

大腸癌

遺伝性非ポリポーシス大腸癌

HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer)

Key point

- HNPCC の原因遺伝子として DNA ミスマッチ修復遺伝子である MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, MSH3 の 6 種の異常が示されている。
- HNPCC の頻度はわが国では全大腸癌の 1%程度と推測される。
- HNPCC は右側結腸癌が特徴であるが、けっして左結腸癌、直腸癌の頻度が低いわけではない。
- HNPCC 関連腫瘍ではわが国では胃癌の頻度が高く、注意を要する。
- 大腸癌研究会 HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクトで、HNPCC の診断、登録、予後調査が行われている。

腺腫を合併しない遺伝性大腸癌が存在することは古くから知られていたが、それが真に遺伝性のものなのか、あるいは環境因子によるものか長らく不明であった。しかし、分子生物学の進歩により DNA ミスマッチ修復をつかさどる遺伝子異常がその原因であることが明らかとなり、その後、多くの知見が得られた。

本稿ではこの遺伝子非ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer : HNPCC) の臨床病理学的特徴と診断基準、原因遺伝子、頻度、遺伝子異常部位と臨床病理学的特徴との関連、治療、サーベイランスについて概説し、さらに大腸癌研究会の HNPCC 登録と遺伝子解析プロジェクトの状況について述べてみたい。

臨床病理学的特徴と診断基準

HNPCC は、その病名のように腺腫を合併しない遺伝性大腸癌である。最初の報告例は 1913 年の Warthin の報告であり¹⁾、その後 Lynch によりその概念がまとめられ、Lynch 症候群あるいは HNPCC とよばれるようになった²⁾。

この疾患の臨床病理学的特徴として、①大腸癌、と

くに盲腸、上行結腸、横行結腸の右側大腸癌の多発、②50 歳以下の若年発症、子宮体癌、胃癌、卵巣癌、肺癌、尿管癌、腎盂癌、胆管癌、脳腫瘍、小腸癌(以上、HNPCC 関連腫瘍とよぶ)の合併、③常染色体優性遺伝、④浸透率約 8 割、⑤低分化傾向、⑥癌周囲のリンパ球浸潤、⑦予後が比較的良好、⑧抗癌剤が効きにくい、などが知られている。

診断基準としては 1990 年に提唱された Amsterdam criteria がもっとも重要な基準で³⁾、1999 年に改訂 (revised Amsterdam criteria)され、現在に至っている (表 1)⁴⁾。この基準は厳格であるため、この基準に合致する家系の 60~80%に遺伝子異常が発見されている。しかし、この厳格さのため、実際に遺伝子異常のある HNPCC であっても HNPCC と診断されない症例が多く存在する結果となっている。この基準を満たすにはある程度以上の家族構成人数が必要であることから、家族歴の詳細な聴取とその組織学的確認が必要であることから、臨床の現場でこの基準を用いて HNPCC を拾い上げていくのは容易なことではない。そこで、緩やかな基準で HNPCC の疑い症例を拾いあげる criteria として、Bethesda criteria が 1996 年に提唱された⁵⁾。この基準は HNPCC に特徴的なマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability : MSI) を調べるかどうかを決定する基準として作成され、2002 年に改訂され、今日に至っている (表 2)⁶⁾。Amsterdam criteria よりかなり緩やかな基準であり、そのため臨床の現場での HNPCC の拾い上げには適した基準である。この criteria のなかでも“第 1 度近親者の 1 人以上が HNPCC 関連腫瘍である大腸癌で、いずれか 1 人が 50 歳未満”の項目は重要で、Amsterdam criteria を満たさないものの、この項目を満たすことで遺伝子異常が発見された家系をいくつか経験している。

原因遺伝子

HNPCC の原因遺伝子は DNA のミスマッチ修復をつかさどる遺伝子群で、この修復異常によりマイクロサテライトとよばれる 1 から数塩基の反復配列に異常が生じ (MSI)、癌化が促進されると考えられている。これまでに MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, MSH3 の 6 種のミスマッチ修復遺伝子の異常が明らかとなっている。ただし遺伝子異常の 95%が MLH1, MSH2, MSH6 いずれかの異常で、その 90%は MLH1, MSH2 の異常であるといわれている。これら遺伝子異常の詳細は International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT) のホームページ (<http://www.insight-group.org>) のデータベースが詳しいが、それをみると原因遺伝子の特定の部位に異常が集積して

表 1 Revised Amsterdam criteria

1. 家系内にすくなくとも3名のHNPCC関連腫瘍(大腸癌, 子宮癌, 小腸癌, 尿管癌, 腎盂癌)が認められること
2. そのうち1名は他の2名の対して第1度近親者(親, 兄弟, 子ども)であること
3. すくなくとも2世代にわたって発症していること
4. すくなくとも1名は50歳未満で診断されていること
5. 家族性大腸腺腫症が除外されていること
6. 腫瘍の組織学的診断がなされていること

表 2 Revised Bethesda criteria

1. 50歳未満の大腸癌
2. 同時性, 異時性の大腸癌あるいはHNPCC関連腫瘍(子宮体癌, 胃癌, 卵巣癌, 膵癌, 尿管癌, 腎盂癌, 胆管癌, 脳腫瘍, Muir-Torre症候群の脂腺腺腫と角化棘細胞腫, 小腸癌)
3. リンパ球浸潤, Crohn病様のリンパ球反応, 粘液/印環細胞癌, 髄様癌などの特徴のある60歳未満の大腸癌
4. 第1度近親者の1人以上がHNPCC関連腫瘍である大腸癌で, いずれか1人が50歳未満
5. 第1度, 第2度近親者の2人以上がHNPCC関連腫瘍である大腸癌

いるものではなく, さまざまな部位に異常があることがわかる。

頻度

大腸癌症例におけるHNPCCの頻度は欧米でのこれまでの報告をまとめると1~3%である⁷⁾。わが国の頻度はretrospectiveな家族歴の検討として第34回(1991)と第43回(1995)の大腸癌研究会におけるアンケート調査があり, Amsterdam criteriaを満たす症例は全大腸癌症例の0.2%(第34回), 0.15%(第43回)という結果であった。国立がんセンター中央病院の1968年から1993年までの症例のretrospectiveな家族歴調査では0.3%の頻度であった。しかし, これらの調査はretrospectiveな家族歴調査であるため, かなり少なく見積もっている可能性がある。そこで1995年3月から1997年3月までの337例, 2000年4月から2001年5月までの308例の大腸癌術前症例をprospectiveに家族歴調査を行ったところ, revised Amsterdam criteriaを満たす症例は, いずれの調査においても1例ずつ, すなわち以前のretrospectiveな検討と同様0.3%であった。年代が新しい調査ほど家族歴の取り方は厳密になっているにもかかわらず, その頻度に大きな変化はみられない結果となった。この低い頻度を裏づける研究として, 約15,000人の職域健診における家族歴調査の結果がある⁸⁾。この調査では9家系がJapanese clinical criteria(「サイドメモ」参照)⁹⁾を満たす症例で, このうちrevised Amsterdam criteriaに近いJapanese clinical criteria A群を満たす家系が3家系であった。この数は日本人の約5%が大腸癌に罹患し, HNPCCの頻度が大腸癌の0.3%として計算した15,000人×0.05×0.003=2.25人に近い値となって

いる。したがって, 家族歴調査で拾い上げられるわが国のHNPCCの頻度は, 大腸癌の0.3%程度としても大きな間違いはないと思われる。家族歴調査だけでなく, MSI検査あるいは原因遺伝子の免疫染色検査を加えて拾い上げていけば, もうすこし頻度は高くなるはずであるが, 高く見積もってもわが国のHNPCCの頻度は全大腸癌症例の1%程度と考えている。

遺伝子異常部位と臨床病理学的特徴との関連

家族性大腸腺腫症においてはAPC遺伝子の異常部位と臨床病理学的特徴にある程度の関連が認められているが, HNPCCでは同一遺伝子上で遺伝子変異部位

サイドメモ

Japanese clinical criteria

わが国ではHNPCCの診断基準としてJapanese clinical criteriaがよく用いられるが, もともとはHNPCCのわが国との実態調査を行うために, HNPCCを疑う症例の拾い上げを目的として作成されたものである。あくまでも拾い上げ基準であるので, 基準に合致しただけではHNPCCとは診断されない。したがって, Bethesda criteriaと同様, MSI検査を行う基準として理解する必要がある。参考のため, 以下にその基準を示す。

A群: 第1度近親者に発端者を含め, 3例以上の大腸癌を認めるもの。

B群: 第1度近親者に発端者を含め, 2例以上の大腸癌を認め, 以下のいずれかを満たすもの。a)若年(50歳以下)大腸癌, b)右側大腸癌, c)多発大腸癌, d)重複癌。

表 3 サーベイランス指針¹²⁾

腫瘍	検査	検査開始年齢	検査間隔
大腸癌 子宮(卵巣)	大腸内視鏡	20~25 歳	2 年
	婦人科検査 経膈超音波 CA-125	30~35 歳	1~2 年
胃 尿路	胃内視鏡	30~35 歳	1~2 年
	超音波 尿検査	30~35 歳	1~2 年

が異なっても臨床病理学的な特徴に明らかな差は認められない。しかし、原因遺伝子が異なると臨床病理学的な特徴に差が現れてくる。これまでにわかっていることは、以下のとおりである¹⁰⁾。

- ① MSH2, MLH1 に変異がある症例は典型的な臨床病理学的特徴を有しているが、MLH3, MSH6 に変異がある症例は、かならずしもそうではない。
- ② 大腸癌に初回に罹患する年齢が MSH2, MLH1 の変異がある症例では 40 代半ばであるのに対して、MSH6 に変異がある症例では 50 代半ばである。
- ③ 大腸癌以外の HNPCC 関連腫瘍の頻度は、MSH2 に変異がある症例に高い。
- ④ 子宮内膜癌の頻度は、MSH6 に変異がある症例に高い。

