

pT1 (SM)大腸癌における腫瘍内，腫瘍外脈管侵襲とリンパ節転移の関係

杉野英明

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野

(指導: 味岡洋一教授)

Relation between Intra- and Extra-Tumoral Vascular Invasion and Lymph Node Metastasis of pT1 (SM) colorectal carcinoma.

Hideaki Sugino

Division of Molecular and Diagnostic Pathology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Yoichi AJIOKA)

キーワード : pT1 (SM)大腸癌, 腫瘍内脈管侵襲, 腫瘍外脈管侵襲, リンパ節転移, 免疫染色

別刷請求先 : 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野

杉野英明

Reprint request to: Hideaki Sugino

Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要旨

脈管侵襲は病理組織学的リンパ節転移リスク因子であり、内視鏡的完全切除 pT1 (SM)癌の病理組織学的検索で脈管侵襲が陽性であれば、追加腸切除が考慮される。これまで、脈管侵襲は HE 染色標本を用い、腫瘍外間質を対象に評価されてきた。他方、近年では脈管侵襲判定の診断精度と客観性を向上させるため、特殊染色の併用が推奨されている。特殊染色によりこれまで評価対象とされてこなかった腫瘍内脈管侵襲も同定される可能性があるが、大腸 pT1 (SM)癌で、腫瘍内脈管侵襲がリンパ節転移リスク因子であるかどうかは明らかにはされていない。本研究では、リンパ節郭清がなされた外科切除大腸 pT1 (SM)癌 313 例を対象に、特殊染色標本により同定される脈管侵襲を腫瘍内・外とに分け、腫瘍内脈管侵襲がリンパ節転移と関連しているかどうかを検討した。また、病理組織学的検索として、組織型、SM 浸潤距離、簇出を評価した。リンパ管侵襲 (Ly)は、癌細胞を同定する CAM5.2 とリンパ管内皮を同定する D2-40 の二重免疫染色により評価した。静脈侵襲 (V) は、血管弾性線維を染色する Victoria blue (VB)弾性線維染色により評価した。他の病理組織学的は HE 染色標本で評価した。CAM5.2/D2-40 二重免疫染色で同定されたリンパ管侵襲 (Ly)陽性頻度は、腫瘍外が 63.3%、腫瘍内が 40.9%、VB 弾性線維染色で同定された静脈侵襲 (V) 陽性頻度は、腫瘍外が 27.8%、腫瘍内が 5.8%であった。単変量解析では、簇出、腫瘍内 Ly、腫瘍外 Ly の 3 因子がリンパ節転移と有意に相関していた ($P=0.0004, 0.003, 0.001$) が、多変量解析では腫瘍内 Ly は有意差はなく、簇出と腫瘍外 Ly のみが独立したリンパ節転移リスク因子であった ($P=0.040, 0.049$)。以上のことから、腫瘍内にも Ly、V は存在するものの、いずれも独立したリンパ節転移リスク因子ではないこと、HE 染色標本に特殊染色を併用して内視鏡的完全切除大腸 pT1 (SM)癌の治療方針を決定する際には、腫瘍外 Ly 陽性のみが有用な所見であり、腫瘍内 Ly 陽性および V 陽性は、追加腸切除考慮因子とはならない可能性があることが考えられた。

緒言

大腸 pT1 (SM)癌は外科的治療と内科的治療の狭間に位置する病変である。大腸 pT1 (SM)癌の 10%前後にはリンパ節転移があるため¹⁻⁴⁾、それらに対してはリンパ節郭清を伴う腸切除が必要となるが、残りの 90%は内視鏡的切除での根治が期待される。内視鏡的に切除された pT1 (SM)癌がそのいずれに該当するかの推定には、切除検体の病理学的検索が重要である。病理学的検索により、リンパ節転移リスクが高いと判断される病変に対しては追加腸切除が必要となる。大腸 pT1 (SM)癌の病理組織学的リンパ節転移リスク因子としては、癌の組織型（低分化腺癌もしくは未分化癌）⁵⁻⁷⁾、粘膜下層浸潤距離（SM 浸潤度）⁸⁻¹⁰⁾、脈管侵襲⁵⁻⁷⁾、簇出^{7,12)}が報告されている。日本の大腸癌治療ガイドライン¹³⁾では、内視鏡的完全切除切除 pT1 (SM)癌で、①癌の組織型が低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌、②SM 浸潤度が 1,000 μ m 以上、③脈管侵襲陽性、④簇出 grade 2/3 のいずれかの因子が認められる場合は、追加腸切除を考慮するとしている。

