

Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer

K. Uehara^{1,3}, Y. Nakanishi², T. Shimoda³, H. Taniguchi³, T. Akasu¹ and Y. Moriya¹

¹Division of Colorectal Surgery, ²Pathology Division and ³Clinical Laboratory Division, National Cancer Centre Hospital and Research Institute, Tokyo, Japan

Correspondence to: Dr Y. Nakanishi, Pathology Division, National Cancer Centre Research Institute, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan (e-mail: yknakani@gan2.ncc.go.jp)

Background: The aim of this study was to evaluate the clinicopathological significance of microscopic abscess formation (MAF) at the invasive front of advanced low rectal cancer.

Methods: The clinicopathological features of 226 consecutive patients with low rectal cancer, who underwent curative resection between May 1997 and December 2002, were analysed.

Results: Fifty-seven (25.2 per cent) of the 226 tumours had MAF and 169 (74.8 per cent) did not. Patients with tumours showing MAF were more likely to have extended surgery than those without MAF: 47 *versus* 31.4 per cent respectively underwent non-sphincter-preserving surgery ($P = 0.029$) and 82 *versus* 60.9 per cent underwent lateral lymph node dissection ($P = 0.003$). The incidence of lymph node metastases was lower in patients with MAF (30 *versus* 53.3 per cent; $P = 0.002$). Univariable analysis of disease-free survival revealed that depth of invasion ($P < 0.001$), lymph node status ($P < 0.001$), histological type ($P = 0.035$), lymphatic invasion ($P < 0.001$), venous invasion ($P < 0.001$), perineural invasion ($P < 0.001$), focal dedifferentiation ($P < 0.001$) and MAF ($P < 0.001$) were significant prognostic factors. Multivariable analysis showed that lymph node status ($P < 0.001$), perineural invasion ($P = 0.002$), venous invasion ($P = 0.033$) and MAF ($P = 0.012$) remained independent prognostic factors.

Conclusion: MAF may reflect indolent tumour behaviour and a more favourable outcome in patients with advanced low rectal cancer.

Paper accepted 30 October 2006

Published online 9 November 2006 in Wiley InterScience (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.5575

Introduction

In Japan, the incidence of colorectal cancer has been increasing, reflecting the trend in Western countries. Colorectal cancer has become the most common cause of cancer death in women and the fourth most common cause in men¹. Even after curative resection, there is a risk of recurrence within 5 years of initial diagnosis. In addition to the tumour node metastasis (TNM) classification², various attempts have been made to derive prognostic indicators based on conventional histopathological features³⁻⁷. Focal dedifferentiation and perineural invasion have been described as significant prognostic factors in colorectal cancer^{8,9}.

Microscopic abscess formation (MAF) due to neutrophil infiltration is one of the characteristic features of colorectal cancer. The presence of MAF and accompanying fibrosis at the invasive margin of the tumour sometimes make it

difficult to diagnose the extent of tumour invasion before surgery¹⁰⁻¹². There have been few previous reports on the clinicopathological significance of MAF in low rectal cancer¹³. The aim of this prospective study was to clarify the significance of MAF in low rectal cancer.

Patients and methods

Between May 1997 and December 2002, a series of 283 consecutive patients underwent curative surgery for rectal cancer located at or below the peritoneal reflection, at the National Cancer Centre Hospital, Tokyo. Of these, 53 patients with pT1 tumour were excluded. Four patients who had previous pelvic surgery for cancer (bladder cancer in two and rectosigmoid cancer in two) were also excluded. Consequently, 226 patients who had pathological (p)T2 or deeper tumour invasion according to the TNM

classification were eligible for this study. They comprised 151 men (66.8 per cent) and 75 women (33.2 per cent) with a mean age of 59 (range 27–91) years. In this study, the lateral pelvic lymph nodes were regarded as regional nodes according to the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma¹⁴, although lateral pelvic lymph node metastases are regarded as distant metastases in the TNM classification system².

All patients were evaluated before surgery by total colonoscopy, barium enema and computed tomography (CT). None of the patients underwent preoperative radiotherapy and/or chemotherapy. One hundred and forty-six patients had sphincter-preserving surgery, 67 had abdominoperineal resection and 13 needed total pelvic exenteration. Patients with stage II or III tumours underwent lateral lymph node dissection based on the preoperative or intraoperative findings. Lateral lymph node dissection was performed bilaterally in 107 patients and unilaterally in 43. Median follow-up was 50 (range 1–98) months.

