

## 原著論文

## 自治医科大学附属病院の食道癌手術成績1999-2009

細谷 好則<sup>1)</sup>, 宇井 崇<sup>1)</sup>, 倉科憲太郎<sup>1)</sup>, 春田 英律<sup>1)</sup>,  
 斉藤 心<sup>1)</sup>, 瑞木 亨<sup>1)</sup>, 依藤 正信<sup>1)</sup>, 佐藤 貴一<sup>2)</sup>,  
 山本 徳博<sup>2)</sup>, 菅野健太郎<sup>2)</sup>, 長瀬 通隆<sup>3)</sup>, 藤井 博文<sup>3)</sup>,  
 柴山 千秋<sup>4)</sup>, 中澤 聖則<sup>4)</sup>, 三澤 和秀<sup>5)</sup>, 和田 政彦<sup>5)</sup>,  
 布宮 伸<sup>5)</sup>, 平林 由広<sup>6)</sup>, 西野 宏<sup>7)</sup>, 宮崎 邦夫<sup>8)</sup>,  
 去川 俊二<sup>8)</sup>, 福嶋 敬宜<sup>9)</sup>, 仁木 利郎<sup>9)</sup>, 丹波嘉一郎<sup>10)</sup>,  
 佐田 尚宏<sup>1)</sup>, 永井 秀雄<sup>1)</sup>, 安田 是和<sup>1)</sup>

## 抄 録

自治医科大学附属病院における食道癌手術成績について報告する。1999年から2009年を対象期間として生存率と術後合併症を評価した。進行癌では集学的治療として、2000-2006年：術前化学放射線療法（低用量FP [5-FU：300mg/m<sup>2</sup> Day1-5, CDDP: 3mg/m<sup>2</sup> Day1-5] と加速多分割40Gy), 2006-07年：術後標準FP [5-FU：800mg/m<sup>2</sup> Day1-5, CDDP:80mg/m<sup>2</sup> Day1] 2コース, 2008年以降：術前標準FP 2コースを施行した。術式は原則3群リンパ節郭清とした。全体で317例, 進行度別の3年生存率はStage0=86% (n=25), StageI=91% (n=54), StageII=79% (n=94), StageIII=56% (n=106), StageIV=11% (n=38)であった。術後に呼吸器合併症6%, 縫合不全4%, 在院死亡0.6%を認めた。食道癌手術は3領域リンパ節郭清まで施行可能であるが, 切除範囲は限界に達している。StageIまでは内視鏡切除や鏡視下手術などのより侵襲の少ない治療が望まれる。StageII以上ではさらなる集学的治療の開発が重要と考えられる。

(キーワード：食道癌, 合併症, 手術成績, 化学療法, 化学放射線療法)

## I. はじめに

食道癌治療において手術は内視鏡治療, 化学療法, 放射線療法とともに中心的役割を果たす<sup>1)2)</sup>。1998年に自治医科大学紀要に食道癌治療成績を報告した<sup>3)</sup>。その後の1999年から2009年までの食道癌手術成績について報告するとともに, 今後の課題について考察した。

## II. 対象と方法

自治医科大学附属病院で治療した開胸を必要とする食道癌手術症例を対象とした。対象期間は1999年から2009年とした。1990年から1998年の本院の食道癌手術症例を Historical control と

した。頸部限局食道癌およびバイパス手術は対照外とした。治療成績の評価項目は生存期間と術後合併症とした。生存期間はKaplan-Meier法で計算した。術後合併症は呼吸器障害(肺炎)と縫合不全, 在院死で評価した。呼吸器障害は胸部レントゲンで肺浸潤影を伴い, ICUで1週間以上呼吸管理を必要とする症例とした。表在癌では術前治療を行っていない。進行癌では集学的治療として, 1990-2000年：術前化学療法<sup>4)</sup>(FP [5-FU：800mg/m<sup>2</sup> Day1-5, CDDP:80mg/m<sup>2</sup> Day1] 1コース), 2000-2006年：術前化学放射線療法(低用量FP [5-FU：300mg/m<sup>2</sup> Day1-5, CDDP: 3mg/m<sup>2</sup> Day1-5] 3コースと加速多分割

