

Stage IV 大腸癌の検討

市立室蘭総合病院 外科
 渋谷 均 佐々木 賢 一
 永山 稔 植木 知 身
 斉藤 慶 太 宇野 智 子
 市立室蘭総合病院 臨床研修医
 及能 拓 朗
 市立室蘭総合病院 臨床検査科
 今 信一郎 小西 康 宏

要 旨

Stage IV 大腸癌 208 例について臨床病理学的検討を行い、さらに原発巣切除 161 例について予後因子の検討を行った。平均年齢は 66.7 歳、男女比は 1.8 : 1 であった。腫瘍占居部位は右側結腸 (36.0%)、直腸 (33.7%) に多く、また組織型では高分化型 (22.1%)、中分化型 (49.0%) 管状腺癌が多かった。Stage IV 大腸癌全体の 5 年生存率は 15.2% と不良であった。また原発巣切除例の 5 年生存率は 17.1%、非切除例では 5 年生存率はなかった。原発巣切除例について各因子ごとに 5 年生存率を比較すると、根治度 B、C では 39.5%、14.5% で有意差あり、組織型別では分化型、未分化型で 27.8%、6.2% で有意差あり、また深達度別では SS まで、SE 以上で 27.8%、10.9% で有意差を認めた。しかし、肝転移の有無、腹膜転移の有無、リンパ節転移 N 3、N (M 1) 別の比較では有意差を認めなかった。多変量解析では組織型、深達度、根治度が独立した予後規定因子として抽出された。

キーワード

Stage IV 大腸癌、5 年生存率、予後因子

緒 言

大腸癌の発生率は年々増加傾向にあるが、診断および治療技術の向上により早期発見、早期治療が可能となってきた。しかし、一方で、肝転移、肺転移、腹膜転移などを呈してから発見される進行癌症例も少なくないのが現状である。これら Stage IV 大腸癌の累積 5 年生存率 (以下 5 生率) は大腸癌研究会・大腸癌全国登録 (1991~1994 年)¹⁾によると結腸癌 14.3%、直腸癌 11.1%、全部位 13.2% と極めて不良である。しかしながら、自験例においても転移巣の合併切除などにより長期生存している症例もあることから今回、Stage IV 大腸癌の特徴を明らかにするために臨床病理学的検討を行った。

対象と方法

1975 年~2009 年までに当科で経験した 1197 例の大腸癌のうち Stage IV 大腸癌 208 例 (17.4%) を対象とした。臨床病理学的項目の記載は大腸癌取扱い規約 (第 7 版)²⁾に従った。累積生存率の算出は Kaplan-Meier 法、

統計学的有意差の検定は logrank test、2 群間の比較では χ^2 検定を用いて検討した。また多変量解析は Cox の比例ハザードモデルにて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした

結 果

1. 対象症例の背景

平均年齢は 66.7 歳、男女比は 135 : 73 (1.8 : 1) であった。Stage IV 大腸癌 208 例のうち原発巣切除例は 161 例 (77.4%)、非切除例は 47 例 (22.6%) であった。腫瘍占居部位は右側結腸 75 例 (36.0%)、左側結腸 63 例 (30.3%)、直腸 70 例 (33.7%) で右側結腸、直腸に多い傾向であった。組織型では高分化管状腺癌 (tub1) 46 例 (22.1%)、中分化管状腺癌 (tub2) 102 例 (49.0%)、低分化腺癌 (por) 24 例 (11.5%)、粘液癌 (muc) 7 例 (3.4%)、乳頭腺癌 (pap) 2 例 (1.0%)、扁平上皮癌 (sc) 4 例 (1.9%) で tub2 が多い傾向であった (表 1)。Stage IV に至った背景因子をみると切除例では H 因子陽性率が非切除例に比較して有意に多い結果であった (65.2%

表1 患者背景

症例数		208例	%
年齢		66.7	
性	男	135	64.9
	女	73	35.1
切除率	切除	161	77.4
	非切除	47	22.6
占居部位	右側結腸	75	36.0
	左側結腸	63	30.3
	直腸	70	33.7
組織型	高分化腺癌	46	22.1
	中分化腺癌	102	49.0
	低分化腺癌	24	11.5
	粘液癌	7	3.4
	乳頭腺癌	2	1.0
	扁平上皮癌	4	1.9
	不明	23	11.1

