

リンパ節転移度による胸部食道癌術後合併療法

—その反省と新しい試み—

東北大学第2外科

| | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| 西平 哲郎 | 平山 克 | 大森 典夫 | 北村 道彦 |
| 豊田 統夫 | 丹 正義 | 河内 三郎 | 蔵本 純一 |
| 加納 正道 | 赤石 隆 | 佐藤 智 | 標葉隆三郎 |
| 二宮 健次 | 関根 義人 | 片山 正文 | 実方 一典 |
| 吉田 和徳 | 葛西 森夫 | | |

THE POSTOPERATIVE COMBINED THERAPY FOR CARCINOMA OF THE THORACIC ESOPHAGUS COMPLYING WITH THE EXTENT OF LYMPH NODE METASTASIS

Tetsuro NISHIHIRA, Katsu HIRAYAMA, Norio OMORI,
Michihiko KITAMURA, Tsuneo TOYODA, Masayoshi TAN,
Saburo KAWACHI, Junichi KURAMOTO, Tadamichi KANO,
Takashi AKAISHI, Satoru SATO, Ryuzaburo Shineha,
Kenji NINOMIYA, Yoshito SEKINE, Masafumi KATAYAMA,
Kazunori Sanekata, Kazunori YOSHIDA and Morio KASAI

The Second Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

索引用語：食道癌の遠隔成績，食道癌術後合併療法，食道癌

はじめに

食道癌手術の直接成績は近年著しく向上した。他方、遠隔成績は現在なお不良であり、他消化器癌の成績と比較しても満足のできるものではない。

教室では、食道癌患者の一番の願望である経口摂取を可及的に早期にかなえる方針を堅持しつつ、積極的な外科治療を行ってきたが、その遠隔成績の改善には手術単独では限界があるため、術後に施行する合併療法の進歩による所が大きいことはこれまでも報告してきた¹⁾。一方、最近になり治療成績と合併療法とのかわりを詳細に検討した結果、さらに改善すべき諸問題の存在することに気付いたため、これまでの合併療

法の反省とともに改良した合併療法について述べたい。

I) 症例の概要

昭和38年から昭和58年までの21年間に東北大学第2外科において切除した胸部食道癌症例は入院総数661例中482例(72.9%)であり、そのうち400例が治癒切除である。手術直接死亡数は54例(11.2%)であるが、最近10年間の直死数は240例中7例(2.9%)であり、昭和38年から43年の26.4%、昭和44年から48年の11.5%に比較して著明な改善をみている¹⁾。

