

原 著

胸部食道癌切除術後合併症に対する術前補助療法の影響

虎の門病院消化器外科, 順天堂大学医学部第1外科*

堤 謙二 宇田川晴司 木ノ下義宏 上野 正紀
中村 豊英 澤田 寿仁 渡辺 五朗 秋山 洋
鶴丸 昌彦* 梶山 美明

食道癌手術において術前補助療法が術後合併症に与える影響を検討した。1984年から1997年までの3領域リンパ節郭清を伴う手術を行った胸部食道癌636例中, 術前補助療法群113例: 化学療法群(以下, CT)52例, 放射線療法群(以下, RT)53例, 化学放射線療法群(以下, CRT)8例と術前無治療群(以下, SA)523例を対象とした。肺炎はCRT(37.5%)とSA(8.7%)間に有意差を認め($p=0.028$), 腸炎もCRT(37.5%)とSA(4.4%)間に有意差を認めた($p<0.001$)。MRSA感染, 不整脈, 肺水腫, 高ビリルビン血症, 縫合不全, 術死に有意差はなかった。CRTは治療前後での末梢血リンパ球数の有意な減少を認め, ロジスティック回帰分析でも有意な肺炎のリスクファクターとなり, 免疫系に対する影響が大きいものと推定された。したがって, 術前化学放射線療法の患者は免疫機構の低下を想定し対処する必要があると考えられた。

はじめに

食道癌に対する手術手技による進行食道癌の治療成績の向上には限界があり, 更なる治療戦略として集学的治療すなわち化学療法¹⁾, 放射線療法²⁾, 化学放射線療法³⁾による術前補助療法が多く試みられている。なかでも化学放射線療法は1980年代より欧米を中心に普及し, 一定の治療効果を認め, 本邦でもT4進行食道癌に対する術前治療を中心として普及しつつある⁴⁾。一方, 術前補助療法による術後合併症の増加が当然危ぐされるが, 欧米での第III相比較試験において合併症や術死が増加したとの報告は少ない^{5,6)}ものの, その結果を本邦の標準治療である拡大手術例に当てはめるには無理があろう。食道癌標準手術の手術侵襲は大きく, 呼吸器合併症を中心に高率に術後合併症を引き起こす⁷⁾。したがって, 術前補助療法の術後合併症に及ぼす影響の詳細な検討が必要であるが, いまだ十分とはいえない。今回, 我々は術前補助療法の食道癌3領域リンパ節郭清術後合併症に対する影響を検討したので報告する。

対象・方法

1) 対象

<1999年11月30日受理> 別刷請求先: 堤 謙二
〒105 8470 東京都港区虎ノ門2-2 虎の門病院
消化器外科

1984年から1997年までの喉頭合併切除症例を除く胸部食道癌において, 3領域リンパ節郭清を伴う食道切除再建術を行った636例を対象とした。術前補助療法の選択基準は歴史的変遷もあり一定しないが, 術前診断にてT4が疑われた症例には, 1995年までは放射線療法を, 1996年以降は全身状態が良好で, かつ, リンパ節転移が照射範囲に入るものは化学放射線療法を選択した。術前検査にて頸胸腹3領域に広範にリンパ節転移を疑われる症例, または, 転移リンパ節個数が5個以上疑われる症例には全身化学療法を選択した。術前補助療法(以下, NT)を行った患者は113例で, その内訳は化学療法(以下, CT)52例, 放射線療法(以下, RT)53例, 化学放射線療法(以下, CRT)8例であった。一方, 手術単独(以下, SA)は523例であった。化学療法はCisplatin(以下, CDDP)と5-Fluorouracil(以下, 5-FU)を中心に施行した。放射線療法は40Gyを原則とした。化学放射線療法は7例がCDDP+5FUに放射線治療30Gy前後を同時に施行し, 1例は放射線療法後に化学療法を施行した。背景因子をTable 1に示す。Tファクター, Nファクターはそれぞれ術前画像診断による評価であるが, 無治療群でT0およびN0が多くなっている。治療から手術までの期間ではCTはRTより有意に長かった。他に出血量がCTで多く, アルブミンはCTおよびRTで低値となっている。他

