原 著

結腸癌の術後累積 5 年生存率に関する臨床病理学的因子

北海道大学第 1 外科 (主任: 内野純一教授), 札幌厚生病院外科*

増 子 佳 弘 波江野 力 東 常 規*

高 橋 典 彦 後藤田 昭 彦 大 江 成 博*

高 橋 雅 俊 長谷川 紀 光* 内 野 純 一

結腸癌の予後推測因子を解析するために, 1977年から1990年までに切除された結腸単発進行癌を対象として, Kaplan-Meier 法による累積 5 年生存率 (5 生率) に関する臨床病理学的因子を比較検討した。臨床的因子として性・年齢・Hb 値・CEA 値, 病理学的因子としては大腸癌取り扱い規約の諸項目を選択した。

その結果, 臨床的因子としては CEA 値 ($p < 0.005$), 肉眼病理学的因子としては肉眼型, N・S 因子および Dukes 分類, 組織病理学的因子としては癌の深達度, n, v 因子がそれぞれ 5 生率と有意に強く関連していた。また, 癌存在部位を左右に分けたところ, 左側結腸癌の 5 生率が有意 ($p < 0.01$) に良好であった。

以上の結果は, 結腸癌の予後に癌の浸潤様式や局在部位の相違が深く関係していることを示している。すなわち, 診断および癌細胞の生物学的行動に関し解決すべき問題が残されている。

索引用語: 大腸癌 5 年生存率, 大腸癌予後因子

緒 言

癌死因別分類において大腸癌の占める割合は近年著増してきた。長い管腔臓器である大腸内の癌は, その存在部位あるいは進展状況によって手術を中心とする治療法に変遷があつてしかるべきであると考えられる。それには大腸癌の予後推測因子が臨床病理学的に解明されている必要性があるものと考えられる。当科における結腸単発進行癌は352例で, 累積 5 年生存率 (5 生率) は61.09%であった。これらの症例を対象として, 臨床病理学的に 5 生率に関与する因子について検討した。

予後推測因子は手術および後療法において過不足ない患者管理の方策を教えてくれるものであり, 大腸癌の基礎的研究に重要な指針を与えてくれるものと考えられる。さらに左右別結腸癌の 5 生率にも有意差が認められ, これについても考察した。

対象と方法

1977年より1990年までの14年間に札幌厚生病院外科で切除された結腸単発進行癌352例を対象に, 術後 5 生

率を以下の項目に従って比較検討した。臨床的因子として性別, 年齢, 術前検査値 (Hb, CEA 値) を選択した。肉眼および組織病理学的因子は, 大腸癌取り扱い規約¹⁾に基づいて決定した。すなわち, 肉眼病理学的因子として腫瘍肉眼型, 腫瘍局在部位, 腫瘍最大径, 腫瘍環周率, 手術時所見 (リンパ節転移, 漿膜浸潤) および Dukes 分類を選択した。組織病理学的因子として織型, 壁深達度, リンパ節転移, リンパ管侵襲, および静脈侵襲を選択した。さらに肉眼的 Stage 分類および組織学的 stage 分類による 5 生率も比較検討した。5 生率は Kaplan-Meier 法により算定し, 有意差検定は一般化 Wilcoxon 検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

(1) 臨床的因子

1) 性別: 男性は173例で 5 生率64.63%, 女性は179例で57.55%であり, 両群間に発症率および 5 生率ともに有意差は認めなかった。

2) 年齢: 年齢の平均は60歳であり, 60歳未満と以上の 2 群に分けて年齢因子を比較検討した。60歳未満は164例で 5 生率63.28%, 60歳以上は188例で58.69%で,

Table 1 5-Year Survival Rates According to the Location of the Colon Cancers

Site of Tumor	No. of Patients	5-Year Survival(%)	
Cecum	41	47.31	p<0.05
Ascending colon	85	58.42	
Transverse colon	44	54.36	
Descending colon	20	66.86	
Sigmoid colon	162	67.40	

