

遠隔成績よりみた食道癌治療上の問題点

大阪大学医学部第2外科

小川 嘉誉 城戸 良弘 塩崎 均 小川 道雄
 藤本 二郎 田根 叡 宮本 徳広 穀内 勇夫
 安部 嘉男 小林 貢 森 武貞

THE EVALUATION OF SURGERY AND COMBINATION THERAPY FOR ESOPHAGEAL CARCINOMA FROM THE STANDPOINTS OF LONG-TERM SURVIVAL RATE

Yoshitaka OGAWA, Yoshihiro KIDO, Hitoshi SIOZAKI,
 Michio OGAWA, Jiro FUJIMOTO, Satoshi TANE,
 Tokuhiko MIYAMOTO, Isao KOKUNAI, Yoshio ABE,
 Mitsugu KOBAYASHI and Takesada MORI
 2nd Department of Surgery Osaka University Medical School

索引用語：食道癌遠隔治療成績，外科療法，合併療法

はじめに

食道癌に対する手術療法は、近年になって安全な手術となったが、遠隔治療成績はなお良好とは言い難い。この遠隔治療成績の向上のため、より拡大した手術や種々の合併療法の導入などの努力がはらわれている。

本論文では、遠隔治療成績に与える種々の因子のうち、特にわれわれがこれまで行って来た治療上の努力が遠隔成績にどの様に反映したかを中心に検討し、今後の治療対策について言及したい。

対 策

大阪大学医学部第2外科における昭和44年1月より昭和58年12月までの食道癌切除例は235例で、そのうち男性は178例、女性は57例で男女比は約3:1であった。これらの症例の腫瘍占居部位は、Ce 19例、Iu 22例、Im 142例、Ei 42例、Ea 10例で、Im症例の男女比は4.5:1であるが、Ceでは女性が圧倒的に多く男女比は1:3.8であった。

昭和44年から58年までを4期に分けて、これらの症

例の内訳けをみた(表1)。年度別に見て、特徴のある所を斜線で記したが、昭和51年以後は直死例が急減し、術後合併療法はその頃より増加して特に最近の4年間では約75%の症例に行われている。また、55年以後でst 0~2の症例の比率がやや増加している。直死および在院死を除いた耐術例210例の累積5年生存率(以下5生率)は28.7%で、昭和51年以後の症例126例の5生率は36.6%である。

以下、遠隔治療成績と種々の因子との相関性の分析に際しては、CeおよびEa症は男女比や解剖学的な特殊性があるので除き、胸部食道癌(Iu, Im, Ei)耐術例185例について検討した。

表1 対象の年度別内訳け

症例数	直死	在院死	進行度(st)		根治度(c)			合併療法	
			0~2	3~4	0~I	II~III	術前	術後	
S.44 46	40	7 (17.5)	2 (5.0)	9 (22.5)	31 (77.5)	15 (37.5)	25 (62.5)	23 (57.5)	3 (7.5)
47 50	67	8 (11.9)	1 (1.5)	12 (17.9)	55 (82.1)	25 (37.3)	42 (62.7)	21 (31.3)	24 (35.8)
51 54	57	1 (1.8)	3 (5.3)	10 (17.5)	47 (82.5)	27 (47.4)	30 (52.6)	33 (57.9)	34 (48.6)
55 58	71	1 (1.4)	2 (2.8)	26 (36.6)	45 (63.5)	26 (36.6)	45 (63.4)	37 (52.1)	53 (74.6)
	235	25 (10.6)	5 (2.1)	57 (24.3)	178 (75.7)	93 (39.6)	142 (60.4)	114 (48.5)	114 (48.5)

※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：小川 嘉誉
 〒553 大阪市福島区福島1-1-5 大阪大学医学部第2外科

表2 因子別累積5年生存率

a 因子	a ₀ (n=55)	a ₁ (n=34)	a ₂ (n=65)	a ₃ (n=31)
n 因子	n ₀ (n=83)	n ₁₋₂ (n=57)	n ₃₋₄ (n=46)	
st 因子	st ₀ (n=16)	st ₁ (n=16)	st ₂ (n=17)	st ₃ (n=67)
組織分化度*	高分化 (n=68)	中分化 (n=63)	低分化 (n=44)	
脈管侵襲**	ly(-) V(-) (n=49)	ly(-) V(+) ly(+) ly(-) V(-) (n=87)	ly(+) V(+) (n=22)	

* 不明10例. ** 不明27例.

