

原 著

## 穿孔が大腸癌患者の予後に与える影響

東邦大学医学部外科(大森) 一般・消化器外科

白坂健太郎 船橋 公彦 小池 淳一 斉藤 直康  
塩川 洋之 越野 秀行 牛込 充則 栗原 聰元  
後藤 友彦 寺本 龍生

**目的：**穿孔を合併した大腸癌患者の術後のサーベイランスについては、いまだ統一した見解は得られていないのが現状であることから、穿孔を伴った大腸癌患者の長期予後を含めた臨床的特徴について検討を行った。**対象と方法：**1984~2004年の20年間に腹膜炎で発見された大腸癌28例を対象とし、臨床病理組織学的背景と術後の再発形式および予後を検討した。**成績：**男女比は20:8で、平均年齢61.5歳(45~82歳)、部位としてはS状結腸(56%)に多く、穿孔部位は病変の口側13例、腫瘍部15例で、遊離穿孔は18例(64.3%)に認められた。組織学的進行度は、stage II 17例、stage III 7例、stage IV 3例、不明1例で、対象の半数以上の60%がstage IIであった。手術は22例(78%)に根治術が行われたが、4例がDICによる術後合併症死であった。再発例は32%(7/22)で、stage IIおよびIIIの29%に認められた。再発形式は肝臓2例、肺+局所1例、腹膜2例、吻合部1例、局所再発1例で、再発時期は平均33.6か月(2年10か月)であった。生存率は63.5%で、これは深達度ss以上の非穿孔153例(コントロール群)のstage IIIに相当するものであった。**結論：**穿孔と大腸癌の予後との関連性が示唆された。穿孔症例の再発は穿孔に関連するものが多く、慎重な経過観察が必要と考えられた。

### 緒 言

腹膜炎や腸閉塞を契機に発見される大腸癌は、主病巣の検索が不十分のうえに術前の患者の全身状態が不良である理由から行われる手術の多くは姑息的になることが多い。また、穿孔に伴って起こる癌細胞の腹腔内への散布や腫瘍周囲に残存した癌細胞は、術後の補助療法にもかかわらず、癌の再発の原因となり、大腸癌患者の予後にも大きな影響を与えるものと考えられる<sup>1)</sup>。しかし、実際に穿孔を合併した大腸癌が術後どのような経過をたどるかは明らかでなく、その報告は欧米を含めて散見されるにすぎない。また、2005年の大腸癌治療ガイドライン<sup>2)</sup>では、術後治療対象となりうる

段階で再発巣を発見できれば予後の改善が期待できる理由から大腸癌に対する術後のサーベイランスが示されたが、穿孔を伴った大腸癌については具体的に触れられていない。そこで今回、我々はこれらの大腸癌患者を適切にfollow upしていくうえで穿孔を合併した大腸癌患者の再発形式やその予後を含めた臨床的特徴について検討した。

### 対象と方法

1984~2004年の20年間に教室で経験した穿孔を伴った大腸癌28例を対象とした。28例の男女比は男性20例(71.4%)、女性8例(28.6%)であり、年齢は平均年齢64.8歳(45~82歳)であった。切除可能であった25例26病変の腫瘍占居部位は、C1例(3%)、A1例(3%)、T3例(11%)、D1例(3%)、S15例(56%)、R5例(19%)で、S状結腸での頻度が高かった。穿孔部位は、病変の口側13例、腫瘍部15例で口側と腫瘍部に差異は認めなかった。穿孔部が肉眼的に確認でき、周囲

<2007年5月30日受理>別刷請求先：船橋 公彦  
〒143-8541 大田区大森西6-11-1 東邦大学医療センター大森病院消化器外科

Table 1 Background of the population

n	28
Gender	
Male/female	20/8
Age	64.8±9.9
Site of lesion	
C	1
A	1
T	3
D	1
S	15
R	5
Perforation/Penetration	18/10
Operation	
Hartmann's procedure	12
Resection without colostomy	4
Resection with colostomy	9
Colostomy only	3
Node Dissection	
D3	11
D2	10
D1 or tumor resection	4
Curative/non curative	22/6

