

原 著

## CTによる大腸癌術後 intensive follow up の意義

神奈川県立がんセンター消化器外科, 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター\*

山田 六平 赤池 信 塩澤 学 佐伯 博行  
杉政 征夫 武宮 省治 本橋 久彦 今田 敏夫\*

はじめに：大腸癌根治手術後の早期再発発見を目的とした intensive follow up 法の妥当性を検討した。対象および方法：1986~2001年までの大腸癌根治度 A 症例のうち単発再発を認められた 126 例を対象とした。4 か月に 1 回の CT により再発を発見された症例を intensive 群 (以下, I 群, n=66), 1 年に 1 回の CT により再発を発見された症例を conventional 群 (以下, C 群, n=60) に分類し, 生存期間 (ST), 無再発期間 (DFI), 再発後生存日数 (SAR) を retrospective に検討した。結果：DFI は I 群が 467 日, C 群が 690 日で有意差を認めたが SAR はそれぞれ 943 日, 767 日であり有意差はなかった。また臓器別に検討すると肺再発の SAR は I 群で 1,296 日, C 群で 925 日であり有意差はないものの改善される傾向を認めた。考察：CT による大腸癌術後 intensive follow up は再発後生存日数の向上には寄与しなかった。しかし腫瘍マーカー, 問診でスクリーニングが困難な肺再発においては再発後生存日数が向上する可能性が示唆された。

### 緒 言

大腸癌治療切除後の再発として肝, 肺, リンパ節, 局所, 腹膜などへの転移が認められる。切除可能であれば治療が期待できるが, 切除の対象となる症例の頻度は低い。このため術後再発を早期に発見し, 治療する目的でサーベイランスが行われている。当科では 1994 年以降大腸癌治療切除後において, 再発の早期発見を目的とした intensive follow up を行ってきた。Intensive follow up においては, 胸部, 上腹部, 骨盤部の造影 CT を 4 か月に 1 回行い, 肝, 肺, 局所再発をスクリーニングする。Intensive follow up を導入後は, 肝, 肺再発などを中心とし再発を認める症例数が増加してきた。その一方で, CT を大量にオーダーすることにより CT 検査の予約が困難となること, コストの問題が生じてきた。診断的 X 線の被曝と発癌のリスクについて検討した Gozalez ら<sup>1)</sup>は日本は発癌のリスクが 3.2 倍であったと報告している。また

頻回に検査を行うことで精神的な苦痛を訴える患者もおり無視できない問題となっている。そこで今回, 我々は CT による intensive follow up が再発発見後の予後の改善に寄与するかを検討し, その妥当性を検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 対象と方法

1986 年~2001 年までに当センターで手術を行った症例は 1,350 例で, 根治度 A は 1,106 例であった。再発確認時に 1 臓器のみに再発を認める再発形式を単発再発, 2 臓器以上に再発を認める再発形式を多発再発と定義し, 根治度 A がえられた症例のうち, 術後単発再発を認めた 126 症例を対象とした。フォローアップの方法であるが 1993 年以前は胸部, 腹部, 骨盤の造影 CT をルーチンでは 1 年に 1 回行い, 腫瘍マーカー上昇時, あるいは腹痛などの症状を認めたときに適宜追加してきた。これを conventional 群 (以下, C 群) とした。一方, 1994 年以降, 術後 2 年までは胸部, 腹部, 骨盤造影 CT を 4 か月に 1 回, 3 年以降は 6 か月に 1 回施行する方法とした。これを intensive 群

<2004 年 10 月 19 日受理>別刷請求先：山田 六平  
〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-57 横浜市立大学  
医学部附属市民総合医療センター消化器病センター

**Table 1** Plans of postsurgical surveillance

Conventional plan (1986 ~ 1993)	
	Months after operation
	4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60
Physical examination	* * * * * * * * * * * * * * *
CEA, CA19-9	* * * * * * * * * * * * * * *
Chest CT	* * * * * * * * * * * * * * *
Abdominal CT	* * * * * * * * * * * * * * *
Pelvic CT	* * * * * * * * * * * * * * *
Colonoscope	* * * * * * * * * * * * * * *

