原 著

同時性肝転移を有する大腸癌の臨床病理学的検討

大阪市立大学第1外科（主任：梅山 馨教授）

西 森 武 雄 奥 野 匡 宥 池 原 照 幸 長 山 正 義
東 郷 杏 一 川 口 貢 曾我部 豊 志 梅 山 馨

大腸癌のなかで肝転移症例の特徴を明らかにするため、大腸癌切除症例820例にみられた同時性肝転移症例74例について、その臨床病理学的特徴を検討した。年齢、性別、癌腫の占居部位および組織型では肝転移症例に特徴はみられなかった。肉眼分類では0型、1型には肝転移はみられず、壁深達度でもpmまでの症例には肝転移はみられなかった。肝転移症例の原発巣の環周率は非転移症例に比べて有意に大きかった。リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、腹膜播種性転移では、その陽性例は陰性例に比べて有意に肝転移率は高率であった。また大腸癌の核DNA ploidy patternと肝転移との間には明らかな関係はみられなかった。

索引用語：大腸癌、大腸癌肝転移、大腸癌核DNA ploidy pattern

結 言

近年、診断技術の進歩などにより、大腸癌においても早期癌の発見が増加してきたが、依然として進行癌が多く、非治癒切除に終る症例も少なくない。なかでも肝転移は予後を左右する重要な因子である。そこで、肝転移をきたしやすい大腸癌の特徴を明らかにするため、当教室で経験した大腸癌症例を対象として臨床病理学的に検討したので報告する。

対象および方法

1972年1月より1989年12月までの18年間に当教室において手術された大腸癌症例は932例で、これらのうち原発巣非切除症例、同時性多発症例を除いた820例を対象とした。このうち同時性肝転移症例は74例（9.0%）であった。820例を大腸癌取扱い規約¹⁾に従い、病理組織学的に検索し、肝転移症例を非肝転移症例と比較して検討した。また、820例中377例（肝転移症例22例、非肝転移症例355例）では原発巣の核DNA ploidy patternを、肝転移症例22例のうち13例では肝転移巣の核DNA ploidy patternを従来よりわれわれが行っている落射型蛍光顕微鏡を用いた方法²⁾で測定した。

なお統計学的な有意差の検定はStudentのT検定あるいは χ^2 検定を用いて行い、危険率 $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

1. 症例の概要

大腸癌肝転移74例の平均年齢は59.2歳、男女比は1.3：1であり、非肝転移症例の平均年齢59.1歳、男女比1.3：1と差はみられなかった。

2. 大腸癌の占居部位と肝転移

大腸癌の占居部位別の肝転移例は、盲腸では36例中4例（11.1%）、上行結腸では63例中6例（9.5%）、横行結腸では47例中2例（4.3%）、下行結腸では28例中5例（17.9%）、S状結腸では178例中21例（11.8%）、直腸S状部では67例中6例（9.0%）、上部直腸では133例中15例（11.3%）、下部直腸では239例中14例（5.9%）、肛門管では28例中1例（3.6%）であり、下行結腸、S状結腸にやや多く認められたが、有意差は認めなかった。また、癌腫を右側大腸（盲腸～横行結腸）と左側大腸（下行結腸～肛門）に分けた場合でも、占居部位と肝転移との間には明らかな差はみられなかった（Table 1）。

3. 大腸癌の肉眼分類と肝転移

大腸癌の肉眼分類では0型（表在型）、1型（腫瘤型）を示した症例は58例、23例であったが、いずれも肝転移はみられなかった。2型では482例中43例（8.9%）、3型では232例中28例（12.1%）、4型では6例中1例（16.7%）に肝転移がみられた（Table 2）。また、原発巣の最大横径の腸管の横径に占める割合（環周率）を

