

根治性, quality of life からみた下部直腸癌外科手術の検討 —術前照射, 温熱, 5-FU 坐薬併用療法の有用性について

京都府立医科大学第1外科

小島 治 菅沼 泰 田村 隆朗
西植 隆 大西 一嘉 伊藤 昌彦
堀江 宏 沢井 清司 高橋 俊雄

われわれは直腸癌の局所再発防止, 予後の向上を目的として, 術前治療を行ってきた。これら術前集学的治療5-fluoro-uracil (5-FU) 坐薬単独, 照射単独, 照射・5-FU 坐薬併用, 照射・温熱併用, 照射・温熱・5-FU 坐薬併用) による, 下部直腸癌の根治性とこれら患者の術後の quality of life (QOL) について検討した。partial regression (PR) 例は照射・温熱・5-FU 坐薬で最も多く, pathologic-CR (p-CR) も照射・温熱・5-FU 坐薬で11% (2/18), 照射・温熱で8% (1/12) であり, 他の群で全く認められなかった。組織学的効果も同様の傾向であった。ew も照射・温熱・5-FU 坐薬群で最も長かった。予後, 局所再発率でも, 照射・温熱・5-FU 坐薬は良好であった。下部直腸癌に術前照射・温熱・5-FU 坐薬を行い, 縮小した7例に超低位前方切除を行ったところ, 術後排便機能も良好であった。下部直腸癌にたいして, 術前照射・温熱・5-FU 坐薬と外科治療の併用は根治性と患者の QOL の面で有用であると考えられた。

Key words: rectal carcinoma, local recurrence, combined treatment

はじめに

直腸癌は近年, 食事の欧米化とともに急速にわが国でふえつつある。その内, 下部直腸癌は予後も不良であり, 根治性を上げるのを重視するか, 肛門温存法術式を行ったり, 自律神経温存術式を行う quality of life (QOL) の面を重んじるか, 互いに逆方向に向かう2つの問題を有する疾患である。直腸癌の内, 下部直腸癌の予後不良の原因は局所再発である。したがって, 直腸癌の局所再発を抑えるために, より根治的な手術を行う, すなわち拡大手術をめざしたり, 術前・術後に合併補助療法を行って, その成績向上が計られてきている。われわれも1975年より, 直腸癌の局所再発を防止し, 予後の向上を目的として, 下記のごとき対策を講じてきている。すなわち, 1) 術前5-fluorouracil (5-FU) 坐薬の投与, 2) 術前放射線療法, 3) 術前放射

線, 5-FU 坐薬併用療法, 4) 術前放射線, 局所温熱併用療法, 5) 術前放射線, 局所温熱, 5-FU 坐薬併用療法を行ってきた。

したがって, この論文ではこれらの術前集学的治療による, 下部直腸癌手術の根治性とこれら患者の術後の QOL について報告する。

1. 対象ならびに方法

1) 患者: 過去17年間に教室で経験した進行直腸癌は205例であり, Ra, Rb, P 領域の治癒切除例129例(直腸切断術67例, 肛門温存術62例; 男73例, 女56例; 平均年齢57.6歳)を検索対象とした。

術前治療の行われたのは, 5-FU 坐薬単独例14例, 照射単独例4例, 照射・5-FU 坐薬併用6例, 照射・温熱併用例12例, 照射・温熱・5-FU 坐薬併用例18例であった。なお, 術前無治療75例をコントロール群とした。

2) 術前治療法: 5-FU 坐薬は早朝に経肛門的に挿入され, 2,000mg 以上用いられた。放射線療法はコバルトを用い, 原発巣ならびに骨盤腔にかかるように照射され, 1回3Gy, 週3回, 計10回, 30Gy 照射された。温熱療法は教室で開発した直腸腔内加温用アプリケー

* 第39回日消外会総会シンポ2・根治性および QOL からみた消化器癌各術式の評価 (消化管)

<1992年7月6日受理> 別刷請求先: 小島 治
〒602 京都市上京区河原町広小路ル梶井町465 京都府立医科大学第1外科

ターを用い、週2回できるだけ放射線療法の直後に腫瘍内温度42℃、40分間加温した。腫瘍内温度は熱伝対温度計で測定した。温熱治療機の本体はオムロン社製のHEH-500Cであった。集学的治療終了後7~10日目に手術を行った。

