原著

大腸低分化腺癌における予後因子の検討

佐世保市立総合病院外科

石川 啓 三根 義和 吉田 一也
南 寛行 本庄 誠司 佐々木 伸文
中村 譲

A Study of Prognostic Factors in Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Colon

Hiroshi ISHIKAWA, Yoshikazu MINE, Kazuya YOSHIDA,
Hiroyuki MINAMI, Seiji HONJO, Nobufumi SASAKI
and Yuzuru NAKAMURA

Department of Surgery, Sasebo Municipal General Hospital

大腸低分化腺癌における予後規定因子について検討した。対象症例は1982年から1996年までの初発大腸癌手術例922例中、低分化腺癌の28例である。治癒切除症例16例の中で11例は無再発生存中であり、5例は再発死亡した。両群間の背景因子では、占居部位、肉眼型、壁深達度、リンパ節転移、血管侵襲で有意差を認めず、リンパ管侵襲($P=0.0102$)で有意差を認めた。平均生存期間においてもリンパ管侵襲陰性症例では1904.0日であり、陽性症例の767.9日と比較して有意に生存期間の延長を認めた($P=0.0214$)。以上より、リンパ管侵襲は大腸低分化腺癌の予後を規定する因子となりうると考えられた。

索引用語：大腸癌 (colorectal cancer), 低分化腺癌 (poorly differentiated adenocarcinoma), 予後因子 (prognostic factor), リンパ管侵襲 (lymphatic invasion)

緒 言

大腸癌は大部分が高分化腺癌、中分化腺癌の分化型癌で、低分化腺癌の頻度はまれである。また、その治療成績については高分化、中分化腺癌と比較して予後不良であるとした報告は多数認められるが、低分化腺癌の中で予後因子を検討した報告は、症例数が少ないためか、わずかに散見されるにすぎない。そこで今回われわれは、大腸低分化腺癌における予後を規定する因子について検討したので報告する。

対象および方法

1982年から1996年12月までに佐世保市立総合病院外科において手術がなされた初発大腸癌は922例であり、この中で大腸癌取扱い規約¹⁾にしたがって、最大断面の標本上で面積的に最も優勢な組織像で低分化腺癌と診断された28例(3.0%)を対象とした。対象症例の背景因子をTable. 1に示した。性別は男性16例、女性12例で、平均年齢は 65.6 ± 12.2 歳、占居部位は結腸が18例、直腸が10例であった。壁深達度はmp 1例、ss 16例、se 9例、si 2例であった。肝転移陽性が4例、腹膜播種陽性は7例で、リンパ節転移陽性が17例、陰性

は11例, リンパ管侵襲陽性が20例, 陰性が8例であった。根治度は根治度Aの治癒切除が16例, 根治度B, Cの非治癒切除が12例であった (Table. 1)。なお統計学的有意差の検定には χ^2 検定, 生存率はKaplan-Meier法で算出し, 有意差検定はLogrank法を用いて $P<0.05$ を有意差ありとした。

成 績

(1) 大腸低分化腺癌における根治度別の背景因子

大腸低分化腺癌において, 治癒切除, 非治癒切除の根治度別の臨床病理学的背景因子を検討した。その結果Table. 2で示したように占居部位, 壁深達度, リンパ節転移, リンパ管侵襲, 血管侵襲のすべての因子において有意差を認めた。すなわち, 占居部位では結腸癌で治癒切除が, 直腸癌では非治癒切除が多く, 壁深達度では, ssより浅いと治癒切除が, またse以深では非治癒切除が多く有意差を認めた。リンパ節転移では, リンパ節転移陰性では治癒切除が多く, 転移陽性では非治癒切除が多く, リンパ管侵襲では, 陰性の8例はすべて治癒切除であり, 陽性例では20例中12例の60%が非治癒切除であった。血管侵襲においても, 陰性例で治癒切除例が多く, 陽性例で非治癒切除例を多く認めた (Table. 2)。

(2) 大腸低分化腺癌治癒切除例における再発症例

大腸低分化腺癌治癒切除例16例における再発例は5例で, その予後は9カ月から34カ月の間でいずれも原病死であった (Table. 3)。全例結腸癌で, 壁深達度はss以深, リンパ節転移陽性例が3例で, リンパ管侵襲は全例で陽性であった。再発形式は,

肝転移再発が2例, 局所再発, リンパ節再発, 腹膜再発がおのおの1例であった。再発症例の予後は, 9カ月から34カ月, 平均20カ月で死亡した。

(3) 大腸低分化腺癌治癒切除症例における再発例と非再発例の背景因子

大腸低分化腺癌治癒切除症例16例における再発死亡例5例と, 非再発生存例11例の臨床病理学的な背景因子を検討とした。占居部位, 壁深達度, リンパ節転移, 血管侵襲では両群間にまったく有意差を認めなかったが, リンパ管侵襲で $P=0.0102$ と有意差を認めた。すなわち, 再発例は5例すべてがリンパ管侵襲陽性であり, 逆にリンパ管侵襲陰性の8例はすべて非再発生存中の症例であった (Table. 4)。