脈管侵襲にはリンパ管侵襲(lymphatic invasion:以下 Ly)と静脈侵襲(venous invasion:以下 V)とがある。Ly は、リンパ管内皮で裏打ちされた管腔内に癌細胞が存在するか、リンパ液やリンパ球・組織球などが存在する間質の空隙内に癌細胞が存在する場合に陽性と判定される¹⁴⁾。V は、類円形もしくは長楕円形の癌巣周囲に静脈壁構造(内弾性板や血管周囲平滑筋)が確認される場合に陽性と判定される¹⁴⁾。しかし、通常の病理組織診断に用いられるヘマトキシリン・エオジン染色(以下 HE 染色)標本では、脈管侵襲の判定が困難な場合が少なくない。日本の大腸癌研究会のプロジェクト研究結果^{15,16)}では、異なる病理医間での HE 染色標本による脈管侵襲判定の一致率(κ 値)は、Ly で 0.57¹⁵⁾と 0.216¹⁶⁾、静脈侵襲で 0.48¹⁵⁾と 0.524¹⁶⁾であり、客観性は必ずしも高くない。

脈管侵襲判定の診断精度と診断者間の判定一致率向上のため、Ly についてはリンパ管内皮が陽性となる D2-40 免疫染色^{17,18)}、V については弾性板を染色する elastica van Gieson 染色や Victoria blue 染色¹⁹⁾、等の特殊染色の併用が推奨されている^{14,20)}。しかし、特殊染色標本の併用を日常の病理診断でルーチン化するためには、解決が必要な問題がある。これまでの HE 染色標本による脈管侵襲判定は、主に癌発育先進線外側(腫瘍外)の観察で行われてきた(図 1)。癌巣内部(腫瘍内)には癌の浸潤に伴う間質反応(線維芽細胞増生:desmoplastic reaction)や高度の炎症細胞浸潤を伴うことが多く、リンパ管内皮の同定や静脈の壁構造の確認が困難であるからである。静脈侵襲の判定については、(動静脈は伴走することが多いため)動脈に注目し、その近傍に

孤在性の癌結節が認められるかどうかは診断の助けとなる¹⁴⁾が、腫瘍内部では静脈侵襲の目安となる動脈の同定も容易ではない。特殊染色標本では、HE染色標本では同定困難であった腫瘍内脈管侵襲の同定も容易になると想定される。しかし、これまでは（HE染色標本では）見えてこなかった脈管侵襲が、果たしてリンパ節転移リスク因子となるかどうかについては検討されていない。

本研究では、リンパ節郭清がなされた外科切除大腸 pT1 (SM)癌を用いて、特殊染色標本により同定される脈管侵襲を腫瘍内と腫瘍外とに分け、腫瘍内脈管侵襲がリンパ節転移と関連しているかどうかについて検討した。

対象と方法

対象

2000～2016年までに新潟大学臨床病理学分野（旧第一病理学教室）で病理診断がなされたリンパ節郭清を伴う外科切除大腸 pT1 (SM)癌 313例を対象とした。術前に内視鏡的治療や放射線治療、薬物療法がおこなわれた症例、他に粘膜下層以深へ進行した癌を併発した症例、家族性大腸腺腫症および臨床的にリンチ症候群が疑われる症例、炎症性腸疾患合併例は対象から除外した。症例はホルマリン固定され、詳細な肉眼観察が行われた後、病変全体が 5mm 幅前後で切り出され、パラフィン包埋されていた。

方法

対象例のパラフィンブロックを薄切し、3 μ m 厚の連続切片 3枚を作製した。1枚目の切片には HE 染色を行い、2枚目以降の切片には血管弾性板を染色する Victoria-Blue 染色（以下 VB 染色）と免疫染色を施行した。免疫染色は、Histofine Simple Stain MAX-PO (MULTI) 法（ニチレイバイオサイエンス社）にて施行した。上皮性細胞マーカーである CAM5.2 (CAM5.2, Becton Dickinson) とリンパ管内皮マーカーである D2-40 (D2-40, COVANCE) との二重免疫染色を行った。発色剤は、D2-40 染色には VECTOR VIP (VECTOR)（青紫色）を、CAM5.2 染色には DAB(Wako)（茶色）を用いた。

