

統計

過去10年間に於ける食道癌手術症例の臨床統計

Operative Treatment for Esophageal Cancer During Last 10 Years

中川 悟 藪崎 裕 土屋 嘉昭 佐藤 信昭
 瀧井 康公 野村 達也 松木 淳 丸山 聡
 神林 智寿子 金子 耕司 梨本 篤

Satoru NAKAGAWA, Hiroshi YABUSAKI, Yoshiaki TSUCHIYA, Nobuaki SATO,
 Yasumasa TAKII, Tatsuya NOMURA, Atsushi MATSUKI, Satoshi MARUYAMA,
 Chizuko KANBAYASHI, Koji KANEKO and Atsushi NASHIMOTO

はじめに

食道癌は他の消化管癌と比べて悪性度が高く、頸胸部に広くリンパ節 (LN) 転移をきたすとともに、隣接する重要臓器に浸潤しやすく、その治療は困難である。今日まで食道癌治療の中心的役割を果たしてきたのは、手術療法である。しかし、手術のみでは治療成績の向上に限界があり、集学的治療の必要性が認識されてきた。JCOG9907 (食道がん術前vs.術後化療第Ⅲ相試験)¹⁾の結果より、臨床病期 (cStage) Ⅱ/Ⅲ症例に対しては術前化学療法 (術前化療) + D2以上のリンパ節郭清を伴った食道切除術が標準治療となった。更に近年、内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection) などの内視鏡的治療の開発や化学放射線療法 (chemoradiotherapy : CRT) の発展により、手術療法以外の治療成績も向上してきている。医誌50巻を記念して、過去10年間に於ける当院での食道癌手術症例の臨床統計を検討した。

I 対象

今回の検討の対象は、2001年から2010年までの10年間に当科にて食道癌手術を施行した340例とした (観察期間中央値2年)。臨床病理学的項目は、食道癌取扱い規約第10版²⁾に従った。統計学的な検討は、Mann-Whitney U testおよび χ^2 testを用い、危険率0.05以下を有意差ありとした。

II 結果

Table 1に全症例の臨床病理学的背景を示した。男性が287例と84%を占めており、年齢の中央値は66

歳 (33-83) であった。発生部位別では、頸部10例 (2.9%)、胸部304例 (89.4%)、腹部26例 (7.6%) であり、胸部食道癌が約9割を占めていた。胸部食道癌では、中部食道が153例 (45.0%)、下部食道が130例 (38.2%) で、中下部食道がその大半である。組織学的には、扁平上皮癌が317例 (93.2%) であり、腺癌は13例 (3.8%) であった。全340例の長期予後は、1年、3年、5年生存率が、それぞれ86.1%、64.0%、53.0%であった (Fig 1)。手術に伴う合併症は143例 (42.1%) に認められ、術死 4例 (1.2%)、手術在院死亡 (術死を含む) 7例 (2.1%) であった。食道癌治療はその局在により治療法が異なるため、3つの領域に分けて検討した (Table 2)。

1) 頸部食道癌

頸部食道癌は解剖学的構造や生理学的機能が複雑であり、なかでも喉頭合併切除による発声機能の喪失が術後のQOLに大きな影響がある。この10年間に頸部食道癌患者10例 (2.9%) に対して手術を施行した。施行術式は、喉頭温存食道全摘+胃管再建1例、下咽頭喉頭頸部食道切除+遊離空腸移植術3例、下咽頭喉頭食道全摘+胃管再建6例 (縦隔気管瘻造設1例) であり、癌遺残度は、R0:6例、R1:3例、R2:1例であった。その進行度は、組織学的進行度 (pStage) I:1例、II:1例、III:6例、IVa:2例と進行例が多く、IIIの1例とIVaの1例が根治的CRT後のサルベージ目的であった。手術時間と出血量の中央値 (range) は、406分 (207-474) と182.5ml (50-1280) であった。合併症は5例 (50%) に認められ、出血1例、縫合不全1例、胃管潰瘍穿孔1例、乳び胸1例、創感染1例であった。再発・再燃は8例に認められ、6例が頸部LN再発、頸部~縦隔LN再発1例、局