両群間に有意差は認めなかった。

3) 術前検査値(Hb, CEA 値): 術前検査値のうち貧血の程度を表す Hb 値と、腫瘍マーカーの一つである CEA 値について調べた。Hb 値の平均は11.8g/dl であり、11.8g/dl 以上の5生率は68.05%, 11.8g/dl 未満は58.80%と Hb 値が低いものに予後不良の傾向であったが有意差は認めなかった。当院の CEA の正常値上限は2.5ng/ml であり、2 倍の5.0ng/ml で2群にわけると、5.0ng/ml 未満の5生率は73.98%, 5.0ng/ml 以上は38.08%と CEA 値が高い群で有意に予後不良であった ($p<0.005$)。

(2) 肉眼病理学的因子

1) 腫瘍存在部位 (Table 1): 結腸癌をそれぞれ盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸およびS状結腸に分けて5生率を比較すると、S状結腸が67.40%と最も予後良好で、盲腸が47.31%と最も予後不良であった。S状結腸と盲腸 ($p<0.05$)、S状結腸と横行結腸 ($p<0.05$) の間にそれぞれ有意差がみられた。次に手術時のリンパ節郭清の主幹動脈に従い、主として上腸間膜動脈の血行支配を受けている盲腸から横行結腸までを右側、下腸間膜動脈の支配を受けている下行結腸とS状結腸を左側として2群に分けると、右側結腸は170例で5生率54.57%, 左側結腸は182例で67.36%であり、右側結腸が有意に予後不良であった ($p<0.01$) (Fig. 1)。

2) 腫瘍肉眼型 (Fig. 2): 腫瘍肉眼型のうち1型は19例で5生率91.67%と最も予後良好であり、2型は305例と最多であったが5生率は61.72%であった。3型は21例で5生率は34.19%と最も予後不良であった。4型は経験しなかった。1型と2型 ($p<0.05$)、2型と3型 ($p<0.01$) の各群間にそれぞれ有意差を認めた。

3) Dukes 分類 (Fig. 3): Dukes 分類に分けて5生率をみると、Dukes A は21例で100.00%と予後は極めて良好であった。Dukes B は142例で88.16%, Dukes C は135例で53.26%, Dukes D は53例で7.78%であ

Fig. 1 Cumulative survival rate according to the difference of the primary sites in the colon cancers: right side and left side. (Kaplan-meier method)

Fig. 2 Cumulative survival rate according to the macroscopical appearance of the colon cancers.

Fig. 3 Cumulative survival rate according to the difference of the Dukes-stage.

た。Dukes B と Dukes C ($p<0.001$)、Dukes C と Dukes D ($p<0.001$) の間でそれぞれ有意差を認めた。

4) 腫瘍最大径: 腫瘍最大径5.0cm 以上とそれ未満の2群に分けて比較した。5.0cm 未満の5生率は67.94%, 5.0cm 以上は57.84%であり、腫瘍径が大きいものが予後不良の傾向にあったが有意差は認めな

かった。

5) 腫瘍冠周率：腫瘍冠周率による予後の相違をみるため、1/4周づつ4群に分けて5生率を比較検討したが有意差は認めなかった。全周と全周未満の2群に分けると全周未満の群の5生率が65.81%であるのに対し、全周の群では52.02%と有意に ($p < 0.05$) 予後不良であった。

6) 肉眼的リンパ節転移 (Table 2)：肉眼的リンパ節転移の程度により5生率を比較検討した。肉眼的リンパ節転移を認めないN0は77例で5生率は85.32%と最も予後良好であったが、N1は150例で64.54%、N2は74例で63.00%、N3は23例で27.32%、N4は17例で5年生存例を認めなかった。N1とN2の間には有意差を認めなかったが、N2とN3の間で有意差 ($p < 0.001$) を認めた。さらにN0とN(+)に分けて比較すると、N(+)群の5生率は56.257%であり有意 ($p < 0.005$) に予後不良であった (Fig. 4)。

