日消外会誌　26（3）：764～769，1993年

原　著

再発食道癌の治療成績に関する検討

秋田大学第2外科
北村　道彦　阿保七三郎　橋本　正治
泉　啓一　四釜　俊夫　鈴木　裕之

再発食道癌の予後の向上を目的として，当科の治療成績を分析した．全症例の50%生存月数は7か月であった．再発癌に対する積極的治療施行例では非施行例に比べ予後が有意に良好であった．治療法別にみると，放射線療法施行例は化学療法施行例よりも予後が有意に良好であった．放射線療法施行例では嗄声を中心とする臨床症状により発見される例が73%を占め，腫瘤の長径は平均4.4cmで，臨床症状発現から治療開始までは平均2.8か月を要していた．直接効果では39%が有効と判定された．定期検査で発見された例では腫瘤も小さく，有効率も高く，予後も良好であった．手術的療法施行例は4例あり，1例は17か月後に死亡したが，他の3例はそれぞれ6，20，22か月を経た現在も生存中であり，予後は比較的良好であった．Interleukin-2の腔内投与は優れた局所制御効果を示した．以上より再発食道癌の予後向上のためには，早期診断と再発形式にあわせた積極的な治療が重要と考えられた．

Key word: treatment for recurrence of carcinoma of the esophagus

はじめに

食道癌は診断技術の進歩した現在でも進行癌が多く，手術時にたとえ根治的手術がなされたとしても半数以上が再発をきたすのが現状である．したがって再発例に対する治療も重要な課題であるが，現在まで再発形式に関する検討は多くみられるものの，再発後の治療に関する報告は比較的少ない．今回われわれは胸部食道癌再発例についてとくに再発後の治療とそれに関する問題点について検討したので報告する．

対象と方法

1972年4月から1991年4月までに当科で根治手術（C-I以上）がなされた胸部食道癌のうち，再発が画像上確認され，当院にて治療がなされた64例を対象とした．これらの症例の初発の再発部位は，リンパ節が47例（73%）と最も多く，内訳では頸部が26例（41%），上縦隔が26例（41%），中・下縦隔が7例（11%），腹部が6例（9%）であった．遠隔臓器は23例（36%），局所が11例（17%），次いで吻合部，胸膜・心のう，その他が各2例ずつとなっている（**Table 1**）．その他とした2例は，胃管と横隔膜であった．これらの症例について，治療方法，全体の治療成績，各治療方法別の治療成績とその内容を中心に検討した．統計学的検討は，生存曲線はKaplan-Meier法にて算出し，生存曲線間の比較は一般化Wilcoxon検定で，群間の平均値の比較はt検定，群間の比率の比較はχ^2検定を用いて行った．いずれの場合も危険率5%未満（$p<0.05$）を有意差ありとした．また各治療の直接効果の判定は，食道癌取扱い規約[1]の判定基準にのっとり行った．

Table 1　Mode of recurrence

Site of recurrence	No. of case	(%)
Lymph node	47	(73)
Neck	26	(41)
Upper mediastinum	26	(41)
Middle and lower mediastinum	7	(11)
Abdomen	6	(9)
Distant organ	23	(36)
Local (mediastinum)	11	(17)
Anastomotic site	2	(3)
Pleural and pericardial cavity	2	(3)
Others	2	(3)
Total	64	

結　果

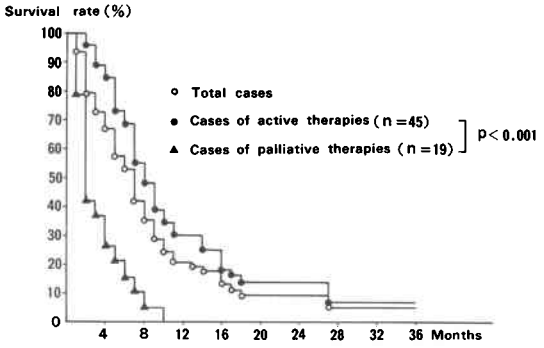
1．治療方法

＜1992年10月7日受理＞別刷請求先：北村　道彦
〒010　秋田市本道1－1－1　秋田大学医学部第2外科

Table 2 Method of treatment for recurrence

Method of treatment	No. of case	(%)
Irradiation	26	(58)
Chemotherapy	10	(22)
Resection	4	(9)
Others	5	(11)
Total	45	

Fig. 1 Survival curves of total cases, cases of active therapies and palliative therapies.



