

IV. 研究成果の刊行物・別刷

第5章

ガイドライン

大腸癌治療ガイドライン—作成委員の立場から—

要旨

大腸癌の治療指針を示すことで大腸癌の医療水準を底上げし、治療成績の向上に資することを第一義的な目的として、大腸癌研究会は『大腸癌治療ガイドライン（医師用）』の初版を2005年に発行した。癌の進行度に応じた治療方針と具体的な治療法が、内視鏡治療、手術治療、化学療法、放射線療法、緩和医療に分けて記載されている。今後は、ガイドライン策定の効果を検証しながら、大腸癌治療の進歩に合わせて改訂を重ねてゆく必要がある。

はじめに

我が国の大腸癌の罹患と死亡は増加の一途をたどっている。癌征圧には1次・2次予防が不可欠であり、中長期的対策としては「健康日本21」のような行政の取り組みも必要であるが、医療の現場においては癌医療水準を高めて治癒率の向上を図ることが急務である。先般の厚労省による『癌医療水準均てん化推進に関する検討会』では、我が国の癌医療水準には格差が存在するとしうえて、医療の均てん化対策の1つとして診療ガイドラインを策定し普及を図ることが提言された。このような状況の中で、大腸癌研究会は2005年7月に大腸癌治療ガイドラインを上梓した¹⁾。

本ガイドラインは、①大腸癌の標準的な治療方針を示すこと、②治療の施設間格差をなくすこと、③過剰医療、過小医療をなくすこと、④医師・患者の相互理解を深めることを目的とするもので、大腸癌治療成績の向上、医療資源の適正利用、患者利益の増大に資することが期待される。大腸癌治療にかかわる診療各科の専門医からなるガイドライン作成委員会が、研究会の各種プロジェクト研究の成果や国内外の文献をレビューして草案を起草し、評価委員会のコンセンサ

● キーワード

大腸癌治療
ガイドライン
大腸癌の治療方針
大腸癌研究会

スのもとに編纂され、研究会世話人会の承認を得て発行された。対象は大腸癌の診療に従事する医師を想定している。医師の意思決定プロセスには、知識、経験、技術に基づく裁量、職業倫理、患者側因子などの要因が作用する。本ガイドラインは、そのような意思決定の根拠として医師を支援することを目指しているが、医師の裁量を規制するものではない。

大腸癌の特徴と治療法

大腸癌は外科的治療による治癒率が高い。切除可能なものは原則的に外科的治療の適応である。大腸癌は、M癌には転移が起らないという特性がある。M癌が内視鏡治療の良い適応となる所以である。また、大腸癌は、高度進行癌であっても外科的治療が奏効する確率が高いこともほかの消化器癌にない特徴である。ガイドラインには、血行性転移と再発癌が項立てして記載され、再発を効率的に発見し治療するための術後サーベイランスについても具体的なスケジュールが提案されている。

外科的治療の有効性が高い反面、化学療法には概して抵抗性である。しかし、現在は新規抗がん剤や新しい多剤併用療法の有効性を示すエビデンスが大腸癌治療のパラダイムを変えつつあり、化学療法は不可欠な治療手段となった。放射線療法は、欧米では直腸癌の手術補助療法として繁用されているが、我が国では切除不能癌に対する緩和的治療の目的に限って使用されることが多い。直腸癌の手術治療成績が欧米よりも良好なこと、放射線治療の人的・物的インフラ整備が十分でないこと、手術補助療法としての有効性と安全性のエビデンスが十分に確認されていないことが主な理由である。

Stage 0 ～ III大腸癌の治療方針

1. 内視鏡治療

1) 内視鏡治療の適応

内視鏡治療の適応の原則は、リンパ節転移の可能性がほとんどなく、腫瘍が一括切除できるものである。具体的には、M癌、SM 軽度浸潤癌で大きさ2 cm 未満の病変である。2 cm はポリペクトミーとスネア EMR で安全に一括切除できる限界である。m癌であることの確実

性が高ければ分割切除も許容されるが、分割切除では不完全切除率が高いことを念頭に置いて対処する必要がある。切開剥離法 (ESD)、吸引キャップ法 (EMRC) は、病変の部位、大きさ、肉眼型などの腫瘍側因子だけでなく、術者の経験や技量を十分に考慮して実施すべき手技である。

2) sm 癌の外科的追加腸切除の適応基準

プロジェクト研究の成果を踏まえて、大腸癌取扱い規約 (以下、取扱い規約)²⁾ の適応基準のうち「断端近傍までの massive な癌浸潤」という曖昧な表現を、「sm 浸潤度 1,000 μm 以上」、「sm 断端陽性」と明確に定義した。sm 浸潤度の計測法も有茎性、粘膜筋板の同定可能例、同定不能例に分けて具体的に記載し、「sm 断端陽性」を sm 切除断端に癌の露出がなくとも、癌の先進部から切除断端までの距離が 500 μm 未満のものと規定した。本基準のもとに経験を重ね、転移リスク要因をさらに特定してゆくことが望まれる。

2. 手術療法

取扱い規約は癌の進展を客観的に記述するための分類法であるという側面は国際対がん連合 (UICC) の TNM 分類と軌を一にしているが、例えば上述の sm 癌の追加腸切除基準や「リンパ節郭清度 (D)」、「手術の根治度」などで治療法を黙示的に規定している点で理念を異にしている。このように、治療の標準化も想定して作成された取扱い規約は、我が国の多くの外科医のコンセンサスを得ながら、標準手術の普及に大きく貢献してきた。ガイドラインの手術治療に関する記載が比較的簡潔であるのは、取扱い規約の存在によるところが大きい。

端的に言えば、大腸癌手術は「リンパ節郭清度」で表現できる。リンパ節郭清度によって必然的に血管および腸管の切除範囲が決まるからである。そのリンパ節郭清度は臨床的病期 (Stage) に規定される。Stage II, III の標準術式は D₃ 郭清を伴う腸切除である。D₃ 郭清の必要性は、固有筋層を越えて浸潤する癌の第 2 群リンパ節転移率は 15.3%、第 3 群は 4.2% に及ぶというデータにも裏付けられている。一方、Stage 0 (M 癌) にはリンパ節郭清の必要はなく (D₀)、Stage I は D₂ 郭清でよい。しかし、肉眼的な深達度診断の精度には限界があることに加えて、中下部直腸癌を除けば、郭清度を高めることで付加される手術侵襲と機能障害への影響は軽微であることから、根治性

