

腫瘍に対する外科治療の合併症はきわめて高く、治癒切除目的で手術しても非治癒切除となるものや、切除後すぐに遠隔転移や局所再々発するものもあり、手術の侵襲に見合った治療効果が得られない症例も少なくない。治療成績のさらなる向上を期待するためには、その効果と問題点を冷静に評価する必要がある。

本項では直腸癌局所再発に対する治療の現状を、自験例の検討も加えて外科治療を中心に概説する。

I. 局所再発手術の特徴

1. 手術時間・出血量

直腸癌局所再発に対する手術では、手術時間が非常に長く、また大量の出血によって同種血輸血を要することが多いと一般的には認識されている。しかし、これまでのまとまった報告(50例以上の集計)のなかで、詳細な手術時間、出血量が記されているものは意外と少ない(表I-4-5)。

当院の直腸癌局所再発手術101例(1981~2006年)の手術成績を検討した。平均手術時間は全手術症例(n=101)で509分、骨盤全摘例(n=48)で628分、仙骨合併切除例(n=31)で641分(図I-4-3)、また平均出血量は全手術症例で4,005ml、骨盤全摘例5,986ml、仙骨合併切除例7,529ml(図I-4-4)と拡大手術になるにつれて大量出血を余儀なくされ、やはり腹部手術としては異例ともいえる手術時間の長さ、出血量であった。仙骨前面には正中仙骨静脈、外側仙骨静脈が走る。また、仙骨の両側では必ず内腸骨静脈が存在するが、瘢痕に埋もれているためにこれら静脈の走行は不明瞭である。とくに梨状筋を越えるあたりで内腸骨静脈を損傷しやすい¹⁸⁾。骨盤内静脈は碎石位では身体の内側でもっとも低い位置となるため静脈圧が高く、血流量は豊富であるために、深い層に切り込んだり、剝離面の最深部で出血すると、瞬時にして術野が血の海と化す。仙骨合併切除の場合には腹腔内操作側と経仙骨操作側との切

離ラインがずれると大量出血の原因となる。

2. 合併症・手術関連死

局所再発切除後の合併症頻度は24~100%と幅広い(表I-4-5)。これは手術術式の違いに起因していると思われるが、局所再発に対して治癒切除を目指した場合には、その多くは仙骨や骨盤側壁、周囲臓器の合併切除が必要となるはずである。Moriyaら¹⁹⁾は局所再発の約30%の症例で仙骨合併切除が必要と報告している。われわれの経験でもまったく同じ結果(30%)であり、骨盤全摘、仙骨切除を多く含んだ報告例だけに限定してみれば術後合併症の頻度は非常に高率である^{19),22),28)}。

同様に手術関連死亡率も拡大手術例では3.0~8.0%^{19),22),23)}と、通常の腹部手術に比して著しく高い。自験例(101例)では手術後合併症は82例(81.2%)に認められ、もっとも多いのが骨盤死腔炎(37.6%)、次に瘻孔形成(23.8%)であった。手術関連死亡は5例(5%)に認められ、うち4例は骨盤内膿瘍による敗血症が原因であった(表I-4-5,表I-4-6)。このように局所再発手術後は、感染の頻度が非常に高く、かつしばしば重症化する。難治化して骨盤死腔炎に至れば、会陰や臀部に穿破して瘻孔を形成する確率が高まる。

II. 外科治療の予後

局所再発に対する外科治療は、危険で合併症が非常に多い手術であることが確認されたが、そのような治療に耐えることができ、無事に快復すればその後の予後は比較的良好である。Waneboら¹⁶⁾が1981年に局所再発手術としての仙骨合併切除を報告して以来、外科的拡大手術による長期生存の報告や遠隔成績の報告がみられるようになってきた。最近では全切除例の5年生存率18~40%、治癒切除例に限れば5年生存率18~63%と報告されている(表I-4-5)。当院の成績は全切除例(n=101)の5年生存率が32%(表I-4-5,図I-4-5)、治癒切除例(n=

表 1-4-5 直腸癌局所再発に対する手術報告例 (50 例以上の集計)

報告者	報告年	症例数	手術施行年	平均手術時間	平均出血量	R0	R1	R2	骨盤全摘	仙骨切除	外照射	IORT	合併症率 (%)	術関連死亡率 (%)	全手術症例の 5 年生存率 (%)	治療切除例の 5 年生存率 (%)
Maetani ²⁰⁾	1998	59	1978~1996	—	—	—	—	—	39	43	26	—	—	—	25	—
Salo ²¹⁾	1999	131	1986~1995	—	—	71	13	19	18	3	—	52	24	0.8	31	35
Wanebo ²²⁾	1999	53	1975~1998	18.5~ 23.2 時間	7,900~ 11,700 ml	—	—	—	27	53	—	—	100	8	—	31
Yamada ²³⁾	2001	60	1983~1999	—	—	60	—	—	30	23	—	—	—	3	—	18
Garcia-Aguilar ²⁴⁾	2001	64	1987~1998	—	—	42	~9~	—	9	0	—	—	25	0	22	35
Shoup ²⁵⁾	2002	100	1990~2000	—	—	64	30	6	21	0	37	100	—	—	33	51
Hahnloser ²⁶⁾	2003	394	1981~1996	—	—	138	27	139	—	—	—	131	26	0.3	25	37
Moriya ¹⁹⁾	2004	57	1983~2001	682~ 769 分	2,500~ 4,229 ml	48	9	0	57	57	23	3	58	3.5	35	42
Boyle ²⁷⁾	2005	64	1997~2004	—	—	21	24	16	2	0	—	—	40	1.6	—	—
Wells ²⁸⁾	2006	52	1997~2005	11.5 時間	2,500 ml	41	10	0	25	28	—	—	42	0	18	22
Bedrosian ²⁹⁾	2006	85	1988~1998	—	—	65	20	0	—	—	23	—	—	—	36	50
Palmer ³⁰⁾	2007	57	1995~2005	—	—	25	~32~	—	3	0	20	11	68.4	5.3	—	57
Henry ³¹⁾	2007	90	1988~2003	—	—	68	~12~	—	37	0	56	32	53	4.4	40	63
Asoglu ³²⁾	2007	50	1998~2005	—	—	24	12	14	3	0	0	0	24	0	—	38
Heriot ³³⁾	2008	160	1990~2007	—	—	98	40	14	—	15	27	12	26.9	0.6	36.6	50
自験例	2008	101	1981~2006	509 分	4,005 ml	62	19	19	48	31	43	18	81.2	5	32	43.3

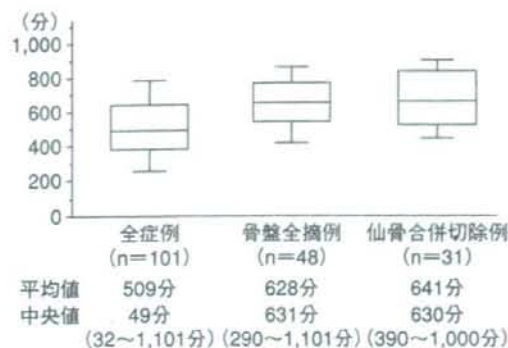


図 I-4-3 手術時間 (分)

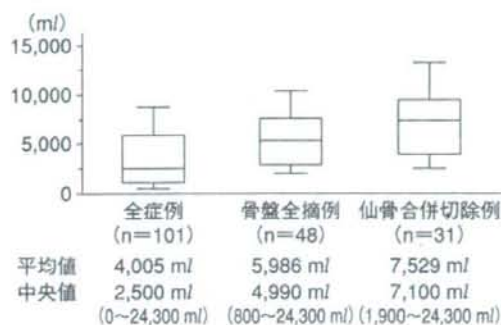


図 I-4-4 出血量 (ml)

