

	suppression of MMP-9 activity				
寿美哲生、青木達哉他	大腸癌リンパ節転移からみた予後の検討	東京医科大学雑誌	63	457-462	2005
Kosugi C, <u>Saito N.</u> et al.,	Rectovaginal fistulas after rectal cancer surgery: Incidence and operative repair by gluteal-fold flap repair.	surgery	137(3)	329-336	2005
Wakatsuki,K, <u>Saito.N.</u> et al.,	Effects of Irradiation Combined with Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) Suppository in Rabbit VX2 Rectal Tumors.	World journal of Surgery	29(3)	388-395	2005
Koda.K, <u>Saito.N.</u> et al.,	Denervation of the neorectum as a potential cause of defecatory disorder following low anterior resection for rectal cancer.	Dis Colon & Rectum	48(2)	210-217	2005
Matsushita.H, <u>Saito.N.</u> et al.,	A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces and its application to colorectal cancer diagnosis	Gastroenterology	129	1918-1927	2005
白水和雄	新しい肛門温存術式・Total Intersphincteric Resection-	手術	59	1135-1140	2005
Matsumoto T, <u>Ohue M.</u> , Sekimoto M, Yamamoto H, Ikeda M, Monden M	Feasibility of autonomic nerve-preserving surgery for advanced rectal cancer based on analysis of micrometastases	Br J Surg	92(11)	1444-1448	2005
Kim BM, Yamamoto H, Ikeda K, Damdinsuren B, Sugita Y, Ngan CY, Fujie Y, Ogawa M, Hata T, Ikeda M, <u>Ohue M.</u> , Sekimoto M,	Methylation and expression of p16INK4 tumor suppressor gene in primary colorectal cancer tissues	Int J Oncol	26(5)	1217-1226	2005

Monden T, Matsuura N, Monden M					
Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M, Hiduchi I, Yasui M, Seshimo I, Takayama O, Yamamoto H, <u>Ohue M</u> , Tatsumi M, Hatazawa J, Ikenaga M, Nishimura T, Monden M	Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer	Ann Surg Oncol	12(7)	208-216	2005
Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, <u>Ohue M</u> , Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden M	High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy	Ann Surg	241(2)	208-216	2005
Izawa H, Yamamoto H, Damdinsuren B, Ikeda K, Tsujie M, Suzuki R, Kitani K, Seki Y, Hayashi T, Takemasa I, Ikeda M, <u>Ohue M</u> , Sekimoto M, Monden T, Monden M	Effects of p21cip1/waf1 overexpression on growth, apoptosis and differentiation in human colon carcinoma cells	Int J Oncol	27(1)	69-76	2005
畑泰司、池田正孝、鈴木玲、山本浩文、大植雅之、中森正二、関本貢嗣、左近賢人、門田守人	ダナパロイドナトリウムを用いた消化器癌術後、静脈血栓塞栓予防における安全性と効果について	Therapeutic Research	25(6)	1173-1176	2005
鈴木玲、池田正孝、畑泰司、真貝竜史、安井昌義、竹政伊知郎、山本浩文、関本貢嗣、門	消化器癌術後の静脈血栓塞栓症予防に対するダナパロイド投与の安全性と有効性の検討	Therapeutic Research	26(6)	160-162	2005

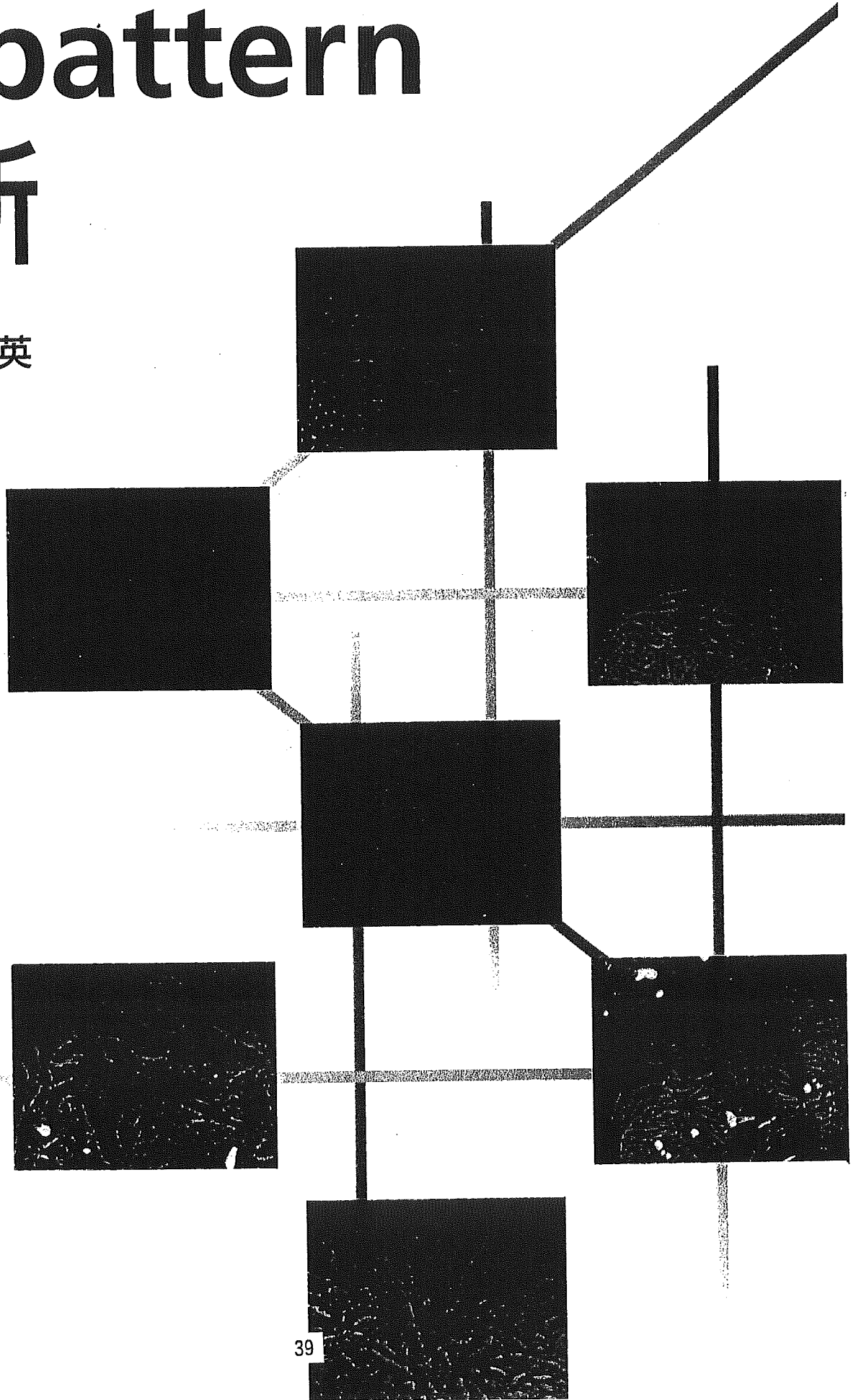
田守人、堀雅敏、大植雅之、中森正二、左近賢人					
田中晃司、能浦真吾、大植雅之、高地耕、岸健太郎、江口英利、山田晃正、宮代勲、矢野雅彦、大東弘明、佐々木洋、石川治、今岡真義、亀山雅男、村田幸平	直腸癌局所再発に対して Tissue Expander を用いて放射線化学療法を行った1例	癌と化学療法	32(10)	1779-1781	2005
富丸慶人、大植雅之、能浦真吾、谷田司、宮代勲、矢野雅彦、大東弘明、佐々木洋、石川治、今岡真義	直腸癌の管腔内転移により発症したと考えられた転移性痔瘻癌の1例	癌と化学療法	32(10)	1776-1778	2005
東山聖彦、高見康二、檜垣直純、尾田一之、児玉憲、能浦真吾、大植雅之、村田幸平、横内秀起、亀山雅男	大腸癌肺転移に対する外科治療—手術の適応、工夫と成績について	臨床消化器内科	20(2)	199-206	2005
平井孝	直腸癌骨盤内再発の診断法と治療法の選択.	コンセンサス癌治療	4	158-161	2005
平井孝	大腸がん.	現代医学	53	23-28	2005
Nagase T, Adachi I, Yamada T, Murakami N, Morita K, Yoshino Y, Katayanagi K.	Solitary Fibrous Tumor in the Pelvic Cavity with hypoglycemia:	Report of a Case. Surg Today	35	181-184	2005
小竹優範、森田克哉、中田浩一、俵矢香苗、藤森英希、吉野裕司、小泉博志、伴登宏行、村上望、山田哲司	上行結腸癌切除後の転移性膵頭部癌の1切除例.	日消外会誌	38(4)	441-446	2005

