

## 大腸癌の外科20年をかえりみて

東京女子医科大学 第二外科学

ハマ ノ キョウ イチ  
浜 野 恭 一

(受付 平成8年7月2日)

## はじめに

大腸癌に対する診断治療は、この20年間に大きな変遷をとげたといえる。外科手術の面からいえば、癌腫を徹底的にとるといふ、いわゆる拡大根治手術から、患者のQOLを主体に考える機能温存手術への移行があげられる。

一方、分子生物学の導入により、大腸ポリープ、大腸癌の成因や、転移進展形式が次第に明らかになりつつあること、機械工学の発達により画像診断が大巾に進歩したことなどが、ごく最近のトピックスであろう。

これらの成果を踏まえて、癌に対する考え方、治療法も現在大きな変換期を迎えていると思う。本稿では、私の経験をもととして、過去20年間の歴史と共に、将来への展望も加えて述べたいと思う。

## 1. 大腸癌外科治療の変遷

## 1) 拡大根治手術から機能温存手術へ

1970年代から1980年代にかけては、拡大根治手術がピークの時期であった。即ち腸管の十分な長さの切除および所属リンパ節の徹底郭清である。特に直腸癌においては、上腸間膜動脈根部を切離しての上方向の郭清と内腸骨動脈の走行に沿った側方向の郭清がルチンとして行われた。本法により癌の根治性が高まり、多くの施設で生存率の向上をみた<sup>1)2)</sup>。しかし一方では、多くの機能障害、排尿障害、性機能障害、人工肛門など患者のQOLをそこなう状況をつくったことも否めない。これ

らの問題に対して、括約筋温存手術の適応拡大がまず試みられ、ついで神経温存手術が次第に行われるようになった。

## (1) 括約筋温存術

人工肛門をさけて自然肛門を温存しようという括約筋温存術の歴史は古く、癌腫の占居部位が直腸上部であれば、前方切除術、下部であっても貫通手術、重積手術などが工夫されていた。このうち術後最も排便機能の良好なのは前方切除であり、括約筋温存術の最近の歴史は、如何に前方切除術の適応を拡大するかという努力であった。この問題で重要なことは二点であり、一つは骨盤腔深部の手技的に吻合が困難な場所で、どのような方法で吻合を安全に行うかであり、他の一つは、残存する直腸や括約筋に癌が遺残する心配はないかということである。

残存直腸(AW)の癌遺残の問題は、直腸切断術を行った症例の病理組織学的検討が多くの施設で行われ、腫瘍下縁より3cm離して直腸を切離すれば癌遺残の心配はないというのが定説であった。われわれの検討でも、直腸癌では、肛門側に壁内侵襲する例は少なく、大部分は0.5cm以内であり、2.0cm以上のは極めて稀であった<sup>3)</sup>。また残存させる直腸、括約筋の周囲は技術的に十分郭清することが可能であり、術中に直腸断端の病理組織学的検索を行えば腫瘍下縁より2cm以内でも切離吻合して可能と判断された。したがって吻合のための縫代を1～2cm考えても、歯状線より

3~4cm離れた上部に腫瘍下縁のある癌腫であれば前方切除の適応となりうるということである。実際にそうした吻合を行った症例の5年生存率や局所再発率をみても、直腸切断術症例と比較して何ら差のないことも立証している<sup>4)</sup>。一方骨盤内腔底部での吻合に関しては器械吻合の導入により、著しい進歩がみられた。われわれは1976年より器械吻合を用いた前方切除術に取り組んできたが<sup>5)</sup>、特に最近、double stapling technique (DST)が開発されてからは、吻合がより安全確実となり、定着した感がある<sup>6)</sup>。

図1は直腸癌に対する術式の変遷をみたものであるが、1960~70年代に圧倒的であった直腸切除術の比率は、器械吻合の導入された1977年頃より減少しはじめ、最近数年では、自然肛門温存術は直腸切断術の2倍以上を占めるに至っている。しかも自然肛門温存術のすべては前方切除術であり、貫通手術や重積手術は影をひそめてしまった