1. 病理組織学的検索

大腸癌取扱い規約²⁰⁾に従い、癌の肉眼型、大きさ、組織型、SM 浸潤距離（SM 浸潤度）、簇出を HE 染色標本を用いて評価した。その上で、肉眼型は type 0-Ip（有茎性）とそれ以外に分けた。組織型は主組織型を採用し、乳頭腺癌・管状腺癌（高分化・低分

化)・髄様癌を分化型, 低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌を未分化型とした. SM 浸潤距離は 1,000 μ m 未満と 1,000 μ m 以上とに分けた. 簇出は, Grade 1 (20x10 倍視野の簇出個数が 0~4 個)と Grade 2/3 (同 5 個以上)とに分けた.

2. 脈管侵襲の検索

低倍率 (4x10) で癌の粘膜下層浸潤部の癌発育先進線を決定し, それより内側を腫瘍内, 外側を腫瘍外として脈管侵襲評価部位を分けた (図 1). Ly の判定には CAM5.2/D2-40 二重免疫染色標本を用い, CAM5.2 染色陽性の癌細胞周囲に D2-40 陽性のリンパ管内皮細胞が半周以上確認できるものを陽性とした. V の判定には, VB 弾性線維染色を用い, 癌胞巣周囲に VB 染色陽性の弾性線維が半周以上確認できるものを陽性とした¹⁵⁾. 腫瘍内に同定された Ly, V はそれぞれ腫瘍内 Ly と腫瘍内 V, 腫瘍外に同定された Ly, V はそれぞれ腫瘍外 Ly と腫瘍外 V とした.

3. 統計解析

病理学的因子とリンパ節転移との相関については, Pearson の相関係数, χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率法を用いた. これら単変量解析で有意差を認めた因子については多重ロジスティックス回帰分析を行った. P 値 < 0.05 を有意差ありとした. 統計解析には EZR version 1.54 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)[18]を用いた.

結果

1. 腫瘍内および腫瘍外脈管侵襲 (表 1, 図 2)

CAM5.2/D2-40 二重免疫染色標本を用いた Ly の頻度は, 腫瘍外が 63.3% (198/313), 腫瘍内が 40.9% (128/313)であった. 両者の陽性頻度は有意に相関していた(P<0.001). “腫瘍内 Ly 陰性/腫瘍外 Ly 陽性”は 45.9% (85/185)であったが, “腫瘍外 Ly 陰性/腫瘍内 Ly 陽性”は 13.0% (15/115)に過ぎなかった (表 1). CAM5.2/D2-40 二重免疫染色標本では腫瘍内・腫瘍外 Ly の認識は容易であったが, 腫瘍内 Ly については同部を対応する HE 染色標本で見直しても, Ly と判定することは困難なものが多かった (図 2, a-c).

VB 染色を用いた V の頻度は, 腫瘍外が 27.8% (87/313), 腫瘍内が 5.8% (18/313)であった. 両者の陽性頻度は有意に相関していた(P<0.001). “腫瘍内 V 陰性/腫瘍外

V 陽性”は 24.7% (73/295)であったが, “腫瘍外 V 陰性/腫瘍内 V 陽性”は 1.8% (4/226)に過ぎなかった (表 1). VB 染色では腫瘍内・腫瘍外 V の認識は容易であったが, 腫瘍内 V については同部を対応する HE 染色標本で見直しても, V と判定することは極めて困難であった (図 2, d-f).

