原著

進行結腸癌における壁深達度の指標としての 固有筋層外浸潤距離の意義

東京女子医科大学東医療センター外科¹⁾

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科²⁾

大谷 泰 介¹⁾ 吉松 和 彦¹⁾ 石橋 敬一郎¹⁾²⁾
横溝 肇¹⁾ 藤本 崇 司¹⁾ 大澤 岳 史¹⁾
塩澤 俊 一¹⁾ 勝部 隆 男¹⁾ 成高 義 彦¹⁾
小川 健 治¹⁾

Clinical Significance of the Depth of the Cancer Invasion Beyond Muscularis Propria for Colon Cancer

Taisuke OTANI¹⁾, Kazuhiko YOSHIMATSU¹⁾, Keiichiro ISHIBASHI¹⁾²⁾,
Hajime YOKOMIZO¹⁾, Takashi FUJIMOTO¹⁾, Gakuji OSAWA¹⁾,
Syunichi SHIOZAWA¹⁾, Takao KATSUBE¹⁾, Yoshihiko NARITAKA¹⁾
and Kenji OGAWA¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

²⁾Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

進行結腸癌の固有筋層外浸潤距離 (depth of the cancer invasion beyond muscularis propria: DBM) が、壁深達度の客観的な指標となり得るか検討した。対象は1996年から2000年までに当科で経験した結腸癌切除症例のうち、固有筋層を越える癌浸潤を認めた154例。生存率と無再発率に有意差が生じるDBMの最小距離は7,000 μ mであった。主な臨床病理学的因子を単変量解析したところ、生存率に有意差を生じるのはDBM、組織型、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、簇出で、無再発率ではDBM、組織型、リンパ節転移、静脈侵襲であった。これらの因子による多変量解析では、生存率、無再発率ともリンパ節転移が最も重みのある因子で、DBMは前者ではリンパ管侵襲より重みがあり、後者ではリンパ節転移に次ぐ重みがみられた。以上の成績から、DBMは壁深達度の客観的な指標となり得ることが示唆された。

索引用語: 進行結腸癌 (advanced colon cancer), 固有筋層外浸潤距離 (depth of the cancer invasion beyond muscularis propria), 生存率 (overall survival), 無再発率 (disease free survival), 壁深達度 (depth of invasion)

緒 言

現在、大腸癌の進行度分類はTNM分類¹⁾とDukes分類²⁾が世界的に用いられ、壁深達度は進行度の規定因子の一つである。TNM分類では固有

筋層を越えるものはpT3と規定されるが、本邦の大腸癌取り扱い規約第6版³⁾では、漿膜を有しない部位で癌が固有筋層を越える場合はA1・A2に分類された。2006年に改訂された第7版⁴⁾ではこれがAに統一されTNM分類との整合性が図られた

Fig. 1 Method of measured the depth beyond muscularis propria (DBM)

- (A) Clear intratumor mp case : we measured the distance between mp bottom and tumor bottom
 (B) Unclear intratumor mp case : we measured the distance between top upper mp bottom and tumor bottom

Table 1 Cumulative 5-year survival (all cases) and disease free survival (cur A cases) according to DBM

DBM (μm)	5-year OS (all cases)	*p-value	5-year DFS (cur A)	*p-value
≤ 3000	82.5%		88.8%	
$3000 <$	70.4	0.1332	78.1	0.1541
≤ 4000	82.7		86.2	
$4000 <$	68.7	0.0999	77.9	0.1956
≤ 5000	83.1		86.1	
$5000 <$	67.3	0.0401	77.0	0.1880
≤ 6000	81.2		85.4	
$6000 <$	67.6	0.0469	75.8	0.1950
≤ 7000	80.5		87.6	
$7000 <$	65.8	0.0361	72.1	0.0306

OS ; over all survival rate
 DFS ; disease free survival rate

* log-rank test

が、漿膜を有する部位は依然としてSSとSEに分かれ、しかもその区分は病理学的に未だ一定の見解がない。このように固有筋層を越える大腸癌の壁深達度の評価は客観性に乏しく、施設間の較差も容易に想像される。

