

進行食道癌に対する集学的治療の評価

佐伯，浩司
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

大賀，丈史
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

伊藤，修平
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

二木，元典
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学

他

<https://doi.org/10.15017/7232591>

出版情報：福岡医学雑誌. 93 (12), pp.259-265, 2002-12-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



原 著

進行食道癌に対する集学的治療の評価

九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学¹⁾九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学²⁾¹⁾佐伯浩司, ¹⁾大賀丈史, ¹⁾伊藤修平, ¹⁾二本元典¹⁾木村和恵, ¹⁾掛地吉弘, ¹⁾前原喜彦²⁾中村和正, ²⁾塩山善之

Evaluation of Multi-modality Treatment for the Patients with Advanced Esophageal Cancer

Hiroshi SAEKI¹⁾, Takefumi OHGA¹⁾, Shuhei ITO¹⁾, Motonori FUTATSUGI¹⁾,
Yasue KIMURA¹⁾, Yoshihiro KAKEJI¹⁾, Yoshihiko MAEHARA¹⁾,
Katsumasa NAKAMURA²⁾, Yoshiyuki SHIOYAMA²⁾¹⁾Department of Surgery and Science²⁾Department of Clinical Radiology, Graduate School of
Medical Sciences, Kyushu University

Abstract Hyperthermia has been proved to be intensely cytotoxic to malignant cells when combined with anticancer agents and irradiation. We have applied hyperthermo-chemo-radiotherapy (HCR) using a radiofrequency system with an endotract electrode to the patients with advanced esophageal cancer. In this study, 132 patients with advanced esophageal cancer with invasion to the neighboring structures, who underwent non-curative operation, were analysed. The markedly effective cases was observed in 12.2% in HCR group, while in 2.5% in chemo-radiotherapy (CR) group, microscopically. The survival rate of the HCR group was significantly better than that of the CR group ($p < 0.05$). Pre- and post-operative leukocytopenia caused by preoperative treatment was not found to be a risk factor of postoperative complication. It is important to continue to clarify the factors influencing the effectiveness of preoperative HCR in the future. We hope that HCR will play an even more important role in treatment of esophageal cancer.

Key words: locally advanced esophageal cancer, non-curative operation, hyperthermo-chemo-radiotherapy, leukocytopenia, postoperative complication

はじめに

食道癌は、消化器癌のなかでも最も予後不良な疾患のひとつであり、その治療成績の向上が望まれている⁶⁾⁹⁾。食道癌に対する治療法の中心は外科治療であるが、進行癌の場合には治癒切除が施行できないことも多く、治療を困難にしている。よって進行癌に対しては、外科治療に放射線療法、化学療法、温熱療法、免疫療法などいくつかの治療法を組み合わせ、いわゆる集学的治療を行うこ

とで治療成績を向上させる試みが各施設でなされているのが現状である。

外科治療において非治癒切除となる因子としては、T因子、N因子、M因子が挙げられる。そのうちT因子に関しては、例えば他臓器浸潤(T4)が疑われる症例では、局所制御による治療成績の向上を期待し、まず放射線療法や化学療法を中心とした術前補助療法を施行し手術を行う場合も多い。当科ではその一環として従来より術前温熱化学照射療法(hyperthermo-chemo-radiother-

apy: HCR) を積極的に施行してきた。

一方、術前補助療法の有害事象で臨床的に最も問題となるのは周術期の白血球減少であり、高度な場合は Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 投与を余儀なくされることも少なくない。しかし、白血球減少の程度と術後合併症発症や重篤化との関係を詳細に検討した報告は少ない。

ここでは、まず当科における術前 HCR 療法の方法について述べ、非治癒切除であった T4 食道癌症例における術前 HCR 療法の治療効果を術前無治療群、術前化学照射療法 (chemo-radiotherapy: CR) 施行群の治療効果を比較検討した。また、術前補助療法に伴う白血球減少と術後合併症の関係についても検討し、術前 HCR 療法の有用性と今後の課題について考察した。

対 象 と 方 法

治療方法

当科における術前 HCR 療法のスケジュールを図 1 に示す。放射線療法は 1 回 2 Gy, 週 5 回, 総

計 30 Gy の照射を行ってきた。化学療法は、各時代ごとに bleomycin, CDDP, CDDP/5-FU を投与した。HCR 療法では、放射線療法、化学療法に加えて、RF 波 (radio frequency wave) を用いた腔内加温システムによる温熱療法を、温度は 42 度から 44 度の範囲で、時間は 1 回 30 分として週 2 回の割合で合計 6 回施行する。

