

特集

麻酔科臨床 EBM を巡る 問題点

緒言とまとめ

西野 卓

麻酔
第 60 卷 3 号 別刷
克誠堂出版株式会社

慢性非がん性疼痛とオピオイド

欧米では、難治な慢性非がん性疼痛にオピオイドが使用されてきた。しかし、わが国では保険適用があるオピオイド内服薬はリン酸コデインと塩酸モルヒネのみで、積極的に使用する医師も少なかった。2010年1月にがん性疼痛のみに保険適用であったフェンタニルの経皮吸収型貼付剤が慢性疼痛にも追加承認されると、オピオイドである本剤を使用する医師が急増した。わが国の疼痛治療が大きく前進したといえる。そこで、本邦におけるペインクリニックでのがん性ならびに非がん性疼痛に対する治療法を歴史的に振り返り、併せてこれからの問題点を考えてみたい。

私が麻酔科に入局した38年前はペインクリニックの黎明期ともいえる時代で、できるだけ神経ブロックのみで疼痛を軽減させるよう努めた。当時はペインクリニックが院内に普及していなかったため、上級医と病室に行き、疼痛で苦しんでいる末期がん患者を探し、主治医にお願いして神経ブロックを施行させてもらった。例えば、体幹のがん性疼痛にはくも膜下フェノールブロック、胃癌などによる内臓痛には神経破壊薬を用いた腹腔神経叢ブロック、上顎痛による顔面痛には神経破壊薬を用いた三叉神経節ブロックを第一選択とし、オピオイドを経口で使用することはなかった。

1986年、世界保健機関（WHO）は“がん性疼痛緩和のガイドライン：Cancer Pain Relief”を発表し、がん疼痛治療法として3段階除痛ラダーを提唱した。これを受けて、わが国では厚生省が1989年に薬剤規制の緩和や日本薬局方の改訂を行い、モルヒネをがん性疼痛患者に使用するよう指導に努め、オピオイドの使用が臨床で少しずつ普及するようになった。

さらに、1990年代になると神経ブロックによる重篤な合併症の報告が数多く発表されるようになった。星状神経節ブロック後の縦隔血腫による遅発性気道閉塞、硬膜外ブロック後の硬膜外膿瘍、血腫形成による下肢麻痺、局所麻酔薬のくも膜下

注入などがあり、死亡症例の報告もあった。これによって神経ブロックの施行が減少し、代わって薬物療法、光線療法、東洋医学（漢方薬、鍼治療）、理学療法、心理療法などのより安全な治療法が行われるようになり、神経ブロックを含んだ幅広い治療法の中から個々の疼痛患者に最適な治療を選択するようになった。これは広い意味での個別化医療（オーダーメイド医療）といえる。また、2000年代にはオピオイドの使用に精通したペインクリニックによって非がん性疼痛に医療用麻薬が使用されるようになったが、大きな問題は生じなかった。

しかし、冒頭で述べたように2010年1月から貼付型のフェンタニルが非がん性疼痛患者にも適用拡大されると、オピオイドを処方した経験が浅い医師でも鎮痛薬として比較的安易に使用されるようになった。すでに、フェンタニルの呼吸抑制によって死亡事故の報告が見られる。われわれが疼痛治療を行う際の目的は、疼痛の軽減とともにquality of life（QOL）の改善である。たとえ治療によって疼痛が消失しても、患者が社会復帰しなければ治療の目的を達成したとはいえない。特に、医療用麻薬は乱用、依存などの社会問題もあり、除痛目的のみで漫然と投与すべき薬剤ではない。医療用麻薬の正しい使用の啓蒙に関しては、日本麻酔科学会、日本ペインクリニック学会の果たすべき社会的役割はきわめて大きい。ぜひ、両学会が先頭に立って医師に向けたオピオイドの適切な使用法を指導していただきたい。

最後に、今回の表題を“慢性非がん性疼痛”としたが、わが国では“非がん性慢性疼痛”が一般的である。しかし、英文では“chronic noncancer pain”であり、“noncancer chronic pain”はほとんどない。国際的な呼称からすると、“慢性非がん性疼痛”ではないかと考える。用語委員会で検討していただきたい。

（獨協医科大学教授 北島 敏光）

特 集

麻酔科臨床 EBM を巡る
問題点

緒言とまとめ

西野 卓*

キーワード▶▶ EBM, エビデンス, ガイドライン

最近の臨床の場では, evidence-based medicine (EBM) が強調され, EBM=ガイドラインとなっているような感もある。また, ガイドラインに少しでも外れた医療は, 水準から劣った医療と見なされる風潮さえある。EBM の中心となるエビデンスは, 医学文献から得られることが多いが, 同じ研究内容で同じ研究結果でも権威のあるインパクトファクターの高い雑誌に発表されたエビデンスは質の高いエビデンスとしてもはやされ, 一方, インパクトファクターの低い雑誌で発表されたエビデンスは, 無視されることもある。さらに, エビデンスは, 永久に正しいとはかぎらない。むしろ, かなり短い寿命で終わるエビデンスも多い。たとえば, エビデンスレベルの高いシステマティックレビューでさえ, 23%は2年以内に, 15%は1年以内にその内容が覆され, 7%は論文として発表された段階ですでに覆されるとの報告¹⁾もある。いくつかの問題があるものの, EBM が重要なことは麻酔科領域でもいうまでもなく, エビデンスをきちんと整理して自ら評価してから応用することが重要と思われる。

本号では, 麻酔科臨床 EBM を巡る問題点を特集した。この特集では, 麻酔科臨床領域で比較的論議が多いと思われる問題を掘り下げることが目的とした。本特集では, ① 周術期血糖管理, ② 急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) の治療, ③ 体温管理と合併症,

④ 肺線維症と酸素投与, ⑤ 酸塩基平衡異常と補正, ⑥ 亜酸化窒素の有用性と弊害, ⑦ 中心静脈カテーテル (CVC) に関連する感染の7つのテーマについて, それぞれの分野の専門家から問題点と最新の考え方について解説してもらった。

しかし, これらのテーマの EBM を論じる前に, EBM の中心となるエビデンスについての落とし穴について十分理解しておくことが重要である。そこで, EBM の基礎となる論文の落とし穴について植田先生 (琉球大学) に最初に解説していただいた。ここでは, 臨床試験の基本的な話がなされ, その後で実際に臨床的な問題点を実際例に沿って説明している。たとえば, 無作為化比較試験 (RCT) は高いエビデンスレベルを示す (内的妥当性の高い) 臨床試験であるが, その結果が現実の診療で使えるかどうか (外的妥当性) は別問題であるという解説では, *New England Journal of Medicine* に発表された2つの論文を挙げている。最初の論文²⁾は, 抗テストステロン薬スピロラクトンの重症心不全患者の生命予後を検討したもので, 結果は生命予後を改善することを示すものであった。この論文の発表後, 多くの施設で心不全患者にスピロラクトンを投与するようになった。しかし数年後には, 同じ雑誌からスピロラクトン投与の急速な普及とともに, 高カリウム血症による入院が増加したことを報告する論文³⁾が発表されている。つまり, 権威ある雑誌から高いエビデンスレベルでスピロラクトンの有用性が