を確保するために、Stage 0 に D₁ 郭清を、Stage I の MP 癌に D₃ 郭清を行ってもよい。

結腸癌では、原則的に口側・肛門側とも腫瘍から 10 cm 離れた部位までの腸管を切除すれば十分である。腫瘍から 10 cm 以上離れた腸管傍リンパ節への転移頻度は極めて低く、そのような転移例の予後は極めて不良であることが知られているからである。ただし、腫瘍と支配血管の解剖学的位置関係によってはこの原則があてはまらないことがある。詳細は改訂中の新しい取扱い規約に収載される予定である。

直腸の肛門側切除範囲は肛門機能温存の可否に直結する。直腸 S 状部 (Rs) 癌と上部直腸癌では 3 cm、下部直腸癌では 2 cm を越える直腸腸間膜内への癌進展はまれであることが知られており、この範囲の直腸腸間膜の切除で根治性が保たれる。しかし、より縮小した切除で根治性が得られるものや、例外的ながらもこの範囲を越えて進展する癌もある。術前・術中診断および根治性と機能温存のバランスを個々の症例について検討し、切除範囲を決めることが肝要である。

側方郭清の適応の原則は、腫瘍下縁が腹膜反転部以下にあり、かつ固有筋層を越えて浸潤する直腸癌である。プロジェクト研究によれば、そのような症例の側方転移率は約 20% であり、側方郭清は局所再発リスクを半減し、生存率の改善に寄与することが示されている。現在、側方郭清効果の普遍性を確認するための臨床試験が進行中である。

全国登録参加施設において治癒切除が行われた大腸癌の 5 年生存率は 81.3% と良好であり (1991 ~ 1994 年度症例)、根治性を追求した大腸癌標準手術の成績はおおむね限界点に到達したと考えられる。根治性を損なわず、低侵襲で機能障害の少ない手術療法の確立が課題である。低侵襲性を特長とする腹腔鏡手術は Stage 0 ~ I の結腸癌または Rs 癌が良い適応である。Stage II, III に対する適応の可否は臨床試験で検討中である。

Stage IV 大腸癌の治療方針

全国登録によれば、同時性遠隔転移の有病率は、肝 10.7%、腹膜 5.0%、肺 1.6%、その他の部位 0.9% (1995 ~ 1998 年度症例)、Stage IV の 5 年生存率は 13.2% であった (1991 ~ 1994 年度症例)。Stage IV にも治癒可能なものがあることを念頭に置いて、切除可能な

場合は完全切除を考慮すべきである。切除不能な場合でも、化学療法、放射線療法などが奏効して、生存期間が延長し、QOL が改善するものがある。原発巣による出血、狭窄などの症状があれば、腸切除、バイパス、腸瘻造設などの緩和的手術で症状緩和を図る。原発巣の症状が乏しい場合は、切除以外の方法で対処することを原則とするが、状況によっては腫瘍の減量を目的とした原発巣切除を行い化学療法や放射線療法に委ねるといった選択肢もある。

血行性転移の治療方針

肝または肺転移切除後の5年生存率は20～60%までさまざまに報告されている。肝・肺切除の適応の原則は、① 原発巣が制御されていること、② 転移巣を遺残なく切除できること、③ 他臓器転移がないか制御可能なこと、④ 切除臓器機能が十分に保たれることである。ただし、肝門部リンパ節、肺門・縦隔リンパ節に転移を有する例の予後は不良である。転移切除後の再々発も肝・肺に多いが、これらに対しても上述の基準に照らして再切除を検討する。

ガイドラインには、プロジェクト研究による肝転移のgradingが記載されている。判別因子は肝転移巣の大きさ、転移個数、原発巣のリンパ節転移である。肝切除例の5年生存率はGrade Aが52.9%、Grade Bが29.6%、Grade Cが10.4%と予後をよく反映している。

切除不能な肺転移には原則的に全身化学療法を行う。肝転移には全身化学療法のほかに、肝動注療法と熱凝固療法（マイクロ波凝固壊死療法、ラジオ波組織熱凝固療法）の選択肢があり、これらを単独または併用して用いる。

肝肺以外の血行性転移が切除可能な病態として発見される機会は多くないが、切除可能であれば外科的治療の対象となりうる。脳転移は全身化学療法の効果が期待できず、小さな病巣に対しては定位放射線治療が良い適応である。切除や定位放射線治療の適応外のものには全脳照射、局所照射を考慮する。

転移部位にかかわらず、全身状態が不良な場合（PS 3～4）は適切な対症療法（best supportive care）を行う。あえて化学療法を行う場合は、治療関連リスクについての十分なインフォームド・コンセントが必要である。

再発大腸癌の治療方針

再発癌の診療では、目的を明確にして治療法を選択することがとりわけ重要である。前述の血行性転移以外に、治癒可能な再発形式に局所再発がある。再発巣の進展状態を評価し、完全切除が可能であれば外科治療を第一選択とする。局所再発は結腸癌より直腸癌に発生率が高く、後者には骨盤浸潤を伴うものが多い。吻合部や直腸前方の再発（膀胱・生殖器）は完全切除可能なものが少なくないが、骨盤側方の再発は早期から骨盤壁に浸潤するために切除不能なものが多い。骨盤後方の再発は、仙尾骨の合併切除で完全切除が可能なものがある。

完全切除不能な再発癌には、QOLの改善を目標とした緩和医療を行う。緩和的癌治療には、姑息的切除、放射線治療、抗がん剤動注療法、全身的化学療法などがある。各療法の利点と欠点、期待される効果について、十分な理解を得て治療にあたることが望まれる。

化学療法、放射線療法

大腸癌における化学療法と放射線療法の役割は、手術補助療法と切除不能な高度進行癌に対する緩和的療法に大別される。欧米では、直腸癌の補助療法として化学放射線療法が繁用されており、化学療法単独の有効性に関するエビデンスは十分に集積されていない。

