

症例報告

下部進行直腸癌に対し放射線化学療法を併用し局所切除を施行した1例

三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻病態修復医学講座消化管・小児外科学, 同 先端的外科技術開発学講座*

奥川 喜永 井上 靖浩 渡部 秀樹 尾嶋 英紀
小林美奈子* 三木 誓雄 楠 正人*

症例は71歳の男性で、深達度 T2 の下部直腸癌に対し、術前放射線化学療法を施行し、T1 への腫瘍縮小を認めたことから、十分なインフォームドコンセントのうえ、局所切除術を施行した。病理診断で pathological complete response であった。術後化学療法も併用し、術後3年5か月無再発生存中である。下部進行直腸癌に対する手術は、補助療法の進歩に伴い、機能温存ならびに縮小へと向かう傾向にあるが、放射線化学療法を併用し、局所切除術で対応することに十分なコンセンサスは得られておらず、今回良好な経過を認めた1例を経験したので報告する。

はじめに

下部進行直腸癌においては根治性と機能温存をバランスよく保つことが理想的である。このため補助療法としての放射線化学療法が進歩し、手術は機能温存へ向かう傾向にある。しかしながら、進行直腸癌に対し放射線化学療法を併用することで究極の縮小手術である局所切除で対応することには、今なおコンセンサスは得られていない。今回、術前放射線化学療法を併用することで局所切除を施行し、良好な経過を得ている進行直腸癌症例を経験したので報告する。

症 例

症例：71歳，男性

主訴：便潜血陽性

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：検診にて便潜血陽性を指摘され，他院を受診された。精査にて，肛門縁から4cm口側に1型腫瘍を認め，当科受診となった。

入院時現症：特記事項なし

入院時血液検査所見：一般検血および生化学検査では異常所見は認めず，腫瘍マーカーはCEA：

5.0ng/ml，CA19-9：1.0U/mlと正常値であった。

生検病理組織診断：高分化腺癌と診断された。

治療前大腸内視鏡検査：肛門縁から4cm口側に径2.5cm大のI型腫瘍を認めた (Fig. 1a)。

経肛門超音波検査：MP層までの低エコー像を呈し，腫瘍の浸潤を疑わせる所見を認めた (Fig. 1b)。

胸・腹・骨盤部CT所見：原発巣は明らかには指摘できず，遠隔転移を疑わせる所見も認めなかった。

以上から，T2, N0, M0, stage I の直腸癌と診断し，一時的人工肛門造設の可能性を含む超低位前方切除術を予定した。同時に患者に対し当科の経験と Table 1 に示す術前補助療法を併用した局所切除の可能性につき，説明した。十分なインフォームドコンセントの結果，QOL の面から患者自身より術前補助療法の希望が強く，今回，術前放射線化学療法を導入することとなった。

術前放射線化学療法：外照射5Gy/日を4日間，計20Gy，骨盤部照射(照射野は，大動脈分岐部を上限とし，側方は内腸骨動脈領域を含める形で設定)を施行し，また同時に併用化学療法として5-FU 600mg/m²/24hの持続静注と経口UFT-E 400mg/dayの連日投与を併用した pharmacokinetic modulating chemotherapy (以下，PMC と 略

<2006年5月31日受理>別刷請求先：楠 正人
〒514-8507 津市江戸橋2-174 三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻病態修復医学講座消化管・小児外科学

Fig. 1 a : Colon fiber examination before adjuvant therapy showed type I tumor with 25 mm diameter and the anal edge of that tumor located 40mm from anal verge. b : Tranrectal ultrasonography before adjuvant therapy showed hypoechoic lesion with musculus propia invasion.

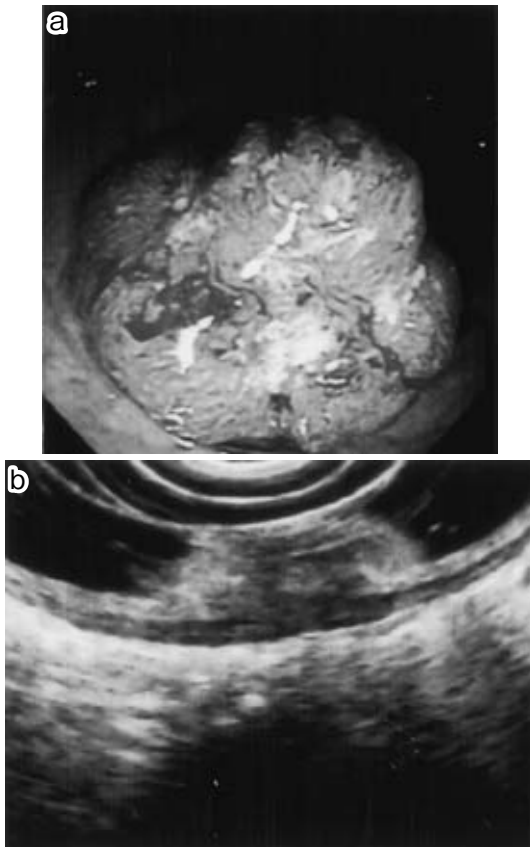
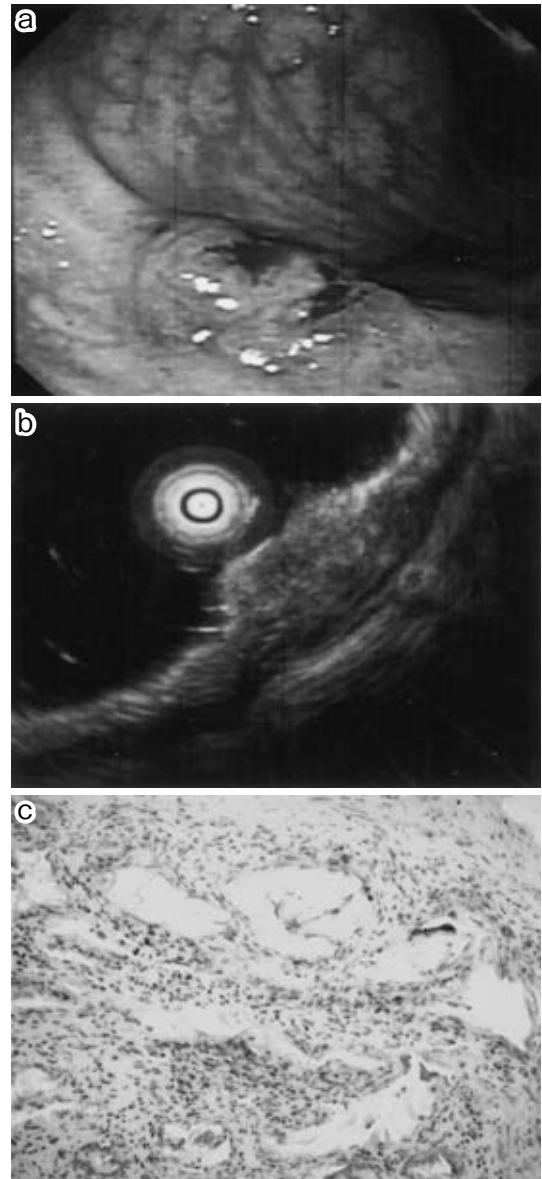


Fig. 2 a : Colon fiber examination after adjuvant therapy showed that tumor was flattened and became a scar like lesion. b : Tranrectal ultrasonography after adjuvant therapy revealed the third layer and we suspected that tumor invated with submucosa. c : Pathological examination showed only inflammatory cells, and didn't reveal the remnant of viable cancer cells. (200×)



記)^{1)~3)}を施行した。

術前補助療法後大腸内視鏡検査：腫瘍はほぼ癒痕化し、平低化した (Fig. 2a)。

術前補助療法後経肛門超音波検査：第3層が確認でき、腫瘍深達度はSMと考えられた (Fig. 2b)。

術前の再精査にてT2からT1へのdownstagingを認め、強く局所切除術を希望されたことから、放射線療法終了後から10日目に局所切除を施行した。

手術所見：肛門縁から4cm口側に癒痕化した低い隆起性病変 (IIa)を認め、1cmの正常断端を

Table 1 Studies of local excision with preoperative adjuvant therapy

Author (Year)	Tumors (Tumor Stage)	Neoadjuvant Treatment	Pathological CR* Rate	Median Follow-up	Recurrence			Survival Outcomes
					Local	Local + Distant	Distant	
Mohiuddin ¹⁵⁾ (1994)	47 (NR)	45-55 Gy Radiation	38%	40 Months	5	NR	NR	84% 5-year OS
Kim ¹⁶⁾ (2001)	24 (T2 : 5, T3 : 18)	45 Gy Radiation + 5-FU	65%	24 Months	1	0	0	NR
Lezoche ¹⁷⁾ (2002)	35 (T2)	50.4 Gy Radiation	NR	38 Months	1	0	4	83% 8-year OS
Schell ¹⁸⁾ (2002)	11 (T3)	45 Gy Radiation + 5-FU	73%	48 Months	0	0	1	NR
Bonnen ¹⁹⁾ (2004)	26 (T3)	45 Gy Radiation + 5-FU	54%	46 Months	2	0	3	86% 5-year OS

CR = complete response

とる形で全層切除を施行した。

病理組織学的検査所見：上皮が脱落し炎症細胞のみの所見で，生検時にみられた腫瘍細胞の残存を認めなかった (Fig. 2c)。

術後経過：PMCを術後補助療法として2年施行し，現在，術後3年5か月無再発生存中である。

考 察

近年，手術技術の進歩で，進行直腸癌においてもその自然肛門温存率は著しく向上している。すなわち，低位前方切除術にはじまり，括約筋部分切除術やJ型結腸嚢再建術といった術式の進歩がこれまでにない自然肛門温存を可能にしてきた。しかし，専門化が進みこれらの手技は一般に広く行われるものではなく，さらに癌の進行度が著しければ，手術単独では括約筋温存にも限界がみられる。

一方で，直腸癌に対する従来からの局所切除術は最も単純で究極の温存手術ともいえるが，現状ではその適応は早期癌に限られており⁴⁾⁵⁾，進行癌に対しての局所切除術は再発率の高さから受け入れられていない。

そこで，進行直腸癌に対して，補助療法を併用した局所切除術を行うことで腫瘍学的予後を低下させず，肛門温存の機会を増加させることが期待される。海外では，放射線化学療法を術前，あるいは術後に併用することで進行直腸癌に対して局所切除術で対応する試みがなされてはいるものの，いまだ十分なコンセンサスは得られていない

のが現状である。

たとえば，局所切除術に対し術後放射線化学療法で対応する報告をPubMedにて検索してみると(1990年1月～2005年10月)と八つの報告がみられる (Table 2)。しかし，これらは臨床比較試験ではなく，リスクなどからやむを得ず施行されたケースが多く，その成績もあまり芳しくなく，T2以深症例ではTMEを伴うradical surgeryと比較し，容認できない成績が多い^{6)~14)}。

一方，術前に放射線化学療法を行う場合，手術操作前には血流阻害がなく組織の酸素分圧が高いことから，術後に比較して高い放射線効果が得られるはずである。また，術前照射の重要な目的には，局所再発を抑え予後を向上させることだけでなく，腫瘍を縮小させ自然肛門温存率を向上させることも期待されており，理論的にも局所切除術との併用療法の確立が期待される。実際，治療前T2, T3症例に対するpathological complete response (以下，pCRと略記)は38～73%に^{14)~19)}みられ，Lezocheら¹⁷⁾は80%を超える奏効率も報告している (Table 1)。また，Pucciarelliら²⁰⁾は治療前stage II, IIIであってもpCRが得られた場合，リンパ節転移率は2%であったことから術前照射によるリンパ節転移制御効果も報告している。しかし，術前放射線化学療法の効果が乏しく，照射後pathological T3 (以下，pT3と略記)であったものの局所再発率は38%～67%と非常に高値であり¹⁵⁾²⁰⁾，放射線抵抗性であるものに関しては

Table 2 Studies of local excision with postoperative adjuvant therapy

Author (Year)	Number of patients	Tumor Stage (1/2/3)	Patients Receiving Radiation Therapy	Patients Receiving Chemotherapy	Median Follow-up (Range)	LR *	OR *	OS *
Bledy R ⁶⁾ (1997)	47	21/21/5	47	26	40 Months (NR *)	8%	8%	94.8%
Wagman R ⁷⁾ (1999)	39	6/25/8	39	20	41 Months (9-131)	21%	NR	70%
Chakravarti ⁸⁾ (1999)	47	14/33/0	47	26	51 Months (4-162)	10%	26%	NR
Steele ⁹⁾ (1999)	51	0/51/0	51	51	48 Months (22-92)	NR	29%	85%
Russell ¹⁰⁾ (2000)	51	13/25/13	51	51	73 Months (NR)	14%	NR	NR
Mendenhall ¹¹⁾ (2001)	67	NR	67	4	65 Months (6-273)	14%	NR	80%
Benson ¹²⁾ (2001)	73	24/36/8	73	0	48 Months (24-271)	45%	45%	67%
Paty ¹³⁾ (2002)	31	7/24/0	31	15	80 Months (24-271)	22%	38%	NR

NR = not reported ; LR = local recurrence ; OR = overall recurrence ; OS = overall survival

radical surgery が第1 選択といわざるを得ない。すなわち、Sengupta ら²¹⁾も提起しているように、現時点での放射線化学療法後の局所切除は pT0, pT1 では容認できるが、pT2 は意見が分かるところであり、pT3 に関しては radical surgery が第1 選択と考えるべきであろう。

今回、radical surgery が第1 選択であるものの患者の希望などにより局所切除術を施行した症例を経験した。本症例では、照射野を2 群リンパ節まで含め、さらに全身化学療法を併用することにより、局所切除においても根治性を低下させず、良好な経過を得ることができた。もちろん本症例のような T2 癌に対し放射線化学療法に局所切除を施行した場合、radical surgery 単独に比べ、補助療法に伴う副作用の問題や治療期間の延長、さらには医療費の増加にもつながる可能性は十分配慮しなければならない。しかしながら、clinical complete response が得られ、根治性を損なわず局所切除による根治性が得られた本症例は、文献的にも将来のテーラーメイド化へつながる貴重な1 例と考えられる。

