

大腸癌術後再発に関する臨床的・病理学的検討 —とくに再発予知に関する数量化の試みについて—

京都府立医科大学第2外科学教室

稲葉征四郎 田中 承男 土屋 邦之 浜頭憲一郎
能見伸八郎 山岸 久一 弘中 武 岡 隆宏

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES ON THE RECURRENCE OF COLORECTAL CANCER —STATISTICAL ANALYSIS FOR THE PREDICTION OF THE RECURRENCE—

Seishiro INABA, Tsuguo TANAKA, Kuniyuki TSUCHIYA,
Kenichiro HAMAGASHIRA, Shinhachiro NOMI, Hisakazu YAMAGISHI,
Takeshi HIRONAKA and Takahiro OKA

2nd Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

結腸癌89例, 直腸癌61例の大腸癌治癒切除例を対象に臨床的病理学的検索から予後因子を解析した結果, 予後因子のうち年齢, 腫瘍径, 環周率および補助化学療法の有無と5生率には相関がみられず, 腫瘍の部位, Borrmann分類 ($p < 0.01$), 漿(外)膜浸潤 ($p < 0.063$), リンパ節転移 ($p < 0.01$), リンパ管侵襲 ($p < 0.05$), 組織型 ($p < 0.05$), 術前血清 CEA 値 ($p < 0.001$) の7因子が予後と相関した。症例を再発群と非再発群に分け, 上記7項目の予後因子から, 「林の数量化 II 類」による多変量解析で各症例の Score を求め, 再発予知の可能性を検索した結果, 非再発例17例中15例において, 再発例16例中15例において予測と一致した結果が得られた。

索引用語: 大腸癌, 大腸癌術後再発, 大腸癌再発予知, 血清 CEA 値, 数量化 II 類

I. 緒言

本邦における大腸癌の発生率は, 近年になって増加傾向を示しつつある¹⁾。診断技術の向上, 早期癌症例の増加, 術式の改良さらに補助療法の進歩などにより治療成績は向上しつつあるとはいえ, 転移や再発の頻度は低くはなく, それらの予防と対策が望まれている。近年, 再発癌に対する根治的手術も可能となり^{2)~9)}, またより効果的な補助療法も開発されつつあるだけに, 再発の予知ないし早期発見は一層重要であるといえよう。

著者らは, 教室の大腸癌症例を対象にして治癒切除後の再発例について臨床的, 病理学的検索から予後因子を解析し, 再発予知の可能性について検討した。

II. 研究対象と方法

昭和45年から昭和55年までの教室における大腸癌切除例は, 結腸癌105例, 直腸癌71例である。このうち治癒切除例は, 結腸癌89例(治癒切除率84.8%), 直腸癌61例(治癒切除率84.8%)である(表1)。これら治癒切除例のうち経過の明らかな82例の非再発群と5年以内に再発した38例の再発群(昭和56年以降の3例を含む)とについて臨床的・病理学的に比較検討を行った。再発部位の確認は, carcinoembryonic antigen (CEA) をはじめとする血清学的検査を参考に, 超音波検査, computed tomography (CT), X線写真, 動脈造影による画像診断によった。同時に複数部位に再発した症例は, 重複して再発型式に算入した。

さらに, 治癒切除例について各種予後因子別に5年生存率(5生率と略)を比較した。予後因子としての術前血清 CEA 値は, Roche Kit® (Hoffman La-

<1986年3月12日受理> 別刷請求先: 稲葉征四郎
〒602 京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学第2外科

Roche社)によるZ-Gel法にて測定した。また、摘出標本はHematoxylin-Eosin染色により病理組織学的に組織型、深達度、リンパ管侵襲の程度、およびリンパ節転移の有無を検索した。組織学的進行度は、大腸癌取扱い規約¹⁰⁾により分類した。

各種予後因子のうち年齢(平均年齢)および腫瘍最大径(cm)と5生率の関係はt検定により、性別(男女比)、腫瘍の環周に占める割合(環周率)、化学療法施行の有無、リンパ節転移(n因子)、リンパ管侵襲(ly因子)、Stage分類、組織型および術前血清CEA値と5生率の関係は χ^2 -検定により、癌の肉眼型分類(Borrmann分類)および漿膜浸潤(s(ai))と5生率の関係はFisherの直接確率計算により有意差検定を行った。

