原 著

胃癌ステージ分類の問題点

—リンパ節転移個数分類はリンパ節転移程度の分類に変わりうるか—

千葉県がんセンター消化器外科

本 田 一 郎 渡 辺 敏 永 田 松 夫 藤 田 昌 宏

胃癌の進行程度（以下ステージ分類）は1993年の改訂で大幅に変更された。D4郭清を元にした新しいステージ分類は、一部の積極的な施設を除いて、運用は困難な状況にある。欧米では、D2郭清さえも疑問の声が出ている。本論文は現行、旧ステージ分類と、リンパ節転移の程度を、リンパ節転移個数に置き変えた旧ステージ分類とを比較検討した。転移個数を0個、1～5個、6～10個、11個以上の4群に分類し、旧ステージ分類のリンパ節転移程度として用い、3つのステージの累積生存率をみた。対象は、1,464例の切除例中、P0、H0で粘膜内癌（m）とt4症例を除いた879例である。累積生存率は全症例にて行った。現行分類はステージIII bとIV a間に有意差がない。多変量解析では、現行分類と転移個数を組み入れた旧ステージ分類に有意差が見られた。旧ステージ分類の転移程度の分類に変わり、リンパ節転移個数分類を採用してもよい時期に来ていると考える。

索引用語：胃癌、リンパ節転移個数、ステージ分類、累積生存率、多変量解析

はじめに

胃癌の進行程度分類（以下ステージ分類）は1993年の改訂¹⁾で大幅に変更された。特にリンパ節群分類と、リンパ節転移程度の変更が、ステージ分類の改訂に大きく反映されている。リンパ節転移程度の分類は、N4（+）の独立を認めた事で、従来²⁾のN（-）よりN3（+）、N4（+）以上の4段階分類から、N（-）よりN4（+）（腹腔外リンパ節転移陽性はM（+）として扱う）までの5段階となった。更にP1、H1の独立と、モザイク型を採用した事も影響して、新ステージ分類は4段階から7段階の複雑なものとなった。この新しいリンパ節転移程度の分類は、D4郭清を基本としたもので、その結果、日本の一部のアクティブな施設以外では、新分類の使用が困難な状況になりつつある。欧米ではD2郭清でさえ疑問の声が上がっており^{3,4)}、この複雑なリンパ節転移程度の分類を変えなり限り、胃癌取扱い規約は、日本の一部で使用される規約になってしまうだろう。リンパ節群分類は系統解剖学的部位、外科的リンパ節郭清による転移リンパ節の検索結果から人工的に決められた2次元の地図であり、実

際の3次元のリンパ節部位の状況とは相違があり、現実には術者により群内、群間のリンパ節部位の判定に差があることは周知の事実である。以前より観念的なリンパ節群分類にたいして、より客観的で単純な転移個数分類が論じられたが、多くの賛同を得るにはいたらなかった^{5)~9)}。今回、リンパ節転移個数を4段階にわけ、旧ステージ分類における転移程度の分類として採用し、現行、および旧ステージ分類と累積生存率を比較検討した。加えて、年齢、組織型、脈管侵襲を解析因子に加え多変量解析を行った。リンパ節転移個数分類を取り入れた旧ステージ分類は、現行ステージ分類には劣るが、リンパ節転移程度による旧ステージ分類に優る知見を得たので報告する。

対 象

1976年から1990年末までに切除された原発胃癌1,462例中、リンパ節転移程度を明確にするため、リンパ節転移の殆どないm癌、およびP1、H1以上、他臓器浸潤癌（t4）症例を除いた879例を検討の対象とした。累積生存率は全症例にて行っている。リンパ節郭清の程度は、D1郭清施行例89例（10.1%）、D2郭清667例（75.9%）、D3以上郭清例123例（14.0%）で90%以上の症例にD2郭清以上が行われた。改訂11版の治癒切除分

