

Dukes C 結腸癌におけるリンパ節転移個数と予後との関連に関する検討

市立堺病院外科

石田 秀之 古河 洋 龍田 眞行 榎谷 誠三
今村 博司 清水 潤三 増田 慎三 江角 晃治
川崎 高俊 里見 隆

はじめに：欧米では大腸癌の予後因子としてリンパ節の転移個数が重要視されている。**方法**：当院での Dukes C 治癒切除 (cur A) 結腸癌 144 例を対象に予後因子について検討した。**結果**：5 年生存率でみると、組織学的壁深達度、リンパ管侵襲、血管侵襲で有意差はみられなかった。また大腸癌取扱い規約の n1 群 (n = 94 , 72.2%) と n2 + n3 群 (n = 45 + 5 , 66.2%) で有意差はみられなかった (p = 0.74) 。リンパ節転移個数を 2 個以下 (n = 86) と 3 個以上 (n = 58) で分けた場合 (80.7% vs 52.8%) (χ^2 p = 0.011) , および TNM 分類である 3 個以下 (n = 104) と 4 個以上 (n = 40) で分けた場合 (78.3% vs 46.7%) (p = 0.022) に有意差がみられた。**考察**：リンパ節転移のある症例では転移個数が予後を決定する因子であった。大腸癌取扱い規約に予後因子として転移個数をとり入れるのが良いと考える。

はじめに

本邦、欧米とも大腸癌の予後因子としてリンパ節転移の有無と壁深達度が重要視されている^{1)~3)}。欧米ではリンパ節転移のある症例の予後因子としてリンパ節の転移個数が重要視されている³⁾。今回 私たちは当院での Dukes C 治癒切除 (cur A) 結腸癌 144 例を対象に、予後因子について検討し興味ある結果が得られたので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1985 年 1 月から 2000 年 12 月にかけて当院で手術を施行した症例で、組織学的に大腸癌で、リンパ節転移を認め (Dukes C) , 治癒切除が施行された (cur A) 結腸癌 144 例を対象とし、予後を決定する因子について検討した。

累積生存率は生存およびすべての死亡 (原病死 , 手術関連死 , 他癌死 , 非癌死 , 不明死) から Kaplan-Meier 法で算出した。予後調査は 2000 年 12 月末に施行した。消息不明例は 2 例 (1.4%) で最終の生存確認日で打ちきりとした。

統計学的有意差の検定は、年齢、腫瘍径、リンパ節の郭清個数については unpaired T 検定を、その他の因子については χ^2 二乗検定を、累積生存率については logrank test を用いて検討した。なお、P 値が 0.05 未満

の時に有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象症例の背景

対象症例の年齢は 37 ~ 92 歳 (平均 64.2 ± 24.4 歳) で、男性 70 例、女性 74 例であった。腫瘍の占居部位は盲腸 12 例、上行結腸 31 例、横行結腸 26 例、下行結腸 11 例、S 状結腸 64 例で、腫瘍の最大径は 10 ~ 150mm (平均 53.5 ± 24.4mm) であった。郭清されたリンパ節の個数は 2 ~ 59 個 (平均 17.4 ± 10.3 個) であった。大腸癌取扱い規約²⁾による組織学的壁深達度は sm : 5 例 , mp ; 15 例 , ss ; 86 例 , se ; 27 例 , si ; 11 例で、病理組織学的分類は高分化腺癌 ; 57 例 , 中分化腺癌 ; 74 例 , 低分化腺癌 ; 4 例 , 粘液癌 ; 8 例 , 印環細胞癌 ; 1 例であった。リンパ管侵襲は ly0 ; 22 例 , ly1 ; 53 例 , ly2 ; 59 例 , ly3 ; 10 例であった。血管侵襲は v0 ; 60 例 , v1 ; 59 例 , v2 ; 23 例 , v3 ; 2 例であった。組織学的なリンパ節転移は n1 ; 94 例 , n2 ; 45 例 , n3 ; 5 例で、リンパ節郭清の程度は D1 ; 9 例 , D2 ; 42 例 , D3 ; 93 例であった。予後調査の時点で生存 ; 106 例 , 原病死 ; 28 例 , 他病死 ; 8 例 , 行方不明 ; 2 例で、全体の 5 年生存率は 70.1% であった。

