日消外会誌　23（9）：2251～2255，1990年

大腸癌肝転移症例の臨床病理学的特徴

千葉大学医学部第1外科

小田奈芳紀　更科　広実　斉藤　典男　布村　正夫
横山　正之　井原　真都　中山　肇　白井　芳則
大森　敏生　滝口　伸浩　宮崎　勝　奥井　勝二

大腸癌肝転移のhigh risk group（高危険度群）を判別するため，大腸癌症例407例に認められた肝転移症例78例（同時性51例，異時性27例）についてその臨床病理学的特徴を検討した．肝転移群の原発巣平均最大径は53.9mmであり，その中でも同時性のものは56.1mmと大きく，全大腸癌症例の49.3mmに比べて有意に大きかった．占居部位別にみた肝転移率は各部位間に差を認めなかったが，肉眼型別比較では3型（40.5%）が2型（20.7%）に比べ有意に高率であった．病理組織学的検討によると，組織型では中分化腺癌，深達度ではs，a_2以上，リンパ節転移程度ではn_2以上，リンパ管侵襲程度ではly_3以上，静脈侵襲程度ではv_2以上の症例に肝転移率が高率で，これらの所見を呈する症例が肝転移high risk groupと考えられた．大腸癌肝転移の予測には，これらの病理学的所見を含めた多因子による総合的判断が重要である．

Key words: colorectal cancer, risk factor of liver metastasis, venous invasion of colorectal cancer

I. 緒　言

肝転移は大腸癌患者の予後を左右する重要な因子の1つであるが，近年肝切除をはじめとする集学的治療により大腸癌肝転移症例の予後の向上が図られるようになってきた．当教室でも肝切除の適応を広げ積極的に肝転移巣の切除を行っており，良好な成績をあげている[1]．しかし，それでもなお切除不能な症例が数多く存在し，生存率向上の妨げとなっており，切除可能な早期転移巣の発見や積極的な予防対策が望まれている．そのためには肝転移のhigh risk groupを判別し，これらに対して画像診断を中心とした定期的な経過観察や，術中・術後における補助化学療法の追加などが必要である[2]．今回このhigh risk group選別のため，肝転移をきたしやすい大腸癌の特徴を明確にすることを目的とし，当教室における大腸癌肝転移症例を臨床病理学的に検討したので報告する．

II. 対象および方法

1975年1月より1989年9月までの14年9か月間に当教室において経験した原発性大腸癌症例は499例で，これらのうち術前照射症例や原発巣非切除症例を除いた407症例を対象とした．このうち肝転移症例総数は78例(19.2%)に認められ，初回手術時までに肝転移巣の発見された同時性肝転移症例は51例（12.5%）であり，術後のfollow up中に肝転移巣の発見された異時性肝転移症例は27例（6.6%）であった．これらの肝転移症例における切除標本を病理組織学的に検討し，各病理学的因子を大腸癌取扱い規約に従い判断した[3]．なお，統計学的有意差検定にはχ^2検定および正規分布検定を用いた．

＜1990年5月9日受理＞別刷請求先：小田奈芳紀
〒280　千葉市亥鼻1－8－1　千葉大学医学部第1外科

III. 結　果

1. 症例の概要

大腸癌肝転移症例の男女比は，1.5：1で全大腸癌症例とほぼ同様であり，同時性では1.6：1，異時性では1.3：1と異時性症例でやや女性が多かったが有意差はなかった．平均年齢は，肝転移症例では58.8歳と全大腸癌症例の59.9歳に比べてやや若い傾向にあった．しかし同時性症例と異時性症例との間には差を認めなかった．また原発巣最大径の平均は，肝転移症例で53.9mmと全大腸癌症例の49.3mmに比べて大きい傾向にあった．特に同時性症例に限ると56.1mmと全大腸癌症例に比べて有意に大きかった($p<0.05$)（**Table 1**）．

2. 占居部位別肝転移

占居部位別肝転移率は，肝転移症例全体では盲腸，横行結腸および下行結腸でやや低率であったが有意差は認められず，同時性症例，異時性症例で分類しても

Table 1　Liver metastasis of colorectal cancer

	Case	TLM	SLM	MLM
Number	407	78 (19.2)	51 (12.5)	27 (6.6)
Sex (M:F)	1.6 : 1	1.5 : 1	1.6 : 1	1.3 : 1
Age (yr.)	59.9	58.8	58.9	58.5
Size (mm)	49.3	53.9	56.1	49.6

