

患者高齢化に配慮した食道癌治療の取り組みと成績

松本 晶 矢野 文章 黒河内 喬 範 入村 雄也
仲吉 朋子 岡本 友好 衛藤 謙

東京慈恵会医科大学外科学講座

(受付 2023年3月7日 / 受理 2023年7月18日)

EFFORTS AND RESULTS OF TREATMENT FOR ESOPHAGEAL CANCER IN CONSIDERATION OF THE ELDERLY PATIENTS

Akira MATSUMOTO, Fumiaki YANO, Takanori KUROGOCHI, Yuya NYUMURA,
Tomoko NAKAYOSHI, Tomoyoshi OKAMOTO, Ken ETO

Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

In January 2018 we introduced 4 efforts to improve outcomes of the treatment of esophageal cancer, especially for elderly patients. The efforts introduced were standardized multidisciplinary treatment support in the perioperative period; hospitalization for rehabilitation and observation for high-risk patients; preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; and standardized thoracoscopic surgery. To clarify the effect of these efforts, we compared short-term outcomes among patients who underwent esophagectomy before or after the efforts had been introduced. The participants were 20 patients who underwent esophagectomy from February 2014 through December 2017, before the efforts were introduced, and 45 patients who underwent esophagectomy from January 2018 through July 2021, after the efforts had been introduced. Patients who underwent esophagectomy after the effects had been introduced had a significantly higher rate of advanced cancer ($p = 0.016$) and were more likely to undergo neoadjuvant chemotherapy ($p = 0.027$), but they also had a significantly lower complication rate ($p = 0.001$) and a significantly shorter postoperative hospital stay ($p = 0.006$). In conclusion, the efforts that were introduced improved the short-term outcomes of esophagectomy.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2023;138:51-7)

Key words : esophageal cancer, elderly patients, esophagectomy

I. はじめに

社会の高齢化が進み、高齢の癌患者も著しく増加している。高齢者は並存疾患の有無だけでなく、潜在的に様々な身体能力が劣っているため、特に手術侵襲度の高い食道癌治療は治療方針の選択が難しく、手術適応やその成績は施設によって隔たりがある¹⁾。東京慈恵会医科大学附属第三病院(当院)ではこれまで手術適応の基準や周術期管理に関して、各主治医の独自の判断のもと治療にあたってきたが、2018年1月から全食道癌患者に対して高齢者やハイリスク患者でもより安全に治療

できる様な取り組みを導入し治療方針を統一化することで治療成績を改善した。今回、この取り組みの導入前後で食道亜全摘の手術成績を比較検証し、その効果と更なる改善点を後方視的に解析し報告する。

II. 方 法

2014年2月から2021年7月までに当院で施行した食道癌に対する手術79例のうち、食道亜全摘術を施行した65例を対象とし、取り組み介入前(2017年12月まで)の症例:A群(n=20)と介入

後(2018年1月以降)の症例:B群(n=45)に分け、短期成績について後方視的に解析を行った。

1. 高齢者に配慮した食道癌治療への取り組み

1) 多職種間で定型化した治療支援と周術期管理

食道癌患者に対する多職種での治療支援をモデル化したものをFig. 1に示す。食道癌と診断がついた時点で治療の流れに関する説明を担当医と看護師がそれぞれ行い、嗜好品について確認し、禁酒、禁煙の指導とトリフローを用いて呼吸器訓練を開始する。また、薬剤師が投薬歴やアレルギー等の薬剤管理を行い、さらに歯科で口腔内のスクリーニングを行う。術前治療や栄養障害の改善など、手術前に入院加療が必要な場合は管理栄養士が栄養状態を確認し、その状態に合わせて栄養療法を行うとともに、リハビリテーション科が介入して術前の運動および呼吸訓練を開始する。

