



〔症例〕 術前化学療法後に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) をきたし、胸腔鏡下食道切除術を施行した1例

桑山直樹 星野 敢 郡司 久
黒崎剛史 外岡 亨 早田浩明
滝口伸浩 鍋谷圭宏 高山 亘

(2021年5月15日受付, 2021年8月3日受理, 2021年10月10日公表)

要 旨

症例は68歳男性で、通過障害を主訴に近医を受診。狭窄を伴う進行食道癌の診断となり、術前化学療法としてFP (5-FU + Cisplatin (CDDP)) 療法を2コース施行し、手術を予定していたが、前医入院中の院内感染によるCOVID-19の治療目的に県の臨時医療施設へ転院となった。前医ではCOVID-19クラスター発生の影響で予定手術の施行が困難であり、当院へ紹介となった。入院時の呼吸機能検査所見FEV₁ 1.0 L, FEV₁/FVC 40.75%と閉塞性換気障害を認めた。上部消化管内視鏡検査で胸部下部食道にscope通過不能な全周性3型腫瘍を認め、PET-CTで縦郭リンパ節に集積を認めた。食道癌cT3N2M0, cStageIII (UICC 7th) の術前診断で、胸腔鏡下に食道切除術を施行した。病理所見は, adenosquamous carcinoma, LtAeG, Type3, pT3, pN3 (3/73 #1 (1/2), #7 (1/2), #106tbL (1/7)), pStage III effect of chemotherapy: Grade 1aであった。術後経過は良好であり、第19病日に退院となった。現在、術後1か月無再発生存中である。本症例は、COVID-19感染の影響と考えられる呼吸機能の低下を認めたが、胸腔鏡下手術を施行し周術期合併症を起こすことなく経過した。若干の文献的考察を加え報告する。

Key words: 食道癌, 胸腔鏡下食道切除術, COVID-19, 新型コロナウイルス

I. 緒 言

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行は、その感染力の強さや感染拡大の制御の難しさにより、世界中の医療に大きな影響を与えている。COVID-19の臨床症状は多岐にわたり、治癒

後も様々な後遺症を残すという報告もある。我が国においても、COVID-19の感染状況は日々変化しているが、がん診療においては治療における手術の占めるウェイトが大きく、そのタイミングを逸することが患者の予後に大きな影響を及ぼしかねない。今回我々は、COVID-19後に呼吸機能の

千葉県がんセンター 食道・胃腸外科

Naoki Kuwayama, Isamu Hoshino, Hisashi Gunji, Takeshi Kurosaki, Toru Tonooka, Akihiro Soda, Nobuhiro Takiguchi, Yoshihiro Nabeya, and Wataru Takayama. A case of thoracoscopic esophagectomy after treatment of COVID-19 following preoperative chemotherapy.

Division of Gastroenterological Surgery, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717.

Phone: 043-262-8680. Fax: 043-264-5431. E-mail: tnkch.87@gmail.com

Received May 15, 2021, Accepted August 3, 2021, Published October 10, 2021.

低下を認めたものの、胸腔鏡手術を行い、良好な術後経過をたどった進行食道癌の症例を経験したので報告する。

II. 症 例

【患者】68歳男性。

【主訴】通過障害。

【既往歴】高血圧，高脂血症。

【家族歴】特記事項なし。

【生活歴】喫煙 20本/日×48年 飲酒。

【現病歴】通過障害を主訴に近医を受診。狭窄を伴う進行食道癌の診断となり，前医へ紹介。術前化学療法としてFP (5-FU+Cisplatin (CDDP)) 療法2コース施行し，手術を予定していたが，前医入院中にCOVID-19の院内感染クラスターが発生し同患者も発熱の症状あり，翌日（化学療法施行から5週間）にPCR検査陽性となったため，PCR陽性確認後5日目にCOVID-19治療目的に県の臨時医療施設へ転院となった。PCR陽性確認後7日目からアビガンの投与を開始し，15日目に解熱し感染による症状は改善するも，前医ではクラスターの影響で予定での手術の施行が困難であり，発症22日目，PCR陽性確認後21日目に当院へ転院となった。術前栄養管理は，前医から継続して中心静脈栄養管理を行った。

