日消外会誌　23（7）：1785～1789，1990年

食道癌肝転移例の検討

旭川医科大学第1外科
横山　康弘　久保　良彦　野坂　哲也
池田康一郎　平田　哲　植田　守
八柳　英治　鈴木　洋　杉本　泰一

予後の評価可能な自験食道癌94例の肝転移について検討した．食道癌肝転移は16例（17%）に認められ，切除術後肝転移が12例，非切除肝転移が4例であった．16例中11例(69%)はEi症例であった．食道癌肝転移は複合再発例が多く，全例切除不能なH_2またはH_3であった．切除術後肝転移12例はリンパ節転移（特に腹腔内転移）や脈管内侵襲の高度なものが多く，stage IVが9例（75%）を占めた．術後化学療法施行9例は非施行3例に比べ，再発までの期間（平均5.6か月 vs 2.7か月），再発後の生存期間(平均5.0か月 vs 2.6か月)が長い傾向であった．特に，肝動注療法は肝転移後の延命やquality of lifeの改善に有効であり，食道癌の肝転移にも積極的に施行すべきであると思われた．非切除肝転移4例の予後（平均3.0か月）はきわめて不良であった．

Key words: esophageal cancer, liver metastasis, hepatic arterial infusion chemotherapy

はじめに

食道癌の予後は適応や術式の拡大などの工夫がなされてはいるもののいまだ悪く[1]，大半の症例では再発を免れることはできない．したがって，食道癌治療においては再発の実態や治療法などを知ることが重要である．

今回，著者らは食道癌の再発臓器として比較的頻度の高い肝再発について，自験例を臨床的に検討したので報告する．

対象と方法

1977年12月から1989年3月までの間に，旭川医科大学第1外科で経験した原発性食道癌（扁平上皮癌）134例の中から他病死などを除く予後の評価可能な94例で，切除例81例，非切除例13例である．年齢は24～85歳(平均61.8歳)，男女比は82対12であった．再発の判定は画像診断，病理診断，理学的所見などにより，再発は現在まで65例（69%）に認められた．初発転移発見後2か月以内に別な転移巣が発見された場合は複合再発とした．食道癌の臨床分類や病理分類は食道癌取り扱い規約[2]によった．統計学的有意差はχ^2検定により，5%未満をもって有意とした．

＜1990年3月7日受理＞別刷請求先：横山　康弘
〒078　旭川市西神楽4線5号3―11　旭川医科大学第1外科

成　績

1．自験食道癌の転移形式と肝転移

自験食道癌の転移様式は，リンパ節，肺，肝，腹膜，骨転移などの順で，再発65例中59例（91%）の症例はリンパ節転移を含む複合転移であった．肝転移は切除術後81例中12例（15%），非切除13例中4例（31%），全体では94例中16例（17%）に認められた（**Table 1**）．

2．腫瘍占拠部位と肝転移

肝転移食道癌の腫瘍占拠部位は，16例中11例(69%)は胸部下部食道（Ei）であり，部位別の症例数からみた転移頻度でもEi癌切除30例中8例（27%），同非切

Table 1　Metastatic site of esophageal cancer

Metastatic site	Operation		
	Complete resection n=81	Incomplete resection n=13	Total n=94
Lymph node	37	10	47
Lung	13	5	18
Liver	12	4	16
Peritoneum	9	1	10
Bone	9	0	9
Pleura	4	1	5
Skin	3	0	3
Kidney	2	0	2
Adrenal gl.	2	0	2
Others	8	1	9

除例3例中3例（100%）とEi症例に高率に肝転移を認め，胸部中部食道（Im）症例と比較し有意差が認められた（$p<0.05$）（**Table 2**）.

3．食道癌切除術後肝転移症例

食道癌切除術後肝転移12例では，X線分類上らせん型が50%を占め，組織学的進行度ではstage IVが75%，根治度ではc0，cIが84%と，治癒切除にならない進行癌が大半であった．また，組織学的には中分化型扁平上皮癌が58く%，組織学的深達度はa_2が75%を占め，リンパ節転移は$n_2 \cdot n_3 \cdot n_4$（＋）で83%であり，これは腹腔内リンパ節転移によるものが主体（リンパ節転移陽性10例は全例腹腔内転移陽性）であった．脈管内侵襲はリンパ管侵襲または血管侵襲がみられたものが83%と大半を占めた（**Table 3**）.

