

Dukes A 大腸癌術後再発症例の検討

国立大阪病院外科

黒川 幸典 三嶋 秀行 西庄 勇
武田 裕 平尾 素宏 藤谷 和正
沢村 敏郎 蓮池 康徳 辻仲 利政

はじめに : Dukes A 大腸癌の術後発生形式や危険因子を明らかにし, 術後の最適な follow-up について検討した。**対象と方法** : 1965 ~ 1995 年に当施設で切除した大腸癌 2,435 例のうち, Dukes A 大腸癌 372 例を対象とした。再発症例を臨床病理学的に検討し, 直腸癌からの再発症例については非再発症例と各背景因子を比較検討した上で, $p < 0.1$ の因子に関しては多変量解析を追加した。**結果** : Dukes A 大腸癌 372 例のうち 16 例 (4.3%) に再発を認め, うち 15 例が直腸癌からの再発であり, その再発部位としては局所 9 例, 肺 4 例, 肝 2 例, 骨 1 例であった。大腸癌切除後 2 年以内の早期再発が 11 例, 2 ~ 5 年の中期再発が 5 例であり, 早期再発例では局所が 72.7% を占めていたが, 中期再発例になると血行性転移が 80.0% を占めていた。非再発症例 194 例との各背景因子の比較検討では, 組織型 (分化型 vs 分化型以外, $p = 0.003$) のみが有意差を認め, さらに 3 因子を用いた多変量解析でも組織型 ($p = 0.005$) のみが有意差を認めた。**考察** : Dukes A 結腸癌の術後 follow-up はあまり重要とは言えないが, Dukes A 直腸癌に対しては術後 2 年間は局所再発を, それ以降 5 年目までは血行性転移を念頭に置いて follow-up すべきである。また, 組織型が分化型以外 (por, muc, scc) の直腸癌の場合には再発のリスクが高いため, たとえ Dukes A であっても高度進行癌と同様の厳重な follow-up が必要である。

はじめに

Dukes A 大腸癌はリンパ節転移および遠隔転移を伴わない深達度 mp までの大腸癌と定義され, 大腸癌研究会による 1994 年度の全国集計¹⁾では 6,377 例中 1,796 例 (28.2%) であった。Dukes A 大腸癌の予後は非常に良好であり, 大腸癌研究会による 1990 年度の全国集計²⁾では, 結腸癌の 5 年生存率が 93.2%, 直腸癌が 91.9% と報告されている。また, 当然ながらリンパ節郭清を伴う開腹手術を施行した Dukes A 大腸癌の場合, 再発例は非常にまれであり, National Cancer Institute (<http://www.nci.nih.gov/>) が公表している標準治療においても Dukes A 大腸癌の術後補助療法は不要とされている。しかし, 術後の再発症例について検討した報告がないため, その再発形式や危険因子については未知のままである。そこで今回我々は, 過去に当施設で経験した Dukes A 大腸癌の術後再発症例を臨床病理学的に検討し, 再発の危険因子を多変量解析によ

り明らかにすることで, 術後の最適な follow-up (観察期間および観察部位) について考察した。なお, 臨床病理学的記述は大腸癌取扱い規約³⁾によった。

対象および方法

1965 年 2 月より 1995 年 12 月までに当施設で切除した大腸癌 2,435 例のうち, 開腹手術による D1 以上のリンパ節郭清を行った Dukes A 大腸癌 372 例を対象とした。Follow-up 中に再発を認めた症例の臨床病理学的背景, 再発形式および予後について検討し, 直腸癌からの再発症例については非再発症例と χ^2 検定もしくは t 検定にて各背景因子の比較検討を行った。さらに, p 値が 0.1 未満の因子に関しては, ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行った。いずれの検定においても危険率 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定し, 統計解析ソフトは Stat View-J 5.0 を使用した。なお, 直腸癌の局所再発の定義については五十嵐⁴⁾の定義に従い, 骨盤腔内再発, 会陰部再発や骨盤内リンパ節再発を局所再発とし, 鼠径部リンパ節再発や大動脈周囲リンパ節再発は除くことにした。