表1 臨床病理学的因子

性 M/ F	287/ 53
年齢中央値 (歳) (range)	66 (33-83)
局在*: (Ce/ Ut / Mt/ Lt/ Ae)	10/ 21/ 153/ 130/ 26
肉眼型: (0/ 1/ 2/ 3/ 4/ 5)	115/ 23/ 127/ 57/ 7/ 11
腫瘍径中央値 (cm) (range)	4.5 (0-19.0)
組織型	
扁平上皮癌	317
腺癌	13
その他	10
pT** (pT0/ pT1a/ pT1b/ pT2/ pT3/ pT4)	5/ 38/ 70/ 58/ 132/ 37
pN** (pN0 / pN1 / pN2 / pN3/ pN4/ pNx)	147/ 53/ 98/ 18/ 23/ 1
pM** (pM0 / pM1)	337/ 3
pStage** (0/ I/ II / III/ IVa/ IVb)	38/ 42/ 99/ 112/ 46/ 3

*Ce: cervical esophagus, Ut: upper thoracic esophagus, Mt: middle thoracic esophagus, Lt: lower thoracic esophagus, Ae: abdominal esophagus including esophagogastric junction (EGJ)

**pT: pathological tumor, pN: pathological lymph node metastasis, pM: pathological distant organ metastasis, pStage: pathological stage

表2 術式と周術期成績

術式	頸部食道癌 (n=10)		胸部食道癌 (n=304)		腹部食道癌 (n=26)	
	術式	例数	術式	例数	術式	例数
喉頭温存食道全摘+胃管再建	1	右開胸食道切除	260	下部食道切除+胃全摘	26	
下咽頭喉頭頸部食道切除 +遊離空腸移植	3	胸腔鏡下食道切除	37	(左開胸 5 経裂孔 21)		
下咽頭喉頭食道全摘+胃管再建 (縦隔気管瘻造設1例)	6	経裂孔的食道切除	7			
癌遺残度 (R) 0/1/2	6/3/1		260/26/18		20/5/1	
手術時間中央値 (分) (range)	406 (120-710)		319 (120-710)		210 (145-385)	
出血量中央値 (ml) (range)	182.5 (50-1280)		205 (30-3240)		160 (40-525)	
合併症	5 (50%)		128 (42.1%)		10 (38.5%)	
在院死	0		7 (2.3%)		0	
術後入院期間中央値 (日)	38.5 (19-62)		19.5 (1-173)		14 (8-185)	

表3 cStage II/III胸部食道癌: 術前化療群と術前未治療群の術式と周術期成績

	術前化療群 (n=104)		術前未治療群 (n=104)		p
	術式	例数	術式	例数	
性別 M : F	84 : 20		91 : 13		0.18
年齢中央値 (歳)	68 (44-77)		66 (48-83)		0.79
術式	右開胸食道切除	82	右開胸食道切除	98	
	胸腔鏡下食道切除	22	経裂孔的食道切除	6	
cStage II : III	50 : 54		71 : 33		0.0032
癌遺残度 (R) 0 : 1 : 2	88 : 11 : 5		79 : 14 : 11		0.21
手術時間中央値 (分)	365 (208-710)		299.5 (120-566)		<0.0001
出血量中央値 (ml)	277.5 (30-1790)		195 (40-1070)		0.0064
合併症	40 (38.5%)		49 (47.0%)		0.21
在院死	1 (1.0%)		4 (3.8%)		0.17
術後入院期間中央値 (日)	19 (12-81)		20 (3-173)		0.0235

所1例であった。予後は、1年、3年、5年生存率がそれぞれ50%、30%、30%であり、3名が生存しており、死亡した7名はすべて原病死であった。

現在の治療方針としては、喉頭切除によるQOLの低下は術後の生活に大きな影響を及ぼすことより、原則として根治的CRTを選択している。しかしながら、患者が強く手術を希望した場合やCRT後の遺残・再発に対してのサルベージ目的の場合は手術を行うこととしている。

2) 胸部食道癌

胸部食道癌は頸・胸・腹の広範囲にリンパ節転移がみられることが多く、縦隔のLNを十分に郭清する必要性から右開胸を行い、LN郭清とともに胸腹部食道は全摘し、転移頻度の高い胃小弯側LNを含めた切除を行うことが一般的である。最近では、手術侵襲軽減を目的として胸腔鏡、腹腔鏡等を用いた食道切除再建術が行われるようになった。当院でも、2007年10月より胸部操作に対して導入した。また、集学的治療として、JCOG9907¹⁾の結果より、cStage II/IIIの症例には、術前にFP療法を2コース施行してからD2以上のLN郭清を伴った食道切除術を2007年4月より施行している。

