日消外会誌　38（1）：1～6，2005年

原　　著

下部直腸（Rb）癌 pT3 症例における予後規定因子に関する検討
―特に筋層外浸潤距離に着目して―

防衛医科大学校外科学第１講座
三好　正義　　橋口陽二郎　　上野　秀樹
藤本　　肇　　望月　英隆

はじめに：現行の大腸癌取扱い規約による下部直腸（以下，Rb と略記）の壁深達度 a1, a2 の判定基準は不明瞭であり，TNM 分類ではともに T3 と扱われ，細分化はされていない．今回，筋層外垂直浸潤距離（depth beyond mp：以下，DBM と略記）に着目し，他の病理学的因子とともに多変量解析を行い，予後因子としての DBM の意義を検討した．**対象と方法**：Rb 癌初回手術症例中（'77.3～'97.9），病理組織学的に T3 かつ根治度 A であった 196 例（a1 129 例，a2 67 例）を対象とし，摘出標本において DBM を測定し，他の病理学的因子とともに予後について多変量解析を行った．**結果**：1）DBM が 6mm 以上（n＝69）の 5 生率は 6mm 未満（n＝127）に比べ有意に不良であった（71％；50％，p＝0.001）．2）単変量解析で有意差を認めた他の予後不良因子は，①リンパ管侵襲高度，②静脈侵襲高度，③簇出高度，④リンパ節転移陽性で，3）多変量解析では，リンパ節転移陽性（p＝0.005, 95％Cl 1.25–3.55, HR 2.1），DBM（6mm 以上）（p＝0.043, 95％Cl 1.01–2.52, HR 1.6）が独立した予後因子として選択された．**結論**：Rb 癌 pT3 症例では，DBM が 6mm 未満と 6mm 以上とで予後に有意差がみられ，リンパ節転移とともに独立した予後因子であった．筋層外浸潤距離による壁深達度分類は a1, a2 に代わる客観性の高い分類として臨床的有用性が高いと思われる．

緒　　言

現行の第 6 版大腸癌取扱い規約[1]に基づく下部直腸（以下，Rb と略記）癌の壁深達度 a1, a2 の判定は，その判定基準が具体的に明記されていないために各施設ごと，各病理医ごとに主観に基づいて行われている．一方，TNM 分類[2]においては pT3 にまとめられ，a1, a2 のような細分化はされていない．

今回我々は，客観的評価が可能な筋層外垂直浸潤距離に着目し，Rb 癌におけるその予後因子としての意義を検討した．さらに，他の臨床病理学的因子（腫瘍最大径，肉眼型，組織型，リンパ管侵襲程度，静脈侵襲程度，簇出程度，リンパ節転移の有無）について同様に検討し，筋層外垂直浸潤距離に基づく壁深達度絶対値分類とともに多変量解析を行った．

対象・方法

1977 年 3 月から 1997 年 9 月に当教室で経験した Rb 癌 pT3 初回手術 328 例中，組織学的根治度 A で，病理標本のプレパラートが入手可能であった 196 例（a1 129 例，a2 67 例）を対象とした．

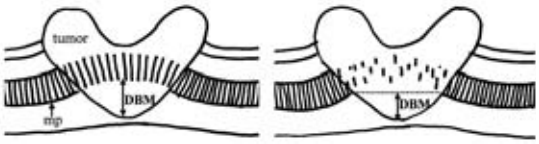
対象症例に関して，術式別（APR か，LAR か）で予後に差を認めず，術後の補助化学療法は対象期間においてほとんど施行されなかった．

ホルマリン固定後の標本を全割し，肉眼的に腫瘍が最も深く浸潤していると判断された切片で作成された HE 染色プレパラート上で固有筋層最深部からの腫瘍浸潤距離（depth beyond mp；以下，DBM と略記）を測定した．具体的には，固有筋層が明瞭に残存する場合には，固有筋層最深部から腫瘍浸潤最深部までの直線距離を測定し，残存固

＜2004 年 7 月 28 日受理＞別刷請求先：三好　正義
〒359–8513　所沢市並木3―2　防衛医科大学校外科学第１講座

Fig. 1　Method of measuring the depth of tumor invasion beyond the outer border of the muscularis propria（mp）

a. clear intratumor mp case　　b. unclear intratumor mp case



We measured the distance between mp bottom and tumor bottom.

