

最終講義



大腸癌 — 診断と治療の問題点
The questions in connection with a diagnosis
and treatment of colorectal cancer

中 田 一 郎
Ichiro NAKADA

東京医科大学外科学第四講座
Fourth Department of Surgery, Tokyo Medical University

はじめに

この40年間の大腸癌、その診断と治療の進歩発展には目を見張るものがある。しかし、いまだに多くの問題点が残されていると思われる。これらの諸問題について我々の主張も含めてここに考察した。

大腸癌スクリーニングの問題点
— 大腸癌検診対策の一助

現在、わが国では一次スクリーニングとして免疫的便潜血検査 (IFOBT) による大腸癌検診が、40歳以上の地域住民を対象に年一回施行されている。しかし問題点として、① 受診率は今なお対象人口の20%にも満たない。② ヘモグロビンの不安定性から偽陰性が起き易い。③ 偽陽性例も多い。④ また精密検査受診率も低いことなどが指摘されている。さらに疑問点として40歳から毎年受診が可能か？ 特に定年後は？ など。

私は、今から約30年前にイギリス Oxford 大学で、Oxford 州の Cancer Registry に報告された全大腸癌患者の詳細を検討する機会を得た。その検討結果を見ると、高齢あるいは高度進行癌を理由とした非治療例の比率が70歳代から急激に増加していた (図1)。

そしてわが国でも高齢者、高度進行大腸癌症例の増加を見ることから、60歳代での大腸癌検査施行が

必要と考えている¹⁾。最近、ロンドンのインペリアルカレッジのグループは、55-64歳時に下部結腸と直腸に対するS状結腸鏡検査を1回施行することで、結腸直腸癌の罹患率を約30%、死亡率を43%減らすことが可能だと発表している²⁾。またその後の大腸癌検査の施行間隔は、大腸癌の増大速度の検討³⁾から、約5年毎が適当と思われる。

大腸癌診断の問題点 — 注腸 X 線検査の重要性、
外科医の立場から

大腸疾患に対する大腸内視鏡検査は有用で多用されている。一方で注腸 X 線検査が軽んじられる傾向にある様だ。しかし、大腸内視鏡検査と注腸 X 線検査はそれぞれの目的が全く異なることを理解すべきである。ここで注腸 X 線検査の重要性について外科医の立場から述べる⁴⁾。

注腸 X 線検査では、① 病変の正確かつ客観的な位置診断が出来る。特に直腸病変の位置診断に重要である。直腸は、大腸癌取り扱い規約によると直腸 S 状部 (Rs)、上部直腸 (Ra)、下部直腸 (Rb) に分けられる。その区分の定義について、Rs は Promontorium の高さから、第二仙椎下縁の高さまで。Ra は第二仙椎下縁の高さから腹膜反転部まで。Rb は腹膜反転部から恥骨直腸筋付着部までと定義され

