日消外会誌　27（10）：2298～2302，1994年

特集 8

大腸癌再発例からみた術前，術中，術後の治療の工夫

千葉大学医学部第２外科，同　１外科*

奥山　和明　　小出　義雄　　松原　宏昌　　松原　久裕
木下　弘寿　　舟波　　裕　　松下　一之　　浦島　哲朗
加藤　昌孝　　小林　　進　　中島　伸之*　　磯野　可一

大腸癌再発例からみた術前，術中，術後の治療の工夫と成績について検討した．対象は教室の大腸癌切除770例と同期間の肝転移切除94例，ならびに37施設共同研究で行った大腸癌登録例500例である．絶対非治癒切除例を除いた教室の再発判明160例の内では，臓器再発が85例（53.1%）と最も多く，ついで局所再発49例（30.6%）の順である．臓器再発85例の内では肝再発が68.2%，局所再発49例の内では吻合部再発が36.8%と最も多くなっている．治療の工夫として，術前には，異時性肝転移の肝切除前にTAI，TAEの動注療法を，術後はmitomycin C（MMC）とadriamycin（ADM）の肝動脈内動注療法を行い残肝再発予防に有意差であった．術中には，前方切除例の吻合前に残存直腸の生食水での2,000ml以上の洗浄を行い吻合部implantationが防止された．治癒切除例には術後に5-fluolouracil（5-FU），またはMMCの導入療法＋carmofur（HCFU）の補助化学療法で血行性再発率の有意な低下を認めた．

Key words：colorectal cancer，recurrence of implantation

はじめに

1959年から1994年２月までに教室で切除された大腸癌770例の内，死亡例は389例であるが，直死10例（2.6%）・入院死10例（2.6%）を除いた５年以内死亡が死亡例の70.8%を占めている．死亡例の内，絶対非治癒切除例を除いた再発判明160例の再発形式をみると，臓器再発が53.1%と最も多く，ついで局所再発30.6%の順である．臓器再発85例の内では肝が68.2%，局所再発49例では吻合部が36.8%と最も多く，吻合部再発の中ではimplantationが9/18（50%）と半数を占める．

前述した教室の成績に基づいて，大腸癌術後再発率の高い局所再発と臓器再発予防を目的に術前・術中・術後治療に２，３の工夫を行い，再発率低下に良好な成績を認めているので報告する．

検索対象

検索対象は教室の1959年から1994年２月までの大腸癌切除例770例と同期間の肝転移切除例94例（同時性52例，異時性42例），ならびに1990年６月から1993年５月までの３年間に37施設共同研究で行った大腸癌登録500例である．

治療の工夫

1．Implantationの予防的治療

左半結腸切除，S状結腸切除および前方切除例の残存直腸を術中に生理食塩水2,000～3,000ml（１回200～500ml）で洗浄し吻合部implantationの予防に努める．

2．臓器（特に肝）再発に対する工夫

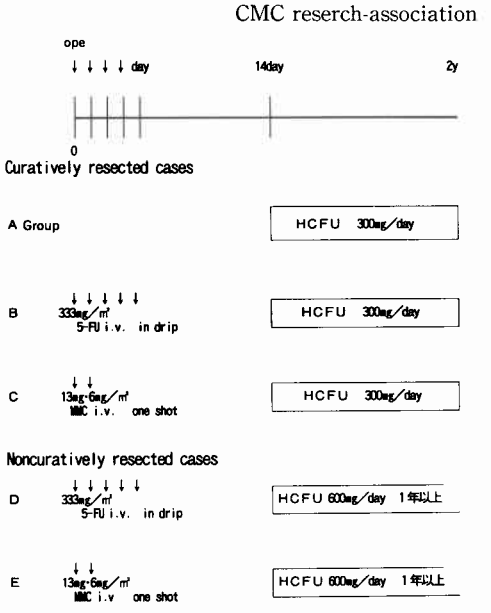
① 分子生物学的検討―大腸癌治癒切除例の新鮮凍結切片からSouthern blot法でDNAを抽出し，Ki-ras点突然変異，P-53とDCC locusのLoss of Heterogeneity（LOH）の有無が術後肝再発のrisk factorとして有意義か検討する．

