

主論文の要旨

**Use of Immunostaining for the diagnosis of
Lymphovascular invasion in superficial
Barrett's esophageal adenocarcinoma**

〔 表在型 Barrett 食道腺癌の脈管侵襲診断における
免疫染色の有用性 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：藤城 光弘 教授)

細野 功

【緒言】

食生活の欧米化や *Helicobacter pylori* 感染率の低下等を背景に胃食道逆流症患者が増加し、本邦においても Barrett 食道腺癌 (Barrett's esophageal adenocarcinoma、以下 BEA) が増加傾向にある。内視鏡的切除や手術後の治療効果判定を行う上で、リンパ節転移や遠隔転移と関連する脈管侵襲の正確な診断が重要であるが、表在型 BEA 全例に免疫染色を施行して深達度毎に脈管侵襲を検討した報告はない。そこで表在型 BEA の脈管侵襲診断における免疫染色の有用性を明らかにすることとした。

【対象及び方法】

2007 年 1 月から 2018 年 7 月までに名古屋大学医学部附属病院で新規に診断された表在型 BEA 患者 49 例のうち、他院治療例や術前化学療法症例を除外し内視鏡的切除術または手術が施行された 41 例を今回の検討の対象とした。対象症例のパラフィン包埋された切除標本から 3 μm 間隔の連続切片を作製し、Hematoxylin and eosin (H-E) 染色及びリンパ管内皮マーカーである D2-40 と血管内皮マーカーである CD31 を用いて全例に免疫染色を行った。脈管侵襲の評価は、消化管病理に精通した 2 名の病理専門医が臨床情報を伏せた状況下で独立して H-E 染色標本及び免疫染色標本の両方を鏡検して行った。深達度毎の脈管侵襲陽性率及び免疫染色を追加した場合の陽性率の変化、脈管侵襲陽性症例の病理学的特徴、リンパ節転移及び再発症例、治療後経過 (全生存率、疾患特異的生存率、無再発生存率) について検討を行った。更に粘膜下層 (SM) 浸潤例は粘膜筋板からの浸潤距離 500 μm 未満と 500 μm 以上に 2 分化した場合の臨床病理学的特徴についても検討した。

【結果】

脈管侵襲に関しては H-E 染色標本のみでの診断で 41 例中 7 例の陽性 (陽性率 17.1%) を認め、いずれも深達度 SM 以深の症例であった。D2-40 及び CD31 による免疫染色を追加することで、SM1 症例で 2 例、SM3 症例で 1 例新たに陽性となり、合計 10 例 (陽性率 24.4%) で脈管侵襲陽性となった。深達度毎の脈管侵襲陽性率は superficial muscularis mucosa (SMM)、lamina propria mucosa (LPM)、deep muscularis mucosa (DMM) でそれぞれ 0%、SM1 75%、SM2 28.6%、SM3 55.6% であった。免疫染色を追加することで陽性率が 7.3% 上昇した。

免疫染色を追加したことで脈管侵襲陽性となった症例には、リンパ管内皮細胞が非常に薄いために通常の H-E 染色では認識が困難であった SM1 症例や腫瘍量が多く腫瘍浸潤部の脈管侵襲が認識できなかった SM3 症例等が含まれていた。脈管侵襲陽性部位の分布については一定の傾向を認めなかった。

ESD 後の追加治療 2 例を含む外科手術 30 症例における郭清されたリンパ節の検討では、リンパ節転移陽性例は 3 例認め、全体 41 例の 7.3% を占めていた。再発例は 3 例認めた。脈管侵襲についてはリンパ節転移陽性 3 例中 2 例で、再発症例は 3 例全例で陽性であった。

深達度を T1a(M) 及び T1b(SM) に分けた際の全生存率、疾患特異的生存率及び無再発生存率においてはいずれも両群間に有意差を認めなかったが、T1b で再発率が高い傾向にあった (Figure1)。

SM 浸潤距離 500 μm 未満と 500 μm 以上に細分化した場合、前者は外科的切除を行った SM1 症例 4 例と内視鏡的切除を行って浸潤距離が 400 μm であった 1 例の計 5 例、後者は外科的切除を行った 15 例であった。脈管侵襲陽性例はそれぞれ 3 例 (60%)、7 例 (46.7%) を認めた。

【考察】

今回、当院で内視鏡的切除または手術を行った表在型 BEA41 例全例に D2-40 及び CD31 を用いて免疫染色を施行し、深達度毎の脈管侵襲陽性率及び H-E 染色標本に免疫染色を追加した場合の脈管侵襲陽性率の変化を評価した。悪性腫瘍においてリンパ節転移及び遠隔転移と直接的に関係する腫瘍原発巣の要因の 1 つが脈管侵襲である。従って、脈管侵襲をいかに正確に診断するかが転移を予測する上で重要な指標と考えられるが、本邦における BEA 症例の脈管侵襲陽性率に関する報告は少ない。今回の我々の検討では、深達度毎の脈管侵襲陽性率について SMM、LPM、DMM は 0%、SM1: 75%、SM2: 28.6%、SM3: 55.6%で、深達度 SM1 以上で脈管侵襲陽性例を認めた。さらに、免疫染色を追加することで陽性率が 7%上昇し、SM1 症例において脈管侵襲陽性率が 25%から 75%に上昇していた。

実臨床では、BEA に対する病理診断は HE 染色標本主体で行われることが多く、極めて微小なリンパ管・静脈侵襲や脈管内皮細胞が同定しにくい場合、腫瘍中心部で間質反応による線維化が強い病巣内に埋没している場合、組織標本作製に伴うアーチファクトがある場合などは特に評価が困難である。これら様々な原因により H-E 染色標本のみでの脈管侵襲評価には限界があり、免疫染色を追加することで SM 浸潤病変における脈管侵襲陽性率の上昇につながったものと考えられた。

本検討では深達度 DMM までは脈管侵襲陽性例を認めなかったが、SM 浸潤症例において免疫染色を追加することで脈管侵襲が新たに陽性となる症例が見受けられた。内視鏡的切除後の追加治療を検討する上で、免疫染色を追加することによって SM1 症例において脈管侵襲陽性例が増加したことは重要である。また、再発率の高い T1b 症例における再発予測をする上で、脈管侵襲の有無を検討することは意義がある。特に内視鏡的切除検体では積極的に免疫染色で評価することで適切な追加治療の提示を可能とし、不必要な手術を避けることにもつながるため、患者にとっても利益が大きいと考えられる。

本研究の limitation は単施設の retrospective な検討であり、症例数が少ないことが挙げられる。前向き多施設共同研究により更なる症例蓄積・検討が必要である。

【結論】

表在型 BEA の脈管侵襲診断には H-E 染色による診断のみならず免疫染色を併用す

ることは有用である。特に内視鏡的切除検体は追加治療を検討する上で正確な脈管侵襲評価が必要であり、積極的に免疫染色を追加すべきである。