化学療法施行群とは、手術後の補助療法として1/2 MF(F)C療法¹¹⁾(5FU 250mg/日あるいはFT-207 400mg 連日静注21日間、Mitomycin (MMC) 2mg およびCytosine arabinoside (CA) 20mgを週2回、計6回投与)施行例および5FU 5,000mgまたはFT-207 8,000mg以上投与された症例とした。

解析にはmicro MULVA 2/86 PC-9801/(MS-DOS)®(マイクロソフトウェアアソシエイツ社)を使用した。

多変量解析法によって、各種予後因子から再発の予測の可能性を検索した。各種予後因子として測定したデータが主として定性的なものとして得られ、すなわち再発予測のための情報量が数量ではないため、解析には「林の数量化理論¹²⁾¹³⁾」を使用した。この方法は、定性的特性に対し、解明しようとする現象に即した数量化を行い、その最適な特性数量を結合し、予測に適用するものである。

III. 結 果

1. 大腸癌治癒切除例の再発型式と頻度

治癒切除後5年間の経過が判明した86例の結腸癌症例のうち5年以内再発例は14例(再発率16.3%)であり、57例の直腸癌症例のうち再発例は21例(再発率36.8%)であった(表1)。再発型式をみると、結腸癌では、血行再発10例、腹膜再発4例、局所再発2例、リンパ節再発1例であり、直腸癌では、血行再発15例、局所再発10例、リンパ節再発5例、腹膜再発2例であった(表2)。なお、局所再発は広義に解釈し、吻合部再発以外に病巣周囲の再発や、リンパ節再発をも含め、腹膜再発とは、癌性腹膜炎と診断された症例とした。結腸癌、直腸癌ともに血行性再発が最も多いが、転移病巣別では結腸癌では、肝転移が7例、肺転移が4例

表1 結腸癌・直腸癌治癒切除例と再発例

	全症例	切除例	治癒切除	治癒切除例 予後判明	5年未満 再発(-)	再発(+)	他病死 不明死
結腸癌	112	105	89 (84.8%) ^{a)}	86	57	14 (16.3%) ^{b)}	15
直腸癌	84	71	61 (85.9%) ^{a)}	57	25	21 (36.8%) ^{b)}	11
計	196	176	150	143	82	35	26

除く：重複癌、ポリポシス ()^{a)}: 治癒切除率, ()^{b)}: 再発率
1970~1980

表2 大腸癌治癒切除後(5年以内)再発型式

	血行再発	局所再発	腹膜再発	リンパ節再発	計
結腸癌 (15例)	10 (66.6%)	2 [*] (11.8%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)	17
肺 肝 4 7					
直腸癌 (25例)	15 (46.9%)	10 [*] (31.3%)	2 (6.3%)	5 (15.8%)	32
肺 肝 骨 9 8 2					

* P<0.075

表3 大腸癌の再発型式と再発時期

	1Y	2Y	3Y	5Y	
結腸	血行	x	x x	x	x
	局所	x	x		
	腹膜		x		x
リンパ節	x				
直腸	血行	x x x x	x x	x x	x
	局所	x	x		x
	腹膜	x	x		
	リンパ節	x x	x x		

みられ、直腸癌では、肺転移が9例、肝転移が8例、骨転移が2例であった。

2. 大腸癌の再発時期

再発型式別に治癒切除後の再発時期をみると、血行性再発22.0±10.2カ月、局所再発18.1±15.7、腹膜再発29.2±15.6、リンパ節再発13.7±7.4であり、結腸癌の再発症例14例中9例(64.3%)、直腸癌の再発症例21例中16例(76.2%)が2年以内に再発した(表3)。

3. 癌腫の病理学的所見および術前血清CEA値と予後

大腸癌治癒切除例から早期癌、予後不明例、手術死亡例および他病死例を除外した111例を対象として各予後因子における5生率を比較検討した。年齢、性差、腫瘍の最大径、腫瘍の環周に占める割合、補助化学療法の有無、肉眼型分類、腫瘍の他臓器浸潤、リンパ節転移、リンパ管侵襲、大腸癌取扱い規約によるStage

