

直腸癌術後局所再発防止を目的とした集学的治療

— 5-fluorouracil (5-Fu) 坐薬, 放射線術前照射療法を試み —

秋田大学第1外科

水沢 広和 高橋 俊雄

PREOPERATIVE COMBINATION THERAPY OF 5-FLUOROURACIL SUPPOSITORY AND RADIATION FOR CARCINOMA OF THE RECTUM

Hirokazu MIZUSAWA, Toshio TAKAHASHI

Department of Surgery, Akita University School of Medicine

索引用語: 直腸癌, 5-FU 坐薬, 放射線術前照射

はじめに

直腸癌特に下部直腸癌に対して術後の局所再発防止を目的として, われわれは1975年 5-fluorouracil (以下 5-Fu) の坐薬を試作し種々検討を行って来た^{1)~4)}. これは直腸癌に対して術前に高濃度の薬剤を腫瘍に作用させ, 原発巣の癌細胞数の減少と周囲浸潤やリンパ節転移に対しても抗腫瘍効果を期待し, 癌細胞の viability を低下させようとするものであり, 局所投与であるため全身的な副作用が少ないという利点がある. この 5-Fu 坐薬はある程度の効果を示したもののいまだ十分な効果とは言い難かったため, 1982年よりさらに術前 5-Fu 坐薬投与とともに放射線療法を併用する集学的治療を試みその効果について検討した.

対象ならびに方法

1982年以来主として下部直腸癌に対して術前に 5-Fu 坐薬 1 日 200mg を朝夕 2 回に分けて投与し, これと並行して腫瘍を中心に原則として 1 回 300rad 週 3 回, 総量 3000rad の術前照射を併用した症例は表 1 のごとくでありこれを 5-Fu 坐薬+術前照射群 (以下 5-Fu 坐薬+R 群) とした. 次に 1976年~1982年の 7 年間に術前 5-Fu 坐薬 1 日 200mg~400mg 総量 1000mg~8000mg を投与した直腸癌 42 例のうち切除し得た 34 例を 5-Fu 坐薬単独投与群 (以下 5-Fu 坐薬群) とした. また同期間中術前補助療法を施行しなかった直腸癌切除例 24 例を Control 群とした.

結果

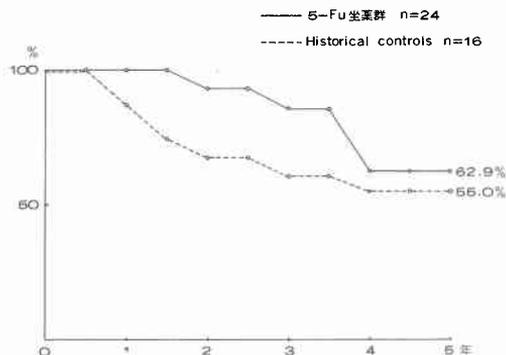
1. 5-Fu 坐薬群の遠隔成績

5-Fu 坐薬群 34 例中根治手術の行われた 24 例について累積生存率は 5 年生存率で 62.9% であった (図 1). 同期間中の Control 群では背景因子に若干の隔りがあるため 1972年~1976年までに当科で施行した直腸癌根治手術例を Historical controls とすると, 後者では 5 年生存率 55% であるが両者間に推計学的有意差はなかった. 次に Dukes 分類別に分けて累積生存率をみると, Dukes A, B を合わせた場合両者ともおよそ 67% とほぼ同様の 5 年生存率であった. Dukes C については 5-Fu 坐薬群は 5 年生存率 55.6% であるのに対し, Historical controls 33.3% と 5-Fu 坐薬群で良好な成績が得られたが推計学的有意差はなかった (図 2).

