

## 直腸癌における腫瘍簇出の予後規定因子としての意義に関する検討

防衛医科大学校第1外科

長谷 和生 望月 英隆 小池 聖彦 中村 栄秀  
上野 秀樹 横山 幸生 栗原 浩幸 岩本 一亜  
吉村 一克 山本 哲久 吉積 司 玉熊 正悦

直腸癌297例を対象に、簇出一腫瘍先進部において低～未分化な癌細胞が周囲組織間隙に散布するように認められる組織学的所見一について検討した。簇出(bd)をその程度によりbd<sub>0</sub>からbd<sub>3</sub>の4段階に分けると、中等度以上のbd<sub>2,3</sub>症例は116例、39%に認められた。bd<sub>2,3</sub>症例はbd<sub>0,1</sub>症例に比し治癒切除率(58%:74%, p<0.005)、治癒切除例における再発率(51%:19%, p<0.005)、累積5年生存率(46%:79%, p<0.001)、累積10年生存率(38%:64%, p<0.05)など、いずれも不良であった。一方Dukes分類別にみると、bd<sub>2,3</sub>症例はDukes' Aで8%, Bで18%, Cで57%に認められ、病期の進行とともに頻度が増加した。Dukes' Bでbd<sub>2,3</sub>症例の再発率・累積生存率曲線は、Dukes' Cでbd<sub>0,1</sub>の症例と差を認めなかった。以上より簇出は癌の進行度、予後を示す指標として有用なことが示され、bd<sub>2,3</sub>症例はDukes分類にかかわらず予後不良群として厳重な術後追跡と集学的治療の必要性が示唆された。

**Key words:** tumor budding in rectal cancer, prognosis detecting factor

### はじめに

癌の進行度を表現する分類は簡明かつ正確に予後を表わすものが望ましい。大腸癌患者に対しDukes分類や大腸癌取り扱い規約による進行程度(stage)分類<sup>1)</sup>が用いられるのはこの理由によるが、これらの進行度分類が治癒切除術後の長期予後を必ずしも正確には表わしていないのも事実である。長期予後に密接に関連する因子として、著者らは従来から、腫瘍先進部に認められる腫瘍の生物学的特性(biological attitude)を示す所見に注目してきた。腫瘍先進部は浸潤の最前線であるため、腫瘍が元来有している悪性度や浸潤に関する特徴が最も現れやすい部位と考えられるからである。

癌の先進部に認められる簇出は、今井<sup>2)3)</sup>が最初に報告した組織学的所見であるが、癌の悪性度と関連し、biological attitudeを表わすものであることが指摘されている<sup>2)9)</sup>。そこで本研究では腫瘍のbiological attitudeを表わす指標として簇出(budding: bdと略)に注目し、直腸癌における簇出の予後規定因子としての意義を明らかにすることを目的にretrospectiveな

