

## 直腸癌における肛門側壁内進展に関する検討

防衛医科大学校第1外科

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

直腸癌手術症例297例のホルマリン固定標本を対象に、癌の肛門側壁内進展について検討した。壁内進展は67例、23%に認められ、その最長距離は3.7cmであった。壁内進展陽性例は陰性例に比べ治癒切除率(34%:77%; $p<0.005$ )、治癒切除例における再発率(57%:25%; $p<0.005$ )、累積生存率( $p<0.001$ )など、いずれも有意に不良であり、壁内進展には予後規定因子としての意義がうかがわれた。一方癌の肉眼型3型、低分化腺癌・印環細胞癌、大きき6.1cm以上、亜全周以上などの病理学的所見を呈するものでは、2.1cm以上の壁内進展がそれぞれ高率に認められた(おのおの $p<0.005$ )。これら4因子のうち1因子以下しか伴わない症例では2.1cm以上の進展は皆無であったが、2因子以上を伴う症例では11%に認められた( $p<0.005$ )。したがってこれらの病理学的因子を2因子以上有する症例では肛門側切離縁までの距離はホルマリン固定標本上4.0cmが望ましく、1因子以下では2.0cmで十分と考えられた。

**Key words:** distal intramural spread of rectal cancer, postoperative prognostic factor of rectal cancer, distal surgical margin of rectum

### はじめに

下部直腸癌の手術術式は、肛門機能温存のための切除範囲の制限と手術の根治性を保つための切除範囲の拡大といった相反する要素とを熟慮して決定する必要がある。その際肛門側切離縁の決定は、肛門側への腫瘍の壁内進展の有無と程度によりなされるが、術前あるいは術中に進展とその程度の予測が可能であれば、肛門側切離縁の決定にきわめて有用である。一方、肛門側壁内進展直腸癌症例の手術成績は不良なことが従来から指摘されており<sup>1)~3)</sup>、壁内進展は腫瘍の増殖・浸潤に関する biological activity を示す所見の1つとして、患者の予後を規定しうる所見とも想定しうる。本研究では直腸癌肛門側壁内進展の予後規定因子としての意義についてまず検討し、次いで壁内進展とその程度の予測に有用な臨床病理学的所見を明らかにし、直腸癌切除の際に確保すべき肛門側切離縁までの望ましい距離について考察した。

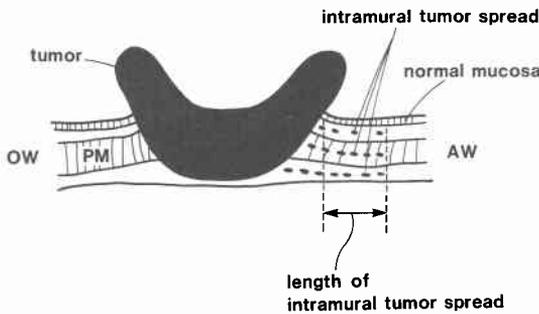
### 対象および方法

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扱い規約<sup>4)</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。

摘出腸管は腸管長軸に沿って切開後、生体に近い状態に伸展してコルク板にピンで張り付け、20%ホルマリン液内で24~72時間固定した。肛門側壁内進展については、ホルマリン固定標本の腫瘍中心部を通る腸管長軸方向切片を用い、Hematoxylin-Eosis染色を行って検鏡し判定した。すなわち肉眼的腫瘍辺縁(粘膜上に認められる明らかな腫瘍下縁)を越え肛門側壁内へわずかでも組織学的な腫瘍進展が認められたものを壁内進展陽性とした。また肉眼的肛門側腫瘍辺縁から組織学的肛門側先進部までの距離を計測し、肛門側壁内

**Fig. 1** The definition of distal intramural tumor spread and its length



進展距離とした (Fig. 1).

肛門側壁内進展と予後との関連について検討するとともに、壁内進展の頻度、進展距離、進展形式、進展と大腸癌取り扱い規約りに挙げられる各病理学的因子などとの関連を比較して、進展をきたしやすい腫瘍の特徴を明らかとし、腫瘍縁と肛門側断端との間に確保すべき望ましい距離についても考察した。なお手術後の予後追跡は1991年12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。

