

原 著

食道癌切除例に対する合併療法の問題点

国立栃木病院外科

藤田 博正* 橋本 敏夫 野田 辰男
丸谷 巖 佐藤 正典 大山 廉平
中村 修三 高野 真澄 富田 壽児

同 病理

西 田 一 巳

同 放射線科

田 中 幸 房

(* 現産業医科大学第2外科)

PROBLEMS IN THE ADJUVANT THERAPY FOLLOWING RESECTION OF ESOPHAGEAL CARCINOMA

**Hiromasa FUJITA*, Toshio HASHIMOTO, Tatsuo NODA
Iwao MARUYA, Masanori SATO, Renpei OHYAMA
Shyuzo NAKAMURA, Mashumi TAKANO
and Tohji TOMITA**

Dept. of Surgery, National Tochigi Hospital

Kazumi NISHIDA

Dept. of Pathology, National Tochigi Hospital

Yukifusa TANAKA

Dept. of Radiology, National Tochigi Hospital

(* Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, School of Medicine,
University of Occupational & Environmental Health)

食道癌切除例の合併療法の効果と副作用について検討した。合併療法の種類は頸部全縦隔照射11例、BLM投与28例、両者の併用18例の計57例である。

合併療法を行わなかった69例とその予後を比較したところ、合併療法の有無、種類による差をみとめなかった。

合併療法による重篤な副作用は9例16%にみられ、うち6例が副作用で死亡した。その種類は肺線維症5例、遅発性縫合不全2例、胃管出血2例である。

肺線維症は低肺機能のある症例に食道亜全摘術を行ない、術後に放射線治療とBLMを併用した症例に多く、肺野に照射した場合は、より少ないBLM投与量で発生をみた。

遅発性縫合不全は胸壁前再建例に、術後照射5,000rads以上、BLM 80mg以上投与した症例にみられた。

胃管出血は胸壁前再建例で、5,000rads以上照射した症例に発生した。

以上、食道癌切除例の合併療法として、頸部全縦隔照射とBLMの投与を試みたが、副作用が多く、必ずしも予後改善につながらなかった。とくに、術後に両者を併用することは危険と考えられる。

索引用語：食道癌合併療法，食道癌合併療法副作用，食道癌術後照射，食道癌術後照射 Bleomycin 療法

はじめに

食道癌の大半は進行癌であり、手術だけで治癒する症例は非常に少ない。そのため再発防止を目的とした合併療法が数多く試みられている^{1)~5)}。われわれも初めは術前照射のみを行っていたが、1975年以来、頸部全縦隔照射 (long T 照射) と Bleomycin (以下 BLM) の全身投与を試みてきたので、その効果と副作用について報告する。

対 象

1973年から1981年までに当科で切除された食道癌症例は126例で、そのほぼ半数の57例に再発防止のための合併療法を行った(表1)。その内容は頸部全縦隔照射11例(術前2例、術後8例、術前後1例)、BLM投与

28例(術前6例、術後21例、術前後1例)、両者の併用18例(術後16例、術前後2例)である。

手術死亡率は13% (16/126) で、耐術例の予後をKaplan-Meier 法⁶⁾で計算すると、1生率47%、2生率30%、3生率23%、4生率20%、5生率17%であった。

合併療法の効果をみるため合併療法群と非施行群で予後を比較したが、手術の影響を除くため3カ月以上生存した96例を対象とした。

結 果

1. 合併療法の効果

予後を耐術例で比較すると(図1)、合併療法群の生存率が10%程高くなっている。しかし、この差は術直後に生じたものであり、3カ月以上生存例でみると、合併療法の有無で生存率の差をみとめない。

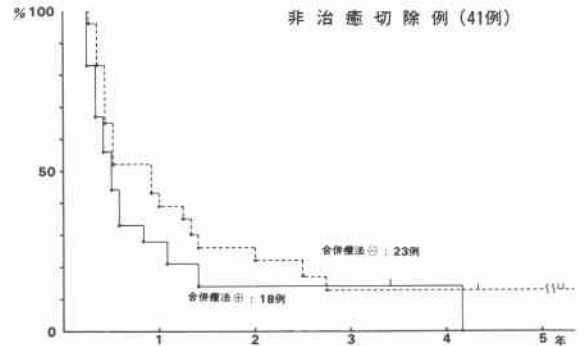
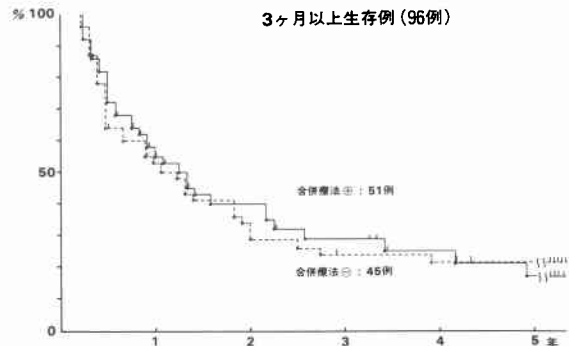
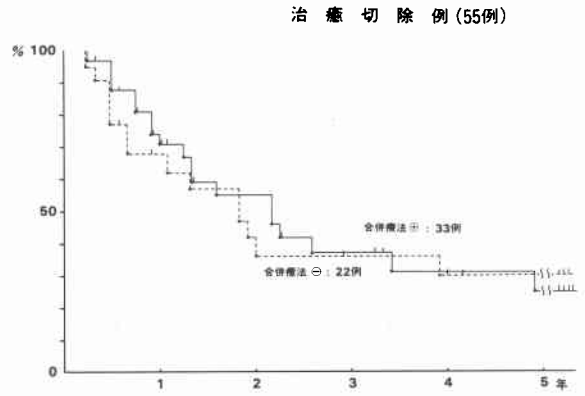
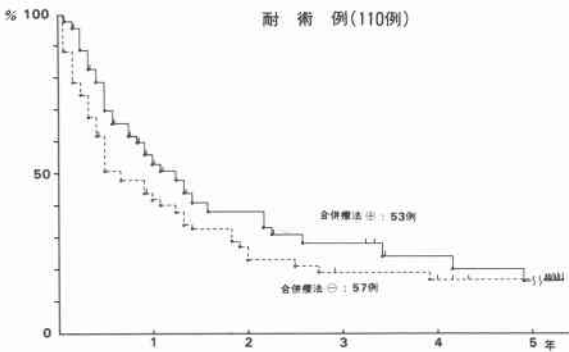
(イ) 根治度別の予後

食道癌取扱い規約⁷⁾に従って、治癒切除例と非治癒切除例に分けて生存率を比較した(図2)。治療切除例では合併療法の有無で予後の差をみとめない。非治癒切除例ではむしろ合併療法群の1~2生率が10%程低

表1 食道癌切除例と合併療法

	3ヶ月未満死亡	3ヶ月以上生存	計
予防的合併療法 ⊖	24	45	69
予防的合併療法 ⊕	6	51	57
頸部全縦隔照射	2	9	11
BLM	4	24	28
頸部全縦隔照射+BLM	0	18	18
計	30	96	126

図1 合併療法の有無による予後比較

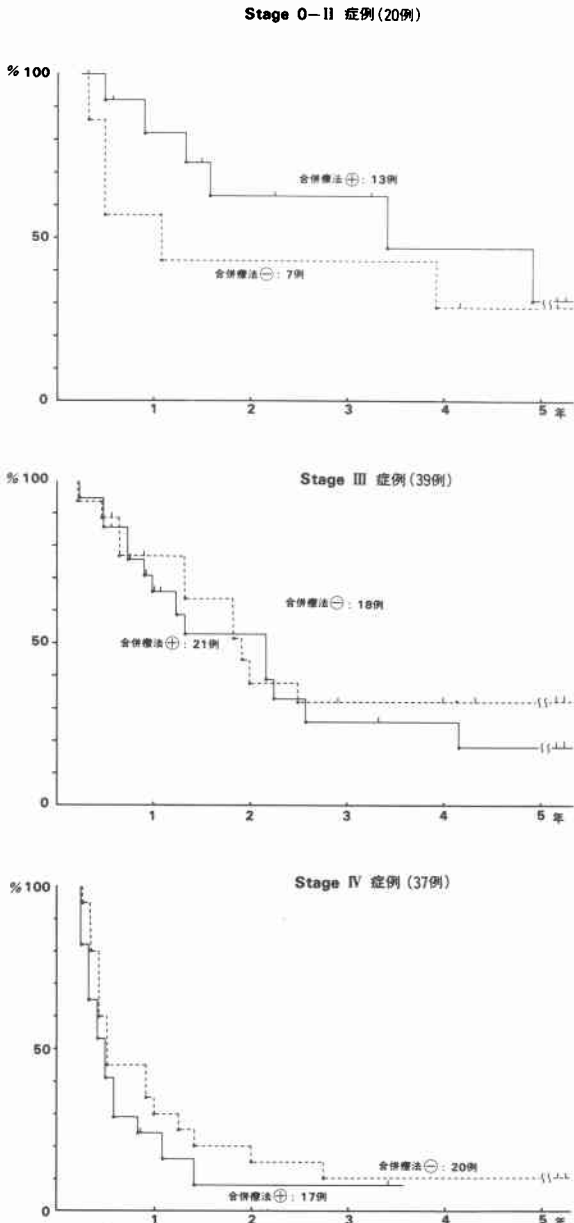


い傾向があるが、有意の差はない。

(ロ) 進行度別の子後

食道癌取扱い規約⁷⁾の進行度別に生存率を比較すると、stage 0~II 症例では合併療法群が1~4 生率で20%前後高くなっているが、症例が少なく有意の差はみとめられない(図3)。stage III 症例、stage IV 症例では合併療法の有無で予後の差はなく、stage IV 症例

図3 進行度別の合併療法の有無による予後比較



ではむしろ合併療法群の生存率が低い傾向がある。

(ハ) 合併療法の種類と予後

合併療法の種類別に生存率を比較すると、1~2 生率では頸部全縦隔照射例が、3 生率では頸部全縦隔照射+BLM 例が高い傾向があるが有意の差ではない(図4)。

2. 合併療法の副作用

合併療法の重篤な副作用は57例中9例16%にみられ、その種類は肺線維症5例、遅発性縫合不全2例、胃管出血2例である。全例死亡したが、6例は副作用死であり、うち4例には癌の再発をみとめなかった。

次に代表例について述べる。

(1) 肺線維症

75歳男性、Im 食道癌で右開胸開腹食道亜全摘・胸壁前食道胃吻合術を行った。病理組織学的所見がa₁, n₀, stage II, cIII であり、肺機能低下、術後に縫合不全をみため、1年後に頸部全縦隔3門照射3,000radsとBLM 75mgの投与を行った。

投与開始2週間後に両下肺縦隔側を中心にビマン性の網状陰影が出現し、次第に増大した(図5)。同時に発熱、呼吸困難をみとめたため、Prednisolon (PSL)を投与し、小康をえて一時退院したが、再び増悪し、再入院の上種々の治療を試みたが、死亡した。

剖検では癌の再発はなく、肺は肺胞が消失し、肺胞壁の強い線維化と肺胞内への小円形細胞浸潤と漿液の貯留がみとめられ、間質性肺炎・肺線維症の像である(図6)。

(2) 胃管出血

64歳男性、Ei 食道癌で右開胸開腹食道亜全摘・胸壁前食道胃吻合術を行い、術後に頸部全縦隔照射5,600 radsとBLM 100mgを投与したところ、術後6カ月より胃管から大量の出血を繰返し、術後9カ月にやむをえず胃管の切除を行ったが、すでに全身状態の低下が著しく、第2回手術より6日後に肺炎で死亡した。

切除した胃管の幽門形成部付近に潰瘍があり、胃管全体とくに吻合部直下と幽門形成部直上に多発性の出血性ビランをみとめる(図7)。

病理組織学的所見は潰瘍付近の結合織内の血管内膜の膨化肥厚による内腔の狭小化、血栓形成が特徴的であり、潰瘍面の炎症反応は弱い。粘膜は表面にフィブリンの析出が強く、高度の出血性ビランが全体に生じ、胃固有腺は全くみられず、著明な萎縮を示している(図8)。

(3) 遅発性縫合不全

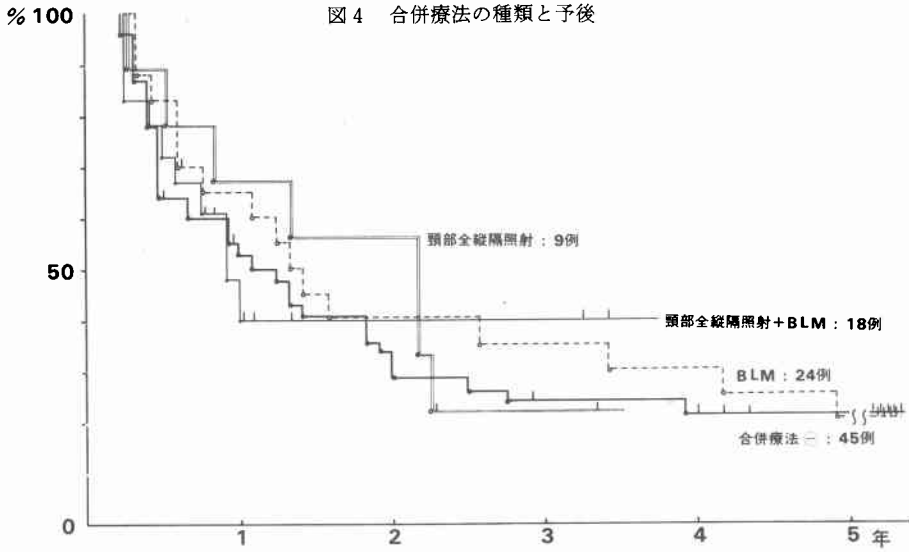


図5 肺線維症発生例

(a) 術前。(b) 食道切除後退院時。(c) 再入院合併治療中。両下肺縦隔側に淡い網状陰影出現。(d) 合併療法後。PSL 投与中。(e) 再々入院時。淡い網状陰影が癒合し、斑状になっている。(f) 死亡直前。網状陰影が肺全体に広がり、残った肺は逆に肺気腫様である。