2. 大腸 pT1(SM)癌の臨床病理学的因子とリンパ節転移 (表 2, 3)

対象症例 313 症例のリンパ節転移陽性率は 10.5% (33/313)であった (表 2). 単変量解析では, 簇出と, 腫瘍内 Ly, 腫瘍外 Ly の 3 因子のみが, リンパ節転移と有意に相関していた ($P=0.0004, 0.003, 0.001$). 大腸 pT1 (SM)癌のリンパ節転移リスク因子とされる癌組織型と SM 浸潤距離はリンパ節転移と有意な相関がなかったが, SM 浸潤距離 1,000 μ m 未満の病変にはリンパ節転移は無かった. V については, 腫瘍内, 腫瘍外いずれもリンパ節転移とは相関していなかった. 単変量解析で有意差があった 3 因子を用いた多重ロジスティックス回帰分析では, 腫瘍外 Ly と簇出のみが独立因子として残った (表 3).

考察

脈管侵襲 (Ly:リンパ管侵襲と V:静脈侵襲) は理論的には腫瘍内にも腫瘍外にも出現しうるが, 大腸 pT1 (SM)癌を対象として, 腫瘍内・外の脈管侵襲陽性率やリンパ節転移との関係を比較・検討した研究はない. HE 染色標本を用いた日常の病理診断では, 粘膜下層の癌の発育先進線より外側の腫瘍外間質の観察を行い, 脈管侵襲を判定しているのが現状である. その理由としては, 癌巣内部 (腫瘍内) には癌の浸潤に伴う間質反応 (線維芽細胞増生: desmoplastic reaction) や高度の炎症細胞浸潤を伴うことが多く, リンパ管内皮の同定や静脈の壁構造の確認が困難であることや, 癌の浸潤に伴い既存の脈管自体が破壊・消失していると考えられる²¹⁾からである. 他方, 近年では HE 染色標本による脈管侵襲判定の診断精度と客観性を向上させるため, D2-40 免疫染色^{17, 18)}や elastica van Gieson 染色, Victoria blue 染色¹⁹⁾等の特殊染色が推奨されている^{14, 20)}. それに伴いこれまでの HE 染色標本では観察対象外とされてきた腫瘍内の脈管侵襲も同定可能になると考えられるが, 腫瘍内に認められた脈管侵襲をリンパ節転移リスク因子と見なして良いかどうかについては, 検討されていない. 大腸癌治療ガイドライン¹³⁾では, “内視鏡的完全切除 pT1 (SM)癌で脈管侵襲陽性の場合には追加腸切除を考慮する”, としているが, それは HE 染色標本により同定される腫瘍外脈管侵襲のデー

タ¹⁰⁾を元としている。腫瘍内に脈管侵襲が認められた場合も追加腸切除が考慮されるかどうかについては明記されていない。

本研究結果では、CAM5.2/D2-40 二重染色標本で 40.9% (128/313) に腫瘍内 Ly が、VB 弾性線維染色標本で 5.8% (18/313) に腫瘍内 V が認められた (表 1)。すなわち、腫瘍内部であっても必ずしも既存の脈管が完全に破壊・消失している訳ではない。腫瘍内脈管侵襲陽性頻度は、腫瘍外 Ly (63.3%)、腫瘍外 V (27.8%) に比べ低値ではあったが、これらの大部分はこれまでの HE 染色標本では認識されてこなかったものである。腫瘍内・外の脈管侵襲は有意に相関しており、Ly については腫瘍内 Ly、腫瘍外 Ly いずれも単変量解析ではリンパ節転移と有意に相関していた (表 2)。しかし、多変量解析では腫瘍内 Ly はリンパ節転移とは有意な相関は示さなかった (表 3)。これらのことから、腫瘍内でも脈管侵襲は一定頻度存在し、それらは特殊染色で同定されるものの、リンパ節転移の独立リスク因子ではないこと、従って特殊染色標本による腫瘍内脈管侵襲陽性所見は、内視鏡的完全切除大腸 pT1 (SM) 癌の追加腸切除考慮因子にはならないと考えられる。腫瘍外 Ly がリンパ節転移リスク因子や予後不良因子であることは、前立腺癌²²⁾、食道癌²³⁾、乳癌^{24, 25)}等でも報告されている。一方で腫瘍内 Ly がリンパ節転移リスク因子にならないことは、腫瘍内ではリンパ管はリンパ液循環としての機能を消失し、リンパ液の腫瘍外への流出が無い^{26, 27)}ことに起因していると推定される。