Intensive plan (1994 ~ 2001)	
	Months after operation
	4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60
Physical examination	* * * * * * * * * * * * * * *
CEA, CA19-9	* * * * * * * * * * * * * * *
Chest CT	* * * * * * * * * * * * * * *
Abdominal CT	* * * * * * * * * * * * * * *
Pelvic CT	* * * * * * * * * * * * * * *
Colonoscope	* * * * * * * * * * * * * * *

**Table 2** Characteristics of patients

	Conventional group	Intensive group
No. of patients	66	60
Gender		
Male/Female	30/36	36/24
Age (yr)	60.5 (33-82)	59.2 (26-83)
Site		
Rectum	37 (56%)	28 (47%)
Colon	29 (44%)	32 (53%)
Dukes' stage		
A	1 (1.5%)	4 (6.7%)
B	10 (15%)	7 (11.7%)
C	55 (83.5%)	49 (81.6%)
Differentiation		
well	18 (27%)	24 (40%)
moderate	43 (65%)	27 (45%)
poor & others	5 (8%)	9 (15%)

(以下, I群)とした. 外来診察と腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)の測定間隔は両群とも同じで, 4~8週に1回, 3~4か月に1回行った(Table 1).

この2群間において生存日数(survival time; 以下, ST), 無再発期間(disease free interval; 以下, DFI), 再発後生存日数(survival time after recurrence; 以下, SAR)をretrospectiveに検討

した.

また, CT, MRI, US, PETなどの画像診断で確認した再発部位を肝臓, 肺, リンパ節, 腹膜, 局所の5か所に分類した.

そして再発確認時の腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)の推移, 再発確認時の自覚症状の有無に関し, 再発部位別にそれぞれ検討した. CTはC群では主に東芝700S, I群では主に東芝900Sヘリックスを使用しスライス幅はともに10mm間隔とした. 2群間の比較にはカイ2乗検定, Student's t-testを用いた. また生存期間の解析にはKaplan-Meier法を用いlogrank法で検定し, p<0.05をもって有意差ありとした.

**成 績**

1993年以前に再発を発見されたC群は66例で, 1994年以降に再発を発見されたI群は60例であった. 性別, 平均年齢, 占居部位, Duke's stage, 病理組織型において2群間に差を認めなかった(Table 2). 再発形式別に検討するといずれの群においても肝再発が最も多く, それぞれ27例(41%), 20例(33%)であった. 肺再発はI群で16例(24%)から20例(33%)へと増加した. その他, 腹膜, 局所, リンパ節再発を認めた

Table 3 Comparison of recurrent patterns between two groups

	Liver	Lung	Lymph nodes	Peritoneum	Local	Total
Conventional	27 (41%)	16 (24%)	8 (12%)	8 (12%)	8 (12%)	66
Intensive	20 (33%)	20 (33%)	6 (10%)	10 (17%)	5 (8%)	60
Total	47 (37%)	36 (29%)	14 (11%)	18 (14%)	13 (10%)	126

Table 4 Comparison of survival time, disease free interval and survival time after recurrence between two groups

	ST <sup>a</sup>	DFI <sup>b</sup>	SAR <sup>c</sup>
All	1,625 ± 172	682 ± 127	925 ± 107
Conventional	1,682 ± 286	690 ± 63	767 ± 211
Intensive	1,358 ± 266	467 ± 40	943 ± 89

ST<sup>a</sup> Survival time

\*\* p &lt; 0.01

DFI<sup>b</sup> Disease free intervalSAR<sup>c</sup> Survival time after recurrence

症例数はTable 3に示すごとくである。

2群間におけるST, DFI, SARを検討した。STはC群において1,682 ± 286日, I群では1,358 ± 266日と, 2群間に統計学的有意差を認めなかった。DFIはC群では, 690 ± 63日, I群では, 467 ± 40日であり, 統計学的有意差を認めた (p < 0.01)。SARはC群で, 767 ± 211日, I群で943 ± 89日であり, I群で長い傾向にあったが統計学的有意差は認めなかった (Table 4) (Fig. 1)。次にこれらを再発部位別に検討した。これらにおけるST, DFI, SARをC群, I群の2群間で比較検討した。すると, intensive follow upによりDFIが有意に短縮したのは, 肺再発と, 局所再発であり, そのうち肺再発はSARが925 ± 333日から, 1,296 ± 461日へと延長した。しかしI群とC群の2群間に統計学的有意差は認めなかった (Table 5)。再発時の腫瘍マーカーの推移に関し再発部位別に検討したところ, 再発時にCEAあるいはCA19-9が上昇した症例は肝, リンパ節, 腹膜ではそれぞれ89%, 86%, 88%と高率であった。一方, 肺再発では43%と低く, 肺再発は腫瘍マーカーの測定ではスクリーニングしにくい再発形式であることが示唆された (Table 6)。

