日消外会誌　29（9）：1857～1867，1996年

会長講演

大腸癌手術の変容と将来展望

近畿大学医学部第1外科
安　富　　正　幸

約35年間に経験した大腸癌治療の変遷をのべた．1961年以前の直腸癌手術は直腸切断術のみであったが，その後の標準手術はpull-through（陣内）から前方切除術と変容した．器械による超低位吻合の機能改善に結腸J-pouchが有用である．拡大郭清と臓器の機能温存は相反する．そこで術後機能評価とclearing法によるリンパ節の検索と生存率から拡大郭清は下部直腸と肛門管のT_3とT_4の癌に限るべきである．また骨盤リンパ節転移例は郭清によっても26％の5生率にすぎないので癌の局所制御のために補助療法が必要なことが示された．神経温存のうち全温存によって排尿と勃起機能はよく保たれるが，射精機能は不十分であった．部分温存では排尿は良好であったが性機能は不良であった．肝転移は患者の予後を決定する最大の因子である．肝臓が骨髄外造血臓器であることに着目し，切除不能肝転移に対しIL-2，MMC，5-FUの肝動注を行い，76％の奏効率と28％の5生率を得た．

Key words: advancement of colorectal cancer treatment, pelvic node dissection, sphincter saving operation, autonomic nerves preservation, treatment for liver metastasis

はじめに

大腸癌はここ30年間に著しく増加し，治療法も多くの変容をとげてきた．大腸癌は治療の中心が外科手術であるから，種々の手術法や考え方が外科手術に導入され，進歩してきたことを意味する．しかし，あらゆる治療法に求められるものは客観的評価に基づいた変容であって，客観性が欠落した変容は外科医の独善であるという批判を避けることはできない．癌手術であるから，癌の根治性を追求することが基本にあることは当然であるが，拡大手術から縮小手術，長期生存からQOLと言う流れの中で，新しさを追い求める余り，治療の客観性を見失ってはならない．私が大腸癌とともに歩んできた30数年間を振り返りながら，将来のあり方を考えたい．

2人の恩師

今日まで私は沢山の先輩や恩師の指導を受けて外科医としての道を歩んできたが，専門とする大腸外科で深く薫陶をうけた2人の恩師がある．1人は久留　勝教授，もう1人は陣内伝之助教授である．

久留先生は直腸切断術を確立され，直腸癌はすべて直腸切断術によって治療されるべきだと主張され[1]，直腸癌の手術成績の飛躍的な向上を示された[2]．同時に排尿反射の研究と脊髄内痛覚伝導路の研究に生涯を捧げられ[3]，学士院賞を受けられたが，直腸癌の末期患者の激しい疼痛の観察から，この脊髄内の痛覚伝導路の研究に着手されたと聴いている．私が直腸癌手術と排尿・性機能の問題に取り組むことになるのは久留先生の影響によるところが大きい．

もう1人の恩師，陣内伝之助先生は外科医として直接ご指導を頂いた方であって，大腸癌研究会を設立され[4]，大腸癌に対する拡大郭清の術式を確立され，また，排便機能温存手術を広く進め，わが国の大腸癌研究の指導者であった．

直腸切断術から排便機能の温存へ

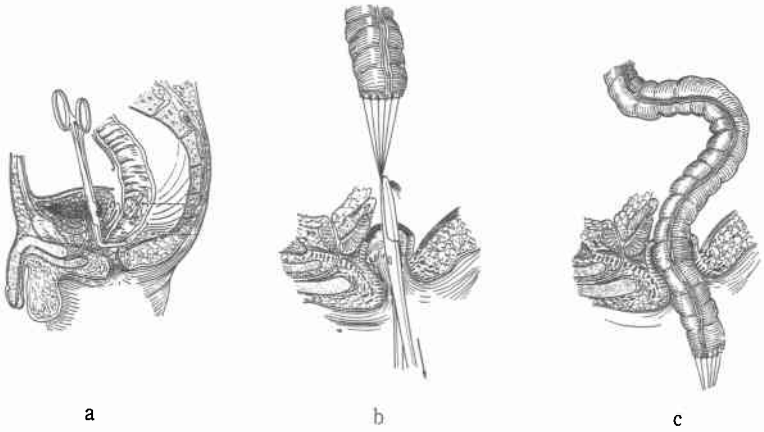
久留外科時代にはすべての直腸癌は腹会陰部直腸切断術で手術されるべきと考えられた．ところが1963年以後の陣内外科では排便機能温存手術の開発に取り組むことになる[5]．

まず，pull-through手術が導入された．この術式は陣内式のpull-through手術と呼ばれたが[6]，Babcock・Bacon以来のpull-through手術を改良し腹腔側から直腸を切除した後に，口側結腸を肛門管から引き出し，3週間後に肛門形成術を行う方法である[7]．腹腔側からの直腸切除は今日でも広く行われている方法である

＊第47回日消外会総会

＜1996年6月12日受理＞別刷請求先：安富　正幸
〒589　大阪狭山市大野東377－2　近畿大学医学部第1外科

Fig. 1　Endorectal pull-through operation for rectal cancer (Jinnai, 1962).



(**Fig. 1**). 今日では, pull-through 手術は古典的な術式となったが1960年代では直腸S状部癌については前方切除術, 上部直腸癌に対しては pull-through 手術, 下部直腸癌に対しては直腸切断術が原則であった.

この間の標準術式の変容は, 1962年以前は91%が直腸切断術であったが, 1963年から71年は直腸切断術は60%となり, 39%は排便機能温存手術であった. 当時のわが国では直腸癌の手術は直腸切断術が基本的な手術であるが, 肛門管を残す pull-through や前方切除によっても根治率が低下しないこと, 部位別・病期別に生存率を比較しても生存率は低下しないことが証明された[8]. 当時, 大腸外科では世界で最も進んでいたロンドンの St. Marks 病院における排便機能温存手術の採用は私どもと同じ割合であった.

