

下部直腸進行癌に対する 術前照射療法の治療成績

Preoperative radiotherapy and chemoradiotherapy in lower rectal cancer

国立がんセンター東病院大腸骨盤外科

齋藤 典男 伊藤 雅昭 杉藤 正典 小林 昭広
西澤 雄介 米山 泰生 西澤 祐吏 皆川のぞみ

キーワード： 下部直腸進行癌，術前化学放射線療法，intersphincteric resection，局所コントロール，術後肛門機能

要旨： 下部直腸癌に対する補助療法としての術前化学放射線療法の近年の動向から，本治療法の現状と問題点について検討した。また，最近の究極的肛門温存手術（intersphincteric resection：ISR）に補助療法として用いた術前化学放射線併用例について，その成績を紹介した。これらの結果から，いずれの補助療法群でも局所コントロールの改善を認めたが，解決すべき様々な問題点も明らかとなった。

はじめに

直腸癌ではその解剖学的理由から局所再発率が高い傾向にある。このため，欧米では手術に対する補助として放射線療法が積極的に行われている。わが国では欧米と比較して人種による体格の違いや手術手技向上の熱心さなどがあり，局所再発率が低い傾向にある。このため，手術単独療法が優先されてきた。これと言うのも，わが国では1980年代に拡大手術が盛んに施行され，局所再発の抑制や生存期間の延長が報告されたためである。しかし，一定の割合で諸機能（性機能，排尿機能，排便機能など）の犠牲も認められた。下部直腸癌の治療では根治性と機能温存の両立が容易でないこともあり，わが国では独自の自律神経温存手術（側方郭清を伴う）が開発され，標準術式の1つとなっている。しかしながら，外科手術にも限界があり，局所制御が困難である症例も実在する。そこで，わが国でも補助療法としての術前放射線化学療法を実施する施設が少しずつ増加しているようである。

本稿ではまず最近の術前放射線療法および術前化学放射線療法の欧米の成績について述べ，つぎ

に筆者らが実施した術前化学放射線療法を併用した究極的肛門温存手術の成績について紹介する。

術前放射線療法

直腸癌に対する補助としての放射線照射療法の最大の目的は，局所再発を抑制する局所コントロールにあると考えられる。このため，術前照射や術後照射，術中照射などの各療法が行われてきた。しかし，最近の報告から術前照射療法が優先されるようになった。

術前照射療法と術後照射療法を比較した，大規模な臨床試験の結果を表1に示す。両群間に5年生存率の差は認めないが，5年局所再発率は有意に術前照射群で良好である。特にドイツで実施されたCAO/ARO/AZO-94試験の結果では，術前照射療法のほうが術後照射療法と比較して治療効果が優れていることが示された（局所再発率：術前6%，術後13%）¹⁾。このため，現在では術前照射を主体とした種々の臨床試験が実施されている。なお，術中照射療法については実施できる施設が限定されるため，一般的に行うことには限界がある。このため，本稿では術中照射療法については省略する。

表1 術前照射群と術後照射群の比較

	Uppsala (1993)		NSABP-R03 (1997)		CAO/ARO/AIO-94 (2004)	
	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative
	RT 25 Gy (1 week)	RT 60 Gy (8 week)	CRT 50 Gy	CRT 50 Gy	CRT 50 Gy	CRT 55 Gy
1. Treatment						
2. No. of patients	236	235	130	137	405	394
3. Acute toxicity G3-4	—	—	34%	23% (p=0.07)	27%	40% (p=0.001)
4. Postoperative complications	—	—	25%	22%	36%	34% (NS)
5. Late toxicity Grades 3-4	20%	41% (p=0.05)	—	—	14%	24% (p=0.01)
6. pT0 N0	—	—	10%	0%	8%	0% (p<0.001)
7. SSP	—	—	44%	34% (NS)	69%	71% (Subgroup of 194 pts)
8. Five-year local recurrence	13%	22% (p=0.02)	—	—	39%	19% (p=0.006)
9. Five-year overall survival	47%	40% (NS)	74%	66% (NS)	76%	74% (NS)

RT : radiotherapy. CRT : concurrent chemoradiotherapy. SSP : sphincter-saving procedure. NS : not significant.
文献8より引用

表2 術前照射群と手術単独群の比較

Trial	Pts	Dose (Gy) /Fraction	Local rec. (RT (+) : (-))	5-year survival
1. Norway (1990)	309	31.5 Gy 18	13.7% : 21.1% NS	56.7% : 57.5% NS
2. Stockholm (1990)	849	25 Gy 5	OR=0.47 p<0.01	OR=1.10 NS
3. Northwest (1994)	284	20 Gy 4	12.8% : 36.5% p=0.0001	30.1% : 30.5% NS
4. MRC2 (1996)	279	40 Gy 20	OR=0.68 p=0.04	OR=0.79 p=0.10
5. SRCT (1997)	1,168	25 Gy 5	11% : 27% p<0.001	58% : 48% p=0.004
6. DCCG (2001)	1,861 (TME)	25 Gy 5	2.4% : 8.2% 2-year, p<0.001	82.0% : 8.8% (2-year, NS)
7. Cleveland (2002)	259 (TME)	40~50 Gy	11% : 17%	63% : 52% p=0.07
Metaanalysis				
1. Cammá (2000)	6,426 (14 RCT)		OR=0.49 p<0.001	OR=0.84 p=0.03
2. CCCG (2001)	6,350 (14 RCT)		12.5% : 22.2% p=0.0002	NS p=0.09

