

## 遠隔成績からみた直腸癌治療の問題点と対策

### —とくに術後の局所再発について—

愛知県がんセンター消化器外科

加藤 知行 平井 孝 坂本 純一 安井 健三  
森本 剛史 山村 義孝 安江 満悟 紀藤 毅  
加藤 王千 宮石 成一 中里 博昭

#### LONG-TERM RESULTS, THERAPEUTIC PROBLEMS AND MANAGEMENT IN PATIENTS WITH LARGE BOWEL CANCER, WITH SPECIAL REFERENCE TO LOCAL RECURRENCE FOLLOWING CURATIVE SURGERY FOR RECTAL CANCER

Tomoyuki KATO, Takashi HIRAI, Junichi SAKAMOTO  
Kenzo YASUI, Takeshi MORIMOTO, Yoshitaka YAMAMURA,  
Mitsunori YASUE, Tsuyoshi KITO, Kimiyuki KATO,  
Seiichi MIYAISHI and Hiroaki NAKAZATO

Department of Gastroenterological surgery, Aichi Cancer Center Hospital

単発大腸癌治療切除1,429例の5年生存率は結腸癌84.1%,直腸癌72.8%だった。直腸癌の予後が不良な原因としては、局所再発率の高いことが挙げられる。局所再発の機序として癌発育先進部から切除断端迄の距離(ew)不足、リンパ節郭清不十分、implantationなどが考えられる。ewは組織標本上5mm、摘出標本上1cmが必要と考えているが、直腸前壁では合併切除をせずにそれだけの正常組織を切除することはできない。リンパ節転移に対しては、側方リンパ節郭清をおこなうことにより局所再発とリンパ節再発は19.7%から11.9%に減少した。局所再発例の治療は、再発腫瘍に隣接する臓器を合併切除したものの予後が良かった。

索引用語用語：大腸癌の遠隔成績、直腸癌の局所再発

#### はじめに

大腸は長い臓器でありそれぞれの部位により癌の進展の仕方に特徴が見られる。直腸はわずか20cm前後の臓器であるが、大腸癌の半数がここに発生し、われわれ外科医がその治療成績向上のために最も努力してきた臓器である。

今回は大腸癌全体における直腸癌の特殊性を明らかにした上で、特に主要な再発形式である局所再発を取

り上げてその治療上の問題点と対策について検討した。

#### 対象・方法

1965年の開院以来1984年までの20年間に外科治療を行った1,547例の大腸癌初回手術例のうち大腸腺腫症、多発癌、および虫垂癌と肛門癌を除く単発大腸癌は1,451例で、そのうち手術死亡22例を除く1,429例を対象としてその遠隔成績を各種予後因子別に検討した。さらに直腸癌については、局所再発に関連する因子と治療成績について検討した。

対象とした1,429例の内訳は治療切除例は1,038例で、その内直腸癌673例(下部直腸(Rb)392, 上部直腸(Ra)165, 直腸S状部(Rs)116)、結腸癌365例(左

※第30回日消外会総会シンポ1：遠隔成績から見た消化器外科治療の問題点と対策

<1987年10月12日受理>別刷請求先：加藤 知行  
〒464 名古屋市千種区鹿子殿1-1 愛知県がんセンター消化器外科

側結腸221, 右側結腸144)である。非治癒切除例は直腸104, 結腸95, 非切除例は直腸116, 結腸76である。

成績

1) 大腸癌の術後遠隔成績と予後因子

単発大腸癌の術後5年生存率は結腸癌治癒切除84.1%, 直腸癌治癒切除72.8%, 大腸癌非治癒切除8.6%, 大腸癌非切除1.3%で, この傾向は10年生存率でもかわらず, 癌を完全に切除できなかったもの予後は大変悪く, 大腸癌ではまず治癒切除ができるか否かが予後を左右する第一の要因である。

治癒切除例で癌腫の占拠部位別, 病期別の5生率を比較すると(表1), Rbは70.2%, Ra 71.9%, Rs 84.0%, S字状結腸と下行結腸の左側結腸86.8%, 横行結腸, 上行結腸, 盲腸の右側結腸79.8%でRbとRaの予後が不良である。これをDukes分類による病期別にみても, どの病期でも同じ傾向にある。例えば, リンパ節転移がなく, 壁深達度が固有筋層までに留まるDukes'Aの予後は直腸, 結腸共に良好であるが, リン