Table 1 Clinical and pathological characteristics of the cases with and without neoadjuvant therapy followed by surgery

| | Surgery alone (n = 523) | Neoadjuvant chemotherapy(n = 52) | Neoadjuvant radiotherapy(n = 53) | Neoadjuvant chemoradiotherapy(n = 8) |
|---|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Sex(male : female) | 464 : 59 | 51 : 1 | 44 : 7 | 8 : 0 |
| Age | 61.0 ± 8.45 | 58.1 ± 7.40 | 59.1 ± 9.82 | 60.0 ± 9.44 |
| Depth of tumor invasion (T 0:1:2:3:4) | 5:144:70:276:26 | 0:4:8:32:6 | 0:6:2:37:5 | 0:2:0:5:0 |
| Degree of lymph node metastasis(N 0:1:2:3:4) | 101:11:106:119:186 | 1:0:2:9:40 | 5:2:10:12:22 | 0:0:3:2:3 |
| Operation time(hr) | 8.1 ± 1.32 | 8.6 ± 1.32 | 8.2 ± 1.53 | 7.9 ± 0.83 |
| Blood loss during operation(ml) | 611 ± 350.9 | 745 ± 295.0 | 567 ± 298.2 | 560 ± 187.4 |
| Hemoglobin(g/dl) | 13.8 ± 1.41 | 13.4 ± 1.52 | 13.2 ± 1.65 | 13.9 ± 1.29 |
| serum albumin(g/dl) | 3.87 ± 0.35 | 3.70 ± 0.34 | 3.70 ± 0.37 | 3.80 ± 0.36 |
| %VC(%) | 113 ± 15.7 | 114 ± 16.0 | 103 ± 11.7 | 110 ± 14.2 |
| %FEV1.0(%) | 73 ± 8.6 | 75 ± 8.3 | 75 ± 7.0 | 70 ± 6.7 |
| Leucocyte(/μl) | 6,400 ± 1,860 | 6,700 ± 1,850 | 7,500 ± 4,190 | 6,600 ± 1,710 |
| Lymphocyte(/μl) | 1,800 ± 680 | 1,700 ± 530 | 1,700 ± 770 | 1,900 ± 860 |
| Body mass index | 21.3 ± 2.83 | 20.9 ± 2.64 | 20.6 ± 2.96 | 20.3 ± 3.24 |
| Interval from therapy to operation(days) | | 34.4 ± 11.1 | 26.7 ± 12.4 | 29.0 ± 7.55 |

%VC, %vital capacity ; %FEV1.0, %forced expiratory volume in one second

の項目には有意な差は認められなかった。

2) 方法

術前補助療法症例と無治療症例において術後合併症：肺炎，腸炎（大量頻回の水様便に加え，細菌培養にて MRSA などを検出したもの），MRSA 感染・保菌者，不整脈，肺水腫，高ビリルビン血症（総ビリルビン値 2.0mg/dl 以上），吻合部縫合不全と術死および在院死亡の出現頻度を比較した。患者背景因子に差があるため，単変量解析にて有意な差を認めた合併症について，さらに多変量解析を用い検討を加えた。また各療法が，患者栄養状態（body mass index：以下，BMI，血清アルブミン）及び末梢血白血球数，リンパ球数に与える影響も検討した。

統計学的解析は，合併症，在院死，術死の比較には χ^2 乗検定を，術前療法前後の BMI，アルブミン，白血球数，リンパ球数の比較には対応のある t 検定を用い，それぞれ $p < 0.05$ にて有意差ありとした。多変量解析はロジスティック回帰分析を用いて検討した。統計解析処理は SPSS 6.1J にて施行した。

結 果

1) 術前補助療法が全身に与える影響

① BMI，血清アルブミン

術前補助療法が患者の体重，血清アルブミンに及ぼす影響を検討した。BMI，アルブミンの各治療前後での減少の程度は有意差を認めなかった。また，治療前

の各補助療法群と SA 間にも差を認めなかった (Fig. 1)。

② 末梢血（白血球，リンパ球）

白血球，リンパ球数は，RT，CRT の放射線療法群において，治療の前後で有意な減少を認めた。また，SA と治療後の RT，CRT 間にも有意差を認めた (Fig. 2)。

