症 例

Neoadjuvant chemotherapy が著効を示したと 考えられる進行食道癌の1切除例

福岡大学第2外科 (主任: 白日高歩教授)

田 中 幸 一 秀 島 輝 前 川 隆 文 政 所 節 夫
山 崎 繁 通 城 戸 和 明 脇 山 智 美 白 日 高 歩

症例は62歳の男性、胸部下部食道癌で左房、下行大動脈への直接浸潤が疑われ、Botalloリンパ節にも転移を認めた ($M_0N_3A_3$ Stage IV) ため手術不能と判断し、照射を開始した。総照射量10.5Gyの時点で縦隔炎を併発したため中止し、5-FU 750mg/日連日持続点滴静注、更に途中より Leucovorin 9mg/日×連続5日間静注を3コース追加した。総投与量は、5-FU: 31,500mg, Leucovorin: 144mgであった。

上記 neoadjuvant therapy により治療後周囲臓器への直接浸潤は消失し、転移リンパ節も著明に縮小した。画像上また内視鏡的にも CR に近い効果で大幅な stage down が得られた ($Pl_0M_0N_0A_0$ Stage 0)。切除標本では深達度 mm の病変を3カ所認めるのみ (Grade 2) で、リンパ節転移も認めなかった。

以上より少量5-FU 持続点滴+Leucovorin 併用療法は安全かつ neoadjuvant chemotherapy としての可能性を持つものと考えられた。

索引用語: 進行食道癌, neoadjuvant therapy, 少量持続5-FU+少量 Leucovorin 併用療法

緒 言

食道癌の治療はわが国では外科治療が第一選択であるが、通常広範なリンパ節転移や血行性転移がみられることが多く局所療法だけの治療では限界があり、他補助療法の併用が必要となる。今回われわれは放射線療法、5-FU, Leucovorin の併用療法で腫瘍の著明な縮小がみられた食道癌を経験したので報告する。

症 例

患者: 62歳、男性。

主訴: 嚥下困難。

既往歴: 37歳、胃部分切除。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1992年10月より嚥下障害と吐気が出現し、徐々に症状が増悪するため近医を受診した。食道透視にて下部食道に異常陰影を指摘され、食道癌疑いで10月30日当科に入院となった。

初診時所見: 身長161cm, 体重55.5kg, 体重減少-4kg/6カ月であった。眼瞼結膜貧血なし。表在リンパ節触知せず。

初診時検査所見: WBC: 11,900, CRP: 5+。腫瘍マーカーは SCC: 4.8, CEA: 1.1であった。ホルター EKG で VPC: 336個/日, APC: 16,111個/日を認めた。腹部エコー、骨シンチで遠隔転移は認めなかった。

治療前食道透視: Ei~Im に全周性で長径10.5cm の潰瘍浸潤型の病変を認めた (図 1a)。

治療前食道内視鏡: 門歯列より30cmの部にほぼ全周性の腫瘍を認め、一部ポリープ状に突出していた (図 2a)。

治療前 CT 検査: 下部食道の壁は著明に肥厚し、下行大動脈、左房に浸潤が疑われた。また、奇静脈は描出されず、Botallo リンパ節が1.2cm 程度に腫大していた (図 3a)。

術前生検: 腫瘍細胞は一部角化傾向にあり、中分化扁平上皮癌と診断された (図 4a)。

治療経過: 1992年11月18日より術前照射を行ったが治療の途中で縦隔炎の併発が疑われたため同年11月26日までの10.5Gyの時点で照射を中止した。12月2日より5-FU: 750mg/日 (24時間持続点滴静注) を開始し、12月21日より; Leucovorin: 9mg/日×連続5日間 (静注) を3コース追加した。総投与量は5-FU:

図1 治療前および治療中の食道造影経過

a: 治療前 (92/11/09), b: 治療中 (92/12/17), c: 治療中 (93/01/14), d: 治療後 (93/03/29)

