

第5章 ガイドライン

大腸癌治療ガイドライン – 評価委員の立場から –

要旨

一般臨床医が大腸癌治療法の選択に迷った場合に、意志決定の判断材料となるべく構成されている。特に内視鏡的摘除・sm 癌追加切除の適応、血行性転移の治療法、術後サーベイランス法など、大腸癌研究会のデータに基づいた治療方針が提示されているので、具体的でかつ分かりやすい。今後、データのエビデンスレベルを高め、個々のデータのエビデンスレベルを表示し、エビデンスレベルの高い成績で構成されたガイドラインに改訂していく必要がある。

はじめに

大腸癌治療の均霑（てん）化を目指して『大腸癌治療ガイドライン』（医師用 2005 年版、大腸癌研究会編、金原出版）が出版された。大腸癌研究会の中に大腸癌治療ガイドライン検討委員会が設置され（2003 年 7 月）、約 2 年の熱心な討議の末に作成されたものである。本ガイドライン評価委員の 1 人として若干の解説を加えてみたい。

一般的にガイドライン guideline は「指針」と訳され、治療ガイドラインは治療を行う医師の判断、裁量権を認めつつ、治療の考え方や目標を示すものである。したがって、たとえエビデンスに基づいた治療を実施する場合でも、医師は高度な価値判断に基づく臨床的意志決定が必要となる。一方、マニュアル manual は「手順書」と訳され、作業手順などを具体的に記載するもので利用者による変更は認められない。また、スタンダード standard は「標準」であり、標準（治療）に従うことが義務づけられる。ガイドラインは活用と評価を繰り返しつつ標準に近づけていくものと考えてよい。

● キーワード

大腸癌治療
早期癌
血行性転移
ガイドライン
サーベイランス

基本方針と基本構成

基本的な考え方は、武藤徹一郎大腸癌研究会会長の巻頭言にもあるように、① 大腸癌の標準的治療方針の提示、② 施設間格差の解消、③ 過剰診療・治療、過小診療・治療の解消にある。しかし、大腸癌に対する治療法は多岐にわたり、決して臨床上の治療方針を1つに限定したものではない。また、当然のことながら、本ガイドラインは今後の大腸癌治療の進歩・発展に対応して改訂を重ね、より実地的なガイドラインに作り変えられていくものである。これらの点については「総論」で1. 目的、2. 基本方針、3. 作成と改訂、4. 公開、5. 利用として十分述べられている。

また、「各論」ではⅠで治療方針を示し、Ⅱで治療法の種類と実際の治療方針についての解説が加えられている。解説は「コメント」として述べられており、根拠となるデータは大腸癌研究会で集積されたデータ（全国登録委員会、各種委員会、プロジェクト研究）で構成されている。化学療法や放射線療法に関するエビデンス（主に欧米）は文献（125件）で紹介されている。一方、いまだ十分なコンセンサスの得られているとは言えない治療法（血行性転移の治療、術後サーベイランス、新規化学療法）に関しても、やや詳しく記載されている。その評価は今後に期待されるが、本ガイドラインはこれらのデータやエビデンスに基づいて個々の臨床医が具体的な大腸癌の治療方針を立てるときに利用でき、かつ患者に対するインフォームド・コンセントとしても活用することができる内容である。

Stage 別治療方針

治療方針は Stage ごとに提示され、Stage 0～Ⅲについては内視鏡治療と手術治療に分けて表示されている（図1）。特に内視鏡的治療方針では術前検査でM癌またはSM癌と診断された症例の治療方針が詳細に示されている（図2）。また、内視鏡的摘除標本の取り扱いとsm浸潤距離の実測法が示され、より実地的でかつ分かりやすいものになっている。

内視鏡的摘除sm癌の治療方針では、垂直断端距離が $1,000\mu$ （1mm）以上であれば外科的追加切除を考慮するとされた（図2）。こ

図1 Stage 0～Ⅲ大腸癌の治療方針（大腸癌治療ガイドラインより引用改変）

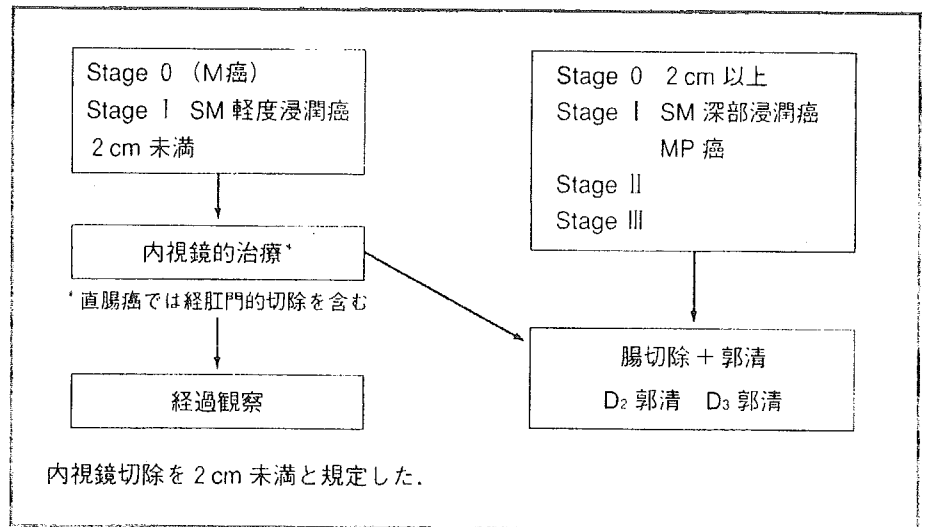
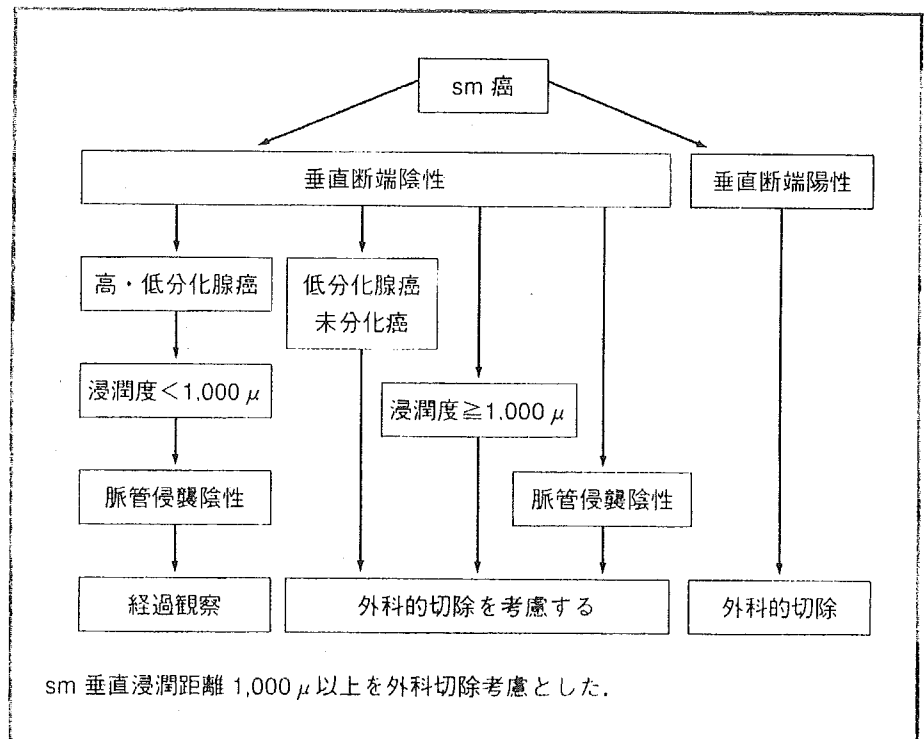
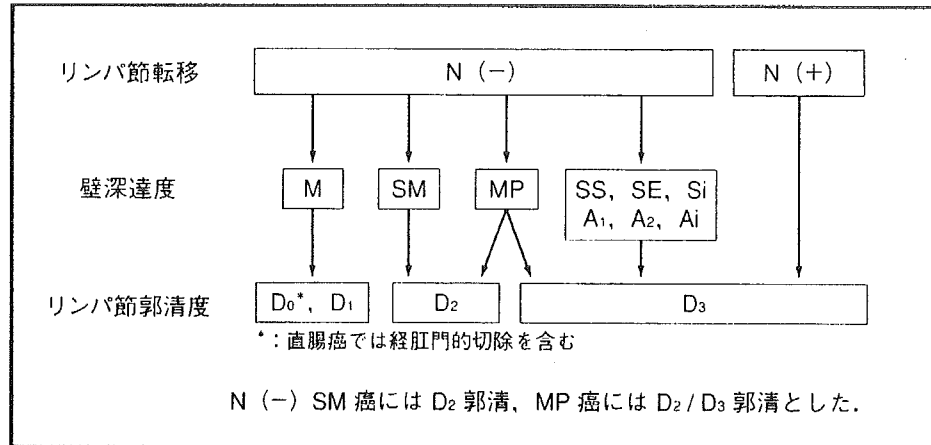


