

症例報告

食道表在癌放射線治療著効後に照射野内に発見され 内視鏡的治療で根治しえた食道粘膜癌の3例

奈良県立医科大学放射線腫瘍医学教室

浅川 勇雄, 玉本 哲郎, 吉村 均

奈良県立医科大学附属病院中央内視鏡・超音波部

松尾 祥弘

奈良県立医科大学放射線医学教室

伊藤 高広, 中西 攝子, 城根 憲久

平尾病院外科

鎌田 喜代志

THREE CASES OF THE MUCOSAL ESOPHAGEAL CANCER DISCOVERED WITHIN THE IRRADIATED FIELD OF PREVIOUS RADIOTHERAPY FOR SUPERFICIAL ESOPHAGEAL CANCER AND TREATED SUCCESSFULLY WITH ENDOSCOPIC MUCOSAL RESECTION (EMR) AND LOCAL HEATING THERAPY

ISAO ASAKAWA, TETSURO TAMAMOTO and HITOSHI YOSHIMURA
Department of Radiation Oncology, Nara Medical University School of Medicine

YOSHIHIRO MATSUO
Department of Endoscopy and Ultrasound, Nara Medical University Hospital

TAKAHIRO ITO, SETSUKO NAKANISHI and NORIHISA SHIRONE
Department of Radiology, Nara Medical University School of Medicine

KIYOSHI KAMADA
Department of Surgery, Hirao Hospital

Received August 20, 2004

Abstract : In general, salvage EMR after radiotherapy (RT) is regarded as contra-indicated in esophageal cancer. We report here three cases of mucosal esophageal cancer found within the irradiated field of previous RT and treated successfully with EMR and local heating therapy.

Case 1, a 73-year-old man, was diagnosed with operable squamous cell carcinomas (SCCs) of the esophagus (T1bN0M0: stage I). We performed radical radiotherapy (RT) of 70 Gy and the responses of these tumors were complete response (CR). Twenty-four months after RT, we found metachronous mucosal esophageal cancer within the irradiated field. Case 2, a 57-year-old man, was diagnosed with SCCs of the esophagus (T1aN0M0: stage 0). We tried to perform endoscopic mucosal resection (EMR) for the tumors, but could not resect them completely. Then, we performed additional RT of 60 Gy for the residual tumors. The tumor responses were CR. Twenty months after RT, we found recurrent mucosal esophageal cancer. Case 3, an 81-year-old man, was diagnosed with SCC of the esophagus (T1bN0M0: stage I). We performed radical RT of 60 Gy because of his advanced age, and the tumor response was CR. But 6 months after RT, we found recurrent mucosal esophageal cancer. For these tumors, we performed EMR and local heating therapy.

In conclusion, these endoscopic treatments may be useful in patients with mucosal esophageal cancer within the irradiated field.

Key words : esophageal cancer, radiotherapy, salvage EMR

はじめに

食道癌は、最近の治療法の改善により予後が改善しつつあるが、いまだに予後の悪い悪性腫瘍の一つである。食道表在癌の根治的治療として、従来は手術が選択されていたが、最近では(化学)放射線治療も選択されることもある。今回我々は、食道表在癌に対して初回治療を放射線治療で著効となり、その後、放射線治療の照射野内に発生した局所再発あるいは異時多発粘膜癌に対して、一般的には適応外とされているEMRと局所焼灼術を行い、根治が可能であった3例を経験したので報告

する。

症例1: 73歳男性

主訴: 季肋部痛

既往歴・家族歴: 特記事項なし

初回治療経過: 平成9年10月、季肋部痛のため近医を受診し、上部消化管造影検査で食道癌を疑われ、精査目的で当科へ紹介となった。上部消化管造影検査で胸部中部食道の右前壁に側面変形を伴う約2cm大の陰影欠損像が認められた(Fig. 1a)。上部消化管内視鏡では門歯列より34-36cmに0-Ipl型腫瘤が認められ、口側に

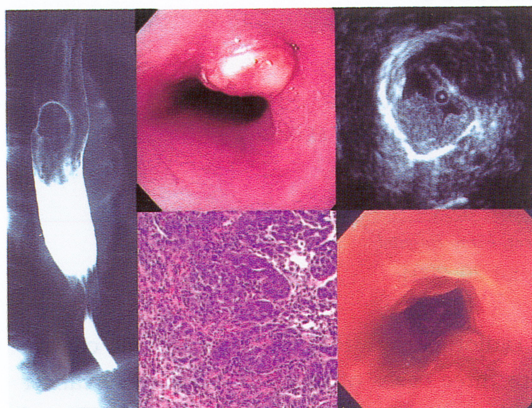


Fig. 1. Case 1 (primary cancer)