Table 1 Number of patients with liver metastasis by location

location	No. of patients
V (n= 1)	0 (0%)
C (n= 36)	4 (11.1%)
A (n= 63)	6 (9.5%)
T (n= 47)	2 (4.3%)
D (n= 28)	5 (17.9%)
S (n= 178)	21 (11.8%)
Rs (n= 67)	6 (9.0%)
Ra (n= 133)	15 (11.3%)
Rb (n= 239)	14 (5.9%)
P (n= 28)	1 (3.6%)
total (n= 820)	74

Table 2 Number of patients with liver metastasis by macroscopic type

macroscopic type	No. of patients
0 (n= 58)	0 (0%)
1 (n= 23)	0 (0%)
2 (n= 482)	43 (8.9%)
3 (n= 232)	28 (12.1%)
4 (n= 6)	1 (16.7%)
5 (n= 19)	2 (10.5%)
total (n= 820)	74

みると、肝転移症例では 84.9 ± 18.1 (平均 $\pm$ 標準偏差)%であるのに対して、非肝転移症例では $72.6 \pm 25.8\%$ であり、肝転移症例では有意に高率であった ($p < 0.001$) (Table 3).

4. 大腸癌の組織型と肝転移

大腸癌の組織型では515例が高分化腺癌を示したがそのうち52例 (10.1%) に肝転移が認められた。中分化腺癌では208例中18例 (8.7%)、その他の組織型では97例中4例 (4.1%) に肝転移がみられたが、各組織型と肝転移との間には明らかな関係はみられなかった。また、高分化腺癌、中分化腺癌を示す分化型癌とそうでない低分化型癌に分けた場合でも、組織型と肝転移との間には有意な関係はみられなかった (Table 4).

5. 大腸癌の壁深達度と肝転移

大腸癌の深達度別にみると、固有筋層までにとどまっている症例 (m, sm, pm) には肝転移はみられな

Table 3 Circumference rate with tumor involving of the bowel lumen

liver metastasis	circumference rate
H (-) (n= 742)	$72.6 \pm 25.8\%$
H (+) (n= 74)	$84.9 \pm 18.1\%$
mean $\pm$ SD	

$P < 0.001$

Table 4 Number of patients with liver metastasis by histological type

histological type	No. of patients
well (n= 515)	52 (10.1%)
mod (n= 208)	18 (8.7%)
others (n= 97)	4 (4.1%)
total (n= 820)	74

well : well differentiated adenocarcinoma
mod : moderately differentiated adenocarcinoma

Table 5 Number of patients with liver metastasis by depth of invasion

depth of invasion	No. of patients
m (n= 19)	0 (0%)
sm (n= 41)	0 (0%)
pm (n= 90)	0 (0%)
ss, a ₁ (n= 74)	3 (4.1%)
s, a ₂ (n= 528)	66 (12.5%)
si, ai (n= 68)	5 (7.4%)
total (n= 820)	74

かった。ss, a₁症例では74例中3例 (4.1%) に肝転移がみられ、s, a₂症例では12.5% (528例中66例) と肝転移率が上昇した。しかし統計学的有意差は認めなかった (Table 5).

6. 大腸癌のリンパ節転移と肝転移

リンパ節転移陰性416例では8例 (1.9%) のみに肝転移がみられたのに対して、リンパ節転移陽性404例では66例 (16.3%) であり、有意に高率であった ($p < 0.005$)。またリンパ節転移陽性程度が高くなるほど、肝転移率も増加した (Table 6).

Table 6 Number of patients with liver metastasis by lymph node involvement

lymph node involvement	No. of patients
n (-) (n= 416)	8 (1.9%)
n (+) (n= 404)	66 (16.3%)
n ₁ (n=232)	35 (15.1%)
n ₂ (n=124)	21 (16.9%)
n ₃ (n= 40)	7 (17.5%)
n ₄ (n= 8)	3 (37.5%)
total (n= 820)	74

Table 7 Number of patients with liver metastasis by lymph vessel invasion

lymph vessel invasion	No. of patients
ly (-) (n= 363)	16 (4.4%)
ly (+) (n= 457)	58 (12.7%)
ly ₁ (n=234)	23 (9.8%)
ly ₂ (n=131)	17 (13.0%)
ly ₃ (n= 92)	18 (19.6%)
total (n= 820)	74

