

DVT/PE 予防方法

手術患者

チェックリスト

| | | |
|-------------|---|-----------------------------------|
| 5点以上 | GEC+ IPC(病院備品)を継続的に使用する | <input type="checkbox"/> GEC購入 |
| | 術式により可能ならばLMWH投与を勧める。 | <input type="checkbox"/> IPCの使用申込 |
| | この場合、LMWH適応外使用のインフォームド・コンセントを得ておく。 | ◎ LMWH承諾 ◎ LMWH非承諾 |
| | 同意が得られなければLMWHは使用しない。 | <input type="checkbox"/> LMWH在庫確認 |
| | LMWHの投与、持続点滴或いは皮下注で、歩行開始後3日後まで続ける。 | |
| | IPCの使用期間は術後2日か、歩行開始まで続ける。 | |
| | GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。 | |
| 4点 | GEC+ IPC(病院備品) | <input type="checkbox"/> GEC購入 |
| | IPCは術中から術後1日、術後2日目から歩行開始までは用手マッサージ等 GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。 | <input type="checkbox"/> IPCの使用申込 |
| 2-3点 | GECを歩行開始まで使用 以後は、臥床時下肢挙上 | <input type="checkbox"/> GEC購入 |
| 0-1点 | 適切な輸液、早期離床 | |

径大腿動静脈処置患者

チェックリスト

| | | |
|-------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 4点以上 | GEC+ 用手マッサージ/ 足関節運動 | <input type="checkbox"/> GEC購入 |
| | GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。 | |
| 2-3点 | GECを歩行開始まで使用 以後は、臥床時下肢挙上 | <input type="checkbox"/> GEC購入 |
| 0-1点 | 適切な輸液、早期離床 | |

GEC：弾カストッキング(足関節部圧20mmHg)
 IPC：間欠性空気圧迫装置(AV-impulse、フロートロンなど)
 LMWH：低分子ヘパリン75 IU/kg/day

購入先
 使用申込先
 申請先

「術後せん妄」の手引き

はじめに

近年の外科技術の発達により、高齢者でも全身麻酔による手術が頻繁に行われるようになった。一方、高齢者では「術後せん妄」を起しやすく、それは術後回復期に起こるため、術後ケアや回復そのものの妨げになる。高齢者における「術後せん妄」の明確な原因は未だ明確になっていないが、一旦発症するとドレーンやライフラインの抜去など重篤な合併症を引き起こし、夜間大声をあげて暴れるなどと看護スタッフにはケアの困難を増大させ、周囲の患者には不安を増大させる。また転倒・転落の危険も増大し、鎮静剤投与後には呼吸抑制なども引き起こす可能性もあり、高齢者の外科治療において大きな問題となっている。本「手引き」では、現在までに判明した「術後せん妄」の現状、原因、病態、予防、治療について過去3年間のデータを踏まえて文献的考察もふくんで解説する。

いわゆる「術後せん妄」

いわゆる「術後せん妄」とは、手術を契機に発症する精神障害で、医療現場において「術後いったん平穏になった患者が1～2日の間歇期をおいて急激に錯乱、せん妄、幻覚、妄想状態を発症し、1週間前後続いて次第に鎮静するという特異な経過をとる病態をいう。その特徴は、

- 高齢者に多い
- 中等度以上の手術に多い
- 術前に精神・神経系併存症を有するものが多い
- 前駆症状として不眠・不安を訴えるものが多い
- 幻覚を主とする せん妄症状が主症状で、時に興奮を伴うことがある
- 通常は2・3日～1週間で消退する

といわれている。

「術後せん妄」の定義

せん妄の定義)は、精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM-IV)によれば

- A 意識障害のために周囲を認識する意識清明度が低下しており、注意を集中・維持・転換する能力の低下を伴う
 - B 認知能力の変化(記銘力低下、見当識障害、言語能力の障害など)、あるいは知覚能力の障害が出現するが、これらはすでに存在していた痴呆によってはよく説明できない
 - C この障害は短期間(通常数時間から数日)に発現し、一日のうちで変動する
 - D 病歴、診察、あるいは検査データを根拠に直接の原因を特定する
- 1) 体疾患 2) 薬物・物質による中毒 3) 離脱性 4) 多要因性 5) その他

国際疾病分類(ICD-10)では、

- 身体的要因に基づく
 - 意識障害 (注意力障害)

- 認知障害（失見当識）
- 睡眠覚醒周期障害
- 精神運動興奮
- 感情障害（不安、多幸、無感情）

の症状を呈した、原則的に可逆的な脳症である。

注目したいのは、原因の如何にかかわらない、身体的疾患に基づく症状であるということである。

DSM-IVによれば、代謝性疾患などによるもの、麻薬や覚せい剤などによる中毒、睡眠薬やアルコールなどに離脱によって「せん妄」が引き起こされることが多い。この「せん妄」が手術後のある一定期間に発生したものが「術後せん妄」であり、ICU内で発生したものがICU症候群といわれるものである。しかし、なぜ他に疾患と異なり手術後に多く発症するか？そこに本症の問題がある。

「術後せん妄」の現状

文献によれば、

1. 腹部一般手術では 11.4% (4.5~18%) (Dyer, CB etc. Postoperative delirium, a review of 80 studies. Arch. Intern. Med 1995)
2. 65 歳以上の前向き研究では、7~14% (O'Keeffe, ST etc. Postoperative delirium In the elderly. Br. J. Anaesth.1994)
3. 65 歳以上の一般手術の 10~15% (Parikh, SS etc. Postoperative delirium in the elderly. Anesth. Analg 1995)
4. 70 歳以上の手術では 10.4% (中橋一喜 術後精神障害の現状 2003) と報告され、概ね、高齢者外科手術後の。約 10% に発症している。

われわれの 80 歳以上・全身麻酔・腹部一般手術：461 例の後ろ向き研究（厚生労働省長寿科学総合研究、平成 14 年度）では

- 呼吸器系合併症：8.0%
- 循環器系合併症：4.2%
- 血栓・塞栓合併症：2.1%
- 術後せん妄：16.1%

と高齢者手術後合併症発生率では、第一位であった。

「術後せん妄」の分類

「術後せん妄」は二つの亜型に分類される。一般的にいわれる「術後せん妄」は、過活動型のせん妄であり、それとは別に低活動型の「術後せん妄」が存在する。

過活動型せん妄は、

- 原因：物質（アルコール、薬剤など）離脱型せん妄によることが多い。離脱によって睡眠障害が起こり、解離REMが出現してせん妄に移行する。（男性に多い）
- 症状：1, 2 日の過覚醒期を経て、幻覚、錯覚を伴う著しい精神運動興奮を呈する。時間と場所の見当識障害があり、看護者が制止すると攻撃的で暴力に及ぶ。
- 治療：危険防止のため身体抑制が必要。セレネースの静脈内投与によって深睡眠を得る。深睡眠が得られたら、薬量を漸減し睡眠覚醒周期を形成する。
- 予後：せん妄後、過剰睡眠期を経て軽快することが多い。

一方、低活動型せん妄は、

- 原因：物質（睡眠薬など）離脱や電解質異常、ビタミン欠乏などによることが多い。（高齢者、女性にやや多い）
- 症状：意識集中の低下、意欲低下状態が遷延し、昼間に傾眠傾向、夜間に幻覚を生じる。一見痴呆

様、うつ状態にみえる。激しさはないが、睡眠覚醒周期障害が強い。時として、発見が遅れる。

■ 治療: 電解質異常、ビタミン欠乏などを補正する。昼間の意識集中のために清拭、ベッドサイドでの会話、離床行動を行う。入眠には非定型抗精神病薬などを試みる。夜間点滴量を減らし、排尿回数を減らす。

■ 予後: 時として、難治であり。睡眠覚醒周期の確立をめざす。

といわれ、「術後せん妄」を論じる上で、上記の二者を混同しないことが肝要である。一般的にいて、低活動型は精神・神経疾患の経験の少ない医師や看護師の多い外科病棟では「一過性なボケ」として見過ごされることが多いと思われる。

しかしながら、薬剤やアルコールに起因（離脱や中毒性）する「術後せん妄」と、電解質異常やビタミン欠乏、低酸素に起因する「術後せん妄」とは異なり、両者の混同が「術後せん妄」の病態を研究する上で大きな障害となっている。

「術後せん妄」の病態

1975年 Tachibana はアルコール患者の離脱せん妄において、REM 睡眠中の Stage I 様の脳波を呈しながら筋緊張をきたす・体動状態 (REM 睡眠中にはもちろん、筋緊張はみられない) を発見し、これを Stage I-REM と名付けた。その後、同様の現象が確認され RWA (REM without atonia) とも呼ばれ、ヒトでは抗コリン剤投与によって健常人にもみられ、また H2 ブロッカーでも励起されることが発見された。このことは、せん妄の発症と REM 睡眠が深く関与することをうかがわせ、除脳ネコなどの実験などから現在では brainstem inhibitory centers が睡眠中の筋緊張をコントロールすることが判明した。ネコで同部を破壊すると、REM 睡時のみ「せん妄状態」をきたす (1979)。Schenck は、ヒトにおいてこのような病態を RBD (REM sleep behavior disorder) としてまとめた (1986)