CCCG : Colorectal Cancer Collaborative Group

表2に、現在までに実施された術前照射群と手術単独群を比較した代表的臨床試験の結果を示す。各試験の結果から、手術単独群と比較して術前照射群で局所コントロールは良好であった。表2の

下段に示した metaanalysis の結果でも、術前照射群で局所コントロールは優れていた。しかし、ここで留意すべきことは、この補助療法が必ずしも生存率向上に寄与するとは言えないことである。

表3 TME単独群と術前照射併用TME群の比較

Results of Dutch Trial (ESTRO, 2004)					
	TME		TME+RT (25 Gy)		
1. Patients	937		924		
2. Sphincter preservation	67%		65%		
3. Five-year local recurrence rate	11.4%		5.8%		p < 0.001
4. Five-year distant recurrence rate	28.2%		25.5%		NS
5. Five-year overall survival	63.5%		64.3%		NS

TME : total mesorectal excision. RT : radiotherapy.

Cleveland Study					
	Eligibility	Treatment (n)	Local Control	Survival	Toxicity
Cleveland (USA)	T3 (p=T3) (curative) (1980~)	Surgery (TME) (167) VS.	83%	52%	58.7%
Ann Surg (2002)	(1980~)	XRT 40~50 Gy+TME (92)	89%	63%	82%

表4 術前照射療法と術前化学放射線療法の比較

	EORTC 22921 (Eur J Cancer 2004, ASCO 2005)		FFCD 92-03 (JCO 2006)		Polish Trial (Radiother Oncol 2004)	
	RT 45 Gy	RT 45 Gy+FuFol	RT 45 Gy	RT 45 Gy+FuFol	RT 25 Gy Short Course	RT 50.4 Gy+FuFol
1. No. of patients	505	506	363	370	148	138
2. Preoperative toxicity						
Grade ≥ 2	37%	54% (p=0.005)	2.7%	14.6% (p=0.001)	3%	18% (p<0.001)
Grade 3~4			99%	97% (p=0.01)	99%	97%
3. Surgery	98%	99%	3.6%	11.4% (p<0.001)	1%	16% (p<0.001)
4. ypT0 N0	5.3%	14% (p<0.001)	51.7%	52.6% (NS)	61%	58% (NS)
5. SSP rate	52.4%	55.6% (p=0.05)				
6. Five-year local recurrence	17%	8% (p=0.002)	16.5%	8.1% (p<0.05)	?	?
7. Five-year overall survival	65.6%	64.8 (NS)	67.9%	67.4%	?	?

RT : radiotherapy. FuFol : 5FU+folinic acid. EORTC : European Organization for Research and Treatment on Cancer. FFCD = Federation Francaise de Cancerologie Digestive. SSP : sphincter-saving procedure.

表3に手術術式をtotal mesorectal excision (TME)で一定に揃えた手術単独群と術前照射群の臨床試験の結果を示すが、これらからも術前照射群で局所コントロールが良好であることが示されている(局所再発率:照射群5.8%,手術単独群:11.4%)。

■ 術前放射線治療と術前化学放射線療法 ■

つぎに、最近よく実施されている術前化学放射

線療法について述べる。最近では術前化学療法のほうが術前放射線単独療法と比べてより成績が向上するとの報告がある。表4に、術前照射単独療法と術前化学放射線療法を比較した代表的な臨床試験の結果を示す。これらの報告では術前化学照射群でcomplete pathologic responseの率が高く、また、5年局所再発率も低い結果が得られている。欧州から大規模な無作為化比較試験の結果が報告され、化学放射線療法の優位性が示された(EORTC22921試験²⁾, FFCD9203試験³⁾。

表5 手術のタイミング

Lyon R90-01 Trial (JCO 1999)		
201patients		
T2-T3 (Lower rectum)	Clinical response	Pathologic down staging
2 weeks after radiotherapy (39 Gy)	53%	10%
	(p=0.007)	(p=0.005)
6~8 weeks after radiotherapy (39 Gy)	72%	26%
Sphincter preservation	Local control	5year-overall survival
76%		
(p=0.27)	NS	NS
68%		

