

# 直腸癌における集学的治療 —放射線・化学療法について—

東京医科大学外科

花輪 聡 山川 雅之 加藤孝一郎 中島 厚  
新江 良一 小木曾 実 大内 孝文 片桐 一郎  
青木 達哉 木村幸三郎

## MULTI-DISCIPLINARY TREATMENT ON RECTAL CANCER —WITH IRRADIATION AND IMMUNOCHEMO THERAPY—

Satoshi HANAWA, Masayuki YAMAKAWA, Kouichiro KATOH,  
Atsushi NAKAJIMA, Ryouichi ARAE, Minoru OGISO,  
Takabumi OHUCHI, Ichiro KATAGIRI, Tatsuya AOKI  
and Kohzaburo KIMURA

The Third Department of Surgery, Tokyo Medical College

索引用語：直腸癌，直腸癌照射療法，直腸癌集学的治療

昭和43年来，当教室においては直腸進行癌に対し，手術根治性を向上せしめる目的で，術前照射療法を行い良好な成績を得ているが，近年は，治癒切除例に対する術後照射や非治癒切除例，姑息例に対しても積極的に照射療法を行っている。今回，直腸癌の集学的治療としての放射線照射療法，並びに免疫化学療法との併用療法について治験例を中心に検討した。

### I. 治療方針

直腸癌（主として進行癌）に対する治療方針としては，

① 化学療法：術前はFT 坐薬1000mg/day，術後はMFC療法，或はFluorouracil系剤の投与。

② 免疫療法：術前は照射療法とともにKrestin 3g/day，術後はKrestin. 或はOK-432 0.5~5KE/day，の投与。

③ 放射線照射療法：Linear-Acceleratorを用い1回2Gyの分割照射とし，手術根治性を目的とした術前照射では，Dukes Cを対象とし主病巣及び所属リンパ

節に総線量30Gyを照射し，手術待期々間は2週間を原則としている。術後照射としては，治癒切除例に対し，より根治性を高める目的で行う予防照射と，非治癒切除例，姑息例に対する補助療法としての照射を行っている。いずれの場合も可能な限り60Gyまでを目標とする。

### II. 治癒切除例

予後の確認しえた245例における再発，及び5生率を検討した（表1）。245例中，補助療法を全く行わぬ手術単独は50例（20.4%）であり，195例（79.6%）は照射，あるいは免疫化学療法のいずれか，又は併用療法を行った。

#### 1. 再発例

治癒切除例において，再発を抑制，減少しえる補助

表1 治癒切除例

	免疫+化学療法		
	施行	非施行	
照射療法	術前	45	23
	術前・術後	9	1
	術後	22	9
	小計	76	33
非施行	86	50	

総計 245例 | 手術根治例数  
東京医科大学外科

※第25回日消外会総会シンポII：消化器癌の集学的治療

<1985年5月15日受理>別刷請求先：花輪 聡  
〒160 新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学第3外科

療法があれば、手術予後は更に向上するものとなろう。この観点より、再発形式と補助療法の有効性について検討した。対象は過去10年間で3年以上経過した治療切除178例で、内、再発例は49例(27.5%)であった。stage別では、stage I 2/31(6.5%), II 16/67(23.9%), III 26/73(35.6%), IV 5/7(71.4%)であり、stage Iの2例は肝転移例であった。次に、手術補助療法別にみると照射療法では18.4%、照射+免疫化学療法は23.5%に対し、免疫化学療法は32.1%の再発率を示した(表2)。すなわち、免疫化学療法単独よりも、照射療法単独、あるいは併用群に再発率の低下を認めた。再発部位別にみると局所及び遠隔転移の再発形式が多かった。局所再発及び局所再発+肝転移例についてみると、照射療法3/38(7.9%)、照射+免疫化学療法4/34(11.8%)、免疫化学療法18/106(17.0%)の再発率であり、再発、特に局所再発の予防に関し、照射療法が有効な手段である事が考えられた。なお、照射によ

り肝転移が誘発されたと考えうる症例は認めなかった。しかし、照射施行したにもかかわらず再発した15例について更に検討した(表3)。照射は術前、術後、術前後と3種類の方法を行っているが、このうち術後照射例が免疫化学療法の有無にかかわらず高い再発率を示した。しかしこれは術後照射の対象例が、摘出臓器の組織学的検索で低分化腺癌やIy, v因子の高い場合に、術後照射療法、更には免疫化学療法との併用を第1選択の後療法としていることに起因するものと考ええる。一方、術前後照射12例中再発は1例8.3%と、他の照射法による再発と比べ著しい低下を認めた。これは照射総線量が多いこともあるが、術前に癌胞巣を退行変性に陥しめるとともに、癌細胞のviabilityを低下せしめ、これによる腫瘍縮小、並びに転移リンパ節を退行変性に至らしめることでの手術根治性の向上とともに、残存せる癌細胞も既に退行変性の状態にあり、これに更に術後照射を行うことで完全な根治性が期待しうることによるものと考ええる。この点において、単に2クルールの照射法ではなく、術前、術後に照射することが再発予防に有効な手段と考える。