そこで著者らは固有筋層外に浸潤した結腸癌の筋層外浸潤距離 (depth of the cancer invasion beyond muscularis propria : DBM) に着目し、漿膜の有無に関わらず最深部における浸潤距離を測定した。本稿ではそのDBMが壁深達度の客観的な指標となり得るか、予後や臨床病理学的因子との関連から検討した。

対象と方法

対象：1996年1月から2000年12月までの5年間に当科で経験した結腸癌切除症例のうち、固有筋層を越える癌浸潤を認め、明らかな他病死症例を

Fig. 2 Distribution of DBM

除いた154例を対象とした。根治度別の内訳はA；113例，B；17例，C；24例である。

DBM測定法：ホルマリン固定後の標本を全割し、肉眼的に腫瘍が最も深く浸潤していると判断されたHE染色プレパラート上で固有筋層最深部からDBMを測定した。測定法は大腸癌取り扱い規約第7版の記載に従い、外科医3人でモニターを用いて計測した (Fig. 1)。得られたDBMは3,000 μm から1,000 μm 間隔に以下と以深の2群に分け、全症例の5年生存率および根治度A症例における5年無再発率をKaplan-Meier法⁵⁾で算出し、双方ともに有意差を生じる最小距離をlogrank test⁶⁾で求めた。次に対象症例を最小距離以下と以深で2群に分け、臨床病理学的因子や手術根治度との関連を検討した。さらに対象症例の5年生存率に有意差を生じる臨床病理学的因子(DBM, 組織型, リンパ節転移, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 組織多様性⁷⁾, 簇出⁸⁾, 浸潤増殖様式⁹⁾)を単変量解析で求め、さらにCoxの比例ハザードモデル¹⁰⁾による多変量解析を行って予後因子を検索した。根治度A症例に関しても5年無再発率に関して同様の検討を行った。なお、統計学的検討はいずれも $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

結 果

全症例の生存率および根治度A症例の無再発率ともに有意差を生じる最小距離は7,000 μm であった (Table 1)。7,000 μm 以下は83例で以深は71例であった (Fig. 2)。対象症例を7,000 μm 以下と以深で2群に分け、おもな臨床病理学的因子や根治度との関連をみると、平均年齢 ($p = 0.0492$),

Table 2 Correlation between DBM and clinicalpathological features

		$\leq 7000 \mu m$ (n = 83)	$7000 \mu m <$ (n = 71)	*p-value
Age		64.8 $\pm$ 11.5	68.3 $\pm$ 10.7	0.0492
Sex	Male	45 (54.2%)	41 (57.8)	0.6600
	Female	38 (45.8)	30 (42.2)	
Hystologic type	non-por	82 (98.8)	63 (88.7)	0.0053
	por	1 (1.2)	8 (11.3)	
Lymph node status #	n (-)	47 (56.6)	33 (46.3)	0.1043
	n (+)	34 (41.0)	38 (53.5)	
Liver metastasis	H (-)	71 (85.5)	55 (77.5)	0.1956
	H (+)	12 (14.5)	16 (22.5)	
Peritoneal dissemination	P (-)	78 (94.0)	60 (84.5)	0.0536
	P (+)	5 (6.0)	11 (15.5)	
Lymphatic invasion	ly (-)	51 (61.5)	36 (50.7)	0.1800
	ly (+)	32 (38.5)	35 (49.3)	
Venous invasion	v (-)	63 (75.9)	41 (57.8)	0.0163
	v (+)	20 (24.1)	30 (42.2)	
Histological heterogeneity	hetero (-)	59 (71.1)	46 (64.8)	0.4034
	hetero (+)	24 (28.9)	25 (35.2)	
Tumor budding #	1	66 (79.5)	49 (69.0)	0.0581
	2, 3	15 (18.1)	22 (31.0)	
Pattern of tumor infiltration #	a, b	71 (85.5)	59 (83.1)	0.0021
	c	1 (1.2)	9 (12.7)	
Curability (cur)	A	66 (79.5)	47 (66.2)	0.1461
	B	8 (9.7)	9 (12.7)	
	C	9 (10.8)	15 (21.1)	