表 I-4-6 局所再発切除後の手術関連死+術後合併症

	n=101	%
手術関連死	5	5.0
術後合併症	82	81.2
骨盤死腔炎	38	37.6
瘻孔	24	23.8
排尿障害	22	21.8
イレウス	21	20.8
回腸導管縫合不全	10	9.9
創感染	8	7.9
腸管縫合不全	3	3.0
DIC, ショック	2	2.0

62) の5年生存率が43.3% (表 I-4-5) で、過去のまとまった報告と比べて遜色のないものであった。局所再発に対する外科治療は、肝再発、肺再発に対するそれとほとんど同程度に効果が

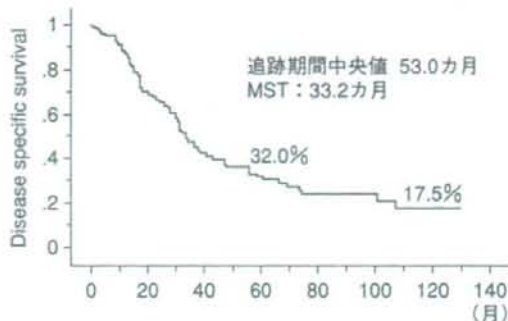


図 I-4-5 局所再発切除後の disease specific survival (n=101)

あると考えられる。

III. 予後因子

Mayo Clinic からのもっとも大規模 (n=304) な報告では、外科治療後の癌遺残度 (R) がもっとも重要な予後因子であり、R0 例 (n=138) の5年生存率が37%であるのに対して、R1 例 (n=27, 5年生存率22%), R2 例 (n=139, 5年生存率14%) になるにつれ予後は不良であった²⁶⁾。ほかにも、R0 がもっとも重要な予後因子であるとする報告は多い²⁵⁾。

われわれの成績では単変量解析で局所再発切除術の予後に関連する因子は、原発巣因子では組織型、リンパ節転移度、リンパ節転移個数、ly, v、再発巣因子では組織型、R、骨盤進展形式、術前 CEA 値、術前 CA19-9 値、骨盤外病変の有無、水腎症 (尿管拡張) の有無であったが、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では再発術前 CEA 値と R のみが独立した因子として残った (表 I-4-7)。実際に、R0 例 (n=62), R1 例 (n=19), R2 例 (n=19) になるにつれて5年生存率はそれぞれ43.3%, 19.5%, 10.5%へと低下し (図 I-4-6)、Mayo Clinic の成績と非常に類似した結果であった。術前 CEA 値³⁴⁾と R^{25), 26)}のほかには、年齢²⁴⁾、性別³⁴⁾、原発巣術式の違い^{24), 34)}、原発巣手術施行が自施設か他施設か³⁴⁾、痛みの有無²⁶⁾、再発巣の固定 (fixation) 部位数²⁶⁾などが予後因子として報告

表 I-4-7 直腸癌局所再発における切除後の
予後規定因子・多変量解析 (Cox
model)

因子	p	ハザード比
術前 CEA	0.012	1.02
R	0.018	
R0		1.00
R1		3.13
R2		4.63

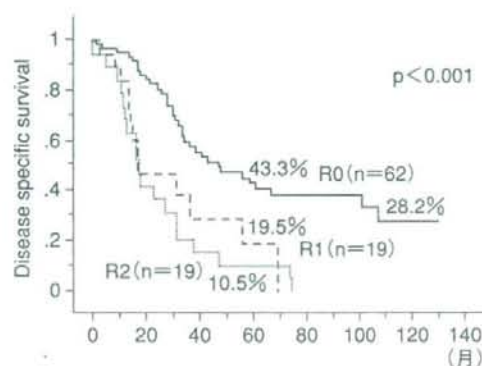


図 I-4-6 局所再発切除後の癌遺残度別に
みた disease specific survival

されているが、結局のところこれらの因子は外科的完全切除の難度を反映しているだけと考えられる³⁵⁾。

外科的切除により R0 を得ることが唯一、根治せしめる可能性をもつ治療法であり、そのためには症例・術式選択のための慎重な術前評価が必要であることは論をまたない。外科医自身の技量によることも大きい。少なくとも術前に腫瘍の完全切除が期待できるような症例でなければ手術を行うべきではない。それでも、実際には術前画像診断で切除可能と判断され、治癒切除目的で手術を行ったにもかかわらず R0 が得られるのは、症例数の多い施設でも 60~80% 程度である (表 I-4-5)。熟練したチームがいると思われる施設での、この決して高くはない治癒切除率は、治癒切除可能かどうかの術前評価がきわめて難しいことを意味している。非治癒切除の予測因子として、下肢の浮腫、

水腎症、下肢痛などの存在が報告されている^{36)~38)}。

IV. Quality of life と費用対効果

外科治療後はその手術成績としての予後、合併症、手術関連死の頻度に焦点が当てられがちである。しかし、消化器外科のなかで著しく過大な侵襲を伴う治療だけに、QOL の客観的な評価が非常に重要である。拡大切除の場合は、ダブルストーマや仙骨切除した際の断端痛などにより外科治療後の QOL は大きく低下すると一般的には予想されているが、費用対効果を加味した QOL 調査では必ずしもそうではないようである。この分野では M. D. Anderson Cancer Center が先駆的な取り組みを行っており、局所再発例では積極的な外科治療が QOL を高め、費用対効果の面でも優れていると報告している。その傾向は 3 年以上の生存例でより強く、反面興味深いのが、診断目的による切除例あるいは姑息的切除例では、非切除例よりも QOL・費用対効果がともに劣っていた点である^{39),40)}。たとえ両ストーマであっても、非担癌状態で社会復帰や日常生活が送れる喜びは大きく、治癒切除後は術前疼痛の軽快のみならず、仙骨神経の切除痛は数カ月の麻薬投与で十分に対応できる。ほとんどの症例では 1 年を過ぎると痛みは改善するため、長期生存例でより QOL が高くなる。

一方、不十分な切除や非外科治療に終わった局所再発患者は疼痛に苛まれるだけではなく、腸閉塞や悪臭のある分泌物さらには出血が伴い、放射線治療は一時の疼痛緩和のみに有効で、生命維持に必須の臓器には異常がないまま死んでいく症例も多いために、QOL は著しく不良である。

V. 集学的治療

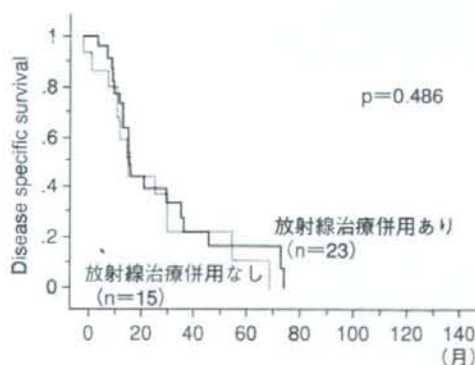
直腸癌局所再発に対する化学療法はきわめて少なく、その効果も不十分である。欧米

では開創照射 (IORT) や外照射を用いた放射線治療と外科治療の組み合わせで治療成績の改善が得られたとの報告が散見される^{26),41)}(表I-4-5)。その意図するところは、切除断端周囲の遺残可能性のある癌組織をターゲットとして、高線量の放射線を曝露することにある。しかし、われわれの経験(表I-4-5, 切除101例中放射線治療併用43例, うちIORT18例)では、非治療切除に終わった38例(R1:n=19, R2:n=19)を、照射併用群と(n=23)未併用群(n=15)とに分けて予後を比較検討すると、生存曲線はまったく重なっていた(p=0.486, 図I-4-7)。術中・術後の放射線併用が有効とする報告も、その中身を吟味すれば、放射線治療の有無よりも、結局はR0手術の比率によって予後が規定されていると読み取れる^{26),41)}。WiigらはIORT併用で外科治療への上乗せ効果は確認