Table 1 Characteristics of 16 recurred cases of Dukes A colorectal cancer

case	age	sex	location	size (mm)	type	surgery	Dx ¹	aw (mm)	histology	depth	ly ²	v ³	rec. site ⁴	interval ⁵ (mo)	treatment ⁶	survival ⁷ (mo)	prognosis
①	50	M	Ra	30	2	Mile's	1		por	mp	+	?	local	7	radiation	30	dead
②	72	M	S	50	1	sigmoidectomy	1	10	wel	mp	+	?	peritoneum	13	radiation	16	dead
③	65	M	Rb	20	2	Mile's	1		wel	mp	-	?	local	11	radiation	12	dead
④	58	F	Rs	30	2	AR	3	40	wel	mp	+	-	liver	60	operation	128	dead
⑤	66	M	Ra	30	2	LAR	1	30	wel	mp	-	+	lung	29	operation	39	dead
⑥	65	F	Rb	25	2	LAR	1	10	mod	mp	-	-	local	8	operation	52	dead
⑦	63	M	P	15	0	Mile's	2		muc	sm	-	-	lung	7	none	11	dead
⑧	75	M	P	32	1	Mile's	2		mod	mp	+	+	local	18	none	29	dead
⑨	66	F	Ra	35	1	LAR	2	15	wel	mp	-	-	local	11	operation	30	dead
⑩	67	M	Ra	38	2	LAR	2	12	wel	mp	+	+	local	53	none	83	dead
⑪	56	M	Rb	42	2	LAR	1	25	wel	mp	-	+	local	19	operation	102	dead
⑫	68	M	Rb	36	2	Mile's	2		mod	mp	+	+	local	7	radiation	56	dead
⑬	51	M	Rb	21	0	LAR	1	10	mod	sm	-	-	liver, lung	21, 23	operation	49	dead
⑭	39	F	P	35	3	Mile's	1		scc	mp	-	-	local	4	radiation	19	unknown
⑮	58	M	Ra	19	1	LAR	2	5	mod	mp	+	-	lung	47	operation	65	alive
⑯	79	M	Rb	33	2	LAR	2	25	mod	mp	+	+	bone	26	none	39	dead

¹lymph node dissection, ²lymphatic invasion, ³venous invasion, ⁴primary recurrence site, ⁵interval to recurrence after primary surgery, ⁶first treatment for recurrence, ⁷survival time from primary surgery

結 果

当施設における Dukes A 大腸癌 372 例の術後 follow-up 中央値は 7 年 8 か月であり, follow-up 中に再発を認めたのは 16 例 (4.3%) であった (Table 1). 原発部位別に再発率をみると, 結腸癌 0.6% (1/163), 直腸癌 7.2% (15/209) となった. 再発巣に対しては 7 例に再手術, 5 例に放射線治療が施されており, いずれも後に化学療法が追加された. 再発症例 16 例のうち 1 例が再発巣切除後 1 年 6 か月を経て生存中であり, 1 例は原発巣切除後 1 年 7 か月して follow-up から外れた. 残りの 14 例はいずれも原病死しており, その生存期間中央値は 3 年 3 か月であった.

直腸癌から再発した 15 例の再発部位としては, 同一症例を含めると局所 9 例, 肺 4 例, 肝 2 例, 骨 1 例と局所再発が 56.3% を占めていた. なお, Dukes A 直腸癌の局所再発率を, 最も新しい 5 年間 (1991~1995 年) とそれ以前 (1965~1990) とで比較すると, それぞれ 3.7% (3/81), 4.7% (6/128) であった. また, 直腸癌の手術から再発確認までの期間は 4~60 か月 (中央値 18 か月) であり, 2 年以内の早期再発が 68.8% (11/16) を占め, 中でも局所再発が 72.7% (8/11) を占めていた (Table 2). 一方, 2~5 年の中期再発になると血行性転移と考えられる肺, 肝, 骨が 80.0% (4/5) を占めてい

Table 2 Location and interval to recurrence in Dukes A rectal cancer

Variable	< 2 years	2 5 years	> 5 years	Total
local	8	1	0	9
lung	2 *	2	0	4 *
liver	1 *	1	0	2 *
bone	0	1	0	1

* including identical case

た.