本研究結果では、大腸 pT1 (SM) 癌のリンパ節転移リスク因子とされる主組織型 (未分化型：低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌)、SM 浸潤距離 (1,000 μ m 以上) はリンパ節転移と有意な相関を示さなかった (表 2)。このことは、組織型についてはリスク因子である未分化癌が 1.9% (6/313)、SM 浸潤距離についても (外科切除材料を対象としたため) 1,000 μ m 未満症例が 9.3% (29/313) のみであり、サンプルサイズが十分ではなかったためと考えられるが、簇出については既報^{7, 12)}通り多変量解析でも独立したリンパ節転移リスク因子であった。VB 弾性線維染色で評価した V は、腫瘍内・外いずれもリンパ節転移とは有意な相関を示さなかったが、脈管侵襲を Ly と V とに分けて検討した場合、V はリンパ管侵襲とは相関しないという報告もある^{28, 29)}。Ly と V は併存することも多いことから、V 陽性が間接的にはリンパ節転移リスク因子としての意味を持ちうることは否定できない。しかし、免疫染色により診断精度の高い腫瘍外 Ly 判定が可能になれば、V のリンパ節転移リスク因子としての意義はなくなる可能性も示唆される。

結論

CAM5.2/D2-40 二重免疫染色, VB 弾性線維染色を用いた本研究では, 腫瘍内にも Ly, V は存在するものの, いずれも独立したリンパ節転移リスク因子ではなく, 腫瘍外 Ly のみが独立したリンパ節リスク因子であった. HE 染色標本にこれら特殊染色を併用して内視鏡的完全切除大腸 pT1 (SM) 癌の治療方針を決定する際には, 腫瘍外 Ly 陽性のみが有用な所見であり, 腫瘍内 Ly 陽性および V 陽性は, 追加腸切除考慮因子とはならない可能性が考えられた.

謝辞

稿を終えるにあたり, ご指導頂きました新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野 味岡洋一教授に深謝いたします。また, 標本作製, 免疫染色, 遺伝子解析等の協力頂きました同分野職員 (山口尚之, 佐藤彩子, 小林和恵) の皆様に深謝いたします。

文献

- 1) Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenogliopreiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assesment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 64: 1937-1947, 1989.
- 2) 小平進, 八尾恒良, 中村恭一, 渡辺英伸, 丸山雅一, 牛尾恭輔, 下田忠和, 岩下明德. sm 癌細分類からみた転移性大腸 s m 癌の実態. アンケート調査集計報告. *胃と腸* 29: 1137-1142, 1994.
- 3) Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Disease* 15:788-97, 2013.
- 4) Freeman HJ. Early stage colon cancer. *World J Gastroenterol* 19:8468-73, 2013.
- 5) Shatney CH, Lober PH, Gilbertsen VA, Sobin H. The treatment of pedunculated adenomatous colorectal polyp with focal cancer. *Surg Gynecol Obstet* 139: 845-850, 1974.
- 6) Wolff WI and Shinya H. Definitive treatment of "malignant" polyps of the colon. *Ann Surg* 182: 516-524, 1975.
- 7) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse

- outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127:385-394, 2004.
- 8) 岡部聡. 大腸 s m 癌の転移のリスクファクターに関する検討. *大腸肛門誌* 47: 564-575, 1994.
 - 9) 小林正明, 渡辺英伸, 前尾征吾, 味岡洋一, 吉田光宏, 斎藤英俊, 人見次郎, 須田武保. 大腸 s m 癌の新しい s m 浸潤度分類からみた組織異型度・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.
 - 10) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 39: 534-543, 2004.
 - 11) Christie JP. Malignant colon polyps-cure by colonoscopy or colectomy? *Am J Gastroenterol* 79: 543-547, 1984.
 - 12) Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, Ajioka Y, Ochiai A, Ishiguro S, Shimoda T, Mochizuki H, Kato Y, Watanabe H, Koike M, Sugihara K. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Modern Pathol* 28: 872-879, 2015.
 - 13) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 2019 年版. 東京. 金原出版, 2019.
 - 14) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 2016 年版, 東京, 金原出版, 2016.
 - 15) 下田忠和, 谷口浩和, 池上雅博, 味岡洋一, 河内洋, 九嶋亮治. 転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価－判定の精度管理を目指して－. *大腸疾患 NOW 2010*, 日本メディカルセンター, 東京, 133-141, 2010.
 - 16) Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, Kage M, Akiba J, Ohkura Y, Horiguchi S, Shomori K, Kushima R, Ajioka Y, Nomura S, Ochiai A. Pathological diagnostic criterion of blood and lymphatic vessel invasion in colorectal cancer: a framework for developing an objective pathological diagnostic system using the Delphi method, from the pathology working group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *J Clin Pathol* 66: 551-558,

2013.

