

食道癌術前合併療法に関する1考察

—内視鏡所見よりみた術前合併療法の効果の予測—

千葉大学医学部第2外科

神津 照雄 久賀 克也 磯野 可一
小野田昌一 石川 達雄 山崎 義和
円山 正博 高橋 敏信 谷口 徹志
植松 貞夫 小高 通夫 佐藤 博

A CONSIDERATION ON THE PREOPERATIVE COMBINED THERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER AN ENDOSCOPIC ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE PREOPERATIVE COMBINED THERAPY

Teruo KOUZU, Katsuya KUGA, Kaichi ISONO, Shoichi ONODA,
Tatsuo ISHIKAWA, Yoshikazu YAMAZAKI, Masahiro MARUYAMA,
Toshinobu TAKAHASHI, Tetsushi TANIGUCHI, Sadao UEMATSU,
Michio ODAKA and Hiroshi SATO

The Second Department of Surgery, Chiba University

食道癌症例の術前合併療法の効果を予測する尺度を得る目的で、113例の初診時内視鏡検査時の主病巣形態から検討を行った。主病巣形態を立ち上がりの性状、辺縁隆起表面の癌露出程度、口側へののび方の3項目について、各々分類し、各項目の形態分類別のEf分布から効果指数を設定し、3項目の合計を、その症例の術前合併療法効果予測指数とした。この予測指数とEfには密接な関連がみられ、指数5以上の症例ではEf 2, 3は75.9%, 指数4で66.7%, 指数3で31.4%, 指数2以下では20%であり、Ef 3のみについても同様であり、また術前合併療法別にみても同じ傾向がみられた。従って、内視鏡所見から術前合併療法の効果をかかなり予測できる。

索引用語：食道癌術前照射，食道癌術前合併療法，食道癌の内視鏡，食道ルゴール撒布

緒言

食道癌に対しての放射線治療を中心とした術前合併療法の意義は、いうまでもなく切除率の向上、遠隔成績の向上のためである。教室では従来、術前放射線治療として短期濃縮照射法および単純分割照射法を施行してきた。しかし症例によっては術前照射期間中に壁内転移の発生をみたり、主病巣の組織学的照射効果がみとめられず、照射期間中に癌の発育進行を思わせる症例が散見されている。

術前照射効果と予後については、Ef1, Ef2, Ef3となるにつれ、5年生存率をみても明らかに上昇しており¹⁾、術前照射によりEf2, Ef3の有効症例をふやすことが、食道癌の予後向上のためには大きな因子になると考える。そのためには術前合併療法の改善も重要であるが、その前段階の問題として、症例を前にして、はたしてこの症例は術前合併療法により、Ef2, 3の得られる頻度はどのぐらいであるのかを検討することが必要である。

すなわち食道癌の術前合併療法計画に際し、症例に応

じた、適切な選択が望ましく、このためには個々の症例の術前合併療法の効果を予測する何らかの尺度が必要である。

今回われわれは、初回内視鏡検査時の主病巣の形態を3項目について分類し、形態別にみた Ef 分布から術前合併療法の効果の予測について検討したので報告する。

検索対象および方法

対象は千葉大学第2外科で1969年から1978年までの10年間に、放射線を主体とする術前合併療法を施行した食道癌症例うち、内視鏡像の十分検討可能な113例である。