- a. Esophagogram showed 2 cm-length of filling defect in the middle thoracic esophagus.
- b. In endoscopic finding before radiotherapy, the tumor was plateau type (0-Ipl) with the slightly depressed type (0-IIc).
- c. In endoscopic ultrasonography, the main tumor invaded into the deep submucosa (SM3).
- d. Histological type of the tumor was squamous cell carcinoma (HE staining, x 200).
- e. In endoscopic finding after radiotherapy, the effect of the treatment was CR.

	b	c
a	d	e

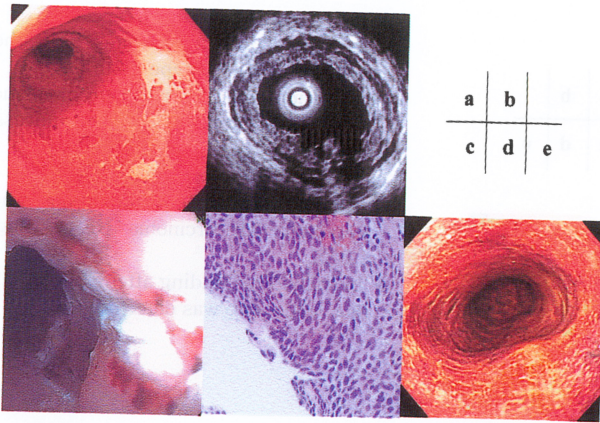


Fig.2. Case 1 (secondary cancer)

- a. In endoscopic finding before EMR, the tumor was the flat type (0-IIb).
- b. In endoscopic ultrasonography, the main tumor invaded into the epithelium (M1).
- c. Endoscopic finding after EMR and heat probe treatment.
- d. Histological type of the tumor was squamous cell carcinoma (HE staining, x 200).
- e. In endoscopic finding 1 year after EMR, no tumor recurrence was detected.

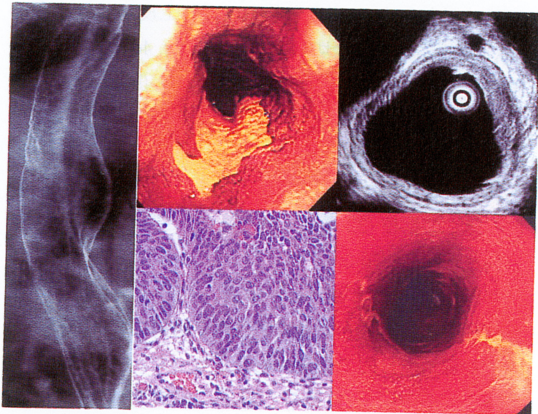


Fig. 3. Case 2 (primary cancer)

- a. Esophagogram showed 2 cm-length of ulceration in the middle thoracic esophagus.
- b. In endoscopic finding before radiotherapy, the main tumor was the slightly depressed type (0-IIc).
- c. In endoscopic ultrasonographic findings, main tumor invaded into the superficial submucosa (SM1) and the other one invaded into the mucosa (M2).
- d. Histological type of the main tumor was squamous cell carcinoma (HE staining, x 200).
- e. In endoscopic finding after radiotherapy, the effect of treatment was CR.

不整形の0-IIc病変が認められた (Fig. 1b). 内視鏡的肉眼所見および超音波内視鏡所見により前者は深達度SM3, 後者はM2と診断した (Fig. 1c). また, 有意なリンパ節腫大は認められなかった. 病理組織診断は, 扁平上皮癌であった (Fig. 1d). 高齢のため手術を拒否されたため, 上記病変に対して外照射 60 Gy/30 回, 腔内照射 10 Gy/2 回の放射線治療を施行した. 治療直後には腫瘍は著明に縮小し, 一次効果判定はCRと考えられた (Fig. 1e).

照射野内発生癌経過: 治療終了1年5ヵ月後の色素内視鏡検査で0-IIc部分の1-2 cm口側に不整なヨード不染部が認められたが, 生検で軽度異形成と診断されたため経過観察とした. 放射線治療終了2年後, 色素内視鏡検査で明瞭なヨード不染部を認め (Fig. 2a), 生検の結果, 高分化型扁平上皮癌と診断された. 照射野内に発

生した表在癌と診断し, 再治療目的で当科入院となった.

