

食道癌に対する Cisplatin, Pepleomycin 併用による 術前合併療法としての意義

熊本大学医学部第1外科

大熊 利忠 萩原 直樹 岡村 健二 田平 洋一
本郷 弘昭 佐田 英信 宮内 好正

SIGNIFICANCE OF PREOPERATIVE COMBINED THERAPY WITH CISPLATIN AND PEPLEOMYCIN FOR THE PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER

Toshitada OHKUMA, Naoki HAGIWARA, Kenji OKAMURA,
Yoichi TABIRA, Hiroaki HONGO, Eishin SADA
and Yoshimasa MIYAUCHI

1st Department of Surgery Kumamoto University Medical School

食道癌に対し新しい合併療法の試みとして、Cisplatin+Pepleomycin（以下本療法）を術前術後に投与してきたが、今回は本療法の術前合併療法としての意義について検討した。対象症例は昭和60年8月31日までに本療法が施行され当科で切除された35例（うち術前照射例4例を含む）である。本療法による術前の臨床的改善度は33%~50%であった。切除された主病巣の組織学的効果度は45.7%であり、転移リンパ節105個の組織学的効果度は29.5%であった。術後本療法に関連する合併症として1例に急性腎不全がみられた。他には重篤な副作用はみられなかった。本療法は有効な合併療法と考えられる。今後投与量、併用薬剤についてさらに検討する。

索引用語：食道癌術前合併療法, Cisplatin, Pepleomicin

はじめに

食道癌の合併療法は放射線療法が主流を占めているが、われわれは昭和58年1月以来術前には放射線照射を全く行わず補助化学療法として Cisplatin（以下 CDDP）+Pepleomycin（以下 Pep）の経静脈的投与および Lipiodol-Pepleomycin 懸濁液または emulsion の内視鏡的粘膜下注入を施行し、また、術後では14日から CDDP+Pep の全身投与を2週ごとに繰り返す合併療法を施行してきた¹⁾。今回はこの術前合併療法としての意義について検討した。

I. 方法と対象症例およびその背景因子

術前化学療法施行方法は先に報告したごとく¹⁾、CDDP 50mg/m², Pep 5mg/body/24hr×5日間の投与を行い、さらに術前5~10日に Lipiodol+Pep の懸濁

液、または emulsion を経内視鏡的に投与した(図1)。

対象症例は昭和58年1月から昭和60年8月31日までの期間に当科で切除された食道癌41例中術前に上記の化学療法が施行された35例である。そのうち他施設ですでに術前照射が行われた症例が4例であった。男性30例、女性5例で年齢は42歳から80歳、平均65歳であった。

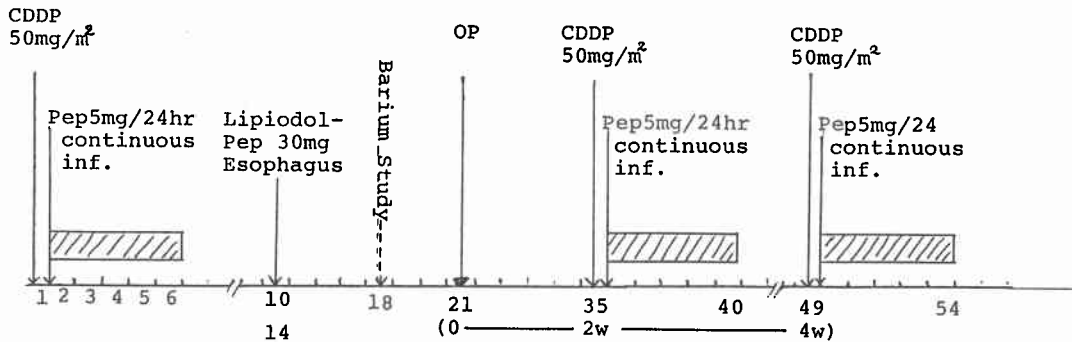
主占居部位はCe 2例、Iu 4例、Im 21例、Ei 6例、Ea 2例であり、それらの組織学的進行度は Stage 0: 1例、Stage I: 5例、Stage II: 1例、Stage III: 9例、Stage IV: 19例であり、その大半は Stage IV 症例であった(表1)。