この10年間に胸部食道癌患者304例(89.4%)に対して手術を施行した。施行術式は、右開胸食道切除260例、胸腔鏡下食道切除37例、経裂孔食道切除7例であり、再建臓器としては、胃管294例、回結腸9例、空腸1例であった。癌遺残度は、R0:260例(85.5%), R1:26例(8.6%), R2:18例(5.9%)であった。進行度は、pStage 0:38例, I:37例, II:90例, III:97例, IVa:39例, IVb:3例でII期とIII期が多かった。手術時間、開胸操作時間と出血量の中央値(range)は、319分(120-710), 136.5分(32-317)と205ml(30-3240)であった。合併症は128例(42.1%)に認められ、縫合不全26例(8.6%), 反回神経麻痺25例(8.2%), 肺炎20例(6.6%), 頻脈(心房細動を含む)15例, 乳び胸9例(3.0%), ARDS・呼吸不全7例(2.3%), 出血5例(1.6%), 再建臓器壊死4例(1.3%)など(重複あり)であり、手術直接死亡(術死)4例(1.3%)(心筋梗塞1例, 脳梗塞1例, 多臓器不全1例, 大動脈瘻よりの出血1例), 手術在院死亡(術死を含む)7例(2.3%)であった。

肉眼的根治切除(R0, 1症例)が得られた286例の再発は、116例(40.5%)に認められ。その再発形式は、リンパ行性61例(52.6%), 血行性26例(22.4%), 胸膜播種3例(2.6%), 局所3例(2.6%)と複合23例(20.0%)であった。無病期間の中央値は507日であった。全304例の長期予後は、1年、3年、5年生存率がそれぞれ88.0%, 66.8%, 55.2%であり、pStage別の生存曲線をFig 2に示す。各pStageの1年、3年、5年生存率は、pStage 0:97.4%, 91.1%, 83.1%, I:

97.3%, 90.0%, 85.2%, II:94.1%, 78.9%, 64.1%, III:84.5%, 54.7%, 40.7%, IVa:65.3%, 18.9%, 9.5%, IVb:50.0%, 0%, 0%であった。

当科はJCOGの参加施設であり、2011年6月現在で参加している臨床試験は以下の3つである。

1. 臨床病期 I (clinical-T1N0M0) 食道癌に対する食道切除と化学放射線療法同時併用療法(CDDP+5FU+RT)のランダム化比較試験(JCOG0502)
2. 臨床病期 II/III (T4を除く) 食道癌に対する根治的放射線療法+/-救済治療の第II相試験(JCOG0909)
3. 切除不能または再発食道癌に対するDocetaxel, Cisplatin, 5-FU併用療法の臨床第I/II相試験(JCOG0807)

a) 術前化学療法

cStage II/III胸部食道癌は、JCOG9204(手術単独vs.術後補助化療第III相試験)³⁾の結果から、組織学的LN転移陽性症例に術後補助化学療法としてFP療法を2コース施行してきた。しかし、JCOG9907¹⁾の結果が公表され、術前化療の有意性が証明されたことを受けて、2007年4月より術前化療後に食道切除術を行うこととした。2010年12月までに93例のcStage II/III胸部食道癌症例に施行した。2007年4月以前に術前化療を行った11例を加えその治療成績を検討した。術前化療を施行した104例の臨床的治療効果判定(最良総合効果)は、CR:0例, PR:43例, SD:55例, PD:6例(評価病変が原発巣のみの場合は第9版の内視鏡判定基準を用いた)であり、奏効率は、41.3%であった。病理組織学的効果判定では、Grade 0:6例(5.8%), 1a:62例(59.6%), 1b:13例(12.5%), 2:18例(17.3%), 3:2例(1.9%), 未評価:3例であった。今回の対象期間において同病期の術前未治療の症例(n=104)と比較すると、手術時間(p<0.0001)と出血量(p=0.0064)が有意に増加していた。しかしながら合併症発生率には差を認めず、術後入院期間も有意に短縮していた(Table 3)。術前化療により手術の難易度が高くなっているものと思われる。現在までの予後をFig.3に示す。術前化療群の方がcStage IIIの比率が高いが、その治療成績は向上している(p=0.0379)。