温熱療法は、腔内アプリーケーターを嚥下させて病変部に留置し、前胸部に装着した带状体外電極との間に RF 波を発振させる独自の加温法である (図 2)。従来に比べてはるかに効率よく、腫瘍周辺部だけを選択的に加温できるように工夫されている。

非治癒切除 T4 食道癌に関する検討

1964 年から 2001 年までに当科において切除された食道癌症例 856 例中、組織学的に T4 と診断された症例は 197 例であった。本検討では、術前補助療法の直接的効果を評価する目的で、T4 症例のなかで非治癒切除となった 132 例 (術前無治療症例 43 例, 術前 CR 療法症例 40 例, 術前 HCR 療法症例 49 例) を対象とし、臨床成績を比較検討

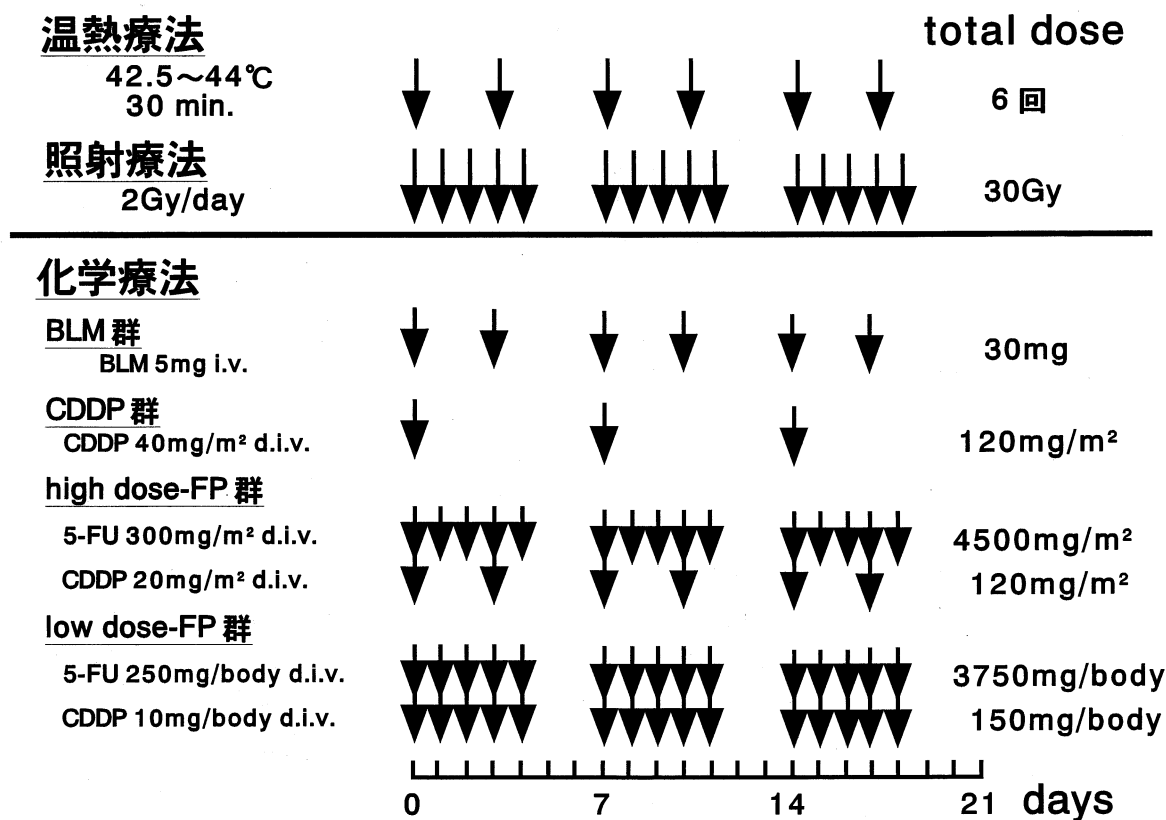


図 1 術前補助療法の治療スケジュール

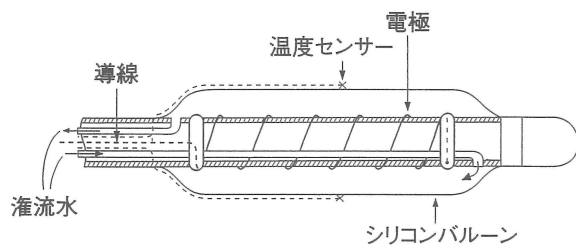


図2A 腔内電極ならびにバルーン構造内腔アプレケーターの基本的な構造は、シリコン性のカテーテルシャフトの先端にコイル状の電極を設置し、電極の周囲をバルーンで覆ったものである。

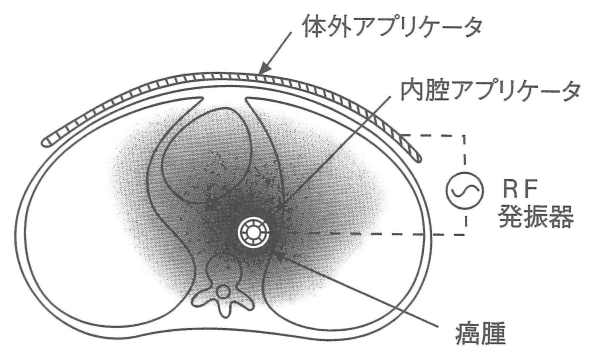


図2B 腔内加温法の原理
内腔アプレケーターと体外アプレケーターと間に高周波を流すと、高周波電流の密度は内腔アプレケーターの周囲で最も大きくなり、管腔臓器の局所加温が可能となる。

した。

術前補助療法に伴う白血球減少と術後合併症に関する検討