組織などで被覆されていない遊離穿孔が18例(64.3%)に認められた。施行された術式は、Hartmann手術12例、切除+1期的吻合4例、切除および1期的吻合+1時的ストーマ造設9例、ストーマ造設のみ(非切除)3例であった。また、ストーマ造設症例のうち、1例が2期的に切除が行われていた。リンパ節郭清は11例にD3郭清、10例にD2郭清、4例がD1もしくは腫瘍切除のみが行われており、最終的に22例に根治度AまたはBの根治術が行われていた(Table 1)。

また、閉腹にあたっては全例に平均6,000mlの生理食塩水で洗浄が行われ、術前後に敗血症が疑われた9例に対してはエンドトキシン吸着による血液浄化療法が施行されていた。

根治術が行われた22例のうち合併症による在院死4例を除く18例中10例に対して術後補助療法が行われ、その内訳は、CPT-11 3例、TS-1/CPT-11 1例、TS-1/CDDP 1例、UFT 4例、CPT-11/CDDP 1例であった。

以上の背景をもとに、大腸癌取扱い規約第6版<sup>3)</sup>に従った臨床病理組織学的検査所見と術後の再発および予後について検討を行った。なお、予後に

Table 2 Clinicopathological findings

Type (n = 26)	
2	17
3	8
5	1
Histological type (n = 26)	
wel	12
mod	10
por	1
muc	1
unknown	2
Depth of invasion (n = 26)	
ss	15
se	8
si	1
unknown	2
Lymph vessel invasion (n = 26)	
ly (+) / (-)	21/3
unknown	2
Venous invasion (n = 26)	
v (+) / (-)	19/0
unknown	7
Stage (n = 28)	
II/III/IV	17/7/3
Unknown	1

wel = well differentiated adenocarcinoma, mod = moderately differentiated adenocarcinoma, por = poorly differentiated adenocarcinoma, muc = mucinous carcinoma

ついては2000~2004年の5年間のss以深のうち穿孔を伴わなかった大腸癌153例(コントロール群)と比較した。

## 結 果

### 1. 臨床病理組織学的検査所見

非切除3例を除いた25例26病変の臨床病理組織学的検査所見をTable 2に示した。穿孔例の肉眼的特徴としては潰瘍型が多く認められた。組織学的には、高分化、中分化型が主体であり、深達度はすべてss以深であった。病理組織学的進行度(不明1例除く)は、stage II 17例、stage III 7例、stage IV 3例で、stage IIでの症例が最も多く対象の半数以上の60%を占めていた。

### 2. 術後合併症

術後の合併症は13例(46%)に認められ、この内訳はDIC 5例、細菌性肺炎2例、腹腔内膿瘍1例、創部感染8例であった。このうち4例(14%)がDICが原因で死亡し、また1例が術後6日目に

Table 3 Characteristics of patients with recurrence

Case	Age	Gender	Location	Operation	Prognosis	LN metastasis	Depth of invasion	Histological type	Stage	Cur	Recurrence after surgery
1	57	F	R	Hartmann's	4Y3M death (carcinomatous peritonitis)	-	se	wel	II	A	4Y
2	60	M	A	Rt-hemicolectomy + diversion colostomy	2Y1M survival (local recurrence)	unknown	ss	mod	II	B	2Y1M
3	53	M	R	Hartmann's	1Y9M survival (multiple liver meta)	+	se	mod	IIIa	B	1Y9M
4	49	M	S	Sigomoidectomy + diversion colostomy	7Y8M survival (liver meta resection)	-	si	wel	II	A	3Y3M
5	73	F	T	Hartmann's	2Y9M death (carcinomatous peritonitis)	-	ss	por	II	C	2Y6M
6	61	M	S	Sigomoidectomy + diversion colostomy	4Y survival (lung meta & local recurrence)	-	ss	wel	II	A	4Y
7	54	M	R	Hartmann's	2Y death (local recurrence)	-	se	mod	IIIa	A	2Y

