日消外会誌　39（5）：536～543，2006年

原　　著

TNM stage II 大腸癌の検索リンパ節数が予後に与える影響

昭和大学一般・消化器外科

角田　明良　　中尾健太郎　　神山　剛一　　平塚　研之
成田　和広　　山崎　勝雄　　渡辺　　誠　　鈴木　直人
保田　尚邦　　草野　満夫

目的：リンパ節転移陰性の大腸癌患者の予後は概ね良好であるが，その成績内容には大きな較差がある．今回 TNM stage II（stage II）症例を対象として，検索リンパ節数の遠隔成績に与える影響を検討した．**方法**：1981 年から 2000 年までに経験した大腸癌症例のデータベースより stage II・III 症例を抽出した．生存率の比較は Kaplan-Meier 法と Log-rank test を用い，多変量解析は Cox regression model を適用した．**結果**：stage II 229 例と stage III 204 例が解析の対象となった．stage II 症例の検索リンパ節数は，年齢（P＝0.0035），緊急手術の有無（P＝0.0010），および癌占居部位（P＝0.0030）に影響を受けた．同様に stage III 症例では，性（P＝0.0108），深達度（P＝0.0080）に影響を受けた．stage II 症例では検索リンパ節数の減少により Hazard 比が増大したが，stage III 症例では増大しなかった．**考察**：stage II 症例の遠隔成績は検索リンパ節数に依存した．検索リンパ節数の少ない stage II 症例は，補助化学療法の適応になる可能性がある．

緒　　言

遠隔転移のない大腸癌患者の予後を予測する最大の因子は，所属リンパ節転移の有無である[1)2)]．また，リンパ節転移の有無が補助化学療法の適応の最も重要な指標である[3)]．リンパ節転移陰性の TNM stage II（stage II）症例は，リンパ節陽性の TNM stage III（stage III）症例と比較して遠隔成績は良好であり，5 年生存率は 13～30% 高いが，一方で stage II 症例全体の 20～40% は術後再発をきたし予後不良である[4)～6)]．この原因の一つに，検索リンパ節数が不十分なことによる under-staging の危険性がある[5)]．すなわち，切除標本にはリンパ節が少なからず存在するのに，摘出されたリンパ節数が少ないために，本来ならば stage III と評価されるべき症例が stage II と過小評価される危険性がある．本研究の目的は，stage II 症例を対象として，検索リンパ節数が予後に影響するか否か明らかにすることである．

対象と方法

1981 年 1 月から 2000 年 12 月までに教室で経験した初発大腸癌切除症例は 1,276 例である．うち，家族性大腸腺腫症，遺伝性非ポリポージス性大腸癌，炎症性腸疾患，術死，直腸癌に対する術前放射線照射例，同・異時性の大腸多発進行癌ならびに他臓器重複癌を除外し，根治度 A または B の手術が行われた stage II 症例を対象とした．臨床病理学的因子は大腸癌症例のデータベースより抽出した．検討する臨床病理学的因子は，年齢，性，癌占居部位（右側結腸（C～T の中央），左側結腸（T の中央～S），直腸），組織分化度（well，mod，その他（por，sig，muc）），深達度（T1，T2，T3，T4），検索リンパ節数，術前 CEA 値，緊急手術の有無，および予後である．また，stage II 症例における補助化学療法の有無を調査した．切除標本よりのリンパ節の摘出は外科医により行われ，転移の評価は病理医により HE 染色標本で行われた．予後は 2005 年 5 月の時点のデータであ

＜2005 年 11 月 30 日受理＞別刷請求先：角田　明良
〒142-8666　品川区旗の台1―5―8　昭和大学一般・消化器外科

Table 1 Clinical data

	Stage II	Stage III	*P* value
Age (years)			0.222
≦67	117 (51%)	116 (57%)	
≧68	112 (49%)	86 (43%)	
Gender			0.695
Male	140 (61%)	120 (59%)	
Female	89 (39%)	84 (41%)	
Tumor site			0.110
Right colon	63 (27%)	49 (24%)	
Left colon	84 (37%)	61 (30%)	
Rectum	82 (36%)	94 (46%)	
Tumor differentiation			0.052
Well	120 (52%)	87 (43%)	
Mod	94 (41%)	93 (45%)	
Others (por, sig, muc)	15 (7%)	24 (12%)	
Depth of tumor invasion			
T1	0	5	
T2	0	7	
T3	119	66	
T4	110	126	
Urgent surgery			0.029
No	210 (92%)	198 (97%)	
Yes	19 (8%)	6 (3%)	
CEA examined preoperatively* (ng/ml)			0.165
<5	117 (62%)	76 (49%)	
≧5	72 (38%)	79 (51%)	
Mean no. of lymph nodes examined ± SD	18.0 ± 12.8	16.4 ± 10.7	0.073
5-year survival	78.4 %	56.6%	<0.0001

