

- cer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr* **34** : 55, 1971
- 4) Osborne CK et al : Estrogen-receptor biology : continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* **23** : 1616, 2005
  - 5) Shou J et al : Mechanisms of tamoxifen resistance : increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **96** : 926, 2004
  - 6) Miller WR et al : Significance of aromatase activity in human breast cancer. *Cancer Res* **42** (Suppl 8) : 3365s, 1982
  - 7) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group : Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* **355** : 1491, 2000
  - 8) Vergote I et al : A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* **64** : 1011, 1989
  - 9) 園尾博司 : 総論 - 乳癌の内分泌療法. *乳癌の臨* **1** : 165, 1986
  - 10) Hammond MEH et al : American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* **28** : 2784, 2010
  - 11) Jin Y et al : CYP2D6 Genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* **97** : 30, 2005

### ♣ 患者への説明のポイント

- 根治のためにはリンパ節郭清を伴う外科切除が必要であり、ステージⅠ～Ⅲであれば約60%以上の5年生存率が見込まれる
- 合併症として術後早期には出血、縫合不全、腸閉塞、創感染などがあり、長期にわたる後遺症として排便障害、排尿障害、男性性機能障害が残る場合がある。
- ストーマ造設が予定されている場合はその意義や術後のケアにつき十分な説明を行う。
- 遠隔転移（肺転移、肝転移）を伴うステージⅣの場合、全身化学療法を含めた集学的治療が行われる。
- これらの内容を解説した『大腸癌治療ガイドラインの解説』が市販されている。

### 疾患の解説

主症状は下血と排便異状であることが多いが、腫瘍が壁外に進展すれば男性では精囊、前立腺、膀胱に女性では子宮、膣、膀胱などに直接浸潤し、神経症状や血流障害による症状をきたす。治療はリンパ節郭清を伴う外科切除であるが、近年は機能温存を重視した術式が選択される。

再発、転移は局所、肝、肺に同程度にみられるが、下部直腸癌では血流の関係から局所再発、肺転移の頻度が高く、上部直腸癌より予後は不良である。

### 手術適応

完全切除を目指した手術を行う。たとえ周辺臓器への浸潤（膀胱、前立腺、子宮、膣）があっても遠隔転移がなく、合併切除が可能なら骨盤内臓全摘を目指す。その場合でも40～50%の5年生存率が得られる。完全切除が不可能であっても、癌進展によるイレウス、出血、疼痛がみられる場合には、姑息的切除や人工肛門造設も手術適応となりうる。

### 標準的術式の選択

腫瘍占居部位に応じて括約筋温存術（前方切除術）、直腸切断術のいずれかが選択される。いずれもtotal mesorectal excision (TME)とD3リンパ節郭清が原則である<sup>1)</sup>。TMEとは本来、全直腸間膜切除であるが、上部直腸癌 (Ra) で3 cm、下部直腸癌 (Rb) で2 cmの肛門側間膜切除が行われれば根治性が保たれ、血流障害による縫合不全の危険性も回避できる (tumor-specific mesorectal excision : TSME)。

#### 1 括約筋温存術

原則的には腫瘍下縁から肛門管上縁まで2 cm以上あれば、換言すれば肛門側の切離断端が外科的肛門管より上部であれば前方切除、double stapling technique (DST) による器械吻合が安全に施行できる。

しかし単純な距離だけでなく、腫瘍の大きさ、位置（前壁側、後壁側）、深達度、さらには患者の年齢、社会的背景等を考慮して、従来なら切断術の適応であった症例にも最近では積極的な肛門温存術が行われている。すなわち内括約筋切除を行う intersphincteric resection (ISR) や、さらに内

外括約筋の大半を切除し、外括約筋皮下部のみを残存させる external sphincter resection (ESR) である。これらは難易度が高いため、この手術に習熟した大腸外科専門施設で実施されることが望ましい（トピックス参照）。

## 2 再建

低位前方切除が施行された場合は下部直腸あるいは肛門管との吻合になるが、その吻合法が術後排便機能（排便回数、我慢の可否、便漏れ、等）と大きく関係する。筆者らは吻合位置が肛門縁から4~5 cmになる低位吻合では、術後排便機能の点からJ型結腸パウチ再建を勧めている<sup>2)</sup>。

## 3 側方リンパ節郭清

下部直腸のリンパ流は下腸間膜動脈に沿う中枢方向のリンパ流に加え、内腸骨動脈に沿う側方向のリンパ流が存在する。したがって下部進行直腸癌では10~20%に側方リンパ節転移がみられることから、わが国では側方リンパ節郭清による根治性の追求がなされている。