A delay of 6 weeks could be recommended

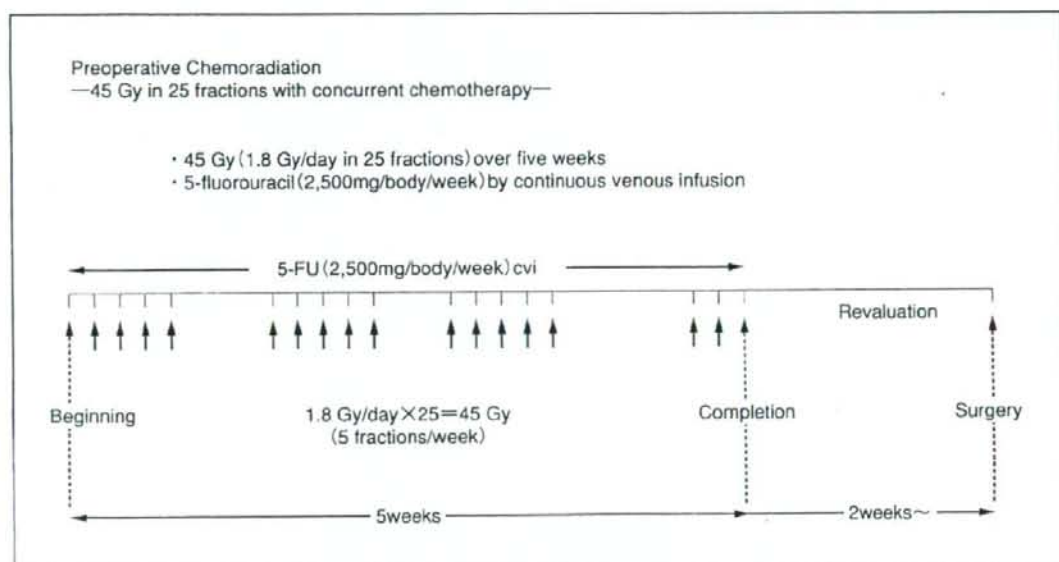


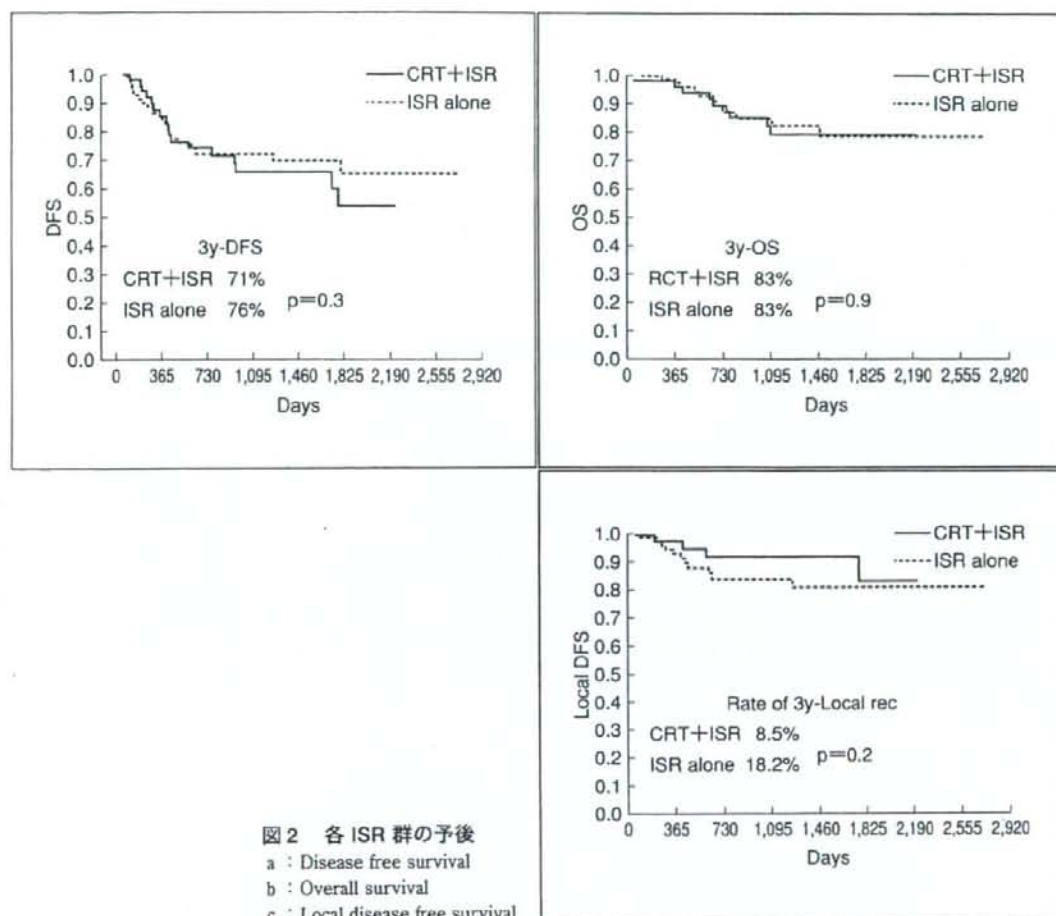
図1 ISRにおける術前化学放射線療法

■ 術前補助療法後の手術の タイミング

術前化学放射線療法後に実施する手術のタイミングについては諸説がある。表5に示すように、Lyon R90-01 Trialでは補助療法終了後6週目に手術を行うことが推奨されている⁴⁾。補助療法終了後すぐの手術例においては十分な組織学的効果があまり望めないこともあるからであろう。

