
原著

切除後 1 年以内に死亡した食道粘膜 下層浸潤癌症例の検討

新潟大学医学部第一外科

桑原 史郎・西巻 正・神田 達夫
中川 悟・小杉 伸一・畠山 勝義

Clinicopathological Features of Patients with Superficial Esophageal Cancer Who Died within One Year after Esophagectomy

Shirou KUWABARA, Tadashi NISHIMAKI,
Tatsuo KANDA, Satoru NAKAGAWA,
Shinichi KOSUGI and Katsuyoshi HATAKEYAMA

*The First Department of Surgery,
Niigata University, School of Medicine*

Abstract

The aim of this study was to clarify the clinicopathological features of patients with esophageal cancer confined to the submucosa (EC-sm) who died within one year after esophagectomy. Between 1970 and 1999, 107 patients with EC-sm underwent esophagectomy in The Department Surgery, Niigata University. Of these patients, 17 (16%) died within one year after esophagectomy (Group A) and 90 survived over one year after esophagectomy (Group B). Preoperative organ function, operative procedure, postoperative complication, pathological data, and cause of death were examined retrospectively. The cause of death (recurrent esophageal cancer vs. other diseases) was not different between the two groups. In patients who died of recurrent esophageal cancer, patients with undifferentiated carcinoma (43%) and patients who died of hematogenic metastasis (57%) were significantly more common in Group A than those in Group B (6% and 13%, respectively). In patients who died of unrelated diseases, patients having postoperative complication especially pulmonary complication

Reprint requests to: Shirou KUWABARA
The First Department of Surgery
Niigata University School of Medicine
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り 1-757
新潟大学医学部外科学第一教室 桑原 史郎

(60%) and patients who died of pneumonia (50%) were significantly more common in Group A than those in Group B. In conclusion, to decrease the frequency of early death especially within one year after esophagectomy for EC-sm, multimodality treatment including chemo-radiotherapy as well as surgery for patient with undifferentiated carcinoma and the detection of patients with inapparent systemic spread may be needed. Furthermore, careful operative manipulation as well as meticulous pre- and post operative management is also important.

Key words: esophageal cancer, surgery, early death

緒 言

食道癌の治療成績は、拡大切除郭清術式の普及¹⁾、および補助放射線、化学療法を追加する集学的治療の進歩により向上してきた。さらに、食道内視鏡施行時にルゴール塗布の併用を行う色素内視鏡の普及で食道表在癌²⁾の発見率も向上してきている。食道粘膜下層浸潤癌（以下食道 sm 癌と略す）は、UICC-TNM 分類³⁾では T1 に規定されているが、リンパ節転移が希ではなく本邦では早期癌とは区別されている²⁾。当科では従来、食道 sm 癌に対して外科的切除を治療の第一選択として施行してきた。しかしながらリンパ節郭清を伴う食道切除は大きな侵襲を伴い、また腫瘍の完全切除を施行したにもかかわらず術後に再発を認める場合も希ではない。食道 sm 癌症例においても切除後早期に死亡する場合があります。食道癌の治療成績向上にはその原因の解明と適切な治療法の選択が重要と考えられる。本研究では、術後1年以内に死亡した食道 sm 癌の臨床病理学的な特徴と治療上の問題点を検討した。

対象と方法

1970 年から 1999 年までに当科で切除を受けた食道 sm 癌は 107 例であった（男性 98 例、女性 9 例、平均年齢 64.4 ± 9.1 歳、5 年生存率 57.7 %）。これらの食道 sm 癌症例を、術後 1 年以内に死亡した群（A 群、17 例）と術後 1 年以上生存した群（B 群、90 例）に分け、両群の臨床病理学的諸因子を retrospective に比較検討した。施行された手術術式は、右開胸、開腹による食道切除と系統的

