

術前化学放射線併用療法が奏効した肛門管腺癌の 1 例

高山赤十字病院外科, 同 病理*

田中 千弘 横尾 直樹 北角 泰人 白子 隆志
福井 貴巳 吉田 隆浩 浦 克明 濱洲 晋哉
長田 博光 岡本 清尚*

今回、化学放射線併用療法が奏効した結果、根治術を施行することができた肛門管腺癌症例を経験したので報告する。症例は 54 歳男性。約 3 年前から排便時肛門出血、肛門周囲部疼痛が増悪し来院した。臀部・会陰部皮膚の広範な自壊・欠損および発赤・腫脹・圧痛を認めた。切開排膿施行時の部分生検により、高分化腺癌と診断された。ストーマを造設の上、化学放射線治療を実施したところ、触診上腫瘍を全く触知しなくなり、CT・MRI で明らかな腫瘍縮小効果を認めた。その後、腹会陰式直腸切断術と鼠径部を含むリンパ節郭清術を施行した。摘出標本上も肉眼的には明らかな癌腫を認めなかったが、組織学的検査では、わずかに癌残存部を認めた。入院時高値であった腫瘍マーカーは、化学放射線治療後には正常化した。今回の治療経験より、化学放射線併用療法が補助療法としてだけでなく、症例によっては根治的治療としても期待される治療法であると考えられた。

はじめに

欧米では、肛門管癌は epidermoid carcinoma と称され、組織型をもとに扁平上皮癌・類基底細胞癌・腺扁平上皮癌の 3 型に分類されている。治療法としては、根治的あるいは neoadjuvant としての化学放射線併用療法 (chemoradiation therapy: 以下、CRT 療法) が、その感受性の高さから標準治療として定着している¹⁾。一方、本邦の大腸癌取扱い規約では、解剖学的な位置によって分類され²⁾、組織型のいかに問わないため腺癌が 70% 以上を占め、外科治療が選択されることが多い³⁾。しかし、今回筆者らは、腺癌症例における CRT 療法著効例を経験し、症例によっては CRT 療法が第 1 選択となりうることを示唆されたので報告する。

症 例

症例: 54 歳, 男性

主訴: 排便時肛門出血, 肛門周囲の腫脹・発赤・疼痛

既往歴: 17 歳時, 交通外傷にて右上肢切断。

現病歴: 約 3 年前から、排便時出血, および肛門周囲の腫脹・発赤・疼痛を認めていた。自壊・排膿によって寛解増悪を繰り返していたが、疼痛に耐えられ

なくなり当科を受診した。なお、排便機能および便の性状は正常であった。

入院時現症: 両側の坐骨結節を超えて、臀部・会陰部に発赤・腫脹を認め、右側では 3 か所に皮膚の自壊・欠損部を認めた (Fig. 1)。また、両鼠径部にはリンパ節の腫脹を認めた。

入院時血液検査所見: 白血球 12,600/mm³, CRP 2.8 mg/dl と炎症反応を認め、腫瘍マーカーは CEA 6.2ng/dl・CA19 9 30.9U/ml と軽度上昇していた。また、血糖値 312mg/dl と耐糖能異常の存在を認めた。

治療経過: 初診時、複雑痔瘻と診断し、切開排膿を施行したが、皮膚自壊・欠損部および肛門管上皮に腫瘍性の硬結を触知し、肛門管癌が疑われた。硬結部の一部を生検したところ、高分化腺癌の診断を得たため、感染のコントロールのためにストーマを造設した上で、CRT 療法を開始した。6MVX 線の左右対向 2 門照射を、1 日 2Gy・週 5 日で 6 週間、計 60Gy 実施し、同時に、5-FU 500mg/day の 24 時間持続点滴静注とシスプラチン 5mg/day の連日点滴静注を週 5 日間、5 週間施行した。副作用として、40Gy を過ぎたところから広範な放射性皮膚炎 (grade III)⁴⁾と軽度の骨髄抑制 (grade II)⁵⁾を認めたが、放射線治療終了後、3 週間の軟膏処置で皮膚炎は軽快、骨髄抑制は自然回復した。

入院時および CRT 療法後骨盤部 CT: 入院時は、炎症による修飾があるため、正確な評価は難しいものの、

<2001 年 10 月 31 日受理> 別刷請求先: 田中 千弘
〒506 0025 高山市天満町 3 11 高山赤十字病院外科

肛門管部に腫瘤を認め (Fig. 2a), さらに頭側では前立腺への浸潤が疑われた (Fig. 2b). しかし, 治療後は, 明らかな腫瘍縮小効果を認め, 直腸壁周囲の変化もほぼ消失し (Fig. 2c), 前立腺との境界も明瞭となった (Fig. 2d). また, 治療前・後とも鼠径部のリンパ節腫脹は認められたものの, 上方方向のリンパ節腫脹は明らかでなかった .

