

食道癌の集学的治療 —治療法の工夫と治療方針の選択—

九州大学第2外科

上尾 裕昭 杉町 圭蔵 甲斐 秀信 松浦 弘
松岡 秀夫 松藤 英正 古賀 善彦 前川宗一郎
北村 昌之 井口 潔

MULTIDISCIPLINARY TREATMENT FOR CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS

Hiroaki UEO, Keizo SUGIMACHI, Hidenobu KAI

Hiroshi MATSUURA, Hideo MATSUOKA, Hidemasa MATSUFUJI,

Yoshihiko KOGA, Souichiro MAEKAWA, Masayuki KITAMURA

and Kiyoshi INOKUCHI

2nd Department of Surgery, Kyushu University, School of Medicine

索引用語：食道癌，食道癌の集学的治療，食道癌の治療方針

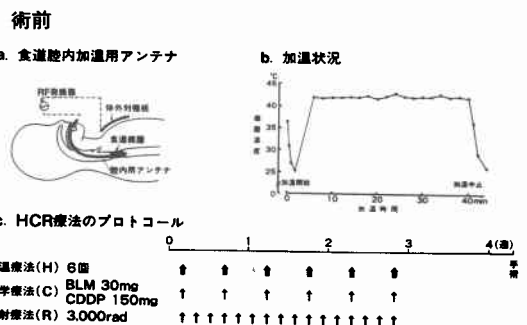
はじめに

食道癌では発見時すでに外膜浸潤やリンパ節転移を伴った進行癌が多いことに加えて、手術侵襲が大きく上縦隔リンパ節郭清により術後肺合併症が高率に発生すること¹⁾などの特殊性から、手術根治性が制約されることも少なくなく、治療成績向上を図るためには適切な合併療法を確立する必要がある。教室では食道癌集学的治療に関する一連の研究を重ねてきたので、その具体的な方法と成績について述べ、集学的治療の適切な治療方針の設定について検討を加える。

I. 術前合併療法：高温化学照射療法

高温療法が照射療法や化学療法の抗腫瘍効果を増強させることに着目し、術前には3者を併用する高温化学照射療法 (Hyperthermo-Chemo-Radio Therapy, HCR療法) を考案、施行してきた²⁾。教室で開発した食道腔内加温用アンテナを癌腫の部位に挿入し (図1-a)、Radio Frequency波を発振させると5分後には癌腫の温度は42℃前後に上昇し、安定した温度を保つ (図1-b)、HCR療法のプロトコルを図1-cに示す

図1 術前の高温・化学・照射療法 (HCR療法)



が、高温療法は30分間の加温を週2回(計6回)、化学療法はブレオマイシン (BLM) またはシスプラチンをおのおの総量30mg, 150mg, 照射療法は週5回、計3,000radの3者併用を1クールとし、通常は治療終了後10日目を以降に手術を行っている。

HCR療法施行27例の組織学的治療効果 (Ef) を従来の照射療法や化学療法と比較すると、HCR療法群ではEf₂以上の有効例が20/27 (74.1%) と、化学照射療法群の52.2%、照射療法群の48.4%に比べ高い治療奏効率が得られた (表1)。

II. 術中合併療法

A. 経リンパ節的 BLM 投与方法

開胸直後にまず気管分岐部リンパ節 (No. 107) にエ

※第25回日消外会総会シンポII：消化器癌の集学的治療

<1985年6月19日受理>別刷請求先：上尾 裕昭
〒812 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部
第2外科

表1 術前合併療法と組織学的治癒効果

治療群	例数	組織学的効果			有効率 E _{f1} +E _{f3}
		E _{f1}	E _{f2}	E _{f3}	
高温・化学・照射 (HCR)	27例	7 (25.9%)	14 (51.9)	6 (22.2)	20 (74.1)
化学・照射 (CR)	46	22 (47.8)	22 (47.8)	2 (4.3)	24 (52.2)
照射 (R)	62	32 (51.6)	17 (27.4)	13 (21.0)	29 (46.4)

マルジョン BLM を15~30mg 注入し、リンパ流を利用して BLM を郭清困難な上縦隔リンパ節へ到達させ微小転移の攻撃を図る。本法を施行し術後1年以上経過した症例のリンパ節再発率は4/48 (8.3%)で、非施行の対照群の30/168 (17.9%) に比べ有意に低かった (p<0.05) (表2 a)。