1. 腫瘍および宿主の因子と遠隔成績

腫瘍占居部位別の5年生存率は、Ce 53.4%、Iu 26.5%、Im 28.6%、Ei 20.5%、Ea 21.2%でCeは他と比べて良好であった。胸部食道癌耐術例185例の累積生存率は1年目58.8%、2年目41.7%、3年目31.3%、4年目28.4%、5年目26.7%であった。この胸部食道癌の5年生存率と癌腫の種々の因子との相関をみたのが表2である。当然のことながら腫瘍進行度（特にリンパ節転移度）が最も予後に関係している。組織分化度と遠隔成績の間には相関は認められなかったが、脈管侵襲でly(+), V(+)となると極めて予後は不良であった。

宿主側の因子として、全食道癌耐術例のうちの男性(n=160)の5年生存率は22.9%で女性は48.2%であった。Im症例のみで比較しても、男性(n=102)は24.6%で女性(n=24)は46.0%であった。従って、Ce症例の遠隔成績が良好なのは、頸部食道癌の解剖学的特殊性よりも女性が圧倒的に多いことによると考えられた。

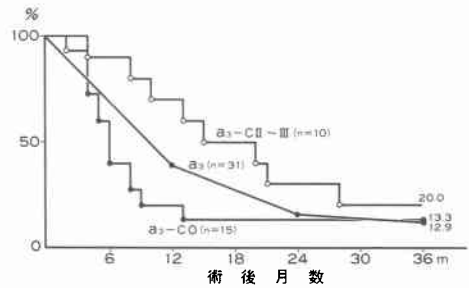
その他に累積生存率に影響をもつ宿主側因子として、耐術例185例のうち22例(12%)が他の疾患で死亡しており、この問題も無視出来ないと思われた。例えばst 0症例のうち3例を他病死で失ったが、私達の教室での早期癌の予後がst 1よりも悪かった原因の1つと考えられた。また、他病死のうちには、合併療法が関係したものが4例(肺線維症、肺炎、放射線背髄障害)、他癌死が3例あった。

2. 治療上の因子と遠隔成績

a. 手術と遠隔成績

手術根治度別の累積5年生存率は、CIII(n=87)47.0%、CII(n=30)13.2%、CI(n=35)0%、C0(n=33)6.8%であった。従って、長期生存にはCIII手術をすることが必須条件といえる。しかし、現実に私達が

図1 a₃症例の生存率とリンパ節郭清

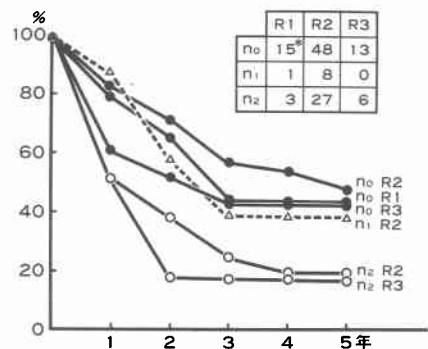


a₃症例の全体は累積生存率曲線で、a₃のうちのCII~III, C0の生存率はKaplan meier法で表わした。

取扱う症例の約40%がst 4(a₃またはn₃₋₄)である。そのa₃症例に対する手術内容の効果(図1)を見ると、リンパ節や局所の取り残しがあったと思われるC0症例の3年生存率は13%で、1例が5年生存したにすぎなかった(この症例は術前後の照射によるradiation myelitisのため術後85カ月目に死亡した)。一方、a₃症例で治癒切除が得られた場合は、1年生存率は70%と良好であったが、3年生存率は20%で5年生存は1例にすぎなかった。n₃₋₄症例(n=43)では、リンパ節を出来る限り郭清してCI手術が出来たと思われた症例でも3年生存率は6%で、39カ月生存中(Im症例で7番リンパ節転移陽性例、PM療法3クール施行)のものが最長生存例である。