2005年春、5-フルオロウラシル/ロイコボリン（Fu/LV）持続静注法とオキサリプラチン（L-OHP）が認可されたことで、世界標準と評されている療法の多くが保険診療としてようやく使用できるようになった。他方、我が国には多くの経口フッ化ピリミジン剤を開発し、臨床使用してきたという経緯がある。このような状況を踏まえ、国内外のエビデンスと我が国の実績を考慮しながら、臨床の実状に即した療法を選択してゆく必要がある。

1. 補助化学療法

補助化学療法の有効性が確立しているのは Stage III 結腸癌である。Stage I 大腸癌に対する有効性は認められていない。Stage II 大腸癌と Stage III 直腸癌に関しては議論が多く、適正にデザインされた臨床試験で評価してゆくことが望まれる。現在のところ、Stage II 結腸癌の再発高リスク例に対しては化学療法を行うのが妥当と考えられて

いる。Stage III直腸癌に対する化学療法（UFT）の有効性を示す報告（TAC-CR, NSAS-CC）があるが、放射線療法の位置付けが不明確であるという問題もあり、十分なコンセンサスを得るには至っていない。

大腸癌に対する化学療法の key drug は FU であり、LV との併用療法（FU/LV）が標準的治療に位置付けられている。経口剤である UFT/LV 錠および capecitabine（国内未承認）と FU/LV 静注法の同等性が海外から報告されている。

2. 切除不能転移・再発大腸癌の化学療法

高度進行癌に対する化学療法の目的は、生存期間を延長し、症状を緩和し QOL を高めることにある。全身状態（PS 0～2）と各臓器機能が一定以上に保たれていることが必要条件である。適応基準の詳細と治療実施上の注意点はガイドラインを参照されたい。効果を期待しにくい骨・脳転移には放射線療法を考慮する。

我が国で大腸癌を適応症とする抗がん剤には、FU、マイトマイシン C、イリノテカン（CPT-11）、L-OHP、FU/LV、UFT、5'-DFUR、カルモフル（HCFU）、UFT/LV、S-1 などがある。2005年の時点で、第Ⅲ相試験で延命効果が検証され、保険診療で使用可能なレジメンは、FOLFOX（FU/LV 持続静注＋L-OHP）、FOLFIRI（FU/LV 持続静注＋CPT-11）、IFL（FU/LV＋CPT-11）、FU/LV 静注法（RPMI 法）、FU/LV 持続静注法（de Gramont 法、sLV5FU 法、AIO 法）、UFT/LV 錠である。これらは有効性が高い反面、高 grade の副作用の発生率も高い。有害事象に迅速かつ適確に対応できる医療チームを整備して実施すべきである。

3. 緩和的放射線療法

骨盤内腫瘍、骨転移、脳転移が良い適応である。骨盤内病変では、およそ 90% に症状緩和が得られ、効果は 3～10 ヶ月持続する。ほかにもリンパ節転移による疼痛、気道閉塞、上大静脈症候群などの症状改善効果もあり、緩和医療として有用な治療手段の 1 つである。

大腸癌手術後のサーベイランス

大腸癌は再発癌であっても治癒率が高いことから、再発の早期発見の重要性は広く認識されているが、術後サーベイランスの予後改善効果を示す確証的なエビデンスはない。ガイドラインには、Stage 別の

再発率，再発好発部位，再発時期などに関するプロジェクト研究の成果が示され，Stage 別のサーベイランス・スケジュールが提案されている．医療経済的な観点からの評価も加えたサーベイランスの意義を検証しつつ，至適なスケジュールを確立してゆく必要がある．

おわりに

私見を交えてガイドラインの概略を述べたが，紙面の都合もあり全項目に触れることはできなかった．ぜひ，原文を参照されたい．医師と患者の双方が，大腸癌治療についての基本的認識を共有することを目的とした一般向けガイドライン解説書の発行が計画されている．今後は，ガイドライン策定の効果を検証してガイドラインにフィードバックしてゆくこと，化学療法などの領域に EBM の手法を取り入れることなどが課題である．継続的にガイドラインを改訂してゆくための人的，財政的な基盤整備も必要であろう．

固武健二郎・杉原健一

文献

- 1) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版. 金原出版, 東京, 2005.
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 1998年11月【第6版】. 金原出版, 東京, 1998.

監修

武藤徹一郎

編集

渡辺 英伸


杉原 健一

多田 正大

大腸疾患

NOW

2006

 日本メディカルセンター

第3章

大腸癌における
micrometastasis

1 外科の立場から (総論)

上野 秀樹 橋口陽二郎 望月 英隆

はじめに

2002年に出版されたTNM分類第6版において、原発巣以外に存在するsingle tumor cellと0.2mm以下のsmall clusterを合わせisolated tumor cells (ITC)と定義された¹⁾。ITCはPCR法やflow cytometryなど分子生物学的手法により検出される微小病変も含む。「免疫組織(細胞)染色でとらえられるITCは、一般に分裂像や間質反応といったmetastatic activityを反映する所見を伴わず、脈管やリンパ節におけるsinus壁への浸潤所見もみられない」このようにITCは「転移」とは断定できない病変であることより、リンパ節や遠隔臓器に検出されてもそれぞれをN0, M0と分類することが提唱された²⁾。

一方、HE染色で認識可能な2mm以下の微小転移はmicrometastasisと定義され、ITCとmicrometastasisは位置づけが異なることがTNM分類では明記されている。しかし、現在でも大多数の臨床研究では、免疫染色や分子生物学的手法にて同定される微小病変、すなわちITCにmicrometastasisという用語を用いているという状況にある。本稿において、われわれに与えられたテーマは「大腸癌におけるmicro-