Case : total members of patients
TLM : total members of liver metastasis
SLM : synchronous liver metastasis
MLM : metachronous liver metastasis
( ) : %

Table 2　Incidence of liver metastasis by location

	Case	TLM	SLM	MLM
C	20	2 (10.0)	2 (10.0)	0 (0)
A	34	8 (23.5)	5 (14.7)	3 (8.8)
T	15	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
D	17	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (5.9)
S	126	28 (22.2)	19 (15.1)	9 (7.1)
Rs	50	9 (18.0)	6 (12.0)	3 (6.0)
Ra	41	8 (19.5)	4 (9.8)	4 (9.8)
Rb	95	18 (18.9)	12 (12.6)	6 (6.3)
P	5	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0)
Unknown	4	0	0	0
Total	407	78	51	27

( ) : %

Table 3　Incidence of liver metastasis by macroscopic type

	Case	TLM	SLM	MLM
0	44	1 (2.3)	0 (0)	1 (2.3)
1	41	3 (7.3)	1 (2.4)	2 (4.9)
2	275	57 (20.7)] *	40 (14.5)	17 (6.2)
3	37	13 (35.1)]	8 (21.6)	5 (13.5)
4	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5	6	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)
Unknown	2	3	1	2
Total	407	78	51	27

* : $p<0.05$　( ):%

同様であった．また結腸と直腸とで比較しても，右側大腸（盲腸～横行結腸）と左側大腸（下行結腸～肛門）とを比較しても有意差を認めなかった（**Table 2**）．

3．肉眼型別肝転移

肉眼型別肝転移数は肝転移症例全体では2型が57例（73.1%）と最も多く，次いで3型の15例（19.2%），1型3例（3.8%）の順であるが，各肉眼型別にみた肝転移率は3型が40.5%と2型の20.7%に比べ有意に高率であった（$p<0.05$）．また，同時性症例と異時性症例においても同様であり，3型に肝転移率が高い傾向が認められた（**Table 3**）．

4．組織型別肝転移

Table 4　Incidence of liver metastasis by histological type

	Case	TLM	SLM	MLM
well	260	36 (13.8)] **	20 (7.7)] **	16 (6.2)
mod.	105	30 (28.6)	23 (21.9)	7 (6.7)
por.	7	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)
Others	32	8 (25.0)	6 (18.8)	2 (6.3)
Unknown	3	2	1	1
Total	407	78	51	27

well : well differentiated adenocarcinoma
mod. : moderately differentiated adenocarcinoma
por. : poorly differentiated adenocarcinoma
** : $p<0.01$　( ) : %

Table 5　Incidence of liver metastasis by depth of invasion

	Case	TLM	SLM	MLM
m	29	0 (0)	0 (0)	0 (0)
sm	20	1 (5.0)	0 (0)	1 (5.0)
pm	56	7 (12.5)	5 (8.9)	2 (3.6)
ss(a_1)	133	19 (14.3)	13 (9.8)	6 (4.5)
s (a_2)	143	37 (25.9)	24 (16.8)	13 (9.1)
si(ai)	17	9 (52.9)	5 (29.4)	4 (23.5)
Unknown	9	5	4	1
Total	407	78	51	27

( ) : %

組織型別肝転移数は，肝転移症例全体では高分化腺癌36例（46.2%）と中分化腺癌30例（38.5%）とはほぼ同数であったが，各組織型別にみた肝転移率では中分化腺癌の28.6%が高分化腺癌の13.8%に比べ有意に高率であった（$p<0.01$）．同時性症例でも同様に中分化腺癌の肝転移率が有意に高率であった（$p<0.01$）．これに対し異時性症例では高分化腺癌の症例数が16例（59.3%）と最も多くを占めたが，転移率については高分化腺癌と中分化腺癌との間には差を認めなかった（**Table 4**）．