分類, 腫瘍の組織型分類さらに術前 CEA 値を予後因子として取りあげた。

年齢と予後との関係を見ると, 5 年生存例および 5 年未満生存例の平均年齢は, それぞれ 59.0 歳, 58.5 歳であり両群に差はみられなかった。男女比をみると, 5 年生存例では 39/26, 5 年未満生存例 27/19 であり両群に差はみられなかった。腫瘍の最大径および環周に占める割合と 5 年生存率との関係を見ると, 5 年生存例で平均最大径 5.73cm, 3/4 周末満の症例が 40.4% であり, 一方, 5 年未満生存例では, 平均最大径 5.49cm, 3/4 周末満の症例が 35.5% でありいずれも両群間に差はみられなかった。5 年生存例と 5 年未満生存例における根治術後の補助化学療法施行の割合をみると両群に差はみられなかった。

肉眼型分類では, Borrmann 1 型と 2 型を含めての群での 5 生率は 61.7% と Borrmann 3 型における 30% に比べ有意 ($p < 0.01$) に良好であった。Stage 分類との関係を見ると, 大腸癌の 5 生率は, Stage の進行につれて危険率 5% 以下の有意をもって低下がみられ, Stage 分類は, 早期癌を除く治癒切除例においても予後判定の資料になりうることを示された。Stage 分類の重要な構成因子である深達度と予後との関係を見ると, 大腸癌全例では, s(a) i (-) に比較し s(a) i (+) 症例の予後は不良である傾向 ($p < 0.63$) がみられた。リンパ節転移の有無に関しては, n (+) 症例の 5 生率は, n (-) より低く, 同様にリンパ管侵襲陽性例の 5 生率は, 陰性症例のそれより低かった (表 4)。大腸癌を高分化型腺癌とそれ以外の組織型に分け 5 生率を比較すると, 結腸癌症例 ($p < 0.02$), 直腸癌症例 ($p < 0.05$) とともに, 高分化型腺癌症例の方が 5 生率は良好であった。

昭和 52 年以後の症例で, 術前を測定できた 24 例の大腸癌治癒切除例を対象として, 術前 CEA 値の予後との関係を検討した結果, 術前 CEA 値陽性例 ($\geq 5\text{ng/ml}$) の 5 生率は, 陰性例に比較して低値であった (表 5)。

4. 再発の予知

大腸癌の予後因子の検討から, 大腸癌の部位 (Factor 1), 肉眼型分類 (Factor 2), 漿膜浸潤 (Factor 3), リンパ節転移 (Factor 4), 組織型 (Factor 5), リンパ管侵襲 (Factor 6) および術前 CEA 値 (Factor 7) が術後の予後に関与する因子であることが判明した。治癒切除後 5 年以内の非再発例を Group 1 とし, 再発例を Group 2 として, 予後に関与する 7 因子 (Factors)

表 4 大腸癌の予後因子と予後 (1)

	5年以上生存	5年未満生存	P-value
年齢 (平均年齢)	59.0±11.1*	58.5±14.1	N.S.**
性別 (男女比)	39/26	27/19	N.S.*
腫瘍最大径 (cm)	5.73±2.54*	5.49±2.39	N.S.**
環周率 (3/4周末満/3/4周以上)	21/31	11/20	N.S.*
化学療法 (非施行/施行)	23/35	16/17	N.S.*
Borrmann 分類 (1+2/3)	58/3	36/10	P<0.01***
s(a) i (-/+)	60/4	38/8	P<0.063***
n 因子 (n(-)/n(+))	48/19	21/25	P<0.01*
ly 因子 (ly(-)/ly(+))	40/22	17/24	P<0.05*

* χ^2 -検定, ** t-検定, *** Fisher の直接確率計算
* mean + SE

表 5 大腸癌の予後因子と予後 (2)

