

Title	直腸癌術前高線量率腔内照射の検討-兵庫医科大学における10年間の経験-
Author(s)	上紺屋, 憲彦; 和泉, 正幸; 坪井, 慶太 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(9), p. 503-508
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15022
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

直腸癌術前高線量率腔内照射の検討 -兵庫医科大学における10年間の経験-

上紺屋憲彦 和泉 正幸 坪井 慶太
野木 響子 宮本 義也 中尾 宣夫

兵庫医科大学放射線医学教室

Results of Preoperative High-dose-rate Intraluminal Brachytherapy for Resectable Rectal Cancer

Norihiko Kamikonya, Masayuki Izumi,
Keita Tusboi, Kyoko Nogi,
Yoshiya Miyamoto and Norio Nakao

One hundred and fifteen patients with middle and lower rectal cancer were treated with preoperative High-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRIBT) and radical operation.

Patients were divided into a middle-dose group (group A; 30-40 Gy; n = 94) and a high-dose group (group B; 60-80 Gy; n = 18). A control group of 115 rectal cancer patients who received no irradiation prior to radical surgery was used for comparison (group C). The rate of sphincter-saving resection was 71% in group A, 61% in group B, and 42% in group C (group A vs. group C; $p < 0.0001$). The local recurrence rate at 5 years was 10% in group A, 6% in group B, and 26% in group C (group A vs. group C; $p = 0.005$). The 5-year survival rate was similar among the three groups. These results suggest that preoperative HDRIBT contributed to the improvement of local control but not to survival after radical resection of rectal cancer. The application of HDRIBT might be useful to restore intestinal continuity for rectal cancer.

Research Code No. : 605.3, 605.6

Key words : Rectal cancer, Brachytherapy, High-dose-rate, Radiotherapy

Received Sep. 3, 1997; revision accepted Mar. 15, 1998
Department of Radiology, Hyogo College of Medicine

緒 言

直腸癌に対する治療法は、直腸癌が組織学的に放射線抵抗性のある腺癌が主体であり、病巣が比較的限局性で、所属リンパ節転移が同じ消化管癌である食道癌や胃癌より少なく、手術が容易で、治癒切除率も高率であることから手術が優先されている。しかしながら手術単独の治療成績には限界がある¹⁾。また近年、術後の機能障害を重視し、いわゆるQuality of lifeを保持した治療が提唱されている^{2),3)}。一方、放射線療法は高エネルギー治療装置や高線量率腔内照射装置の発達に加え、CT, MRIを利用した治療計画装置の充実により、照射技術や照射方法が向上し、従来の直腸癌の放射線治療への再検討が内外でなされている⁴⁾⁻⁸⁾。兵庫医大放射線科では第二外科と共同研究で1986年10月より直腸癌症例における局所制御率の向上と、肛門温存による機能保持の目的で、高線量率腔内照射を術前照射として用いる臨床研究を行い、その方法・一次効果に関して既に報告している⁹⁾。本論文では、当院における10年間の術前高線量率腔内照射の経験から、治療成績、障害等につき検討し報告する。

対象と方法

1. 対象症例

1986年10月から1995年11月までに当施設で術前高線量率腔内照射を行った直腸癌症例は115例で、照射線量別では16Gy = 1例, 20Gy = 1例, 30Gy = 84例, 40Gy = 10例, 50Gy = 1例, 60Gy = 5例, 80Gy = 13例であった。本論文での対象は、照射線量による検討のため、症例の少ない照射線量を除き、術前照射として30・40Gy照射群をA群(n = 94), 60・80Gy照射群をB群(n = 18)とした。また、比較対照として、照射を行わず手術のみ施行したものをC群(n = 115)とした(Table 1)。各群の内訳は、A群が男性67例, 女性27例, 年齢の平均は58歳。B群が男性10例, 女性8例, 年齢の平均61歳。C群が男性75例, 女性40例, 年齢の平均59歳であった。Dukes'分類, 組織学的分類, 腫瘍占拠部位, 腫瘍長径ともに3群間に有意差は認められなかった(Table 2)。

Table 1 Treatment group of Rectal cancer

Preoperative HDRIBT Group	Group A: 30-40Gy
	Group B: 60-80Gy
Surgery Only Group	Group C