- 17) Walgenbach-Bruenagel G, Tolba RH, Varnai AD, Bollmann M, Hirner A. Detection of lymphatic invasion in early stage primary colorectal cancer with the monoclonal antibody D2-40. *Eur Surg Res* 38: 438-444, 2006.
- 18) Kawaura K, Fujii S, Murata Y, Hasebe T, Ishii G, Itoh T, Sano Y, Saito N, Ochiai A. The lymphatic infiltration identified by D2-40 monoclonal antibody predicts lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *Pathobiol* 74: 328-335, 2007.
- 19) Roxburgh CSD, McMillan DC, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, Foulis AK. Elastica Staining for Venous Invasion Results in Superior Prediction of Cancer-Specific Survival in Colorectal Cancer. *Ann Surg* 252: 989-997, 2010.
- 20) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約第9版. 東京. 金原出版, 2018
- 21) 伴慎一. 大腸T1癌内視鏡切除標本の取り扱いと病理診断. *胃と腸* 56: 1083-1091, 2021.
- 22) Roma AA, Magi-Galluzzi C, Kral MA, Jin TT, Klein EA, Zhou M. Peritumoral lymphatic invasion is associated with regional lymph node metastases in prostate adenocarcinoma. *Modern pathol* 19:392-398, 2006.
- 23) Mori D, Yamasaki F, Shibaki M, Tokunaga O. Lateral peritumoral lymphatic vessel invasion can predict lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Modern pathol* 20:694-700, 2007.
- 24) Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 8:1457-65, 1990.
- 25) Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 69:1396-1403, 1992.
- 26) Leu AJ, Berk DA, Lymboussaki A, Alitalo K, Jain RK. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation. *Cancer Res* 60:4324-4327, 2000.
- 27) Stanczyk M, Olszewski WL, Gewartowska M, Domaszewska-Szostek A. Lack of functioning lymphatics and accumulation of tissue fluid/lymph in interstitial "lakes" in colon cancer tissue. *Lymphology* 43:158-167, 2010.

- 28) Minamoto T, Mai M, Ogino T, Sawaguchi K, Ohta T, Fujimoto T, Takahashi Y. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. *Am J Gastroenterol* 88: 1035-1039, 1993.
- 29) 味岡洋一, 横山純二, 渡辺英伸. 大腸 s m 癌のリンパ節微小転移 (lymph node micrometastasis) と脈管侵襲. *早期大腸癌* 5: 471-477, 2001.

表1 免疫染色でみた腫瘍内と腫瘍外脈管侵襲

腫瘍外 Ly	腫瘍内 Ly		
	陰性	陽性	
陰性	100	15	115
陽性	85	113	198
	185	128	313

P<0.001

腫瘍外 V	腫瘍内 V		
	陰性	陽性	
陰性	222	4	226
陽性	73	14	87
	295	18	313

P<0.001

表2 大腸pT1 (SM)癌313例の臨床病理学的因子とリンパ節転移

	n	リンパ節転移陽性率	P値
病変数	313	33 (10.5%)	
性別			1.000
男性	166	18 (10.8%)	
女性	147	15 (10.2%)	
年齢	平均 (範囲)	67.4 (43-88)**	0.145
部位			0.980
結腸	214	22 (10.3%)	
直腸	99	11 (11.1%)	
腫瘍径 (mm)	平均 (範囲)	25.4 (2.6-125)	0.996
肉眼型			0.367
0-1p	12	1 (8.3%)	
0-1p以外	301	31 (10.3%)	
主組織型			0.490
分化型	307	32 (10.4%)	
未分化型	6	1 (16.7%)	
SM浸潤距離			0.337
<1,000μm	29	0 (0%)	
≥1,000μm	284	32 (11.3%)	
簇出			0.0004*
Grade 1	221	14 (6.3%)	
Grade 2/3	92	19 (20.7%)	
腫瘍内 Ly			0.003*
陰性	185	11 (5.9%)	
陽性	128	22 (17.2%)	
腫瘍外 Ly			0.001*
陰性	115	3 (2.6%)	
陽性	198	30 (15.2%)	
腫瘍内 V			0.419
陰性	295	20 (6.8%)	
陽性	18	3 (16.7%)	
腫瘍外 V			0.339
陰性	226	21 (9.3%)	
陽性	87	12 (13.8%)	