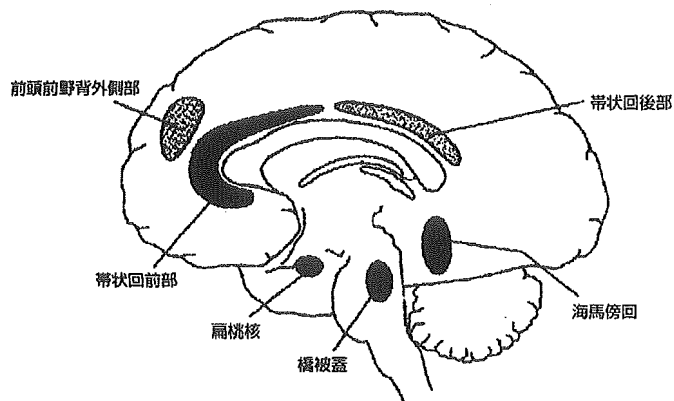


図 41 ポジトロン断層撮影によるREM睡眠中に活性が上昇する部位と低下する部位
Hobson, et al: The neurophysiology of REM sleep dreaming. Neuroreport 1998 9 R1-14 を改変

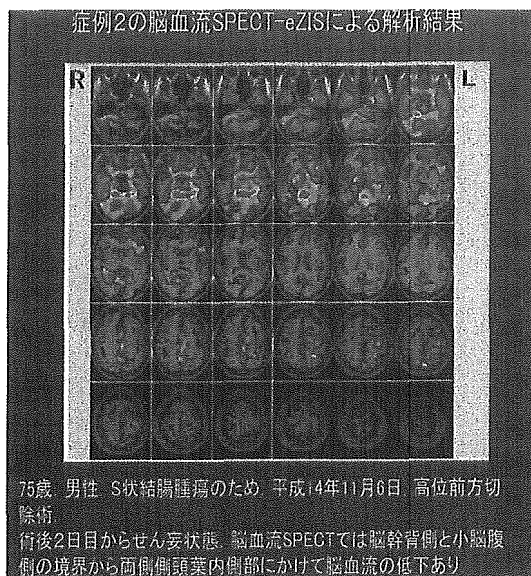
臨床的にも

- 患者のインタビューなどから、せん妄の幻覚体験は夢に似ている。
- 夢だか現実だかの区別がつかなかったと想起する。
- せん妄時には、REM 睡眠と同様の急速眼球運動がみられる。

などから、「せん妄」は RBD と深く関係していることが判っている。つまり、「せん妄」は覚醒夢であり、RBD をもたらすような原因や状態で起きやすい。

アルコール、睡眠薬や向精神薬の離脱せん妄では、アルコール、薬などによって抑制されている REM が反挑性に出現することで RBD もしくは「せん妄」をきたすといわれ、抗コリン剤は抗ムスカリン受容体のある

brainstem inhibitory centers を抑制することによって、中毒性せん妄をきたす。MRI で、脳幹の虚血性病変を認めた「せん妄」例では、脳底動脈の狭窄を認め、同部の関与を証拠づけた (Kimura, 2000)。われわれのデータ (平成 15 年度長寿共同研究) でも、「術後せん妄」の 2 例に SPECT で脳幹および前頭前野にせん妄期間内のみの虚血をみとめ、せん妄が脳幹の brainstem inhibitory centers の虚血による RBD と同様の状態であるというこれらの仮説を大きく支持するものである。



「術後せん妄」の原因

上記のような病態から、

1. 離脱せん妄をきたすようなアルコール、睡眠薬や向精神薬
2. 中毒せん妄をきたすような、抗コリン剤、H2 ブロッカーなどの薬剤
3. 代謝性せん妄をきたすような低 Na 血症、低酸素血症、血糖異常
4. 手術などによる brainstem inhibitory centers の虚血

などが直接、間接の原因と考えられる。

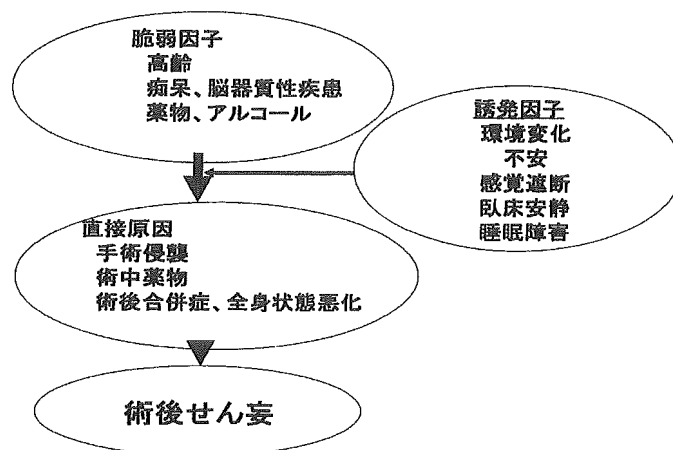
表 4 せん妄を引き起こしやすい薬剤 () 内は商品名) *：特に点滴時

| | |
|------------------------|--|
| 抗コリン作用薬 (抗パーキンソン薬) | ・トリヘキシフェニジル (アーテン) ・ピペリデン (アキネトン) |
| ドーパミン作用薬 (抗パーキンソン薬) | ・アマンタジン (シンメトレル) ・プロモクリプテン (パーロデル) ・レボドパ (ドバストン) |
| 三環系の抗うつ剤 | ・クロミプラミン (アナフラニール)* ・スルピリド (ドグマチール) |
| ベンゾジアゼピン系の抗不安剤・眠剤など | ・トリアゾラム (ハルシオン) ・ロラゼパム (ワイパックス) ・クロキサゾラム (セバゾン) ・ジアゼパム (ホリゾン) |
| 鎮吐剤 | ・硫酸アトロピン (硫酸アトロピン) |
| 非ステロイド抗炎症剤 | ・アセチルサリチル酸 (アスピリン) |
| 抗生物質 | ・イミペナム (チエナム) など多数 |
| インターフェロン製剤 | ・インターフェロンα (スミフェロン) ・インターフェロンβ (フェロン) など |
| 抗癌剤 | ・フルオロウラシル (5-FU) ・シタラビン (キロサイド) |
| H ₂ ブロッカー | ・ファモチジン (ガスター) ・シメチジン (タガメット) |
| プロトンポンプ阻害剤 | ・オメプラゾール (オメプラール) ・ランソプラゾール (タケプロン) |

オーストラリア治療ガイドライン委員会著、医薬品治療研究会他編訳：向精神薬治療ガイドライン、P.112～120、286～296。NPO法人医薬ビジランスセンター、2001より引用、一部改題

通常「術後せん妄」の原因は脆弱因子、誘発因子、直接因子と分けて論じられることが多い。

これらのうち、手術による直接因子の検討は多くの議論がある。手術時間も3時間以上、5時間以上、6時間以上と「術後せん妄」の危険性が高まるという報告もあり、また、出血量との関与を報告するものも多い。われわれのデータ(平成16年度長寿科学総合研究)では、出血量は単変量解析では有意の相関があるものの、多変量解析では関連が認められなかった。



「術後せん妄」の予防

「術後せん妄」の予防としては、

要注意患者のチェック： 高齢、大手術、精神神経疾患の既往

意識的な声かけ、状態の観察： 返答なし、点滴ルートへの異常な関心
いらいらした表情、怒りっぽい
寡黙、同じ話のくりかえし、同じ質問

- 簡単な質問： 連続引き算、曜日逆唱、幻覚、幻視のチェック、
— 時間見当識・空間見当識のチェック
- 常用薬剤、飲酒暦の詳細なチェック
- 血液生化学、血液ガス、血糖、電解質のチェック
- 投与薬剤のチェック

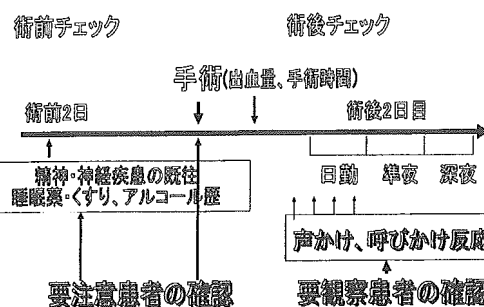
を旨とする。術前にもう一度チェックをした後、特に第2病日の日勤看護師は要注意患者に意識的な声かけをかけることが必要である。そして、入眠時の反挑性 REM が出現する準夜看護師に申し送ることが必要である。場合によっては、予防的にセレネースを投与することもある。

■ 術後5日間投与 (金子ら、Yonago Acta Med1999)

セレネース 0.1mg/kg, id 20:00~04:00

投与群せん妄発生率 : 10.4%

非投与群せん妄発生率 : 32.5%



「術後せん妄」の治療

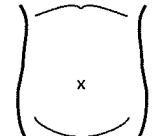
原則的には、セレネース(ハロペリドール)の静脈内投与である。一般的には2~4時間ごとに1~2mgを初期投与するが、高齢者では0.25~0.5mgから開始するのが無難である。セレネースは呼吸抑制もなく、抗コリン作用もなく、血圧の変動もほとんどみられない。24時間に8回以上投与する必要がある場合は持続点滴療法も米国では行われている。