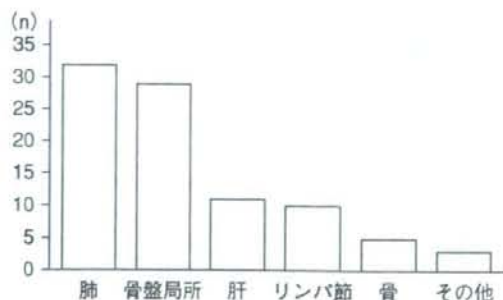
できなかったとして、プロスペクティブな比較試験の必要性を提唱している⁴²⁾。直腸癌局所再発に対する術中・術後放射線併用療法のevidenceはないのが現状である。

これに対して、局所治療については術前の補助療法が治癒切除率の向上に有効であるという報告がある²⁹⁾。図I-4-8は自験例(n=101)でみた場合の、局所再発切除後の遺残・再々発部位を示したものである。肺が32例(31.7%)ともっとも多く、次いで骨盤内局所29例(28.7%)の順であった。Moriyaら¹⁹⁾も同様の結果を報告しており、これら両タイプの遺残・再々発を抑制するためには、全身状態の良い術前に補助療法を行う戦略が考えられる。

また、最近では炭素イオン線などの重粒子線治療の報告もみられる。適応に制限があるものの、その高い局所制御率⁴³⁾は注目すべき治療法である。



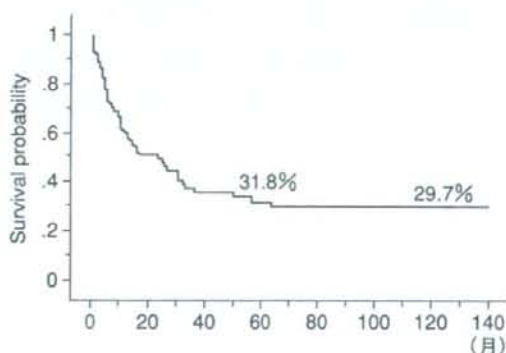
図I-4-7 R1~2+術中術後補助放射線療法



図I-4-8 直腸癌局所再発切除後の遺残・再々発部位 (自験例 n=101)

VI. 再発腫瘍進展形式

直腸癌局所再発の治療においてもっとも重要なのが、治療選択のための進展度診断である。そのために、再発腫瘍が存在する部位の形態から、進展程度を具現化する staging (typing) 分類の試みがなされている。Waneboら²²⁾はTNM分類に準じて、原発術式、再発部位と進展程度を加味したTR分類 (TR1-2~TR5)を



図I-4-9 局所再発切除後の distant recurrence-free survival (n=101)

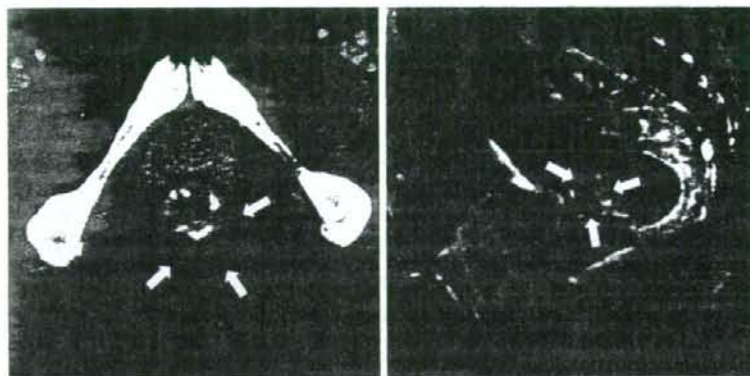


図 I-4-10 Type A

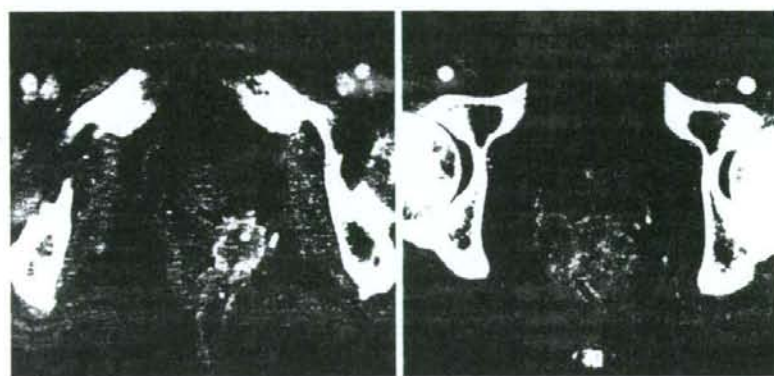


図 I-4-11 Type B

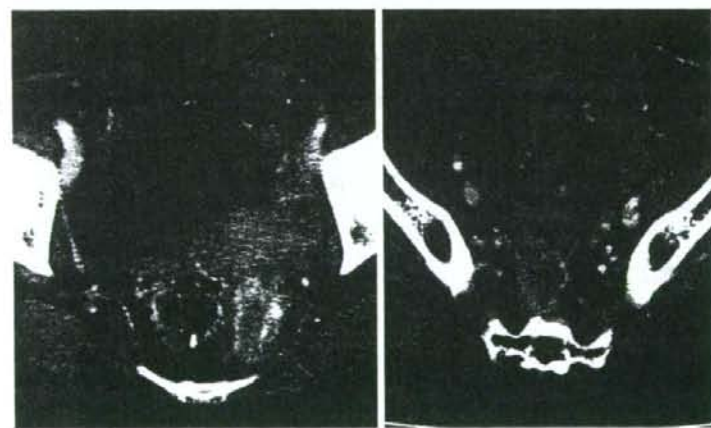


図 I-4-12 Type C

作成し、TR5の多くは切除不能であった。Mayo Clinic²⁶⁾は術前や術中の所見において再発腫瘍の周囲臓器や骨盤壁との固定箇所数からF0～3に分類し、固定箇所数が多いほど予後が不良で、F3では術後合併症が増えて長期生存が認められなかったと報告している。Yamadaら²³⁾は

骨盤内浸潤形式によって、限局型、仙骨浸潤型、側方浸潤型に分類し、高位仙骨や骨盤の側方に浸潤のあるものは予後が悪いと報告している。Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerは再発部位を解剖学的領域に基づいて、軸状型・前方型・後方型・側方型の四つに分類すると、治

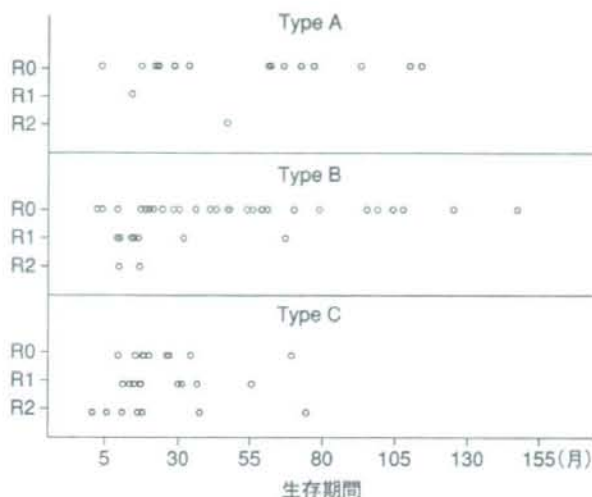


図 I-4-13 局所再発術前画像分類と R との関係

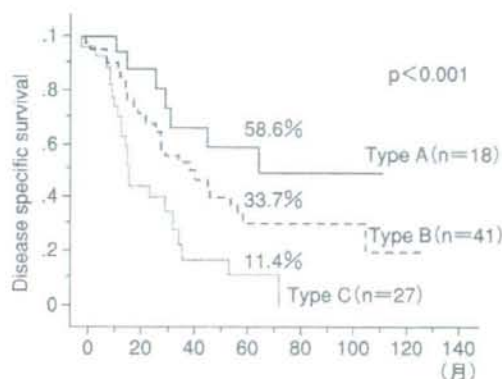


図 I-4-14 術前画像分類からみた disease specific survival (n=86)

