

博士論文

直腸悪性腫瘍に対する肛門温存手術における
既存および新規の肛門機能検査

福井 梨紗

直腸悪性腫瘍に対する肛門温存手術における
既存および新規の肛門機能検査

東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程 外科学専攻

指導教員 石原聡一郎 教授

福井 梨紗

目次

略語一覧	3
要旨	5
序文	6
第 1 章 一時的ストーマ未閉鎖のリスク因子としての 直腸術前 肛門内圧検査データ	17
1-1 背景と目的	17
1-2 方法	19
1-3 結果	22
1-4 考察	41
1-5 小括	44
第 2 章 Real-time tissue elastography を用いた新たな内肛門括約筋硬度数値化法の 確立	45
2-1 背景と目的	45
2-2 方法	47
2-3 結果	55
2-4 考察	62
2-5 小括	67

結論.....	70
謝辭.....	71
引用文献	72

略語一覽

APR: abdominoperineal resection

AV: anal verge

BMI: body mass index

CCFFIS: Cleveland Clinic Florida Fecal Incontinence score

CRT: chemoradiation therapy

DST: double stapling technique

EAS: external anal sphincter

EAUS: endoanal ultrasonography

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

FIQL: Fecal Incontinence Quality of Life Scale

HAR: high anterior resection

IAS: internal anal sphincter

ISR: intersphincteric resection

LAR: low anterior resection

LARS: low anterior resection syndrome

LM: longitudinal muscle

MRE: magnetic resonance elastography

MRI: magnetic resonance imaging

MRP: maximum resting pressure

MSP: maximum squeezing pressure

QOL: quality of life

RT: radiation therapy

RTE: real-time tissue elastography

ROI: region of interest

SOO: stoma outlet syndrome

TME: total mesorectal excision

TRG: tumor regression grade

要旨

直腸悪性腫瘍に対する肛門温存手術における肛門機能に着目し、本研究を行った。第1章では肛門温存手術に伴い造設される一時的ストーマが未閉鎖となることを術前から予測する因子を解析した。その結果、独立因子に肛門内圧検査データが含まれた。第2章では経肛門超音波検査の RTE を用いて、術前化学放射線療法前後の進行下部直腸癌の内肛門括約筋 (IAS) の硬度を数値化する方法を新規に確立した。IAS の硬度は肛門内圧検査データと相関を認めた。以上より術前肛門内圧検査評価の有用性が示された。また肛門機能評価法として、肛門内圧検査を使った既存の方法に加え新規の方法も有用である可能性が示された。

序文

大腸癌の治療法には大きく分けて、内視鏡的切除、経肛門的切除、手術治療（腹腔鏡下もしくは開腹手術）、薬物療法、放射線治療がある。単独で行われることもあるが、これらを複数組み合わせる場合もある。治療方針は癌の進行度によるところが大きく、内視鏡的切除、経肛門的切除の対象とならないような進行癌の場合には手術が基本となり、そこに薬物療法や放射線療法が組み合わされる場合がある。手術の原則は腸切除、リンパ節郭清、および吻合であり、肛門の近傍にできた直腸癌の場合は癌の存在部位によって肛門側の切除ラインが決定される。ただし肛門に極めて近い癌は永久の人工肛門（ストーマ）、もしくは、吻合しても一時的なストーマが必要になることがある。さらに肛門に近い吻合を伴う直腸癌手術では、少なからず術後に排便機能の低下を伴うことがある。以上より直腸癌に対する治療法は多面的に検討する必要があり、かつ腫瘍学的根治性と術後の肛門機能保持は両立すべき課題である。まず直腸癌に対する手術の術式、治療法の時代的変遷や肛門機能の評価法の歴史について述べる。

1: 全直腸間膜切除 (total mesorectal excision, TME)、術前化学放射線療法 (chemoradiation therapy, CRT) の導入

直腸癌の外科治療は、以前は骨盤腔内での盲目的で用手的な剥離操作によって

行われていたため、局所再発率が 22-46%と高いことが問題であった[1-3]。しかし、1982 年 Heald らにより、全直腸間膜切除 (total mesorectal excision, TME) の概念が提唱され[4]、TME の普及により局所再発率は 5-8%までに減少した[5]。TME とは、直腸癌の直腸間膜への癌浸潤が局所再発の重要な要因であることから、臓側骨盤内筋膜に沿って直腸間膜を損傷することなく原発巣と周囲リンパ節をひとまとめとして完全切除するという方法である。また TME とは別の方法で直腸癌術後の局所再発率を改善させる目的で、術前放射線療法 (radiation therapy, RT) の手術に対する上乗せ効果が Swedish Rectal Cancer Trial によって示された[6]。その後、手術法を TME に統一して Dutch TME Trial が実施され、TME への RT の上乗せ効果が示された[7]。さらに、術前 RT に 5-fluorouracil 系の化学療法を追加した術前化学放射線療法 (chemoradiation therapy, CRT) の有効性を検証するために、FFCD 9203 試験[8] や EORTC 22921 試験[9]が行われ、術前 CRT は局所再発率をさらに低下させることが報告された。以降、欧米を中心に直腸癌に対する術前 CRT が広く普及し、本邦でも最新の「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2019 年版」において術前 CRT を「行うことを弱く推奨する」と記載された。東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科では、2003 年から進行下部直腸癌に対して原則術前 CRT を実施している。

2: 手術治療の術式、吻合法 — 肛門温存術式の発展 —

下部直腸悪性腫瘍の手術治療の術式を図 1 に示す。まずは 1908 年に Miles が発表した腹会陰式直腸切断術 (abdominoperineal resection, APR)[10] であるが、この術式では永久ストーマが造設されることから、生活の質 (quality of life, QOL) の低下が避けられない。直腸術後の QOL の維持を目的とした肛門温存の重要性が注目される中、縫合手技が進歩して肛門温存術式としての前方切除術が登場した。吻合の部位によって様々な再建法が存在するが、当初は腸管吻合が手縫いで行われていた。Dixon らによる端端吻合[11]から始まり、Baker らによる側端吻合[12]や、J 型結腸嚢吻合[13, 14]などが報告された。その一方で器械吻合が導入され、中でも 1980 年 Knight らにより開発された自動吻合器と自動縫合器を用いた double stapling technique (DST) 法[15]は、特に吻合部が肛門管から近い位置となる低位前方切除術 (low anterior resection, LAR) でも比較的容易にかつ安全に行える吻合法として定着した。さらに 1994 年 Schiessel らが、元来であれば APR が選択されるような腫瘍が肛門管に非常に近い症例に対して、肛門管内で歯状線よりも低い位置で吻合を行う、括約筋間切除術 (intersphincteric resection, ISR) を発表した[16]。ISR は究極の肛門温存手術と称され、以降普及した[17, 18]。2000 年代からは ISR の腫瘍学的妥当性が検証され、APR に劣らないという報告がされるようになった[19-24]。

3; 一時的ストーマについて

TME を伴う低位吻合は、吻合部での縫合不全のリスクが高い(10.2-13.5%) [25, 26]。吻合部の安静および縫合不全の発生率を最小限に抑える目的で、一時的なストーマが造設されることがある。一時的ストーマとは縫合不全の危険性がなくなり次第、数か月後に安全に閉鎖される前提で造設されるものである。一時的ストーマは LAR のうち約 40%に造設され[27]、ISR においては原則全例に造設される。従って LAR、ISR の普及に伴い一時的ストーマを伴う肛門温存手術は、必然的に増加することになる。また患者の QOL を良好に保つために、一時的ストーマの部位としては従来ストーマ関連合併症(ストーマ周囲皮膚炎、ストーマ出口部症候群 [stoma outlet syndrome, SOO]、ストーマからの排泄過多をきたす high output stoma など)の頻度がより低いとされる結腸が選択されることが一般的であった[28, 29]。しかし近年は装具などの改良によって回腸ストーマの管理が比較的容易となったことから、造設術および閉鎖術の簡便[30]な回腸ストーマが好まれる傾向にある[31, 32]。一方、将来閉鎖する前提で直腸手術時に一時的ストーマを造設したにもかかわらず、再発や肛門機能低下などが理由で最終的に 14-35%の症例が閉鎖できていないという現状がある[33-39]。未閉鎖の回腸ストーマによる合併症を抱えている患者が増加してきたことは、近年浮上した新たな問題である。

4; 排便機能および QOL の評価法

TME による手術、CRT、吻合法、一時的ストーマの造設の有無および期間が、直腸悪性腫瘍に対する肛門温存手術後の排便機能や QOL にどう影響するかも注目されている。排便機能の 1 つとしての便失禁について、臨床評価項目とその重症度によってスコア化される質問票や、QOL に及ぼす影響を評価する質問票が開発されてきた。具体的な例としては Wexner score (または、Cleveland Clinic Florida Fecal Incontinence score, CCFIS; 1993 年: 表 1)[40]や、Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQL; 2000 年)[41]が挙げられる。さらに 2012 年には直腸癌術後の排便障害として、便失禁のみならず便意の切迫感や排便回数にも着目した低位前方切除後症候群 (low anterior resection syndrome, LARS) という概念も発表された[42]。ただし FIQL や LARS score が日本語版の質問票として本邦で翻訳されたのはそれぞれ 2012 年、2018 年のことである[43, 44]。一方で、客観的に肛門機能を測定するツールとして代表的なものに肛門内圧検査(図 2)がある。肛門内圧検査は内肛門括約筋 (internal anal sphincter, IAS) の機能を反映する最大静止圧 (maximum resting pressure, MRP) や、主に外肛門括約筋 (external anal sphincter, EAS) の機能を反映する最大随意収縮圧 (maximum squeezing pressure, MSP) などを測定できる(図 3)。その他の測定法として、直腸肛門反射検査や直腸知覚検査もあるが、肛門機能の客観的な評価方法は限定的であり新たな評価方法も望まれている。

腫瘍学的根治性の報告は、1990年代から先行した。しかし、術前 CRT、低位吻合や一時的ストーマが、ISR や LAR 術後の Wexner score、QOL、LARS score、肛門内圧検査のデータに影響するかどうかの検討は、主に 2010 年代から報告されるようになった[45-53]。直腸悪性腫瘍に対する肛門温存手術後の肛門機能の維持も、腫瘍学的根治性と共に当然両立させなければならない課題であるにもかかわらず、肛門機能の検証は概して遅れをとっていることから、本研究では直腸悪性腫瘍手術時の肛門機能に着目した。

まず未閉鎖の回腸ストーマが増加しているという近年の問題点を踏まえ、本論文の第 1 章では一時的ストーマ未閉鎖のリスク評価を肛門内圧検査の検査結果を含めて解析し、術前肛門内圧検査評価の有用性を検証した。次に肛門機能の客観的な評価法が限られているという現状を踏まえ、第 2 章では経肛門超音波検査 (endoanal ultrasonography, EAUS; 図 4) の real-time tissue elastography (RTE) を用いて IAS の硬度を数値化する新規の方法を確立した。

表 1. Wexner score (CCFFIS) の質問紙票

失禁のタイプ	頻度				
	ない	めったにない 1回/数ヶ月	時々 数回/月	いつも 数回/週	常に 1回/日以上
① 固形	0点	1点	2点	3点	4点
② 液状	0点	1点	2点	3点	4点
③ ガス	0点	1点	2点	3点	4点
④ パッドの使用	0点	1点	2点	3点	4点
⑤ 日常生活 の変化	0点	1点	2点	3点	4点

CCFFIS = Cleveland Clinic Florida Fecal Incontinence score

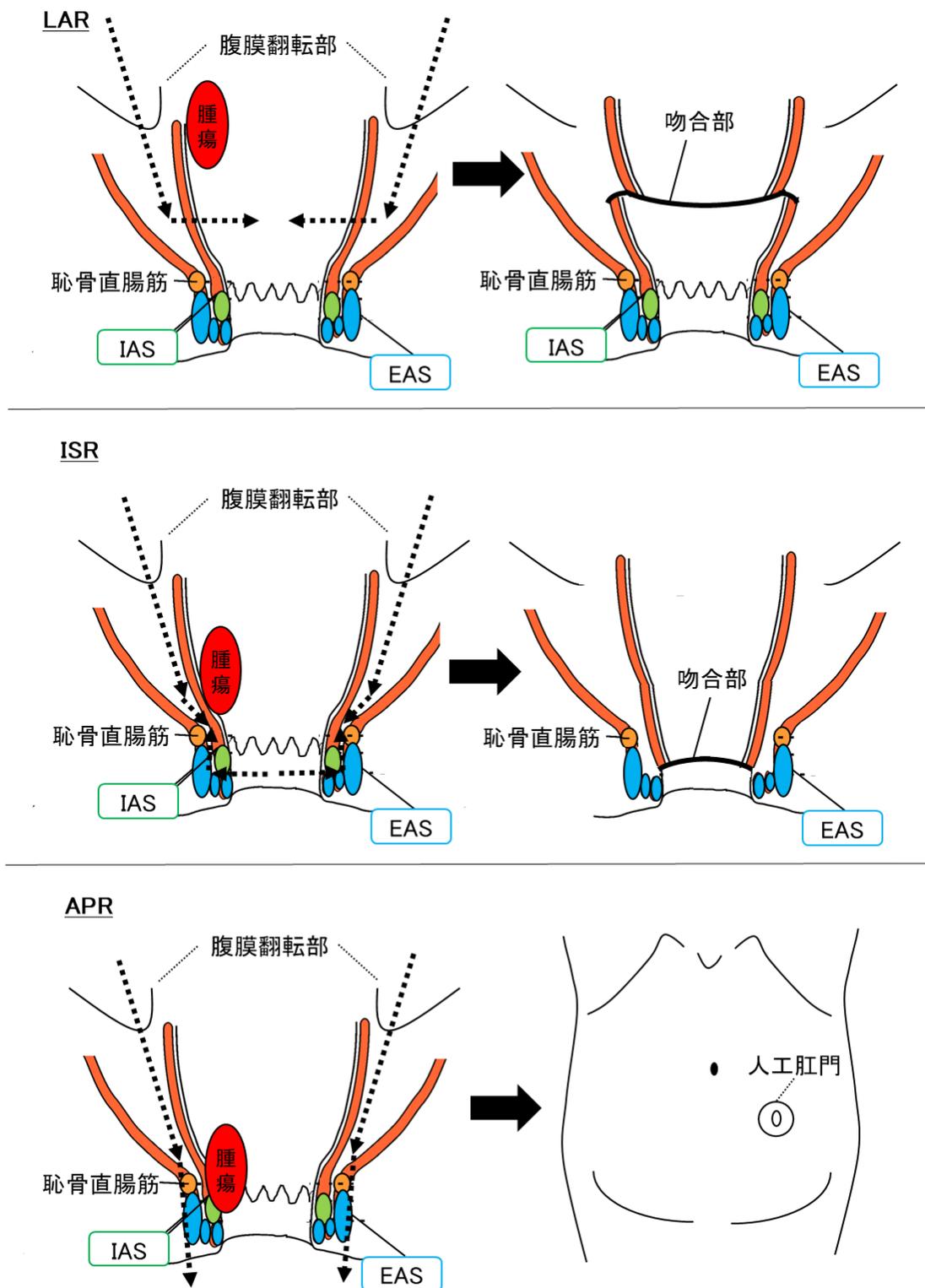


図1. 直腸悪性腫瘍に対する手術術式

APR = 腹会陰式直腸切断術; LAR = 低位前方切除術; ISR = 括約筋間切除術;