表2 再発例

再発前治療 再発部位	照射療法 (n=38)	照射+免疫 化学療法(n=34)	免疫+化学 療法(n=106)	計
局所再発	3 (7.9%)	3 (8.8%)	12 (11.3%)	18 (10.1%)
肝転移	1 (2.6%)	2 (5.9%)	6 (5.7%)	9 (5.1%)
局所再発 + 肝転移	0	1 (2.9%)	6 (5.7%)	7 (3.8%)
遠隔転移	3 (7.9%)	2 (5.9%)	16 (8.4%)	15 (8.4%)
計	7 (18.4%)	8 (23.5%)	34 (32.1%)	49 (27.5%)

東京医科大学外科

表3 再発例(照射例)

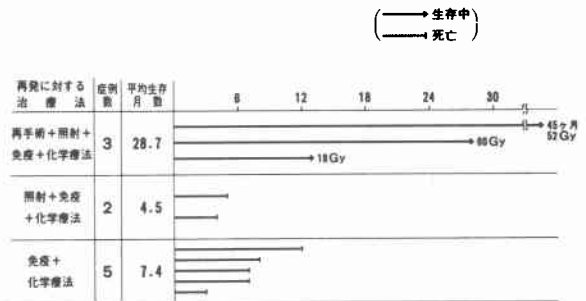
照射療法	免疫+化学療法 非施行 (n=38)	施行 (n=34)	計
術前	2/17 (11.8%)	3/18 (16.7%)	5/35 (14.3%)
術前・術後	0/7	1/5 (20.0%)	1/12 (8.3%)
術後	5/14 (35.7%)	4/11 (36.4%)	9/25 (36.0%)
計	7/38 (18.4%)	8/34 (23.5%)	15/72 (20.8%)

東京医科大学外科

2. 再発例に対する治療

次に再発形成別の治療予後をみた(表4)。局所再発18例中、他病死及び不十分な治療例を除いた10例につ

表4 局所再発例



東京医科大学外科

表5 再発例(肝転移)

再発に対する 治療法	平均生存月数/ 症例数	
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub> ・H <sub>3</sub>
肝切除 + 免疫+化学療法	14/1*	
T. A. E + 免疫+化学療法	35/1*	13/1
免疫+化学療法		2.5/2

(\*生存中) 東京医科大学外科

いてみると、再発々見時期の問題もあろうが、照射療法、あるいは免疫化学療法では再発後1年以上の延命を認めた症例はない。このことから、可能な限り再手術、更には照射療法、免疫化学療法が第1選択とされるべきであろう。肝転移再発例についての治療予後は、症例数が少ない為治療法の評価には至らぬが、全身的な免疫化学療法にとどまらず肝切除術や核出術などの手術療法、あるいは肝動脈塞栓法や動注療法などの特異的療法に延命効果を認めるようであった(表5)。

3. 5生率

以上、手術補助療法としての照射療法、免疫化学療法を再発抑制の観点より、その効果をみたが、次に各療法における5生率について比較評価した(表6)。治癒切除245例の5生率は59.9%であった。これを治療法別にみると、手術単独例42.5%、免疫化学療法55.3%、照射療法62.5%に対し、照射+免疫化学療法は66.2%と最も高い5生率を認めた。また、リンパ節転移陽性例であるstage IIIにおける5生率でも、術前照射62.3%に対し、術前無治療51.2%、術後照射57.3%に対し、術後免疫化学療法51.8%であった。すなわち、直腸癌治癒切除例においては、その進行度にもよろう

が、個々の症例に応じ照射療法を中心とした免疫化学併用療法が、より高い根治性の確立に有意な療法と結論された。

III. 非治癒切除例

非治癒切除50例のstage別は、stage III 3例、IV 17例、V 30例であり、非治癒切除因子別では、肝転移19例と最も多く、次いでew(+) 11例、n<sub>3</sub>(+) 5例、その他M, P, awの順であった。

1. stage IV

非治癒切除因子別に治療予後をみた(表7)。ew(+)では、癌残存部に対し2クールにわたり総線量90 Gyの照射を行い40カ月の生存をみた症例以外は、いずれも2年未満で死亡した。これは免疫化学療法でも同様の傾向だが、平均生存期間で見ると照射療法、あるいは免疫化学併用療法が免疫化学療法単独より有効のようであった。なお、本来は術中にEW陽性が疑われる時は、迅速病理検査を行い追加切除を行っている。開腹時、明らかな他臓器浸潤を認める時は、en-blockな合併切除や骨盤内臓全摘術を行っており、このような根治術の適応が困難な場合に非治癒切除例となるため、再手術の行いえた症例はなかった。しかし、今後でもできるだけ、ew(+)による非治癒切除例を減少する様な手術選択の検討が必要と考える。リンパ節転移による非治癒切除例はいずれも上方経路のため、健常組織への影響を考慮し照射は行わなかった。