【入院時現症】身長：173.3cm，体重：52.1kg，BMI：17.3。

眼瞼結膜に貧血を認めず。眼球結膜に黄染を認めず。腹部は平坦，軟で，肝・脾を触れず。

【血液検査所見】Hb: 9.4g/dL, Ht 27.7%, MCV 93.0fL, MCHC 33.9%, WBC 9900/ μ L (Neut 68.1%, Ly 25.5%), TP 6.5g/dL, Alb 3.5g/dL, BUN 17.7mg/dL, Cre 0.70mg/dL, AST 17U/L, ALT 25U/L, CEA 18.1ng/mL, SCC 1.7U/mL。

【呼吸機能検査所見】FVC 3.46L, FVC% 99.7%, FEV_{1.0} 1.41L, FEV_{1.0}% 40.75% (前医では呼吸機能検査未施行)

【上部消化管内視鏡所見 (図1)】入口部 切歯20cm, 狭窄部は切歯40cm。腫瘍により全周性に狭窄し，scope通過不能であった。狭窄部から生検し，squamous cell carcinomaの診断であった。

【造影CT検査所見 (図2)】入院時CT (発症12日目) 両下葉に淡い間質性陰影が散在しCOVID-19による間質性肺炎像と考えられた (図2a)。

CT (発症23日目) 胸部下部食道に全周性壁肥厚を認め，大動脈と接する。遠隔転移なし。両肺の肺炎像は概ね改善していた (図2b, c, d)。

【PET-CT検査所見 (図3)】胸部下部食道から腹部食道に高度のFDG集積を認める。縦郭リンパ節 (#106recL, #106tbL, #112aoA) にFDG集積を認める。

以上より，食道癌LtAe cT3N3M0 cStageIII (UICC 7th) と診断し，当院へ転院後8日目に手術を行った。

【手術所見 (図4)】胸腔鏡下食道亜全摘術，胃管再建術，頸部リンパ節郭清術，空腸瘻造設術を施行した。胸部操作は，腹臥位，片肺換気で施行したが，喀痰の排出は多かったものの，SpO₂低

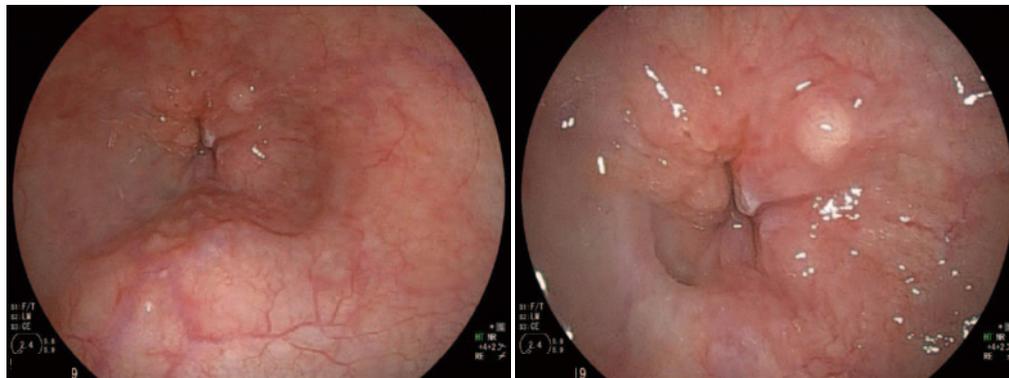


図1 上部消化管内視鏡検査

入口部 切歯20cm, 狭窄部は切歯40cm。腫瘍により全周性に狭窄し，scope通過不能であった。狭窄部から生検し，squamous cell carcinoma. の診断であった。

