

卵巣癌の直腸浸潤に対する直腸切除術の検討

八 木 寛

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）
（指導：若井俊文教授）

Resection of Rectum for Ovarian Cancer with Invasion to the Rectum

Yutaka YAGI

Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)

要 旨

【緒言】卵巣癌では術後の残存腫瘍径が予後と関連するとされていることから、完全摘出不能症例においては最大限の腫瘍減量手術を行うことが標準治療とされている。進行卵巣癌は、原発巣や腹膜播種による消化管浸潤を伴うことがあり、腫瘍減量手術を行う際に消化管合併切除を必要とする場合がある。特に直腸は、卵巣癌の直接浸潤や腹膜播種による浸潤のため、合併切除が必要とされることがある。しかし、卵巣癌の直腸浸潤に対する直腸切除術式として、浸潤部を含む直腸の部分切除のみで十分であるのか、または直腸の所属リンパ節郭清を伴う直腸切除術が必要なのかは明らかではない。

本研究の目的は、卵巣癌の直腸浸潤部におけるリンパ管侵襲を病理組織学的に解析し、卵巣癌の直腸浸潤に対して直腸の所属リンパ節郭清が必要であるか否かを明らかにすることである。

【方法】2004年1月から2014年1月の間に、原発性卵巣癌の直腸浸潤に対して直腸切除術が施行された23例を対象とした。卵巣癌が最も深く直腸に浸潤している部位をHE染色で観察し、卵巣癌の直腸浸潤部における直腸壁内のリンパ管侵襲の有無を診断した。HE染色でリンパ管侵襲陽性と診断された症例は、D2-40免疫組織化学を追加してリンパ管侵襲の有無について確認を行った。また、卵巣癌の直腸浸潤部における浸潤の最深部を“浸潤度”と定義し、浸潤度が漿膜下層から固有筋層までにとどまる群（SS-MP群）と粘膜下層に及ぶ群（SM群）の2群に分類し、両群の臨床病理学的特徴を比較した。

【結果】対象23例の年齢中央値は66歳（範囲：45-84歳）であった。臨床病期はStage III、Stage IVの進行卵巣癌が多く、直腸切除術式は低位前方切除術が最も多く施行されていた。卵巣癌の組織型は漿液性腺癌が最も多く、直腸への浸潤度は漿膜下層が13例と最も多かった。対象23例中、SS-MP群は18例、SM群は5例であった。両群の臨床病理学的特徴を比較すると、SM群では消化管吻合を伴わないHartmann手術が有意に多く行われていた（ $P = 0.030$ ）。直腸壁内のリンパ管侵襲を評価すると、SS-MP群ではリンパ管侵襲は認められなかったが、SM群

Reprint requests to: Yutaka YAGI
Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科） 八 木 寛

では5例全例にリンパ管侵襲を認めた ($P < 0.001$)。

【結論】 卵巢癌の直腸浸潤では、卵巢癌による直腸壁内のリンパ管侵襲が起こり得る。したがって、卵巢癌の直腸浸潤に対して直腸切除術を行う際には、直腸の部分切除のみではなく、直腸の所属リンパ節郭清を併せて行うことで、卵巢癌の腫瘍減量に寄与する可能性がある。

キーワード：卵巢癌, 直腸浸潤, 腹膜播種, リンパ管侵襲

緒 言

本邦の卵巢癌の罹患数は緩やかな増加を続けており、その死亡数も増加傾向にある¹⁾²⁾。卵巢癌の多くは、初期には無症状であり、早期診断が困難であるため、診断時には進行癌となっていることが多い。その治療の原則は腫瘍の完全切除であるが、全体の約40～50%を占めるとされる進行卵巢癌の多くにおいては完全摘出が困難である³⁾。

一方で、卵巢癌では術後の残存腫瘍径が予後と関連するとされていることから^{4)～8)}、完全摘出不能症例においては最大限の腫瘍減量手術を行うことが標準治療とされている。

進行卵巢癌は、原発巣や腹膜播種による消化管浸潤を伴っていることがあり、腫瘍減量手術を行う際に消化管合併切除を必要とする場合がある。特に、直腸は卵巢癌の直接浸潤や腹膜播種による浸潤のため、しばしば合併切除が必要とされる。