わが国では、6時間おきの1A(5mg)から、はじめることが多いようである。その他、過活動型の急性期には鎮

静が必要となり、ロヒプノール投与が必要となろう。ロヒプノールは呼吸抑制をもたらすので、その際には入眠したら中止すべきで嚴重な観察が肝要である。

また、低活動型の治療には全身状態の改善とともに、昼夜のリズムを取り戻すことが必要である。そのためには、家族の補助による精神活動の平静化も必要であるが、「光療法」も有用との報告がある。2~3時間/日の20,000ルクス異常の光を浴びることにより、良好な睡眠を得ることとなり、せん妄の頻度も低下する。

以下にわれわれの使用している「術後せん妄」クリニカルパスを掲載する。

| | | | | | | | | | |
|----------------------|--|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| 患者氏名() | | 発症1日(月 日) | | | | | | | |
| 治療、処置 (外科統一指示に従う) | 拘束 (有 無) 方法 () | *酸素 中止/続行() | | | | | | | |
| | 当直医()連絡 使用薬剤 確認()、アルコール歴確認(有 無) 徘徊、過興奮時: ソセゴン1A+セルシン0.5A im. () ①セレネース1A iv. 6時間毎 () () () () ②ロヒプノール1A+生食KH100 (入眠するまで・10mlずつ投与後チェック) () 入眠確認 (ml使用) | | | | | | | | |
| 薬剤、注射 | (IVH) ①PNツイン1号×1 ネオラミンマルチ1A×1・エレマック×1 80ml/hr (a)セフメタゾン1g+生食KH100×2 | 指示受けNs() 10時Ns() 22時Ns() 朝Ns() 夕Ns() | | | | | | | |
| 検査 | *Dx測定(外科スケールに従う) *耳鼻D、生化至急、血液ガス、胸、腹Xp 指示受けNs() | | | | | | | | |
| 腹部所見 |  | | | | | | | | |
| その他の処置 | 家族に説明、J拘束同意書 () | | | | | | | | |
| 記録 | 深夜 | 日勤 | | | 準夜 | | | | |
| CVP | cmH2O | | cmH2O | | cmH2O | | | | |
| 時間 | | | | | | | | | |
| R/ 体温 | / | / | / | / | / | / | / | / | |
| HR/ 脈拍 | / | / | / | / | / | / | / | / | |
| 血压 | / | / | / | / | / | / | / | / | |
| SaO2 | | | | | | | | | |
| 本体輸液残量 | Mℓ | Mℓ | Mℓ | Mℓ | Mℓ | Mℓ | Mℓ | Mℓ | |
| 観察 肺雑音 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| 腹満 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| 腸蠕動 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| 疼痛 | 軽・中・強 | 軽・中・強 | 軽・中・強 | 軽・中・強 | 軽・中・強 | 軽・中・強 | 軽・中・強 | 軽・中・強 | |
| 創異常 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| ドレーン排液量 | 少・中・多 | 少・中・多 | 少・中・多 | 少・中・多 | 少・中・多 | 少・中・多 | 少・中・多 | 少・中・多 | |
| 排液の性状 | | | | | | | | | |
| 胃管排液量 | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | |
| 総輸液実行量 | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | |
| 排泄 尿量(8hr) | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | / Mℓ | |
| 便 | | | | | | | | | |
| 注意力障害 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| 見当識障害 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| 睡眠覚醒障害 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| 精神運動興奮 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| 感情障害 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| アブカ | ・呼吸、循環、意識の障害がない。 せん妄症状がない ・ドレーン、腹部、創に異常がない。 | | | | | | | | |
| パリアンス | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | 無・有 | |
| パリアンス評価 | #1 | #2 | #3 | | | | | | |
| 確認者サイン | Ns() | Ns() | Ns() | Ns() | Ns() | Ns() | Ns() | Ns() | |
| 回診Dr | | | | | | | | | |

「術後せん妄」の予後

生命予後に関しては、せん妄発症患者は非発症に比べ有意に悪い。しかし、重症患者にせん妄発生率が高いことから、一概に「術後せん妄」によって予後が悪化したとは断定できない。

■ 生命予後

死亡率： 術後せん妄患者： 4%

非せん妄患者： 0.2%

一方、認知障害は、6週間後でも約1割に残り、これには低活動型の「術後せん妄」がかなりの部分を占めると想像される。

■ 認知障害

1週間後： 25.8%

6週間後： 9.9%

おわりに

以上「術後せん妄」の現状、分類、病態、予防、治療、予後について述べた。「術後せん妄」は治療も重要であるが、それ以上に予防が肝要である。そのためには、従来以上に「飲酒歴、服薬歴」に注意し、手術侵襲に注意し、投薬内容に注意するべきである。このことが、単純ではあるが「術後せん妄」を考えるうえで最も強調したいと思う。

術後合併症

| 合併症 | Grade0 | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 |
|--|--------|---|--|--|-----------------------------------|
| 1 中枢神経系脳血管虚血 (CT/MRや造影などで確認されたもの) | なし | — | — | 一過性脳虚血発作 (TIA) | 不可逆的变化 (例: 脳梗塞) |
| 2 中枢神経系の出血 | なし | — | — | CT・MRや造影などで出血が認められるが臨床症状がない | 神経学的徴候・症状を伴う脳出血又は出血性血管障害 |
| 3 せん妄 | なし | 見当識障害、短時間の注意集中障害軽度 | 見当識障害、短時間の注意集中障害中等度 日常生活に支障なし | 錯乱又はせん妄 日常生活に支障あり妄想や幻覚を伴うことあり | 他人や本人にとって危険な状態 |
| 4 左心室機能不全(心不全) | 正常 | 症状はなく、安静時駆出率が手術前値から $\geq 10\%$ 、 $< 20\%$ の低下: 短縮率が $\geq 24\%$ 、 $< 30\%$ | 症状はなく、安静時駆出率がLLN以下又は安静時駆出率が手術前値より $\geq 20\%$ の低下: 短縮率が $< 24\%$ | 治療に反応するCHF 症状あり、治療を要する | 重症又は難治性CHF 又は挿管の必要あり |
| 5 心臓-虚血/梗塞 | なし | 非特異的T波平坦化 | 症状はないが虚血を示唆するSTおよびT波変化あり | STおよびT波変化あり、症状もあるが、梗塞の所見がない狭心症 | 異常Q波などを認める急性心筋梗塞 |
| 6 不整脈 | なし | 症状はなく治療を要さない | 症状はあるが治療を要さない | 症状があり治療を要する | 生命を脅かす (例: CHF、血圧低下、失神ショックを伴う不整脈) |
| 7 高血圧 | なし | 症状はなく一過性の $> 20\text{mmHg}$ (拡張期)の上昇。以前、WNLであった場合は $> 150/100$ への上昇。 治療を要さない | 再発性又は持続性又は症状を伴う $> 20\text{mmHg}$ (拡張期)の上昇。 以前WNLであった場合は $> 150/100$ への上昇。 治療を要さない | 治療を要する又は以前より強い治療を要する | 高血圧クリーゼ |
| 8 低血圧 (BP90mmHg以下が2時間以上持続したもの) | なし | 治療を要さない変化 (一過性の起立性低血圧も含む) | 短時間の輸液等の治療を要するが、生理的に影響なし | 治療と持続的観察を要するが持続的な生理機能障害を伴わずに回復 | ショック (酸血症と組織灌流低下による臓器機能障害を伴う) |
| 9 肺炎 (胸部レントゲンやCTにて肺炎を認めたもの) | なし | X線上的変化はあるが症状がない | 症状があるが、酸素吸入を要さない | 細菌検査陽性の膿性痰の排出がある。 酸素吸入および抗生剤静脈内投与を要する | 補助換気を要する又はARDS |
| 10 無気肺 (胸部レントゲンやCTにて肺炎の血腫、滲浸性陰影を認めたもの) | なし | — | 安静時の症状なく、労作時の酸素飽和度の低下あり | 安静時に酸素飽和度の低下あり 酸素吸入を要する | 補助換気を要する |
| 11 気胸 (胸部レントゲンにて肺の血腫を認めたもの) | なし | 処置を要さない | 胸腔内チューブを要する | 硬化(癒着)療法又は手術を要する | 生命を脅かす |
| 12 呼吸不全(低酸素血症) | なし | — | 労作時の酸素飽和度の低下あり | 安静時の酸素飽和度の低下あり 術後3日以上酸素吸入を要する | 陽圧呼吸補助(CPAP)又は補助換気などを要する |
| 13 肺塞栓 (CT-エコー・血管造影・肺血流シンチなどで確認されたもの) | なし | — | — | — | 肺塞栓症を含む塞栓症状 |
| 14 深部静脈血栓症 (CT-エコー・血管造影・肺血流シンチなどで確認されたもの) | なし | — | 深部静脈血栓症 抗凝固薬を要さない | 深部静脈血栓症 抗凝固薬を要する | 肺塞栓症を含む塞栓症状 |
| 15 肝機能障害 | WNL | AST/ALT $> \text{ULN}$ -2.5xULN | AST/ALT > 2.5 -5.0xULN | AST/ALT > 5.0 -20.0xULN | AST/ALT > 20.0 xULN |
| 16 黄疸(高ビリルビン血症) | WNL | $> \text{ULN}$ -1.5xULN | > 1.5 -3.0xULN | > 3.0 -10.0xULN | > 10.0 xULN |
| 17 肝不全 (血清ビリルビン値上昇を伴う) | 正常 | — | — | 明ばたき振戦 | 脳症又は昏睡 |
| 18 腎機能障害 (血清クレアチニン値上昇) | WNL | $> \text{UNL}$ -1.5xULN | > 1.5 -3.0xULN | > 3.1 -6.0xULN (術前腎機能障害ある場合は $> \text{術前値}+1$ 以上) | > 6.0 xULN |
| 19 腎不全 | なし | — | — | 透析を要するが可逆的 | 透析を要し非可逆的 |
| 20 尿路感染 (尿中細菌数 $> 10^3$ CFU/ml(WBCも存在)) | なし | 軽症で積極的治療を要さない | 局所療法又は内服治療を要する | 抗生物質や抗真菌剤の静脈投与を要する | 生命を脅かす敗血症 (例: 敗血症性ショック) |
| 21 排尿障害・残尿 | なし | 残尿感や尿滴下があるが残尿はない、又は手術直後の時期に生ずる残尿感 | 残尿感があり薬物治療又は時折の導尿を要する(4回/週)又は術直後以降もカテーテルを要するが6週未満で除去できる術後膀胱アトニー | 頻繁な(≥ 4 回/週)導尿やカテーテル留置、泌尿器科的処置(TURP、膀胱瘻など)を要する | 膀胱破裂 |
| 22 敗血症 (血液細菌培養陽性のもの) | なし | — | — | 抗生物質や抗真菌剤の静脈投与を要する | 生命を脅かす敗血症 (例: 敗血症性ショック) |
| 23 DIC (原因疾患の存在、血小板の低下、フィブリン分解産物又はD-dimerの増加を確認したもの) | なし | — | — | 検査値異常はあるが出血なし | 検査値異常と出血 |
| 24 胃・十二指腸潰瘍 (X線又は内視鏡による確認されたもの) | なし | — | 薬物治療を要する | 内視鏡的治療を要する、又は穿孔を伴わない出血で輸血を要する | 穿孔又は出血 緊急手術を要する |