* 本論文は2011年1月21日に行われた最終講義の要旨である。

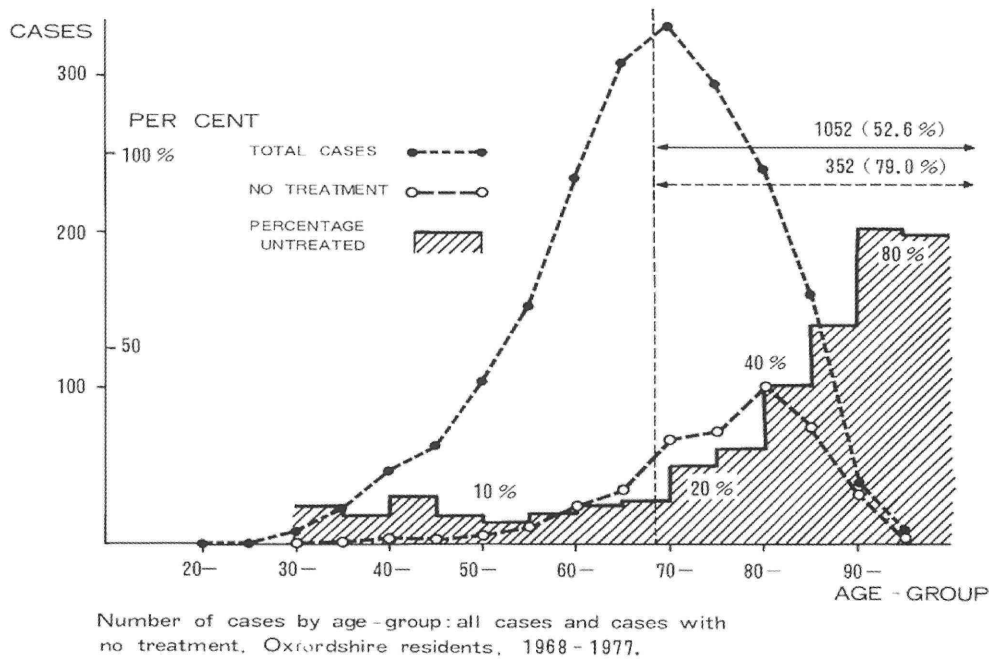


図1 大腸癌の非治療例、年齢別の比率 (Oxford)

る。直腸癌の正確な位置と術式選択の原則について見ると、直腸S状部、上部直腸に主座する癌には、現在、ほぼ全例に対し肛門括約筋温存術式採用が可能である。一方、下部直腸癌に対しては根治性や術後の肛門機能を考慮して、直腸切断術、永久人工肛門造設が採用される。しかし、癌が全周性でないもの、直腸後壁に主座するもの、女性患者に対して肛門括約筋温存術式が安全に施行されている。さらに最近では、自動吻合器の普及で肛門管を損傷せずに、下部直腸癌症例でも肛門括約筋温存術式採用が可能となっている。② 病変の大きさ、拡がり、癌の深達度診断が出来る。たとえば直腸絨毛性腫瘍の診断と術式選択について、下部直腸、前壁を中心に存在し、壁硬化像を伴わない場合に、経括約筋的直腸腫瘍局所切除術が採用される。上部直腸に広範な、一部に壁硬化像を伴うものは、浸潤癌を伴う可能性があることから前方切除術が採用される。③ 多発病変の存在診断が出来る。内視鏡検査で術前に得ることの出来ない所見を注腸検査（ガストログラフィン使用）で得ることが出来る場合がある。たとえば、直腸S状部に全周性の進行癌が存在。狭窄の強い癌で、内視鏡検査では、それ以上の口側所見を得られない。一方、注腸検査では口側にある他病変、第二癌の存在、閉塞性大腸炎の所見を得ることが出来る。④ 大腸と隣接する臓器との関係診断が出来る。

左結腸曲に存在する進行癌は、脾臓、腓尾部への浸潤の可能性。S状結腸癌は、小腸、膀胱頂への浸潤の可能性。下部直腸進行癌は、男性では前立腺、女性では膣への浸潤の可能性。また進行癌に伴う瘻孔の存在診断も可能である。そして⑤ 術後の吻合部狭窄、縫合不全の診断が出来る。以上、大腸癌診断での注腸X線検査の重要性を外科医の立場から強調した。

大腸早期癌診断の問題点

一生検を用いた癌深達度診断の試み

大腸癌治療ガイドライン2010年版によると、大腸癌内視鏡的摘除の適応基準は、① 粘膜内癌、粘膜下層への軽度浸潤癌、② 最大径2cm未満、③ 肉眼型は問わないと成っている。リンパ節転移の可能性ある粘膜下高度浸潤癌の診断指標としては、内視鏡的に“緊満感、びらん、潰瘍、ヒダ集中、変形硬化像など”の所見が挙げられている。これらの内視鏡的所見の欠く病変に対してのみ内視鏡治療が施行されているが、その判定には困難を伴う事が多い。