II. 術前 CDDP+Pep 投与後の臨床的改善度

1) 自覚症状

入院時の主訴では自覚症状が全くなかった症例が1例であり、嚥下障害を訴えた症例が31例、前胸部痛を訴えた症例が3例であった。

図1 熊本大学第1外科食道癌合併療法プロトコール



- ※ A8 症例については術後4週から局所の Radiation 40 Gy を追加する。
- ※ 退院後は FT-207 600mg/day 2年間

表1 対象症例の主占居部位および Stage 別症例数 (S. 58. 1. 1.~S. 60. 8. 31)

主占居部位	症例数
Ce	2
Iu	4
Im	21
Ei	6
Ea	2
計	35
Stage	症例数
0	1
I	5
II	1
III	9
IV	19
計	35

表2 術前化学療法の臨床的改善度

自覚症状	食道X線造影所見	内視鏡所見
改善有 16例 (47.1%)	CR 0 PR 5 (33%)	CR 0 PR 3 (50%)
不変 17例	MI 6 NI 22	MI 14 NI 17
増悪 1例	PD 0	PD 0

これらの自覚症状を有する34例について、CDDP+Pep投与後の症状の改善度をみると、改善したもの16例、不変17例、増悪1例で改善度は47.1%であった(表2)。

改善した症例では嚥下障害が全く消失したものもみられ、早いものではCDDP+Pep投与後、すでに5~7日目ごろから自覚症状が改善せる症例もみられた。

2) 食道X線造影所見上の改善度

食道癌取り扱い規約委員会効果判定基準検討小委員会による食道癌化学療法および放射線治療の直接効果判定基準(案)(以下効果判定基準(案))により、われわれの術前化学療法の効果を判定してみると、著効はなく、有効:5例、改善傾向6例、無改善:22例、進行はみられなかった。すなわち有効:5例、改善傾向:6例の計11例に何らかの改善所見がみられ、したがって改善率は33%であった(表2)。

3) 内視鏡所見上の改善度

さきの効果判定基準(案)にしたがって内視鏡的所見から術前化学療法の効果を判定してみると著効:0例、有効:3例、改善傾向:14例、無改善:17例、進行:0例であった。すなわち改善度は50%であった(表2)。

自覚症状、X線所見、内視鏡所見のすべてに改善所見がみられた症例は8例であり、その改善率は22.9%であった。

III. X線所見と切除標本の肉眼的所見との対比

図2は60歳男性の入院時および術前化学療法後16日目の食道X線造影写真と術前化学療法後19日目の切除標本写真である。A)では長径10.0cm鋸歯型でBorrmann IIタイプの周堤がはっきりしたものであるが、B)では長径6.5cmと減少し、切除標本ではC)のごとく、潰瘍の辺縁は整で、隆起はなく、潰瘍底は平滑で白苔もみられなかった。図3は66歳男性、術前化学療法施行後34日目に切除された症例である。B)は術前化学療法後11日目のX線食道造影写真であるが、病巣の辺縁がA)に比べて平滑になっている。切除標本では潰瘍は23×10mmで辺縁は平滑でその周囲は瘢痕になり引きつれ硬化していた。

IV. 切除標本の病理組織学的所見

1) 核質の変化

図2 症例831524. 60歳, 男性. A: 入院時食道X線造影 Im<Ei 10.0cm 鋸歯型. B: CDDP 72.5mg, PEP 20mg 投与後16日目の食道X線造影長径6.5cm と短縮し, 潰瘍底も平滑となっている. C: 切除標本, CDDP+PEP 投与後19日目に切除, 潰瘍の周堤隆起はほとんどなく, 辺縁も平滑, 潰瘍底は平滑で白苔の附着も軽度であった.

