

表3 大腸癌取扱い規約病期分類 (第6版)

壁深達度 (漿膜を有する部位)					
M (m)		癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない			
SM (sm)		癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない			
MP (mp)		癌が固有筋層にとどまり、これを越えていない			
SS (ss)		癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面に出ていない			
SE (se)		癌が漿膜表面に露出している			
Si (si)		癌が直接他臓器に浸潤している			
壁深達度 (漿膜を有しない部位)					
M (m)		癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない			
SM (sm)		癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない			
MP (mp)		癌が固有筋層にとどまり、これを越えていない			
A <sub>1</sub> (a <sub>1</sub> )		癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない			
A <sub>2</sub> (a <sub>2</sub> )		癌が固有筋層を越えてさらに深く浸潤しているが、他臓器に浸潤していない			
Ai (ai)		癌が直接他臓器に浸潤している			
リンパ節転移					
N (-) n (-)		リンパ節転移を認めない			
N <sub>1</sub> (+) n <sub>1</sub> (+)		第1群リンパ節に転移を認める			
N <sub>2</sub> (+) n <sub>2</sub> (+)		第2群リンパ節に転移を認める			
N <sub>3</sub> (+) n <sub>3</sub> (+)		第3群リンパ節に転移を認める			
N <sub>4</sub> (+) n <sub>4</sub> (+)		第4群リンパ節に転移を認める			
腹膜播種性転移					
P <sub>0</sub>		腹膜播種を認めない			
P <sub>1</sub>		近接腹膜にのみ播種性転移を認める (合併切除可能なもの)			
P <sub>2</sub>		遠隔腹膜に少数の転移を認める (卵巣のみの転移は P2)			
P <sub>3</sub>		遠隔腹膜に多数の転移を認める			
肝転移					
H <sub>0</sub>		肝転移を認めない			
H <sub>1</sub>		一葉のみに転移を認める			
H <sub>2</sub>		両葉に少数散在性 (4個以内) に転移を認める			
H <sub>3</sub>		両葉にわたり多数散在性 (5個以上) に転移を認める			
肝以外の遠隔転移					
M (-)		遠隔他臓器転移が認められないもの			
M (+)		遠隔他臓器転移が認められるもの			
病期分類					
Stage (stage)	壁深達度	リンパ節転移	腹膜転移	肝転移	腹腔外遠隔他臓器転移
0	M (m)	N (-) n (-)	P <sub>0</sub>	H <sub>0</sub>	M (-)
I	SM (sm), MP (mp)	N (-) n (-)	P <sub>0</sub>	H <sub>0</sub>	M (-)
II	SS (ss), SE (se), A <sub>1</sub> (a <sub>1</sub> ), A <sub>2</sub> (a <sub>2</sub> )	N (-) n (-)	P <sub>0</sub>	H <sub>0</sub>	M (-)
IIIa	Si (si), Ai (ai)	N <sub>1</sub> (+) n <sub>1</sub> (+)	P <sub>0</sub>	H <sub>0</sub>	M (-)
IIIb	壁深達度に関係なく	N <sub>2</sub> (+), N <sub>3</sub> (+), n <sub>2</sub> (+), n <sub>3</sub> (+)	P <sub>0</sub>	H <sub>0</sub>	M (-)
IV	壁深達度に関係なく	N <sub>4</sub> (+) n <sub>4</sub> (+)	P <sub>1</sub> 以上	H <sub>1</sub> 以上	M (+)

大文字は肉眼的所見, 小文字は組織学的所見

[文献2)より引用]

扱い規約 (第6版) も近く改訂される。後述するが、規約改定委員会において本邦の規約独自の部分と TNM 分類との整合性に関し、とくにリンパ節分類について慎重に検討されている。

どの病期分類を採用するかということでは、海外に向けて研究報告発表するためには、国際的容認度からは TNM 分類となろう。英国では TNM 分類を臨床試

験における病期分類に採用統一化をはじめた<sup>4)</sup>。しかし、本邦などでは予後因子としてより詳細な病理診断情報が得られるので、本邦取扱い規約の病期で記載するのが標準的である。Dukes 分類は単純であるが、きわめて簡単に病期分類ができて広く知られているものである。大腸癌専門医以外の医師でも、患者の治療方針決定のためには、より

表4 各病期分類ごとの予後

		TNM	大腸癌研究会	Dukes
colon	0	91.3 (n = 98)	91.3 (n = 98)	
	I	84.1 (n = 433)	84.1 (n = 433)	85.5 (n = 501)
	II	77.1 (n = 2337)	79.4 (n = 1873)	77.1 (n = 2237)
	III	59.7 (n = 1664)	60.7 (n = 2003)	59.7 (n = 1664)
	IV	11.8 (n = 1195)	11.8 (n = 1195)	11.8 (n = 1195)
rectum	0	89.3 (n = 138)	89.3 (n = 138)	
	I	84.8 (n = 874)	84.8 (n = 874)	85.3 (n = 1012)
	II	69.5 (n = 2081)	72.2 (n = 1817)	69.5 (n = 2081)
	III	45.8 (n = 2178)	46.3 (n = 2442)	45.8 (n = 2178)
	IV	8.3 (n = 839)	8.3 (n = 839)	8.3 (n = 839)

[文献3]より引用・改変

表5 病期分類の比較

大腸癌取扱い (6 <sup>th</sup> 1998)	TNM (6 <sup>th</sup> 2002)	TNM (5 <sup>th</sup> 1997)	Dukes
0	0	0	
I	I	I	A
II	IIA/II B	II	B
IIIa	IIIA/IIIB	III	C
IIIb	IIIC	III	C
IV	IV	IV	D

詳細に分類する取扱い病期分類などを使うべきである。

### 予後因子：病期分類の要素

現行のTNM分類、取扱い規約などいずれの病期分類も、内視鏡検査、画像診断、手術所見、病理組織検査から総合的に深達度、リンパ節転移、遠隔転移を診断し、腫瘍の局所進展と転移範囲や程度をいわばanatomicalに表現するものである。近年、分子生物学的手法の進歩により、細胞個々、分子レベルでの悪性度診断の研究に著しい発展がみられる。新しい生物学的、遺伝子的、分子細胞学的予後因子が多数報告されてきた。新しい分子生物学的予後因子は、従来の解剖学的な腫瘍の局所進展、転移程度とはまったく異なる因子である。放射線療法、化学療法の効果予測をある程度可能とするものもある。治療効果を予測するような因子は、患者各個人の治療戦略(テーラーメイド治療)を立てる上で有用と考える。新しい分子標的治療が可能となりつつあるこれからの時代において、分

子生物学的因子は、新たな病期分類の指標の候補として期待され、その評価位置づけが求められている。米国のCollege of American Pathologists (CAP)は、新しい生物学的、遺伝子的、分子細胞学的なものを含めて、予後因子をevidence levelの高いものから順に予後因子をカテゴリーI~IVまで分類した<sup>9)</sup>。

カテゴリーIは十分なevidenceが認められているもので、深達度、所属リンパ節転移、脈管侵襲、腫瘍遺残、血清CEAが含まれる。カテゴリーIIは、統計学的にevidence levelがIより下がるもので、組織学的分化度、radial (circumferential) margin、マイクロサテライト不安定性、18q deletion (LOH)、buddingなどの腫瘍先進部様式が入る。組織学的分化度は、病期と独立した重要な予後因子であるとしてTNM分類のなかにHistologic Gradeとしての記載がある。

カテゴリーIIIは、予後因子としての価値が十分に研究結論されていないもので、DNA ploidy、微小血管密度、増殖活性(PCNA、MIB-1/Ki 67)、多数のいわゆるmolecular marker；遺伝子癌抑制遺伝子(1p, 8p, 5q, 17pLOH)、癌遺伝子(K-ras/c-myc)、アポ

トースシ関連遺伝子 (*bcl-2/BAX*), 増殖因子 (EGFR, TGF $\beta$ ), 細胞周期 (*cyclin/p21*), 血管新生因子 (VEGF), 接着因子 (CD44, E-cadherin), マトリックスメタロプロテアーゼ, 転移抑制遺伝子 (*nm23-H1*) などが含まれる。カテゴリーIVは, 予後因子か否か不明なものであり, 腫瘍径や肉眼的腫瘍形態などが含まれる。これらの詳細の一つひとつについては, 成書などを参考にしていきたい。

現在のところ, 十分なコンセンサスが得られる予後因子としては, 遠隔転移, 局所進展度 (深達度), リンパ節転移, surgical margin (腫瘍の遺残のあるなし) がもっとも重要であり, ついで脈管侵襲, 術前の高CEA血症が予後との相関が強い。大腸癌術後の予後を示すものとしての分子生物学的, 新しい組織学的因子は, あくまで病理組織学的病期を補助するものと位置づけされた。まだ統計学的に十分な検証が得られておらず, 分子生物学的マーカーは現時点では補助的な因子であると考えられるが, 治療効果予測など現行の病期分類では不可能な領域の予測を可能にすることが期待される。多くの患者にテーラーメイド型の医療の実践が望まれると考えられることから, 今後, 取扱い規約分類やTNM分類の病期分類に加えて取り入れてゆく必要があると思われる。その場合には, 多くのバックグラウンドデータが要求され, 病期決定までの手順が複雑化することが予想され, コンピュータ解析を基礎にした病期分類が必要かもしれない。

もちろん, 基本となる深達度, 所属リンパ節転移について研究を深め, 病期分類の改良をすることは, 今後も重要なことである。

### 現行病期分類の課題 (本邦取扱い規約6版とTNM分類6版との比較を中心に)

#### 1. 深達度

治癒切除例の予後にとって, 深達度は強い独立因子である。漿膜浸潤 (漿膜面への癌の露出) の有無も独立した予後因子であり, とくに腹膜播種再発との関係で重要である。本邦大腸癌取扱い規約 (第6版) では, SS (ss), SE (se), Si (si) のように漿膜浸潤と他臓器浸潤で壁深達度を区別している。しかし, TNM分類には, 漿膜浸潤の有無での区別がない。TNM分類と大腸癌取扱い規約 (第6版) との対応関係は,  $PTis = m$ ,  $pT1 = sm$ ,  $pT2 = mp$ ,  $pT3 = a1/a2/ss$ ,  $pT4 = ai/si/se$  となる。漿膜浸潤は, TNM分類では  $T4 (pT4) = \text{tumor directly invades other organs and/or perforates visceral peritoneum}$  と定義されており,

