

原 著

大腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術の術後中期健康関連 QOL の比較

横浜市立大学市民総合医療センター-消化器病センター、
横浜市立大学消化器病態外科学*, 同 臨床腫瘍科**

藤 井 正 一 山 岸 茂 大 田 貢 由* 辰 巳 健 志*
渡 辺 一 輝 諏 訪 宏 和* 大 島 貴 永 野 靖 彦
市 川 靖 史** 國 崎 主 税 大 木 繁 男 遠 藤 格*

大腸癌に対する腹腔鏡手術 (LC) の健康関連生活の質 (HQOL) の中期成績を評価することを目的に開腹手術 (OC) と比較した。方法は case-matched control study とし、変数は性別、年齢 (±10歳)、ASA score (±1)、手術年、部位 (右側、横行、左側、直腸 S 状結腸および直腸)、術式、TNM stage 分類 (0, I, II, III, IV) を合致させた。2007-2008年施行の術後12-24か月経過症例に対し SF-36 (自己記入式アンケート) で評価した HQOL と、術後回復期間を両群間で比較した。死亡例および同意が得られなかった患者を除いた LC43例と OC35例が対象であった。アンケート回答率は83.3% (LC83.7%, OC82.9%) で、両群の患者背景に差を認めなかった。下位尺度 (LC: OC) のうち日常生活機能 (身体) (52.0: 45.1)、日常生活機能 (精神) (52.6: 46.2) で、順序尺度の健康推移 (72.9: 59.5) で有意に LC が良好であった。他の項目では有意差を認めなかった。LC は同条件下では術後中期間の時点で OC よりも日常生活機能 (身体と精神) と健康推移の面で良好な HQOL を示した。

索引用語: 大腸癌, 腹腔鏡手術, 健康関連生活の質 (HQOL), 36-Item Short-From Health Survey (SF-36), case-matched control study

結 言

大腸癌に対する腹腔鏡手術 (以下 LC) は、1991年に Jacobs¹⁾らが報告して以来、急速に普及し、現在ではその短期・長期成績の評価について、国内外で大規模な無作為試験が行われ、大腸癌への適応について妥当性や有害性が報告されるようになった²⁾⁻⁷⁾。本邦では2004年から進行結腸癌 (盲腸, 上行結腸, S 状結腸) と直腸 S 状結腸癌で術前診断 Stage II および III の進行癌を対象とした開腹手術 (以下 OC) との無作為試験が Japan Clinical Oncology Group (JCOG) により開始され (JCOG0404), 2009年3月に登録が終了し、その結果が待たれる段階にあり、早期癌はもとより進行癌に対しても標準的治療としての地位を確立する可能性がある⁸⁾。しかし、患者の術後健康関連生活の質 (health

related quality of life: HQOL) についての研究報告は、まだ散見される程度である⁹⁾⁻¹¹⁾。LC の HQOL について客観的評価がなされ、OC に比し同等性よりもむしろ優越性が認められれば、元来「低侵襲」であることを謳っているこの術式の妥当性はより確かなものになりうると思われる。

本研究は、術後12~24か月経過の LC と OC の中期 HQOL を、Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)¹²⁾を用いて調査した。単一施設での後ろ向き試験である。多くの変数を合致させた case-matched control study で比較した。その結果を報告する。

腹腔鏡手術の適応

大腸癌に対しては、当科では1993年から T1N0M0 に對して LC の適応を開始した。徐々に適応の拡大を行い、2005年から現在は、気腹可能で最大径 8 cm 以下の SI を除く T4 の結腸, 直腸 S 状結腸癌, 直腸癌 Ra と、T2 の直腸癌 Rb としている。患者への術前説明では、

2009年10月6日受付 2009年12月28日採用

〈所属施設住所〉

〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-5-7

Table 1 Features of the patients

Variable	Laparoscopic	Open	p
Mean age (years±SD)	66.1±9.2	63.9±9.6	0.362
Gender (Male:Female)	18:18	16:13	0.804
ASA score (I:2:3)	13:22:1	12:16:1	0.889
Tumor location (Rt:T:Lt:Rec)	9:2:12:13	6:2:14:7	0.610
Operative procedure (RC:TC:LC:AR:ISR:APR)	9:2:12:13:0:0	6:2:14:7:0:0	0.610
TNM stage (0:I:II:III:IV)	0:14:9:12:1	0:12:9:7:1	0.868
Postoperative period at the time of questionnaire (months±SD)	17.8±3.7	18.3±3.6	0.592
Adjuvant chemotherapy (%)	10 (27.8%)	7 (24.1%)	0.784

Legend: SD, standard deviation; ASA score; American Society of Anesthesiologists score; Rt, right-sided colon; T, transverse colon; Lt, left-sided colon; Rec, rectosigmoid colon & rectum; RC, right colectomy; TC, transverse colectomy; LC, left-sided colectomy; AR, anterior resection of rectum; ISR, intersphincteric resection of rectum; and APR, abdominoperineal resection of rectum.

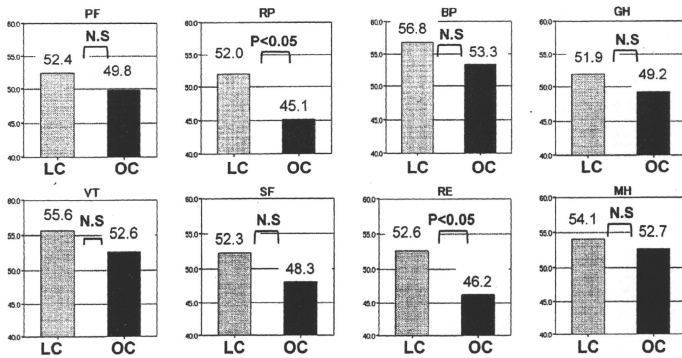


Fig. 2 Comparison of the health-related quality of life scores in SF-36 between LC and DC patients

The numerical value on the bar chart shows the mean value.

Legend: PF, physical functioning; RP, role physical; BP, bodily pain; GH, general health perceptions; VT, vitality; SF, social functioning; RE, role emotional; MH, mental health; LC, laparoscopic resection; OC, open resection; N.S., not significant.

大腸癌治療ガイドライン¹³⁾を提示し、結腸の早期癌にはほぼコンセンサスが得られていること、進行癌や直腸癌に対しては、まだ臨床研究の段階であることを全て説明し、同意が得られた場合にのみに適応してきた。また、2006年にJCOG0404の多施設共同研究⁸⁾に参加したため、2006年8月から2009年3月の期間では20-75歳のStage IIあるいはIIIの盲腸癌、上行結腸癌、S状

結腸癌、直腸S状結腸癌については、同意が得られた場合にLCかOCの無作為試験に登録した。

腹腔鏡手術の手法

アプローチ法は導入当初から1999年までは外側、2000年からは内側とし、全て気腹で施行した。術者は2005年までは全て大腸肛門病学会専門医(外科系II a)が担当し、2006年1月に日本内視鏡外科学会技術認定

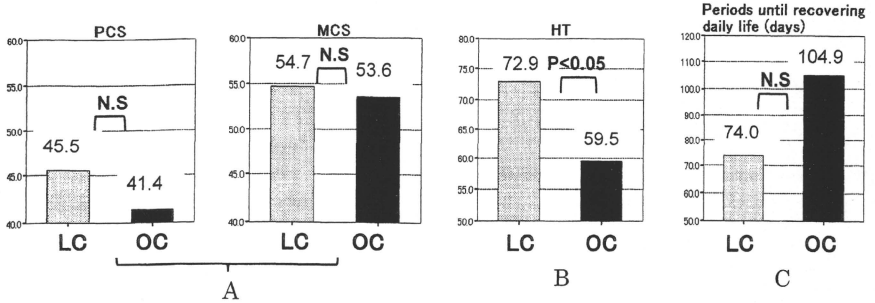


Fig. 3 Comparison of the summary scores (A) and health transition (B) in SF-36, and periods until recovering daily life (C)

The numerical value on the bar chart shows the mean value.

