

表3 術前放射線照射例の組織型別病理学的効果

Histology	0	1a	1b	2	3
ScC-30 Gy	0	0	0	1	0
-40 Gy<	0	0	0	1	1
Adenoca-30 Gy	3	5	3	1	0
-40 Gy<	0	2	5	4	0
Muc-30 Gy	1	1	0	0	0
-40 Gy<	0	1	1	0	0

表4 wexner score (ISR 施行例)

	照射群	非照射群	P-value
1) Incontinence of solid stool mean	2.4	0.3	0.0031*
2) Incontinence of liquid stool mean	1.9	1.0	0.1834*
3) Incontinence of gas mean	2.7	0.8	0.0812*
4) Need to wear a pad mean	1.9	1.3	0.5584*
5) Alteration of lifestyle mean	3.3	2.5	0.3686*

* Mann-Whitney U-test

	照射群	非照射群	
Wexner score	n=7 12.0±4.0	n=6 6.0±5.3	P=0.0407*

また肛門機能に関しては wexner score による ISR 症例での比較を行ったが、照射群は対向4門照射を行った症例の内、詳細のわかる7例でそのスコアが12.0、非照射群で6.0と有意な差をもって、照射群で機能が悪い結果であった(表4)。合併症の発生に関しては、術式別に検討を行ったものでは、ISR 症例で78%、APR では82%と通常のTME+側方郭清に比して、明らかに高率であった(表5)。筆者らの施設での照射例は肛門温存目的例には30 Gy、縮小効果目的例には40 Gyと欧米に比して少ない線量ではあるものの、肛門機能の低下と合併症の多さを認めた。機能の面からも今後の照射を考慮するに、強度変調放射線療法(intensive modulated radiotherapy+IMRT)などの応用が待たれるところである。

2 TME と側方郭清の成績

わが国における直腸癌の治癒切除後手術成績は

表5 合併症頻度

	照射群 (N=30)	TME+側方郭清群 (N=272)
ISR	13 cases	112 cases
<i>occurred</i>	10(78%)	38(34%) (P=0.002552)
leakege	3	9
lymphorrhea	4	5
Urinary dys.	6	12
Ileus, enteritis	5	6
Other	1	3
APR	14 cases	68 cases
<i>occurred</i>	12(82%)	26(38%) (P=0.001178)
Intrapelvic abscess	3	8
lymphorrhea	4	10
Urinary dys.	8	21
Vesical rupture	1	0
Ileus, enteritis	7	13

初回局所再発で8.8%であり、欧米の14~30%に比して低い結果であった。しかしながら、進行下部直腸癌に絞ると14~30%に上るという現状もある¹⁴⁾。大腸癌治療ガイドラインでも、完全直腸間膜切除(total mesorectal excision: TME)および側方郭清をすべきであると明記されている。それによると、2,916例の集積で、側方郭清の適応では腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側の症例に対し59.7%、深達度pA以深では65~80%と高頻度に行われていた。側方転移率は反転部以下の場合、全体で9.8%であるが深達度T3-T4症例に絞ると18.1%にも及んだと報告されている。つまり側方郭清を行うことで約8%の予後改善効果を認めることになる。筆者らの施設での局所再発率も徹底的な側方郭清やTMEの施行による良好な成績を修めてきた。術前から側方転移の疑われる症例に対する治療的側方郭清は当然であるが、予防的側方郭清も局所制御に貢献していると考えている^{15,16)}。さらには最近の化学療法の進歩も考慮し、制御可能と思われるstage IVの症例に対しても、conversion therapyなどを目論むために、側方郭清を行い、外科的局所根治を目的に側方郭清を行っている。しかし予防的側方郭清の意義について、JCOG0212試験での回答が待たれるところである。治療的手術に関してさらに言

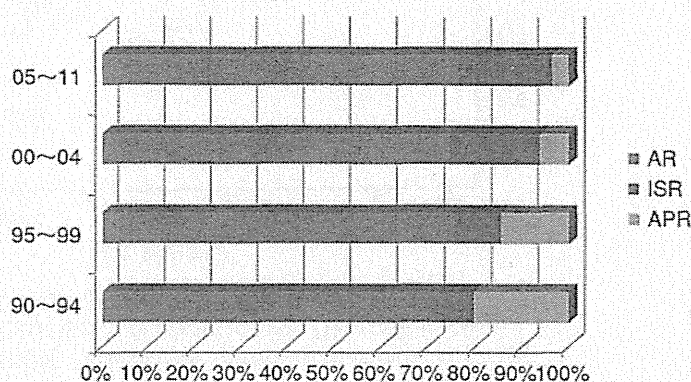


図1 手術術式の変遷

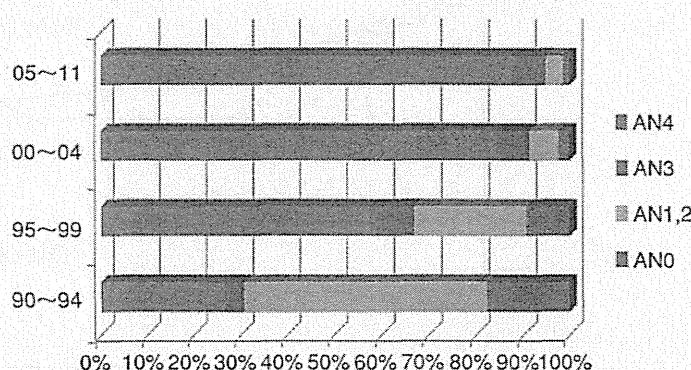


図2 神経温存術式の変遷

及すると、以前より肛門機能温存術式にも心掛けてきており、内括約筋切除 (ISR) の導入により、高い肛門温存率 (図1) および腹膜外アプローチによる側方郭清を施行することによる確実な神経温存率を得てきた (図2)。低位前方切除術や内括約筋切除術において、十分な局所再発に対する対策を行うことである (表6)。その上で筆者らの施設における TME および側方郭清の徹底による手術成績は、もっとも予後不良とされる側方転移例において、5年生存率で約50%の成績であった (図3)。しかしながら、高度進行例のうち側方転移+中枢側転移例、転移個数4個以上、両側側方転移例における遠隔成績は十分なものとは言いがたいのが現状である。

これまでの筆者らの施設での下部直腸癌の遠隔成績では、TME+側方郭清例と放射線照射例を比較したが、手術群の非劣性を認め、必ずしも放射線照射が良い成績ではなかった (図4)。

表6 局所再発に対する対策

1. 吻合部再発に対する対策
 - 確実な distal margin (DM) の確保：経腹的操作により十分な DM が確保できない例では、経肛門的な手技を追加する。
 - 術前画像診断：CT, MRI, 超音波内視鏡などにより正確な癌の広がり把握する (肛門挙筋への直接浸潤の有無など)
 - 腸管内浮遊癌細胞に対し、十分な腸管洗浄を行う
 - 経肛門的操作時における、切除前腸管洗浄と肛門管断端の閉鎖
2. 骨盤内再発に対する対策
 - 骨盤隔膜までの完全な直腸間膜切除
 - 確実な radical margin の確保 (隣接臓器・骨盤神経叢の切除)
 - 切除後の十分な骨盤腔内洗浄
 - 腹膜外アプローチによる側方郭清
 - 手術操作 (合併症) による再発助長因子の回避
 - 術前放射線療法の付加

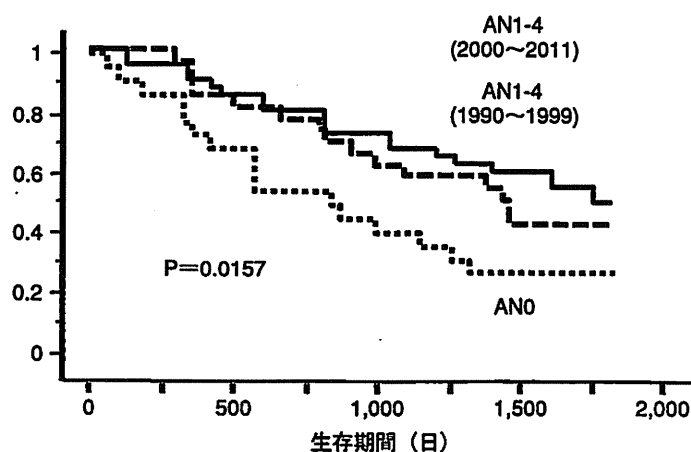


図3 神経温存術式と遠隔成績

神経温存例のうち、1990～1999年の5年生存率42.3%、2000～2011年が50.4%、非温存例が27.8%であった。温存例と非温存例で有意差を認めた。

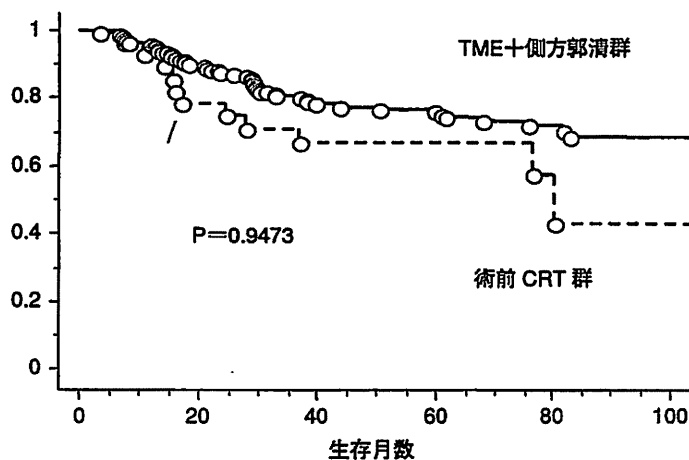


図4 生存曲線

TME+側方郭清群と術前CRT群の比較。

3 ● 術前化学療法

術前の化学療法の効果については、いまだ明確なCRTや指針はしめされていない。しかしながら大腸癌に対する化学療法は、切除不能癌患者においても、効果を認めるのは明らかにされており、事実日常で体験するところである。通常の構造が保たれている、術前症例に対しての効果はそれ以上に望まれると予測される。筆者らは、前述の手術成績や放射線照射による合併症の多さや機