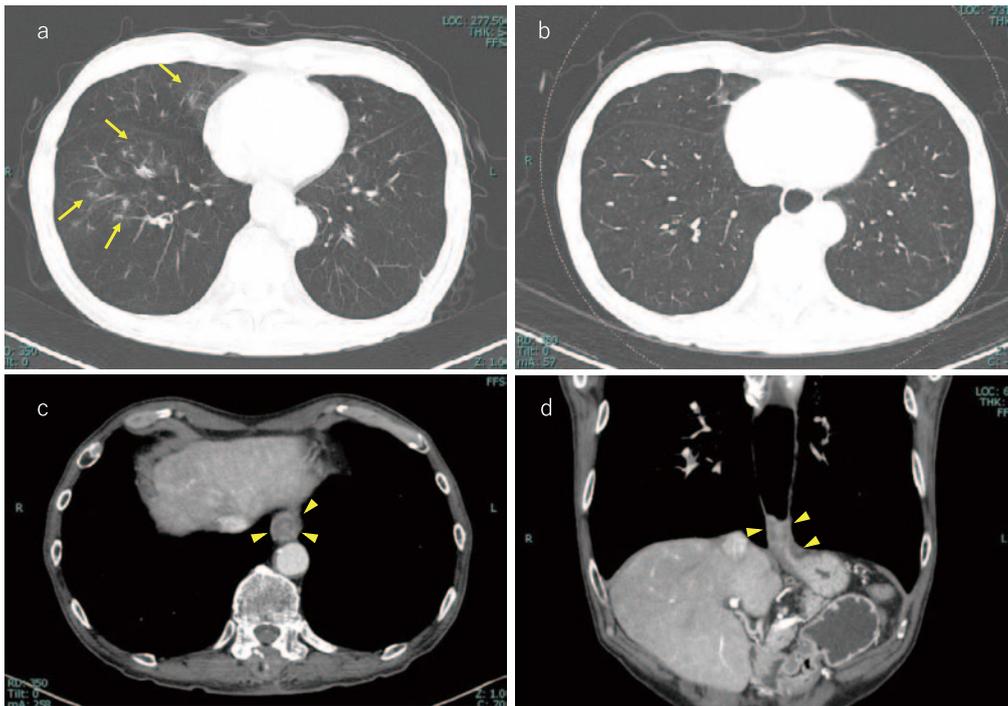


図2 CT検査所見

- a. 入院時CT（発症12日目）両下葉に淡い間質性陰影が散在しCOVID-19による間質性肺炎像（矢印）と考えられた。
- b. 入院治療後CT（発症23日目）両肺の肺炎像は概ね改善していた。
- c, d. 胸部下部食道に全周性壁肥厚（矢頭）を認め、大動脈と接する。遠隔転移なし。

