日消外会誌　39（5）：529～535，2006年

原　著

stage IV 大腸癌における予後因子の臨床病理学的検討

日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

松田　明久　　古川　清憲　　高崎　秀明
鈴木　英之　　菅　　隼人　　鶴田　宏之
松本　智司　　進士　誠一　　田尻　　孝

はじめに：stage IV 大腸癌の予後因子を臨床病理学的に検討した．**方法**：stage IV 大腸癌161 症例を対象とし臨床病理学的検討を行い予後規定因子を解析した．**結果**：根治度はB 37 例（23.0%），C 110 例（68.3%），不明 14 例（8.7%）で，非治癒因子数は単独 111 例（68.9%），複数 50 例（31.1%）であった．単独因子症例の内訳は肝転移 64 例（57.7%），腹膜転移 21 例（18.9%）の順で多かった．多変量解析を行った結果，独立した予後規定因子として根治度，組織型，深達度，非治癒因子数，リンパ管侵襲の 5 因子が抽出された．5 年以上生存した 13 例はすべて非治癒因子数が単独，かつ高または中分化腺癌症例で，1 例（肝転移に対し異時的肝切除施行）を除き根治度 B であった．**考察**：予後不良とされる stage IV 大腸癌においても，非治癒因子数が単独の高または中分化腺癌症例に対して積極的な転移巣切除を行い根治度 B が得られれば長期生存が期待できると思われた．

緒　言

大腸癌の発生頻度は年々増加の傾向にあり，最近の診断および治療技術の向上は大腸癌の早期発見，早期治療を可能としている．しかし一方で，依然として肝臓や腹膜転移を来してから発見される進行症例も少なくない．大腸癌全体の予後の改善のためには，早期癌の発見・治療が効果的であることは言うまでもないが，これら高度進行症例の生存期間の延長を図ることも重要である．

大腸癌取扱い規約[1]で肝・腹膜・遠隔転移および第 4 群リンパ節転移は非治癒因子とされ，いずれかの因子を有する症例は stage IV に分類され一般的に予後不良と考えられている．しかしながら，合併切除あるいは拡大リンパ節郭清により stage IV 症例であっても長期生存が得られることが報告されている[2]．また，化学療法をはじめとした補助療法が stage IV 症例の予後を延長していることも事実である[3]．一概に stage IV 症例といってもその非治癒因子の種類や数により治療効果に差があることが予測されるが，これらを明らかにした報告は少ない．

今回，我々は一般的に予後不良とされる stage IV 大腸癌症例を対象として臨床病理学的検討を行い予後規定因子を解析した．

対象と方法

1994 年 1 月から 2002 年 10 月までの 8 年 9 か月間に当科における初発大腸癌手術症例は 1,068 例であり，このうち病理学的検討および予後調査が可能であった 161 例（15.1%）の stage IV 症例を対象とした．症例の記載は大腸癌取扱い規約[1]に従った．累積生存率の算出は Kaplan-Meier 法で行い，統計学的有意差検定は logrank test を用いて検討した．また，多変量解析は Cox の比例ハザードモデルにて行い，$p<0.05$ をもって有意差ありと判定した．

結　果

1．対象症例の背景

年齢は平均 66.2 歳（30～91 歳），性別は男性 99 例（61.5%），女性 62 例（38.5%）であった．占居

＜2005 年 11 月 30 日受理＞別刷請求先：松田　明久
〒113-8603　文京区千駄木1―1―5　日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

Table 1　Characteristics of the patients

		Case（n = 161）	%		Case（n = 161）	%
Age		66.2 ± 11.9		Lymphatic invasion		
Sex	male	99	61.5	0	9	6.2
	female	62	38.5	1	24	14.9
Location				2	66	41.0
	cecum	17	10.6	3	45	28.0
	ascending	26	16.2	unknown	17	10.6
	transverse	15	9.3	Venous invasion		
	descending	10	6.2	0	18	11.2
	sigmoid	46	28.6	1	36	22.4
	rectum	42	26.1	2	53	32.9
	anus	3	1.7	3	36	22.4
	unknown	2	1.2	unknown	18	11.2
Depth				Resection of the primary tumor		
	mp	4	2.5	yes	146	90.7
	ss/a1	30	18.6	no	15	9.3
	se/a2	63	39.1	Curability		
	si（ai）	48	17.4	B	37	23.0
	unknown	16	9.9	C	110	68.3
Differentiation				unknown	14	8.7
	well	68	42.2	The number of non-curative factors		
	mod	63	39.1	1	111	68.9
	por	11	6.8	2	42	26.1
	muc	8	5.0	3	7	4.3
	unknown	11	6.8	4	1	0.6

Fig. 1　Survival curves and 5 year survival rate of stage IV colorectal cancer patients according to the curability.