■ 術前化学放射線療法併用の究極的 肛門温存手術

以前に筆者らの施設で行った術前化学放射線療法併用の究極的肛門温存手術 (intersphincteric resection: 以下, ISR) の成績を以下に示す。本治療法の対象は超低位進行直腸癌 (外科的肛門管に癌が及ぶ) 症例である。図1に、われわれが施行した術前化学放射線療法 (45 Gy, low dose 5-Fu



civ) を示す。ISR 手術は筆者らが報告した術式で施行した⁵⁾。術後 3 年以上の経過観察を終了した術前補助療法群 (CRT+ISR) 47 例と手術単独群 (ISR alone) 55 例の disease free survival (以下, DFS), overall survival (OS), および local disease free survival (以下, LFS) を図 2 に示す。3 年 DFS は CRT+ISR 群: 71%, ISR alone 群: 76%, 3 年 OS は CRT+ISR 群: 83%, ISR alone 群: 83% を示し, 両群に差を認めなかった。また, LFS 曲線にも両群間に差を認めなかったが, 3 年での局所再発率は CRT+ISR 群: 8.5%, ISR 群: 18.2% で有意差を認めないものの, CRT+ISR 群で低い傾向にあった。しかし, 表 6 に示すように radial margin が 1 mm 以下の群で両群の局所再発

表 6 Radial margin と局所再発

	RM ≤ 1.0 mm	
	CRT (+)	CRT (-)
症例数	7	11
局所再発	1 (14%)	5 (45%)

率を比較すると, CRT+ISR 群で局所再発率は低い結果であった。

■ 術前放射線・化学放射療法の功罪 ■

本治療法の最大の利点は, これまで紹介したレポートが示すように局所再発率の低下であろう。この局所再発率の低下は腫瘍の縮小効果による安全な surgical margins の確保や脈管侵襲 (ly, v)

表7 脈管侵襲の対比

	リンパ管侵襲*		静脈管侵襲*	
	ly ₀ ~ly ₁	ly ₂ ~ly ₃	V ₀ ~V ₁	V ₂ ~V ₃
術前照射群	56.9%	43.1%	63.9%	36.1%
手術単独群	23.1%	76.9%	32.3%	66.7%

*: p<0.01

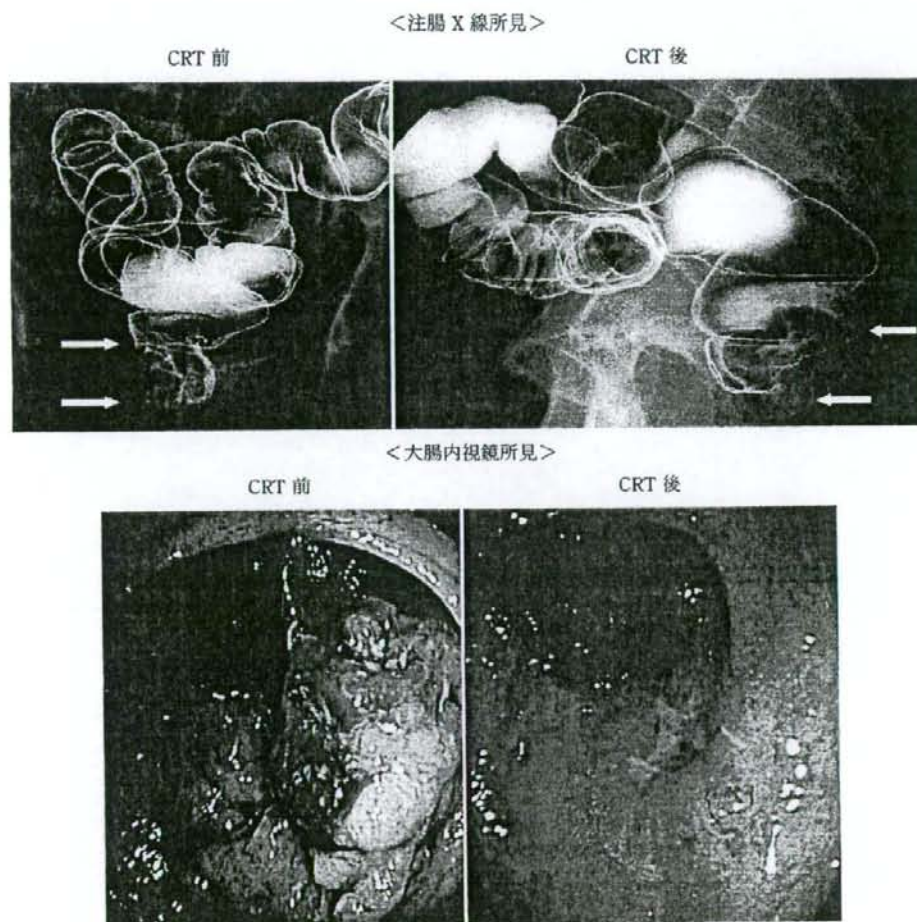


図3 症例 (男性, 56 歳)

CRT: chemoradiation therapy

の程度の改善などが関与するものと考えられる。表7に筆者らが経験した術前化学照射療法例の脈管侵襲の状況を示すが、術前照射群で脈管侵襲の軽度の症例が増加している。一方、局所コントロールが良好であるのに対し、生存率の向上にはそれほど寄与していないことの報告も多い。これ

は遠隔転移のコントロールが不十分であるための可能性が高く、今後の併用抗癌剤の新しい選択に期待しなければならない。また、術前放射線・化学放射線療法例では手術までの待機時間を要する。最近の報告では術前補助療法終了後6週間程度の待機が推奨されている。この間の精神的なサポー

表 8 術後排便機能

Wexner Score*	mean (range)		
	1y	2y	3y
Surg	8.4 (1~19)	7.7 (1~20)	5.7 (1~15)
Neo	15.4 (7~19)	14.6 (2~20)	11.0 (4~17)

* : significant difference

Kirwan Grade	1y		2y	
	Surg	Neo	Surg	Neo
Grade 1	5%	0%	27%	8%
2	14%	0%	13%	0%
3	76%	42%	60%	78%
4	5%	58%	0%	14%
5	0%	0%	0%	0%

Surg : 手術単独群, Neo : 術前化学放射線群.