B. BLM・Spongel 法

外膜浸潤が認められた症例に対しては癌腫の切除とリンパ節郭清が終了した後に、癌腫が露出していた後縦隔に BLM 15~30mg をしみ込ませた円柱状の Spongel を留置し、局所再発の防止を図っている。本法を施行し1年以上経過した症例の局所再発は4/52 (7.7%) と対照群の25/164 (15.2%) に比べ低率であった (表2 b)。

表2 術中局所的化学療法

術中

a. 経リンパ節的BLM投与法とリンパ節再発

経リンパ節的 BLM投与法	リンパ節再発
(-)	30/168 (17.9%)
(+)	4/48 (8.3%)

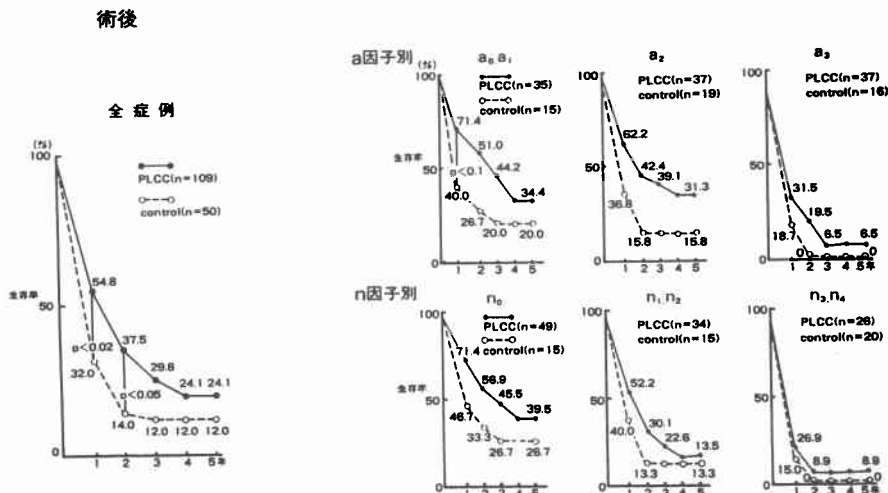
b. BLM Spongel 法と局所再発

BLM Spongel 法	局所再発
(-)	25/164 (15.2%)
(+)	4/52 (7.7%)

III. 術後長期癌免疫化学療法

術後には、照射療法に加えてテガフル系の制癌剤と PSK などの免疫賦活剤を長期間服用する術後長期癌免疫化学療法 (Postoperative Long term Cancer Chemotherapy, PLCC) を昭和47年より施行してきた。PLCC 開始以前の historical control 50例では術前照射が主であったのに対し PLCC 群109例では術前後の照射に加えて免疫化学療法が高率に行われている。

図2 食道癌切除例の遠隔成績



PLCC 群の遠隔成績をみると1生率54.8%, 2生率37.5%と control 群のおのおの32.0%, 14.0%に比べ有意に良好な成績が得られた (図2).

一方, a 因子, n 因子別に予後をみると, a₀₋₁, a₂および n (-) 群において PLCC 群で良好な生存率が得られたが, a₃症例や n (+) 症例では PLCC の効果は認められなかった.

IV. 癌細胞核 DNA 量分布パターンによる生物学的悪性度の検討

術前に癌腫の生物学的悪性度を知ることができれば, 合併療法や手術術式を選択する上で極めて有用であると思われる. 教室では生検材料を用いて癌細胞核 DNA 量分布パターン (DNA パターン) を解析し, 癌細胞集団の aneuploidy の程度と予後との関連性を検討してきた⁹⁾. まず, 東京女子医科大学 (遠藤光夫教授) と教室との共同研究により, 表在食道癌34例の検討を行ったところ, DNA パターンが I, II 型のいわゆる

図3 表在食道癌の DNA パターンと予後

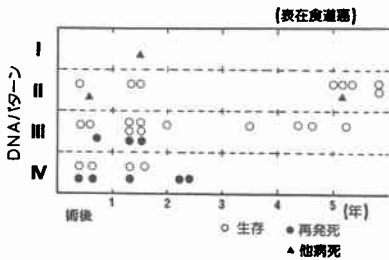


図4 予後の判別に関する要因カテゴリーの重み

要因	カテゴリー	重み		偏相	偏相関係数
		2年未満死亡	2年以上生存		
腫瘍長径	0-4 4-8 8-	-0.5	+0.5	0.120	0.031
分化度	高分化型 中分化型 低分化型			0.720	0.286*
a 因子	0 1, 2 3			0.624	0.176
n 因子	(-) (+)			0.626	0.230**
c 因子	non-curative curative			0.381	0.113
ly	(-) (+)			0.220	0.087
v	(-) (+)			0.021	0.007
ie	(-) (+)			0.042	0.014
INF	α β γ			0.449	0.166
DNA パターン	II 型 III 型 IV 型			0.921	0.298*