2. stage V

表6 治癒切除例の5年生生存率(治療法別)

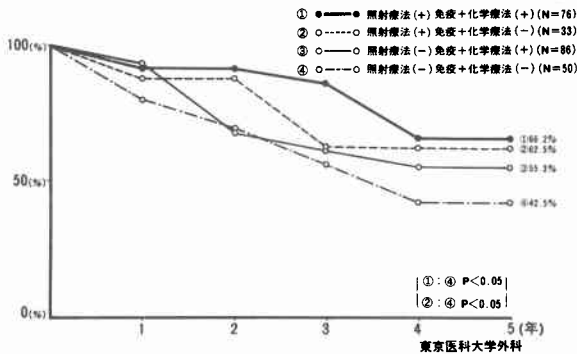


表7 非治癒切除例(stage IV)

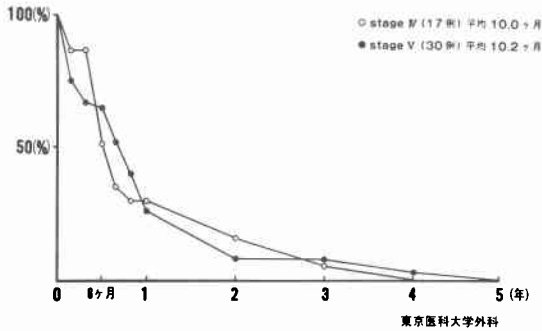
因子	治療法	症例数	平均生存月数	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	
ew	照射療法	2	28.5	82 Gy										
	照射+免疫+化学療法	2	10.5	80 Gy										
n	免疫+化学療法	7	8.8											
	免疫+化学療法	3	11.3											
aw	無治療	2	1											
aw	免疫+化学療法	1	1.5											

表8 非治癒切除例(stage V)

治療法	非治癒切除因子		P	M	2因子 HP, HM
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub> ・H <sub>3</sub>			
肝切+免疫+化学療法	50/1				
照射(術前)+T.A.E		10.5/3			
照射(術前)+T.A.E+免疫+化学療法	18.3/3	8.5/2			
照射(術前・術後)+免疫+化学療法			14/2	11.8/4	
免疫+化学療法	11.5/2	3.5/2	11/1	12/3	5/4
平均	21.3/6	7.9/7	13/3	11.9/7	5/4
(無治療)	10.5/2			8/1	

(\* 最長36ヶ月生存中)

表9 非治癒切除例の実測生存率曲線



やはり肝転移巣に対する治養が重要であろう(表8)。照射は原発巣に対するものであり、肝転移巣には照射は行っていない。核出術や肝切除の不能例では、術中あるいは術後に肝動脈よりMMC, ADMのone shotあるいは持続動注後、塞栓法を行い明らかな治療効果を認めた症例もある。

3. 実測生存率曲線

非治癒切除例の予後を実測生存率曲線でみると、stage IV, Vではほとんど差違は認めなかった。このことは、stage Vといえど特に肝転移例などでは適切な治療を行うことで延命を計りうることが示唆された(表9)。

IV. 姑息例

姑息例における諸治療法を比較したが、担癌体としての患者の免疫能の低下や、不十分な一般状態などの背景因子により不十分な治療が行いえぬ症例もあり、各治療成績を比較評価するには至らぬようであった

表10 姑息例

	stage IV	stage V				
		N	H	P	M	2因子以上
照射(術前・術後)療法	10.4/7	12/1	18/1		8.7/4	3.8/5
照射(術前・術後)+T.A.E +免疫+化学療法			4/2			3.5/1
照射(術前・術後) +免疫+化学療法	14.2/5		6.6/6	4.3/3	4.7/2	14.4/8
免疫+化学療法	9.3/3		2.5/2		1/1	5.3/9
平均	11.4/15	12/1	7.3/12	4.3/3	6.5/7	8/23
無治療	2/2	4/1	3.3/4			1.7/3

(\* 1例は66ヶ月生存中)