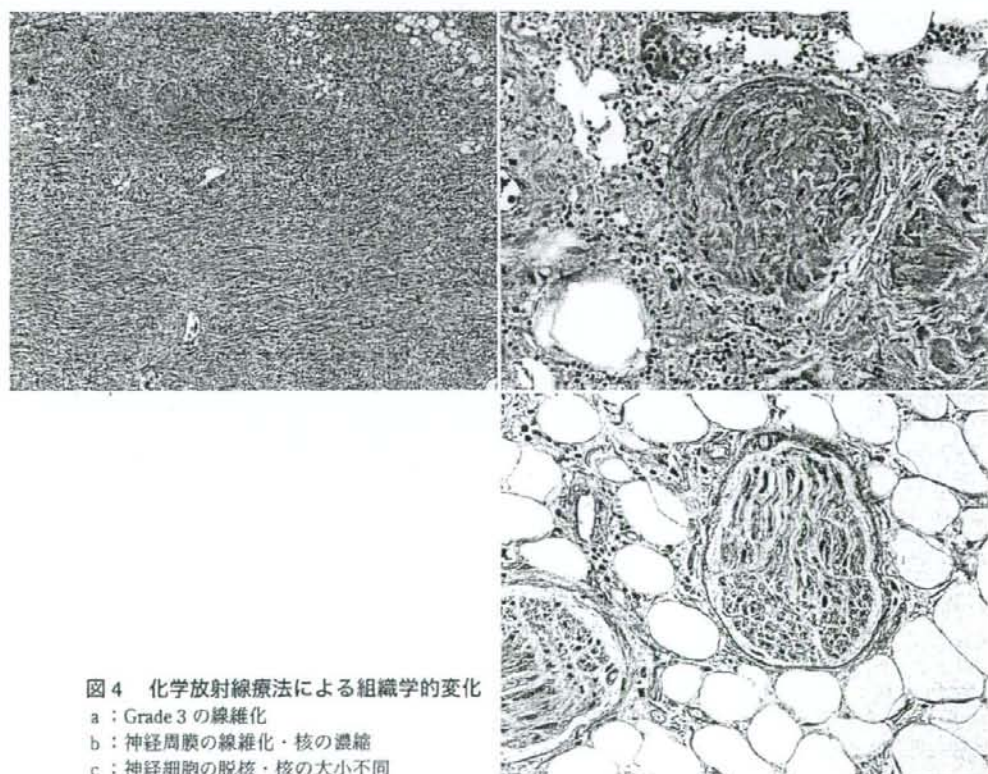


図 4 化学放射線療法による組織学的変化
 a : Grade 3 の線維化
 b : 神経周膜の線維化・核の濃縮
 c : 神経細胞の脱核・核の大小不同

a b
c

トとフォローが必要となる。術前補助療法例における手術は、大きな腫瘍例では腫瘍の縮小により手術の操作が少し容易になることが利点である。

図 3 に ISR 例における縮小例を示す。しかし、合併症としての surgical site infection (SSI) の増加や、肛門温存例における縫合不全率の増加などの報告

もあり、注意を要する。ほかに、術前補助療法群では経済的負担が増加することが否めない。このため、術前放射線および化学放射線療法の対象は慎重に決定する必要がある。本補助療法の適応には様々な説があるが、わが国の手術単独例の成績が比較的良好であることもあり、適応を腫瘍の占拠部位や進行度に応じて十分に絞り込む必要がある。さらに、本治療施行後の肛門括約筋温存例では術後の排便機能の低下が指摘されるようになった。このことに関しては、つぎの項目で述べることにする。

■ 術後の排便機能

最近、術前放射線・化学放射線療法併用の肛門温存手術で術後の排便機能の低下を認める報告が多い。筆者らが経験したISR例において術前化学放射線施行群と手術単独群における排便機能を比較した結果、ヨーロッパからの報告と同様の結果が得られた。表8に術前補助療法群と手術単独群の排便機能についてWexner scoreとKirwan gradeを用いて比較した結果を示す。術前化学放射線治療群では手術単独群に比べて排便機能は有意に低下していた。この原因としては、放射線・化学放射線療法による組織学的変化によることが考えられる。

図4に補助療法後の切除標本で認められる線維化や神経の変性を示す。これらの変化は当然のことながら切除後の残存組織（肛門括約筋を含む）にも生じていると考えられる。このため肛門機能が低下するものと思われる。同様の報告はヨーロッパからも認められる^{6,7)}。このため、これらに関して治療前の十分な説明が必要であり、また、排便機能低下に対する対策も必要である。

■ おわりに

下部直腸癌における術前放射線・化学放射線療法について述べてきた。現在までその最大の利点は局所再発の抑制にある。そして、わが国でも近年、術前化学放射線療法を実施する報告が増加している。本治療法による功の面も認めるが、一方

