

特集

食道癌における salvage surgery

篠田 雅幸 波戸岡俊三

臨 床 外 科

第 57 卷 第 2 号 別刷

2002 年 2 月 20 日 発行

医学書院

## 食道癌における salvage surgery\*

愛知県がんセンター胸部外科  
篠田 雅幸 波戸岡俊三

\* Salvage surgery following chemoradiotherapy of esophageal cancer  
キーワード：食道癌，化学放射線療法，salvage surgery

要旨：切除可能な食道癌の初回治療法として化学放射線療法を選択する症例が増える傾向にある。その結果 salvage surgery を経験する機会が多くなってきている。根治的化学放射線療法後の手術は治療の影響による組織の線維瘢痕化が著明で，手術は無治療または術前化学療法例に比べて難しい。必ずしも安全な手術とはいえないので，局所コントロールを重視した術式を考慮する必要がある。Salvage surgery を意義あるものとするには再発の有無および治療効果が CR か non CR を判定する診断基準の確立が急務である。再発，治療終了時から手術までの期間，手術適応など答えを出さなければならない課題が数多くある。Salvage surgery は今後食道癌手術の大きなテーマになるであろう。

## ■ ■ ■

## はじめに

食道癌における salvage surgery は診断時切除不能と考えられた他臓器浸潤 (T4) 例に化学放射線療法あるいは放射線治療を行い，著効を示し切除可能になったと判断した症例に行う手術を主に意味していた<sup>1,2)</sup>。しかし最近，切除可能な症例が化学放射線療法または放射線治療を根治目的で受けることが多くなりつつある。治療により完全消失 (complete response : CR) と判定された後に局所再発をきたすか，局所制御ができなかった場合に手術で救済することがある。Salvage surgery はこのような意味でも用いられるようになってきている<sup>3)</sup>。これは medical oncologist のなかから Stage III 以下の食道癌に対する化学放射線療法は治療成績において手術に十分匹敵する可能性があるという主張が始め，また cT1N0M0 症例であれば化学放射線療法の成績は手術成績と変わらないのではないかという考えに基づいた臨床試験が行われ

るようになったという事実があるからである<sup>3~7)</sup>。T4 症例の化学放射線療法有効例に salvage surgery が必要か否かは今なお controversial であり，その必要性に関してはむしろ切除可能例の化学放射線療法後に比重が移りつつある<sup>1,2,8~12)</sup>。

このような意味での salvage surgery に対する議論は端緒についたばかりと言えよう。2001 年 6 月に開催された第 55 回食道疾患研究会で salvage surgery が話題として取り上げられた。各施設の経験もまだ少なく，現状では問題点を明らかにしていくという段階であろう。自験例を中心に特に Stage III 以下の食道癌に対する salvage surgery の課題について述べる。Controversial というよりは controversy のための問題提起と理解されたい。

## ■ 図 ■

### なぜ今 salvage surgery が話題になるのか： その歴史的背景は

切除可能な食道癌に対して salvage surgery が要求されるようになった歴史的背景についてここでいまいち触れておきたい。

これまで食道癌治療は主として外科医が担ってきたという経緯もあり、外科的切除を中心に展開してきた。放射線治療や化学療法は手術成績を向上させるための補助的治療または切除不能例や術後再発例に対する姑息的治療として位置づけられてきた。このような流れの一方で、欧米では手術成績が不良なこともあり、1980年頃から化学療法と放射線療法の併用により治療成績の向上を目指すという動きが出てきた。まず Wayne State のグループが MMC/5-FU+放射線治療 (RTx) 30 Gy と CDDP/5-FU+RTx 30 Gy の2つの regimen で術前化学放射線治療を行った pilot study の結果を1983年と1984年に相次いで報告した<sup>13,14)</sup>。組織学的 CR が各々 20%, 24%, 生存期間の中央値がいずれも 18 か月という良好な成績であった。この結果をもとに SWOG<sup>15)</sup> は CDDP/5-FU+RTx 30 Gy のプロトコルを用いた対象症例 106 例という大規模な第 II 相試験を実施し、さらに RTOG<sup>16)</sup> も同じプロトコルの臨床試験を行い、組織学的 CR がそれぞれ 17%, 20% という同様な成績を報告した。この他にも CDDP/5-FU+RTx 30 Gy~45 Gy というプロトコルで数多くの第 II 相試験が行われ、20% を越える組織学的な CR が得られることが明らかになり<sup>17,18)</sup>、化学放射線治療は治癒を目指す治療法つになりうるのはないかと考えられるようになった。1990年代前半には無作為化比較試験で化学療法と放射線治療の同時併用療法が放射線治療単独より優れていることを示す論文が相次いで発表された<sup>19,20)</sup>。そして1997年の Al-Sarraf ら<sup>21)</sup>、1999年の Cooper ら<sup>22)</sup> の報告で化学放射線療法の優位性は決定的となった。このような流れのなか、わが国でも preliminary ながら Stages III 以下の食道扁平上皮癌に対して行った化学放射線療法の結果を基に手術に匹敵するのではないかという考えが medical

oncologist のなかに出てきている<sup>3,5)</sup>。今までは黙っていても手術が行われていた症例に化学放射線治療が治療オプションとして選択される時代になってきつつある。

また、インフォームドコンセントに代表される情報の開示と患者の意思決定の尊重といった医療環境の変化も影響を与えている。現在、癌に関する情報へのアクセスは容易であり、米国の国立癌研究所 (NCI) は1991年から癌の最先端治療に関する情報をファックスにより全世界に提供している。この「がんファックス」では食道癌の Stage II, III の標準的治療は手術ないし化学放射線治療としている。医療における情報公開は患者の自己決定に客観的な指標を与えることになる<sup>23)</sup>。このような事情により患者が初回治療として手術以外の治療を選択する可能性が高まり、外科医が salvage surgery を行う機会が増えていくことが推察される。

現時点では根治目的の化学放射線治療が手術に匹敵しうるのかの問いに対する解答はない。この点を明らかにするためには無作為化比較試験が最も信頼性の高い方法と考えられるが、治療手段の全く異なるものを比較するのは現状では困難である。いわゆるテイラーメイドの治療選択が可能にならない限り、いずれ比較試験という形ではつきりさせなければならない大きな課題であろう。

## ■ 図 ■

### 自験例からみた問題点は

わが国では Stage III 以下の食道癌に対する化学放射線療法後の salvage surgery についてのまとまった報告はない。Salvage surgery の問題点を明らかにするために自験例を検討してみたい。

#### 1. 臨床背景 (表 1)

1990年1月から2000年12月までの胸部食道癌切除例 255 例のうち salvage surgery を行ったのは 13 例 (5%) であった。このうち T4 症例を除いた 11 例 12 病変を対象とした。年齢の中央値は 69 歳で、全例男性であった。臨床病期は II 期が 8 例、III 期が 1 例、IV 期が 3 例であった。IV 期 3 例のうち 1 例は #16 リンパ節、他の 2 例は 106 recR に転移陽性と診断した。初回治療で手術を選

表1 臨床背景

症例	初診年	年齢	性	主占居部位	X線長径(cm)	cTNM	臨床病期	初回非切除の理由	初回の治療内容		初回治療の奏効	初回治療終了後手術までの期間(M)	手術になった理由
									RTx (Gy)	CTx			
1	1989	54	M	Lt	10	3/1/0	II B	他院で手術適応なしとされ治療	50	BVD	CR	7	腹部LNの局所再燃
2	1992	63	M	Mt	10	3/1/0	II B	他院で手術適応なしとされ治療	60	CDDP/MMC	PR	3	局所再燃
3	1992	71	M	Mt	6	3/1/1	IV	#16LN 転移	60	HDPF 2コース	CR	17	局所再燃
4	1994	69	M	Mt	7	1/1/0	II B	手術拒否	72.4	LDPF	CR	8	胃壁内転移巣が増大穿孔、出血の危険
5	1995	54	M	Mt	6	3/1/1	IV	他院で前治療 当院での手術希望	60	CDDP/5-FU 5日間連続 2コース	NC	2	不変
6	1995	55	M	Mt	7	3/1/1	IV	同時性重複癌(舌T4)	58	CBDCA/5-FU	PR	5	局所再燃 舌癌に根治術を施行
7	1995	73	M	Mt	5.2	3/0/0	II A	手術、化学療法拒否	EBRT: 40 ICBT: 16	—	CR	9	局所再燃
8	1996	69	M	Mt	12	3/1/0	III	手術拒否	40	LDPF	PR	2	胃壁浸潤転移LNが増大穿孔、出血の危険
9	1995	77	M	Mt	2	2/0/0	II A	手術拒否	90	LDPF	CR	15	局所再燃
10	1996	71	M	Ce Lt	2 1/1/0	2/0/0 1/1/0	Ce: II A Lt: II B	手術拒否	Ce: 60 Lt: 60	HDPF 2コース	Ce: CR Lt: PR	23	Lt病変の局所再燃
11	1999	67	M	Lt	7	3/0/0	II A	手術拒否	60	HDPF 2コース	PR	6	局所再燃