図2 内視鏡的摘除 sm 癌の治療方針（大腸癌治療ガイドラインより引用改変）



これは従来の追加腸切除の適応基準の1つであった“massive invasion”という表現よりも具体的であり（1,000 μ 以上で 11.1% のリンパ節転移率）、より実際的な適応基準であると言える。Ⅱの治療法の種類と解説では内視鏡治療の種類（ポリペクトミーと内視鏡的粘膜切除術：EMR）が示され、具体的な適応基準と追加腸切除の適応が示されて

図3 Stage 0～Ⅲ大腸癌の手術治療（大腸癌治療ガイドラインより引用改変）



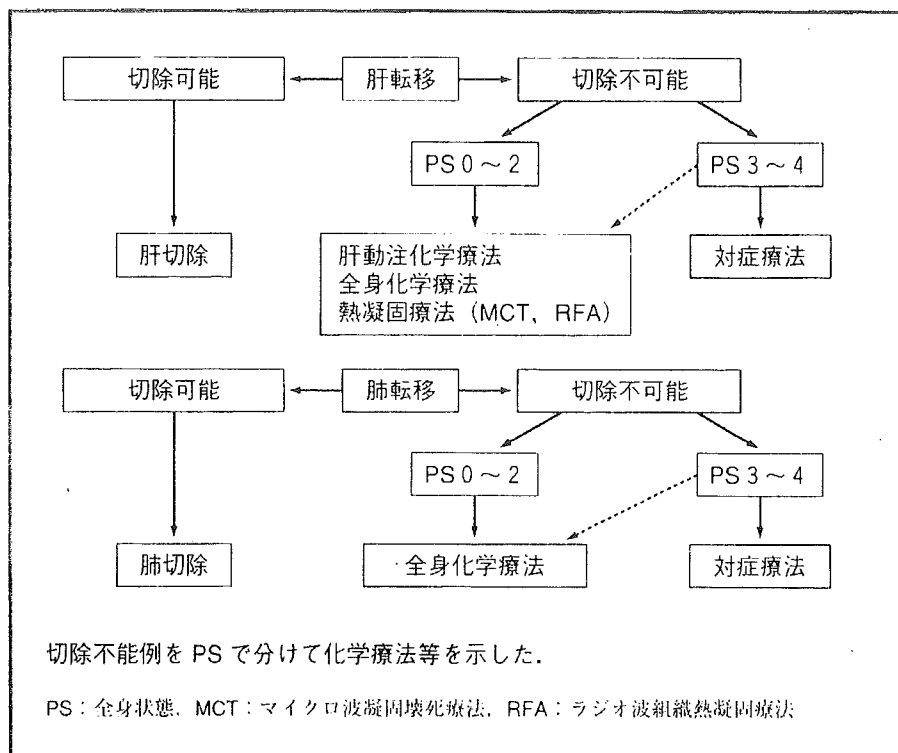
いる。無理なく一括切除できる限界を2 cm とし、粘膜筋板と垂直な断面を作成して粘膜筋板からの sm 垂直浸潤距離を測定することを明示した。また、切開剥離法 (ESD) や吸引キャップ法 (EMRC) については手技の難易度が高く、穿孔の危険性が高いと指摘している。

手術治療ではリンパ節転移の程度と壁深達度によりリンパ節郭清程度が決められており (図3)、直腸癌に対する側方郭清の適応基準として、腫瘍下縁が腹膜反転部以下で、かつ深達度が固有筋層を越えて浸潤しているものと明記された。手術治療の種類では直腸癌局所切除、自律神経温存手術、腹腔鏡手術についても簡単に触られている。特記すべきは、全国登録のデータから 18,672 例の治癒切除例の累積5年生存率が示されている点である。すなわち、累積5年生存率は全症例 81.3%、結腸癌 83.7%、Rs 直腸癌 81.2%、Ra～Rb 直腸癌 77.1%であった。また、2,916 例の直腸癌の解析から、腫瘍下縁が腹膜反転部以下でかつ深達度が固有筋層を越えて浸潤しているものの側方リンパ節転移率が 20.1%であったと示された。また、この適応基準で側方郭清を行うと骨盤内再発リスクが 50% 減少し、5年生存率が9%改善すると試算された。この点については今後検証を要する。

さらに、Stage IVでは遠隔転移巣の切除が可能かどうかで分けて原発巣の切除適応を示し、切除以外の対応として化学療法や放射線療法を示している。ここまでは最新のほぼコンセンサスの得られた治療方針と言える。

以下はいまだ十分なコンセンサスが得られた治療方針とは言えないが、実際の臨床現場では極めて重要であり、かつ治療法の選択にとき

図4 肝転移・肺転移の治療方針（大腸癌治療ガイドラインより引用改変）



とき迷うことのある内容であるので、個々に解説したい。

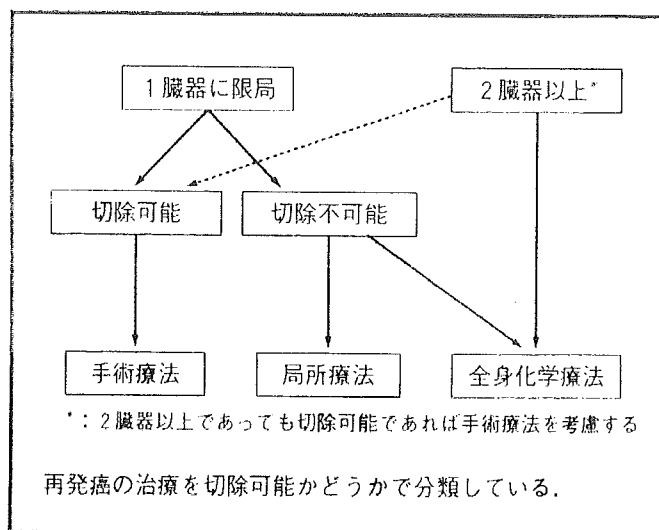
血行性転移の治療方針

頻度の高い肝，肺，脳転移の治療方針が示された。いずれも切除可能であれば切除し，不可能な場合には全身状態が良好（PS：0～2）であれば局所／全身化学療法を行い，全身状態が不良（PS：3～4）であれば対症療法を行うというものである（図4）。

肝転移治療切除後の5年生存率は20～50%と報告されている。本邦多施設集計585例の5年生存率は39.2%であった。これを大腸癌研究会の肝転移Gradeで示すと，肝転移4個以下で最大径が5cm以下（H₁），かつ原発巣リンパ節転移がNo-N₁（Grade A）に限ると，肝切除後の5年生存率は52.9%と良好であった。また，術後残肝再発のリスクを抑えて不顕性転移を除外するために，肝転移巣が小さければ一定の観察期間後に肝切除を行う方針でも良いとあえて記載されている。この点も今後検証されなくてはならない。また，切除以外の治療法として肝動注化学療法，全身化学療法，熱凝固療法（マイクロ波凝固壊死療法：MCT，ラジオ波組織凝固療法：RFA）が示されて

図5 再発大腸癌の治療方針

(大腸癌治療ガイドラインより引用改変)



いる。

肺転移治癒切除後の5年生存率も30～60%と良好であり、基本的には肝転移の治療と同様に考えられる。

脳転移の治療法には手術療法と放射線療法（定位放射線治療ガンマナイフ、局所照射、全脳照射）が示されている。そのほかの血行性転移（副腎、皮膚、脾など）に対しても切除可能なら切除を考慮する。しかし、これらの転移は他臓器転移を伴うことが多く、化学療法あるいは放射線

治療の適応であることが多いとされている。

再発大腸癌の治療方針

肝・肺転移再発も含めて、1臓器に局限していれば切除可能であればまず切除を考慮する。2臓器以上でもすべてが切除可能なら切除を考慮するが、不可能な場合には局所放射線療法あるいは全身化学療法（単独あるいは併用）を選択するとされた（図5）。直腸癌局所再発には吻合部再発と骨盤内再発があり、吻合部再発と前方の骨盤内再発では完全切除が期待できることが多いとしている。一方、後方再発では完全切除のために仙骨合併切除を要し、耐術能を考慮したうえでの適応決定が大切とされた。また、坐骨神経痛や下肢の浮腫を伴う側方再発は高度進展例であり手術適応は少ないと述べられている。

切除不能転移・再発大腸癌の予後は約8ヵ月とされ、これらに対する国内外の第Ⅲ相試験で生存率の延長が検証され、国内で使用可能な治療レジメンが紹介されている。具体的には① FOLFOX（5-FU / 1-LV + oxaliplatin）、② FOLFIRI（5-FU / 1-LV + irinotecan）、③ IFL（5-FU / 1-LV + irinotecan）、④ 5-FU / 1-LV、⑤ UFT + LVなどが示されている。これら全身化学療法の対象となる転移・再発部位は肝、肺、リンパ節、腹膜、局所が多く、骨、脳などは症状緩和のための放射線照射が行われることが多い。また、具体的な全身化学療法の適応基準としてPS：0～2で主要臓器機能が保

たれていることと、治療効果判定は奏効度（RECIST）で判定することなどについて詳細に解説してある。

緩和的放射線照射療法についても記載され、骨盤内病変に対しては1回 1.8～2.0 Gy、総線量 45～50 Gy 程度（症状緩和率 89～93%）で行われ、骨転移には局所照射として 30 Gy / 10 回、20 Gy / 5 回などの分割照射（疼痛緩和率 70～90%）が行われるとされた。また、脳転移に対する全脳照射は 30 Gy / 10 回が標準的であり、長期予後が期待される場合には 37.5 Gy / 15 回、40 Gy / 20 回なども考慮する。ガンマナイフ（定位放射線照射）では辺縁線量 16～25 Gy を1回で照射する（局所制御率 80～90%）。

治癒切除後の補助療法

再発抑制効果と生存期間の延長が示されている術後補助化学療法として Stage III 結腸癌（治癒切除後）に対する静注 5-FU+ロイコボリン（LV）療法が標準治療として示された。Stage II 結腸癌に対する術後補助療法の有用性は検証されてはいないが、再発高リスク Stage II 結腸癌には術後補助化学療法を行う場合もあるとした。また、経口抗がん剤（UFT+LV）による術後補助療法は静注 5-FU+LV 療法との同等性が欧米において報告されている。本邦においての治験が進行中である（JCOG0205）。

また、直腸癌に対する補助放射線療法として術前照射、術中照射、術後照射療法が行われる。具体的に3門（後方、左右対向）あるいは4門（前後、左右対向）照射が推奨され、1回線量は 1.8～2.0 Gy、週5回の分割照射が一般的であるとし、照射線量は腫瘍とリンパ節に 40～45 Gy 照射後、ブースト照射として 50～50.4 Gy まで行うことがあるとしている。また、肉眼的病変が残存し、照射野内に小腸などが含まれない場合には 55～60 Gy まで増量することも可能である。術中照射で外科的剥離断端が顕微鏡的に陽性の場合には 10～15 Gy、肉眼的に陽性の場合には 15～20 Gy 程度を照射すると示された。

緩和医療

QOL 向上のための緩和医療として外科的処置（切除，バイパス，人工肛門など），疼痛緩和（薬物，神経ブロック，放射線照射など），全人的ケア，精神的・心理的・社会問題に対するケアについて記載された。スピリチュアルケアなど，今後はさらに掘り下げた緩和ケアについてのガイドラインが必要であると考えられる。

大腸癌治癒切除後のサーベイランス

大腸癌治癒切除後の再発に関するサーベイランススケジュールの1例として，Stage I の mp 癌および Stage II 大腸癌に対するサーベイランススケジュールと，Stage III 大腸癌に対するサーベイランススケジュールが示された。サーベイランス期間は術後5年間を目安とし，術後3年以内はサーベイランス間隔を短めに設定する。その根拠は，大腸癌研究会プロジェクト研究の検討結果（5,317 例中再発例は 906 例 17%），再発の 80% 以上は3年以内に起り，術後5年以内で 95% 以上が出現したことによる。なお，Stage 0（m癌）のサーベイランスは不要であり，sm 癌ではサーベイランスを省略しうると記載された。また，大腸癌根治度B切除後および再発巣切除後のサーベイランスは Stage III のサーベイランスに準ずる。さらに，異時性多発癌のサーベイランスは大腸内視鏡か注腸造影検査で行う。間隔については報告により1～5年の開きがある。

問診・診察，直腸癌に対する直腸指診，癌胎児性抗原／糖鎖抗原（CEA / CA）19-9，胸部X-P（CT），腹部超音波検査（CT），直腸癌に対する骨盤 CT 検査，大腸内視鏡検査，MRI，PET 検査など，どの検査をどの頻度で行うかが具体的に示された。これは画期的なことであると考えられる。しかし，一方で，これに従わなかったことにより再発の診断が遅れたとして係争の具にはならない。

いずれにしても，サーベイランスに関するエビデンスは今後積み上げて解決していかなければならない問題である。この提示されたサーベイランススケジュールが大腸癌の予後改善に寄与するかどうかを検証する必要がある。

おわりに

ようやく大腸癌治療ガイドラインが出版された。多くの大腸癌を治療する臨床医にとって有用なガイドラインであると考えている。今後は、このガイドラインを利用しつつ、不都合な点、追加すべき内容、変更を要する点などを検討して、5年に1回など、定期的に改訂していく必要がある。このガイドラインの中には、今後検証を要する内容が多数含まれている。言い換えると有益な臨床研究の題材が多数含まれた宝の山であり、あえて指摘しておきたい。また、この医師向けのガイドラインをベースにして一般向けのガイドラインが作成されつつあり、2006年早々には出版される予定である。これらを活用することにより、患者・医師の相互理解がさらに深まることを祈念するものである。

澤田 俊夫

b 大腸がん

はじめに

大腸がんは、欧米諸国のがんによる死亡の主要な原因の1つであり¹⁾、本邦においても年々罹患率が上昇しており重要性は一段と増している²⁾。現在に至るまで大腸がん治療における手術の重要性は変わらないが、一方で術後の再発は大きな問題点として残っている。結腸がんの5年生存率はDukes Bで79.6%、Dukes Cで65.8%、直腸がんの5年生存率はDukes Bで74.6%、Dukes Cで52.9%であり、特にDukes C症例の予後は不良である³⁾。

再発予防のための術後補助療法に大きな関心が集まり、欧米では盛んに large study が試行され、本邦でも臨床試験が行われている。欧米では、結腸がんの術後補助療法と直腸がんのそれでは、明確に治療戦略が異なっており、結腸がんに対しては全身化学療法を用いるが、直腸がん、特に Rb にかかるがんでは局所再発が多いことから全身化学療法に放射線照射を加えることが多い。一方、本邦では、直腸がんの手術成績が欧米と比較し良好であり、局所再発率が低いことから、直腸がんであっても放射線照射を用いることは少ない。

1990年代に欧米で施行された臨床試験の結果から、現在、大腸がん(Rb症例を除く)stage III術後補助療法の国際的標準治療は fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV) の6カ月間投与と考えられている。

今までの欧米、日本における大腸がん(特に結腸がんを中心として)術後補助療法臨床試験の結果を review し、今後の展開について検討する。

1. stage III 結腸がんに対する欧米での臨床試験(5-FU-based regimen)

stage III 結腸がん術後補助療法の国際標準は 5-FU/LV の6カ月間投与と考えられているが、この結論はいくつかの重要な臨床試験の結果からもたらされている。

1989年に報告された米国 North Central Cancer Therapy Group (NCCTG) の study では、結腸がん根治切除症例を 5-FU/levamisole (5-FU 初回 450 mg/m²/day×5 日/28 日、その後 1 年間 450 mg/m² weekly, levamisole 150 mg/day×3 日/2 週間、1 年間)1 年間投与群、levamisole (LEV) 単独 1 年間投与群、手術単独群の 3 群にランダム化し検討されており、stage III において 5-FU/LEV 群が手術単独群と比較し無再発生存率(p=0.02)、術後生存率(p=0.03)を有意に改善した⁴⁾。この結果は、大腸がん術後補助療法の可能性を示し、それまで術後補助療法としては疑問視されていた 5-FU-based regimen に注目を集めることとなった。LEV はリウマチ治療用の薬剤であり、術後の免疫機能を高める目的で用いられたが、LEV 単独では生存期間に有意な延長は認めない。

NCCTG study は登録症例が 401 例と統計的に十分な数ではなかったため、NCCTG に加え Southwest Oncology Group (SWOG)、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) が参加し予定登録症例数を 1300 例とした Intergroup (INT)-0035 により NCCTG study の追試が行われた⁵⁾。結果は、stage

IIIにおいて5-FU/LEV群が手術単独群と比し有意に生存を延長し(5年生存率60%, 47%), 5-FU/LEVの有効性が再確認された。このstudyではstage IIの症例も検討されているが、5-FU/LEV群と手術単独群の間で再発率、無再発生存率とも有意な差を認めていない。

5-FU/LEVの副作用は比較的穏やかであり長期連用に適していることから、米国では結腸がんstage IIIの標準的術後補助療法として広く受け入れられた。1990年以降、手術単独群は標準治療となりえず5-FU/LEV 12カ月投与が標準治療として考えられることとなった。

一方、1980年代に5-FU/LV療法の5-FU単独に対する優位性が示されると、5-FU/LVを用いた大腸がん術後補助療法臨床試験が多数行われるようになった。5-FU, LVの用量、スケジュールは試験により様々であった。

NCCTGによるINT-0085 studyでは、予後不良stage II, stage IIIを対象に5-FU/LV(5-FU 425 mg/m², leucovorin 20 mg/m²×5日間, 28~35日毎投与6サイクル)と手術単独の比較試験を行っているが、5-FU/LV群の無再発生存期間および生存期間は手術単独群よりも有意に良好であった。

The International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials(IMPACT) studyは、stage II・III大腸がんを対象に5-FU/LV術後補助療法群(5-FU 370~400 mg/m², leucovorin 200 mg/m²×5日間, 28日毎投与6サイクル)と手術単独群の比較を行った3つの臨床試験(GIVIO, NCIC-CTG, FFCD)をpooled analysisしたstudyである⁷⁾。試験には総数1526例が登録され、5-FU/LV群は手術単独群と比較し3年生存率(83%, 78%), 3年無再発生存率(71%, 62%)を有意に改善し、5-FU/LV 6カ月投与の有効性が十分な統計学的根拠をもって証明される結果となった。

以上の結果は、「5-FU/LEV, 様々な5-FU/LV療法の中で最も効果的な補助療法は何か」という疑問を生ずることとなる。この疑問に答えるために、標準治療である5-FU/LEV 12カ月投与を対照に5-FU/LVの様々なregimenを比較する大規模試験が多数行われることとなった。

INT-0089はstage II~III結腸がん3759例(4/5はstage III症例)を5-FU/LEV(12カ月), 5-FU/low dose LV(6カ月), 5-FU/low dose LV/LEV(6カ月), weekly 5-FU/high-dose LV(8カ月)の4群にランダム化している⁸⁾。1998年ASCOでの報告では、標準治療である5-FU/LEVと他の3つの5-FU/LVを用いたregimen間で有意な差を認めず、5-FU/LVを用いた6カ月間の補助療法は5-FU/LEVによる12カ月の補助療法とほぼ同等の効果をもつことを示した。また、5-FU/LVにLEVを付加しても治療効果に改善を認めなかった。

NCCTG894651は、予後不良stage II, stage III 891例を対象にして、術後補助療法を施行すべき期間を検討した重要なstudyである⁹⁾。5-FU/LV/LEV, 5-FU/LEVのそれぞれについて6カ月, 12カ月間投与群を設定し計4群にランダム化して比較検討を行っている。それぞれのregimenについて6カ月投与群と12カ月間投与群を比較すると明らかな差はないが、6カ月投与に限ってみると、5-FU/LEVは5-FU/LV/LEVと比較し有意にsurvivalが不良であった。よって、5-FU/LEVの6カ月間投与は補助療法として適当ではないと結論している。

NSABP C-04では、stage II, stage III 2151例を登録し、weekly 5-FU/high-dose LV(5-FU 500 mg/m², LV 500 mg/m² weekly×6週, 2週休, 計6コース), 5-FU/LEV(12カ月), 5-FU/LV/LEV(12カ月)の3群にランダム化し比較検討を行っている¹⁰⁾。weekly 5-FU/high-dose LV群は標準治療である5-FU/LEV群と比較し、有意に無再発生存を延長した(5年無再発生存率65%, 60% p=0.04)。また、weekly 5-FU/high-dose LVにLEVを加えるmeritは証明されなかった。以上より、NSABP C-04では5-FU/LVを標準治療とするべきであるとしている。

以上に述べた臨床試験および他のlarge studyの結果から、現在stage III結腸がん術後補助療法の国際的標準治療は5-FU/LVと目されており、米国では、5-FU 425 mg/m², leucovorin 20 mg/m²×5日間, 28~35日毎投与6サイクルのregimenと、5-FU 500 mg/m², LV 500 mg/m² weekly×6週, 2週間休薬を4~6コース行うregimenがstandardな補助

療法とされている^{11,12)}

2. stage III 結腸がんに対する本邦での臨床試験

本邦では梶谷班以来、経口フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、mitomycin C などを用いた結腸がん術後補助療法の臨床試験が、手術単独を対照群として行われてきた¹³⁻¹⁵⁾。meta-analysis では 5-FU-based regimen が手術単独と比較し survival を改善すると報告されているが¹⁶⁾、それぞれの study では補助療法による survival benefit は認められていない。

NSAS CC-01 は、結腸・直腸がん Dukes C 症例を対象として UFT 投与群と手術単独群を比較検討した large study である。症例集積は終了しており、直腸がんについては 2004 年 ASCO にて、UFT 術後補助化学療法が有意に無再発生存期間および生存期間を延長することが報告された¹⁷⁾。結腸がんの結果については今後報告の予定であり、その結果が待たれるところである。

また、現在施行されている JCOG-0205-MF では stage III 大腸がん術後補助療法として 5-FU/LV v.s. UFT/LV の第 III 相試験が行われている。国際的標準治療である 5-FU/LV を対照として UFT/LV の臨床的有用性を評価する非劣勢試験であり、この試験の結果が本邦における stage III 大腸がん術後補助療法の標準治療を確立することになるであろう。

3. stage II 結腸がんに対する術後補助療法

有効性が明らかな stage III 結腸がん術後補助療法に対し、stage II 結腸がんに対する術後補助療法の有用性は未だ明らかではない。

IMPACT B2 は stage II 結腸がん術後補助療法の有効性を明らかにするため、5-FU/LV と手術単独の比較検討をした過去の 5 つの RCT から 1016 例の stage II 症例が pooled analysis された study である¹⁸⁾。両群間で無再発生存率(76%, 73%)、生存率(82%, 80%)ともに有意差を認めず術後補助療法の有効性は証明されなかった。

また、Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group は、英文で検索可能な stage II を含む結腸がん術後補助療法 RCT(5-FU/LV v.s. 手術単独)を検討し、4187 症例の stage II 症例を meta-analysis しているが、stage II 症例では術後補助療法による survival benefit は認めていない¹⁹⁾。ASCO の stage II 結腸がん術後補助療法のガイドラインでは、明らかな survival benefit が証明されていないことから stage II に対する routine の術後補助療法は奨めていない²⁰⁾。高危険群(T4, 穿孔, 低分化腺がん例など)に限ってもその有効性は証明されていないが、stage III の間接的な evidence に基づいて高危険群に対し術後補助療法を行う場合は、stage II 結腸がん手術単独の成績が良好なこと、再発のリスク、stage II 結腸がん術後補助療法の効果は限られていること、化学療法に伴うリスクが存在することなどを十分に患者側に説明する必要がある、医療者側も腫瘍の特性、合併症、life expectancy を充分考慮する必要があるとしている。

現在までに、大腸がん術後の様々な予後因子、予測因子が検討されているが^{21,22)}、今後は、これらの因子を用いて補助療法が有効な症例を選択することが一つの方向性であろう。

4. 新規抗がん剤(oxaliplatin, irinotecan)を用いた補助療法

欧州で施行された「stage II～III 結腸がんに対する infusional 5-FU/LV と FOLFOX(infusional 5-FU/LV+oxaliplatin)を比較した第 III 相試験」(MOSAIC trial)の結果が 2004 年に報告された²³⁾。片群 1123 例の大規模試験の結果、FOLFOX は infusional 5-FU/LV に比し再発リスクを 23%減らし、3 年無再発生存率が有意に良好であった(78.2%, 72.9%, p=0.002)。FOLFOX 群では oxaliplatin に由来する末梢神経障害が 92%(grade 3 は 12.4%)認められ、骨髄抑制、消化器症状(下痢, 嘔吐)が 5-FU/LV 群と比較し有意に多く、臨床的に注意を要する点もあるが、今後、FOLFOX は結腸がん術後補助療法の重要な選択肢となると考える。2005 年 ASCO においても

stage II～III結腸がん術後 5-FU/LV (weekly, bolus) と 5-FU/LV+oxaliplatin を比較した第III相試験 (NSABP C-07)の結果が報告されたが, MOSAIC trial とほぼ同等の結果であり, 5-FU/LV にoxaliplatin を加える有用性が再び示されている²⁴⁾.

irinotecan については, 2004年 ASCO において, stage III結腸がん切除症例で 5-FU/LV (5-FU 500 mg/m², LV 500 mg/m² weekly) と IFL (irinotecan/bolus 5-FU/LV)の比較検討を行った CALGB Inter-group Trial C89803の結果が報告されている²⁵⁾. IFL 群と 5-FU/LV 群の survival はほぼ同等であり, IFL 群で重篤な副作用, 早期死亡が多かったことから IFL は stage III結腸がん術後補助療法として推奨されない, という結果に至っている. さらに, 2005年 ASCO において stage II～III結腸がん術後 FOLFIRI (irinotecan/infusional 5-FU/LV) v.s. infusional 5-FU/LV を検討したPETACC 3の結果が報告されたが, FOLFIRI は 5-FU/LV に対して明らかな有用性を示すに至らなかった²⁶⁾. 現在のところ irinotecan を用いた大腸がん術後補助療法は promising といえない.

5. 今後の展望

大腸がんに対する化学療法は最近5年間で急速な進歩を遂げており, 大腸がん術後補助療法も今後の展開が期待される. 現在, 新規抗がん剤, 分子標的薬を用いた regimen (oxaliplatin+capecitabine, irinotecan+5-FU+LV+cetuximab, oxaliplatin+5-FU+LV+cetuximab, 5-FU+LV+celecoxib, oxaliplatin+5-FU+LV+bevacizumab)による臨床試験が欧米で進行中でありこれらの結果が今後の結腸がん術後の治療方針に大きく関与すると思われる. 分子標的薬など非常に高価な薬剤を含んだ regimen もあり, 治療効果, 有害事象の評価だけでなく, コストを含む医療経済的な視点で評価を行う必要があると思われる.

●文献

- 1) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49: 33-64.
- 2) がんの統計 '01. 財団法人 がん研究振興財団; 2001年.
- 3) 大腸癌全国登録; 1985年
- 4) Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol.* 1989; 7(10): 1447-56.
- 5) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med.* 1995; 122(5): 321-6.
- 6) O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15(1): 246-50.
- 7) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995; 345(8955): 939-44.
- 8) Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS. Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Five year report of INT-0089 (ABS). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998 (abstr); 17: 256a.
- 9) O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(1): 295-300.
- 10) Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes'B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol.* 1999; 17(11): 3553-9.
- 11) Cascinu S, Georgoulas V, Kerr D, et al. Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors. *Ann Oncol.* 2003; 14 (Suppl 2): ii25-9.
- 12) MacDonald JS, Astrow AB. Adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol.* 2001; 28(1): 30-40.
- 13) 北條慶一, 梶谷 環. 大腸癌の補助化学療法(梶谷班一次方式)の成績—厚生省がん研究助成金による大腸癌各種治療法に関する総合的研究班(班長 梶谷 環)の第一次共同研究の報告—. *癌と化学療法.* 1986; 13:

- 3063-73.
- 14) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 1995; 25 (3): 91-103.
 - 15) 小平 進, 菊地金男, 井口 潔, 他. 共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討—第2次研究(第1報) 治癒切除例の背景因子, 副作用ならびに3年生存割合の検討—. *癌と化学療法.* 1989; 16: 3099-408.
 - 16) Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, et al. Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Jpn J Clin Oncol.* 1999; 29(2): 78-86.
 - 17) Akasu T, Moriya Y, Yoshida S, et al. Adjuvant oral uracil and tegafur (UFT) improves survival after complete mesorectal excision for pathologic TNM stage III rectal cancer: Results of the National Surgical Adjuvant Study-Colorectal Cancer 01 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting edition).* 2004; 22(14S): 3524.
 - 18) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol.* 1999; 17(5): 1356-63.
 - 19) Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16): 3395-407. Epub 2004.
 - 20) Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16): 3408-19.
 - 21) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(3): 247-57.
 - 22) Garrity MM, Burgart LJ, Mahoney MR, et al. North Central Cancer Treatment Group. Prognostic value of proliferation, apoptosis, defective DNA mismatch repair, and p53 overexpression in patients with resected Dukes' B2 or C colon cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (9): 1572-82.
 - 23) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2343-51.
 - 24) Wolmark N, Wieand NHS, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. 2005 ASCO Annual Meeting. Abstract No: LBA 3500.
 - 25) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting edition).* 2004; 22(14S): 3500.
 - 26) Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). 2005 ASCO Annual Meeting. Abstract No: LBA 8.

〈高橋進一郎〉

外科治療

骨盤内臓器全摘術(TPE)

加藤 知行 平井 孝 金光 幸秀 小森 康司

消化器外科 2005年4月臨時増刊号 第28巻第5号 通巻第344号

へるす出版

外科治療

骨盤内臓器全摘術 (TPE)

Total pelvic exenteration

加藤 知行 平井 孝 金光 幸秀 小森 康司

Tomoyuki Kato, Takashi Hirai, Yukihide Kanemitsu and Koji Komori

■愛知県がんセンター消化器外科

key words : 骨盤内臓器全摘術, 直腸癌, 拡大手術

はじめに

骨盤内臓器全摘術 (total pelvic exenteration ; TPE) は直腸・肛門, S 状結腸の一部, 膀胱, 下部尿道, 全生殖器, 会陰の一部と骨盤内リンパ節, 骨盤底腹膜を en bloc に摘出する超拡大手術である。1948年に Brunschwig¹⁾により報告されて以来50年以上が経ち, その基本的術式に大きな変わりはないが, 手技は向上し, 患者管理が安全にできるようになって, 現在では局所進行骨盤内臓器癌に対する確立した術式になっている。直腸癌に対して, TPE は局所進展例と術後の局所再発例に行われ, 再発例では前回の手術で後方および側方の剝離層が失われているが, 初回手術例では剝離層を確認して手術ができる。本稿では直腸癌初回手術例に対する TPE について概説する。再発例ではこの応用となる。

適 応

1. 腫瘍占居部位と進展度

骨盤内臓器全摘術は手術侵襲が大きく, 術後の QOL が大きく阻害されるため, 本術式でなければ根治性が得られない症例にのみ適応となる。癌の進展部位としては, 直腸癌が隣接臓器に浸潤した症例のうち, 癌浸潤が尿道三角部まで浸潤した症例が適応となる。したがって上部直腸 (Ra) および下部直腸 (Rb) の癌が多い。膀胱頂部や膣後壁に浸潤した症例は浸潤部の合併切除でよい。性別では女子は膣, 子宮が直腸癌の前方進展の barrier となるので TPE となることは少ない。男子では前立腺浸潤例も TPE の対象となる

が, 最近では, 浸潤が前立腺に限局した直腸癌症例では, 前立腺合併切除を行って膀胱を温存することも行われる。臨床的には, ①遠隔転移がない, ②坐骨神経浸潤がない (坐骨神経痛がない), ③大血管への浸潤がない (下肢の浮腫がない), ④骨盤側壁への浸潤がない, ⑤仙骨への浸潤は S₃までに留まっていることが条件となる。

最近では遠隔転移があっても肝, 肺転移が根治的に切除できるものであれば TPE が行われる。さらに例外として, 年齢が若く PS が良好である, 他臓器転移巣の症状がなく, 瘻孔, 感染, 疼痛などの局所の症状が強い症例では姑息手術を行ってもよいとする意見もある。

2. 患者の状態

手術のリスクが低いこと。年齢については, かつては患者選択の重要な因子であったが, 現在では年齢そのものは TPE の禁忌の条件とはならず, 手術侵襲に耐え得るかどうかの生理的加齢が重要である。

double stoma を受け入れることができるだけの, 精神的に安定していることも重要である。

3. 進展度診断のための術前検査

1) 理学所見

直腸および膣の指診で腫瘍の進展 (拡がり) と周囲臓器への固定を検索する。下肢の浮腫の有無についても確認する。

2) 画像診断

computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) により遠隔転移の有無と局所進展度の検索を行う。浸潤が疑わしい部位の CT 下穿刺によ

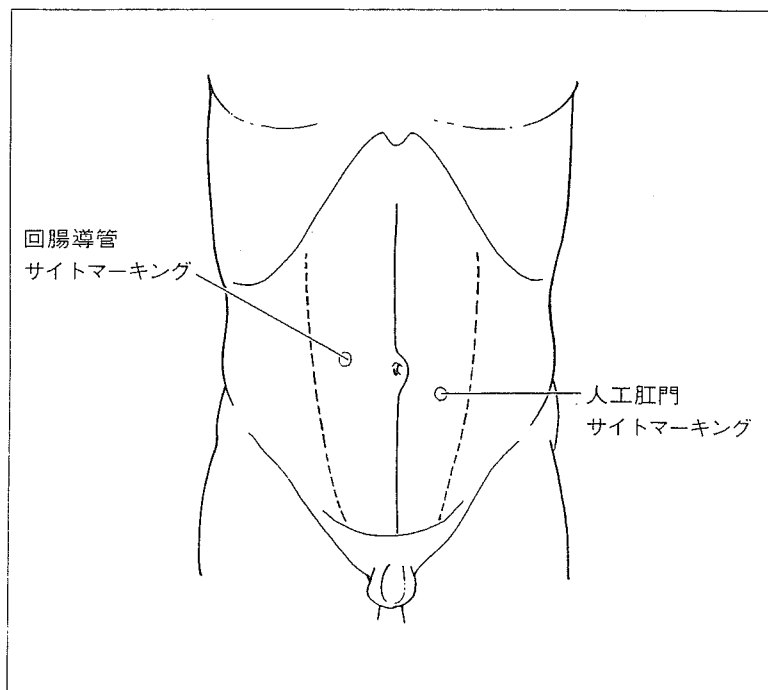


図1 ストーマサイトマーキングと皮膚切開
S状結腸人工肛門は左下腹部、腹直筋を通る位置に設定する。回腸導管は右下腹部～臍高で腹直筋を通る位置に設定する。回腸導管は人工肛門よりも頭側にする

表1 側方リンパ節群の郭清範囲

総腸骨リンパ節 (273)	: 総腸骨動脈と大腰筋の間
大動脈分岐部リンパ節 (280)	: 左右総腸骨血管の間, 正中仙骨リンパ節は 280 に含める
外腸骨リンパ節 (293)	: 外腸骨血管と大腰筋の間
内腸骨リンパ節 (272)	: 膀胱下腹筋膜を境とした内腸骨血管内側と内腸骨血管に流入する膀胱下腹筋膜内の血管周囲のリンパ節
閉鎖リンパ節 (282)	: 内側は内腸骨血管の外側, 外側は内閉鎖筋, 頭側は大腰筋と椎体とが交差するまでとし, 総腸骨リンパ節の背側の閉鎖神経周囲を含める範囲, 尾側は肛門挙筋まで
中直腸動脈根リンパ節 (262)	: 内腸骨血管と骨盤神経叢の間

る組織診を行うこともある。造影CTは水腎(尿管)の有無を診断でき必須である。positron emission tomography (PET)は遠隔臓器転移の検索とともに、側方など遠隔リンパ節転移、骨盤底筋群への浸潤の有無の検索に有効であるが、通常は行っていない。内視鏡的超音波検査(EUS)は、直腸と連続した臓器への腫瘍浸潤の検索に必須である。

