
 原 著

 当科における耐術能不良な食道がん症例に対する集学的治療の現状
 ～特に高齢者治療の観点から～

奈良県立医科大学 第三内科

 古川政統, 守屋圭, 美登路昭, 吉田太之,
 沢井正佳, 上嶋昌和, 浪崎正, 藤永幸久,
 大谷絵美, 辰巳晴規, 鍛冶孝祐, 相原洋祐,
 堂原彰敏, 高谷広章, 武山真也, 津呂公規,
 森岡千恵, 野口隆一, 池中康英, 豊原眞久,
 吉治仁志, 藤本正男, 植村正人, 福井博

奈良県立医科大学 中央内視鏡・超音波部

山尾純一

 OUR STRATEGY FOR INTENSIVE TREATMENT AGAINST UNRESECTABLE
 ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER IN ELDERLY PATIENTS

 MASANORI FURUKAWA, KEI MORIYA, AKIRA MITORO, MOTOYUKI YOSHIDA,
 MASAYOSHI SAWAI, MASAKAZU UEJIMA, TADASHI NAMISAKI, YUKIHISA FUJINAGA,
 EMI OTANI, HARUKI TATSUMI, KOSUKE KAJI, YOSUKE AIHARA, AKITOSHI DOUHARA,
 HIROAKI TAKAYA, SHINYA TAKEYAMA, KIMINORI TSURO, CHIE MORIOKA, RYUICHI NOGUCHI,
 YASUhide IKENAKA, MASAHISA TOYOHARA, HITOSHI YOSHIJI, MASAO FUJIMOTO,
 MASATO UEMURA, HIROSHI FUKUI

The Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Junichi Yamao

Department of Central Endoscopy and Ultrasound, Nara Medical University Hospital

Received April 16, 2012

Abstract : In this study, we examined the features of patients with advanced unresectable squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus in our hospital and validated our strategy of intensive treatment. The average age of our patients was higher than those reported by other facilities and our elderly patients had various kinds of complications. We basically performed either chemoradiation (CRT) or radiation (RT) therapy for these patients with unresectable esophageal cancer. Median survival time of the intensively treated patients with CRT / RT was almost twice longer than those with only best supportive care. An improved food intake was noted in two-thirds of our patients after CRT / RT because of tumor shrinkage. For the less collapsing ratio of CRT, we chose concurrent CRT with low-dose cisplatin (CDDP)

plus continuous infusion of 5-fluorouracil (LDFP) especially to elderly patients. Actually, in our hospital, the incidence of hematotoxicity by LDFP was distinctly lower compared with the standard-dose CDDP plus continuous infusion of 5-fluorouracil (SDFP). Additionally, new combination chemoradiotherapy with cisdiammine-glycolate platinum (Nedaplatin) and 5-fluorouracil was given to patients with advanced esophageal cancer and other organ metastasis. Nedaplatin has been known to be less toxic for kidney and digestive organs and to show much stronger antitumor activity compared to CDDP in patients with esophageal cancer. Our overall CRT / RT outcome should be acceptable, if taking patients' ages and their various complications into consideration. We recognized the necessity of making an appropriate medical decision in each elderly patient receiving intensive treatment against unresectable advanced esophageal cancer and of managing adverse effects of CRT / RT promptly for attaining good prognosis and high quality of life.

Key words : esophageal cancer, chemoradiotherapy, nedaplatin, 5-fluorouracil, elder patients

Running title : CRT against advanced esophageal cancer

はじめに

高齢化社会を迎えた現在、がんによる死亡者数は確実に増加し続けており、厚生労働省によると2009年の食道がんによる死亡数は肺、胃、大腸、肝臓、膵臓について第6位、およそ12000人である。ところで近年、早期食道がんに対しては内視鏡的粘膜切除術の安全性と有用性が確立された結果、2007年の日本癌治療学会・食道がん診療ガイドラインにその治療法が明記された。また主としてStage II / IIIの進行食道がんに対する術前補助化学療法(NAC)後の外科的切除術の有効性が近年多数報告され、2012年の同ガイドライン改訂版に第一選択治療として記載される予定である。このような状況において、症例ごとに適切な治療法の適応評価がなされ、放射線治療を含む集学的治療が積極的に導入されることが望まれている。