で罪の面も存在することも意識する必要がある。また、わが国での手術単独群の比較的良好な成績も考慮して、本治療の対象を十分に絞り込むことが重要である。より有効で安全な治療法の開発、放射線の照射範囲や照射法の改善、日本人に適した併用抗癌剤の選択、経済的負担や有害事象を少なくする合理的治療法などの様々な問題点を解決するために、わが国独自の大規模な臨床試験の実施が望まれる。また、ISRを主体とした肛門温存手術に術前化学放射線療法を施行する場合、術後肛門機能を含む上述した問題点について慎重に考慮するべきである。

文 献

- 1) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731-1740, 2004
- 2) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355: 1114-1123, 2006
- 3) Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24: 4620-4625, 2006
- 4) Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al: Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 17: 2396-2401, 1999
- 5) Saito N, Moriya Y, Shirouzu K, et al: Intersphincteric resection in patients with very low rectal cancer: a review of the Japanese experience. *Dis Colon Rectum* 49: S13-S22, 2006
- 6) Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 23: 6199-6206, 2005
- 7) Pollack J, Holm T, Cedermark B, et al: Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 49: 345-352, 2006
- 8) Ortholan C, Francois E, Thomas O, et al: Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum* 49: 302-310, 2006

(SAITO Norio, et al 国立がんセンター東病院大腸骨盤外科: ☎ 277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1)

手術の tips and pitfalls

骨盤内手術—出血防止の工夫と出血時の対応—

愛知県がんセンター中央病院消化器外科

平井 孝, 加藤 知行

キーワード 直腸癌, 骨盤内出血, 仙骨前静脈叢, neurovascular bundle, thumbtack

1. はじめに

直腸癌手術における骨盤内操作では、深い層に切り込み、あるいは再発時には癒痕内での操作のため、仙骨前静脈叢や内腸骨静脈損傷による大量出血をみることもある。骨盤内静脈の血流量は豊富であり、剝離面

の最深部で出血するため、あっという間に術野が血の海となってしまう。このような出血をきたさないためには、骨盤内の臨床解剖¹⁾をよく理解し、適切な手技を行うことが大事であり、もし出血した場合も対応策を習得している必要がある。

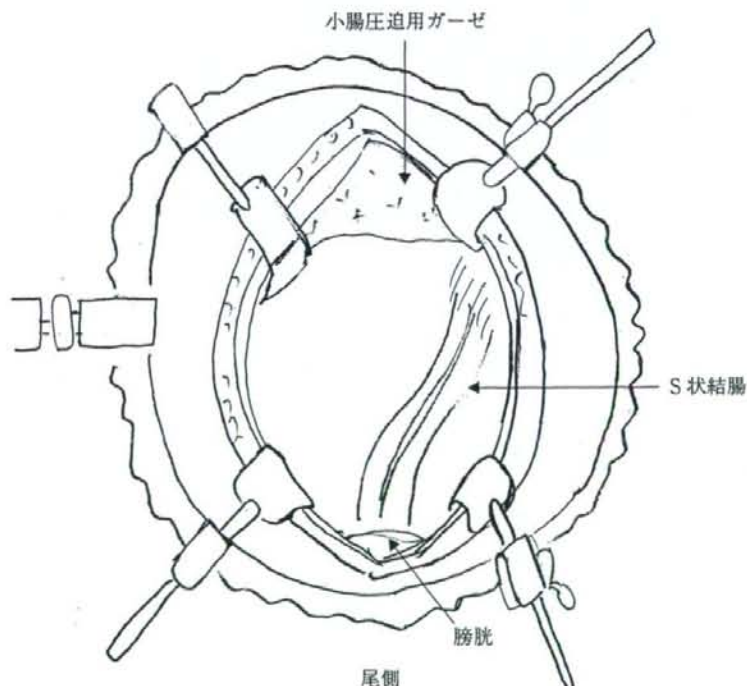


図1 良好な手術視野の確保が必要

我々にはできるだけ良い視野を保つため、1. Bookwalter retraktor (図) 2. 下肢を水平にした載石位 3. headlight system 4. 骨盤腔用の特注鉤を使用している。

HOW TO PREVENT AND CONTROL MASSIVE BLEEDING DURING PELVIC RECTAL OPERATION

Takashi Hirai and Tomoyuki Kato

Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi, Japan

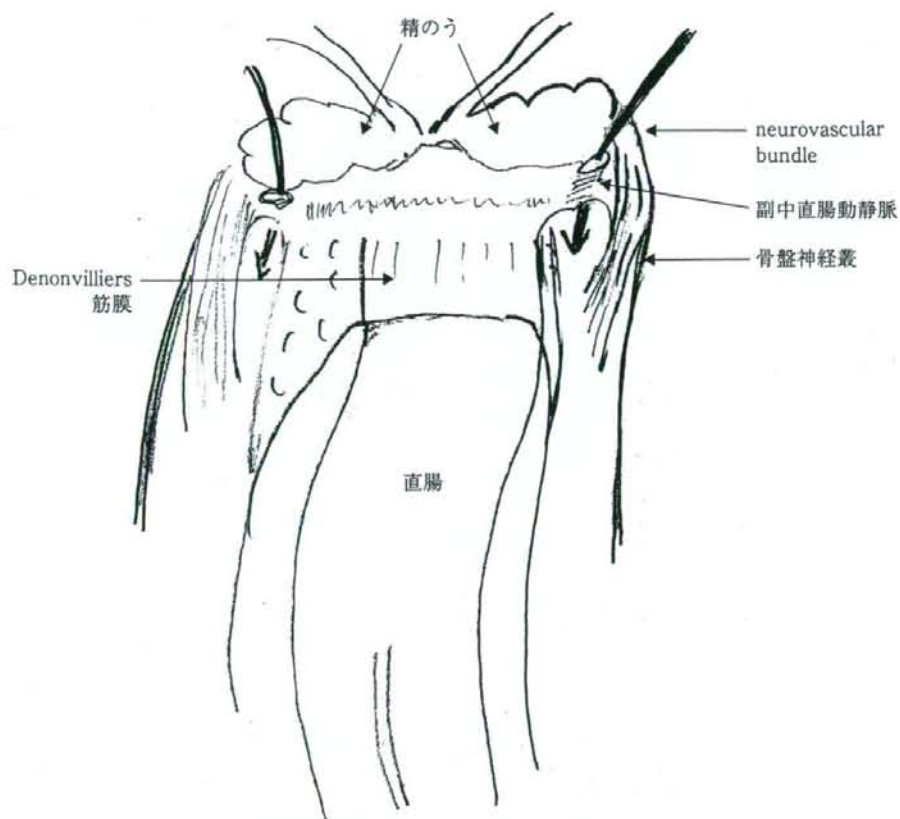


図2 初回手術時の出血 (neurovascular bundle)

初回手術時に骨盤内で出血しやすい部位のひとつは、neurovascular bundleである。これは Denonvilliers 筋膜の前立腺・腔側と密着している。剥離時その静脈から出血しやすい。また、直腸間膜との連絡枝 (副中直腸動静脈) がよく存在し、本筋膜の切除の有無に関わらず、その存在を確認し、vessel sealing system あるいは超音波切開凝固装置で切離する。

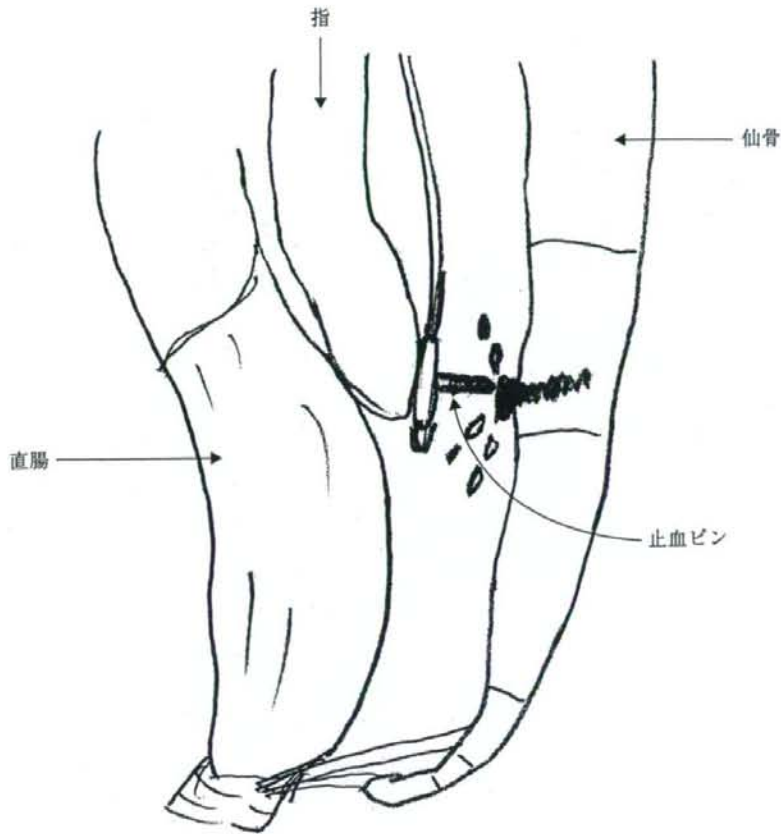


図3 初回手術時の出血（仙骨前静脈叢）

第3から5仙骨前面の椎体静脈叢との太い連絡枝（仙骨前静脈叢）を誤って傷つけた場合、通常の止血操作ではコントロールできなくなる。このような場合、まずパッキングを行い、thumbtack（止血ピン：チタン製が市販されている）をapplierを使用して止血点に押し込む²⁾、あるいは腹直筋などの一部を出血部にあてがい、その上から電気メスにて、凝固する³⁾。