2) 術後合併症の比較

① 術後感染症

術後肺炎は全体で 9.8% の発症であり，CRT (37.5%) と SA (8.7%) 間に有意な差を ($p = 0.028$) 認めた。腸炎は全体で 4.4% であり，CRT (37.5%) と SA (4.4%) 間に有意差を ($p < 0.001$) 認めた。MRSA 感染・保菌は全体で 10.2%，CRT 25.0%，SA 10.1% であり有意差はないものの CRT に多い傾向であった (Table 2)。

② 不整脈・肺水腫

不整脈は全体で 27.5% の頻度で，有意差は認めないものの，NT が 31.9% と多い傾向であった。肺水腫では有意差はないものの RT (3.7%)，CRT (0%) は SA (10.1%) に比べ少ない傾向であった (Table 3)。

③ 高ビリルビン血症・縫合不全

高ビリルビン血症は CT 44.2%，CRT 62.5% と化学療法施行例に多い傾向 ($p = 0.116$) であった。縫合不全は NT 19.5%，SA 15.5% であり有意差は認めなかった ($p = 0.182$) (Table 4)。

Fig. 1 The changes of patients' body mass index and serum albumin before and after radiotherapy (RT) chemotherapy (CT) and chemoradiotherapy (CRT) had no statistically significant difference.

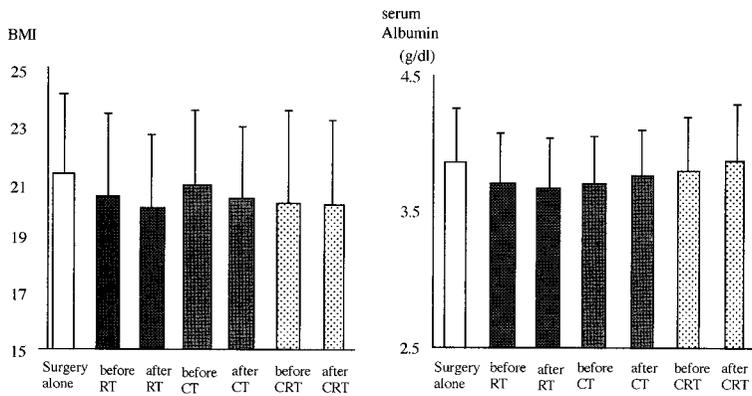
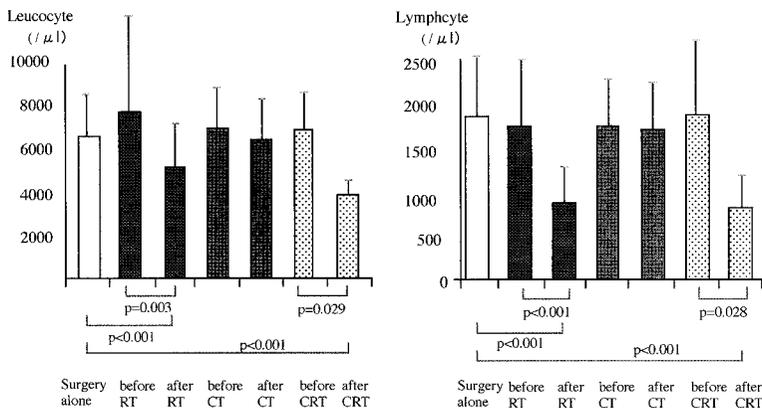


Fig. 2 The changes of patients' peripheral leucocytes and lymphocytes before and after radiotherapy (RT) and chemoradiotherapy (CRT) had statistically significant decrease by paired t-test. The difference of peripheral white blood cell and lymphocyte counts between SA and after RT or between SA and after CRT were statistically significant by Student's t-test or Welch's t-test. There were no statistically significant difference before and after chemotherapy (CT)



3) 術後合併症，術死，在院死の検討

前項で掲げた術後合併症の内少なくとも1つを有していた患者はNT全体で70.3%，SAでは63.3%と術前補助療法群全体に多い傾向であった。術死は両群に有意差はなかったが，在院死ではNT 5.3%，SA 2.1%とNTに多い傾向(p=0.063)であった (Table 5)。術死・在院死の原因はNTとSAにて特に差はなく，特にNTに原病死が多いわけではなかった (Table 6)。

4) 多変量解析による化学放射線療法の術後肺炎に及

ぼす影響の検討

単変量解析にて有意差を認めた術後肺炎において，ロジスティック回帰分析を用い検討した。肺炎のリスクとされている術後反回神経麻痺，肝機能障害，低体重，貧血などとならび，化学放射線療法はOdds比7.76とリスクファクターの1つとして選択された (Table 7)。