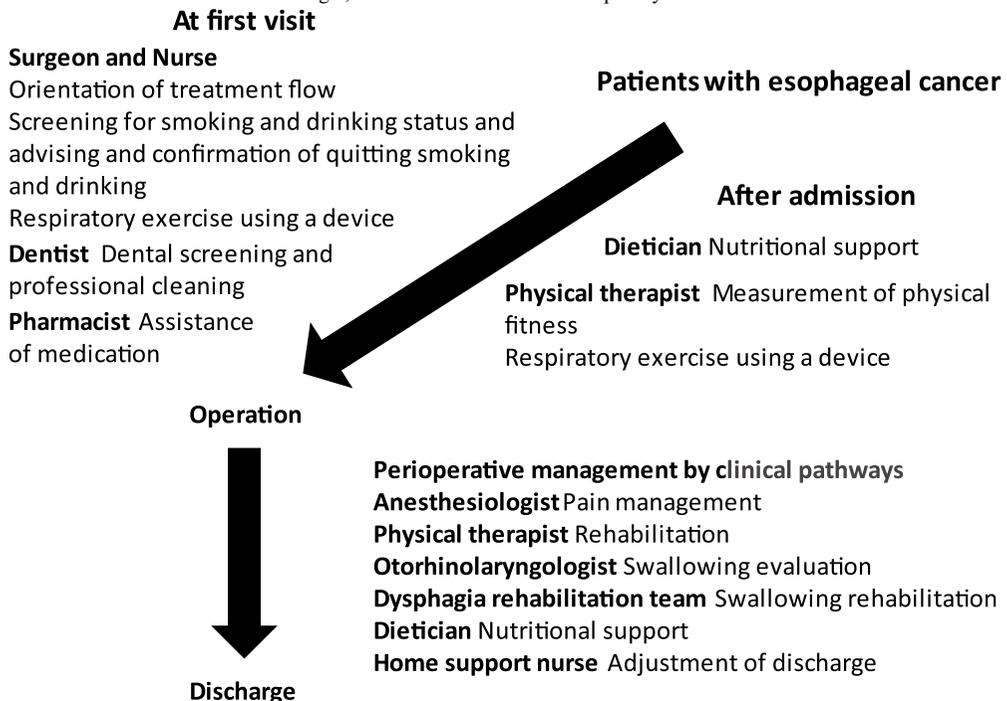
周術期管理はクリニカルパスを用いて定型化することで、患者の状態把握やその後の見通しについて、患者とその家族及び医療スタッフの理解度を深めた。せん妄リスクが高い患者は精神科医を含めたリエゾンチームが術前から介入し、疼痛管理は硬膜外麻酔とアセトアミノフェンの定時経静

脈投与を併用し、コントロールが悪い場合は麻酔科医が併診して早期離床を図った。術後約一週間の時点で耳鼻科医が反回神経麻痺の有無と嚥下機能の評価を行い、必要があれば言語聴覚士と看護師、管理栄養士で構成された嚥下リハビリテーションチームで嚥下訓練を行う。高齢者や並存疾患が多い患者では、在宅移行へ支援が必要と判断した時点で地域連携担当の看護師が介入する。

2) 手術適応とハイリスク症例の一定期間入院リハビリテーションと観察

階段を自力で3階上がれるActivities of daily living (ADL)、治療に協力できるコミュニケーション能力、家族と本人の治療に対する明確な希望があれば、ChildB以上の肝硬変以外は手術適応ありとしている。80歳以上の超高齢者や高度な並存疾患を有する患者等で、状態の把握を外来のみで行うことが困難な場合は、1~2週間程度入院した上で、検査、リハビリテーション、栄養管理を行い耐術能を向上させるとともに入院管理上で直接関与する外科医師、看護師、管理栄養士、リハビリテーション科で観察を行い、治療方針決定の補助とする。

Fig.1. Patient care flow in multidisciplinary team



3) 術前加療の方針

85歳以下の進行癌で、高度な腎不全等の並存疾患がなければ術前補助化学療法を積極的に行う。扁平上皮癌、腺癌共にレジメンはDocetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil (DCF) 療法を第一選択として入院で行い、その間もリハビリテーションや栄養療法を継続する。施行後2～3週間で評価を行い、縮小効果が低い場合やGrade III以上の有害事象を認めた場合、切除可能であれば終了として手術に移行する。