国立がんセンター中央病院で遺伝子異常が見つかった HNPCC8 家系(MLH1 異常: 5 家系, MSH2 異常: 3 家系)でみると、発端者発癌年齢の平均は MLH1 家系 42.8 歳, MSH2 家系 36.7 歳で、MSH2 家系のほうが若年発症の傾向がみられ、調査時点で MSH2 変異例全例に胃癌が発症していたが、MLH1 変異例には胃癌は認められなかった。その他の第 1 度近親者の癌発症パターンには明らかな差はないという結果であった。わずか 8 家系での検討であるが、文献的に示されている MSH2 変異例に HNPCC 関連腫瘍が多いという特徴がよく現れている。とくに若年発症の胃癌が多いという点はわが国独自の傾向かもしれないが、注意を要する。

治療

HNPCC の大腸癌多発傾向を考慮すると、遺伝子診断で診断が確定している HNPCC 症例には初回手術時に通常の手術に加えて結腸全摘あるいは大腸全摘という選択肢も考えなくてはならない。そのためには、患者ならびにその家族に改めて HNPCC の特徴、手術の内容を説明し、十分に話しあううえで術式を決定していく必要がある。しかし、実際に説明してみると、家族性大腸腺腫症と異なり、みかけ上健全な大腸を切

除してしまうという点と術後の QOL の点で、患者ならびにその家族には結腸全摘あるいは大腸全摘の選択は受け入れてもらえないことが多い。

サーベイランス

多重癌の危険性を考慮して、大腸ばかりでなく HNPCC 関連腫瘍も視野に入れたサーベイランスが必要となる(表 3)。国立がんセンター中央病院でフォローされている Amsterdam criteria を満たす HNPCC 19 家系 31 症例を対象に、異時性多発大腸癌の発生状況を検討したところ、31 症例中 15 例(48%)に異時性多発癌を認め、最短発症間隔は 2 年であった。さらに、十分フォローされている症例に限ると 68%の症例に異時性多発癌が認められ、異時性多発癌の罹患率はきわめて高く、大腸内視鏡検査によるサーベイランスは必須であることを示している。また、早期発見、治療の見地からすると前回手術から最短 2 年で進行大腸癌が発見された症例があることから、表 3 の基準よりは厳しめに年 1 回の内視鏡検査は必要であると考えている。また、興味深いことに半数以上の症例に直腸癌がみられた。HNPCC は一般に右側結腸癌のリスクばかりが強調されるが、けっして左側結腸癌、直腸癌が少ないわけではなく、全大腸の発癌リスクが高いことに留意してほしい。

大腸癌研究会「HNPCC登録と遺伝子解析プロジェクト」

このプロジェクトは 1997 年に発足した HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト研究班(第一次研究)により開始され、2001 年 4 月から第二次研究(委員長: 森谷亘皓)として現在に至っている¹¹⁾。このプロジェクトの目的は、わが国における HNPCC 臨床遺伝学的な特徴を明らかにし、医療関係者に正確な情報を提供すること、さらに HNPCC 罹患患者ならびに家族に遺伝カウンセリングを含む良質な医療を提供することである。第一次研究では 203 家系、836 名が登録、第二次研究では年平均 30 名前後が登録され、2006 年 1 月現在 118 家系、121 名登録されている。これらの症例の遺伝子解析、追跡調査、発端者ならびに近親者の遺伝カウンセリングも順調に進行しており、大きな成果をあげつつある。その詳細については大腸癌研究会遺伝性大腸癌のホームページ(<http://hnpcc.ncc.go.jp>)を参照していただきたい。

おわりに

HNPCC 原因遺伝子が発表されてすでに 10 年以上が経過し、多くの論文発表がなされてきたものの、わ

が国の臨床の現場でこの疾患に対する認識が深まったという印象は薄い。当初予想されたほど疾患頻度が高くないこと、診断されても現時点で可能な対応はいわゆる早期発見のレベルであること、カウンセリング体制が不十分であるといったことが、関心を高められない原因であったように思う。しかし、大腸癌研究会のプロジェクト研究により HNPCC の理解が深まり、カウンセリング体制も徐々に整備されてきているため、この研究がさらに発展し、HNPCC 家系を系統的かつ継続的にサポートできるようなシステムを構築できれば、プロジェクト研究発足当時から参画しているものとして幸いである。

文献

1) Wartin, A. S. : *Arch. Intern. Med.*, 12 : 546-555, 1913.

2) Lynch, H. T. et al. : *Gastroenterology*, 104 : 1535-1549, 1993.
 3) Vasen, H. F. et al. : *Dis. Colon Rectum.*, 34 : 424-425, 1991.
 4) Vasen, H. F. et al. : *Gastroenterology*, 116 : 1453-1456, 1999.
 5) Rodriguez-Bigas, M. A. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.*, 89 : 1758-1762, 1997.
 6) Umar, A. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.*, 96 : 261-268, 2004.
 7) de la Chapelle, A. : *Fam. Cancer*, 4 : 233-237, 2005.
 8) 松原宏昌・他 : 家族性腫瘍, 1 : 30, 2001.
 9) 國友一史・他 : 臨床科学, 28 : 1277-1281, 1992.
 10) Peltomaki, P. : *Fam. Cancer*, 4 : 227-232, 2005.
 11) 大腸癌研究会・HNPCC 登録と遺伝子解析プロジェクト委員会 : 家族性腫瘍, 3 : 68-75, 2003.
 12) International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT) ホームページ. <http://www.insight-group.org>

* * *

2. 神経部分温存術*

上原圭介 山本聖一郎
藤田伸 赤須孝之 森谷亘皓**

【要旨】自律神経全温存術が直腸癌の標準術式とされている今日，自律神経部分温存術の適応となるのは，全温存手術では根治性が損なわれる進行直腸癌症例のみとなる．当院では自律神経温存術式を自律神経全温存術(type 1)，交感神経切除，骨盤神経全温存術(type 2)，骨盤神経部分温存術(type 3)の3種類に分類し，腫瘍の局在と進展に見合った術式を選択している．自律神経の解剖と機能，および自律神経部分温存術の適応，手術手技，術後の機能的予後について解説した．

はじめに

欧米ではHealdによりtotal mesorectal excision (TME)が提唱されて以来¹⁾，直腸癌に対しては排尿機能，性機能温存率の高い，自律神経完全温存術(no touch)が標準術式となっている．一方，わが国でも1970年代後半の骨盤内自律神経を全切除する拡大郭清の時代を経て，1980年代後半には自律神経温存術が標準化された．しかしながら狭い骨盤腔内で自律神経と密接する直腸癌は，直接またはリンパ節転移により自律神経およびその近傍組織に容易に浸潤する．このような症例での無理な自律神経温存は剥離断端に腫瘍を露出さ

せ，局所再発の原因となるため，腫瘍の進展が高度な場合には，部分的または広範な自律神経をen blocに合併切除する必要がある．しかしながら，一方では患者のQOLを考慮すれば可及的な自律神経温存も必要である．切除すべきあるいは温存すべき自律神経の決定には，癌の進展度の把握と自律神経の解剖および機能に対する基礎知識が必要不可欠である．

本稿では，自律神経の解剖，機能および自律神経部分温存術の適応，手術手技，術後の機能的予後について解説する．

1. 自律神経温存術に必要な局所解剖

図1に自律神経の局所解剖を示す²⁾．骨盤内自律神経は交感神経系と副交感神経系からなる．交感神経系は第2～3腰椎の腰部交感神経幹から起る腰内臓神経(lumbar splanchnic nerve)から始まり下降する．大動脈前面で上下腹神経叢(superior hypogastric plexus)を形成した後，岬角を4～5 cm越えた部位で左右の下腹神経(hypogas-

キーワード：直腸癌，自律神経温存術，自律神経部分温存術

* Partial preservation of autonomic nervous system for surgical treatment of rectal cancer

** K. Uehara, S. Yamamoto, S. Fujita(医長), T. Akasu(医長)〈大腸外科〉, Y. Moriya(部長)〈手術部〉：国立がんセンター中央病院(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)．

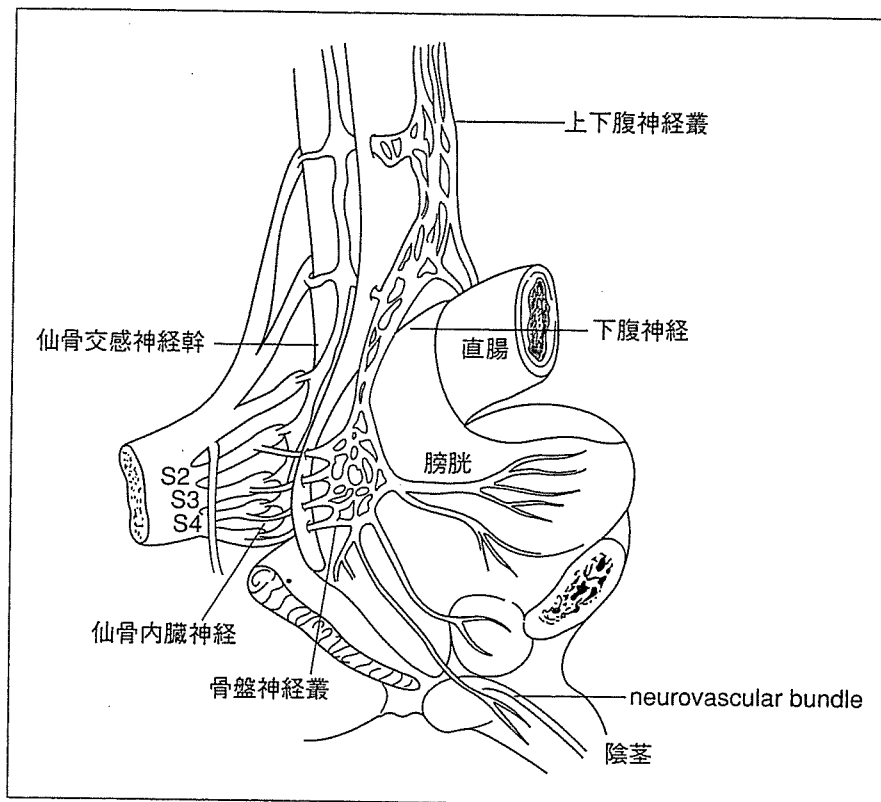


図1. 自律神経の局所解剖(文献2より改変して引用)

tric nerve)に分かれ、直腸枝を分枝しながら内腸骨血管の内側を走行し、左右の骨盤神経叢(または下腹神経叢)〔pelvic plexus or inferior hypogastric plexus〕の上前角に合流する。副経路として左右総腸骨血管の背側を下行した仙骨交感神経幹より分岐する仙骨内臓神経(sacral splanchnic nerve)から骨盤神経叢にいたる経路が存在する。