図2は、n₀~n₂症例に対するリンパ節郭清度と遠隔成績の関係をみたものである。各群の症例数にばらつきがあるので正確な比較は困難であるが、n₀群およびn₂群とも郭清度により5年生存率の差はなかった。そして、この結果から見る限り郭清度よりもリンパ節転移度が予後を決定していると考えられた。これらの各群の再

図2 n₀₋₂症例の生存率とリンパ節郭清度



* 各群の症例数

発時期や再発形式を比較したが、 n_0 群に比べて n_2 群は R_2 および R_3 郭清群でも早期(ほとんどが1年以内)に再発する差はあるものの、いずれの群でも血行性再発が約半数を占め、このことが郭清度と予後が一致しない一つの原因と考えられた。

b. 合併療法と遠隔成績

表3は、胸部食道癌210例(直死および在院死も含む)に対して施行した術前・術後の合併療法の種類とその症例数である。昭和55年以後の合併療法は、術前には局所進行例に対して3,000cGy 照射+ペプロマイシン(総量45mg), 3,000~4,000cGy 照射+フトラフルズボ(1,500mg 連日投与, 照射開始より術前日まで), 術後はT字照射(5,000cGy)かヘプロマイシン(総量80~100mg)またはペプロマイシン(5mg, 7日間)+マイトマイシン(10mg)療法の1~3クールを行った。各症例の進行度に応じて、これらの術前・術後合併療法が組合わせられたが、以下の分析では単純に術前と術後合併療法に分けてそれぞれの効果を検討した。

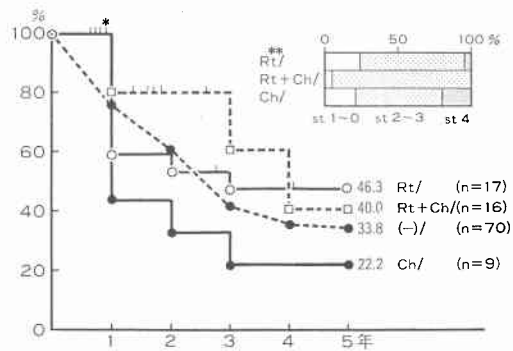
術前合併療法は局所に対する効果を主目的としているが、主病巣に対する組織学的効果(Ef)と遠隔成績の関係をみると、 Ef_3 ($n=22$)の5生存率は38.3%, Ef_2 ($n=14$)で13.9%, Ef_1 ($n=40$)で20.9%であった。これまで行って来た術前合併療法の種類と Ef_3 の頻度をみると、短期濃縮照射群($n=17$)で18%, 単純分割照射群($n=31$)で36%, 分割照射+B又はP群($n=7$)で14%, 分割照射+F($n=21$)で48%で照射とFutrafulの相乗効果が推測された。なお術前化学療法単独のうちプレオマイシンおよびペプロマイシンでは13例中 Ef_3 は1例のみでフトラフルズボ単独群($n=7$)では Ef_2 Ef_3 は1例もなかった。従って、術前・術後のフトラフルズボ単独投与群はこれ以後の分析では合併療法群から除き非合併療法群に含めた。各群の術前合併療法の後、治癒切除が得られた症例の予後を合併療法非施行群の治癒切除群と比較した(図3)。照射単独および照射+化学療法群の5生存率は合併療法(-)群より高かった。特に照射+化学療法群では、途中経過例が9例もあり今後照射単独群の生存率を上まわる