- (A) PCS: physical component summary
MCS; mental component summary
(B) HT: reported health transition
(C) periods until recovering daily life (days)
LC, laparoscopic resection;
OC, open resection;
N.S., not significant.

医試験に合格者が出てからは、一部の結腸早期癌に対して技術認定医が助手を務め一般消化器外科医も執刀した。以降2007年, 2008年, 2009年と毎年1名ずつ大腸癌手術で技術認定医試験に合格があり, 手術は技術認定医の執刀, あるいは必ず技術認定医立会いの下に行っている。

術後フォローアップ法および補助化学療法

f-Stage0では1年毎の腫瘍マーカー(TM), f-Stage Iでは2年まで6カ月毎の体幹部 computed tomography(CT), TM, 2年以降は1年毎のCTとTM, f-Stage II, IIIでは2年まで4カ月毎のCT, TM, 2年以降は6カ月毎のCTとTMのフォローアップを行っている。下部消化管内視鏡は全Stageで1年毎に行っている。いずれも術後5年までのフォローアップで終診としている。術後補助化学療法は80歳以下でf-Stage IIでは抗癌剤有無の無作為試験の登録に同意が得られ, 抗癌剤有りに割り付けられた場合にフッ化ピリミジン系抗癌剤内服を1年間, IIIでは5-FU+I-ロイコボリンの静注あるいはフッ化ピリミジン系抗癌剤内服を6カ月行った。

対象および方法

術後12-24カ月経過の中期成績を調査するため, 2007年8月から2008年7月の間に施行した症例を対象とし

た。この間の非切除や局所切除術を除いた大腸癌切除術は228例で, LCは112例, OCは116例であった。case-matched control studyとし, 変数は性別, 年齢(±10歳), ASA (American Society of Anesthesiologists) score(±1), 手術年, 主病巣部位(右側, 横行, 左側, 直腸S状結腸および直腸), 術式(右側結腸切除術, 横行結腸切除術, 左側結腸切除術, 前方切除術, 直腸切斷術, 括約筋間切除術), TNM stage分類(0, I, II, III, IV)を合致させた。除外条件は複数か所の大腸切除・再建を要した同時性重複癌(10例), 異時性重複癌(4例), 根治度C(14例), T3以上の下部直腸癌(20例), 高リスクによるD0ないしD1の縮小手術(13例), 他臓器同時切除(2例), 緊急手術(2例), 癌腫以外の組織型(1例), 虫垂癌(1例), 精神疾患(4例)とした。変数が合致し選択されたのはLC, OC各45例で, このうち死亡(3例), フォローアップ不能(2例), 他疾患治療のため入院中(1例), 研究調査に同意が得られなかった症例(6例)を除いたLC43例とOC35例を対象とした。HQOLはSF-36日本語版 version²⁾を使用した。SF-36については健康医療評価研究機構(iHope International)の専用Webサイト¹⁾から所定の手続きを経て, 2009年7月に使用許諾を得てから研究に使用した。SF-36の自己記入式アンケート

に術前の日常生活と同等になった期日の設問を加えた質問用紙 (Fig. 1) と研究説明書, 研究同意書, 返信用封筒を同封した封書を患者の自宅に郵送し, 発送後14日以内に返信があったものを解析した。データはSF-36のscoring algorithm¹²⁾ (Fig. 1) に従い, 各質問の回答数値を最コード化し8個の下位尺度得点 (身体機能 physical functioning: PF, 日常役割機能 (身体) role physical: RP, 身体の痛み bodily pain: BP, 全体的健康感 general health perceptions: GH, 活力 vitality: VT, 社会生活機能 social functioning: SF, 日常役割機能 (精神) role emotional: RE, 心の健康 mental health: MH) と健康の推移 reported health transition: HT を示す順序尺度を算出した。さらに下位尺度得点は国民標準値に基づいたスコアリング法に則り, 日本の国民標準値が50, 標準偏差が10点となる換算式により変換したデータを算出した。さらに8つの下位尺度をもとに, 「身体的健康 physical component summary: PCS」と「精神的健康 mental component summary: MCS」の2つのサマリースコアをSF-36 version2日本語版マニュアル¹²⁾の日本全国調査に基づく因子係数を用いる場合の公式から算出した。また, 罹病する以前の健康であったレベルと同様の健康状態になったところの期日を記入してもらい, 術後からの日数 (回復期間) を算出した。

LC, OCの2群間の背景の比較は χ^2 二乗検定およびStudent-*t*検定, 結果の平均値の比較はStudent-*t*検定であった。計算ソフトはSPSS software package (version 11.0J for Windows; SPSS inc., Chicago, IL) を使用した。有意確率0.05未満を有意差ありと判定した。

結 果

アンケート回答は65例 (83.3%) でLC36/43例 (83.7%) OC29-35例 (82.9%) で2群間に回答率の有意差はなかった。2群間の背景 (性差, 年齢, ASA score, 主病巣部位, 術式, TNM stage分類, 術後補助科学療法の有無, 回答時の術後経過期間) に有意差はなかった (Table 1)。

1) 下位尺度

8個の下位尺度のうち日常役割機能 (身体): RP と日常役割機能 (精神): RE でLC群がOC群より有意に良好であった。他の6個の下位尺度ではすべてLC群がOC群より高値であったものの, 有意差は認められなかった (Fig. 2)。

2) サマリースコア

身体的健康: PCSと精神的健康: MCSともにLC群がOC群より高値であったが, 有意差は認められなかった (Fig. 3A)。

3) 順序尺度

健康推移: HTはLC群がOC群より有意に良好であった (Fig. 3B)。

4) 回復期間

LC群がOC群より短期間であったが, 有意差は認められなかった (Fig. 3C)。

考 察

大腸癌に対するLCのOCに対する無作為比較試験は, 2002年にLacy (スペイン) ら²⁾が報告して以来, 香港のLeung³⁾, 米国のCOSTグループ⁴⁾, 英国のCLASICCグループ⁵⁾, イタリアのBragaら¹¹⁾など続々と結果が公表された。その多くが生命予後と合併症に関するもので, 全生存率, 無再発生存率にLCとOCの間に差はなく, 短期合併症発生率に関してはむしろLCの方がOCより低いとする報告もあった²⁾¹¹⁾。これらの大規模無作為試験による大腸癌に対するLCの安全性や根治性に関する報告は多いが, HQOLに関する報告は散見されるのみである。

