

dissection or complete mesocolic excision with central ligation [3, 4].

Written informed consent is essential before patients undergo invasive medical procedures in light of medical ethics. In particular, operative mortality and morbidity risks should be explained. However, a nationwide prospective database has not yet been used to analyze post-surgical rates of mortality and morbidity in Japan, and data applied during the informed consent process have depended on each institution.

The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) collects data from many institutions in the United States of America and uses them to prevent postoperative mortality and morbidity. The National Clinical Database (NCD) in Japan started to prospectively collect data about surgical procedures in January 2011. The quality of surgical procedures in Japan has previously been investigated within individual institutions or by study groups. However, these studies could not investigate the nationwide quality of surgery in Japan. The NCD has now enabled such an analysis. The distribution of diseases and the difference in mortality and morbidity rates by regions can be investigated using this database. It will also help to improve treatment outcomes by comparing those at individual institutions with others across the country. The NCD also collaborates with the certification system of each surgical society in Japan. Patients registered in the NCD will only be approved if each surgical society in Japan applies for certification. Detailed information is required for the following surgical procedures: oesophagectomy, distal gastrectomy, total gastrectomy, right hemicolectomy, low anterior resection, hepatectomy, pancreaticoduodenectomy, and surgery for acute diffuse peritonitis.

Here, we used NCD data to clarify and establish a risk model for 30-day and operative mortality after right hemicolectomy.

Methods

Data collection

The National Clinical Database (NCD) is a nationwide project in cooperation with the board certification system of surgery in Japan in which data from over 1,200,000 surgical patients at over 3,500 hospitals were collected in 2011. The NCD continuously identifies individuals who approve data, departmental personnel in charge of annual patients and data entry personnel via a web-based data management system and can thus assure data traceability. It also consecutively validates data consistency by randomly inspecting institutions.

Here, we focused on gastrointestinal surgery data in the NCD, the variables and definitions for which are almost identical to those of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS

NSQIP). The program focuses on 30-day outcomes (whether a patient has been discharged from initial admission) via direct determination of the 30-day time point. Outcomes include morbidity (including respiratory, urinary tract, central nervous system and cardiac pathologies and other types), as well as mortality. The gastroenterological surgery section registers all surgical patients in a department and requires detailed input items for the eight procedures that represent surgical performance within each specialty. All variables and definitions of inclusion criteria regarding NCD are accessible to participating institutions on the website (<http://www.ncd.or.jp/>) and it supports E-learning so that participants can upload consistent data. It answers all inquiries regarding data entry (about 80,000 inquiries in 2011) and regularly opens some of them as Frequently Asked Questions on the website.

Endpoint

This study focuses on right hemicolectomies performed between January 1, 2011 and December 31, 2011 in Japan. Any NCD records that were denied entry by patients were excluded from this analysis. Records with missing information about age, sex or status at 30 days post-operation were also excluded. The primary outcome measure of this study was 30-day and operative mortality rates. Operative mortality includes all patients who died within the index hospitalization, regardless of the length of hospital stay (up to 90 days), as well as any patients who died after hospital discharge within 30 days from the date of the procedure.

Statistical analysis

Data were randomly assigned to two subsets that were split 80/20, one for model development (cohort 1) and the other for validation testing (cohort 2). Two sets of logistic models (30-day mortality and operative mortality) were constructed for a development dataset using step-wise selection of predictors with a *P* value for inclusion of 0.05. The ‘goodness-of-fit’ was tested to assess how well the model could discriminate between survivors and deceased patients. Model calibration (the degree to which observed and predicted outcomes were similar from the model across patients) was examined by comparing the observed with the predicted averages within each of 10 equally sized subgroups arranged in increasing order of patient risk.

Results

Right hemicolectomy

The number of registered patients who underwent right hemicolectomy was 19,507. Among these, 437 were

Table 1 Patient characteristics

	Cohort 1 <i>N</i> = 15,275 (25 percentile to 75 percentile)	Cohort 2 <i>N</i> = 3,795 (25 percentile to 75 percentile)	<i>P</i> value	Total Number (25 percentile to 75 percentile)
Age	73 (65–80)	73 (65–80)	0.628	73 (65–80)
Gender				
Male	7,684 (50.3 %)	1,901 (50.1 %)	0.828	9,585 (50.3 %)
Female	7,591 (49.7 %)	1,894 (49.9 %)		9,485 (49.7 %)
BMI	21.9 (19.6–24.1)	21.9 (19.6–24.2)	0.663	21.9 (19.6–24.2)
Length of hospital stay	19 (14–29)	20 (14–29)	0.602	19 (14–29)
Surgery				
Operation time (min)	180 (138–232)	178 (135–235)	0.548	180 (138–233)
Anesthesia time (min)	235 (190–294)	235 (186–295)	0.763	235 (189–295)
Bleeding (ml)	100 (36–245)	100 (38–258)	0.406	100 (37–250)
Preoperative blood test				
WBC (μ l)	6,000 (4,775–7,600)	5,990 (4,700–7,600)	0.653	6,000 (4,770–7,600)
Hemoglobin (g/dl)	11.2 (9.6–13.0)	11.2 (9.7–13.0)	0.328	11.2 (9.6–13)
Platelet ($\times 10,000/\mu$ l)	25.8 (20.3–33.3)	25.6 (20.3–33.2)	0.656	25.7 (20.3–33.3)
Albumin (g/dl)	3.8 (3.3–4.2)	3.8 (3.3–4.1)	0.808	3.8 (3.3–4.2)
Total bilirubin (mg/dl)	0.5 (0.4–0.7)	0.5 (0.4–0.7)	0.13	0.5 (0.4–0.7)
AST (U/l)	20 (16–26)	20 (16–26)	0.943	20 (16–26)
ALT (U/l)	15 (11–21)	14 (10–21)	0.575	14 (11–21)
Creatinine (mg/dl)	0.73 (0.6–0.9)	0.73 (0.6–0.9)	0.852	0.73 (0.6–0.9)
Blood urea nitrogen (mg/dl)	14 (11–18)	14 (11–17.8)	0.663	14 (11–18)
Sodium (mEq/l)	140 (138–142)	140 (138–142)	0.281	140 (138–142)
PT-INR	1.03 (0.97–1.10)	1.03 (0.97–1.10)	0.306	1.03 (0.97–1.1)

BMI body mass index, *WBC* white blood cell, *PT* prothrombin time

excluded because of the lack of information and the simultaneous surgical procedure such as pancreaticoduodenectomy that were more complicated than right hemicolectomy. The development dataset (cohort 1) included 15,275 records and the validation dataset (cohort 2) included 3,795 records.

The median age at surgery was 73 years and 50.3 % were male. The median surgical duration was 180 min, the median blood loss was 100 ml (Table 1) and 7.4 % of the patients in this population underwent surgery because of diseases other than cancer. Table 1 shows the main results of preoperative blood tests. The findings did not significantly differ between the two cohorts.

Risk profile of study population

In this population, 8.4 % of patients underwent emergency surgery. Preoperative comorbidities included hypertension, diabetes mellitus, smoking (within 1 year), activities of daily living (ADL) with any type of assistance and other in 36, 17.1, 12.9, 10.2 and 24.8 %, respectively (Table 2). These preoperative risk factors did not significantly differ between the two cohorts.

Outcomes

The overall 30-day and operative mortality rates were 1.1 and 2.3 %, respectively (Table 3), and those of patients who underwent elective and emergency surgery were 0.7 and 6.0 %, respectively ($P < 0.001$). The rates of readmission and reoperation within 30 days were 2.4 and 3.2 %, respectively. The total complication rate after right hemicolectomy was 22.1 % and most of them were classified as grades I to III. The rates of grade IV and V complications were 0.7 and 0.9 %, respectively. The rates of major complications after right colectomy were surgical site infection (SSI), anastomotic leak, pulmonary embolism and cardiac events in 7.8, 1.7, 0.2 and 0.5 %, respectively (Table 3). Unfavorable perioperative events included blood loss of $>1,000$ ml in 2.9 % and a surgical duration that exceeded 6 h in 3.7 %.

Model results

Two risk models were developed and Tables 4 and 5 show the final logistic model with odds ratios (ORs) and 95 % confidence intervals (CIs) for logistic regression analyses. Sixteen and 26 factors were selected as risk models for 30-day and

Table 2 Preoperative risk and frequency

Preoperative risk	Cohort 1 (N = 15,275)		Cohort 2 (N = 3,795)		P value	Total (N = 19,070)		
	Number	Percent	Number	Percent		Number	Percent	30-day mortality rate (%)
Ambulance transport	771	5	191	5	0.997	962	5	6.4
Emergency operation	1,285	8.4	313	8.2	0.766	1,598	8.4	6
Diabetes mellitus	2,597	17	660	17.4	0.564	3,257	17.1	1.4
Smoking (within a year)	1,974	12.9	479	12.6	0.644	2,458	12.9	1.3
Alcohol	6,374	41.7	1,590	41.9	0.854	7,964	41.8	0.9
Respiratory distress	451	3	97	2.6	0.213	548	2.9	6.2
ADL with any assistance	1,580	10.3	370	9.7	0.295	1,950	10.2	5.3
COPD	427	2.8	116	3.1	0.384	543	2.8	2.6
Pneumonia	117	0.8	24	0.6	0.456	141	0.7	11.3
Ascites	560	3.7	135	3.6	0.769	695	3.6	7.3
Hypertension	5,507	36.1	1,365	36	0.939	6,872	36	1.4
Congestive heart failure	254	1.7	60	1.6	0.771	314	1.6	8.9
Myocardial infarction	108	0.7	28	0.7	0.838	136	0.7	4.4
Angina	257	1.7	61	1.6	0.827	318	1.7	2.8
Previous PCI	414	2.7	88	2.3	0.194	502	2.6	2.6
Previous cardiac surgery	215	1.4	44	1.2	0.273	259	1.4	2.7
Acute renal failure	54	0.4	10	0.3	0.53	64	0.3	29.7
Preoperative dialysis	157	1	40	1.1	0.865	197	1	8.6
Cerebrovascular disease	748	4.9	167	4.4	0.108	915	4.8	3.3
Cancer with multiple metastases	959	6.3	254	6.7	0.353	1,213	6.4	3.7
Chronic use of steroid	176	1.2	42	1.1	0.858	218	1.1	3.2
Weight loss over 10 %	881	5.8	212	5.6	0.694	1,093	5.7	3
Bleeding disorder	703	4.6	164	4.3	0.485	867	4.5	5.7
Preoperative blood transfusion	793	5.2	170	4.5	0.076	963	5	2.7
Preoperative chemotherapy	110	0.7	38	1	0.076	148	0.8	0.7
Preoperative radiotherapy	14	0.1	7	0.2	0.165	21	0.1	4.8
Sepsis	289	1.9	69	1.8	0.836	358	1.9	17
Previous PVD surgery	75	0.5	16	0.4	0.685	91	0.5	8.8
Pregnancy	1	0.007	1	0.03	0.358	2	0.01	0
Other than cancer surgery	1,154	7.6	263	6.9	0.201	1,417	7.4	5.2
ASA performance status								
Grade 3	1,944	12.7	461	12.1	0.336	2,405	12.6	3.2
Grade 4	155	1	34	0.9	0.511	189	1	14.8
Grade 5	59	0.4	16	0.4	0.783	75	0.4	30.7