2. 肉眼的効果

切除標本における肉眼的効果についてみると, 5-Fu 坐薬群では 34 例中 2 例に癌周堤の平坦化を認めた

図 1 根治手術症例における累積生存率

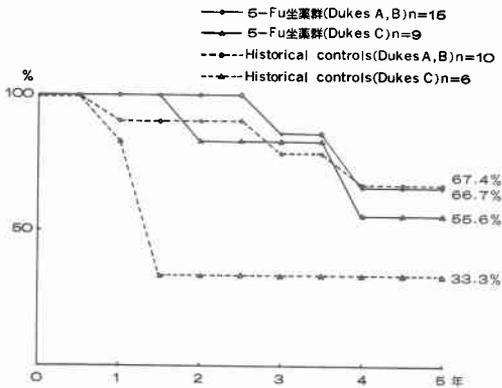


*第21回日消外会総会シンポII
進行消化器癌に対する集学的治療

表1 5-Fu坐薬・放射線術前照射療法施行例

症例	年齢	性	部位	組織型	深達度	5-Fu坐薬 投与量 (mg)	照射線量 (rad)	手術々式
1	56	男	Ra	中分化	a ₁	3800	3000	前方切除
2	53	男	Rb	中分化	a ₂	4400	3000	Miles
3	62	女	Rb	中分化	pm	5400	3000	Miles
4	59	男	Rb	中分化	pm	6600	3000	Miles
5	50	男	Ra, b	中分化	a ₂	5400	3000	前方切除
6	40	男	Rb, P	高分化	pm	3600	2250	Miles
7	42	女	Ra	低分化	si	5000	3000	前方切除
8	77	男	Rb, P	中分化	pm	5100	3000	Miles
9	64	女	P	扁平上皮	sm	4000	3000	Miles
10	69	男	Rs	中分化	s	4800	3000	ハルトマン
11	59	男	Ra, b	中分化	a ₂	3400	2100	前方切除
12	65	男	Ra	中分化	pm	7000	3000	前方切除

図2 Dukess分類別にみた根治手術症例における累積生存率



のみであるのに対し、5-Fu坐薬+R群では12例中4例に著明な腫瘍縮小を、他に6例に癌周堤の平坦化を認めた(表2)。図3は症例9の切除標本である。治療前は肛門管のほぼ半周を占める限局潰瘍型の扁平上皮癌であったが、腫瘍はほとんど消失し歯状線部にわずかに潰瘍形成を認めるのみである。

3. 組織学的効果

われわれは癌化学療法の組織学的効果判定規準として大星⁵⁾の分類を参考に表3のごとく4段階に分け検討している。今回の検索では5-Fu坐薬群34例中2例でGrade 2であったのに対し、5-Fu坐薬+R群では12例中8例でGrade 2・3を示しており組織学的にも著しい効果を認めた(表4)。図4は症例2の組織像で

表2 切除標本における肉眼的変化

	5-Fu坐薬 単独投与群	5-Fu坐薬+ 術前照射群
腫瘍縮小 { 50%以上 30%~50% }	0	2
癌周堤の平坦化	2	6
潰瘍底の清浄化	0	3
正常粘膜の発赤 びらん・浮腫	4	12
変化なし	32	0

図3 症例9 歯状線部に潰瘍を形成、明らかな腫瘍は認めない



ある。癌病巣は大部分が変性壊死に陥り viability の失われた癌細胞がわずかに残存するのみであり Grade 3とした。

表3 組織学的効果判定基準

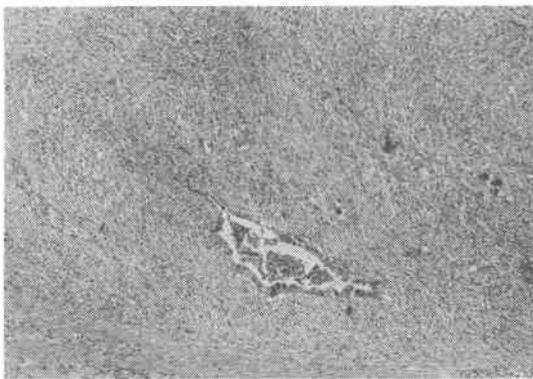
効果判定度	大勢を占める組織像
Grade 0 Grade 1	変化なし 細胞質の膨化・空胞化、核の濃縮などの } 無効 細胞障害(軽度の変化)
Grade 2 Grade 3	癌細胞の巨細胞化、破壊、腺腔の単純化 などの癌巣パターン破壊(中等度の変化) } 有効 広範囲な癌細胞の融解・変性・壊死・蚕 食像など(高度の変化)