表2 Stage IVの背景因子

背景因子	切除例(161例)	非切除例(47例)
H	105 (65.2)	18 (38.3) *
P	54 (33.5)	23 (48.9)
N(M1)	31 (19.3)	20 (42.6) *
M	39 (24.2)	8 (17.0)
2因子以上	46 (28.6)	19 (40.4)

()内は%、* : p<0.05

vs. 38.3%)。一方、N (M1 : 領域リンパ節以外のリンパ節転移) 因子陽性率では切除例に比較して非切除例が有意に多かった(19.3% vs. 42.6%)。P、M(遠隔転移)因子では差を認めなかった。また非治癒因子が2因子以上の症例は非切除例に多い傾向であったが有意差は認めなかった(表2)。

2. 臨床病理学的因子と予後

Stage IV 大腸癌全体の5生率は15.2%と不良であった(図1)。原発巣切除例の5生率は17.1%、一方、非切除例では1生率8.5%で5年生存例は皆無であり、有意差を認めた(p値:0.009)(図2)。次いで原発巣切除例について各因子ごとに生存率を比較検討した。非治癒因子が1因子と2因子以上の症例の比較では5生率はそれぞれ12.9%、7.4%であり、後者で予後不良であったが有意差を認めなかった(p値:0.09)(図3)。根治度B、C症例の比較では5生率はそれぞれ39.5%、14.5%とBで有意に良好であった(p値:0.003)(図4)。組織型別の分化型(tub1、tub2)と未分化型(por、muc)の比較で

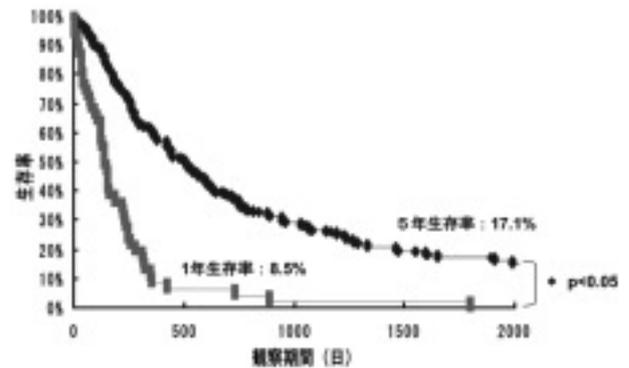


図2 原発巣切除例、非切除例の生存率

は5生率はそれぞれ27.8%、6.2%と分化型で予後良好で有意を認めた(p値:0.0001)(図5)。深達度別の比較ではSSまで、SE以上でそれぞれ27.8%、10.9%であり、SSまでの症例が有意に予後良好であった(p値:0.02)(図6)。肝転移の有無による比較ではH(-)で17.4%、H(+)で18.6%とほぼ同様の成績であった(p値:0.52)(図7)。また、非治癒因子が肝転移単独で切除可能であった60例の5生率は26.4%と良好であった(図8)。腹膜転移なし、ありの比較ではそれぞれ23.4%、7.3%であったが有意差を認めなかった(p値:0.20)(図9)。リンパ節転移率からみた生存率ではN3までの症例で5生率19.8%、また大動脈周囲リンパ節(M1)陽性例では5生例はなく予後不良であったが、両群間に有意差を認めなかった(p値:0.39)(図10)。