RTx: 放射線治療, LDPF: Low dose CDDP/5-FU, BVD: Bleomycin/Vindesine/CDDP, EBRT: External beam radiotherapy, CTx: 化学療法, HDPF: High dose CDDP/5-FU, MMC: Mitomycin C, ICBT: Intracavitary brachy therapy

表2 手術所見

症例	開胸側	再建経路	合併切除臓器	リンパ節郭清度(D)	手術時間(分)	出血量(ml)	難易度	術後合併症
1	右	右胸腔内	—	1	345	875	—	—
2	左	後縦隔	左肺全摘, 心嚢	1	450	640	難	肺炎, 呼吸不全, 心房細動
3	非開胸食道抜去	後縦隔	肝外側区域	0	305	240	—	—
4	右	胸骨後	右上葉部分切除	0	508	1,660	—	—
5	右	胸骨後	肝部分切除	3	510	1,730	難	—
6	右	胸骨後	—	3	410	700	—	—
7	左	胸骨後	—	1	338	300	難	左胸部皮下膿瘍, 吻合部狭窄
8	右	右胸腔内	脾体尾部, 脾臓	1	430	890	難	乳糜腹水, 両側胸水貯留
9	左	胸骨後	—	1	475	510	—	—
10	右	右胸腔内	—	2	394	410	—	腹部創哆開
11	右	胸骨後	—	3	420	730	—	心房細動

表3 病理組織学的所見および予後

症例	組織型	pTNM	病理病期	組織学的 治療効果 (G)	組織学的 癌遺残度 (R)	生存期間 (M)		転帰	備考
						初回治療 終了後	術後		
1	M/D	Ra · Ch-0/1/1	IVB	2	0	37	30	D	原病死
2	W/D	4/1/0	III	1	0	26	23	D	他病死 (肺炎, 再発あり)
3	M/D	Tis/0/1b	IVB	0	X	59	42	D	原病死
4	W/D	2/0/1b	IVB	2	0	22	14	D	原病死
5	M/D	4/1/1b	IVB	1	2	10	9	D	原病死
6	M/D	3/1/1b	IVB	2	0	8	3	D	他癌死
7	No evidence of residual ca.	Ra · Ch-0/0/0	0	3	0	70	61	A	術前放射線潰瘍 術後 10 か月 心嚢水貯留
8	No evidence of residual ca.	Ra · Ch-0/0/0	0	3	0	43	41	D	他病死 (肺炎, 再発なし)
9	M/D	3/0/0	IIA	0	0	31	16	D	原病死
10	M/D	3/0/0	IIA	1	0	61	38	A	—
11	M/D	2/0/1b	IVB	1	0	23	17	A	術後 6 か月胸水貯留

択しなかった理由は手術拒否が6例、他院で前治療を受けた症例が3例、同時性重複癌が1例、高度なリンパ節転移が1例であった。1995年以降手術拒否というべきか手術以外の治療を望む患者が目立っている。初回治療はCDDPを含む化学放射線療法を行った症例が10例、手術および化学療法を拒否し、放射線単独治療となった症例が1例であった。照射線量の中央値は60Gyであったが、いったんCRになった後の再発のため30Gyを追加し、計90Gyが局所に照射された症例もあった。治療効果はCR6病変、PR5病変、NC1病変であった。初回治療から手術までの期間は2か月から23か月までで、中央値は7か月であった。Salvage surgeryを行った理由はリンパ節または局所の再発が3例、胃壁浸潤転移リンパ節/胃壁内転移巣が増大し、胃の内腔と瘻孔を形成したため出血の危険があったものが2例、不変症例が1例であった。いずれも根治度B以上の手術を行うと判断した症例であった。

## 2. 手術所見 (表2)

手術はあくまでsalvage surgeryであることを意識し、局所をいかに切除するかという観点で術式を選択した。食道の切除は右開胸によるものが7例、左開胸が3例、非開胸食道抜去が1例であ

た。リンパ節郭清度の低い症例が多くなったにもかかわらず臓器の合併切除が多くなった。手術時間、出血量の中央値はそれぞれ420分、700mlで、通常の手術に比べ手術時間は長く、出血量も多い傾向がみられた。難易度については術者の個人的主観であるが、照射野内の病巣の切除、剥離操作が困難であった症例を難とした。72.4Gy、90Gyが局所に照射された症例は線量に比べ深達度がcT1、cT2症例であったので原発巣の切除は容易であった。難易度は照射線量より深達度に強い相関があると考えている。化学療法の内容、治療終了後手術までの期間に関連性はみられなかった。深達度以外には術前に難易度の予測をする因子はなく、常に困難な剥離操作を強いられる可能性があると思ひ手術に臨むべきであろう。

## 3. 病理組織学的所見および予後 (表3)

組織学的治療効果G3を2例に認めた。症例7はCRとなった後、治療終了8か月目の内視鏡生検で陽性と診断し、手術を行った。切除標本では癌細胞の遺残は確認されず、食道全層を貫く放射線潰瘍と反応性の線維化を認めた。症例8は胃壁浸潤転移リンパ節が増大し、胃の内腔と瘻孔を形成したため手術を行った。切除後の検索では癌細胞は証明されなかった (図1a, b)。この2例は治

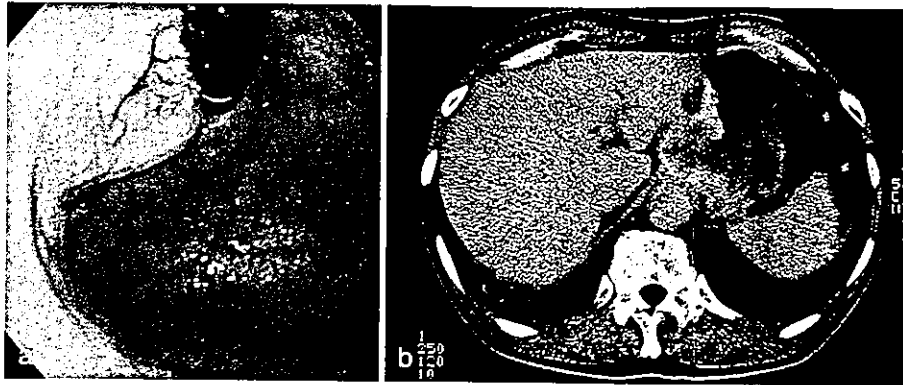


図1 症例8  
a: 内視鏡所見, b: 腹部 CT 写真.