(4) 大腸低分化腺癌治癒切除症例におけるリンパ管侵襲と生存率, 平均生存期間

大腸低分化腺癌治癒切除症例16例におけるリンパ管侵襲と生存率, 平均生存期間の関係を検討し

Table. 2 Comparison of clinicopathologic factors between the curative and noncurative resections

		Curative (n=16)	Noncurative (n=12)	p value
Localization of tumor	colon	13	6	$p=0.0396$
	rectum	3	7	
Depth of invasion	~ ss	13	4	$p=0.0142$
	se ~	3	8	
Lymphnode metastasis	negative	9	2	$p=0.0398$
	positive	7	10	
Lymphatic invasion	negative	8	0	$p=0.0029$
	positive	8	12	
Vascular invasion	negative	12	3	$p=0.0150$
	positive	4	9	

Table. 1 Clinicopathologic analysis of 28 patients with poorly differentiated adenocarcinoma of the colon and rectum

Age	65.6±12.2 (yr)		Liver metastasis	negative	24
				positive	4
Gender	male	16	Peritoneal dissemination	negative	21
	female	12		positive	7
Localization of tumor	colon	18	Lymphnode metastasis	negative	11
	rectum	10		positive	17
Depth of invasion	mp	1	Lymphatic invasion	negative	8
	ss	16		positive	20
	se	9	Curability	curable	16
	si	2		noncurable	12

Table. 3 Recurrent cases in curative resections with poorly differentiated adenocarcinoma of the colon and rectum

Age	Gender	Localization of tumor	Depth of invasion	Lymphnode metastasis	Lymphatic invasion	Recurrence site	Survival status	Survival interval (mo)
1. 73	female	T	ss	1	1	Local	Died with disease	14
2. 66	female	A	ss	2	2	Lymphnode	Died with disease	9
3. 61	female	S	si	0	2	Hepatic	Died with disease	34
4. 59	male	S	ss	2	2	Hepatic	Died with disease	18
5. 73	male	T	ss	0	2	Peritoneum	Died with disease	25

た。経過観察期間は1年6カ月から15年9カ月、平均追跡期間は5年9カ月であった。リンパ管侵襲陽性例8例の1年生存率87.5%、2年生存率60.0%、3年生存率22.5%、平均生存期間767.9日に対して、リンパ管侵襲陰性例8例では1年生存率、2年生存率、3年生存率ともに100%であり、平均生存期間は1904.0日で、 $P=0.0214$ と有意にリンパ管侵襲陰性例の平均生存期間が良好であった (Fig. 1)。

考 察

大腸低分化腺癌は、大部分の症例が診断時にすでに進行癌の状態であり、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種などの因子のために非治癒切除となることが多い。田中ら²⁾は大腸低分化腺癌の治癒切除率を54.5%であったと報告し、神野ら³⁾も治癒切除率は52.3%であり、分化型腺癌の76.2%に比べて

Table 4 Comparison of clinicopathologic factors between the died and alive patients with poorly differentiated adenocarcinoma of the colon and rectum after curative resection

		Died group (n=5)	Alive group (n=11)	p value
Localization of tumor	colon	5	8	$p=0.2671$
	rectum	0	3	
Depth of invasion	~ ss	4	9	$p=0.3095$
	ss ~	1	2	
Lymphnode metastasis	negative	2	7	$p=0.0806$
	positive	3	4	
Lymphatic invasion	negative	0	8	$p=0.0102$
	positive	5	3	
Vascular invasion	negative	5	7	$p=0.2445$
	positive	0	4

Fig. 1 Survival curves of poorly differentiated colorectal cancer after curative resection according to the lymphatic invasion

て低率であったと述べている。自験例においては、大腸低分化腺癌28例の中で16例、57.1%が治癒切除例であり同様の結果であった。そこで治癒切除例と非治癒切除例の背景因子について検討したが、検討したすべての因子、すなわち占居部位、壁深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、血管侵襲で有意差を認めた。つまり、占居部位が直腸で壁深達度がse以深、リンパ節転移が陽性で、リンパ管侵襲、血管侵襲陽性例では有意に非治癒切除例が多いという結果であった。

治癒切除例の予後については、桐山ら⁴⁾は高分化腺癌、中分化腺癌の根治度A症例の5年生存率が89.7%、70.9%に対して、低分化腺癌では42.9%と有意に不良であり、関根⁵⁾、菅野ら⁶⁾も同様の結果を報告しているが、一方では神野³⁾、田中ら²⁾は治癒切除例に限ると、分化型腺癌と低分化腺癌の間で生存率に有意差を認めなかったと述べている。自験例においても、大腸低分化腺癌の治癒切除例16例の中で再発死亡例は5例で、その5生率は58.0%であり、高分化腺癌、中分化腺癌の5生率68.4%と比べて有意差を認めなかった。再発形式では、2例が肝転移再発で局所再発、リンパ節再発、腹膜再発がおのおの1例ずつであり、分化型腺癌と同様の再発形式であった。再発例の5例はすべて結腸癌であり、壁深達度はss以深、リンパ管侵襲が全例で陽性であった。