癒切除率に差が認められるために、治療戦略を立てるうえで有用であるとしている⁴⁴⁾。以上の報告から、再発腫瘍が骨盤壁に浸潤があるような場合には手術成績が不良であると予想されるが、いずれの分類も術中所見や術後病理所見からの検討が加えられて作成されており、術前診断のみからの治療方針を検討した報告はこれまではなかった。

図 I-4-9 は自験例における外科治療後の無遠隔転移生存曲線 (distant recurrence-free survival) を示したものである。曲線は術直後から

急峻に落ち込んでおり、遠隔転移は切除後早期に多いことがわかる。前述の staging 分類をもとに術後補助療法を行ったとしても、周術期の全身状態や術後合併症の影響で開始が遅れば、もはや間に合わない。そのためわれわれは、術前画像診断の所見のみから、腫瘍進展部位を分類した⁴⁵⁾。術前 CT, MRI を再検討して、画像上の局所再発病変の局在から、Type A: 腫瘍が吻合部周囲に限局しているもの (図 I-4-10)、Type B: 第3以下の仙骨や、子宮、前立腺、精囊、膀胱などの骨盤内臓器に浸潤または接しているもの (図 I-4-11)、Type C: 再発腫瘍が内閉鎖筋、梨状筋に浸潤または接しているもの、または第2以上の仙骨に接しているもの (図 I-4-12) の3群に分類した。Type A ではほとんどが R0 であったが、Type B になると R1 が、Type C では R1+R2 の比率が増し (図 I-4-13)、このことによって5年 cancer-specific survival は Type A (n=18) 58.6%、Type B (n=41) 33.7%、Type C (n=27) 11.4% となり、Type C の予後がもっとも不良であった (図 I-4-14, $p < 0.001$)。このような術前における病変の客観的な評価により、進展度ごとの治療効果の予測が可能であることがわかった。



図 I-4-15 直腸癌局所再発治療に対する今後の展望

VII. 今後の展望

図 I-4-15 にわれわれの描く将来展望を示した。外科的切除が治療の最大の柱であることにはまったく疑いがなく、集学的治療の恩恵も R0 手術を得てこそ期待されるが、術後補助療法の有効性を指示する evidence はない。外科治療のさらなる成績向上が求められており、そのためには治癒切除率を上げ、術後の遠隔転移を抑制するという二つの目的をかなえる必要がある。術前の補助療法が今後は重要と考える。直腸癌局所再発例は非常に不均一な患者集団であるにもかかわらず、治療によって効果が得られる患者を正確に識別するためのデータは限られている。われわれが試みた、術前画像を用いた局所再発癌に対する staging (typing) は癌遺残や遠隔転移の高危険群の抽出に役立つ可能性があり、このような分類を利用した統一的な診断基準を確立することができれば、術前からの治療戦略立案が可能である。

また CT や MRI のみでは、術前評価が必ずしも正確ではないために、治療成績向上のためには診断の質を高めることが必須となる。急速に一般的になりつつある PET-CT が、今後は欠かせない診断 modality になると思われる。

最後に、局所再発に対する外科治療は、著しく過大な侵襲を伴い、術後合併症もきわめて高率なために、その手術適応決定は慎重に行われるべきである。前回の手術によって解剖に基づ

いた外科的層構造は破壊されているために、摘出標本上で顕微鏡的に癌遺残のない断端を確保することは難しいが、そのような手術が患者・外科医両者にとってギャンブルであってはならない。ひとたび手術適応と判断されれば、外科医は治癒切除を得るために入念な計画と準備そして戦略を練る必要があり、熟練したチームでの手術が求められるゆえである。まだ研究レベルであるが、個人の画像データを用いた手術術前シミュレータの作成が試みられている。直腸癌局所再発例に対しても、このようなオータメド術前シミュレータができれば、再発症例における不均一性という壁をこえてより安全な手術が可能となり、さらなる治癒切除率の向上が期待される。

文献

- 1) Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, et al : Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992 : a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 1998 ; 24 : 528-535
- 2) Heald RJ, Ryall RD : Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986 ; 1 : 1479-1482
- 3) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al : Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 638-646
- 4) Swedish Rectal Cancer Trial, Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med* 1997 ; 336 : 980-987

- 5) Hojo K, Koyama Y, Moriya Y: Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg* 1982; 144: 350-354
- 6) 加藤知行, 平井 孝: 下部直腸癌における側方郭清の意義と問題点—側方リンパ節群の範囲の同定を中心に. *消化器癌* 1993; 3: 65-71
- 7) 森谷亘皓: 下部進行直腸癌に対する側方郭清の意義と問題点. *消化器癌* 1993; 3: 357-363
- 8) 須田武保, 畠山勝義, 岡本春彦, 他: 直腸癌における壁内進展—肛門側切離線決定のための病理組織学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 1992; 45: 421-426
- 9) Camilleri-Brennan J, Steele RJ: The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 349-353
- 10) 大腸癌研究会 編: 大腸癌治療ガイドライン—医師用 2005年版. 2005. 金原出版, 東京
- 11) Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al: National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 237-244
- 12) Sagar PM, Pemberton JH: Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 293-304
- 13) Gunderson LL, Sosin H: Areas of failure found a reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34: 1278-1292
- 14) Heriot AG, Tekkis PP, Darzi A, et al: Surgery for local recurrence of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8: 733-747
- 15) Dunnphy J: Recurrent cancer of the colon and rectum: report of cases with favorable results following radical surgery. *N Engl J Med* 1947; 237: 111-113
- 16) Wanebo HH, Margrove RC: Abdominal sacral resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 1981; 194: 458-471
- 17) Takagi H, Morimoto T, Kato T, et al: Pelvic exenteration combined with sacral resection for recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 1983; 24: 161-166
- 18) 平井 孝, 加藤知行: 骨盤内出血—出血防止の工夫と出血時の対応. *日外会誌* 2008; 109: 232-236
- 19) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, et al: Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2047-2053
- 20) Maetani S, Onodera H, Nishikawa T, et al: Significance of local recurrence of rectal cancer as a local or disseminated disease. *Br J Surg* 1998; 85: 521-525
- 21) Salo JC, Paty PB, Guillem J, et al: Surgical salvage of recurrent rectal carcinoma after curative resection: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 171-177
- 22) Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, et al: Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1438-1448
- 23) Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, et al: Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 988-993
- 24) Garcia-Aguilar J, Cromwell JW, Marra C, et al: Treatment of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1743-1748
- 25) Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, et al: Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 585-592
- 26) Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, et al: Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 502-508
- 27) Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, et al: Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 929-937
- 28) Wells BJ, Stotland P, Ko MA, et al: Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 14: 390-395
- 29) Bedrosian I, Giacco G, Pederson L, et al: Outcome after curative resection for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 175-182
- 30) Palmer G, Martling A, Cedermark B, et al: A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 447-454
- 31) Henry LR, Sigurdson E, Ross EA, et al: Resection of isolated pelvic recurrences after colorectal surgery: long-term results and predictors of improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1081-1091
- 32) Asoglu O, Karanlik H, Muslumanoglu M, et al: Prognostic and predictive factors after surgical treatment for locally recurrent rectal cancer: a single institute experience. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 1199-1206
- 33) Heriot AG, Byrne CM, Lee P, et al: Extended radi-