$T4 (pT4)$  のなかに se と si の両方が含まれる。漿膜浸潤は病理学的に判定が困難であるが, 強い予後因子である。Shepherdらは, 412例の大腸癌を漿膜浸潤のないもの, 漿膜への露出があるもの, 腹膜面の潰瘍形成があるもので3群に分けた場合の5年生存率は90%, 70%, 35%と, 生存との有意の関係を報告している<sup>6)</sup>。米国でも一部の病理医は, 漿膜浸潤の有無で  $pT4a$  と  $pT4b$  に亜分類しているが, 一般的ではない。漿膜腹膜の癌による炎症性反応のため, 漿膜近傍の癌細胞が, 実際のところ腹膜面に遊離露出しているか否かの判断が困難であることがその理由である。

病理診断の困難さは, 壁外浸潤の判定にもある。本邦取扱い規約 (第6版) では, 壁外浸潤の程度を  $A_1 (a_1)$  と  $A_2 (a_2)$  に区別している。直腸癌の側方リンパ節転移頻度は  $a_1$  と  $a_2$  で有意に異なるなど臨床的に重要である<sup>7)</sup>。しかし,  $a_1$  と  $a_2$  の病理学的判定も客観的に困難であるため, 改訂第7版では壁外浸潤のありなしのみとして  $a+$  または  $a-$  と記載し, 筋層を越えた浸潤距離を併記する方向で検討中である。

si ( $a_i$ ),  $n_0$  は, 本邦取扱い規約では stage IIIa で, TNM分類では Stage IIB に分類されている。他臓器浸潤例にも積極的合併切除が行われた結果, 予後が向上しているので取扱い規約改訂7版では, si ( $a_i$ ),  $n_0$  は stage II に新分類される予定である。

#### 2. 所属リンパ節

所属リンパ節転移は, 遠隔転移に次ぐ強い予後因子であり, 壁深達度と相関がみられる。従来から, 本邦取扱い規約では, 郭清範囲を明確に示すことと, 郭清程度の標準化を図る目的もあり, 転移リンパ節の部位でリンパ節転移程度を分類してきた (表3)。一方, 現在の2002年6版TNM分類では, リンパ節転移個数でリンパ節転移程度を分類している (表2)。これは1987年初版~1997年までの4版TNM分類では, N1を1~3個の結腸直腸旁リンパ節転移, N2を4個以上の結腸直腸旁リンパ節転移, N3を主幹動脈に沿ったリンパ節転移 (apical LN) と定義していた。予後からみると, この4版でのN2とN3の予後はほぼ同一であった<sup>8)</sup>。そのため1997年5版TNM分類からは, より簡便に個数のみでリンパ節転移程度をN1 (所属リンパ節3個以下) とN2 (所属リンパ節4個以上) に分類している。Vaccaroは大腸癌512例のリンパ節転移を解析し, リンパ節転移例の25%に主幹動脈に沿った転移がみられて, このapical LN陽性例を6版TNMで分類するとN1が31%, N2が69%であった。予後の上で, apical LN陽性も予後因子であるが, 3個以上

のリンパ節転移陽性のほうが単変量、多変量のいずれにおいても強い予後因子であったと報告している<sup>9)</sup>。

リンパ節転移診断の精度は、郭清範囲やその手技、標本整理の精度にも依る。TNM分類では7～14個のリンパ節が根治術において切除されることが重要と、手術のqualityについて言及している。本邦での郭清手技は世界に類をみない精密なものである。当然、摘出されるリンパ節も多く解剖学的位置を詳細に同定できるので、本邦取扱い規約では、転移部位別に $n_1 \sim n_4$ まで細分類してきた。この本邦のリンパ節分類には、予後予測だけでなくリンパ節群を同定し、手術時のリンパ節郭清の指標とする目的も含まれていると考えられる。本邦と欧米の手術治療効果を同一に比較することはできないが、本邦の手術成績を世界に報告してゆくためには、TNM分類への歩み寄りが必要との認識により、次の取扱い規約の改訂第7版では、所属リンパ節を壁在+旁結腸直腸、主幹動脈に沿ったリンパ節を中間リンパ節と定義し、所属+中間リンパ節転移が3個以内を $N_1(n_1)$ 、4個以上を $N_2(n_2)$ とし、主幹動脈根部、直腸側方リンパ節転移陽性は $N_3(n_3)$ に新分類される予定である。固武らの大腸癌研究会登録例の生存率解析において、結腸、直腸癌のいずれにおいても、新リンパ節分類 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ の間にTNM分類のpN1、pN2が入り、よく予後を反映することが示されている<sup>10)</sup>。

免疫組織染色や分子生物学的手法でリンパ節微小転移が発見されるようになった。第61回大腸癌研究会(2004年新潟)で主題に取り上げられた。リンパ節微小転移は、無再発生存期間と関与するが、生存期間との関与が少ないとの報告が多くあった。いまのところ、その臨床的意義については明らかではない。転移がないリンパ節組織中の*K-ras*変異、*p53*変異、マイクロサテライト不安定性の有無などで、DukesBを予後の良いものと悪い群に区別できる可能性があるなど分子生物学的研究手法による新たな予後因子の発見が期待される。

### 3. 遠隔転移

CT、MRI、PET、内視鏡、超音波検査など各種画像検査手段の進歩により、遠隔転移や局所進展、リンパ節転移の診断精度が向上している。しかし、前述したように漿膜浸潤や、腫瘍量の少ない腹膜播種の診断は、いまだ困難である。

近年欧米で標準治療となった感のある進行直腸癌術前放射線化学療法例の予後は、現行の病期分類には当てはめられない。治療前にStageⅢが治療で、原発巣がCRとなりリンパ節転移も陰性であったからとして、その予後はStageⅠと同じにはならない。TNM分類では術前療法後の手術例の各因子にyをつけて区別することを記している。O'Connellは、119,363例の患者データ解析をして、TNM6版分類のStageⅡa(T4N0M0)の予後がStageⅢa(T1-2N1M0)より悪いことを報告した。術後補助化学療法は、米国ではStageⅢ結腸癌には推奨され施行されるが、StageⅡ結腸癌には行われなことがその理由の一つであると述べている<sup>11)</sup>。手術に加えて効果的な集学的治療が行われた場合、従来の手術のみが主だった大腸癌患者の治療成績が変化し、従来の病期分類が予後を正確に反映しなくなる可能性がでてきた。また、逆に術前補助療法後の手術例に対し新しい病期分類の必要性が生じることもある。

近年、肝転移に対して、積極的切除や肝動注化学療法、局所焼灼療法(RFAなど)が行われた結果、肝転移例の予後向上が目覚ましい。肝転移については、肝転移のgrading作成が、本邦取扱い規約委員会で検討中である。

以上のように、治療modalityの進歩とともに病期分類も変化してゆく必要があるだろうし、変化しつつある。また、治療の多様化個別化を考えると、分子生物学的因子も将来の病期分類にとって必須の因子となるのではないかと。患者予後と治療方針の指標となるべき病期分類は、今後ますますその臨床的重要度を増してゆくだらう。重要な研究課題の一つであり続けられると思われる。

### 【文 献】

- 1) Greene, F. L., Page, D. L., Fleming, I. D., et al.: AJCC Cancer Staging manual. 6th ed., Springer-Verlag, New York, 2002.
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約第6版, 金原出版, 東京, 1998.
- 3) 小山靖夫: 標準的手術, 大腸癌; 診断と治療, 小黒八七郎, 吉田茂昭編, 日本メディカルセンター, 東京, 1996, pp. 257~266.
- 4) Walker, J. and Quirke, P.: Prognosis and response to therapy in colorectal cancer. Eur. J. Cancer, 38: 880~886, 2002.
- 5) Compton, C. C., Fielding, L. P., Burgart, L. J., et al.: Prognostic factors in colorectal cancer: College of Ameri-

can Pathologic Consensus Statement 1999. Arch. Pathol. Lab. Med., 124 : 979, 2000.

6) Shepherd, N. A., Baxter, K. J. and Love, S. B. : The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer : A prospective evaluation. Gastroenterology, 112 : 1096~1102, 1997.

7) 安野正道, 竹下恵美子, 杉原健一 : 直腸癌に対する側方郭清の適応と効果. 大腸肛門病会誌, 59 : 506, 2004.

8) Hermanek, P., Guggenmoos-Holzmann, I. and Gall, F. P. : Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. Dis. Colon

Rectum, 32 : 593~599, 1989.

9) Vaccaro, C. A., Bonadeo, F. A., Benati, M. L., et al. : Colorectal Cancer Staging : Reappraisal of N/PN Classification. Dis. Colon Rectum, 47(1) : 66~69, 2004.

10) 森武生, 高橋慶一, 松本寛, 他 : 大腸癌取扱い規約の問題点 (リンパ節分類について). 大腸疾患 NOW2004, 日本メディカルセンター, 東京, 2004, pp. 81~88.

11) O'Connell, J. B., Maggard, M. A. and Ko, C. Y. : Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. JNCI, 96 : 1420~1425, 2004.

**大好評**  
 圧倒的支持を得て絶賛発売中!

# 外科学臨床講義 II

考える臨床医であるために知っておきたい外科学の最近の進歩

著 ■ 小川道雄 熊本大学医学部第二外科教授

好評の前書に続く第2巻。外科医の基本, 姿勢, 考え方などに始まって, 取り上げたテーマに対する根本的な追求方法を指導する。斯界の第一線の圧倒的支持を得た必読の内容。

●B5判・526ページ・図表236点・写真257点・上製・函入り ●定価19,950円(税込)・送料別525円 ●ISBN4-89269-379-0



へるす出版

〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3 TEL.03-3384-8035 FAX.03-3380-8645 <http://www.herusu-shuppan.co.jp>

## 肝胆膵の clinical question

大腸癌肝転移の治療戦略：切除の適応と肝切除時期  
—肝切除はいつ行うのか\*—安野正道<sup>1)</sup>・杉原健一<sup>1)</sup>

要約：大腸癌肝転移は、肝に限局しているか全身転移の一部なのかを考えて、肝切除か化学療法かの治療選択が重要である。①肝転移が肝に限局、②十分な残肝機能を残して転移巣の完全切除が可能な条件が満たされれば肝切除が適応される。同時性肝転移では、原発巣の深達度が深く、リンパ節転移も高度で、生物学的悪性度が高く、肝病変の進行度が早い傾向があり、術前の肝病変や肝外病変の評価を十分に行わないと、早期の残肝再発、肝外再発を来すような肝切除効果の低い症例にも肝切除を行ってしまう可能性がある。当科では肝転移が生じて間もないと考えられる最大径 2 cm 以下の同時性肝転移例は、原則的に、原発巣切除後 3 ヶ月経過観察し、新しい肝病変や肝外病変の出現の有無を確認し、肝切除の適応を判断している。ただし、腫瘍が肝門部や右肝静脈近傍、尾状葉にある症例では待機によって切除不能ないしは肝切除量が極端に大きくなる可能性があるため、同時切除が適応される。