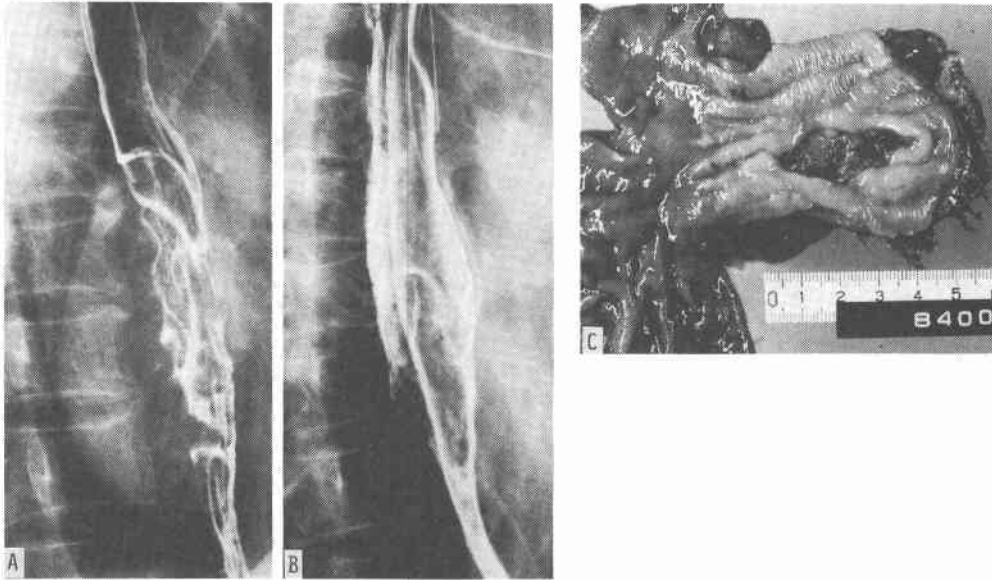


図3 症例840754. 66歳, 男性. A: 入院時食道X線造影 Im 6.0cm 鋸歯型. B: CDDP 75.5mg+PEP 25mg 投与後11日目の食道X線造影. 長径は6.0cm, 周堤隆起が低くなり, 辺縁が平滑となる. C: 切除標本, CDDP+PEP 投与後34日目に切除, 潰瘍は著明に縮小し辺縁は平滑, 隆起もみられず, 周囲の線維化が強く引きつれが著明である.