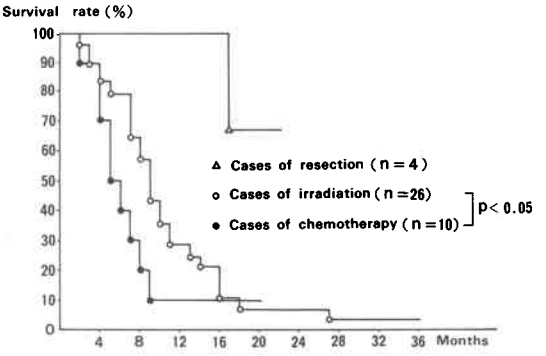
再発癌に対する積極的治療が施行された例は45例で，残りの19例は副作用などにより治療を中止した例，一般状態不良のためや本人や家族の希望のために治療を行わなかった例であった．積極的治療を行った45例の初回治療の内訳では，放射線療法が26例（58%）と最も多く，化学療法が10例(22%)，再発部局所切除が4例，養子免疫療法[2]やInterleukin-2(IL-2)の腔内投与[3]などその他が5例となっている（**Table 2**）．

2．生存曲線，生存期間，生存率

50%生存月数は7か月，平均生存月数は8.2±7.0か月(平均±標準偏差)，12か月，24か月，36か月生存率はそれぞれ21%，10%，5%であった．積極的治療施行例と非施行例に分けると，50%生存月数は10.3±7.2か月，3.3±2.7か月であった．積極的治療施行例の12か月，24か月，36か月生存率はそれぞれ30%，14%，7%であるのに対し，非施行例では12か月生存例はなく，両群間には有意の差($p<0.001$)がみられた(**Fig. 1**)．

治療法別に放射線療法施行例と化学療法施行例に分けて生存曲線をみると，50%生存月数はそれぞれ9か月，6か月，平均生存期間は10.8±7.6か月，7.0±4.8か月であり，放射線療法施行例の12か月，24か月，36か月生存率はそれぞれ29%，7%，4%であるのに対し，化学療法施行例の12か月生存率は10%であり，両群間には有意の差（$p<0.05$）がみられた（**Fig. 2**）．

Fig. 2 Survival curves of cases of resection, irradiation and chemotherapy.



3．治療方法別の検討

① 放射線療法施行例

26例の再発部位の内訳は，頸部・縦隔リンパ節23例(88%)，局所5例（19%），吻合部1例であった．

発症時の状況，診断の契機については，嗄声を中心とした臨床症状によって発見された例が19例と多く全体の73%を占めた．理学的所見（全例頸部リンパ節触知)により発見された例は4例(15%)，定期検査によって発見された例は3例（12%）であった．再発腫瘤の長径は平均4.4±1.8cmであったが，定期検査で発見された例では2.4±1.4cmと小さい傾向があり，とくに2例のリンパ節転移はいずれも2cm未満であった．臨床症状発現から治療開始までの期間は平均2.8±2.9か月であった．

腫瘍面積について50%以上の縮小効果が得られた場合を有効とすると[1]，10例(39%)が有効と判定された．いずれもpartial response（PR）であり，complete response（CR）は得られなかった．内訳をみると臨床症状で発見された例では7/19：37%であるのに対し，定期検査で発見された例では3例中2例が有効と判定された．腫瘤の長径4.0cm以下と4.1cm以上に分けると，それぞれ6/11：55%，4/15：27%であり，腫瘤が小さいほど有効率が高かった．

平均生存期間は全体で10.8±7.6か月であったが，定期検査で発見された3例では平均18.8±14.9か月であり，臨床症状で発見された例の9.9±6.2か月に比べ良好であった（**Table 3**）．

② 化学療法施行例

10例の再発部位は，遠隔臓器7例，頸部・縦隔リン

Table 3　Profiles of the cases who underwent irradiation

Symptom or method of diagnosis	No. of case	(%)	Diameter of tumor (cm)	Period between the onset of symptom (diagnosis) and beginning of treatment (month)	Effective rate (%)	Survival time (month)
Clinical symptom	19	(73)	4.6±1.6	2.8±2.9	37	9.9±6.2
Hoarseness	12					
Dysphagia	3					
Others	4					
Physical examination (Lymph node palpation)	4	(15)	4.7±2.4	2.9±2.8	25	8.5±5.4
Follow up image examination	3	(12)	2.4±1.4	1.7±1.6	67	18.8±14.9
Lymph node	2		1.7±0.2	2.3±1.8	100	23.0±18.4
Other	1					
Total	26		4.4±1.8	2.7±2.7	39	10.8±7.6