能障害が高頻度に及んだため、2010年10月よりさらなる成績向上のために、高度進行下部直腸癌に対する治療戦略として、L-OHP（エルプラット）を用いた化学療法（m-FOLFOXあるいはSOX）を術前に投与した後に手術を施行し、良好な成績を得てきている（表6）。これまでに14例に施行してきたが、投与中の副作用はほとんど認めなかった。これまでの、放射線照射に比しても効果の点で遜色ないものと判断された。その中でFOLFOXを5クール施行しCRを得た症例の画像を示す（図5）。化学療法投与前では、骨盤

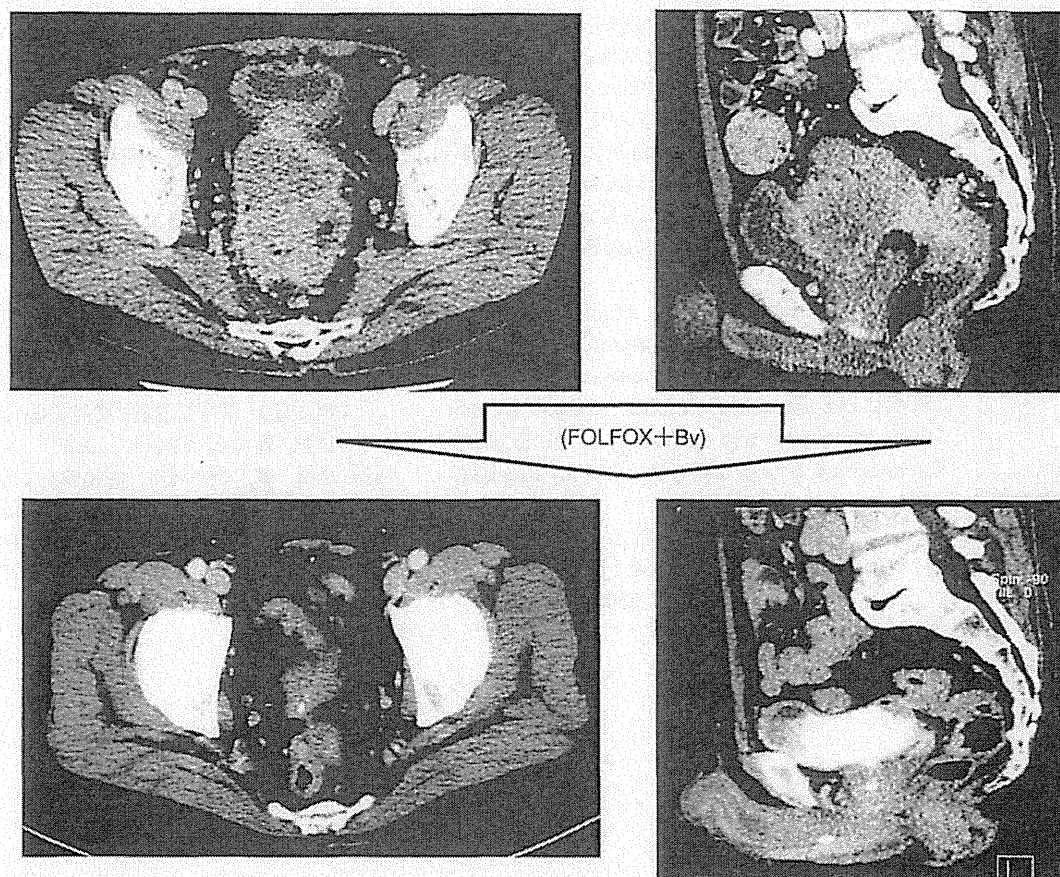


図5 Case 1 (Age: 56, Male)

内臓全摘術施行予定であったが、投与により著効を認め、膀胱部分切除のみで侵襲を最大限に抑えた根治術が行えた。さらに、今後遠隔成績を検討したいが、全身制御していることで照射例で認めた遠隔再発が減少し、生命予後へ寄与する期待が持たれる。

まとめ

下部直腸癌治療を結腸癌と同等の成績にすることが今後の課題であると思われるが、側方郭清およびTMEを含めた手術手技の精度を上げることを根本に、放射線照射や術前化学療法による副作用が効能を上回ることがないような併用が生命予後にも貢献すると思われる。不必要な過剰の加療することのないオーダーメイド治療を行えることが、われわれ外科医の行うべき立ち位置と思われる。

る。

文献

- 1) Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 208: 606-614, 1998
- 2) Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, et al: The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 75: 2269-2275, 1995
- 3) Martling A, Holm T, Johansson H, et al: The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 90: 896-902, 2001
- 4) Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: Randomised trial of surgery alone versus

- surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 348: 1605-1610, 1996
- 5) Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al: Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 23: 5644-5650, 2006
- 6) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 345: 638-646, 2001
- 7) Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 24: 4620-4625, 2006
- 8) Bosset JF, Calais G, Daban A, et al: Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 40: 219-224, 2004
- 9) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355: 1114-1123, 2006
- 10) Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 373: 811-820, 2009.
- 11) 伊藤 卓, 森田隆幸, 中村文彦・他: 進行下部直腸癌に対する骨盤神経叢温存手術. 手術 51: 465-470, 1997
- 12) 森田隆幸: 直腸癌に対する機能温存 下部直腸癌に対する自然肛門括約筋機能温存手術. 日消外会誌 33: 119-122, 2000
- 13) 小山 基, 森田隆幸, 村田暁彦・他: 【直腸癌治療の最前線】 下部直腸癌に対する括約筋温存術の適応と限界 89: 407-412, 2003
- 14) 大腸癌研究会: 大腸癌治療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2010
- 15) 森田隆幸: 【最新の臨床指針】 大腸 側方郭清の是非を問う 下部直腸癌における側方リンパ節郭清の功罪. 外科 62: 924-927, 2000
- 16) 小山 基, 森田隆幸, 村田暁彦: 【外科医のための大腸癌の診断と治療】 大腸癌の外科治療 開腹手術 側方郭清術 予防的側方郭清と治療的側方郭清. 臨床外科 65: 285-291, 2010

臨床報告

Crohn 病に合併した痔瘻癌の 2 例

櫻庭 伸悟 諸橋 一 坂本 義之 小山 基
村田 暁彦 袴田 健一

臨 床 外 科

第68巻 第1号 別刷

2013年1月20日 発行

医学書院

Crohn 病に合併した痔瘻癌の 2 例

Two cases of carcinoma of the anal fistula associated with Crohn's disease

弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座

櫻庭伸悟 諸橋 一 坂本義之
小山 基 村田暁彦 袴田健一

要旨

症例 1 は 43 歳、男性。19 歳で Crohn 病と肛門病変を発症し、病歴期間 24 年目に痔瘻に伴う肛門狭窄と直腸周囲膿瘍を認めた。全身麻酔下に肛門狭窄部の組織診断を行い、粘液癌の確定診断を得て、後日に骨盤内臓全摘術を施行した。症例 2 は 39 歳、男性。19 歳で Crohn 病と痔瘻を発症し、病歴期間 19 年目に難治性痔瘻部の腫瘤形成を認めた。生検で粘液癌の診断を得て、腹会陰式直腸切断術を施行した。本疾患では早期診断が困難であることから、広範囲に浸潤している進行癌症例が多い。手術は広範囲切除の術式や姑息手術が多く選択され、その予後は不良である。

臨外 68(1): 109~113, 2013

キーワード

Crohn 病、痔瘻癌、肛門管癌、広範囲切除

はじめに

Crohn 病 (Crohn's disease: 以下, CD) に大腸癌を合併する頻度は低いといわれてきたが、近年は、大腸に病変のある患者の 3.5% に大腸癌が発生するといわれている¹⁾。CD に合併した痔瘻癌の報告を医中誌 Web で検索すると会議録を除いて 12 例と少ないが (1982~2011 年)^{2~10)}、早期診断が困難であり、進行癌が多く、広範囲に切除する術式が選択されることが多い。

本稿では、今回われわれが経験した自験例を含めて、CD に合併した痔瘻癌の診断や治療の問題点について文献的考察を加えて報告する。

症 例

〔症例 1〕

患 者: 43 歳、男性

主 訴: 肛門痛

既往歴: 1979 年に CD と診断され、腹部手術歴が 4 回あった。

現病歴: 1979 年に肛門病変を発症した。外来で通院・加療していたが、24 年が経過した 2003 年 9 月に腰痛と発熱が出現した。翌月に歩行が困難となったため、近医で CT 検査を施行された。肛門から直腸周囲に膿瘍があり、当科を紹介された。

