

直腸癌におけるリンパ節内微小転移の予後因子としての意義

[背景] リンパ節転移は直腸癌において最も重要な予後因子のひとつであり、その転移を認められたものは、明らかに予後が悪い。本邦では、リンパ節転移のない、筋層を越えた浸潤のある直腸癌 (Dukes B) の 5 年生存率は 79% であるが、リンパ節転移のある直腸癌 (Dukes C) の 5 年生存率は 52% にまで低下する。アメリカにおいては、同様に 55% が 41% へと低下する。Dukes B 直腸癌において、再発群と無再発群における違いはどこにあるのかは、未だに不明である。

近年様々な悪性腫瘍について、免疫組織学的染色法や polymerase chain reaction (PCR) などの手法を用いて、従来の方法では検出できなかった「微小な癌細胞 (微小転移)」の存在が検討されている。消化器癌に関しては、食道癌や胃癌で、免疫組織学的染色法を用いたリンパ節内微小転移の存在とそれらの予後との有意な関係が報告されている。大腸癌についても、いくつかの報告があるが予後に関係するという報告と関係しないという報告が認められている。これらの報告では結腸癌と直腸癌が様々な頻度で一括した対象として扱われているが、結腸癌と直腸癌は国際的な生存率の統計などでも別に分類されているように、両者は予後、再発形式、リンパ節転移が予後に与える重要性などで異なっていることが知られている。一方、直腸癌のみを対象としたリンパ節内微小転移の検討は、未だに報告がない。本研究の目的は、直腸癌 (Dukes B) におけるリンパ節内微小転移の存在、およびその予後との関係を免疫組織学的染色法により検討することである。

[対象と方法] 1994 年までに筑波大学附属病院で開腹手術を受け、治癒切除された組織学的にリンパ節転移陰性の腫瘍深達度が筋層を越えた進行直腸癌 (TNM stage II, Dukes B) 42 例から得られたリンパ節 644 個 (平均 15.3 個 / 例) を対象とした。

各症例のパラフィン包埋された原発巣および摘出リンパ節に対し、免疫組織学的染色 (avidine-biotin-peroxidase complex method) を行った。1 次抗体には抗ヒトサイトケラチン抗体 CAM5.2 (Becton Dickinson 社、USA) を用いた。予備実験として抗原性の賦活化に関して検討した。Dukes C 症例の原発巣と摘出リンパ節を用いて、トリプシンによる賦活化群と (賦活化を行わなかった) 対照群に分けて免疫組織学的染色を行った。両群で染色結果に差が認められなかった為に、手技の客観性を高める目的で、本検討では抗原性の賦活化を施行しなかった。各標本を 100 倍で検鏡し、免疫組織学的染色陽性細胞 (群) の有無を判定した。統計学的処理は 2 検定、Fisher's exact test、Wilcoxon rank-sum test を用い、生存率の統計学的処理には Kaplan-Meier 法 (Log-rank 検定) を行った。P < 0.05 をもって有意と判定した。

[結果] 免疫組織学的染色で陽性の細胞 1 個以上の存在を認め、リンパ節内微小転移陽性と判定されたリンパ節は 19 個 (19 / 644 = 2.9%) であり、リンパ節内微小転移陽性例は 9 例 (9 / 42 = 21.4%) であった。42 例のうち術後再発を認めた症例は 10 例 (10 / 42 = 23.8%) であった。その再発例のうちリンパ節内微小転移陽性例は 5 例 (5 / 9 = 55.6%)、陰性例は 5 例 (5 / 33 = 15.2%) であり、両群間には有意差 ($P = 0.02$) を認めた。再発形式に違いは認められなかった。また 5 年生存率ではリンパ節内微小転移陽性群と陰性群で有意差を認めなかったが、他病死を除外した 10 年生存率の検討では、リンパ節内微小転移陽性群において予後が悪く、有意差 ($P = 0.03$) が認められた。他の臨床病理学的因子とリンパ節内微小転移の有無の間に相関は認められなかった。

[考察] 直腸癌摘出リンパ節において従来の検索では転移陰性とされた中に微小転移が存在することが示された。今回の検討では、Dukes B 直腸癌においては、リンパ節内微小転移陽性群は再発率が高く、予後も不良であり予後因子として有用であることが示唆された。しかし、免疫組織学的染色法によるリンパ節内微小転移の予後因子としての意義を一般化するためには、抗原性の賦活化をどのように客観化するか。1 症例あたりの検討リンパ節個数をいくつ以上にするか。結腸癌と直腸癌の対象としての分類を、結腸癌の部位も別として扱うのか、一括して扱うのか。といった問題を解決した上での大規模な prospective study が必要であろうと思われた。

[結論] 免疫組織学的染色法を用いたリンパ節内微小転移の検索は Dukes B 直腸癌術後の再発予測、予後予測の層別化に有用であり、術後補助療法の適応決定にも用いることができる可能性が示唆された。