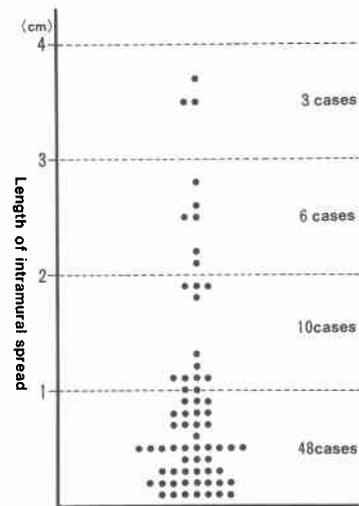
統計学的有意差の検定には  $\chi^2$  検定を、生存率の算出には actuarial method を用い、生存率の差の統計学的検定には z 検定、generalized Wilcoxon test を用いた。また多変量解析には、林の数量化理論II類を用いた。

**結 果**

肛門側壁内進展は全症例297例中67例 (22.6%) に、治癒切除例に限ってみると200例中23例 (11.5%) に認められた。進展距離1cm 以下48例、1.1~2cm 10例、2.1~3cm 6例、3.1cm 以上3例で、2.1cm 以上が9例、全症例の3.0%を占めた。最大進展距離は非治癒切除例で3.7cm、治癒切除例で3.5cm といずれも4cm 以下であった (Fig. 2)。壁内進展の進展形式をリンパ行性、静脈行性、直接 (組織間隙性) に分けると、それぞれ71例 (60%)、24例 (20%)、24例 (20%) で、リンパ行性の進展が最も多く認められた。一方腸管壁の進展を層別にみると、粘膜下層、固有筋層、漿膜 (外膜) 下層いずれもほぼ同率で、進展頻度に層による差はみられなかった (Table 1)。

手術の組織学的治癒度を壁内進展の有無との関連で検討すると、壁内進展陽性例の治癒切除率は67例中23例 (34.3%) と、進展陰性例の230例中177例 (77.0%) に比べ有意に低率であった ( $p < 0.005$ )。壁内進展陽性

**Fig. 2** Length of distal intramural tumor spread



**Table 1** The mural layer and the mode of distal intramural tumor spread

	Lymphatic	Venous	Direct	Total
Submucosa	27	10	5	42(35%)
Muscularis	22	5	15	42(35%)
Subserosa (subadventitia)	22	9	4	35(29%)
Total	71(60%)	24(20%)	24(20%)	119

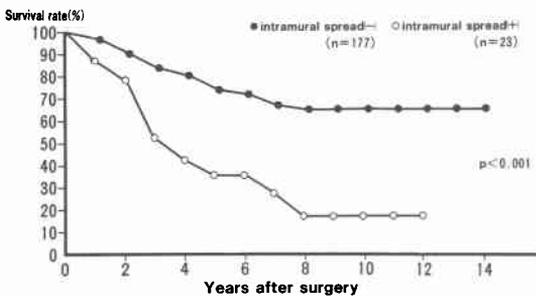
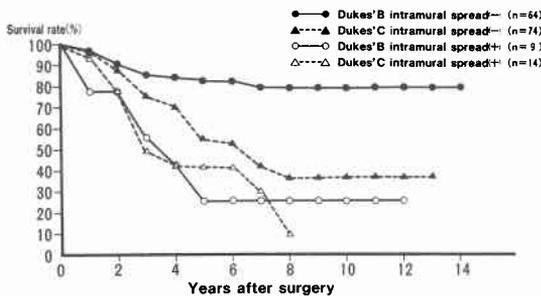
例における非治癒因子は、腹膜播種、肝転移が主であり、いずれも進展陰性例に比べて高率であった (腹膜播種16.4% : 3.9%,  $p < 0.005$ ; 肝転移29.9% : 11.3%,  $p < 0.005$ )。なお壁内進展陽性例の中には肛門側切離縁での組織学的癌浸潤陽性 [aw(+)] が非治癒因子となったものは認められなかった。

治癒切除の200例中術後再発は58例 (29%) に認められ、再発部位別にみると局所38例 (19%)、肝臓27例 (13.5%)、肺23例 (11.5%)、以下リンパ節、骨、腹膜などの順に高率であった。壁内進展陽性例の術後再発率は56.5%と、陰性例の25.4%に比べ高率であった ( $p < 0.005$ )。再発部位別には進展陽性例では陰性例に比べ局所再発と肝再発が高率であったが (それぞれ  $p < 0.005$ )、肺再発には両者間に差がみられなかった (Table 2)。

治癒切除例における累積生存率を壁内進展の有無と比較すると、進展陽性例の生存率は陰性例に比べ有意に低率であった (generalized Wilcoxon test:  $p <$