| | 合併症 | Grade0 | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 |
|----|---|--------|------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 25 | ダンピング症候群 (胃切除後に食後の冷汗、動悸、顔面紅潮、腹痛などの症状を認めたもの) | なし | 軽症 | 中等症 | 重症 点滴補液を要する | — |
| 26 | 縫合不全 (創・ドレン・異常瘻孔からの胃内容物漏出や造影で確認されたもの) | なし | — | — | あり | 手術治療を要する |
| 27 | 縫合部狭窄 | なし | — | — | バルン拡張などの非手術的処置を要する | 手術治療を要する |
| 28 | 腸閉塞 (症状があり、腹部レントゲンにて小腸ガスやニボ一形成を認めたもの) | なし | — | 間欠的 処置を要さない | 薬物治療やイレウスチューブなどの非手術的処置を要する | 手術治療を要する |
| 29 | MRSA陽性 (創創面培養で陽性のもの) | なし | — | — | 抗生物質の経口投与および点滴補液を要する | 生命を脅かす敗血症 (例:敗血症性ショック) |
| 30 | 術後胆嚢炎 (症状があり、CTやUSで胆嚢腫大を認めたもの) | なし | — | 治療を要さない | 抗生剤静脈内投与やドレナージなどの非手術的治療を要する | 生命を脅かす敗血症又は手術治療を要する。 |
| 31 | 術後肺炎 (解熱薬上昇(血清AMY>2.0xULN)とCTによる肺腫大を認めたもの) | なし | — | — | 腹痛を伴い治療を要する | ショックを合併 (急性循環不全) |
| 32 | 手術に関連する出血 (創壁/腹腔内出血) | なし | 軽度で輸血を要さない | — | 輸血を要する | 緊急処置を要する大出血 |
| 33 | 深部・腹腔内膿瘍 (CTや造影などで確認されたもの) | なし | — | — | ドレナージまたは抗生剤静脈内投与などの保存治療を要する | 生命を脅かす敗血症又は手術治療を要する。 |
| 34 | 真菌感染症 (症状があり、消化器・呼吸器・泌尿器・創・カテーテルなどの創体から真菌が検出されたもの) | なし | — | 治療を要さない | 抗生物質の静脈内投与を要する感染 | 生命を脅かす敗血症 (例:敗血症性ショック) |
| 35 | 創感染 (創より膿の排出あったもの) | なし | — | 表在性感染 | 抗生剤静脈内投与やドレナージなどの治療を要する感染 | 壊死性筋膜炎 |
| 36 | 創し開 | なし | 皮膚離開 | 癒痕ヘルニア | 内臓露出を伴わない筋膜離開 | 内臓露出を伴う筋膜離開 |
| 37 | 神経麻痺 (上肢又は下肢の神経麻痺により知覚障害、運動障害を生じたもの) | なし | 機能障害なし | 軽度の機能障害あるが、日常生活には支障なし | 日常生活に支障をきたす機能障害あり | 機能を傷害する恒久的な知覚消失又は麻痺 |
| 38 | その他 (具体的にお書き下さい) | なし | 軽症 | 中等症 | 重症 | 生命を脅かす又は活動不能 |

WNL: 基準値範囲内

LLN: 基準値下限 ULN: 基準値上限

CHF: 鬱血性心不全

Grade5: 死亡

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 14 年度）

1. 深田伸二：上手な手術の受け方 お達者ゼミナール 中日新聞 2002
2. 北川雄光, 小澤壯治, 北島政樹：食道癌の治療に関する最新のデータ. 臨床外科, 医学書院, 東京 57(11):113-121, 2002.
3. 小澤壯治, 北川雄光, 岡本信彦, 清水芳政, 北島政樹：食道外科領域における術後感染症（術後感染症対策の最近の進歩と問題点）. 日本外科学会雑誌 103(12):865-868, 2002.
4. Takeuchi A., Mishina Y., Miyaishi O., Kojima E., Hasegawa T. and Isobe K.: Heterozygosity for Zfp148 causes complete loss of fetal germ cells during mouse embryogenesis. Nature Genetics 33(2):172-176. 2003.
5. Maehara K, Uekawa N, Isobe K.: Effects of histone acetylation on transcriptional regulation of manganese superoxide dismutase gene. Biochem Biophys Res Commun. 5;295(1):187-92, 2002.
6. Koji Yamamoto, Takayoshi Shimokawa, Hong Yi, Ken-ichi Isobe, Tetsuhito Kojima et al.: Aging and obesity augment the stress-induced expression of tissue factor gene in the mouse. BLOOD, 100(12): 4011-4018, 2002.
7. Li Q, Xiao H, Isobe K. Histone acetyltransferase activities of cAMP-regulated enhancer-binding protein and p300 in tissues of fetal, young, and old mice. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. ;57(3):B93-8.2002
8. Hamajima, F. Hasegawa, T., Nakashima I., Isobe. K.: Genomic Cloning and Promoter Analysis of the GAHSP40 Gene. J, Cellular Biochem. J Cell Biochem. 84(2):401-7.2002
9. Toshihiko Mayumi, Hideki Ura, Shinjyu Arata, et al.: Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals. Journal of HBP Surgery 9:413-422, 2002.
10. 新井利幸：感染と肝障害. 二村雄次編 胆道外科の要点と盲点, 文光堂, 東京, 2002, P369
11. 新井利幸, 神谷順一, 椰野正人, 上坂克彦, 湯浅典博, 小田高司, 二村雄次: 肝門部胆管癌の外科治療の進歩. 乾和郎, 神谷順一, 富田栄一, 宮川秀一 編. 胆・膵疾患診療の最先端と展望 95-101, 診療新社, 大阪, 2002, 95-101
12. 新井利幸, 椰野正人, 二村雄次：肝臓外科における胆道感染：日本外科学会雑誌 103 (12) : 869-872,2002



★ 27

少し前まで、高齢者の手術とは六十歳以上の手術を指していました。術前術後の管理や技術が向上したことに伴って、今では対象が七十五歳、さらに八十歳以上を指すようになってきています。

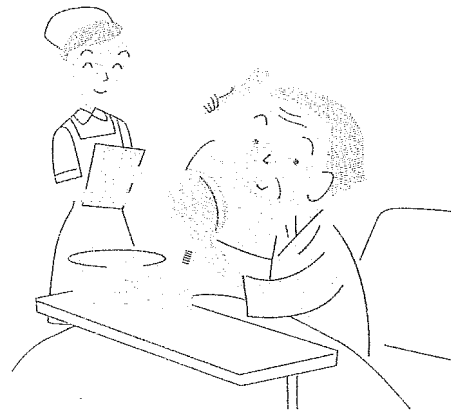
しかし、実際のところ、実年齢よりも若く見えるというような肉体的な年齢、さらに、物事に対する積極性といった性格、精神的要素が術後の経過に、大きく反映するようになっています。明朗で積極的な性格の人、何事にもよくよくよい人の方が、無口で頑固な人、自ら動くことせず身の回りのことも人任せという人より、術後が順調



