

原 著

食道癌 salvage 手術と気道壊死に関する検討

国立がんセンター中央病院食道外科

田中 則光 外村 修一 日月 裕司

はじめに：食道癌に対する根治的化学放射線療法(chemoradiotherapy；以下，CRT)後の遺残・再発症例は，salvage 手術が唯一の治療法である。しかし，合併症率が高く，特に気道壊死は致命的合併症となる。**方法：**1997年から2007年まで，当院で胸部食道癌に対しsalvage手術を施行された49例を対象。気道壊死症例の検討を通してsalvage術後の気道壊死の特徴を明らかにし，臨床学的背景，手術手技について，気道壊死症例と非気道壊死症例で比較検討した。**結果：**気道壊死は5例(10.2%)に認められた。気道血流障害が主因のprimary necrosis(3例)と胃管の縫合不全が先行したsecondary necrosis(2例)に分類できた。穿孔時期は術後7~36日と幅広く，腫瘍局在，深達度，手術時間，出血量と気道壊死との関連性は認められなかった。気管支動脈切除，頸部・気管分岐部リンパ節郭清が気道壊死に関与している傾向にあった。そして，secondary necrosisの2症例は，後縦隔経路再建例に認められ，胃管気道瘻へ発展した。**考察：**Salvage手術後の致命的合併症は，気道壊死が大きく関与していた。気道血流に与える放射線照射の影響が，気道壊死を招く大きな要因と考えられた。郭清操作は血流に配慮して行い，再建経路は胸骨後経路が望ましいと考えられた。

緒 言

近年，食道癌に対する根治的化学放射線療法(chemoradiotherapy；以下，CRT)の成績は目覚ましいものがある。その高い治療効果により，CRTの適応は拡大されてきている。一方で，根治的CRT後の遺残・再発率は40%~60%という報告もあり¹⁾，CRT単独治療には限界がある。遺残・再発した症例に対し，唯一の救済手段がsalvage手術である²⁾。しかし，salvage手術は，致命的合併症の一因となる気道壊死の頻度が非常に高い^{3,4)}。今回，salvage手術のより安全な術式を確立することを目的に，当院での手術経験に基づき，致命的合併症の原因となりうる気道壊死の特徴・要因などについて検討した。

対象と方法

1997年5月から2007年5月までに，当院でsalvage手術を施行された49例を対象とした。この

うち19例は，他院でCRTが行われていた。化学療法は，プラチナ製剤，5FU製剤を併用もしくは単独で投与した症例とした。放射線療法は，総照射量50Gy以上で，予防照射を含めた照射野に気管気管支が含まれる胸部食道癌に限定し，頸部食道癌と腹部食道癌は除外した。その結果，すべての症例で気管分岐部周囲に少なくとも40Gy以上照射されていた。また，術式によるバイアスを排除するため，右開胸アプローチ，胃管再建，単一術者で施行した症例とした。

まず，気道壊死症例の検討を通して，salvage術後における気道壊死の特徴を明らかにし，次いで患者の臨床学的背景，手術手技(郭清，再建経路)について，気道壊死症例と非気道壊死症例で比較検討した。

なお，参考文献検索は検索語として「食道癌/salvage」を用い，1983年~2009年まで，PubMedならびに医学中央雑誌を用いて行った。

<2010年1月27日受理>別刷請求先：田中 則光
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科

Table 1 Clinical parameters of patients with airway necrosis

Case	Location	Depth	Reconstruction route	Onset of airway necrosis (POD)	Emergency operation	Prognosis
1	Mt	cT3	Retro	7	-	Dead
2	Mt	cT3	Retro	36	-	Dead
3	Ut	cT1b	Retro	16	+	Alive
4	Mt	cT3	Post	7	+	Dead
5	Lt	cT2	Post	24	+	Dead

