

## 大腸 sm 癌の臨床病理学的検討と治療方針

慶應義塾大学医学部外科

酒井 信行 渡邊 昌彦 寺本 龍生 西堀 英樹  
山本聖一郎 千葉 洋平 石井 良幸 奈良井 慎  
石原 雅己 北島 政樹

1970年より1995年まで、当科で経験した大腸 sm 癌は202例であり、内訳は男性139人、女性63人で平均年齢は60.0±12.0歳であった。平均腫瘍最大径は20.3±13.9mm であり、腫瘍形態は隆起型140例 (69.3%)、表面型62例 (30.7%) であった。腫瘍占居部位は S 状結腸と直腸で163例 (80.7%) であった。リンパ節転移は202例中10例 (4.9%) に認め、脈管侵襲、深達度、占居部位、形態がリンパ節転移のリスクファクターとなっていた。Is や Ila+Ilc は sm 高度浸潤の確率が高く (92.0%, 90.0%)、初回治療より根治的手術を選択するのが妥当であると考えられた。さらに郭清範囲は、n<sub>2</sub>以上の転移は当科では経験しておらず原則として D1+α で十分と考えられた。

**Key words:** early invasive colorectal cancer, lymph node metastasis, the level of invasion, distant metastasis, endoscopic polypectomy

### はじめに

近年、大腸疾患の診断法の進歩と共に早期大腸癌を治療する機会は増加してきている。早期大腸癌の治療方法として内視鏡的ポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection: EMR)、開腹手術、さらに近年腹腔鏡を用いた大腸切除術も普及しつつある<sup>1)</sup>。治療法の選択の背景には m 癌、sm 癌の臨床病理学に基づいた深達度が悪性度の指標と考えられてきた。すなわち、m 癌に関してはリンパ節転移を認めないことより局所的な腫瘍の切除で治療を完了できるが、sm 癌は通常リンパ節転移の可能性を考慮した治療法が選択される。その選択基準として、Sugihara らは、1) 切除断端近傍の癌遺残、2) 脈管侵襲陽性、3) 粘膜下層1/3以上の深さの浸潤、4) 低分化腺癌をあげている<sup>2)</sup>。しかし、sm 癌の治療方針や悪性度についてはいまだに一定の見解は得られていないのが現状であり、sm 癌の臨床病理学的な背景について詳細な検討が必要と考えられた。今回、われわれは過去23年間に経験した大腸 sm 癌202例を臨床病理学的に解析し、その治療方針につき検討した。

### 対象と方法

1970年1月より1995年12月まで教室で外科的に切除

<1996年9月11日受理>別刷請求先: 渡邊 昌彦  
〒160 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部  
外科

された大腸 sm 癌202例 (男性139例、女性63例) を対象とし、進行癌に合併した sm 癌症例は除外した。手術方法の内訳は、初回内視鏡的腫瘍切除のみで治療が完了した症例が46例、初回内視鏡的切除後に追加根治的腸管切除が施行された症例が63例 (腹腔鏡症例18例を含む)、初回より根治的腸管切除が施行された症例が80例 (腹腔鏡症例10例を含む)、直腸腫瘍に対する局所切除症例が13例 (経肛門的局所切除11例、経括約筋の局所切除2例) であった。手術症例のリンパ節郭清の範囲は基本的には、追加切除症例に対しては D2郭清を、初回よりの根治的腸管切除症例に対しては D3郭清とした。腫瘍の大きさおよび形態は内視鏡所見および手術摘出標本所見より判定し、その形態的分類は大腸癌取扱規約<sup>3)</sup>に従った。組織標本は病巣の全割階段状切片を作成し、hematoxylin eosin 染色 (HE 染色)、elastica-van-gieson 染色 (EVG 染色) により検鏡した。sm 癌の腫瘍深達度の程度は、sm<sub>1</sub>: 腫瘍の浸潤が粘膜筋板より200~300μm とわずかなもの; sm<sub>2</sub>: 腫瘍の浸潤が sm<sub>1</sub> と sm<sub>3</sub> の中間のもの; sm<sub>3</sub>: 腫瘍の浸潤が固有筋層近傍まで認めるものと定義した<sup>4)</sup>。また sm<sub>2</sub> と sm<sub>3</sub> を合わせ sm 高度浸潤と定義した。統計的処理は、腫瘍形態と腫瘍最大径、腫瘍形態と腫瘍浸潤度との関連性には Kruskal-Wallis test を、リンパ節転移と種々の危険因子との関連性には Fisher's exact probability test, Chi-squared test for independence,