5．壁深達度別肝転移

壁深達度別肝転移数は，肝転移症例全体ではsm癌症例に1例（5.0%），pm癌症例では7例（12.5%）に肝転移が認められた．そして，深達度がs（a_2）となると転移率も25.9%とさらに高率となり，smからpmへの間とss（a_1）からs（a_2）への間とに2段階の上昇が認められた．同時性症例でも肝転移症例全体と同様な傾向であったが，異時性症例ではss（a_1）からs（a_2）の間においてのみ肝転移率の上昇が認められた（**Table 5**）．

6．リンパ節転移と肝転移

全大腸癌症例ではリンパ節転移の認められない症例が407例中225例（55.6%）と半数以上存在するが，肝

Table 6 Incidence of liver metastasis by lymphnode metastasis

	Case	TLM	SLM	MLM
n (-)	225	21 (9.3) **	15 (6.7) **	6 (2.7) **
n (+)	158	55 (34.8)	35 (22.2)	20 (12.7)
n_1	95	21 (22.1)	9 (9.5)	12 (12.6)
n_2	42	20 (47.6)	15 (35.7)	5 (11.9)
n_3	14	7 (50.0)	4 (28.6)	3 (21.4)
n_4	7	7 (100)	7 (100)	0 (0)
Unknown	24	2	1	1
Total	407	78	51	27

** : p<0.01 ( ) : %

Table 7 Incidence of liver metastasis by lymph vessel invasion

	Case	TLM	SLM	MLM
ly (-)	80	3 (3.8) **	3 (3.8) *	0 (0) *
ly (+)	296	67 (22.6)	45 (15.2)	22 (7.4)
ly_1	119	24 (20.2)	13 (10.9)	11 (9.2)
ly_2	145	33 (22.8)	23 (15.9)	10 (6.9)
ly_3	32	10 (31.3)	9 (28.1)	1 (3.1)
Unknown	31	8	3	5
Total	407	78	51	27

** : p<0.01 * : p<0.05 ( ): %

転移症例全体では78例中21例（26.9%）と少なくリンパ節転移陽性例が多数を占めていた．リンパ節転移別にみた肝転移率でも，n(−)群の9.3%に比べてn(+)群では34.8%と有意に高率であった($p<0.01$)．また，n(+)群のなかでもnナンバーの増加に伴い転移率も上昇し，n_2症例では47.6%に達した．そして同時性症例では$n_1 \rightarrow n_2$および$n_3 \rightarrow n_4$に上昇が認められ，異時性症例では$n_0 \rightarrow n_1$および$n_2 \rightarrow n_3$に上昇が認められた(**Table 6**)．

7．リンパ管侵襲と肝転移

全大腸癌症例におけるly（+）症例は407症例中297例（72.9%）であったが肝転移症例全体におけるly（+）の占める割合は78例中67例（85.9%）とやや高率に認められた．リンパ管侵襲別にみた肝転移率でもly（−）群の3.8%に比してly（+）群では22.6%と有意に高率であった（$p<0.01$）．ly（+）群の中でもly_3となると30%を越える肝転移率を示しhigh risk groupと考えられた．また同時性症例では$ly_0 \rightarrow ly_1$と$ly_2 \rightarrow ly_3$に2段階の上昇が認められたが，異時性症例では$ly_0 \rightarrow ly_1$のみに上昇が認められた（**Table 7**）．

8．静脈侵襲と肝転移

全大腸癌症例に占めるv（+）症例の割合は407症例中216例（53.1%）であるが，肝転移症例全体においては78例中58例（74.4%）と多かった．静脈侵襲別にみた肝転移率ではv（−）群の5.6%に比べてv（+）群は26.9%と有意に高率であり($p<0.01$)，vナンバーの増加に伴い約10%づつの転移率の上昇を認め，v_2で30.8%と高値に達した．また同時性症例ではn因子やly因子と同様に$v_0 \rightarrow v_1$および$v_1 \rightarrow v_2$へと2段階の上昇が認められたが，異時性症例では$v_2 \rightarrow v_3$のみに上昇が認められた（**Table 8**）．