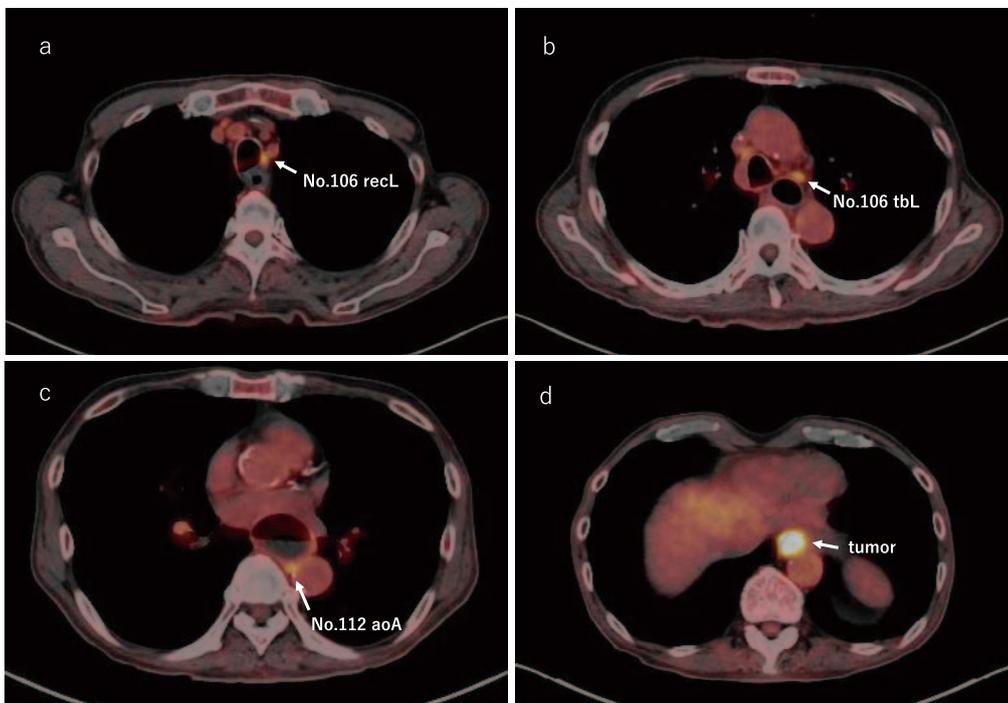


図3 PET-CT検査所見

- a. 縦郭リンパ節（#106recL）にFDG集積を認める。
- b. 縦郭リンパ節（#106tbL）にFDG集積を認める。
- c. 縦郭リンパ節（#112aoA）にFDG集積を認める。
- d. 胸部下部食道から腹部食道に高度のFDG集積を認める。

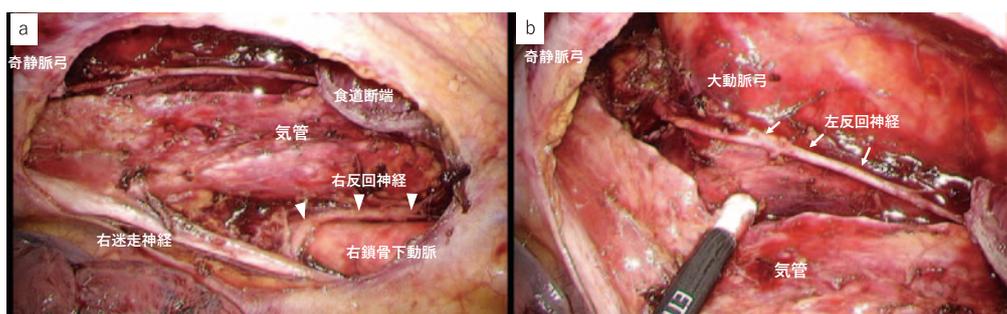


図4 手術所見

胸腔鏡下食道亜全摘術，胃管再建術，頸部リンパ節郭清術，空腸瘻造設術を施行した。

- a. 右半回神経リンパ節 (No.106 rec R) 郭清後 矢頭: 右反回神経
 b. 左反回神経リンパ節 (No.106 rec L), 左気管気管支リンパ節 (No.106 tb L) 郭清後 矢印: 左反回神経