HQOLに関する科学的・定量的に評価する研究は1960年代ころから始まり¹⁵⁾, Wareらが中心となってmedical outcome study (MOS) 調査が進められた。年齢・病気・治療に限定されない包括的尺度としてSF-36が開発され, 1980年代後半から使用可能となった¹⁶⁾¹⁷⁾。本邦では1995年に日本語版version1が使用可能となり, 言語表現やレイアウトなどいくつかの改良がなされた日本語版version2が2004年に日本語版マニュアルが刊行されて, 現在では多くの領域でこのSF-36日本語版version2が使用されている¹²⁾¹⁸⁾。医学中央雑誌での検索によると, 本邦では整形外科^{19)~21)}やリハビリテーション学²²⁾²³⁾, 循環器²⁴⁾²⁵⁾, 腎臓内科^{26)~28)}, 耳鼻咽喉科²⁹⁾, 泌尿器科^{30)~32)}, 皮膚科³³⁾³⁴⁾, 心身医学³⁵⁾やペイクリック³⁶⁾など多くの分野での報告が多数みられる。消化器領域でも逆流性食道炎^{37)~40)}や炎症性腸疾患⁴¹⁾⁴²⁾, 機能的消化器疾患⁴³⁾⁴⁴⁾, 慢性肝疾患⁴⁵⁾⁴⁶⁾や排便機能⁴⁷⁾に関するHQOL研究は多く報告されているが, 外科治療後に関する研究⁴⁸⁾や腹腔鏡手術に関しての比較研究は少ない。高山ら⁴⁹⁾は結腸癌に対し, 開腹術を行った27例と小切開手術10例, 腹腔鏡手術14例の3群での術後3カ月および1年のSF-36による健康関連QOLを比較しているが, 各群間で有意差はなかったと報告した。Thalerら⁵⁰⁾は良性疾患に

対する結腸切除術を LC49例, OC50例の case-matched control study で比較し, 8個の下位尺度, 2個のサマリースコアとも差がなかったとした。前2編の著者らは背景に差はないとしているが, 対象症例数は少なく, 高山らの報告は各群間の症例数の差もあること, Thalerらは両群間の術式に有意差があったとしており, 比較にやや問題が残る。大規模な症例数での HQOL 研究は無作為試験の不随研究として COST グループ⁹⁾, Braga らのグループ¹¹⁾, CLASICC グループ⁹⁾の報告がある。COST グループは428例(LC215例, OC213例)を対象に術後2日目, 2週目, 2カ月の HQOL 比較を行っているが, 入院中の鎮痛剤を要する期間と2週目の HQOL について LC が OC よりも良好であったとした。Braga らは391例(LC190例, OC201例)を対象に術後12, 24, 48カ月の HQOL を SF-36の GH, PF, SF の3項目で比較しており, 12カ月では3項目すべて, 24カ月では SF のみが LC 群で良好であったが, 48カ月では両群で差がなかった。CLASICC グループは696例(LC:OC=2:1)を対象に, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) と colorectal cancer module QLQ-CR38 の評価スケールを使用して術前, 術後2週目, 3, 6, 18, 36カ月目での比較を行っているが, いずれも差を認めなかったとしている。このように大腸癌に対する HQOL 研究の報告は少数ではあるが, 結果については未だ意見の一致をみない。前述した3つの無作為試験は大規模であり, COST や CLASICC は多施設共同研究で参加条件も厳しく質の高い臨床研究であると思われるが, HQOL の評価方法については異なっており, これも結果が異なる要因ではないかと思われる。

今回, われわれは HQOL 評価スケールとして SF-36 を使用した。その理由として, 本邦では最も汎用されていると思われるツールであること, 特定の疾患や治療に限定されない包括的な測定ができること, また国民標準値に基づいたスコアリング法が確立しており日本人でのデータの解析に適し, 下位尺度間やサマリースコアとの直接比較も可能であることなどのためであった。本研究では全65例の非常に小規模でありながら, 日常役割機能(身体): RP と日常役割機能(精神): RE の2項目で有意差が認められた。日常役割機能の身体的な面と精神的な面の両方に差がみられたことから, LC は創が小さいことが単に肉体的な健康度だけではなく, 精神的な健康度に影響を及ぼすことが

示唆される。また, 他の全下位尺度で LC が OC よりも良好性を示唆する結果であったことから, より大規模で質を高めた比較により, 他の下位尺度にも有意差が認められる可能性も期待される。

本研究の比較は可能な範囲で同条件とするために, case-matched control study とし, 性別, 年齢(±10歳), ASA score(±1), 手術年, 部位(右側, 横行, 左側, 上部直腸, 下部直腸), 術式, TMN stage 分類(0, I, II, III, IV)の7項目を合致させた。LC と OC を比較した case-matched control study は多くの報告があるが, 2~5項目であり, 後ろ向き研究であってもできるだけ質を高めるために7項目とした。また, より厳密に同条件とするために, 複数カ所の大腸切除・再建を要する同時性重複癌, 異時性重複癌, 他臓器同時切除術, 手術侵襲が異なる高リスクによる縮小手術, 緊急手術, LC の適応としていない T3 以深の下部直腸癌, 根治度 C, 術後補助化学療法が異なる癌腫以外の組織型(悪性リンパ腫)と虫垂癌, 精神疾患(統合失調症, 認知症)の多くの除外条件を設定した。そのため, 調査期間の LC の59.8%, OC の61.2%が脱落した。またさらに各45例中, OC で10例, LC で2例が脱落した。OC での脱落例の詳細は死亡3例, フォロアップ不能2例, 他疾患治療のため入院1例, 研究に不同意症例4例, LC では研究に不同意症例2例であった。さらにアンケート送付後の14日の期限以内に返信がなかった症例が LC に7例, OC に6例あったため, 結果として LC36例, OC29例での調査となった。両群の症例数の差が生じたが, 背景因子は差がなかったため, 結果の比較に問題ないと思われる。OC が少なくなってしまう理由としては, 死亡(いずれも他病死)と転居等によるフォローアップ不能例が多かったためであるが, これが LC ではなく OC であったということに起因したとは考えられず, 解析結果に影響は与えていないと思われる。

また調査対象を術後12-24カ月の中期とした理由として, 術後補助療法もほぼ終了し, 病態も安定した時期であること, 中期 HQOL を対象とした報告が少ないこと, 評価しうる最低限の症例数確保を必要からこの期間を選択した。しかし, これは後ろ向き研究の問題点であり, 調査期間に最大12カ月の幅が生じてしまう。平均値としては両群ともほぼ1年6カ月で中期の HQOL としての評価は可能であると思われるが, 各群内では調査時期の違いによるデータの相違は否定できず, この点での質の低下は認めざるを得ない。

今後の展望としては、厳密なコントロールの下での前向き比較研究が必要である。現在本邦では、日本内視鏡外科学会が主導する進行結腸癌、直腸S状結腸癌を対象とした短期および中期のHQOL多施設共同研究が2008年5月から2009年10月まで症例登録が行われた。これは術前、術後3日、7日、1カ月、6カ月でQOL調査を行う、本邦初のHQOL関連の大規模な前向きコホート研究である。近い将来にその結果が公表される予定で、その結果を期待したい。