Key words：大腸癌，肝転移，肝切除，同時切除

## はじめに

## —大腸癌肝転移に対する治療戦略—

大腸癌患者の約 10~20% は、診断時にすでに遠隔転移を有する (表 1)。大腸癌の切除率は 85~95% であり、治癒切除率は 70~80% である。また、治癒切除後にも約 30% の患者が転移再発を来すことから、転移巣に対する治療は生存率の改善に重要である。

肝は、同時性に 10%、異時性に 15% 転移が合併する最も頻度の高い臓器である。遠隔転移が肝に限局し、切除可能な場合は、手術切除が最も効果的な治療である。大腸癌血行性転移はカスケード理論<sup>1)</sup>、すなわち「大腸癌の大部分の症例では、まず肝に血行性転移が成立し、ある程度の大きさになるとそこから肺に転移する。さらに、肺から全身に癌細胞が散布される」に従

うと考えると、肝に転移が限局している時期に肝転移巣をすべて切除できれば、根治も可能と考えられる。逆に、肝にとどまらずに全身へ癌細胞が散布されている時期の肝転移に対しては、肝切除は効果的ではない。肝に限局した病期なのか全身的に腫瘍が転移している時期なのかを考慮して、肝切除をするのか、化学療法を行うのかという治療戦略をたてることが重要である。

画像診断能には限界があり、肝、肝外病変ともに、微小な転移病変をとらえることは困難である。そこで、明らかな肝転移を診断しても、即座には肝切除を行わず、隠れている微小転移巣が増殖し、画像的に捉えられるまで待つて、画像診断を再び行い、治療方法を決定するという戦略が考えられる。これに対し、肝切除を待機している間に、肝臓から二次的に肺を始めとする肝以外の全身の臓器へ転移を生じる可能性があるため、早期切除をするべきという対立意見もある。

同時性肝転移についての、原発巣と同時に肝転移を切除するべきなのか、原発巣切除後に 2~3 ヶ月待つて、肝転移をするのかという点では、手術合併症の面からの議論もある。

いずれにしても肝転移診断後の肝切除時期につい

\* Surgical Strategy for the Treatment of Colorectal Liver Metastasis: Indication for Liver Resection and Timing of Surgery —Shynchronous or Staged?—

1) 東京医科歯科大学医学部付属病院大腸肛門外科 (〒113-8519 文京区湯島 1-5-45)

表 1 大腸癌同時性遠隔転移頻度

	肝転移	肺転移	腹膜播種	その他の遠隔転移				
				骨転移	脳転移	Virchow 転移	その他	合計
結腸癌	11.6% 383/3291	2.0% 62/3077	6.4% 211/3297	0.4%	0.1%	0.2%	0.4%	1.0% 31/3234
直腸癌	10.0% 220/2200	2.0% 42/2065	3.0% 66/2191	0.6%	0.1%	0%	0.6%	1.2% 27/2180
大腸癌全体	11.0% 603/5491	2.0% 104/5142	5.3% 277/5488	0.5%	0.1%	0.1%	0.4%	1.1% 58/5414

1998年の症例 大腸癌研究会・全国登録委員会 (2004年4月発行)

て、未だ controversial である。本稿では主に同時性肝転移例を対象として、文献および筆者らの経験をもとに、肝切除はいつ行うべきなのかを考察する。

### I. 肝切除の適応と治療戦略

肝転移に対する治療効果は、肝切除、肝動注療法、全身化学療法の順である。図1に当科における治療例の生存曲線を示した。肝切除が最も治療効果が高い。本邦での多施設集計585例の肝切除後5生率は、39.2%であった<sup>2)</sup>。

肝切除の適応は転移個数で決定されることが多い。現時点で、肝切除の適応基準は確立していないが、①肝転移が肝に局限している。②十分な残肝機能を残して転移巣の完全切除が可能である、の条件が満たされれば肝切除が適応されている<sup>3)</sup>。個数や分布、大きさ、大小不同、同時性か異時性か、片葉転移か両葉転移かなどを考慮し、切除を検討する。1980年以前は単発例のみが切除の対象であったが、1980年代以降になると、肝転移巣が多発であっても、転移個数が4~5個程度までなら、肝切除が行われるようになった。肝切除後の予後不良因子があっても、他の治療法と比べると切除の治療効果は高いので、相当高度な肝転移に対しても肝切除が行われることがある。また、同時に肝外転移病変があっても、それが切除可能あるいは良好な制御が期待できる場合には(特に肺)、肝切除を施行する場合もある<sup>4)</sup>。肝切除後の残肝再発は50%以上と高頻度だが、再肝切除により、比較的良好な予後が期待できる<sup>5)</sup>。肝切除後は残肝、肝外再発が各々30%、肝と肝外の両方の転移再発が30%であり、残肝、肝外ともに再々発が高率に起こる<sup>6)</sup>。肝切除後の補助療法として肝動注化学療法が行われることがある。しかし、補助動注化学療法は、残肝再発は抑制するが、生存率に寄与していないなど有効性は確立されていない<sup>7)</sup>。肝外再発対策として、生物学的悪性度の高い症例(低分化癌、リンパ節転移高度)には、全身化学療法を肝動注

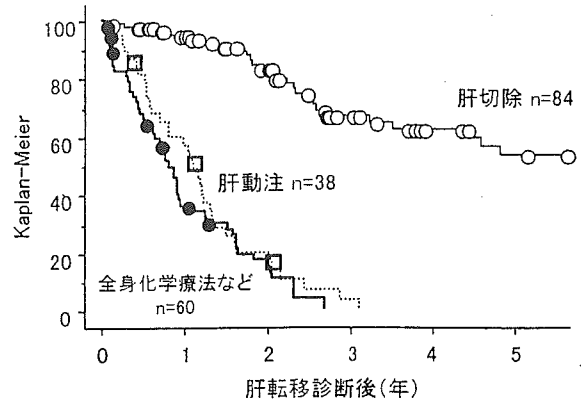


図 1 当科における大腸癌肝転移治療成績 (1992~2004)

化学療法に加えて行うか、強力な全身化学療法を行ったほうが良いかは、controversial である。

### II. 同時性肝転移

同時性肝転移は、原発巣診断時にすでに肝転移を有していることから、異時性肝転移に比較して生物学的悪性度が高いといえる。肝転移切除後の予後に関して、同時性肝転移が異時性と比較し、不良との報告が多いが<sup>8-10)</sup>、差がないとする報告もあり<sup>2)</sup>、同時性肝転移の臨床像には不明な点も多い。

大腸癌肝転移に積極的に肝切除や肝動注療法が始められた1990~2004年に、当科で治療を行った大腸癌肝転移210例(同時:異時=146:64例、原発巣切除から6ヵ月以上経過して診断されたものを異時性と定義)を分析した。同時性肝転移は、異時性より有意に肝転移個数が多く、肝転移区域も広汎であるなど、肝病変が高度であった。したがって、肝切除率は異時性の約60%に対し、同時性では約30%であった。同時性肝転移の予後は有意に不良であった(図2)。同時性では、原発巣の深達度やリンパ節転移の進行した症例が有意に多く、同時性肝転移切除例では再々発時期が早い傾向はあるものの、肝切除後の予後では異時性肝切除例

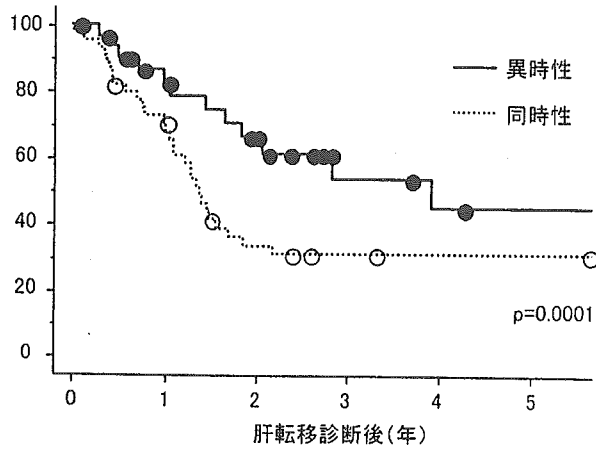


図 2 同時性肝転移/異時性肝転移—生存曲線—

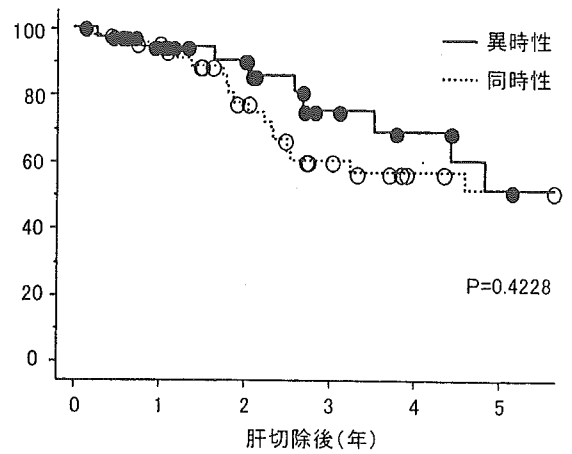


図 3 同時性肝転移/異時性肝転移切除例—生存曲線—

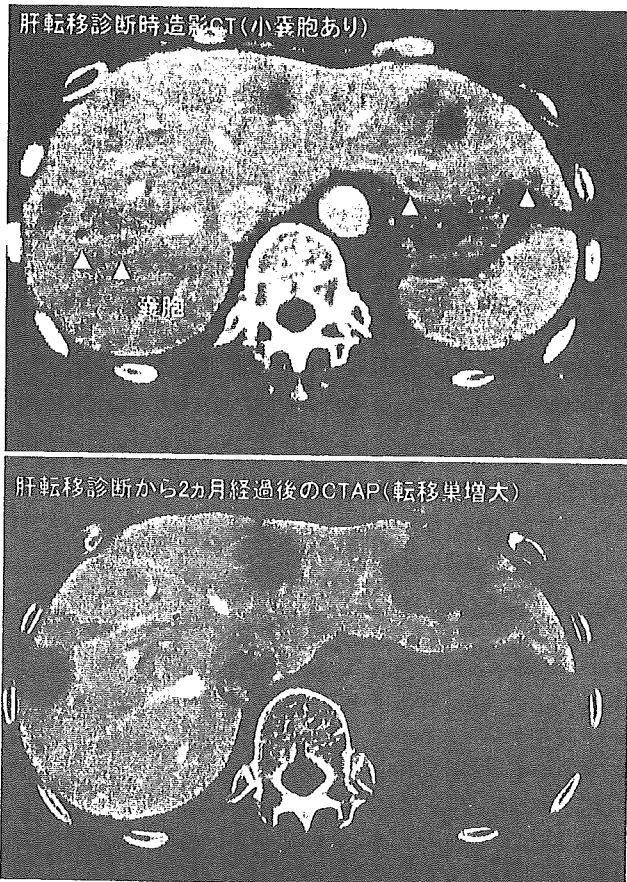
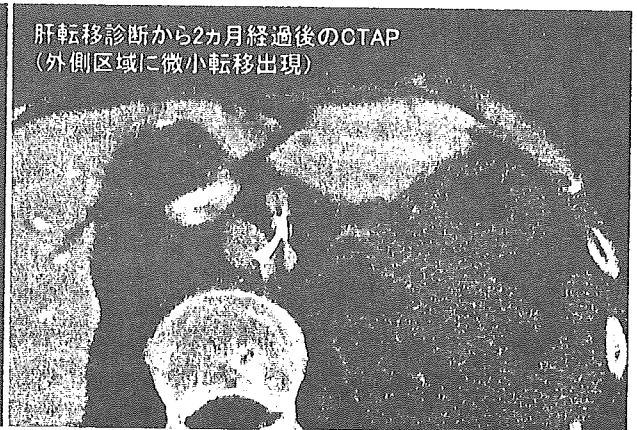