2. 放射線治療

腔内照射装置は子宮頸癌治療用に開発されたリモートアフタローダ(東芝RAL-303)を使用。直腸癌治療時にはタンデム用の1本のみを使用している。線源は⁶⁰Co。線源の移動は、アプリケータの先端から15cmまで遠隔操作により行われる。直腸癌腔内照射では、全症例1cm間隔で線源を移動した。挿入チューブは内筒外筒の2本より構成され、内筒はポリエチレン製で、これがリモートアフタローダのアプリケータとなり本体と接続される。外筒は初期の12例までは胃洗浄用のゴムチューブを使用していたが、現在では筆者らが開発したシリコン樹脂製の3タイプを使用している⁹⁾(Fig.1)。線源位置はX線透視下に内視鏡を用い、直接病巣部を確認し、腫瘍上縁より口側1cmから腫瘍下縁1cmまでとしている¹⁰⁾。さらに、位置決めと同時に治療体位の再現性保持と、治療中の挿入チューブ固定のため、患者個別のシェルを作製している¹¹⁾。このシェルは熱可塑性樹脂で出来ており、本来の位置決め操作の間に容易に作成できる

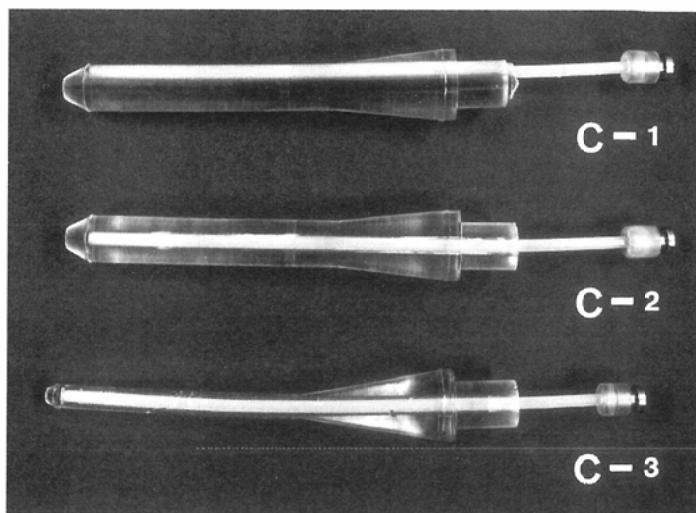


Fig.1 Three subtypes of outer tube type "C" for HDRIBT. Type C-1 is 2cm in diameter and fixes the inner tube in an off-center position. Type C-2 is also 2cm in diameter but fixes the inner tube in the center. Type C-3 is 1cm in diameter and fixes the inner tube in the center.

(Fig.2)。腔内照射の線量評価は粘膜下5mmを基準とし、線量分布が均等になるように治療用コンピュータで計算している。照射は前処置として腔内照射開始1時間前にグリセリン洗腸を行い、治療台上で患者を左側臥位にし、外筒を挿入後シェルに固定し、弾性テープにて患者とシェルを固定する。外筒に内筒、模擬線源を挿入し線源位置を透視下で確認後、本体と内筒を接続し照射を行う(Fig.3)。術前高線量率腔内照射の治療スケジュールは、1週間2-3分割照射を標準としている。対象患者の放射線治療内容および使用した腔内照射用外筒をTable 3に示す。

3. 手術

術前照射終了から手術までの待機期間は2週間を標準とした。直腸癌の肛門括約筋温存術の適応は、術前照射終了後10-13日の間に、注腸検査、超音波内視鏡検査を行い、肛門縁から腫瘍下端までの距離、深達度、リンパ節転移、吻合予定腸管の状態を再評価し手術術式を決定した。また、術中障害評価のため、手術中の癒着・出血等、照射によると思われる所見について外科医が非照射群と比較評価した。

4. 病理学的効果判定

手術摘出標本はホルマリンにて固定、パラフィン包埋後、ヘマトキシリンエオジン染色にて

Table 2 Patient characteristics (1986. 10-1995. 10 in H.C.M.)