考 察

3領域リンパ節郭清を伴う食道切除術が食道癌予後

Table 2 The incidence of the postoperative pneumonia, colitis and MRSA infection according to treatment for thoracic esophageal cancer

| | Pneumonia | | Colitis | | MRSA infection | |
|--|-----------|----------------|---------|----------------|----------------|----------------|
| | Cases | Incidence(%) | Cases | Incidence(%) | Cases | Incidence(%) |
| Neoadjuvant radiotherapy(n = 53) | 8 | 15.1 | 1 | 1.9 | 4 | 7.5 |
| Neoadjuvant chemotherapy(n = 52) | 5 | 9.6 | 1 | 1.9 | 6 | 11.5 |
| Neoadjuvant chemoradiotherapy(n = 8) | 3 | 37.5 | 3 | 37.5 | 2 | 25 |
| Neoadjuvant therapy(n = 113) | 16 | 14.2 | 5 | 4.4 | 12 | 10.6 |
| Surgery alone(n = 523) | 43 | 8.2 | 23 | 4.4 | 53 | 10.1 |

* p = 0.0035 † p < 0.001

Table 3 The incidence of the postoperative arrhythmia, pulmonary edema/acute respiratory distress syndrome according to treatment for thoracic esophageal cancer

| | Arrhythmia | | Pulmonary edema/ARDS | |
|--|------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Cases | Incidence(%) | Cases | Incidence(%) |
| Neoadjuvant radiotherapy(n = 53) | 16 | 30.2 | 2 | 3.8 |
| Neoadjuvant chemotherapy(n = 52) | 17 | 32.7 | 7 | 13.5 |
| Neoadjuvant chemoradiotherapy(n = 8) | 3 | 37.5 | 0 | 0 |
| Neoadjuvant therapy(n = 113) | 36 | 31.9 | 9 | 8.0 |
| Surgery alone(n = 523) | 139 | 26.6 | 53 | 10.1 |

ARDS, acute respiratory distress syndrome

Table 4 The incidence of the postoperative hyperbilirubinemia and anastomotic leakage according to treatment for thoracic esophageal cancer

| | Hyperbilirubinemia | | Anastomotic leakage | |
|--|--------------------|----------------|---------------------|----------------|
| | Cases | Incidence(%) | Cases | Incidence(%) |
| Neoadjuvant radiotherapy(n = 53) | 18 | 34.0 | 10 | 18.9 |
| Neoadjuvant chemotherapy(n = 52) | 23 | 44.2 | 10 | 19.2 |
| Neoadjuvant chemoradiotherapy(n = 8) | 5 | 62.5 | 2 | 25.0 |
| Neoadjuvant therapy(n = 113) | 46 | 40.7 | 22 | 19.5 |
| Surgery alone(n = 523) | 186 | 35.6 | 81 | 15.5 |

* p = 0.116 † p = 0.182

Table 5 The morbidity and mortality according to treatment for thoracic esophageal cancer

| | Morbidity (%) | Thirty-day operative mortality (%) | In-hospital mortality (%) |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------------|---------------------------|
| Neoadjuvant radiotherapy (n = 53) | 67.9 | 3.8 | 5.8 |
| Neoadjuvant chemotherapy (n = 52) | 72.2 | 1.9 | 5.8 |
| Neoadjuvant chemoradiotherapy (n = 8) | 87.5 | 0 | 0 |
| Neoadjuvant therapy (n = 113) | 70.3 | 2.7 | 5.3 |
| Surgery alone (n = 523) | 63.3 | 2.1 | 2.1 |

* p = 0.063

Table 6 The cause of death after operation classified by intention to treat for thoracic esophageal cancer

| | Cause of in-hospital death | | Cause of death within 30 days after operation |
|--------------------------|----------------------------|--|---|
| | Cancer | Other | |
| Neoadjuvant chemotherapy | 1 | 2 pulmonary edema/ ARDS : 2 | 1 pneumonia : 1 |
| Neoadjuvant radiotherapy | 1 | 2 pneumonia : 2 | 2 pulmonary edema/ ARDS : 1 pneumonia : 1 |
| Surgery alone | 5 | 6 pulmonary edema/ ARDS : 2 pneumonia : 3 pneumonitis : 1 | 11 pulmonary embolism : 4 pneumonia : 5 pulmonary edema/ ARDS : 1 acute cardiac failure : 1 |

