

リンパ節転移を認めない大腸癌の 臨床病理学的検討

岡山大学医学部第一外科学教室 (主任: 折田薫三教授)
椎木滋雄, 淵本定儀, 岩垣博巳, 浜田史洋
日伝晶夫, 折田薫三

(平成3年10月25日受稿)

Key words: 大腸癌, リンパ節転移, n_0

諸 言

大腸癌の術後成績を決定する重要な予後因子として, リンパ節転移の有無があげられ¹⁾, リンパ節転移のない症例では, 比較的良好な予後が期待される²⁾. しかしながら, リンパ節転移を認めない症例でも, 術後再発する症例は少なからず認められており, リンパ節転移のない大腸癌といえども, 慎重にその治療方針を決定する必要がある. そこで今回われわれは, リンパ節転移および遠隔転移を認めない大腸癌症例の臨床病理学的特徴および遠隔成績を検討し, n_0 大腸癌の risk factor について若干の知見を得たので報告する.

対象と方法

1978年1月から1990年12月までに当科で経験した大腸癌手術症例は372例で, そのうち大腸切除症例は361例である. これら361例のうち, 初回手術時にリンパ節転移および遠隔転移を認めなかった154症例 (以下 $n(-)$ 群) (Dukes 分類³⁾では A, B に相当する) と遠隔転移を認めず, リンパ節転移のみを認めた134症例 (以下 $n(+)$ 群) (Dukes C 症例) を検討の対象とし, これら2群を比較検討した. なお, 大腸癌に関する分類ならびに記載は大腸癌取扱い規約⁴⁾にしたがった. 有意差検定は χ^2 検定または t 検定により, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した. 累積生存率は Kaplan-Meier 法で算出し, 生存率の有意差検定には, generalized wilcoxon 法を用

い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

1. 性, 年齢

$n(-)$ 群の平均年齢は58.2歳で $n(+)$ 群の62.5歳に比較し, 有意に低かった ($p < 0.05$). 性別では $n(-)$ 群で男性102例 (66.2%), 女性52例 (33.8%) に対し, $n(+)$ 群で男性76例 (56.7%), 女性58例 (43.3%) と両群間に有意差は認めなかった.

2. 腫瘍径

$n(-)$ 群の平均腫瘍径は5.1cmで, $n(+)$ 群の5.6cmに比較し, 有意に ($p < 0.05$) 小さかった.

3. 病変占居部位

$n(-)$ 群, $n(+)$ 群とも各部位では有意差はみられなかった. $n(-)$ 群では結腸が全体の44.2% (68/154), 直腸が55.8% (86/154) を占め, $n(+)$ 群では結腸が44.0% (59/134), 直腸が56.0% (75/134) であったが, 有意差は認めなかった (表1).

4. 壁深達度

各群の壁深達度を表2に示した. pm以下では $n(-)$ 症例が $n(+)$ 症例より多いのに対し, ss (a_1) を境に逆転し, s (a_2) 以上では $n(+)$ 症例が $n(-)$ 症例より多くを占める. また, $n(-)$ 群では pm までの症例が36.3%を占め, $n(+)$ 群の12.0%に比較し有意に多かった ($p < 0.01$).

表1 占居部位

	n (-)		n (+)	
	No.	%	No.	%
C	5	3.3	1	0.7
A	6	3.9	14	10.5
T	9	5.9	5	3.7
D	1	0.6	4	3.0
S	47	30.5	35	26.1
Rs	11	7.2	13	9.7
Ra	25	16.2	21	15.7
Rb	49	31.8	39	29.1
P	1	0.6	2	1.5
計	154	100	134	100

表2 壁深達度

	n (-)		n (+)	
	No.	%	No.	%
m	5	3.3	0	0.0
sm	16	10.3	2	1.5
pm	35	22.7	14	10.5
ss (a ₁)	59	38.3	54	40.3
s (a ₂)	34	22.1	48	35.8
si (ai)	5	3.3	16	11.9
計	154	100	134	100