縦隔・腹部リンパ節郭清が施行された症例を開胸例と定義し、開腹による経裂孔的食道切除と下縦隔あるいは腹部リンパ節郭清が施行された症例を非開胸例と定義した。リンパ節郭清は、両側頸部、縦隔、腹部の系統的リンパ節郭清が施行されたものを特に 3 領域郭清例（3 FD）とした。病理学的因子の定義は食道癌取り扱い規約第 9 版²⁾に従った。術前の臓器機能の評価は、入院時の肺、心、肝および腎機能について検討し、それぞれ肺活量 80 % 以下、1 秒率 70 % 以下もしくは room air での $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ 以下を、また心電図異常、肝硬変もしくは ICG 15 分値 10 % 以上、クレアチニンクレアランス 60 ml/min 以下を認めた場合を当該臓器機能低下と判定した。また治療中の糖尿病もしくは空腹時血糖 120 mg/dl 以上を認める場合も臓器機能低下と判定した。術後合併症としては呼吸、循環、肝、腎障害の有無、および縫合不全、反回神経麻痺の有無を評価した。胸部単純 X 線写真による明らかな肺炎像や無気肺を呈したものの、もしくは 1 週間以上の人工呼吸管理を要した場合を呼吸器合併症、持続性低血圧（収縮期圧 80 mmHg 以下、5 時間以上）を呈した場合を循環器合併症、血漿交換や血液透析を要した場合を肝、腎合併症とした。また創部もしくはドレーン部からの消化液の流出を認めた場合を縫合不全と判定した。反回神経麻痺は明らかな嗄声もしくは耳鼻科医の診察により声帯麻痺が認められた場合とした。2 群の平均値の統計学的検討は、Student-t 検定を用い、頻度の検討は χ^2 乗検定を用いた。P 値が 0.05 未満の場合を有意と判定した。

表1 食道粘膜下層浸潤癌術後1年以内死亡例

症例 番号	性	年齢	機能低下 臓器	手術術式	リンパ節 郭清	癌遺残 R	局在	組織型	リンパ 節転移	術後合併症	原病死/ 他病死	死 因	生存 月数
1	M	70	肺, 心	右開胸	2 FD	0	Ut	sq	—	呼吸器	原病死	肺転移	8
2	M	64	肺, 心	右開胸	3 FD	0	Mt	sq	+	呼吸器	原病死	肺転移	8
3	F	50	肺, 心	右開胸	2 FD	1	Lt	ud	+	なし	原病死	骨転移	11
4	M	58	肺	右開胸	3 FD	0	Mt	ud	+	呼吸器	原病死	リンパ節 転移	11
5	M	75	肺, 代謝	右開胸	2 FD	0	Mt	sq	—	なし	原病死	肝転移	11
6	M	50	肝	右開胸	3 FD	0	Mt	ud	+	呼吸器	原病死	リンパ節 肺転移	11
7	M	55	代謝	右開胸	2 FD	0	Mt	sq	—	なし	原病死	リンパ節 肝転移	12
8	M	64	肺, 心	右開胸	2 FD	0	Mt	sq	—	呼吸器, 肝, 縫合不全	他病死 (術死)	多臓器不全	0
9	M	53	心	非開胸	1 FD	0	Mt	sq	+	循環器	他病死 (在院死)	心筋梗塞	2
10	M	52	肺, 代謝	非開胸	1 FD	0	Mt	sq	—	なし	他病死	糖尿病性昏 睡	3
11	M	84	腎	非開胸	1 FD	0	Mt	sq	—	呼吸器, 縫合 不全	他病死	肺炎	4
12	M	66	肺, 腎	非開胸	2 FD	0	Mt	sq	—	呼吸器	他病死	肺炎	5
13	M	59	肺	右開胸	3 FD	0	Mt	sq	+	呼吸器	他病死	肺炎	8
14	M	72	なし	右開胸	2 FD	0	Ae	sq	+	循環器	他病死	心不全	11
15	M	69	腎	右開胸	3 FD	0	Ut	sq	+	なし	他病死	舌癌	11
16	M	77	肺, 肝	非開胸	1 FD	0	Ut	sq	—	呼吸器	他病死	肺炎	11
17	M	69	肺	非開胸	2 FD	0	Mt	sq	—	呼吸器	他病死	肺炎	12