	Group A (n = 94)	Group B (n = 18)	Group C (n = 115)
Dose (Gy)	30-40	60-80	-
Age (y/o); Median (Range)	58 (25-87)	61 (46-86)	59 (30-83)
Sex (Male/Female)	67/27	10/8	75/40
Histological differentiation			
Well	43	15	76
Moderately	43	2	31
Poorly	6		2
Mucinous	2	1	5
Others			1
Tumor height (cm);			
Median (Range)	5.0 (2.0-11.0)	4.0 (2.0-9.0)	5.5 (2.5-12.5)
Tumor length (cm);			
Median (Range)	4.8 (2.0-7.0)	4.0 (2.5-6.0)	4.6 (2.0-7.5)
Dukes' modification			
A	31	7	31
B	15	3	32
C	41	4	44
D	7	4	8
Follow-up months			
Median (Range)	48 (3-96)	52 (2-104)	47.5 (3-108)

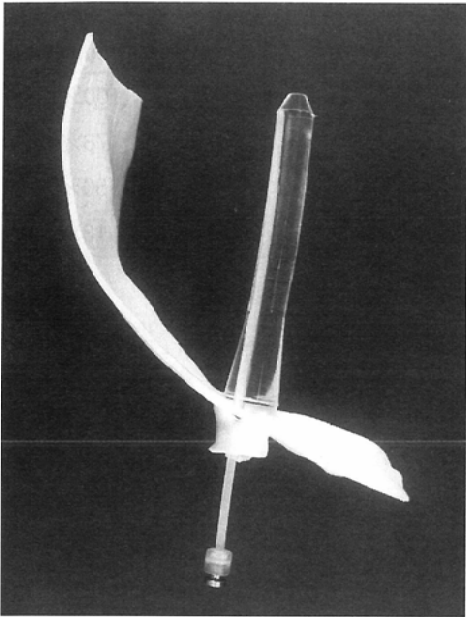


Fig.2 The shell and fixed outer tube

観察した。全ての腫瘍はDukes'分類にそって評価、さらに病理組織学的効果として大星・下里分類¹²⁾にても評価した。

5. 臨床評価

臨床治療効果判定は、治療後外来における腫瘍マーカー、注腸造影、経直腸超音波内視鏡、CT、MRIにて評価した。経過観察期間の中央値はA群が48カ月、B群が52カ月、C群47.5カ月であった。分析方法は、当院外来における追跡調査を基本とした。生存率と局所再発率の分析には、Kaplan-Meier法を用いて1997年3月の時点で計算した。有意差検定

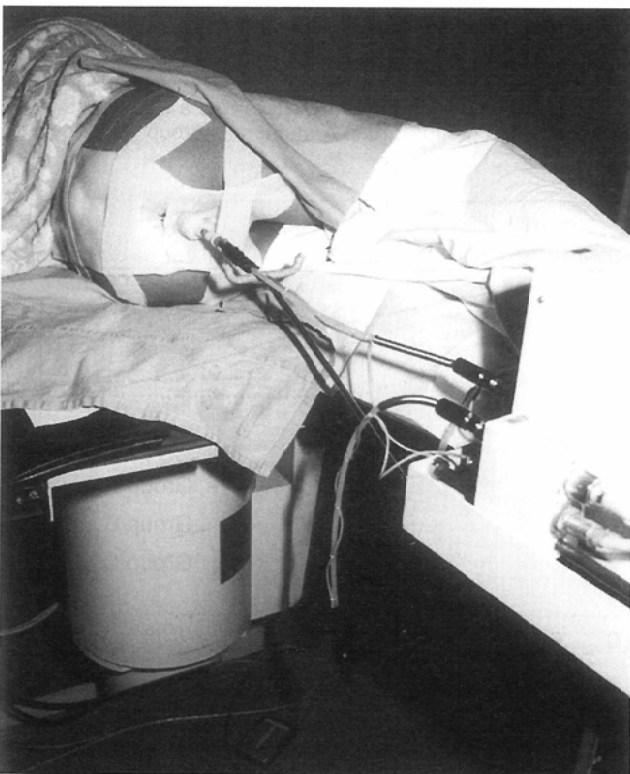


Fig.3 At irradiation of preoperative HDRIBT

Table 3 Indications of preoperative HDRIBT

	Radiation dose (Total dose Gy/fractions/day)	Source point*	Outer tube** (rubber/c-1/c-2/c-3)
Group A	30/2-3/4-5	3-14	1/39/40/4
	40/2/4-5	3-8	2/3/5/0
Group B	60/2-3/4-9	4-9	1/2/2
	80/1-2/3-8	3-14	5/1/7/0

*: The source was moved at 1cm interval in all cases.

** : The outer tube type "rubber" is made of rubber and has an outer diameter of 1cm. The outer tube type "C" is made of silicone, and three subtypes are made until now, named type C-1, C-2, and C-3.