CRT 療法後骨盤部 MRI : 明らかな腫瘍性病変は認めず, 周囲への進展・浸潤を疑わせる所見も認めなかった (Fig. 3a b). CT 所見の変化も含めると, 例え炎症の軽快を差し引いても, CRT 療法による明らかな

Fig. 1 Physical examination revealed some disintegrated and defective regions in the broad area of the buttocks and perineal region. Arrow points at the anal verge.



腫瘍縮小効果があったと思われた .

会陰部局所の感染が鎮静化し, CRT 療法の副作用も改善したため, 5月16日, 腹会陰式直腸切断術を施行した .

手術所見 : 画像上は, 腫瘍を認めなくなっていたが, 癌浸潤の残存を否定できないため, 会陰部の皮膚は広めに切除し, 肛門拳筋も起始部で切離した . 術中, 切離断端の迅速病理検査を行ったが, 癌浸潤は認めなかった . 会陰部は, 当初計画しておいた筋皮弁による再建を必要とせず, 単純縫合閉鎖が可能であった . 上方のリンパ節郭清は2群郭清, 側方郭清は右側のみ, 鼠径部は浅鼠径リンパ節のみ郭清した .

摘出標本 : 肉眼的には, 癌部の判別は不可能であった (Fig. 4a). 後に組織学的検査によって, 癌部を明らかにしえた (Fig. 4b). 残存部に連続性はなく, 島状に分散していた .

病理組織学的検査 : 入院時の生検では, 高分化腺癌であったが, 摘出標本における腫瘍残存部の組織像では, 一部に中分化から低分化な部分を認められたものの (Fig. 5a), ほとんどが粘液癌であった (Fig. 5b). 深達度は, 外括約筋に浸潤しており a1 で, 1y0, v0, r(-), stage II であった . CRT 療法の組織学的効果判定は, Grade 2² であった .

術直後の経過は良好であったが, 会陰部の創哆開を認めた . 感染が加わったこともあるが, 放射線療法の弊害と思われた . なお, 一連の経過中, 腫瘍マーカーは徐々に低下し, CRT 療法終了後には CEA 2.0ng/day, CA19 9 13.6U/ml と正常化, 手術施行後はさらに低下し, 術後8か月を経過した現在, 画像所見を含めて再発を認めていない .

考 察

肛門管癌の治療においては, 良好な生存率および局所制御率のみならず, 高い quality of life (QOL) を保つ

Fig. 2 At the pelvic CT on admittance the tumor infiltrated to the prostate (a, arrow-head) and extended to the perineal region with infection (b, arrows) After chemoradiotherapy, the tumor mass lesion disappeared (c, d)

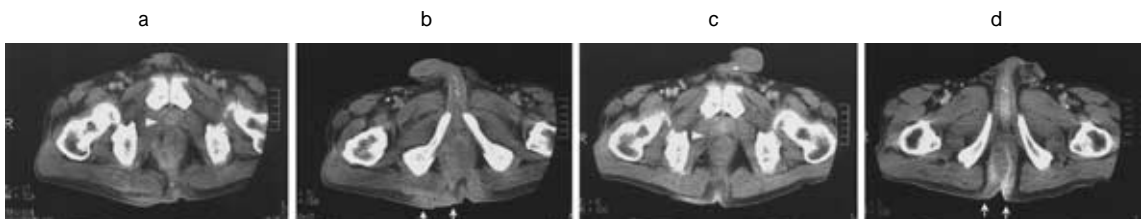


Fig. 3 MRI after chemoradiotherapy showed no tumor mass lesion (a) prostate level (b) perineal region.