ただ, 術後の排便機能は術式により差があり前方切除術と重積手術はほとんど全例が良好であったが, pull-through は不良と良好がほぼ半分ずつで排便機能では満足すべき状態とはいえなかった[9](**Table 1**). 重積手術と陣内式の pull-through 手術は残される肛門管の長さには差がないにもかかわらず, 排便機能に大きな差があることが注目された. この理由として1期的縫合と2期的癒合の問題, 直腸膨大部に代わる便貯留部の形成が重要であることが指摘された. Pull-through 手術でも便貯留部が形成されている場合には機能が良いが, 貯留部が形成されていない場合には機能は不良であることから下行結腸の授動によって口側結腸の緊張を取ることで貯留部ができ, 機能が改善されることが示された. 便貯留部の形成は今日なお直腸癌手術の重要な課題であることは後述する.

Table 1　Postoperative anal function following sphincter preserving operation

	Continence			
	feces		flatus	
	good～fair	poor	good～fair	poor
Anterior resection	16	0	15	1
Invagination	5	0	5	0
Pull-through	10	10	8	12
Total	31	10	28	13

標準術式としての前方切除術

やがて低位前方切除術は器械縫合の導入により[10], より普及するとともに排便機能の向上に大きく役立つことになり, 器機縫合を利用した前方切除術は急速に広がることになった[11]. この手術の変容をまとめると **Fig. 2** のごとくであり, 1954年から62年までは直腸切断術が91%であり前方切除術などは8%であったが, 63年から71年では切断術は60%に減少し, 40%が pull-through と前方切除術であった. 器械縫合の導入により pull-through 手術はさらに少なくなり, 1990年から94年では直腸切断術はわずかに16%になり, 73%が前方切除術により行われることになった(**Fig. 2**). 現在では直腸癌の標準手術は器械縫合による前方切除術である.

このような前方切除術の増加は従来は行われなかった超低位の結腸直腸吻合が行われることを意味している. 超低位の前方切除術とくに結腸・肛門管吻合の排便機能は排便回数が多く, 下着の汚染 (soiling) が認められるなど, 必ずしも良くないということが報告さ

Fig. 2 Alteration of rectal cancer surgery. APR : abdomino perineal resection, AR : anterior resection. Others* : local resection, pull-through etc..

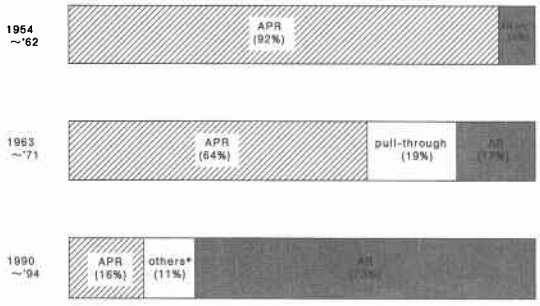
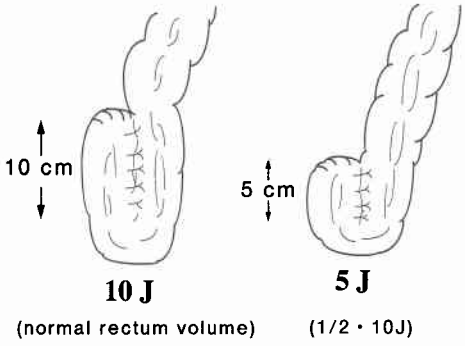


Fig. 3 Randomized comparative study of functional outcome after colonic J-pouch and anal canal anastomosis.



れた．すなわち，結腸・肛門管吻合では排便回数が1日3回以上のものが48%もある[12]．この理由は便貯留部が無くなったこと，直腸・肛門反射の消失，口側結腸の異常な攣縮，肛門管収縮能の低下などpull-through手術で経験したことと同じ現象が起こっていることが明らかにされた．

colonic J-pouch・肛門管吻合

そこで，人工的な便貯留部をS状結腸を用いてJ-pouch作製し[13)~16)]，排便機能の改善に役立てようと考えた．S状結腸をJ-pouchとして利用する条件として，S状結腸に癌の進展が認められず，pouchを作成するための十分な長さが利用できることである．我々は以前にclearing法により，直腸癌のリンパ節転移を検討した．その結果，下部直腸癌では傍S状結腸リンパ節への転移は稀で1%にすぎないことが示され，S状結腸をJ-pouchとして利用できることが示された．実際に低位前方切除術における結腸J-pouchの利用は既に報告されている．これらの報告では排便回数は減少するが，逆に排便困難が現れるという欠点が指摘されている．その理由としてJ-pouchの容量は1年以後には2倍に増大すると言われ，J-pouchのサイズに問題があると考えられた．そこで結腸J-pouchの大きさをramdomized studyで検討した．つまり**Fig. 3**に示す10cmのJ-pouch（これは正常の直腸と同じ180mlの容積で，10-Jと略す）と，その2分の1の容積を持つ5cm

Table 2 Functional outcome after low anterior resection using the colonic J-pouch : Comparison 5cm between 10cm J-pouch

	10-J	5-J	P-value
No. of patients	20	20	
No. of bowel movements/day	0.7	0.9	>0.05
Reservoir function			
Maximal tolerable volume (ml)	129.5±33.6	98.5±28.9	0.0034
Threshold volume (ml)	70.3±23.1	40.0±15.6	<0.0001
Compliance (ml/cmH_2O)	6.4±1.4	4.5±1.7	0.0008
Evacuation function			
Balloon expulsion test			
No. of patients able to expel balloon	10	18	0.0058
Maximal intraneorectal pressure (cmH_2O)	94.8±25.1	130.1±20.4	<0.0001
Saline evacuation test			
Evacuation in 5 minutes (ml)	279.2±64.7	430.5±35.2	<0.0001

Values are mean ±SD. 10J : 10cm J-pouch. 5J : 5cm J-pouch.