療効果判定で問題を残した症例であった。術後生存率は1年が81.8%, 3年が42.4%, 5年が14.1%で, 50%生存期間は30.8か月であった(図2)。

■■■

### Salvage surgery を行うタイミングは

Stage I ~ IIIの食道癌であっても全身疾患としてとらえるべきだという考えがあり, これが治療も化学放射線療法に委ねたほうがよいというrationaleである。しかし現実には局所の再発だけが問題となり, 切除によりまさに salvage される症例が存在することも事実である。そうであれば salvage surgery のタイミングについてどのように考えたらよいであろうか。3つの場合に分けて考えたい。

1つ目は, 根治照射を伴う化学放射線療法後CRとなった症例が局所再発をきたした場合である。食道癌を全身疾患としてとらえ, 化学放射線療法を標準治療と位置づけた場合, 局所再発後に手術適応があれば直ちに手術を行うべきであろうか。現状では再発した時点で手術が行われている。急速に全身疾患へと展開せずにあくまでも局所疾患としてとどまっており, まさに手術適応があるということを確認する期間が必要ではないだろうか。必要であればどれくらいの期間が妥当か答えを出すべき課題であろう。

2つ目は, 化学放射線療法によりCRが得られなかった場合である。治療による有害事象から回復すればいつでもよいと思われるが, 治療終了後

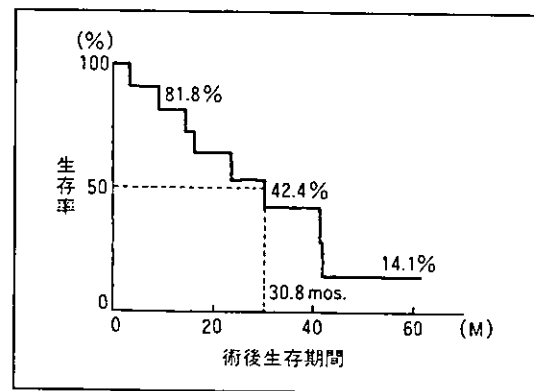


図2 Salvage surgery の治療成績

5週間以上を経過すると腫瘍の再増殖のおそれがあるとされているので, 手術を考慮した時点で根治性が期待できる症例かどうか適応について再検討する必要がある。この場合, 治療に対するresponseの評価が問題となってくる。治療方針を根本的に変えるCRとnon-CRを区別する判定方法についてはさまざまな議論があり, 判定基準の作成が急務であることを指摘しておきたい<sup>24~28)</sup>。

3つ目は, 前二者と異なり切除可能な症例に根治的放射線療法を計画した時に, 中間点を越えたところで治療を継続するか手術に移行すべきか判断する必要がないかという問いである。すなわち治療の途中で結果を予見できないかということである。放射線治療でいえば一般的に40 Gyという線量がその後の治療方針を決定するための分岐点になるといわれている<sup>29)</sup>。Salvage surgeryは容易で安全な手術とは言い難い。食道癌治療に携

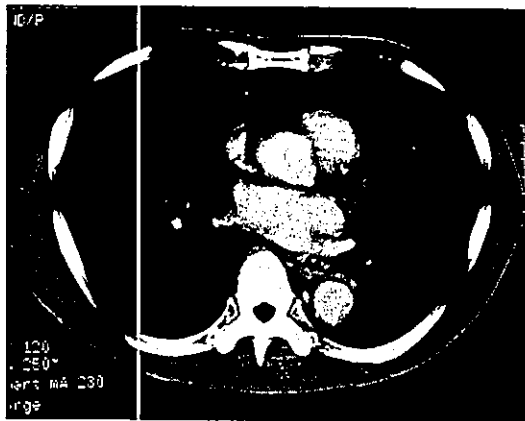


図3 症例7

大動脈前面に密着して食道左壁から連続する帯状の軟部組織濃度を認める。この所見は治療による周囲組織の癒痕化を示している。

わる medical oncologist や radiation oncologist が自らの治療の延長線上に salvage surgery を考えているのであれば、治療を完遂すべきか否か、棒を越えて検討すべき課題と思われる。

#### ■ ■ ■

### Salvage surgery の適応基準は

Meuneir ら<sup>30)</sup>は全身状態が良好で、治療前と同様外科的切除の適応があれば手術を行えばよいとしている。青山ら<sup>12)</sup>は高度進行食道癌の化学療法/化学放射線療法後の手術適応を具体的に述べている。Salvage surgery をどこまでの根治性を求める手術と考えるかによって適応基準は違ってくるであろう。

#### ■ ■ ■

### Salvage surgery の難易度は

Salvage surgery は 60 Gy 前後の根治照射とともに化学療法を受けた症例に行われることが多い。化学放射線療法は手術操作にどのような影響を与えるであろうか。放射線による障害は線量とともに増強する。線量が 40~50 Gy になると、組織障害の主体が上皮性細胞（実質組織）の障害から血管結合織（間質組織）の障害へと移行し、程度の差こそあれ、線維化などの慢性的放射線の影響を残すことになる<sup>29)</sup>。では放射線に化学療法を加えたらどうなるであろうか。吉田ら<sup>31)</sup>は化学療法（Cisplatin, 5-Fu, Leucovorin : FLP）と放射線治

療の影響を組織学的に検討し、放射線による線維性癒痕化が有意に高度であったと報告している。嶋田ら<sup>11)</sup>は化学療法単独群に比べ化学放射線併用群では組織の癒痕化と浮腫が著明で、手術時の剝離操作が容易ではないと述べている。また青山ら<sup>12)</sup>は化学療法後/化学放射線療法後の局所の状態について化学療法も癒痕化をもたらすが、照射を加えた場合と違い、化学療法後の癒痕はみずみずしく線維化が比較的軽度で組織間の剝離が容易である一方、照射後の癒痕組織は線維化が高度で、化療単独に比べ組織間の剝離が困難な場合が多いとしている。さらに Meuneir ら<sup>30)</sup>は根治目的で化学放射線療法後に salvage surgery を行った 7 例の経験を報告し、5 例は照射後の線維により手術操作が非常に困難であったと述べている。筆者らは T2 までの症例では術前無治療の症例と変わらない剝離操作が可能であるが、T3 になると剝離に難渋する症例が増えてくると経験的に考えている。図3は症例7の胸部 CT 写真である。CT 所見上大動脈との剝離操作は容易と考えたが、照射による癒痕化を想定し、左開胸で原発巣を確実に切除するという方針で臨んだ。当初の目的は達成されたが、実際の剝離はかなり困難であった。

また、原発巣の剝離操作の難易度は治療終了後の期間によっても異なり、一般的には照射終了後 1 か月以上経過すると癒痕化はより高度になるとされている。治療から手術までの期間、深達度などと手術の難易度との関係も今後明らかにしてはならない。

#### ■ ■ ■

### 手術の安全性は

手術の安全性については化学放射線治療を術前治療として行われた第 II 相試験の結果が参考になる。術前治療は手術の安全性を考慮し、30~45 Gy にとどめた放射線治療と 2 コースの化学療法を行い、治療終了後 3~4 週間後に手術を計画している<sup>17)</sup>。このような手術の手術死亡率は一般的に手術単独より多少高くなり、増加の理由として化学放射線治療の影響は否定できないとされている<sup>18)</sup>。したがって、根治照射と少なくとも 2 コース、さらに化学療法が追加された状況での手術は

特に感染に関連した合併症の増加が懸念される。渡辺ら<sup>8)</sup>は放射線治療が気道系に及んだ場合は気管、気管支壁の毛細血管を障害し、術後致命的な合併症を併発する可能性があるとして注意を喚起している。このような risk に対する対策として安藤ら<sup>1)</sup>は T4 症例の salvage surgery ではあるが、郭清は 2 領域とし、再建経路は胸壁前を選択していると述べている。筆者らは T3 以下でも左開胸にするなど局所コントロールを重視し、郭清も含めやや手控えるようにしている。



## おわりに

初回治療として化学放射線治療が増えて行く傾向の中で、salvage surgery は局所コントロールが必要な症例の重要な選択肢の 1 つである。しかしながら困難な術中操作と術後管理を強いられる可能性のある手術であり、安易に考えるべきではない。そのため食道癌における salvage surgery そのものが今後多くの食道外科医が向き合わなければならない controversial な話題であることを強調しておきたい。