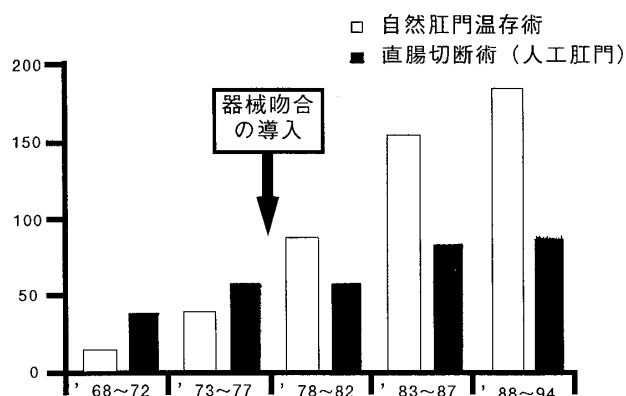


図1 直腸癌に対する術式の変遷



図2 自然肛門温存術

のは隔世の感がある。吻合がいかに深部でできるかという実例を図2で示すが、本例は歯状線直上で吻合が行われており、術後、肛門部を拡げると、すぐに器械吻合された吻合輪がみえる。前述したように、自然肛門を温存しても、直腸切断術を行っても、手術成績に差はなく、教室における5年累積生存率は、それぞれ68.5%、60.5%である(図3)。

## (2) 神経温存手術

排尿機能、性機能を司る骨盤腔内の自律神経は、下腹神経と骨盤神経である。下腹神経は大動脈前面を下行し、大動脈分岐部附近で左右に分かれ、S<sub>2</sub>~S<sub>4</sub>よりの骨盤神経と骨盤神経叢を形成する。これら神経叢は郭清操作により破壊されるが、郭清が徹底的に行われれば行われる程その障害は高度となる。

表1は教室における郭清の程度と機能障害をみたものであるが、排尿障害と性機能障害は通常の郭清操作で、それぞれ42.6%、56.2%に出現するが、これが拡大郭清となると、73.6%、86.3%と上昇する。これらのうちには術後障害を生ずるような郭清の必要がなかった症例も少なからず含まれている。

自律神経温存手術は、前述した下腹神経、骨盤神経を意識的に剝離温存し、なおかつリンパ節郭

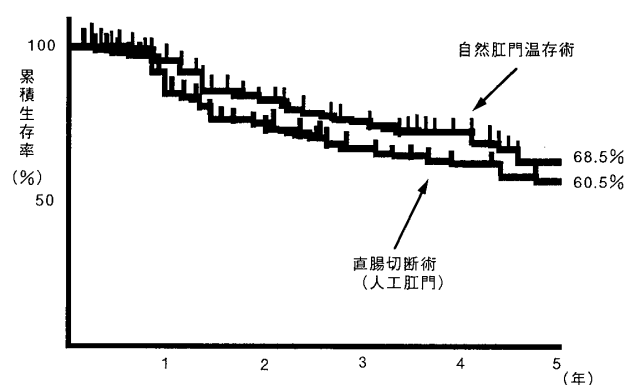


図3 自然肛門温存しても生存率に差はない

表1 郭清と機能障害

	排尿障害	性機能障害
拡大郭清	73.6%	86.3%
通常郭清	42.6%	56.2%

表2 神経温存術の機能障害

	排尿障害	性機能障害
神経完全温存	0～5%	20～40%
神経部分温存	10～15%	60～80%

清は従前通りに行うことを意図した術式である。このような方法で行った神経温存術後の機能障害は、排尿障害0～5%，性機能障害は20～40%に減少している。なお腫瘍の存在する片側は神経を含めて郭清し、反対側のみを神経温存するという部分温存では、障害の比率はかなり高度である(表2)。

さて本法は患者のQOLを考慮した場合、優れた術式といえるが、その適応、手技については多くの議論があった。その最も大きなものに神経浸潤の問題がある。癌腫によっては神経内に浸潤している場合があり、その場合、その神経を温存すれば直ちに癌再発につながる事となる。教室では既に鈴木<sup>7)</sup>が直腸癌118例を対象として腫瘍内および周辺における神経浸潤を検討し、神経浸潤は27.1%に認められ、神経線維束内浸潤と神経周囲間隙浸潤があること、リンパ管侵襲およびリンパ節転移と強い相関関係のあることを報告している。この問題で最も重要なことは、温存した神経にはたして浸潤があるのか、またどのような方法でそれを判別し適応を決定するのかということである。

