

術前照射・抗癌剤局注併用療法による直腸癌巣の効果

千葉大学医学部第1外科

¹⁾筑波大学臨床医学系外科

²⁾放射線医学研究所生理病理研究部

更科 広実 轟 健¹⁾ 折居 和雄¹⁾

大津裕司²⁾ 岩崎 洋治¹⁾

CLINICAL EFFECT OF PREOPERATIVE IRRADIATION AND LOCAL ADMINISTRATION OF ANTICANCER AGENTS ON TUMOR REGRESSION FOR RECTAL CANCER

Hiroshi SARASHINA, Takeshi TODOROKI¹⁾, Kazuo ORII¹⁾,
Hiroshi OHTSU²⁾ and Yoji IWASAKI¹⁾

Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

1) Institute of Clinical Medicine, The University of Tsukuba

2) National Institute of Radiological Institute

進行直腸癌に対する術前照射療法の治療効果をも高めるため、抗癌剤の腫瘍内局注併用法を施行した。その治療効果を比較するため、非照射25例、照射単独15例、局注併用21例の切除標本を用い、癌巣の分布を比較した。照射前の注腸 X 線像をもとに壁深達度の改善が著しいと判定された症例は、照射単独例4例(26.7%)、局注併用例11例(52.4%)であった。それぞれの組織構築図を作製し検討した結果では、局注併用例は照射単独例に比べ、壁外浸潤(a_1 以上)とew 2mm以下の範囲がより狭くなっている傾向が示唆された。さらに局注併用例のうち著しい照射効果のみられた症例では、癌胞巣の退行性変化(のう胞状病変など)が広く認められた。

索引用語：直腸癌，直腸癌術前照射療法，直腸癌抗癌剤局注療法

はじめに

これまで著者らは直腸癌の局所再発を予防する目的で、術前照射と腫瘍内抗癌剤局注併用療法を進め、臨床的・病理組織学的にどのような効果が得られているかを報告してきた¹⁾²⁾。この際、対象となった症例の切除標本を組織学的に検討した結果では、照射単独手術症例(以下照射単独例と略)と照射・抗癌剤局注併用手術症例(局注併用例)の間に治療効果の差を認めるとともに、同じ治療法・同じ線量でも効果の程度が各症例間で少しずつ異っていることも明らかとなってきた。このためその治療効果を評価するには、各症例ごとにより詳細な病理学的検討が必要と考えられた。そこで今回、照射単独例と局注併用例における癌巣の変

化を比較するとともに、これらの治療によって著しい効果のみられた症例と、それほど効果の認められなかった症例の間にはどのような差が認められるかを知るため、おのおのの切除標本を用い残存せる癌巣の組織構築図を作製し検討したので報告する。

対象と方法

研究対象となった進行直腸癌は61症例で、このうち非照射手術症例(非照射例)は25例、照射単独例は15例、局注併用例は21例である。

照射方法はこれまでの報告と同様に、全骨盤腔30.6 Gyと小骨盤腔12.0Gyの総線量42.6Gyである¹⁾²⁾。抗癌剤局注法としては、Peplomycin 10mgとBudR(5-bromodeoxyuridine)500mgを、小骨盤腔照射時の4回腫瘍内に局注した。局注方法は長さ10cmの直腸鏡を用い、22Gの長針で腫瘍の中心部(潰瘍底の深部)2カ所と腫瘍辺縁隆起部2カ所の合計4カ所に分注

し、その2~4時間後に照射した。手術は照射完了後2週目にMiles法または骨盤内臓器全摘術で行った。

このような各治療群の症例を、術前または照射前の注腸X線所見に基づいたX線病型と比較した(表1)。X線病型の分類は次のような基準に従った。

A型:片側性陰影欠損で腫瘍長径が3cm未満のもの

B型:片側性陰影欠損で腫瘍長径が3cm以上のもの

C型:両側性陰影欠損で腫瘍長径が8cm未満のもの

D型:両側性陰影欠損で腫瘍長径が8cm以上のもの

このX線病型別に各治療群の組織学的壁深達度を比較した(図1)。今回の組織構築図による検討はここに示した症例のうちX線病型C・D型に属するものの中から8症例を対象とした。この選択に当っては、壁