* p < 0.05
** p < 0.10

near diploid の症例では全く再発が認められなかったのに対し, hyperploid の III, IV 型の症例では23例中8例 (34.8%) に術後3年以内の再発が認められた (図3). すなわち, 病理組織学的には, さほど進行しておらず根治性の高い手術のなした表在癌であっても, DNA パターンが III, IV 型の症例では再発をきたしやすく予後不良であることが示され, DNA パターンが癌腫の生物学的悪性度の一端を表わしていることが示唆された.

つぎに, 胸部食道癌65例を対象として多変量解析を用いて DNA パターンの予後に対する重みを他の諸因子と比較した. 図4に示すごとく DNA パターンの差異による予後の変動は最も大きく, DNA パターンが予後を予測する上で有力な示標となることが示された.

V. 合併療法の方針決定に関する検討

A. 術前: 生検材料の DNA パターンと術前合併療法効果との関連性

生検材料の DNA パターン測定により癌腫の生物学的悪性度を知りえた場合, いかなる術前合併療法の計画をたてるべきであろうか?. 生検材料の DNA パターンと合併療法後の切除標本における組織学的治療効果 (Ef) との関係 retropective にみみると,

図5 DNA パターンと術前治療の効果と関連性

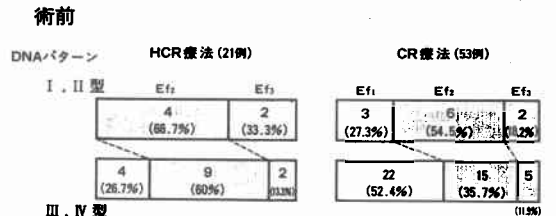


図6 予後予測スコア算定と Intensive PLCC

術後

症例: K, Y. 胸部食道癌

要因	カテゴリ	スコア
年齢	63才	+0.02
性別	男	+0.01
占拠部位	Im	+0.12
腫瘍長径	5.0	+0.07
組織型	中分化型	-0.17
a 因子	0	+0.09
n 因子	0	+0.16
ly, v	(+)	-0.21
ie	(-)	+0.04
INF	β	-0.01
DNA パターン	IV	-0.62
C	3	+0.20

(Total Score)
S = 0.02 + 0.01 + 0.12 + ...
= -0.34

術後5年生存の確率
11.1%

Regimen of Intensive PLCC

PLCC (IPSK 3g/day, Tegafur 600mg/day)

術前 → 入院 → 再入院 → 再入院 → 再入院

DNA パターンが I, II 型の症例に HCR 療法を行ったものは全例に Ef_2 以上の効果が認められたのに対し、DNA パターンが III, IV 型の症例では治療効果がなかった Ef_1 が 26.7% を占めていた (図 5)。このような傾向は化学照射療法 (CR) 群でも同様で、DNA パターンが I, II 型のものは Ef_1 が 27.3% であったのに対し、III, IV 型の症例では Ef_1 が 52.4% を占めていた。

B. 術後：予後予測スコア算定による術後合併療法の選択

術後は病理組織学的所見、DNA パターンなど各種の予後因子の多変量解析を元にして、各症例毎の予後をスコアとして算定し、術後合併療法のガイドラインとしている。例えば図 6 の症例は a_0, n_0 , stage I で絶対的根治手術が行なわれているが、DNA パターンが IV 型のももあり、仮に従来通りの治療を行なった場合には 5 年生存の確立はわずか 11.1% しか期待できないと推定される。そこで、このような症例には従来の PLCC の regimen に加えて OK-432, シスプラチナムなどを入院の上、投与する Intensive PLCC を行い、遠隔成績の向上を図っている。