一方、副交感神経系では骨盤内臓神経(pelvic splanchnic nerve)が仙髄S2～S4より分岐し、下腹神経とともに骨盤神経叢を形成する。

骨盤神経叢からは直腸、膀胱、尿道などに最終臓側枝が分岐する。男性では海綿体神経が精囊、前立腺の背外側を走行し、前立腺膀胱動静脈とともに神経血管束(neurovascular bundle)を形成し、陰茎海綿体にいたる。

II. 自律神経の役割

排尿機能と男性の性機能に対する自律神経の役割を示す(表1)。女性の性機能についてはいまだ

明らかにされておらず今後の研究課題である。

1. 排尿機能

交感神経系は膀胱内圧を低下させ、尿道内圧上昇させることにより蓄尿を促す。しかしながら実際には上下腹神経叢や下腹神経を切除しても臨床的に問題となることはほとんどなく、排尿障害をきたすことはまれである。

副交感神経系は膀胱を収縮させることにより排尿を促進する。骨盤神経叢切除の程度により軽～高度の術後排尿障害が引き起される可能性がある。

2. 男性性機能

交感神経系は射精に関与する。射精とは①精液の後部尿道への排出(seminal emission)、②膀胱への逆流防止のための内尿道口の閉鎖、および③精液の外尿道口への射出(projectile ejaculation)の三つの過程から成り立つ。腰内臓神経から下腹神経にいたる交感神経経路が切除されれば、これらの機能は副経路などにより部分的に代償される。しかしながら内尿道口閉鎖を十分に代償することは困難であり、ほぼ全例で逆行性射精

表1. 自律神経の機能

	交感神経	副交感神経
排尿機能	膀胱内圧の低下 尿道内圧の上昇 (蓄尿に関与)	膀胱の収縮 (排尿に関与)
性機能 射精	1) seminal emission 2) 内尿道口閉鎖 3) ejaculation	—
勃起	勃起の消退に関与	海綿体平滑筋の弛緩 海綿体洞への血液流入 静脈閉鎖機構への働き (勃起の成立)

となる。

一方、副交感神経系は勃起機能に関与する。骨盤神経叢の合併切除は術後の impotence に大きく関係する³⁾。逆に交感神経系は勃起の消退に関与する。

III. 自律神経部分温存術の適応と分類

自律神経部分温存術の適応となるのは、骨盤内全自律神経を可及的に温存する自律神経全温存術では根治性が損なわれると考えられる進行直腸癌症例となる。原発巣やリンパ節転移巣の局在と進展により en bloc に合併切除が必要となる自律神経の範囲が決定される。

自律神経温存術は自律神経の機能と術後障害から大きく3種類に分類できる(図2)⁴⁾。すなわち術後機能障害をきたすことの少ない自律神経全温存術(type 1)、男性では逆行性射精を伴うが勃起障害、排尿障害は回避可能な骨盤神経全温存術(type 2)、排尿障害、勃起障害の可能性を伴う骨盤神経部分温存術(type 3)の3種類である。Type 1は自律神経の直腸枝のみを切除し、臓側骨盤筋膜に沿った剥離を行う術式でTMEまたはTME+自律神経全温存側方郭清に相当し、今日の直腸癌手術の基本術式となっている。Type 2は下腸間膜動脈(IMA)沿いにリンパ節転移が存在し、傍大動脈リンパ節郭清が必要な症例や局所進行上中部直腸癌症例が適応となる。Type 3の

適応症例は直腸間膜内リンパ節転移や側方リンパ節転移を伴う進行中下部直腸癌症例となる。Type 1の手術手技に関しては他稿に譲り、ここではtype 2, type 3の手術手技の実際について述べる。

IV. 手術手技

1. 上方郭清および交感神経切除

IMA沿いのNo.252リンパ節転移を認める症例では傍大動脈リンパ節郭清を行う。郭清は自律神経を含めて切除するものであり、以前に行っていた自律神経温存傍大動脈リンパ節郭清は射精機能温存率が低いため、現在は行っていない。郭清の上縁は十二指腸下縁とする。大動脈前面を露出し、IMA根部を二重結紮、切離した後、腰内臓神経を切除しながら大動脈前面を下降し、大動脈分岐部から岬角へといたる。

上方向リンパ節進展を認めない局所進行上中部直腸癌では、傍大動脈リンパ節郭清は省略し、症例に応じて上方向D3またはD2の郭清を行う。このような症例で問題となるのは大動脈分岐部から骨盤神経叢にいたる上下腹神経叢、左右下腹神経と腫瘍が極近接することである。十分な surgical margin を得るためには大動脈分岐部付近で上下腹神経叢を切断し、交感神経系を切除側に付ける層にはいり、さらに尾側では内腸骨血管を露出する剥離層を保つことが必要となる。

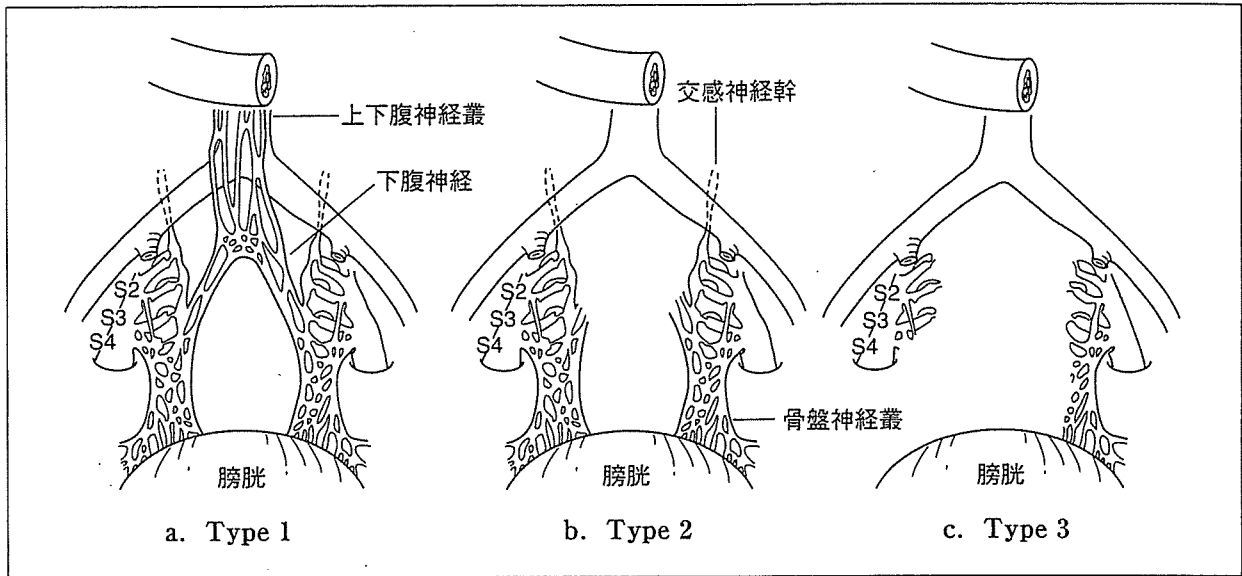


図2. 自律神経温存術式の種類(文献4より改変して引用)

Type 1: 自律神経全温存, type 2: 交感神経切除+骨盤神経叢全温存, type 3: 骨盤神経部分温存(図は右側全切除+左側部分温存)

2. 下方郭清および骨盤神経叢の温存または部分切除

直腸側方の剥離に先立ち、まず直腸後方で直視下に尾骨まで鋭的に剥離を行った後、直腸前方の剥離を行う。側方の剥離は内腸骨血管を露出する層で行う。上膀胱動脈の分岐を確認し、さらに尾側へ剥離をすすめると、S2～S4の前仙骨孔から立ち上がる骨盤内臓神経を確認できる。骨盤内臓神経を追っていけば、前上方に走行して合流する骨盤神経叢を容易に確認できる。この段階で癌の進展度の再評価を行う。上部進行癌や骨盤神経叢近傍まで進展の及ばない中下部進行癌では両側の骨盤神経叢を直腸側壁から剥離し、確実に温存する(type 2)。しかしながら、中下部進行直腸癌では側方リンパ節転移や骨盤神経叢およびその近傍組織への浸潤を認める症例は少なくない。この場合には患側骨盤神経叢を完全温存する適応はなく、完全切除またはS3と頭側骨盤神経叢を合併切除してS4および尾側骨盤神経叢を温存するなどの部分切除が必要となる。Type 3は左右骨盤神経叢の完全温存、部分切除、完全切除の組み合わせにより複数の術式が成り立つことになる。

3. 側方郭清

側方郭清の適応は腫瘍下縁が腹膜翻転部より肛門側に存在するDukes' BまたはCの進行直腸癌としている。術前検査、術中所見で明らかな側方リンパ節転移を認めない場合には、自律神経を温存し、側方郭清を施行する。側方リンパ節転移が明らかな場合には郭清の徹底を図るために、同側の骨盤神経叢全または部分切除(type 3)や上膀胱動脈以下の内腸骨血管合併切除を行う場合もある。

