

においても高用量群の優位性はみられず、米国ではシスプラチン+5-FU 併用の化学放射線療法の標準照射線量は50.4 Gy (1.8 Gy×28回)とされている。

一方、本邦では50.4 Gy の化学放射線療法の有効性を直接示す臨床試験が存在せず、標準的な放射線線量は定まっていないが、大多数の施設において化学放射線療法の線量は60 Gy まで行われている。

II. 根治的放射線治療の適応について

病変が照射範囲内にとどまる限り、病期に関わらず根治的放射線治療の可能性はある。

各病期における放射線治療の役割について述べる。

1. Stage I

T1a-EP ~ LPM では内視鏡治療の絶対適応であるが、内視鏡治療が不可能な大きな病変および、sm 癌は放射線治療の適応となる。化学放射線療法は標準的な手術療法の成績と比較し生存率に大きな差はなく、食道温存の希望がある患者により適応となる。ただし、温存食道には局所再発や多発不染帯症例での新規病変のリスクがあり、早期発見による食道切除術や内視鏡治療、光線力学的

療法(Photo-Dynamic Therapy : PDT)等での救済療法が必要となる。現在、Stage I の sm 癌に対して手術と化学放射線療法を比較する第 III 相試験、(JCOG0502)が進行中である。

腔内照射は長径10 cm 程度までの表在癌がよい適応である。外部照射によるリンパ節領域への予防照射と併用することが一般的である。最近ではEMR, ESD 技術の発達や化学放射線療法が一般的になったこともあり、腔内照射の件数は少なくなっている。JASTRO 研究グループからの食道表在癌治療のガイドラインを示す(表1)。

2. Stage II, III(T4 を除く)手術可能病期

第 II 相試験 JCOG9906 にて化学放射線療法は手術+術後化学療法に迫る生存率が得られることが示され、食道温存を求める患者に積極的に用いられるようになってきた。しかしながら、この生存率は化学放射線療法群の局所再発や再発に対して救済内視鏡治療や手術でのレスキューを含めた成績であったこと、また救済手術の合併症の多さも問題点としてでてきた。

本年の米国臨床腫瘍学会 ASCO にて第 III 相試験 JCOG9907 の中間解析が報告されたが、術前化学療法と術後化学療法の比較では術前化学療法が無増悪生存期間(PFS)にて大きく上回り、今後、術前化学療法がこの病期での日本の標準治療

表1 食道表在癌治療のガイドライン(JASTRO 研究グループ)

深達度		外照射	腔内照射	合計線量
T1a-EP~ T1a-LPM	外照射単独	60~66 Gy/30~33回 / 6~6.6週	-	60~66 Gy
	高線量率腔内 照射単独	-	28~32 Gy/7~8回/ 週2回	28~32 Gy
		-	32.5~35 Gy/13~14回/ 週4回	35 Gy
T1a-MM~ T1b-SM3	外照射単独	60~70 Gy/通常分割 法あるいは加速多分 割照射	-	60~70 Gy
	外照射+高線量 率腔内照射	50~60 Gy/25~30回 / 5~6週	8~12 Gy/3~4回	58~72 Gy
	外照射+低線量 率腔内照射	60 Gy/30回/6週	12 Gy/3回	72 Gy

となることが示された。しかしながら手術は、侵襲の大きさや術後の QOL の低下といった問題を抱えており、食道温存の要望に応えるために化学放射線療法とのさらなる改善が必要とされている。

化学放射線療法の現状は、治療後約 1/3 が CR 入りせず、また CR 入りしても症例の約半分に再発がみられ、全体として症例の約 30~40% に救済療法が必要になっている。救済手術になった場合、照射の影響による手術合併症の増悪がみられる。また、CR にて経過観察中に、胸水貯留や心嚢水貯留などの肺、心臓の晩期有害事象が比較的高頻度で出現することも明らかになり、晩期有害事象による治療関連死も報告されている。

これらを克服するため、JCOG では 50.4 Gy の化学放射線療法を施行し、原発巣の遺残、局所再発がみられる場合は速やかに救済手術を行うという臨床試験が計画されている。

その他のアプローチとしては化学放射線療法が有効な患者の選択を可能とする感受性予測、化学放射線療法の根治率をあげるための新たな併用薬剤の開発や心臓や肺などのリスク臓器への照射線量を下げる高精度放射線治療の開発、導入が進行中である。

3. Stage IVa, IVb(鎖骨上窩 LN 腫大例) および Stage III(T4)

根治的放射線治療の適応であり、10~15% の 5 年生存率が期待される。術前化学放射線療法によるダウンスレージングの試みも行われており、30~40 Gy 程度の照射の後、奏功例では手術が施行される。

ただし、奏功例ではそのまま化学放射線療法を継続した場合と成績に差はないという報告もあり、局所制御の改善は期待されるが、生存率への寄与は明らかではない。T4 症例では食道瘻孔や出血のリスクが高くなる。

4. 症状緩和のための放射線療法

自覚症状、QOL の改善を目的として行われ、局所に限局した放射線治療は全身化学療法と安全

に併用が可能である。食道ステントは通過障害の改善に有用であるが、放射線治療の前あるいは後に食道ステントを挿入した際、食道穿孔や疼痛など有害事象のリスクが高く、QOL の改善につながらない症例も多いため放射線治療との併用には慎重な適応の判断が必要である。

III. 放射線治療の手順

標的体積を決定し、二次元あるいは三次元的に照射野を設定するが、近年のコンピューター技術の発達に伴い、三次元での治療計画が浸透してきており、標的への線量分布の改善とリスク臓器への照射線量の低減に役立っている。放射線治療による根治症例の増加に伴い晩期の有害事象が明らかになり、肺や心臓などのリスク臓器に対する不要な照射を避けることの重要性が改めて指摘されるようになっている。

今後は IMRT など、さらに精度の高い放射線治療が必要であろう。

1. 標的体積

原発巣および、腫大 LN を肉眼的腫瘍体積 (GTV) と設定する。

病変の浸潤範囲および、リンパ節予防照射領域も加えて臨床標的体積 1 (CTV1) を設定する。壁深達度 EP, LPM までの T1a 癌であればリンパ節転移の可能性はほとんどないので、リンパ節領域への予防照射は不要である。T1a-MM および sm 癌では 10~50% にリンパ節転移があるため、進行食道癌と同様に一般にリンパ節領域の予防照射が行われる。しかしながら、どのリンパ節領域までを CTV に含むかの科学的根拠はない。原発巣の部位別に標準的にリンパ節領域と考えられる領域を表 2 に示した。CTV1 には 40~46 Gy/20~23 回照射され、その後、GTV に病変の浸潤範囲を考慮した CTV2 に照射範囲を縮小し 60~70 Gy/30~35 回を照射する。

最終的な計画標的体積 (PTV) は呼吸性移動や、患者固定精度などの誤差を見込んで CTV に対し

表2 原発巣の部位別に標準的と考えられるリンパ節領域(CTVI)

頸部食道(Ce)	中深頸リンパ節(#102-mid)から気管分岐部リンパ節(#107)まで(short-T field)
胸部上部食道(Ut)	鎖骨上窩リンパ節(#104), 胸部中部食道傍リンパ節(#108)まで(T field)
胸部中部食道(Mt)	鎖骨上窩リンパ節(#104)から胸部下部食道傍リンパ節(#110)まで, あるいは胃周囲リンパ節まで(T-field)
胸部下部食道(Lt)	反回神経リンパ節(#106-rec)および胸部上部リンパ節(#105)から胸部下部食道傍リンパ節(#110)まで(I field) あるいは胃周囲リンパ節まで(L field)
胸部下部食道(Lt)	反回神経リンパ節(#106-rec)および胸部上部リンパ節(#105)から胃周囲リンパ節(#1, 2, 3, 7)まで(L field)