SD, standard deviation

*Not examined 40 cases in stage II and 49 cases in stage III

る．対照として同時期に経験した同条件のstage III症例で同様の検討を行った．

データの解析ソフトにはStat View 5.0 softwareを用いた．統計学的検定は，連続変数にはStudent-t検定または一元配置分散分析（ANOVA）を，カテゴリー変数にはχ^2検定を用いた．生存率の比較にはKaplan-Meier法を用い，Log rank testで有意差検定を行った．予後予測因子の検出には生存率の比較で有意差の得られた因子を共変数とし，Cox regression modelを適用した．検索リンパ節数の表記値はmean ± standard deviation（SD）を用いた．危険率0.05未満を有意差ありとした．なお，文献検索は，Pub Medを用い，1950年から2005年6月までの発表論文を対象にした．使用したキーワードは「colorectal cancer」，「survival」，「lymph node assessment」の3語である．

結　果

対象となるstage II，III症例の患者数はおのおの270例，255例であったが，検索リンパ節数の不明例が，おのおの20例，22例，追跡不能例がおのおの21例，29例認められたため，これらを除くstage II 229例，stage III 204例を解析の対象とした．

臨床病理学的背景，検索リンパ節数，ならびに生存率を**Table 1**に示す．stage II，III症例の検索リンパ節総数はおのおの3,700個（平均18.0個），3,194個（平均16.4個），合計6,894個（平均17.5個）で，stage IIとIIIの間に有意の差は認められなかった．リンパ節転移陽性率数は7.7%（529/6,894）であった．緊急手術例はstage IIで有意に多かった．5年生存率はstage IIで有意に高率であった．

stage III症例では深達度でT1，T2例がおのおの5，7例含まれていた．また，組織分化度ではstage II症例と比較してwell，mod以外のものが比較的高頻度であった．大腸癌取扱い規約[7]の第1群のみに転移を認めた症例が126例，第2，3群リンパ節に転移を認めた症例が78例であった．教室における補助化学療法の絶対適応はstage III症例であるが，stage II症例については主治医の判断に任せられていたため，結果として146例（64%）に6か月以上の補助化学療法が行われていた．

検索リンパ節数の分布を**Fig. 1**に示す．検索リンパ節数に影響を与える因子の単変量解析を**Table 2**に示す．stage II症例の検索リンパ節数は68歳以上，緊急手術，左側結腸でおのおの有意に少数であった．性，深達度，組織分化度別の検索リンパ節には有意の差は認められなかった．また，stage III症例の検索リンパ節数は男性，T3で有意に少なかったが，年齢，癌占居部位，組織分化度別では有意の差は認められなかった．stage II症例の検索リンパ節総数3,700個のうち第1，2，3，4群のリンパ節個数はおのおの1,259個（34%），

Fig. 1　Percentage distribution of the number of lymph nodes examined according to stage

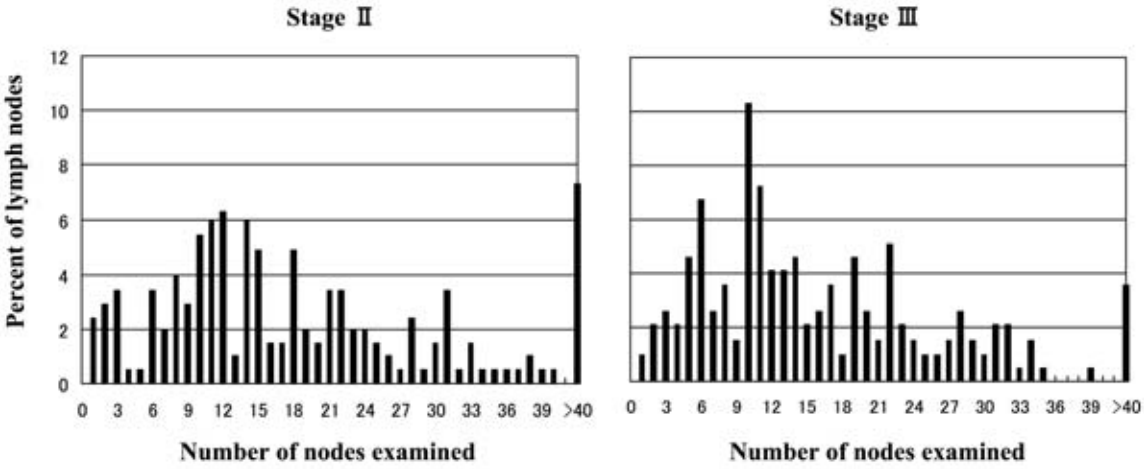

Table 2　Univariate analysis of factors affecting lymph node assessment in 229 TNM stage II and 204 stage III colorectal cancer