大腸癌研究会のプロジェクト研究2,916例の分析では、腫瘍下縁が腹膜翻転部より肛門側にあり、かつ直腸壁を貫通している癌の側方リンパ節転移率は20.1%であり、この適応のもと側方郭清を行うと骨盤内再発リスクを50%減少させ、5年生存率を8~9%改善した<sup>3)</sup>、とされる。

一方、欧米では側方リンパ節は遠隔転移という発想から手術による郭清は行われず、TMEと化学放射線療法が標準療法である。

## 術前処置

術前診断は腫瘍の深達度、リンパ節転移、遠隔転移（肝、肺転移、遠隔リンパ節転移など）を正確に評価することが必要である。深達度は直腸指診、骨盤MRIでほぼ正確に診断可能で、遠隔転

移診断には体幹部造影CTが有用である。腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）も参考にしながら必要となれば適宜PET/CTを追加する。

術前の腸管内容処置は一切不要という考えもあるが、一般的には下剤（polyethylene glycol electrolyte solution）による機械的処置とSSI対策としての抗菌薬投与がなされている。筆者らは手術開始時に広域セフェム系抗菌薬を投与、さらに3時間後に追加投与を行っている。

ストーマ造設が予定される場合は永久、一時的を問わず、WOCナースによるストーマサイトマーキングとストーマの管理、説明を追加してもらおう。医師の手術説明とは異なる観点から患者の不安軽減に役立つ。

## 遠隔成績の概要

わが国での地域がん登録は2010年9月現在、38都道府県と1市でしか、実施されておらず、現状では癌罹患数、癌死亡統計に精度の高いデータは得られていない。ここではこれまでの大腸癌研究会の集計結果を紹介する<sup>1)</sup>。

Stage別治癒切除率はStage I：98.9%、Stage II：95.5%、Stage IIIa：89.0%、Stage IIIb：74.7%、全Stageで79.8%とおおむね良好な治癒切除率が得られている。累積5年生存率を表1に示す。初発再発部位別再発率では局所が8.8%、肺7.5%、肝7.3%といずれも高く、全体で24.3%と結腸癌に比較して再発率が高い。

## 集学的治療

術後補助療法としての化学療法や術前ネオアジュバント（NAC）として手術と組み合わせた集学的治療は盛んに行われ、実績も集積されているが、ここでは手術不能、再発直腸癌に対する集学的治療につき言及する。

表1 直腸癌のStage別累積5年生存率

Stage	0	I	II	IIIa	IIIb	IV	全Stage
上部直腸 (Ra)	94.2%	93.1%	77.7%	69.5%	53.7%	9.8%	68.8%
下部直腸 (Rb)	92.2%	87.3%	75.2%	60.6%	43.7%	12.3%	66.9%

## 1 化学療法

5-FU, LV をベースに oxaliplatin を加えた FOLFOX, irinotecan を加えた FOLFIRI を中心に腫瘍の *K-ras* 遺伝子発現に応じて分子標的薬 (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) を上乗せするレジメンが標準療法であり、一次治療から二次、三次治療が大腸癌治療ガイドラインに示されている<sup>1)</sup>。

## 2 放射線療法

骨盤内再発で会陰部痛や肛門痛が主訴となる場合には放射線療法が奏効することが多い。通常は 45~60 Gy を 25 回以上に分割して照射し、5-FU 系薬剤が併用されることが多い。比較的照射早期から疼痛緩和が認められ (緩和率 89~93%)、持続期間は 3~10 ヶ月である<sup>1)</sup>。化学療法薬として放射線増感作用を期待して TS-1、古典的レジメンとして 5-FU+MMC が使用されることもあるが、併用薬剤の選択には検討の余地がある。また最近では欧米にならって術前化学放射線療法が施行されている場合もあり、その場合の再照射に関する十分なデータは少ない。

## 合併症、後遺症への対策

### 1 縫合不全

高齢者、合併症 (糖尿病、心血管障害) を有する患者が増えており、直腸癌手術では注意深く吻合を行っても一定の割合で縫合不全が発生する (約 7~8%)。さらに吻合が低位であれば血流の関係で縫合不全の危険性は増し、一旦縫合不全が起これば癒痕収縮をきたして括約筋機能低下につながる。したがって、超低位吻合 (歯状線上 1~2 cm) の場合は一時的ストーマの併設を行うほうが安全である (約 3~6 ヶ月後にストーマ閉鎖)。