4. 自律神経温存術後の機能的予後

排尿機能について、type 1およびtype 2では排尿障害を認めることはほとんどない。骨盤神経叢の片側温存では約半数で術後一過性の排尿障害を認めるが、2～3カ月の自然経過で軽快するものがほとんどである。側方郭清を伴う片側骨盤神経叢の部分温存のみでは全例で尿失禁や尿意鈍化などの高度排尿障害を伴うが、以前行っていた拡大郭清に伴う骨盤神経叢全切除と比較するとQOLは良好である。

次に性機能について、オランダ人直腸癌患者に対して行ったMaasらのstudyでは³⁾、射精はtype 1では約95%が可能であり、type 2および

type 3では全例で不能であった。勃起についてはtype 1およびtype 2では94%が可能で、骨盤神経叢片側温存例では約半数に勃起障害を認めた。しかしながら、側方郭清を伴う片側温存術では80%以上で勃起障害を認めるため⁴⁾、この術式は高度排尿障害を可及的に回避するための術式として位置づけられる。

おわりに

直腸癌に対する根治性と患者の術後QOLの双方を満足させるためには、適切な自律神経温存範囲の決定が必要不可欠であり、そのためには自律神経の解剖、機能および自律神経温存術式に精通することが重要である。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Heald RJ : A new approach to rectal cancer. Br J Hosp Med 22 : 277-281, 1979
- 2) Moriya Y : Pelvic node dissection with autonomic nerve sparing for invasive lower rectal cancer ; Japanese experience. Colorectal Cancer, ed by Wanebo HJ, Mosby, St. Louis, p274-289, 1993
- 3) Maas CP, Moriya Y, Steup WH et al : Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands ; a prospective study on morbidity and functional outcome. Br J Surg 85 : 92-97, 1998
- 4) Moriya Y, Sugihara T, Akasu T et al : Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. Eur J Cancer 31 : 1229-1232, 1995

*

*

*

腹会陰式直腸切断術

上原 圭介* 山本聖一郎* 藤田 伸*
赤須 孝之* 石黒 成治* 森谷 亘皓*²

はじめに

Miles による報告以来¹⁾, 腹会陰式直腸切断術 (abdominoperineal resection; APR) は, 中下部直腸癌に対する標準術式として重要な役割を果たしてきた。最近では器械吻合による超低位前方切除術や内肛門括約筋切除術などの術式の出現により, APR の適応となる症例は急速に減少してきているが, 他臓器への浸潤を認めない局所進行下部直腸癌や肛門管癌に対しては, 重要な術式である。本稿では APR の手術手技の実際について概説する。

I. 手術手技

1. 体位および腹部皮膚切開

体位は砕石位とし, 肺梗塞の予防のため下肢にメドマーを装着する。足台は可変式のものを用いると, 会陰操作時に大腿挙上が容易に行える (図 1)。肛門はあらかじめ 1-0 絹糸で二重に縫合閉鎖しておく。皮膚切開は臍を右側に避け, 恥骨直上までの下腹部正中切開で開腹する。

* Keisuke UEHARA et al. 国立がんセンター中央病院大腸外科 (〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)

*² Nobuhiro MORIYA 同手術部 部長

key words : 直腸癌, 下部直腸癌, 腹会陰式直腸切断術

2. 上方リンパ節郭清

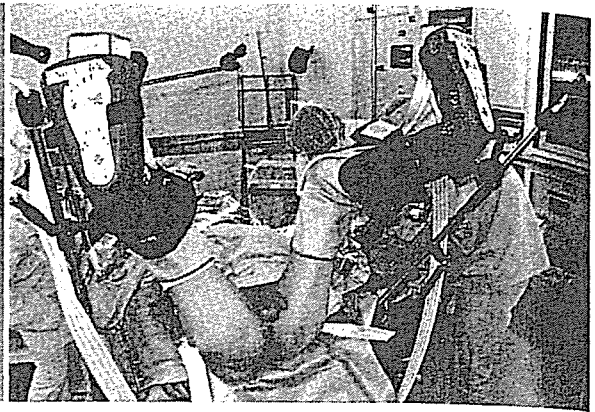
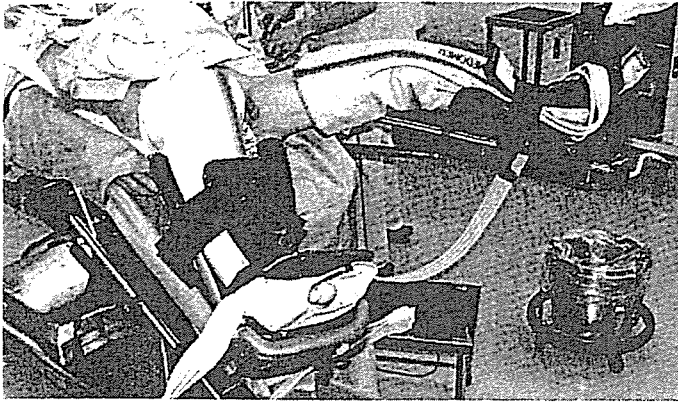
進行下部直腸癌での No. 253 の転移率はわずか 1% であり, 上方 D3 郭清は必ずしも必要ではない。リンパ節転移が明らかでない症例に対しては上方 D2 郭清でもよい。No. 252 リンパ節転移陽性症例では大動脈周囲リンパ節郭清を行う。郭清は自律神経を含めて切除するもので, 以前行っていた自律神経温存大動脈周囲リンパ節郭清は射精機能温存率が低いため, 現在に行っていない。自律神経温存術式については他稿に譲り, ここでは大動脈周囲リンパ節郭清につき解説する。

郭清の上縁は十二指腸下縁とする。S 状結腸を右側へ牽引しつつ Monk's white line を切開し, 左側結腸を Told's fusion fascia の層で後腹膜より授動する。尿管および精巣 (卵巣) 動・静脈を確認し, テーピングする。これを左側へ牽引しながら, その内側で腎筋膜前および後葉に切り込み, 腸腰筋前面の脂肪織を切除側へ付着させる。

次に S 状結腸を左側へ牽引しつつ, S 状結腸間膜右側の後腹膜を切開する。下大静脈右縁を露出し, 下大静脈前面, 大動脈・下大静脈間の郭清を行う。続いて大動脈前面を露出しつつ, 下腸間膜動脈 (IMA) 根部を二重結紮・切離したのち, 腰内臓神経を切除しながら大動脈前面を下降し, 大動脈分岐部から岬角へと至る (図 2)。

3. S 状結腸間膜および S 状結腸の切離

IMA 根部と同じレベルで併走する左結腸動脈および下腸間膜静脈を結紮・切離する。人工



a) 腹部操作時の碎石位

b) 会陰操作時の大腿挙上が容易にできる。

図 1 可変式足台



図 2 大動脈周囲リンパ節郭清後

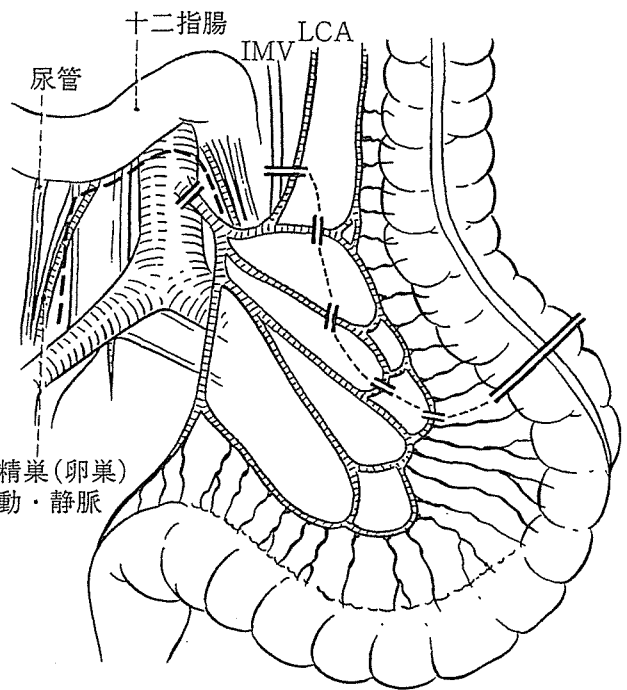


図 3 S状結腸間膜の処理

左結腸動脈 (LCA) および下腸間膜静脈 (IMV) を IMA 根部と同じ高さで切離する。S状結腸をリニアカッター®で切離する。

肛門造設のための十分な長さが残るように結腸間膜を処理し、S状結腸をリニアカッター®で切離する。断端は濡れガーゼなどで保護しておく (図3)。

4. 骨盤内操作

骨盤内での直腸剥離層は、腫瘍の進展や側方リンパ節転移の有無を考慮した神経温存の程度により決定される。神経温存の程度は、自律神経の機能と術後障害から3種類に分類できる (図4)。すなわち術後機能障害の少ない total mesorectal excision (TME) または TME + 自律神経全温存側方郭清に相当する自律神経全温存術 (Type 1)、男性では逆行性射精を伴うが勃起障害、排尿障害は回避可能な骨盤神経全温存術 (Type 2)、排尿障害、勃起障害の可能性を伴う骨盤神経部分温存術 (Type 3) の3種類

である²⁾。ここでは Type 2, Type 3 について解説する。

まず、直腸後面の剥離を先行する。仙骨前面の疎な結合織を直視下に尾骨まで電気メスで鋭的に剥離を行う。後面の剥離を十分に行ったのち、直腸前面の剥離を行う。側方の剥離は内腸骨血管を露出する層で行う。上膀胱動脈の分岐