Histopathological examination

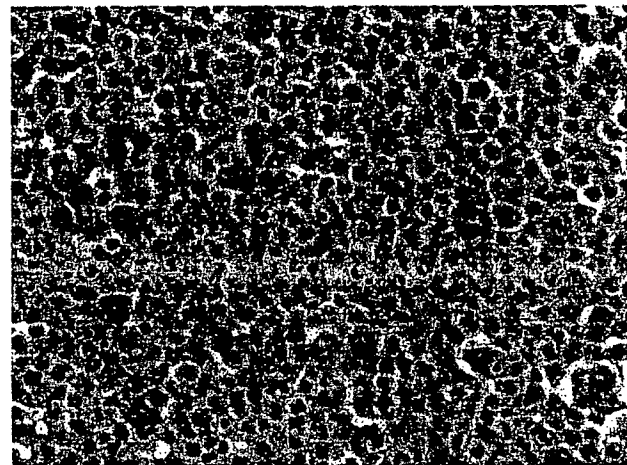
The resected tissue specimens were subjected to conventional processing. Histological sections containing the deepest site of cancer invasion were stained with haematoxylin and eosin, and were reviewed by three pathologists who had no previous knowledge of the clinical parameters and outcomes for each patient. All discrepancies were resolved by joint review. Focal dedifferentiation was defined as the presence of a polygonal (not columnar) cancer cell morphology that had a single or a solitary trabecular form with indistinct polarity and an infiltrative pattern at the invasive front⁸. MAF was judged to be present when liquefied masses formed by debris and leucocytes, mainly neutrophils, were evident at the invasive margin of the tumour in the section containing the deepest site of cancer invasion (*Fig. 1*).

Statistical analysis

Comparisons between groups were performed using the χ^2 test. Deaths from causes other than rectal cancer were treated as censored cases. Survival curves were traced using the Kaplan–Meier method and differences between curves were tested using the log rank test. The prognostic significance of selected factors to disease-free survival was evaluated using the Cox proportional hazards regression model. $P < 0.050$ was considered statistically significant. All statistical calculations were made using SPSS[®] version 11.0 computer software (SPSS, Chicago, Illinois, USA).



a MAF, $\times 20$ magnification



b MAF, $\times 400$ magnification

Fig. 1 **a** Microscopic abscess formation (MAF) was usually found at the invasive margin of the tumour (arrows). **b** MAF was formed by debris and leucocytes, mainly neutrophils (haematoxylin and eosin stain, original magnification **a** $\times 20$, **b** $\times 400$)

Results

Of the 226 tumours, 57 (25.2 per cent) had MAF and 169 (74.8 per cent) did not. MAF was usually found at the invasive margin of the tumour. The mean size of microscopic abscesses was 2.2 (range 0.4–13.0) mm. The clinical characteristics of the 226 patients in relation to MAF are shown in *Table 1*. There was no significant difference in the distance from the dentate line to tumours with or without MAF. Patients with tumours showing MAF were more likely to need extended surgery than those without; 47 *versus* 31.4 per cent respectively

Table 1 Clinical characteristics of 226 patients who had resection of rectal cancer

	Microscopic abscess formation			P
	No. of patients	No. (n = 169)	Yes (n = 57)	
Age (years)				0.193
< 60	114	81 (47.9)	33 (58)	
≥ 60	112	88 (52.1)	24 (42)	
Sex				0.978
M	151	113 (66.9)	38 (67)	
F	75	56 (33.1)	19 (33)	
Level of CEA (ng/ml)				0.388
< 5	157	120 (71.0)	37 (65)	
≥ 5	69	49 (29.0)	20 (35)	
Tumour distance from DL (cm)				0.068
< 3	141	100 (59.2)	41 (72)	
≥ 3	85	69 (40.8)	16 (28)	
Surgical procedure				0.029
SPS	146	116 (68.6)	30 (53)	
Non-SPS	80	53 (31.4)	27 (47)	
Lateral lymph node dissection				0.003
No	76	66 (39.1)	10 (18)	
Yes	150	103 (60.9)	47 (82)	
TNM classification				0.002†
Stage I	59	43 (25.4)	16 (28)	
Stage II	60	36 (21.3)	24 (42)	
Stage III	107	90 (53.3)	17 (30)	

Values in parentheses are percentages. CEA, carcinoembryonic antigen; DL, dentate line; SPS, sphincter-preserving surgery; TNM, tumour node metastasis. * χ^2 test; †stage I and II versus stage III.

underwent non-sphincter-preserving surgery ($P = 0.029$) and 82 versus 60.9 per cent had lateral lymph node dissection ($P = 0.003$). However, the proportion of stage

III tumours in the MAF group was lower than that in the non-MAF group (30 versus 53.3 per cent; $P = 0.002$).

There were few histological differences in the 226 tumours in relation to MAF (Table 2). Five patients had a pT4 tumour, but only one of these had MAF. MAF rates were lower in tumours with lymph node metastases, focal dedifferentiation and

Table 2 Histological characteristics of 226 rectal tumours in relation to microscopic abscess formation

	Microscopic abscess formation			P
	No. of tumours	No. (n = 169)	Yes (n = 57)	
Depth of invasion (pT)				0.549
pT2	86	66 (39.1)	20 (35)	
pT3 or pT4	140	103 (60.9)	37 (65)	
Lymph node status (pN)				0.002
Negative	119	79 (46.7)	40 (70)	
Positive	107	90 (53.3)	17 (30)	
Histological type				0.796
Well differentiated	84	62 (36.7)	22 (39)	
Non-well differentiated	142	107 (63.3)	35 (61)	
Lymphatic invasion				0.013
No	135	93 (55.0)	42 (74)	
Yes	91	76 (45.0)	15 (26)	
Venous invasion				0.146
No	120	85 (50.3)	35 (61)	
Yes	106	84 (49.7)	22 (39)	
Perineural invasion				0.184
No	185	135 (79.9)	50 (88)	
Yes	41	34 (20.1)	7 (12)	
Focal dedifferentiation				0.003
No	150	103 (60.9)	47 (82)	
Yes	76	66 (39.1)	10 (18)	

Values in parentheses are percentages. * χ^2 test.