ADL activity of daily living, COPD chronic obstructive pulmonary disease, PCI percutaneous coronary intervention, PVD peripheral vascular disease, ASA American Society of Anesthesiologists

operative mortality, respectively. Among the independent risk factors of 30-day mortality, those with odds ratios of >3 were $<5 \times 10^4$ platelets/ μl (OR 5.59), ASA grade 4 and 5 (OR 3.99), acute renal failure (OR 3.23), total bilirubin >3 mg/dl (OR 3.12) and AST >35 U/l (OR 3.08, Table 4). Among the independent risk factors for operative mortality, those with odds ratios of >2 were previous peripheral vascular disease (PVD), surgery (OR 3.13), cancer with multiple metastases (OR 3.08), American Society of Anesthesiologists (ASA) grades 4 or 5 (OR 2.91), AST >40 U/l (OR 2.66), $<8 \times 10^4$

platelets/ μl (OR 2.55), ADL with any type of assistance (OR 2.51), preoperative dialysis (OR 2.51), blood urea nitrogen over 60 mg/dl (OR 2.42), congestive heart failure (OR 2.16), and chronic steroid use (OR 2.01, Table 5). The Nagelkerke R^2 was 0.336 in the 30-day mortality model and 0.322 in the operative mortality model.

The scoring system for the mortality risk models according to the logistic regression equation was as follows:

$$\text{Predicted mortality} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}$$

Table 3 Outcome of right hemicolectomy

Outcome	Cohort 1 (N = 15,275)		Cohort 2 (N = 3,795)		P value	Total (N = 19,070)	
	Number	Percent	Number	Percent		Number	Percent
30-day mortality							
All	175	1.1	43	1.1	0.99	218	1.1
Elective	92	0.7	30	0.9	0.2	122	0.7
Emergency	83	6.5	13	4.2	0.14	96	6
30-day operative mortality							
All	342	2.2	88	2.3	0.76	430	2.3
Elective	209	1.5	61	1.8	0.27	270	1.5
Emergency	133	10.4	27	8.6	0.36	160	10
Readmission within 30 days	348	2.3	114	3	0.01	462	2.4
Postoperative complication (Clavian–Dindo)							
Grade I	1,344	8.8	349	9.2	0.44	1,693	8.9
Grade II	1,195	7.8	329	8.7	0.085	1,524	8
Grade III	552	3.6	130	3.4	0.58	682	3.6
Grade IV	113	0.7	30	0.8	0.75	143	0.7
Grade V	148	1	29	0.8	0.26	177	0.9
Total	3,352	21.9	867	22.8	0.24	4,219	22.1
Reoperation within 30 days	491	3.2	119	3.1	0.83	610	3.2
Postoperative complication							
SSI	1,168	7.6	310	8.2	0.28	1,478	7.8
Anastomotic leak	250	1.6	79	2.1	0.068	329	1.7
Pneumonia	293	1.8	77	2	0.65	370	1.9
Pulmonary embolism	24	0.2	9	0.2	0.28	33	0.2
Acute renal failure	97	0.6	22	0.6	0.81	119	0.6
Central nervous system event	122	0.8	27	0.7	0.67	149	0.8
Cardiac event	79	0.5	24	0.6	0.39	103	0.5
SIRS	107	0.7	36	0.9	0.11	143	0.7
Sepsis	112	0.7	41	1.1	0.038	153	0.8
Surgery							
Bleeding from 1,000 to 2,000 ml	328	2.1	87	2.3	0.58	415	2.2
Bleeding over 2,000 ml	110	0.7	31	0.8	0.53	141	0.7
Transfusion	445	2.9	117	3.1	0.59	562	2.9
Operation over 6 h	536	3.5	168	4.4	0.008	704	3.7

SIRS systemic inflammatory response syndrome

β_i is the coefficient of the variable X_i in the logistic regression equation provided in Table 4 for 30-day mortality, and Table 5 for operative mortality. $X_i = 1$ if a categorical risk factor is present and 0 if it is absent. For age category, $X_i = 1$ if patient age is <59; 60–64 $X_i = 2$; 65–69 $X_i = 3$; 70–74 $X_i = 4$; 75–79 $X_i = 5$; and ≥ 80 $X_i = 6$.

Model performance

To evaluate model performance, both the concordance c-index (a measure of model discrimination) with 95 % CIs, which is the area under the receiver operating characteristics (ROC) curve, and model calibration across the risk groups were evaluated. Table 6 shows details of model performance

indicators. The c-indices were 0.903 and 0.891 for the 30-day and operative mortality risk models, respectively (Fig. 1a, b), and the c-indices in the validation datasets for these two models were 0.836 and 0.854, respectively (Fig. 1c, d). Figure 2 demonstrates the calibration of the models or how well the rates for the predicted event matched those of the observed event among patient risk subgroups.

Discussion

The present study investigated short-term outcomes after right hemicolectomy using data from the NCD. The 30-day

Table 4 Logistic regression model for 30-day mortality after right hemicolectomy in cohort 1

	β coefficient	<i>P</i> value	Odds ratio	95 % CI
Platelet under $5 \times 10,000/\mu\text{l}$	1.72	0.003	5.585	1.808–17.251
ASA grade 4 and 5	1.384	<0.001	3.99	2.209–7.208
Acute renal failure	1.173	0.005	3.232	1.415–7.383
Total bilirubin over 3 mg/dl	1.136	0.015	3.115	1.242–7.817
AST over 35 U/l	1.125	<0.001	3.082	2.151–4.415
ADL with any assistance	1.04	<0.001	2.83	1.959–4.087
ASA grade 3	0.84	<0.001	2.317	1.564–3.431
Congestive heart failure	0.831	0.004	2.296	1.308–4.028
Cancer with multiple metastases	0.777	0.001	2.174	1.379–3.427
Sodium under 138 mEq/l	0.724	<0.001	2.063	1.45–2.936
Sepsis	0.697	0.009	2.008	1.189–3.392
Albumin under 4 g/dl	0.683	0.008	1.979	1.199–3.266
Emergent surgery	0.662	0.003	1.938	1.255–2.991
Platelet under $12 \times 10,000/\mu\text{l}$	0.629	0.037	1.876	1.038–3.389
White blood cell over 9,000/ μl	0.437	0.024	1.547	1.059–2.261
PT-INR over 1.1	0.409	0.025	1.505	1.052–2.152

ADL activity of daily living

Table 5 Logistic regression model for the operative mortality after right hemicolectomy in cohort 1

	β coefficient	<i>P</i> value	Odds ratio	95 % CI
Previous PVD surgery	1.14	0.009	3.126	1.336–7.312
Cancer with multiple metastases	1.126	<0.001	3.082	2.204–4.31
ASA grade 4 and 5	1.068	<0.001	2.91	1.792–4.727
AST over 40 U/l	0.978	<0.001	2.658	1.992–3.546
Platelet under $8 \times 10,000/\mu\text{l}$	0.936	0.02	2.55	1.16–5.604
Preoperative dialysis	0.921	0.027	2.507	1.084–3.902
ADL with any assistance	0.918	<0.001	2.505	1.886–3.326
Blood urea nitrogen over 60 mg/dl	0.882	0.009	2.415	1.243–4.689
Congestive heart failure	0.771	0.001	2.161	1.351–3.459
Chronic steroid use	0.698	0.041	2.009	1.028–3.927
Emergent surgery	0.656	<0.001	1.928	1.388–2.678
Sodium over 145 mEq/l	0.656	0.031	1.926	1.063–3.493
Sodium under 138 mEq/l	0.64	<0.001	1.896	1.45–2.48
Sepsis	0.508	0.021	1.662	1.08–2.559
Platelet under $12 \times 10,000/\mu\text{l}$	0.505	0.075	1.656	0.95–2.888
Weight loss over 10 percent	0.492	0.006	1.635	1.148–2.329
Blood urea nitrogen under 8 mg/dl	0.491	0.03	1.635	1.05–2.546
ASA grade 3	0.485	0.001	1.624	1.215–2.17
Cancer metastasis relapse	0.479	0.038	1.614	1.026–2.539
White blood cell over 9,000/ μl	0.475	0.001	1.608	1.215–2.127
Total bilirubin over 1 mg/dl	0.469	0.004	1.598	1.159–2.203
Ascites	0.462	0.009	1.587	1.123–2.243
Albumin under 3 g/dl	0.372	0.009	1.45	1.098–1.914
Hematocrit under 37 % in male and 32 % in female	0.341	0.015	1.407	1.067–1.855
PT-INR over 1.1	0.31	0.02	1.364	1.05–1.771
Age	0.116	0.004	1.123	1.038–1.216

ADL activity of daily living, PVD peripheral vascular disease, ASA American Society of Anesthesiologist

Table 6 Model performance

	C-index	95 % CI	P value
Cohort 1			
30-day mortality	0.903	0.877–0.928	<0.001
30-day operative mortality	0.891	0.873–0.908	<0.001
Cohort 2			
30-day mortality	0.836	0.760–0.912	<0.001
30-day operative mortality	0.854	0.809–0.898	<0.001