また, 再発時の自覚症状の有無に関し検討した。

局所再発を認めた症例の83%で腹痛などの自覚症状の訴えがあり外来での問診でスクリーニングできる可能性が示唆された。しかし, 肝, 肺再発において自覚症状を認めた症例はそれぞれ4.8%, 15%と低く問診ではスクリーニングし難い再発形式であることが示唆された (Table 7)。

## 考 察

本邦における大腸癌術後サーベイランスのガイドラインはなく, 各施設, 医師の裁量に委ねられているのが現状である。

欧米では1997年に, National Cancer Center Network (NCCN) のガイドライン<sup>2)</sup>が, 1999年には American Society Clinical Oncology (ASCO) のガイドライン<sup>3)</sup>が報告され臨床病期に対応したサーベイランスを行うことが推奨されている。また, 生存日数, コストパフォーマンスなどの観点からintensiveにfollow upすることの有用性を検討した論文も近年増加している。Intensive follow up法の明確な定義はないが欧米におけるintensive follow up法は外来診察および採血を年に3~4回行うfollow up法を指すことが多く, 一方, わが国のintensive follow up法はCT, 内視鏡などの画像診断を年に3~4回行うfollow up法をさすことが多い。Rosenら<sup>4)</sup>, Piertaら<sup>5)</sup>, Bruinvelsら<sup>6)</sup>は大腸癌術後のフォローアップにおいてintensive follow upは有用であったと述べている。一方, Makelaら<sup>7)</sup>, Ohlssonら<sup>8)</sup>, Kjeldsenら<sup>9)</sup>はintensive follow upは大腸癌術後の予後を改善しないと述べており, その効果はcontroversialと言わざるをえない。

本邦では大腸癌術後のサーベイランスを検討した文献は少ない。今回, 我々は根治度Aかつ単発再発の症例に絞り, intensive follow upの有用性を検討した。根治度B症例は術後5-FUをkey

Fig. 1 Survival curves of the recurrent cases detected by conventional CT (solid line, n = 66), intensive CT (broken line, n = 60)

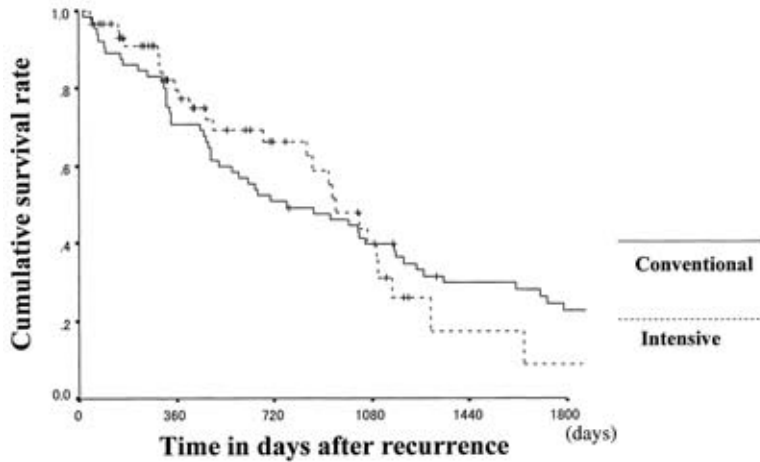


Table 5 Comparison of survival time, disease free interval, survival time after recurrence according to recurrent patterns

	ST	DFI	SAR
Liver			
Conventional	1,488 ± 411	574 ± 94	1,030 ± 223
Intensive	1,244 ± 308	431 ± 69	949 ± 133
Lung			
Conventional	1,873 ± 299	857 ± 155	925 ± 333
Intensive	1,732 ± 32	435 ± 75	1,296 ± 461
Lymph nodes			
Conventional	1,095 ± 311	631 ± 193	337 ± 116
Intensive	556 ± 213	315 ± 46	367 ± 191
Peritoneum			
Conventional	877 ± 152	540 ± 109	488 ± 136
Intensive	1,755 ± 326	743 ± 82	920 ± 483
Local			
Conventional	2,486 ± 692	853 ± 126	1,196 ± 609
Intensive	908 ± 407	347 ± 63	408 ± 192