Fig. 1 sm cancer (1970-95)

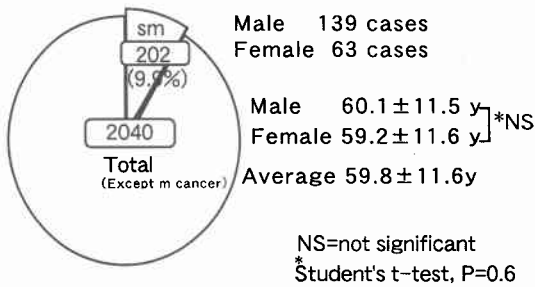


Fig. 2 Configuration of primary tumor

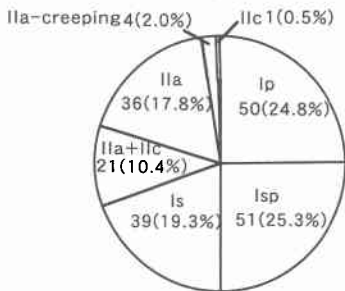
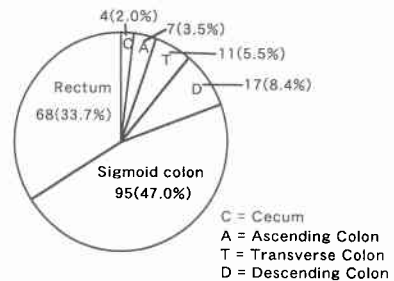


Fig. 3 Location of lesion



Mann-Whitney U test を用いた。いずれの場合も、 $p < 0.05$ の時、有為な相関あるいは差があるものとした。

結果

1. 性差, 年齢

1970年~1995年まで当科で経験した m 癌を除く大腸癌切除症例は計2,040例であり、そのうち sm 癌は202例 (9.9%) であった。sm 癌の男女別内訳は、男性が女性のほぼ2倍であった。年齢では有意差を認めなかった (Student's t-test) (Fig. 1)。

2. 肉眼型別頻度

腫瘍の形態別の頻度では、隆起型腫瘍が202例中140例 (69.3%) で、表面型腫瘍の202例中62例 (30.7%) に比べ高率であった (Fig. 2)。

3. 肉眼形態と最大径

sm 癌の平均腫瘍最大径は  $20.3 \pm 13.9$ mm であった。各肉眼型の間には最大径において有意差を認めなかった (Kruskal-Wallis test) (Table 1)。

4. 占居部位

sm 癌の占居部位別の頻度は、S 状結腸と直腸が202例中163例 (80.7%) と大半を占めていた (Fig. 3)。

5. sm 浸潤度

sm 浸潤度を、各肉眼型との間で検討したところ各群間に有意差を認めた ( $p < 0.0001$ ; Kruskal-Wallis

Table 1 Configuration and diameter

Ip	$19.9 \pm 6.7$ mm	
Isp	$18.6 \pm 8.2$ mm	
Is	$17.1 \pm 7.6$ mm	
Ila	$20.3 \pm 12.2$ mm	*NS
Ila+Iic	$21.7 \pm 9.9$ mm	
Ila-v	$75.8 \pm 60.3$ mm	
Iic	10.0mm	
average size	$20.3 \pm 13.9$ mm	

NS=not significant

\*Kruskal-Wallis test,  $p = 0.1603$

Table 2 Level of invasion and configuration

	p < 0.05*				
	Ip	Isp	Ila	Is	Ila+Iic
sm1	27 (54%)	19 (37%)	16 (44%)	3 (8%)	2 (10%)
sm2	12 (24%)	19 (37%)	10 (28%)	13 (34%)	6 (29%)
sm3	11 (22%)	13 (26%)	10 (28%)	23 (58%)	13 (61%)