1)自治医科大学消化器病センター外科部門, 2)自治医科大学消化器病センター内科部門, 3)臨床腫瘍科, 4)放射線治療科, 5)集中治療部, 6)麻酔科, 7)耳鼻咽喉科, 8)形成外科, 9)病理診断部, 10)緩和ケア科

40Gy, 2006-07年:術後化学療法 (FP [5-FU: 800mg/m<sup>2</sup> Day1-5, CDDP: 80mg/m<sup>2</sup> Day1] 2コース, 2008-09年:術前化学療法 (FP [5-FU: 800mg/m<sup>2</sup> Day1-5, CDDP: 80mg/m<sup>2</sup> Day1] 2コース) を施行した。術式は原則3群リンパ節郭清とした。再発例では全身状態と再発形式を考慮して化学療法あるいは放射線療法を施行した。全身状態不良の患者には緩和治療を行った。進行度と T, N, M の各因子は食道癌取扱規約 (第9版) に基づいた<sup>5)</sup>。

### III. 結果

対象期間中, 317例の食道癌手術症例を経

験した。患者背景を表1に示す。平均手術時間470分 [242-744分], 平均出血量640cc [50-3300cc, 輸血率18%] であった。深達度別のリンパ節転移は Tis: 0/15 (0%), T1a: 4/14 (29% 化学放射線療法後の遺残1例あり), T1b: 29/78 (37%), T2: 28/41 (68%), T3: 104/148 (70%), T4: 15/21 (71%) であった (表2)。進行度別 (f-stage) の生存曲線を示す (図1)。3年生存率は Stage0=86%, StageI=91%, StageII=79%, StageIII=56%, StageIV=11% であった。1990-1998年までの historical control と比較して Stage0, I, III で生存率はやや上昇を認めたものの, StageIV の成績は不良であった (表3)。

表1 自治医科大学附属病院食道癌手術患者背景1999-2009年

平均年齢	65 [35-84]
性別	男性 278 : 女性 39
部位 (病変の主座)	Ce:6, Ut:39, Mt:174, Lt:88, Ae:10
組織型	Squamous cell carcinoma:286, Adenocarcinoma:14, Basaloid carcinoma:8, Carcinosarcoma:3, Malignant melanoma:3, Undifferentiated carcinoma:2, Adenosquamous cell carcinoma:1
T	Tis:15, T1a:14, T1b:78, T2:41, T3:148, T4:21
N	N0:137, N1:53, N2:67, N3:36, N4:24
M	M0:311, M1:6
f-Stage 0:I:II:III:IV	0:25, I:54, II:94, III:106, IV:38
術前治療	
Chemoradiotherapy	72
Chemotherapy	38
None	207
術後補助療法	
Chemotherapy	7

表2 手術症例における深達度とリンパ節転移

	n0	n1	n2	n3	n4	転移陽性率
Tis (n=15)	15	0	0	0	0	0/15 (0%)
T1a (n=14)	10	2	1	1*	0	4/14 (29%)*
T1b (n=78)	49	11	13	4	1	29/78 (37%)
T2 (n=41)	13	11	8	4	5	28/41 (68%)
T3 (n=148)	44	27	38	23	16	104/148 (70%)
T4 (n=21)	6	2	7	4	2	15/21 (71%)
全例 (n=317)	137	53	67	36	24	180/317 (57%)