Table 8 Number of patients with liver metastasis by venous invasion

venous invasion	No. of patients
v (-) (n= 634)	39 (6.2%)
v (+) (n= 186)	35 (18.8%)
v ₁ (n=103)	13 (12.6%)
v ₂ (n= 56)	14 (25.0%)
v ₃ (n= 27)	8 (29.6%)
total (n= 820)	74

7. 大腸癌のリンパ管侵襲と肝転移

リンパ管侵襲陰性例では363例中16例(4.4%)に肝転移がみられたのに対して、リンパ管侵襲陽性例では457例中58例(12.7%)と明らかに高率であった($p < 0.005$)。またリンパ管侵襲陽性程度が高くなるほど、肝転移率も増加した(**Table 7**)。

8. 大腸癌の静脈侵襲と肝転移

静脈侵襲陰性例では634例39例(6.2%)に肝転移がみられ、静脈侵襲陽性例の肝転移率18.8%(186例中35

Table 9 Number of patients with liver metastasis by peritoneal disseminating metastasis

peritoneal disseminating metastasis	No. of patients
P (-) (n= 776)	59 (7.6%)
P (+) (n= 44)	15 (34.1%)
P ₁ (n= 19)	9 (47.4%)
P ₂ (n= 17)	2 (11.8%)
P ₃ (n= 8)	4 (50.0%)
total (n= 820)	74

Table 10 Number of patients with liver metastasis by nuclear DNA ploidy pattern

nuclear DNA ploidy pattern	No. of patients
diploid (n= 203)	13 (6.4%)
aneuploid (n= 174)	9 (5.2%)
total (n= 377)	22

例)に比べて有意に低率であった($p < 0.005$)。また静脈侵襲陽性程度が高くなるほど、肝転移率も増加し、v₁症例とv₂症例の肝転移率の間には有意な上昇をみた($p < 0.05$)(**Table 8**)。

9. 大腸癌の腹膜播種性転移と肝転移

腹膜播種性転移別にみると、腹膜播種性転移陰性例の肝転移率は7.6%(776例中59例)であるのに対して、腹膜播種性転移陽性例では34.1%(44例中15例)であり、明らかに高率であった($p < 0.005$)(**Table 9**)。

10. 核 DNA ploidy pattern と肝転移

大腸癌の核 DNA ploidy pattern 別に肝転移をみると、diploid 型を示した症例では203例中13例(6.4%)、aneuploid 型症例では174例中9例(5.2%)に肝転移がみられ、核 DNA ploidy pattern と肝転移との間には明らかな関係はなかった(**Table 10**)。しかし、肝転移症例22例のうちで転移巣の核 DNA ploidy pattern も測定しえた13例では、**Table 11**に示したように原発巣と転移巣の核 DNA ploidy pattern を比較すると、原発巣ではdiploid 型は6例、aneuploid 型は7例であったのに対して、転移巣では全例がaneuploid 型を示した。

Table 11 Nuclear DNA ploidy pattern of primary and its liver metastatic lesion

nuclear DNA ploidy pattern	primary lesion	metastatic lesion
diploid	6	0
aneuploid	7	13

考 察

大腸癌の肝転移は予後を左右する重要な因子である。近年、肝転移に関しては、化学療法、手術療法などにより、予後の向上が期待できるようになり³⁾、切除可能な肝転移症例に対して行われている肝切除後の成績も比較的良好であると報告されている⁴⁾。しかし、実際には切除不能の肝転移症例が多く、切除可能な時期での肝転移巢の発見が望まれる。