内視鏡的肉眼所見および超音波内視鏡所見上, 深達度はM1と考えられた (Figs. 2a-b). EMR可能と判断し, 平成10年2月EMR施行した. EMRによる切除を施行したが, 肉眼的に癌が残存しており, EMRの追加を試みたが, HSE局注によるliftingが十分でなく, EMRによる完全切除は困難と判断し, 遺残病変に対してheat probeによる局所焼灼術 (20 J, 8回)を追加して治療を終了した (Fig. 2c). その1年後の内視鏡検査では放射線治療, EMRおよび焼灼術後の瘢痕を認めるのみで明らかなヨード不染部を認めなかった (Fig. 2d). 現在, 再発することなく外来で経過観察中である.

症例2: 57歳男性

主訴: 自覚症状なし

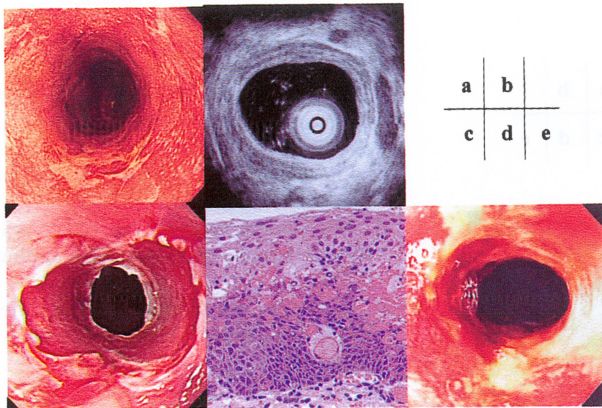


Fig. 4. Case 2 (secondary cancer)

- In endoscopic finding before EMR, the tumor was the flat type (0-IIb).
- In endoscopic ultrasonography, the main tumor invaded into the mucosa (M1-2).
- Endoscopic finding after EMR.
- Histological type of the tumor was squamous cell carcinoma (HE staining, x 200).
- In endoscopic finding after EMR, no tumor recurrence was detected.

既往歴・家族歴：平成11年11月，下行結腸癌 (stage IIIB) で手術。術後5-フルオロウラシル内服。アルコール性肝障害。経過中の平成14年8月に胃体下部後壁の0-IIaの早期胃癌に対しEMRおよびArgon plasma coagulation (APC) 施行。

初回治療経過：平成12年12月，食道静脈瘤の検査目的の上部消化管内視鏡の際に食道癌を指摘された。上部消化管造影検査では胸部中部食道に側面変形を伴う約2cm大の陰影欠損像が認められた (Fig. 3a)。上部消化管内視鏡では，門歯列より28-31cmに0-IIc病変を認め，33-34cmにも0-IIc病変が認められた (Fig. 3b)。内視鏡的肉眼所見および超音波内視鏡所見上，前者は深達度SM1，後者はM1-2と診断した (Fig. 3c)。また，有意なリンパ節腫大は認められなかった。病理組織診断は扁平上皮癌であった (Fig. 3d)。口側の病変に対してEMRを施行した。深達度はm3で断端陽性であったため，肛側病変とともに放射線治療を外照射60Gy/30回で施行し，治療後の一次効果判定はCRと考えられた (Fig. 3e)。

照射野内発生癌経過：平成14年11月の内視鏡で，前回EMR施行部位より1-2cm肛側の部分に，すなわち，33-34cmの0-IIc病変が存在した部位に一致して，大きさ約8mm，内腔の1/4周を占める0-IIb病変を認めた (Fig. 4a)。病変部は，放射線治療の影響による瘢痕性変化と軽度の伸展不良を伴っていた。EMR前の深達度M1と診断し (Fig. 4b)，瘢痕による病変の挙上困難が危惧されたが，局所注入により良好なliftingが得られEMRによる一括切除可能と考えた。平成15年3月にEMR施行した。しかし伸展不良により視野の確保が困難で2分割切除となった (Fig. 4c)。2分割切除となったため，翌日

APCを追加した。病理学的には扁平上皮癌で深達度はm1，断端陰性で完全切除であった (Fig. 4d)。現在，再発することなく外来で経過観察中である (Fig. 4e)。

