

原 著

## 大腸癌患者の予後判定におけるリンパ節転移個数の有用性 多変量解析を用いて

横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター  
神奈川県立がんセンター消化器外科\*

湯川 寛夫 赤池 信\* 杉政 征夫\*  
武宮 省治\* 今田 敏夫

**目的:** 大腸癌におけるリンパ節転移個数の予後予測における有用性を検討する。**対象:** 1990年から2000年までに治癒切除された大腸癌(肛門管癌除く)患者815例(男性487例女性328例, 62.7歳)。stage 0 33例, stage I 174例, stage II 220例, stage IIIa 192例, stage IIIb 136例, stage IV 60例。リンパ節転移個数は0個, 1~3個(1個, 2~3個), 4個以上の3群(4群)に分け, n因子は大腸癌取り扱い規約に従い検討した。**結果:** 術後生存日数において単変量解析でn因子はn2, n3, n4の各群間に有意差はみられなかった。リンパ節転移個数は各群間に有意差をみた。深達度, 肝転移, 腹膜播種, 遠隔転移を加えた多変量解析は両者有意な予後規定因子となったが, n因子のrelative riskはn3とn4の間で逆転したのに対し転移個数は1次関数的に増加した。無再発日数においても単変量解析で転移個数はすべての群で有意差がみられたが, n因子はn2, n3, n4の間に有意差はみられなかった。多変量解析ではn因子が有意ではあるがrelative riskはn4群がn3群に比べ低値(n3 6.760, n4 5.722)となったのに対し, リンパ節転移個数ではすべて1次関数的に増加した。**結語:** リンパ節転移個数は生存率再発予測について, 単変量でも多変量解析でもn因子より有用である。リンパ節転移についてはその部位と共に転移個数についても考慮すべきであり, これらを術中所見の判定に用いることにより, 適切な大腸癌のリンパ節郭清の一助となると考えられた。

### 緒 言

大腸癌の予後規定因子としてリンパ節転移の有無は従来から重要視されている。欧米ではリンパ節転移の有無とともに転移個数も予後を測る因子として注目されている。今回我々はリンパ節転移個数の予後規定因子としての重要性を評価するため, 生存率, 無再発生存率において多変量解析を用いて, 大腸癌取り扱い規約におけるリンパ節転移分類(n因子)と比較し患者層別化能を検討した。

### 対象と方法

1990年から2000年までに神奈川県立がんセン

ターにて治癒切除された大腸癌(肛門管癌除く)患者815例(男性487例, 女性328例)を対象とした。年齢は20歳から92歳, 平均年齢は62.7歳であった。術後平均観察期間は1,477日であった。臨床病期はそれぞれstage 0 33例, stage I 174例, stage II 220例, stage IIIa 192例, stage IIIb 136例, stage IV 60例であった。Dukes分類ではDukes A 207例, Dukes B 234例, Dukes C 374例であった(Table 1)。

リンパ節転移個数は0個, 1~3個, 4個以上の3群(無再発生存日数については0個, 1個, 2~3個, 4個以上の4群)にわけ, n因子は大腸癌取り扱い規約に従い検討した。

解析は統計ソフトSPSS (SPSS Inc., Chicago,

<2003年7月23日受理> 別刷請求先: 湯川 寛夫  
〒232 0024 横浜南区浦舟町4 57 横浜市立大学  
附属市民総合医療センター消化器病センター

Table 1 Patient Characteristics

Sex Male/Female	487/328
Age ( yrs )	62.74 ± 10.61
Macroscopic type	
Type 0	112
Type 1	143
Type 2	436
Type 3	99
Type 4	0
Type 5	23
unknown	2
Histologic type	
Well differentiated tubular	355
Moderately differentiated	378
Poorly differentiated	36
mucinous	31
signet ring cell	4
others	11
Depth of tumor invasion	
m	33
sm	104
mp	113
ss, a1	209
se, a2	309
si, ai	47
Lymph node metastasis*	
n0	453
n1	191
n2	125
n3	35
n4	11
Number of lymph node metastasis	
0	453
1	112
2	59
3	43
4 or more than	148
Peritoneal dissemination	
negative	793
positive	22
Liver metastasis	
negative	781
positive	34
Lymphatic invasion	
ly0	329
ly1	377
ly2	83
ly3	25
unknown	1
Venous invasion	
v0	494
v1	189
v2	105
v3	26
unknown	1
INF	
α	152
β	522
γ	116
unknown	25
Dukes	
A	207
B	234
C	374
Stage*	
0	33
	174
	220
a	192
b	136
	60
Lymph node dissection	
D1	22
D2	246
D3	511
D4	36

\*General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum, Anus in Japan. 1998

IL)を使用し Kaplan-Meier 法により生存率, 無再発率を算出し Log-Rank test を用いて検討した. 多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた.  $p < 0.05$  で有意とした.