4) 鏡視下手術の積極活用と手術手技の定型化

胸部操作は両肺換気、二酸化炭素による人工気胸下、腹臥位を第一選択とし、癒着などが原因で胸腔鏡操作が困難な場合には、片肺換気下の左側臥位右開胸操作で行う。剥離は下縦隔、上縦隔、中縦隔の順で定型化した操作で行った。腹部は基本的に完全鏡視下で行い、困難な場合は助手補助下や開腹に移行する。剥離は胃小弯側から行い、大弯側を処理する順番で定型化した操作で行う。再建は約3.5 cmの太さの細径胃管で行い、吻合は頸部でトラisstapラーによる三角吻合を第一選択とし、高位吻合などで不能な場合はAlbert-Lambert縫合で行った。再建経路は胸骨後経路を第一選択とし、体型的に後縦隔経路が明らかに短距離である場合には後縦隔経路を選択した。栄養瘻は全例で造設し、第一選択は肝円索を使用した十二指腸瘻で、術後栄養瘻使用の長期化が予測される場合などはボタン型小腸瘻を造設した。

主要評価項目は手術合併症（呼吸器合併症、反回神経麻痺、縫合不全、Surgical site infections (SSI) 等）の発生率とし、副評価項目を術後在院日数、周術期死亡率とした。なお、手術合併症は

Clavien-Dindo 分類に従って判定し、Grade II以上を合併症とした²⁾。

統計学的解析は連続変数に対してはStudent's t-test、名義変数に対する割合に関しては χ^2 test又はFisher's exact testを用いて $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得ている（28-062(8305)）。

III. 結 果

対象患者の背景をTable 1に示す。平均年齢はA群69.6歳、B群71.8歳で両群に有意差はないが、B群では75歳以上の患者が46.5%であった。B群でcStage II以上の進行癌の割合が有意に高く($p=0.016$)、術前加療を施行した患者も有意に多かった($p=0.027$)。術前加療を受けた患者の最高年齢はB群の83歳で、術前に生検で扁平上皮癌及び腺癌と診断された症例では、B群は全例DCFが施行されていたが、A群ではDCFと5-Fluorouracil-Cisplatin (FP) 療法の2通りであった。B群のDCFを施行したコース数は1/2/3コース=20/10/2名だった。術前加療を行わない入院でのリハビリテーションと観察を行った患者はB群で5例、A群はいなかった。いずれも進行癌症例で、入院観察を行った主な理由は3名が85歳以上の超高齢者、2名が腎不全などの高度な並存疾患があるハイリスク患者であった。また、B群治療期間に観察入院を行ったうえで手術適応とならず緩和治療のみを行った患者が1名いた。DCF療法を施行した患者で有害事象により手術不能となった患者はいなかった。B群では術前に全例で歯科医師及び

Table 1, Patient characteristics

	Group A n=20	Group B n=45	p value
Age, years, mean (range)	69.6 (46-82)	71.8 (27-88)	0.4
Over 75 years old n (%)	6 (33.3)	22 (46.5)	0.16
Tumor location (Upper/Middle/Lower/Multiple)	2/7/8/3	9/14/20/2	0.73
Cancer histology (SCC/adeno/others)	18/1/1	33/8/4	0.13
Sex (male/female)	17/3	33/12	0.3
cStage II - IV n (%)	12 (60)	39 (86.7)	0.016
Neoadjuvant therapy n (%)	9 (45)	33 (73.3)	0.027
Regimen (FP/DCF/others)	5/3/1	0/32/1	0.001
Thoracoscopic surgery n (%)	14 (70)	41 (91.1)	0.029

SCC: squamous cell carcinoma, FP: 5-fluorouracil-cisplatin, DCF: docetaxel-cisplatin-5-Fluorouracil.

リハビリテーション科医師による介入が行われたが、A群では歯科医師の介入が8人（40%）、リハビリテーション科医師の介入が7人（35%）であった。また、鏡視下手術の割合はB群で有意に多かった（ $p=0.029$ ）。胸腔鏡手術は、両群とも全例腹臥位で行われた。

手術の短期成績をTable 2に示す。手術時間、出血量ともB群で有意に改善していた。また、縫合不全、Clavien-Dindo分類Grade II以上の呼吸器合併症、SSI、Grade III以上の合併症率もそれぞれ有意に改善された。B群でこれらの合併症を認めた患者は全員75歳以上だった。術後在院日数もB群で有意に短縮した。B群で術後在院日数が30日を超えた患者は11人（24%）いたが、そのうち9人（82%）が75歳以上で、残りの2人も中等度以上の並存疾患がある患者だった。術後在院死は両群とも1名おり、原因は共に術後1週間前後で発症した急性呼吸窮迫症候群で、A群は70歳、B群は86歳だった。