**Table 2** The rate of tumor recurrence and intramural tumor spread

Site of recurrence	intramural spread(+)	intramural spread(-)	p-value
Local	10/23(43.5%)	28/177(15.8%)	p<0.005
Liver	9/23(39.1%)	18/177(10.2%)	p<0.005
Lung	5/23(21.7%)	18/177(10.2%)	NS
Total	13/23(56.5%)	45/177(25.4%)	p<0.005

**Fig. 3** Actuarial survival curves in curatively resected patients**Fig. 4** Actuarial survival curves according to the Dukes' stage in curatively resected patients

0.001, Fig. 3). 進展陽性例の累積5年生存率は35.7%と、陰性例の73.6%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進展陽性例は陰性例に比べ不良であった (16.7% : 65.3% ;  $p<0.001$ ). 次にDukes分類別に検討すると, Dukes'Bで壁内進展陽性例の累積生存率は, Dukes'Bの進展陰性例の生存率に比べはるかに低率であったのみでなく (generalized Wilcoxon test:  $p<0.01$ ), Dukes'Cの進展陰性例よりも低率の傾向が認められた. さらにDukes'Bで進展陽性例はDukes'Cの進展陽性例と生存率で差がなかった (Fig. 4).

壁内進展をきたしやすい病理学的特徴について検討

すると, 肉眼型3型, 環周度亜全周ないし全周性, 壁深達度siないしai, 組織型低分化腺癌ないし印環細胞癌, リンパ節転移陽性, リンパ管侵襲中等度以上, 静脈侵襲中等度以上のものが, それぞれ以外のものに比べて壁内進展が有意に高率に認められた (Table 3). 一方, 癌占居部位, 手術術式では両者間に差を認めなかった. さらに2.1cm以上の壁内進展をきたしやすい病理学的な特徴につき検討すると, 肉眼型3型, 環周度亜全周ないし全周性, 最大径6.1cm以上, 組織型低分化腺癌ないし印環細胞癌, リンパ管侵襲中等度以上, 静脈侵襲中等度以上のものが, それぞれ以外のものに比べて2.1cm以上の壁内進展が有意に高率に認められた (Table 4). しかし癌占居部位, 手術術式, リンパ節転移の有無, 壁深達度の程度による差は認められなかった.

2.1cm以上の壁内進展への寄与度を年齢, 性別, 癌占居部位, 最大径, 肉眼型, 環周度, リンパ節転移, 壁深達度, 組織型, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 簇出の因子について, 林の数量化理論II類を用いた多変量解析により行った. 偏相関係数は肉眼型0.2925, 組織型0.2112, 静脈侵襲0.1672, 最大径0.1262で, この順で壁内進展への関与が大きいものと考えられた.

以上の検討で得られた, 壁内進展への強い関連がうかがわれた病理学的因子のうち, 術前に把握可能な肉眼型3型, 環周度亜全周ないし全周, 最大径6.1cm以上, 組織型低分化腺癌ないし印環細胞癌の4つの因子を, 2.1cm以上の壁内進展のリスク・ファクターとし, リスク・ファクターの数と2.1cm以上の壁内進展との関連を検討した. 4因子中1因子以下しか認めない症例では2.1cm以上の壁内進展を認めたものは皆無であったが, 2因子有する症例では6.3%, 3因子では25%, 4因子を伴うものでは実に50%に2.1cm以上の壁内進展を認めた (Fig. 5).

## 考 察

直腸癌の手術で特に腫瘍が下部直腸にある場合, 肛門括約筋温存のためには腫瘍縁と肛門側切離端(AW)との距離は根治性が保たれる範囲内で可能な限り短くすることが望まれる. 肛門側への腫瘍の進展は壁内進展と壁外進展に分けられ, そのうち壁外進展の方は主にリンパ節を介する進展で, 郭清に必要な長さは大腸癌取扱い規約<sup>4)</sup>により細かく規定されている. しかし壁内進展についてはその規定がなく, いかなる腫瘍が壁内進展しやすいか, 進展する場合どれくらいの距離を進展するかを明らかにすることは臨床上誠に意義深