その一方で、1) 超高齢、2) 多彩な合併症、3) 手術拒否などの患者の背景因子のために集学的治療が不可能になることも少なくない。奈良県の高齢者人口割合は全国平均よりも高率であり、高齢・過疎化地域の多くを診療圏に含む当院は『がん診療拠点病院』でありながら、その診療状況はこうした高齢化社会の背景を色濃く反映している。今回は、当科における耐術能不良な食道がん症例に対する集学的治療の現状とその問題点を、特に高齢者治療の観点から検討したので以

下に報告する。

対象と方法

対象は2005年4月から2011年5月までに当科で治療された耐術能不良の食道扁平上皮癌40例である。最終診断に際しては、腹部造影CTやMRI、また上部消化管内視鏡検査や超音波内視鏡検査(以下EUS)などの各種臨床画像検査に加えて、病理組織学的検査を行った。患者および疾患背景に関わる因子はTable 1に示す通り、性別では大半が男性であり(83%)、病変部位別では胸部中部食道(Mt)と胸部下部食道(Lt)がそれぞれ全体の60%と25%を占めた。病期Stage分類ではStage IVaとStage IVbがそれぞれ30%と18%であり、これらStage IVの症例で全体の約半数(48%)を占めた。今回検討した患者(52歳-95歳)の診断時平均年齢はStage I-IV全体で73歳であり、特にStage IおよびStage IIではそれぞれ80歳およ

Table 1: 患者背景

患者背景因子

性別	男:女	83:17	(%)
病変部位	Ce:Ut:Mt:Lt	5:10:60:25	(%)
Stage分類	I:II:III:IVa:IVb	15:23:15:30:18	(%)
診断時平均年齢	I:II:III:IVa:IVb	80:79:71:71:65	(yrs)
日常生活活動度	PS0:PS1:PS2:PS3	80:18:2:0	(%)
腫瘍径 \geq 9cm	I:II:III:IVa:IVb	0:44:100:82:100	(%)
重複癌	あり:なし	33:67	(%)

び79歳と非常に高齢であった。日常生活活動度(PS)は比較的良好であり、PS0が80%、PS1が18%であった。腫瘍径5cm以上の症例が全体の67%を占め、特にStage IIIとStage IV bでは全例5cm以上であった。同時性および異時性を含む重複がん症例は全体の33%を占め、重複がんの臓器別内訳は多いものから順に胃がん、下咽頭がん、前立腺がんであった。

次に、各Stage別の食道がんに対する当科の治療アルゴリズムはTable 2に示す通りである。すなわち病巣が粘膜層内に限局した早期癌Stage0(T1a)症例に加えて、EUSで病巣がSM1浸潤にとどまり画像上で明らかなリンパ節転移を認めないStage I症例(T1bの一部)には内視鏡的粘膜切除術を選択した。それ以外のStage I症例とStage II / Stage III症例に対してはNAC後の外科的切除術を原則とするが、今回の検討症例群は耐術能が不良であるために持続FP療法と放射線照射を併用する化学放射線療法(以下CRT)

を基本とした。また、合併症により化学療法を安全に行えない一部の症例では放射線療法(以下RT)を選択した。Stage IVa症例にはCRTを実施し、Stage IVb症例に対しては1)標準量FP療法と放射線照射を併行するCRTあるいは、2)Nedaplatin(CDGP)化学療法と放射線照射を交互に組み合わせた交替療法(Fig. 1)のいずれかを実施した。なお、全身状態が不良で上記の集学的治療が不可能な症例に対しては、腫瘍径に応じたメタリックステントを内視鏡的に留置の上、対症療法を基軸としたBest Supportive Care(以下BSC)を行った。