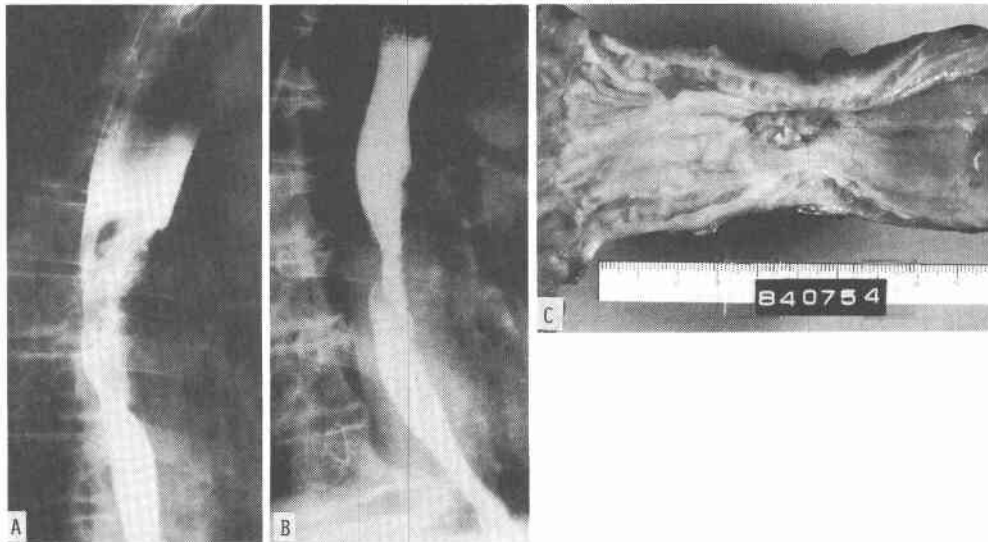


図4 核質の変化 (A: ×200, B: ×200). Aではクロマチンの濃縮がみられ, Bでは核の融解, 消失や多核化がみられる。

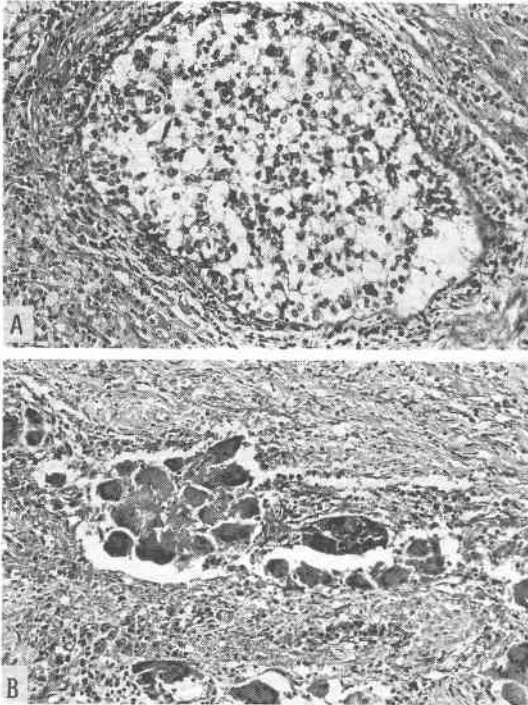


図5 細胞質の変化 (A: ×200, B: ×200). Aでは細胞質の膨化がみられ, Bでは, 同様に膨化と空胞化さらに好酸化や異常角化がみられる。

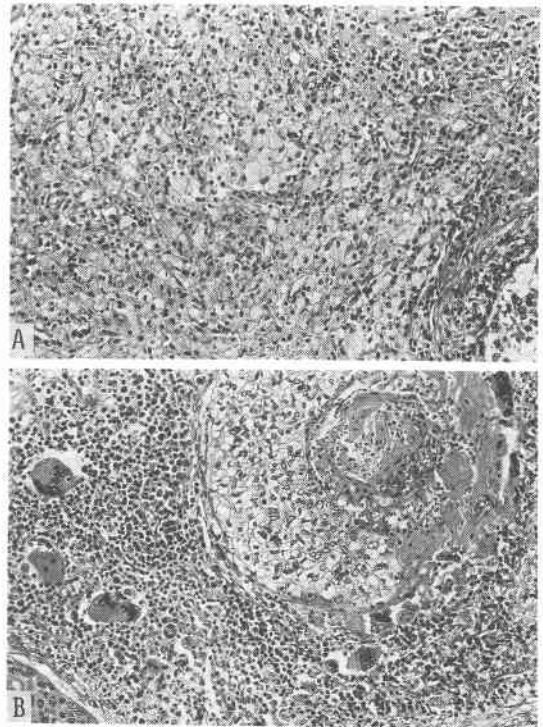


表3 化学療法前主病巣生検による分化度と切除標本の組織学的治療効果度 (大星・下里分類による)

	扁平上皮癌			未分化癌
	高分化型	中分化型	低分化型	
Grade I	○○○○	○○○○○●	○○○●	○
Grade II	I A	○○○○	●	
	I B	○○	○●	
Grade III				
Grade IV				

● 放射線照射併用例

核質ではクロマチンの濃縮, あるいは核質の融解または消失がみられる。また多核化を示す所見もみられた (図4)。

2) 細胞質の変化

細胞質では空胞化, 膨化, 好酸化などが主であり, その他異常角化や細胞膜の破壊像などがみられた (図5)。

3) 癌胞巣の変化

癌巣の解離, 癌細胞の壊死, 異物巨細胞の出現, 単

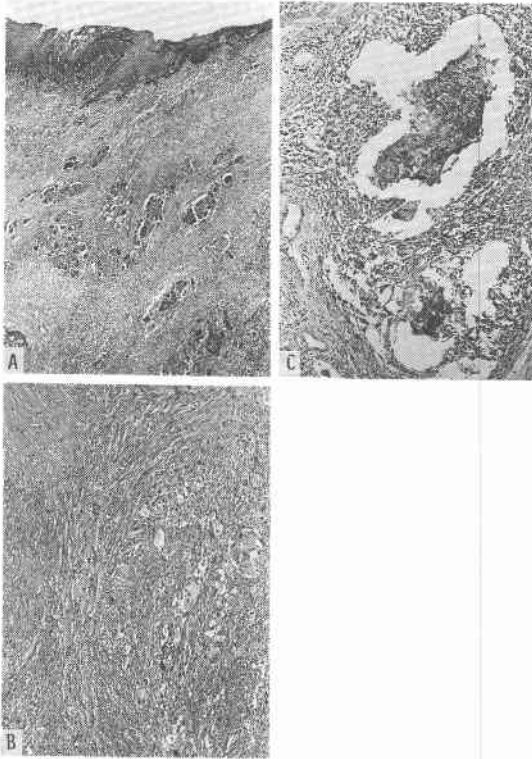
核球細胞の浸潤, 線維化などがみられた (図6)。

これらの病理組織学的変化は, 病巣の部位によって, その程度の差はまちまちであるが, 主として病巣の辺縁部に多く観察された。

V. 化学療法前主病巣生検による分化度と切除標本の組織学的治療効果度

術前の化学療法の組織学的効果度を大星, 下里の治療効果判定基準²⁾³⁾に準じて検討した。これらの効果度を化学療法施行前の主病巣生検による分化度と対比してみると, 表3のごとく, 高分化型扁平上皮癌16例中, Grade I: 5例, Grade IIA: 9例, Grade IIB: 2例であった。中分化型扁平上皮癌13例で Grade I: 9例, Grade IIA: 2例, Grade IIB: 2例であった。低分化型扁平上皮癌5例および未分化癌1例の6例では Grade I: 5例, Grade IIA が1例であった。すなわち, Grade IIA 以上の変化がみられたものを有効とすると, 高分化型扁平上皮癌では16例中11例, 68.8%, 中分化型扁平上皮癌では12例中4例33.3%, 低分化および未分化癌では6例中1例16.7%が有効であり, 全体

