

## 大腸癌肝転移症例の臨床病理学的検討 —特に肝転移と静脈侵襲との関係について—

東京女子医科大学消化器外科

白井 聡 秋本 伸 五十嵐達紀 渡辺 和義  
北畠 滋郎 河野 史尊 太田代安律 羽生富士夫

組織学的壁深達度が固有筋層を越えて浸潤している大腸癌切除例263例を対象とし、同時性肝転移症例108例、異時性肝転移症例44例（以下両者を合わせて肝転移群とする）、5年以上再発の認められない治癒切除症例111例（以下無再発群とする）の3群に分けて検討した。

全切除標本の腫瘍中心を通る直角2方向切片に Victoria blue-hematoxylin-eosin 重染色を行い、静脈侵襲の程度と肝転移の関係を検索した。肝転移群では漿膜下静脈侵襲を117例（77.0%）に認め、無再発群の20例（18.6%）に比べ有意に高率であった。漿膜下侵襲静脈の最大径と肝転移との関係をみると、400 $\mu$ m以上で肝転移は有意に高率になり、さらに800 $\mu$ mを越えると同時性肝転移が有意に高率となり、大腸癌肝転移は漿膜下で癌侵襲をうけた静脈の大きさと強く相関することが示された。

**Key words:** liver metastasis of colo-rectal cancer, subserosal venous invasion, maximum diameter of vein invaded by carcinoma cells

### はじめに

近年本邦において大腸癌は増加傾向にあり<sup>1)</sup>、診断技術の向上による早期癌の増加と拡大手術の普及により、大腸癌の遠隔成績は向上してきている<sup>2)</sup>。しかし大腸癌は他の消化器癌に比べ肝転移が高頻度に認められ予後に大きな影響を及ぼしている<sup>3)</sup>。したがって、肝転移を予知し発生を予防ないし抑制することが治療成績の向上に不可欠である。

肝転移と原発巣の病理組織像、特に静脈侵襲との関係について種々検討がなされてきたがいまだ一致した見解は得られていない<sup>4)~7)</sup>。今回われわれは自験例を対象に、検討を加え若干の知見を得たので報告する。

### 対象と方法

1978年1月から1986年12月までに当教室で切除した大腸癌症例のうち、臨床病理学的に十分な検索が行われ予後の明らかな深達度 ss, a<sub>1</sub>以上（大腸癌取扱い規約<sup>8)</sup>による）の263例を対象とし、同時性肝転移症例108例（以下同時性群）、異時性肝転移症例44例（以下異時

性群）、5年以上再発の認められない治癒切除症例111例（以下無再発群）の3群に分けて検討した。なお、同時性群と異時性群を合わせて肝転移群とした。

検索方法はすべての切除標本で、腫瘍中心を通る直角2方向切片に対し、Hematoxylin-eosin 染色（以下 HE 染色）と、Victoria blue-hematoxylin-eosin 重染色（以下 VHE 重染色）を行い、病理組織学的に検討した。静脈侵襲は VHE 重染色にて染色された静脈壁の弾力線維にて判定した。侵襲静脈の大きさは弾力線維輪の最大短軸径を micrometer で計測した。

また統計学的有意差検定は  $\chi^2$  検定により求めた。

### 結 果

#### 1) 静脈侵襲の頻度と肝転移

肝転移群では152例中126例（82.6%）に静脈侵襲を認めた。無再発群では111例中38例（34.2%）に認め、肝転移群で静脈侵襲陽性率が有意に高率（ $p < 0.001$ ）であった（Table 1）。静脈侵襲の程度を大腸癌取扱い規約に準じて分類すると、 $v_0$ では96例中26例（26.3%）に、 $v_1$ では97例中66例（68.0%）に、 $v_2$ 、 $v_3$ では67例中60例（89.6%）に肝転移を認め、高度侵襲ほど肝転移は高率であった（Table 2）。

#### 2) 壁在深度別静脈侵襲と肝転移

\* 第36回日消外会総会シンポジウム・大腸癌の血行性転移  
<1990年11月19日受理> 別刷請求先：白井 聡  
〒162 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器外科