A = ascending colon, R = rectum, S = sigmoid colon, T = transverse colon, wel = well differentiated adenocarcinoma, mod = moderately differentiated adenocarcinoma, por = poorly differentiated adenocarcinoma, LN = lymph node, Cur = curativity

Table 4 Recurrence pattern (%)

Recurrence	With perforation (n = 22)	Control (n = 153)
liver	2	35 (71%)
lung + local site	1	
dissemination	2	5
local site	1	12
anastomotic	1	3
total	7 (31.8)	49 (32.0)

肺癌の増悪による呼吸不全で死亡した。

### 3. 再発

再発は22例(消息不明の5例を含む)のうち7名(32%)に認められた。再発部位は、肝臓2例、肺+局所1例、腹膜2例、局所2例、吻合部1例であり、これら再発例の病期分類は2例がstage IIIaであったが、残りの5例がstage IIであった(Table 3)。

再発発見の契機として、CEA高値は癌性腹膜炎の2例、肝肺転移の3例であった。また、吻合部再発の1例はストーマ閉鎖時に偶然発見され、術前のCEA値は正常範囲内であった。局所再発2例のうち1例はCEA高値を認めたが、CTでの発見は困難でPET-CTによって最終的に診断され

た。

コントロール群(n=153)の再発は49例(32.0%)で、初発再発形式(重複再発あり)は多臓器35例、吻合部3例、腹膜5例、局所再発12例、その他の再発8例であった。再発率には両群に差はなかったが、初発再発形式として血行性再発の多かったコントロール群(71.0%)に対して、穿孔例では穿孔に関連しての再発の頻度(57.0%)が高かった(Table 4)。

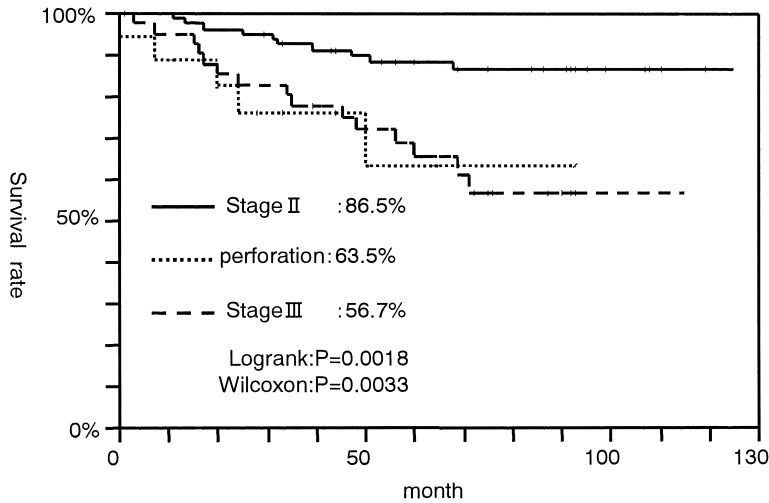
### 4. 予後

対象のうち、4例が術後のDICが原因で在院死亡を遂げ、2名が肝硬変と肺癌による他病死であった。原癌死(腹膜転移2例、肝転移1例)は3例で、3例(肝転移1例、吻合部再発1例、局所再発1例)は再発に対して追加手術治療が行われ、うち2例が現在再発生存中である。穿孔例の生存率は63.5%で、コントロール群のstage II(n=93)とstage III(n=36)大腸癌の予後との比較では、穿孔例はコントロール群のstage IIIに相当するものであった(Fig. 1)。

### 考 察

大腸癌患者の穿孔は2.6~6.1%<sup>1)4)~6)</sup>に認められ、その病態は重篤で死亡率も高い。また、重篤

Fig. 1 Survival curve (Stage III vs Perforation vs Stage IV).