結 語

同条件下での検討で、LCはOCよりも術後12-24カ月の中期の時点では、日常役割機能(身体と精神)と健康推移の面で良好なHQOLを示した。

文 献

- Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1: 144-150
- Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al: Laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-2229
- Leung KL, Kwok SPY, Lam SC, et al: Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1187-1192
- Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison laparoscopic assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059
- Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al: Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-3068
- Kuhry E, Bonjer HJ, Haglund E, et al: Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005; 19: 687-692
- Kitano S, Kitajima M, Konishi F, et al: A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. *Surg Endosc* 2006; 20: 1348-1352
- Inomata M, Yasuda K, Shiraishi N, et al: Clinical evidences of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 471-477
- Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al: Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-3068
- Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al: Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs. open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 321-328
- Braga M, Frasson M, Vignal A, et al: Laparoscopic vs. open colectomy in cancer patients: long-term complications, quality of life, and survival. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2217-2223
- 福原俊一, 鈴嶋よしみ: SF-36日本語版マニュアル. NPO 健康医療評価研究機構, 京都, 2004
- 大腸癌研究会: 大腸癌治療ガイドライン. 2005年版, 金原出版, 東京, 2005, p18-19
- 特定非営利活動法人(NPO)健康医療評価研究機構(iHope international), (Accessed July 28, 2009, at <http://www.i-hope.jp/2007/09/qol-09.html>)
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al: Studies of illness in aged: The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-919
- Ware JE: How to score the revised MOS Short Form health scales. The Health Institute, New England Medical Center Hospitals, Boston, 1988
- Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992; 30: 473-483
- Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, et al: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiology* 1998; 51: 1045-1053
- 金丸晶子, 飛松治基, 堀内敏行: 骨粗鬆症患者に

- における運動指導による QOL 変化に関する検討。
Osteopor Jpn 2007; 15: 513—517
- 20) 磯見 卓, 笹生 豊, 三浦竹彦他: 骨粗鬆症性胸腰椎圧迫骨折患者の脊椎矢状面バランスの特徴と QOL 評価および運動療法の効果, Osteopor Jpn 2007; 15: 583—590
- 21) Ozawa T, Shimizu K: Evaluation of Patient's Satisfaction after Total Hip Arthroplasty (THA). Physical Ther Sci 2007; 19: 139—143a
- 22) 栗林 環, 高岡 徹, 大塚健一他: 運動習慣のある慢性期脳卒中者の QOL SF-36 による評価, リハ研紀 2007; 17: 7—8
- 23) 山村怜子, 加賀谷斉, 才藤栄一他: 人工股関節置換術後の機能改善 小侵襲手術と従来法の比較, J Clin Rehabil 2008; 17: 200—203
- 24) 澤崎文子, 柴山健三, 竹松百合子他: 慢性心不全患者の Quality of Life 評価 ACC/AHA ガイドラインステージで分類した患者群間の比較, J Cardiol 2007; 50: 253—258
- 25) 宮下照美, 柴山健三, 吉母さとみ他: 糖尿病と非糖尿病の急性心筋梗塞患者退院後 1 年間の Quality of Life (QOL) 比較, 日集中医誌 2008; 15: 99—100
- 26) 長谷川毅, 鈴鴨よしみ, 秋澤忠男他: 保存期慢性腎不全患者における SF-36v2 日本語 acute 版の計量心理学的検証, 日腎会誌 2008; 50: 42—50
- 27) 長谷川毅: 健康関連 QOL と腎性貧血, 血液フロンティア 2008; 18: 197—204
- 28) 中野広文: 療法別透析導入に伴う患者および介護者の QOL と介護負担の変化, 腎と透析 2007; 63(別冊): 79—82
- 29) 大石直樹, 新田清一, 小川 郁: 顔面神経麻痺患者の QOL に関する検討, Facial Nerv Res 2007; 26: 136—138
- 30) 福本由美子, 上阪裕香, 山本圭介他: 性器脱手術患者の Quality of Life (QOL) 評価の試み, 日泌会誌 2008; 99: 531—542
- 31) Namiki S, Saito S, Tochigi T, et al: Psychological distress in Japanese men with localized prostate cancer. Int J Urol 2007; 14: 924—929
- 32) Kuwata Y, Muneuchi G, Igawa H, et al: Dissociation of sexual function and sexual bother following autologous sural nerve grafting during radical prostatectomy. Int J Urol 2007; 14: 510—514
- 33) 平部正樹, 長谷川友紀, 藤城有美子他: 乾癬患者の重症度や患者属性が QOL に及ぼす影響 乾癬特異的 QOL 尺度および包括的健康関連 QOL 尺度を用いた検討, 日公衛誌 2008; 55: 65—74
- 34) 窪田泰夫, 横井郁美, 米田耕造: 糖尿病合併皮膚潰瘍に対する Lipo PGE1 製剤の有用性と患者 QOL に及ぼす影響, 診療と新薬 2007; 44: 1325—1331
- 35) 三浦忠志, 木村豪雄: 東洋における心身医学療法 漢方医学的な湯液 (漢方薬) 治療経験における心身医学療法としての効果, 心身医 2008; 48: 29—35
- 36) 高谷純司, 木村信康, 内野哲哉: 慢性疼痛患者でのケタミン長期経口投与の有用性の検討, ペインクリニック 2007; 28: 1383—1388
- 37) Miwa H, Higuchi K, Shimatani T, et al: Validity of endoscopic classification of nonerosive reflux disease. Gastroenterol 2007; 42: 444—449
- 38) 千葉俊美, 久多良徳彦, 池田圭政他: 高齢者における GERD とくに咽喉頭異常感症の QOL について, 日高齢会誌 2007; 92: 120—125
- 39) 本郷道夫, 三輪洋人, 蘆田 潔他: 逆流性食道炎に対する新たな QOL 質問票の検討, Prog Med 2008; 28: 2219—2224
- 40) 岡田裕之, 竹中龍太, 河原祥明他: 逆流性食道炎と非びらん性逆流症における酸分泌抑制剤投与による症状改善と QOL の変化, 消化器科 2008; 47: 6—10
- 41) Hashimoto H, Green J, Iwao Y, et al: Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. J Gastroenterol 2003; 38: 1138—1143
- 42) 櫻井俊弘, 松井敏幸, 関 剛彦: Crohn 病外来患者の QOL に及ぼす在宅腸栄養療法の影響, 消化器科 2006; 43: 44—50
- 43) 福土嗣海, 佐々木大輔: non-patient IBS と健常者における直腸伸展刺激に対する脳機能の検討, 消心身医 2009; 16: 121—128
- 44) 千葉俊美, 水谷友美, 藤原紗織: QOL 改善のための IBS 治療の実際 IBS 患者の QOL 評価とフォローアップ 難治例への対応も含めて, 消臨 2009; 12: 196—201

- 45) 富 俊明：C型慢性肝炎に対する天然型IFN α 少量長期投与療法の有効性について地域臨床の立場からの検討。肝臓 2007；48：272—277
- 46) 田中 篤，高橋宏樹，根津佐江子他：日本人PBC患者におけるFisk Fatigue Severity Score (FFSS)日本語版の妥当性の検証。肝臓 2009；50：51—59
- 47) 大東誠司，星洲好則，岩淵敏久他：Probioticsは大腸癌術後の排便習慣，QOLの向上に有効である。日本大腸肛門病学会誌 2008；61：389—395
- 48) Higuchi A, Minamide J, Ota Y, et al: Evaluation of the quality of life after surgical treatment for thoracic esophageal cancer. Esophagus 2006；3：53—59
- 49) 高山哲郎，天田憲利，大江洋文他：結腸癌に対する腹腔内アプローチ法の評価。臨外 2007；62：963—967
- 50) Thaler K, Dinnewitzer A, Mascha E, et al: Long-term outcome and health-related quality of life after laparoscopic and open colectomy for benign disease. Surg Endosc 2003；17：1404—1408

COMPARISON OF THE POST-OPERATIVE MID-TERM HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE BETWEEN LAPAROSCOPIC AND OPEN SURGERY FOR COLORECTAL CANCER