**Table 1** Liver metastasis and venous invasion

Liver metastasis	No. of cases	No. of cases with venous invasion	%
Positive	152	126	82.6
Negative	111	38	34.2

p&lt;0.001

**Table 2** Degree of venous invasion and liver metastasis

Venous invasion	No. of cases	No. of cases with liver metastasis	%
V <sub>0</sub>	99	26	26.3
V <sub>1</sub>	97	66	68.0
V <sub>2</sub> , V <sub>2</sub>	67	60	89.6

**Table 3** Liver metastasis and site of invaded veins in intestinal wall

Liver metastasis	No. of cases	smv (+)	pmv (+)	ssv (+) (%)
Positive	152	32	4	117 (93.3)
Negative	111	11	3	20 (18.0)

\* p&lt;0.001

癌細胞の侵襲をうけた静脈を壁在深度別に分けて検討した。肝転移群では、粘膜下静脈侵襲陽性(以下 smv (+))は152例中32例(21.1%)、固有筋層静脈侵襲陽性(以下 pmv (+))は4例(2.6%)、漿膜下静脈侵襲陽性(以下 ssv (+))は117例(77.0%)であった。無再発群では、smv (+)は111例中17例(15.3%)、pmv (+)は3例(2.7%)、ssv (+)は20例(18.0%)であり、肝転移群の ssv (+)率は無再発群に比べ有意に高率(p<0.001)であった。

smv (+)あるいはpmv (+)率は肝転移群と無再発群では差は認められなかった(**Table 3**)。

### 3) ssv (+) 静脈の最大径と肝転移

ssv (+)静脈のうち最大径を100 $\mu$ m 間隔に区分し有意差の生じる大きさを求めた。肝転移群と無再発群間では400 $\mu$ m で有意差を生じ、肝転移群の400 $\mu$ m 以上は117例中94例(80.3%)で無再発群の20例中11例(55.0%)に比べ有意に高率(p<0.05)であった。また同時性群と異時性群間では800 $\mu$ m で有意差を生じ、同時性群の800 $\mu$ m 以上は86例中54例(62.8%)で異時性群の31例中12例(38.7%)に比べ有意に高率(p<0.05)であった(**Table 4**)。

### 4) ssv (+) 静脈壁の構造と肝転移

**Table 4** Maximum diameter of the vein with subserosal invasion and liver metastasis

#### 1) Liver metastasis group and no-recurrence group

Maximum diameter	No. of cases with liver metastasis (%)	No. of cases without recurrence (%)
400 $\mu$ m >	23 (19.7)	9 (45.0)
400 $\mu$ m $\leq$	94 (80.3)	11 (55.0)

p&lt;0.05

#### 2) Synchronous liver metastasis group and metachronous liver metastasis group

Maximum diameter	No. of cases with synchronous liver metastasis (%)	No. of cases with metachronous liver metastasis (%)
800 $\mu$ m >	32 (37.2)	19 (61.3)
800 $\mu$ m $\leq$	54 (62.8)	12 (38.7)

p&lt;0.05

**Table 5** Liver metastasis and presence of smooth muscle layer in walls of subserosal invaded veins

Liver metastasis	No. of cases	No. of cases with smooth muscle layer	%
Positive	117	96	82.1
Synchronous	86	75	87.2
Metachronous	31	21	67.7
Negative	20	6	30.0

\* p&lt;0.05

ssv (+) 静脈壁の平滑筋層の有無と肝転移の関係を検討した。

肝転移群で ssv (+) 静脈壁に平滑筋層を有するものは117例中96例(82.1%)で、無再発群の20例中6例(30.0%)に比べ有意に高率(p<0.01)であった。同時性群と異時性群を比較すると同時性群では86例中75例(87.2%)に平滑筋層を有し、異時性群の31例中21例(67.7%)に比べ高率であった(**Table 5**)。

### 5) ssv (+) 静脈の個数と肝転移

一切片内の ssv (+) 静脈の個数と肝転移の関係を検討すると4個以上認めるものが肝転移群では117例中31例(26.5%)で無再発群の20例中0例に比し有意に高率(p<0.05)であった。