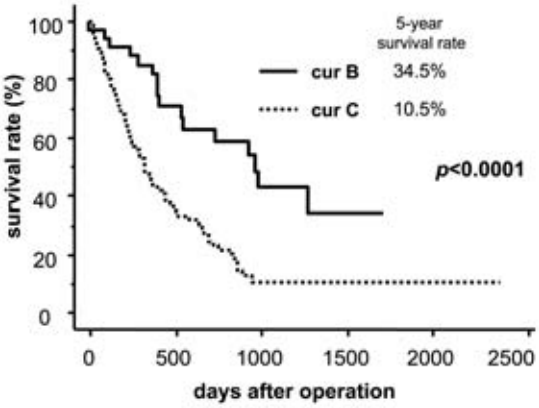
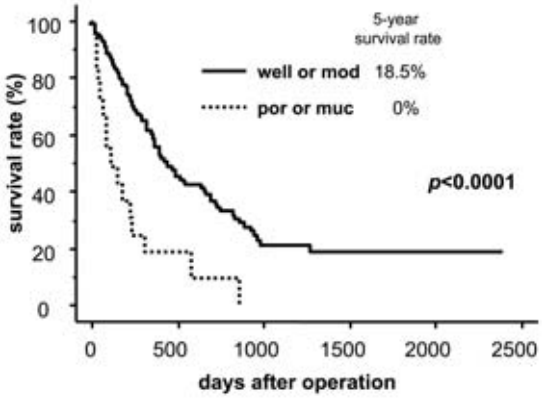


Fig. 2　Survival curves and 5 year survival rate of stage IV colorectal cancer patients according to the tumor differentiation.



部位は盲腸17例（10.6%），上行結腸26例（16.2%），横行結腸15例（9.3%），下行結腸10例（6.2%），S状結腸46例（28.6%），直腸42例（26.1%），肛門管3例（1.7%），不明2例（1.2%）であった．原病巣切除の有無は有り146例（90.7%），なし15例（9.3%），根治度（cur）はB 37例(23.0%)，C 110例(68.3%)，不明14例(8.7%)であった．非治癒因子数は1因子111例(68.9%)，

Fig. 3 Survival curves and 5 year survival rate of stage Ⅳ colorectal cancer patients according to the tumor depth.

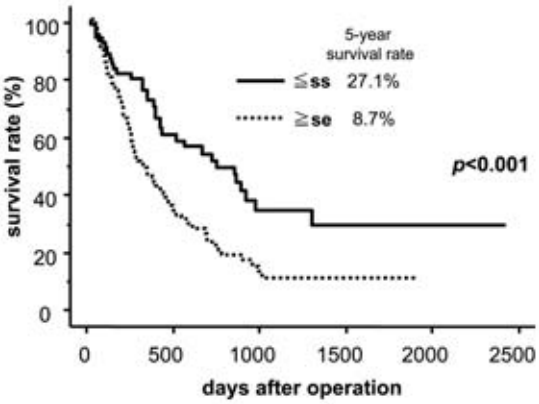


Fig. 4 Survival curves and 5 year survival rate of stage Ⅳ colorectal cancer patients according to the lymphatic invasion.

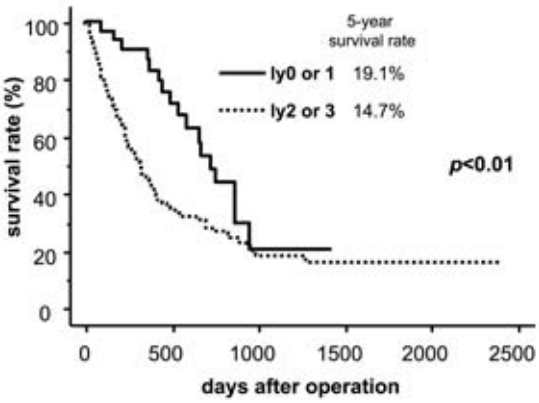


Fig. 5 Survival curves and 5 year survival rate of stage Ⅳ colorectal cancer patients according to the number of non-curative factors.