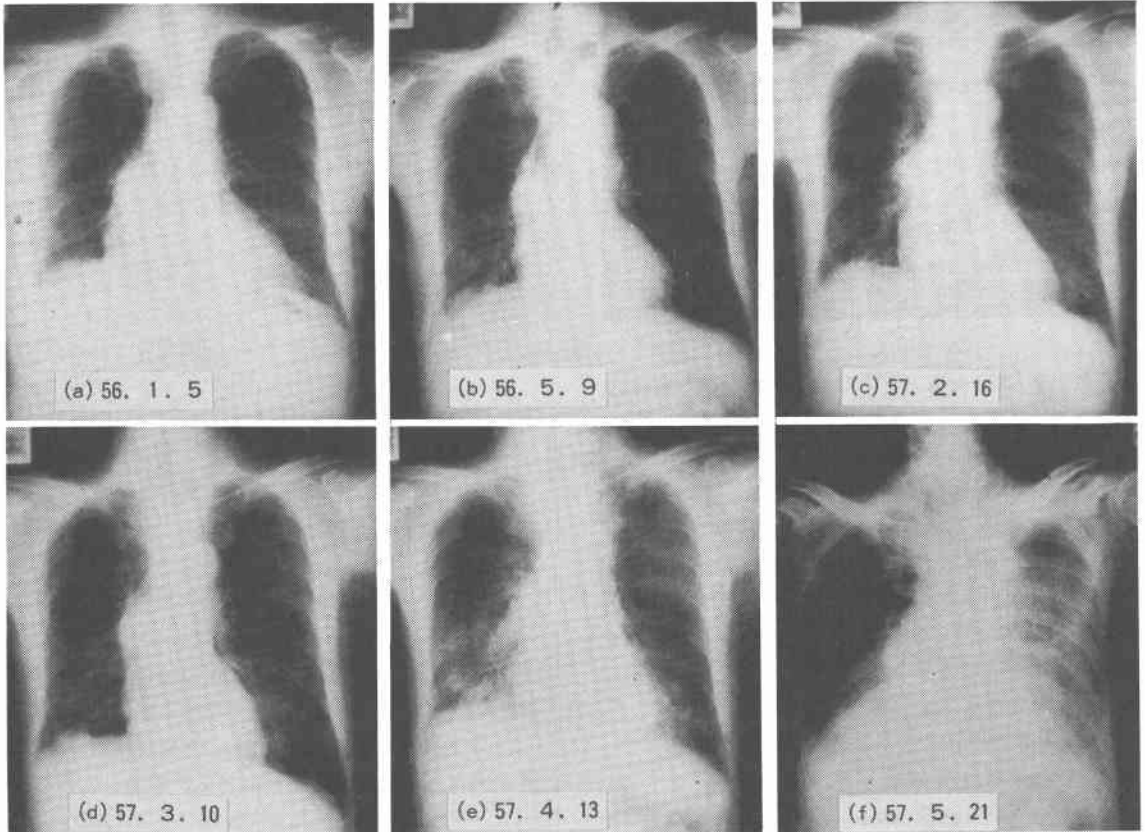


図6 肺の病理組織学的所見

肺胞が消失し、肺胞壁の強い線維化と肺胞内の小円形細胞浸潤と漿液の貯留がみとめられる。間質性肺炎、肺線維症の像である。

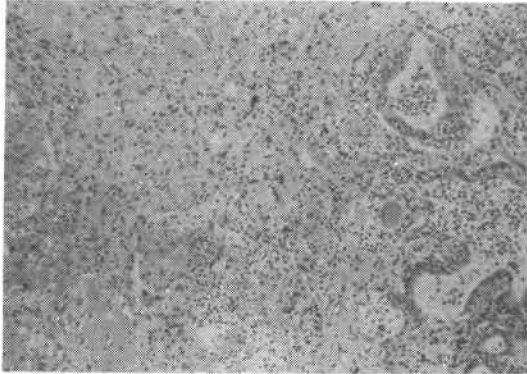
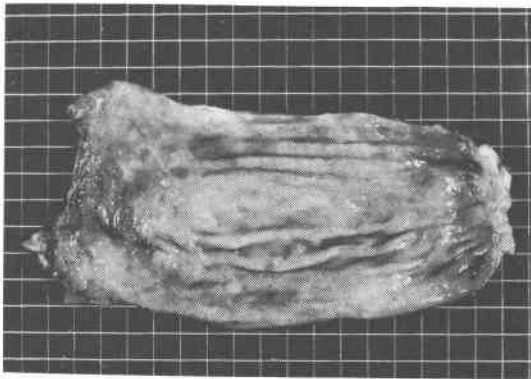


図7 切除胃管の肉眼所見

右が口側(吻合部)、左が肛側(幽門形成部)である。幽門形成部付近の潰瘍と胃管の上下端を中心とする多発性出血性ビランをみとめる。



43歳男性、Im 食道癌で右開胸開腹食道亜全摘・胸骨後食道胃吻合術を行い、術後に頸部全縦隔照射6,000 radsと BLM 115mg を投与した。術後6カ月頃、頸部に膿瘍を形成し、切開排膿により縫合不全と判明した。禁食、経管栄養、抗生剤の投与などで経過をみたが、局所は次第に増悪し、胸骨や鎖骨も腐蝕融解して巨大な潰瘍となり、1カ月後潰瘍底部よりの大量出血で死亡した。

剖検で癌の再発はなく、死亡は左鎖骨下静脈の破綻による出血死であった。

副作用の関連要因

(1) 照射線量, BLM 投与量, 術式

頸部全縦隔照射線量, BLM 投与量, 術式と副作用発

図8 切除胃管の潰瘍周辺の病理組織所見

潰瘍面の炎症反応は弱い。潰瘍付近の結合織内の血管内膜は肥厚し、内腔の狭小化、血栓形成もみとめられる。

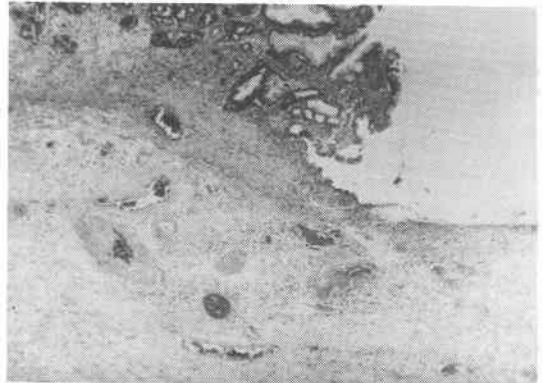
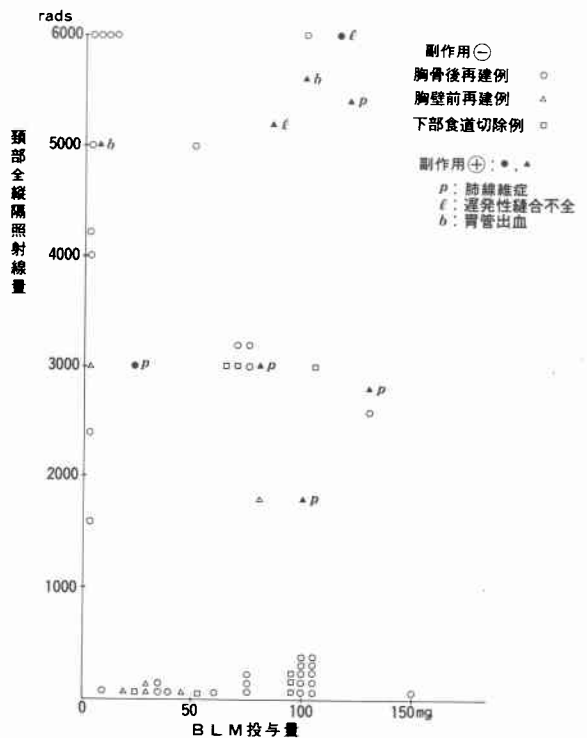


図9 副作用と照射線量, BLM 投与量, 術式の関係



生の関係を見ると(図9)、BLM 単独投与した28例に重篤な副作用は全くなく、また頸部全縦隔照射単独でも11例中1例9%と少いのに対し、両者併用例では18例中8例44%と高率に発生し、とくに線量5,000rads+BLM 100mg 以上投与例では5例中4例に重篤な副作用

用が発生した。

術式別にみると、下部食道切除をおこなった8例では全く副作用がなく、胸骨後再建例では36例中2例6%、胸壁前再建例では13例中7例54%と多く、とくに胸壁前再建例で頸部全縦隔照射をした9例中7例78%に重篤な副作用をみた。

次に、副作用の種類別にみると、肺線維症は頸部全縦隔照射とBLM併用例ではその量に関係なく発生し、術式も食道亜全摘例であれば再建経路に関係なく発生している。遅発性縫合不全は頸部全縦隔照射とBLM併用例で、照射線量が5,000rads、BLM投与量が80mg以上の症例にみられ、胃管出血はBLM投与の有無にかかわらず、頸部全縦隔照射線量が5,000rads以上の胸壁前再建例に発生している。

(2) 肺疾患、低肺機能

肺結核、膿胸、自然気胸などの肺疾患の既往歴のあるもの、または%肺括量や1秒率が70%未満の症例15例中5例33%に肺線維症が発生し、ことに照射とBLMを併用した群では7例中5例71%と高率である(図10)。肺疾患の既往または低肺機能のない症例では肺線維症の発生をみていない。

(3) 照射方法

1980年以前は前後2門照射で5,000rads以上を基準としていたが、胃管や吻合部への大量照射による副作用を考え、1981年以後頸部は前方1門、縦隔は3門照射とし、線量も3,000radsに制限した。しかし、3門照射とBLMを併用した6例のうち4例67%に肺線維症の発生がみられた(図11)。

考 察

食道癌切除例の再発防止を目的として頸部上縦隔または全縦隔照射と抗癌剤の局所および全身投与が行われ、その効果が報告されている^{1)~5)}。当科でもBLMや頸部全縦隔照射による合併療法を行ってきた。

当初は照射線量5,000rads、BLM 100mgと投与量が過大のため、肺線維症、遅発性縫合不全、胃管出血などの重篤な副作用が多かった。そのため最近では3門照射とし、線量も3,000rads、BLM 75mgを基準に行い、遅発性縫合不全や胃管出血はほとんどなくなったが、逆に肺線維症は高率に発生した。

この原因は3門照射による肺実質への被爆ではないかと考え、線量分布を検討したところ、図12で示すように前後2門では縦隔にのみ照射が局限しているが、

図10 肺線維症と肺疾患の既往、低肺機能の関係

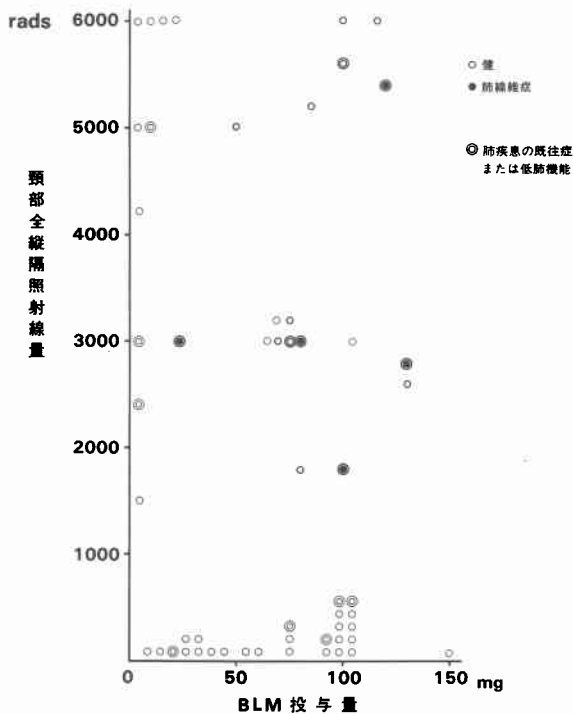


図11 副作用と全縦隔3門照射の関係

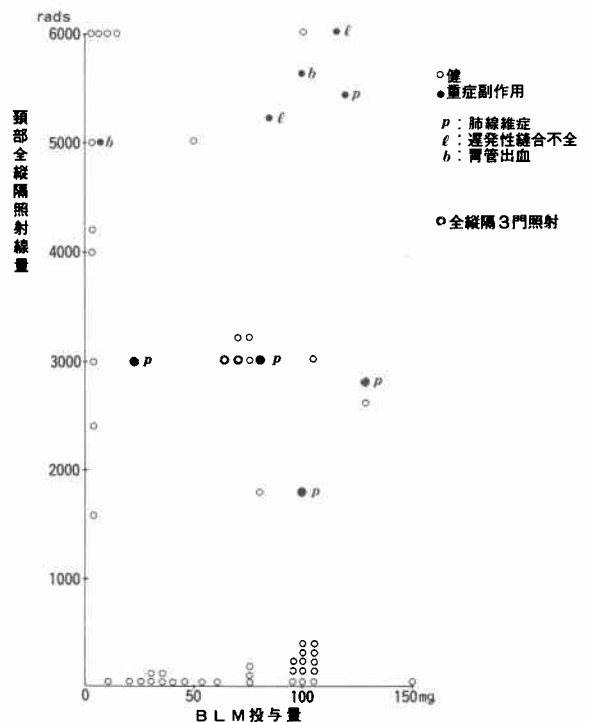
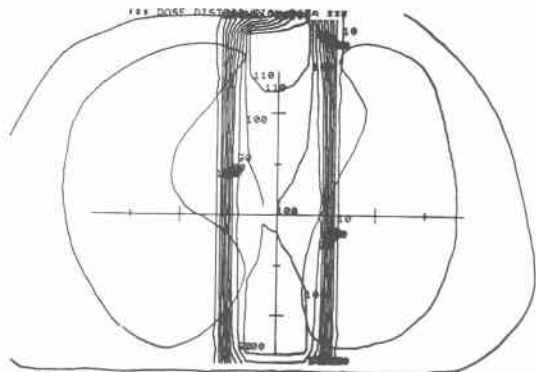
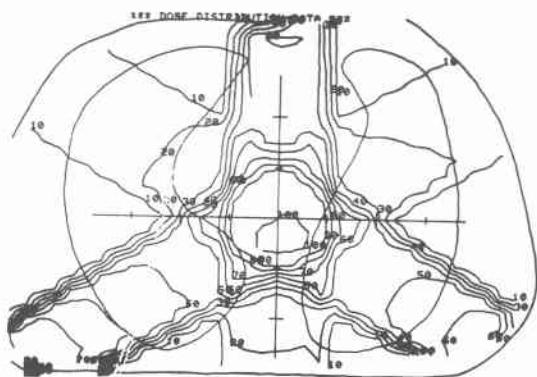


図12 Linac 線量分布図

食道前後2門照射



食道3門照射(120°等分)



3門照射では肺の内後方に縦隔の50%を越える線量のあることが判明した。事実、肺線維症は何らかの肺の基礎疾患がある患者に食道亜全摘術による縦隔リンパ路の破壊がおこなわれ、さらに縦隔への照射とBLMの投与が同時になされた場合に高率に発生し、しかも肺が直接被曝すれば比較的少い線量やBLM投与量でも発生している。

