

胃癌予後因子としてのリンパ節転移個数と 胃癌取扱い規約リンパ節転移程度分類との比較

防衛医科大学校第1外科

市倉 隆 富松 聡一 上藤 和彦 大草 康
藤野 啓一 猪川 弘嗣 玉熊 正悦

胃癌のリンパ節転移を予後因子として評価する場合、転移陽性リンパ節の個数と現行取扱い規約の分類(規約n分類)のいずれがより重要であるかを検討する目的で、治癒切除または相対非治癒切除術が行われた進行胃癌426例を対象として、両因子をそれぞれ層別して生存率を分析した。その結果、(1) 転移リンパ節の個数による生存率の差を検討すると、0~4個(A群)、5~12個(B群)、13個以上(C群)の3群に分類するのが妥当と思われた。(2) $n_1(+)$ ではA-B、A-C群間に、 $n_2(+)$ ではA、B、C各群間に有意な生存率の差がみられ、 $n_{3,4}(+)$ でも同様の傾向にあり、転移個数による生存率の差は明瞭であった。(3) A群では $n(-)$ 、 $n_1(+)$ 、 $n_2(+)$ の間にまったく生存率の差はなく、またB、C群でも規約n分類による明らかな生存率の差はみられなかった。以上の成績より、予後因子としては、リンパ節転移個数の方が規約n分類より優れていると考えられた。

Key words: gastric cancer, prognostic factor, number of metastatic lymph nodes, nodal stage according to the general rules for the gastric cancer study

はじめに

リンパ節転移は胃癌の重要な予後規定因子の1つであり、胃癌取扱い規約では転移部位に基づくn分類(規約n分類)が定められている¹⁾。一方転移陽性リンパ節の個数も生存率をよく反映することが報告されている²⁾⁻¹³⁾。規約n分類と転移個数はある程度相関するが、両因子が解離する症例も少なからずみられる。西²⁾は $n_1(+)$ で転移数が5個以上のものは $n_2(+)$ で4個以下のものより予後不良であると指摘し、栗岡³⁾もps(-)進行癌で転移数4個以上の $n_1(+)$ 例は3個以下の $n_2(+)$ 例より予後不良であると報告しており、必ずしも規約n分類が正確に予後を予測するとはいきれない。リンパ節転移と予後との関係に関する論文は枚挙にいとまがないが、転移部位と転移個数という2つの因子のいずれがより重要な予後因子であるのかという点に言及した報告は少なく⁸⁾¹⁴⁾、これらも検討が不十分と思われる。今回われわれは両因子をそれぞれ層別して生存率を検討することにより、予後規定因子としての重要性を比較した。

対象と方法

1978年から1990年までの防衛医科大学校第1外科における胃癌切除例958例中、早期胃癌および残胃癌を除き、リンパ節転移の組織学的評価が可能な治癒切除または相対非治癒切除術が行われた426例を対象とした。対象症例の組織学的進行程度はstage I 69例、stage II 122例、stage III 188例、stage IV 47例であった。

検討項目は以下の4項目である。

(1) リンパ節転移個数と規約n分類との相関を検討した。

(2) 転移リンパ節の個数による累積生存率の差を検討し、転移個数の群分けを行った。

(3) $n_1(+)$ 、 $n_2(+)$ 、 $n_3(+)$ または $n_4(+)$ の3群それぞれにおいて、リンパ節転移個数が生存率に及ぼす影響を検討した。

(4) 転移個数により分けた各群のそれぞれにおいて、規約n分類が生存率に及ぼす影響を検討した。

臨床病理学的因子の記載は胃癌取扱い規約¹⁾にしたがった。数値の平均はMean±SDであらわし、その差の有意性はStudent's t-testにより検定した。生存率はKaplan-Meier法により算出し、生存率の有意差検定にはgeneralized Wilcoxon法を用いた。

Table 1 The relationship between the nodal stage and the number of metastatic lymph nodes