② 術前・術後肝動注療法―肝切除例に対して，術前にLipiodol 3ml＋adriamycin（ADM）30mg懸濁液のone shot動注（TAI），またはTAI後gelfoamで肝動脈を塞栓するtranscatheter arterial embolization（TAE）療法を行い，３週後に肝切除を施行する．肝切除後にも肝動脈内one shot動注（術後２週より

＊第43回日消外会総会シンポ１（1）・再発，浸潤形式からみた消化器癌に対する治療の工夫―消化管

＜1994年７月６日受理＞別刷請求先：奥山　和明
〒260　千葉市中央区亥鼻１－８－１　千葉大学医学部第２外科

Fig. 1 Regime of postoperative adjuvant chemotherapy



mitomycin C MMC 10mg と ADM 10mg 1回/月×5回を同時併用）療法と5-fluolouracil（5-FU）製剤（300～400mg）連日経口投与で残肝再発を予防する．

③ Randomized adjuvant chemotherapy—大腸癌切除例に対する有効な化学療法を検索することを目的に，千葉大第2外と第1外の関連病院ほか37施設の共同研究で開始し，●術後生存率，●無再発生存率，●再発形式に対する評価を検討項目とした．そのレジメンは **Fig. 1** のごとくである．治癒切除はA，B，Cの3群，非治癒切除はD，Eの2群であり，導入療法としてB，D群では5-FUの333mg/m² 5日連続持続静脈投与，C，E群はMMC 13mg，6mg/m²の2日静脈投与後，2週目よりcarmofur（HCFU）を治癒切除例は300mg，非治癒切除例は600mgを連日経口投与するレジメンである．

成　績

I．吻合部 implantation の再発予防

直腸洗浄施行以前の1991年までの大腸癌切除例の内，骨盤内で吻合した184例での縫合法別 implantation 発生率をみると，手縫い2/138（1.5%）に対して，EEA での器械吻合は5/35（14.3%）と高率であり，Linear stapler として Roticulator 30，または55を，circuler stapler として PCEEA-28または-31を用いて吻合する double stapling technique（DST）でも11例中1例（9.1%）に implantation の再発を認めた．

Table 1 Cytology of rectal irrigation and pathology
—28 cases of rectal irrigation—

cytology	class V	depth of invasion			tumor long diameter(cm)		
		～pm	ss(a1)	s(a2)	3＞	3≦<5	5≦
first time (300～500 ml)	13 (46.4%)	2/8 (25.0)	8/15 (53.3)	3/5 (60.0)	0/6	7/12 (58.3)	6/10 (60.0)
second time (800～1000ml)	8 (28.6)	1/8 (12.5)	5/15 (33.3)	2/5 (40.0)	0/6	5/12 (41.7)	3/10 (30.0)
third time (1300～1500ml)	7 (25.0)	0/8	4/15 (26.7)	2/5 (40.0)	0/6	4/12 (33.3)	3/10 (30.0)
fourth time (2000ml)	5 (17.9)	0	3/15 (20.0)	2/5 (40.0)	0/6	2/12 (16.7)	3/10 (30.0)

そこで1992年から前方切除吻合前の残存直腸洗浄を開始し，1994年2月までに28例集積し得たので，洗浄細胞診と切除標本の病理所見との結果を **Table 1** に示す．500ml 洗浄時の第1回目の細胞診での癌細胞陽性率は46.4%，以下次第に低率とはなるが2,000ml 洗浄後でも17.9%に陽性であった．深達度は pm 以下＜ss（a1）＜s（a2）と深いほど，腫瘍径は3cm 未満では1回目から細胞診陰性であるが，3～5cm＜5cm 以上と大きいほど各洗浄時の陽性率は高い傾向である．

直腸洗浄例28例の再発をみると，肝再発2例と播種1例で再発率は3/28（10.7%）であるが，吻合部局所再発は経験していない．

II．肝再発予知因子としての癌関連遺伝子

Ki-ras 点突然変異，P-53と DCC locus の LOH を37例で検討したところ，DCC locus の遺伝子異常に意義を認めた．同時性肝転移例と非肝転移例8例ずつの not imformative な症例を除いた肝転移例9例での DCC の遺伝子欠失（LOH）陽性率は8/9（88.9%）と高率である．非肝転移12例中の LOH は7例に認め，LOH（－）の5例には術後肝再発を認めていないのに対し LOH（＋）の7例中3例（42.9%）に術後肝再発を認めた．