- cal resection : the choice for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008 ; 51 : 284-291.
- 34) Lopez-Kostner F, Fazio VW, Vignali A, et al : Locally recurrent rectal cancer : predictors and success of salvage surgery. *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 173-178
- 35) Heriot AG, Tekkis PP, Darzi A, et al : Surgery for local recurrence of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006 ; 8 : 733-747
- 36) Huguier M, Houry S : Treatment of local recurrence of rectal cancer. *Am J Surg* 1998 ; 175 : 288-292
- 37) Yeung RS, Moffat FL, Falk RE : Pelvic exenteration for recurrent colorectal carcinoma : a review. *Cancer Invest* 1994 ; 12 : 176-188
- 38) Cheng C, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli N : Is there a role for curative surgery for pelvic recurrence from rectal carcinoma in the presence of hydronephrosis? *Am J Surg* 2001 ; 182 : 274-277
- 39) Miller AR, Cantor SB, Peoples GE, et al : Quality of life and cost effectiveness analysis of therapy for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000 ; 43 : 1695-1701
- 40) Esnaola NF, Cantor SB, Johnson ML, et al : Pain and quality of life after treatment in patients with locally recurrent rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4361-4367
- 41) Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, et al : Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 1749-1758
- 42) Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM, et al : Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer. a need for randomised studies. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 868-874
- 43) 山田 滋, 安田茂雄, 北林宏之, 他 : 直腸癌局所再発に対する重粒子線治療. *消外* 2006 ; 29 : 95-103
- 44) Moore HG, Shoup M, Riedel E, et al : Colorectal cancer pelvic recurrences : determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004 ; 47 : 1599-1606
- 45) 三澤一成, 加藤知行, 金光幸秀, 他 : 腫瘍進展の局在から見た直腸癌局所再発に対する外科的治療の効果. *日消外会誌* 2006 ; 39 : 1787-1796

肛門管癌の診断と治療について、直腸癌との違いを中心に教えてください。

A 肛門管の悪性腫瘍

肛門管は、大腸癌取扱い規約第7版では内肛門括約筋上縁から肛門周囲皮膚（有毛皮膚との接合部）との移行部までと規定されている。臨床的には恥骨直腸筋付着部上縁から肛門縁までである。

肛門管上皮は組織学的に、内胚葉由来の直腸粘膜部、中胚葉由来の重層立方上皮ないしは重層円柱上皮よりなる移行上皮帯部（移行上皮部）、そして歯状線を境にして外胚葉由来で毛根・皮脂腺・汗腺を欠く重層扁平上皮である肛門上皮部に分けられる。肛門管には、粘膜下層から括約筋層にかけて肛門腺が認められ、肛門陰窩に開口する。

したがって肛門管に生ずる腫瘍はその位置によって腺上皮、移行帯上皮あるいは扁平上皮の腫瘍となり種々の悪性腫瘍が発生する（表1、2）。乳房外 Paget 病や Bowen 病など肛門周囲皮膚の悪性腫

表1 肛門管の悪性腫瘍

1. 悪性上皮性腫瘍	
1.1 腺癌	Adenocarcinoma
1.1.1 直腸型	Rectal type
1.1.2 肛門線由来	Anal gland origin
1.1.3 痔瘻に合併	Associated with anal fistula
1.1.4 その他の管外型	
1.2 扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma (scc)
1.3 腺扁平上皮癌	Adenosquamous carcinoma (asc)
1.4 類基底細胞癌	Basaloid carcinoma (cloacogenic carcinoma)
1.5 その他の癌	Miscellaneous carcinoma
2. 乳房外 Paget 病	Extramammary Paget disease
3. 悪性黒色腫	Malignant melanoma
4. 非上皮性腫瘍	
	平滑筋性腫瘍
	神経性腫瘍
	GIST
	リンパ腫

表2 肛門管悪性腫瘍の頻度

腺癌および粘液癌	
直腸型	802 (52.1%)
肛門腺由来	227 (14.7%)
痔瘻癌	106 (6.9%)
肛門扁平上皮癌	226 (14.7%)
腺扁平上皮癌	16 (1.0%)
類基底細胞癌	24 (1.6%)
悪性黒色腫	60 (3.9%)
その他	79 (5.1%)
第59回大腸癌研究会（2003年7月） 73施設1540例のアンケート調査より	

大腸癌研究会、編、大腸癌取扱い規約 第7版、金原出版
2006より

瘍は UICC の分類では皮膚悪性腫瘍に分類されている。肛門管癌の治療上で重要なものは直腸粘膜部と扁平上皮部および移行上皮帯部の腫瘍である。直腸粘膜部から発生した直腸型腺癌は、国際的には直腸癌に分類されており直腸癌として治療される。扁平上皮部と移行帯上皮部の癌は同じような生物学的態度と予後を示し、標準治療は化学放射線療法である。

リンパ (ドレナージ) は歯状線との位置関係による。歯状線より上の腫瘍は直腸癌と同じように直腸壁にリンパ節、仙骨前面リンパ節、上方向 (下腸間膜動脈系) と側方向 (腸骨動脈系) に転移し、歯状線より下の腫瘍では鼠径リンパ節に転移する。

B 症状と診断

肛門管癌の頻度は下部消化管悪性腫瘍の 4% あるいは全大腸癌死亡の 0.7% と低いが、その risk は増加しているといわれ、肛門性交、human papilloma virus 感染、HIV 感染、喫煙が関係しているとされる。

症状は肛門出血が最も多く、痔と間違えられやすい。その他肛門痛、肛門違和感、肛門腫瘍触知などであるが、診断時に無症状なものも 20% 程ある。

肉眼型は、肛門管壁の肛門腺およびその導管から発生し、病巣の主座が筋層およびその外側にあるものは管外型とし、腫瘍が管腔内にあつて 0, 1, 2, 3, 4 型に入るものは管内型と表現する。いずれにしても生検で直腸型か扁平上皮型かを診断することが治療法選択の第 1 歩である。

リンパ節転移の画像診断は CT および FDG-PET で行われるが、FDG-PET のほうが陽性率が高い。

C 腺癌の治療

腺癌の治療方針は直腸癌と同じである。

かつては肛門管の進行癌と診断されれば全て腹会陰式直腸切斷術が行われたが、現在では症例を選んで内肛門括約筋切除を伴う超低位直腸前方切術 internal sphincteric resection (ISR) が行われ、さらに限られた施設では部分的に外肛門括約筋を切除する external sphincteric resection (ESR) が試みられている。超低位前方切術については、その根治性と温存される肛門機能について臨床試験中である。これらについては他稿に譲る。

肛門管まで浸潤した腺癌で注意しなくてはならないのは、肛門周囲皮膚への Pagetoid spread であ

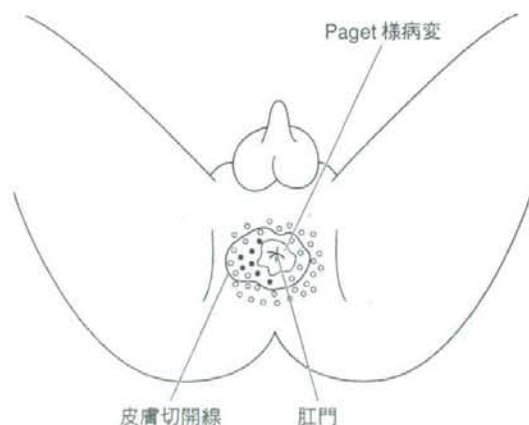


図 1 直腸癌の Paget 様皮膚進展

直腸癌で肛門周囲に Paget 様病変がみられた場合は、周囲の健常に見える真皮にも病変が広がっていることがある。そこで肉眼で確認できる病変を中心に同心円状に 5~10 mm 間隔で真皮の生検を行い、真皮内浸潤部を含めて会陰の皮膚を切除する。