山口茂樹、古川敬芳、森田浩文、石井正之、大田貢由	新しい検診法の可能性.P E T	早期大腸癌	8	529-533	2004
池 秀之、齋藤修治、藤井正一、市川靖史、大木繁男、嶋田紘	下部直腸癌に対する神経温存D3郭清術	手術	59(5)	655-659	2005
市川靖史、池秀之、藤井正一、齋藤修治、小金井一隆、山口茂樹、大木繁男、嶋田紘	経温存側方郭清術	手術	59(8)	1121-1127	2005

## IV. 研究成果の刊行物・印刷

# 大腸 pit pattern 診断

編著 工藤進英



# 大腸がんの治療戦略， ガイドライン，臨床試験

藤田 伸\*

## はじめに

大腸がん治療の主役は外科的切除であるが、深達度、臨床病期により手術法が異なるため、それぞれの治療法を知らなくてはならない。ここでは、遠隔転移のないがんを対象に、深達度別・臨床病期別の治療戦略、そして結腸がんにくらべ治療戦略が複雑な直腸がん、最後に大腸がんガイドラインと臨床試験について述べてみたい。

## 深達度別大腸がんの治療戦略(図1)

がんは粘膜より生じ、進行するにしたがって、大腸壁外に向かって浸潤する。このため、深達度(大腸壁のどこまで浸潤しているか)が、がんの進行度の指標の1つとなっている。当然、深達度により治療戦略が異なるので、それぞれの治療戦略を概説する。

### ◆ 良性腫瘍ならびに粘膜内がん(mがん，早期がん)

粘膜内がんは、その言葉のごとく粘膜内にとどまるがんを指す。粘膜から生じる悪性腫瘍を「がん(癌)」と呼ぶため、粘膜内がんは、もっとも早期のがんである。胃の粘膜内がんとは異なり、大腸の粘膜内がんは完全に切除されれば、転移、再発の可能性がないため、治療は内視鏡的切除が原則である。粘膜内がんかどうかの診断は、その大きさ、形

態、ピットパターン(腫瘍粘膜の微細構造)により診断される。その結果、良性腫瘍あるいは粘膜内がん、あるいは次項で述べる粘膜下層がんが疑われても浅い浸潤と判断されるものも内視鏡切除の適応である。ただし、あまりに大きな粘膜内がんは内視鏡切除が困難となるため、その場合には外科的切除を行う。また、直腸の腫瘍で肛門に近い腫瘍では、経肛門的に切除することもある。有茎性(キノコ状)の腫瘍であれば、粘膜内がんとして診断されれば、大きさに関係なく切除可能であるが、平坦な腫瘍の場合は、一般に直径3cm程度までが内視鏡切除の限界である。

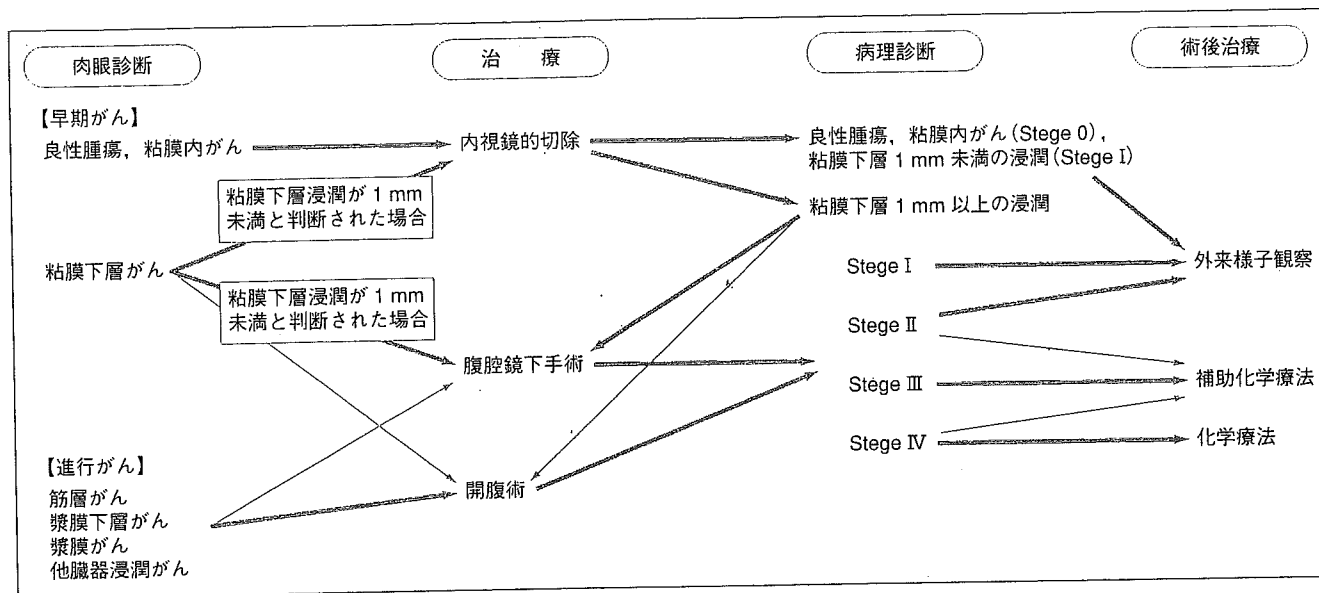
病期は、Stage 0 と分類され、治療成績は、遠隔転移がないがんのため、がんによる死亡はなく、5年生存率は100%である。

### ◆ 粘膜下層がん(smがん，早期がん)

粘膜下層がんは、粘膜下の粘膜下層にがんが浸潤したものを指す。粘膜内がんとの違いは、リンパ節転移、さらに遠隔臓器転移の可能性が生じることである。このため、リンパ節郭清を伴う外科的腸管切除が原則となる。ただし、粘膜下層への浸潤が1mm未満のものは、リンパ節転移の可能性がほとんどないため、内視鏡的切除だけで外科的切除の必要はない。また、がんの粘膜下層の浸潤度だけでなく、内視鏡切除標本で、リンパ管内にがんが認められたときには、リンパ節転移の確率が高くなるため、外科的切除を勧める。

粘膜下層がんは、原則、外科切除ではあるが、がん病巣そのものを内視鏡的に切除したものは、遺残がなければがんの病巣そのものはすでに取り除かれているので、切除の目的は、リンパ郭清であるが、リンパ節転移の確率が高いといっても約10%であるため、手術の絶対適応ではない。

\*Shin FUJITA：国立がんセンター中央病院総合病棟部 15B 病棟医長



▲図1 大腸がんの治療戦略  
太い矢印は現在の主流を示し, 細い矢印は主流ではないか, 臨床試験が必要なものを示している。

したがって, 患者にそのことを十分術前に説明して, 同意 (インフォームド・コンセント) を得る必要がある。ほとんどの患者は手術を希望するが, 手術を受けないで様子観察することを希望する患者も少数ではあるが存在する。

