

大腸癌非治癒手術因子の検討

聖マリアンナ医科大学第1外科

山村 卓也 花井 彰 及川 博 瀬尾 圭亮
赤石 治 千田 俊哉 片山 憲特 渡辺 弘

大腸癌非治癒手術例107例(相対非治癒切除17例, 絶対非治癒切除80例, 非切除10例)の非治癒因子について検討した。非治癒因子の数では単独因子が66例(62%), 複数因子が41例(38%)であり, 非治癒因子の中では肝転移が最も多かった。単独因子と複数因子の予後を比較すると単独因子の5年生存率は10%で, 複数因子には5年生存例はなく, その差は有意であった。単独因子の中では腹膜播種の5年生存率が15%で最もよく, 次いで肝転移の4%であった。治療法別にみると相対非治癒切除の5年生存率が29%で絶対非治癒切除と非切除に比べ予後良好であった。特にH₁とP₁の相対非治癒切除の5年生存率はそれぞれ60%, 29%と良好であった。複数の非治癒因子のうち1つを合併切除した絶対非治癒切除の1年生存率は53%で非合併切除より長期生存が得られた。非治癒手術では原病巣および転移巣を積極的に合併切除することが予後の向上に結びつくことが示唆された。

Key words: relative non-curative resection of colorectal cancer, absolute non-curative resection of colorectal cancer, non-resection of colorectal cancer

緒言

大腸癌の発生頻度は年々漸増しているが, とりわけ早期癌は内視鏡による診断技術の進歩にともない飛躍的に増加している。大腸癌の治療成績を向上させるためには, 予後良好な早期癌の発見治療が効果的であるが, 進行癌に対する手術術式の改良や強力な補助化学療法の実施なども不可欠である。しかし高度に進行しているため治療切除できない症例がほぼ25%に達しているため, 非治癒手術例の治療法を工夫し, 生存期間の延長を計ることも大腸癌の予後を向上する上で重要である。

大腸癌取扱い規約¹⁾で非治癒因子と定義されている肝転移, 腹膜播種, 腹腔外遠隔転移あるいは高度リンパ節転移などにより規約上は非治癒手術となっても, 合併切除あるいは拡大リンパ節郭清により根治が得られることはよく知られている。また化学療法を初めとした種々の治療により非治癒手術例の予後が向上していることも事実である。したがって転移巣の積極的な切除を含めた集学的治療が非治癒手術例の予後向上に大きく寄与することは確実である。

しかし非治癒手術でも非治癒因子の種類や程度によ

り, どのような治療法を選択すべきか, あるいは非治癒因子が単独の場合と複数の場合では治療法を変えるべきかなど, 非治癒手術の治療法についてはいまだ一定の見解が得られていない。そこでわれわれは非治癒手術例に対してどのような治療を行うことが予後の向上につながるかを検討した結果, 非治癒因子の積極的な切除が有効であることが明らかとなったので報告する。

対象および方法

対象は1974年から1990年までに教室で治療した大腸癌非治癒手術例107例である。これは同時期の全大腸癌514例の20.8%にあたる。男女比は53:54でほぼ同数であり, 年齢は25歳から93歳まで平均61.7歳である。多発癌1例を除いた原病巣の発生部位は盲腸4例, 上行結腸17例, 横行結腸19例, 下行結腸4例, S状結腸30例, 上部直腸24例, 下部直腸8例である。

非治癒手術の定義は大腸癌取扱い規約¹⁾にしたがい, 絶対非治癒切除, 相対非治癒切除および原病巣, 転移巣ともに切除しない非切除とした。絶対非治癒切除が80例(75%), 相対非治癒切除が17例(16%), 非切除は10例(9%)である。非治癒因子は他臓器直接浸潤(局所浸潤), 高度(N₄)リンパ節転移, 腹膜播種, 肝転移, 腹腔外遠隔転移とした。

これらについて非治癒因子別あるいは非治癒因子の

<1991年5月8日受理>別刷請求先: 山村 卓也
〒216 川崎市宮前区菅生2-16-1 聖マリアンナ
医科大学第1外科

数別の頻度、治療法、予後などを検討した。なお術後の補助療法として化学療法を全例に施行しているが、症例によって温熱療法、放射線治療、動脈塞栓療法、動注化学療法などを施行している。予後はKaplan-Meier法で検討し、統計処理は一般化Wilcoxon検定で行い、5%以下の危険率で有意差ありとした。