には、一般化Wilcoxon法を用い、 $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

1. 肛門括約筋温存率

術前照射を行ったA群およびB群の112例中肛門括約筋温存術を施行したのは78例70%であった。肛門括約筋温存手術施行率はA群71%、B群61%、C群42%で、A群とC群間に有意差を認めた($p < 0.01$) (Table 4)。

2. 病理組織学的効果

腔内照射による組織学的変化は、全て大星・下里分類のIIA以上であった。総線量別でもA群、B群ともにIIB以上が70%以上であった(Table 5)。

3. 局所効果

現在までの治療成績はA群において局所再発のみ1例、遠隔転移のみ16例、局所再発と遠隔転移の両方を認めたもの6例で、遠隔転移を認めた22例中18例は肝転移であった。C群では局所再発のみ11例、遠隔転移8例、局所再発と遠隔転移の両方を認めたもの13例で、遠隔転移を認めた21例中19例は肝転移であった(Table 6)。5年局所再発率はA群10

Table 4 Operative procedure

	Group A	Group B	Group C
Sphincter-saving resection	70%	61%	42%
Rectal amputation	29%	38%	58%

Table 5 Histopathological response after preoperative HDRIBT

Oboshi-Shimozato Classification	Group A n = 94	Group B n = 18
Grade I		
Grade IIA	26 (28%)	4 (22%)
Grade IIB	40 (43%)	7 (39%)
Grade III	18 (19%)	5 (28%)
Grade IVA	10 (11%)	2 (11%)
Grade IVB		

Table 6 Patterns of failure after operation

	Group A (30-40Gy) n = 94	Group B (60-80Gy) n = 18	Group C n = 115
Local only	1	0	11
Local + Distant	6	0	13
Distant only	16	3	8

%, B群6%, C群26%で, 術前照射群のA群, B群と照射をしていないC群間に有意差を認めた($p=0.005$). 線量別の局所再発率をFig.4に示す.

4. 生存率

5年生存率はA群が62%, B群が63%, C群が65%で, 3群間に有意差を認めなかった. さらにDukes'分類別にそれぞれの5年生存率を検討した. Dukes'B, Dukes'Dで術前照射群のA群に生存率の高い傾向を認めたが, C群との間に有意差は認めなかった(Table 7). 線量別の生存率をFig.5に示す.

5. 障害

腔内照射期間中, 照射後手術前の障害は特に認めていない. また, 手術中の外科医からの報告では, 非照射症例と比べ, 特に癒着・出血などの手術施行の障害を認めていない. 手術後には治療を必要としない軽度の肛門周囲皮膚障害から, 骨盤内膿瘍等の重篤な障害まで認められた. われわれは, 腔内照射による可能性のある障害をその重篤度により3段階に区別した. すなわち, 特に治療を必要としないか保存的治療で治癒した障害をG1, 外科的治療を要した障害をG2, 障害が原因となって死亡に至ったものG3とした. G1障害はA群で34例(35%), B群で6例(33%). G2障害はA群が6例(6%), B群が6例(33%)で2群間に明らかな有意差を認めた($p=0.05$) (Table 8). 手術後障害の発現時期は, A群では, 手術から2月以内の発現が40例中34例(85%)と多かったが, B群では手術から2月以降に12例中7例(58%)の障害が認められた.

考 察

直腸癌手術において最も問題となるのは局所再発である¹³⁾⁻¹⁶⁾. その原因としては直腸切除後の肛門側直腸切除断端の癌遺残, 剥離面における遺残, リンパ流による遺残, 術中操作に伴う腫瘍細胞散布によるimplantation等が考えられる. 術前照射の目的は照射により腫瘍細胞の活性を低下させ, 手術操作により腫瘍細胞が散布した場合にもimplantationを防ぎ, また腫瘍細胞域が切除範囲を越えていた場合においても残存腫瘍の増殖を防ぐこと, さらに照射により, 原発腫瘍の縮小を計ることにより, 手術適応の

Table 7 The actuarial 5-year survival by Dukes' stage

	Group A	Group B	Group C
Dukes' A	97%	100%	100%
Dukes' B	94%	33%	78%
Dukes' C	53%	45%	50%
Dukes' D	29%	25%	13%

拡大を期待するものである. 歴史的に見れば1960年のMemorial Cancer Centerのcontrolled trialにて否定され, 一度はかえり見られなかったが, 近年線量の増加, 照射法改善により局所再発, 生存率に貢献しているという報告が内外を問わず多く見られる¹⁷⁾⁻²⁰⁾. 現在までの術前照射の報告はいずれも外照射によるもので, 治療期間も長期にわたるもの