### 結 果

郭清されたリンパ節の個数は 4~105 個 (平均  $28.92 \pm 17.46$  個)であった. リンパ節転移個数は 0 個 453 例, 1 個 112 例, 2~3 個 102 例, 4 個以上 148 例であった. 術後生存率において単変量解析で大腸癌取扱い規約におけるリンパ節転移分類 (n 因子) は 5 年生存率はそれぞれ n0 89.6%, n1 76.0%, n2 58.2%, n3 38.6%, n4 0.0% で, n0 n1 は他の各群と有意差がみられたが, n2 n3 n4 は互いに有意差は示さなかった. それに対してリンパ節転移個数は各群間で有意な差を示し, 5 年生存率はそれぞれ 0 個 89.6%, 1~3 個 73.8%, 4 個以上 51.7% であり (Fig. 1, Table 2), n 因子と比較し良好な患者層別化能を示した. さらに, リンパ節転移個数を細別し生存曲線を算出してみると, 1 個の曲線はほかすべての曲線との間に有意差を示し, 1 個と 3 個の間には有意差を認めなかった. リンパ節転移分類 (n 因子) の生存曲線と比較してみると, 規約 n1 の曲線はリンパ節転移個数 1 個の曲線と, n2 の曲線は 4 個もしくは 5 個のそれとほぼ一致していた (Fig. 2). 次に, 無再発率について Kaplan-Meier 法により曲線を描画すると, n 因子は n0, n1 は他の各群と有意な差を示したが, n2, n3, n4 はそれぞれの間で有意な差を示さなかった. 一方, リンパ節転移個数は各群間で有意な差が認められ, 生存曲線と同様に n 因子と比べて良好な患者層別化能を示した (Fig. 3, Table 3).

累積生存率について, 深達度, 肝転移の有無, 腹膜播種の有無, 遠隔転移を加えた多変量解析ではモデルは収束しそれぞれ有意な予後規定因子となったが, 転移個数は relative risk が 1 次関数的に増加したのに対し n 因子は n3 と n4 の間で relative risk が逆転 (n3 4.701, n4 3.767) した (Table 4). 無再発率においてもモデルが収束し n 因子が有意な因子とはなかったが relative risk は n4 群が n3 群に比べ低値 (n3 6.760, n4 5.722) となったのに対し, リンパ節転移個数ではすべて 1 次関

Fig. 1 Over-all survival curves by number of lymph node metastasis ( A ) and location of lymph node metastasis ( B ) All sub-groups present significant difference by Log rank test.

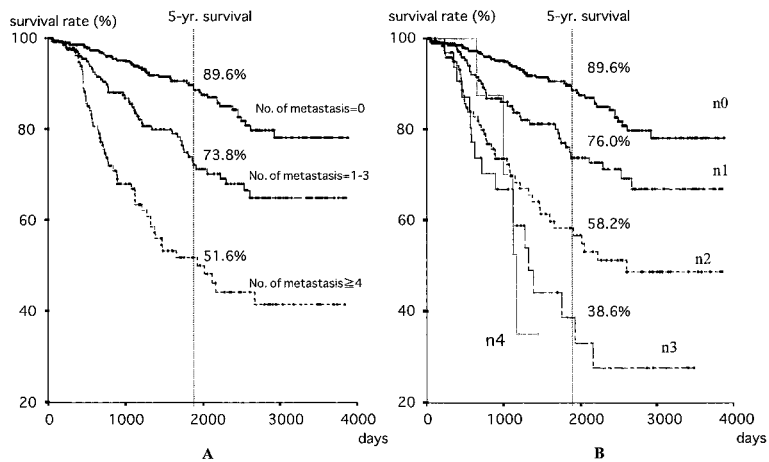


Table 2 Log Rank Statistic and ( Significance ) for over-all survival

	No. of lymph node metastasis		
	n=0	n=1	n=2-3
n=1	15.55 ( 0.0001 )		
n=2-3	81.58 ( 0.0000 )	18.01 ( 0.0000 )	

	lymph node metastasis *				
	n0	n1	n2	n3	n4
n1	11.21 ( 0.0008 )				
n2	51.61 ( 0.0000 )	10.01 ( 0.0016 )			
n3	61.65 ( 0.0000 )	18.07 ( 0.0000 )	2.59 ( 0.1072 )		
n4	23.77 ( 0.0000 )	5.24 ( 0.0221 )	0.64 ( 0.4247 )	0.02 ( 0.8924 )	

\*General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum, Anus in Japan. 1998

数的に増加した ( Table 5 ) .