主病巣の形態分類は3項目について検討した。まず主病巣の口側端の立ち上がり形態(写真1)について、I

写真1

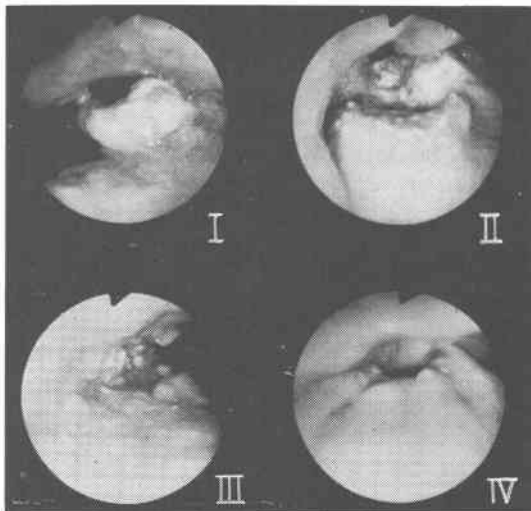
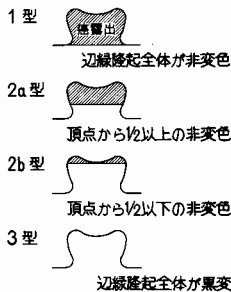
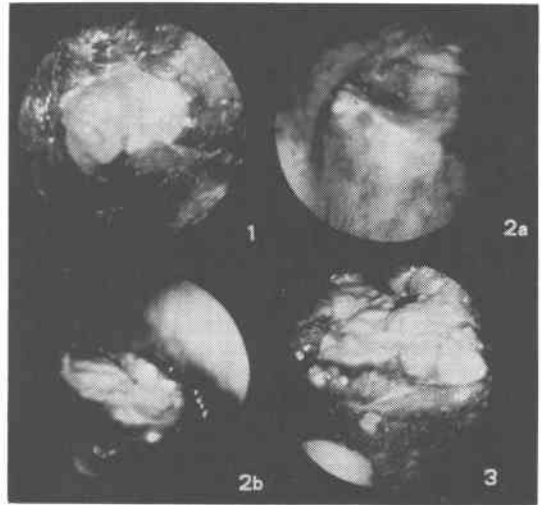


図1 ルゴール撤布による主病巣形態



型)口側の粘膜面と主病巣の立ち上がり部分にくびれを有するもの、II型)くびれはないが急峻な立ち上りを示すもの、III型)口側粘膜面との境界に僅かに辺縁隆起としての高まりをみるもの、IV型)辺縁隆起としてゆる

写真2



やかな立ち上りを示すものに分類した。次に主病巣辺縁隆起表面の癌露出程度をルゴール撤布法の応用により(図1、写真2)、1型)辺縁隆起全体に正常扁平上皮が消失し、ルゴール撤布後では立ち上がり部より黒変しない非変色部として観察されるもの、2a型)辺縁隆起の高さ1/2以上に癌露出がみられ、ルゴール撤布後は辺縁隆起の頂点から1/2以上が非変色部として観察されるもの、2b型)辺縁隆起の高さ1/2以下の癌露出を示すもの、3型)辺縁隆起全体が正常扁平上皮で被われ、ルゴール撤布では辺縁隆起が正常扁平上皮と同様に黒変部として観察され、頂点のみに癌露出をみるものに分類した。3番目の項目として主病巣の口側へのび方(写真3)について、主病巣が口側に細く紡錘状にのびている紡錘型、主病巣の口側端がほぼ全周において同じ高さでとどまる同心円型、その中間で口側端が楕円型を呈するもの3型に分類した。以上の分類は主病巣のみについてであり、主病変に連続した上皮内癌、壁内転移病巣などについては形態分類の要素に含めていない。

術前合併療法の方法については、照射単独群と照射+他剤併用群に分類し、さらに放射線量を生物学的効果を考慮して、1回照射線量、照射間隔日数、照射回数によって規定される TDF²⁾ をもちいて、TDF 50 を境界に検討を行なった。なお対象例の照射終了日から手術日までの待術日は平均8.7日である。以後主病巣の初回内視鏡検査時における各形態分類と切除標本における Ef を合併療法別に検討した。

写真3



紡錘型

楕円型

同心円型

成 績

I. 主病巣口側端の立ち上がり形態と Ef (表1)

検索症例113例全体の Ef 分布は Ef 1 52.2%, Ef 2 38.1%, Ef 3 9.7%と教室の総線量 3000rad 前後を目安とした術前照射例では Ef 3 の頻度は少ない。合併療法別に Ef 2, 3 の有効例の頻度をみると、照射単独群の TDF 50 以下で10%, TDF 50 以上で37%, 照射+他剤併用群の TDF 50 以下で36.4%, TDF 50 以上では77.3%の有効例が得られている。

