

当科における局所進行食道癌に対する放射線化学療法の成績

市立室蘭総合病院 消化器科

田 沼 徳 真 清 水 晴 夫
 大 関 令 奈 鈴 木 秀 一 郎
 大 橋 広 和 佐 藤 修 司
 下 地 英 樹 金 戸 宏 行
 本 多 佐 保 近 藤 吉 宏
 赤保内 良 和

市立室蘭総合病院 放射線科

吉 田 悟 志 藤 光 男

市立室蘭総合病院 病理部

小 西 康 宏 今 信 一 郎
 藤 澤 泰 憲

札幌医科大学第一内科

浜 本 康 夫 有 村 佳 昭
 遠 藤 高 夫 今 井 浩 三

要 旨

近年,食道癌に対する根治的治療法として放射線化学療法に期待が寄せられている.当科において局所進行食道癌8例に対し放射線化学療法を行ったところ,原発巣に対して8例中6例がCR,リンパ節に対して6例中1例がCRであり,全体では8例中2例がCRという結果を得ることができた.また,副作用をNCI-CTC(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria)に基づき評価したところ,血液学的毒性ではgrade3以上の白血球減少を3例,貧血を1例,血小板減少を2例に認め,非血液学的毒性ではgrade3以上の食欲不振を3例に認めたが,いずれも内科的に対処可能で合併症を伴わず安全に施行することができた.今後も新薬の開発,至適投与量の決定,期間の改善により更に有効な放射線化学療法の確立が期待される.

キーワード

放射線化学療法,局所進行食道癌,根治的治療法

はじめに

食道癌に対する治療は,従来外科治療が中心であり,放射線療法や化学療法は姑息的治療として位置付けられる事が多かった.しかし,近年2つの治療を併用した放射線化学療法が良好な成績を挙げ,食道癌の根治的治療法として注目を集めている¹⁾.ただし,歴史が浅く症例の蓄積も少ないため,使用する薬剤,用量,投与期間などは一定ではなく,未だ標準的治療法が確立されていないのも現状である.

本稿では当科において実施した局所進行食道癌症例に対する放射線化学療法の治療効果,副作用,予後につい

て検討した.

対象と方法

対象は1998年8月より2002年3月までに当科において放射線化学療法を実施した局所進行食道癌で6ヶ月以上経過観察されている8症例(男性6例,女性2例,平均年齢68歳)とした(表1).遠隔転移例は含まれていない.組織型は全例が扁平上皮癌で,Performance statusは0ないし1であった.肉眼型分類は1型が1例,2型が5例,3型が2例であり,腫瘍長径の中間値は6cmであった.TNM分類ではT2が2例,T3が1例,T4が5例,N0が1例,N1が7例であり,遠隔転移例は今回の検討より除外した.

原発巣の占拠部位はCe 1例, UtMt 1例, Mt 4例, Lt 1例, LtAe 1例であった。

表1 対象

男/女	6 / 2
平均年齢(歳)	68(52~73)
平均腫瘍長径(cm)	6(3~10)
組織型:扁平上皮癌	8
肉眼型分類 1型 / 2型 / 3型	1 / 5 / 2
cTNM分類	
cT2 / cT3 / cT4	2 / 1 / 5
cN0 / cN1	1 / 7
cM0 / cM1	8 / 0
病変部位	
Ce / UtMt / Mt	1 / 1 / 4
Lt / LtAe	1 / 1

遠隔転移例は含まない

治療方法は国立がんセンターのプロトコールに準じて、5-FU 400mg/m²/day (day1-5, day8-12) CDDP 40mg/m²/day (day1, 8) Radiation 30Gy (day1-5, day8-12, day15-19) というレジメンを2週間の休薬期間を設けて2コース繰り返し施行した(表2)。また、後療法として、5-FU 800mg/m²/day (day1-5) CDDP 80mg/m²/day (day1) を2コース繰り返すレジメンを適宜追加した。

表2 方法

weeks	1	2	3
5-FU 400 mg / m ²	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	
CDDP 40 mg / m ²	↓	↓	
Radiation 30 Gy / 15 f	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓

2週間休薬し、2コース繰り返す

結 果

原発巣の効果判定は、国立がんセンターの新基準案を用い、内視鏡が通過可能で生検組織にて悪性所見が検出されない場合をComplete Response(以下CR)と判定した。原発巣に対する治療効果は8例中6例がCR、リンパ節に対しては6例中CRが1例であり、全体としては8例中2例がCRであった(表3)。

症例全体の平均入院期間は5ヶ月、平均生存期間は14.5ヶ月で8例中4例が死亡した。死因の内訳は原病死1例、再発2例、残り1例は急性骨髄性白血病による他病死であった。また、治療後の食道狭窄を4例に認めたが、いずれも内視鏡的に拡張可能であった(表4)。

表3 治療効果

症例	占拠部位	cTNM分類	効果		
			原発巣	リンパ節	総合
1 M. T.	Ce	cT4N0M0	PR	-	PR
2 Y. K.	UtMt	cT4N1M0	CR	PR	PR
3 Y. Y.	Mt	cT3N1M0	CR	PR	PR
4 T. H.	Mt	cT4N1M0	CR	PR	PR
5 T. K.	Mt	cT3N1M0	PR	PR	PR
6 S. K.	Mt	cT2N1M0	CR	CR	CR
7 M. Y.	Lt	cT3N0M0	CR	-	CR
8 H. M.	LtAe	cT4NXM0	CR	PR	PR
			奏効率	100%	100%
			CR	6/8	1/6
					2/8

CR: Complete Response, PR: Partial Response

Ce: 頸部食道, UtMt: 上中部食道, Mt: 中部食道, Lt: 下部食道, LtAe: 下部腹部食道

表4 入院期間・生存期間と転帰

症例	入院期間 /治療期間 (日)	生存期間 (ヶ月)	転帰	治療後 食道狭窄
1 M. T.	187/126	40	死亡(原病死)	有
2 Y. K.	210/161	14	生存	有
3 Y. Y.	130/105	6	生存	無
4 T. H.	90/70	6	死亡(再発)	有
5 T. K.	157/105	25	生存	有
6 S. K.	110/70	5	死亡(他病死)*	無
7 M. Y.	158/112	10	生存	有
8 H. M.	134/105	10	死亡(再発)	無
平均値	147±0 /107±0	14.5		

*急性単球性白血病による

副作用について、NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria)に基づき評価したところ、血液学的毒性はgrade3以上のもので白血球減少が3例、貧血が1例、血小板減少が2例出現したが、いずれもG-CSFの使用、輸血により対処可能であった。また、非血液学的毒性ではgrade3以上の食思不振が3例に認められたが、輸液により対処可能であった(表5)。

表5 毒性

	*NCI-CTC					Grade3以上の 毒性(%)
	0	I	II	III	IV	
白血球減少	3	0	2	3	0	3 / 8 (38)
貧血	4	0	3	1	0	2 / 8 (25)
血小板減少	4	1	1	2	0	2 / 8 (25)
口内炎	8	0	0	0	0	0 / 8 (0)
食道炎	1	2	5	0	0	0 / 8 (0)
悪心/嘔吐	3	4	1	0	0	0 / 8 (0)
脱毛	8	0	0	0	0	0 / 8 (0)
食思不振	0	2	3	3	0	3 / 8 (38)

*NCI-CTC: National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria

剖検により病理学的に腫瘍組織の消失が確認できた症例を紹介する。症例は68歳の男性。既往歴としてアルコール性肝障害と大球性貧血があった。食欲不振、体重減少を主訴に来院し、上部消化管内視鏡検査を施行したところ、Mt領域に腫瘍径30mmのI+IIc病変(図1)を認め、それより5cm口側にも25mmのskip lesionが存在した。生検の結果は中分化型扁平上皮癌の病理診断であった(図2)。最終的には各種画像検査結果よりcT2N1M0と診断し、患者が手術を拒否されたことから放射線化学療法を行った。放射線化学療法を2コース施行し、その後、後療法を2コース追加した。治療終了時の内視鏡所見で腫瘍は消失(図3)し、生検組織でも悪性所見は認めずCRと評価した。その後経過順調で退院となり、外来にて経過観察していたが、放射線化学療法開始から6ヶ月目に敗血症性ショックで死亡した。家族の同意を得、剖検したところ、急性単球性白血病と診断された。剖検標本における食道には組織学的に癌細胞の残存は認めず(図4)、組織学的にCRと確認した。