図 4 造影 CT (診断時) と CTAP (2ヵ月後)



と同等の生存期間が得られた (図 3)。

当科では、同時性肝転移例において、肝病変の進行度の評価、肝外病変の合併の有無を正確に診断するため、肝病変には CTAP, CTHA (SPIO MRI), 肝外病変には CT, MRI (PET) などの診断能の高い画像診断を組み合わせて行い、肝切除の適応を判断している。この判断を誤ると、肝切除の治療効果の低い症例を肝切除してしまう恐れがある。

図 4 は原発巣切除後 8ヵ月に肝転移を来し、当科に

紹介された症例である。紹介時の CT では肝転移は 4 個で切除可能であった。早期に肝転移を来したことで、CEA doubling time が約 30 日と短いことで悪性度が高いことが示唆され、即座には肝切除を行わず 2ヵ月後に CTAP 検査を行った。先の 4 個の転移巣の著しい増大、新たな微小な転移巣を多数両葉に認めて、肝切除の適応とはならなかった。



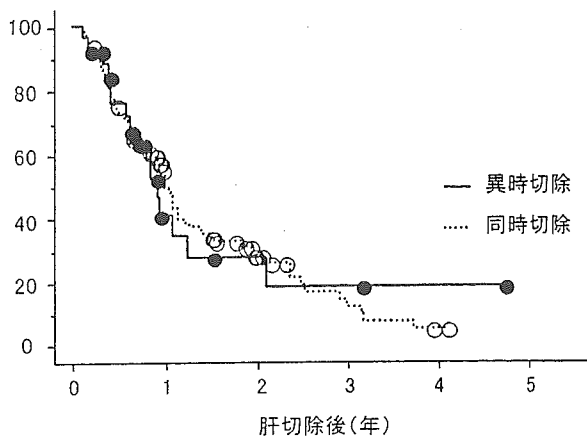


図5 同時性肝転移：残肝無再発生存曲線  
—同時切除 vs 異時切除—

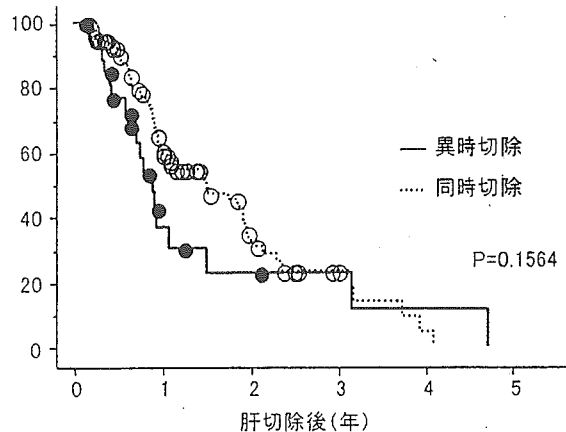


図6 同時性肝転移：肝外無再発生存曲線  
—同時切除 vs 異時切除—  
P=0.1564

### III. 同時性肝転移切除の時期に関する議論のポイント

同時性肝転移に対しては、原発巣と同時に切除するという意見と、まず、原発巣を切除してその後3ヵ月程度待ってから、肝転移を切除するという意見がある。この同時切除か異時切除かの議論は、外科的側面と腫瘍学的側面からなされる。前者は、肝切除が開始された初期の頃、議論なされたポイントである。原発巣に加えて肝切除を同時に行くと、手術侵襲が大きくなる。そのため、1980年代の肝切除の合併症が多かった時期には、原発巣切除後に二次的に肝転移巣を切除することが多かった。肝切除が安全に行われるようになった近年では、同時切除が行われることが増えている。後者の腫瘍学的側面は、次に述べる、近年における同時切除か異時切除かの議論のポイントである。

同時性肝転移は、原発巣の深達度が深くリンパ節転移も高度で、生物学的悪性度が高く、肝病変の進行度が早い傾向があり、術前の肝病変や肝外病変の評価を十分に行わないと、早期の残肝再発、肝外再発を来すような肝切除効果の低い症例にも肝切除を行ってしまう可能性がある。

精度の高い画像診断ツールであるヘリカルCTやMRIなどを駆使して、肝内病変の程度や肝外病変の有無を精査しても、その限界はあり、大きさ1 cm以下の微小転移巣の診断は困難である。現在、鉄磁性体を用いたSPIO MRIは、5 mmの肝病変でも描出できるが、それ以下の肝転移は捉えられない。微小肝転移巣は、画像診断の発達した今日でもすべて捉えることは不可能で、検査で描出されなかった病変は、切除されずに遺残し、残肝に再発する。結果、肝切除後には40%

前後の高い頻度で肝再発が起こる。肝臓からは二次的に肺を始めとする肝以外の全身の臓器へ転移を生じ、肝切除後の肝外再発の頻度も高い。肝を経ずにリンパ行性、静脈性に全身性の転移を起こすこともある。これらの肝外転移病変の画像診断にも限界があり、大きさ1 cm以下の微小転移巣の診断は困難である。

そこで、肝切除可能と判断しても即座には肝切除を行わず、微小転移巣が増大し画像的に捉えられるまでの期間を待つて画像診断を再び行い、治療方法を決定するという戦略が考えられる。一方、肝臓から二次的に肺を始めとする肝以外の全身の臓器へ転移を生じる場合もあり、早期切除が原則であるとする考え方もある。ただし、大腸癌は、腫瘍学的に見れば原発巣、再発巣ともに局所に限局する傾向のある癌なので、短い一定期間を待つて手術してもclinical outcomeには大きな影響は及ぼさないとと思われる。一方、肝切除を待機中の短期間で、肝や肝外に新しい転移巣が出現したため、肝切除の適応とならなかった症例は、元来、生物学的悪性度が高く、原発巣とともに肝転移を同時切除したとしても、再々発を早期に來し、肝切除が無意味となった可能性が高く、効果の乏しい例が多い。

### IV. 同時性肝転移は、原発巣と同時切除か、異時的に切除か

臨床の現場においては、同時性肝切除か異時性肝切除かは、個々の症例ごとに判断しなければならないことが多く、切除時期に関するコンセンサスは、簡単には得られない。しかし、この問題を考えるとき、参考となるいくつかの研究報告がある。

1. 同時切除は術後合併症の危険を高めるか  
同時切除では手術侵襲が大きいこと、肝切除のPrin-

gle 操作の門脈血遮断で、腸管にうっ血浮腫を来して縫合不全の率が高くなる危惧がある。Scheele らは 28 例の低位前方切除を含む 90 例の同時切除例において、13 例の縫合不全が見られて、そのうち 2 例が重篤な状態となって死亡したと報告した<sup>11)</sup>。したがって、同時切除の場合は、部分切除などの小さな術式のみが許容されると述べている。一方、Elias らは、原発巣と肝転移の同時切除を行った 53 例—消化管の縫合箇所は 76 箇所、結腸・結腸 19 例、結腸・直腸 9 例、回腸・結腸 5 例、結腸・肛門 4 例 (protective colostomy 4 例造設) を含む一の縫合不全率を検討した<sup>12)</sup>。縫合不全は 2 箇所 3% (小腸・小腸 1 例、結腸・結腸 1 例) に見られたのみで、肝切除を同時に行っても、縫合不全率は高くないと報告した。

2000 年代に入ると、Martin<sup>13)</sup>と Lyass<sup>14)</sup>の報告がある。Martin らは、同時性肝転移例に対して、原発巣と同時切除した 136 例と異時性切除を行った 106 例の術後合併症を比較した。同時性肝切除は、右側大腸癌、肝転移の数が少なく、最大径も小さい例が有意に多かったが、原発、肝切除合わせた合併症の率は、同時切除の 49% に対し、異時切除の 67% であった。合併症の重症度も重篤なものは少なく、肝、消化管の合併症の割合も同じであった。また、区域切除以上の肝切除が行われた subgroup 症例で比較しても、有意に同時切除のほうに合併症が少なかったため、原発・肝同時切除は安全に行えると報告している。Lyass ら<sup>14)</sup>も、原発巣の部位や肝転移程度にかかわらず、同時と異時切除で、合併症 (25% 程度)、出血量、入院期間は同等であったと報告している。手術手技と周術期管理が確立した現在、閉塞性大腸炎などの特別な合併症がなければ、原発巣と肝転移の同時切除は安全に行えると言つてよい。

## 2. 同時切除と異時切除で予後が異なるか

1985 年ごろより積極的に術中超音波検査 (IOUS) が行われるようになった。IOUS は、CTAP のような診断能の高い術前精査を行った例でも、15~25% に新たに微小転移を見つけるといわれている<sup>15)</sup>。Vogt らは、IOUS で微小な肝転移も pick up され、切除可能であるので、肝微小病変が増大発見されるのを待つ必要がなく、同時切除でも異時切除でも生存率は同じであると報告している<sup>16)</sup>。Scheele<sup>11)</sup>、Lyass<sup>14)</sup>らも同時切除、異時切除で予後は変わらなかったと報告している。これに対し、Jenkins らは、肝切除後生存期間 (中央値) が、同時切除で 24 ヶ月、異時切除 39 ヶ月と異時切除が良好と報告した<sup>17)</sup>。さらに、Scheele<sup>11)</sup>、Lyass<sup>14)</sup>の報告も、症例数が少なく有意差が出ないだけで、それぞれ