\*化学放射線療法後 (PR) の遺残 1 例を含む

**Survival Rate**

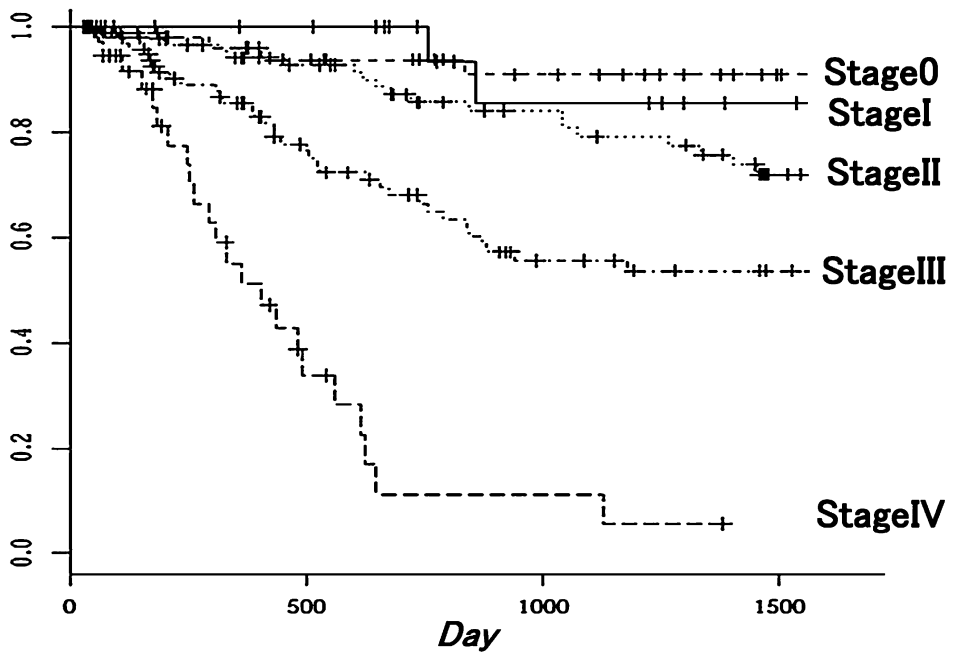


図1 進行度 (Stage) 別の生存曲線

表3 自治医科大学附属病院食道癌手術のステージ別3年生存率

	1990-98年 (Historical control) n=193	1999-2009年 n=317
Stage 0	79.8 (n=37)	85.6 (n=25)
Stage I	37.5 (n=4)	91.0 (n=54)
Stage II	85.1 (n=14)	79.2 (n=94)
Stage III	41.1 (n=68)	55.5 (n=106)
Stage IV	20.1 (n=70)	11.2 (n=38)

表4 自治医科大学附属病院食道癌手術の術後合併症

	1990-98年 n=193	1999-2009年 n=317	p
呼吸器障害・肺炎	24%	6%	<0.01
縫合不全	34%	4%	<0.01
在院死亡	4%	0.6%	<0.01

p-value: Chi-square test.

ただし前治療が統一されていないf-stageであり、厳密な比較検討ではない。術後合併症は、呼吸器障害6%、縫合不全4%、在院死を0.6%であり、historical controlと比較して合併症率は低下した(表4)。術後出血例なし、両側半回神経麻痺を1例認めた。術後平均在院日数21日であった。日本食道学会の全国統計：Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan<sup>6) 7) 8)</sup>を参考にして当院の手術成績を表5に示す。参考的な値であるが、Stage I, II, IIIで3年生存率は全国統計に比べ、良好な結果である。出血制御のため無色性食道悪性黒色腫を姑息的切除したが在院死した。化学放射線療法後に手術して膿胸を併発した1例が在院死し、計2例が在院死亡した。

#### IV. 考察

食道癌診断・治療ガイドラインに示されて

いるように、食道粘膜癌 T1a: m2までにおいては内視鏡切除 (EMR,ESD)によって根治可能である<sup>1)</sup>。T1a: m3では9.3%に、T1b: sm1では19.6%にリンパ節転移が認められるので、内視鏡切除の絶対的適応にはならないとされる<sup>9)</sup>。しかし、m3においては文献上は10%以下のリンパ節転移の頻度であり、多くの患者が食道癌手術や化学放射線療法(以下CRT)を必要としないこととなる<sup>6) 7) 8)</sup>。今回の検討においては手術症例における粘膜癌 T1aのリンパ節転移の頻度は、CRT後を除いても23%(3/13例)であったが、1990-98年の粘膜癌では転移は認めていない(0/12例)<sup>3)</sup>。粘膜癌全体におけるリンパ節転移の可能性は低いと考えることが妥当であり、今後はStage 0における内視鏡治療の相対適応を拡大しつつ、より患者に負担の少ない治療から導入する戦略が重要となろう<sup>2)10)</sup>。本院の食道表在癌手術はStage 0: 86%, Stage I: 91%