7) 肉眼的漿膜浸潤：肉眼的漿膜浸潤の程度により5生率を比較検討した。S0が37例で5生率87.38%と

最も予後良好であったが、S1は57例で62.84%、S2は195例で35.89%、S3は61例で44.07%であった。S2とS3の間で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。漿膜因子をさらにS1までの群とS2以上の2群に分けると、S1までの群は5生率70.22%、S2以上の群は58.36%であり有意差 ($p < 0.05$) を認めた。

(3) 病理組織学的因子 (Table 3)

1) 組織型：高分化型腺癌 (well) が193例と最も多く5生率は69.63%であった。中分化型腺癌 (mod) は125例で50.83%、低分化型腺癌 (por) は12例で35.00%、粘液癌 (muc) は19例で69.93%であった。高分化型腺癌と中分化型腺癌の間において有意差 ($p < 0.01$) を認めた。

2) 組織学的壁深達度：pmが25例で5生率93.75%と最も予後良好であったが、ss, a1が151例で70.13%、s, a2が135例で56.03%、si, aiが41例で38.28%であった。s, a2とsi, aiの間で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。

Table 3 5-Year Survival Rates According to Pathological Findings

	No. of Patients	5-Year Survival (%)
Histology		
well	193	69.63
mod	125	50.83
por	12	35.00
muc	19	69.93
Depth of tumor		
pm	25	93.75
ss, a1	151	70.13
s, a2	135	56.03
si, ai	41	38.23
Lymph node		
n0	166	83.33
n1	90	53.00
n2	46	46.47
n3	16	16.83
Lymphatic invasion		
ly0	207	70.39
ly1	72	70.19
ly2	41	33.28
ly3	32	17.86
Vessel invasion		
v0	203	73.05
v1	88	50.34
v2	40	41.96
v3	12	0.00

well : well differentiated adenocarcinoma
 mod : moderately differentiated adenocarcinoma
 por : poorly differentiated adenocarcinoma
 muc : mucinous adenocarcinoma

Table 2 5-Year Survival Rates According to Macroscopical N and S-factors

	No. of Patients	5-Year Survival (%)
N 0	77	85.32
N 1	150	64.54
N 2	74	63.00
N 3	33	27.32
N 4	17	0.00
S 0	37	87.38
S 1	57	62.84
S 2	195	35.89
S 3	61	44.07

Fig. 4 Cumulative survival rate according to presence or absence of the macroscopical lymphnode metastasis.

Fig. 5 Cumulative survival rate according to presence or absence of the pathological lymphnode metastasis.

さらに pm, ss, a1 と s, a2, si, ai の 2 群に分けると, pm, ss, a1 は 176 例で 73.09%, s, a2, si, ai は 176 例で 52.26% と ss, a1 までの群は有意 ($p < 0.001$) に予後良好であった。

3) 組織学的リンパ節転移: n0 は 166 例で 5 生率 83.33% と最も予後良好であったが, n1 は 90 例で 53.00%, n2 は 46 例で 46.47%, n3 は 16 例で 16.83%, n4 は 17 例で 8.00% であった。n0 と n1 ($p < 0.001$), n2 と n3 ($p < 0.05$) の間でそれぞれ有意差を認めた。さらに n0 と n(+) に分けて比較すると, n(+) は 169 例で 5 生率は 42.22% と有意 ($p < 0.001$) に予後不良であった (Fig. 5)。

4) リンパ管侵襲: ly0 が 207 例と最も多く 5 生率は 70.39% であった。ly1 は 72 例で 70.19% であり ly0 とほぼ同様の 5 生率であった。ly2 は 41 例で 33.28%, ly3 は 32 例で 17.86% であり ly2 と ly3 の間で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。

5) 静脈侵襲: v0 は 203 例で 5 生率 73.05%, v1 は 88 例で 50.34%, v2 は 40 例で 41.96%, v3 は 12 例で 5 年生存例は認めなかった。v0 と v1 ($p < 0.05$), v1 と v2 ($p < 0.05$), v2 と v3 ($p < 0.005$) の間でそれぞれ有意差を認めた。V+ 群全体での 5 生率は 41.67% であり v0 に対して有意 ($p < 0.00001$) に予後不良であった。