成績

1. 非治癒因子別頻度

非治癒因子が1つだけの単独因子によるものが66例(62%)、非治癒因子が2つ以上の複数因子によるものが41例(38%)であった。単独因子の中では肝転移が36例(55%)で最も多く、次いで腹膜播種の15例(23%)であった。複数因子の中では肝転移30例(73%)と腹膜播種29例(71%)が同程度に多く、ついでリンパ節転移の23例(56%)であった。

各非治癒因子において単独因子が占める頻度をみると肝転移では36例(55%)と過半数が単独因子であるが、ほかの非治癒因子では単独因子の頻度が低く、特にリンパ節転移では5例(18%)ときわめて低率であった(Table 1)。すなわち肝転移が非治癒因子として最も多く、しかも単独であることが多いという結果であった。

2. 非治癒手術例の治療法

単独因子では絶対非治癒切除が15例(23%)、絶対非

治癒切除47例(71%)、非切除4例(6%)であり、絶対非治癒切除が最も多かった。複数因子でも単独因子と同様に絶対非治癒切除が33例(80%)と最も多かった。しかし単独因子では複数因子に比べ絶対非治癒切除の割合が有意に増加していた(Table 2)。単独因子の絶対非治癒切除のうち非治癒因子の種類をみると腹膜播種が7例(全例P₁)、肝転移が7例(全例H₁)、遠隔転移(脳転移)が1例である。一方、複数因子の絶対非治癒切除は2例のみで、局所浸潤と腹膜播種の1例および肝転移と肺転移の1例である。

3. 治療成績

直死は1例であった。消息不明例は3例で、消息判明率は97%である。

1) 単独因子と複数因子の予後の比較

単独因子では5年生存率は10%、50%生存期間は17か月、複数因子には5年生存例はなく50%生存期間は

Table 1 Factors of non-curative operation in colorectal cancer

| | Number of cases | Invasion to adjacent organ | N ₊ lymphnode metastases | Peritoneal dissemination | Liver metastases | Distant metastasis |
|------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------|
| Solitary factor | 66 | 9 | 5 | 15 | 36 | 1 |
| Multiple factors | 41 | 17 | 23 | 29 | 30 | 4 |
| Total | 107 | 26 | 28 | 44 | 66 | 5 |

Table 2 Type of non-curative operation in colorectal cancer

| | Relative non-curative resection | Absolute non-curative resection | non-resection | Total |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------|-------|
| Solitary factor | 15(23)* | 47(71) | 4(6) | 66 |
| Multiple factors | 2(5)* | 33(80) | 6(15) | 41 |

(*: P < 0.05) (): %

Fig. 1 Survival curve regarding the difference of number of non-curative factors (Kaplan-Meier method)

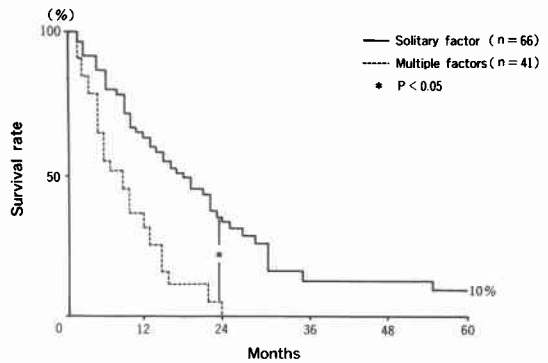
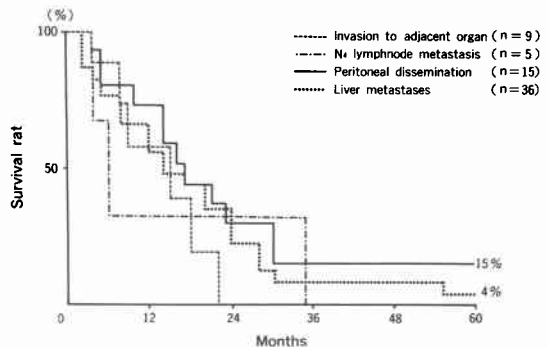


Fig. 2 Survival curve regarding the type of non-curative factor—in case with solitary factor—(Kaplan-Meier method)



8.5か月であった。単独因子のほうが有意に予後が良好であった (Fig. 1)。

2) 単独因子における非治癒因子別の予後

腹膜播種では5年生存率が15%、50%生存期間は17か月、肝転移では5年生存率が4%、50%生存期間は14か月、局所浸潤および高度リンパ節転移には5年生存例はなく、50%生存期間はそれぞれ15か月、6か月であった。腹膜播種の予後が最も良かったが、これら4群の間には有意差はみられなかった (Fig. 2)。