下里ら⁹⁾はBLMによる間質性肺炎・肺線維症の原因として、BLMが肺の血管内皮細胞に作用して血管の透過性が増し、間質および肺胞腔内に蛋白成分に富む浮腫をきたし、これに浸出物の吸収障害が加わって肺胞壁・腔内の線維化へと進むと述べているが、食道癌手術時に上縦隔の郭清や術後の頸部全縦隔照射が縦隔のリンパ路を障害し、比較的少量のBLMによっても間質性肺炎・肺線維症がひき起こされる可能性は充

分考えられる。

児玉ら⁹⁾はBLM単独よりBLMと照射併用例の方が、またNygaardら¹⁰⁾はBLM+照射あるいはBLM+照射+試験開胸例よりBLM+照射+食道切除例により高い間質性肺炎の発生をみたと報告している。われわれの経験でも、BLM+照射+下部食道切除例(上縦隔郭清⊖)では肺線維症の発生をみていないが、BLM+照射+食道亜全摘例(上縦隔郭清⊕)に高率に発生してくることから、手術や照射による縦隔リンパ路の障害がBLM投与による肺線維症の発生にきわめて重要な役割をはたしていると考えてよいであろう。

したがって、上縦隔郭清を行った症例の術後合併療法は照射またはBLMのいずれか1つを選択すべきで、両者の併用は好ましくない。ことに肺疾患の既往、低肺機能のある症例では禁忌である。また、3門照射は肺線維症の発生率を高める可能性があることから、食道癌術後の照射方法にはさらに工夫が必要である。

遅発性縫合不全は食道亜全摘例で術後に頸部全縦隔照射とBLMを併用し、しかも線量5,000rads、BLM投与量80mg以上の症例に多かった。再建方法では胸壁前再建だけでなく、胸骨後再建例にも発生している。

消化管とくに食道吻合に対する放射線の影響は島ら¹¹⁾の研究によると、分割照射3,000radsではあまり影響がないが、6,000radsでは縫合不全の発生率が高くなるとされている。しかし、これは術前照射による結果であり、吻合部への術後照射の影響についての報告はみあたらないが、大量照射が吻合部に悪影響を及ぼすことは十分に想像できる。

また、吻合部に対するBLMの作用についての、明確な見解を述べた論文もみられないが、肺や腎の上皮細胞や血管内皮細胞への作用⁹⁾と同様のものが消化管の血管にも発現する可能性は否定できず、BLMが吻合部に悪影響を及ぼすことも考えられる。

胃管出血は胸壁前再建例に対し前後2門で頸部全縦隔照射を行い、線量が5,000rads以上の症例にみられた。それらの症例では出血による貧血が著明で、1~2カ月ごとに入院し、輸血を繰り返す状態であった。

このような胃管は潰瘍形成とその周辺の炎症反応の低下、血管内膜の肥厚と内腔の狭小化、粘膜の萎縮と出血などが特徴で、radiation gastritisともいえる所見であった。

胃管出血の効果的な治療法はなく、われわれはやむをえず胃管を切除した。したがって、予防つまり胃管

の大量被爆をさけることが重要で、前述の肺線維症の危険を除けば3門照射がよい方法と考えている。

食道癌切除後の再発防止のための合併療法として、われわれの施設では当初、BLM投与のみを行っていたが、副作用は少いものの、その効果はわずかであった。その後頸部全縦隔照射に変更し、1~2生率に多少の改善をみたが副作用死もあり、3年以後の生存率は非施行群と同様であった。さらに、照射とBLMを併用したところ副作用死が急増し、1生率が非施行群より低下したが、2年以後の生存率は他の合併療法や非施行群と同様であった。すなわち、合併療法を厳しく行えばその効果は期待できるが、逆に副作用死が増加し、結果的に予後の改善に至らないことが判明した。

一方、合併療法の有効性が多くの施設から報告されている。葛西ら¹⁾は局所治癒切除例で n_0 群には術後頸部全縦隔照射のみ、 n_1 、 n_2 群には術後照射と免疫化学療法を、 n_3 、 n_4 群には大量制癌剤療法を行い、局所切除例の n_0 群、 n_1 、 n_2 群の予後改善が著しいと述べている。遠藤ら²⁾は術前照射と術後頸部上縦隔照射を行い、stage IV症例の予後が改善されたと報告している。しかし、井口ら³⁾は術前照射+免疫化学療法に加え、術後頸部上縦隔照射と免疫化学療法を術後長期に投与しているが、stage III症例の効果が最も著しいと報告し、遠藤らの結果と多少の違いをみせている。また、藤巻ら⁴⁾は術前照射+BLMに加え、術後BLMを主体とする免疫化学療法を追加する方法によって、治癒切除例の予後が著明に改善されたと述べている。このように報告者によって合併療法の方法が異なり、その結果にも多少の差はあるものの、一様に合併療法は有効であったと結論している。

