

sLV5FU2法，週1回投与のAIO法などがある。いずれも患者および医療者側の状況で選択してよい。

経口抗癌剤の選択では国内ではUFT/LV錠のみが5FU/LV療法との同等性が確認されたレジメンである。海外で承認されているが国内未承認のカペシタビンや国内承認のS-1に関しては今回の治療ガイドラインでは前者は適応症がないこと，後者はエビデンスがないことから推奨することができなかった。今後，臨床試験成績により選択肢に加えられることになるであろう。

### 3. 適応基準と有害事象

抗癌剤の適応基準は基本的には補助療法と同様である。しかしながら肝，肺，リンパ節，腹膜などに転移を有する症例を対象とするために，臓器機能に関しては若干ゆるい基準で実施することが多い。総ビリルビン2.0 mg/dl，AST/ALT 100 IU/lを一つの目安として判断していただければよいと考える。白血球数や好中球数は治療開始時にはそれぞれ4,000，2,000/mm<sup>3</sup>を目安としてよいが，経過中には前コースでの推移を参考にして投与継続の判断を行う。血小板数はFOLFOX療法ではとくに注意が必要であり，75,000/mm<sup>3</sup>以下になれば延期，休薬が必要である。治療開始前に注意すべき臨床症状は，便通異常の有無，食事摂取の状況，発熱などであるが，全身状態の指標であるPSを適正に判断する必要がある。治療経過中になんらかの有害事象が出現した場合には，1週間程度の治療延期で回復することが多いので，無理をしないことが肝心である。

5FUを含む治療レジメンでは食欲不振，倦怠感，下痢，皮膚障害，味覚障害などが徐々に増強することがある。また，軽度のうつ症状を訴える例がある。必要な場合には治療を延期，中断することも必要となる。

FOLFOX療法の末梢神経障害に関しては，蓄積性のしびれ，機能障害が問題となっている。6コース以降には発生頻度が増加し，治療継続

ができない理由になる。臨床症状やその持続時間を問診し，ボタンをはめにくい，紙をめくれないなどの早期の機能障害を認めた場合には中止をする必要がある。また，皮疹や呼吸苦などが出現した場合には投与速度を遅くしたり，中止をする必要がある。全身性のアレルギー症状の先駆症状である可能性があり，次回投与は慎重に症状観察が必要である。

FOLFIRI療法の有害事象は下痢，食欲低下，倦怠感を中心とする消化器症状，白血球減少，好中球減少の血液毒性，脱毛，肝機能障害などである。血小板減少や末梢神経障害がなく，比較的長期に治療継続できる利点がある。

FOLFOXかFOLFIRIか，いずれを先に使用するかどうかに関しては，両者の違いは有害事象の種類の違いであり，患者・家族に説明して，治療法を選択することが勧められている。

### 4. 治療効果判定

治療効果の判定は，定期的に画像診断や腫瘍マーカーにより実施する。明らかな増大がなく，有害事象が回復しているようであれば同一治療を継続するのが原則である。CT検査の検査間隔は通常2～3カ月ごと，腫瘍マーカーは月1回程度で経過観察を行う。腫瘍マーカーとしてはCEAおよびCA19-9が使用されることが多いが，これ以外でも治療前高値のマーカーは継続的に検査してよい。

### 5. おもな治療レジメン

おもな治療レジメンを図I-4-1，2に示す。いずれも複雑な治療レジメンであり，できれば患者および家族に投与レジメンについて十分に説明し，簡単な解説文書などを渡して，共同で治療に臨むようにすると，カテーテル・ポートに関連するトラブルや有害事象の早期発見が可能となり，治療コンプライアンスが向上する。

### 6. その他

一般臨床で使用される肝動注に関しては，腫瘍縮小率が高く期待されるが，現時点では生存

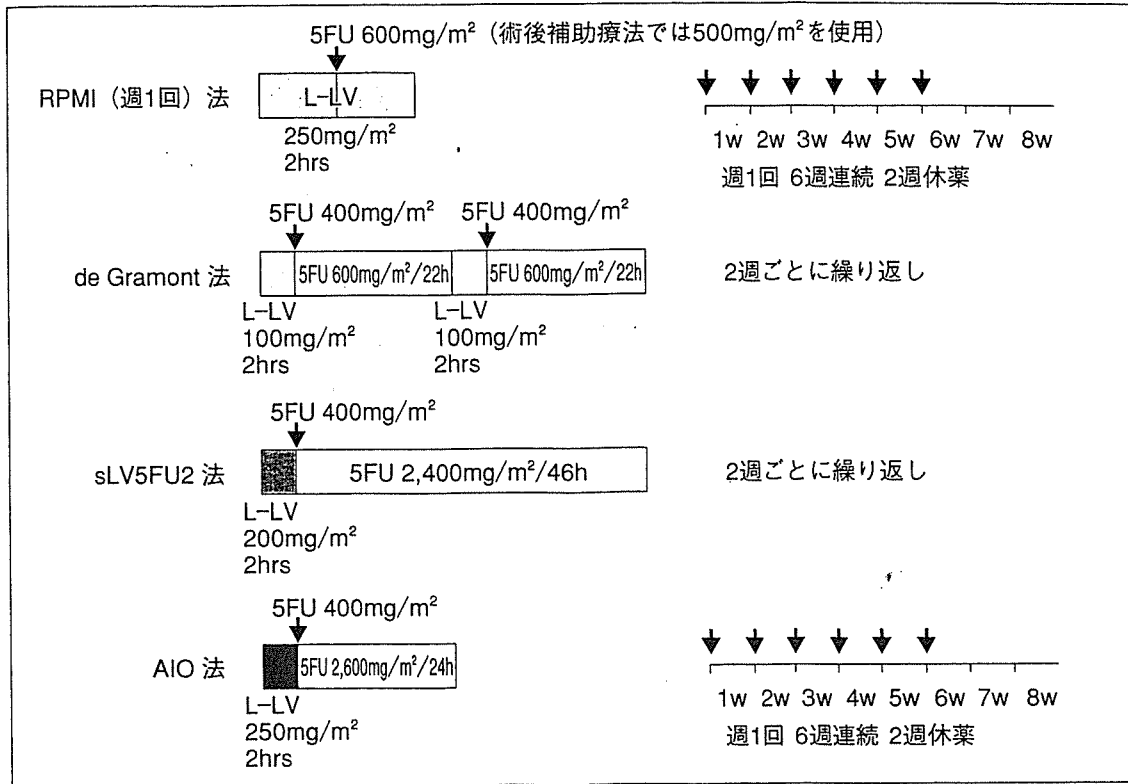


図 I-4-1 5FU/L-LV 療法

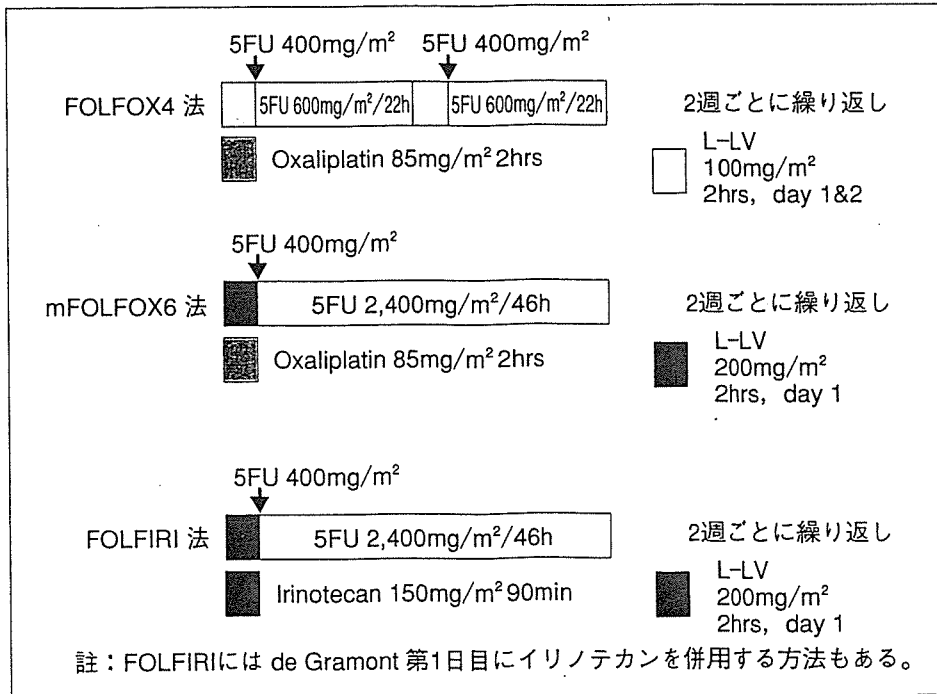


図 I-4-2 FOLFOX/FOLFIRI 療法

期間の延長を示すデータはなく、最近の全身抗癌剤治療成績を比較対象とした臨床意義を検討する必要がある。

### おわりに

抗癌剤治療はここ数年急速な進歩を遂げている。しかしながら三次治療以降に関しては有効性は不明である。また全身状態の不良な患者での効果も不明である。臨床現場ではこのような状況での治療選択肢を求める声も多く聞かすが、まずは治療効果が確認されている対象に対して標準治療をきちんと実施し、有害事象を最小限に抑える努力が必要と考えられる。

