

教室における大腸癌治療法の変遷と予後

谷 徹¹⁾, 遠藤 善裕¹⁾, 花澤 一芳¹⁾, 来見 良誠¹⁾, 阿部 元¹⁾,
川口 晃¹⁾, 内藤 弘之¹⁾, 目片 英治¹⁾, 小玉 正智¹⁾, 小山 茂樹²⁾,
馬場 忠雄²⁾, 岡部 英俊³⁾

1) 滋賀医科大学第一外科

2) 滋賀医科大学第二内科

3) 滋賀医科大学臨床検査医学

Five Years Survival of Colo-rectal Cancer Resected for 10 Years in The First Department of Surgery

Tohru TANI¹⁾, Yoshihiro ENDO¹⁾, Kazuyoshi HANASAWA¹⁾, Yoshimasa KURUMI¹⁾,
Hajime ABE¹⁾, Akira KAWAGUCHI¹⁾, Hiroyuki NAITOH¹⁾, Eiji MEKATA¹⁾,
Masashi KODAMA¹⁾, Shigeki KOYAMA²⁾, Tadao BAMBABA²⁾, Hidetoshi OKABE³⁾

1) Shiga University of Medical Science. The 1st Department of Surgery,

2) Shiga University of Medical Science. The 2nd Department of Internal Medicine,

3) Shiga University of Medical Science. The Department of Clinical Laboratory Medicine

We reviewed the therapeutic maneuvers applied from 1979 to 1998. In this report, we compared between our 5 years-survival rate of colo-rectal cancer resected during 10 years and that of Multi-institutional registry of large bowel cancer in Japan.

Since 1988, surgical decision and application of lateral dissection for advanced rectal cancer has been performed more thoroughly.

And intraoperative lavage of colonic lumen for the prevention of suture-line recurrence has been applied for rectal cancer since 1990.

Postoperative chemotherapies have been advanced in the follows;

1) Oral anti-cancer drugs are continued administration for two years (from 1993).

2) Hepatic arterial infusion chemotherapy has been applied to the host with hepatic metastasis since 1992.

3) CDDP and leucovorin administration/1 2 months has been applied to recurrence or in operable cases since 1995.

Five-year survival rate demonstrated the much fair results compared with that of Japanese Society for cancer of the colon and rectum 1992. Especially in stage IIIa and IIIb group, it was 79.4% vs 63.2% and 67.5% vs 39.5% respectively.

These our better outcome (comparing to that of the patient which registered in Japan large bowel in 1992)

Received October 18, 1999: Accepted after revision November 24, 1999

Correspondence : 滋賀医科大学第一外科 谷 徹 〒520 2192 大津市瀬田月輪町

may bring up by our extended radical operation.

Further improvement of surgical operations are necessary against stage II group, and more treatment against stage IV group.

Key words: colo-rectal cancer, CDDP, leucovorin

緒 言

近年我が国において、大腸癌の発生頻度は増加しており、厚生省の人口動態統計における訂正死亡率¹⁾をみても大腸癌死亡率の増加は明らかである。一方、大腸癌に対する新しい外科的手技、化学療法、放射線治療等の導入により大腸癌死亡率の改善が図られている。外科的治療においては郭清範囲の拡大だけでなく、患者の術後 QOL を考慮して、拡大の一方で縮小手術や機能温存手術等の導入が試みられてきた。今回我々は滋賀医科大学第一外科における開院以来の大腸癌症例について、治療方針の変遷と過去10年間の大腸癌手術症例の予後を大腸癌研究会集計結果と比較検討したので報告する。

対象および方法

滋賀医科大学第一外科開講以来（1979年）、1998年までに教室で経験した大腸癌手術症例は407例であった。このうち現在から過去10年間（1989年から現在まで）に外科的手術が施行され、完全に病理学的検討が加えられた207例中他病死を除いた201例について検討した。

治療プロトコールの変遷のうち、手術方法については1990年以来、S状結腸以下の直腸癌手術においては神経温存手術²⁾を導入し（表1）、肛門機能温存手術の適応も積極的となった。一方、進行度によっては側方郭清術³⁾を徹底した。つまり閉鎖神経の周囲を、神経が腸腰筋下方から出現するところから閉鎖孔内、外、内腸骨動静脈周囲リンパ節を郭清する。さらに上膀胱動脈を上縁とする骨盤神経叢外側を肛門挙筋が露出する深さまで郭清する手技を確実にを行うようにした。さらに1992年以降、従来、直腸切断術が行われていた下部直腸癌に対し、経腹的な前方からの郭清と、経仙骨的な直腸切除、吻合術を

