

長期追跡結果からみた大腸 sm 癌の治療方針に関する検討

自衛隊中央病院外科, 防衛医科大学校第1外科*

長谷 和生 望月 英隆* 宇都宮勝之 吉積 司*
吉村 一克* 倉永 憲二 小林 秀紀 渡邊 千之
石山 賢 玉熊 正悦*

大腸 sm 癌症例167例を対象に治療方針について検討した。前期(1971~89年)102例では全例に根治術を行い、術後5年以上追跡した。リンパ節(LN)転移率は13%で、転移陽性例は陰性例に比べ有意に再発率が高率で、癌死亡率が不良であった。深達度:sm_{2,3}, smでの組織型:中・低分化, 脈管侵襲(+), 簇出(+), INFβを呈するものはLN転移率がそれぞれ有意に高率であり、これら5因子中4因子以上を有する症例では転移率は46%であったが、3因子以下では転移は皆無であった。後期(1990~93年)65例では polypectomy (EP) 不能例(32例)と、EP 施行例(33例)のうち4因子以上あるいはce(+)の症例に対してのみ根治術を行った。EP 施行例のうち、4因子以上の11例のLN転移率は36%、3因子以下でce(+)の3例では転移がなく、残る3因子以下でce(-)の19例では根治術を行わず追跡中(平均44か月)であるが再発を認めていない。4因子以上の症例では早期根治術が必要であり、またLN転移陽性例では厳重な追跡と補充療法が必要と考えられた。

Key words: colorectal cancer with submucosal invasion, risk factors for lymph node metastasis, long-term follow-up outcome

はじめに

近年、大腸癌症例の増加とスクリーニングの普及、診断技術の向上に伴い、大腸の粘膜下層浸潤癌(以下、sm 癌)が発見される頻度が増加してきた。大腸 sm 癌では5~15%程度^{1)~13)}のリンパ節(LN)転移がみられるため、症例によってはLN郭清を伴う根治手術が必要である。しかしsm癌と診断されたいかなる症例に根治手術が必要かという手術適応については、従来から癌の肉眼型、smにおける浸潤度、脈管侵襲、組織型などの検討から種々の基準が挙げられているが^{3)~10)14)~16)}、いまだに確立されていないのが現状である。一方、sm癌症例が増加するにつれて切除後の再発例を経験する機会も増えてきた。しかしいかなる症例で再発をきたしやすく、予後が不良かということに関する報告はいまだ少ない。今回、これらの点に着目し、大腸 sm 癌に対する治療方針、特に根治手術の適応や追跡をする上で留意すべき点について検討した。

対象および方法

1971年4月から1993年10月までの間、防衛医科大学

<1995年12月6日受理>別刷請求先:長谷 和生

〒154 世田谷区池尻1-2-24 自衛隊中央病院外科

校第1外科, 自衛隊中央病院外科, そのほか関連病院において経験した大腸 sm 癌症例167例を対象とした。これら167例には他臓器癌の重複症例や、進行癌の多発症例、家族性大腸ポリポーシス症例、術後30日以内の死亡例は含まれておらず、またいずれも腺癌あるいは粘液癌であった。

大腸 sm 癌に対する治療方針の変遷のため、対象症例を1989年以前(前期)と1990年以後(後期)に分けて検討した。1) 前期(102例)ではすべてのsm癌に対してD₁以上のLN郭清を伴う腸切除を行った。内視鏡的 polypectomy (EP) の後に腸切除した症例は29例、最初から腸切除した症例は73例であった。いずれの症例も術後死亡までか、あるいは最低5年以上(平均88.5か月)追跡した。まずこれらの症例を対象にして、LN転移の危険因子を明らかにし、LN郭清を伴う腸切除術の適応について検討した。さらに再発に寄与する所見に関する検討を行った。2) 後期(65例)では、腫瘍の大きさ3cm以上、sm深部以上の高度浸潤が疑われたなどの理由からEPができなかった32症例には最初からLN郭清を伴う腸切除を行ったが、EPが可能な症例33例にはまずEPを行った。組織学的検索の結果、切除断端(ce)陽性例、およびce陰性であっても前期

症例の検討から LN 転移の危険性を有すると判断された症例の計14例に対しては LN 郭清を伴う腸切除を行った。一方、ce 陰性でしかも LN 転移の危険性を有しないと判断された19例に対しては追加切除を行わずそのまま厳重な追跡とした。この結果、特に EP 可能 ce 陰性症例については、その治療方針の妥当性についての prospective な検討となった。