	Nodal stage				Total (n=426)
	n(-) (n=112)	n ₁ (+) (n=159)	n ₂ (+) (n=130)	n _{3,4} (+) (n=25)	
Distribution of the number of metastatic lymph nodes					
Number of positive nodes	Number of patients				
0	112 (100%)	—	—	—	112
1 to 5	—	115 (77%)	35 (23%)	—	150
6 to 10	—	29 (43%)	33 (49%)	5 (7%)	67
11 to 20	—	12 (23%)	31 (60%)	9 (17%)	52
21 or more	—	3 (7%)	31 (69%)	11 (24%)	45
Average number of the metastatic lymph nodes					
Mean	—	4.6	13.5	23.6	7.2
SD	—	5.0	10.7	17.0	10.2

結 果

対象426例中368例(86.4%)にR₂郭清が行われており、R₁以下は33例に、R₃は25例に行われた。1症例につき摘出されたリンパ節個数の平均は36.3±17.9で、中央値は34であった。

(1) リンパ節転移個数と規約n分類との相関

転移陽性リンパ節個数が増えるにしたがってn₁(+)症例の頻度が低下し、n₂(+)以上症例の頻度が増加した。またn₁(+)、n₂(+)、n_{3,4}(+)の順に転移個数の平均値は増加し、各群間にはそれぞれ有意差がみられた(p<0.01)。一方、転移数1～5個の150例中35例(23%)がn₂(+)であり、転移数6個以上の164例中44例(27%)がn₁(+)と、転移個数と規約n分類が解離する症例も少なくなかった(Table 1)。

(2) リンパ節転移個数と生存率

転移数が1～3個までは予後良好で、3生率は80%前後、5生率は70%以上と、転移陰性例とまったく差がみられず、転移数4個でも5生率68%と3個以下の症例に近かった。一方転移数が5個以上になると4個以下の症例と比較し著明に生存率は低下したが、5個から12個までの間に大きな差はみられず、3生率は45～54%、5生率は33～54%であった。転移数が13個以上になると3生率34%以下、5生率21%以下ときわめて予後不良であった(Table 2)。以上の成績からリンパ節転移個数を0～4個(A群)の250例、5～12個(B群)の94例、13個以上(C群)の82例の3群に分類するのが妥当と思われ、この分類により以下の検討を

Table 2 The relationship between survival rate and the number of metastatic lymph nodes

Number of metastatic lymph nodes	Number of cases	3-year survival	5-year survival
0	112	80%	73%
1	46	93%	73%
2	45	74%	71%
3	25	80%	75%
4	22	68%	68%
5 to 6	25	45%	33%
7 to 8	33	47%	47%
9 to 10	21	52%	36%
11 to 12	15	54%	54%
13 to 16	24	34%	21%
17 to 29	33	33%	13%
30 or more	25	4%	4%

行った。

規約n分類および転移個数に基づく分類による累積生存率の差については、n(-)、n₁(+)、n₂(+)、n_{3,4}(+)の5生率はそれぞれ73%、63%、34%、22%で、n₁(+)とn₂(+)、n₂(+)とn_{3,4}(+)の間には有意差がみられたが、n(-)とn₁(+)との差は有意ではなかった(Fig. 1a)。一方転移個数による生存率の差をみるとA、B、C各群間にはそれぞれ有意差(p<0.001)がみられ、5生率はA群で72%、B群で42%、C群で13%であった(Fig. 1b)。

Fig. 1 Survival rate after a potentially curative resection for gastric cancer invading the muscularis propria or deeper. (a) Difference in survival rate due to the nodal stage. (b) Difference in survival rate due to the number of metastatic lymph nodes.

