

別刷

癌と化学療法

VOL.39(2012)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

直腸癌局所再発に対する集学的治療の現況と治療成績

小山 基^{*1} 村田 暁彦^{*1} 坂本 義之^{*1} 諸 橋 一^{*1} 赤坂 治枝^{*1}
横山 拓史^{*1} 畑山 佳臣^{*2} 川口 英夫^{*2} 袴田 健一^{*1}

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 1911–1913, November, 2012]

Current Status and Treatment Results of Combined Modality Therapy for Locally Recurrent Rectal Cancer: Motoi Koyama^{*1}, Akihiro Murata^{*1}, Yoshiyuki Sakamoto^{*1}, Hajime Morohashi^{*1}, Harue Akasaka^{*1}, Hiroshi Yokoyama^{*1}, Yoshiomi Hatayama^{*2}, Hideo Kawaguchi^{*2} and Kenichi Hakamada^{*1} (^{*1}Dept. of Gastroenterological Surgery, and ^{*2}Dept. of Radiology and Radiation Oncology, Hirosaki University Graduate School of Medicine)

Summary

Purpose: The aim of this study was to clarify the current status of combined modality therapy for locally recurrent rectal cancer. Methods: Between 2000 and 2011, 43 patients (26 men and 17 women; mean age, 60 years) developed local pelvic recurrence after curative surgery. The recurrence pattern was almost equally distributed as 53% (23/43) pelvic, and 47% (20/43) pelvic and metastatic disease. Regarding the form of local recurrence, localized type and lateral spread type were present in 25 and 18 patients, respectively. In all, 24 patients underwent surgical resection for recurrent disease, and 87% of these patients underwent potentially curative surgery. The 3- and 5-year overall survival rates for patients who were treated with surgical resection were 42% and 29%, respectively. These results were significantly favorable when compared to the non-surgical group of patients who were treated with chemoradiotherapy or chemotherapy. Localized type recurrence is a statistically significant prognostic factor for improved survival compared to lateral spread type recurrence. Conclusions: Preoperative chemoradiotherapy and surgical resection should be a standard treatment option for patients with localized type recurrence, and chemoradiotherapy is better indicated for patients with lateral spread type recurrence. Key words: Locally recurrent rectal cancer, Surgical resection, Chemoradiotherapy

要旨 直腸癌局所再発に対する集学的治療の現況と治療成績を明らかにして、その治療戦略を検討する。対象: 対象は2000～2011年に経験した直腸癌治療切除後の局所再発43例。結果: 男性26例、女性17例、年齢は60歳。再発部位は局所単独23例、2臓器以上20例、再発形式は限局型25例、側方浸潤型が18例であった。骨盤内臓全摘13例を含む外科切除が24例に行われ、R0手術は87%で得られた。外科切除の3年生存率42%、5年生存率は29%であり、化学放射線療法(CRT)などの非外科的治療症例よりも有意に予後良好であった。また、限局型の予後は側方浸潤型よりも有意に良好で、側方浸潤型の無再発生存はCRTを選択した3例のみであった。結論: 限局型に対してはR0をめざした術前化学放射線療法と外科切除が第一選択であり、側方浸潤型では根治的CRTも考慮すべきである。

はじめに

直腸癌の局所再発に対する治療方針として、R0切除が可能な症例では外科的切除が推奨されるが、その手術適応の判断は困難な場合が多い。近年では、放射線療法や分子標的薬を含めた化学療法の発達により、確実な外科剝離断端の確保を目的とした術前の化学放射線療法(CRT)などの集学的治療が行われてきている。今回、直

腸癌局所再発に対する集学的治療の現況と治療成績を明らかにして、その治療戦略を検討する。

I. 対 象

2000～2011年に経験した直腸癌治療切除後の局所再発43例を対象として、①初回手術時の背景因子と局所再発形式、②治療法別の背景因子と治療成績、③背景因子別の予後成績を検討する。

^{*1} 弘前大学大学院医学研究科・消化器外科学講座

^{*2} 同 放射線科学講座

表 1 初回手術背景因子と再発形式

背景因子	内 訳
性別	男性 26 例, 女性 17 例
再発時年齢	59.9 (30~86) 歳
腫瘍径	5.7 (2.5~13) cm
肉眼型	0 型 1 例, 2 型 27 例, 3 型 10 例, 5 型 4 例
組織型	pap 1 例, tub1 6 例, tub2 30 例, muc 5 例, por 1 例
壁深達	SM 1 例, MP 4 例, SS, SEA 37 例, SI 1 例
pN	pN0 3 例, pN1 18 例, pN2 13 例, pN3 8 例
pstage	I 3 例, II 10 例, IIIa 10 例, IIIb 20 例
腫瘍局在	RS 2 例, Ra 3 例, Rb 29 例, P 9 例
CEA	正常 16 例, 1~2 倍 6 例, 2~4 倍 3 例, 4 倍以上 3 例
初回手術術式	低位前方切除術 20 例, 内肛門括約筋切除術 16 例, 腹会陰式直腸切断術 7 例
再発部位	局所 23 例, 局所+遠隔 20 例 (2 臓器 17 例, 3 臓器 3 例)
遠隔転移部位	肺 16 例, 肝 4 例, リンパ節 3 例 (重複含む)
再発までの期間	25.4 (4~192) か月
再発形式	限局型 25 例 (傍吻合部 16 例, 仙骨前面 5 例, 側方 4 例), 側方浸潤型 18 例
治療	外科切除 24 例, CRT 15 例, 化学療法 4 例

II. 結 果

① 男性 26 例, 女性 17 例, 平均年齢は 59.9 歳。初回手術時の腫瘍径は平均 5.7 cm で, 病期は I 期 3 例, II 期 10 例, IIIa 期 10 例, IIIb 期 20 例であった。術式は低位前方切除術 (LAR) 20 例, 内肛門括約筋切除術 (ISR) 16 例, 腹会陰式直腸切断術 (APR) が 7 例に施行されていた。再発までの期間は平均 25.4 か月, 再発部位は局所単独 23 例, 2 臓器転移 17 例, 3 臓器転移は 3 例であった。局所再発形式は限局型 (傍吻合部・仙骨前面) 21 例, 側方限局型 (側方リンパ節再発含む) 4 例, 側方浸潤型が 18 例。局所再発に対する治療選択は外科切除 24 例, CRT 15 例で, 化学療法のみが 4 例であった (表 1)。

② 外科切除 24 例のうち局所再発単独は 17 例で, 肺などの遠隔転移例でも 6 例で局所のコントロールを目的に外科切除が選択された。再発形式では限局型 21 例と側方浸潤型 3 例に対して外科切除が行われ, 限局型の多くで外科切除が選択されていた。確実な R0 手術を目的とした術前 CRT は, 外科切除 24 例中 16 例に選択され, R0 手術は 20 例 (87%) で得られた。術式は骨盤内臓全摘 13 例, APR 6 例, LAR 1 例, Hartmann 1 例, 再発腫瘍切除が 3 例であり, 平均出血量は 1,668 g, 平均手術時間は 299 分であった。術後合併症は骨盤膿瘍 12 例を筆頭に 20 例 (87%) と高頻度で, 再手術例は 6 例 (25%), 術後在院期間は平均 69.3 日であったが, 在院死亡例は認めなかった。外科切除 24 例のうち無再発生存中は 11 例 (46%) で, そのうち術前 CRT 例が 82% であり, 再発形式は 11 例全例が限局型であった (表 2)。

非外科的治療は, R0 手術が困難である側方浸潤型や遠隔転移例に多く選択されており, CR 例は根治的 CRT として 50 Gy 以上照射された 3 例で, CRT 後には全身化学療法として FOLFOX, XELOX, FOLFIRI+Cmab が施

行されていた。

③ 外科切除の 3 年生存率は 42%, 5 年生存率は 29% で, 非外科治療よりも有意に予後は良好であり, 再発形式の限局型は側方浸潤型よりも有意に予後良好であった (表 3)。

III. 考 察

大腸癌治療ガイドライン (2010 年版) によると, 再発大腸癌の治療目的は予後と QOL の改善であり, 切除可能であれば切除を考慮するが, 切除不能であれば放射線療法と全身化学療法の単独または併用を考慮すると記載されている。局所再発に対する外科治療と放射線療法を比較した RCT はないが, 外科治療の 5 年生存率は 20~40% であり, これに相応する放射線治療の治療成績はなく^{1,2)}, R0 手術が可能であれば外科切除の適応となる。当教室では, 確実な R0 手術を目的とした術前 CRT を積極的に導入し, 87% の症例に R0 が得られていた。特に最近の症例では, 放射線照射法の向上や化学療法の発達により, 切除標本で病理学的に Grade 2~3 が確認された症例が多く, 外科切除例の無再発生存例の 82% が術前 CRT 症例であった。

今回は再発形式に着目して, その治療選択と治療成績を検討したが, 限局型に対しては外科切除が多く選択され, 側方浸潤型では R0 手術の困難性から CRT の選択例が多くなっていた。吻合部再発や前方再発では骨盤内臓全摘が必要となる場合もあるが完全切除が期待できることが多く, 仙骨前面再発でも仙骨や尾骨の合併切除で R0 切除が可能となり, その予後成績も側方浸潤型より有意に良好であった。一方, 側方浸潤型では 2000 年代前半は外科切除を第一選択としてきたが, 手術侵襲が非常に大きく, 術後合併症も必発であり, その予後も不良であった。そのような背景から, 現在では側方浸潤型に対して