のJ-pouch(5-Jと略す)とを比較した．実際には10cmのJ-pouchは器械縫合器を2回，5cmは1回使うことにより作成される[13]（**Fig. 3**）．

術後約1年で臨床的な排便機能をアンケート調査で，また生理機能をマノメトリーにより調べた．まず，肛門縁より4cm以下の超低位前方切除術について，結腸・直腸端々吻合とJ-pouch肛門管吻合を比べると排便回数は前者が3.3回，後方が0.8回であって，J-pouchは端々吻合に比べると機能がよい．次に10-Jと5-Jを比較すると排便回数では差がなく，生理機能検査によると貯留能では10cmが排出能では5cmがやや良好という結果であったが差はなかった．手術手技を考慮すると5cmで十分良い機能が得られるという結果であった．すなわち，排便回数は10-Jは平均0.7回，5-Jで0.9回で何れも端々吻合の3.3回（1～8回）に比べると，著しく排便回数が減少し，機能が向上している．J-pouchのサイズは5cmで良いという結果であった．現在では，J-pouchによる再建にdouble stapling法による結腸・肛門管吻合を用いている（**Table 2**）．

根治性向上のための骨盤リンパ節の拡大郭清

排便機能温存とともに取り組んだのは癌根治性向上のための拡大郭清である．特に直腸癌においては局所再発が8～15%と高率であり，癌再発の過半数を占めていること，また，下部直腸癌ほど高率であるなどの特徴がある[17][18]．局所再発の防止と根治性向上のための骨盤内リンパ節の拡大郭清は1963年頃から始めたが，これには既に胃癌手術では定型的手術となっている拡大郭清の考え方が受け入れられた．この拡大郭清は大腸癌研究会により「大腸癌取扱い規約」[4]を作ることにより確立した．しかし，既に1959年にSteransら[19]によって骨盤内リンパ節郭清は生存率の向上に貢献しないという否定的な意見が出されていた．これに対しrandomized studyではないが，梶谷，小山らにより骨盤内リンパ節郭清はDukes B，Cの生存率に寄与することが示された[20]~[22]．

そこで，1976年より，私どもはリンパ節転移様式と拡大郭清の効果を評価するためにclearing法によるリンパ節転移の解析を行った[23][24]．Clearing法は手術標本から腸間膜，直腸周囲組織を腸管に沿って剝離し，実寸大に伸展してコルク板に固定して0.1%メチレンブルーを加えたフォルマリンで固定する．以下は図のごとく，脱水，キシレンに浸潤して透下光の透視下で標本をスケッチし，リンパ節図を作成する（**Fig. 4**）[28]．リンパ節を摘出し，1つずつのリンパ節を組織学的に検討して，転移リンパ節を記入してリンパ節図を完成する．直腸癌198例についてclearing法によってリンパ節転移を検討した．1例当たりの検索リンパ節数は73個，直径2～3mmの微小なリンパ節までで検索され，合計14,553個のリンパ節を検索し，1,018個のリンパ節に転移があり，転移リンパ節の32%は4mm以下の小さなリンパ節であった（**Table 3**）[25]．

側方転移は全体では16.7%に認められ，下部直腸ほど頻度が高く，下部直腸癌で19.2%，肛門管で33.3%に達した．また，癌が壁外に深く浸潤しているものに

Fig. 4　Lymph node map of the rectal cancer by clearing method.
○：nodes without cancer involved. ●：nodes with cancer involved.

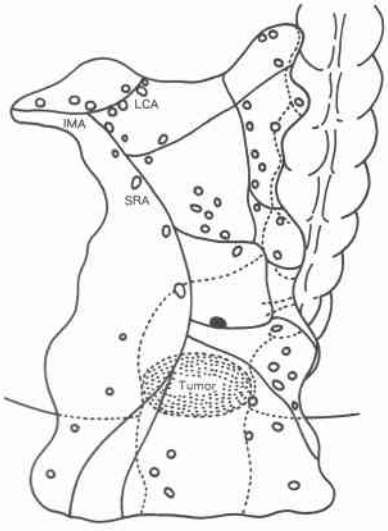


Table 3　Size of metastatic nodes of carcinoma of the rectum

	Clearing method, (n=198)		
	Examined nodes	Involved nodes	
Size of nodes, (mm)	No.	No.	Pecent
＜2 ……	6,127	49	4.8
＜4 ……	5,210	283	27.8
＜6 ……	1,863	250	24.6
＜8 ……	771	176	17.3
＜10 ……	335	123	12.1
＜12 ……	131	50	4.9
＜14 ……	58	43	4.2
＞14 ……	58	44	4.3
Total ……	14,553	1,018	

Table 4 Incidence of lateral node metastases

Site	Metastatic rate (%) Extent of tumor					Total
	sm	mp	a1	a2	ai	
Rectosigmoid	0(0/2)	0(0/8)	0(0/7)	4.8(1/21)	0(0/2)	2.5(1/40)
Upper rectum	0(0/2)	0(0/10)	6.3(1/16)	9.1(4/44)	12.5(1/8)	7.5(6/80)
Lower rectum	0(0/3)	0(0/17)	11.1(1/9)	20.0(5/25)	41.7(5/12)	16.7(11/66)
Anal canal	0(0/1)	0(0/3)	50.0(1/2)	50.0(2/4)	50.0(1/2)	33.3(4/12)
Total	0(0/8)	0(0/38)	8.8(3/34)	12.8(12/94)	29.2(7/24)	11.1(22/198)

Table 5 Lateral node dissection and local recurrence in rectal cancer

A) All cases (mp or more depth invasion)

Lateral node dissection	Local recurrence rate
not performed (～1978)	13.2%(40/302)
performed (1979～1988)	12.5%(18/144)

B) Cases With lateral node dissection

Lateral node metastases	Local recurrence rate
positive	50.0%(6/12)
negative	9.1%(12/132)

多く，a_2で12.8%，他臓器浸潤のあるaiでは29.2%に認められた[26)27)] (**Table 4**)．側方転移が高率な癌はa_2以上の深達度で，下部直腸と肛門管の癌であり，他臓器浸潤はとくに高率であった．