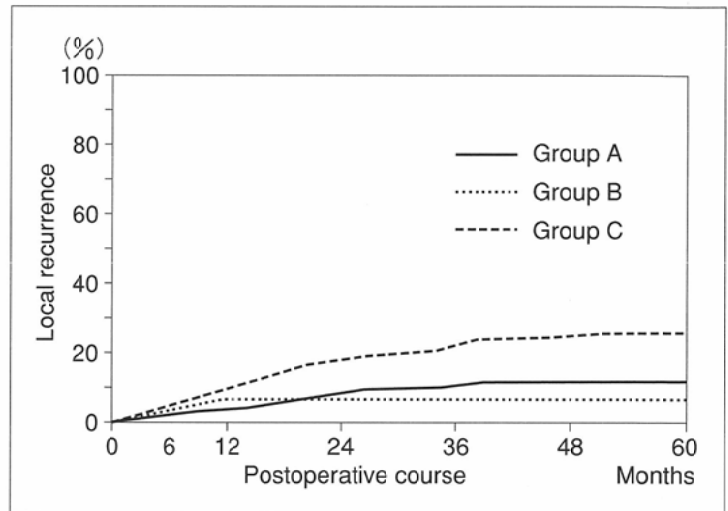


Fig.4 The cumulative local recurrence curves of the three groups. The actuarial probabilities of local recurrence at 5 years were 10% in group A, 6% in group B, and 26% in group C. There was a significant difference between radiation groups (group A and B) and group C.

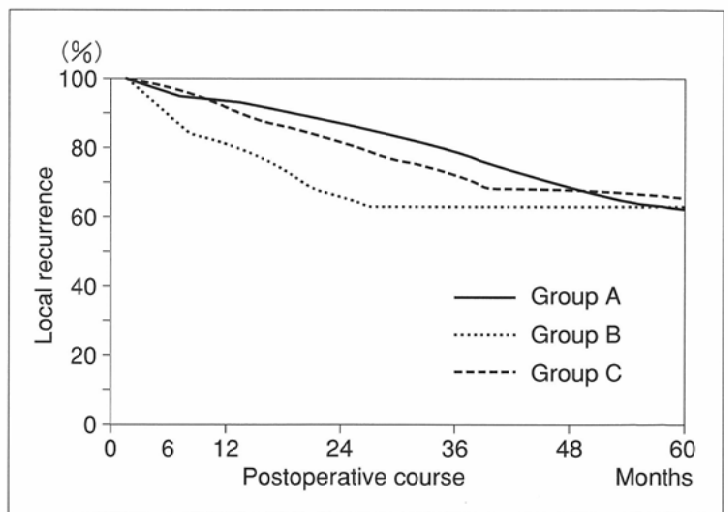


Fig.5 The cumulative survival curves of the three groups. The actuarial probabilities of surviving rate for 5 years were 62% in group A, 63% in group B, and 65% in group C. There was not significant difference among the three groups.

Table 8 Degrees of postoperative complication

	Dose	number of pt.	G ₁ *	G ₂ **	G ₃ ***
Group A	30	84	32 (38%)	6 (7%)	
	40	10	2 (20%)		
Group B	60	5	1 (20%)	1 (20%)	
	80	13	5 (38%)	4 (31%)	1 (8%)

*: complication requiring conservative intervention.

**: sever toxic events requiring surgical intervention.

***: life threatening toxicity.

が多い。放射線治療は局所治療であり、宿主全体に対する治療ではないため、症例によっては、手術を含め治療日数を長引かせることがかえって予後を悪くする危惧がある²¹⁾。高線量率腔内照射は、比放射能の高い線源の使用が可能となり、それにより治療時間が短く、患者の負担は少なくなる。また、病巣部に密着した治療が行えるため、ほぼ理想に近い線量分布が得られる。直腸癌に対するHDRIBTの利用も、最近では試みられているが²³⁾、術前照射法としての試みは、本報が最初であったと考える。

1. 肛門括約筋温存率

今回のわれわれの研究目的の一つに、対象である中下部直腸癌における肛門括約筋温存率の向上があった。肛門括約筋温存術の適応は、照射後の病巣の状態を注腸・内視鏡・超音波内視鏡にて検討決定した。術前照射を行ったA群およびB群の112例中肛門括約筋温存術を施行したのが78例69.6%、これに対し非照射群のC群は42%であり、術前高線量率腔内照射は、肛門括約筋温存率の向上に明らかに有効であったと考える。