次に, Dukes A 直腸癌の再発例と非再発例における各背景因子の比較検討の結果を Table 3 に示した. 有意差を認めたのは組織型 (分化型 (wel, mod) vs 分化型以外 (por, muc, scc), $p = 0.003$) のみであり, 年齢, 性比, 腫瘍径, 肉眼分類, 直腸内占居部位, 手術術式, リンパ節郭清度, 肛門側断端距離, 深達度, 脈管侵襲の有無に関しては, 再発例と非再発例の間で有意差を認めなかった.

単変量解析での p 値が 0.1 未満であった 3 因子 (リンパ節郭清度, 組織型, 深達度) を共変量とした多変量解析を行ったところ, 組織型 (分化型 vs 分化型以外, $p = 0.005$) のみが有意差を認め, 単変量解析と同様にリンパ節郭清度と深達度については有意差を認めなかつ

Table 3 Characteristics of patients with or without recurrence in Dukes A rectal cancer

factors	recurred cases	recurrence-free cases	p value
number of patients	15	194	
mean age(y.o.)	61.7 ± 10.1	60.1 ± 10.4	0.560
male/female	11/4	119/75	0.419
tumor size(mm)	29.4 ± 7.8	34.2 ± 16.0	0.255
macroscopic type			0.418
0	2	62	
1	3	31	
2	9	96	
3	1	5	
location in the rectum			0.586
Rs	1	32	
Ra	5	53	
Rb, P	9	109	
surgery			0.518
high anterior resection(AR)	1	36	
low anterior resection(LAR)	8	76	
Mile 's operation	6	76	
others	0	6	
lymph node dissection			0.054
D1	7	43	
D2 , D3	8	151	
aw(mm)	19.1 ± 11.5	22.0 ± 13.2	0.526
histology			0.003
differentiated(wel, mod)	12	192	
others(por, muc, scc)	3	2	
depth of invasion			0.092
sm	2	71	
mp	13	123	
lymphatic or venous invasion			0.999
l(-)and v(- / ?)	6	70	
l(+)and/or v(+)	9	101	

Table 4 Multivariate analysis of risk factors for recurrence in Dukes A rectal cancer

factors	variable	odds ratio	95% CI	p value
lymph node dissection	D1	2.47	0.76 8.05	0.134
histology	por + muc + scc	26.27	2.69 256.45	0.005
depth of invasion	mp	4.58	0.89 23.48	0.068

た (Table 4) .

考 察

今回の検討結果によると、当施設で経験した Dukes A 大腸癌 372 例のうち結腸癌から再発したのは、S 状結腸癌から腹膜再発を来した 1 例のみである (Ta-

ble 1 ②). この症例は 30 年以上も前の古い症例であり、それ以降に再発した症例は 1 例も経験していない。したがって、Dukes A 結腸癌に対する術後の follow-up はあまり重要ではないと言える。

一方、直腸癌の場合には 15 例の再発を経験してお

り、その再発部位としては局所が56.3%を占めていた。Dukes Aに限らない全直腸癌の局所再発は術後2年以内に発症することが多いとされているが⁶⁵⁾、今回の結果でも局所再発9例中8例(88.9%)が2年以内であった。一方、術後2年を過ぎると局所再発は1例のみであり、他はすべて血行性転移からの再発であった。したがって、術後2年間は局所再発を念頭に置いてfollow-upすべきであるが、それ以降は肺、肝、骨の方に注目すべきである。なお、再発までの期間は全例が5年以内であり、Dukes A直腸癌の術後follow-up期間は5年までで十分と言える。