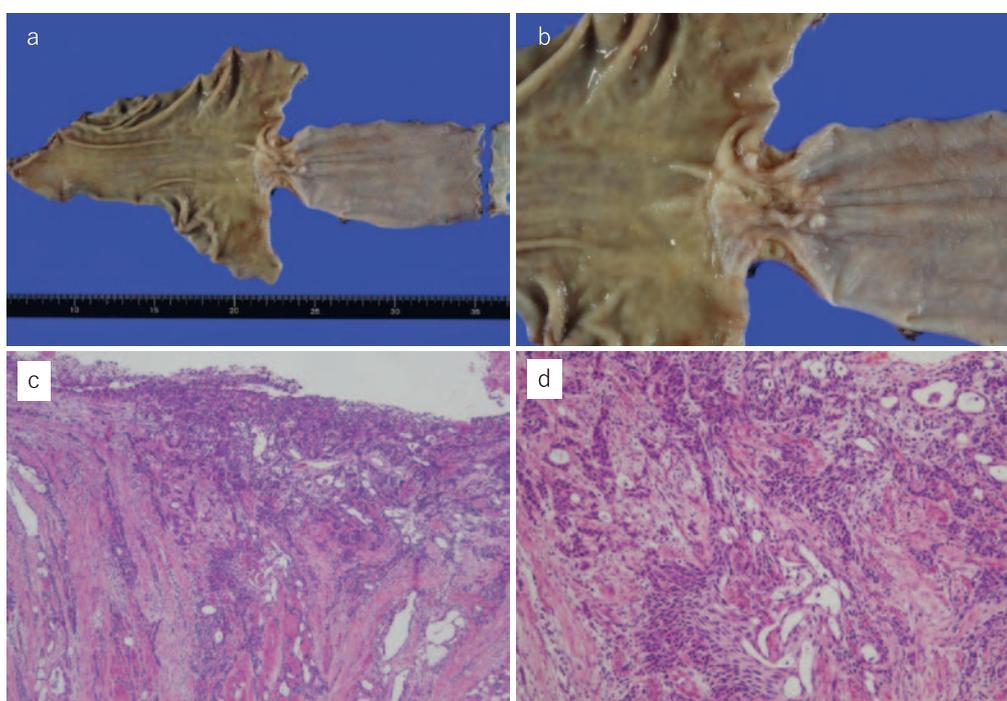


図5 切除標本および病理組織学的所見

- a, b. 下部食道から食道胃境界部にかけて，約34×32mm大の3型腫瘍で粘膜の不規則な隆起と狭窄を認めた。
 c, d. 全体として扁平上皮癌成分と腺癌成分が同程度みられ，adenosquamous carcinomaであった。リンパ節転移を認めた。(total 3/73, #1 (1/2), #7 (1/2), #106tbL (1/7))

下やその他大きな問題なく経過した。手術時間5時間59分，出血量206mlであった。

【切除標本および病理組織学的所見 (図5)】下部食道から食道胃境界部にかけて，約34×32mm大の3型腫瘍で粘膜の不規則な隆起と狭窄を認めた。全体として扁平上皮癌成分と腺癌成分が同程度みられ，adenosquamous carcinomaであった。リンパ節転移を認めた。(total 3/73, #1 (1/2), #7 (1/2), #106tbL (1/7)) 総合所見は，Carcinoma at the esophagogastric junction,

adenosquamous carcinoma, S/P chemotherapy, esophagogastrectomy LtAeG, Type3, 34×32mm, pT3, INFb, ly2 (D2-40), v2 (EVG), pPM0, pDM0, pRMX, pN3 (3/73), pStage III effect of chemotherapy: Grade 1aであった。

【術後経過】術中より喀痰が多く，術後1日目に予防的にミニトラックを留置した。術後栄養管理は，術後1日目から経腸栄養と中心静脈栄養を併用し，段階的に経腸栄養を増量した。術後13日目より経口摂取を開始した。経過は良好であり，

当科術後パスに準じて経過し、術後19日目に退院となった。現在、術後1か月無再発生存中である。

Ⅲ. 考 察

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、強い感染力を有し、感染者が不特定多数に接触することで多くの患者の感染源となり得ること、無症状で経過する可能性があること、高齢者や背景疾患のある患者では健常な方よりも感染しやすく重症化しやすいと報告されている[1]。また、院内感染やクラスターが発生すると診療を制限せざるを得ない状況が起きうる。

中国からの報告によると、担癌患者はCOVID-19のリスクであり、重症となりやすいと報告されている[2]。その一方で、本邦の国立国際医療研究センターによるレジストリ研究の報告によれば、担癌状態はCOVID-19の患者の背景疾患の一つとしてあげられているが、その他の背景疾患に比べると重症化率が高いわけではないと報告されている[3]。本症例は、術前化学療法施行後であったが、がん患者のCOVID-19による死亡率は、主に年齢、性別、併存疾患によって左右され、過去4週間の化学療法はCOVID-19疾患による死亡率に有意な影響を及ぼさなかったと報告されており、化学療法がCOVID-19に与える影響については更なる検討が必要である[4,5]。

COVID-19流行下においても、本来、手術は多くのがん種で標準治療であり、標準治療は計画どおり行われることが望まれる。特に、食道癌は進行も早いため、安易に手術を先延ばしにするべきではない。しかし一方で、周術期にSARS-CoV-2に感染した患者の半数に術後の肺合併症が発生し、高い死亡率と関連していることを明らかになっている。特に、男性、70歳以上の高齢者、合併症（ASAグレード3～5）を有する者、がんの手術を受ける者、緊急または高侵襲な手術を必要とする者が、より高リスクであり、個々の患者における手術のタイミングや術式の選択は慎重を期すと考えられる[6]。

COVID-19では症状発現の1日程度前にはウイルス排泄が始まっていると考えられているが、そ

の排泄期間は21日程度であると考えられている[7]。このため、症状の陰性化を確認し十分な日数が経過していれば、入院でのがん診療は可能であると考えられる。実際に本症例においても、発症後22日目の入院から退院までに、関わった医療者に新規感染を認めていない。

COVID-19により引き起こされる症状や障害を受ける臓器は多岐にわたり、SARS-CoV-2が感染する際の受容体である、angiotensin-converting enzyme 2; ACE2の発現分布との関連が報告されている[8]。剖検例の検討では、SARS-CoV-2は肺胞のガス拡散機能を損なうだけでなく、気道の炎症を誘発し、換気機能を低下させることが分かっている[9]。

気道にもACE2の発現があることや、COVID-19非喫煙者の患者において、近位気管支に強いシンチグラフィーの取り込みを伴う炎症が記録されており[10]、気道がSARS-CoV-2の標的臓器であり炎症を引き起こすことが示唆されている[11]。本症例は他院で術前化学療法を施行後に、院内感染によりCOVID-19肺炎を発症し治療期間を要し治療後の呼吸機能検査では、1秒率の低下を認めた。喫煙者であり術前からCOPDを有した可能性はあったが、COVID-19による上気道の炎症性変化が加わることで閉塞性換気障害の更なる増悪を引き起こした可能性が考えられる。

実際に、COVID-19はCOPDを有する患者、喫煙者で重篤な合併症のリスクが高く、死亡率も高いと報告されている。COPD患者および現在喫煙している人のCOVID-19リスクを低減するためには、効果的な予防策が必要であるが[12]、COVID-19がCOPD患者の重症度および死亡率を増加させる特定のメカニズムについてはまだ不明な点が多くさらなる研究が必要である[13]。

重度な閉塞性換気障害のある食道癌患者の手術適応については慎重な検討が必要と考えられるが、当院では同等の呼吸機能の患者も鏡視下手術を中心に施行している。本症例についても事前に麻酔科担当医と協議を重ね、また、十分な呼吸器リハビリテーションを行い、家族へのインフォームドコンセントを得たうえで手術を施行する方針とした。

COPD合併患者は、術後呼吸器合併症を引き起

こす可能性が高く、術後不十分な咳嗽、呼吸筋疲労による排痰障害が原因となる。手術前後の理学療法が合併症予防に効果があると報告されており、食道癌診療ガイドラインにおいても理学療法士が関与した呼吸リハビリテーションが推奨されている[14,15]。本症例において、当院へ入院後は術前から、incentive spirometry (コーチ2[®])による呼吸訓練に加え、理学療法士による喀痰排出や複式呼吸などの指導を含むプレハビリテーションを施行して手術に臨んだ。手術前リハビリの至適継続期間や効果に対する呼吸機能の評価基準に関しては明確に定まっておらず、今後さらに症例を重ねていく必要がある。