直腸指診では肛門管が全周性に約 3 cm にわたって狭窄していた。隆起性病変は不明瞭で触知しなかった。針生検では確定診断は得られなかった。

入院時現症: 身長 168 cm、体重 48 kg であった。腹部正中に約 20 cm の手術痕を認めた。

入院時検査所見: Hb 8.6 g/dl と貧血を認めた。また、CEA が 137.8 ng/ml、CA19-9 が 221 U/ml と上昇していた。

腹部 CT 所見: 下部直腸の尾側を中心とした壁肥厚と膿瘍形成を認めた (図 1)。

手術所見 1: 確定診断を得る目的で、全身麻酔下に肛門狭窄部の瘻管状組織の切除術を施行した。後日に病理組織診断で粘液癌との確定診断を得た。

手術所見 2: 根治手術を目的として、骨盤内臓全摘術 (D3)、回腸導管造設、回腸ストーマ造設術を施行した。

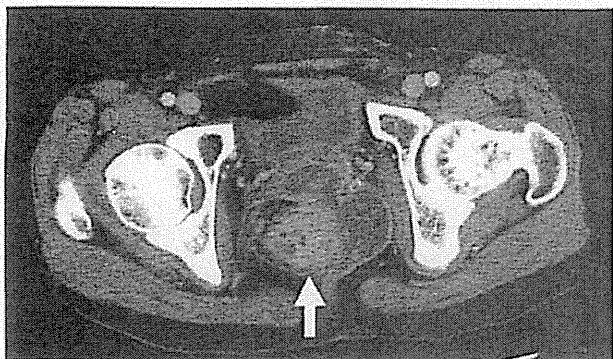


図1 症例1の腹部CT検査

下部直腸の左側を中心とした壁肥厚と腫瘍形成を認めた(矢印)。

手術時間は204分で、出血時間は1,500 mLであった。

切除標本所見：肛門管の左前壁側に痔瘻の一次口を認めた。直腸壁内から前立腺や肛門挙筋に膿瘍形成と、粘液の形成を伴う瘢痕状組織を認めた(図2a)。

病理組織学的所見：核が腫大した異型な円柱状の細胞が粘液産生を伴って増生していた。一次口から瘻孔導管部位に一致した粘液癌を認め、痔瘻癌の診断を得た。病期はpAI, pN2, pStage IIIbであった(図2b)。

術後経過：第4病日に経口摂取を開始し、27病日に退院となった。術後補助療法として経口5-FU系抗癌剤の内服を1年間行ったが、術後21か月目に肝転移が出現した。局所再発や骨転移ののちに、術後30か月で永眠した。

〔症例2〕

患者：39歳、男性

主訴：肛門腫瘍

既往歴：1990年にCDと診断され、腹部手術歴が3回

あった。

現病歴：1991年に痔瘻を発症した。19年が経過した2010年8月に難治性痔瘻部の腫瘍形成を認めた。生検で粘液癌の診断を得て、同月、手術目的に当科へ入院した。

入院時現症：身長164 cm、体重51 kgであった。中～下腹部正中に手術瘢痕を認めた。直腸指診で、難治性痔瘻部に一致した9時から11時方向に、拇指頭大の腫瘍が認められた(図3a)。

入院時検査所見：血算、生化学、腫瘍マーカーに異常を認めなかった。

腹部CT所見：痔瘻部と一致する部位の肛門部右側から会陰部右側にかけて腫瘍の形成を認めた(図3b)。

PET-CT所見：肛門付近右側に軟部組織～液体の濃度を認めた。SUVmaxが4.9のFDG集積を伴っていた(図3c)。

手術所見：腫瘍周囲の皮膚断端を十分に確保して腹会陰式直腸切断術(D3)を施行した。手術時間は145分、出血量は90 mLであった。

切除標本所見：肛門管右側に瘻孔があり、その近傍に32×30×25 mmの腫瘍を認めた(図4a)。

病理組織学的所見：核が腫大した非典型的な円柱細胞が粘液産生を伴って嚢胞様に増生していた。瘻孔部位に一致した粘液癌を認め、痔瘻癌の診断を得た。病期はpAI, pN0, pStage IIであった(図4b)。

術後経過：術後経過は良好で、5病日に食事を開始し、20病日に退院した。術後1年目に右腸骨転移が出現し、同病変の外科的切除(右腸骨部分切除術)を行った。骨転移切除後、2か月が経過した現在、当科の外来で補

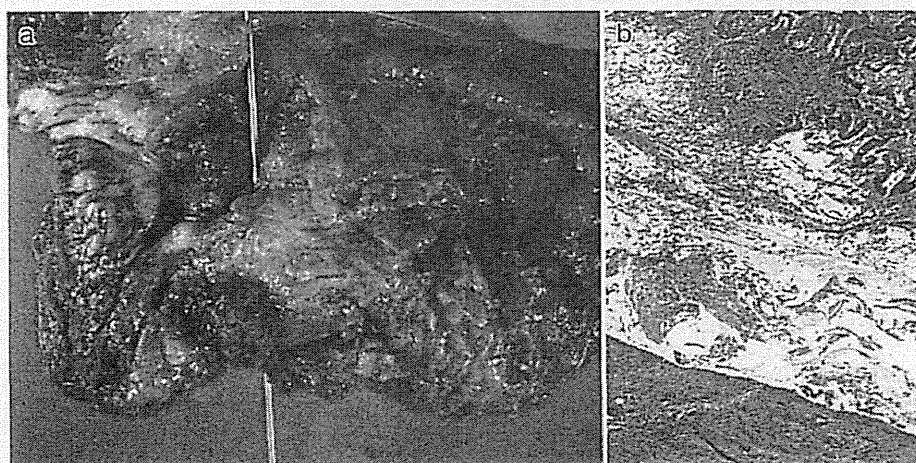


図2 症例1の切除標本(a)と病理組織学的所見(b)

a：肛門管の左前壁側に痔瘻の一次口があり、直腸壁内から前立腺や肛門挙筋に膿瘍形成と、粘液の形成を伴う瘢痕状組織を認めた。

b：核が腫大した異型な円柱状の細胞が粘液産生を伴って増生していた。

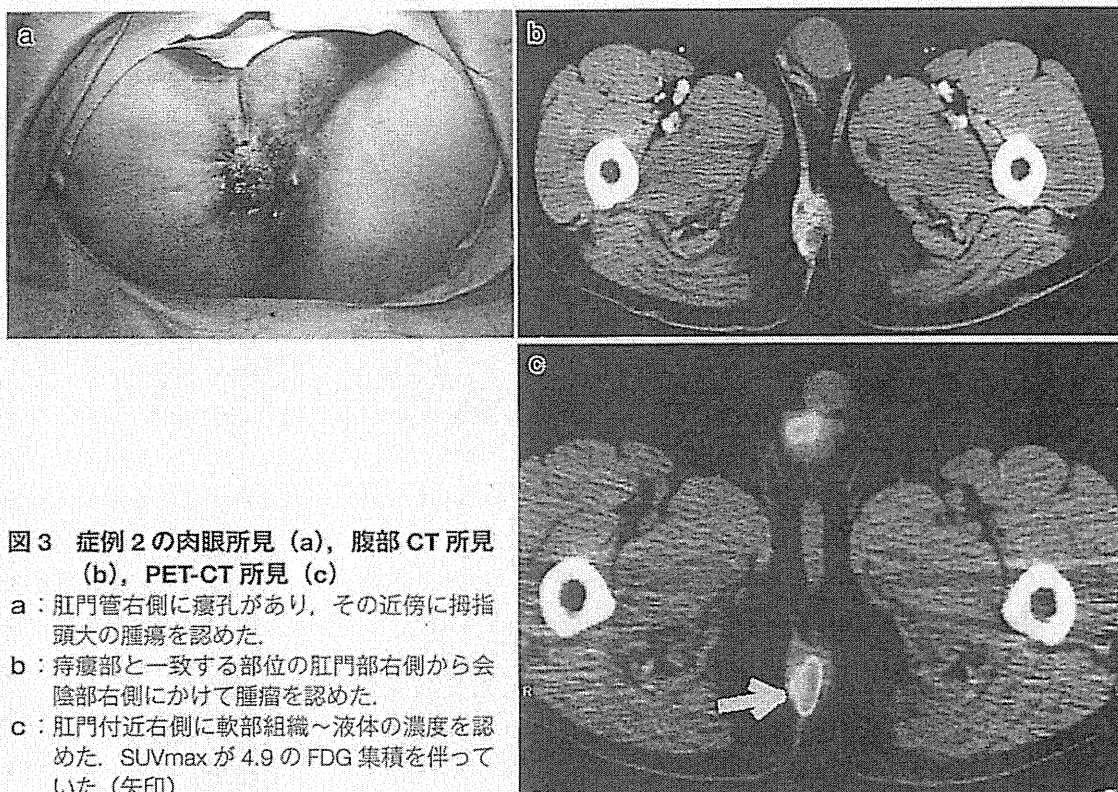


図3 症例2の肉眼所見 (a), 腹部CT所見 (b), PET-CT所見 (c)