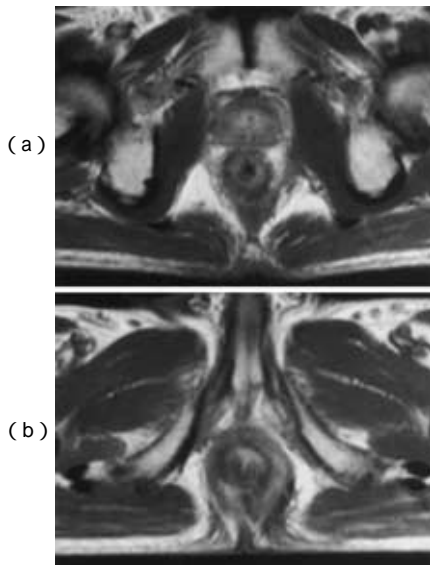
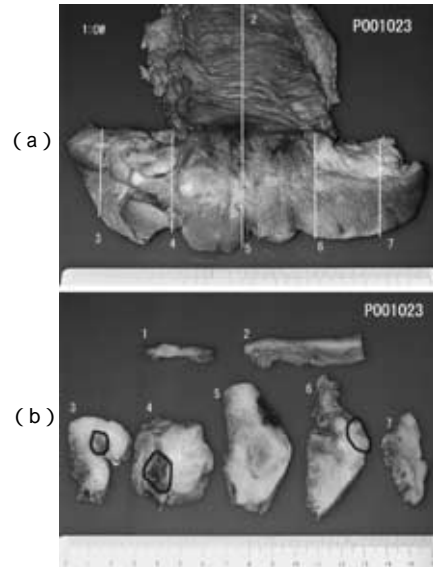


Fig. 4 Macroscopic findings of the specimen showed no tumor mass (a) but histologically there were only few residual cancer regions (b, enclosures of black line) At the cut specimen the left is mucosal and skin side.



た治療法選択が要求される。

欧米では、3~4年前に3つの第III相臨床比較試験の結果が相次いで発表され、肛門管癌におけるCRT療法により、肛門機能温存は60~70%、局所制御率・5年生存率は60~90%という結果が示されている^{5)~7)}。欧米での標準的CRT療法は、仙腸関節下端を上縁に、左右は両側鼠径部リンパ節、下縁は会陰部を含めた小骨盤照射野をとることが多く、前後対向2門照射で30~40Gy(1.8~2Gy/回)程照射した後、腫瘍に局限した4門照射、回転照射などで9~20Gy(1.8~2Gy/回)前後の追加照射が行われている⁸⁾。その間に、5-FU; 750~1,000mg/m²×4~5日持続点滴・MMC; 10~15mg/m²×1回静注を4週ごとに2回繰り返すというものである⁹⁾。

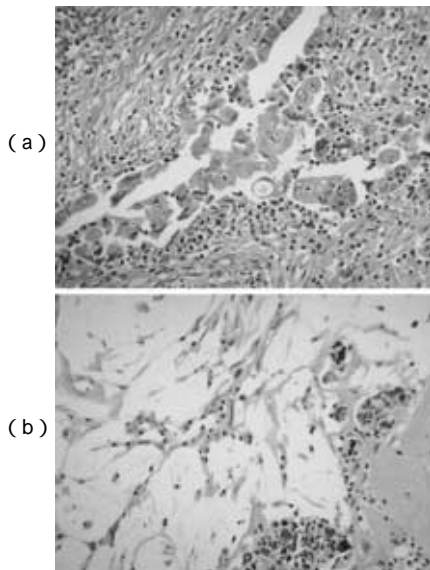
本邦でも、最近、術前CRT療法を積極的に施行する施設が増えてきていると言われるものの、いわゆる腺癌症例でないepidermoid carcinomaでさえ、いまだ外科的治療を優先する施設も多いのが現状と思われる。Epidermoid carcinomaに対する外科的治療の成績は、5年生存率で碓井ら³⁾は43%、横山ら¹⁰⁾は48.7%と報告している。肛門温存も含めて、CRT療法の治療成績が非常に良好なことがうかがえる。近年、本邦でも肛門管癌に対して、CRT療法のみで腫瘍の完全消失・根治症例の報告が散見されるようになってきた。た

だし、そのほとんどがepidermoid carcinomaに対してのものである^{11)~13)}。しかし、池ら¹⁴⁾は、進行下部直腸癌の放射線療法による癌腫消失例を6例報告しており、肛門管腺癌における癌腫消失の可能性もありうることが示唆される。