表3 術前・術後の合併療法の種類と症例数

	照射単独 (RT)	照射(Rt)+化学療法(Ch)			化学療法(Ch)			
		Rt+B(P)	Rt+F	Rt+B+F	B(P)	B(P)M	B(P)F	F
術前	56	9	19		17		3	10
術後	28	10	12	5	21	13	11	11

B: Bleomycin P: Peplomycin F: 5-Fu or Futraful M: Mitomycin (44.1~58.12)

図3 術前合併療法と生存率(CII~III症例)



* 期間中生存例。 ** 各合併療法群の組織学的進行度の内訳。

可能性がうかがわれた。術前照射はA3が疑われる局所進行癌に対して適用されているのに合症療法(-)群より予後が良好であったことは、術前照射は局所の制禦以外の効果を発揮している可能性を示唆している。

非治癒切除の症例には、当然術後に種々の合併療法が行われる。その効果を3年生存率でみるとプレオマイシンを主体とした化学療法群($n=16$)で12.9%, 照射群($n=25$)で17.1%であり合併療法(-)群($n=27$)の3.3%と比較すると良好であった。しかし、5年生存率は照射群で2例あるのみで現在われわれが行っている合併療法では、食道癌全体の遠隔成績をより向上させることは期待出来ない。図4は、治癒切除例に対する術後合併療法の効果をみたものである。CII+III全体の5生存率は38.1%で合併療法(-)群の5生存率は29.9%であったが、化学療法群で56.3%, 照射群で52.5%と高い5年率が得られた。これらの群の再発形

図4 術後合併療法と生存率(CII~III症例)

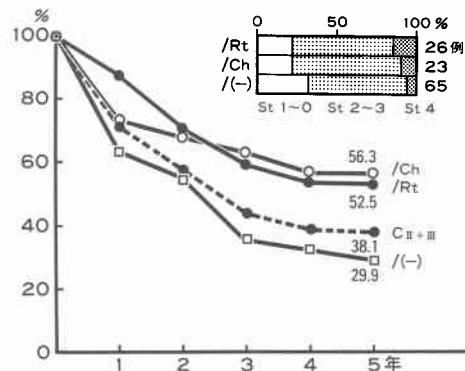


図5 術後合併療法と再発時期・形式

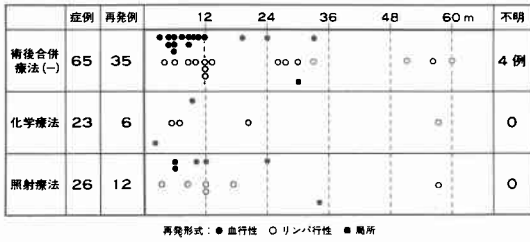


図4の症例の再発例の再発時期と再発形式を示した。

式と再発時期（臨床的に再発が確認された時期）をみると（図5），合併療法（-）群では術後24カ月以後に多数の再発例がみられた。それに対して，術後合併療法ではその様な再発例は少なく，また，化学療法で血行性転移が少ない傾向にあった。従って治癒切除例に対して適切な合併療法を行えば，手術時に残存している微小転移巣が抑制され遠隔成績を向上することが出来，ここに術後合併療法の意義があると考えられた。

考 察

すべての癌の遠隔成績に最も影響を与える因子は，その癌の進行度や悪性度である。そして，食道癌の遠隔成績が悪いのは，進行癌症例の占める割合が多いことが最大の原因であろう。もちろん図1に示した様にa₃症例であってもリンパ節転移の少ないものは5年生存を期待しうる。また，遠隔リンパ節転移例(n₃~n₄)でも長期生存例があるので今後とも合併切除，リンパ節郭清，合併療法など種々の努力をすべきであるが，残念ながらこの様な症例への努力は，現在の食道癌の遠隔治療成績を大きく向上させることは出来ないであろう。