2. 組織学的壁深達度と 5 年生存率

組織学的壁深達度²⁾でみると、5 年生存率は sm + mp 群 (n = 20) で 69.8% , ss + se + si 群 (n = 124) で 70.3% と、両群間に有意差を認めなかった (p = 0.62) 。

3. リンパ管侵襲、血管侵襲と 5 年生存率

リンパ管侵襲²⁾でみると、5年生存率はly0+ly1群(n=75)で74.2%、ly2+ly3群(n=69)で66.2%と、両群間で有意差を認めなかった(p=0.38)。

血管侵襲²⁾でみると、5年生存率はv0+v1群(n=119)で69.4%、v2+v3群(n=25)で74.3%と、両群間に有意差を認めなかった(p=0.65)。

4. 大腸癌取扱い規約と5年生存率

大腸癌取扱い規約²⁾によるリンパ節の群分類でみると、5年生存率はn1群で72.2%、n2+n3群(n=50)で66.2%と、両群間に有意差を認めなかった(p=0.74)(Fig. 1)。

5. リンパ節の転移個数と生存率

リンパ節の転移個数別の5年生存率は転移個数が1個の群(n=51)で80.9%、2個の群(n=35)で80.4%、3個の群(n=18)で65.5%、4個の群(n=14)で47.6%、5個以上の群(n=26)で45.6%であった(Fig. 2)。

リンパ節の転移個数で3群に分けた場合、5年生存率は2個以下の群(n=86)で80.7%、3個の群(n=18)で65.6%、4個以上の群(n=40)で46.7%となり、2個以下の群と4個以上の群の間に有意差がみられた(p=0.014)(Fig. 3)。

リンパ節の転移個数で2群にわけた場合、5年生存率は2個以下の群(n=86)で80.7%、3個以上の群(n=58)で52.8%と有意差がみられた(p=0.011)(Fig. 4)。同様にTNM分類³⁾である3個以下の群(n=104)

で78.3%、4個以上の群(n=40)で46.7%と有意差がみられた(p=0.022)(Fig. 5)。

6. リンパ節転移個数と背景因子

リンパ節の転移個数が2個以下の群と3個以上の群では、組織学的壁深達度(sm+mp群対ss+se+si群)($\chi^2 p=0.0063$)、リンパ管侵襲(ly0+ly1群対ly2+ly3群)($\chi^2 p=0.0052$)、血管侵襲(v0+v1群対v2+v3群)($p=0.0019$)、n(n1群対n2+n3群)($\chi^2 p<0.001$)の背景因子に有意差がみられた(Table 1)。

Fig. 1 Cumulative survival curves after operation for patients based on the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma.

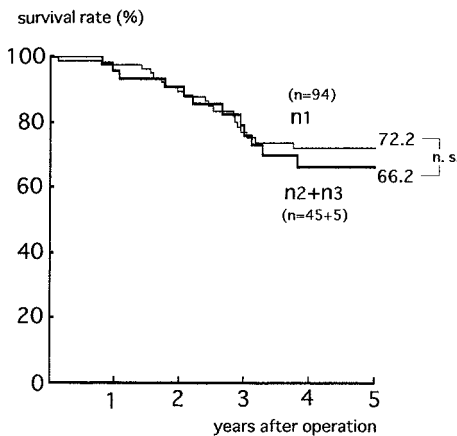


Fig. 2 Cumulative survival curves after operation for 5 groups of patients based on the number of metastatic lymph nodes.

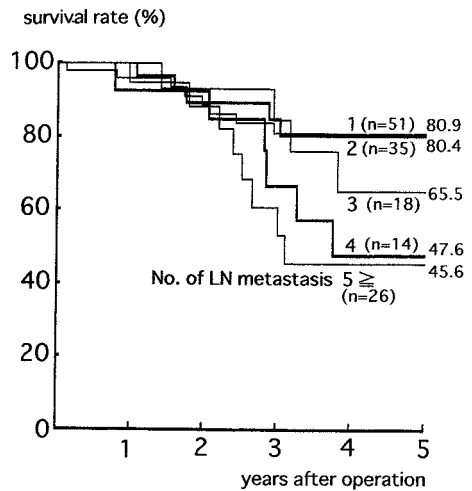


Fig. 3 Cumulative survival curves after operation for 3 groups of patients based on the number of metastatic lymph nodes.