Table 3 Univariable and multivariable analysis of disease-free survival using the Cox proportional hazards regression model in 226 patients with rectal cancer

	Univariable analysis	Multivariable analysis
	P	Odds ratio (95% CI) P
Surgical procedure (SPS versus non-SPS)	0.232	0.157
Lateral lymph node dissection (no versus yes)	0.429	0.736
Depth of invasion (pT2 versus pT3/4)	< 0.001	0.371
Lymph node status (pN0 versus pN1/2)	< 0.001	4.84 (2.27, 10.31) < 0.001
Histological type (well versus non-well differentiated)	0.035	0.779
Lymphatic invasion (no versus yes)	< 0.001	0.288
Venous invasion (no versus yes)	< 0.001	1.84 (1.05, 3.21) 0.033
Perineural invasion (no versus yes)	< 0.001	2.35 (1.36, 4.07) 0.002
Focal dedifferentiation (no versus yes)	< 0.001	1.64 (0.98, 2.75) 0.058
Microscopic abscess formation (yes versus no)	< 0.001	4.48 (1.38, 10.47) 0.012

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. SPS, sphincter-preserving surgery * χ^2 test; †Cox regression.

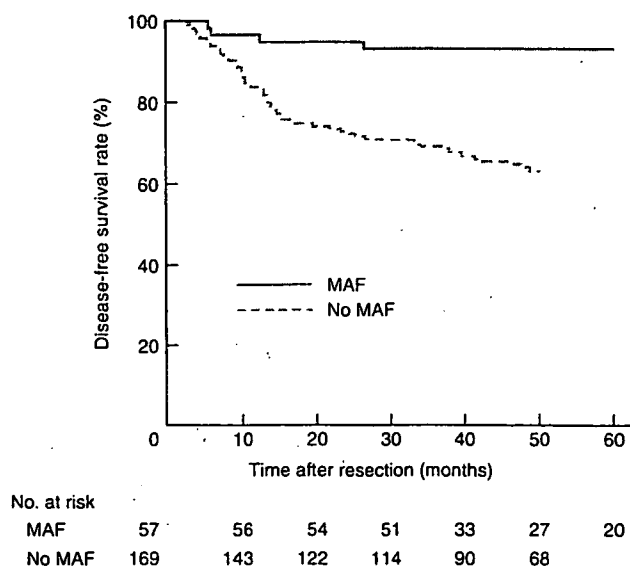


Fig. 2 Disease-free survival curves in relation to microscopic abscess formation (MAF). $P < 0.001$ (log rank test)

lymphatic invasion ($P = 0.002$, $P = 0.003$ and $P = 0.013$ respectively).

The 3- and 5-year disease-free survival rates were both 95 per cent for patients with MAF, and 68.8 and 62.6 per cent respectively for patients without MAF (Fig. 2). Patients with tumours showing MAF had significantly better disease-free survival ($P < 0.001$). Univariable analysis showed that depth of invasion ($P < 0.001$), lymph node status ($P < 0.001$), histological type ($P = 0.035$), lymphatic invasion ($P < 0.001$), venous invasion ($P < 0.001$), perineural invasion ($P < 0.001$), focal dedifferentiation ($P < 0.001$) and MAF ($P < 0.001$) were significant prognostic indicators of disease-free survival. In multivariable analysis lymph node status ($P < 0.001$), perineural invasion ($P = 0.002$), venous invasion ($P = 0.033$) and MAF ($P = 0.012$) remained independent prognostic factors (Table 3).

Discussion

Microscopic abscesses formed by neutrophil infiltration at the invasive margin are one of the interesting features of colorectal cancer. Although it has not been clear why a local inflammatory response is common, it is conceivable that various amounts of bacteria in the colorectal lumen could be the cause. Despite its unique nature, there have been few previous reports about the clinicopathological significance of MAF in colorectal cancer¹³. In the present study patients with pT2 or deeper tumour invasion were selected, and MAF was found to be one of the independent factors

indicative of a favourable outcome after curative resection for low rectal cancer. Because the operative methods in this series included various types of surgical procedure and lymph node dissection, multivariable analysis including these operative methods was used to confirm that MAF was an independent prognostic factor. In fact, lymph node metastases were found more often in patients without tumours showing MAF than in those with. The presence of MAF is easily judged by conventional haematoxylin and eosin staining, and does not require special staining such as in immunohistochemistry. MAF could be evaluated as a prognostic indicator in each patient with colorectal cancer.