* 千葉大学大学院医学研究院麻酔学領域

示されたが、後で高いエビデンスレベルで強い副作用も出現することが判明したという例である。これは、どんなに権威のある雑誌から発表された論文でも落とし穴はあるとの警告である。

似たような例は周術期血糖管理にも見られる。たとえば、人工呼吸を要する重症患者に対する厳密な血糖コントロール（強化インスリン療法）が生存率を改善するというインパクトの高い報告がなされ、周術期管理でも厳密な血糖コントロールが必要との意見があったが、数年後にはこれに否定的な論文も発表され、結局のところ厳密な血糖コントロールは必要ないという結論になった。この問題については、江木先生（岡山大学）に解説してもらった。

ARDS の治療もなかなか先が見えない領域である。数多くの治療法が、提唱されては否定されを繰り返している領域にも思える。そこで、この問題に関しては倉橋先生（横浜市立大学）に基礎から臨床までの広い範囲で解説してもらった。ARDS に対して、肺保護戦略が一方の効果をもたらしたが、予後を改善する治療法としては確立していないこと、根本的な治療には全身炎症をコントロールする戦略が必要であることが強調されている。

血糖値コントロールと違って、厳密な体温コントロールは有用性が高いようである。この点については、尾崎先生（東京女子医科大学）に解説をお願いした。術中の積極的な加温により、感染率や重症心合併症、麻酔回復時間、死亡率、入院期間まで多くの点で改善が認められることが強調されている。

肺線維症患者の周術期管理は難しく、多くの問題点が未解決のままである。特に、麻酔科医にとっては術中の酸素レベルをどの程度に保つべきかは大きな問題である。関根先生、黄先生（東京女子医科大学八千代医療センター）には酸素投与の問題も含めた肺線維症管理について解説してもらった。高濃度酸素投与に関しては、明確な EBM はないようである。

酸塩基平衡異常とその補正は以前には重要な臨床テーマであったが、最近その重要性は薄れているような感がある。酸塩基平衡異常とその背景、

特に乳酸アシドーシスと高二酸化炭素性アシドーシスに対する最近の考えについては大井先生、前川先生（神戸大）に解説してもらった。これらのアシドーシスが生体にとって有害であることを示す EBM は乏しく、重炭酸ナトリウムによる補正もあまり意味のない治療となる可能性が指摘されている。

環境汚染や術後の悪心・嘔吐の頻度を上げるという理由で手術室において使用される亜酸化窒素の頻度は最近減ってきた感があるが、歯科麻酔領域ではいまだに捨てがたい麻酔薬である。この点について、歯科麻酔の立場から、小川先生、見崎先生（日本大学歯学部）に解説してもらった。いくつかの問題はあるものの、亜酸化窒素の使用、特に酸素混合 30% 程度の低濃度亜酸化窒素は、歯科治療時の鎮静法としてその有用性が高いと思われる。

最後に、中心静脈カテーテル挿入時 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) のガイドラインがすべての患者に応用されることへの妥当性について、日本における研究の責任者であった芳賀先生（熊本医療センター）に、先生のグループの研究成績を中心に解説してもらった。この研究からは、いわゆるマキシマルバリアプリコーション (MSBP) の優位性は認められなかった。

本特集から、麻酔科臨床に関連した EBM にも多くの問題があり、エビデンスの吟味がきわめて重要だということが理解できるものと思う。

引用文献

- 1) Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 224-33.
- 2) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 3) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia

after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 543-51.

ABSTRACT

Problems Associated with Application of Evidence-based Medicine to Anesthetic Practice : Preface and Comments

Takashi NISHINO

Department of Anesthesiology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670

Evidence-based medicine (EBM) plays an important role in our clinical decision making and thus improves our anesthetic practice. It is also true that there are

number of limitations and criticism of the use of EBM. In this special issue, the topic of EBM in anesthetic practice was featured. Following the keynote discussion on the pitfalls in EBM, seven subtopics including ① perioperative blood glucose control, ② treatments of ARDS, ③ body temperature control and perioperative complications, ④ pulmonary fibrosis and oxygen administration, ⑤ treatments of acid-base abnormalities, ⑥ the use of nitrous oxide in dental practice, and ⑦ central venous catheter-related infection are discussed in detail. It is clear from these discussions that EBM has not only the beneficial aspect but also the potential negative aspect, although EBM is becoming regarded as the “gold standard” for clinical practice.

key words : evidence-based medicine (EBM), evidence, guideline

綜合臨牀 第60卷第11号
(平成23年11月1日発行 別刷)

麻醉と性差
Anesthesia and Sex difference

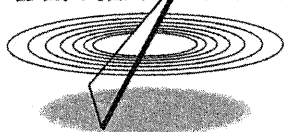
西野 卓
NISHINO Takashi

永 井 書 店

麻酔と性差

Anesthesia and Sex difference

診断の指針 治療の指針



西野 卓
NISHINO Takashi

性差医療とは、男女のさまざまな差異により発生する疾患や病態の差異を念頭において行う医療であり、これらの差異を研究する学問は性差医学と呼ばれている。性差には生物学的性別から性差を捉える sex difference と社会的・文化的側面から性差を捉える gender difference の2種類の分類がある。前者は性ホルモンの影響を強く受けるが、後者はその個人が置かれた環境の影響を強く受けている。20世紀後半に米国で生まれた性差医学・性差医療の概念は急速な発展を遂げ、既存の医療概念に変化を与えるまでに至っている。現在、ほとんどすべての臨床領域で行われている専門的診断や治療は性差医療の立場から再検討が必要とさ

れており、麻酔もその例外ではない。本稿では麻酔と性差について、周術期の流れに沿って解説する(表1)。

1. 術前管理

男性は女性に比べて喫煙や飲酒の機会が多く、このような社会的・環境的要因による疾患の発病がある。その代表的なものは、慢性閉塞性肺疾患(COPD)である。また、挿管困難や上気道閉塞など周術期の気道確保の点から注目されている睡眠時無呼吸症候群は、圧倒的に男性患者が多く、とくに40~50歳代の肥満を合併する男性に多く見られる。