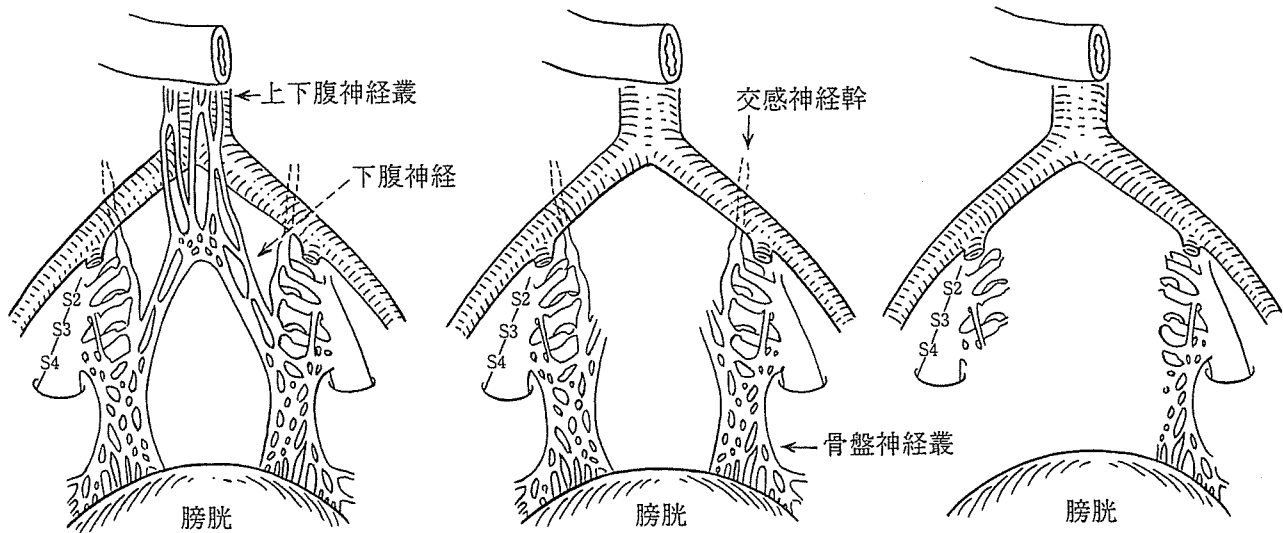


図4 自律神経温存術式の種類

Type 1: 自律神経全温存術

Type 2: 骨盤神経全温存術

Type 3: 骨盤神経部分温存術

を確認し、さらに尾側へ剥離を進めると、S2-S4の前仙骨孔から立ち上がる骨盤内臓神経を確認できる。骨盤内臓神経を追っていけば、前上方に走行して合流する骨盤神経叢を確認できる。

この段階で癌の進展度の再評価を行う。骨盤神経叢近傍まで進展の及ばない症例では、両側の骨盤神経叢を直腸側壁から剥離し、確実に温存する (Type 2)。側方リンパ節転移や骨盤神経叢およびその近傍組織への浸潤を認める症例では患側骨盤神経叢を完全温存する適応はなく、完全切除またはS3と頭側骨盤神経叢を合併切除してS4および尾側骨盤神経叢を温存するなどの部分切除が必要となる。Type 3は左右骨盤神経叢の完全温存、部分切除、完全切除の組み合わせにより複数の術式が成り立つことになる。

5. 側方リンパ節郭清

側方郭清の適応は腫瘍下縁が腹膜翻転部より肛門側に存在するDukes BまたはCの進行直腸癌としている。術前または術中所見で明らかな側方リンパ節転移を認めない場合には、会陰操作により直腸切断後、自律神経を温存した側方郭清を行う (図5)。側方リンパ節転移が明ら



図5 側方リンパ節郭清

自律神経温存の側方郭清を示す。

かな場合には郭清の徹底を図るために、同側の骨盤神経叢全または部分切除 (Type 3) や上膀胱動脈以下の内腸骨血管の合併切除を行い、転移巣を *en bloc* に摘出する。

6. 会陰操作

大腿を十分に挙上させ、会陰部を展開する。十分に消毒を行ったのち、肛門縁より3~4 cm 離した楕円形の切開を加える (図6)。背側は尾骨、側方は左右の坐骨結節、前方は男性では

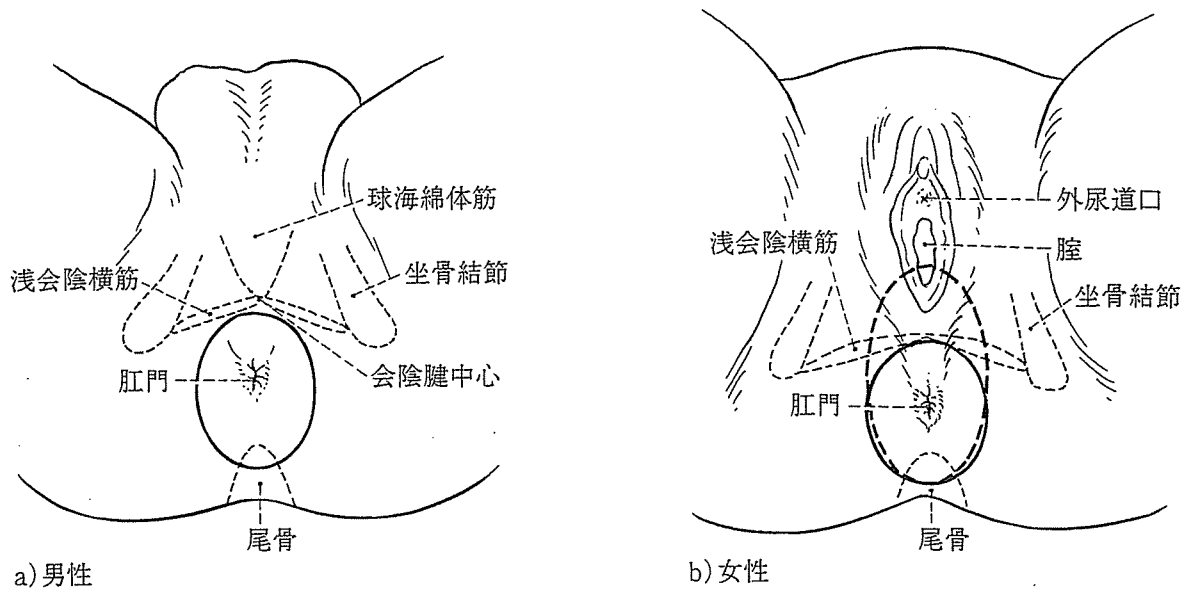


図 6 会陰の皮膚切開

肛門縁より 2~3 cm 離れた楕円形の切開を加える。背側は尾骨，側方は左右の坐骨結節，前方は男性では会陰中心，女性では膣後壁を目安とする。膣への腫瘍の浸潤を認める場合には，点線のように膣後壁を含めた切除が必要となる。

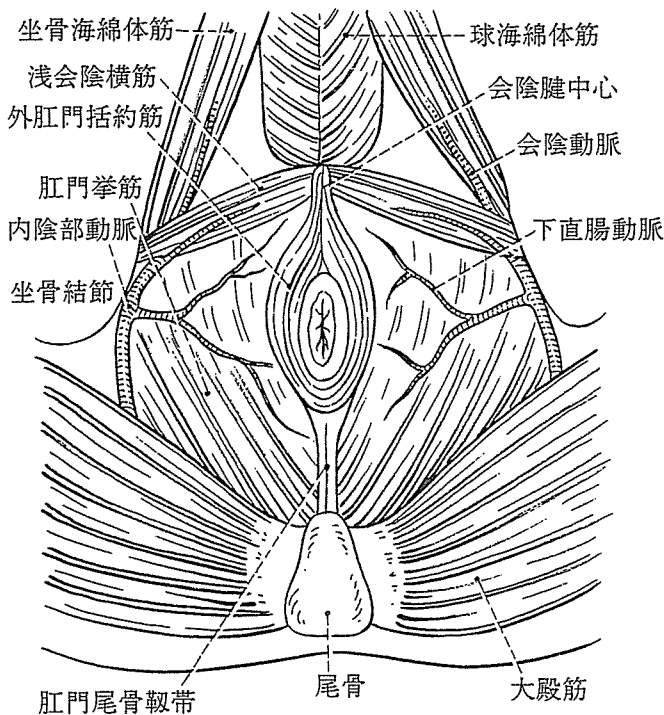


図 7 会陰の解剖 (男性)

会陰臍中心，女性では膣後壁を目安とする。会陰への腫瘍の浸潤を認める場合には，広範な皮膚切除が必要となり，欠損が大きい場合には筋皮弁などによる再建が必要なこともある。

皮下の脂肪織を十分に切除し，北条式会陰開創器で視野を展開する。図 7 に会陰の解剖を示す。尾骨前面を目安に，左右に広がる大殿筋を露出しながら奥へと剥離を進める。肛門拳筋の骨盤壁附着部を露出しつつ腹側へ剥離を進め，左右坐骨結節の内側（2時および10時方向）で内陰部動・静脈より分岐する下直腸動・静脈を同定し，根部で結紮・切離する（図 8，9）。

尾骨腹側で肛門尾骨靱帯を切離し，Wald-eyer 筋膜を切離すると直腸後腔と交通する。肛門拳筋を骨盤壁近くで切離しつつ，左右へ剥離面を広げる。肛門拳筋レベルでは直腸間膜，すなわち直腸筋層を取り巻く脂肪組織は非常に薄い。APR の適応となる下部進行直腸癌症例では，この部位での surgical margin が確実にとれているかどうか術後の局所再発の発生に大きく関与するため，肛門拳筋およびその近傍の脂肪組織を十分に切除することがきわめて重要となる。つまり，欧米の文献にある cylindrical resection を心掛けることが必要で，coning resection となってはならない（図 10）。