病理学的診断は、大腸癌取扱い規約¹⁶⁾に従った所見のほかに、簇出、癌浸潤様式 (INF)、sm 深達度、sm における組織型 (sm 組織型) に注目して行った。簇出は、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所見とした¹⁷⁾¹⁸⁾。INF は胃癌取扱い規約¹⁹⁾に準じて判定した。sm 深達度は粘膜下層における深達度を3等分して、浅層 (sm₁)、中層 (sm₂)、深層 (sm₃) に分けた。この分類は工藤ら¹⁴⁾の分類に準じたが、sm における水平方向への浸潤の広がりには考慮しなかった。sm 組織型は粘膜下層において面積的に優勢な組織型とした。

なお組織学的検索は切除標本を20%ホルマリン液内で24～72時間固定後、腫瘍全体を幅3mmで連続平行短冊状に切り出し、アルコール脱水、パラフィン包埋、薄切後、Hematoxylin and Eosin 染色を行い、静脈侵襲の判定が困難な場合のみ Victoria blue 染色あるいは Elastica van Gieson 染色標本作製し、検鏡した。

また追跡は1995年9月までとし、統計学的有意差判定は χ^2 検定を用いた。再発率は、再発症例数を全対象症例数で除して算出した。癌死亡率は、他病死例を除いた対象症例の中で actuarial method を用いて算出し、癌死亡率の差の統計学的検定には 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²⁰⁾を用いた。

結 果

1. 前期症例の臨床病理学的特徴

前期症例102例の年齢は27～86歳 (平均62歳)、男性69例、女性33例であった。癌占居部位は大腸癌取扱い規約に従った大腸区分によると、盲腸：4例、上行結腸：5例、横行結腸：3例、下行結腸：4例、S状結腸：45例、直腸S状部：7例、上部直腸：10例、下部直腸：24例であった。腫瘍の肉眼型は Ip：14例、Isp：42例、Is：27例、IIa：3例、IIa+IIc：15例、IIc：1例であった。大きさは0.3～10.5cm (平均2.5cm) で、1.0cm 以下14例、1.1～2.0cm 45例、2.1～3.0cm 18例、

3.1cm 以上25例と、過半数が2.0cm 以下であった。腫瘍の全体で優勢な組織型 (主組織型) は高分化：71例、中分化：29例、低分化：1例、粘液：1例であったのに対し、sm 組織型は高分化：52例、中分化：44例、低分化：2例、粘液：4例で、sm で分化度が低下した症例は21例、20.6% (主組織型→sm 組織型：高分化→中分化20例、高分化→低分化1例) であった。sm 深達度は sm₁：42例、sm₂：29例、sm₃：31例で、リンパ管侵襲陽性：36例 (35.3%)、陰性：66例、静脈侵襲陽性：15例 (14.7%)、陰性：87例であった。また簇出は陽性：54例 (52.9%)、陰性：48例で、INF α ：46例、 β ：56例 (54.9%) であった。

2. 前期症例の LN 転移に関する検討

前期症例102例中 LN 転移は13例、12.7%に認められた。転移の程度は n₁ 10例、n₂ 3例であった。n₂ の3例の癌占居部位と転移2群 LN との関係は、それぞれ、① S状結腸；#242：2/5個、② S状結腸；#242：1/6個、③ 下部直腸；#272：2/3個であった。

臨床病理学的所見別に LN 転移率について検討すると、性、癌占居部位、腫瘍の肉眼型、大きさでは LN 転移との間に関連が認められなかった (Table 1)。主組織型では LN 転移との間に関連がなかったのに対し、sm 組織型が中分化、低分化の症例の LN 転移率は26.1%と高分化の症例に比べ高率であった (p<0.005)。さらにリンパ管侵襲陽性例は陰性例に比べ、静脈侵襲陽性例は陰性例に比べ、sm 深達度 sm₂、sm₃ の症例は sm₁ 症例に比べ、INF β 症例は INF α 症例に

Table 1 Relationship between pathological characteristics and lymph node metastasis in patients of the first term (1)

		Positive LN No. Pts (%)	Negative LN No. Pts (%)	p value
Sex	male	9 (13.0)	60 (87.0)	N.S.
	female	4 (12.1)	29 (87.9)	
Tumor site	colon	8 (13.1)	53 (86.9)	N.S.
	rectum	5 (12.2)	36 (87.8)	
Gross appearance	Ip	1 (7.1)	13 (92.9)	N.S.
	Isp	6 (14.3)	36 (85.7)	
	Is	3 (11.1)	24 (88.9)	
	IIa	0 (0)	3 (100)	
	IIa+IIc	3 (20.0)	12 (80.0)	
	IIc	0 (0)	1 (100)	
Tumor size	~1.0cm	3 (21.4)	11 (78.6)	N.S.
	1.1~2.0	5 (11.1)	40 (88.9)	
	2.1~3.0	3 (16.7)	15 (83.3)	
	3.1~	2 (8.0)	23 (92.0)	