IAS = 内肛門括約筋; EAS = 外肛門括約筋

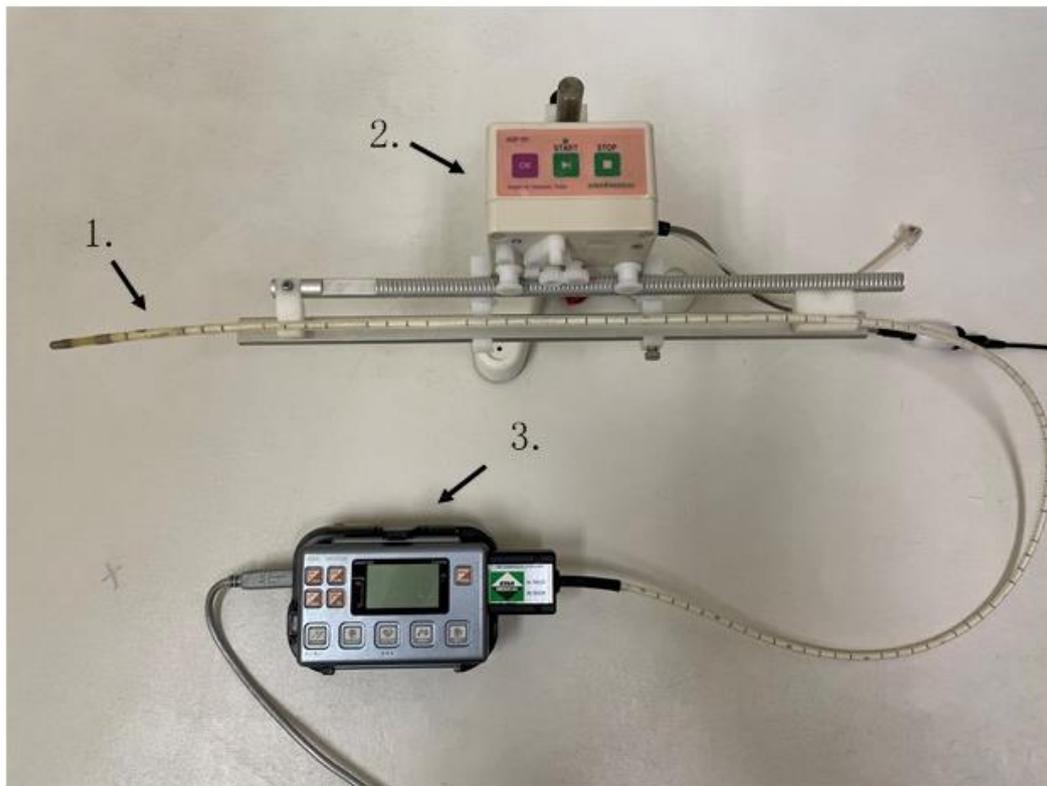


図 2. 肛門内圧検査の装置

1. 圧カトランスデューサー、2. 自動引き抜き器、3. ポケットモニター

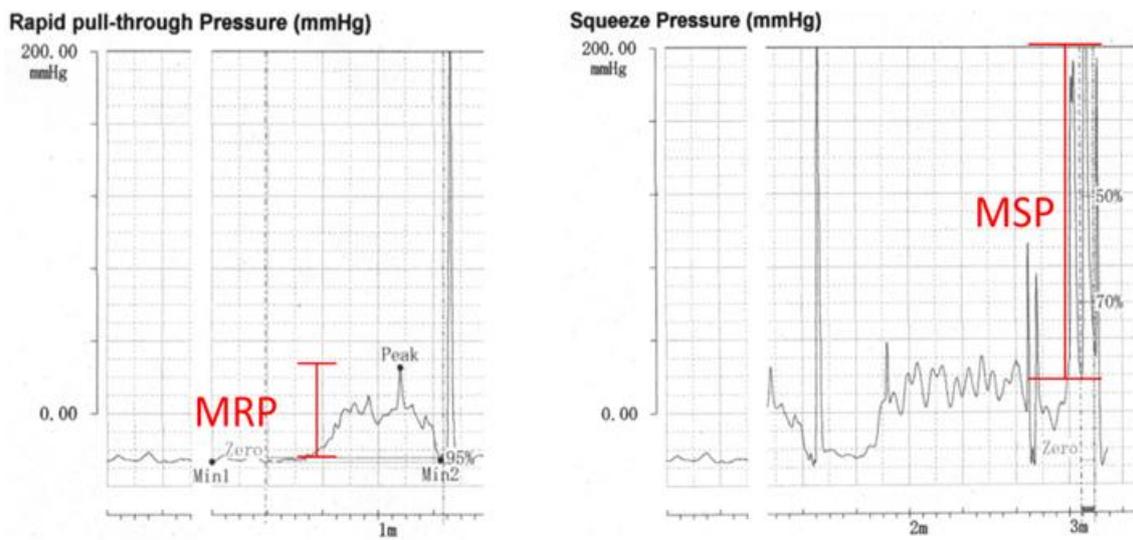


図 3. 最大静止圧 (maximum resting pressure, MRP)、最大随意収縮圧 (maximum squeezing pressure, MSP) の計測方法



図 4. 経肛門超音波検査 (endoanal ultrasonography, EAUS) 機器の直腸プローブ (EUP-R54AW-19), 株式会社日立製作所(日本、東京)製

第 1 章

一時的ストーマ未閉鎖のリスク因子としての

直腸術前肛門内圧検査データ

1-1 背景と目的

近年直腸腫瘍に対する外科治療や術前治療が進歩し、肛門温存が可能となった症例が増加傾向にある[16-18, 54-56]。このような症例に対して縫合不全を予防する目的で、一時的ストーマが造設されることが多い[57-60]が、14-35%の症例で閉鎖できないことがある[33-39]。一時的ストーマが閉鎖できないリスク因子として高齢[61]、body mass index (BMI) 高値[36]、低ヘモグロビン値[39]、腎機能障害[39]、深達度 T3 以上[62]、局所および遠隔転移再発[38, 62]、直腸術後合併症[33, 35, 38, 39]がいわれている。これらの報告は大部分が術後の臨床病理学的因子を解析している。しかしながら一時的ストーマが未閉鎖となるリスクは、一時的ストーマの造設部位の選択や患者への術前の説明時に把握することが肝心であることから、直腸術前にわかることが重要と考えている。

肛門内圧検査データは肛門機能を客観的に評価できる指標の一つである[63]。過去の報告では下部直腸腫瘍に対する手術後に MRP が有意に下がるといった報告[64]や、術前 MSP 低値は直腸腫瘍に対する LAR 術後の Wexner score に関連す

るといった報告[65]がある。しかし、術前肛門内圧検査データを含めて一時的ストーマの未閉鎖を予測する因子を解析した報告はない。

今回の研究では直腸悪性腫瘍手術前のみに行われる臨床病理学的因子のみを用い、さらに直腸術前の肛門機能にも着目して、一時的ストーマが未閉鎖となるリスク因子を明らかにすることを目的とした。

1-2 方法

東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科で2005年10月から2016年12月に、直腸悪性腫瘍に対し、直腸前方切除もしくはISRを行った症例のうち、一時的ストーマ造設を行った症例を対象とした。ただし家族性大腸ポリポーシスや炎症性腸疾患の症例、緊急手術や吻合を伴わない手術や経肛門的切除手術の症例は、今回の解析からは除外した。

患者の臨床的な直腸術前因子の検討項目は、手術時の年代(前期:2005年10月-2014年6月、後期:2014年7月-2016年12月)、年齢、性別、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)、BMI、喫煙歴の有無、Charlson Comorbidity Index[66]、血清クレアチニン値、血清アルブミン値、Wexner score[40]、肛門内圧検査データによるMRPとMSPとした。高齢の定義はOuchiらの報告に基づき75歳以上とした[67]。また血清クレアチニンの正常上限は病院検査部の基準値上限、即ち男性1.07 mg/dl、女性0.79 mg/dlとした。さらに低アルブミン血症のカットオフ値はSelterらが定義した3.5 g/dl未満とした[68]。肛門内圧検査データによるMRPとMSPは、1チャンネルのカテーテル (GMMS-100R-SI instrument, Star Medical, 日本, 図2) を、左側臥位で膝を90度屈曲させた患者の肛門に挿入し測定した。MRPはrapid pull through法で得られた肛門管内の最大圧から直腸内または肛門圧の最小圧の差を測定した。MSPは肛門管内で自発的に肛門

括約筋を締めた最大圧からその位置での静止圧の差を測定した。MRP、MSP のカットオフ値はそれぞれ 45 mmHg、130 mmHg とした。これらはこれまでの報告にある、健康人の肛門内圧の正常範囲の下限にあたる数値である[69, 70]。また、腫瘍学的因子の検討項目は、肛門縁 (anal verge, AV) から腫瘍下端までの距離、切除標本における腫瘍の長径、腫瘍部位での閉塞の有無、組織型、深達度、リンパ節転移や遠隔転移の有無とした。さらに術前 CRT や術前化学療法の有無や術式、一時的ストーマ造設部位、直腸術後の縫合不全などの合併症や術後補助化学療法の有無や再発の有無も解析した。直腸術後の合併症は Clavien-Dindo 分類に基づいて分類した[71]。

全対象を最終フォローアップ時において一時的ストーマが閉鎖されているか否かによって閉鎖群と未閉鎖群に群分けし、2 群間の臨床病理学的因子を比較した。未閉鎖群においては、未閉鎖となった理由も解析した。また全対象において、一時的ストーマ関連合併症の有無も解析した。具体的にはストーマ周囲皮膚炎の有無、直腸手術後退院後 4 週間以内の外来受診時の血清クレアチニン値、ストーマ脱の有無、SOO、傍ストーマヘルニアの有無を検討項目とした。ストーマ脱や傍ストーマヘルニアの有無に関しては直腸術後の CT で確認した。

統計学的解析にはソフトウェアパッケージ JMP Pro version 14.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。データは平均値±標準誤差、または中央値±範囲で示した。データが連続変数の場合の比較は t 検定を、名義変数の場合の比較はカイ二乗

検定または Fisher の直接確率検定を用いた。一時的ストーマ未閉鎖との相関においては、直腸術前に得られる臨床病理学的因子を、その中央値、平均値、カットオフ値、正常上限もしくは下限の値をもって 2 群に分けた。一時的ストーマの累積閉鎖率や、無再発生存、全生存は Kaplan-Meier 法で評価し、log-rank 検定を用いて解析した。一時的ストーマの未閉鎖と関連する因子は Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析にて検討した。その際単変量解析で p 値が 0.05 未満となるものを有意な因子として多変量解析に組み込んだ。なお一時的ストーマ造設部位選択は患者背景や腫瘍の状態を加味し最終的には術中に行われるため、一時的ストーマ未閉鎖を予測する直腸術前の因子には一時的ストーマの造設部位を含めなかった。

この後向き研究は東京大学の倫理委員会にて、審査番号 3252「大腸肛門外科診療記録を利用したデータベースの包括的後ろ向き解析」として承認済みである。

1-3 結果

2005年10月から2016年12月までに1,206人の直腸腫瘍が治療され、うち941人が前方切除またはISRを受けた。そのうち一時的ストーマが造設された203例を本研究の解析対象とした(図5)。その患者背景を表2に示す。年齢の中央値は64歳、男性が142例(70%)で、ECOG PSが1以上である症例が7例(3.4%)であった。また直腸術前アルブミン値の中央値は3.8 g/dl、肛門内圧検査データのMRP、MSPの中央値はそれぞれ22.8、211.6 mmHgであった。肛門縁から腫瘍下端までの距離の中央値は5 cm、腫瘍の最大径の中央値は約3 cmであった。術前CRTは約半数の45%に行われており、術式の内訳はISRが73例(36%)、LARが127例(63%)、高位前方切除術(high anterior resection, HAR)が3例(1.5%)であった。一時的ストーマは、165例(81%)が回腸に造設されていた。病理学的深達度T3以上の症例が96例(47%)、リンパ節転移ありの症例68例(34%)で、術後補助化学療法が68例(34%)症例に実施されていた。