- a: 肛門管右側に瘻孔があり、その近傍に拇指頭大の腫瘍を認めた。
 b: 痔瘻部と一致する部位の肛門部右側から会陰部右側にかけて腫瘍を認めた。
 c: 肛門付近右側に軟部組織～液体の濃度を認めた。SUVmaxが4.9のFDG集積を伴っていた (矢印)。

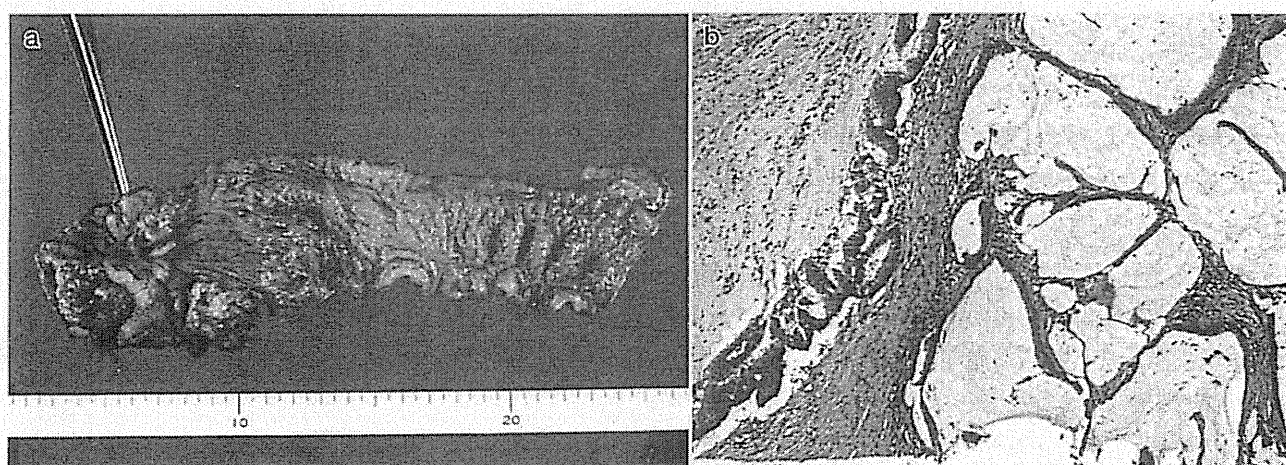


図4 症例2の切除標本 (a) と病理組織学的所見 (b)

- a: 肛門管右側に瘻孔があり、その近傍に32×30×25 mmの腫瘍を認めた。
 b: 核が腫大した非典型的な円柱細胞が粘液産生を伴って嚢胞様に増生しており、瘻孔部位に一致した粘液癌を認めた。

助化学療法 (mFOLFOX6) を施行中である。

考 察

一般に痔瘻癌の診断基準には、①長期間、痔瘻に罹患していること、②癌が痔瘻の位置と重なること、③粘液分泌があること、④痔瘻開口部が肛門管や肛門陰窩にあること、⑤内視鏡や生検などで口側腸管に痔瘻へのimplantationを起こしうる原発性の癌などがないこと、などが挙げられている¹¹⁾。

痔瘻癌の頻度は肛門部悪性腫瘍の6.9%と報告され

ており¹²⁾、また、男女比は約5:1と男性に多く、痔瘻の罹患期間は平均18～23年と報告されている^{11,12)}。その初発症状は残便感などの肛門狭窄症状、肛門周囲の排膿・疼痛・硬結、痔瘻開口部からの粘液やコロイド分泌などが報告されている¹¹⁾。さらに、病理組織学的な特徴として、粘液癌が60.8%を占め、高分化型腺癌21.5%、中分化型腺癌10.1%、低分化型腺癌3.2%、扁平上皮癌3.2%、印環細胞癌1.3%と報告されている¹¹⁾。

自験例では痔瘻の罹病期間は24年、19年と長期にわたって炎症を繰り返しており、痔瘻部位に一致して

表1 わが国における痔瘻癌の報告例 (1982~2011 年)

報告年	報告者	年齢	性	主訴	痔瘻病歴 期間	組織	術前診断	治療	進行度 (規約)	予後
2001	桑原 ²⁾	41	男	肛門痛, 肛門腫瘍	20 年	印環細胞癌	生検	APR	AI, NX, P2, M(+), Stage IV	4 か月死亡
2002	岡本 ³⁾	29	女	肛門痛/狭窄, 硬結	17 年	粘液癌	生検	APR	unknown	35 か月死亡
2002	岡本 ³⁾	29	女	肛門痛/狭窄, 粘液排出	2 年	粘液癌	生検	不明	unknown	10 か月死亡
2002	岡本 ³⁾	39	男	肛門痛/狭窄, 粘液排出	13 年	粘液癌	生検	不明	unknown	24 か月死亡
2002	深沢 ⁴⁾	37	男	肛門腫瘍悪化	20 年	粘液癌	瘻孔搔爬	APR	AI, N0, Stage II	1 か月生存
2002	深沢 ⁴⁾	40	男	痔瘻より粘液	20 年	粘液癌	粘液細胞診	APR	AI, N0, M1 (LN), Stage IV	10 か月生存
2003	古川 ⁵⁾	27	男	肛門痛	3 年	粘液癌	生検	APR	AI, ew (+)	9 か月生存
2004	宇山 ⁶⁾	38	男	肛門痛, 肛門腫瘍	24 年	低分化型	痔瘻生検	試験開腹	P (+)	1 か月生存
2005	水島 ⁷⁾	38	男	肛門痛	24 年	粘液癌	不明	人工肛門	293r (+), P (+)	8 か月死亡
2005	竹内 ⁸⁾	46	男	肛門痛, 粘液排出	8 年	粘液癌	不明	APR	A1, N0, Stage II	4 か月生存
2006	宮本 ⁹⁾	40	女	粘液排出	unknown	粘液癌	生検	TPE	AI, ew (+)	4 か月死亡
2010	佐藤 ¹⁰⁾	34	女	肛門痛, 発熱	7 年	粘液癌	生検	APR	AI, N1, Stage IIIa	24 か月生存
2011	自験例	43	男	肛門痛	24 年	粘液癌	生検	TPE	AI, N2, Stage IIIb	30 か月死亡
2011	自験例	39	男	肛門腫瘍	19 年	粘液癌	生検	APR	AI, N0, Stage II	15 か月生存

APR: 腹会陰式直腸切断術, TPE: 骨盤内臓全摘術

疼痛や硬結が出現していた。また、病理学的にも粘液癌が痔瘻の開口部や導管部に確認されていること、さらには、原発の癌が直腸肛門管のほかの部位に存在しないことが確認されていることから、CD に合併した痔瘻癌と診断できた。

一般的に CD では肛門病変の合併頻度は高く、CD の直腸肛門病変に肛門管癌が発症するのは事実であるが、直腸型癌や肛門腺由来癌も存在しており、そのすべてが痔瘻癌とは診断できない。医中誌 Web で「Crohn 病・痔瘻癌」と「Crohn 病・直腸癌」で検索しえた限りでは (1982~2011 年)、会議録を除くと CD に合併した痔瘻癌は 12 例と少なかった^{2~10)}。自験例の 2 例を加えた 14 例の集計では 14 例中 10 例が男性で、通常の痔瘻癌と同様に男性が多く、肛門病変の罹病期間は平均 15.5 年と長期に及んでいた (表 1)。

発癌の平均年齢は 37.1 歳と若齢症例が多かったが、CD の場合には痔瘻病変の発症年齢が若齢であることから、平均 20 年の罹患期間では 30~40 歳代での発癌となることが一因として考えられる。

本疾患は早期診断が困難であり、14 例全例が進行癌で Stage IV が 6 例であった。また、周囲に炎症を伴って広範囲に浸潤することから、手術術式としては切除断端を確保するために広範囲切除する術式が選択されていた。原発巣の切除を目的として骨盤内臓全摘が 2

例、腹会陰式直腸切断術が 8 例に施行されていたが、切離断端陽性や遠隔転移によって治療切除は自験例の 2 例を含む 5 例のみであった。さらに、その予後は不良であり、2 年生存が得られたのは自験例含めて 4 例のみであった。

したがって、本疾患に対する治療戦略としては早期発見が最も重要となるが、実際には直腸狭窄や肛門痛のために下部内視鏡検査が容易ではないことが多い。自験例では針生検で診断が得られなかった 1 症例で全身麻酔下に組織切除を行い、確定診断を得たのちに広範囲切除による根治術を施行した。

長期に経過した CD の痔瘻症例に対しては、痔瘻癌の発生を念頭に置きながら診療にあたる必要がある。今後はさらに、インフリキシマブの長期投与症例の増加に伴って、CD の痔瘻癌発生の危険性はさらに高くなることが予測される。その診療に際しては、定期的な肛門病変の診察や seton drainage などの治療だけでなく、定期的な生検診断や必要に応じた全身麻酔下の生検や組織切除を含めて、CD の難治性痔瘻に対するサーベイランスの確立が望まれる。また、CD に長期間の痔瘻病変を有し、疼痛や粘液分泌などの症状が新たに出現して、痔瘻癌が強く疑われる症例に対しては、針生検による確定診断が得られなくても、癌化の危険性を説明したうえで腹会陰式直腸切断術を施行するこ