将来的には分子標的治療薬や抗体医薬品が登

場することは間違いないが、これらの新規治療法の効果を最大限に引き出すためには、いま標準治療に精通し、多くの治療経験を積むことが重要である。がん治療の歴史が示すように、魔法の新薬で治癒が得られる可能性は少ない。遅々とした進みであるが、確実な治療成績向上は第一線の多くの臨床医が実感しているところである。今回の治療ガイドラインにより、熱心な若手臨床医が共通の理解と認識により臨床現場の問題点を把握し、治療成績のさらなる向上に繋げることができれば大きな喜びである。

### 文献

重要文献に関しては、「大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2005年版，金原出版，東京」に引用，紹介した。

## 大腸癌

## 直腸癌局所再発の診断と治療

*Diagnosis and treatment for local recurrence of rectal carcinoma*

## Key point

- 直腸癌根治手術例の 5~10%に局所再発がみられる。
- 直腸癌局所再発の根治的治療法は外科的完全切除のみである。
- 放射線療法は疼痛緩和に有効である。
- 重粒子線治療は期待が高い。

局所再発は下部直腸癌手術に特有の再発形式である。これは、4方向を多臓器に囲まれていることと、肛門側断端距離を十分にとれないという、下部直腸の解剖学的特殊性に起因する。さまざまな手術操作時の努力により局所再発は減少してきたものの、直腸癌根治手術例の約 5~10%にみられる。結腸癌手術では局所再発率はきわめて低率であり、直腸癌の手術成績が結腸癌に劣る大きな一因と考えられる。局所再発はいぜん直腸癌手術における大きな問題である。

## 直腸癌局所再発の病態

下部直腸は、前面を精囊、前立腺(女性では膣)、後面を仙骨、側面を梨状筋、内腸骨血管系、骨盤神経叢などで囲まれている。局所再発形式は大きく分けて、①吻合部再発、②仙骨前面骨盤壁再発、③直腸間膜内再発、④側方リンパ節再発に分類される。実際の臨床では分類が困難なことも多い。吻合部再発(staple line recurrence)は器械吻合時に腸管内遊離癌細胞を implantation することにより発生する。現在では器械吻合前の腸管内洗浄により発生頻度は減少している。仙骨前面再発や直腸間膜内再発は、癌細胞やリンパ節が仙骨前面や肛門側残存直腸間膜内に残存し再発をきたすものである。Total mesorectal excision(TME)や直腸固有筋膜を保つ手術操作により、局所再発率の低下がもたらされている<sup>1,2)</sup>。下部直腸(Rb)癌では内腸骨領域のリンパ節(側方リンパ節)への転移のリスクが生じる。わが国では予防的側方郭清が行われることが多い<sup>3)</sup>。欧

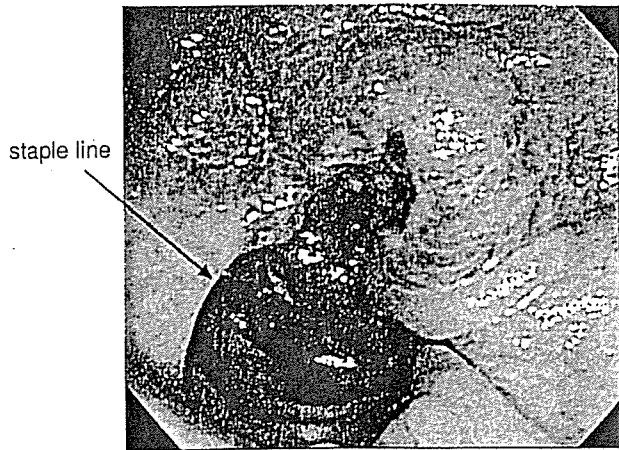


図 1 直腸癌局所再発(吻合部再発)内視鏡像  
吻合ライン上に 2 型の再発癌を認める。

米ではおもに術前放射線照射が行われ、局所再発率の低下を認めている<sup>4)</sup>。

さまざまな再発予防の工夫で局所再発率は減少してきているものの、わが国でもいぜん局所再発は 5~10%程度にみられる<sup>3,5)</sup>。

## 直腸癌局所再発の診断

直腸癌局所再発の診断には大腸内視鏡、CT、MRI、PET を施行する。直腸癌、とくに下部直腸癌術後は局所再発のリスクが高い。局所再発は比較的早期に出現することも多いため、当院では術後 6 カ月後に大腸内視鏡を行い直腸、とくに吻合部の確認を行っている。Implantation による吻合部再発は内視鏡で容易に診断可能である(図 1)。仙骨前面骨盤壁再発、直腸間膜内再発、側方リンパ節再発は大腸内視鏡では粘膜面に異常も認めないことも多い。通常、直腸癌の術後フォローアップでは術後 4~6 月後に骨盤 CT を行うが、術後の炎症の影響もあり、診断が困難なことも多い。画像的には MRI の有用性が高い(図 2)。CT で非特異的な異常影を認めた場合は MRI を合わせて行うべきである。

FDG-PET は直腸癌局所再発の特異的診断にきわめて有用である(図 3)。CT 画像と fusion する PET-CT はさらに威力を発揮する。一方、MRI でも特異的に癌病変を描出しようという試みもなされている。当院では高機能 MRI を導入し、拡散強調画像を撮影している。拡散強調画像を CT または MRI 画像と fusion し、コントラストをカラー化して MPR 像で抽出している(visualization of various integration with diffusion: VIVID)(図 4)<sup>6)</sup>。癌部位が選択的に描出されるため再発の診断に有用である。これまでの検討では FDG-PET より感度は高いものの特異性は劣ると報告されている。