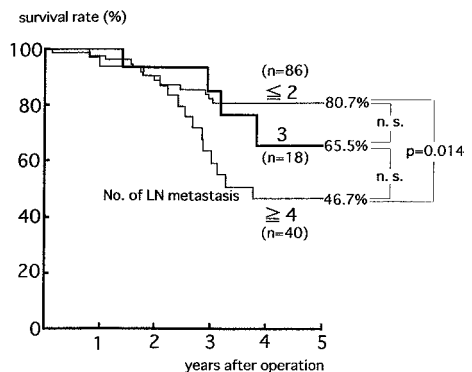


Fig. 4 Cumulative survival curves after operation for patients with 2 or fewer metastatic lymph nodes and those with 3 or more metastatic lymph nodes.

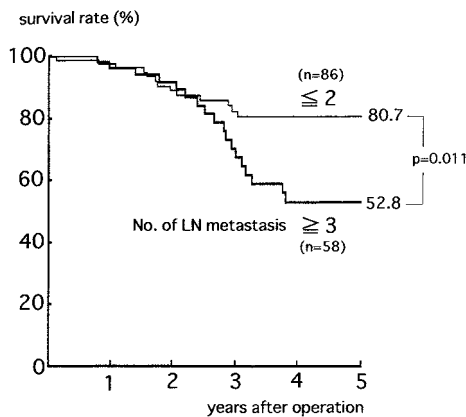
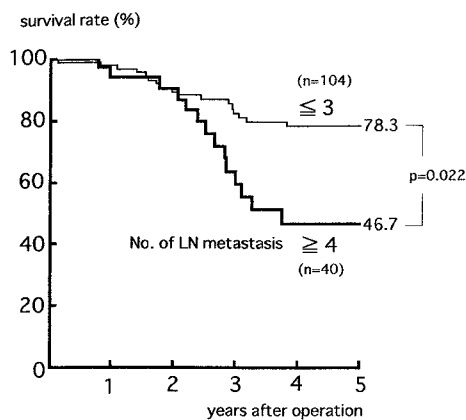


Fig. 5 Cumulative survival curves after operation for patients with 3 or fewer metastatic lymph nodes and those with 4 or more metastatic lymph nodes.



リンパ節の転移個数が3個以下の群と4個以上の群では、組織学的壁深達度 (sm + mp 群対 ss + se + si 群 $\chi^2 p = 0.029$), リンパ管侵襲 (ly0 + ly1 群対 ly2 + ly3 群 $\chi^2 p = 0.030$), n (n1 群対 n2 + n3 群 $\chi^2 p < 0.001$) リンパ節廓清の程度 (D1 群, D2 群, D3 群) ($p = 0.043$) の背景因子に有意差がみられた (Table 1)。

考 察

大腸癌の予後を決定する因子として、腫瘍の壁深達度、大きさ、組織型、リンパ節転移、遠隔転移、静脈侵襲、リンパ管侵襲、占居部位、性、年齢、p53 蛋白陽

性率、遺伝子変化、腫瘍に対する炎症反応の程度などが検討されている¹⁾。中でもリンパ節転移の有無と壁深達度が最も予後を反映する因子であり、大腸癌取扱い規約²⁾、Dukes 分類、TNM 分類³⁾の病期分類に組み込まれている。リンパ節転移の程度は大腸癌取扱い規約ではリンパ節の群分類で、TNM 分類では転移個数で細分類されている。

今回当院の Dukes C 結腸癌を対象に予後との関連について検討したところ、組織学的壁深達度、リンパ管侵襲、血管侵襲および大腸癌取扱い規約の群分類では5年生存率に有意差がみられなかった。生存曲線はリンパ節の転移個数と良好な相関関係を示し、転移個数が3個の群は2個以下の群より予後が悪く、4個以上の群より予後が良い傾向がみられた。症例が増えれば有意差がでてくるのか興味ある点である。3個の群を2個以下の群に含めたのが TNM 分類である。3個の群を4個以上の群に含めた場合、および TNM 分類で5年生存率に有意差がみられた。転移個数を2個以下と3個以上でわけると有用性は星野ら⁴⁾も報告しており、検討すべき課題と思われる。