類によれば、絶対非治癒切除はなく、絶対治癒切除が590例(67.1%)、相対治癒切除が232例(26.4%)で、95%に治癒切除がなされ、相対非治癒切除は57例(5%)にすぎない。切除後のリンパ節は、手術後直ちに摘出、胃癌取扱い規約に準じて番号別に区分けし、10%ホルマリン溶液で固定し、最大径を通る割線(長軸一方向)の一切片にて組織学的検索を行った。

転移リンパ節個数は0個、1～5個、6～10個、11個以上の5個区切りの4群に分けて検討を行い、リンパ節転移程度、深達度、ステージ分類は胃癌取扱い規約改訂11, 12版により記載した。

結 果

1. リンパ節転移の状況(表1)

リンパ節の総郭清個数は29,359個であり、一症例あたりの平均郭清個数は33.4個で、最小郭清個数は15個、最大郭清個数は239個である。リンパ節転移総個数は2,837個、転移率(リンパ節転移症例/全症例)は44.5%、転移度(リンパ節転移総個数/リンパ節郭清総個数)は9.7%となっている。症例全体の平均転移個数は3.3個、リンパ節転移陽性症例の平均転移個数は7.3個で最小転移個数1個、最大転移個数は99個である。879例の転移個数別の分布を見ると、0個は488例(55.5%)、1～5個は226例(25.7%)、6～10個は78例(8.9%)、11個以上は87例(9.9%)である。

2. 転移リンパ節個数とリンパ節群分類の関係(表2)

転移リンパ節個数1～5個の226症例では、第1群リンパ節転移陽性症例は147例(65%)で、次いで第2群転移陽性が73例(32.3%)、第3群転移陽性が6例(2.7%)である。転移個数が6～10個の78例では、第1群転移陽性例が21例(25.6%)に減り、第2群転移陽性例が50例(64.1%)と増加し、更に第3群以上転

移陽性例も8例(10.3%)と多くなる。転移個数が10個以上の87例では、第1群転移陽性例は6例(6.9%)、第2群転移陽性は47例(54%)、第3群転移以上は34例(39.1%)となり、転移個数が増加すると、リンパ節群転移も上昇する傾向が見られた。

3. 転移リンパ節個数と深達度(表3)

リンパ節転移個数と深達度との関係を見ると、m癌を除いてはいるが、転移個数0個におけるt1は273例(56.2%)、t2は145例(29.7%)、t3は69例(14.1%)である。t1症例は転移個数が増えるに従って減少し、転移個数1～5個では23.5%に、6～10個では10.3%、11個以上は3.5%となる。逆にt3症例は転移個数が0個の時には14.1%であるが、1～5個では40.7%、6～10個では65.4%、11個以上になると82.9%と増加し、リンパ節転移個数と深達度とは正比例の関係にある事がわかる。

表2 Relationship between lymph nodal grouping and the number of nodes(P0, H0, excluding "m" and "t4")

number \ n	n(-)	n1(+)	n2(+)	n3(+)<	Total
0	488 (100.0)	0	0	0	488
1～5	0	147 (65.0)	73 (32.3)	6 (2.7)	226
6～10	0	20 (25.6)	50 (64.1)	8 (10.3)	78
11<	0	6 (6.9)	47 (54.0)	34 (39.1)	87
Total	488	173	170	48	879

(%)

表3 Relationship between t-grade and the number of the nodes(P0, H0, excluding "m" and "t4")

number \ t	t1	t2	t3	Total
0	273 (55.9)	145 (29.8)	70 (14.3)	488
1～5	53 (23.5)	81 (35.8)	92 (40.7)	226
6～10	4 (5.1)	23 (29.5)	51 (65.4)	78
11<	1 (1.1)	14 (16.1)	72 (82.8)	87
Total	331	263	285	879

(%)

表 1

P0, H0, excluding "m" and "t4"	879 cases
Total number of dissected nodes:	29,359
Average number of dissected node:	33.4
Total number of metastatic nodes:	2,837
Lymphnodes metastatic rate	
Average number of metastatic nodes: 3.3(total cases)	
Average number of metastatic nodes: 7.3 (metastatic cases)	
Number of metastatic cases according to the number categorization	
0: 488 cases(55.5%), 1～5: 226 cases(25.7%)	
6～10: 78 cases(8.9%), 11<: 87 cases(9.9%)	