大腸癌取扱い規約における n 因子とリンパ節転移個数の違いによって患者の層別化の相違が起こっているが、深達度が粘膜層に留まるものでは相違はみられない。それに対して深達度が深くなるに従いその割り合いは増加していた ( Table 6 ) .

**考 察**

大腸癌患者の予後規定因子としてリンパ節転移

はもっとも重要なものの1つである<sup>1)-5)</sup>。大腸癌のステージ分類には本邦では大腸癌取扱い規約<sup>6)</sup>が用いられ、海外ではDukes分類<sup>7)</sup>、Astler-Coller分類<sup>8)</sup>、TNM分類<sup>9)</sup>などが使われている。これらのうちで大腸癌取扱い規約はリンパ節転移の部位で、TNM分類はリンパ節転移個数によりステージを分けている。これまでこの2つの分類についての検証がなされている<sup>4)10)-14)</sup>。椿ら<sup>10)</sup>、

星野ら<sup>11)</sup>をはじめ転移個数がより予後を反映するとの報告<sup>4,12)</sup>がみられる一方、香山ら<sup>13)</sup>は大腸癌取扱い規約の優位性を報告している。また、石田ら<sup>14)</sup>は転移個数の有用性を認めるとともに取扱い規約の重要性も述べており、どちらの分類が有用かは依然議論の余地のあるところである。他の消化器癌でも同様の検討がなされている<sup>14)-16)</sup>。

今回、我々の検討では、第一の end point である術後生存率に対してリンパ節転移個数は大腸癌取扱い規約の n 因子に比べ良好な患者層別化能を有する予後規定因子との結果がでた。一方、根治術後の再発予測については単変量解析で転移個数がすべての群間で有意差をみたのに対し、n 因子は n2 から n4 の各群間で有意な差をみなかった。多変量解析では生存率、無再発生存率ともその relative risk によってリンパ節転移個数が患者の層別化においてより有用であるとの結果であった。

今回の検討では、簡潔なグループ分けが適切と考え、TNM 分類に準じて全体を 3 群に分けた。これは生存曲線 (Fig. 2) において、転移個数 1 個、2 個、3 個の曲線が、また 4 個、5 個、6 個以上の曲線が近似していることに基づいている。今回提示していないが、4 個を 1 から 3 個の群に加えた

検討でも、今回の結果と同様に単変量解析、多変量解析とも有意差が認められ relative risk も 1 次関数的に上昇した。5 個の群を加えても同様であった。これはグループ分けの境界を変化させても、リンパ節転移個数が統計的に有意な予後規定

Fig. 2 Over-all survival curves by number of lymph node metastasis. Patients with no lymph node metastasis differ significantly from other groups. There is no significant difference between group of No. of metastasis = 1 and group of No. of metastasis = 3 by Log rank test. Groups of No. of metastasis = 4, = 5 and = 6 present similar curves without significant difference.

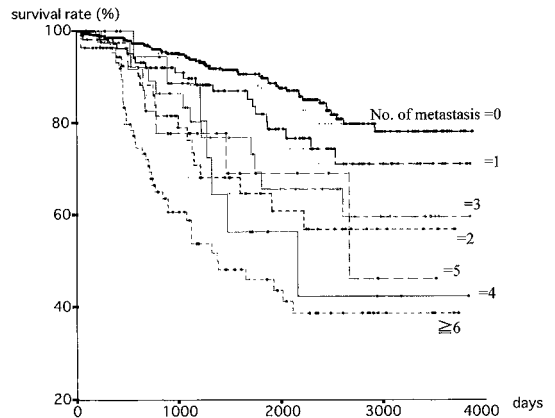


Fig. 3 Disease-free survival curves by number of lymph node metastasis ( A ) and location of lymph node metastasis ( B ) All sub-groups of number of metastatic nodes present significant difference by Log rank test. In contrast, groups of n2, n3 and n4 in JCCS show no difference each other significantly.