パ節転移がなくても深達度が漿膜下層を越えるDukes'BではRb, Ra症例の生存率は低く, 深達度と関係なくリンパ節転移のあったDukes'Cの5生率はRb 43%, Ra55.1%と結腸癌と比べて非常に悪いのである。すなわち, 大腸癌治癒切除例の予後を考える時, まず癌占拠部位を念頭において考えるべきであり, どの部位においても予後に密切に関係するのは, リンパ節転移, 次いで壁深達度と考えられる。

大腸癌の部位別に再発形式とその頻度を見ると(表2), 右側結腸癌ではリンパ節再発と腹膜再発の多いのが特徴的である。Rb, Ra, Rs, 左側結腸の癌では, 肝転移を主体とした血行性転移が10~15%とほぼ同じ再発率であるのに, 局所再発はRb 17.9%, Ra 15.2%と他部位と比べて高率であるのが注目される。即ち, 直腸癌では局所再発の頻度の高いことが他部位と比べて予後を不良にしている原因で, これに対する対策が重要である。

2) 局所再発の関連因子

各種予後因子と局所再発との関連について検討した(表3)。Dukes分類についてはすでに述べたが, リンパ節転移陽性例, 壁深達度の進んだもの, 脈管侵襲陽性例, 組織型では分化度の低いもの程局所再発は高頻度に見られた。しかし, これらの予後要因は同時に血行性再発, 腹膜再発, リンパ節再発など局所再発以外の再発においても再発の危険要因であり, 局所再発特有のものではない。

直腸癌の術後局所再発に関する重要な因子として癌の発育先進部から外科的剝離断端までの垂直方向の健全組織の距離ewが挙げられる。再発形式別にewの平均値を見ると, m, smに局所再発はなく, pm例では

表1 病期別5年生存率

1965-1984年

	全症例	Dukes'A (~pm, no)	Dukes'B (ss~, no)	Dukes'C (n+)
直腸癌				
Rb	70.2* (392)	94.6* (122)	78.6* (123)	43.0* (147)
Ra	71.9 (165)	87.2 (37)	79.5 (64)	55.1 (64)
Rs	84.0 (116)	100.0 (31)	85.4 (41)	70.1 (44)
結腸癌				
左結腸 (S, D)	86.8 (256)	100.0 (47)	91.5 (138)	75.0 (71)
右結腸 (T, A, C)	79.8 (144)	100.0 (11)	85.8 (86)	61.1 (47)

( ) 症例数

表2 部位別にみた再発形式

	局所	肝	肺	他血	リンパ節	腹膜	不明
Rb (392)	70 (17.9)	30 (7.7)	21 (5.4)	5 (1.3)	7 (1.8)	3 (0.8)	3 (0.8)
Ra (165)	25 (15.2)	13 (7.9)	8 (4.8)		2 (1.2)	3 (1.8)	
Rs (116)	5 (4.3)	8 (6.9)	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)		
左結腸 (256)	5 (2.0)	20 (7.8)	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
右結腸 (144)	7 (4.9)	4 (2.8)	2 (1.4)		5 (3.5)	7 (4.9)	

表3 下部直腸(Rb)癌における再発形式と予後因子

		局所	血行性	腹膜	リンパ節
Dukes' A	122	6 (4.9)	7 (5.7)	1 (0.8)	
	B 123	19 (15.4)	15 (12.2)		2 (1.6)
	C 148	45 (30.4)	34 (23.0)	2 (1.4)	5 (3.4)
ly	(+) 57	22 (32.8)	11 (16.4)		4 (5.0)
	(-) 314	47 (15.0)	44 (14.0)	3 (1.0)	3 (1.0)
v	(+) 42	13 (31.0)	10 (23.8)	1 (2.4)	2 (4.8)
	(-) 338	56 (16.6)	45 (13.3)	2 (0.6)	5 (1.5)
組織型	高分化腺癌 193	30 (15.5)	22 (11.4)	3 (1.6)	
	中分化腺癌 175	37 (21.1)	30 (17.1)		2 (1.1)
	低分化腺癌 8		2 (25.5)		2 (25.5)
	印環細胞癌 2	1 (50.0)			
	粘液癌 8		1 (12.5)		3 (37.5)

( ) %

表4 下部直腸(Rb)癌術式別再発率

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub>
		112
局所再発	18 (16.1)	8 (11.9)
リンパ節再発	4 (3.6)	
血行性転移再発	14 (12.5)	14 (20.9)
腹膜再発		
他		2 (3.0)