CI confidence interval

and operative mortality rates of right hemicolectomy in 2011 were 1.1 and 2.3 %, respectively. The 30-day mortality rates after elective and emergency surgery were 0.7 and 6.0 %, respectively. These results were satisfactory compared with the findings of previous studies in which these rates varied between 1.4 and 8.4 % for elective surgery and were 22.5 % for emergency surgery [5–11]. One of the reasons for the more favorable outcomes in our study might be the elimination of cancer-care disparities among Japanese institutions. The first Japanese classification of colorectal cancer

Fig. 1 Receiver operating characteristics (ROC) curves for 30-day mortality (a) and operative mortality (b) in cohort 1. ROC curves for 30-day mortality (c) and operative mortality (d) in cohort 2

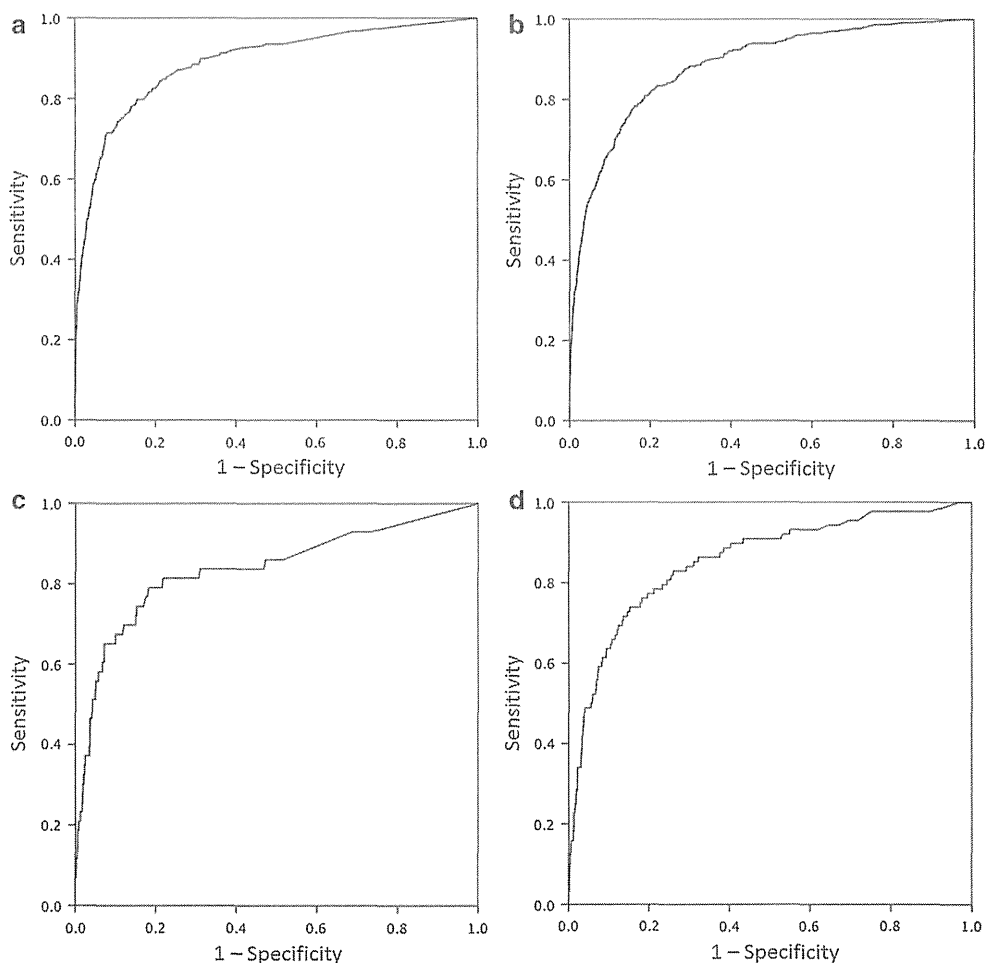
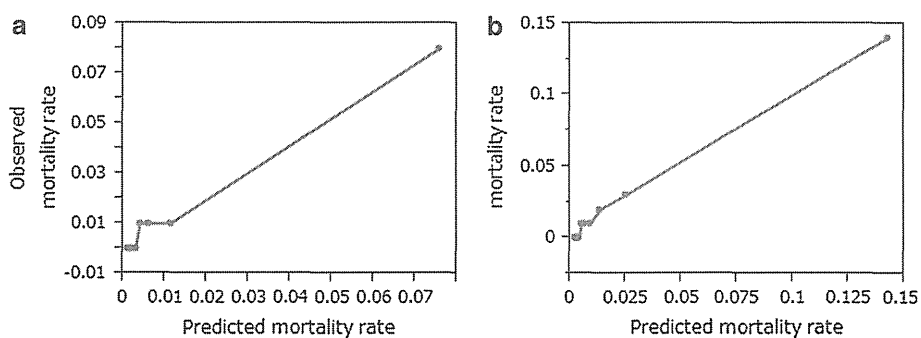


Fig. 2 Model calibration for 30-day mortality model (a) and operative mortality model (b)



published in 1977 defined various issues regarding how to record colorectal cancer surgery and pathological findings including the extent of regional lymph node dissection [12]. The Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines for the treatment of colorectal cancer were then published in 2005 [13]. These guidelines have helped to minimize differences in the care of patients with colorectal cancer in Japanese institutions. On the other hand, a German study group found 30-day mortality rates in low-, medium-, and high-volume centers of 2.6, 2.8, and 3.4 %, respectively [8]. Although outcomes could not be compared among institutions in the present study, some Japanese questionnaires uncovered a similar tendency, which should be clarified in the future (unpublished data; http://www.jsjgs.or.jp/modules/en/index.php?content_id=10). The operative mortality rate up to 90 days in the present study was 2.3 %, which was twice the 30-day mortality rate. Visser et al. [5] noted that, "...death after colectomy is later than we think". Their study found that 30-day mortality rates after all, elective and emergency colectomies were 4.3, 1.4 and 15.8 %, respectively. On the other hand, mortality at 90 days increased to 9.1, 4.1 and 28.9 %, respectively [5]. These results indicate that the mortality rate is higher after than before 30 days. This should be a need-to-know item when obtaining written informed consent to undergo right hemicolectomy.

The rate of emergency surgery was 8.4 % in the present study, which is lower than the 18.5–22.5 % rates found in previous studies [5, 7, 9]. One of the reasons for the lower emergency rate might be the prevalence of colonoscopy in Japan. Colonoscopy is commonly applied to patients with positive fecal occult blood tests or with abdominal symptoms. Bowel obstruction caused by colon cancer can be an indication for a temporary stoma. In addition, the rate of emergency operations has decreased because of stents or transanal ileus tubes [14, 15]. The 30-day mortality rate of emergency surgery in this study was 6 % and lower than the 15.8–22.5 % rates identified in reports from other countries [5, 7, 9]. This might be due to a difference in comorbidity rates. A Dutch group reported that two-thirds of patients with gastrointestinal cancers had comorbidities [11]. Hypertension and diabetes mellitus were the major comorbidities in the present study, at rates of 36 and 17 %, respectively. However, considering the rapid increase in the elderly Japanese population, comorbidities in patients with colorectal cancer should be more carefully managed to maintain low mortality and morbidity rates after colectomy.

The morbidity rate was 22 % in the present study. Among these, the morbidity rates of Calvien–Dindo grades \geq III and \geq IV were 5.3 and 1.7 %, respectively. These rates of severe morbidities should be explained when written informed consent to undergo hemicolectomy is obtained.

Among patients who underwent right hemicolectomy, 7.8 % developed SSI, which was similar to that in a recent study from Japan [16] and better than previous results [17]. One reason might be the low body mass index (BMI) of the Japanese. From this standpoint, risk models of the surgery should be developed by countries or by ethnic groups with similar lifestyles.

One of the main purposes of the present study was to establish a risk model of mortality after right hemicolectomy in Japan. The 16 and 26 risk factors for 30-day and operative mortality were selected by stepwise logistic regression analysis. The common risk factors for both were emergency surgery, ADL with any type of assistance, congestive heart failure, cancer with multiple metastasis, sepsis, ASA grade \geq 3, platelet count, sodium $<$ 138 mEq/l, PT-INR over 1.1, and $>$ 9,000 white blood cells/ μ l. Patients with these risk factors should be prudently managed. The c-indices, which are the same as the area under the ROC curves (AUC), were 0.903 using the 16 factors and 0.891 using 26 factors in the 30-day and operative mortality risk models, respectively. The AUC results are considered excellent for AUC values between 0.9–1, good for AUC values between 0.8–0.9, fair for AUC values between 0.7–0.8, poor for AUC values between 0.6–0.7 and failed for AUC values between 0.5–0.6 [18]. Therefore, these risk models are reliable and useful in managing patients with right hemicolectomy. In addition, the c-indices of the 30-day and operative mortality risk models were 0.836 and 0.854, respectively, using the validation dataset. The accuracy of these risk models were validated statistically. This study has been performed as part of a project which aims to improve the quality of medical services. We will open a website through which physicians can get risk predictions (30-day and operative mortality rate) preoperatively, right after they enter a patient's information.

Some excellent risk models for the management of patients with colorectal cancer have been constructed, such as POSSUM, P-POSSUM, CR-POSSUM, and ACPGIBI [19–22]. Ferjani et al. [23] reported that the ACPGIBI was the most useful in predicting overall mortality among them. The ACPGIBI uses the variables of age, ASA grade, cancer stage and operative urgency. The c-index in their study was 0.701. Fazio et al. [24] established the Cleveland Clinic Colorectal Cancer Model (CCCCM) based on patients who underwent surgery at the Cleveland Clinic. Their model included age, ASA grade, TNM stage, operative urgency, cancer resection and hematocrit. The c-index of operative mortality in the CCCCCM was 0.801. Some risk factors with high odds ratio in our study were different from those in the previous studies. It might depend on differences of race or medical care system. We plan to establish a user-friendly scoring system that will be helpful for routine clinical use in Japan.

At the same time, the next step of this study will be to compare mortality and morbidity rates among institutions to improve the quality of care for Japanese patients after undergoing right hemicolectomy.