背側および側方の剥離が終了後，直腸を会陰側へ脱転し，腹側の剥離へ移る。剥離を腹側へ

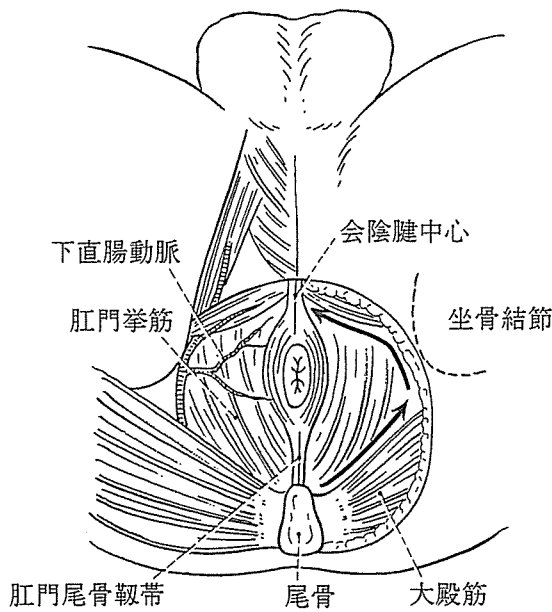


図 8 会陰の郭清範囲 (男性)
下直腸動脈を根部付近で切離。肛門拳筋はでき
るかぎり骨盤壁近傍で切離する。

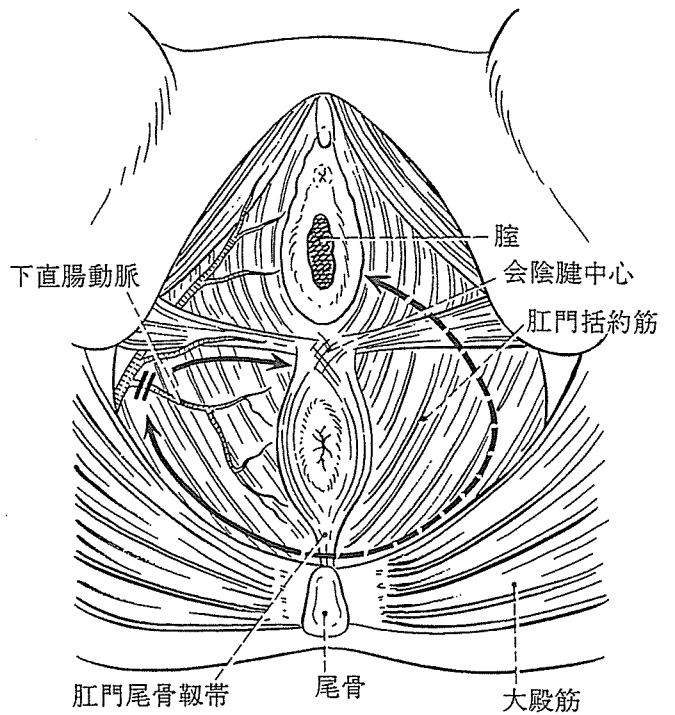


図 9 会陰の郭清範囲 (女性)
患者右側が通常の切離ライン。左側は膣後壁合併切除
を行う場合

進め、会陰腱中心を切離する。この部位は男性では尿道隔膜部、女性では膣後壁に近接するため、男性では尿道カテーテル、女性では膣指診を目安として切離を進めると損傷を回避できる。最後に男性では前立腺、女性では膣後壁との剥離を行えば直腸の切離が終了する。膣後壁に腫瘍浸潤を認める場合には合併切除が必要である (図 8)。

標本摘出後、術野全域にわたり止血を確認し、腹腔側より温生理食塩液 3,000 ml で洗浄を行う。会陰創は皮下結合織を吸収糸で、皮膚をナイロン糸で water-tight となるように二層に閉鎖する。骨盤死腔炎の防止のためには、術中汚染の防止や完全な止血が必要なことはいうまでもないが、血流の良好な大網の充填も感染防止に有用である。以前は会陰より骨盤ドレーンを挿入していたが、感染率が高く、かつ留置期間の QOL がよくないため、腹壁より骨盤底に 10 mm プリードレーンを留置し、術後は 10 mmH₂O で持続吸引を行っている。

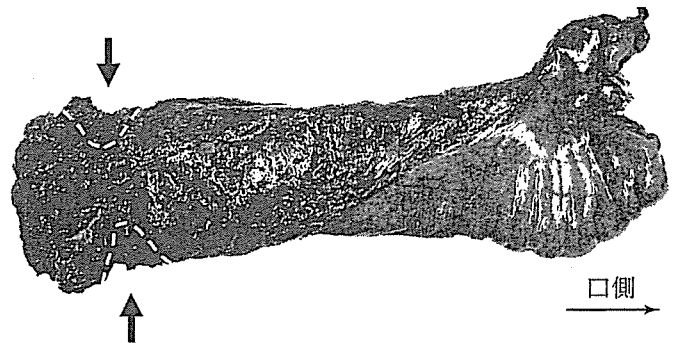


図 10 APR 切除標本
写真のような cylindrical resection を心掛けなければならない。肛門拳筋および周囲の脂肪織を十分に切除しなければ、摘出標本の肛門拳筋付着部レベルで白線のように窪み (coning) ができ、局所再発の原因となる。

7. 人工肛門造設および閉腹

人工肛門は腹膜外経路で造設する。左側の後腹膜断端より腹膜を腹膜下組織より剥離し、人工肛門予定部まで十分なトンネルを作製する。次に、術前にあらかじめ行っておいたストーマサイトマーキング部に直径 2 cm の円形の皮切

をおく。皮下の脂肪織を切開し、腹直筋前鞘に到達する。ストーマの陥没を避けるため、皮下の脂肪織は温存する。筋膜を切開し、腹直筋を鈍的に分け、後鞘を切離し、先に作製したトンネルに連続させる。S状結腸断端を屈曲や捻れないようにトンネル内から腹腔外へ誘導する。

正中創を閉鎖し、汚染防止のためノベクタン®を用いて保護したのち、結腸断端を開放する。丈の低い人工肛門は自己管理が困難となるため、1~2 cm 突出したストーマ造設を心掛ける。断端を外翻させ、細い吸収糸を用いて皮膚と縫合する。

おわりに

括約筋切除を含めた肛門温存術式の適応拡大に伴い、APR の適応症例は術後局所再発率の

高い、局所進行下部直腸癌に限られてきている。APR が直腸癌に対する基本術式であるという位置づけに変わりはなく、局所解剖を熟知し、癌の進行度に見合った過不足ない切除を常に心掛けていなければならない。

文献

- 1) Miles WE : A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. Lancet 2 : 1812-1813, 1908
- 2) Moriya Y et al : Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. Eur J Cancer 31 : 1229-1232, 1995
- 3) 赤須孝之 : 腹会陰式直腸切断術, 新癌の外科—手術手技シリーズ4 大腸癌, 国立がんセンター編, メジカルビュー, 2002

*	*	*	*	*
	*	*	*	
		*		

大腸癌の補助化学療法

赤須 孝之*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(3):307-312, March, 2006]

Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer: Takayuki Akasu (Colorectal Surgery Division, National Cancer Center Hospital)

Summary

In Western countries, efficacy of 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV) as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer has been already established. Recently, large multicenter randomized controlled trials evaluating value of new regimens such as oxaliplatin + 5-FU + LV, capecitabine, and uracil-tegafur (UFT) + LV, as compared with 5-FU + LV, have been conducted. Such trials are yielding evidence for, and are establishing new standard adjuvant chemotherapy. In Japan, we have a long history of oral prodrugs of 5-FU. We are also recently observing efficacy of oral regimen including UFT and capecitabine in each trials or meta-analysis. Accordingly, we have become to have, and to report our own evidence. Although further integration of targeted compounds including cetuximab and bevacizumab into adjuvant therapy may be promising, cost issues may also emerge. **Key words:** Adjuvant chemotherapy, Colorectal cancer, **Corresponding author:** Takayuki Akasu, Colorectal Surgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 欧米では、5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV) が大腸癌の標準補助化学療法として確立している。これを対照として、oxaliplatin + 5-FU + LV, capecitabine, uracil-tegafur (UFT) + LV などの新しい regimen を治療群とする大規模臨床試験が行われ、新しい evidence が次々と報告され、新しい標準化学療法が確立しつつある。これに対し、わが国では長く経口 FU 系抗癌剤を用いた独自の臨床試験が行われてきた。最近になり、UFT や capecitabine などの経口 FU 系抗癌剤の有用性が臨床試験やメタアナリシスで示されるようになり、日本からも独自の evidence が世界に向けて発信されるようになった。今後は cetuximab や bevacizumab などの分子標的薬を併用することにより、さらなる治療成績の向上が期待されるが、費用の問題が浮上するであろう。

はじめに

大腸癌の補助療法に関しては、欧米から次々と新しい regimen を用いた大規模臨床試験の結果が報告され、新しい evidence が次々とだされている。これは補助化学療法についても補助放射線療法についてもいえることである。日本はやや水をあけられた感がある。わが国では、長く経口抗癌剤を主体とする臨床試験が行われてきた。このため独自の補助化学療法が発達してきた。また、直腸癌を中心に欧米とは異なった外科治療体系を発展させてきた。したがって、大腸癌の補助化学療法を考える場合、欧米と日本の補助化学療法の違いのみならず、その背景にある外科治療の違いにまで目を向けなければならない。そこで本稿では、治療法の異なる結腸と直腸を分け、背景となる欧米と日本の手術の異同と、その上に築

かれる欧米と日本の補助化学療法の evidence につき述べることに努めた。最近では日本発の evidence も増えつつある。また、新しい薬剤の開発により治療成績のさらなる向上が期待されるとともに、費用などの問題点も生じはじめている。無作為化比較試験に基づくさらなる確かな evidence が必要とされるゆえんである。