3 FD: Three field (neck, mediastinum, abdominal) lymph node dissection

sq: Squamous cell carcinoma

2 FD: Two field (Mediastinum, abdominal) lymph node dissection

ud: Undifferentiated carcinoma

1 FD: One field (abdominal) lymph node dissection

結 果

1. 両群の臨床病理像

A群は17例(男性16例, 女性1例, 平均年齢63.9 ± 10.1歳)であり, 食道sm癌切除例の16%であった(表1). これらA群のうち臓器機能低下例は16例(94%)に認められ, 最も頻度の高い機能低下臓器は肺であった(11例, 65%). 開胸による食道切除は11例に, 非開胸による食道切除は6例に, 3領域郭清は5例に施行され, 16例(94%)が癌遺残を認めないR0手術であった. リンパ節転移は8例(47%)に認め, 症例あたりの平均転移リンパ節個数は2.3個であった. 12例(71%)に何らかの術後合併症が生じ, 最も多い合併症は呼吸器合併症であった(10例, 59%). 死因別では, 7例(41%)が原病死し, 10例(59%)が他病死(術死

および在院死亡各1例を含む)した. これらA群の平均生存期間は8.2 ± 3.9カ月(mean ± SD)であった. 一方, B群は90例(男性82例, 女性8例, 平均年齢62.9 ± 8.3)であり, 臓器機能低下例の頻度, 手術術式, リンパ節転移(陽性率, 平均転移個数)および術後合併症の発生率はA群と差を認めなかった. さらに原病死率も両群で差を認めなかった(表2).

2. 原病死例の検討

食道癌再発により死亡(原病死)した症例はA群の7例, B群の16例で男女比, 手術時年齢, 腫瘍の局在, 手術術式には両群間で差を認めなかった(表3). またA群では3例(42%)にB群では4例(25%)に3領域郭清が施行され, 癌遺残度がR0となった症例はA群で6例(85%), B群で14例(87%)で両群間に差を認めなかった. 手術療

表 2 A 群, B 群の臨床病理像

	A 群 (17例)	B 群 (90例)	P-value
男女比			
男性/女性	16/ 1	82/ 8	N.S
手術時年齢	63.9 ± 10.1 (50 ~ 84)	62.9 ± 8.3 (40 ~ 79)	N.S
臓器機能低下例	16 (94%)	70 (78%)	N.S
肺機能低下	11 (65%)	55 (61%)	N.S
手術術式			
開胸	11 (65%)	66 (73%)	N.S
非開胸	6 (35%)	24 (27%)	
リンパ節転移			
転移陽性率	8 (47%)	36 (40%)	N.S
平均転移個数	2.3	1.6	N.S
術後合併症	12 (71%)	42 (47%)	N.S
呼吸器合併症	10 (59%)	35 (39%)	N.S
死因			
原病死	7 (41%)	16 (36%)	N.S
他病死	10 (59%)	29 (65%)	

表 3 原病死例

	A 群 (7 例)	B 群 (16例)	P-value
男女比			
男性/女性	6 / 1	12/ 4	N.S
手術時年齢	60.2 ± 9.7 (50 ~ 75)	60.2 ± 9.8 (40 ~ 75)	N.S
腫瘍局在			
Ut, Mt/Lt, Ae	6 / 1	9 / 7	N.S
手術術式			
開胸	7 (100%)	12 (75%)	N.S
非開胸	0 (0%)	4 (25%)	
三領域郭清	3 (42%)	4 (25%)	N.S
R 0 手術	6 (85%)	14 (87%)	N.S
補助療法	4 (57%)	13 (81%)	N.S
リンパ節転移			
転移陽性率	4 (57%)	9 (56%)	N.S
平均転移個数	3.5	1.6	N.S
脈管侵襲	4 (57%)	10 (63%)	N.S
壁内転移	1 (14%)	4 (16%)	N.S
組織型			
扁平上皮癌	4 (57%)	15 (94%)	< 0.05
未分化癌	3 (43%)	1 (6%)	
再発形式			
血行性	4 (57%)	2 (13%)	< 0.05
リンパ節	0 (0%)	3 (19%)	
上記の混合	3 (43%)	11 (68%)	