We drew the line connecting bilateral extratumor mp bottom. Then, we measured the distance between the line and the tumor bottom.

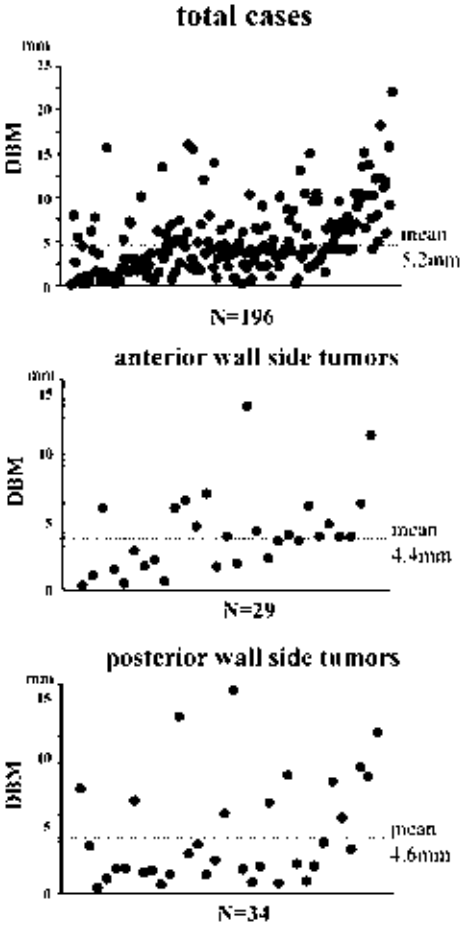
有筋層が不明瞭な場合には，腫瘍両端に認められる固有筋層の最深部を結んだラインからの腫瘍浸潤最深部までの直線距離を測定した（**Fig. 1**）.

得られたDBMの実測値を小さいものから2 mm間隔に5群に分類し（2mm未満，2mm以上4mm未満，4mm以上6mm未満，6mm以上8mm未満，8mm以上），DBMと予後との関連をKaplan-Meierの累積生存率曲線を用い検討した（有意差検定にはlog-rankテストを用いた）．さらに，さまざまなcut off値を設定し（2, 3, 4, 5, 6, 7, 8mmの7つの値で検討），Coxの比例ハザードモデルからそれぞれの場合の危険率を求め，臨床上意義のあるcut off値を求めることを試みた.

また，腫瘍最大径，肉眼型，組織型，リンパ管侵襲程度，静脈侵襲程度，簇出程度，リンパ節転移の有無についても，同様に累積生存率との関連をlog-rankテストを用いて検討した.

リンパ管侵襲，静脈侵襲については0, 1を軽度，2, 3を中等度以上として検討を行った．簇出に関しては腫瘍先進部にみられる腺管構造を持たない数個の癌細胞の存在を所見とし，リンパ管侵襲，静脈侵襲に準じ程度を0–3の4段階で評価後，0, 1を軽度，2, 3を中等度以上として検討を行った[3]．単変量解析にて有意差が得られた予後因子に関してCoxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った.

Fig. 2　DBM of total cases, anterior wall side tumors, and posterior wall side tumors



結　果

DBMの平均値は5.2mmであった．腫瘍の局在による影響を検討するために，全周性および亜全周性の腫瘍を除き，局在が前壁もしくは後壁と判断可能であった腫瘍についてDBMをみると，平均値は前壁4.4mm，後壁4.6mmであり，両者に統計学的有意差を認めなかった（**Fig. 2**）.