局所再発では CEA が上昇しない場合も多く、局所

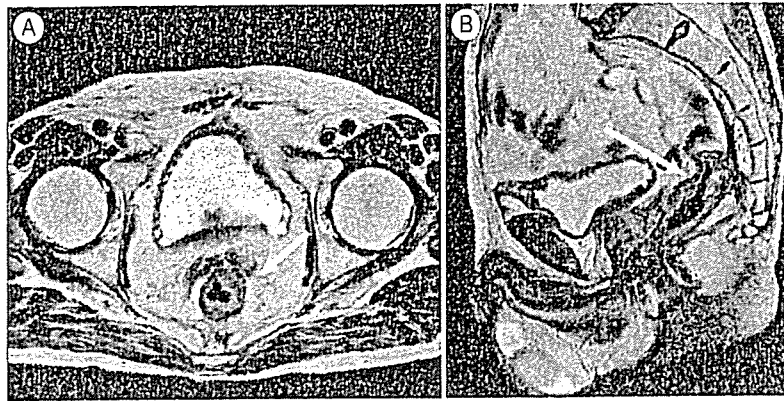


図 2 直腸癌局所再発(吻合部再発)MRI像  
前方臓器, 仙骨への浸潤はなく, 腹会陰式直腸切断術で治癒切除可能であった。矢印: 再発部位。

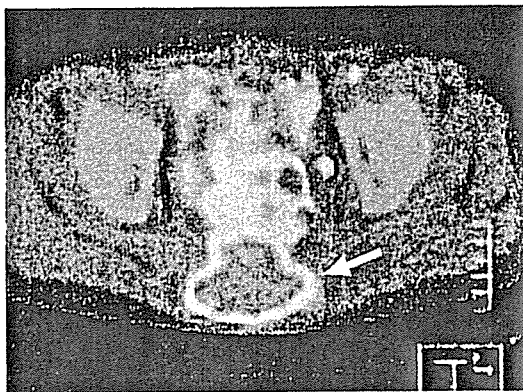


図 3 仙骨前面再発例のFDG-PET像  
仙骨前面に強い集積を認める。

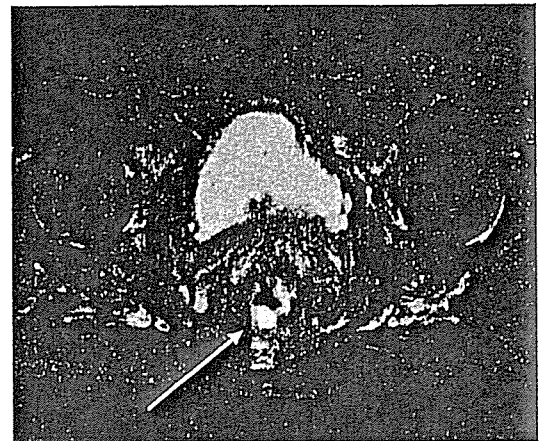


図 4 直腸癌局所再発のVIVID (visualization of various integration with diffusion) 像  
直腸後壁に強いシグナル(矢印)を認める。

再発の診断に CEA のみを用いることは危険である。

## 直腸癌局所再発の治療方針(図 5)

### 1. 外科的治療

直腸癌局所再発の根治可能な治療法は外科的切除のみであるが, 再切除は侵襲も大きく再々発率も高い。完全切除をめざし, 適応を慎重に検討し, 適切な手術術式を選択することが重要である(図 6)。理学的所見, MRI, CT, 超音波内視鏡などの情報から総合的に判断する。一般に, 局所再発再切除の適応は, ①再発病巣が局所に限定され, 根治的切除が可能であること, ②肝, 肺, 大動脈周囲リンパ節などへの遠隔転移のないもの, ③全身状態が良好であること, などである。下腿から足底に及ぶ坐骨神経痛や下肢の浮腫などの症状を伴う側方再発は高度浸潤を示し, 手術的適応とならない。初回手術で側方郭清が施行されている場合も術後の癒痕化が激しいため, 再切除の適応にならない。術前放射線照射そのものは再切除の非適応とはならない。手術適応および術式の決定には再発巣の進展形式を考慮する必要がある。吻合部再発やリンパ節再発は

骨盤壁に fix されていることは少なく, 合併切除なしで完全切除が可能であることが多い(図 7)。一方, 骨盤壁再発は腫瘍がびまん性に広がっているうえに手術癒痕組織と一塊になっていることが多い。切除断端を陰性にするためには, 前方臓器(膀胱, 精囊, 前立腺, 子宮, 陰)や後方の仙骨を合併切除することが不可欠となる。

周囲臓器への浸潤がなければ, 原発巣を切除し人工肛門を造設する腹会陰式直腸切断術が多く行われる。前方の膀胱, 精囊, 前立腺への浸潤があれば, 骨盤内臓全摘(total pelvic exenteration: TPE), 仙骨への浸潤があれば仙骨合併 TPE が行われる<sup>7)</sup>。仙骨切断レベルは歩行障害や脊髄液瘻をきたさない第 2 仙骨までとされる。いわゆる吻合部再発は腫瘍の浸潤範囲が比較的明瞭で断端陰性のことが多く, 5 年生存率も 50% 程度期待できる<sup>8)</sup>。仙骨合併切除 TPE は出血量も相当なものとなり, 手術侵襲も大きい。手術適応を十分に検討し, 確実に根治性が得られ手術侵襲に耐えうる症例

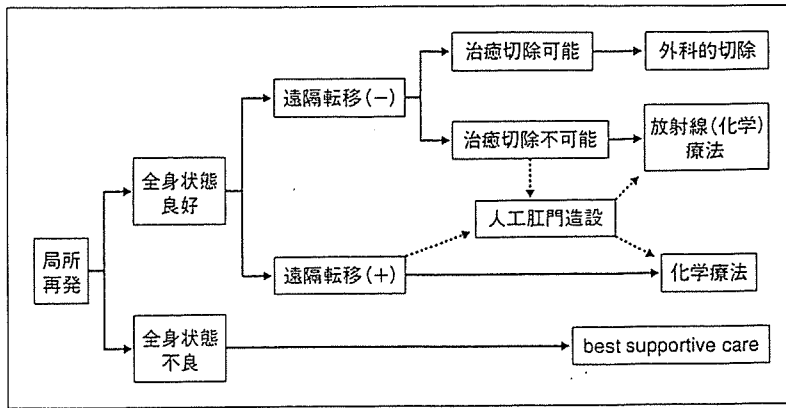


図 5 直腸癌局所再発治療のプロトコール

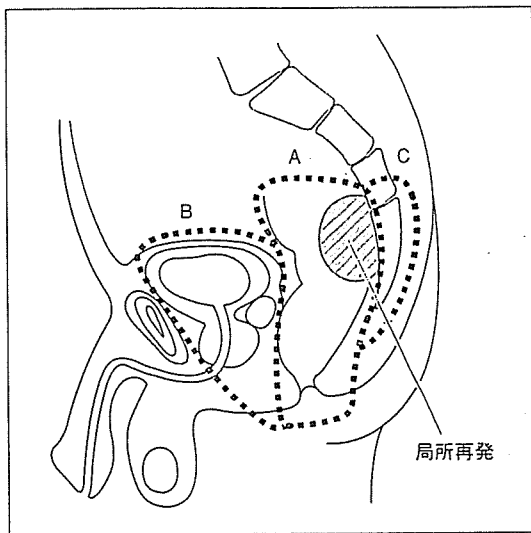


図 6 直腸癌局所再発切除術式

A: 腹会陰式直腸切断術(Miles 手術), A+B: 骨盤内臓全摘, A+B+C: 仙骨合併骨盤内臓全摘.

に限定して行われるべきである。森谷らは、切除断端陰性であった仙骨合併切除 TPE 48 例の 5 年生存率 42% と高い治療成績を報告している<sup>9)</sup>。さらに切除断端陽性、局所無病期間 12 カ月以下、疼痛範囲が殿部以遠に及ぶものが予後不良因子と報告されている<sup>8)</sup>。

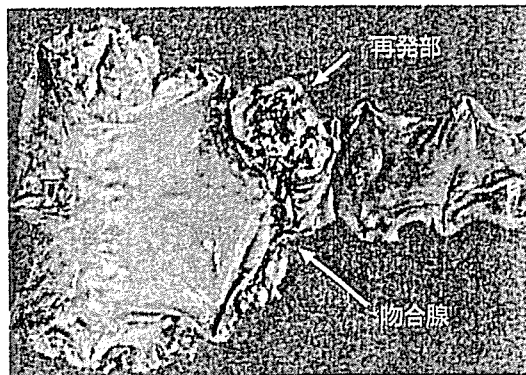


図 7 直腸癌局所再発切除標本  
吻合線上に再発を認める。

仙骨合併切除 TPE は直腸癌局所再発の手術としては究極の術式である。さらなる治療成績の向上には放射線療法、化学療法などの補助療法を強力に行う必要がある。

2. 放射線療法

切除不能局所再発例で遠隔転移のない症例が治療目的の照射のよい適応となる。一方、遠隔転移があっても疼痛、しびれ感などの神経症状を呈する症例も疼痛緩和目的ということで放射線療法の適応となる。直腸癌局所再発巣は神経の圧迫浸潤により癌性腰仙神経障