図2 a: 治療前内視鏡: 一部ポリープ状に突出する腫瘤像を認めた。b: 治療後内視鏡: 発赤を3カ所認めるだけであった。

31,500mg, Leucovorin: 144mg であった。副作用として、5-FU 投与後約3週目より咽頭痛、口唇、口腔びらん等の粘膜症状が生じた (図5)。

治療後食道透視: 10.5Gy 照射後腫瘍はやや縮小傾向を示し、12月17日には長径、短径とも短縮した。1993年1月16日には辺縁の不整像も改善され、3月29日に

図3 a:治療前CT:下部食道の壁は著明に肥厚し、左房および下行大動脈に浸潤が疑われた。b:治療後CT:食道下部の肥厚像は改善され、奇静脈も描出されるようになった。

は辺縁の硬化像は認めるが粘膜面はほとんど正常化し長径も5cmに短縮した。縮小率は94.0%であった(図1b, c, d)。

治療後食道内視鏡:治療開始後の12月26日にはポリープ状に突出した腫瘍は消失し、1月16日には内腔の拡大を認め3月27日には径5mmの発赤を3カ所認めるだけであった(図2b)。

治療後CT:食道下部の肥厚像は改善され、奇静脈も描出されるようになり、下行大動脈の浸潤も消失した。Botallo リンパ節も0.5cmに縮小した(図3b)。

治療後心エコー、ホルターEKG:治療前には左房内に腫瘤を認めたが(図6a)、治療後に腫瘤は消失した(図6b)。治療後ホルターEKGではVPC、APC等の不整脈が完全に消失した。

手術所見ならびに術後経過:1993年4月26日右開胸

図4 a:治療前生検:一部に角化傾向を示す中分化扁平上皮癌。b:切除標本組織像:深達度はmmで筋層には線維化がみられた。

食道亜全摘、胸骨後右半結腸再建、頸部食道結腸吻合術を施行した。術中所見は、 $Pl_0M_0N_0A_0$ Stage 0 であった。

切除標本所見:肉眼的に $1.0 \times 0.5 \text{ cm}$ 、 $0.6 \times 0.4 \text{ cm}$ 、 $0.4 \times 0.4 \text{ cm}$ の発赤を3カ所に認めるのみで同部はルゴールでも不染帯として認められた(図7)。組織学的にはその3カ所がmmの深達度であり、その下層の筋層には線維化がみられた。リンパ節転移はなく、治療の組織学的効果はGrade 2と判断した(図4b)。術当日著変なかったが、術後2日目原因不明の急性呼吸不全が生じ、急性心不全が疑われた。心不全の急速な進展により同日不帰の転帰となった。剖検は行い得なかった。

考 察

抗癌剤の効腫瘍効果を高める試みの一つとして biochemical modulationがある。biochemical modulationは抗癌剤の薬理動態をmodulatorによって変えることで抗腫瘍活性の増強を計るものである。その中で5-fluorouracil (5-FU)/Leucovorin (LV) 併用療法

図5 臨床経過と治療

図6 a: 治療前心エコー: 左房内に腫瘍像を認めた。
b: 治療後心エコー: 左房内腫瘍像は消失した。

図7 a: 切除標本肉眼, b: 切除標本ルゴール染色

は、大腸癌¹⁾を中心に欧米では確立しつつある治療法であるが食道癌についてもこれに CDDP を加えた方法が現在報告されその有用性が検討されている。しかし、その投与方法、至適薬剤量についてはいまだ画一的見解はない。

O'Connell ら²⁾は、Leucovorin (20mg/m²), 5-FU (370mg/m²) 同時、5 日間連続投与を行いその進行結腸・直腸癌に対する奏効率は43%であったと報告している。今回われわれは放射線治療後少量5-FU の連日24時間持続点滴と極低量の leucovorin 投与を行った結果、左房および大動脈浸潤が消失し、Botallo リンパ節も著明に縮小し手術可能となった。副作用としては Grade 4 の口内炎、皮膚剥離、色素沈着を認めたが骨髄障害、腎障害、肝障害等の重篤な副作用は認めなかった。また、5-FU 投与は24時間持続投与のため下痢等の消化器症状は認めなかった。