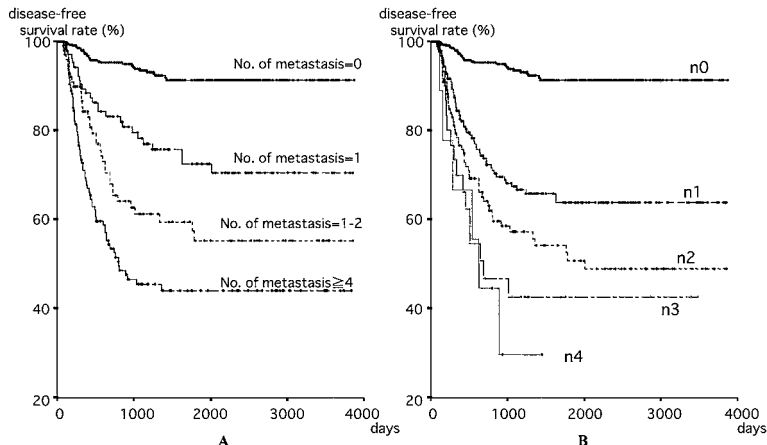


Table 3 Log Rank Statistic and ( Significance ) for disease-free survival

	No. of lymph node metastasis			
	n=0	n=1	n=2-3	n 4
n=1	27.42 ( 0.0000 )			
n=2-3	76.33 ( 0.0000 )	5.12 ( 0.0236 )		
n 4	165.40 ( 0.0000 )	20.92 ( 0.0000 )	4.89 ( 0.0270 )	

	lymph node metastasis *				
	n0	n1	n2	n3	n4
n1	66.56 ( 0.0000 )				
n2	112.29 ( 0.0000 )	4.56 ( 0.0328 )			
n3	94.18 ( 0.0000 )	6.79 ( 0.0092 )	1.51 ( 0.2199 )		
n4	68.75 ( 0.0000 )	5.96 ( 0.0147 )	2.28 ( 0.1310 )	0.29 ( 0.5896 )	

\*General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum, Anus in Japan. 1998

Table 4 Over-all Survival Analysis ( Multivariate Analysis )

factor	sig.	R.R
Depth of tumor invasion	0.014	1.238
Peritoneal dissemination	0.005	2.402
Liver metastasis	0.041	1.825
distant metastasis	0.040	4.444
Lymph node metastasis* n0	0.000	<b>1.000</b>
n1	0.010	<b>1.781</b>
n2	0.000	<b>2.891</b>
n3	0.000	<b>4.625</b>
n4	0.023	<b>3.497</b>
Depth of tumor invasion	0.020	1.225
Peritoneal dissemination	0.001	2.769
Liver metastasis	0.080	1.692
distant metastasis	0.044	4.306
No. of lymph node metastasis n=0	0.000	<b>1.000</b>
n=1-3	0.003	<b>1.871</b>
n 4	0.000	<b>3.523</b>

\*General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum, Anus in Japan. 1998

因子となるということであり、その有用性を示していると考えられる。

近年、乳癌から一般的となったセンチネルリンパ節の概念が消化器癌の領域にも取り入れられるようになってきている<sup>17)-18)</sup>。種々の検討ではじめ

に転移を来すといわれるセンチネルリンパ節が必ずしも規約の1群でなく2群にも存在することがあるとされている。また、必ずしもセンチネルリンパ節は1個とは限らない。我々の検討では転移個数0個はもちろん1個の予後は比較的良好であ

Table 5 Disease-Free Survival Analysis ( Multivariate Analysis )

		sig.	R.R
Depth of tumor invasion		0.000	1.634
Peritoneal dissemination		0.307	1.383
Liver metastasis		0.000	4.070
distant metastasis		0.003	6.023
Lymph node metastasis*	n0	0.000	<b>1.000</b>
	n1	0.000	<b>4.355</b>
	n2	0.000	<b>4.782</b>
	n3	0.000	<b>6.760</b>
	n4	0.000	<b>5.722</b>
Depth of tumor invasion		0.000	1.574
Peritoneal dissemination		0.405	1.297
Liver metastasis		0.000	3.995
distant metastasis		0.004	5.555
No. of lymph node metastasis	n=0	0.000	<b>1.000</b>
	n=1	0.000	<b>3.121</b>
	n=2-3	0.000	<b>5.201</b>
	n 4	0.000	<b>6.031</b>

\*General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum, Anus in Japan. 1998

Table 6 Distribution by N stage and Number of positive nodes ( by depth )

depth=m		No. of positive nodes			
		0	1 3	4 or more	
	n0	32	0	0	32
	n1	0	0	0	0
	n2	0	1	0	1
	n3	0	0	0	0
depth=sm mp		No. of positive nodes			
		0	1 3	4 or more	
	n0	176	0	0	176
	n1	0	25	3	28
	n2	0	7	4	11
	n3	0	1	0	1
	n4	0	1	0	1
depth=ss se		No. of positive nodes			
		0	1 3	4 or more	
	n0	230	0	0	230
	n1	0	121	30	151
	n2	0	39	60	99
	n3	0	5	25	30
	n4	0	2	6	8
depth=si		No. of positive nodes			
		0	1 3	4 or more	
	n0	15	0	0	15
	n1	0	8	4	12
	n2	0	3	11	14
	n3	0	1	3	4
	n4	0	0	2	2

\*General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum, Anus in Japan. 1998

り反対に大腸癌取扱い規約の1群でも転移個数が多い場合は予後が悪いとの結果がでており,術中に転移の有無を診断できればステージとの乖離を修正考慮し適正な郭清の一助となると考えられる.