(mean+SD)

Table 4　Profiles of the cases who underwent resection

Case	Age	Sex	a and n factor		Stage	Site of recurrence	Operation	Postoperative therapy	Prognosis
Y. K	63	M	a2	n3	4	Cervical lymph node	Lymph node dissection	Chemotherapy	17 months dead
K. S	59	M	a3	n0	4	Diaphragma	Resection	Irradiation	22 months alive
T. O	66	M	a2	n2	3	Cervical lymph node	Lymph node dissection	Irradiation	20 months alive
S. S	60	M	a2	n2	3	Cervical lymph node	Lymph node dissection	Irradiation	6 months alive

パ節5例，腹部リンパ節2例，その他（胃管，腋窩リンパ節）2例であった．治療は当科で開発したシスプラチンを中心とする多剤併用化学療法であるsequential chemotherapy(SEQ)[4]が6例に，シスプラチン単独が2例に，ブレオマイシン単独ないしマイトマイシンCとの併用が2例に行われた．治療効果の判定は8例について可能であり，PRの効果が1例に認められた．SEQ例に限ると，4例の評価可能例のうち1例にPRが得られた．

③ 手術的療法施行例

再発癌に対する切除は4例に行われ，内訳は3例が頸部リンパ節で，残りの1例は横隔膜であった．頸部リンパ節再発の3例では，いずれも腫瘤の完全切除が可能であり，術後に予防的に放射線ないし化学療法を追加した．横隔膜再発例は局所に癌を遺残せざるをえず，術後に放射線療法を施行した．予後をみると，1例が17か月後に死亡したが，他の3例は再々発をきたした1例を含め，それぞれ22，20，6か月を経過した現在生存中である（**Fig. 2**，**Table 4**）．

④ その他の治療例

癌性胸膜炎・心のう炎に対するIL-2の腔内注入[3]は初発再発例の2例と後発の再発例の1例の計3例に行い，いずれも癌細胞の消失と貯留液の減少ないし消失が得られ，著効ないし有効と判定された．IL-2の投与量は1,000単位/日で11日間から30日間投与された．いずれの例でも胸水ないし心のう水の再貯留はなく，癌性心のう炎の1例では24か月を経過した現在再発なく外来通院中である．

その他として養子免疫療法[2]が2例に，骨転移に対する除痛を目的とした放射線療法が1例に行われた．

考　察

食道癌の再発形式はすでに多くの報告で明らかにされているとおり，頸部・上縦隔を中心とするリンパ節再発，遠隔臓器再発，局所再発の順に多い[5)~11)]．今回の検討でも，リンパ節再発が73%，遠隔臓器再発が36%，局所再発が17%であり，リンパ節再発のうちでは頸部・上縦隔リンパ節が圧倒的に多かった．したがって再発後の治療も放射線療法が中心となって施行され

ており，治療例の58%を占めた．

再発癌治療の障害は，他の報告者[9)12)13)]も指摘していることであるが，診断がなされた時点で患者の一般状態が不良であり，癌に対する積極的治療が施行できない例が多く存在することである．今回の検討でも癌に対する積極的治療施行例は，治療中止例や非施行例に比べ有意に予後が良好であった．島[9)]や高木[12)]も同様に，治療が施行された例の予後が良好であることや，患者の一般状態が不良で十分な量の化学療法が施行されなかった例の治療成績が不良であることを報告している．このことは外来にて経過観察中の患者の一般状態に十分注意し，不幸にして再発をきたした場合には時を移さず積極的な治療の施行が可能なようにしておくことが重要である．

再発癌全症例の成績をみると，1年，2年，3年生存率はそれぞれ21%，10%，5%であり，50%生存月数は7か月，平均生存月数は8.2か月であり不良であった．他の報告をみても，西平[13)]の1年生存率13%，島[9)]の平均生存月数6.3か月，松原[14)]の単独部位再発例の1年生存率28%，複数部位再発例の1年生存率0%，千葉[15)]の放射線治療例の1年生存率15%，化学療法例の1年生存率18%など，全体に予後は不良であり1年生存率は10～20%と考えられる．