われわれは直腸癌58例の手術時、下腹神経、骨盤神経を連続のまま摘出し(図4)、5mm毎に分割し(図5)、病理組織学的検討を行った。54例中、16例に神経浸潤を認めたが、他因子との関連をみると、原腫瘍におけるリンパ管侵襲との関連が最も深く、ly0の症例は10例中1例(10.0%)であったが、ly1、ly2、ly3とリンパ侵襲度が上昇するにつれ、神経浸潤陽性度も12.5、46.2、85.7%と上昇した。ly3では7例中6例が神経浸潤陽性であった(表3)<sup>8)</sup>。

更にリンパ管侵襲と神経浸潤の関係をみるために、神経浸潤が存在している部位の周囲組織のリンパ管侵襲をみたのが表4<sup>8)</sup>である。表の左側に

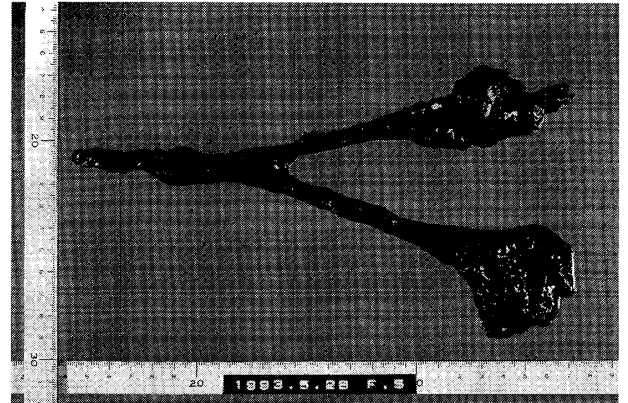


図4 摘出した下腹神経と骨盤神経

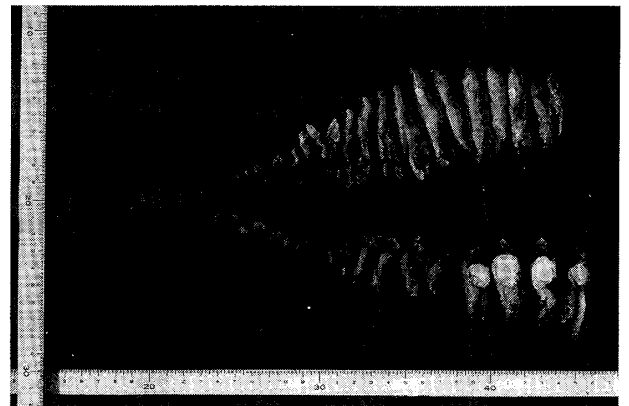


図5 分割した下腹神経と骨盤神経

表3 リンパ管侵襲と神経浸潤<sup>8)</sup>

リンパ管侵襲	神経浸潤陽性
ly0 10例中	1例(10.0%)
ly1 24例中	3例(12.5%)
ly2 13例中	6例(46.2%)
ly3 7例中	6例(85.7%)
計 54例中	16例(29.6%)

表4 骨盤神経叢浸潤陽性症例<sup>8)</sup>

症例	骨盤神経叢浸潤陽性部位 周囲組織リンパ管侵襲	骨盤神経叢浸潤陰性部位 周囲組織リンパ管侵襲
1	ly2	ly0
2	ly3	ly1
3	ly3	ly1
4	ly1	ly0
5	ly1	ly0
6	ly2	ly0
7	ly3	ly2
8	ly3	ly1

示すごとく、8例中全例に周囲組織内にリンパ管侵襲が存在し、4例はly3、2例がly2、2例がly1であった。一方右側は、同じ症例で神経叢に癌浸潤のない部位の周囲組織をみたものであるが、8例中4例はly0、3例がly1、1例がly2であった。

この結果、神経侵襲は、周囲のリンパ流から癌細胞が神経周囲間隙や神経線維束内に入ってくるもので、神経そのものを伝わってゆくのではないと考えられた。したがって神経温存術式を選択する場合、温存する神経の周囲、言葉を変えれば上方方向である下腸間膜動脈、側方向である内腸骨動脈に沿ったリンパ節転移の有無が適応決定のキーポイントとなる。現在われわれはCT, MRI, US, 経直腸超音波診断, 術中超音波診断, 術中カラー Doppler 超音波診断などでこの問題を追求しているが、次項に述べるように、満足すべき成績を得ており、次第に問題解決に近づいていると考えている。



