

遠隔成績からみた食道癌治療の問題点とその対策 —治癒手術例の治癒率向上を妨げる要因に関する検討—

国立がんセンター病院外科

渡辺 寛 加藤 抱一 日月 裕司 平田 克治

国立王子病院外科

飯塚 紀文

PROBLEMS AND ITS MEASURES ABOUT RESULTS OF SURGICAL TREATMENT FOR CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS —STUDIES ON FACTORS WITH REFERENCE TO THE OPERATIVE CURABILITY—

Hiroshi WATANABA, Hōichi KATO, Yuji TACHIMORI
and Katsuji HIRATA

Dep. of Surgery, National Cancer Center Hospital

Norifumi IIZUKA

Dep. of Surgery, National Ōji Hospital

食道癌治療手術例の治癒を妨げる要因を検索するために、現行規約 n_0 -CIII 症例の 5 生率を検討した結果、stage 間に全く差がなく根治度の内容に問題があることが解った。次いで R_1 郭清症例と胸腔内吻合例を除いた厳密 n_0 -CIII 症例に a_0 例と $a_{(+)}$ 例の 5 生率を見ると 54.2% と 34.5% と妥当性ある差がみられた。上縦隔リンパ節郭清程度の差 (完全, 不完全) の予後への反映を厳密 n_0 -CIII 症例について検討したところ左反回神経周囲まで郭清する完全郭清群では $a_{(+)}$ 例と a_0 例間の 5 生率に差がなく、不完全郭清では差が見られた。別出リンパ節のリンパ節外脈管内癌進展は 33.8% に認められ、食道癌のもう一つの縦隔内癌進展形式として重要視すべき所見であることを強調した。

索引用語：食道癌治療手術，食道癌の上縦隔リンパ節転移，食道癌のリンパ節外脈管内癌進展

はじめに

食道癌治療はいまだ多くの問題点を有しているが、外科治療において最も予後良好が期待できる治癒切除例でさえもその 5 生率 26.0% (CII, CIII) である¹⁾。この治癒切除例の治癒率の低い要因として、今回、われわれは、(i) 治癒手術の規約、(ii) リンパ節郭清程度、(iii) 外科治療で制御できない食道癌進展の実態などに言及し、今後の食道癌治療手術例の治癒率向上策は

どうあるべきかを検討した。

検索対象と方法

検索対象は国立がんセンター開設以来の治癒切除後 5 年以上経過した 268 例中、 n_0 -CIII 症例 (リンパ節転移陰性、絶対治癒切除例) 152 例と、現在の根治度規約の C-III 症例から R_1 郭清症例および胸腔内吻合症例を除いた n_0 -CIII 症例 (以後、厳密 n_0 -CIII と呼称) である (表 1)。そして検索方法は、(i) 根治度設定の相異による予後比較、(ii) 上縦隔リンパ節郭清程度、すなわちリンパ節郭清完全例 (気管周囲 2/3, 両側反回神経周囲、大動脈弓下部の各領域の徹底リンパ節郭清) とリンパ節郭清不完全例 (腫大せるリンパ節のみを別出するサブリングリンパ節郭清) の予後比較、そして、(iii) 上

※第30回日消外会総会シンポ 1：遠隔成績から見た消化器外科治療の問題点と対策

＜1987年10月12日受理＞別刷請求先：渡辺 寛

〒104 中央区築地 5-1-1 国立がんセンター外科

表 1 検索症例と検討方法

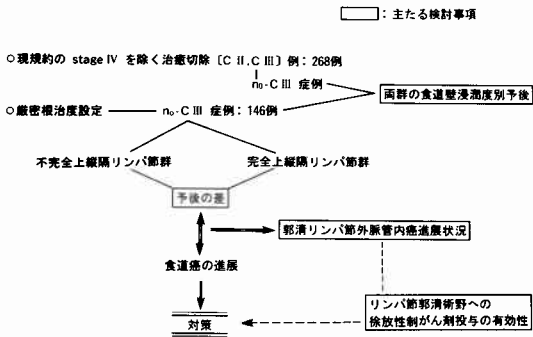
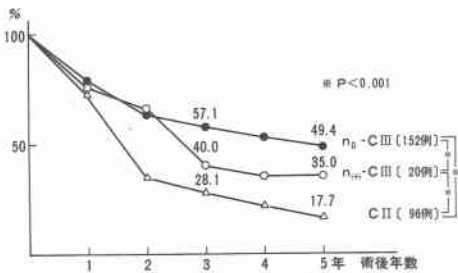