Table 2 Relationship between pathological characteristics and lymph node metastasis in patients of the first term (2)

		Positive LN No. Pts.(%)	Negative LN No. Pts.(%)	p value
Tumor differentiation in main body	well	8(11.3)	63(88.7)	N.S.
	moderate	4(13.8)	25(86.7)	
	poor	1(100)	0(0)	
	mucinous	0(0)	1(100)	
Tumor differentiation in submucosal invasive front	well	1(1.9)	51(98.1)	p<0.005
	moderate	11(25.0)	33(75.0)	
	poor	1(50.0)	1(50.0)	
	mucinous	0(0)	4(100)	
Lymphatic permeation	(-)	2(3.0)	64(97.0)	p<0.005
	(+)	11(30.6)	25(69.4)	
Venous permeation	(-)	8(9.2)	79(90.8)	p<0.01
	(+)	5(33.3)	10(66.7)	
Depth of submucosal cancer invasion	sm1	0(0)	42(100)	p<0.01
	sm2	8(27.6)	21(72.4)	
	sm3	5(16.1)	26(83.9)	
INF	α	2(4.3)	44(95.7)	p<0.025
	β	11(19.6)	45(80.4)	
Tumor budding	(-)	0(0)	48(100)	p<0.005
	(+)	13(24.1)	41(75.9)	

Table 3 Categories of pathological characteristics for multivariate analysis

pathological characteristics	categories		
Age	~60 years	61~	IIa+IIc, IIc 2.1cm~
Sex	male	female	
Tumor site	colon	rectum	
Gross appearance	Ip, Isp	Is, IIa	
Tumor size	~1.0cm	1.1~2.0cm	
Nodal involvement	(-)	(+)	
Tumor differentiation in main body	well	moderate, poor	
Tumor differentiation in submucosal invasive front	well	moderate, poor	
Lymphatic permeation	(-)	(+)	
Venous permeation	(-)	(+)	
Depth of submucosal cancer invasion	sm1	sm2, sm3	
INF	α	β	
Tumor budding	(-)	(+)	

比べ、簇出陽性例は陰性例に比べそれぞれ LN 転移率が有意に高率であった (Table 2)。各種病理学的因子の LN 転移への寄与度について林の数量化理論 II 類による多変量解析を用いて検討すると、偏相関係数は sm 深達度 0.2385, sm 組織型 0.2361, リンパ管侵襲 0.2190, 簇出 0.1345 の順であった (Table 3)。以上の結果から、① sm 深達度 sm₂, sm₃, ② sm 組織型 中分化・低分化, ③ 脈管侵襲陽性, ④ 簇出陽性, ⑤ INF β の 5 つの因子を LN 転移の危険因子とみなすと、これ

ら 5 因子のうち 4 因子を有する症例の LN 転移率は 33.3%, 5 因子を有する症例では 61.5% であり, 4 因子以上有する症例の LN 転移率は 46.4% と極めて高率であったのに対して, 3 因子以下の症例では LN 転移は皆無であった (p<0.0001)。LN 転移の危険因子数と LN 転移率について結腸癌症例と直腸癌症例に分けて検討すると, 危険因子を 4 因子以上有する症例の LN 転移率は, 結腸癌症例で 53.3%, 直腸癌症例で 38.5% と癌占居部位に関係なく高率であった。さらに

Table 4 Relationship between number of risk factors and incidence of lymph node metastasis in patients of the first term

	number of risk factors					
	0	1	2	3	4	5
overall rate(%) of lymph node involvement	0/13 (0)	0/13 (0)	0/30 (0)	0/18 (0)	5/15 (33.3)	8/13 (61.5)
lymph node metastatic rate(%) by tumor site						
colon cancer	0/11 (0)	0/9 (0)	0/17 (0)	0/9 (0)	3/7 (42.9)	5/8 (62.5)
rectal cancer	0/2 (0)	0/4 (0)	0/13 (0)	0/9 (0)	2/8 (25.0)	3/5 (60.0)
nodal metastatic rate(%) related to treatment						
open surgery after attempted polypectomy	0/4 (0)	0/2 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	1/2 (50.0)	2/5 (40.0)
open surgery initially	0/9 (0)	0/11 (0)	0/20 (0)	0/12 (0)	4/13 (30.8)	6/8 (75.0)