	Stage II		Stage III	
	Number of lymph nodes examined (mean ± standard deviation)	P value	Number of lymph nodes examined (mean ± standard deviation)	P value
Age (years)				
≦ 67	21.1 ± 12.9	0.004	16.2 ± 10.1	0.885
≧ 68	15.9 ± 11.9		14.8 ± 10.3	
Gender				
Male	18.7 ± 14.9	0.828	14.8 ± 10.3	0.011
Female	18.3 ± 11.0		18.7 ± 10.7	
Tumor site				
Right colon	22.8 ± 14.9	0.003	19.1 ± 10.8	0.080
Left colon	15.5 ± 11.7		14.4 ± 11.1	
Rectum	18.0 ± 10.1		16.2 ± 10.1	
Tumor differentiation				
Well	18.1 ± 11.8	0.698	17.2 ± 11.4	0.550
Mod	18.6 ± 13.9		15.5 ± 11.4	
Others (por, sig, muc)	21.2 ± 11.8		16.8 ± 7.7	
Depth of tumor invasion				
T3	18.6 ± 13.7	0.947	13.9 ± 9.9 (T1, T2, T3)	0.009
T4	18.4 ± 11.5		18.0 ± 10.8	
Urgent surgery				
No	19.2 ± 12.7	0.010	16.2 ± 10.6	0.289
Yes	10.4 ± 7.8		21.4 ± 12.6	
CEA (ng/ml)				
< 5	17.4 ± 10.1	0.132	17.7 ± 12.1	0.161
≧ 5	20.4 ± 14.7		15.0 ± 8.4	

1,159 個（31％），444 個（12％），840 個（23％）であった．

術後追跡期間の中央値は stage II，III 症例でおのおの 72 か月，54 か月であった．この差異は 2

Table 3 Kaplam-Meier 5-year survival estimates by clonicopathological variables in 229 TNM stage II patients

Variables	5-year survival (%) ±SEM	*P* value*
Age (years)		0.964
≦67	76.6±4.0	
≧68	79.3±3.9	
Gender		0.017
Male	79.9±3.8	
Female	84.4±4.0	
Tumor site		0.037
Right colon	86.7±4.4	
Left colon	78.2±4.7	
Rectum	71.1±5.1	
Tumor differentiation		0.023
Well	82.3±3.6	
Mod	74.3±4.6	
Others (por, sig, muc)	66.0±12.4	
Depth of tumor invasion		0.019
T3	84.6±3.5	
T4	69.6±4.5	
Urgent surgery		0.001
No	81.0±2.8	
Yes	47.6±12.1	
CEA (ng/ml)		0.165
＜5	83.1±3.9	
≧5	71.5±6.1	
Adjuvant chemotherapy		0.47
No	74.8±4.9	
Yes	79.5±3.4	
Number of lymph nodes examined		0.012
≦11	69.0±5.8	
≧12	80.8±3.5	

SEM, standard error of the mean
* Log rank test

群間の予後の差異によるものである.

stage II 症例229例で Kaplan-Meier 法を用い，生存率を比較すると，5年生存率は性，癌占居部位，組織分化度，深達度，緊急手術の有無，検索リンパ節数，で有意に影響をうけた(**Table 3**)．6か月以上の補助化学療法の有無では生存率に有意の差はみられなかった. 検索リンパ節数が11個以下の症例は12個以上の症例と比較して, 生存率は有意に不良であった(P＝0.012)(**Fig. 2**)．これを検索リンパ節数が10個以下の症例と11個以上の症例に2分して生存曲線を比較すると，両群間に有意の差は認められなかった(P＝0.052)．また，検索リンパ節数12個以下の症例と13個以上の症例に2分して比較すると両群間に有意の差が認められたが(P＝0.027)，危険率は11個以下と12個以上で2分した場合の値より低値ではなかった.