*P<0.01, **: リンパ節転移陰性例は70.0 (32-93)歳, ***: リンパ節転移陰性例は 25.3 (2.6-125) mm

表3 リンパ節転移に対する多重ロジスティックス分析

因子	回帰係数	Z値	P値	Odds比	95%信頼区間
腫瘍内Ly (Int-Ly)	0.557	1.315	0.188		
腫瘍外Ly (Out-Ly)	1.309	1.965	0.049	3.70	1.00-13.70
簇出	0.827	2.020	0.040	2.29	1.04-5.04

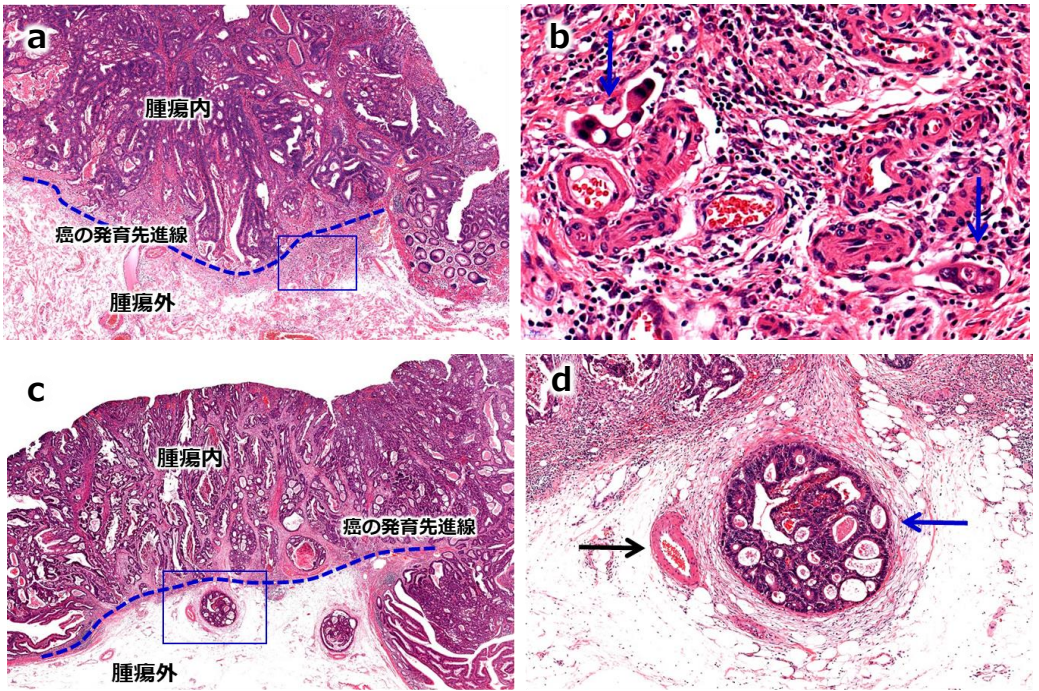


図1 HE染色標本を用いた脈管侵襲の判定

- a, b: リンパ管侵襲. a: 癌の発育先進線 (青点) の外側 (腫瘍外) を観察する.
 b: aの四角部分. 腫瘍外間質内にみられるリンパ管侵襲 (青矢印) .
 c, d: 静脈侵襲. c: 癌の発育先進線 (青点) の外側 (腫瘍外) と観察する. d: c
 の四角部分. 動脈 (黒矢印) 近傍にみられる静脈侵襲 (青矢印) .