表2 治療法別の背景因子と治療成績

治療法	背景因子	内 訳
外科切除	再発部位	局所単独 17 例, 局所+肺転移 6 例, 局所+肺肝転移 1 例
	再発形式	限局型 21 例 (傍吻合 13 例, 仙骨前面 5 例, 側方浸潤型 3 例)
	前治療	RT 12 例, CRT 4 例 (1 例はサルベージ手術)
	RT 量	平均 39.6 (30 Gy 5 例, 40 Gy 5 例, 45 Gy 3 例, 50 Gy 3 例)
	照射方法	原体 1 門 1 例, 対向 2 門 2 例, 多門 3 門 1 例, 非対向 3 門 1 例, 多門 4 門 11 例
	術式	骨盤内臓全摘 13 例, APR 6 例, LAR 1 例, Hartmann 1 例, 再発腫瘍切除 3 例
	手術成績	出血量 1,668 g (100~5,800 g), 手術時間 299 分 (155~462 分)
	術後成績	合併症 20 例 (87%), 再手術 6 例 (25%), 術後在院期間 69.3 日 (10~240 日), 在院死亡 0 例
非外科治療	予後	再発 15 例 (局所再々発 3 例, 遠隔転移 12 例), 無再発生存 11 例 (46%)
	再発部位	局所単独 6 例, 局所+遠隔転移 13 例
	再発形式	限局型 4 例 (傍吻合 3 例, 側方 1 例), 側方浸潤型 15 例
	治療内容	CRT 15 例, 化学療法 4 例
	根治性	根治的 7 例, 準根治的・姑息的 12 例
	RT 量	平均 44.8 (40 Gy 5 例, 45 Gy 3 例, 50 Gy 以上 7 例)
	照射方法	原体 1 門 1 例, 多門 3 門 3 例, 非対向 3 門 3 例, 多門 4 門 8 例
	照射野	直腸 8 例, 全骨盤腔 7 例 (全骨盤+側方リンパ節 1 例, 全骨盤+直腸 1 例)
	予後	無再発生存 (CR) 3 例 (16%)

表3 背景因子別の予後成績

検討項目	背景因子	症例数	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	MST (か月)	p value*
再発・転移臓器	局所再発のみ	23	39	26	50	0.0003
	局所再発+遠隔転移	20	11	5	16	
再発形式	限局型 (傍吻合・仙骨前面・側方)	25	36	28	31	0.0154
	側方浸潤型	18	11	0	20	
治療方針	外科切除	24	42	29	50	0.0005
	非外科的治療 (CRT・化学療法)	19	5	0	16	
(手術施行)	術前照射あり	16	38	31	53	0.4329
術前照射有無	術前照射なし	8	50	25	26	
(手術施行)	R0	20	40	30	41	0.3483
R0手術/R1手術	R1	4	50	25	37.5	

*: MST/生存曲線解析には logrank test で検定

は根治的な CRT を行い、その後に分子標的薬を含めた全身化学療法を施行している。側方浸潤型 18 例のうち外科切除の無再発生存例はないが、根治的 CRT の 3 例で CR を維持している。

遠隔転移を有する症例は切除の適応外とするのが一般的であるが、遠隔転移の切除で根治性が得られる場合もある。自験例では肺転移合併例に対して局所コントロールを目的として、局所の R0 手術が可能であれば手術適応とした。その治療成績は局所単独再発よりも有意に予後不良であったが、その治療成績は肺病変に対する化学療法の奏効率や切除率に依存していた。

R0 手術の可否については、MRI や CT の画像診断などから検討されるが、手術適応の判断は困難な場合が多い。これまでの報告には仙骨神経叢浸潤による疼痛や下肢の浮腫、術前 CEA 高値などは予後不良因子であり^{1,3)}、再発に起因する水腎症は手術適応の除外因子であるとされている⁴⁾。今回の検討から、再発形式も手術適応の判断には有用な因子の一つであると考えられた。本邦では下部直腸癌に対する側方郭清が標準治療の一つだが、側方郭清施行例の側方再発では、完全切除が行える可能性

は低いとされる。その観点からも、再発形式が限局型に対しては R0 をめざした術前 CRT と外科切除が第一選択であり、側方浸潤型では根治的 CRT も考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) Wanebo HJ, Kones RJ, Vezeridis MP, et al: Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 220(4): 586-597, 1994.
- 2) Ogunbiyi OA, McKenna K, Birnbaum EH, et al: Aggressive surgical management of recurrent rectal cancer—Is it worthwhile? *Dis Colon Rectum* 40(2): 150-155, 1997.
- 3) Temple WJ and Saettler EB: Locally recurrent rectal cancer: role of composite resection of extensive pelvic tumors with strategies for minimizing risk of recurrence. *J Surg Oncol* 73(1): 47-58, 2000.
- 4) Larsen SG, Wiig JN and Giercksky KE: Hydronephrosis as a prognostic factor in pelvic recurrence from rectal and colon carcinomas. *Am J Surg* 190(1): 55-60, 2005.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表された。

別刷

癌と化学療法

VOL.39(2012)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

T4 直腸癌に対する術前化学療法で病理学的完全奏効が得られた 1 例

横山 拓史 赤坂 治枝 諸 橋 一 坂本 義之 小 山 基
村田 暁彦 袴田 健一*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 1954-1956, November, 2012]

Complete Response Obtained by Preoperative Chemotherapy in a Case of T4 Rectal Cancer: Hiroshi Yokoyama, Harue Akasaka, Hajime Morohashi, Yoshiyuki Sakamoto, Motoi Koyama, Akihiko Murata and Kenichi Hakamada (*Dept. of Gastroenterological Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine*)

Summary

A 48-year-old man, who had presented with anal pain and cloudy urine, was referred to our hospital. Colonoscopy showed a type 2 circular tumor at the higher rectum, and a diagnosis of well-differentiated adenocarcinoma was made by biopsy. CT demonstrated increased thickness of the rectum wall, an equivocal boundary between the rectum and the bladder, and abnormal gas production in the bladder. Following diagnosis of T4 rectal cancer, preoperative chemotherapy was initiated with the aim of downstaging the tumor and avoiding total pelvic exenteration. After 5 courses of mFOLFOX + bevacizumab, the tumor showed a partial response on CT, which enabled the tumor to be resected without sacrificing the bladder. The whole tumor was resected by performing low anterior resection (D3) and partial resection of the bladder. Subsequent pathological examination of the resected specimen indicated complete response to chemotherapy due to the absence of malignant cells. Because higher response rate is reported for modern chemotherapy, including targeted therapy, preoperative intensive chemotherapy is an option for the local treatment of advanced rectal cancer. Downstaging chemotherapy is expected to enhance the role of function-preserving surgery for T4 rectal cancer. Key words: Rectal cancer, Preoperative chemotherapy, Functional preservation, Pathological complete response

要旨 症例は48歳、男性。肛門部痛と尿の混濁を主訴に近医を受診した。下部消化管内視鏡検査で上部直腸に全周性の2型病変を認め、生検で高分化型腺癌の診断を得た。CT検査で上部直腸を中心とした壁肥厚、直腸膀胱境界の消失、膀胱内ガス像が認められた。膀胱浸潤を伴うT4直腸癌であり、根治切除には骨盤内臓全摘術が必要と判断され、膀胱温存をめざした術前化学療法の方針とした。回腸ストーマ造設後にmFOLFOX+bevacizumabを5コース施行しPRの評価が得られ、膀胱温存が可能と判断して手術を施行した。手術所見では膀胱部分切除で膀胱温存が可能であり、低位前方切除と膀胱部分切除術を施行した。病理組織学的検査では、切除標本に癌細胞の残存は認めずに病理学的完全奏効と判定された。若干の文献的考察を加え報告する。

はじめに

他臓器浸潤を伴う局所進行直腸癌に対する外科治療では、狭い骨盤内に存在するために切除に際しての危険性や隣接臓器の合併切除を要することが少なくない。一方、化学療法は近年著しい進歩を遂げており、局所進行直腸癌に対する著効例も散見されている。今回われわれは膀胱浸潤を伴うT4直腸癌に対し、術前化学療法mFOLFOX6+bevacizumabが著効し膀胱機能温存が可能となった1例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 48歳、男性。

主訴: 肛門部痛、尿の混濁。

既往歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 増悪する肛門部痛、尿の混濁を主訴に近医を受診した。下部消化管内視鏡検査で直腸に高度狭窄を伴う腫瘍性病変を指摘され、精査加療を目的に当科に頼診となった。

* 弘前大学大学院医学研究科・消化器外科学講座

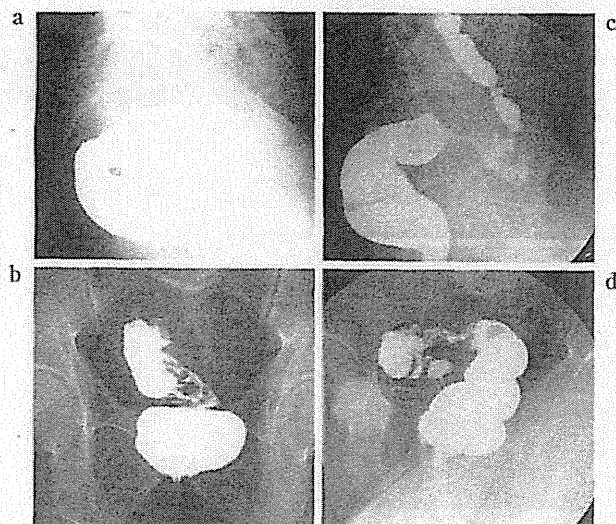


図1 化学療法施行前後の注腸造影

a, b: 化学療法前。c, d: 化学療法後。

上部直腸に狭窄像を認め口側腸管は描出されなかったが、術前化学療法を施行し口側腸管の描出が可能となった。

理学所見: 身長 161 cm, 体重 61 kg。胸腹部に異常所見なし。直腸指診で 10 時から 1 時の範囲に可動性不良な腫瘍性病変を触知し、圧痛、血液の付着を認めた。

入院時検査所見: WBC 10,230/ μ L, Hb 11.6 g/dL, CRP 1.04 mg/dL と炎症反応の軽度上昇を認め、腫瘍マーカーは AFP 5 ng/mL, CA19-9 12 U/mL, CEA 17.8 ng/mL と CEA の上昇を認めた。尿検査では、混濁 2+, WBC 3+, 潜血 1+ と尿路感染が認められた。

