

論文内容の要旨

論文提出者氏名 藤田 泰子

論文題目

Incidence of lymphatic involvement in differentiated-type intramucosal gastric cancers as examined by endoscopic resection.

論文内容の要旨

内視鏡的切除術は早期胃癌に対して広く行われているが、その根治度の評価において、組織学的検索におけるリンパ管侵襲の有無は深達度、組織型を問わず重視されている。胃癌は、分化型と未分化型の2つの組織型に大別され、分化型癌は主たる構成成分が、高分化もしくは中分化管状腺癌あるいは乳頭腺癌であり、一方、未分化型癌は主たる構成成分が低分化腺癌、印環細胞癌もしくは粘液癌である。近年では、分化型と未分化型両者の成分を含む混合型の癌が注目を集めており、滝沢らは、組織学的に検索された粘膜内の分化型、未分化型成分により、(1)純粋分化型(分化型成分のみ)、(2)分化型優位混在型(主たる成分が分化型)、(3)未分化型優位混合型、(4)純粋未分化型の4つの型に分類することを提唱している。粘膜内分化型癌であったとしても、リンパ管侵襲が時として見られるが、その正確な頻度や意義は未だに不明である。粘膜内分化型癌におけるリンパ管侵襲の頻度を知ることは重要であり、ひいては粘膜内分化型癌でリンパ管侵襲の見られた症例において、追加外科手術が必要かどうかを明らかにすることにつながるだろうと考えた。そこで、内視鏡的に切除された粘膜内分化型癌におけるリンパ管侵襲の頻度をリンパ管管内皮に陽性となる免疫組織化学、D2-40を用いて検討した。

2011年9月から2014年2月にかけて、京都府立医科大学附属病院で内視鏡的治療が施行された粘膜内分化型胃癌、238症例、300病変を対象とした。2mm間隔で検体を分割し、全切片をパラフィン包埋後、3 μ mの厚みで標本作製し、全ての切片において、HE染色およびD2-40の免疫組織化学を施行した。リンパ管侵襲の見られた病変では、p53、Muc-2、Muc-5AC、Muc-6、CD10、pepsinogen I、H⁺、K⁺-ATPaseの免疫組織化学を追加し、p53の発現および粘液形質/吸収上皮への分化の評価を行った。

胃内視鏡的切除検体における粘膜内分化型癌のリンパ管侵襲の頻度は2.0%(6/300)であった。腫瘍長径3cm以下の病変ではその頻度は1.8%(5/279)であり、潰瘍もしくは潰瘍痕のない病変では2.2%(6/276)であった。リンパ管侵襲の見られた6例は、4例が男性、2例が女性であった。年齢の中央値は70.5歳(47-81歳)であり、腫瘍長径の中央値は28mm(9-69mm)であった。腫瘍の存在部位は、胃上部、中部、下部が1例、2例、3例であった。肉眼型は隆起型、平坦型、陥凹型および混合型が4例、なし、1例および1例であった。リンパ管侵襲の見られた6病変では、いずれも静脈侵襲は見られず、潰瘍も見られ

なかった。リンパ管侵襲の見られた6病変は未分化混在の分化型が3病変であり、純粋分化型が3病変であり、未分化混在型でのリンパ管侵襲の頻度(3/14, 21.4%)は、純粋分化型におけるリンパ管侵襲の頻度(3/286, 1.0%)に比し有意に高かった。リンパ管侵襲が見られた6病変では、4病変は中分化管状腺癌が主たる組織成分であり、1病変では乳頭腺癌が副成分として混在していた。4病変ではp53の過剰発現が見られ、4病変では胃型の形質(Muc-5AC陽性および/もしくはMuc-6陽性、かつ、Muc-2およびCD10陰性)を示していた。追加外科切除を施行された3例では、いずれの症例もリンパ節転移は見られなかった(0/3; 95%信頼区間, 0-70.8%)。残りの3例については、慎重な経過観察を行っているが、現在のところ再発、転移は見られていない。

リンパ管侵襲は、早期胃癌のどのような病変においても追加外科切除の対象となる因子であるが、粘膜内分化型癌におけるリンパ管侵襲の頻度は今まで報告がなく、本研究において、我々は、粘膜内分化型胃癌におけるリンパ管侵襲の頻度が、2.0%であることを明らかにした。後藤田らは粘膜内分化型癌におけるリンパ節転移の頻度を詳細に報告しているが、その研究によると、リンパ節転移の頻度は、腫瘍径が3cmを超える病変、3cm以下の病変、そして潰瘍のない病変において、それぞれ、1.7%(7/417)、0%(0/1230)、0%(0/929)であったとされている。リンパ管侵襲を考慮に入れていないが、後者2群はリンパ節転移がなかった。我々の検討において、後者2群におけるリンパ管侵襲の頻度はそれぞれ、1.8%と2.2%である。従って、後藤田らの報告したリンパ節転移のない群においても、リンパ管侵襲のあった症例が存在した可能性が考えられる。しかしながら、その数は少なかったであろうと推察されるため、粘膜内分化型癌におけるリンパ管侵襲がリンパ節転移のリスク因子であるかどうかについては更なる検討が必要であると考えられる。

リンパ管侵襲の見られた半数以上の病変は中分化管状腺癌が主たる組織成分であり、明らかなp53の過剰発現を呈し、また、胃型の形質を示していた。小関らは胃型の粘液形質とリンパ節転移の相関を報告しており、分化型の早期胃癌において胃型の粘液形質ではリンパ管侵襲の頻度が高いことも示している。粘液形質における我々の結果も、この報告と合致するものであった。我々の研究では、リンパ管侵襲の頻度は純粋分化型の腫瘍より、未分化混在型の腫瘍の方が、はるかに高いことも示した。従って、病理医は未分化型成分の混在した粘膜内分化型癌の症例では、より注意深くリンパ管侵襲を検索すべきである。

粘膜内分化型癌のリンパ管侵襲がリンパ節転移のリスク因子であるかどうかを決めることは重要なことであり、これを明らかにするためにはさらなる症例の集積および追加外科切除の結果や内視鏡切除後の経過を調べる必要がある。そのためには粘膜内分化型癌の症例においても、注意深くリンパ管侵襲を検索するべきであると提言する。