表III-1-1 micrometastasisの臨床的意義が
焦点となる分野

1. 予後因子
 - A) リンパ節
 - B) 血中・骨髄
 - C) 遠隔臓器
2. 郭清・切除範囲
 - A) 側方リンパ節
 - B) sm癌の所属リンパ節
 - C) 肝転移のsurgical margin
3. Sentinelリンパ節のmicrometastasis
 - A) Sentinel node navigation surgery
 - B) Lymphatic mapping (ultra-staging)
4. 術前(化学)放射線治療効果

metastasis」であるが、この現状に即してITCを含めて表現することを了解いただきたい。

大腸癌の臨床においてmicrometastasisがクローズアップされ、論議されている内容を四つの領域に分類した(表III-1-1)。まず、micrometastasisが有する予後因子としての意義である。この検討は1980年代から数多く存在し、micrometastasisに関してもっとも論議されてきたテーマである。第2の分野は、郭清・切除範囲を決定するうえでのmicrometastasisの意義である。郭清の必要性がcontroversialな領域のmicrometastasisをどのように判定するかという問題であり、直腸癌症例における

側方リンパ節や sm 癌症例における所属リンパ節の micrometastasis がその代表である。第3の研究分野は、sentinel リンパ節内の micrometastasis である。とくに正確な staging を行ううえで lymphatic mapping の意義が認識されるようになり、この際の micrometastasis の位置づけが議論されている。第4の研究分野は、術前(化学)放射線治療の領域であり、治療効果の指標として摘出リンパ節内の micrometastasis の検出率が検討されている。

本邦においては、第61回大腸癌研究会(当番世話人：畠山勝義教授)において「大腸癌における micrometastasis (広義)」が主題に取り上げられ、全国42施設からの演題が討議された³⁾。本稿ではこの際の報告を交え、大腸癌の micrometastasis の意義につき、臨床的観点から概説する。

I 予後因子としての意義

micrometastasis の予後因子としての意義には、前述のごとく多数の研究者が取り組んでおり、欧文 review 論文も複数存在する^{4),5)}。micrometastasis がもっとも多く研究されている臓器はリンパ節である。表III-1-2に50症例以上を対象とし、リンパ節における micrometastasis と予後の関連を検討した報告を示した。micrometastasis の評価法およびそれぞれの間

題点に関しては本稿の主旨とするところではなく、本書の他稿を参照いただきたいが、サイトケラチン(CK)やCEAをはじめとする上皮マーカーを用いた免疫組織染色法により、Dukes A~B 症例には25~39%の micrometastasis が存在することが報告されている(表III-1-2)。これまでの文献を review すると、リンパ節内の micrometastasis と再発・予後との関連に関しては、肯定的な意見^{6)~8)}と、否定的意見^{9)~12)}がほぼ同数存在する(表III-1-2)。一方、前述の大腸癌研究会での報告をみると、現在本邦において臨床研究としてもっとも多く行われている micrometastasis の評価法は免疫組織染色であり、サイトケラチンが汎用されている(表III-1-3)。側方領域や#253領域といった限局した領域のリンパ節を検討した報告を除くと、ほとんどの施設より、micrometastasis と予後との間の有意な関連が報告されている³⁾。

一方、血中の micrometastasis に関しては末梢血、門脈血(腫瘍還流静脈血)が検討される。前述の大腸癌研究会においても骨髄中の micrometastasis とともに血中 micrometastasis の予後・再発への影響に関する検討が複数施設より報告された(表III-1-4)。血中、骨髄中の micrometastasis の検出にはCEA、サイトケラチンの mRNA を指標とする RT-PCR 法が汎用されていた。1990年代に報告された海外からの報告には、とくに骨髄液を検討したものには

表 III-1-2 リンパ節中の micrometastasis と予後との関連に関する報告
(検討症例が50例以上の報告)

報告者(年)	対象(症例数)	方法	検出率	予後との相関
Jeffers (1994)	Dukes' B (77)	免疫染色 (AE 1/AE 3)	25%	なし
Greenson (1994)	Dukes' B (50)	免疫染色 (AE 1/AE 3)	28%	あり
Hayashi (1995)	Dukes' A+B (71)	MASA (K-ras, p 53)	52%	あり
Adell (1996)	Dukes' B (100)	免疫染色 [CK (8,18,19)]	39%	なし
Öberg (1998)	Dukes' A+B (147)	免疫染色 (CAM 5.2)	32%	なし
Noura (2002)	Stage II (84)	RT-PCR (CEA)/ 免疫染色 (AE 1/AE 3)	30%(RT-PCR)/ 55%(免疫染色)	あり(RT-PCR)/ なし(免疫染色)
Kronberg (2004)	Stage I + II (90)	免疫染色 (AE 1/AE 3)	29%	なし

表 III-1-3 リンパ節中の微小転移と予後・再発の関連に関する報告
(第 61 回大腸癌研究会)

あり				なし			
施設	対象 (症例数)	検討 LN	検討方法	施設	対象 (症例数)	検討 LN	検討方法
東京大学腫瘍 外科	n 0 大腸癌 (54)	所属 LN	免染 (CAM 5.2)	横浜市立大学 大学院医学研究 科消化器病 態腫瘍外科学	側方 n (-) 直腸癌 (47)	側方 LN	免染 (CAM 5.2)
大阪大学大学 院病態制御外 科学*	n 0 大腸癌 (55)	所属 LN	免染 (AE1/AE3)	群馬大学大学 院病態総合外 科学	3 群 n (-) 左 側結腸癌 (55)	# 253 LN	免染 (CEA, cytokeratin)
日本医科大学 大学院医学研究 科臓器病態 制御外科学	Stage I, II 大腸癌 (42)	所属 LN	免染 (CK 20)	愛知県がんセ ンター病院消 化器外科	側方 n (-) 直腸癌 (157)	側方 LN, 間膜 内 LN	免染 (AE1/AE3)
金沢大学消化 器外科	進行結腸癌 (42)	所属 LN	HE・免染 (MNF 116)	大腸肛門病セ ンター高野病 院外科	Stage II 大 腸癌 (95)	所属 LN	HE
獨協医科大学 越谷病院外科	Stage II ss 結腸癌 (22)	所属 LN	免染 (cyto- keratin)				
新潟大学消化 器一般外科	再発死亡 n (-) 直腸癌 (15)	所属 LN	免染 (CAM 5.2)				
札幌医科大学 第一外科*	Stage II, IIIa の Rb 癌 (16)	# 262, 282	免染 (AE1/AE3)				