手術は, 病巣を中心に 10~20 cm の腸管を切除し, リンパ節は, 腸管に沿うリンパ節と, 名前のついた血管の一部または根部まで切除する。この手術は, 通常の開腹か, 腹腔鏡下手術に慣れた施設では腹腔鏡下で行う。

リンパ節転移の有無により病期が変わり, リンパ節転移がなければ, Stage I, あれば Stage III となる。粘膜下層がんの場合, Stage I でも Stage III でも, 5年生存率は大きな差はなく, いずれも 95% 程度である。

### ❖ 筋層がん, 漿膜下層がん, 漿膜がん, 他臓器浸潤がん(進行がん)

このがんから進行がんとして分類され, すべて外科的切除の適応となる。手術は, 通常の開腹で行い, 大腸を 20~30 cm 切除し, リンパ節は, 名前のついた血管の根部まで切除する。腹腔鏡下手術を行うこともあるが, 開腹術を同等の治療成績を示せるかどうかはまだ完全に証明されていないので, まだ標準治療ではなく, 現在, 臨床試験中である。

開腹時には, 腹腔内をよく検索し, 肝転移の有無, 腹膜播種の有無を確認するが, 術前の検査で発見できなかった

肝転移や腹膜播種が見つかる場合がある。その場合には Stage IV となり, 転移の部位, 程度に応じて治療法が異なる。詳細は, 別項を参照してほしい (232 頁)。転移・再発の項目。

深達度とリンパ節転移の有無により病期が変わる。リンパ節転移があれば, 深達度に関係なく Stage III で, 5年生存率は, 結腸がんで 75%, 直腸がんで 65% である。リンパ節転移がない場合には, 深達度により Stage が異なり, 筋層がん (mp がん) は, Stage I で, 5年生存率は 93% 程度, 筋層より深層に浸潤しているものは, 他臓器に浸潤がなければ, Stage II で, 5年生存率は, 結腸がんで 85%, 直腸がんで 80% である。他臓器に浸潤しているがんは, 日本の「大腸癌取扱い規約」の分類では, Stage III と分類されるが, ほかの分類では Stage II と分類される。治療成績は Stage III に近い。

## 切除後の臨床病期別治療戦略 (図1)

### ● Stage 0

粘膜内がん (m がん) であり, これは内視鏡治療で完全に治癒するため, 切除後は内視鏡の定期的検査を受けるだけで十分である。

### ●Stage I

リンパ節転移のない粘膜下層がん(smがん)と筋層がん(mpがん)である。予後は良いが、肝転移や肺転移などの遠隔転移の可能性があるため、1年に1回程度の定期的な外来検査で、腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)、胸部X線検査や超音波、CT検査などが必要となる。しかし、再発予防のための補助化学療法は不要である。

### ●Stage II

リンパ節転移のない筋層を超えて浸潤するがんで、遠隔転移の可能性があるため、6ヵ月に1回程度の頻度で遠隔転移の有無を検査する。補助化学療法は、この病期では有効性が証明されていないため、通常は行わない。しかしながら、この病期であっても予後が悪いものも存在するため、予後が悪いと診断された患者には、臨床試験として補助療法を行ったり、あるいはこの病期での補助化学療法の現状について説明をして、インフォームド・コンセントを得た上で補助療法を行うことはある。

### ●Stage III

がんの深達度に関係なくリンパ節転移のあるがんである。Stage II以上に、遠隔転移の可能性があるため、3～4ヵ月に1回程度の頻度で遠隔転移の有無を検査する。過去の多数の臨床試験で、補助化学療法の有効性が証明されているため、この病期では、補助化学療法を行うのが標準治療である。5FUとロイコポリン(アイソポリン<sup>®</sup>)の2剤を用いて、持続投与か週1回投与で6ヵ月間静注を行うのが標準的な方法であるが、わが国では経口薬で代用していることが多い。最近、さらにこの2剤に、イリノテカン(トポテシン<sup>®</sup>、カンプト<sup>®</sup>)やオキサリプラチン(2005年1月承認)などを加えた多剤併用療法がさらに有効な成績を示しているが、補助療法として一般に利用するには、もう少し臨床試験の結果を待たなくてはならない。

### ●Stage IV

がんの深達度、リンパ節転移に関係なく他臓器へ転移のあるがんである。別項(232頁)で詳細に説明するので、ここでは簡単に触れるのみとするが、肉眼的にすべての腫瘍が切除されている場合と明らかに残存している場合で治療方針が異なる。肉眼的にすべて腫瘍が切除されている場合

には、補助化学療法を行いたくなるが、これまでの臨床試験の結果を見る限り補助化学療法の有用性は残念ながら示されていない。したがって、Stage IIの場合と同じく、補助化学療法を行うのであれば、臨床試験のかたちか、患者のインフォームド・コンセントを得た上で行う。外来では、3ヵ月に1回程度で遠隔転移の有無を検査する。転移巣が切除できない場合には、化学療法を行うが、その詳細は別項(232頁)を参照してほしい。



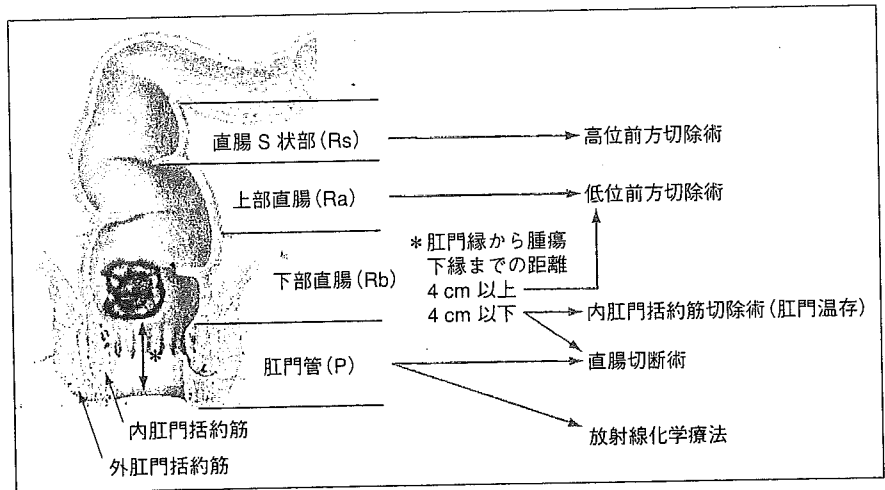
## 直腸がんの治療戦略(図2)

直腸がんは、結腸がんと異なり、人工肛門、性機能障害、膀胱機能障害の問題があるため、直腸がん特有の治療戦略が必要である。直腸は、直腸S状結腸部、上部直腸、下部直腸の3つに分類され、下部直腸より肛門側は、肛門管と呼ばれる。肛門管は、肛門括約筋が存在する部位で、肛門縁から約3cmにわたって存在する。下部直腸は、肛門管の上から腹膜嚢転部までの部位で、肛門縁から約3～7cmの部位である。上部直腸から腹腔内の直腸で、肛門縁からは約7～11cm、直腸S状結腸部は、肛門縁からは約11～15cmと記憶しておくとう理解しやすい。直腸がんの治療戦略上、腹膜嚢転部以下の下部直腸がんは肛門管がんが問題となる。

下部直腸がんは、手術はマイルズ(Miles)手術(永久人工肛門となる手術)という時代が長らくあったが、自動吻合器の進歩と腫瘍肛門側へのがんの広がりへの理解、さらには肛門括約筋の一部を切除する究極ともいえる肛門温存術の導入で、マイルズ手術は大幅に減少している。とくに、腫瘍肛門側へのがんの広がりへの理解は重要で、多数の研究の成果から、直腸間膜(直腸周囲の脂肪組織)内のがんが広がっていることと、がんの肛門側への進展は、ほとんどないかあっても1cm以内であることが示されている。したがって、理論的には、直腸間膜をすべて切除し、肛門側の直腸切離線は腫瘍下縁から少なくとも1cmとれば、がんの根治性を損なうことなく肛門の温存が可能である。したがって、肛門管の長さが約3cmであることから、肛門縁から腫瘍の下縁までの距離が4cmあれば、肛門括約筋を切除することなく肛門の温存が可能で、それ以下の腫瘍であっても、内肛門括約筋の一部または全部(内肛門括約筋切