側方転移の陽性の直腸癌患者の5生率は25.1%でmp以上の癌で側方転移のなかったもの74.3%に比べるとかなり生存率が低い．しかし，25.1%の生存は側方郭清が意味があることを物語っている．側方転移と生存率に関する報告をみると側方リンパ節転移率は10%から15%で，転移陽性例の5年生存率は5%～26%である．この生存率で有意差を出すためには一群200例から300例のサンプルサイズによるrandomized studyが必要であり，比較対照試験がないという理由で側方郭清が意味がないということはできない．

次に側方郭清によって局所再発が減少するか否かを検討した (**Table 5**)．側方郭清を行わなかった1978年以前の302例の局所再発率は13%，側方郭清を行った1979～88年の局所再発率は12.5%で有意差はない．Historical studyであるが，側方郭清が局所再発を減らすという証明にはならなかった[26)]．しかし，局所再発の診断そのものが直腸切断術の場合には困難であり，前方切除術では容易である．また，CT，MRI，USなどがほとんど用いられなかった時代との比較であるから画像診断能にも差がある．いずれにしても局所再発の診断は1978年以前よりも1978年以後がより正確であり，頻度は高くなる筈である．これを考慮にいれても，骨盤内リンパ節郭清によって局所再発が減少するということはできなかった．

また，「側方転移あり」の局所再発率は50%に対し，「側方転移なし」の局所再発は9.1%であって，側方転移ありは郭清を行っても局所再発が高率である．Clearing法によって肛門側進展を調べると壁内に比べると壁外の進展がはるかに広範囲であり Enkerら[28)]により主唱された．直腸間膜全切除が重要であることを示している．

従来から直腸癌で局所再発が多い理由に神経周囲浸潤が挙げられている[29)~32)]．進行膵癌では神経浸潤が強く，背部痛が主症状となるが，直腸癌でも末期癌では神経浸潤による頑痛が強いことが共通点である．Laminin染色により神経周囲浸潤を調べると，神経線維の周りに癌浸潤が高率に認められる．この浸潤はmp以上では，深達度が進むほど高率であり，a_2で64%，aiでは88.5%に認められる[33)]．また，側方転移の有無について神経浸潤をみると「側方転移あり」では検索した14例中7例50%に神経浸潤が認められ，転移なしの15.8%より有意に高い．神経浸潤はリンパ節転移とは異なった浸潤形式であって，en bloc切除が必須であることと，郭清以外の局所制御の手段が必要なことを示している (**Table 6**)．さらに，浸潤・転移の高度な癌は癌そのものも悪性化していることが示されている．壁深達度が進むと癌の組織学的分化度が低くなるばかりでなく，DNAのploidy patternはDNA aneuploidyがT1で29%，T3で68%，T4で79%とaneuploidyの頻度が高くなる[34)]．さらに，K-ras, 17p, 18qなどの遺伝子変異もstageが進むほど，変異が高率になり，かつ重積して現れる[35)36)]．とくに，遠隔転移が認められるstage IVでは遺伝子変異が高率である．

Table 6 Local recurrence rate associated with neural invasion (NI) and lateral nodes involvement

NI	Lateral nodes involvement		Total
	with	without	
Positive	7/13(53.8%)	5/17(29.4%)	12/30(40.0%)
Negative	0/1	1/21(4.8%)	1/22(4.5%)
Total	7/14(50.0%)	6/38(15.8%)	13/52(25.0%)

Table 7 Postoperative morbidities after rectal cancer surgery

	Nodal dissection	
	conventional (1973)	extended* (1982)
Urinary dysfunction	49.6%(113/228)	67.6%(198/293)
Erectile dysfunction	37.0%(40/108)	81.8%(63/77)
Ejacuratory dysfunction	60.6%(63/104)	96.1%(74/77)

*：collected cases.

単に側方転移だけではなく癌そのものも悪性化してくることを考えると局所制御を念頭においた補助療法が必要である．

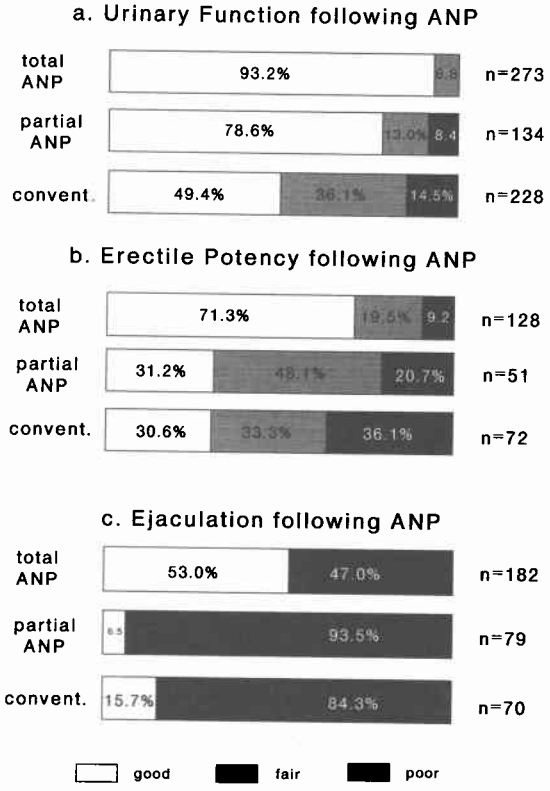
骨盤臓器の機能温存

ところが一方，骨盤内郭清は著しく臓器の機能障害を起こすことが明らかになった（**Table 7**）．1973年に私たちが報告した普通郭清における排尿性機能障害であり[37]，1982年の集計による拡大郭清のデータである．拡大郭清により排尿障害は49%から67%，勃起障害は37%から81%，射精障害は60%から96%と著しく増加しており，障害の程度も重篤であった[38]．手術侵襲ばかりでなく臓器機能の面からも側方郭清は大きなマイナス面をもっている．排尿障害や性機能障害を犠牲にしてもやむをえないほどの再発の高危険群の患者に対してのみ行うべきである．

直腸癌では局所再発が高率であることから拡大郭清が行われた．しかし，骨盤臓器の機能障害が高度であることから逆に高位の直腸癌や深達度の軽い癌に対しては積極的に自律神経温存を目指した手術を行って術後の臓器障害を防止しようという試みが行われることになった．この手技の開発には佐藤ら[39]による局所解剖的な研究が役立っている．

神経温存手術は婦人科癌領域で以前から行われていたが[40]，直腸癌については小松原[41]，土屋ら[43]，北條ら[41]によって報告されている．この自律神経温存手術は下腹神経と骨盤神経のすべての自律神経を温存する

Fig. 5 Postoperative function after autonomic nerve preserving operation (collected cases).



