

大腸癌の治療の歩み

小 川 匡 市

東京慈恵会医科大学外科学講座

(受付 2022 年 1 月 28 日)

COLORECTAL CANCER TREATMENT IN JAPAN: MY CAREER AS A SURGEON

Masaichi OGAWA

Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

The number of cases of colorectal cancer (CRC) diagnosed worldwide each year is more than 1 million and has resulted in approximately 715,000 deaths in 2010, an increase from 490,000 deaths in 1990. In Japan, CRC has recently overtaken stomach cancer to be the second most common cancer after lung cancer; it is the most common cancer for women and the third most common for men. In the United States, the life-long probability of CRC is reported to be approximately 7%. The treatment of CRC in Japan is led by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR), which was established in 1973 with the aims of conducting CRC research and advancing the diagnosis and treatment of CRC. In recent years, the drug lag with the American Society of Clinical Oncology and the European Society for Medical Oncology has been resolved. In addition, a focus has been placed on enriching the “JSCCR Guidelines for the Treatment of Colorectal Cancer,” which was first published in 2005. The JSCCR is highlighted by its vigorous research projects. In this lecture, I explained the outline of the guidelines and reported what I have been interested in, researched, and examined as a surgeon.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2021;136:145-150)

Key words : surgery, research, colorectal cancer, treatment

I. は じ め に

大腸癌は、世界で毎年100万人以上の人々が発症し、死者数は1990年に490,000人、2010年には約715,000人と倍増した。日本では女性のがんの死亡率の1位、男性では3位を占めていたが、近年、胃癌を追い越し肺癌について2位となっている。アメリカ合衆国においても、3番目に多い癌腫で、癌死の原因としては2番目に多く、生涯に大腸癌に罹患する確率は約7%と報告されている(Wikipedia)。日本における大腸癌治療は、1973年に設立された大腸癌研究会がリードし、大腸癌の診断・治療の進歩を図ることを目的として、日

本の大腸癌の研究・診療を牽引した。近年では、長年世界の治療をリードしてきた欧米の American Society of Clinical Oncology(ASCO), European Society for Medical Oncology(ESMO)とのドラッグラグも解消され、大腸癌治療ガイドラインが治療指針の主体となっている。今回は、ガイドラインの概要を解説するとともに、ひとりの外科医として、その変遷の中で何に興味を覚え研究・検討してきたかを、報告した。

II. 日本の大腸がん治療

日本における大腸癌治療は、1973年に設立さ

れた大腸癌研究会がリードしている。大腸癌の診断・治療の進歩を図ることを目的として、日本の大腸癌の研究・診療を牽引している研究会である。大腸癌に関するさまざまな研究を行い、治療ガイドラインや取扱い規約を作成し、全国の大腸癌の研究・診療に従事している医師、さらに一般の方々への情報発信にも力を入れ、大腸癌治療ガイドラインを発刊している。内容は、標準的な治療方針とその根拠が示されている。日本と海外では、大腸癌の診療の質、診療に対する考え方に違いがあるために、海外のデータを十分に吟味する一方で、大腸癌研究会等で集積された日本独自の臨床データを重視して本ガイドラインは作成されている。本ホームページでは、これまでの大腸癌治療ガイドラインを掲載するとともに、ガイドライン発行後に標準的な治療方針を変えようような臨床試験の結果が公表された場合には、随時、そのエビデンスの概要とガイドライン委員会のコメントを添えて掲載している。一方で、早急に解決すべき重要な問題点や課題にはプロジェクト研究が立ち上げられている。大腸癌研究会参加施設のメンバーから構成される多施設研究チームにおいて、一定の研究期間を設定し、得られた研究成果は論文化され、エビデンスとして世界に発信されている。講演では、The important risk factor for lateral pelvic lymph node metastasis of lower rectal cancer is node-

positive status on magnetic resonance imaging: study of the Lymph Node Committee of Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Int J Colorectal Dis. 2016; 31: 1719-28 等¹⁾⁻⁴⁾、近年の論文を紹介した。私たち大腸癌治療に携わる医師は、先人の長年にわたる努力の上に、現在の私たちの医療が成り立っていることを決して忘れることなく歩む必要がある旨を述べた (図1)。

III. その中での、一外科医としての私の研究 概要・臨床の歩み

私は、桜井健司先生の第一外科学講座に入局後間もなく、下田忠和先生、池上雅博先生が担当される病理学教室に専攻生として配属されることになり、大腸がんの発生と肉眼所見について学んだ。当時、大腸癌の発生は Bert Vogelstein 博士の Adenoma - carcinoma sequence が世界の潮流である中、教室では、de novo type が発生の主流であるとの説を報告⁵⁾し、素晴らしい業績を上げていた。その中での私のテーマは、大腸 sm 癌における細胞増殖分布からみた大腸がん発生検討であった。大腸がん発生を PG (polypoid growth), NPG (non-polypoid growth= de novo) に分類し、様々な検討をしてきた中での仕事で、二つのタイプには増殖帯分布に相違があり、NPG type がより小

