

14-10 低位直腸がん手術における肛門温存療法の開発に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 齋藤 典 男

研究成果の要旨

本研究では、標準治療では永久人工肛門を要する直腸切断術の適応となる外科的肛門管および近傍の超低位直腸癌例に対し、新たに肛門機能を温存する治療法について検討した。これまで新しい肛門括約筋部分温存術が解剖学および臨床病理学的に可能であることが確認された。今回、本手術法をpilot的に実施した228症例を集積し合併症、病理組織学的所見、予後、術後機能などを解析し、本手術法の外科手術的安全性、腫瘍学的妥当性が確認された。術後排便機能では大半の症例で continence は保たれるが、種々の排便機能障害も明確になった。pilot 例では手術法も様々で評価が難しく、共通プロトコルを作成して倫理委員会の承認後に本手術法が多施設協同臨床試験を開始した。現在まで手術関連死亡を認めず、前半の症例登録が進行中である。本治療法的安全性の向上と適応拡大のため解剖学および病理組織学的検索、ならびに補助療法の効果について検討された。肛門括約筋の局所解剖が明確になり安全性の確認が行われ、術前放射線化学療法による適応拡大の可能性も示された。また術後排便機能障害のメカニズムが動物実験モデルと臨床例で明確にされつつあり、排便機能障害の改善対策としてのバイオフィードバック療法の有用性が示された。また局所切除の適応や直腸がんの分子生物学的悪性度の検討も行われた。これらの治療法の開発により、超低位直腸癌に対する肛門温存手術の確立が期待される。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
齋藤 典 男	国立がんセンター東病院 手術部長	肛門括約筋部分温存術の適応・手術手技の確立と予後の研究
森谷 亘 皓	国立がんセンター中央病院 手術部 部長	肛門括約筋温存術の適応拡大と術後肛門機能評価法に関する研究
望月 英 隆	防衛医科大学校 第一外科学講座 教授	肛門温存療法適応例の選択準備の確立に関する研究
白水 和 雄	久留米大学医学部 外科学 教授	低位直腸がんに対する新しい肛門温存術式の開発に関する研究
前田 耕太郎	藤田保健衛生大学医学部 外科 教授	低位直腸がんに対する肛門温存療法に関する解剖および手術手技の研究
幸田 圭 史	千葉大学医学部附属病院 食道胃腸外科 講師	肛門温存手術後の排便障害に関与する新直腸(neorectum)機能の解析
平井 孝	愛知県がんセンター中央病院 外来部 部長	直腸癌における安全な肛門温存のための環周性癌微小浸潤の三次元的病理学的検討
池田 陽 一	※1 国立病院機構九州医療センター 医長	直腸がん手術におけるQOLを考慮した集学的治療についての検討

※1:平成16年4月1日～平成17年3月31日

総合研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、従来の標準手術では永久人工肛門を伴う直腸切断術の適応となる肛門に極めて近い下部直腸がん(肛門管がんを含む)症例に対し、可能な限り肛門機能を保持するための新しい手術法の開発にある。主な研究計画は、新しい肛門機能温存の手術法である内肛門括約筋切除(ISR)を主として肛門括約筋部分温存手術の臨床的評価である。検討項目は[A] pilot 的に施行した肛門括約筋部分温存手術を集積し、成績と問題点について明確にする。[B] 共通プロトコールによる内肛門括約筋切除(ISR)の共同臨床試験を行い、本法の外科的、腫瘍学的安全性の確認、および術後の排便機能を評価する。[C] 本手術法の適応と限界について解剖学的視点を含めて検討し、適応拡大について術前補助療法の果たす役割も検討する。[D] 術後の排便機能障害についてその詳細を臨床例で分析し、また動物実験モデルを Neorectum を含んだ排便障害を解明し、機能障害に対する改善策を検討する。[E] 局所切除の適応や直腸がんの分子生物学的悪性度も検討する。上記に示した研究計画により、新しい肛門温存手術の確立を目指すものである。

2 研究方法

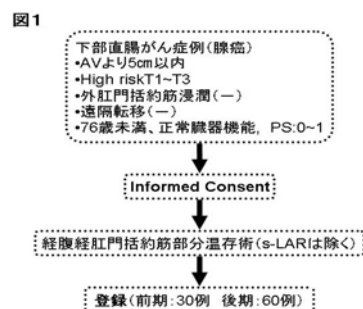
[A] 集積した pilot 症例より、合併症、Disease-free survival(DFS)、Overall survival(OS)、Local recurrence rate、術後排便機能、などを解析する。[B] 共通プロトコールにより倫理委員会の承認後、協同臨床試験を開始する。[C] 直腸切断術による切除標本を用いて、本手術法関連の組織の局所解剖と腫瘍進展について検討する。また術前放射線科学療法例の臨床病理組織学的検討を行う。[D] ラットの実験モデルを作製し、排便機能障害のメカニズムを解析し、臨床では、Biofeedback therapy による排便機能障害の改善効果を検討する。