検討を行った。

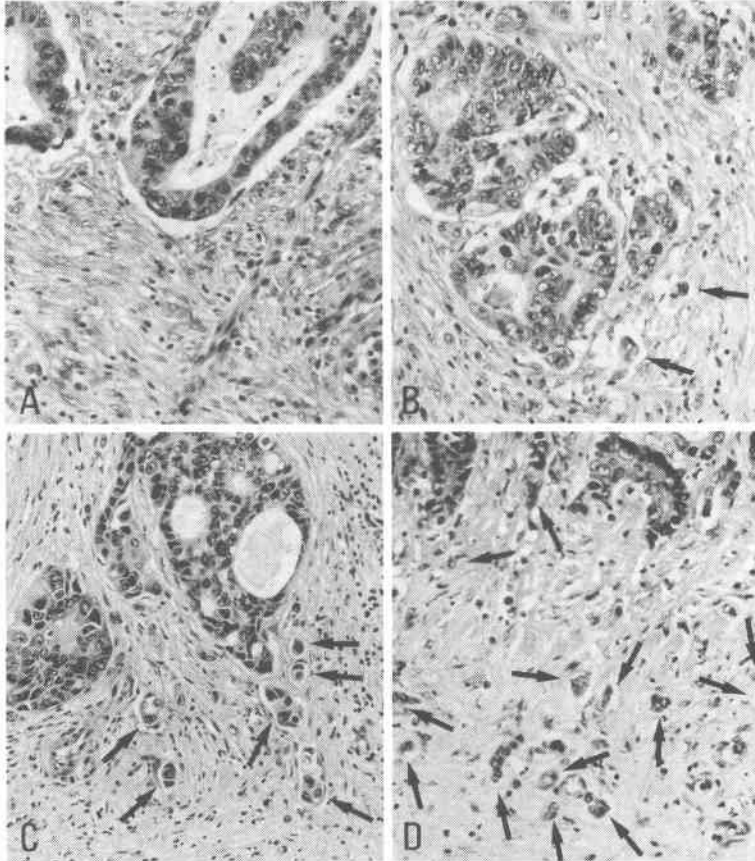
### 対象および方法

当科診療開始以来1988年までの11年間に経験した直腸腺癌初回切除症例302例のうち、術死(手術後1か月以内死亡)の5例を除く297例を対象とした。これらの症例の性別は、男性165例、女性132例で、年齢は31~87歳(平均59.1歳)、腫瘍占居部位は大腸癌取り扱い規約<sup>1)</sup>に従った大腸区分によると、直腸S状部(Rs):49例、上部直腸(Ra):78例、下部直腸(Rb):161例、肛門管(P):9例であった。なおPの9例はいずれも直腸原発で、その主座がPである腫瘍であった。手術術式は前方切除術が144例、腹会陰式切断術139例、Hartmann手術8例、骨盤内臓器全摘術4例、局所切除2例で、組織学的手術治癒度は治癒200例、非治癒97例であった。

簇出は、組織型のいかににかかわらず、腫瘍先進部において低～未分化な癌細胞が個々に散在性に、あるいは4~5個以下の細胞が小塊状、索状細胞群を形成して組織間隙へ散布するように認められる組織学的所見とした。簇出の判定は、腫瘍中心部を通る腸管長軸方向に作られた最低3枚以上の組織標本により行い、腺管の一部のはず切り様所見や明らかなリンパ管侵襲、さらにVictoria blue染色・Laminin染色により確

**Fig. 1** Tumor budding (arrow), showing small clusters of poorly differentiated or undifferentiated cells, ahead of the invasive front of rectal cancer ( $\times 50$ )

A, absence of budding ( $bd_0$ ), B, lower grade budding ( $bd_1$ ), C, moderate grade budding ( $bd_2$ ), D, higher grade budding ( $bd_3$ )



認された静脈侵襲を除外した。検索した全組織標本の中で面積的に最も優勢な所見により、簇出の程度を  $bd_0$  から  $bd_3$  までの4段階に分類した(Fig. 1)。簇出と各種病理学的因子との関連を比較して簇出をきたしやすい腫瘍の特徴を明らかにするとともに、簇出と予後との関連について検討し、簇出の予後規定因子としての独立性、有用性について考察した。

なお手術後の予後追跡は1992年2月までとし、いずれの症例も最低3年以上追跡されていた。統計学的有意差の検定には  $\chi^2$  乗検定を、生存率の算出には actuarial method を用い、生存率の差の統計学的検定には  $z$  検定、generalized Wilcoxon test を用いた。また多変量解析には、林の数量化理論II類<sup>10)</sup>を用いた。

## 結 果

簇出中等度以上 ( $bd_{2,3}$ ) の症例は全症例297例中116例 (39.1%) に、治癒切除例に限ると200例中67例 (33.5%) に認められた。Dukes 分類別に  $bd_{2,3}$  症例の頻度を比較すると、Dukes' A で7.7%, Dukes' B で18.4%, Dukes' C で56.7%と、病期の進行とともにその頻度が増加した ( $p < 0.005$ )。

手術の組織学的治癒度を簇出の程度との関連で検討すると、 $bd_{2,3}$  症例の治癒切除率は116例中67例 (57.8%) と、 $bd_{0,1}$  の181例中133例 (73.5%) に比べ有意に低率であった ( $p < 0.005$ )。  $bd_{2,3}$  で非治癒切除率が高い原因としては、腹膜播種を認めた症例とリンパ節転移度が手術の郭清度より大きい ( $n > R$ ) 症例の割合が  $bd_{0,1}$  症例に比べてそれぞれ高率なことが挙げられ

**Table 1** The rate of higher grade tumor budding by pathological characteristics (1)

pathological characteristics	bd <sub>0,1</sub>	bd <sub>2,3</sub>	p-value
Gross appearance			
type 1	15	3(16.7%)	p<0.05
2	124	91(42.3%)	
3	17	20(54.1%)	
Maximum diameter			
~3.0cm	32	10(23.8%)	p<0.05
3.1~6.0	102	80(44.0%)	
6.1~	47	26(35.6%)	
Circumferential involvement			
~1/3circle	25	4(13.8%)	p<0.01
~2/3circle	75	41(35.3%)	
semiannular, annular	81	71(46.7%)	
Nodal involvement			
(-)	107	19(15.1%)	p<0.005
(+)	74	97(56.7%)	

た(腹膜播種60% : 37.5%, p<0.05 ; n>R 55.6% : 34.6%, p<0.005).