全温存と，自律神経の片側あるいは骨盤神経の一部分を温存する部分温存に分けられる[44]．部分温存には自律神経線維の大部分が残るものから，ごく小部分の自律神経が残るものまである．神経温存と機能との関係をみるために1993年に7施設からデータを戴いて神経温存手術の成績を調べた．1988年から91年の間に行われた785例の直腸癌手術のうち56%に神経温存が行われている．全温存では排尿障害は非常に少なく，93%が正常であり，部分的な温存でも78%が良好な機能で，従来の手術で良好が48%よりもはるかに優れていた．このことは排尿障害の予防は全温存はもちろん部分温存でもかなりの効果が期待できることになる．

男性の勃起機能は全温存では71%が正常，19%が不良であったが，部分温存では31%が正常であった．この部分温存による正常の頻度は従来の普通の手術31%と差がないが，poor が従来の手術の36%から20%に減少し，fair が33%から48%に増加しており，全体としては部分温存により機能が改善されたことになる．しかし，排尿機能ほどの効果はなかった．さらに，射精機

能についてみると全温存でもgoodは53%で，残りの47%がpoorである．部分温存と従来の手術ではいずれも90%前後の高い障害を示しgoodはわずか10%前後である．射精については全温存はかなり機能が保たれるが，部分温存では機能障害は防止することができないことがわかる（**Fig. 5**）．

神経温存手術は剝離面の縮小があるので，癌の根治性に注意しなければならない．今回の集計では直腸癌の約半数の56%に行われ，骨盤内再発が6.8%認められ，5年無再発生存が神経温存で62%，conventionalで69%であった．Randomizedされていないので比較はできないが，神経温存は進行度の低い，予後の良い上部の直腸癌に多く行われているにもかかわらず無再発生存率が低いことは癌根治という点では問題がある．先ほどのclearing法で調べたリンパ節転移は検索したリンパ節14,553個のうち転移リンパ節が1,018個あり，この転移リンパ節のうち，直径が4mm以下のものが32%あった（**Fig. 3**）．直径4mmのリンパ節は現在の画像診断では確認することができないし，触診によっても転移の確認は困難である．直腸間膜の肛門側へのリンパ節転移は壁内進展よりもはるかに広く，直腸間膜の全切除により根治性向上の必要性がある．

また，神経浸潤もmp癌で23%，a1癌で50%と高率である[33]．神経温存手術の適応は施設により差があり，直腸癌の20%から70%に神経温存を行う施設まである．適応は更に検討を進めなければならない．特に下部直腸癌では癌再発の観点から検討の必要がある．

神経温存手術は機能障害を防止できる．ところが，同じ神経温存でも温存される機能によって差があり，排尿機能と射精機能では明らかに差がある．このような神経温存，とくに部分温存には定量的な癌の進行度診断が重要だが，clearingで発見される4mm以下の小さなリンパ節転移や神経周囲浸潤は，現在の診断法には限界がある．今後は客観的なデータの集積が強く望まれるし，定量的診断法の進歩とともに放射線化学療法などによる局所再発の防止策の確立が望まれる．

肝転移の外科治療

大腸癌の肝転移は高率で，同時性あるいは異時性の肝転移として20～38%に認められると報告されている[45)46)]．大腸癌肝転移の40%がH_1肝転移であり，高率であることと孤立性が特徴である．今日では切除により生存率が延長される肝転移は大腸癌，カルチノイド，Wilms腫瘍の3者であり，これら以外の肝転移では切除成績は不良である．大腸癌の肝転移の手術成績は良好であると言われるが，切除率は肝転移の20～30%であり，残りの70%以上は切除不能である．また，肝切除後の5生率は30%から40%にすぎない[47)~49)]．換言すれば肝転移を有する患者は10%しか救うことができない．

一方，非切除の場合には患者のmedian survivalは6～20月であるから肝切除の治療効果は明らかである[47)]．大腸癌肝転移に対する肝切除の適応は①肝外病変がないこと，②転移個数が4～5個以下であること，③0.5cm以上のsurgical marginがえられることなどである．Hugkes K.S.（1988）は切除可能と考えられるが切除されなかった肝転移の自然史は18月の平均生存であったが，同一施設から集計した肝切除施行859例の5生率は33%，無再発5生率は21%であったと報告している[45)]．

同様に大腸癌研究会（1987）では33%[46)]，杉原らは38.4%[47)]，教室は25%[48)]，Dociら（1991）は30%[49)]，Scheelsら（1995）は39%[50)]の5生率である．これらの肝切除の成績は対象の選択の差によると考えられる．いづれにしても肝転移は大腸癌治療の鍵であるということができる．したがって大腸癌肝転移が発見された場合には切除を第1に考慮しなければならない．

切除不能肝転移の治療

ところが，肝転移の切除率は20～30%であり，残り大部分の肝転移は手術の条件と合わないことから切除不能の肝転移とされる．肝転移に対する化学療法は非常に多くの報告がある．とくに5-FUを中心とする全身化学療法は奏効率は20%に達するが，生存期間の延長には役立たないことが認められている．ところが，Sullivan（1965）により5-FUまたはFUDRを用いた肝動注により60%の奏効率がえられることが報告され，その後Watkinsら（1970）[51)]，Ansfieldら（1975）[52)]により50%以上の奏効率が報告されるに及んで，肝転移に対しては肝動注が基本的治療と考えられるようになった．そこで，randomized studyにより，肝動注の有効性を全身静脈内投与と比較することになった．5-FUまたはFUDRを用いた奏効率は肝動注が40～80%であるのに対し，静注は10～30%であって，肝動注の奏効率は有意に高い．ところが，生存率を比較すると平均生存期間が肝動注で13～17月，静注で7.5～15.7月であって有意差はなかった．肝動注は直接効果率は高いが生存期間の延長には貢献しないことが示されたばかりでなく，肝動注は肝炎，胃・十二指腸炎，硬化性胆管炎などの副作用が高率に出現すること

