

主論文の要旨

**The role of surgery for locally recurrent and
second recurrent rectal cancer with metastatic disease**

遠隔転移を有する局所再発・再々発直腸癌に対する
手術療法の意義

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：江畑 智希 教授)

田中 綾

【緒言】

直腸間膜全切除術や化学放射線療法(chemoradiotherapy: CRT)が行われるようになって、直腸癌の根治切除術後の局所再発は依然として重要な課題であり、5年局所再発率は5.6%~17.6%と報告されている。局所再発直腸癌(locally recurrent rectal cancer: LRRC)に対しては、手術治療が唯一の根治の望める治療であり、手術以外での治療成績は、5年全生存率(overall survival: OS)が4%と不良であった。一方で、LRRCに対する手術は他臓器合併切除を必要とすることが多く、術後のQuality of lifeは低下しやすい。さらに、術野は狭い骨盤内で、強い癒着や線維化があるため、高度な技術が必要であり、LRRCに対する外科的治療は専門施設を中心に試みられてきた。単一施設での後方視的な研究では、R0切除率は59~77%、LRRC切除後の5年OSは38.6~47.0%と報告されている。

LRRCは腫瘍の悪性度だけではなく、初回手術の技術不足によっても引き起こされることがよく知られている。初回手術の不十分または不適切な切除は局所再発の重要な原因であるが、他院からの紹介患者では初回手術や治療経過の詳細が不明瞭であるため、再発要因が初回手術の技術的な問題なのか、腫瘍の悪性度なのかの判断が困難である。一方で、遠隔転移は主に腫瘍の悪性度を反映している。

切除可能な同時性遠隔転移(synchronous distant metastasis: SDM)を有するLRRCに手術適応があるかどうかは定まっていない。さらに、遠隔転移切除歴(history of distant metastasis resection: HDMR)と2回目のLRRC(Second LRRC)の再切除が転帰に及ぼす影響については、ほとんど評価をされていない。

今回、切除可能なSDMを有するLRRCに対し根治切除を施行した患者の予後を明らかにし、手術適応について検討した。さらに、HDMRとSecond LRRCが予後に及ぼす影響についても評価をした。

【対象及び方法】

2006年8月から2018年8月までの間に根治切除術を受けたLRRC患者70例(女性18例、年齢中央値64歳)を後方視的に検討した。手術中に腹膜播種が認められたために根治切除を断念した患者2例と、側方リンパ節郭清のみで切除可能であった孤発性非浸潤性側方リンパ節転移を有する4例は対象から除外した。

【結果】

全70例の臨床的特徴と手術成績を表1に示す。ほとんどの患者(84.3%)は紹介元の病院で初回手術を受けていた。背景や手術成績はいずれも、SDMのある患者とない患者で有意差は認めなかった。

SDM患者10例の詳細を表2に示す。7例は骨盤内臓全摘術を施行し、8例(80%)でR0切除を達成した。局所再発(n=4)と遠隔転移(n=6)を含む9例で術後再発をきたし、無再発生存率(relapse-free survival: RFS)の中央値は11.4ヵ月であった。9例の再発患者のうち、3例が再発病変の再切除を受け(肝臓2例、局所1例)、肝臓の再切除をう

けた2例は、無担癌長期生存を達成した(case2、6)。

コホート全体での追跡期間中央値は41.1か月(6.2-153.7)であった。術後再発は45例(64.3%)に発症した。5年OSは51.4%、3年RFSは33.3%であった。R0切除を達成した患者の5年OSは61.7%で、R1切除を達成した患者と比較し良好だったが、有意差は認めなかった(30.3%、 $p=0.069$)。

図1はSDM、HDMR、Second LRRCを伴う患者のOSとRFSを示したものである。SDMを伴う患者の5年OSは40.5%で、SDMなしの患者(53.3%、 $p=0.519$)とほぼ同等であった。同様にHDMRの有無で5年OSの有意差は認めなかった(37.9% vs. 55.6%、 $p=0.476$)。しかし、Second LRRCの5年OSは16.7%で、First LRRC患者と比較し有意に不良であった(55.8%、 $p=0.023$)。また、HDMRのある患者の3年RFSは、HDMRのない患者と同程度であった(31.8%対33.7%、 $p=0.604$)。一方、SDMを伴う患者の3年RFSは、SDMなしの患者に比べて有意に不良であった(10.0% vs. 37.5%、 $p=0.031$)。

表3は、Cox回帰分析を用いたOSに対する危険因子の解析結果である。肛門非温存手術、Second LRRC、R1切除が独立した危険因子であることが示された。同様に、表4はRFSに対する多変量解析結果で、肛門非温存手術、Second LRRC、SDM、R1切除が独立した危険因子であった。

【考察】

骨盤内に局所再発腫瘍があり、R0切除が可能な場合には、手術の絶対的な適応となる。一方、SDMを伴うLRRCの手術適応については定まっていない。本研究では、SDMはRFSの独立した危険因子ではあるが、OSに対する危険因子ではないことが明らかになった。さらにSecond LRRCはOSとRFS両者に対する危険因子であった。一方、HDMRはOSとRFSのどちらにも影響を与えなかった。

本研究では、コホート全体のR0切除率は67.1%で、満足のいく結果ではなかった。さらに、SDM自体がRFSの危険因子であり(ハザード比:3.41)、RFS中央値は11.4か月であった。したがって、SDMを有するLRRCの治療では、遠隔転移を制御する工夫に加えて、R0切除率を向上させる努力が不可欠である。

SDMを有する場合の切除の順番も定まっていないため、同時切除と段階的切除のどちらがよいのか、また、段階的切除では局所再発切除と遠隔転移切除のどちらを先に行うのがよいかを考える必要がある。当院では、最近では遠隔転移切除を先行して行い、その後2か月以上の期間をあけて段階的切除を行うことが望ましいと考えている。その主な目的は、遠隔転移を制御できない患者の不必要なLRRC切除を回避することである。しかし、手術後1年以内の遠隔転移の再発率は50%と依然として高く、より長い期間(少なくとも4~6か月)を空けることが推奨される。本研究では、2例のみではあるが、肝転移再発に対する積極的な再切除を行うことで、その後、無担癌状態で長期生存を達成できた症例を経験した。肝のみまたは肺のみの再発に対しては、肝切除術または肺切除術を繰り返すことが推奨される。

SDMを有する患者に対する最適な周術期治療も定まっていない。LRRCのような高

侵襲手術の術後は、activities of daily living の低下をきたしやすく、術後補助化学療法の完遂率は低くなる。本研究では、SDM 患者の 80%が術前化学療法を施行し、比較的良好な OS が得られた。一方、術前 CRT が行われたのは 10 例中 1 例のみで、その結果、R1 切除率は 20%、局所再々発率は 40%であった。今後は、CRT または術中放射線照射をさらに積極的に施行していくのがよいと考える。

Second LRRC の手術適応も議論の余地がある。その手術は、解剖が極めてわかりにくく、非常に困難である。報告は非常に少ないものの、First LRRC 切除と Second LRRC 切除の手術適応は、一般的に区別なく類似している。本研究では、患者の 84%が紹介病院で First LRRC 切除を受けており、5 年 OS は 16.7%、3 年生存率は 14.3%と治療成績は芳しくなかった。また、Second LRRC は OS と RFS の独立した予後不良因子であった。特に紹介患者の Second LRRC では、前回の手術内容やこれまでの治療経過が不明瞭であることから、術後の予後が不良になる可能性があると考えられる。Second LRRC 症例では、選択できる治療方法も限られてしまうが、特に紹介患者における手術適応に関しては、厳密に制限されるべきである。

【結語】

SDM を有する LRRC 患者は手術適応があり、長期生存の期待がもてる。しかし、R0 切除率は低いため、まず遠隔転移切除を行い、その後、遠隔制御ができない患者に対する不必要な LRRC 切除を避けるために十分な期間をあけて局所再発切除を行うのがよいと考える。待機期間中には化学療法や CRT を考慮すべきである。

手術適応を決定する際には、HDMR の有無は考慮不要である。Second LRRC の手術適応は、特に紹介患者においては予後が極めて悪いことを十分に考慮して決定すべきである。