●CEA：がん胎児性抗原 carcinoembryonic antigen

●CA19-9：糖鎖抗原 19-9 carbohydrate 19-9



▶図2 直腸の部位とがんの治療戦略

除術), 場合により外肛門括約筋の一部の切除を追加することで肛門の温存が可能となった。つまり, 現在, 肛門温存ができない直腸がんは, 外肛門括約筋に明らかに浸潤しているがんのみで, ほとんどの直腸がんで肛門温存が可能である。ただし, この内肛門括約筋切除術の問題は, ①近年になって直腸がんに応用された手術で, まだ長期的な治療成績が不明であるため, 現在, 国内の専門施設で臨床試験中であること, ②肛門括約筋を部分的にせよ切除するわけであるので肛門機能が低下すること, である。ほとんどの患者は肛門温存を希望するので, 以上の2点を十分説明し, インフォームド・コンセントを得てから手術に臨まなければならない。また高齢者であったり, 肛門機能が低下している場合には, むしろ人工肛門のほうがQOLが良いので, そのことも説明する必要がある。

直腸の両脇に排尿, 性機能を司る下腹神経ならびに骨盤神経叢が存在するために, 直腸の手術では常に問題となる。拡大手術が主流の時代には, かなりの頻度でこれらの神経の切除を行っていたため, 多数例で排尿障害, 性機能障害が生じた。しかし, その反省から, 現在では, 自律神経を温存する手術が主流となり, これらの障害は大幅に減少した。自律神経を完全に温存した場合には, 一過性の排尿障害が生ずる可能性はあるが, 永続する障害はほとんど生じていない。性機能は神経だけの問題ではないため10%程度の症例に障害が生じることがある。がんの進行程度によっては, 自律神経を切除しなくてはならない症例もあるが, 神経は両側にあるため, 片方の一部でも残していれば, 性機能の完全な温存は困難であるが, 排尿機能に関しては保

たれていることが多い。

直腸がんにおいては, 結腸がんと異なり, 術前, 術後に補助療法として放射線療法を行うことがある。この補助療法は, すでに世界的に広く行われている治療法であるが, わが国では局所再発率が低く直腸がんの治療成績が良いため, あまり普及していない。ただし, 今後の臨床試験の結果で変化して行く可能性はある。また, 直腸の粘膜下層がんで追加の切除が必要となった場合, 結腸の追加手術と異なり, 人工肛門となる可能性がある上, 術前よりも排便機能は低下する。このため追加切除を拒否した場合に, 放射線化学療法を加えて切除の代わりとする方法もある。しかしながら手術と同等の成績がどうか不明のため, 患者にはそのことを十分説明し, インフォームド・コンセントを得なければならない。

肛門管がんのなかに, 扁平上皮がんと呼ばれる通常の大腸がんと異なる組織のがんがあり, このがんは, これまで述べてきた直腸がんの治療法とは大きくことなり, 診断がついた後は, 放射線化学療法が第1選択の治療となる。この治療だけで消失してしまうものもあるが, この治療の後, 腫瘍が残存していれば, 外科的切除を考える。

## 大腸がんガイドラインと臨床試験

現在, 胃がん, 食道がん, 肺がん, 乳がん, 卵巣がんにおいて学会あるいは研究会レベルでガイドラインが作成され公表されているが, 大腸がんでは, 大腸がん研究会の委

▼表 1 臨床的根拠レベル

レベル	臨床的根拠の源
I	少なくとも1つの大規模ランダム化比較試験 複数のランダム化比較試験を統合して解析したもの (メタアナリシス)
II	小規模ランダム化比較試験
III	ランダム化されていない比較試験 比較研究以外の良くデザインされた臨床試験
IV	過去の症例のまとめ、観察研究
V	ケースレポート、専門家の経験

員会で検討中の段階である。ガイドラインの作成の目的は、現時点における最善の治療法を示し、どこの病院、どの医師でも根拠に基づいた医療(EBM)を容易に行えるようにし、ひいては患者の安全、治療成績の向上を目指すものである。したがって、最善と考えられる治療が複数あるのであれば、すべて列挙し、さらにその治療がどの程度の根拠に基づいているのかを示すのが望ましい(表1)。なぜならば、現段階では、最善の治療といっても、確固とした根拠に基づく治療もあれば、根拠の希薄なものまであるため、治療の根拠レベルを示すことで、治療選択上の目安となるからである。

医学に必要な根拠のなかでもヒトを対象として得られる根拠を得る手段が、臨床試験である。臨床試験は、その目的に応じて、第I相試験、第II相試験、第III相試験がある。第I相試験は、新規治療の毒性や危険性を確認する試験で、有効性の評価は付随的なものである。第II相試験は、新規治療の有効性を短期で評価するもので、それを次の第III相試験で標準治療との比較検討しうる治療なのかを決める試験である。第III相試験は、これまでにある標準治療と比較して、どちらがより有効であるかを定める試験である。このため、第I相、第II相試験は、その試験の性格上、専門病院のなかで行われるもので、一般病院には、あまりなじみのないものである。しかし、第III相試験は、多数症例の登録がなければ、治療法の優劣の決定ができないため、一定レベル以上の一般病院の参加が必要となる。したがって、一般病院で経験する臨床試験は、第III相試験であると思っ

てまず間違いない。  
現在、本邦で大腸がんに関する臨床試験で最大規模のものは、JCOGのなかの大腸がん外科研究グループが行って

●EBM：根拠に基づいた医療 evidence based medicine

いるもので、全国47施設が参加し、

(1) Stage III大腸がんの補助化学療法の5FUとロイコボリンの静注療法と経口の5FU製剤(UFT<sup>®</sup>)と経口のロイコボリン製剤(ユーゼル<sup>®</sup>)の比較試験

(2) Stage II, IIIの下部進行直腸がんに対する骨盤内リンパ節郭清の必要性を検討する試験

(3) 進行がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術との治療成績の比較試験

以上の3つを行っており、いずれも第III相試験である。今年中には、大腸がん肝転移切除後の補助化学療法の有効性を検討する試験が開始される予定である。

このような臨床試験が行われているということは、試験中の項目は、まだ十分な臨床的な根拠がないということであり、たとえば、進行がんに対して腹腔鏡下手術で行う場合には、腹腔鏡手術が開腹術と同等の治療成績が得られるかどうかは不明であり、現在臨床試験で検討中であることを患者に説明し、インフォームド・コンセントを得たあと行われるべきものである。しかしながら、そのような配慮がなされていない場合が多数みられ、日本のがん治療の問題の1つである。その意味では、単に医療従事者のガイドラインを作成するだけでなく、患者あるいはその家族が容易に理解できる治療ガイドラインも作成し、広く公開することは、安全で有効な治療を行う上で大変重要なことであり、大腸がん治療ガイドラインの早急な完成が待たれる。

## おわりに

●  
現在の大腸がんの治療戦略の概略を述べたが、この10年では、腹腔鏡手術の導入、内肛門括約筋切除による肛門温存手術、新規抗がん剤による治療成績の向上が大きな変化である。しばらく前まで、医師の個人的な経験(表1のレベルV)で治療戦略がつくられていたが、現在は臨床試験(表1のレベルI, II, III)で治療戦略がつけられる時代となった。最善の医療を提供するために、いまある治療を安全、確実に行うとともに、臨床試験の結果にも注目してほしい。