次に直腸癌再発の危険因子について検討した結果、単変量解析、多変量解析のいずれにおいても組織型のみで有意差が認められた。過去にsm大腸癌の術後再発症例を検討した報告⁶⁷⁻⁶⁹⁾によると、再発の危険因子として占居部位、脈管侵襲、組織型などが挙げられている。今回のDukes A全体における検討結果でも、再発症例のほぼすべては直腸癌であり、明らかに占居部位での有意差を示している。結腸に比べて直腸に再発例が多かったのは、やはり手術の難易度の問題であろう。直腸の手術では結腸の手術に比べて難易度が高く、特に男性では骨盤腔が狭いためにその難易度はさらに高くなり、癌の不十分な切除(EWやAWの不足)、リンパ節の取り残し、術中の癌細胞のimplantationなど、再発の危険性が高くなることが予想される^{4,30)}。今回、当施設で経験した局所再発9例の原因について考察してみると、最初の2例については30年以上も前の症例であるため詳細はわからないが(Table 1 ①, ③)症例①は低分化型腺癌であったことが大きく関与していると推測される。症例⑥, ⑨はLAR後の吻合部再発症例であり、AWの不足もしくは癌細胞の縫込みが原因と思われる。症例⑧, ⑩, ⑫はリンパ節の取り残しのためと思われる。側方神経温存が原因の可能性もありうる。症例⑪は残存直腸内にsm癌が再発した症例であるが、再発部位が吻合部と少し離れているので、術中のimplantationもしくは粘膜下進展などが考えられる。症例⑬は組織型が扁平上皮癌で尖圭コンジロームを合併した症例であり、通常の大腸癌とは大きく異なった特殊例である。なお、もっとも新しい5年間とそれ以前の局所再発率を比べると、4.7%から3.7%に減少していた。これは年代とともに手術手技が向上されているためと考えられ、術中腸管内洗浄¹¹⁾⁻¹³⁾やTME¹⁴⁾の考えが普及されてきたことも影響しているであろう。

また、内視鏡的ポリペクトミーのような局所切除の場合には脈管侵襲が再発の危険因子となるのは異論のないことであり、大腸癌取扱い規約においても内視鏡摘除後の追加腸切除基準の中に脈管侵襲が含まれている²⁾。しかし、今回の検討結果のように、開腹により十分な切除を行ったDukes A大腸癌の場合には脈管侵襲は再発の危険因子とはならない。これは、脈管侵襲陽性例に多い¹⁵⁾とされている原発巣周囲の微小癌転移をも、開腹手術をすることで一塊に切除できていたからであろう。

一方、sm大腸癌の報告と同様に、組織型に関してはたとえ開腹手術を行ったとしても再発の危険因子となりうる。特に、分化型以外の癌(低分化腺癌、粘液癌、扁平上皮癌)の再発率は非常に高く、Dukes A直腸癌であった5例中3例(60.0%)に再発がみられており、多変量解析でも分化型の癌(高分化腺癌、中分化腺癌)に比べて26.27倍の危険率を有するという結果であった。元々こういった特殊型の大腸癌は組織学的悪性度が高いとされ、微小癌転移の頻度も有意に高い¹⁵⁾。また、根治切除ができたとしてもその再発率は分化型に比べて有意に高く、生存率も有意に低いと報告されている¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。したがって、分化型以外の直腸癌の場合には、たとえDukes Aであっても高度進行癌と同様の厳重なfollow-upが必要である。

なお、今回の調査対象には30年以上も前の古い症例が含まれており、時代的な背景による成績の違いが関与している可能性は否めない。しかし、今回の検討結果はDukes A大腸癌に対するfollow-upをより効率的にするための一助となると思われる。