図6 癌巣の変化 (A: ×40, B: ×100, C: ×100).
Aでは癌巣の解離, 癌細胞の壊死が著明で, 異物巨細胞などもみられる。Bでは, 癌細胞の壊死と線維化がみられる。Cでは著明な単核球細胞の浸潤がみられ, 癌細胞は変性し, 単核球細胞に接する部では, 融解・壊死を来している。

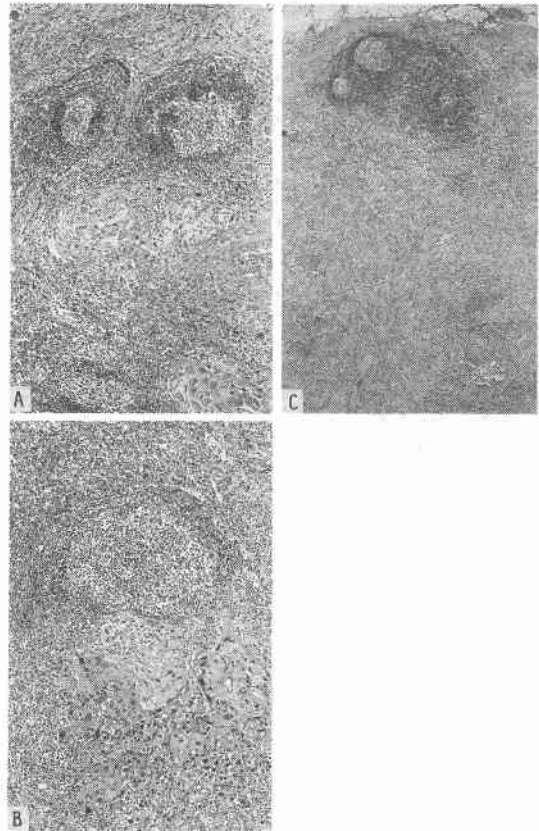


としては35例中16例45.7%に効果がみられ, 分化型扁平上皮癌にその効果は多くみられた。

VI. 転移リンパ節の組織学的効果度

対象症例35例中リンパ節転移がみられた症例は25例であり, 転移率は71.4%であった。郭清したリンパ節個数は1,199個で1例平均34.3個であった。これらのリンパ節のうち組織学的に転移が認められたリンパ節は105個であり, その転移リンパ節について術前の化学療法の効果の有無を組織学的に検討した。No. 100~104の頸部リンパ節では5個の転移リンパ節中, 化学療法の効果がみられたリンパ節は認められなかった。No. 105~112の胸部のリンパ節においては52個の転移リンパ節中, 大星, 下里分類のGrade Iが35個, Grade IIAが11個, Grade IIBが6個でありその奏効度は32.7%であった。No. 1~12の腹部のリンパ節においては48個の転移リンパ節中 Grade Iが34個, Grade IIAが11

図7 転移リンパ節の病理組織学的所見。A(×100): No. 7のリンパ節癌細胞の変性, 壊死, 核質の消失, 好酸化などがみられる。B(×100): No. 105のリンパ節Aと同様な所見がみられる。C(×40): No. 1のリンパ節。上方に2個のリンパ濾胞がみられることよりリンパ節と断定できるが, 他の視野にはリンパ節構造は全くみられず, 壊死, 変性細胞の好酸化したもや線維化などがみられるだけで, 癌細胞は全くみられない。



個, Grade IIIが3個であり, その奏効度は29.2%であった。全体では105個中31個に術前化学療法の効果が組織学的にみられ, その奏効度は29.5%であった(表4)。