●JCOG：日本臨床腫瘍研究グループ Japan Clinical Oncology Group

# 転移・再発時の治療戦略

藤田 伸\*

## はじめに

転移・再発が生じるとその治療成績は大幅に低下する。しかし、大腸がんはほかのがんに比べると、転移・再発に対して外科治療が有効であり、外科的切除できるかどうかは大きな治療上の分岐となり、当然、治療成績も大きく異なる。ここでは、大腸がんの転移・再発の部位と頻度、そして肝、肺、局所、その他の比較的まれな転移・再発の治療戦略について述べてみたい。

## 転移・再発部位と頻度

大腸がんの転移頻度を、大腸癌研究会の大腸癌全国登録(1998年登録症例)の結果を表1に示す。転移例の半数以上が肝転移、次いで腹膜播種、肺転移であることがわかる。次いで、国立がんセンター中央病院の1985～1995年の10年間の治癒切除症例(遠隔転移がなく、がんをすべて切除できた症例)の再発部位を表2に示す。再発部位も再発例の約半数が肝臓で、次いで肺、局所再発の順である。大腸がんに限らず消化器のがんで転移・再発頻度の高い臓器は肝臓であり、治療戦略を考えるときに最大の問題となる。

▼表1 大腸がんの転移部位と頻度

転移部位	症例数(%)
	5,573(100%)
転移なし	4,451( 80%)
肝	603( 11%)
腹 膜	277( 5%)
肺	104( 2%)
そ の 他	58( 1%)

その他の転移は、骨、脳、副腎など。(大腸癌全国登録 1998 年症例)

▼表2 大腸がん治癒切除後の再発部位と頻度

再発部位	症例数(%)
	1,955(100%)
再発なし	1,448( 74%)
肝	229( 12%)
肺	155( 8%)
局所再発	124( 6%)
腹 膜	37( 2%)
そ の 他	47( 2%)

その他の転移は、骨、脳、リンパ節など

(国立がんセンター中央病院 1985 年から 1995 年症例)

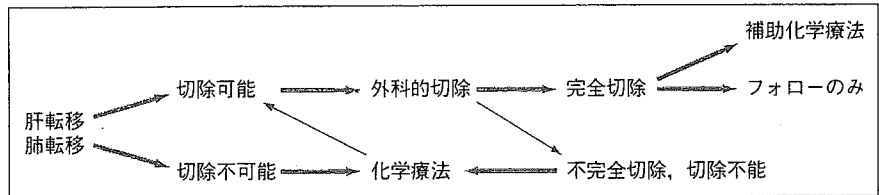
## 肝転移・再発の治療戦略(図1)

以上述べたように、大腸がんの肝臓への転移・再発は、転移・再発症例の半数を占めるため、この治療戦略はきわめて重要である。肝転移が発見されたときの治療戦略は、まず、肝転移が切除可能かどうかを判断する。切除可能と判断されれば、手術が原則である。肝転移に対する手術の有効性に関する臨床試験は行われていないものの、過去

\*Shin FUJITA：国立がんセンター中央病院総合病棟部 15B 病棟医長

▶ 図1 肝転移、肺転移の治療戦略

太い矢印は現在の主流を示し、細い矢印は主流ではないか、臨床試験が必要なものを示している。



の多数の肝転移切除の成績が5年生存率で30~40%を示していること、他の治療法ではそのような高い生存率は示されていないため、現段階では他の治療法との比較試験は、倫理的に実施できない。その点は、ほかの転移・再発の治療も同様である。

肝切除が可能な条件は、

- (1) 適度の残肝量(術後の侵襲に耐え生体を維持できる量のことで、術前 ICG 値と切除予定量で判断する)を保って、肝転移を切除可能なこと
- (2) 原発大腸がんが完全切除可能なこと、あるいはされていること
- (3) 肝臓以外に転移・再発がないこと

の以上3点で、単純に肝転移個数、大きさで決めているわけではない。もちろん、転移個数が増えるにつれて切除の可能性は低下するので、一般的には、転移個数4~6個程度が切除の適応であると理解しておくのがわかりやすい。肝切除法は、その部位、個数により異なるが、できるだけ正常肝を温存して、病巣を切除するので、原則的に部分切除を行い、必要に応じて区域切除、葉切除、拡大葉切除を行う。個数が多ければ、これらを組み合わせ、たとえば、部分切除と葉切除という切除も行うこともある。

肝転移切除後の補助化学療法の有効性は証明されていないため、補助化学療を行うのであれば、臨床試験として行うか、患者に十分説明し、インフォームド・コンセントを得る必要がある。

肝転移切除後の再発パターンは、表2と同様の傾向で、再発例の約半数が残肝に再発している。残肝再発の場合でも切除可能と判断されれば切除を行うことで、肝臓の1回のみ切除例と同等の治療成績が得られている。

切除できない場合には抗がん剤治療となり、全身化学療法が行われる。転移巣が肝転移のみの場合には、肝動注療

法が積極的に行われていたが、これまでの臨床試験の結果では、残肝再発率は全身化学療法に比べ明らかに低下するものの、生存率の改善効果は示されていない。このため、現在この治療を行うのであれば、臨床試験か、インフォームド・コンセントを得た上で行う必要がある。一般に大腸がんにおける化学療法の位置づけは、がんの治療を目指すというより、QOLを保ったまま延命を目指すものであるが、ごく少数例ではあるが、化学療法により肝転移の大きさ、数が縮小し、肝転移が切除可能となる症例があるので、奏効例では肝臓外科医との連携が重要となる。

## 肺転移・再発の治療戦略(図1)

肺転移・再発の治療戦略は、肝転移・再発の治療戦略とほぼ同様である。肝転移と同様、切除可能と判断されたならば外科的手術を行う。切除可能な条件は、肝転移とよく似ており、

- (1) 必要な肺機能を保って、肺転移が切除可能なこと
- (2) 原発大腸がんが完全切除可能なこと、あるいはされていること
- (3) 肺以外に転移・再発がないこと

の以上3点である。やはり肝転移と同様、転移個数、大きさで、切除可能かどうかを決められない。一般的には、転移個数は1~3個程度が切除適応であると理解しておくのがわかりやすい。肺切除法も、肝切除と同様、転移個数、部位により異なるが、正常肺をできるだけ温存するため、部分切除が原則で、それで困難であれば、区域切除、葉切除を行う。肺全摘術は、手術侵襲、予後からあまり行われな。肺切除後の治療成績も肝転移とほぼ同等で、5年生存率は30~40%である。

補助化学療法も、肝転移と同様、その効果は証明されていないため、術後は、無治療でのフォローアップを行う。

● ICG：インドシアニン・グリーン indocyanine green.