## 文 献

- 1) 安藤暢敏, 小澤壮治, 北川雄光, 他: T4 食道癌に対する化学・放射線併用療法後の根治手術. 日外会誌 98: 767-772, 1997
- 2) 藤田博正, 末吉 晋, 田中寿明, 他: 他臓器浸潤 (T4) 食道癌に対する Chemoradiotherapy の新展開—手術療法は必要か? 癌と化療 27: 2016-2022, 2000
- 3) Ohtsu A, Yoshida S, Boku N, et al: Concurrent chemotherapy and radiation therapy for locally advanced carcinoma of the esophagus. Jpn J Clin Oncol 25: 261-266, 1995
- 4) 浜本泰夫, 大津 敦, 伊東文生: 食道がんの放射線化学療法. 最新医学 56 (増): 1343-1358, 2001
- 5) 大津 敦: 食道がんに対する集学的治療の現況—内科からの提言. 癌と化療 25: 232-240, 1998
- 6) 大津 敦, 吉田茂昭: 食道癌の治療—外科手術か, Chemoradiation か? Chemoradiation の立場から. Frontiers in Gastroenterology 3: 128-134, 1998
- 7) Murakami M, Kuroda Y, Okamoto Y, et al: Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by definitive high-dose radiotherapy or surgery for operable thoracic esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40: 1049-1059, 1998
- 8) 渡辺 寛, 加藤抱一, 日月裕司, 他: A3 食道癌の補助療法—化学療法. 外科 59: 585-589, 1997
- 9) 宮田佳典, 関 茂樹, 大津 敦, 他: T4-M1 LYM 食道癌に対する化学療法・放射線照射同時併用療法. 癌と化療 27: 1174-1179, 2000
- 10) 長瀬通隆, 大津 敦: 切除不能あるいは再発食道癌の化学療法および放射線化学療法. 消化器病セミナー 80: 43-52, 2000
- 11) 嶋田 裕, 今村正之, 渡辺 剛, 他: 化学療法後の食道癌手術とその留意点. 手術 53: 1565-1569, 1999
- 12) 青山法夫, 南出純二, 小泉博義: 化学療法/化学放射線療法後の食道癌手術. 手術 53: 1571-1575, 1999
- 13) Franklin R, Steiger Z, Vaishampayan G, et al: Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 51: 1062-1071, 1983
- 14) Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus; A potentially curative approach. J Clin Oncol 2: 75-79, 1984
- 15) Poplin E, Fleming T, Leichman L, et al: Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus; a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). J Clin Oncol 5: 622-628, 1987
- 16) Seydel HG, Leichman I, Byhardt R, et al: Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus; A RTOG study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 33-35, 1988
- 17) Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. Semin Oncol 21: 493-507, 1994
- 18) Stahl M, Wilke H, Fink U, et al: Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer; Interim analysis of a phase II trial. J Clin Oncol 14: 829-837, 1996
- 19) Araújo CMM, Souhami L, Gil RA, et al: A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. Cancer 67: 2258-2261, 1991
- 20) Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 326: 1593-1598, 1992
- 21) Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer; An intergroup study. J Clin Oncol 15: 277-284, 1997
- 22) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer. JAMA 281: 1623-1627, 1999
- 23) 篠田雅幸: 海外のインフォームド・コンセントの実施. 森岡恭彦(編): インフォームド・コンセントガイドンス—がん診療編. 先端医学社, 東京, 1999, pp166-174
- 24) 宮田佳典, 大津 敦: 手術非適応食道癌の治療 9) 治療に対するレスポンスの評価. 消化器の臨床 2: 660-664, 1999
- 25) Adelstein D, Rice TW, Becker M, et al: Use of concurrent chemotherapy, accelerated fractionation radiation, and surgery for patients with esophageal carcinoma. Cancer 80: 1011-1020, 1997



- 26) Isenberg G, Chak A, Canto MI, et al : Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Gastrointest Endosc* 48 : 158-163, 1998
- 27) Jones DR, Parker LA Jr, Detterbeck FC, et al : Inadequacy of computed tomography in assessing patients with esophageal carcinoma after induction chemoradiotherapy. *Cancer* 85 : 1026-1032, 1999
- 28) Fink U, Stein HJ, Wilke H, et al : Multimodal treatment for squamous cell esophageal cancer. *World J Surg* 19 : 198-204, 1995
- 29) 新部英男, 長谷川正俊 : 放射線治療に伴う副作用—急性障害とその対策. 癌の臨別冊, 1995, pp395-405
- 30) Meuneir B, Raoul JL, Prisé EL, et al : Salvage esophagectomy after unsuccessful curative chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Dig Surg* 15 : 224-226, 1998
- 31) 吉田一成, 井手博子, 林 和彦, 他 : 食道癌に対する Cisplatin, 5-FU, Leucovorin 3 剤併用による術前化学療法の臨床・病理学的研究. *日胸外会誌* 43 : 159-167, 1995
- (SHINODA Masayuki, et al 愛知県がんセンター胸部外科 : ☎ 464-8681 愛知県名古屋市千種区龜子殿 1-1)

---



---

## 学会告知板

### 第7回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会

会 期 : 2002年8月16日(金)~17日(土)  
 場 所 : 名古屋国際会議場 〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1-1  
 TEL 052-683-7711/FAX 052-683-7777

代表世話人 : 青柳高明

当番世話人 : 鈴木紘一 ((財) 東京都老人総合研究所)

基調講演 『レニン・アンジオテンシン系に関する研究—分子から個体へ』

つくば大学名誉教授, 筑波国際科学振興財団専務理事 村上和雄

教育講演 『アルツハイマー病とAβ代謝』 理化学研究所脳科学総合研究センター 西道隆臣

『2型糖尿病の成因と病態—プロテアーゼの役割を交えて—』

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 門脇 孝

ワークショップ 『プロテアーゼの新しい機能』

オーガナイザー 東京都臨床医学総合研究所分子腫瘍学部門 田中啓二

京都大学再生医学研究所 瀬原淳子

シンポジウム 『血管新生とプロテアーゼ』

オーガナイザー

東京大学 医科学研究所 清水元治

横浜市立大学木原生物学研究所 宮崎 香

ポスター講演の演題を広く募集致します。抄録用紙, 参加ご希望の方は FAX (052-744-2268)

または, e-メールアドレス [cpipt@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:cpipt@med.nagoya-u.ac.jp) 宛にてお申し込み下さい。

演題応募締切 : 2002年5月8日(水) ☆ 研究会参加費 5000円(会員2000円, ただし, 学生会員は無料)

問い合わせ先 : ☎ 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部産婦人科学教室内

病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会事務局

TEL 052-744-2261, FAX 052-744-2268, e-メールアドレス [cpipt@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:cpipt@med.nagoya-u.ac.jp)

(担当 : 野村誠二)

---

# カレントセラピー

別刷

月刊カレントセラピー [別刷] 2002 VOL.20 NO.2 **2**月号

# 食道癌の化学放射線療法

宇田川晴司<sup>\*1</sup>・堤 謙二<sup>\*2</sup>・木ノ下義宏<sup>\*3</sup>・上野正紀<sup>\*3</sup>  
中村豊英<sup>\*3</sup>・飯塚敏郎<sup>\*3</sup>・澤田寿仁<sup>\*1</sup>・渡邊五朗<sup>\*1</sup>

## abstract

化学療法と放射線療法は手術療法と並ぶ食道癌治療の3本柱とあってよい。そのなかでも近年、化学放射線同時併用療法（CRx）に寄せられる期待は非常に大きく、食道癌の治療体系が根底から問い直されつつあるとさえいえる。CRxの適応となるのは第一にcT4症例であるが、その他の症例にも適応は拡大されつつある。照射野は骨髄抑制の観点から可及的に縮小したいが、CRx中の照射野外での増悪や再発時の治療の困難性を考慮するとある程度領域単位での照射が必要と考えられる。併用化学療法は現在もCDDP+5-FUが標準であり、日本では少量連日投与も広く行われている。さらに本稿では入院期間や薬剤の保険適応などの問題にも触れた。今後の大きな課題として、CRxをneoadjuvantとして行っていくのかdefinitiveな治療として行い臓器温存を目指すのか、晩期合併症にどう対応していくのかといった問いが残されている。