The ability to invade and metastasize is dependent on both the intrinsic characteristics of the tumour cells and the environment surrounding a tumour¹⁵. There have been many reports about prognostic indicators that are based on tumour morphology, such as neurovascular invasion and tumour budding³⁻⁹. However, there are few data on prognostic indicators related to the stroma surrounding a tumour. Inflammation is one of the factors associated with the peritumoral environment, although the functional relationship between inflammation and cancer is complex and controversial¹⁶. In previous studies, infiltration by leucocytes at the margin between the tumour and non-cancerous tissue has been associated with a favourable prognosis in gastric and colorectal cancer¹⁷⁻²⁰. It is suggested that polymorphonuclear neutrophils play a key role in cytokine-induced tumour rejection, often in cooperation with T lymphocytes^{21,22}. High levels of neutrophil and/or monocyte infiltration can be associated with cytotoxicity, angiostasis and tumour regression¹⁵. The present study demonstrated a significant association between MAF and possible prognostic factors including lymph node status, lymphatic invasion and focal dedifferentiation. Moreover, irrespective of the operative method, MAF was a useful indicator of a favourable prognosis after curative surgery. Thus, MAF at the invasive margin of a tumour could represent a defensive immunoinflammatory mechanism.

In contrast, it is well known that chronic inflammation can have powerful effects on tumour development^{15,20,23}. The strongest association between chronic inflammation and malignancy is found in inflammatory bowel disease. There are reports that a preoperative systemic inflammatory response, evidenced by raised C-reactive protein levels or an increased neutrophil-to-lymphocyte ratio, predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer^{24,25}.

Although the clinical relevance of MAF is minimal, its presence can sometimes make it difficult to assess the extent of tumour invasion both before and during surgery¹⁰⁻¹². Surrounding fibrosis can be difficult to distinguish from

tumour invasion on CT or magnetic resonance imaging, and the depth of invasion may be overestimated. The degree of tumour invasion is a critical factor in determining whether sphincter-saving surgery is feasible, and in the present study patients whose tumours showed MAF underwent more extended surgery, although they actually had less invasive tumours than those without MAF.

Acknowledgements

The authors thank Dr Seiichiro Yamamoto and Dr Shin Fujita for their help in the preparation of this manuscript.

References

- 1 Editorial Board of Cancer Statistics in Japan. *Cancer Statistics in Japan 2005*. Foundation for Promotion of Cancer Research: Tokyo, 2005.
- 2 Sobin LH, Wittekind C (eds) *International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours* (6th edn). Wiley-Liss: New York, 2002.
- 3 Ueno H, Hase K, Mochizuki H. Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2001; **88**: 994–1000.
- 4 Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *Am J Surg* 1993; **165**: 233–237.
- 5 Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Sorensen F, Bone J *et al.* Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br J Cancer* 1992; **65**: 102–107.
- 6 Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; **34**: 798–804.
- 7 Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor 'budding' in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; **36**: 627–635.
- 8 Ono M, Sakamoto M, Ino Y, Moriya Y, Sugihara K, Muto T *et al.* Cancer cell morphology at the invasive front and expression of cell adhesion-related carbohydrate in the primary lesion of patients with colorectal carcinoma with liver metastasis. *Cancer* 1996; **78**: 1179–1186.
- 9 Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003; **84**: 127–131.
- 10 Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, Liu MC, Jian JJ, Chen CM *et al.* Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 2005; **48**: 23–28.
- 11 Akasu T, Iinuma G, Fujita T, Muramatsu Y, Tateishi U, Miyakawa K *et al.* Thin-section MRI with a phased-array coil for preoperative evaluation of pelvic anatomy and tumor extent in patients with rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; **184**: 531–538.
- 12 Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. Aggressive surgical treatment for patients with T4 rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; **5**: 427–431.
- 13 Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1989; **42**: 162–166.
- 14 Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Japanese Classification of Colorectal Carcinoma* (1st edn). Kanehara: Tokyo, 1997.
- 15 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; **420**: 860–867.
- 16 McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; **90**: 215–219.
- 17 Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma: its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 1976; **38**: 232–243.
- 18 Ostberg JR, Ertel BR, Lanphere JA. An important role for granulocytes in the thermal regulation of colon tumor growth. *Immunol Invest* 2005; **34**: 259–272.
- 19 Caruso RA, Bellocco R, Pagano M, Bertoli G, Rigoli L, Inferrera C. Prognostic value of intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in northern Italy. *Mod Pathol* 2002; **15**: 831–837.
- 20 Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VM. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol* 1997; **182**: 318–324.
- 21 Di Carlo E, Forni G, Lollini P, Colombo MP, Modesti A, Musiani P. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions. *Blood* 2001; **97**: 339–345.
- 22 Musiani P, Allione A, Modica A, Lollini PL, Giovarelli M, Cavallo F *et al.* Role of neutrophils and lymphocytes in inhibition of a mouse mammary adenocarcinoma engineered to release IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IFN- α , IFN- γ , and TNF- α . *Lab Invest* 1996; **74**: 146–157.
- 23 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; **357**: 539–545.
- 24 Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; **91**: 181–184.
- 25 Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; **23**: 263–266.