III．肝切除例に対する術前・術後動注療法

1981年から1994年2月まで治癒的肝切除施行94例から他病死4例を除いた90例に対する術前・術後の治療法別肝切除後残肝再発率を **Fig. 2** に示した．術前・術後無治療群4例の残肝再発率は100%であるが，術前，または術後動注を施行するほど再発率は低下し，最下段の術前と術後にわたる動注群では14例中残肝再発は2例14.3%であり，術後動注群29例との間には残肝再発率低下に有意な傾向（$p<0.1$）であるが，その他の

Fig. 2　Recurrent ratio of recidual liver in reference to intraarterial infusion therapy

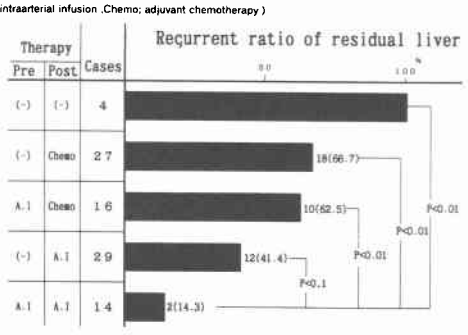
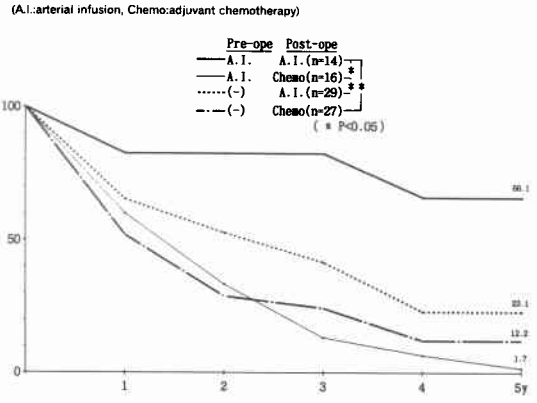


Fig. 3　Survival curves of disease free interval in each therapy



治療群間とは有意な残肝再発率の低下を認めている．

さらに各治療群別の残肝無再発生存率でも太い実線で示す術前＋術後動注群は5年無再発生存率66.1%であり，他の4群との間に有意差を認める（**Fig. 3**）．

IV．臓器再発予防に対する術後補助化学療法

37施設からの登録500例（結腸癌319例と直腸癌181例）の内訳は治癒切除群446例（結腸癌のA群：93例，B群：94例，C群：95例，直腸癌のA群：56例，B群：54例，C群：54例）と非治癒切除群54例（結腸癌のD群：20例，E群：17例，直腸癌のD群9例，E群：8例）である．

Randomized trial であるため各治療群の症例分布，および年齢，性別のほか病理学的因子のいずれにも有意差を認めていない．

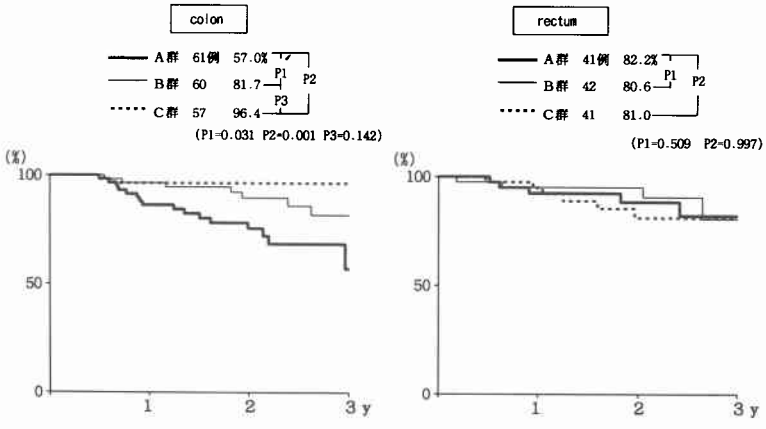
治癒切除例のA, B, C群での1年以上経過例での再発率をみると，結腸癌で有意差を認め，再発率は