(4) Stage 別による 5 生率 (Table 4)

大腸癌取り扱い規約による肉眼的進行程度, 組織学的進行程度に分けて 5 生率をみた。肉眼的進行程度で Stage I は 15 例で 5 生率 100%, Stage II は 60 例で 89.30%, Stage III は 133 例で 75.89%, Stage IV は 70 例で 67.59%, Stage V は 74 例で 5.37% であった。Stage IV と Stage V の間で有意差 ($p < 0.001$) を認

Table 4 5-Year Survival Rates According to the Macroscopical Stage and the Pathological stage

	No. of Patients	5-Year Survival (%)
Macroscopical Stage		
I	15	100.00
II	60	89.39
III	133	75.89
IV	70	67.59
V	74	5.37
Pathological Stage		
I	21	100.00
II	133	90.40
III	77	71.04
IV	45	48.73
V	75	5.56

$p < 0.001$

$p < 0.05$

$p < 0.05$

$p < 0.005$

めた。

次に組織学的進行程度についてみると stage I は 21 例で 5 生率 100%, stage II は 133 例で 90.40%, stage III は 77 例で 71.04%, stage IV は 45 例で 48.73%, stage V は 75 例で 5.56% であった。stage II と stage III ($p < 0.001$), stage III と stage IV ($p < 0.05$), stage IV と stage V ($p < 0.001$) の間でそれぞれ有意差を認めた。

考 察

本邦の死因別分類で癌がその首座を占めて久しいが, 結腸癌の罹患率は著増しつつあり, 来世紀初頭には粗罹患率で第 3 位を占めると考えられている²⁾。比較的予後良好と考えられている大腸癌も, その腫瘍存在部位, 腫瘍進展状況によって予想される予後は様々に異なる。最近では予後因子として, 癌遺伝子産物や DNA の解析などを使った報告も数多く見られる^{3,4)}。しかしこれらは特異性に関して解決されるべき問題は多く, 広く臨床応用する段階には至っていないのが現状である。当科に蓄積された症例をもとに, 特に結腸癌について, 術前後のそれぞれに予後を推測する指標がないか, 大腸癌取り扱い規約の項目を中心に臨床病理学的に 5 生率を比較検討した。

術前の臨床的予後推測因子として, 性別, 年齢および術前検査値 (Hb, CEA 値) について検討した。女性の 5 生率は男性に比較して低値であったが有意差は認めず, 年齢も 5 生率に關与していなかった。他の報告^{5,6)}でもこれらの項目では差を認めず, 結腸癌の 5 生率に性, 年齢の關与はないものと考えられる。術前検査値のうち, 腫瘍の進行が貧血を亢進せしめる可能性を検討するために Hb の平均値で 2 群に分けて比較したが, 統計学的な有意差は認めなかった。しかし Hb の

低い群では5生率が低い傾向がみられ出血と癌浸潤、深達度との関連が示唆された。術前腫瘍マーカーのCEA値が高い症例では、5生率は有意に不良であり、CEA産生結腸癌においては局所再発および肝、肺への遠隔転移の有無について嚴重にフォローしなければならないことが判明した。

腫瘍局在部位について論じるとき、右側と左側に分けた報告はよく行われてきた。しかしどこで右側と左側に分けるかについては報告者により異なる^{7)~9)}。われわれの施設では手術時におけるリンパ郭清の主幹動脈に従い、上腸間膜動脈方向を主幹動脈とする盲腸から横行結腸までを右側、下腸間膜動脈方向を主幹動脈とする下行結腸とS状結腸を左側とし2群に分けた。結果は右側結腸癌は左側に比べて有意に予後不良であった。右側結腸癌は他の部位の大腸癌と一部生物学的特徴が異なり進行例が多いという報告も見られる⁷⁾。症状についても左側結腸癌は血便などが比較的早期に出現するのに対して、右側結腸癌では腹痛や貧血の症状が前景に立つことが多いとされている⁷⁾⁸⁾。当科の症例でも右側結腸癌は左側に比べて血便などの症状発現が遅く、貧血を伴う進行例が多かった。しかしながら、Hanochら⁹⁾は右側結腸癌も左側と比較して予後不良の事実はなく、むしろ予後には組織型とDukes stageが関与していると報告した。症状出現前に発見された右側結腸癌症例は予後が悪くないという報告もみられる¹⁰⁾。以上の矛盾する結果は必ずしも同一stageに立った検討ではないが、同じ結腸癌といえども局在部位によって予後に差をもたらす可能性を示唆している。この相違が解剖学的理由によるものかあるいは細胞生物学的理由によるものかは不明であるが、組織型および微小浸潤様式の差から後者の可能性が考えられる。