IV. 考 察

国立がん研究センターがん情報サービスによれば、2016年から2018年に罹患した新規食道癌患者は毎年25,000人超いるが、そのうちの75歳以上の患者は年々上昇し、2018年には10,000人を超え、今後も増加していく事が予想されている³⁾。食道癌治療は侵襲が高度なだけでなく、術前加療標準化により治療方針が複雑化しており、特に高齢者やハイリスク患者では治療方針の選択が困難であることが多い。我々の施設ではこの現状に備えて、食道癌患者に対する治療方針を統一化するとともに、高齢者でも安全に周術期を乗り越えら

れるように配慮した取り組みとして、多職種で治療支援と周術期管理の定型化、ハイリスク患者に対する観察とリハビリテーションのための入院、DCFによる術前補助化学療法と定型化した胸腔鏡手術を、全食道癌患者に対して導入した。その結果、進行癌患者の割合が上昇したにもかかわらず、手術患者の短期成績を改善する事ができた。

今まで多くの文献で食道癌手術における多職種による周術期管理チームの介入や早期回復を目指したクリニカルパスの導入が周術期の呼吸器合併症を減らし、短期だけでなく長期手術成績も改善することが報告されている⁴⁾⁻⁶⁾。この事は、身体および認知機能が潜在的に低い高齢患者や並存疾患の多いハイリスク患者でより顕著に現れると考えており、当院外科（当科）でも外科医だけでなく看護師、歯科医師、リハビリテーション科医師及び療法士、耳鼻科医師、管理栄養士、精神科医、麻酔科医などが周術期に関与できるような仕組みを作成し実行した。

食道癌では、術前の口腔内のクリーニングや飲酒、喫煙習慣がある患者に対する術前の禁酒、禁煙、および術前の呼吸器リハビリテーションが特に術後の呼吸器合併症において手術成績を改善する事が報告されている⁷⁾⁻¹¹⁾。今回の研究においても反回神経麻痺発生の割合に有意差はなかったが、呼吸器合併症は有意に減らすことができた。術前から多職種による定型的な管理が大きく影響したと考えている。

また、特に高齢者やハイリスク患者では認知機能の低下から入院での環境の変化により、治療に非協力的になる事も多く、状態の把握や治療方針の選択を外来診療だけで判断する事が難しい¹²⁾¹³⁾。そのため、術前加療の適応にならない場合にも一

Table 2, Short-term results of surgery

	Group A n=20	Group B n=45	p value
Operation time (minutes)	507.4 (378-634)	470.8 (231-595)	0.05
Blood loss (ml)	250 (10-977)	61 (0-570)	0.01
Postoperative hospitalization (days)	52.6 (14-142)	26.5 (12-85)	0.006
Postoperative complications n (%)	10 (47.6)	5 (11.1)	0.001
Leakage n (%)	5 (25)	2 (4.4)	0.002
Recurrent nerve palsy n (%)	5 (25)	5 (11.1)	0.15
Pulmonary complications n (%)	12 (60)	9 (20)	0.001
Surgical site infections n (%)	10 (50)	3 (6.7)	0.0001
Hospital mortality n (%)	1 (5)	1 (2.2)	0.59

定期間の入院での精査とリハビリテーション及び栄養療法を行い、患者の耐術能の向上と手術の可否についての判断を多数の職種により行った。今回適応になったのは手術を行った5名及び緩和治療に移行した1名と少数ではあるが、この取り組みにより治療方針の判断に迷う患者の状況をよりの確に把握し、より良い選別が出来たと考えている。