図6 直腸癌（ポリープ癌）の内視鏡像

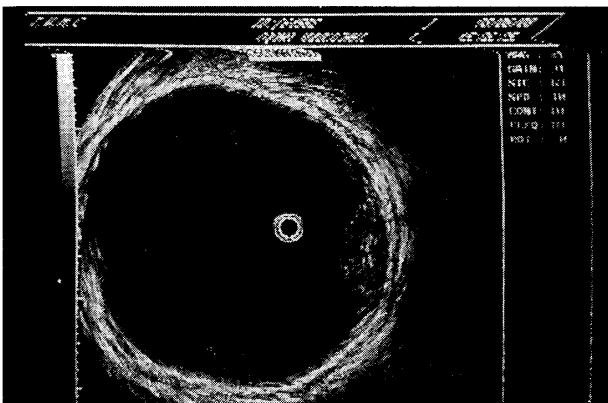


図7 直腸壁のTAUS像

## 2. 画像診断の進歩

大腸癌においては、その進行度に応じて、拡大手術から機能温存手術、腹腔鏡下手術、内視鏡下手術までさまざまな術式の選択が行われる時代となった。したがって術前の正確な診断、特に深達度診断、リンパ節診断は極めて重要である。

深達度診断は従前はX線、内視鏡、USなどにより行われていたが、超音波内視鏡が開発され、特に直腸・S字結腸は経肛門的超音波内視鏡(TAUS)により、かなり正確な診断が可能となった。図6は直腸癌(ポリープ癌)の内視鏡写真であるが、TAUSにより直腸壁は組織ごとに5層に識別され、腫瘍は粘膜から粘膜下層に浸潤はみられるが、固有筋層はよく保たれているのがわかる(図7)。本法により他臓器への浸潤、膀胱、前立腺、膣などもよく判別され、CT, MRIなどを加えると、術前に他臓器合併切除や骨盤内臓全摘出術などの予想が正確にたてられるようになった。

さて、診断面で最も重要なのは、術前または術中における転移リンパ節の診断である。特に直腸癌における下腸間膜動脈系と内腸骨動脈系のリンパ節診断は重要で、従来多くの試みがなされてきた。上方の下腸間膜動脈系リンパ節については前述のTAUS、または通常のUS診断が有効で十分な情報が得られるが、側方の内腸骨動脈系のリンパ節は、この部分が骨盤底部に存在することと、血管系の解剖が複雑なことから、術前はもとより、術中においても診断には困難をきわめた。

教室では研究テーマの一つとしてこの問題に取

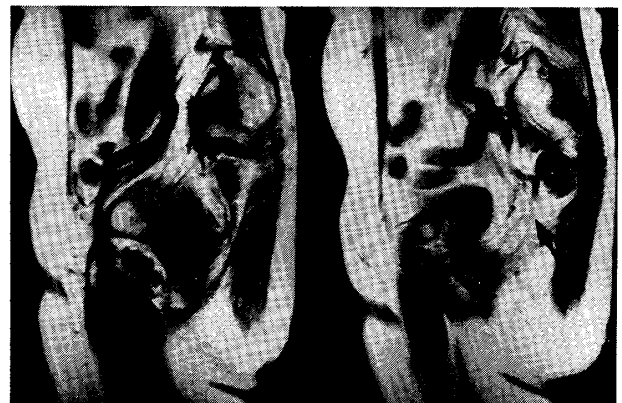


図8 内腸骨動脈に沿った矢状断面像

り組んできたが<sup>9)10)</sup>, 板橋はMRIを用いて, 骨盤側壁に沿った矢状断像を連続して撮影し, その解析から, 従来部位不明であった転移リンパ節の同定に成功した<sup>11)</sup>.

図8は内腸骨動脈に沿った矢状断像であり, 矢印左は閉鎖神経を, 矢印右は中直腸動脈を示している. また図9の矢印は中直腸動脈流域のリンパ節転移を示している.

本法による側方リンパ節転移診断率は accuracy 111/117例 94.9%, sensitivity 8/8例 100%, positive predict value は8/14例 57.1%であり, MRI横断像による診断率93.0, 63.6, 46.7%, CT



図9 中直腸動脈流域のリンパ節転移

による診断率92.1, 60.0, 33.3%に比して有意に良好であった(表5)<sup>11)</sup>.