手術直接死亡や明らかな他病死を除く治癒切除症例の5年生存率は36.2%であり、10年前の5生率29.0%に比べて向上をみた。

II) 治療方針に関して

a 因子の予後決定因子としての重要性に関しては、以前より数多くの施設から報告されており、その臨床的意義から術前照射を行う最大の理論的根拠ともなっ

※第24回日消外会総会シンポI：遠隔成績よりみた食道癌治療上の問題点

<1984年11月12日受理>別刷請求先：西平 哲郎
〒980 仙台市星陵町1-1 東北大学医学部第2外科

図1 胸部食道癌治癒切除症例の遠隔成績
— a 因子別生存率の比較—

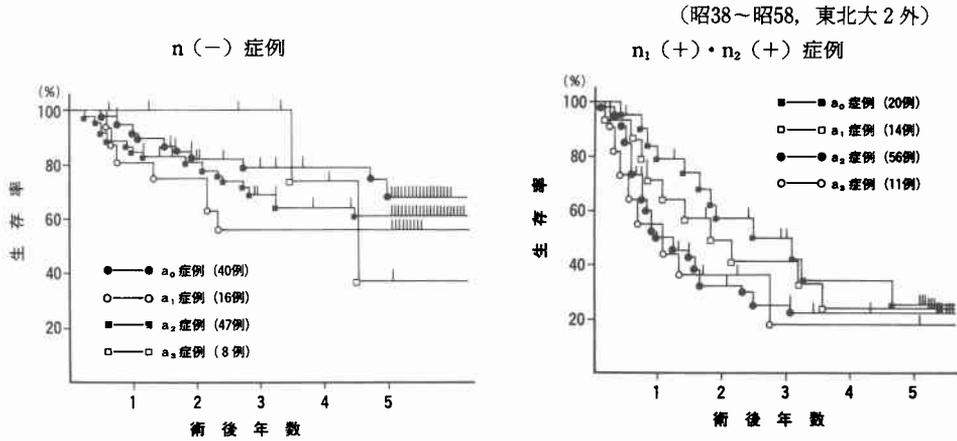
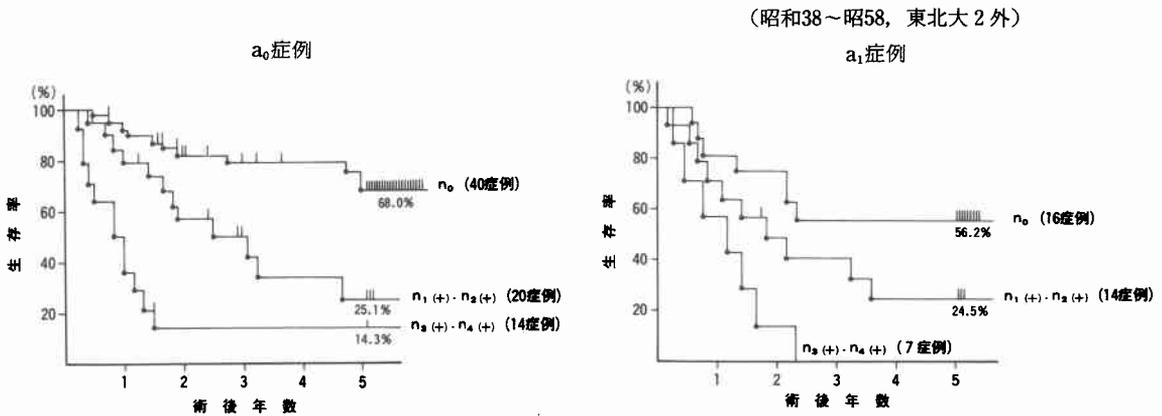


図2 胸部食道癌治癒切除症例の遠隔成績
— n 因子別生存率の比較—



ている。事実、本邦では中山²⁾の報告以来、食道癌手術には術前照射が必須と思われるくらいに広く普及している。しかし、われわれの検討では、術前照射例の遠隔成績はむしろ非照射例に比べて不良であり³⁾、さらに手術時所見あるいは手術後比較的早期に死亡した症例の剖検所見で照射野外のリンパ節転移が非照射例に比べて多い傾向を認めた⁴⁾。従って、昭和40年以来われわれは原則として術前照射を行わない方針としてきた。

さらに、食道癌に限らず、癌の治療法は症例ごとにその選択がなされるべきであり、手術により病巣の性状や進展度が確認されてから合併療法を考慮したほうがより正確な対応となる。それ故、教室では原則として術前合併療法は行わず、直ちに切除を行うことを基本としている。

さらに、今回、治癒切除症例について a 因子別生存率の比較を行ってみた。その結果、図1に示すごとく、a₃症例を除いて深達度において予後には有意の差は認められなかった。また、他臓器浸潤の心配がなく明らかに治癒切除が可能な a₀・a₁症例において n 因子別に生存率の比較を行ってみると、その予後がリンパ節の転移度により決定されていることが明白であった(図2)。以上の結果より、食道癌手術合併療法のほとんどは術後に行うべきであり、且つ手術時郭清したリンパ節の転移度により合併療法の種類を決定すべきことが再確認された。