1. 簇出と各種病理学的因子との関連

簇出程度と大腸癌取扱い規約<sup>1)</sup>に挙げられる各種病理学的因子との関係を検討すると、肉眼型2・3型、最大径3.1cm以上、環周度2/3周以上、リンパ節転移陽性、壁深達度ss(a<sub>1</sub>)以上、組織型中分化・低分化、リンパ管侵襲ly<sub>2,3</sub>、静脈侵襲v<sub>2,3</sub>、INFγのものにおいて、bd<sub>2,3</sub>を呈する症例がbd<sub>0,1</sub>よりも有意に高率に認められた(Table 1, 2)。これら病理学的因子をTable 3に示したcategoryに分けて、簇出への寄与度を林の数量化理論II類<sup>10)</sup>を用いた多変量解析により検討すると、偏相関係数はリンパ節転移0.3682、リンパ管侵襲

**Table 2** The rate of higher grade tumor budding by pathological characteristics (2)

pathological characteristics	bd <sub>0,1</sub>	bd <sub>2,3</sub>	p-value
Depth of invasion			
~pm	44	8(15.4%)	p<0.005
ss, s(a <sub>1</sub> , a <sub>2</sub> )	124	96(43.6%)	
si(ai)	13	12(48.0%)	
Tumor differentiation			
well	90	26(22.4%)	p<0.005
moderate	70	81(53.6%)	
poor or signet-ring	6	7(53.8%)	
mucinous	15	2(11.8%)	
Vessel permeation			
ly <sub>0,1</sub>	116	29(20.0%)	p<0.005
ly <sub>2,3</sub>	65	87(57.2%)	
V <sub>0,1</sub>	154	69(30.9%)	p<0.005
V <sub>2,3</sub>	27	47(63.5%)	
INF			
α	26	2( 7.1%)	p<0.005
β	150	96(39.0%)	
γ	5	18(78.3%)	

0.2909、静脈侵襲0.2723、組織型0.2483で、この順で簇出への関与が大きいものと考えられた。一方、簇出を念めた各種因子のリンパ節転移への寄与度を同様に多変量解析すると、簇出の偏相関係数が0.3387と最大で、簇出が最も強いリンパ節転移への関与を有するものと考えられた。bd<sub>2,3</sub>症例のリンパ節転移率は83.6%に達しており、ここでも簇出とリンパ節転移の相関の強さが示唆された。一方、癌占居部位、手術術式、肝転移の有無などの因子については、簇出の程度との間に関連を認めなかった。

**Table 3** Categories of pathological characteristics for multivariate analysis

pathological characteristics	categories		
Age	~60	61~	
Sex	male	female	
Tumor site	Rs, Ra	Rb, P	
Nodal involvement	(-)	(+)	
Depth of invasion	~pm	ss(a <sub>1</sub> )~	
Tumor differentiation	well, moderate	poor, signet-ring	mucinous
Lymphatic permeation	ly <sub>0,1</sub>	ly <sub>2,3</sub>	
Venous permeation	v <sub>0,1</sub>	v <sub>2,3</sub>	
Tumor budding	bd <sub>0,1</sub>	bd <sub>2,3</sub>	
Maximum diameter	~3.0cm	3.1~6.0	6.1~
Gross appearance	type 1	2	3
Circumferential involvement	~1/3 circle	~2/3 circle	semiannular, annular