の肝切除後の生存期間 (中央値) は、Jenkins<sup>17)</sup>のものと同様で異時切除のほうが予後良好であると述べている。

平成 10 年から 4 年間行われた厚生労働省が援助金<sup>10,11)</sup>「大腸がんの肝・肺転移例に対する治療法の確立に関する研究」(主任研究者:加藤知行) 班で 12 施設から集積された症例のうち、同時性肝転移例切除は 402 例であった。同時性肝転移に対する異時性肝切除は 44 例 (15.8%) に行われて、原発巣切除から肝転移切除までの期間は 15~476 日で中央値は 80 日であった。同時切除と異時切除で、生存期間に差はなかった。図 5, 6 に残肝無再発生存曲線、肝外無再発生存曲線を示した。残肝再発は同様であるが、肝外再発 (肺) が異時切除に早く生じる傾向があることから、肝切除を待っている間に肝から肝外へ転移した可能性も考えられる。

## 3. 肝切除待機中に、新たな転移巣がどの程度見つかるのか

同時性肝転移例で原発巣切除後、肝転移巣の異時切除を待っている間に、どの程度の頻度で新たな病変が見つかるかについての記載は、Elias の論文にあるのみであった<sup>18)</sup>。Elias は、3~6 ヶ月の待機中に 5~10% に新病変が見つかることと述べている。先の<sup>10~11)</sup>「大腸がんの肝・肺転移例に対する治療法の確立に関する研究」(主任研究者:加藤知行) 班で 12 施設から集積された症例において、最大径が 2 cm 程度で個数 1~2 個の症例の割合が、異時切除例の 20% に対して、同時切除では 30% 程度と多い傾向にあった ( $p=0.0973$ )。待機中に、肝転移の数が増えることが、示唆される。

## 4. 当科における肝転移切除時期

当科では、肝転移が生じて間もないと考えられる最大径 2 cm 以下の同時性肝転移例は、原則的に、原発巣切除後 3 ヶ月経過観察し、新しい肝病変や肝外病変の出現の有無を確認し、肝切除の適応を判断している。高橋らの肝転移単発例の肝切除後の残肝再発率と肝転移最大径との関係の検討において、5 年残肝無再発率は、最大径 5 cm 以上の症例が 49.7% であったのに対し、最大径 2 cm 未満の症例では、14.7% であった。肝転移が小さな症例では、早期に肝転移が発見されたために、肝の他の部位に画像で捉えられない、微小転移が存在している可能性がある<sup>19)</sup>と指摘している。

肝転移の大きさと予後との関係では、5 cm 以上はそれより小さいものと比較して予後は不良であるが<sup>8,10)</sup>、それより小さな転移巣では、1 cm でも 3 cm でも予後は変わらない<sup>20)</sup>。Finlay は、肝転移の Doubling time (DT) は造影 CT により、臨床上明らかな転移の

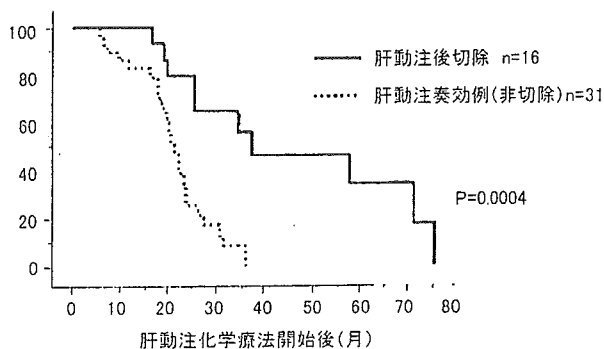


図 7 肝動注化学療法奏効例生存曲線

DTは155日、occultなものDTは86日と報告した<sup>21)</sup>。Tanakaらは、CTAPを用いてDTを測定し、46日と報告している<sup>22)</sup>。これらのDTからみると、2cm程度の肝転移巣が、予後の悪くなる5cmに達するには、3ヵ月程度はかかると考えられる。したがって、大きさ2cm以内の肝転移例は原発巣切除後に3ヵ月経過を観察し、新たな転移巣の出現を見極めてから、肝外病変の有無を判断し、肝切除を考慮しても遅くないと考えている。ただし、腫瘍が肝門部や右肝静脈近傍、ないし尾状葉にあるような症例では待機によって切除不能ないしは肝切除量が極端に大きくなる可能性があるため、同時切除が適応される。

異時性肝転移の場合、再発時期が1年以内のものは、予後が不良とされる<sup>10,23)</sup>。1年未満の再発は、同時性と同じ方針で肝、肝外病変の精査を行いながら2~3ヵ月待ってから、肝切除を行っている。

待機した結果、肝切除の対象が絞り込まれるためか、図3に示すように、肝切除後の生存期間は、他施設と比較して良好である。

#### 5. 術前化学療法後肝切除

切除不能肝転移で、転移が肝に局限する症例には肝動注化学療法が行われる。肝動注化学療法の奏効率は60~80%で、奏効例の50%生存期間は約2年である<sup>24)</sup>。肝動注化学療法が奏効し、肝転移巣のdown stage(数や大きさの縮小)が得られ、肝の治癒切除が可能となった症例には、転移巣を切除することで予後が改善する可能性がある。筆者が経験した動注化学療法が奏効し、肝切除を施行した症例の生存曲線を図7に示した。

動注化学療法後の肝切除を行うという治療戦略は1989年より開始され、肝動注化学療法が奏効したものの切除を行わなかった症例は、1989年以前の症例が多い。肝動注化学療法後に肝切除した症例は、肝転移巣が切除され、根治度Bになったと考えられる。この肝動注化学療法奏効後に、肝切除を行った症例の生存期

間(中央値)は約3年であり、5年生存率は39%であった<sup>25)</sup>。

Bismuthらは、高度肝転移症例は肝外病変を高頻度に合併することから、切除不能高度肝転移に5FU+LV+oxaliplatinによるsystemic neoadjuvant chemotherapyを行い、奏効例に肝切除(一部はcryosurgery)を行って5年生存率50%と良好な成績を示した<sup>26)</sup>。

肝動注療法開始時に、肝外病変のない症例においても、約20%に肝動注化学療法の奏効期間に肝外病変が出現する。切除不能肝外病変を合併した例は、肝切除しても予後の改善が得られない。肝転移巣に対する治療効果と肝外病変の出現の有無の確認のために肝動注化学療法は6~8ヵ月継続し、肝機能の回復のために1ヵ月の休薬の後、肝切除を行うのが良いと考える<sup>27)</sup>。

#### おわりに

肝切除時期に関して、当科での方針とその根拠および文献的考察を行った。医療効率や患者の精神的負担も考えると、コンセンサスを決定するのは困難である。当科でも、患者側の肝切除を待つ間の心理的負担が大きい場合、患者の希望で同時切除を行うこともしばしばある。

個々の症例ごとに肝切除時期の判断をすることになるが、本稿がその参考になれば幸いである。

#### 参考文献

- 1) Weiss L, Grundmann E, Hartveit F, et al.: Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150: 195-203, 1986.
- 2) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al.: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy. *Dis Colon Rectum* 46(Suppl): S22-S31, 2003
- 3) 杉原健一: 大腸癌肝転移の外科治療. *日消外会誌* 33: 128-133, 2000.
- 4) Headrick IR, Miller DL, Nagorney DM, et al.: Surgical Treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 71: 975-980, 2001.
- 5) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, et al.: Repeat liver resection for recurrent colorectal liver resection metastases. *Am J Surg* 178: 275-281, 1999.
- 6) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道: 大腸癌肝転移に対する外科治療. *日本外科系連合学会誌* 22: 229-236,

- 1997.
- 7) Kemeny N, Huang Y, Cohen A, et al. : Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* **341** : 2039-2048, 1999.
  - 8) Sugihara K, Yamamoto : J surgical Treatment of colorectal liver metastases. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* **89** : 221-224, 2000.
  - 9) Sheele J, Stang R, Hofmann AA, et al. : Resection of colorectal liver matastases. *World J Surg* **19** : 59-71, 1995.
  - 10) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG : Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology* **15** : 938-946, 1997.
  - 11) Scheele J, Stangl R, Altedorf HA, et al. : Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* **103** : 278-288, 1991.
  - 12) Elias D, Detroz B, Lasser P, et al. : Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *Am J Surg* **169** : 254-260, 1995.
  - 13) Martin R, Patey P, Fong Y, et al. : Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. *J Am coll Surg* **197** : 233-242, 2003.
  - 14) Lyass S, Zamir G, Matot I, et al. : Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Oncology* **78** : 17-21, 2001.
  - 15) Staren ED, Gambla M, Daziel DJ, et al. : Intraoperative ultrasound in the management of liver neoplasms. *Am Surg* **63** : 591-596, 1997.
  - 16) Vogt P, Raab R, Ringe B, et al. : Resection of Synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* **15** : 62-67, 1991.
  - 17) Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, et al. : Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* **18** : 413-420, 1998 (Article in French).
  - 18) Elias D : Impact of tumor doubling time on the therapeutic strategy : application to so-called synchronous metastases of colorectal cancers. *Ann Chir* **52** : 413-420, 1998 (Article in French).
  - 19) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道 : 大腸癌肝転移に対する切除の適応と限界. *消化器科* **25** : 633-640, 1997.
  - 20) Irie T, Itai Y, Hatsuse K, et al. : Does resection of small liver metastases from colorectal cancer improved survival of patients. *The British Journal of Radiology* **72** : 246-249, 1999.
  - 21) Finlay IG, Meek D, Brunton F, et al. : Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* **75(79)** : 641-644, 1988.
  - 22) Tanaka K, Shimada H, Miura M, et al. : Metastatic Tumor doubling time : Most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* **28** : 263-270, 2004.
  - 23) Ueno H, Mochizuki H, Hatause K, et al. : Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* **231** : 59-66, 2000.
  - 24) AraI Y, Inaba Y, Takeuchi Y : Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5-FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemothera Pharmacol* **40** : 526-530, 1997.
  - 25) Miyanari N, Mori T, Yasuno M, et al. : Evaluation of aggressively treated patients with unresectable multiple liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* **45** : 1503-1509, 2002.
  - 26) Bismuth H : Neoadjuvant chemotherapy before resectIon of liver metastases from colon and rectal cancer. "Focus on Locoregional Cancer Therapy" : 113, 2000.
  - 27) 安野正道, 森 武生, 高橋慶一 : 肝・肺転移の治療. *大腸癌治療マニュアル*, 242-247, 南江堂, 2001.