図の白丸は生検で癌 (-)、黒丸は癌 (+) を示す。癌 (+) 部分から 5 mm ほど離して皮膚切開線を設定する。

る。肛門周囲皮膚に Paget 様病変がみられた場合は、さらにその周囲の健常とみられる真皮にまで病変が拡がっていることがあるので、術前に Paget 様病変周囲の皮膚の生検を行って組織学的に病変の拡がりを確認しておく (図 1)。

D 扁平上皮癌の治療

扁平上皮癌に対する治療は、1980年代までは直腸切断術+リンパ節郭清だったが、現在 stage II/III に対しては化学放射線療法が第一選択であり、根治術は化学放射線療法後の癌遺残あるいは再発症例に対する救済療法と位置づけられている。

Stage 0/I では局所切除が行われるので、UICC の TNM 分類 (表 3) では T component は腫瘍の大きさで表される。TNM stage に従った治療方針を表 4 に示した。

表 3 UICC の TNM と病期分類

T: 原発腫瘍

Tx	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
Tis	上皮内癌
T1	最大径が 2cm 以下の腫瘍
T2	最大径が 2cm を超えるが 5cm 以下の腫瘍
T3	最大径が 5cm を超える腫瘍
T4	大きさにかかわらず隣接臓器、すなわち膈、尿道、膀胱などに浸潤する腫瘍

注: 直腸壁, 肛門周囲皮膚, 皮下組織, または括約筋などのみへの浸潤は T4 に分類しない。

N: 所属リンパ節

NX	所属リンパ節転移の評価が不可能
N0	所属リンパ節転移なし
N1	傍直腸リンパ節転移
N2	片側の内腸骨リンパ節, および/または片側鼠径リンパ節への転移
N3	傍直腸リンパ節転移および鼠径リンパ節への転移, および/または両側の内腸骨リンパ節, および/または両側鼠径リンパ節への転移

M: 遠隔転移

MX	遠隔転移の評価が不可能
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

病期分類

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stage IIIB	T4	N1	M0
	Any T	N2, N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

UICC classification of Malignant Tumors 6th ed. Wiley-Liss, 2002

表4 TNM分類に基づいた扁平上皮癌の標準治療

Stage 0	局所切除 (内括約筋は温存する)
Stage I	<ol style="list-style-type: none"> 1. 腫瘍が小さくて内括約筋に浸潤していない: 局所切除 2. 内括約筋に浸潤あるいは局所切除困難: 放射線治療+化学療法 3. 可能な症例ではイリジウム 192 組織内照射 腫瘍遺残あるいは再発例 <ol style="list-style-type: none"> (1) 根治切除 (腹会陰式直腸切断術) (2) 遺残腫瘍が小さければ, 救援化学放射線療法 (3) イリジウム 192 組織内照射が有効な例もある
Stage II	<ol style="list-style-type: none"> 1. 内括約筋に浸潤していない小腫瘍: 局所切除 2. 1 以外: 化学放射線療法 3. 可能な症例ではイリジウム 192 組織内照射 腫瘍遺残あるいは再発例 <ol style="list-style-type: none"> (1) 根治切除 (腹会陰式直腸切断術) (2) 遺残腫瘍が小さければ, 救援化学放射線療法
Stage IIIA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stage II と同じ 腫瘍遺残あるいは再発例 <ol style="list-style-type: none"> (1) 根治切除 (腹会陰式直腸切断術)
Stage IIIB	<ol style="list-style-type: none"> 1. 化学放射線療法 局所の遺残腫瘍には局所切除あるいは腹会陰式直腸切断術 鼠径リンパ節転移遺残あるいは再発には浅鼠径, 深鼠径リンパ節郭清
stage IV	<ol style="list-style-type: none"> 1. 姑息切除 2. 姑息放射線療法 3. 姑息化学放射線療法 4. 臨床試験参加

米国 NCI Cancer Topics Home Page (<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/anal>) より (2008年5月)

1) 扁平上皮癌に対する化学放射線療法

放射線外照射単独でも 70%以上の 5 生率が得られるが, 60 Gy 以上照射すると腸管壊死や狭窄を起こす。欧米ではフッ化ピリミジンを base とした化学療法の放射線効果増強を期待した化学療法+低線量放射線照射療法は 1970 年代から行われ, 化学療法には 5-FU¹⁾, 5-FU + MMC¹⁻³⁾, 5-FU + CDDP⁴⁾ などが検討されたが, 腫瘍効果, 生存率, 無人工肛門造設率などから化学療法は 5-FU + MMC が標準とされる。局所制御ができて, 括約筋の障害が少ない照射線量は 45 ~ 60Gy と予想される。

最近 RCT で有効性が報告された RTOG98-11³⁾ の治療 regimen は 5-FU (1000 mg/m²/day 1 ~ 4 日と 29 ~ 32 日) + MMC (10 mg/m² 1 日と 29 日) + 放射線治療 (45 ~ 59 Gy) である。

HIV 患者では肛門管癌が多いとされるが, 免疫低下状態にあるので照射線量や抗がん剤投与量を

加減する必要がある。

化学放射線療法の効果は治療数週後に判定する。治療終了後6～8週が最も効果が表れる時期である。

化学放射線療法の急性毒性は下痢、腸炎、皮膚発赤、骨髄抑制であり、晩期障害には潰瘍形成、狭窄、瘻孔形成、腸管壊死、下肢や照射野のリンパ浮腫などがある。晩期障害は全照射線量が50 Gyを超える、あるいは1回線量が2.5 Gyを超えると多くなる。

2) 化学放射線療法後の局所の経過観察

2年間は3カ月毎に直腸指診を行い、必要があれば内視鏡検査、生検を行う。化学放射線療法後に直腸管腔外の壁外リンパ管に遺残したのから再発したと思われる症例を経験している。この症例は粘膜面の内視鏡検査やFDG-PETでも再発を診断できず、直腸指診で触知した硬結部分の超音波内視鏡下の穿刺細胞診で再発を診断したものであり、直腸指診は最も重要な検査である。

3) 化学放射線療法後の癌遺残あるいは再発例の救援療法

局所の癌遺残あるいは再発に対する救援療法は腹会陰式直腸切断術である。鼠径リンパ節転移の遺残あるいは再発に対しては浅鼠径と深鼠径リンパ節郭清であるが、同部に化学放射線療法を行った症例で遺残リンパ節に対して鼠径リンパ節郭清を行ったところ、創治癒が遅延して感染を起こし、大腿動脈が破綻した症例を経験している。鼠径部は安静が保ちにくく、また感染しやすいので鼠径リンパ節転移がある症例では化学放射線療法の前に転移リンパ節を郭清し、その後に創の治癒を待って化学放射線療法を行ったほうが安全ではないかと考えている。

救援化学放射線療法としては⁵⁾、5-FU + CDDP + 腫瘍部に限局した放射線外照射がある。

4) 遠隔転移・再発

CRTを受けた症例の内10～17%が遠隔転移を起こし、肝転移が最も多い。根治的に切除できれば切除が第一選択である。

標準化学療法はないが、5-FU + CDDP, carboplatin, doxorubicin, semustineなどの報告がある。

■文献

- 1) Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2040-9.
- 2) UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet.* 1996; 348: 1049-54.
- 3) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Intergroup RTOG 98-11: A phase III randomized study of 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin, and radiotherapy versus 5-FU, cisplatin and radiotherapy in carcinoma of the anal canal. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006; 24: 4009.
- 4) Meropol N, Niedzwiecki D, Shank B, et al. Combined-modality therapy of poor prognosis anal canal carcinoma. A phase II study of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium* 2005. p. 238.
- 5) Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal; Results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2527-39.