Table 5 Relationship between number of proposed risk factors and conventional risk factors in patients of the first term

() No. of patients with positive lymph node

number of proposed risk factors	conventional risk factors							
	vessel invasion (-) (+)		Depth of submucosal cancer invasion		Tumor differentiation in main body		vessel invasion(-) and sm1 and well, moderate, mucinous	vessel invasion(+) and/or sm2, 3 and/or poor
			sm1	sm2, 3	well moderate mucinous	poor		
0~3	58 (0)	16 (0)	40 (0)	34 (0)	74 (0)	0 (0)	31 (0)	43 (0)
4, 5	4 (1)	24 (12)	2 (0)	26 (13)	27 (12)	1 (1)	0 (0)	28 (13)

EP 後腸切除を行った症例と最初から腸切除を行った症例に分けて同様に検討しても、4 因子以上有する症例の LN 転移率は、前者で42.9%、後者でも47.6%といずれでも差がなく高率であった (Table 4)。

大腸癌取扱い規約に挙げられている EP 後の追加腸切除の条件と今回挙げた 5 つの LN 転移危険因子との関係について検討した (Table 5)。脈管侵襲陽性例は40例で、そのうち24例が今回挙げた危険因子数が4 因子以上であり、LN 転移はこの24例中12例に認められた。脈管侵襲陰性の62例中4 因子以上の症例は4 例で、そのうち1例に LN 転移を認めた。massive な浸潤 (sm₂, sm₃) の症例は60例で、そのうち4 因子以上は26例で、その26例中13例に LN 転移を認めた。sm₂, sm₃症例のうち3 因子以下の34例 (56.7%) では LN 転移は認められなかった。低分化腺癌症例は前期症例102 例中1例 (1%) にしか認められず、この症例は5 因子を有し LN 転移が認められた。一方、脈管侵襲陽性、

massive な浸潤、低分化腺癌型のいずれか1 項目以上が存在する症例の LN 転移率は13/71, 18.3%と低率であり、この71例中4 因子以上は28例 (39.4%) で、LN 転移症例は全例この28例の中で認められた。

3. 前期症例の術後成績

術後追跡は4~173か月 (平均88.5か月) 行われ、再発は10例、9.8%に認められた。再発時期は術後3 か月~60か月 (平均25.0か月) で、術後2 年以上経過して再発した症例が10例中5 例と半数を占めた。再発の初発部位は肝臓5 例、肺3 例、局所2 例であった。局所再発をきたした2 症例の癌占居部位はそれぞれ S 状結腸、下部直腸で、いずれの症例も初回手術時に D₁LN 郭清が行われており、摘出標本では1 群の LN への転移が認められていた。

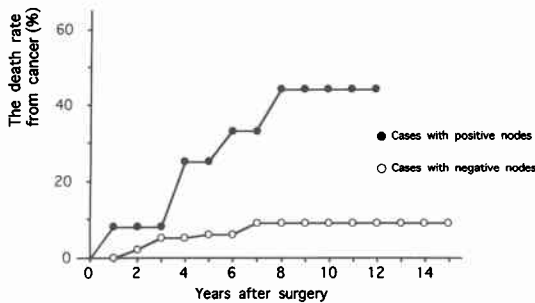
各種病理学的因子の再発への寄与度を多変量解析により検討すると、偏相関係数は LN 0.2654, 静脈侵襲 0.2135, INF 0.2058, sm 組織型0.1993などの順であ

Table 6 Tumor recurrence after curative surgery in patients with minimally invasive colorectal cancer in the first term

Number of patients	Lymph node metastasis at the primary operation	Recurrence rate	Recurrence site
102 cases	Positive: 13 cases (12.7%)	5/13 (38.5%)*	Local: 2 cases Lung: 2 cases Liver: 1 case
	Negative: 89 cases (87.3%)	5/89 (5.6%)*	Liver: 4 cases Lung: 1 case

*p=0.002 by the Chi Square test

Fig. 1 Cumulative death rate from cancer after curative resection in patients of the first term



り、術後再発に最も関与する因子はLNであった (Table 3)。

LN 転移と再発について検討すると、LN 転移陽性例の再発率は38.5%と陰性例の5.6%に比べはるかに高率であった (p=0.002) (Table 6)。また LN 転移陽性例の癌死亡率曲線は陰性例に比べ極めて不良であり (p<0.001)、陽性例の5年癌死亡率は25.0%、10年癌死亡率43.6%と陰性例のそれぞれ6.4%、8.6%に比べ高率であった (Fig. 1)。