In conclusion, we have reported the first risk stratification study on right hemicolectomy in Japan using a nationwide internet-based database. The nationwide 30-day and operative mortality rates after right hemicolectomy were 1.1 and 2.3 %, respectively. These results were satisfactory. We have developed risk models for right hemicolectomy that will help to improve the management of this procedure.

Acknowledgments We thank all data managers and hospitals participating in this National Clinical Database project for their great efforts in entering the data. We also thank Prof. Hideki Hashimoto and Noboru Motomura, MD for providing direction for the foundation of NCD and the working members of the JSGS database committee (Masayuki Watanabe, MD; Satoru Imura, MD; Fumihiko Miura, MD; Hiroya Takeuchi, MD; Ichiro Hirai, MD; Yoshio Takesue, MD; Hiroyuki Suzuki, MD; Megumi Ishiguro, MD; Hiroyuki Konno, MD; Makoto Gega, MD; Nagahide Matsubara MD; and Akihiko Horiguchi, MD). This study was supported by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan.

Conflict of interest All authors declare that there is no conflict of interest in this manuscript.

References

- Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Kato T, Kodaira S, Takahashi T, et al. Changes in colorectal cancer during a 20-year period: an extended report from the multi-institutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:S32–43.
- Muto T, Kotake K, Koyama Y. Colorectal cancer statistics in Japan: data from JSCCR registration, 1974–1993. *Int J Clin Oncol*. 2001;6:171–6.
- Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009;11:354–64 (discussion 64–5).
- Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi T, Uetake H, Iida S, Ishikawa T, et al. Clinical significance of lymph node ratio and location of nodal involvement in patients with right colon cancer. *Dig Surg*. 2011;28:190–7.
- Visser BC, Keegan H, Martin M, Wren SM. Death after colectomy: it's later than we think. *Arch Surg*. 2009;144:1021–7.
- Hendry PO, Hausel J, Nygren J, Lassen K, Dejong CH, Ljungqvist O, et al. Determinants of outcome after colorectal resection within an enhanced recovery programme. *Br J Surg*. 2009;96:197–205.
- Iversen LH, Nielsen H, Pedersen L, Harling H, Laurberg S. Seasonal variation in short-term mortality after surgery for colorectal cancer? *Colorectal Dis*. 2010;12:e31–6.
- Mroczkowski P, Kube R, Ptok H, Schmidt U, Hac S, Kockerling F, et al. Low-volume centre vs high-volume: the role of a quality assurance programme in colon cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2011;13:e276–83.
- Osler M, Iversen LH, Borglykke A, Martensson S, Daugbjerg S, Harling H, et al. Hospital variation in 30-day mortality after colorectal cancer surgery in Denmark: the contribution of hospital volume and patient characteristics. *Ann Surg*. 2011;253:733–8.
- Stillwell AP, Buettner PG, Siu SK, Stitz RW, Stevenson AR, Ho YH. Predictors of postoperative mortality, morbidity, and long-term survival after palliative resection in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:535–44.
- van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, Steevens J, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:371–80.
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma. Second English Edition. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd; 2009.
- Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:1–29.
- Araki Y, Isomoto H, Matsumoto A, Kaibara A, Yasunaga M, Hayashi K, et al. Endoscopic decompression procedure in acute obstructing colorectal cancer. *Endoscopy*. 2000;32:641–3.
- Yao LQ, Zhong YS, Xu MD, Xu JM, Zhou PH, Cai XL. Self-expanding metallic stents drainage for acute proximal colon obstruction. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3342–6.
- Shimizu J, Ikeda K, Fukunaga M, Murata K, Miyamoto A, Umeshita K, et al. Multicenter prospective randomized phase II study of antimicrobial prophylaxis in low-risk patients undergoing colon surgery. *Surg Today*. 2010;40:954–7.
- Gervaz P, Bandiera-Clerc C, Buchs NC, Eisenring MC, Troillet N, Perneger T, et al. Scoring system to predict the risk of surgical-site infection after colorectal resection. *Br J Surg*. 2012;99:589–95.
- El Khouli RH, Macura KJ, Barker PB, Habba MR, Jacobs MA, Bluemke DA. Relationship of temporal resolution to diagnostic performance for dynamic contrast enhanced MRI of the breast. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30:999–1004.
- Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991;78:355–60.
- Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg*. 1998;85:1217–20.
- Tekkis PP, Poloniecki JD, Thompson MR, Stamatakis JD. Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study. *BMJ*. 2003;327:1196–201.
- Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, Senapati A, Poloniecki JD, Stamatakis JD, et al. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *Br J Surg*. 2004;91:1174–82.
- Ferjani AM, Griffin D, Stallard N, Wong LS. A newly devised scoring system for prediction of mortality in patients with colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8:317–22.
- Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:2015–24.

1) 東京医科歯科大学大学院応用腫瘍学講座 2) 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野

石黒 めぐみ¹⁾ / 植竹 宏之¹⁾ / 石川 敏昭²⁾

Megumi Ishiguro / Hiroyuki Uetake / Toshiaki Ishikawa

岡崎 聡²⁾ / 杉原 健一²⁾

Satoshi Okazaki / Kenichi Sugihara

はじめに

術後補助化学療法の目的は再発の抑制である。わが国の大腸癌治療切除後の5年生存率は約80%であり、ほかの消化器癌に比べて比較的良好である。しかし、化学療法が飛躍的に進歩した現在でも、再発した場合の根治はいまだ困難である。そこで重要なことは、いかに再発を回避するかであり、術後補助化学療法の役割に対する期待は大きい。

一方で、術後補助化学療法では、化学療法を行ったすべての患者に治療の恩恵があるわけではない。本来なら手術単独で治癒する多くの患者も化学療法を受けることになるし、補助化学療法を行っても再発をきたす患者は一定の割合で存在する。そこで重要となるのは、期待される効果（メリット）と、補助化学療法に伴う副作用やQOLの低下、費用などの負担（デメリット）のバランスを考え、「メリットがデメリットを上回る」と期待できるような対象とレジメンを選択することである。

また、大腸癌の化学療法に関するエビデンスには欧米から発信されたものが多いが、世界各国の大腸癌の手術治療成績には差異があり、また、医療保険制度などの治

療を取り巻く環境も異なっている。

そこで本稿では、大腸癌補助化学療法における適応およびレジメンの選択にあたって留意すべき点について、わが国と海外との治療成績の差異も踏まえ概説する。

注：進行下部直腸癌（Rb）においては、わが国ではtotal mesorectal excisionあるいはtumor-specific mesorectal excision + 側方郭清が標準治療とされており、一方、欧米では術前補助化学放射線療法が標準治療とされている。このように、標準治療とされている内容に大きな差異があるため、本稿では結腸癌（直腸S状部癌を含む）までを対象に記述する。

国内外のガイドラインにおける結腸癌術後補助化学療法の標準的な治療方針

はじめに、国内外のガイドラインにおける、結腸癌術後補助化学療法に関する記載の概要を表1に示す^{1)~3)}。

術後補助化学療法の適応としては、Stage III結腸癌では、術後補助化学療法が再発リスクを低下させ予後を改善することが証明されており、補助化学療法を行うのが国際的な標準治療とみなされている。一方、Stage II結腸癌に対する術後

補助化学療法の有用性については controversialであり、現在では、再発リスク因子を有する、いわゆる「high-risk Stage II」症例に対しては補助化学療法を考慮し、再発リスク因子を有しないStage II症例では補助療法なしで経過観察一というのが、一般的な考え方として定着しつつある（図1）。Stage I症例に術後補助化学療法を推奨しているガイドラインはない。

治療レジメンとしては、現在わが国では、5-FU + ロイコポリン（LV）静注療法（RPMI法）、UFT + LV療法、カペシタビン療法、FOLFOX（5-FU + LV + オキサリプラチン）またはCapeOX（カペシタビン + オキサリプラチン）療法の4レジメンが、推奨される療法として『大腸癌治療ガイドライン（医師用2014年版）』¹⁾に、わが国における保険適応取扱い順に記載されている。欧米の代表的なガイドラインである「NCCNガイドライン」²⁾ および「ESMOガイドライン」³⁾ では、Stage III結腸癌に対しては、オキサリプラチンを含むレジメンを第一選択として推奨している。

オキサリプラチンは、MOSAIC試験、NSABP C-07試験、XELOXA試験という欧米の3つのランダム化比較試験（RCT：randomized con-

表1 国内外のガイドラインにおける補助療法の標準治療方針

	【日本】 大腸癌治療ガイドライン 2014 ¹⁾	【米国】 NCCNガイドライン v1, 2014 ²⁾	【欧州】 ESMOガイドライン 2013 ³⁾
適応	Stage IIIおよびHigh-risk Stage II*		
レジメン Stage III		①FOLFOXまたはCapeOX (推奨) ②FLOX ③カペシタビン ④5-FU+LV	・標準治療はオキサリプラチンを含むレジメン ・オキサリプラチンが不適の患者では5-FU+LV持続静注または経口5-FU
Stage II	・5-FU+LV ・UFT+LV ・カペシタビン ・FOLFOXまたはCapeOX (保険適応収載順)	【リスク因子あり】 ①カペシタビンまたは5-FU+LV ②FOLFOXまたはCapeOX, またはFLOX ③臨床試験 ④補助療法なしで経過観察 【リスク因子なし】 ①臨床試験 ②補助療法なしで経過観察 ③カペシタビンまたは5-FU+LVを考慮	推奨レジメンの記載なし

* : NCCN・ESMOガイドラインにおけるStage IIのhigh-risk因子については図1を参照のこと。

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

ESMO : European Society of Medical Oncology

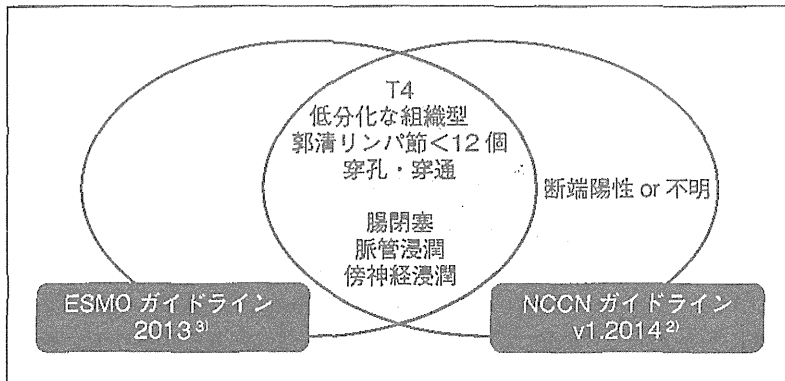


図1 海外ガイドラインにおけるStage II結腸癌の再発リスク因子

よって補助化学療法の適応、推奨レジメンを提示しているのが現状である。Stageは、非常に汎用性の高い有用な再発リスク分類の方法である。しかし、その一方で、同じStageであっても、その再発リスクは同じではない。