### 6) ssv (+) 静脈の侵襲形態と肝転移

ssv (+) 静脈の侵襲形態と肝転移の関係を検討するため、静脈内腔閉塞型と、静脈内腔開通型、静脈内腔浮遊型に分類したが、大半が静脈内腔閉塞型であり、有意差は得られなかった。

## 考 察

大腸癌の血行性転移、特に肝転移は大腸癌治療上の最も問題となる転移形式であり、予後に大きく影響を

及ぼしている。近年、急速に増加している大腸癌の治療成績の向上をはかるためには、肝転移の予知や予防ないしは抑制が不可欠である。肝転移の発生には癌細胞の血中への流入が第一条件であり、大腸癌原発巣の血管侵襲の検索、肝転移との関係などに関する研究が古くから行われている。本邦では1977年大腸癌取扱い規約<sup>9)</sup>に静脈侵襲の項が定められて以来関心が高まっており、静脈侵襲陽性例に肝転移例が高率であることは一致した見解となっている。しかし、大腸癌取扱い規約には静脈侵襲の判定基準、侵襲の程度が明確にされておらず、報告者により非常なばらつきがある。また、 $v_2$ 、 $v_3$ であっても肝転移を認めない症例もあり、静脈侵襲をさらに詳細に検討しなおす必要がある。

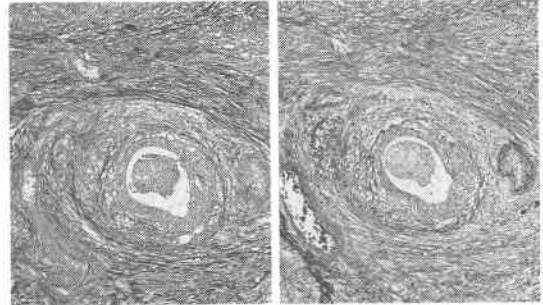
最近、DNA ploidy pattern の測定や免疫組織学的染色などによる大腸癌肝転移との関係についての研究が盛んに行われているが、一方簡便な検索方法で肝転移予知を行うことも大いに期待されているといえよう。そこで今回われわれは、腫瘍中心を通る直角2方向切片に対しVHE重染色にて静脈侵襲を判定することにより、肝転移の予知にきわめて重要な知見を得たので報告した。

静脈侵襲の判定における染色について、侵襲静脈の確認に弾力線維染色が必要であることは従来から指摘されており、現在ではElastica van Gieson染色が多用されているが、Talbotら<sup>9)</sup>はEvG染色はHE染色の標本と割面が異なること、また直腸壁にはEvGで染色される弾力線維が多量にあることから有用性が限定されると述べている。われわれのss, a<sub>1</sub>以上の大腸癌症例の腫瘍中心を通る直角2方向切片のVHE重染色による検索結果は、侵襲静脈検出率78.3%でEvG染色に比べよりみやすく、また口径30 $\mu$ mの静脈まで判定可能であり、日常の検査法としてはほぼ満足すべきものと考えられた (Fig. 1)。

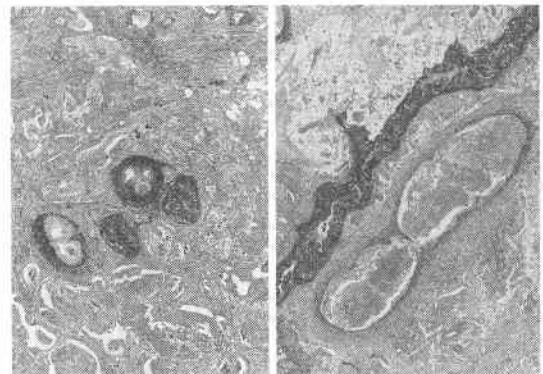
大腸癌静脈侵襲の壁在別検討では、加藤ら<sup>10)</sup>はsmv, pmv, ssvについて肝転移46例と肝転移陰性23例の検討を行い、ssv (+)が肝転移に関連があると報告し、志田ら<sup>9)</sup>は肝転移例59例を含む243例の検討で、ssv (+)が肝転移に関連する重要な因子であると報告している。また多淵ら<sup>11)</sup>、岡島ら<sup>7)</sup>もssv (+)と肝転移の相関を報告し静脈侵襲の位置の重要性を指摘している。われわれの検討においても同様の結果が得られ、ssv (+)が肝転移と有意に関連することが認められた。