2. 簇出と予後との関連

① 治癒切除の200例中術後再発は59例(29.5%)に認められ、再発部位別にみると局所38例(19%), 肝臓28例(14%), 肺24例(12%), 以下リンパ節、骨、腹膜などの順に高率であった。bd<sub>2,3</sub>症例の術後再発率は50.7%と、bd<sub>0,1</sub>症例の18.8%に比べ高率であり(p<0.005), 再発部位別にはbd<sub>2,3</sub>症例ではbd<sub>0,1</sub>症例に比べ局所再発、肝再発、肺再発、リンパ節再発いずれも高率であった(それぞれp<0.005, 0.05, 0.005, 0.01, **Table 4**)。さらにDukes分類別に再発率を検討すると、Dukes' Cでbd<sub>0,1</sub>症例の再発率は31.1%と、Dukes' Cでbd<sub>2,3</sub>の症例に比べ有意に低率であるのみでなく、Dukes' Bでbd<sub>2,3</sub>症例の再発率(33.3%)との間に差が認められなかった(**Table 5**)。一方、壁深達度ss(a<sub>1</sub>)以上の症例に限って、局所再発例といかなる再発も認めない非再発例との間で各病理学的因子の頻度を比較すると、最大径や環周度などでは両者間に差を認めないものの、bd<sub>2,3</sub>, ly<sub>2,3</sub>, v<sub>2,3</sub>, リンパ節転移陽性を示す症例の割合は非再発例に比べ局所再発例で有意に多く認められた(それぞれp<0.005, **Table 6**)。

② 治癒切除例における累積生存率を簇出の程度で比較すると、bd<sub>2,3</sub>症例の生存率曲線はbd<sub>0,1</sub>症例に比べ

**Table 4** The rate of tumor recurrence by tumor budding

	bd <sub>0,1</sub>	bd <sub>2,3</sub>	p-value
Local recurrence	14/133(10.5%)	24/67(35.8%)	p<0.005
Liver recurrence	14/133(10.5%)	14/67(20.9%)	p<0.05
Lung recurrence	8/133 (6.0%)	16/67(23.9%)	p<0.005
Lymph node recurrence	4/133 (3.0%)	10/67(14.9%)	p<0.005
Total	25/133(18.8%)	34/67(50.7%)	p<0.005

**Table 5** The comparison of recurrence rate between bd<sub>0,1</sub> cases and bd<sub>2,3</sub> cases by Dukes' stage

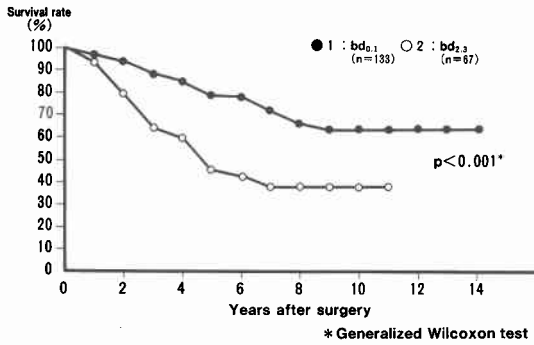
	bd <sub>0,1</sub>	bd <sub>2,3</sub>	p-value
Dukes' A	1/38 (2.6%)	0/1	NS
B	10/58(17.2%)	5/15(33.3%)	NS
C	14/45(31.1%)	29/43(67.4%)	p<0.005

有意に不良であった(**generalized Wilcoxon test ; p<0.001, Fig. 2**)。bd<sub>2,3</sub>症例の累積5年生存率は45.7%と、bd<sub>0,1</sub>症例の78.9%に比べはるかに低率であり(p<0.001), さらに累積10年生存率でも同様にbd<sub>2,3</sub>症例はbd<sub>0,1</sub>症例に比べ不良であった(38.3% : 63.6% ; p<

**Table 6** The comparison of the distribution in pathological characteristics between patients without any recurrence and patients with local recurrence

pathological characteristics	recurrence(-)	local recurrence(+)	p-value
Maximum diameter			
~3.0cm	9/95( 9.5%)	2/37( 5.4%)	NS
3.1~6.0	67/95(70.5%)	27/37(73.0%)	
6.1~	19/95( 20%)	8/37(21.0%)	
Circumferential involvement			
~1/3circle	2/96( 2.1%)	2/37( 5.4%)	NS
~2/3circle	44/96(45.8%)	14/37(37.8%)	
semiannular, annular	50/96(52.1%)	21/37(56.8%)	
Tumor budding			
bd <sub>0,1</sub>	68/96(70.8%)	13/37(35.1%)	p<0.005
bd <sub>2,3</sub>	28/96(29.2%)	24/37(64.9%)	
Vessel permeation			
ly <sub>0,1</sub>	61/96(63.5%)	13/37(35.1%)	p<0.005
ly <sub>2,3</sub>	35/96(36.5%)	24/37(64.9%)	
V <sub>0,1</sub>	89/96(92.7%)	26/37(70.3%)	p<0.005
V <sub>2,3</sub>	7/96( 7.3%)	11/37(29.7%)	
Nodal involvement			
(-)	58/96(60.4%)	10/37(27.0%)	p<0.005
(+)	38/96(39.6%)	27/37(73.0%)	