症例3：81歳男性

主訴：自覚症状なし

既往歴：肺結核 (22歳)，不整脈

家族歴：特記事項なし

初回治療経過：平成14年10月，スクリーニングの上部消化管内視鏡検査で食道表在癌を指摘され，高齢のため放射線治療目的で当科へ紹介となった。上部消化管造影検査で胸部中部食道の右前壁に側面変形を伴う約2cm大の陰影欠損像が認められた。上部消化管内視鏡では門歯列より27-30cmに0-Ip1型腫瘤が認められ，周囲に0-IIb病変が認められた (Fig. 5a)。内視鏡的肉眼所見および超音波内視鏡所見により深達度SM3と診断した (Fig. 5b)。また，有意なリンパ節腫大は認められなかった。病理組織診断では扁平上皮癌であった (Fig. 5c)。上記病変に対して外照射60Gy/30回を施行した。60Gy終了時には腫瘍は消失した。腔内照射による10Gyの追加治療を予定していたが，放射線食道炎に伴う嚥下時痛もみられたため患者のQOLを考慮し，患者および家族の同意の上でこの時点で治療を終了とした。一次効果判定はCRと考えられた (Fig. 5d)。

照射野内発生癌経過：治療終了6カ月後の色素内視鏡検査で0-IIb部分に不整なヨード不染部が認められた (Fig. 6a)。同部よりの生検で扁平上皮癌と診断された。内視鏡的肉眼所見および超音波内視鏡所見上，深達度はM1と考えられた (Fig. 6b)。照射野内再発であったがEMR可能と判断されたため，再治療目的で当科入院と

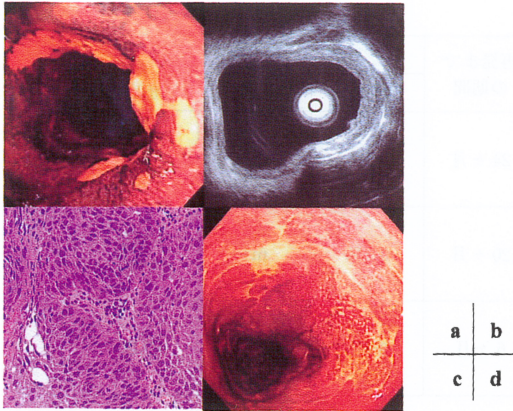


Fig. 5. Case 3 (primary cancer)

- a. In endoscopic finding before radiotherapy, the tumor was plateau type (0-Ip1) with the slightly depressed type (0-IIc).
- b. In endoscopic ultrasonography, the main tumor invaded into the deep submucosa (SM3).
- c. Histological type of the tumor was squamous cell carcinoma (HE staining, x 200).
- d. In endoscopic finding after radiotherapy, the effect of treatment was CR.

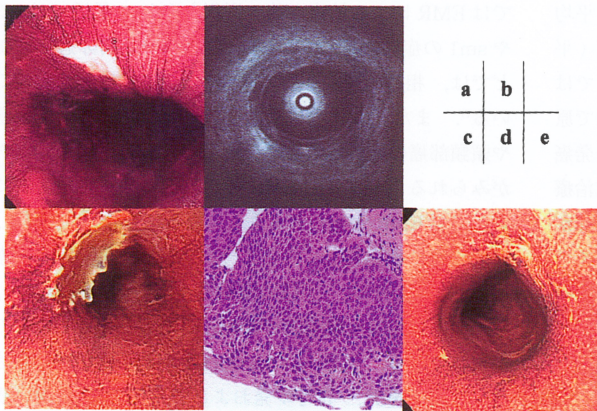


Fig. 6. Case 3 (recurrent cancer)

- a. In endoscopic finding before EMR, the tumor was the flat type (0-IIb).
- b. In endoscopic ultrasonography, the main tumor was confined within the epithelium (M1).
- c. Endoscopic finding after EMR.
- d. Histological type of the tumor was squamous cell carcinoma (HE staining, x 200).
- e. In endoscopic finding 6 month after EMR, no tumor recurrence was detected.

