

## 論文の内容の要旨

論文題目 下部直腸癌術前照射療法の安全性に関する検討

氏名 清松 知充

近年、直腸癌に対する術前照射は特に下部直腸癌に対して欧米を中心に局所再発率の低下を目的として広く用いられるようになってきた。多くの study において術前照射は術後の局所再発率を有意に低下させることが明らかにされてきた。一方でさまざまな照射に伴う有害事象も多数報告されてきている事実がある。そこで近年放射線のさまざまな照射方法が工夫されており、特に多門照射法を用いることが術後の有害事象の減少に寄与するのではないかと期待されている。高線量短期照射(5Gy×5Fr / 1week)においては4門照射は2門照射よりも術後合併症や周術期死亡率が減少することが知られている。しかし長期低線量照射(2Gy×25Fr や 1.8Gy×28Gy)においては2門照射と4門照射に分けることでの効果は知られていない。現在では長期低線量照射は化学療法と組み合わせて術前放射線化学療法としてますます広く用いられるようになってきており少しでも有害事象を減らすことが必須である。4門照射が2門照射に比して合併症や周術期死亡率の低減の点で有意かどうかを検討した。

また高齢者における術前照射の安全性についても検討を行った。高齢者の直腸癌患者が年々増加しておりその治療にはいろいろなオプションが考慮されることが多くなってきている。しかし局所再発率の低下のために広く用いられている術前照射療法ではあるがこれが高齢者にとっても同様に有効でかつ有害事

象を増やすことなく施行可能かどうかはいまだ不明である。いくつかの論文においては高齢者においては術後合併症が有意に増加することを報告しており、また同時に術前放射線療法も術後合併症の増加に寄与するとの報告もあるため多くの外科医は高齢者の高い併存疾患率や自然予後の短さを考慮して術前照射を用いることに消極的である。しかし現在の医療レベルにおいては 70 代や 80 代の患者はまだまだそれなりに長い自然予後を有しておりこれらの患者からその治療オプションを奪うのは妥当とはいえない。患者自らが意思を持って治療を選択する権利があると思われる。

いずれの検討においても 1986 年から 2004 年にかけて東京大学医学部附属病院にて下部直腸進行癌に対して術前補助放射線療法を施行した症例を対象として検討を行った。術前放射線療法の適応は全期間を通じて以下のごとく設定した。(1) 直腸の下部 1/3 に腫瘍下端がかかるすなわち腹膜翻転部よりも肛門側に腫瘍下端がかかること (2) 遠隔転移がないこと (3) 深達度としては筋層をこえて浸潤していること、以上の 3 条件を満たす症例を適応症例とした。これらの検査の上での適応症例に対して十分な ICのもと承諾を得られた症例について長期低線量照射(50Gy~50.4Gy)で術前照射を施行した。照射方法として 1986 年から 2000 年 5 月までの症例では 2 門照射が行われ、それ以降の期間においては 4 門照射が行われた。すべての症例において 6-MeV リニアック装置を用いて仰臥位にて 1.8~2.0Gy の低線量の多分割 (25 回~28 回) 照射が行われた。術前照射終了後 4 週間のインターバルをおいて根治目的に外科的切除が行われた。

まずは 2 門照射と 4 門照射の比較であるが術前照射は 2 門照射群においては 156 人 (98.1%)、また 4 門照射群においては 65 人 (100%) の症例において完遂可能であった ( $P=0.64$ )。また術後の病理組織学的評価にて治癒切除となった症例は 2 門照射群においては 129 例 (82.7%) で 4 門照射群においては (90.8%) であり ( $P=0.18$ )、2 群間で有意差はなかった。カプラン・マイヤー法による累積 5 年局所再発率は 2 門照射群で 6.6%、4 門照射群で 2.4%と有意差は見られなかった ( $P=0.45$ )。また同様に累積 5 年無再発生存率においても 2 門照射群で 70.5%、4 門照射群で 75.3%で有意差は見られなかった ( $P=0.71$ )。術後 30 日間における周術期死亡率は両群いずれにおいても 0%、また長期経過を含めて退院できずに在院死となった症例は 2 門照射群の 1 症例のみ (0.64%) であり両群間に有意差は見られなかった。在院中の全合併症発生率は 2 門照射群において 54.5%であり 4 門照射群における 36.9%と比較して有意に高かった ( $P=0.02$ )。再