腫瘍肉眼型別では1型が最も予後良好であり、2型、3型の順で予後不良であった。肉眼型は腫瘍進展様式や腫瘍進行状況を反映しており、術前に肉眼型により予後を推測することが可能と思われる。

腫瘍最大径、腫瘍冠周率では、全周性の症例は全周未満の症例に比べて有意に予後が悪かった。腸管閉塞と緊急手術が最も予後を左右する因子であるという報告もあり¹¹⁾、全周性か否かは進行癌と相関していると考えられるから、ある程度の予後推測因子になるものと思われる。

肉眼的リンパ節転移と肉眼的漿膜浸潤では、N(+)群とS2以上の群は有意に予後不良であり、NおよびS

因子は予後推測因子になると思われる。

病理組織所見は予後と最もよく相関した因子であると考えられる。組織学的壁深達度でss, a1までの症例、組織学的リンパ節転移ではn0の症例が有意に予後良好であった。特に静脈侵襲は、v0, v1, v2, v3のそれぞれの間で有意差を認め、v(+)群全体での5生率はv0に比べて有意に予後不良であった。この結果は病理組織所見の中でも静脈侵襲が予後を最もよく反映している因子であることを示している。

総合的な予後判定のために大腸癌取り扱い規約は肉眼的進行程度、組織学的進行程度およびDukes分類を掲げている。これらの項目は複数の所見を考慮しているため、より正確に予後を推定することができると考えられる。われわれの検討では組織学的進行程度とDukes分類が、5生率との間に有意な相関性を持つことが認められ、術後の予後推定に有用と思われた。

予後を推定する因子についてはいくつかの報告がみられ、太田ら⁵⁾によると、術前、術中を通して大腸癌の予後を予測する因子として、リンパ節転移の程度と深達度をあげて、結腸癌では深達度の影響が強いとしている。Korenagaら⁶⁾は、リンパ節転移、リンパ管侵襲、血管侵襲、腹膜汎種の有無、Dukes stageと腸管閉塞の有無が有意であったとしている。Francesco Crucittiら¹¹⁾は、腸管閉塞と緊急手術が最も有意な予後因子であったとし、Vegitating grows, Astler & Coller stage、腫瘍の粘膜下への広がり、リンパ節転移、同時性肝転移が病理組織学的に有意な因子であったとしている。Alfred M. Cohenら¹²⁾によると、リンパ節転移陽性大腸癌の検討の中で、転移リンパ節数、分化度、腫瘍局在部位、腫瘍のstage、腫瘍の大きさが有意な予後因子であったとしている。以上の如く報告者によって多くの予後因子が提唱されているが、癌深達度とリンパ節転移および静脈侵襲が主要因子と考えられる。われわれは臨床的にはCEA値が予後因子として重要であることを示したが、CEA産生腫瘍は細胞生物学的に、より悪性度が高いのかもしれない。これはまた組織型に反映するものと考えられる。肉眼病理学的因子としてDukes stageが予後因子として重要であることも示した。Dukes stageは癌深達度と関連を有しており、深達度の深い腫瘍はより進行した癌と推定されることより、リンパ節転移の頻度は高くかつ静脈侵襲の程度は大きくなるものと考えられる。すなわち組織病理学的因子としてのリンパ節転移および静脈侵襲因子が重要な事実との間には合理性が存在する

