

特集・がん再発治療の現況 (3)

大腸癌根治切除例の再発とその治療の現状

Current Therapy for Recurrent Colorectal Cancer

瀧井 康 公

Yasumasa TAKII

要 旨

全国的に大腸癌患者は増加しており、当院の手術症例も毎年増加を続けている。今回、当院の大腸癌術後再発例について検討を行った。1991年から2003年までに根治手術が施行された1477例の内255例、17.3%に再発が確認された。Stage別の5年再発率と5年死亡率はそれぞれ、stage 0 : 4.2% 0%, stage I : 3.5% 1.3%, stage II : 7.3% 4.1%, stage IIIa : 23.2% 14.5%, stage IIIb : 41.7% 31.4%, stage IV : 71.4% 58.2%, 全体 : 17.4% 11.5%であった。再発治療の根治度別再発確認後5年生存率は、根治治療例46.1%, 非根治治療例5.1%, 無治療例0%であった。再発確認時期の腫瘍マーカー、再発臓器数、再発臓器等が、予後因子として考えられた。

はじめに

最近の死亡原因を見ると悪性新生物が常に上位を占めており、その中でも特に大腸癌はその発生数、死亡率ともに増加しており、死亡率では女性では1番目、男性では4番目の悪性新生物となっている。また、大腸癌の特徴として切除により根治の確率が高く、また、大腸癌検診により比較的早期の段階で発見される症例が増加し、手術症例の全体の生存率は上昇している。しかし、必ず再発症例は発生し、その治療効果は他の癌腫から比較して良好であるが、治療に難渋する症例も少なくない。今回は、当院における大腸癌根治切除後の再発例の特徴とその治療について振り返ってみることとした。

対象と方法

対象は1991年1月から2003年12月までに当院で手術が施行され、同時性重複癌を除いて根治切除された大腸癌症例、1477例で、男性855例、女性622例、年齢は19才から90才、平均64.0才、観察期間中央値は74.1ヶ月であった。生存率、死亡率、再発率についてはKaplan-Meier法を使用し、有意差の検定はログランクを使用した。

当院における再発治療に対する基本方針は、診断

が確定した時点で切除可能なものは切除、切除不可能なものは抗癌剤治療、切除不可能で限局性のもは放射線治療、あるいはこれらの治療を組み合わせで行うこととしてきた。また、高齢の場合、あるいは患者が再発治療を希望しない場合、全身状態から治療は不可能と判断された場合には、抗癌的治療は行わず、Best supportive care (BSC) を行った。

結 果

1477例中255例に再発を認め、単純計算による再発率は17.3%であった。男性150例、再発率17.5%、女性105例、再発率16.9%と、多少男性の再発率が高かった。再発例の手術時年齢は32才から87才、平均64.0才であった。

再発疑診方法は、腫瘍マーカー上昇が136例、そのうちCEAのみ111例、CEAとCA19-9 17例、CA19-9のみ7例、CA125のみ1例、CT62例、胸部写真24例、症状23例、その他10例であり、再発確認方法は、CT 210例、胸部写真8例、CF 7例、MRI 6例、開腹所見6例、肛門指診5例、現症4例、穿刺細胞診3例、骨シンチ2例、気管支鏡1例、その他3例であった (Table1)。再発確認時に腫瘍マーカーの上昇を認めたのは171例67.1%、でCEAのみ122例、CEA+CA19-9 37例、CA19-9のみ11例、CA125のみ1例となった。

腫瘍マーカー上昇による再発疑診から再発確信までの期間は、0.0ヶ月から32.0ヶ月、平均3.6ヶ月であった。

Table 1 再発診断方法

再発疑診方法		再発確診方法	
腫瘍マーカー上昇	136例	CT	210例
CEA	111例	胸部写真	8例
CEA+CA19-9	17例	CF	7例
CA19-9	7例	MRI	6例
CA125	1例	開腹所見	6例
CT	62例	肛門指診	5例
胸部写真	24例	現症	4例
症状	23例	ABC	3例
CF	3例	骨シンチ	2例
開腹所見	3例	気管支鏡	1例
現症	2例	その他	3例
echo	1例		
便潜血	1例		