Kruskal-Wallis test,  $p < 0.0001$

NS=not significant

\*post-hoc test by Scheffe F test

test)。とくに、Is, Ila+Iic が  $sm_{2-3}$  である頻度はそれぞれ92.0%, 90.0%と他の肉眼型に比べて有意に高率であった ( $p < 0.05$ ; Scheffe F test) (Table 2)。

6. リンパ節転移

リンパ節転移は10例 (5.0%) に認められた。リンパ節転移陽性の10例は全て根治手術が施行されたが、うち5例は内視鏡的切除が先行された。10例中7例が表面型で、うち4例はIla+Iicで、他の3例は有茎性の隆起型であった。部位別には結腸で139例中3例 (2.2%)、直腸で63例中7例 (11.1%) にリンパ節転移が認められた。最大径は、Ila-v の120mm の1例を除外すれば、平均  $18.6 \pm 5.5$ mm であった。深達度は全例が

Table 3 Sm cancer with lymph node metastasis

Patient	Location	Configuration	Diameter	Level of invasion	Histologic grade	ly	v	First surgical procedure	Second surgical procedure
1	Rs	Ip	17mm	sm3	well	0	0	EP	LAR
2	S	Ip	20mm	sm2	mod	1	0	EP	SC
3	Rb	Ila-v	120mm	sm2	well	1	1	LAR	
4	Rb	Ila+Ilc	21mm	sm3	mod	1	1	LAR	
5	Rb	Ila+Ilc	13mm	sm3	mod	0	0	LAR	
6	Rb	Ila	12mm	sm3	mod	1	0	EP	PSPRR
7	S	Isp	12mm	sm3	well	0	1	EP	SC
8	Ra	Ila+Ilc	25mm	sm3	well	1	0	LAR	
9	Rb	Ila+Ilc	27mm	sm3	por	1	0	LAR	
10	S	Ila	20mm	sm3	well	0	0	EP	LAPR

EP=endoscopic polypectomy ; LAR=low anterior resection ; SC=segmental colectomy ; PSPRR=per sacral partial resection of rectum ; LAPR=laparoscopic assisted partial resection

sm<sub>2-3</sub>であり、sm<sub>2-3</sub>全体からみたリンパ節転移は7.5% (10/133)であった。そのうちリンパ管侵襲は6例に、静脈侵襲は3例に認めた。組織型は高分化型5例、中分化型4例、低分化型1例であった。術後 follow up 期間は現在まで、最長で18年、最短で1年だが、全例とも明らかな局所再発、遠隔転移を認めていない (Table 3)。

#### 7. リンパ節転移の危険因子

リンパ節転移と sm 癌の占居部位、肉眼型、最大径、深達度、組織型、脈管侵襲との相関性を検討したところ、占居部位では直腸が、肉眼型では Ila+Ilc が、深達度では sm<sub>2-3</sub>が、リンパ管、静脈侵襲では ly<sub>1-2</sub>, v<sub>1-2</sub> がリンパ節転移のリスクファクターと考えられた (p<0.005)。一方、腫瘍最大径、組織型はリスクファクターに相当しなかった (Table 4)。

#### 8. 再発

大腸 sm 癌全体で4例 (2.0%) に再発を認めた。1例は局所再発、1例は遠隔再発で、2例は局所再発と遠隔再発の両方を合併した。4例ともに初回手術時にリンパ節転移は認めなかった。局所再発の2例はともに骨盤内再発であり、1例は閉鎖リンパ節再発、他の1例は内腸骨リンパ節再発であった。現在まで症例3を除き全例5年以内に死亡した (Table 5)。

#### 考 察

大腸 sm 癌の男女比は男性が女性に比べ有意に罹患率は高率であった。この理由は大腸疾患のスクリーニングの頻度が男女に差があるなど社会的要因も考えられ、明らかな意義は考えがたい。