表4 他病死例

	A 群 (10例)	B 群 (29例)	P-value
男女比			
男性/女性	10/ 0	27/ 2	N.S
手術時年齢	66.5 ± 10.0 (52~84)	67.4 ± 7.5 (51~79)	N.S
腫瘍局在			
Ut, Mt/Lt, Ae	6 / 1	9 / 7	N.S
臓器機能低下例	9 (90%)	24 (83%)	N.S
肺機能低下	6 (60%)	16 (55%)	N.S
手術術式			
開胸	4 (40%)	21 (72%)	N.S
非開胸	6 (60%)	8 (28%)	
3 領域郭清	3 (42%)	4 (25%)	N.S
手術時間 (分)	295 ± 123	320 ± 96	N.S
開胸時間 (分)	122 ± 21	107 ± 39	N.S
出血量 (ml)	710 ± 397	924 ± 559	N.S
術後合併症	8 (80%)	6 (21%)	< 0.05
呼吸器合併症	6 (60%)	3 (10%)	< 0.05
縫合不全	2 (20%)	2 (7%)	N.S
反回神経麻痺	4 (40%)	8 (28%)	N.S
両側	1 (10%)	3 (10%)	N.S
死因			
肺炎	5 (50%)	4 (14%)	< 0.05

法以外の補助療法（化学療法，放射線療法，免疫療法）はA群の4例に施行され（術後2例，術前後2例），B群では13例（術前2例，術後11例）に施行された。リンパ節転移陽性率，平均転移個数はA群ではそれぞれ4例（57%），3.5個で，B群ではそれぞれ9例（56%），1.6個でありいずれも差を認めなかった。脈管侵襲，壁内転移陽性率でも両群間に差を認めなかった。しかしながら，表3に示したように組織型ではA群は扁平上皮癌が4例（57%），未分化癌が3例（43%）であるのに対してB群ではそれぞれ15例（94%），1例（6%）であり，有意にA群に未分化癌の頻度が高かった。また再発形式では血行性再発，リンパ節再発，両者の混合再発がA群でそれぞれ4例（57%），1例（14%），2例（29%）であるのに対して，B群では2例（13%），3例（19%），11例（69%）とA群に有意に血行性再発の頻度が高かった（表3）。A群の未分化癌3例には壁内転移陽性例（表1の症例4），多数のリンパ節転移を有する症例（表1

の症例6；転移リンパ節10個）がみられた。A群の血行性再発症例では4例中3例にR0手術が施行されたが，3例が肺転移，1例が骨転移にて死亡した。

3. 他病死例の検討

手術後に他病死した症例はA群で10例，B群で29例で手術時年齢，男女比，腫瘍の局在は両群間で差を認めなかった（表4）。臓器機能低下例はA群で9例（90%），B群で24例（83%）にみられ，最も頻度の高い機能低下臓器は両群ともに肺であり，A群の6例（60%），B群の16例（55%）に認められた。次いで頻度の高い機能低下臓器は腎でA群の3例（30%），B群では6例（21%）に認められた。臓器機能低下例の頻度は両群間で有意差を認めなかった。手術術式，リンパ節郭清，手術時間，開胸時間，出血量も両群間に有意差を認めなかった。一方，術後合併症はA群の8例（80%）に，B群の6例（21%）に発生し有意にA群に術後合併症発生頻度が高かった。最も頻度の高い合併症は両群

共に呼吸器合併症であり A 群の 6 例 (60%), B 群の 3 例 (10%) に発生しており有意に A 群に頻度が高かった (表 4). 反回神経麻痺の頻度は両群で差を認めなかった. 死因の検討では A 群の 5 例 (50%) が肺炎により死亡しており, B 群の 4 例 (14%) と比して有意に A 群に肺炎による死亡が高頻度であった (表 4).