\* p < 0.05

drug としての adjuvant chemotherapy を行うため頻回に効果判定の検査を行うこと、また2臓器以上に再発を認める多発再発症例においては治癒切除率はわずか8.9% (34例中3例)にとどまるため今回の対象からは除外した。今回行った我々の検討では intensive follow up の有効性を証明することはできなかった。また、多発再発に関しても同様であり、初回手術後の5年生存率はC群、I群それぞれ14.3%、12.9%であり、50%生存日数は734

日、728日であり両群間に統計学的有意差を認めなかった。したがって、intensive follow up 法は単発再発、多発再発双方において予後の改善に寄与しなかった。前述の Pierra<sup>5)</sup>は直腸癌術後症例に限り、intensive follow up は有効であったと述べている。また、Bruinvels<sup>6)</sup>は無症状の再発発見における intensive follow up の有効性を述べている。Graham<sup>10)</sup>は、治療可能な再発巣を発見するためには、CEAの測定が最も cost-effective で

Table 6 Elevation of tumor marker at recurrence

	Liver	Lung	Lymph nodes	Peritoneum	Local
CEA	84%	40%	86%	65%	62%
CA19-9	36%	21%	50%	35%	38%
CEA or CA19-9	89%	43%	86%	88%	69%

Table 7 Symptom at recurrence among recurrent patterns

	Liver	Lung	Lymph nodes	Peritoneal	Local
Symptom at recurrence	4.8% (2/42)	15% (5/33)	62% (8/13)	71% (12/17)	83% (12/14)

あったとのべている。以上のことより、症例あるいは検査法を絞り込むことでintensive follow upは有用となりうる可能性がある。今回、我々の検討ではintensive follow upの有用性を見出すことはできなかった。しかし、腫瘍マーカー、問診によるスクリーニングが困難な肺再発に関してはintensive followの胸部CTを行うことで予後を改善できる可能性が示唆された。今後I群の観察期間が延長するとともに生存期間が延長すれば統計学的有意差がでる可能性がある。病理組織学的、分子生物学的にさらに検討をすすめる。術後肺再発を来たしやすい症例を絞り込む一方で、肺再発に対する系統的な治療法を確立する必要がある。池ら<sup>11)</sup>は肺再発巣に対するintensive follow upの有用性を述べている。我々の検討でも大腸癌術後肺再発に関する外科治療成績は比較的良好である<sup>12)</sup>ことから肺再発の早期発見を目的とした胸部CTをintensiveに行う意義がある、と考えられた。

その他の再発形式については、肝再発は大腸癌術後においてもっとも頻度が多い再発形式であり<sup>13)~15)</sup>、切除することで良好な治療成績を得られることが報告されており、切除後の5年生存率は27.0~49.0%である<sup>16)~22)</sup>。しかし、今回の検討においてC群、I群の肝切除率はそれぞれ59.3%、60.0%であり差を認めなかった。つまり、intensiveにCTを施行し肝再発を見つけても切除率の向上には結びつかず、切除できても長期生存には結びつかない。したがって、腫瘍マーカーの上昇を認

めたときに肝再発を念頭に置き適宜CT、US、MRIなどの画像検査を行い再発巣を確認する方法が望ましい、と考えられる。また腹膜、局所、リンパ節再発に関しては腫瘍マーカーの上昇とともに腹痛、臀部痛、背部痛、下血などの自覚症状を高率に認めることが明らかとなった。これらの再発巣はCTによる診断が困難であることを考えると、腫瘍マーカーの上昇や自覚症状の訴えを認めたときにMRIやPETなどの検査を行うことで再発巣を確認する方法が望ましい、と考えられた。

## 文 献

- 1) Berrington de Gonzalez A, Darby S : Risk of cancer from diagnostic x-rays : estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* **363** : 345—351, 2004
- 2) National Comprehensive Cancer Network : NCCN colorectal cancer practice guidelines. *Oncology* **12** : 140—175, 1996
- 3) Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ et al : Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* **17** : 1312—1321, 1999
- 4) Rosen M, Chan L, Beart RW Jr et al : Follow-up of colorectal cancer. a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* **41** : 1116—1126, 1998
- 5) Piarta N, Sarli L, Costi R et al : Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* **41** : 1127—1133, 1998
- 6) Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al : Follow-up of patients with colorectal cancer. *Annals of surgery* **219** : 174—182, 1994
- 7) Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI : Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Arch Surg* **130** : 1062—1067, 1994
- 8) Ohlsson B, Breland Ulf, Ekberg H et al : Follow-