3) 治療別の予後

相対非治癒切除での5年生存率は29%、50%生存期間は21か月、絶対非治癒切除および非切除には5年生存例はなく、50%生存期間はそれぞれ14か月、4か月であった。相対非治癒切除はほかの2群に比べ有意に予後が良好であった。しかし絶対非治癒切除と非切除の間には有意差はみられなかった (Fig. 3)。

4) 非治癒因子数と治療法を加味した予後

複数因子の相対非治癒切除は症例数が2例と少ないため今回の検討から除外した。1例は19か月生存中と1例は2か月で死亡している。単独因子での相対非治癒切除では5年生存率が31%、50%生存期間は23か月であった。これ以外の治療法には5年生存例はみられず、50%生存期間は単独因子の絶対非治癒切除が18か月、複数因子の絶対非治癒切除が8か月、非切除は単独因子、複数因子ともに2か月であった。単独因子の相対非治癒切除の予後が最も良く、他の治療法と比べても有意な差であった (Fig. 4)。

非治癒因子別に各症例の生存期間をプロットしたものを Fig. 5 に示した。全体では48例 (45%) が1年以内に死亡している。2年以上生存している症例は13例 (12%) であるが、全例単独因子で肝転移が8例と最も多かった。5年生存例は腹膜播種が2例 (2例とも P₁)、肝転移が1例 (H₁) であった。したがって単独の腹膜播種と肝転移に長期生存が得られた。そこで予後良好な P₁ および H₁ の相対非治癒切除例の治療成績を

Fig. 3 Survival curve regarding the method of treatment (Kaplan-Meier method)

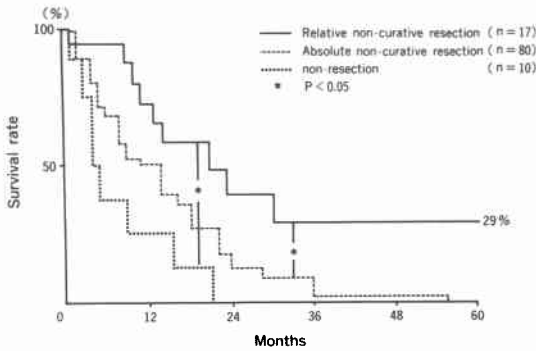


Fig. 5 Survival time after operation regarding non-curative factor

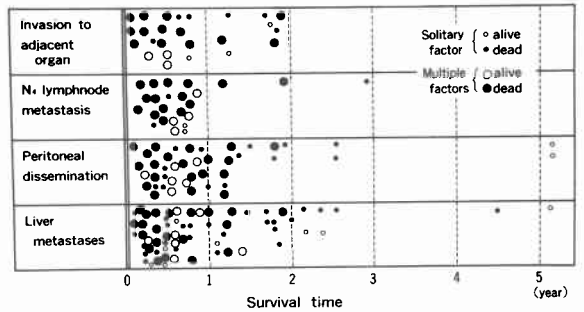


Fig. 4 Survival curve regarding the type of operation and the number of non-curative factors (Kaplan-Meier method)

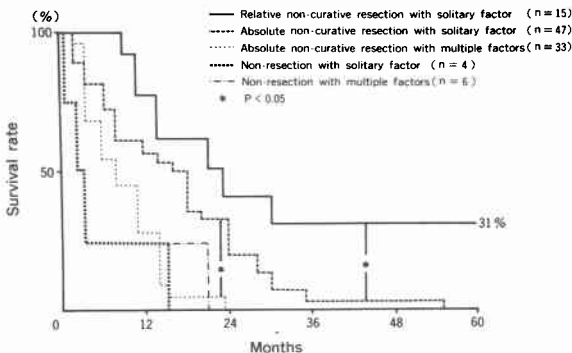


Fig. 6 Survival curve of relative non-curative resection in cases with liver metastases (H₁) or peritoneal dissemination (P₁) (Kaplan-Meier method)