JCOGでは更なる治療成績の向上を目指して、次の臨床試験が議論されている。FP療法より強力な術前治療として、DCF(タキソテール, シスプラチン, 5FU)療法とCRT療法(RT 41.4Gy, FP療法2コース)がその候補として考えられている。臨床試験としては、3アームの第III相試験として現在プロトコルを作成しているところである。

b) 鏡視下手術

食道癌根治術は開胸開腹を必要とする非常に侵襲

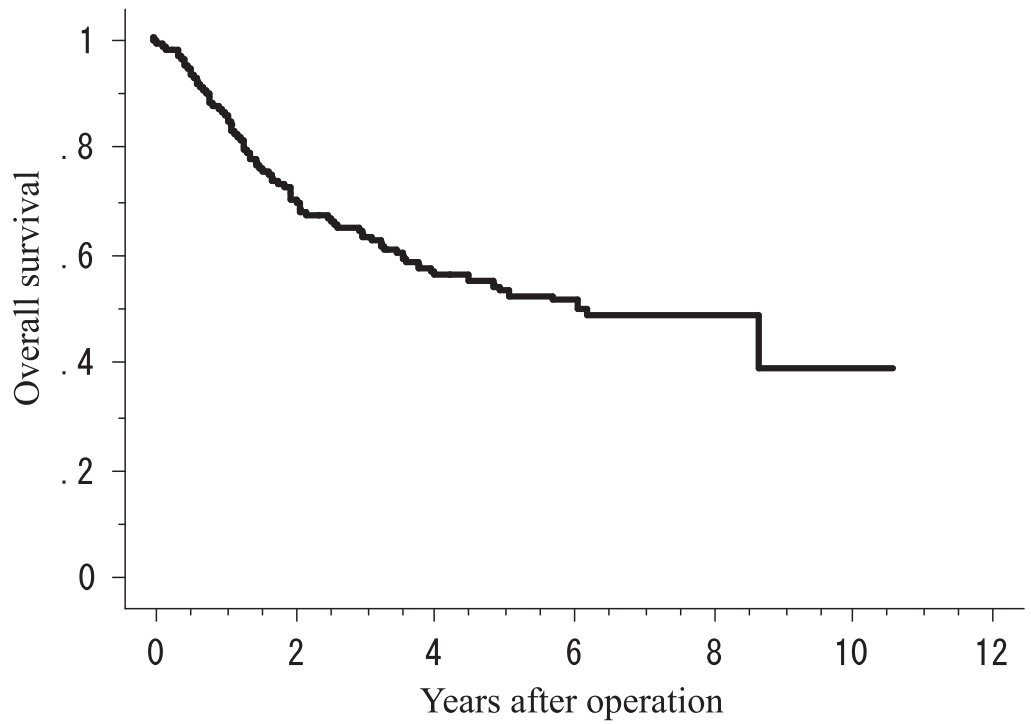


図1 食道癌：全症例（n=340）の全生存率

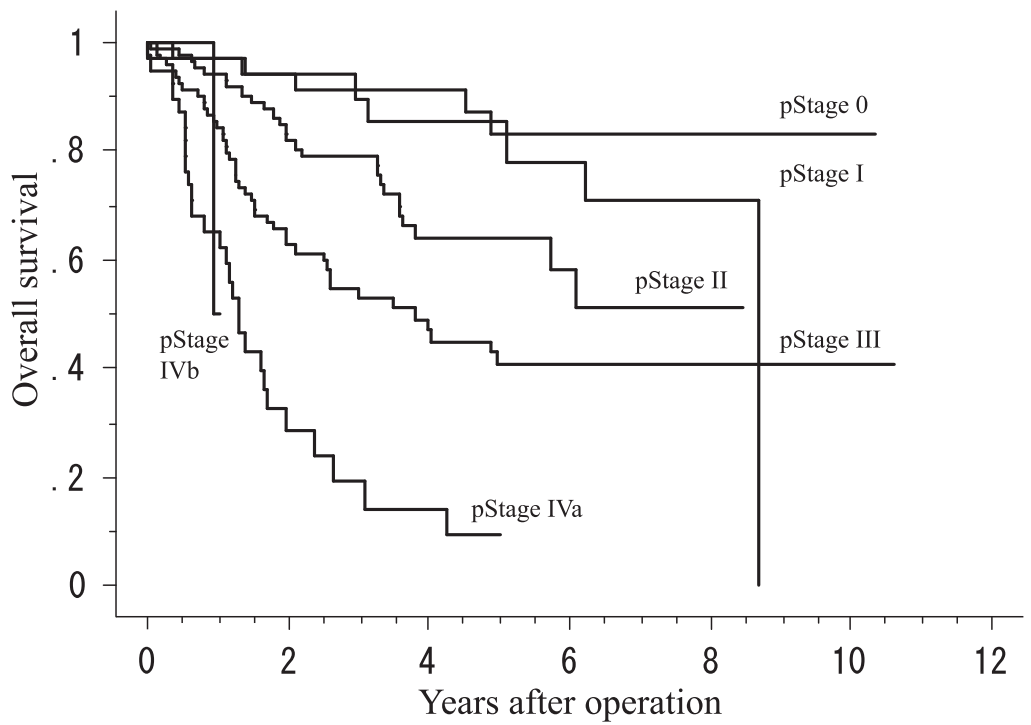


図2 胸部食道癌：各pStageの生存率

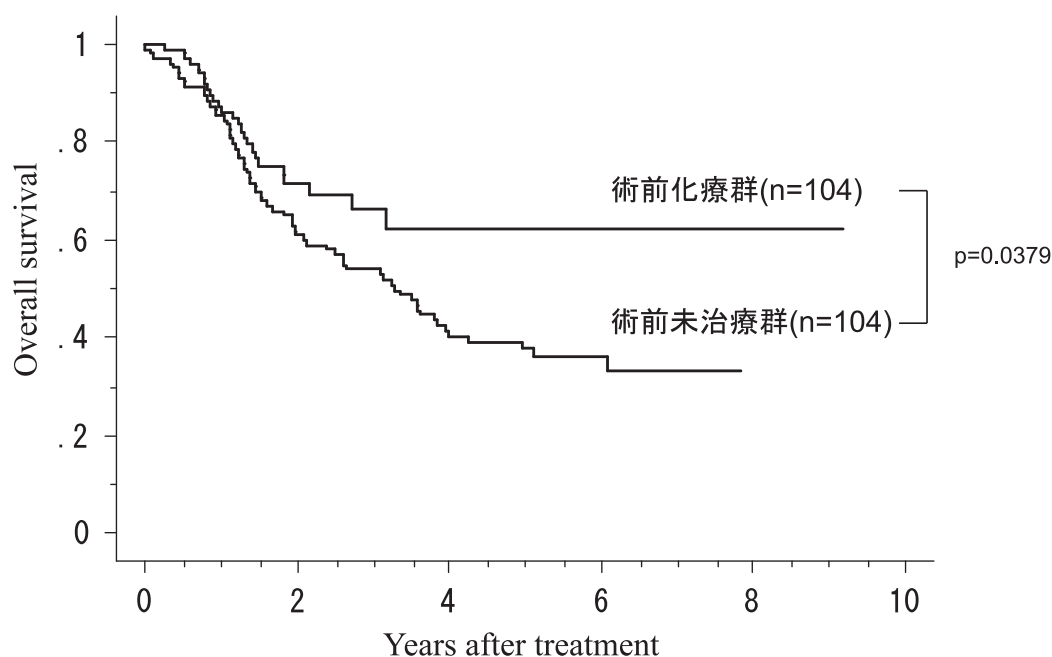


図3 cStage II/III 胸部食道癌：術前化療群と術前未治療群における全生存率

の大きな手術である。特に食道切除の際の右開胸では、術後に拘束性の呼吸障害を認め、創痛も残存し患者のQOLを低下させている。右開胸による障害を軽減し侵襲を低下させる目的で、2007年10月より胸腔鏡下食道切除術（VATS-E）を導入した。2010年12月までに37例に施行した。当初は、左側臥位にて、小開胸を行う方法にて開始した。内視鏡学会技術認定医を当院に招き、助手として手術に参加して頂き、鏡視下手術を学んだ。その後、25例を施行した時点で、小開胸を置かない腹臥位での完全な鏡視下での食道切除を目指し、2010年1月より開始した。

導入期のVATS-Eの手術成績と術後成績については、2010年に報告している⁴⁾。VATS-Eを施行した胸部食道癌症例19例と同時期に通常開胸にて食道切除を施行したcStage II胸部食道癌15例を比較検討した。周術期成績では、出血量には差を認めないが、手術時間（特に胸部操作時間）が有意に延長していた。郭清した縦隔リンパ節個数に差を認めず、根治性にも差がないものと考えられた。術後の在院日数（中央値）では、VATS-E症例で16日、通常開胸群で20日と有意にVATS-E症例で短かった（ $p=0.02$ ）。