深田 伸二氏

上手な手術の受け方

や生活リズムが大幅に変わります。特に高齢の医師や看護師に相談してください。コミュニケーションとともに、術後早期から身体を積極的に動かす。



イラスト・西尾 香美

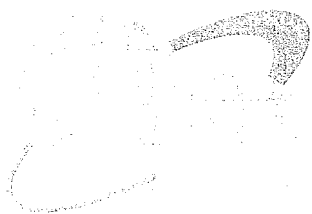
前向きな態度が大切

自分でたんを出さず必要が
あります。
高齢者の場合、家族が
大事にし過ぎてしまい、
本人も手術をしたところ
が、はじけるのが怖いと
迷惑をかけたまいとして、
我慢して頑張り過ぎた人
に起こることが多いよう
です。不平、不満、痛
み、不快感、心配事など
は一人で我慢せず、遠慮
せず医療スタッフに話し
てください。

術後は、体の中の環境
も変わります。新しい身
体の状態に慣れつつ、術
後の状態から普通の生活
に戻していく必要があります。
慌てずにゆっくり
戻してください。術前の
生活に戻るには、だいた
い入院期間の二―三倍の
期間が目安です。(国立療
養所中部病院外科医長)

で解決しようとせず、医
師や看護師に相談して
ください。コミュニケーション
とともに、術後早期から
身体を積極的に動かす。
これは、術後に他人に

せいかつ



V. 食道癌

食道癌の治療に関する最新のデータ

慶應義塾大学医学部外科

北川 雄光 小澤 壮治 北島 政樹

要旨：早期食道癌発見率の上昇により内視鏡的粘膜切除術の適応症例は増加している。リンパ節転移のない T1a では深達度 m2 までが適応となるが、耐術能不良例などを中心に m3～sm1 まで適応を拡大する試みが開始されている。T1b 以深では cN0 であっても潜在的リンパ節転移の可能性を考慮して根治手術が施行されてきた。一方、cT1bN0 に対する化学放射線療法が一定の効果をあげており、今後手術療法との比較が注目される。T4 ないし M1 lymph 症例に対して化学放射線療法により down stage をはかったうえで salvage surgery を行うことにより遠隔成績の改善が期待される。T2, T3 の進行癌においては手術療法が中心に施行され、切除例 5 生率は施設により 50% に達している。無作為化比較試験の結果、リンパ節転移陽性例では術後 5-FU, CDDP による補助化学療法の再発抑制効果が示され、現在術前化学療法との無作為化比較試験が進行中である。切除可能な進行癌に対する化学放射線療法の応用、普及しつつある内視鏡手術の根治術としての妥当性などが今後の課題である。

□□□

はじめに

食道癌はそのリンパ行性進展が広範囲に及ぶことから頸、胸、腹 3 領域にアプローチする拡大手術の確立に力が注がれ、術後合併症軽減、遠隔成績向上の両面で一定の成果をあげた。一方、外科療法の限界も明らかとなり、集学的治療の重要性が一層浮き彫りになっている。とくに本邦において発生頻度の高い扁平上皮癌では他の消化管癌に比べて、放射線療法、化学療法などの非手術療法の奏効率が高く、状況に応じてこれらを駆使することが求められている。外科治療を中心としたこれまでの手法と、集学的治療を念頭において、いかなるステージでも必ずしも外科治療にこだわらない新たな方向性との過渡期において、食道癌治療はなお一層多様化しつつある。

本稿では、日本食道疾患研究会食道癌全国登録委員会によりすでに公表された統計に基づいて^{1,2)} 現況を紹介する。最近の動向を示す目的では

表 1 進行度別にみた食道癌に対する一般的治療選択

| 進行度 | 通常の治療選択 |
|---------------------|--|
| Tis, T1a, N(-) | 内視鏡的粘膜切除術 化学・放射線療法 |
| T1a, N(+) | 外科手術(食道切除・再建, リンパ節郭清) 化学・放射線療法 |
| T1b, N(-) | 外科手術(食道切除・再建, リンパ節郭清) 化学・放射線療法 内視鏡的粘膜切除術 |
| T1b, N(+) T2, T3 | 外科手術(食道切除・再建, リンパ節郭清) 化学・放射線療法 |
| T4 | 姑息手術 化学・放射線療法 ステント挿入術 |
| N4, M1 | 姑息手術 化学・放射線療法 |

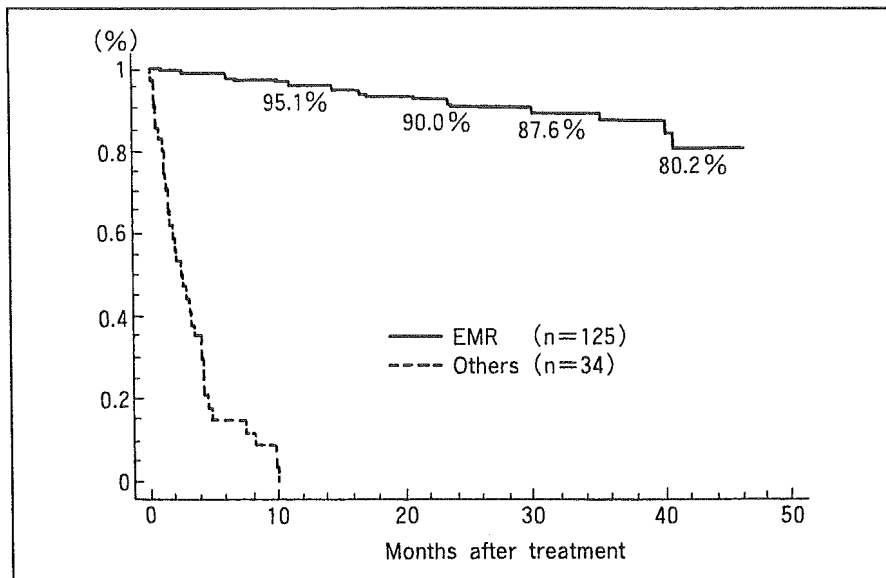


図1 EMRの遠隔成績

最新の解析結果として公表されている1995年、1996年、1997年についての集計である2nd editionを²⁾、長期成績を俯瞰する目的では1988年から1994年までの症例をまとめた1st editionを主に引用する。

□□□

食道癌に対する治療法の種類

食道癌の各ステージにおいて日常臨床として施行されている主な治療法を表1に示した。現在食道癌に対して一般的に施行されている治療には内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection: EMR)、食道切除・再建・リンパ節郭清、化学療法、放射線療法、化学放射線療法、姑息手術、ステント挿入術などがある。食道切除・再建・リンパ節郭清については胸腔鏡・腹腔鏡を併用した手法が開発され、その臨床的意義が検討されている³⁾。また、遺伝子治療⁴⁾、免疫療法⁵⁾が第I/II相臨床試験にて検討されている。以下に各種治療法の適応とその動向、遠隔成績、合併症について概説する。

□□□

各種治療法の適応とその動向、遠隔成績、合併症

1. 内視鏡的粘膜切除術

内視鏡的粘膜切除術は病変が存在する粘膜および粘膜下層を内視鏡を用いて切除する方法である⁶⁾。リンパ節転移、脈管侵襲がきわめて稀な深

達度m1ないしm2までの食道癌で、EMR施行により狭窄が生じない周在性2/3以下の症例が絶対適応となる⁷⁾。m3では9.3%、sm1では19.6%にリンパ節転移を認めたとの報告があり⁸⁾、EMRの絶対的適応とならないが、その低侵襲性から手術拒否例や耐術能不良例などでは画像診断上リンパ節転移を認めないことを条件に相対的適応とする試みもなされている。また、EMR施行後に病理組織所見からリンパ節転移の危険が高い症例では化学療法、放射線療法またその併用などの追加治療も考慮される。1997年の集計では224例のEMR症例が登録され、170例(75.9%)がEMRのみで治療されたが、17.9%に放射線療法が、5.4%に化学療法が追加されている²⁾。1997年当時、追加治療として化学放射線療法が施行されたのはわずか2例(0.9%)であったが、現在ではEMRの適応拡大、化学放射線療法自体の普及とともに増加傾向にあるものと推察される。合併症としては狭窄が8%、穿孔が0.2%と報告されている。図1に1995年登録例の1999年時点での遠隔成績を示す²⁾。姑息的療法として施行されることの多い他の内視鏡治療に比べて、適応を限定して根治的に施行されるEMRの治療成績は良好である。

2. 手術療法

手術療法として主にリンパ節転移の可能性があるT1b以深の症例を対象に食道切除・再建・リ

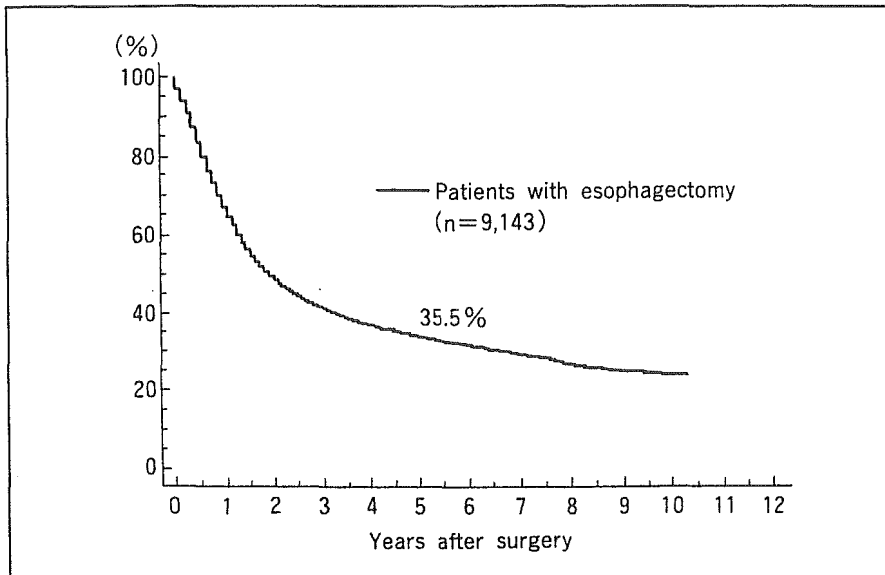


図2 切除例の overall survival

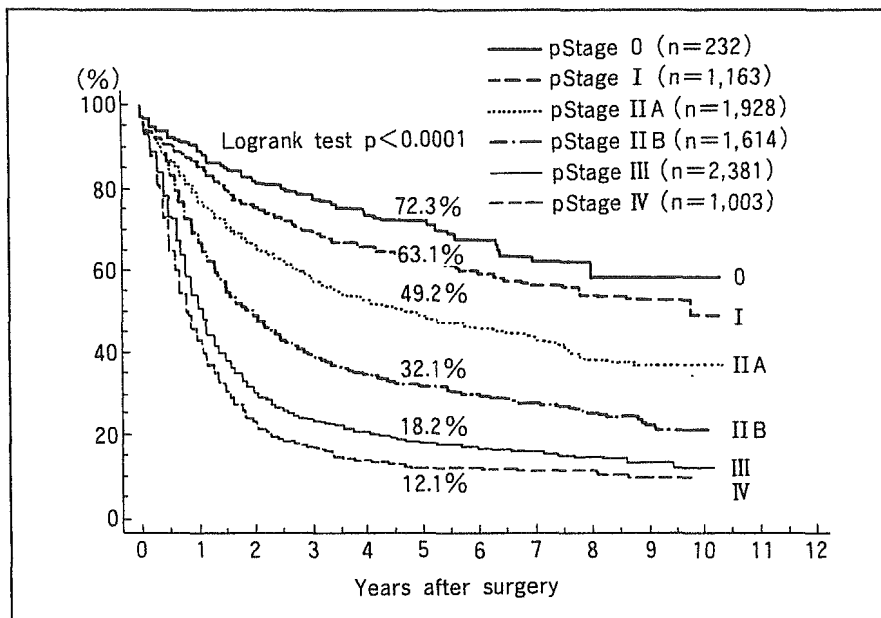


図3 p Stage 別生存曲線

ンパ節郭清が行われている。1997年登録例1,948例のうち80%が右開胸開腹により、31%にいわゆる3領域郭清が、36%に2領域郭清が施行されている²⁾。再建臓器としては84.2%で全胃、ないし胃管が使用され、再建経路としては胸壁前13.2%、胸骨後39.1%、後縦隔25.3%と状況、施設ごとにより選択されている²⁾。

当然のことながら占居部位によりアプローチ法が異なる。頸部食道癌で気管浸潤のあるものや下咽頭に進展するものは咽頭喉頭食道切除が行われる。縦隔リンパ節に転移を認めず、胸部食道に進

展していない場合には咽頭喉頭頸部食道切除、遊離空腸移植が行われる。胸部食道の切除が必要な場合には非開胸食道抜去、右開胸胸部食道切除が行われる。また、近年、発声機能保持を目的としてT3までの下咽頭、気管、胸部食道、反回神経非浸潤例については喉頭温存頸部食道切除の試みがなされている⁹⁾。一方、腹部食道から噴門に限局する食道癌では頸部、上縦隔リンパ節の郭清意義は少ないものと考えられ、左開胸・開腹ないし左胸腹連続切開法で下部食道噴門側胃切除または下部食道胃全摘が行われている¹⁰⁾。

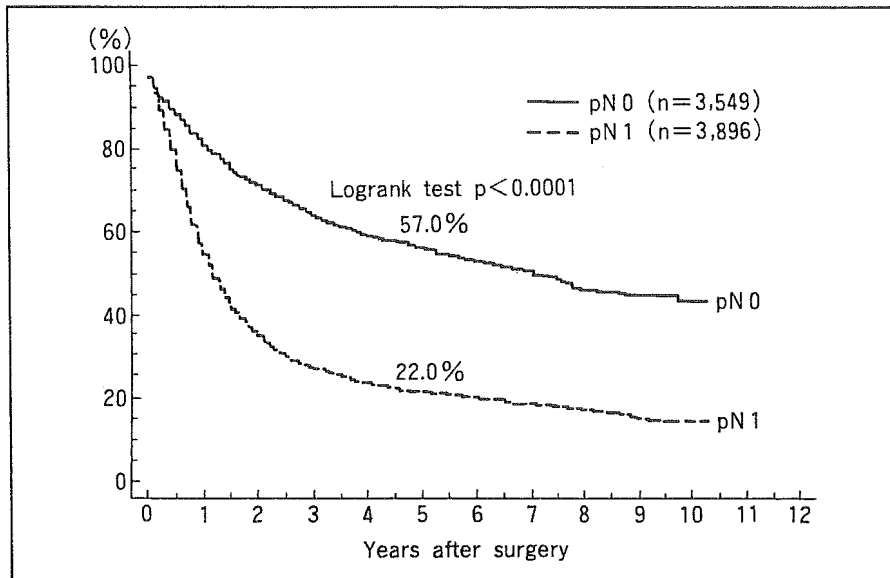


図4 リンパ節転移の有無による5年生存率

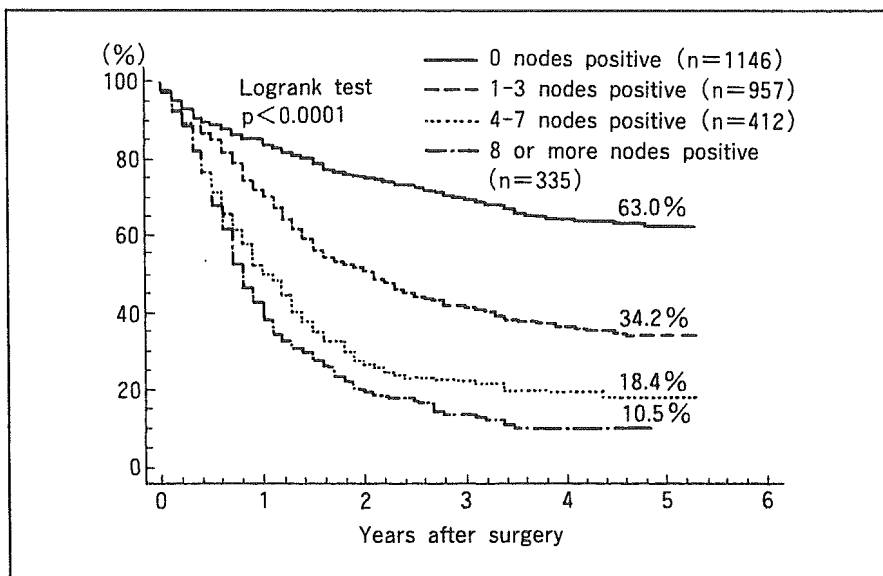


図5 リンパ節転移個数による5年生存率

非開胸食道抜去術は開胸せずに頸部と腹部からの操作で胸部食道を抜去切除する手法で、開胸困難な低肺機能例や高齢者、リンパ節郭清が不要な粘膜癌を対象に施行されてきた。しかし、近年、EMRの適応拡大、化学放射線療法など食道温存療法の導入により非開胸食道抜去術の適応は減少している。

ここ数年、消化器癌治療においても体腔鏡下手術の応用が試みられ、食道癌についても胸腔鏡・腹腔鏡下食道切除・再建術が報告されている¹¹⁾。現時点では低侵襲性、根治性、遠隔成績についての検討が進められているが、従来法と同等の根治

性、遠隔成績が証明されれば標準的治療としての導入も期待される。

1988年から1994年までに登録された切除例9,143例のoverall survivalを図2に示す。5生率は35.5%で施設によっては50%を越えている。図3にUICC-TNM分類pStage別の生存曲線を示した。pStage 0では5生率72.3%、pStage Iでは63.1%と比較的良好であるが、pStage IVでは12.1%と依然不良である。早期癌、中期進行癌の制御がある程度可能になり、全体として遠隔成績は向上しているものの、高度進行癌に関しては依然治療困難な実態を示している。1980年代前半に

表2 食道癌に対する多剤併用化学療法

| Investigator | Agents | Histology | No. of Pt. | Response (%) |
|--------------|---------------|-----------|------------|--------------|
| Coonley | CDDP/BLM | SCC | 27 | 17 |
| Kelsen | CDDP/VDS/BLM | SCC | 47 | 32 |
| Bleiberg | CDDP/5-FU | SCC+AC | 69 | 35 |
| Spiridonidis | CDDP/VP-16 | SCC+AC | 92 | 48 |
| Iop | CDDP/5-FU/MMC | SCC | 33 | 69 |
| Enzinger | CDDP/CPT-11 | SCC+AC | 17 | 53 |

cisplatin (CDDP), bleomycin (BLM), vindesin (VDS), 5-fluorouracil (5-FU), etoposide (VP-16), mitomycin C (MMC), irinotecan (CPT-11)
 SCC ; squamous cell carcinoma, AC ; adenocarcinoma (文献 14) から引用.