次に，現行の大腸癌取扱い規約[1]に基づき病理組織学的に判定されたa1, a2別のDBMをretrospectiveに検討したところ，平均値はa1 4.5mm,

Fig. 3 The difference of DBM between a1 tumors and a2 tumors based on Japanese Classification of Colorectal Carcinoma

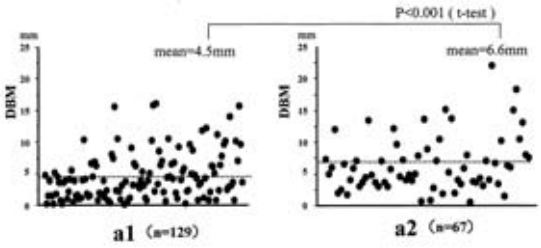


Fig. 4 Overall survival curve after surgery according to DBM

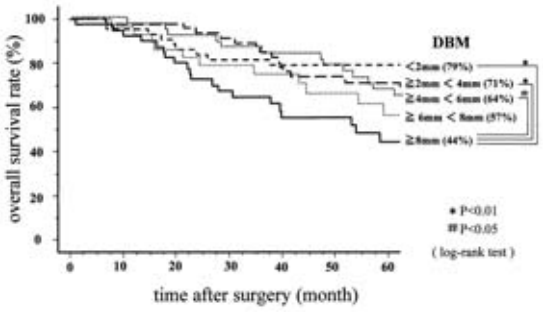


Fig. 5 Selection of best cut off value of DBM

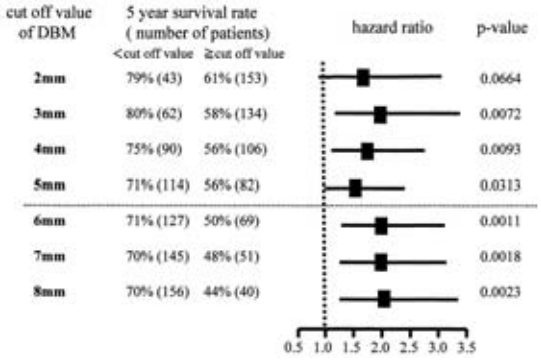
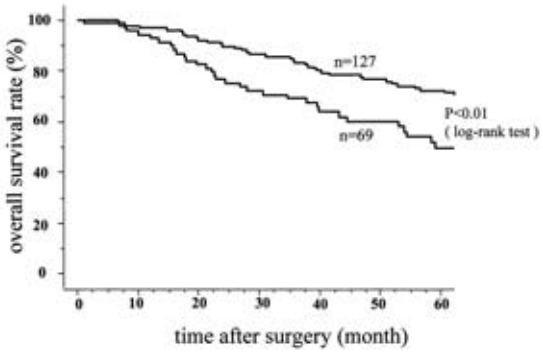


Fig. 6 Overall survival curve (DBM cut off value = 6mm)



a2 6.6mm でt検定によるとa2で有意に大きかったが（p<0.001），個々の症例ではa1で10mmを超えるものやa2で5mm未満のものが多数存在し，かなりのばらつきが認められた（**Fig. 3**）.

DBMを2mm間隔で5群に分けて累積生存率との関連を検討したところ，DBMが大きくなるにつれて予後は不良となる傾向が認められた（**Fig. 4**）．さらに，さまざまなcut off値（2, 3, 4, 5, 6, 7, 8mmの7つ）の設定を試み，2群に分けて予後との検討を行ったところ，6mmをcut off値に選定した場合に危険率の上昇を認め（5mmの場合のHR＝1.5に対し，6mmの場合のHR＝2.1），p値も最小となった（P＝0.001）.

DBMが6mm未満の群の術後5年生存率は71％と比較的良好であるのに対し，6mm以上では50％と不良であった（**Fig. 5, 6**）.

他の臨床病理学的因子（腫瘍最大径，肉眼型，組織型，リンパ管侵襲程度，静脈侵襲程度，簇出程度，リンパ節転移の有無）についての予後との関連を検討したところ，単変量解析にて予後不良因子として有意差を認めたのは，リンパ管侵襲中等度以上，静脈侵襲中等度以上，簇出中等度以上，リンパ節転移陽性の4つの因子であり，腫瘍最大径，肉眼型，組織型については差がなかった（**Table 1**）.

これまでのlog-rank testによる単変量解析で有意差が認められた5つの因子，すなわち，DBM（6mm以上），リンパ管侵襲中等度以上，静脈侵襲中等度以上，簇出中等度以上，リンパ節転移陽性に対して，Cox比例ハザードモデルを用いた多変

Table 1　Relation between other clinicopathological factors and overall survival rate

Clinicopathologic factor		Case number	5 year survival rate	P-value (log-rank)
Tumor size	＜5cm	74	67%	n.s
	≧5cm	122	63%	
Macroscopic type	Type 1 or 2	173	67%	n.s
	Type 3 or 4	16	48%	
Histological type	well or mod	182	64%	n.s
	por or muc	12	63%	
Lymphatic invasion	none-mild	111	77%	0.0049
	moderate-severe	85	63%	
Venous invasion	none-mild	132	72%	0.0036
	moderate-severe	64	48%	
Tumor budding	none-mild	129	72%	0.0167
	moderate-severe	67	50%	
Lymph node metastasis	metastasis	90	83%	＜0.0001
	no metastasis	106	50%	

Table 2　Multivariate analysis to identify independent prognostic factors using Cox proportional hazards model

Analyzed factor	P-value	95% Cl	HR
DBM（≧6mm）	0.0370	1.03－2.56	1.62
Lymphatic invasion (moderate-severe)	0.2184	0.46－1.19	1.19
Venous invasion (moderate-severe)	0.0952	0.42－1.07	1.07
Tumor budding (moderate-severe)	0.6833	0.56－1.46	1.46
Lymph node metastasis (positive)	0.0054	1.24－3.48	2.08

量解析を行ったところ，リンパ節転移陽性とともに，DBM（6mm 以上）が独立した予後不良因子として選択された（**Table 2**）.

考　　察

現行の第 6 版大腸癌取扱い規約[1]によると，漿膜を有さない腹膜翻転部以下の Rb 癌の壁深達度の記載については，癌が固有筋層を超えているが，さらに深くは浸潤していないものを a1，癌が筋層を超えてさらに深く浸潤しているが，他臓器に浸潤していないものを a2 とされており，下部直腸癌の a1 と a2 の判別基準は明記されていない．判定不能であるはずのものが，施設ごと，病理医ごとに主観的に判断されているのが現状であると想像される．一方，TNM 分類[2]においては，ともに pT3 とされており，a1，a2 にあたる細分化の概念は存在しない．

したがって，直腸癌 pT3 症例において，明確な判定基準を設定しての壁深達度の細分類が可能かどうか，また細分類することの臨床的意義がどの程度あるのかについて，今回我々は検討を行った．

これまで筋層外浸潤距離を測定し，その臨床的意義を検討した報告は少ない．

Quirke ら[4]は 52 名の直腸癌患者に対し，固有筋層から腫瘍最深部までの距離と，腫瘍最深部から外科的剥離端までの距離を測定しているが，後者の値が不適切だと高い局所再発率を示すことを論じており，前者の値そのものと局所再発や予後との比較は行っていない．実測値について報告されているほとんどは，この腫瘍浸潤最深部と外科的剥離端との距離と，局所再発について論じ，TME の重要性を訴えているものばかりである[5)～9)]．

Cawthorn ら[10]は，167 名の直腸癌患者に対し，筋層外浸潤距離を測定し，その値が 4mm 以上の症例については，4mm 未満の症例に比べて，術後 overall の 5 年生存率が有意に不良であったと報告しているが，対象症例 167 名のうち mp 以浅の症例が 50 名含まれており，その中から 4mm という cut off 値を決定しており，pT3 症例のみの対象から得られたものではない．しかし，筋層外浸潤

距離が予後規定因子となったという結論は，今回の検討と同様である．また，Steel ら[11]は，直腸 pT3 癌を，固有筋層を超えているかどうかが顕微鏡でみて分かる minimally invasive 群と，肉眼的に明らかに固有筋層を超えている advanced 群に分類し，局所再発率との関連を検討しており，後者で局所再発率が有意に高かったと報告しているが，本検討のごとく，直腸癌の筋層外垂直浸潤実測値に着目した文献的報告は他には見出せなかった．