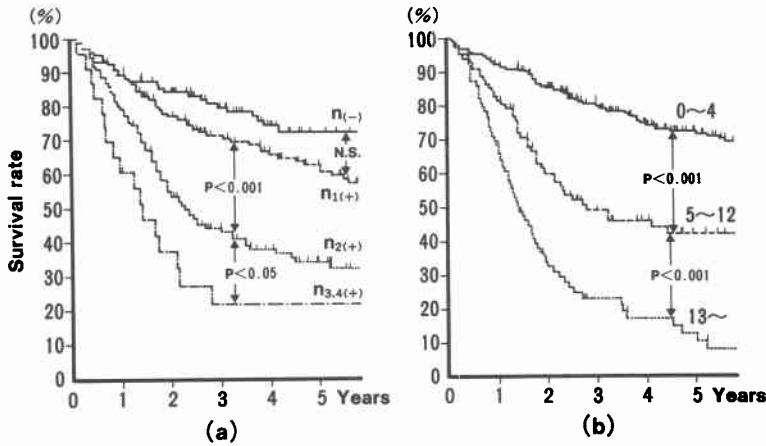
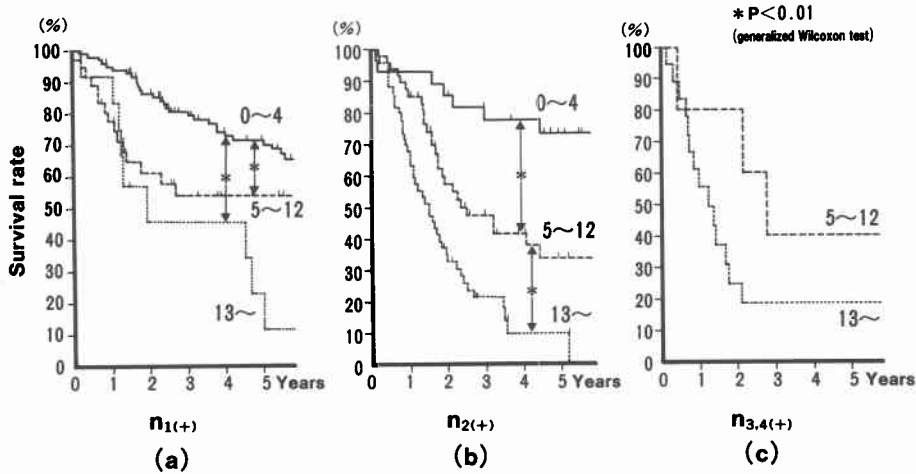


Fig. 2 Difference in survival rate due to the number of metastatic lymph nodes in the n_1 (+) patients (a), n_2 (+) patients (b), and $n_{3,4}$ (+) patients (c).



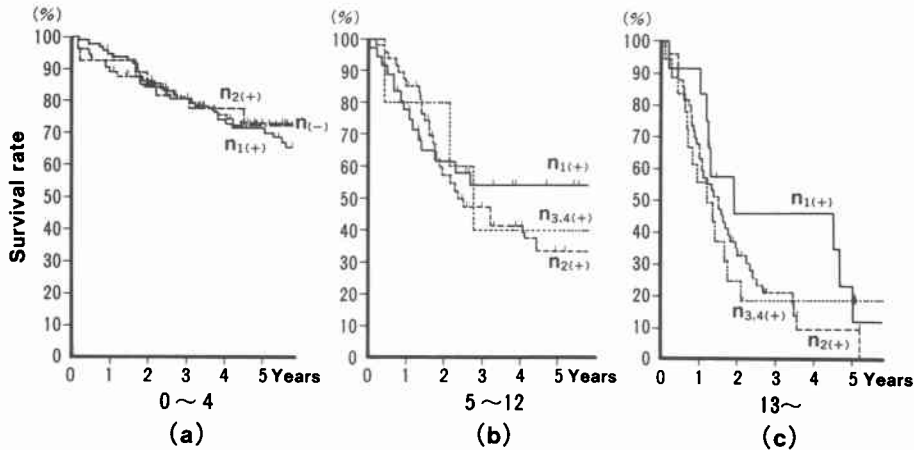
(3) 転移個数と生存率—規約 n 分類別
 n_1 (+) 症例を検討すると、5年生存率はA群(109例)で72%、B群(38例)で54%、C群(12例)で23%であり、A-B群間、A-C群間には有意な生存率の差がみられた ($p < 0.01$) (Fig. 2a). n_2 (+) 症例では転移個数による生存率の差は一層明瞭で、各群間にはそれぞれ有意差がみられ ($p < 0.01$)、5生率はA群(29例)で73%、B群(50例)で33%、C群(51例)で9%であった (Fig. 2b). $n_{3,4}$ (+) では症例数が少ないため有意差はないものの同様の傾向がみられ、5生率は