4. リンパ節転移の程度分類と深達度 (表 4)

リンパ節転移程度の分類と深達度との関係はn0はリンパ節転移個数と同じ56.2%だが、n1(+)ではt1症例は21.4%、n2(+)では10.6%、n3(+)以上では6.2%に順次減少する。逆にt3症例はn0で14.3%のものが、n1(+)で41%、n2(+)では62.3%、n3(+)以上では79.2%と増加を示し、リンパ節転移個数分類とリンパ節転移程度の分類は、深達度に関して同じ傾向にある事がわかる。

5. 旧ステージ分類による 5 年, 10 年累積生存率 (図 1)

ステージ I の 5 年累積生存率は91.7%、10年累積生存率82.5%、以下同様にステージ II では74.6%、59.8%、ステージ III は46.4%、38.6%、ステージ IV は9.2%、4.0%で各々のステージ間に $p < 0.0001$ の有意差が見られている (Generalized Wilcoxon test)。

表 4 Relationship between t-grade and the nodal grouping (P0, H0, excluding "m" and "t4")

n \ t	t1	t2	t3	Total
n(-)	273 (55.9)	145 (29.8)	70 (14.3)	488
n1(+)	37 (21.4)	65 (37.6)	71 (41.0)	173
n2(+)	18 (10.6)	46 (27.1)	106 (62.3)	170
n3(+)	3 (6.2)	7 (14.6)	38 (79.2)	48
	331	263	285	879

(%)

図 1 Cumulative survival rate—The Old classification—

6. 転移個数分類による 5 年, 10 年累積生存率 (図 2)

旧ステージ分類において、リンパ節転移程度の分類を、リンパ節転移個数分類と入れ換えて累積生存率を算定した。ステージ I の 5 年, 10 年累積生存率は 94.1%, 85.1%, ステージ II では 76.6%, 63.3%, ステージ III は 48.6%, 41.0%, ステージ IV は 11.8%, 7.2% であり、旧ステージ分類と同じく $p < 0.0001$ の有意差が各ステージ間にみられた。

7. 現行分類による 5 年, 10 年累積生存率 (図 3)

現行ステージでは、ステージ IV a が 39 例 (4.4%) と極端に少ない。各ステージの 5 年, 10 年累積生存率は、ステージ I a は 94.2%, 85.1%, ステージ I b は 82.6%, 71.7%, ステージ II では 66.5%, 52.5%, ステージ III a は 46.8%, 41.9%, ステージ III b は 28.5%, 19.7%, ステージ IV a は 23.1%, 9.0%, ス

図 2 Cumulative survival rate—Modification of the old classification—

図 3 Cumulative survival rate—The current classification—

表5 Multivariate analysis (Cox-proportional hazard model)

	Regression coefficient	Odds-ratio	F-value	95% confidence	p-value
Old classification	-1.683	0.845	1.731	0.658~1.086	0.189
Modified classification	2.746	1.316	5.427	1.045~1.658	0.020*
Current classification	4.826	1.620	41.069	1.398~1.878	0.0000*
Histological type	1.947	1.020	0.032	0.825~1.261	0.857
ly	2.534	1.026	0.109	0.883~1.192	0.741
v	-2.319	0.977	0.120	0.857~1.114	0.729
Age	5.121	1.053	85.601	1.041~1.064	0.0000*

* = significant difference

テージ IV b は3.5%, 2.0%であった。ステージ III b と IV a 間には有意差は見られていない ($p=0.06$)。

8. 多変量解析 (表5)

