	8 (57.1%)	4 (44.4%)	10 (50.0%)	N.S.	0.0486	0.0155
	positive	19 (22.9%)	6 (42.9%)	5 (55.6%)	10 (50.0%)			

VTIDSM : vertical tumor invasion depth in submucosal layer, LVI : lymphatic vessel invasion, BVI : blood vessel invasion

Table 3 Independent factors correlating with the lymph node micrometastasis and/or lymph node metastasis in 103 early differentiated-type gastric carcinomas with submucosal invasion

Variables	Odds ratio	Confidential interval	P-value
Tumor size (mm)	1.026	0.989-1.064	0.1765
VTIDSM (μm)	1.000	1.000-1.001	0.0280
Por-component	6.862	1.131-41.631	0.0363
LVI	8.907	1.451-54.653	0.0181
BVI	1.197	0.277-5.182	0.8098

に 500 μm 以上の浸潤を認め、未分化型癌の混在を 88% (7/8) にまた、LVI (+) を 100% (8/8) に認めた。唯一 LNMM (+) 群の Case 2 において浸潤長が 400 μm であったが、腫瘍径は 32 mm、未分化型の混在有り、LVI (+) であった。再発については LNM (+)

群で 1 例に肝転移を LNMM (+) 群で 1 例に腹膜転移をきたした。5 年生存は 5 例で不明、他因死が 4 例、原病死が 1 例 (肝転移症例)、無再発生存が 10 例であった。粘液形質発現の評価の結果は、G-phenotype 19 例 (18.4%), GI-phenotype 64 例 (62.1%), I-phenotype 20 例 (19.4%) に分類された (Table 5) が、粘液形質発現および各種マーカーと LNMM との比較ではいずれも有意な相関は認められなかった。

考 察

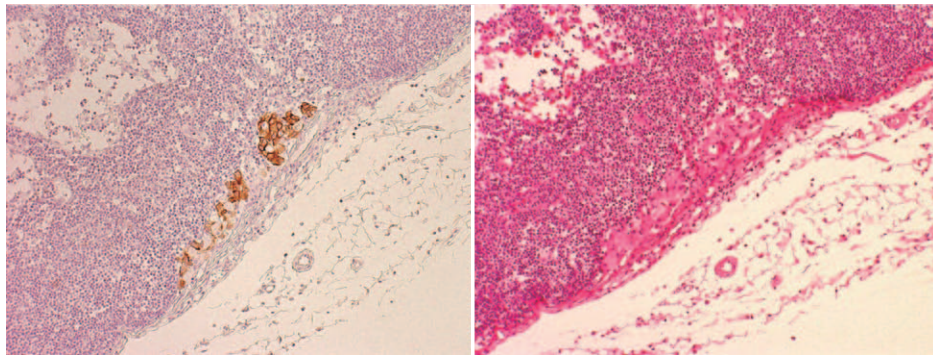
リンパ節微小転移の検出には腫瘍マーカーや上皮細胞マーカーなどのタンパク発現を標的とするもの (免疫染色)、癌細胞に特異的な mRNA の発現を標的とするもの (RT-PCR) などが手技の簡便さ、感度の高さより一般的に用いられる。われわれは、リンパ節内に存在する癌細胞を視認でき、形態学的診

胃癌におけるリンパ節微小転移の意義

Table 4 Clinicopathological findings in 20 cases with lymph node micrometastasis and/or lymph node metastasis

Case	Tumor size (mm)	VTIDSM (μm)	Por-component	LVI	BVI	LNM	LNMM	Recurrence	5-years survival
1	75	4,500	+	-	-	-	+	-	Unknown
2	32	400	+	+	-	-	+	-	Unknown
3	30	1,900	-	+	-	-	+	-	Alive
4	15	800	+	+	+	-	+	-	Alive
5	24	4,300	+	+	+	-	+	Peritoneal	Unknown
6	30	1,200	+	+	-	-	+	-	Alive
7	120	600	+	+	-	-	+	-	Alive
8	50	4,800	-	+	+	-	+	-	Other factors death
9	40	1,000	+	+	+	-	+	-	Alive
10	50	12,000	-	+	-	-	+	-	Alive
11	50	1,650	+	+	+	-	+	-	Alive
12	50	750	+	+	-	+	-	-	Unknown
13	80	3,200	+	+	+	+	-	Liver	Death
14	35	3,400	+	+	+	+	-	-	Other factors death
15	25	900	+	+	-	+	-	-	Alive
16	24	5,500	+	+	+	+	-	-	Alive
17	50	7,500	+	+	+	+	-	-	Alive
18	27	1,000	+	+	-	+	+	-	Unknown
19	40	4,000	+	-	+	+	+	-	Other factors death
20	30	1,500	+	+	-	+	+	-	Other factors death