\* \* \*

直腸癌局所再発の診断

# 直腸癌の術後フォローアップ法

樋口 哲郎 榎本 雅之 植竹 宏之 安野 正道 杉原 健一

消化器外科 2006年1月 第29巻第1号 通巻第353号

へるす出版

# 直腸癌局所再発の診断 直腸癌の術後フォローアップ法

Postoperative follow-up of rectal cancer patients

樋口 哲郎\*      榎本 雅之\*      植竹 宏之\*  
Tetsuro Higuchi      Masayuki Enomoto      Hiroyuki Uetake  
安野 正道\*      杉原 健一\*\*  
Masamichi Yasuno      Kenichi Sugihara

●要旨●大腸癌術後フォローアップ研究会参加16施設の大腸癌手術症例5599例を解析，直腸癌の再発形式を検討し，フォローアップ方法について検討した。再発危険因子として，占居部位Rb，深達度ss (a<sub>1</sub>) 以深，リンパ管侵襲陽性，組織型でpor， muc， 静脈侵襲陽性があげられた。

直腸指診は，無症状な症例でも早期に再発を発見できる可能性がある。また，局所再発の多いRb癌やstage III症例は，積極的に骨盤CTを行い，局所再発疑診例には，MRI・PETを併用して，なるべく早期，治療可能な時期に発見することが重要である。

●key words：直腸癌術後再発，術後フォローアップ，再発危険因子

## はじめに

大腸癌は比較的予後の良好な疾患であるが，治癒切除を施行しても，術後に局所再発や肝転移，肺転移をきたし不慮の転帰をとることもある。しかし大腸癌は他の癌と異なり，再発巣を早期発見し，早期治療することが重要であり，再発治療が功を奏すればさらに長期生存が期待できる。

大腸癌手術後フォローアップの意義は，良好なQOLを維持しながら再発を早期に発見し根治手術を行うこと，根治が得られない場合でも集学的治療により延命を得ること，異時性多発癌，異時性重複がんなどの早期発見，治療を行うことである。

このフォローアップに関して，1997年にNational Cancer Center Network<sup>1)</sup>から，1998年にNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)<sup>2)</sup>から，本邦では2005年に大腸癌研究会から「大腸癌治療ガイドライン」<sup>3)</sup>が発表され，大腸癌手術後のサーベイランスが推奨されている。しかし，諸施設によりさまざまなフォローアップ法が行われている

のが現状である。

今回，大腸癌術後フォローアップ研究会の参加施設のデータをまとめ，これを分析して，直腸癌の再発形式，再発時期を結腸癌と比較検討し，合理的な直腸癌術後のフォローアップシステムについて検討したいと考えている。

また，大腸癌の再発時期と再発臓器を予測し，危険群を選別することにより，合理的かつ効率的なフォローアップシステムをたてることができる。

## 直腸癌治療切除後の再発の検討

2001年に表1に示した16施設で大腸癌術後フォローアップ研究会を設立し，これらの施設から集積された大腸癌手術症例5599例のデータを解析し，直腸癌の再発形式を検討して，直腸癌術後のフォローアップ方法について検討する。

対象とした症例は，各施設の1991～1996年に行われた大腸癌手術症例 (m癌を除く，根治度A) 5599例とした。患者平均年齢は，62.6±11.1歳，男女比1.5：1，フォローアップ観察期間の中央値は80カ月であった。各施設間でフォローアップ計画には多少ばらつきはあったが，ほとんどの施設で表2に示したようなスケジュールでフォローアップが行われていた。

\* 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学  
\*\* 同教授

表1 大腸癌術後フォローアップ研究会参加施設 (16施設)

愛知県がんセンター外科  
 大阪府立成人病センター外科  
 京都大学外科  
 国立国際医療センター  
 久留米大学外科  
 札幌医科大学第一外科  
 東京医科歯科大学腫瘍外科  
 東京女子医科大学第二外科  
 東京大学腫瘍外科  
 東邦大学外科  
 栃木県立がんセンター外科  
 都立駒込病院外科  
 新潟大学外科  
 弘前大学第二外科  
 藤田保健衛生大学外科  
 防衛医科大学第一外科

表2 標準的術後基本的フォローアップシステム

	術後2, 3年間	2, 3~5年間	5年以降
腫瘍マーカー(CEA)	3カ月ごと	6カ月ごと	1年ごと
腹部超音波検査	3~6カ月ごと	6カ月ごと	1年ごと
胸部X線検査		6カ月ごと	1年ごと
CT		6~12カ月ごと	1年ごと
大腸内視鏡検査		1~2年ごと	

では442例(14.3%)、直腸癌では605例(24.1%)であり、直腸癌で有意に高率であった( $p < 0.0001$ )。

1) 進行度別再発率 (図3)

進行度別の結腸癌、直腸癌の再発率では、それぞれの病期で直腸癌の再発率が有意に高い値を示した(いずれも $p < 0.0001$ )。直腸癌の再発率は、stage Iで7.3%と低率であったが、stage IIでは21.3%、stage IIIaでは33.5%、stage IIIbでは49.7%と高率であった。

2) 直腸癌占居部位別再発率 (図4)

直腸の占居部位別の再発率は、Rs癌、Ra癌では、それぞれ20.6%、21.2%であったが、Rb癌は28.3%であり、Rs癌、Ra癌と比較し有意に高率であった(Rs癌-Rb癌  $p < 0.001$ , Ra癌-Rb癌  $p < 0.001$ )。

3) 深達度別再発率 (表4)

深達度別の直腸癌の再発率は、T1で4.8%、T2で13.7%、T3で31.7%、T4で37.2%であった。

1. 生存率

結腸癌、直腸癌症例それぞれの overall survival (図1)は、5年で結腸84.0%、直腸77.8%、10年で結腸75.8%、直腸68.5%であり、また、cancer-specific survival (図2)は、5年で結腸90.0%、直腸82.6%、10年で結腸88.1%、直腸77.8%であった。いずれにおいても直腸癌の予後が結腸癌と比較して不良であった(いずれも $p < 0.0001$ )。

2. 再発率 (表3)

大腸癌5599例中、結腸癌3092例、直腸癌2507例であった。再発は、大腸癌全体で1047例(18.7%)、結腸癌

3. 再発形式

初発再発形式は、結腸癌では、肝225例(7.3%)、肺86例(2.8%)、局所(吻合部、リンパ節再発を含む)

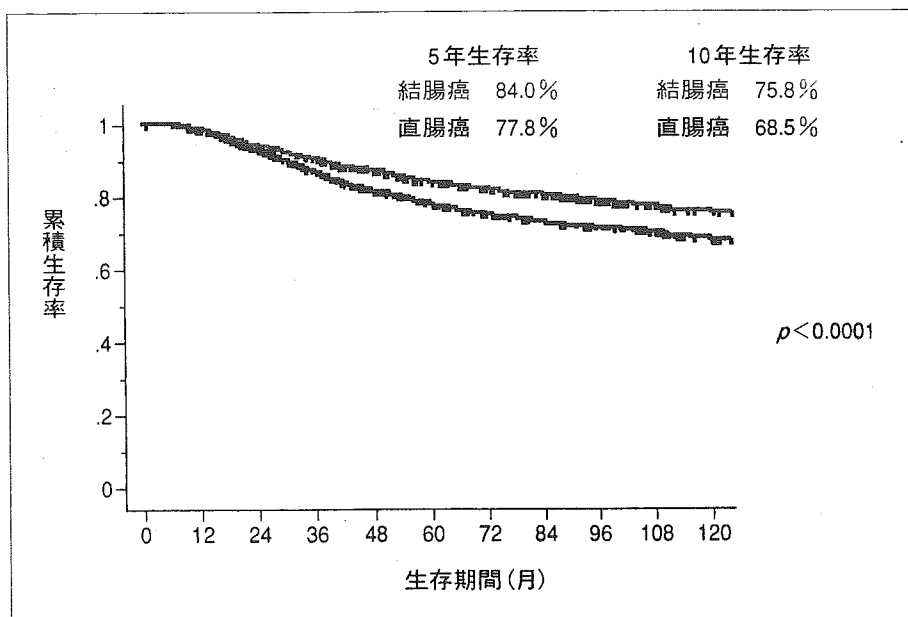


図1 overall survival (5599例)

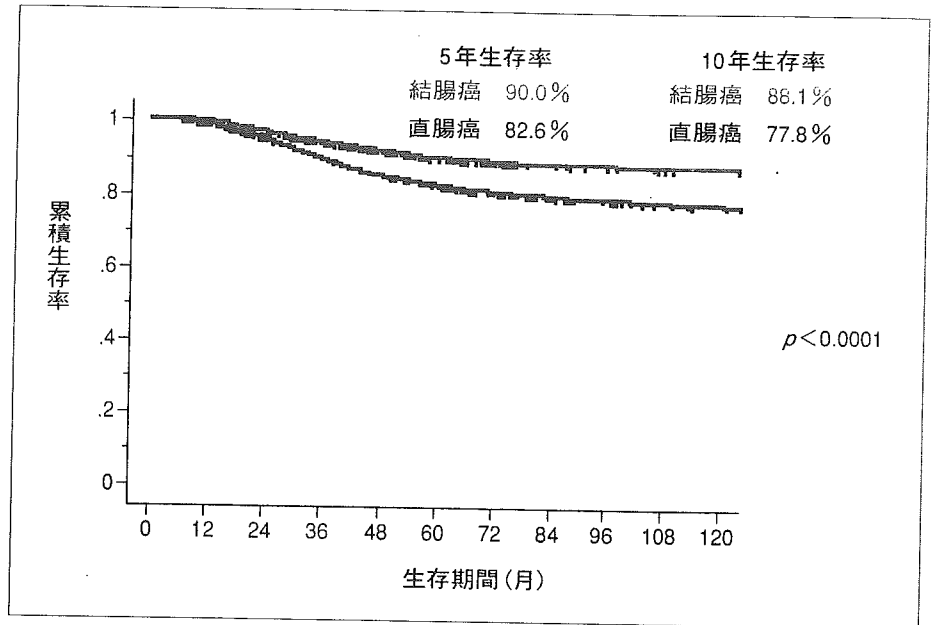


図2 cancer-specific survival (5599)

表3 大腸癌術後再発率

大腸癌	5599 例	再発率% (再発症例数)				
		stage I	stage II	stage III a	stage III b	total
結腸癌	3092 例	2.5% (20)	12.0% (138)	23.3% (185)	29.5% (99)	14.3% (442)
直腸癌	2507 例	7.3% (57)	21.3% (155)	33.5% (211)	49.7% (182)	24.1% (605)
Rs 癌	712 例	7.7% (14)	21.9% (52)	26.8% (61)	31.3% (20)	20.6% (147)
Ra 癌	727 例	2.2% (5)	17.9% (38)	33.0% (64)	50.5% (47)	21.2% (154)
Rb 癌	1060 例	10.2% (38)	23.4% (64)	41.1% (85)	54.6% (113)	28.3% (300)