VATS-Eは入院期間を短縮し、さらに患者のQOLを向上させるものと期待している。今後は鏡視下手術を推進し、更に胃管作成に対してHALSの導入を検討している。

3) 腹部食道癌

腹部食道癌は食道胃接合部癌（定義：食道胃接合部の上下2cmを食道胃接合部領域とし、この領域内

に癌腫の中心があるもの）に含まれ、手術術式はその施設により様々である。当科ではその切除範囲は下部食道切除+胃全摘（または噴門側胃切除）と考えており、この10年間で26例（7.6%）に対して手術を施行した。下部食道切除のアプローチとしては、左開胸：5例と経裂孔：21例であった。再建は胃管3例、上部空腸によるR-Y法23例であり、癌遺残度は、R0：20例、R1：5例、R2：1例であった。その進行度は、pStage I：4例、II：8例、III：9例、IVa：5例と進行例が多かった。組織学的には、扁平上皮癌が21例（80.8%）であり、腺癌3例（11.5%）とその他2例（7.7%）であった。手術時間と出血量の中央値（range）は、210分（145-385）と160ml（40-525）であった。合併症は10例（38.5%）に認められ、縫合不全3例、出血2例、肺炎2例、その他4例であり、在院死はなかった。再発・再燃は14例に認められ、リンパ行性5例（35.7%）、血行性4例（28.6%）、局所1例（7.1%）と複合3例（21.4%）。予後は、1年、3年、5年生存率がそれぞれ78.4%、45.7%、38.1%であり、13例が生存しており、死亡した13例中9例は原病死で、3例は他病死、1例は事故死であった。

4) Salvage手術

根治的CRT症例の増加に伴い、根治的CRT後の局所遺残・再発例に対してのSalvage手術が増加している。Salvage手術は、治癒症例が得られる一方で、その手術関連死亡率は高く、その術式やLN郭清範囲も明確でなく、現時点では一般診療となっていない。現在JCOG0909が進行中であり、その結

果が待たれるところである。当科では、この10年間にSalvage手術を10例（頸部2例、胸部7例、腹部1例）に施行している。Salvage手術は原則的にR0を目指した術式を選択し、予防的LN郭清は行っていない。施行術式は下咽頭喉頭食道全摘+胃管再建2例（縦隔気管瘻造設1例）、右開胸食道切除+胃管再建7例、下部食道切除+噴門側胃切除1例であり、癌遺残度は、R0：7例、R1：1例、R2：2例であった。根治的CRT前の進行度は、cStage I：2例、II：2例、III：4例、IVa：2例で、切除後のpStageは、0：3例、II：3例、III：3例、IVa：1例であった。手術時間と出血量の中央値（range）は、311.5分（237-474）と212.5ml（50-500）であった。合併症は7例（70%）に認められ、縫合不全1例、反回神経麻痺1例、乳び胸1例、急性心筋梗塞（AMI）1例、その他3例であり、術死は1例（AMI）であった。再発・再燃は3例に認められ、LN再発1例、胸膜播種1例、局所1例であった。予後は、1年、3年、5年生存率がそれぞれ57.1%、28.6%、28.6%であり、4名が生存しており、死亡した5名中（術死を除く）、原病死3名と他病死2名（肺炎2名）であった。

Salvage手術は、その切除範囲を縮小しても、手術関連合併症は高率に発症し、手術手技の難易度も高い。しかし、R0が得られれば長期生存も期待できることより、根治切除が期待される場合には積極的に手術を施行したいと考えている。

Ⅲ 結 語

現在、食道癌治療においては集学的治療の重要性が認識されてきている。術前化療にFP療法より強力なレジメンが考察されており、尚一層の治療成績の向上が期待される。しかし、その一方で食道癌患者への過負担も懸念される。鏡視下手術の導入などによる侵襲の軽減、QOLの向上も同時に考えて行かなければならない。

文 献

- 1) Igaki H, et al.: A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *J Clin Oncol*, 26: suppl. Abstr 4510, 2008.
- 2) 日本食道学会編：食道癌取扱い規約. 第10版, 金原出版. 東京, 2007.
- 3) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al.: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol*, 21: 4592-4596, 2003.
- 4) 中川 悟, 藪崎 裕, 梨本 篤, 他: 胸部食道癌に対する胸腔鏡下食道切除術導入初期例の検討. *新潟医学会雑誌*, 124: 341-347, 2010.