ARDS, acute respiratory distress syndrome

in-hospital death, excluding deaths within 30 days after operation

Table 7 Main risk factors for postoperative pneumonia after esophagectomy with three field lymphadenectomy

| Variables | Coefficient | S.E. | p-value | Odds ratio (95% CI) |
|----------------------------------|-------------|--------|---------|-----------------------|
| Neoadjuvant chemoradiotherapy | 2.05 | 0.813 | 0.0117 | 7.76 (1.59 ~ 38.14) |
| Recurrent laryngeal nerve palsy | 1.41 | 0.390 | 0.0003 | 4.08 (1.90 ~ 8.76) |
| ICG15 (%) | 0.049 | 0.0173 | 0.0046 | 1.05 (1.02 ~ 1.09) |
| Body mass index | - 0.167 | 0.0683 | 0.0143 | 0.846 (0.740 ~ 0.967) |
| Blood loss during operation (ml) | 0.0011 | 0.0005 | 0.0254 | 1.001 (1.000 ~ 1.002) |
| Hemoglobin (g/dl) | - 0.221 | 0.112 | 0.046 | 0.802 (0.644 ~ 0.999) |

by using logistic regression analysis with forward stepwise selection

向上に寄与することが報告され⁸⁾、標準術式として広く普及したものの、いまだに頸胸腹の広範囲にわたるリンパ節転移、あるいは他臓器浸潤を伴う進行食道癌の治療成績は不良である。新たな治療戦略として、術前補助療法すなわち、化学療法、放射線療法、最近では化学放射線療法などを駆使し、治療成績を向上することが期待される。一方、術前補助療法の患者の全身状態への影響から、術後合併症、手術死亡率の増加などが当然危くされる。Schlag は術前化学療法の第3相比較試験において、術前化療例に感染症が有意に多かったとし⁹⁾、一方、飯塚ら¹⁰⁾の術前放射線療法の報告では有意な肺炎の増加は認めていないなど、報告により異なる結果である。

今回の検討で、術前補助療法の中でも化学放射線療法において、術後肺炎、術後腸炎の増加が指摘された。また、化学放射線療法、放射線療法ともに、その治療により患者白血球、末梢血リンパ球の著明な減少が認められた。これは照射によるリンパ球 apoptosis 誘導により¹¹⁾リンパ球減少、ひいては免疫機構の抑制が示唆される。しかし今回の検討では、放射線療法単独では感染症の増加は認めず、化学療法との同時治療においてのみその増加を認めた。また化学療法単独では造血機能障害による顆粒球減少は一時的であり、放射線療法に認められる末梢血リンパ球の減少はほとんど認めず、術後感染症の増加も認めなかった。感染は一般に宿主と寄生体の相互関係により発症する。宿主の感染防御に関与する因子は非特異的防御機構と特異的防御機構に分けられ、非特異的因子として、年齢、ホルモン、栄養などの抵抗性を修飾する因子と、オプソニン、IFN、IL1、IL6など抵抗性に直接関与する因子がある。一方特異的防御機構として体液性免疫、細胞性免疫、好中球殺菌作用が重要な役割を演じている。以上のことから化学放射線療法は照射によるリンパ球の減少と、化学療法による免疫機構への何らかの修飾、さらに食道癌手術という大きな侵襲が加わることによって、強い免疫機構の抑制を引き起こし、術後感染症の増加をきたしたと推察された。

今回の検討では術前補助療法の有無は術後不整脈、肺水腫/ARDSの発症に有意な影響を与えなかった。不整脈や肺水腫などの原因としては、一般に心機能の低下、高サイトカイン血症が原因として考えられている。心機能低下の原因として5FUや放射線の心毒性は良く知られており¹²⁾³⁾、術前補助療法症例では心機能低下に注意が必要であろう。今回の検討では有意差