再発臓器数は1臓器再発203例、2臓器再発43例、3臓器再発7例、4臓器再発2例であり、1臓器再発の再発臓器は、肝82例、肺52例、局所24例、腹膜播種24例、リンパ節17例、骨2例、脳1例、脾1例であり、2臓器転移での肝との組み合わせは23例、肺との組み合わせは21例であった。

Stage別の5年再発率と5年死亡率はそれぞれ、stage 0：4.2% 0.0%，stage I：3.5% 1.3%，stage II：7.3% 4.1%，stage IIIa：23.2% 14.5%，stage IIIb：41.7% 31.4%，stage IV：71.4% 58.2%，全体：17.4% 11.5%と進行度が高いほど、再発率、死亡率ともに高かった (Fig.1)。

再発確認までの時期については、全体例で50%再発時期：13.3ヶ月、80%再発時期：35.5ヶ月、100%再発時期：110.2ヶ月であり (Fig.2)、stage別の50%、80%、100%再発時期はそれぞれ、stage 0：11.3ヶ月、37.1ヶ月、56.9ヶ月、stage I：26.9ヶ月、44.2ヶ月、110.2ヶ月、stage II：14.0ヶ月、31.7ヶ月、57.9ヶ月、stage IIIa：17.7ヶ月、37.0ヶ月、85.9ヶ月、stage IIIb：11.9ヶ月、34.6ヶ月、68.2ヶ月、stage IV：9.1ヶ月、35.5ヶ月、54.5ヶ月であり、stageが進むほど早く発見されていた。これを初回手術時の根治度で分

けてみると、それぞれ、根治度A：17.7ヶ月、37.6ヶ月、110.2ヶ月、根治度B：9.9ヶ月、21.4ヶ月、54.5ヶ月と明らかな差を認めた (Fig.3)。

対象と方法のところで述べた治療方針によって再発治療を行った結果は、再発に対する治療を行った症例は217例、最初から治療無しでBSCのみの症例が38例であった。治療例217例中、手術が施行されたのは136例、根治的治療が109例、非根治的治療が108例となった。詳細はTable 2に示した。

Table 2 再発治療 (初回再発治療)

治療有り	217例	(切除例 136例)
根治治療	109例	
手術		77例
手術+抗癌剤		29例
手術+抗癌剤+放射線		2例
EMR		1例
非根治治療	108例	
抗癌剤		69例
手術+抗癌剤		14例
手術		10例
放射線		7例
抗癌剤+放射線		2例
手術+抗癌剤+放射線		1例
無治療(BSC)	38例	

治療成績として再発確認後生存率を種々の因子により検討した。再発治療の根治度別再発確認後5年生存率は、根治治療例46.1%、非根治治療例5.1%、無治療例0%であった (Fig.4)。根治切除例臓器別再発確認後5年生存率は肝59例、46.7%、肺25例、45.9%、局所9例71.1%、リンパ節3例、33.3%、腹膜6例、31.3%、2臓器5例、40.0%、3臓器1例、0%であった (Fig.5)。初発再発臓器数別再発確認後5年生存率は、1臓器再発208例、26.7%、2臓器再発43例、9.1%、3臓器再発7例、0%、4臓器再発2例、0%であった (Fig.6)。再発確認時期に腫瘍マーカー上昇の有無による再発確認後5年生存率は、上昇無し：84例、36.4%、上昇有り：171例、15.5%であった (Fig.7)。これに加え、上昇した腫瘍マーカーの種類で再発確認後5年生存率を比較すると、CEAの上昇群：122例、18.7%、CA19-9のみ、あるいは他の腫瘍マーカーも上昇群：48例、7.8%で、上昇する腫瘍マーカーにより生存率に差が認められた (Fig.8)。