予後予測因子を Cox regression model で解析した結果を**Table 4**に示す. 予後を予測する因子としては，癌占居部位とともに，検索リンパ節数が抽出された．また，6か月以上の補助化学療法を行っていない stage II 症例83例を対象に, 同様の検討を行ったが，解析例が少ないためか，検索リンパ節数を含めて有意な予後予測因子は抽出されなかった.

stage III 症例204例で生存率を比較すると，5年生存率は検索リンパ節数には有意に影響されなかった(P＝0.099)．Cox regression model で予後予測因子を解析すると，転移リンパ節数(4 vs 1–3)(HR＝1.642，P＝0.038)が抽出された.

stage III 症例の5年生存率(56.6%)は stage II 症例全体(78.4%)，ならびに検索リンパ節数12個以上の stage II 症例(80.8%)，検索リンパ節数11個以下の stage II 症例(68.5%)より有意に不良であった．しかし，転移リンパ節数が3個以下の stage III 症例の5年生存率(61.6%)は検索リンパ節数11個以下の stage II 症例と近似していた.

考　察

本研究では，癌占居部位とともに検索リンパ節数が stage II 大腸癌症例の独立した予後予測因子であることが明らかになった.

検索リンパ節数は，腸管および所属リンパ節を含めた標本の切除量，病理診断に供される摘出リンパ節数，そして実際に存在するリンパ節数に左右される.

教室では腸管および所属リンパ節を含めた標本の切除量は，腸軸方向が D2, 中枢方向が D2–3 を基本術式としており，これは癌占居部位に規定される．リンパ節転移陰性と診断された症例は，陽性と診断された症例より検索リンパ節数が有意に少ないと報告されているが[8)9)]，本研究では stage II，III 間で，その数に有意の差は認められなかった．したがって，本研究で検索リンパ節数が予後に影響を与えた主要な因子は，手術による切除量

Fig. 2　Cumulative survival of TNM stage II patients according to the number of lymph nodes examined

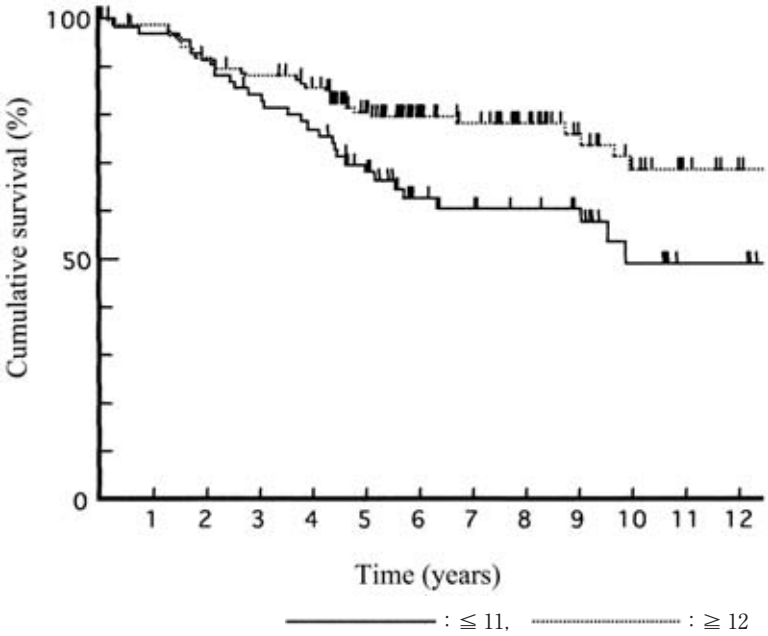

Table 4　Multiple analysis（Cox regression model）of prognostic factors

Prognostic factor	Hazard ratio	95% Confidence interval	*P* value
Gender（Male vs. Female）	1.577	0.854－2.907	0.146
Tumor site（Rectum vs. Colon）	2.020	1.089－3.745	0.026
Tumor differentiation（Others vs. Well and Mod）	2.661	0.977－7.251	0.056
Depth of tumor invasion（T4 vs. T3）	1.328	0.738－2.392	0.344
Urgent surgery（Yes vs. No）	2.188	0.878－5.464	0.093
No. of lymph nodes examined（≦ 11 vs. ≧ 12）	2.207	1.284－3.792	0.004

の多寡によるものとは考えにくい．ただし，stage II 症例の緊急手術例では検索リンパ節数が有意に少なく，切除量が少なかった可能性は否定できない．従来の報告では，検索リンパ節数は癌の占居部位に依存するとされており[5)10)]，一般に右側結腸癌は左側結腸癌より腸間膜切除量が大きいため，検索リンパ節数は多い．