放射線照射に関しては基本照射量を60 Gyとして、まず前後対向2門で40 Gyを照射後、斜入2門で残り20 Gyの照射を加えた。放射線照射期間中に特に問題となる合併症を来さなかった症例のうち、60 Gyの照射完了時にまだ主病巣が内視鏡的に視認・同定できる場合もしくは造影CT画像において病的なリンパ節腫脹を認めた場合に限り、最大10 Gyの追加局所照射を加えた。なお、Stage I症例の場合は腔内照射RALS 10 Gyを追加した。また治療開始時の放射線照射範囲や段階的縮小照射方法に関しては、主病巣の位置と腫瘍径ならびに転移が疑われるリンパ節の拡がりに加えて、患者年齢や予定されている抗腫瘍剤の総投与量などを勘案して、腫瘍放射線担当医が決定した。

Table 2: 当科の治療アルゴリズム

食道がんに対する当科の治療アルゴリズム

病期分類	治療法	
	第1選択	第2選択
Stage 0	・内視鏡的治療	
Stage I	・内視鏡的治療(明らかなリンパ節転移がない症例)	・化学放射線療法(持続的FP+60 Gy)
Stage II	・術前化学療法+外科切除	・放射線療法(60 Gy+α)
Stage III		・BSC
Stage IVa	・化学放射線療法(持続的FP+60 Gy)	
Stage IVb	・化学放射線療法(標準量FP+60 Gy) ・化学放射線療法(CDGP交替療法+63 Gy) ・BSC	

治療成績

上記の治療アルゴリズムに沿った当科の治療成績を各Stage別に分類してTable 3に示した。Stage I全6症例のうち1例にはCRT、5例にはRTを行い両群ともに100%の完全寛解(CR)率を得たが、RT治療群では経過観察中に40%にあたる2例で局所再発を認め、うち1例が腫瘍死した。Stage II全9症例のうち5例にCRT、4例にRTを行い、奏効率(CR+PR(部分寛解))はそれぞれ100%と75%であった。しかし両群のCR維持率は80%と25%で3倍以上の開きがあり、RT治療群でのみStage Iと同様に腫瘍増悪に伴う死亡例を認めた。Stage IIIは全6症例ともCRTを行い、奏効率100%と良好であったが、CR維持率は17%にとどまり、2例(33%)が腫瘍死した。Stage IVaはCRT5例、RT3例、BSC4例であった。CRT治療群とRT治療群の病態制御率(奏効率+SD(病態不変)率)は80%と66%であり、両群の中央

5-FU&CDGP + RT交替療法

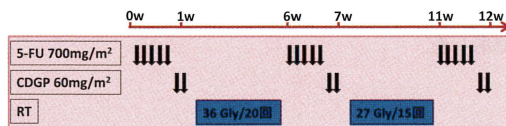


Fig. 1 交替療法

The combined modality therapy consisted of nedaplatin (CDGP), 60 mg/m² intravenously, on the sixth and seventh day of weeks 1, 7, 12. The patients were given a continuous infusion of 5-fluorouracil, 700 mg/m², for the first 5 days of weeks 1, 7, 12. From the supraclavicular fossae to the esophagogastric junction, radiation was delivered at 36 Gy in 20 fractions over 4 weeks starting on day 10, followed by 27 Gy in 15 fractions over 3 weeks starting on day 52.

Table 3: 治療成績一覧表

当科における切除不能進行食道がんの治療成績 (1)