ことになる。

結 語

われわれの検討の結論として、術前に予後を推測することのできる因子としては、腫瘍存在部位、腫瘍肉眼型、CEA 値、術中では、肉眼的リンパ節転移の有無、肉眼的漿膜浸潤の有無、術後では組織学的リンパ節転移の有無と、腫瘍深達度、静脈侵襲、組織学的進行程度、Dukes 分類があげられる。特に静脈侵襲と Dukes 分類は予後を良く反映していた。また右側結腸癌の予後は相対的に予後不良であり、早期発見の努力が今以上に必要であると考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取り扱い規約。改訂第 4 版，金原出版，東京，1985
- 2) 津熊秀明，北川貴子，花井 彩他：がん罹患の将来の動向—西暦 2015 年までの全国値推計—。癌の臨 38：1—10，1992
- 3) 山口茂樹，大木繁男，城 俊明他：大腸癌における c-erbB-2 蛋白発現および脈管侵襲について。癌と化療 19：34—39，1992
- 4) 大森一吉：大腸癌肝転移における腫瘍核 DNA 量および c-erbB-2 癌遺伝子産物発現に関する研究—臨床病理学的所見および予後との関連。日外会誌 92：1469—1479，1991
- 5) 太田博俊，高橋 孝，畦倉 薫他：大腸癌の予後を左右する因子。Oncologia 20：42—48，1987
- 6) Korenaga D, Ueo H, Mochida K, et al：Prognostic factors in Japanese patients with colorectal cancer：The significance of large bowel obstruction—Univariate and multivariate analyses. J Surg Oncol 47：188—192，1991
- 7) 董 新舒，磨伊正義，荻野知己：右側結腸癌の臨床病理学的特徴に関する検討。癌の臨 35：1421—1428，1989
- 8) Vincent W, Carl L, Rashid A, et al：Comparison of right colon, left colon, and rectal carcinoma. Am Surg 52：504—509，1986
- 9) Hanoch K, Nahum W, David A, et al：Right and left colon carcinoma：A retrospective comparative study. J Surg Oncol 35：245—248，1987
- 10) Fegiz G, Barillari P, Ramacciato G：Right colon cancer：Long-term results after curative surgery and prognostic significance of duration of symptoms. J Surg Oncol 41：250—255，1989
- 11) Francesco C, Luigi S, Giovanni B, et al：Prognostic factors in colorectal cancer：Current status and new trends. J Surg Oncol 48(Suppl) 2：76—82，1991
- 12) Alfred M, Salvatore T, Frank C, et al：Prognosis of node-positive colon cancer. Cancer 67：1859—1861，1991

CLINICOPATHOLOGICAL FACTORS AFFECTING THE CUMULATIVE 5-YEAR SURVIVAL RATE OF COLON CANCERS AFTER SURGERY

Yoshihiro MASUKO, Tsutomu NAMIENO, Tsunemi HIGASHI*, Norihiko TAKAHASHI, Akihiko GOTOUDA, Narihiro OOE*, Masatoshi TAKAHASHI, Norimitsu HASEGAWA* and Jun-ichi UCHINO

First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

*Department of Surgery, Sapporo-Kosei General Hospital

To analyze prognostic factors for colon cancers, clinicopathological factors affecting the postoperative cumulative 5-year survival rate were investigated in patients with a single advanced colon cancer from 1977 to 1990. Sex, age and laboratory data, values of Hb and CEA were chosen as clinical factors, and various items written in General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum and Anus, were also employed as pathological factors. The 5-year survival rate was significantly and strongly correlated with value of serum CEA ($p < 0.005$) as a clinical factor, tumor appearance, N・S-factors and Dukes stage as macroscopically pathological factors, and cancer depth and microinvasion (n and v) as histopathological factors. When the prognosis was studied based on the difference of cancer-location, the 5-year survival rate was significantly ($p < 0.01$) better in the left sided location than in the right sided location. The above results show that the prognosis of colon cancers relates to a difference in the invasion mode and location of the cancer, which will present further problems to be resolved concerning the diagnostic approach and biological behaviour of cancer cells.