表3 Paclitaxel (Taxol) 併用化学療法

| Investigator | Regimen (mg/m ²) | | | Histology | CR | PR | CR+PR |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|---|--------------|----|----|-------|
| Ajani JA M.D. Anderson | Taxol | 175 (3hr) | D1 | AC 30 | 4 | 17 | 45% |
| | CDDP | 20 | D1~5 | SCC 22 | | | |
| | 5-FU | 1,000 (750) | D1~5/4W | | | | |
| Kelsen DP MSKCC | Taxol | 200 24 iv | D1 | AC 27 | | | 49% |
| | CDDP | 75 | D1/2W | SCC 10 | | | |
| Belani CP M.D. Anderson | Taxol | 173 (3hr) | D1 | | | | |
| | CDDP | 20 | D1~4 | | | | |
| | 5-FU | 1,000 (750) | D1~4/4W+surgery+post op 2 cycles (82%1-y surv.) | | | | |
| Kok TC Univ Rotterdam | Taxol | 100~200 dose escalation | | AC 33 | 2 | 29 | 52% |
| | CDDP | 60/2w | | SCC 30 | | | |
| Alfonso PG Madrid | CDDP | 100 | D1 | AC 2 | 4 | 8 | 70.5% |
| | 5-FU | 1,000 | D1~5 | SCC 17 | | | |
| | Taxol | 135~225 | D14/4W | | | | |
| Philip PA Wayne State Univ | Taxol | 200 3h | | Gastric 12 | | 5 | 45% |
| | Carboplatin (AUC=0.5)/3w | | | Esophageal 9 | | | |
| | | | | GEJ 2 | | | |

(文献 14) から引用)

おいては概ね 20% 台であった 5 生率が約 15 年間に大きく飛躍したことは事実である¹²⁾。診断能の向上による早期症例の増加，術後管理技術の向上などもその要因として考えられるが，1980 年代中ごろから導入された 3 領域郭清の結果，上縦隔とくに両側反回神経周囲リンパ節郭清の重要性が認識されるようになったことで郭清の精度が向上したこともその要因として考えられる¹²⁾。一方，頸部アプローチを加えて両側鎖骨上および深頸リンパ節郭清を行ういわゆる 3 領域郭清と，縦隔操作にて両側反回神経周囲から頸部傍食道リンパ節までを徹底して郭清する 2 領域郭清の間に遠隔成績において差があるかいないかについての無作為化比較試験は行われていない。根治切除例において

リンパ節転移の有無は重要な予後規定因子であり，図 4 に示すように 1988 年から 1994 年までに登録された根治切除例の検討では pN0 (3,549 例) の 5 生率は 57% で，TNM 分類 pN1 (3,896 例) の 5 生率 22% に比べて有意に良好であった。また図 5 に示すように，リンパ節転移個数も有用な予後規定因子であり，8 個以上の転移例は 5 生率 10.5% と予後不良である。その他，主病変深達度，リンパ管侵襲，脈管侵襲，壁内転移陽性例の予後が不良である¹⁾。また占居部位別には周囲に気道系，大血管など重要臓器を有し，骨性胸郭の存在など解剖学的にも制限を受ける胸部上部食道癌の 5 生率は 26.8% と，腹部 (45%) 胸部中部 (37%) 胸部下部 (37%) に比べて不良である。

表4 食道癌に対する neoadjuvant chemotherapy (第III相試験 RCT)

| Investigator | Regimen | Patients No. | Resectability (%) | Operative mortality (%) | Maj. response/ Pathol. CR (%) | Median survival (mo) | Survival (%) |
|----------------------|----------------|--------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------|
| Roth | CDDP/BLM/VDS×2 | 17 | 35 | 12 | 47/6 | 9 | 25 (5-Y) |
| | Surg. alone | 19 | 21 | 0 | | 9 | 5 |
| Schlag | CDDP/5-FU×3 | 24 | 79 | 19 | 47/5 | 8 | — |
| | Surg. alone | 24 | 70 | 10 | | 9 | — |
| Kelsen | CDDP/BLM/VDS×3 | 48 | 58 | 11 | 55/6 | 10.4 | — |
| | RT 55 Gy | 48 | 65 | 13.5 | | 12.4 | — |
| Law | CDDP/5-FU×2 | 74 | 89 | 8.3 | 58/7 | 16.8 | 44 (2-Y) |
| | Surg. alone | 73 | 95 | 8.7 | | 13 | 31 |
| Kok | CDDP/VP-16×2 | 74 | 92 | — | 36/— | 18.5 | — |
| | Surg. alone | 74 | 85 | — | | 11 | — |
| Kelsen (RTOG) (SWOG) | CDDP/5-FU×3 | 213 | 76 | 6 | — | 14.9 | 35 (2-Y) |
| | Surg. alone | 227 | 89 | 6 | — | 16.1 | 37 |
| Clark (MRC) | CDDP/5-FU×3 | 400 | 78 | 10 | — | 17.2 | 43 (2-Y) |
| | Surg. alone | 402 | 70 | 11 | — | 13.3 | 34 |

— : not stated (文献 14) から引用)

3. 化学療法

食道癌においては切除可能症例に対して単独の根治療法として化学療法が選択されることは少なく、手術の補助療法として、あるいは放射線療法との組み合わせにおいて施行されることが多い。また、遠隔臓器転移を伴う食道癌に対しては化学療法が選択されるが基本的に遠隔成績は不良である。食道扁平上皮癌に対して単剤として効果のあるものとして5-fluorouracil (5-FU), cisplatin (CDDP), bleomycin (BLM), paclitaxel (Taxol), mitomycin (MMC), vinorelbine (NVB), methotrexate (MTX) が報告されている¹³⁾。しかし、いずれも単剤ではCRを得ることはきわめて稀であり、現在は多剤併用化学療法が主流となっている。これまでCDDPをkey drugとしたレジメンが試みられ、現在では5-FU/CDDPの組み合わせが標準治療となっている¹⁴⁾。その奏効率は局所進行食道癌で50%、遠隔転移例で35%と報告されている¹⁵⁾。これまで欧米では表2に示すようにさまざまな多剤併用療法が試みられており、最近ではpaclitaxelを中心とした多剤併用療法も積極的に試みられており、今後の展開が期待される(表3)¹⁴⁾。

補助療法としての化学療法の意義についてみると、表4に示すようにこれまで多くの術前化学療

法が施行されている。これらの報告の多くが術前化学療法による生存率の改善はみられず、術前化学療法有効例では無効例、手術単独例に比べて生存期間が延長したと報告している¹⁴⁾。術後補助療法としてはJapan Clinical Oncology Group (JCOG)の食道癌グループが長年にわたって臨床試験を施行してきている。扁平上皮癌を対象とした第5次RCTによる手術単独群(120例)と術後CDDP 80 mg/m²+5-FU 800 mg/m² 2コース122例の比較で、無再発生存率が単独群43%、術後化療群58%と再発予防効果を認めた¹⁶⁾。とくにリンパ節転移陽性例においてこの傾向が認められ、現在同じレジメンを用いた術前化学療法との比較試験が進行中である。

4. 放射線療法および化学放射線療法

根治的放射線治療の適応となるのは遠隔転移、食道穿孔、気管気管支瘻を認めない症例である。T1-3, N0-1, M0が対象となるが、現実には高齢者や耐術能不良例を中心に施行されてきた。またT4の局所進行例などStage 4aも相対的適応として治療されることもある¹⁷⁾。腔内照射の併用はT1-T2症例のうち外部照射において腫瘍縮小効果の高い症例に有効であると考えられている¹⁸⁾。進行癌についての全国36施設788例の全国集計では5年局所制御率は20%、5年原病生存率は