深達度の改善からみて治療効果の少いと評価された3症例(照射単独:症例③, 局注併用:症例⑤, ⑥)と、治療効果の高いと評価された3症例(照射単独:症例④, 局注併用:症例⑦, ⑧)を選び、対照例として同じX線病型C・D型に属す2例の非照射症例(症例①, ②)と比較した。

対象となった8症例の切除標本を腸管長軸に階段状連続切片で全割し、腸管壁における癌巢の深達度とew(癌の壁外先進部から手術的剝離断端までの距離)を判定し、各切片に沿った組織学的再構築図(組織構築図)を作製し検討した。

成績

X線病型別にみた各治療群の組織学的壁深達度の比較では、術前照射の行われなかった対照例25例はX線病型がAからDに移るにつれsm・pmからaiへと漸次進む傾向が認められた(図1)。このようなことから照射例においても、照射前のX線病型により治療前の深達度を予測できるようになった。そこで治療後の組織学的深達度をこれと比較したところ、これまでの報告通り照射単独例、局注併用例では、非照射例に比べ深達度の改善が認められた²⁾。これらのうち壁深達度の改善が著しい(治療効果の高い)と判定された症例をみると、照射単独例は4例26.7%(B型でsm・pmの3例, D型でa₁の1例), 局注併用例は11例52.4%(B型でsm・pmの6例, C型でsm・pmの2例, D型でsm・pmの1例とa₁の2例)であった。このような症例がどのような組織構築図を呈するかをみるため、非照射例や治療効果の少いと判定された症例の構築図と比較しながら検討した。

1. 非照射例の組織構築図

非照射例のうちX線病型C型に属する15例中14例がa₂の進行度であり、この中から1例を無作為に選択

表1 対象例(X線病型別分布)

X線病型分類	非照射例	照射単独例	局注併用例
A	2		
B	7	3	9
C	13	9	7
D	3	3	5
計	25	15	21

図1 X線病型分類と組織学的壁深達度の比較

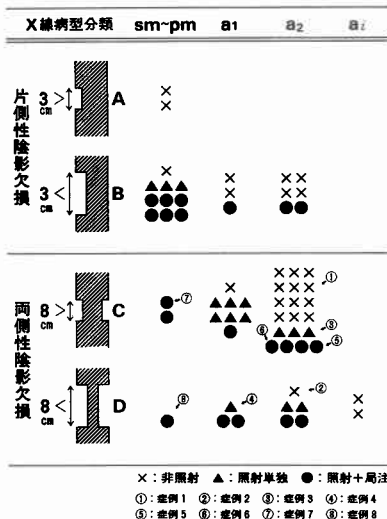
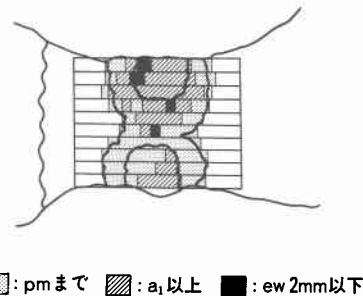


図2 症例1の組織構築図。非照射例, X線病型C型, 組織学的深達度 a₂



し組織構築図を作製した(症例1:図2)。癌の潰瘍(crater)を中心に a_1 以上(壁外浸潤)の深達度を示す部分が広く存在し、さらにこの中にew 2mm以下と判定される部分が数カ所に認められた。

つぎにX線病型D型に属した非照射症例は3例で、このうち2例は他臓器浸潤陽性(ai)と判定されている。残りの1例が深達度 a_2 であり、この症例の組織構築図を作製した(症例2:図3)。これによると深達度 a_1 以上の範囲が先の症例1に比べ広がっており、その中にew 2mm以下の部分が多数散在していた。