1) 大腸癌の stage と予後

	I	II	III	IV	P-value*
5年以上生存	8	32	17	6	P<0.05
5年未満生存	3	11	21	10	

* χ^2 -検定

2) 大腸癌の組織型と予後

	well	others
5年以上生存	結腸 22*1 直腸 13*2 計 35*3	19 5 24
5年未満生存	結腸 3*1 直腸 8*2 計 11*3	14 16 30

*1 P<0.02, *2 P<0.05, *3 P<0.002 (χ^2 -検定)

3) 大腸癌の血清 CEA 値と予後

	平均値	陽性率	
5年以上生存	3.6±2.8	3/13	P<0.001*
5年未満生存	30.0±37.0	10/11	

* χ^2 -検定

が正確に把握できた症例は, Group 1 が 17 例, Group 2 が 16 例である。これら 33 例を検索対象として, 再発予測のために用いる予後因子に関する情報が数量でないため, これら予後因子をアイテム中のカテゴリーへの応答として求め, 林の数量化 II 類による多変量解析から再発の予知の可能性を試みた。7 因子の数量化には, 表 6 のごとく, Category 1, 2, 3, を設定した。各因子の Category については, 部位別では, 1. 結腸, 2. 直腸, 肉眼型分類は, 1. Borr. 1, 2. Borr. 2, 3. Borr. 3, 漿膜浸潤は, 1. s(a) i (-), 2. s(a) i (+), リ

表6 大腸癌予後因子の数量化

Factor	Category	score
1. 部位	1. 直腸	-0.8605
	2. 結腸	0.0000
2. 肉眼型分類	1. Borrmann 1	1.8865
	2. " 2	1.5506
	3. " 3	0.0000
3. 漿膜浸潤	1. s(a) (-)	0.2662
	2. s(a) (+)	0.0000
4. リンパ節転移	1. n (-)	0.4931
	2. n (+)	0.0000
5. 組織型	1. 高分化型腺癌	-0.9411
	2. 中分化型腺癌	-2.2765
	3. 他	0.0000
6. リンパ管侵襲	1. ly ₀ ~ly ₁	0.7140
	2. ly ₂ ~ly ₃	0.0000
7. 術前 CEA 値	1. < 5 ng/ml	-0.4047
	2. 5~10 ng/ml	-0.8683
	3. >10 ng/ml	-1.4146

リンパ節転移は、1. リンパ節転移陰性、2. リンパ節転移陽性、組織型は、1. 高分化型腺癌、2. 中分化型腺癌、3. 高および中分化型腺癌以外の組織型、リンパ管侵襲は、1. ly (-)~(+), 2. ly (++)、術前 CEA 値は、1. 0~5ng/ml, 2. 5~10ng/ml, 3. 10ng/ml 以上とに分類し各 Category の Score を算出した。各症例の Score は、7 因子のそれぞれの該当する Category の Score の総和として算出した。こうして算出した Group 1 (再発 (-)) の平均 Score は 1,000±0.857, Group 2 (再発 (+)) の平均 Score は -1,063±0.627 となり (Correlation ratio=0.6512), 非再発例 17 例中 15 例において各症例 Score は 0 以上となり、16 例の再発例中 15 例の Score は 0 以下となった(表 7)。以上から、個々の症例の Score を算出し、0 以下の場合、再発の可能性が示唆されるため、再発の high risk 群、逆に、0 以上の場合には low risk 群と分類できる。

IV. 考 察

大腸癌の術後成績は、他の消化器癌とくらべ予後良好とはいえず諸家^{14)~16)}の報告では、5 生率は 50~70% にすぎず十分とはいえない。著者らの検索で、150 例の大腸癌治癒切除例のうち 35 例 (23.3%) に 5 年以内再発がみられたように、治癒成績の向上は再発への対策にかかっているといえる。多くの報告者が示すように、われわれの症例でも 35 例中 24 例が 2 年以内の再発であったことから術後早期の綿密な経過観察が再発の早期診断と治療の上で重要である。再発型式のうち、血