**Table 3** Pathological characteristics and the rate of intramural tumor spread

Pathological characteristics	intramural spread(+)	intramural spread(-)	p-value
Gross appearance			
Type 1, Type 2	47(20.2%)	186	p<0.005
Type 3	19(51.4%)	18	
others	1	26	
Circumferential involvement			
~2/3 circle	18(12.4%)	127	p<0.005
semiannular or annular	49(32.2%)	103	
Depth of invasion			
~s(a <sub>2</sub> )	55(20.2%)	217	p<0.005
si(ai)	12(48 %)	13	
Tumor differentiation			
well or moderate differentiated	51(19.1%)	216	p<0.025
poorly differentiated or signet-ring cell	8(61.5%)	5	
mucinous	8(47.1%)	9	
Nodal involvement			
n(-)	13(10.3%)	113	p<0.005
n(+)	54(31.6%)	117	
Vessel permeation			
ly <sub>0.1</sub>	4( 2.8%)	141	p<0.005
ly <sub>2.3</sub>	63(41.4%)	89	
V <sub>0.1</sub>	29(13.0%)	194	p<0.005
V <sub>2.3</sub>	38(51.4%)	36	

**Table 4** Pathological characteristics and the rate of intramural tumor spread of more than 2.0cm

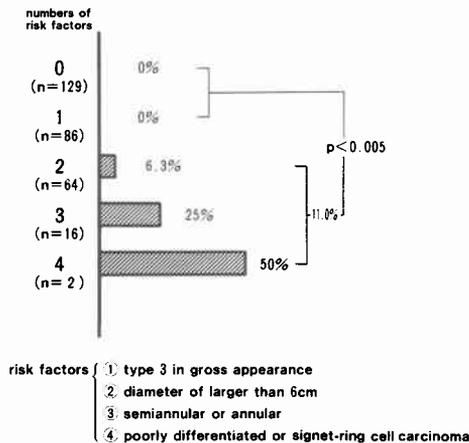
Pathological characteristics	spread of longer than 2cm	spread(-) or spread of 2cm or less	p-value
Gross appearance			
Type 1, Type 2	3( 1.3%)	230	p<0.005
Type 3	6(16.2%)	31	
others	0	27	
Circumferential involvement			
~2/3 circle	0	145	p<0.005
semiannular or annular	9( 5.9%)	143	
Maximum diameter			
~6.0cm	3( 1.3%)	222	p<0.005
6.1cm~	6( 8.3%)	66	
Tumor differentiation			
well or moderately differentiated	6( 2.2%)	261	p<0.005
poorly differentiated or signet-ring cell	3(23.1%)	10	
mucinous	0	17	

いことと考えられる。

歴史的にみると、直腸癌の肛門側壁内進展に関しては、1910年 Handley<sup>9)</sup>が直腸癌10例中2例に壁内リンパ管を介した進展を示したのが最初であり、本邦では1959年の仁熊<sup>6)</sup>、田村<sup>7)</sup>の報告が最初である。その後い

くつかの報告がなされているが、壁内進展の頻度は報告により6.5~64.9%<sup>1)~3)5)~13)</sup>と差がみられている。そのうち検討症例数が多いものでみると、Goligher<sup>8)</sup>の1,500例中6.5%、Penfold<sup>3)</sup>の546例中8.8%、Lazaorthes<sup>9)</sup>の119例中26%、桐山ら<sup>10)</sup>の116例中

**Fig. 5** Incidence of distal intramural tumor spread of more than 2cm and the total number of risk factors



37.9%などの頻度であった。Grinnell<sup>11)</sup>は治癒切除例では12%にみられたとしている。今回の検討では手術例全体の22.6%、治癒切除例の11.5%と、おおむね諸家の報告と一致した。一方、進展距離が2cmを越える症例はGoligherで2%、桐山らで2.6%、Williams<sup>2)</sup>で6%、安富らによる第13回大腸癌研究会の集計<sup>12)</sup>では、4.4%であり、著者らの3%はこれらとほぼ同頻度であった。2cmを越える進展はそれ程高頻度ではないが、このような高度の壁内進展をきたしやすい臨床病理学的特徴を明らかにすることは、治癒成績向上のために有する意義が少なくないものと考えられる。

腫瘍細胞の壁内進展経路については、リンパ管ないし静脈が指摘されている<sup>7)9)</sup>。この中で田村<sup>7)</sup>は壁内進展のみられた17例をつぶさに検討し、11例がリンパ行性、5例が直接浸潤、残る1例が血行性であることを示し、リンパ行性による進展が最も多いことを指摘している。今回の検討でもリンパ行性60%、静脈20%、直接20%で、リンパ管を介するものが多くみられた。

壁内進展と予後との関連についての検討は少なく、現在まで2~3の報告をみるにすぎない<sup>11)~3)</sup>。いずれの報告も壁内進展例においては治癒切除率<sup>11)</sup>、再発率<sup>2)</sup>、生存率<sup>9)</sup>が不良であることを指摘している。われわれの検討でも壁内進展のみられた症例は、進展陰性例に比べ手術時すでに腹膜播種や肝転移を伴うものが多く、治癒切除率が34.3%ときわめて低率であった。治癒切除できた症例でも壁内進展陽性例の過半数に再発がみられ、しかも再発の部位は局所再発のみでなく

肝再発も高率であった。さらに治癒切除例の累積生存率は進展陽性例が陰性例よりはるかに低率であった。これらのことより、壁内進展は、腫瘍の進行に伴って壁内局所にみられる単なる所見というよりも、腫瘍のもつ旺盛な biological activity を表す所見でもあり、かつ術後予後を示しうる指標であると考えられた。事実、今回の検討でDukes'Bで進展陽性例の累積生存率はDukes'Cの進展陰性例よりも低率で、かつDukes'Cの進展陽性例の生存率と差がないことが示され、このことより壁内進展陽性例の予後はDukes分類にかかわらず不良であり、壁内進展は予後をある程度独立して規定しうる所見であることが示唆された。

壁内進展と最も強く相関する臨床病理学的特徴として従来から指摘されているのはリンパ節転移である<sup>2)10)11)13)14)</sup>。側方リンパ節に転移があるもので高率に壁内進展があるとの指摘や<sup>7)</sup>、進展距離が長いほど多数のリンパ節転移があるとの報告<sup>9)</sup>もある。壁内進展と相関するその他の病理学的因子として、組織型低分化腺癌ないし未分化癌<sup>2)14)</sup>、粘液癌<sup>7)</sup>、環周度亜全周ないし全周<sup>10)11)</sup>、脈管侵襲陽性<sup>11)14)</sup>、大きさ<sup>2)</sup>、肉眼型浸潤型ないし3型<sup>7)10)14)</sup>などが挙げられている。今回の検討でも、壁内進展をきたしやすい腫瘍が有する病理学的特徴としてリンパ節転移陽性、組織型低分化腺癌ないし印環細胞癌、環周度亜全周ないし全周、脈管侵襲陽性、肉眼型3型が挙げられ、従来の指摘と同様の分析結果であった。

直腸の肛門側切離線決定に際しては、壁内進展が強度でAWの距離をとくに長く確保しなければならない症例をいかに正確に予知するかが重要な点となる。このような観点から、2.1cm以上の壁内進展をきたしやすい病理学的因子について解析した結果、肉眼型3型、環周度亜全周ないし全周、最大径6.1cm以上、組織型低分化腺癌ないし印環細胞癌、脈管侵襲陽性が挙げられた。これらの因子は多変量解析でも壁内進展への強い関与が証明された。このうち術前あるいは術中に診断しえて、肛門側切離線決定のために参考としうる4因子、すなわち肉眼型3型、亜全周ないし全周、最大径6.1cm以上、低分化腺癌ないし印環細胞癌の4因子を、2.1cm以上の壁内進展をきたしやすいリスク・ファクターとして設定した。その結果、これら4因子のうち1因子以下しか有さない症例での壁内進展は全例2cm以下あるいは進展を認めないのに対し、2因子以上有する症例では2.1cm以上の進展が11%で認められた。したがって術前検査あるいは術中所見で

4因子中1因子以下しか認められなかった症例のAWの距離は2.0cmで十分あるが、4因子中2因子以上認めた場合にはAWの距離は2.1cm以上必要と考えられた。今回の検討では壁内進展の最長距離が3.7cmと4.0cm以下であったことより、後者の場合に確保すべきAWの距離は、4.0cmが望ましいものと考えられた。ただしこれらの長さはホルマリン固定標本における長さであり、手術中に確保すべき長さは、標本固定およびパラフィン包埋・薄切・染色などによって生じる収縮率を加味する必要がある。小林<sup>14)</sup>は20%ホルマリンで腸管の収縮率は平均38.1%、10%ホルマリンで10.2%と報告しており、堀田ら<sup>15)</sup>は術中測定値/切除標本測定値=1.29±0.33としている。また Weese<sup>16)</sup>は固定法によっては最大で50%にも及ぶ短縮が起こりうると指摘している。今回の検討に先立ち、11例の直腸切除例について20%ホルマリン固定、包埋、薄切、染色を行った後標本の収縮率を計測した結果、直腸癌肛門側腸管の長さの収縮率は、平均で19%であった。これらホルマリン固定などによる収縮率を加味した場合、望まれるAWの距離は、術中直腸切離前の生体内計測で4因子中2因子以上有する症例に対しては5.0cmが望ましく、1因子以下の症例では2.5cmで十分と考えられた。