再発部位に関しては，リンパ節再発の方が血行性再発よりも予後が良好であり，島[9)]は平均生存期間を比較しリンパ行性では22.2か月，血行性では15.6か月，磯野[6)]もリンパ行性では8.4か月，血行性では4か月と報告している．今回の検討でも，リンパ節再発を主な対象とした放射線療法例の方が，遠隔臓器再発を主な対象とした化学療法例よりも有意に生存率が良好であった．また同じリンパ節再発でも頸部と縦隔では予後が異なり，小野田[16)]は頸部リンパ節再発例の平均生存期間が13.9か月であるのに対し縦隔リンパ節再発例では5.5か月であり，松原[14)]は頸部リンパ節再発例の1年生存率48%に対し縦隔リンパ節再発例では21%であったと報告している．これは頸部リンパ節に比べ縦隔リンパ節の症状発現の遅延と診断の困難性[14)]によるものと考えられる．今回の検討でも，放射線療法を行った例の多くが嗄声を中心とする臨床症状の発現を契機として診断され，腫瘤の大きさをみても平均4.4cmとかなり大きくなってから診断されているのが明らかである．また症状発現から治療開始までの期間も平均2.8か月と決して短くなく反省させられた．

放射線療法施行例の腫瘤縮小に関する直接効果をみると，その有効率は39%であった．内訳をみると腫瘤の小さいほど有効率が高く，早期診断の重要性が明らかである．長期生存例は1例のみで，これは定期検査によりCTにて1.5cm大の右上縦隔最上部リンパ節が同定された例であり，3年を過ぎた現在生存中である．前述したとおり一般に縦隔リンパ節再発は頸部リンパ節再発に比べ予後不良であるとされているが[14)16)]，早期に診断されれば必ずしも不良でなく，そのためにはCTによる定期検査が重要である．松原[14)]も放射線療法を行った縦隔リンパ節再発により3例の5年生存例があったことを報告している．

化学療法施行例の予後は不良であり，今回の検討でも1年生存例は1例のみで，50%生存月数は6か月，平均生存月数は7か月であった．化学療法の内容としては，ブレオマイシン，シスプラチン単独，そしてシスプラチンを中心とする多剤併用療法と時代の流れを反映して種々の治療が行われてきた．有効例は1例のみで当科で開発したsequential chemotherapy (SEQ)施行例であった．SEQの再発例や非治癒切除例に対する全体の有効率は33%であり，化学療法を行った他の報告[15)17)]をみても満足すべき結果が得られていない．これに対してシスプラチンに5-フルオロウラシルの持続静注を行った最近の報告[18)19)]の成績は良好であり大いに注目される．

手術的療法を行った例は4例と少なかったが，予後は比較的良好であった．4例中3例は頸部リンパ節再発であり，切除後にいずれも放射線療法か化学療法を追加した．残りの1例は横隔膜に再発をきたした例で切除したが癌の遺残を余儀なくされ放射線療法を追加し，22か月を経過した現在腫瘤の増大傾向なく生存中である．他の報告をみても，頸部リンパ節再発については切除することにより良好な成績[12)14)17)20)]が得られており，他の部位に再発がない場合には切除が第1選択と考えられる．また渡辺ら[20)]は切除に局所徐放性制癌剤療法を併用して良好な成績を得ており，局所療法をより確実にする意味で有用と考えられる．

肺，肝，腎，骨，脳など遠隔臓器再発に対する手術的療法の報告[6)13)20)~22)]も散見される．全体の成績は良好とはいえないが，西平[13)]の脳転移切除後の12年生存例の報告など長期生存例もみられることから，遠隔臓器再発に対する有効な手段のない現在，症例によっては試みられてよいと考えられる．

癌性胸膜炎，腹膜炎，心のう炎など腔内再発については，化学療法によってCRが得られたとする報告[17)]

もあるが，一般に予後は不良である[6)9)10)]．われわれはIL-2の腔内注入を積極的に行ってきたが，その局所制御効果は非常に良好であり，全例有効と判定され，癌性心のう炎の1例では24か月を経た現在も生存中である．方法の詳細は別論文[2)]に譲るが，腔内再発例に対しては第1選択として良いと考えられる．

その他の治療法として養子免疫療法を2例に施行した．本療法の詳細は別論文[2)]に譲るが，局所注入を施行した例ではかなり抗腫瘍効果が認められており，投与法や他の療法との併用を含め今後の発展に期待したい．