はないものの放射線・化学放射線療法では無治療群よりも肺水腫/ARDSの発症はむしろ少ない結果であった。化学放射線療法によるサイトカイン産生の抑制が報告されており¹⁴⁾、化学放射線療法では術後の高サイトカイン血症が抑えられ、術後肺水腫/ARDSの発症はむしろ少なくなることも予想される。ただし、化学放射線療法にて術後ARDSが増加したとの報告もあり¹⁵⁾、この点については化学放射線療法での術後血中サイトカイン変動の詳細な検討をする必要がある。現在普及してきている術前ステロイド投与による侵襲軽減¹⁶⁾も、化学放射線療法症例においてはその効果は明らかにされてはいない。術後高ビリルビン血症は、我々の検討では有意差はないものの術前補助療法群全体でやや多い傾向があった。食道癌術後高ビリルビン血症の発症原因はいまだ不明であるが、循環不全、高サイトカイン血症¹⁷⁾⁸⁾による直接障害などが考えられている。術前補助療法の有無は術後高ビリルビン血症に明らかな影響を与えなかったのは術前補助療法が直接術後循環動態に影響を与えなかったため、また、術後高サイトカイン血症を少なくとも増強させなかったためとも解釈できる。

術後吻合部縫合不全は有意差はないものの術前補助療法群全体で無治療群に比べ多い傾向であった。本邦の化学放射線療法でも62.5%に縫合不全が発症したとの報告もあり¹⁹⁾、照射範囲、総線量などの配慮は必要と考える。欧米での術前補助療法の randomized control study の報告では術後合併症や術死(在院死)に対して影響なかったとする報告が多い⁵⁾⁶⁾。我々の結果では、術前補助療法のうち、放射線療法、化学療法は術後合併症に与える影響は認められなかったが、在院死の増加を認め、術死の内訳を見ても進行程度を反映した癌死ではなく、合併症に起因する呼吸不全死が多かった。いったん合併症を併発したときの遷延化、治療抵抗性があるものと考えられる。欧米の結果と我々の結果の差は両者における術式の差異に起因すると我々は考えている²⁰⁾。欧米の術前補助療法に関する報告では食道癌切除術式はリンパ節郭清のない transhiatal esophagectomy が多く、また開胸手術でもリンパ節郭清の程度は本邦の比較とはならない。本邦でも化学放射線療法施行例で合併症の発生率に差がないとする報告もあるが、少数例で、術式が異なっているなど¹⁹⁾、その解釈は難しい。したがって、3領域リンパ節郭清手術における手術単独群と、術前補助療法+手術での randomized controlled trial の結果がでるまで

は、術前補助療法は術後経過に影響を及ぼすと考え、慎重に対処する必要がある。

本研究も retrospective study であり、患者背景因子の違いもあり、その評価は難しい。そこで単変量解析にて有意差を認められた術後肺炎において、多変量解析の手法の一つであるロジスティック回帰分析を用い、化学放射線療法の肺炎のリスクファクターとしての評価を行った。従来からいわれている反回神経麻痺、肝機能障害などと並び、術前化学放射線療法は Odds 比 7.76 と高く、単変量解析での検討のごとく術後肺炎発症のリスクファクターの一つと考えて良いと思われる。

化学放射線療法例では、免疫能の低下があると想定し、術前治療から手術までの間十分期間をおき、手術適応を厳密に行い、郭清範囲を縮小するなど侵襲軽減を考慮すること、術後管理に十分留意することなどが必要と考えられた。