リンパ節転移個数は大腸癌取扱い規約によるリンパ節の群分類と密接な相関を示した ($p < 0.001$) (Table 1)。転移個数が多いほど遠位のリンパ節に転移が生じていた。今回 n3 群は5例で n1 群対 n2 + n3 群で検討したが、今後 n3 群の検討が必要と考える。またリンパ節転移個数は組織学的壁深達度、リンパ管侵襲、血管侵襲とも良好な相関を示した。これらは大腸癌の予後を決定する因子として知られている¹⁾が、今回はリンパ節転移のある症例を対象にしたので5年生存率に有意差を認めなかったものと思われる。今回の検討で唯一5年生存率に有意差を認めたのはリンパ節転移個数であった。

近年、大腸癌の予後情報として TNM 分類と大腸癌取扱い規約を比較検討した報告が多い。本邦では過去5年間に計20施設から、のべ27件の学会発表および1件の論文報告⁵⁾があった。結腸癌について検討した17施設では、TNM 分類が優るという報告が8施設、同等であるという報告が5施設、大腸癌取扱い規約が優るとい報告が5施設であった。直腸癌について検討した18施設では、それぞれの報告が6施設であった。今回の結果からも、転移個数による分類は単純明快で、かつ術後成績を良く反映しており、病期分類の本来あるべき要素と思われた。大腸癌取扱い規約の部位別のリンパ節転移分類は、リンパ節廓清の表現および実際

Table 1 Backgrounds of the patients with the number of metastatic lymph

The number of metastatic LNs		2	3	P value	3	4	P value
Age(years, mean \pm SD)		63.3 \pm 10.9	64.9 \pm 11.3	p = 0.42	63.8 \pm 11.3	65.1 \pm 10.9	p = 0.53
Sex	Male	41	29	p = 0.78	49	21	p = 0.56
	Female	45	29		55	19	
Tumor location	Cecum	6	6	p = 0.44	7	5	p = 0.24
	Ascending colon	19	12		22	9	
	Transverse colon	17	9		18	8	
	Descending colon	9	2		11	0	
	Sigmoid colon	35	29		46	18	
Maximum tumor size(years, mean \pm SD)		55.4 \pm 28.2	50.7 \pm 17.1	p = 0.68	54.5 \pm 26.3	51.1 \pm 18.7	p = 0.39
Total number of dissected lymph nodes (mean \pm SD)		17.3 \pm 11.1	17.6 \pm 9.3	p = 0.87	17.5 \pm 10.7	17.1 \pm 9.3	p = 0.84
Depth of tumor invasion	sm	5	0	p = 0.055	5	0	p = 0.055
	mp	13	2		14	1	
	ss	48	38		63	23	
	se	14	13		16	11	
	si	6	5		6	5	
	sm, + mp	18	2		19	1	
	ss + se + si	68	56	<u>p = 0.0063</u>	85	39	<u>p = 0.029</u>
Histologic type							
	well differentiated adenocarcinoma	37	20	p = 0.52	43	14	p = 0.32
	moderately differentiated adenocarcinoma	40	34		52	22	
	poorly differentiated adenocarcinoma	2	2		2	2	
	mucinous carcinoma	6	2		6	2	
	signet ring cell carcinoma	1	0		1	0	
Lymphatic invasion	ly0	16	6	<u>p = 0.024</u>	18	4	p = 0.094
	ly1	37	16		42	11	
	ly2	30	29		38	21	
	ly3	3	7		6	4	
		ly0 + ly1	53		22	60	
	ly2 + ly3	33	36	<u>p = 0.0052</u>	44	25	<u>p = 0.030</u>
Venous invasion	v0	43	17	p = 0.059	48	12	p = 0.26
	v1	35	24		41	18	
	v2	8	15		14	9	
	v3	0	2		1	1	
		v0 + v1	78		41	89	
	v2 + v3	8	17	<u>p = 0.0019</u>	15	10	<u>p = 0.13</u>
Lymph node metastasis	n1	68	26	<u>p < 0.001</u>	77	17	<u>p < 0.001</u>
	n2 + n3	18	32		27	23	
Lymph node dissection	D1	4	5	p = 0.49	4	5	<u>p = 0.043</u>
	D2	28	15		35	7	
	D3	54	38		65	28	
Prognosis	alive	68	38	p = 0.12	80	26	p = 0.24
	dead due to original cancer	13	15		18	10	
	dead due to other disease	3	5		4	4	
	unknown	2	0		2	0	