下部消化管内視鏡検査: 上部直腸に高度狭窄を伴う全周性の 2 型病変を認め、スコープの通過は不可能であった。

注腸造影 X 線検査: 上部直腸に狭窄像を認め、口側腸管は描出されなかった (図 1a, b)。

腹部骨盤部造影 CT 検査: 上部直腸から直腸 S 状部にかけて全周性の壁肥厚がみられ、周囲脂肪織に不整な濃度上昇を認め、壁外浸潤と考えられた。膀胱壁との境界は消失し、膀胱内腔まで腫瘍と同様の異常濃染を認めた。膀胱内腔にはガス像が散見され、膀胱浸潤による直腸膀胱瘻が疑われた。傍腸管から中間・主リンパ節に多数のリンパ節腫大が描出されたが、遠隔転移を疑う所見は認めなかった (図 2a, b)。

治療経過: 膀胱浸潤、直腸膀胱瘻を伴う T4 直腸癌であり、臨床病期は cSI (bladder), cN3, cH0, cP0, cM0, cStage IIIa と考えられた。根治切除には骨盤内臓全摘術が必要と考えられ、膀胱温存をめざした術前化学療法を先行する方針とした。主病変による直腸狭窄が高度であったため、ストーマ造設術の後に術前化学療法 mFOLFOX6+bevacizumab を施行した。5 コース施行後の CT 検査で腫瘍は著明な縮小効果を認め、partial

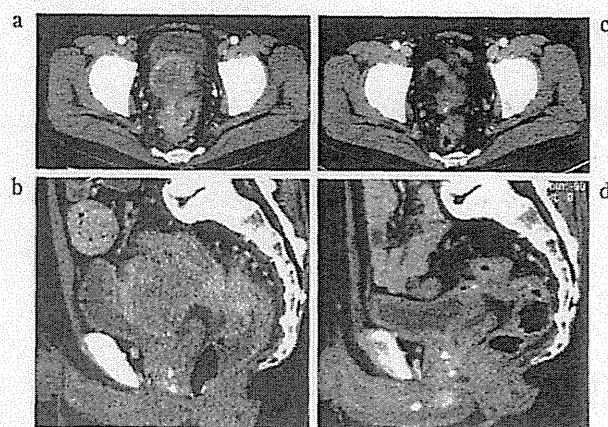


図2 化学療法施行前後の腹部 CT

a, b: 化学療法前。c, d: 化学療法後。

術前化学療法により腫瘍は著明な縮小を認め、PR と判定された。直腸膀胱瘻を疑う所見は消失した。

response (PR) と判定された (図 2c, d)。直腸膀胱瘻を疑う所見も確認できなくなり、膀胱を温存した根治切除が可能と判断し、手術を施行した。

手術: 病変は、上部直腸から直腸 S 状部に癒着組織として認め、膀胱浸潤部位も癒着状態として認識された。低位前方切除 (D3) および膀胱部分切除で根治切除が可能であり、手術時病期は RaRS, circ, type 3, 30×40×5 mm, sSI, sH0, sM0, sStage IIIb であった。術後経過は良好で、第 15 病日に退院した。

病理組織学的所見: 切除標本では、潰瘍性の癒着化病変が認められた (図 3a, b)。病理学的には線維化、石灰化、炎症性細胞浸潤がみられたが、明らかな癌細胞の遺残は認めなかった。さらに、傍腸管リンパ節にも同様の所見がみられ、原発巣とリンパ節ともに Grade 3 の病理学的完全奏効 (complete response: CR) と判定された (図 3c, d)。

II. 考 察

欧米では、下部直腸進行癌に対して局所制御を目的とした術前化学放射線療法 (CRT) が標準治療とされているが、放射線療法に伴う術後合併症の増加や性機能、排尿機能、肛門機能、腸管機能障害などによる術後 QOL の低下が指摘されている^{1,2)}。一方、本邦では直腸癌に対する手術治療の局所再発率は 5% 前後と低く、欧米に比し手術単独でも良好な局所制御率が得られているため、手術による病変の完全切除が標準治療とされてきた。

近年、直腸癌に対する化学療法の著しい進歩により、診断時に切除不能と考えられた症例が化学療法により切除可能となる例が散見され、本邦でも術前化学療法の有効性が再検討されるようになった³⁾。最近では国内外で

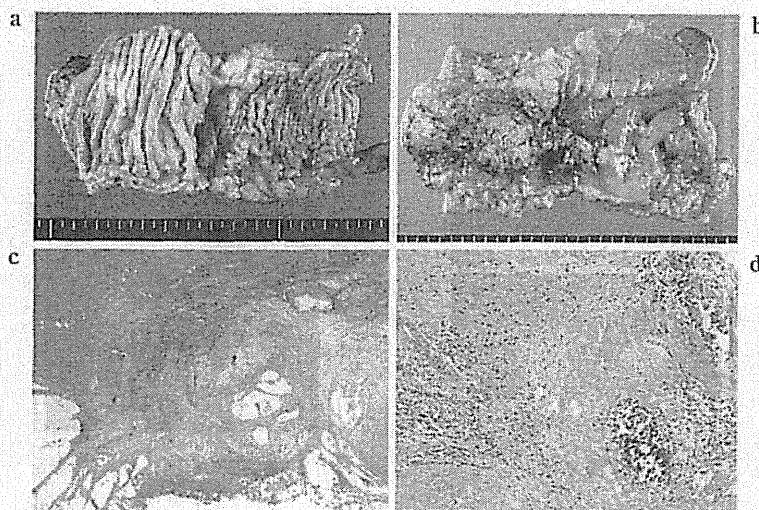


図 3 病理組織学的所見

a: 手術切除標本（粘膜面）。b: 手術切除標本（漿膜面）。

c: 病理組織学的所見（原病巣）。

d: 病理組織学的所見（傍腸管リンパ節）。

原病巣、傍腸管リンパ節ともに明らかな癌細胞はみられず、Grade 3 の病理学的 CR と判定された。

多くの臨床試験が実施され、局所制御率の向上、生存率の向上、切除率の向上、括約筋温存を目的とした様々なレジメンを用いた術前化学療法が報告されている⁴⁾。しかしながら、現時点では直腸癌術前化学療法としてエビデンスの得られているものはない。

本症例は他臓器浸潤を伴う T4 直腸癌であり、浸潤臓器の機能温存を目的とした術前化学療法の方針としたが、放射線療法は術後合併症や機能障害の発生を考慮して併用しなかった。化学療法のレジメンは、患者が若年で全身合併疾患がないことを考慮して、切除不能再発大腸癌の標準レジメンである mFOLFOX + bevacizumab を選択し、5 コース終了後に効果判定を行い良好な結果が得られた。化学療法に伴う重篤な副作用や術後合併症も認めず、術前化学療法として mFOLFOX6 + bevacizumab の有効性が示唆された。

本邦において、術前補助療法が奏効して臓器温存や根治切除が可能となった局所進行直腸癌は、医学中央雑誌で検索し得た限り（会議録を除く）では 26 例であった。うち術前化学療法によるものは 13 例であり、レジメンは mFOLFOX6: 4 例、mFOLFOX6 + bevacizumab: 2 例、FOLFOX4: 2 例、FOLFOX4 + bevacizumab: 1 例、mFOLFOX6/FOLFIRI + bevacizumab: 1 例、S-1 +

CPT-11: 2 例、UFT/LV + CPT-11: 1 例であった。このうち、自験例のように病理学的 CR が確認できたのは mFOLFOX6 が施行された 1 例であった⁵⁾。今後は、大規模臨床試験による術前化学療法の適応基準、レジメン、至適投与量、投与期間などの検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Pollack J, Holm T, Cedermark B, *et al*: Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg* 93(12): 1519-1525, 2006.
- 2) Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al*: EORTC Radiotherapy Group Trial 22921: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355(11): 1114-1123, 2006.
- 3) 石原聡一郎, 福島慶久, 赤羽根拓弥・他: 大腸癌に対する化学療法後の手術. *臨外* 67(1): 32-39, 2012.
- 4) 前田 清, 野田英児, 永原 央・他: Surgical Margin の確保が困難な進行直腸癌に対する mFOLFOX6 療法による術前補助化学療法の試み. *癌と化学療法* 38(8): 1297-1300, 2011.
- 5) 村田哲洋, 井上 透, 前田 清・他: 術前 FOLFOX 療法が奏効し pCR が得られた局所進行直腸癌の 1 例. *癌と化学療法* 37(12): 2623-2625, 2010.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表した。

症 例

直腸扁平上皮癌と考えられた 1 例

弘前大学医学部消化器外科

坂 本 義 之 村 田 暁 彦 小 山 基
諸 橋 一 櫻 庭 伸 悟 袴 田 健 一

症例は67歳の女性。平成21年10月、下血を自覚し近医を受診。大腸内視鏡検査を施行され、肛門縁より約10cmの直腸 Ra に易出血性 2 型病変が認められた。生検にて扁平上皮癌の診断が得られた。初診時、直腸指診では肛門縁より約10cmの直腸 Ra に腫瘍の下縁が触知された。腹部 CT にて、#216リンパ節転移が疑われた。術前放射線療法の方針とし、合計45Gy の照射を行った。照射と合わせて S-1 : 80mg/日の内服を 2 週投与 1 週休薬で行った。平成22年 2 月、腫瘍縮小効果を認めたため手術(低位前方切除術 D3, 大動脈周囲リンパ節郭清, 予防的回腸ストーマ造設術)を施行した。病理組織学的検査では、no residual tumor で術前の化学放射線療法の効果は CR (grade3), #216LN も CR (grade3) と評価された。大腸原発の悪性腫瘍はほとんどが腺癌で、直腸扁平上皮癌の発生は0.1%以下¹⁾と非常にまれであり、その治療に関して確立したものはほとんど報告されていない。今回生検標本から扁平上皮癌と考えられたまれな症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

索引用語：扁平上皮癌, complete response (CR), 直腸癌

緒 言

本来、大腸には扁平上皮は存在しないため、大腸原発の悪性腫瘍は99%以上が腺癌である¹⁾。今回われわれは、術前生検にて直腸 Ra 原発の扁平上皮癌と診断され、術前精査にて#216リンパ節転移が疑われ、術前化学放射線療法 (chemoradiotherapy : CRT) により、R0手術が可能であった症例を経験したので、その病態や治療法につき、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳、女性。