当科において1998年から2001年の間に術前補助療法後に食道切除再建術を施行した39症例を対象に術前、術後白血球数と術後合併症、術後在院日数との関係を検討した。

結 果

非治癒切除 T4 食道癌の治療成績

1) 背景因子

術前無治療群、CR群、HCR群の背景因子を表

表1 背景因子

因子	無治療群 (43 例)	CR 群 (40 例)	HCR 群 (49 例)
年齢 (歳)*	62.5±10.3	61.6±8.1	62.3±9.0
長径 (cm)*	7.2±2.9	7.3±2.5	6.8±2.0
主占拠部位			
Ce	4 (9.3)	5 (12.5)	1 (2.0)
U ^t	6 (14.0)	7 (17.5)	8 (16.3)
M ^t	28 (65.1)	23 (57.5)	38 (77.6)
L ^t	2 (4.7)	0	2 (4.1)
Ae	3 (7.0)	5 (12.5)	0
組織型			
高分子型 SCC**	6 (14.0)	10 (25.0)	4 (8.2)
中分子型 SCC	20 (46.5)	20 (50.0)	30 (61.2)
低分子型 SCC	11 (14.0)	9 (22.5)	14 (28.6)
その他	6 (14.0)	1 (2.5)	1 (2.0)
リンパ節転移度			
pN0	8 (18.6)	19 (47.5)	21 (42.9)
pN1	6 (14.0)	1 (2.5)	2 (4.1)
pN2	12 (27.9)	6 (15.0)	13 (26.5)
pN3	11 (25.6)	10 (25.0)	9 (18.4)
pN4	6 (14.0)	4 (10.0)	4 (8.2)

