

Quality of Life を考慮した外科治療

亀山 仁 史

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

Surgical Treatment Considering Patient's Quality of Life

Hitoshi KAMEYAMA

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

消化器・一般外科領域の外科治療対象症例には、良性疾患と悪性疾患の両者が含まれる。潰瘍性大腸炎、クローン病などの炎症性腸疾患は良性疾患であり、かつ社会的活動性の高い若年者に発症するため、機能温存、Quality of Life (QOL) をより重視した治療法を選択する必要がある。

潰瘍性大腸炎外科手術例に対して、当科では疾患根治性を求め、大腸全摘・回腸囊肛門吻合術を標準術式として行っている。また、術後の排便機能を補うために、回腸囊の形状にもこだわり、W型を中心に回腸囊の作製を行ってきた。我々は、包括的 QOL 評価尺度である SF36 を用いて、潰瘍性大腸炎術後患者の QOL が国民標準値と同等の結果であることを示した。また、近年では長期経過潰瘍性大腸炎症例における発癌（炎症性発癌）が問題となっている。我々の検討で、内科的治療継続中の炎症性発癌症例において、適切なサーベイランスを行うことが炎症性発癌大腸癌の早期発見の頻度を有意に高くしていることが明らかとなった。

一方、近年では、切除不能進行大腸癌に対する全身化学療法の進歩が目覚ましい。KRAS 野生型大腸癌における抗 EGFR 抗体薬の効果は広く知られているが、奏効しない症例もしばしば経験する。我々は包括的癌遺伝子変異パネル検査を用いた癌遺伝子変異解析を行うことで、より適切な抗癌剤治療の提案が可能になると考えている。また、抗酸化蛋白である NQO1 の発現と抗癌剤耐性、予後との関連についても明らかにした。KRAS 野生型大腸癌において、NQO1 陰性例は NQO1 陽性例に比べ、有意に病勢制御率が良好であり、無増悪再発期間、全生存期間も有意

Reprint requests to: Hitoshi KAMEYAMA
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） 亀山 仁 史

に良好であった。

本論文では、これまで我々が行ってきた QOL を考慮した外科治療について概説する。

キーワード：Quality of Life, 外科治療, 炎症性腸疾患, 大腸癌

はじめに

近年、本邦においても炎症性腸疾患は増加の一途をたどっており、潰瘍性大腸炎の特定疾患医療受給者証取得者数は平成26年で17万人を超え、クローン病では4万人を超える状況となっている¹⁾。炎症性腸疾患は1970年代には本邦では稀とされていた疾患であるが、この40年余りの間に急速に増加してきている。炎症性腸疾患の治療は内科的治療が中心であるものの、外科的治療が適応となる病態も存在する。炎症性腸疾患は原則として良性疾患で、かつ社会的活動性の高い若年者に発症することもあり、機能温存、Quality of Life (QOL) をより重視した治療法を選択する必要がある。

一方、本邦における大腸癌は女性では死因の1位となり、男性では3位である。平成27年の大腸癌死亡数は4万9千人を超え、医療政策上も重要な課題となっている²⁾。大腸癌に対する治療は、切除可能であれば、内視鏡的切除/手術治療を問わず、切除が第一選択である。手術適応となった場合には、過不足のない切除範囲で、かつ合併症のない手術を行うことが理想である。近年では、悪性疾患である大腸癌においても、術後の排便・排尿・性功能などが重要視されるようになっていく。つまり、疾患根治性と機能温存を両立させるような術式が求められていると言える。また最近では、切除不能大腸癌に対する抗癌剤治療の進歩が目覚ましく、長期生存例を多く経験するようになった。有害事象を少なく、より効果的に抗癌剤治療を行い、手術治療を組み合わせながら長期生存につなげることが今後の課題と思われる。