考 察

食道 sm 癌は, 大血管, 気管, 気管支といった重要隣接臓器への浸潤が認められないことより原発巣は全例で切除可能である. また sm 癌であってもリンパ節転移が 40%~50% に認められるが^{4)~6)}, 頸部, 縦隔, 腹部の三領域の系統的リンパ節郭清を付加した食道切除にて, 腫瘍の完全摘出がほとんどの場合可能である. このため, 食道 sm 癌は外科的切除により予後の向上が最も期待される病期と考えられ, 積極的な手術療法が行われてきた⁷⁾. しかしながら, このような食道切除, リンパ節郭清は大きな侵襲を伴い⁸⁾, 術後の QOL 低下の要因にもなり得る. さらに手術により原発巣, およびリンパ節の完全摘出を施行したにもかかわらず, 再発が認められる場合も希ではない. このような理由により手術後早期に, 合併症や癌再発により死亡する場合があります, 特に術後 1 年以内の死亡症例では患者の手術による苦痛, 在宅期間の短縮を考慮すると手術が妥当な治療法ではなかったとも考えることができる.

食道癌の術後の再発の多くは, 術後 2 年以内に起きると報告されているが⁹⁾, 本検討では食道 sm 癌の術後 1 年以内の原病死は 7 例 (6.5%) であった. これらの原病死例では未分化癌および血行性再発例が有意に多く認められた.

食道原発の未分化癌は悪性度が高く, 発見時すでに広範な転移がみられるものが多い. 従来より遠隔転移の認められない場合は, 手術療法¹⁰⁾¹¹⁾, 化学放射線療法¹²⁾, および両者を組み合わせた集学的治療法¹³⁾ の報告があるが, いまだ満足すべき成績は得られていない. 本検討でも A 群の 3 例の未分化癌のうち, 2 例に R0 手術を施行しさらに

術後に化学療法 (CDDP+VP16), 化学療法 (BLM) + 放射線治療を行ったにも関わらず術後 11 カ月で原病死した. このように, 未分化癌の場合には食道 sm 癌であっても非常に悪性度が高いと考えられ, 予後向上には未分化癌に対する有効な補助化学放射線治療の開発が急務である¹⁴⁾.

A 群では血行性再発の 4 例のうち 3 例は R0 手術が施行され, うち 2 例はリンパ節転移も認められなかった. このことは, これらの症例では, 手術時すでに血中に腫瘍細胞が散布された systemic disease の状態であった可能性がある. 近年, 分子生物学的な手法により血中の微量な腫瘍細胞の同定が可能となり, 食道癌においてもこれらの腫瘍細胞の有無が再発と密接に関係していることが判明してきた¹⁵⁾. 今後, これらの手法を用いることで血行性再発の危険群の同定が可能となり, 術前術後の全身化学療法を施行することで血行性再発の risk を抑制できる可能性がある.

食道癌手術は, 食道癌が喫煙者に多く, 上腹部, 縦隔の広範なリンパ節郭清のために呼吸器系への負担は, 他の消化器癌手術と比して大きい¹⁶⁾. 本検討でも他病死例での肺機能低下の頻度は両群で差を認めないが, A 群の 8 例 (80%) に何らかの術後合併症が生じ, なかでも呼吸器合併症が 6 例と有意に多く, 死因にしめる肺炎の頻度も A 群に高率であった. この背景として, 術後では反回神経麻痺, 頸部吻合部の狭窄による誤嚥, 周術期の呼吸器合併症の影響も無視できない. これらの軽減のためには, 愛護的な手術操作による反回神経麻痺の予防, 周術期の肺への負担の軽減が重要と考えられる. 近年, 周術期のステロイド投与がサイトカインの放出を抑制し, 合併症発生率を低下させるとの報告もある¹⁷⁾¹⁸⁾. 当科においても開胸による食道切除では開胸直前にメチルプレドニゾロンを投与して合併症発生の低下をはかっている. また鏡視下手術にて食道切除, 再建も可能であり¹⁹⁾, 手術侵襲の軽減と術後合併症の抑制に有効である可能性が示唆されている.