表1 大腸癌手術適用基準

<ul style="list-style-type: none"> ・神経温存適用条件 <ul style="list-style-type: none"> 上下腹神経温存：Rs（D₃郭清までの手術） 両側温存：下部直腸（Rb）癌のうちN₀（-）、高分化型 半側温存：偏側腫瘍のうち <ul style="list-style-type: none"> Rb-MP癌、N₀（+）か高分化型以外（、高年齢者を除く） Ra-SSの癌 半側部分温存：偏側性腫瘍のうち <ul style="list-style-type: none"> A₂癌 （1998年よりRb以下、A₂以上を除く） （全症例で神経温存） ・側方郭清適用条件 <ul style="list-style-type: none"> Ra-SS以上（RaRbも） Rb A₁以上 ・肺転移切除適用条件 <ul style="list-style-type: none"> ・区域切除、肺葉切除まで ・個数により予後影響（径3cm以下） <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>5生率</td> </tr> <tr> <td>（孤立性</td> <td>52%～37%</td> </tr> <tr> <td>2個</td> <td>19.3%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>（McAfee）</td> </tr> </table> ・肺転移 <ul style="list-style-type: none"> ・局所再発、他臓器転移陽性でも切除可能なら適応 ・Surgical margin 1cm以上 ・8個まで切除（5生率40%） ・小さくても脈管に接する場合は合併切除 		5生率	（孤立性	52%～37%	2個	19.3%		（McAfee）
	5生率							
（孤立性	52%～37%							
2個	19.3%							
	（McAfee）							

組み合わせた腹仙骨式直腸切除術⁴⁾を改良し、症例を選んで導入した。これらにより従来では人工肛門造設となった下部直腸癌症例の自然肛門を温存することに成功してきた。図1に開院来の直腸癌手術症例中の人工肛門造設例数変遷を示した。

術前、術後の化学療法としては術後肝転移を起こした症例に対し、1989年肝動注法、とくにリザーバーを留置した肝動注法を導入した⁵⁾。さらに1993年以降、ウラシル系の制癌剤の半年間投与が一般的であった術後化療期間を筋層内浸潤（mp）以上の症例に対し2年間として1年以降に再発のみられる症例の予後改善を目指した。さらに1995年以降は、図2に示すごとく、CDDP⁶⁾とロイコポリン⁷⁾といった新しい薬剤を導入して、1から2ヶ月間隔で入院化学療法を繰り返し、再発全身転移の症例に対し、新しい化学療法プロトコールを導入してきた。今後

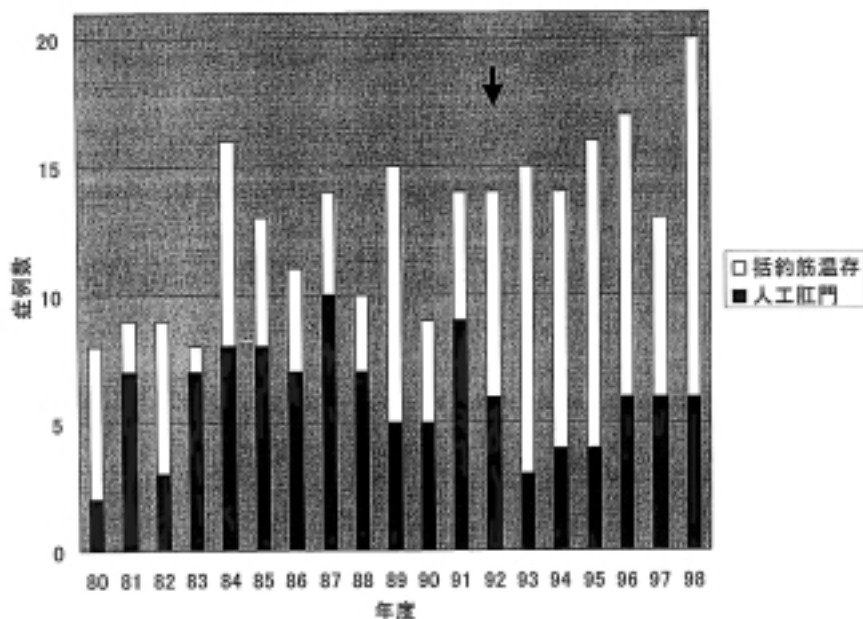


図1 直腸癌症例における人工肛門造設例の変遷
 第一外科開設以来の直腸癌症例中の括約筋温存手術と人工肛門造設例数を年次別に示している。腹仙骨式直腸切除術の導入された()1992年以降、括約筋温存術例が増加している。