侵襲静脈の大きさについての検討では、Dukes (1944)<sup>12)</sup>は癌侵襲を受けた血管の大きさや侵襲の程度

**Fig. 1** VHE staining compared with EvG staining. The elastic fibers in wall of the invaded vein is more apparently recognized in VHE staining than in EvG staining (left: EvG staining  $\times 25$ , right: VHE staining  $\times 25$ )



**Fig. 2** Size of the invaded vein involved in subserosal layer. Left; diameter 200 $\mu$ m, no-recurrence group. Right; diameter 500 $\mu$ m, metachronous liver metastasis group. (VHE staining.  $\times 10$ )



が血行性転移と関連することを報告し、Willis (1952年)は癌細胞により侵襲を受けた静脈の口径が転移と密接な関係があり、ことに太い静脈の直接浸潤が大きく関与していると指摘している。本邦では侵襲静脈の大きさについての詳細な記載は少なく、陳(1983年)<sup>13)</sup>は細静脈、小静脈の血管侵襲は9例中8例、中静脈の血管侵襲は3例中3例の肝転移を認め、癌侵襲を受けた血管の大きさが大きいほど肝転移を高率に認めたと報告している。小西(1983年)<sup>6)</sup>は直径約400 $\mu$ m以上の静脈に癌浸潤を認めた31例中12例に、これより小さい静脈にのみ癌浸潤が認められた19例中3例に肝転移を認め、肝転移は大きい静脈に高率であったと報告している。稲田ら(1988年)<sup>14)</sup>は短径200 $\mu$ m以下、200 $\mu$ m~1mm、1mm以上に分類し、200 $\mu$ m以下が多かったと報

告しているが肝転移との関連は指摘していない。われわれは ssv (+) 侵襲静脈の最大短軸径と肝転移の関係を検討するため100 $\mu$ m 間隔に区分し、400 $\mu$ m 以上で肝転移が有意に高率となり、さらに800 $\mu$ m を境に小さければ異時性肝転移が高率になり、大きければ同時性肝転移が高率になるという結果を得た(Fig. 2)。癌の侵襲をうけた静脈はしばしば拡張したり、周囲の癌により圧排されたりして真の大きさを判定するのは困難であるが、大体の傾向を示していると思われる。Talbot<sup>9)</sup>は口径の大きさによらず、静脈壁の厚さによって2つに分類しており、厚い静脈に侵襲がある方が肝転移の発生率が高いことを指摘している。われわれは侵襲静脈の大きさを検討するため、さらに静脈壁に平滑筋層を有するか否かに分けて検討した。一般に直径200 $\mu$ m 以上の静脈の静脈壁に平滑筋層が出現するといわれており、静脈の大きさの指標になると思われた。平滑筋層を有する静脈に癌侵襲を認めるほど肝転移は高率になり、特に同時性肝転移が有意に高率になるという結果を得た。長尾(1980年)<sup>15)</sup>は胃癌原発巣における癌細胞の静脈浸潤形式を検討し、小静脈系では数10個の、中静脈系ではその内腔が前者に比較して広いため数100個ときに数1,000個以上の癌細胞塊が血流内に浮遊し腫瘍塞栓の形成がなされると述べている。小さい静脈への癌侵襲は癌細胞数も少なく、早期に血管内腔が閉塞し血中を移動する癌細胞数が少ないため肝に着床する確率が低くなると思われる。またたとえ着床しても増殖して転移巣が成立するまでに時間がかかるため異時性肝転移となることが推察できる。大きい静脈に侵入した場合は血中を移動する癌細胞数も多く血管内腔は閉塞しにくいいため、肝に到達し着床する確率も高く癌細胞数が多いため増殖も早く、早期に転移巣が成立し同時性肝転移となるものと思われる。