( ) %

局所再発6.1mm, 他型式再発6.1mm, 非再発例6.8mmでew値の差はみられない。腫瘍が外膜を突破したa例のew値は局所再発2.3mmで他型式再発の6.5mm, 非再発の6.0mmと比べて短く, a例ではew値の短いものほど局所再発を起こしやすい。さらに1mmごとのew値別に局所再発率をみると, ew値が短くなるほど局所再発率は減少するものの, 7mmまでのものに局所再発が見られた。そこでわれわれは局所再発を予防するためのewの距離, すなわち手術時に切除すべき健常組織の厚さを組織標本上5mm, 手術標本上1cmと考えている。ここで正常例での直腸前壁と隣接臓器との間の健常組織の厚さを見た。剖検例で男子8例の直腸前立腺間隙, 女子7例の直腸腔間隙を計測すると, それぞれの測定値の平均は3.6mmと2.5mmで5mmに満たず, 外膜を突破した癌が前壁に存在する場合には, たとえ前方臓器に浸潤していなくても局所再発危険群と考えられる。

リンパ節郭清度別に予後を検討した。側方向の郭清を行ったR<sub>2</sub>・R<sub>3</sub>症例と, 行わなかったR<sub>1</sub>症例の5生率を比べるとDukes CでR<sub>2</sub>・R<sub>3</sub>症例の生存率の向上が見られた。再発形式を見ると(表4), R<sub>1</sub>症例では局所再発が16.1%, リンパ節再発が3.6%, 血行性再発が12.5%にみられたが, R<sub>2</sub>・R<sub>3</sub>症例では局所再発は11.9%で血行性再発20%の約半数になっており, またリンパ節再発は認めず, 側方郭清を行うことにより直腸癌術後の再発形式の内容は逆転している。実際に, 局所再発は仙骨前面再発と側方リンパ節再発とに区別できるが, R<sub>2</sub>・R<sub>3</sub>症例では側方リンパ節再発はほとんど見られず, 側方郭清が局所再発を抑えているといえる。

局所再発をおこすもう一つの機序として漿膜面から剝離脱落した癌細胞のimplantationが考えられる。腹

表5 局所再発の治療成績

症例	1965-1984年	治療開始 → 死亡		
		最短	中央値	最長
		無治療 治療例	25 80	0月 1
放射	10	10	11.5	39
効果(+)	4	4	12	39
効果(-)	6	6	8	17
化学	17	2	9	43
効果(+)	4	5	20	43
効果(-)	13	2	7	12
放射+化学	36	1	17	54
効果(+)	20	11	22.5	54
効果(-)	16	1	12.5	46
腫瘍摘除	17	1	18	39
~80	6	1	11.5	34
81~	11*	10	30	39

\* 7例生存中

腔内に癌腫の存在する結腸・直腸癌について, 術中に洗浄細胞診を行ったところ, P<sub>0</sub>と判定した208例中8例3.9%に洗浄液中に癌細胞を証明した。この8例中4例50%が術後癌性腹膜炎の進展を見ており, 陰性または擬陽性例の腹膜再発が196例中5例2.6%に過ぎないことを考えると遊離癌細胞のimplantationに対する対策も重要であろう。

### 3) 局所再発の治療

癌の治療成績向上のためには再発癌の治療も重要である。

表5に局所再発例に対する治療成績を示すが, 無治療例の再発後の生存期間中央値は7カ月, 治療例のそれは13カ月だった。治療法別では, 放射線治療の生存期間中央値は11.5カ月, 化学療法9カ月, 放射線治療+化学療法17カ月である。それぞれの治療法で, 何らかの効果の見られたものでは見られなかったものよりも生存期間の延長が見られている。

再発腫瘍摘除例については、1980年までは会陰側から腫瘍のみの摘除が専ら行われたがその生存期間中央値は11.5カ月と不良だった。1981年からは根治を目指した腫瘍摘除を行い始めている。その生存期間中央値は30カ月で、11例中7例が生存中であり、どの治療法よりも期待が持てそうである。

### 考 察

直腸癌では局所再発の頻度の高いことが結腸癌と比べて治癒切除後の予後を不良にしている原因であり、これに対する対策が重要である。術後の再発予防を目的とした補助化学療法については本邦では1966年からの厚生省今永班以後様々な研究が行われてきた<sup>1)</sup>が、局所再発の防止も含めて有効な投与法は確立していない。