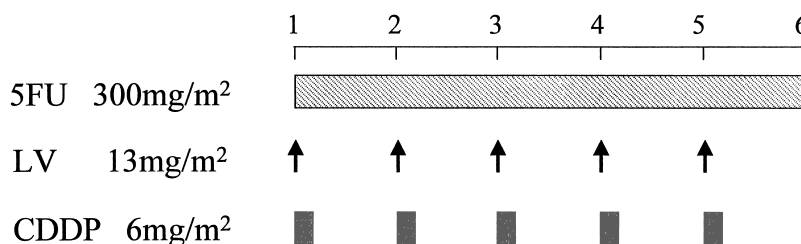


図2 5FU/Leucovorin/CDDP療法
 5FU 300mg/m²の5日間24時間持続静注とCDDP 6mg/m²を5日間2時間で点滴静注し、LV 13mg/m²を5日間静注した。
 主に3週間間隔で治療を繰り返した。
 静脈投与日以外には、フッ化ピリミジン系抗癌剤(5FU, tegafur, HCFU, 5'DFUR)とLV 40mg/m²/日の経口投与を併用した。

日帰り治療として、より簡便な治療法として定着させたいと思う。近年では最終的な転移である脳転移に対してもガンマナイフの適応を脳外科との共診で実現し、一年以上の予後延長とQOL向上に成功している。

さらに直腸癌においては管腔内癌細胞の播種によって吻合部再発が起こることが報告された⁸⁾のを受け、1991年以降、切除前に3.3%ポピドンヨード液にて切除域の腸管を洗浄し、管腔内転移による吻合部再発を防止する処置⁸⁾を行ってきた。

結 果

図3：全大腸癌症例の生存率曲線を示す。stage分類は日本大腸癌研究会による大腸癌取扱規約に基づいた分類⁹⁾を用いた。stageIVを除けば全体的にほぼ5年生存率が60%を越える優れた成績を得られた。stageIV症例については絶対治癒から絶対非治癒切除まで含まれており、治癒切除例のみの集計である研究会施設症例¹⁰⁾に比べて予後は悪くなった。また