**Fig. 2** Actuarial survival curves in curatively resected patients



**Table 7** The comparison of cumulative 5-year survival rate between  $bd_{0,1}$  cases and  $bd_{2,3}$  cases by Duke's stage

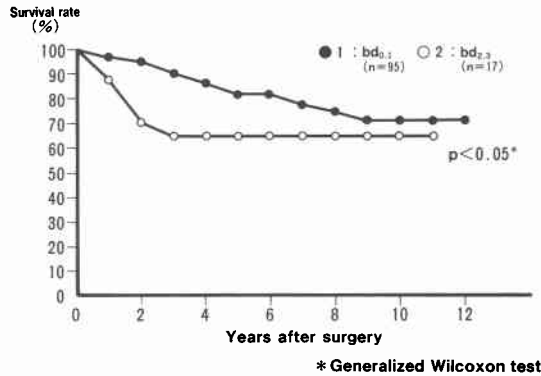
	$bd_{0,1}$	$bd_{2,3}$	p-value
Duke's A	90.4%	66.7%	NS
B	76.4%	64.3%	NS
C	72.2%	38.1%	$p < 0.05$

0.05). Duke's 分類別に  $bd_{2,3}$  症例と  $bd_{0,1}$  症例を比較すると、Duke's Cで  $bd_{0,1}$  症例の累積5年生存率は72.2%と、Duke's Cの  $bd_{2,3}$  症例の生存率38.1%に比べはるかに高率であるのみならず ( $p < 0.05$ ), Duke's Bで  $bd_{2,3}$  の症例よりむしろ高率の傾向が認められた (Table 7).

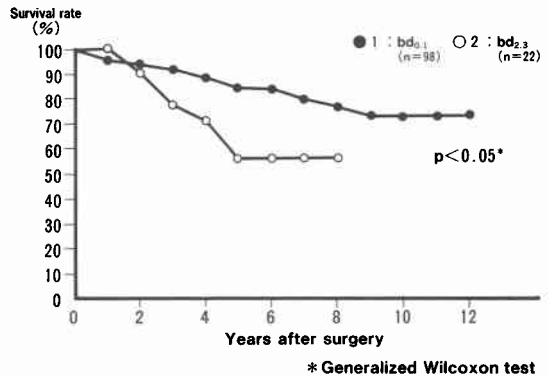
③ 簇出の予後規定因子としての独立性を検討するため、従来から癌の悪性度を示す所見と考えられている病理学的因子が軽度にししか認められない症例において、簇出と予後との関連を検討した。まずリンパ節転移がみられなかった症例の中で累積生存率曲線を  $bd_{2,3}$  症例と  $bd_{0,1}$  症例間で比較すると、前者が後者に比べ明らかに不良であった (Fig. 3)。同様に  $ly_{0,1}$  症例の中で  $bd_{2,3}$  症例と  $bd_{0,1}$  症例の生存率曲線を比較しても、さらに  $v_{0,1}$  症例の中で  $bd_{2,3}$  症例と  $bd_{0,1}$  症例間で比較しても、 $bd_{2,3}$  症例の生存率曲線は  $bd_{0,1}$  症例に比べいずれも有意に不良であった (Fig. 4, 5)。

④ 各病理学的因子の5年生存への寄与度を Table 3 に示した category に分けて林の数量化理論 II 類<sup>10)</sup> により解析すると、偏相関係数は簇出が0.2226と最も大きく、以下壁深達度0.1940、組織型0.1668、静脈侵襲0.1504、リンパ節転移0.1370などの順であり、簇出の関与が最も大きいことが示された。

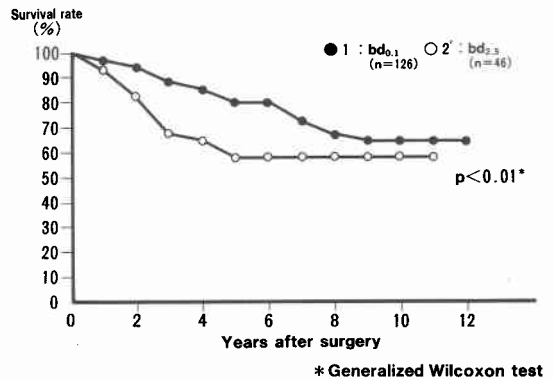
**Fig. 3** Actuarial survival curves in curatively resected patients without lymphnode metastasis