VI. 考 察

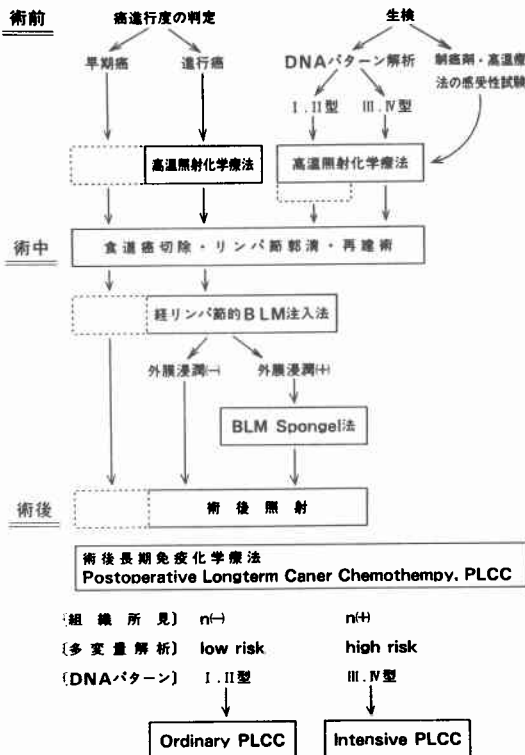
低迷している食道癌治療成績⁹⁾を飛躍的に向上させるには、外科手術に加えて各種の合併療法を有効に組み合わせた集学的治療体系の確立とともに、各症例のプロファイルに応じた適切な治療方針の設定が望まれる。教室では術前、術中、術後にわたる合併療法の工夫と治療効果に関する一連の研究を行ってきたが、その有用性の確認と反省点をふまえて図 10 のようなフローチャート形式の治療方針で集学的治療を行っている。

まず術前には早期癌を除き原則として術前合併療法を行い、できるだけ癌病巣を縮小させて手術時の根治性を高めるようにしている。先にわれわれは、術前合併療法の効果が大きければ良好な遠隔成績が期待できることを報告したが、従来の照射・化学療法に高温療法を加味した HCR 療法を導入することにより約 75% の高い治療奏効率が得られており、遠隔成績の向上が期待できるものと思われる。また、術前合併療法を行うにあたっては癌種の各療法に対する感受性を念頭に置く必要があるが、感受性テストはいまだ確立されていないため、われわれは生検材料の DNA パターンを一つの示標とする試みを行っている。すなわち DNA パターンが I, II 型の症例では全例で HCR 療法の効果が認められていたことにより、DNA パターンが I または II 型であれば HCR 療法を 1/2 クール追加し、一方、DNA パターンが III または IV 型の症例では約 1/4 の症例で治療効果がなかったことを念頭に置き、食道造影や内視鏡の所見を経時的に観察しながら、手術のタイミングが遅れないように留意している。DNA パターンと照射効果の関連性については子宮頸癌において near diploid の症例の方が照射効果が大きかったという報告⁹⁾があるが、食道癌における報告は全く無く、今後、症例を重ねて検討をしてゆきたい。

つぎに、手術時は癌の局所に直接アプローチできるチャンスであり、術中局所的化学療法を行うことの意義は大きいものと考えられる。経リンパ節的 BLM 投与方法、BLM・spongel 法はおのおのリンパ節再発、局所再発の予防上有用であり、副作用は全くないので推奨できる方法である。

術後は、昭和 47 年以来、PLCC の regimen に沿って術後合併療法を行い、遠隔成績の向上を得つつあるが、n (+) 症例や a_3 症例など PLCC の効果が認められない症例もあり、さらに新しい工夫として各症例ごとに予後予測スコアを算定し、従来通りの regimen では

図 7 食道癌に対する集学的治療の方針



芳しい予後が期待できない症例に対しては、より強力な Intensive PLCC を適用するようにしている。

おわりに

食道癌に対する術前、術中、術後にわたる集学的治療の工夫とその有用性について述べたが、今後さらに治療成績を向上させるためには、各症例における合併療法の必要性和安全性を充分に考慮して regimen を決定する必要がある、われわれの行っている集学的治療の方針について検討を加えた。

文 献

- 1) 上尾裕昭, 杉町圭藏, 夏田康則ほか: 食道癌術後肺合併症の予防対策—特に咳嗽力測定とその意義について—. 日胸外会誌 30 : 1197—1201, 1982
- 2) Sugimachi K, Inokuchi K, Kai H et al:

Preoperative hyperthermo-chemo-radiotherapy effective for carcinoma of the esophagus. J Surg Oncol 27 : 199—204, 1984

- 3) Sugimachi K, Ide H, Okamura T et al: Cytophotometric DNA analysis of mucosal and submucosal carcinoma of the esophagus. Cancer 53 : 2683—2687, 1984
- 4) Hankins JR, Cole FN, Attar S et al: Carcinoma of the esophagus. Experience with a philosophy for palliation. Ann Thoracic Surg 23 : 400—408, 1977
- 5) Sugimori H, Gusberg SR: Quantitative measurement of DNA content of cervical cancer cells before and after test dose radiation. Am J Obstet Gynecol 104 : 829—838, 1969