病理診断に供されるリンパ節数に関しては，切除標本からのリンパ節の摘出が十分に行われない可能性がある．これについては fat clearance 法により摘出リンパ節数が増加するとされている[11)12)]．教室では特別な方法を用いず，切除標本からリンパ節を摘出しているが，その摘出数は平均 17.5 個と欧米の報告の平均 9.8 個[10)]や中央値 12 個[13)]と比べて多いが，摘出リンパ節数が 8 個以下の症例の頻度が 20%（88/433）あることを考慮すると一部の症例で摘出リンパ節数が不十分である可能性は否定できない．

実際に存在するリンパ節数が，癌と宿主間の生物学的特性を反映する可能性がある．悪性度の大きい癌では宿主の免疫反応が低下しうるし，またリンパ節数が少ない宿主は免疫反応が低下している可能性がある[5)]．すなわち，リンパ節の大きさや組織像は免疫反応に左右される．脆弱な免疫反応

はリンパ節の減少につながり，不十分な免疫反応は予後の悪化につながる可能性がある．本研究でstage II，III間で検索リンパ節数に影響を及ぼす因子が異なっていたが，これはSarliら[6]が指摘しているように宿主の免疫反応がまちまちであることも影響していると考えられる．以上より，本研究で検索リンパ節数に影響する因子としては，摘出リンパ節数と実際に存在するリンパ節数の二つが考えられる．

検索リンパ節数が少ないstage II症例の遠隔成績が不良であることは従来より報告されている．Caplinら[5]は検索リンパ節数が6個以下の場合に，またSarliら[6]は9個以下の場合に，おのおの遠隔成績が不良になると報告している．これは多数のリンパ節を検索することにより，少数のリンパ節の検索では転移が偽陰性になりうる症例が陽性に転じるため（understaginig）と考えられている[14]．すなわち，リンパ節検索数の少ないstage II症例の中にstage IIIが含まれている可能性がある．本研究でもstage II症例の検索リンパ節数が少ない場合に遠隔成績が不良であったが，その理由として生物学的特性は否定できないものの，understaginigによる可能性が高いと考えるのが妥当と思われる．

一方，大腸癌の病期を決定するのに必要な検索リンパ節数は12～17個と報告されている[8)9)11)14]．The Working Party Report to the World Congress of Gastroenterology（Sydney，Australia，1990）[15]によれば，最低12個のリンパ節を検索することを推奨している．そしてこれは米国の大腸癌治療ガイドライン[16]にも適用されている．本研究でも検索リンパ節数が11個以下では12個以上と比較して遠隔成績が不良であったことより，上記ガイドラインを支持する結果となったが，本邦で再検討する必要があると思われる．

最近stage II症例が補助化学療法研究の対象となり，その遠隔成績が改善したとする報告がある[17)18]．しかし，stage II症例の遠隔成績が検索リンパ節数によって影響をうけるのであれば，stage IIを対象とする化学療法の研究は検索リンパ節数によって層別化する必要があると思われる．本研究では，検索リンパ節数11個以下のstage II症例と，3個以下のリンパ節転移陽性のstage III症例の遠隔成績は類似しており，前者は化学療法の対象になる可能性がある．しかし，本研究はretrospective studyであり，実際にはstage II症例の過半数で補助化学療法が行われていたこともあり，慎重に解釈する必要がある．今後，補助化学療法を行わないstage II症例を対象とした，検索リンパ節数の遠隔成績に与える影響のprospective studyが望まれる．

本研究ではstage II症例の予後予測因子として，癌占居部位が抽出された．大腸癌全国登録報告によると，stage II症例の比較では直腸癌は結腸癌より5年生存率で6ポイント低率である[4]．欧米では術前放射線照射が，局所再発の低下と遠隔成績の改善を認める[19]として広く行われているが，最近本邦でも術後化学療法で無再発生存率に有意の改善をみたと報告されている[20]．stage II直腸癌は補助化学療法の適応になりうると思われるが，今後のさらなる研究が待たれる．

文　献

1）Dukes CE, Bussey HJR：The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Br J Surg **12**：309—320, 1958

2）Chapuis PM, Dent OF, Fisher R et al：A Multivariate analysis of clinical and pathologic variables in prognosis after resection of large bowel cancer. Br J Surg **72**：698—702, 1985