Shoichi FUJII, Shigeru YAMAGISHI, Mitsuyoshi OTA*, Kenji TATSUMI*, Kazuteru WATANABE, Hirokazu SUWA*, Takashi OHSHIMA, Yasuhiko NAGANO, Yasushi ICHIKAWA**, Chikara KUNISAKI, Shigeo OHKI and Itaru ENDO*

Department of Surgery, Gastroenterological Center, Yokohama City University
Departments of Gastroenterological Surgery* and Clinical Oncology**,
Graduate School of Medicine Yokohama City University

In order to evaluate the post-operative mid-term results of health related quality of life (HQOL) of laparoscopic surgery for colorectal cancer (LC), we made a case-matched control study comparing with conventional open abdominal operation (OC). The variables were sex, age, ASA score, operated year, tumor location (right, transverse, left, rectosigmoid and rectum), operative procedure and TNM stages (0, I, II, III and IV). The scores of 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36, self-filling type questionnaire) and the periods until recovering daily life (recovering period) were compared between the LC and OC patient groups. Except for patients who died or did not agree to be enrolled in this study, subjects were 43 LC patients and 35 OC patients whose operations were done from 2007 to 2008. About 12 to 24 months had elapsed after their operations when they enrolled in this study. The filled questionnaire forms could be recovered from 83.3% of the subjects (83.7% and 82.9% from LC and OC patients, respectively). There were no differences in the patient's background items between both groups. LC patients showed significantly favorable results in the role physical (RP) (52.0 : 45.1), Role emotional (RE) (52.6 : 46.2), and reported health transition (HT) (72.9 : 59.5). There were no significant differences in the other items. The post-operative mid-term HQOL results of RP, RE and HT in the LC patients were more excellent than those in the OC patients under the same condition.

Key words : colorectal cancer, laparoscopic surgery, health related quality of life, 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), case-matched control study



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

EJSO
 the Journal of Cancer Surgery
www.ejsso.com

EJSO xx (2010) 1–5

Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer

Y. Ishii ^{a,*}, H. Hasegawa ^a, T. Endo ^a, K. Okabayashi ^a, H. Ochiai ^b, K. Moritani ^a,
 M. Watanabe ^c, Y. Kitagawa ^a

^a Department of Surgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

^b Department of Surgery, Tokyo Medical Center, National Hospital Organization, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152-8902, Japan

^c Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa 228-8555, Japan

Accepted 17 May 2010

Abstract

Aims: The aim of this study was to evaluate the usefulness of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-FU, and leucovorin (LV) for the treatment of locally advanced rectal cancer, which was a powerful ploychemotherapy in those days in Japan.

Methods: Between 2001 and 2004, 26 patients with T3 or T4 and N0-2 non-metastatic resectable rectal cancer were selectively enrolled in this study. Neoadjuvant chemotherapy consisted of two cycles of irinotecan (80 mg/m²), 5-FU (500 mg/m²), and LV (250 mg/m²) on days 1, 8, and 15 for 4 weeks. Surgical resection was performed in all the patients 2–4 weeks after the completion of chemotherapy.

Results: Overall down-staging was observed in 15 patients. T level and N level down-staging were observed in 12 and 13 patients, respectively. A pathological complete response was observed in one patient. The median follow-up period was 75 months (range, 8–97 months). Recurrences occurred in 5 patients including pelvic relapses in 3 and distant metastases in 2. The 5-year relapse-free and overall survival rates were 74% and 84%, respectively.

Conclusions: Neoadjuvant systemic chemotherapy comprised of a combination of multi-drugs as irinotecan, 5-FU, and LV may be beneficial to the prognoses of patients with locally advanced rectal cancer.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Rectal cancer; Neoadjuvant systemic chemotherapy; Irinotecan; 5-Fluorouracil; Leucovorin; Medium-term results

Introduction

In the past two decades, the multidisciplinary management of rectal cancer has changed worldwide. Total mesorectal excision (TME) has become the standard surgical technique for the treatment of rectal cancer, resulting in a reduction in the local recurrence rate.^{1,2} Studies performed prior to the era of TME favored the use of preoperative, rather than postoperative, radiotherapy to improve local control.³ Recently, several randomized trials have confirmed the value of preoperative short-course radiation and long-term fractionated radiation with concurrent 5-FU-based chemotherapy for the treatment of locally advanced rectal cancer.^{4–6} Although neoadjuvant

chemoradiotherapy improves local control, its effect on survival remains controversial because of the frequency of distant relapse.

In Western countries, preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy has become a standard treatment for locally advanced rectal cancer. However, these modalities are not commonly used in Japan because of concerns regarding postoperative morbidities, such as fistulas, venous thromboembolism, anorectal dysfunction, and small bowel complications,^{7–9} as well as the efficacy of extensive lymph node dissection in the pelvis for achieving local control.^{10,11}

Systemic chemotherapy for non-resectable or metastatic colorectal cancer has also markedly changed in the last decades. Folinic acid, fluorouracil (bolus and continuous infusion), and oxaliplatin (FOLFOX regimen) or folinic acid, fluorouracil (bolus and infusion), and irinotecan (FOLFIRI regimen) with or without molecular-targeted therapy (using

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3353 1211; fax: +81 3 3355 4707.
 E-mail address: yishii@sc.itc.keio.ac.jp (Y. Ishii).

the anti-VEGF antibody bevacizumab or the anti-EGFR antibody cetuximab) are currently regarded as first-line chemotherapy regimens and have resulted in marked improvements in the survival of patients with metastatic colorectal cancer in Japan and Western countries.^{12–15} Before the introduction of FOLFOX and FOLFIRI therapy, the combination of irinotecan, fluorouracil (bolus), and leucovorin (IFL therapy; also known as Saltz's regimen) was widely accepted as a first-line systemic chemotherapy beginning in 2000 in Japan, providing a superior outcome to that of fluorouracil and leucovorin (LV).¹⁶

To further improve the survival of patients with resectable advanced rectal cancer without using radiation therapy, we conducted this study to clarify whether the administration of IFL (the powerful chemotherapy available at the time) as a neoadjuvant systemic chemotherapy could improve patient survival and local control.

Patients and methods

Eligibility criteria

Between 2001 and 2004, patients with histopathologically confirmed, locally advanced non-metastatic resectable rectal adenocarcinoma (T3 or T4 and N0–N2) were enrolled in this study. Other eligibility criteria were as follows: 1) tumor located within 12 cm of the anal verge (mid/lower rectum), as determined using a colonoscopy; 2) a patient age of 75 years or younger at the time of enrollment; 3) no severe impairments in major organ functions, including the heart, lung, liver, kidney, and bone marrow, and an adequate blood chemistry (leukocyte count, 4000–12,000/mm³; neutrophil count, more than 2000/mm³; platelet count, more than 10 × 10⁹/mm³; hemoglobin concentration, more than 9.0 g/dL; total bilirubin concentration, less than 1.5 mg/dL; creatinine concentration, less than the upper limit of normal at our institute); 4) no clinically abnormal electrocardiography findings; 5) a performance status of 0–2 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale; and 5) the ability to ingest medications orally.

Exclusion criteria included a history of prior chemotherapy and/or pelvic radiotherapy, drug hypersensitivity, active infectious diseases, severe pleural effusion and/or ascites, active other cancers, severe co-morbidity, and pregnancy.