4. 後期症例の成績

後期症例65例の年齢は40~84歳(平均58歳)、男性41例、女性24例であった。癌占居部位は上行結腸：3例、

横行結腸：2例、下行結腸：2例、S状結腸：31例、直腸S状部：4例、上部直腸：8例、下部直腸：15例であった。腫瘍の肉眼型はIp：6例、Isp：28例、Is：12例、IIa：6例、IIa+IIc：11例で、大きさは0.4~11.0cm(平均2.0cm)であった。

これら65例のうちEPが可能であった症例は33例で、そのうちLN 転移危険因子数が4因子以上であった11例に対しD₂LN 郭清を伴う腸切除術を行ったところ、LN 転移は4例、36.0%に認められた。3因子以下の22例のうち3例は切除断端近傍に癌がみられたため、腸切除を行ったがLN 転移は認められなかった。残る19例は腸切除を行わず嚴重追跡中であるが、1995年9月までの間再発を認めていない(追跡期間：21~68か月、平均44.9か月) (Table 7)。

一方、後期症例のうちEPが不能のため最初から腸切除を行ったのは32例であった。LN 転移危険因子数が3因子以下の26例ではLN 転移は認められなかったが、4因子以上の6例中3例、50%に転移が認められた (p<0.005)。

後期症例のうちLN 転移を認めた7例の転移の程度はn₁：4例、n₂：3例で、n₂症例の癌占居部位と転移2群LN との関係はそれぞれ、①S状結腸；#252：2/3個、②下部直腸；#251n₂：1/2個、③下部直腸；#252：2/3個であった。

Table 7 Flow chart of patients undergoing initial endoscopic polypectomy in the second term

Number of risk factors and surgical margin in polypectomized specimen		Number of patients	Treatment	Lymph node metastasis (%)	Tumor recurrence
Number of risk factors	Cancer at the margin				
≥4	(+)	2 cases	Open surgery	4/11 (36.0)	(-)
≥4	(-)	9 cases			
≤3	(+)	3 cases	Open surgery	0/3 (0)	(-)
≤3	(-)	19 cases	follow-up		(-)

考 察

大腸 sm 癌については、QOL を維持しつつ治療成績を向上させるためには、癌の根治性を保つことと同時に over surgery を避けることが重要である。特に下部直腸に癌が存在する場合には切除範囲や LN 郭清程度により排便・排尿・性機能障害が生じるため、根治性と機能温存の相反する要素の中での確に手術適応、術式を決定する必要がある。近年、診断学の向上と poypectomy, 内視鏡的粘膜切除などの内視鏡的治療の進歩により、大腸 sm 癌が局所的には切除できたが、追加根治手術をすべきか否かと迷う症例に遭遇する機会が増加してきた。そこで今回、大腸 sm 癌の長期追跡による成績を含む検討から、その治療方針の決定に有用な所見について考察した。

大腸 sm 癌は早期癌とはいえども、その予後は決して良好でなく、再発は102例中10例、9.8%にみられた。これは従来の報告の2.2%~7.1%³⁾⁻⁶⁾よりもやや高率であったが、この差は今回の検討の術後追跡期間が従来の報告よりも長いために生じたものと考えられる。今回の結果では平均再発期間は27.4か月で、再発例の半数は術後2年以上経過してみられ、最も遅い症例は術後5年で再発が診断された。Cranley ら⁷⁾が述べているように大腸 sm 癌の術後の追跡は3年では足りず、予後を論ずる場合は最低5年以上必要であり、またこの期間中は再発 risk の高い症例では再発を念頭に置き厳重に追跡すべきであると考えられる。

再発に関する多変量解析の結果、再発に最も関与する因子は LN 転移であった。実際 LN 転移陽性例では、術後再発率が38.5%、5年癌死亡率25%、10年癌死亡率44%といずれも予想をはるかに越えて高率であった。したがって LN 転移は sm 癌の長期予後を予測する上で最も重要な因子であると考えられた。もっとも LN 転移陽性であれば sm 癌とはいえども Dukes' C であるため、進行度の上からも予後不良であることは容易に理解しうる。

sm 癌の治療成績向上のためには、長期予後の指標たる LN 転移をいかに正確に把握するかが重要である。すなわち LN 転移ハイリスク因子を、LN 郭清を伴う腸切除術を含む集学的治療の指標として、早期に正確に予知することが sm 癌の長期予後を良好なものとする鍵と考えられる。

大腸 sm 癌の LN 転移率は今回の検討では12.7%で、従来の報告の5~15%¹⁾⁻³⁾とほぼ同程度であった。sm 癌の LN 転移危険因子すなわち LN 郭清を伴