局所再発の原因には、不適切な AW や EW の切除、リンパ節またはリンパ流転移、管腔内や管腔外へこぼれおちた癌細胞の implantation などが考えられる。EW は局所再発と密接に関係する因子であり<sup>2)</sup>局所再発防止のためには組織標本上 ew 5mm, 摘出標本上 EW 1cm が必要である。ここで問題になるのは、直腸周囲にそれだけの健常組織をつけて切除しうるかという点である。直腸の後方と側方は厚い脂肪結合織の層に囲まれており1cmの健常組織を切除できるが、前壁は男子は精嚢腺と前立腺、女子は腔後壁と接してその間隔はそれ程ない<sup>3)</sup>。したがって前壁にある癌腫に対し十分な ew を得るためには前方臓器を切除するよりないが、癌浸潤の無い症例に対し機能障害を残す手術を行うことは躊躇され、どのような症例に予防的な合併切除を行えば良いのかまだ解決していない。現在われわれは EW 不足が疑われるような症例に対しては<sup>132</sup>Iによる組織内照射や betatrone による術中照射を行いだした。リンパ節転移は重要な予後要因である。下部直腸のリンパ流は上方向、側方向、下方向の3方向あるが、局所再発に関係する重要なルートは側方向リンパ節転移である。側方郭清<sup>4)</sup>を行うことにより局所再発率は減少したが、それに伴って排尿や性機能障害の問題が生じた。これからは拡大手術を行うべき症例の適応の確立、根治性を損わない神経温存手術、局所再発予防のための補助放射線療法とくに術中照射の導入などが検討されることになろう。剝離脱落した癌細胞<sup>5)</sup>に対しては、現在骨盤腔の創洗浄と抗癌剤の骨盤腔内散布を行っている。

局所再発例の手術に関する問題点<sup>6)</sup>の第1は、再発腫瘍は必ずしも一塊となっているのではなく癌痕組織

の中に散在していることであり、しかも癌痕組織と癌腫とが画像上でも、また手術中にも鑑別しにくい事である。第2には、再発腫瘍を enblock に摘除した仙骨合併骨盤全摘と仙骨合併後方骨盤全摘の10例について浸潤臓器を見ると、8例もの症例で前方または後方の臓器に浸潤していたことである。したがって局所再発に対する手術は、再発腫瘍を包んでいる健康な臓器、後方は仙骨、前方は男子の膀胱、女子の子宮・腔とともに切除しなくてはならない。そのような手術をしても再手術後はやはり局所再発と血行性転移再発が多く、初回手術例に対するものより、より強力な補助療法が必要である。

### おわりに

大腸癌外科治療の現状を述べ、特に直腸癌の術後の局所再発を取り上げて、その治療上の問題点と対策について検討した。術後の補助療法としての化学療法の検討ははまだ十分ではなく、免疫療法や放射線治療のまとまった研究は本邦ではなされていない。局所再発に対する根治的的外科治療、集学的治療は緒に付いたばかりであり、ともにこれからの問題である。大腸癌のもう一つの重要な再発である肝転移再発については今回は述べなかったが、再発予防、再発例の治療ともに局所再発と同様われわれの努力の対象である。

### 文 献

- 1) Kato T, Nakazato H: Surgical adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. Edited by Kimura K, Yamada K, Krakoff IH, et al. Cancer chemotherapy: Challenges for the future. Excerpta Medica, Amsterdam-New York, 1985, p250-259
- 2) 加藤知行, 森本剛史, 渡辺晃祥ほか: 下部直腸癌の局所再発一特に癌先進部から外科的剝離断端迄の距雅 (ew) について, 日外会誌 80: 642-650, 1979
- 3) 加藤知行, 中里博昭, 加藤王千: 下部直腸前壁における結合組織間隙の厚さの正常値について, 日本大腸肛門病学会誌 37: 43-46, 1984
- 4) 加藤知行, 安井健三, 加藤王千ほか: 下部直腸癌のリンパ節郭清法: とくに腹膜外ルートからの側方郭清. 手術 40: 71-77, 1986
- 5) 加藤知行, 近藤三隆, 安井健三ほか: 大腸癌患者における術中腹腔細胞診の検討. 日消外会誌 17: 1865-1869, 1984
- 6) 加藤知行, 坂本純一, 安井健三ほか: 直腸癌手術後の局所再発の診断と治療. 日消外会誌 20: 2584-2593, 1987