III) 術後合併療法と治療成績

A) 治癒切除症例

1) リンパ節転移陰性 (n(-)) 症例

n(-) 症例の合併療法別遠隔成績を図3に示した。

図3 リンパ節転移陰性胸部食道癌合併療法別遠隔成績

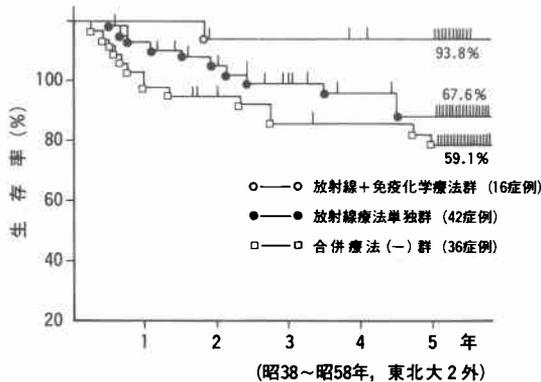
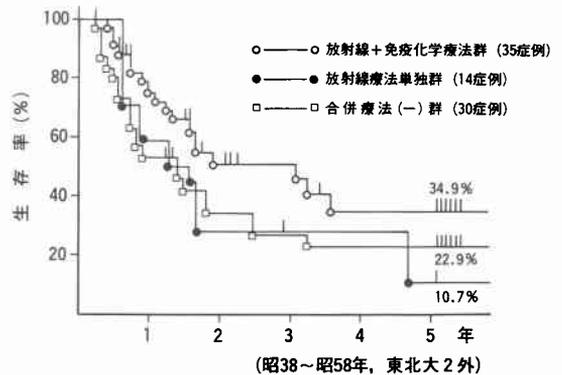


図4 近位リンパ節転移陽性 (n₁(+), n₂(+)) 胸部食道癌の合併療法別遠隔成績



根治手術が可能であった症例の再発部位の多くが頸部・縦隔であるとの事象に基づいて、昭和45年以降教室で施行してきた術後予防的T字型照射(5,000R)は、本症例群(42例)に有効で、その5生率は67.6%であり、非合併療法症例(36例)の59.1%より改善をみている。一方、T字型予防照射に加えて免疫化学療法を施行した16症例の5生率は93.8%と高値を示した。

以上の結果から、本年度よりn(-)症例に対しては照射単独療法は行わず、4,000RのT字型照射とともに、照射期間にBleomycin 100mgとTegafur 600~750mg/日を同時併用する方針に変更した。また、OK-432やPSKなどのBiological Response Modifierは、照射終了後に長期間投与することとした。

一方、n(-)のep,mm癌症例では再発例を全く経験していないため、これらの症例に対しては合併療法を一切行わず、可及的早期に退院させることにした。

2) 近位リンパ節転移陽性 (n₁(+), n₂(+)) 症例
n₁(+)・n₂(+) 症例のうち、術後照射単独群14症例の5生率は10.7%であり、非合併療法群30症例のそれは22.9%であった。一方、前述の照射に免疫化学療法を併用した症例の5生率は34.9%と一応の改善をみている(図4)。しかしながら、n₁(+)・n₂(+) 症例はR-IIの手術によってリンパ節郭清がほとんど成されているにもかかわらず、その予後は決して満足のいくものではない。そこで、照射免疫化学療法が無効で本療法施行後早期に再発した症例の検討を行ってみた。その結果、これらの症例の特徴は、リンパ節転移部位が胸腹部にまたがる例、3個以上のリンパ節転移陽性例、ly・v陽性例、壁内転移陽性例、腫瘍先進部の小型円形細胞浸潤が軽度の例、腫瘍細胞のDNA histo-

gramで4倍体以上の細胞比率が大である症例などであった。

以上の結果より、n₁(+)・n₂(+) 症例の合併療法は照射免疫化学療法を行うが、上述の因子を複数有する症例に対しては次に述べる術後強力癌化学療法を施行する方針とした。

3) 遠位リンパ節転移陽性 (n₃(+)・n₄(+)) 症例
転移がすでに照射の範囲を越えて広がっていると思われる本群の症例では、合併療法の主体が照射では有り得ない事は明らかである。事実、従来のいかなる療法も延命に効果がなく、その2生率はわずか6%であり、3年生存例は皆無であった(図5)。

それ故、4年前より本症例群に対しては、術後可及的早期より術後照射を行わず図6に示す強力癌化学療法(Adriamycin 2mg/kg, 2回, Mitomycin 0.3~0.6 mg/kg, 2回, Pepleomycin 80mg)をAngiotensin IIによる昇圧下に施行することにした。さらに、術後約1年目にはCisplatin (50~100mg/m²)とVindesine

図5 遠位リンパ節転移陽性胸部食道癌の予後

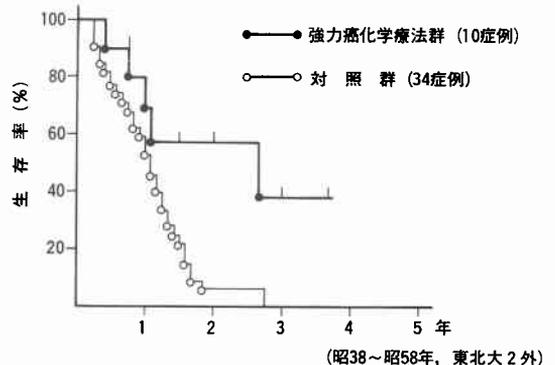
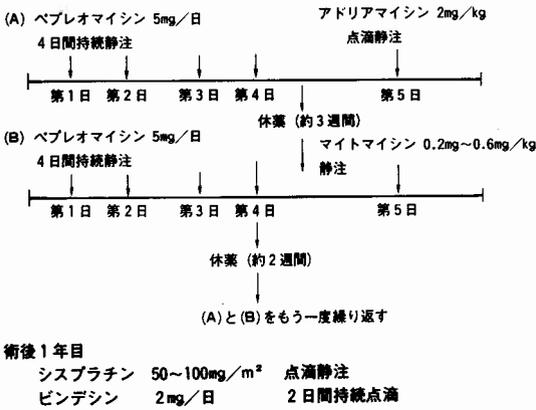


図6 胸部食道癌術後強力癌化学療法 (Aggressive chemotherapy) スケジュール (PAM療法)



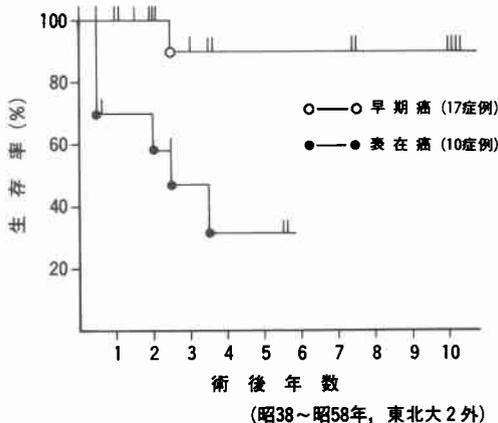
(2mg/日, 2日間)を alternative chemotherapy の意味も含めて追加投与する。本療法の施行により, 白血球減少, 血小板減少, 食欲不振, 嘔気, 脱毛などが必発であるが, 静脈栄養あるいは経管栄養による厳格な栄養管理 (45Cal/kg/日)のもとに遂行する。

本療法による現在までの $n_3(+)$ ・ $n_4(+)$ 症例の成績は1生率68%, 2生率56%, 3生率38%であり (図5), 4年以上生存例も得ている。このように, 本療法は著明な予後の改善をもたらしたが, 70歳以上の2症例を肺線維症で失ったため, 現在は65歳以下の症例に適用している。さらに, 2例に遷延せる骨髓機能低下を来しており, 今後本療法を積極的に行うべく自家骨髓移植の臨床応用に取り組みつつある。

4) リンパ節転移陽性表在癌について

教室の早期癌17例と転移陽性表在癌10例の予後には

図7 食道早期癌症例と食道表在癌症例の生存率の比較



際立った相違を認め, 早期癌の10生率が86%であるのに対して転移陽性表在癌の3生率は30%である (図7)。さらに, 最近両者の DNA histogram には明らかな相違があり, 転移陽性表在癌ではDNA 平均値及び Tetraploid 以上の細胞出現頻度が有意に高い事実が判明した⁵⁾。このように, 転移陽性表在癌は早期に転移を来す悪性度の高い癌腫と判断されるため, 本症例群に対しては前述の術後強力癌化学療法を施行する方針とした。

B) 姑息切除症例

癌組織が明らかに遺残した姑息切除症例の予後は不良であり, 術後合併療法非施行例及び術前照射例は全例2年以内に死亡している。一方, 術後に残存部照射を行った症例では2生率が25%であり, 1例の5年生存例も得ている (図8)。姑息切除例においても, 残存

図8 胸部食道癌姑息切除耐術症例の遠隔成績 (昭和38~昭58, 東北大2外)

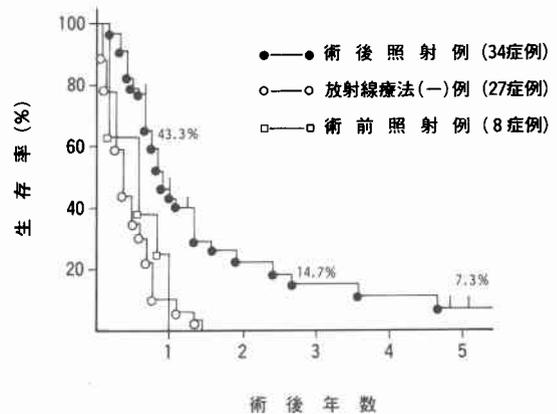
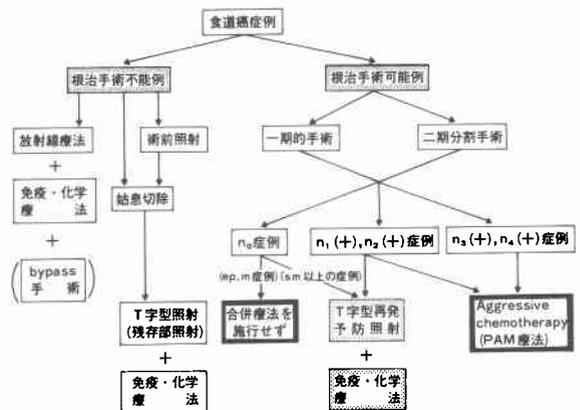


図9 食道癌症例に対する我々の治療方針



部照射に延命効果を認めた長期生存例はn(一)例であることが多い。姑息切除例は、残存部照射後早期に退院させ、日常生活に復帰させるようにしているが、遺残癌組織が少量で長期生存を期待しうる場合には化学療法を追加する。

おわりに

以上、現在われわれが行っている食道癌に対する治療方針をまとめたのが図9である。

胸部食道癌症例の遠隔成績は、n(一)症例では根治切除ができれば術後予防照射と免疫化学療法の併用によりほぼ治癒が可能となった。n(+)症例及び姑息切除症例の予後の向上が今後に残された課題であろう。

文 献

- 1) 葛西森夫：食道癌の外科治療—成績向上の道程。

日外会誌 81：845—853, 1980

- 2) 中山恒明, 吉田 充, 柳沢文憲ほか：消化器癌に対する術前照射について—特に食道癌並びに胃癌の理論的根拠—。日外会誌 61：1082—1083, 1960
- 3) 後藤忠司：食道癌術前照射に関する臨床的並びに病理組織学的研究。日外会誌 67：2094—2111, 1967
- 4) 立花孝史：胸部食道癌のリンパ節転移に関する臨床的並びに病理組織学的研究。日外会誌 72：891—963, 1971
- 5) 小関和士, 栗谷義樹, 豊田統夫ほか：DNA Histogram からみた食道早期癌および食道表在癌の検討。日外会誌 85：548—554, 1984
- 6) 平山 克, 西平哲郎, 葛西森夫ほか：胸部食道癌姑息切除例の検討。日消外会誌 16：818—824, 1983