手術の術式は胸腔鏡手術を選択した。鏡視下手術と開胸手術を比較した場合、呼吸筋を温存できる点で鏡視下手術が優れており、術後呼吸機能の低下率は前者の方が小さいことが報告されている。一般に術前から呼吸機能に低下がみられる症例に対して鏡視下手術が有用であるとする報告も多い[16,17]。

切除可能な食道癌の15,790例を含む57件の研究を対象とした胸腔鏡手術のメタ解析結果では、胸腔鏡手術は開胸手術に比べて、手術時間が長かったものの、術中出血が少なく、入院期間が短く($P<0.05$)、また、総体的な合併症($OR=0.700$, $95\% CI=0.626\sim0.781$, $P<0.05$)、肺合併症($OR=0.527$, $95\% CI=0.431\sim0.645$, $P<0.05$)、心血管合併症($OR=0.770$, $95\% CI=0.781$, $P<0.05$)の発生率が低かったと報告されている[18]。日本でも、現在胸腔鏡vs開胸手術のRCT (JCOG1409)が進行中でありその結果が待たれる。

また、前医診断ではリンパ節転移陰性であったが、当院で精査を行い、縦郭内にリンパ節転移が疑われ術前診断は、cT3N2M0 cStageIIIであった。術前呼吸機能の低下がみられたハイリスクな症例であるが、胸腔鏡手術の拡大視効果により、術前画像診断で転移を疑うリンパ節を術中に確認しながら、定型的な郭清を施行可能であった。

また、COVID-19では呼吸器症状だけでなく、悪心・嘔吐、下痢などにより低栄養に陥りやすい。本症例は、食道狭窄により前医入院中から3か月程度絶食管理であった。術前低栄養状態が術後合併症のリスク因子であることが食道癌手術に

についても報告されている[19,20]。

欧州臨床栄養・代謝学会(ESPEN)のガイドラインによると、6か月間で10~15%の体重減少、Body Mass Index (BMI) $<18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、SGA grade CまたはNutrition Risk Screening Score (NRS) >5 、肝腎障害のない血清Alb $<3.0\text{mg}/\text{dl}$ の一つでも当てはまる外科患者は重篤な栄養障害を有する患者に対しては、手術予定を延期してでも10~14日間の術前栄養サポートを行うことが強く推奨されている[21]。本症例のような進行食道癌症例では脱水により血清アルブミン値は必ずしも低くなく、体重減少などを考慮して栄養状態改善のために必要なエネルギー量を計算し経腸栄養あるいはTPNで一定期間の術前栄養管理を行うことが望ましい。

当院では全例で術中に空腸瘻を造設し、第1病日から経腸栄養を開始して段階的に増量し栄養管理を行っている。術後の早期経腸栄養により術後肺炎の発生率が低下したとの報告があり、感染対策として有用と考えられる[22]。また、NST介入のもと経口摂取開始前から嚥下訓練、摂食機能療法を行って嚥下と誤嚥防止を指導している。本症例は、COVID肺炎後、呼吸機能低下あり、栄養状態も悪くハイリスクな症例であったが理学療法士の介入した術前・術後の積極的なリハビリテーション、管理栄養士の介入による術後栄養管理、胸腔鏡手術による低侵襲手術の組み合わせにより、合併症なく良好な術後経過をたどった。今後もCOVID-19に関連した症例は増えると思われる、感染対策に留意しつつ、チームでの術前・術中・術後の管理を行い、がん診療を継続していくことが重要である。