う腸切除術の適応については、従来から腫瘍の肉眼型、sm における浸潤度、脈管侵襲、組織型などの面から検討され、種々の基準が挙げられている³⁾⁻¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。本邦においても最も多くのコンセンサスが得られているのは、大腸癌取扱い規約に挙げられている①明らかな脈管内癌浸潤、②断端近傍までの massive な癌浸潤、③低分化腺癌あるいは未分化癌の3つの項目である。これらの項目が LN 転移と相関することは異論がなく、今回の結果でも脈管侵襲陽性例の LN 転移率は30%、sm₂、sm₃症例では21.6%、低分化腺癌では100%と、それぞれ LN 転移率が高率であった。しかしこの基準にはいくつかの問題点が挙げられる。すなわち脈管侵襲については、それ自体が組織間隙と見分けにくいことがあり、また切り出しや染色の方法の違いによりその検出頻度に大きな差が生じることが指摘されている⁷⁾¹³⁾。一方、主組織型が低分化を呈する症例はそれ自体極めて少なく、今回の症例でも1%にすぎないため、LN 転移を予測する因子としては sensitivity がきわめて低いといわざるをえない。したがってこれらの所見を補足する LN 転移危険因子が必要と考えられる。

sm 癌では進行癌に比べ癌の絶対量が少ないため組織学的所見から得られる情報量が少ないが、著者らが従来から注目している癌先進部の所見に LN 転移危険因子としての意義を求めた。癌先進部は癌中心部に比べ血流が豊富なため壊死が少なく、癌細胞自体にも2次的変性が少ないこと、また浸潤最前線のため周囲非癌組織との反応が生じる結果、腫瘍が本来有する悪性度や浸潤に関する生物学的態度が表れやすいものと考えられている²¹⁾⁻²⁴⁾。大腸 sm 癌においても癌の悪性度や浸潤に関する生物学的態度が癌先進部に表れやすいことが従来から指摘されている¹⁾²⁾¹¹⁾。

大腸癌の組織型は大腸癌取扱い規約により標本上で面積的に最も優勢な組織像(主組織型)で診断されている。この分類によると高分化の症例が武藤らの集計では75.8%³⁾、自験例では69.6%に達した。しかし大腸 sm 癌の組織像を注意深く観察すると必ずしも均一でなく、特に sm において分化度が低くなる症例もあることが従来から指摘されている¹⁾²⁾²⁴⁾。今回の検討でも、主組織型が高分化であっても sm で分化度が低下していた症例は20.6%にも上った。LN 転移との関係を見ると、主組織型では組織型別に LN 転移率に差がなかったが、sm 組織型では差がみられ、sm 組織型が中分化・低分化を呈するものでは高分化の症例に比べ LN 転移率が有意に高率であった。このように、組織型

にLN転移危険因子としての意義を求める場合には、sm組織型の方がより鋭敏であり、sm組織型をLN転移危険因子の1つとして挙げるべきと考えられた。

簇出は1949年今井²²⁾により報告された概念である。簇出とは癌先進部における癌巣の発育形式の1つであり、癌細胞2～3個の幅に該当する細胞索状を呈するか、あるいは個々に遊離癌細胞状に発育する所見と定義された。諸富²⁵⁾はこの組織像があたかも大きな腺管から発芽するような様相を呈していたことから、これをbuddingと表現した。簇出は癌の浸潤開始部位に早期にみられ、リンパ管侵襲の前段階の組織間隙への浸潤像としてとらえられている¹¹⁾²⁵⁾。この簇出は癌の組織をみる者にとっては格別真新しい所見でなく、日頃常に観察されている所見であるが、最近になってようやく大腸癌のLN転移と強い相関があり、癌の悪性度を示す所見として見直されてきた¹⁷⁾¹⁸⁾。大腸sm癌でも同様に簇出とLN転移の相関が指摘されている¹²⁾¹¹⁾。簇出が脈管侵襲に比べ優れている点は、①診断の際に特殊染色を必要とせず、通常のHematoxylin Eosin染色で容易に判定できる、②sm癌摘出標本でも検出率が高いことである。今回の検討で、簇出陽性例は陰性例に比べLN転移率が有意に高率であり、その検出率は52.9%とリンパ管侵襲の35.3%、静脈侵襲の14.7%に比べ高率であった。したがって簇出は脈管侵襲を補足するLN転移危険因子として有用であると考えられる²¹⁾¹¹⁾¹²⁾。

