

直腸癌に対する術中骨盤腔内温熱化学療法の実験

松戸市立病院外科, *千葉大学医学部第1外科

高橋 誠 藤本 茂* 高井 満 遠藤 文夫
大野 一英 升田 吉雄 小幡 五郎

直腸癌の局所再発を予防するために、直腸切断術直後に骨盤腔温熱化学療法(intra-operative pelvic hyperthermochemotherapy: IPHC)を直腸癌13例(男7, 女6名)に行った。その内容は直腸切除術後に骨盤腔内を mitomycin C 40 μ g/ml を含む生食水で満たし、45.5 \pm 0.6 $^{\circ}$ C, 90分間の加温である。対照は同一期間内に IPHC 未施行の直腸癌10例である。

IPHC 群の食道温の平均は37.2 \pm 0.8 $^{\circ}$ Cであったが、術後骨盤腔排液チューブの留置期間が5日延長し、排液総量も増加した。一方、術後合併症に差は認められなかった。局所再発は IPHC 群には認められていないが、対照群に2例認められた。

IPHC は骨盤腔内残存癌細胞に対する安全、確実な制癌治療であり、術後の局所再発の防止に対して有用な方法と思われた。

Key words: rectal cancer, intra-operative pelvic hyperthermochemotherapy, hyperthermia

はじめに

直腸癌手術における再発形式は、局所再発と肝転移再発が挙げられ、とくに局所再発が直腸癌の予後に大きく関与している¹⁾²⁾。そのため、直腸癌の局所再発の予防が成績の向上をもたらすものと考えられ、術前放射線療法が試みられている³⁾。一方、温熱療法は化学療法、放射線療法との併用により強力な制癌効果を示すことが知られている⁴⁾。著者らは胃癌手術における腹膜再発の予防に、術直後の腹腔内温熱療法を行っているが⁵⁾⁶⁾、直腸癌手術に際しての局所再発を予防する目的より、術中に骨盤腔内温熱化学療法(intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy: IPHC)を施行しているのを報告する。

対象症例と方法

1. 症例

1986年10月より1989年5月までの2年7か月の間に手術を行った直腸癌13例(男性7名, 女性6名)に対して IPHC を行い、年齢は42~75歳, 平均60.2 \pm 10.8歳である。対象症例は術前検査により進行癌と判定された症例であるが、大腸癌取扱い規約⁷⁾による組織学的進行度による stage 分類では stage II: 2名, III: 4名, IV: 5名, V: 2名である (Table 1)。

Table 1 Data on 13 patients given IPHC

No	Age Sex	Site of tumor	Tumor invasion	Nodal involvement	ew	Stage	Operation	Prognosis (months)
1	73/m	Rb	a2	n1	-	III	Miles	36 alive
2	56/f	Rb	pm	n2	-	IV	Miles	33 alive
3	42/f	Ra	a1	n3	-	V	Miles	0.5 died of liver metastases
4	69/f	Rb	a1	n1	-	III	Hyst. Ooph Miles	22 alive
5	50/m	Rb	a2	n0	-	II	Miles	18 alive
6	59/f	RaRb	a1	n0	-	III	Hyst. Ooph Miles	14 alive
7	54/f	Rb	a1	n2	+	IV	Miles	13 alive
8	64/m	Rb	a2	n2	+	IV	Miles	12 alive
9	73/m	RaRb	a2	n1	-	III	LAR	2 died of renal failure months post ope
10	75/m	Rb	a2	n2	+	IV	Miles	9 alive
11	50/m	Rb	a2	n2	+	IV	Miles	8 alive
12	47/m	Rb	a2	n3	-	V	Miles	6 alive
13	75/f	Rs	s	no	-	II	LAR	6 alive