Table 2　Recurrent type in each therapy group
—colon cancer survived more than one year—
CMC research-association 1990．6～1993．5
($p_1<0.05$, $p_2<0.001$)

group	resected cases	recurrent cases	recurrent type: hematogenic	lymphogenic	local	peritoneal
A group (HCFU only)	61	16 (26.2%)	12 (19.7) P_1	1 (1.6)	5 (8.2)	2 (3.3)
B group (5Fu+HCFU)	60	6 (10.0)	P_2 4 (6.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	0
C group (MMC+HCFU)	57	2 (3.5)	2 (3.5)	0	1 (1.8)	0
total	178	24 (13.5)	18 (10.1)	3 (1.7)	7 (3.9)	2 (1.1)

HCFU単独のA群で26.2%，5-FU＋HCFUのB群10%，MMC＋HCFUのC群で3.5%の値で，B群とC

Fig. 4　Disease free survival rate curves in each therapy
CMC research-association　1990．6～1993．5



群はA群より有意に低率である．

再発率に差のある結腸癌の再発形式では，血行性が多く，A群の19.7%に比べB，C群では6.7%，3.5%と有意に低率である（**Table 2**）．

治癒切除群全例での3年生存率ではA群：85%，B群：89.3%，C群：87%で差を認めていないが，結腸癌の無再発生存率（**Fig. 4**）において，各群間に有意差を示した．すなわち3年無再発生存率はC群で最も良好で96.4%，ついでB群81.7%，導入療法のないHCFU単独のA群では57.0%である．

考　察

大腸癌治癒切除後の再発様式は教室例と同様，文献上[1)2)]でも結腸癌は臓器再発が，直腸癌では局所再発が多くなっている．

直腸癌局所再発の成因として，AW，EW，脈管内侵襲（ly，v），リンパ節，implantationなどの因子が挙げられる[3)]．この内AW，EW，ly，v，リンパ節に起因する局所再発防止を目的とした術前照射，または拡大手術などの報告は数多く見られる．術前照射の効果として深野[4)]は局所再発率が非照射群の23.1%から照射群は6.5%に，更科ら[5)]は41.4%から6.3%に有意な減少を認めたと報告，北條[2)]は拡大手術の効果として1984年以前の局所再発率18.4%がそれ以降の10年間で5.4%に減少したと報告している．

しかしimplantationによると思われる局所再発について言及した報告は少ない．吻合部implantation発生率について，角田ら[6)]は結腸癌で1.4%，福田ら[7)]は直腸癌の括約筋温存手術例で8.3%に，門脇ら[8)]は低位前方切除例で14.3%と報告している．教室の前方切除例では4.3%であるが，縫合法別でみると，手縫いの2/138（1.5%）に対し器械吻合では6/46（13.0%）と高率であった．

吻合前の残存直腸内洗浄細胞診による1回目の癌細胞陽性率は，福田ら[7)]は100%，長谷ら[9)]は81.0%，更科ら[5)]57.1%，教室例46.4%，門脇ら[8)]の18.2%と施設間にバラツキがみられるが，2,000から2,500mlの残存直腸洗浄施行によってimplantationの再発はいずれの施設でも認めておらず有効な治療法と言える．

臓器再発（特に肝再発）に対する治療の工夫として，DCC領域のLOHを検討したところ，同時性肝転移陰性の12例中LOH（−）の5例には術後肝再発を認めていないのに対し，LOH（＋）の3/7（42.9%）に術後肝再発を認めており，DCC LOH有無の検索は術後肝再発予知因子の1つになりうる可能性を示唆していると思われる．今後症例を増やし，さらに検討を続けていく予定である．

術後補助化学療法の臓器転移に対する効果は厚生省班研究をはじめいろいろなレジメンで検討されている．

梶谷班の第1次研究（1974〜1979），および大腸癌化学療法研究会（腸化研）2次研究（1984〜1985）では門脈内MMC one shot注入の有無で肝転移再発に差がなかったという成績であったが，Taylor（1985）ら[10)]は5-FU持続門注で肝転移再発率，4年生存率で有意に門注群が低率との報告後，この治療法の追試が多数試みられている．

教室では関連病院37施設共同研究によるrandomized trialで，5-FU，またはMMCを導入療法に，HCFUを維持療法として登録症例500例で検討した．1年以上（最高3年3か月）経過例での再発率は結腸癌治癒切除例のA，B，C群間で5-FU＋HCFUのB群とMMC＋HCFUのC群がHCFU単独のA群にくらべ有意に再発率，および3年無再発生存率で低率である．再発形式の内では臓器再発において，A群の19.7%に比べB，C群で6.7%，3.5%と有意に低率であり，臓器再発予防には有効な治療法になり得ると思われる．