また、解析対象の無再発生存・全生存に関して表3にまとめた。

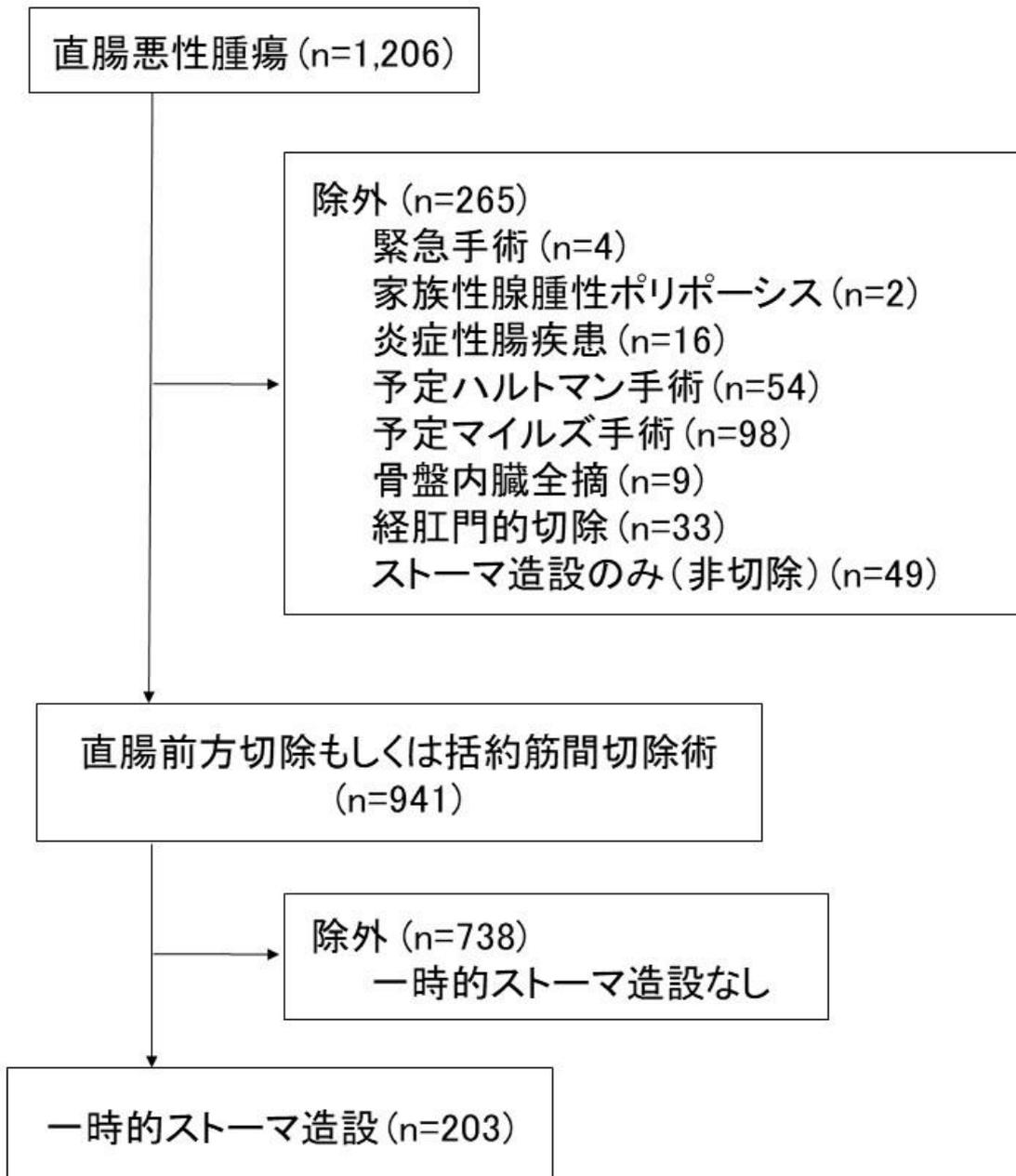


図 5. 本研究のフローチャート

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用

表 2. 患者背景

項目		n=203
手術実施時期	2014年6月以前	103 (49.3)
	2014年7月以降	100 (50.7)
年齢(歳)	中央値 (範囲)	64 (32-87)
男性		142 (70.0)
ECOG PS	≥1	7 (3.4)
Body mass index (kg/m ²)	中央値 (範囲)	22.8 (15.7-40.3)
Charlson comorbidity index	≥1	55 (27.1)
喫煙歴あり		119 (58.6)
直腸術前血清クレアチニン値 (mg/dl)	高値 *	18 (8.9)
直腸術前血清アルブミン値 (g/dl)	中央値 (範囲)	3.8 (2.1-4.7)
直腸術前 Wexner score †	≥1	61 (40.7)
直腸術前 MRP (mmHg) †	中央値 (範囲)	22.8 (15.7-40.3)
直腸術前 MSP (mmHg) †	中央値 (範囲)	211.6 (29.0-520.0)
肛門縁から腫瘍下端までの距離 (cm) †	中央値 (範囲)	5.0 (1-17)
腫瘍最大径 (mm)	中央値 (範囲)	33.8 (0-130.0)
腫瘍閉塞あり		15 (7.4)

表 2. 患者背景 (続き)

組織型	高分化腺癌	94 (46.3)
	中分化腺癌	82 (40.4)
	低分化腺癌	1 (0.5)
	粘液癌	9 (4.4)
	消化管間質腫瘍	6 (3.0)
	神経内分泌腫瘍	7 (3.4)
	神経内分泌癌	3 (1.5)
	平滑筋肉腫	1 (0.5)
臨床的深達度	T0	6 (3.0)
	T1	39 (19.2)
	T2	43 (21.2)
	T3	97 (47.8)
	T4	18 (8.9)
臨床的リンパ節転移あり		59 (29.1)
遠隔転移あり		17 (8.4)
直腸術前治療	総数	96 (47.3)
	CRT	92 (45.3)
	全身薬物療法	4 (2.0)
術式	ISR	73 (36.0)
	LAR	127 (62.6)
	HAR	3 (1.5)

表 2. 患者背景 (続き)

手術アプローチ	開腹	29 (14.3)
	腹腔鏡	174 (85.7)
一時的ストーマ造設部位	回腸	165 (81.3)
	結腸	38 (18.7)
直腸術後合併症	Grade 2 以上 ‡	84 (41.4)
	縫合不全	6 (3.0)
病理学的深達度	T0	17 (8.4)
	T1	47 (23.2)
	T2	43 (21.2)
	T3	83 (40.9)
	T4	13 (6.4)
病理学的リンパ節転移あり		68 (33.5)
術後補助化学療法あり		68 (33.5)

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MRP = 最大静止圧; MSP = 最大随意収縮圧; CRT = 化学放射線療法; ISR = 括約筋間切除; LAR = 低位前方切除; HAR = 高位前方切除

* 血清クレアチニン値 正常上限; 男性: 1.07 mg/dl、女性: 0.79 mg/dl

† 欠損値を除く

‡ Clavien-Dindo 分類に基づく

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用

表 3. 解析対象の無再発生存および全生存

項目	生存期間(月)*	生存率(%)	
		2年	5年
無再発生存	38.8±1.3	73.0	67.2
全生存	56.5±0.9	95.0	84.0

* 平均値 ± 標準誤差

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用

一時的ストーマの累積閉鎖率を図 6 に示した。一時的ストーマ閉鎖率(推定率)は直腸術後 1 年で 68.8%(62.0-74.8%)、2 年で 75.6%(69.1-81.1%)であり、閉鎖した症例に関しては直腸術後 2 年までにほぼ閉鎖していた。ただし造設期間が 48.8 ヶ月であった症例は転移性肝腫瘍の切除術、および直腸膀胱瘻に対する瘻孔切除/大殿筋皮弁による充填術を行ったことからストーマ閉鎖が遅れたが、閉鎖後は排便障害なく経過していた。観察期間内に一時的ストーマが閉鎖された症例は 154 人(75.9%)、未閉鎖であった症例は 49 例(24.1%)であった(観察期間中央値[四分位範囲]: 46.4 か月[32.5-58.9 か月])。

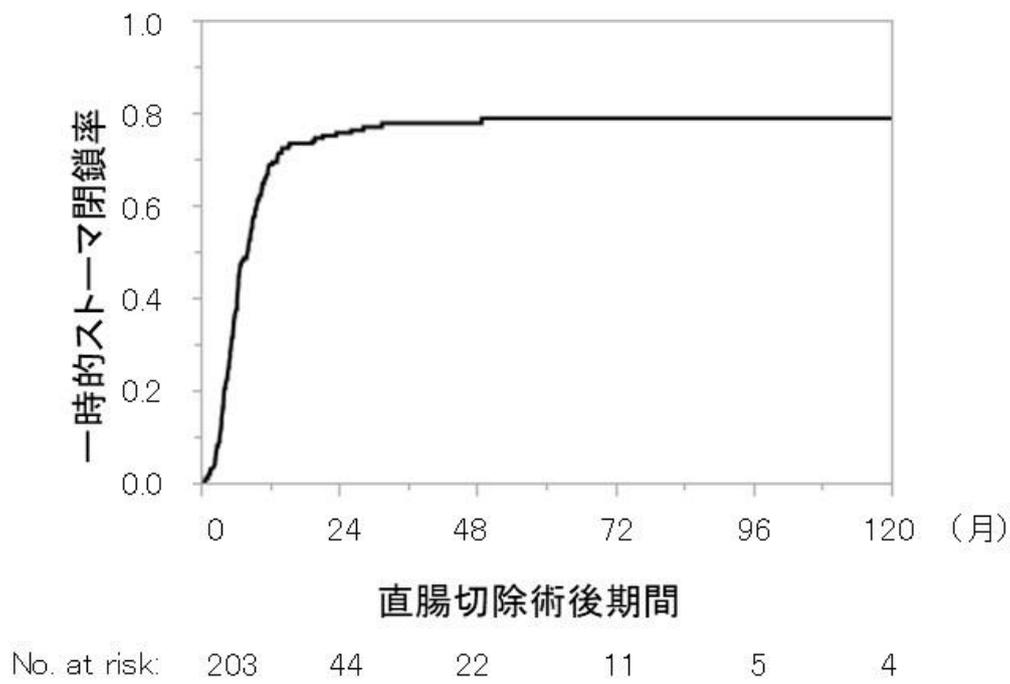


図 6. 一時的ストーマ累積閉鎖率

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用

一時的ストーマ閉鎖群および未閉鎖群における患者背景の違いを表 4 に示す。ストーマ未閉鎖群は閉鎖群に比べ、高齢、ECOG PS 低値、血清クレアチニン高値、血清アルブミン低値、直腸術前 MSP 低値であった他、腫瘍の最大径がより大きく、腫瘍閉塞あり、臨床的深達度 T3 以上または臨床的リンパ節転移あり、術前 CRT あり、開腹手術、ストーマ造設部位が結腸である症例、直腸術後縫合不全をきたした症例が多かった。また病理学的深達度 T3 以上がストーマ未閉鎖群では多かった。

また、一時的ストーマ未閉鎖となった理由を表 5 に示す。腫瘍の再発によるものが最多で 18 例(36.7%)、次いで肛門機能低下ありが 17 例(34.7%)、他疾患の治療の優先が 8 例(16.3%)、吻合部狭窄が 7 例(14.3%)、などであった。その他、最終的に患者の希望で閉鎖しなかった症例も 5 例(10.2%)存在した。

表 4. 一時的ストーマ閉鎖群/未閉鎖群の患者背景の違い

項目		閉鎖群 n=154	未閉鎖群 n=49	p 値
年齢(歳)	中央値	62.5	70	0.0004
	(範囲)	(32-85)	(45-87)	
ECOG PS	≥1	2 (1.3)	5 (10.2)	0.010
Body mass index (kg/m ²)	中央値	22.9	22.5	0.50
	(範囲)	(15.8-35.2)	(15.7-40.3)	
直腸術前 血清クレアチニン値 (mg/dl)	高値 *	10 (6.5)	8 (16.3)	0.045
直腸術前 血清アルブミン値 (g/dl)	中央値	3.9	3.7	<0.0001
	(範囲)	(2.1-4.7)	(2.2-4.4)	
直腸術前 MRP (mmHg) †	中央値	58.5	56.1	0.53
	(範囲)	(5.0-169.5)	(14.0-112.5)	
直腸術前 MSP (mmHg) †	中央値	222.3	177.3	0.008
	(範囲)	(51.5-520.0)	(29.0-300.0)	
肛門縁から 腫瘍下端までの距離 (cm) †	中央値	5.1	4.6	0.26
	(範囲)	(1-17)	(1-13)	
腫瘍最大径 (mm)	中央値	30.7	43.3	0.001
	(範囲)	(0-110.0)	(0.0-130.0)	
腫瘍閉塞あり		8 (5.2)	7 (14.3)	0.034

表 4. 一時的ストーマ閉鎖群/未閉鎖群の患者背景の違い(続き)

臨床的深達度	T2 以下	78 (50.7)	10 (20.4)	0.0002
	T3 以上	76 (49.3)	39 (79.6)	
臨床的リンパ節転移あり		37 (24.0)	22 (44.9)	0.005
遠隔転移あり		11 (7.1)	6 (12.2)	0.26
直腸術前治療あり	総数	67 (69.8)	29 (30.2)	0.060
	CRT	63 (40.9)	29 (59.2)	0.025
	全身薬物療法	4 (2.6)	0 (0.0)	0.57
術式	ISR	51 (33.1)	22 (44.9)	0.23
	LAR	100 (64.9)	27 (55.1)	
	HAR	3 (1.95)	0 (0.0)	
手術アプローチ	開腹	16 (10.4)	13 (26.5)	0.005
	腹腔鏡	138 (89.6)	36 (73.5)	
一時的ストーマ造設部位	回腸	140 (90.9)	25 (51.0)	<0.0001
	結腸	14 (9.09)	24 (49.0)	
直腸術後合併症	Grade 2 以上 †	59 (70.2)	25 (29.7)	0.12
	縫合不全	1 (0.7)	5 (10.2)	0.003
病理学的深達度	T2 以下	90 (58.4)	17 (34.7)	0.004
	T3 以上	64 (41.6)	32 (65.3)	
病理学的リンパ節転移あり		46 (29.9)	22 (44.9)	0.052
術後補助化学療法		53 (34.4)	15 (30.6)	0.62

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MRP = 最大静
止圧; MSP = 最大随意収縮圧; CRT = 化学放射線療法; ISR = 括約筋間切除;
LAR = 低位前方切除; HAR = 高位前方切除

* 血清クレアチニン値 正常上限; 男性: 1.07 mg/dl、女性: 0.79 mg/dl

† 欠損値あり

‡Clavien-Dindo 分類に基づく

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用

表 5. 一時的ストーマ未閉鎖の理由 (n=49, 重複あり)

項目	n (%)
悪性腫瘍の再発	18 (36.7)
肛門機能低下	17 (34.7)
他疾患の治療	8 (16.3)
吻合部狭窄	7 (14.3)
患者希望	5 (10.2)
全身状態悪化	4 (8.2)
直腸術後合併症	3 (6.1)
肛門痛	1 (2.0)
不明	2 (4.1)

次にストーマ未閉鎖を予測する直腸術前の因子を解析した(表 6,7)。術前 MRP <45 mmHg は単変量解析で有意な因子ではなかった。術前 CRT あり、術前深達度 T3 以上、術前リンパ節転移あり、は単変量解析で有意な因子であったが、多変量解析では有意な因子として残らなかった。単変量解析で p 値が 0.05 未満となった因子を多変量解析に組み込んだところ、多変量解析で独立因子として残ったものは、術前 AV 4cm 未満、手術時年齢 75 歳以上、術前血清アルブミン値 3.5 g/dl 未満、腫瘍の長径 30mm 以上、術前 MSP 130 mmHg 未満、であった。さらに直腸術前 MSP の視点から一時的ストーマ累積閉鎖率を比較した(図 7)。直腸術前 MSP 130 mmHg 未満の症例は同 130 mmHg 以上の症例に比べて一時的ストーマの閉鎖率が有意に低かった ($p=0.017$)。