Ut : Upper thoracic esophagus Mt : Middle thoracic esophagus Lt : Lower thoracic esophagus
Retro : Retrosternal route Post : Posterior mediastinal route POD : Postoperative day

結 果

気道壊死症例の特徴

気道壊死症例の臨床経過について示す (Table 1). 気道壊死は, salvage 手術を施行した 49 例中, 5 例 (10.2%) に認めた. Table 1 に気道壊死を発症した 5 例の臨床経過を示す. 5 例中 4 例は気道壊死が原因で死亡した. Case 1-3 の 3 例は, 気管支鏡上, 白苔付着の所見から, 多発的にピンホールを形成し, 徐々に穿孔部が拡大した. 穿孔時期は, Case 2 が術後 36 日目, Case 3 が術後 16 日目であった. 経過から, Case 1-3 は気道血流障害による虚血が気道壊死の主因と考えられ, primary necrosis とした. Case 1, 2 の 2 例は, 縦隔組織で自然に被覆されていたため手術を施行せず保存的治療を行ったが, 縦隔炎による大血管からの出血で死亡した. Case 3 は, 気道穿孔後, 大網被覆術を施行し, 救命可能であった. Case 4 は, 胃管気道瘻から術後 7 日目に緊急手術を施行した. 胃管小彎縫合線に沿って軽微な壊死性変化を認めたため, 胸腺被覆術を施行した. しかし, その後も縦隔炎が進行し, 術後 18 日目に胃管抜去と大網被覆術を行ったが, 術後 57 日目に死亡した. Case 5 は, 明らかな合併症を認めず, 術後 16 日目に退院した. 術後 24 日目に突然の吐血・咯血で再入院し, 胃管気道瘻を認めたため緊急手術を施行したところ, 胃管小彎切離線の縫合不全と気管膜様部が, 瘻孔を形成していた. 胃管抜去と大網被覆術を施行したが, 術後 61 日目に死亡した. Case 4 と 5 は, 縫合不全が先行しており, 縫合不全に続発した縦隔炎が原因の secondary necrosis と考えられた.

Table 2 Clinical characteristics

Airway necrosis	Yes n = 5	No n = 44
Gender (Male/Female)	3/0	43/1
Age (years)*	60.6 ± 2.6	60.0 ± 1.4
<u>Periods of esophageal preservation (day)*</u>	<u>242 ± 31</u>	<u>304 ± 30</u>
History of diabetes mellitus	2 (40.0%)	6 (13.6%)
Location (Ut/Mt/Lt)	1/3/1	9/20/15
cT1/2/3/4	1/1/3/0	8/2/32/2
cN0/1	1/4	23/21
cM0/1	0/5	7/37
Bleeding (g)*	571.4 ± 60.0	447.7 ± 43.4
Operation time (min)*	440.2 ± 22.7	393.9 ± 10.0

CRT : Chemoradiotherapy Ut : Upper thoracic esophagus Mt : Middle thoracic esophagus Lt : Lower thoracic esophagus * : Values are means ± SD