B群(6例)で40%、C群(19例)で19%であった (Fig. 2c).

(4) 規約 n 分類と生存率—転移個数別

A群においては、 $n(-)$ 、 $n_1(+)$ 、 $n_2(+)$ の間にまったく累積生存率の差はみられなかった (Fig. 3a). B群では $n_1(+)$ に比べ、 $n_2(+)$ および $n_{3,4}(+)$ の方が生存率がやや低い傾向にあったが、有意差はみられなかった (Fig. 3b). C群でも規約 n 分類による明らかな差はみられず、5生率はいずれも23%以下と低かった (Fig. 3c).

Fig. 3 Difference in survival rate due to the nodal stage in those patients with 4 or fewer positive nodes (a), those with 5 to 12 (b), and those with 13 or more (c).



考 察

今回の検討では治癒切除または相対非治癒切除が行われた進行胃癌を対象とした。絶対非治癒切除例や非切除例ではn番号や転移個数が判定できないことが多いため対象から除外したが、相対非治癒切除例では可及的に転移陽性リンパ節を摘出しているためリンパ節転移の組織学的評価が可能と判断し検討対象に含めた。現行取扱い規約の絶対治癒、相対治癒、相対非治癒切除はn番号とR番号の関係で決まることが多いが、本論文の目的はn番号の予後因子としての有意性を転移個数と比較することが目的であるため、これらを一括して検討するのが妥当と考えた。

転移個数ごとの累積生存率を算出すると、リンパ節転移が1~3個の症例は転移陰性例とほぼ同様の生存率を示し、4個の症例でもこれに近い生存率がえられた。胃癌のリンパ節転移個数と予後との関連を検討した論文の多くでは、転移陰性例は独立して扱われている^{3)~9)11)15)16)}。これはわれわれが早期胃癌を対象から除外したための相違と考えられる。すなわち早期癌を含めて検討すると、転移陰性例では予後のきわめて良い早期癌の頻度が高くなるため、その生存率は転移数3ないし4個以下の転移陽性例より高くなるのである。今回データは示さなかったが、早期胃癌に限ってリンパ節転移個数と予後との関連を検討すると、転移数1~4個の症例の生存率は陰性例とまったく同様で、再発が確認されたものはなかったが、5個以上の症例ではかなり生存率が低かった。したがっていずれの深達

度でも3個以下のリンパ節転移は根治切除後の予後因子としては転移陰性と同じに扱ってよく、4個でもこれらに近いと考えてよいであろう。Makinoら¹²⁾は漿膜浸潤陽性の治癒切除例では3個以下のリンパ節転移陽性例の5生率は転移陰性例と全く同様であったと報告し、Pagniniら¹³⁾は3個以下の、またJaehneら¹⁴⁾は5個以下の転移陽性例は転移陰性例とほぼ同様の生存率を示したとしている。

胃癌において転移陽性リンパ節の個数が多いほど生存率が低下するという報告はわが国のいくつかの施設から発表されている^{2)~12)}。欧米では進行例が多く遠隔成績は不良であるが、やはりリンパ節転移個数が重要な予後規定因子であるとする論文が散見される^{13)~17)}。リンパ節転移個数を検討した論文の多くでは、取扱い規約によるn分類と転移個数はともに生存率をよく反映すると報告されており^{2)~6)9)11)}、転移個数とn分類との間で予後因子としての優劣を論じた研究は少ない。吉野ら⁸⁾は規約n分類よりも転移個数の方が生存率をよく反映する可能性を指摘した。しかしその主な根拠は規約n分類による5年生存率の明確な差がみられなかったことであり、これは著者らを含めほとんどの論文が規約n分類も生存率をよく反映するとしている点^{2)~6)9)11)}と矛盾し、説得力に欠けると思われる。リンパ節転移個数は規約n分類とある程度相関するため、いずれが独立した予後因子かを明らかにするために、われわれはそれぞれを層別して生存率を分析した。 $n_1(+)$ 、 $n_2(+)$ 、 $n_{3,4}(+)$ 各群の中