## はじめに

食道癌ではながらく外科治療が第一選択の治療とされ、特に日本ではこれに異議を唱えるものはほとんどなかった。癌の進行度や宿主の全身状態から放射線療法が選択された症例中に、ときに長期無再発生存症例が経験されたが、これはあくまで例外的事象として取り扱われてきた。これに対し、近年化学放射線同時併用療法（以下特に断わらない限り concurrent chemoradiotherapyをCRxと略す）の効果の高さが大きな注目を集め、食道癌治療全体なかでの放射線の果たす役割が非常に大きくなった。本稿ではこの流れを概説し、現在の化学放射線療法について解説する。ただし食道癌治療全体の標準化がいまだなされてはならず、CRxについても合意さ

れた標準治療は存在しない。よって本稿では主に筆者らの施設で現在標準として行っているCRxについて述べる。

## I 食道癌治療の選択肢

食道癌は一般に治療の困難な癌腫であると考えられてきた。その理由の多くは食道癌を外科的疾患としてみたときの治療の困難さによるものであるが、一方で、日本人の食道癌のおよそ95%を占めるといわれる扁平上皮癌は、固形癌のなかでは化学療法感受性、放射線感受性とも比較的高いという特徴をもっている。

かつて術前放射線療法が食道癌に対して盛んに行われた時期があったが、その後の比較試験で切除可能症例への術前放射線療法の予後改善効果が否定さ

\*1 虎の門病院消化器外科 部長

\*2 同 医長

\*3 同

れてからは、術前照射はもっぱら他臓器浸潤症例 (T4) にのみ行われる治療法となった。化学療法もある程度試みられながらも奏効率の低さからあまり期待を集めていなかったが、シスプラチン (CDDP) の登場とともに再び期待が寄せられ、biochemical modulationの概念の導入と新たな薬剤の登場による多剤併用療法の発展により、その期待はさらに高まっている。

今や化学療法と放射線療法は手術療法と並ぶ食道癌治療の3本柱といってよい。そのなかでも近年、化学療法と放射線療法の同時併用療法に寄せられる期待は非常に大きく、食道癌の治療体系が根底から問い直されつつあるとさえいえる。

## II 食道癌化学放射線療法の歴史

化学放射線療法の報告は1981年にさかのぼることができる<sup>2)</sup>。1984年にはCDDPとフルオロウラシル (5-FU) の組み合わせによる術前化学放射線療法が報告されている<sup>3)</sup>。化学療法の世界ではCDDPと5-FUの間のいわゆるbiochemical modulationが1986年にScanlonら<sup>4)</sup>によって提唱され、理論的な裏づけと実際の高い奏効率によってCDDP+5-FUが食道癌化学療法における標準治療とされ、以来現在までその地位を他の薬剤に明け渡していないが、CRxの世界でも、イリノテカン (CPT-11)<sup>5)</sup> やタキサン系抗癌剤<sup>6)</sup> を組み合わせたプロトコールの報告がなされつつあるものの、現在もやはり、CDDP+5-FU+放射線同時併用療法が最も標準的である。

## III 食道癌化学放射線療法の実際

### 1) Serialかconcurrentか

Neoadjuvant療法の概念が導入され、食道癌に対する化学療法、放射線療法に関する報告が多数なされ始めた当初、化学療法と放射線療法のserialな組み合わせによる治療の成績がいくつか報告された。しかし現在、serialな組み合わせは「化学療法、放射線療法各々の効果の相加的な効果以上を期待でき

ない」と一般に考えられている。それに対して concurrentな組み合わせの場合は「化学療法が放射線療法の増感剤として作用し、相乗の効果が期待できる」と考えられている。

### 2) 大量間欠か少量連日か

欧米ではCDDPを比較的大量に数日おきから各週おきに投与し、5-FUも1,000mg/m<sup>2</sup>程度を数日間以上、照射期間中間欠的に持続投与する方法を取るのが一般的だが、わが国では3~6mg/m<sup>2</sup>のCDDPと200~400mg/m<sup>2</sup>の5-FUという少量の薬剤を全照射期間中を通して連日投与する方法が広く行われている<sup>7)</sup>。この2つの併用法のいずれがより有効性が高いのかについてはいまだ明確な答えを出した報告はない。筆者らの経験では奏効率の差は明確ではないが、少量連日併用法のほうが骨髄抑制の出現が緩徐であるために化学療法併用量や期間の調節が行いやすく安心感が高い。しかし少量連日併用法のほうが骨髄抑制が起こりやすく遷延する傾向にあるともいわれている。

### 3) T-stage

CRxの適応として、現在最も明確に合意の得られているのは臨床的隣接臓器浸潤症例 (cT4) であろう<sup>8)</sup>。一部施設では表在癌を除く全症例に術前CRxを行い、良好な成績を報告し始めているが<sup>9)</sup>、いまだphase II trialの段階といえる。筆者らもT3で#106rec~#101リンパ節に明らかなリンパ節転移が術前診断されるとき、主に転移リンパ節の反回神経浸潤や気管壁浸潤などを危惧して術前CRxを行っている。cT4への術前CRxは40Gy、このcT3傍気管N+への術前CRxは30Gyとしている。

一方でEMR適応から外れるcT1N0症例にCRxを行って食道切除を回避しようという試みも行われている (JCOG9708)。cT1N0症例にはすでに手術療法が良好な成績を収めているので、現段階での標準治療はあくまで手術療法であるがJCOG9708の途中経過は良好で、臓器温存の可能なCRxは魅力ある alternativeである。

### 4) 照射野

CRxの主体は放射線療法であり、腫瘍細胞の完全消失に至るような高い効果を望めるのは通常照射野の内側のみである。よってCRxを行う際、照射野の決定は非常に重要である。

cT4症例に対するCRxの経験から、CRxによる骨髄抑制が非常に遷延しやすいことが明らかとなり、筆者らはCRx終了から手術まで4週間のsplitが必要と考えるようになった。すなわちCRx開始から手術まで2カ月を要する。たとえCRxの目的をT4に対するdown-stagingのみととらえても、2カ月の治療期間中に照射野外のリンパ節転移が増大し、転移リンパ節の隣接臓器浸潤といった事態が起こる可能性を常に考慮しておかなければならない。また照射野外に新たな病巣が発見されそれを再びCRxで治療しようとする場合、放射線障害の回避のため前回照射野は通常余裕をもって新たな照射野から外されなければならない。中途半端な初回照射野は後の治療を困難にする場合が多い。

このような理由から筆者らは現在、curativeな意図をもったneoadjuvant CRxの場合には照射野を「鎖上窩+頸部傍気管」「上縦隔～気管分岐部」「中下縦隔」「胃上部+腹腔動脈根部」といったブロックとしてとらえ、術前診断でリンパ節転移ありと診断されたブロックは原則として照射野に納めるようにしている。もちろん照射野が広がればそれだけ副作用も強くなる。上記ブロックのすべてを照射野とすることはPSの良好な若年者以外では不可能である。筆者らは原則的にはCRxの照射野は頸胸、胸腹の「2領域」までとしている。これを超える病巣の広がりをもつ症例はいわゆる「3領域転移例」であり、systemic diseaseであることを念頭においた全身化学療法の適応であると考えている<sup>10)</sup>。

### 5) Neoadjuvantかdefinitiveか

CRxの奏効率は非常に高く、照射野内に残存腫瘍を認めないCR症例の率も照射単独の場合より高い。一方CRx後の再発死亡症例の死因の多くは血行転移と播種である。このような事実を背景に、CRxを食道癌治療の中心に据えて可及的に臓器温存を図ろうという主張が多くみられるようになった<sup>11), 12)</sup>。しかし筆者らの経験では、CRx後に切除術を行った症例中で、主病巣と照射野内外のすべての郭清リンパ節に全く転移を認めなかった症例の率は非常に低い<sup>10)</sup>。もちろん多くの症例はneoadjuvantとして40Gy程度の照射しか受けていないので根治量が照射されていればこの率は少し上昇したかもしれないが、照射野

外リンパ節には効果を期待できない。したがって筆者らは現段階ではCRx後も可及的に切除術を施行すべきと考えており、その場合の切除術は定型リンパ節郭清を原則としている。この方針による観察期間2~3年の成績は良好である（「IV成績」参照）。