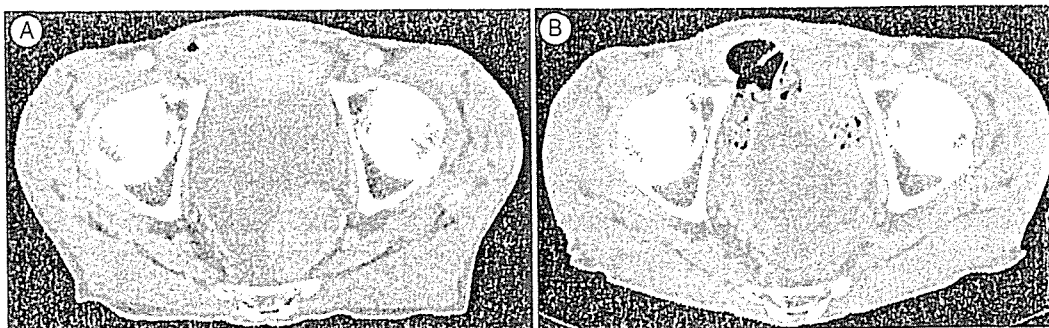


図 8 側方リンパ節再発に対する放射線照射の効果

高齢のため再切除を行わず放射線照射を行った。

A: 照射前, B: 60 Gy 照射後。リンパ節はほぼ消失し、会陰痛も軽快した。

害を引き起こす。これらの疼痛、しびれ感に対し放射線照射はきわめて有効である。照射による神経周囲の腫瘍細胞の減量により神経への圧迫が軽減され、症状の緩和につながると考えられている(図8)。狭窄、出血などがある場合はあらかじめ人工肛門を造設した後、放射線照射を行う。

放射線療法に化学療法の併用も有効である。おもに5FU系薬剤が併用される。

### 3. 化学療法

遠隔転移を伴う局所再発には化学療法が行われる。

現状では再発切除不能癌に対し高い奏功率が報告されている FOLFOX 療法が第一選択である。遠隔転移のない局所再発に対しては、内腸骨動脈に留置したカテーテルによる 5FU の動注化学療法も行われる。

### 新しい治療法

直腸癌局所再発に対し重粒子線治療が開始されている。局所制御率は1年 67.2 GyE で 80%、70.4 GyE で 90%、1年生存率 95.2%、2年生存率 72.6%と高い治療効果が報告されている<sup>10)</sup>。今後もっとも期待が高い治療法といえる。

肝細胞癌に対し行われているラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) も直腸癌局所再発に対

し試みられている<sup>11)</sup>。症例を選択すれば十分な局所制御効果が得られる。

### おわりに

直腸癌局所切除の根治的治療法は外科的完全切除のみである。放射線療法、化学療法は生存率への寄与はみられない。直腸癌局所切除の治療成績の向上には放射線療法、化学療法などの強力な補助療法や、重粒子線治療などの新しい治療法が期待される。

### 文献

- 1) Heald, R. J. et al. : *Br. J. Surg.*, 69 : 613-616, 1982.
- 2) Enker, W. E. et al. : *J. Am. Coll. Surg.*, 181 : 335-346, 1995.
- 3) Mori, T. and Yasuno, M. : *Langenbecks Arch. Surg.*, 383 : 409-415, 1998.
- 4) Swedish Rectal Cancer Trial : *N. Engl. J. Med.*, 336 : 980-987, 1997.
- 5) 藤田 伸・他 : 外科治療, 89 : 392-400, 2003.
- 6) 堀越浩幸 : 新医療, 6 : 59-62, 2005.
- 7) 上原圭介・他 : 手術, 59 : 1149-1153.
- 8) 赤須孝之 : 消化器外科, 28 : 880-889.
- 9) Moriya, Y. et al. : *Dis. Colon Rectum.*, 47 : 2053-2054, 2004.
- 10) 山田 滋・他 : 放射線科学, 47 : 119-121, 2004.
- 11) Ohhigashi, S. and Watanabe, F. : *Tech. Coloproctol.*, 7 : 186-191, 2003.

\* \* \*



監修

武藤徹一郎

編集

渡辺 英伸

杉原 健一

多田 正大

# 大腸疾患 NOW

## 2006

第1章 大腸癌診断の進歩

---

第2章 大腸広基性腫瘍に対する内視鏡治療

---

第3章 大腸癌におけるmicrometastasis

---

第4章 直腸癌に対する肛門温存手術

---

第5章 転移性大腸癌の治療


---

第6章 大腸カルチノイドおよび内分泌細胞癌

---

第7章 炎症性腸疾患をめぐる最近の話題

---

 日本メディカルセンター



# 第1章 大腸癌診断の進歩

## 1 pit pattern 診断

工藤 進英    工藤 由比    檜田 博史  
 笹島 圭太    石田 文生

### はじめに

拡大内視鏡, および pit pattern 診断学の有用性は, 大腸においては 10 年以上の検討で証明されてきたが, 近年は食道や胃においても応用され始めている. pit pattern は腫瘍, 非腫瘍の鑑別, および m, sm<sub>1a,b</sub> と sm<sub>1c</sub> 以深の癌の鑑別を簡便に行うことができるという点から非常に有用と考えられる. 今回, 大腸癌の診断と治療の進歩に基づき, 腫瘍性病変の pit pattern 診断について述べる.

### I pit とは

正常大腸粘膜においては, 深い管状の crypt (陰窩) 構造が無数に粘膜固有層に存在する. crypt は表面から観察すると腺管開口部が, 表面のくぼみとして認識される. 大腸粘膜を拡大観察すると, 腺管開口部はほぼ同じ大きさの類円形を呈し, 中央がくぼみ, 等間隔で分布しており, pit と呼ばれる. さまざまな病態において, pit の形態や配列の変化を生じるが, これを分類, 類型化したものが pit pattern 分類である<sup>1)</sup>.

### II sm 深達度診断 (図 I-1-1)

われわれは 1984 年に sm 癌の浸潤度分類を提唱し検討を重ねてきた. 現在は相対分類<sup>2)</sup>と呼称されている original な sm 浸潤度分類である. 方法は sm 層を 1/3 に均等分し, 上から sm<sub>1</sub>, sm<sub>2</sub>, sm<sub>3</sub> と分類する方法で, sm<sub>1</sub> に関しては癌の水平方向への広がりから, 病変の sm 浸潤部分の幅と粘膜部での幅の比をとり, その比が 1/4 以下の場合には sm<sub>1a</sub>, 1/2 以上を sm<sub>1c</sub>, その中間のものを sm<sub>1b</sub> とする判定方法である. EMR 標本では粘膜下層を 2 等分し, sm<sub>1</sub> と sm<sub>2</sub> として取り扱っている. これを用いて sm 深達度をしっかりと判定することが大事である. sm<sub>1c</sub> からリンパ節転移を認めることから, sm<sub>1c</sub> は sm massive 以深の癌として取り扱うことが重要である.

### III 基本的 pit pattern と組織像

pit pattern は I 型から V 型に分類される (図 I-1-2, 3).

I 型: 円形, 正常な類円形 pit pattern を呈し, 正常腺管か炎症腺管である.

II 型: 星芒状, 比較的大型の pit pattern を呈

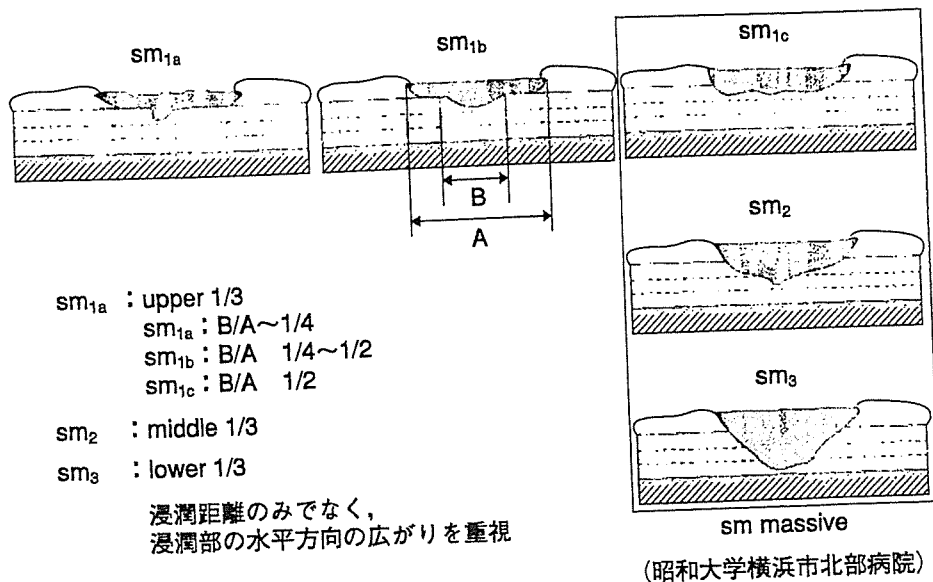


図 I-1-1 sm 浸潤度分類

するもので、組織学的には過形成性病変の pit pattern である。

**III<sub>L</sub>型**：主として管状の pit で、正常 pit よりも大型で、基本的には tubular な発育を示す腺管腺腫の pattern である。

**III<sub>s</sub>型**：小型の管状あるいは類円形の pit pattern を呈し、正常のものより小型の pit の集合体からなり、全層性に発育する短く、分枝の少ない単一腺管構造をとる。陥凹型腫瘍の基本的 pit pattern である。

