

## 下部直腸癌に対する術前高線量率腔内照射の 臨床的病理組織学的効果と副作用の評価

兵庫医科大学第2外科 (主任: 宇都宮謙二教授)

寺 内 一 雄

直腸癌35例に対し、術前照射療法として、高線量率腔内照射を行い、有用性と適正条件を検討した。内視鏡的には30Gy以上の照射例において約半数に著効を認め、組織学的照射効果(大星・下里)はIIB以上の著効例が30Gy照射群で68.8%、40~60Gy照射群で75.0%、80Gy照射群で76.9%であった。肛門周囲皮膚炎は16~20Gy照射では認められず、30Gy照射で16例中3例、40~60Gy照射で4例中1例に認めたが比較的軽症であった。しかし80Gy照射では13例中5例に認め、そのうち3例は肛門切除を余儀なくされた。術前高線量率腔内照射の至適条件は30Gy、術前14日前に行う方法であると考えられた。術後3年局所再発率は35例中1例(2.9%)、遠隔再発率は肝転移が1例(2.9%)であり、教室におけるそれ以前の下部直腸癌の3年局所再発率の19.6%と比較してみても本法は有望な方法と考えられた。

**Key words:** rectal cancer, preoperative radiotherapy for rectal cancer, intraluminal brachytherapy, high dose rate, remote afterloading brachytherapy

### I. はじめに

直腸癌に対する術式の進歩はめざましく、骨盤内リンパ節の拡大郭清により生存率の改善を図る一方、術後 quality of life 向上のための努力が強く求められている。近年器械吻合の進歩<sup>1)~4)</sup>や肛門吻合法の考案<sup>5)</sup>により低位の癌に対しても肛門括約筋機能温存手術が可能となってきた。当教室においては1986年以来、経肛門腹式直腸切除、J型結腸囊肛門吻合術を考案して<sup>6)7)</sup>、下部直腸癌に対する排便機能温存手術の適応の拡大に努めつつある。その前提となる手術の根治性を保持するため適正な術前放射線照射の必要性を痛感した。直腸癌に対する術前照射は古くより試みられ<sup>8)</sup>、一度は否定されたが<sup>9)</sup>、最近に至り器械、手術の進歩に伴い、再び注目を集めつつある<sup>10)~12)</sup>。折しも当大学放射線医学教室においては子宮頸癌用に開発された遠隔操作式腔内照射法(リモートアフタローダ)を用いた高線量率腔内照射(high-dose-rate intraluminal brachytherapy)以下、HDRIBTと略記)を用いて食道癌治療の研究<sup>13)</sup>が行われていたので1986年以降、この方法を直腸癌の術前照射療法に応用する共同研究を開始し、その

手技はすでに発表したごとくである<sup>19)20)</sup>。すでに直腸癌に対する術前照射は多く試みられているが外照射法が大部分であり、腔内照射法の報告は1報があるにすぎない<sup>21)</sup>。そこで適正なる照射量と方法を決定するために病変に対する肉眼的・組織学的照射効果、副作用および予後について検討を行った。

### II. 対象ならびに方法

#### 1. 症例および術式

1986年10月より1989年12月までに当科に入院し根治的切除の適応と判定された下部直腸病変を主とした直腸癌35例に術前 HDRIBT を行った。その内訳は男性23例、女性12例、平均62.9歳(46~86歳)であった。腫瘍占居部位は上部直腸癌7例、下部直腸癌28例で、肛門皮膚炎から腫瘍下縁までの距離は平均5.0cm(2.5~9.0cm)であった。腫瘍最大径は平均43.2mm(13~80mm)、Dukes分類ではDukes A 9例(25.7%)、Dukes B 12例(34.3%)、Dukes C 14例(40.0%)、組織型は高分化腺癌29例(82.9%)、中分化腺癌5例(14.3%)、粘液癌1例(2.8%)、深達度はsm 1例(2.8%)、pm 12例(34.3%)、ss+a<sub>1</sub> 17例(48.6%)、s+a<sub>2</sub> 3例(8.6%)、si 2例(5.7%)であった。手術術式は直腸切断術9例、低位前方切除術3例、経肛門腹式直腸切除、J型結腸囊肛門吻合術<sup>6)7)</sup>22例、ハルトマン

Table 1 Characteristics of patients (1)

No.	Age Sex	Operative procedure	Tumor site	Distance(cm)		Macroscopic findings			Histopathological findings		Dukes
				AV	AW	Circ.	Type	Size (mm)	Histo- logy	Depth	
1	60M	LAR	Rb	6.5	2.9	2/3	2	54×54	well	a <sub>1</sub>	C
2	61M	SAE	Rb	5.0	4.0	1/1	2	53×75	well	a <sub>1</sub>	B
3	59M	SAE	Rb	4.0	3.0	1/1	3	36×63	well	a <sub>1</sub>	B
4	48M	APE	Rb	4.0	3.0	4/5	2	35×80	well	a <sub>1</sub>	B
5	51F	AAR	Rb	7.0	2.7	1/3	2	27×27	well	pm	A
6	61M	AAR	Rb	5.5	2.5	1/2	2	28×40	muc.	pm	A
7	86F	APE	Rb	4.0	3.0	1/2	2	30×30	well	pm	C
8	78M	AAR	Rab	9.0	7.5	4/5	2	40×62	well	ss	B
9	68F	AAR	Rab	8.0	5.0	1/1	2	75×80	well	si	C
10	52F	AAR	Rb	6.0	3.0	4/5	2	30×71	well	a <sub>1</sub>	C
11	73M	AAR	Rb	6.0	2.5	1/2	3	35×42	well	a <sub>1</sub>	C
12	52M	AAR	Rb	5.0	4.0	1/6	2	12×13	well	pm	A
13	66M	AAR	Rb	5.0	4.0	1/2	2	35×18	well	a <sub>1</sub>	B
14	73F	AAR	Rb	4.0	1.5	1/4	2	15×13	well	pm	A
15	65F	AAR	Rab	7.0	3.7	1/3	2	25×50	well	ss	C
16	46F	AAR	Rb	2.5	2.0	1/4	2	25×35	well	a <sub>1</sub>	B
17	63M	AAR	Rb	3.0	1.0	2/3	2	43×55	well	a <sub>1</sub>	B
18	48M	AAR	Rb	4.5	2.0	1/2	2	25×33	well	a <sub>1</sub>	B
19	46F	AAR	Rab	8.0	6.0	2/3	2	44×35	well	pm	C
20	70F	LAR	Rb	5.0	3.5	1/2	2	28×39	well	a <sub>2</sub>	C
21	59F	Hart	Rab	6.0	3.0	1/1	3	80×75	well	si	C
22	84M	APE	Rb	5.0	4.0	1/3	2	15×22	well	pm	A
23	83M	APE	Rb	6.0	5.0	1/3	2	20×25	well	pm	A
24	52M	AAR	Rb	5.0	3.0	1/3	1	28×35	mod.	pm	A
25	76M	APE	Rb	4.0	4.0	1/4	2	20×25	well	a <sub>2</sub>	B
26	74F	SAE	Rb	3.0	3.0	2/3	2	40×35	mod.	a <sub>1</sub>	C
27	57M	LAR	Ra	6.0	1.0	2/5	2	23×30	well	ss	B
28	47M	AAR	Rb	3.0	1.0	1/2	2	45×40	mod.	pm	A
29	61M	AAR	Rb	4.0	3.0	1/2	2	30×32	well	a <sub>1</sub>	C
30	52M	AAR	Rab	6.0	3.5	1/2	1	65×52	mod.	s	B
31	86M	APE	Rb	3.0	3.0	1/1	3	60×80	well	a <sub>1</sub>	C
32	55M	AAR	Rb	3.5	3.0	2/5	2	30×30	well	pm	A
33	54F	AAR	Rb	4.0	2.7	2/5	2	20×15	well	pm	C
34	66M	AAR	Rb	3.0	2.0	1/2	2	25×22	well	a <sub>1</sub>	B
35	69M	AAR	Rb	3.0	2.0	1/7	1s	10×14	mod.	sm	C