図 1 治癒切除例の遠隔成績 (実測生存率)



縦隔リンパ節郭清完全例の別出リンパ節2,800個について、リンパ節外の結合織中の脈管侵襲の有無を鏡検した。

成 績

1. 現行食道癌取り扱い規約²⁾に基づいた治癒切除例 (CII, CIII) の実測生存率

当センター開設以来、切除手術を受け術後5年経過し、現行規約の組織学的治癒切除となった症例268例の根治度別遠隔成績を追求した結果、 n_0 -CIII 152例は49.4%の5生率を示し、 n_{a+} -CIII 20例の5生率、35.0%とCII 96例の5生率、17.7%に比べ $p < 0.01$ をもって有意に予後良好であった(図1)。次に n_0 -CIII 152例の組織学的外膜深達度別の5年生存率を見ると、おのおの深達度を示した症例の5生率間に有意差を認めなかった(表2)。

2. 厳密 n_0 -CIII症例の設定とリンパ節郭清程度による予後検討

前記の n_0 -CIII症例の深達度別5生率において、各stage間に有意差を認めなかったことを根治度設定の不的確と見なし、 R_1 郭清症例と上縦隔リンパ節が不十分になりやすい胸腔内吻合例を除いた「厳密 n_0 -CIII症例」を設定した(図2)。その結果現行規約 n_0 -CIII

表 2 n_0 -CIII 症例の stage 別 5 年生存率

Stage	5 生率 (%)	例数
0 (m. sm.)	59.1	[13/22]
I (mp)	48.6	[18/37]
II (a ₊)	44.0	[13/33]
III (a ₊)	39.4	[11/21]

図 2 厳密 n_0 -CIII 症例

1. 根治度：規約根治度の の症例 — R_1 症例を除く。

Stage	R	III	II	I	0
0	n_0				
I	n_1				
II	n_2				
III	n_3				
IV	n_4				

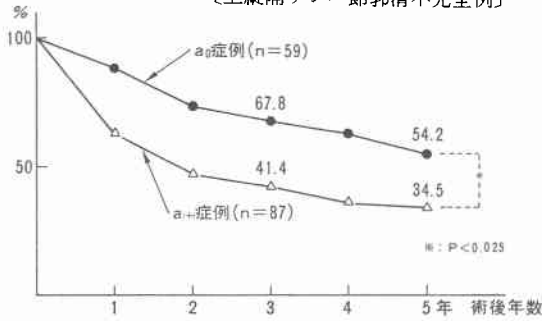
2. 胸腔内吻合例を除く。

152例中、厳密 n_0 -CIIIとなった症例は146例であった。そしてこの厳密 n_0 -CIII症例の組織学的外膜深達度5生率をリンパ節郭清程度(完全, 不完全)別に追求すると、不完全郭清群において、外膜深達度陰性(a_0)例の5生率は54.2%であり a_{+} 5生率34.5%と比較し、 $p < 0.025$ をもって有意に予後良好であった。この結果は厳密 n_0 -CIII症例の設定内容が的確性を有していることを示したと云える。一方、最近2年間(昭和57年2月~昭和59年2月)に手術された上縦隔リンパ節郭清完全例、厳密 n_0 -CIII症例の生存状況を見るといまだ3年生存率ではあるが、 a_{+} 症例; 60%, a_0 症例; 57.1%の3生率を示し、組織学的深達度により生存状況は左右されなかった(図3)。