*平均±標準偏差, **SCC: 扁平上皮癌

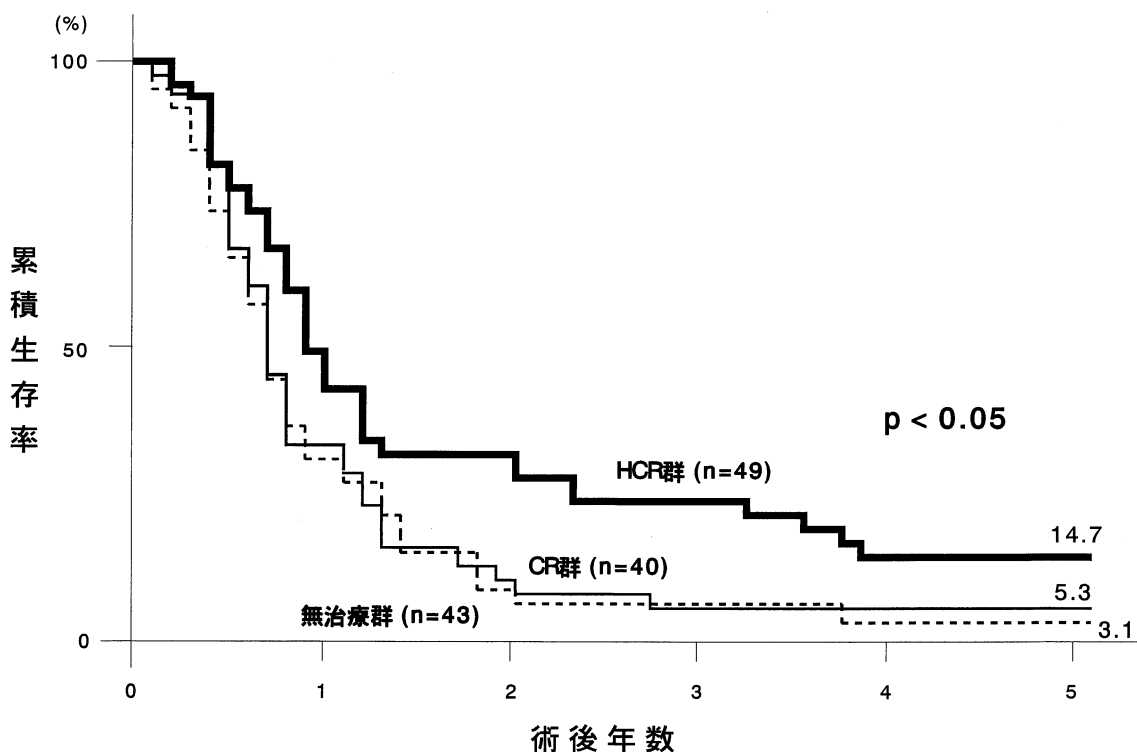


図3 術前補助療法別生存曲線

1に示す。平均年齢，病変長径，主占拠部位，組織型，リンパ節転移度などにおいて3群間で差を認めなかった。また，CR群とHCR群の間において，使用された抗癌剤に関しても違いはなかった。

2) 組織学的治療効果

術前補助療法を施行した症例において，その治療効果を食道癌取り扱い規約¹³⁾に基づき組織学的にGrade 0から3まで分類したところ，生残し得ると判断される癌細胞が全くみられないGrade 3症例がCR群で1例(2.5%)，HCR群で6例(12.2%)認められ，Grade 3とそれ以外のGradeに分けて検定を行ったところ，CR群に比しHCR群の方が組織学的治療効果が高い傾向にあった($p < 0.1$)。

3) 予後

各群の生存率は，術前無治療群，CR群で5年生

存率がそれぞれ3.1%，5.3%と予後不良なのに対し，HCR群では5年生存率は14.7%と良好であり，3群間に有意差を認めた($p < 0.05$) (図3)。

術前補助療法に伴う白血球減少と術後合併症

1) 術前白血球数最低値と合併症発症率，在院日数

術前白血球数の最低値が $3000/\mu\text{l}$ 以上の症例では肺合併症発症率，全合併症発症率がそれぞれ20%，60%， $2000/\mu\text{l}$ 台の症例ではそれぞれ5.9%，35.3%， $2000/\mu\text{l}$ 以下の症例ではそれぞれ25.0%，41.7%であり，術前白血球減少と術後合併症発症との間に明らかな相関を認めなかった(表2)。

平均術後在院日数を超過した症例を術後長期在院例とし検討したところ，合併症発症例において，

表2 術前白血球数最低値と合併症

術前白血球最低値	肺合併症率	全合併症率
3000/ μl 以上 [n=10]	2 (20.0)	6 (60.0)
2000~2990/ μl 以上 [n=17]	1 (5.9)	6 (35.3)
1990/ μl 以上 [n=12]	3 (25.0)	5 (41.7)

(%)

表3 合併症発症例の術前白血球数最低値と長期在院率

術前白血球最低値	術後長期在院例
3000/ μ l 以上 [n= 6]	4 (66.7)
2000～2990/ μ l 以上 [n= 6]	4 (66.7)
1990/ μ l 以上 [n= 5]	3 (60.0)

(%)