て適切なマージンを織り込んで決定される。

2. 放射線治療計画および照射方法

照射野の設定はX線シミュレータによる二次元治療計画法, あるいはCT画像を基にする三次元治療計画法が用いられる。X線シミュレータを用いて位置決めを行う場合には, CT所見を参考にしながらX線透視上で標的体積を決定する。表在癌で食道バリウム造影において病変が描出できない場合は内視鏡で病変の頭尾端にクリッピングが必要である。

近年はCT画像を基にする三次元治療計画がひろく行われるようになってきている。3次的に標的体積とリスク臓器の位置関係が把握でき, それぞれの吸収線量を正確に予測できる。標的への照射線量を保ちながらリスク臓器への照射線量の低減を目指す多門照射法なども, CT三次元治療計画の導入により可能になった。

外照射には6-15MVのX線が用いられ前後対向2門法(図1, 2)にて開始し, 40 Gy(化学放射線療法時), 44~46 Gy(放射線治療単独時)程度で脊髄遮蔽を行う。その際, 斜入対向二門法(図2)や斜入前方二門法などが用いられる。三次元治療計画では多門照射(図3)を行うことによって心臓線量の低減が試みられる。

3. 線量分割と併用療法

分割法は一般に通常分割照射が用いられる。米

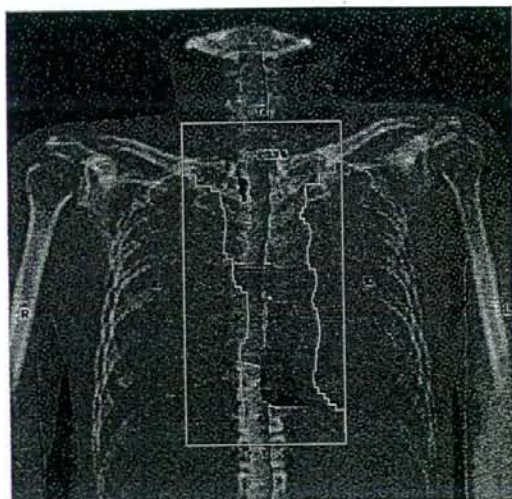


図1 T字照射野

国では50.4 Gy/28回/6週が化学放射線療法における標準的照射線量となっているが, わが国では化学放射線療法の場合60 Gy/30回/6~8週程度, 放射線単独療法では60~70 Gy/30~35回/6~7週が標準的に用いられている。

食道扁平上皮癌の放射線治療において全照射期間は重要な因子で, 延長すると局所制御率が下がることが知られている。その克服のため放射線単独療法では治療期間の短縮を目的に1日2回の過分割照射が行われることもある。

放射線の局所制御率の向上のために現在, ひろく抗癌剤の併用が行われている。シスプラチンと

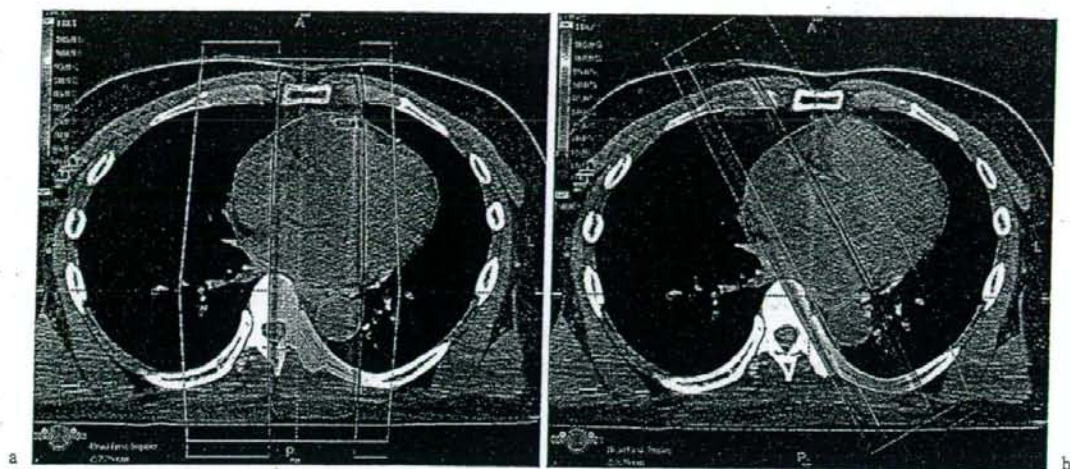


図2 前後対向2門と斜入対向2門の横断面での線量分布の比較

- a : 前後対向2門
T字照射で一般に用いられる。
- b : 斜入対向2門
ブースト照射時の脊髄遮蔽に用いる。

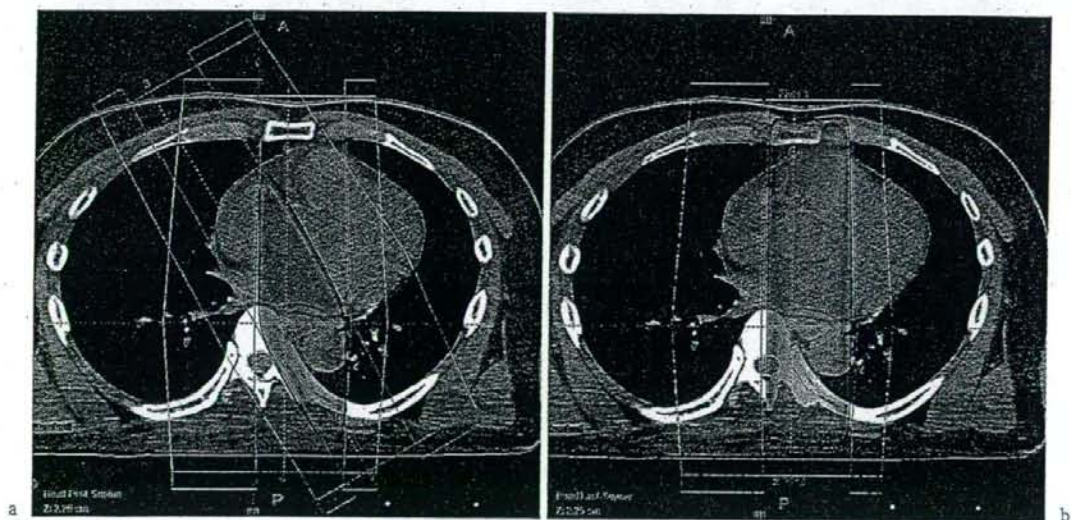


図3 多門照射による心臓照射線量低減の試み：4門照射と前後対向2門の比較

- a : 4門照射
心臓への高線量の照射線量領域が低減している。
- b : 前後対向2門

5-FU の組み合わせが標準であり、シスプラチンを初日に70~80 mg/m², 5-FU 700~800 mg/m²を4~5日間持続投与という標準用法を4週ごとに2コース放射線治療との同時併用が一般に行われている。

その他の方法として低用量のシスプラチンと5-FUの連日併用も試みられているが、現時点ではエビデンスがなくランダム化比較試験(JCOG0303)の結果を待つ必要がある。

また、腎機能不良例ではシスプラチンのかわり

にネダプラチンが用いられるが、有効性の増加は認められない。タキソテールの同時併用も試みられているが、食道炎などの有害事象の増強が問題になっている。

IV. 合併症

早期有害事象としては放射線皮膚炎、放射線食道炎、放射線肺臓炎がみられる。晚期有害事象としては食道狭窄、放射線肺臓炎、甲状腺機能低下症、胸水、心嚢水貯留などがある。食道穿孔、出血は放射線療法症例の数%に発生するが、とくにT4症例で多くみられる。頻回のEMR後症例や、4型病変などでは放射線治療後食道狭窄のリスクが高い。