表7 大腸癌術後非再発例と再発例における予後因子 score の総和

Group	症例 No.	Score>0	Score<0
1. 再発 (-)	16	2.6193 ^a	
	17	1.6782	
	19	1.6782	
	22	1.6782	
	13	1.5505	
	14	1.5209	
	25	1.4122	
	21	1.4120	
	23	1.1850	
	2	0.8177	
	3	0.8177	
	18	0.6682	
	20	0.6682	
	24	0.5755	
	15	0.3429	
	12		-0.6139
	1		-1.0108
2. 再発 (+)	8	0.8177	
	29		-0.6139
	33		-0.6171
	28		-0.8292
	32		-0.8643
	9		-1.0108
	10		-1.0108
	11		-1.0108
	26		-1.1602
	27		-1.1602
	31		-1.1602
	30		-1.4740
	4		-1.4744
	7		-1.4744
	6		-1.6656
5		-2.2416	

Score : 予後因子の score の総和

行再発は、結腸癌で 15 例中 10 例に、直腸癌で 25 例中 15 例と最も多くみられた。肝転移の頻度は、結腸癌と直腸癌との間に差がみられなかったが、直腸癌ではさらに肺や骨への転移も多くみられた。文献的にみても^{17)~19)}、大腸癌術後血行性転移は、肝、肺が多いとされているが、その中には孤立性の転移を示す症例もあり、これらの症例では、肝切除、肺切除によって良好な成績が示されている^{4)6)~9)}。この点からも術後の再発転移巣の早期発見は重要である。

著者らは組織学的深達度とリンパ節転移の相関を検索し、結腸癌と直腸癌とでリンパ節転移率に差のないことを発表した¹⁶⁾。今回、結腸癌と直腸癌における再発型式の検索から直腸癌に局所再発が多い傾向 (p<0.075) があった。直腸癌においては、血行性転移と同様に周囲への癌の浸潤が予後を不良ならしめる要因であろう。直腸癌において、癌先進部から外科的剝離断端までの距離 (ew) を 6mm 以上とれば局所再発が少ないという報告²⁰⁾がみられるが、癌の占居部位によって困難な場合もあるが、症例によっては膀胱切除や女性における子宮・膣合併切除によって切除断端を十分にとるべきであると思われる。著者らの成績でも大腸癌

の s(a) i (+) 症例のうち 8 例に合併切除を施行し、5 例に 5 生率を達成している。

局所再発の発見に、CEA、超音波検査、CT などの検査が有効であるが、より合理的にこうした諸検査を施行するためにも再発の risk の軽重を知ることは重要である。これまで個々の予後因子についての報告は多かったが、総括的規則性なしに臨床的経験によって予測を立てているのが現状である。著者らは、予後に関する因子の数量化を計り、統計的解析による再発の予知を試みた。統計的解析による各因子の重みは、①組織型、②肉眼型分類、③術前 CEA 値、④部位、⑤リンパ管侵襲、⑥リンパ節転移、⑦漿膜浸潤の順位であり、予後因子を個々に検定した場合にも、①②③⑤⑥が有意に予後（5 生率）に関与した。また、本法により予測された 33 例中 30 例の解析結果 (Score) が実際の再発に的中したことになったことから本法が再発の予測に有用と思われる。再発と関係する他の因子として静脈侵襲 (V) をとり上げる報告がみられる。しかし V (T) の頻度は、報告者によって 10~90% とまちまちであり、また静脈侵襲と再発とは比較的關係が少ないとする報告もみられる¹⁷⁾。これは一定の V の判定方法が確立されていないためであり、今後、具体的な V に関する判定規程が設定された時点での再検討が必要であろう。

血清 CEA 値陽性例では、局所の癌の深達度がつよく、また肝転移例に多いと報告されている²²⁾。著者らが治癒切除例としたなかで、CEA 高値の症例は、術前の画像診断上転移はみられなかったもののすでに微小転移が存在していたと解釈できるが、現時点では、微小転移の発見は困難であり、CEA 値の推移とともに綿密な経過観察が必要であろう。

このようにわれわれがここに述べた Factors は、大腸癌手術後の予後にかかわるすべての因子を網羅したものではないが、再発をある程度予知する上での指標となりえる。大腸癌の術後補助化学療法の効果は少ないとされているだけに、Score が負を示す症例すなわち、術後再発の high risk 群では、注意深い follow up とともに根治術後の補助療法には、より強力な免疫療法、化学療法、放射線療法などを併用したいいわゆる集学的治療が必要であろう。