Stage I	症例数	奏功率	CR率	CR維持率 (平均観察期間)	再発率	癌死亡率	再発部位
CRT(持続的FP)	1例	100%	100%	100%(864日)	0%	0%	—
RT(RALS併用)	5例	100%	100%	60%(498日)	40%	20%	肺転移 1例, 局所再発 1例
Stage II	症例数	奏功率	CR率	CR維持率 (平均観察期間)	再発率	癌死亡率	再発部位
CRT(持続的FP)	5例	100%	80%	80%(481日)	0%	0%	—
RT	4例	75%	25%	25%(323日)	25%	25%	局所進行 1例
Stage III	症例数	奏功率	CR率	CR維持率 (平均観察期間)	再発率	癌死亡率	再発部位
CRT(持続的FP)	6例	100%	17%	17%(1066日)	33%	33%	骨転移 1例, 局所再発 1例
Stage IVa	症例数	奏功率	病態制御率	MST	再発率	癌死亡率	再発部位
CRT(持続的FP)	5例	40%	80%	177日	60%	60%	肝転移 1例, 腎転移 1例
RT	3例	0%	66%	194日	100%	100%	肝転移 1例, LN転移 1例
BSC	4例	—	—	70日	—	100%	全例局所進行. 肝肺転移あり
Stage IVb	症例数	奏功率	病態制御率	MST	再発率	癌死亡率	再発部位
CRT(標準量FP)	3例	33%	33%	113日	100%	100%	肝転移 1例, 局所増悪 1例
CRT(交替療法)	4例	50%	50%	220日	100%	100%	肺転移 1例, 骨転移 1例

生存期間 (MST) は 177 日と 194 日であった。また観察期間中に CRT 治療群では 40% が無再発で生存した一方、RT 治療群では全例が腫瘍死を来した。なお Stage IVa 症例において、CRT/RT 治療群と BSC 群の中央生存期間はそれぞれ 176 日と 70 日であり、2 倍以上の開きがあった (Table 4)。多臓器転移を伴う Stage IV b 症例では 3 例に標準量 FP - CRT、4 例に交替療法 - CRT を行った結果、前者の病態制御率と

MST は後者に比して有意ではないがやや低率で短く、観察期間中の再発率と癌死亡率は両群ともに 100% であった (Table 3)。なお、本治療アルゴリズムに基づいて施行した CRT あるいは RT の治療完遂率は 98% と高率であり、中途脱落した症例は高度の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を有するために PS が不良で、CRT 施行中に放射線性肺臓炎を生じた Stage IVa 症例であった。

Table 4: 中央生存期間 & 摂食改善率

当科における切除不能進行食道がんの治療成績 (2)

Stage IVa 症例の中央生存期間(日)	CRT/RT		BSC
	176		70
化学放射線療法による摂食改善率(%)	Stage III	Stage IVa	Stage IVb
	83	55	64
腫瘍径別の平均生存期間(日)	腫瘍径 < 5 cm		腫瘍径 ≥ 5 cm
	366		187

Table 5：合併症一覧表

治療合併症

治療方法	症例数	早期合併症(Grade3以上)	晩期合併症(Grade3以上)
RT(RALS含む)	12	血球減少 6例(17%)	大動脈穿破 1例(8%)
CRT(持続的FP)	17	血球減少 13例(76%) 敗血症 1例(6%)	大動脈穿破 1例(6%) 気管食道瘻 1例(6%) 放射線性心膜炎 1例(6%) 骨髄線維症 1例(6%) 放射線性肺臓炎 1例(6%)
CRT(標準量FP)	3	血球減少 2例(67%) 嘔吐 1例(33%)	なし
CRT(交替療法)	4	血球減少 2例(50%) 嘔吐 1例(25%)	なし

次に各 Stage 別にみた CRT 施行前後での摂食改善率を Table 4 に示した。摂食状況を 5 段階 (1：飲水自体が困難，2：飲水は支障ないが，流動物の摂取は困難，3：流動物の摂取は支障ないが，半固形物の摂取は困難，4：半固形物の摂取は支障ないが，固形物の摂取は困難，5：通常の飲食に支障なし) にスコアリングし，少なくとも 1 段階以上改善したものを摂食改善ありと判断した。その結果，Stage III 以上のいずれも 55%~83% の割合で摂食状況に明瞭な改善を認め，平均でおよそ 70% の症例に摂食改善を認めた。

続いて全 40 例を，腫瘍径が 5 cm 以上と 5 cm 未満の 2 群に分類してそれぞれの平均生存期間を比較したところ，同 5 cm 以上の症例では平均生存期間が 187 日であり，5 cm 未満の症例の 366 日と比較して約半分 ($p = 0.064$) と短い傾向にあった (Table 4)。

