

原 著

大腸癌治癒切除後の再発危険因子に関する検討

東京女子医科大学 第二病院 外科 (指導: 梶原哲郎教授)

カトウ	ヒロユキ	ハガ	シュンスケ	タカハシ	ナオキ	エンドウ	シュンゴ
加藤	博之	・芳賀	駿介	・高橋	直樹	・遠藤	俊吾
ヨシマツ	カズヒコ	ハシモト	マサヒコ	イシバシケイイチロウ	ヨコミゾ	ハジメ	
吉松	和彦	・橋本	雅彦	・石橋敬一郎	・横溝	肇	
ウメハラ	アリヒロ	クマザワ	ケンイチ	オガワ	ケンジ	カジワラ	テツロウ
梅原	有弘	・熊沢	健一	・小川	健治	・梶原	哲郎

(受付 平成9年4月3日)

**Evaluation of Risk Factors in Relation to Recurrence Rate after
Curative Resection of Colorectal Cancer**

**Hiroyuki KATO, Shunsuke HAGA, Naoki TAKAHASHI, Shungo ENDO,
Kazuhiko YOSHIMATSU, Masahiko HASHIMOTO, Keiichiro ISHIBASHI,
Hajime YOKOMIZO, Arihiro UMEHARA, Kenichi KUMAZAWA,
Kenji OGAWA and Tetsuro KAJIWARA**

Department of Surgery (Director: Prof. Tetsuro KAJIWARA)
Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

We evaluated risk factors of recurrence after curative resection of colorectal cancer. Three hundred twenty-one cases resected curatively were investigated. The recurrence rate of all cases was 19.6% (63/321). Four factors (depth of invasion, lymph node metastasis, lymphatic invasion, and preoperative CEA level) were significantly related to the recurrence. The recurrence rates of the patients who have each risk factor were respectively 28.8% (deeper than se or a_2), 40.0% (n_2 or n_3), 35.7% (ly_2 or ly_3) and 40.5% (CEA > 5.0 ng/ml). Cases having either factor recurred in 29.5%, and consist of 82.5% of all recurrent cases. On the other hand, cases having two risk factors recurred in 37.1%, and consist of 42.8% of all the cases. The disease free survivals were poorer in proportion to the number of risk factors. It is important that we carefully follow those cases having some of the four risk factors.

緒 言

進行大腸癌の手術治療として最も重要なことは、治癒切除を行うことであるが、たとえ治癒切除が行われても約20%が再発するとされている¹⁾。一般には予後は stage に相関するが、早い stage にもかかわらず再発するものや進行した stage でも再発のみられない例もあり、stage だけから個々の症例の予後を予測することは困難である。しかし、再発の危険性を知ることは手術後の治療計画を行う上だけでなく、患者、家族にとっても将来の生活設計において重要で、さらに詳し

い検討が必要である。そこで、今回手術時の臨床病理学的諸因子と再発の危険性との関連について検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は1980年から1992年までに当科で手術を施行した大腸癌治癒切除例321例である。男性160例、女性161例で平均年齢は62.3歳である。なお、同期間の大腸癌症例数は492例、切除症例数は458例であり、切除率は93.1%、治癒切除率は70.1%である。

2. 方法

治癒切除例321例を1995年末までに再発のみられた63例(19.6%)を再発群, 再発のみられなかった258例を非再発群に分類した。初発再発部位は肝16例, 局所14例, リンパ節9例, 腹膜6例などである(表1)。

表1 初発再発部位

初発再発部位	症例数	(%)
肝	16	(25.4)
局所	14	(22.2)
肺	13	(20.6)
リンパ節	9	(14.3)
腹膜	6	(9.5)
その他	5	(7.9)
計	63	(100)

年齢, 性, 術前血清 CEA 値, CA19-9値, 輸血量, 腫瘍径, 占居部位, 壁深達度, 組織型, 組織学的リンパ節転移 (n), リンパ管侵襲 (ly), 静脈侵襲 (v) の各臨床病理学的因子について再発群と非再発群間を比較検討し, 再発危険因子を導き出した。さらに各危険因子について再発率の差が大きくなるような境界値を設定した。また危険因子の因子数による累積健存率を検討した。他病死, 追跡不能例は打ち切りとした。なお, CEA, CA19-9は RIA 固相法で測定し(基準値はそれぞれ2.5および37ng/ml 以下), 群間の比較では対数値を用いた。なお対象症例の平均観察期間は1,539日, 中央値は1,204日である。