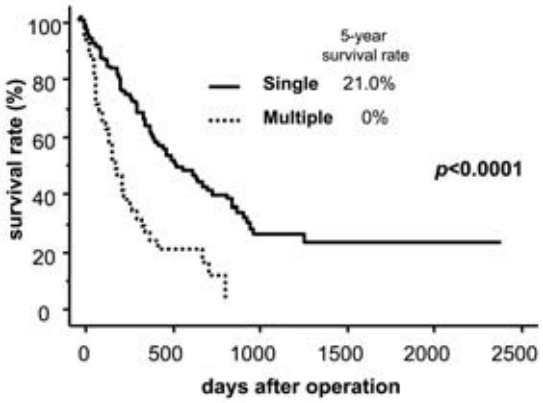
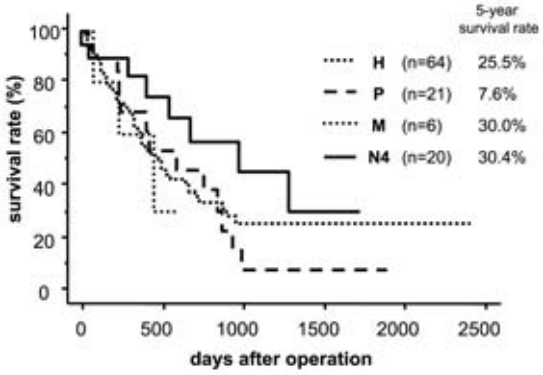


Fig. 6 Survival curves and 5 year survival rate of stage Ⅳ colorectal cancer patients with a single non-curative factor according to the respective factors.



2因子42例(26.1%)，3因子7例(4.3%)，4因子1例（0.6%）であった（**Table 1**）.

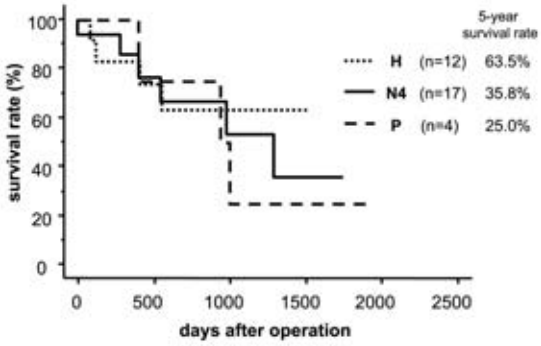
2. 臨床病理学的因子と予後

対象症例全体の3年生存率，5年生存率，50%生存期間はそれぞれ18.1%，15.8%，13.0か月であった．根治度別に5年生存率を比較すると根治度Bは34.5%，根治度Cは10.5%であり有意に根治度Bで良好であった($p<0.0001$)(**Fig. 1**)．組織型別に5年生存率を比較すると高および中分化腺癌は18.5%，低分化腺癌および粘液癌は0%であり有意に高および中分化腺癌の方が良好であった($p<0.0001$)(**Fig. 2**)．深達度別に検討するとss/a1以浅の5年生存率は27.1%で，se/a2以深は8.7%であり両群間に有意差を認めた（$p<0.001$)(**Fig. 3**)．リンパ管侵襲の程度別で比較するとly0およびly1の5年生存率は19.1%，ly2およびly3は14.7%で有意にly0およびly1群で良好であった（$p<0.01$)(**Fig. 4**)．一方，静脈侵襲の程度をv0およびv1群とv2およびv3群に分けて検討したが，両群間に有意差を認めなかった．非治癒因子数を単独因子群と複数因子群に分けて5年生存率を検討するとそれぞれ21.0%，0%で両群間に有意差を認

Table 2　5-year survival rate of stage IV colorectal cancer patients according to the number of non-curative factors and the curability

The number of noncurative factors	cur B	cur C
Single	38.6% (n = 33) — $p < 0.01$ —	13.9% (n = 73)
Multiple	0% (n = 4) $p < 0.05$	0% (n = 37) $p < 0.01$

Fig. 7　Survival curves and 5 year survival rate of stage IV colorectal cancer patients underwent cur B resection with a single non-curative factor according to the respective factors.



めた(p<0.0001)(**Fig. 5**). 単独因子症例の内訳は，肝転移 64 例（57.7%），腹膜転移 21 例（18.9%），遠隔転移 6 例（5.4%），第 4 群リンパ節転移 20 例(18.0%)であった．各因子症例の 5 年生存率を検討すると，それぞれ 25.5%，7.6%，30.0%，30.4% であった（**Fig. 6**).