表5 自治医科大学附属病院と食道学会全国統計の手術3年生存と在院死亡

	JMUH*	CRECJ**1995 <sup>6)</sup>	CRECJ**1998 <sup>7)</sup>	CRECJ**2002 <sup>8)</sup>
	n=317	n=1376	n=1482	n=1412
3年生存率(%)				
Stage 0	85.6 (n=25)	86.2 (n=145)	87.4 (n=122)	87.8 (n=117)
Stage I	91.0 (n=54)	76.8 (n=205)	83.6 (n=192)	81.6 (n=223)
Stage II	79.2 (n=94)	63.1 (n=333)	64.0 (n=403)	63.6 (n=441)
Stage III	55.5 (n=106)	37.6 (n=334)	55.9 (n=420)	36.7 (n=462)
Stage IVa	11.2 (n=31)	16.3 (n=312)	21.7 (n=310)	12.7 (n=142)
Stage IVb	0 (n=6)	5.8 (n=47)	4.0 (n=35)	14.8 (n=27)
術死亡率 (%)	0	3.5	4.4	2.7
在院死亡率 (%)	0.6	6.0	7.7	4.5

\*JMUH: Jichi Medical University Hospital, 1999-2009.

\*\*CRECJ: Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (日本食道学会編) CRECJ1995年, 2<sup>nd</sup> edition: 文献 6)、CRECJ1998年, 3<sup>rd</sup> edition: 文献 7)、CRECJ2002年: 文献 8)。

術死: 術後 30 日以内死亡、在院死: 術後 30 日以降の死亡を含む。

の3年生存であり、ほぼ頭打ちに近いと考えられる。最近では食道癌にも低侵襲目的に鏡視下手術が行われるようになってきた<sup>11)</sup>。当科では現在、他臓器損傷の可能性が低い表在癌手術のみを鏡視下手術の対象としている。

全国統計1988年-97年の全食道癌手術(11,642例)の5年生存率は36%に留まり、進行癌では予後不良の癌といえる<sup>7)</sup>。食道癌はリンパ節転移が高率・広範におよぶことから、これまで頸、胸部、腹部の3領域リンパ節郭清に技術の確立がそそがれ、術後合併症軽減や手術成績向上に一定の成果をあげたように思われる<sup>12) 13)</sup>。われわれの検討でも術後合併症は低下してきており、在院死亡率も低下した。術直後は全例で、ICUにて呼吸器管理で疼痛・呼吸管理を行っている。1999年以降は胃管再建を胸腔高位や後縦隔経路にして縫合不全率の低下を目指し、空腸再建には血管吻合を追加するなどの工夫をしている<sup>14)</sup>。また誤嚥の危険性が高い咽

頭吻合や反回神経切除、高齢者では喉頭挙上を行い肺炎防止策を行っている。手術症例は以前より増加しているが、手術適応はより厳密にしている。すなわち StageO では内視鏡切除を積極的にいき、StageIV では手術療法以外を選択することで、結果的に StageO と StageIV の手術に占める割合は以前より減少してきている。

手術の工夫や ICU 周術期管理により食道癌手術は安全に行われるようになったが、3領域郭清の手術侵襲は許容限界で、手術単独でこれ以上の予後の改善は望めない現状と思われる。今後は化学療法や放射線療法を含めた集学的治療の重要とされる<sup>2)</sup>。JCOG9204では切除された食道癌に対する術後FP化学療法群は手術単独群に比較してリンパ節転移陽性例で無再発生存割合が良好であった<sup>15)</sup>。これをうけて、JCOG9907で術前FP療法と術後FP療法の比較試験が検証され、術前療法の有効性が示された<sup>16)</sup>。食道癌の化学療法はFP療法であり、