肛門管癌に対するCRT療法の治療効果に関して、epidermoid carcinomaでは、欧米において手術療法より有用であるという結果が出ており、今後、本邦でも標準的CTR療法を優先する施設がさらに多くなると思われる。しかし、腺癌のみを対照としたCRT療法と手術療法の比較については、今のところ報告がないようである。腺癌が中心である直腸癌を対象とした報告では、CTR療法によって壁深達度の改善やリンパ節転移率低下などのdown stagingが可能であり、手術単独群よりも局所および全再発率が低く、生存率の改善を認めることが多い¹⁵⁾。これらのことは、肛門管腺癌にも当てはまるのかもかもしれない。ただしepidermoid carcinomaと異なり、腺癌に対する放射線療法は、感受性が低いため、一般的には肛門管腺癌では直腸癌と同様、あくまでも進行癌における補助療法としてとらえるのが妥当と思われる。

肛門管癌の進展様式の特徴は、直腸癌よりもリンパ

Fig. 5 Histopathological findings showed partially a moderately or poorly differentiated adenocarcinoma (a: H.E. staining $\times 20$) and mostly mucinous adenocarcinoma (b: H.E. staining $\times 20$)



節や血行性転移が少なく、局所の癌と言えるものが多い点である。局所の浸潤増殖が広範なために、手術時に断端陽性となることが予後不良の大きな原因とされている。再発形式も局所再発が最も多く、次いで鼠径部リンパ節再発、血行性転移再発の順となっている。したがって、CRT療法にて局所制御可能であった場合にも、局所再発が最も懸念される再発形式であると思われる。肛門管腺癌におけるCRT療法後の再発形式についての報告はないが、池ら¹⁴⁾によると、進行直腸癌の放射線温熱療法後の再発を59.3% (16/27)に認めており、再発率が高いことには、十分な留意が必要である。

CRT療法の副作用としては、骨髄制御・会陰部放射性皮膚炎・下痢などの消化器症状がおもに認められ、これら急性反応は照射線量が30Gy程度では30%、50Gyでは50%前後となる¹⁾。急性反応は、ほとんどが1~2か月で回復するが、まれに治療関連死もみられるため十分な注意が必要である¹⁾。

本症例に関しては、3年前の肛門出血の時点で肛門管癌が発症していた可能性が高い。このような長期経過を有する腺癌症例においては、治療が無効であった場合の腫瘍進展をさほど危くすることなく、CRT療法を選択することも可能と思われる。さらに、肛門管癌

は、腫瘍の進展を体表からとらえやすく、CRT療法無効時・局所再発時の手術選択に関して、時期を逸する可能性は低いとも言える。よって、ストーマ管理を左上肢のみで行うことの負担と、できる限り手術を避けたいという本人の意思を考慮すると、CRT療法では終了1~2か月後にさらなる治療効果が現れることがあるため¹⁶⁾、しばらく経過観察するという選択肢もあったと思われる。

手術に関しては、肛門管癌においては会陰部直接浸潤のため、会陰部切除を広範囲に行うことが必要とされることも多い。場合によっては、薄筋皮弁などの形成術を必要とすることもある。しかし、単純縫合可能な切除範囲となるように、CTR療法で腫瘍の縮小化を図ることや、単純縫合可能な範囲の切除を施行した後に、術後CRT療法を行うことも可能と思われる。肛門管癌の鼠径部リンパ節郭清については、議論の分かれるところではあるが、浅鼠径部リンパ節の郭清を行い、転移のある場合に深鼠径リンパ節の郭清を追加する施設が多いようである¹⁷⁾。しかし、尾形らの鼠径部単独再発に対しては、その時点での郭清で救済可能(5年生存率50%以上)とする報告や¹⁸⁾、ShankらのCRT療法で90%以上制御可能という報告もある¹⁹⁾。鼠径部リンパ節郭清は、リンパ漏などの合併症が多い操作であるため、本症例のごとく、3年の経過を経てもリンパ節転移を認めず、局所進展が中心の生物学的特徴を有していると判断できれば、鼠径部リンパ節郭清の省略も可能であったと思われる。

肛門管癌は、発生頻度が4.7/10,000人と稀な疾患であり⁹⁾、欧米との組織学的定義の差異や、進展形式の特徴などを十分理解した上で、治療方針を決定する必要がある。とくに、高齢者を含めADLの低下している症例においては、CRT療法によるdown staging, down sizingを図ることができれば、より低侵襲な術式を選択することができるため、腺癌であってもCRT療法を初期治療の1つとして選択することが望ましいと考えられる。さらに、手術治療を予定に入れない根治的CRT療法が適応となることも十分にありうると考えられた。