Hyst: Hysterectomy
Ooph: Oophorectomy
LAR: Low anterior resection

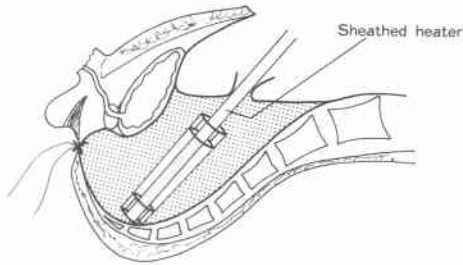
なお対照症例は同一期間内に直腸切断術を受けた10例であり、その内訳は男性4名, 女性6名, 年齢35~73歳, 平均64.3 \pm 10.8歳, stage I: 5名, II: 1名, III: 3名, IV 1例である。

2. 方法

IPHC は Fig. 1 のように施行された。すなわち発熱部は10cmの棒状の sheathed heater であり、前後に温度センサーを取り付け、さらに sleeve で囲い sheathed heater が直接組織に接触して過熱することを防止した。Sheathed heater の温度調節範囲は35~50 $^{\circ}$ C の範囲で \pm 0.3 $^{\circ}$ C の調節が可能である。

3. 施行方法

Fig. 1 Schema of intra-operative pelvic hyperthermochemotherapy (IPHC)



直腸切断術直後に CUSA を用いてのリンパ節郭清を追加し、次いで会陰創を閉鎖する。直腸切断術後の小骨盤腔内に mitomycin C (MMC) 40 μ g/ml を含む 45 $^{\circ}$ C 前後に加温した生理食塩水 (生食水) を注入し、その中へ前記の温度調節付き sheathed heater を入れ、骨盤腔内生食水温を 45 $^{\circ}$ C 以上に保ち、90 分間加温を行った。

骨盤腔内加温中に人工肛門造設を行い、IPHC 終了後に腹壁を閉鎖している。IPHC 群 13 例中低位前方切除術を行った 2 例は、IPHC 終了後に EEA による器械吻合を行った。群間の有意差は Student t 検定と χ^2 検定を用いて行った。

成績

1. 背景因子

IPHC 群と対照群の平均年齢は $p=0.377$ により有意差はみられず、性差も $p=0.825$ で両群に差を認めなかったが、病期進行度の比較では $\chi^2=12.149$, $p=0.016$ をもって IPHC 群の進行度の方がより重症であった。

2. 手術時間

IPHC 施行 13 例の手術時間は 4 時間 38 分から 8 時間 8 分、平均 5.9 ± 1.1 時間であった。対照 10 例の手術時間は 4 時間 39 分から 6 時間 25 分、平均 5.3 ± 0.4 時間で、差を認めなかった ($p=0.129$)。

3. 食道内温度

IPHC 中の全身温度として食道内温度を測定しているが、施行症例の最高温度は $36.4 \sim 38.6^{\circ}$ C、平均 $37.2 \pm 0.8^{\circ}$ C であり、骨盤腔内温度 45° C と比べて、約 8° C の差を認めた。

4. 骨盤腔内ドレナージ・チューブ留置期間および排液量

骨盤腔内に留置したドレナージ・チューブは排液量が 50ml/日以下になると抜去しているが、IPHC 群の

Fig. 2A Viable cancer cells in the pelvic lavage immediately after rectal amputation

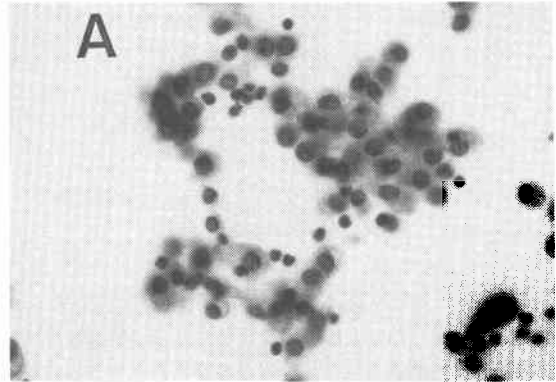
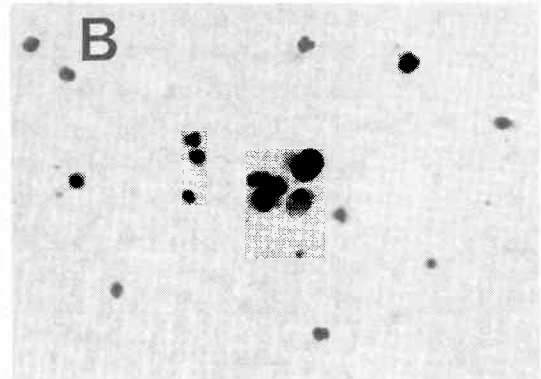