JRCCR 大腸癌研究会



武藤徹一郎先生



小西文雄先生



森 武生先生



渡邊昌彦先生

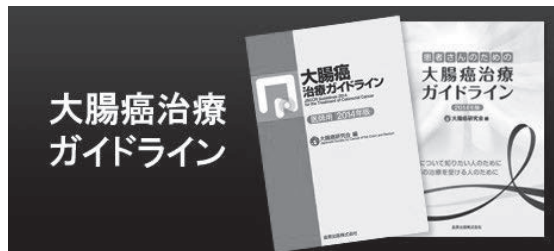


図 1. 大腸癌研究会を牽引してこられた先生方



さなサイズで深部浸潤をきたす増殖分布であることを報告した⁶⁾。

病理学教室での専攻終了後、私は穴澤貞夫先生の大腸班を希望し、配属されることとなった。当時の第一外科学講座は、多くの若手医師は大学⇔出張病院の繰り返しが基本であり、私も、汐見台病院→東京慈恵会医科大学附属病院（本院）→南春日部中央病院、の出張を経て卒後9-12年の間に本院勤務となった。本院での手術は、山崎洋次先生、高尾良彦先生の指導のもと、大腸がん年間手術件数200例以上の安定した症例数があり、大きな臨床経験を得た。研究面では、“肝転移を制する者は大腸がんを制する。”が、穴澤先生のお考えであり、私も肝転移の予後規定因子の探索⁷⁻⁹⁾に明け暮れた（図2）。しかしながら、cadherin, laminin, MMP-7, type IV collagen等、多種のマトリックスを用いて検討し報告したが、予後との相関は認めたが、明確な予後規定因子は同定できず、研究は断念した。現在においても、まだ明確な規定因子は報告されていない。私にとっての検討手法は、病理学教室で学んだロジックが研究の根幹となっていた。今後、本学発の研究による遺伝子レベルでの規定因子の同定に期待したい。その後、大宮総合病院での出張勤務を終え、卒後15-25年の間、本院での勤務となった。11年間の長きに

わたる本院勤務であったが、私の臨床を支えてきた基本は、出張病院での手術に明け暮れた臨床経験であり、私の医師生活にとっての掛け替えのない経験となった。手術手技の基本等々の外科医の姿勢を、諸先輩方（吉田和彦先生、宮本繁方先生、鈴木克麿先生…）から薫陶を受けた。この紙面を借りて、深く御礼申し上げる。同時期に、4病院が統合され、外科学講座に矢永勝彦先生が教授として就任された。肝転移模索を断念した私は、様々な癌病態（局所進行直腸癌、低分化腺癌、穿孔性大腸癌）に関して検討し報告した¹⁰⁻¹³⁾。当時、欧米のRCT結果から化学療法の良い治療成績が報告され、ドラッグラグが解消されず、本邦の大腸癌化学療法は大きな後れをとった。その歯がゆさ故に、盟友である同期：渡部通章先生と志をともにし、化学療法領域での臨床研究を企画し、報告した¹⁴⁻¹⁷⁾。欧米に一石を投げられれば、の願いをこめた研究であったが、RCTまでの大規模研究ではなく、潮流となることはできなかったが、現在、多くの国々での標準的な化学療法となっていることは大きな喜びである（図3）。また、集学的治療、診断modalityの開発、早期がんでの高悪性度病変の拾い上げに関して報告した¹⁸⁾⁻²⁰⁾。すべての研究の際に、多彩な部署の先生方からの助言、協力を頂いた。中でも、埼玉がんセンター

研究&外科道：中期(卒後9-12年)

肝転移を制する者は大腸がんを制する 穴澤



高尾良彦先生



山崎洋次教授

- ・小川匡市、池内健二、渡部通章、高尾良彦、穴澤貞夫、山崎洋次ほか大腸癌における cadherin, lamininの免疫組織発現からみた肝転移予測日臨外会誌 2000;61(5):113539
- ・小川匡市、池内健二、渡部通章、高尾良彦、穴澤貞夫、山崎洋次ほか大腸癌におけるMMP-7, type IV collagenの免疫組織発現からみた肝転移予測日消外会誌 2000;33(3):309313
- ・Ogawa M, Ikeuchi K, Watanabe M, Takao Y, Anazawa S, Yamazaki Y, et al. Expression of matrix metalloproteinase 7, laminin and type IV collagen associated liver metastasis in human colorectal cancer immunohistochemical approach. Hepato-Gastroenterology 2005;52(63): 87580