*: 統計学的な有意差は示されていない。〔第 61 回大腸癌研究会 (2004 年 7 月, 新潟) 抄録集³⁾より〕

promising なものが多い(表 III-1-5)^{13)~16)}。しかし本邦においては、同様の方法を用いても予後・再発との関連に関して、相反する結論が導かれている(表 III-1-4)。これが、まだ本邦においては臨床の現場にて予後因子として重用されるに至らない理由の一つである。

方法別の micrometastasis 検出率の差異にも着目すべきである。Stage I~IV を対象とした場合、骨髄中の micrometastasis の検出率は、免疫染色法や RT-PCR 法では 20~40% であるが(表 III-1-5)、magnetic labeling を用い

た最近の報告には、サイトケラチン陽性細胞の骨髄中の検出率を、全体で 65%、UICC stage I で 36%、stage II では 64% に達するとする研究もある¹⁷⁾。一概に micrometastasis といっても、方法論別にその意義が異なる可能性がある。

大腸癌の遠隔転移臓器の代表は肝臓であるが、肝臓内の micrometastasis を検討した報告は少ない。そのなかで Yokoyama らは、cytokeratin-20 の免疫染色結果より、腫瘍先進部領域に存在する micrometastasis と肝内再発とが有意な関連を有すること、micrometastasis

表 III-1-4 血中・骨髄中の微小転移と予後・再発の関連に関する報告
(第61回大腸癌研究会)

微小転移と予後・再発との関連								
あり					なし			
	施設	対象 (症例数)	検討部位	検討方法	施設	対象 (部位詳細)	検討部位	検討方法
血中	帝京大学 医学部外科 ¹⁾	大腸癌 (87)	末梢血/ 腫瘍環流 静脈血の 血清	methylation specific PCR (p 16)	新潟県立 がんセン ター新潟 病院外科	大腸癌 (41)	末梢血/ 腫瘍環流 静脈血	RT-PCR (CEA)
	長崎大学 大学院移植・消化 器外科 ²⁾	大腸癌(102)	門脈血	nested RT-PCR (CEA)	東京医科 大学病院 外科学第 三講座 ³⁾	大腸癌 (Stage 0-4) (55)	腫瘍環流 静脈血	RT-PCR (CK 20)
骨髄	北海道大 学消化器 外科・一 般外科	大腸癌 (92)	骨髄液	定量的 RT-PCR (CEA, CK 19)	福島県立 医科大学 医学部第 1外科	大腸癌 (56)	骨髄液	定量的 RT-PCR (CEA, CK 19)

〔第61回大腸癌研究会 (2004年7月, 新潟)抄録集³⁾より〕

- 1) 還流血中の p 16 遺伝子メチル化 DNA の存在は多変量解析にて独立した予後因子と報告。
- 2) 肝転移との相関を示した。
- 3) 還流静脈血内 CK 20 mRNA の有無は, 全対象症例における 5 年生存率と関連するものの, 根治度 A, B 症例に限ると差は存在せず, 予後予測のパラメータとして不十分と報告。

表 III-1-5 骨髄中の micrometastasis と予後との関連に関する報告
(検討症例数が 50 例以上の報告)

報告者 (年)	対象 (症例数)	方法	検出率	予後との相関
Schlimok (1990)	Dukes' A~D (156)	immunocytology (CK 18)	27%	あり
Lindemann (1992)	治癒切除例 (88)	immunocytology (CK 18)	32%	あり
Soeth (1997)	Stage I~IV (65)	RT-PCR (CK 20)	31%	あり
Leinung (2000)	Stage I~IV (145)	immunocytology (A 45-B/B 3*)	25%	あり

* : A 45-B/B 3 : monoclonal pan-cytokeratin antibody against A 45-B/B 3

陽性症例の予後が不良であることを報告している¹⁸⁾。

II 郭清・切除範囲が controversial な領域の micrometastasis

郭清・切除範囲の妥当性を検討するうえで micrometastasis が評価対象とされている分野

には, 直腸癌症例の側方リンパ節, sm 癌症例の所属リンパ節, 肝転移症例の肝切離部 (tw 部) がある。このテーマに関するほとんどの報告は, 郭清範囲の厳密さに重きをおく本邦からのものである。

下部直腸癌の側方転移陽性症例に対する側方郭清には一定の治療効果があることが認められている一方で, 予防的郭清の意義については未

だ結論は導かれていない。通常のルーチンの病理学的検索にて側方転移陰性症例の側方リンパ節を全割し、HE染色による検索では、4%前後に occult metastasis (TNM分類の micrometastasis) が存在した¹⁹⁾。第61回大腸癌研究会では、免疫染色による micrometastasis の検討が2施設あり、それぞれ側方転移陰性症例の4%、15%に存在すると報告された³⁾。一方、大腸 sm 癌のリンパ節転移陰性症例での所属リンパ節内 micrometastasis の検出頻度は 10%²⁰⁾、17%²¹⁾と報告された。

大腸癌肝転移症例の肝内 micrometastasis に関しては、至適 tw 距離を決定するうえで K-ras と p53 を用いた mutant allele-specific amplification (MASA) 法による検討が Kokudo らにより報告された²²⁾。6%の tw 関連再発を想定すると、2 mm の tw 距離で十分であることが示された。

HE染色で確認できるリンパ節転移は、微小なものであっても郭清されなければ再発病巣となることに異論はなからう。しかし免疫染色で同定される micrometastasis は、郭清されることなく放置すると再発病巣となるか否かが問題である。大腸 sm 癌の micrometastasis を免疫組織染色にて検討した上記二つの報告^{20),21)}ではいずれも、従来のリンパ節転移リスク因子と micrometastasis 頻度に相関が認められている。また、Hosch らは食道癌患者の micrometastatic cell を含有するリンパ節より食道癌 cell line を樹立し、これに増殖転移能があることを SCID mice を用いた実験にて示した²³⁾。高転移能を有する癌病巣ほど多くの micrometastasis が存在するという臨床的事象や、Hosch らが示した基礎的実験では、micrometastasis のなかにはリンパ節転移の前段階、すなわち将来、再発病巣を形成する潜在能力を有する病巣があることを示している。そのような観点に立てば、現在の標準術式を縮小手術に移行する際の手順として、micrometastasis が