3. 統計学検討

統計学的検討には, t 検定および χ^2 検定を用い

表2 各因子と再発

		再発群	非再発群	p 値
年齢(歳)		61.8±11.5	62.4±11.6	n.s.
性別(例)	M	33	127	n.s.
	F	30	131	
CEA(log)		0.59±0.49	0.36±0.39	p<0.05
CA19-9(log)		1.36±0.65	1.24±0.46	n.s.
輸血量(ml)		237.2±110.8	191.5±162.5	n.s.
腫瘍径(cm)		5.2±2.2	4.8±2.6	n.s.
占居部位(例)	右側	18	76	n.s.
	左側	14	94	
	直腸	31	88	
壁深達度(例)	m, sm	0	17	p<0.05
	mp	2	40	
	ss, a ₁	25	112	
	se, a ₂	32	78	
	si, ai	4	11	
組織型(例)	高分化	35	177	n.s.
	中分化	19	64	
	低分化	9	17	
n(例)	n ₀	33	182	p<0.05
	n ₁	14	51	
	n ₂	10	24	
	n ₃	6	1	
ly(例)	ly ₀	10	81	p<0.05
	ly ₁	28	146	
	ly ₂	18	27	
	ly ₃	7	4	
v(例)	v ₀	18	112	n.s.
	v ₁	25	99	
	v ₂	13	47	
	v ₃	7	10	

た。累積健存率は Kaplan-Meier 法で算出し、検定には log-rank test を用い、危険率 0.05 未満をもって有意差とした。

結 果

1. 臨床病理学的諸因子と再発 (表 2)

各因子について再発群と非再発群で比較すると術前血清 CEA, 壁深達度, n, ly の 4 因子で両群に有意差をみた。術前血清 CEA の対数値で平均を算出すると再発群で有意に高値であり、壁深達度では、再発群に深部浸潤の症例が多かった。n および ly でも再発群に程度の進んだ症例が有意に多かった。

占居部位では直腸癌で再発例が他部位より多く、また v は高度であるほど再発率は高くなるが有意差はみられなかった。

2. 再発危険 4 因子

1) 術前血清 CEA

術前血清 CEA 値について各値で再発をみると 5.0ng/ml 未満と以上では再発率に有意な差を認め、5.0ng/ml 以上では 36.8% に再発がみられた (表 3)。

2) 壁深達度

癌の壁深達度が進むほど有意に再発が多くなるが、とくに se, a₂ 以上ではそれが著明であり再発

表 3 CEA と再発

CEA (ng/ml)	再発数/症例数(再発率%)	再発率(小計)
<2.5	23/177 (13.0)	15.0%
2.5 ≤, <5.0	15/76 (19.7)	
5.0 ≤, <10	10/32 (31.3)	36.8%
10 ≤, <20	7/19 (36.8)	
20 ≤, <40	5/11 (45.5)	
40 ≤	3/6 (50.0)	

表 4 組織学的壁深達度と再発

壁深達度	再発数/症例数(再発率%)	再発率(小計)
m	0/5 (0.0)	13.8%
sm	0/12 (0.0)	
mp	2/42 (4.8)	
ss, a ₁	25/137 (18.2)	
se, a ₂	32/110 (29.1)	28.8%
si, ai	4/15 (26.7)	

率は 28.8% であった (表 4)。

3) リンパ節転移

n (-), n₁ (+) の再発率は 16.8% であるが、n₂ (+) 以上では 39.0% で有意に高率であった (表 5)。

4) リンパ管侵襲

ly₀, ly₁ の再発率は 14.3% で、ly₂, ly₃ の再発率は 44.6% であり両者の間に有意差を認めた (表 6)。

3. 再発危険因子と再発

再発群と非再発群の比較で有意な差のみられた壁深達度 se, a₂ 以上, n₂ (+) 以上, ly₂ 以上, CEA 5.0ng/ml 以上は再発の危険因子と考えられた。これらの 4 因子について因子数と再発について検討した。

これら 4 因子のうち一つも陽性因子のない症例は 145 例で、再発は 11 例 (7.6%) であった。これに対し 1 因子のみ陽性因子をもつ症例は 106 例中 26 例 (24.5%), 2 因子以上の症例は 70 例中 26 例 (37.1%) でともに危険因子のない症例に比べて有意に再発例が多かった (表 7)。また、1 因子以上