放射線治療による根治症例の増加に伴い、とくに長期CR症例にて胸水、心嚢水貯留や心疾患に伴うと推測される突然死が報告されるようになった。心臓や肺の照射体積・線量との関連が示唆されており、多門照射などリスク臓器への線量を低減させる工夫が重要視されてきている。

V. 今後の展望と課題

放射線治療の今後の課題として、I期を除けば

文 献

- 1) 根本健二：食道癌，放射線治療計画ガイドライン2008，日本放射線専門医会，日本放射線腫瘍学会，日本医学放射線学会編，pp157-163，メディカル教育研究社，東京，2008。
- 2) 日本食道学会編：食道癌診断・治療ガイドライン2007年4月版，金原出版，東京，2007。
- 3) 権文雅浩ほか：食道癌PCS，非手術例，癌の臨床 51：1009-1014，2005。
- 4) al-Sarraf M, et al: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 15 (1): 277-284, 1997.
- 5) Cooper JS, et al: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 281 (17): 1623-1627, 1999.
- 6) Minsky BD, et al: INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-

治療成績はまだ不十分であり，さらなる治療成績の向上を目指し，新たな併用化学療法の開発（分子標的薬も含む）が必要であろう。とくにステージII, III期では，化学放射線療法は救済治療も含めることで手術+術後化学療法とほぼ同等の成績を達成していたが，今後本邦での標準治療は，成績改善のみられた術前化学療法+手術に移行するため，食道温存を希望する患者には時期を逸さない救済治療の確立や放射線治療に感受性のある患者群の選択などの新たな取り組みが必要であろう。また，晚期毒性の低減も治療成績の向上に欠かせず，リスク臓器の照射線量の低下に配慮した高精度放射線治療の開発があげられる。

わが国の食道癌の治療の主体は手術療法であるが，手術侵襲は消化器癌手術のなかで最も大きいものであり，より低侵襲な治療として放射線治療や内視鏡治療が開発され，病期によっては手術とほぼ同等の成績も得られることがわかってきた。また，それぞれの治療単独だけではなく，術前化学放射線療法や化学放射線療法後のサルベージ手術，内視鏡の治療後の放射線治療などの集学的治療が行われており，外科，内科，放射線科の連携がより一層重要となっている。

dose radiation therapy. J Clin Oncol 20(5): 1167-1174, 2002.

- 7) Hironaka S, et al: Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3) N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57 (2): 425-433, 2003.
- 8) Ohtsu A, et al: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 17 (9): 2915-2921, 1999.
- 9) Ishikura S, et al: Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. J Clin Oncol 21 (14): 2697-2702, 2003.
- 10) Nakamura K, et al: Exploratory analysis to seek for the optimal definition of progression-free survival (PFS) in preoperative cancer therapy: Using phase III trials of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 2008 ASCO annual meeting, Abstract No. 6604.

特集 食道がんの治療をどう行うか

10. 食道がんの分子標的治療の展望

加藤 健*

*国立がんセンター中央病院消化器内科

View Points!

- ▶ 食道がんでは EGFR が 60~70% 発現しており、EGFR シグナル阻害剤の効果が期待される。
- ▶ ゲフィチニブ、エルロチニブによる臨床試験が行われたが、期待されたほどの効果は得られなかった。
- ▶ 頭頸部扁平上皮癌において効果が示されたセツキシマブを併用した化学放射線療法が食道がんでも期待されており、第Ⅲ相試験により評価されている。

- 殺細胞薬剤の併用での治療は毒性プロファイルが重なるなどの問題もあり、限界に近づいており、さらなる成績向上のためには、分子標的治療薬の導入が望まれている。
- 食道扁平上皮癌と腺癌では生物学的特性が異なるため、エビデンスを検討する際には、注意が必要である。

食道がんにおける分子標的となる遺伝子の発現と変異

- 食道扁平上皮癌における EGFR の発現は 60~70% で、遺伝子増幅は 28% に認められる。
- 食道扁平上皮癌において EGFR の過剰発現は、腫瘍浸潤と不良な予後と関係している。
- 食道腺癌において、EGFR はバレット上皮から腺癌への進行に関与している。
- 食道扁平上皮癌において、HER2/ErbB2 は 26~64% に発現しているが、予後との相関については定まった結論はない¹⁾。
- 食道扁平上皮癌についての検討では EGFR の変異は 0~2%、食道腺癌では、11.7%

に変異を認めたとの報告がある²⁻⁴⁾。

- GAC (Genetic Alterations in Cancer) データベースをもとにした解析では、食道がんにおける KRAS 変異は 2%、BRAF 変異は 11% と報告されている⁵⁾。

低分子化合物の臨床試験

- 食道腺癌 27 名に対して術前治療としてゲフィチニブを投与した試験では、3 名 (11%) が PR となり、7 名 (26%) が SD であった⁶⁾。
- 食道がん二次治療としてゲフィチニブを投与された 36 名 (腺癌 26 名、扁平上皮癌 9 名、腺扁平上皮癌 1 名) において、1 名 (2.8%) が PR、10 名 (27.8%) が SD、無増悪生存期間は 59 日、全生存期間は 164 日であった⁷⁾。
- 食道胃接合部腺癌初回化学療法例 43 名に対するエルロチニブ単剤の第Ⅱ相試験 (SWOG0127) では 1 例が CR (2.3%)、4 例が (9%) PR、5 例が (12%) SD であった⁸⁾。

表1 患者背景 (文献⁹⁾より)

患者数	60
年齢中央値 (範囲)	60 (30~80)
男/女	50/10
食道/胃噴門	57/3
腺癌/扁平上皮癌	48/12

表2 毒性 (Grade 2以上)

n=60	Grade 2	Grade 3	Grade 4
非血液毒性			
皮膚	23 (38%)	14 (23%)	0
食道炎	21 (35%)	7 (12%)	2 (3%)
脱水	20 (33%)	9 (15%)	0
疲労	19 (32%)	2 (3%)	0
食欲不振	11 (18%)	4 (3%)	0
体重減少	10 (17%)	0	0
悪心	7 (12%)	2 (3%)	0
嘔吐	1 (2%)	1 (2%)	0
下痢	3 (5%)	0	0
過敏反応—パクリタキセル	0	4 (3%)	1 (2%)
過敏反応—セツキシマブ	1 (2%)	2 (3%)	1 (2%)
感染	3 (5%)	4 (3%)	0
発熱	2 (3%)	1 (2%)	0
血液毒性			
好中球減少	21 (35%)	6 (10%)	2 (3%)
貧血	9 (15%)	5 (8%)	1 (2%)
血小板減少	3 (5%)	0	0

■ 抗体医薬品の臨床試験

- セツキシマブは抗EGFRキメラIgG1抗体であり、日本では2008年7月、結腸直腸がんに適用承認された。
- 頭頸部扁平上皮癌では、セツキシマブが放射線との併用、また抗がん剤との併用に対して、上乗せ効果が示されている⁹⁾。
- 切除可能食道癌60名 (腺癌48名, 扁平上皮癌12名) に対し、パクリタキセル (PTX) + カルボプラチン + 放射線 (50.4Gy) にセツキシマブを併用した臨床第II相試験の結果 (表1) では、CR割合70%であった。
- G3/4の毒性 (表2) は、皮膚が23%、