存在しない、原発巣のみに病巣が留まる症例、ならびに micrometastasis を呈していても再発病巣形成には至らない症例の判定基準を確立することが重要である。

III sentinel リンパ節の micrometastasis

sentinel node (SN) の同定に関しては、この臨床的意義を、sentinel node navigation surgery (SNNS)、すなわち SN に転移を認めない場合は系統的リンパ節郭清を省略し、郭清に伴う障害を予防する縮小手術に求める流れと、SN を詳細に検討することによりの確な staging を行う ultrastaging に求める二つの方向性がある。SNNS はすでに乳癌、悪性黒色腫では一般臨床の場で行われている。消化器癌でも胃癌などでは SN 理論の検証がすすめられているが、SN 生検を基にリンパ節郭清を縮小した場合の危険性を考慮すると、micrometastasis の存在は無視しえない。大腸癌においても合理的個別化への応用を期待した検討が行われており、第61回大腸癌研究会でも、色素法や RI 標識コロイド法による SN 同定と、免疫染色や RT-PCR 法による micrometastasis の同定を行い、SN 理論を検証した報告がみられた³⁾。しかしながら結腸癌においては通常の D2 郭清を行うことで SN が郭清されることから、SNNS の利点は多くないとの見方もある^{24),25)}。

一方、よりの確な staging に資することを目的に、術中、あるいは *ex vivo*²⁶⁾ に SN を同定し、詳細な検討により micrometastasis を評価する試みが行われている。その成績の詳細は Mulsow らの review に詳しいが、過去の報告の集計では 19% の症例に upstage が認められるとしている²⁷⁾。前述のごとく TNM 分類では ITC と micrometastasis が定義され、pN 0(i+) や、pN 1 mi なる表記が推奨されるようになった (i は ITC の略で検出法を問わない、mi は mi-

crometastasis の略)。しかしながらすべての摘出リンパ節を詳細に検索することは現実的に難しく、この新 TNM 分類を用いるうえで、lymphatic mapping による SN 同定が不可欠であるとの主張もある²⁸⁾。

SN 同定と免疫染色を組み合わせることでより、微小病変があらたに検出されることは SN に関する報告のすべてに共通した結論である。今後は、この微小病変が予後と関連するかを解析し、clinical staging を変更する是非に関する検証が臨床サイドからは強く望まれる。

IV 直腸癌における術前 (化学) 放射線治療の効果指標

第 61 回大腸癌研究会では、術前 (化学) 放射線治療を施行した際の所属リンパ節における micrometastasis の検出率に関する演題が 3 施設より発表された³⁾。術前 (化学) 放射線治療が根治手術後の局所コントロールに寄与することは広く認識されているが、発表では (化学) 放射線治療非施行例と比較して ITC の検出率が低下することが示され、局所コントロールの理由となっている可能性が指摘された。術前放射線治療後のリンパ節内の micrometastasis に関する検討結果は、すでに Kinoshita らが論文報告しており、50 Gy の術前照射群と非照射群で、リンパ節転移率に差がないものの、照射群の micrometastasis 頻度 (8%) は、非照射における頻度 (44%) より有意に低いこと、また照射群では主病巣に観察される budding の頻度が低率であることを示している²⁹⁾。放射線感受性の観点からは、HE 染色で認識される転移とは異なる生物学的特性が micrometastasis に存在する可能性があり興味深い。

おわりに

micrometastasis が焦点となり、臨床研究が

盛んに行われている四つの領域を概説した。micrometastasis の存在が脚光を浴び、その検出法に多くの精力が費やされたのが 1980～1990 年代とすると、2000 年代は、その臨床的意義検証の時期ともいえるが、結論は未だ不透明である²⁾。新 TNM 分類の採用は、関連する研究に拍車をかけるものであると考えるが、本邦においても大腸癌研究会において「微小転移」のプロジェクトが進められており (委員長：味岡洋一教授)、成果に期待したい。

文 献

- 1) Sobin LH, Wittekind C (eds) : TNM Classification of Malignant Tumours. 2002, Wiley-Liss, New York
- 2) Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, et al : Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999 ; 86 : 2668-2673
- 3) 第 61 回大腸癌研究会プログラム・抄録集. 2004
- 4) Calaluce R, Miedema BW, Yesus YW : Micrometastasis in colorectal carcinoma : a review. *J Surg Oncol* 1998 ; 67 : 194-202
- 5) Tsavellas G, Patel H, Allen-Mersh TG : Detection and clinical significance of occult tumour cells in colorectal cancer. *Br J Surg* 2001 ; 88 : 1307-1320
- 6) Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, et al : Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Dukes' B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC 49. *Cancer* 1994 ; 73 : 563-569
- 7) Hayashi N, Ito I, Yanagisawa A, et al : Genetic diagnosis of lymph-node metastasis in colorectal cancer. *Lancet* 1995 ; 345 : 1247-1259
- 8) Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al : Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4232-4241
- 9) Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al : The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994 ; 172 : 183-187