*p < 0.01

5. 組織型

n (-) 群では高分化および中分化腺癌が94.8%を占め、n (+) 群の88.0%に比較し、有意に多かった (p < 0.01)。また、n (+) 群では低分化腺癌、未分化癌、粘液癌が計11.2% (15/134) を占め、n (-) 群の5.2% (8/154) に比較し、多い傾向を示したが、有意差は認めなかった (表3)。

6. 脈管侵襲

ly 因子では、n (-) 群のly (-) が52.6% (81/154) で、n (+) 群の20.1% (27/134) に比較し、有意に多かった (p < 0.01)。v 因子では、n (-) 群のv (-) が79.2% (122/154) で、n (+) 群の68.7% (92/134) に比較し、有意に多かった (p < 0.05) (表4)。

表3 組織型

	n (-)		n (+)	
	No.	%	No.	%
高分化腺癌	117	76.0	76	56.7
中分化腺癌	29	18.8	42	31.3
低分化腺癌	4	2.6	7	5.2
未分化癌	0	0.0	1	0.8
粘液癌	4	2.6	7	5.2
その他	0	0.0	1	0.8
計	154	100	134	100

*p < 0.01

表4 脈管侵襲

	n (-)		n (+)	
	No.	%	No.	%
ly				
ly (-)	81	52.6*	27	20.1*
ly (+)	73	47.4	107	79.9
v				
v (-)	122	79.2**	92	68.7**
v (+)	32	20.8	42	31.3

* p < 0.01 ** p < 0.05

7. 遠隔成績

1) リンパ節転移の有無による比較

n (-) 群の累積5年生存率 (5生率) および10年生存率 (10生率) はそれぞれ70.0%, 65.7%であり、一方 n (+) 群の5生率、10生率はそれぞれ38.2%, 30.0%で両群に明らかな有意差を認めた (p < 0.001, 図1)。

2) 各背景因子による比較

n (-) 群における性別、病変占居部位、壁深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲の各因子別の5生率、10生率を表5にまとめ、各生存曲線を図2~6に示した。男女の別では、女性の生存曲線は男性の上に位置したが、有意差は認めなかった (図2)。同様に、結腸癌は直腸癌に比し生存曲線は上に位置したが有意差は認めなかった (図3)。v 因子の別では生存率に差は認めなかった (図6)。しかし、壁深達度でpmまでの症例はss (a₁) 以上の症例に比較し、有意に生存