術後長期在院例：平均術後在院日数を超過した症例

術前白血球数最低値と術後長期在院率との間に明らかな相関を認めず、術前白血球減少と術後合併症の遷延化、重篤化との間にも明らかな相関を認めなかった（表3）。

2) 術後白血球数最低値と合併症発症率、在院日数

術後白血球数の最低値が3000/ μ l以上の症例では肺合併症発症率、全合併症発症率がそれぞれ12.5%、54.2%、2000/ μ l台の症例ではそれぞれ12.5%、12.5%、1000/ μ l台の症例ではそれぞれ28.6%、42.9%であり、術後白血球減少と術後合併症発症との間に明らかな相関を認めなかった（表4）。

合併症発症例において、術後白血球数最低値と術後長期在院率との間に明らかな相関を認めず、術後白血球減少と術後合併症の遷延化、重篤化との間にも明らかな相関を認めなかった（表5）。

考 察

温熱療法単独に比べ、抗癌剤や放射線と併用することにより、温熱療法の抗腫瘍効果が増強するということは、すでに多くの実験的研究¹³⁾や臨床応用¹⁰⁾¹¹⁾により実証されている。当施設で施行してきたHCR療法は、これら3者の必要最小限の投与量を設定し、重篤な副作用を起こすことなく抗腫瘍効果の増強を期待した強力かつ安全な集学的治療法である。

今回対象としたT4食道癌における術前補助療法の成績を、術前無治療群、CR群、HCR群それぞれの生存率と比較したところ、HCR群が有意に予後良好であった。また組織学的治療効果においても、CR群に比べHCR群の方が治療効果が高い傾向にあった。このことは、他臓器浸潤があり臨床病期がStage IVであり、手術の結果非治癒切除となった症例でも、術前のHCR療法にて局所を十分にコントロールすることにより、長期予後の改善が可能であるということを示している。

術前補助療法の有害事象に関して言えば、手術を施行する際に最も問題となるのは白血球減少である。本研究ではそのことに着目し、術前補助療法に伴う周術期の白血球減少と術後合併症との関係について検討を行った。その結果、術前、術後の白血球減少と合併症発症との間に明らかな相関を認めず、さらに白血球減少と術後合併症の遷延化、重篤化との間にも明らかな相関を認めなかった。すなわち、補助療法により術前の白血球数が一過性に2000/ μ l以下にまで低下した症例であっても、白血球数の自然増加を待ち手術を行うことにより術後経過には大きな影響を及ぼさないとと言える。よって、術前補助療法に伴う周術期の白血球減少は、術後合併症の発症および遷延化の明らかな危険因子ではないと考えられ、周術期の適切な全身管理により外科治療は安全に行えるものと思われる。

表4 術前白血球数最低値と合併症

術前白血球最低値	肺合併症率	全合併症率
3000/ μ l 以上 [n=24]	3 (12.5)	13 (54.2)
2000～2990/ μ l 以上 [n= 8]	1 (12.5)	1 (12.5)
1990/ μ l 以上 [n= 7]	2 (28.6)	3 (42.9)

(%)

表 5 合併症発症例の術前白血球数最低値と長期在院率

術前白血球最低値	術後長期在院例
3000/ μ l 以上 [n=13]	8 (61.5)
1000~2990/ μ l 以上 [n=4]	3 (75.0)

(%)

術後長期在院例：平均術後在院日数を超過した症例

今回の検討の結果、T 因子により非治癒切除となった症例に対する HCR 療法については、CR 療法と比較してみても良好な治療効果が得られている。しかし、さらに食道癌の治療成績を向上させるためには、N 因子に対する術前補助療法の工夫が必要と考えられる。縦隔や気道系および頸部のリンパ節に対しても HCR 療法の適応が可能となればより効果的と思われる。そのためには現在の温熱療法の加温装置では不十分であり、電極の改良や新しい加温技術の導入が必要である。

今後克服すべき課題のひとつとして、治療感受性予知の問題がある。HCR 療法においても個人間で治療感受性の差異が明らかに存在する。治療前生検標本を用いて治療開始前に感受性が予測できれば非常に有用であるが、現時点で臨床応用されるほどインパクトのある感受性予知因子は同定されていない。今後、例えば DNA マイクロアレーなどを用いて臨床的意義の高い治療感受性予知因子が同定されることが望まれる。