3) 術前治療効果の判定: (1) 肉眼的治療効果の判定は、治療前、後の注腸撮影の側面像で判定した。腫瘍長径30%以上の縮小例をPR例とした。(2) 組織学的治療効果の判定は教室のTakahashiら¹⁾の分類によった。すなわち、Grade 0は変化なし、Grade 1は細胞質の膨化、空泡化、核の濃縮などの細胞障害(軽度の変化)、Grade 2は癌細胞の巨細胞化、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)、広範囲な癌細胞の融解、変性、壊死、蚕食像など(高度の変化)と分類し、Grade 2以上を有効例とした。

また、直腸癌の進行度、治療切除などは大腸癌取扱規約によった²⁾。

4) 排便機能の判定基準: 排便機能の判定基準は、(1) マノメトリー、(2) Defecography、(3) 臨床的機能の3つで行った。マノメトリーは直腸肛門静止内圧差、直腸肛門反射を今回用いた。ポリグラフはSanei Recti-Horiz 8Kを、トランスデューサーはGoeltec社製(英国)のPressure Transducer Model 16CT/7Fを用いた。Defecographyは100%バリウム50mlと澱粉50gを混ぜあわせ、70mlを患者肛門に注入し、X線側面像で肛門直腸角、骨盤底の上昇、バリウムの経時的排出で判定した。臨床効果判定基準はIwaiら³⁾の分類に拠り、good, fair, poorの3つに分類した。以上排便機能は術前、術後1, 3, 6か月のマノメトリー測定、Defecographyおよびアンケートで判定した。

2. 成績

1) PR例は5-FU坐薬: 0% (0/14)、照射単独例25% (1/4)、照射+5-FU坐薬併用例33% (2/6)、照射+温熱併用例50% (6/12)、照射+温熱+5-FU坐薬併用例67% (12/18)であり、温熱を併用することにより、肉眼的治療効果が多く認められた。組織学的に全く癌の認められない症例p-CRは照射+温熱併用例で8% (1/12)、照射+温熱+5-FU坐薬併用例で11% (2/18)に認められたが、他の術前治療群ではp-CRは全く認められなかった。著効例を示すと、術前内視鏡で2'型の進行直腸癌(Fig. 1)が術前の放射線+温熱+5-FU坐薬併用療法により、Fig. 2切除標本のごとく腫瘍は平坦化し、IIC型の早期癌様になった。ルーベ像でもIIC型の浅い潰瘍になり、癌は組織学的にも全く認められ

Fig. 1 The endoscopic findings of rectal carcinoma before the treatment Rectal carcinoma shows 2' type advanced tumor.

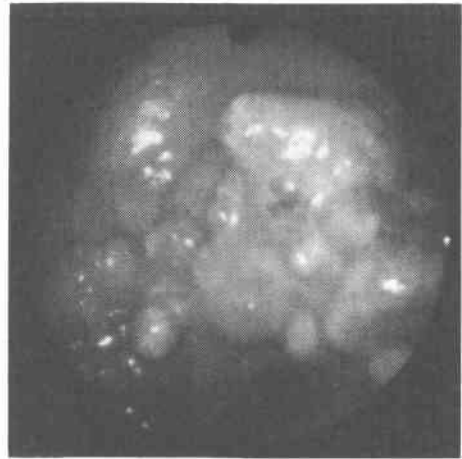


Fig. 2 The gross feature of resected rectal carcinoma. Rectal carcinoma shows IIC-type early carcinoma.



ず、p-CRと判定された症例である(Fig. 3)。

2) 各術前治療別の組織学的効果: Grade 2以上の有効例は放射線療法を加えると増加し、特にGrade 3の著効例は温熱療法を加えることにより増加し、照射・温熱・5-FU坐薬併用療法では1例を除いて残りは無効例であった(Table 1)。

3) 各術前治療別のew: 各術前治療別のew(癌の先進部から手術的剥離端までの距離)は照射・温熱・5-FU坐薬群で最も長かった(Fig. 4)。

4) 各術前治療別の予後ならびに局所再発率: 予後ならびに局所再発率はKaplan-Meier⁴⁾法で計算した。放射線・温熱・5-FU坐薬併用例および放射線・温熱併

Table 1 Microscopic changes after preoperative treatments

Preoperative treatment	Histological changes			
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
5-Fu suppository alone	5	6	3	0
Irradiation alone	1	0	4	0
Irradiation +5-Fu suppository	0	1	2	0
Irradiation +Hyperthermia	0	3	6	3
Irradiation +Hyperthermia +5-Fu suppository	0	1	12	5

Fig. 3 The loupe figure of the resected rectal carcinoma. The figures show II type early cancer and no cancer cells were detected (pathologic complete regression).

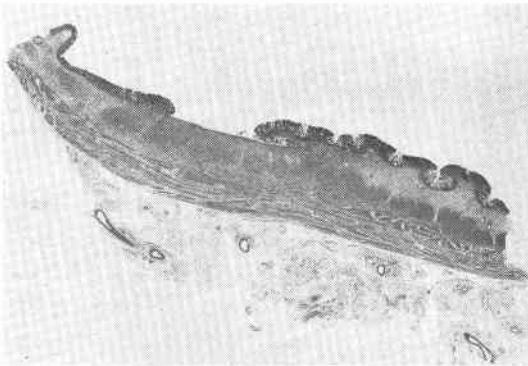


Fig. 4 Distance from adventita to the site of cancer infiltration

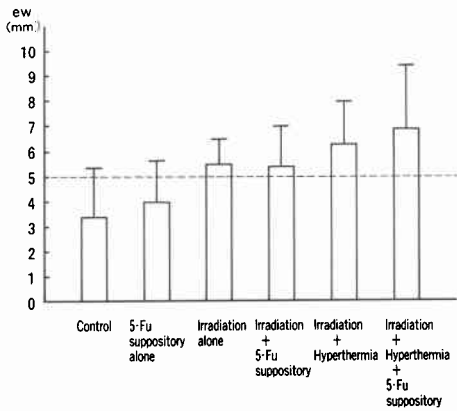


Fig. 5 Survival curves according to preoperative treatments

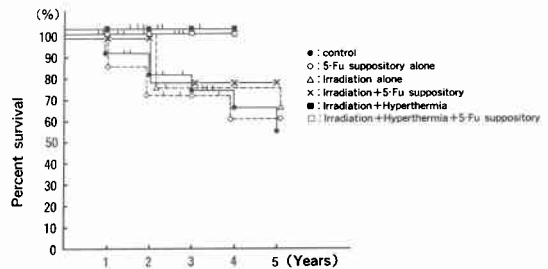
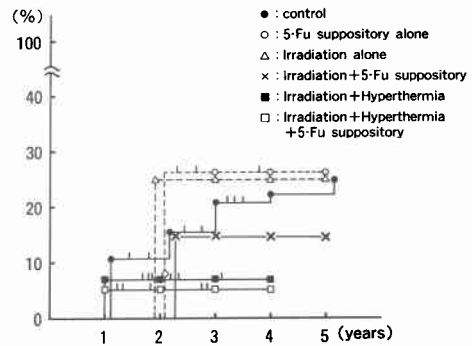


Fig. 6 Rates of local recurrence after preoperative treatments



5).

一方、局所再発率は放射線・温熱・5-FU 坐薬併用群および放射線・温熱併用群で1例だけずつ認めるのみであり、他の群特に5-FU 坐薬単独群および放射線単独群に比べ、低率であった (Fig. 6)。

5) 術前放射線・温熱・5-FU 坐薬併用療法後の低位前方切除患者の術後排便機能：1例の poor 例，1例の fair 例を除いて、排便機能は良好であった (Table

用群では最長4年までの観察であるが、全例生存している。それに比べ他の群では、予後不良であった (Fig.

Table 2 Evaluation on fecal continence after sphincter-saving operation for low rectal carcinoma

	Distance from anal verge to anastomosis (cm)	Manometry		Defecography	Clinical evaluation
		APRD	Anorectal reflex		
Case 1(LAR)	2	normal	-	good	dood
Case 2(LAR)	2	slight decreased	-	good	dood
Case 3(LAR)	2	normal	+	good	dood
Case 4(LAR)	2.5	normal	-	fair	dood
Case 5(LAR)	3	decreased	-	poor	poor
Case 6(LAR)	4	normal	+	good	fair
Case 7(TSR)	2	slight decreased	+	good	dood

LAR: Low anterior resection, TSR: Trans-sacral resection,
APRD: Anorectal pressure difference

2).

4. 考 察

下部直腸癌は解剖学的特殊性により断端が十分にとれない, リンパ流が大変複雑であり, 中部ならびに上部直腸癌に比べ, 局所再発が多いとされてきた。しかし, 近年, 肛門側へのリンパ流は腫瘍より2cm以上離せば問題がないことがわかり, 下部直腸癌に対しても括約筋温存手術の割合が増えてきている。当科でも最近の5年間では下部直腸癌の80%が括約筋温存手術を行うようになってきた。

この際問題になるのは, 本論文の主題のごとく, 根治性と括約筋温存手術という, 相反した2つの問題を解決するかという点である。この為には, 腫瘍の3つの断端, すなわち肛門側, 口側, 前述のewを十分に離すことである。

教室のTakashiら¹⁾はewを5mm以上離せば局所再発が少ないことを述べている。ewの点よりも放射線・温熱・5-FU坐薬併用療法は最も適った療法であった。さらに, 原発巣に対しても肉眼的ならびに組織学的にも最も効果があり, 周囲組織内のmicrometastasisや手術時のマニキュレーションによる管内播種転移の予防にも有効と考えられた。

放射線と温熱²⁾⁻⁷⁾, 放射線と5-FU坐薬併用⁸⁾の効果については, 放射線療法に抵抗する癌細胞に温熱療法が効くこと, 5-FU坐薬では直腸周囲のリンパ節の転移⁹⁾に対する効果, 放射線の増感作用, さらに門脈に入っの肝転移の予防作用を期待している。この詳細については教室の既報を参照されたい。

下部直腸癌に術前治療後, 括約筋温存術を行った患

者は, 良好な排便機能を示した。従来より, 術前治療の目的として, 括約筋温存術の適応拡大があったが, 本研究で可能なことがわかった。しかし, 下部進行直腸癌に対する括約筋温存術の適応の拡大について, われわれは慎重に進めている。すなわち, 術前の生検で低分化癌の症例には適応がなく, またmucinous癌も術前治療に効果が少なく, 実際局所再発の1例はこの組織型であった。さらに, われわれは局所再発予防のために, 吻合直前に直腸腔内を生理食塩水で十分に洗滌することを守っている。さらに, 器械吻合の際肛門部を骨盤内に押し上げる様(fist up)して安全に吻合し, 縫合不全による局所再発の増加を予防している。

文 献

- 1) Takahashi T, Mizusawa T, Kato T et al: Preoperative irradiation and 5-FU suppository for carcinoma of rectum. *Am J Surg* 156: 58-62, 1988
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1985
- 3) Iwai N, Hashimoto K, Yamane T et al: Physiologic status of the anorectum following sphincter-saving resection for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 25: 652-659, 1982
- 4) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958
- 5) 堀江 宏, 高橋俊雄, 小島 治ほか: 直腸癌に対する局所温熱アプリータの開発. *日ハイパーサーミア会誌* 4: 31-37, 1988
- 6) 堀江 宏: 直腸癌術後温熱治療を目的とした腔内アプリータの開発とその基礎的臨床的検討. *京都府医大誌* 99: 619-626, 1990

- 7) 小島 治, 高橋俊雄, 堀江 宏ほか: 温熱局所化学療法を用いた直腸癌局所再発防止対策並びに治療. 日外会誌 91: 1283-1286, 1990
- 8) 水沢宏和, 高橋俊雄: 直腸癌術後再発防止を目的とした集学的治療. 日消外会誌 16: 1852-1855, 1983
- 9) 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. 癌と治療 4: 1377-1384, 1977

Clinical Results of Tumor Shrinkage and Evaluation of Quality Life in Low Rectal Carcinoma after Preoperative Combined Treatments

Osamu Kojima, Yasushi Suganuma, Takao Tamura, Kazuyoshi Ohnishi, Takashi Nishiue,
Masahiko Itoh, Hiroshi Horie, Seiji Sawai and Toshio Takahashi
First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

To improve the surgical rate and the quality of life (QOL) for patients with advanced low rectal carcinoma, we investigated whether preoperative treatments (irradiation and hyperthermia and 5-FU suppository, irradiation and hyperthermia, irradiation and 5-FU suppository, irradiation alone and 5-FU suppository alone) were useful. The tumor shrinkage rate after preoperative treatments was highest in the irradiation, hyperthermia and 5-FU suppository group. Pathologically complete regression was observed in the 2 of 18 cases (12%). According to our criteria of histological changes, the irradiation, hyperthermia and 5-FU suppository group showed the greatest effectiveness. The 4 year postoperative survival rate and the 4 year local recurrence rate were 100% and 8% in the irradiation, hyperthermia and 5-FU suppository group and the data suggest that these results were the best of the 5 treatments. After the carcinoma was shrunk after irradiation, hyperthermia and 5-FU suppository, the patients could receive curatively a sphincter-saving operation (super-low anterior resection and transanal rectal resection). The fecal continence of 7 patients after sphincter-saving operations was increased as good by manometric study, defecography and clinical evaluation. In conclusion, our data suggest that the preoperative combined treatment of irradiation, hyperthermia and 5-FU suppository prevents local recurrence and increases the possibility of a sphincter-saving operation for advanced low rectal carcinoma.

Reprint requests: Osamu Kojima First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-tyou, Kawaramachi, Hirokouji, Kamigyoku, Kyoto, 602 JAPAN