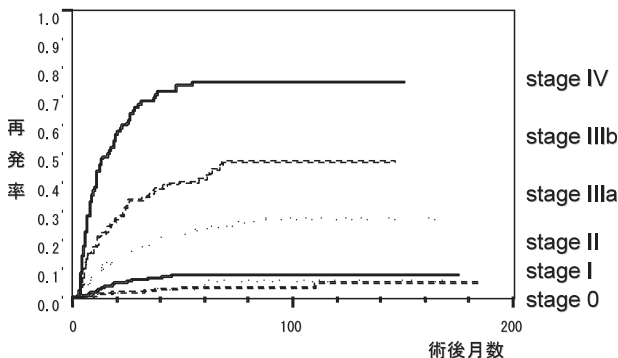


Fig.1 stage別再発率

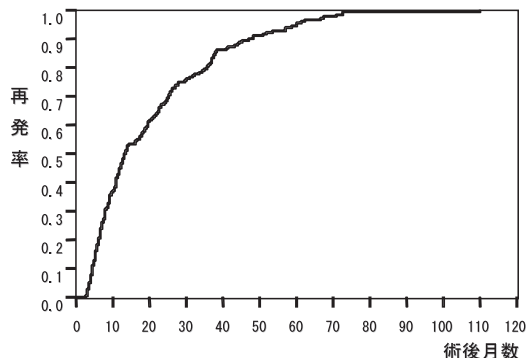


Fig.2 全再発例の再発確認時期

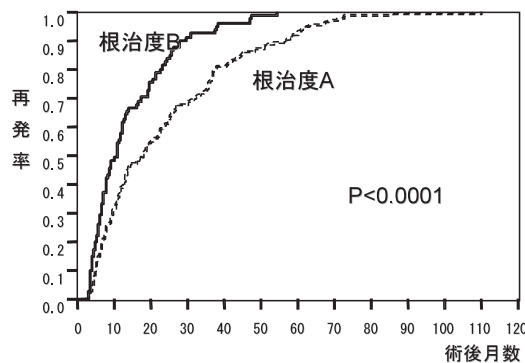


Fig. 3 初回手術根治度別再発確認時期

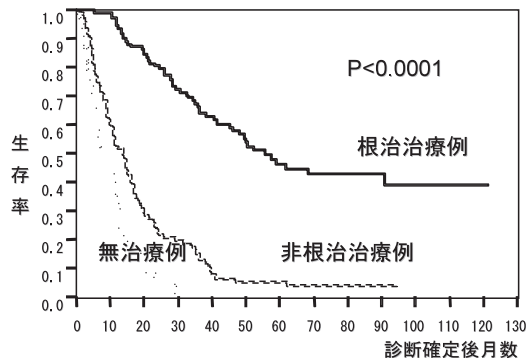


Fig. 4 再発治療根治度別再発確認後生存率

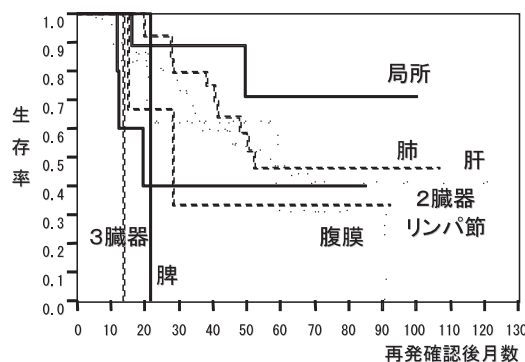


Fig. 5 再発根治切除例における初発再発臓器別再発確認後生存率

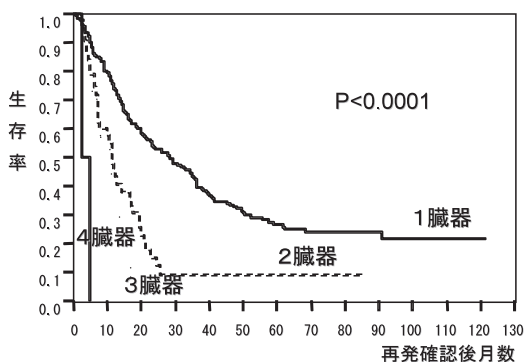


Fig. 6 再発臓器数別再発確認後生存率

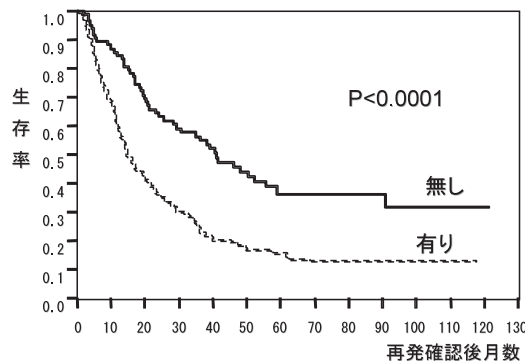


Fig. 7 再発確認時腫瘍マーカー上昇の有無による再発確認後生存率

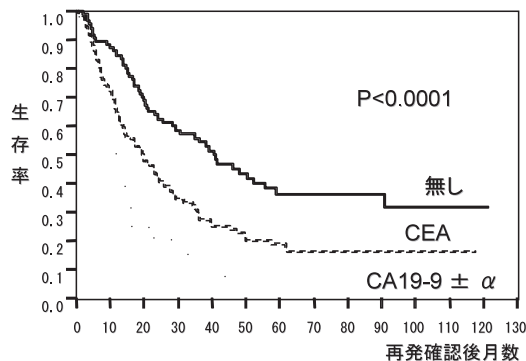


Fig. 8 再発確認時上昇腫瘍マーカー別再発確認後生存率

考 察

当院での大腸癌根治切除例における再発例について検討を行った。全体の再発率は17.3%であり、これは他施設のデータと比較して¹⁾遜色のないものであり、stage別の再発率(実数)を文献¹⁾、当院、の順で見るとそれぞれ、stage 0 : 2.4%, 3.5%, stage I : 6.7%, 3.4%, stage II : 15.3%, 7.3%, stage IIIa : 26.7%, 24.5%, stage IIIb : 49.6%, 41.7%, stage IV : データ無し, 71.4%と、stage 0を除いたすべてのstageで当院の再発率が下回っていた。また、文献のデータと当院でのデータ共に、病期が進むに連れて再発率が高くなっていた。

再発の診断については、当院では問診・身体所見、

腫瘍マーカー、胸部写真or胸部CT、腹部骨盤CTを定期的に行い、再発サーベイランスを行っている。これらの項目は、再発集検索法として大腸癌治療ガイドライン²⁾にも記載されており、多くの施設でも行われている項目である。再発診断に用いている腫瘍マーカーは、以前から主にCEAとCA19-9が使用されており、時にCA125、また最近ではp53抗体なども使用して再発の拾い上げを行っている。当院での再発例255例中、136例の症例が、画像診断で再発が確定する前に、いずれかの腫瘍マーカーの上昇を認めている。これは、リードタイムと呼ばれており、確定診断の4~10ヶ月前から上昇すると言われている³⁾。当院でのデータでもほぼ同様で、平均3.6か月であった。

再発臓器数は1臓器再発が203例と多数を占めており、再発治療を行える可能性の多いことが示された。

再発確認までの時期については全体で、ほぼ1年目までに再発例の5割の方が確認され、ほぼ3年までに8割の方が確認されていた。これをstage別に見ると、進行度が進んだ症例の再発が早く確認されており、このデータは大腸癌治療ガイドラインのデータともほぼ一致する²⁾。根治度別に見ると根治度Bがより早く再発確認された。このことは、stageの早い時期の症例は元々ゆっくり進む癌を持つ症例が、早い時期で初回癌の診断がされており、早く進む癌を持つ症例は進行したstageで初回癌の診断がされている可能性を示唆しているものと考えられる。今回の検討では、1例のみ10年弱で診断が確定していたが、この1例を除きすべて7年までに再発の確信がされていた。当科での定期的なフォローアップは7年をめどに終了しており、今回の検討からも妥当なフォローアップ期間と考えられた。

再発症例に対する治療方針は、基本的に切除可能なものは切除を行い、可能な限り根治切除を目指す。切除不可能な場合には、抗癌剤治療や、放射線治療を行っており、根治切除ではなくとも切除により症状が緩和される場合も積極的に手術による治療を行ってきた。その結果は217例の症例に何らかの治療が行われ、BSCのみの症例は38例に留まった。治療を行った217例の内、手術治療が136例に施行されこのうち109例が根治切除可能であった。また、BSCのみの症例の多くは、高齢のため本人あるいは家族の方が治療を希望されなかった場合であるが、逆に若い方で、治療の効果を説明しても、抗癌的治療を拒否されて、民間療法へ移行された方も含まれている。根治切除後の5年生存率は46.1%であり、このうち肝再発では46.7%、肺再発で45.9%、局所再発で71.1%と、高い5年生存率が得られた。また、2臓器再発においても40%の5年生存率が得られており、2臓器再発までは全身状態が許せば積極的な切除に意義が認められる。再発症例であっても根治切除によって、これほどの高い生存率が得られる癌腫は他には見あたらない。このため、おそらく大腸癌は最も初回手術後のフォローアップの意義が大きい癌腫であることを示唆しているものと思われる。

再発確信時に腫瘍マーカーの上昇が認められた症例と、そうでない症例とでの生存率を比較すると、腫瘍マーカー上昇群の予後が不良であった。肝再発、肺再発などにおける切除後の予後因子として、CEAの上昇の有無はよく検討されているが、報告により予後因子として成立するとの報告と成立しないとの報告がある⁴⁾⁵⁾。今回当院のデータでの検討で再発症例全体として検討すると、腫瘍マーカーの上昇は予後因子となりうるとの結果であった。また、同じ腫

瘍マーカーでもCEAが単独で上昇している場合は、CA19-9が上昇している場合より生存率が高く、上昇している腫瘍マーカーの種類も予後因子となりうるものと考えられた。これらの上昇腫瘍マーカーによる予後の違いは、根治治療例おける検討でも同様であった。

再発大腸癌に対する治療の最近の話題としては、抗癌剤治療がある。以前はほとんど効果がないと考えられていたが、最近効果の高い新薬が、相次いで発売され、切除不能大腸癌の生存期間が飛躍的に延長してきた。しかし、日本国内でこれらの抗癌剤治療が可能になったのは2005年からであり、今回の検討に抗癌剤治療の内容等を加えるには時期尚早と考えられた。但し、新しい抗癌剤の効果が飛躍的に伸びているにもかかわらず、その効果は延命効果であり、根治例はほとんど認められない。今回の検討でも確認されたように、再発が起きて根治切除が行えれば本当の意味での根治が期待でき、再発治療における中心はやはり手術による切除であると考えられる。今後は、この効果の高い抗癌剤治療と切除術を組み合わせ、いかに根治切除率を高くしていけるか、また、根治切除された症例の再々発率をいかに低く抑えていけるかが再発治療を行う上での課題と考えられた。

ま と め

1. 大腸癌根治手術例1477例中、255例に再発を認めた。2. 再発治療は217例に行われ、そのうち根治治療が109例に行われた。3. 根治治療が行われた症例の5年生存率は46.1%であり、肝、肺、局所再発の場合に高い生存率が得られた。4. 再発確認時期の腫瘍マーカー、再発臓器数、再発臓器等が、予後因子として考えられた。

結 語

現在までの治療成績は再発例としては比較的良好の成績が得られたが、今後さらに、最近使用可能となった強力な抗癌剤と手術を組み合わせる根治率の上昇を目指したい。

文 献

- 1) 白水和雄：大腸癌術後フォローアップ：再発大腸癌治療ガイドブック。杉原健一編。p8-17。南江堂。2003。
- 2) 大腸癌治療ガイドライン医師用2005年版。金原出版。2005。
- 3) Duffy MJ：Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer. Is it clinically useful? Clin Chem. 47：624-630,2001。
- 4) 山本順司,坂本良弘：肝転移の治療：再発大腸癌ガイドブック。杉原健一編。p89-95。南江堂。2003。
- 5) 平井孝,加藤知行：肺転移の治療：再発大腸癌ガイドブック。杉原健一編。p124-130。南江堂。2003。