APE: Abdomino-perineal excision, SAE: Sacro-abdominal excision, LAR: Low anterior resection, AAR: Ano-abdominal resection (with coloanal anastomosis), Hart: Hartmann procedure, well: well differentiated adenocarcinoma, mod.: moderately differentiated adenocarcinoma, muc.: mucinous carcinoma, AV: distance from anal verge measured by endoscopy, AW: distance from anal wedge measured on resected specimen

術1例であった。結腸肛門吻合術では全例に空置的回腸瘻をおいた (Table 1)。

## 2. 放射線療法

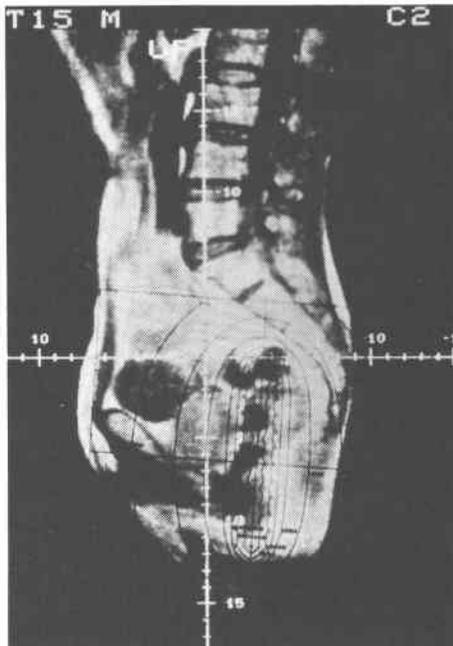
用いた腔内照射装置は子宮頸癌治療用に開発されたリモートアフタローダ (東芝 RAL-303)<sup>19)20)</sup>で<sup>60</sup>Coを線源としてアプリータにより15cmの範囲で可動す

ることができる。アプリータは長さ30cmで内管が直径5mmのポリエチレン製で、外管は直径1cmのゴム製のチューブを用いた。患者はグリセリン浣腸の前処置のあと左側臥位をとらせ、透視下で大腸内視鏡を行い腫瘍の位置を確認し、その口側および肛門側までの領域を照射野とし皮膚面に2本の鉛ヒューズで

**Fig. 1** Remote Afterloader. The inner tube is inserted into the rectum through the outer tube.

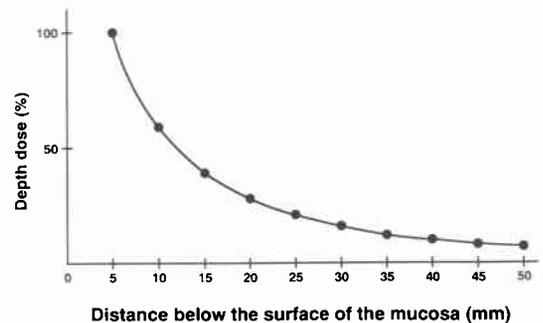


**Fig. 2** Isodose distribution of preoperative High-Dose-Rate Intraluminal Brachytherapy (HDRIBT) with cobalt 60 demonstrated on the MRI.



マークする。チューブ（アプリーケーター）を直腸内に挿入後前もって患者個別に作製したプラスチック製の会陰部シェルに外管を固定し、これを通して模擬線源を挿入、模擬線源が照射野に位置するように設定し、照射後、再度模擬線源を挿入し、照射野の再確認を行った（Fig. 1）。線源間隔は1cm、線量は線源から1cm 離

**Fig. 3** Depth exposure dose graph.



れた面、すなわち粘膜下5mmの面を基準として算出した（Fig. 2）。すなわち組織内推定線量は表面より5mmで100%、1cmで59%、1.5cmで39%、2.0cmで28%である（Fig. 3）。照射時間は5分から53分であった。照射後手術待機期間は2日から18日で平均11.9日であった（Table 2）（患者 No. 33を除く）。総照射線量は臨床的效果や副作用の発生状況に応じて増減した。すなわち、まず16Gy 1例、20Gy 1例、50Gy 1例を試み、内視鏡的效果があまりみられないために80Gyに増加して13例に用いたところ副作用の発生が高頻度にみられたため、その後は30Gyを原則として16例、その他40Gy 2例、60Gy 1例に試みた（Table 1）。なお術後に化学療法として全例に5Fu masked compound Tagafur 600mg/日を投与している。

### 3. 照射効果判定

#### 1) 主病巣の内視鏡的照射効果判定方法

原則として照射前および照射後10～14日目に大腸内視鏡を行い判定した。

肉眼的照射効果判定の基準は木村ら<sup>22)</sup>の方法に準じて、①腫瘍周堤の平坦化、②管腔の開大、③潰瘍底の平滑化、④易出血性の改善の4項目について、それぞれ不変 no response 0点、変化のみられたもの minor response +1点、著明な変化のみられたもの marked response +2点を与えるスコア評価法を行いその加算値が0～2を無効 no effect, 3～5を有効 minor effect, 6～8を著効 marked effect と判定した。

#### 2) 組織学的照射効果判定法

切除標本は大腸癌取扱い規約<sup>23)</sup>に従って板の上に展開、10%の buffered formalin (pH 6.9) にて固定後、病変の全域を腸管の縦軸に沿い、5mm 間隔の切り出し1主病巣（腫瘍）あたり3～11個のブロックを作り、薄切標本を作製しヘマトキシリン・エオジン染色を行

**Table 2** Characteristics of patients (2)

No.	Rad Dose (Gy)/Fr.	Interval (days)	WBC( $\times 10^3/mm^3$ )		Dermat. grade	Follow up period(Mo)	Recur-rence
			Pre	Post			
1	16/2	9	52	82	0	27†	Local
2	20/1	13	63	55	0	70	(-)
3	50/1	7	50	45	0	69	(-)
4	80/2	6	80	59	0	65	(-)
5	80/2	6	38	81	0	59	(-)
6	80/2	7	77	52	3	59	(-)
7	60/1	2	61	58	0	59	(-)
8	80/1	2	73	71	0	4†	(-)
9	80/2	2	97	39	0	2†	(-)
10	80/2	5	86	45	0	55	(-)
11	80/2	14	50	49	2	14†	(-)
12	80/2	12	74	65	0	54	(-)
13	80/2	14	70	72	0	54	(-)
14	80/2	14	46	51	3	54	(-)
15	80/2	14	75	50	0	9†	Liver
16	80/2	16	52	59	2	52	(-)
17	80/4	14	56	47	3	51	(-)
18	30/2	12	60	52	0	50	(-)
19	30/2	14	47	69	0	49	(-)
20	30/2	14	43	62	0	49	(-)
21	30/2	12	115	108	0	12†	(-)
22	30/2	17	59	61	0	48	(-)
23	30/2	16	60	46	0	48	(-)
24	30/2	14	70	70	0	47	(-)
25	30/2	14	48	50	0	46	(-)
26	30/2	13	44	85	0	44	(-)
27	30/2	16	66	65	0	44	(-)
28	30/2	14	44	39	1	44	(-)
29	30/2	13	97	94	0	43	(-)
30	30/2	15	42	70	0	41	(-)
31	40/5	18	65	69	0	40	(-)
32	30/2	14	66	61	0	37	(-)
33	30/2	48	37	37	1	35	(-)
34	40/2	17	54	46	1	35	(-)
35	30/2	14	103	100	1	35	(-)

Fr.: fraction, Interval: irradiation/operation interval, Pre: before irradiation, Post: after irradiation, Dermat.: dermatitis

い観察し、大星・下里の「照射効果の組織学的判定基準<sup>24)</sup>」に基づいて判定した (Table 3)。その結果は各標本について切り出し地図を作製して記入し、大勢を占める所見をもって各病変の組織学的照射効果の総合判定とした (Fig. 4)。また各病巣の中心部の切片について粘膜・粘膜下層、筋層、漿膜下層の各層における組織学的照射効果の判定も行った。

4. 照射による副作用の判定

照射後、定期的に観察して血算および肛門周囲皮膚

炎の程度診断<sup>25)</sup>(0度:正常, 1度:発赤, 2度:水疱, びらん, 3度:潰瘍)は最も重症の時点の状態をもって判定した。

5. 遠隔成績

術後最短2年11か月から最長5年10か月の経過中の吻合部(局所)、骨盤内再発、肝、肺転移再発の有無について検討した。

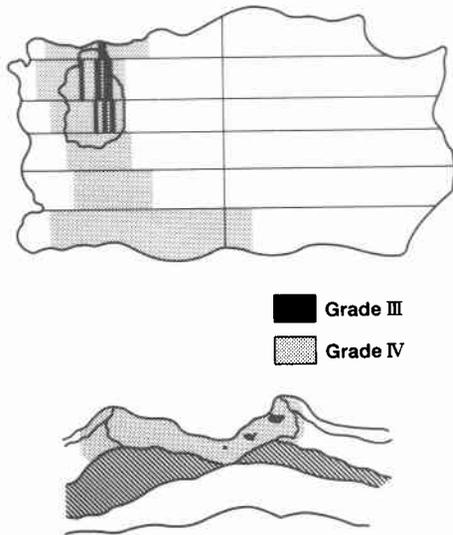
なお、統計学的検討には $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

**Table 3** Criteria for evaluation of microscopic changes of irradiated tumor tissue

Grade	Microscopic changes
0	: No recognizable change in tumor
I	: Minimal cellular changes are present
II	: Apparent cellular destructive change is present
A	: The viable tumor cells are recognizable occupying the large area (25% or more) of the specimen
B	: The viable tumor cell nests are present in small areas (25% or less) of the specimen
III	: Only presumably non-viable tumor cells are present
IV	: No tumor cell remains in any of sections
A	: Extensive degenerative changes
B	: Fibrosis
C	: Scar

According to Oboshi and Shimosato.

**Fig. 4** The map of resected specimen of rectal cancer representing histopathological changes 14 days after HDRIBT in dose of 30Gy (patient No. 18).



**III. 結 果**

1) 主病巣の内視鏡的照射効果

内視鏡による肉眼的照射効果判定を前述の4項目にしたがって行った (Table 4). このうち照射後に内視鏡観察までの期間が10日以内であった5例を除く30例について照射線量別に検討した (Table 5). 16~20Gyの1例を除く全例のうち約半数に著効を認めたが、30Gy照射群と80Gy照射群の間には肉眼的照射効果において統計学的に有意差は認められなかった。また

**Table 4** Score system for endoscopic responsiveness

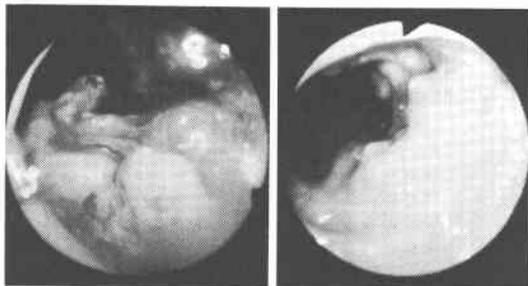
No.	Rad dose (Gy)	Macroscopic Factors				Total score
		A	B	C	D	
1	16	0	0	0	0	0
2	20	1	1	2	0	4
3	50	0	2	1	1	4
4	80	1	1	2	2	6
5	80	1	1	1	1	4
6	80	1	1	2	2	6
7	60	0	2	1	1	4
8	80	0	0	0	1	1
9	80	1	0	2	2	5
10	80	1	1	1	1	4
11	80	2	2	2	2	8
12	80	1	0	0	1	2
13	80	2	2	2	2	8
14	80	1	2	2	2	7
15	80	2	2	2	2	8
16	80	2	2	2	2	8
17	80	0	1	2	1	4
18	30	2	2	2	2	8
19	30	0	1	2	1	4
20	30	0	0	1	2	3
21	30	0	0	0	0	0
22	30	2	2	2	2	8
23	30	2	2	2	2	8
24	30	1	0	0	1	2
25	30	2	1	2	1	6
26	30	2	1	2	0	5
27	30	1	1	2	2	6
28	30	0	0	0	0	0
29	30	2	2	0	2	6
30	30	0	0	0	0	0
31	40	0	0	1	0	1
32	30	2	0	1	2	5
33	30	2	2	2	2	8
34	40	1	0	2	0	3
35	30	2	2	2	1	7

A: flattening of tumor, B: dilatation of lumen, C: smoothing of ulcer base, D: improvement of stenosis  
0: No response, 1: Minor response, 2: Marked response

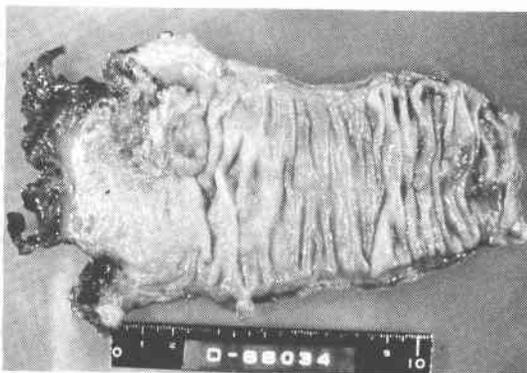
**Table 5** Endoscopic effectiveness and irradiation dose

Effective-ness	Total score	Radiation dose			
		16~20Gy n=1	30Gy n=16	40~60Gy n=3	80Gy n=10
No	0~2	0	4(25.0%)	1(33.3%)	1(10.0%)
Minor	3~5	1(100.0%)	4(25.0%)	2(66.7%)	3(30.0%)
Marked	6~8	0	8(50.0%)	0	6(60.0%)

**Fig. 5** Endoscopic views of the patient No. 13 before (left) and 13 days after (right) HDRIBT with 80Gy which was evaluated as marked effect.



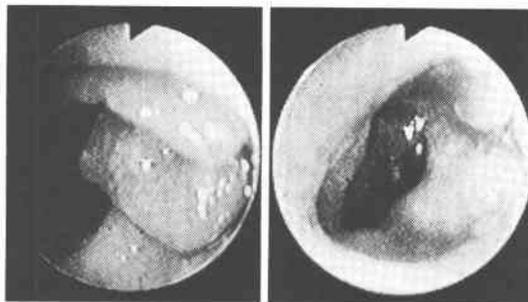
**Fig. 6** Macroscopic view of the resected specimen of patient No. 13.



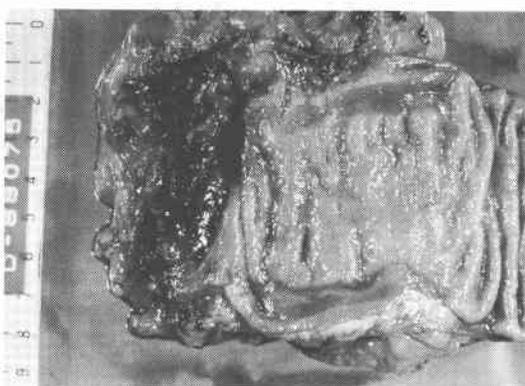
内視鏡的に完全消失した症例は認められなかった。とくに効果が著明であった2症例の照射前後の内視鏡像を示す。症例1(患者No. 13)は66歳の男性で、照射前には腫瘍下縁が肛門皮膚縁より5.0cmに位置し、1/2周で、中央に不整形の潰瘍面を囲んで立ち上がりの急峻な周堤を有する2型の易出血性の高分化腺癌を認めた。80Gyの術前HDRIBTを行い、照射後13日目には腫瘍周堤の平坦化、管腔の開大、潰瘍底の平滑化、易出血性の改善がみられた(Fig. 5)。内視鏡的照射効果のスコアの総合計が8で、著効であった。照射後14日目に経肛門腹式直腸切除、J型結腸囊肛門吻合術を行った。本症例の切除標本では腫瘍周堤は口側の一部を残し平坦化している(Fig. 8)。30Gy照射症例においても80Gy照射症例同様に腫瘍の著明な肉眼的照射効果が認められたことを示す例である。

症例2(患者No. 18)は48歳の男性で照射前には腫瘍下縁が肛門皮膚縁より4.5cmに位置し1/2周で、前例と同様に2型の易出血性の高分化腺癌を認めた。80Gy照射群に肛門周囲皮膚炎が頻発したために術前

**Fig. 7** Endoscopic views of the patient No. 18 before (left) and 11 days after (right) HDRIBT with 30Gy which was evaluated as marked effect.



**Fig. 8** Macroscopic view of the resected specimen of patient No. 18.



HDRIBTの線量を30Gyとした。照射後11日目には腫瘍周堤は口側の一部を残し、ほとんどが平坦化し管腔の開大、潰瘍底の平滑化、易出血性の改善が認められた(Fig. 7)。内視鏡的照射効果はスコア8で著効であった。照射後14日目に経肛門腹式直腸切除、J型結腸囊肛門吻合術を行った。本症例の切除標本では腫瘍周堤は口側の一部を残し平坦化している(Fig. 8)。30Gy照射症例においても80Gy照射症例同様に腫瘍の著明な肉眼的照射効果が認められたことを示す例である。

## 2) 主病巣の組織学的照射効果

主病巣の中心を通る長軸の割面から作製された主病巣の切片の平均は4.6個(3~11)で各例の組織学的照射効果判定を行った(Table 6)。一般に組織学的に著効とされるGrade IIB以上の症例の割合についてみると16~20Gy照射群の2例にはみられなかったが、30Gy照射群では68.8%、40~60Gy照射群では75.0%、80Gy照射群では76.9%と顕著であった。しか

Table 6 Microscopic effects on resected specimens

No.	R-Dose (Gy)	Tumor Size (mm)	Overall effect	distance from tumor center (mm)													
				35	30	25	20	15	10	5	0	5	10	15	20	25	30
1	16	54 × 54	II A				II A										
2	20	53 × 75	II A	II A			II A										
3	50	36 × 63	II A				II A	II A	II A	II A	II B	II A					
4	80	35 × 80	IV A				IV A			IV A						IV A	
5	80	27 × 27	II B					II A		II B		II B					
6	80	28 × 40	III				II B	III		III		III					
7	60	30 × 30	II B					II B	II B	II B	II A						
8	80	40 × 62	II B	II A			II A	II B		II B	II B	II B				II B	
9	80	75 × 80	II B				II B			II B						II B	
10	80	30 × 71	II A	II A				II A				II A				II A	
11	80	35 × 42	II B					II B			II B			II B			
12	80	12 × 13	II A							II A	II A	II A					
13	80	35 × 18	III							III	III	III					
14	80	15 × 13	II A							II A	II A	II A					
15	80	25 × 50	III					III	II B	II B							
16	80	25 × 35	IV A							IV A	IV A	IV A					
17	80	43 × 55	II B					II B		III		II B					
18	30	25 × 33	III					III	III	III	III	III					
19	30	44 × 35	II B					II B	II A	II B	II B						
20	30	28 × 39	II A					II A	II A	II A	II B						
21	30	80 × 75	II B	II B				II A		II B						II B	
22	30	15 × 22	II B							II B	II B	II B					
23	30	20 × 25	IV A							IV A	IV A	IV A					
24	30	28 × 35	II A							II B	II A	II A					
25	30	20 × 25	II B							III	II A	II A	III	II B			
26	30	40 × 35	II B							II B							
27	30	23 × 30	II A							II A	II A	II A	II A				
28	30	45 × 40	II A							II A	II B	II B	II A	II A	II A	II A	
29	30	30 × 32	II B							II B	II B	II B	II A	II A	II B		
30	30	65 × 52	II A							II A							
31	40	60 × 80	II B	II B	II B					II B	II A						
32	30	30 × 30	II B							II A	II B	II B	II B				
33	30	20 × 15	II B								II B	II B	III				
34	40	25 × 22	II B								II B	II B	II B				
35	30	10 × 14	II B								II B	II B	II B				

Table 7 Microscopic effect on primary tumor

Microscopic criteria	Radiation dose			
	16~20Gy n=2	30Gy n=16	40~60Gy n=4	80Gy n=13
Grade I	0	0	0	0
II A	2(100.0%)	5(31.2%)	1(25.0%)	3(23.1%)
II B	0	9(56.2%)	3(75.0%)	5(38.5%)
III	0	1(6.3%)	0	3(23.1%)
IV A	0	1(6.3%)	0	2(15.3%)

Table 8 Effect of more than II B in the vertical layers

Depth	Radiation dose (Gy)			
	16~20	30	40~60	80
m-sm	0/2 0%	14/16 87.5%	4/4 100.0%	11/13 84.6%
pm	0/2 0%	7/15 46.7%	2/4 50.0%	9/13 69.2%
ss	0/2 0%	3/ 8 37.5%	1/3 33.3%	4/ 9 44.4%

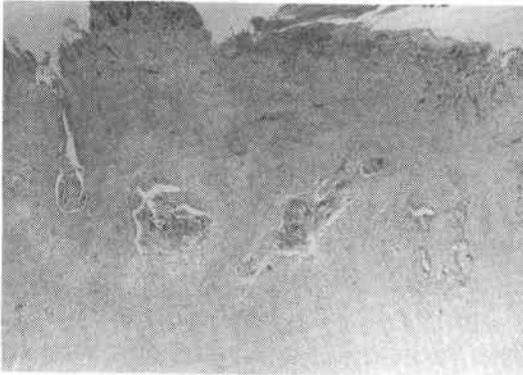
し各照射群の間に統計学的に有意差はみられなかった (Table 7).

また各照射量群において腸壁の各層別に照射効果を見ると各群とも表層から深部に向かって照射効果が次第に低下する傾向がみられた (Table 8). すなわち粘

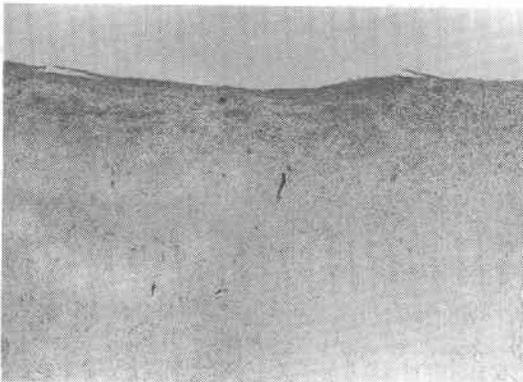
膜・粘膜下層では著効率 (Grade IIB 以上) は30Gy 照射でも87.5%, 40~60Gy で100%, 80Gy で84.6%と著明であるが、筋層において80Gy で著効率が維持される傾向にあるが、漿膜下層では線量に差がなく、表層の半分位となることがわかる。

次に典型例を示す。症例1 (80Gy 照射症例) の病理組織像では腫瘍組織は広範な変性壊死に陥り、粘膜下

**Fig. 9** Photomicrograph of the resected specimen of patient No. 13 after HDRIBT with 80Gy. No viable cell is seen. (Grade III according to Oboshi and Shimosato's criteria).



**Fig. 10** Photomicrograph of the resected specimen of patient No. 18 after HDRIBT with 30Gy. No viable cells were seen. (Grade III according to Oboshi and Shimosato's criteria).

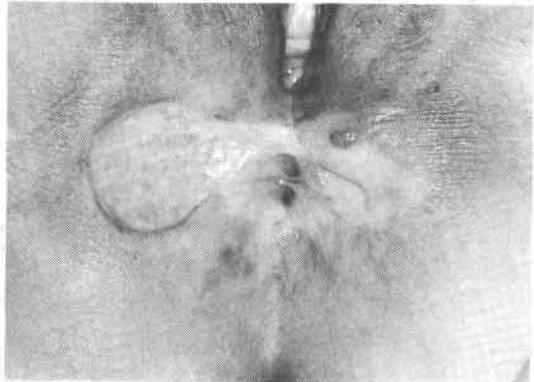


層と筋層のわずかな部位に変性した癌細胞を認め、著明な炎症性細胞浸潤を認め、照射効果は Grade III と判定した (Fig. 9)。30Gy 照射をした症例2の病理組織像でも大部分の癌細胞は消失し、壊死および線維化が著明で、non viable な癌細胞を粘膜下層にわずかに認めるのみで、照射効果は Grade III と判定した (Fig. 10)。

### 3) 照射による副作用

全身的には白血球減少をきたした症例は認められなかった (Table 2)。肛門周囲皮膚炎は16~20Gy 照射群では認められず、30Gy 照射群で早期に16例中3例 (18.8%) に認められたが3例とも研究計画初期の例で、かつ1度の障害で保存的にステロイド含有軟膏、

**Fig. 11** Perianal skin damage (Grade III: Ulcer) seen in patient No. 14.



消炎剤により軽快した。40~60Gy 照射群では4例中1例 (25.0%) に認められ、この症例も1度で保存的加療にて軽快した。80Gy 照射群では13例中5例 (38.5%) に認められ、そのうち2例は2度で保存的加療で軽快したが、3例は3度でいずれも肛門吻合部の切除を余儀なくされた。すなわち2例 (患者 No. 14, 17) は肛門周囲皮膚に難治性潰瘍が発生し、保存的加療では軽快せず経過中潰瘍底掻爬あるいは潰瘍切除を施行したが治療に抵抗し、それぞれ8か月および12か月後に吻合切除を行い、結腸人工肛門造設術を行った (Fig. 11)。他の1例 (患者 No. 6) においては術後1か月目にJ型結腸囊肛門吻合部に潰瘍が形成され、術後2年7か月の間、保存的加療、潰瘍掻爬するも治癒傾向がなく狭窄が強くなり、疼痛も激しいために吻合部切除術を行った。

### 4) 遠隔成績

最短2年11か月から最長5年10か月までの経過中、再発症例は35例中局所再発1例 (2.9%) (患者 No. 1)、肝転移1例 (2.9%) (患者 No. 15) であった。

局所再発の症例 (患者 No. 1) は60歳の男性で腫瘍下縁が肛門皮膚縁より6.5cmに位置する全周性で径5cmの2型の高分化腺癌に対して術前に16GyのHDRIBTを行い大腸内視鏡では肉眼的変化に乏しく照射効果は無効と判定され照射後9日目に器械吻合による低位前方切除術を行った。切除標本においても肉眼的変化に乏しく、組織学的には高分化腺癌で深達度  $a_1$ ,  $aw$  (-),  $ow$  (-) であり、腫瘍の表面には腫瘍細胞の変性はみられるが、大部分は viable であり組織学的照射効果は Grade IIA とした。手術所見は  $a_1$ ,  $P_0$ ,  $H_0$ ,  $M$  (-),  $n_2$  (+),  $R_3$ ,  $ow$  (-),  $aw$  (-),  $ew$  (-),

Table 9 Perianal dermatitis and radiation dose

Grade of perianal dermatitis	Radiation dose			
	16~20Gy n=2	30Gy n=16	40~60Gy n=4	80Gy n=13
1. erythema	0	3(18.8%)	1(25.0%)	0
2. vesiculation, erosion	0	0	0	2(15.4%)
3. ulcer (intractable)	0	0	0	3(23.1%)

Dukes Cであった。術後1年に吻合部に硬結を触れ、生検組織診にて吻合部再発と診断された。この腫瘤に対し、24GyのHDRIBTを行い、腫瘤は一度消失したが、術後照射後4か月目に局所再発が進行し、肝転移も認められ、術後2年4か月で死亡した。

また、肝再発の症例(患者No. 15)は65歳の女性で腫瘍下縁が肛門皮膚縁より7.0cmに位置する1/3周で径5cmの2型の高分化腺癌に対して術前に80GyのHDRIBTを行い、照射後12日目の大腸内視鏡では照射効果はスコア8で著効であり、照射後14日目に経肛門腹式直腸切除、J型結腸囊肛門吻合術を行った。切除標本では腫瘍周堤はほとんど消失し、潰瘍とそれに集中するfoldを認めるのみであった。組織学的には高分化腺癌で深達度ss, aw(-), ow(-)であり、腫瘍の大部分は変性壊死に陥り、筋層にわずかにnon viableな癌細胞を認めるのみで組織学的照射効果はGrade IIIとした。手術所見はss, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, M(-), n<sub>3</sub>(+), R<sub>3</sub>, ow(-), aw(-), ew(-), Dukes Cであった。術後経過中、術後3.5か月目に腹部CT、腹部超音波にて多発性の肝転移を認め、肝動脈チュービングを行い、化学療法を施行するも、術後9か月で死亡した。

### 考 察

一般に直腸癌の局所再発の最近の頻度は欧米では3~37%<sup>26)~32)</sup>、本邦では5~15%<sup>33)~35)</sup>と報告されているが、Miles手術と括約筋機能温存手術との間には差はみられない<sup>36)37)</sup>ことから、後者はその適応を拡大しつつある。

宇都宮ら<sup>6)7)</sup>は1986年以降、経肛門腹式直腸切除、J型結腸囊肛門吻合術を考案して、中部・下部直腸癌に対して積極的に適応し、術後のquality of lifeの向上をめざしてきた。本法ではまずprone jack knife位において歯状線上で直腸を切離、口側へと遊離するが、その結果、低下する括約筋機能を結腸囊作製により代償しようとするもので術後の機能は満足する結果であった<sup>38)</sup>。その結果、下部直腸癌に対する排便機能温存手術

の頻度は1986年以前の40.0%からそれ以降の75.8%へと著しく上昇した。

排便機能温存手術のこのような適応の拡大の前提となる吻合部およびその周辺の再発(局所再発)の解決にも努力が払われている。括約筋機能温存手術術後の局所再発の原因としてまず直腸壁内に遺残する癌細胞よりの再発が考えられ、組織学的研究では腫瘍肛門側の切離線は2cmが必要とされている<sup>29)</sup>。一方、管腔内に遊離した癌細胞の吻合部での着床も軽視しえないとする研究結果もかなりみられている<sup>39)40)</sup>。このような局所再発を予防するためには手術の補助療法として術前、術中、術後照射、あるいはその併用のサンドイッチ照射<sup>41)</sup>などが試みられている。術後照射では術中に散布される癌細胞に直接効果が期待できず、小腸癒着により障害を受けやすいなどの理由<sup>42)</sup>から、今日では術前照射のほうが好んで行われている。

最初の計画的研究はStearnsら<sup>8)</sup>により1957年から1962年まで10~20Gyの術前外照射により行われたが、その結果は否定的であった<sup>9)</sup>。しかし近年に至り有望な成績が次々と発表され、再び着目されつつある。Veterans Administration Surgical Adjuvant Group<sup>10)</sup>によると、20~25Gyの術前外照射を併用することによりMiles手術の5生率は28.4%から40.8%と著しく改善したという。また、Riderら<sup>11)</sup>は5Gyの術前外照射でもDukes C症例の5生率が約2倍となったと報告している。その他にも5生率の有意の向上が報告されつつある<sup>12)13)</sup>。本邦でも木村ら<sup>14)</sup>は術前照射によって腫瘍縮小・切除率向上・リンパ節転移率低下・局所再発率の低下・生存率向上などの効果が期待できると考えられるという。

術前外照射の必要総線量は45~50Gyないしはそれ以上<sup>15)42)</sup>必要であるとされているが外照射では1回高線量照射は副作用の面から困難であり、手術までの期間も10週以上と著しく延長し、周辺臓器への障害が大きくなるなどの欠点がある<sup>16)</sup>。そこで著者らは食道癌の治療において、すでに実績のある本学放射線科の協

力を得て短期間に高線量を照射できる HDRIBT を応用した<sup>18)</sup>。

直腸癌に対する腔内照射の歴史は古く、すでに1973年に Papillon<sup>17)</sup>により実用化され限局した小さな直腸早期癌であれば、90~150Gy/4~6週の contact X-ray を用いた照射単独治療で72%の5生率を得たと報告し、1980年には Sischy ら<sup>43)</sup>は90~125Gy/7~8週の腔内照射単独治療を行い95%の local control を得たと報告している。

一方、HDRIBT の利点は低線量率法に比べると医療担当者の被曝がなく、短時間に照射できるため患者も楽であり患者の隔離も必要とせず、患者管理が容易で外来通院でも可能であることなどが挙げられる<sup>18)44)</sup>。腔内照射法は直視下に照射野を決定でき、その物理学的特性より高線量が局所に限局されるため周囲の組織への影響、障害が少なく、腫瘍表面は完全な変性壊死に陥り、術中の implantation による局所再発 (Goligher ら<sup>39)</sup>)の予防を期待しうると考えられる。また照射後手術待期間中は原則として2週間としたが、これは照射により癌細胞が最も強い退行変性に陥るのは照射終了後2週間頃で、その後は腫瘍の再増殖が出現する可能性が高いとの研究報告<sup>14)45)</sup>に基づいている。

私どもは術前 HDRIBT 線量はまず16Gy、20Gy および50Gy をそれぞれ1例に試みたが、肉眼的効果は不十分で組織学的にも Grade IIA にとどまったので、次は腫瘍を著しく縮小するために必要な線量は分化型腺癌の場合60~80Gy であるという報告<sup>46)</sup>に基づいて80Gy へと増加したところ、90.0%において有効~著効の内視鏡的效果を得、76.9%に Grade IIB 以上の組織学的効果が得られた。しかしながらこの群では38.5%に肛門周囲の皮膚に重症のびらんならびに潰瘍が認められ、このうち3例は結腸肛門吻合部切除術の施行を余儀なくされた。このような難治性の副作用を回避するために照射線量を30Gy に設定した。さらに照射野を腫瘍の部分に限局するために患者個別に作製したプラスチック製のシェルに改良を加え、肛門管を円錐状に広げ、肛門周囲皮膚を線源からできるだけ離すなどの改善を行った結果、難治性肛門周囲皮膚炎(3度)はみられなくなった。一方、効果面では有効以上の内視鏡的效果を75.0%に認め、Grade IIB 以上の組織学的著効が68.8%と80Gy 照射群と有意差のない成績が得られた。したがって術前 HDRIBT の適応線量は30Gy と判定した。術後3年内の局所再発は16Gy 照

射の1例(2.9%) (患者 No.1) のみで、30Gy 以上の照射例では1例も認めていない。教室において1978年から1989年までの直腸癌症例のうち match-paired させた群での直腸癌根治術後の局所再発率は3年で19.6% (51例中10例) であるから本法による再発予防効果が期待される。

直腸癌の術前外照射の効果の機序は原発巣と転移リンパ節における癌細胞の viability の低下による“down staging”であり、HDRIBT の特徴は、線源に組織内減衰率の高い $\gamma$ 線(<sup>60</sup>Co)を用いるために接触面に対して極限に高線量を与えることができることである。しかし組織内有効線量は直腸粘膜下層(表面より5mm)を100%とすると筋層(10mm)では59%、直腸筋層外 ss (15mm) で39%と減少すると推定される。事実、本法による組織学的効果は表層と比較すると直腸壁深層に達するに従い、著しく減少するから腔内照射の効果は直腸周囲リンパ節には期待できないと考えられ、主に原発巣の degrading による implantation などに対する効果と推定する。

本論文の要旨は第35回、第38回日本消化器外科学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った兵庫医科大学第2外科教室・宇都宮讓二教授ならびに放射線医学教室・三浦貴士教授に深甚なる謝意を表します。また本研究に際しとくに終始御協力、御助言をいただいた放射線医学教室の菱川良夫講師、第2外科教室の山村武平助教授に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Ravitch MM, Steichen FM: A stapling instrument for end-to-end inverting anastomoses in the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 189: 791-797, 1979
- 2) Goligher JC: Use of circular stapling gun with peranal insertion of anorectal purse-string suture for construction of very low colorectal or colo-anal anastomoses. *Br J Surg* 66: 501-504, 1979
- 3) Knight CD, Griffen FD: An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery* 88: 710-714, 1980
- 4) Cohen Z, Myers E, Langer B et al: Double stapling technique for low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 26: 231-235, 1983
- 5) Parks AG: Transanal technique in low rectal anastomosis. *Proc R Soc Med* 65: 975-976, 1972

- 6) 宇都宮謙二, 楠 正人, 山村武平: 下部直腸癌に対する私どもの術式. 消外 11: 1846-1847, 1988
- 7) 山村武平, 宇都宮謙二, 楠 正人ほか: 下部直腸癌に対する経肛門腹式直腸切除, J型結腸囊肛門吻合術. 消外 12: 1381-1392, 1989
- 8) Stearns MW Jr, Deddish MR, Quan SHQ: Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 109: 225-229, 1959
- 9) Stearns MW Jr, Deddish MR, Quan SHQ: Preoperative irradiation for cancer of the rectum and rectosigmoid. Preliminary review of recent experience (1957-1962). *Dis Colon Rectum* 11: 281-284, 1968
- 10) Roswit B, Higgins GA Jr, Keehn RJ: Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon. Report of a National Veterans Administration Randomized Study. *Cancer* 35: 1597-1602, 1975
- 11) Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ et al: Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum. Report of the Toronto Trial. *Can J Surg* 20: 335-338, 1977
- 12) Kligerman MM: Radiotherapy and rectal cancer. *Cancer* 39: 896-900, 1977
- 13) Stevens KR Jr, Allen CV, Fletcher WS: Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer* 37: 2866-2874, 1976
- 14) 木村幸三郎, 花輪 聰, 谷 千秋ほか: 大腸癌補助療法. 特に直腸癌の術前照射について. *外科治療* 53: 649-654, 1985
- 15) 陳 守本: 直腸癌の術前放射線療法による変化についての外科病理学的研究. 光顕的ならびに電顕的研究. *東京医大誌* 32: 281-301, 1974
- 16) Mendenhall WM, Million RR, Bland KI et al: Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 202: 215-222, 1985
- 17) Papillon J: Endocavitary irradiation of early rectal cancers for cure. A series of 123 cases. *Proc R Soc Med* 66: 1179-1181, 1973
- 18) 菱川良夫: 高線量率腔内照射法による食道癌治療に関する研究. *日医放線会誌* 46: 16-26, 1986
- 19) 上紺屋憲彦, 菱川良夫, 谷口 緑ほか: 直腸癌術前高線量率腔内照射の試み. *日医放線会誌* 48: 523-525, 1988
- 20) 上紺屋憲彦: 高線量率腔内照射による直腸癌術前照射に関する基礎的, 臨床的研究. *日医放線会誌* 51: 950-961, 1991
- 21) Kaufman N, Nori D, Shank B et al: Remote afterloading intraluminal brachytherapy in the treatment of rectal, rectosigmoid, and anal cancer. A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 663-668, 1989
- 22) 木村幸三郎, 山本啓一郎, 花輪 聰ほか: 進行直腸癌に対する放射線療法. 消外 6: 695-699, 1983
- 23) 大腸癌研究会編: 臨床・病理 大腸癌取扱い規約. 改訂第4版, 金原出版, 東京, 1985
- 24) 大星章一: 癌放射線療法の病理学. 木本誠二編. 現代外科学大系14. 中山書店, 東京, 1972, p163-170
- 25) Ernst K, Ehring F: Unavoidable sequelae and accidental damage to the skin following irradiation. *Br J Radiol Suppl* 19: 15-18, 1986
- 26) Morson BC, Vaughan EG, Bussey HJR: Pelvic recurrence after excision of rectum for carcinoma. *Br Med J* 2: 13-18, 1963
- 27) Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L et al: Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer. II. The rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 71: 17-20, 1984
- 28) Pahlman L, Glimelius B: Local recurrence after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 150: 331-335, 1984
- 29) Pollet WG, Nicholls RJ: The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 198: 159-163, 1983
- 30) Hurst PA, Prout WG, Kelly JM et al: Local recurrence after low anterior resection using the stapler. *Br J Surg* 69: 275-276, 1982
- 31) Tonak J, Gall FP, Hermanek P et al: Incidence of local recurrence after curative operations for cancer of the rectum. *Aust N Z J Surg* 52: 23-27, 1982
- 32) Pihl E, Hughes ESR, McDermott FT et al: Recurrence of carcinoma of the colon and rectum at the anastomotic suture line. *Surg Gynecol Obstet* 153: 495-496, 1981
- 33) 安富正幸, 西山真一, 八田昌樹ほか: 局所および吻合部再発の予防と治療. 消外 8: 1215-1221, 1985
- 34) 土屋周二, 大木繁男, 大見良裕ほか: 再発形式からみた再発大腸癌の治療方針. 消外 8: 1207-1210, 1985
- 35) 高橋 孝, 西 満正, 梶谷 鑑: 治療方針と治療成績の変遷. 進行直腸癌. 消外セミナー 20: 210-224, 1985
- 36) Gillen P, Peel ALG: Comparison of the mortality, morbidity and incidence of local recurrence in patients with rectal cancer treated by either stapled anterior resection or ab-

- dominoperineal resection. *Br J Surg* 73 : 339-341, 1986
- 37) Wolmark N, Fisher B: An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphinctersaving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. *Ann Surg* 204 : 480-487, 1986
- 38) Kusunoki M, Shoji Y, Yanagi H et al: Function after anoabdominal rectal resection and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 78 : 1434-1438, 1991
- 39) Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJR: Local recurrence after sphincter-saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 39 : 199-211, 1951
- 40) McGrew EA, Laws JF, Cole WH: Free malignant cells in relation to recurrence of carcinoma of the colon. *JAMA* 154 : 1251-1254, 1954
- 41) Mohiuddin M, Dobelbower RR, Turalba C et al: A selective sandwich technique of adjuvant radiotherapy in the treatment of rectal cancer. A preliminary experience. *Dis Colon Rectum* 22 : 1-4, 1979
- 42) Cummings BJ: Adjuvant radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 27 : 826-836, 1984
- 43) Sischy B, Remington JH, Sobel SH: Treatment of rectal carcinomas by means of endocavitary irradiation. A progress report. *Cancer* 46 : 1957-1961, 1980
- 44) 森田皓三: 密封小線源治療. *臨放線* 33 : 1643-1651, 1988
- 45) Fretcher WS, Allen CV, Dunphy JE: Preoperative irradiation for carcinoma of the colon and rectum. A preliminary report. *Am J Surg* 109 : 76-83, 1965
- 46) 下里幸雄: 放射線治療の病理. 柄川 順編. 癌放射線療法(癌の臨床別冊). 篠原出版, 東京, 1987, p25-36

### Assessment for Effects and Adverse Effects of Preoperative High-dose-rate Intraluminal Brachytherapy for Lower Rectal Cancer

Kazuo Terauchi

Second Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

(Director: Prof. Joji Utsunomiya)

Endoscopic and histological effects and perianal dermal side effects after high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRIBT) using  $^{60}\text{Co}$  for preoperative irradiation were assessed in thirty-five patients with low-lying rectal cancers. In more than half of the patients irradiated with 30 Gy or more, marked effective change was observed under endoscopy. In the histological assessment, while the resected lesions irradiated with 16-20 Gy showed no effective change, 68.8%, 75.0%, and 76.9% respectively, of those in the groups given 30 Gy, 40-60 Gy, and 80 Gy showed marked destruction. While 23.1% of the patients irradiated with 80 Gy developed severe perianal dermal lesions requiring surgical removal of the anus, 18.8% of the 30 Gy group and 25% of the 40-60 Gy group suffered dermal side effects which were mild and reversible. Consequently, it has been concluded that the proper regimen for preoperative HDRIBT for rectal cancer was 30 Gy followed by surgery within two weeks. During the follow up period from 35 to 70 months, one patient (2.9%) who received 16 Gy HDRIBT developed local recurrence within 3 years after resection, and the other one developed hepatic metastasis. The 3-year local recurrence rate after resection for lower rectal cancer in the previous series at our department was 19.6%. We, therefore, concluded that HDRIBT was a promising adjuvant therapy for rectal cancer.

**Reprint requests:** Kazuo Terauchi Second Department of Surgery, Hyogo College of Medicine  
1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, 663 JAPAN