表 6. 一時的ストーマ未閉鎖を予測する直腸術前因子(単変量解析)

項目	ハザード比 (95% CI)	p 値
75 歳以上	2.00 (1.22-3.28)	0.0057
男性	1.19 (0.85-1.67)	0.32
Body mass index ≥ 25 kg/m ²	0.99 (0.69-1.44)	0.98
血清クレアチニン値異常 *	1.51 (0.79-2.87)	0.21
血清アルブミン値 <3.5 g/dl	2.41 (1.43-4.05)	0.0009
ECOG PS ≥ 1	3.73 (0.92-15.08)	0.064
喫煙歴あり	1.09 (0.79-1.50)	0.59
肛門縁から腫瘍下縁までの距離 <4 cm †	1.71 (1.20-2.44)	0.0031
腫瘍最大径 ≥ 30 mm	1.78 (1.29-2.46)	0.0004
MRP <45 mmHg ‡	1.00 (0.70-1.44)	0.98
MSP <130 mmHg ‡	1.71 (1.10-2.69)	0.018
術前 CRT あり	1.54 (1.12-2.14)	0.009
腫瘍閉塞あり	1.65 (0.81-3.36)	0.17
臨床的深達度 $\geq T3$	2.10 (1.52-2.89)	<0.0001
臨床的リンパ節転移	1.69 (1.16-2.44)	0.0058
臨床的遠隔転移	1.31 (0.61-2.09)	0.69

CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MRP= 最大静止圧; MSP= 最大随意収縮圧; CRT= 化学放射線療法

* 血清クレアチニン値 正常上限; 男性: 1.07 mg/dl、女性: 0.79 mg/dl

† 欠損値 6 例、合計 197 例で検討した

‡ 欠損値 18 例、合計 185 例で検討した

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用

表 7. 一時的ストーマ未閉鎖を予測する直腸術前因子(多変量解析)

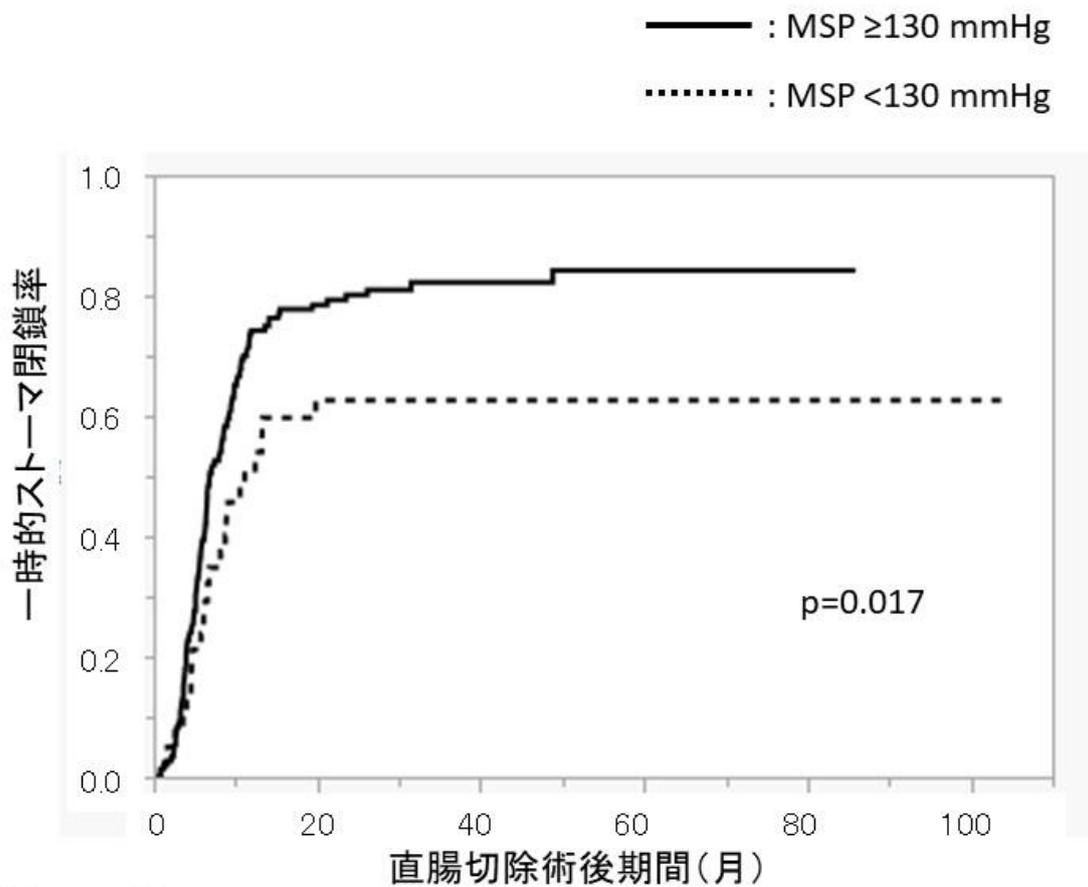
項目	ハザード比 (95% CI)	p 値
75 歳以上	2.62 (1.49-4.60)	0.0008
血清アルブミン値 <3.5 g/dl	2.00 (1.12-3.55)	0.018
肛門縁から腫瘍下縁までの距離 <4 cm *	2.04 (1.50-2.99)	0.0003
腫瘍最大径 ≥30 mm	1.77 (1.18-2.65)	0.006
MSP <130 mmHg †	1.59 (1.01-2.50)	0.047
直腸術前 CRT あり	1.36 (0.94-1.95)	0.10
臨床的深達度 ≥T3	1.26 (0.83-1.89)	0.28
臨床的リンパ節転移	1.32 (0.86-2.03)	0.21

*欠損値 6 例、合計 197 例で検討した。

†欠損値 18 例、合計 185 例で検討した。

CI, confidence interval; MSP= 最大随意収縮圧, CRT= 化学放射線療法

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用



No. at risk:

MSP ≥130 mmHg

145 25 10 7 2 1

MSP <130 mmHg

40 14 9 6 3 1

図 7. 一時的ストーマ累積閉鎖率の比較(直腸術前 MSP 130 mmHg 以上 vs. 130 mmHg 未満)

MSP = 最大随意収縮圧

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用

さらに全対象におけるストーマ関連合併症を解析した(表 8)。ストーマ周囲皮膚炎は 51 人(25%)の症例に認められた。一方、退院後初回外来での血清クレアチニン値の上昇は 14%に、ストーマ脱は 5%に、SOO は 5%に、傍ストーマヘルニアは 2%に認められた。ストーマ関連合併症の中で頻度が最も多かったストーマ周囲皮膚炎と臨床病理学的因子との相関を解析したところ、回腸ストーマであることが唯一のリスク因子であった ($p=0.006$)。その相対的リスクは、結腸ストーマであることに比較すると 3.7 であった。

表 8. ストーマ周囲皮膚炎と臨床病理学的因子との相関

項目	ストーマ周囲皮膚炎		p 値	
	なし n=152	あり n=51		
ストーマ造設部位	回腸	117 (77.0)	48 (94.1)	0.006
	結腸	35 (23.0)	3 (5.9)	
75 歳以上	23 (15.1)	9 (17.7)	0.66	
男性	107 (70.4)	35 (68.6)	0.86	
ECOG PS \geq 1	5 (3.3)	2 (3.9)	1.00	
Body mass index \geq 25 (kg/m ²)	38 (25.0)	13 (23.5)	0.83	
Charlson comorbidity index \geq 1	41 (27.0)	14 (27.5)	0.95	
喫煙歴あり	89 (58.6)	30 (58.8)	0.97	
直腸術前血清アルブミン値 <3.5 g/dl	24 (15.8)	9 (17.7)	0.76	
術前療法 *	70 (46.1)	26 (51.0)	0.54	
術後補助化学療法	51 (33.6)	17 (33.3)	0.98	

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

* 術前化学療法と術前化学放射線療法を両方含む。

Langenbecks Arch Surg. (DOI: 10.1007/s00423-020-02011-w) より引用

1-4 考察

一時的ストーマの未閉鎖を術前から予測するリスク因子として、肛門機能を評価する上で重要な数値である MRP、MSP を含めて検討したのは本研究が初めてである。今回の検討結果では直腸術前 MRP は関連しなかったが、直腸術前 MSP 低値が一時的ストーマの未閉鎖に関連する独立因子の 1 つであった。実際、直腸術前 MSP 130 mmHg 未満の症例でストーマ閉鎖を行った症例の中には、閉鎖後 1 年の時点で頻回の便失禁によって、毎日のパッド装着を要した症例(60 歳台女性, 直腸術前 MSP 119 mmHg)や、外出時は 2 日前から食事を控えていたという症例(60 歳台女性, 直腸術前 MSP 113 mmHg)が存在した。このことから、一時的ストーマ閉鎖後の QOL に影響する排便障害を避けるために、未閉鎖を術前から予測するリスク因子としての MSP の評価は有用であると考えられた。

これまでの報告では MRP が ISR 後に大きく低下する一方、MSP は LAR 後にはあまり低下しないといわれている[72, 73]。Yamada らは、ISR において IAS を全切除する術式は部分的に切除する術式に比べて MRP の低下が大きい一方、MSP に有意な差は見られなかったと報告している[51]。さらに ISR 後の MRP は MSP に比べて、術前のレベルへの回復が遅いともいわれている[74]。また Wexner score は LAR に比べて、ISR で術後に上昇する幅が大きいとする報告もある[73]。これらの報告をまとめると、MRP や Wexner score は吻合のレベルや IAS の切除範囲など

術式によって大きく影響されることが示唆される。一方で MSP は、一時的ストーマの未閉鎖を予測する因子として術式の影響を受けにくい有用な因子と考えられた。

Kuo らの前向き観察研究によると、ISR 後に便失禁をきたすようになった患者に対して 3 か月間のバイオフィードバック療法を行った場合、MRP は改善しなかったが MSP が改善したと報告している[75]。従って直腸術前に骨盤底筋運動を行っておくことが、一時的ストーマ未閉鎖のリスクを低減する 1 つの解決法となる可能性がある。

一時的ストーマ未閉鎖を予測する直腸術前の独立因子のうち、手術時年齢 75 歳以上と血清アルブミン値 3.5 g/dl 未満は患者の全身状態にかかわる因子である。また腫瘍の長径、AV から腫瘍下端までの距離は、腫瘍関連因子である。従って一時的ストーマが閉鎖できるか否かは、患者因子、腫瘍学的因子、および上述の肛門機能のすべてが関わると言える。

ストーマ関連合併症の中で最も高頻度であったストーマ周囲皮膚炎と関連する唯一の因子は、回腸ストーマであった。現在もなお一時的ストーマの至適造設部位として回腸か結腸かの議論が活発になされている[76, 77]。回腸ストーマは閉鎖が容易であり[30]、最近のメタアナリシスでは多くの論文が一時的ストーマ造設部位として回腸が好まれているものの[31, 32]、回腸ストーマは結腸に比べてストーマ周囲皮膚炎の発生率がより高いといわれている[28, 29]。仮に一時的ストーマが閉鎖されなかった場合、ストーマ周囲皮膚炎は患者の QOL を害する。従って、手術時に造設した一時的なス

トーマが未閉鎖になることを予測する 5 因子をもつような直腸悪性腫瘍の患者には、結腸に一時的ストーマを造設することも実用的な選択肢と考える。

本研究にはいくつかの限界がある。単施設で行った後方視的研究であり解析対象症例数が比較的少ない。ストーマ関連合併症はストーマ造設期間が長いほど発生率が上昇すると考えられるが、一時的ストーマの造設期間のばらつきが比較的大きくストーマ関連合併症の発生率に影響している可能性がある。術前の肛門機能が著しく低下しており直腸術前の時点でストーマ閉鎖が見込めないと判断した場合には、予定手術としてハルトマン手術を選択した症例があることや、直腸術前に肛門管浸潤がある直腸悪性腫瘍の症例には APR を選択していることが、選択バイアスとなっている可能性がある。また一時的ストーマを閉鎖するか否かは、今回解析に用いた術前因子だけでなく、実際には術後のイベント即ち、再発の有無、直腸切除術後の肛門機能低下の有無、吻合部狭窄の有無、他の併存疾患の増悪や患者希望なども含めて判断されていることが明らかであり(表 5)、これがバイアスとなっていると考えられる。最後に、統計解析方法において、一時的ストーマ未閉鎖を予測する直腸術前因子の単変量解析で $p<0.05$ であった説明変数すべてを多変量解析に組み込んだ点と、多変量解析に組み込んだ説明変数の数が今回のイベント数(一時的ストーマ未閉鎖数: 49 例)に比べ多かった点は、一般的な手法ではなかった可能性がある。

1-5 小括

高齢、直腸術前の血清アルブミン低値、サイズの大きな腫瘍、AV から近い腫瘍、
肛門内圧検査による MSP 低値、の 5 因子が、直腸悪性腫瘍に対する手術において
造設される一時的なストーマが未閉鎖となることを予測する独立した因子であった。一
時的ストーマを伴うような直腸悪性腫瘍に対する手術を予定する際は術前に肛門機能
も含めて評価することは有用であり、上記のリスク因子を持つ患者に対しては一時的ス
トーマの造設部位を熟考すべきである。

第 2 章

Real-time tissue elastography を用いた 新たな内肛門括約筋硬度数値化法の確立

2-1 背景と目的

RTE は組織の硬さの程度を色調として画像描出できる装置として開発され、超音波機器に搭載されている[78]。外部から用手的に加圧・加振を与えたときに生じるひずみの程度が 256 段階の色彩でリアルタイムに画像化され、視覚的かつ客観的に組織の硬さをとらえることができる。RTE はもともと乳癌の悪性変化を硬さによって診断するために開発、臨床応用された[79]。その後、肝硬変の線維化の程度[80, 81]や甲状腺腫瘍の診断[82]のために針生検に取って代わる機能として活用され、さらには前立腺癌[83]や膵臓[84]の病変の同定にも応用されている。しかしながら肛門機能を評価するために RTE を応用した報告はこれまでにない。