そこで我々は、病変の生検病理組織学的所見が治療前の癌深達度診断（粘膜下高度浸潤癌の診断）となり得るかを検討した⁵⁾⁶⁾。1984年から1998年末までに経験した大腸早期癌138病変（内視鏡的摘除例

および手術例)を対象として、病変の表層部分(生検で採取され得る部分)の病理学的所見、即ち癌分化度及び Desmoplastic response (DS、線維化)の程度と組織学的癌壁深達度との関係を HE 染色標本にて検討した。一般に高度に浸潤した癌巣は病理学的に DS と呼ばれる線維化した基質に囲まれて存在することが知られている。この DS の所見に特に注目

した(図2)。

大腸早期癌 138 病変の表層部の病理組織学的所見について見ると(表1)、m(粘膜内)癌、90 病変の 89 病変(約 99%)は高分化腺癌であり、DS(線維化)は 1 病変のみに観察された。sm1(粘膜下層への軽度浸潤)癌 16 病変については、15 病変(約 94%)は高分化腺癌であり、DS は認めなかった。sm2(中等度粘膜下浸潤)癌 10 病変のうち 7 病変(70%)は高分化腺癌であり、残りの 3 病変は中分化腺癌であった。そしてすべてにおいて DS を伴わなかった。sm3(高度粘膜下浸潤)癌 22 病変について見ると、17 病変(約 77%)が中分化腺癌で、他は高分化腺癌であった。DS は 17 病変(77%)に観察された。以上より、治療前の生検病理組織学的所見の Desmoplastic response は、大腸早期癌の高度粘膜下浸潤(sm-massive)を予測する⁵⁻⁷⁾。

直腸癌切除後の再建法の問題点

— ASSEA 法について

直腸癌切除後の再建法として、自動吻合器を経肛門的に挿入し、端々で吻合する手技、single-stapling または double-stapling などの手技が一般に施行されている。この方法は効果的で、容易であるが、問題点も指摘されている。すなわち経肛門的に挿入した自動吻合器による吻合術後の内肛門括約筋損傷の有無を経肛門的超音波検査で調べると約 18% に認められると報告された⁸⁾。そして低位前方切除術後の長期経過を検討した論文で患者は、時々内肛門括約筋損傷によると考えられる肛門失禁を訴えたと報告している⁹⁻¹¹⁾。さらにスイスのグループは、同操作による肛門損傷を避けるために Circular stapler introducer なるものを考案し使用している¹²⁾。