文 献

- 1) 大腸癌研究会：全国大腸癌登録調査報告第12号，1993, 1994年度症例(Prospective Registry Data). 大腸癌研究会事務局，大阪，1996, p76
- 2) 大腸癌研究会：全国大腸癌登録調査報告第16号，1990年度症例。大腸癌研究会事務局，大阪，1998, p72, 74
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約 第6版。金原出版，東京，1998
- 4) 五十嵐達紀：直腸癌局所再発(骨盤内再発および会陰部再発)の成立機序に関する臨床病理学的研究。日本大腸肛門病会誌 39: 361-372, 1986
- 5) 関根 毅, 岩崎 茂, 川島吉之ほか：直腸癌局所再発の臨床病理学的検討。日消外会誌 24: 1251-1256, 1991
- 6) 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
- 7) 徳永信弘, 貞廣莊太郎, 野登 隆ほか: 転移再発した大腸 sm 癌の 4 例. 日消外会誌 31 : 119 123, 1998
- 8) 清家裕和, 斉藤典男, 幸田圭史ほか: 直腸 sm 癌根治切除後局所再発例の検討. 日本大腸肛門病学会誌 51 : 284 294, 1998
- 9) 井上雄志, 鈴木 衛, 高崎 健: 大腸 sm 癌切除後転移再発例の検討. 日消外会誌 32 : 2333 2338, 1999
- 10) 山田哲司, 中島久幸, 大平政樹ほか: 直腸癌再発形式の検討. 日消外会誌 18 : 794 798, 1985
- 11) 平井勝也, 河原秀次郎, 足利 建ほか: 直腸癌に対する低位前方切除術における術中直腸内洗浄の意義について. 日臨外医会誌 56 : 2296 2300, 1995
- 12) Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJR: Local recurrences after sphincter-saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Br J Surg 39 : 199 211, 1951
- 13) 前田耕太郎, 橋本光正, 片井 均ほか: 前方切除術時の直腸内洗浄法の有効性に関する検討. 日消外会誌 27 : 1974 1978, 1994
- 14) Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH: The mesorectum in rectal cancer surgery the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 69 : 613 616, 1982
- 15) 上野秀樹, 望月英隆: 病理学的検索による微小転移の実態と臨床的意義ならびにその術前予知法. 医のあゆみ 191 : 199 202, 1999
- 16) 窪田 覚, 辻田和紀, 小池淳一ほか: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. 日臨外医会誌 57 : 2138 2145, 1996
- 17) 中崎隆行, 飛永晃二, 竹富勝郎ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 日臨外医会誌 59 : 1995 1999, 1998
- 18) 佐藤美信, 丸田守人, 前田耕太郎ほか: 直腸および結腸粘液癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病学会誌 52 : 676 683, 1999

Analysis of Recurrence in Dukes A Colorectal Cancer

Yukinori Kurokawa, Hideyuki Mishima, Isamu Nishisho, Yutaka Takeda, Motohiro Hirao,
Kazumasa Fujitani, Toshiro Sawamura, Yasunori Hasuike and Toshimasa Tsujinaka
Department of Surgery, Osaka National Hospital

Introduction : We evaluated the characteristics and risk factors for recurrence and optimal follow-up for Dukes A colorectal cancer. **Materials and Methods :** Between 1965 and 1995, 372 patients were classified with Dukes A colorectal cancer among 2,435 colorectal cancer patients undergoing surgical resection at our hospital. We evaluated the clinicopathological characteristics of the recurred cases, and those from rectal cancer were compared to the recurrence-free cases with the background factors. We also carried out multivariate analysis with the factors whose p value was under 0.1. **Results :** Of these, 16 (4.3%) showed recurrence, and 15 of the 16 cases were derived from rectum. Primary recurrence sites from rectal cancer were local (9) lung (4) liver (2) and bone (1) Eleven cases recurred within 2 years, and the rate of local recurrence was 72.7%. On the other hand, five cases recurred between 2 and 5 years, and the rate of far metastasis was 80.0%. Univariate analysis comparing to 194 recurrence-free cases showed histology to be an only significant risk factor for recurrence (p = 0.003), and multivariate analysis with 3 factors also showed the identical result (p = 0.005) **Discussion :** It is not so important to do follow-up for Dukes A colon cancer, but in case of Dukes A rectal cancer, we should do follow-up with attention to local recurrence within 2 years and to far metastasis between 2 and 5 years. Since cases whose histology are not differentiated type have very high risk for recurrence, intensive postoperative follow-up is necessary as far advanced cancer.

Key words : Dukes A colorectal cancer, primary recurrence site, risk factor for recurrence, follow-up after surgery, multivariate analysis

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 487 491, 2002]

Reprint requests : Yukinori Kurokawa Department of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University,
Graduate School of Medicine
2 2 Yamadaoka, Suita-shi, 565 0871 JAPAN