次に，対象症例を非治癒因子数（単独または複数）および根治度（B または C）で分類し 5 年生存率を検討すると，非治癒因子数が複数の症例は根治度にかかわらず 5 年生存が得られなかった．また，単独因子症例では根治度 C に比べ根治度 B で有意に予後良好であった（**Table 2**).

そこで，根治度 B が得られた単独因子症例（33 例)に限定し各因子別の検討を行うと，肝転移(12 例)，腹膜転移（4 例)，第 4 群リンパ節転移（17 例)の 5 年生存率はそれぞれ 63.5%，25.0%，35.8% であった（**Fig. 7**).

Table 3　Multivariate analysis of the prognostic factors in stage IV colorectal cancer patients

Factors	Hazards ratio	p	95% Confidence interval
Sex			
male vs female	0.736	0.154	0.483－1.122
Age			
under 75 vs over 75	1.483	0.099	0.929－2.369
Curability			
cur B vs cur C	2.749	0.001	1.534－4.926
Differentiation			
well or mod vs por or muc	2.396	0.001	1.414－4.062
Depth			
≦ ss/a1 vs ≧ se/a2	1.802	0.013	1.132－2.869
The number of non-curative factors			
single vs multiple	2.377	0.0001	1.523－3.710
Lymphatic invasion			
ly0 or 1 vs ly2 or 3	2.364	0.005	1.296－4.313
Venous invasion			
v0 or 1 vs v2 or 3	0.993	0.978	0.619－1.595

3. 多変量解析による予後因子の検討

性別，年齢，根治度，組織型，深達度，非治癒因子数，リンパ管侵襲，静脈侵襲の 8 因子を用い多変量解析を行ったところ，根治度，組織型，深達度，非治癒因子数，リンパ管侵襲の 5 因子が独立した予後規定因子として抽出された(**Table 3**).

4. 長期生存例（5 年以上）の検討

5 年以上生存した症例は 13 例であり，これらの臨床病理学的特徴を**Table 4**に示した．全例，非治癒因子数が単独の症例で 1 例（肝転移に対して異時的に肝切除術を施行）を除き根治度 B 症例であった．また，すべての症例が高または中分化腺癌であった．非治癒因子の内訳は肝転移 8 例，腹膜転移 1 例，第 4 群リンパ節転移 4 例であった．

考　察

大腸癌における非治癒因子は肝転移，腹膜播種，肝以外の遠隔他臓器転移，リンパ節転移，局所浸潤であり，大腸癌取扱い規約[1]では，肝転移，腹膜転移，第 4 群リンパ節転移，肝以外の遠隔他臓器転移を有する症例は，その進行程度や因子数に関わらず stage IV に分類される．これら stage IV

Table 4 Characteristics of the patients survived over 5 years

No.	Case	Location	Operation method	Depth	Differ	The number of factors	H	N	P	M	Cur	Prognosis	Additional therapy
1	73M	S	Sr + Hr	si	well	1	H1	n2	—	—	B	alive	5-FU（oral）
2	55M	S	Sr + Hr	ss	mod	1	H1	n1	—	—	B	alive	5-FU（oral）
3	61M	D	LHC + Hr	si	well	1	H1	n0	—	—	B	dead	5-FU/LV
4	51M	C	RHC + Hr	mp	well	1	H1	n0	—	—	B	alive	5-FU（oral）
5	69M	S	Sr + Hr	ss	mod	1	H1	n3	—	—	B	alive	5-FU/LV/CPT-11
6	63F	S	Sr + Hr	se	mod	1	H1	n0	—	—	B	alive	5-FU（oral）
7	68F	S	Sr + Hr	ss	well	1	H1	n3	—	—	B	alive	5-FU（oral）
8	69F	C	RHC	ss	well	1	H2	n0	—	—	C	alive	hepatectomy
9	77M	Rb	APR	ss	mod	1	—	n4	—	—	B	alive	unkown
10	69M	A	RHC	ss	well	1	—	n4	—	—	B	alive	unkown
11	46F	Rs	LAR	se	mod	1	—	n4	—	—	B	alive	5-DFUR（oral）
12	58M	S	Sr	ss	well	1	—	n4	—	—	B	alive	5-DFUR（oral）
13	47F	Rs	LAR	se	mod	1	—	n0	P1	—	B	alive	5-FU（oral）

Sr, sigmoidectomy；LHC, left hemi-colectomy；RHC, right hemi-colectomy；APR, abdomino-perineal resection；LAR, low anterior resection；Hr, hepatectomy