2. 病理組織学的効果

術前照射の組織学的効果は、再増殖の可能性のある癌細胞がほとんど認められない状態と評価されると考える。すなわち、大星・下里分類をもってすれば、IIBないしはそれ以上と評価されると考える。本研究ではA群の68例(72%)にIIB以上の効果を認めている。またB群においても14例(77%)がIIB以上の効果を認めている。両群における照射線量の違いが病理組織学的効果に反映されていない結果となったが、その原因の一つとして高線量率腔内照射の挿入器具の改良が考えられる。すなわち本研究開始当初は挿入器具の外筒として胃洗浄用チューブを用いていたが、その後筆者らが開発したシリコン樹脂製の外筒を用いるようになった。この外筒は適度の強度と弾力性を持ち、病巣に確実に密着することがCTにも確認されている(Fig.6)。A群ではこのシリコン樹脂製の外筒を使用した症例がほとんどであり、結果として病巣に、より有効な線量分布が得られたも

のと考える。

3. 局所効果

現在までの局所治療成績は、5年局所再発率でA群10%、B群6%、C群26%と、術前照射群で明らかに低く、非照射群との間に有意差を認めている。一方遠隔転移ではA群17%、C群7%と逆に照射群に高い傾向を認めた。この結果は、腔内照射の照射野は病巣部・傍直腸リンパ節に限局したものであり、周囲臓器・骨盤内リンパ節に対してはその特性

から無効であることが原因と思われる。今後遠隔転移抑制のため、腔内照射に外照射の併用、さらに手術後の何らかの全身的補助療法が検討されるべきと考える。

4. 生存率

現在までの多くの報告が、術前照射の局所再発率の軽減に対する有効性が提唱される一方で生存率向上への貢献度が疑問視されてきた。われわれの研究でも5年生存率はA群が62%、B群が63%、C群が65%で、3群間に有意差を認めなかった。しかしながらDukes'分類別では、Dukes'Dで術前照射群に生存率の高い傾向を認めた。この事実は、先の遠隔転移による要因が大きいと考えられる。

5. 障害

手術後の放射線治療によると思われる障害は、保存的治療のみで軽快した軽度の障害がA群B群ともに大部分を占めた。特にA群での障害のほとんどは軽度の障害で、肛門周囲皮膚障害が最も多かった。この肛門周囲皮膚障害の患者に与える苦痛は大きく、治療も長期にわたる。この障害に対してわれわれは、シリコン樹脂製の外筒の後半を円錐状とし、この部分が肛門線状に位置することにより、肛門部付近の皮膚線量を軽減させた。結果、最近の症例での肛門周囲障害の軽減を認めている。

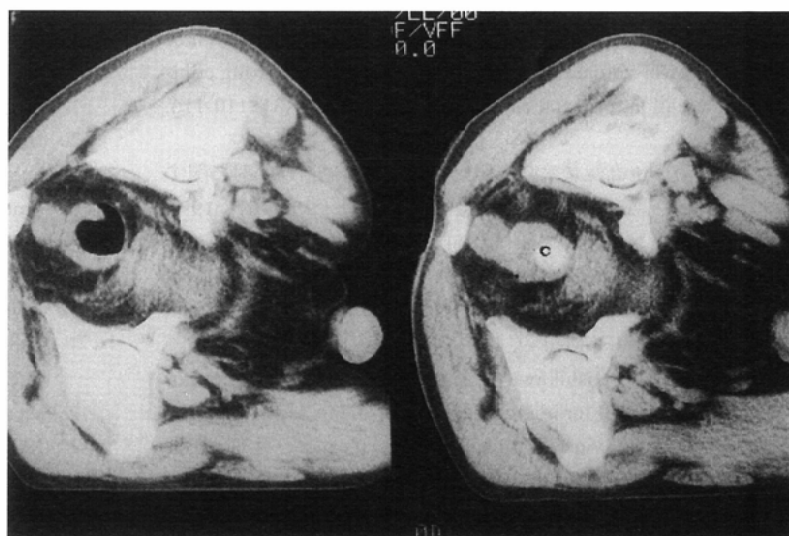


Fig.6 CT shows rectal cancer positioning in posterior wall of the rectum and fixed outer tube (type C-1) for HDRIBT.