Fig. 2B Damaged cancer cells in the exudate drained from the pelvic cavity 24 hours after the IPHC treatment ($\times 100$, Papanicolaou's stain)



留置期間は 7~15 日、平均 8.9 ± 3.0 日であり、1 日の排液量は 170~750ml、全排液量は平均 $1,822 \pm 1,236$ ml であった。対照群では留置期間が 4~6 日、平均 4.5 ± 0.8 日、排液量は 70~210ml/日、全排液量は 245 ± 123 ml であり、全排液量は IPHC 群で有意に多かった ($p=0.00095$)。

5. 抗腫瘍効果

局所再発例は対照群に 2 例みられているが、IPHC 群にはみられていない。IPHC の骨盤内洗浄液中に癌細胞を 4 例に認めたが (Fig. 2A)、IPHC 終了後の浸出液中には温熱化学療法の効果を推定しえる変化が認められた (Fig. 2B)。

b. 合併症

IPHC 群と対照群の術後の合併症として、イレウス、排尿障害、感染などが認められた (Table 2)。両群に

Table 2 Complications

	IPHC Group (n=13)	Control Group (n=10)
Ileus	1	1
Dysuria	4	3
Local infection	1	2
Neuralgia	1	0

おける合併症の発生頻度の差は $\chi^2=2.533$ であり, $p=0.625$ において差を認めなかった。

考 察

Rich ら²⁾は直腸癌142例中直腸壁外浸潤が21例に認められ, 術後10年以上の観察期間中に局所再発が21例中10例(47.6%)に認められたが, これら21例中遠隔転移は3例(14.3%)のみであったと報告している。一方, Malcolm ら¹⁾は直腸癌68例の10~20年間の追跡調査により, 22例(32.4%)に再発を認めており, 内13例が局所再発であるのに対して, 肝転移は4例であり, 局所再発の頻度の高いことを報告している。このように局所再発の多いことから, 術前あるいは術後照射によって局所再発を防止する試みは数多く報告されている。Mendenhall ら³⁾は historical control の局所再発29%に比べて, 術前照射をした場合は局所再発が7.5%に減少し, 5生率がそれぞれ41%, 71%と著明に改善されたと報告しており, Roswit ら⁸⁾もほぼ同様の報告をしている。一方, Higgins ら⁹⁾は術前照射により直腸癌の5生率は明らかに改善されたと報告したが, 第2回の比較試験では変わらなかったとも報告¹⁰⁾しているが, 多くはその有効性を報告している。

現在行われている温熱療法の多くは, 食道・直腸などの腔内を体外より microwave あるいは radiofrequency 発振などによって行われている。

しかし, 本稿の進行症例のように直腸壁外に存在する癌浸潤, すなわち癌先進部を選択的に45℃以上の高温にすることは, 温熱の対象である癌細胞が直腸を囲む組織内に不規則に存在しているために, 平等に温められないこと, また正常組織の血流増加による温度低下などによって困難である。また, 消化管悪性腫瘍細胞の温熱耐性が3~4日後に最も著明である¹¹⁾ことより, 温熱耐性理論を踏まえて術前に効率良く温熱療法を行うことは困難である。