また HCR 療法において組み合わせる抗癌剤の選択も重要である。これまで抗癌剤としては各時代ごとに bleomycin, CDDP, CDDP/5-FU などを投与してきた。bleomycin 投与群よりも明らかに CDDP を key drug とした治療群において高い抗腫瘍効果が得られており⁷⁾⁸⁾、時代の変遷に伴い改良が進んできたと言える。欧米における臨床試験²⁾⁴⁾においては、食道癌に対して CPT-11 と CDDP、さらには放射線療法との併用療法においてすでに良好な成績が報告されている。また基礎研究の結果¹²⁾では、CPT-11 と温熱療法の併用効果が明らかにされている。我々は、このような evidence に基づき、CPT-11/CDDP 併用 HCR 療法を今後臨床試験として施行する予定であり、九州大学医学部倫理委員会においてすでに承認を得ている。

総 括

食道癌非治癒切除例に対する術前 HCR 療法の治療方法と成績を提示した。予後不良な食道癌に対する集学的治療の一環として、当科で開発した RF 波食道腔内加温装置は、安全かつ確実な加温を可能にし、従来の化学照射療法との併用により非治癒切除症例の遠隔成績における上乘せ効果を認めた。

進行食道癌の治療法として第 1 に選択すべきは外科治療であるが、切除のみにより絶対治癒が期待できるような症例は少なく、手術成績は決して満足のいくものでない。従って、治療成績の向上のためには、食道癌の特性と問題点に対して各方面からアプローチする、いわゆる集学的治療体系の確立が必要であろう。HCR 療法も、今後更に改善を加え、課題を克服していくことにより、ますます重要な位置を占めるであろうと期待する。

文 献

- 1) Alberts DS, Peng YM, Chen HG, Moon TE, Cates TE and Hoeschele JD: Therapeutic synergism of hyperthermia-cis-platinum in a mouse tumor model. J. Natl. Cancer Inst., 65: 455-461, 1980.
- 2) Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, O'Reilly E, Schwartz G, DeGross J, Gonzalez G and Kelsen DP. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. J. Clin. Oncol., 17: 3270-3275, 1999.
- 3) Kai H, Matsufuji H, Sugimachi K, Okudaira Y and Inokuchi K: Combined effects on hyperthermia, bleomycin and Xrays on Ehrlich ascites tumor. J. Surg. Res., 41: 503-509, 1986.
- 4) Komaki R, Janjan NA, Ajani JA, Lynch PM, Fairweather JS, Rajman I, Blumenshein GR, Ho L, Pisters PW, Feig BW, Walsh GL and

- Pazdur R. Phase I study of irinotecan and concurrent radiation therapy for upper GI tumors. *Oncology*, 14: 34-37, 2000.
- 5) Kondo T, Ueda K and Kano E. Combined effects of hyperthermia and CPT-11 on DNA strand breaks in mouse mammary carcinoma FM3A cells. *Anticancer Res.*, 15: 83-86, 1995.
- 6) Mark RK, Earle WW Jr and Hermes CG: Three Decades of treatment of esophageal squamous carcinoma at the Massachusetts General Hospital. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 99: 929-938, 1990.
- 7) Ohga T, Kimura Y, Futatsugi M, Miyazaki M, Saeki H and Nozoe T: Surgical and oncological advances in the treatment of esophageal cancer. *Surgery*, 131: 28-34, 2002.
- 8) Saeki H, Kawaguchi H, Kitamura K, Ohno S and Sugimachi K: Recent advances in preoperative hyperthermochemoradiotherapy for patients with esophageal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 69: 224-229, 1998.
- 9) Sugimachi K: Advances in the surgical treatment of oesophageal cancer. *Br. J. Surg.*, 85: 289-290, 1998.
- 10) Sugimachi K, Matsuda H, Ohno S, Fukuda A, Matsuoka H, Mori M and Kuwano H: Long term effects of hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 167: 319-325, 1988.
- 11) Sugimachi K, Kuwano H, Ide H, Toge T, Saku M and Oshiumi Y: Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma. *Int. J. Hypertherm.*, 10: 485-493, 1994.
- 12) 食道疾患研究会 編: 食道癌取扱い規約 第9版. 金原出版, 東京, 1999.
(受付 2002-9-17)