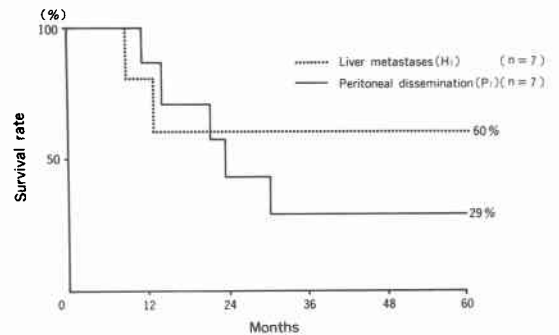


Fig. 6 に示した。

複数因子の絶対非治癒切除の中で非治癒因子の1つを合併切除した症例は7例である。その1年生存率は53%、50%生存期間は12か月であり、最長生存月数は23か月であった。一方、原病巣のみ切除した症例では1年生存率は34%、50%生存期間は9か月であり、最長生存月数は15か月であった。両群間に有意差はなかったが、合併切除を行った群の方が予後は良好な傾向があった (Table 3, Fig. 7)。

考 察

大腸癌の非治癒因子は局所浸潤、リンパ節転移、腹膜播種、肝転移、腹腔外遠隔他臓器転移であり、その頻度については一般的には結腸癌では肝転移、直腸癌では肝転移と局所浸潤が多いといわれている。自験例では発生部位別の非治癒因子の頻度については検討していないが、大腸癌全体では肝転移が最も多く、単独の非治癒因子のなかでは55%を占めていた。肝転移が

非治癒因子の中で最も多いことは、池田ら²⁾の姑息症例273例中151例と半数以上が肝転移によるという報告とも一致している。

一方、非治癒因子が単独であるか複数であるかについてみると単独の非治癒因子によるものは64%と単独因子のほうが多かった。これを非治癒因子別にみると単独因子のほうが多い因子は肝転移だけで、ほかの因子では複数因子のほうが多く、特にリンパ節転移の場合は86%が複数因子であった。非治癒因子が単独のものほど相対非治癒切除の割合が増加し、しかも相対治癒切除の予後が絶対非治癒切除や非切除と比べ明らかに良好であったことを考慮すると単独の非治癒因子の治療、特に肝転移の治療が非治癒手術の予後向上の重要な因子になっていると考えられる。

肝転移の治療については切除可能であれば積極的に肝切除を行うことが推奨されており、その5年生存率は25~33%³⁾と良好な成績が得られている。われわれの治療成績も、少数例ではあるが、5年生存率が60%ときわめて良好であったが、これは肝切除の対象が転移数が少ない症例であること、観察期間が短いことなどに起因していると思われる。このように肝転移に対する肝切除の意義はきわめて大きい。肝切除後の残肝再発が多いことから、切除範囲を広範囲にするか、小範囲でもよいかは議論的であり、切除範囲の決定は今後の研究課題である。

非治癒因子が肝転移のみで、しかも H₁であれば肝合併切除により相対非治癒切除となり、根治が得られる可能性があるが、肝切除不能の場合でも原病巣を切除する絶対非治癒切除のほうが非切除より予後が良いといわれている⁵⁾。しかし H₃では絶対非治癒切除と非切除で予後に差はないという報告もあり⁶⁾、治療法の決定は容易ではないが、三浦⁶⁾は H₃でも動注化学療法により1年以上の延命が得られると述べており、治療の目標臓器を1つに絞れることから原病巣の切除は意味があると思われる。

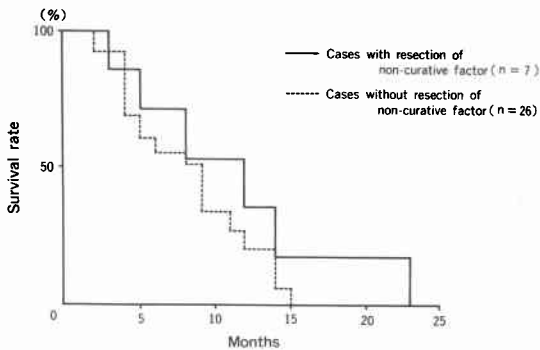
単独因子の中では腹膜播種の予後が最も良く5年生存率は15%で、特に P₁では29%と極めて良い成績が得られた。高橋⁷⁾は腹膜播種合併切除の予後は不良であると述べているが、北條⁸⁾は腹膜播種の可及的切除により3年以上生存した症例を19例中5例得ていると報告し、P₁の切除を積極的に行うことを主張している。胃癌や膵癌などと異なり、播種性転移を起こした大腸癌でも発育が遅いことが良好な予後につながるものが推測される。したがって P₁であれば相対非治癒切

Table 3 Cases of absolute non-curative resection with multiple non-curative factors in which metastatic lesion or invaded adjacent organ was resected

| Case | Resected non-curative factors | Residual non-curative factors | Prognosis |
|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1 | S | N, H | 23 months dead |
| 2 | S | H | 3 months dead |
| 3 | S | N, H | 5 months dead |
| 4 | S | N | 8 months dead |
| 5 | S | N, P | 14 months dead |
| 6 | P | H | 12 months dead |
| 7 | H | S, P | 5 months alive |