4．食道癌切除後肝転移例の臨床経過

食道癌切除後肝転移の経過をみると，初発再発部位がリンパ節のもの7例，肝が5例で，肝転移以外の他臓器再発を合併する複合再発例が多く，肝のみの単独再発はcase 5，10の2例（17%）のみであった．肉眼

Table 2　Location of the lesion and liver metastasis

Location*	Operation		
	Complete resection n=81	Incomplete resection n=13	Total n=94
Ph, Ce	0%　(0/3)	0%　(0/2)	0%　(0/5)
Iu	50%　(1/2)	50%　(1/2)	50%　(2/4)
Im	3%†　(1/36)	0%‡　(0/6)	2%†　(1/42)
Ei	28%†　(8/30)	100%‡　(3/3)	33%†　(11/33)
Ea	14%　(1/7)	0%　(0/0)	14%　(1/7)
Multiple	33%　(1/3)	0%　(0/0)	33%　(1/3)

*Reference 3　†$p<0.01$　‡$p<0.05$

Table 3　Profiles of liver metastasis after complete resection (12 cases)

Radiologic types*	Spiral	50%
	Serrated	33%
	Tumorous	17%
Histologic stage*	II	8%
	III	17%
	IV	75%
Curability*	0	25%
	I	59%
	II	8%
	III	8%
Histology*(Squamous cell carcinoma)	Well	17%
	Moderately	58%
	Poorly	25%
Adventitia invasion*	a_1	17%
	a_2	8%
	a_3	75%
Lymphnode metastasis*	n (−)	17%
	n_2(+)	17%
	n_3(+)	25%
	n_4(+)	41%
Vascular invasion*	ly(−)v(−)	17%
	ly(−)v(+)	17%
	ly(+)v(−)	25%
	ly(+)v(+)	41%

*Reference 3

Table 4　Clinical cousses of liver metastasis after complete resection

Case	Stage	Liver	Other recurrences	Postoperative chemotherapy	Effect (Liver)	Survival before/after liver metastasis	
1	IV	H_3	Bone	—	—	3 m/3 m	Dead
2	IV	H_2	PE, LU, LY	—	—	3 m/3 m	Dead
3	IV	H_3	PE, LY	—	—	2 m/2 m	Dead
4	IV	H_3	LY	(5-Fu, CDDP)	PR	0 m/7 m	Alive
5	IV	H_2	—	5-Fu, CPM, MMC	PD	6 m/5 m	Dead
6	IV	H_3	LY	PLM	PD	11 m/5 m	Dead
7	IV	H_3	LY	PLM	PD	1 m/4 m	Dead
8	IV	H_3	LY, PE	UFT, (5-Fu)	PR	6 m/8 m	Dead
9	IV	H_3	LY, PE	FT	PD	4 m/4 m	Dead
10	III	H_2	—	FT	NC	11 m/8 m	Dead
11	III	H_3	LY, LU	UFT, CDDP	PD	9 m/3 m	Dead
12	II	H_2	LY	PLM	PD	4 m/5 m	Dead

*Survival before and after liver metastasis　(　) Hepatic arterial infusion chemotherapy
PE=Peritoneum　LU=Lung　LY=Lymphnode

的肝転移の程度は，全例切除不可能と思われる H_2 または H_3 であった．切除術後積極的に化学療法を施行したものは9例で，化学療法を施行していないものは3例であった．肝転移発見までの期間は順にそれぞれ平均5.6か月，2.7か月で，再発後生存期間はそれぞれ平均5.0か月，2.6か月といずれも化学療法施行例が長い傾向であったが有意差は認められなかった．切除後肝転移例全体の平均生存期間は9.3か月であり，肝単独再発例の平均生存期間は15.0か月であった．術後化学療法を施行した9例では、computed tomography（以下CT）などによる評価でPRが得られたものは肝動注療法施行の2例のみであった（**Table 4**）．

動注療法を施行した2例を提示する．

Case 4，55歳男性．Eiらせん型食道癌，a_2，n_3（＋），stage IV．術前より多発性肝転移が判明しており，主病巣切除およびリンパ節郭清後1か月目に左，中肝動脈を結紮し右肝動脈カニュレーションを施行した．

5-Fu，cisplatin間欠動注後，肝CTにて腹水は残存しているものの，転移巣の縮小を認め，術後7か月目の現在生存中である．Cisplatinは呕気，呕吐などの副作用なしに施行することができた（**Fig. 1**）．

Case 8，69歳男性．EiImの鋸歯型食道癌，a_2，n_3（＋），stage IV．術後4か月目に腹腔内リンパ節再発をきたし，5か月目に多発性肝転移が発見された．当初，UFTで経過をみていたが，肝転移の増大により右悸肋部の疼痛でperformance status（以下PS）が著しく制限されるようになり，6か月目に右胃大網動脈の末梢より肝動脈カニュレーションを施行した．