が示されるに及んで肝動注は患者にとって有益でないとされ放棄されることになった[53)~58)]．ちなみに静注では60～80％と高率に下痢が発生するが投与の中止により軽快し肝動注のような不可逆性の副作用は認められなかった．

私の教室でも1975年頃から肝転移に対するMMCと5-FUによる動注化学療法を行ってきた．その後，1985年にRosenbergら[59)]の報告したlymphokine activated killer cell（LAK細胞）による肝転移の治療を始めた．しかし，IL-2の副作用として広く認められている費用がかかること，手間がかかること，効果が低いこと，脳浮腫・腹水の貯溜などの副作用のためにLAK療法は実用化されなかった[60)]．

1985年より脾臓が最大のリンパ臓器であることから脾動脈内に少量のIL-2を持続的に注入して身体内でLAK細胞を生産する，いわゆるendogenous LAK細胞を誘導しようとしてIL-2の脾動注を行った．細胞培養の費用とIL-2の使用量を減らすことができる．しかし，これも期待したほど効果はなく，22例中4例（奏効率は18％）の効果にすぎなかった．しかし，この4例はいずれも肝臓癌であって，肝臓以外の臓器には効果はみとめられなかった[61)]．そこで肝臓の骨髄外の造血臓器としての機能に注目することになり，肝動脈に直接に少量のIL-2を持続的に注入する方法を試みた．このIL-2肝動注は以前から行ってきた，MMCと5-FUの動注療法の効果と比較するためにIL-2とMMCと5-FUを併用した．それ以前に行ってきたMMCと5-FUの動注をMF療法，これにIL-2を併用したものをIMF治療と呼び治療効果を比較した[62)]（**Table 8**）．切除不能の肝転移25例に対してIMF治療を行い，CRが5例，PRが14例で76％の奏効率であった．それ以前のMMCと5-FUのMF療法の28％に比べれば著しく奏効率が上がっている．とくに切除不能肝転移に対し，25％のCRが認められたことは特筆に価する．また，MF治療は2年以内に全例死亡しているがIMF治療の5生率は30％である[64)]．切除不能の肝転移に対するIMF治療の効果は有意に高い．しかし，historicalな比較であるので不正確であるという批判は避けられない（**Table 9**）．

Table 8　Management of unresectable colorectal liver metastases (Kinki Univ.)

Hepatic arterial infusion chemotherapy using MMC, 5-FU (1976—90)
↓
Adoptive immunotherapy using LAK cells (1984—86)
↓
Splenic arterial infusion of IL-2 (1985—90)
↓
Hepatic arterial immunotherapy using IL-2 (1990—present)
↓
Hepatic arterial infusion of IL-2, MMC and 5-FU (1990—present)

そこで，1993年から15施設が共同して切除不能の肝転移に対するIMF療法とMF療法のprospective randomized studyによる比較を行った．その結果，奏効率はIMF治療が67％であり，MF治療の40％にくらべてIMFは有意に高い奏効率であった．生存期間もMFよりも延長していた[64)]．

肝切除の補助療法

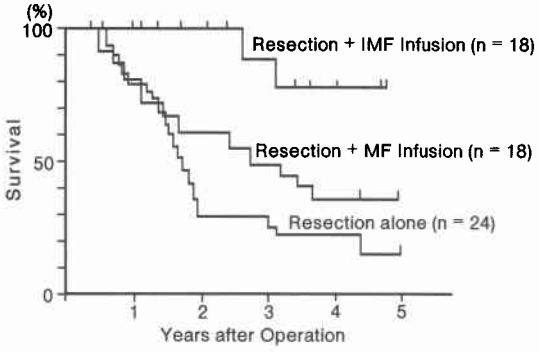
肝転移切除後の残肝再発が65％と高いこと，また，肝切除後3年以内にほとんどすべての残肝再発が現れることからdoubling timeを考慮すると肝切除時に既に直径2mm以上の肝転移が存在したことになる．直径2mmの転移巣は動脈支配である．このことからIMF治療による残肝再発の予防に期待し，肝切除の補助療法とした．Randomized studyではないが，肝切除後の生存率をIMF治療とMF治療，手術単独の3群の生存率をみるとIMF治療は80％の5年生率で，MF治療の40％，手術単独の25％に比べると有意に高い生存率を示している（**Fig. 6**）．IMFにより残肝再発は防止できるのではなかろうか．

このIMF治療の作用機序は，(1) 抗癌剤の直接の効果，(2) IL-2により局所免疫能の増強すること，とくにNK細胞抗腫瘍活性が高まること，(3) IL-2によって腫瘍血管内皮の損傷がおこり，その結果，抗癌剤の透過性が亢進し，抗癌剤の腫瘍内濃度が上がることが証明されている[65)]．副作用はIL-2注入時に1～2日間の発熱と全身倦怠があるほか，胃炎，骨髄抑制などがあるが前述の5-FU，FUDRの副作用よりも軽く，一次的である．

Table 9　Hepatic arterial infusion of IMF in the patients with unresectable liver metastases (pilot study)

	IMF (1990—93)	MF (1985—90)
Pt.	25	25
CR	5 ┐19	1 ┐7
PR	14 ┘	6 ┘
CR+PR	19/25 (76%)	7/25 (28%)

Fig. 6 Survival after hepatic resection with/without adjuvant HAI (Hepatic Arterial Infusion) therapy.
Of these, resection+MF infusion and resection only were treated from April 1983 to Sept. 1989. resection+IMF were treated from Sept. 1989 to present.