omit diagnosis unknown case

* log-rank test

組織型 ($p=0.0053$), 静脈侵襲 ($p=0.0163$), 浸潤増殖様式 ($p=0.0020$) と関連を認めた (Table 2)。

さらに生存率に有意差を生じるおもな臨床病理学的因子について単変量解析したところ, DBM ($p=0.0361$) のほか組織型 ($p=0.0009$), リンパ節転移 ($p<0.0001$), リンパ管侵襲 ($p=0.0067$), 静脈侵襲 ($p<0.0001$), 簇出 ($p=0.0433$) で有意差を認めた (Table 3)。これら 6 因子での多変量解析では, リンパ節転移のみ有意差がみられた ($p=0.0036$)。DBM ($7,000\mu m$) では有意差はなかったが, リンパ管侵襲より重みのある因子であった (Table 4)。

同様に, 根治度 A 症例 113 例の無再発率に有意差を生じる臨床病理学的因子を単変量解析したところ, DBM ($p=0.0306$) のほか組織型 ($p=0.0382$), リンパ節転移 ($p=0.0051$), 静脈侵襲 ($p=0.032$)

で有意差を認めた (Table 5)。これら 4 因子による多変量解析では, 有意な予後因子は生存率と同様にリンパ節転移のみであった ($p=0.0251$)。DBM は有意ではなかったが, リンパ節転移に次ぐ重みがみられた (Table 6)。

考 察

大腸癌進行度分類における壁深達度の位置付けは, リンパ節転移, 遠隔転移とならんで最も重要な規定因子である。大腸癌研究会の全国登録 (1995 年~1998 年) によれば, 手術治療が行われた全結腸癌症例のうち SS/SE および A 症例は 70.5% と報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。このように固有筋層を越える大腸癌は多いが, その壁深達度の評価は前述のように客観性に乏しい。また, 同研究会が推奨する補助化学療法の対象は, おもに治癒切除が行われた Stage III 症例および再発高リスク Stage II 症例

Table 3 Univariate survival analysis clinical and pathological features in cumulative 5-year survival rate

	Risk factor	5-year OS (all cases)	*p-value
DBM	≤ 7000 7000 <	80.5% 65.8	0.0361
Hystologic type	non-por por	76.6 29.6	0.0009
Lymph node status	n (-) n (+)	91.1 54.3	<0.0001
Lymphatic invasion	ly (-) ly (+)	82.4 62.6	0.0067
Venous invasion	v (-) v (+)	83.2 53.9	<0.0001
Histological heterogeneity	hetero (-) hetero (+)	78.6 71.0	0.9315
Tumor budding	1 2, 3	78.9 55.7	0.0433
Pattern of tumor infiltration	a, b c	75.1 33.9	0.0599

OS ; over all survival rate * log-rank test

Table 4 Multivariate survival analysis clinical and pathological features in cumulative 5-year survival rate in all cases

	Risk factor	Hazard Ratio	95% CI	*p-value
DBM	≤ 7000 : 7000 <	1.1950	0.8417~1.7118	0.3192
Hystologic type	non-por : por	1.4061	0.8224~2.2696	0.1999
Lymph node status	n (-) : n (+)	2.1030	1.3815~3.3950	0.0004
Lymphatic invasion	ly (-) : ly (+)	1.0642	0.7392~1.5357	0.7364
Venous invasion	v (-) : v (+)	1.2758	0.9019~1.8243	0.1692
Tumor budding	1 : 2, 3	1.2838	0.9001~1.8034	0.1638

* log-rank test

となっている¹⁵⁾。このpT3/4, pN0のStage II症例やDukes B症例では、壁深達度は再発高リスクを選別する一つの因子となる^{16,17)}。こうした観点から本稿ではDBMに着目し、漿膜の有無に関わらず最深部における浸潤距離を測定し、DBMが壁深達度の指標となり得るかを検討した。