これに対して著者らの直腸癌の局所補助療法としての温熱療法は, 腫瘍摘除後に術前に比較して少数の骨盤腔内に残存している直腸癌細胞に対して行うものである。その方法は直腸切断術後の骨盤腔を MMC 添加

生食水で満たし, 45℃以上に維持することである。水は空気に比べて30倍の熱伝導率を持っていること, 生食水を常時流動させているために骨盤腔内は均等に温められている。著者らが先に報告した腹腔内温熱灌流では体表面積以上の腹膜面と血流の豊富な腸間膜よりの温度の喪失, すなわち, 全身体温の上昇が著明であり⁵⁾, これに対して全身低体温の前準備を必要とした⁵⁾。しかし, 対象が直腸癌の場合は骨盤腔という狭い範囲での局所加温であるために全身への熱伝導が少く, IPHC 施行中の食道温も平均37.2℃の軽度上昇をきたすのみで, 胃癌に対する腹腔内温熱灌流に比べて問題がなく, 局所に対してのみの加療となり, 合理的である。

冒頭で述べたように, 温熱と化学療法の併用は制癌効果をより増強させるが, 著者らは MMC を用いた。温熱により作用の増強する薬剤としては, MMC¹²⁾, BCNU¹³⁾, CCNU¹³⁾, cisdiamminedichloro-platinum (CDPP) があげられる。Teicher ら¹⁴⁾, Wallner ら¹⁵⁾は温熱と MMC の併用による抗腫瘍作用を報告している。Wallner らは MMC 感受性・非感受性の細胞株を用いて, 43.5℃の場合は非感受性株であっても感受性株と同様に殺細胞作用が4~6倍に増強されるとしており, Teicher らは MMC 3.3μg/ml, 43℃, 2時間により EMT 6 マウス乳癌細胞の生存率は MMC 非添加, 43℃の場合の1/40と報告しており, MMC と温熱の併用の有用性を強調している。

一方, 温熱単独による in vivo における腫瘍細胞に対する殺細胞作用は thermal death time として観察されており, それぞれ43℃, 44℃, 45℃, 46℃, 47℃の場合の total cell killing に要する時間は10, 5, 2.5, 1.0, 0.5時間である¹⁶⁾。これは42℃, 43℃の1~2時間の加温においては DNA 二重鎖の中断がほとんど起こらないのに対して, 45℃においては著明に起こるため¹⁷⁾と推定され, Chinese hamster 卵巣細胞の生存率よりの検討では, 43℃, 44℃, 45℃, 60分間において, それぞれ0.9, 0.35, 0.05である¹⁸⁾。本稿においてはさらに MMC 40μg/ml の添加によって強力な制癌作用が期待されており, Fig. 2 は細胞形態の変化を示したものである。腹腔内灌流中の MMC の減衰に関しては, 初回手術の場合よりは再発例の方が, その減衰時間が1/5に減少しており¹⁹⁾, 腹膜のような吸収機構のない骨盤腔の場合は, さらに遅延するものと推定される。

IPHC についての問題点としては術中のみ施行であり, しかも術中であるために施行時間が制限される

ことである。また、術後会陰創よりの排液量が多い事が挙げられるが、これは胃癌に対する腹腔内温熱療法の場合にも著明に認められており⁹⁾、温熱に対する組織反応である。しかし、術後平均9日でドレーンを抜去できる事より黙殺しえるものと思われる。4～5週を要する術前照射⁹⁾¹⁰⁾以外に直腸癌の局所再発に対する適切な予防方法が取り得ない現在、安全に施行しえる IPHC と手術の併用は入院期間の短縮と放射線を用いない治療という長所を有すると思われる。