Table 8 Incidence of liver metastasis by venous invasion

	Case	TLM	SLM	MLM
v (-)	159	9 (5.6) **	5 (3.1) **	4 (2.5)
v (+)	216	58 (26.9)	43 (19.9)	15 (6.9)
v_1	115	24 (20.9)	17 (14.8)	7 (6.1)
v_2	78	24 (30.8)	19 (24.4)	5 (6.4)
v_3	23	10 (43.5)	7 (30.4)	3 (13.0)
Unknown	32	11	3	8
Total	407	78	51	27

** : p<0.01 ( ): %

IV．考　察

肝転移は大腸癌の血行性転移の中で最も頻度が高く，臨床例では大腸癌症例の約10～20%[4)~6)]，剖検例では約40～80%の報告がある[7)8)]．自験例もほぼ同様の成績であったが，やや異時性症例が少なかった．これは術前検索の充実による微小肝転移の拾い上げが多くなったことも考えられるが，さらに長期間の経過観察に伴い増加する可能性も含まれている．肝転移症例では初回手術時の平均年齢が肝転移のない群よりも1～2歳若年であったとする報告が多いが[4)5)]，自験例でも肝転移群の方が平均約1歳若かった．若年者ではリンパ節転移，腹膜播種など全体に進行した症例が多いが，肝転移に関しても危険性が高いことが示唆された．

占居部位では腸間膜を有する腸管は可動性が大きく物理的刺激も強いため肝転移が多いとされているが[6)]，自験例ではそのような傾向は認められなかった．腫瘍最大径，肉眼型には肝転移に関して特別な傾向はないとの報告もあるが[5)]，自験例では最大径に関しては同時性症例で対照的に比べて有意に大きく，また肉眼型でも3型が2型に比べて有意に肝転移率が高かったため，これらも危険因子の1つと考えられた．

組織型では，胃癌においては高分化型に肝転移が多いといわれているが，大腸癌ではそのほとんどが高～中分化腺癌であるという状況からやや様相が異なっていた．諸家の報告でも分化度の低いものの方が肝転移が多いという報告が多く[4)5)]，自験例でも同様であった．

壁深達度に関してはこれまでの報告では ss（a_1）以上から肝転移の認められるものが多かったが[4)5)]，自験例では pm 症例にも ss（a_1）症例と同程度に肝転移が認められた．s（a_2）症例になるとさらに転移率も上昇するため，癌細胞の固有筋層への浸潤および漿膜面または周囲脂肪組織への浸潤が肝転移のための大きな危険因子であることが示唆された．それゆえ術前の壁深達度診断が肝転移予測の面からも重要となってきた．

リンパ節転移陽性が肝転移の危険因子であるということは諸家の認めるところであり，第2群リンパ節，第3群リンパ節に転移が及ぶと30～40%もの高率で肝転移が存在するとの報告もあり[4)5)]，臨床の場においては注意が必要である．

リンパ管侵襲は諸家の報告でも自験例でも陽性例に有意に肝転移率が高かった[4)5)]．これは静脈への浸潤傾向が強い癌はリンパ管へも侵入しやすいという問題なのか，小静脈とリンパ管との判別の問題なのか，上記のリンパ節転移を含めた癌全体の進行度の問題なのかは今後の課題である．

静脈侵襲は肝転移の危険因子として最も重要なものと考えられており多くの報告がある[9)~12)]．静脈壁の判別の方法としては弾性繊維染色（Elastica van Gieson[9)11)]，Weigert[10)]，Victoria Blue[12)]），血管内皮を染める第Ⅷ因子染色[3)]，基底膜を染める laminin 染色[13)]などが行われており良好な成績をあげている．しかしこれらの特殊染色も日常診療に寄与しなければ無意味であるが，当教室では深達度 pm 以上の症例に対し全例標本の最大割面の Weigert 染色を行い静脈侵襲程度の判定を行っておりルーチン検査として定着している．また静脈侵襲の存在する層により比較検討している論文もあり[10)11)]，漿膜下の静脈侵襲の重要性が指摘されている．しかし，近年固有筋層の静脈侵襲の重要性も注目されており[13)]，自験例において pm 癌症例の肝転移が7例存在したことはこれを支持するものであると考えられた．