そこで治癒切除例を無再発生存例と再発死亡例に分けて、その背景因子を解析することで再発の危険因子を検討した。その結果、有意差を認めた因子はリンパ管侵襲のみであり、リンパ管侵襲陰性の8例は全例が非再発生存例であり、逆に再発死亡例の5例ではすべてがリンパ管侵襲陽性であった。さらにその生存率と平均生存期間を検討すると、リンパ管侵襲陰性例では再発死亡例はなく、その3年生存率は100%、平均生存期間は1904.0日であったが、リンパ管侵襲陽性例では3年生存率は22.5%、平均生存期間は767.9日であり、平均生存期間において $P=0.0214$ で有意差を認めた。大腸低分化腺癌における予後因子としてのリンパ管侵襲の報告は、今回検索した範囲では見あたらなかったが、長谷ら⁷⁾は、大腸癌の浸潤増殖様式 (INF) の予後因子としての意義に関する検討で、

INFは癌細胞の組織間隙への浸潤とともに明確なリンパ管侵襲を含むものであり、癌の悪性度や浸潤に関する旺盛な生物学的態度を表し、大腸癌の予後規定因子として有用な指標であると述べている。大腸低分化腺癌に限った予後因子の報告では、組織学的な亜分類を用いた報告が散見される。すなわち、重松⁹⁾は、病理組織学的に充実胞巣型、カルチノイド型、低分化腺癌型、粘液細胞型に分け、充実胞巣型で予後良好であるが、低分化腺癌型、粘液細胞型で予後不良であったと述べている。また、大塚⁹⁾は間質の結合織の多寡により、結合織が少ない順に髄様型 (medullary type以下med)、中間型 (intermediate type以下int)、硬性型 (scirrhous type以下sci) に分類し、medに比べてint、sciではリンパ管侵襲、リンパ節転移、腹膜播種が多く予後は有意に不良であったと述べている。平井¹⁰⁾も間質結合織の多寡によってmed、int、sciに分けて検討し、5年生存率はmedで79.6%と良好であり、sciには3年生存例はなく有意差を認めたと報告し、この間質別の予後の差は、リンパ管侵襲、リンパ節転移、治癒切除率に大きな影響を受けていたと述べている。自験例においても大腸低分化腺癌を間質結合織の多寡によって亜分類し、medとintの間で生存期間を比較すると、有意差は認められないもののmedの平均生存期間が良好であった。大塚⁹⁾、平井¹⁰⁾も述べているように、間質結合織とリンパ管侵襲の間には密接な関連があり、リンパ管侵襲が予後規定因子として有用であることを間接的に証明しているものと考えられた。

分化型腺癌と比較した場合、大腸低分化腺癌の治療成績は不良であり、たとえ治癒切除例であってもリンパ管侵襲陽性の危険因子を有する症例においては、術後の強力な補助化学療法が必要であることは言うまでもない。今後、大腸低分化腺癌の治療成績向上のためには、症例に応じた危険因子を考慮した集学的治療が不可欠であると考えられた。

結 語

大腸低分化腺癌28例の中で治癒切除症例16例を、再発死亡例の5例と非再発生存例の11例に分け、臨床病理学的な予後規定因子を検討した。その結果、リンパ管侵襲で $P=0.0102$ と有意差が認められ、予後規定因子として有用であることが明らかとなった。さらに治癒切除症例16例をリンパ管侵襲の有無によって2群に分け、その生存率と平均生存期間を検討したところ、平均生存期間においてリンパ管侵襲陰性症例は陽性症例に比べて $P=0.0214$ で有意に平均生存期間の延長が認められた。

参考文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第5版。金原出版、東京、1994
- 2) 田中千凱、大下裕夫、深田代造：大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討。日臨外医会誌53：313-317、1992
- 3) 神野正博、坂本浩也、月岡雄治他：大腸低分化腺癌の臨床病理学的研究。日本大腸肛門病会誌45：244-247、1992
- 4) 桐山正人、黒阪慶幸、松下昌弘他：大腸低分化腺癌の臨床病理学的研究。消化器癌6：37-41、1996
- 5) 関根 毅、柿沼臣一：大腸低分化腺癌の臨床病理学的研究。癌の臨39：485-490、1993
- 6) 菅野圭一、大和田 進、森下靖雄：大腸低分化腺癌・印鑑細胞癌症例の検討。日臨外医会誌56：1806-1810、1995
- 7) 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
- 8) 重松明博：低分化型大腸癌の臨床病理学的研究。病理と研究3：1239-1249、1985
- 9) 大塚正彦、加藤 洋：大腸の低・未分化癌の臨床病理学的検討—分類および内分泌細胞癌との関連について。日消外会誌25：1248-1256、1992
- 10) 平井一郎、池田栄一、飯澤 肇他：大腸低分化腺癌、印鑑細胞癌の臨床病理学的検討。日消外会誌28：805-812、1995