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)。

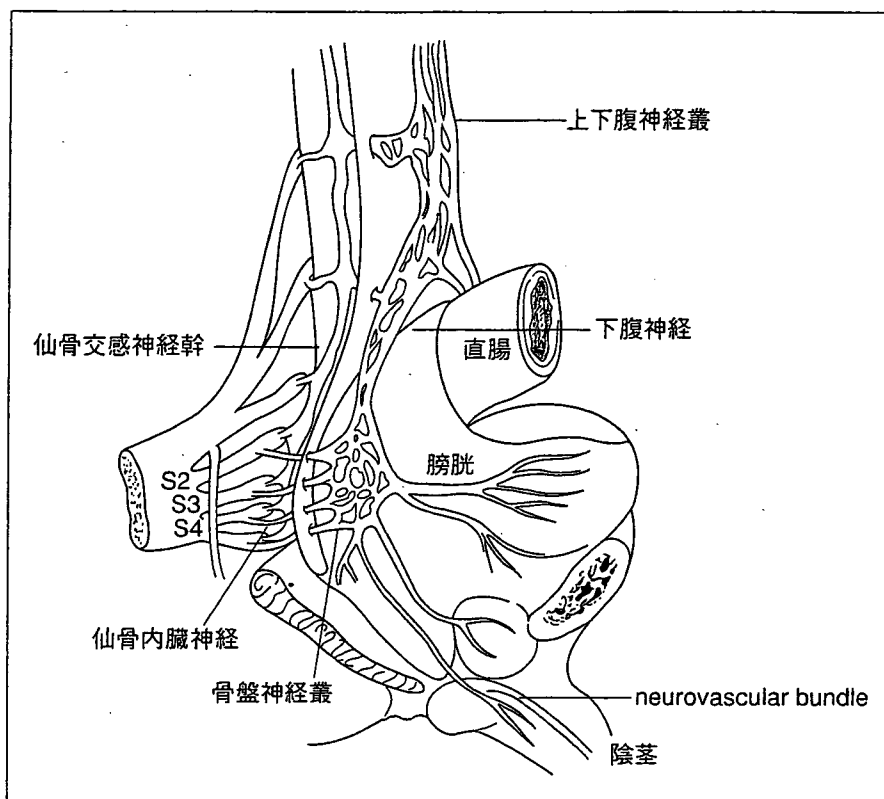


図1. 自律神経の局所解剖(文献2より改変して引用)

tric nerve)に分かれ、直腸枝を分岐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。

自律神経温存術式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剝離を行う術式で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剝離層を保つことが必要となる。

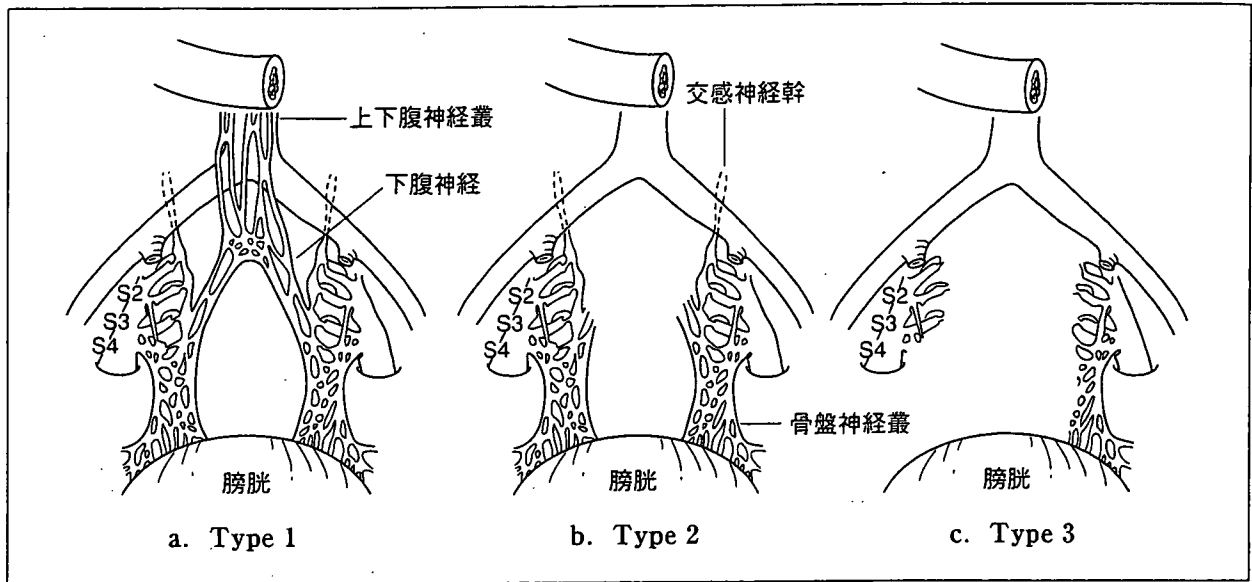


図2. 自律神経温存術式の種類(文献4より改変して引用)

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 宜皓*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

体位は碎石位とし, 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, 会陰操作時に大腿拳上が容易に行える (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