文 献

- 1) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al : Phase II evaluation of combined cisplatin and 5 fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 22 : 172 176, 1992
- 2) Kelsen DP, Ahuja R, Hopfan S et al : Combined modality : Therapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 48 : 31 37, 1981
- 3) Herskovic A, Mratz K, Al-Sarraf M et al : Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326 : 1593 1598, 1992
- 4) 安藤暢敏 : 進行食道癌に対する集学的治療 . 日消外会誌 31 : 138 142, 1998
- 5) Apinop C, Puttisak P, Preecha N : A Prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 41 : 391 393, 1994
- 6) Price EL, Etienne PL, Meunier B et al : A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73 : 1779 1784, 1994
- 7) 堤 謙二 : 合併症 食道癌術後合併症 特に術後肺動脈血栓症について . 日本胸部外科学会卒後教育委員会編 最新の胸部外科1997 . 日本胸部外科学会, 東京, 1997, p335 351
- 8) 鶴丸昌彦, 宇田川晴司, 梶山美明ほか : 手術成績からみた胸部食道癌に対する術式の選択 胸部食道扁平上皮癌に対する拡大郭清の適応と限界 . 外科 57 : 1032 1038, 1995
- 9) Schlag PM : Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Arch Surg* 127 : 1446 1450, 1992
- 10) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T et al : Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. *Chest* 93 : 1054 1058, 1988
- 11) Delic J, Magdelenat H, Barbaroux C et al : In vivo induction of apoptosis in human lymphocytes by therapeutic fractionated total body irradiation. *Br J Radiol* 68 : 997 1003, 1995
- 12) Robben NC, Pippas AW, Moore JO : The syndrome of 5 fluorouracil cardiotoxicity : An elusive cardiopathy. *Cancer* 71 : 493 509, 1993
- 13) Brosius FC, Waller BF, Robert WC : Radiation heart disease. *Am J Med* 70 : 519 530, 1981
- 14) 中道園子, 藤野裕士, 妙中信行ほか : 食道癌根治術後経過に及ぼす術前化学療法, 放射線療法の影響 . *ICU と CCU* 21 : 885 892, 1997
- 15) Scholz J, Steinhofel U, Durig M et al : Postoperative pulmonary complications in patients with esophageal cancer. *Clin Invest* 71 : 294 298, 1993
- 16) 標葉隆三郎 : ステロイド療法 . 小川道雄, 斎藤英昭編 . 臨床侵襲学 . へるす出版, 東京, 1998, p531 543
- 17) Fisher B, Keenan AM, Garra BS et al : Interleukin 2 induces profound reversible cholestasis : a detailed analysis in treated cancer patients. *J Clin Oncol* 7 : 1852 1862, 1989
- 18) Lazarus HM, Winton EF, Williams SF et al : Phase I multicenter trial of interleukin 6 therapy after autologous bone marrow transplantation in advanced breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 15 : 935 942, 1995
- 19) 辻中利政, 高見元敏, 高田俊明ほか : 進行食道癌に対する Preoperative Synchronized Chemoradiation Therapy . 癌と化療 24 : 557 561, 1997
- 20) 宇田川晴司, 鶴丸昌彦, 秋山 洋 : 消化器癌における日本と欧米の治療戦略の差異 食道癌 . 癌と化療 25 : 1111 1117, 1998

The Influence of Neoadjuvant Therapy on Morbidity and Mortality after
Surgery for Thoracic Esophageal Cancer

Kenji Tsutsumi, Harushi Udagawa, Yoshihiro Kinoshita, Masaki Ueno, Toyohide Nakamura,
Toshihito Sawada, Gorou Watanabe, Hiroshi Akiyama,
Masahiko Tsurumaru* and Yoshiaki Kajiyama
Department of Surgery, Toranomon Hospital
*First Department of Surgery, Juntendo University School of Medicine

We investigated 636 patients who underwent esophagectomy for thoracic esophageal cancer between 1984 and 1997 to clarify the influence of neoadjuvant therapy (NT) on postoperative morbidity and mortality. Among these 636 patients, neoadjuvant therapy was performed in 113. Of the 113 patients, 52 patients underwent preoperative chemotherapy (CT) 53 underwent radiotherapy (RT) 8 chemoradiotherapy (CRT) The remaining 523 patients were treated with surgery alone (SA) Differences in serum albumin and body mass index before and after these treatments were not statistically significant, whereas differences in peripheral white blood cell and lymphocyte counts between SA and after RT or between SA and after CRT were statistically significant. Furthermore, there were statistical significances in the changes of peripheral white blood cell and lymphocyte counts before and after treatment in the RT and the CRT. The incidence of postoperative pneumonia and colitis in CRT were 37.5% and 37.5% respectively, which were significantly higher than the incidence in SA. There were no statistically significant differences in morbidity and mortality rates at 30 days after operation between the groups. The incidence of postoperative pneumonia between patients with and without CRT exhibited a statistically significant difference by univariate analysis. Additionally, logistic regression analysis revealed the CRT was one of the most important risk factors for postoperative pneumonia. Therefore, after neoadjuvant chemoradiotherapy patients should be considered as in an immunosuppressive state prior to surgery which will require careful and special postoperative management.

Key words : esophageal cancer, neoadjuvant therapy, chemoradiation therapy, postoperative complication, mortality

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 271 278, 2000]

Reprint requests : Kenji Tsutsumi Department of Surgery, Toranomon Hospital
2 2 2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo, 105 8470 JAPAN