なった。平成15年6月にEMR施行した。HSE局注によるliftingが不十分となる可能性が考えられたが、EMRによる完全切除は可能であった (Fig. 6c)。病理組織学診断は、扁平上皮癌で、m1であった (Fig. 6d)。その6カ月後の内視鏡検査では、EMRの瘢痕を認めるのみで明らかなヨード不染部を認めなかった (Fig. 6e)。現在、再発することなく外来で経過観察中である。

考 察

食道表在癌に対する初期治療は、m1あるいはm2のEMR適応症例を除けば、従来は手術療法が第1選択であったが、近年、シスプラチンと5-フルオロウラシルの化学療法と放射線治療の同時併用による化学放射線療法の治療効果が評価され¹⁾、手術療法と並んで標準的治療となりうると考えられようになりつつある。しかしながら、食道表在癌であっても(化学)放射線療法で局所

制御ができないことやまれに異時多発癌がみられることがあり、これらの症例での再治療の選択が問題となる。今回の症例の診断上の重要な点は、局所再発もしくは異時多発であるか、放射線誘発癌であるかの判定である。酒井ら²⁾の報告では、放射線誘発癌の確信度分類、すなわち、1) 原疾患が明らかに良性であること。2) 誘発癌については、がんとしての病理診断を有すること。3) 照射組織から発生したものであること。4) 白血病以外では、潜伏期間が5年以上であること。これらの4条件のうち全てを満たすものをA群、いずれか1つ欠くものをB群、2つ以上の条件を欠くものC群とした。その結果、A群119例(80.6%)、B群29例(18.1%)、C群2例(1.3%)であった。この確信度分類によれば、我々の症例は3症例ともにC群に分類され、放射線誘発癌は否定的であると考えられる。また、局所再発か異時多発癌であるかの判定は一般に困難である。Hattoriら³⁾

Table 1. Summary of the cases

年齢, 性	初発癌			再発までの期間	再発癌		
	肉眼形式	深達度	放射線治療		肉眼形式	深達度	治療内容
73, M	0-Ipl + IIc	SM3	外照射 60Gy RALS 10Gy	24 ヶ月	0-IIb	m1	EMR heat probe
59, M	0-IIc	m3	外照射 60Gy	20 ヶ月	0-IIb	m1	EMR (APC)
81, M	0-Ipl + IIb	SM3	外照射 60Gy	6 ヶ月	0-IIb	m1	EMR

の報告では、局所再発までの期間は、4-13 ヶ月（平均 8 ヶ月）であり、異時多発までの期間は、9-29 ヶ月（平均 18.6 ヶ月）であった。我々の症例では、症例 1 では放射線治療後に、CR となり、24 ヶ月後に照射野内で原発巣の近傍に腫瘍が発生していることより、異時多発癌であると考えられる。また症例 2 では EMR 後に放射線治療後にいずれも CR となり、20 ヶ月後に肛門側の病変部が位置した部位に腫瘍が発生していることより、再発までの期間は長い局所再発とせざるをえない。症例 3 では放射線治療後に CR となり、6 ヶ月後に病変部が位置した部位に腫瘍が発生していることより局所再発であると考えられる。

食道癌放射線治療後の照射野内の局所再発および異時多発癌変に対する治療法は、一般的には、他部位に転移のみられない症例では、初回病変と同様に進行期に応じて手術療法、化学療法、放射線療法などの適応が検討される。その中でも手術療法は、局所制御の上で最も確実な方法と考えられているが、放射線治療後は照射野内に存在する組織の線維化のため、手術操作の難しさ⁴⁾や手術関連死の増加⁵⁾が問題とされる。また初回到放射線治療を選択されるケースでは、高齢などの手術非適応例が多いため、手術療法を選択することは困難なことが多い。化学療法については、化学療法単独で根治的治療となるレジメンは確立されていないこと、また、高齢者への適応には限界があると考えられる。再放射線療法は、考慮される治療法であるが、再発あるいは異時多発癌変の放射線感受性と正常組織の耐容線量の問題がある。根本ら⁶⁾によれば、出血や穿孔等の合併症は再照射例の 42% と高率に認められると報告されており、適応には十分な検討を要すると考えられる。

現在、初発の食道粘膜癌、特に m1 あるいは m2 症例

では EMR による治療が第 1 選択とされ、最近では m3 や sm1 の症例に対しても、手術拒否例や手術非適応例などでは、相対的適応として EMR による治療が行われている⁷⁾。また、食道表在癌の EMR 後には、特に多発癌や頭頸部癌の症例での高率な再発⁸⁾、あるいは異時多発⁹⁾がみられることより、EMR 後の再発癌や異時多発癌に対して再 EMR が行われるようになってきた⁸⁾。ただし、Hattori ら³⁾が指摘しているように、根治的放射線治療後の救済 EMR は、手技の困難さや合併症の関連から、多くの内視鏡医や腫瘍医が適応外であると考えているのが現状である。しかし、Hattori ら³⁾は、化学放射線治療後の局所再発、異時多発および遺残例で、1) 深い潰瘍がない。2) CT および EUS で 10 mm 以上のリンパ節転移がなく、遠隔転移がない (N0M0)。3) EUS で粘膜下層 (SM) までの進展のもの。4) EMR で完全切除が期待される。上記の条件を満たす 16 例で救済 EMR を施行し、14 例 (88%) で完全切除ができたとしている。