循環器系では、男性に比べて女性では動脈硬化に由

表1 周術期に認められる性差と要因

周術期	疾患および薬物	性差	要因
(術前)			
	慢性閉塞性肺疾患	男性>女性	社会・環境要因
	睡眠時無呼吸症候群	男性>女性	性ホルモン, 遺伝子要因
	たこつぼ心筋症	女性>男性	性ホルモン, 遺伝子要因
	microvascular angina	男性>女性	性ホルモン, 遺伝子要因
	Brugada 症候群	男性>女性	性ホルモン, 遺伝子要因
	自己免疫疾患	女性>男性	性ホルモン
	2型糖尿病	男性>女性	社会・環境要因, 遺伝子要因
	アトロピン	大きな性差は報告されていない	
	ジアゼパム	性差不明	
(術中)			
	プロポフォール感受性	男性>女性	受容体作用, 薬物動態(分布容量, 薬物代謝, 排泄過程, トランスポーター)
	チオペンタール	大きな性差はない	
	モルヒネ感受性	女性>男性	受容体作用
	レミフェンタニル	大きな性差はない	
	ベクロニウム感受性	女性>男性	薬物動態(分布容量)
	ロクロニウム感受性	女性>男性	薬物動態(分布容量)
	サクシニルコリン感受性	性差なし	
	ネオスチグミン筋弛緩拮抗作用	女性>男性	薬物動態(体脂肪率, 分布容量)
(術後)			
	モルヒネ使用時低酸素換気応答	男性>女性	性ホルモン, 遺伝子要因
	嘔気・嘔吐	女性>男性	性ホルモン
	頭痛, 腰痛	女性>男性	性ホルモン, 社会的環境

千葉大学大学院医学研究院麻酔学領域 教授

Key words 麻酔 性差 周術期管理

来する冠動脈疾患や脳梗塞の頻度が低く、このような性差を作り出す最も重要な因子は性ホルモン、とくにエストロゲンの保護作用が重要と考えられている。事実、閉経後の高血圧、虚血性疾患など循環系疾患が閉経前の2倍程度高くなるとされている。閉経後に認められる循環器疾患にも特徴があり、造影上明らかな狭窄や攣縮を認めない microvascular angina や“たこつぼ心筋症”が女性に多く見られる。

また、不整脈の種類にも性差がある。例えば、QT延長症候群や上室性頻拍の発生頻度は女性が男性に比べて高く、逆に、Burugada 症候群や心房細動は女性よりも男性で発生頻度は高い。さらに、冠動脈疾患、糖尿病を合併した場合の心不全患者の予後は、女性のほうが悪いとされている。

以上に加えて、周術期肺塞栓症の発生頻度が女性で男性よりも高い。甲状腺結節、結節性甲状腺腫、橋本病やバセドウ病などの自己免疫性甲状腺疾患の頻度は女性で高い。この自己免疫疾患には性ホルモンの関与が示唆されている。2型糖尿病は男性に多く、その理由として、男性で肥満傾向が強いこと、インスリン感受性が女性で高いことがあげられている。

2. 術中麻酔管理

1) 麻酔薬

静脈麻酔薬のうち、麻酔導入の際のチオペンタール必要量は女性で男性よりも少量で済むが、この性差は体重あたりの投与量に換算すると消失する。つまり、体格の違いが性差を反映していることになる。また、プロポフォールでも意識消失時の血中濃度の予測値と実測値の格差に多少の性差が認められるが、臨床的に性差があるとは思えない。しかし、プロポフォールを持続維持に用いた場合、女性では男性に比較して薬物分布容積が小さく、クリアランスが大なため、初期のプロポフォール血清濃度ピーク値は大きく、その後はむしろ低い値になることが示されており、これより、覚醒に際しては男性よりも明らかに早く覚醒するとされている。女性は男性よりもプロポフォールの感受性が低く、同じ麻酔深度を得るためには女性で10%程度高い注入率を必要とする。

吸入麻酔薬に関しては、妊娠中に最小肺胞濃度(MAC)が低下するという報告があるが、これを否定する報告もあり、一定した見解は得られていない。いくつかの吸入麻酔薬で、男性が女性よりも覚醒が早いことを示唆する報告もあるが、これは性差というよりも体格の違いに基づく分時換気量の違いで説明されている。いずれにせよ、吸入麻酔薬では臨床的に留意すべき性差はないと思われる。

2) 麻薬性鎮痛薬

最近の性差を検討した研究で、モルヒネの鎮痛作用は女性でより効果的であるが、鎮痛効果の発現は女性で遅く、投与後の効果持続も女性で長い結果が得られている。女性でモルヒネの効果発現が遅いということ

は、モルヒネ投与直後などの時期ではむしろ男性で鎮痛効果が強いということにもなり、鎮痛効果をどのように判定するかで大きく結果が変わる可能性もあり、注意が必要である。いずれにせよ、全体的な鎮痛効果という観点からは、女性でモルヒネによる鎮痛効果の感受性が高く、男性で女性と同程度の鎮痛を得るには総量で6割程度の増量が必要となる。モルヒネの鎮痛作用は主に μ 受容体を介するものであるが、他のオピオイド受容体でも似たような性差が認められている。例えば κ 受容体作動体であるペンタゾシンでは女性でより高い鎮痛効果が得られることが報告されている。一方、最近わが国に導入されたレミフェンタニルに明らかな性差は認められていない。

3) 筋弛緩薬

わが国の大部分の施設で現在使用されている筋弛緩薬は、ベクロニウムあるいはロクロニウムである。これらの筋弛緩薬では体重あたりの換算では、女性で20%くらい、感受性が高いことが示されている。したがって、体重あたり、同量の筋弛緩を与えた場合は女性で作用発現が早く、持続時間長いことになる。これらの性差は体脂肪率の違いに起因する薬物分布容量の違いで説明できるとされている。

3. 術後管理

最近発表されたメタ分析の結果からも、モルヒネPCA法による術後疼痛管理で男性よりも女性に対して効果的であることが示されている。鎮痛以外の作用として、モルヒネの呼吸への影響にも性差は認められる。例えば、モルヒネの呼吸抑制作用に関しては、女性では二酸化炭素応答曲線の傾きの低下を認めたのに反し、男性では傾きには変化なく、応答曲線の右方移動による無呼吸閾値の上昇を認め、さらに低酸素に対する応答では女性では低下するが、男性では変化をしないとする報告がある。この報告は、モルヒネによる呼吸抑制作用には質的な性差が存在する可能性を示唆しているが、これらの性差が実際に臨床的な意味を持つかは明らかでない。しかし、女性でとくに低酸素応答が抑制されることが事実ならば、術後モルヒネで疼痛治療を受けている女性は低酸素ストレスに弱いという可能性も否定できない。

悪心・嘔吐の発生は、術後のQOLを左右するほど大きな問題であり、女性が男性よりその発生頻度が高いことは古くから指摘されている。悪心・嘔吐の危険因子はさまざまであるが、性差の原因で最も大きな患者因子としては、性ホルモンの関連が注目されている。悪心・嘔吐はとくに月経周期の黄体期で頻度が高く、血中プロゲステロンとの関連性が強いことが報告されている。これに反して、月経期で頻度が高いことを示した報告もあり、必ずしも見解の一致を見ていない。しかし、閉経後の女性の術後悪心・嘔吐の頻度は男性と同じになることが報告されており、いずれにせよ性ホルモンと関連があることは確実である。

呼吸困難の発生機序と治療に関する研究

西野 卓

麻 醉
第 60 卷 増 刊 別 刷
克 誠 堂 出 版 株 式 会 社

2011 年度学会賞記念講演：青洲賞

呼吸困難の発生機序と治療に関する研究

西野 卓*

キーワード▶ 呼吸困難，発生機序，迷走神経，呼吸困難-疼痛相互作用

■ はじめに

呼吸困難は異常な呼吸感覚であり，肺疾患，心疾患，神経・筋疾患など，さまざまな病態下で出現する臨床症状でもある。また，運動時や息こらえ，鼻づまりなど正常人の日常生活の中でも発生する。感覚としての呼吸困難は，生体内に異常が存在することを早期に知らせる警報の役割を果たしている。しかし，呼吸困難を引き起こす病態が不可逆的になった場合，呼吸困難は患者の生活の質（quality of life：QOL）を著しく損なうことになる。慢性閉塞性肺疾患に見られる呼吸困難や癌性呼吸困難が，その代表例である。

著者は今回，この呼吸困難に関する一連の研究によって青洲賞を受賞することになったが，本項では著者らが行った研究を中心に，呼吸困難の発生機序と治療について述べたい。

1 呼吸困難の定義

呼吸困難は呼吸時の不快な感覚と定義されているが，この定義は呼吸困難が感覚であるという以外に，呼吸困難の発生機序に関する手掛かりを与えない。一方，米国胸部学会（American Thoracic Society）¹⁾の定義（表 1）によれば，呼吸困難は主観的な呼吸不快覚の経験を表すものであり，その不快感には質の違いがあり，強度にも差があることが示されている。この米国胸部学会による呼吸困難の定義は，呼吸困難には質の異なるいくつかの種類があり，その発生機序に異なる受容器が関与することを示唆している。

*千葉大学大学院医学研究院麻酔学領域

表 1 米国胸部学会による呼吸困難の定義

Dyspnea is a term used to characterize a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity

(American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanism, assessment, and management: A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 321-40 より引用)

2 呼吸困難発生に関与する受容器

呼吸困難は感覚であり，ほかの感覚と同様に第一次感覚ニューロン軸索の末端にある受容器がその発生に重要な役割を果たしている。呼吸困難発生に関与する受容器としては表 2 に示したような受容器が考えられている²⁾が，それぞれの受容器は異なる刺激で興奮し，求心路も異なっている。例えば，低酸素刺激では末梢化学受容器が興奮し，その興奮は洞神経を経て舌咽神経に合流し，最終的には延髄の弧束核を経て呼吸中枢に到達する。また，呼吸筋受容器からの興奮は脊髄神経を介して延髄に到達する。これらの受容器は本来，呼吸反射などを惹起し呼吸調節に大きな役割を果たしているが，その活動は同時に大脳の感覚中枢に情報を送り，そこで呼吸困難の認知に寄与するものと考えられている。

3 呼吸困難発生の機序

呼吸困難の発生機序に関して現在もっとも有力視されているのは，中枢-末梢ミスマッチ説，あるいは出力-再入力ミスマッチ説²⁾³⁾と呼ばれている

表 2 呼吸困難発生に関与する受容器

1. 迷走神経受容器：Vagal receptors (irritant, pulmonary stretch, C-fiber)
2. 化学受容器：Chemoreceptors (peripheral, central)
3. 呼吸筋・腱・関節受容器：Muscle, tendon, joint receptors
4. 上気道受容器：Upper airway receptors

(Nishino T. Dyspnea: Underlying mechanisms and treatment. Br J Anaesth 2011; 106: 463-74 より引用)

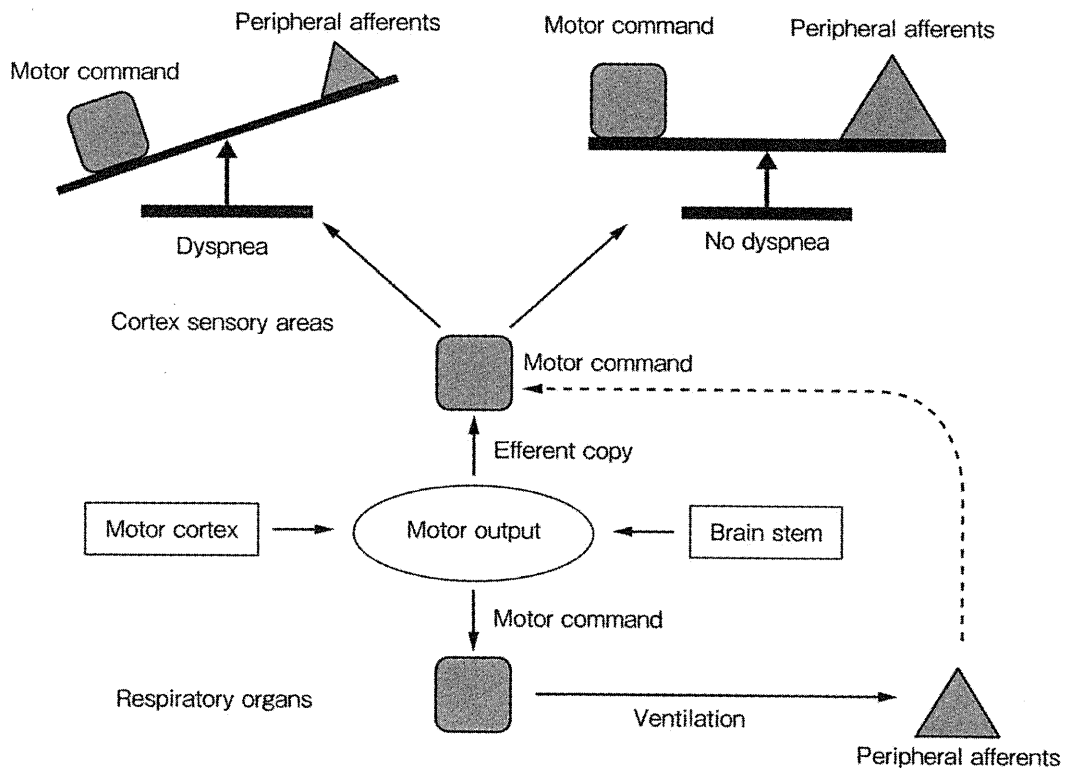


図 1 呼吸困難の発生機序：中枢-末梢ミスマッチ説
(Nishino T. Dyspnea and its interaction with pain. J Anesth 2011; 25: 157-61 より引用)

る説であり、これは呼吸中枢からの運動出力と神経受容器からの求心性入力に解離あるいはミスマッチが存在する場合に呼吸困難が発生するという説である。例えば、高二酸化炭素血症や低酸素血症で呼吸ドライブが亢進すると、呼吸中枢からの出力は呼吸筋に伝えられ換気が亢進する。換気の亢進に伴い呼吸筋活動が増し、同時に肺の受動的な動きが発生する。これによって、呼吸筋や腱、関節内の機械的受容器は興奮し、肺内の感覚神経も興奮する。このように、呼吸中枢からの運動出力は末梢に伝えられるが、同時にその運動出力の

コピーが脳皮質の感覚受容野にも伝えられる。この感覚受容野では、呼吸中枢からの出力と呼吸筋や肺受容器からの求心性入力と比較され、呼吸中枢からの出力と末梢神経受容器からの求心性入力に解離あるいはミスマッチがある場合に呼吸困難が発生すると考えられる²⁾³⁾(図 1)。