JCOG9907の結果により、進行食道癌に対する術前化学療法は日本では標準化されたが、レジメンの内容やハイリスク患者や高齢者に対する適応の是非は施設によってさまざまである¹⁴⁾。DCFによる術前化学療法は、奏効率や長期予後の改善においてFP療法より優れていると多く報告されており、我々もDCFを術前補助化学療法の第一選択としている¹⁵⁾¹⁶⁾。我々はこのレジメンの特徴として、有害事象が通常のFPよりも強いことと、最終的に縮小効果が高い場合は1コース目での腫瘍の縮小率が高いことを報告している¹⁷⁾。これを踏まえ、当院ではCT・内視鏡上で1コース目の反応が乏しい場合や有害事象により2コース目を減量して行わなければならない場合で、既に十分に切除可能である症例では術前加療は終了とし、手術に移行する事で術前に化学療法の有害事象による耐術能の低下を最小限に抑えている。

また、高齢者に対する術前化学療法の是非はエビデンスに乏しいが、前述の一定期間の入院でのリハビリテーションと観察が耐術能の向上と状態把握に有用であることと同様に、術前化学療法の入院期間に禁煙や呼吸器リハビリテーション及び、栄養療法などを施行することができるため、腫瘍の縮小効果と同時に、患者の耐術能を向上させ、手術成績を改善させたと考えている。

食道癌に対する胸腔鏡下手術は1992年に最初の報告がされて以来、徐々に広まり2018年には日本国内の食道亜全摘の約60%を占める程に汎用されるようになった¹⁸⁾¹⁹⁾。従来の開胸手術に比べて、出血量の減少や術後呼吸器合併症の減少、および術後在院日数の短縮などが報告されており、特に腹臥位で人工気胸下に行う手術は分離肺換気を行わずに良好な視野の下に胸部操作を行うことが可能で、広く普及している²⁰⁾²²⁾。我々も腹臥位による胸腔鏡手術を積極的に導入し、開胸

手術件数を減らすことが成績の改善につながったと考えている。また、手術手技を定型化する事で平均手術時間および出血量を改善し、縫合不全などの合併症を削減できた。

今回の取り組みを通して、当科の食道亜全摘術の成績は改善する事が出来た。しかし、本研究では単施設の比較的少人数の検討のためどの取り組みが成績の改善に直接有効だったかが明確にされていない。また、時間的経過の中で手術の機器や技術の進歩が結果に影響を与えたことは否定できない。

また、合併症の発症率や術後在院日数は、特に高齢者や並存疾患があるハイリスク患者では成績が悪くなる傾向にあり、こういった患者に対して更なる工夫が必要と考えている。近年では縦隔鏡やロボットを使用した、経裂孔の食道亜全摘が有用とする報告²³⁾²⁵⁾も散見され、当科でも導入を検討している。さらに、今回の報告では長期予後の検討は行っていないため、前述の方針により術前化学療法を施行した患者の半数以上が1コースのみで終了しており、これが長期予後にどう影響するかは、免疫チェックポイント阻害薬の登場で変化しつつある食道癌の補助療法の現状と共に検討すべき課題であると考えられる²⁶⁾。

V. 結 語

患者の高齢化に備えた種々の取り組みを導入し、食道亜全摘術の合併症率を減らし術後在院日数を減らすことができた。しかし、ハイリスク患者では未だ十分な改善とは言えず更なる工夫が必要と考えられた。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Takagawa R, Kunisaki C, Makino H, Oshima T, Nagano Y, Fujii S, et al. Therapeutic management of elderly patients with esophageal cancer. *Esophagus*. 2008; 5: 133-9.
- 2) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*.