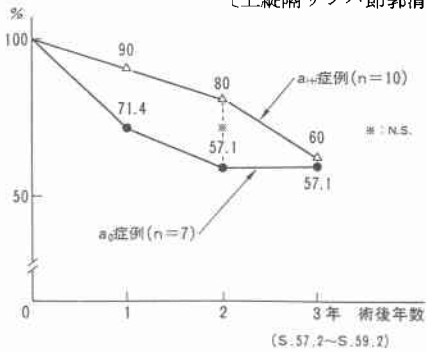
3. 上縦隔リンパ節郭清完全例における上縦隔リンパ節転移状況

上縦隔リンパ節郭清をほぼ完全に実施した136例におけるリンパ節転移状況をリンパ節部位別に見ると、右側縦隔最上部(105, 106上部、いわゆる右反回神経周囲)リンパ節に136例中42例、30.9%と最も高率の転移を認めた。また従来あまり郭清されなかった左側上縦隔の左反回神経周囲(左106)にも136例中32例、23.5%と上縦隔リンパ節転移の中で第2位の転移率を

図3 厳密 n₀-CIII 症例の遠隔成績
〔上縦隔リンパ節郭清不完全例〕



〔上縦隔リンパ節郭清完全例〕



外膜浸潤有無による比較

写真1 リンパ節外脈管内癌進展。矢印：癌巣, Ln: リンパ節

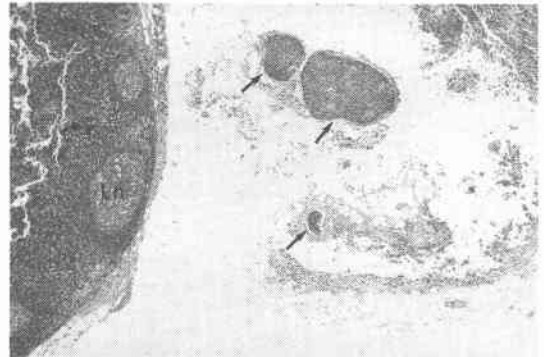


表4 リンパ節外脈管内癌進展 (Exn-LV-Pm)

(1985~1986)

検索症例: 68例

	Exn-LV-Pm 陽性例	%
検索全症例 (n=68)	23例	33.8
n(+)症例 (n=49)	22例	44.9

Exn-LV-Pm=Extranodal Lymphatic and Vascular Permeation

1987. 6.

表3 上縦隔リンパ節転移率検索症例: 136例 (1983~1986) () : %

リンパ節部位	左側上縦隔						右側上縦隔														
	左気管縦隔 (105)			胸管縦隔			大動脈弓			左肺門			最上部			特異部 (105)			特異部 (105)		
	上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下	上	中	下			
上部 (n=12)	3	1	0	0	0	0	5	0	1	0	1	0									
	4 (33.3)						5 (41.7)														
中部 (n=82)	12	11	1	6	8	6	26	6	5	1	12	2									
	24 (27.6)			[6.9]	[9.2]	[6.9]	32 (36.8)			[6.9]	[16.1]										
下部 (n=37)	1	3	0	0	0	4	3	1	0	0	0	0									
	4 (10.8)					[10.8]	4 (10.8)														
Total No. 136	32 (23.5)			[4.4]	[5.9]	[7.4]	42 (30.9)			[5.1]	[11.0]										
	56 (41.2)						84 (47.1)														

示した。さらに上縦隔の左右別に転移率を比較しても右側: 47.1, 左側: 41.2%と両者間にほとんど差がないことが判明した (表3)。

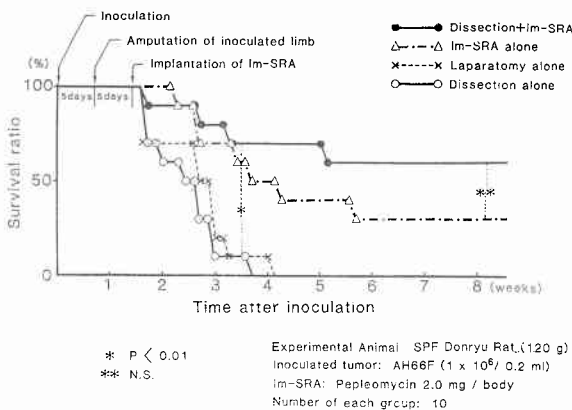
4. 食道癌におけるリンパ節外脈管内癌進展の検索

前記のごとき食道癌における上縦隔リンパ節転移状況, 漿膜のない食道壁の特性そして食道が脈管網の発達旺盛な縦隔に存在することなどを考え合わせると, 食道癌が食道筋層を一端越えれば系統的リンパ管

システムを逸脱した広範な脈管内癌進展が発生する可能性が充分考えられる。この縦隔内癌進展を知る一つの方法として剔出リンパ節に附着する結合織・脂肪織中の癌巣の有無を68症例, 2,800個のリンパ節について検鏡した。その結果写真1に示すようなリンパ節から離れた脈管内癌進展 (Exn-LV-Pm) が68例中23例33.8%に認められた。そしてリンパ節内転移陽性例49例に限定すると49例中22例, 44.9%の陽性率であった (表4)。Exn-LV-Pm 陽性例のリンパ節転移度は29.0%とExn-LV-Pm 陰性例の8.0%に比べ高率であった。またExn-LV-Pm 陽性のリンパ節部位は胸部リンパ節: 15例, 腹部リンパ節: 3例, 胸・腹リンパ節: 5例と胸部すなわち上縦隔リンパ節が主体であることが判明した。Exn-LV-Pm 陽性症例の予後は23例中非癌死4例を除く19例について検索すると, sm, n₀の1例 (術後7カ月) を除き18例は術後6カ月以内: 9例, 6カ月~1年: 7例, 1年~一年半: 2例と主に上縦隔内再発にて全例死亡していた。

5. 永久植込型徐放性制がん剤の縦隔内設置法の開発

図4 Effect of Im-SRA for Lymphnode Dissection



前記1～4の成績に示したごとく、食道癌の癌進展の主体が上縦隔を中心としたものであることは明らかである。その対策としては可能なかぎり上縦隔リンパ節郭清に努力するとしても、4に示したリンパ節外脈管内癌進展に代表される microscopic cancer lesion をも術中から攻撃する補助治療が要求される。そこでわれわれは382 Medical Grade Elastomer (Dow Corning Co. LTD) を基剤とし、局所抗腫瘍効果のある Pepleomycin (日本化薬 co. LTD)、薬剤徐放調節剤として L-Alamin を含有する徐放性制がん剤 Im-SRA (Implanted Slow-Released Anticancer Agent) を縦隔内に設置する治療法を考案した。約3年前より基礎実験を開始し、その抗腫瘍効果、副作用を検討してきた³⁾。図4はラットリンパ節転移系を用いた本製剤のリンパ節転移抑制実験結果であるが、リンパ節郭清と本製剤を設置した群はリンパ節郭清のみ群、開腹のみ群に比べ有意に長期に生存した。われわれは本製剤の臨床応用として再発症例に試用を開始している。

考 察

●治癒手術例の治癒率に関して一厳密 n_0 -CIII の設定—

種々の根治度を示した症例を一括して手術例の予後を検討することは複雑な癌進展を示す食道外科治療を評価するにはむずかしい。今回、食道癌手術例中、別出リンパ節転移陰性の絶対治癒切除例 n_0 -CIII を中心とした治癒率を分析し、食道癌外科治療の実態の一面を追求した。治癒切除例の内容検討の第一歩として現行規約の根治度が適切かどうかを見るため現行規約の n_0 -CIII 症例と、 R_1 郭清症例と胸腔内吻合例を除いた厳密 n_0 -CIII 症例の治癒率を分析した。その結果 n_0 -CIII

の stage 別5生率は表2に示すごとく stage 間に差がないことが明らかとなった。この結果は食道癌が粘膜下まで浸潤すればほとんど進行癌に匹敵する癌進展を示すことを意味しているかもしれないが、一方現行規約の適性やリンパ節郭清程度などの関与も問題として取り上げる必要がある。そこで厳密 n_0 -CIII 症例において上縦隔リンパ節郭清完全群と不完全群に分けて組織学的外膜深達度別に治癒率を見ると、不完全郭清群では $a_{(+)}$ 例が明らかに a_0 例に比べ予後不良という常識の結果を示した。これは現行規約の根治度は根治度を的確に表現していないこと、すなわち R_1 郭清症例と胸腔内吻合症例は最っとも高率なリンパ節転移率を示す上縦隔リンパ節の郭清が不充分であるがゆえに、 n_0 -CIII の範中には所属できないことを示したと云える。一方上縦隔リンパ節完全郭清厳密 n_0 -CIII 例では $a_{(+)}$ 例と a_0 例の生存状況が術後2年までは $a_{(+)}$ 症例が1生率:90%、2生率:80%と a_0 症例の71.4%、57.1%より良好であり、3生率は両者ともほぼ同等の生存率(60%と57.1%)を示した。

●上縦隔リンパ節郭清の徹底化の意義

前記の $a_{(+)}$ 例と a_0 例が同じ生存状況を示した要因は今後いろいろな角度から分析する必要があるが、成績3に示すように従来ほとんど郭清されなかった左側上縦隔すなわち左反回神経周囲リンパ節転移率が23.5%を示したこともその要因の一つと云える。すなわち上縦隔リンパ節転移率を左右別に見ても右側は47.1%、左側は41.2%とほとんど左右差がなく、右側上縦隔リンパ節郭清を主体とする他施設の転移率⁴⁾より高率な転移率を示し、その郭清が予後に反映する可能性がある。食道癌のリンパ節郭清はまず第一に上縦隔リンパ節郭清を徹底化することの重要性を強調したい。

●リンパ節外結合織中脈管内癌進展 (Exn-LV-Pm) の意義

食道が脈管網の発達する上縦隔内に存在することからリンパ節転移以外の食道癌の進展状態をとらえる手段として、別出リンパ節周囲の結合織を鏡検したところ、33.8%に脈管内癌巣を認めた。かかる検索は肺癌での末舛の報告⁶⁾が見られるが、食道癌での検索は日本において報告は見られない。末舛の報告ではかかる脈管内癌進展は肺癌切除例の予後に反映しないとしているが、われわれの症例では sm, n_0 で Exn-LV-Pm 陽性の一症例を除き、全例が2年以内に再発死に至っていた。Exn-LV-Pm を認めたリンパ節のほとんどがリ

ンパ節内にも転移を認めているので、転移リンパ節から癌細胞が流出した結果という考え方もあるが、一方、脈管内癌巣のほとんどが癌栓状態を示し、その場でかなり癌が増殖していることと、sm, n₀早期症例でありながら Exn-LV-Pm 陽性例も存在したことを合せて考えると、原発巣から流出した結果であることも否定できない。

まとめ

食道癌手術の問題点を明瞭にするため、n₀-CIII 症例に限定した治癒率を検討し、以下の事項が判明した。

1. 現行規約の食道癌根治度はその転移形式をふまえた場合、やや甘い根治度と云える。
2. 食道癌の治癒を妨げる大きな要因は上縦隔リンパ節転移であり、その外科的対策は従来あまり実施されていない上縦隔左側（転移率：41.2%）のリンパ節郭清が一つの手段である。
3. 食道癌のもう一つの癌進展形式としてリンパ節外癌進展（33.8%）の存在を明らかにした。そしてその対策として、上縦隔脈管網内癌巣を直接攻撃する補

助療法の必要性を強調した。

本研究の一部は厚生省がん助成金(60—4)—転移に対する積極的治療—によることを附記する。

文 献

- 1) 食道疾患研究会・国立がんセンター編：全国食道癌登録調査報告。第6号，1985，p51
- 2) 食道疾患研究会編：食道癌取扱い規約(第6版)。金原出版，1984，p26
- 3) 渡辺 寛，飯塚紀文，未外恵一ほか：植込型徐放性制がん剤(In-SAR)の開発とその臨床応用。Oncologia 20：105—114，1987
- 4) 馬場政道，田辺 元，吉中平次ほか：胸部食道癌のリンパ節転移とその予後—頸部・上縦隔のリンパ節郭清の意義—。日消外会誌 20：1640—1647，1987
- 5) 木下 巖，大橋一郎，中川 健ほか：食道癌におけるリンパ節転移とくに上縦隔転移とその治療対策。日消外会誌 9：424—430，1976
- 6) Suemasu K: Prognostic significance of extranodal cancer invasion of mediastinal lymph nodes in lung cancer. Jpn J Clin Oncol 12：207—212，1982