**IV型**：III<sub>L</sub>に近いが明らかな分枝状、樹枝状構造を呈しているIV<sub>B</sub>型と、上皮が絨毛状増殖し crypt がはっきりしない、溝紋・脳回転状IV<sub>V</sub>型で構成される。

**V型**：粘膜内に癌腺管が認められると pit の形態や配列の乱れを生じ、不整腺管構造を呈し、VI型 (irregular) と呼ばれる。さらに癌腺管が粘膜内から粘膜下層に浸潤するにつれ、粘膜層の構造が破壊され、粘膜下層が露出し desmoplastic reaction (以下、DR) が目立ってくる。この状況までくると pit は観察できなくなり明らかな無構造領域すなわち、VN型 (non-structure) と呼ばれる<sup>3),4)</sup>。

<pit pattern の箱根コンセンサス>

pit pattern 診断が行われるようになり拡大

内視鏡が普及するにつれ、各施設間でのVI型、VN型の診断学が微妙に異なることが指摘されていた。そこで2004年4月の「箱根 pit pattern シンポジウム」にてV型の亜分類の概念の統一化に向けて議論が行われ、V型の統一に向けて①簡便である、②理解しやすい、③分類に意味がある、④長年の研究に基づいた知見を反映させる、などを基本理念として、初学者や外国人でも理解できる国際性を重視することとしてコンセンサスが得られ、これを箱根コンセンサスとした。

詳細には、不整腺管構造すなわち大小不同、左右非対称な pit や異常分岐の出現、配列の乱れなどを示す所見をVI型とする。明らかな無構造領域を有するものをVN型 pit pattern とする。sm癌の指標としてのinvasive pattern、高度不整腺管群、scratch sign は付記してもよい。などの取り決めがなされた<sup>4)</sup>。

#### IV 拡大内視鏡観察の意義

拡大内視鏡の pit pattern 診断は以下の利点がある。

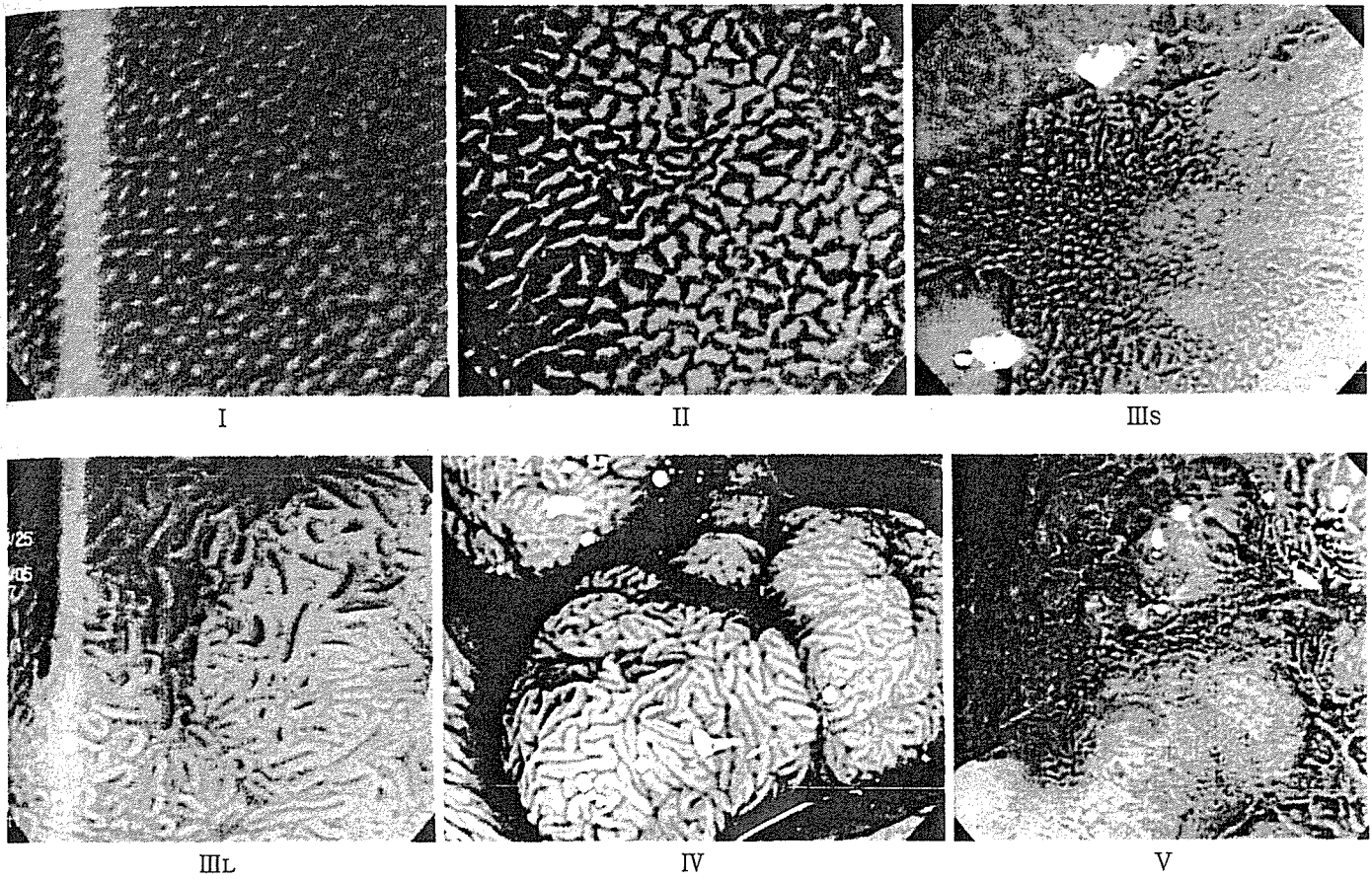


図 I-1-2 pit pattern 分類

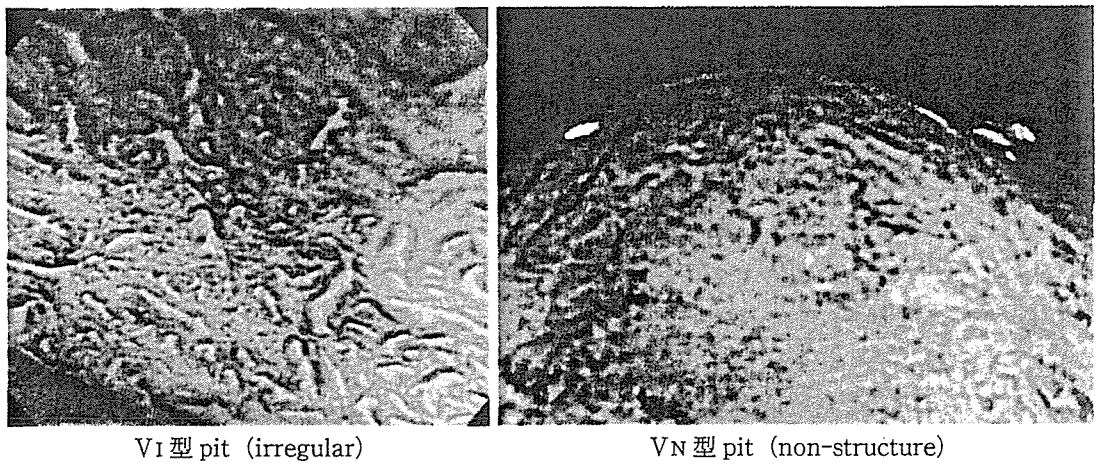


図 I-1-3 V型 pit pattern 亜分類

1. 腫瘍と非腫瘍の鑑別

通常観察では鑑別困難な病変に対し、pit patternを拡大内視鏡で観察すると容易に鑑別可能である。前項で述べたように pit pattern I型, II型を呈する病変は、SMTを除き、非腫瘍性病変である。