旧ステージ分類, リンパ節転移個数によるステージ分類, 現行ステージ分類, 組織型, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 年齢の7因子を用い, 生存率に対する重みについて, COX の比例ハザードモデルにて多変量解析を行った。深達度およびリンパ節転移はステージに組み込まれているので除外した。生存率に対する重みは, 年齢が85.6, 現行ステージ分類は41.1, リンパ節転移個数分類によるステージ分類が5.4, 旧ステージ分類が1.7となっていた。有意確率は年齢 $p<0.000001$, 現行ステージ分類 $p<0.00001$ という高い有意差がみられた。転移個数分類によるステージ分類も $p=0.02$ の有意差があった。しかし, 旧ステージ分類は $p=0.182$ で有意差は得られていない。

考 案

1993年の改訂¹⁾により, 胃癌のリンパ節群分類と, リンパ節転移程度の分類は, 大幅に変更された。旧分類²⁾では, リンパ節転移程度の分類は, N(-), N1(+), N2(+) から N3(+) N4(+) の4段階に区別されていた。

今回, N4を大動脈周囲リンパ節群として独立させたため, N3と腹腔外リンパ節も独立し, リンパ節転移の程度分類は, N(-) から N4(+) の5段階に区分されることになった (腹腔外リンパ節は M(+)) として取り扱われる)。

加えて, P1, H1は独立し, T4も旧分類では単独でステージ IV だったが, リンパ節転移の程度分類との組み合わせで, ステージ III a から IV b までの4段階に組み入れられた。この結果, 新ステージ分類は7段階に細分類された。新ステージ分類の根底に D4郭清がある事は言うまでもない。

しかしながら欧米では, D2郭清でさえ疑問の声が見られている。特に, Lancet に掲載された, オランダ³⁾の D1, D2の無作為化試験において, 有意に D2の死亡率が高いという報告は, 日本で胃癌の標準術式として定着している D2郭清が, 欧米では受け入れられないという衝撃的なものであった。その後, イギリス⁴⁾無作為化試験の中間報告も, D1と比較すると, D2郭清の死亡率が高い事を強調し, “D2郭清は胃癌の標準術式ではない”とまで述べていることに, 日本人も耳を傾けなくてはいけないだろう。このような時期に, D4郭清を要求する今回の改訂は, 当然のことながら欧米では受け入れられないだろう。

欧米のように, リンパ節群分類によるリンパ節の郭清の難しさから, 以前よりリンパ節の転移個数が, 胃癌の予後因子として, リンパ節転移程度の分類に匹敵するという報告がなされていた。

春山⁵⁾はリンパ節転移を転移度 (転移リンパ節総数/摘出リンパ節総数) からの検討で, リンパ節転移の程度が上昇すると転移度, 転移個数も上昇することを指摘した。

吉野⁶⁾は春山の成績をうけ, 胃癌取扱規約によるリンパ群分類の問題点を挙げた。すなわち, リンパ節転移の量的検討を行い (転移個数), リンパ節の量的解析とリンパ節転移程度の分類による成績は, 多くの点で一致を見た。従って, リンパ節群分類の妥当性は認めるものの, 生存率に関しては, 量的な表現の方が “癌の悪性度を正確に反映する可能性がある” とした。

加辺⁷⁾も, リンパ節転移個数の増加に従って, リンパ節転移の程度が上がる事を指摘し, リンパ節群分類を認めてはいるが, リンパ節転移個数による定量的検討方法は, 胃癌の予後規定因子であり, 胃癌の生物学的特性をよく表現すると結んだ。私どもの成績も全く同じ傾向にあり, 表2で示すように, 転移個数の増加に

伴い、リンパ節転移程度が上がっている。

このリンパ節転移の程度の上昇と予後について春山⁹⁾は、n1 (+) と n2 (+) 間に差は少ないと結論している。この結果は、D2郭清が48.3%と少ないためと考えられる。D2郭清以上が90%の私どもの成績では、n1 (+) と n2 (+) の差は大きく、5年累積生存率で n1 (+) 63.4%、n2 (+) 39.9%と両者の間には $p < 0.0001$ の有意差が見られている。しかし、D3郭清以上が少ないので、加辺⁷⁾と同じく、n2 (+) と n3 (+) 間に有意差は見られていない。