臨床学的背景の比較

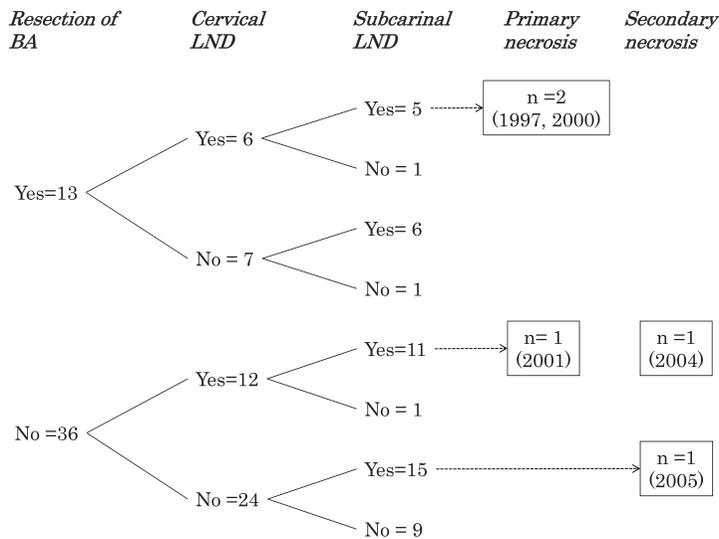
臨床学的背景について, 気道壊死した 5 症例と気道壊死のない 44 症例を比較した (Table 2). 患者因子として, 性別・年齢・食道温存期間で両群に関連性を認めなかった. 糖尿病既往歴を持つ症例に, 気道壊死が多い傾向にあった (気道壊死 5 例中 2 例 (40%) vs. 非気道壊死 44 例中 6 例 (13.6%)). 腫瘍因子としては, 腫瘍局在と深達度で両群に関連性を認めなかった. 手術因子も, 出血量と手術時間で両群に関連性を認めなかった.

手術手技と気道壊死の検討

手術手技の検討として, 郭清操作 (気管支動脈切除, 頸部リンパ節郭清, 気管分岐部郭清) と気道壊死との関係を示す (Fig. 1). Primary necrosis の中で, Case 1 と 2 は, 気管支動脈を切離したうえに, 頸部リンパ節と気管分岐部リンパ節の郭清

Fig. 1 The relationship between airway necrosis and operative procedures

BA : Bronchial artery LND : Lymph node dissection
 Values in parentheses are era of incidence.



が行われていた。Case 3は、気管支動脈を温存した上で、頸部リンパ節と気管分岐部リンパ節の郭清が行われていた。Secondary necrosisの2例は、1例が頸部リンパ節と気管分岐部リンパ節の郭清を施行し、1例が気管分岐部リンパ節郭清を施行されていた。気管支動脈温存、頸部リンパ節と気管分岐部リンパ節の郭清を省略した症例で気道壊死は認めなかった。

再建経路（胸骨後経路、後縦隔経路）と気道壊死との関係について示す（Fig. 2）。胸骨後経路は26例に施行され、そのうち3例でprimary necrosisを生じ、2001年以前の症例であった。また、後縦隔経路は23例に施行され、そのうち2例で胃管の縫合不全を伴うsecondary necrosisから胃管気道瘻を生じた。2005年途中から、再度胸骨後経路で再建しているが、気道壊死は経験していない。

考 察

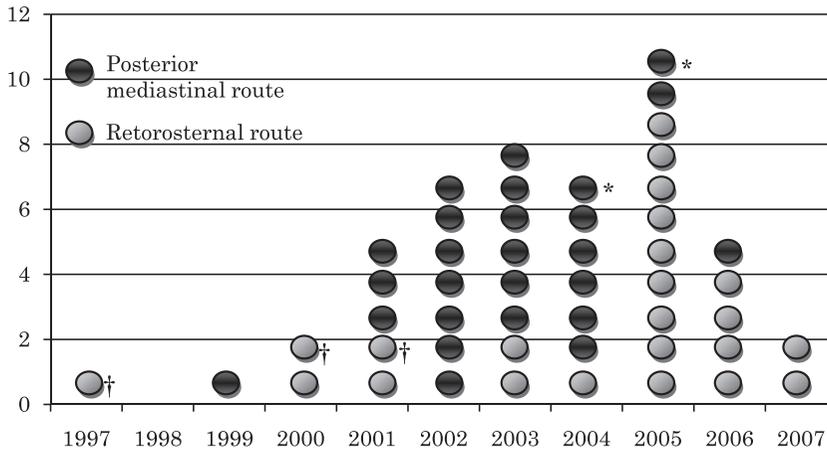
根治的CRT後の遺残、局所再発に対するsalvage手術の致命的合併症は、術前無治療手術と比較し非常に高く、6~33%との報告がある^{5)~11)}。今回の検討で、致命的合併症率は10.2%であり、その80%に気道壊死が関与していた。そして、膜様部の壊死性変化が緩徐に進行した気道壊死（pri-