とも考慮すべきであると思われる。

おわりに

Crohn 病に合併した痔瘻瘻の 2 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文献

- 1) Lightdate CJ, Sternberg SS, Posner G, et al: Carcinoma complicating Crohn's disease. Report of seven cases and review of the literature. Am J Med 59: 260-268, 1975
- 2) 桑原 博, 岡部 聡, 田波秀朗, 他: Crohn 病に合併した直腸肛門印環細胞癌の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 54: 49-53, 2001
- 3) 岡本欣也, 岩垂純一, 北村成大: Crohn 病の癌化例の検討. 胃と腸 37: 1023-1030, 2002
- 4) 深沢恭太, 小金井一隆, 星加奈子, 他: クロウン病に合併した痔瘻瘻の 2 例. 日本大腸肛門病会誌 55: 97-102, 2002
- 5) 古川智邦, 今村祐司, 竹松芳生, 他: Crohn 病の難治性痔瘻に対し Seton 留置中に, 発生した痔瘻瘻の 1 例. 日臨外会誌 64: 2225-2228, 2003
- 6) 宇山宏和, 有光潤介, 奥田偉秀, 他: 疼痛コントロール困難

な痔瘻に発症した Crohn 病痔瘻瘻の 1 症例. 診療と治療 92: 2122-2124, 2004

- 7) 水島恒和, 根津理一郎, 伊藤壽記, 他: クロウン病に合併した大腸癌の 3 例. 日消誌 102: 912-917, 2005
- 8) 竹内雅春, 宇多優吾, 藤元治朗, 他: Crohn 病に合併した痔瘻瘻の 1 例. 日臨外会誌 68: 1501-1506, 2007
- 9) 宮本茂樹, 齋藤慶太, 平田公一, 他: Crohn 病に合併した進行痔瘻瘻の経験. 消外 29: 973-977, 2006
- 10) 佐藤 学, 木内 誠, 佐々木康, 他: Infliximab 投与後急激な腫瘍マーカー上昇が診断の契機となった Crohn 病合併痔瘻瘻の 1 例. 日消誌 107: 885-892, 2010
- 11) 岩垂純一: 長期の痔瘻の既往を有する肛門管癌, いわゆる痔瘻瘻の臨床病理学的研究. 日本大腸肛門病会誌 44: 461-476, 1991
- 12) 飯島伸一, 澤田俊夫, 長廻 紘: 本邦における肛門扁平上皮癌, 痔瘻瘻の現況, 第 59 回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病会誌 58: 415-421, 2005

SAKURABA Shingo, et al

弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座
〒036-8562 青森県弘前市在府町 5

(2012 年 2 月 15 日受付, 2012 年 4 月 23 日受理)

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

胃癌外科の歴史

著 高橋 孝
執筆協力 荒井邦佳

●B5 頁280 2011年
定価9,450円(本体9,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00902-7]

Billrothによる1881年1月29日の、歴史上初の胃癌胃切除成功例を源として、現代に至る胃癌手術の理論、担い手(人)、手術術式・手術手技(技)の最大な流れをたどる著者畢生の旅の記述。歴史的事実の羅列ではなく、その事象がそれぞれにどのように関連し、影響し、また形を変えて行ったか、原典を詳細にたどり検証を加える。まさに長編小説を綴ることが、そこに描かれた人物像は生き生きと読者に語りかけてくる。

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

Oxaliplatin による末梢神経障害に対する桂枝加朮附湯と附子の効果

山田 岳史^{*1} 菅 隼人^{*1} 松本 智司^{*1} 小泉 岐博^{*1} 佐々木順平^{*1}
谷 杏 彌^{*1} 横井 公良^{*2} 内田 英二^{*1}

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(11):1687-1691, November, 2012]

Reduction in Oxaliplatin-Related Neurotoxicity by the Administration of Keishikajutsubuto (TJ-18) and Powdered Processed Aconite Root: Takeshi Yamada^{*1}, Hayato Kan^{*1}, Satoshi Matsumoto^{*1}, Michihiro Koizumi^{*1}, Junpei Sasaki^{*1}, Aya Tani^{*1}, Kimiyoshi Yokoi^{*2} and Eiji Uchida^{*1} (^{*1}Dept. of Surgery, Nippon Medical School, ^{*2}Dept. of Surgery, Nippon Medical School, Chiba-Hokuso Hospital)

Summary

Oxaliplatin (L-OHP) is an important chemotherapeutic drug for the treatment of colorectal cancer. Peripheral neuropathy was observed in 90% of patients who received L-OHP. Neuropathy often results in the discontinuation of treatment or a decrease the quality of life (QOL). The most effective method for reducing neuropathy is the discontinuation of L-OHP. To reduce neuropathy, we administered Keishikajutsubuto (TJ-18) with powdered processed aconite root (TJ-3023), and we report the effect of these compounds. The subjects comprised 11 patients with metastatic colorectal cancer. L-OHP (85 mg/m²) was administered as part of the FOLFOX6 (10 patients) or FOLFOX7 (1 patient) regimen. All patients had experienced neuropathy. We administered TJ-18 (7.5 g) and T-3023 (1 g). After 2 weeks, the TJ-3023 dose was increased to 2 g for non-responders. The response was evaluated according to the Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM. Reduction in neuropathy was observed in 5 cases (45.5%). Among 6 patients whose feet and hands felt warm, reduction in neuropathy was observed in 5 (83.3%). Key words: Keishikajutsubuto, Powdered processed aconite root, Peripheral neuropathy, FOLFOX (Received Nov. 14, 2011/Accepted Apr. 6, 2012)

要旨 背景: oxaliplatin (L-OHP) 投与症例の90%において末梢神経障害を発症し、治療の継続を困難にする。末梢神経障害に対する最も有効な方法はL-OHPの休薬であるが、われわれは末梢神経障害の軽減を目的として桂枝加朮附湯に附子末を加えて投与してきたのでその効果を報告する。方法: 対象は大腸癌に対しFOLFOX療法が施行され、末梢神経障害を発症した11例である。桂枝加朮附湯(7.5 g)と附子末1 gを投与し、2週間後に効果が認められなかった症例では附子末を1日2 gに増量し、さらに2週間投与した。投与2週間後および1か月後にNeurotoxicity Criteria of DEBIOPHARMを用いて評価した。結果: 11例中5例に末梢神経障害の軽減を認め、特に投与後に四肢に温熱効果を認めた6例のうち5例で効果を認めた。奏効例では3か月以上効果が持続した。

はじめに

進行大腸癌に対する化学療法において fluorouracil (5-FU), Leucovorin (LV), oxaliplatin (L-OHP) の3剤を併用する FOLFOX 療法は標準治療の一つと考えられている。FOLFOX 療法の容量規定因子は骨髄抑制と L-OHP による末梢神経障害である。末梢神経障害は患者の日常生活に支障を来し、著しく quality of life (QOL)

を損なう。L-OHP による神経障害に対しては glutathione¹⁾や carbamazepine²⁾、カルシウム-マグネシウムが症状を軽減させることが報告されている (N04C7 試験)³⁾。また、L-OHP を計画的に休薬する stop and go 戦略⁴⁾により末梢神経障害が軽減されることが報告されている。

L-OHP による末梢神経障害は寒冷刺激により増悪することが知られており、その治療や予防のためには体を

^{*1} 日本医科大学・外科

^{*2} 日本医科大学 千葉北総病院・外科

表 1 患者背景

Case	年齢	性別	肝転移	肺転移	Bev	DM	投与コース
1	61	M	+	—	+	—	8
2	73	M	+	+	+	—	21
3	60	M	+	—	—	—	9
4	50	F	+	—	+	—	6
5	57	M	+	+	—	—	13
6	60	M	+	—	+	—	5
7	60	M	+	—	—	—	12
8	63	M	+	—	+	+	9
9	59	M	—	—	—	—	7
10	58	F	+	—	+	—	3
11	65	M	—	—	+	—	14

Bev: bevacizumab, DM: 糖尿病

温めることが重要であると考えられる。桂枝加朮附湯および附子末はともに温熱効果があることが知られており、われわれはFOLFOXによる末梢神経障害の治療に用いてきたが、その効果をretrospectiveに検討し、報告する。

1. 対象と方法

1. 対 象

対象は化学療法前治療がなく、かつ放射線治療も併用されていない、転移を有する大腸癌で、FOLFOX (mFOLFOX6: 10例, FOLFOX7: 1例) 療法を施行され、すでに末梢神経障害を発症している症例 11 例 (平均投与コース 9.7 回) である。そのうち 7 例では bevacizumab が併用されていた。男性 9 例、女性 2 例で、平均年齢 60.5 歳であった。すべての症例が Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) は 0、薬剤代謝に影響を与えるような腎機能および肝機能低下例を認めず、また狭心症や心筋梗塞の既往を有する症例を認めなかった。1 例が糖尿病に対し治療中であった。肝転移を 9 例に認め、肺転移 2 例、1 例は肝肺転移なく、局所再発に対して治療が行われていた (表 1)。

2. 治療法

mFOLFOX6 療法では、dexamethasone 8 mg および granisetron hydrochloride 3 mg を前投薬として 30 分で点滴静注した。L-OHP は 85 mg/m² を 5% ブドウ糖液に溶解、2 時間で点滴静注した。5-FU は 600 mg/m² を 15 分間で急速静注し、2,400 mg/m² を 46 時間かけて持続静注した。FOLFOX7 では 5-FU 急速静注を省略した。bevacizumab は 5 mg/kg を生食 100 mL に溶解し、初回は 90 分をかけて、2 回目は 60 分、3 回目以降は 30 分間をかけて投与した。

Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM⁵⁾ (DEB-NTC, 表 2) にて Grade 2 以上の症状を認めた症例に対

表 2 Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM

Grade 1	7 日以内に消失
Grade 2	7 日以上継続
Grade 3	機能障害

して、桂枝加朮附湯および附子末は神経痛に対する処方であり、FOLFOX による末梢神経障害を緩和できる可能性があることを説明し、同意が得られた症例に対して桂枝加朮附湯 7.5 g/日と附子末 1.0 g/日は 3 回に分け、食前内服投与とした。2 週間後に効果判定を行い、DEB-NTC の Grade 3 が 2 に、あるいは Grade 2 が 1 に改善されたものを効果ありとした。効果ありと判定された場合には同量を継続し、効果なしと判定された場合には附子末を 2 g に増量し、さらに 2 週間後に評価を行った。桂枝加朮附湯開始後 4 週間経過しても効果が認められなかった症例では、桂枝加朮附湯、附子末ともに投与を中止した。本治療中はそれまで行われていた化学療法を減量せずに継続した。

3. 評価法

抗腫瘍効果は固形がん治療効果判定基準 (RECIST) に従った。

末梢神経障害の評価は DEB-NTC を用いて評価した。知覚障害では手指に強い症例と足趾に強い症例があるため両者に対し十分に聴取した。機能障害については、①飲み物を飲む、②箸の使用、③文字を書く、④ボタンのはめ外し、⑤階段の登り降り、⑥つまずきの有無について毎回聴取し、これらのうち一つにでも困難である場合に Grade 3 と評価した。前述のごとく 1 回目の評価は桂枝加朮附湯および附子末投与開始後 2 週間後に行い、効果が認められなかった症例では 4 週間後にも評価を行った。

末梢神経障害に対する効果を認めた症例においては、2 週間ごとに効果の継続を 3 か月間継続観察した。

末梢神経障害以外の有害事象は、Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) v4.0 にて評価した。

II. 結 果

1. 薬剤投与量

桂枝加朮附湯と附子末を投与開始以後観察期間内に抗腫瘍薬は減量せずに施行可能であった。

桂枝加朮附湯末および附子末の投与を始める以前の L-OHP の平均投与量は 79.5 (66.7~86.8) mg/m²、*l*-LV は 189.9 (160.0~208.3) mg/m²、5-FU 急速静注は 376.1 (316.7~400.0、FOLFOX7 の 1 例を除く) mg/m²、5-FU 持続静注は 2,285.0 (1,950.0~2,430.6) mg/m²

表 3 治療前 Grade と治療効果

Case	投与前	2 週後	4 週後	最終効果
1	3	3	3	—
2	2	1	1	+
3	3	3	2	+
4	3	3	3	—
5	2	1	1	+
6	2	2	2	—
7	2	2	2	—
8	3	3	3	—
9	2	1	1	+
10	2	2	1	+
11	3	3	3	—
奏効率		27.3%	45.5%	45.5%

表 4 末梢神経障害の程度と効果

	有効	無効
Grade 2	4	2
Grade 3	1	4

p=0.242

表 5 温熱効果と末梢神経障害軽減効果

	有効	無効
温熱効果あり	5	1
温熱効果なし	0	5

p=0.015

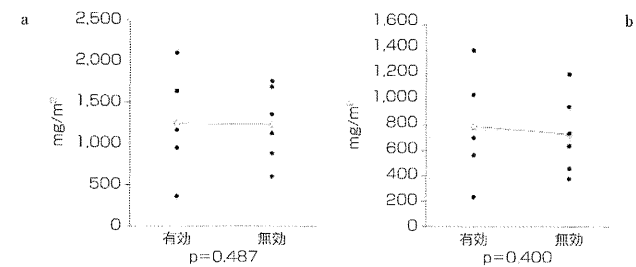


図 1 L-OHP 投与量と末梢神経軽減効果
a: L-OHP 総投与量と効果。
b: L-OHP 投与量と効果。

であった。L-OHP の平均総投与量は 761.9 (251.7~1,400.0) mg/m²であった。

2. 抗腫瘍効果

2 例が PR, 9 例が SD であり、観察期間中に PD となった症例は認めなかった。

3. 末梢神経障害の軽減効果

11 例中 3 例 (27.3%) では 2 週間後に効果が認められた。2 週間後に無効であった 8 例に対し前述のごとく附子末 1 g を増量し、合計 2 g としたところ 2 例 (25%) に奏効し、4 週間後の評価では 11 例中 5 例 (45.5%) に効果を認めた (表 3)。

投与前に Grade 3 であった 5 例のうち効果を認めたのは 1 例 (20%) のみであったのに対し、Grade 2 であった 6 例中 4 例 (66.6%) に効果を認めた (p=0.242, 表 4)。

投与開始 2 週間後に手指に温熱効果を認めた症例では奏効率が高率 (5/6, 83.3%) であったのに対し、温熱効果を認めなかった症例で有効例は認めなかった (p=0.015, 表 5)。

4. L-OHP 投与量と末梢神経軽減効果

効果あり群となし群の比較において L-OHP 総投与

量、体表面積当たりの投与量ともに差を認めなかった (図 1, p=0.487, p=0.400)。

5. 軽減効果の持続

奏効例では全例 3 か月以上の効果の持続が認められ、末梢神経障害は改善されたままであり、増悪を認めなかった。桂枝加朮附湯および附子末の投与を開始した後の L-OHP の平均投与量は 811.8 (0~2,465) mg/m²であった。

6. 末梢神経障害以外の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 3 例、血小板減少 1 例であった。G-CSF の投与や血小板輸血を必要とした症例は認めず、全例休薬により回復した。

III. 考 察

L-OHP による末梢神経障害は急性毒性和慢性毒性に分類され急性毒性は投与された患者の 90% 近くに発現し、冷気冷水により症状が強く出現する。慢性毒性は蓄積性に発症し、800 mg/m² 以上で約 15% に Grade 3 以上が出現する。慢性毒性は可逆性で休薬により症状は軽快するが、MOSAIC 試験では FOLFOX 療法終了後 18 か

月経過した時点で 24.1%に、48 か月経過しても 11.9%に末梢神経障害が認められ⁶⁾、Grade 2 が Grade 1 に回復するまでの中央値は 56 日、Grade 3 が Grade 1 に回復するまでの期間は 106 日と報告されている⁷⁾。

本研究では末梢神経障害の評価に DEB-NTC を使用した。paclitaxel による末梢神経障害の経験から知覚障害の治療は可能性があるが、機能障害の治療は極めて困難であることがわかっている。CTCAE では Grade 2 が軽度機能障害、3 が高度機能障害となっているため、CTCAE の評価では Grade 2、3 の症例では効果が見込みにくい。また Grade 1 は知覚障害のすべてを含むため知覚障害が軽減されても有効と判定されない。本邦における L-OHP の第 II 相試験においても末梢神経障害の評価は DEB-NTC を用いている。

本研究は retrospective な検討ではあるが、FOLFOX 療法による末梢神経障害に対し、桂枝加朮附湯および附子末を投与することにより、その症状を軽減する可能性が示唆された。桂枝加朮附湯と附子末の投与により 27.3%は 2 週間後にすでに症状の軽減を認めており、4 週間後には 45.5%で症状の軽減が得られた。しかもこの効果は 3 か月以上持続した。

効果が得られるか否かは図 1 に示したように L-OHP の累積投与量とは関係がないが、桂枝加朮附湯および附子末投与開始時の症状の強さは重要かもしれない。すなわち、機能障害が発症した Grade 3 症例に対しては奏効率 20.0%であったのに対し、機能障害を認めない Grade 2 症例では奏効率 66.6%であった (表 2)。症例数が少なく有意差は認めないものの、機能障害が発症する前に治療を開始することが重要であると考えられた。進藤ら⁸⁾は L-OHP 開始時より牛車腎気丸を投与し、早期からの投与が重要と報告しており、われわれも現在は FOLFOX 開始と同時に桂枝加朮附湯および附子末の投与も開始している。

これまで寒冷刺激が L-OHP による末梢神経障害を増悪するメカニズムは明らかにされていなかったが、Nassini ら⁹⁾によって L-OHP が 17°C 以下の侵害性冷刺激および活性化される温度感受性チャネルである transient receptor potential ankyrin (TRPA) 1 の刺激により、末梢神経障害が惹起されることが示された。したがって、末梢神経障害を増悪させないためには寒冷刺激に暴露させないよう努めるとともに、特に四肢の温度の低下を避けることが重要と考えられる。

桂枝加朮附湯は関節痛や神経痛に使用され、蒼朮、附子、桂皮、芍薬、甘草など体を温める生薬で構成されているため、その温熱効果により末梢神経障害が軽減された可能性がある。

附子は桂枝加朮附湯にも少量含有されるが、温熱効果において附子は特に重要であると考え、追加投与している。附子は鎮痛、温熱、強心作用をもち、温熱作用はアコニチン系アルカロイドによる体温中枢の刺激と NO 産生による末梢血管の拡張作用による¹⁰⁾。しかし、附子による温熱効果はどの程度であるかは明らかにされておらず、TRPA1 に対する阻害作用に関する報告も認めない。