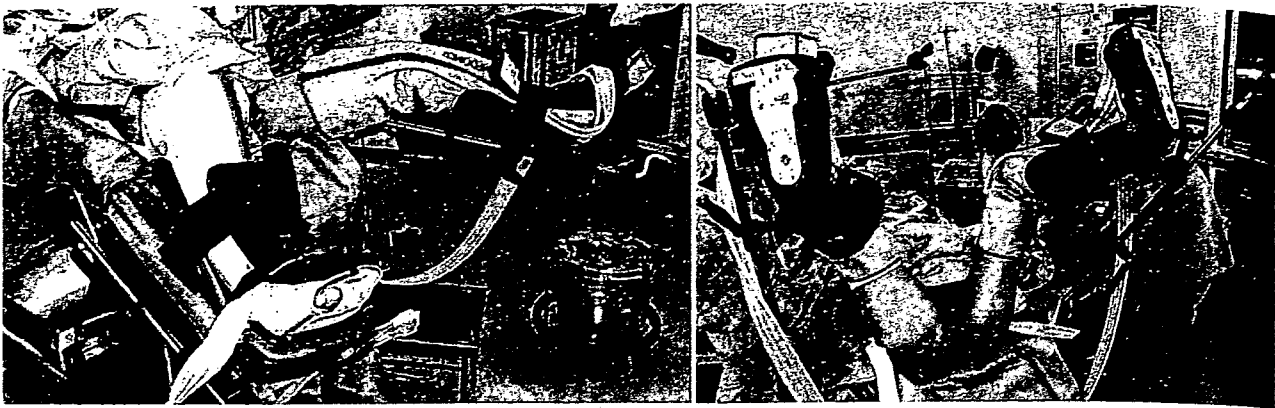
進行下部直腸癌での No. 253 の転移率はわずか 1% であり, 上方 D3 郭清は必ずしも必要ではない。リンパ節転移が明らかでない症例に対しては上方 D2 郭清でもよい。No. 252 リンパ節転移陽性症例では大動脈周囲リンパ節郭清を行う。郭清は自律神経を含めて切除するもので, 以前行っていた自律神経温存大動脈周囲リンパ節郭清は射精機能温存率が低いため, 現在は行っていない。自律神経温存術式については他稿に譲り, ここでは大動脈周囲リンパ節郭清につき解説する。