でみると転移個数による生存率の差は明らかであったが、転移数1～4個の群の中では規約n分類による生存率の差はまったくみられず、5～12個の群、13個以上の群で検討しても規約n分類による生存率の著明な差はみられなかった。したがってリンパ節転移個数の方が規約n分類より予後に与える影響は大きいと考えられる。Jaehneら¹⁴⁾は193例の胃癌切除例を多変量解析により分析し、リンパ節転移5個以上が有意な予後因子であり、TNM分類による転移部位は有意な因子ではなかったと報告しており、われわれの検討結果と一致する。吉野ら⁸⁾も3個以下の転移陽性例では $n_1(+)$ と $n_2(+)$ とで5生率の差がなかったと報告している。

一方、転移陽性リンパ節の個数だけでなく転移度(転移陽性リンパ節数/郭清されたリンパ節数)も生存率をよく反映することが報告されている⁷⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。同じR番号の郭清でも、術者や施設が異なれば摘出リンパ節数のばらつきは転移陽性リンパ節数のそれに比べて大きくなると考えられる。また進行程度に応じて縮小手術や拡大郭清が行われれば摘出リンパ節数のばらつきはきわめて大きくなる。このような対象を転移度で評価することは困難であり、普遍性という点で転移個数の方が優れていると思われる。

規約n分類には、en blocに摘出された標本からリンパ節を掘り出す際に番号付けの差が起こりうるという問題があり、また群分類の妥当性についても検討の余地が残されている。したがって予後因子としての有意性だけでなく、客観性の面でも現行規約の転移部位に基づいた分類より転移個数の方が優れていると思われる。一方転移陽性リンパ節の部位と予後との関係を分析することは、郭清範囲の決定に必要不可欠であり、規約n分類の存在意義も決して小さくない。