これに反して、われわれの方法(術後頸部全縦隔照射、BLMまたは両者の併用)では非施行群の条件の方が不利であったにもかかわらず、一部の症例を除いて合併療法と非施行群で予後に大きな差をみとめなかった。

予後を比較する場合、多くの施設ではhistorical controlをとっているため、両群の条件にある程度の差がある。とくに術後の合併療法の選択は術後経過や進行度などに左右されやすく、条件のよい症例が合併療法群に選択される傾向があり、耐術例の比較でみたように最初の数カ月で生じた生存率の差が、そのまま遠隔生存率の差につながってしまう危険がある。それを除外するため、われわれは3カ月以上生存例を対象として生存率を比較したが、治療効果の最も良い判定

法は抗癌剤の術前投与について飯塚ら¹²⁾がおこなったと同様のprospective randomized control study⁶⁾を術後合併療法についても行うことであろう。

われわれは術後合併療法として頸部全縦隔照射とBLMを併用することは危険性が高く、その効果も期待した程ではないと考え、今後はより小範囲、より低線量の術後照射と副作用の少ない抗癌剤の併用を試みる予定である。

結 語

食道癌切除例126例のうち57例に対し、再発防止のための合併療法として頸部全縦隔照射を11例、BLM投与を28例、頸部全縦隔照射とBLMの併用を18例に行い、その効果と副作用について検討した。

1) 予後は耐術例でみると、合併療法群がやや良好であるが、3カ月以上生存例で比較すると、両群の差はみとめられなかった。

2) 進行度別では、stage 0~II症例は合併療法群の予後がやや良好であるが、症例が少く有意の差を生じない。stage III, IV症例では両群の予後の差はほとんどなかった。

3) 頸部全縦隔照射例、BLM投与例、および両者併用例、さらに非施行例の間に予後の差をみとめなかった。

4) 合併療法による重篤な副作用は9例16%にみられ、その内容は肺線維症5例、遅発性縫合不全2例、胃管出血2例であり、6例が副作用による他病死であった。

5) 肺線維症は肺疾患の既往または低肺機能を有する患者の食道亜全摘術後に頸部全縦隔照射とBLMを併用した症例に多く、3門照射による肺の被爆が多い場合は照射量やBLM投与量が少くとも発生した。

6) 遅発性縫合不全は食道亜全摘例で、術後に前後2門の頸部全縦隔照射とBLMを併用し、線量が5,000 rads, BLM投与量80mg以上の症例にみられた。

7) 胃管出血は胸壁前再建例で、前後2門の頸部全縦隔照射を行い、線量が5,000 rads以上の症例に発生した。

以上、食道癌切除後の再発防止を目的とした頸部全縦隔照射とBLMの投与は必ずしも予後改善につながらず、とくに、術後の両者の併用は副作用が多く危険と考えられる。

文 献

- 1) 葛西森夫, 渡辺登志男: 食道癌治療法の選択. 消外セミナー 7: 21-35, 1982

- 2) Endo M, Kinoshita Y, Ide H: Postoperative irradiation in the prevention of recurrence in patients with cancer of the thoracic esophagus. *Jpn J Clin Oncol* 11: 247-252, 1981
- 3) 井口 潔, 中村輝久, 杉町圭蔵ほか: 食道癌に対する術後長期化学療法 (PLCC) の効果. *癌と化療* 3: 1161-1168, 1976
- 4) 藤巻雅夫, 伊藤 博, 田沢賢次ほか: 食道癌に対する切除前および切除後における合併療法について. *癌と化療* 6: 965-974, 1979
- 5) 渡辺 寛, 飯塚紀文, 平田克治ほか: 食道癌の腹部リンパ節郭清に対する補助手段としての固型プレオマイシンによる局所化学療法. *癌と化療* 3: 485-494, 1976
- 6) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説—. 蟹書房, 東京, 1980, p1-20 & p90-94
- 7) 食道疾患研究会編: 食道癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 1976
- 8) 下里幸雄, 馬場謙介, 渡辺 漸: 抗癌剤による肺の病変—剖検症例の検討—. *癌の臨* 17: 21-34, 1971
- 9) 児玉哲朗, 下里幸雄, 西脇 裕ほか: 抗癌剤による肺病変の臨床病理学的検討. *癌と化療* 3: 653-661, 1976
- 10) Nygaard K, Smith-Erichsen N, Hatlevoll R, et al: Pulmonary complication after bleomycin, irradiation and surgery for esophageal cancer. *Cancer* 41: 17-22, 1978
- 11) 島 伸吾, 杉浦芳章, 米川 甫ほか: 放射線照射 (Co^{60}) の食道創傷治癒に及ぼす影響に関する実験的研究. *日消外会誌* 15: 1-6, 1982
- 12) 飯塚紀文, 加藤抱一: 食道癌術前合併療法の評価. *消外セミナー* 7: 37-48, 1982