上述のような方針で臨んだ症例でも多くのリンパ節再発が起こっており、それらの多くは追加郭清や追加CRxで再びコントロールされている。よってCRx後切除術を行わず経過観察をして、残存や新たな転移が発見されたときにそれらに対して追加治療を加えて行くという方針でも同等な成績が得られる可能性を否定はできない。「Neoadjuvant CRxかdefinitive CRxか」の問いに答えるにはとりあえずrandomized controlled trialが必要であり、その前段階として現在少数の施設で行われているphase II trialの結果が待たれる。

最も切望されるのは治療前の正確な効果予測と、治療後の鋭敏なnon-invasiveな効果判定法である。「CRxを試みなければ」、「取ってみなければ」、「待ってみなければ」分からない状況から脱却することができればより適切な治療の個別化ができるはずであり、この方面の研究の進展に大きな期待が寄せられている。

## IV 成績

当科で行われたさまざまな状況下での種々のCRxのうち、代表的な適応であるcT4への術前CRxと、cT3傍気管N+への術前CRxの成績を図1, 2に示す。

## V 臨床上的の問題点

すでに「食道癌化学放射線療法の実際」の項でも述べたが、CRxにはいくつかの注意すべき問題点がある。まず1つはあくまでそれが局所療法であることで、これを明確に意識していないと有効な治療計画は立てられない。

第2には効果判定が困難なことが挙げられる。CRx後には組織は高度に線維化し、線維組織と腫瘍

プロトコル1 (medium dose) :		
3週30Gyを1コースとしてneoadjuvantでは1コース, 根治目的では2コース		
Radiation	2Gy/d	↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓ ↓↓↓↓
CDDP	20mg/BSA/d, div.	↓↓↓↓
5-FU	800mg/BSA/d	
↔		
プロトコル2 (small dose) :		
1週10Gyを単位とし, neoadjuvantでは30~40Gy, 根治目的では60Gy		
Radiation	2Gy/d	↓↓↓↓↓
CDDP	4~6mg/BSA/d, div.	↓↓↓↓↓
5-FU	200~300mg/BSA/d	
↔		

図1  
当科におけるCRx.のプロトコル

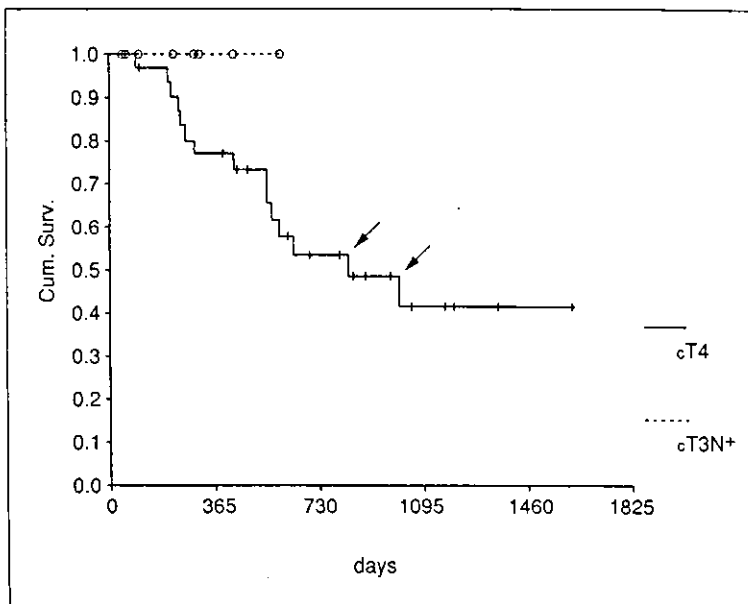


図2  
当科における neoadjuvant CRx. (1996~2001.12.01) の成績  
cT4: 臨床的隣接臓器浸潤症例34例 (プロトコル1: 11例, 2: 23例), 同時期cT4でCRx.を初療とした症例数61例, 切除率56%, 術死0, 在院死1, 3生率42±11%, 平均生存期間967日, /: 無再発死亡症例  
cT3N+: 臨床的T3かつ傍気管N+症例9例 (プロトコル1: 1例, 2: 8例), 術死在院死なし, 最長592日全例生存中 (うち1例のみ再発生存)

組織を画像診断上鑑別することは非常に困難である。ましてや線維化のなかに散在する viable cell の nestまでも診断することは現状では不可能である。

第3には骨髓抑制の遷延がある。CRx.後には骨髓機能障害の一応の改善後も白血球数等の subnormal な状態が遷延することが多い。これの改善方法と、非負荷時の数値的な基準のみでなく実際に術侵襲が加わったときに骨髓が安全に反応しうるかを予見するような現実的な判断基準の確立が望まれる。

第4にCRx.の晩期障害についてふれておかなければならない。われわれはかつて放射線単独根治照射の行われた症例のなかに、何年も経過した後に慢性呼吸不全や循環不全、腐骨形成といった重篤な晩期放射線障害の発生を見た症例を少なからず知っている。その後放射線障害についての知見は進み、現在

の慎重な放射線療法プロトコルではこのようなことは容易には起こらなくなっているが、現在行われているCRx.が、何年か後に同様の問題を顕在化させないという保証はない。CRx.の晩期障害についてわれわれはまだまだほとんど知らず、至適根治線量も限界線量も明らかにはなっていない。30Gyの術前CRx.の後にも術後胸水遷延を少なからず経験しているし、照射量のかさんだcT4症例への術前CRx.では術後2年前後経過しての非腫瘍死をすでに2例経験している。今後とも慎重な経過観察が必要である。

## VI 保険上の問題点

CRxの抱えている保険上の問題点の最大ものは在院期間の長さである。これに対応するため化学療法を連日少量とせず、化学療法併用のときだけ短期入院させる方法を取っているところも多い。外来通院加療可能なより副作用の軽いCRxの開発とともに、在宅医療をサポートする体制の充実が切望される。

CRxの化学療法としてCDDP+5-FUを選択するならば保険適応の問題は生じないが、CPT-11やタキサン系薬剤等の新たな薬剤を併用薬として使用しようとする、すぐに保険適応の壁にぶつかる。特に再発時の治療、second lineでの治療においてはもう少し抗癌剤の保険適応に柔軟性をもたせて欲しいと常々感じている。

## おわりに

CRxは食道癌治療の手段として非常に期待のもてる信頼感の高い治療法であるが、その最も適切な施行方法は適応の面でも、プロトコールとしてもいまだ確立していない。本稿で述べたような各点に注意を払いながら、この切れ味のよい両刃の剣を標準治療のなかに正しく位置づけるべく努力を続けなければならない。

## 参考文献

- 1) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T, et al: Preoperative Radioactive Therapy for Esophageal Carcinoma: Randomized Evaluation Trial in Eight Institutions. *Chest* 3: 1054~1058, 1988
- 2) Roussel A, Jacob JH: Combined chemotherapy and radiotherapy for esophageal cancer. *Bull Cancer* 68 (2): 187~189, 1981
- 3) Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 2 (2): 75~79, 1984
- 4) Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y, et al: Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 (23): 8923~8925, 1986
- 5) Enzinger PC, Ilson DH: Irinotecan in esophageal cancer. *Oncology (Huntingt)* 14 (12 Suppl 14): 26~30, 2000
- 6) Adelsrein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al: Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *J Clin Oncol* 18 (10): 2032~2039, 2000
- 7) 伊藤善之, 不破信和, 松本 陽・他: 低用量シスプラチンと5-FUによる化学放射線同時併用療法(その1) 食道癌に対する検討. *日医放会誌* 59 (8): 395~401, 1999
- 8) Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, et al: Phase-II neoadjuvant chemoradiation for clinical T4 esophageal cancer. Recent advances in diseases of the esophagus, eds by Pinotti HW, Ceconello I, Felix VN, et al. Monduzzi Editore S.p.A., (Bologna), p605~608, 2001
- 9) 逢坂由昭, 高木 融, 岡田了祐・他: 食道癌に対する積極的neoadjuvant療法の治療成績. *日臨外会誌* 62 (Suppl): 590, 2001
- 10) 宇田川晴司, 堤 謙二, 木ノ下義宏・他: 特集 最新の標準治療—Generalized diseaseの視点から癌治療を見直す4/食道癌—進行癌. *外科* 63 (12): 1441~1447, 2001
- 11) Shimoyama S, Aoki F, Murakami T, et al: Feasibility of daily concurrent chemoradiation therapy as nonsurgical management for esophageal cancer: our experience and theoretical background. *J Surg Oncol* 74 (2): 134~137, 2000
- 12) 矢野友規, 大津 敦: 消化器悪性腫瘍に対する化学療法 食道癌に対する放射線化学療法. *臨床消化器内科* 16 (5): 523~532, 2001