橋口らの報告した、ほぼ同時期の大腸癌研究会全国登録と米国のがん登録 (SEER: The Surveillance, Epidemiology, and End Results) における、結腸癌症例の疾患特異的5年生存率を、T因子・N因子で細分化したデータを図2に示す⁹⁾。補助化学療法の有無、施行レジメンなどの詳細は不明であるが、対象年度が古いことから、補助化学療法の子後への影響が小さい時期のデータであるといえる。これを見ると、Stage III、すなわちリンパ節転移陽性の大腸癌という集団のなかでも、その5年生存率は100%に近いものから20%を下回るものまで、実にさまざまであることがわかる。「TNM分類第7版」は、予後の分別を重視した

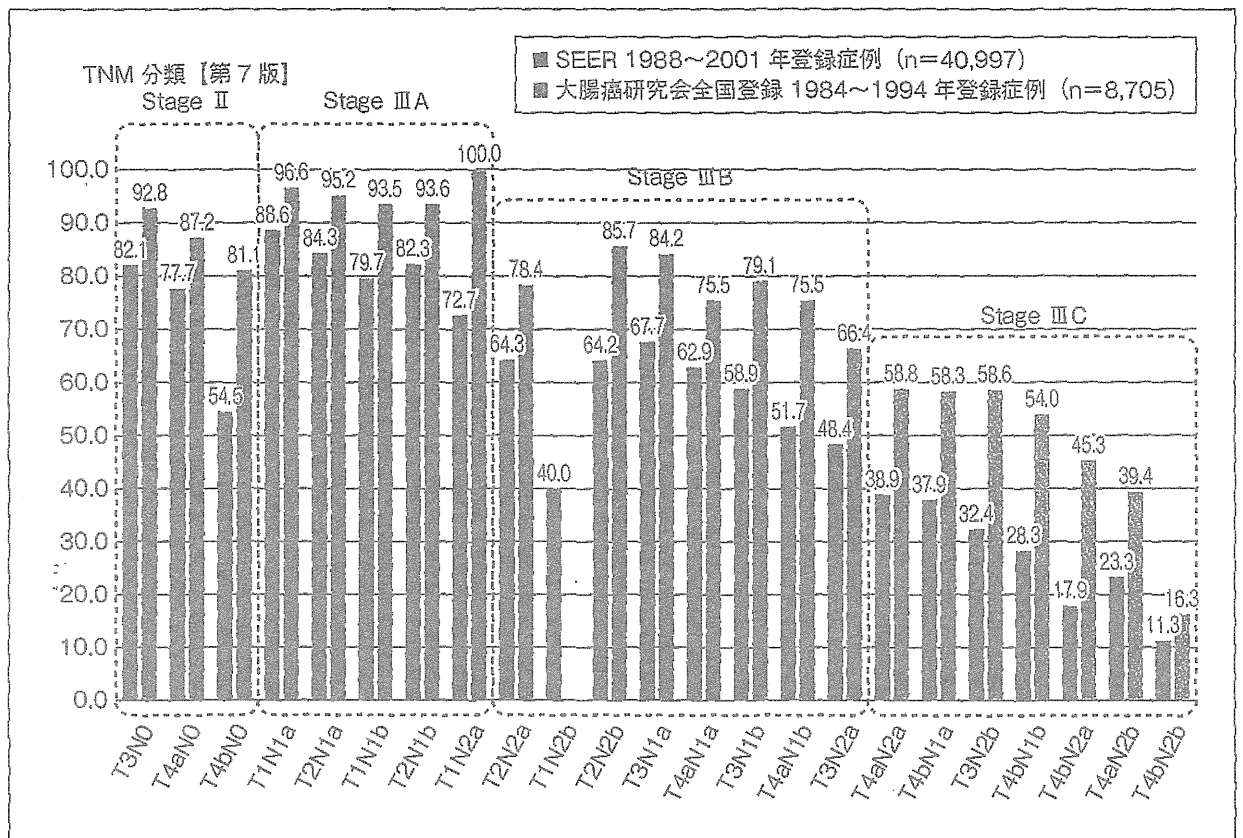
trolled trial) において、5-FU+LV またはカペシタビンと併用することにより、5-FU+LV療法に比べて再発リスクを約20%減少させ (ハザード比:約0.8)、無病生存期間 (DFS: disease-free survival) の有意な改善を示した薬剤であり⁴⁾、現時点ではもっとも強力な大腸癌術後補助化学療法レジメンである。

治療期間については、現在は6カ月が標準的とされている。

適応の選択にあたって —再発リスクの評価が重要

補助化学療法の適応を判断するうえで重要なことは、期待される効果—すなわち、補助化学療法を行うことで再発を抑制する効果、ひいては生存率を改善する効果はどのくらいか—を推測することである。そのためにはまず、その症例の再発リスクを適切に評価することが重要なポイントとなる。

表1に示したごとく、国内外のガイドラインでは、「Stage」に



〔文献5〕より引用・改変〕

図2 T・N因子で層別した、日本と米国の癌登録における結腸癌の疾患特異的5年生存率

Stageの亜分類が特徴であり、図2をみても、Stage IIIA, IIIB, IIICの分類は予後をよく反映していた。しかし、この亜分類のなかでも、5年生存率に決して小さくはない開きがある。また、Stage IIのなかには、一部のStage IIIの5年生存率を下回る群も存在している。このように、Stageのみで再発リスクを論じるには限界があることに留意する。

大腸癌の再発リスクとなる因子は、Stageを構成するT因子・N因子のみではない。とくに、リンパ節転移のないStage II症例では、再発リスク因子の検討が盛んに行われ、前述のごとく、NCCNやESMOガイドラインに「high-risk Stage II」症例を規定する因子としてあげられている(図1)²³⁾。これらの因子は単独でもStage II症例の再発リスク因子であるが、

さらに個々の症例がこれらの因子を何個有しているかでも、予後は大きく異なってくる。その他にも、年齢、性別、併存疾患の有無、郭清度など、さまざまな因子が予後に影響を与え得る。

個々の症例の再発リスクをより正確に推し量るためには、今後は、複数の予後因子を総合的に数値化するノモグラムなどの予後予測ツールの積極的な実地臨床への導入が期待されている。さらに近年では、マイクロサテライト不安定性(MSI; microsatellite instability)をはじめとした分子生物学的マーカーによる予後分別に関する検討も進んでおり、すでに欧米では実地臨床で利用されている。

わが国と欧米の治療成績の違い

大腸癌は、世界的にも悪性腫瘍による死因の上位を占める癌であるが、世界各国の大腸癌の5年生存率にはかなりの開きがある。経済開発協力機構(OECD; organization for economic co-operation and development)の参加国の地域がん登録における5年相対生存率では、日本の5年生存率(2004~2009年症例)は68.0%と1位であり、世界でもトップレベルの成績であることが明らかになった。また、1位と最下位の間に30%以上もの開きがあった(図3)。また、図2に示した大腸癌研究会全国登録と米国SEERの治療成績をみても、同じT因子・N因子の集団において、5年生存率がおおむね10~20%違うことがみてとれる。

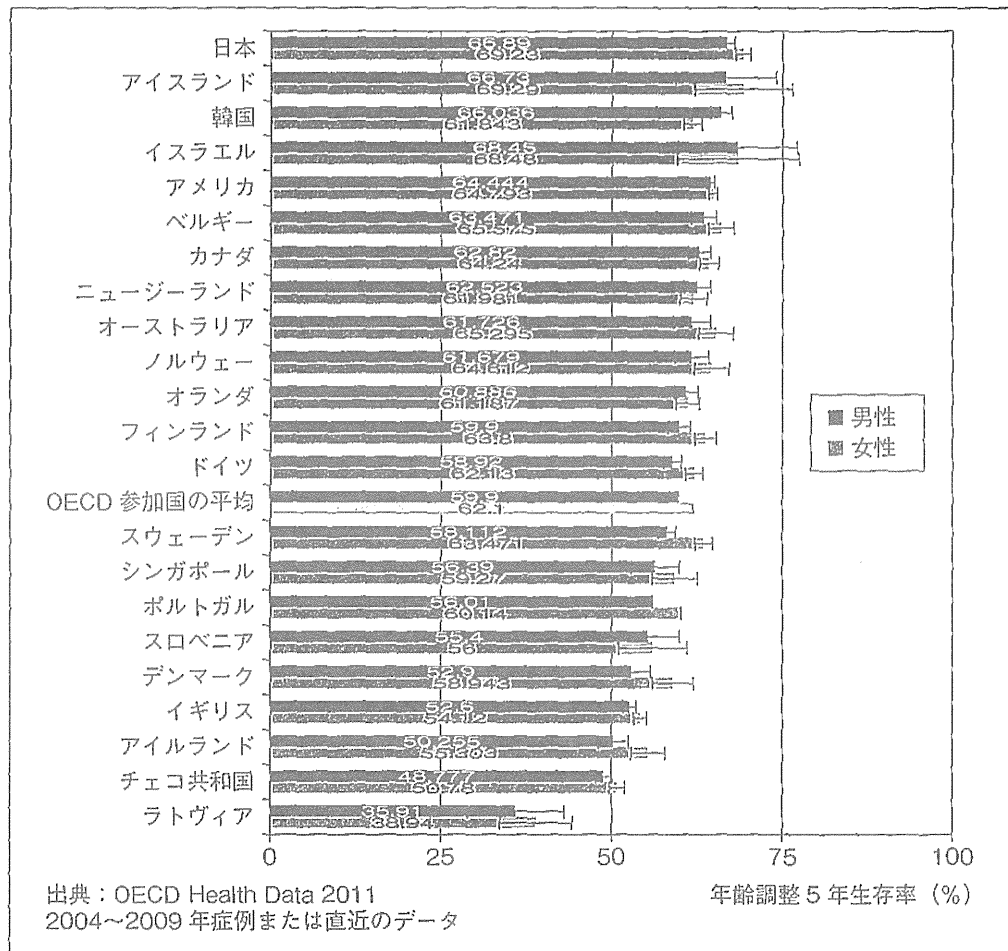


図3 OECD参加国の大腸癌の5年相対生存率

注) OECD：経済開発協力機構 (Organization for economic co-operation and development)