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

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

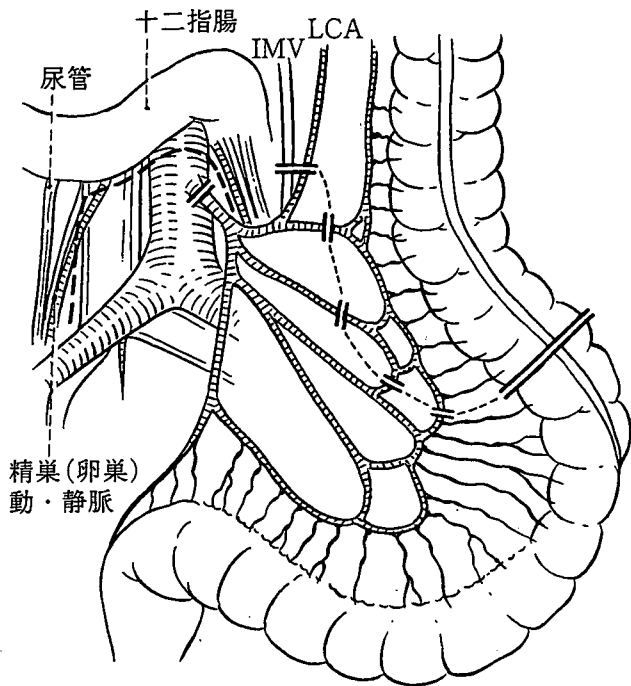


図 3 S状結腸間膜の処理

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。

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

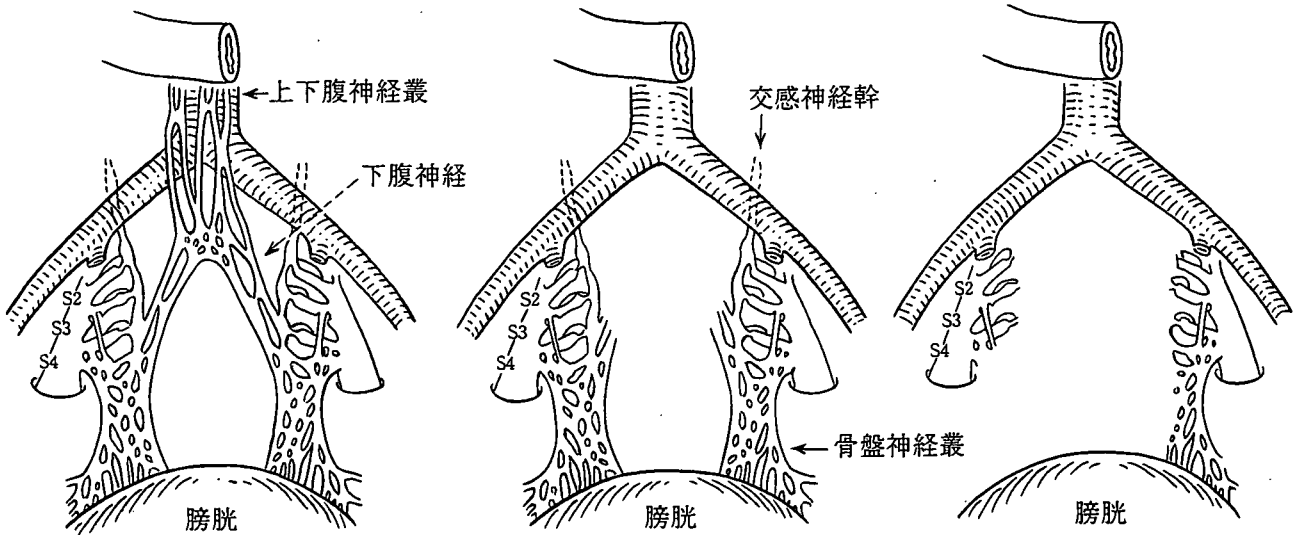


図4 自律神経温存術式の分類

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か

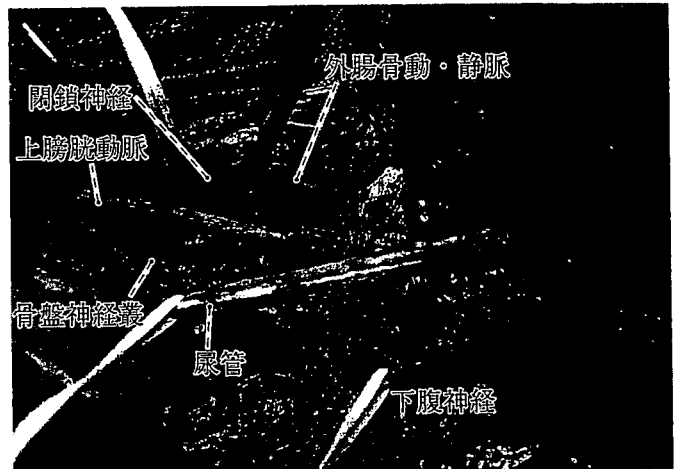


図5 側方リンパ節郭清

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 離れ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

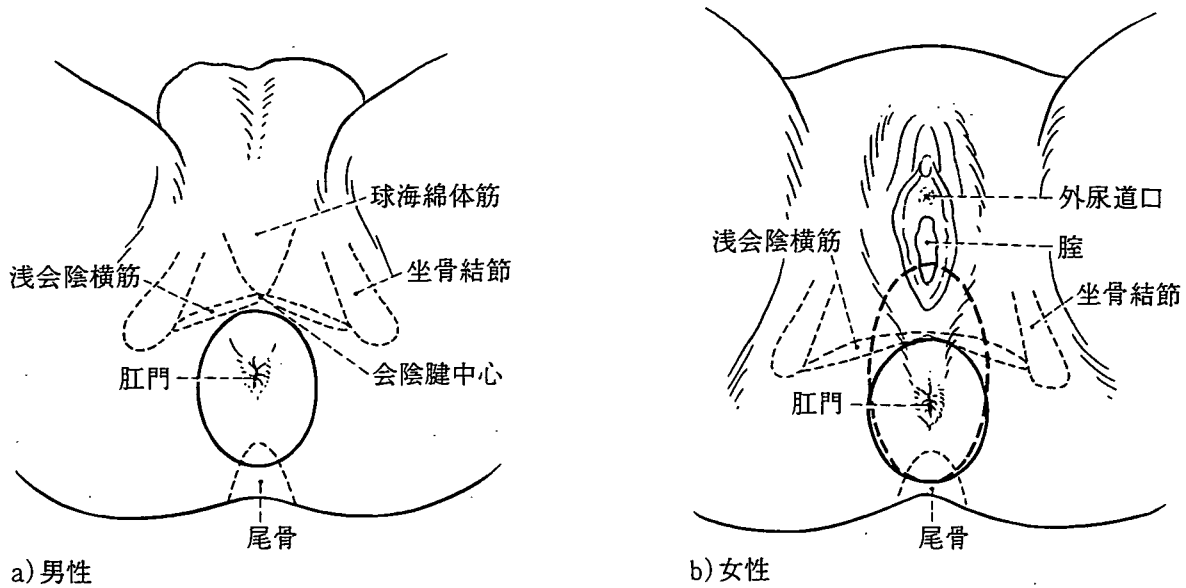


図 6 会陰の皮膚切開

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、女性では腔後壁を目安とする。腔への腫瘍の浸潤を認める場合には、点線のように腔後壁を含めた切除が必要となる。

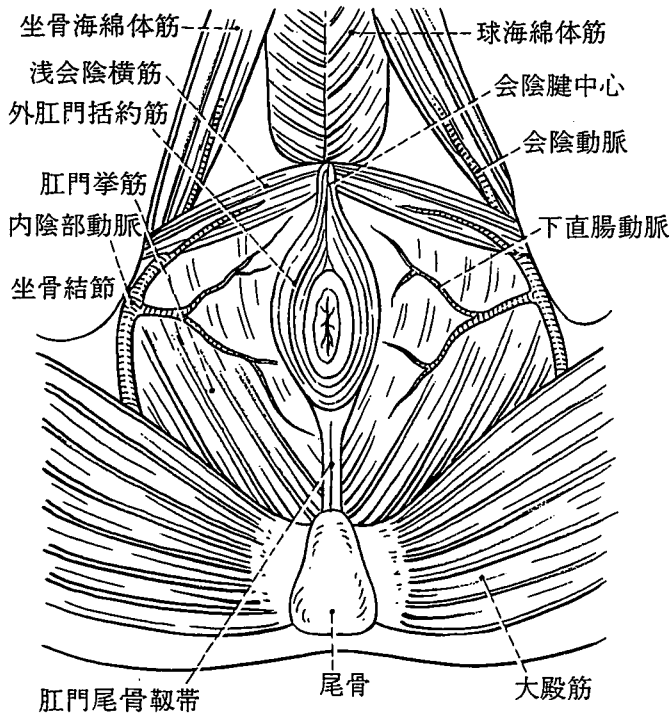


図 7 会陰の解剖 (男性)