症例は一般的に予後不良群と考えられており，これまで積極的な治療および症例の解析があまり行われていなかった．しかし，stage IV 症例でも転移巣に対する積極的切除や 5-FU，LV，CPT-11 などを用いた併用化学療法，肝動注化学療法といった補助療法の進歩の恩恵を受け長期生存する症例が散見されるようになってきた[3)4)]．本論文における文献検索は 1985～2005 年までの 21 年間，PubMed および JMEDPlus を用いてキーワードは stage IV，advanced，colorectal cancer を用いて行った．そこで今回我々は stage IV 大腸癌症例を対象とし生存期間に着目して臨床病理学的に検討し，また予後規定因子を解析した．

stage IV 大腸癌の非治癒因子数に関して，山村ら[5)]は単独因子症例が 62% を占め複数因子症例より多く，単独因子症例の方が有意に予後良好であったこと，また単独因子症例の内訳では肝転移（55%），腹膜転移（23%）の順で多かったことを報告しており，これらは本研究結果と一致していた．

第 4 群リンパ節とくに大動脈周囲リンパ節転移に関して，手術中に腫脹を認め肉眼的に転移陽性と判断しても実際には長期生存を認める症例がしばしば散見される．これは，大動脈周囲リンパ節腫脹がすべて転移性によるものではなく，反応性によるものが含まれている可能性を示唆している．むしろ，大見ら[6)]は術中にみられる大動脈周囲リンパ節腫脹はほとんどが非転移性によるものであるとの指摘をしている．今回の単独因子症例での因子別生存解析で第 4 群リンパ節転移症例の生存率が比較的高いのは，非転移性のリンパ節腫脹症例を含んでいることによる可能性がある．したがって，大動脈周囲リンパ節転移における over-diagnosis を防ぐためには術中の積極的な sampling が重要であると考えられた．

stage IV 症例の予後規定因子を多変量解析を用いて検討したところ，独立した予後規定因子であったのは根治度，組織型，深達度，非治癒因子数，リンパ管侵襲の 5 因子であった．組織型に関しては，低分化腺癌および粘液癌であることが独立した予後規定因子であった．一般的に大腸癌において低分化腺癌は分化型腺癌に比較して静脈侵襲や高度のリンパ管侵襲を高率に認め，予後不良であるとされている[7)]．術前に正確な深達度診断およびリンパ管侵襲度の判定が困難であることを考えると，本研究結果からは非治癒因子数が単独かつ分化型腺癌症例は手術で根治度 B が得られれば長期生存が期待できることを示唆している．

複数の非治癒因子を有する症例に対する積極的な転移巣切除が予後の延長に寄与するか議論のあ

るところである．本研究の根治度Ｂ症例に限定した検討で非治癒因子が複数の症例は単独の症例に比べ有意に予後不良であった．また，非治癒因子が複数の症例に限定して検討すると根治度ＢとＣの間で生存率に有意差を認めず，積極的な転移巣切除の予後延長効果は認められなかった．しかし，症例を限定した肝・肺転移巣に対する両転移巣切除が有意な予後の延長をもたらすという報告[8]もあり，さらなる詳細な検討が必要であると考えられた．

stage IV 症例全体の予後向上を考える上で重要なのは単独因子症例のうち頻度の多い肝転移および腹膜転移症例を外科的に根治度Ｂに持ち込むことと考えられる．肝転移の治療に関しては切除可能であれば積極的な肝切除が推奨されている．肝転移に対する治療成績は施設により差があるが，近年の肝切除手技や周術期管理技術の向上により良好な治療成績が報告されている[9][10]．最近の本邦における厚生省がん研究・加藤班研究では肝転移切除症例の５年生存率が50.1％と報告されている[11]．しかしながら，切除術式や切除時期，動注化学療法の効果などに関して，いまだ統一した見解が得られておらず今後の課題と考えられる[12]．

腹膜転移は予後を左右する重要な因子であるにもかかわらず，診断・治療において明らかな進歩が認められていない[13]．その予後に関して諸家の報告によれば，50％生存期間は６～９か月とされる[14]．腹膜転移巣に対する合併切除に関しては，その予後への寄与は少ないという報告[15]がある一方で，肝転移を伴わない P1, P2 症例では積極的切除と抗癌剤（MMC，OK-432，5-FU）の腹腔内投与の併用療法により延命効果が期待できるとの報告がある[16]．