肛門括約筋温存術後の QOL を害する症状は、

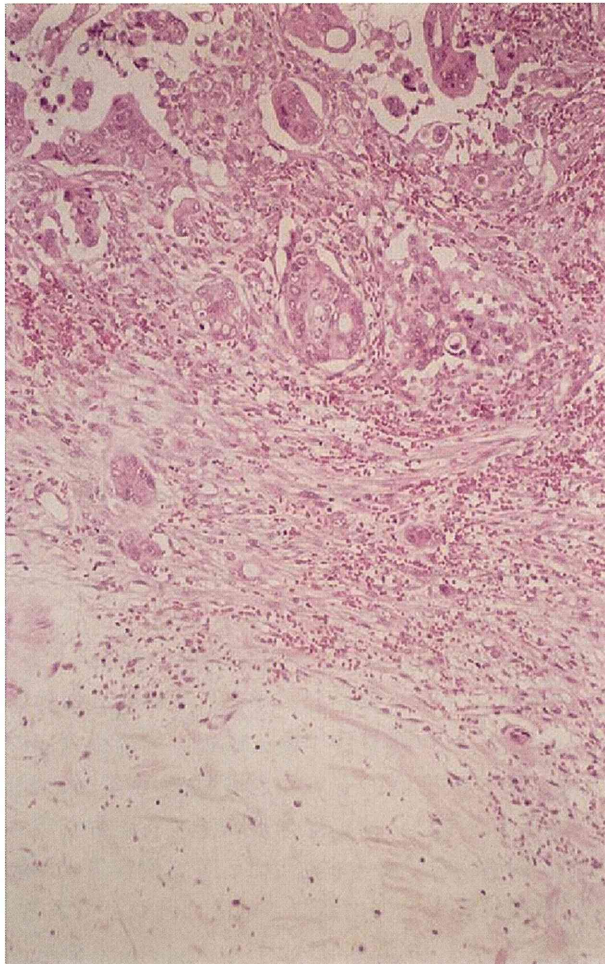


図2 癌の Desmoplastic response

表1 大腸早期癌、病理組織学的所見と組織学的壁深達度

組織学的深達度	m (90) 病変	sm			
		sm1 (16)	sm2 (10)	sm3 (22)	
所見	高分化腺癌	89 病変 (99%)	15* (94%)	7 (70%)	5* (23%)
	中分化腺癌	1	1	3 (30%)	17 (77%)
	線維化 (+)	1	0**	0	17**
	線維化 (-)	89	16	10	5
N=138 病変				*p<0.01	**p<0.01

① 便の漏れ、失禁、そして② 頻便 (Urgency) である。失禁は術中の損傷による内外肛門括約筋機能不全が原因とされる。一方、頻便は直腸膨大部切除による貯留能の喪失が原因である。

そこで、我々は① 便の漏れ、失禁の原因となる術中の内肛門括約筋損傷の防止のために、経肛門的操作を行わないこと。② 直腸膨大部摘出後の貯留能喪失から速やかに回復させる、即ち頻便の早期改善を目的として側端吻合を採用することの、二つを目指し、経肛門的操作のない結腸直腸側端吻合法 Abdominal Stapled Side-to-End Anastomosis (ASSEA) を施行している¹³⁾。

ASSEA の方法を述べる (図3)。(A) 腫瘍より十分な肛門側端が取れるまで直腸を剥離し、たばこ縫合器を腫瘍から 2-3 cm の肛門側にかけて直腸を切断する (B)。次いで吻合器の Anvil 頭を直腸肛門側端に挿入し、たばこ縫合を締める (B, C)。そして吻合すべき結腸の肛門側端から吻合器本体を挿入、腸間膜対側の結腸壁にトロッカーを出し、刺通する (C)。次いで Anvil 頭と吻合器本体とをドッキングさせ、fire 吻合する (C)。その後、吻合器を愛護的に引き抜き、直視下に吻合内腔の所見、出血、狭窄の有無などについて観察し結腸断端を閉鎖、吻合を完成する (D)。

1998 年 10 月から、直腸癌症例 96 例に対して連続して本法による再建法が施行された。Rs,Ra 直腸

癌 56 例に対して前方切除術 (AR) が、RbRa 直腸癌 40 例に対して低位前方切除 (LAR) が行われた。Rb 癌に対する同期間の Miles 手術は 14 例 (25.9%) であった。

AR (N=56) と LAR (N=40) の結果について、それぞれの平均年齢は、66.3 歳、64.7 歳。男女比は 9:5、21:19。病理組織学的所見の高分化腺癌：中分化腺癌は 17:39、11:29。病期分類ステージ I (大腸壁にとどまっているもの) は、6 例 (10.7%)、6 例 (15%)。ステージ II (大腸壁外まで浸潤しているもの) は、14 例 (25%)、9 例 (22.5%)。IIIa (リンパ節転移総数 3 個以下のもの) は、15 例 (26.8%)、13 例 (32.5%)。IIIb (リンパ節転移総数 4 個以上のもの) は、4 例 (7.1%)、4 例 (10%)。ステージ IV (血行転移または腹膜播種があるもの) は、17 例 (30.4%)、8 例 (20%)。LAR に対する Covering colostomy 例は、5 例 (12.5%)。臨床的縫合不全例は、それぞれ 2 例 (3.6%)、3 例 (7.5%) であった。全体では 5 例 (5.2%)、吻合に関連した死亡例はなかった。術後の肛門機能に異常なく、機能不全を示唆する便の漏れ、脱糞例は認めなかった。術後排便回数の経時的推移について (図4)、1 日 5 行以上の排便を認めた患者数を見ると、術後 2 週目が最多で、その後に減少し、2 カ月後には検査全例で 4 行以下となった。