#直腸癌占居部位不明例 8例

\*  $p < 0.001$

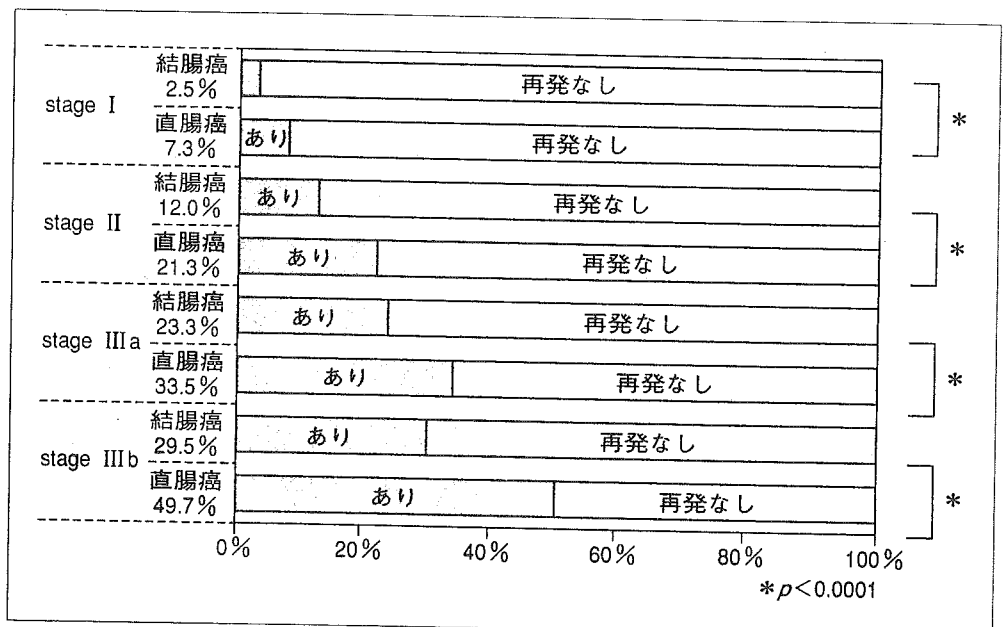


図3 進行度別再発率



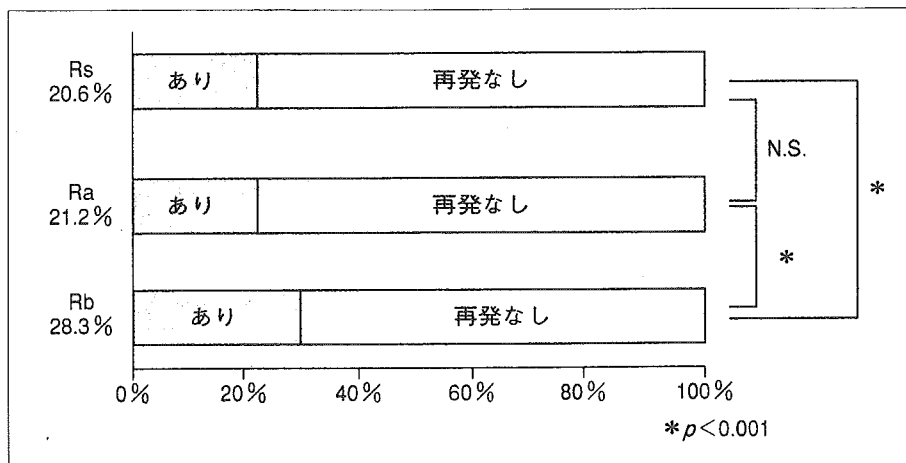


図4 占居部位別再発率

表4 大腸癌術後再発率 (深達度別)

		T1	T2	T3	T4	不明
結腸癌	3092 例	4	30	223	184	1
		0.8%	7.4%	15.3%	26.4%	
直腸癌	2507 例	18	80	399	106	4
		4.8%	13.7%	31.7%	37.2%	

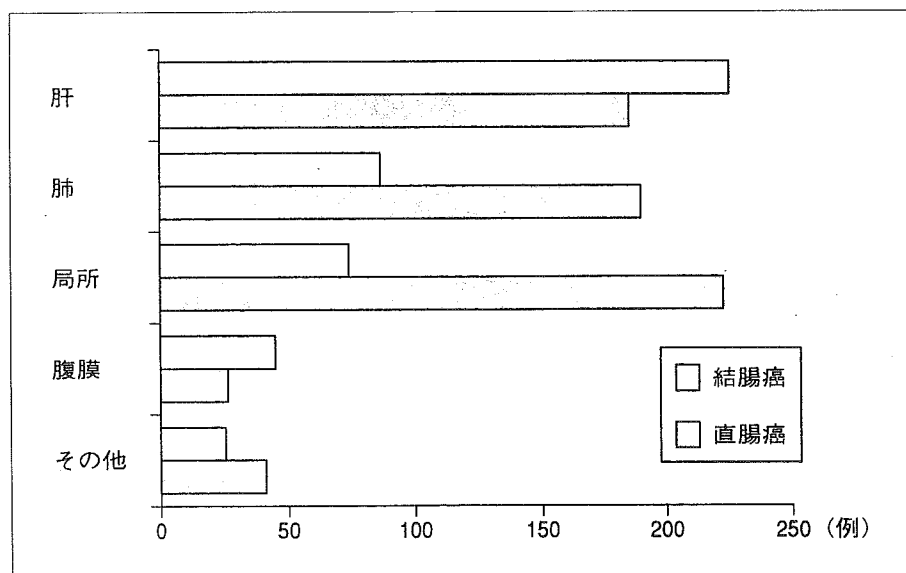


図5 部位別再発臓器

74例 (2.4%), 腹膜45例 (1.5%), その他25例 (0.8%) で、再発症例中、肝再発が約半数を占めている。一方、直腸癌の再発では、局所223例 (8.9%), 肺190例 (7.6%), 肝186例 (7.4%), 腹膜26例 (1.0%), その他41例 (1.6%) であった (図5)。直腸癌初発再発臓器の特徴は、局所再発が多く、直腸癌では肝再発と肺再発はほぼ同頻度である点であった。

直腸癌の占居部位別初発再発臓器は、Rb 癌は Rs

癌や Ra 癌と比較して、有意に局所再発が多かった ( $p < 0.005$ ) (図6)。Rb 癌で局所再発が多い理由としては、下部直腸の側方リンパ流を含めたリンパ流が複雑であること、下部直腸前壁には男性では前立腺、女性では膣などの臓器が直腸前壁に近接しているため、深達度 a<sub>2</sub> の症例では外科的剥離面を十分に確保することが困難であること、とくに壁外浸潤部で低分化傾向を示す症例では micrometastasis の遺残の可能性が

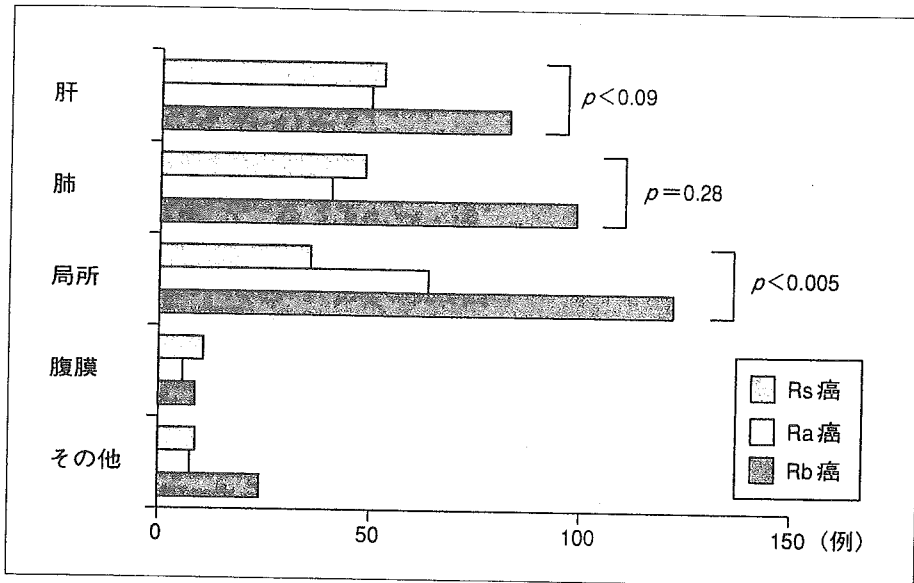


図6 占居部位別再発臓器

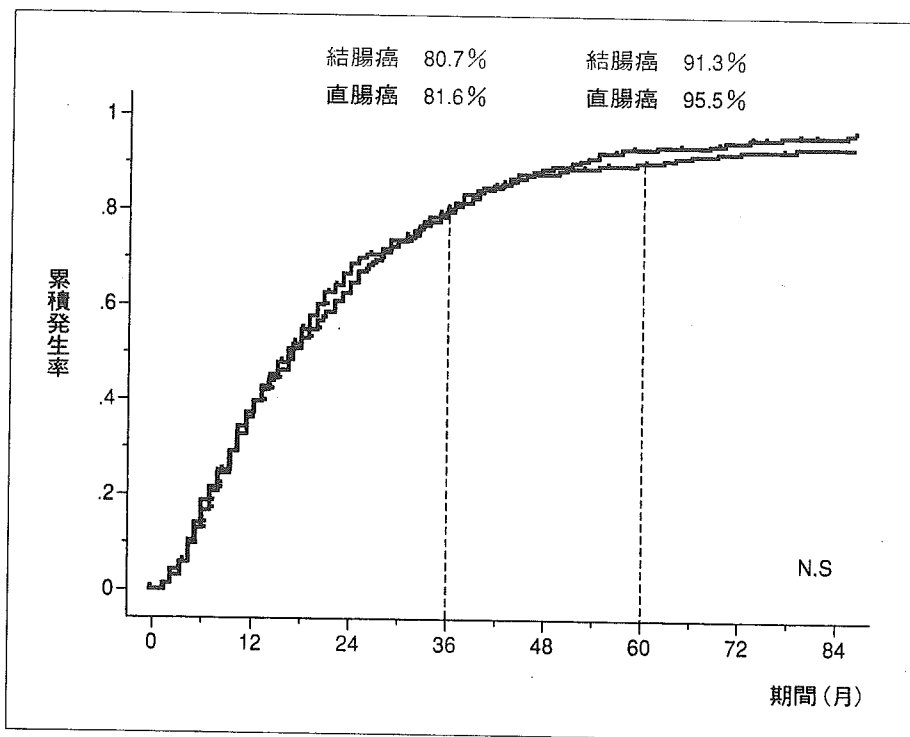


図7 再発までの期間

あること、直腸前側壁の剝離の際、出血をきたしやすいneurovascular band付近の郭清が不十分になりやすいことなどが考えられる。

#### 4. 再発時期 (図7)

再発時期は、結腸癌では3年以内までの再発が80.7%、5年以内までの再発が91.3%であり、直腸癌では3年以内が81.6%、5年以内が95.5%であった。

#### 1) 進行度別の再発時期 (図8)

stage Iでは1年以内、3年以内、5年以内の再発は、それぞれ20.8%、64.2%、92.5%で、stage IIでは、それぞれ28.9%、74.8%、92.6%で、stage IIIaではそれぞれ42.3%、85.7%、97.1%で、stage IIIbではそれぞれ43.6%、88.5%、97.0%であった。stageがすすむにつれて、早期に再発する頻度が高くなっていた。