表5 主に進行癌を対象とした放射線単独治療の成績

| 報告者 (発表年) | 症例数 (対象) | 照射線量 | 5年生存率 (%) | 備考 |
|--------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| De-Ren (1989) | 869 (中等度以上進行例) | 50~79 Gy/6~8 W | 8% | HDR-IC 2年局所制御率 64% 全国 36 施設の集計 |
| Okawa T (1989) | 288 (1968~1983) | 60~70 Gy/2 Gy/6~7 W | 9% | |
| Hishikawa Y (1991) | 66 (1980~1989) Limited disease (M0) | 60 Gy/30 F/6 W+ (IC) 12 Gy/2 F | 18% | |
| 西尾 (1992) | 788 (M0 症例) | 60~70 Gy | 9.8% (原病生存率 13.1%) | LDR-IC |
| 西尾 (1996) | 202 (1974~1993) | 55 Gy/22 F/5.5 W+ (IC) 10 Gy/2 F | 22% (原病生存率 32%) | |
| Yorozu A (1999) | 124 (1988~1996) (T1-2, N0-1 症例) | 50 Gy/25 F/5 W+ (IC) 16 Gy/4 F | 26% | HDR-IC |

IC：腔内照射, LDR：低線量率, HDR：高線量率

(文献 17) から引用

表6 放射線独治療 vs chemoradiation の無作為比較試験の治療成績

| 報告者 (発表年) | 治療方法 | 患者数 | 奏効率 (%) | 平均生存期間 (月) (MST) | 生存率 (%) | | 備考 |
|------------------|---------------------------|------------------|---------|------------------|---------|----|-----------|
| | | | | | 1年 | 2年 | |
| Araujo (1991) | RT : 50 Gy | 31 Stage 2 (AJC) | CR 58% | | 55 | 22 | 6% at 5年 |
| | RT : 50 Gy+5-FU, MMC, BLM | 28 Stage 2 | CR 75% | | 64 | 38 | 16% at 5年 |
| Herskovic (1992) | RT : 64 Gy | 60 | CR 60% | 8.9 | 33 | 10 | |
| (RTOG 85-01) | RT : 50 Gy+CDDP, 5-FU | 61 | CR 73% | 12.5 | 50 | 38 | |
| Hatlevoll (1992) | RT : 35+28 Gy | 51 | | 5.5 | 29 | | 6% at 3年 |
| (Scandinavia) | RT : 35+28 Gy+CDDP, BLM | 46 | | 5.5 | 18 | | 0% at 3年 |
| Roussel (1994) | RT56 Gy | 96 | | 7.8 | 31 | 16 | 10% at 4年 |
| (EORTC-GTCCG) | RT : 56Gy+CDDP | 98 | | 10.5 | 4 | 20 | 8% at 4年 |
| Smith (1998) | RT : 60 Gy | 60 | | 9.2 | | 12 | 7% at 5年 |
| (ECOG, EST-1282) | RT : 60 Gy+5-FU, MMC | 59 | | 14.8 | | 27 | 9% at 5年 |

(文献 17) から引用

13.1%であった¹⁹⁾。表5¹⁷⁾に主に進行癌を対象とした放射線療法の結果を示す。

近年注目されている化学放射線療法は化学療法の併用により微小転移の制御を行うとともに、CDDPにより細胞増殖サイクルにおいて放射線感受性が高いG2期に腫瘍細胞の同調効果を誘導しその感受性上昇を促すという理論に基づいて施行されている。1990年代に欧米を中心に化学放射線療法と放射線単独療法の無作為比較試験が行われた(表6¹⁷⁾)。1992年に発表されたRTOG 85-01では²⁰⁾64 Gyの通常分割照射群と化学療法(CDDP 75 mg/m², day 1 of weeks 5, 8, 11および5-FU 1,000 mg/m², day 1-4 of weeks 5,8,11)に50 Gyの照射を併用する群を比較して、中間生存期間(8.9か月, 12.5か月), 2年生存率(10%, 38%)とともに化学放射線療法が有意に優れていることが示され、現在、化学放射線療法を非切除療

法の標準とする根拠とされている。本邦でも根治切除不能なT4, M1症例を対象とした根治的化学放射線療法、あるいはsalvage surgeryを前提とした化学放射線療法によるdown stagingが行われている。また、最近、cT1bN0症例を対象とした根治的化学放射線療法に関する第II相臨床試験が施行され、高いCR率が得られ注目されている。今後cT1bN0症例に対する根治的化学放射線療法と外科的切除の無作為比較試験が待たれるところである。また、今後切除可能なT2, 3症例に対する根治的化学放射線療法の是非に関しても臨床試験による検証が必要となろう²⁹⁾。T4ないしstage 4a期の症例では化学放射線療法が第一選択となりつつあるが、今後、pathological CRの判定、salvage surgeryの適応決定とその臨床的意義の評価などが課題となろう²²⁾。

化学放射線療法では奏効率が高い反面、有害事

象の発生頻度も高い。Grade 3~5 の血液毒性は 24~50%，食道毒性は 6~54%と報告されており，放射線療法単独の 3%，5~18%と比較して高頻度である。また，化学放射線療法後の salvage surgery における合併症発生率，重篤度，その対策についても今後の検討課題である。

5. 進行食道癌に対する姑息的治療

切除不能食道癌で集学的治療が奏効しない場合，経口摂取を可能にする目的で食道内にステントを挿入する方法が用いられる。現在は自己拡張型のメタリックステントが開発・普及し，切除不能狭窄例，食道気管，気管支瘻を伴う症例に対して施行されている²³⁾。ただし，化学放射線療法後や放射線治療前の挿入には出血，穿孔など合併症の危険が増すことに十分留意する必要がある。ステント挿入が困難な高度狭窄例では胸部食道を空置し，胸壁前ないし胸骨後経路で消化管再建を行うバイパス手術が行われるが，その適応は減ってきている。

6. その他の新しい治療法

免疫療法は外科手術，化学療法，放射線療法に次ぐ第 4 の治療法として期待されているが，現時点で標準治療としての根拠は得られていない。近年，癌拒絶抗原遺伝子の同定が可能になり，食道癌においても NY-ESO-1, SART-1, MAGE-1, MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-2, p53 などが報告されペプチドワクチン療法が試みられている²⁴⁾。また自己癌細胞で刺激した自己活性化リンパ球を腫瘍内局注する第 I / II 相試験²⁵⁾，自己癌細胞をパルスした樹状細胞の腫瘍内局注²⁶⁾などの細胞免疫療法が試みられている。いずれも予後不良な高度進行・再発食道癌を対象とした臨床試験であり，今後，より早期の症例における微小転移の制御能を検証することが必要と考えられる。

他の悪性腫瘍同様，遺伝子治療の開発も進められている。千葉大学大学院先端応用外科では食道癌が発癌初期段階から約半数に p53 遺伝子異常を認めていること，p53 遺伝子異常は化学療法抵抗性と関連していること，予後不良因子であることに着目し，進行食道癌に対する p53 遺伝子治療に関する臨床試験を開始している。免疫療法同様，

標準治療としての意義は不明であるが今後の検討が期待される²⁷⁾。

□□□

おわりに

従来，外科医が中心となり外科的切除を軸として施行されてきた食道癌治療は集学的治療の導入により多様化が進み，過渡期を迎えつつある。2003 年日本食道疾患研究会から日本食道学会が発足するにあたり，外科医だけでなく腫瘍内科医，放射線科医，病理医が総合的に議論し，臨床試験に立脚した科学的根拠に基づいた食道癌治療体系が確立されていくことを期待したい。

文 献

- 1) the Japanese society for esophageal diseases : Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1988-1994). 1st ed, 2000
- 2) the Japanese society for esophageal diseases : Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1995, 1996, 1997). 2nd ed, 2002
- 3) 大杉治司，高田信康，竹村雅至，他：食道癌の治療；胸腔鏡下手術。日外会誌 **103** : 354-358, 2002
- 4) 島田英昭，松原久裕，落合武徳：食道癌の治療；遺伝子治療。日外会誌 **103** : 371-375, 2002
- 5) 山名秀明：食道癌の治療；免疫療法。日外会誌 **103** : 376-380, 2002
- 6) 幕内博康，田村貴郎，宗吉男，他：食道粘膜癌に対する内視鏡的粘膜切除術の適応と限界。日消外会誌 **24** : 2599-2603, 1991
- 7) Hanashi T : Clinical evaluation on treatments for mucosal cancer of esophagus. Disease of the Esophagus **203**-207, 1996
- 8) 小山恒男，宮田佳典，島谷茂樹，他：第 46 回食道色素研究会アンケート調査報告；転移のあった m3・sm1 食道癌の特徴。胃と腸 **37** : 71-74, 2002
- 9) 小澤壮治，安藤暢敏，北川雄光，他：頸部食道癌に対する喉頭温存術式。手術 **52** : 1803-1807, 1998
- 10) Siewert JR, Feith M, Werner M, et al : Adenocarcinoma of the esophagogastric junction ; results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. Ann Surg **232** : 353-361, 2000
- 11) Akaishi T, Kaneda I, Higuchi N, et al : Thoracoscopic en bloc esophagectomy with radical mediastinal lymphadenectomy. J Thorac Cardiovasc Surg **112** : 1533-1541, 1996
- 12) Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al : Improvement in the result of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. Ann Surg **232** : 225-232, 2000
- 13) Ajani JA : Current status of new drugs and multidisci-