本論文では、これまで我々が行ってきた QOL を考慮した外科治療について概説する。

潰瘍性大腸炎に対する外科手術

潰瘍性大腸炎に対する治療方針の原則は、重症度や罹患範囲・QOLの状態などを考慮して治療を行うこととされる³⁾。具体的には、活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続することが原則である³⁾。一方で、内科的治療の反応性や重症度、癌の合併などに留意しながら、外科的治療の適応となる病態においてはタイミングを逃すことなく手術適応の判断をすべきである。大腸穿孔や出血、中毒性巨大結腸症、大腸癌などは手術の絶対的適応とされ、手術適応に関して問題となることは少ない。しかし、再燃寛解を繰り返す症例、難治例は相対的手術適応とされ、手術決定のタイミングが難しく、内科外科の協力体制が必要である。

術式としては、大腸全摘、回腸囊肛門(管)吻合術が世界的にも標準術式とされている⁴⁾。回腸囊肛門吻合術は、肛門管粘膜を含む大腸粘膜を全て切除するため、疾患根治性が高い。一方で、回腸囊肛門管吻合術は、肛門管粘膜が残存するが、回腸囊肛門吻合術と比較すると手技的に容易であること、漏便が少ないことなどが利点としてあげられる。当科では疾患根治性を求め、回腸囊肛門吻合術を標準術式として採用してきた⁵⁾。

術後の排便機能低下を改善するために、回腸囊の形状についても様々な工夫改良が行われてきた。これまでに回腸囊の形状はS型、J型、W型などが報告されている⁴⁾⁶⁾⁷⁾。J型回腸囊は宇都宮らにより1980年に報告され、機能性、作製時の簡便性などに優れ、現在も世界的に広く汎用されている⁶⁾。1985年にNichollsらはJ型に比較して排便回数の改善が得られるとしてW型回腸囊を報告している⁷⁾。当科では、疾患根治性を求めるために肛門管粘膜まで粘膜除去を行っているた

め、排便機能を最大限に回復させることを目的として W 型回腸嚢を積極的に採用してきた。ただし、狭骨盤、高度肥満症例では作製が困難なこと、手術時間が延長することなども事実であり、困難例においては J 型回腸嚢も考慮する必要がある⁸⁾。

潰瘍性大腸炎手術後の QOL

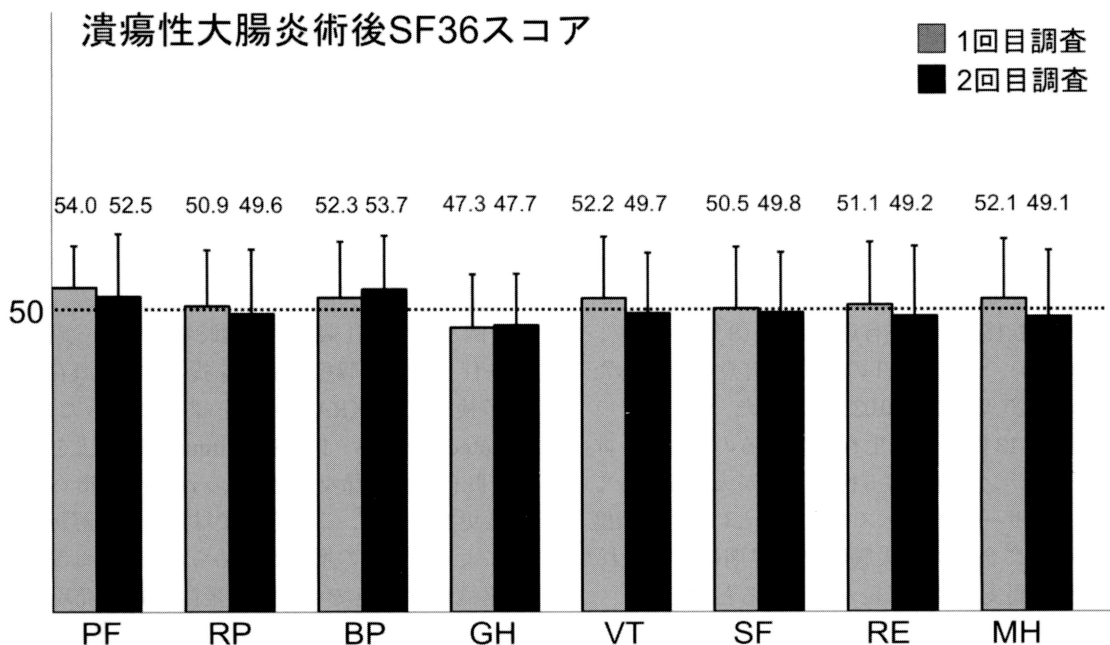
回腸嚢肛門吻合術後の QOL 評価としては、長期予後は良い、術前の QOL に比べ術後で改善している、コントロール群と同等である、内科治療時と同等である、などと概ね良好とする報告が多い⁹⁾。当科で以前に行った調査では、72%の患者が内科治療時よりも QOL が改善したと回答した¹⁰⁾¹¹⁾。包括的 QOL 評価尺度である SF36 を使用した調査では、潰瘍性大腸炎術後患者の QOL