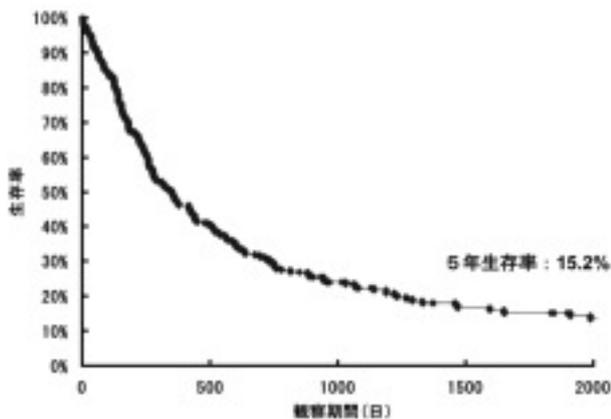


図1 Stage IV 大腸癌の生存率

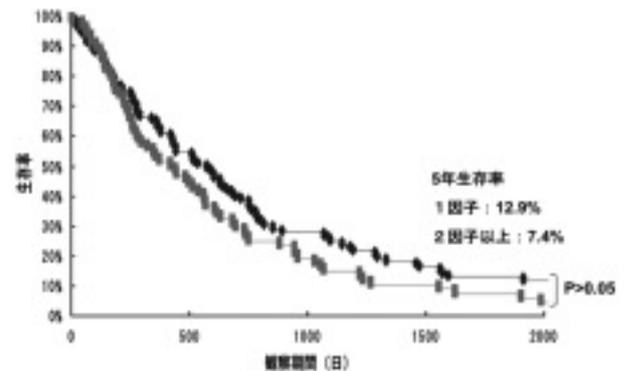


図3 非治癒因子: 1因子、2因子以上の生存率

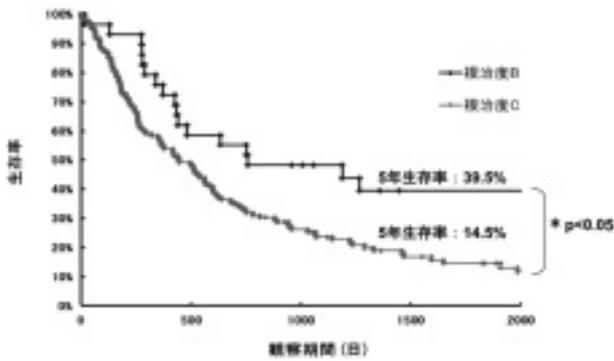


図4 根治度B、Cの生存率

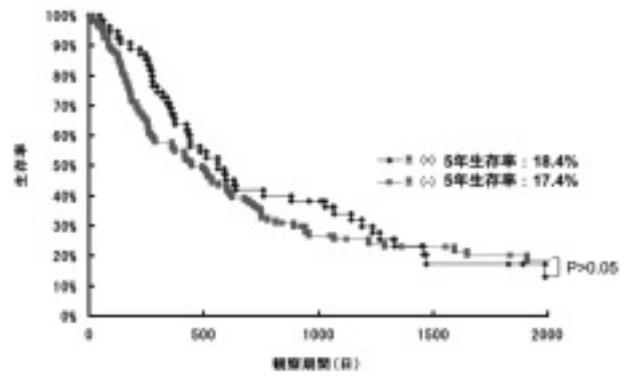


図7 肝転移の有無による生存率

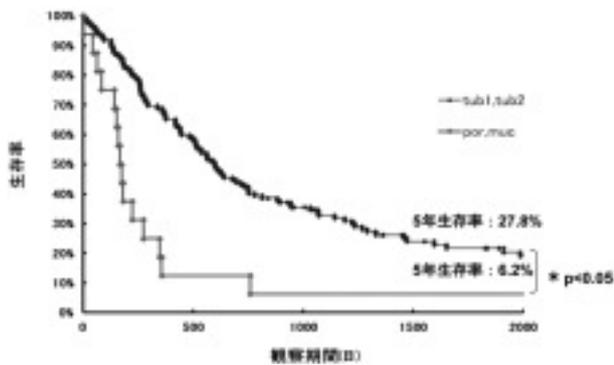


図5 組織型別生存率

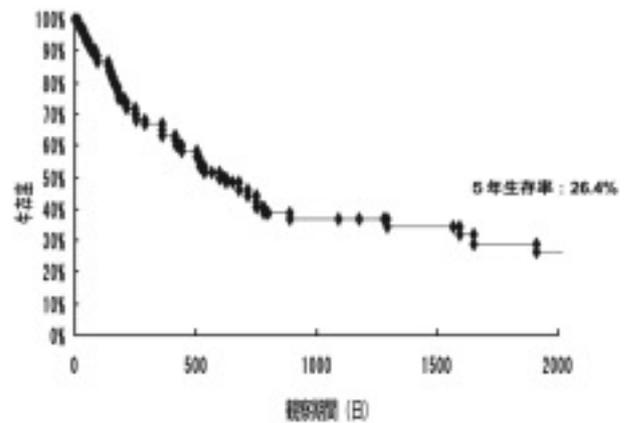


図8 P、N、M因子を除く肝切除例の生存率