直腸癌に対する放射線化学療法は、その進歩のうへでもいまだに過渡期であり、照射方法、手術のタイミング、併用する化学療法レジメンなど、

至適方法は確立されていない。逆に言えば、放射線化学療法に併用する局所切除術は、今後進行直腸癌に対する重要なオプションになりえ、さらなる症例の蓄積および患者選択のための感受性予測因子の開発なども重要なポイントとなるであろう。

文 献

- 1) Kusunoki M, Yanagi H, Kotera H et al : Effects of pharmaco-kinetic modulating chemotherapy using oral UFT and continuous venous 5FU infusion on the prognosis of irradiated rectal carcinoma with p53 overexpression. *Int J Oncol* **13** : 653-657, 1998
- 2) Kusunoki M, Yanagi H, Noda M et al : The usefulness of pharmacokinetic modulating chemotherapy (UFT plus 5FU) in the treatment of unresectable colorectal carcinomas. *Oncol Rep* **6** : 547-552, 1999
- 3) Yosikawa R, Kusunoki M, Yanagi H et al : Dual antitumor effects of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells : a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. *Cancer Res* **61** : 1029-1037, 2001
- 4) Gopaul D, Belliveau P, Vuong T et al : Outcome of local excision of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* **47** : 1780-1788, 2000
- 5) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2005, p17-21

- 6) Bledy R, Breen E, Jessup JM et al : Prospective evaluation of local excision for small rectal cancers. *Dis Colon Rectum* **40** : 388—392, 1997
- 7) Wagman R, Minsky BD, Cohen AM et al : Conservative management of rectal cancer with local excision and post operative adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **44** : 841—846, 1999
- 8) Chakravarti A, Compton CC, Shellito PC et al : Long-term follow-up of patients with rectal cancer managed by local excision with or without adjuvant irradiation. *Ann Surg* **230** : 49—54, 1999
- 9) Steele GD Jr., Henderson JE, Bleday JE et al : Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* **6** : 433—441, 1999
- 10) Russell AH, Harris J, Rosenberg PJ et al : Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **46** : 313—322, 2000
- 11) Mendenhall WM, Morris CG, Rout WR et al : Local excision and postoperative radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Int J Cancer* **96** : 89—96, 2001
- 12) Benson R, Wong CS, Cummings BJ et al : Local excision and postoperative radiotherapy for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **50** : 1309—1316, 2001
- 13) Paty PB, Nash GM, Baron P et al : Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* **236** : 522—529, 2002
- 14) Gimbel MI, Paty PB : A current perspective on local excision of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* **4** : 26—35, 2004
- 15) Mohiuddin M, Marks G, Bannon J : High-Dose preoperative radiation and full thickness local excision : a new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **30** : 845—849, 1994
- 16) Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D et al : Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* **234** : 352—358, 2001
- 17) Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM et al : Long-term results of patients with T2 rectal cancer treated with radiotherapy and transanal endoscopic microsurgical excision. *World J Surg* **26** : 1170—1174, 2002
- 18) Schell SR, Zlotecki RA, Mendenhall WM et al : Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg* **194** : 584—590, 2002
- 19) Bonnen M, Crane C, Vauthey JN et al : Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **60** : 1098—1105, 2004
- 20) Pucciarelli S, Capirci C, Emanuele U et al : Relationship between pathologic T-stage and nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* **12** : 111—116, 2005
- 21) Sengupta S, Tjandra JJ : Local excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **44** : 1345—1361, 2001

Local Excision with Adjuvant Chemoradiation Therapy for Advanced Rectal Carcinoma

Yoshinaga Okugawa, Yasuhiro Inoue, Hideki Watanabe, Eiki Ojima,

Minako Kobayashi*, Chikao Miki and Masato Kusunoki*

Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery and

Department of Innovative Surgery and Surgical Techniques Development*,

Division of Reparative Medicine Institute of Life Science Mie University Graduate School of Medicine

Case : A 71-year-old man was admitted for lower rectal carcinoma. Transrectal ultrasonography showed invasion of the muscularis propria by the tumor. We performed preoperative chemoradiotherapy and confirmed down staging of the tumor. Local excision was performed, and the pathological examination revealed a complete response. We then administered adjuvant chemotherapy and confirmed the absence of recurrence 41 months after the local excision. Preoperative chemoradiotherapy followed by local excision may be a feasible choice of treatment in patients with advanced rectal carcinoma.

Key words : rectal carcinoma, local excision, chemoradiotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 146—151, 2007]

Reprint requests : Masato Kusunoki Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery, Division of Reparative Medicine Institute of Life Science Mie University Graduate School of Medicine
2-174 Edobashi, Tsu, 514-8507 JAPAN

Accepted : May 31, 2006