mary necrosis）と、胃管の縫合不全が先行し、縦隔炎を介して2次的に発生した気道壊死（secondary necrosis）に大別された。

Primary necrosisには剥離が比較的容易なT1症例も含まれていたことから、その要因として、剥離操作よりもむしろ照射による血流障害が主因であると考えられた。放射線照射の晩期障害は、照射後8~12か月以降に生じ、組織の線維化から穿孔、瘻孔形成を起こしやすいとされている¹²⁾。また、Bartelsら³⁾も術前CRTを施行した症例は有意に気道壊死が多いとし、放射線照射による気道血流障害が原因であるとしている。気道の血流は、主に気管支動脈や下甲状腺動脈の分枝から、lateral longitudinal anastomosisを介し、気道全体へと供給される¹³⁾。根治的CRTで気管気管支も照射野に含まれた場合、lateral longitudinal anastomosisを構成する毛細血管が閉塞性内膜炎を起こす。そのため、気道全体が血流障害を生じる可能性がある。今回の検討で、気管支動脈を切除し、かつ頸部リンパ節と気管分岐部リンパ節郭清した5例のうち2例(40%)で気道壊死を認めた。しかし、気管支動脈を温存し、かつ頸部リンパ節と気管分岐部リンパ節郭清を省略した9例では、気道壊死

Fig. 2 Annual change in the reconstruction route

† : Primary necrosis * : Secondary necrosis



は認めていない。つまり、気道への供給血管である気管支動脈や下甲状腺動脈の分枝, lateral longitudinal anastomosis の温存は、気道壊死を予防する上で、非常に重要であると考えられる。

Secondary necrosis は、胃管の縫合不全が先行し、縦隔炎を介して2次的に発生した気道壊死である。後縦隔経路で再建した場合、胃管気道瘻を形成するため、極めて死亡率が高い。今回の検討でも胃管気道瘻を形成した2例とも死亡した。胃管の縫合不全が、Case 4 は軽微な壊死性変化から持続性に進行し、Case 5 は退院後の術後24日目と遅発性に認められた。これは、気道の primary necrosis 同様、照射による胃管の血流障害が関与している可能性がある。根治的 CRT を施行した場合、気管気管支だけでなく、胃噴門部周囲も照射野に含まれることが多い。そのため胃管の粘膜下血流が障害され、虚血から縫合不全に至るリスクが通常より高いと考えられる⁴⁾。気道側も照射の影響で脆弱になっていると考えられ、胃管の縫合不全から致命的な胃管気道瘻を形成する可能性がある。また、気道壊死5症例中2例は糖尿病の既往歴を持つ症例であり、糖尿病による血流障害が放射線による血流障害を増強させた可能性がある。

当科では、salvage 手術導入当初、3領域郭清を行い、胸骨後経路で再建していた。しかし、照射による癒着化のため食道切除後にできる気管膜様

部背側の死腔が残存し、気道壊死(primary necrosis) に続発した縦隔炎が重篤化し、大血管からの出血で死亡した症例を経験した。そこで2001年途中から、切除後の死腔を胃管で裏打ちすることを目的に、再建経路を後縦隔経路に変更した。しかし、secondary necrosis から致命的な胃管気道瘻を2例経験した。そこで、2005年途中からは、気道血流に配慮した郭清操作を行ったうえで、再び胸骨後経路で再建することとした。それ以後、気道壊死を経験していない。