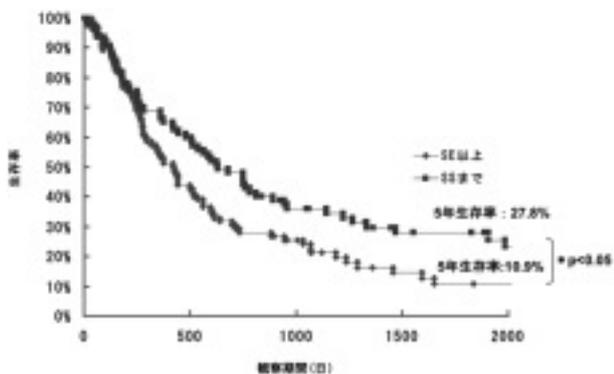


図6 深達度別生存率

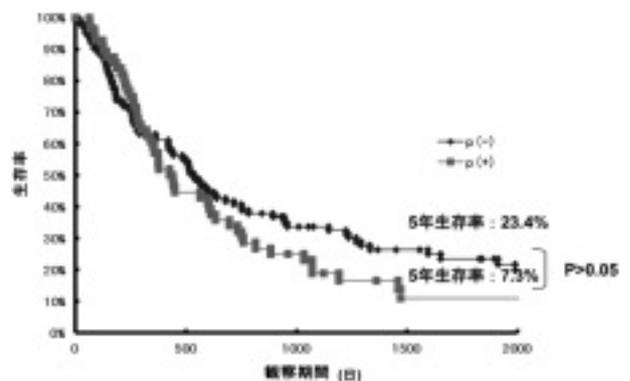


図9 腹膜転移の有無による生存率

性別、年齢、さらに単変量解析で有意差のみられた組織型、深達度、根治度の5因子について多変量解析を行うと、組織型、深達度、根治度が独立した予後規定因子として抽出された(表3)。

考察

大腸癌取扱い規約では肝転移、腹膜転移、領域以外のリンパ節転移、肝以外の遠隔他臓器転移を有する症例はStage IVに分類される。これらStage IV大腸癌の治療方針について大腸癌治療ガイドライン¹⁾では原発巣と遠隔転移巣がそれぞれ切除可能かどうか、また原発巣の切迫症状を伴っているかによって切除あるいは切除以外の治療方針を示している(図11)。Stage IV大腸癌の原発