S: Invasion to adjacent organ N: Na lymphnode metastases
H: Liver metastases P: Peritoneal dissemination

Fig. 7 Survival curve of absolute non-curative resection regarding with or without resection of metastatic lesion and invaded adjacent organ (Kaplan-Meier method)



除の意義はきわめて高いといえる。しかしP₂やP₃などの腹膜播種に対しては有効な治療法がないのが現状であり、腹膜播種の子後向上には抗癌剤の腹腔内投与や温熱療法を単独あるいは組み合わせて行うなどの治療法の工夫が必要である。

肝転移や腹膜播種では治療効果の判定に際し、大腸癌取扱い規約上、絶対非治癒切除と相対非治癒切除の区別は明確である。しかしリンパ節転移については進藤ら⁹⁾が指摘しているように、規約上はn>Rのみで非治癒切除となるが、実際には転移陽性のリンパ節を完全に郭清しているため治癒切除と考えられることがあり、根治度と予後を検討する際に規約の不合理性が問題となっている。また大見ら¹⁰⁾は術中にみられる大動脈周囲リンパ節の腫脹は大部分が非転移性のリンパ節の腫大であると指摘しており、郭清せずに残ったリンパ節が転移陽性か陰性かは肉眼的所見では不明なことが多い。したがってリンパ節転移による相対非治癒切除と絶対非治癒切除の区別にはなお問題が残ると思われる。

一方、局所浸潤についても北條⁸⁾は他臓器浸潤については肉眼的判定と組織学的判定は必ずしも一致しないと述べており、癌が残存したという判定は主観的なことが多く、実際に残存組織を組織学的に検索しないかぎり、治癒非治癒の判定は不確実となる。したがってリンパ節転移と局所浸潤による非治癒切除を他の非治癒因子による非治癒切除と単純に比較することは妥当性に欠けるとと思われる。

自験例ではリンパ節転移と局所浸潤の予後が不良であったが、これはこの3つの因子では絶対非治癒切除が多いことが原因と考えられる。すなわち隣接臓器の合併切除を行った症例の多くは治癒切除になるので、予後の比較的良い相対非治癒切除が少ないためである。北條⁸⁾はN₄の郭清により50%生存が21.4か月と延命効果があると述べ、また山口ら¹¹⁾は隣接臓器の合併切除により予後の向上がみられたと報告している。したがってリンパ節転移および局所浸潤の非治癒因子が単独因子であれば積極的に合併切除、広範な郭清を行うべきである。

相対非治癒切除の予後は5年生存率が8.3～44.8%⁹⁾¹²⁾と幅があるが、これは相対非治癒切除の判定の差が大きく関係していると考えられる。すなわち前述したようにリンパ節転移や局所浸潤の判定の差である。われわれの成績では29%の5年生存率であり、相対非治癒切除の予後は良好であった。これを単独因

子にかぎってみると31%の5年生存率となり一層予後は良好であった。一方、絶対非治癒切除では単独因子でも5年生存例はなかったが、50%生存期間は18か月と比較的良好であった。したがって非治癒手術の子後は原病巣の切除の有無だけでなく、非治癒因子の数にも関係することが示唆された。

一般的には複数因子では単独因子の場合より癌の進行が著しいわけであるから、予後は不良であると考えられ、高橋ら⁷⁾は複数因子における相対非治癒切除では予後不良と述べている。しかし複数因子で相対非治癒切除となった症例は自験例では2例と少数のため、治療成績について検討できないが、1例は19か月と比較的長期生存しており、またLoganら¹³⁾は肝と肺の合併切除により46か月生存している症例があると報告している。したがって複数因子の場合でも積極的な合併切除により長期生存が期待できるので、可能なかぎり相対非治癒切除にするよう努力すべきである。