文 献

- 1) Malcolm AW, Perencevich NP, Olson RM et al: Analysis of recurrence patterns following curative resection for carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 152: 131-136, 1981
- 2) Rich T, Gunderson LL, Lew R et al: Pattern of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 52: 1317-1329, 1983
- 3) Mendellhall WM, Million RR, Bland KI et al: Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 202: 215-222, 1985
- 4) Dewey WC: Interaction of heat with radiation and chemotherapy. *Cancer Res* 40: 4714s-4720s, 1984
- 5) Fujimoto S, Shrestha RD, Takahashi M et al: Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 208: 36-41, 1988
- 6) 升田吉雄, 高井 満, 高橋 誠ほか: 漿膜露出胃癌の治療の工夫—全身低体温併用腹腔内温水灌流による温熱化学療法. *日消外会誌* 22: 997-1000, 1989
- 7) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1985, p32
- 8) Roswit B, Higgins GA, Keehn RJ: Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 35: 1597-1602, 1975
- 9) Higgins GA, Conn H, Jordan PH et al: Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 181: 624-631, 1975
- 10) Higgins GA, Humphery EW, Dwight RH et al: Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administratin Surgical Oncology Group trial II. *Cancer* 58: 352-359, 1986
- 11) Fujimoto S, Shrestha RD, Ohta M et al: Thermotolerance of xenografted human gastric cancer. *Jpn J Surg* 19: 203-207, 1989
- 12) Barlogie B, Corry PM, Drewinko B: In vitro hyperthermochemotherapy of human colon cancer cells with cisdichlorodiammineplatinum (II) and mitomycin C. *Cancer Res* 40: 1165-1168, 1980
- 13) Hahn GM: Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res* 39: 2262-2268, 1979
- 14) Teicher BA, Kowol CD, Kennedy KA et al: Enhancement by mitomycin C toward hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 41: 1096-1099, 1981
- 15) Wallner KE, Banda M, Li GC: Hyperthermic enhancement of cell killing by mitomycin C in mitomycin C-resistant Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 47: 1304-1312, 1987
- 16) Dickison JA, Calderwood SK: Temperature range and selection sensitivity of tumor to hyperthermia. *Ann NY Acad Sci* 335: 180-205, 1980
- 17) Jorritsma JBA, Konnings AWT: The occurrence of DNA strand breaks after hyperthermic treatment of mammalian cells with and without radiation. *Radio Res* 98: 198-208, 1984
- 18) Waster RL, Henle KJ: DNA degradation in Chinese hamster ovary cells after exposure to hyperthermia. *42: 4427-4432, 1982*
- 19) 藤本 茂, セレスト RD, 高橋 誠ほか: 進行胃癌症例に対する抗癌剤を使用した腹腔内温熱灌流における薬剤動態. *癌と化療* 16: 2411-2415, 1989

Experience in Intra-operative Pelvic Hyerthermochemotherapy for Rectal Cancer

Makoto Takahashi, Shigeru Fujimoto*, Mitsuru Takai, Fumio Endoh, Kazuhide Ohno,
Yoshio Masuda and Gorou Obata

Division of Surgery, Matsudo Municipal Hospital

*First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

To prevent local recurrence after rectal amputation, we performed intra-operative pelvic hyperthermochemotherapy (IPHC) for 13 patients with rectal cancer soon after surgery. After rectal removal, the open deperitonized pelvic cavity was filled with saline containing 40 μ g of mitomicin C per ml, warmed in advance. Then,

an apparatus we devised was submerged in the pelvic cavity to warm the saline and was maintained at 45°C for 90 minutes. Within the same period of time, 10 patients with rectal cancer served as controls. Throughout this IPHC treatment, the mean temperature of the esophagus was 37.2°C. An indwelling drainage tube in the pelvic cavity was removed later in the IPHC group and the drainage exudate increased in the IPHC group. Local recurrence was experienced by 2 of the controls, whereas in the IPHC group, local failure was nil. This IPHC is a safe, reliable treatment for preventing the development of local recurrence from residual cancer cells on the pelvic wall.

Reprint requests: Makoto Takahashi Division of Surgery, Matsudo Municipal Hospital
4005 Kamihongou, Matsud, 271 JAPAN