は全国標準値と比べて同等であった (図 1)⁹⁾。排便機能の成績としては、1 日排便回数の平均は 4.3 回、便失禁は平均 1.6 回/週であり、64%の症例で止痢剤は不要であった⁹⁾。

2007 年の Lovegrove ら 12 のメタアナリシスによると、J 型に比べて W 型は排便回数がやや少なく、止痢剤の使用が少なかったと報告されている¹²⁾。

炎症性発癌 colitis - associated cancer

潰瘍性大腸炎の慢性炎症が長期化することに伴う発癌、いわゆる colitis - associated cancer の増加が指摘されている¹³⁾。これらの病変を早期発見するためのサーベイランスプログラムを確立することが重要と考えられ、いくつか報告がなされている¹⁴⁾。当施設におけるサーベイランス状況



PF：身体機能，RP：日常役割機能（身体），BP：体の痛み，GH：全体的健康感，VT：活力，SF：社会生活機能，RE：日常役割機能（精神），MH：心の健康

図 1 潰瘍性大腸炎術後 SF36 スコア

潰瘍性大腸炎術後に SF36 を用いた包括的 QOL 評価を 2 回施行した。8 つのサブスケール全てにおいて国民基準値とほぼ同様の結果が得られた。

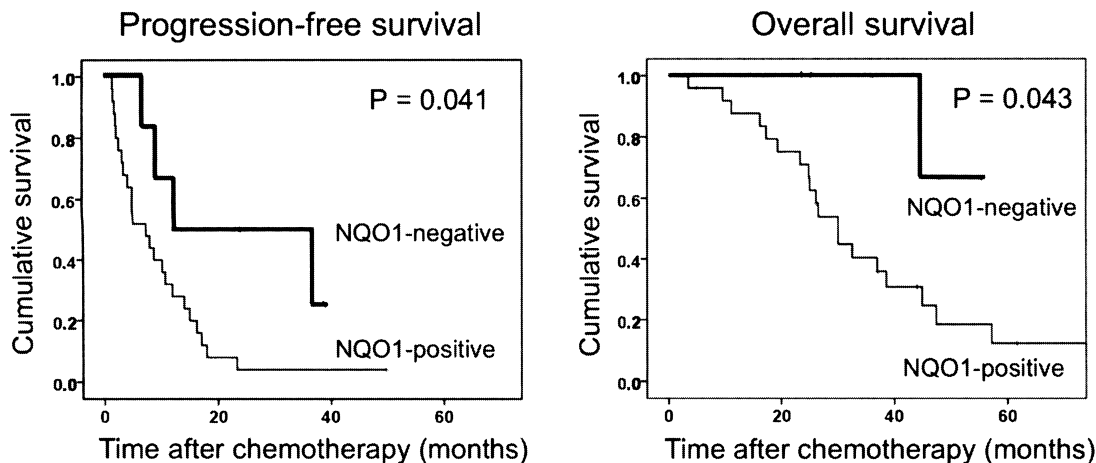


図2 KRAS 野生型大腸癌におけるNQO1発現別生存解析
NQO1発現陰性症例はNQO1発現陽性症例と比較して、無増悪生存期間、全生存期間のいずれもが有意に良好であった。