3 研究成果

[A] 本研究班で集積した ISR を主とする肛門括約筋部分温存手術例 228 症例の対象例では、Anal verge から腫瘍下縁の距離は中央値で 3.4 cm、clinical stage は T1:46 例、T2:78 例、T3:103 例、T4:1 例、術式は Partial ISR:35 例、Subtotal ISR:124 例、Total ISR(部分的外肛門括約筋合併切除を含む):69 例であった。合併症率は 24%(55 例)、手術関連死亡率は 0.4%(1 例)であった。病理組織学的に 225 例(98.7%)に Cancer-free の surgical margins が得られ、3 例では surgical margins は(±)と判定された。これらの結果から、本法が外科手術手技的に比較的安全と推測された。組織学的 curative 症例の予後は、観察期間中央値は 41 ヶ月であるが 5 年 DFS が 83%、5 年 OS は 92%を示した。3 年累積局

所再発率は 5.8%、5 年で 6.7%であった。再発は 30 例に認められ、肺:11 例、肝:11 例、局所:8 例、鼠径リンパ節:4 例で、局所再発の大半が側方の所属リンパ節再発であり、本法の腫瘍学的妥当性が示された。Stoma 閉鎖終了 181 例の経時的排便機能を Kirwan 分類と Wexner Score で評価した。Stoma 閉鎖後 3 ヶ月では機能不良例が大半で、機能の良好な Kirwan grade I ~ II の症例は Stoma 閉鎖後 6 ヶ月で 31%、1 年で 52%、2 年では 68%であり、経時的な改善化傾向を認めた。Stoma 閉鎖後 2 年では、全くの incontinence 症例は認めなかった。Wexner score でも Stoma 閉鎖後 3 ヶ月では score は悪く 17.0±1.7、しかし 6 ヶ月で 11.2±4.0、1 年で 8.4±4.5、2 年で 7.8±4.2 と経時的な改善傾向を認めた。しかし、様々な排便機能障害が認められ、機能障害の改善のための対策が必要と考えられた。

[B] ISR を主とした肛門括約筋部分温存手術が確立され標準手術の一つとして成立し得るかを検討するため、共通プロトコールによる共同臨床試験が開始された。プロトコールは国立がんセンターの倫理委員会で承認され、その後各施設でも順次承認が得られ、症例登録が可能となり平成 18 年 2 月までに 25 例が登録された。現在、手術関連死亡を認めず。臨床試験は進行中である。本臨床試験の概要を図 1 に示す。



本臨床試験の前半では手術の安全性を確認し、評価項目は治療完遂率(肛門温存率)、Mortality、および Morbidity とし、後半では 3 年局所無再発生存率、3 年 DFS 肛門使用率および術後排便機能、QOL 評価、などを解析する。QOL 評価は、Short Form36(SF36)を用いて調査する。

[C] 本手術法の適応と限界について、直腸切断術標本を用いて病理組織学的検索を行った。5 mm 間隔の連続縦切片を作成し、肛門挙筋、外肛門括約筋、内肛門括約筋への癌進展を免疫染色を用いて微小癌浸潤を含め検討した。腫瘍近傍間質内進展とリンパ節微小転移の検討では、いずれも本手術法の切除範囲内であった。脈管侵襲では肛門側粘膜下層のリンパ管侵襲を肛門側 1 cm まで認め Distal margin 1 cm の確保が必要と考えられた。肛門挙筋・外肛門括約筋進展の検索で、T3 症例までが本法の適応であった。

次に内肛門括約筋、連合縦走筋について 12 例の直腸切断術標本を用いて検討した。内肛門括約筋の上縁を恥骨直腸筋付着部上縁を定義として計測した。内肛門括約筋の全長

は平均 32.0 mmで、内肛門括約筋下縁から歯状線までの距離は平均 19.4 mm、歯状線より内肛門括約筋上縁までの距離は平均 12.9 mm、であった。内肛門括約筋の厚さは最大で平均 2.8 mmであり、最大の厚さの部位は歯状線より肛門側の平均 10.8 mmに位置した。

連合縦走筋の厚さは最大平均 2.3 mmであり、歯状線直下で平均 1.6 mm、恥骨直腸筋部で平均 1.4 mmであった。これより内肛門括約筋を歯状線を含みその肛門側で切除する本法でも、残存括約筋に機能がある程度期待できると推測された。