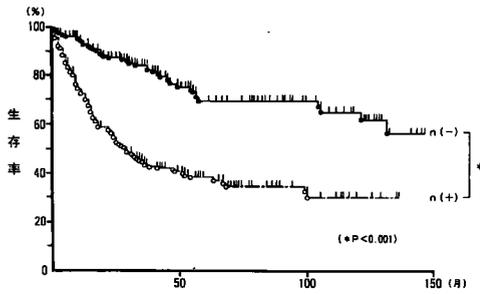


図1 累積生存率—リンパ節転移の有無—

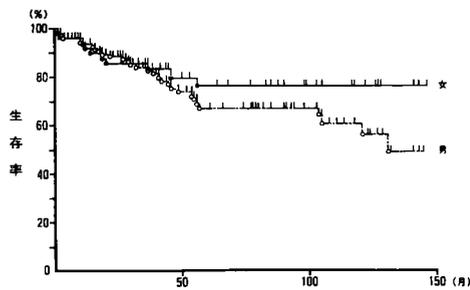


図2 累積生存率—性別—

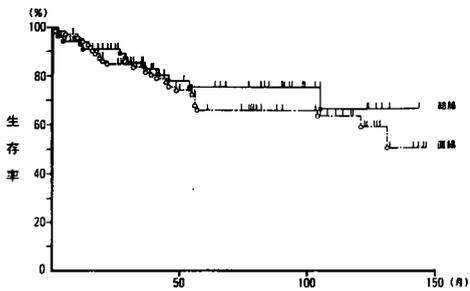


図3 累積生存率—占居部位—

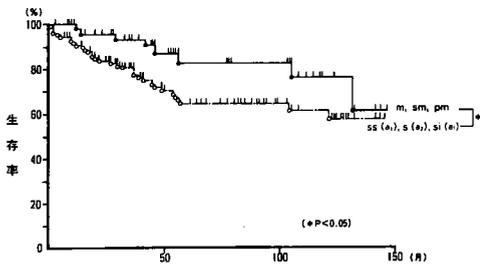


図4 累積生存率—壁深達度—

表5 背景因子別生存率

	No.	生存率(%)		有意差
		5生率	10生率	
性別				
男	102	67.2	60.8	無
女	52	76.5	76.5	
部位				
結腸	68	75.5	67.6	無
直腸	86	66.2	64.7	
深達度				
m, sm, pm	56	82.8	76.0	$p < 0.05$
ss (a ₁), s (a ₂), si (a _i)	98	64.7	61.8	
リンパ管侵襲				
ly (-)	81	76.5	76.5	$p < 0.05$
ly (+)	73	65.7	54.9	
静脈侵襲				
v (-)	122	69.6	67.6	無
v (+)	32	71.6	65.7	

率は良好であった($p < 0.05$, 図4)。またly(-)症例とly(+)症例の間にも有意差を認めた($p < 0.05$, 図5)。

考 察

大腸癌では国際的に広く用いられている分類にDukes分類³⁾とAstler & Collier分類⁵⁾がある。これらの分類は壁深達度とリンパ節転移の有無だけによる病期分類であるが、大腸癌の予後をよく示す分類であるとされる⁶⁾。全国大腸癌登録調査報告⁷⁾によれば、リンパ節転移と5年生存率の関係は、n₀ 68.6%、n₁ 46.4%、n₂ 36.8%、n₃ 20.5%と転移程度が進むほど予後不良とされる⁶⁾。また、n₀ 大腸癌治療切除症例の5生率は、結腸癌で78.7%、直腸癌で78.8%であるのに対し、n₁ ではそれぞれ67.7%、49.6%と低下し、n₀ であれば比較的良好な治療成績が得られると報告されている²⁾。そこで今回われわれは、リンパ節転移および遠隔転移を認めない大腸癌症例を対象に、臨床病理学的特徴と遠隔成績を検討し、n₀ 大腸癌のrisk factorの検索を試みた。

年齢では、n(-)群はn(+)群に比較し、有意に若年であった。一般に高齢者大腸癌のリンパ節転移は軽度なことが多いとされる⁸⁾が、自験例でも75歳以上の高齢者でn(-)症例19例(55.9%)、n(+)症例15例(44.1%)とn(-)症例