肉眼形態別の割合は隆起型が sm 癌の約70%を占めており、表面型はいまだにその割合は低かった。しか

Table 4 Risk factor of lymph node metastasis

	Lymph node metastasis		
	N (-)	N (+)	
Location			
Rectum	61	7	P=0.01256*
Other site	131	3	
Configuration			
Ila+Ilc	17	4	P=0.0271..
Ila	34	1	
Is	39	1	
Ip	48	2	
Isp	50	1	
Ila-v	3	1	
Ilc	1	0	
Diameter (mm)			
<10	17	0	NS ..
10-19	86	4	
≥20	89	6	
Depth of invasion			
sm1	69	0	P=0.0019..
sm2	61	2	
sm3	62	8	
Histologic Grade			
Well	135	5	NS ..
Mod	56	4	
Por	1	1	
Lymphatic invasion			
ly0	159	4	P=0.0009..
ly1	32	6	
ly2	1	0	
Vascular invasion			
v0	182	7	P=0.0022..
v1	8	3	
v2	2	0	

NS=not significant

\*Fisher's exact probability test ; ..Chi-squared test for independence ; .. Mann-Whitney U test.

Table 5 Local recurrence and distant metastasis (4/202) (2.0%)

Patient	Location	Configuration	Diameter	Level of invasion	Histologic grade	ly	v	n	Surgical procedure	Local Recurrence and Distant metastasis
1	S	Ila	25mm	sm2	Mod	0	0	0	SC	Liver Metastasis
2	Rb	Ila+IIc	12mm	sm2	Well	1	1	0	LAR	Local Recurrence Lung Metastasis
3	D	Is	11mm	sm3	Well	0	0	0	EP ⇒ LAPR	Liver Metastasis Lung Metastasis Bone Metastasis
4	Ra	Ila	40mm	sm3	Well	0	0	0	LAR	Local Recurrence

SC=segmental colectomy; LAR=low anterior resection of rectum; EP=endoscopic polypectomy; LAPR=laparoscopic assisted partial resection

し、表面型に対する認識は内視鏡医にとって比較的新しい概念であり、近年、内視鏡的診断の進歩にともなう内視鏡医の表面型に対する認識も高まり、表面型そのものの発見率も増加しつつある<sup>5)</sup>。したがって、今後はsm癌における表面型の割合も増加してくるものと考えられる。

最大径においては各種肉眼型のあいだに有為な差を認めず、内視鏡的切除が容易なIp, Ispなどの有茎性のもので20mm前後からsm浸潤があるため切除に際しては表面性状など十分な観察を行う必要がある。とくにIspでは比較的表面性状からsm高度浸潤の診断が容易なため注意が必要である。

大腸sm癌のリンパ節転移率は8~12%との報告が多く<sup>6)7)</sup>、それ故sm癌の治療はリンパ節郭清を伴う腸管切除が施行されなければならないと考えられている。大腸癌取扱規約<sup>3)</sup>では、粘膜下浸潤を伴う大腸癌の内視鏡摘除後の追加腸切除の条件として明らかな脈管内癌浸潤、低分化腺癌あるいは未分化癌、断端近傍までの高度浸潤をあげている。追加腸切除の理由としてはリンパ節転移が主な理由であるが、今回の検討ではリンパ節転移の危険因子として、脈管侵襲、腫瘍深達度、腫瘍占居部位、腫瘍形態があげられたが、腫瘍最大径、組織型は危険因子とはならなかった。

深達度ではIs, Ila+IIcが他の形態に比べて、sm<sub>2-3</sub>である割合が高率であり、リンパ節転移をきたしやすいと考えられた。また、内視鏡的切除が比較的容易なIpやIspなど有茎性腫瘍は無茎性腫瘍に比べてリンパ節転移の危険は低いとされており<sup>8)</sup>、今回の検討でもsm高度浸潤は高率ではなかった。しかし、リンパ節転移陽性例10例のうち、3例がIpもしくはIsp型腫瘍であり、有茎性ポリープでもsm高度浸潤を認めればリンパ節転移の可能性もあるため根治的切除が必要と考えられた。