現在では, これら診断法により, リンパ節転移診断はかなり正確になりつつあるが, リンパ節の形態すなわち, 大きさ, 辺縁の状態, 扁平率などで転移診断を行っているため, 存在診断は有力であるが質的診断に関しては決定力に欠けるうらみがある.

教室の山中は術中に color Doppler flow imaging(CDI)法を用いて, リンパ節内部の血流パターンにより診断基準を作成し, 組織学的所見と対比して転移リンパ節の質的診断を試みた<sup>12)</sup>. CDI法により分類された血流パターンを表6<sup>12)</sup>に示すが, I型は正常リンパ節で, 滑らかな血流がリンパ節門より放射状に末梢まで行き渡る. II型・III型はともに転移リンパ節であるが, 癌のために血流異常を認め, 不規則な血流, 辺縁に片寄った血流, 血流途絶などの所見が得られた.

この分類を基準にして prospective に76個のリンパ節を診断した成績を表7<sup>12)</sup>に示すが, accu-

表5 側方リンパ節転移診断<sup>11)</sup>

	骨盤側壁矢状断像	横断像	CT
Accuracy	111/117例 (94.9%)	159/171例 (93.0%)	186/202例 (92.1%)
Sensitivity	8/8例 (100%)	7/11例 (63.6%)	6/10例 (60.0%)
PPV	8/14例 (57.1%)	7/15例 (46.7%)	6/18例 (33.3%)

PPV : positive predict value

表6 CDI法によるリンパ節血流パターン<sup>12)</sup>





分類	I型	IIa型	IIb型	III型
血流パターン				
(転移)	(-)	(+)	(+)	(+)
血流	++~+++	+	+~++	-
特徴	リンパ節内を放射状に描出される, 血流を認める	不釣り合いに細い不規則な血流をわずかに認める	辺縁に片寄った血流. 流入血流は, 途絶, 圧排, 屈曲, 蛇行する	リンパ節内に, 血流を認めない

表7 CDI法診断成績<sup>12)</sup>

超音波診断	病理診断		計(個)
	転移陽性	転移陰性	
転移(+)	25	3	28
転移(-)	1	47	48
計	26	50	76
over all accuracy	94.7%	positive predict value	89.3%
sensitivity	96.2%	negative predict value	97.9%
specificity	94.0%		

racy 94.6%, sensitivity 96.2%, specificity 94.0%, PPV 89.3%, NPV 97.9%と極めて良好な成績であった。従来のBモードによる超音波診断に比し、いずれも有意差をもって優れていた。本法が用いられたリンパ節の大きさは長径3mm以上のものであり、少なくとも3mm以上のリンパ節の転移診断が可能になる日の近づいていることが感じられる。

現在、患者のQOLを考慮し、機能温存手術や縮小手術が盛んに行われているが、癌の根治性と相反するという矛盾は、まだ解決されるに至ってはいない。癌の進行度、特にリンパ節転移の診断はこの意味で重要であり、診断の進歩が一日も早からんことを切望する。

### 3. 分子生物学的アプローチと臨床応用

この問題に対する最初のアプローチは肝転移のリスク因子をみつけだして、肝転移予防対策を考えようとするのであった。大腸癌における肝転移は高率に発生し、自験例でも827例の手術例中118例、14.3%を占める。これに対しては肝切除術が最も有効であるが、適応症例は36例で31%にすぎない。肝転移に対する治療として著者らが行った方法は、表8に示すごとく多岐にわたるが、比較的効果のあった方法は、持続動注による化学療法、免疫療法のCTLであった<sup>3)</sup>。しかし治癒に至ることはなく、この問題解決の要点は、肝転移のリスクファクターを早期に発見し、予防的治療を行うことと考えた。そして転移に最も関係の深い接着因子に着目し、これらを検討した。

その結果、ラミニンでは血清値が高く、かつ組織染色でラミニン陰性のものに肝転移が多く、インテグリンでは組織染色陰性のものに肝転移が多

表8 肝転移の治療

肝切除術
動注化学療法
持続動注化学療法
(biochemical modulation) → 持続動注化学療法 CTL
温熱療法
温熱化学療法
免疫療法
LAK, CTL
腫瘍内局注療法