5-Fu間欠動注後の肝CTにて，転移巣の壊死を認め，疼痛やPSの改善があり，術後14か月，動注後8か月の生存を得ることができた．剖検所見では，多発性肝転移のほかに頸，胸，腹部にわたる広範なリンパ節再発，腹膜再発，副腎転移などが認められた．肝転移巣は壊死巣と再燃巣が混在して認められた（**Fig. 2**）．

5．非切除肝転移例の内訳と臨床経過

非切除4例は，局所進展，広範囲リンパ節転移，遠隔転移などによるもので，主として放射線治療を施行したが，全身状態不良なものが多く，肝転移に対する治療がなされたものはなかった．平均生存期間は3.0か月と切除肝転移例の9.3か月に比べ有意に短かった

Fig. 1 CT (above) shows liver metastasis enhanced by lipiodol and CT (below) shows decrease of metastasis after hepatic arterial infusion chemotherapy. (Case 4)

Fig. 2 CT shows multiple liver metastasis before (above) and after (below) hepatic arterial infusion chemotherapy. (Case 8)

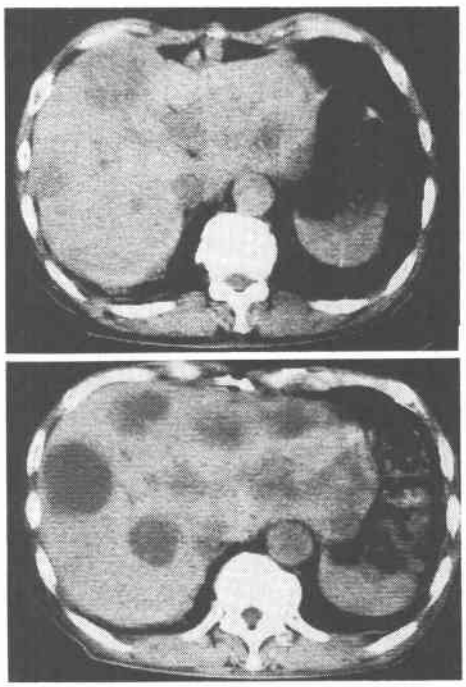

Table 5 Clinical courses of liver metastasis after incomplete resection

Case	Op. findings	M*	Treatment	Survival
1	$A_2N_4(+)$	H_3	Irradiation	2 m Dead
2	$A_3N_2(+)$	ST	Irradiation	4 m Dead
3	$A_2N_4(+)$	—	Irradiation	5 m Dead
4	$A_3N_4(+)$	H_3 LU	—	1 m Dead

*Distant metastasis　ST＝Stamoch　LU＝Lung

Table 6 Metastatic organ of esophageal cancer in autopsy cases in Japan (Reference 4, 2556 cases)

Organ	No. of cases	%
Lung	1315	51
Liver	786	31
Bone	325	13
Stamoch	315	12
Adrenal gl.	294	12
Pleura	285	11
Kidney	244	10
Pancreas	198	8
Thyroid gl.	165	6
Pericardium	163	6
Great vessels	144	6

($p<0.05$) (**Table 5**).

考　察

日本病理剖検輯報第26～28輯[3]による食道癌2,556例の臓器再発は，肺51%，肝31%，骨13%，胃12%，副腎12%などの順であり，今回の著者らの成績と同じく肝転移は食道癌の転移臓器としては肺転移についで多いものであった．

食道癌の部位と肝転移の関係をみると，肝転移は下部食道癌に多い[4)5)]ことが指摘されており，下部食道癌では肝転移を念頭において診療にあたる必要がある．下部食道癌では腹腔内リンパ節転移の頻度が高いことから，葛西ら[4)]は，腹腔内リンパ節転移巣による経門脈性肝転移を推定している．著者らの成績でも，腹腔内リンパ節転移陽性例に肝転移が多かった．

磯野[6)]は，臓器再発をきたした食道癌の85%に脈管内侵襲か壁内転移を認めたとしており，これらの症例には予防的免疫化学療法が必要であるとしている．

食道癌肝転移例の予後をみると，葛西ら[4)]の報告では平均生存期間は4.3か月であり，田中ら[7)]は，肝転移の再発発見までの期間は平均7.7か月，発見後の生存期間は平均1.7か月と報告しており，現時点での予後はきわめて厳しい．著者らの切除後肝転移例では，平均生存期間は9.3か月であったが，肝単独再発例の平均生存期間は15.0か月と比較的良好であった．これは，肝転移自体の生物学的悪性度と相まって，術前の進行度，切除度，複合再発の有無などが予後に大きく影響していることを示している[5)]．

食道癌の肝転移様式をみると，著者らの症例では全例切除不能な H_2 または H_3 であり，文献的にも切除可能な肝転移例は極めて少ないものと思われる[6)]．したがって，食道癌肝転移に対する治療は化学療法を中心とした集学的治療が必要となる．