主訴：下血。

現病歴：平成21年10月、下血を自覚し近医を受診。大腸内視鏡検査にて肛門縁より約10cmの直腸 Ra に 2 型腫瘍性病変が認められた。生検にて扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma) の診断が得られたため、加療目的に当科紹介受診となった。

現症：眼球眼瞼結膜に貧血、黄疸は認められなかつ

た。腹部は平坦軟で腫瘍は触知しなかった。直腸指診にて肛門縁より約10cmの直腸 Ra に腫瘍下縁を触知した。

入院時血液検査：末血、生化学いずれも基準値範囲内。腫瘍マーカーも CEA 3.6ng/ml, CA19-9 13U/ml, SCC 0.5ng/ml と基準値範囲内。

注腸造影検査：直腸 Ra~RS に約 5 cm にわたり壁不整を伴う全周性の狭窄像を認める (Fig. 1A)。

下部消化管内視鏡検査：肛門縁より約10cmの直腸 Ra に易出血性の全周性 2 型病変を認めた。生検にて扁平上皮癌の診断を得た (Fig. 2A, B)。

腹部 CT 検査所見：直腸 Ra~RS にかけて壁肥厚像を認め、小腸への浸潤も疑われた。腸管傍および腹部傍大動脈周囲にもリンパ節腫大像が認められ、転移が疑われた。肝や肺への転移を疑う所見は認めなかった (Fig. 3A, B)。

FDG-PET : Ra~RS にかけての腫瘍に SUVmax : 16.2 の陽性集積を認め、主病変の描出と考えられた。また腹部傍大動脈リンパ節転移を疑わせる結節像にも SUVmax : 8.1 の陽性集積を認めた (Fig. 3C, D)。

2011年12月27日受付 2012年 2 月13日採用

〈所属施設住所〉

〒036-8562 弘前市在府町 5

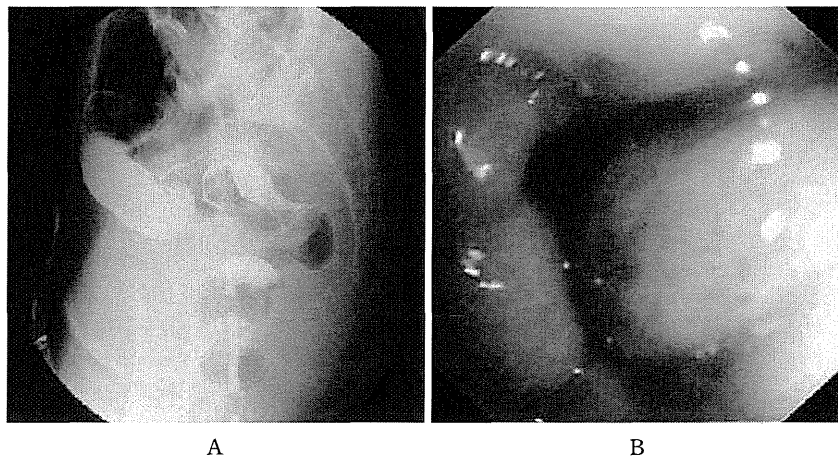


Fig. 1: (A) 注腸造影：直腸 Ra～RS に壁不整を伴う全周性の狭窄像を認める。(B) 術前 CRT 後の大腸内視鏡検査所見：縮小した 2 型腫瘍を認める。

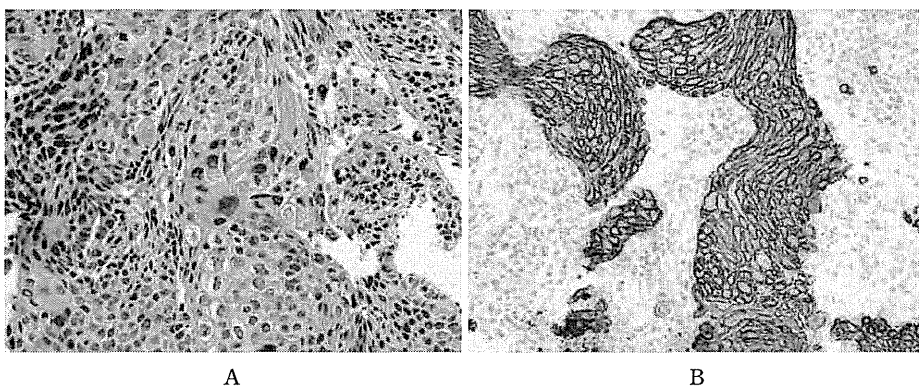


Fig. 2: 病理組織学的検査 (A) H.E.染色 (×40) では粘膜に核の腫大した atypical cells が充実性胞巣状に増生してみられ、角化を伴っており扁平上皮癌と考えられる。(B) 免疫染色 (×40) では扁平上皮癌のマーカーである cytokeratin 5/6 が陽性であった。

術前化学放射線療法：放射線療法として体外（全骨盤腔＋腹部傍大動脈領域）照射を計45Gy（1.8Gy×25回）施行した（4門照射）。また照射と併用して S-1 80 mg/日を2週投与1週休薬で合計2コース投与した。有害事象として、grade 1の白血球減少と下痢を認めたが、いずれも保存的に軽快した。

化学放射線療法の効果判定：腹部 CT 検査にて腫瘍縮小（partial response：PR）が認められた。大腸内視鏡検査でも腫瘍の縮小が認められたが全周性病変が残存していたため（Fig. 1B），術前 CRT 施行後5週目に手術を施行した。

手術所見：主病変の小腸浸潤を認めたため、小腸合併切除を伴う低位前方切除術（D2＋prxD3，大動脈周

囲リンパ節郭清），予防的回腸ストーマ造設術を施行した。

切除標本肉眼所見：Ra，0型（IIa＋IIc 状），20×12×8 mm 環周率32%，sSI（小腸），sN2，sP0，sH0，sM1（#216LN），sStage IV，sPM0，sDM0，sRM0，R0，CurB。小腸も一部合併切除した（Fig. 4A）。

病理組織学的所見：粘膜下層から漿膜下層，剥離面にかけて線維化や高度の炎症細胞浸潤を認めた。特に漿膜下層を中心に膿瘍形成や異物型の多核細胞を伴う granulation 様の組織が広い範囲に認められ，viable な腫瘍細胞は認められなかった（complete response：CR）。また#216リンパ節内にも fibrosis の所見が認められ，組織学的効果判定は Grade 3であった（Fig. 4B，

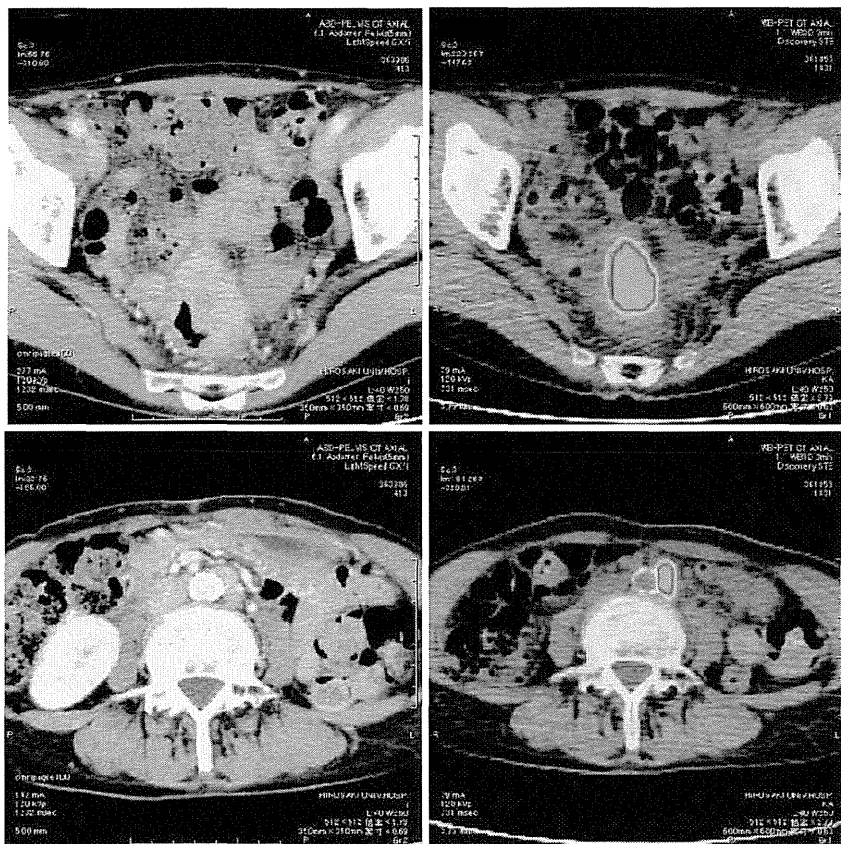


Fig. 3 : (A, B) 腹部 CT 検査所見 : (A) 直腸 RS~Ra に腫瘍を認め、小腸への浸潤が疑われる。(B) #216リンパ節転移が疑われた。(C, D) FDG-PET 所見 : (C) 主病変には SUVmax 16.2 の陽性集積を認めた。(D) #216リンパ節にも SUVmax 8.1 の陽性集積を認めた。

$$\frac{A/C}{B/D}$$

C, D).