表 5 リンパ節転移と再発

リンパ節転移	再発数/症例数(再発率%)	再発率(小計)
n(-)	33/215 (15.3)	16.8%
n ₁ (+)	14/65 (21.5)	
n ₂ (+)	10/34 (29.4)	39.0%
n ₃ (+)	6/7 (85.7)	

表 6 リンパ管侵襲と再発

リンパ管侵襲	再発数/症例数(再発率%)	再発率(小計)
ly ₀	10/91 (11.0)	14.3%
ly ₁	28/174 (16.1)	
ly ₂	18/45 (40.0)	44.6%
ly ₃	7/11 (63.6)	

表 7 陽性因子数と再発

	症例	再発(%)	再発/全再発
陽性因子なし	145	11 (7.6)	17.4%
1 因子陽性	106	26 (24.5)	41.3%
2 因子以上陽性	70	26 (37.1)	41.3%

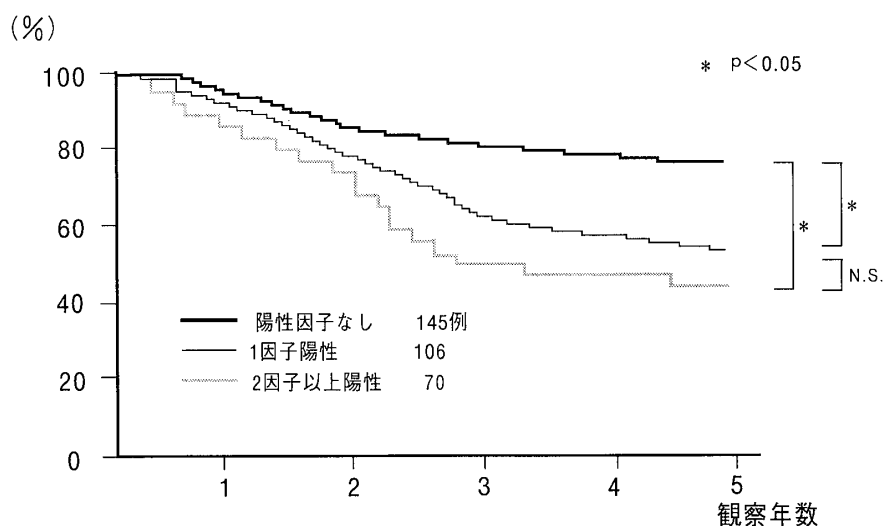


図 危険因子数と累積健存率

陽性因子のある症例のなかに全再発の82.6%の症例が含まれていた。

4. 再発危険因子と健存率 (図)

累積5年健存率をみると、4因子とも陰性例では78.8%、1因子陽性例では56.2%、2因子以上陽性例で45.0%であった。4因子陰性例と1因子陽性、2因子以上陽性例で有意差を認めた。しかし、1因子と2因子以上の間には有意差はみられなかった。

考 察

大腸癌は比較的予後良好な癌腫とされているが、治癒切除がなされてもその約20%が再発するとされ¹⁾、これは決して小さな数字ではない。近年、予後の判定の指標として分子生物学的手法により癌の悪性度を判定しようとする試みがなされ、癌抑制遺伝子の不活性化の有無などが有用であるとする報告が散見される²⁾³⁾。しかし、一般に広く用いられるにはいまだ特異性など解決しなければならないことも多々ある。そこで当科で経験された症例から再発に関与する因子を臨床病理学的事項から検討した。今回検討した治癒切除例の再発は19.6%で他の報告とほぼ同率であった。

臨床病理学的諸因子と予後との関係では大腸癌全国登録調査報告によると⁴⁾、5年生存率に相関する因子として局在部位、組織型、肉眼型、周径、最大径、壁深達度、リンパ節転移などが挙げられている。われわれの検討では再発に関しては術前

血清 CEA、壁深達度、n、ly の4因子が危険因子と考えられた。

局在部位では右側結腸が左側結腸に比べ、また直腸癌は結腸癌より予後が不良とされる⁵⁾。その要因として右側結腸癌は症状が出現しにくいこと、生物学的悪性度が高いこと、直腸の解剖学的特殊性などが挙げられている。われわれの検討では、癌の占居部位と再発の間で直腸癌では結腸癌よりも再発率は高かったが、左右の結腸癌の間では差はみられなかった。直腸癌では結腸癌よりも治癒切除後の再発に注意する必要があると考えられた。