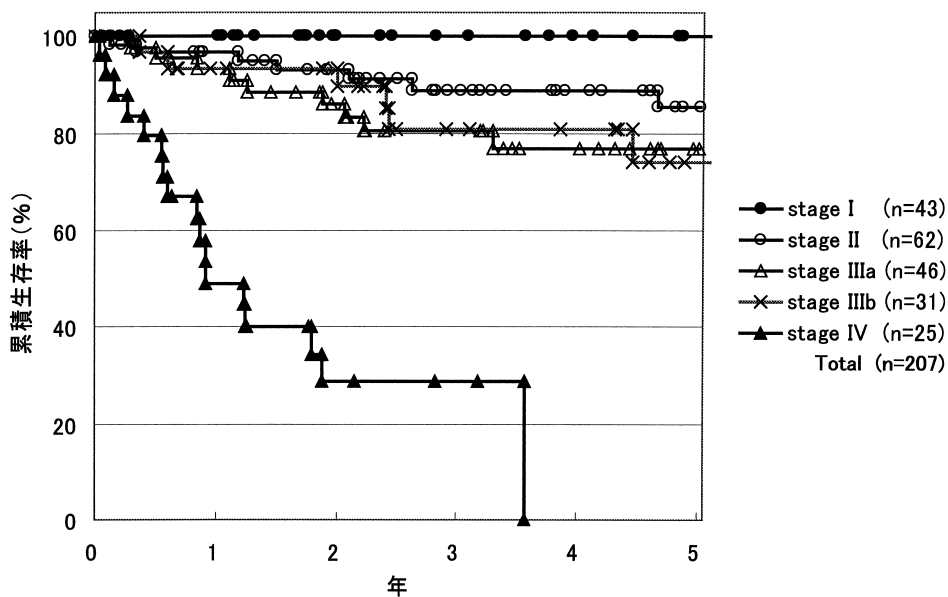


図3 過去10年間の大腸癌症例の累積生存率
stage分類は日本大腸癌研究会の大腸癌取扱規約(1994年:第5版)によった。

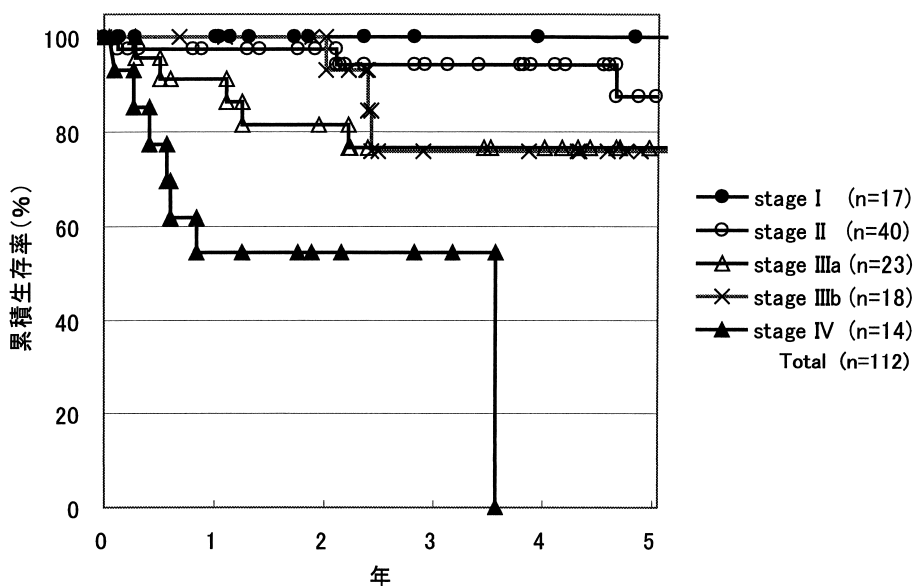


図4 結腸癌の累積生存率

最後の1例を失ったために5生率がゼロとなったが,3生率において30%近い生存率を示した。

stageIV: 0%であった。

図4に示す結腸癌の5生率は,
stage I: 100%, stage II: 87.5%
stage IIIa: 76.6%, stage IIIb: 76%
stage IV: 0%であった。

図5に示す直腸癌における5生率は,
stage I: 100%, stage II: 83.7%
stage IIIa: 79.4%, stage IIIb: 78.7%

考 察

腹仙骨式手術の導入⁴⁾により,1992年以降,一貫して人工肛門造設直腸切断術症例が減少した(図1)。この時期,器械吻合はすでに導入されており,使用上の頻度,適応に変化はなく,人工肛門の率が

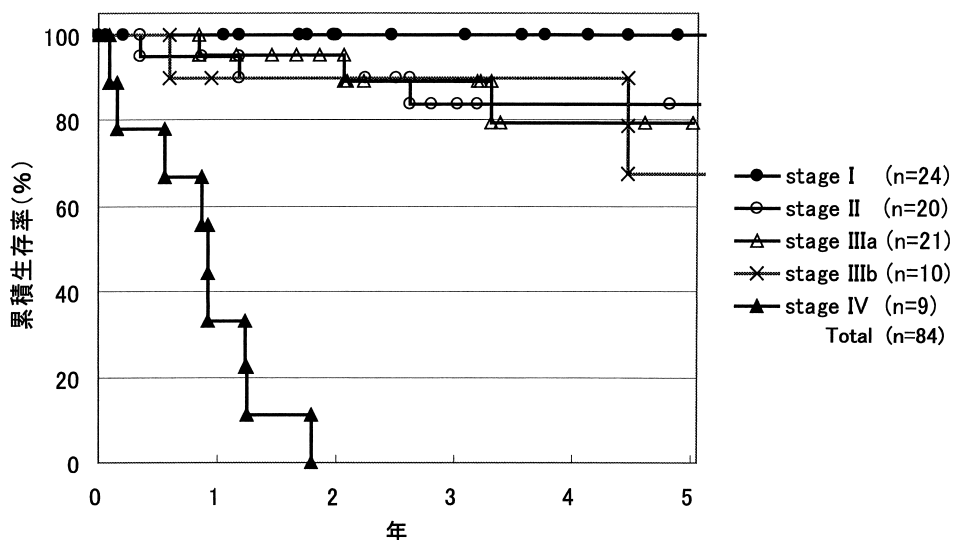


図5：直腸癌の累積生存率

減少傾向を示した理由は、新術式の導入に負うところがあると考えられる。化学療法プロトコル間の比較では、肝動注の導入により、非施行時期の症例と比べると肝動注法の有用性が認められ、既に報告している⁵⁾。さらに本年、5FU,ロイコポリン, CDDPの導入による多剤化学療法施行例の生存率の延長が証明できた。さらにポピドンヨードによる術中直腸内洗浄術処置により、吻合部再発率はそれ以前の切除例のうち再発7例に対し、再発例はゼロとなった。結腸癌の5生率については大腸癌研究会全国集計の92年度集計¹⁰⁾との比較において、当科の結果がstage Iでは93.3%に比し100%と高く、stage IIにおいても80.7%に比し87.5%と高値を示した。stage IIIaにおいては73.2%を3%程度上回る結果であったが、stage IIIbにおいては研究会の62.8%に比し、76%と高い生存率で良好な成績を示した。