深達度とリンパ節転移個数、旧リンパ節転移程度の分類との関係では、春山⁹⁾と加辺⁷⁾ともに、深達度が増加すると、転移個数が増え、転移程度が上がる事を示した。私どもの検討でも、表3、4のように、転移個数の増加、および転移程度が上がると共に、癌の深達度が深くなる事が示された。このように、転移個数と転移の程度分類は、深達度とも密接なる関係が見られた。

1990年に朴⁸⁾は、リンパ節転移度、転移個数は病理組織学的所見に相関して増加し、予後を規定する因子であると述べた。1994年に藤野⁹⁾は、分析が腫瘍最深部浸潤径との組み合わせで行われているものの、予後因子としては、リンパ節転移個数の方が、規約の転移程度の分類より優れていると報告した。

しかし、この4つの報告は、転移個数分類の有用性を主張しているが、転移個数の数に差が見られた。春山⁹⁾の転移個数分類は、生存率に差の出た0個、1～2個、3～7個、8個以上の4段階であった。朴⁸⁾は転移個数1個ごとに生存率を検討し、0個、1～3個、4～6個、7個以上の3個区切りの分類をとっている。加辺⁸⁾も生存率を用いているが、0個、1～5個、5～10個、11個以上の5個区切りで分類をしている。藤野¹⁰⁾は、生存率で分類しているものの、0個、1～4個、5～12個、13個以上という覚えにくい分類をしている。

このように、生存率を元にした転移個数分類の転移個数区分が、報告によって異なる事のは、リンパ節の総郭清個数が影響していると考えられる。

事実、春山⁹⁾の平均郭清個数が22.5個、朴⁸⁾が23.4個、と郭清個数が少ない報告では、区分内の転移個数は少ない。

それに反して、加辺⁷⁾30個、藤野⁹⁾が34.2個と平均郭清個数が多いものは、区分内の転移個数は多くなっている。

リンパ節転移程度の分類を“人工的に規定された分

類”と転移個数分類を支持する者は述べるが、転移個数分類間にも差が見られ、この分類もまた、人為的である事は否めない。しかも、4者ともに転移個数分類の予後因子としての有用性を主張しているが、リンパ節転移程度の分類も認めており、“リンパ節転移程度の分類をリンパ節転移個数分類に変更した方が良い”とまでは述べていない。私どもは、同じく累積生存率を基盤に、転移個数を分類した。

リンパ節転移個数単独の生存率の比較ではなく、旧組織学的ステージのリンパ節転移程度の分類の代わりに転移個数を組み入れ、累積生存率を検討した。

まず、リンパ節平均郭清個数が33.4個を踏まえ、リンパ節転移個数を3個区切りで、累積生存率を見たところ、1～3個間と4～6個間に有意差が得られなかった。4個区切りでも1～4、5～8間に有意差がなかった。5個区切りで有意差が得られたので5個区切りを採用し、6個区切り以上は検討していない。

この様に、リンパ節転移個数分類を、ステージ分類のリンパ節転移程度の分類に変えて採用する時に、リンパ節の平均郭清個数が、転移個数の区切りとなる“数”を決めると考えられる。

図1は11版、図2は11版までのステージ分類を用い、t分類ではss-γをt2として分類した。リンパ節転移程度の分類を用いている旧ステージ分類と、リンパ節転移個数を用いた旧ステージ分類の累積生存率は、各ステージ間の症例数が異なるものの、ほぼ同じ生存率を示している。

その症例数の内訳は、転移程度の分類による旧ステージは、ステージIが55.2%、ステージIIIが22.2%と多く、ステージIIは9.2%、IIIは13.4%と症例数にばらつきがあるのに反し、転移個数分類では、ステージIが46.4%、ステージII 19.5%、III 17.1%、IVは16.7%であり、ステージ間の症例数においてはバランスが良いと言える。