な腹膜炎に対する緊急性と救命の優先は、腫瘍に対する手術の根治性を低下させ、さらに穿孔に伴って起こる癌細胞の遺残は術後の大腸癌患者の予後に大きな影響を与えるものと推測される<sup>1)5)6)</sup>。穿孔には宿便性穿孔や大腸壁の虚血性変化によって急速に起こる口側穿孔と、病巣部の潰瘍が虚血となり自壊して起る腫瘍穿孔があり、腹膜炎を来しやすいものは遊離穿孔に多いとされている<sup>6)</sup>。今回14例にみられた遊離穿孔はすべて口側穿孔で認められ、術後DICを合併した重篤な腹膜炎4例もすべてが遊離穿孔であった。

穿孔を伴う大腸癌の臨床的特徴をとらえる目的から腫瘍の組織学的背景を検討した。Glennら<sup>7)</sup>、Peloquin<sup>8)</sup>は、穿孔は進行度の高いものに起こりやすいと報告しているが、自験例ではstage II 17例(65%)、stage III 6例(23%)、stage IV 3例(12%)と必ずしも進行例に多い結果ではなかった。また、組織学的因子と穿孔との間には諸家の報告同様、特に関連性は見いだすことはできなかった。

手術は78%において治療切除が行われ、2例に1期の吻合が行われていた。また、緊急手術において安全かつ術後合併症のリスクを回避する目的から20例(70%)にストーマが造設された。

穿孔を合併した大腸癌の再発率は、諸家の

報告<sup>9)10)</sup>によると34~45%であり、自験例でも7例(32%)に認められた。また、再発を認めた7例のうち5例(71%)がstage IIであり、これは穿孔を伴ったstage II大腸癌の29%相当し、大腸癌治療ガイドライン<sup>2)</sup>に示されたstage IIの約2倍の再発率であった。穿孔の予後に対する影響については、Harrisら<sup>11)</sup>は結腸癌1,031例の解析から、局所再発の危険因子として多臓器への浸潤、進行度、組織型とともに穿孔(穿通)をあげている。Carraroら<sup>9)</sup>は83例の穿孔例の解析から、46例の根治術患者の中で21例(45.6%)に再発を認め、腹膜転移が6例に認められたと報告している。また、直腸癌の手術中の穿孔が局所再発を増加させるとの報告もあり<sup>12)</sup>、大腸癌の穿孔と再発との関連性が示唆されている。今回、初発再発形式について教室の穿孔を伴わなかったss以深の大腸癌と比較検討したところ、通常大腸癌の再発として多い血行性再発は非穿孔例では71%であったのに対し、自験例では43%であったことから穿孔の再発への影響が示唆され、穿孔例においては腹膜転移や局所再発などの非血行性再発に留意した術後のfollow upが必要と考えられた。

1987年1月~2006年1月の期間を対象として「大腸癌」「穿孔」「再発」「予後」「臨床病理」をキーワードとして医学中央雑誌、「colon cancer」「per-

foration」「recurrence」「prognosis」「clinical staging」をキーワードとしてPubMedで検索を行ったところ、穿孔を伴った大腸癌患者の予後については、Mandavaら<sup>10)</sup>32% (stage IVを除くと58%), Carraroら<sup>9)</sup>45.6%, Khanら<sup>13)</sup>44.8%, Chenら<sup>14)</sup>50%と報告者により差がみられる。これらの報告に比べ、今回の自験例では63.5%と良好な成績が得られたが、この背景には再発に対して行った追加切除3例のうち2例に現在無再発生存が得られており、この他肺+局所再発の1例と多発肝転移の1例においては術後の補助療法が行われており再発生存中があることが考えられた。また、壁深達度ss以上のコントロール群の62.1%と比較して穿孔症例の生存率には差異はなかったが、これをstage別に検討すると、穿孔例の予後はstage IIIに相当するものであった。