大腸癌手術例の同時性肝転移の頻度は欧米では Oxley ら⁵⁾は17.5%、Bengtsson ら⁶⁾は16.1%、本邦では岡島ら⁷⁾の14.7%、神田ら⁸⁾12.3%、小田ら⁹⁾12.5%など、10~20%前後の報告がある。今回のわれわれの検討では9.0%とやや低率であるが、これは大腸癌切除症例を対象としたためであり、非切除例も含めた932例ではその11.8%の症例に肝転移がみられており、諸家の報告とはほぼ一致した。肝転移大腸癌症例の年齢は岡島ら⁷⁾、神田ら⁸⁾、小田ら⁹⁾は統計学的に差をみていないが非転移症例より1~2歳若いと報告し、これは若年例に進行程度の進んだものが多いためであるとしている。しかし自験例では転移症例と非転移症例の平均年齢はほぼ同じで、性差もみられなかった。

占居部位別に肝転移をみると、横行結腸、S状結腸、直腸S状部は腹腔内での運動性が大きいので、癌細胞の静脈内への進入が増強されるので、肝転移の頻度が高いといわれている³⁾が、自験例ではそのような傾向はみられず、大腸癌の占居部位と肝転移との間には一定の関係は認められなかった。しかし、Rb、Pの肝転移率は5.9%、3.6%と他の部位に比べてやや低かった。これは同部の静脈血が門脈へ流入する以外に、大循環へ環流するという解剖学的な特徴によるものと思われる。神田ら⁸⁾も同様の見解を述べている。

肉眼分類との関係では、自験例においては表在型、腫瘤型には肝転移はみられず、潰瘍型、浸潤型にみられ、肝転移の危険因子の1つと考えられた。潰瘍型の

なかでは2型が3型に比べて高率に肝転移を起こすと報告されている⁷⁾⁹⁾が、自験例ではその傾向はみられなかった。癌腫の大きさとの関係では高橋ら¹⁰⁾は環周率が肝転移の有無を予測するのに参考となると述べているが、自験例でも肝転移を有する大腸癌の環周率は平均84.9%で、非肝転移症例の72.6%に比べて有意に高率であり、癌腫の環周率は肝転移の危険因子の1つと思われた。

組織型との関係では、その大部分が分化型癌であるため、組織型別の検討は難しいが、組織型と肝転移との間には明らかな関係はみられなかった。

壁深達度との関係では、ss、a₁より深い症例に肝転移が多いといわれており⁷⁾⁸⁾¹¹⁾、自験例でも同様の成績であった。しかし、sm症例、pm症例でも肝転移例の報告⁸⁾⁹⁾があることは注意すべきであろう。

リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲との関係では、その陰性例に比べて陽性例では明らかに肝転移が多く、陽性例の中でも陽性程度の増加とともに肝転移率も増加する傾向がみられ、諸家の報告⁷⁻⁹⁾と一致した。このなかでは静脈侵襲が最も大きい χ^2 値を示しており、肝転移におよぼす影響が最も大きいと思われた。大腸癌での静脈侵襲と肝転移との高い相関については多くの報告¹²⁾¹³⁾がみられるが、HE染色では静脈侵襲の陽性率が低いといわれ¹¹⁾、また静脈侵襲の程度は大腸癌取扱い規約¹⁾で規定されているが、検索者の主観によることが多いため、より正確で客観的な検索方法が必要とされる。Minsky ら¹⁴⁾は弾性線維染色を行うことにより、諸富ら¹⁵⁾は血管内皮の第VIII因子関連抗原を染色することにより、また松田ら¹¹⁾はラミニンを免疫学的に染色することによって、より正確な静脈侵襲の程度が判定できると述べている。また船田ら¹⁶⁾や志田ら¹⁷⁾は静脈侵襲を大腸壁の各層別に分けて検討することが重要であると述べ、漿膜下の静脈侵襲が肝転移に最も関係しているとしている。その他客観的な方法として、松田ら¹¹⁾、船田ら¹⁶⁾、雷¹⁸⁾は静脈侵襲を程度で示すのではなく、侵襲静脈の個数によって分類している。

腹膜播種性転移との関係についても肝転移との間に有意な関係にある。このように大腸癌の肉眼分類、環周率、壁深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲および腹膜播種性転移は肝転移と関係のあることには疑いないが、1つの因子について進行した症例では、他の因子についても進行した症例が多く、これらの因子が互いに独立しているとはいえない。また、こ