2. 腫瘍の質的診断

隆起型、あるいは扁平隆起型で整なIII L型を示すポリープは良性の腺腫である。したがって乱れのないIII L型 pit patternを呈するポリープは早急な polypectomyを行わなくてもよい。

表 I-1-1 pit pattern と病理組織像の対比

pit pattern	adenoma		cancer		計
	mild mod	severe	m	sm	
III L	2,541 (83.4)	321 (10.5)	185 (6.07)	0	3,047
IV	365 (51.5)	168 (23.7)	157 (22.1)	19	709
III s	25 (53.2)	11 (23.4)	10 (21.3)	1	47
I	34	46	112	73	265
V		(17.4)	(42.3)	(27.5)	
N	0	0	8 (10.4)	69 (89.6)	77
計	2,965	546	472	162	4,145

( ) : %

(昭和大学横浜市北部病院, 2001.4~2005.3)

### 3. 癌の深達度診断

VN型 pit pattern を認める病変は sm 高度浸潤癌である。

VI型 pit pattern<sup>5,6)</sup>を呈すれば sm<sub>1a,b</sub>である可能性が高いなど、拡大内視鏡を使用することで深達度の診断や、治療方針決定を瞬時に判断できる。

### 4. 切除範囲の同定、腫瘍残存の有無の確認

腫瘍と正常粘膜の pit pattern を区別することで、より正確に切除範囲を同定することができる。また、polypectomy, 内視鏡的粘膜切除術 (EMR), 内視鏡的分割粘膜切除術 (EPMR) にて腫瘍切除後、断端周囲の pit pattern を観察することで腫瘍残存の有無を確認でき、追加切除の必要を判定できる。

## V pit pattern 診断に基づく深達度診断

2001年4月から2005年3月までの間に切除を行った大腸腫瘍性病変4,145例に対し組織結果との対比を行った (表 I-1-1)。III L pit pattern は 83.4%が中等度腺腫であり、全体の

93.9%が腺腫どまりであった。IV型では75.2%が腺腫で、約20%に粘膜内癌 (m 癌) が認められた。V型になると腺腫の割合が急に下がり、VI型で30%、VN型では腺腫は認められなかった。またVI型は42.3%がm癌、27.5%がsm癌であり、腺腫からsm癌のうち、どの可能性もあげられる。これに対しVN型は10.4%がm癌であるが89.6%がsm癌であり、VN型を呈した場合はほぼsm癌と考えてよい。とくに箱根合意後のVN型は、ほとんど(98.2%)がsm浸潤癌である。

最近の、大腸腺腫および早期癌2,502病変のうち、V型 pit pattern を呈した214病変を箱根合意の対象とし、pit pattern 診断と病理組織診断の対比を行った (表 I-1-2)。VI型 pit pattern を呈した157病変の内訳は、高度異型腺腫13病変(8.3%)、m癌91病変(58%)、sm癌が33病変(21%)であり、深達度がsm<sub>1a,b</sub>までの病変が135病変であった。VN型 pit pattern を呈した病変は57病変認め、m癌が1病変(1.8%)、sm癌が56病変(98.2%)であった。このことより大腸癌深達度診断において拡大内視鏡でVN pit pattern を認めた場合、sm癌の可能性が高く、VI pit pattern を呈すればm

表 I-1-2 V型 pit pattern と病理組織像の対比

	adenoma			cancer		計	
	mild	mod	severe	m	sm <sub>1a,b</sub>		sm <sub>1c-s</sub>
VI	20 (12.7)		13 (8.3)	91 (58.0)	11 (7.0)	22 (14.0)	157
VN	0		0	1 (1.8)	4 (7.0)	52 (91.2)	57
計	20		13	92	15	74	214

( ) : %

(昭和大学横浜市北部病院)

癌, sm<sub>1a,b</sub>癌である可能性が高いということがわかった。すなわち, VN pit pattern を呈する病変は原則的に手術が必要で, VI pit pattern では内視鏡的治療の適応となることが多い。ただし, 箱根合意後はVIでも sm 癌の比率が増加したので注意を要する。

## VI 肉眼形態からみた pit pattern 診断

### 1. 陥凹型病変の pit pattern

陥凹型に特異的な pit pattern は IIIs 型であり, sm 浸潤に伴って V 型を呈するようになる。IIc 型, IIc+IIa 型の肉眼形態では IIIs 型→VI 型 pit pattern を呈するものが多く, IIa+IIc 型, Is+IIc 型では VI 型→VN 型を呈するものが多い。とくに Is+IIc では, ほぼ全例が VN 型 pit pattern であった。

### 2. 隆起型病変の pit pattern

III L 型, IV 型はともに隆起型および表面隆起型の管状腺腫の pattern であるが, 後者はより大きい隆起型に認められる場合が多く, 組織学的にも絨毛状腺腫や絨毛管状腺腫であることが多い。基本的には VN 型 pit pattern を呈した場合は sm 深部浸潤癌であるが, 隆起型は sm 深部浸潤癌の約半数が IV 型, VI 型を呈しており, 通常観察で sm 癌の特徴の有無を観察するとともに, pit では VI 型の高度不整, scratch sign

などの有無をよく観察することが大事である。

### 3. 平坦型病変の pit pattern

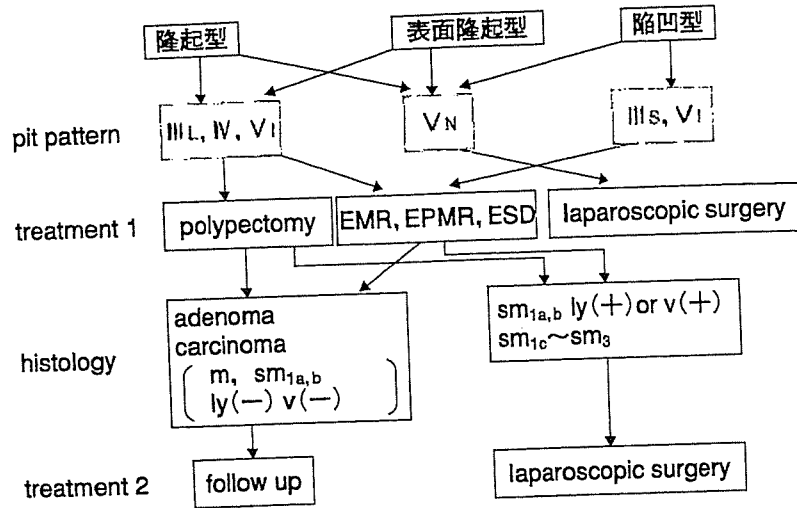
IIa 型病変は III L 型を呈しており, 上方に発育して隆起型になっていくものと側方に発育して laterally spreading tumor (LST) へとになっていくものがあると思われる。LST 顆粒型は pit pattern も通常の IIa 型や Is 型ポリープ類似の III L 型, IV 型からなる。顆粒均一型には sm 癌はほとんど存在しない。粗大結節を混在したり, 潰瘍を伴ったりしてくると V 型を呈し, sm 浸潤している。LST 非顆粒型のなかで平坦隆起型は III L, IV 型を示すことが多い。偽陥凹型は中心部は III L 型 pit pattern で, 辺縁部の pit pattern は III L 型と I 型が混在した III L-2 型であり, 腫瘍が置換性発育を呈し正常粘膜に向かってはみ出すように側方進展している。大きい偽陥凹型では陥凹型である IIc と性質の似た病変もあり, それらのなかには IIIs 型や V 型 pit pattern を呈する。

## VII pit pattern からみた治療方針

(図 I-1-4)