われわれも実践してきたが、今回の検討では術前化学療法、術後化学療法の比較は時期によりレジメンが統一されておらず、かつ症例数の制限があるので検討困難であった。今後はさらなる有効なレジメンによる術前化学療法の展開が期待され、当院では腫瘍科を中心に臨床試験に参加を開始した。食道癌に対する10の術前CRTの無作為比較試験を解析したメタアナリシスにおいて、術前CRTの生存への寄与が認められたが、腺癌でHazard ratio (HR): 0.75, 扁平上皮癌でHR: 0.84と腺癌で有用性が高い結果であった<sup>17)</sup>。これにより米国では術前CRTが主体となってきている。当院では1999年より低用量FP+放射線療法を行ってきた<sup>18)</sup>。Sakayauchiらの報告では、術前の低用量FP+放射線と標準FP+放射線で生存率に大きな差はなかったとしているが<sup>19)</sup>、当院の放射線療法は加速多分割であることが特徴である。原発層の組織的効果は約85%が著効(Grade2以上)であったが、生存期間に寄与するかどうかについてはデータを解析中である。術前CRTについてはさらなる検証が必要と考えられるが、現在はJCOG9907のエビデンスを重視して、術前化学療法としている。術前化学療法の新展開とともに、根治的CRT+救済手術や術前CRT+手術というtrimodality therapyについても今後の臨床研究課題であろう<sup>20)</sup>。Trimodality therapyにおける鏡視下手術については当科では慎重にしたいと考えている。

日本の食道癌外科治療成績は国際的にみても評価が高く、本院の治療成績も全国専門施設のデータに劣ることはないが、進行癌での外科治療の限界は明らかであった。一方、高い治療効果を期待されて急速に普及したCRTも単独では根治性と局所制御に限界があることも明らかである<sup>20)</sup>。食道癌治療は手術 vs. CRT という構図から脱却し、外科医、内科医、放射線治療医が連携しつつ、質の高い臨床試験を通して安全性と有効性のデータを蓄積させてゆくことが重要であり、結果的に食道癌治療の成績向上をもたらすと考えられる。

## 謝辞

当院で多くの食道癌手術を担当・指導してい

ただいた平嶋勇希先生、荒井渉先生、横山卓先生、佐久間和也先生、澁澤公行先生に心より御礼申し上げますとともに、先生方が現職で益々ご活躍されることを祈念いたします。食道癌患者の術後を24時間体制で管理・看護しているICU看護スタッフをはじめ、食道癌の診断、治療に関わったすべての自治医科大学附属病院職員の方々に深謝申し上げます。

## 文献

- 1) 食道癌診断・治療ガイドライン(第2版), 日本食道学会編, 金原出版, 東京, 2007.
- 2) 竹内裕也, 北川雄光: 食道癌治療の現状と展望. 日消誌 106: 753-763, 2009.
- 3) 細谷好則, 洪澤公行, 佐久間和也 他: 自治医科大学付属病院における食道癌手術症例の臨床病理学的検討. 自治医大紀要21: 101-108, 1998.
- 4) Hosoya Y, Shibusawa H, Nagai H et al: Preoperative Chemotherapy for Advanced Esophageal Cancer and Relation with Histological effect. Surgery Today 29:689-694,1999.
- 5) 食道疾患研究会: 臨床・病理 食道癌取り扱い規約(第9版), 金原出版, 1999.
- 6) Comprehensive Registry of Esophageal cancer in Japan (1995, 1996, 1997). 2nd Edition 日本食道学会編.
- 7) Comprehensive Registry of Esophageal cancer in Japan (1998, 1999). 3rd Edition 日本食道学会編.
- 8) Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2002: Esophagus 7:7-22, 2010.
- 9) 小山恒夫, 宮田佳典, 島谷茂樹 他: 第46回食道色素研究会アンケート調査報告: 転移のあったm3, sml食道癌の特徴. 胃と腸 37: 71-74, 2002.
- 10) 島田英雄, 幕内博康, 千野修他 食道癌治療-最近の動向- 3. 内視鏡治療 日外会誌109: 10-14, 2008.
- 11) Osugi H, Takemura M, Higasino M et al: A comparison of video-assisted thoracoscopic oesophagectomy and radical lymphnode