一方、外科的治療が必要とされた重篤な障害はB群に多く、2群間で明らかな有意差を認めた($p < 0.05$)。さらに、B群中80Gy照射症例において術後死亡症例を認めたことは、80Gy照射は術前治療として受け入れがたいと考える。この結果から、両群の病理組織学的効果・局所再発率等と合わせ、術前高線量率腔内照射の照射線量として現時点では、30-40Gyのmiddle doseが適当であると考え。しかしながら、今回のわれわれの経験でも術前腔内照射の至適線量の確定はまだまだ困難であり、さらに継続的な検討が必要と考える。

結 語

1. 直腸癌症例に対し、術前高線量率腔内照射を施行することで、現在まで良好な局所成績を得ている。
2. 病理組織学的効果・術後障害から現時点での照射線量は30-40Gyのmiddle doseが適当と考えるが、至適線量の確立にはさらに詳細な検討が継続されるべきと考える。
3. 今後遠隔転移率・生存率の向上のためには、直腸周囲臓器・骨盤内リンパ節を含めた外照射の併用、さらには手術後の全身的な補助療法の検討が必要と考える。

文 献

- 1) Cummings BJ: Radiation treatment for rectal cancer. *World J Surg* 19: 275-281, 1995
- 2) Fortier GA, Krochak RJ, Kim JA, et al: Dose response to preoperative irradiation in rectal cancer: Implications for local control and complications associated with sphincter sparing surgery and abdominoperineal resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 1559-1563, 1986
- 3) Marks G, Mohiuddin M, Goldstein SD: Sphincter preservation for cancer of the distal rectum using high dose preoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 1065-1068, 1988
- 4) Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336: 980-987, 1997
- 5) Gunilla JF, Ulf I, Karin N, et al: Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma-aspects of acute adverse effects and radiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 1039-1048, 1996
- 6) Brierley JD, Cummings BJ, Wong CS, et al: Adenocarcinoma of the rectum treated by radical external radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 255-259, 1995
- 7) Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, et al: Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer. *Cancer* 78: 968-976, 1996
- 8) Brierley JD, Cummings BJ, Wong CS, et al: The variation of small bowel volume within the pelvis before and during adjuvant radiation for rectal cancer. *Radiation Oncol* 31: 110-116, 1994
- 9) 上紺屋憲彦: 高線量率腔内照射による直腸癌術前照射に関する基礎的、臨床的研究. *日本医放会誌* 51: 950-961, 1991
- 10) Kamikonya N, Hishikawa Y, Kurisu K, et al: Method of Determining the Treatment Volume of High-Dose-Rate Intraluminal Brachytherapy (HDRIBT) for Rectal Cancer by Endoscope and Simulator. *Radiat Med* 9: 146-147, 1991
- 11) Kamikonya N, Hishikawa Y, Kurisu K, et al: A new thermoplastic resin shell for immobilization of patients receiving high-dose-rate intracavitary irradiation for rectal cancer. *日本医放会誌* 50: 1102-1107, 1990
- 12) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 他: 癌放射線療法の病理. *医学のあゆみ* 61: 618-625, 1967
- 13) Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, et al: Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 53: 1354-1362, 1984
- 14) Colombo PL, Foglieni CLS, Morone C: Analysis of recurrence following curative low anterior resection and stapled anastomoses for carcinoma of the middle third and lower rectum. *Dis Colon Rectum* 30: 457-464, 1987
- 15) Minsky BD, Mies C, Recht A, et al: Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. Patterns of failure and survival. *Cancer* 61: 1408-1416, 1988
- 16) Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al: Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 52: 1317-1329, 1983
- 17) Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al: Preoperative radiation therapy 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, 1988
- 18) Holm T, Johansson H, Cedermark B, et al: Influence of hospital- and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 84: 657-663, 1997
- 19) Goldberg PA, Nicholls RJ, Poster NH, et al: Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer: Reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 30A: 1602-1606, 1994
- 20) Horn A, Halvorsen JF, Dahl O: Preoperative radiotherapy in operable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 33: 823-828, 1990
- 21) Stockholm rectal cancer study group: Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 66: 49-55, 1990
- 22) Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L: Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36: 564-57, 1993
- 23) Kaufman N, Nori D, Shank B, et al: Remote afterloading intraluminal brachytherapy in the treatment of rectal, rectosigmoid, and anal cancer: A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 663-668, 1989