これらの病理学的因子は標本を採取した時点での所見(時間的悪性度)であるため、癌腫が持っている本来の悪性度を示す指標を用いて、肝転移をきたしやすい危険因子を探す必要があると思われる。そのような指標として最近核 DNA ploidy pattern や oncogene の増幅が注目されている¹⁹⁾。自験例で検討した核 DNA ploidy pattern と肝転移との関係については明らかな相関はみられず、核 DNA ploidy pattern は大腸癌の肝転移を予測する因子とはなりえないと考えられた。しかし、肝転移巢の核 DNA ploidy pattern は、原発巣が diploid 型でも aneuploid 型でも、全例 aneuploid 型を示したが、内野ら²⁰⁾も20例の大腸癌肝転移巢で、18例(90%)が aneuploid 型を示し、荒木²¹⁾も11例の直腸癌肝転移巢のすべてが aneuploid 型であったと述べているのと同じ成績であった。このように肝転移巢では原発巣に比べて aneuploid 化を示すことが多いが、この機序については明らかではない。ただ当教室での大腸癌の検討では aneuploid 型は静脈侵襲陽性例に多いという結果²⁾から、aneuploid の癌細胞は血行性に転移しやすく、肝に着床しやすいとも考えられる。しかし、中村ら²²⁾は癌腫の特性はその発育臓器や発育環境によって大きく変化すると報告していることから、肝臓という転移の場が転移巢の aneuploid 化を促進するという可能性も考えられる。また、荒木²¹⁾が述べているように肝転移巢の中で多様性の獲得、適応、調節ならびに淘汰の過程が時間の経過ともに継続し、これらの現象が ploidy pattern に反映し、aneuploid 化する可能性も否定できない。これらの点の解明は大腸癌の肝転移機序の一端を明らかにすると思われ、今後の検討が期待される。

肝転移を術前に診断することは各種の画像診断法を用いればある程度可能である²³⁾。特に最近の超音波検査はその簡便さや安全性からきわめて有用である²⁴⁾。しかし画像診断法でもとらえられない程度の肝転移に対する治療はより効果的であり、それには肝転移をきたしやすい因子を有する大腸癌の特徴を把握し、適切な治療方針を決定することが重要であると思われた。

結 語

18年間に当教室で切除した大腸癌820例中の同時性肝転移症例74例について、臨床病理学的特徴を検討し、以下の結果を得た。

1) 癌腫の肉眼分類では表在型、腫瘤型には、壁深達度では pm より浅い症例には肝転移はみられなかった。

2) 癌腫の環周率では肝転移症例は非肝転移症例に比べて有意に大きかった。

3) リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、腹膜播種性転移陽性例の肝転移率は陰性例に比べて有意に高率であった。

4) 大腸癌の核 DNA ploidy pattern と肝転移の間には明らかな関係はみられなかった。しかし原発巣と転移巢の核 DNA ploidy pattern を比較すると、原発巣の核 DNA ploidy pattern にかかわらず転移巢では全例 aneuploid 型を示した。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：臨床・病理。大腸癌取扱い規約，改訂第4版，金原出版，東京，1987
- 2) 西森武雄：核 DNA ploidy pattern および細胞動態からみた大腸癌の悪性度に関する研究，大阪医学会誌 39：141—160，1990
- 3) 高橋 孝：肝転移とその対策，日臨 46：402—409，1988
- 4) 洲之内広紀，武藤徹一郎，長島郁雄他：肝転移を伴う大腸癌の手術，外科診療 30：931—938，1988
- 5) Oxley EM, Ellis H：Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. Br J Surg 56：149—152，1969
- 6) Bengtsson G, Carlsson G, Hofström L, et al：Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. Am J Surg 141：586—589，1981
- 7) 岡島邦雄，原 章倫：大腸癌肝転移症例の臨床病理学的検討，消外 10：803—808，1987
- 8) 神田 裕，蜂須賀喜多男，山口晃弘他：肝転移を有する大腸癌の臨床病理学的特徴，外科 50：173—175，1988
- 9) 小田奈芳紀，更科広美，斉藤典男他：大腸癌肝転移症例の臨床病理学的特徴，日消外会誌 23：2251—2255，1990
- 10) 高橋 孝，古島 薫，高橋知之他：肝転移，肝再発を来す因子とその予防対策，日臨 39：2150—2157，1981
- 11) 松田泰次，船井貞往，安富正幸：大腸癌肝転移の防止対策，外科 51：903—913，1989
- 12) 小西文雄：大腸癌の静脈侵襲に関する臨床病理学的研究，日消病会誌 80：1599—1609，1983
- 13) 飯島俊秀：血管造影による結腸癌の静脈侵襲診断と肝転移の予測，日外会誌 88：1452—1456，1987
- 14) Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al：Poten-

- tially curative surgery of colon cancer: The influence of blood vessel invasion. J Clin Oncol 6: 119—127, 1988
- 15) 諸富立寿, 白水和男, 磯本浩晴他: 大腸癌の脈管侵襲判定への第Ⅷ因子関連抗原の応用, 日本大腸肛門病会誌 38: 355—358, 1985
- 16) 船田信顕, 岡部 聡, 前田義治他: 大腸癌における血管侵襲—予後と関連づける切り札の実際—, 病理と臨 6: 911—919, 1988
- 17) 志田晴彦, 久保琢自, 坂本昌義他: 大腸癌の漿膜下静脈侵襲と肝転移に関する臨床病理学的研究, 日外会誌 82: 277—283, 1981
- 18) 雷 金溪: 大腸癌に於ける静脈侵襲に関する臨床病理学的研究, 福岡医誌 70: 491—512, 1979
- 19) Soybel DI, Bliss DP Jr, Wells SA Jr: Colon and rectal carcinoma. Curr Probl Cancer 11: 259—363, 1987
- 20) 内野純一, 西田 修, 近藤征文他: 大腸癌の肝転移, 手術 43: 1707—1714, 1989
- 21) 荒木靖三: Flow cytometry による直腸癌細胞核 DNA 量測定に関する研究—DNA ploidy pattern と臨床病理学的所見および術後遠隔成績との関連についての検討—, 日外会誌 90: 1965—1975, 1989
- 22) 中村 毅, 多淵芳樹, 斉藤洋一: 癌腫の発育進展に及ぼす発育環境の影響—発育環境による癌腫の悪性度の相違—, 日外会誌 89: 206—214, 1988
- 23) 島野高志, 森元秀起, 後藤満一他: 肝転移症例の治療方針, 外科治療 62: 317—322, 1990
- 24) 西森武雄, 西野裕二, 金 義哲他: 転移性肝癌の超音波所見—自験例210例の検討—, 日臨外医会誌 50: 50—59, 1989

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF COLORECTAL CANCER WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASIS

Takeo NISHIMORI, Masahiro OKUNO, Teruyuki IKEHARA, Masayoshi NAGAYAMA, Kyoichi TOGO,
Mitsugu KAWAGUCHI, Toyoshi SOGABE and Kaoru UMEYAMA
First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Study of 74 colorectal cancers with synchronous liver metastasis out of 820 colorectal cancers resected in our institute was performed to evaluate their clinicopathological findings. There was no relationship between liver metastasis and age, sex, location of tumor, and histological type of tumor. Cases of macroscopic type-1 and type-2 and cases with invasion but not penetrating the muscularis propria had no liver metastasis. The circumference rate with tumor involving of the bowel lumen with liver metastasis was significantly higher than that without liver metastasis. In lymph node involvement, lymph vessel invasion, venous invasion, and peritoneal disseminating metastasis, their negative cases had lower liver metastatic rate than positive cases. Nuclear DNA ploidy pattern of the primary tumors had no relation to the incidence of liver metastasis.