(表10)。

V. 考 察

1. Dukes Cの術前診断について

従来より術前照射の適応はDukes C. すなわちリンパ節転移陽性例としている。しかし術前にリンパ節転移の有無を明確に診断することは、必ずしも容易ではない。われわれは術前診断においては、注腸及び内視鏡所見とともに画像診断(CT, エコー)を重視している。当教室における直腸癌の病理組織学的検討の結果<sup>1)</sup>に基づき、腫瘍径6cm以上の高・中分化腺癌、あるいは4cm以上の低分化腺癌は、多くの場合適応となる。血管撮影においては<sup>2)</sup>、Vasa-rectaの平行性が失われ、屈曲、蛇行、断裂などがみられる場合は直腸壁外進展例と判断する。リンパ節転移に関しては、血管撮影における直接所見としての微細異常血管の分布、細血管の集中と介入、間接所見としての関連動脈の圧排、狭窄、管径不整の有無にて診断する。以上の判断基準においても明確な診断がなしえぬ場合は、少なくともリンパ節転移の疑いがある場合にはできるだけ、術前照射を心がけている。なぜならば、リンパ節転移(-)であっても、術前照射により主病巣における癌巣の退行変性とともに、腫瘍の縮小を計るとともに、手術操作による癌細胞のimplantation及び経脈管性転移を予防し、次に述べる照射による癌巣の組織学的検討の結果からも、有用な術前療法と考えられることによる(ただし、予後の比較統計などにおいては、術前の進行度の不明瞭な症例は除いている)。

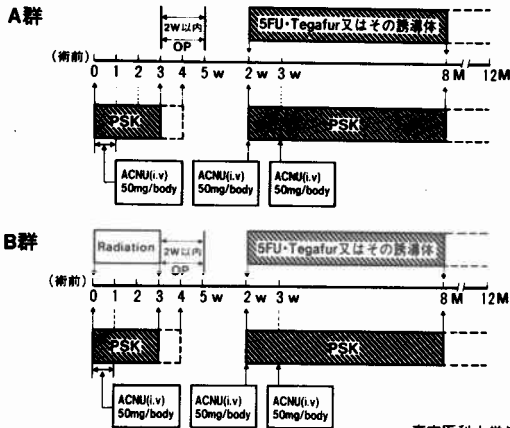
2. 照射効果の組織学的検討

手術予後の向上に照射療法は有用な補助療法となりうることは、今回の臨床例の報告で述べたが、照射による腫瘍巣への直接的な治療効果についての病理組織学的検索は既に報告した<sup>3)4)</sup>。この検討結果からも、術前照射の目的である主病巣及び転移リンパ節における癌巣の退行変化が期待しうる照射量は30Gyと考えられている。

3. 予防照射の意義

治癒切除例に対し術後照射を行う予防照射は、種々意見の分かれるところであろう。照射により自己免疫能を低下せしめ、かえって担癌体である患者の免疫監視機構を抑制し、癌の再発を招きかねないとの考えもあるだろうが、これは化学療法においても同様の問題である。しかし、今回の検討より、術前後照射例における再発率は明らかに低下しており、少なくともDukes C症例、或はリンパ節転移陰性でもly, V因子の高い症

表11 直腸癌手術と放射線合併療法研究会（直・放・研）



東京医科大学外科

例は、積極的に術後照射をすべきと考える。特に照射効果が摘出臓器において詳細に判断しうる術前照射療法は、術後照射における効果的な必要線量を定める点においても、合理的な治療法と考える。

#### 4. 放射線増感剤との併用

術前照射時、FT坐薬との併用療法を行った経験を持つが、明らかな併用効果を組織学的には認めえなかったが、昨年9月より、アルキル化剤系の塩酸ニムチン（ACNU）を術前照射と併用し、その有効性を検討する目的で発足した「直腸癌手術と放射線合併療法

研究会」のプロトコールにそって検討している（表11）。また症例数は少ないが、数例においては、肉眼的には癌潰瘍部分の壊死と、組織学的には従来の照射単独療法ではまれである著明な退行変性による間質の疎な状態がみられた。本療法は今後も検討すべき事項と考える。

## VI. 結 語

従来、直腸癌における照射療法は、非治癒切除例、姑息例に対する一療法として扱われることがしばしばみられたが、今回、報告したごとく照射療法は、再発率の低下、5生率の向上からみても明らかなように、手術根治性の向上に有用な補助療法である。今後、放射線増感剤の併用や、他の補助療法との合併療法なども検討の上、更に有意な療法となるよう、研究に努める必要があろう。

## 文 献

- 1) 小林宣昭：直腸癌の病理組織学的研究（第1報）。日本大腸肛門病会誌 30：307—308, 1977
- 2) 藤村幸宏：大腸癌の血管造影。日本大腸肛門病会誌 34：188—200, 1981
- 3) 陳 守本：直腸癌の術前放射線照射療法による変化についての外科病理学的研究。東京医大誌 32：281—301, 1973
- 4) 木村幸三郎。花輪 聡，網野三郎：大腸癌の臨床。東京，へるす出版，1984，p490—502