同時性肝転移症例の壁深達度，リンパ節転移，リンパ管侵襲，静脈侵襲の程度による肝転移率に関して2段階の上昇が認められたが，これは癌の進展において肝転移を来しやすい時期とそうでない時期が存在することを示唆させた．異時性症例では，同時性症例よりも癌の進行した状態での転移率の上昇が認められたが，これは異時性転移を生ずる癌細胞は同時性に比べて転移能が低く，より進展した状態でないと転移しないことによると考えられた．

今回の検索により肝転移率は肉眼的には3型，組織学的には中分化腺癌，壁深達度では s，a_2以上，リンパ節転移程度では n_2以上，リンパ管侵襲程度では ly_3以上，静脈侵襲程度では v_2以上の症例で30%に達し，これらが肝転移の危険因子であることが判明した．これらの因子を多数持つ症例に対しては，術中超音波法を含めて徹底した肝転移巣の検索を行い，それでもなお肝転移の発見できない症例に対しては各種の補助療法による肝転移防止措置を行い，術後においても画像診断を中心とした厳重な経過観察を行っていく必要があると考えられた．

今回は日常診療で実施されている病理学的因子による肝転移危険因子の検討を行ったが，近年各種の臨床的解析による検索がなされている[13)~15)]．しかし，血行性転移は多くの過程を経て成立するものであり，いかに優れた検査法であっても単独では肝転移を十分に予測することは不可能であり，今後はこうした多くの因子を有機的に組み合わせた総合的診断法を確立させることが必要であると考えられた．

本論文の要旨は第44回（1989年11月）日本大腸肛門病学会総会において発表した．

文　献

1）宮崎　勝，高橋　修，志村賢範ほか：転移性肝癌．肝・胆・膵　15：469—474，1987
2）斉藤典男，宮崎　勝，更科広実ほか：大腸癌の Second look operation の評価と問題点．癌と化療 16：1289—1294，1989
3）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，東京，1986
4）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
5）神田　裕，蜂須賀喜多男，山口晃弘：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
6）高橋　孝：肝転移とその対策．日臨　46：402—409，1988
7）Welch JP, Donaldson GA: The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. Ann Surg 189：496—502，1979
8）Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al: Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma. J Pathol 150：195—203，1986
9）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
10）陳　文夫：大腸癌の病理組織学的研究．千葉医誌 59：237—247，1983
11）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．日外

会誌 85：1359—1369, 1984
12) 稲田 潔, 下川邦泰, 池田庸子ほか：大腸癌の静脈侵襲に関する臨床病理学的研究. 日消外会誌 21：2278—2286, 1988
13) 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
14) 更科広実ほか：ヒト大腸癌の腫瘍マーカーと癌遺伝子産物の免疫組織学的検出. 放医研外来研究員研究経過報告書1989. 放射線医学研究所, 千葉, 1989, p63—69
15) 州之内広紀, 武藤徹一郎, 長島郁雄ほか：肝転移を伴う大腸癌の手術. 外科診療 30：931—938, 1988

A Clinicopathological Features of Liver Metastasis in Colorectal Cancer

Naoki Oda, Hiromi Sarashina, Norio Saitoh, Masao Nunomura, Masayuki Yokoyama,
Masato Ihara, Hajime Nakayama, Yoshinori Shirai, Toshio Ohmori,
Nobuhiro Takiguchi, Masaru Miyazaki and Katsuji Okui
First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

A retrospective review of 78 colorectal cancers with liver metastasis (synchronous, 51; metachronous, 27) out of 407 colorectal cancers resected in our institute was undertaken to detect the risk factors of liver metastasis. The average size of primary tumors with synchronous metastasis to the liver was significantly larger than that of tumors with no metastasis. Furthermore, the invasive type of tumor with a crater showed a higher incidence of liver metastasis than the limited type of tumor with a crater, although the site of the primary tumor had no relation to the incidence of metastasis. From the pathological point of view, the following findings were considered to be important risk factors of liver metastasis: 1) moderately differentiated type, 2) invasion into the perirectal adiose tissue in the rectum or to the serosal surface in the colon, 3) severe involvement of lymph nodes (n2), 4) marked lymphatic and hematogenous permeation (ly3, v2). It was concluded that total judgment based on many factors including the above pathological findings was important for the precise prediction of liver metastasis in colorectal cancer.

Reprint requests: Naoki Oda First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
1-8-1 Inohana, Chiba, 280 JAPAN