近年、sm浸潤度は内視鏡所見、つまり表面性状によってもある程度正確に診断されるようになってきた。sm高度浸潤を疑う肉眼所見として内視鏡的硬さや表面性状に陥凹なピットパターン<sup>9)</sup>の消失、易出血性、びらんなどを認めるものがあげられるが<sup>9)</sup>、今回の検討では、Is, Ila+IIcはsm高度浸潤を呈する傾向にありIs, Ila+IIcで前述のようなsm高度浸潤を示すような肉眼所見を呈していれば、腫瘍のen-bloc resectionを考えて初回より郭清を伴う腸管切除を選択すべきと考えられた。一方、Is, Ila+IIc以外の腫瘍は、sm高度浸潤の内視鏡像を示さなければ初回治療としてまず内視鏡的切除を行い、病理学的にsm<sub>2-3</sub>や脈管侵襲を認めれば追加切除を施行すべきであろう。

再発例は202例中4例(2.0%)であり、いずれも術後の再発が予測されるような病理学的に共通な危険因子は認められなかった。但し、浸潤性は全てsm<sub>2-3</sub>であり、高度浸潤は再発の最も関連した因子としてもよいと考えられる。また、リンパ節転移はすべて陰性であることから、血行性転移をきたす癌とリンパ節転移をきたすものでは、早期の段階では異なる細胞生物学的な特性を持つ可能性も示唆された。危険因子のなかでも、sm高度浸潤、脈管侵襲陽性などの所見が認められれば進行癌に準じて厳重な経過観察がなされるべきである。

近年われわれは早期大腸癌に対する外科的切除として、腹腔鏡下腸管切除術を導入してきた<sup>10)11)</sup>。腹腔鏡下手術は侵襲性が低く、とくに結腸は解剖学的に本法が有用である。sm癌の郭清度については現在一定した見解はないが、今回のわれわれの検討ではリンパ節転移陽性例は全例n<sub>1</sub>群までであり、よって術中に明らかなリンパ節転移を認めなければ郭清度はD1+αで十分と考えられた。しかし、術中に摘出結腸の1群リンパ節に転移が疑われれば迅速病理にて転移の有無を確

認し、転移陽性から D2以上の郭清を施行すべきである。なぜならば、今回のデータから  $n_1$  陽性群はすべて D2以上の郭清が行われており、局所再発、遠隔再発は認めていないからである。

また、直腸 sm 癌はリンパ節転移の確率が結腸に比べて高率であった。しかし、直腸病変では、広範なリンパ節郭清を伴う直腸切除術を行うと術後の排便機能障害をきたす可能性があり、また低位では、直腸切断術で永久人工肛門造設も必要となる。したがって直腸 sm 癌においては機能温存を考慮すると、治療法の選択が結腸より一層難しい。欧米では直腸の mp 癌でも局所切除術と放射線照射を組み合わせた治療法を推奨するグループもあるが<sup>12)</sup>、直腸のリンパ節転移の頻度は今回の検討でも 11.1%と結腸に比べ高率であり、直腸周囲と上方向については明らかにリンパ節郭清が必要であろう。しかし、側方郭清については、当科における mp 以浅の病変の側方転移率が極めて低率であることから sm 癌には不要と考えられる<sup>13)14)</sup>。

以上述べてきたことのうち、肉眼形態より深達度を診断することは経験的な可能性にすぎないのも確かである。最近の超音波内視鏡<sup>15)</sup>や拡大内視鏡を用いた pit pattern 診断<sup>16)</sup>などの進歩により、sm 深達度診断に、精密性、客観性を加味することができるようになってきた。しかし、いかに sm 高度浸潤を正確に診断できたとしても、sm 高度浸潤のリンパ節転移率が 7.5%であることを考えると、全例に腸管切除を行えば 92.5%は over surgery を行っていることになる。また、たとえ  $n_0$  であっても再発をきたす sm 癌は 4 例 (4/202) あり、これらを予測する因子は特定できていない。今後大腸 sm 癌のさらに合理的な治療方針を確立するためには、大腸癌の生物学的悪性度を正確に知りうる蛋白や遺伝子変化などの新しい指標の発見が期待されるところである。