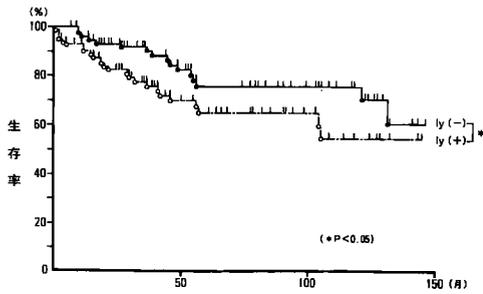


図5 累積生存率—ly 因子—

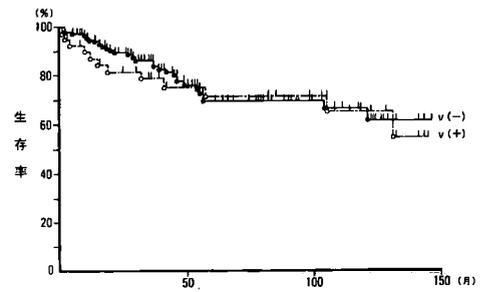


図6 累積生存率—v 因子—

が多い傾向がみられた。性別では、n(-)群、n(+)群とも男性が多かったが、有意差はみられなかった。腫瘍径では、n(-)群はn(+)群に比較し、有意に小さかった。病変占居部位とリンパ節転移の関係では、n(-)の頻度は結腸癌、直腸癌でほぼ同程度であるとされる⁹⁾。自験例では、n(-)群、n(+)群とも直腸癌が多かったが、結腸癌との間に有意差はみられなかった。壁深達度では、n(-)群でpmまでの症例が有意に多く、ss(a₁)ではn(-)症例とn(+)症例がほぼ同数となり、さらにs(a₂)、si(ai)と深達度が進むにつれn(+)症例が増加した。また壁深達度がpmまでの症例とss(a₁)以上の症例の予後を比較すると、pmまでの症例が有意に良好であったことより、壁深達度はn₀大腸癌の予後因子の一つと考えられる。

組織型では、n(-)群でn(+)群と比較し、有意に高分化腺癌が多かった。n(+)群では、低分化腺癌、未分化癌、粘液癌の占める割合がn(-)群より高かった。一般に低分化腺癌および未分化癌は、高分化腺癌に比べて、壁深達度の深い症例が多く、リンパ節転移陽性例も多いとされる¹⁰⁾¹¹⁾。また、粘液癌もリンパ節転移、壁深達度ともに進行した症例が多く、再発率が高く、5生率も低いとされている¹²⁾¹³⁾。n₀大腸癌の予後と組織型の関係では、分化型腺癌と未分化癌、粘液癌との間には、有意差を認めず、予後は組織型よりもリンパ節転移が深く関係している可能性が示唆されている⁹⁾。

脈管侵襲では、v因子では生存率に有意差は認めなかったが、ly因子でly(-)症例はly(+)症例に比較し、有意に生存率は良好であ

った。ly(+)がリンパ節転移に深く関与しているとすれば、この事実は理解しやすいことであり、ly(+)はn₀大腸癌の重要な予後因子と思われる。

リンパ節転移の有無は、大腸癌の再発に関係が深いとされているが、リンパ節転移陰性例の平均再発率は、結腸癌14.1%、直腸癌13.6%と低く、転移陽性例では結腸癌30.6%、直腸癌58.7%で、とくにリンパ節転移陽性の直腸癌で再発率が高いと報告されている¹⁴⁾。また、直腸癌局所再発例でも有意にリンパ節転移陽性例に多いことが指摘されている¹⁵⁾。一方大腸癌の再発様式の検討より、n₀結腸癌(Dukes A, B)では血行再発6%(14/232)、腹膜播種再発3%(6/232)、局所再発1%(3/232)で、n₀直腸癌(Dukes A, B)では血行再発7.5%(28/373)、局所再発3.8%(17/373)腹膜播種再発0.3%(1/373)であったと報告されている¹⁶⁾。以上より、リンパ節転移を認めない大腸癌では、血行再発に十分注意し、follow upすべきと考えられ、再発を早期に発見し、積極的な転移巣の切除や、補助化学療法などの集学的治療を施行すべきと考える。