転移巣を切除せず原発巣のみ切除するいわゆるreduction surgeryの延命効果については、われわれの成績では50%生存期間が絶対非治癒切除で14か月、非切除で4か月とreduction surgeryの有効性は明らかであった。森ら¹⁴⁾も肝転移症例において平均生存期間は原発巣切除で17か月、非切除で8.1か月であったと報告し、富田ら¹⁵⁾も非治癒手術の平均生存期間が13.5か月、非切除では6.5か月とreduction surgeryの意義を強調している。癌の絶対量を減少させることにより生存期間が長くなることが指摘されているが、複数因子の絶対非治癒切除で転移巣の1つを合併切除する意義についての研究は行われていない。そこでこの点について検討したところ、自験例では7例合併切除を行い、1年生存率、50%生存期間とも合併切除の方が非合併切除より良好な成績が得られた。また最長生存月数も合併切除では23か月と非合併切除の15か月と比べ延長していた。したがって複数因子であっても絶対非治癒切除となる場合にも、積極的に合併切除を行うことが予後の向上に結びつくと思われる。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約，改訂第4版，金原出版，東京，1985
- 2) 池田孝明，堀 雅晴，高橋 孝：大腸癌非治癒切除症例の予後。日消外会誌 17：1763—1766，1984
- 3) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 100：278—284，1986

- 4) Adson MA, van Heerden JA, Adson MH et al : Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 119 : 647-651, 1984
- 5) 土屋周二, 辻仲康伸, 犬尾武彦ほか : 根治手術の限界と不能例に対する治療方針—大腸癌. 外科診療 45 : 1625-1631, 1979
- 6) 三浦 健, 和田達雄, 灰田公彦ほか : 肝癌に対する動注化学療法. 消外 5 : 447-461, 1982
- 7) 高橋利通, 大木繁男, 西山 潔ほか : 大腸癌の相対非治癒切除—成績とその問題点—. 臨外 43 : 1365-1368, 1988
- 8) 北條慶一 : 大腸癌の治療成績の向上と今後の課題. 手術 38 : 557-569, 1984
- 9) 進藤勝久, 安富正幸, 八田昌樹ほか : 大腸癌の相対非治癒切除—成績とその問題点—. 臨外 43 : 1369-1374, 1988
- 10) 大見良裕, 大木繁男, 金井忠男ほか : 直腸癌のリンパ節転移—拡大郭清による摘出リンパ節の検討—. 日消外会誌 12 : 150-156, 1979
- 11) 山口明夫, 伊井 徹, 北川裕久ほか : 大腸癌隣接臓器合併切除例の検討. 日臨外医会誌 51 : 2388-2392, 1990
- 12) 東郷杏一, 奥野匡宥, 池原照幸ほか : 非治癒切除大腸癌の検討. 日臨外医会誌 51 : 2382-2387, 1990
- 13) Logan SE, Meier SJ, Ramming KP et al : Hepatic resection of metastatic colorectal carcinoma. Arch Surg 117 : 25-28, 1982
- 14) 森 武生, 伊藤一二 : 大腸癌の手術と化学療法—非減癒切除を中心に. 手術 34 : 1447-1453, 1980
- 15) 富田正雄, 下山孝俊, 高木敏彦ほか : 非治癒切除大腸癌の検討. 外科治療 48 : 529-532, 1983

A Clinical Study on Noncurative Surgical Factors in Colorectal Cancer

Takuya Yamamura, Akira Hanai, Hiroshi Oikawa, Keisuke Seo, Osamu Akaishi, Toshiya Senda,
Kenji Katayama and Hiromu Watanabe
First Department of Surgery, St. Marianna University School of Medicine

A total of 107 patients with colorectal cancer underwent noncurative operations, including 17 relative noncurative resections, 80 absolute noncurative resections and 10 nonresections. There were 66 (62%) patients with a solitary noncurative factors and 41 (38%) with multiple noncurative factors. The 5-year survival rate was 10% for patients with a solitary noncurative factor and 0% for patients with multiple noncurative factors. The result difference was statistically significant. Among patients with a solitary noncurative factor, the 5-year survival rate was 15% for patients with peritoneal dissemination, 4% for patients with liver metastasis and 0% for patients with N₄ lymphnode metastasis or invasion to an adjacent organ. These rates were not significantly different. Regarding the outcome according to the type of treatment, the 5-year survival rate was 29% for patients with relative noncurative resection and no patient with absolute noncurative resection or nonresection survived more than 5 years. There was a significant difference among these groups. Especially the 5-year survival rate for relative noncurative resection with P₁ and H₁ was good, 29% and 60% respectively. The 1-year survival rate was 53% for patients with absolute noncurative resection with multiple noncurative factors in which one of the factors was resected. This rate was better than that for absolute noncurative resection with multiple noncurative factors in which the factors were not resected, though the difference was not significant. These results suggest that resection of the primary lesions and noncurative factors improves the prognosis for patients with noncurative factors.

Reprint requests: Takuya Yamamura First Department of Surgery, St. Marianna University School of Medicine
2-16-1, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, 213 JAPAN