リンパ節転移については予後予測においてその部位と共に転移個数についても考慮すべきであり,これらを術中所見の判定に用いることにより適切な大腸癌のリンパ節郭清の一助となると考えられた.

### 文 献

- 1) Dukes CE, Bussy HJ : The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 12 : 309-320, 1958
- 2) Cohen AM, Tremitterra S, Candela F et al : Prognosis of node positive colon cancer. *Cancer* 67 : 1859-1861, 1991
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group : Adjuvant therapy of colon cancer : results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 310 : 737-743, 1984
- 4) Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS et al : Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 57 : 1866-1870, 1986
- 5) Wolmark N, Fusher B, Wieand HS : The prognostic value of the modification of the Dukes, C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 203 : 115-122, 1986
- 6) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約. 改定第6版. 金原出版, 東京, 1998
- 7) Dukes CE : Classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bact* 32 : 323-331, 1932
- 8) Astler VB, Coller FA : The prognostic significance of direct extension of colon and rectum. *Ann Surg* 139 : 846-851, 1954
- 9) UICC : TNM Classification of malignant tumor. 5<sup>th</sup> edition. Springer, Berlin, 1997
- 10) 椿 昌裕, 竹村克二, 安藤昌之ほか : 新 TNM 分類による大腸癌の予後判定. 大腸癌取扱い規約との比較. *日消外会誌* 24 : 2190-2195, 1992
- 11) 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
- 12) Hyder JW, Talbott TN, Mayercroft TG et al : A-critical review of chemical lymph node clearance and staging of colon and rectal cancer at Ferguson hospital 1997 to 1982. *Dis Colon Rectum* 33 : 923-925, 1990
- 13) 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. TNM 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
- 14) 石田秀之, 古河 洋, 龍田眞行ほか : 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. *日消外会誌* 35 : 369-373, 2002
- 15) Karpeh MS, Leon L, Kimstra D et al : Lymph node staging in gastric cancer : Is location more important than number? *Ann Surg* 232 : 362-371, 2000
- 16) Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S et al : Clinicopathologic factor correlated with number of metastatic lymph nodes in oesophageal cancer. *Dig Liver Dis* 33 : 534-538, 2001
- 17) Joosten JJA, Strobbe LJA, Wauters CAP et al : Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 86 : 482-486, 1999
- 18) Ota DM : Is intraoperative lymph node mapping and sentinel lymph node biopsy for colorectal carcinoma necessary? *Ann Surg Oncol* 7 : 82-84, 2000

The Prognostic Value of Number of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer  
Using Cox's proportional hazard model

Norio Yukawa, Makoto Akaike\*, Yukio Sugimasa\*, Shoji Takemiya\* and Toshio Imada  
The Department of gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center  
\*The Department of gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

**Purpose :** We compared the prognostic value of the number of lymph node metastases with lymph node factors in the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma ( JCCC ) **Methods :** We examined the prognostic value in 815 patients who had undergone curative operations for colorectal cancer. **Results :** No significant difference in overall survival was seen n2, n3 and n4 in the JCCC by univariate analysis. In contrast, the difference in the number of lymph node metastases was significant by univariate and multivariate analysis in overall survival with a linear step-wise progression of the relative risk. In a similar manner to overall survival, no significant difference was seen in disease-free survival among n2, n3 and n4 in the JCCC by univariate analysis. The number of metastatic nodes was significant in disease-free survival by univariate analysis, with a linear step-wise progression of the relative risk shown by multivariate analysis. **Discussion :** The number of metastatic lymph nodes is an important prognostic factor in patients with colorectal carcinoma. If we examined them intra-operatively, the number of lymph node metastases may be as useful as the location of those for accurate lymph node dissection.

**Key words :** colorectal cancer, number of lymph node metastasis, TNM classification, Cox's proportional hazard model, prognostic value

[ Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 1651 - 1658, 2003 ]

Reprint requests : Norio Yukawa The Department of Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center  
4-57 urafuncho, Minami-ku, Yokohama, 232-0024 JAPAN

---