4 呼吸困難の質

近年、呼吸困難は単一の感覚ではないことが明らかにされつつある。当然ながら、発生機序が異

表 3 日本語による 13 の呼吸困難表現

氏名 (name)	年 (year)	月 (month)	日 (day)		No.		kg
	歳 (age)	身長 (height)	cm	体重 (weight)	3	4	
Trial No.	1	2	3	4			
1. もう少し息が吸いたい。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. 息が切れている。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. 息が不十分だ。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. 息がうまく吸えない。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. 息がうまく吐けない。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. 息が重い。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. 息をするのに力がある。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. 息をするのに疲れた。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. 息をするのに努力が必要だ。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. 胸がきつい。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. 胸が締め付けられる。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. 深呼吸ができない。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. その他*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* :

(Nishino T, Isono S, Ishikawa T, Shinozuka N. An additive interaction between different qualities of dyspnea produced in normal human subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2007 ; 155 : 14-21 より引用)

なれば刺激される末梢受容器は異なり、質の異なる呼吸困難が発生することは予想される。現段階では3つの質の異なる呼吸困難、すなわち、① 空気飢餓感 (air hunger)、② 努力感 (effort/work)、③ 胸部狭窄感 (chest tightness) が識別されており、それらはそれぞれ化学受容器活動の異常亢進、呼吸ドライブの異常亢進、迷走神経受容器活動の異常亢進などによって発生するとされている^{4)~6)}。さらに、呼吸困難の発生は感覚中枢が感覚受容器からの情報を受容するだけでは不十分であり、情報を受容した後にそれを認識し、さらに不快と感じる情動処理機構が必要である。最近の研究^{7)~9)}で、呼吸困難は帯状回 (gyrus cinguli)、島 (insula) など、情動に関連した大脳部位で発生する可能性が示唆されている。呼吸困難は主観的な感覚であり、その質の違いを知るためには言葉を介することが必要である。言語によって苦痛の性質の違いを知ろうという試みは、痛み研究の分野では以前より行われており、マギル疼痛評価表などに応用されている。同様の試みは、呼吸困難の評価でも行われている。例えば、Simon ら¹⁰⁾¹¹⁾

は呼吸困難の表現を 19 の英語での表現として、健康被験者や患者に選ばせる方法を示している。これらの呼吸困難の表現は、クラスター分析によっていくつかのグループに分けられる。上述した呼吸困難の3つの異なる種類は、このような分析結果から明らかになったものである。しかし、これらの表現の中には日本語には存在しないような表現もあり、英語と日本語の表現の違いをどのように関連づけるかは大きな問題である。われわれ¹²⁾は以前に、日本語による呼吸困難表現を 13 の表現に分け (表 3) 被験者に選択させる研究を行い、これらの日本語表現で呼吸困難を十分に表現できることを示した。

5 呼吸困難に及ぼす迷走神経の役割

20 世紀半ばに、Fowler¹³⁾は息こらえの終息点 (breaking point) で、その時点の肺胞ガスより酸素濃度が低く、二酸化炭素濃度が高いガスを吸入させても短時間の呼吸運動を許せば、さらに息こらえが可能になることを報告した。この報告は、呼

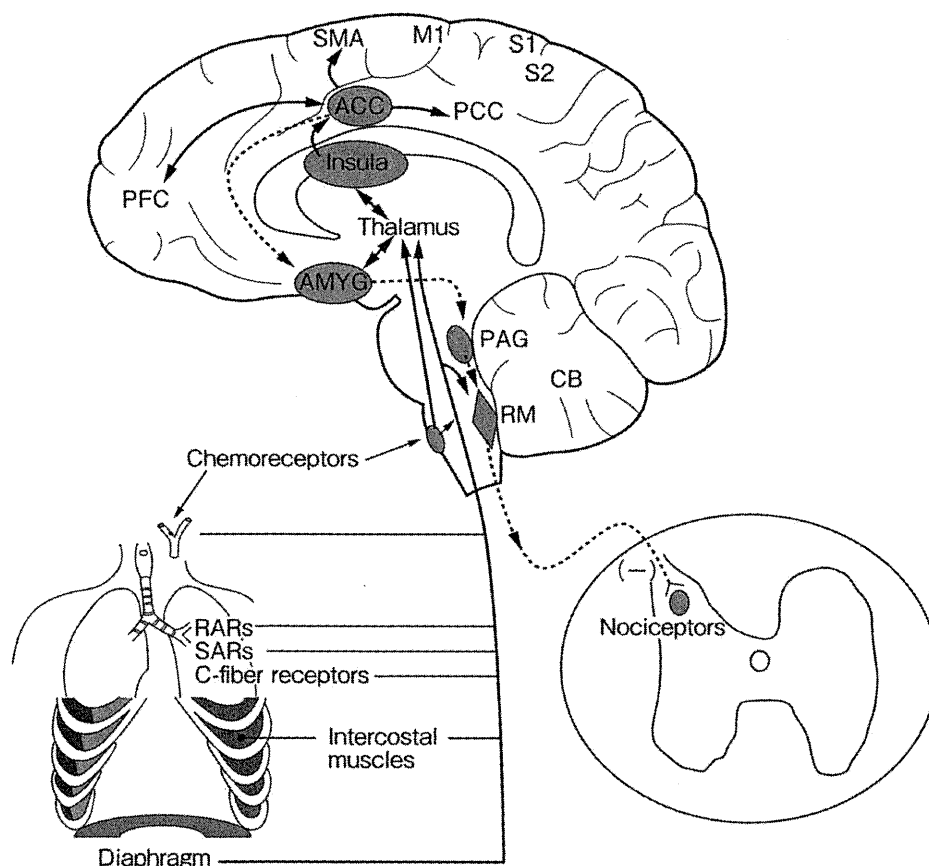


図 2 呼吸困難による疼痛抑制機序

吸困難の発生には血液ガスの悪化というような化学的因子だけではなく、さまざまな非化学因子の影響が関与することを意味している。非化学因子の代表的なものは、迷走神経からの求心性入力である。事実、Guz ら¹⁴⁾は健常被験者の迷走神経を局所麻酔薬で直接ブロックすることによって息こらえ時間が延長すること、間質性肺疾患患者の迷走神経をブロックすることで、呼吸数が減少し、1 回換気量は増加し、呼吸困難が低下することも観察している。一方、局所麻酔薬吸入によって迷走神経遮断を試みると、呼吸困難はむしろ増強するという報告¹⁵⁾もある。これらの報告による差異は、肺迷走神経の遮断の程度、あるいは肺迷走神経内のどの神経線維が遮断されるかによって生じるものと考えられる。すなわち、迷走神経求心路は、肺伸展受容器、肺イリタント受容器、肺 C 線維受容器など、数種類の受容器活動を中枢に伝達しており、肺迷走神経ブロックがこれらの受容器活動のすべてあるいは特定な一部を遮断するかで