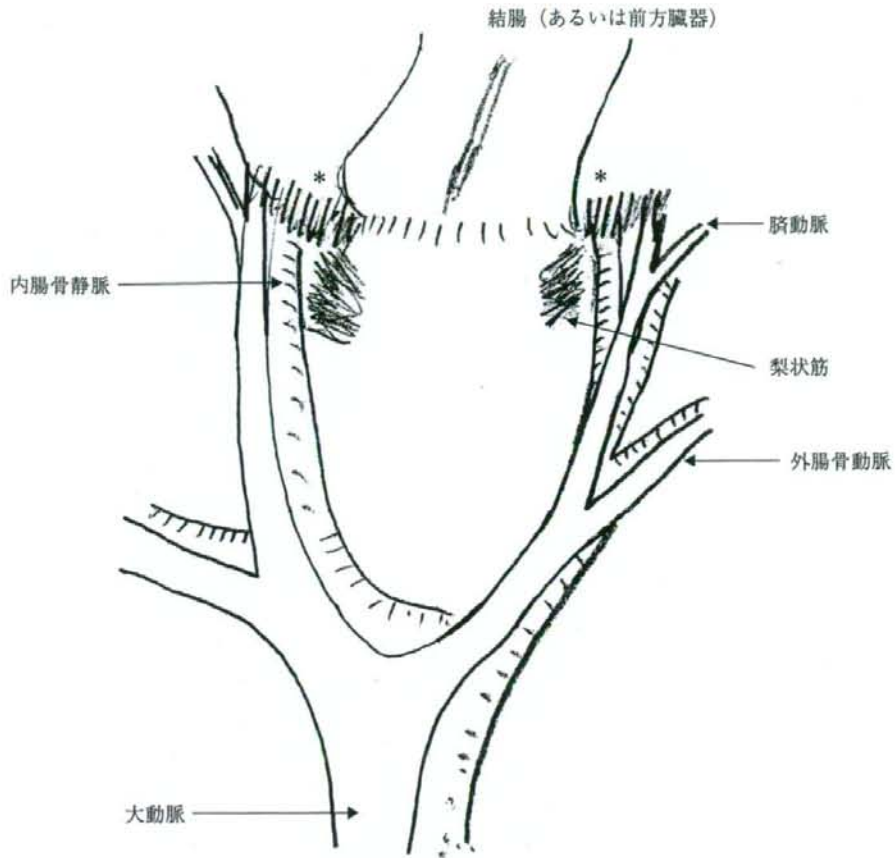


図4 骨盤内再発手術時の出血点

再発手術の際には、仙骨前面から内腸骨血管にかけては癒痕が強く、仙骨前静脈叢からの出血は、おこりやすい。再発手術時には必ず、thumbtack は準備しておく。また、仙骨の両側では必ず、内腸骨静脈が存在し、癒痕に埋もれている。特に梨状筋を超えるあたり(アスタリスク)で内腸骨静脈を損傷しやすい。

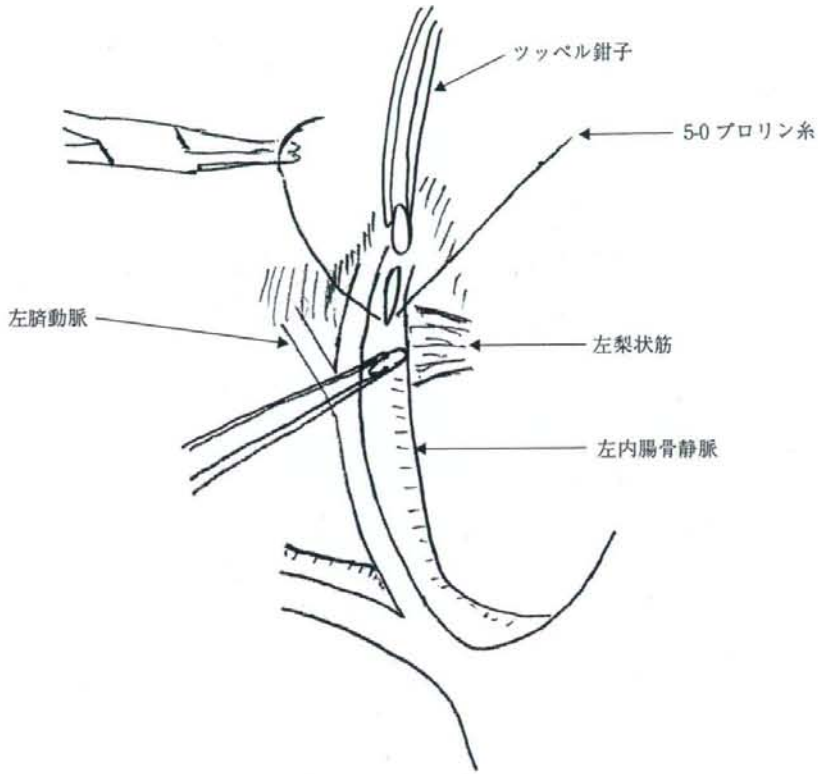


図5 骨盤内再発手術時止血操作 (内腸骨静脈損傷)

一旦、術野の奥底で内腸骨静脈の枝あるいは本幹を損傷した場合、指あるいはツッベル鉗子で出血点をおさえながら、周囲の剝離を行い、術野を確保する。多くは内腸骨静脈が縦に裂けているため、ツッベル鉗子で静脈の前後を圧迫して裂傷部を確認しながら5-0プロリン SH1の針で23cm以上の長さの持針器で血管を縫合する。

文 献

- 1) Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL: The surgical anatomy of the rectum—a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *Int J Colorectal Dis*, 2: 158—166, 1987.
- 2) Stolfi VM, Milsom JW, Lavery IC, et al.: Newly

designed occluder pin for presacral hemorrhage. *Dis Colon Rectum*, 35: 166—169, 1992.

- 3) Harrison JL, Hooks VH, Pearl RK, et al.: Muscle fragment welding for control of massive presacral bleeding during rectal mobilization: a review of eight cases. *Dis Colon Rectum*, 46: 1115—1117, 2003.