INFは胃癌取扱い規約により、癌巣辺縁部における最も優勢な周囲組織に対する浸潤増殖様式と定義されており、癌が主癌巣から離脱して浸潤する像の強さを表現する因子とされている。簇出との違いは、INFは癌組織と非癌組織の境界の線あるいは面を表す所見であるのに対し、簇出はその境界における点を表す所見であることである。INFの診断には簇出のみでなくリンパ管侵襲の所見も参考にされるため²³⁾、INFと簇出の所見は必ずしも一致しない。事実、著者らが以前に検討した直腸癌297例におけるINFと簇出の関係では、INF γ 症例の78%に中等度以上の簇出が認められたが、逆に中等度以上の簇出症例のうちINF γ 症例は16%にすぎなかった²¹⁾。INFに関する従来からの報告は大部分胃癌に関してであるが、大腸癌でも予後規定因子として有用な所見であるという報告も散見される¹⁾²⁹⁾²¹⁾。今回のsm癌における検討では、INF β 症例のLN転移率が α 症例に比べ有意に高率であり、また再発に関する多変量解析でもINFはLN、静脈侵襲に

次ぐ順位の関与度であった。

sm癌に対する手術は上述したように可能な限りover surgeryを避けなければならない。しかし今回挙げた5つのLN転移危険因子はそれぞれ単独では20～30%のLN転移率にすぎないため、1つの因子の存在により手術適応を決定すれば70～80%の患者ではover surgeryが行われる可能性がある。この70～80%という割合は、QOLの維持が治療法選択のうえで重要な要因になっている今日、見過ごされるべきではない。さらに大腸癌取扱い規約ではEP後の追加手術の条件として「脈管侵襲、massiveな浸潤、低分化腺癌のうち1項目以上の存在」としてあるが、1項目以上を有する症例のLN転移率は18.3%にすぎず、この転移率は前期症例全体の転移率12.7%とほとんど差がない。この手術適応で手術を行えば81.7%の症例が過剰な手術を受ける可能性がある。このようなover surgeryを減らすためには、手術適応の基準を1つのLN転移危険因子の存在のみで決定するのではなく、危険因子の数で総合的に判断することが有用である¹²⁾。今回の検討では、5つのLN転移危険因子のうち4因子以上を有する前期症例のLN転移率は46.4%と上記の18.3%に比べはるかに高率であった。一方、3因子以下の症例ではLN転移が皆無であったことから、前期症例において仮に3因子以下の症例に対しては追加手術を行わなかったとすれば、脈管侵襲陽性例40例のうち16例(40%)、sm₂、sm₃症例60例のうち34例(56.7%)の症例でover surgeryを避けることが可能であったことになる。さらに後期症例では、4因子以上の症例に対し手術を行うという基準に従ってprospectiveな検討を行ったが、現在のところ良好な成績を得ており、この手術適応基準の有用性が示されたものと考えている。

sm癌に対するLN郭清はD₂以上が必要と考えられる。その理由として、①LN転移陽性例のうちn₂症例は、自験例で6/20例(30%)、小平ら⁹⁾の集計では31/153例(20.2%)と少なからずみられたこと、②術後局所再発の2例はいずれも初回手術時のLN郭清がD₁、LN転移がn₁であったため、この再発は転移2群LNの取り残しによるものと考えられたことなどが挙げられる。なお、下部直腸癌症例に対しては、側方LN転移を認めた症例が1例あったことより、現在のところ、LN危険因子が4因子以上であれば原則的に側方LN郭清が必要であると考えている。