いことが結論づけられた。これら細胞接着因子やDNAパターンの分析などは多くの施設で行われたが、傾向としては認識できても、確実に臨床応用に発展するには、まだ時間が必要と思われる。その後、遺伝子の解析が進み、大腸癌では癌遺伝子、抑制遺伝子が次々に解明され、発癌機序もほぼ明らかになりつつある。恐らく癌の治療は、これらを踏まえて、今後新しい領域に入っていくことが期待される。著者らは最近、臨床応用ということを中心として2, 3の研究を始めたので紹介したい。

大腸癌のマス・スクリーニングとしては免疫便潜血検査が最もルチンに行われている方法である。しかし、この方法は単に血液をチェックするので癌発見のためには間接的であり、その発見率も0.1~0.2%と低率である。前述のように大腸癌関連遺伝子として現在わかっているものには、癌遺伝子としてK-ras 癌抑制遺伝子としてAPC, MCC, p53, DOCなどがある。もし糞便中より、これら遺伝子を発見すれば、スクリーニング検査としては価値の高い検査法である。大腸癌患者の便中におけるK-ras 遺伝子点突然変異の検出をnon RI PCR-SSCP法で行った結果を表9に示すが、16例中、癌組織よりK-ras 遺伝子変異を検出したもの8例、同一患者糞便中より検出したもの6例であった。発見率37.5%、適中率75.0%であった。勿論K-ras 遺伝子のみを検査で抑制遺伝子までは行っていないが、潜血反応の適中率が2~3%であるのに比べると格段の差である。しかも、6例中には早期癌4例が含まれており、早期発見にも期待がもてる。当然本検査は煩雑であり、

表9 糞便中 K-ras 遺伝子変異 (n=16)

	K-ras 遺伝子変異(+)	(-)
大腸癌組織	8	8
糞便	6 (2:進行癌 4:早期癌)	10
発見率	6/16 37.5%	
適中率	6/8 75.0%	

特殊技能を必要とするので、すぐ実用にはならないが、将来的に検査法の改良がなされた場合は脚光を浴びる方法であろう。

次の試みは転移予防の試みである。

癌の転移機序の解明が進むにつれて、癌細胞と細胞接着分子の相互作用が重要な役割を担っていることが判明してきた。癌細胞は浸潤や転移に際して、基底膜や内皮細胞に接着し、インテグリンを出して基底膜にあるラミニンやフィブロネクチンと接着し、タイプIVコラーゲンの分解酵素であるコラゲナーゼを分泌する。そして基底膜は破壊され癌細胞の浸潤が始まるのである。したがって、ラミニン、フィブロネクチンのレセプターであるインテグリンに対し接着ドメインを投与し、レセプター上で本来の接着分子と競合させ阻害させようとしたものである<sup>13)</sup>。

マウス肝転移モデルで大腸癌株 colon 26/TC-1 を用い、フィブロネクチン接着ドメイン、ラミニン接着ドメインを作製し、癌細胞注入と同時に接着ドメイン投与を行い4週間の肝転移抑制率を検討した。表10<sup>13)</sup>はその結果を示すが、コントロールとして colon 26のみを注入した群は肝転移数  $4 \pm 1$  個であったが、フィブロネクチン接着ドメイン(濃度  $10 \mu\text{g/ml}$ ) 投与群で50%抑制、フィブロネクチンドメイン+ラミニンドメイン(濃度  $10 \mu\text{g/ml}$ ) 投与群では60%抑制がみられた。確かに実験的には転移抑制効果は得られたが、まだ不十分であり、各種の転移阻害剤の併用を含め、癌転移の複雑な過程に対し今後の検討が必要であろう。

これら研究はまだ緒についたばかりであるが、分子生物学は今後は新しい癌の治療法の開発のために役立たせるべきであり、あまり細かい専門分野に臨床医が入り込まずに、臨床的な視野に立戻