- up after curative surgery for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* **38** : 619—626, 1995
- 9) Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fender C et al : A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* **84** : 666—669, 1997
  - 10) Graham RA, Wang S, Catalano PJ et al : Postsurgical surveillance of colon cancer. *Ann Surg* **228** : 59—63, 1998
  - 11) Ike H, Shimada H, Ohki S et al : Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* **45** : 468—475, 2002
  - 12) 山田六平, 赤池 信, 塩澤 学ほか : 大腸癌肺転移に対する外科治療. *日外科系連会誌* **28** : 686—689, 2003
  - 13) Ovaska JT, Jarvinen HJ, Mecklin JP : The value of a follow-up program after radical surgery for colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* **24** : 416—422, 1989
  - 14) 上野雅資, 大田博俊, 関 誠ほか : 大腸癌再発症例の検討. *日本大腸肛門病会誌* **46** : 286—289, 1993
  - 15) Obrand DI, Gordon PH : Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* **40** : 15—24, 1997
  - 16) 大田博俊, 西 満正, 堀 雅晴ほか : 大腸癌肝転移に対する治療とその成績. *消外* **16** : 1641—1651, 1993
  - 17) 安井健三, 鳥井彰人, 上坂克彦ほか : 転移性肝癌の危険因子と臨床病理. *消外* **18** : 1637—1644, 1995
  - 18) 吉川宣輝, 蓮池康徳 : 肝転移の治療成績. *外科* **59** : 576—580, 1997
  - 19) 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷宜皓 : 大腸癌肝転移の治療一部分切除. *肝胆膵* **37** : 619—625, 1998
  - 20) 中村 達, 鈴木昌人, 桜井佳博ほか : 外科切除術. *消外* **24** : 287—291, 2001
  - 21) 渡会伸治, 田中邦哉, 山口茂樹ほか : 大腸癌肝転移の外科治療. *消外* **24** : 293—301, 2001
  - 22) Sasson AR, Sigurdson ER : Surgical treatment of liver metastases. *Semin Oncol* **29** : 107—118, 2002

### Significance of Intensive Follow up by using CT after Curative Resection for Colorectal Cancer

Roppei Yamada, Makoto Akaike, Manabu Shiozawa, Hiroyuki Saeki,  
Yukio Sugimasa, Shoji Takemiya, Hisahiko Motohashi and Toshio Imada\*  
Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center  
Yokohama City University Medical Center\*

**Introduction** : We evaluated the significance of surveillance for recurrence after operation with curative surgery intent in colorectal cancer patients. **Patients and methods** : Subjects were 126 patients with colorectal cancer who underwent curative resection from 1986 to 2001 at the Kanagawa Cancer Center recurred and suffered in a single organ. We divided them into 2 groups : group I (n=60) whose recurrence was detected by intensive follow-up by using CT every 4 months, and group C (n=66) whose recurrence detected by conventional follow-up CT once a year, we compared median survival time (MST), disease-free survival interval (DFI) and survival time after recurrence (SAR) retrospectively. **Results** : DFI was  $690 \pm 63$  days in group C, compared to  $467 \pm 40$  days in group I. SAR was  $767 \pm 211$  days in group C, compared to  $943 \pm 89$  days in group I. In lung recurrence (n=36), SAR was  $925 \pm 333$  days in group C, compared to  $1,296 \pm 461$  days in group I. Elevation of tumor markers at recurrence was observed in 41 of 47 cases (89%) in liver recurrence. Symptoms at recurrence were observed in 12 of 14 cases (83%) in local recurrence. **Conclusion** : Intensive follow-up by using CT does not improve SAR, but in lung recurrence which is difficult to detect by tumor markers or examination could improve SAR.

**Key words** : colorectal cancer, intensive follow-up, conventional follow-up, survival time after recurrence, recurrent pattern

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 289—294, 2005]

**Reprint requests** : Roppei Yamada Yokohama City University Medical Center  
4-57 Urafunecho, Minami-ku, Yokohama, 232-0024 JAPAN

**Accepted** : October 19, 2004