手術前の CRT は進行直腸癌に対する初期治療として世界中で行われている。過去の報告で CRT は直腸術後の LARS や便失禁のリスクとなるのではといわれている[46-48]が、一方では術後の Wexner score や肛門内圧検査データに必ずしも影響していないという報告[45, 53]もある。従って直腸癌に対する術前 CRT の術後の排便機能に対する影響は未だはっきりしていない。術前 CRT を受けた症例の直腸術後

の排便障害の程度を術前に予測する新規の肛門機能評価法の確立が望まれている。

通常組織において、放射線に暴露した場合に起こる最も頻度の高い病理学的変化の一つに線維化の進行がある[85-87]。さらに直腸癌に対する APR の切除標本において IAS を病理学的に検討した報告によれば、術前に CRT を受けた症例は受けていない症例に比べて線維化の占める割合が多い傾向にあったといわれている[88]。反対に放射線に抵抗性の横紋筋線維で主にできている EAS は、放射線の影響が比較的少ないといわれている。以上より CRT によって IAS が線維化による硬化を起こし、IAS の硬化が直腸術後の排便障害に関連している可能性を考え、まずは IAS の壁の硬度を評価する方法の確立が必要であると考えた。

今回の研究では、すでに他臓器では利用されている RTE を EAUS で行うことで IAS の硬度を数値化する方法を確立することを目的とした。

2-2 方法

Real-time tissue elastography

EAUS での RTE は、株式会社日立製作所(日本、東京)製の Noblus に搭載された、中心周波数 10MHz の直腸プローブ (EUP-R54AW-19) を用いて行った(図 4)。これによって、2 次元画像で肛門管を全周性に捉えることができる。

すべての患者は左側臥位の状態となり、超音波用のゼリーを塗布した直腸プローブを患者の肛門管に挿入した。まずは B モードにおいて、図 8 に示す通り肛門管の高さのレベルを 3 段階にわけてそれぞれ描出した。(A) 恥骨直腸筋(上肛門管レベル)と、(C) 皮下 EAS (下肛門管レベル)を同定し、(B) その間にはさまれる部位が中肛門管レベルである。中肛門管では IAS、連合縦走筋 (longitudinal muscle, LM)、EAS が同定可能である[89]。中肛門管レベルにおいてエラストグラフィモードに切り替え、IAS の硬度の測定を開始した。

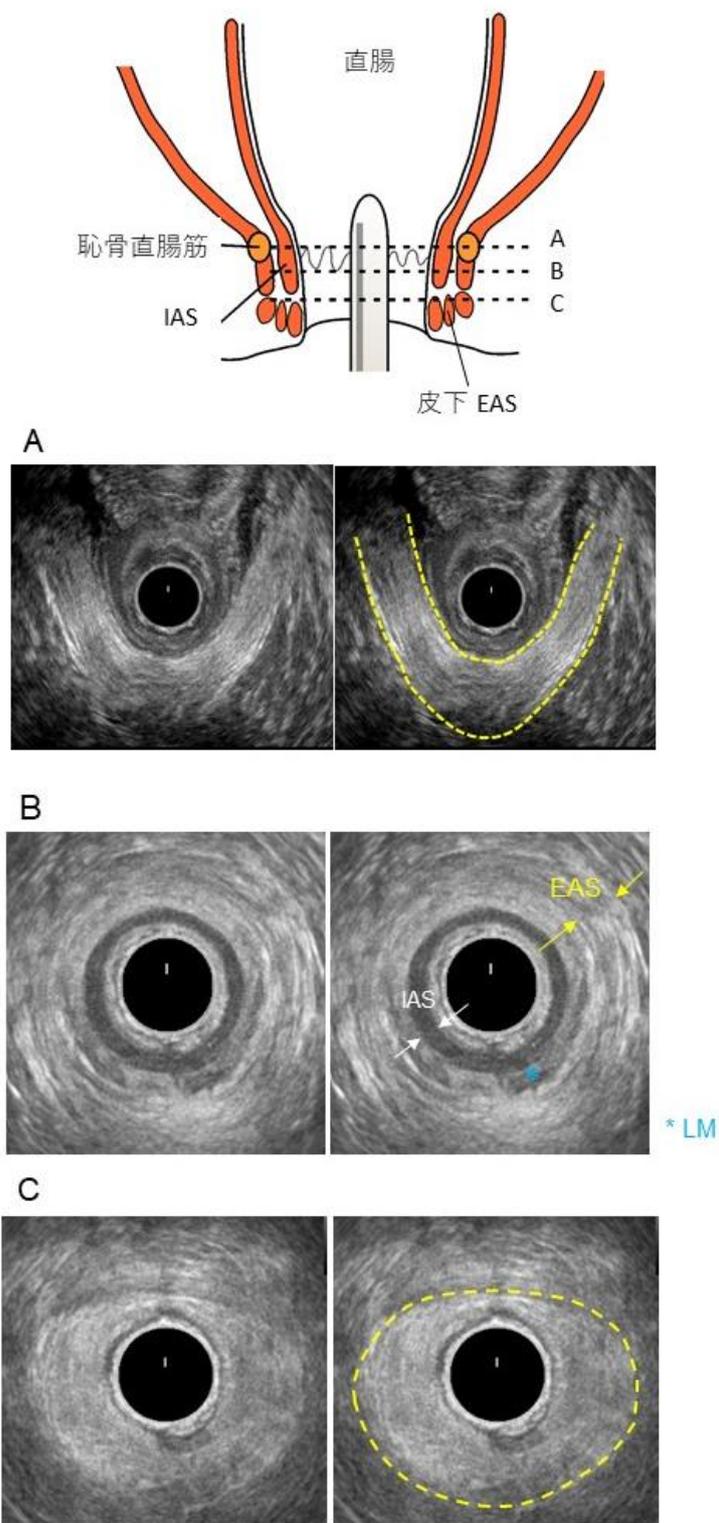


図 8. B モードにおける中肛門管の同定

IAS = 内肛門括約筋; EAS = 外肛門括約筋; LM = 連合縦走筋

ANZ J Surg. (DOI: 10.1111/ans.16760) より引用

それぞれの患者の IAS における RTE では、0 時、3 時、6 時、9 時方向に向けて直腸プローブを回転させ、各方向とも後述のように定義した方法で、手動による圧迫を行った。図 9 に 6 時方向の測定の場合の測定手順、およびストレイングラフにおけるポイントを示す。2 画面のうち右が B モード、左がエラストグラフィモードである。以下手順番号は図内の番号と対応する。測定手順 1. 画面上のストレイングラフを見ながら、直腸プローブを中肛門管壁に小刻みに押し付けた。ストレイングラフとは、圧迫により生じる歪みの平均値を % で経時的に表示したもので、圧迫のない状態が 0、圧迫時がグラフで示される正の部分であり、圧迫解除時は負として現される。押し付ける際の圧迫の力を一定にすべく、ストレイングラフにおいて最圧迫時が+0.4%を超え、かつスケール範囲外に出ないように範囲におさめるように力を調節した。この一定の力でストレイングラフの 1 画面の中に 3 回圧迫を行った状態で画面をフリーズし、そのうち 1 回の最圧迫点を無作為に選択した。図 9 のストレイングラフに示すように、最圧迫点の範囲と 1 画面あたりの圧迫回数は毎回必ず前述の条件になるよう、複数回の圧迫を行った。測定手順 2. 圧迫した方向の IAS の部位を関心領域 (Region of interest, ROI) として選択した。測定手順 3. ROI 内の色彩、つまり硬さの分布の割合がストレインヒストグラムによって描出されることを確認した(色彩は青 [:硬い] から赤 [:軟らかい] まで 0-255 の 256 段階で構成され、例えば青が 0、赤が 255、その間の

緑が 128 を示す)。測定手順 4. ストレインヒストグラムの平均値が算出され、これを硬さの尺度、‘Elasticity’ と定義した(範囲: 0~255、低値ほど硬)。

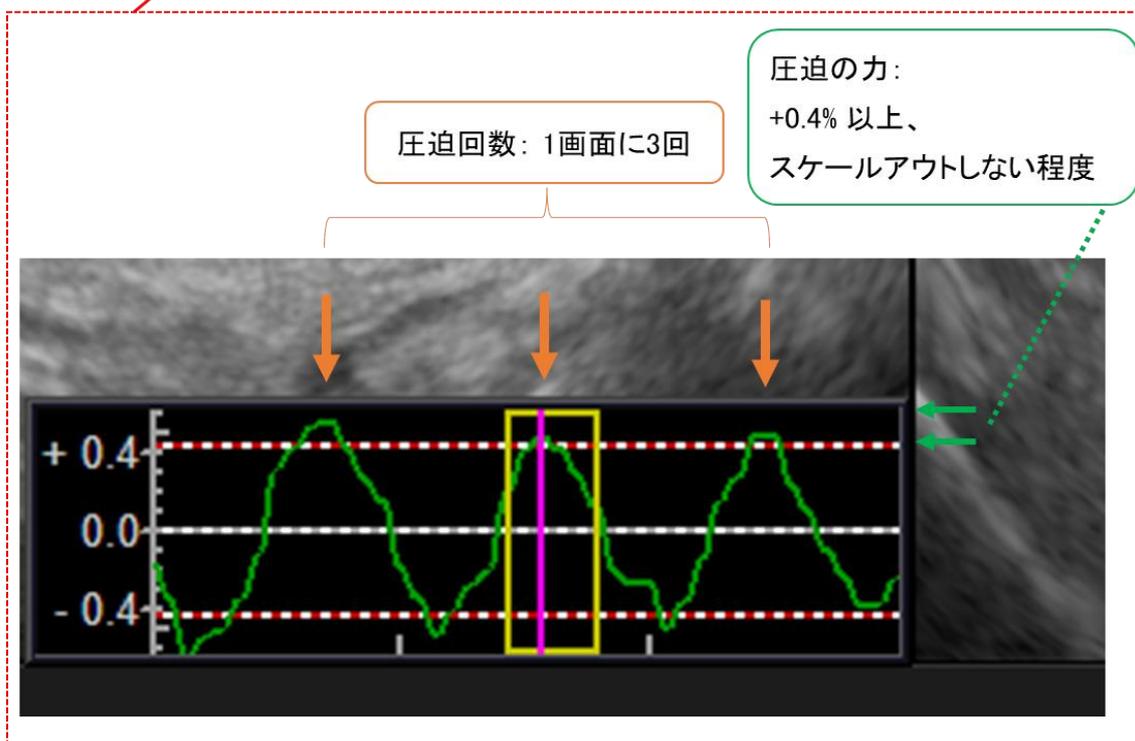
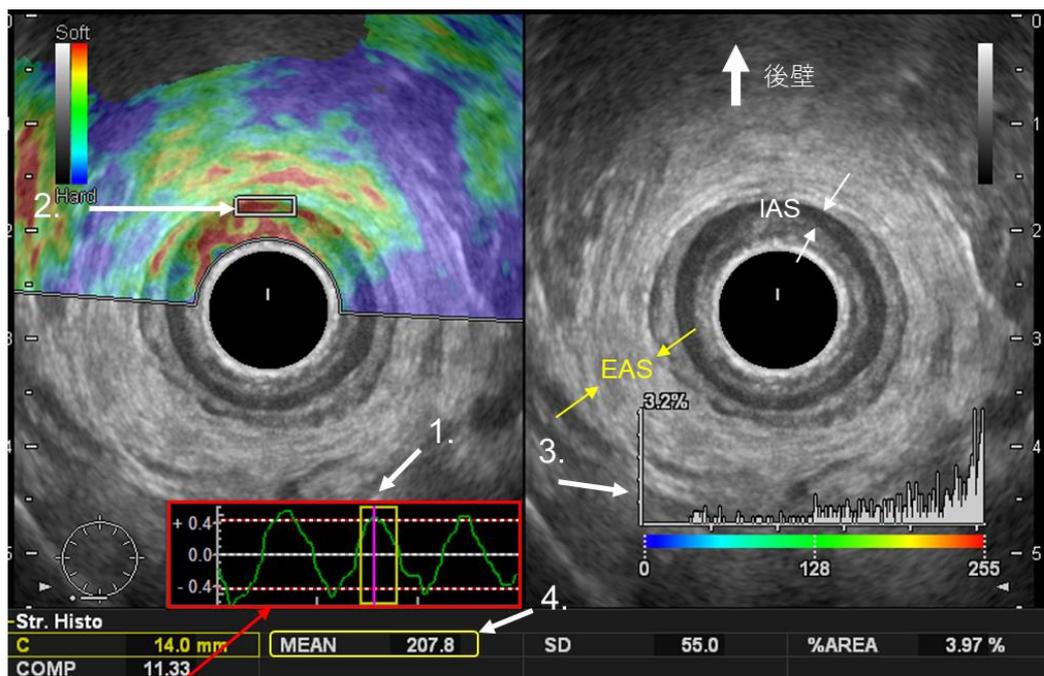


図 9. IAS Elasticity の測定手順、およびストレイングラフにおけるポイント
IAS = 内肛門括約筋; EAS = 外肛門括約筋

ANZ J Surg. (DOI: 10.1111/ans.16760) より引用

以上の測定法で、まず一人の検者/一人の被検者において中肛門管壁の4方向それぞれ3回ずつ Elasticity を測定し、Elasticity の再現性を確認した。0,3,6,9時方向の合計12回分の圧迫はすべて同日に行い、1回目と2回目、及び2回目と3回目の圧迫の間はすべて、Elasticity の算出の作業のみとした(時間: 約1分)。IAS の硬さ、つまり IAS Elasticity としては、本工程で測定した4方向の Elasticity のうち、6時方向の値を採用した。

肛門内圧検査

1チャンネルのカテーテル (GMMS-100R-SI instrument, Star Medical, 日本: 図2) を、左側臥位で膝を90度屈曲させた患者の肛門に挿入し、MRP を測定した。MRP は rapid pull through 法で得られた肛門管内の最大圧から直腸内または肛門圧の最小圧の差を測定した。なお MRP は IAS Elasticity 測定と同時に測定した。

対象

東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科で2019年10月から2020年10月に、下部進行直腸癌に対して術前 CRT 後に手術を行った症例のうち、術前 CRT の前と後ともに前述の測定法で IAS Elasticity を測定できた10症例を前向きに登録した(肛門管浸潤を伴う直腸癌や直腸肛門管癌は除外)。そして CRT 前後計20回分の