おわりに

約40年間の大腸癌治療の進歩について振り返った．直腸癌手術は直腸切断から前方切除術へ，さらに超低位吻合では結腸 J-Pouch が用いられる．骨盤リンパ節郭清は臓器機能に配慮して，下部直腸と肛門管の A_2，Ai の癌に適用されるべきで，上部直腸と下部の MP 癌にはむしろ積極的に神経温存が進められる．神経温存は残される神経と温存される排尿・性機能とは密接な関係がある．肝転移の治療は外科切除が第1選択であるが，切除不能転移に対しては肝臓が骨髄外の造血臓器であることに配慮した免疫化学療法により切除不能転移で高い奏効率と生存期間の延長を認めた．今後は癌の進行度の定量的診断とそれに基づいた手術と補助療法の開発が急務である．

文　献

1) 久留　勝：直腸癌．日外会誌　41：832—877, 1940
2) 久留　勝：直腸癌．医学　11：326—338, 1951
3) 久留　勝，最上平太郎：痛覚伝導路．日臨　17：1523—1533, 1959
4) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．金原出版，東京，1977
5) 陣内伝之助，安富正幸：直腸癌に対する肛門機能保存手術．日癌治療会誌　7：191—203, 1972
6) 陣内伝之助，小野正員，仁熊文石ほか：自然肛門を利用する直腸癌の手術．外科治療　4：163—178, 1961
7) 安富正幸：直腸癌手術の新動向．木本誠二編．現代外科学大系＜年間追補＞1977-C．中山書店，東京，1977, p154—185
8) Jinnai D, Yasutomi M: Cancer of the colon and rectum. GANN Monogr Cancer Res 22：89—99, 1979
9) 安富正幸，多田正安，吉川　守：直腸癌における括約筋保存手術．日癌治療会誌　36：58—68, 1977
10) Androsov PI: Experience in the application of the instrumental mechanical suture in surgery of the stomach and rectum. Acta Chir Scand 138：57—63, 1970
11) Paty PB, Enker WE, Cohen AM et al: Treatment of rectal cancer by low anterior resection with colonal anastomosis. Ann Surg 219：365—373, 1994
12) Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K et al: Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using the colonic J-pouch: Prospective randomized study for determination of optimal pouch size. Dis Colon Rectum (in press)
13) Parc R, Tiret E, Frileux P et al: Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma. Br J Surg 73：139—141, 1986
14) Berger A, Tiret E, Parc R et al: Excision of the rectum with colonic J pouch-anal anastomosis for adenocarcinoma of the low and mid rectum. World J Surg 16：470—477, 1992
15) Lazorthes F, Fages P, Chiotasso P et al: Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. Br J Surg 73：136—138, 1986
16) Ortiz H, De Miguel M, Armendariz P et al: Coloanal anastomosis: Are functional results better with a pouch? Dis Colon Rectum 38：375—377, 1995
17) 安富正幸，松田泰次，福原　毅ほか：直腸癌の局所再発と対策．消外セミナー　15：323—345, 1984
18) Hida J, Yasutomi M, Shindoh K et al: Second-look operation for recurrent colorectal cancer based on carcinoembryonic antigen and imaging techniques. Dis Colon Rectum 39：74—79, 1996
19) Stearns MW Jr, Deddish MR: Five year results of abdominopelvic lymph node dissection for carcinoma of the rectum. Dis Colon Rectum 2：169—172, 1959
20) 梶谷　環：直腸癌治療の最近の進歩．臨と研　57：142—148, 1980
21) 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
22) Koyama Y, Moriya Y, Hojo K: Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum: significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence. Jpn J Clin Oncol 14：623—