ASSEA 法の利点は、① 経肛門的操作がないこと。② 術者が、同一視野においてすべての吻合操作を行えること。③ 吻合終了後、直視下で吻合内側の所見、即ち後出血の有無などを観察できること。④ 端々吻合では、便意耐容量の極端な減少を認めるが、側端吻合である本法では、便意耐容量の増加が、時間の経過と共に期待されることなどである。結論として、直腸癌に対する Abdominal Stapled Side-to-End Anastomosis (ASSEA) は、術後の QOL を良好に保つ、安全かつ容易な方法と考えられる。

大腸癌切除後サーベイランスの問題点 — 当科の大腸癌根治術後のサーベイランス

大腸癌は、根治手術後でも局所再発し、また肝、肺などに遠隔転移再発を来す可能性がある。その第二の病変早期発見のために大腸癌切除術後のサーベイランスは重要である。そこで当科が施行している大腸癌根治手術後のサーベイランスシステムの結果を報告する¹⁴⁾。

対象および方法：1980 年 1 月から 2001 年 3 月ま

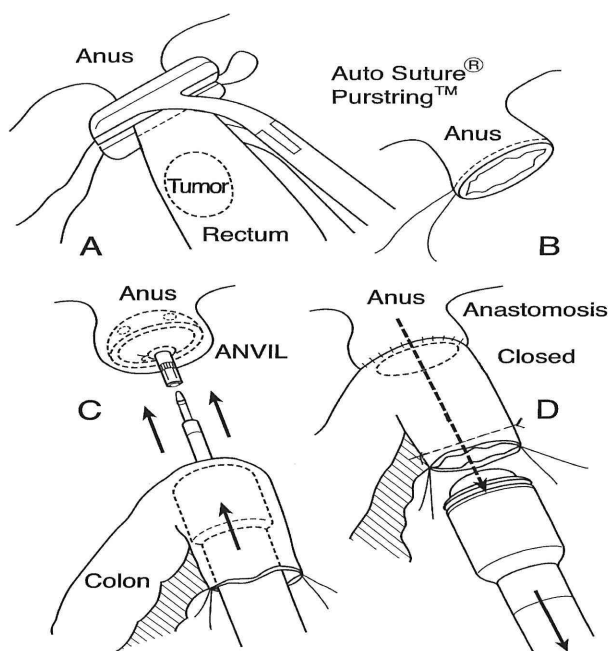


図3 ASSEA 法

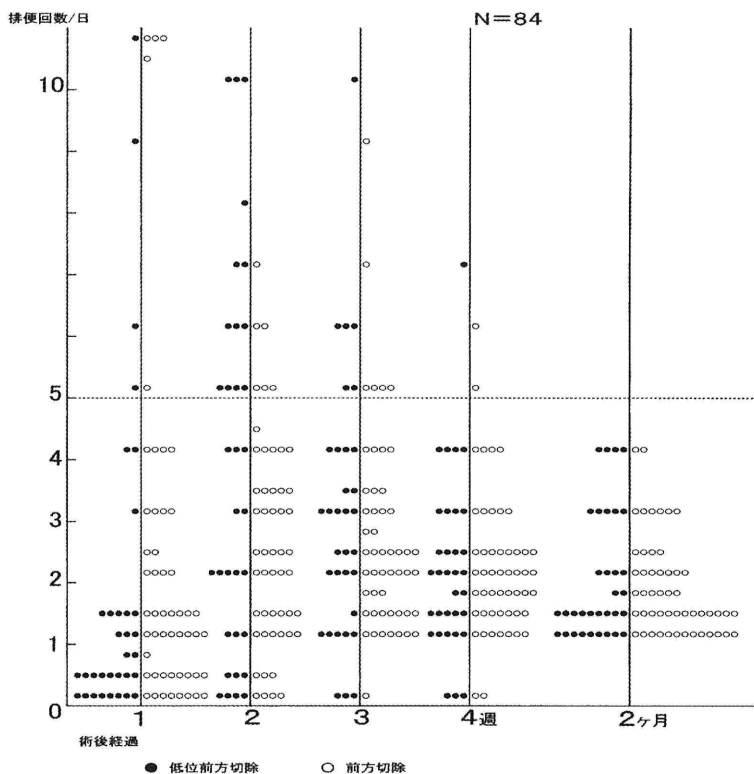


図4 ASSEA 術後排便回数の経時的推移

で（約21年）に当科の術後サーベイランスシステムを受け入れているもの（A群）を検討対象とした。その他、紹介医にてフォローされているものをB群とした。方法は、原則として術後1年毎に、胸部X線、胃内視鏡、腹部および骨盤CT、腹部エコー、注腸または大腸内視鏡検査、血清CEA値測定を施行するものとした。それらの検査によって局所再発、異時性他臓器転移（肝、肺など）、異時性大腸癌、異時性他臓器癌（肺、胃、肝、胆嚢、前立腺、乳房、卵巣など）の有無を検討した。異時性とは6ヶ月以上経過後に第二癌が発見されたものとした。