術前に chemoradiation を行った下部直腸癌 33 例を対象とし①腫瘍縮小効果と病理組織学的効果、②リンパ節転移および壁内進展に対する効果、③直腸・肛門管内遊離癌細胞に対する影響、などについて解析した。chemoradiation は 4Gy × 5 日 + UFT400mg × 7 日を併用し、照射終了後 3~4 週目に手術を施行した。結果は、①腫瘍縮小率は注腸造影で平均 69%、MRI で平均 80%、内視鏡所見で周堤が 1/3 以下の縮小例は 57%に認められ、内視鏡所見は病理組織学的効果とよく相関した。②リンパ節転移個数は照射群で 1.0 個で、4 個以上のリンパ節転移症例は、照射群で 11%と低率であった。③直腸・肛門管内の洗浄開始時に遊離癌細胞を多く認めた症例は照射群で 20%と低率であった。Chemoradiation により腫瘍の縮小効果、リンパ節転移頻度の減少、遊離癌細胞の減少を認めるが、肛門側壁内進展に対する効果は不明で、肛門温存手術の適応拡大は慎重であるべきと考えられた。また本手術法の改良の意味も含め、症例を慎重に選択して腹腔内操作に腹腔鏡手術を pilot 的に導入した(Lap-ISR)。Lap-ISRを施行した 6 例を検討した結果、現時点では結論を出すべきでないが、症例によりLap-ISRが可能で開腹手術と変わらない短期成績が得られると思われた。

[D] 術後排便機能障害について動物実験モデルと臨床例を用いて解析し、以下の成果が得られた。ラットの外来神経を切離した下部大腸では、術後 1 週間で腸管運動が亢進し、この間ラットは小さい便を数多く排出し、人間での multiple evacuationsと類似した障害を認めた。術後 3 ヶ月で運動性は戻り、運動能を抑制する神経伝達物質 NO の産生亢進が関与すると考えられた。また亢進した運動能は、アセチルコリンの過剰から生じるものと考えられた。臨床例でも、Neorectumの異常運動が術後排便機能障害に関与するものと推測された。また肛門温存手術後の肛門内圧測定を 3 次元表示することにより、肛門内括約筋の障害程度とその部位の客観化についても検討中である。また術後排便機能障害の改善のために、Biofeedback therapy(BF)を実施した。肛門括約筋部分温存 13 例を対象とし、Diverting Stomaを閉鎖する前にBFを行った群(7 例)と、Stomaの閉鎖後に同療法を実施した群(6 例)を検討した。トレーニングを 2 週間に一回の割合で外来で施行し、4 回を 1 クールとした。評価項目は resting pressure、squeezing pressure、最大耐容量、Wexner score、とした。Stoma 閉鎖前の BF 施行群では resting

pressureは平均で 24.2 cmH₂Oから 36.3 cmH₂O に、Squeezing pressureは平均で 107.1 cmH₂Oから 119.6 cmH₂Oに、最大耐容量も平均で 67.1mlから 78.6mlに上昇した。Wexner score はStoma閉鎖後 3 ヶ月で平均 10.3 であり、BFを施行しない群の平均は 11.5 に比較して僅かに良好であった。Stoma閉鎖後にBFを施行した群ではresting pressureは殆ど変化はなく、squeezing pressureが平均 94.0 cmH₂Oから 134.8 cmH₂Oに、最大耐容量も平均 76.7mlから 107.5mlに上昇した。Wexner scoreもBF後で 3 ポイント減少し、良好となる傾向を認めた。[E] 究極的肛門温存療法の局所切除の適応について、787 症例の下部直腸 mp がん症例が集積し、臨床病理学的諸因子とリンパ節転移との関連を logistic regression model による単変量および多変調解析を用いて検討した。下部直腸 mp がん症例のリンパ節転移頻度は 23%であり、局所切除の適応となる下部直腸がんは、ly0、v0、bd0~1、の各因子を満たすことが重要であった。

直腸癌の分子生物学的悪性度を把握するためマイクロサテライト異常(MSI) 解析法を開発し、非家族性大腸癌 121 例の切除標本を用いて、直腸癌の発生、進展への関与について検討した。MSI 陽性率は 24%で、直腸癌の発生、進展には、MSI-Lあるいは Type2 と密接に関連することが示された。

これらの研究結果により肛門機能温存が不可能であった超低位直腸・外科的肛門管の進行がん症例において、多くの症例で肛門機能温存手術が可能であることが示され、QOL の向上に大きく関与すると推測された。

4 倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

- I. 肛門括約筋部分温存術の実施に際し、以下の項目について説明し、十分な理解と希望および承諾の得られた症例に本法を実施した。
 - ①標準手術に比較し根治性の劣る可能性があること。
 - ②付加手術の必要性の可能性があること。
 - ③十分に満足し得る排便機能が保証できないこと。
 - ④新しい手術法で長期的な腫瘍学的、機能的予後が不明なこと。
 - ⑤人権・プライバシーは保護され、治療の選択や質問も自由であること。
- II. 臨床解剖における研究では、解剖慰霊祭に参列して剖検体の霊を弔った。
- III. 過去の切除標本を用いた研究では、いずれも切除標本より作製したプレパレートによる retrospective study であり、倫理的に問題はないものとした。
- IV. 動物実験に関しては、各施設における動物実験倫理委員会の承諾を得て実施した。
- V. 個人情報の管理は慎重に行った。