食道炎が15%、脱水15%、好中球減少13%、インフュージョンリアクションは5%に認められた¹⁰⁾。

- 現在 RTOG0436試験として PTX + シスプラチン (CDDP) + 放射線 (50.4Gy) にセツキシマブをオンオフする第III相試験が2008年6月より開始されている。
- フランスでは、FFCD05-05試験として、切除可能食道がんの術前化学放射線療法、フルオロウラシル (5-FU) + CDDP + 放射線 (45Gy) + セツキシマブの第I/II相試験が開始された。
- 食道腺癌の二次治療としてセツキシマブ単剤を55名に投与した第II相試験 (SWOG0415)

では、無増悪生存期間1.8ヵ月、全生存期間4ヵ月であり、有効性を示せなかった¹¹⁾。

- Nimotuzumabは抗EGFRヒト化IgG1抗体である。セツキシマブと比して、皮膚毒性、下痢が少ないのが特徴である。
- 頭頸部扁平上皮癌では、化学放射線療法に対するnimotuzumabの上乗せ効果が示唆されている¹²⁾。
- 現在、切除可能食道がんに対する5-FU+CDDP+放射線(50.4Gy)にnimotuzumabをオンオフする第Ⅲ相試験が計画されている。
- 血管新生阻害剤であるベバシズマブは進行再発食道胃腸癌に対してイリノテカン(CPT-11)+CDDPとの併用にて47名に投与され、測定可能病変を有する34名において65%の奏効割合を示した¹³⁾。
- 現在、切除可能食道癌に対して術前CPT-11+CDDP+放射線にベバシズマブを投与し、手術を行った後にベバシズマブ単剤を投与する第Ⅱ相試験MSKCC-06013が計画されている。
- 食道がんは比較的患者数が少なく、製薬会社から見た場合に開発の優先順位は高くない。
- 海外でのエビデンスは治療戦略、組織型の違いから、外挿には慎重にならざるを得ない。
- 医師主導治験、高度医療評価制度などを用いた研究者主導の開発が重要になると思われる。

文 献

- 1) Morgan S et al: ErbB receptors in the biology and pathology of the aerodigestive tract, *Exp. Cell Res* (2008)
- 2) Sudo T et al: Identification of EGFR mutations in esophageal cancer, *Eur J Surg Oncol* 33 (1): 44-48 (2007)
- 3) Hanawa M et al: EGFR protein overexpression and gene amplification in squamous cell carcinomas of the esophagus, *Int. J. Cancer* 118: 1173-1180 (2006)
- 4) Kwak EL et al: Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Domain Mutations in Esophageal and Pancreatic Adenocarcinomas, *Clin Cancer Res* 12 (14 Pt 1): 4283-4287 (2006)
- 5) Lea IA et al: Genetic pathways and mutation profiles of human cancers: site-and exposure-specific patterns, *Carcinogenesis* 28 (9): 1851-1858 (2007)
- 6) Ferry DR et al: A phase II study of gefitinib monotherapy in advanced esophageal adenocarcinoma: evidence of gene expression, cellular, and clinical response, *Clin Cancer Res* 13 (19): 5869-5875 (2007)
- 7) Janmaat ML et al: Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients, *J Clin Oncol* 24 (10): 1612-1619 (2006)
- 8) Dragovich T et al: Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127, *J Clin Oncol* 24 (30): 4922-4927 (2006)
- 9) Bonner J et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N Engl J Med* 354 (6): 567-578 (2006)
- 10) Safran H et al: Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 (2): 391-395 Epub (2007)
- 11) Gold P. J et al: Cetuximab as second-line therapy in patients with metastatic esophageal cancer: A phase II Southwest Oncology Group Study, *ASCO Annual Meeting* (2008), Abstract-No. 4536
- 12) Nair P et al: Relevance of biomarkers in a phase IIB head and neck trial using nimotuzumab, 2008 Molecular markers, Abstract#57
- 13) Shah MA et al: Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, *J Clin Oncol* 24 (33): 5201-5206 (2006)

手術 第62卷 第7号 平成20年6月15日発行 別刷

Operation

肺損傷

波戸岡俊三 篠田 雅幸

金原出版株式会社

肺損傷

波戸岡俊三* 篠田 雅幸**

はじめに

食道癌の手術中に肺損傷を経験することはさほど多くはないが、損傷に対しては適切な対処が求められる。損傷部位の十分な修復が行われなければ、術後出血だけではなく術後の血痰あるいは咯血の原因ともなる。また術後胸腔ドレーンからの air leak が続けば、長期間のドレーン留置により患者の離床に影響を及ぼすとともに、留置に伴う肉体的、精神的苦痛をもたらす。さらに、ドレーンを経由した逆行性感染から膿胸へと進展し重篤化することもあり得る。したがって、肺損傷部位からの出血、air leak を完全に止めて手術を終了することが肝心である。

我が国では食道癌手術は消化器外科医によって行われることが多い。本稿では、肺損傷に対して消化器外科医として知っておくべき具体的な対処法について述べる。

* Shunzo HATOOKA 愛知県がんセンター中央病院
胸部外科 (☎ 464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1)

** Masayuki SHINODA 同病院院長

key words : 食道癌, 肺損傷, 修復法

I. 食道癌手術中に肺損傷する場面

1. 開胸操作

a) 癒着剥離

肺結核、肺炎などの既往により、肺が壁側胸膜と癒着していることがある。癒着剥離は臓側胸膜と壁側胸膜との間の本来の癒着部位で行うことが望ましい。膜様の癒着で剥離が容易な症例を除けば、この操作時にもっとも肺損傷を起こしやすい(図1)。癒着剥離時に脂肪組織が肺側に付着しているときは壁側胸膜外で剥離していることになる。この層では肺損傷を起こさないが、肺の膨張不全を来し、剥離に伴い出血量も増加する。また、索状の癒着部位では血管新生がみられ、安易な切離にとどめると、術後出血の原因となりうるので、できればクリッピングまたは結紮しておく。

b) 術野の展開 - 気管分岐部郭清, 縦隔展開

食道癌手術時に肺を圧排して術野の展開を行う。肺圧排鉤や大ツツベルで肺を牽引したときに肺損傷を起こす(図2)。主に右上葉または右下葉を圧排するのでこれらの部位で起きやすい。

c) 術野の展開 - 右下縦隔郭清

下縦隔の術野を展開するためには右肺靭帯を切離するとよい。この右肺靭帯切離時に右肺下葉の損傷を起こす危険がある(図3)。



図1 肺癒着
肺が壁側胸膜と線維性に癒着している。

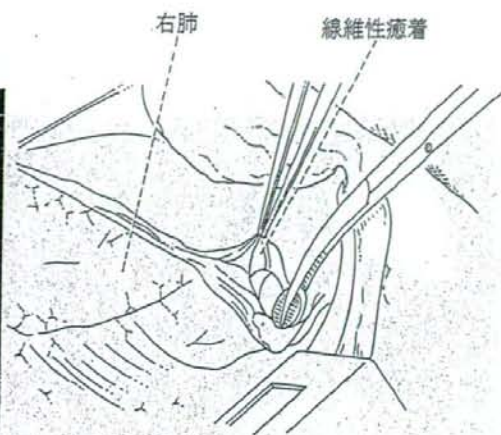
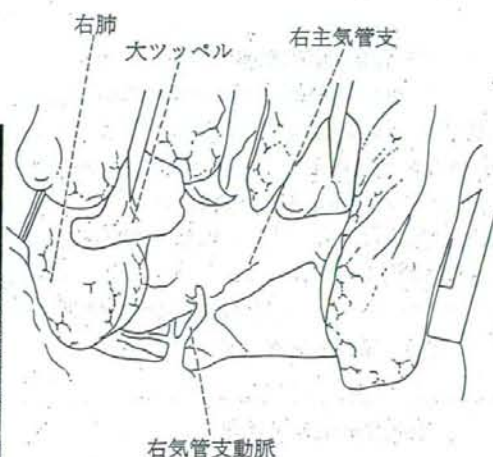