呼吸困難に対する影響は異なってくる。Taguchi ら¹⁶⁾の健常被験者に PGE₂吸入実験の結果から、肺 C 線維受容器活動や肺イリタント受容器の亢進が呼吸困難発生に重要な役割を果たすことが示唆されている。一方、Manning ら¹⁷⁾は、脊損患者で 1 回換気量が減少すると呼吸困難が増悪し、Flume ら¹⁸⁾は、息こらえ後の再呼吸で得られる呼吸困難の軽減は健常人や心肺同時移植患者に比べて肺移植後患者で弱いことを報告している。これらの研究結果から、肺迷走神経からの求心性入力、特に肺伸展受容器からの入力は呼吸困難の緩和に働き、肺イリタント受容器や C 線維受容器からの入力は呼吸困難増悪に働く可能性が示唆されている。呼吸困難を有している慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者や末期癌患者が咳発作に遭遇すると、呼吸困難は極度に増悪する。われわれの最近の研究で、その機序として咳発作中には肺イリタント受容器と肺 C 線維受容器の興奮と肺伸展受容器活動の抑制が同時に発生し、これによって呼吸

困難を増強する可能性が示唆されている¹⁹⁾。

6 呼吸困難の治療

呼吸困難の治療は、それを発生させる原疾患の治療が困難となっている場合にきわめて重要な意味を持つてくる。例えば、末期癌患者において、癌性呼吸困難の治療は癌性疼痛の治療と同様に最優先課題である。呼吸困難の治療に関しては、これまで多くの治療法が提唱されているが、科学的に有効と証明されたものは少なく、わずかにオピオイドの有効性が認められているのみである。われわれは、亜酸化窒素 (N_2O) 吸入²⁰⁾、重曹投与²¹⁾、トロメタモール〔*Tris* (hydroxymethyl)-aminomethane: THAM〕投与²²⁾、メントール吸入²³⁾、フロセミド吸入²⁴⁾などが呼吸困難緩和作用を有することを報告しているが、これらが臨床的に有効か否かは、今後の研究結果を待たなければならない。

呼吸困難の発生機序を考慮すると、呼吸困難は①感覚中枢レベル、②呼吸中枢レベル、③末梢受容器レベルの部位で緩和が可能であると考えられる。呼吸困難治療に用いられる代表的な薬物であるオピオイドは、感覚中枢と呼吸中枢の抑制が呼吸困難緩和作用の機序と考えられる。麻酔ガスである亜酸化窒素 (N_2O) も低濃度で呼吸困難緩和作用が認められているが、この機序は主に感覚中枢レベルで生じる作用であると思われる。重曹や THAM のようなアルカリ剤は、血液ガス変化を介して呼吸中枢活動を低下させ、その結果として呼吸中枢レベルで呼吸困難緩和をもたらすと考えられる。また、メントール吸入やフロセミド吸入によって生じる呼吸困難緩和は、末梢受容器活動の修飾によって発生すると考えられている。いずれにせよ、これらの薬物による呼吸困難の緩和は、先に述べた中枢-末梢ミスマッチ説に矛盾しない。

7 呼吸困難が疼痛に与える影響

疼痛と呼吸困難の間には、生理学的にも臨床的にも多くの共通点がある。最近の画像診断の進歩により、呼吸困難発生時には疼痛時と同様の脳部

位が活性化されることが明らかとなり、両感覚の発生には共通の神経経路の存在が示唆されている。特に注目すべき点は、近年の脳画像解析技術の進歩によって、呼吸困難発生時や疼痛発生時に帯状回や島などが共通して活性化することが明らかになったことである²⁵⁾。この事実から、疼痛に感受性が高い者は呼吸困難にも感受性が高いのではないかという仮説が想定される。この仮説を検証するために、われわれは健康正常男子で呼吸困難と疼痛の閾値 (threshold) と忍耐限界値 (endurance) を求め、解析検討した。その結果、疼痛閾値が低い者は呼吸困難に対する閾値も低いが、疼痛に忍耐性がある者が呼吸困難にも忍耐性があるとはかぎらないという結論が得られた²⁶⁾。また、呼吸困難と疼痛の間には共通する神経路の存在から、この2つの感覚に相互作用が存在することも想定できる。Morélot-Panzini ら²⁷⁾は、最近の研究で呼吸困難が疼痛を直接的に抑制することを明らかにした。彼女らは、呼吸困難による疼痛抑制の機序が diffuse noxious inhibitory control (DNIC) であると推定している。このような呼吸困難の疼痛への影響に関しては、性差が存在することも示唆されている²⁸⁾。また、呼吸困難の種類の違いが疼痛に与える影響についての検討から²⁹⁾、呼吸困難の疼痛抑制の機序には DNIC 以外のルートが存在する可能性が示唆されている (図 2)。

■ おわりに

呼吸困難の研究は 20 世紀前半に口火が切られたが、100 年経過した現在でも多くの問題が未解決のまま残されている。近年の研究結果として、呼吸困難が呼吸調節系の中から生じる感覚であることや、疼痛と共通の神経路を有することなどが明らかとなった。しかし、疼痛の研究と比較して、呼吸困難に関する情報は質、量ともに大いに不足している。これらの理由によって、臨床の場での呼吸困難治療法も十分とはいえない状態にある。麻酔科医は、呼吸管理や緩和医療に携わる機会が多く、呼吸困難に関する多くの情報を把握していると思われるが、麻酔科医から提供される情報は質、量ともにきわめてかぎられている。今後、この分野で活躍する麻酔科医が増加することを期待