また、肝転移切除後の肺転移・再発例、あるいは数は少ないが肺転移切除後の肝転移例は、先に示した切除可能条件が満たせば、切除を行うことで、症例数は少ないものの長期生存した症例もある。



## 腹膜播種・再発の治療戦略

表1, 2に示したように、腹膜播種・再発の頻度は、転移部位としては、肝転移について2番目、全大腸がん症例の5%、再発部位としては肝・肺再発に次いで3番目、治癒切除例の2%に生じる。腹膜再発の診断は画像上困難であるため、実際にはもっと頻度は高いと考えられる。

原発大腸がん切除時の術前から腹膜播種と診断される場合は少なく、ほとんど開腹時に診断される。腹膜播種が、わずかに存在する程度であれば、切除をすることが多いが、肝転移、肺転移と異なり、切除で治癒することはなく、あくまでも腹膜再発までの期間を延長して、QOLの向上をはかる姑息的な切除である。また多数の腹膜播種がある場合には、原発巣の切除をしないでバイパス術や人工肛門のみを作製する場合もある。したがって、腹膜播種・再発時には、化学療法が原則となる。

腹膜再発の診断は困難で、腹水や腸閉塞の症状で発見されることが多く、一般に多発再発のため、治癒的な切除が可能なのはほとんどないが、きわめてまれに1箇所だけの再発であれば、切除により長期生存が得られる場合がある。腸閉塞症状がある場合は、人工肛門の作製を考慮する。

がんが漿膜まで浸潤している場合には、手術時に、肉眼的に腹膜播種が認められなくても、手術開始時の腹腔内洗浄液の細胞診でがん細胞が見つかることがある。当院での頻度は約5%である。この場合、約半数の症例で腹膜播種・再発が生じるため、大きな予後不良因子であるが、術中の腹腔内への抗がん剤の投与や補助化学療法の有効性は明らかでない。



## 局所再発の治療戦略

大腸がんで局所再発をきたすのは、ほとんど直腸がんで

あり、結腸がんで局所再発がまれに見られる程度である。吻合部再発は、ほかに転移がなければ、吻合部を含めた腸管を切除して再度吻合する、直腸の吻合部再発で再吻合が困難である場合には、永久人工肛門とする。

直腸がんの局所再発率は5~10%で、がんが肛門に近いほど頻度が高くなり、下部直腸がんの局所再発率は上部直腸がんの約4倍の頻度である。直腸がんの局所再発は、いま述べた吻合部再発もあるが、ほとんどが仙骨前面や骨盤側壁、会陰創の再発である。この局所再発に対して、大腸骨盤外科、腫瘍内科、放射線治療科の3科が連携した治療、すなわち集学的治療が必要である。

骨盤内の局所再発で切除可能と判断されれば、切除を考える。切除の適応は、

- (1) がんを遺残なく切除できること
- (2) 遠隔転移がないこと
- (3) 手術に耐えられること

などは、肝・肺転移の切除適応と同様であるが、さらに

- (4) 再発巣は1箇所のみであること
- (5) 骨盤内に再発巣が広範に存在することを示唆する所見(仙骨上部あるいは骨盤側方壁への進展、下肢の浮腫、坐骨神経痛など)がないことである。

ただし、切除可能と判断されても、骨盤内臓全摘術、さらにほとんどの症例で中下部仙骨の合併切除を加えた手術が必要となるため、手術可能と判断された場合には、患者に、

- (1) 手術時間が平均12時間、出血量も平均3,500ml(国立がんセンターの平均)と大きな侵襲を伴う手術であること
- (2) 人工肛門、人口膀胱(回腸導管)となること
- (3) 完全に切除できたとしても5年生存率は30~40%であること

を十分に説明し、インフォームド・コンセントを得ることが必要となる。

手術前後に、放射線療法、あるいは放射線化学療法を加えることがある。術前の放射線治療は、腫瘍辺縁のがん細胞を死滅させ、切除断端にがんが遺残しないように、また場合により縮小手術を可能とする、たとえば、仙骨合併切除をしなくて済む、あるいは、骨盤内臓全摘術を行わなくて済むようにする目的で行うが、その効果は明らかでない。術後の放射線療法は、手術で再発巣の完全切除ができな

った場合に行われる。

手術不能例、手術拒否例に対しては、放射線療法と化学療法を行う。これらの治療の目的は、一般の大腸がんの化学療法と同様、症状の緩和と延命であるが、最近、放射線医学総合研究所(千葉市)での重粒子線による局所再発の治療が比較的良好な成績をあげており、まだ長期フォロー症例が少ないため予後の改善効果は不明であるが、期待できる治療である。とくに手術拒否例には勧めたい治療の1つであるが、保険適用外で高度先進医療として行われているため、患者の自己負担額が314万円と高額なのが難点である。



## その他再発の治療戦略

リンパ節再発の頻度は、表2にも示したように、さほど高いものではない。リンパ節再発の場所としては、腹部動脈周囲リンパ節、骨盤内リンパ節である閉鎖リンパ節、鼠径リンパ節である。画像上1個だけの再発でほかに再発を認めなければ切除を考えてもよい。ほかの転移を認める場合には、例外もあるが化学療法を行う。いずれの再発も初回手術から時間を経過しての孤発性の再発で切除可能であれば、比較的予後はよい。

脳転移・再発の頻度は低いものの、神経症状が前面に出るため患者のQOLを大きく損ねる。大腸がんからの脳転

移は、すべての脳転移例の約5%といわれている。術後、外来検査では脳転移の検索は行わないため、頭痛やさまざまな神経麻痺、痙攣などで発症して、脳CT検査ではじめて発見される場合がほとんどである。単発性の転移でほかに転移がなければ、切除も考えるが、一般に多発であることが多く、また他臓器にも転移があることが多いため、治療は放射線療法が主体となる。脳転移に対しては、化学療法は一般には有効でない。

骨転移・再発も、脳転移同様、転移頻度は高くはないが、患者のQOLを大きく損ねる再発である。椎骨への転移頻度が高く、病的骨折により不可逆性の神経麻痺が生じるので、診断がついた時点で早急な対応をしなければならない。治療は、脳転移同様、放射線治療である。また、病的骨折に対しては、コルセット、必要であれば骨の固定を行う。



## おわりに

転移・再発は、切除できれば、一般に30~40%の5年生存率が得られるが、切除できなかった場合には、化学療法、放射線療法、あるいはその併用療法となる。しかしながら、長期生存例は少なく、これらの治療の目的は、延命、症状の緩和である。このような患者には医師よりも看護師の役割が大きく、病態、治療を理解して、積極的にかかわってもらいたい。

## 外科治療

## 側方郭清

## —— 予防的側方郭清と治療的側方郭清 ——

*Lateral pelvic lymph node dissection: Prophylactic dissection and therapeutic dissection*

藤田 伸 山本聖一郎 赤須 孝之 森谷 宜皓

Shin Fujita, Seichiro Yamamoto, Takayuki Akasu and Yoshihiro Moriya

■国立がんセンター中央病院外科

key words : 側方郭清, 直腸癌, 閉鎖リンパ節, 自律神経

## はじめに

本邦では中・下部進行直腸癌に対して、側方郭清を行うことが標準術式と考えられてはいるものの、その適応、手術手技、郭清範囲に関しては、未だ完全なコンセンサスは得られていない。また、明らかな側方転移を認めない症例においての、自律神経を原則温存した側方郭清（予防的側方郭清）と、側方転移が疑われる、あるいは明らかな症例においての、自律神経を原則全切除し、必要であれば内腸骨血管も合併切除する側方郭清（治療的側方郭清）とでは、その手技、意義が当然異なる。本稿では、それぞれの手技、意義について考察してみたい。

## 側方郭清の適応

腫瘍占居部位に関しては、側方転移率の検討から占居部位がRa以下、またRaであっても腫瘍の下縁が腹膜臓転部以下にあるものを側方郭清の適応としている施設が多い。深達度に関しては、MP以深とする施設もあればA<sub>1</sub>以深とする施設もあるが、われわれは腫瘍の下縁が腹膜臓転部以下にあり、臨床病期がⅡまたはⅢであるものを適応としている。大腸癌研究会の「直腸癌に対する側方郭清の適応基準に関するプロジェクト研究」では、腫瘍下縁が腹膜臓転部より肛門側にあるA<sub>1</sub>以深の直腸癌を適応とすることを推奨している<sup>1)</sup>。ただし、これらの適応は、あくまでも予防的な側方郭清の適応であって、明らかな側方転移が認められるのであればこの限りではない。まれではあるが、Rsの腫瘍やSM癌でも明らかな側方転移を示す