今回の検討では，固有筋層外浸潤距離が深くなるにつれて術後の累積生存率が不良となっていることが示され，とくに 6mm 未満と 6mm 以上で比較的明瞭に予後に有意差が認められた．この壁深達度絶対値分類は，リンパ管侵襲，静脈侵襲，簇出程度，リンパ節転移有無を含めた多変量解析によっても，リンパ節転移とともに，独立した予後因子として選択された．これは，pT3 症例を筋層外垂直浸潤距離という客観的な数値により細分化することの臨床的意義を示唆するものと思われる．妥当な cut off 値の決定には更なる症例の集積を要すると考える．

文　献

1) 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
2) Sobin LH，Wittenkind CH：International union against cancer．TNM classification of malignant tumors. 6th ed. John Wiley-Liss, New York, 2002
3) 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
4) Quirke P，Durdey P，Dixon MF et al：Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. Lancet **2**：996―999, 1986
5) Wibe A，Rendedal PR，Svensson E et al：Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg **89**：327―334, 2002
6) Nagtegaal ID，Marijnen CA，Kranenbarg EK et al：Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma : not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol **26**：350―357, 2002
7) Dexter SP，Sue-Ling H，McMahon MJ et al：Circumferential resection margin involvement : an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. Gut **48**：667―670, 2001
8) Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T et al：Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? Dis Colon Rectum **41**：979―983, 1998
9) Adam IJ，Mohamdee MO，Martin IG et al：Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet **344**：707―711, 1994
10) Cawthorn SJ，Parums DV，Gibbs NM et al：Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. Lancet **335**：1055―1059, 1990
11) Steel MC，Woods R，Mackay JM et al：Extent of mesorectal invasion is a prognostic indicator in T3 rectal carcinoma. ANZ J Surg **72**：483―487, 2002

Clinical Significance of Subclassification of Lower pT3 Rectal Cancer by the Depth of Tumor Invasion Beyond the Outer Border of the Muscularis Propria

Masayoshi Miyoshi, Yojiro Hashiguchi, Hideki Ueno,
Hajime Fujimoto and Hidetaka Mochizuki
The First Department of Surgery, National Defense Medical College

Purpose：We measured the distance of tumor invasion beyond the outer border of the muscularis propria（mp）and analyzed whether it would be useful prognostic factor of lower pT3 rectal cancer（RC）patients. **Methods**：Between 1977 and 1997, 196 patients with pT3 lower RC underwent potentially curative operation. The depth of tumor invasion beyond the outer border of mp（depth beyond mp）was measured. Risk factors for survival after surgery such as depth beyond mp, tumor size, macroscopic types, tumor differentiation, lymphatic invasion, venous invasion, tumor budding, and node metastasis were univariately analyzed by log-rank test. Then a multivariate analysis was performed to identify independent prognostic factors using Cox proportional hazards model. **Results**：We classified the depth beyond mp into 2 groups（S group（n＝127）；＜6 mm, D group（n＝69）；6mm＝＜）. In univariate analysis, five year survival rate for S and D group were 71％and 50％, respectively（p＝0.0008）. Lymphatic invasion（mild vs. severe；76％vs. 50％；p＝0.0049）, venous invasion（mild vs. severe；71％vs. 48％；p＝0.0036）, tumor budding（mild vs. severe；71％vs. 50％；p＝0.0167）and node metastasis（negative vs. positive；81％vs. 50％；p＜0.0001）were also significantly associated with five year survival after curative surgery. In a multivariate analysis with these factors, node metastasis（p＝0.0052, 95％Cl 1.25−3.55, HR 2.11）and depth beyond mp（p＝0.0434, 95％Cl 1.01−2.52, HR 1.60）were selected as significant prognostic factors. Five year survival rate with none, one, and both of these factors（node positive, D group）were 84％, 61％, and 38％, respectively（p＜0.0001）. **Conclusions**：Subclassification of pT3 lower RC by the depth beyond mp（cut off value＝6mm）is very useful for predicting their prognosis as well as lymph node metastasis.

Key words：rectal cancer, prognostic factor, depth of tumor invasion

〔Jpn J Gastroenterol Surg 38：1—6, 2005〕

Reprint requests：Masayoshi Miyoshi　Department of Surgery I, National Defense Medical College
3−2 Namiki, Tokorozawa city, 359−8513 JAPAN

Accepted：July 28, 2004

©2005 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　　Journal Web Site：http：//www.jsgs.or.jp/journal/