立ち上がり形態別に Ef 分布をみると I 型, II 型, III 型では Ef 2, 3 の有効例の頻度に有意差はみられないが, IV型では Ef 1が70%と頻度が高く, Ef 2, 3の有効

表1 主病巣口側端の立ち上がり形態と Ef

Ef1	Ef2	Ef3	合併療法別 Ef2,3の頻度	
			照射単独 50>TDF≥50	照射+他剤 50>TDF≥50
56.7	30.0	13.3	I型 30 0/5 0	1/7 14.3 0/2 0
48.5	45.5	6.0	II型 66 1/1 9.1	8/8 50.0 7/6 43.8
42.8	28.6	28.6	III型 7 1/2 50.0	0/1 0 0
70.0	20.0	10.0	IV型 10 0/2 0	0/1 1/3 33.3
52.2	38.1	9.7	合計 113例 10.0%	10/27 37.0 8/22 36.4

例は30%と他の型に比して低い。またIV型では合併療法別の照射+他剤併用の TDF 50以上の群でみても、他の型が75%~100%の有効例を得ているのに対し、50%と術前合併療法の効果を得られにくい。

II. 腫瘤、辺縁隆起表面の癌露出程度と Ef (表2)

辺縁隆起表面の癌露出程度から Ef 分布をみると, Ef 3 は 1 型, 2a 型にそれぞれ18.4%, 12.9%みられただけで 2b 型, 3 型では 1 例も Ef 3 症例はみられない。Ef 2, 3 の有効例の頻度でみると 2a 型が71%と最も高

表2 腫瘤・辺縁隆起表面の癌露出程度と Ef

Ef1	Ef2	Ef3	合併療法別 Ef2,3の頻度	
			照射単独 50>TDF≥50	照射+他剤 50>TDF≥50
50.0	31.6	18.4	1 型 38 0/7 0	3/7 42.9 45.0
29.0	58.1	12.9	2a 型 31 1/3 33.3	5/8 62.5 50.0
54.2	45.8	0	2b 型 24 0/4 0	2/6 33.3 25.0
90.0	0	10	3 型 20 1/6 16.7	0/6 0 0/3 0
52.2	38.1	9.7	合計 113例 10.0	10/27 37.0 8/22 36.4

く、次いで1型の50%, 2b 型では45.8%であり、3 型では逆に90%が Ef 1であり、わずか10%に Ef 2が得られたにすぎない。合併療法別にみても 3 型は照射+他剤併用の TDF 50以上の群で他の型が80%以上の有効例を得ているのに、20%の有効例しか得られていない。

III. 主病巣口側へののび方と Ef (表3)

主病巣の口側へののび方別に Ef 分布をみると、紡錘型と同心円型では Ef 1が40.6%, Ef 2, 3の有効例の頻度は59.4%を占めている。このうち紡錘型では Ef 3 が18.8%と、全症例の Ef 3 の頻度の9.7%に比して約2倍の高頻度である。楕円型では Ef 1 が67.3%を占め、他の型に比して Ef 1 の頻度が特になくなっていて、合併

表3 主病巣口側へののび方と Ef

Ef1	Ef2	Ef3	合併療法別 Ef2,3の頻度	
			照射単独 50>TDF≥50	照射+他剤 50>TDF≥50
40.6	40.6	18.8	紡錘型 32 0/4 0	4/7 57.1 40.0
67.3	28.6	4.1	楕円型 49 0/6 0	5/7 29.4 0/6 0
40.6	53.1	6.1	同心円型 32 2/7 28.6	1/3 33.3 6/11 54.5
52.2	38.1	9.7	合計 113 10.0	10/27 37.0 8/22 36.4

療法別にみても、口側へのび方が楕円型を呈していた症例は各群において、Ef 2, 3の有効例の頻度は低い。

IV. 術前合併療法効果の予測指数の設定(表4)

以上の主病巣形態別にみた術前合併療法のEf分布をもとに、効果予測指数を設定した。その根拠には、まず推計学的に有意差のみられた有効例(Ef 2, 3)の頻度を第1に、次いでEf 3の頻度を考慮して検討した。