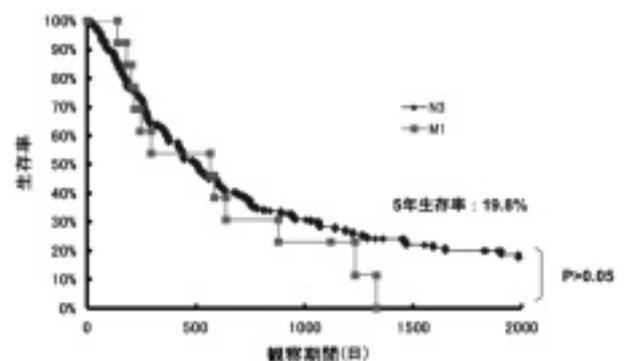


図10 リンパ節転移率による生存率

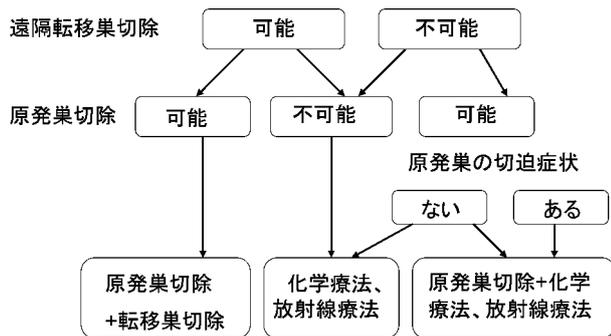


図 11 Stage IV 大腸癌の治療方針

巣切除率については自験例は 77.4%で、松田ら³⁾ 90.7%、Hotokezawa ら⁴⁾ 91.7%に比較すると低率であった。Stage IV 大腸癌の予後は極めて不良であり、自験例の 5 生率は 15.3%と大腸癌研究会・大腸癌全国登録 (1991~1994 年)¹⁾の 13.2%とほぼ同様であった。Stage IV 大腸癌の原発巣切除についてはできるだけ切除する治療方針で行ってきた。原発巣切除例の 5 生率は 17.1%、非切除例では 1 生率が 8.5%で 5 生例はなく有意差を認めた。しかし、宮本ら⁵⁾は切除例の生存期間中央値は 27.3 か月、非切除例で 21.5 か月で切除群で高い傾向にあったが有意差を認めなかったとしている。非治癒因子が 1 因子、2 因子以上の生存率の比較ではそれぞれ 12.9%、7.4%であったが有意差を認めなかった。切除例の根治度 B、C の 5 生率はそれぞれ 39.5%、14.5%と根治度 B が有意に良好であった。松田ら³⁾は根治度 B、C の 5 生率をそれぞれ 34.5%、10.5%、また Hotokezawa ら⁴⁾は、43.6%、2.7%とほぼ同様の報告をしている。組織型別では分化型 (tub1、tub2) と未分化型 (por、muc) に分けて 5 生率を比較するとそれぞれ 27.8%、6.2%と未分化型ではきわめて予後不良で同様の報告が見られる^{3,4)}。深達度別では SS まで、SE 以上に分け 5 生率を比較すると 27.8%、10.9%と SE 以上は有意に予後不良であった。松田ら³⁾の報告も同様で 27.1%、8.7%であり SE 以上で有意に予後不良としている。Stage IV 大腸癌

の同時性遠隔転移頻度は大腸癌研究会・大腸癌全国登録 (1995~1998 年)¹⁾によると肝 10.7%、腹膜 5.0%、肺 1.6%、骨 0.3%、脳 0.1%の順であり、肝転移の頻度が最も高い。自験例では 1197 例のうち肝転移症例は 123 例 (9.7%) であった。加藤ら⁶⁾は大腸癌手術症例の 12.3%に肝転移を認めたと報告している。自験例の肝転移の有無による生存率の比較では 5 生率に差を認めず、その原因としては他の非治癒因子が複雑に関与していることが考えられる。一方、非治癒因子が肝転移のみの場合では肝切除により良好な生存率が得られ、自験例での 5 生率は 26.4%であった。一般に肝切除後の 5 生率は 23~58%で良好であると報告されている^{7,8,9,10,11,12)}。しかし、肝転移症例のうち切除可能なものは 25~50%程度と報告されている¹³⁾。肝切除の適応については、①外科切除のリスクが良いこと、②原発巣がコントロールされていること、③適度な残肝量を残して肝転移巣が完全に切除できること、④肝転移以外の遠隔転移がないこと、⑤肝所属リンパ節転移がないことがあげられ、さらに肝転移巣の条件として、⑥肝転移巣 4 個以下、⑦切除断端距離 10 mm 以上切除できることが standard criteria とされてきた⁶⁾。最近では転移個数については切除可能であれば個数にこだわらない、また切除断端については断端陰性であれば良いと報告されている¹⁴⁾。同時性肝転移に対しては原発巣と同時に切除する、あるいは原発巣を切除してその後 3 か月ほど待ってから切除するのが良いとする 2 つの考えがある。同時切除の利点は、①経過観察をしても予後に変わりはない、②術中エコーで病巣を確認できる、③ 3 か月手術を遅らせることで肝転移巣からの二次転移の危険性がある、④肝切除の時期を逸することがあるなどである。一方、異時切除の利点は、①肝転移状況の精査、②肝外転移の精査、③肝切除を同時に行うことによる合併症の増加、④微小転移を見逃すことがあり、隠れた病変が明らかになってから手術を行う、というものである¹⁵⁾。杉原¹⁶⁾は同時性肝転移、異時性肝転移症例について切除率をそれぞれ 24.8%、60.0%、切除例の 5 生率を

表 3 多変量解析による予後因子

予後因子	ハザード比	p値	95%信頼区間
性別 (男、女)	1.1068	0.6040	0.754~1.624
年齢 (60歳以上、以下)	1.1712	0.4130	0.802~1.710
組織型 (分化型、未分化型)	0.4329	0.0004	0.271~0.691 *
深達度 (SSまで、SE以上)	1.5233	0.0180	1.072~2.163 *
根治度 (B,C)	0.4621	0.0030	0.276~0.772 *