LNs : lymph nodes , 2 : 2 or fewer , 3 : 3 or more , 3 : 3 or fewer , 4 : 4 or more

の手術時に郭清範囲を決定する重要な指標になっており、今後も重要な項目である。一方で、胃癌でも同様の指摘⁶⁾がされているが、大腸癌の予後をより反映させるため、現在の大腸癌取扱い規約の病期分類にリンパ節転移個数分類を採用する時期にきていると考える。なお郭清したリンパ節の総数⁷⁾や転移している率⁸⁾で予後に有意差の認められることも報告されており、全国規模の検討が待たれる。

文 献

- 1) 新井富生：大腸癌の臨床病理。武藤徹一郎編。大腸・肛門外科。朝倉書店，東京，1999, p24-31
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第6版。金原出版，東京，1998
- 3) UICC：TNM Classification of malignant tumors. 5th edition, Springer, Berlin, 1997
- 4) 星野和義，木島寿久，森脇誠司ほか：大腸癌のリンパ節

- 転移個数と予後。日消外会誌 25：2342-2346, 1992
- 5) 香山浩司，太田博俊，上野雅資ほか：結腸癌における、リンパ節転移のGradingに関する検討。TMN分類と大腸癌取扱い規約との比較。日本大腸肛門病会誌 51：57-64, 1998
 - 6) 本田一郎，渡辺 敏，永田松夫ほか：胃癌ステージ分類の問題点。リンパ節転移個数分類はリンパ節転移程度 of 分類に変わりうるか。日臨外会誌 59：1208-1213, 1998
 - 7) 古谷嘉隆，市倉 隆，望月英隆：胃癌における壁にリンパ節個数と予後との関連に関する検討。日消外会誌 31：908-9012, 1998
 - 8) 河原秀次郎，平井勝也，足利 建ほか：大腸癌における転移陽性リンパ節数からみたリンパ節廓清の意義。特に所属リンパ節数の個体差を考慮して。外科診療 3：359-363, 1995

The Relationship between the Number of Metastatic Lymph Nodes and Prognosis of Patients with Dukes C Colon Cancer

Hideyuki Ishida, Hiroshi Furukawa, Masayuki Tatsuta, Seizo Masutani, Hiroshi Imamura, Junzo Shimizu, Norikazu Masuda, Koji Ezumi, Takatoshi Kawasaki and Takeshi Satomi
Department of Surgery, Sakai Municipal Hospital

Background : The number of metastatic lymph nodes is considered an important prognostic factor in colorectal cancer in Europe and North America. Methods : We studied prognostic factors in 144 patients with Dukes C colon cancer undergoing curative surgery. Results : No significant differences was seen in survival due to the histological depth of tumor invasion and lymphatic or venous invasion. No significant differences was seen in 5-year survival between patients with n1 metastasis(n = 94, 72.2%) and n2 + n3 metastasis(n = 45 + 5, 66.2%) based on the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma (JCCC). Five-year survival in patients with 2 or fewer metastatic lymph nodes (n = 86, 80.7%) was statistically higher than that in those with 3 or more metastatic lymph nodes (n = 58, 52.8%) ($p = 0.011$). Five-year survival in those with 3 or fewer metastatic nodes (n = 104, 78.3%) was also statistically higher than that in those with 4 or more metastatic nodes (n = 40, 46.7%) ($p = 0.022$) as is the TNM Classification. Discussion : The number of metastatic lymph nodes, i.e., - 2 vs 3- or - 3 vs 4-, is a prognostic factor in patients with Dukes C colon cancer. The metastatic lymph node number is thus to be included in the JCCC.

Key words : colon cancer, TNM classification, Japanese Classification of Colorectal Carcinoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 369-373, 2002]

Reprint requests : Hideyuki Ishida Department of Surgery, Sakai Municipal Hospital
1-1-1 Minamiyasuichou, Sakai, 590-0064 JAPAN