→明確な予後規定因子の探索は断念

図2. 大腸癌肝転移の予後規定因子の探索



研究&外科道：中期(卒後15-25年)

化学療法



相棒/ 渡部通章

厚木市立病院外科部長

・ どの部位の酵素活性の信憑性があるの？

Ogawa M, Ikeuchi K, Takao Y, Anazawa S, Yamazaki Y, Tetsuya Kobayashi T, et al. The activity of thymidine Phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal cancer depended on where the sample is taken. Oncol Rep 2005;14:331-5

世界のRCTの前に日本は？黒船に小さな小石を！

→Ogawa M, Watanabe M, Kobayashi T, Eto K, Oda A, Anan T, Hayashi T, Mitsuyama Y, Yanaga K. Feasibility study of S-1 adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2013 Aug; 18(4):678-83.

→Ogawa M, Watanabe M, Mitsuyama Y, Anan T, Ohkuma M, Kobayashi T, Eto K, Yanaga K: Thymidine phosphorylase mRNA expression may be a predictor of response to post-operative adjuvant chemotherapy with S-1 in patients with stage III colorectal cancer. Oncol Lett. 2014 Dec; 8(6):2463-2468

→Ogawa M, Anan T, Suzuki T, Okuma M, Ichihara K, Hasegawa T, Yoshida K, Yanaga K. Initial Report of Phase II Study on Bi-weekly SOX plus Cetuximab Treatment for Wild-type K-RAS Advanced and Recurrent Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2016 May;36(5):2505-11.



図3. 大腸癌化学療法領域での臨床研究

と共同し検討した癌免疫の基礎研究は、個別の cell line を作成し免疫治療へ応用する目的であったが、cell line が作成できた多くの症例の予後は不良で、作成した cell line を使用した免疫治療は期待できないとの結果を得た時点で検討中止とした。この経験は、今でも忘れることはできない(図4)。

講演では、すべての先生方に御礼を申し上げる

とともに、人との出会いを大切にし、疑問点の解消に尽力する事が重要である旨を述べさせていた

また、2009-2010年にローマ留学(Azienda Ospedaliera San Giovanni)の機会を頂き、da Vinciによるロボット手術の臨床経験を学んだ。現在、留学によって得たイタリア文化の恩恵が、私の人生の大きな糧となっている。このような機会を与

A clinico-pathological characteristics of colorectal carcinoma in relation to the establishment of cell lines

Masaichi Ogawa, Eiichi Hara*, Michiaki Watanabe, Makoto Kosuge, Ken Eto, Takahiro Omachi, Masato Yokoyama, Sadao Anazawa, and Katsuhiko Yanaga

*: Research Institute for Clinical Oncology, Saitama Cancer Center

→Successful establishment of cell lines is as indication of poor prognosis for colorectal cancer.

Fig. 1 establish cell lines



primary



liver metastasis



図4. 免疫治療へ応用のための個別の cell line の作成

えて頂き、大木隆生チェアマンと、矢永勝彦教授に深謝申し上げた。

IV. 葛飾医療センター着任後・現在・今後

2013年、葛飾医療センターに着任後から現在まで、専門の大腸癌治療に関して、消化器病学科のセミナーを講演し、密な内科との連携の必要性を述べた。また、公開セミナーを開催し、健診の重要性を訴え、地域啓蒙に努めた。国際学会での経験は、見聞を広めるため重要である旨、ESMO等での毎年の発表を介し、後輩諸子とともに参加した。現在の外科部長の立場から、医療センターの今後につき、述べさせていただいた。近隣の医療環境及び人口動態を鑑み Society 5.0 に向けた変革の時期がCOVIDにより急峻に前倒しされた昨今、地産地消にむけ、周囲の病院とも連携し潤滑な関係構築を目指す。年間5万人減少で推移する葛飾区の総人口数、増加する老年人口（10万から12万）、減少する生産年齢人口（29万から26万人）を鑑み、高齢者手術症例のリスク評価、手術管理、緩和ケア等々に積極的に外科が参画した結果の解析も含め、高齢者をリスペクトする医療を、きめ細やかに配慮し実践していくことを、ホームページ上でも掲げさせていただいた。

大腸がん治療の歩みの中で、一人の外科医が何をしたか。を、述べてきた。私は、非常に恵まれた環境の中で、多くの恩師の先生方、同輩、後輩、すべての人々に支えながら前に進むことができた。最も大切なことは、人との出会いを大切に、感謝する事。皆様方に厚く御礼を申し上げた。