表4 切除標本における組織学的効果

治療群	組織学的効果				計
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
5-Fu坐薬+ 術前照射群	0	4	3	5	12
5-Fu坐薬 単独投与群	19	13	2	0	34

図4 症例2の組織像

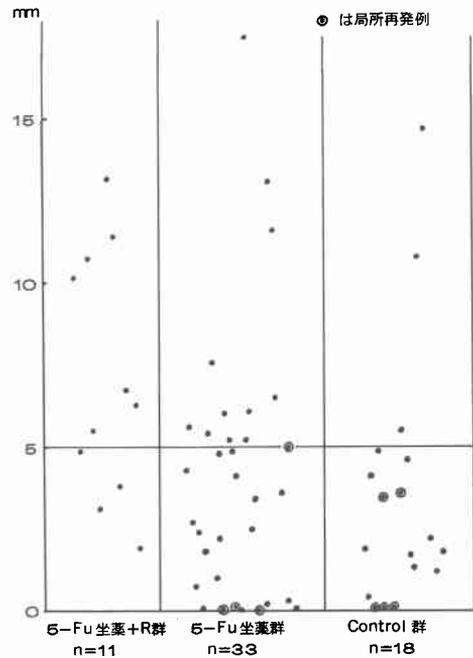
癌病巣の広汎な変性壊死を認める



4. 癌深達度

切除標本における組織学的壁深達度⁶⁾についてみると5-Fu坐薬+R群では癌が固有筋層をこえて浸潤している例(a₁・a₂・a₁)⁶⁾は6例(50%)であるのに対し、5-Fu坐薬群では34例中24例(70.5%)、Control群では24例中18例(75%)であり5-Fu坐薬+R群でa₁・a₂・a₁の減少傾向を認めた(表5)。そこで主病巣が解剖学的直腸ならびに肛門管(R_a・R_b・P)⁶⁾を占める症例について癌先進部から外科的剝離面までの距離

図5 癌先進部から外科的剝離面までの最短距離(ew)(Ra, Rb, P症例)



(ew)⁶⁾を実測してみると、5-Fu坐薬+R群ではew 5mm以下の症例は11例中4例(36.4%)であった。一方5-Fu坐薬群では33例中22例(66.6%)、Control群では18例中15例(83.3%)がew 5mm以下の症例であった(図5)。5-Fu坐薬+R群ではいまだ再発死亡例を経験していないが、5-Fu坐薬群、Control群ともに局所再発例は全例ew 5mm以下であり、Ra・Rb・P症例において癌再発死亡例に占める局所再発例の割合は5-Fu坐薬群で12例中4例(33.3%)、Control群で7例中5例(71.4%)と5-Fu坐薬群で局所再発の減少する傾向が認められた。

5. 副作用

全身的な副作用としての骨髄抑制、肝機能障害などは認めなかった。一方テネスマス、肛門部痛などを12例中9例に認めたが併用療法を中止する程重篤な例はなかった。手術々式では5例に前方切除例を行ったが

表5 組織学的壁深達度

	m, sm	pm	a ₁ ss	a ₂ s	a _i si	計
5-Fu坐薬+ 術前照射群	1	5	1	4	1	12
5-Fu坐薬 単独投与群	1	9	6	17	1	34
Control群	2	4	5	13	0	24

縫合不全などの合併症は経験しなかった。しかし正常粘膜も強い障害作用を受けており、吻合の際には十分な注意が必要と思われる。

考 察

直腸癌の再発様式で特徴的なことは結腸癌に比較して局所再発が多いということである。とくに腫瘍占拠部位が低位である程局所再発率が高く、小山⁷⁾によると肛門歯状線から2~4 cmの範囲に腫瘍下縁がある癌に局所再発が最も多いという。すなわち下部直腸癌においては局所再発をいかに防止するかが治療成績向上のための重要な要因である。

われわれはこの局所再発防止を目的として1975年5-Fu坐薬を試作し、これを直腸癌に術前投与し検討して来た。その結果Dukes C症例において5-Fu坐薬群はControl群に比較して生存率の向上を示し、また再発防止例に占める局所再発例も減少の傾向を示したがいまだ十分な効果とは言い難かった。そこで5-Fuに放射線増感剤としてpotentiatorの作用のある⁸⁾ことに着目し、5-Fu坐薬投与とともに術前放射線療法を併用して治療効果の向上をはかった。