手術を必要とするような大きな合併症の発生率も2門照射群においては11.5%と4門照射群における0%と比較して有意に高かった ( $P=0.01$ )。肛門温存術を施行した例における covering colostomy の行われた割合は2門照射群では14.6%および4門照射群では5.6%であり2門照射群においてむしろ多い傾向にあった。にもかかわらず縫合不全の発生率は2門照射群においては20.0% (15/75)で4門照射群における2.8% (1/36)に比較して有意に高かった。

本研究では直腸癌の術前照射において従来の2門照射に代えて4門照射を用いることで術後の合併症の発生や再手術を要するような重篤な合併症を少なくさせる可能性を示した。特に直腸癌手術におけるもっとも重要な合併症である縫合不全の発生率に関して4門照射で有意に発生率が低いことが示された。本研究においては手術方法、吻合方法および腫瘍下端までの平均距離に両群間で有意差は見られていない。この差に関しては吻合に用いられている再建腸管への放射線の被曝量の違いが影響していると考えられる。本研究の症例では上部S状結腸が口側の再建腸管として用いられているが、4門照射では同部には予定照射線量の約50%しか照射されていないのに比して2門照射では前後の対向2門照射であるために腹側から背側に到るまで均一に95%以上のdoseの照射量となっている。したがって吻合に用いられている上部S状結腸については約2倍の照射線量の差があり口側の再建腸管への照射線量の違いが両群間の縫合不全率に有意差が生じた大きな要因と考えられる。放射線照射量が増加すればするほど血管の内膜の線維化が進むことが知られておりこれにより血流障害が起これ腸管の浮腫が起これ、組織は脆弱となる。これによりさらに静脈系の還流障害も起これさらに浮腫も増強するという悪循環が起これる。したがって2門照射症例においては4門照射群に比較して口側再建腸管への放射線性の組織ダメージが強く、このことがより高い吻合部縫合不全率をきたした要因となっていると考えられた。

また本研究では高齢者における術前照射の安全性についても検討を行なった。照射症例のうち70歳以上を高年齢者群とし、70歳未満を若年者群として分けた。それぞれの群において各々の患者の術前の状態はCharlson's co-morbidity index、ASA classification およびKarnovsky's performance score (KPS) の3種類の指標にて評価した。術前全身状態についてASA scoreでの評価では高年齢者群において有意にASA scoreが2または3の症例が多かった ( $P=0.003$ )。またKarnofsky performance score (KPS)における評価においても高年齢者群のほうが有意にKPSが90以下の症例が多かった ( $P<0.0001$ )。また術前のCharlson Indexを用いた併存疾

患の比較を行うと高齢者群においては有意に 1 つ以上の併存疾患を持った症例が多かった( $P=0.001$ )。しかし両群間において術前照射中の有害事象の発生に関しては有意差は見られなかった。病理組織学的評価にて高齢者群の 90.2% ( $n=37$ ) および若年者群の 83.8% ( $n=150$ ) が治癒切除で有意差は見られなかった。おのおのの累積 5 年局所無再発生存率は、高齢者群で 95.5% および若年者群で 93.6% であり  $P=0.93$  と有意差は見られなかった。また累積 5 年無再発生存率も高齢者群においては 71.6% および若年者群においては 72.9% であり両群間に有意差は見られなかった。周術期死亡は両群に 1 例もみられなかった。また術後合併症に関しては高齢者群においては 48.8% ( $n=21$ )、若年者群においては 45.3% ( $n=81$ ) に見られたが発生率に関して有意差はなかった ( $P=0.86$ )。吻合部縫合不全の発生率に関して高齢者群では 11.1% ( $2 / 18$ ) および若年者群においては 12.9% ( $12 / 81$ ) であり有意差を認めなかった。また術後に再手術を要するような重篤な合併症の発生率に関して高齢者群では 9.8% ( $n=4$ ) であるのに対して、若年者群では 7.8% ( $n=14$ ) であり有意差を認めなかった。おのおのスコアにおいて高齢者群においては併存疾患の状況に関して ASA grade, Charlson's Index および KPS のいずれの評価においても有意に低下した状況であるにもかかわらず今回の検討においては明らかな術後合併症や周術期死亡率の増加は見られなかった。70 歳以上の高齢者に対しても 70 歳未満の若年者と同様に合併症や周術期死亡の増加を伴うことなく施行可能であることが示された。またその効果についても術前照射の一番の目的である局所再発の制御に関して同等の成績であった上に、無再発生存率に関してもまったく同等のものであることが示された。さらなる RCT による検証が必要ではあるが高齢者においても直腸癌術前照射療法は安全で有用な方法と考えられた。一般に高齢者は合併症の多さによってその補助療法を回避されがちであるが、本研究の結果から術前照射の適応から安易に除外することは避けなければならないと考えられた。