従って，私達の努力はもっと stage の低い症例の治療成績をまず向上させることに向けられるべきである。教室の St 0~1 の5生率は60~70%であり，St 2で30.9%，St 3で29.5%である。また，これらのうち絶対治癒切除 CIII を得られた症例の5生率は47%にすぎない。胸部食道癌の再発例の再発形式の約半数は，上縦隔や頸部リンパ節再発である。著者の教室では，これまで胸腔内最上部（腕頸動脈周囲）気管左側，頸部のリンパ節をルーチンには郭清して来なかった。従って，このことが CIII 手術でも5生率が47%であった原因の1つと考えられる。これまでに磯野ら¹⁾は十分なリンパ節郭清を行う拡大手術を主張している。

一方，私達は広範な郭清は侵襲が大になることやり

リンパ節再発とほぼ同じ頻度で血行性再発も起る（図5参照）ことから，これまではむしろ術後の合併療法に重点をおいてきた。図4，図5をみると術後合併療法（-）群と合併療法群の5生率や再発形式には差がみられ，治癒切除例に対しての種々の合併療法は明らかに遠隔治療成績を向上させたといえよう。広範なリンパ節郭清の遠隔治療成績の報告がまだまだ少ないので郭清と合併療法のどちらに重点をおくかは，なお今後の問題である。しかし私達の今回の成績からは，明らかな遠隔転移がある場合は郭清しても長期生存が得られる可能性は少なく，逆に微小な転移であれば合併療法によって抑制しうる可能性が大きいので，現段階ではやはり術後合併療法に重点をおくべきと考えている。また，術前合併療法で Ef₃ が得られた症例の予後が良好なことは，術前合併療法が単に局所の製禦以上の効果があると考えられ術前合併療法を行う際には Ef₃ を得るための工夫も必要である。

昭和44年1月より昭和53年4月までの全食道癌の(n=126)の5生率は19.9%であったが²⁾，最近8年間(昭和50年1月~58年12月の症例126例)のそれは36.6%である。この成績の向上には多くの因子が関与したと考えられるが，中でも術前合併療法で Ef₃ 症例の頻度が増えたことと，患者の術後回復が良くなったため早期より術後合併療法が行えたことが最も関係していると考えられた。

合併療法の今後の問題としては，よりすぐれた合併療法の開発と，同じ食道癌でも種々の性格の癌（早期に血行性転移をするものや放射線療法に感受性の高いものなど）³⁾が存在しているので，それらの特徴を把握した術前よりの計画的治療が必要である。これまでも私どもは，再発形式や伸展形式の特徴からX線像の病型分類を行い計画的治療⁴⁾⁵⁾を目指して来たが，今後更にこの方面の研究が必要と考えられている。

ま と め

大阪大学医学部第2外科における昭和44年1月から昭和59年12月までの食道癌切除耐術例210例の昭和59年7月現在の累積5年生存率は28.7%であるが，最近8年間の症例(n=126)の5生率は36.6%である。今回の胸部食道癌耐術例(n=185)の遠隔治療成績と種々の因子の分析結果からは，術前合併療法の工夫(Ef₃症例の増加)と術後早期よりの合併療法が，この遠隔成績の向上に貢献したと考えられた。

文 献

1) 磯野可一：食道癌再発の実態と対策。日消外会誌

- 17: 527-536, 1984
- 2) 岡川知弘, 水谷澄夫, 寺島 毅ほか: 食道癌治療—外科療法. 癌と化療 6: 951-967, 1979
 - 3) 塩崎 均, 小川嘉誉, 小川道雄ほか: 食道癌に対する術前合併療法の検討. 癌と化療 11: 2245-2251, 1984
 - 4) 岡川和弘, 小川嘉誉, 水谷澄夫ほか: 食道癌の病理別特徴と合併療法の組み合わせについて. 日外会誌 81: 1039-1043, 1980
 - 5) 岡川和弘, 小川嘉誉, 水谷澄夫ほか: 食道癌外科治療における集学的療法—癌病型と合併療法についての検討一. 日外会誌 83: 891-895, 1982
-