- 10) Adell G, Boeryd B, Franlund B, et al : Occurrence and prognostic importance of micrometastases in regional lymph nodes in Dukes' B colorectal carcinoma : an immunohistochemical study. *Eur J Surg* 1996 ; 162 : 637-642
- 11) Öberg Å, Stenling R, Tavelin B, et al : Are lymph node micrometastases of any clinical significance in Dukes stage-A and B colorectal cancer ? *Dis Colon Rectum* 1998 ; 41 : 1244-1249
- 12) Kronberg U, Lopez-Kostner F, Soto G, et al : Detection of lymphatic micrometastases in patients with stage I and II colorectal cancer : impact on five-year survival. *Dis Colon Rectum* 2004 ; 47 : 1151-1157
- 13) Schlimok G, Funke I, Bock B, et al : Epithelial tumor cells in bone marrow of patients with colorectal cancer : immunocytochemical detection, phenotypic characterization, and prognostic significance. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 831-837
- 14) Soeth E, Vogel I, Röder C, et al : Comparative analysis of bone marrow and venous blood isolates from gastrointestinal cancer patients for the detection of disseminated tumor cells using reverse transcription PCR. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 3106-3110
- 15) Lindemann F, Schlimok G, Dirschedl P, et al : Prognostic significance of micrometastatic tumour cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 1992 ; 340 : 685-689
- 16) Leinung S, Wurl P, Weiss CL, et al : Cytokeratin-positive cells in bone marrow in comparison with other prognostic factors in colon carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg* 2000 ; 385 : 337-343
- 17) Weihrauch MR, Skibowski E, Koslowsky TC, et al : Immunomagnetic enrichment and detection of micrometastases in colorectal cancer : correlation with established clinical parameters. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4338-4343
- 18) Yokoyama N, Shirai Y, Ajioka Y, et al : Immunohistochemically detected hepatic micrometastases predict a high risk of intrahepatic recurrence after resection of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer* 2002 ; 94 : 1642-1647
- 19) Ueno H, Yamauchi C, Hase K, et al : Clinicopathological study of intrapelvic cancer spread to the iliac area in lower rectal adenocarcinoma by serial sectioning. *Br J Surg* 1999 ; 86 : 1532-1537
- 20) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al : Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 385-394
- 21) 味岡洋一, 横山淳二, 渡辺英伸 : 大腸 sm 癌のリンパ節微小転移 (lymph node micrometastasis) と脈管侵襲. *早期大腸癌* 2001 ; 5 : 471-477
- 22) Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al : Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma. Minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002 ; 137 : 833-840
- 23) Hosch S, Kraus J, Scheunemann P, et al : Malignant potential and cytogenetic characteristics of occult disseminated tumor cells in esophageal cancer. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 6836-6840
- 24) 畦倉 薫, 上野雅資, 大矢雅敏, 他 : 各臓器癌における SNNS の現状とその成績—結腸癌. *日外会誌* 2003 ; 104 : 789-792
- 25) 北川雄光, 藤井博史, 久保敦司, 他 : 消化器癌 SNNS の現況 : 多施設共同研究の開始に向けて. *臨外* 2004 ; 59 : 563-567
- 26) Wong JH, Steineman S, Calderia C, et al : Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 2001 ; 233 : 515-521
- 27) Mulrow J, Winter DC, O'Keane JC, et al : Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg* 2003 ; 90 : 659-667
- 28) Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH, et al : Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 668-672
- 29) Kinoshita H, Watanabe T, Yanagisawa A, et al : Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy. *Hepato-Gastroenterol* 2004 ; 51 : 1362-1366

本稿の一部には, 第 61 回大腸癌研究会において取り上げられた, 主題「大腸癌における micrometastasis」の報告内容を含む。

2 わが国における大腸癌の補助療法

島田 安博

はじめに

大腸癌の術後補助療法に関しては、国内においても従来より大規模比較試験が実施され、その有用性に関して検討されてきた。国内ではおもに、経口抗癌剤と MMC (マイトマイシン C) や 5FU (フルオロウラシル) などによる術後補助療法が実施され、さらに免疫賦活剤の併用が多く検討されてきた。しかしながら、海外大規模比較試験と比較検討すると、臨床試験の方法論や基盤整備が不十分な点があり、また症例登録速度が遅いことなどから、国内からのエビデンスの発信ができていなかった現状がある。

最近では、これらの反省から大規模比較臨床試験により経口抗癌剤の術後補助療法での有用性を検証しようとする国内臨床試験成績が報告されてきている。

本稿では TAC-CR と NSAS-CC-01 (直腸) の成績を中心に解説し、さらに現在進行中の臨床試験を紹介する。また、術後補助療法に関する海外臨床試験成績をどのように評価するかについても言及する。

1 国内での手術単独との比較試験成績 [表 V-2-1^{1)~8)}]

本邦では 1970 年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学

療法の比較試験が行われてきた。

梶谷班では直腸癌において MMC 静注+FT (テガフル) 群で有効であった¹⁾。大腸癌手術の補助化学療法研究会 (腸化研) では、直腸癌で化学療法群が手術単独群よりも生存期間 (OS) の延長がみられた。一方、結腸癌には肝転移予防を目的とした門脈内投与、直腸癌では局所再発予防を目的とした動脈内投与が行われたが、ともに肝転移、局所再発率を低下させることはできなかった²⁾。がん集学的治療研究財団の特定研究 7 (集学・特 7) の研究では、抗癌剤の局所投与と全身投与が組み合わせられた^{5),6)}。結腸癌では有意差はみられなかったが、直腸癌の無増悪生存期間 (DFS) において補助療法群で良好であり、とくに Dukes C で顕著であった。東海大腸癌補助化学療法研究会 (TAC-CR) では、UFT (ウラシル/テガフル) 単独投与群と手術単独群において、直腸癌において生存期間が良好であった。がん集学的治療研究財団の特定研究 15 (集学・特 15) の研究では、MMC+5FU に加えて HCFU (カルモフル) か UFT の追加効果、さらには抗悪性腫瘍溶連菌製剤 (OK 432) の併用意義が検討されたが、手術単独と比較して有意ではなかった⁷⁾。

これまでの国内比較試験成績から、術後補助化学療法が手術単独群と比較して、結腸癌では明らかな有用性が認められず、直腸癌とくに Dukes C に対して有用であるとの報告があり、直腸癌の局所再発率の低下が認められたとされ