表1 対象23例の臨床病理学的特徴

手術時年齢 中央値 (範囲)		66 (45 – 84)
直腸切除術式	LAR	11
	AR	3
	Hartmann	8
	PR	1
卵巢癌 手術根治度	CCS	15
	OS	6
	SOS	2
卵巢癌 臨床病期	Stage I	0
	Stage II	4
	Stage III	11
	Stage IV	8
卵巢癌 組織型	漿液性腺癌	15
	粘液性腺癌	1
	類内膜腺癌	2
	その他	5
直腸壁への浸潤度	SS	13
	MP	5
	SM	3
	M	2
直腸壁内リンパ管侵襲	あり	5
	なし	18

LAR, Low anterior resection; AR, Anterior resection; Hartmann, Hartmann's procedure; PR, Partial resection; CCS, Complete cytoreductive surgery; OS, Optimal surgery; SOS, Suboptimal surgery; SS, Subserosa; MP, Muscularis propria; SM, Submucosa; M, Mucosa

原発性直腸癌においては、直腸の所属リンパ節郭清により生存率の改善と局所再発率の減少が認められ、その有用性が示されている^{9)–11)}。しかし、卵巣癌の直腸浸潤に対する直腸切除術式として、浸潤部を含む直腸の部分切除のみで十分であるのか、または直腸の所属リンパ節郭清を伴う直腸切除術が必要なのかは明らかではない。

本研究の目的は、卵巣癌の直腸浸潤部におけるリンパ管侵襲を病理組織学的に解析し、卵巣癌の直腸浸潤に対して直腸の所属リンパ節郭清が必要であるか否かを明らかにすることである。

対象と方法

1. 対象

2004年1月から2014年1月の間に、原発性卵巣癌の直腸浸潤に対して直腸切除術が施行された23例を対象とした(表1)。

2. 病理組織学的検索

卵巣癌と合併切除された直腸は、10%ホルマリンで固定され、その後の病理組織学的診断のためにパラフィン包埋された。本研究では、症例ごと

に卵巣癌が最も深く直腸に浸潤している部位をHE染色で観察し、卵巣癌の直腸浸潤部における直腸壁内のリンパ管侵襲の有無を診断した。HE染色でリンパ管侵襲陽性と診断された症例は、D2-40免疫組織化学(Covance; Former Signet Lab, Dedham, MA, USA)を追加してリンパ管侵襲の有無について確認を行った。

また、本研究では、卵巣癌の直腸浸潤部における浸潤の最深部を“浸潤度”と定義した(図1, 2)。そして、浸潤度とリンパ管侵襲との関連を明らかにするため、浸潤度が漿膜下層から固有筋層までにとどまる群(SS-MP群)と粘膜下層に及ぶ群(SM群)の2群に分類し、両群の臨床病理学的特徴を比較した。

3. 術後合併症

術後合併症のうち特に直腸切除に関連するものは、Clavien-Dindo分類を用いて評価した¹²⁾。

4. 統計解析

SS-MP群とSM群の2群間の臨床病理学的特徴は、Mann-Whitney U検定またはFisherの直接確率法を用いて比較した。統計ソフトはSPSS



図1 卵巣癌の直腸壁への浸潤度

卵巣癌の直腸浸潤部における浸潤の最深部を“浸潤度”と定義し、浸潤度が漿膜下層から固有筋層にとどまる群(SS-MP群)と粘膜下層に及ぶ群(SM群)の2群に分類した。

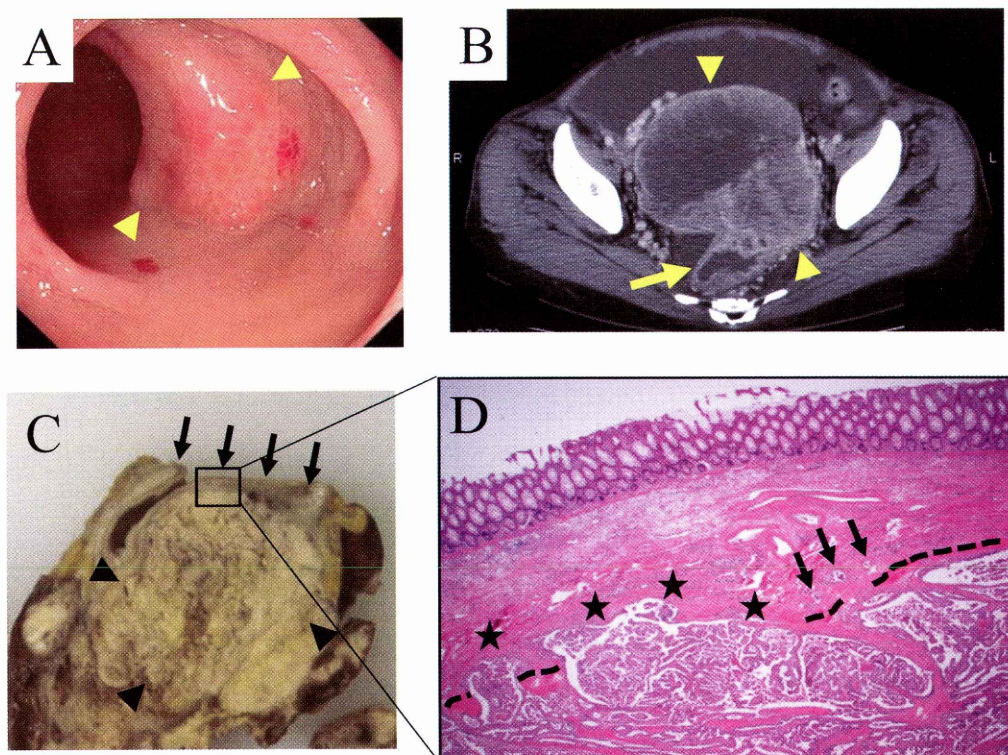


図2 浸潤度 SM であり直腸壁内リンパ管侵襲を認めた症例

A：術前直腸内視鏡検査。

卵巢癌の直腸浸潤部が粘膜下腫瘍様隆起を形成していた（矢頭）。

B：術前骨盤 CT 検査。

右卵巢癌（矢頭）が直腸（矢印）へ直接浸潤していた。

C：卵巢癌の直腸浸潤部の切除標本肉眼写真。

卵巢癌（矢頭）が直腸（矢印）へ直接浸潤していた。

D：卵巢癌の直腸浸潤部 HE 染色（×10）。

卵巢癌が直腸の粘膜下層へ浸潤し（星印）、粘膜下層にリンパ管侵襲を認めた（矢印）。粘膜下層と固有筋層の境界部（点線）。

Statistics 17（SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan）を使用し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 対象 23 例の臨床病理学的特徴

対象 23 例の年齢中央値は 66 歳（範囲：45 - 84 歳）であった（表 1）。臨床病期は Stage III、Stage IV の進行卵巢癌が多く、直腸切除術式は低

位前方切除術が最も多く施行されていた。卵巢癌の組織型は漿液性腺癌が最も多く、直腸壁への浸潤度は漿膜下層が最も多かった。

2. 浸潤度と臨床病理学的特徴

対象 23 例中、SS-MP 群は 18 例、SM 群は 5 例であった。両群の臨床病理学的特徴を比較すると、SM 群では消化管吻合を伴わない Hartmann 手術が有意に多く行われていた（ $P = 0.030$ ）（表 2）。

直腸壁内のリンパ管侵襲を評価すると、SS-MP群ではリンパ管侵襲は認められなかったが、SM群では5例全例にリンパ管侵襲を認めた (P < 0.001)。また、HE 染色で直腸壁内のリンパ管侵襲陽性と診断した5例は、全例で D2-40 免疫組織化

学によりリンパ管侵襲陽性と診断された (図 3)。

3. 術後合併症

直腸切除術に関連する術後合併症は計5例 (21.7%) に発生し、その内訳は創感染3例

表 2 直腸壁への浸潤度と臨床病理学的特徴

		SS-MP 群 (n = 18)	SM 群 (n = 5)	P 値
手術時年齢	中央値 (範囲)	66 (45 – 84)	65 (54 – 74)	0.801
直腸切除術式	LAR / AR / PR	14	1	0.030
	Hartmann	4	4	
卵巣癌 手術根治度	CCS	13	2	0.297
	OS / SOS	5	3	
卵巣癌 臨床病期	Stage I / II / III	12	3	0.999
	Stage IV	6	2	
卵巣癌 組織型	漿液性腺癌	13	2	0.297
	その他	5	3	
直腸壁内リンパ管侵襲	あり	0	5	< 0.001
	なし	18	0	

MP, Muscularis propria; SM, Submucosa; LAR, Low anterior resection; AR, Anterior resection; Hartmann, Hartmann’s procedure; PR, Partial resection; CCS, Complete cytoreductive surgery; OS, Optimal surgery; SOS, Suboptimal surgery

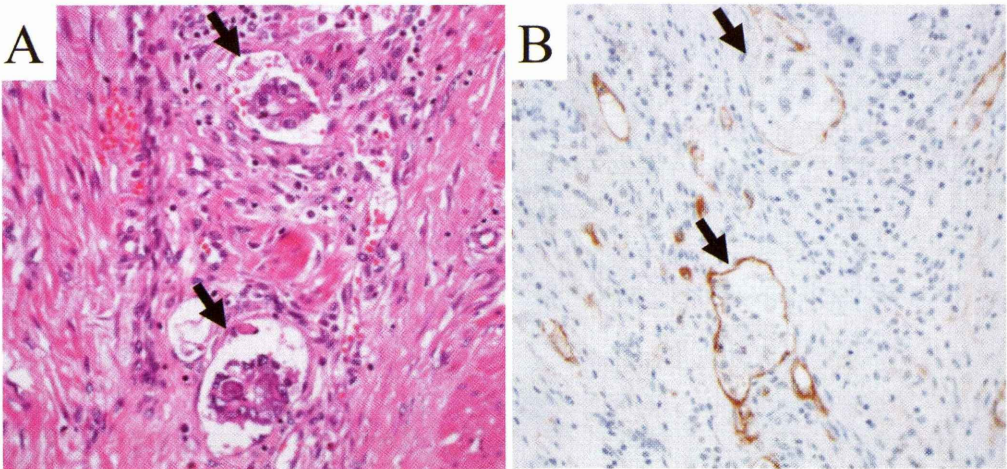


図 3 卵巣癌の直腸浸潤による直腸壁内リンパ管侵襲
A, B : 卵巣癌の直腸浸潤部の連続切片。粘膜下層に直腸壁内リンパ管侵襲 (矢印) を認めた。
A : HE 染色 (× 40)。B : D2-40 免疫組織化学 (× 40)

(Grade I が 1 例, Grade II が 2 例), 術後出血 3 例 (Grade I が 1 例, Grade II が 2 例), 麻痺性イレウス 2 例 (Grade I が 2 例), 閉塞性イレウス 2 例 (Grade III が 2 例), 腹腔内膿瘍 1 例 (Grade III が 1 例), 骨盤内膿瘍 1 例 (Grade II が 1 例) であった (重複を含む). 消化管縫合不全は認められなかった.

考 察

卵巣がん治療ガイドライン 2010 年版によると, 卵巣腫瘍に対する手術の目的は, (1) 卵巣腫瘍の確定診断を行い, 悪性腫瘍ならばその組織型と進行期の確定 (surgical staging) を行うこと, (2) 病巣の完全摘出を目指した最大限の腫瘍減量 (maximum debulking) を行うこと, (3) 予後因子に関する情報を得ること, である¹⁾. また, 残存腫瘍径の大きさにより定義される手術の完遂度は, 手術に関連する予後因子の中で最も重要であり, 手術後の残存腫瘍径が小さいほど予後が改善する^{1)13)–15)}. したがって, 他の悪性腫瘍では切除の対象とならないような腹膜播種を有する症例に対しても, 積極的な腫瘍減量手術が施行されることがある. 直腸は, 腹膜播種の好発部位である直腸子宮窩の背側を構成しており, 卵巣癌の直接浸潤や腹膜播種によって浸潤されることが多い臓器である. よって, 卵巣癌の腫瘍減量手術に際しては, 予後の改善を目的とした直腸切除術が施行されることがある.

これまでに, 卵巣癌の直腸浸潤に対する直腸合併切除により予後が改善するとの報告が散見される⁶⁾¹⁶⁾. しかし, 卵巣癌が直腸壁に浸潤した場合, 直腸壁内のリンパ管侵襲を介して, 直腸の所属リンパ節に転移が起こるか否かについてはほとんど検討がなされていない. したがって, 卵巣癌の直腸浸潤に対する直腸切除術式として, 浸潤部を含む直腸の部分切除のみで十分であるのか, または直腸の所属リンパ節郭清を伴う直腸切除術が必要なのかは明らかではなく, 卵巣癌の直腸浸潤に対する直腸切除術式の選択は, 臨床上の未解決な問題点であった.

Baiocchi ら¹⁷⁾ は, 卵巣癌の消化管浸潤により消化管の合併切除を施行した 41 例中 24 例 (58.5 %) に消化管壁内のリンパ管侵襲を認めたとしている. ただし, 同研究の対象は, 小腸および大腸を含む消化管への浸潤であり, 卵巣癌の直腸への浸潤による直腸壁内のリンパ管侵襲の頻度は不明である. 本研究では, 卵巣癌の直腸浸潤により直腸切除を施行した 23 例中 5 例 (21.7 %) に直腸壁内リンパ管侵襲を認めた. したがって, 卵巣癌の直腸浸潤により, 壁内リンパ管侵襲を介した所属リンパ節転移が起こり得る可能性があることが示された. そして, 卵巣癌の直腸浸潤に対しては, 直腸の部分切除のみではなく, 直腸の所属リンパ節郭清を併せて行うことで, 卵巣癌の腫瘍減量に寄与する可能性が示唆された.

本研究では, 卵巣癌の直腸壁への浸潤度を SS-MP 群と SM 群とに分類した場合, SS-MP 群ではリンパ管侵襲が認められなかったのに対して, SM 群では全例にリンパ管侵襲が認められた. よって, 卵巣癌の直腸壁への浸潤度が, 直腸所属リンパ節郭清を施行するかどうかの判断材料となり得る可能性が示された. つまり, 卵巣癌の直腸壁への浸潤度を術前に評価することにより, 浸潤部を含む直腸の部分切除のみで十分であるのか, または直腸の所属リンパ節郭清を伴う直腸切除術が必要なのかを判断し, 直腸切除術式の個別化を図ることができる可能性が示唆された. 本研究での直腸切除術式は, 人工肛門造設を伴う Hartmann 手術が 8 例 (34.8 %) に施行されていた. 今後は, 卵巣癌の直腸壁への浸潤度などの直腸所属リンパ節転移のリスク因子を評価することで, 症例ごとに適切な直腸切除術式を選択することが課題の一つである.

本研究の限界として, 単施設の少数例の検討であること, リンパ管侵襲のみの検討であり実際の直腸所属リンパ節転移の頻度が明らかでないことが挙げられる. 今後は, 卵巣癌の直腸浸潤に対しても, 原発性直腸癌に準じて切除標本を取扱い, 病理組織学的検索を行うことにより, 直腸壁内リンパ管侵襲と直腸所属リンパ節転移との関連や, 直腸所属リンパ節転移の分布から直腸所属リンパ

節の郭清範囲を明らかにすることが必要であると
考えられる。

結 論

卵巣癌の直腸浸潤では、卵巣癌による直腸壁内のリンパ管侵襲が起こり得る。したがって、卵巣癌の直腸浸潤に対して直腸切除術を行う際には、直腸の部分切除のみではなく、直腸の所属リンパ節郭清を併せて行うことで、卵巣癌の腫瘍減量に寄与する可能性がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野、若井俊文教授、同産婦人科学分野、榎本隆之教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会(編): 卵巣がん治療ガイドライン. 2010年版, 金原出版, 東京, 2010.
- 2) 飯沼 武: 日本のがんの死亡数, 罹患数と生存率 米国との比較. 日がん検診断会誌 16: 9-13, 2009.
- 3) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S and Beller U: Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95: S161-S192, 2006.
- 4) Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D and Hoskins WJ: Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 82: 532-537, 2001.
- 5) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H and Berek JS: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 170: 974-979, 1994.
- 6) Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, De G, Giorda G, Visentin MC and Carbone A: Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 88: 389-397, 2000.
- 7) Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL and Perticucci S: Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 90: 390-396, 2003.
- 8) Weber AM and Kennedy AW: The role of bowel resection in the primary surgical debulking of carcinoma of the ovary. *J Am Coll Surg* 179: 465-470, 1994.
- 9) Cecil TD, Sexton R, Moran BJ and Heald RJ: Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 47: 1145-1149, 2004.
- 10) Enker WE: Total mesorectal excision - the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 29: 127-133, 1997.
- 11) MacFarlane JK, Ryall RD and Heald RJ: Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341: 457-460, 1993.
- 12) Dindo D, Demartines N and Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240: 205-213, 2004.
- 13) Terauchi F, Nishi H, Moritake T, Kobayashi Y, Nagashima T, Onodera T, Fujito A, Nakayama D and Isaka K: Prognostic factor on optimal debulking surgery by maximum effort for stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 35: 315-319, 2009.
- 14) du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I and Pfisterer J: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft

- Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO - OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 115: 1234 - 1244, 2009.
- 15) Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu - Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C and Barakat RR: Improved progression - free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 114: 26 - 31, 2009.
- 16) Clayton RD, Obermair A, Hammond IG, Leung YC and McCartney AJ: The Western Australian experience of the use of en bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy. Gynecol Oncol 84: 53 - 57, 2002.
- 17) Baiocchi G, Cestari LA, Macedo MP, Oliveira RA, Fukazawa EM, Faloppa CC, Kumagai LY, Badiglian - Filho L, Menezes AN, Cunha IW and Soares FA: Surgical implications of mesenteric lymph node metastasis from advanced ovarian cancer after bowel resection. J Surg Oncol 104: 250 - 254, 2011.
- (平成 27 年 3 月 27 日受付)
-