とその後の経過を明らかにするために検討を行った。対象は1991年1月から2012年12月の間に新潟大学医歯学総合病院で手術を施行され、術後の病理診断で潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌もしくはdysplasiaと診断された18例とした。術前にサーベイランスを行っていた群は13例(72%)、非サーベイランス群は5例(28%)であった。サーベイランス群は非サーベイランス群と比較して、リンパ節転移の頻度が有意に低く(8% vs 60%; $P = 0.044$)、Stage 0, Iの頻度が有意に高かった(85% vs 20%; $P = 0.022$)¹⁵⁾。また、サーベイランス群は13例全例が生存しているのに対し、非サーベイランス群では5例中2例が大腸癌死していた¹⁵⁾。サーベイランスを行うことにより、潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍が早期に発見され、潰瘍性大腸炎患者の予後が改善すると考える。

QOLを考慮した抗癌剤治療

切除不能進行再発大腸癌に対する抗癌剤治療の進歩により、以前は1年未満であった生存期間中央値が、30か月にまで延長するようになっていく。その理由の一つとして、分子標的薬の発展が

あげられる。KRAS遺伝子変異が抗EGFR抗体薬の抵抗性に関与することはすでに良く知られている。しかし、KRAS遺伝子野生型であっても、実臨床では抗EGFR抗体薬の効果は20-30%までの上乗せにとどまり、EGFR経路に関わる他の遺伝子変異の関与が指摘されている。我々は癌遺伝子変異解析パネルを用いて、進行再発大腸癌における癌遺伝子変異解析を行った。

1例として、51歳男性、同時性肺転移・副腎転移を伴う進行直腸癌の症例を提示する。既存の遺伝子検査ではKRAS変異を認めなかったため、Irinotecan + TS-1 + Panitumumab療法を行った。既存病変は徐々に増悪し、regorafenibへと薬剤変更を行った。この症例では、遺伝子解析パネルによりHER2の増幅が認められた。腫瘍部の免疫組織化学染色でもHER2蛋白の過剰発現がみられ、抗EGFR抗体薬であるPanitumumabが奏効しなかった理由の一因であった可能性が示唆された¹⁶⁾。

また、抗酸化ストレス蛋白であるNAD(P)H:quinone oxidoreductase-1(NQO1)に着目して、大腸癌の化学療法耐性に対して解析を行った。NQO1は酸化還元サイクル、酸化ストレスから細

胞を防御しているが、癌細胞においては抗癌剤耐性に関与しているとされている。NQO1 免疫組織化学染色を行い、大腸癌化学療法の耐性との関連を解析した。その結果、KRAS 野生型大腸癌において、NQO1 陰性例はNQO1 陽性例に比べ、有意に病勢制御率が良好であった ($P = 0.028$)。さらに、NQO1 陰性例は無増悪再発期間、全生存期間も有意に良好であった ($P = 0.041$, $P = 0.043$) (図2)。KRAS 野生型進行大腸癌において、腫瘍におけるNQO1 発現検索は、化学療法の効果または予後に関する有効な予測因子となる可能性があると考えている¹⁷⁾。

おわりに

外科治療を受ける患者の心理として、疾患に罹患したことや手術を受けることに対して恐怖を感じているということは想像に難くない。不安要素を取り除くためには、疾患根治性は当然のことながら、機能温存も心がけた、腹腔鏡手術やロボット手術による精緻な手術が今後とも重要になっていくものと考えられる。また、以前であれば長期生存が望めなかった進行再発大腸癌においても、様々な集学的治療によって長期生存が期待できるようになった。患者のQOLを考慮し、有害事象が少なく、より簡便に行える治療戦略を提案していく責務が我々には求められている。

謝 辞

稿を終えるにあたり、これまでご指導賜りました外科学教室関連の皆さまに深謝いたします。

文 献

- 1) 難病情報センター：特定疾患医療受給者証所持者数 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356> (2017.4.5 閲覧)
- 2) 大腸癌研究会/編：大腸癌治療ガイドライン医師用。2016年版，金原出版，東京，2016。
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)：潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針。2016。
- 4) Parks AG and Nicholls RJ: Proctocolectomy with-out ileostomy for ulcerative colitis. Br Med J. 8: 85 - 88, 1978.
- 5) Hatakeyama K, Yamai K and Muto T: Evaluation of ileal W pouch - anal anastomosis for restorative proctocolectomy. Int J Colorectal Dis 4: 150 - 155, 1989.
- 6) Utsunomiya J, Iwama T, Imajo M, Matsuo S, Sawai S, Yaegashi K and Hirayama R: Total colectomy, mucosal proctectomy, and ileoanal anastomosis. Dis Colon Rectum. 23: 459 - 466, 1980.
- 7) Nicholls RJ, Moskowitz RL and Shepherd NA: Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. Br J Surg: 72 Suppl: S76 - 79, 1985.
- 8) 飯合恒夫, 亀山仁史, 野上 仁, 川原聖佳子, 谷達夫, 畠山勝義：潰瘍性大腸炎に対する最適な外科治療とは？ J型回腸嚢か W型回腸嚢か。臨外 64: 623 - 628, 2009.
- 9) 亀山仁史, 飯合恒夫, 島田能史, 小林康雄, 野上仁, 丸山 聡, 谷 達夫, 須田武保, 畠山勝義：潰瘍性大腸炎術後の quality of life. 日消外会誌 43: 777 - 783, 2010.
- 10) 須田武保, 亀山仁史, 下山雅朗, 飯合恒夫, 岡本春彦, 畠山勝義：QOLからみた潰瘍性大腸炎の治療選択. 外科治療 85: 61 - 66, 2001.
- 11) 酒井靖夫, 畠山勝義, 島村公年, 神田達夫, 瀧井康公, 岡本春彦, 須田武保：炎症性腸疾患の治療における最近の進歩 潰瘍性大腸炎に対するW型回腸嚢肛門吻合術. 日外会誌 98: 449 - 456, 1997.
- 12) Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, Tilney HS, Darzi AW, Fazio VW, Nicholls RJ and Tekkis PP: Meta - analysis of short - term and long - term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy. Colorectal Dis. 9: 310 - 320, 2007.
- 13) Eaden JA, Abrams KR and Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta - analysis. Gut. 48: 526 - 535, 2001.
- 14) Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y,

- Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M and Hibi T: Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis - Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 151: 1122 - 1130, 2016.
- 15) 伏木麻恵：潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍におけるサーベイランス内視鏡検査の臨床的意義. *新潟医学会誌* 128: 75 - 82, 2014.
- 16) 松本瑛生, 島田能史, 八木亮磨, 三浦宏平, 田島陽介, 岡村拓磨, 中野雅人, 亀山仁史, 野上 仁, 丸山 聡, 瀧井康公, 市川 寛, 坂田 純, 小林隆, 若井俊文：HER2陽性 Stage IV 大腸癌の1例. *癌と化療* 43: 2307 - 2309, 2016.
- 17) Kameyama H, Hirose Y, Matsuda Y, Nagahashi M, Ichikawa H, Sato Y, Yamada S, Hotta S, Tajima Y, Okamura T, Nakano M, Nakano M, Shimada Y, Sakata J, Kobayashi T and Wakai T: Clinical significance of NQO1 expression in KRAS wild - type colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 10: 5841 - 5849, 2017.
-