IAS Elasticity と肛門内圧検査における MRP、MSP について、それぞれ両者の相関を解析した。その他の臨床病理学的因子として、年齢、性別、肛門手術歴や経膈分娩歴の有無、止痢剤の使用の有無、CRT 前における AV から腫瘍下端までの距離、CRT レジメンの種類、臨床的 (c) Stage、CRT による腫瘍縮小率 (tumor regression grade, TRG) を解析した。Stage 分類、TRG は大腸癌取扱い規約(第9版)において定義されているものを使用した[90]。

倫理

この前向き研究は東京大学の倫理委員会にて、審査番号 10046 「直腸手術による骨盤機能への影響に関する前向き研究」として承認済みである。

CRT

原則として腹膜翻転部以下にかかる進行下部直腸癌(cT3 または cT4、リンパ節転移の有無を問わない)に対してはインフォームドコンセントを行い、総照射量 50.4Gy を 28 分割、週 5 回の照射で施行し、併用する化学療法としては 5-フルオロウラシルをベースとしたものを用いた。RTE による IAS Elasticity と肛門内圧検査による MRP は、CRT 開始の約 2 週間前および完了後約 5 週間の 2 点で測定した。直腸手術は CRT 後 8-10 週間後に行われた。

統計

IAS Elasticity と MRP の相関に関してはスピアマンの順位相関係数で解析した。

統計学的解析にはソフトウェアパッケージ JMP Pro version 15.0 (SAS Institute Inc.,

Cary, NC, USA) を使用した。

2-3 結果

Elasticity 測定における再現性

Elasticity を 0, 3, 6, 9 時方向で各 3 回ずつ測定した結果を表 9 に示した。標準偏差の範囲は 2.3-33.6 であった。標準偏差が 2.3 (0.9%) と最小であった方向は 6 時方向であった。

表 9. IAS Elasticity の再現性

	検査回数			平均	SD
	1 回目	2 回目	3 回目		
前壁	4.8	15.7	14.9	11.8	5.0
左壁	69.8	45.4	68.8	61.3	11.3
後壁	67.1	70.8	72.6	70.2	2.3
右壁	97.8	76.8	18.3	64.3	33.6

IAS = 内肛門括約筋; SD = 標準偏差

ANZ J Surg. (DOI: 10.1111/ans.16760) より引用

CRT 前後での MRP, MSP および IAS Elasticity の変化

全症例で肛門管は放射線照射野に含まれていた。患者背景および CRT 前後の MRP, MSP と IAS Elasticity の値を表 10 に示した。MRP の中央値は CRT 前後で増加していた。MSP の中央値は CRT 前後で減少していた。IAS Elasticity は減少していた。

表 10. 患者背景

項目		n=10
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	59 (49-78)
性別	男性 / 女性	5 / 5
肛門手術歴	あり	0
経膣出産歴*	あり / なし	2 / 3
CRT 前 止痢剤の使用	あり	0
CRT 前 AV からの距離 (cm)	中央値 (範囲)	6 (4-10)
cStage	IIa / IIb / IIIa / IIIb / IIIc	3 / 0 / 2 / 2 / 3
化学療法レジメン (CRT)	UFT+LV+Irinotecan / TS-1+Oxaliplatin	9 / 1
TRG	1a / 1b / 2 / 3	1 / 2 / 5 / 2
MRP (mmHg)		
CRT 前	中央値 (範囲)	61.0 (36.0-121.0)
CRT 後	中央値 (範囲)	66.5 (26.0-112.0)
MSP (mmHg)		
CRT 前	中央値 (範囲)	151.3 (69.5-318.5)
CRT 後	中央値 (範囲)	135.3 (66.0-354.0)
IAS Elasticity		
CRT 前	中央値 (範囲)	170.1 (84.5-220.6)
CRT 後	中央値 (範囲)	125.8 (7.1-227.6)

CRT = 化学放射線療法; AV = 肛門縁; UFT/LV, Tegafur-uracil plus Leucovorin; TS-1, Titanium Silcalite-1; c = 臨床的; TRG = 腫瘍縮小率; MSP = 最大随意収縮圧; MRP = 最大静止圧; IAS = 内肛門括約筋

*女性 (5 例)

ANZ J Surg. (DOI: 10.1111/ans.16760) より引用

CRT 前後の IAS Elasticity と MRP との相関を図 10 に、MSP との相関を図 11 に示した。IAS Elasticity は MRP と中等度の逆相関をもつ傾向にあった ($r=0.41$, $p=0.07$)。また矢印で示すように、IAS Elasticity が CRT 前後で低下した症例が 5 例、低下せずにはほぼ変化しなかった症例が 5 例あった。IAS Elasticity と MSP には相関を認めなかった ($r=0.03$, $p=0.89$)。

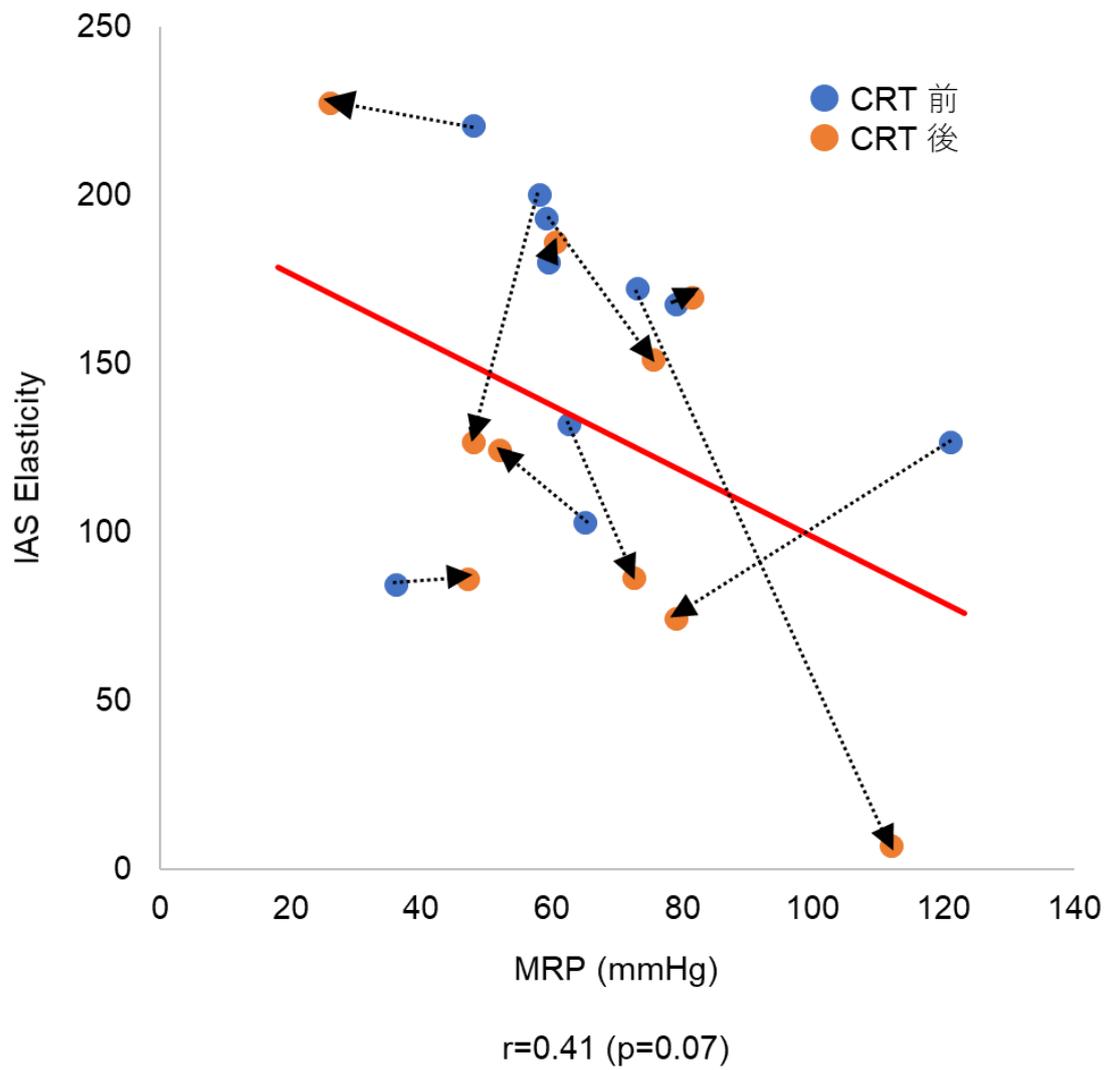


図 10. IAS Elasticity と最大静止圧 (maximum resting pressure, MRP) の相関
 実線 (赤): 回帰直線; 点線矢印 (黒): 各症例の CRT 前後の変化
 IAS = 内肛門括約筋; CRT = 化学放射線療法

ANZ J Surg. (DOI: 10.1111/ans.16760) より引用

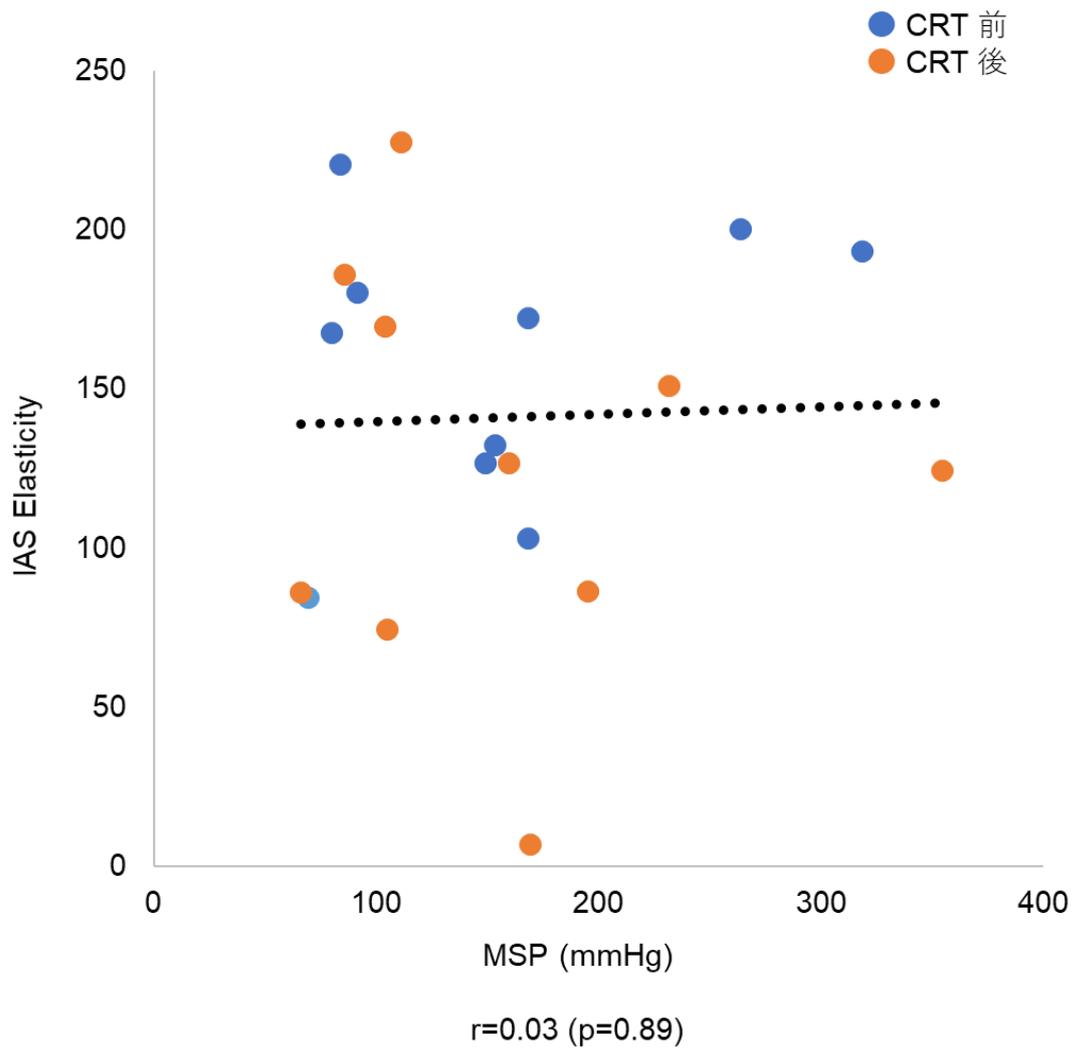


図 11. IAS Elasticity と最大随意収縮圧 (maximum squeezing pressure, MSP) の相関

点線(黒):回帰直線

IAS = 内肛門括約筋; CRT = 化学放射線療法

2-4 考察

EAUS は肛門管の形態学的な構造を 2 次元や 3 次元でとらえる装置で[89]、経膈分娩による EAS の損傷の評価[91]、EAS の修復術後の場所の確認[92]、さらに痔瘻、痔核、肛門周囲膿瘍の評価[93]などのために利用されている。7-15 MHz の高周波数のものでは、EAS の筋線維や結合組織などの微細な構造まで視覚的に同定できる[94]。このように通常の EAUS では組織の形態の評価に特化しているが、組織の硬さは客観的に評価できない。そこで IAS の硬度を数値化するために、EAUS の RTE に着目した。

RTE は前述のとおり、乳房や肝臓、甲状腺、前立腺、膵臓の分野で臨床的に利用されている[79-84]。肛門の分野においては EAUS の観察にエラストグラフィの評価を加えることで肛門管癌の術前正診率をあげたという報告[95]がわずかにあるものの、本報告のように肛門機能の評価のために EAUS の RTE を活用した報告はない。

Elasticity の再現性の評価においては、表 9 に示すように 4 方向それぞれの 3 回の Elasticity の数値は完全には一致しなかった。この理由として、前述のとおり 1,2 回目および 2,3 回目の間隔を原則約 1 分程度に揃えてはいるものの、ストレイングラフの波形が定義された形になるまで圧迫を繰り返す工程においてかかる時間や圧迫の回数が、同じ患者であっても毎回いくらかばらつくことが挙げられる。しかし、ストレイン