結 論

1) n(-)群はn(+)群に比較し、平均年齢は若く、平均腫瘍径は小さかった。

2) n(-)群では、壁深達度がpmまでの症例、組織型では、高、中分化腺癌、脈管侵襲では、ly(-)、v(-)症例が有意に多かった。

3) 予後の検討では、n(-)群はn(+)群より有意に生存率が良好であった。各背景因子

別の検討より、壁深達度 ss (a₁) 以上と ly (+) が予後不良の risk factor と思われた。

文 献

- 1) Dukes CE and Bussey JHR : The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Br J Cancer (1958) 12, 309—320.
- 2) 高橋 孝, 池 秀之, 池田孝明, 梶谷 銀 : 腸癌. 日臨 (1983) 41, 1369—1382.
- 3) Dukes CE : The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol (1932) 35, 323—332.
- 4) 大腸癌研究会編 : 臨床・病理 大腸癌取り扱い規約 改訂第3版, 金原出版, 東京 (1985).
- 5) Astler VB and Collier FA : The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg (1954) 139, 846—851.
- 6) 安富正幸, 松田泰次, 肥田仁一, 久保隆一, 八田昌樹 : 大腸癌分類規約と疫学. 日臨 (1988) 46, 112—121.
- 7) 大腸癌研究会登録委員会 : 全国大腸癌登録調査報告, 第2号. 大腸癌研究会, 東京 (1987).
- 8) 中越 享, 山下孝俊, 福田 豊, 清水輝久, 宮下光世, 渡部誠一郎, 横田美登志, 高平良二, 草野裕幸, 三浦敏夫, 富田正雄 : 高齢者大腸癌手術症例の臨床病理学検討. 日臨外医会誌 (1989) 50, 1495—1502.
- 9) 桜井洋一, 青木明人, 岡芹繁夫, 中山隆市 : リンパ節転移を認めない大腸癌の臨床病理学的特徴と遠隔成績—各背景因子別の遠隔成績と再発死亡例の検討を中心に—. 日本大腸肛門病会誌 (1990) 43, 583—589.
- 10) 奥隅淳一, 萩原明於, 清木孝佑, 高橋俊雄 : 低分化および未分化型大腸癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 (1989) 22, 2404—2407.
- 11) 奥野匡宥, 池原照幸, 長山正義, 加藤保之, 大平雅一, 西森武雄, 本吉宏行, 東郷杏一, 川口 貢, 鎗山秀人, 梅山 馨, 三橋武弘 : 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 日臨外医会誌 (1989) 50, 1307—1312.
- 12) 弥政晋輔, 廣田映五, 坂橋正幸, 北條慶一, 森谷宜皓, 沢田俊夫 : 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 (1988) 21, 75—81.
- 13) 奥野匡宥, 池原照幸, 長山正義, 加藤保之, 由井三郎, 梅山 馨 : 大腸粘液癌の臨床病理学的特徴. 日臨外会誌 (1987) 48, 609—614.
- 14) 古嶋 薫, 土屋周二, 池 秀之, 辻仲康伸, 大出直弘, 大木繁男 : 大腸癌の術後再発の診断. 臨床消化器内科 (1986) 1, 187—196.
- 15) 関根 毅, 須田雍夫 : 大腸癌局所再発の臨床病理学的検討. 日消外会誌 (1987) 20, 67—72.
- 16) 高橋 孝, 谷口正次, 小鍛冶明照, 太田博俊, 西 満正 : 初回治療からみた大腸癌の再発. 消化器外科 (1985) 8, 1195—1200.

**Clinicopathological studies in patients with colorectal cancers
without lymphnode metastasis**

**Shigeo SHIKI, Sadanori FUCHIMOTO, Hiromi IWAGAKI,
Hiroshi HAMADA, Akio HIZUTA and Kunzo OIRITA**

**First Department of Surgery,
Okayama University Medical School,**

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. K. Orita)

The clinicopathologic findings and the prognosis of 154 patients without regional lymph nodes metastasis or distant metastasis (n (-) group) were compared with those in 134 patients with regional lymph nodes metastasis and without distant metastasis (n (+) group). The mean age of the n(-) group was significantly younger than that of the n(+) group ($p < 0.05$) and there was no significant sexual preponderance. The proportion of the cases without lymphatic vessel invasion in the n(-) group was significantly higher than in the n(+) group ($p < 0.01$). The proportion of the cases without venous invasion was significantly higher in the n(-) group than in the n(+) group ($p < 0.05$). There was no difference in cumulative survival rate of patients in the n(-) group in respect to the background factors such as sex, tumor site, and venous invasion. However, the survival rate of patients whose cancer invasion was limited within the mucosa (m), submucosa (sm) and muscular propria (pm) was significantly better than that of patients who had subserosal or subadventitial penetration (ss(a1)), serosal or adventitial penetration (s(a2)) and cancer invasion adjacent organs (si(ai)) ($p < 0.05$). The survival rate of patients with lymphatic vessel invasion was significantly higher than that of patients without lymphatic vessel invasion ($p < 0.05$).

That the poor prognostic factors in n(-) colorectal cancer patients are cancer penetration to/beyond ss(a1), or positive lymphatic vessel invasion.