V. 結 語

1. 結腸癌 89 例、直腸癌 61 例の治癒切除例を対象に臨床的病理学的検索から予後因子を解析した。

2. 患者の年齢、性差、腫瘍の最大径、腫瘍の環周に

占める割合、補助化学療法の有無は、患者の予後と相関しなかった。

3. 腫瘍の部位、Borrmann 分類 ($p < 0.01$)、漿(外)膜浸潤 ($p < 0.063$)、リンパ節転移 ($p < 0.01$)、リンパ管侵襲 ($p < 0.05$)、組織型 ($p < 0.05$)、術前血清 CEA 値 ($p < 0.001$) の 7 因子が予後に関与した。

4. 症例を再発群と非再発群に分け、上記 7 項目の予後因子から、「林の数量化 II 類」による多変量解析によって再発の high risk 群と low risk 群に分類された。

文 献

- 1) 平山 雄：日本と世界の大腸癌。常岡健二編、大腸癌のすべて、東京、南江堂、1978、p13-17
- 2) 土屋周二、大木繁男、大見良裕ほか：再発形式からみた再発大腸癌の治療方針—とくに直腸癌術後局所再発の再発形式および再発部位と再切除を中心に。消外 8：1207-1210、1985
- 3) 安富正幸、西山真一、八田晶樹ほか：大腸癌の再発と治療。局所および吻合部再発の予防と治療。消外 8：1215-1221、1985
- 4) 北條慶一：大腸癌の再発と治療—他臓器再発の治療。消外 8：1223-1228、1985
- 5) 安富正幸、松田泰次、泉本源太郎：結腸直腸癌の転移と治療方針。外科診療 24：149-156、1982
- 6) 高橋 孝、山田 蕭、梶川憲治ほか：結腸癌、直腸癌肝臓転移の臨床的研究。癌の臨 18：330-335、1972
- 7) Foster JH： Survival after liver resection for secondary tumors. Am J Surg 135：389-394、1978
- 8) 浜野恭一、由里樹生、秋本 伸ほか：転移性肝癌に対する肝切除術。消外 5：1125-1131、1982
- 9) Mühe E, Gall FP, Angermann B： Surgical treatment of metastases to the lung and liver. Surg Gynecol Obstet 152：211-214、1981
- 10) 日本大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第 2 版、東京、金原出版、1980
- 11) 田中承男、石橋治昭、井口公雄ほか：胃癌肝転移例に対する術後補助化学療法の検討。癌と化療 10：232-236、1983
- 12) 田中 豊、脇本和昌：多変量統計解析法。京都、現代数学社、1983、p151-160
- 13) 駒沢 勉：計算機診断における多変量解析(7)。数量化理論、医用電子と生体工学 14：328-333、1976
- 14) 城 俊明：大腸癌治癒手術の補助化学療法。日外会誌 86：697-708、1985
- 15) 小山靖夫：大腸癌の手術法と予後。消外 2：1585-1590、1979
- 16) 稲葉征四郎、小玉正智、藤田政良ほか：大腸癌の予

- 後因子の検索. 外科 39 : 369—373, 1977
- 17) 多淵芳樹, 中江史朗, 今西 築ほか: 大腸癌術後血行性転移再発に関する臨床的・病理学的研究—特にその予知と抑制に関する検討—. 日外会誌 85 : 1359—1369, 1984
- 18) Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F et al: Surgical management of patients with operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J Surg* 135 : 81—85, 1978
- 19) Adson MA, van Heerden JA, Adson MH et al: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 119 : 647—651, 1984
- 20) 加藤知行, 森本剛史, 渡辺晃祥ほか: 下部直腸癌の局所再発: 特に癌先進部から外科的剝離端迄の距離(ew)について. 日外会誌 80 : 642—649, 1979
- 21) 山田哲司, 中島久幸, 大平政樹: 直腸癌再発形式の検討. 日消外会誌 18 : 794—798, 1985
- 22) 神前五郎, 森 武貞, 栗山 洋ほか: CEA の基礎と臨床—がん診断への応用. 外科より—. 癌と化療 4 : 245—255, 1977
-