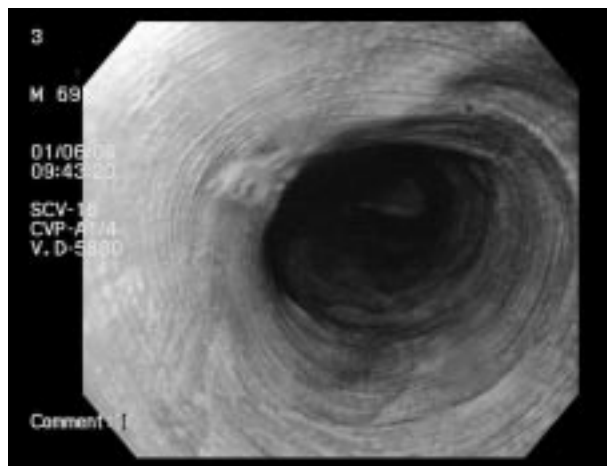


図3 治療後の内視鏡所見

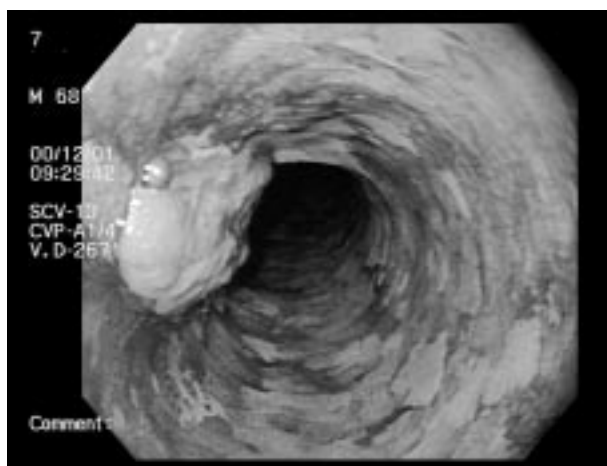


図1 治療前の内視鏡所見

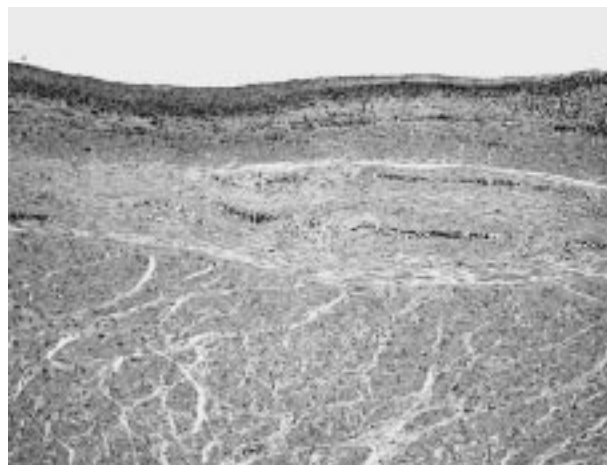


図4 剖検組織像

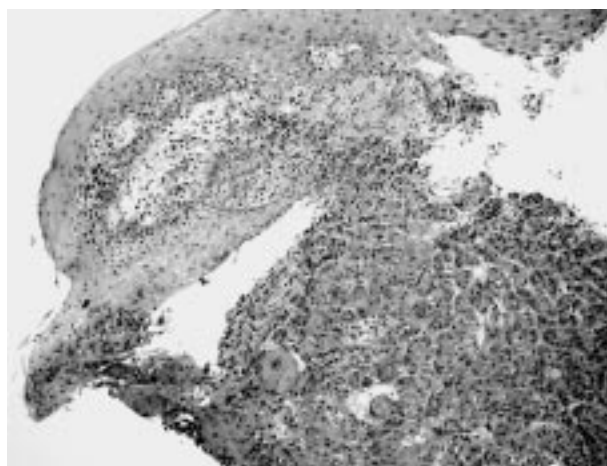


図2 治療前の生検組織像

考 察

食道癌に対する放射線化学療法の進歩は近年目覚しく、手術療法単独と比較して同等の治療効果が得られるとの報告もある。しかし実際には、この両治療法の比較試験の実現は困難で、種々の臨床試験から類推するしかないのが現状である。Murakamiら²⁾はT1~T2症例に対して行ったretrospective studyにおいて、放射線化学療法単独群と手術群を比較しT1、T2症例それぞれの放射線化学療法群の3年生存率83%、51%に対し、手術群は72%、68%といずれのstageでも有意差はなく、放射線化学療法は手術に匹敵する成績が得られると報告している。また、手術適応となるT2~3、M0症例において放射線化学療法を行った群と手術を行った群とで比較を行った場合、3年、5年生存率は前者で44%、44%、後者で49%、44%とまったく差は認められず³⁾、むしろ治療後の摂食状況は放射線化学療法の方が有意に優れており⁴⁾⁵⁾、stage ~stageでも放射線化学療法が標準的治療となりうる可能性が示

されている。更に、手術適応外のT4/M1LYM症例に対してもCR率33%、3年生存率23%という成績が得られており、切除不能例でも治癒する可能性が示唆されている⁶⁾。もちろん、Clinical stageと三領域郭清に伴う病理学的stageの間には解離があり、放射線化学療法と手術療法の治療成績を単純に比較することはできないのも事実である。当科の検討では症例数も少なくM1症例も除外されているが、T4症例3例中2例にCRが得られており、全8例中Partial Response(以下PR)6例、CR2例と比較的高い治療効果を得ることができた。また、Grade3以上の毒性も出現したものの、何れも対症療法で治療可能であった。今後は食道狭窄症例への対策、入院期間の短縮などの課題に取り組みながら、T1～T2症例に対しても放射線化学療法の適応を拡大し、検討を重ねていきたい。

最近はnedaplatin、paclitaxel、docetaxel、irinotecan、vinorelbine、gemcitabineなどの新薬も開発されており、更なる治療成績の向上に期待が寄せられている¹⁾⁷⁾。また、近年の分子生物学の進歩により、癌細胞の増殖とその進展にかかわる分子機構の解明が進み、その分子を標的とした治療も注目を集めている、今後は、治療薬剤の種類、用量、投与期間などの検討により、更に有効な放射線化学療法の確立が期待される。

ま と め