2. 照射単独例の組織構築所見

照射単独例で照射前のX線病型がC型に属する症例は9例で、このうち図1にみられるように6例が深達度 a_1 、他の3例が a_2 と診断された。すなわち後者では照射効果が比較的小さいと考えられ、このうちの1例を無作為に選び組織構築図を作製した(症例3:図4)。これを見ると照射後の癌性潰瘍が比較的大きく残り、ところどころで癌細胞の消失した部分も認められるが、潰瘍底を中心に a_1 以上の壁外浸潤部が広く残っていた。特に潰瘍縁を越え口側に $a_1 \sim a_2$ の部分が連続性に広がり、その中にew 2mm以下の部分が多数存在していた。

つぎにX線病型D型に属する照射単独例3例のうち、深達度 a_1 と判定された症例が1例、 a_2 の症例が2例であった。すなわち前者では照射効果が高いと判断される症例であり、この組織構築図を作製した(症例4:図5)。これを見ると、癌性潰瘍(瘢痕収縮により縮少傾向を示す)を中心に深達度 a_1 の部分が残っているが、 a_2 以上の癌巣は線維化巣に置き換えられ、ew 2mm以下の範囲が少くなっている。このように照射単独症例では部分的に効果の明らかな部分もみられたが、壁外浸潤の範囲はなお広く残っており、他の症例も同様の所見を示していた。

3. 局注併用例の組織構築所見

1) 壁深達度改善の少ない症例

ここでは局注併用例のうち、組織学的に深達度の改善が少いと判定された症例を対象とした。これには、X線病型C型に属する局注併用例7症例中4例が深達度 a_2 、1例が a_1 、他の2例がsm~pmであることから、前者の a_2 と診断されたもののうち2例を無作為に選択し、その組織構築図を作製した(症例5:図6、症例6:図7)。