術後経過: 術後経過は順調で、特に合併症も認めず第21病日に退院となった。術後補助化学療法として約半年間、S-1 80mg/日を2週投与1週休薬で投与した。術後13カ月後に回腸ストーマ閉鎖術を施行した。現在1年9カ月経過したが、無再発生存中である。

考 察

大腸原発の悪性腫瘍は大部分が腺癌で、扁平上皮癌はきわめてまれである。その発生頻度は Crissman¹⁾によると腺扁平上皮癌と合わせても全大腸癌の0.1%程度、純粋な大腸原発の扁平上皮癌に限るとさらに少ないとされ、日野らが本邦報告28例を報告している²⁾。われわれが検索した範囲(医中誌:1983~2010, keywordsは「直腸癌」「扁平上皮癌」)では、直腸原発に

限るとそれらも合わせ、自験例で16例目と思われる (Table 1)²⁾⁻¹⁶⁾。純粋な扁平上皮癌と診断するには、①正常の扁平上皮と連続性を持たない、②他癌からの転移や浸潤ではない、③扁平上皮から瘻孔を認めない、④腺癌成分を全く認めない、の4条件が必要とされている¹⁷⁾。自験例は生検標本より直腸原発の扁平上皮癌が疑われたが、術前 CRT にて CR となったため上記④の条件を確認できていない。扁平上皮癌と診断するには、切除標本の病巣部の全割にて腺癌成分を全く認めないことの確認が必要で、生検標本だけの診断では限界があると思われる。扁平上皮癌の組織発生については、①異所性の扁平上皮化、②幹細胞の異常な分化、③腺上皮細胞の扁平上皮化生による癌化、④腺癌から扁平上皮癌への変化、などが考えられている

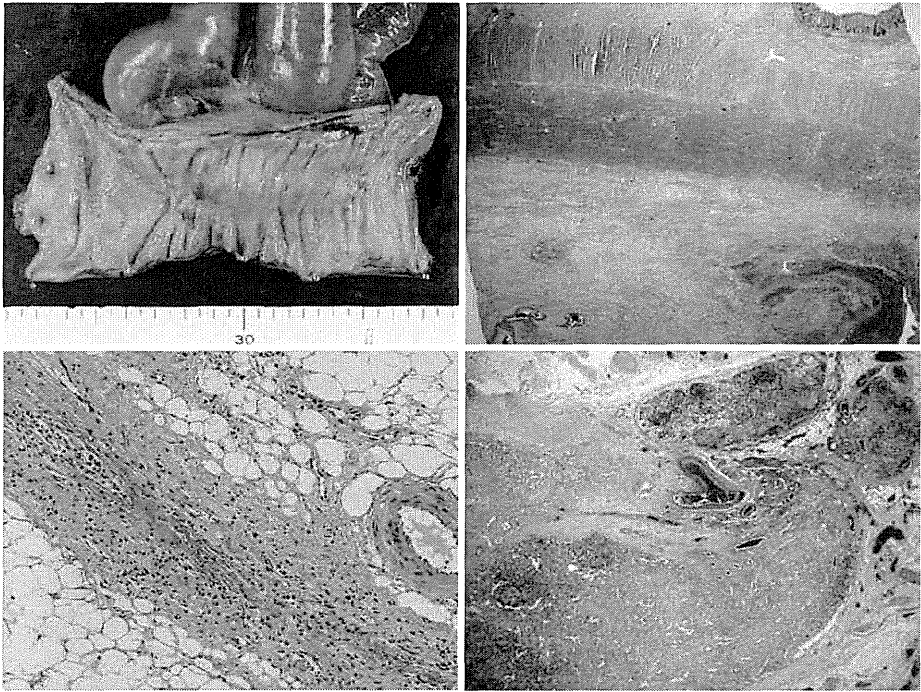


Fig. 4: (A) 切除標本。(B) H.E.染色 (×1.25) 粘膜下層から漿膜下層, 剥離面にかけて線維化や高度の炎症細胞浸潤を認めた。(C) H.E.染色 (×20) 漿膜組織に線維化を認めた。(D) H.E.染色 (×2) #216リンパ節に線維化を認めた。

A|B
C|D

Table 1 直腸扁平上皮癌本邦報告16例

症例	報告年	報告者	年齢	性別	腫瘍局在	病期	治療	予後
1	1985	吉田 ³⁾	44	男	Ra	IV	OP	死 12ヵ月
2	1993	井久保 ⁴⁾	67	女	Rb	不明	OP+R	不明
3	1994	迫田 ⁵⁾	68	女	Rb	II	OP	生存 24ヵ月
4	1995	森田 ⁶⁾	52	男	Ra	IIIb	不明	死 6ヵ月
5	1997	武田 ⁷⁾	48	男	Rb	IIIb	OP+R+C	生存
6	1997	長内 ⁸⁾	51	男	Rb	II	OP	生存
7	1998	安井 ⁹⁾	57	男	Ra	IV	OP	死 7ヵ月
8	1999	山崎 ¹⁰⁾	42	男	Rb	IIIa	OP+R	生存 36ヵ月
9	1999	進藤 ¹¹⁾	63	男	Rb	IIIa	OP	生存 6ヵ月
10	2002	安念 ¹²⁾	85	女	Ra	IIIa	OP	生存 7ヵ月
11	2002	大田 ¹³⁾	62	女	Rb	IIIa	OP	不明
12	2002	今澤 ¹⁴⁾	63	女	Ra	IIIb	OP	不明
13	2005	日野 ²⁾	67	男	RS	IIIa	OP+C	死 15ヵ月
14	2007	牧野 ¹⁵⁾	57	女	Rb	IIIa	OP+R+C	生存 12ヵ月
15	2008	高橋 ¹⁶⁾	60	女	Ra	IIIa	OP	生存 19ヵ月
16	2011	自験例	67	女	Ra	IV	OP+R+C	生存 21ヵ月

OP:手術, R:放射線治療, C:化学治療

が^{17)~19)}、いずれの説も推定の域をこえていない。

予後に関しては、大腸扁平上皮癌は腺癌に比べ予後不良とする報告例が多く、特に CEA の高値例は組織がより低分化で、再発率が高いとされている²⁰⁾。また SCC の高値例も予後不良であった⁹⁾。進行度においても日野らの報告で23例中17例が Stage III 以上で進行例が多く、予後の明らかな21例11例が死亡しており不良であった²⁾。また海外の報告でも Frizelle らによると、大腸扁平上皮癌および腺扁平上皮癌の52%が1年以内に死亡しており、5年生存 Dukes B 症例で86%であったが、Dukes C 症例では24%と予後不良であったとしている²¹⁾。自験例も含めた今回の直腸原発の検討でも Stage III 以上の症例が16例中13例と進行症例が多かった。自験例は cStage IV 症例であったが、CEA、SCC ともに上昇を認めず、術後1年9カ月経過したが無再発生存中である。

治療に関しては、一定のコンセンサスが得られていないものの、進行症例が多いため肛門管扁平上皮癌に準じた集学的治療が必要と考えられている¹⁵⁾²²⁾。自験例では術前に#216リンパ節転移が疑われ、cStage IV と予想されたため術前放射線療法および頭頸部癌等の扁平上皮癌において比較的抗腫瘍効果が高いとされる S-1 の内服も併用した²³⁾。S-1 は放射線の治療効果を増強させるとの報告もあり²⁴⁾、自験例でも術前に行った CRT で組織学的な CR が得られた。また S-1 は CRT において安全性や利便性の面からみても有用とされており、肛門管扁平上皮癌に対する CRT で徐々に使用されつつある²²⁾。直腸扁平上皮癌の治療においても S-1 を用いた CRT は第一選択となり得ると思われた。切除に関して、肛門管扁平上皮癌の場合、生存率において手術療法と比較し CRT の成績が劣っていないこと、術式は腹会陰式直腸切断術が主体でストーマ造設が避けられないこと、などから現在は CRT が主流となりつつあるが²²⁾、直腸扁平上皮癌においては手術療法で肛門温存が可能な場合が多いこと、CRT により治癒となっても同部位からの癌再発の可能性もあることなどから、治癒切除を含めた集学的治療が必要であると思われた。

結 語

非常にまれな直腸扁平上皮癌と考えられる1例を経験したので、文献的考察を加え報告した。本論文の要旨は第72回日本臨床外科学会総会で報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、病理組織学的診断においてご

指導いただいた弘前大学医学部分子病態病理学講座八木橋操六先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Crissman JD: Adenosquamous and squamous cell carcinoma of the colon. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 47—54
- 2) 日野直樹, 原内大作, 滝沢宏光: 腺癌切除部に再発した直腸扁平上皮癌と腺癌の重複癌の1例. *日臨外会誌* 2005; 66: 1130—1134
- 3) 吉田和彦, 須崎紳一郎, 北村隆信 他: 高カルシウム血症を合併した直腸 Ra 原発扁平上皮癌の1例. *日本大腸肛門病会誌* 1985; 38: 24—31
- 4) 井久保丹, 木村誉司, 大友直樹 他: 直腸の扁平上皮癌の1例. *愛媛病会誌* 1993; 29: 109
- 5) 迫田雅彦, 丹羽清志, 山田一隆 他: 直腸原発扁平上皮癌の1例. *日本大腸肛門病会誌* 1994; 47: 861
- 6) 森田隆幸, 伊藤 卓, 今 充: 下部消化管扁平上皮癌の治療様式と術式. *外科* 1995; 57: 920—923
- 7) 武田晋平, 世戸芳博, 大井裕子 他: 直腸扁平上皮癌の1例. *広島医* 1997; 50: 598
- 8) 長内孝之, 山下俊樹, 市川 度 他: 直腸原発扁平上皮癌の1例. *日消外会誌* 1997; 30: 576
- 9) 安井昌孝, 吉川宣輝, 西庄 勇 他: 上部直腸に原発した扁平上皮癌の1症例と大腸扁平上皮癌の集計報告. *日本大腸肛門病会誌* 1998; 51: 473—478
- 10) 山崎一樹, 味村俊樹, 小林 薫 他: 直腸に発生した扁平上皮癌の1例. *日消内視鏡会誌* 1999; 40: 451
- 11) 進藤久和, 石川 啓, 三根義和 他: 大腸原発の扁平上皮癌, 腺扁平上皮癌の3例. *日外科系連会誌* 1999; 24: 888—891
- 12) 安念和哉, 松本秀一朗, 田口宏一 他: 直腸扁平上皮癌の1手術例. *砂川病医誌* 2002; 19: 39—41
- 13) 大田 治, 城間伸雄, 嶺井 悟 他: 肛門外来で見つかった直腸原発扁平上皮癌の1例. *沖縄医会誌* 2002; 41: 83
- 14) 今澤正彦, 日比健志, 小寺泰弘 他: 直腸原発扁平上皮癌の1例. *日臨外会誌* 2002; 63(増刊号): 806
- 15) 牧野知紀: 術前放射線化学療法にて腫瘍の完全消失を認めた下部直腸扁平上皮癌の1例. *日本大腸*