今回の検討では、DBM 7,000μmを境に生存率および無再発率の双方で有意差を認めた。さらに、多変量解析では生存率、無再発率ともに独立した予後因子はリンパ節転移のみであったが、DBM (7,000μm) による深達度分類は前者ではリンパ管侵襲より重みがあり、後者ではリンパ節転移に次いで重みがある因子であった。つまり、固有筋層から浸潤最深部までの距離は、壁深達度の客観的指標となり得ることが示唆された。Shintoら¹⁸⁾はDukes B症例の中で予後が比較的良好とされるpT3, pN0, pM(-) 結腸癌症例の13%に術後再発がみられることに着目し¹⁹⁾、pT3症例325例を本邦規約の壁深達度分類から漿膜表面への露出の有無

Table 5 Univariate survival analysis clinical and pathological features in cumulative 5-year disease free survival rate in cur A cases

	Risk factor	5-year DFS (cur A)	*p-value
DBM	≤ 7000 7000 <	87.6% 72.1	0.0306
Hystologic type	non-por por	82.0 60.0	0.0382
Lymph node status	n (-) n (+)	89.6 68.5	0.0051
Lymphatic invasion	ly (-) ly (+)	86.3 74.0	0.0743
Venous invasion	v (-) v (+)	85.4 66.3	0.0320
Histological heterogeneity	hetero (-) hetero (+)	87.5 77.9	0.3165
Tumor budding	1 2, 3	83.3 70.7	0.2104
Pattern of tumor infiltration	a, b c	81.1 70.5	0.5556

DFS ; disease free survival rate * log-rank test

Table 6 Multivariate survival analysis clinical and pathological features in cumulative 5-year disease free survival rate

	Risk factor	Hazard Ratio	95% CI	*p-value
DBM	≤ 7000 : 7000 <	1.5742	0.9537~2.6517	0.0755
Hystologic type	non-por : por	1.1154	0.4292~2.2623	0.7904
Lymph node status	n (-) : n (+)	1.8080	1.0764~3.1622	0.0251
Venous invasion	v (-) : v (+)	1.2816	0.7528~2.1222	0.3483

* log-rank test

(SS/SE) で2群に分けて比較し、漿膜表面への露出(SE) (p=0.011)は血行性転移(p=0.0001)、リンパ節転移(p=0.0449)、静脈侵襲(p=0.0041)とならんで独立した予後規定因子と報告している。またMerkelら¹⁷⁾は302例のStage II結腸癌について同様に筋層からの浸潤距離を測定し、15mmを境に予後に差を生じること、多変量解析では緊急手術と占居部位が独立した予後因子で、浸潤距離は有意ではないがそれらに次ぐ因子であることを明らかにし、著者らと一致する結果を報告している。

結腸癌の予後規定因子としては、以前より簇出の報告例も数多くみられる。Tanakaら²⁰⁾はStage II, pT3結腸癌において、中等度以上の簇出が再発および予後因子となると報告している。今回著者らのpT3/T4結腸癌においても、中等度以上の簇出は生存率で有意差を認め、また多変量解析では有意差は認めなかったものの、DBMよりも重みのある因子であった。しかし、無再発率においてはDBMが有意差を示す一方で簇出では有意差を認めず、さらにDBMと簇出との間には関連がなかつ

た。以上の結果を考慮すると、これら2つの因子は進行結腸癌において、ともに独立した予後規定因子となり得る可能性があると考えられる。

さらに術後補助化学療法が行われた症例に視点を移すと、Sargentら²¹⁾は欧米における20,898例、合計18の第Ⅲ相無作為試験において再発の80%は3年以内に発症し、その症例の91%が5年以内に死亡したとして、5年生存率に代わる新たなエンドポイントとしての3年無再発率の有用性を報告している。