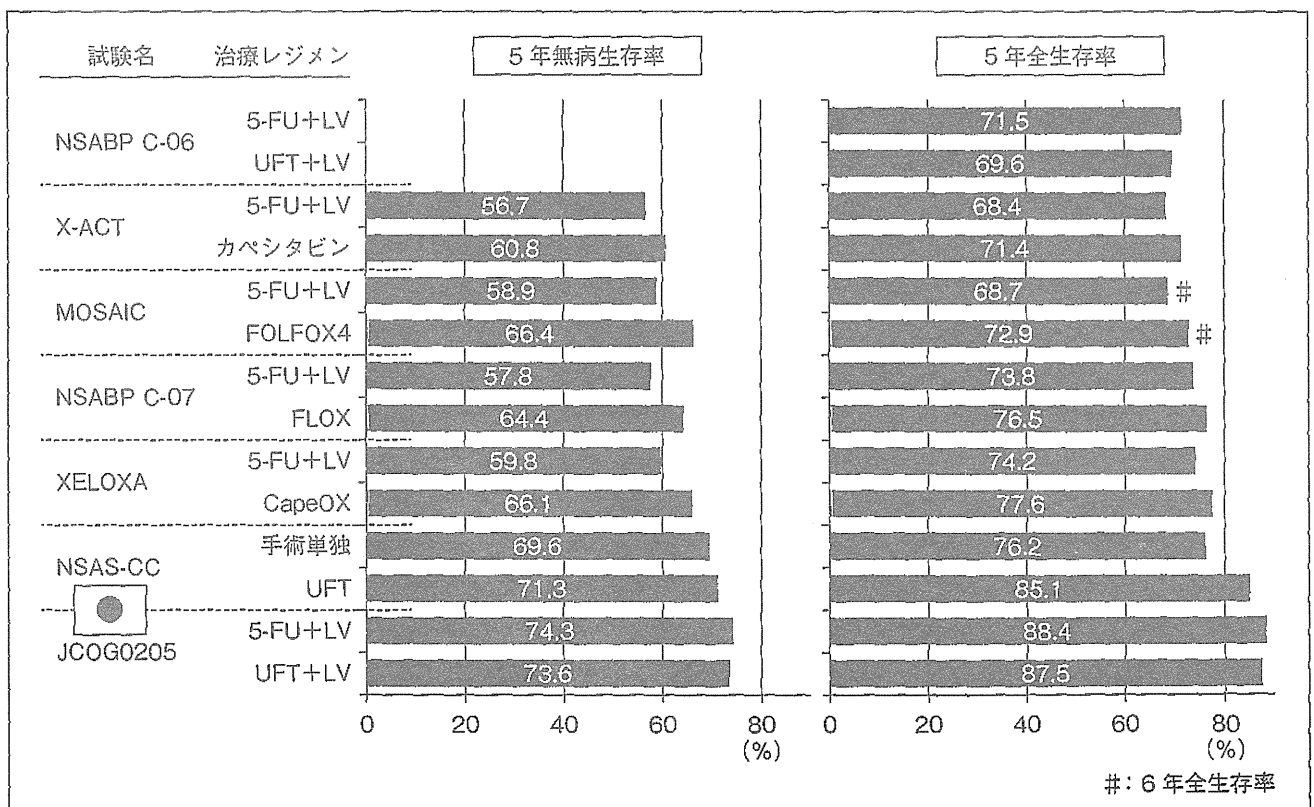


図4 Stage III結腸癌を対象とした術後補助化学療法に関する臨床試験における生存率

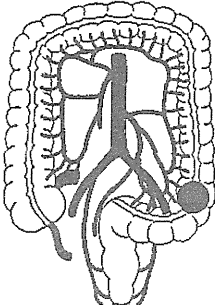
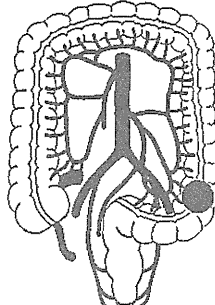

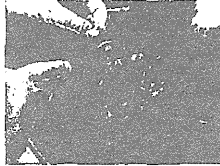
日本		欧米
 <p>早期癌以外では栄養血管の根部を郭清する</p> <p>D3 郭清</p>	手術	 <p>腸管切除は長い血管の根部は郭清しないのが一般的</p>
 <p>腸間膜からリンパ節を掘り出して調べる</p>	病理検査	 <p>ホルマリン固定した腸間膜を指で触って触ったリンパ節だけを調べる</p>
<p>すべての患者で定期的な CT による再発チェック</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Stage I では年 1 回 ・ Stage II, III では半年に 1 回 	フォローアップ	<p>再発のリスクが高いと判断された症例のみ</p> <p>半年～1年に1回のCT</p>

図5 わが国と欧米の大腸癌治療の主な違い

Stage III 結腸癌を対象とした、術後補助化学療法に関する代表的な臨床試験の生存率を図4に示す。5-FU + LV, UFT + LV, カペシタビンといったオキサリプラチンを含まないレジメンが行われた群(図4:青色)では、欧米の5年DFS率が約60%であったのに比し、わが国で行われたNSAS-CC試験およびJCOG0205試験では70%を超えており、10%以上の差を認めた。とくに注目すべきは、MOSAIC試験、NSABP C-07試験、XELOXA試験におけるオキサリプラチン併用レジメンの成績(図4:ピンク色)に比べ、NSAC-CC試験、JCOG0205試験におけるオキサリプラチンを含まないレジメンの成績が上回っていた点である。

生存率を左右する要因には、解析対象となる患者集団の背景(年齢、性別、進行度などの分布)、治療が行われた時期、施設の特性など、さまざまなものが存在するため、異なる出典の生存率を一概

に比較することはできないが、比較的均一な集団であると思われる Stage III 結腸癌を対象とした術後補助化学療法の臨床試験のもとで、このようにDFSの差が生じている要因を考えた場合、やはり初回治療としての手術の quality の影響が大きいと考える。わが国と欧米の結腸癌治療の違いには、主に図5のような点があげられるが、適切な層に基づく結腸間膜切除と支配血管根部の郭清(D3郭清)が標準的に行われていること、加えて、リンパ節の詳細な病理学的検索が行われていることが、わが国の良好な大腸癌治療成績を支えていると考える。

レジメンの選択にあたって一わが国と欧米の治療成績の差をどう解釈するか？

レジメンの選択にあたっては、個々の症例の再発リスクに応じて、治療の強度(intensity)を考慮し

ているのが一般的である。現在の結腸癌術後補助化学療法においては、具体的には「オキサリプラチンを使用するか否か」の判断を行うことになる。

前述のごとく、オキサリプラチンを併用することにより、従来の5-FU + LV 静注療法または経口5-FU系抗癌剤に比べて再発リスクを約20%減少させ(ハザード比:約0.8)、DFSの有意な改善を得られることが、欧米のRCTによって報告されており、この結果をもって、海外のガイドラインでは、オキサリプラチンを含むレジメンが Stage III 症例に対する術後補助化学療法の第一選択として推奨されている²⁾³⁾。しかし、わが国と欧米との治療成績が10%以上異なるという点を考慮すると、欧米で有効性が証明されたレジメンも、わが国で同じデザイン臨床試験を行った場合に有効性が立証されるかどうか、同等の予後改善効果が得られるかどうかには、疑問の余

地がある。

一方、オキサリプラチンを含むレジメンでは、有効性が期待される反面、血液毒性の頻度・程度の増加や、特徴的な有害事象である末梢神経障害のリスクが存在する。MOSAIC試験では、FOLFOX群において、Grade 4の白血球減少が12.2%、Grade 3の神経毒性が12.4%に認められた。この末梢神経障害は長期に遷延することも知られており、同試験では、治療後4年を経過した時点でも、15.7%の症例になんらかの末梢神経障害が残存していたと報告されている。

わが国におけるStage III結腸癌の術後補助化学療法として、オキサリプラチン併用レジメンを一律に第一選択として推奨することは妥当ではなく、どのような患者がオキサリプラチンを含むレジメンのよい適応となるかは、わが国で独自に検証する必要があると考える。オキサリプラチン併用レジメンは有力な治療選択肢であり、一部の患者に利益をもたらすことは確かであろうと考えるが、それ以外の患者に対しては、経済的に大きな負担となるばかりか、不要な有害事象を負わせることになる危

険性もある。

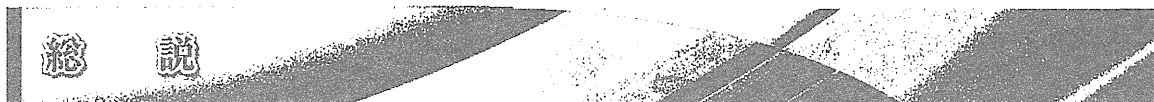
切除不能進行・再発癌の場合とは大きく異なり、こと術後補助化学療法のレジメン選択においては、手術治療成績の違いを十分に勘案し、欧米の標準治療をそのままわが国へ外挿することには、慎重になる必要があるといえる。個々の症例の再発リスクおよび期待される効果、有害事象に対する忍容性、経済状況など、さまざまなことを考慮することが肝要である。

おわりに

補助化学療法では、期待される効果と、副作用や費用などの負担とのバランスをとることが求められており、そのためには再発リスクの評価が重要である。同じStageのなかにも再発リスクの異なる集団が混在しており、また、わが国と海外の手術治療成績にも開きがある。補助化学療法の適応とレジメンの選択にあたっては、安易に海外のエビデンスを鵜呑みにすることなく、個々の患者におけるメリット・デメリットを十分検討し、適切に患者に提示するよう努めることが望まれる。

●文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン，医師用2014年版，金原出版，東京，2014.
- 2) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ; Colon cancer version 1.2014.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 3) Labianca R, et al : Early colon cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24 (Suppl) : vi64~72, 2013.
- 4) de Gramont A, et al : From chemotherapy to targeted therapy in adjuvant treatment for stage III colon cancer. Semin Oncol 38 : 521 ~ 32, 2011.
- 5) Hashiguchi Y, et al : Evaluation of the seventh edition of the tumour, node, metastasis (TNM) classification for colon cancer in two nationwide registries of the United States and Japan. Colorectal Dis 14 : 1065~75, 2012.