桂枝加朮附湯に含まれる成分である大蓯はウルソール酸を含むが、ウルソール酸は TRPA1 を阻害することが報告されている¹¹⁾。したがって末梢神経障害治療効果は附子にのみにあるのではなく、附子以外の桂枝加朮附湯の成分にもなんらかの役割を果たしていると思われる。

進藤ら⁸⁾は L-OHP に起因する末梢神経障害に対する牛車腎気丸の効果を報告し、その作用機序は下行性鎮痛抑制系の活性化によるとしており、Nishioka ら¹²⁾は牛車腎気丸の末梢神経障害を改善するメカニズムは不明としている。ウルソール酸は牛車腎気丸を構成する山茱萸にも含まれているため、牛車腎気丸にも TRPA1 の阻害効果を有する可能性がある。

一方で、L-OHP による末梢神経障害は TRPM8 が原因であるとの報告¹³⁾もあり、この末梢神経障害のメカニズムが解明されるまでには今少しの時間が必要なのである。

附子に TRAP1 あるいは TPMP8 阻害効果があるか、また末梢神経障害軽減効果は桂枝加朮附湯と牛車腎気丸のどちらがより有効かなどの疑問を今後解決する必要がある。

結 語

FOLFOX 療法による末梢神経障害に対して桂枝加朮附湯および附子が症状を軽減する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Cascinu S, Catalano V, Cordella L, *et al*: Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 20 (16): 3478-3483, 2002.
- 2) Wilson RH, Lehty T, Thomas RR, *et al*: Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol* 20 (7): 1767-1774, 2002.
- 3) Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, *et al*: Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 29 (4): 421-427, 2011.
- 4) Tournigand C, Cervantes A, Figer A, *et al*: OPTIMOXI: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 24 (3): 394-400, 2006.
- 5) Boku N, Ohtsu A, Hyodo I, *et al*: Phase II study of oxali-

platin in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol* 37 (6): 440-445, 2007.

- 6) André T, Boni C, Navarro M, *et al*: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27 (19): 3109-3116, 2009.
- 7) 松田正典, 松阪 諭, 久保本恭利・他: 進行大腸癌に対する FOLFOX4 療法による末梢神経障害の回復の解析. 癌と化学療法 35 (3): 461-466, 2008.
- 8) 進藤吉明, 天満和男, 今野広志・他: 牛車腎気丸による Oxaliplatin 関連末梢神経障害の軽減効果についての検討. 癌と化学療法 35 (5): 863-865, 2008.
- 9) Nassini R, Gees M, Harrison S, *et al*: Oxaliplatin elicits mechanical and cold allodynia in rodents via TRPA1 re-

ceptor stimulation. *Pain* 152 (7): 1621-1631, 2011.

- 10) 中永士師明: プシ末単独服用による手指の皮膚温および組織血流量に及ぼす影響について. 日東医誌 59 (6): 809-812, 2008.
- 11) Zhang Y, Sreekrishna K, Lin Y, *et al*: Modulation of transient receptor potential (TRP) channels by Chinese herbal extracts. *Phytother Res* 25 (11): 1666-1670, 2011.
- 12) Nishioka M, Shimada M, Kurita N, *et al*: The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol* 16 (4): 322-327, 2011.
- 13) Gauchan P, Andoh T, Kato A, *et al*: Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice. *Neurosci Lett* 458 (2): 93-95, 2009.

Indexed in MEDLINE

Journal of Nippon Medical School

Vol.79 No.2 Apr.2012

The Medical Association of Nippon Medical School
<http://www.nms.ac.jp/jnms/>



JOURNAL OF NIPPON MEDICAL SCHOOL

Indexed in MEDLINE and linked to Fulltext online
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

Vol. 79

April, 2012

No. 2

CONTENTS

Photogravure

- TANNO, MASATAKA et al Clinicopathological Study of a Case of Heart Transplantation102

Reviews

- KATSURA, KEN-ICHIRO et al Brain Protection Therapy in Acute Cerebral Infarction104
UTSUMI, KOUICHI et al Blood Pressure Control in Patients with Chronic Kidney Disease111
WATANABE, HIROSHI Applications of Statistics to Medical Science, III
Correlation and Regression115

Originals

- INAL, SHUNTA et al Inducible Nitric Oxide Synthase Participates in Cochlear Damage after
Acoustic Stimulation in Guinea Pigs121
MAKINO, AKIRA et al Involvement of Tachykinins and NK₁ Receptor in the Joint Inflammation
with Collagen Type II-Specific Monoclonal
Antibody-Induced Arthritis in Mice129
HARAGUCHI, SHUJI et al Staple Line Coverage with a Polyglycolic Acid Sheet Plus
Pleural Abrasion by Thoracoscopic Surgery for Primary
Spontaneous Pneumothorax in Young Patients139

Report on Experiments and Clinical Cases

- SUZUKI, YASUTOMO et al Bone-anchored Sling Created with the InVance™ System for the Treatment
of Incontinence after Radical Prostatectomy: Initial Experience in Japan143

Case Reports

- MARUYAMA, HIROSHI et al Surgical Treatment of a Patient with Diaphragmatic Invasion
by a Ruptured Hepatocellular Carcinoma with Biliary and Portal
Venous Tumor Thrombi147
SUZUKI, KENTARO et al Anterior Cerebral Artery Dissection Presenting Subarachnoid
Hemorrhage and Cerebral Infarction.....153
AKUTSU, KOICHI et al Acute Aortic Dissection Associated with Cystic Medial
Necrosis of Unknown Etiology159

Short Communication

- YAMADA, TAKESHI et al Success Rate of Collagen Gel Droplet-embedded Culture Drug Sensitivity
Test in Colorectal Cancer: Are Antibiotics a Prerequisite
for Specimen Irrigation?163

THE MEDICAL ASSOCIATION OF NIPPON MEDICAL SCHOOL

1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

Success Rate of Collagen Gel Droplet-embedded Culture Drug Sensitivity Test in Colorectal Cancer: Are Antibiotics a Prerequisite for Specimen Irrigation?

Takeshi Yamada¹, Hayato Kan¹, Satoshi Matsumoto¹,
Yoshikazu Kanazawa¹, Michihiro Koizumi¹, Junpei Sasaki¹,
Aya Tani¹, Kimiyoshi Yokoi^{1,2} and Eiji Uchida¹

¹Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

Abstract

The collagen gel droplet-embedded culture drug sensitivity test (CD-DST) is one of the best chemosensitivity tests owing to its high success rate. However, CD-DST is often a culture method, and contamination is a serious problem, especially in the case of colorectal cancer, which is contaminated by enteric bacteria. It has been reported that the success rate of CD-DST is 64.0% in the case of colorectal cancer. Therefore, the sampling and washing of specimens before culture are extremely important. By washing specimens carefully with normal saline containing antibiotics, we achieved a success rate of 85.3% in the case of colorectal cancer. To improve the success rate, we started specimen irrigation with a large amount of normal saline in January 2007. As a result, a success rate exceeding 90% was acquired. For the success of CD-DST for colorectal cancer, it is important to irrigate specimens many times with a large amount of normal saline.

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 163–165)

Key words: collagen gel droplet-embedded culture drug sensitivity test, colon cancer, chemosensitivity test

Introduction

The progress of colorectal cancer chemotherapy has been remarkable. Excellent treatment guidelines are available, and the standard treatment regimen is FOLFOX (leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin) or FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan) with or without molecularly targeted agents. Although response rates range from 40% to 50%^{1,2}, many patients have adverse effects or do not benefit

from chemotherapy. Consequently, determining whether an anticancer drug will be effective for individual patients would be of enormous benefit, as would personalized therapy.

Anticancer drug chemosensitivity tests support personalized therapy by predicting the effect of chemotherapy, and one of the best such tests is the collagen gel droplet-embedded culture drug sensitivity test (CD-DST)³. However, the CD-DST is a culture method, and contamination is a serious problem, especially in the case of colorectal cancer,

Correspondence to Takeshi Yamada, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
E-mail: y-tak@nms.ac.jp
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

which is contaminated by enteric bacteria. Therefore, the sampling and washing of specimens before culture are extremely important.

We have worked toward improving the success rate of the CD-DST in colorectal cancer. To that end, preventing contamination is most important. We believe that irrigation of specimens with a large amount of normal saline is required. The purpose of this study was to evaluate the effect of specimen irrigation with a large volume of normal saline on the success rate of the CD-DST in colorectal cancer.

Patients and Methods

Patients

Our research subjects were 87 patients with colorectal cancer who underwent surgery from January 2004 through August 2010 in our department. We divided the subjects into 2 groups: group A (36 patients) underwent surgery from January 2004 through December 2006, and group B (51 patients) underwent surgery from January 2007 through August 2010.

Specimen Preparation

At the end of surgery, we obtained specimens by stripping off the surface of a cancer tissue. We can collect the largest number of cancer cells from the surface. The specimens from group A were irrigated 5 times with 20 mL of saline containing 200 U/mL penicillin (Gibco, Grand Island, NY, USA), 200 µg/mL streptomycin (Gibco) and 50 µg/mL amphotericin B. On the other hand, specimens from group B were irrigated 10 times with 40 mL of saline without antibiotics. After irrigation, the specimens from both groups were stored in Eagle's minimal essential medium (Gibco) at 4°C until the start of the CD-DST.

CD-DST

We performed the CD-DST with the method of Kobayashi et al¹. This sensitivity test was performed in the BML Laboratories (Saitama, Japan). We considered the CD-DST to be successful when the culture in a dish with an anticancer drug and that in a dish without an anticancer drug (control) were both successful.

Bacteriological Analysis

To judge the effect of specimen irrigation with a

Table 1a Patient background

	Group A (n = 38)	Group B (n = 45)
Sex (M : F)	31 : 7	23 : 22
Age (years)	67.4	67.2
Pathologic type (well-differentiated : moderately differentiated : poorly differentiated)	19 : 15 : 4	27 : 13 : 5
T classification (1 : 2 : 3 : 4)	4 : 7 : 22 : 5	2 : 4 : 36 : 3

Table 1b CD-DST success rates

Group	A	B
Total cases	38	45
Successful cases	29	36
Success rate	76.3%	80.0%
Contaminated cases	6	4
Contamination rate	15.8%	8.9%

large volume of normal saline, we counted the number of bacterial cells in the irrigation solution of specimens from 5 patients. We counted the number of bacterial cells in the first irrigation solution (sample 1), the fourth irrigation solution (sample 2), and the last irrigation solution (sample 3).

Results

There were no cases from which we could not gather a sufficient number of cells. There were 2 cases each in group A and group B which showed a poor proliferation capability of cancer cells, and these 4 cases were excluded from the study. Thus, 34 cases belonged to group A, and 49 cases belonged to group B.

There were no significant differences in clinicopathologic factors between the groups (Table 1a). The success rate did not differ significantly between group A (85.3%) and group B (91.8%; Table 1b).

In all cases, the number of bacterial cells decreased with irrigation (Table 2). We found 10^3 to 10^6 bacterial cells per milliliter of the first irrigation solution but only 10^3 bacterial cells or less per milliliter of the last irrigation solution.

Table 2 Bacteriological analysis

Case	Age (years)	Sex	Number of cells		
			Sample 1	Sample 2	Sample 3
1	73	F	10^5	10^4	10^3
2	67	M	10^3	0	0
3	76	M	10^5	10^4	10^3
4	79	M	10^5	10^4	10^3
5	66	M	10^4	10^4	10^3

Discussion

In cases of lung or breast cancer, the success rate of the CD-DST is 80% or higher⁴. However, in cases of colorectal cancer the success rate of the CD-DST is 64.0%⁵, which indicates the limitation of the CD-DST in playing a key role in personalized therapy for colorectal cancer.

The most important problem of CD-DST is contamination, especially in colorectal cancer. Because bacterial contamination cannot occur in the absence of bacteria, the success rate can be increased by minimizing the number of bacterial cells before starting the CD-DST. Therefore, careful irrigation of specimens is extremely important. To our knowledge, there have been no reports of how many bacterial cells adhere to colonic specimens or how much irrigation solution is needed to prevent contamination.

We have succeeded in performing the CD-DST by washing specimens carefully with normal saline containing high concentrations of antibiotics. To improve the success rate, we started irrigating specimens with large amounts of normal saline without antibiotics in January 2007. The present study shows the importance of specimen irrigation with a large amount of normal saline, and our success rate is higher than previously reported rates⁵. By irrigating 10 times, the number of bacterial cells decreased to 1/1,000, and the irrigation solution contained 10^3 or fewer bacterial cells per milliliter. Although 4 irrigations (total volume, 160 mL) decreased the number of bacterial cells to 1/10, many bacterial cells still adhered to the specimen. If the number of bacterial cells adhering to a specimen is 1,000 or less, antibiotics contained in

the culture solution will prevent contamination in almost all cases. As a result, a success rate exceeding 90% was obtained. With this high success rate, we can establish personalized therapy on the basis of the CD-DST. To establish the CD-DST as an accurate method, we must increase its success rate and review the sampling and irrigation methods. Can an increase in the amount of irrigation solution decrease the number of bacterial cells adhering to colonic specimens and increase the success rate of CD-DST? These questions must be addressed by future studies.

References

1. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
2. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-147.
3. Kobayashi H, Higashiyama M, Minamigawa K, et al: Examination of in vitro chemosensitivity test using collagen gel droplet culture method with colorimetric endpoint quantification. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 203-210.
4. Tanigawa N, Kitaoka A, Yamakawa M, Tanisaka K, Kobayashi H: In vitro chemosensitivity testing of human tumors by collagen gel droplet culture and image analysis. *Anticancer Res* 1996; 16: 1925-1930.
5. Nakahara T, Sakaeda T, Nakamura T, et al: Chemosensitivity assessed by collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test, and MDR1, MRP1, and MRP2 mRNA expression in human colorectal adenocarcinomas. *Pharm Res* 2004; 21: 406-412.

(Received, September 7, 2011)

(Accepted, February 24, 2012)

Outcome in disappearing colorectal cancer liver metastases during oxaliplatin-based chemotherapy

TOMOJIRO ONO, HIDEYUKI ISHIDA, KENSUKE KUMAMOTO, NORIMICHI OKADA and KEIICHIRO ISHIBASHI

Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center,
Saitama Medical University, Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan

Received April 5, 2012; Accepted July 16, 2012

DOI: 10.3892/ol.2012.842

Abstract. Some colorectal cancer liver metastases (CLMs) disappear on serial imaging during chemotherapy and the optimal treatment strategy for such lesions remains undetermined. The purpose of this study was to investigate the outcome in disappearing CLMs, as few studies have focused on this topic, with conflicting results. Among 125 patients with CLMs treated with modified FOLFOX6 with or without bevacizumab, those in whom all CLMs disappeared on computed tomography were identified. Recurrence of such disappearing lesions *in situ* was examined on a tumor-by-tumor basis. Five (4%) patients with a total of 44 CLMs met the evaluation criteria. The median number of CLMs prior to chemotherapy was 8 (range, 2-16). The median maximal diameter of the CLMs was 1.8 cm (range, 1.0-2.4). The median time-to-disappearance of all eligible lesions was 6.5 months (range, 4.5-7.5). Histological examination of scar lesions on the liver surface revealed no viable cancer cells. Two lesions were surgically resected. During clinical follow-up of the remaining 42 lesions, *in situ* recurrence was observed in 8. The cumulative 1-, 2- and 3-year rates of relapse *in situ* were 9.1, 9.1 and 31.1%, respectively. Given the low risk of recurrence *in situ*, the results suggest that the sites of disappearing CLMs may be left unresected but should be carefully monitored during follow-up, with resection an option if the lesion should recur. However, to validate such a treatment strategy, further investigation with a larger series of patients is warranted.

Introduction

Recent advances in chemotherapy have resulted in an increasing number of patients with colorectal cancer liver metastases (CLMs) being treated with systemic chemotherapy prior to hepatic metastasectomy, either as neoadjuvant treatment for

initially resectable lesions or in an attempt to make unresectable lesions resectable. When used as first-line chemotherapy for CLMs, new and effective regimens, including 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV), irinotecan and oxaliplatin in combination with targeted agents, have yielded a complete response in 1 to 9% of patients with CLMs (1-3). The optimal treatment strategy in such cases, however, remains to be determined as, to the best of our knowledge, little research has been carried out on this topic and the results thus far have been conflicting.

Patients and methods

Patients. The study protocol conformed to the standards of good practice and ethics of our institution. Informed consent was obtained from the individuals included in the study. A retrospective review of all consecutive patients who had been diagnosed with CLM and who were treated with first-line oxaliplatin-based chemotherapy (modified FOLFOX6; mFOLFOX6) with or without bevacizumab between January 2006 and December 2010 was carried out. The mFOLFOX6 regimen comprised intravenous infusion of oxaliplatin (80 mg/m²) over 2 h, followed by rapid intravenous bolus infusion of 5-FU (400 mg/m²) for 5 min and continuous intravenous infusion of 5-FU (2,400 mg/m²) over 46 h. This regimen was repeated every 2 weeks. When used in combination with the mFOLFOX6 regimen, bevacizumab (5 mg/kg) was infused intravenously over 60-90 min prior to the administration of oxaliplatin. In Japan, the use of oxaliplatin and bevacizumab for metastatic colonic cancer was approved by the governmental health insurance system in March 2005 and April 2007, respectively. During this period, mFOLFOX6 with or without bevacizumab was the standard first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer at our institute.

Data were collected on patients in whom all CLMs initially detected by computed tomography (CT) disappeared during first-line chemotherapy, focusing on time-to-disappearance and time-to-recurrence on a tumor-by-tumor basis.

The clinicopathological patient data recorded included age, gender, site of primary lesion, disease stage at diagnosis of primary lesion, site and number of liver metastases and carcinoembryonic antigen (CEA) level prior to chemotherapy. Adverse events during chemotherapy were evaluated according to the Common Toxicity Criteria of Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0 (4). The relative dose intensity of oxaliplatin was also evaluated.

Correspondence to: Dr Kensuke Kumamoto, Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, 1981 Kamoda, Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan
E-mail: kumamotk@saitama-med.ac.jp

Key words: colorectal cancer, liver metastases, oxaliplatin