今回DBMと他の臨床病理学的因子との関連については、静脈侵襲や組織型、浸潤増殖様式との関連を認めたが、リンパ節転移、リンパ管侵襲などとは関連がなかった。DBMは無再発率においてはリンパ節転移に次いで重みのある因子であり、これらの報告に基づけば、DBMは補助化学療法の相対的適応因子としてばかりでなく、予後規定因子としてもさらに重要度が増すのではないかと考えた。

今後さらにリンパ節転移のない症例、すなわちStageⅡ症例やDukes B症例を集積し、このDBMが客観的な壁深達度の指標として生存率にどのように影響するか、再発の危険因子となり得るのか、さらには補助化学療法の対象となる再発高リスクStageⅡ症例の選別因子となり得るのか、より詳細な検討を重ねたいと考えている。

結 語

進行結腸癌においてDBMは独立した予後規定因子には含まれなかったが、DBM 7,000 μ m以下の症例はそれ以深の症例と比較して有意に生存率、無再発率が良好であった。こうした成績から、DBMは壁深達度の客観的な指標となり得ることが示唆された。

参考文献

- 1) Sobin LH, Wittekind CH : UICC TNM classification of malignant tumors. 5th ed., Wiley-Liss, New York, 1997
- 2) Dukes CE : The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol 35 : 323-332, 1932
- 3) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約. 第6版, 金原出版, 東京, 1998
- 4) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約. 第7版, 金原出版, 東京, 2006
- 5) Kaplan E : Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53 : 457-481, 1958
- 6) Mantel N : Evaluation of surgical data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer 50 : 163-170, 1966
- 7) 白水和雄, 磯本浩晴, 諸富立寿他：大腸癌における組織形態学的多様性の意義. 日本大腸肛門病会誌45 : 855-862, 1992
- 8) Hase K, Shatney C, Johnson D, et al : Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum 36 : 627-635, 1993
- 9) 長谷和生, 望月英隆, 宇都宮勝之他：大腸癌の浸潤増殖様式 (INF) の予後規定因子としての意義に関する検討. 日本大腸肛門病会誌49 : 463-469, 1996
- 10) Cox DR : Regression models and life-tables. J RI Stat Soc Ser B 34 : 187-220, 1972
- 11) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum : Multi-institutional registry of large bowel cancer in Japan. Cases treated in 1995. 17, 1999
- 12) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum : Multi-institutional registry of large bowel cancer in Japan. Cases treated in 1996. 18, 2000
- 13) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum : Multi-institutional registry of large bowel cancer in Japan. Cases treated in 1997. 21, 2001
- 14) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum : Multi-institutional registry of large bowel cancer in Japan. Cases treated in 1998. 24, 2003
- 15) National Institute of Health Consensus Conference : Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. J Am Med Assoc 264 : 1444-1450, 1990
- 16) Yoshimatsu K, Umehara A, Ishibashi K, et al : Indication and Efficacy of Adjuvant

- Chemotherapy with Oral Fluoropyrimidine for
Dukes'B colorectal cancer. *Ant Cancer Reser-*
ch 26 : 3089-3093, 2006
- 17) Merkel S, Wein A, Gunther K, et al : High-
risk group of patients with StageII colon car-
cinoma. *Cancer* 92 : 1435-1443, 2001
- 18) Shinto E, Ueno H, Hashiguchi Y, et al : The
subserosal elastic lamina : An anatomic land-
mark for stratifying pT3 colorectal cancer.
Dis Colon Rectum 47 : 467-473, 2004
- 19) Japanese Society for Cancer of the Colon and
Rectum : Multi-institutional registry of large
bowel cancer in Japan. Cases treated in 1992.
20, 2000
- 20) Tanaka M, Hashiguchi Y, Ueno H, et al :
Tumor Budding at the invasive margin can
predict patients at high risk of recurrence after
curative surgery for StageII, T3 colon cancer.
Dis Colon Rectum 46 : 1054-1059, 2003
- 21) Sargent D, Wieand H, Haller D, et al : Dis-
ease-free survival versus overall survival as a
primary end point for adjuvant colon cancer
studies : individual patient data from 20,898
patients on 18 randomized trials. *J Clinical*
Oncology 23 : 8668-8670, 2005
-