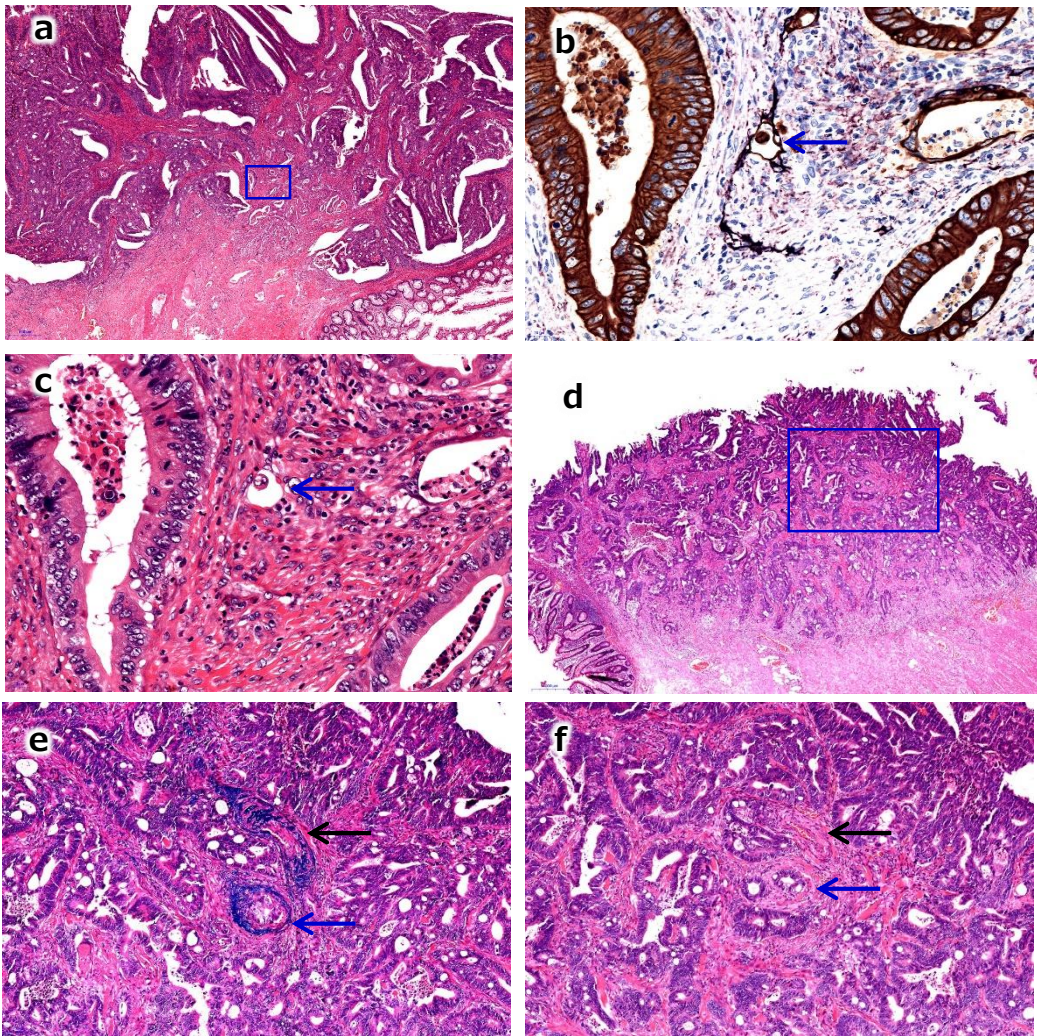


図2 免疫染色標本を用いた腫瘍内脈管侵襲

a-c: 腫瘍内リンパ管侵襲. b: aの四角部分のCAM5.2/D2-40二重免疫染色. CAM5.2陽性となる単個の癌細胞が, D2-40陽性のリンパ管内皮で囲まれており, リンパ管侵襲と診断される. c: 同部位のHE染色. 青矢印がリンパ管侵襲. HE染色では周囲を高度の線維化で囲まれており, リンパ管内皮は確認できず, リンパ管侵襲とは確定できない. d-f: 腫瘍内静脈侵襲. e: dの四角部分のVB染色. 弾性線維(血管弾性板)が青色に染色される. 動脈(黒矢印)近傍に静脈侵襲を認める(青矢印). f: 同部のHE染色. 動脈(黒矢印)は認識できるが, 静脈侵襲(青矢印)は認識困難.