This study was performed in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki, as amended in Edinburgh, Scotland, in October 2000. The study was approved by the Institutional Review Board of Keio University Hospital. Written informed consent was obtained from each patient prior to enrollment.

Treatment and examination

Patients received 2 cycles of IFL therapy (modified Saltz's regimen) as described previously.¹⁷ LV (250 mg/m²) was administered as a 2-h intravenous (IV) infusion, followed by 5-FU

(500 mg/m²) in a 10-min IV bolus and irinotecan (80 mg/m²) as a 90-min IV infusion on days 1, 8, and 15, followed by a 2-week rest. This 4-Week cycle was then repeated.

All the patients underwent a colonoscopy, computed tomography (CT) scanning (chest, abdomen, and pelvis), and pelvic magnetic resonance imaging (MRI) with an endorectal coil if the coil could be placed in the rectal lumen. These examinations were performed both before and after chemotherapy to evaluate the tumor status.

Surgery was performed 2–4 weeks after the completion of chemotherapy. All the patients underwent an R0 surgical resection based on their diagnosis before undergoing chemotherapy. A total mesorectal excision was performed with bilateral autonomic nerve preservation and a bilateral pelvic lymphadenectomy (middle rectal, internal iliac, and obturator lymph nodes) if the tumor was located below the peritoneal reflection. If the distal margin was insufficient, an abdominoperineal resection was performed. Patients with nodal involvement underwent postoperative adjuvant chemotherapy with oral fluoropyrimidines.

Toxicity was evaluated weekly throughout treatment according to the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 3. Tumor down-staging after chemotherapy was defined by comparing the clinical TN stage before chemotherapy determined based on the results of CT and/or MRI examinations with the histopathologic stage after surgery.

Follow-up and evaluation

Patients underwent a standardized postoperative follow-up involving physical examination including a digital rectal examination, complete blood count, liver function test, and serum carcinoembryonic antigen test every 3 months for the first 3 postoperative years and every 6 months thereafter. A computed tomography (CT) scanning from the chest to the pelvis was performed every 6 months for the first 3 postoperative years and annually thereafter. A colonoscopic examination was performed at 1 year postoperatively and then once every 2 years.

Relapse was diagnosed pathologically by surgical resection, biopsy, or cytology, and/or radiologic findings showing an increased tumor size over time. Local recurrence was defined as evidence of tumor within the pelvic or perineal area or at the site of anastomosis, and distant metastasis was defined as any relapse outside the pelvic cavity.

Overall survival was defined as the time between the start of the neoadjuvant chemotherapy and the death of any cause or the last follow-up, and relapse-free survival as the time to relapse or the last follow-up. Survival curves were constructed using the Kaplan–Meier method.

Results

Patient characteristics

Between August 2001 and January 2004, 26 patients were enrolled in this study at our institute. The patient

characteristics are shown in Table 1. The median age was 62 years (range, 46–75 years). Eighteen and 8 of the 26 patients were men and women, respectively. The number of patients in each clinical stage before chemotherapy was 6 in T3N0, 17 in T3N1-2, and 3 in T4N1-2. The median tumor size was 33 mm (range, 12–65 mm), and the median distance from the anal verge of the tumor was 5 cm (range, 0.5–10 cm). Ten patients had tumors in the middle rectum (between 6 and 12 cm from the anal verge), and 16 patients had tumors in the lower rectum (under 6 cm from the anal verge).

Chemotherapy and surgery

The adverse events experienced during neoadjuvant systemic chemotherapy are shown in Table 2. All the patients completed two cycles of IFL therapy; however, treatment was delayed for two weeks in one patient because of grade 3 neutropenia. This case represented the only occurrence of Grade 3 toxicity, and all other adverse events were grades 1 or 2.

A low anterior resection and an abdominoperineal resection were performed in 16 and 10 patients, respectively. A bilateral pelvic lymphadenectomy was performed in 10 patients with tumors in the lower rectum. Postoperative complications occurred in 4 patients. Anastomotic leakage and wound infection occurred in 2 patients each.

Efficacy and survival data

Overall down-staging was found in 15 patients (Table 3). T level and N level down-staging were found in 12 and 13 patients, respectively (data not shown). A pathological CR (pCR) was observed in one patient.

The median follow-up period for all enrolled patients was 75 months (range, 8–97 months). Recurrences occurred in 5 patients, including pelvic relapses in 3 and distant metastases to the liver and lung in 2. The 3 patients with pelvic relapses were treated with chemotherapy followed by radiation. The 2 patients with distant metastases were treated by salvage surgery. The 5-year relapse-free

Table 2

Adverse events during neoadjuvant systemic chemotherapy in 26 patients.

Toxicity grade	1	2	3	4
Neutropenia	0	0	1	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0
Anorexia	5	2	0	0
Nausea/vomiting	5	2	0	0
Diarrhea	11	0	0	0
Alopecia	2	1	–	–

survival (RFS) and overall survival (OS) rates were 74% and 84% based on Kaplan–Meier survival curves, respectively (Fig. 1).

Discussion

Neoadjuvant therapy for rectal cancer

Neoadjuvant chemoradiation or radiation is now a standard therapy for locally advanced rectal cancer in the Western world because of the good local control that this treatment provides.^{4–6} Furthermore, obtaining a pCR as a result of neoadjuvant chemoradiation is considered to have a survival benefit and to improve the chance of sphincter preservation.^{18–21} Consequently, many phase II trials of neoadjuvant chemoradiation using two or more cytotoxic agents with or without molecular-targeted agents for advanced rectal cancer have been conducted, and high rates (15–32%) of pCR have been reported.^{22–30} However, the medium to long-term results of these studies have not yet been reported.

In Japan, the advantage of neoadjuvant chemoradiation or radiation is also well known; however, preoperative radiation is not commonly used because of concerns over adverse effects. Therefore, surgical control through TME with pelvic bilateral lymphadenectomy preserving the autonomic nerves is generally favored in Japan. However, the survival benefits of neoadjuvant chemoradiation/radiation or TME with pelvic lymphadenectomy for patients with locally advanced rectal cancer remain uncertain.

Powerful systemic chemotherapy as neoadjuvant therapy

Recent data from studies in patients with advanced/metastatic colorectal cancer have shown high response rates and prolonged survival periods after systemic cytotoxic

Table 1

Patient characteristics (n = 26).

Characteristics	Number of patients
Median age (year)	62 (range 46–75)
Gender	
Male	18
Female	8
Clinical stage	
T3N0	6
T3N1-2	17
T4N0	0
T4N1-2	3
Tumor size (mm)	33 (range 12–65)
Median distance from anal verge (cm)	5 (range 0.5–10)
Location	
Middle rectum	10
Lower rectum	16

Table 3

Overall down-staging by neoadjuvant systemic chemotherapy.

Clinical stage	Pathological stage					Total
	T0N0	T2N0	T3N0	T3N1	T3N2	
T3N0	1*	1**	3	1	0	6
T3N1-2	0	7**	5**	5	0	17
T4N1-2	0	1**	0	1	1	3
Total	1	9	8	7	1	26

*pathological complete response.