グラフにおいて、押し付ける際の圧迫の力を一定にすべく最圧迫時の値の範囲を定め、さらに圧迫の加速度を一定にすべく1画面あたりの圧迫回数は3回、と定義したことが、再現性を確保する上での本研究の最大のポイントである。従って肛門管を手動で圧迫して Elasticity を測定するという検査の特性上やむを得ない工程であり、定義された波形になるまでにかかる複数回の圧迫はむしろ必要不可欠である。このように測定時の波形を定義した結果として、Elasticity の標準偏差は最大でも33.6となり、全256色であるためたかだか13%以内におさまっており、Elasticity のばらつきは許容内と考えられた。また、異なる日時/被検者に対して、同工程を別の検者と2人で行ったところ、検者間で Elasticity の差はほとんど認めなかった。以上のことから、Elasticity は再現性をもって測定できたと考えられた。さらに IAS Elasticity の測定部位として、0時方向は性差の違い(前立腺や膣壁の有無)の影響をうける可能性があることから避け、かつ表9において Elasticity の標準偏差が4方向のうち最も小さかったことから、3時方向や9時方向ではなく6時方向を選択した。6時方向で IAS Elasticity を測定することにしたことで、Elasticity のばらつきを最大限補完できたと考えている。

MRP は IAS の機能を反映する[96]。CRT 前後に測定した IAS Elasticity と肛門内圧検査の MRP, MSP のうち、MRP のみが中等度の逆相関をもつ傾向にあったという今回の結果は妥当であったと考えられる。また、CRT による線維化によって

IAS が硬いほど MRP が高くなる可能性が示された。これまでの報告では、CRT 後の MRP は低下するというのが一般的であり[97, 98]、一見矛盾した結果と考えられる。しかしこれらの報告では、例えば直腸術後 1 年など長期的にみた結果である。今回の結果を踏まえると、CRT 終了後 1 か月など短期的にみれば、CRT によって IAS が線維化し硬化することで MRP は上昇している可能性がある。また、術後の排便機能に関しては多因子が影響する[45]が、Kitaguchi らの報告[99]によれば術前の MRP 60 mmHg 超が、直腸癌に対する ISR 後の便失禁の有意なリスク因子であった。直腸手術前の MRP はむしろ高い症例の方が術後の排便機能が悪化することを示唆しており、これに今回の結果を踏まえると、CRT によって IAS が線維化を起し硬くなった症例は直腸術後の排便機能低下に関連する可能性が考えられる。今回の結果では、IAS Elasticity が低下した (IAS が硬化した) 症例と低下しなかった (IAS が硬化しなかった) 症例とが存在し、上記の既報をふまえると IAS が硬化した症例ほど術後の排便障害の程度が大きいことが予想される。IAS Elasticity はその CRT 前後の変化を評価することで、CRT 後の晩期の排便障害の程度を予測する新規の肛門機能評価法として有用となる可能性がある。IAS Elasticity と、MRP との関連や術後の排便機能との関連を解明するためには、さらなる症例の蓄積が必要であると考えている。

組織の硬度の評価において最近注目されているものとしては他にも、磁気共鳴エラストグラフィ (magnetic resonance elastography, MRE) がある。MRE は、生体組織

の粘弾性分布を非侵襲的かつ定量的に測定する手法であり[100]、近年においては肝臓の線維化評価のために臨床応用されている[101, 102]。さらに、MRE は乳腺[103]、脾臓[104]、脳[105]、骨格筋[106]、そして前立腺[107, 108]の領域でも臨床研究されている。しかし肛門管に MRE を活用した報告はない。前立腺癌の局在および硬度の数値化において MRE を活用した 2 文献によると、Arani ら[107]経直腸的、Ramin ら[108]は経会陰的なアプローチ法で、一定の波形を生み出す振動装置システムを搭載した MRE を活用した。肛門管においても、経直腸的もしくは経会陰的な MRE で肛門管壁の硬度を測定できる可能性があり、特に肛門狭窄や肛門痛があつて EAUS の直腸プローブの挿入が困難であるような症例では経会陰的な MRE は有用かもしれない。しかし IAS の壁の硬度を測定するためには、今回の研究で示した EAUS の RTE を用いた方法が、MRE に比べてより適切ではないかと考えている。その理由として、EAUS の RTE は前処置も不要な点、さらに 6 時方向の IAS の測定のみであれば全行程 2-3 分以内に終了するため最小限の侵襲かつ低コストである点、が挙げられる。また肛門手術歴や経膈分娩歴の有無が IAS の壁の硬度に影響する可能性があるが、EAUS は磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) に比べて IAS や EAS の損傷部位などをリアルタイムに確認ができる。さらに直腸癌の術前の患者を対象とした場合、手術前の病変の標識や内視鏡治療後の縫

縮のための金属製のクリップが残存していると MRI は原則禁忌となるが、EAUS ならば安全にできる点も EAUS の優れた点の一つである。

本研究にはいくつかの限界がある。1 点目、本研究の主目的は IAS の壁の硬度を数値化する方法を確立することであって CRT 前後の変化を評価しているものではない点である。解析対象症例数が非常に少ないため、CRT によっておこる変化において意義のある結果を導くには本研究は不十分である。2 点目、本研究は全くの新しい方法論を示していることから、Elasticity が本当に CRT によって引き起こされた IAS の硬化を示しているのかどうかは定かではない点である。これを明らかにするためには、直腸癌に対する APR の標本における IAS の線維化の割合と Elasticity の比較が必要と考えられる。3 点目、各工程により IAS Elasticity の再現性の確保を目指したが、数値を 100% 一致させることは不可能であった点である。圧迫を手動で行うという検査手技の都合上、完全に一致するような再現性の確保は困難である。4 点目、今回 IAS Elasticity の測定部位は再現性の確保の観点から 6 時方向を選択したが、0,3,9 時方向で検討した場合は本研究とは異なる結果になった可能性がある。最後に、Elasticity は肛門管の物理的な硬さを表しているが、IAS の生理的な収縮能を反映していない可能性がある点である。

2-5 小括

EAUS による RTE を応用し、IAS の硬度を数値化する新規の方法を確立した。

総括

第1章では直腸悪性腫瘍に対する肛門温存手術において、術前肛門内圧検査による MSP 低値が一時的ストーマ未閉鎖に関連する因子であることが明らかとなり、MSP は臨床的に重要であることが示された。さらに第2章では EAUS による RTE を応用して IAS の硬度を測定する IAS Elasticity が、既存の肛門機能検査法である肛門内圧検査による MRP と相関することが明らかとなり、直腸癌に対する術前 CRT の IAS の機能への影響を評価する新たな肛門機能検査法となることが期待された。これまで肛門機能検査はあまり着目されてこなかったが、本研究で取り上げた上記2種の検査は互いにリンクしており、かつ直腸悪性腫瘍の種々の治療段階との関連性も示唆されたことから(図12)、今後広く臨床応用されていくものと予想される。

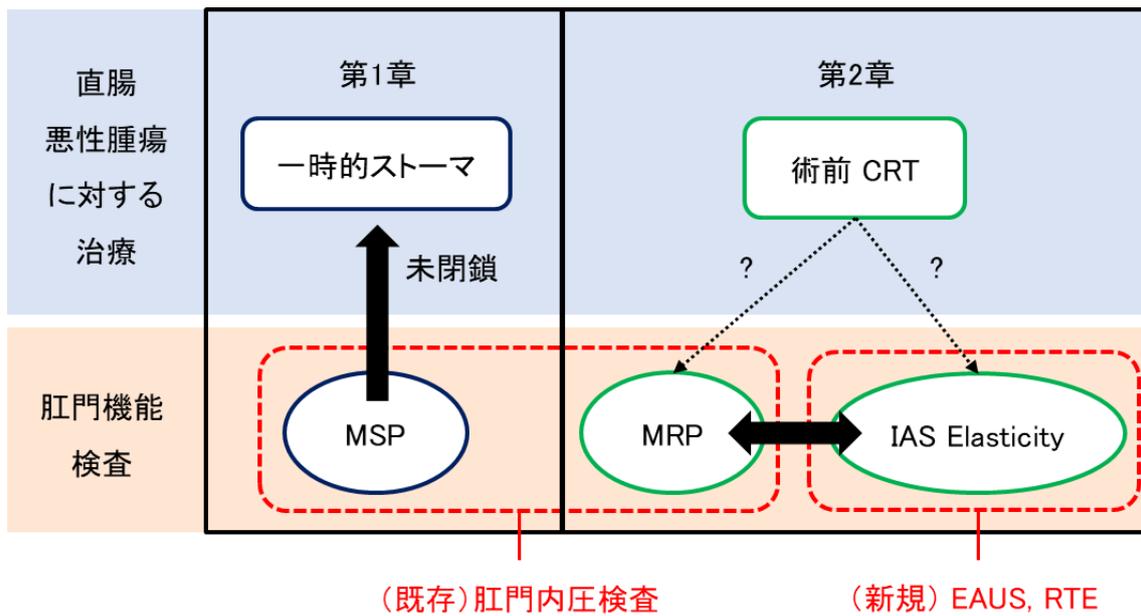


図 12. 直腸悪性腫瘍に対する肛門温存手術における本研究の総括
 MSP = 最大随意収縮圧; MRP = 最大静止圧; CRT = 化学放射線療法; IAS = 内
 肛門括約筋; EAUS = 経肛門超音波検査; RTE = real-time tissue elastography

結論

本研究結果から、直腸悪性腫瘍に対する肛門温存手術において、術前肛門内圧検査評価の有用性が示された。また肛門機能評価法として、肛門内圧検査を使った既存の方法に加え EAUS の RTE を用いた新規の方法も有用である可能性が示された。

謝辞

本研究を進めるにあたり、東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 臓器病態外科学講座 腫瘍外科学・血管外科学 石原聡一郎教授には研究全般にわたり御指導・御鞭撻を賜り、深く感謝いたします。また、東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 臓器病態外科学講座 腫瘍外科学 野澤宏彰准教授、川合一茂准教授、佐々木和人講師には研究の概要をはじめ研究の進め方、具体的な実験方法、データの解釈、また論文の作成など、多岐に渡る詳細な御指導を頂き、深く感謝いたします。また、実際の実験に際しましては、多くの先生方に多大なる御協力を頂きました。ここに深甚なる謝意を表します。

引用文献

1. Koyama Y, Moriya Y, Hojo K. Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum--significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence. Japanese journal of clinical oncology; 14:623-32.1984.
2. Enker WE, Pilipshen SJ, Heilweil ML, Stearns MW, Jr., Janov AJ, Hertz RE, Sternberg SS. En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. Ann Surg; 203:426-33.1986.
3. Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. Diseases of the colon and rectum; 32:128-33.1989.
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? The British journal of surgery; 69:613-6.1982.
5. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. Journal of the American College of Surgeons; 181:335-46.1995.
6. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. The New

England journal of medicine; 336:980-7.1997.

7. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. The New England journal of medicine; 345:638-46.2001.

8. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 24:4620-5.2006.

9. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. The New England journal of medicine; 355:1114-23.2006.

10. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). CA: a cancer journal for clinicians; 21:361-4.1971.

11. Dixon CF. Anterior Resection for Malignant Lesions of the Upper Part of the

Rectum and Lower Part of the Sigmoid. *Ann Surg*; 128:425-42.1948.

12. Baker JW. Low end to side rectosigmoidal anastomosis; description of technic.

Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960); 61:143-57.1950.

13. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Prospective randomized controlled study of clinical function and anorectal physiology after low anterior resection: comparison of straight and colonic J pouch anastomoses. *The British journal of surgery*; 83:978-80.1996.

14. Joo JS, Latulippe JF, Alabaz O, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Long-term functional evaluation of straight coloanal anastomosis and colonic J-pouch: is the functional superiority of colonic J-pouch sustained? *Diseases of the colon and rectum*; 41:740-6.1998.

15. Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery*; 88:710-4.1980.

16. Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *The British journal of surgery*; 81:1376-8.1994.

17. Rullier E, Zerbib F, Laurent C, Bonnel C, Caudry M, Saric J, Parneix M. Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*; 42:1168-75.1999.

18. Saito N, Ono M, Sugito M, Ito M, Morihiro M, Kosugi C, Sato K, Kotaka M, Nomura S, Arai M, Kobatake T. Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer: an active approach to avoid a permanent colostomy. *Diseases of the colon and rectum*; 47:459-66.2004.
19. Schiessel R, Novi G, Holzer B, Rosen HR, Renner K, Hölbling N, Feil W, Urban M. Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*; 48:1858-65; discussion 65-7.2005.
20. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg*; 241:465-9.2005.
21. Chamblou R, Parc Y, Simon T, Bennis M, Dehni N, Parc R, Turet E. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg*; 246:916-21; discussion 21-2.2007.
22. Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Yoneyama Y, Nishizawa Y, Minagawa N. Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World journal of surgery*; 33:1750-6.2009.
23. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *The British journal of surgery*; 99:603-

12.2012.

24. Akagi Y, Shirouzu K, Ogata Y, Kinugasa T. Oncologic outcomes of intersphincteric resection without preoperative chemoradiotherapy for very low rectal cancer. *Surgical oncology*; 22:144-9.2013.

25. Matsubara N, Miyata H, Gotoh M, Tomita N, Baba H, Kimura W, Nakagoe T, Simada M, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M. Mortality after common rectal surgery in Japan: a study on low anterior resection from a newly established nationwide large-scale clinical database. *Diseases of the colon and rectum*; 57:1075-81.2014.

26. Bianchi PP, Rosati R, Bona S, Rottoli M, Elmore U, Ceriani C, Malesci A, Montorsi M. Laparoscopic surgery in rectal cancer: a prospective analysis of patient survival and outcomes. *Diseases of the colon and rectum*; 50:2047-53.2007.

27. Shiomi A, Ito M, Saito N, Hirai T, Ohue M, Kubo Y, Takii Y, Sudo T, Kotake M, Moriya Y. The indications for a diverting stoma in low anterior resection for rectal cancer: a prospective multicentre study of 222 patients from Japanese cancer centers. *Colorectal Dis*; 13:1384-9.2011.

28. Gavriilidis P, Azoulay D, Taflampas P. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. *Surgery today*; 49:108-

17.2019.

29. Lin ZL, Yu WK, Shi JL, Chen QY, Tan SJ, Li N. Temporary Decompression in Critically Ill Patients: Retrospective Comparison of Ileostomy and Colostomy. *Hepato-gastroenterology*; 61:647-51.2014.

30. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayastha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *International journal of colorectal disease*; 24:711-23.2009.

31. Plasencia A, Bahna H. Diverting Ostomy: For Whom, When, What, Where, and Why. *Clinics in colon and rectal surgery*; 32:171-5.2019.

32. Chudner A, Gachabayov M, Dyatlov A, Lee H, Essani R, Bergamaschi R. The influence of diverting loop ileostomy vs. colostomy on postoperative morbidity in restorative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*; 404:129-39.2019.