結 語

- 1) 食道 sm 癌切除 107 症例のうち、術後 1 年以内の死亡は 17 例 (16%) であった。
- 2) 原病死は 7 例に生じ、未分化癌と血行性転移が主たる死因であった。これらの症例には手術以外に放射線・化学療法の併用が重要と考えられる。
- 3) 他病死は 10 例で、術後合併症、特に呼吸器合併症が多く、肺炎による死亡が多かった。これらに対しては愛護的な手術操作による反回神経麻痺の予防、周術期の呼吸器合併症の回避が肝要と思われる。

参 考 文 献

- 1) Nishimaki T, Suzukui T, Suzuki S, Kuwabara S and Hatakeyama K: Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Am Coll Surg* 186: 306-312 1998.
- 2) 日本食道疾患研究会編：食道癌取り扱い規約，第 9 版，金原出版，東京，1999.
- 3) Wittekind CH and Sobin LH: TNM classification of malignant tumors, 5th edn. Geneva: International Union Against Cancer (UICC) Berlin: Springer, 1997.
- 4) Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Watanabe H and Muto T: Tumor spread in superficial esophageal cancer: histopathologic basis for rational surgical treatment. *World J Surg* 17: 766-771 1993.
- 5) 遠藤光夫，河野辰幸，永井 鑑，井上晴洋：食道表在癌におけるリンパ節転移の状況と治療方針. *外科治療* 80: 590-594 1999.
- 6) Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S, Igaki H and Ochiai A: Cervical, mediastinal, and abdominal lymph node dissection (three-field dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 72: 2879-2882 1993.
- 7) Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Obinata I, Komukai S and Hatakeyama K: Extended radical esophagectomy for superficially invasive carcinoma of the esophagus. *Surgery* 125: 142-147 1999.
- 8) 鶴丸昌彦，秋山 洋，宇田川晴司，小野由雅，渡辺五朗，鈴木正敏：胸部食道癌 3 領域リンパ節郭清の功罪. *日外会誌* 90: 1612-1615 1989.
- 9) Law SY, Fok M and Wong J: Pattern of recurrence after oesophageal resection for cancer: clinical implications. *Br J Surg* 83: 107-111 1996.
- 10) Nishimaki T, Suzuki T, Nakagawa S, Watanabe K, Aizawa K and Hatakeyama K: Tumor spread and outcome of treatment in primary esophageal small cell carcinoma. *J Surg Oncol* 64: 130-134 1997.
- 11) Mitani M, Kuwabara Y, Shinoda N, Sato A and Fujii Y: Long-term survivors after the resection of limited esophageal small cell carcinoma. *Dis Esophagus* 13: 259-261 2000.
- 12) Bennouna J, Bardet E, Deguiral P and Douillard JY: Small cell carcinoma of the esophagus: analysis of 10 cases and review of the published data. *Am J Clin Oncol* 23: 455-459 2000.
- 13) Medgyesy CD, Wolff RA, Putnam JB and Ajani JA: Small cell carcinoma of the esophagus: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience and literature review. *Cancer* 88: 262-267 2000.
- 14) Komura Y, Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Sasaki N and Taniyama K: A case of small cell carcinoma of esophagus successfully treated by chemotherapy with CPT-11 and CDDP. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 98: 25-30, 2001.
- 15) Nakamura T, Yasumura T, Hayashi K, Eguchi R, Ide H, Takasaki K and Kasajima T: Immunocytochemical detection of circulating esophageal carcinoma cells by immunomagnetic separation. *Anticancer Res* 20: 4739-4744 2000.
- 16) 松原敏樹：食道癌手術の術後管理と処置 術後肺炎. *日外会誌*, 97: 437-441 1996.
- 17) 佐山淳造，標葉隆三郎，横田 憲：術前ステロイド剤投与による食道癌手術後生体反応の制御. *日消外*

- 会誌 27: 841-848 1994.
- 18) 荻原信敏, 恩田昌彦, 笹島耕治, 宮下正夫, 大川敬一, 松谷 毅, 土屋喜一, 山下精彦: 食道癌術後合併症と SIRS (systemic inflammatory response syndrome). 日外感染研究 9: 73-77 1997.
- 19) 井上晴洋, 出江洋介, 永井 鑑, 河野辰幸, 吉野邦英, 竹下公矢: 胸部食道癌に対する鏡視下食道切除・再建術. 手術 52: 879-884 1998.
- (平成13年 3 月26日受付)
-