* : p < 0.05

50.5%、51.5%と報告し、同時性肝転移では切除率が低い切除できたものについては予後に差はないと述べている。

肺転移切除例については今回、症例数が少なく検討できなかったが、大植ら¹⁷⁾は149例の肺転移症例切除後の5生率を61.0%と良好であったと報告している。また手術の積極的適応として胸部CT検査で、①縦隔リンパ節の転移がない、②転移巣は2個まで、③悪性胸水や播種がないものとし、また相対的適応として、①所属リンパ節転移を認める、②肺転移巣が4～6個までとし、さらに多発肺転移ではその左右別、表在性・深在性、肺葉上・中・下別など、分布を考慮して手術適応と術式を決めるとしている。腹膜転移は血行性転移と並んで、大腸癌の非治癒因子の主要因子である。腹膜転移は大腸癌全体の5.0%にみられ肝転移に次いで多い。一般的に腹膜転移の認識として、①術前診断は困難である、②腹膜転移が単独で起こることは稀であり、他の遠隔転移を合併することが多い、③腹膜転移は開腹時にすでに腹壁全体に広がっていることが多い、④化学療法薬剤の腹膜への移行は悪い、とされている¹⁸⁾。ガイドラインでは、①P1では原発巣切除とともに完全切除が望ましい、②P2で容易に切除可能なものは原発巣切除とともに完全切除を考慮する、③P3の切除効果は示されていないと記載されている。自験例のP(+)症例の5生率は7.5%と不良であった。

P(+)症例について矢野ら¹⁸⁾はP(+)はStage IV大腸癌の4.5%、またP単独症例26例のうちCur B 17例の平均生存期間は720日で非切除例377日に比べて有意に生存期間が延びたと報告している。また、Yanら¹⁹⁾の減量手術+術中腹腔内温熱化学療法施行例では5生率22～49%と報告されているが、日本ではこの治療法は一般的でないのが現状である。領域リンパ節転移N3までの症例では自験例で5生率19.8%、また領域リンパ節以外のリンパ節転移(M1;大動脈周囲リンパ節など)では5生例はなく、Hotokezawaら⁴⁾と同様の成績であった。

大腸癌に対する化学療法は2000年頃までは5-FU/ロイコボリンが主であったが、その後、イリノテカン、オキザリプラチンを加えたFOLFIRI、FOLFOXなどの多剤併用療法の優れた効果が報告されStage IV大腸癌の生存期間中央値がFOLFIRI 21.5か月、FOLFOX 20.6か月²⁰⁾に達するに至った。その後、分子標的薬剤である血管新生阻害作用を有する抗VEGF抗体ベバシズマブ、腫瘍増殖に関連するシグナル伝達を阻害する抗EGFR抗体セッキシマブ、パニツムマブが開発され、これらの薬剤を加えることにより生存期間のさらなる延長が認められている^{21,22,23)}。最近、これら化学療法の進歩により

Stage IV大腸癌に対し、術前化学療法が奏功し、切除可能となった症例も数多く報告されてきており、山田ら²⁴⁾は術前肝転移、大動脈周囲リンパ節転移を伴う進行下部直腸癌に対し、人工肛門造設後にFOLFOX4+bevacizumabによる化学療法を施行したところ原発巣、転移巣が著明に縮小したため腹会陰式直腸切断術を行いCur Bが得られ、術後7か月無再発生存中と報告しており、今後もこのような症例がますます増えるものと推測される。

大腸癌では化学療法が著しい進歩を遂げていることから、今後はStage IV大腸癌では原発巣による症状がなければ術前化学療法が推奨される可能性がある。

今回の検討からStage IV大腸癌の予後は極めて不良であるが、非治癒因子が切除可能で根治度Bが得られる症例は長期生存が期待できると考えられた。

結 語

Stage IV大腸癌の予後はきわめて不良であるが、切除例で根治度Bが得られる症例は予後が期待できる。また、近年の化学療法における多剤併用療法の進歩、さらにこれらの薬剤に分子標的薬を加えることにより、生存期間の中央値は明らかに延長してきた。今後も国際的標準治療の変化を視野にいれながら最善の治療法を患者に提供できるよう努めることが必要である。