したい。

引用文献

- 1) American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanism, assessment, and management : A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 321-40.
- 2) Nishino T. Dyspnea : Underlying mechanisms and treatment. *Br J Anaesth* 2011 ; 106 : 463-74.
- 3) Nishino T. Dyspnea and its interaction with pain. *J Anesth* 2011 ; 25 : 157-61.
- 4) El-Manshawi A, Killian KJ, Smmers E, Jones NL. Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J Appl Physiol* 1986 ; 61 : 896-905.
- 5) Banzett RB, Lansing RW, Brown R. 'Air hunger' from increased Pco₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 1990 ; 81 : 1-17.
- 6) Binks AP, Moosavi SH, Banzett RB, Schwartzstein RM. 'Tightness' sensation of asthma does not arise from the work of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 78-82.
- 7) Banzett RB, Mulnier HE, Murphy K, Rosen SD, Wise RJ, Adams L. Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport* 2000 ; 11 : 2117-20.
- 8) Evans KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RS, Corfield DR. BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol* 2002 ; 88 : 1500-11.
- 9) Peiffer C, Poline J-B, Thivard L, Aubier M, Samson Y. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 951-7.
- 10) Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Lahive K, Fencel V, Teghtsonian M, et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 1021-7.
- 11) Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 1009-14.
- 12) Nishino T, Isono S, Ishikawa T, Shinozuka N. An additive interaction between different qualities of dyspnea produced in normal human subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2007 ; 155 : 14-21.
- 13) Fowler WS. Breaking point of breath-holding. *J Appl Physiol* 1954 ; 5 : 539-45.
- 14) Guz A, Noble MIM, Widdicombe JG, Trenchard D, Smith AJ, Makey AR. The role of vagal and glossopharyngeal afferent nerves in respiratory sensation, control of breathing and arterial pressure regulation in conscious man. *Clin Sci* 1966 ; 30 : 161-70.
- 15) Hamilton RD, Winning AJ, Perry A, Guz A. Aerosol anesthesia increases hypercapnic ventilation and breathlessness in laryngectomized humans. *J Appl Physiol* 1987 ; 63 : 2286-92.
- 16) Taguchi O, Kikuchi Y, Hida W, Iwase N, Okabe S, Chonan T, et al. Prostaglandin E₂ inhalation increases the sensation of dyspnea during exercise. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 1346-9.
- 17) Manning HL, Shea SA, Schwartzstein RM, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Reduced tidal volume increases "air hunger" at fixed Pco₂ in ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1992 ; 90 : 19-30.
- 18) Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ, Mattison LE. Relief of the 'air hunger' of breathholding. A role for pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol* 1996 ; 103 : 221-32.
- 19) Nishino T, Isono S, Shinozuka N, Ishikawa T. Coughing induced by airway irritation modulates the sensation of air hunger. *J Physiol* 2008 ; 586 : 649-58.
- 20) Nishino T, Isono S, Ide T. A low concentration of nitrous oxide alleviates the intensity of dyspneic sensation produced by a combination of hypercapnia and severe elastic load. *Br J Anaesth* 1999 ; 82 : 14-9.
- 21) Taguchi N, Ishikawa T, Sato J, Nishino T. Effects of induced metabolic alkalosis on perception of

- dyspnea during flow-resistive loading. *J Pain Symptom Manage* 1996 ; 12 : 11-7.
- 22) Nishino T, Iiyori N, Isono S, Shinozuka N, Taguchi N, Ishikawa T. THAM improves an experimentally-induced severe dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2009 ; 37 : 212-9.
- 23) Nishino T, Tagaito Y, Sakurai Y. Nasal inhalation of l-menthol reduces respiratory discomfort associated with loaded breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 309-13.
- 24) Nishino T, Ide T, Sudo T, Sato J. Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally-induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1963-7.
- 25) von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Eipert F, Baumann HJ, Klose H, et al. Down-regulation of insular cortex responses to dyspnea and pain in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 232-8.
- 26) Nishino T, Yashiro E, Yogo H, Isono S, Shinozuka N, Ishikawa T. Comparison of pain and dyspnea perceptual responses in healthy subjects. *Pain* 2010 ; 148 : 426-30.
- 27) Morélot-Panzini C, Demoule A, Straus C, Zelter M, Derenne JP, Willer JC, et al. Dyspnea as a noxious sensation : Inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 2007 ; 97 : 1396-404.
- 28) Nishino T, Isono S, Ishikawa T, Shinozuka N. Sex differences in the effect of dyspnea on thermal pain threshold in young healthy subjects. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 1100-6.
- 29) Yashiro E, Nozaki-Taguchi N, Isono S, Nishino T. Effects of different forms of dyspnoea on pain perception induced by cold-pressor test. *Respir Physiol Neurobiol* 2011 ; 177 : 320-6.
-

分担研究者 海老原充

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Daiko H, Hayashi R, <u>Ebihara M</u> , et al	A Pilot Study of Post-operative Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus	JJCO	41(4)	508-513	2011
Tanaka K, Sakuraba M, <u>Ebihara M</u> , et al	Analysis of operative mortality and post-operative lethal complications after head and neck reconstruction with free tissue transfer	JJCO	41(6)	758-763	2011
Shinozaki T, Hayashi R, <u>Ebihara M</u> , et al	Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck	Head and Neck	E-pub		2011
鈴木 健介、篠崎剛、海老原充、他	副耳下腺に発生した粘表皮癌の1例	頭頸部外科	21 (2)	185-190	2011

A Pilot Study of Post-operative Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus

Hiroyuki Daiko^{1,*}, Ryuichi Hayashi¹, Minoru Sakuraba¹, Mitsuru Ebihara¹, Masakazu Miyazaki¹, Takeshi Shinozaki¹, Masahisa Saikawa¹, Sadatomo Zenda², Mitsuhiro Kawashima², Makoto Tahara³, Toshihiko Doi³ and Atsushi Ohtsu³

¹Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East, ²Division of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital East and ³Division of Digestive Endoscopy and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan

*For reprints and all correspondence: Hiroyuki Daiko, Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan. E-mail: hdaikou@east.ncc.go.jp

Received November 28, 2010; accepted December 27, 2010

Objective: After complete resection of carcinomas of the head and neck, including carcinoma of the cervical esophagus, the pattern of first failure is more often locoregional than distant metastasis. We retrospectively evaluated the safety and efficacy of the combination of post-operative radiation and concurrent chemotherapy with low-dose cisplatin for high-risk squamous cell carcinoma of the cervical esophagus.

Methods: From 2005 through 2008, 34 patients with previously untreated squamous cell carcinoma of the cervical esophagus underwent cervical esophagectomy with or without laryngectomy. Of these 34 patients, 11 with disease-positive lymph nodes in the upper mediastinum (M1 lymph/Stage IV) confirmed by pathologic examination were enrolled. Patients received radiotherapy (66 Gy in 33 fractions) and concurrent low-dose cisplatin.

Results: Nine patients completed the planned radiotherapy and two or more courses of chemotherapy. Grade 3 toxicities during chemoradiotherapy were leukopenia (36% of patients), neutropenia (18%) and mucositis (9%). At a median follow-up time of 39.5 months, the overall 1- and 3-year survival rates were 91 and 71%, respectively.

Conclusions: The combination of post-operative radiation and concurrent chemotherapy with low-dose cisplatin is well tolerated and has the potential to improve the rates of locoregional control and overall survival in patients with high-risk advanced squamous cell carcinoma of the esophagus.

Key words: cervical esophageal squamous cell carcinoma – post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy – nodal M1 disease

INTRODUCTION

Locally advanced head and neck cancer is optimally treated with multimodal approach, involving resection followed by radiotherapy and concurrent chemotherapy (1). Carcinoma of the cervical esophagus has a poor prognosis, with reported 3- and 5-year survival rates ranging from 18 to 35.4% and from 12 to 33%, respectively (2). We have previously reported on the prognosis, patterns of first failure and significant clinicopathologic factors affecting survival in cases of

squamous cell carcinoma of the cervical esophagus (2). In particular, the 3-year survival rate was 0% in patients with metastasis to mediastinal lymph nodes (M1 lymph/Stage IV). We have maintained that multimodal treatment, such as post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy, is essential for the treatment of cervical esophageal carcinoma (2). On the basis of the results of our previous study, we performed a pilot study and retrospectively assessed the toxic

effects and efficacy of the combination of post-operative radiotherapy and concurrent chemotherapy with low-dose cisplatin in selected patients who had squamous cell carcinoma of the cervical esophagus with metastasis to the upper mediastinal lymph nodes (M1 lymph/Stage IV), a factor indicating an extremely poor prognosis.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS POPULATION AND ELIGIBILITY

From January 2005 through December 2008, 34 patients with previously untreated carcinoma of the cervical esophagus underwent surgical resection at the National Cancer Center Hospital East. The clinical and pathologic characteristics of the 34 patients are shown in Table 1. Pre-operative and post-operative staging was based on the 1997 International Union Against Cancer TNM classification. Cases with metastasis to the mediastinal lymph nodes were classified as M1-lymph disease.