会陰腱中心、女性では腔後壁を目安とする。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。肛門挙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。肛門挙筋を骨盤壁近くで切離しつつ、左右へ剥離面を広げる。肛門挙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、肛門挙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 となつてはならない(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

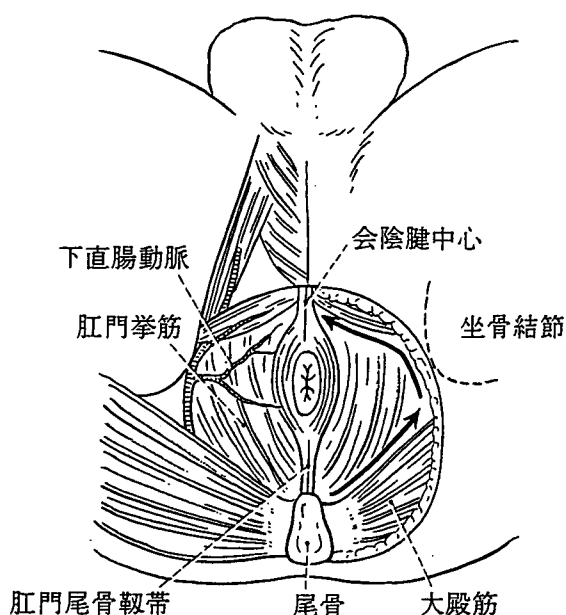


図 8 会陰の郭清範囲 (男性)

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。

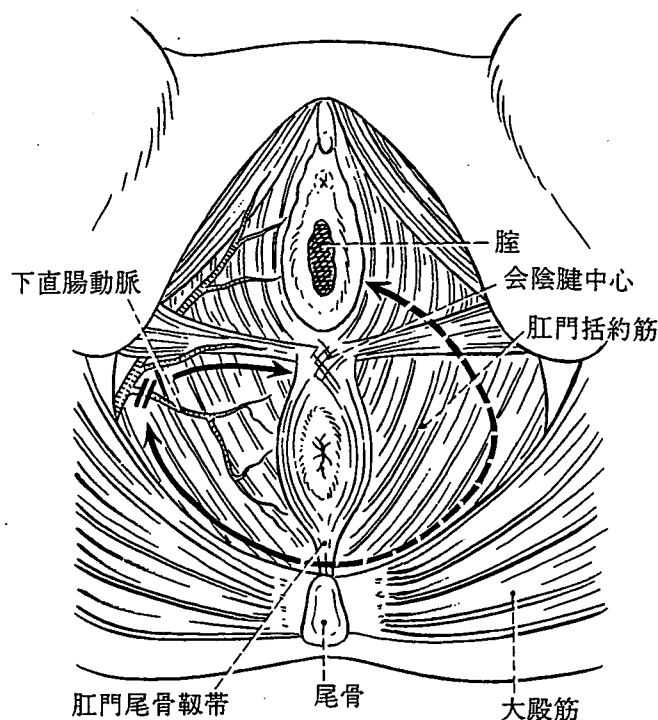


図 9 会陰の郭清範囲 (女性)

患者右側が通常の切離ライン。左側は腔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、女性では腔後壁に近接するため、男性では尿道カテーテル、女性では腔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、女性では腔後壁との剥離を行えば直腸の切離が終了する。腔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

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進展させてきた。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⁶⁾。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)⁷⁾。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、効果や毒性の人種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⁸⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。

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 Intergroup-0089 試験でも 5-FU + LV (6 か月) の有効性が示された¹⁰⁾。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¹¹⁾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 であることには変わりないが、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)¹¹。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¹¹、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当と思われる。

直腸癌の補助療法というと、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療法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

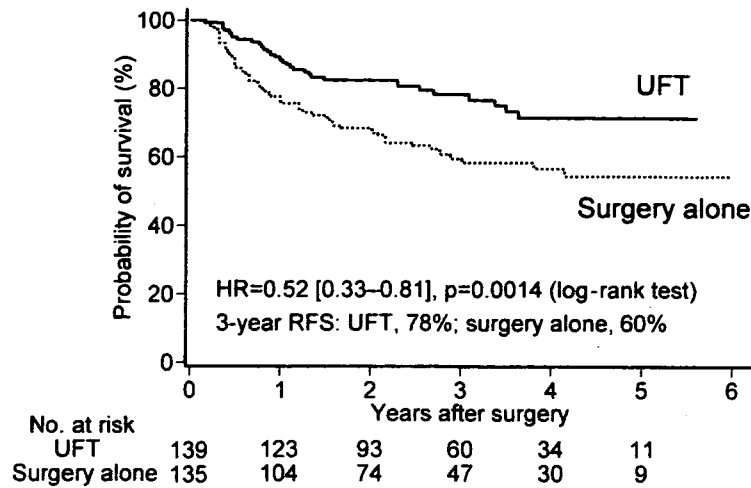


図1 NSASCC 01 無作為化比較試験の無再発生存曲線

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