最後に、高齢者医療を取り巻く環境整備（痴呆、在宅等々）、糖尿病患者の早期膵臓癌拾い上げ（年二回のMRCPの実施）等、“葛飾医療センターから発信するstudyを。”が、今後の自分に対する使命である。として、宿題報告を終わらせていただいた。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示：

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, et al. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2016; 151: 1122-30.
- 2) Konishi T, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Hinoi T, Inoue Y, et al. Feasibility of laparoscopic total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis and total colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: results of a nationwide multicenter study. *Int J Clin Oncol*. 2016; 21: 953-61.
- 3) Shinto E, Hida JI, Kobayashi H, Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, et al: prominent information of jN3 positive in stage iii colorectal cancer removed by D3 dissection: retrospective analysis of 6866 patients from a multi-institutional database in Japan *Dis Colon Rectum*. 2018; 61: 447-53.
- 4) Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, et Kotake K, Muto T, Sugihara K, et al. Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? *Ann Surg*. 2012; 255: 1129-34.
- 5) Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo *Cancer*. 1989; 64: 1138-46.
- 6) 小川匡市, 下田忠和, 池上雅博. 大腸sm癌における増殖細胞の免疫組織学的検討. *日本大腸肛門病会誌*. 1996; 49: 541-9.
- 7) 小川匡市, 池内健二, 渡部通章, 金子靖, 衛藤謙, 藤川亨 ほか. 大腸癌における cadherin, laminin の免疫組織発現からみた肝転移予測. *日臨外会誌*. 2000; 61: 1135-39.
- 8) 小川匡市, 池内健二, 渡部通章, 金子靖, 衛藤謙, 藤川亨, ほか. 大腸癌における MMP-7, type IV collagen の免疫組織発現からみた肝転移予測. *日消外会誌*. 2000; 33: 309-13.
- 9) Ogawa M, Ikeuchi K, Watanabe M, Etoh K, Kobayashi T, Takao Y, et al. Expression of matrix metalloproteinase 7, laminin and type IV collagen-associated liver metastasis in human colorectal cancer: immunohistochemical approach. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(63): 875-80.
- 10) 小川匡市, 又井一雄, 池内健二, 高尾良彦, 穴沢貞夫, 山崎洋次. 原発性小腸低分化腺癌の1例. *日臨外会誌*. 2001; 62: 1935-40.
- 11) 小川匡市, 高尾良彦, 向井英晴, 佐藤慶一, 穴沢貞夫, 山崎洋次 ほか. 術前放射線化学療法施行が有効であった下部直腸癌の1例. *癌と化療*. 2002; 29: 619-23.
- 12) 小川匡市, 池内健二, 渡部通章, 穴沢貞夫, 山崎洋次.

- 大腸癌に対する骨盤内臓器全摘術の適応と治療成績. 外科. 2001; 63: 211-5.
- 13) Ogawa M, Watanabe M, Eto K, Omachi T, Kosuge M, Hanyu K, et al. Clinicopathological features of perforated colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2009; 29: 1681-4.
- 14) Ogawa M, Ikeuchi K, Takao Y, Anazawa S, Yamazaki Y, Kobayashi T, et al. The activity of thymidine Phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal cancer depended on where the sample is taken. *Oncol Rep* 2005; 14: 331-5.
- 15) Ogawa M, Watanabe M, Kobayashi T, Eto K, Oda A, Anan T, et al. Feasibility study of S-1 adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18: 678-83.
- 16) Ogawa M, Watanabe M, Mitsuyama Y, Anan T, Ohkuma M, Kobayashi T, et al. Thymidine phosphorylase mRNA expression may be a predictor of response to post-operative adjuvant chemotherapy with S-1 in patients with stage III colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2014; 8: 2463-8.
- 17) Ogawa M, Anan T, Suzuki T, Okuma M, Ichihara K, Hasegawa T, et al. Initial report of phase II study on bi-weekly SOX plus cetuximab treatment for wild-type K-RAS advanced and recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2016; 36: 2505-11.
- 18) Ogawa M, Takao Y, Watanabe M, Eto K, Yamagata T, Ushigome T, et al. Arterial infusion chemotherapy in patient with repeated recurrent tumor of cecal cancer: report of a case. *Cancer Invest.* 2008; 26: 999-1001.
- 19) Ogawa M, Noriatsu Ichiba, Watanabe M, Yanaga K. The usefulness of diffusion MRI in detection of lymph-node metastases of colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2016; 36: 815-20.
- 20) Ogawa M, Watanabe M, Hasegawa T, Ichihara K, Yoshida K, Yanaga K. Expression of CXCR-4 and IDO in human colorectal cancer: An immunohistochemical approach. *Mol Clin Oncol.* 2017; 6: 701-4.