直腸癌の術前照射については多くの報告があり^{9)~11)}5年生存率の向上も認められている。

Roswitら¹⁰⁾は2000~2500radの術前照射で腹会陰式直腸切断術において5年生存率が28.4%から40.8%に向上し局所再発率も減少したと述べている。一方制癌剤の全身投与と術前照射の併用も試みられており¹²⁾¹³⁾、Burokerら¹²⁾は5-Fu 1000mg/m²の持続投与とマイトマイシン C20mg/m²の静注を行い3000rad術前照射を併用したところ、20例全例に腫瘍縮小を認めこのうち5例で腫瘍が消失したとしている。しかし著明な骨髄抑制や全例に口内炎、下痢などの副作用を認めている。

われわれの場合は5-Fuを坐剤として投与するため全身的な副作用を軽減させ、かつ局所に高濃度の薬剤を到達させようという利点がある。そこで5-Fu坐薬は1回100mg 1日2回連日投与し総量4000mg以上、術前照射は1回300rad週3回総量3000radを原則として併用療法を行った。その結果肉眼的・組織学的に著明な抗腫瘍効果を認めた。沢田ら¹⁴⁾は直腸癌の局所再発例ではewまでの距離の短いものが多く平均3 mmであり、再発を認めなかった例では平均5 mmであったとしている。我々の検索でも局所再発例は全例

ew 5 mm以下となっておりewの距離が局所再発を左右する重要な因子の一つである。このewの測定から5-Fu坐薬+R群ではいまだ遠隔成績を論ずるだけの症例の集積はないが5-Fu坐薬群、Control群と比較して局所再発の減少することが期待される。なおリンパ節転移は検索しえた11例中1例に認められるのみであり、5-Fu坐薬群、Control群が過半数にリンパ節転移を認めたことと著しい相違を示したが今後症例を重ねた上でさらに詳細に検討する予定である。

文 献

- 1) 高橋俊雄, 中尾栄佑, 渡辺信介ほか: 直腸癌に対する5-Fu坐薬術前投与の検討. 日癌治療会13回総会記: 206, 1975
- 2) 高橋俊雄, 山口俊晴, 河野研一ほか: 直腸癌に対する5-Fu坐薬の術前投与. 癌と化療 4: 1377-1384, 1977
- 3) 河野研一, 山口俊晴, 高橋俊雄ほか: 直腸癌に対する5-Fu坐薬の術前投与の基礎的・臨床的検討. 日消外会誌 12: 253-256, 1979
- 4) Takahashi T, Kohno K, Yamaguchi T et al: Preoperative use of 5-fluorouracil suppository for carcinoma of the rectum. Am J Surg 143: 183-185, 1979
- 5) 大星章一: 化学療法の病理. 癌と化療 1: 131-134, 1974
- 6) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱規約. 東京, 金原出版, 1980, p2-12
- 7) 小山靖夫: 再発様式・合併治療. 日本外科学会教育委員会編. 大腸の外科. 東京, 中外医学社, 1979, p195-217
- 8) 田口鉄男: 放射線との併用化学療法. 古江 尚, 太田和雄, 田口鉄男ほか: 癌化学療法の基礎と臨床. 東京, 蟹書房, 1980, p280-287
- 9) 木村幸三郎, 花輪 聡, 一宮博勝ほか: 直腸癌の術前照射. 手術 29: 803-812, 1975
- 10) Roswit B, Higgins GA, Keehn RJ: Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon. Cancer 35: 1597-1602, 1975
- 11) Stevens KR, Allen CV, Fletcher WS: Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. Cancer 37: 2866-2874, 1976
- 12) Buroker T, Nigro N, Correa J et al: Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum. Dis Col & Rect 19: 660-663, 1976
- 13) Smith DE, Muff NS, Shetabi H: Preoperative radiation and chemotherapy for anal and rectal cancer. Am J Surg 143: 595-598, 1982
- 14) 沢田俊夫, 保坂茂文, 武藤徹一郎ほか: 直腸癌局所再発の問題点. 日臨 39: 2164-2170, 1981