消化器外科, 28: 799~805, 2005

症例もあり、このような症例は治癒切除が可能と判断されれば、治療的側方郭清の適応である。

## 側方転移の診断

側方転移の有無により、予防的側方郭清か治療的側方郭清かに分かれるため、側方転移の術前・術中診断は重要である。側方転移の診断には、thin slice CTとMRIが有用であるが、側方郭清症例においてthin slice CTで6 mm以上のリンパ節を転移陽性として検討したところ、感度50%、特異度95%、陽性的中率70%、陰性的中率85%、正診率85%であった。これはリンパ節サイズによる画像診断の限界を示しており、文献的にも同様の結果が示されている<sup>2)3)</sup>。ただし、MRIでリンパ節の辺縁不整像や信号強度の不均一をリンパ節転移の所見とすると、感度85%、特異度97%とかなりよい結果が報告されてはいる<sup>2)</sup>。しかしながら、まだ追試が必要な段階であり、現時点では、画像だけでなく術中の所見も加味し、必要に応じて側方リンパ節の迅速診断も行い、予防的側方郭清か治療的側方郭清かを決定することが望まれる。

## 予防的側方郭清（自律神経温存側方郭清）

側方転移が明らかでない症例に対して、原則的に自律神経温存側方郭清を行う。その際の側方郭清の範囲であるが、大腸癌取扱い規約により、262, 272, 273, 282番リンパ節を郭清する。その他の280, 293番リンパ節は、必ずしも郭清する必要はない。

詳細は他稿に委ねるが、側方郭清の前にまずTME (total mesorectal excision)<sup>4)</sup>またはME (mesorectal

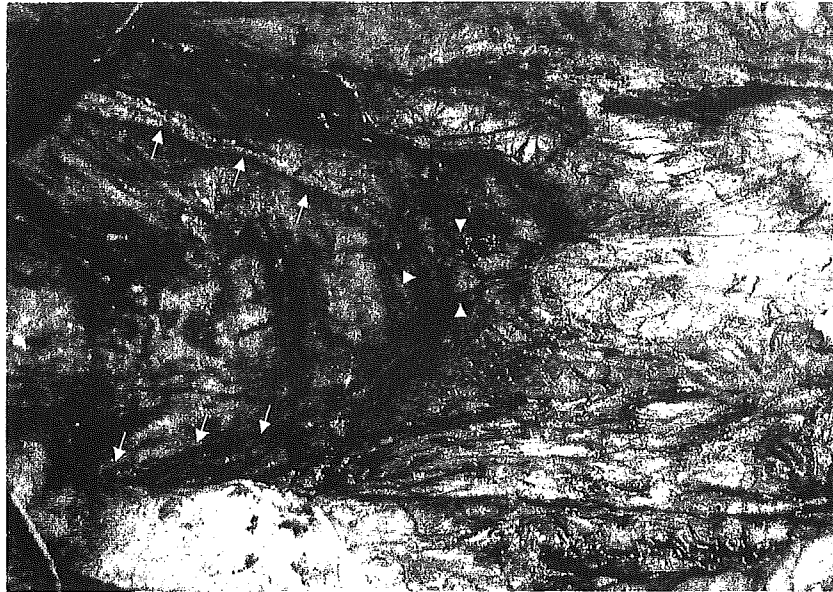


図1 温存された自律神経  
矢が左右の下腹神経。矢頭が下腹神経叢

excision) を行い、直腸切除後に側方郭清に入る。ME とは、全直腸間膜を切除するのではなく、腫瘍下縁から 4 cm までの直腸間膜を切除するものをいう<sup>5)</sup>。tumor-specific mesorectal excision ともよばれる<sup>6)</sup>。これは、これまでの研究で腫瘍下縁から 4 cm 以上癌が進展することがほとんどないことによる<sup>4)7)~9)</sup>。

直腸を剥離、切除する段階で腰内臓神経、下腹神経叢、左右の下腹神経、骨盤神経叢は確認できているので、まず、下腹神経叢、左右の下腹神経にテーピングして、自律神経の走行がわかるようにしておく(図1)。ついで、尿管をテーピングして側方郭清を開始する。

まず腹部大動脈の分岐部より総腸骨動静脈の腹側面と尾側面を露出、確認しながら郭清する(273番郭清)。この郭清は、血管の直上の層に入れば、ほとんど出血しないので、クーパー、メツェン剪刀でも、電気メスでもよい。総腸骨動静脈から内・外腸骨動静脈への分岐部まできたら、内腸骨動静脈に移り、その内側、腹側、外側の郭清を上膀胱動脈が分岐するところまで行う(272番郭清)。ここで上膀胱動脈をテーピングしておく。ここまでくると、腹膜がじゃまとなってくるので、腹膜を外腸骨血管に沿って尾側に切開すると、視野が展開される。外腸骨動静脈をそれぞれテーピングし、外側に展開し、内外腸骨血管の分岐部から外側の郭清を行うと内閉鎖筋が確認でき、それに沿って下方に郭清を進めると、閉鎖神経が確認できる。この周囲で電気メスを使用すると、大腿内転筋群の収縮が起こるので、電気メスで郭清を行う際には、閉鎖神経に27G 針で直接局麻剤を注入すると郭清が容易となる。

閉鎖神経が大腰筋の下方から出現するところを側方郭清の上限として、内閉鎖筋に沿って、閉鎖腔外側の郭清を行う。ここは、腹腔側からアプローチすると腹膜を外腸骨血管に沿って切り上げていく必要があり、視野展開が難しくなることもあるので、膀胱側腔を開放して腹膜外からアプローチするのも一つの方法であり、そのようにしている施設も多い。内閉鎖筋に沿って外側から尾側に郭清を進めていくと、閉鎖神経の末梢側が確認され、その周囲に閉鎖動静脈が確認できる。これらの血管は、郭清のじゃまには必ずしもならないが、じゃまになるようであれば結紮切離してもよい。ここまできたら、膀胱下腹筋膜(内腸骨動脈、上膀胱動脈から膀胱外側に連なる筋膜)に沿って郭清を進めると、最終的に閉鎖神経周囲にこれまで郭清してきた脂肪織が集まるので、神経を確認しながら脂肪織を切離すると、側方の脂肪織が一塊として切離できる(282番郭清)。最後に、骨盤神経叢を損傷しないように内腸骨血管内側の郭清を進め、中直腸動脈があれば結紮切離する。このまま下方に進むと、下膀胱動脈が確認できるので、その周囲を郭清し、郭清が困難であれば結紮切離する。下膀胱動脈より末梢で Alcock 管となるので、ここで内腸骨血管内側、尾側の郭清は終了となる(262番郭清)。

摘出された側方脂肪織を図2に示す。この組織を触診して転移が疑われるようであれば、迅速病理に提出して転移の有無の確認をし、もし転移があるのであれば次に述べる治療的側方郭清に切り替える。郭清終了時の状態を図3、4に示す。