なお、静脈侵襲形態について白水<sup>16)</sup>は浮遊型、雷<sup>17)</sup>は遊離型、岡島<sup>7)</sup>は露呈型が肝転移に重要であり、静脈内腔が癌細胞で充足されているいわゆる閉塞型は肝転移は少ないと述べているが、われわれの検討では閉塞型が大多数を占めていた。

なお、本研究の一部は厚生省がん研究助成金(1~28)によって行われた。

## 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。南江堂、東京、1978、p13-17
- 2) 安富正幸、松田泰次、泉本源太郎ほか：結腸・直腸癌の転移と治療方針。外科診療 24：149-156、1982
- 3) 松田泰次、船井貞住、安富正幸：大腸癌肝転移の防止対策。外科 51：903-913、1989
- 4) 山根哲郎、咲田雅一、北川直樹ほか：大腸癌における静脈侵襲と肝転移および予後との関連について。日癌治療会誌 14：1122-1126、1979
- 5) 志田晴彦、久保琢自、坂本昌義ほか：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。日消外会誌 82：277-283、1981
- 6) 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
- 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) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第4版。金原出版、東京、1977
- 9) Talbot I, Ritchie S, Leighton MH et al: The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. Br J Surg 67：439-442、1980
- 10) 加藤 洋、菅野晴夫、中村恭一ほか：大腸癌切除標本における静脈侵襲(v+)の評価、特に漿膜下静脈侵襲について。日本大腸肛門病学会誌 32：73-74、1979
- 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、特にその予知と抑制に関する検討。日外会誌 85：1359-1369、1984
- 12) Dukes CE: The surgical pathology of rectal cancer. Proc Roy Soc Med 37：131-144、1944
- 13) 陳 文夫：大腸癌の病理組織学的研究、とくに血管侵襲と予後を中心として。千葉医 59：237-247、1983
- 14) 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
- 15) 長尾孝一：癌腫の血行性転移。千葉医 56：117-124、1980
- 16) 白水和雄、磯本浩晴、梶原賢一郎ほか：大腸癌の静脈侵襲に関する臨床病理学的研究。日外会誌 91：373-385、1990
- 17) 雷 金溪：大腸癌における静脈侵襲に関する病理組織学的研究。福岡医誌 70：491-512、1979

**Clinicopathologic Study on Liver Metastasis of Colo-Rectal Cancer —With Special Reference to Liver Metastasis and Venous Invasion—**

Satoru Shirai, Shin Akimoto, Tatsuki Igarashi, Kazuyoshi Watanabe, Shigeo Kitabatake,  
Fumitaka Kohno, Yasunori Otashiro and Fujio Hanyu  
Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College

In this study, 263 patients with resected colo-rectal cancer with deep penetration of ss, a<sub>1</sub> or greater were divided into three groups: 108 patients with synchronous liver metastasis, 44 with metachronous metastasis (both are referred to collectively as the liver metastasis group) and 111 patients who underwent curative resections with no recurrence for at least 5 years (no-recurrence group). Samples of all of the resected specimens were prepared by cutting them at right angles in two directions through the center of the tumor, and they were stained by Victoria blue-hematoxylin eosin double staining. The relation ship between the degree of venous invasion and liver metastasis was studied. In the liver metastasis group, subserosal venous invasion was seen in 117 cases (77.0%), which was significantly higher than the 20 cases (18.6%) in the no-recurrence group. When the relation ship between the maximum diameter of the vein with subserosal invasion and liver metastasis was investigated, there was a significantly higher rate of liver metastasis when the diameter was 400  $\mu$ m or over and also significantly higher rates of synchronous liver metastasis when the diameter exceeded 800  $\mu$ m. Liver metastasis in colo-rectal cancer showed a close correlation with the size of the invaded vein involved in subserosal layer.

**Reprint requests:** Satoru Shirai Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College  
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN

---