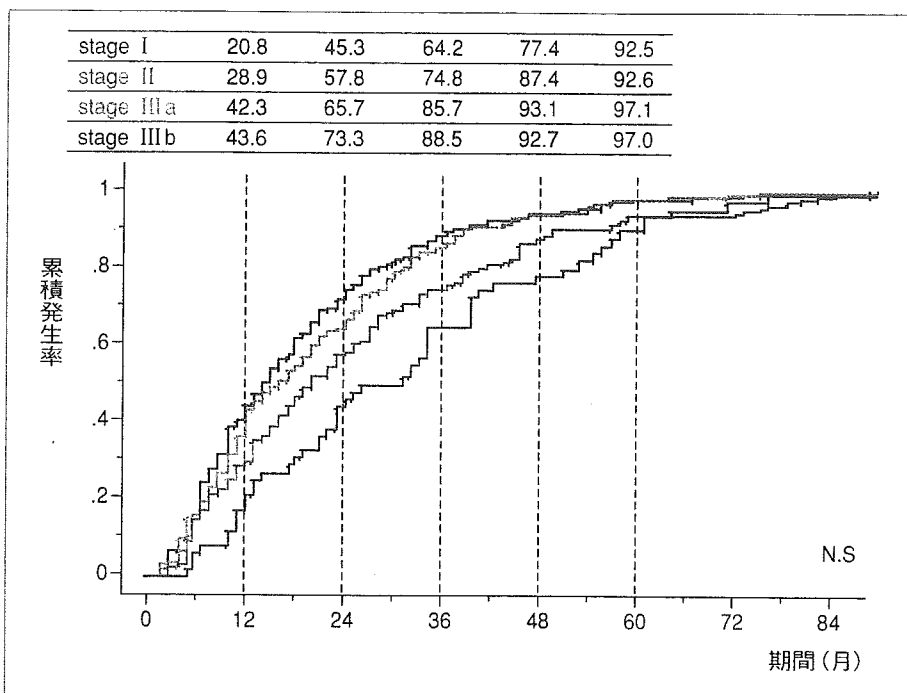


図8 進行度別再発時期

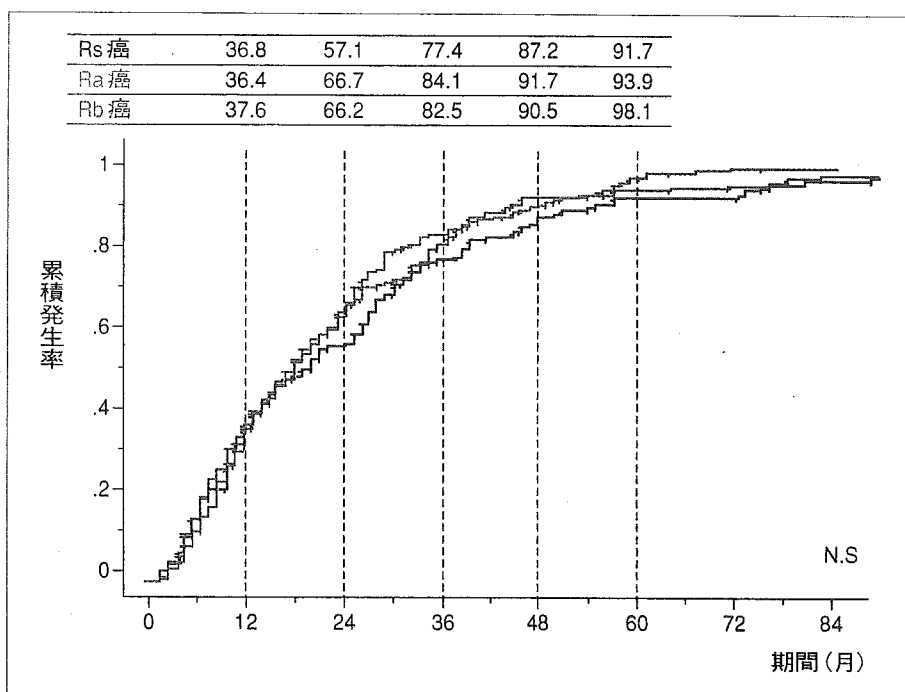


図9 占居部位別再発時期

2) 腫瘍占居部位別の再発時期 (図9)

Rs 癌では1年以内, 3年以内, 5年以内の再発は, それぞれ36.8%, 77.4%, 91.7%で, Ra 癌では, それぞれ36.4%, 84.1%, 93.9%で, Rb 癌では, それぞれ37.6%, 82.5%, 98.1%で, 腫瘍占居部位による再発時期に大きな違いはみられなかった。

3) 再発臓器別の再発時期 (図10)

肝転移再発は, 1年以内が51.5%, 3年以内が

88.3%, 5年以内が99.4%であった。肺再発は, それぞれ26.6%, 75.7%, 94.4%であった。局所再発は, それぞれ40.2%, 85.0%, 96.3%であった。肝再発発生率は3年以内に約88%と他の肺再発 (75.7%), 局所再発 (85.0%) と比べて早く再発する傾向にあった (肝再発-肺再発 log rank  $p < 0.0001$ , 肝再発-局所再発 log rank  $p < 0.005$ )。肺再発は3年以降の再発でも約25%を占め, 5年以降でも約5%占めていた。

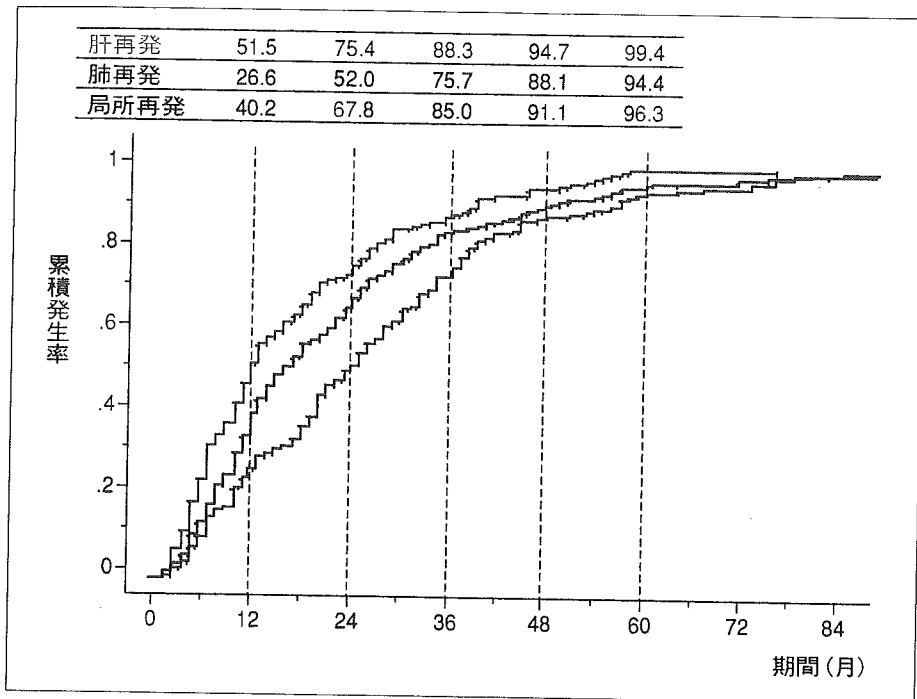


図10 再発臓器別再発時期

表5 直腸癌再発因子の単変量解析

因子	n	再発率	p
年齢	60歳未満	239	24.5%
	60歳以上	323	23.4%
			0.77
性別	M	374	23.9%
	F	231	24.5%
			0.76
部位	Rs, Ra	301	20.9%
	Rb	300	28.3%
			< 0.0001
組織型	well, mod	543	23.0%
	por, muc	46	41.4%
			< 0.0001
深達度	T1, T2	98	10.2%
	T3, T4	505	32.7%
			< 0.0001
静脈侵襲	なし	174	17.2%
	あり	415	28.4%
			0.0001
リンパ管侵襲	なし	102	13.9%
	あり	487	28.0%
			< 0.0001

表6 再発因子の多変量解析

因子	relative risk	95% CI	p	
年齢	60歳以上	1.055	0.859 ~ 1.296	0.6112
	60歳未満			
性別	M	1.139	0.924 ~ 1.404	0.224
	F			
部位	Rs, Ra	1.742	1.416 ~ 2.141	< 0.0001
	Rb			
組織型	por, muc	1.681	1.094 ~ 2.577	0.0178
	well, mod			
深達度	T1, T2	3.546	2.740 ~ 4.587	< 0.0001
	T3, T4			
静脈侵襲	あり	1.321	1.043 ~ 1.675	0.0212
	なし			
リンパ管侵襲	あり	2.114	1.560 ~ 2.865	< 0.0001
	なし			

### 5. 再発危険因子

直腸癌の再発危険因子の選定のため、患者年齢、性別、直腸癌占居部位、組織型、深達度、静脈侵襲、リンパ管侵襲の臨床病理学的因子のそれぞれの単変量解析(表5)とロジスティック回帰分析による多変量解析(表6)を行った。この結果、再発危険因子として、占居部位 Rb、深達度 ss (a.) 以深、リンパ管侵襲陽性、組織型で por, muc、静脈侵襲陽性であった。

### 術後フォローアップの目的

直腸癌術後フォローアップでは、再発病巣および異時性病変を早期に、とくに無症候の時期に発見し、治療切除を可能にすることにより予後の向上をはかることが第一の目的である。また何らかの理由により、再発病巣に対して治療切除を施行できない症例に対して