3）Moeriel CG：Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med **330**：1136—1142, 1994

4）固武健二郎，小山端夫，本荘　哲：大腸癌全国登録報告—1979-93年登録例の概要—．厚労省がん研究助成金（9-1）報告書．2004，p41—48

5）Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT et al：For patients with Dukes'B（TNM stage II）colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. Cancer **83**：666—672, 1998

6）Sarli L, Bader G, Iusco D et al：Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. Eur J Cancer **41**：272—279, 2005

7）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

8）Wong HJ, Severino R, Honrebier MB et al：Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. J Clin Oncol **17**：2896—

2900, 1999
9) Tapper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D et al：Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol **19**：157—163, 2001
10) Goldstein NS, Sanford W, Coffey M et al：Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be removed. Am J Clin Pathol **106**：209—216, 1996
11) Scott KWM, Grace RH：Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. Br J Surg **76**：1165—1167, 1989
12) Hida J, Mori N, Kudo R et al：Metastases from carcinoma of the colon and rectum detected in small lymph nodes by the clearing method. J Am Coll Surg **178**：223—228, 1994
13) Cianchi F, Palomba A, Boddi V et al：Lymph nodes recovery from colorectal tumor specimens：recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. World J Surg **26**：384—389, 2002
14) Swanson RS, Compton CC, Stewart AK et al：The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol **10**：65—71, 2003
15) Fielding LP, Arsenault PA, Chapnis PH et al：Clinicopathologic staging for colorectal cancer；an international documentation system (IDS), and an international comprehensive anatomical terminology (ICAT). J Gastroenterol Hepatol **6**：325—344, 1991
16) Nelson H, Pectrelli N, Carlin A et al：Guidelines 2000 for colon and rectal surgery. J Natl Cancer Inst **93**：583—596, 2001
17) Mamounas E, Wieand S, Wolmark N et al：Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer：results from four national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). J Clin Oncol **17**：1349—1355, 1999
18) Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al：Pooled analysis of fluorouracil-based sdjuvant therapy for stage II and stage III colon cancer：Who benefits and by how much ? J Clin Oncol **22**：1797—1806, 2004
19) Swedish rectal cancer trial：Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. N Engl J Med **336**：980—987, 1997
20) Meta-analysis group of the Japanese society for cancer of the colon and rectum and meta-analysis group in cancer：Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer：5-year results from three randomized trials. J Clin Oncol **22**：489—492, 2004

Number of Lymph Nodes Examined and Prognosis of TNM Stage II Colorectal Cancer

Akira Tsunoda, Kentaro Nakao, Goichi Kamiyama, Kenshi Hiratsuka,
Kazuhiro Narita, Katsuo Yamazaki, Makoto Watanabe, Naoto Suzuki,
Naokuni Yasuda and Mitsuo Kusano
Department of General and Gastroenterology, Showa University School of Medicine

Purpose：The diagnosis of lymph-node-negative colorectal cancer should imply a good prognosis, but the outcome for TNM stage II patients remains spotty. We determined whether the number of lymph nodes found affects this prognosis. **Materials and Methods**：Data on TNM stage II or III patients who underwent surgery for colorectal cancer between 1981 and 2000 was taken from a database and surgery compared using Kaplan-Meier curves and the log-rank test. Multivariate analysis was conducted using a Cox regression model. **Results**：We analyzed 229 TNM stage II cases and, for comparison, 204 stage III cases. Lymph node retrieval in stage II cases was affected by patient age（P＝0.0035), emergency operation（P＝0.0010), and tumor site（P＝0.0030). In stage III cases, lymph node retrieval was affected by gender（P＝0.0108）and invasion depth（P＝0.0085). Decreased lymph node detection was associated with an increased hazard ratio among 229 TNM stage II patients. Five-year survival for patients with stage III tumors with only 1–3 positive lymph nodes（61.6％）was similar to that of patients with stage II tumors who had 11 or fewer lymph nodes（68.5％). **Conclusions**：The prognosis of TNM stage II colorectal cancer depends on the number of lymph nodes found and, presumably those with stage II tumors and only a few nodes found routinely be provided postoperative chemotherapy.

Key words：colorectal cancer, survival, prognosis, lymph node assessment, staging

〔Jpn J Gastroenterol Surg 39：536—543, 2006〕

Reprint requests：Akira Tsunoda　Department of General and Gastroenterological Surgery, Showa University School of Medicine
1–5–8 Hatanodai, Shinagawa-ku, 142–8666 JAPAN

Accepted：November 30, 2005

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