最後に，治療に付随して生じた Grade 3 以上の早期合併症として，血球減少症は RT 治療群の 17%，CRT 治療群の 50%~76% に認め，RT 治療群で明らかに低率であった。嘔吐などの消化器症状は，RT 治療群および持続的 FP - CRT 治療群には認めず，標準量 FP - CRT 治療群と交替療法 CRT 治療群の 30% 前後にみられた。(Table 5)。治療開始後 3 カ月以降に生じる晩期合併症としては大動脈穿破を計 2 例 (5%)，気管食道瘻，放射線性心膜炎，骨髄線維症，放射線性肺臓炎を各 1 例 (3%) に認めた。

考 察

全国平均以上に高齢化が進む奈良県の中でも，とりわけ多くの高齢・過疎化地域をその診療圏に含む『がん診療拠点病院』である当院では受け入れる外来および入院患者の平均年齢は必然的に高いことが容易に推察される。実際，食道がん治療に関する他施設からの報告の大半は平均年齢が 65 歳前後であるが，今回の我々の解析では全 Stage を通じて 73 歳と高齢であり，Stage I あるいは II 群ではおよそ 80 歳とさらに高齢であった。高齢の患者は概して多彩な合併症，すなわち腎機能障害，呼吸機能障害，心機能低下，貧血などを有しており，各患者の QOL を良好に維持しながら，患者家族の意向も踏まえて可能な限り積極的に集学的治療を行うことは，難しい課題である。

今回の当科の食道がん症例 44 例のうち 40 例 (91%) は扁平上皮癌であり，残り 4 例の内訳は小細胞癌 2 例，類上皮癌 1 例，Basaloid type 未分化癌 1 例であった。一般に本邦における食道がんの 90% 以上は扁平上皮癌であり，放射線治療に比較的感受性を有するとされる。これは，扁平上皮癌が半数以下で，肥満とそれに伴う逆流性食道炎に起因するとされる食道腺癌が半数以上を占める欧米諸国とは大きく異なる状況であり，これが治療方法やその効果に関する差異の主因をなすと考えられる^{1) 2)}。

80 歳以上の食道切除術および食道バイパス術では術後合併症が 60% と高率になる報告もあることから³⁾，

当科では外科的治療の risk と benefit を慎重に勘案し、外科的手術が困難であると判断される症例に対しては、まず放射線照射を基盤的治療と位置付け、次にこれを増感させる目的で化学療法を追加し、さらには化学療法自体の抗腫瘍効果も十分に引き出せるよう症例ごとに工夫をしている。その具体的な一例として、これまでにわれわれは Nedaplatin (CDGP) と 5-FU を組み合わせた化学療法を放射線治療と交互に実施する交替療法を Stage IVb 症例の一部に対して施行してきた。CDGP は本邦で開発・実用化された白金製剤であり、食道がんに対する抗腫瘍効果は、単剤⁴⁾および 5-FU 併用^{5) 6)}での両比較試験においてこれまでの食道がん治療のキードラッグである Cisplatin (CDDP) を凌駕すると報告されている⁷⁾。また、消化器症状や腎障害、全身倦怠感などの副作用も CDDP と比較して少ないとされるため、この交替療法のレジメによって予定照射量の完遂と必要十分な化学療法の両立を目指している。本邦においてこれまでに、複数のグループがそれぞれ食道がんに対して CDGP を用いた化学放射線療法を行い良好な治療成績を報告しており^{8) 9)}、今後われわれも症例を蓄積したうえで改めて検討したいと考えている。