最近は食道癌に対する cisplatin を中心とした化学療法が盛んに報告されるようになってきたが，肝転移に対しても菱川ら[8)]の cisplatin 単独投与，吉井ら[9)]の cisplatin, methotrexate 併用療法，Kelsen ら[10)]の cisplatin, vindesin, bleomycin 併用療法，Vogl ら[11)]の cisplatin, methotrexate, bleomycin 併用療法などにより有効例が報告されている．

著者らの症例では，食道癌肝転移の75%は stage IV であり，肝転移は全身疾患の一病巣とも評価されるため，抗癌剤の投与は全身的に行うのが基本であろう．しかし，これら全身的投与は副作用が強く，時に quality of life を損ね治療の継続を困難にすることがある．著者らは，疼痛の強い肝転移症例と主病巣切除後の残存肝転移症例に対し肝動脈カニュレーションによる抗癌剤の動注療法を試みたが，2例ともに PR を得，延命効果を認めた．これら2例では抗癌剤による副作用もみられず，肝動脈カニュレーションによる抗癌剤の targeting は肝の単独再発，複合再発を問わず食道癌肝転移に対する集学的治療の1つとして有効な方法であると思われた．

著者らは結腸癌肝転移などと同様に食道癌肝転移例の肝動注療法にも5-Fu (250mg/day) を用いたが，今回の2例ともに5-Fu は有効であった．1例では cisplatin (150mg/w) を強化療法として併用動注した．

なお，食道癌肝転移に対する肝動脈カニュレーションは，胃管使用症例の場合胃管の血流保持が問題になるが，著者らは1例 (case 8) は右胃大網動脈の末梢から，1例 (case 4) は左肝動脈からカニュレーションを施行し良好な結果を得た．胃管作成と時期をずらせば肝動脈カニュレーションは大過なく施行できるものと思われた．

本論文の要旨は第16回北海道食道癌研究会 (1989年2月札幌) にて発表した．

文　献

1) 食道癌登録委員会編：全国食道がん登録調査報告第6号．国立がんセンター，東京，1985，p40—68
2) 食道疾患研究会編：食道癌取り扱い規約．金原出版，東京，1989
3) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報第26—28輯．東京，杏林書院，p1983—1985
4) 葛西洋一，佐野文男，秦　温信ほか：食道癌肝転移例の検討．癌の臨　29：995—1000，1983
5) 藤田博正：食道癌切除例の再発形式に関する検討—剖検例を中心に—．日外会誌　85：17—28，1984
6) 磯野可一：食道癌再発の実態と対策．日消外会誌　17：527—536，1984
7) 遠藤光夫，五島英迪編．食道癌の治療．医学教育出版社，東京，1986，p207—216
8) 菱川良夫，田中伸一，河島輝明ほか：シスプラチンが有効であった食道癌肝転移の1例．癌と化療　11：337—339，1984
9) 吉井克巳，鈴木　茂，井手博子ほか：Cisplatinが著効した食道癌肝転移の1例．癌と化療　12：2216—2221，1985
10) Kelsen DP, Bains M, Chapman R et al: Cisplatin, vindesin, and bleomycin (DVB) combination chemotherapy for esophageal carcinoma. Cancer Treat Rep 65：781—785，1981
11) Vogl S, Greenwald E, Kaplan BH: Effective chemotherapy for esophageal cancer with methotrexate, bleomycin, and cis-diammine dichloroplatinum II. Cancer 48：2555—2558，1981

Studies on Liver Metastasis of Esophageal Cancer

Yasuhiro Yokoyama, Yoshihiko Kubo, Tetsuya Nozaka, Koichiro Ikeda, Satoshi Hirata, Mamoru Ueda, Eiji Yatsuyanagi, Hiroshi Suzuki and Hirokatsu Sugimoto
First Department of Surgery, Asahikawa Medical College

Clinical studies of liver metastasis of esophageal cancer were made in 94 patients in whom the outcome was clear. Liver metastases were found in 16 patients (17%) and these metastases were multiple and non-resectable. In 11 of the 16 patients (69%), the lesion was located in the lower thoracic esophagus. Of 12 patients with liver metastasis after complete resection, the incidences of lymph node metastasis and vascular invasion were high and 9 of the 12 patients (75%) had stag IV disease. Average survival of 9 patients given postoperative chemotherapy was longer than that of the 3 without chemotherapy (10.6 months vs. 5.3 months). Above all, hepatic arterial infusion chemotherapy was effective against liver metastasis of esophageal cancer. Of 4 patients with liver metastasis after incomplete resection, the outcome was very poor (mean survival 3.0 months).

Reprint requests: Yasuhiro Yokoyama First Department of Surgery, Asahikawa Medical Collge
4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa, 078 JAPAN