直腸癌治療の現状と展望

杉原 健一¹⁾

要旨：直腸癌治療の問題点として、①手術技術の習得に時間がかかる、②局所再発の抑制、③肛門括約筋温存の基準、④肛門括約筋温存術後の排便障害への対応、⑤cT1 下部直腸癌の治療方針、⑥局所切除後 pT1 と診断された直腸癌の追加治療の基準、⑦直腸癌に対する腹腔鏡手術の有効性の検証、などが挙げられる。②に関しては、欧米では術前補助化学放射線療法後に直腸間膜全切除を行う治療が標準であり、日本では側方郭清をとまなう肛門側 2cm までの直腸間膜切除が標準である。いずれの治療法においても局所再発率は 10% 以下である。今後は、術後の機能障害が極力少ない治療法、遠隔転移再発を抑える補助療法の開発が期待される。

索引用語：直腸癌、側方郭清、側方リンパ節、補助放射線療法、局所再発

I 大腸癌の疫学

近年の大腸癌の増加は著しく、大腸癌の死亡率は 1955 年には 5.5 人であったが、1990 年には 20.2 人、2012 年には 37.5 人と急増している。推定罹患率も 1975 年には結腸癌と直腸癌ともに 8.1 人であったが、2008 年には結腸癌では 58.2 人、直腸癌では 30.1 人と約 30 年間で 4~7 倍となり、特に結腸癌で顕著である¹⁾。

大腸は結腸と直腸に分けられ、直腸はさらに直腸 S 状部 (RS) と上部直腸 (Ra)、下部直腸 (Rb) に分けられる。大腸癌は大腸全体に均等に発生するのではなく、大腸癌研究会全国登録の 34626 例の分析では、直腸癌が最も多く 39% (RS 癌は 11%、Ra 癌は 12%、Rb 癌は 16%) を占め、次いで S 状結腸癌で 27% であり、大腸癌の 2/3 が遠位大腸に発生する。

II 直腸癌の治療における問題点

大腸癌に対する手術の基本は、「癌を有する腸管とその領域をドレナージしているリンパ流を腸間膜につつまれた状態で切除すること」である (Figure 1)。直腸癌手術では、「寛骨に囲まれた狭い骨盤腔内にある直腸を解剖学的剥離層に沿って剥離・受動すること」、「前立腺・精囊 (子宮・膣) や膀胱・尿管が近接しているためこれらの臓器の損傷を避けること」、「それらの臓器を支配している自律神経系を温存すること」が要求され、大腸癌手術の中で最も難度の高い手術である。「癌に切り込んだり」、「癌を露出させたり」、「癌からのリンパ液の還流域の直腸間膜に切り込んだり」すると癌細胞が散布され、局所再発をきたす。従来直腸癌では局所再発率が約 30% と高く、この「局所再発の抑制」が大きな課題であった。また、肛門近傍にある癌 (下部直腸癌) に対する手術で

1) 光仁会第一病院

What is the optimal treatment for rectal cancer?

Kenichi SUGIHARA¹⁾

1) Koujinkai Daiichibyoin

Corresponding author : 杉原 健一 (k-sugi.srg2@tmd.ac.jp)

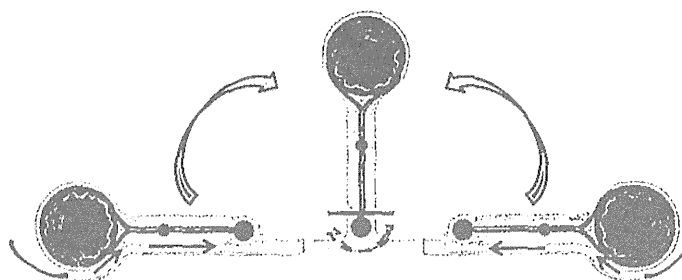


Figure 1. 大腸癌手術の基本は「癌を有する腸管とその領域をドレナージしているリンパ流を腸間膜につつまれた状態で切除すること」である。そのためには後腹膜に生理的に癒着している腸管および腸間膜を腸間膜を損傷せずに生理的癒着を剥離する。

は「肛門括約筋を温存するかしないか」が問題となる。大腸癌取り扱い規約²⁾では下部直腸癌に対しては「肛門側切除は癌の下縁から2cmでの切離」を推奨しているが、「T1やT2癌ではそれより短くても良い」可能性があり、一方「肉眼型が3型や低分化腺癌であればより長く切除する」ことが好ましい。癌の根治性と術者の手術技術を考慮して「括約筋温存術」かまたは「括約筋を切除して人工肛門を造設する直腸切斷術」が選ばれるが、肛門括約筋の温存の如何にかかわらずいずれの術式においても排便機能の障害による術後QOLの低下は避けられない。

通常、癌の部位が肛門に近くなればなるほど腹腔からの手術操作は難しくなるが、肛門に近いほどかえって肛門から到達しやすくなる。早期癌ではリンパ節転移のリスクがなければ肛門から直腸内腔にアプローチして腫瘍のみを切除する「経肛門的局所切除」が適応となる。しかし、この場合、「リンパ節転移のリスク評価」と「経腹的手術における直腸切除にともなうQOLの低下」の兼ね合いが問題となる。

一方、腹腔鏡手術は1992年に日本に導入され、整容性に優れ低侵襲であることから瞬く間に日本全国に広まった。導入早期は腹腔鏡手術における腸管の剥離・受動や腸管切離・吻合の手技が確立していなかったことから、腹腔鏡手術の適応は「結腸の良性腫瘍や早期癌」に限られていたが、それらの手技が安定してくるとともに「進行結腸癌や

直腸の早期癌」にも適応が拡大してきた。しかし、腹腔鏡手術が癌の手術として適切であるか否かの検証が必要である。欧米では大腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術のランダム化比較試験(RCT)が行われ、「短期成績や長期成績に差はなかった」と報告されているが³⁾⁻⁵⁾、日本と欧米では開腹手術において「腸管切除範囲」や「リンパ節郭清範囲」が異なることから、欧米の臨床試験結果を日本に外挿することには問題がある。現在日本では進行結腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術のRCT(JCOG0404試験)⁶⁾が行われており、2014年秋には主解析の結果が報告される。一方、直腸癌に対する腹腔鏡手術の有効性を検証するRCTはいまだ行われていない。

以上述べた直腸癌治療の問題点を以下にまとめる。

- ①手術技術の習得
- ②局所再発を抑えるための治療法
- ③肛門括約筋温存の基準
- ④肛門括約筋が温存された場合、排便障害の克服
- ⑤術前にT1と診断された下部直腸癌の治療方針
- ⑥局所切除(内視鏡治療を含む)後の病理検査でT1と診断された直腸癌の追加治療の基準
- ⑦直腸癌に対する腹腔鏡手術の有効性の検証

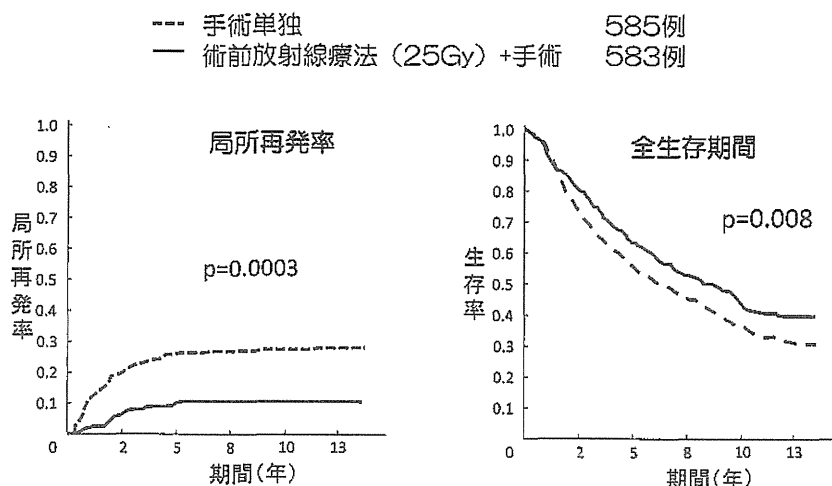


Figure 2. Swedish Rectal Cancer Trial では中央値 13 年の長期フォローアップが行われ、局所再発率の減少と生存率の向上の再確認がなされた。

Table 1. TME + 補助放射線療法の局所再発率

	発表年	国	症例数	局所再発率
Wibe	2004	Norway	1315	10.0%
Bulow	2002	Denmark	311	11.0%
Vironen	2002	Finland	61	9.0%
Tacchi	2001	Italy	53	9.0%
Kapiteijin	2001	Netherlands	1748	Rd + 2.4%
				Rd - 8.4%
Law	2001	Hong Kong	123	11.4%
Leo	2000	Italy	141	9.2%
Heald	1998	U.K.	380	2.0%
Arbman	1996	Sweden	120	5.0%

III 日本と欧米の直腸癌に対する治療方針の違い

直腸癌治療において最も大きく重要な問題であり、日本と欧米では異なる「局所再発を抑えるための治療法」について概説する。

1. 直腸癌局所再発を抑えるための欧米での治療方針

欧米では直腸癌術後の頻度の高い局所再発を抑えるために 1980 年代後半から手術単独を対照として補助放射線療法の効果を検証する RCT がいくつか行われた。これらの RCT では補助放射線療法の局所再発率は手術単独群の半分と改善が示されたが、予後の改善が得られたのは Swedish