外科治療 Vol. 87 No. 4 (2002 : 10)

特集 食道癌治療とQOL

## T4 食道癌の治療

松原 久裕 落合 武徳

永 井 書 店



## 特集 食道癌治療と QOL

### T4 食道癌の治療

Multimodal therapy for T4 esophageal cancer

松原 久裕 落合 武徳\*  
MATSUBARA Hisahiro OCHIAI Takenori

非切除例の食道癌の予後はきわめて不良であるが、T4 を中心とした非切除食道癌の治療については現在 CDDP, 5-FU を用いた化学療法、放射線治療の同時併用を中心とした集学的治療、バイパス手術、内視鏡下ステント挿入術などの姑息的治療が選択されている。とくに前治療の有効であった切除症例において長期生存例が得られ、また、p53 癌抑制遺伝子を用いた遺伝子治療臨床研究も開始されており、今後の新たな治療の開発により、さらなる予後の改善が期待される。

#### はじめに

食道癌の予後は近年、上縦隔の郭清を重視した 3 領域リンパ節郭清の標準化、術前あるいは術後の Adjuvant Chemotherapy, 化学療法を同時併用した放射線療法の奏効例の増加により著明に改善してきている<sup>1)3)</sup>。しかしながら非切除例の食道癌の予後はきわめて不良であり、非切除の重要な因子の 1 つである T4 症例は少なくなく、日本食道疾患研究会の最新の全国登録(1998, 1999)において cT4 は全症例の 15.5, 16.1% を占めると報告されている<sup>4)</sup>。このグループの新たな治療の展開が、食道癌全体としての予後向上に重要であることは明らかである。

現在、T4 を中心とした非切除食道癌の治療については CDDP, 5-FU を中心とした化学療法、放射線治療、両者の併用あるいはバイパス手術、内視鏡下ステント挿入術などの姑息的な治療法が

選択されている。また、当科においては他の既存の治療に対して抵抗性の進行食道癌に対する p53 癌抑制遺伝子を用いた遺伝子治療臨床研究を現在実施している。今回、当科における T4 食道癌の治療方針、治療成績を中心に検討を加えた。

#### I. cT4 の診断

当科における cT4 の診断には食道二重造影、内視鏡検査、超音波内視鏡、ダイナミック CT を用いて総合的に診断を行っている。気管、気管支への浸潤が疑われる場合は気管支鏡、症例を選択して気管支鏡下超音波検査を行い浸潤の有無を決定している。また、機器の発達に伴い通常のダイナミック CT だけでなく、full scale volume rendering 3D-dynamic CT によりきわめて良好な診断成績を得ている。当科、岡住らにより造影後の

千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学教室 講師 \*教授

Key words: T4 食道癌 / 術前放射線化学療法 / ステント挿入 / 遺伝子治療

CT 値のヒストグラム上に任意のトラペゾイドを設定し、再構築する画像を用いる。実際には肺、脂肪、腫瘍、血管を強調した total mode、脂肪、結合組織、腫瘍を強調した fat and fiber mode を設定して診断を行っている。この方法は、未治療例のみならず放射線化学療法後の他臓器浸潤の診断にも有用であり、down stage が得られたと判断したうえで切除された 8 例全例において正診が得られている。通常の dynamic CT では診断困難な心嚢、肺に対する T4 の診断にも有用である。確定診断の得られた 43 例の検討では positive predict value, negative predict value とともに 100% の結果を得られており、cT4 ならびに down stage の判定にきわめて有用な検査法である<sup>5)</sup>。

## II. cT4 の治療方針とその予後

当科における食道癌の標準的な治療方針は 3 領域リンパ節郭清を伴う胸部食道切除であるが、これまでの切除例の検討から 3 領域リンパ節のそれぞれに転移を認める症例、リンパ節転移が 5 個以上の症例、壁深達度が T4 であった症例は手術単独では予後が不良である<sup>36)</sup>。また、癌の遺残度の検討から R2 の手術は予後不良であり(図 1)、術前診断により根治手術が望めない症例は手術適応としていない。また他臓器合併切除は心嚢、肺の部分切除、奇静脈、胸管等通常の手術とはほぼ変わらない臓器への合併切除を除き、気管、気管支、大動脈への合併切除は侵襲が過大である一方、2 年以上の長期生存がたいへん難しく、放射線化学療法の治療効果が期待できる最近は積極的には施行しておらず、その適応はきわめて厳格に行う必要があると考えている。

以上の検討結果から、cT4 食道癌に対しては放射線化学療法を第 1 選択として行っている。現在施行している方法は CDDP を Day1-5、15 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注、5-FU を Day0-4、500 mg/m<sup>2</sup> 24 時間持続点滴静注により併用し、放射線を T 字あるいは I 字にてリンパ節転移陽

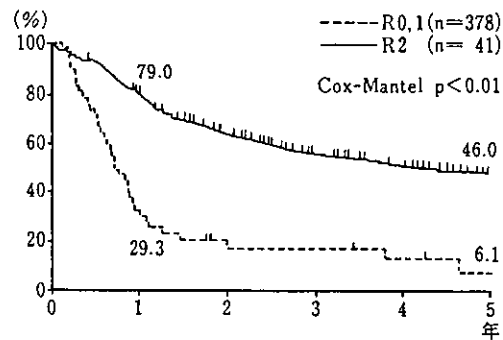


図 1 切除時癌遺残の有無と予後  
(千葉大学先端応用外科 1983-2000)

性と診断した部位を含めて照射を行っている。1 回の照射線量は 2.0 あるいは 1.8 Gy であり、照射範囲、穿孔の危険性等を考慮して選択している。照射線量については 40 Gy 終了した時点で治療効果の判定を行い、down stage の確認ができた症例は術前治療として照射を終了し、手術の準備へ移行している。down stage は得られなかったが治療効果を認めた症例に対しては 60 Gy の根治照射まで継続している。効果判定で PD の症例に対しては照射を終了し、他の治療手段を考慮することとしている。

CDDP、5-FU 同時併用による放射線化学療法の治療効果については Al-Sarraf らの報告<sup>7)</sup>をはじめほぼコンセンサスが得られており、当科の方法においても奏効率 80.7% (局所) ときわめて良好な成績を得ている。しかしながら、CDDP の使用法 (高用量一括、高用量分割、低用量持続等)、照射線量についてはまだ論議の多い部分である。最近多くの施設で行われている低用量持続投与についても多施設での Phase II 臨床研究が JCOG により準備中の段階であり、その他の使用法についても多施設共同研究によるランダム化比較試験による報告は少ない。今年になり放射線照射線量については米国から Minsky らにより通常線量 50.4 Gy と高線量 64.8 Gy のランダム化比較試験による臨床研究の結果が発表され、50.4 Gy の照射が CDDP、5-FU の併用治療では標準の照射線量であると報告している<sup>8)</sup>。さらに、この治療後

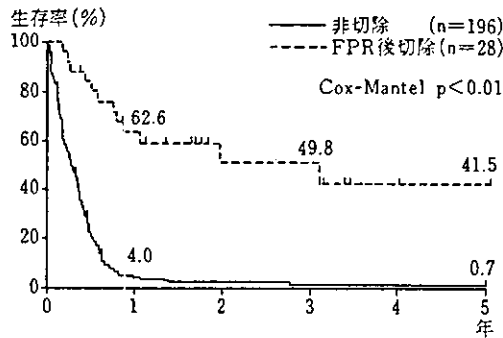


図2 Stage IV 非切除症例とFPR後切除例の予後  
(千葉大学先端応用外科 1983-2001)