- 2004; 240: 205-13.
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス [internet]. 全国がん罹患データ (2016年~2018年). https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14, [accessed 2022-03-01]
 - 4) Watanabe M, Mine S, Nishida K, Yamada K, Shigaki H, Oya S, et al: Improvement in short-term outcomes after esophagectomy with a multidisciplinary perioperative care team. *Esophagus*. 2016; 13: 337-42.
 - 5) Hiramatsu T, Sugiyama M, Kuwabara S, Tachimori Y, Nishioka M. Effectiveness of an outpatient preoperative care bundle in preventing postoperative pneumonia among esophageal cancer patients. *Am J Infect Control*. 2014; 42: 385-8.
 - 6) Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole Jr DH, et al. Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78: 1170-6.
 - 7) Akutsu Y, Matsubara H, Shuto K, Shiratori T, Uesato M, Miyazawa Y, et al. Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. *Surgery*, 2010; 147: 497-502.
 - 8) Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth*. 2009; 102: 297-306.
 - 9) Tonnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK, et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomized controlled trial. *BMJ*. 1999; 318: 1311-6.
 - 10) van Adrichem EJ, Meulenbroek RL, Plukker JT, Groen H, van Weert E. Comparison of two preoperative inspiratory muscle training programs to prevent pulmonary complications in patients undergoing esophagectomy: a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 2353-60.
 - 11) Yamana I, Takeno S, Hashimoto T, Maki K, Shibata R, Shiwaku H, et al. Randomized controlled study to evaluate the efficacy of a preoperative respiratory rehabilitation program to prevent postoperative pulmonary complications after esophagectomy. *Dig Surg*. 2015; 32: 331-7.
 - 12) 相川みづ江, 泉キヨ子, 正源寺美穂. 一般病院に入院中の高齢患者における生活機能の変化に影響する要因. *老年看*. 2011; 16: 47-56,
 - 13) 粟生田友子, 長谷川真澄, 太田喜久, 南川雅子, 橋爪淳子, 山田恵子. 一般病院に入院する高齢患者のせん妄発症と環境およびケア因子との関連. *老年看*. 2007; 12: 21-31.
 - 14) Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 68-74.
 - 15) Tamaki Y, Hieda Y, Nakajima M, Kitajima K, Yoshida R, Yoshizako T, et al. Concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil improves survival of patients with advanced esophageal cancer compared with conventional concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil. *J Cancer*. 2018; 9: 2765-72.
 - 16) Sugimura K, Yamasaki M, Yasuda T, Yano M, Hirao M, Fujitani K, et al. Long-term results of a randomized controlled trial comparing neoadjuvant Adriamycin, cisplatin, and 5-fluorouracil vs docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by surgery for esophageal cancer (OGSG1003). *Ann Gastroenterol Surg*. 2020; 5: 75-82.
 - 17) Matsumoto A, Nishikawa K, Yuda M, Tanaka Y, Tanishima Y, Arakawa Y, et al. Early response of esophageal cancer to neoadjuvant chemotherapy with Docetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil represents sensitivity: A phase II study. *Anticancer Res*. 2016; 36: 1937-42.
 - 18) Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoroscopic approach. *J R Coll Surg Edinb*. 1992; 37: 7-11.
 - 19) Kakeji Y, Takahashi A, Hasegawa H, Ueno H, Eguchi S, Endo I, et al. Surgical outcomes in gastroenterological surgery in Japan: report of the National Clinical Database 2011-2018. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020; 4:250-74.
 - 20) Akhtar NM, Chen D, Zhan Y, Dane D, Xue Y, Wang W, et al. Postoperative short-term outcomes of minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2020; 11: 1465-75.
 - 21) Ozawa S, Ito E, Kazuno A, Chino O, Nakui M, Yamamoto S, et al. Thoracoscopic esophagectomy while in a prone position for esophageal cancer: a preceding anterior approach method. *Surg Endosc*. 2013; 27: 40-7.
 - 22) Koyanagi K, Ozawa S, Tachimori Y. Minimally invasive esophagectomy performed with performed with the patient in a prone position: a systematic review. *Surg Today*. 2016; 46: 275-84.
 - 23) Tokairin Y, Nagai K, Fujiwara H, Ogo T, Okuda M, Nakajima Y, et al. Mediastinoscopic subaortic and tracheobronchial lymph node dissection with a new cervico-hiatal crossover approach in thiel-embalmed cadavers. *Int Surg*. 2015; 100: 580-8.
 - 24) Shi K, Qian R, Zhang X, Jin Z, Lin T, Lang B, Wang G, et al. Video-assisted mediastinoscopic and laparoscopic transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc*. 2022; 36:4207-14.

- 25) Shibasaki S, Kikuchi K, Kadoya S, Shibasaki S, Kikuchi K, Kadoya S, et al. Robot-assisted mediastinoscopic esophagectomy for esophageal cancer: the first clinical series. *Esophagus*. 2019; 16: 85-92.
- 26) Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Cutsem EV, Piessen G, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1191-203.