文　献

1) 食道疾患研究会編：臨床・病理．食道癌取扱い規約．第8版，金原出版，東京，1992
2) 山崎泰男：養子免疫療法の臨床応用に関する基礎的並びに臨床的研究．秋田医　18：329—351, 1991
3) 鈴木裕之：癌性胸膜炎に対するIL-2の胸腔内投与に関する臨床的研究．日外会誌　90：1922—1931，1989
4) 佐藤康満：DNAヒストグラム解析による多剤併用化学療法の効果増強に関する実験的並びに臨床的研究—FCRによる制癌作用増強への新しいアプローチ．秋田医　13：561—586，1986
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) 西　満正，松本敏樹，木下　巌ほか：リンパ節転移からみた胸部食道癌の予後と再発形式．消外　9：1597—1605，1986
8) 馬場政道，吉中平次，田辺　元ほか：食道癌再発に関する臨床病理学的検討—とくに再発形式と術式の評価を中心に—．日外会誌　89：1769—1779，1988
9) 島　伸吾，米川　甫，吉住　豊ほか：胸部食道癌術後の再発形式の検討．消外　11：2017—2022, 1988
10) 掛川暉夫，島　一郎，山名秀明ほか：胸部食道癌の再発形式とその対策．消外　12：155—162，1989
11) 実方一典，西平哲郎，森　昌造：胸部食道癌の外科療法と術後合併療法—とくに再発形式とその対策．消外　13：145—154，1990
12) 高木　巌，国島和夫，陶山元一ほか：胸部食道癌術後再発例の治療．日胸外会誌　35：656—658, 1987
13) 西平哲郎，平山　克，標葉隆三郎ほか：再発癌の治療と対策における問題点：食道癌．最新医　42：2593—2600，1987
14) 松原敏樹，木下　巌，中川　健ほか：胸部食道癌切除後再発の診断と治療—特に限局性再発について—．日胸外会誌　35：653—655，1987
15) 千葉　淳，浅野　宏，板橋邦宏ほか：再発剖検所見からみた再発食道癌の治療．日胸外会誌　35：661—662，1987
16) 小野田昌一，磯野可一，奥山和明ほか：再発食道癌の治療—特に頸部リンパ節再発に対する放射線治療，縦隔リンパ節再発に対するCDDP治療について．日胸外会誌　35：651—653，1987
17) 井手博子，村田洋子，奥島憲彦ほか：胸部食道癌治癒切除後再発例の治療．日胸外会誌　35：659—660，1987
18) Carey RW, Hilgenberg AD, Wilkins EW et al: Preoperative chemotherapy followed by surgery with possible postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: evaluation of the chemotherapy component. J Clin Oncol 4：697—701，1986
19) 末山博男：化学療法単独で3年生存した肺・肝転移を有する食道癌の1例．日癌治療会誌　25：1668—1672，1990
20) 渡辺　寛，加藤抱一，飯塚紀文：再発食道癌の治療法の実態と新しい治療法の試み．日胸外会誌　35：650—651，1987
21) 古和田正悦，阿保七三郎，石館貞三ほか：食道癌の頭蓋冠転移の一手術例．手術　30：325—329, 1976
22) 清水秀明，小山靖夫，尾沢　巌ほか：腎転移のみが再発巣として発見され切除し得た食道癌の1例．癌の臨　36：2047—2052，1990

Analysis on Treatment for Recurrence of Carcinoma of the Esophagus

Michihiko Kitamura, Shichisaburo Abo, Masaji Hashimoto, Keiichi Izumi,
Toshio Shikama and Hyroyuki Suzuki
Second Department of Surgery, Akita University School of Medicine

Clinical profiles and results of treatment for recurrence of thoracic esophageal carcinoma were analysed. The sites of recurrence were lymph nodes (73%), a distant organ (36%) and local (mediastinum) (17%). The median survival period was 7 months, mean survival period was 8.2 months and 1, 2 and 3-year survival rates were 21%, 10% and 5%, respectively. The outcome for the patients who underwent active therapy for recurrence was significantly better than for those who underwent only palliative therapy. The median survival period for patients who had been given irradiation was 9 months, which is significantly longer than that (6 months) for those who had

been given chemotherapy. For the majority (73%) of the patients who had been given irradiation, the diagnosis was based on their clinical symptoms (mainly hoarseness). In these irradiated cases, the mean long diameter of the recurrent tumors was 4.4 cm, the mean period between the onset of the symptoms and the beginning of treatment was 2.8 months and the effective rate was 39%. Resection at the site of recurrence was performed in 4 cases and the prognosis for these patients was relatively good; one patient died 17 months after re-resection and the other 3 patients were being treated as outpatients, whose survival period after re-resection was 6, 20 and 22 months, respectively. Interleukin-2 was administered for pleuritis carcinomatosa and pericarditis carcinomatosa with positive results.

Reprint requests: Michihiko Kitamura The Second Department of Surgery, Akita University School of Medicine
1-1-1 Hondo, Akita City, 010 JAPAN