今回の検討結果から、予後因子としてリンパ節転移を評価する場合には転移個数に基づいて分類すべきと考えられるが、転移個数をいくつかの群に分けることは転移部位の分類と同じく人為的な作業である。われわれは転移陽性リンパ節の各個数別の生存率を分析した結果、0～4個、5～12個、13個以上に分類するのが妥当と考えた。転移個数の分類は報告者によってまちまちであり、朴ら¹¹⁾は各転移個数別に予後を検討して0個、1～3個、4～6個、7個以上に分類したとしているが、ほとんどの論文では分類の根拠が明示されていない。転移個数のより妥当な群分類には多くの施設から症例を多数集積して分析する必要がある。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。第11版。金原出版、東京、1988
- 2) 西 満正：胃癌の進行度と廓清(R_2 か R_3 か)。日癌治療会誌 5: 91—93, 1970
- 3) 栗岡英明：胃癌のリンパ節転移に関する研究—特に転移個数と予後との関係—。京都府医大誌 92: 1017—1032, 1983
- 4) 神前五郎, 岩永 剛：癌の遠隔成績, 胃癌, 外科治療 30: 59—63, 1974
- 5) 藤巻雅夫, 曾我 淳, 武藤輝一：われわれの切除胃癌症例の遠隔成績について。日外会誌 78: 856—859, 1977
- 6) 上川康明, 三村 久, 村山正毅ほか：胃癌手術後の遠隔成績を左右する因子。癌の臨 24: 1204—1209, 1978
- 7) 春山克郎：胃癌のリンパ節転移に関する量的な転移度・転移個数よりの検討。日外会誌 82: 612—621, 1981
- 8) 吉野肇一, 春山克郎, 石引久彌ほか：胃癌のリンパ節転移に関する量的検討—従来の番号・群別での転移の有無による検討方法の問題点を踏まえて—。外科 44: 1—4, 1982
- 9) 加辺純雄, 大森幸夫, 本田一郎ほか：胃癌リンパ節転移個数の臨床病理学的検討—とくに他の予後規定因子との関連について—。日消外会誌 16: 1766—1771, 1983
- 10) 鈴木丹次, 中野眼一, 武川啓一ほか：stage III胃癌の予後と術後化学療法の効果。日臨外医学会誌 49: 1160—1168, 1988
- 11) 朴 常秀, 中根恭司, 大草世雄ほか：胃癌におけるリンパ節転移度, 転移リンパ節個数の検討。日消外会誌 23: 841—850, 1990
- 12) Makino M, Moriwaki S, Yonekawa M et al: Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in patients with gastric cancer. J Surg Oncol 47: 12—16, 1991
- 13) Pagnini CA, Ruggie M: Advanced gastric cancer and prognosis. Virchows Arch [A] 406: 213—221, 1985
- 14) Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H et al: Lymphadenectomy in gastric carcinoma. A prospective and prognostic study. Arch Surg 127: 290—294, 1992
- 15) Cady B, Ramsden DA, Stein A et al: Gastric cancer. Contemporary aspect. Am J Surg 133: 423—429, 1977
- 16) Kim JP, Jung SE: Patients with gastric cancer and their prognosis in accordance with number of lymph node metastases. Scand J Gastroenterol 22(suppl 133): 33—35, 1987
- 17) Shiu MH, Perrotti M, Brennan MF:

Adenocarcinoma of the stomach: A multivariate analysis of clinical, pathologic and treatment factors. *Hepatogastroenterology* 36: 7-12, 1989

868-872, 1976

19) 加辺純雄, 大森幸夫, 本田一郎ほか: 胃癌におけるリンパ節転移度の検討. *日臨外医学会誌* 45: 124-129, 1984

18) 岡島邦雄: 癌手術の遠隔成績. *胃, 外科診療* 18:

Comparison of the Prognostic Significance between the Nodal Stage According to the General Rules for the Gastric Cancer Study and the Number of Metastatic Lymph Nodes in Gastric Cancer

Takashi Ichikura, Soichi Tomimatsu, Kazuhiko Uefuji, Yasushi Okusa, Keiichi Fujino,
Hirotsugu Ikawa and Shoetsu Tamakuma
Department of Surgery I, National Defense Medical College

Lymph node involvement is recognized to be an important prognostic determinant in gastric cancer. We analyzed 426 patients who underwent a potentially curative resection for gastric cancer invading the muscularis propria or deeper to determine whether the number of metastatic lymph nodes or the nodal stage based on the sites of positive nodes is a better prognostic indicator. In those with more metastatic lymph nodes, survival was decreased. From the survival analysis we were able to divide the patients into three groups based upon the number of positive nodes: 0 to 4 (group A), 5 to 12 (group B), 13 or more (group C). Survival decreased in the order of groups A, B and C in each of the n1(+), n2(+) and n3, 4(+) groups. Significant differences in survival were observed between groups A and B, and between groups A and C in the n1(+) patients ($p < 0.01$). The differences in survival were also significant between each pair of the three groups in the n2(+) patients ($p < 0.01$), although the difference was not statistically significant in the n3, 4(+) patients because of the small number of cases. On the other hand, when the group A patients were analyzed, the n1(+), and n2(+) patients had as good an outcome as the n(-) patients. There were no significant differences in survival among the n1(+), n2(+) and n3, 4(+) patients in groups B and C. These results suggest that the number of metastatic lymph nodes is a better prognostic indicator than the nodal stage based on the sites of positive nodes.

Reprint requests: Takashi Ichikura Department of Surgery I, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN