

図4. GFP 遺伝子導入胃癌細胞株の皮下接種によるヌードマウスリンパ節微小転移代表切片(白線)のみでは微小転移(緑色, 矢印)を見落とす可能性がある。

理上, 測定時間は3時間が限界であり, 迅速診断への対応は困難である。最近, RT-PCR法によらず等温反応でCEAなどのmRNAを直接増幅するTRC(transcription-reverse transcription concerted reaction)法やLAMP(loop-mediated isothermal amplification)法など, 1時間程度で測定が可能な複数の方法が開発され, リアルタイムRT-PCR法に匹敵する感度と特異性, さらに(半)定量性を有することが報告されつつある^{10,11)}。今後, これら迅速遺伝子診断法とリアルタイムRT-PCR法との比較, 臨床的意義の解明が待たれる。

c) 洗浄細胞診

免疫染色を用いることにより検出感度の改善が報告されているが, 十分ではない。しかし, 洗浄細胞診は現在ルーチンに行われている方法であることから, 今後, 中皮細胞と反応せず胃癌細胞を高率に染色できる抗体が開発されれば検出感度の大幅な改善も期待できる。

II. リンパ節微小転移の診断

リンパ節微小転移の研究は免疫染色によるものが圧倒的に多いが, 近年は定量的リアルタイムRT-PCR法を中心とした遺伝子診断法も数多く報告されるようになってきた。以下にそれぞれの検査法の特徴と意義について述べる。

1. 診断法

リンパ節微小転移の診断法として抗サイトケラチン抗体(AE1/AE3)などを用いた免疫染色法は, 判定にさいしある程度の熟練は要するものの, 癌細胞を形態学的に同定できるため特異性が高く, しかも1個の癌細胞まで検出でき, HE染色よりは明らかに検出感度が高いことから信頼性の高い検出法とされている。しかし, 免疫染色では実用上の制約から検索の範囲はせいぜい数切片にとどまり, 切片以外に存在する癌細胞は検出できない。実際, 免疫染色による連続切片の検索では代表切片で微小転移陽性とされた症例のうち, 約半数は残りの一部の切片でしか癌細胞は検出されず, 微小転移のリンパ節内における分布がかなり不均一であり, 切片の位置によって免疫染色の結果が異なることが示されている¹²⁾。筆者らもGFP遺伝子導入胃癌リンパ節微小転移モデルを用いた実験的観察から, 癌細胞は輸入リンパ管開口部周囲の辺縁洞に偏在して限局性の微小転移巣を形成しやすいことを確認している(図4)。また筆者らはHE染色, 免疫染色ともに陰性であったリンパ節のCEA mRNAの定量値は0から(圧倒的に多い)比較的高値まで分布すること, またHE染色陰性, 免疫染色陽性リンパ節でもCEA mRNA値が0である場合があることを見出している¹³⁾。すなわち, 免疫染色はRT-PCR法でも検出できない単一癌細胞のみからなるITCを検出できる感度を有している反面, 一定の頻度でサンプリングエラーによりHE染色レベルの転移を見落とす可能性があるものと考えられる(図5)。

これに対し, CEA, CK20などを指標とする定量的リアルタイムRT-PCR法ではリンパ節の半分をまるごと検索できるためサンプリングエラーが少なく, 免疫染色に比べリンパ節微小転移の検出率がさらに高いことが報告されている¹³⁾。しかも定量化できるため, 予後を反映する適切なcut-off値を設定することにより, 単一癌細胞由来の臨床的にほとんど意味のないと考えられるきわめて低い定量値は除外できるという大きな利点を有する。しかし一方, AE1/AE3などの抗サイトケラチン抗体を用いた免疫染色の場合, ほぼすべて

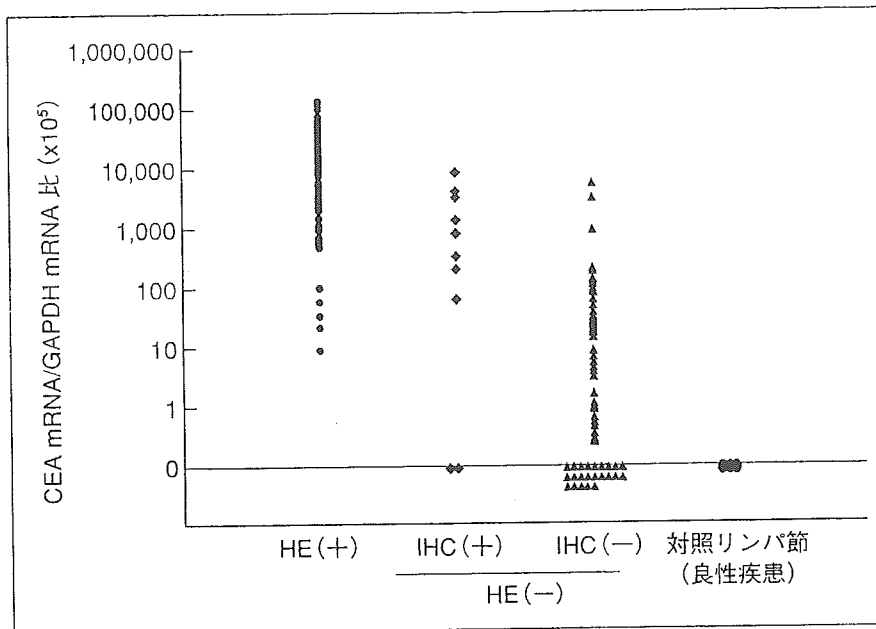


図5. リアルタイムCEA RT-PCR法による胃癌のリンパ節微小転移の検出—ケラチン免疫組織染色法(IHC)との比較

の上皮性癌細胞を検出できるのに対し、リアルタイムRT-PCR法では指標とするマーカー遺伝子をほとんど発現しない癌が少なくとも10~20%存在し、このような場合には偽陰性を生じる危険性が残るため複数のマーカーが必要になる¹³⁾。また原発巣の癌細胞のクロスコンタミネーションなどによる偽陽性の危険性やサンプリングや抽出・測定操作が煩雑であることなどが短所として指摘されている。このようにリンパ節微小転移の診断に関しては免疫染色法とリアルタイムRT-PCR法はそれぞれ長所と短所があり、これらの点を考慮したうえで癌の種類、機器の設備状況やコストなどを考慮してもっとも適切な方法を選択することが必要である。

不必要な広範囲のリンパ節郭清を防ぎ、術後合併症の軽減を目的とするセンチネルリンパ節の転移診断では迅速診断が必須である。現在は凍結切片のHE染色により迅速診断が行われているが、微小転移の検出のためには必ずしも十分とはいえない。上述したTRC法やLAMP法などの等温反応による遺伝子増幅法は1時間程度で測定することができることから、リンパ節の迅速遺伝子診断が可能となってきた¹⁰⁾。

2. 臨床的意義

免疫染色によるリンパ節微小転移(ITC)の検出の生存予後への影響の検討では胃癌・大腸癌のn0症例の場合、微小転移陽性例の予後は陰性例とかわらないとする報告が優勢である。また乳癌ではセンチネルリンパ節生検で免疫染色法で検出された微小転移(UICCの微小転移、ITCは含まない)陽性例と陰性例のあいだで術後(リンパ節郭清なし)の腋窩リンパ節転移再発率に差がないことが報告されている¹⁴⁾。一方、大腸癌のリンパ節転移では、リアルタイムRT-PCR法で陽性例の予後は陰性例に比べ有意に不良であるとする報告もなされており¹⁵⁾、一部で免疫染色法とのあいだに結果の不一致がみられている状況である。この原因として数切片の検索にとどまる免疫染色法では、①サンプリングエラーによる偽陰性が出やすいこと、②RT-PCR法でも検出できないリンパ節中にたった1~数個程度しか存在しない“junkな癌細胞”をも検出してしまうことが一因と考えられる。

現時点ではリンパ節微小転移の診断法として免疫染色と遺伝子診断法の優劣はいまだ定まっていないが、免疫染色を用いる場合にもすでに欧米の

報告にあるように、たとえば単一細胞からなる ITC は陰性と判定するなどの定量的な評価が必要かもしれない。リンパ節微小転移の臨床的評価については、現在、前向き研究が行われており、その結果が待たれる。また動物モデルでの検討も含めてリンパ節微小転移、とくに ITC の増殖能など生物学的な意義について理解を深めることも今後重要と思われる¹⁶⁾。

III. 血液中の癌細胞の診断

末梢血液、骨髓液中の遊離癌細胞の遺伝子診断については 1991 年に Smith らがメラノーマ患者の末梢血液の癌細胞をチロシナーゼ遺伝子を標的として RT-PCR 法で検出できることを報告して以来、これまでに多数の報告がなされているが、転移再発の予後因子として有用であるとする報告が多いものの、有用でないとする報告もあり現在にいたるまで必ずしも一定した見解は得られていない¹⁷⁾。一方、血液学の分野で使用されていた抗体標識した磁性ビーズを用いて骨髓前駆細胞を positive selection する技術を上皮性癌細胞に応用し、血液中の癌細胞を濃縮、免疫染色により特異的に検出する方法は以前から一部で行われていたが、検出感度、定量性などの点で難点があり、どちらかというマイナーな方法と考えられていた。しかし最近、サンプル処理の自動化や画像処理などの改良により定量性など実用性が大幅に向上した新しい解析システム (CellSearch System, Veridex LLC 社) が開発された¹⁸⁾。これを用いて遠隔転移を有する乳癌患者の末梢血液中の癌細胞と予後との関連を検討した Cristofanilli らの多施設共同の大規模な前向き研究の結果が報告され、末梢血液中の遊離癌細胞 (CTC) の予後因子としての意義に再び注目が集まっている¹⁹⁾。本稿では遺伝子診断による検出法については割愛し、この点に絞って解説する。

1. 診断法

上記、免疫磁性標識解析システムは癌細胞分離のステップ、ケラチン抗体による癌細胞の染色ステップおよび蛍光顕微鏡による画像解析ステップの 3 段階からなる。癌細胞分離のステップでは末

梢血 7.5 ml を遠心後、細胞画分に上皮細胞に特異的な EpCAM 抗体で標識した磁性ビーズを加えて癌細胞を標識し、磁場内に設置した分離カラムを使って白血球を除去し、癌細胞を濃縮する。次の染色ステップでは目的とする癌細胞を浸透・固定化し、phycoerythrin で標識されたサイトケラチン抗体 (CK-PE) および allophycocyanin で標識された CD45 抗体 (CD45-APC, 白血球染色用) を用いて細胞内染色を行い、DAPI で核を染色する。最後のステップでは磁性標識およびケラチン染色された癌細胞を特殊な分析用チャンバー上に置き、磁場によって癌細胞を配向させ蛍光顕微鏡下でチャンバー全体のイメージを取得、画像解析し定量化する。ちなみに末梢血遊離癌細胞 (CTC) の判定基準は、①形態が円形から楕円形、②有核細胞 (DAPI 陽性)、③サイトケラチン陽性、④ CD45 陰性であり、定量値は末梢血 7.5 ml 中の CTC 細胞数で表示される。

2. 臨床的意義

乳癌細胞株 SKBR-3 を血液 7.5 ml 中に加え、本法の検出感度や定量性を検討した Allard らの報告では、最小 4 個の SKBR-3 細胞を添加した場合でも、5 サンプルすべてで癌細胞が検出され、平均細胞数は期待値通り 4 個であり、微量の血液中癌細胞の検出に十分な感度を有していた。血液中に添加した癌細胞数 (4 ~ 1,000 個) と観察された細胞数の相関係数は 0.99、平均回収率も 85% と定量性も良好であった。末梢血液中の CTC は健康人コントロール 145 人がすべて陰性であったのに対し、転移を有する進行した乳癌患者では 37%、前立腺癌では 57%、大腸癌では 30% と高率に CTC が検出された。本法を用いて 177 人の転移を有する乳癌患者を解析した多施設共同の前向き研究の結果では、血液 7.5 ml 中の癌細胞数 5 を cut-off 値として陽性、陰性を判定し、予後との関連をみると陽性例では生存率、無再発生存率ともに低く、予後不良であり、末梢血液中の CTC は独立した予後因子であった。また 3 ~ 4 週間の薬物療法後の検査では末梢血液中の CTC の陽性率は 49% から 30% に減少しており、本法が治療効果のモニタリングにも有用であることが示

された。

大腸癌などの他臓器の癌では、本法を用いた末梢血液中のCTCの臨床的意義に関する報告はまだなされていない。また転移のない乳癌患者の再発リスクの評価に使えるか否か、また従来のリアルタイムRT-PCR法などの遺伝子診断法の結果とのあいだに整合性があるかなど未解決の課題も多く残されている。しかし、これまで必ずしも評価が定まっていなかった末梢血液中のCTCの臨床的意義の解明に一石を投じるものであることは確かで、今後の研究の進展が期待される。

おわりに

微小転移の検出法はいずれの検体も後ろ向き研究の結果がほぼ出そろい、現在、前向き研究でその意義の検証がなされている段階である。再発のリスク評価の観点からいえば、現状ではリンパ節や血液に比べ腹腔洗浄液など通常細胞診が行われる体腔液検体で有効性が高いように思われる。これは、これらの検体では相対的に癌細胞数が多いと考えられること、リンパ節や血液に比べ癌細胞を効率的に回収でき、しかも簡便に濃縮できるためサンプリングエラーが少ないこと、血液細胞や組織の間質細胞の混入が少ないため偽陽性が出にくいことが原因と考えられる。リンパ節や血液などこれまでは必ずしも臨床的意義が定まっていなかった検体も、免疫磁性ビーズ技術などの応用により、診断精度が改善されるつつある。さらに、1時間で測定可能な迅速遺伝子診断も開発されるなど微小転移の検出法は日進月歩であり、近い将来、再発のリスク評価法として化学療法の適応決定やリンパ節郭清範囲の決定にルーチンに利用されるようになるものと予想される。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) Nakanishi H, Mochizuki Y, Kodera Y et al : Chemosensitivity of peritoneal micrometastases as evaluated using a green fluorescence protein(GFP)-tagged human gastric cancer cell line. *Cancer Sci* 94 : 112-118, 2003
- 2) Leslie H, Sobin MD : TNM, sixth edition ; new developments in general concepts and

- rules. *Semin Surg Oncol* 21 : 19-22, 2003
- 3) Nakanishi H, Kodera Y, Tatematsu M et al : Detection of carcinoembryonic antigen-expressing free tumor cells in peritoneal washes from patients with gastric carcinoma by the polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res* 88 : 687-692, 1997
- 4) Kodera Y, Nakanishi H, Torii A et al : Prognostic value and clinical implications of disseminated free cancer cells in the peritoneal cavity detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction and cytology. *Int J Cancer* 79 : 429-433, 1998
- 5) Nakanishi H, Kodera Y, Tatematsu M et al : A rapid quantitative detection of CEA expressing free tumor cells in the peritoneal cavity of the patients with gastric cancer using the LightCycler. *Int J Cancer* 89 : 411-417, 2000
- 6) Kodera Y, Nakanishi H, Yamamura Y et al : Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real-time RT-PCR ; a sensitive predictor of outcome for gastric carcinoma patients. *Ann Surg* 235 : 499-506, 2002
- 7) Sakakura C, Hagiwara A, Nakanishi M et al : Differential gene expression profiles of gastric cancer cells established from primary tumour and malignant ascites. *Br J Cancer* 87 : 1153-1161, 2002
- 8) Shimomura K, Sakakura C, Takemura M et al : Combination of L-3-phosphoserine phosphatase and CEA using real-time RT-PCR improves accuracy in detection of peritoneal micrometastasis of gastric cancer. *Anticancer Res* 24 : 1113-1120, 2004
- 9) Mori K, Aoyagi K, Ueda T et al : Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. *Biochem Biophys Res Commun* 313 : 931-937, 2004
- 10) Ishii T, Fujiwara Y, Ohnaka S et al : Rapid genetic diagnosis with the transcription-reverse transcription concerted reaction system for cancer micrometastasis. *Ann Surg Oncol* 11 : 778-785, 2004
- 11) Notomi T, Okayama H, Masubuchi H : Loop-mediated isothermal amplification of DNA.

- Nucleic Acids Res 28(12) : E63, 2000
- 12) Miyake Y, Yamamoto H, Fujiwara Y : Extensive micrometastases to lymph nodes as a marker for rapid recurrence of colorectal cancer ; a study of lymphatic mapping. Clin Cancer Res 7 : 1350-1357, 2004
- 13) Kubota K, Nakanishi H, Hiki N et al : Quantitative detection of micrometastases in the lymph nodes of gastric cancer patients with real-time RT-PCR ; a comparative study with immunohistochemistry. Int J Cancer 105 : 136-143, 2003
- 14) Langer I, Marti WR, Guller U et al : Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel node(SLN) or SLN micrometastases ; prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. Ann Surg 251 : 152-158, 2005
- 15) 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 20 : 4232-4241, 2002
- 16) Nakanishi H, Ito S, Mochizuki Y et al : Evaluation of chemosensitivity of micrometastases with green fluorescent protein-tagged tumor models in mice. Methods in Molecular Medicine, ed by Blumenthal RD, Humana Press, Totowa, vol 111, p351-362, 2004
- 17) Nakanishi H, Kodera Y, Tatematsu M : Molecular method to quantitatively detect micrometastases and its clinical significance in gastrointestinal malignancies. Adv Clin Chem 38 : 87-110, 2004
- 18) Allard WJ, Matera J, Terstappen MM : Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinoma but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. Clin Cancer Res 10 : 6897-6904, 2004
- 19) Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ : Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 351 : 781-791, 2004

*

*

*

お知らせ

◆日本ペインクリニック学会認定医委員会告知

第17回日本ペインクリニック学会認定医、および指定研修施設の申請の受付を開始します。申請用紙は学会ホームページ(<http://www.jspc.gr.jp/>)よりダウンロードするか、書面で送付先、氏名、会員番号を明記のうえ、郵送料(160円分の切手、施設申請のみの場合は120円分)を添えて事務局宛に請求してください。申請締切は2005年9月30日(金)事務局必着となります。

本年度は2000年12月31日までに入会された会員の方(会員番号先頭4桁“2000”以前)が対象となります。

なお、更新申請受付も同要領で行いますが、該当される方(認定医番号先頭4桁が“1996”および“2001”)には事務局から申請書を送りますので、必要点数の証明書写しを準備のうえ、お待ちください。

問い合わせ先：☎101-0052 東京都千代田区神田小川町3-24-1
 ニューシティ・レジデンスお茶の水503
 日本ペインクリニック学会認定医委員会事務局
 TEL：03-5282-8808/FAX：03-5282-8809
 E-mail：info@jspc.gr.jp

2. 大腸癌肝転移の腫瘍辺縁形態と予後*

安井 健三
平井 孝

清水 泰博
金光 幸秀

加藤 知行**

【要旨】 原発巣と同様に，大腸癌肝転移巣も個々に生物学的悪性度は異なる．その指標となる転移巣および周囲の臨床病理学的特徴として，2次的局所進展因子(門脈腫瘍塞栓，肝静脈内腫瘍塞栓，胆管内腫瘍進展，隣接臓器直接浸潤，神経周囲侵襲および肝所属リンパ節転移)があり，肝転移巣断面の肉眼型分類およびentrapped liver cell (ELC) という新しい概念がある．肝切除例の予後判定と術後補助化学療法の必要性判定に考慮すべき所見の一つと考えられる．

はじめに

現在，大腸癌肝転移治療は適応があれば外科的切除がもっとも有効であり，第一選択となっている．もっとも，大腸癌肝転移症例全体からみれば一部が外科的治療の対象となっているにすぎず，血行性転移である肝転移は基本的には全身疾患である．しかし，局所療法である肝切除がときとして肝転移の完全治癒をもたらす^{1,2)}ことがあるのは，結果的に転移巣が肝局所のみ限定されて存在したためと考えられる．

大腸癌肝転移は，胃癌，肝胆膵癌など他の消化器癌の肝転移と比較すれば生物学的悪性度が低

く，進行が比較的穏やかで限局した症例が多いと考えられ，肝切除の対象となる症例が多く治療成績も良好である．また，肝転移増大のスピードや浸潤傾向が症例によって異なり，同じような肝転移に対して同じような肝切除を行っても予後が大きく異なる場合があることから，大腸癌肝転移のあいだでも個々に生物学的悪性度が異なることは明らかである．したがって，その生物学的悪性度の違いを示す指標を見出すことは肝転移外科治療を行ううえでたいへん重要なことである．

ここでは，肝切除例において治癒となりうる症例を予測し，あるいは肝切除後の経過観察や補助化学療法を実施する場合に必要な予後因子のうち，主として大腸癌肝転移の生物学的特性を示す臨床病理学的な所見である肝転移巣の肉眼型³⁾，entrapped liver cell (ELC)⁴⁾および局所進展因子^{5,6)}と予後について述べる．

I. 対象と方法

愛知県がんセンターにおいて1983年4月～

キーワード：大腸癌肝転移，肝切除，肝転移巣肉眼型分類，予後因子

* Morphologic expression of colorectal liver metastasis as a prognostic indicator

** K. Yasui(副部長), Y. Shimizu(医長), T. Hirai(副部長), Y. Kanemitsu(医長), T. Kato(院長)：愛知県がんセンター消化器外科(☎464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1)．

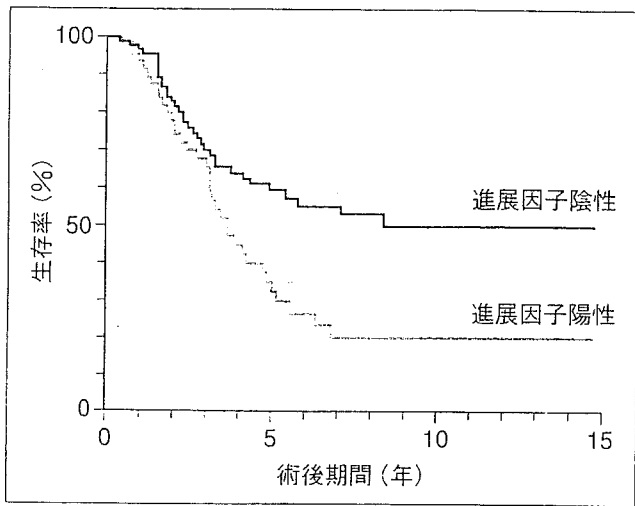


図1. 大腸癌肝転移根治切除例における進展因子有無による肝切除後累積生存率

進展因子陰性($n=87$): 5年生存率58.2%, 10年・15年生存率48.6%

進展因子陽性($n=56$): 5年生存率33.7%, 10年・15年生存率19.2%

両群間の有意差は $p=0.005$

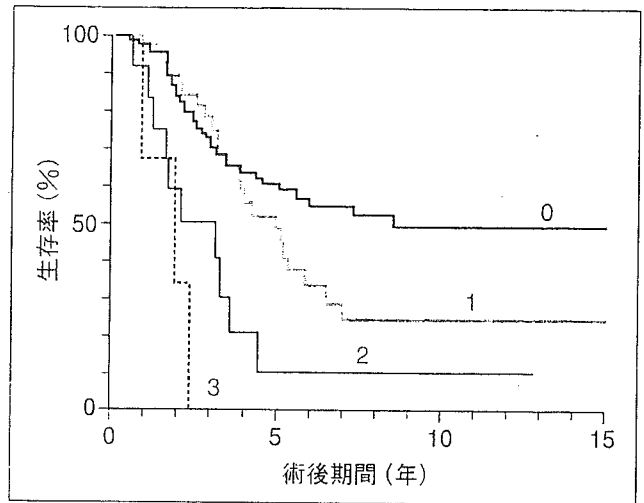


図2. 大腸癌肝転移根治切除例における進展因子数による肝切除後累積生存率

各群間に有意差あり($p<0.015$)

2003年7月に、大腸癌肝転移215例に肝切除を行った。215例中5例が手術・在院死亡した(mortality rate 2.3%)。非治癒因子のない根治的肝切除は156例に行われ、切除術式は系統的肝切除126例、部分肝切除31例であった。原則的に3 cm未満の肝転移例のみが部分切除の適応とした。

根治的肝切除を行った156例について切除術式、手術時期、転移巣最大径、転移数、肉眼的肝転移巣進展因子³⁾(門脈腫瘍栓、胆管内腫瘍進展、リンパ節転移、隣接臓器直接浸潤など)、肉眼型Yasui分類(Yasui's classification³⁾)、entrapped liver cell(ELC)⁴⁾および再発時期、再発部位、肝転移切除からの累積生存率(Kaplan-Meier法)について検討した。統計学的有意差検定はlog-rank検定を用いた。

II. 臨床病理学的所見からみた大腸癌肝転移の生物学的特性

1. 大腸癌肝転移の局所進展因子と予後

大腸癌肝転移の局所進展様式については以前から報告^{5,6)}しているが、肉眼的所見があり病理学

的にも確認された門脈腫瘍塞栓、肝静脈内腫瘍塞栓、胆管内腫瘍進展、隣接臓器直接浸潤、および肝所属リンパ節転移⁷⁾を転移巣局所進展因子としている。これらは原発巣からの転移ではなく、主として肝転移巣からの2次的局所進展様式であると考えられる⁸⁾。肝切除対象となる肝局所に限局していると予測される肝転移にとって、その有無と進展範囲が外科的治療上大きな問題となる。これらの進展因子の存在と範囲を予測して肝切除術式を決定することが必要であることは理論的にも妥当である。

当施設での根治切除143例中、局所進展因子陰性群87例の5年生存率は58.2%、10年生存率は48.6%と、進展因子陽性群56例の5年生存率33.7%、10年生存率19.2%に比べ有意に生存率が高かった(図1)。また、進展因子数による5年・10年生存率は、1個では44.3%、23.4%であり、2個ではともに10.0%であり、2個以上では5年生存率10%ときわめて低く、進展因子数が多いほど予後不良であった(図2) [$p<0.015$]。すなわち、局所進展因子存在の有無および因子数が大きく予後を左右することがわかる。

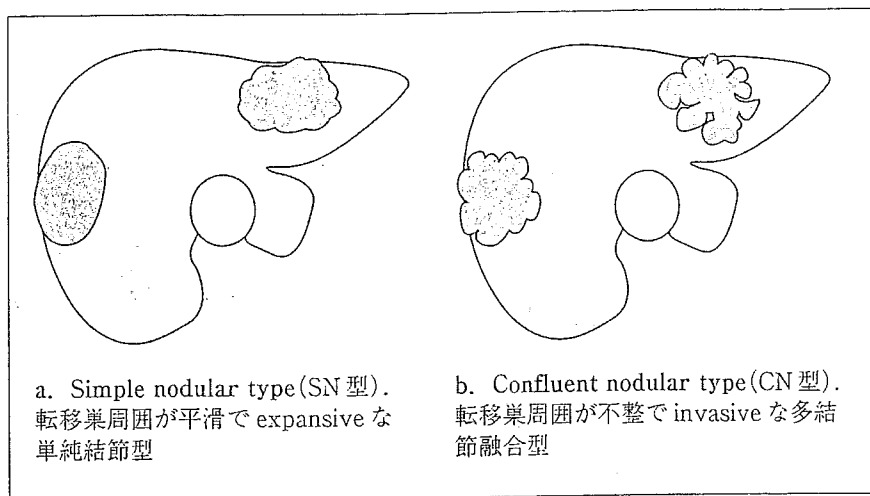


図3. 肝転移巣肉眼型分類模式図

Yamamotoら⁹⁾は肝転移切除症例について病理組織学的に検討し、門脈、肝静脈、胆管、そして神経への侵襲が55%に認められたと報告し、いずれも転移巣から離れた進展はなかったとしている。そのため、肝転移切除術式として系統的切除は不要で部分切除で十分であると結論している。しかし、切除肝標本をみて研究する限り、Yamamotoらが推奨する肝部分切除では切除範囲が狭く、切除範囲を越えて転移巣から離れた部位に存在した進展因子は決して確認できないという矛盾がある。竹並ら⁸⁾は病理学的門脈侵襲の頻度は81.6%とむしろ高い頻度を報告し、これらの所見を考えると肝転移は系統的肝切除が望ましいと結論している。

われわれはこのような進展因子を可及的に切除することで、再発(とくに残肝再発)を防止するため、1983年以後肝葉切除を行う系統的肝切除⁷⁾を原則として行い、同時に切除標本内の進展因子についても検討してきた。われわれの検討では顕微鏡的な脈管侵襲あるいは胆管侵襲所見は、とくに転移巣が大きくなればなるほど転移巣周囲で高頻度にあるため、その有無が肝転移個々の症例の予後因子としての指標にはなりにくい。しかし、報告^{5,6)}したように肉眼的局所進展因子は予後因子となり、今回の検討でも、肉眼的局所進展因子数が多く存在するほど肝切除後の生存率が低くなり、その因子数が3個の場合、3年以上生存する

患者はいなかった(図2)。

2. 大腸癌肝転移の肉眼型分類と生物学的悪性度

大腸癌肝転移の転移巣最大断面における肉眼型 Yasui分類³⁾(図3)は、筆者らが転移巣の形態によって大きく二つに分類定義したものである。一つは転移巣周囲が平滑で expansive な単純結節型 (simple nodular type : SN型)であり、他方は転移巣周囲が不整で invasive な多結節融合型 (confluent nodular type : CN型)である。

この分類に従うと、根治切除157例中、肉眼型分類SN型77例の5年生存率は61.3%、10年生存率は52.9%であるが、CN型80例の5年生存率は36.9%、10年生存率は21.5%と、統計学的にも有意差のある生存率であった(図4) [$p=0.0022$]。両者のこのような生存率の差は、先に述べた局所進展因子の発現頻度から説明することができる。すなわち、SN型では進展因子発現頻度は36%であるのに対し、CN型では52.5%と高く、この差が悪性度の差を示しているともいえる。このように両者は、転移巣の最大断面の形態が異なり、肉眼的に悪性度が鑑別でき、SN型は生物学的悪性度が比較的低く、CN型は悪性度が高いといえる。ただし、腫瘍径が小さい場合はその鑑別が困難な場合もある。これは腫瘍が小さいあいだは生物学的悪性度が形として明確に出現しない可能性がある。

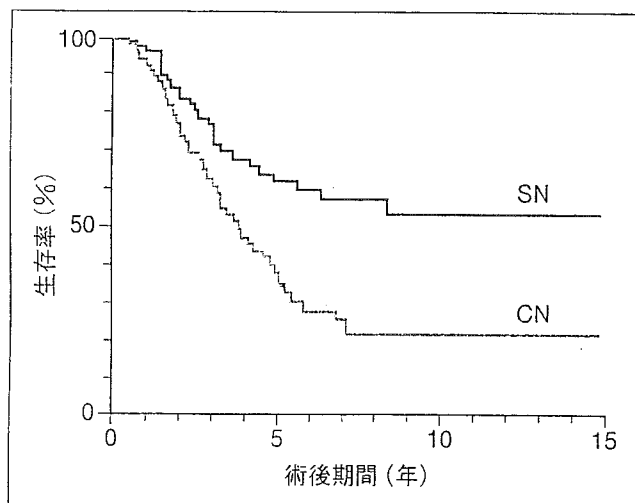


図4. 大腸癌肝転移根治切除例における肉眼型分類による肝切除後累積生存率

SN型 ($n=77$) [進展因子陽性率36.0%]: 5年生存率61.3%, 10年・15年生存率52.9%

CN型 ($n=80$) [進展因子陽性率52.5%]: 5年生存率36.9%, 10年・15年生存率21.5%

両群間の有意差は $p=0.0022$

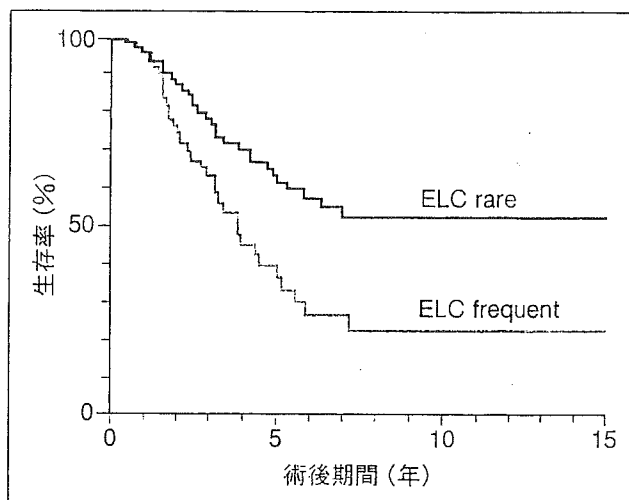


図5. 大腸癌肝転移根治切除例における entrapped liver cell (ELC) による累積生存率

ELC rare group ($n=75$): 5年生存率61.3%, 10年・15年生存率52.3%

ELC frequent group ($n=65$): 5年生存率35.9%, 10年・15年生存率21.8%

両群間の有意差は $p=0.0027$

Jaeckら¹⁰⁾も肝転移巣の辺縁についての所見を、その定義は不明であるが、infiltrativeとexpansiveとに分けて報告し、前者が予後不良の傾向にあるデータを示している。竹並ら⁹⁾も少数例ではあるが、肝実質境界部での発育様式として膨張性を71%、浸潤性発育を28%に認め、浸潤性発育を示す6例に門脈浸潤を認めたと報告している。

3. 大腸癌肝転移巣先端部の新しい病理学的概念と生物学的悪性度

肝転移を顕微鏡的に検索すると、門脈侵襲などの脈管侵襲や微小胆管内浸潤、あるいは神経周囲浸潤⁹⁾などが頻繁に見出されるが、これらはほとんどの肝転移巣に存在するため個別の予後判定には有用ではない。そこで筆者らは、肝転移巣の進展が激しい場合には正常肝細胞が脈管内に進展した癌細胞にとり囲まれる所見をELC⁹⁾とした。

転移巣最大断面におけるELCの数が0と1をrare groupとし、2および3以上をfrequent groupとした。根治切除例のうち未検査例と判定不能例を除いた140例において、5年・10年生存率はrare group 75例ではそれぞれ61.3%、52.3%であり、frequent group 65例ではそれぞれ

35.9%、21.8%と有意な予後の差があった(図5) [$p=0.0027$]。また、進展因子発現率はrare groupにおいて30.7%であり、frequent groupのそれは44.6%と大きく異なったことから、両者の生物学的悪性度は明らかに異なることがわかる。

また、著者らは肝転移周囲の線維化所見が予後因子として有用と考えて検討した¹¹⁾。しっかりと線維化は症例の約20%に認められ、線維化のない症例に比べて線維化のある症例は予後良好であった。この転移巣周囲の線維化は、とくに残肝再発を低くする要因であると考えられた。この線維化所見のある肝転移はELC rare groupの一部を構成するものである。したがって、ELCは肝転移の辺縁部における浸潤傾向が強く、予後不良の症例ほど認められると考えられ、ELC所見は病理所見として総合的な生物学的悪性度判定に有用と考えられる。

おわりに

局所治療でしかない肝転移外科切除の絶対的適応は、肝に限局したと考えられる肝転移で、進展

因子を含めた転移巣すべてをとり残すことなく切除可能な症例である。肝切除によって治癒率を向上させるためには、肝転移の術前診断精度を高くして早期発見し、肝転移のみならずその局所進展様式を十分に理解し、もっとも適切な肝切除術式を選択するべきである。現時点ではそれを確実に術前診断することは困難ではあるが、肝転移の生物学的悪性度を表す肉眼型分類やELCによって、肝切除後になんらかの有効な補助化学療法を行う必要のある患者と不必要な患者を選別することは可能であり、患者個々に応じた予後改善へ通じるものである。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG et al : Ninety-six five-year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer. J Am Coll Surg 185 : 554-559, 1997
- 2) Fong Y, Fortner J, Sun RL et al : Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg 230 : 309-321, 1999
- 3) Yasui K, Hirai T, Kato T et al : A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 226 : 582-586, 1997
- 4) Koike M, Yasui K, Torii A et al : Prognostic significance of entrapped liver cells within hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg 232 : 653-657, 2000
- 5) 安井健三, 鳥井彰人, 上坂克彦ほか : 転移性肝がんの危険因子と臨床病理. 消外 18 : 1637-1644, 1995
- 6) 安井健三, 加藤知行, 森本剛史ほか : 大腸癌肝転移の予後因子を考慮した肝切除. 消化器科 23 : 302-308, 1996
- 7) Yasui K, Hirai T, Kato T et al : Major anatomical hepatic resection with regional lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2 : 103-107, 1995
- 8) 竹並和之, 高崎 健, 山本雅一 : 大腸癌肝転移肝転移病巣の2次的肝内進展に関する研究. 日消外会誌 30 : 729-734, 1997
- 9) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T et al : Pathological support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 221 : 74-78, 1995
- 10) Jaeck D, Nakano H, Bachellier P et al : Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patient with colorectal liver metastases ; a prospective study. Ann Surg Oncol 9 : 430-438, 2002
- 11) Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S et al : Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 127 : 193-199, 2001

*

*

*



続 EBM実践ワークブック

— 今、できる限りの医療を —

●著 名郷直樹 横須賀市立うわまち病院 臨床研修センター長

「EBM実践ワークブック」の応用・実践編であり実例に基づいた解説。EBMを日々の診療で実践するとき実感すること、「勉強する時間がない」「目の前の患者にすぐに対応しなくてはならない」などに応える効率的な実践法を教示。日常診療とEBMをつなぐ最短の道を示し、根拠のある自信のつく診療を伝える。

■A5判・230頁 2002.5.
定価3,150円(本体3,000円+税5%)

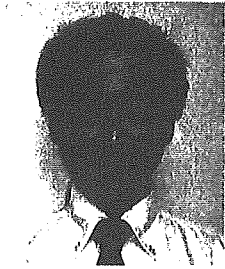
nk 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6
(営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230
http://www.nankodo.co.jp

大腸がん化学療法

—あらたな標準治療体系

Chemotherapy for colorectal cancer



松原淳一(写真) 島田安博

Junichi MATSUBARA and Yasuhiro SHIMADA

国立がんセンター中央病院消化器内科

◎大腸がんの化学療法は、1990年代前半までの5-fluorouracil(5-FU)しかなかった時代からイリノテカン(irinotecan)、オキサリプラチン(oxaliplatin)、さらに分子標的治療薬としてcetuximab、bevacizumabという大腸がんに対し有効な薬剤がつぎつぎと開発され、大きく様変わりしてきた。これまですでに5-FU(+LV)、イリノテカン、オキサリプラチンの3剤を順次組み合わせて治療することが生存期間の延長に寄与するということが証明されている。それに分子標的治療薬も加わり、さらなる生存期間の延長が期待されるが、今後は患者ごとの腫瘍遺伝子解析の結果をもとに、もっとも効果のある組合せを最初に選択するテーラーメイド医療が望まれる時代になるであろう。



大腸がん、5-FU、イリノテカン、オキサリプラチン、分子標的治療薬

厚生労働省の統計において平成15年(2003年)度に日本では年間約3.9万人が大腸がん で亡くなり、悪性新生物による死因のうち第3位(男性では第4位、女性では第1位)を占めている。また、日本において大腸がんはここ数年増加傾向にあるがんのひとつである。

大腸がんの化学療法は1990年代前半までの5-Fluorouracil(5-FU)しかなかった時代からイリノテカン、オキサリプラチン、cetuximab(C-225, Erbitux®)、bevacizumab(Avastin®)と大腸がんに対し有効な薬剤がつぎつぎと開発され、大きく様変わりしてきた。すなわち、大腸がんに対し抗がん剤治療を行う意義を問う時代から、それらを有効に組み合わせて治療を行い、腫瘍縮小効果を高め、かつより効果を長く維持していかに生存期間を延ばしていくかが問われる時代になった。

本稿では欧米および日本における大腸がんの治療体系をマイルストーンとなったエビデンスに触れながら、進行・再発大腸がんの全身化学療法と術後補助化学療法に大別して述べていくこととする。

進行・再発大腸がんの化学療法

1. 細胞傷害性薬剤(cytotoxic agents)の進歩

5-FUは40年以上前に開発され、いまなお大腸がん化学療法の基本となる薬剤である。その開発以来、長期にわたりロイコボリン(LV)を併用した5-FU急速静注療法がアメリカでは標準治療とされてきた。日本においても急速静注療法のひとつであるRosewell-Park Memorial Institute regimen(RPMI regimen, 表1)がごく最近まで頻用されていた。ヨーロッパでは1997年にフランスのde Gramontら¹⁾が持続静注療法(表1)のほうが急速静注療法より効果も安全性も優れていると発表してからは、持続静注療法がより好まれてきた。

続いてイリノテカンが開発され、5-FUが無効となった大腸がん症例の二次治療として単剤での有効性が示された²⁾。その後、アメリカでは5-FU急速静注療法と組み合わせたレジメン(IFL, 表1)で、ヨーロッパでは5-FU持続静注療法と組み合わせたレジメン(FOLFIRI, 表1)で、いずれも5-FU+LV療法に比べ約2倍の奏効率(約40%)と2~3カ月の生存期間延長が得られるというエビ

表 1 代表的な大腸がん化学療法レジメン

5-FU+LV療法

1. Rosewell-Park Memorial Institute (RPMI) regimen
LV 500 mg/m² (l-LV 250 mg/m²) over 2 hrs, 5-FU (600 mg/m²) IV bolus 1 hr after start of LV, days 1, 8, 15, 22, 29, and 36. Repeat every 8 weeks.
2. de Gramont regimen
l-LV 200 mg/m² over 2 hrs followed by 5-FU IV bolus 400 mg/m² plus 5-FU 600 mg/m² over 22 hrs, days 1 and 2. Repeat every 2 weeks.

5-FU+LV+CPT-11療法

1. IFL regimen
CPT-11 100 mg/m² over 90 minutes, and 5-FU 500 mg/m² IV bolus, and l-LV 20 mg/m² IV bolus, days 1, 8, 15, 22. Repeat every 6 weeks.
2. FOLFIRI regimen
 - CPT-11 180 mg/m² over 2 hrs, day 1.
l-LV 200 mg/m² over 2 hrs followed by 5-FU IV bolus 400 mg/m² plus 5-FU 600 mg/m² over 22 hrs, days 1 and 2. Repeat every 2 weeks (Douillard regimen).
 - CPT-11 180 mg/m² over 90 minutes, and l-LV 200 mg/m² over 2 hrs during CPT-11 infusion, day 1.
Followed by 5-FU IV bolus 400 mg/m² plus 5-FU 2,400~3,000 mg/m² over 46 hrs. Repeat every 2 weeks.

5-FU+LV+oxaliplatin療法

1. FOLFOX4 regimen
oxaliplatin 85 mg/m² over 2 hrs, day 1.
l-LV 100 mg/m² over 2 hrs followed by 5-FU IV bolus 400 mg/m² plus 5-FU 600 mg/m² over 22 hrs, days 1 and 2. Repeat every 2 weeks.
2. FOLFOX6 regimen (mFOLFOX6 は oxaliplatin 85 mg/m²)
oxaliplatin 100 mg/m² over 2 hrs, and l-LV 200 mg/m² over 2 hrs during oxaliplatin infusion, day 1.
Followed by 5-FU IV bolus 400 mg/m² plus 5-FU 2,400~3,000 mg/m² over 46 hrs. Repeat every 2 weeks.
3. FOLFOX7 regimen
oxaliplatin 130 mg/m² over 2 hrs, and l-LV 200 mg/m² over 2 hrs during oxaliplatin infusion, day 1.
Followed by 5-FU 2,400 mg/m² over 46 hrs. Repeat every 2 weeks.

デンス^{3,4)}が示され、初回標準治療として広く受け入れられてきた。ただしその後の検討から、IFLはFOLFIRIなどの5-FU持続静注を用いるレジメンより骨髄抑制や下痢などの副作用が強く出やすく、注意深い経過観察と適切な減量やスケジュール調整が必要なやや毒性の強いレジメンであることが示唆された^{5,6)}。

イリノテカンと並んで重要な新規抗がん剤が、日本では2005年4月によりやく保険承認となったオキサリプラチンである。シスプラチン(cisplatin)やカルボプラチン(carboplatin)が大腸がんは無効なのに対し、高い効果が期待できる第三世代の白金系抗がん剤で、毒性についても末梢神経障害が特徴的で、腎障害、脱毛、内耳神経障害はまれである。オキサリプラチンは単剤で投与された場合の抗腫瘍活性はやや弱い、5-FU持続静

注療法と併用(FOLFOX, 表1)することで高い相乗効果を有することが示された^{7,8)}。そこでヨーロッパでは初回治療例においてFOLFOX6(表1)とFOLFIRIのランダム化比較試験が行われたが⁹⁾、両群に生存期間の有意差はなかった。一方、アメリカでは初回治療例でIFL, FOLFOX4(表1), CPT-11+オキサリプラチン(IROX)の3群ランダム化比較試験が行われ¹⁰⁾、無増悪生存期間、奏効率、生存期間の総合的観点からFOLFOX4が標準的な初回治療法になりうると結論された(ただし各群の二次治療法で大きな偏りがあり、その解釈には注意を要するという意見もある)。

その後欧米では初回治療としてFOLFOXを中心に治療法開発が進められているが、オキサリプラチンに特徴的な末梢神経障害によりFOLFOX治療を継続できない症例が問題となっている。

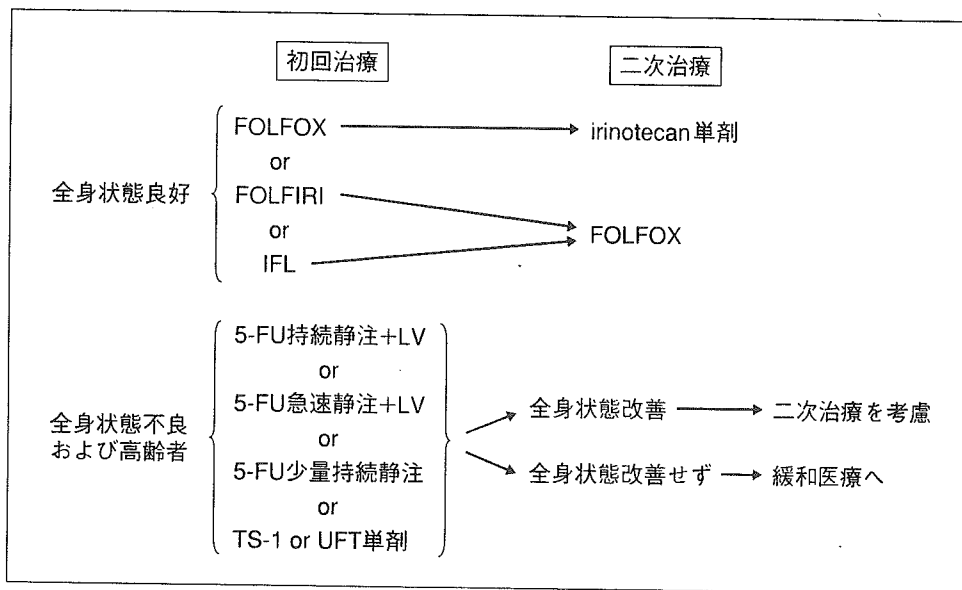


図 1 日本における進行・再発大腸がん標準治療体系

Grothey¹¹⁾は、オキサリプラチン総投与量が 800 mg/m²になると全症例の 15%で、1,200 mg/m²になると約 50%で機能障害をきたす末梢神経障害が発現すると報告した。そこで現在、欧米では FOLFOX7(表 1)を 6~8 サイクル行い、その後 8~12 サイクルはオキサリプラチンを休業して 5-FU 持続静注+LV で行い、その後また FOLFOX7 を再開するという治療スケジュールがいくつかのランダム化比較試験(OPTIMOX Study in Europe, CONCEPT Study in USA)で検証されている途中である。末梢神経毒性は可逆性¹¹⁾であるため、この治療スケジュールはオキサリプラチン総投与量をより増やすことができると考えられ、今後分子標的薬剤と組み合わせていく世界的標準治療法になると期待されている。

以上より、現状では標準的な初回治療法は未確定であるが、次項で述べる分子標的治療薬がまだ承認されていない日本においては、FOLFOX4, mFOLFOX6, FOLFIRI, IFL のいずれかを患者の全身状態、担当医の経験および利便性などから選択していくべきである(図 1)。Grothey ら¹²⁾は、初回治療が何であれ、5-FU(+LV)、イリノテカン、オキサリプラチンの 3 剤を順次組み合わせて治療することが生存期間の延長に寄与することを示した。Tournigand ら⁹⁾の報告では生存期間中央値が約 20 カ月と selection bias があるにしても 1990 年代の約 2 倍にまで延長しており、大腸がん化学

療法の成績は飛躍的に進歩しているといえる。

一方、利便性という点で優れている経口フッ化ピリミジン系薬剤については UFT+LV 療法と capecitabine 単独療法(日本では未承認)が 5-FU+LV 静注療法と有効性が同等であるということが複数のランダム化比較試験¹³⁻¹⁶⁾において証明されている。現在では経口フッ化ピリミジン系薬剤はイリノテカンやオキサリプラチンなどとの併用療法での有効性が検討されているが、いまだ十分なエビデンスは得られていない。

また、前述のような積極的な治療レジメンに耐えられない高齢者や全身状態不良例では図 1 にあるように TS-1[®]または UFT 単剤療法や 5-FU 持続または急速静注+LV 療法、5-FU 少量持続静注療法(Lokich regimen: 5-FU 300 mg/m²/day, 連日 24 時間持続静注)により治療されるのが一般的である。

2. 分子標的治療薬(molecular targeted agents)の登場

現在、大腸がん領域において臨床応用されている分子標的治療薬は大きく 2 つの種類に分けられる。抗 EGFR 抗体(epidermal growth factor receptor monoclonal antibody)と抗 VEGF 抗体(vascular endothelial growth factor antibody)である。どちらの種類もすでにいくつかの薬剤が臨床応用されているが、アメリカですでに承認されているものは抗 EGFR 抗体では cetuximab(Erbitux[®], C-225)で

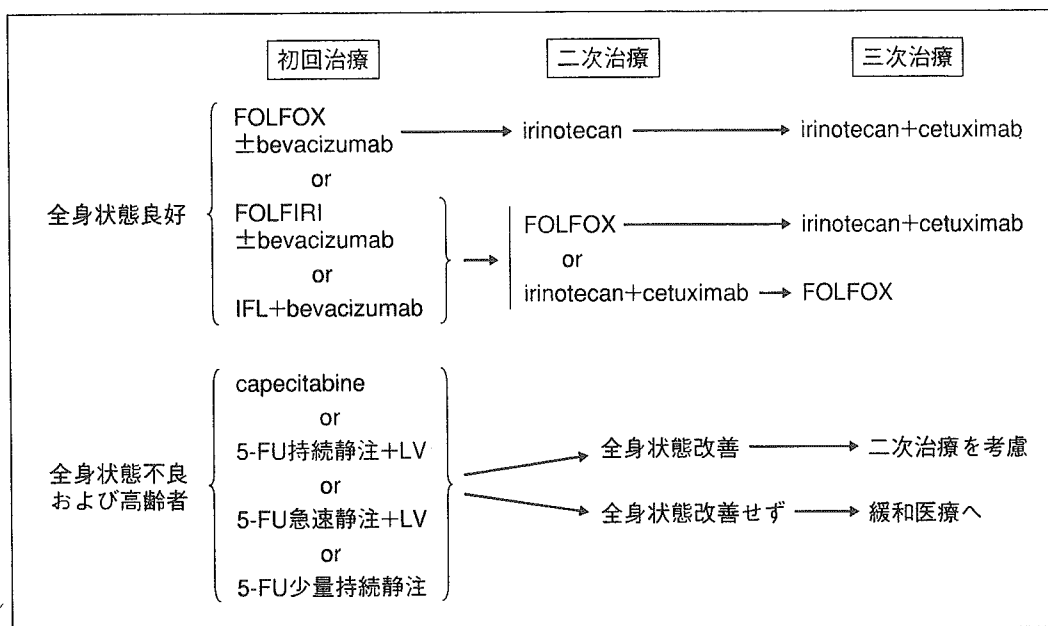


図 2 アメリカにおける進行・再発大腸がん治療ガイドライン(NCCN Practice Guidelines 2005より改変)

つかのランダム化比較試験が欧米を中心に行われている(ただし日本においてはイリノテカンもオキサリプラチンも補助化学療法における保険承認はされていない)。

IFL 療法はすでにその毒性と比較試験(CALGB C89803 Study)²²⁾の結果から補助療法としては行うべきでないとされた。FOLFIRI 療法にしては2005年アメリカ臨床腫瘍学会総会で2つの試験結果(ACCORD-02 Study²³⁾, PETACC-3 Study²⁴⁾)が報告されたが、“有意差なし”と“T 因子調整後に有意差あり”の結果であり、FOLFIRI 有用性についての結論はまだ出ていない。

オキサリプラチンの補助療法における有用性については、2005年アメリカ臨床腫瘍学会総会でつぎの2つの試験結果が発表された。Stage II/III 症例を対象とした NSABP C-07 Study²⁵⁾ と MOSAIC Study²⁶⁾ である。NSABP C-07 Study は 5-FU+LV weekly bolus regimen と、それに隔週でオキサリプラチン 85 mg/m²を加えた FLOX regimen の比較試験であり、6カ月間投与で3年無病生存率が FLOX 群は 76.5% と 5-FU+LV bolus 群より 5% 上まわり、有意によかったと報告された。MOSAIC Study は、5-FU+LV の de Gramont regimen と FOLFOX4 regimen の比較試験であり、6カ月間投与で3年無病生存率が FOLFOX4 群は 78.2% と

5-FU+LV 群より 5% 上まわり、有意に優れていた。すなわち、術後補助療法におけるオキサリプラチン投与の際の併用療法は 5-FU+LV の急速静注でも持続静注でもどちらでも効果が期待できるということが示されたわけである。ただし生存期間についてはまだ経過観察期間中であり、本当にオキサリプラチンが補助化学療法に有用かどうかの最終結論は出ていない。また、オキサリプラチンによる末梢神経障害は補助化学療法においては大きな問題であり、今後投与スケジュールに工夫が必要になるであろう。

分子標的治療薬も、すでに欧米では補助化学療法の比較試験に組み込まれており、使用が検討されている。Bevacizumab については NSABP C-08 (mFOLFOX6), MOSAIC-2(FOLFOX4 or capecitabine+オキサリプラチン(XELOX) or FOLFOX7 3カ月), AVANT(FOLFOX4 or XELOX)などの study で、Cetuximab については INT-N0147 Study(mFOLFOX6 6カ月 or 3カ月)で、それぞれの治療法に分子標的治療薬が on/off されて比較試験が行われている。

補助化学療法の対象として、stage III 症例については有用性が確立されている。しかし、stage II 症例に関しては十分なエビデンスがなく、補助化学療法が必要かどうかのコンセンサスも得られておらず、今後の課題のひとつである。

直腸がんの補助化学療法については最初に述べたように欧米とは開発の方向性が異なり、データも参考にはできない。現時点で日本においてはUFTなどの経口フッ化ピリミジン系薬剤か5-FU+LV 静注療法が推奨される。

🌐 今後の課題

前述したように、大腸がんの化学療法においては5-FU(+LV)、イリノテカン、オキサリプラチンの3剤を順次組み合わせて治療することが生存期間の延長に寄与するということがすでに証明されている¹²⁾。今後は患者ごとに、もっとも効果のある組合せを最初に選択するテーラーメイド医療が望まれる。すでにthymidylate synthase(TS)やdihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)など5-FUの代謝酵素を測定し、効果予測をする試みがなされているが、いまだ結論は得られていない。これからも5-FUのみならずイリノテカンやオキサリプラチンの代謝経路にかかわる酵素の遺伝子多型や変異を研究し、また分子標的治療薬の標的分子の発現量や遺伝子多型と副作用や効果との関連をさらに研究していくことがテーラーメイド医療の実現には必要であろう。

文献

- 1) de Gramont, A. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **15** : 808-815, 1997.
- 2) Rougier, P. et al. : *Lancet*, **352** : 1407-1412, 1998.
- 3) Saltz, L. B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **343** : 905-914, 2000.
- 4) Douillard, J. Y. et al. : *Lancet*, **355** : 1041-1047, 2000.

- 5) Rothenberg, M. L. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **19** : 3801-3807, 2001.
- 6) Sargent, D. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **345** : 144-146, 2001.
- 7) Rothenberg, M. L. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **21** : 2059-2069, 2003.
- 8) de Gramont, A. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **18** : 2938-2947, 2000.
- 9) Tournigand, C. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **22** : 229-237, 2004.
- 10) Goldberg, R. M. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **22** : 23-30, 2004.
- 11) Grothey, A. : *Semin. Oncol.*, **30**(Suppl. 15) : 5-13, 2003.
- 12) Grothey, A. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **22** : 1209-1214, 2004.
- 13) Douillard, J. Y. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **20** : 3605-3616, 2002.
- 14) Carmichael, J. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **20** : 3617-3627, 2002.
- 15) Hoff, P. M. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **19** : 2282-2292, 2001.
- 16) van Cutsem, E. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **19** : 4097-4106, 2001.
- 17) Cunningham, D. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **351** : 337-345, 2004.
- 18) Hurwitz, H. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **350** : 2335-2342, 2004.
- 19) Giantonio, B. J. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **23**(Suppl.) : 2, 2005.(abstract)
- 20) Wolmark, N. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **22**(Suppl.) : 3508, 2004.(abstract)
- 21) Twelves, C. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **352** : 2696-2704, 2005.
- 22) Saltz, L. B. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **22**(Suppl.) : 3500, 2004.(abstract)
- 23) Ychou, M. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **23**(Suppl.) : 3502, 2005.(abstract)
- 24) van Cutsem, E. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **23**(Suppl.) : LBA8, 2005.(abstract)
- 25) Wolmark, N. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **23**(Suppl.) : LBA3500, 2005.(abstract)
- 26) Andre, T. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **350** : 2342-2351, 2004.

* * *

外科治療

右半・横行結腸切除術

鮫島 伸一 澤田 俊夫

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

右半・横行結腸切除術

Right hemicolectomy, Transverse colectomy

鮫島 伸一 澤田 俊夫

Shinichi Sameshima and Toshio Sawada

■群馬県立がんセンター外科

key words : 上行結腸癌, 横行結腸癌, 右半結腸切除, 横行結腸切除, surgical trunk, functional end-to-end anastomosis

はじめに

右側大腸癌の増加とともに、右半結腸切除、横行結腸切除の症例数は増加している。横行結腸癌では肝彎曲部寄りの場合は右半結腸切除、脾彎曲部寄りの場合は左半結腸切除が行われ、純粹の横行結腸切除は少ない。右半結腸切除は腹腔鏡下で行われることが多くなってきた。腹腔鏡下手術も、剝離の方向などに若干の差はあるものの、開腹と同様の手技であり、開腹手術での解剖を十分に理解することが必要である。

右半結腸切除術

ここでは標準的なD₃郭清について述べる。郭清範囲は血管処理で決定される(図1)。病変が回盲部寄りの上行結腸の場合、回結腸動脈根部、右結腸動脈根部、中結腸動脈の右枝を切除する。病変が肝彎曲部寄りの上行結腸や横行結腸癌のD₃郭清では、中結腸動脈が主幹動脈となるので、中結腸動脈根部のリンパ節を郭清する。中結腸動脈を根部で切離した場合、拡大右半結腸切除術とよぶ。

1. 開腹

臍の右を回る正中切開で開腹する。腹膜播種、肝転移、腫瘍の腹壁浸潤、リンパ節転移を確認する。小腸をタオルなどで包み左側に圧排し、surgical trunkが視認できるように視野を確保する。

2. 回盲部の授動(図2)

回盲部の生理的癒着を剝離する。上行結腸右側の

fusion fasciaを上方向に向かって開く。回腸腸間膜漿膜を回盲部から口側に向かって十分に切離する。回盲部を左上方に牽引しながら授動する。高度進行癌で腹壁や後腹膜への浸潤が疑われる場合、大網処理、肝彎曲部授動を先行することが多い。十二指腸、腎前筋膜との間を剝離し、尿管を確認した上で、最後に腫瘍と腹膜や後腹膜の脂肪層を含めて授動すると安全である。

3. 肝彎曲部授動と大網の切離

fusion fasciaの切離を上方に続けて、肝結腸靱帯を切離する。肝結腸靱帯内は意外に小血管が豊富なので、止血をよく確認する。肝結腸靱帯に続いて、大網を横行結腸附着部で正中より左側まで十分に切離する。結腸を内下方に牽引しながら、十二指腸下行脚、水平脚との間の疎性組織を剝離する。十二指腸を損傷しないようにていねいに剝離する。通常出血はみない。下方へ剝離すると腎筋膜に覆われた右腎が確認される。内側への剝離が進むと脾が確認される。胃結腸静脈幹に流入する副右結腸静脈を確認し結紮切離する。結腸をあまり強く牽引すると、副右結腸静脈や上腸間膜静脈(SMV)の枝が裂ける。結腸の授動はsurgical trunkの背側まで十分に行う。尿管や精巣(卵巣)動静脈は自然に腎筋膜前葉の背側に落ちる。上行結腸と十二指腸は解剖学的にきわめて近い位置関係にある。上行結腸癌で十二指腸浸潤がみられる場合、十二指腸を合併切除する。

4. 血管処理と郭清

胃結腸静脈幹から回結腸静脈根部にかけてのSMVがいわゆるsurgical trunkで、surgical trunkの露出

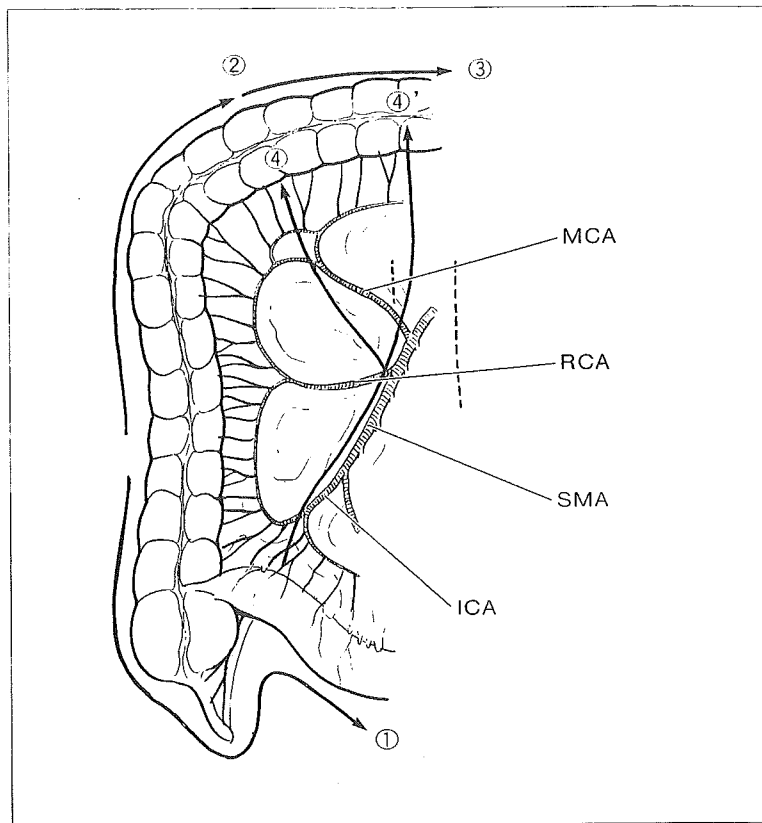


図1 右半結腸切除の手順と切除範囲

①回盲部の授動, ②肝彎曲部の授動, ③大網の切離, ④血管処理, ④'血管処理 (拡大右半切除)

SMA: 上腸間膜動脈, MCA: 中結腸動脈, RCA: 右結腸動脈, ICA: 回結腸動脈

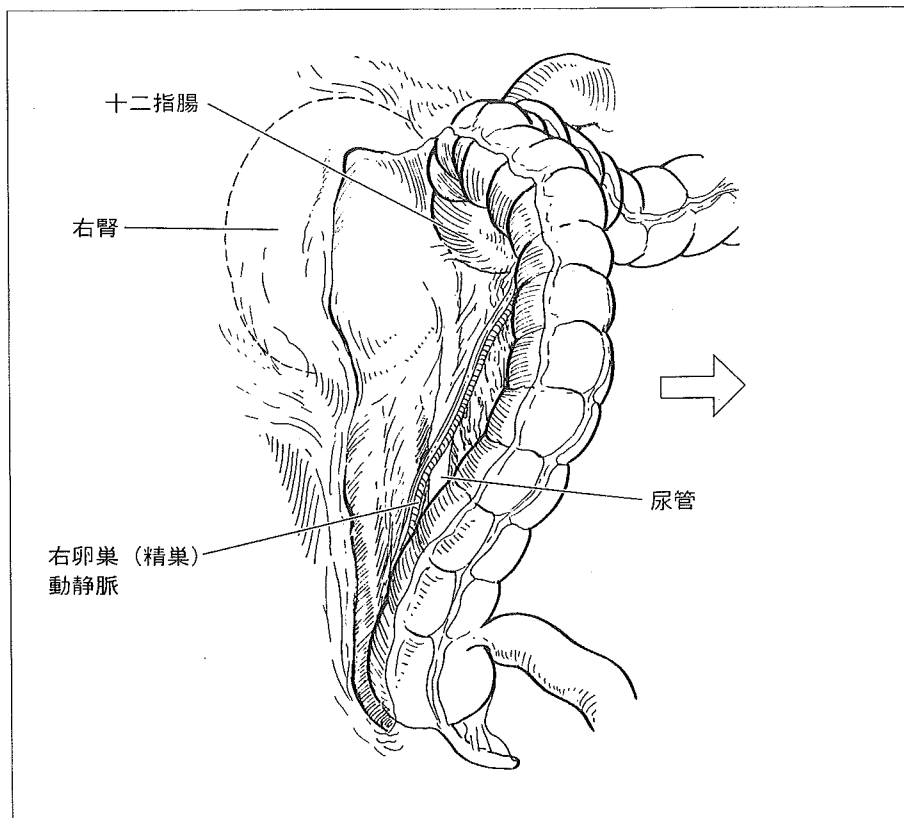


図2 右側結腸の授動

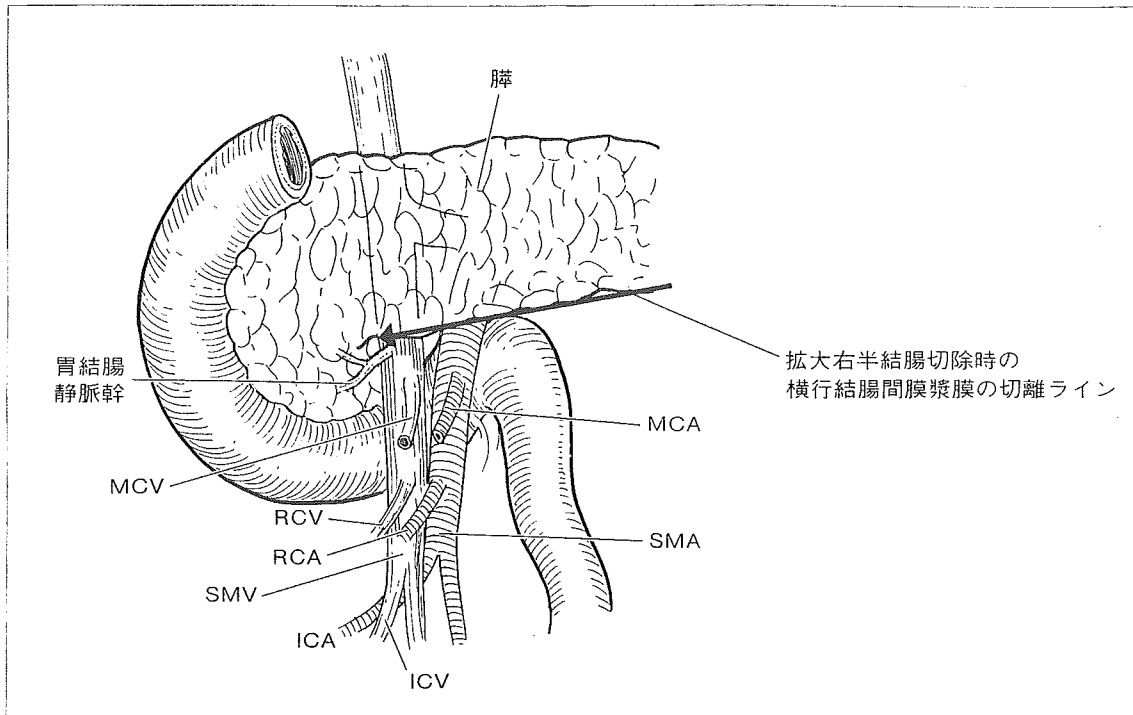


図3 surgical trunk (□箇所)

SMA：上腸間膜動脈，SMV：上腸間膜静脈，MCA：中結腸動脈，MCV：中結腸静脈，RCA：右結腸動脈，RCV：右結腸静脈，ICA：回結腸動脈，ICV：回結腸静脈

が右半結腸切除の血管処理，郭清の中心的手技である(図3)。surgical trunkの露出は，腸間膜の前面から血管処理する方法と，背面から行う方法があるが，ここでは前面からの処理法を記す。

助手に上行結腸を把持し外側に牽引してもらい，腸間膜に緊張を与える。回結腸動静脈の内側の腸間膜の無血管野から surgical trunk 前面の漿膜を上方に向かって開く。

回結腸動静脈を上腸間膜動脈(SMA)，SMV流入部で結紮切離する。回結腸動脈が静脈の背側を走ることが多い。SMVの前面と右側を露出するように上方に剝離する。SMVの内側とSMAの前面は通常郭清しない。surgical trunkの前面を横切る右結腸動脈を結紮切離する。右結腸動脈は欠損することが多い。右結腸静脈を切離する。通常の右半結腸切除では，中結腸動脈右枝の分岐部方向へ漿膜を切開し，中結腸動脈右枝を結紮切離する。腫瘍の主幹動脈が中結腸動脈でD₂郭清をする場合，中結腸動脈を根部で処理する(拡大右半結腸切除術)。この場合，横行結腸間膜の上方からアプローチしたほうがわかりやすい。まず，臍下縁で横行結腸間膜の漿膜を開く。神経線維に覆われたSMAと中結腸動脈を確認する。さらに腹膜を右側に開くとSMVの前面が確認される。中結腸動脈を根部にて結紮切離する。SMA周囲の神経叢は通常郭清し

ない。中結腸静脈を処理し，SMVの右側面と前面を露出し下方へ向かって surgical trunk を露出しながら郭清を行う。

5. 腸間膜の処理と腸管の切離

右半結腸の動脈は anomaly が多いため，吻合部結腸の血流に注意する。横行結腸の切離ラインは腸管の色調に注意して決定する。腸管の色が悪い場合，思い切って大きく切離範囲を広げる。腸管切離ラインに向かって，小腸間膜，結腸間膜を処理し，辺縁動脈を結紮切離する。吻合法に従って腸管を切離する。

6. 吻合

吻合時，回腸と結腸との間の口径差をなくす工夫を要する。手縫いでは，端々吻合，端側吻合が行われる。腸管の縫合手技は，Albert-Lembert法，層々吻合法，Gambee法¹⁾などのおのおの手慣れた方法で行う。器械吻合では，機能的端々吻合(functional end-to-end anastomosis)や端側吻合が行われる。手術時間の短縮，術野の汚染防止の点から器械吻合が行われることが多い。

1) 手縫いの端々吻合(図4)

回腸と結腸の口径差を小さくするために，回腸を切離する際，腸間膜対側が短くなるように斜めに切離するか，切り込みを入れる。吻合は4-0吸収糸で行う。

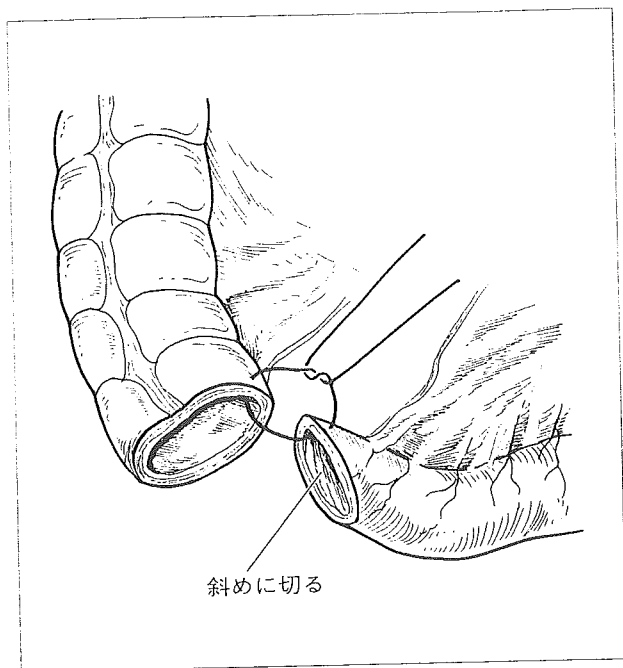


図4 回腸結腸端々吻合(手縫い)
回腸断端は腸間膜対側が短くなるように斜めに切離する

2) 手縫いの端側吻合

結腸は自動縫合器で切離する。結腸の腸間膜対側を回腸径と同じ長さに切開し、4-0吸収糸を用いて吻合する。吻合時の口径差がないのがメリットである。

3) 機能的端々吻合 (functional end-to-end anastomosis) (図5 a, b)

自動縫合器を用いて回腸と結腸を側々に吻合する方

法である²⁾。自動縫合器挿入口も自動縫合器にて切離する。TLC75 (Ethicon) などの長めの縫合器を使うと吻合口が大きくとれ、操作も楽である。手技については他の文献を参考にされたい³⁾。短時間で吻合でき⁴⁾、端々吻合に比べ吻合口が広くとれるメリットがあるため、最近よく行われる。

4) 器械吻合による端側吻合

結腸断端から自動吻合器 (CDH や PCEEA) を挿入し、回腸と端側吻合を行う。28mm 程度の口径の吻合器を用いる。結腸断端は自動縫合器で閉鎖する。

7. 閉腹

腸間膜を縫合閉鎖する。腹腔内を温生理食塩水で洗浄し、Morison 窩にドレーンを留置する。2層に閉腹する。

8. 合併症

縫合不全や吻合部狭窄の頻度はきわめて低い。まれに器械吻合の際に吻合部出血が起こるといわれている。術後、十二指腸の蠕動機能低下による通過障害が起こることがある。胃管を留置し保存的に治療する。

9. 手技のポイント

- (1) 回盲部授動の際、腎前筋膜前葉より層が深くなり、尿管の背側に入らないようにする。
- (2) 結腸間膜と十二指腸の剝離の際に、十二指腸を

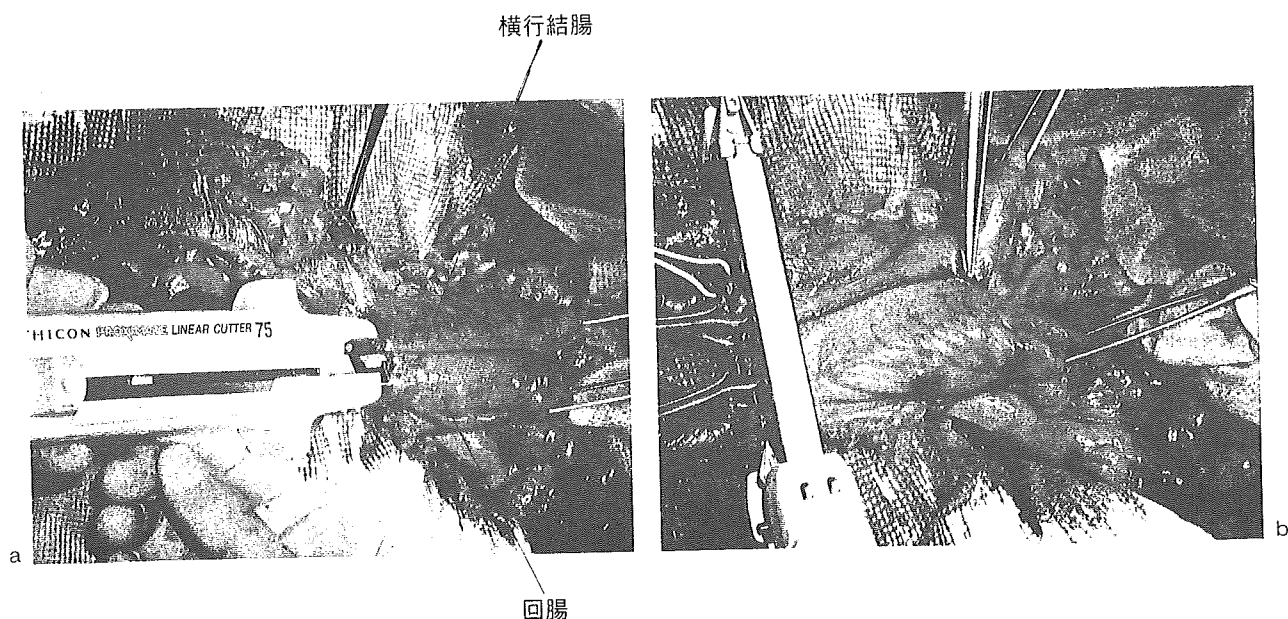


図5 機能的端々吻合 (functional end-to-end anastomosis)

a: 自動縫合器で側々吻合

b: 自動縫合器挿入口を含めて回腸から上行結腸を切離