33. den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenbarg EM, Rutten HJ, Wiggers T, Putter H, van de Velde CJ. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *The Lancet Oncology*; 8:297-303.2007.

34. David GG, Slavin JP, Willmott S, Corless DJ, Khan AU, Selvasekar CR. Loop

ileostomy following anterior resection: is it really temporary? *Colorectal Dis*; 12:428-32.2010.

35. Gessler B, Haglind E, Angenete E. Loop ileostomies in colorectal cancer patients--morbidity and risk factors for nonreversal. *The Journal of surgical research*; 178:708-14.2012.

36. Sier MF, van Gelder L, Ubbink DT, Bemelman WA, Oostenbroek RJ. Factors affecting timing of closure and non-reversal of temporary ileostomies. *International journal of colorectal disease*; 30:1185-92.2015.

37. Waterland P, Goonetilleke K, Naumann DN, Sutcliff M, Soliman F. Defunctioning Ileostomy Reversal Rates and Reasons for Delayed Reversal: Does Delay Impact on Complications of Ileostomy Reversal? A Study of 170 Defunctioning Ileostomies. *Journal of clinical medicine research*; 7:685-9.2015.

38. Pan HD, Peng YF, Wang L, Li M, Yao YF, Zhao J, Zhan TC, Gu J. Risk Factors for Nonclosure of a Temporary Defunctioning Ileostomy Following Anterior Resection of Rectal Cancer. *Diseases of the colon and rectum*; 59:94-100.2016.

39. van Ommeren-Olijve SJ, Burbach JPM, Furnée EJB. Risk factors for non-closure of an intended temporary defunctioning stoma after emergency resection of left-sided obstructive colon cancer. *International journal of colorectal disease*; 35:1087-

93.2020.

40. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Diseases of the colon and rectum*; 36:77-97.1993.

41. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, Wexner SD, Bliss D, Lowry AC. Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Diseases of the colon and rectum*; 43:9-16; discussion -7.2000.

42. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*; 255:922-8.2012.

43. Ogata H, Mimura T, Hanazaki K. Validation study of the Japanese version of the Faecal Incontinence Quality of Life Scale. *Colorectal Dis*; 14:194-9.2012.

44. Akizuki E, Matsuno H, Satoyoshi T, Ishii M, Usui A, Ueki T, Nishidate T, Okita K, Mizushima T, Mori M, Takemasa I. Validation of the Japanese Version of the Low Anterior Resection Syndrome Score. *World journal of surgery*; 42:2660-7.2018.

45. Denost Q, Laurent C, Capdepon M, Zerbib F, Rullier E. Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*; 54:963-8.2011.

46. Canda AE, Terzi C, Gorken IB, Oztop I, Sokmen S, Fuzun M. Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients. *International journal of colorectal disease*; 25:197-204.2010.
47. Cura Pales CG, An S, Cruz JP, Kim K, Kim Y. Postoperative Bowel Function After Anal Sphincter-Preserving Rectal Cancer Surgery: Risks Factors, Diagnostic Modalities, and Management. *Annals of coloproctology*; 35:160-6.2019.
48. Battersby NJ, Juul T, Christensen P, Janjua AZ, Branagan G, Emmertsen KJ, Norton C, Hughes R, Laurberg S, Moran BJ. Predicting the Risk of Bowel-Related Quality-of-Life Impairment After Restorative Resection for Rectal Cancer: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Diseases of the colon and rectum*; 59:270-80.2016.
49. Ekkarat P, Boonpipattanapong T, Tantiphlachiva K, Sangkhathat S. Factors determining low anterior resection syndrome after rectal cancer resection: A study in Thai patients. *Asian journal of surgery*; 39:225-31.2016.
50. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CA. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical*

Oncology; 23:6199-206.2005.

51. Yamada K, Ogata S, Saiki Y, Fukunaga M, Tsuji Y, Takano M. Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *The British journal of surgery*; 94:1272-7.2007.

52. De Nardi P, Testoni SG, Corsetti M, Andreoletti H, Giollo P, Passaretti S, Testoni PA. Manometric evaluation of anorectal function in patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*; 49:91-7.2017.

53. Hirata Y, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S, Muroto K, Sonoda H, Ishihara S. The Influence of Neoadjuvant Chemoradiation for Middle and Lower Rectal Cancer on Anorectal Function. *Anticancer research*; 40:2199-208.2020.

54. Lyttle JA, Parks AG. Intersphincteric excision of the rectum. *The British journal of surgery*; 64:413-6.1977.

55. Braun J, Treutner KH, Winkeltau G, Heidenreich U, Lerch MM, Schumpelick V. Results of intersphincteric resection of the rectum with direct coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *American journal of surgery*; 163:407-12.1992.

56. Teramoto T, Watanabe M, Kitajima M. Per anum intersphincteric rectal dissection with direct coloanal anastomosis for lower rectal cancer: the ultimate sphincter-preserving operation. *Diseases of the colon and rectum*; 40:S43-7.1997.
57. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*; 246:207-14.2007.
58. Huser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg*; 248:52-60.2008.
59. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannameo F, Abraha I. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews*:Cd006878.2010.
60. Wu SW, Ma CC, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology*; 20:18031-7.2014.
61. Chiu A, Chan HT, Brown CJ, Raval MJ, Phang PT. Failing to reverse a diverting stoma after lower anterior resection of rectal cancer. *American journal of surgery*; 207:708-11; discussion 11.2014.
62. Abe S, Kawai K, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani

K, Sasaki K, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Watanabe T. Use of a nomogram to predict the closure rate of diverting ileostomy after low anterior resection: A retrospective cohort study. *International journal of surgery (London, England)*; 47:83-8.2017.

63. Bharucha AE, Rao SS. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology*; 146:37-45.e2.2014.

64. Williamson ME, Lewis WG, Holdsworth PJ, Finan PJ, Johnston D. Decrease in the anorectal pressure gradient after low anterior resection of the rectum. A study using continuous ambulatory manometry. *Diseases of the colon and rectum*; 37:1228-31.1994.

65. Kochi M, Egi H, Adachi T, Takakura Y, Mukai S, Taguchi K, Nakashima I, Sumi Y, Akabane S, Sato K, Yoshinaka H, Hattori M, Ohdan H. Preoperative incremental maximum squeeze pressure as a predictor of fecal incontinence after very low anterior resection for low rectal cancer. *Surgery today*.2019.

66. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*; 40:373-83.1987.

67. Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, Akishita M, Ito H, Toba K, Kai I. Redefining the elderly as aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatrics & gerontology*

international; 17:1045-7.2017.

68. Seltzer MH, Bastidas JA, Cooper DM, Engler P, Slocum B, Fletcher HS. Instant nutritional assessment. JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition; 3:157-9.1979.

69. Rao SS, Hatfield R, Soffer E, Rao S, Beaty J, Conklin JL. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. The American journal of gastroenterology; 94:773-83.1999.

70. Otto SD, Clewing JM, Gröne J, Buhr HJ, Kroesen AJ. Repeatability of anorectal manometry in healthy volunteers and patients. The Journal of surgical research; 185:e85-92.2013.

71. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg; 240:205-13.2004.

72. Matzel KE, Bittorf B, Gunther K, Stadelmaier U, Hohenberger W. Rectal resection with low anastomosis: functional outcome. Colorectal Dis; 5:458-64.2003.

73. Bittorf B, Stadelmaier U, Gohl J, Hohenberger W, Matzel KE. Functional outcome after intersphincteric resection of the rectum with coloanal anastomosis in low rectal cancer. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology; 30:260-5.2004.

74. Gong X, Jin Z, Zheng Q. Anorectal function after partial intersphincteric resection in ultra-low rectal cancer. *Colorectal Dis*; 14:e802-6.2012.
75. Kuo LJ, Lin YC, Lai CH, Lin YK, Huang YS, Hu CC, Chen SC. Improvement of fecal incontinence and quality of life by electrical stimulation and biofeedback for patients with low rectal cancer after intersphincteric resection. *Archives of physical medicine and rehabilitation*; 96:1442-7.2015.
76. Chen J, Zhang Y, Jiang C, Yu H, Zhang K, Zhang M, Zhang GQ, Zhou SJ. Temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomosis: evidence from 12 studies. *Scandinavian journal of gastroenterology*; 48:556-62.2013.
77. Geng HZ, Nasier D, Liu B, Gao H, Xu YK. Meta-analysis of elective surgical complications related to defunctioning loop ileostomy compared with loop colostomy after low anterior resection for rectal carcinoma. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*; 97:494-501.2015.
78. Shiina T, Nitta N, Ueno E, Bamber JC. Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method. *Journal of medical ultrasonics (2001)*; 29:119-28.2002.
79. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis.

Radiology; 239:341-50.2006.

80. Kudo M, Shiina T, Moriyasu F, Iijima H, Tateishi R, Yada N, Fujimoto K, Morikawa H, Hirooka M, Sumino Y, Kumada T. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: liver. *Journal of medical ultrasonics* (2001); 40:325-57.2013.

81. Fujimoto K, Kato M, Kudo M, Yada N, Shiina T, Ueshima K, Yamada Y, Ishida T, Azuma M, Yamasaki M, Yamamoto K, Hayashi N, Takehara T. Novel image analysis method using ultrasound elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Oncology*; 84 Suppl 1:3-12.2013.

82. Nell S, Kist JW, Debray TP, de Keizer B, van Oostenbrugge TJ, Borel Rinkes IH, Valk GD, Vriens MR. Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*; 84:652-61.2015.

83. Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, Endo T, Kandori S, Shimokama T, Ishikawa S. Real-time balloon inflation elastography for prostate cancer detection and initial evaluation of clinicopathologic analysis. *AJR American journal of roentgenology*; 194:W471-6.2010.

84. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Matsubara H, Itoh Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Niwa Y, Ishigami M, Katano Y, Goto H. Diagnosis

of pancreatic disorders using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and endoscopic elastography. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*; 7:S63-7.2009.

85. Haboubi NY, Schofield PF, Rowland PL. The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis. *The American journal of gastroenterology*; 83:1140-4.1988.

86. Fajardo LF. The unique physiology of endothelial cells and its implications in radiobiology. *Frontiers of radiation therapy and oncology*; 23:96-112.1989.

87. Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*; 97:149-61.2010.

88. Da Silva GM, Berho M, Wexner SD, Efron J, Weiss EG, Nogueras JJ, Vernava AM, 3rd, Connor JT, Gervaz P. Histologic analysis of the irradiated anal sphincter. *Diseases of the colon and rectum*; 46:1492-7.2003.

89. Abdool Z, Sultan AH, Thakar R. Ultrasound imaging of the anal sphincter complex: a review. *The British journal of radiology*; 85:865-75.2012.

90. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K,

Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*; 25:1-42.2020.

91. Nielsen MB, Hauge C, Pedersen JF, Christiansen J. Endosonographic evaluation of patients with anal incontinence: findings and influence on surgical management. *AJR American journal of roentgenology*; 160:771-5.1993.

92. Nielsen MB, Dammegaard L, Pedersen JF. Endosonographic assessment of the anal sphincter after surgical reconstruction. *Diseases of the colon and rectum*; 37:434-8.1994.

93. Epstein J, Giordano P. Endoanal ultrasound-guided needle drainage of intersphincteric abscess. *Techniques in coloproctology*; 9:67-9.2005.

94. Ledgerwood-Lee M, Zifan A, Kunkel DC, Sah R, Mittal RK. High-frequency ultrasound imaging of the anal sphincter muscles in normal subjects and patients with fecal incontinence. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*; 31:e13537.2019.

95. Zhu Y, Deng S, Zhang Y, Jiang Q. Comparative study of ultrasonic elastography and conventional ultrasound in diagnosis of malignant anus neoplasm. *Experimental and therapeutic medicine*; 15:2343-6.2018.
96. Frenckner B, Euler CV. Influence of pudendal block on the function of the anal sphincters. *Gut*; 16:482-9.1975.
97. Haas S, Faaborg P, Liao D, Laurberg S, Gregersen H, Lundby L, Christensen P, Krogh K. Anal sphincter dysfunction in patients treated with primary radiotherapy for anal cancer: a study with the functional lumen imaging probe. *Acta Oncol*; 57:465-72.2018.
98. Parc Y, Zutshi M, Zalinski S, Ruppert R, Furst A, Fazio VW. Preoperative radiotherapy is associated with worse functional results after coloanal anastomosis for rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*; 52:2004-14.2009.
99. Kitaguchi D, Nishizawa Y, Sasaki T, Tsukada Y, Ito M. Clinical benefit of high resolution anorectal manometry for the evaluation of anal function after intersphincteric resection. *Colorectal Dis*; 21:335-41.2019.
100. Muthupillai R, Lomas D, Rossman P, Greenleaf J, Manduca A, Ehman R. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*; 269:1854-7.1995.

101. Rouvière O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, Ehman RL. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*; 240:440-8.2006.
102. Venkatesh SK, Yin M, Glockner JF, Takahashi N, Araoz PA, Talwalkar JA, Ehman RL. MR elastography of liver tumors: preliminary results. *AJR American journal of roentgenology*; 190:1534-40.2008.
103. Sinkus R, Lorenzen J, Schrader D, Lorenzen M, Dargatz M, Holz D. High-resolution tensor MR elastography for breast tumour detection. *Physics in medicine and biology*; 45:1649-64.2000.
104. Garteiser P, Doblaz S, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography of liver and spleen: Methods and applications. *NMR in biomedicine*; 31:e3891.2018.
105. Di Ieva A, Grizzi F, Rognone E, Tse ZTH, Parittotokkaporn T, Rodriguez y Baena F, Tschabitscher M, Matula C, Trattinig S, Rodriguez y Baena R. Magnetic resonance elastography: a general overview of its current and future applications in brain imaging. *Neurosurgical Review*; 33:137-45.2010.
106. Dresner MA, Rose GH, Rossman PJ, Muthupillai R, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of skeletal muscle. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*; 13:269-76.2001.
107. Arani A, Plewes D, Krieger A, Chopra R. The feasibility of endorectal MR

elastography for prostate cancer localization. *Magnetic resonance in medicine*; 66:1649-57.2011.

108. Sahebjavaher RS, Baghani A, Honarvar M, Sinkus R, Salcudean SE. Transperineal prostate MR elastography: initial in vivo results. *Magnetic resonance in medicine*; 69:411-20.2013.