- dissection for squamous cell cancer of the oesophagus with open operation. *Br J Surg* 90:108-113, 2003.
- 12) Isono K, Sato H, Nakayama K: Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 48:411-420, 1991.
- 13) Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y et al: Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 232:225-232, 2000.
- 14) 細谷好則, 渋澤公行, 永井秀雄 他: 食道再建手術 (小腸再建) 血管吻合付加 (スーパーチャージ) を伴う Roux-Y 空腸再建手術 58: 807-811, 2004.
- 15) 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.
- 16) Igaki H, Kato H, Ando N, et al: A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol ASCO Meeting Proceeding Supplement* 4510, 2008.
- 17) GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM et al: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8:226-234, 2007.
- 18) Hsu CH, Yeh KH, Lui LT et al: Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer: a pilot study by using daily low-dose cisplatin and continuous infusion of 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 19:4463-4467, 1999.
- 19) Sakayauchi T, Nemoto K, Ishioka C, et al: Comparison of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy protocols combined with concurrent radiotherapy for esophageal cancer. *Jpn J Radiol* 27:131-137, 2009.
- 20) 室圭: 食道癌治療 - 最近の動向 - 4. 化学放射線療法 日外会誌109: 15-20, 2008.

# Results of surgical treatment for patients with thoracic esophageal carcinoma in Jichi Medical University Hospital from 1999 through 2009

Yoshinori Hosoya<sup>1)</sup>, Takashi Ui<sup>1)</sup>, Kentaro Kurashina<sup>1)</sup>, Hidenori Haruta<sup>1)</sup>,  
Shin Saito<sup>1)</sup>, Toru Zuiki<sup>1)</sup>, Masanobu Hyodo<sup>1)</sup>, Kiichi Sato<sup>2)</sup>,  
Norihiro Yamamoto<sup>2)</sup>, Kentaro Sugano<sup>2)</sup>, Michitaka Nagase<sup>3)</sup>, Hirohumi Hujii<sup>3)</sup>,  
Chiaki Shibayama<sup>4)</sup>, Masanori Nakazawa<sup>4)</sup>, Kazuhide Misawa<sup>5)</sup>, Masahiko Wada<sup>5)</sup>,  
Shin Nunomiya<sup>5)</sup>, Yoshihiro Hirabayashi<sup>6)</sup>, Hiroshi Nishino<sup>7)</sup>, Kunio Miyazaki<sup>8)</sup>,  
Shunji Sarukawa<sup>8)</sup>, Noriyoshi Fukushima<sup>9)</sup>, Toshiro Niki<sup>9)</sup>, Kiichiro Tanba<sup>10)</sup>,  
Naohiro Sata<sup>1)</sup>, Hideo Nagai<sup>1)</sup>, Yoshikazu Yasuda<sup>1)</sup>

## Abstract

The results of surgical treatment for patients with thoracic esophageal carcinoma at Jichi Medical University Hospital from 1999 through 2009 were reviewed. Long-term outcome, prognosis, and postoperative complications were analyzed. Multi-modality treatment regimens, including surgery, varied over three time intervals for patients with advanced cancer: 1) 1999-2006, preoperative chemo-radiotherapy: low-dose 5FU (300 mg/m<sup>2</sup>) and cisplatin (3 mg/m<sup>2</sup>) days 1-5/three courses with concurrent radiotherapy (40 Gy); 2) 2006-2007, postoperative standard FP chemotherapy: 5FU (800 mg/m<sup>2</sup>) day 1 and cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>) days 1-5/two courses; and 3) 2008-2009, preoperative chemotherapy: standard FP/two courses. The 3-year cumulative survival rate was calculated using the Kaplan-Meier method for each stage: Stage 0, 86% (n=25) ; Stage I, 91% (n=54) ; Stage II, 79% (n=94) ; Stage III, 56% (n=106); and Stage IV, 11% (n=38). Postoperative complications included respiratory failure (6%) and anastomotic leakage (4%). The hospital mortality rate was 0.6%. The present multi-modality regimen, with surgery before or after chemotherapy, radiotherapy, or both, is inadequate to improve outcomes for patients with advanced esophageal carcinoma. However, there is a need for advanced staging to develop more effective multidisciplinary treatment regimens.

---

1) Department of Surgery, 2) Department of Gastroenterology, 3) Department of Clinical Oncology,  
4) Department of Radiology, 5) Division of Intensive Care, 6) Department of Anesthesiology,  
7) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 8) Department of Plastic and Reconstructive Surgery,  
9) Division of Pathology, and 10) Department of Palliative Medicine, Jichi Medical University