
 話 題

食道癌に対する術前少量シスプラチン投与療法の効果

京都大学第1外科 今村正之

食道癌治療の基本はリンパ郭清を伴う食道切除術であるが、進行癌が多く治癒切除ができる症例は約30%である。特に局所浸潤癌の治療は困難で、他臓器合併切除も試みられてきたが極少数例に限られ、遠隔生存例も少ない。私達は、内視鏡的観察で気管内に2cmの腫瘤を形成していた気管浸潤癌が術前にcisplatin (CDDP) 50 mg/dayの少量投与4回で消失し、6回投与の後、治癒的切除にて再発なく2年9月生存中の症例を経験して以来、CDDP 50 mg/dayを術前に1週毎に2~6回投与して、進行癌特に局所浸潤癌に対して治癒切除症例数の増加を期待し、また切除標本で組織学的効果を検討した。2年間にStage 2以上の食道癌36例にこの術前少量CDDP療法を施行し、30例に食道切除術を行い、6例に切除術を断念した。切除例の食道造影像やCTでの効果判定で、partial response (PR) 7例、minor response (MR) 2例、no change (NC) 16例、progressive disease (PD) 5例であった。非切除例は、血行転移例や局所浸潤がCDDPで改善しなかった症例であった。PR 7例は直径5.5 cmから11 cmの進行癌で5例が生存中である。PRに4例の気管支に浸潤したT4癌が含まれており、治癒切除が可能となり1例は1年後再発死したが、3例が22, 28, 32カ月再発なく生存中である。遠隔リンパ節転移を有した1例は、6カ月再発なく生存中であるが、肺転移が一部消失した1例は3カ月後肺に多数の転移巣を生じ、他病死した。MRの2症例は、残念ながら2カ月と、4カ月後1例は永久気管瘻の出血、1例は腎不全で死亡した。切除標本でCDDPの効果判定すると、術前少量投与という条件にもかかわらず、癌細胞残存50%以下(Ef₂)が7例(23.3%)、癌細胞残存50-70%のEf_{1.5}が4例(13.3%)あり、それ以下の効果のEf₁が19例(63.3%)であった。CDDPは大量投与ほど有効率が高いという報告に基づいて、大量投与すると食欲不振などの副作用が強く、治療を完遂できないことが多かったが、本投与方法では、術前に食欲不振のための投与中止例は37例中1例のみで、他は治療を完遂できており、副作用なしが18例、2日以内に治まる悪心が15例と軽度の副作用に留まった例が多かった。

食道癌の化学療法は、手術成績が芳しくない欧米で、盛んに臨床的検討がなされてきた。Memorial Sloan-Kettering Cancer CenterのDP Kelsenら¹が1983年頃から、CDDPとvindesine, bleomycinの併用で画像診断上CR, PRが40-60%の症例に得られたとCDDPの有効性を報告し、DetroitのWayne State UniversityのL Leichmanら²は、術前投与の効果を確かめた後1987年に20例の食道癌をCDDP (100 mg/m²), 5-FU, bleomycin, mitomycinと放射線照射のみで治療

MASAYUKI IMAMURA : Usefulness of Preoperative Low Dose CDDP Treatment for Esophageal Cancer
 Assistant Professor of 1st Department of Surgery,
 Faculty of Medicine, Kyoto University

Key words : Cisplatin (CDDP), Esophageal cancer, Preoperative CDDP treatment

索引語 : シスプラチン, 食道癌, 術前化学療法

した結果を発表した。それによると、median survival 22カ月で、手術は誤嚥が発症した症例に対してのみ salvage として行ったと述べ、非手術的治療に期待を膨らませている。また、FM Stewart からも化学療法後の食道切除は侵襲の少ない抜去術がよいと述べて、手術を軽く考える傾向もでてきている。

しかし、私達の症例で主病巣が画像的に消失しても、組織学的に生き生きとした癌細胞が主病巣のあちこちにみられることが多く、転移リンパ節も効果が一樣でなかった。DP Kelsen も、画像診断上 CR であっても、組織学的には癌は残存している場合が多いことを指摘している。それらの微小な癌巣が、いつれ増大することは充分推測できるから、長期生存を目標にするなら、拡大郭清を含む食道切除術は、欠かせない治療手段である。

日本では、補助療法として術前照射が中山らによって提唱され、次いで葛西らにより術後照射の有効性が指摘されてきた。化学療法は、bleomycin の効果が、副作用が致命的になりうるのに比し、さほどでもなく、5-FU と変わらないと指摘され、あまり期待されなくなった。しかし、有効で副作用の少ない抗癌剤があれば、局所療法である手術や放射線治療に、化学療法を加えて全身の治療をすることは合理的であろう。CDDP がこれまでの薬剤に比し、有効性が高く、今回術前少量投与でも有効性が確認されたことは、進行癌の治療切除を増加させ、また術後の化学療法の選択に指針を与える点で意義があると考えられる。

最近、Yugoslavia の Kolaric らは局所浸潤癌に対し、30 mg/m² の CDDP 投与と照射療法により CR と PR が 56% (15/27) で、最長18カ月後再発せず、手術も必要なしと述べた³⁾。手術不要論には賛成しかねるが、少量投与の効果は私達と同じである。私達の局所浸潤症例では、気管・気管支浸潤癌では5例中4例に著効し、1例では食道気管瘻16が消失した後食道切除術を施行し、22カ月再生なく生存中で、他の2例も根治的切除ができて、再発なく32カ月と28カ月生存中であると、1例は癌を有したまま、生存中である。しかし、大動脈浸潤例は有効例が少なく PR が得られても大動脈壁に癌を残存させたまま、閉胸した例が多かった。食道癌の潰瘍底の癌細胞は放射線治療にも抵抗性であるが、化学療法でも難治性で浸潤が消失しなかった。この浸潤に対しては、動脈合併切除を考慮しなければならない症例があると考えられる。

術後の化学療法は CDDP 術前投与が有効だった症例は、照射療法後に CDDP を術前と同じ方法で投与している。術後に CDDP 単独で効果がなく、epirubicin も投与して有効であった気管浸潤癌症例を最近経験している。術後の化学療法が局所浸潤癌症例の予後をどの程度改善するかはまだ解らないが、基礎的研究と臨床的検討が積み重ねられねばならないであろう。

以上進行癌が多数を占める食道癌の治療の化学療法に関して、現時点で有用と思われる CDDP の少量術前投与方法の効果についてのべたが、手術や照射療法という局所療法を補う化学療法、あるいは免疫療法は治療の一環として組み込むべき療法であり、さらに新しい薬剤が開発され進歩することが期待される。

文 献

- 1) Kelsen DR, Hilaris B, Coonley C et al. Cisplatin, vindesine, and bleomycin chemotherapy of local-regional and advanced esophageal carcinoma. *Am J Med* 1983; 75: 645-652.
- 2) Leichman L, Herskovic A, Leichman CG et al. Nonoperative therapy for squamous cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 5: 365-370.
- 3) Kolaric K, Roth A, Zupanc D et al. Combined cis-platinum plus radiation antitumor activity in locoregionally advanced squamous cell esophageal cancer. *Oncology* 1988; 45: 276-280.