結果：過去21年間に当科で切除された大腸癌症例は589例で、根治症例は369例（62.6%）であった。その中で当科のサーベイランスシステムを受け入れているものは、116例（31.4%）（A群）。その他は253例であった（B群）。対象症例の年齢、性別、病変部位、ステージ分類、病理組織学的所見などに、A群、B群間に差異は認めなかった。A群（116例）で、大腸癌術後にだい2-3病変が発見されたものは21例（22病変）（18.1%）で、内訳は、局所再発1例（0.9%）、異時性肝転移9例（7.8%）、異時性大腸癌4例（3.4%）、異時性他臓器重複癌について、原発性肝癌3例（2.6%）、胃癌2例（1.7%）、肺癌、

胆嚢癌、前立腺癌、それぞれ1例（0.9%）であった。それら病変が発見されるまでの期間について見ると、異時性肝転移は6ヶ月から5年6ヶ月にわたり、平均1年9ヶ月（21ヶ月）。異時性大腸癌は1年8ヶ月から10年5ヶ月にわたり、平均4年2ヶ月（50ヶ月）。異時性他臓器重複癌は1年4ヶ月から14年2ヶ月にわたり、平均6年4ヶ月（76ヶ月）であった。死亡数は3/21（14.3%）（表2）。

B群（253例）で、有症状により第2病変が発見されたものは17例（6.7%、 $p<0.01$ ）であった。そのうち3例が異時性肝転移で、発見されるまでの期間は1年1ヶ月から9年8ヶ月にわたり平均3年7ヶ月（43ヶ月）であった。死亡数は16/17（94%、 $P<0.01$ ）。

この検討は a randomized study ではないが、大腸癌術後の施行期間を決めたサーベイランスシステムは、第2-3病変の早期発見に有用であった。大腸癌術後患者に対して、術後約2年までは、特に異時性肝転移の発見に、4年までは異時性大腸癌の発見に、それ以後は異時性他臓器重複癌の発見に注意を要すると思われた。異時性肝転移について、術後2年までに発見し治療を開始すべきで、発見されないものは約4年以内に死亡する症例が多いと思われる。