- 肛門病会誌 2007; 60: 105—109
- 16) 高橋孝夫, 徳山泰治, 坂下文夫 他: 下部直腸扁平上皮癌が上部直腸に同時性壁内転移をきたした1切除例. 日本大腸肛門病会誌 2008; 61: 33—38
- 17) Comer TP, Beahrs OH, Dockerty MB: Primary squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the colon. *Cancer* 1971; 28: 1111—1117
- 18) Zirkin LM, McCord LD: Squamous cell carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1963; 6: 370—373
- 19) Hickey WF, Corson JM: Squamous cell carcinoma arising in a duplication of the colon. *Cancer* 1981; 47: 602—609
- 20) 守本芳典, 岩垣博巳, 森下紀夫 他: CEA 高値を示した肛門管扁平上皮癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 2004; 60: 273—277
- 21) Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP, et al: Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 341—346
- 22) 高梨以美, 齊藤聖宏, 江口真里子 他: 肛門扁平上皮癌に対する同時化学放射線療法例の検討. 臨放 2010; 55: 1121—1128
- 23) 犬山征夫, 木田亮紀, 佃 守 他: 進行・再発頭頸部癌患者に対する S-1 の後期臨床第 II 相試験. 癌と化療 2001; 28: 1381—1390
- 24) Nakata E, Fukushima M, Takai Y, et al: S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU. *Oncol Rep* 2006; 16: 465—471

A CASE OF PRIMARY SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE RECTUM

Yoshiyuki SAKAMOTO, Akihiko MURATA, Motoi KOYAMA,
Hajime MOROHASHI, Shingo SAKURABA and Kenichi HAKAMADA
Department of Digestive Surgery, Hirosaki University School of Medicine

A 67-year-old woman who visited a hospital because of anal bleeding in October 2009 was found to have an easily bleeding type 2 lesion at the rectum Ra about 10 cm distal from the anal verge by colonoscopy. Following biopsy, squamous cell carcinoma was diagnosed. At digital examination performed when she was first seen at our hospital, the inferior margin of the tumor was palpated at the rectum Ra about 10 cm distal from the anal verge. Abdominal CT findings were suggestive of involvement of lymph node #216. Preoperative radiation therapy was employed and a total dose of 45 Gy was irradiated. Combined with the radiation therapy, the patient was given oral administration of S-1 at a dose of 80 mg/ day for 2 weeks with a one-week withdrawal period. In February 2010 when a tumor diminishing effect was gained, low anterior resection of the rectum D3, periaortic lymph node dissection, and prophylactic ileostomy were performed. Histopathology proved no residual tumor, and the effect of the preoperative chemoradiation therapy was rated for the carcinoma as CR (grade 3), and for #216 LN, as CR (grade 3) as well.

Primary malignant neoplasms of the large intestines are predominantly adenocarcinoma. Primary squamous cell carcinoma of the rectum is extremely rare, accounting for less than 0.1%. Few reports on some established therapies for this type of malignancy have been presented so far. We report a rare case of squamous cell carcinoma of the rectum which was diagnosed from the biopsy findings, together with a review of the literature.

Key words : squamous cell carcinoma, complete response (CR), rectal cancer

原 著 II

本邦における直腸癌術後の縫合不全に関する全国アンケート調査
(第 35 回大腸疾患外科療法研究会アンケート調査結果)

齊田 芳久^{1,2)} 高橋 慶一^{1,3)} 長谷川博俊^{1,4)} 安野 正道^{1,5)} 猪股 雅史^{1,6)}
 山口 茂樹^{1,7)} 赤木 由人^{1,8)} 浅野 道雄^{1,9)} 岩本 慈能^{1,10)} 加藤 健志^{1,11)}
 金澤 旭宜^{1,12)} 小山 基^{1,13)} 佐村 博範^{1,14)} 福永 睦^{1,15)} 船橋 公彦^{1,16)}
 山本 浩文^{1,17)} 榎本 俊行^{1,2)}

大腸疾患外科療法研究会¹⁾, 東邦大学医療センター大橋病院外科²⁾, 都立駒込病院外科³⁾, 慶應大学外科⁴⁾, 都立広尾病院外科⁵⁾,
 大分大学第 1 外科⁶⁾, 埼玉医大国際医療センター消化器一般外科⁷⁾, 久留米大学外科⁸⁾, 松田病院外科⁹⁾,
 関西医科大学校方病院外科¹⁰⁾, 関西労災病院下部消化器外科¹¹⁾, 大阪赤十字病院外科¹²⁾, 弘前大学消化器外科¹³⁾,
 琉球大学第 1 外科¹⁴⁾, 市立堺病院外科¹⁵⁾, 東邦大学医療センター大森病院外科¹⁶⁾, 大阪大学消化器外科¹⁷⁾

大腸疾患外科療法研究会で直腸癌術後縫合不全に関するアンケート調査を行った。

方法：299 施設に縫合不全率に関する質問を行い 39%から回答を得た。

結果：2009 年の直腸癌術後全縫合不全率は、中央値 8.0% (0-27%)、平均 8.7%であった。縫合不全の定義は、抗菌薬で治癒する発熱腹痛でも放射線学的に縫合不全を認めれば 96%が縫合不全と定義したが、放射線学的に縫合不全が証明されない腹腔内膿瘍は 83%が縫合不全とは定義しなかった。低位前方切除術に 97%の施設ではほぼ全例にドレーンを挿入していたが、経肛門減圧チューブは 14%のみがほぼ全例に留置していた。縫合不全の保存的治療時の食事開始時期は早期開始が 11%、治癒傾向後が 29%、ほぼ治癒後が 60%であった。

結論：縫合不全の定義やドレーン留置、保存的治療の適応は比較的一致していたが、保存的治療後の方針は施設により大きく異なっており情報交換は重要である。

索引用語：縫合不全、全国アンケート調査、ドレーン、経肛門チューブ、保存的治療

はじめに

縫合不全は直腸癌手術において最も問題となる合併症である。直腸癌術後の縫合不全は患者の quality of life (QOL) の低下や入院期間の長期化を招くだけでなく、術後の排便機能の低下をきたす¹⁾。また最近では、局所再発率の増加や術後生存率の低下など患者予後にも影響を及ぼすことが知られている²⁻⁵⁾。縫合不全発生の原因に関する多数の検討や、器械吻合の普及に代表される手術手技の進歩にもかかわらず、直腸癌手術における縫合不全は根絶されるに至っていない。加えて、腹腔鏡下手術の適応拡大、超低位前方切除術や内肛門括約筋切除術の発展、術前放射線または化学放射線療法の導入などを含めた新たな直腸癌治療を背景に、それら新しい治療と

重篤な合併症である縫合不全との関連に対する関心は高まっている。しかし各々の施設での縫合不全の検討報告は多くあるが、全国的にどのように定義され、どのように治療されているかの情報は少ない。そこで、日本全国の主に大腸の手術を専門としている外科医が集まった大腸疾患外科療法研究会 (Japan Colorectal Surgical Club: JCSC) で上部・下部直腸癌術後の縫合不全に関するアンケート調査を企画・施行したのでその結果を報告する。

方 法

アンケートは本研究会に参加している 299 施設に送付した。縫合不全率に関する質問は無記名の郵送により回答、それ以外の質問はインターネットで回答してもらった。なお、対象は開腹手術および腹腔

表 1 施設種別縫合不全率 / 外科的治療を要した率

	合計	a 大学病院	b 公的センター病院 (全がん協の病院)	c それ以外の 公立病院	d それ以外の 私立病院
平均値	8.7/4.1 %	8.9/4.2 %	6.5/3.8 %	10.1/4.8 %	7.2/3.7 %
中央値	8.0/3.0 %	8.0/3.0 %	6.0/1.0 %	12.0/3.0 %	4.0/0.5 %
標準偏差	6.2/4.6 %	5.7/4.2 %	4.3/4.2 %	6.5/5.6 %	7.9/5.2 %

表 2 低位前方切除術におけるドレーンと経肛門的減圧チューブの挿入率 (n=69)

	ドレーン	経肛門的 減圧チューブ
a 必ず (95%以上)	64 (93%)	5 (7%)
b ほぼ必ず (80%以上)	3 (4%)	5 (7%)
c 症例に応じて (30~80%程度)	0	13 (19%)
d ほぼ入れない (30%以下)	2 (3%)	40 (58%)
e その他	0	6 (9%)

鏡下手術すべてを含み、開腹と腹腔鏡で答えが異なる場合は開腹手術の場合で答えてもらった。

アンケート内容

A 郵送分 (縫合不全率) : 病院名や記名をせずに郵送 (無記名アンケート)

1 施設の分類 (a 大学病院, b 公的センター病院 (全がん協の病院), c それ以外の公立病院, d それ以外の私立病院), 2 2009 年 (または 2009 年度) の上部・下部直腸癌に対する一般的な低位前方切除術の縫合不全率 (良性疾患, および ISR や経肛門吻合など特殊な吻合は除外。腹腔鏡下手術, 緊急手術, 術前放射線療法後, イレウス症例, diverting stoma 造設症例, 直腸反転症例, など) はすべて包括。縫合不全の定義は各施設の定義。), 3 同低位前方切除術の外科的治療を要した縫合不全率

B インターネット分 : 病院名, 担当者名を記載 (記名アンケート)

縫合不全の定義, 手術時ドレーンおよび経肛門的減圧チューブの挿入率, 縫合不全の治療方針やその後の経口摂取開始時期, 治療期間の目安など (詳細は結果にて後述)

なお, 一部無記名のアンケート調査でありデータの再現性が確実でないことから各数値の統計学的検討の意義は少ないと判断し行っていない。

結 果

縫合不全率に関する質問 (無記名郵送) は 116 施

設 39% から, それ以外の質問 (インターネット) は 69 施設 23% から回答を得た。なお各データについて全記載者から学術的報告についての了承を得ている。