転移リンパ節の組織学的所見も主病巣と同様な所見であり, 癌細胞の壊死, 核の消失, 多核化, 細胞質の好酸化, 膨化あるいは線維化などがみられた(図7)。

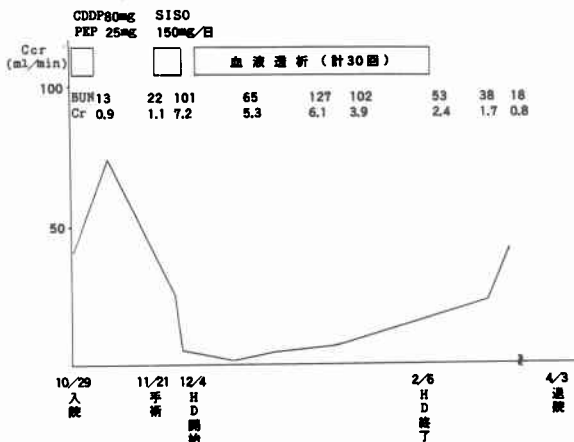
VII. 副作用

CDDPおよびPepによる副作用として考えられるものは消化器症状, 造血機能障害, 腎機能障害および肺機能障害であろう。消化器症状としては約50%の症例に悪心, 嘔吐, 食欲不振がみられたが, 経中心静脈

表4 転移リンパ節の組織学的効果度

		Ⅳ101~Ⅳ104	Ⅳ105~Ⅳ112	Ⅳ113 ~ Ⅳ121	
Grade I		5	35	34	74
Grade II	IIA	0	11	11	22
	IIB	0	6	0	6
Grade III		0	0	3	3
Grade IV		0	0	0	0
		0/5 (0%)	17/52 (32.7%)	14/48 (29.2%)	31/105 (29.5%)

図8 術後急性腎不全、症例841334、72歳、男性。血液透析とクレアチニン・クリアランスの推移



栄養管理下であり別に問題はなかった。

造血機能障害では1例に血小板が $73,000/\text{mm}^3$ に低下した症例がみられたが赤血球数や、白血球数には変化がみられなかった。

腎機能障害は最も注意すべき副作用である。術前化学療法施行後一過性にクレアチニンクリアランス（以下C-cr）が低下する症例がわずかにみられた。また、術後C-crの低下、血中クレアチニン（以下S-cr）や尿素窒素（以下BUN）が上昇し急性腎不全を併発した症例が1例みられた。本症例は術後感染予防にSisomycin 150mg/日の経静脈的投与がなされ、術後5日目からC-crの低下、BUN、S-crの上昇がみられ術後13日目から血液透析を開始した。本症例は幸いにも他の合併症がみられなかったため、約2カ月間の血液透析を行い腎機能も回復し現在術後約1年健在である（図8）。

その他術後の合併症として肺合併症が6例にみられたが、術前の化学療法との因果関係は明らかではなかった。

考 察

固型癌の治療方針はあくまでも早期発見、早期切除であるが食道癌においてははまだ切除例の90%以上は

進行癌であり、その大半はStage III, IV 症例である。また比較的早い時期のものでも粘膜下層に深達度が及ぶと急激にリンパ節転移率が増し、しかも食道壁のリンパ管網の特殊性および食道は解剖学的に縦隔に位置するという特殊性からリンパ節転移経路も複雑で系統的なen block 郭清が困難である。これらのことから外科切除に伴う合併療法がなされ現在は集学的治療として各施設で種々なる方法が施行されている。そのうち術前合併療法としてはこれまでは放射線療法が主体であり⁴⁾化学療法は補助的に使用されてきたにすぎない⁵⁾。われわれは昭和58年以来CDDP およびPepを主体とした合併療法を術前・術後にわたり一貫として行い、その概要については先に報告してきた¹⁾。今回はそのうち術前化学療法の臨床的効果を検討した。

1. 臨床的改善度について

自覚症状、食道X線造影所見および内視鏡所見などからみると術前化学療法において、その改善率は33~50%であった。自覚的には早いものではCDDP+Pep. 投与後5~7日目に既に改善するものがみられ、なかには術直前においては嚥下障害が全く消失した例もみられた。諸家の報告をみるとKelsenらは非手術例において52%の改善率を報告し⁶⁾、さらに術前照射群に比べ術前化学療法群に切除率が高かったと報告している⁸⁾。Voglらは50%の改善率を報告しているが、彼らはCDDP+PepのほかにVindesinやMethotrexateなどの併用を行い、治療量を投与し⁹⁾、必ずしも術前合併療法の一つとして投与しているのではない。食道癌に対するCDDP単独投与における本邦の共同研究においては奏効率20.8%があげられている。

2. 病理組織学的効果について

a) 主病巣について

臨床的改善度と病理組織学的効果については必ずしも一致しない。われわれは大星・下里の分類を用いて判定した²³⁾。術前化学療法だけが施行された31例中14例にGrade IIA~IIBの効果がみられた。術前に30GyのLineac照射が併用された4例ではGrade Iが2例、Grade IIAが1例、Grade IIBが1例であり、照射併用例が必ずしもその効果率が上がるとは言えなかったが、その点に関しては今後の問題であろう。

組織学的効果と分化度を検討してみると、統計学的には有意差はみられなかったが、高分化型の68.8%にGrade IIA以上の所見がみられたのに対し、低分化および未分化型の6例ではただ1例にGrade IIAの症例がみられたにすぎなかった。

b) 転移リンパ節について

扁平上皮癌の転移リンパ節は何も治療することもなく自然に中心壊死をきたすことが多く、転移リンパ節の組織学的効果を見る場合にはあくまでも転移巣の周辺部の癌細胞の変化について検討した。

105個の転移リンパ節のうち31個29.5%に Grade IIA 以上の変化がみられ、3個のリンパ節では Grade III もみられた。胸部または腹部のリンパ節では、その効果において差はみられなかった。また頸部のリンパ節においてははまだ転移リンパ節個数が5個と少なく胸部、腹部のものとは比較検討することはできなかった。

主病巣、転移リンパ節への組織学的効果については Bleomycin (以下 BLM)、あるいは放射線照射の報告は数多い。しかし、BLM においては総投与量が300mg 以上で効果がみられたとする報告が多い¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、渡辺は術前に BLM 60mg の投与において腹腔内転移リンパ節の約58%に組織学的効果があったと報告している⁹⁾。

3. 副作用について

a) 消化器症状

消化器症状としての悪心・嘔吐・食欲不振は約半数の症例にみられたが食道癌症例では、もともと食餌摂取量が十分でない症例がほとんどであり経中心静脈栄養管理下に本化学療法を行っているため、それ程問題は無い。これらの副作用防止に metoclopramide 2mg/kg/2hr の投与が非常に有効であるとの報告もある¹²⁾。

b) 腎機能障害

最も重大なる副作用として CDDP の腎毒性がいわれ¹³⁾、われわれも実際に1例の術後急性腎不全症例を経験した。さらにこの症例はアミノグリコシド系抗生剤を術後使用したため、腎毒性のある薬剤の相乗作用が出て腎不全を併発したものと考えられた。CDDP 投与例では、異なった時期といえども抗生剤の使用には十分注意すべきである^{14)~16)}。

腎機能障害防止にキレート剤としてのチオ硫酸ソーダやあるいは尿管上皮の Lysozyme stabilizer である Fosmicin などの使用が報告されていて^{17)~19)}われわれも現在使用しているが、これらの薬剤の投与のタイミングがいまだ確立されてなく今後の問題であろう。

4. 術前化学療法についての考え方

CDDP+Pep の化学療法が実際に術前合併療法として意義があるものか否かは最終的には遠隔成績で結論

を出さなければならないが、いまだ本療法を施行してから日が浅く、遠隔成績を出すに至らない。

しかし、入院後術前検査施行中にこの化学療法は施行されるし、造血機能にほとんど障害がない。しかも主病巣および転移リンパ節に対してもある程度の効果がみられることから意義があるものと考えられる。投与方法に関してはいまだ問題はあつたものの、Pep に先行して CDDP を投与する方が、その逆の投与方法よりも効果があることが報告されている²⁰⁾。

さらに Pep や BLM の作用機序としての DNA 合成阻害は一般に回復されやすく、その repair を阻止するためにも Pep あるいは BLM の持続投与が効果があるとされている²¹⁾。

また癌細胞集団の heterogeneity を考えると多剤併用が望まれ Vindesin や Methotrexate なども併用されている²²⁾。これらの薬剤の併用についても今後検討すべきであろう。

また術前に化学療法を行うことによって、in vivo における薬剤の感受性を確かめるという意味で術後の化学療法を施行するにあたり非常に参考となるものであるが、現在われわれはすべての症例に可能な限り術後においても CDDP+Pep の投与を行っている。これらの再発形式や死因を検討することによって上記の結論は出されるものと考えている。

結 語

食道癌に対する新しい合併療法の試みとして Cisplatin+Pepleomycin (以下本療法)を術前後に使用してきたが、今回は本療法の術前合併療法としての意義について検討した。対象症例は昭和58年1月から60年8月31日までに当科で本療法を施行後切除された35例である。