なお、本文の要旨は第61回日本消化器外科学会総会(2006年7月、横浜)において報告した。

## 文 献

- 1) 中山隆盛, 白石 好, 西海孝男ほか: 大腸癌穿孔例の検討. 外科 66: 937—942, 2004
- 2) 大腸癌研究会: 大腸癌治療ガイドライン, 2005年版. 金原出版, 東京, 2005
- 3) 大腸癌研究会: 大腸癌取扱い規約. 第6版. 金原出版, 東京, 1998
- 4) 能浦真吾, 古川順康, 陶 文暎ほか: 大腸穿孔症例(特に大腸癌穿孔)の臨床的検討. 外科 62: 1067—1070, 2000
- 5) 石橋宏之, 蜂須賀喜多男, 山口晃弘ほか: 大腸癌穿孔の臨床的検討. 日消外会誌 10: 623—629, 1987
- 6) 芳賀駿介, 加藤博之, 小豆畑博ほか: 大腸癌穿孔例の検討. 日本大腸肛門病会誌 43: 480—484, 1990
- 7) Glenn F, Mcsherry CK: Obstruction and perforation in colorectal cancer. Ann Surg 173: 983—992, 1971
- 8) Peloquin AB: Factors influencing survival with complete obstruction and free perforation of colorectal cancers. Dis Colon Rectum 18: 11—21, 1975
- 9) Carraro PG, Segala M, Orlotti C et al: Outcome of large-bowel perforation in patients with Colorectal Cancer. Dis Colon Rectum 41: 1421—1426, 1998
- 10) Mandava N, Kumar S, Pizzi WF et al: Perforated colorectal carcinomas. Am J Surg 172: 236—238, 1996
- 11) Harris GJ, Church JM, Senagore AJ et al: Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 45: 1029—1034, 2002
- 12) Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW et al: Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. Am J Surg 172: 324—327, 1996
- 13) Khan S, Pawlak SE, Eggenberger JC et al: Acute colonic perforation associated with colorectal cancer. Am Surg 67: 261—264, 2001
- 14) Chen HS, Sheen-Chen SM: Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. Surgery 127: 370—376, 2000

## An Influence of Perforation on Prognosis of Colorectal Cancer Patients

Kentaro Shirasaka, Kimihiko Funahashi, Junichi Koike, Naoyasu Saito,  
Hironori Shiokawa, Hideyuki Koshino, Mitunori Ushigome, Akiharu Kurihara,  
Tomohiko Goto and Tatsuo Teramoto

Division of General and Gastroenterological Surgery, Toho University School of Medicine

**Purpose** : Due to the lack of a consensus on postoperative follow-up of colorectal cancer with perforation, we retrospectively evaluated clinical cases of this type, including long-term prognosis. **Patients and Methods** : Subjects were 28 patients with peritonitis due to colorectal cancer occurring in the 2 decades from 1984 to 2004. We examined the clinicopathological background, postoperative recurrence, and prognosis. **Results** : The male-to-female ratio was 20 : 8 and mean age was 61.5 years (45-82 years). In 56% of patients, perforation was due to sigmoid colon cancer. Perforation was observed at the oral end of the lesion in 13 patients and at the tumor in 15. Free perforation occurred in 64.3% (18/28). For histological staging, 17 patients were in stage II, 7 in stage III, 3 in stage IV, and 1 unknown. About 60% were in stage II. Of the 28, 22 underwent radical surgery, with 4 of these dying of DIC, while 7 (32%) developed recurrence in a mean 33.6 months (5 in stage II and 2 in stage IIIa). Recurrence involved liver metastasis (n = 2), lung metastasis with local recurrence (n = 1) peritoneal metastasis (n = 2), anastomotic recurrence (n = 1), and local recurrence (n = 1). Survival was 63.5%, equivalent to that of stage III in a control group. **Conclusion** : Perforation thus influences the prognosis of colorectal cancer, suggesting that careful follow-up is needed for colorectal cancer with perforation.

**Key words** : colon cancer, perforation, recurrence, prognosis, clinical staging

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 1881—1886, 2007]

**Reprint requests** : Kimihiko Funahashi Division of Gastroenterological Surgery, Omori Hospital, Toho University Medical Center  
6-11-1 Omori-nishi Ota-ku, 143-8541 JAPAN

**Accepted** : May 30, 2007