現行分類は(図3)、ステージIII bとIV a間に有意差がない。加えて症例数の分布も、I aが680例(46.5%)であるのに対して、IV aはわずか39例(2.7%)にすぎず、分類としては問題がある。

しかし、多変量解析においては、現行分類は、旧ステージ、転移個数による旧ステージ分類よりはるかに優れた分類となっている。3つのステージ分類を含んだ7つの因子による多変量解析では、年齢が一番予後に対して影響を及ぼしているが、ステージの区分が7群の現行分類が非常に有効である事が示された ($p =$

0.0000). 私どもの転移個数分類も生存率に対して有効であった ($p=0.02$). 累積生存率では各群間に有意差の見られた旧ステージ分類は、多変量解析では有意差を得られなかった ($p=0.189$). このように、多変量解析の結果からすると、ステージ分類としては現行分類がベストである。しかし、現実に D2 郭清で対処出来る転移個数分類も有意差を得ており、運用し易い 4 段階分類なので、欧米でも受け入れられるだろう。転移個数の分けは 5 個区切りが良いと考えるが、リンパ節整理を病理医が行う欧米の事情を考えると、転移個数の区切りについては再考の余地がある。

結 語

現行ステージ分類におけるリンパ節転移程度の分類は、D4 郭清が分類の基本であり、多変量解析の上でも、予後に対して有効ではあるが、一部のアクティブな施設を除いて実行が困難と考える。リンパ節転移個数分類による旧ステージ分類は、多変量解析で有用である事が示された。

本稿の要旨は第 2 回国際胃癌学会にて発表した。

多変量解析を御指導頂いた、当センター疫学部長、村田紀先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 胃癌研究会：胃癌取扱い規約 (改訂 11 版)。東京、金原出版、1985
- 2) 胃癌研究会：胃癌取扱い規約 (改訂 12 版)。東京、

金原出版、1993

- 3) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345: 745-748, 1995
- 4) Cuachieri A, Fayers P, Fielding J, et al: Post operative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial: *Lancet* 347: 995-999, 1996
- 5) 春山克郎：胃癌のリンパ節転移に関する量的な転移度、転移個数よりの検討。日外会誌 82: 612-621, 1981
- 6) 吉野肇一：胃癌のリンパ節転移に関する量的検討—従来の番号、群別での転移の有無による検討方法の問題点を踏まえて。外科 44: 1-4, 1982
- 7) 加辺純雄, 大森幸夫, 本田一郎他：胃癌リンパ節転移個数の臨床病理学的検討。日消外会誌 16: 1766-1771, 1983
- 8) 朴 尚秀, 中根恭司, 大草世雄他：胃癌におけるリンパ節転移度、転移リンパ節個数の検討。日消外会誌 23: 841-850, 1990
- 9) 藤野啓一：胃癌におけるリンパ節転移個数および腫瘍最深層浸潤径の予後因子としての意義に関する研究。埼玉医大誌 220: 163-174, 1995

CURRENT STAGE GROUPING UNDER QUESTION

Ichiro HONDA, Satoshi WATANABE, Matsuo NAGATA and Yoshiro FUJITA

Department of Gastroenterological Surgery, Chiba Cancer Center Hospital

Stage classification of gastric cancer was broadly revised in 1993. this time revision made the stage classification so complicated that use of this revised classification becomes difficult except some much enthusiastic surgeons. The present study was designed to compare the results between the current classification, old one, and a modified classification containing the nodal number concept. Out of 1464 patients underwent surgical resection at the hospital, 879 patients with P0, H0, excluding "m" cancer and t4 were entered in this study. The number of metastatic lymph nodes was categorized into 4 subgroups, according to every five; 0; 1-5; 6-10; and over 11. According to the current staging, there shows no significant difference in the cumulative survival rate between stage IIb and IVa. A multivariate analysis showed superiority of current staging to other two staging results, however, the modified old staging also showed significance. So the classification based on lymph node grouping seems to meet the time of courageous changing to the number concept of lymph nodes.