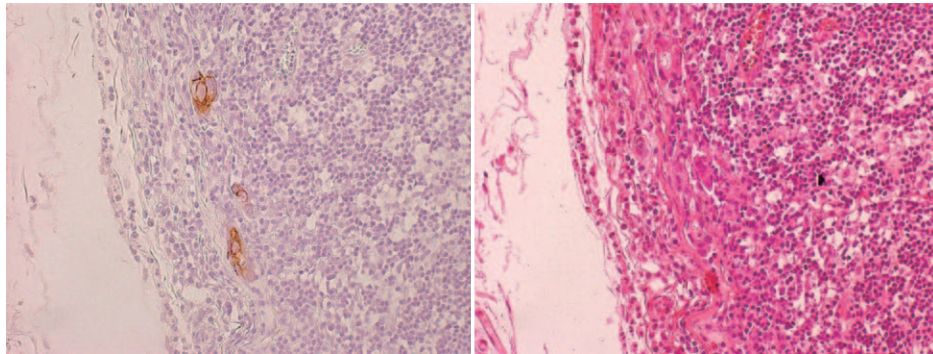
Photo1 LNMM : Case 7



CAM5.2 staining × 100

HE staining × 100

Photo2 LNMM : Case 4



CAM5.2 staining × 200

HE staining × 200

Table 5 Relationships between clinicopathological findings and phenotypic marker expression in 103 gastric differentiated-type carcinomas with submucosal invasion

	HGM expression		MUC6 expression		MUC2 expression		CD10 expression		PMEP			
	negative (n = 30)	positive (n = 73)	negative (n = 41)	positive (n = 62)	negative (n = 24)	positive (n = 79)	negative (n = 74)	positive (n = 29)	G (n = 19)	GI (n = 64)	I (n = 20)	
Tumor size	mean (mm)	31.1 ± 18.9	30.5 ± 17.1	31.4 ± 19.0	29.0 ± 19.0	31.7 ± 18.0	30.5 ± 18.3	32.4 ± 18.1	26.2 ± 16.4	31.8 ± 18.9	33.4 ± 17.5	
Por-component	negative	23 (76.7%)	19 (46.3%)	30 (48.4%)	7 (29.2%)	42 (53.2%)	33 (44.6%)	16 (55.2%)	5 (26.3%)	30 (46.9%)	14 (70.0%)	
	positive	7 (23.3%)	47 (64.4%) ^a	22 (53.7%)	32 (51.6%)	17 (70.8%)	37 (46.8%)	41 (55.4%)	13 (44.8%)	14 (73.7%) ^b	34 (53.1%)	6 (30.0%)
VTIDSM	mean (μm)	1,900 ± 2,351	1,634 ± 1,852	2,115 ± 2,488	1,445 ± 1,568	1,915 ± 2,589	1,650 ± 1,802	1,670 ± 849	1,819 ± 2,380	1,482 ± 1,515	1,613 ± 1,888	2,245 ± 2,669
LVI	negative	18 (60.0%)	35 (47.9%)	20 (48.8%)	33 (53.2%)	12 (50.0%)	41 (51.9%)	38 (51.4%)	15 (51.7%)	10 (52.6%)	32 (50.0%)	11 (55.0%)
	positive	12 (40.0%)	38 (52.1%)	21 (51.2%)	29 (46.8%)	12 (50.0%)	38 (48.1%)	36 (48.6%)	14 (48.3%)	9 (47.4%)	32 (50.0%)	9 (45.0%)
BVI	negative	18 (60.0%)	56 (76.2%)	26 (63.4%)	48 (77.4%)	19 (79.2%)	55 (69.6%)	53 (71.6%)	21 (72.4%)	15 (78.9%)	48 (75.0%)	11 (55.0%)
	positive	12 (40.0%)	17 (23.3%)	15 (36.6%)	14 (22.6%)	5 (20.8%)	24 (30.4%)	21 (28.4%)	8 (27.6%)	4 (21.1%)	16 (25.0%)	9 (45.0%)
LNMM	negative	25 (83.3%)	64 (87.7%)	37 (90.2%)	52 (83.9%)	19 (79.2%)	70 (88.6%)	65 (87.8%)	24 (82.8%)	15 (78.9%)	56 (87.5%)	18 (90.0%)
	positive	5 (16.7%)	9 (12.3%)	4 (9.8%)	10 (16.1%)	5 (20.8%)	9 (11.4%)	9 (12.2%)	5 (17.2%)	4 (21.1%)	8 (12.5%)	2 (10.0%)
LNM	negative	29 (96.7%)	65 (89.0%)	36 (87.8%)	58 (93.5%)	22 (91.7%)	72 (91.1%)	67 (90.5%)	27 (93.1%)	18 (94.7%)	57 (89.0%)	19 (95.0%)
	positive	1 (3.3%)	8 (11.0%)	5 (12.2%)	4 (6.5%)	2 (8.3%)	7 (8.9%)	7 (9.5%)	2 (6.9%)	1 (5.3%)	7 (10.9%)	1 (5.0%)
LNMM and/or LNM	negative	24 (80.0%)	59 (80.8%)	32 (78.0%)	51 (82.3%)	17 (70.8%)	66 (83.5%)	60 (81.1%)	23 (79.3%)	14 (73.7%)	52 (81.3%)	17 (85.0%)
	positive	6 (20.0%)	14 (19.2%)	9 (22.0%)	11 (17.7%)	7 (29.2%)	13 (16.5%)	14 (18.9%)	6 (20.7%)	5 (26.3%)	12 (18.8%)	3 (15.0%)

PMEP : phenotypic marker expression pattern, G : gastric-phenotype, GI : gastric and intestinal mixed-phenotype, I : intestinal-phenotype

^aP = 0.00019, ^bP = 0.0248 vs negative

断も可能な利点を生かして⁷⁾, CK8, CK18, CK19 を標識する CAM5.2 抗体を使用した免疫染色法を選択した. 森田ら⁸⁾ は CAM5.2 抗体によるリンパ節転移の検討で H & E 染色と比べ, 転移率は 10.6% から 11.4% に上昇したと報告している. また, Cai J ら⁹⁾ も同様に, 粘膜下層浸潤癌 79 例の検討でリンパ節転移率が 13% から 34% に上昇したと報告している. また, 検出率を上げるために連続切片法も用いた. 従来の H & E 染色での報告だが, 粘膜下層浸潤胃癌 57 例の切除リンパ節の検討で, 1 切片法では転移度が 1.1% であったが, 3 切片法では 1.6% に上昇したとの報告や, pN0 から pN(+) への移行率は 1.8% であったなどの報告がみられる^{10,11)}. また, Kashimura ら¹²⁾ は 10 μ m, 3 切片で検討し, 23.4% の stage migration を報告しており, Sasaki ら¹³⁾ は 3 μ m 幅で 9 切片作ることにより検出率が plateau に達したとしている. Ishida ら¹⁴⁾ は stage I-IV の 109 例に対し検討を行い, 転移率が 9.4% から 17.6% へ上昇したと報告している. われわれの検討でも微小転移の検出によりリンパ節転移を認めた症例は 8.7% から 19.4% へ上昇しており, 対象が分化型癌のみに絞られているとはいえ, ほぼ同様の結果が示された. これら LNMM を含むリンパ節転移症例は, リンパ節転移のない症例と比較して, 1) 腫瘍径が大きく (平均 43.5 mm vs 28.2 mm), 2) 未分化型癌の混在が多く (85.0% vs 44.6%), 3) 粘膜下層浸潤長が深く (平均 3,045 μ m vs 1,390 μ m), 4) リンパ管侵襲 (90.0% vs 38.6%), 5) 血管侵襲 (50.0% vs 22.9%) を有する症例が多かった. また, LNMM 症例 (14 例) とリンパ節転移のない症例の比較では, 上記 5 つの条件のなかで血管侵襲のみ有意差を認めなかった. Takemoto ら¹⁵⁾ は, 粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌 188 例において腫瘍径と粘膜下層浸潤長と LNM の関係を評価し, VTIDSM 300 μ m までは腫瘍径にかかわらず LNM を認めず, 潰瘍・脈管侵襲陰性例においては VTIDSM 600 μ m までで腫瘍径 30 mm 以下では LNM を認めなかったと報告している. 腫瘍径, VTIDSM の増大は腫瘍の進行そのものを示しており, 進行に伴い脈管侵襲 (LVI, BVI) も増加してくることは容易に考えられる. また, 藤崎ら¹⁶⁾ は, 早期胃分化型 SM 癌 556 例を対象とした詳細な検討において, リンパ節転移のあった SM1 癌 4 例の特徴として, 腫瘍径の平均が 29.8 mm で比較的小さいもの

であったが, 全例で粘膜内の組織型に低分化型成分の混在を認め, さらにリンパ管侵襲を全例に認めたと報告している. 本検討の LNMM を認めた Case 2 においても VTIDSM 400 μ m で腫瘍径は 32 mm と比較的小さいものであったが, 未分化型癌の混在と LVI 陽性であり, 藤崎らの報告と同様にリンパ節転移の危険因子を有する症例であった. 腫瘍型 20 mm で症例を分類したとき, 20 mm 未満の 33 症例中 LNMM 陽性は 1 例 (3.0%), 20 mm 以上の 70 症例で LNMM 陽性は 19 例 (27.1%) であり, 20 mm 以上の症例に有意差 ($P = 0.013$) をもって LNMM が多いと考えられた. また, VTIDSM 500 μ m で症例を分類したとき, 500 μ m 未満 36 例で LNMM 陽性は 1 例 (2.8%), 500 μ m 以深 67 例で LNMM 陽性症例は 19 例 (28.4%), VTIDSM 500 μ m 以深の症例に有意差 ($P = 0.007$) をもって LNMM が多いと考えられガイドラインにおける内視鏡的切除の拡大適応の条件の一つは妥当であると考えられた.

LNMM と予後との関連において Fukagawa ら¹⁷⁾ は pT2pN0pM0 の 107 例の検討において, 5 年生存率は LNMM (+) が 94%, LNMM (-) が 89%, 10 年生存率は LNMM (+) が 79%, LNMM (-) 74% といずれも有意差は認められなかったと報告している. 一方, Yasuda ら¹⁸⁾ の検討では, pT2/3pN0 の 64 例において 5 年生存率は LNMM (+) が 66%, LNMM (-) が 95% と LNMM (+) において有意に予後不良であったと報告し, さらに Chang ら¹⁹⁾ の進行癌を含めた 482 例の多数例での検討において 15.6% の stage migration を認め, LNMM は再発および予後規定因子として TNM 分類にいれるべきであると報告している. 本検討で再発例は 2 例であり, そのうち腹膜転移と肝転移が各 1 例であった. 腹膜転移例の腫瘍径は 24 mm, VTIDSM が 4,300 μ m, 未分化型癌の混在有り, LVI (+), BVI (+) であり LNMM (+) LNM (-) であった (1/14, 7.1%). 肝転移例の腫瘍径は 80 mm, VTIDSM が 3,200 μ m, 未分化型癌の混在有り, LVI (+), BVI (+) であり LNMM (-) LNM (+) であった (1/11, 11.1%). 肝転移例で唯一原病死している. 過去の Saito ら²⁰⁾ の報告では胃型形質が LNM と有意な相関があったと述べられているが, 本検討では有意な相関は認められなかった. しかし HGM 抗体陽性例 ($P = 0.00019$), および胃型形質癌 ($P = 0.0248$) で, 未分化癌の混在

が多く認められ、このことにより胃型形質、特に腺窩上皮型のマーカーである HGM と LNMM の関連が示唆される結果となった。

このように本検討では LNMM は LNM と同頻度で再発をきたし予後との関連を積極的に示す結果とはならなかったが、これは対象が粘膜下層浸潤を伴う分化型癌に限られていたことが大きく関係していると思われる。今後、分化型癌だけでなく未分化型癌や混在癌を含めた多数例での詳細な検討により LNMM の臨床病理学的な意義が解明されることが望まれる。

結 語

粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌の LNMM を検索し、その危険因子と再発および予後との関連について検討した。LNMM は、未分化型癌の混在したものの、リンパ管侵襲の認められるものに有意に高率に認められた。LNMM 陽性例の再発および予後については LNM 陽性例と同等であった。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン 医師用. 第4版. 東京: 金原出版; 2014.
- 2) Kwon SJ, Kim GS. Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 1996;83:1600-1603.
- 3) Nitti D, Marchet A, Olivieri M, *et al*. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1077-1085.
- 4) Sobin LH, Wittekind Ch. pTNM pathological classification. In *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 2002. pp10-12.
- 5) Yonemura Y, Endo Y, Hayashi I, *et al*. Proliferative activity of micrometastases in the lymph nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg*. 2007;94:731-736.
- 6) Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, *et al*. Sentinel node micrometastases have high proliferative potential in gastric cancer. *J Surg Res*. 2008;145:238-243.
- 7) 藤原義之, 門田守人. 微小転移診断の外科臨床応用. 外科治療. 2004;91:109-117.
- 8) 森田誠市, 梨本 篤, 藪崎 裕. 免疫染色法を用いた胃癌リンパ節微小転移巣の検出とその意義. 日外科系連会誌. 2002;27:202-206.
- 9) Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, *et al*. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery*. 2000;127:32-39.
- 10) Natsugoe S, Aikou T, Shimada M, *et al*. Occult lymph node metastasis in gastric cancer with submucosal invasion. *Surg Today*. 1994;24:870-875.
- 11) Isozaki H, Okajima K, Fujii K. Histological evaluation of lymph node metastasis on serial sectioning in gastric cancer with radical lymphadenectomy. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:1133-1136.
- 12) Kashimura H, Ajioka Y, Watanabe H, *et al*. Risk factors for nodal micrometastasis of submucosal gastric carcinoma: assessment of indications for endoscopic treatment. *Gastric Cancer*. 1999;2:33-39.
- 13) Sasaki M, Watanabe H, Jass JR, *et al*. Immunoperoxidase staining for cytokeratins 8 and 18 is very sensitive for detection of occult node metastasis of colorectal cancer; a comparison with genetic analysis of K-ras. *Histopathology*. 1998;32:199-208.
- 14) Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, *et al*. Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastases from gastric carcinomas. *Cancer*. 1997;79:1069-1076.
- 15) 武本憲重, 小泉浩一, 武藤徹一郎, ほか. 早期胃癌に対する EMR の適応拡大をめぐる問題点. 臨消内科. 2001;16:1631-1638.
- 16) 藤崎順子, 山本頼正, 加藤 洋, ほか. リンパ節転移を有する胃分化型 SM1 癌の特徴. 胃と腸. 2007;42:14-24.
- 17) Fukagawa T, Sasako M, Mann GB, *et al*. Immunohistochemically detected micrometastases of the lymph nodes in patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 2001;92:753-760.
- 18) Yasuda K, Adachi Y, Shiraiishi N, *et al*. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:771-774.
- 19) Lee CM, Cho JM, Jang YJ, *et al*. Should lymph node micrometastasis be considered in node staging for gastric cancer?: the significance of lymph node micrometastasis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:765-771.
- 20) Saito A, Shimoda T, Nakanishi Y, *et al*. Histologic heterogeneity and mucin phenotypic expression in early gastric cancer. *Pathol Int*. 2001;51:165-171.

SIGNIFICANCE OF LYMPH NODE MICROMETASTASIS IN EARLY
DIFFERENTIATED-TYPE GASTRIC CARCINOMA
WITH SUBMUCOSAL INVASION

Masanori KATO

Megumi Clinic Meguro

Kimiyasu YAMAZAKI, Koji OTSUKA and Masahiko MURAKAMI

Department of Surgery, Division of General and Gastroenterological Surgery, Showa University School of Medicine

Yusuke TAJIMA

Department of Surgery, Kanto Rosai Hospital, Japan Organization of Occupational Health and Safety

Abstract — Accurate prediction of the metastatic status of lymph nodes is clinically important for selecting treatment strategies in patients with early gastric carcinoma with submucosal invasion (GCSM). However, the clinicopathological significance of lymph node micrometastasis (LNMM) remains unclear. In this study, we aimed to determine the clinicopathological risk factors for LNMM in patients with early differentiated-type GCSM. A total of 2,773 lymph nodes resected from 103 patients with early differentiated-type GCSM who underwent curative gastrectomy from 1994 to 2006 at Showa University Hospital, were immunostained with CAM 5.2 monoclonal antibody to detect LNMM. The tumor differentiation phenotype was determined by examining the expression of human gastric mucin (HGM), MUC6, MUC2 and CD10 in all tumors. Clinicopathological risk factors for LNMM were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analysis. Also, the association between tumor differentiation phenotype and the status of LNMM was investigated. LNMM was detected in 14 patients (13.6%). As a result, lymph node metastasis, including LNMM, was detected in 20 patients (19.4%) of the 103 patients. A multivariate analysis revealed that a mixed-type histology (odds ratio = 6.862) and the presence of lymphatic vessel invasion detected using D2-40 immunostaining (odds ratio = 8.907) were independent risk factors for LNMM. There was no correlation between tumor differentiation phenotype and the status of LNMM. A mixed-type histology and lymphatic vessel invasion are important risk factors for predicting the presence of LNMM in patients with early differentiated-type GCSM.

Key words: gastric carcinoma, lymph node micrometastasis

[受付：2月2日，受理：3月20日，2018]