まず症例5の構築図をみると、症例3と同様に癌性潰瘍の口側辺縁を越え a_1 以上の壁外浸潤を認めるも、

図3 症例2の組織構築図。非照射例、X線病型D型、組織学的深達度 a_2

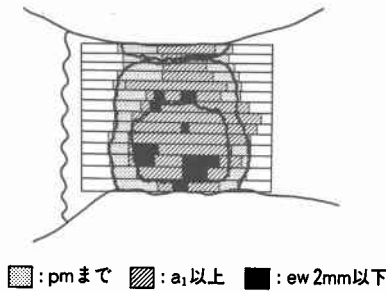


図5 症例4の組織構築図。照射単独例、X線病型D型、組織学的深達度 a_1

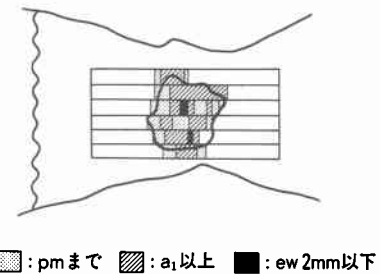


図4 症例3の組織構築図。照射単独例、X線病型C型、組織学的深達度 a_2

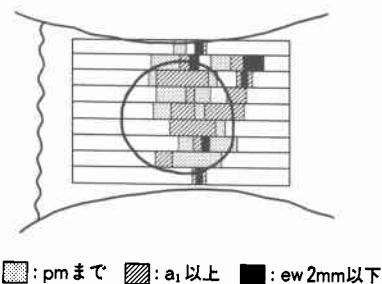


図6 症例5の組織構築図。局注併用例、X線病型C型、組織学的深達度 a_2

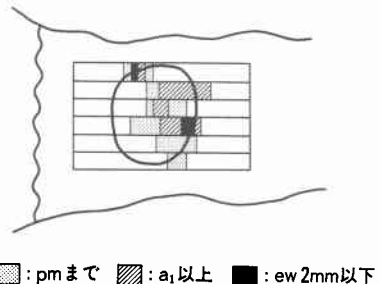


図7 症例6の組織構築図。局注併用例，X線病型C型，組織学的深達度 a_2

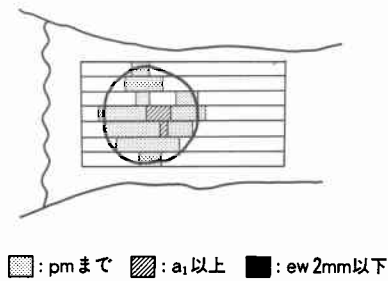


図8 症例7の組織構築図。局注併用例，X線病型C型，組織学的深達度 sm~pm

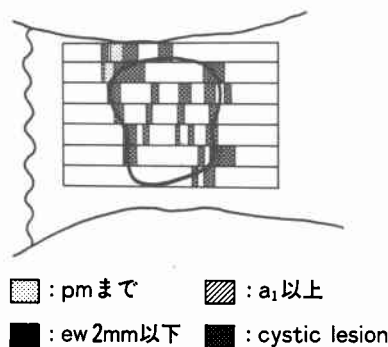


図9 症例8の組織構築図。局注併用例，X線病型D型，組織学的深達度 sm~pm

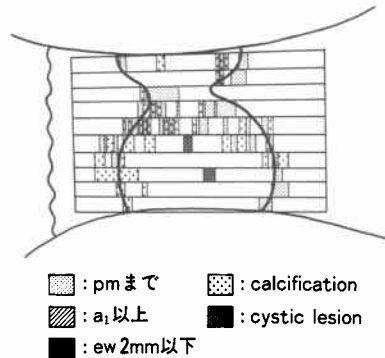
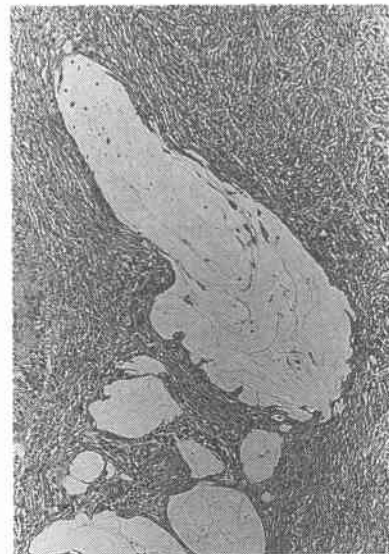


図10 症例7にみられた cystic lesion (固有筋層)



その範囲は狭くこの部分に ew 2mm 以下の部位は認められていない。この症例で潰瘍縁にみられた ew 2mm 以下の範囲も、症例3に比べ明らかに減少していた。

症例6 (図7) ではさらに壁外浸潤の範囲が狭く、大部分の癌巢が sm~pm 内にとどまり、 a_1 以上の部位は潰瘍の中心にのみ認められ、ew 2mm 以下の部位もみられなかった。なお X 線病型 D 型の局注併用例のうち、深達度 a_2 と判定された2症例はここに示した症例5と同様の、深達度 a_1 と判定された2症例は症例6と大略同様の組織構築所見を呈していた。

2) 壁深達度改善の著しい症例

ここで対象とした症例は局注併用例のうちで、X線病型C型に属し sm~pm と判定された1例(症例7: 図8)と、D型に属して sm~pm とされた1例(症例8: 図9)の組織構築図を作製した。まず症例7における癌巢の残存をみると、癌性潰瘍の辺縁に散在性の癌胞巢(深達度 sm)を認め、他の部位はほとんどの癌胞巢が変性し図10に示すようなのう胞状病変(cystic lesion)が多数認められた。またこの症例では ew 2mm

以下を示す部分を全く認めなかった。

つぎに症例8では、sm~pm までの癌巢が症例7に比べ広く残っているが、特に図11に示すような小石灰化巣(calcification)が多数散見されるのが特徴的であった。またこの症例にも症例7と同様にのう胞状病変が数カ所に認められ、ew 2mm 以下の部分も認められなかった。

考 察

これまで直腸癌に対する術前照射療法は、本邦より欧米において積極的に実施され、多数の治療例による効果判定がなされてきたが、近年では他の補助療法、とくに抗癌剤との併用が試みられるようになってきた³⁾⁴⁾。この併用方法としては経口的、経静脈的、経直

図11 症例8にみられた calcification (矢印は固有筋層の石灰化巣)