治療方針を考えるにあたり, 腫瘍の発育形態分類と pit pattern 診断が重要である。

隆起型では, VN 型 pit pattern と判断された場合は sm 深部浸潤癌の可能性が高く, 内視鏡切除を行わず, 最初から腹腔鏡補助下大腸切除



ただし VI 高度不整は LAC も考慮する。

図 I-1-4 肉眼形態, pit pattern からみた大腸腫瘍性病変の治療方針

術 (LAC) を選択する。III L, IV, VI 型を呈した場合はまずは total biopsy として polypectomy を行い、病理学的検索をする。そして深達度および脈管侵襲の有無で追加腸切除 (LAC) を検討する。小さいポリープで III L 型 pit pattern のみで構成された病変は、sm 癌はなく経過観察も可能と考える。

平坦型は EMR を行うことが多い、小さい平坦型病変で III L 型 pit pattern を呈するものは隆起型同様、早急な内視鏡的治療とはならない。IV 型、VI 型の場合は EMR、大きいものでは EPMR や内視鏡的粘膜下層剝離術 (ESD) の適応となる。深達度の評価が重要であり、拡大内視鏡で深達度が一番深いであろうと予想される部分を EPMR の場合は計画的に分割切除を行う。VN 型 pit pattern を呈した場合は LAC が第一選択となる。

陥凹型病変は基本的に EMR 切除を行う。小さいものでも sm 癌が少ないので、大きさにかかわらず治療を行う。拡大内視鏡観察で III s pit pattern および VI 型 pit pattern を呈した場合は、EMR の適応である。VI 型のなかでも高度不整 pit を示す・pit の破壊や scratch sign を認めるものや、VN 型 pit pattern を呈するものは、sm 深部浸潤を示唆し、LAC を選択

する。

### おわりに

通常観察からさらに拡大観察を行うことにより、より正確な内視鏡診断が可能となり、従来の不確定な診断に伴うすべてを over polypectomy することが回避されるようになった。まさに拡大内視鏡の登場で大腸の診断と治療が大きく進歩したといっても過言ではない。診断学が欠落した polypectomy、治療優先の診断学は終焉し正確な診断に基づいたオーダーメイドの治療が求められるようになった。

発見された腫瘍が発育過程のどの stage で診断されているかを判断し、今後どのような速さで発育し、癌として宿主を死に至らしめるか否かすなわち、腫瘍の発育進展を検討していくことは治療法を決定していくうえで大切である。拡大内視鏡の登場で大腸の診断と治療は大きく進歩した。通常観察→拡大観察→超拡大観察 (endocytoscopy)<sup>7)</sup>といった内視鏡診断学が大事であり、治療を考えるうえで pit pattern の知識なくして大腸腫瘍の診断と治療はありえないだろう。

## 文 献

- 1) 工藤進英：大腸 pit pattern 診断. 2005, 医学書院, 東京
- 2) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡, 他：大腸 sm 癌の sm 癌浸潤度の分析と治療方針—sm 浸潤度分類について. 胃と腸 1984 ; 19 : 1349-1356
- 3) 工藤進英：大腸内視鏡治療. 2000, 31-38, 医学書院, 東京
- 4) 工藤進英, 大森靖弘, 樫田博史, 他：大腸の新しい pit pattern 分類—箱根合意に基づいた VI, VN 型 pit pattern. 早期大腸癌 2005 ; 9 : 135-140
- 5) 鶴田 修, 河野弘志, 佐田通夫：大腸癌の通常内視鏡・拡大内視鏡. 丹羽寛文 監, 田尻久雄, 松井敏幸, 藤田直孝 編：消化器内視鏡 NOW. 2004, 181-187, 日本メディカルセンター, 東京
- 6) 唐原 健, 鶴田 修, 河野弘志, 他：拡大内視鏡による癌の深達度診断 (1) VI 型 pit pattern 細分類の有用性. 早期大腸癌 2005 ; 9 : 151-158
- 7) Inoue H, Kazawa T, Sato Y, et al : In vivo observation of living cancer cells in the esophagus, stomach, and colon using catheter-type contact endoscope, "Endo-Cytoscopy system". Gastrointest Endosc Clin N Am 2004 ; 14 : 589-594



# 第5章 転移性大腸癌の治療

## 1 大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の実状

小森 康司\* 加藤 知行\* 平井 孝  
 金光 幸秀\* 安井 健三 清水 泰博\*  
 森 武生\* 杉原 健一\* 望月 英隆\*  
 亀岡 信悟\* 亀山 雅男\* 河原 正樹\*  
 小林 薫\*

(\*大腸癌研究会 大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究班)

### はじめに

大腸癌肝転移の治療法は肝切除が第一選択とされている<sup>1)2)</sup>。しかし、転移巣の状態によっては肝切除の対象は制限される。切除不能肝転移巣に対して、従来は抗癌剤の肝動注療法、あるいは全身化学療法などが行われてきたが、近年、マイクロ波凝固療法（以下、MCT）、ラジオ波凝固療法（以下、RFA）が行われるようになってきた。MCTは肝切除の切開の道具として日本で開発されたのに対し、RFAは1990年代前半から欧米で導入された<sup>3)</sup>ものであるが、ともに肝細胞癌の根治的治療法として普及しており、それに関する報告が多い。一方、SolbiatiらのRFAに関する117症例の報告があるが<sup>4)</sup>、MCTとRFAを比較検討した報告はな<sup>5)~8)</sup>く、適応基準、予後などに関して、大腸癌肝転移治療における位置付けは明らかでない。

本稿では、大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」のアンケート情

報を解析して、大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の実状を把握し、肝転移治療における位置付けを考察した。

### I 対象、方法

大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」および日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の大腸癌外科グループに参加している51施設にアンケート用紙を送り、25施設(49.0%)から回答を得(表V-1-1)、その結果をもとに解析した。アンケートの対象は1992年1月1日から2003年12月31日(12年間)までの期間に大腸癌肝転移に対しMCTあるいはRFAが施行された症例とした。

### II アンケート結果

MCT単独47例、RFA単独67例、MCTとRFA併用6例、不明20例が集積された。そのうちMCT単独47例、RFA単独67例を対象と

表V-1-1 アンケート協力施設 (25 施設)

愛知県がんセンター中央病院消化器外科
大分大学医学部附属病院第1外科
大阪市立総合医療センター消化器外科
大阪府立成人病センター第1外科
岡山済生会総合病院外科
神奈川県立がんセンター消化器外科
久留米大学医療センター外科
国立がんセンター東病院消化器外科
国立病院九州がんセンター消化器外科
国立病院四国がんセンター外科
財団法人癌研究会附属病院消化器外科
自治医科大学附属大宮医療センター外科
千葉県がんセンター消化器外科
東京医科歯科大学外科
東京医科大学第3外科
東京女子医科大学第2外科
東邦大学医学部附属大橋病院第3外科
栃木県立がんセンター外科
都立駒込病院外科
広島大学医学部附属病院第2外科
藤田保健衛生大学消化器外科
防衛医科大学校病院第1外科
北海道厚生連札幌厚生病院外科
山形県立中央病院外科
横浜市立大学医学部附属病院市民総合医療 センター消化器病センター

(50 音順)

した。検定は Mann-Whitney's test, Fisher's exact probability test を用いた。

### III 結 果

#### 1. 各施設における MCT, RFA の施行状況と対象

各施設の症例数は少なく、25 施設中 13 施設 (52%) は症例数 0 であり、MCT, RFA いずれも症例数が一桁の施設が大半であった (表 V-1-2)。また開始時期は MCT は 1991 年から MCT が施行されているのに対し、RFA は 1997 年から施行されていた (表 V-1-3)。対象症例は MCT, RFA いずれも男性に多く、7 割以上は自施設で原発巣手術を施行していた (表 V-1-4)。

表 V-1-2 施設症例別施設数

MCT		RFA	
施行症例数	施設数	施行症例数	施設数
0	13 (52.0%)	0	13 (52.0%)
1 ≤ x < 5	7 (28.0%)	1 ≤ x < 5	7 (28.0%)
5 ≤ x < 10	5 (20.0%)	5 ≤ x < 10	2 (8.0%)
10 ≤ x < 15	0	10 ≤ x < 15	3 (12.0%)
15 ≤ x	0	15 ≤ x	0