### 2 排便機能障害

前方切除後、DST で結腸直腸吻合を行う場合、吻合位置が肛門縁から近い低位吻合になると術後早期では排便の回数が増え、便意を我慢すること

## トピックス

### ISR と ESR

1990 年代後半からわが国でも先進的な施設を中心に、従来はマイルス手術の適応であった肛門縁に近い下部進行直腸癌に対して「究極の肛門温存手術」が施行されてきた。いわゆる ISR と ESR である。Martin らは ISR に関する 84 論文のうち、詳細な解析が可能であった 14 論文 (1,289 症例) から局所再発率 (6.7%)、術後排便回数 (2.7 回/日)、5 年生存率 (86.3%) を算出し、ISR は腫瘍学的にも下部直腸癌に認容される術式であると解説している<sup>A)</sup>。筆者の所属施設も 2000 年から本術式に取り組んできた。

ISR は切除ラインから total, subtotal, partial に分類されているが、本術式の要点は腫瘍の完全切除がなされ、かつ術後排便機能が満足されることに集約される。筆者は術後排便機能の面から①内括約筋全切除 (total ISR) は極力避ける、②術前放射線照射は施行しない、③不均等になっても残せる括約筋は残す、を原則としている。そのため正確な深達度診断に直腸診と骨盤造影 MRI は極めて重要であり、これらから術前に適切な切除ラインを想定することがポイントである。

ESR は括約筋皮下部のみを残す術式であるが、術後括約筋機能は著しく損なわれるため、筆者の所属施設では現在は行っていない。

A) Martin ST et al: Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. Br J Surg 2012; 99: 603-612

ができず、便漏れ (soiling) をきたす。そこで筆者らは残存結腸を折り返してパウチを作成し、直腸 (肛門管) と吻合する J 型結腸嚢再建を勧めているが、側端吻合や TCP (transverse coloplasty pouch) を勧める施設、あるいは時間経過とともに排便機能は改善するので通常のストレート再建でよい、とする施設もある。

### 3 排尿・性功能障害

自律神経温存術がなされていても一定の割合で術後排尿障害は起こる。また温存術といっても剥離層に注意して神経周囲組織も温存する場合と神経をテーピングしつつ、側方リンパ節郭清まで行う場合とでは当然、術後機能に差は出る。しかし一般的には一時的排尿障害が起こっても術後 6 ヶ月もたれば順調な排尿がみられることが多い。

男性性功能では若年者で完全温存を行えば

90%程度で術前同様の勃起、射精機能が得られるが、逆行性射精は高頻度に見られる。デリケートな問題であり、術後QOL、個人の尊厳にかかわることなので術前に十分なインフォームドコンセントのための説明を行う必要がある。

#### 文 献

- 1) 大腸癌研究会（編）：大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版，金原出版，東京，2010
- 2) Hida J et al: Comparison of long-term functional results of colonic J-pouch and straight anastomosis after low anterior resection for rectal cancer: a five year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1578-1585
- 3) Sugihara K et al: Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1663-1672

## がんに効く薬

近畿大学 医学部外科学 教授  
奥野おくの清隆きよたか

がん治療の経過において、苦しみながら生存期間が延長しても意味がない、QOLが重要であるという見地から、最近ではQOLを加味した生存期間であるQALY (Quality Adjusted Life Year) という考え方が、欧米を中心に提唱されています。がん治療に対する考え方が大きな転換期を迎えています。

### がんに効くとは？

「がんに効く」という意味が正しく理解されているでしょうか。おそらく多くの患者さんは「がんに

効く」の延長線上にがんの根治、がんが治る、を思い描いているでしょう。だからこそ辛い副作用にも、高い費用にも耐えているのです。しかし、現在の「がんに効く」は「がんを退縮させる、縮小させる」を意味しており、根治を意味していません。もちろん一部のがんに完全退縮 (Complete Response) が得られる場合がありますが、むしろ例外的です。大半はいったん縮小しますが、やがて効果がなくなつて再燃したり、他の臓器に新しい転移をつくつたりして死に至るのです。

筆者の専門である大腸がんを例にあげましょう。大腸がんは基本的には治りやすいがんであり、第Ⅲ期 (ステージⅢ) までであれば手術によつて70%以上が治ります (5年生存が得られる)。しかし手術不能であったり、遠隔転移 (肝転移や肺転移、脳転移、あるいはこれら複合) を有する第Ⅳ期 (ステージⅣ) となると途端に成績が悪くなります。この状態で特に治療を行わなければ平均8カ月程度の余命です。筆者が医師になつた30年前は5-FU程度の抗がん剤しかなく、臨床効果のある抗がん剤はほとんどありませんでした。