図2 食道癌手術時
大ツッベル（小ガーゼを折りたたみ、鉗子で把持したもの）で右肺を牽引して縦隔を展開している。肺牽引時に臓側胸膜を損傷することがある。



d) 中下部食道の剝離

中下縦隔の食道左側を剝離するとき、左肺を損傷する可能性がある。病変の周在性が左側にあるT3症例では躊躇なく左壁側胸膜を合併切所しなければならない。当然左開胸となり、切離が深部に及ぶと、左肺を損傷するリスクは増大する。

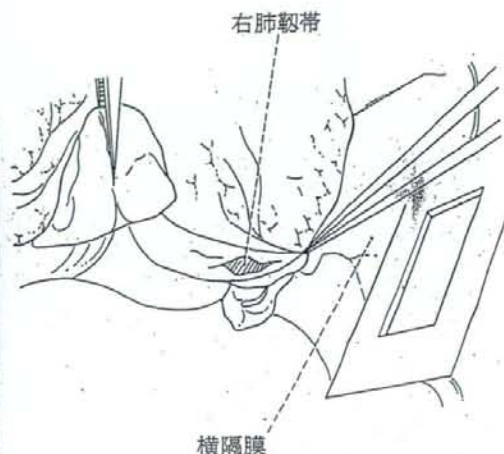
2. 経横隔膜裂孔的操作時

右胸腔内吻合や再建先行術式などでは経横隔膜裂孔的に胸部下部食道の剝離とリンパ節郭清を縦隔側に進めておく場合がある。

横隔膜裂孔から横隔膜を前方へ数cmほど切離すると、心膜裏面の脂肪組織が現れてくる。これら脂肪組織を食道につけて、下部食道周囲リンパ節郭清を行う。この際、左肺靭帯または右肺靭帯周囲の剝離操作で肺損傷を起こすこと



図3 右肺靱帯部の肺損傷
右肺靱帯部の肺損傷がみられる。



がある。肺損傷は壁側胸膜外で操作を行うときに起こしやすい。損傷を防ぐには胸膜越しに肺を透見できていればよいが、透見できなければ胸膜を切開して開胸し、肺との境界を明確にすることである。胸膜と肺が癒着していると、肺損傷の危険がより高くなる。胸膜外の脂肪層を、剝離の際の目安にするとよい。すなわち、脂肪層が出現すれば、その脂肪の奥が壁側胸膜で、その1枚奥が臓側肺胸膜となっている。

II. 肺損傷の修復手順¹⁾

1. 出血の有無を確認

肺損傷部に出血があれば、電気メスなどを用いて止血を確実にを行う。

2. Sealing test

片側肺換気を解除した後に温生理食塩水で胸腔内を満たし、15~20 cm H₂Oの気道内圧をかけて、air leakの有無の確認を行う。sealing test時に局所的に強いair leakを認めた場合、末梢気管支からの可能性があるので単結紮あるいは縫合結紮して同部位のair leakを確実に止めておく。

3. 肺損傷の修復

片側肺換気で肺が虚脱した状態では修復を行わない。換気は片側換気を解除するか、あるいは片側換気を解除して肺を膨張させた後に再度ブロックをして片側換気とし、肺に含気のある状態で修復をする。肺が虚脱したままで縫合閉鎖すると、肺を再膨張する時に胸膜が裂傷を起こすことがある。損傷の大きさにより次のように修復法を使い分ける。

a) 小さい肺損傷

直接縫合閉鎖、フィブリン糊の塗布、タココンプ[®](+フィブリン糊)、ネオパール[®]+フィブリン糊

b) 中間の肺損傷

直接縫合閉鎖、自動縫合器による閉鎖、タココンプ[®](+フィブリン糊)、ネオパール[®]+フィブリン糊

c) 大きい肺損傷

直接縫合閉鎖、自動縫合器による閉鎖、タココンプ[®](+フィブリン糊)、ネオパール[®]+フィブリン糊

4. Air leakの有無を最終確認

修復後、再度air leakの有無を確認する。air leakがあれば、なくなるまで確実に止めるよ

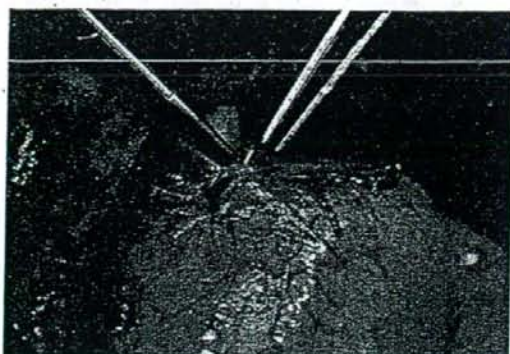
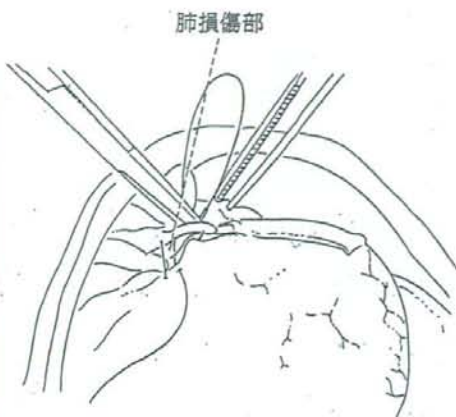


図4 肺損傷部の修復
4-0 PDSII®を用いて肺損傷部をU字縫合している。



うにする。

III. 肺損傷の修復法

1. 出血への対処

小出血であれば、鑷子で出血部位を把持して切開モードで通電して止血を行う。中等度の出血がある場合、従来では4-0（または3-0）PDSII®で縫合結紮を行ってきた。最近では、バイクランプ®やリガシユア™のような双極式の電気メス、あるいはハーモニックスカルベル®, ソノサージ®のような超音波凝固切開装置で容易に止血を行うことができるようになった。術者の使い慣れた装置を使えばよい。

2. Air leak への対処

a) 直接縫合閉鎖

肺損傷部位を atraumatic な吸収性縫合糸を用いて直接縫合する。我々は肺組織の修復には4-0（または3-0）PDSII®を用いている。縫合方法は単結節縫合、U字縫合（図4）、Z字縫合、連続縫合などがある。

損傷部位が小さい場合、単結節縫合、U字縫合、Z字縫合のいずれかで縫合する。損傷部位が大きい場合、3-0 PDSII®で連続縫合（水平マットレス+インターロッキング）を行う。

縫合で重要なことは肺胸膜に確実に針糸をか

けることである。肺実質だけに針糸をかけると肺組織は脆弱なために裂けてしまう。肺の気腫性変化が強い場合、肺は裂けやすく針穴から air leak を起こしてしまう。このようなどき、針穴からの air leak を防ぎ、縫合による肺損傷を減らす目的でプレジェットを用いるとよい。プレジェットがないときは、心膜ないし胸膜の一部を切除してプレジェットの代わりとして用いる。

b) 自動縫合器による閉鎖

肺損傷部位が広範な場合、挫滅部位を肺把持鉗子で保持して胸腔鏡用 GIA™ universal Reticulator 60 (3.5)（青色カートリッジ）で切離する（図5）。

Reticulator type は挿入角度を調節できるので狭い胸腔内では重宝する。60は刃の長さ、3.5は staple の爪の長さを示す。刃の長さは30、45、60 mm の3種類ある。

GIA™ universal で肺をはさみ stapling していくと肺が押し出されていく。そのため切離予定の長さより長いタイプが必要になる。ある程度の長さが必要な場合、大は小を兼ねるので我々は60 mm タイプのものを通常使用している。また、はさむ組織が厚い場合は4.8 mm（緑色カートリッジ）を使用する。肺の末梢部分を切離するのであれば、3.5 mm で通常は問題ない。他にもいろいろな自動縫合器があるので、

術者が使い慣れたものを使えばよい。

c) フィブリン糊の塗布

液体のフィブリン糊製剤で、小さい肺損傷や肺損傷修復後のわずかな air leak を止める目的で使う。A液（フィブリノゲン）とB液（トロンビン）とからなり、両者を混合すると糊状に固まる。広い塗布面積が必要な場合、スプレーにすると広い面積に塗布できる（図6）。

d) タココンプ®の貼付

タココンプ®はシート状の組織接着・閉鎖剤で、コラーゲンシートとフィブリン糊を合体させたものである。大きさは9.5×4.8 cm, 4.8×4.8 cmの2種類がある。我々は9.5×4.8 cm 大きさのものを、長辺を4等分になるように切り

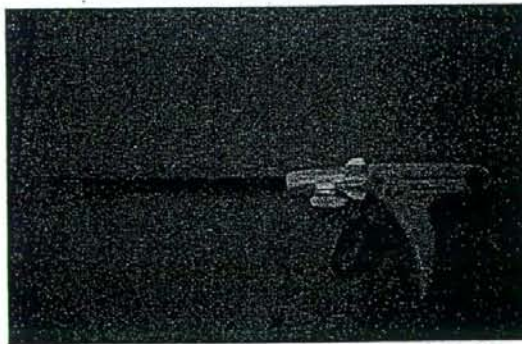


図5 GIA™ universal
GIA™ universal のカートリッジ部で角度を変えることができる。



図6 フィブリン糊の撒布
フィブリン糊をスプレーセットで広範囲に薄く噴霧する。

離して、4カ所貼付できるようにして用いている。縫合しなくても air leak を止めることができる軽度の損傷、肺動脈などの血管があり縫合を行にくい場所、損傷部位を縫合閉鎖してもなお air leak がある場合などに用いている。シート状で可塑性に乏しいため、肺などの曲面に貼る際には少しコツを要する。2通りの貼付法を次に述べる。

貼付法 a

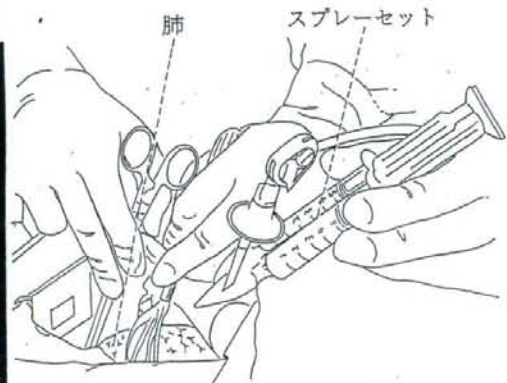
肺側をガーゼで拭き血液が付着していない乾いた状態にする。タココンプ®の黄色面を生理食塩水につけて濡らす。肺に貼付する部位にタココンプ®を置き、折った乾いたガーゼをタココンプ®の上から1~2分間押さえる。その後、タココンプ®が剥がれないように慎重にガーゼのみを取り除き、貼付を終了する（図7）。

貼付法 b

肺側を乾いた状態にするのは同じである。貼付部位にタココンプ®を濡らさずに黄色面を肺側にして置く。生理食塩水でぬらしたツッペルで白い面を軽くたたきながら肺とタココンプ®をなじませて貼付していく。

e) ネオパール®+フィブリン糊

ネオパール®は吸収性のポリグリコール酸フェルトである。大きさは10 cm×5 cmで厚さ0.15 mmである。単体では接着力がないため、フィブリン糊と組み合わせて用いる。ネオ



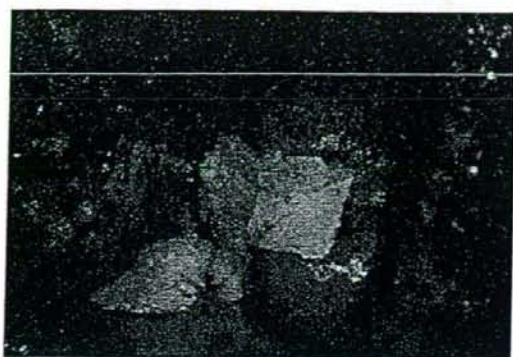


図7 タココンプ®の貼付
肺切除後の air leak 部にタココンプ®を貼付している。

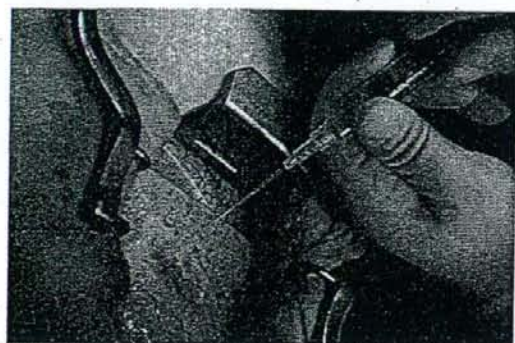
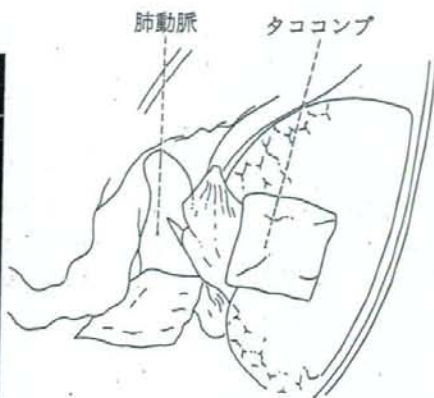
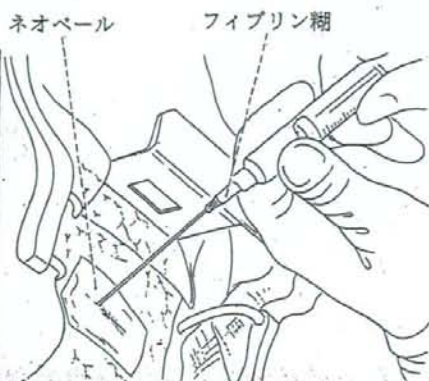


図8 ネオベール®の貼付
フィブリン糊A液(フィブリノゲン)を塗布した上に適切な大きさに切ったネオベール®を貼付する。その上にフィブリン糊A液をネオベール®に浸るように塗布する。その後、フィブリン糊B液(トロンビン)を塗布する。



ベール®は柔らかいため、曲面に貼付しやすい。肺側をガーゼで拭き血液が付着していない乾いた状態にする。フィブリン糊A液(フィブリノゲン)を貼付予定部位に塗布する。適切な大きさに切ったネオベール®を貼付する。その上にフィブリン糊A液をネオベール®に浸るように塗布する。その後、フィブリン糊B液(トロンビン)を塗布し貼付を終了する(図8)。強度はタココンプ®と較べても遜色ない。

f) 術後に air leak が続く場合
術中に肺損傷を上記の方法で修復することは

重要である。完全に修復をしたと思って手術を終えた場合でも、術後に胸腔ドレーンから air leak を見ることがある。その際の対処法について簡単に述べる。術後、胸腔ドレーンは通常持続吸引することが多い。持続吸引をしていると air leak は止まりにくい。

まず、持続吸引を止めて、water seal のみとする。この場合、肺の虚脱に注意を要する。それでも air leak が続くようであれば、胸腔ドレーンから薬剤を注入する。本邦ではタルクはまだ使用できないため、溶連菌の乾燥菌体で増

殖不能な生菌であるピシバニール[®]を用いる。ピシバニール[®]は5 KEまたは10 KEを生理食塩水20 mlに溶解して胸腔ドレーンから注入する。副作用として発熱、疼痛、白血球増加、CRP上昇などがみられる。発熱に対しては注入前に解熱剤を使うとよい。ピシバニール[®]の注入により胸腔ドレーンからの排液が混濁することがあるが、増殖不能な生菌が存在する結果であるので膿胸の心配はない。

おわりに

『たかが肺損傷、されど肺損傷』であり、手術時に肺損傷の修復を完全にして出血、air leakがない状態にして手術を終了することが肝要である。

文 献

- 1) 島中陸郎ほか：肺の縫合と切離，呼吸器外科手術書，金芳堂，175-208，2007

会 告

第12回臨床解剖研究会

会 期：2008年7月12日（土）

会 場：東京医科歯科大学歯学部4階 特別講堂（〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 電話03-5803-5261）

当番世話人：杉原 健一（東京医科歯科大学大学院腫瘍外科教授）

プログラム：1. 一般講演（口演）

2. 特別教育講演：佐藤 達夫 東京医科歯科大学 名誉教授

3. 特別講演：井坂 恵一 東京医科大学 産科婦人科教授

木原 和徳 東京医科歯科大学 泌尿器科教授

4. ランチョンセミナー：金谷誠一郎 藤田保健衛生大学 外科准教授

坂井 義治 京都大学 外科

問合せ先：〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学腫瘍外科

第12回臨床解剖研究会 事務局

電話：03-5803-5261, FAX：03-5803-0139

email：yasuno.srg2@tmd.ac.jp

食道癌に対する化学（放射線）療法

■ 食道癌診断・治療ガイドライン

- 食道癌における手術単独の治療成績は50%を超えるようになってきたが、いまだ予後不良の癌であり、手術不能の状態で診断されることも多く、治療成績向上には手術療法、化学療法、放射線療法による集学的治療が不可欠である。2007年度改訂の食道癌診断・治療ガイドラインでは図1のごとく治療戦略が定められている¹⁾。

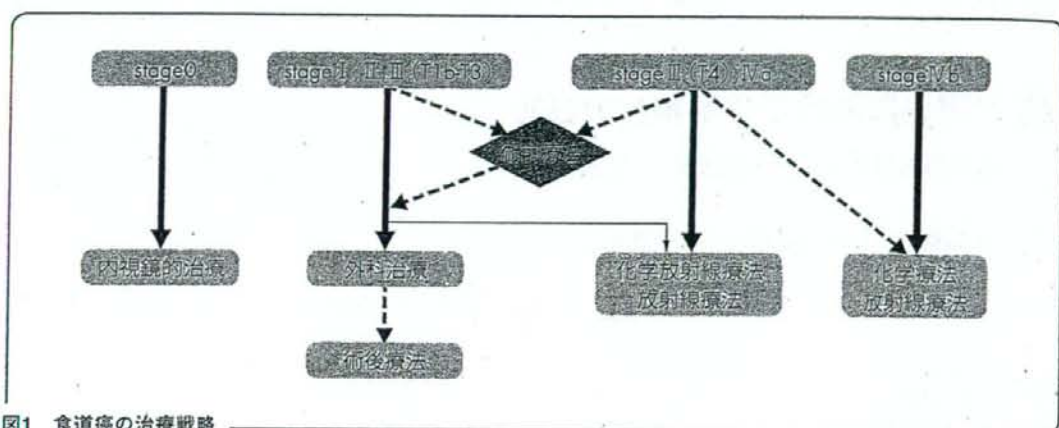


図1 食道癌の治療戦略

(文献1)より改変)

■ 病期による化学（放射線）療法の位置づけ

- 内視鏡的粘膜切除術（EMR）や内視鏡的粘膜下層切開・剥離術（ESD）で対応できる粘膜病変には化学（放射線）療法の適応はない。
- EMR, ESDで対応できないstage I 症例に対する根治的放射線療法で手術療法に匹敵する治療成績が得られるとされる（JCOG9708）。現在、根治的放射線療法と手術単独療法の多施設による無作為臨床試験が開始されている（JCOG0502）。
- stage II, III (non-T4) での標準治療は手術で、N0群では手術単独、N1群では術後化学療法が推奨されている。化学放射線療法で手術療法には及ばないがその差は少ないとする後ろ向き治療成績が報告されているが、まだエビデンスはなく臨床試験での評価が必要である。術前化学療法と術後化学療法が比較検討され（JCOG9907）その成果が待たれている。

- T4NanyMoに対しては化学放射線療法が第1選択であるが、治療関連死（大動脈穿破など）が少なからず存在する（JCOG0303）。化学放射線療法著効の遺残例に手術が考慮される。
- 遠隔転移例に対する治療は化学療法、放射線療法または化学放射線療法であり、通常は手術の適応はない。
- 進行食道癌に対しては副作用の観点から、low dose FP（5-FU/CDDP）療法がプラクティスで用いられているが、エビデンスがなかったことから標準量のstandard FP+照射療法とlow dose FP+照射療法の第II, III相試験が行われている（JCOG0303）。

side MEMO 化学放射線療法感受性予測

モダリティーに大きな差がある化学放射線療法と手術療法の治療が行われているが、よい患者選択法が現時点では存在しない。これに対して化学放射線療法による1年無増悪生存など（奏効例を目標とするのではなくGR継続を目指している）をエンドポイントとする生検標本のマイクロアレイ解析の多施設共同研究が行われている（TRIEC 0601）。成果が出れば治療選択の有用な情報となりうる。

■ 食道癌における化学療法の目的

- 遠隔転移例に対する症状緩和、延命
- 術前・術後化学療法として予後向上
- 放射線療法との併用による根治または術前療法として予後向上

■ 化学療法

- 主に手術や放射線との併用で使用される。化学療法単独での適応は遠隔転移を有する症例や術後の遠隔転移に限られる。
- 5-FU, シスプラチン（CDDP）, ネダプラチン, ビンデシシン, プレオマイシン, ドセタキセル, マイトマイシンCなどで有効性が認められているが単独での奏効率は15~30%でCR例も稀であり、単剤での生存延長は認められていない（表1）（各薬剤の詳細については他稿参照）。

表1 化学療法単剤での治療成績

薬剤	化学療法剤投与量・スケジュール	症例数	奏効率	文献
5-FU	500mg/m ² /day×5日	26	15	Edzinli et al: Cancer 1980
マイトマイシンC	20mg/m ² 4~6週毎	24	42	Engstrom et al: Cancer Treat Rep 1983
CDDP	50mg/m ² 3週毎	24	25	Engstrom et al: Cancer Treat Rep 1983
ビンデシシン	3~4.5mg/m ² 毎週	23	18	Kelsen et al: Cancer Treat Rep 1979
ドセタキセル	70mg/m ² 3週毎	49	21	Muro et al: Ann Oncol 2004
ネダプラチン	100mg/m ² 4週毎	29	52	田口 ほか: 癌と化学療法 1992