**Fig. 4** Actuarial survival curves in curatively resected patients with none or mild lymphatic permeation



**Fig. 5** Actuarial survival curves in curatively resected patients with none or mild venous permeation



考 察

大腸癌取扱い規約<sup>1)</sup>に掲載されている病理学的因子

のうち予後に関連を有すると思われる因子は、癌の量を表わす因子と癌の質を表わす因子とに大別され、量的因子としては腫瘍径、環周度、壁深達度などが挙げられる。これに対し質的因子は癌細胞の biological attitude を反映する因子で、組織型、脈管侵襲、リンパ節転移などが挙げられ、今回検討対象とした簇出もこの質的因子に属するものと考えられる。癌の発育には量的因子と質的因子が密に関連し合っているものと思われるが、腫瘍の浸潤の際は質的因子がより大きく関与するものと考えられる。事実今回の ss ( $a_1$ ) 以上の深達度を示す治癒切除症例に限った局所再発に関する検討で、局所再発を認めた症例の最大径、環周度といった量的因子の程度には、再発を認めない症例との間に差を認めなかったのに対して、局所再発例で高率に認められたのは脈管侵襲中等度以上、リンパ節転移陽性、簇出中等度以上といった病理学的所見であり、これら質的因子の腫瘍浸潤を介した局所再発への関与が示唆された。

一方、腫瘍の浸潤に関する生物学的特性、biological attitude を見る上では腫瘍先進部に注目すべきである。その理由として腫瘍中心部に比べ先進部は血流が豊富のため壊死が少なく、腫瘍細胞自体にも2次的変性が少ないことと、腫瘍の浸潤最前線のため、宿主としての周囲非癌組織との反応が生じ、その結果腫瘍本来の質的性質が現われやすいこと<sup>3)</sup>が挙げられる。今回は、腫瘍先進部に認められる質的因子の1つとして、従来から用いられている病理学的因子以外のものとして簇出に注目し、それが腫瘍の biological attitude を示し、直腸癌の予後を規定しうるかについて検討した。

歴史的にみて、簇出という言葉は1949年に今井<sup>2)</sup>により始めて使用された。今井<sup>3)</sup>は癌実質(癌胞巢)の発育の基本型を延伸発育型、肥大発育型、簇出發育型の3つに分け、簇出とは胞巢の厚さが小さく、平均して癌細胞2~3個の幅に該当する細胞索状を呈するかあるいは個々の遊離細胞状に発育するものと定義し、舌癌、喉頭癌、乳癌、子宮癌、胃癌において簇出が高度の場合には再発死までの期間が短いことを示した。大腸癌に関する簇出と予後についての報告は1957年横田<sup>4)</sup>が直腸癌について、1967年間島ら<sup>5)</sup>が結腸癌について初めて行い、それぞれ簇出が高度なほど予後不良なことを示した。遠城寺<sup>6)</sup>は大腸癌と胃癌について手術時と剖検時の組織像を比較し、術後短期再発死亡群は剖検時に癌の急速発育が認められること、また術後短期再発死亡群では術後10年生存群に比べ、手術時簇出

が中等度以上のものが高率であることを報告している。簇出に関する研究はその後一時期陰を潜めたが、1980年代後半より再びその臨床的意義が注目されつつある<sup>8)11)</sup>。最近の報告のうち諸富<sup>8)</sup>は、癌発育先進部において5個前後の癌細胞が集簇した小型腺管として、あるいは未分化癌細胞が孤立して存在している所見を、それらがあたかも大きな腺管から発芽するがごとき様相を呈していることから、budding と表現した。今回の検討でわれわれが用いた簇出の病理学的所見は、今井<sup>2)3)</sup>の定義した簇出および諸富<sup>8)</sup>の budding とほぼ同一の所見と考えられる。一方、欧米からの報告には budding に相当する言葉はみられないが、Carr ら<sup>12)</sup>は大腸癌の浸潤性に関する検討の中で、電子顕微鏡にあるいは組織培養で癌先進部における能動的運動性を有する浸潤小細胞群の存在を報告している。この癌先進部における浸潤小細胞群はまさに簇出を呈する細胞群そのものと考えられる。

今回の検討で、Dukes 分類上の病期が進行したものの、最大径3.1cm 以上、環周度2/3周以上、壁深達度 ss ( $a_1$ ) 以上、脈管侵襲中等度以上、リンパ節転移陽性など、癌の進行した症例には簇出が高度なものが高率に認められることが示された。この中で、bd<sub>2,3</sub> 症例では実に80%以上でリンパ節転移が認められ、また多変量解析でも簇出とリンパ節転移との間には深い相関が証明され、癌の進行度に関する種々の所見のうち、簇出はリンパ節転移と最も強い相関を有していることが示された。簇出とリンパ節転移との強い相関については今井<sup>3)</sup>も報告しているし、また諸富<sup>8)</sup>は術前生検標本内で簇出陽性であった症例の78.8%にリンパ節転移を認めたことを報告している。このように簇出は癌の進行度、とりわけリンパ節転移と密接に相関しており、腫瘍の biological attitude を正確に示す所見であることが確認された。