#### 文 献

- 1) 渡邊昌彦, 寺本龍生, 北島政樹: 早期大腸癌の診断と治療. 外科 57: 14-19, 1995

- 2) Sugihara K, Muto T, Morioka Y: Management of patients with invasive carcinoma removed by colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 32: 829-834, 1989
- 3) 大腸癌研究会編: 臨床・病理大腸癌取扱い規約. 第 5 版. 金原出版, 東京, 1994
- 4) 藤原 章, 加藤 洋, 柳沢昭夫ほか: 最大径 10mm 以下の最大癌—浸潤性と臨床病理学的検討. *病理と臨* 6: 1063-1069, 1988
- 5) 工藤進英, 三浦宏二, 高野征雄ほか: 微小大腸癌の診断. *胃と腸* 25: 801-811, 1990
- 6) 武藤徹一郎, 西沢 護, 小平 進ほか: 大腸 sm 癌アンケート集計報告. *胃と腸* 26: 911-918, 1991
- 7) 吉川宣輝, 有馬良一, 倉田明彦: リンパ節転移陽性大腸 sm 癌の形態的特徴. *胃と腸* 26: 885-888, 1991
- 8) Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al: Management of early invasive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 38: 1286-1295, 1995
- 9) 長廻 紘, 佐藤秀一, 杉山茂樹ほか: 大腸腫瘍の内視鏡的深達度診断. *胃と腸* 28: 1169-1182, 1993
- 10) 渡邊昌彦, 大上正裕, 寺本龍生ほか: 表面型早期大腸癌の治療. *日本大腸肛門病会誌* 46: 1015-1021, 1993
- 11) 渡邊昌彦, 大上正裕, 寺本龍生ほか: 現時点で進行癌は適応となり得るか?. *日内視鏡外会誌* 1: 24-30, 1996
- 12) Frazee RC, Patel R, Bellew M et al: Transanal excision of Rectal Carcinoma. *Am Surg* 61: 714-717, 1995
- 13) 中山隆盛, 渡邊昌彦, 寺本龍生ほか: 直腸癌における側方郭清の意義に関する検討. *日本大腸肛門病会誌* 48: 144-149, 1995
- 14) 安井信隆, 渡邊昌彦, 寺本龍生ほか: 大腸 mp 癌に対するリンパ節郭清範囲に関する検討. *日消外会誌* 28: 1995-2001, 1995
- 15) 清水清治, 斉藤隆也, 吉田訓子ほか: sm 浸潤度細分類に基づく早期大腸癌の EUS 深達度診断. *胃と腸* 29: 1271-1278, 1994
- 16) 田淵正文, 長廻 紘: 表面平坦・陥凹型大腸腫瘍と電子内視鏡: *臨消内科* 7: 381-391, 1992

### **Clinicopathological Analysis and Therapeutic Plan of Early Invasive Colorectal Cancer**

Nobuyuki Sakai, Masahiko Watanabe, Tatsuo Teramoto, Hideki Nishibori,  
Seichirou Yamamoto, Youhei Chiba, Yoshiyuki Ishii, Shin Narai,  
Masami Ishihara and Masaki Kitajima  
Department of Surgery, Keio University School of Medicine

A total of 202 patients (139 males and 63 females) with early invasive colorectal cancer underwent resection in our department between 1970 and 1995. The mean age of the patients was  $60.0 \pm 12.0$  years and the average tumor diameter was  $20.3 \pm 13.9$  mm. The incidence of Ip (pedunculated) Isp (subpedunculated) and Is (sessile) type configuration was 140 cases (69.3%) and that of Ila (flat elevated) and Ila + Iic (flat elevated with depression type) was 62 cases (30.7%). Early invasive colorectal cancer was located in the sigmoid colon and rectum in 80.7% of the patients. The 10 patients with lymph-node metastasis represented 4.9% of all early invasive cancer patients and the lymphovascular invasion, level of invasion, location and configuration were risk factors for development of lymph-node metastasis. Is (sessile) type and Ila + Iic (flat elevated with depression) type early colorectal cancer had a high rate of lymph-node metastasis, and bowel resection must be performed as the treatment of first choice. All of the lymph-node metastases were paracolic lymph-node metastasis, and dissection of intermediate lymph nodes was thought to be enough for a curative operation of early invasive colorectal cancer.

**Reprint requests:** Masahiko Watanabe Department of Surgery, Keio University School of Medicine  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160 JAPAN

---