食道癌の化学療法は現在 CDDP を含む多剤併用療法が中心に行われており、その有効性については Kelsen³⁾、その他から多くの報告が出されている。磯野ら⁴⁾は切除不能例、術後再発例を対象とした「5-FU 持続静注+CDDP」による24例の奏効率は全体で45.8% (CR: 1 例, PR: 10 例) であり Leucovorin 併用の奏効率は58.3%, 非併用例では33.3%と報告している。また、井手ら⁵⁾は切除不能癌や N 因子高度17例に「CDDP+5-FU+LV」を投与し臨床的奏効率が71%と報告している。本症例ではクレアチニンクリアランスが50ml/min と低値であったため CDDP は併用しえなかった。少量であるが放射線療法を合併していたための相乗効果も否定できないが、われわれの検索しえた限りでは5-FU, Leucovorin の組み合わせで本症例

のような CR に近い効果を得られた報告はない。

また、今回5-FU は少量連日24時間持続点滴であり、Leucovorin は極めて少量投与のため重篤な副作用はみられなかった。本症例は術後原因不明の心不全死という残念な転帰をとったが、術前に実施した化学療法の効果は顕著であったと考える。このことより本症例に実施した化学療法が手術不能例だけでなく一般的な neoadjuvant chemotherapy としての可能性を持つものと考えられた。今後、症例を重ねて検討していきたい。

文 献

- 1) Michael A Poon, Michael J O'Connell, Charles G Moertel, et al: Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 7: 1407-1418, 1989
- 2) Michael J O'Connell: A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer* 63: 1026-1030, 1989
- 3) David P Kelsen, Bruce Minsky, Mitchell Srith, et al: Preoperative therapy for esophageal cancer: A randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 8: 1352-1361, 1990
- 4) 磯野可一, 小出義雄: 食道癌の集学的治療. *癌と治療* 20: 1147-1153, 1993
- 5) 井出博子, 林 和彦, 吉田一成他: 食道癌: 多剤併用化学療法. *臨消内科* 7: 1121-1135, 1992

A RESECTED CASE OF ADVANCED ESOPHAGEAL CARCINOMA SHOWING
A PROMINENT RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY
WITH 5-FU AND LEUCOVORIN

Koichi TANAKA, Teru HIDESHIMA, Takafumi MAEKAWA, Setsuo MADOKORO,
Shigemichi YAMASAKI, Kazuaki KIDO, Tomomi WAKIYAMA
and Tokayuki SHIRAKUSA

Second Department of Surgery, Fukuoka University School of Medicine

A 62-year-old man with advanced esophageal carcinoma which was suspected of direct invasion into the left atrium and descending aorta was confirmed to have Botallo's lymph nodes metastasis ($M_0N_3A_3$ in Stage IV). So it was judged that operation was impossible and radiation was started. Mediastinitis developed when total radiation amounted to 10. 5 Gy. Radiation therapy was withdrawn. Neoadjuvant chemotherapy with sustained i.v. drip infusion of 5-FU was started, and on the way 3 courses of Leucovorin 9 mg daily for continuous 5 days were added. Total doses of 5-FU and Leucovorin came to 31,500 mg and 144 mg, respectively. With the neoadjuvant chemotherapy, the size of the tumor decreased prominently ($Pl_0M_0N_0A_0$, stage 0). After the esophageal resection with reconstruction, the lesion of carcinoma almost disappeared microscopically. Only 3 small cancer nests in the lamina propria were found. Unfortunately this patient died of cardiorespiratory distress. It is thought that sustained i.v. drip infusion of a low dose of 5-FU with Leucovorin regimen is safe and a promising neoadjuvant chemotherapy.