（文献1）より改変

- 照射量は欧米ではFP+50.4Gy (RTOG9405/INT0123)⁴⁾ が標準とされるが、わが国ではFP+60Gyとする施設が多く、まだ標準的照射量は定まっていない。
- 化学療法剤はRTOG9405/INT0123⁴⁾ では5-FU1,000mg/m² day1-4持続及びCDDP75mg/m² day1投与、わが国では5-FU700~800mg/m² day1-4持続及びCDDP70-80mg/m² day1投与がなされる (表3)。
- 欧米ではタキサン系とCDDPの併用でFP療法と同等の成績が報告されている。
- 食道温存が利点である。
- 早期有害事象は悪心・嘔吐、骨髄抑制、食道炎を中心にグレード3以上の毒性も少なからず存在し、T4症例では食道穿孔の危険がある (表4)。
- 晚期有害事象では放射線肺臓炎、胸水貯留、心嚢液貯留などがあり時に重篤となる⁵⁾ (表5)。
- 50Gy以上照射例に対するsalvage手術では無治療例に比し手術合併症の増加が報告されており、化学放射線治療選択時に説明が不可欠である⁶⁾。

表3 根治的放射線療法スケジュール

対象病期	化学療法剤投与量・スケジュール	放射線療法	症例数	MST	CR率	3年生存率	TRD	文献
T3-N0-M0	CDDP75mg/m ² day1 5-FU1,000mg/m ² day1-4 2 cycle (追加2 cycle)	2.0Gy×25	134	—	—	26***	2	Cooper et al. JAMA 1999
T3-N0-M0	CDDP75mg/m ² day1 5-FU1,000mg/m ² day1-4 2 cycle (追加2 cycle)	2.0Gy×25	61	14M	—	27***	2	Al-Sarraf et al. J Clin Oncol 1997
T4-N0-M0	CDDP75mg/m ² day1 5-FU1,000mg/m ² day1-4 2 cycle (追加2 cycle)	1.8Gy×28	109	18M	—	40	2	Minsky et al. J Clin Oncol 2002
T4-N0-M0	CDDP75mg/m ² day1 5-FU1,000mg/m ² day1-4 2 cycle (追加2 cycle)	1.8Gy×36	109	13M	—	31	10	
T1-N0-M0	CDDP70mg/m ² day1 5-FU700mg/m ² day1-4 2 cycle	2.0Gy×30	72	—	96	93**	—	Kato et al. Proc ASCO 2003
T2-N0-M0	CDDP70mg/m ² day1 5-FU700mg/m ² day1-4 2 cycle	2.0Gy×30	60	10M	15	32**	3	Ishida et al. Jpn J Clin Oncol 2004
T4-M1 lymph	CDDP40mg/m ² day1, 8 5-FU400mg/m ² day1-5, 8-12 2 cycle (追加2 cycle)	2.0Gy×30	54	9M	33	23	7	Otsu et al. J Clin Oncol 1999
T4-M0	CDDP10mg/body day1, 8 5-FU300mg/m ² day1-14 (追加2 cycle)	2.0Gy×30	28	12M*	32	27*	—	Nishimura et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002

*: stage III **: 2年 ***: 5年

MST: median survival time TRD: treatment related death CR: complete response

表4 急性毒性

急性毒性	グレード3以上の毒性 (%)
白血球減少	43
貧血	23
血小板減少	18
嘔気・嘔吐	2
下痢	0
粘膜炎	4
食道炎	10
腎機能障害	3
肺炎	4

表5 晚期毒性

晚期毒性*	グレード2以上(例数)	死亡
心嚢液貯留	18/139 (12%)	2 (心不全)
心筋梗塞	2/139 (1%)	2 (心筋梗塞)
胸水貯留	15/139 (11%)	3 (放射線肺臓炎)
再発を認めない死亡	8/139 (6%)	

*90日以後の発生

(文献5) より)

- 併用療法では複数の第Ⅱ相試験でCDDPと5-FUのFP療法の奏効率が30%以上と報告され、現在の標準療法である²⁾ (表2)。
- 3剤併用では上記の2剤併用にアドリアシン[®] (保険適応なし) を加えたFAP療法、ドセタキセルを加えたDCF療法にFP療法を上回る奏効率が報告されているが (DCFは頭頸部癌の成績)、エビデンスはまだ明確ではない。DCFは現在JCOGで第Ⅱ相試験が予定されている (表2)。
- 欧米ではパクリタキセル、イリノテカン (CPT-11)、ゲムシタビンとCDDPの併用療法の有効性が報告されているがわが国では保険適応されていない (表2)。

表2 併用化学療法治療成績

薬剤	化学療法剤投与量・スケジュール	症例数	奏効率	CR率	文献
CDDP/ビンデシン	CDDP70mg/m ² , ビンデシン30mg/m ²	31	16	—	Iizuka et al: Jpn J Clin Oncol 1991
CDDP/5-FU	CDDP70mg/m ² day 1, 5-FU 700mg/m ² day 1-5	39	36	—	Iizuka et al: Jpn J Clin Oncol 1992
CDDP/5-FU	CDDP20mg/m ² day 1-5, 5-FU 800mg/m ² day 1-5	36	33	3	Hayashi et al: Jpn J Clin Oncol 2001
CDDP/5-FU	CDDP100mg/m ² day 1, 5-FU 1,000mg/m ² day 1-5, 2 cycle	44	35	2	Bleiberg et al: Eur J Cancer 1997
CDDP/5-FU /ドキシソルピシン	CDDP75mg/m ² day 1, ドキシソルピシン30mg/m ² day 1, 5-FU 600mg/m ² day 1, 8, every 4weeks	21	33	10	Gisselbrecht et al: Cancer 1983
CDDP or ネダプラチン /5-FU/ドキシソルピシン	CDDP60mg/m ² or ネダプラチン50mg/m ² day 1, ドキシソルピシン30mg/m ² day 1, 5-FU 600mg/m ² day 1-7	26	46	—	Kosugi et al: Scand J Gastroenterol 2005
CDDP //パクリタキセル	パクリタキセル200~250mg/m ² day 1, CDDP75mg/m ² day 2, every 3 weeks	32	44	—	Ilson et al: Cancer J 2000
CDDP/5-FU //パクリタキセル	パクリタキセル175mg/m ² day 1, CDDP20mg/m ² day 1-5, 5-FU 750mg/m ² day 1-5	61	48	3-20	Ilson et al: J Clin Oncol 1998
CDDP/CPT-11	CDDP30mg/m ² , CPT-11 65mg/m ²	35	57	6	Ilson et al: J Clin Oncol 1999
CDDP /ゲムシタビン	CDDP75mg/m ² day 1, ゲムシタビン1,250~1,000/m ² day 1 and day 8	32	45	9	Millar et al: Br J cancer 2005
ネダプラチン/5-FU	ネダプラチン90mg/m ² day 1, 5-FU 800mg/m ² day 1-5	38	40	3	Muro et al: 癌の臨床 2004
ドセタキセル/CDDP	ドセタキセル75mg/m ² , CDDP80mg/m ² , every 3 weeks	16	31	—	Laack et al: Oncologie 2005
ドセタキセル/ネダプラチン	ドセタキセル30mg/m ² , ネダプラチン40mg/m ² every 2 weeks	27	11	0	Kanai et al: Int J Clin Oncol 2007

放射線療法

- 放射線単独治療の適応症例は表在癌や化学放射線療法の適応でない症例である。
- 化学療法を併用できる全身状態が良好なT1-3, N0-1, M0の切除可能例では放射線単独療法より化学放射線療法が有意に生存率を向上させることから、化学放射線療法が標準的治療である³⁾。

化学放射線療法

- 切除可能のT1-3 N0, 1 M0, 切除不能のT4 N0, 1 M0, 一部のM1 (リンパ節) 症例に適応がある。
- 手術療法との直接比較試験はないが、後ろ向き研究で手術に劣るものの差は大きくない⁴⁾ されている。