簇出と予後との関連では、bd<sub>2,3</sub> 症例の再発率は bd<sub>0,1</sub> 症例に比べ明らかに高率であった。また治癒切除例の累積生存率でも bd<sub>2,3</sub> 症例が bd<sub>0,1</sub> 症例に比べはるかに低率であり、さらに5年生存に関しては、各種病理学的因子の中で簇出の寄与度が最大であった。これらのことより簇出は腫瘍の進行に伴ってみられる単なる所見というよりも、腫瘍の持つ旺盛な biological attitude を表わす所見であることが証明され、かつ術後予後を鋭敏に示しうる指標であると考えられた。事実、Dukes' B で bd<sub>2,3</sub> 症例の再発率・累積生存率は、Dukes' C で bd<sub>0,1</sub> 症例と差がなく、bd<sub>2,3</sub> 症例の予後は Dukes

分類による進行度が軽度のもので不良であることが示された。また多変量解析による簇出への関与度が大きい因子としてリンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲が指摘されたが、これらの影響が少ない群、すなわちリンパ節転移陰性の群、リンパ管侵襲  $ly_{0,1}$  の群、静脈侵襲  $v_{0,1}$  の群の中で簇出の程度別に累積生存率を検討した結果、ここでも  $bd_{2,3}$  症例の累積生存率が  $bd_{0,1}$  症例の生存率に比べ有意に不良であることが示された。このことより簇出は他の因子とは独立して予後を規定しうる所見であると考えられた。

簇出は腫瘍先進部に認められ、癌の浸潤の開始部位にみられる所見ととらえることが可能である。Gabbert<sup>13)</sup>が1,2-dimethylhydrazine 誘発ラット大腸癌で示した組織間隙への浸潤開始部位の組織像はまさしく人における簇出に一致しているし、Carr<sup>12)</sup>がヒト大腸癌で、荒木<sup>14)</sup>がN-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 誘発ラット胃癌で示した、自動能を有するという低分化な浸潤癌細胞の組織像も簇出そのものと考えられる。一方諸富<sup>8)</sup>は簇出の程度とリンパ管侵襲の程度とが密に相関すること、また連続切片の詳細な検討から、簇出の81%はリンパ管に通じていることを報告し、簇出がリンパ管侵襲の前段階としてとらえられる所見であることを指摘している。以上のことより、簇出は癌の浸潤の開始部位に認められる所見であり、リンパ管侵襲より早期に腫瘍に近い部位に出現する所見と考えられる。すなわち、腫瘍の組織学的検索に際しては、簇出はリンパ管侵襲より高頻度に検出され得るものと考えられ、事実、諸富<sup>8)</sup>によれば、生検組織内における簇出の検出率はリンパ管侵襲の検出率に比べ高率で(46.4% : 12.5%)、教室における直腸癌生検での検出率も34.5%、14.5%と簇出の検出率が高率であった<sup>15)</sup>。簇出の検出率がリンパ管侵襲の検出率よりも高率なことは腫瘍の悪性度予測に極めて有用であるものと考えられ、林田<sup>11)</sup>も大腸sm癌のリンパ節転移の予測にはリンパ管侵襲よりも簇出の有無がより有用であることを指摘している。簇出の診断に当っては、脈管侵襲の診断の際のように静脈壁、リンパ管腔をいちいち確認する必要がないため、特殊染色や特殊技術を必要とせず、通常の Hematoxylin-Eosin (HE) 染色標本で容易に診断することが可能である。

以上、HE 染色標本で容易に判定しうる簇出は、Dukes 分類といった従来の癌進行度分類やその他の病理組織学的所見とは独立して予後を規定する因子であることが示され、術後の集学的治療の要否および術

前生検を通じて術式の選択に、貴重な情報を提供しうる可能性が示唆された。今日では flow cytometry, 分子生物学, 遺伝子分析など新しい分野で癌の悪性度の究明が試みられているが、その一方で通常の HE 染色標本により容易に診断しうる簇出に直腸癌の予後規定因子としての重要な意義がうかがわれたことは、組織学的検索の基本である HE 標本を新たに注意深く観察することにより、臨床に反映する重要な所見を究明しうることを表わすものであり、そのような研究の重要性を示すものとする。