表2 大腸癌治療切除後の異時性病変

	A : Intensive regular follow-up (n=116)		B : Non-regular follow-up (n=253)	
Metachronous second lesions	22 lesions (21 cases) (18.1%)		17 Lesions (17 cases) (6.7%) (p<0.01)	
Local recurrence	1 (0.9%)		13 (5.1%)	<43 months>
Liver metastasis	9 (7.8)	<21 months>	1 (0.4)	
Peritoneal carcinomatosis				
Primary colon cancer	4 (3.4%)	<50 months>	1 (0.4%)	
liver	3 (2.6)	<76 months>		
stomach	2 (1.7)*			
lung	1 (0.9)		1 (0.4)	
gallbladder	1 (0.9)*			
prostate	1 (0.9)			
esophagus			1 (0.4)	
The number of deceased patients	3/21 (14.3%)		16/17 (94%) (p<0.01)	

ま と め

大腸癌、診断と治療に関して、多くの問題点を指摘した。そしてそれらの解決策について検討した。

文 献

- 1) 中田一郎、佐藤茂範、田淵崇文、徳毛公人、湯本克彦、金沢 築、相馬哲夫：大腸癌検診対策の一助—英国 Oxford 州の検討から。日臨外会誌 **49** : 789-795, 1988
- 2) Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Northover JMA, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J : Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* **3375** : 1624-1633, 2010
- 3) Nakada I, Ubukata H, Sato S, Tabuchi T, Nakano T, Soma T : Growth rate of colorectal carcinomas—report of five lesions. *Colo-proctology* **16** (4) : 202-206, 1993
- 4) 中田一郎：注腸 X 線検査の重要性—外科医の立場から。日本大腸検査学会誌 **19**(1) : 26-30, 2002
- 5) Nakada I, Tasaki T, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y, Sato S, Tabuchi T, Tsuchiya A, Soma T : Desmoplastic response in biopsy specimen of early colorectal carcinoma is predictive of deep submucosal invasion. *Dis Colon Rectum* **41** : 896-900, 1998
- 6) 中田一郎、田崎太郎、田淵崇文：大腸早期癌—生検を利用した癌深達度診断の試み。日本大腸検査学会誌 **17**(1) : 38-41, 2000
- 7) Nakada I, Tabuchi T, Nakachi T, Shimazaki J, Konishi S, Katano M, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y, Tabuchi T : Histological factors contributing to a

high risk of recurrence of submucosal invasive cancer (pT1) of the colon and rectum after endoscopic therapy. *Surgery Today* **38** : 675-678, 2008

- 8) Farouk R, Duthie GS, Lee PW, Monson JR : Endosonographic evidence of injury to the internal anal sphincter after low anterior resection : long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* **41** : 888-891, 1998
- 9) Williamson ME, Lewis WG, Finan PJ, Miller AS, Holdsworth PJ, Johnston D : Recovery of physiologic and clinical function after low anterior resection of the rectum for carcinoma : myth or reality? *Dis Colon Rectum* **38** : 411-418, 1995
- 10) Khoury DA, Opelka FG : Anoscopic-assisted insertion of End-to-End anastomosing staplers. *Dis Colon Rectum* **38** : 553-554, 1995
- 11) Ho YH, Tsang C, Tang CL, Nyam D, Eu KW, Seow-Choen F : Anal sphincter injuries from stapling instruments introduced transanally. *Dis Colon Rectum* **43** : 169-173, 2000
- 12) Guweidhi A, Steffen R, Metzger A, Teuscher J, Fluckiger P, Z'graggen K : Circular stapler introducer : A novel device to facilitate stapled colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* **52** : 746-748, 2009
- 13) Nakada I, Kawasaki S, Sonoda Y, Watanabe Y, Tabuchi T : Abdominal stapled side-to-end anastomosis (Baker type) in low and high anterior resection : experiences and results in 69 consecutive patients at a regional general hospital in Japan. *Colorectal disease* **6** : 165-170, 2004
- 14) Satani T, Nakada I, Nagata H, Konishi S, Ubukata H, Watanabe Y, Goto Y, Tabuchi T : Intensive follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. *Gut* **58** (Suppl II) A187, 2009