Salvage 手術後の致命的合併症は、気道壊死が大きく関与していた。その主たる要因は、照射に伴う気道の血流障害と考えられた。Salvage 術後の気道壊死は極めて死亡率が高く、気道血流に配慮した手術操作が第一義的に求められる。また、胃管も照射による血流障害の影響で、通常より縫合不全を起こす危険性が高く、縫合不全に続発する致命的な胃管気道瘻を回避するためには、胸骨後経路による再建がより安全と考えられた。今後、CRT の適応が拡大するにつれて、salvage 手術の症例は増えることが予想される。より安全で確実な salvage 手術を確立することが、今後さらに食道癌治療の成績を向上させる一助になると考えられる。

文 献

- 1) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al :

- Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer : long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* **281** : 1623—1627, 1999
- 2) Ajani J, Bekaii-Saab T, D'Amico TA et al : Esophageal Cancer Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* **4** : 328—347, 2006
 - 3) Bartels HE, Stein HJ, Siewert JR : Tracheobronchial lesions following esophagectomy : prevalence, predisposing factors and outcome. *Br J Surg* **85** : 403—406, 1998
 - 4) Urschel JD, Sellke FW : Complications of salvage esophagectomy. *Med Sci Monit* **9** : RA173—180, 2003
 - 5) Meunier B, Raoul J, Le Prise E et al : Salvage esophagectomy after unsuccessful curative chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Dig Surg* **15** : 224—226, 1998
 - 6) Murakami M, Kuroda Y, Okamoto Y et al : Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by definitive high-dose radiotherapy or surgery for operable thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **40** : 1049—1059, 1998
 - 7) Swisher SG, Wynn P, Putnam JB et al : Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* **123** : 175—183, 2002
 - 8) Wilson KS, Wilson AG, Dewar GJ : Curative treatment for esophageal cancer : Vancouver Island Cancer Centre experience from 1993 to 1998. *Can J Gastroenterol* **16** : 361—368, 2002
 - 9) Nakamura T, Hayashi K, Ota M et al : Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg* **188** : 261—266, 2004
 - 10) Tomimaru Y, Yano M, Takachi K et al : Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol* **93** : 422—428, 2006
 - 11) Tachimori Y, Kanamori N, Uemura N et al : Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* **137** : 49—54, 2009
 - 12) 村上直也, 井垣 浩, 中川恵一 : 化学療法・放射線療法 放射線療法と合併症対策. *内科* **100** : 1103—1112, 2007
 - 13) Allen MS : Surgical anatomy of the trachea. *Chest Surgical Clinics of N Am* **13** : 191—199, 2003

Airway Necrosis after Salvage Esophagectomy

Norimitsu Tanaka, Nobukazu Hokamura and Yuji Tachimori
Esophageal Surgery Division, National Cancer Center Hospital

Introduction : Salvage esophagectomy is the sole curative intent treatment for patients with persistent or recurrent locoregional disease after definitive chemoradiotherapy (CRT) for esophageal carcinoma. However, salvage esophagectomy is a very high-risk operation, and airway necrosis is a fatal complication. **Methods** : Between 1997 and 2007, 49 patients with thoracic esophageal cancer underwent salvage esophagectomy after definitive CRT. We retrospectively compared patients with and without airway necrosis, and investigated operative procedures related to airway necrosis. **Result** : Airway necrosis occurred in five patients (10.2%), of four patients (80%) died during their hospitalization. Airway necrosis seemed to be closely related to operative procedures, such as resection of bronchial artery and cervical and subcarinal lymph node dissection. Bronchogastric fistula following necrosis of gastric conduit occurred in 2 patients reconstructed through posterior mediastinal route. **Conclusions** : Airway necrosis is a highly lethal complication after salvage esophagectomy. It is important in salvage esophagectomy to take airway blood supply into consideration sufficiently and to reconstruct through retrosternal route to prevent bronchogastric fistula.

Key words : salvage esophagectomy, airway necrosis, chemoradiotherapy, esophageal cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **43** : 877—881, 2010]

Reprint requests : Norimitsu Tanaka Department of Cancer and Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University
2-5-1 Shikata-cho, Okayama, 700-8558 JAPAN

Accepted : January 27, 2010