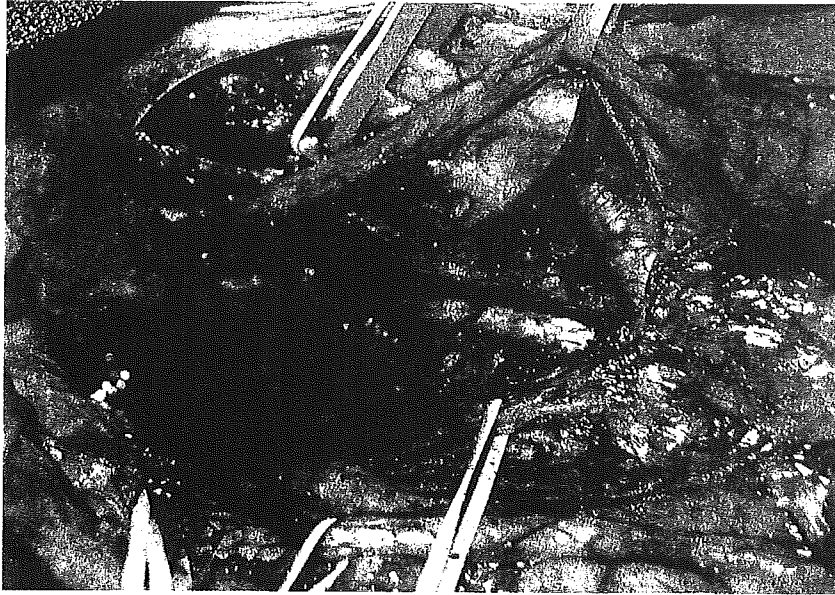


図3 予防的側方郭清

内腸骨血管周囲から閉鎖腔にかけての郭清状況。真ん中に温存された自律神経（下腹神経叢と下腹神経）がみえる

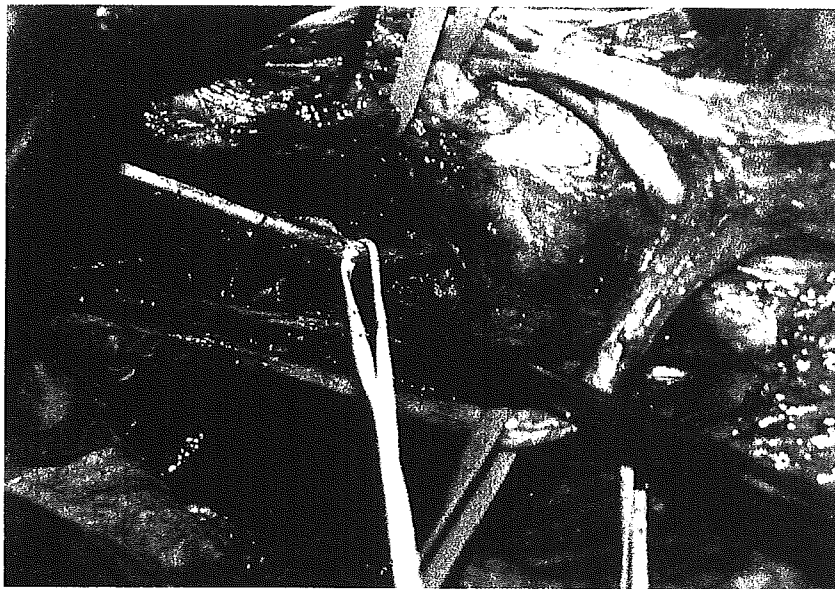


図4 予防的側方郭清

閉鎖腔の郭清状況。左上に黄色テープで牽引されている閉鎖神経がみえる

んど脂肪織はない。引き続き総腸骨血管の郭清を行うと、内外腸骨動脈、静脈の分岐をきれいに確認できる。ついで外腸骨血管の郭清に移り、血管をテーピングしながら、鼠径部近くまで郭清する（293番郭清）。ここからは、神経温存の項で行った方法と同様である。必要であれば内腸骨血管を合併切除をしながら側方郭清を行うと、骨盤側壁は空虚な空間として残るのみで、完全な郭清が可能となる（図5、6）。内腸骨血管の切

除は、上膀胱動脈を温存する場合とそうでない場合があり、血管がAlcock管に入るところまでを切除している。ただし、内腸骨血管壁側枝の上殿、下殿動静脈を温存して、臓側枝の上膀胱、下膀胱、中直腸、子宮動静脈を切除しても十分な郭清が可能である。図5、6はいずれもそのような切除をしている。治療的郭清を両側に行うと排尿機能は根絶してしまうので、対側の骨盤神経叢は、側方転移が認められなければ完全あ

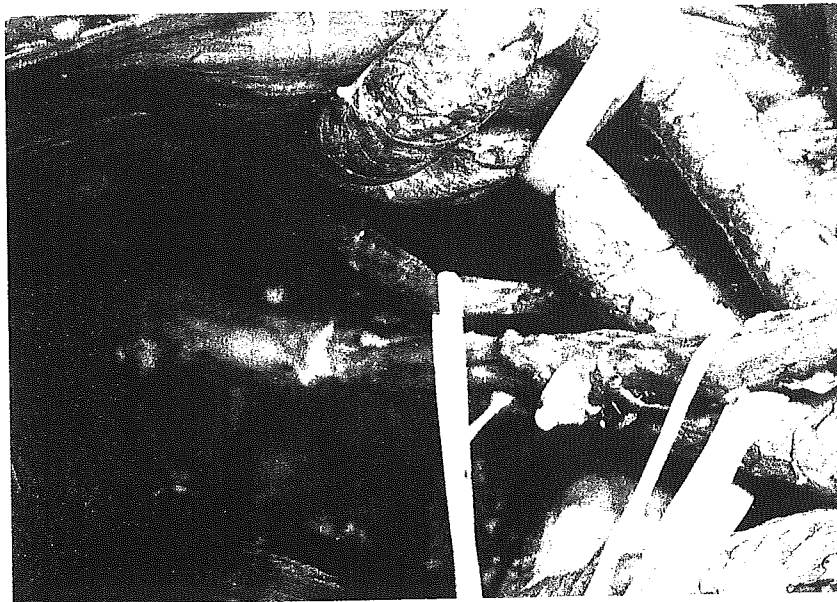


図5 治療的側方郭清

真ん中に温存された閉鎖神経があり，周囲に郭清された外腸骨血管と内腸骨動脈の一部が見える。その向こうに郭清により空虚となった骨盤側壁が見える

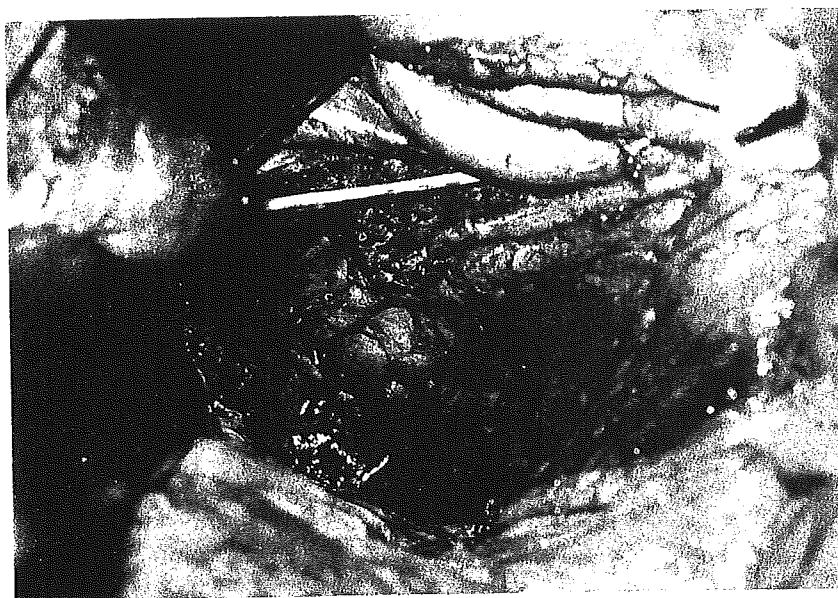


図6 治療的側方郭清

内腸骨血管の臓側枝をすべて切離した郭清状況。白く見えるのが閉鎖神経。骨盤側壁は空虚な空間のみとなっている。この症例は左の自律神経を温存している

るいは部分温存して排尿機能の温存に努める。図5，6の症例も対側の骨盤神経叢は全温存した結果，術後一時期自己導尿を要したが，すぐに回復している。

### 側方郭清の意義

側方転移例の5年生存率は当院の成績を含め，各施設からの報告では30～40%である<sup>11)~14)</sup>。これは肝転

移切除や肺転移切除例の5年生存率の30～40%とほぼ同等であることから，総リンパ節転移個数や側方転移個数にもよるが，治療的側方郭清の意義は十分あると考えられる。2000年に作成されたGuidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery<sup>5)</sup>においても，側方郭清に関しては明らかなリンパ節転移のないものには郭清を推奨する根拠は乏しいが，臨床的に側方リンパ節転移が疑われる場合には，切除可能と判断するなら