縫合不全率に関する回答では, a. 大学病院 66 施設 (57%), b. 公的センター病院 (がんセンターや成人病センターなど) 11 施設 (9%) c. それ以外の公立病院 21 施設 (18%) d. それ以外の私立病院 18 施設 (16%) が回答した。2009 年の上部・下部直腸癌に対する全縫合不全率は, Range 0-27%, 中央値 8.0%, 平均 8.7%, 外科的治療を要した縫合不全率は, Range 0-21%, 中央値 3.0%, 平均 4.2% であった。施設種別の縫合不全率/外科的治療を要した率は, 表 1 のとおりである。公的センターで縫合不全率がやや低く, 公立病院でやや高く, 大学病院が中間の結果であった。

ついで, インターネットでの回答で,

1 縫合不全の定義 : 低位前方切除後の下記の状態は貴院では縫合不全と診断しますか? の問いについて,

a 臨床的に発熱や腹痛がありドレーンから腸液などが出た場合 → 縫合不全と診断する (以下同じ) 100%

b ドレーン性状は異常なくても術後 4 日目に臨床的に発熱または腹痛があり, 画像上縫合不全を認めるが抗菌薬投与で治癒した場合 96%

c 臨床症状がなくても腸管の造影で放射線学的に縫合不全を確認し, 特に治療を必要としなかった場合 96%

d 画像上縫合不全が証明されなくとも腹腔内膿瘍をともしない, 3 日間の抗菌薬投与で治癒した場合 17%

e ドレーン性状には異常なく, 術後 4 日目に臨床的に発熱と腹痛があるが, 画像上縫合不全を認めず, 3 日間の抗菌薬投与で治癒した場合 0%

であった。また

2 上部下部直腸癌に対する低位前方切除術症例に対してドレーンの挿入率は, a 必ず (95%以上) 93% b ほぼ必ず (80%以上) 4% c 症例に応

表 3 縫合不全保存治療中の飲水・成分栄養剤・食事開始時期

	飲水	成分栄養剤	食事 (中粥以上)
	n = 69	使用する： n = 24 (35%)	n = 69
a 腸管麻痺がなければすぐに	35 (51%)	5 (21%)	5 (7%)
b 炎症所見が改善したら	10 (14%)	6 (25%)	3 (4%)
c 膿瘍腔が小さくなるなど縫合不全が治癒傾向を示したら	12 (17%)	4 (17%)	6 (9%)
d ドレナージが瘻孔化されたら	6 (9%)	6 (25%)	14 (20%)
e 経肛門造影で縫合不全部が被覆され盲端となったら	1 (1%)	3 (13%)	13 (19%)
f 縫合不全が完全に治癒するのを確認してから (造影で造影剤が腸管外に漏出しない状況)	5 (7%)	0 (0%)	28 (41%)

表 4 縫合不全治療期間の目安

	保存的治療	外科的治療
a 約 1 週間	0	0
b 約 2 週間	4 (6%)	27 (39%)
c 約 3 週間	10 (14%)	18 (26%)
d 約 1 カ月	36 (53%)	18 (26%)
e 約 1 カ月半	11 (16%)	4 (6%)
f 約 2 カ月	7 (10%)	2 (3%)
g それ以上	1 (1%)	0

じて (30-80%程度) 0% d ほぼ入れない (30%以下) 3%であった。また入れているドレインの種類は、筒型ドレイン (ブリーツ・デュープル・マルチドレインなど) が 62%, チャネル型ドレイン (J-VAC・ブレイクドレインなど) が 31%, フィルム型ドレイン (ペンローズ) が 7%であった (表 2)。

3 上部下部直腸癌に対する低位前方切除術症例に対して経肛門的減圧チューブの挿入率は、a 必ず (95%以上) 7% b ほぼ必ず (80%以上) 7% c 症例に応じて (30-80%程度) 19% d ほぼ入れない (30%以下) 58% e その他 9%であり、入れているチューブの種類は、筒型ドレイン (ブリーツ・デュープル・マルチドレインなど) 9 施設、尿道カテーテル 4 施設、フィルム型ドレイン (ペンローズ)・腎盂カテーテル・経鼻胃管 (サンプチューブ) 各 2 施設、チャネル型ドレイン (J-VAC)・ネラトン 各 1 施設であった (表 2)。

4 diverting stoma のない患者で、発熱はあるが、腹痛はなく、骨盤に局限した膿瘍を形成した縫合不全に対する基本的治療方針は、a 挿入したドレインからのドレナージ+絶食 80%, b 経肛門的に膿瘍腔にドレインを挿入 3%, c 経肛門的に縫合不全部を拡張し直腸内にドレナージ 1%, d 外科的手術

で洗浄、大腸ストーマを造設 1%, e 外科的手術で洗浄、回腸ストーマを造設 6%, f IVR/CT 下でのドレナージ 9%であった。

5 低位前方切除術後の縫合不全を経腹的ドレナージで治療する場合、ドレインの先端はどこに置くことを目標にしますか? の質問では、a 縫合不全部のすぐ近傍 32%, b 縫合不全から流出する造影剤が最も貯まる部位 30%, c 少し縫合不全から離れてドレナージの良好なところ 28%, d 縫合不全部位を通して腸管の中に入れる 1%, e その他 3%, f 経腹的ドレナージでは治療しない 6%であった。

6 低位前方切除術後の縫合不全を経腹的ドレナージで治療する場合、ドレインに吸引圧はかけますか? では、はい 35%, いいえ 59%, 経腹的ドレナージでは治療しない 6%であり、はいの場合の一般的な吸引圧は Range 5-50cmH₂O, 中央値 21.3cmH₂O, 平均 20.0cmH₂O, 吸引圧の间歇の有無は、持続が 46%, 间歇が 54%であった。间歇の場合の吸引は Range 5-300 秒, 中央値 40 秒, 平均 74 秒で、休止が Range 10-60 秒, 中央値 30 秒, 平均 35 秒であった。

7 低位前方切除術後の縫合不全を経腹的ドレナージで治療する場合、中心静脈栄養は行いますか? の問いには、a 必ず (95%以上) 35% b ほぼ必ず (80%以上) 28% c 症例に応じて (30-80%程度) 29% d ほぼ入れない (30%以下) 1% e その他 1%, f 経腹的ドレナージでは治療しない 6%であった。

8 汎発性腹膜炎を呈し、外科的手術が必須な症例で最も一般的な手術の内容は?

a 開腹し洗浄、Rs または S 状結腸で切離し S 状結腸での単孔式ストーマを造設 3%, b 開腹し洗浄、

横行結腸での双孔式ストーマを造設 20%, c 開腹し洗浄, 回腸での双孔式ストーマを造設 70%, d 開腹し洗浄, ドレナージのみ行う (ドレーンを入れる) 0%, e その他 7% (横行結腸単孔や回腸単孔, 腹腔鏡手術など) であった。

9 縫合不全の保存治療中の飲水開始時期は, a 腸管麻痺がなければすぐに 51%, b 炎症所見が改善したら 14%, c 膿瘍腔が小さくなるなど縫合不全が治癒傾向を示したら 17%, d ドレナージが瘻孔化されたら 9%, e 経肛門造影で縫合不全部が被覆され盲端となったら 1%, d 縫合不全が完全に治癒するのを確認してから (造影で造影剤が腸管外に漏出しない状況) 7% であった (表 3)。

10 縫合不全の治療中, 成分栄養剤は開始しますか? では, しない 65%, する 35% で, する場合の代表的な製品は, 消化をほぼ必要としない成分栄養剤 (エレンタールなど) が 50%, ある程度消化が必要な一般液体半消化態栄養剤 (エンシュア・ラコールなど) が 46%, 免疫強化用半消化態栄養剤 (インパクト) が 4% であった。またその開始時期は, a 腸管麻痺がなければすぐに 21%, b 炎症所見が改善したら 25%, c 膿瘍腔が小さくなるなど縫合不全が治癒傾向を示したら 17%, d ドレナージが瘻孔化されたら 25%, e 経肛門造影で縫合不全部が被覆され盲端となったら 13%, d 縫合不全が完全に治癒するのを確認してから (造影で腸管外に漏出しない状況) 0% であった (表 3)。

11 縫合不全の治療中, 食事 (solid meal 中粥程度以上) はいつ開始しますか? では, a 腸管麻痺がなければすぐに 7%, b 炎症所見が改善したら 4%, c 膿瘍腔が小さくなるなど縫合不全が治癒傾向を示したら 9%, d ドレナージが瘻孔化されたら 20%, e 経肛門造影で縫合不全部が被覆され盲端となったら 19%, d 縫合不全が完全に治癒するのを確認してから (造影で造影剤が腸管外に漏出しない状況) 41% であった (表 3)。

12 保存的治療 (ドレナージ) で縫合不全を治療する場合, 治療開始から一般的のどの程度の入院期間がかかりますか? 患者への IC 内容としてお考えください。では, a 約 1 週間 0%, b 約 2 週間 6%, c 約 3 週間 14%, d 約 1 ヶ月 53%, e 約 1 ヶ月半 16%, f 約 2 ヶ月 10%, g それ以上 1% であった (表 4)。

13 外科的治療 (洗浄ドレナージと diverting stoma) で縫合不全を治療する場合, 治療開始から一般的にどの程度の入院期間がかかりますか? 患者への IC 内容としてお考えください。では, a 約 1 週間 0%, b 約 2 週間 39%, c 約 3 週間 26%, d 約 1 ヶ月 26%, e 約 1 ヶ月半 6%, f 約 2 ヶ月 3% であった (表 4)。

考 察

回答率について

回答率が無記名郵送で 39%, インターネット回答が 23% と低めである。これは本研究のアンケート依頼施設が一般的な研究会の自己申請の上での登録制ではなく, 一度でも研究会に参加された施設すべてにアンケートを依頼したためであると思われる。しかし幅広い施設から十分なアンケートの回答数をいただき結果の信頼性は高いと考える。