腸的投与が一般的に行われてきたが、著者らは癌組織内の抗癌剤濃度を高めるため、Peplomycin と BudR (5-bromodeoxyuridine, ラジバッド®: Pyrimidine 代謝拮抗剤) を直接腫瘍内に注射する併用療法を行い、その治療成績を報告してきた。

このような治療効果を比較するには、照射前における直腸癌の進行度を予測し、これに基づいた比較がなされなければならない。著者らはこのため、注腸 X 線像における陰影欠損の程度を4つに分類 (A~D 型) し、これにより術前の深達度を診断してきた⁵⁾。そこで照射症例においても照射前の X 線像から深達度を予測し、これと切除標本の深達度を比較すれば深達度の改善、すなわち治療効果を客観的に判断できるものと考えられた。その結果は図1に示すように約半数の症例に深達度の改善が認められ、特に局注併用例では著しい左方移動 (浅い深達度への変化) を示す症例を認めた。

この中で今回組織構築図で検討した症例は、いずれも X 線病型 C 型・D 型といった大きな陰影欠損を有する直腸癌である。このような症例を選択した理由は、非照射例で C・D 型に属する症例の大部分 (94%) が a_2 以上の深達度を示しており、A・B 型のものに比べ深達度の分散傾向が少く、照射による改善を比較する上でより確実な判定ができるものと判断されたからである。

一般に術前照射症例の切除標本肉眼所見は癌周囲の隆起の平坦化と潰瘍底の平滑化がみられ、瘢痕収縮を伴った限局性の円形潰瘍としてみられるのが特徴的である⁶⁾。特に局注併用例では潰瘍部の瘢痕収縮による狭窄化が少く、全体にノッペリした状態を呈していた¹⁾。

これまで放射線による治療効果を組織学的に判定するには、大星・下里分類や滝沢の分類が広く使われてきた^{7,8)}。しかし術前照射という特殊性を考えた時、その治療目的である局所再発の予防という観点からみると、癌全体の変性・壊死を指標とするよりは、壁外浸潤の改善や ew の増大を知ることが重要となってくる⁹⁾。とくに術前照射例の病理組織学的検討によれば、腫瘍の辺縁部 (先進部) に崩壊・壊死が先行することが知られていることから、著者らは深達度と ew の変化を中心に比較した。このような観点から照射単独例 15 例と局注併用例 21 例をみると、同じ線量、同じ抗癌剤量の治療にもかかわらず、著しい壁深達度の改善例 (症例 4, 7, 8) を認める一方、いまだ深達度 a_2 と判定され効果の少ない症例もみられた (図 1)。そこで今回の組織構築図を作製し比較した結果をみると、同じ深達度 a_2 と診断された症例でも、照射単独例では非照射例に比べ壁外浸潤の範囲が狭くなり、ew 2mm 以下の危険因子と考えられる範囲^{10,11)} も小さくなっていった。さらに局注併用例ではこのような改善傾向がより顕著となっていることも明らかになった。このような改善の差は、今回組織構築図を呈示していない他の症例にも同様の傾向が認められた。つぎに深達度の改善が著しく、照射や併用療法で著効とされた症例を比較した結果は、照射単独例では壁外浸潤 a_2 の部分はみられなくなっているが、 a_1 の範囲はいまだ広く存在し、ew 2mm 以下の部分も狭い範囲ではあるが残っていた。これに対し局注併用例では ew 2mm 以下の部分は認められず、その組織学的変化の特徴としてのう胞状変化や石灰化などの変化が広く認められた。

一般に照射を受けた癌組織の変化としては、癌胞巢の崩壊・癌細胞の空胞変性などの退行性変化につづき、壊死融解消失かまたは凝固壊死となり、次いで被包化や線維化・瘢痕へと移行する¹²⁾。このため局注併用例に認められたう胞状病変や石灰化の変化もこの過程の 1 つの現象として考えられ、照射単独例でもこのような変化は小範囲ではあるが認められるものであり、局注療法による特有のものではない。しかし照射単独例ではいまだ症例 7, 症例 8 にみられるような、広い範