立ち上がりの形態では、ゆるやかな立ち上がりを示すIV型で術前合併療法の効果が最も期待できず、次いでIII型、II型、I型が同程度の効果が期待できた。腫瘍、辺縁隆起表面の癌露出程度分類では、3型が最も効果が期待できず、2b型は3型よりも効果が期待でき、さらに1型、2a型の順に術前合併療法の効果が得られやすくなっている。主病巣の口側へのび方では楕円型が最も効果がみられず、次いで同心円型と紡錘型が有効例の頻度では同じであるが、Ef 3の頻度を考慮して紡錘型の口側へのび方を示すものが、最も術前合併療法の効果が期待できることになる。したがって主病巣形態の各項

表4 主病巣形態からみた術前合併療法効果と予測指数

		干大外			
主病巣の立ち上がり		IV型	III型	II型	I型
	指数	0	1	1	1
腫瘍、辺縁隆起表面の癌露出		3型	2b型	1型	2a型
	指数	0	1	2	3
主病巣口側へのび方		楕円型	同心円型	紡錘型	
	指数	0	1	2	

目ごとに、術前合併療法の効果が最も得られにくい型を効果予測指数0として、以後効果の得られやすい順に指数を設定していくと表4のごとくなる。そして主病巣形態の3項目の指数の合計を、その症例の術前合併療法効果予測指数とした。

V. 術前合併療法効果予測指数とEf(表5)

各症例の効果予測指数は0から6までの分布を示し、便宜上各症例を指数5以上、指数4、指数3、指数2以下の症例の4群に分けEf分布をみると、指数5以上の症例ではEf 1は24.1%しかみられず、全体の52.2%に比して明らかに頻度が低くなっている。以後Ef 1の症例の頻度は指数4で33.3%、指数3で68.6%、指数2以下の症例では80%であった。Ef 2の頻度は指数5以上の55.2%から指数2以下の症例の20%まで、指数の低下

表5 合併療法効果予測指数とEf

		干大外 1969~1978			
		合併療法別Ef 2, 3の頻度			
		照射単独		照射+他剤	
		50>TDF ≥50		50>TDF ≥50	
Ef1	24.1	1/2	3/5	4/8	14/14
	55.2	50.0	60.0	50.0	100.0
Ef2	33.3	0/4	5/7	3/4	8/9
	54.7	0	71.4	75.0	88.9
Ef3	68.6	0/9	1/5	0/4	10/17
	85.7	0	20.0	0	58.9
楕円型	80.0	1/5	1/10	1/6	2/4
	20.0	20.0	10.0	16.7	50.0
同心円型	52.2	2/20	10/27	8/22	34/44
	38.1	10.0	37.0	36.4	77.3
合計	113例				

につれ減少している。Ef 3は指数2以下の症例では1例のみみられず、指数5以上の症例では20.7%と高率にみられ、指数4の症例で12.5%、指数3で5.7%であった。各合併療法群別にみても、指数の高いものほど有効例の頻度が高い。とくに最近の術前合併療法の主体である照射+他剤併用のTDF 50以上の群でのEf 2, 3の有効例の得られる頻度は、指数5以上の症例で14例中14例100%、指数4では88.9%であるのに対し、指数3では58.9%、指数2以下の症例では50%の有効例しか得られていない。

考 察

本邦において1958年から中山教授により提唱、確立された食道癌の術前照射療法³⁾は、今日では多くの施設において有効な術前合併療法として認められ、ひろく普及している。その方法は照射総線量よりみて2,000~3,000radの不完全照射と5,000~6,000radの根治照射に2大別されている。教室では従来、短期濃縮照射法および単純分割照射法を施行してきたが、その照射総線量はいずれも2,000~3,000radの不完全照射線量が主体である。

食道癌に対する術前照射の意義は再発、転移の抑制、切除率の向上、予後の向上にあり、術前照射群と非照射群の間に5年生存率においても、照射群24.5%、非照射群12.8%と明らかな差がみられている⁴⁾。また術前照射による組織学的効果と予後についても関連がみられ、Ef 1からEf 3になるにつれて、予後は良好となる¹⁾。教室の最近10年間の術前合併療法の組織学的効果をみると、Ef 3 9.7%、Ef 2 38.1%、Ef 1 52.2%と約半数はEf 1であった。Ef 2, 3症例をより高頻度で得るには、遠藤ら⁵⁾の報告にみるごとく、6,000rad以上照射後ではEf 3 33%、Ef 2 67%となり、照射総線量をふやせば良いのであるが、線量がふえれば手術までの日数の延長が加わり、放射線治療があくまでも食道癌の局所療法であり、照射野外の転移リンパ節には効果がないことを考慮

するならば、術前照射の線量は、手術に際し悪影響を与えず、癌の増殖や転移の抑制、手術適応の拡大、再発の防止などの目的と条件をみだす2,000~3,000radで良いと考えられる⁶⁾⁷⁾。教室では従来から、このような観点で照射を中心とした術前合併療法を施行してきたが、近年の診断技術の向上に伴ない、照射期間中に照射野外に微小壁内転移巣の出現が散見されるようになり、また術前照射による組織学的効果がほとんどみとめられず、照射期間、待術期間の日数を考えると、むしろ手術を先行すべきであったと反省させられる症例に遭遇する。したがって現時点までの食道癌の治療成績をふりかえり、さらに少しでも予後向上を図るには、初診時の段階で、症例ごとに適切な術前合併療法の適応を考えていくことが必要と思われる。

食道癌のX線形態からの放射線治療効果については、植松ら⁸⁾は癌巣と正常組織との境界が明瞭で、やわらかく、狭窄のないものに、照射効果のよいものが多く、逆に境界が不明瞭で、辺縁が硬いものは、照射効果の悪いものが多いと報告し、森田ら⁹⁾は表在、隆起型はEf 3の頻度が高く、ロート型ではその頻度は低く、鋸歯、らせん型については、その本態が腫瘤、隆起を中心としたものでは組織学的効果が良く、潰瘍を中心としたものでは、ロート型同様、不良と述べている。また御厨ら¹⁰⁾は放射線単独治療の対象として、狭基性腫瘤型、表在性潰瘍型、潰瘍の小さな穿堀性潰瘍型をあげている。以上の報告を総合すると、照射効果の得られやすい食道癌のX線形態は、腫瘤型、境界明瞭、比較的早期に近いものと云える。このようにX線形態からの照射効果に関する報告はみられるも、内視鏡形態からの報告はみられない。その原因は、内視鏡では食道癌の口側端のみの観察で終ることが多く、全体像を把握できないという点にあるかと思われる。

われわれが今回分類した内視鏡形態について検討を加えてみると、立ち上りの形態はX線像における境界の性状を表現しており、口側ののび方についても、その一部は境界の性状の表現にあらわされている。しかし辺縁隆起表面の癌露出程度による形態分類は、内視鏡でなくては表現できない形態であり、しかもこの形態分類が組織分化度を良く反映している¹¹⁾ことを考えると、内視鏡では口側端のみの観察でしかないという従来の考え方は改め直さなければならないと思われる。内視鏡ではとらえにくい腫瘍長径については、従来の報告ではたしかに長径の長いものほどEf2, 3の頻度が少ないと報告され

ているが、逆にみた森田ら⁹⁾の報告ではEf 3, Ef 2, Ef 1症例のうち長径7cm以下の症例の頻度はかわりないとの報告もみられている。われわれの今回の検討項目には、潰瘍底の深さ、主病巣の本態が隆起が主体であるのか、潰瘍が主体であるのかは検討していない。隆起型については実際の症例数は少なく、検討症例のうち、照射前の初回内視鏡像で隆起型と診断されたのは113例中13例である。隆起型にかぎってEf分布をみると、全症例のEf分布と差をみとめないが、隆起型のなかでも、立ち上がり形態でくびれを有するI型の方が、II型より照射効果はやや良いようである。