本論文の要旨は第35回日本消化器外科学会総会（1990年2月、伊勢）において発表した。

#### 文 献

- 1) Madsen PM, Christiansen J: Distal intramural spread of rectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 29: 279-282, 1986
- 2) Williams NS, Johnston D: Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 70: 150-154, 1983
- 3) Penfold JB: A comparison of restorative resection of carcinoma of the middle third of

the rectum with abdomino-perineal excision. *Aust NZ J Surg* 44: 354-356, 1974

- 4) 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, 1985
- 5) Handley WS: The surgery of the lymphatic system. *Br Med J Surg* 1: 922-928, 1910
- 6) 仁熊文石: 直腸癌に関する研究, 第1編. 直腸癌逆行性拡大に関する組織学的研究. *岡山医学会誌* 71: 5271-5278, 1959
- 7) 田村龍男: 直腸癌における進展様式の組織学的研究並びに其の遠隔成績に及ぼす影響について. *お茶の水医誌* 7: 2674-2696, 1959
- 8) Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJR: Local recurrences after sphinctersaving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 39: 199-211, 1951
- 9) Lazorthes F, Voigt JJ, Roques J et al: Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement. *Surg Gynecol Obstet* 170: 45-48, 1990
- 10) 桐山正人, 高島茂樹, 木南義男: 進行直腸癌における肛門側壁内進展距離の検討. *消外* 12: 1461-1466, 1989
- 11) Grinnell RS: Distal intramural spread of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 99: 421-430, 1954
- 12) 安富正幸: 大腸癌手術における諸問題. *外科治療* 47: 199-206, 1982
- 13) Hughes TG, Jenevein EP, Poulos E: Intramural spread of colon carcinoma. *Am J Surg* 146: 697-699, 1983
- 14) 小林宣昭: 直腸癌の病理組織学的研究(第2報)(特に壁内進展について). *日本大腸肛門病学会誌* 30: 426-436, 1977
- 15) 堀田芳樹, 出口浩之, 橋本芳正ほか: 肛門括約筋温存術の手術適応-一局所再発と術後遠隔成績からの検討-. *日臨外医学会誌* 49: 597-605, 1988
- 16) Weese JL, O'Grady MG, Ottery FD et al: How long is the five centimeter margin? *Surg Gynecol Obstet* 163: 101-103, 1986

### A Study on Distal Intramural Tumor Spread in Rectal Cancer

Kazuo Hase, Hidetaka Mochizuki, Sachio Yokoyama, Kazuyoshi Yoshimura, Tetsuhisa Yamamoto, Eishu Nakamura, Hiroyuki Kurihara, Tsukasa Yoshizumi, Hideki Ueno, Kazutsugu Iwamoto and Shoetsu Tamakuma

First Department of Surgery, National Defense Medical College

Two hundred and ninety-seven rectal cancer specimens were examined retrospectively for microscopic distal intramural tumor spread (DIS). DIS was revealed in 67 cases [DIS(+): 23%]. Among those, 58 showed DIS of 2 cm or less, whereas 9 showed DIS of longer than 2 cm. The maximum DIS was 3.7 cm. DIS(+) cases showed a worse

surgical outcome than those without DIS [DIS(-)]. The curative resection rate was only 34% in DIS(+) cases, whereas it was 77% in DIS(-) cases. The tumor recurrence rate was higher and the cumulative 5-year survival rate was lower in DIS(+) cases than DIS(-) cases (57% vs 25%,  $p<0.005$ ; 36% vs 74%,  $p<0.001$ , respectively). On pathological study of these rectal tumors, four characteristics were identified as risk factors for DIS of longer than 2 cm: 1) ulceration and an ill-defined border; 2) poorly differentiated type or signet-ring cell type; 3) a diameter of longer than 6 cm; 4) annular or semiannular shape. Patients with one or no risk factors had no DIS of longer than 2 cm, whereas the rate of DIS of longer than 2 cm in the patients with 2 or more risk factors was 11% ( $p<0.005$ ). It is concluded that a distal surgical margin of 4 cm should be left for rectal cancer with 2 or more risk factors, while 2 cm might be enough for cancer with one or no risk factors.

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

---