大腸癌の組織型では、分化度が低いほどリンパ節転移の頻度が高く、治癒切除率も劣るため、予後が不良と言われている⁶⁾。われわれの治癒切除例の検討では低分化、中分化、高分化の順に再発率は高くなるが有意差が得られるまでには至らなかった。

腫瘍径についてみると、5年生存率に有意に相関する因子の一つに挙げられているが、これらが多変量解析した報告では腫瘍径は独立した再発危険因子とはならないという報告もある⁷⁾。われわれの検討も腫瘍径と再発の関連はみられなかった。腫瘍径が小さくても壁深達度の高度な例や癌の浸潤傾向の強い例も存在することから理解できると考えられる。

術前血清 CEA は、大腸癌の約50%で陽性とな

るが、再発時には80%程度の症例が陽性となる⁸⁾。術前血清 CEA は再発の発見の指標となるとされ、術後フォローアップには有用な因子である⁹⁾。術前血清 CEA が5.0ng/ml 以上の症例は未満の症例より有意に再発率が高く、再発の危険因子としても有用であると考えられた。血清 CEA は血行性転移例で高値となるとされていることから、手術時に微小な転移巣の存在が既にあるものと考えられた。

壁深達度は臨床的に広く用いられている stage 分類や Dukes の分類を規定する因子であり、予後と密接な関連があることが知られている⁷⁾。われわれの検討でも壁深達度が進むほど有意に再発が多くなり、se, a₂以上は再発の重要な危険因子であった。

壁深達度と同じくリンパ節転移も進行程度を規定する因子であるが、n₂ (+) 以上の再発率は39.0%であり、n₀, n₁ (+) の再発率16.8%と比較して有意に高率であった。

脈管侵襲は、予後と関係する因子とされており、多変量解析でも脈管侵襲陽性例は予後不良であるとされている¹⁰⁾。ly 因子と v 因子では報告により差はあるが、自験例では ly 因子に再発との関係がみられた。

大腸癌治癒切除後の再発危険率を把握することは、再発予防の観点からも重要である。再発の危険因子を設定し、因子数をみることで再発の危険率が予測できると考えられた。危険因子のない症例では7.6%の再発であるのに対し、2 因子以上の症例では37.1%であり、健存率でも有意差を認めた。2 因子以上の症例は、特に再発予防の必要性が高い症例と考えられる。また 1 因子以上陽性因子のある症例のなかに全再発の82.6%の症例が網羅され、術後のフォローアップにも役に立つ情報と考えられた。

結 論

大腸癌治癒切除術後の再発危険因子として術前血清 CEA > 5.0ng/ml, se, a₂以上の壁深達度, n₂以上のリンパ節転移, ly₂以上のリンパ管侵襲が考えられ、これらの因子を含む症例は特に再発に留意し、嚴重な術後の経過観察と再発予防が重要である。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：全国大腸癌登録報告 第5号。1990
- 2) Hamelin R, Laurent-Puig P, Olschwans S et al: Association of p53 mutation with short survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 106: 42-48, 1994
- 3) 中村利夫, 馬場正三: 大腸癌における p53発現および DNA ploidy pattern と予後の関係. *Oncologia* 26: 31-35, 1993
- 4) 大腸癌研究会編：全国大腸癌登録報告 第3号。1988
- 5) 芳賀駿介, 遠藤俊吾, 加藤博之ほか: 右側・左側結腸癌の臨床病理学的差異についての検討. *東女医大誌* 66: 695-699, 1996
- 6) 八田昌樹, 泉本源太郎, 久保隆一ほか: 癌の病理学的性状と組織反応からみた大腸癌のリンパ節転移に関する研究. *日本大腸肛門病会誌* 40: 1-7, 1987
- 7) 綿谷正弘, 喜多岡雅典, 黒田幸作ほか: 直腸・結腸癌の予後因子. *癌と化療* 22: 1129-1134, 1995
- 8) 芳賀駿介, 高橋直樹, 加藤博之ほか: 大腸癌における再発予知としての血清 CEA の有用性. *東女医大誌* 60: 55-58, 1990
- 9) Wanebo HJ, Stearns M, Schwartz MK: Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 188: 481-493, 1978
- 10) Wiggers T, Arends JW, Schutte B et al: A multivariate analysis of pathologic prognostic indicator in large bowel cancer. *Cancer* 61: 386-395, 1988