ところで、昨年 JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 0303 の中間成績が明らかになり、標準量 FP - CRT と持続的低容量 FP - CRT の2群間において、食道がんに対する治療効果、生存率、合併症に有意な差は認めないと結論づけられた。そのため、現時点での食道がんに対する標準的治療は標準量 FP - CRT とされている¹⁰⁾。ただし、この Study は対象症例を 20 歳～75 歳に限定していることから、高齢者や多彩な合併症を有する患者群においても同様の結果が得られるか否かについては、まだ検討の余地があるものと考えられる。事実、当科での解析結果では、持続的 FP - CRT は標準量 FP - CRT と比較して Grade 3 以上の血球減少や消化器症状といった有害事象が明らかに低率であった。その一方で、今回は非常に重篤な合併症である大動脈穿破症例を 2 例に認めた。1 例は Stage IVa 症例に対する RT 治療中、もう 1 例は Stage III 症例に対して Docetaxel を用いた second line 化学療法施行中に生じたものであった。本合併症は突然の患者死亡につながる可能性が高く、大動脈穿破の発現については、突然の患者死亡につながる可能性が高いため、

周囲臓器への浸潤度に関して治療開始前に予め慎重に評価するだけではなく、危険性に関する十分なインフォームドコンセントが必須であり、集学的治療の施行期間中においても経時的画像診断による病巣の形態学的変化を把握して防止に努めることが重要と考えられた。

結 論

当科での耐術能不良な食道癌症例に対する集学的治療の成績は概ね良好と考えられ、治療効果や QOL の改善には各症例に適した治療法の選択と副作用に対する的確な対応が必要と考えられた。

謝 辞 ・ そ の 他

本論文を作成するにあたり、放射線治療学の観点から奈良県立医科大学腫瘍放射線科講師玉本哲郎先生に貴重なご助言を賜りましたことを深謝いたします。また本論文の要旨は、第 96 回日本消化器病学会近畿支部地方会のシンポジウム等で発表した。

文 献

- 1) 宮田 博志 他：がん治療のエビデンスと臨床試験－食道癌－。外科治療 103：107-114, 2010
- 2) 設楽 紘平, 室 圭：食道癌の化学療法。日本臨床 67：583-588, 2009
- 3) Chino O, Makuuchi H, Machimura T, Mizutani K, Shimada H, Kanno K, Nishi T, Tanaka H, Sasaki T, Tajima T, Mitomi T, Sugihara T: Treatment of esophageal cancer in patients over 80 years old. Surgery Today 27: 9-16, 1997
- 4) 田口 鐵男 他：254-S (Cisdiammine glycolato platinum) の消化器癌に対する第 II 相臨床試験。癌と化学療法 19：483-488, 1992
- 5) Yoshioka T, Gamoh M, Shineha R, Ishibashi S, Shibata H, Suzuki T, Murakawa Y, Kato S, Shimodaira H, Kato S, Ishioka C, Kanamaru R: A new combination chemotherapy with cisdiammine-glycolato platinum (Nedaplatin) and 5-fluorouracil for advanced esophageal cancer. Internal Medicine 38: 844-848, 1999
- 6) 室 圭, 進行および切除後再発食道癌に対する

Nedaplatin + 5FU 併用療法の第Ⅱ相臨床試験－
JCOG9905－. 癌の臨床 50 : 269-275, 2004

- 7) Hayashi K, Ando N, Watanabe H, Ide H, Nagai K, Aoyama N, Takiyama W, Ishida K, Isono K, Makuuchi H, Imamura M, Shinoda M, Ikeuchi S, Kabuto T, Yamana H, Fukuda H : Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Clinical Oncology Group (JCOG) Trial (JCOG 9407) . Japanese Journal of Clinical Oncology 31: 419-423, 2001
- 8) 阿部 清一郎 他：食道癌に対する 5-FU+Nedaplatin 併用化学放射線療法. 消化器科 44 : 347-351
- 9) 松島 加代子 他：食道癌に対する 5-FU/Nedaplatin と放射線治療による交替療法. 消化器科 46 : 495-498
- 10) Sanuki N, Ishikura S, Shinoda M, Ito Y, Hayakawa K, Ando N : A multicenter randomized phase II/III study comparing concurrent chemoradiotherapy (CRT) with low-dose cisplatin plus continuous infusion of 5-fluorouracil (LDPF) and standard-dose PF (SDPF) for locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 0303) . International Journal of Clinical Oncology (in press)