1) 本療法における術前の臨床的改善度は33~50%であった。

2) 主病巣の組織学的効果度は45.7%にみられ、分化型扁平上皮癌に効果度は高かった。

転移リンパ節の105個のうち31個(29.5%)に組織学的効果がみられた。

3) 術後1例に急性腎不全がみられたが血液透析により腎不全は治癒した。その他重篤な副作用はみられなかった。

本療法は食道癌に対する術前合併療法として有効であり、しかも比較的 safely に施行できる。今後薬剤の投与量や併用薬剤の組み合わせなどさらに検討していきたい。

文 献

- 1) 大熊利忠, 佐田英信, 上原範常ほか: 食道癌に対する Cisplatin, Pepleomycin による合併療法. 日消外会誌 17: 1973—1979, 1984
- 2) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明ほか: 癌放射線療法の病理 [1] 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その1). 医のあゆみ 61: 618—625, 1967
- 3) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明ほか: 癌放射線療法の病理 [1] 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その2). 医のあゆみ 61: 665—671, 1967
- 4) 中山恒明, 柳沢文憲, 加瀬貞治ほか: 食道癌の術前照射について. 外科 22: 325—328, 1960
- 5) 渡辺 寛, 唐沢和夫, 岡田慶夫ほか: 食道癌に対する合併療法—放射線とプレオマイシンの併用による臨床的ならびに病理組織学的効果—. 癌の臨 20: 655—662, 1974
- 6) Kelsen DP, Bains M, Chapman R et al: Cisplatin, vindesine, and bleomycin (DVB) combination chemotherapy fo esophageal carcinoma. Cancer Treat Rep 65: 781—785, 1981
- 7) Kelsen DP, Bains M, Hilar B et al: Combination chemotherapy of esophageal carcinoma using cisplatin, vindesine, and bleomycin. Cancer 49: 1174—1177, 1982
- 8) Kelsen DP, Ahuja R, Hopfan S et al: Combined modality therapy of esophageal carcinoma. Cancer 48: 31—37, 1981
- 9) Vogl SE, Greenwald E, Kaplan BH: Effective chemotherapy for esophageal cancer with methotrexate, bleomycin, and Cis-Diamminedichloroplatinum II. Cancer 48: 2555—2558, 1981
- 10) Fujimaki M, Soga J, Wada K et al: A new chemotherapy as a preoperative treatment for esophageal cancer surgery. Acta Med Biol 19: 181—191, 1972
- 11) 天野富薫: 食道癌に対するプレオマイシンの効果—術前投与例の病理組織学的所見を中心として—. 日外会誌 72: 803—816, 1971
- 12) Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB et al: Improved control of cisplatin-induced emesis with high-dose metoclopramide and with combination of metoclopramide dexamethasone and diphenhydramine results of consecutive trials in 255 patients. Cancer 55: 527—534, 1985
- 13) George P, Bennett WM: Nephrotoxic acute renal failure due to compondrugs. Am J Physiol 241: 71—78, 1981
- 14) Liepman M: Neophrotoxic potential of the cephalosporin aminoglycoside combination. Cancer Treat Rep 63: 2115—2117, 1979
- 15) Haas A, Anderson L, Lad T: The influence of aminoglycosides on the nephrotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum in cancer patients. J Infect Dis 147: 363, 1983
- 16) Salem PA, Jabboury KW, Khalil MF: Severe nephrotoxicity: A probable. complication of cis-dichlordiammineplatinum (II) and cephalothin-gentamicin therapy. Oncology 39: 31—32, 1982
- 17) 岩本幸英, 馬場恒男: 拮抗中和剤利用に焦点を合わせた化学療法—cis-diamminedichloroplatinum (II) と sodium thiosulfate の組み合わせを中心に—. 癌と化療 12: 766—772, 1985
- 18) 早田 聡, 等 泰三, 清川兼輔ほか: Cisplatin の体内動態とチオ硫酸ナトリウムの影響. 癌と化療 11: 2356—2361, 1984
- 19) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通ほか: Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究. 癌と化療 11: 2400—2407, 1984
- 20) 波本久雄, 合川美奈子, 高橋克俊ほか: ヌードマウス可移植ヒト扁平上皮癌に対する Cisplatin と Pepleomycin による併用効果の検討. 癌と化療 12: 70—76, 1985
- 21) 太田和雄: 持続投与. 癌と化療 12: 798—805, 1985
- 22) 桶井 昭: 併用投与. 癌と化療 12: 806—814, 1985