文 献

- 1) 大腸癌研究会(編):大腸癌治療ガイドライン医師用2010版. 金原出版, 2010.
- 2) 大腸癌研究会(編):大腸癌取扱い規約, 第7版. 金原出版, 2006.
- 3) 松田明久, 古河清憲, 高崎秀明, 鈴木英之, 菅 隼人, 鶴田宏之, 鈴木智司, 進士誠一, 田尻 孝: Stage IV大腸癌における予後因子の臨床病理学的検討. 日消外会誌 39: 529-535, 2006.
- 4) Hotokezaka M, Jimi S, Hidaka H, Ikeda T, Uchiyama S, Nakashima S, Tsuchiya K, Chijiwa K: Factors influencing outcome after surgery for Stage IV colorectal cancer. Sur Today 38: 784-789, 2008.
- 5) 宮本裕士, 林 尚子, 斎藤誠哉, 佐藤伸隆, 岩上志朗, 長井洋平, 今村 裕, 岩槻政晃, 渡邊雅之, 馬場秀夫: Stage IV大腸癌における原発巣切除の必要性. 日本大腸肛門病会誌 63: 722, 2010.
- 6) 加藤知行, 平井 孝, 清水康博, 金光幸秀, 小森康司: 肝転移を伴うStage IV大腸癌の治療方針. 外科治療 96: 984-991, 2007.
- 7) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝: 大腸癌の肝転移に

- 関する外科治療. 大腸疾患 NOW 2004 : p 89-104, 日本メデイカルセンター, 東京, 2004.
- 8) 竹村信行, 長谷川潔, 秦正二郎, 國土典宏: 大腸癌肝転移に対する肝切除の治療成績と予後因子. 外科治療 102: 836-841, 2010.
- 9) Nordinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachllier P, Jaeck D: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie Cancer 77: 1254-1262, 1996.
- 10) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosugi T, Yamamoto J, Imamura H: Extension of the frontiers from colorectal cancer: long-term results. Ann Surg 231: 487-499, 2000.
- 11) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick PD, Lilemore KD, Yeo CJ, Cameron JL: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 235: 759-766, 2002.
- 12) 橋本拓哉, 國土典宏: 根治的肝切除の適応と治療成績. 臨外 62: 1173-1179, 2007.
- 13) 山本順司, 杉原健一: 肝転移; 外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編) 臨床腫瘍学 second ed. 第1版, p. 1645-1657, 癌と化学療法社, 東京, 1999.
- 14) Elias D, Cavalcanati A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, Coyle C, Laser P: Resection of liver metastases from colorectal cancer; the real impact of the surgical margin. Eur J Surg Oncol 24: 174-179, 1998.
- 15) 安野正道, 杉原健一: 大腸癌肝転移の治療戦略; 切除の適応と肝切除時期; 肝切除はいつ行うのか. 胆と膵 26: 291-297, 2005.
- 16) 杉原健一: Stage IV 大腸癌の治療方針はどう変わったか. 外科治療 96: 979-983, 2007.
- 17) 大植雅之, 東山聖彦, 尾田一之, 能浦真吾, 岡見次郎, 前田 純, 矢野雅彦, 児玉 憲, 石川 治, 今岡真義: 肺転移を伴う Stage IV 大腸癌の治療方針. 外科治療 96: 992-998, 2007.
- 18) 矢野秀朗, Brendan J Moran, 合田良政, 熊澤慶吾, 須田竜一郎, 三宅 大, 斎藤幸夫: 腹膜播種を伴う Stage IV 大腸癌の治療方針. 臨外 65: 414-420, 2010.
- 19) Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH: Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal caecinomatosis from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 24: 4011-4019, 2006.
- 20) Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo C, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Canem C, Landi B, Colin P, Louvet C, Gramont A: A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22: 23-30, 2004.
- 21) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB: High -dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Proc ASCO. 23: IS (abst # 2). 2005.
- 22) Hochster HS, Welles L, Hart L, Ramanathan RK, Hainsworth J, Jirau-Lucca G, Shpilsky A, Griffing S, Mass R, Emanuel D: Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine(O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TEE1 and 2 Studies Proc ASCO. 23: 16S (abst # 3515), 2005.
- 23) Hochster HS, Hart L, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BH: Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TEE-Study. Proc ASCO. 24: 18S (abst # 3510), 2006.
- 24) 山田敬教, 尾崎佳三, 山代 豊, 山口由美, 柴田俊輔, 石黒 稔, 万木英一, 西土井英昭, 工藤浩史: 全身化学療法が奏功した Stage IV 直腸癌の1切除例. 鳥取医誌 37: 89-94, 2009.