それが最近になつて5-FU+ロイコボリン、これを基礎にさらにオキサリプラチンやイリノテカンを加える三者併用化学療法 (頭文字をとつてFOLFOX「フォルフォックス」やFOLFIRI「フォルフィリ」療法と呼ばれる) が主流となり、奏効する (腫瘍が縮小する、要するに薬が効く) 割合は40〜60%、平均生存期間も20カ月から24カ月。さらに分子標的薬 (アバスチンやアービタックス) の併用で平均2年以上に改善されています。あくまでも平均ですが、かつてはせいぜい8カ月程度の余命であったものが2年近くも延長したのです。これは確かに大きな進歩であります。

## がんペプチドワクチンの効き方

ところが筆者らが東大（現シカゴ大学）、中村祐輔教授らとともに精神的に行なっているがんペプチドワクチン＋経口抗がん剤療法は少し変わった経過をとることが多くあります。画像診断上、縮小することが少ないのです（もちろん強力な抗がん剤療法のように退縮がみられることもあります）。頻度は少ないのです。「余り効いていないなあ。がんは小さくなりませんねえ」と患者さんとともにため息をつきながら、それでも他の療法もないのがんペプチドワクチンを打ち続けていて、ふと気が付けば「え、もう2年たつねえ」とか「3年経過したねえ」ということが多々あります。FOLFIRI、FOLFIRIやそれに分子標的治療薬を加えて平均生存期間が2年以上になったと大騒ぎすることを、難なくクリアすることが多いのです。しかも生活の質（quality of life: QOL）が損なわれることが少なく、「無事、定年まで勤められました」とか「やりかけていた仕事をまとめることができました」と感謝されることが多くあるのです。しかしこれは現在の抗がん剤の基準（RECIST）に従えば不変（No Change）であり、効果はないということになります。果たしてこれは適切なのでしょうか。

もともと抗がん剤治療を行なっている化学療法家の専門家にいわせれば、これらの結果は「もともとゆっくり大きくなる（slow growing）大腸がんだったのだから」とか「化学療法は全世界で何万人の患者の治療データだければペプチドワクチンなんてせいぜい数十例じゃないか。たまたま長生きした例



があるかもしれないけれど科学的証拠 (evidence) に欠けるよ」ということになります。確かにこの指摘を排除できるほどのエビデンスを我々は現状では持ち合わせていません。もどかしいが着実に症例を重ねて、ランダム化比較試験を行なって科学的根拠を得るしか方法がないのです。

### 作用機序の違いから新たな判定基準が必要

ただ、興味深いのは、「がんワクチンはこれまでの抗がん剤とは異なつた作用機序をもつので新しい判定基準を策定すべきである」というガイダンスをFDA (米国食品医薬品局) が発信したことです。そのなかにはがんワクチンは効果と投与量が直線的に増加するわけではないので抗がん剤のような投与曲線 (dose response curve) は得られない、臨床効果は免疫が誘導されてから発揮されるので一定時間が経過してから遅れて臨床効果がみられる。したがって、評価法も従来の抗がん剤とは異なる統計手法を取り入れるべきだろうとか、ワクチン療法は本来、微小がんの治療 (がん手術後の再発予防) に適する、抗がん剤や放射線療法との併用療法もよいとか、これまでの抗がん剤評価法とは異なつた斬新な提言がみられます。2010年には進行前立腺がんに対する治療用ワクチンが初めてFDAの承認を受けるといふ画期的な出来事もありました。

わが国は前述の中村祐輔教授を中心とした全国的なネットワークにより、さまざまながん腫に対するがんペプチドワクチン治療が大幅に進歩しました。もちろんこれらの研究が科学的な評価を得て市

販化にたどりつくにはまだまだ年月を要しますが、着実に進んでいることも事実です。がんワクチン治療はこれまでのところ強烈な副作用もなく、大きな苦しみを伴わないことが多いのです。

がん治療の経過において苦しみながら生存期間が延長しても意味がない、QOLが重要であるという見地から、最近ではQOLを加味した生存期間であるQALY (quality adjusted life year) という考え方が欧米を中心に提唱されています。さらには治療費に見合った臨床効果が得られているか、を判定するため、費用対効果を加えた医療経済効果 (CER: cost effectiveness ratio) を利用する考え方も次第に定着しつつあります。がん治療に対する考え方が大きな転換期を迎えていることは事実なのです。

2011年7月6日 (第77回)