文 献

- 1) 望月英隆, 長谷和生, 柳生利彦: 大腸 sm 癌における先進部組織異型度とリンパ節・遠隔転移. 胃と腸 29: 1143—1150, 1994
- 2) Hase K, Shatney CH, Mochizuki H et al: Long-term results of curative resection of “minimally” invasive colorectal cancer. Dis Colon Rectum 38: 19—26, 1995
- 3) 武藤徹一郎, 西澤 護, 小平 進ほか: 大腸 sm 癌アンケート集計報告—sm 癌の転移リスクファクターを求めて. 胃と腸 26: 911—918, 1991
- 4) Cooper HS: Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. Am J Surg Pathol 7: 613—623, 1983
- 5) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一ほか: sm 癌細分類からみた転移陽性大腸 sm 癌の実態; アンケート調査集計報告. 胃と腸 29: 1137—1142, 1994
- 6) 加藤知行, 平井 孝, 中村栄男: 転移陽性大腸 sm 癌の形態的特徴. 胃と腸 26: 893—896, 1991
- 7) Cranley JP, Petras RE, Paradis K et al: When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma. Pathologic metastatic potential. Cancer 64: 1937—1947, 1989
- 8) Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM et al: The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 34: 323—328, 1991
- 9) 加藤知行, 森本剛史, 山村義孝ほか: 大腸早期癌の検討—とくに治療方針について—. 日消外会誌 16: 1968—1975, 1983
- 10) 小林正明, 渡辺英伸, 前尾征吾ほか: 大腸 sm 癌の新しい sm 浸潤度分類からみた組織異型度・発育先進部簇出像と脈管侵襲・リンパ節転移との相関. 胃と腸 29: 1151—1160, 1994
- 11) 林田啓介, 磯本浩晴, 白水和雄ほか: 大腸 sm 癌の検討. 日本大腸肛門病会誌 40: 119—126, 1987
- 12) 岡部 聡: 大腸 sm 癌の転移リスクファクターに関する検討. 日本大腸肛門病会誌 47: 564—575, 1994
- 13) 下田 聡, 武藤喜一, 島山勝義ほか: 大腸粘膜下浸潤癌の臨床病理学的分析とその治療方針. 日消外会誌 22: 1108—1115, 1985
- 14) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡ほか: 大腸 sm 癌の sm 浸潤の分析と治療方針. 胃と腸 19: 1349—1356, 1984
- 15) Haggitt RC, Clitzbach RE, Soffer EE et al: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas. Gastroenterology 89: 328—336, 1985
- 16) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1994
- 17) Hase K, Shatney CH, Johnson DL et al: Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum 36: 627—635, 1993
- 18) 長谷和生, 望月英隆, 小池聖彦ほか: 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. 日消外会誌 25: 2765—2772, 1992
- 19) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 20) 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
- 21) 長谷和生: 直腸癌先進部の biological attitude を示す組織学的所見の予後規定因子としての意義に関する研究. 日外会誌 94: 1022—1032, 1993
- 22) 今井 環: 人体癌腫発育状況の形態学的考察. 福岡医誌 45: 72—102, 1954
- 23) 大森幸夫: 癌の生物学—連続進展. 石川浩一編. 新臨床外科全書. 第2巻. 腫瘍外科総論. 金原出版, 東京, 1979, p529—549
- 24) 石井慶太, 岡部 聡, 中島和美ほか: 大腸の早期癌の検討. 日消外会誌 19: 2050—2056, 1986
- 25) 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予測—. 日外会誌 89: 352—364, 1988

Management of Submucosal Invasive Colorectal Cancer in View of Long-term Follow-up Outcome

Kazuo Hase, Hidetaka Mochizuki*, Katsuyuki Utsunomiya, Tsukasa Yoshizumi*, Kazuyoshi Yoshimura*, Kenji Kuranaga, Hideki Kobayashi, Chiyuki Watanabe, Masaru Ishiyama and Shoetu Tamakuma*

Department of Surgery, Self-Defense Force Central Hospital

*First Department of Surgery, National Defense Medical College

One hundred and two patients underwent curative resection of submucosal invasive colorectal carcinomas in the first period, between 1971 and 1989. All patients were followed for at least 5 years

(mean=88.5 months). Lymph node metastasis, found in 13 patients (12.7%) was associated with a worse outcome: 38.5% of node (+) patients developed recurrence, vs 5.6% of node (-) patients ($p=0.002$). The cumulative death curve from cancer was also worse in node (+) vs node (-) ($p<0.001$). Five histopathological characteristics were identified as risk factors for lymph node metastasis: 1) small clusters of undifferentiated cancer cells in the invasive front of the lesions; 2) a poorly demarcated invasive front; 3) moderately or poorly differentiated cancer cells in the invasive front; 4) extension of the tumor to the middle or deep submucosal layer; and 5) cancer cells in vessels. Whereas patients with ≤ 3 risk factors had no nodal spread, the rate of lymph node involvement in patients with 4 or 5 risk factors was 33.3% and 61.5%, respectively. In the second period, between 1990 and 1993, 30 patients underwent initial endoscopic polypectomy of submucosal invasive colorectal carcinomas. Eleven patients with 4 or 5 risk factors had open surgery, and lymph node metastasis was found in 4 of them. Nineteen patients with ≤ 3 risk factors were followed without open surgery and no recurrence appeared in the follow-up period of 21 to 68 months (mean=44.9 months). Therefore appropriate bowel resection with lymph node dissection is indicated if such a lesion exhibits 4 or 5 risk factors for metastasis. These findings may be helpful in this era of increasing endoscopic removal of colorectal tumors.

Reprint requests: Kazuo Hase Department of Surgery, Self-Defense Force Central Hospital
1-2-24 Ikejiri, Setagaya-ku, Tokyo, 154 JAPAN