〈加藤知行〉

大腸癌 FRONTIER

Frontiers in Colorectal Cancer

別刷

株/メテカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11
イトーピア湯島ビル TEL(03)3835-3041

大腸癌血行性転移の治療 —肝・肺転移—

*Treatment of Liver and Lung Metastasis
from Colorectal Cancer*

愛知県がんセンター中央病院
外来部 部長

平井 孝

同 院長

加藤 知行

同 消化器外科 医長

金光 幸秀

Summary

大腸癌血行性転移、特に肝・肺転移の診断、治療、予後に関して、大腸癌治療ガイドラインを踏まえて最善の方法、問題点を総括した。現時点でも手術療法のみが治癒を得られる唯一の治療法であるが、新しい展開が起こりつつある。診断についてはCT検査の進歩、FDGPETの普及により日常臨床の診断能が向上している。治療については新しい化学療法の展開により、手術療法の適応、手技にも影響を及ぼす可能性が高い。予後については、予後因子の判断(たとえば肝のGrade)による症例の絞り込みが手術成績の向上をもたらす、適切な治療法の選択につながる事が期待される。

はじめに

わが国での大腸癌増加は注目されるところである。治療としては手術療法が第1選択であるが、頻度の高い血行性転移(特に肝・肺転移)は、初回治療時の遠隔転移、その後の再発形式として重要で、これらをいかにコントロールするかが、大腸癌治療の今後の最大課題である。肝・肺転移は遠隔転移ではあるが、切除により治癒もありうる事が知られている。手術手技の進歩や周術期管理の改善によりその手術適応は拡大されてきているが、実地臨床ではその時点での治療適応の判断根拠が求められる。2005年に大腸癌研究会から「大腸癌治療ガイドライン」¹⁾が発行され、肝・肺転移の治療に関しても目安としての判断根拠が示された。ここでは本ガイドラインを踏まえて肝・肺転移の診断、治療上の問題点を総括する。

- 大腸癌
- 肺転移
- 肝転移
- 血行性転移
- 手術療法

頻度

当院における1990年から99年まで

Key words

の大腸癌手術症例1,315例のうち、stage IVは224例(17%)で、肝転移150例(全体の11%)、肺転移32例(2.4%)であった。さらに術後再発として治療切除例1,082例のうち、肝転移62例(5.7%)、肺転移37例(3.4%)を認めた(重複含む)。したがって、約20%前後の患者が肝あるいは肺転移の危険にさらされることになる。最も効果的な治療法は、それぞれ肝切除、肺切除であるが、切除例は同時性：肝27例(2.1%)、肺5例(0.4%)、異時性：肝21例(1.6%)、肺16例(1.2%)と適応のあるものは少なく、すべて合計しても69例(5.2%)で、肝・肺転移再発例の約1/4で約3/4は手術以外の治療(主に化学療法)を受けていた。

肝転移

1. natural history

治療効果、特に肝切除との比較に必要な肝に単独、単発の転移の自然経過では、3年生存率14~23%、5年生存率2~8%²⁾で、肝転移を治療しないと、5年生存を得ることは非常に困難であることがわかる。

2. 診断

肝転移の存在が判明したら、肝切除の適応を判断しなければならない。肝外転移の有無と肝転移のあり方(局在、大きさ)を知ることが重要である。肺転移に対しては、胸部CTまで行っても小さな良性腫瘍の鑑別に困ることから、術後の肺再発の頻度に影響がないことから、ルーチン検査とする必要はないとの意見もある³⁾。¹⁸F-FDG (fluoro-deoxy-glucose) PET (positron emission tomography) scanは全身的な病変を指摘できる⁴⁾。本検査によ

り肝切除の適応を絞ることができ、肝切除の治療成績が向上したとする報告もあるが⁵⁾、経済性(高価な検査)、完璧な診断ではない(sensitivity 79%, positive predictive value 89%)ことを踏まえて臨床応用すべきである。

肝切除の術式に関する肝転移のあり方については、CTAP(経動脈性門脈造影下CT)、CTHA(肝動脈造影下CT)の併用^{6,7)}が、小病変の診断能を向上させている。超常磁性酸化鉄を用いた造影MRI(SPIO-MRI)は、CTAPとsensitivityは同等で、specificityが優れ、高度脂肪肝内での転移巣、嚢胞、血管腫、他の良性腫瘍との鑑別に役立つ⁸⁾。

3. 肝切除の適応と術式

肝転移に対する肝切除術は1970年代から行われ、多施設の結果として5年生存率25%が報告された⁹⁾。その後、手術手技の向上などにより、手術死亡も0~5%となった¹⁰⁻¹²⁾。大腸癌治療ガイドラインでの肝切除術の適応は、①耐術可能、②原発巣が制御されているか、制御可能、③肝転移を遺残なく切除可能、④十分な残肝機能とされている。一方、いまだに残る肝切除に関する問題点を次にあげる。

1) 肝外の転移、再発巣

肺転移、局所再発が同時に存在する場合、それぞれが外科的に切除可能であれば切除の適応があると拡大してきており、肝・肺転移に対する同時切除の5年生存率は30~40%である^{13,14)}。

2) 肝転移個数

従来は3個あるいは最高4個までを適応¹⁵⁾としてきたが、肝切除術の安全性が向上したことを背景に、それ以上の多発病変に対しても切除が試みられている¹⁶⁾。

3) 肝切除時期

(同時切除か異時切除か)

同時性肝転移に対しては、原発巣切除と同時に肝転移巣を切除した方が患者の負担が軽く、一度に治療が完了できるメリットが大きいとされてきた^{18,20)}。しかし、術後、比較的早期に残肝再発や遠隔転移の出現することがある。そこで3ヵ月ほどの待機期間を置いた上で、肝切除を行う異時切除により多発肝転移や他の血行性転移を除く、肝切除後の治療成績が向上したとの報告^{21,22)}もあり、選択の一つである。

4) 肝切除手技

(系統的切除：anatomical resectionか部分切除：limited resectionか)

肝転移といえども周囲への進展因子が認められることが多く、系統的切除はこれらが一括して切除できることで、予後の改善が期待できるとしている²³⁾。一方、部分切除派は肝転移は非連続性進展は少なく、surgical marginを陽性にしないように切除することが重要で、系統的切除との予後の差はないとしている²⁴⁾。

5) 肝門部リンパ節郭清

肝門部リンパ節転移は予後不良^{25,26)}とされているものの、転移郭清例に長期予後が得られるものもあり、適応を絞ること(3個以上の転移巣、低分化腺癌、切除可能腹膜転移、肝S4、5腫瘍など)が重要である²⁷⁾。

4. 化学療法

切除不能な肝転移に対しては、全身化学療法、肝動注療法²⁸⁾が行われる。全身化学療法は、irinotecan, oxaliplatin, 新たな分子標的製剤(bevacizumab)の承認により、FOLFOX, FOLFIRIは日常臨床で行われている。これらの化学療法により、切除不能で

表1 肝転移

HX	●肝転移の有無が不明
H0	●肝転移を認めない
H1	●肝転移巣4個以下かつ最大径が5cm以下
H2	●H1, 3以外
H3	●肝転移巣5個以上かつ最大径が5cmを超える

(文献36より引用)

表2 肝転移症例のGrade

	H1	H2	H3
N0			
N1	A	B	
N2	B		C
N3			
M1			

N: 原発巣のリンパ節転移の程度, H: 肝転移の程度, M: 肝以外の遠隔転移 (文献36より引用)

