

大腸癌リンパ節転移からみた予後の検討

寿 美 哲 生¹⁾ 勝 又 健 次²⁾ 松 田 大 助¹⁾
 岡 田 了 祐¹⁾ 安 田 祥 浩¹⁾ 李 正 植¹⁾
 鈴 木 芳 明¹⁾ 加 藤 文 昭¹⁾ 高 木 眞 人¹⁾
 青 木 利 明¹⁾ 青 木 達 哉²⁾

¹⁾ 東京医科大学八王子医療センター消化器外科

²⁾ 東京医科大学外科学第三講座

【要旨】 大腸癌リンパ節転移陽性例の予後因子との関連を明らかにするため、根治度 A 大腸癌 Dukes' C : 124 例を対象とし転移個数、転移群、転移率について検討した。転移個数を 3 個以下と 4 個以上に分類すると累積生存率 (以降生存率) は 83.5% と 50.6% であり有意差を認めた ($p < 0.01$)。取り扱い規約による n1、n2 & n3 の生存率は 84.5% と 72.6% であり有意差は認めなかった。しかし、n2 & n3 症例で跳躍転移を多く (13.7%) 認め、連続転移症例より予後良好であることが要因のひとつと考えた。転移率 25% 未満、25% 以上の生存率は 85.0% と 70.0% であり有意差を認めた ($p < 0.05$)。多変量解析では転移個数が独立した予後因子として抽出された ($p < 0.05$)。以上より、転移個数分類は簡便で最も有用であり、転移形式、転移率も考慮することが、大腸癌 Dukes' C 症例の予後を推察するうえで重要と考えられた。

はじめに

大腸癌の予後因子として、リンパ節転移は重要な位置を占める。TNM 分類¹⁾ では転移陽性個数で、大腸癌取り扱い規約 (以降規約)²⁾ では解剖学的なリンパ節転移の広がり度で病期を規定している。河原ら³⁾ は転移率で、Yamamoto ら⁴⁾ は転移形式が予後に影響を与えると述べているが、近年では転移個数が最も予後を反映するとの報告が多く認められる⁵⁻¹⁰⁾。今回我々は前述の因子が予後に及ぼす影響を検討した。

研究対象および方法

1. 対象

1994 年 1 月より 2001 年 12 月までの 8 年間に当科で根治度 A がなされ病理組織学的にリンパ節転移を

認めた大腸癌症例は 136 例であった。これらのうち、直死、他病死を除き予後が明らかである 124 例を対象とした。再発を 42 例に認め、原癌死は 32 例。術後の観察期間は中央値 2,373 日 (4,043 日～818 日) であった。

2. 対象の内訳

男性 81 例、女性 43 例。平均年齢は 65.0 歳 ± 10.7 歳。占拠部位は結腸 75 例、直腸 49 例。壁深達度は、sm : 4 例、mp : 5 例、ss, a1 : 77 例、se, a2 : 31 例、si, ai : 7 例であった。腫瘍最大径は平均 49.2 mm (14～120 mm)、肉眼型は 0 型 : 4 例、1 型 : 8 例、2 型 : 108 例、3 型 : 4 例。病理組織学的分類は高分化型腺癌 : 71 例、中分化型腺癌 : 44 例、低分化型腺癌 : 4 例、粘液癌 : 5 例。リンパ管浸潤は ly0 : 18 例、ly1 : 73 例、ly2 : 24 例、ly3 : 9 例、静脈浸潤は、v0 : 40 例、v1 : 55 例、v2 : 24

2005 年 5 月 2 日受付、2005 年 7 月 20 日受理

キーワード : Dukes' C 大腸癌、リンパ節転移個数、大腸癌取り扱い規約、転移率、跳躍転移

(別冊請求先 : 〒 193-0998 東京都八王子市館町 1163 東京医科大学八王子医療センター消化器外科 寿美哲生)

例、v3: 5例であった。

3. 方法

リンパ節転移個数、規約分類上のリンパ節転移、転移率、n2以上では連続転移と跳躍転移に分類し、生存率を算出して比較検討した。転移個数のカットオフ値算出には Maximal χ^2 法を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、有意差検定にログランク法を用いた。多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用い、転移個数、転移度、転移率について検討し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 転移個数による成績

リンパ節の検索個数は総数 2,421 個で平均 19.5 個 (1 個～63 個)。転移個数は総数 361 個で平均 2.9 個 (1 個～17 個) であり、転移度は 14.9% であった。転移個数は 1 個が 46 例 (37.1%)、2 個が 29 例 (23.4%)、3 個が 18 例 (14.5%)、4 個が 7 例 (5.6%)、5 個が 10 例 (8.1%)、6 個以上が 14 例 (11.3%) であった。再発における転移個数のカットオフ値は Maximal χ^2 法を用い、転移個数 4 個で 2.3 と最高値でありカットオフ値を 4 とした。この 2 群で比較すると、転移個数が 3 個以下の症

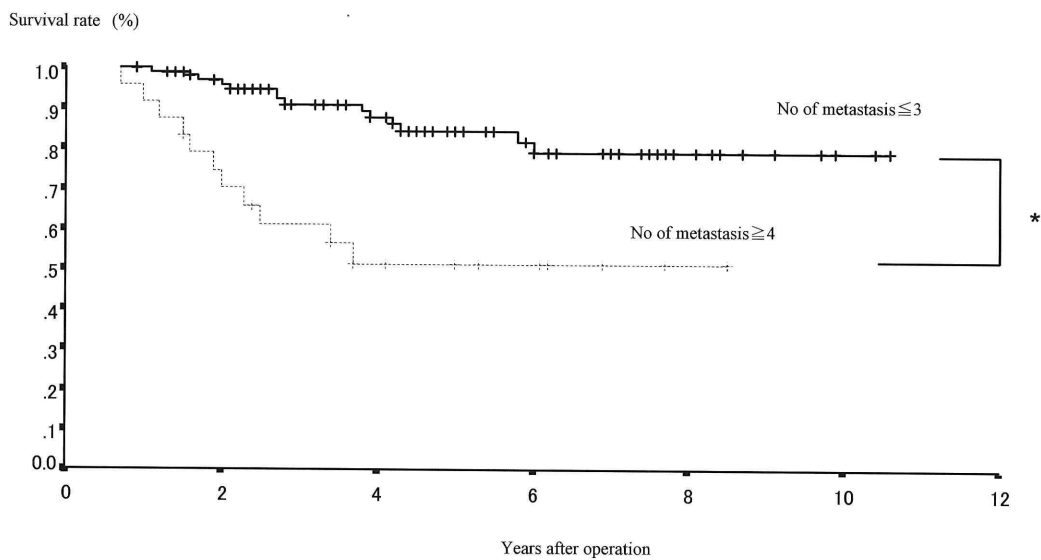


Fig. 1 Cumulative survival curves in patients with Duke's C according to the number of metastatic lymph nodes. (3 or fewer and 4 or more) * $p < 0.01$

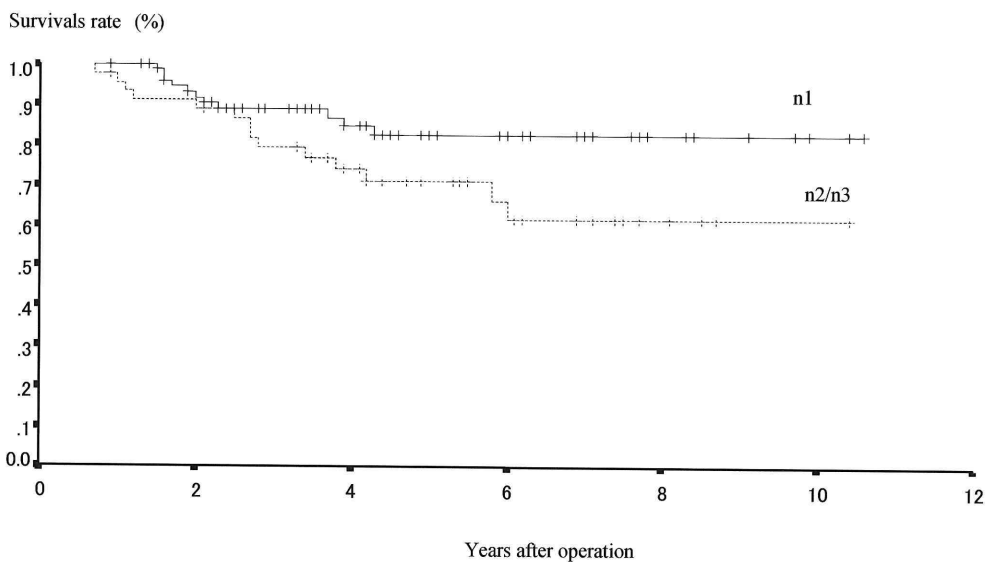


Fig. 2 Cumulative survival curves in patients with Duke's C. Comparison of n1 and n2/n3 according to Japanese General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus.

例は93例(75.0%)で、そのうち再発を26例(28.0%)に認め、転移個数が4個以上の症例は31例(25.0%)で再発は16例(51.6%)であった。生存率は83.5%と50.6%で両群間に有意差($p=0.0001$)を認めた(Fig. 1)。

2. 規約による転移度別成績

n1は77例(62.1%)で再発が21例(27.3%)、n2は38例(30.6%)で再発18例(47.4%)、n3は9例(7.3%)で再発3例(33.3%)。n1とn2&n3で比較すると、生存率は84.6%と72.6%であり有意差($p=0.0691$)は認めなかった(Fig. 2)。

3. 転移率による成績

リンパ節転移率25%未満の症例は86例(69.4%)で再発は26例(30.2%)に認め、25%以上の症例は38例(30.6%)で再発を16例(42.1%)に認めた。生存率はおのおの84.5%と72.6%であり有意差($p=0.0408$)を認めた(Fig. 3)。

4. 転移形式について

n2以上で連続転移と診断した症例は30例(24.2%)で再発を17例(n2&n3の36.2%)に認めた、跳躍転移と診断した17例(13.7%)では再発を4例に認め(n2&n3の8.5%)の生存率は各々84.8%と61.2%であ

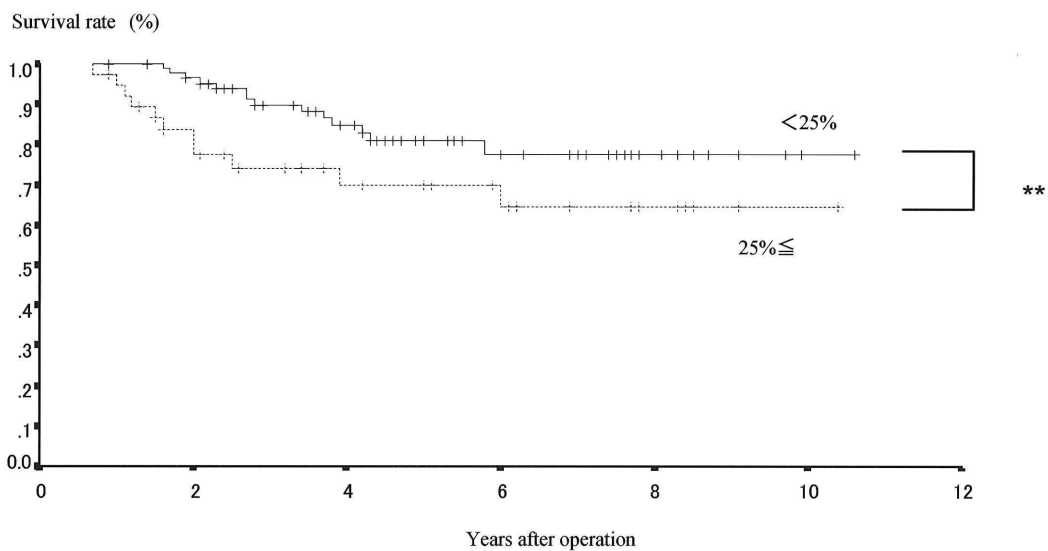


Fig. 3 Cumulative survival curves in patients with Dukes' C according to the rate of lymph node metastasis. (less than 25% and 25% or more) ** $p < 0.05$

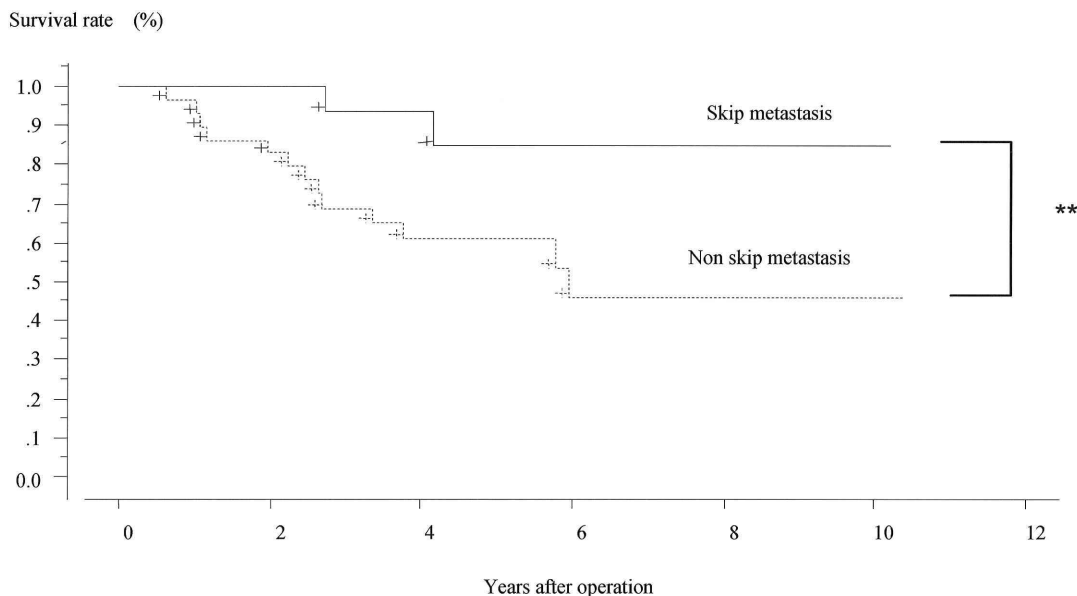


Fig. 4 Cumulative survival curves in patients with Dukes' C. Comparing cases of skip metastasis and non skip metastasis.

Table 1 Multivariate analysis (Overall survival), Cox proportional hazard regression. ** $p < 0.05$

Factor	P value	Hazard ratio	95% CI	
Number of metastatic lymph node	0.016**	3.247	1.249	8.443
n	0.406	1.432	0.613	3.343
Rate of metastatic lymph node	0.600	1.273	0.516	3.139

Table 2 Reported cases in the Japanese literature.

author	location	number of patients	number of lymph nodes analyzed	period after operation	borderline	Cox's proportional hazard model
Tsubaki ⁵⁾	colon and rectum	258	unknown	unknown	3/4	unknown
Hoshino ⁶⁾	colon and rectum	100	33	unknown	2/3	unknown
Ishida ⁷⁾	colon	144	17.4	unknown	2/3,3/4	unknown
Yukawa ⁸⁾	colon and rectum	374	unknown	1477 days	3/4	number of metastatic lymph nodes, classification of metastatic lymph nodes
Matsuda ⁹⁾	colon	134	14.2	unknown	3/4	number of metastatic lymph nodes, depth of invasion
Nakamura ¹⁰⁾	colon and rectum	386	29	64 months	3/4	number of metastatic lymph nodes
Our cases	colon and rectum	124	19.5	2373 days	3/4	number of metastatic lymph nodes

り有意差 ($p=0.0261$) を認めた (Fig. 4)。

5. 多変量解析の成績

転移個数、規約分類、転移率で検討すると転移個数のみが独立した予後因子 ($p=0.016$) として選択された (Table 1)。

考 察

大腸癌の予後因子としてリンパ節転移の有無は予後を規定する重要な因子である。広く用いられている Dukes 分類は転移陽性症例を C 群とし一括している¹¹⁾。しかし、このような転移陽性群の中でも予後は異なる。このため転移陽性群の分類として、解剖学的見地、転移個数、転移率などで分類することにより、予後を層別化できると考えられる。香山ら¹²⁾は規約分類がより予後を反映すると述べたが、近年は転移個数がより予後を反映するとの報告⁵⁻¹⁰⁾が多い。しかし、これらの問題点として、解剖学的見地より病期を決定すると、検索の仕方により、病期が微妙に変化する、また、同じ病期でも転移形式により予後が異なる可能性もあると考えられる。

近年の転移個数による報告⁵⁻¹⁰⁾を検討すると、症例数は 386 例から 100 例である。星野ら⁶⁾の報告は壁深達度を ss, a1 以深に限定し、石田ら⁷⁾、松田ら⁹⁾の報告は結腸に限定している。解析した 1 症例あたりの平均リンパ節個数は 29 個から 14.2 個。観察期間は、湯川ら⁹⁾は平均 1,477 日、中村ら¹⁰⁾は中央値 64 ヶ月と述べている。自験例は症例数がやや少ないが、観察期間を中央値 2,373 日と、長期間に設定し検討した。転移個数による分類では、星野ら⁶⁾は 2 個以下と 3 個以上に分類することで予後に差を認めたと報告しているが、今回の検討では、再発における転移個数のカットオフ値は Maximal χ^2 法を用い、転移個数を 3 個以下と 4 個以上に分類することが妥当と考えた。この 2 群間で生存率に有意差を認め、多変量解析でも独立した予後因子として選択された。多変量解析では他の報告⁸⁻¹⁰⁾においても、転移個数による分類が独立した予後因子として選択されている。転移個数を 3 個以下と 4 個以上に分けることが、近年の報告⁵⁻¹⁰⁾と同様に、簡便であり、リンパ節転移群における予後を良く反映すると考えられた (Table 2)。

規約分類では、n1 と n2 & n3 の生存率で約 12% の差を認めしたが、有意差は認めなかった。今回の検討では、n2 & n3 の生存率が比較的良好であったため統計学的有意差が認められなかったと考えた。このため、転移形式を検討したところ、Yamamoto ら⁴⁾の報告と同様に、跳躍転移症例は連続転移症例より予後が良好な成績を示し、規約分類の n2 & n3 (+) 症例には、これらの跳躍転移症例が 17 例含まれていたため予後に差を認めなかったと考えた。予後予測因子としては、今後は転移形式の検討も必要と考えられた。しかし、石田ら⁷⁾の述べる様に、解剖学的分類は手術時の指標としての重要性は言うまでもないが、近年ではセンチネルリンパ節の概念が普及しつつあり、リンパ節転移経路の指標としても重要な役割を果たしていると考えられた。

河原ら³⁾は所属リンパ節を癌進展のブロックと考え、また、検索されうるリンパ節個数は個体差があることより、転移率 25% 以下にし得るだけの郭清リンパ節数が得られる D-number の手術をおこなえば、術後遠隔成績が良好になると考えられると述べている。転移率は、河原ら³⁾の報告に従い 25% をカットオフ値として検討し、生存率に有意差を認めしたが、松田ら⁸⁾は転移率 25% の検討で、予後に差は認めなかったと報告しており、カットオフ値の設定は今後の検討が必要と考えられた。

結 論

1. リンパ節転移個数を 3 個以下と 4 個以上に分類することにより、生存率に差を認め、多変量解析でも独立した予後因子であったことより、リンパ節転移症例の予後を推測するうえで、簡便かつ最も有用な方法と考えられた。

2. 解剖学的分類 n1 と n2 & n3 の間で生存率に差を認めなかった。これは、跳躍転移症例を 13.7% 認め、連続転移症例と比較して、生存率が良好であったためであり、転移形式などを考慮する必要があると考えられた。

3. リンパ節転移率で検討すると、25% 以上と 25% 未満で生存率に差を認めた。

4. リンパ節転移症例の予後予測は、転移個数が最も重要であり、転移形式、転移率なども考慮すること

により予後を予想できると推測された。

文 献

- 1) Sobin LH, Wittekind Ch, eds: TMN classification of malignant tumors. 6th ed. Wiley-Liss, New York, 2002
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取り扱い規約。第 6 版。金原出版（東京）1998
- 3) 河原秀次郎、平井勝也、足利 建、黒田陽久、佐藤慶一、青木照明：大腸癌における転移陽性リンパ節数からみたリンパ節郭清の意義—特に所属リンパ節数の個体差を考慮して—。外科診療 **3**: 359-363, 1995
- 4) Yutaka Yamamoto, Keiichi Takahashi, Masamichi Yasuno, Takaaki Sakama, Takeo Mori: Clinicopathological characteristics of skipping lymph node metastases in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* **28**: 378-382, 1998
- 5) 椿 昌祐、竹村克二、安藤昌之：新 TNM 分類による大腸癌の予後判定—大腸癌取り扱い規約との比較—。日消外会誌 **24**: 2190-2195, 1991
- 6) 星野和義、木島寿久、森脇誠司、米川正夫、角 賢一、菅沢 章、木村 修、貝原信明：大腸癌のリンパ節転移個数と予後。日消外会誌 **25**: 2342-2346, 1992
- 7) 石田秀之、古河 洋、龍田眞行、榎谷誠三、今村博司、清水潤三、増田慎三、江角晃治、川崎高俊、里見 隆：Dukes C 結腸癌におけるリンパ節転移個数と予後との関連に関する検討。日消外会誌 **35**: 369-373, 2002
- 8) 湯川寛夫、赤池 信、杉政征夫、武宮省治、今田敏夫：大腸癌患者の予後判定におけるリンパ節転移個数の有用性—多変量解析を用いて—。日消外会誌 **36**: 1651-1658, 2003
- 9) 松田明久、田尻 孝、古川清憲、高崎秀明、鈴木英之、会田邦晴、菅 隼人、鶴田宏之、進士誠一、山下精彦：結腸癌におけるリンパ節転移個数と予後との関係。日臨外会誌 **65**: 1171-1176, 2004
- 10) 中村隆俊、三富弘之、菊池史郎、佐藤武郎、小澤平太、國場幸均、井原 厚、大谷剛正、渡邊昌彦：Dukes C 大腸癌におけるリンパ節転移分類の検討：日本大腸癌取り扱い規約と TNM 分類の比較。日本大腸肛門病会誌 **58**: 59-63, 2005
- 11) Gabnel WB, Dukes C, Bussey HJR: Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg* **23**: 398-413, 1935
- 12) 香山浩司、太田博俊、上野雅資、関 誠、畦倉 薫、高橋 孝、加藤 洋、柳沢昭夫：結腸癌におけるリンパ節転移の Grading に関する検討 TNM 分類と大腸癌取り扱い規約との比較。日本大腸肛門病会誌 **51**: 57-64, 1998

The relationship between the number of metastatic lymph nodes and prognosis of patients with Dukes' C large intestinal cancer

Tetsuo SUMI¹⁾, Kenji KATSUMATA²⁾, Daisuke MATSUDA¹⁾,
Ryosuke OKADA¹⁾, Yoshihiro YASUDA¹⁾, Jeong Sik LEE¹⁾,
Yoshiaki SUZUKI¹⁾, Makoto TAKAGI¹⁾, Toshiaki AOKI¹⁾
and Tatsuya AOKI²⁾

¹⁾Department of Digestive Tract Surgery, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University

²⁾Third Department of Surgery, Tokyo Medical University

Abstract

To clarify the relationship between prognostic factors and lymph node metastasis in cancer of the large intestine, 124 Dukes' C cases of large intestinal cancer, in which the degree of radicality of the resection was classified as A, were investigated to classify the number of metastatic lymph nodes, metastasis group, and metastasis rate. When the cases were classified into cases of three metastatic lymph nodes or less and those of four or more, the cumulative survival rates (the survival rate) were 83.5% and 50.6%, respectively ($p < 0.01$). The survival rates of n1 cases and the group of n2 and n3, were 84.5% and 72.6%, respectively, with no significant difference being found. However, skip metastases were found in many of the n2 and n3 cases (13.7%), and these had a better outcome than cases of continuous metastasis. The survival rates of cases with less than 25% of harvested lymph nodes found to be metastatic and for 25% or more were 85.0% and 70.0%, respectively, with a significant difference being seen ($p < 0.05$). In multivariate analysis, the number of metastatic lymph nodes was found to be an independent prognostic factor ($p < 0.05$). From those findings, it was considered that the classification of the number of metastatic lymph nodes is a simple and very useful method of evaluation, and taking the type of metastasis and metastatic rate into consideration is important in estimating the prognosis of Dukes' C cases of large intestinal cancer.

〈Key words〉 Dukes' C large intestinal cancer, Number of metastatic lymph nodes, Japanese General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus, Rate of lymph node metastasis, Skip metastasis