Rectal Cancer Trial だけであった (Figure 2)⁷⁾⁸⁾。

一方、Heald らは「直腸癌の局所再発は癌の肛門側の直腸間膜内に遺残した小癌巣が原因」と考えて「肛門管直上までの直腸間膜をすべて切除する (total mesorectal excision : TME) 必要がある」と主張した⁹⁾。その後報告された「長期フォローアップでの局所再発率が 3.3% であったこと」と、「TME での剥離層 Holy Plane¹⁰⁾が解剖学的根拠に基づいていること」から、TME は瞬く間に欧米各国における直腸癌の標準術式となり、この TME に補助放射線療法を加えた治療による低い局所再発率が相次いで報告された (Table 1)。しかし、これらの報告は TME による低位前方切除

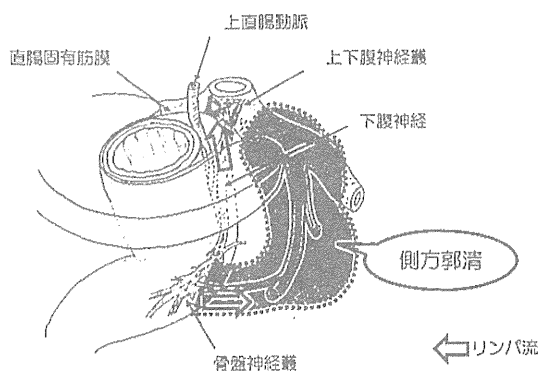


Figure 3. 直腸のリンパ流には、上直腸動脈に沿う上方向と骨盤壁に向かう側方向のリンパ流がある。側方郭清は側方向リンパ流の還流域のリンパ節の郭清を行う。

(肛門括約筋温存術)例のみであり、直腸切断術における局所再発率は15~29%と依然として高かった。機械吻合の導入と手術技術の改善により直腸癌に対する直腸切断術は減ってきてはいるが、それでも英国では「直腸癌手術の24~30%が直腸切断術である」と報告された¹¹⁾。Quirkeらは切除標本を詳細に検討し、「直腸切断術において局所再発率が高いのは、直腸授動の際にTMEの剥離層で手術を続けると下部直腸癌では剥離層が癌に近づきすぎ、癌が露出する(CRM陽性)からである」と報告し、肛門挙筋を広範に切除するcylindrical abdominoperineal resectionを提唱した¹²⁾。このcylindrical abdominoperineal resectionは日本では通常行われている術式である。

標準手術となったTMEを基に、手術単独を対照とした術前補助放射線療法の有効性をみるRCTがオランダで行われた(Dutch trial)¹³⁾。長期フォローアップ後の術前放射線療法群の局所再発率は手術単独群の半分以下であったが(4.1% vs. 11.5%)、予後の改善は得られなかった¹⁴⁾¹⁵⁾。一方、補助放射線療法の治療効果を高めるために、抗がん剤との併用(化学放射線療法)が試みられた。EORTC 22921 trialでは放射線単独療法群より化学療法を併用した群で局所再発率が有意に低いことが示されたが、無病生存期間(DFS)や全生存期間(OS)には差がなかった¹⁶⁾。さら

に、化学放射線療法を術前に行う群と術後に行う群とのRCTでは、生存期間には差がなかったが、術前群で局所再発率が低く、括約筋温存手術も多かった¹⁷⁾。これらのRCTの結果から「術前化学放射線療法が直腸癌に対する標準補助療法」となった。一方、Dutch trialでの長期の観察により「補助放射線療法群において男性だけでなく女性でも有意に性機能障害が¹⁸⁾、また「排便機能障害も高頻度に合併する」ことが明らかになった¹⁹⁾。その後、術前補助放射線療法による排便機能障害や性機能障害が相次いで報告された^{20)~22)}。直腸癌に対して術前補助(化学)放射線療法を行う場合、局所再発の抑制と括約筋温存術の増加だけではなく、術後の機能障害を考慮する必要がある。

2. 直腸癌局所再発を抑えるための日本での治療方針

日本においては直腸癌の局所再発を抑える目的で導入されたのは傍大動脈郭清と側方郭清をとまなう「拡大郭清」であった。直腸には上方向と側方向の2つのリンパ流があるため(Figure 3)、局所再発を抑えるには「上方向だけでなく側方向リンパ流による再発も抑える必要がある」との考えから、1970年代後半から1980年前半にかけて拡大郭清が導入された²³⁾。この拡大郭清により局所再発は抑えられたが、排尿障害や性機能障害が高頻度に合併することが大きな問題となった²⁴⁾。この術後QOLを著しく損なう排尿・性機能障害を予防するために自律神経温存術が考案され²⁵⁾、骨盤内自律神経系の解剖の研究の進歩とともに、「自律神経温存拡大郭清術」が行われるようになった。症例が蓄積されてくるとその局所再発抑制効果や排尿・性機能障害の改善が報告されるようになったが、施設ごとに拡大郭清の適応基準や自律神経温存の程度と分類が異なっていた。大腸癌研究会では拡大郭清の中でも側方郭清に絞って、その適応と治療効果を明らかにするプロジェクト研究を行った²⁶⁾。1991年1月から1998年12月に手術されたRa癌とRb癌の1997例を分析し、側方転移の危険因子として「癌が腹膜翻転部より肛門側にあること」と「pT3以深の浸潤」が抽出さ

れた。また、全症例の局所再発率は8%で、側方郭清例では10.9%、非側方郭清例では5.4%であり、側方転移陽性例の5年生存率は45.8%であった。以上の結果から「大腸癌治療ガイドライン」では、「腫瘍の下縁が腹膜翻転部にかかるかそれより肛門側に位置する癌」で「固有筋層を超えて浸潤している癌」に側方郭清を推奨した。その適応を用いると、「側方郭清は局所再発を50%減少させ」、「5年生存率は8%改善する」ことが予測された。Japan Clinical Oncology Group (JCOG)は、下部直腸癌を対象として側方郭清を標準治療として側方郭清を行わない手術の非劣性を検証するRCTを行った。2003年6月から2010年8月までに701例が登録され、安全性の解析が行われた²⁷⁾。手術中・後の合併症では両群に差はなかったが、「側方郭清群において有意に手術時間が長く、出血量が多い」ことが明らかになった。この試験では側方郭清群において長い手術時間と出血量にみ合った無再発生存 (HRとして1.34以上) がなければ非側方郭清が標準治療となるように計画されている。一方、欧米では側方転移を全身転移の一部とみなしているため局所療法である側方郭清の意義を認めていないが、「側方転移があっても側方郭清が行われれば5年生存率が46%得られた」ことや、大腸癌研究会の全国登録のデータから抽出された11567例の下部直腸癌の分析でのOSやcancer specific survivalからみても²⁸⁾、側方転移は必ずしも全身転移の一部ではないと考える。

IV 今後の期待

大腸癌研究会のプロジェクト研究での直腸癌 (RS癌を除く) の再発は、局所再発が8.8%、肺再発が7.5%、肝再発が7.3%であった²⁹⁾。この結果から直腸癌の予後をさらに改善するには「遠隔転移再発の抑制」が重要である。大腸癌に対する化学療法ではイリノテカンやオキサリプラチン、分子標的薬の登場により、切除不能大腸癌の生存期間は大きく改善し³⁰⁾、また、FOLFOX療法が結腸癌の術後補助化学療法の標準治療としての地位を確立した³¹⁾。しかし、直腸癌の補助化学療法は確立していない。Memorial Sloan-Kettering

Cancer Centerでは、直腸癌を対象として術前にFOLFOX療法を6サイクル行うphase II試験を行った³²⁾。FOLFOX+ペバシズマブ療法を術前に行うことにより、dose intensityを保つことによる遠隔転移率の抑制と、また、原発巣の縮小によるCRM陽性率の減少を期待した臨床試験である。進行直腸癌に対して術前化学放射線療法が普及していない日本では術前化学療法に予後の改善が期待できる。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：杉原健一 (大鵬薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社)

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス. <http://gannjoho.jp/professional/statistics/index.html>
- 2) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約，金原出版，東京，2013
- 3) Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350; 2050-2059; 2004
- 4) 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* 25; 3061-3068; 2007
- 5) Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Surgery Group, Buunen M, Veldkamp R, et al: Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 10; 44-52; 2009
- 6) Yamamoto S, Inomata M, Katayama H, et al: Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Ann Surg* 260; 23-30; 2014
- 7) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med* 336; 980-987; 1997
- 8) Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al: Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 23; 5644-5650; 2005

(5)

- 9) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69; 613–616: 1982
- 10) Heald RJ: The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med* 81; 503–508: 1988
- 11) Morris E, Quirke P, Thomas JD, et al: Unacceptable variation in abdominoperineal excision rates for rectal cancer: time to intervene? *Gut* 57; 1690–1697: 2008
- 12) West NP, Finan PJ, Anderin C, et al: Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 26; 3517–3522: 2008
- 13) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345; 638–646: 2001
- 14) van den Brink M, Stiggelbout AM, van den Hout WB, et al: Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 22; 3958–3964: 2004
- 15) van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12; 575–582: 2011
- 16) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355; 1114–1123: 2006
- 17) Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30; 1926–1933: 2012
- 18) Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al: Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 23; 1847–1858: 2005
- 19) Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 23; 6199–6206: 2005
- 20) Pollack J, Holm T, Cedermark B, et al: Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg* 93; 1519–1525: 2006
- 21) Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al: Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 28; 4233–4239: 2010
- 22) Hassan I, Larson DW, Wolff BG, et al: Impact of pelvic radiotherapy on morbidity and durability of sphincter preservation after coloanal anastomosis for rectal cancers. *Dis Colon Rectum* 51; 32–37: 2008
- 23) 小山靖夫: 直腸癌における拡大根治手術. *外科治療* 36; 41–47: 1977
- 24) Hojo K, Koyama Y, Moriya Y: Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg* 144; 350–354: 1982
- 25) 土屋周二, 池 秀之, 大木繁男, 他: 大腸癌の手術. *手術* 37; 1367–1373: 1983
- 26) Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, et al: Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 49; 1663–1672: 2006
- 27) Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, et al: Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 13; 616–621: 2012
- 28) Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, et al: Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? *Ann Surg* 255; 1129–1134: 2012
- 29) Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, et al: Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 141; 67–75: 2007
- 30) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al: Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14; 1278–1286: 2013
- 31) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350; 2343–2351: 2004