当科における局所進行食道癌に対する放射線化学療法は、重篤な副作用もなく、8例中2例がCR、その他6例はいずれもPRという比較的優れた成績を残すことができた。今後は、T1～T2症例、遠隔転移例などについても治療適応を拡大し、検討を重ねていきたい。また、新薬の開発、治療薬剤種類、用量、投与期間などの検討により、今後の更なる発展に期待が寄せられる。

文 献

- 1) 浜本康夫, 大津敦, 伊東文生: 食道がんの放射線化学療法. 最新医学 56:1343-1358, 2001.
- 2) Murakami M, Kuroda Y, Nakajima T, Okamoto Y, Mizowaki T, Kusumi F, Hajiro K, Nishimura S, Matsusue S, Takeda H: Comparison between chemoradiation protocol intended for organ preservation and conventional surgery for clinical T1-T2 esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:277-284, 1999.
- 3) 齊藤裕樹, 大津敦, 朴成和, 住一, 松本繁巳, 吉田茂昭: T2-T3M0 食道がんに対する放射線化学療法(CRT)と外科手術(S)治療成績の比較.(第37回日本癌治療学会総会抄録) 日癌治 34:185, 1999.
- 4) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima S, Yoshida M, Ishikura S, Ogino T, Yamamoto S, Ochiai A:

Non-Randomized Comparison Between Definitive Chemoradiotherapy(CRT)and Surgery(S)in Patients(pts)with T2-T3 M0 Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus(SCE). Proc Am Soc Clin Oncol20(abstr 643), 2001.

- 5) 大津敦, 朴成和, 石倉聡: 食道癌に対する放射線化学療法. 日本癌治療学会誌 35:227, 2000.
- 6) Ohtsu, A, Boku N, Muro K, Chin K, Muto M, Yoshida S, Satake M, Ishikura S, Ogino T, Miyata Y, Seki S, Kaneko K, Nakamura A: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of esophagus. J Clin Oncol 17:2915-2921, 1999.
- 7) 矢野友規, 大津敦: 食道癌に対する放射線化学療法. 臨床消化器内科 16:523-532, 2001.