直腸癌の5生率についてはstage Iは100%であった。stage IIは若干優良な結果が認められた。stage IIIaにおいては研究会の63.2%に比べ79.4%と著しい5生率の改善を認めた。さらにstage IIIbにおいても研究会平均が39.5%にもかかわらず、67.5%と著しい予後の改善を認めた。

stage IVについては症例数が少なく、非治癒切除を含む切除した症例を全て比較したため、研究会集計と正確に比較することができなかった。しかし直腸、結腸ともに5生率がゼロの状況にある。この結果、全大腸癌のstage IVにおいて不良な予後として記録された。いずれにせよ、stagingと予後悪化に

はリンパ節転移陽性が大きく影響しており、n4陽性例に対する対策を含め、stage IVについては今後更なる治療法の改善が必要となる。

結腸、直腸ともに最も手術手技が予後に影響するとされるstage IIIaやIIIbにおいて全国の大腸癌研究会組織の平均値を大幅に上回る良好な成績をおさめることができた。この背景には、手術による徹底的なリンパ節郭清と、その後、新しく導入された化学療法の効果があったと考えられる。stage Iについては5生率100%で満足される成績であり、stage IIおよびstage IVの症例に対し、更なる改善法が望まれる。特にstage IIにおいては15%程度の症例を5年間の間に失っており、これらの症例に対しては外科的に完治できる手術が充分可能と考えられ、今後術前の診断と術者の認識が特に重要と考えられる。

一方、stage IVの症例については手術療法のみで対応することは不可能であり、現在までに導入した新しい化学療法を併用しても充分でなく、今後、術前後の放射線療法や現在教室で施行中のペプチドワクチンなどを移入する遺伝子療法等の導入が急務と考えられる。

ま と め

滋賀医科大学第一外科で経験した大腸癌症例につき、過去10年間の組織学的検討が行われた症例207

例中201例についてその五年生存率を全国の集計と比較検討した。手術手技の改善と化学療法の導入，さらに術中の管腔内転移予防処置効果が合わせられた結果として，結腸，大腸癌症例において stage I の5年生存率は100%を示した。特に手術手技が最も影響を与えているといわれている stage III a, III b の症例群において大腸癌研究会参加施設の平均をはるかに上回る良好な成績が得られた。

Rectum: Multi-institutional registry of large bowel cancer in Japan. Vol 16, pp70-74, Osaka, 1994.

- 11) 遠藤善裕，谷 徹，花澤一芳，東田宏明，川口 晃，内藤弘之，鈴木雅之，山本拓実，李宗雨，小玉正智：直腸癌吻合部再発に関する検討 術中腸管洗浄法の有効性 日消外会誌 30：310，1997。

文 献

- 1) 厚生省統計協会：国民衛生の動向，東京，厚生統計協会，pp47-61，1991。
- 2) 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 医学のあゆみ 119：716-723，1981。
- 3) 高橋 孝，梶谷 鑠：直腸癌における側方向リンパ流への転移とその郭清の意義について。日本大腸肛門病学会誌 31：207-219，1978。
- 4) Localio SA, Stahl WM.: Simultaneous abdominotranssacral resection and anastomosis for midrectal cancer. Am J Surg 117: 282-289, 1969.
- 5) 遠藤善裕，谷 徹，川口 晃，江口 豊，佐野晴夫，来見良誠，花澤一芳，石橋治昭，寺田信國，柴田純祐，小玉正智：大腸癌肝転移切除例に対する予防的術後肝動注塞栓療法の検討。癌と化学療法 20：1535-1537，1993。
- 6) Scanlon KJ, Satirstein RL, Thies H, et al: Inhibition of amino acid transport by cis-diamminedichloro platinum(II) derivatives in L1210 murine leukemia cells. Cancer Res 43: 4211-4215, 1983.
- 7) Erlichman C, Fine S, Wong A, et al: A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic anorectal carcinoma. J Clin Oncol 6: 469-475, 1988.
- 8) Long RTL, Edwards RH: Implantation metastasis as a cause of local recurrence of colorectal carcinoma. Am J Surg 157: 194-201, 1989.
- 9) 大腸癌研究会：大腸癌取扱い規約(第6版)。東京，金原出版，1998。
- 10) Japanese Society for Cancer of the Colon and