**down-staging in cases.

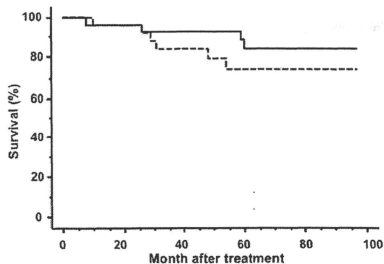


Fig. 1. Survival curves in the 26 patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant systemic chemotherapy. Solid line: overall survival. Dotted line: relapse-free survival.

chemotherapy using a three-drug combination, such as the FOLFOX regimen, the FOLFIRI regimen, or IFL with/without molecular-targeting therapy.^{12–15} Neoadjuvant systemic chemotherapy using these regimens could theoretically improve both local control without adverse effects of radiotherapy and the survival rate in patients with locally advanced rectal cancer through its effect on reducing micrometastases.

IFL, the regimen used in the present study, was considered a first-line chemotherapy regimen with a high response rate as of the start of this study.¹⁶ In spite of the low pCR rate and the response rate reported of metastatic colorectal cancer to IFL (35–39%), prognostic outcome (5-year RFS, 74%; and 5-year OS, 84%) in this study were relatively good compared with Western and Asian major studies including preoperative chemoradiotherapy or radiotherapy, postoperative chemoradiotherapy, and TME with pelvic bilateral lymphadenectomy, in which 5-year RFS and 5-year OS rates range from 53 to 68% and 65–78%, respectively.^{31–37} However, the local control rate was not satisfactory in this study. Then, a more powerful neoadjuvant systemic chemotherapy obtaining a high pCR rate than IFL, such as the FOLFOX or FOLFIRI regimen with molecular-targeting therapy using bevacizumab or cetuximab, or a combination of chemoradiotherapy/radiotherapy and powerful systemic chemotherapy, may contribute to further improve the local and distant control with adequate surgery. Clearly, these strategies (neoadjuvant systemic chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy, and postoperative adjuvant chemotherapy) should be compared in properly controlled, randomized studies.

Conclusion

Neoadjuvant systemic chemotherapy comprised of a combination of multi-drugs as irinotecan, 5-FU, and LV may be beneficial to the prognoses of patients with locally advanced rectal cancer.

Role of the funding sources

There is no involvement of funding sources.

Conflict of interest

The authors declare having no conflict of interest.

References

- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479–82.
- MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457–60.
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291–304.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980–7.
- Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693–701.
- Holm T, Singnomklo T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996;78:698–76.
- Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543–9.
- Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish rectal cancer trial group: adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish rectal cancer trial. *J Clin Oncol* 2005;23:8697–705.
- Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:1580–5.
- Kusters M, Beets GL, van de Velde CJ, et al. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence. *Ann Surg* 2009;249:229–35.
- Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. on behalf of the First BEAT investigators: Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842–7.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
- Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563–72.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905–14.
- Hasegawa H, Watanabe M, Baba H, et al. Neoadjuvant chemotherapy of irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced rectal cancer. Report of two cases. *Hepatogastroenterology* 2002;49:891–3.
- Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation

- for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895–903.
19. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236:75–81.
 20. García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46:298–304.
 21. Brown CL, Terent CA, Thorson AG, et al. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1189–93.
 22. Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:824–30.
 23. Sato T, Kokuba Y, Koizumi W, et al. Irinotecan and S-1 neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with advanced rectal cancer. *Hepato-gastroenterology* 2007;54:1391–3.
 24. Glynne-Jones R, Falk S, Maughan TS, Meadows HM, Sebag-Montefiore D. A phase I/II study of irinotecan when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: a colorectal clinical oncology group study. *Br J Cancer* 2007;96:551–8.
 25. Fakhil MG, Bullardunn K, Yang GY, et al. Phase II study of weekly intravenous oxaliplatin combined with oral daily capecitabine and radiotherapy with biologic correlates in neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:650–7.
 26. Koeberle D, Burkhard R, von Moos R, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2008;98:1204–9.
 27. Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase III study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006;24:2557–62.
 28. Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007;96:912–7.
 29. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006;24:650–5.
 30. Klautke G, Feyerherd P, Ludwig K, Prall F, Foitzik T, Fietkau R. Intensified concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and irinotecan as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1215–20.
 31. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114–23.
 32. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent 5-fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620–5.
 33. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215–23.
 34. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124–30.
 35. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
 36. Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, et al. Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection. *Dis Colon Rectum* 2009;52:567–76.
 37. Kim JC, Takahashi K, Yu CS, et al. Comparative outcome between chemoradiotherapy and lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision in rectal cancer. *Ann Surg* 2007;246:754–62.

下部消化管の 腹腔鏡下手術

9

正確な手術を行うためのコツ

■担当編集委員

渡邊昌彦

北里大学医学部外科教授

■編集委員

上西紀夫

東京大学名誉教授・公立昭和病院院長

後藤満一

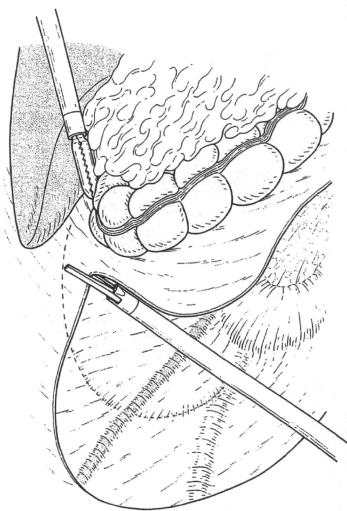
福島県立医科大学臓器再生外科学教授

杉山政則

杏林大学医学部外科教授

渡邊昌彦

北里大学医学部外科教授



下部消化管の腹腔鏡下手術 正確な手術を行うためのコツ

目次

虫垂切除	北城秀司	●	6
回盲部切除・結腸右半切除	山口茂樹 ほか	●	18
横行結腸切除・結腸左半切除	関本貢嗣 ほか	●	36
腹腔鏡下S状結腸切除術	中村隆俊 ほか	●	56
腹腔鏡下低位前方切除 (DST)・腹会陰式直腸切断術	小西 毅 ほか	●	70
腹腔鏡下内肛門括約筋切除術 (腹腔鏡下ISR)	伊藤雅昭 ほか	●	88
腹腔鏡下大腸全摘術	長谷川博俊 ほか	●	107
直腸脱に対する腹腔鏡下直腸固定術	牧角良二 ほか	●	123

執筆者一覧

担当編集委員	渡邊 昌彦	北里大学医学部外科教授
執筆者 (掲載順)	北城 秀司	斗南病院消化器センター外科科長
	山口 茂樹	埼玉医科大学国際医療センター下部消化管外科教授
	田代 浄	埼玉医科大学国際医療センター下部消化管外科助教
	石井 利昌	埼玉医科大学国際医療センター下部消化管外科助教
	関本 貢嗣	大阪大学大学院医学系研究科消化器外科准教授
	土岐祐一郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器外科教授
	森 正樹	大阪大学大学院医学系研究科消化器外科教授
	中村 隆俊	北里大学医学部外科講師
	渡邊 昌彦	北里大学医学部外科教授
	小西 毅	癌研有明病院消化器センター外科医員
	黒柳 洋弥	虎の門病院消化器外科部長
	大矢 雅敏	獨協医科大学越谷病院外科教授
	伊藤 雅昭	国立がんセンター東病院大腸骨盤外科医長
	齋藤 典男	国立がんセンター東病院大腸骨盤外科部長
	長谷川博俊	慶應義塾大学医学部外科講師
	岡林 剛史	慶應義塾大学医学部外科
	北川 雄光	慶應義塾大学医学部外科教授
	牧角 良二	聖マリアンナ医科大学消化器一般外科講師
	宮島 伸宜	聖マリアンナ医科大学東横病院消化器病センター教授