縫合不全率

直腸癌手術における縫合不全率は一般的に約 1 割程度とされており, 文献的にも 9.8-15.8% と報告されている^{6,7)}。近年腹腔鏡下手術が普及してきているが, それでもやはり同様に 11-13% 程度の縫合不全率が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。ただ多くは 1 施設または数施設の報告であり, 日本の全国的な調査は少ない。また一部の緊急手術や全身状態の不良な症例を除外した成績であったりするため, 全国的な実臨床での包括した縫合不全率についてのアンケートを行い, 100 を超える施設からの回答を得た本研究の意義は大きい。ただし今回の縫合不全の定義は各施設での定義であるため必ずしも共通認識下の縫合不全率ではないこと, および縫合不全に関しては無記名での調査であるため, 再現性が低いことには留意すべきである。

今回の結果では縫合不全率は Range が 0-27% と大きい, 中央値 8.0%, 平均 8.7% と 1 割をやや下回る結果であった。これは今回のアンケートをお願いした施設が大腸を専門とする医師が主に在籍する施設があるため, やや成績が良い可能性がある。そして外科的治療を要した縫合不全率は中央値 3.0%, 平均 4.2% と縫合不全発症の半数弱が治療に再手術を要しており, 反面半数強が保存的に治療されていることがわかる。また施設種別の縫合不全率では, 公的センターで縫合不全率がやや低く, 公立病院でやや高く, 大学病院が中間の結果であったが, これ

は一線の公立病院では緊急手術や高齢者、全身状態不良の患者などを対象とすることが多く、がんセンターなどの公的センターでは比較的全身状態の良好な患者が多く、大学ではその中間と、対象症例が異なるためではないかと思われる。一般的なイメージと同じであろう。なお私立病院は標準偏差がやや大きく施設格差が大きいことが示唆された。

縫合不全の定義

縫合不全の定義についてであるが、文献の間で一貫性を欠いているのが事実である^{11,12)}。Bruce ら¹²⁾の review によると、無症状であるがルーティンの検索（術後注腸造影を意味する）で診断された場合を radiological leak とし、38℃以上の発熱や白血球増多をとまなう局所の炎症をきたすドレーンもしくは創からの滲出物が存在するか、ドレーンや創および膿瘍から便汁の流出がみられる場合を clinical leak としている。また clinical leak はさらに、縫合部の disruption（離開）が顕著であり治療的介入が必要な clinical major と、治療方針に変更がない clinical minor とに区別している。

今回のインターネットアンケートの質問 1 での a, b が clinical leak, c が radiological leak であると思われるが、いずれも 96-100%の施設で縫合不全と定義しており、比較的一致している。ただし d の明らかな縫合不全との証拠がない骨盤内膿瘍だけでは縫合不全とはしていない施設が 8 割である一方、約 2 割は縫合不全と定義している。当初骨盤内膿瘍だけと判断していても後に radiological leak を認めることは臨床的にまれではなく、各施設の術後注腸の有無や、そのやり方により異なる可能性が示唆される。

予防的ドレーンと経肛門減圧チューブ

結腸直腸外科におけるメタアナリシスでは、縫合不全に対する予防的ドレーンの意義はないとされており、術後合併症の減少に有用でないばかりか、縫合不全や出血に対する感度の低さから、予防的ドレーンの情報ドレーンとしての役割に関しても疑問視されている¹³⁾。一般的には直腸術後のドレーンには情報・予防・治療のすべての意義があると考えられるが、むしろ否定的な報告が多い^{14,15)}。ただし予防的ドレーンが有用性であるとの報告も散見され^{16,17)}、実際には骨盤内の吻合部近傍にドレーンを挿入している施設が多い。

今回の調査でも、必ず（95%以上）とほぼ必ず

（80%以上）あわせて 97%の施設では、大多数の症例でドレーンを挿入している。しかし 3%では全く挿入していないことも興味深い結果である。また挿入しているドレーンは 93%が筒型やチャンネル型ドレーンなど閉鎖式ドレーンであり、本邦においても広く Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の手術部位感染の予防に関するガイドライン¹⁸⁾の「ドレーンはもし必要なら閉鎖式を用いて、できるだけ早期に抜去する」との推奨が普及していることがわかった。

経肛門的減圧チューブは、腸管内の減圧により低位切除術後の吻合部保護のために使用されるもので、有効であるとの報告^{19,20)}と無効であるとの報告²¹⁾がある。最近では、中国から単施設ではあるが RCT で有効との報告もなされている²²⁾。

本邦での報告は少なかったが、最近では内肛門括約筋切除を行う施設を中心に、少しずつ広がっている印象を受ける。今回の調査では、ほぼ必ず以上が 14%、症例に応じてが 19%、ほぼ入れないが 58%と導入している施設は多くない。また使用しているチューブも多様で導入初期の試行錯誤の時期であることを示唆している。しかし 2011 年 1 月の本研究会報告の後、導入する施設が増加しているように感じる。

縫合不全の治療

骨盤内に炎症が限局した縫合不全に関しては 80%が絶食とドレーンを用いた保存的治療で治療すると答えており、骨盤内ドレーンが情報・予防・治療のすべての意義に使用されていることが多いことが示された。またドレーンがない場合でも CT ガイド下でのドレナージでの治療選択が 9%であり、約 9 割の施設で経腹的ドレナージの保存的治療を、4%が経肛門的ドレナージの保存的治療を 7%が外科的治療を主に選択していた。

最も多かった経腹的ドレナージでの治療においても、ドレーンの先端の位置に関しては縫合不全部のすぐ近傍・造影剤が貯まる部位、縫合不全から離れた部位が約 1/3 程度ずつで施設での方針に解離がみられた。また治療中の経腹的ドレーンへは 35%で吸引圧をかけ、59%でかけないとの結果であった。吸引をかける施設でも、一般的な吸引圧の Range が 5-50cmH₂O、吸引圧の间歇の有無も持続吸引と间歇吸引が約半数ずつと施設により大きく異なってい

る。縫合不全の治療についての文献が少なく、また学会・研究会でも予防に関しては広く情報交換を行っているが、一旦発生した縫合不全の治療に関しての情報交換が少ないことで施設間格差が大きくなっていることが示唆される。

ただし、縫合不全保存的治療中の中心静脈栄養は、症例に応じて以上が 92% と栄養管理の重要性に関してはほぼ一致していた。

縫合不全の保存的治療中の飲水・成分栄養・食事開始時期についても、腸閉塞さえなければ早期に開始する施設から、完全に縫合不全の治療を確認するまで様子を見る施設まで非常に施設の間で差があり、それが、保存的治療での一般的な治療期間が 2 週間から 2 ヶ月以上までと差が大きな原因になっていると思われる。なお外科の治療（洗浄ドレナージと diverting stoma）で縫合不全を治療した場合には、保存的治療よりもより病態が悪いにもかかわらず、治療期間は短いと答えており、炎症が骨盤に限局した症例では多くが保存的に治療すると答えたことと考え合わせると、治療方針として治療期間の短縮よりも、再手術をしないことを選択する施設が多いことが示唆された。

おわりに

全国アンケートで縫合不全率は 1 割弱で、縫合不全の定義や保存的治療の適応は施設間で比較的一致していたが、ドレナージや絶食など保存的治療の具体的方針は施設により大きく異なっていた。発生した縫合不全をより早く治癒させるにも各施設間の情報交換は重要である。

本論文のアンケート結果については第 35 回大腸疾患外科療法研究会 (2011 年 1 月、福岡) にて、本論文の要旨は、第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会 (2011 年 11 月、東京) にて発表、報告した。

インターネットアンケート回答施設：担当者記載名五十音順

秋田組合総合病院、安佐市民病院、岩手医科大学外科、大分大学第一外科、大阪赤十字、大阪船員保険病院、大阪大学消化器外科、大阪労災病院、金沢大学附属病院胃腸外科、川口市立医療センター外科、がん・感染症センター都立駒込病院外科、癌研有明

病院、関西医科大学方病院、岐阜大学医学部腫瘍外科、九州大学臨床・腫瘍外科、杏林大学病院、京都医療センター、京都大学消化管外科、京都府立医科大学、久留米大学医療センター、慶應義塾大学外科、厚生連高岡病院、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、済生会横浜市南部病院、埼玉医科大学国際医療センター、札幌医科大学第一外科、慈恵医大、四国がんセンター、社会保険相模野病院消化器病センター外科、市立堺病院、市立吹田市民病院外科、市立豊中病院、聖マリアンナ医科大学東横病院、千葉大学大学院先端応用外科、帝京大学外科、東京女子医大第二外科、東邦大学医療センター大橋病院、東邦大学医療センター大森病院、東北大学病院胃腸外科、東北労災病院、都立広尾病院、那珂川病院、長崎大学移植消化器外科、長崎大学腫瘍外科、奈良県立医科大学消化器・総合外科、東広島医療センター、弘前大学、弘前大学附属病院消化器外科、福山市民病院、藤沢市民病院、藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院、防衛医科大学校外科、松田病院、松波総合病院外科、箕面市立病院、山形県立中央病院、山形大学医学部第一外科、山口大学、横山胃腸科病院、横須賀共済病院外科、横浜市立大学消化器・腫瘍外科、横浜市立大学附属市民総合医療センター、琉球大学第一外科

文 献

- 1) Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC: Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 88 : 400-404, 2001
- 2) Branagan G, Finnis D, Wessex Colorectal Cancer Audit Working G: Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 48 : 1021-1026, 2005
- 3) Eberhardt JM, Kiran RP, Lavery IC: The impact of anastomotic leak and intra-abdominal abscess on cancer-related outcomes after resection for colorectal cancer: a case control study. *Dis Colon Rectum* 52 : 380-386, 2009
- 4) Law WL, Choi HK, Lee YM, et al: Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg* 11 : 8-15, 2007
- 5) Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, et al: Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. *West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. Ann Surg* 221 : 176-184, 1995.
- 6) 間 浩之, 山口茂樹, 赤本伸太郎ほか: 直腸癌術前の機