囲の退行性変化を示す症例は認められなかった。

これまで直腸癌の大部分を占める乳頭状腺癌あるいは管状腺癌は放射線抵抗性腫瘍といわれ、治療効果の判定が難しいとされていた¹³⁾。著者らは切除標本による組織学的壁深達度の改善を1つの目安として効果の程度を比較してきたが、今回の組織構築図による検討では、著効例にはっきりした癌巣の広がり縮小が認められ、さらに局注療法による治療効果がより高く評価されて良いことが明らかとなった。今後このような症例の予後を比較検討し、抗癌剤を併用した術前照射療法の治療効果を一歩進めて評価して行きたいと考えている。

まとめ

直腸癌の術前照射療法による治療効果を比較する目的で、注腸X線所見で両側性陰影欠損の認められた進行癌を対象に、切除標本の組織構築図を作製した。照射単独例と局注併用例の比較、深達度改善の著しいものと少いものとの比較を行い次のような知見が得られた。

1) 非照射例では壁外浸潤(a以上)の部分が広く存在し、ew 2mm以下の範囲も多く認められた。

2) 照射単独例では癌胞巣の消失した部分もみられたが、壁外浸潤の広く残る症例も多く、その中心にew 2mm以下の部位が存在していた。

3) 局注併用例では、照射単独例と同じ深達度を示した症例でも壁外浸潤の範囲がより狭くなり、ew 2mm以下の部分も少くなっていた。

4) 局注併用例で著効例とみなされた症例では、癌胞巣の残存が少く、ew 2mm以下の部分は認められなかった。

5) 局注併用例では癌胞巣の変性に基づくのう胞状病変や石灰化などの病理所見が広い範囲にわたって認められた。

本論文の要旨は第84回日本外科学会総会(1984年3月、京都)ならびに第23回日本癌治療学会総会(1985年11月、広島)において発表した。

文 献

- 1) 更科広実, 轟 健, 岩崎洋治ほか: 直腸癌術前照射による局注併用療法の治療効果. 医と薬学 9: 1478—1484, 1983
- 2) 更科広実, 轟 健, 折居和雄ほか: 直腸癌術前照射における局注併用療法の治療効果. 日外会誌 88: 569—576, 1987
- 3) Buroker T, Nigro N, Corea J et al: Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum. Dis Colon Rectum 19: 660—663, 1976
- 4) Aleksanjan AZ, Zagrebin VM, Sacharova OV: Clinical and morphological judgement of the effectiveness of preoperative radiological and combined medicamentous-radiological therapy of locally spread rectum carcinoma. Radiobiol Radiother 21: 401—408, 1980
- 5) 奥井勝二, 更科広実, 斉藤典男ほか: 直腸癌の画像診断. 癌の臨 32: 1297—1303, 1986
- 6) 一宮博勝: 直腸癌術前照射に関する研究—特に内視鏡, 病理組織学的研究—. 日本大腸肛門病学会誌 31: 325—336, 1978
- 7) 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—光顕的並びに電顕的研究—. 東京医大誌 32: 281—301, 1974
- 8) 大星章一: 癌放射線療法の病理学. 木本誠二監修. 現代外科学大系, 14巻, 中山書店, 東京, 1971, p163—170
- 9) 大見良裕, 江口英雄, 大木繁男ほか: 下部直腸癌における癌先進部から外科的剝離面までの最小距離と局所再発. 日外会誌 82: 406—417, 1981
- 10) 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
- 11) 加藤知行, 森本剛史, 渡辺晃祥: 下部直腸癌の局所再発—特に癌先進部から外科的剝離断端迄の距離(ew)について—. 日外会誌 80: 642—650, 1979
- 12) 大津裕司: 癌治療の進歩—術中照射療法. 病理学の立場から—照射された組織の形態学的変化—. 最新医 41: 1482—1489, 1986
- 13) 中村恭一, 土屋永寿, 坂元吾偉ほか: 病理組織学的にみた腺癌の放射線感受性. 癌の臨 22: 125—129, 1976