腹腔鏡下大腸全摘術

長谷川博俊, 岡林剛史, 北川雄光 慶應義塾大学医学部外科

腹腔鏡下大腸全摘術は、腹腔鏡下大腸切除術の集大成ともいえる手術である。すなわち右結腸切除術、横行結腸切除術、左結腸切除術、直腸前方切除術の組み合わせであるので、外科手術解剖の知識に習熟し、基本手技に熟達している必要がある¹⁻⁴⁾。近年、わが国における潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) 患者数は増加の一途をたどっており、手術適応となる患者も増えてきている。また、家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis ; FAP) の患者も若年者が多いので、整容性といった腹腔鏡下手術のメリットを十分享受できる手術である。

本稿では腹腔鏡下大腸全摘術の実際について腹腔鏡補助下とhand assistedについて解説する。

■手術適応

開腹、腹腔鏡下にかかわらず、大腸全摘術の適応となる疾患の代表は、UCとFAPである。UCに対する手術適応のうち、緊急・準緊急手術の対象となるのは、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症と、重症型や劇症型で内科的治療に反応しないいわゆるfulminant colitisである。また待期手術の対象となるのは、慢性持続型で難治やステロイド依存性のもの、癌化やsevere dysplasia合併例、成長障害、結節性紅斑、壊疽性膿皮症などである。このうち、腹腔鏡下大腸全摘術の適応となるのは、待機手術が可能なおのである。緊急手術が必要な症例には、腹腔鏡下手術は向いていない。fulminant colitisに対しても、近年、免疫抑制剤、白血球除去・顆粒球吸着療法などの強力な内科的治療により準緊急的に腹腔鏡下手術が可能になってきたが、まだ一般的ではない。

一方、FAPでは、進行癌を合併していなければ、腹腔鏡下大腸全摘術の適応としている。FAPで直腸がsparingされていれば、すなわち、直腸のポリープが20個以下であれば、大腸全摘術ではなく、結腸全摘術+回腸直腸吻合 (ileorectal anastomosis ; IRA) を行う。

■術前検査

血液検査、胸部腹部X線検査、心電図、呼吸器機能検査を行い耐術能の評価を行うとともに、腹部・骨盤CT検査を行い膿瘍形成の有無、腸管の炎症の程度、血栓の有無などを評価する。また、大腸内視鏡検査を行い、とくに直腸病変の炎症の程度を把握する。また、直腸診で括約筋のtonusを評価する。術前から括約筋不全がある患者ではpouchは適応とはならない。

UCでは血栓を伴うことも多いので、通常の凝固能検査に加えて、D-dimerなども測定しておく。

術前管理

大腸全摘術では、腸管が拡張していると視野の妨げとなり、手術が困難となるので、数日前から禁食としている。腸管前処置にはニフレック®を用いず、マグコロール®とラキソペロン®を用いている。

麻酔導入時に、未熟な麻酔科医が胃内に過剰の空気を送気するのを防ぐ目的で、麻酔導入前に胃管を胃内に留置し、開放しておく。

● ストーマサイトマーキング

大腸全摘術では必ず術前にあらかじめ、回腸人工肛門の予定部位をマーキングしておく。マーキングの原則は、①腹直筋を貫く位置、②皮膚にたるみが入らず、平坦が保たれる、③瘢痕、肋骨弓、上前腸骨棘から離れた位置、④本人がケアしやすい位置、である。

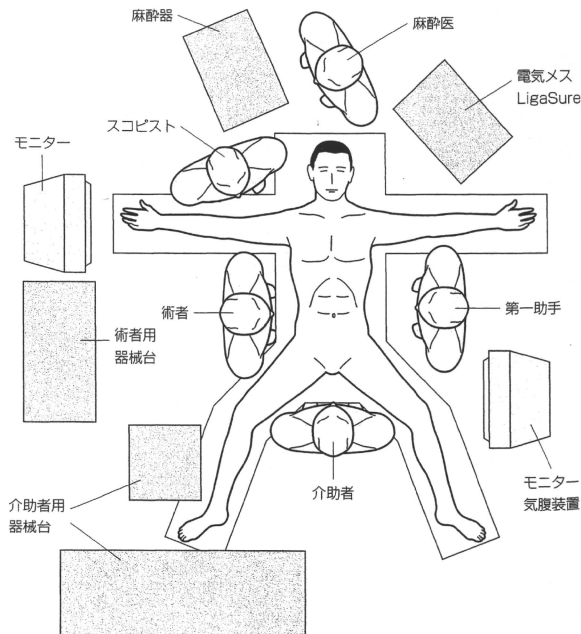
■ 使用器具・体位・レイアウト

腹腔鏡下大腸全摘術に必要な器具は、通常の腹腔鏡下大腸切除術の場合と同様である。われわれは、腸や腸間膜、血管を把持するのに血管用鉗子（Jaritt社製）を常用している。また大腸を把持・牽引するには腸把持鉗子（Olympus社製）を用いている。血管のpedicleを一時的に強固に把持するにはEndo clinch®（Covidien社製）を用いる。しかし、この鉗子はtraumaticであるので、なるべく早めにEndo retract mini®（Covidien社製）にかけかえる。通常の剥離操作には洗浄と吸引ができるへら型（Covidien社製）の電気メス（オプティフォー）を用いている。

血管の処理にはLigaSure V™（Valleylab, Covidien社製）を用い、超音波切開凝固装置と

図1 手術室の配置図

電気メス、吸引器、LigaSure、腹腔鏡、気腹チューブはすべて頭側にまとめておく。



血管用クリップは使用していない。

大腸全摘術では患者の体位を、左右、頭低位・高位と手術部位によって変える必要がある。両上肢は開いて水平位、両下肢には間歇式加圧装置を装着しレビテーターを用いて固定する。レビテーターが内蔵され、通常の手術台よりも左右へ大きく傾けることができる腹腔鏡下大腸切除用の手術台（瑞穂社製）が市販されており、これを用いると体位をとるのが楽である。頭部を固定するための専用の固定器も付属品として市販されている。普通の手術台を用いる場合は、マジックベッドと側部支持器で体躯の両側を固定する。加刀前にあらかじめ手術台を左右、頭高位、低位にし、体躯のずれがないことを確認する。

手術室の配置を示す（図1）。電気メス、吸引管、LigaSure、腹腔鏡と気腹チューブは患者頭側にまとめておく。

モニターは患者の左右に1台ずつ配置する。また術者のわきに小さなワゴンを置き、鉗子類などを置くための器械台として用いている。

■ ポート位置・皮切

腹腔鏡補助下では、恥骨上2横指頭側に約4～5cmの横切開（Pfannenstiel incision）を行う。皮膚、皮下脂肪、筋膜まで横に切開し、腹直筋、腹膜は縦に切開する。この際、膀胱を損傷しないように、頭側よりで切開する。Lap disc miniを装着し、12mmのトロッカーを入れて、気腹する。腹腔鏡ガイド下に、臍上部、左右下腹部・上腹部に5mmトロッカーを刺入する（図2A）。

HALSでは、約7～8cmのPfannenstiel incisionを行い、Gelportを装着する。Gelportに12mmのトロッカーを入れて、気腹し、臍上部、左右中腹部に5mmトロッカーを刺入する（図2B）。

図2 トロッカー穿刺部位と皮膚切開