表 V-1-3 当該治療開始時期

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	不明
MCT	1	1	0	0	0	2	3	6	9	8	6	6	4	1	0
RFA	0	0	0	0	0	0	1	3	3	6	9	20	21	2	2

表 V-1-4 検討対象の内訳

	MCT	RFA	p-value
n	47	67	
男性	30 (63.8%)	39 (58.2%)	N. S.*
女性	17 (36.2%)	27 (40.3%)	
不明	0	1 (1.5%)	
原発巣手術			
自施設	35 (74.5%)	50 (74.6%)	N. S.*
他施設	10 (21.3%)	16 (23.9%)	
不明	2 (4.3%)	1 (1.5%)	

\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

表V-1-5 大腸癌原発巣の状況

		MCT	RFA	p-value
肝転移	H <sub>0</sub>	17 (36.2%)	31 (46.3%)	N. S.*
	H <sub>1</sub>	11 (23.4%)	14 (20.9%)	
	H <sub>2</sub>	11 (23.4%)	10 (14.9%)	
	H <sub>3</sub>	8 (17.0%)	11 (16.4%)	
	不明	0	1 (1.5%)	
リンパ節転移	n <sub>0</sub>	10 (21.3%)	16 (23.9%)	N. S.*
	n <sub>1</sub>	15 (31.9%)	24 (35.8%)	
	n <sub>2</sub>	10 (21.3%)	17 (25.4%)	
	n <sub>3</sub>	2 (4.3%)	3 (4.5%)	
	n <sub>4</sub>	7 (14.9%)	0	
	不明	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
腹膜播種	P <sub>0</sub>	40 (85.1%)	63 (94.0%)	N. S.*
	P <sub>1</sub>	4 (8.5%)	3 (4.48%)	
	P <sub>2</sub>	1 (2.1%)	0	
	P <sub>3</sub>	1 (2.1%)	0	
	不明	1 (2.1%)	1 (1.5%)	
他の遠隔転移	M (-)	43 (91.5%)	58 (86.6%)	N. S.**
	M (+)	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
	不明	1 (2.1%)	2 (3.0%)	
組織型	高分化	18 (38.3%)	22 (32.8%)	N. S.*
	中分化	24 (51.1%)	33 (49.3%)	
	低分化	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
	粘液	0	1 (1.5%)	
	カルチノイド	0	1 (1.5%)	
	不明	4 (8.5%)	7 (10.4%)	
根治度	A	14 (29.8%)	26 (38.8%)	N. S.*
	B	16 (34.0%)	14 (20.9%)	
	C	14 (29.8%)	25 (37.3%)	
	不明	3 (6.4%)	2 (3.0%)	

\* : Mann-Whitney's test, \*\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

## 2. 大腸癌原発巣の状況

大腸癌原発巣の状況は、MCT, RFA いずれも腹膜播種、遠隔転移は認めない症例が多かった。組織型では中分化型腺癌、また第1群リンパ節に転移を認める症例が多かった〔『大腸癌取扱い規約』(改訂第6版)〕。しかし、MCTとRFAの間では、いずれの項目も差を認めなかった(表V-1-5)。

## 3. 肝転移治療時の状況

肝転移・再発巣の状況はMCTでは同時性肝転移が多いのに対し、RFAは異時性肝転移が多かった。肝転移個数の中央値はMCT, RFAいずれも2個で、転移巣の最大径はMCT, RFAそれぞれ中央値2.1cm, 2.7cmであった。またMCT, RFAいずれも5cmを超える症例にも施行されていた。遠隔転移ではMCT, RFAと

表 V-1-6 肝転移治療時の状況

		MCT	RFA	p-value
肝転移発症時期	同時	30 (63.8%)	35 (52.2%)	N. S.**
	異時	17 (36.2%)	31 (46.3%)	
	不明	0	1 (1.5%)	
肝転移個数	中央値	2	2	N. S.*
	1個	15 (31.9%)	28 (41.8%)	
	2~4個	18 (38.3%)	28 (41.8%)	
	5個以上	12 (25.5%)	11 (16.4%)	
	不明	2 (4.3%)	0	
転移巣最大径 (cm)	中央値 (cm)	2.1	2.7	N. S.*
	x < 2	12 (25.5%)	15 (22.4%)	
	2 ≤ x < 3	19 (40.4%)	21 (31.3%)	
	3 ≤ x < 4	8 (17.0%)	12 (17.9%)	
	4 ≤ x < 5	2 (4.3%)	12 (17.9%)	
	5 ≤ x	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
	不明	3 (6.4%)	0	
他の遠隔転移	なし	32 (68.1%)	40 (59.7%)	N. S.**
	あり	14 (29.8%)	23 (34.3%)	
	不明	1 (2.1%)	4 (6.0%)	
遠隔転移部位	肺	4 (8.5%)	13 (19.4%)	N. S.*
	腹膜	4 (8.5%)	2 (3.0%)	
	遠隔リンパ節	3 (6.4%)	5 (7.5%)	
	骨	0	1 (1.5%)	
	卵巣	0	1 (1.5%)	
	不明	3 (6.4%)	1 (1.5%)	

\* : Mann-Whitney's test, \*\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

もに肺が多かった (表 V-1-6)。

#### 4. 当該治療前治療

当該治療の前治療は MCT の約 4 割 (20/47)、RFA の約 6 割 (40/64) に施行されていた。いずれも前治療法は肝切除、肝動注が多かった。しかし、その効果判定については記載が不明なものが多く解析できなかった (表 V-1-7)。

#### 5. 治療時平均年齢

治療時年齢 (mean ± s. d.) は MCT, RFA とともに 65 ± 11 歳であった。

#### 6. 原発巣手術から肝転移当該治療開始までの期間

原発巣手術から肝転移当該治療開始までの期間 (mean ± s. d.) は、MCT は 360 ± 478 日、RFA は 680 ± 763 日であり、有意差を認めた (p = 0.0129)。

#### 7. 当該治療を選択した理由

肝転移巣が切除可能と判断された症例で当該治療を選択した理由は、他臓器転移合併がもつとも多く、次いで全身状態不良、手術手技困難、患者希望であった。肝転移巣切除不可能例では

表V-1-7 当該治療前治療

		MCT	RFA	p-value
前治療の有無	なし	27 (57.4%)	24 (35.8%)	N. S.*
	あり	20 (42.6%)	40 (59.7%)	
	不明	0	3 (4.5%)	
前治療**	肝切	7 (14.9%)	26 (38.8%)	N. S.*
	MCT	1 (2.1%)	2 (3.0%)	
	RFA	0	5 (7.5%)	
	肝動注	5 (10.6%)	20 (29.9%)	
	全身化学療法	5 (10.6%)	3 (4.5%)	
	その他	1 (2.1%)	0	
	不明	1 (2.1%)	11 (16.4%)	
前治療の効果判定	CR	5 (10.6%)	0	N. S.*
	PR	3 (6.4%)	2 (3.0%)	
	NC	2 (4.3%)	0	
	PD	5 (10.6%)	0	
	不明	32 (68.1%)	65 (97.0%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

\*\*重複を含む

表V-1-8 当該治療を選択した理由

&lt;切除可能&gt;

	MCT	RFA	p-value
他臓器転移	9 (31.0%)	18 (42.9%)	N. S.*
全身状態不良	8 (27.6%)	7 (16.7%)	
手術手技困難	4 (13.8%)	8 (19.0%)	
患者希望	2 (6.9%)	3 (7.1%)	
不明	6 (20.7%)	6 (14.3%)	

&lt;切除不可能&gt;

	MCT	RFA	p-value
肝転移高度進展	18 (100%)	19 (76.0%)	N. S.*
不明	0	6 (24.0%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

肝転移高度進展が理由であった (表V-1-8).

## 8. 治療回数, 個数

治療回数は1回が大半であったが, 5回以上施行されている症例も, MCT, RFA 両方認められた. 治療個数が1個, 2個ではRFAのほうがMCTより多く, 3個以上ではMCTに多

かった. 全体としてはMCTのほうがRFAより若干多い傾向を認めた. しかし, 不明例を除いた頻度で比較すると, 治療個数が2個の場合, MCTとRFAでは差がなかった. 5個以上施行されている症例も, MCT, RFA 両方に認めた. とくにMCTでは6個以上施行されている症例があった (表V-1-9).