大腸癌切除後に最も多い肝転移再発例に対して，H_1であれば積極的肝切除によって5年生存率は30%[11)12)]前後の値が得られている．しかし，肝切除を施行しても30〜60%は残肝再発を起こすため，肝切除後の残肝再発予防のための治療が必要である．

教室では肝転移巣に対して，術前・術後にわたるtargeting chemotherapyとしての肝動注療法を行い，残肝再発率は2/14（14.2%）に減少し，他の治療法とのあいだに有意差を認めており，肝切除後の残肝再発予防には有意義であると思われる．

文　献

1) 松田泰次，船井貞往，安富正幸：大腸癌肝転移の防止対策．外科　51：903−912，1989
2) 北條慶一：再発大腸癌の病態と治療．外科　52：1008−1013，1990
3) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．改訂第5版．金原出版，東京，1994
4) 深野雅彦：直腸癌に対する手術前大量放射線照射後の組織学的変化および局所再発防止に対する効果．日本大腸肛門病会誌　45：54−65，1992
5) 更科広実，斉藤典男，布村正夫ほか：機能温存を考慮した直腸癌の治療．III．照射療法と縮小手術．日

本大腸肛門病会誌　45：1145—1151，1992
6) 角田明良，河村正敏，中尾健太郎ほか：結腸癌治癒切除後吻合部再発例の検討．日本大腸肛門病会誌　46：215—218，1993
7) 福田一郎，亀山雅男，今岡真義ほか：直腸癌括約筋温存後の局所再発防止対策—残存直腸洗浄の意義—．癌と化療　18：1965—1967，1991
8) 門脇　淳，伊藤　充，本多秀彰ほか：低位前方切除後の吻合部再発例の検討—特に切除時の腸管内洗浄について—．日本大腸肛門病会誌　45：636，1992
9) 長谷和生，望月秀隆，八岡俊昌ほか：直腸癌治療成績向上のための局所再発に関する対策—局所再発の予知と再発予防策．日本大腸肛門病会誌　45：637，1992
10) Taylor I, Machin D, Mulee M et al: A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br J Surg 72：359—363，1985
11) Foster JH: Survival after liver resection for secondary tumors. Am J Surg 135：389—394，1978
12) 奥山和明，小野田昌一，唐司則之ほか：大腸癌肝転移予防のための治療—とくに肝切除後の残肝再発について—．日本大腸肛門病会誌　4：344—348，1991

Contrivance of Pre-, Intra- and Postoperative Treatment for Recurrent Cases of Colorectal Cancer

Kazuaki Okuyama, Yoshio Koide, Hiromasa Matsubara, Hisahiro Matsubara, Hitoshi Kinoshita, Yutaka Funami, Kazuyuki Mastushita, Tetsuroh Urashima, Masataka Katoh, Susumu Kobatashi, Nobuyuki Nakajima* and Kaichi Isono
Second Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
*First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

Pre- intra- and postoperative treatments for colorectal cancer and the results were studied through recurrent cases. The subjects included 770 resected cases and 94 cases with hepatectomy in our instisute and 500 cases registered in a joint research colorectal cancer 37 institutions. In 160 recurrent cases (excluding absolute noncurative operated cases), the largest number of recurrences was organ metastasis in 85 cases (53.1%), with liver metastasis accounting for 68.2%, followed by local recurrence in 49 cases (30.6%) and anastomosis in 36.8%. Preoperative intraarterial infusion therapy like TAI or TAE before hepatectomy and postoperative intraarterial infusion therapy of MMC and ADM were effective for metachronous liver metastasis. Intraoperative rectal irrigation with nore than 2000 ml of saline in the cases of anterior resection was useful for prevention of implantation metastasis. The rate of hematogenic metastasis was significantly lowered in patients with curative operation treated with postoperative chemotherapy of 5FU or MMC and adjuvant chemotherapy of HCFU.

Reprint requests: Kazuaki Okuyama　Second Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
1-8-1 Inohana, Chuohku, Chiba-city, 260 JAPAN