今回の検討は内視鏡の立場から、かたい、やわらかいなどの主観的な表現ではなく、ルゴール撤布法などの応用により主病巣の形態を客観的に表現できる3項目について検討を行ってみた。そして主病巣の個々の形態とEf分布の差から、症例ごとの術前合併療法効果について、効果予測指数をもちいて検討したわけである。

最近の食道癌の術前合併療法は、今日まで教室で行われてきた方法のうち、最も効果のみられている照射線量3,000rad, TDF 50以上で、BLMおよび免疫療法を加えた三者併用を施行しているが、本法のみの成績についてみても、指数4を境界に効果予測指数の高い症例に、明らかにEf 2, 3の有効例の頻度が高く、指数3以下の症例では術前合併療法効果は極端に悪い。Ef3の症例についても、全体の9.7%に対して、指数5以上では20.7%、指数4では12.5%と高頻度に得られているが、指数2以下ではEf 3は1例も得られていない。したがって個々の症例の内視鏡からみた主病巣形態の検討から、術前合併療法効果をかなり予測することが可能である。今後は食道癌症例の術前合併療法計画に際し、一律に施行するのではなく、たとえば壁内転移を有する症例などの場合、たとえ診断されている転移巣を照射枠内に入れることができても、効果予測指数が低い場合には、食道癌は進行が早いことを考え、手術を先行し、術後の合併療法に委ねるべきであると考えている。

なお本論文はあくまでも、内視鏡分野からの食道癌の検討であり、この方面の今後の検討課題としては、さらにX線所見をかみ合わせた、症例ごとのきめのこまかい検討が必要と思われる。

結 語

食道癌症例の術前合併療法の効果について、従来は検討されなかった内視鏡所見よりの検討を行った。主病巣形態を、腫瘤、辺縁隆起の立ち上りの性状、辺縁隆起

表面の癌露出程度、主病巣の口側への伸展形態について分類し、個々の形態と Ef の関係より、各症例ごとの術前合併療法効果予測指数を設定し、指数により術前合併療法の組織学的効果に差をみとめた。内視鏡による食道癌の観察は、口側端のみに終ることが多く、主病巣の一部しか観察されていないという考え方は改め直さなければならぬことを強調し、今後はさらにX線、内視鏡のそれぞれの利点を生かしたきめのこまかい検討が必要と思われる。

(本論文の要旨は第17回、日本癌治療学会総会で報告した。)

文 献

- 1) 磯野可一ほか：予後からみた食道癌術前照射。外科治療，**30**：245—249，1974。
- 2) 田崎英生ほか：癌・放射線療法。篠原出版，東京，1978。
- 3) 中山恒明ほか：食道癌の術前照射。外科，**22**：325—328，1960。
- 4) 佐藤 博ほか：食道癌。外科治療，**30**：54—58，1974。
- 5) 遠藤光夫ほか：食道癌の術前照射。外科治療，**41**：410—415，1979。
- 6) 中山恒明ほか：癌の術前照射—特に食道癌について—。日本医学放射線学会誌，**20**：2361，1960。
- 7) 中山恒明ほか：食道癌の術前照射（特に適応拡大2年生存率の諸問題）。日本医学放射線学会誌，**21**：435—436，1961。
- 8) 植松貞夫ほか：食道癌における術前合併療法前後のX線学的所見と組織学的効果の検討。臨床放射線，**24**：451—456，1979。
- 9) 森田皓三ほか：食道癌に対する放射線治療効果と照射前後の食道造影所見との関係—食道癌術前照射症例の検討—。癌の臨床，**26**：6—13，1980。
- 10) 御厨修一ほか：胸部食道癌の放射線治療。日本医学放射線学会雑誌，**36**：403—419，1976。
- 11) 神津照雄ほか：食道癌主病巣の内視鏡所見と病理組織所見の比較検討。Gastroenterological Endoscopy **22**：1110，1980。