我々の症例は、放射線治療後の照射野内発生局所再発および異時多発粘膜癌であったが、初回治療病変が症例 1 では SM3、症例 2 では m3、症例 3 では SM3 で、初回治療により CR となったことより、EMR で根治切除が期待できると考えられた。また、症例 1 が手術拒否例、症例 2 が結腸癌術後でかつ胃癌の EMR 後であり、食道切除以外の方法をまず試みることを強く望まれたこと、症例 3 が高齢であったことより、我々は救済 EMR を選択した。しかしながら、我々の症例では、Hattori ら³⁾とは異なり、初発の食道粘膜癌の EMR 症例と比較して、放射線治療で根治線量の 60Gy 以上を照射されたため、組織の線維化に伴う手技の困難さがみられ、その結果、EMR のみでは十分な切除が困難になることが危惧されたが、heat probe や APC による局所焼灼術の追

加によって、根治度をより高めることは十分可能であると考えられた。したがって、食道表在癌放射線治療の CR 症例では、内視鏡による厳重な経過観察を行い、照射野内の局所再発や異時多発病変を粘膜癌の段階で発見することが、EMR などの内視鏡治療を可能とする上で極めて重要であると考えられた。

ま と め

食道表在癌放射線治療後に照射野内に発見された局所再発および異時多発粘膜癌に対し、EMR と局所焼灼術により根治しえた 3 例を報告した。食道表在癌放射線治療後の CR 例において、照射野内の局所再発および異時多発病変は、厳重な経過観察により粘膜癌の段階で異時多発を捉えることができれば、EMR などの内視鏡治療により根治的治療が可能であると考えられた。

文 献

- 1) 根本健二：食道表在癌の治療展望 - 放射線治療を中心に - 日医放会誌. **62** : 801-807, 2002.
- 2) 酒井邦夫, 日向弘, 北村達夫, 椎名真, 稲越英機, 斉藤明, 小田野幾雄, 高橋正康：放射線治療後の発癌に関する全国調査成績. 日医放会誌. **41** : 24-32, 1981.
- 3) Hattori, S., Muto, M., Ohtsu, A., Boku, N., Manabe, T., Doi, T., Ishikura, S. and Yoshida, S. : EMR as salvage treatment for patients with locoregional failure of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest. Endosc.* **58** : 65-70, 2003.
- 4) 副島俊典, 廣田佐栄子, 三枝智恵子, 押谷高志, 元原智文, 小泉正, 澤田彰, 池田幸央, 上田英二, 末松徹, 大林加代子, 石田輝子, 高田佳木, 吉田祥二, 木村修司：食道癌放射線治療後の局所再発例に対する治療. 癌の臨床 **38** : 1451-1456, 1992.
- 5) Swisher, S.G., Wynn, P., Putnam, J.B., Mosheim, M.B., Correa, A.M., Komaki, R.R., Ajani, J. A., Smythe, W. R., Vaporciyan, A. A., Roth, J. A. and Walsh, G. L. : Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **123** : 175-83, 2002.
- 6) 根本健二, 高柳義弘, 小川芳弘, 高井良尋, 山田章吾, 坂本澄彦, 菱沼民夫, 小山周樹, 浅川洋：食道癌の再照射例の検討. 日放腫会誌. **3** : 71-76, 1991.
- 7) 日本食道疾患研究会／編：食道癌治療ガイドライン, 金原出版, 東京, 1-42, 2002.
- 8) Nomura, T., Boku, N., Ohtsu, A., Muto, M., Matsumoto, S., Tajiri, H. and Yoshida, S. : Recurrence after endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *Endoscopy* **32** : 277-280, 2000.
- 9) Shimizu, Y., Tukagoshi, H., Fujita, M., Hosokawa, M., Kato, M. and Asaka, M. : Metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus arising after endoscopic mucosal resection. *Gastrointest. Endosc.* **54** : 190-194, 2001.