本論文の要旨は第38回日本消化器外科学会総会(1991年7月, 東京)において発表した。

#### 文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第4版。金原出版，東京，1986
- 2) 今井 環：剖検例と手術例における胃癌組織像の比較。癌 40：199—201，1949
- 3) 今井 環：人体癌種発育状況の形態学的考察。福岡医誌 45：72—102，1954
- 4) 横田謙二：直腸癌の組織像と術後転帰について。医研究 27：2003—2014，1957
- 5) 間島 進，軽部克己，成沢富雄ほか：結腸癌 193 例の臨床的ならびに病理学的観察—とくに症状および病理所見—。癌の臨 13：861—868，1967
- 6) 遠城寺宗知：人癌腫組織像の時期的推移。日病理会誌 47：203—220，1958
- 7) 遠城寺宗知：胃・大腸末期癌の病理学的解析。臨と研 63：717—726，1986
- 8) 諸富立寿：進行直腸癌における臨床病理学的研究—術前生検材料からみたリンパ節転移程度の子予測—。日外会誌 89：352—364，1988
- 9) Imai T: Growth patterns in human carcinoma: their classification and relation to prognosis. Obstet Gynecol 16：296—308，1960
- 10) 林知己夫，駒沢 勉：数量化理論とデータ処理。朝倉書店，東京，1982，p49—88
- 11) 林田啓介，磯本浩晴，白水和雄ほか：大腸 sm 癌の検討—とくに脈管侵襲と簇出について—。日本大腸肛門病会誌 40：119—126，1987
- 12) Carr I, Levy M, Watson P: The invasive edge: invasion in colorectal cancer. Clin Exp Metastasis 4：129—139，1986
- 13) Gabbert H: Mechanisms of tumor invasion: evidence from in vivo observations. Cancer Metastast Rev 4：293—309，1985
- 14) 荒木京二郎：癌の浸潤初期とリンパ管侵襲の電顕的研究—N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) 誘発ラット胃癌における観察—。岡山医学会誌 91：659—669，1979
- 15) 小池聖彦，長谷和生，牛谷義秀ほか：術前生検による直腸癌手術方針決定の試みに関する一考察。日消外会誌 24：447，1991

### **A Study on Prognostic Value of Tumor Budding in Patients with Rectal Cancer**

Kazuo Hase, Hidetaka Mochizuki, Kiyohiko Koike, Eishu Nakamura, Hideki Ueno,  
Sachio Yokoyama, Hiroyuki Kurihara, Kazutsugu Iwamoto, Kazuyoshi Yoshimura,  
Tetsuhisa Yamamoto, Tsukasa Yoshizumi and Shoetsu Tamakuma  
First Department of Surgery, National Defense Medical College

Two hundred ninety-seven patients who underwent rectal adenocarcinoma resection from 1978 to 1988 were studied retrospectively to evaluate the prognostic value of tumor budding. The surgical specimens were examined for histological evidence of budding, defined as small clusters of poorly differentiated or undifferentiated cancer cells ahead of the invasive front of the lesion. Patients were divided into two groups according to the degree of budding: none or mild (bd0,1) and moderate or severe (bd2,3). Of the 297 patients, bd0,1 was seen in 181 patients (61%) and bd2,3 in 116 (39%). Higher grade budding was associated with a significantly higher recurrence rate; 51% for bd2,3 patients vs 19% for bd0,1 for bd0,1 patients. The five-year cumulative survival rate was worse in bd2,3 than bd0,1 (46% vs 79%,  $p < 0.001$ ), and the ten-year cumulative survival rate was also worse in bd2,3 than bd0,1 (38% vs 64%,  $p < 0.05$ ). As might be expected, the incidence of bd2,3 rose according to Dukes's stage: namely, 8% in Dukes' A, 18% in Dukes' B and 57% in Dukes' C. There was no difference in recurrence rate or cumulative survival curve between bd0,1 patients with Dukes' C and bd2,3 patients with Dukes' B. The presence of higher grade budding appears to indicate vigorous biological activity in rectal cancer. Thus, regardless of the patient's Dukes' stage, meticulous postoperative follow-up and adjuvant chemotherapy may be beneficial for patients with marked budding.

**Reprint requests:** Kazuo Hase First Department of Surgery, National Defense Medical College  
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN

---