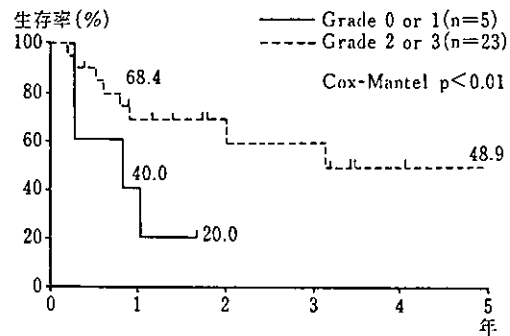


図3 放射線化学療法後組織学的効果による生存率  
(千葉大学先端応用外科 1983-2001)

に手術を施行すべきか否かという議論についてはまだ結論がでていないのが現状である。

前述したように当科では down stage が得られ、切除可能となった症例に対しては積極的に切除する方針を採っている。その理由として、①同じ Stage IV であっても切除症例の予後は非切除例に比し、有意に予後良好であること、②この治療によって残存した腫瘍に対して十分有効であると考えられる他の治療法が現時点では存在しないこと、③切除標本の病理検査以外にリンパ節転移を含めた腫瘍の残存の有無の判定がきわめて困難であることがあげられる。

図2に示すように放射線化学療法(FPR)後切除可能であった症例に比し、明らかに非切除例の予後は不良である。切除可能症例を非切除とした症例は少数であるため放射線化学療法に対する有効症例への切除、非切除の選択は今後ランダム化比較試験を行いその評価を待つ必要がある。しかしながら、当科での1993年からの CDDP、5-FU 併用による放射線療法後に切除し得た症例の検討では down grade した症例の予後は良好であり、とくに切除標本にて原発巣の治療効果が Grade 2, 3 の症例は Grade 0, 1 の術前治療が有効でなかった症例に比し有意に予後良好であった(図3)。さらにリンパ節の残存癌細胞を認めず病理組織診断で n0 であった症例は3年生存率 83.3%と Stage IV としてはきわめて良好な予後を認めた(図4)。放射線化学療法後の3領域郭清

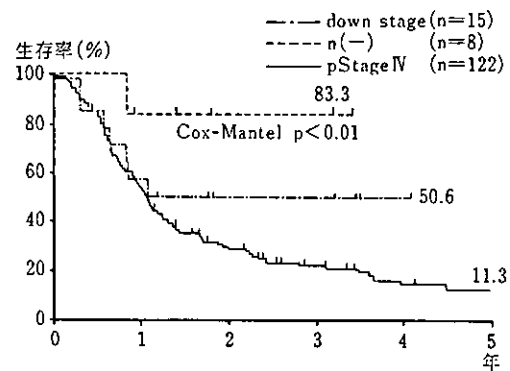


図4 放射線化学療法後 down-stage 症例の予後  
(千葉大学先端応用外科 1983-2001)

を伴う食道切除術は多大な侵襲を伴うと考えられるが、当科において1998年より採用している後腋窩線にそって縦切開による広背筋温存、肋骨、肋軟骨非切除による開胸、分離換気、後縦隔経路による生理的な胃管再建、周術期のステロイド使用による統合化した低侵襲化手術により安全に施行可能であり<sup>9)</sup>、手術死亡、在院死亡も現在まで認めておらず、術後合併症も許容範囲であると考えている。術後の QOL についても、術前未治療例に比し食事摂取量の回復がやや遅れる傾向があるが最終的には遜色ないと考えている。しかしながら、長期生存例が得られるようになり放射線化学療法の晩期障害による放射線肺臓炎、心外膜炎の合併が散見され、今後の症例の増加とともに検討を要する課題の1つである。

摘出した病理標本の検討では Grade 3 症例に粘

表1 FP-R 術前治療後の原発巣・リンパ節における癌病変の検討

癌の残存	Grade		
	1 n = 5	2 n = 14	3 n = 9
粘膜に(+)	5例(100%)	5(35.7)	0
sm 以深のみ(+)	0	9(64.3)	0
リンパ節転移(+)	5(100)	9(64.3)	6(66.7)

千葉大学先端応用外科1983-2001

膜に癌細胞が存在しない症例で粘膜下層、固有筋層に癌が残存していないのは当然であるが、Grade2においては粘膜に癌が存在していない症例でも64.3%と多くの症例で粘膜下層、固有筋層に癌が残存していた。また原発巣における効果判定がGrade2, 3の術前治療が有効であった症例においてもリンパ節には約2/3の症例に転移した癌細胞が残存していた(表1)。これらの残存癌細胞を原発巣、リンパ節ともに病理組織検索以外の画像検査、生検を含めた内視鏡検査で評価することはきわめて困難である。<sup>13</sup>F-Fluoro-deoxy glucoseを利用したPositron emission tomography (PET)は腫瘍性病変の質的診断にたいへん有用な検査であり、当科においても積極的に施行しているが<sup>10)</sup>、陽性と診断するためには残存腫瘍のあ

る程度の容積が必要であり、数mm以下の残存腫瘍の評価にはまだ課題が残っている。現在、当科においては3D超音波内視鏡検査における残存腫瘍の評価を行っているが、他の検査法にて困難なGrade2, 3の診断においても良好な成績を得ており、たいへん期待がもてる検査法である<sup>11)</sup>。まだ症例数が少ないため、今後症例を重ね有用性の検討を行っていきたいと考えている。

### III. 瘻孔形成 cT4 食道癌の治療

瘻孔形成例に対しては、Ohtsuらにより積極的に放射線照射を行う治療の報告<sup>12)</sup>もあるが、現時点では未だ議論の余地が多いところであり、治療法の選択には種々の問題が存在している。気管、気管支以外の縦隔への小さい瘻孔形成例に対しては、1回照射量を減量した放射線化学療法を選択している。気管、気管支に対して瘻孔を形成している症例に対してはカバードステントを挿入することを第1選択としている。QOLの観点からはこの治療はきわめて有効な治療手段であり、唾液、胃液等の瘻孔を通じての肺への流れ込みにより生じていた発熱が軽減され、さらには狭窄部分が拡

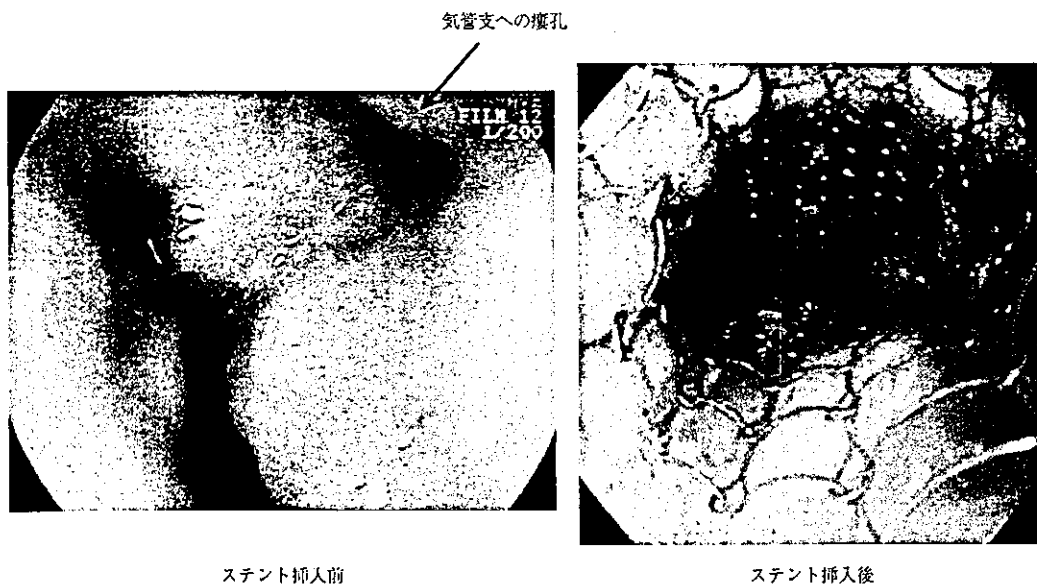


図5 瘻孔形成食道癌に対するカバードステント挿入