I. 対象

大腸癌全国登録のデータによれば、結腸癌の5年生存率は大腸癌取扱い規約 stage (以下、規約 stage) I で 91%、stage II で 84%、stage IIIa で 76%、stage IIIb で 62%であった。また、直腸癌のそれは stage I で 89%、stage II で 76%、stage IIIa で 64%、stage IIIb で 47%であった。これらは必ずしも手術単独の治療成績とはいえないが、これらの治療成績からみる限り結腸の stage

III以上、直腸の stage II 以上は再発の比較的高危険群であり、補助療法の必要性が感じられる。

欧米で行われた TNM stage (以下、stage) II 結腸癌に対する手術単独と 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV) の比較試験のメタアナリシスの結果からは、補助化学療法の有用性は示されなかった²⁾。また、American Society of Clinical Oncology (以下、ASCO) が行ったメタアナリシスでも、stage II 結腸癌に対する補助化学療法の有用性は示されず、ASCO は補助化学療法の routine use は支持されないと結論付けた³⁾。ただし、リンパ節検索不十分、他臓器浸潤、穿孔、低分化癌などの再発高危険例では補助化学療法を考慮してもよいとされた³⁾。直腸癌に関しては、欧米では stage II 以上の治療成績が悪く、以前より stage II 以上が補助療法の対象とされている⁴⁾。

本邦の大腸癌治療ガイドライン(以下、ガイドライン)では理由は明示されていないが、補助化学療法の対象として、規約 stage III 大腸癌および stage II の再発高リスク症例があげられている⁵⁾。したがって、以下では stage III 大腸癌に対する補助化学療法について述べる。

II. Stage III 結腸癌

米国の National Cancer Institute が作成した Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery (以下、Guidelines 2000) によると、リンパ節郭清は origin of primary feeding vessel まで、腸管切除は腫瘍縁から 5 cm 以上まですることが推奨されている⁵⁾。これに対し、本邦ではリンパ節郭清は主幹動脈根部まで、腸管切除は腫瘍縁から 10 cm 以上までと推奨されている(ガイドライン)⁶⁾。これらの手術の差はわずかであり、この差が治療成績に及ぼす差はわずかであろうと推測される。したがって、効果や毒性の人間間格差がないと仮定すれば、stage III 結腸癌に関しては欧米の補助化学療法の考え方をそのまま本邦患者に当てはめやすい。

1984 年に米国で、Moertel らが手術単独 vs levamisole vs 5-FU + levamisole 補助化学療法の比較試験を開始した⁶⁾。その結果、5-FU + levamisole が手術単独に比べ生存率を有意に 33% 改善したが、levamisole 群では改善が認められなかった⁶⁾。この結果を受けて、1990 年の National Institute of Health Consensus Conference では、5-FU + levamisole が標準補助化学療法として推奨された⁷⁾。

1999 年に Wolmark ら⁷⁾が報告した National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (以下、NSABP) C-04 試験では、stage II/III 結腸癌に対する、補助化学療法 5-FU + levamisole (1 年) vs 5-FU + LV (6

か月) vs 5-FU + levamisole + LV が比較された。その結果、5-FU + LV が 5-FU + levamisole に比べ有意に無病生存期間を延長した。また、同時期に行われた Inter-group-0089 試験でも 5-FU + LV (6 か月) の有効性が示された⁸⁾。これらの結果を踏まえて、その後は 5-FU + LV の 6 か月投与が標準補助化学療法とみなされるようになった。

1990 年代末より、irinotecan や oxaliplatin が 5-FU + LV との併用で進行・再発大腸癌に有効であることが示され、補助化学療法の臨床試験にも用いられるようになった。2004 年に Saltz ら⁹⁾は stage III 結腸癌に対する irinotecan + bolus 5-FU + LV (IFL) vs bolus 5-FU + LV の比較試験 (CALGB C89803) を行ったが、IFL 群で無再発生存期間、生存期間の改善は認められず、治療関連死亡率は有意に高かった。したがって、IFL を使うべきでない旨の報告が行われた。一方、van Cutsem らは stage II/III 結腸癌に対する irinotecan + infusional 5-FU + LV vs infusional 5-FU + LV の比較試験 (PETACC 3) を行い、stage III の無再発生存期間で irinotecan 併用群が有意に良好で、毒性も少ないと報告した。したがって、irinotecan の結腸癌補助化学療法における役割は controversial である。

2004 年、André ら¹⁰⁾は stage II/III 結腸癌を対象として oxaliplatin + infusional 5-FU + LV (FOLFOX 4) vs infusional 5-FU + LV の比較試験 (MOSAIC) を行い、それぞれの 3 年無病生存率は 78% vs 73% であり、FOLFOX 4 群で有意に良好であると報告した。また、2005 年に Wolmark らは stage II/III 結腸癌を対象として oxaliplatin + bolus 5-FU + LV (FLOX) vs bolus 5-FU + LV の比較試験 (NSABP C 07) を行い、それぞれの 3 年無病生存率は 77% vs 72% であり、FLOX 群で有意に良好であると報告した。これらの試験の結果から、現時点では FOLFOX 4 または FLOX が最有力な補助化学療法である。

一方、これまで欧米ではほとんど用いられなかった経口 FU 系抗癌剤による補助化学療法が最近注目されてきた。2004 年、Wolmark ら¹¹⁾は stage II/III 結腸癌を対象として経口 uracil-tegafur (UFT) + LV vs bolus 5-FU + LV の比較試験 (NSABP C 06) を行い、5 年無病生存率、5 年生存率ともに差がなく、利便性や QOL では UFT + LV のほうが良好であるとの報告がなされた。また、2005 年に Twelves ら¹²⁾は stage III 結腸癌を対象として経口 capecitabine vs bolus 5-FU + LV の比較試験 (X-ACT) を行い、無再発生存期間および有害事象発生率で capecitabine 群が有意に良好であると報告した。したがって、これらの補助化学療法も有力な補助化学療法

である。

さらに、欧米では cetuximab や bevacizumab などの分子標的薬を併用する補助化学療法の臨床試験がすでに開始または計画されており、さらなる治療成績の向上が期待されている。

さて、わが国では注射薬よりも経口薬のほうが親しみやすいためか、以前より経口 FU 系抗癌剤を用いた臨床試験が数多くなされてきた。本稿では、中央登録・無作為化が行われた最近の三つの臨床試験^{13,14)}のみについて言及する。いずれもがん集学的治療研究財団の無作為化比較試験である(特定研究7と15)。対象はいずれも stage I から III までを含み、対照は手術単独群で、治療群ではそれぞれ経口 5-FU または capecitabine が用いられた。また、いずれも治療の初めの短期間に mitomycin C または mitomycin C+5-FU の静注または腹腔内投与が行われた。3 試験とも単独では経口抗癌剤の有用性が認められなかった。しかし、Sakamoto ら¹⁴⁾の行った 3 試験のデータを合わせたメタアナリシスでは、生存期間、無病生存期間とも経口 FU 系抗癌剤群で手術単独群に比べ有意に良好であった。この結果から、わが国では経口 FU 系抗癌剤が補助化学療法として一定の役割を担うと考えられている。さらに、現在では NSABP C 06 試験と内容は同じであるが、本邦でも経口 UFT+LV vs 5-FU+LV の無作為化比較試験(JCOG 0205)が行われており、新たな本邦の evidence となることが期待されている。

最後に、primary endpoint について少し触れたい。5年生存率(overall survival)が最も確かな endpoint であることに変わりないが、最近、3年無病生存率がそれによく相関するので、代わりに primary endpoint に用いてもよいとする報告がなされた¹⁵⁾。今後、結腸癌の補助化学療法の primary endpoint としては3年無病生存率が使われることが多くなるであろう。

III. Stage III直腸癌

欧米では、stage III直腸癌に対しては mesorectal fascia を全周に完全切除する mesorectal excision が標準手術である(Guidelines 2000)⁵⁾。これに対し本邦では、以前から mesorectal excision は base line で、さらに側方骨盤リンパ節郭清を加えるのが標準とされてきた(ガイドライン)¹⁾。腹膜翻転部以下に腫瘍下縁が存在する直腸浸潤癌の側方骨盤リンパ節転移陽性率は約 10%とされ¹⁾。これらの手術の差は局所再発率や生存率に何らかの影響を及ぼすものと推測される。したがって、stage III 直腸癌に対し日本式手術を行った場合、欧米の補助療法をそのまま当てはめるのは不適當と思われる。

直腸癌の補助療法という点、欧米では放射線療法が主

体である⁴⁾。米国 National Cancer Institute のホームページをみても、stage II/III直腸癌の標準補助療法として、術後照射+術後化学療法、および術前照射+術前化学療法+術後化学療法があげられている¹⁶⁾。最近では、オランダのグループが mesorectal excision を行う直腸癌患者に対し術前照射の有無の無作為化比較試験を行い、標準化された mesorectal excision で 8.2%に低下した2年局所再発率が放射線照射によりさらに 2.4%に低下したと報告した¹⁷⁾。したがって、欧米では mesorectal excision+補助放射線療法を標準治療とみなすのが常識となりつつある。

一方、日本では直腸癌の補助療法として経口抗癌剤を長期間投与する方法が長く用いられ、独自の発展を遂げてきた。これは日本の伝統的な内服薬重視の医療に根ざすものと思われるが、大腸癌に効果のある FU 系抗癌剤の場合、経口投与により、副作用軽減、作用時間延長、利便性などのメリットがある。

本邦で直腸癌の術後補助化学療法として用いられている代表的な薬剤としては、tegafur, UFT, capecitabine, doxifluridine などがあげられる。これらの薬剤はいずれも体内で 5-FU に変換され抗癌作用を示す。

2004年までに報告された手術単独を対照として中央登録・無作為化の方法で検討された直腸癌術後補助化学療法の比較試験は四つある^{13,14,18,19)}。そのうち三つでは UFT が用いられ、一つで capecitabine が用いられた^{13,14,18,19)}。これらのうち薬剤投与群で有意な予後改善効果の認められたのは UFT の 2 試験のみである。これらの 2 試験では UFT 群で有意に良好な無再発生存期間が得られたが、生存期間についての有意差は認められなかった^{18,19)}。

上記 4 試験のうち 3 試験^{13,18)}を含み、さらに結腸癌に対する試験の成績も含めて行われたメタアナリシスでは、薬剤投与群で有意な死亡再発リスクの低下(15%, $p<0.001$) および死亡リスクの低下(11%, $p=0.04$) が示された¹⁴⁾。したがって、これらを総合すると、FU 系抗癌剤は大腸癌の術後補助療法として再発を抑制し生存期間を延長すると考えてよい。

最後に、中間解析で経口抗癌剤の顕著な効果が示されたため、2004年の ASCO の年次総会で発表された National Surgical Adjuvant Study-Colorectal-Cancer 01 (NSASCC 01) 無作為化比較試験²⁰⁾について少し詳しく述べさせていただきたい。

先にも述べたように欧米では、手術としては mesorectal excision, 補助療法としては放射線治療が標準治療になりつつある。日本で進行直腸癌に対する最低レベルの手術とされる mesorectal excision がことさら強調さ

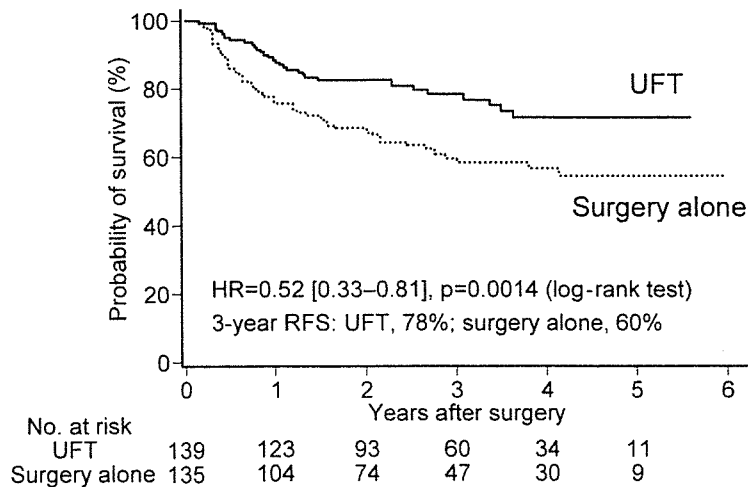


図1 NSASCC 01 無作為化比較試験の無再発生存曲線

れるわけは、それまでの欧米の手術がそれ以下のレベルであったことを物語っている。実際に通常の手術が行われた場合のstage III直腸癌の局所再発率は20~36%である。放射線照射が行われる理由もこの局所再発を抑制するためのものである。

一方、日本では mesorectal excision ± 側方骨盤リンパ節郭清が標準手術として行われてきた。この日本式標準手術が行われた場合のstage III直腸癌の局所再発率は7~15%である^{21,22)}。このように局所再発率が低いため、放射線治療の必要性はこれまで比較的言及されてこなかった。このような背景から、NSASCC 01 無作為化比較試験の目的は、治癒切除として mesorectal excision ± 側方骨盤リンパ節郭清が行われた stage III直腸癌に対する経口 UFT の再発抑制効果の検討とされた。

対象は mesorectal excision ± 側方骨盤リンパ節郭清が行われ、組織学的根治手術 (cur A) がなされた stage III の直腸癌を有し、年齢 20~75 歳、ECOG performance status 0~2、他の補助療法の行われていない症例とされた。対象は中央登録・無作為化 center で無作為に UFT 術後補助化学療法群または手術単独群に割付られた。施設間の imbalance をなくすために、Zelen の方法を用いて、腫瘍占拠部位、壁深達度、リンパ節転移程度を因子とした balancing が行われた。

UFT 群では術後 6 週で UFT 400 mg/m²/day の内服を開始し、週日 5 日投与週末 2 日休薬のサイクルを 1 年間繰り返した。有害事象の grading は JCOG 副作用判定基準に従った。手術の質を保証するために、臨床病理学的データを集積した。primary endpoint は無再発生存期間とし、secondary endpoint を生存期間とした。必要症例数は各群 156~223 例と計算された。

1996~2001 年の間に 276 例が登録され、140 例が UFT 群、136 例が手術単独群に割り付けられた。不適格

例各群 1 例ずつを除いた 274 例が解析対象となった。両群で背景因子に差はなく、年齢中央値 58 歳、男性 60%、下部直腸癌 40%、pT 3/T 4 80%、側方骨盤リンパ節郭清施行例 38%であった。grade 2 の有害事象は UFT 群の 65%、手術単独群の 39%に、grade 3 はそれぞれ 17%、4%に認められた。UFT 群での服薬 compliance は投与開始後 3 か月 93%、6 か月 88%、9 か月 83%、12 か月 80%と良好であった。

最終患者登録から 2 年後に予定された中間解析が行われた (追跡期間中央値 3 年)。3 年無再発生存率では UFT 群 (78%) が手術単独群 (60%) に比べ有意に良好であった (p=0.001) (図 1)。また、3 年生存率も UFT 群 (91%) が手術単独群 (81%) に比べ有意に良好であった (p=0.005) (図 2)。そして、局所再発率は UFT 群 6%、手術単独群 10%と両群ともに低かった。

このように UFT 群で顕著に良好な結果が得たため、効果安全性評価委員会はこの結果を 2004 年 6 月の ASCO で公表することを決定し、発表がなされた。発表の結論は、UFT を用いた術後補助化学療法は cur A、stage III の直腸癌患者の無再発生存期間および生存期間を改善する、というものであった。この成績は 2004 年 7 月の日本消化器外科学会総会でも発表され、UFT は cur A、stage III 直腸癌患者に対する本邦の標準術後補助化学療法として確立されたといえる。

今後は、現在行われている mesorectal excision + 側方骨盤リンパ節郭清 vs mesorectal excision の無作為化比較臨床試験 (JCOG 0212) に加えて、欧米で効果の証明された補助放射線治療や補助化学療法を加味した新たな比較試験の実行が望まれる。

IV. 展望と問題点

oxaliplatin に加えて cetuximab や bevacizumab な

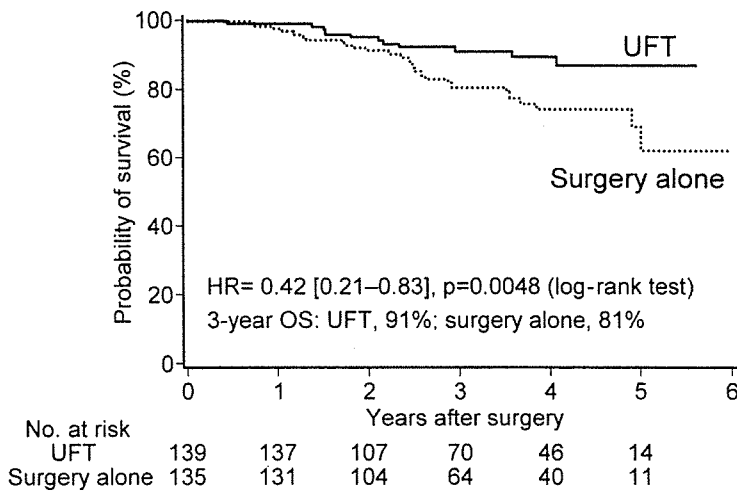


図2 NSASCC 01 無作為化比較試験の生存曲線

どの分子標的薬も補助化学療法に用いられるようになり、その効果が期待されている。しかし、決して安い薬剤ではないだけに医療費への圧迫も心配される。Saltzが2005年のASCOで発表した患者1人当たりのFOLFOXの推定費用\$40,506に、現在の為替(¥115/\$)を掛け、厚生労働省がん研究助成金報告書による1998年の推定大腸癌罹患数(89,571人)を掛け、1991~1994年の大腸癌全国登録からのstage III症例の割合を掛けると、合計¥118,790,212,745となる。これは医療費削減を求められている日本では大きな費用である。今後、薬剤費用の見直し、再発高リスク患者のより正確な選択、再発高リスク患者への選択的な治療、再発リスクによる患者のグループ分け、再発リスクに応じた費用対効果の高い治療法の選択、など何らかの方策を考えなければならない時点に来ている。

文 献

- 1) 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, 2005.
- 2) International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* **17**: 1356-1363, 1999.
- 3) Benson AB III, Schrag D, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* **22**: 3408-3419, 2004.
- 4) National Institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *J Am Med Assoc* **264**: 1444-1450, 1990.
- 5) Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* **93**: 583-596, 2001.
- 6) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* **122**: 321-326, 1995.
- 7) Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluoro-

uracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C 04. *J Clin Oncol* **17**: 3553-3559, 1999.

- 8) Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five year final report of INT-0089. *Proc ASCO* **17**(abstr): 982, 1998.
- 9) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C 89803). *J Clin Oncol* **22** (Suppl): 3500, (abstr) 2004.
- 10) André T, Boni C, Mounedji Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* **350**: 2343-2351, 2004.
- 11) Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al: A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C 06. *J Clin Oncol* **22**(Suppl): 3508, (abstr) 2004.
- 12) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* **352**: 2696-2704, 2005.
- 13) Watanabe M, Nishida O, Kunii Y, et al: Randomized controlled trial of the efficacy of adjuvant immunotherapy and adjuvant chemotherapy for colorectal cancer, using different combinations of the intracutaneous streptococcal preparation OK-432 and the oral pyrimidines 1-hexylcarbamoyl 5-fluorouracil and uracil/tegafur. *Int J Clin Oncol* **9**: 98-106, 2004.
- 14) Meta Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta Analysis Group in Cancer: Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5 year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* **22**: 484-492, 2004.
- 15) Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al: Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* **23**: 8664-8670, 2005.
- 16) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/rectal/healthprofessional>
- 17) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl*