

子宮癌放射線治療後に発生した直腸癌の5例

埼玉県立がんセンター腹部外科¹⁾, 同 臨床病理部²⁾

防衛医科大学校第1外科³⁾

塩谷 猛¹⁾ 橋口陽二郎^{1)B)} 大倉 康男²⁾ 関根 毅¹⁾

骨盤内照射により大腸癌発生のリスクが高くなることが報告されている。今回、子宮癌に対する放射線治療後に発生した直腸癌5例を経験したので報告する。平均年齢は70歳(64~77歳)で、放射線照射から直腸手術までの経過時間は12.9年(5~25年)であった。全例に放射線直腸炎と思われる変化が認められ、4例は臨床症状を呈していた。5例中1例は高分化腺癌、4例は中分化腺癌であった。病理組織学的には、進行癌4例の癌病巣は、共通して深掘れの陥凹を呈し、表面に血液成分の豊富な壊死組織の付着が目立つ特徴が認められた。3例は術後2年以内に死亡しており、予後不良であった。消化管の放射線障害例については、照射後5年以上経過してから放射線誘発癌の発症を認めることがあり、長期にわたる追跡が必要である。

はじめに

子宮癌に対する放射線治療後に放射線腸炎が発生することはよく知られているが、さらには放射線被曝により発癌のリスクが増加する可能性が指摘されている¹⁾²⁾。今回、われわれは子宮癌放射線治療後に発生した直腸癌の5例を経験したので、その特徴を分析し報告する。

症 例

放射線誘発癌の診断基準として酒井ら³⁾の分類を用い、子宮癌に対する照射後5年以上経過して発生した直腸癌5例を対象とした。年齢、照射後経過時間、子宮癌および直腸癌の所見、放射線直腸炎の所見および予後についてTable 1にまとめた。なお、家族歴、既往歴からは、遺伝性非ポリポーシス大腸癌を疑わせる症例は認められなかった。

症例 1

経過：昭和52年(58歳)、当センター・婦人科にて子宮体癌(扁平上皮癌, stage IIb)に対し、広汎子宮全摘術を受けた。術後、全骨盤照射(10MeV リニアック X線, 前後対向2門, 50Gy)が行われた。

昭和57年(64歳)、便秘・下血を主訴に当科を受診し大腸検査で直腸癌の診断がつき、Miles手術を施行した。

切除標本所見：Rbに4.0×5.5cm, 3型の亜全周性腫

瘍があり、周囲粘膜の萎縮を認めた(Fig. 1)。

病理組織学的所見：腫瘍陥凹面は著明にくずれ、表面に血液成分の豊富な壊死組織の付着がみられた。小血管壁の変性、肥厚を認めた。中分化腺癌でα(仙骨), ly2, v1, n2(+), stage IIIb, cur Bであった(Fig. 2)。

術後経過：直腸癌手術後1年11か月、直腸癌骨盤内再発、肝転移にて死亡した。

症例 2

経過：昭和34年(52歳)、他院にて子宮癌(詳細不明)で子宮全摘術を受け、術後放射線治療(線量不明)を受けた。その後下痢・排便後の不快感があった。

昭和60年(77歳)はじめより下痢症状が強くなり大腸内視鏡検査を受けたところ、直腸に楕円形の表面隆起病変(IIa)を認め、一部出血を伴っていた。直腸癌の診断で、低位前方切除術を施行した。

切除標本所見：Rsに0.5×1.0cm, IIaがあり、周囲粘膜の萎縮を認めた。

病理組織学的所見：高分化腺癌でm stage 0, cur Aであった。

術後経過：平成6年、下腹部腹壁(放射線照射内)皮下結節腫瘍(malignant fibrous histiocytoma 3×2cm)の切除を受けた。同時期に腎癌が発見され直腸癌術後9年7か月、腎癌による骨転移で死亡した。

症例 3

経過：昭和63年(69歳)、当センター・婦人科にて子宮頸癌(扁平上皮癌, stage IIb)で広汎子宮全摘術施行

Table 1 Five cases of rectal cancer after radiotherapy for the uterine cancer

Case	Age	Interval	Uterine cancer				Rectal cancer										Prognosis
			Site	Histology	Stage	Radiation	Site	Size (cm)	Macroscopic appearance	Histology	Depth	Stage	Radiation colitis colitis (symptom)	Radiation colitis (Histology)	Complication		
1	64	6y7m	corpus	SCC	IIb	50Gy	Rb	4.0 x 5.5	Type 3	mod	ai	2	IIIb	constipation, bloody discharge	+	none	death, 1y11m
2	77	25y	unknown	unknown	unknown	unknown	Rs	0.5 x 1.0	Type Iia	well	m	0	0	diarrhea, discomfort after bowel movement	+	none	death, 9y7m
3	74	5y	cervix	SCC	IIb	49Gy	Ra	2.2 x 2.0	Type 2	mod	al	0	II	bloody discharge	+	Fistula urinae	death, 1y9m
4	66	20y	cervix	SCC	IIb	50Gy	Rs	1.0 x 2.5	Type 2	mod	ss	0	II	none	+	none	alive, 1y4m
5	69	8y	cervix	SCC	unknown	unknown	Ra	2.7 x 2.1	Type 2	mod	mp	0	I	diarrhea, bloody discharge	+	Fistula urinae	death, 1y5m

Fig. 1 Macroscopic findings of the resected specimen in Case 1, showing a circular ulcerative adenocarcinoma with circumferential infiltration, surrounded by atrophic mucosa.

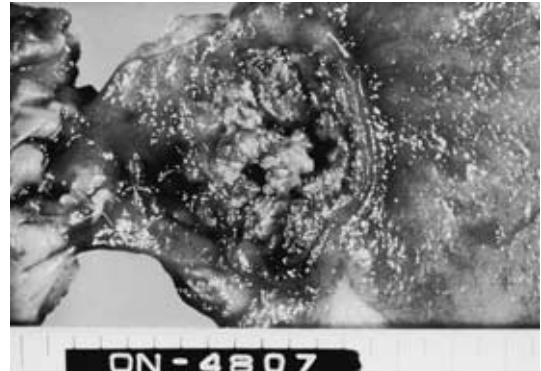


Fig. 2 Microscopic photograph of the rectal cancer in Case 1, showing an undermined ulcer covered with necrotic tissue containing many blood cells on the surface. (Hematoxylin and eosin ; x 40)



した。術後全骨盤照射(4MeV リニアック X 線, 前後対向 2 門, 49Gy) を行った。

平成 5 年(74 歳) 下血をきたし当科受診し, 直腸癌の診断で, Hartmann 手術を施行した。

下部消化管造影 X 線検査: Ra 前壁に 1/3 周の 2 型腫瘍および腸管の硬化像を認めた。

切除標本所見: Ra に 2.2 x 2.0cm, 2 型の腫瘍があり, 周囲粘膜の萎縮を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的所見: 腫瘍は陥凹面の中心部で著明にくずれ, 表面に血液成分の著明な壊死組織の付着がみられた。小血管壁の硝子化変性を認めた。中分化腺癌で a1, ly1, v1, r(-), stage II, curA であった (Fig.

Fig. 3 Gross photograph of the resected specimen in Case 3, showing an ulcerative adenocarcinoma, surrounded by atrophic mucosa.



Fig. 4 Histological findings of the rectal cancer in Case 3, presenting an undermined ulcer covered with necrotic tissue containing many blood cells on the surface, accompanied by hyalinization of small vessel wall. (Hematoxylin and eosin ; × 20)

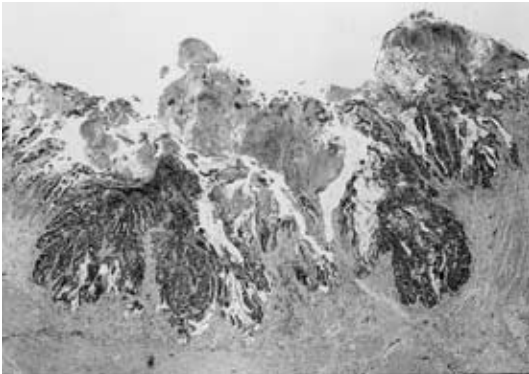


Fig. 5 Macroscopic findings of the resected specimen in Case 4, showing an ulcerative adenocarcinoma accompanied by rectal wall thickening and mucosal atrophy.

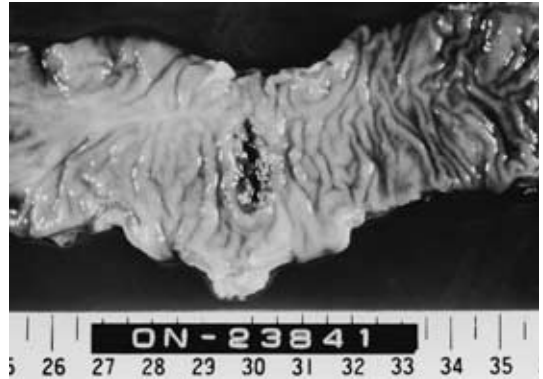


Fig. 6 Microscopic photograph of the rectal cancer, showing an undermined ulcer covered with necrotic tissue containing many blood cells on the surface, accompanied by hyalinization and thickening of small vessel wall (Hematoxylin and eosin ; × 20)



4).

術後経過：術後膀胱瘻をきたしたが保存的に治癒した。直腸癌手術後1年9か月、直腸癌の骨盤内再発により死亡した。

症例4

経過：昭和54年(46歳)、当センター・婦人科にて子宮頸癌(扁平上皮癌, stage IIb)に対し広汎子宮全摘術、および術後全骨盤照射(10MeV リニアック X線, 前後対向2門, 50Gy)を受けた。

平成10年(66歳)、検診で便潜血陽性のため当センター受診し、直腸癌の診断で、低位前方切除術を施行した。

下部消化管造影 X線検査：Rs に2型腫瘍および腸管の伸展不良を認めた。

大腸内視鏡検査：出血を伴う2型腫瘍および粘膜の発赤, 出血, 浮腫を認めた。

切除標本所見：1.0×2.5cmの低い周堤で、深い潰瘍

を伴う2型腫瘍と周辺腸管壁の肥厚を認めた (Fig. 5)。

病理組織学的所見：腫瘍陥凹面はくずれ、表面に血液成分の豊富な壊死組織の付着が目立った。小血管壁の変性、肥厚を認めた。中分化腺癌で ss, ly1, v1, n(-), stage II, cur Aであった (Fig. 6)。

術後経過：直腸癌手術後1年4か月現在、無再発生存中である。

症例5

経過：昭和46年(61歳)、他院にて子宮頸癌(扁平上皮癌, Stage 不明)に対し準広汎子宮全摘術を施行され、術後全骨盤照射(線量不明)を受けた。昭和53年、

不整性器出血をきたし、子宮頸癌の局所再発に対し当院で、全骨盤照射(10MeV リニアック X 線, 前後対向 2 門, 50Gy), 腔内照射(18Gy)を行った。

昭和54年(69歳)下痢・血便の症状があり、当科を受診し、大腸内視鏡検査で直腸に 2 型腫瘍を確認した。周囲の直腸粘膜には発赤、浮腫を認めた。直腸癌の診断で、Miles 手術を施行した。

切除標本所見: Rs に 2.7 × 2.1cm, 2 型の腫瘍があり、腫瘍周辺の腸管壁の肥厚、粘膜の浮腫、発赤を伴っていた。

病理組織学的所見: 腫瘍は深掘れ様の陥凹を呈し、表面に血液成分の豊富な壊死組織の付着がみられた。小血管壁の肥厚変性を認めた。中分化腺癌で mp, ly 0, v0, n(-), stage I, cur A であった。

術後経過: 術後膀胱瘻をきたしたが保存的に治癒した。直腸癌手術後 1 年 5 か月、腸閉塞で小腸切除を行ったが、術後合併症により死亡した。

考 察

放射線誘発癌の診断基準として本邦では酒井ら³⁾の分類が広く用いられている。今回はその診断基準にしたがって、放射線誘発癌と考えられる直腸癌 5 例を対象とした(平均年齢 70 歳(64~77 歳)放射線照射から直腸手術までの平均経過時間 12.9 年(5~25 年))。これは当科における大腸癌手術症例 1,164 例の 0.43% に相当した。1 例は子宮癌の詳細が不明であったが、直腸癌は m 癌で子宮癌術後 25 年経過しており再発とは考え難く、残る 4 例は酒井ら³⁾の確信度 A 1 で放射線誘発癌と診断した。Castro ら⁴⁾は、10 年以上の潜伏期を有するものが 69~79% と多いとしている。われわれの 3 例は 5~8 年で、うち 2 例は 20 年以上経過したものであった。

子宮頸癌の 2 次癌発生に関する小泉ら¹⁾の検討では子宮頸癌手術単独 963 例での 2 次癌発生は 8 例(0.8%)、手術 + 放射線治療群 1,502 例では 42 例(2.8%)と、手術 + 放射線治療群における 2 次癌発生率は 3.5 倍に増加しており、臓器別では直腸癌が 6 例(14.3%)と最も高かった。Sandler ら²⁾も子宮癌放射線治療により直腸癌の発生頻度は 2~3 倍に増大するとしている。このように放射線治療後の大腸癌発生部位は直腸が 86% を占め、前壁病変が 51.9% と多いとされ⁵⁾、われわれの 5 例も全例、直腸で前壁 2 例、後壁 2 例、垂全周性 1 例であった。

われわれの検討における進行癌 4 例の肉眼所見は深い潰瘍を伴う 2 型ないしは 3 型であり、病理組織学的な所見として、深掘れ様の陥凹を呈し、表面に血液成

分の豊富な壊死組織の付着が目立つ特徴が共通して認められた。4 例すべてに放射線腸炎を合併しており、癌周囲粘膜の萎縮・発赤・出血・浮腫や壁肥厚、硬化像を呈していた。

放射線腸炎は下血、下痢、便秘、疼痛などの症状をきたし、放射線照射の合併症として頻度の高いものの 1 つである。Castro ら⁴⁾によれば、放射線誘発大腸癌の 58% に放射線腸炎に起因すると思われる症状を認めており、放射線誘発癌の背景因子の 1 つである可能性が示唆されている。今回の報告でも 5 例中 4 例(80.0%)に症状を認めた。病理組織学的な腸管の放射線障害像は直動脈壁の肥厚とヒアリン化様変化、小動脈の狭小化、弾性線維の破壊と増生像、粘膜と筋層の著しい線維化、硬化、粘膜の萎縮、びらんを形成するとされている⁶⁾。放射線により形成された潰瘍は深く、瘻孔形成や出血を伴うことがまれではなく⁷⁾、マウスを用いた放射線照射による微小循環変化の実験では局所の循環障害により潰瘍形成、出血が確認されている⁸⁾。われわれの検討における切除腸管の病理組織学的所見もこれとよく一致していた。われわれの症例の進行癌が特徴的な深い潰瘍形成を伴った原因として、放射線大腸炎のために組織が脆弱で、血管増生が起こりにくくなっているところに癌が発生したために、2 次的に深掘れの形態をとった可能性が示唆された。

放射線誘発癌における組織型は粘液癌が 26⁹⁾~58%⁴⁾と多いとされているが、今回の 5 例は高分化ないし中分化腺癌で、粘液癌は認められなかった。笹屋ら⁵⁾は放射線大腸炎 29 例中 5 例(17%)に dysplasia, 7 例(36.8%)に colitis cystica profunda(以下、CCP)を認めている。大腸粘膜の長期の炎症の繰り返しにより粘膜が荒廃し、dysplasia や CCP が発生し、そこから癌が発生する可能性を唱えているが、今回の症例ではそのような前癌状態を示唆する所見は認めなかった。また、中崎ら¹⁰⁾は、p53 免疫染色で癌周囲の萎縮腺管に陽性細胞を認め、Nakao ら¹¹⁾は p53 の発現が一般に弱いとされている大腸粘液癌で 2 例全例に強い発現をみており、照射による癌関連遺伝子の変異が示唆される。われわれ 5 例では癌細胞に陽性所見があるものの癌周囲の萎縮腺管には p53 陽性細胞は認めず、p53 変異と照射との関連は明らかではなかった。

5 年生存率は直腸癌手術後 20¹²⁾~68%⁵⁾であり、予後は不良とされている。これは、手術に際して、照射による骨盤内の癒着などによりリンパ節郭清を十分に行うことが困難であることが多いためと思われる。

る。また、本症例で指摘したごとく、深掘れの形態をとる進行癌の場合には壁深達度が深くなりやすいため予後不良の一因となりうると思われた。今回の症例では術後合併症として2例が膀胱瘻をきたし、また4例の進行癌のうち2例は2年以内に直腸癌再発で死亡した。

放射線療法や化学療法などの集学的治療の進歩により子宮癌放射線治療後症例の長期生存が得られるにしたいがい、2次癌の増加が予想される。消化管の放射線障害例については、放射線誘発癌の発症の可能性から、長期にわたる追跡、スクリーニングを行うことが必要であると考えられた。

文 献

- 1) 小泉 正, 副島俊典, 廣田佐栄子ほか: 子宮頸癌放射線治療後の二次癌の検討. 日放腫会誌 5: 209-215, 1993
- 2) Sandler R, Sandler D: Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. Gastroenterology 84: 51-57, 1983
- 3) 酒井邦夫, 日向 浩, 北村達夫ほか: 放射線治療後の発がんに関する全国調査成績. 日医放線会誌 41: 24-32, 1981
- 4) Castro E, Rosen P, Quan S: Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus. Cancer 31: 45-52, 1973
- 5) 笹屋一人, 加藤 洋, 柳澤昭夫ほか: 子宮癌などに対する放射線治療後に発見された大腸癌の検討. 癌の臨 39: 557-571, 1993
- 6) Qizilbash A: Radiation-induced carcinoma of the rectum. A late complication of pelvic irradiation. Arch Pathol 98: 118-121, 1974
- 7) Charles ED: Effects of radiation. Edited by Anderson WAD. Pathology. Sixth edition. Mosby Co, St. Louis, 1971, p242-269
- 8) 金子稜威雄, 松島英乃, 山田輝代ほか: X線の毛細血管に及ぼす影響. 癌の臨 21: 480-485, 1975
- 9) Jao S, Beart R, Reiman H et al: Colon and anorectal cancer after pelvic irradiation. Dis Colon Rectum 30: 953-958, 1987
- 10) 中崎隆行, 飛永晃二, 武富勝郎ほか: 放射線大腸炎に合併した直腸癌の2例. 日臨外医会誌 57: 416-419, 1996
- 11) Nakao A, Iwagaki H, Yoshino T et al: Immunohistochemical studies of colorectal cancers that developed following pelvic irradiation. Surg Today 30: 117-121, 2000

Rectal Cancer in Patients Irradiated for Carcinoma of Cervix and Uterus : Report of Five Cases

Takeshi Shioya¹⁾, Yojiro Hashiguchi^{1,3)}, Yasuo Okura²⁾ and Takeshi Sekine¹⁾

Division of Abdominal Surgery¹⁾, and Department of Clinical Pathology²⁾, Saitama Cancer Center Hospital
Department of Surgery^{1,3)}, National Defense Medical College

Patients who have received pelvic irradiation are reported to be at increased risk of subsequently developing malignancies of the large bowel. We report five cases of rectal carcinoma, one early cancer and four advanced cancers, that developed following pelvic irradiation for the uterine cervical and corpus cancer. The mean age of the patients was 70 years (range, 64 to 77 years) and the mean interval between irradiation and surgery for rectal cancer was 12.9 years (range, 5 to 25 years). Radiation-induced changes in the remaining bowel were recognized in all five patients, and four of them had symptoms of radiation proctitis. One of the five tumors was histologically diagnosed as well differentiated adenocarcinoma and the other four as moderately differentiated adenocarcinoma. Histopathological examination revealed that all four advanced carcinomas included a deep ulcer covered with necrotic tissue that contained many blood cells on its surface. Three of the four patients with advanced rectal cancer died within 2 years after surgery, indicating a poor prognosis for radiation-induced rectal carcinoma. Long-term follow-up with careful surveillance for colorectal cancer is required in patients who have undergone pelvic irradiation.

Key words : rectal cancer, uterine cancer, postirradiation cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 1854-1858, 2000]

Reprint requests : Takeshi Shioya

1 396 Kosugi-machi, Nakahara-ku, Kawasaki, 211 8533 JAPAN