All patients with metastasis to the upper mediastinal lymph nodes (M1 lymph/Stage IV) defined as complete removal of all macroscopic tumor masses were eligible for the study if they met all of the following criteria: histologically confirmed diagnosis of squamous cell carcinoma; age of 18 years or older and 75 years or younger; performance status of 0 or 1 according to the Eastern Cooperative Oncology Group scale; adequate bone marrow, hepatic and renal function; no previous chemotherapy or radiotherapy; and written informed consent provided before recruitment.

PRE-TREATMENT EVALUATION

Pre-treatment evaluations in all patients included physical examination, barium-swallow examination, endoscopy with biopsy, ultrasonography of the neck and computed tomography of the neck and chest.

STUDY TREATMENT

The protocol required that radiotherapy be performed as soon as satisfactory healing had occurred after surgery. The protocol also called for radiotherapy to start within 8 weeks after surgery.

The treatment consisted of two or three cycles of cisplatin at a dose of 20 mg/m² of body surface area on days 1–4, 22–25 and 43–46, repeated every 3 weeks, with concurrent radiotherapy to a total dose of 66 Gy in 33 fractions over 6 weeks.

Because gross tumors were already resected, gross tumor volume was not defined in the case of adjuvant radiotherapy. Clinical target volume (CTV) was defined as the total volume of the surgical bed of the primary tumor plus volumes and metastatic lymph nodes considered at risk of containing microscopic disease. The CTV was further categorized into two volumes: the CTV boost (CTVb), which included the surgical bed of the primary tumor and

Table 1. Clinical and pathologic characteristics of 34 patients undergoing surgery for squamous cell carcinoma of the cervical esophagus

Variable	No. of patients
Sex	
Female/male	8/26
Tumor location	
Ce/-Ph/-Ut	18/5/10
Ce-Ph-Ut	1
Clinical T status	
T1/2	5/2
T3/4	15/12
Clinical N status	
N0/1	16/18
Clinical M stage	
M0	25
M1 lymph	9
Clinical stage	
I/II/III/IV	4/8/12/10
Larynx	
Preserved	10
Laryngectomy	24
Pathologic T status	
T1/2	6/2
T3/4	17/9
Pathologic N status	
N0	13
N1	21
Pathologic M status	
M0	20
M1lymph/1 organ	13/1
Pathologic stage	
I/II/III/IV	2/10/8/14
Completeness of resection	
R0/1	30/3
R2	1

Ce, cervical esophagus; Ph, hypopharynx; Ut, upper third of thoracic esophagus.

metastatic lymph nodes, and the CTV subclinical (CTVs), which included the CTVb plus regional lymph nodes (cervical, supraclavicular and superior mediastinum lymph node areas) (Fig. 1). The upper cervical lymph node area (level II) was excluded from the irradiation field if no lymph node metastasis was found in this area. From four to eight beams were applied from various angles to the CTVs to a total dose of up to 46 Gy. A booster dose of 20 Gy was given to the CTVb using multiple fields to shield the spinal cord for a total dose of 66 Gy.

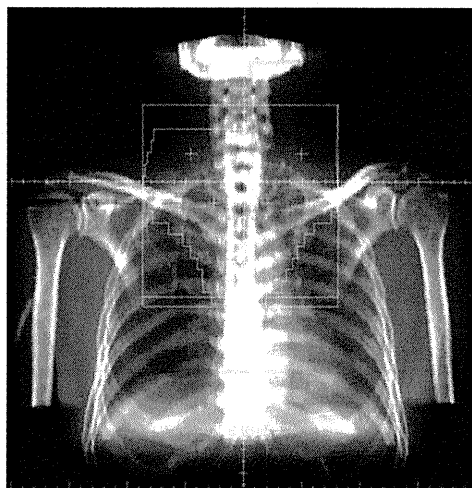


Figure 1. Planning film demonstrating a representative treatment field for post-operative radiation in a patient with metastases to the upper mediastinal lymph nodes.

TOXICITY ASSESSMENT AND DOSE MODIFICATION

Toxicity assessments, including complete blood cell counts and serum chemistry profiles, were performed weekly during chemoradiotherapy and every 3 weeks during the protocol study. Toxicity assessments for all patients were performed with the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 3.0). The dose was reduced by 20% if any toxicity reached Grade 3.

FOLLOW-UP

All patients were regularly followed up with routine physical and laboratory examinations at our hospital. Computed tomography of the neck and chest was performed annually to detect possible recurrent disease. The median follow-up period for all patients was 39.5 months (range, 12–64 months).

STATISTICAL ANALYSIS

Survival time was measured from the date of surgery until death or the most recent follow-up examination. Length of survival was determined with the Kaplan–Meier method, and the log-rank test was used for comparisons. All analyses were performed with the SPSS statistical software package (version 17.0.2; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS

Pathologic examination showed lymph node involvement in the upper mediastinum in 13 patients (Table 1). Eleven of 13 patients were enrolled to receive post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy, but 2 of the 13 patients refused post-operative adjuvant treatment. The baseline

characteristics of patients enrolled in this protocol are shown in Table 2. The median age was 58 years (age range, 40–70 years), and eight patients were men and three were women. More than 70% of tumors were clinically T3 or T4. Seventy-three percent of tumors had metastasized to lymph nodes before operation. Pathologic characteristics of selected patients with metastases to the upper mediastinal lymph node are listed in Table 3. Seventy-two percent of tumors were T3 or T4, and all patients had regional lymph node involvement. Complete resection (R0) was achieved in 82% of the patients.

COMPLIANCE WITH TREATMENT

Nine patients (82%) completed post-operative radiotherapy with two or more of concurrent chemotherapy with cisplatin. One patient who had received 66 Gy of radiotherapy stopped chemotherapy after receiving one cycle. Another patient stopped radiotherapy after receiving a radiation dose of 54 Gy. Toxicity was assessed in all 11 patients.

Table 2. Clinical characteristics of selected patients with metastasis to the upper mediastinal lymph nodes

Characteristic	No. of patients (%)
Sex	
Female	3 (27)
Male	8 (73)
Age in years	
Median (range)	58 (40–70)
Tumor location	
Ce	7 (64)
Ce-Ut	3 (27)
Ce-Ph-Ut	1 (9)
Tumor status	
T1	1 (9)
T2	2 (18)
T3	2 (18)
T4	6 (55)
Node status	
N0	3 (27)
N1	8 (73)
Metastatic status	
M0	5 (45)
M1 lymph	6 (55)
Stage	
I	1 (9)
II	0
III	4 (36)
IV	6 (55)