表10 マウス肝転移モデルにおける接着ドメイン投与による肝転移抑制率<sup>13)</sup>

群	投与物質	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	肝転移結節数 (個)	効果
A	colon26/TC-1のみ (コントロール)		$4 \pm 1$	
	フィブロネクチン	1	$4 \pm 0.6$	効果なし
B	接着ドメイン	10	$2 \pm 0.3$	50%抑制
		100	$3 \pm 0.2$	25%抑制
	フィブロネクチン			
C	ドメイン	1	$3.3 \pm 0.2$	20%抑制
	+	10	$1.7 \pm 0.1$	60%抑制
	ラミニンドメイン	100	$2.2 \pm 0.4$	40%抑制

る必要もあると考えている。

#### 4. 在宅癌治療

これまで入院が必要であった癌治療、特に静脈栄養法、化学療法、疼痛コントロールについては外来や在宅での治療が行われてきている<sup>14)</sup>。これらはハイテク在宅医療と呼ばれるものであるが、時代の要請もあって多くの施設でとりあげられるようになった。在宅での癌治療は従来と全く異なった面が二つあると思う。一つはこれはシステム医療であって、医師のみならず、看護婦、薬剤師、ソーシャルワーカー、医事職員、地域医療施設、さらには介護をする家族、本人さえも参加するチーム医療であること、そして計画医療であることである。もう一つは、癌末期に病院で死ぬのか、自宅で死ぬのか、人間としてのQOLを考えた場合、最後の時間をどう過ごすのかという、医療とは全く別な問題をもっているということである。われわれ癌を対象疾患としている医師が患者をみる場合、従来のように大病院で最高の治療をしたからそれでおしまいという時代は既に過ぎ去っている。患者のQOLを考え、再発のケアを行い、再発→不治という場合も考え、全人間的な診療が必要である。東京女子医科大学では、在宅癌治療研究会も活発に活動しているし、在宅癌治療センターを通じて、多くの患者をチーム医療として在宅治療を行っている。今後異常ともいえる高齢化社会を迎えようとしている現在、この問題に真摯に取り組む医師が多数でてくることを切望する。

### おわりに

稿を終わるにあたり、30年の長きにわたり、御指導御鞭撻をいただいた東京女子医科大学の諸先生、職員の皆様、学生諸君に心から謝意を捧げると共に、私を支えて下さった、第二外科学教室の亀岡信悟教授をはじめとする教室員各位に深謝いたします。

(1996年3月2日、弥生記念講堂)

### 文 献

- 1) 浜野恭一：直腸癌外科治療最近の進歩。東女医大誌 49：957-966, 1979
- 2) Grinnel RS: Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 163：272-280, 1966
- 3) 浜野恭一：大腸癌の外科的治療—特に括約筋温存手術と肝転移の治療について—。東女医大誌 63：326-334, 1993
- 4) 浜野恭一, 亀岡信悟：予後および再発からみた肛門括約筋温存手術。消外 11：1209-1217, 1988
- 5) 浜野恭一, 秋本 伸：直腸前方切除術：消化管器械吻合。医学書院, 東京(1982)
- 6) 浜野恭一, 亀岡信悟：直腸癌の手術—Double stapling technique (DST)を用いた前方切除術—。消外 13：1989-1998, 1990
- 7) 鈴木啓子：直腸癌における神経浸潤に関する病理組織学的検討。日本大腸肛門病会誌 47：59-70, 1994
- 8) 金木昌弘：直腸癌の骨盤神経叢浸潤様式および進展経路の検討—特にリンパ管侵襲との関係について—。東女医大誌 65：891-901, 1995
- 9) 亀岡信悟, 進藤廣成, 朝比奈完ほか：超音波検査による下腸間膜動脈領域のリンパ節転移診断。日本大腸肛門病会誌 43：590-594, 1990
- 10) 進藤廣成：超音波検査による直腸癌リンパ節転移診断に関する研究—特に2群以上の転移リンパ節について—。東女医大誌 62：543-552, 1992
- 11) 板橋道朗：MRIによる直腸癌リンパ節転移診断。日本大腸肛門病会誌 45：123-131, 1992
- 12) 山中 茂：Color Doppler Flow Imagingを用いた術中大腸癌リンパ節転移診断の研究。日本大腸肛門病会誌 48：1033-1041, 1995
- 13) 齊藤 登, 三橋 牧, 林 達弘ほか：細胞接着ドメインによる肝転移抑制に関する研究。日消外会誌 29：884-887, 1996
- 14) 浜野恭一, 城谷典保：在宅癌治療における栄養管理。消外 15：677-685, 1992