術前処置

基本的には大腸癌手術と同様である。

S状結腸人工肛門と回腸導管のストーマサイトマーキングを行う(図1)。

インフォームド・コンセントも重要で、手術侵襲が大きいこと、ダブルストーマになることを十分に納得してもらう。

術式

手術の要点は、①常に剝離する部位を目で確認しながら en bloc に骨盤内臓器を摘出すること、②確実な側方リンパ節郭清を行うこと(表1)、③出血のコントロールとくに Santorini 静脈叢の処理にある。

1. 開腹

体位は碎石位とする。腓骨神経麻痺に注意する。骨盤高位とする。

恥骨上部から臍上約5cmの腹部正中切開で開腹する(図1)。開腹したら肝転移、腹膜転移、遠隔リンパ節(大動脈リンパ節)転移がないことを確認して小腸をintestinal bagに収納し、上腹部に納めて術野を確保する。

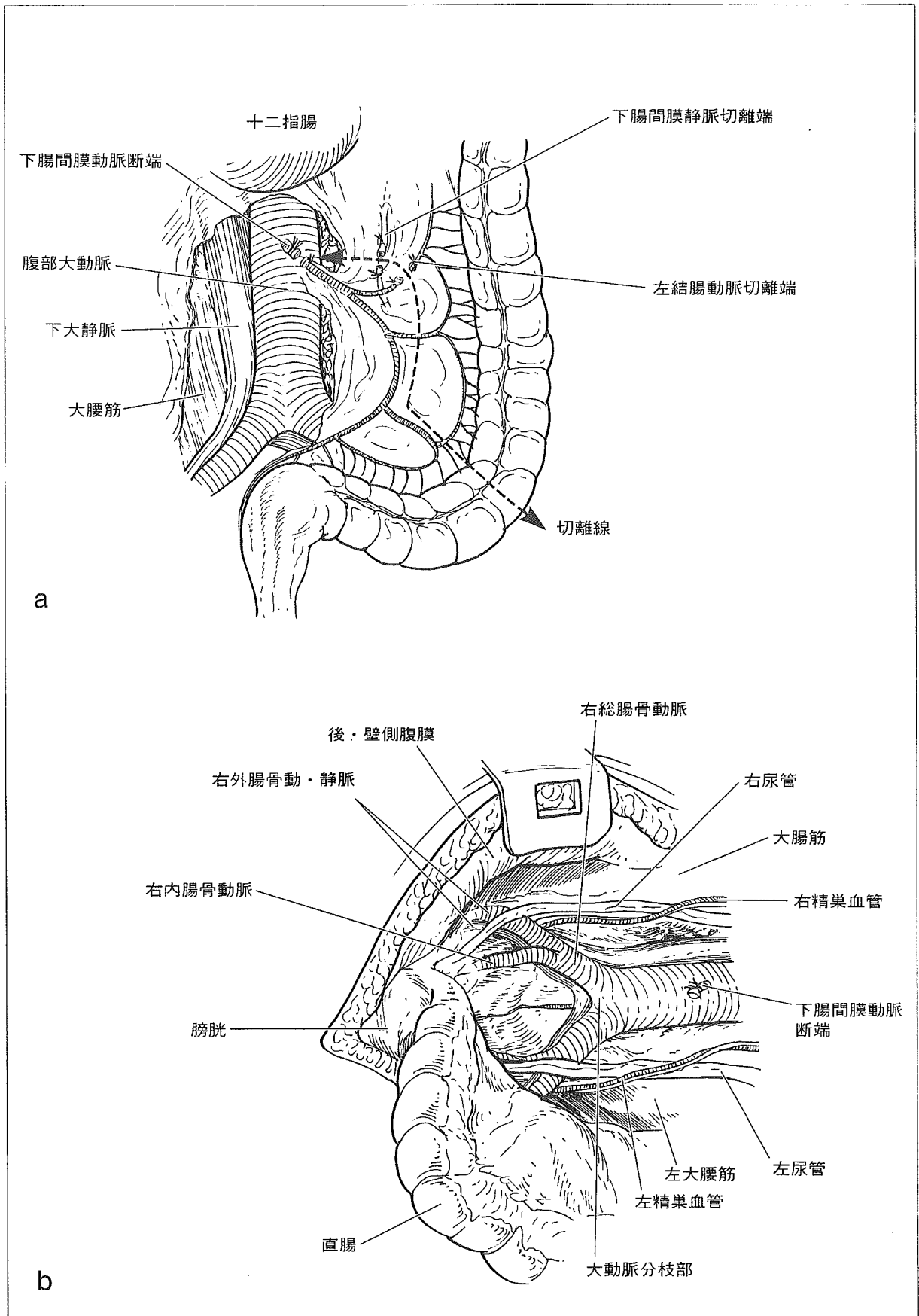


図2 上方向の切離と郭清

- a: 大動脈リンパ節を郭清しながら下腸間膜動脈を根部で切離し、S状結腸を切離する
- b: 大動脈リンパ節の郭清を大動脈左側に延ばして大動脈リンパ節を分岐部まで郭清する

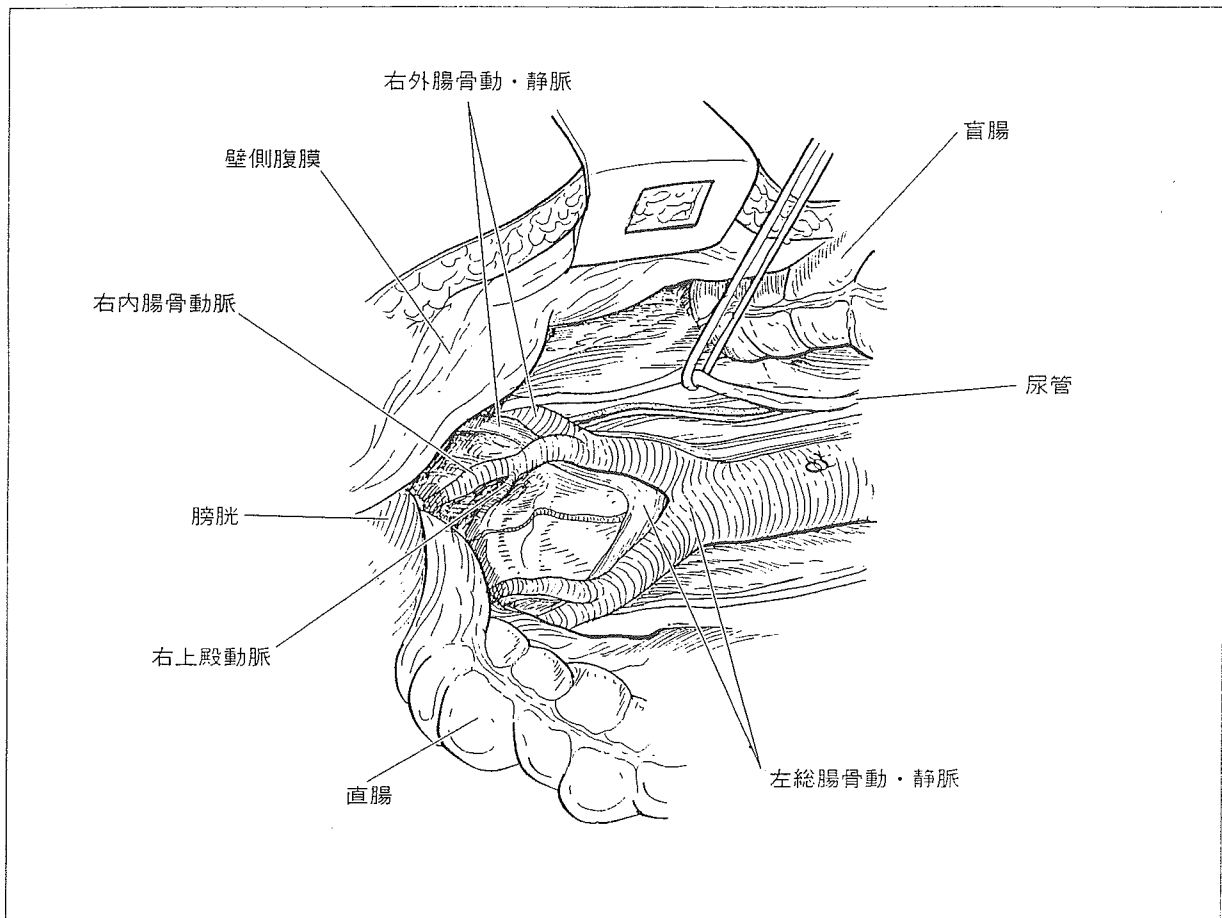


図3 直腸後壁の剥離
直腸後壁を肛門挙筋まで剥離する

2. 上方郭清とS状結腸切離

S状結腸間膜の後葉を切開し、腎筋膜の前葉を腸管膜側につけてS状結腸を遊離する。精巣血管と尿管を確認し、左尿管をtapingして尿管を剥離する。背面に大腰筋を認める。次いで右側腹膜を切開して、同様に右尿管を遊離しtapingする。

右大腰筋前面の脂肪組織を下大静脈側へ郭清し、下大静脈を遊離した後に下大静脈血管鞘を切開剥離して、下大静脈周囲の脂肪組織を郭清する。下大静脈の血管壁からは数本の小静脈が出ており、損傷しないように結紮・切離する。下大静脈の左側、大動静脈間を郭清する。十二指腸下縁より尾側の大動脈リンパ節を血管鞘を剥離して下腸間膜動脈根部を露出し、結紮・切離する。下腸間膜静脈を同動脈根部と同じ高さで切離する。S状結腸間膜を切離し、辺縁血管を処理してS状結腸を切離する(図2a)。

大動脈リンパ節の郭清を大動脈左側に延ばして、大動脈リンパ節を分岐部まで郭清する(図2b)。

3. 直腸の剥離

大動脈リンパ節の郭清に続いて、左右の総腸骨血管

鞘を切離して、間に挟まれた大動脈分岐部リンパ節を直腸側に付けて郭清、正中仙骨血管は切離する。内腸骨血管に沿って直腸後壁を肛門挙筋まで剥離する(図3)。

恥骨後面に沿って、膀胱前壁・Rezius腔を開放する。精管(子宮円靱帯)を結紮・切離して膀胱側面の腹膜を切離する。

尿管を膀胱壁まで追跡し、膀胱壁が引っ張られてテント状になる部で尿管を切離する。尿管を切離したら尿管カテーテルを挿入して腹腔外へ出し、尿貯留バッグにつなぐ(図4a)。尿管を切りっぱなしで腹腔内へ流出したままにしておくものもあるが、これは術野が汚染され、また尿量や出血量の計測ができない欠点がある。反対に、尿管を結紮して放置し、尿管を拡張させて回腸導管作成時の吻合を容易にしようとするものもある。尿管を結紮したままにしておいても腎機能障害は起こらないにしても、やはり術中の尿量測定ができない。回腸導管作成に際して普通の太さの尿管であつてもとくに吻合に差し支えない。

次いで外腸骨リンパ節、閉鎖動・静脈は切離して閉鎖リンパ節の郭清を行う。内腸骨動脈を郭清し、上殿

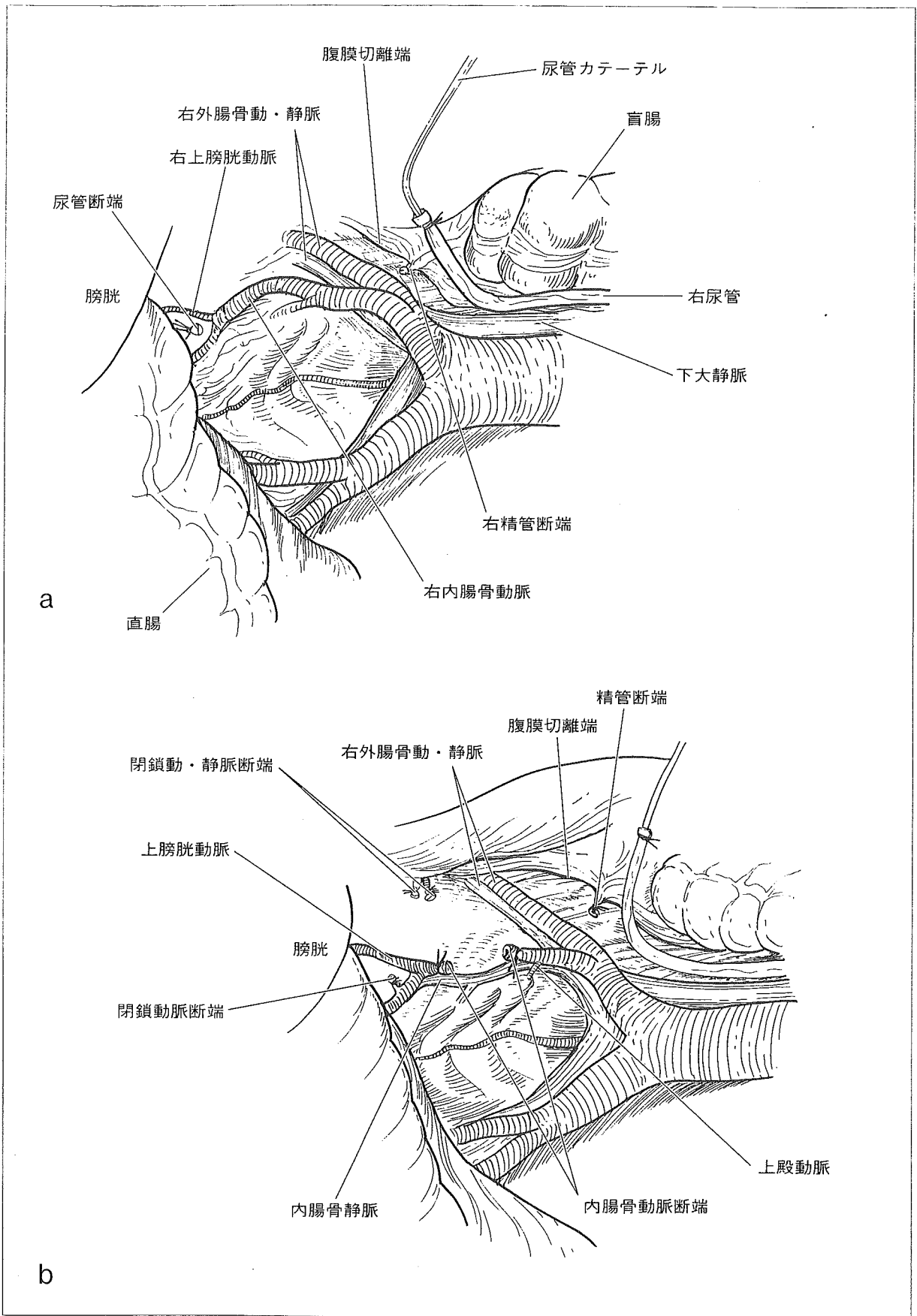


図4 尿管の切離と内腸骨血管の露出

a: 膀胱外側の腹膜を切離し、尿管を切離する。外腸骨、内腸骨血管を露出する
 b: 内腸骨動脈を上殿動脈が分枝した尾側で切離する