表 V-2-1 国内における手術単独群を対照とした比較試験

報告者	症例数	治療法	5年無病生存割合 (%)	5年生存割合 (%)
梶谷班一次 ¹⁾ 1974~1979 16施設 Dukes A B C	結腸	146 MMC 門注 + 静注 + FT		75.5 NS
	433 登録	148 MMC 静注 + FT		74.0 NS
		139 手術単独		63.6
	直腸	238 MMC 動注 + 静注 + FT		48.3 NS
	723 登録	228 MMC 静注 + FT		62.7 p=0.042
		257 手術単独		55.3
腸手化一次 ²⁾ 1982~1983 125施設 Dukes A B C	結腸	(534) ACNU 静注 + FT FT 手術単独		77.0 NS 69.4
	直腸	(563) ACNU 静注 + FT FT 手術単独		66.6 NS 65.7 NS 66.3
	結腸	(899) MMC 門注 + 静注 + 5 FU 経口 MMC 静注 + 5 FU 経口 手術単独	77.3 81.4 76.3	80.4 NS 82.1 NS 79.5
	直腸	(906) MMC 動注 + 静注 + 5 FU 経口 MMC 静注 + 5 FU 経口 手術単独	71.8 73.2 56.5	70.7 p=0.004 73.6 p=0.000 60.2
腸手化二次 ³⁾ 1984~1985 357施設 Dukes A B C	結腸	669 MMC 静注 + FT	75.5	74.9 NS
	1443 登録	587 手術単独	74.8	75.7
	直腸	647 MMC 静注 + FT	70.8	72.1 NS
	1343 登録	574 手術単独	66.2	70.5
集学 特 7 ⁶⁾ 1986~1988 253施設 Dukes A B C	結腸	(823) MMC 腹腔内散布・間欠静注 + 5 FU 経口 手術単独	78.1 77.4	80.1 NS 78.2
	直腸	(793) MMC 術野散布・間欠静注 + UFT 手術単独	69.1 59.3	70.3 NS 66.3
	前期	760 + 669		
	後期	495 + 391		
集学 特 15 ⁷⁾ 1989~1990 1989.12 まで前期 後期は OK 432 併用群は割付ず 262施設 Dukes A B C	結腸	254 MMC + 5 FU + HCFU + OK 432	71.5 NS	75.4 NS
		259 MMC + 5 FU + HCFU	77.6	81.9
		247 手術単独	71.3	76.9
	直腸	222 MMC + 5 FU + UFT + OK 432	67.8 NS	73.5 NS
		218 MMC + 5 FU + UFT	65.4	71.8
		229 手術単独	64.8	72.6
TAC-CR ^{8),9)} 1991~1994 43施設 Dukes B & C	全体	145 UFT 単独	75.7 p=0.0081	80.4 NS
		144 手術単独	60.1	76.5
	結腸	79 UFT 単独	77.4	84.2 NS
		81 手術単独	74.0	84.0
	直腸	66 UFT 単独	73.6 p=0.0016	75.9 NS
		63 手術単独	42.4	66.7
NSAS-CC-01 ¹⁰⁾ 1996~2001 28施設 Dukes C	直腸	140 UFT 単独	3年 RFS 78 p=0.0014	3年 OS 91 p=0.0048
		136 手術単独	60	81

ている。

しかしながら、経口抗癌剤の術後補助療法としての一般臨床での使用は広く術後大腸癌患者に対して処方され、十分な根拠をもって治療されているとは言えなかった。さらに、ソリブジンとの併用により重篤な有害事象を併発し、経口抗癌剤の術後補助療法での意義が再度問われることになった。1996年より開始されたNSAS-CC-01では、Dukes C大腸癌を対象として手術単独群と経口UFT単独群との比較試験が行われた。この試験は、厚生省の班研究による市販後臨床試験のプロジェクトとして実施されたものである。

II TAC-CR^{8),9)}およびNSAS-CC-01¹⁰⁾試験成績の概略と解説

これらの2試験は、試験開始時に十分な根拠なく汎用されていたUFTの術後補助療法での意義を明確にすることを目的として計画された試験である。手術単独群と比較して多くの抗癌剤併用療法が術後補助療法として検討されてきたが、明らかな再発抑制効果を確認することができなかったことから、対照群はいずれの試験も手術単独群が設定された。

1. TAC-CR

1) 概略

このため、再度5FU系薬剤単剤に戻り、手術単独との比較試験を行ったのがTAC-CR (Tokai Adjuvant Chemotherapy Study Group for Colorectal Cancer) 試験である。1991年3月から1994年4月までの約3年間に43施設から320例の症例登録が実施されている。解析対象は289例であり、Dukes B/Cは133/156であった。試験群のUFT群は400mg/dayを術後2年間内服する。主評価項目は5年無再発生存割合、副評価項目は5年生存割合である。統計学的デザインは、5年生存割合を対照群70%、

UFT群82%と予想し、 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 2年間登録、5年間追跡の条件下で各群140例と必要症例数が計算されている。予め規定された第2回中間解析の結果、有意であることが判明し、この結果が1997年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で口頭発表され⁸⁾、2002年に論文発表されている⁹⁾。登録320例のうち、31例が解析から除外されているが、内容は追跡データなし9例、Dukes' A 20例、非治癒切除例2例で、UFT群は15例である。UFT内服コンプライアンスは69.7%で1年以上内服、初回投与量は57.2%で投与継続できている。投与中止理由は、治療期間中の再発6.9%、外来受診中断14.8%、有害事象による11.7%、合併症による4.1%などである。おもな有害事象は、食欲低下、色素沈着、悪心/嘔吐、下痢が5%程度に認められているが、UFT群での有害事象頻度は軽度であり、重篤な有害事象は認めていない。

2) 5年無再発生存割合

主評価項目である5年無再発生存割合は、UFT群75.7%、手術単独群60.1%であり、UFT群が有意に優れる(Log-rank検定： $p=0.0081$)成績であった。結論は、UFT単独400mg/day、2年間の術後補助療法は直腸癌に有用であるとされた。5年無再発生存割合はサブセットでみると、結腸癌でUFT群77.4%($n=79$)、手術単独群74.0%($n=81$)、直腸癌で、UFT群73.6%($n=66$)、手術単独群42.4%($n=63$)であり、有意に直腸癌で優れる結果であった($p=0.0016$)。さらに直腸癌Dukes' Bでは、UFT群87.8%($n=26$)、手術単独群50.0%($n=26$)、直腸癌Dukes' Cではそれぞれ65.0%($n=40$)、37.1%($n=37$)で、ともにUFT群で優れるとされている($p=0.0095$, $p=0.0392$)。

3) 5年生存割合

5年生存割合は全体ではUFT群80.4%($n=145$)、手術単独群76.5%($n=144$)であり、有意差は認めていない($p=0.2877$)。結腸癌ではUFT群84.2%($n=79$)、手術単独群84.0%