文 献

- 1) Cummings BJ: Anal canal. Edited by Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. Third edition. Lippinott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, p1511-1524
- 2) 大腸癌研究会: 大腸癌取扱い規約. 改訂第6版, 金原出版, 東京, 1998

- 3) 碓井芳樹, 岩垂純一: 直腸・肛門癌の治療 I 縮小手術 3. 肛門管癌(肛門癌)の治療と成績 特に epidermoid carcinoma について. 外科 59: 521-524, 1997
- 4) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al: Reporting results of cancer treatment. Cancer 47: 207-214, 1981
- 5) UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party: Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet 348: 1049-1054, 1996
- 6) Flam M, John M, Pajak TF et al: Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized Intergroup Study. J Clin Oncol 14: 2527-2539, 1996
- 7) Bartelink H, Roelofsen F, Eshwege F et al: Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 15: 2040-2049, 1997
- 8) 西村恭昌, 光森通英: 肛門癌治療の進歩 放射線化学療法. 癌の臨 45: 937-941, 1999
- 9) Shank B, Cunningham JD, Kelsen DP: Cancer of anal region. Edited by DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles & practice of oncology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, p1234-1251
- 10) 横山 正, 杉原健一: 肛門管癌の病理組織と予後. Karkinos 5: 647-655, 1992
- 11) 河野康一, 村上昌雄, 岡本欣晃ほか: 化学放射線同時併用療法が有用であった肛門管癌 3 例 肛門管癌に対する化学放射線同時併用療法. 臨放線 43: 599-604, 1998
- 12) 梅本俊治, 赤松秀敏, 雨宮 哲ほか: 化学放射線療法にて腫瘍の消失を認めた進行肛門管癌の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 44: 1083-1088, 1991
- 13) 柏原賢一, 堀安裕子, 棚橋彰仁ほか: 化学放射線併用療法にて組織学的に CR となった肛門癌の 1 症例. 癌の臨 39: 1579-1602, 1993
- 14) 池 秀之, 深野雅彦, 山口茂樹ほか: 直腸・肛門癌の治療 IV 集学的治療 2. 放射線照射温熱療法の意義. 外科 59: 569-575, 1997
- 15) 斎藤典男, 小田健司, 幸田圭史ほか: 直腸癌に対する治療戦略 総論 補助療法としての放射線療法, 化学療法の最新的话题. 消外 21: 297-305, 1998
- 16) James AM, Stuart RL, Henry WJ et al: Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an eastern cooperative oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys Biol Phys 35: 745-749, 1996
- 17) 岩垂純一: 大腸癌リンパ節郭清のコツ 肛門管癌に対するリンパ節郭清. 手術 47: 2205-2212, 1993
- 18) 尾形 均: 大腸・肛門. 大川智彦編. 癌放射線療法. 篠原出版, 東京, 1995, p717-724
- 19) Shank B: Anal cancer; primary radiation therapy (abstract). Cancer Rec Clin Oncol 116: 852, 1990

A Case of Adenocarcinoma of the Anal Canal Responded to Chemoradiotherapy

Chihiro Tanaka, Naoki Yokoo, Yasuhito Kitakado, Takashi Shiroko, Takami Fukui, Takahiro Yoshida, Katsuaki Ura, Shinya Hamasu, Hiromitsu Nagata and Kiyohisa Okamoto*
Department of Surgery, Department of Pathology*, Takayama Red Cross Hospital

A 54-year-old man was admitted with a 3-year history of anal bleeding on defecation and perianal pain. Physical examination showed redness, swelling, tenderness, and some disintegrated and defective regions of skin in the broad area of the buttocks and perineum. At surgical drainage, biopsy of the perianal mass showed well differentiated adenocarcinoma. He was first given an artificial stoma, followed by chemoradiotherapy. Two months later, the tumor was no longer detectable in palpation, computed tomography, or magnetic resonance imaging. Miles operation with lymph node dissection was conducted, including superficial inguinal lymph nodes. Macroscopically no tumor mass was seen in the resected specimen and, histologically, only a few residual cancer regions. Tumor markers were normalized by the chemoradiotherapy. We thus consider chemoradiotherapy useful both in neoadjuvant and radical treatment for selected cases.

Key words: anal cancer, adenocarcinoma, chemoradiotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 35: 219-223, 2002]

Reprint requests: Chihiro Tanaka Department of Surgery, Takayama Red Cross Hospital
3-11 Tenman-cho, Takayama, 506-0025, JAPAN