あった肝・肺転移を切除可能とすることも期待されている^{29,30)}。さらに、肝転移切除後の補助療法もその効果が検討され、加藤らによるJCOG0603臨床試験が開始されている。

5. 肝転移切除後の予後因子

肝転移切除後の予後因子には、肝外転移巣の有無、肝転移の遺残(断端陽性を含む)、原発巣のリンパ節転移の有無、肝切除前のCEA値、肝転移個数、肝転移最大径などがあげられている^{11,31-35)}。

6. 肝転移分類

大腸癌取り扱い規約第7版³⁶⁾では、表1のごとく、肝葉の左右をなくし、個数の扱いを変更し、腫瘍径を加えることにより、分類に手術手技向上の成果^{37,38)}を加えた。山口らは多施設からの大腸癌肝転移478例を対象にし、生存期間中央値がH1: 38.1ヵ月、H2: 26.0ヵ月、H3: 12.0ヵ月と分類の妥当性を検証した。さらに予後因子として原発巣のリンパ節転移、肝以外の遠隔転移

表3 各Gradeの5年生存率

Grade	全症例	肝切除例
A	53.5%	54.9%
B	25.4%	31.4%
C	5.8%	8.9%

(文献38より引用)

の分類を加えてGrade(表2)を定義。上記対象症例で各Gradeは適度に分布し、全症例、肝切除例(表3)ともに予後と相関関係にあり、適切としている。

肺転移

1. 診断

原発巣術前も術後フォローアップでも、肺転移のスクリーニングは通常胸部X線検査が行われる。再発発見契機としての胸部CT検査と胸部X線での有効性に差はないとする報告³⁹⁾もある。しかし、American Society of Clinical Oncology (ASCO)のcolorectal surveillance Panel³⁹⁾は突然、それまでは胸部X線もルーチンには必要としないとしていたにもかかわらず、2005年、年に1回、high risk例に対しては胸部CT検査を勧めており、今後CT検査が普及することが考えられる。また、肺転移の手術前には、多発肺転移をチェックするため胸部CT検査が必要である⁴⁰⁾。また、¹⁸F-FDG PET scanの有用性は肝転移の項と同じである⁴¹⁾。

2. 肺切除の適応

肺転移に対する手術適応は、ガイドラインでは①耐術可能、②原発巣が制御されているか、制御可能、③肺転移巣を遺残なく切除可能、④肺外転移がないか、制御可能、⑤十分な残肺機能としている。全身化学療法や肺外転移再発に対する治療法の改善^{16,42,43)}をみながら、肺転移切除の役割を果たそうとする適応と思われる。

1) 手術術式

肺転移は多くは末梢肺に存在し、特に腫瘍径3cm以下では1cm以上のsurgical marginを確保した肺部分切除で十分としている報告がほとんどである⁴⁴⁾。しかし、3.1cm径以上の腫瘍には周囲への微小浸潤が観察されること、および肺門リンパ節転移の頻度が上昇することを理由に、肺葉切除+肺門リンパ節郭清の適応もあるとされる。

2) 肺門、縦隔リンパ節郭清の必要性

肺転移から肺門・縦隔リンパ節への転移は、10%前後の頻度である。しかし、郭清しても予後は不良で、予防的な郭清効果も期待できないとする報告が多い^{43,44)}。

3) 肝・肺転移切除

肺転移と前後して肝切除も行った症例の報告も増加してきており、それぞれ転移治療後5年生存率が22~43%^{16,41,43,45)}であった。

4) 肺再切除

McAfee⁴⁶⁾によれば、139例の肺切除例のうち101例に再発をきたした。そのうち肺転移は75例で、肺転移のみであったのは38例であった。そのうち19例に再度の肺切除を施行し、30.2%の5年生存率を得た。Zink⁴⁷⁾も23例の肺再切除を行い、経過観察例と比較し、再切除例の方が長期生存が

得られるとしている。

5) 手術成績

諸施設からの報告では、術後合併症は10~12%の頻度で起こっている。1985年以降、術後死亡はほとんどの報告が死亡率0%である^{13, 14, 18)}。また、5年生存率は24~63.7%である。肺転移に対する肺切除は、遠隔転移に対する治療でありながら手術自体が安全であり、しかも術後5年生存を期待することができる。

3. 予後因子

1) 肺転移個数

多くの報告^{13, 18)}で、単発であることは予後良好因子である。ただし、複数個をどこまで治療可能として手術適応とするかは議論のあるところである。

2) 肺転移最大径 (size)

肺転移最大径は有意でないとする報告¹⁷⁾が多い。

3) 無再発生存期間

(disease free interval; DFI)

原発巣切除から肺再発までの無再発生存期間は、ほとんどの報告で有意差を認めていない。

4) 肺門縦隔リンパ節転移

肺門縦隔リンパ節転移陽性^{13, 41)}例は、郭清しても5年生存率がわずかで有意な予後不良因子とされている。

5) 肺切除前CEA

肺切除前CEAを5ng/mLを境に分け、未満群: 以上群 (60%: 4%⁴¹⁾, 約40%: 約15%⁴⁷⁾, 46.8%: 16.0%⁴⁸⁾で、以上群が有意に転帰が不良と報告している。

4. 化学療法

肝転移の項で述べたように、切除療法と組み合わせた上での予後の改善、単独化学療法での延命効果が期待される。

5. staging

転移性肺腫瘍全体でのstaging (DFI, 個数)⁴¹⁾, nomogram (術前CEA, 個数, 肺門・縦隔リンパ節, 組織型, 肺外病変)を利用した生存予測⁴²⁾が提案されている。大腸癌肺転移としての臨床的に簡便に応用できるstagingが待たれる。

まとめ

大腸癌血行性転移、特に肝・肺転移の診断、治療、予後に関して、大腸癌治療ガイドラインを踏まえて最善の方法、問題点を総括した。現時点でも手術療法のみが治療を得られる唯一の治療法であるが、新しい展開が起こりつつある。今後、さらに適切な、効果的な治療法が確立されていくことが望まれる。

References

- 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. 全原出版, 東京, 2005
- 2) Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH: A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 2 (3): 285-288, 1976
- 3) Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R et al: Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 86 (2): 229-235, 1999
- 4) Chin BB, Wahl RL: 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of gastrointestinal malignancies. *Gut* 52 [Suppl 4]: iv23-29, 2003
- 5) Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al: Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 240 (3): 438-447, 2004
- 6) Kim HC, Kim TK, Sung KB et al: CT during hepatic arteriography and portography: an illustrative review. *Radiographics* 22 (5): 1041-1051, 2002
- 7) 稲葉吉隆, 荒井保明, 松枝 清ほか: 肝転移診断におけるCTAP, CTHA 大腸癌肝転移に対するCTAP及びCTHAの併用診断の有用性. *消化器画像* 1 (4): 509-516, 1999
- 8) Hann LE, Winston CB, Brown KT, Akhurst T: Diagnostic imaging approaches and relationship to hepatobiliary cancer staging and therapy. *Semin Surg Oncol* 19 (2): 94-115, 2000
- 9) Foster JH: Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 135 (3): 389-394, 1978
- 10) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15 (3): 938-946, 1997
- 11) Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR et al: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 116 (4): 703-710, 1994
- 12) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100 (2): 278-284, 1986
- 13) Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P et al: Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 90 (9): 1131-1136, 2003
- 14) Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19 (1): 59-71, 1995
- 15) Miller G, Biernacki P, Kemeny NE et al: Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 205 (2): 231-238, 2007
- 16) Hany A, Baron O, Bennouna J et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 24 (6): 607-609, 2001
- 17) Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH: Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 69 (2): 339-359, 1989