貢献者

本症例に関して、全著者は診療に従事し、報告の執筆に貢献した。

財源支援

なし。

利益相反

著者らは、この論文の内容について財源のおよび非財源的な利益相反を有しないことを表明する。

倫理的承認

本症例の公表に関しては、患者本人より書面による同意を取得済みである。

データの可用性

この研究の過程においてデータの分析、再利用、生成は行われていない。

文 献

- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. (2020) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 55, 105924.
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. (2020) Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 21, e180.
- Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, Asai Y, Tsuzuki S, Suzuki S, Toyoda A, Suzuki K, Endo M, Fujii N, Suzuki M, Saito S, Uemura Y, Shibata T, Kondo M, Izumi K, Terada-Hirashima J, Mikami A, Sugiura W, Ohmagari N. (2020) Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan: report of the COVID-19 Registry JAPAN. *Clin Infect Dis* ciaz, 1470.
- Jee J, Foote MB, Lumish M, Stonestrom AJ, Wills B, Narendra V, Avutu V, Murciano-Goroff YR, Chan JE, Derkach A, Philip J, Belenkaya R, Kerpelev M, Maloy M, Watson A, Fong C, Janjigian Y, Diaz LA Jr, Bolton KL, Pessin MS. (2020) Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer. *J Clin Oncol* 38, 3538-46.
- Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, Chackathayil J, Cheng VW, Curley HM, Fittall MW, Freeman-Mills L, Gennatas S, Goel A, Hartley S, Hughes DJ, Kerr D, Lee AJ, Lee RJ, McGrath SE, Middleton CP, Murugaesu N, Newsom-Davis T, Okines AF, Olsson-Brown AC, Palles C, Pan Y, Pettengell R, Powles T, Protheroe EA, Purshouse K, Sharma-Oates A, Sivakumar S, Smith AJ, Starkey T, Turnbull CD, Várnai C, Yousaf N; UK Coronavirus Monitoring Project Team, Kerr R, Middleton G. (2020) COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 395, 1919-26.
- COVIDSurg Collaborative. (2020) Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet* 396, 27-38.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. (2020) SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 382, 1177-9.
- Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. (2020) SARS-CoV-2 infectivity and neurological targets in the brain. *Cell Mol Neurobiol* 25, 1-8.
- Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, von der Thüsen J, Timofeev S, Gorkiewicz G, Lunardi F. (2020) Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European pulmonary pathologists. *Virchows Arch* 477, 359-72.
- Vergier A, Bahloul A, Melki S, Karcher G, Imbert L, Marie PY. (2020) Tracheobronchitis signs observed on ventilation lung scintigraphy during the course of COVID-19 infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47, 2709-10.
- Wang F, Kream RM, Stefano GB. (2020) Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* 26, e928996.
- Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. (2020) COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 56, 2002108.
- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, Quaderi S, Mandal S, Hurst JR. (2020) Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 15, e0233147.
- Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW; American college of physicians. (2006) Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American college of physicians. *Ann Intern Med* 144, 596-608.
- 日本食道学会編. (2017) 食道癌診療ガイドライン 2017年版 (第4版). 東京: 金原出版.
- Taguchi S, Osugi H, Higashino M, Tokuhara T, Takada N, Takemura M, Lee S, Kinoshita H. (2003) Comparison of three-field esophagectomy for esophageal cancer incorporating open or thoracoscopic thoracotomy. *Surg Endosc* 17, 1445-50.
- Osugi H, Takemura M, Lee S, Nishikawa T, Fukuhara K, Iwasaki H, Higashino M. (2005) Thoracoscopic esophagectomy for intrathoracic esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 11, 221-7.

- 18) Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. (2016) Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 14, 304.
 - 19) Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, Saeki H, Korenaga D, Sugimachi K. (2002) Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 28, 396-400.
 - 20) Nakatani M, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Nakade H, Kunishige T, Kitano M, Sho M. (2018) Prognostic significance of the prognostic nutritional index in patients with recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *Nutr Cancer* 70, 467-73.
 - 21) Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. (2017) ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 36, 11-48.
 - 22) Takesue T, Takeuchi H, Ogura M, Fukuda K, Nakamura R, Takahashi T, Wada N, Kawakubo H, Kitagawa Y. (2015) A prospective randomized trial of enteral nutrition after thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 22, S802-9.
-