今回の検討結果から，stage IV 大腸癌症例は５年生存率が15.8％と予後不良であるが，生存期間から検討すると非常に幅広い進行程度の症例を含んでいると考えられる．これらの症例のうち非治癒因子数が単独の高分化または中分化腺癌症例は積極的な転移巣の切除で根治度Ｂを目指すことにより長期生存が期待できると考えられた．

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）北條慶一：大腸癌高度進展例（Stage Ⅴ・Ⅳ）の拡大手術と成績．日外会誌　**90**：1428―1431, 1989
3）相羽恵介：大腸癌治療の進歩　化学療法．癌と化療　**31**：706―711, 2004
4）高橋慶一，森　武生，安野正道：大腸癌多発性肝転移に対する動注後肝切除の適応について．癌と化療　**27**：1834―1837, 2000
5）山村卓也，花井　彰，及川博ほか：大腸癌非治癒手術因子の検討．日消外会誌　**24**：2536―2541, 1991
6）大見良裕，大木繁男，金井忠男ほか：直腸癌のリンパ節転移―拡大郭清による摘出リンパ節の検討―．日消外会誌　**12**：150―156, 1979
7）佐藤美信，丸田守人，前田耕太郎ほか：大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討．日臨外会誌　**59**：1214―1221, 1998
8）Robinson BJ, Rice TW, Strong SA et al：Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer?J Thorac Cardiovasc Surg **117**：66―76, 1999
9）中村　達，鈴木昌八：原発巣からみた転移性肝癌に対する治療方針 3. 転移性肝癌に対する治療戦略．日外会誌　**104**：701―706, 2003
10）皆川正己，幕内雅敏：原発巣からみた転移性肝癌に対する治療方針 7. 大腸癌　外科治療．日外会誌 **104**：721―729, 2003
11）安井健三，清水泰博，平井　孝ほか：大腸癌治療の進歩　大腸癌肝転移の外科治療―多施設における根治的肝切除例の検討―．癌と化療　**31**：690―694, 2004
12）加藤知行，安井健三，平井　孝ほか：高度進行大腸癌治療の最前線　大腸癌の肝転移に対する外科治療．消外　**24**：1341―1347, 2001
13）Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB：The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer：a prospective evaluation. Gastroenterology **112**：1096―1102, 1997
14）亀岡信悟，板橋道朗：高度進行大腸癌治療の最前線　腹膜転移に対する外科治療．消外　**24**：1349―1357, 2001
15）高橋利通，大木繁男，西山　潔ほか：大腸癌の相対的非治癒切除―成績とその問題点―．臨外 **43**：1365―1368, 1988
16）Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC et al：Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. Surgery **98**：414―422, 1985

Clinicopathological Study on the Prognostic Factors of stage IV Colorectal Cancer

Akihisa Matsuda, Kiyonori Furukawa, Hideaki Takasaki,
Hideyuki Suzuki, Hayato Kan, Hiroyuki Tsuruta,
Satoshi Matsumoto, Seiichi Shinji and Takashi Tajiri
Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Nippon Medical School, Graduate School of Medicine

Purpose：We clarified the prognostic factors of stage IV colorectal cancer. **Materials and Methods**：We analyzed 161 cases of stage IV colorectal cancer clinicopathologically to determine prognostic factors. **Results**：We found 37 cases（23.0%）with curability（cur）B, 110（68.3%）with cur C, and 14（8.7%）with curability unknown. For the number of non-curative factors, 111 cases（68.9%）had a single factor and 50（31.1%）multiple factors. The most frequent factor among single non-curative cases was liver metastasis（57.7%）, followed by peritoneal metastasis（18.9%）. Multivariate analysis indicated that curability, differentiation, tumor depth, the number of non-curative factors, and lymphatic invasion are independent prognostic factors. All those surviving over 5 years had a single non-curative factor with well-to moderately-differentiated adenocarcinoma, and underwent cur B resection. **Conclusions**：Extended resection for metastatic lesions may prolong survival in stage IV colorectal cancer when a）a single non-curative factor exists and b）adenocarcinoma is well-to moderately-differentiated.

Key words：colorectal cancer, stage IV, prognosis, multivariate analysis

〔Jpn J Gastroenterol Surg 39：529—535, 2006〕

Reprint requests：Akihisa Matsuda　Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Nippon Medical School, Graduate School of Medicine
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, 113-8603 JAPAN

Accepted：November 30, 2005

©2006 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http：//www.jsgs.or.jp/journal/