632, 1984
23) 森 亘平：クリアリング法による大腸癌転移様式と遠隔成績からみたリンパ節分類の評価．近畿大医誌 18：1—18, 1993
24) Morikawa E, Yasutomi M, Shindou K et al: Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. Dis Colon Rectum 37：219—223, 1994
25) Hida J, Mori N, Yasutomi M et al: Metastases from carcinoma of the colon and rectum detected in small lymph nodes by the clearing method. J Am Coll Surg 178：223—228, 1994
26) 安富正幸，進藤勝久，森 亘平ほか：直腸癌に対する側方郭清は治療成績の向上に寄与しているか．癌と化療 18：541—546, 1991
27) Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K et al: Analysis of regional lymph nodes metastases from rectal carcinoma by the clearing method: Justification of the use of the sigmoid colon in J-pouch construction after low anterior resection. Dis Colon Rectum 39: 1996 (in press)
28) Enker WE, Thaler HT, Cranor ML et al: Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. J Am Coll Surg 181：335—346, 1995
29) Seefeld PH, Bargen JA: The spread of carcinoma of the rectum: Invasion of lymphatics, veins and nerves. Ann Surg 118：76—90, 1943
30) Knudson JB, Nilsson T, Sprechler M et al: Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. Dis Colon Rectum 26：613—617, 1983
31) Bognel C, Rekacewicz C, Mankarios H et al: Prognostic value of neural invasion in rectal carcinoma: A multivariate analysis on 339 patients with curative resection. Eur J Cancer 31：894—898, 1995
32) 白水和雄，磯本浩晴，掛川暉夫：直腸癌の神経周囲侵襲に関する臨床病理学的研究—特に予後および自律神経温存術との関連性—．日外会誌 92：411—418, 1991
33) 久保隆一，待寺則和，安富正幸：神経浸潤が局所再発と予後に与える影響—Laminin 染色による直腸癌神経浸潤の検討（投稿中）
34) Offerhaus GJA, Feyter EP, Cornelisse CJ et al: The relationship of DNA aneuploidy to molecular genetic alterations in colorectal carcinoma. Gastroenterology 102：1612—1619, 1992
35) Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61：759—767, 1990
36) Inui H, Watatani M: Genetic alterations in sporadic colorectal carcinomas at all clinical stages of progression. Acta Med Kinki Univ 20：13—21, 1995
37) 麻生礼三，吉川宣輝，原 満ほか：直腸癌手術と性機能障害．外科治療 31：356—360, 1974
38) 安富正幸：大腸癌手術における諸問題．外科治療 47：199—206, 1982
39) 佐藤健次，佐藤達夫：陰部神経叢と骨盤神経叢の構成と分布．日本大腸肛門病会誌 34：515—528, 1981
40) 小林 隆：子宮頸癌の治療．小林 隆編．現代産科婦人科大系．8E．中山書店，東京，1970, p325—346
41) 小松原正吉：直腸癌根治手術における膀胱ならびに性機能障害の防止に関する臨床的研究．岡山医誌 90：101—119, 1978
42) 北條慶一：直腸癌根治手術と術後排尿ならびに性機能保存．医のあゆみ 119：716—723, 1981
43) 土屋周二，池 秀之，大木繁男ほか：大腸癌の手術，自律神経を温存する直腸癌手術．手術 37：1367—1373, 1982
44) Hojo J, Vernava A, Sugihara K: Preservation of Urine Voiding and Sexual Function after Rectal Cancer Surgery. Dis Colon Rectum 35：532—539, 1991
45) Hughes KS: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of indications for resection. Surgery 103：278—288, 1988
46) 第26回大腸癌研究会：肝・肺転移を伴った大腸癌症例に関する全国調査．1987
47) 杉原健一，森谷宜皓，赤須孝之：大腸癌肝転移の治療方針と成績．外科 57：50—60, 1995
48) 安富正幸，康 謙二，奥野清隆ほか：肝転移の診断と治療．外科治療 69：299—304, 1993
49) Doci R, Gennari L, Bignami P, et al: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. Br J Surg 78：797—801, 1991
50) Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A et al: Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 19：59—71, 1995
51) Watkins E Jr, Khazei AM, Nahra KS: Surgical basis for arterial infusion chemotherapy of disseminated carcinoma of the liver. Surg Gynecol Obstet 130：581—587, 1975
52) Ansfield FJ, Ramirez G, Davis HL Jr, et al: Further clinical studies with intra-hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil. Cancer 36：2413—2417, 1975
53) Grage TB, Vassilopoulos PP, Shingleton WW et al: Results of prospective randomized study of hepatic artery infusion with 5-fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer: A central oncology group study. Surgery 86：550—555, 1979

54) Emplanted drug delivery system for heparic arterial chemotherapy. Cancer Treat Rep **65**: 393—400, 1986
55) Kemeny N, Daly J, Reichman B et al: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Ann Intern Med **107**: 459—465, 1987
56) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH et al: A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. Ann Surg **206**: 685—693, 1987
57) Hohn DC, Rayner AA, Economou JS et al: Toxicities and complications of implanted pump hepatic arterial and intravenous floxuridine infusion. Cancer **57**: 465—470, 1986
58) Martin JK Jr, O'Connell MJ, Wieand HS et al: Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg **125**: 1022—1027, 1990
59) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM et al: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med **313**: 1485—1490, 1985
60) Rosenberg SA: The development of new immunotherapies for the treatment of cancer using interleukin-2: a review. Ann Surg **208**: 121—135, 1988
61) Okuno K, Ohnishi H, Koh K et al: Clinical trials of intrasplenic arterial infusion of interleukin-2 (IS-IL-2) to patients with advanced cancer. Biotherapy **4**: 257—265, 1992
62) Okuno K, Hirohata T, Nakamura K et al: Hepatic arterial infusions of interleukin-2 based immunochemotherapy in the treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. Clin Ther **15**: 672—683, 1993
63) Okuno K, Yasutomi M: Locoregional immuno-chemotherapy in liver carcinoma —present and future—. Hepato-Gastroenterol **42**: 578—586, 1995
64) 奥野清隆, 康 謙三, 久保隆一ほか：転移性肝癌の診断と治療. 癌と化療（印刷中）
65) Okuno K, Kobayashi S, Jinnai H et al: IL-2 perfusion to the liver augments the hepatic extraction rate of accompanying anti-cancer drugs. Surg Today (in press)

Advancement of Colorectal Cancer Surgery in Last Four Decades and its Future Aspect

Masayuki Yasutomi
First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

Personal experience of four decades of evolution of colorectal cancer treatment is reported. Before 1961, abdominoperineal resection with sigmoid colostomy was the sole surgical treatment for 90% of rectal cancers. After 1962, endorectal pull-through (Jinnai), invagination and anterior resection was used for 46% of the patients. In the 1980's instrumentally stapled anterior resection was performed for 75% of the patients. To improve the anal functions after very low anterior resection, such as colo-anal anastomosis, the functional outcome of the colonic J-pouch was compared with end-to-end anastomosis. The colonic J-pouch showed improvement of anal function and the 5-cm pouch resulted in contended function. There is unfortunately a discrepancy between extended surgery for cancer radicality and preservation of organ functions. As a result of pelvic node examination by the clearing method, disease-free survival and postoperative pelvic organ function, the pelvic node dissection should be limited to T3 and T4 cancers of the lower rectum and anal canal. Also there is only a 26% 5-year survival rate and a 48% local recurrence rate in patients with pelvic node metastasis. Therefore adjuvant therapies are considered to be essential. Total preservation of the autonomic nerve resulted in sufficient bladder function and erection; however, ejaculation cannot be completed. As for partial preservation, urination was satisfactory, but sexual functions were poor. Liver metastasis is the largest factor in determining the prognosis of colorectal cancer. The effect of hepatic resection for solitary metastasis was discussed, and hepatic arterial infusion with Interleukin-2, MMC, 5-FU for unresectable metastasis gave a response rate as high as 76% including 20% complete response, and a 5-year survival rate of 28%. Locoregional immunochemotherapy is effective for liver metastasis, because the liver is an extramedullary hematopoietic organ.

Reprint requests: Masayuki Yasutomi First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine
337-2 Ono Higashi, Osakasayama, 589 JAPAN