

消化器難治癌シリーズ ③

食道癌



[編集] 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

本シリーズは、消化器系の難治癌診療の最先端を知ってもらい、これを克服しようということで企画されたものである。今回は対象を食道癌としている。これまで、膵癌、胆道癌を対象として取り上げてきた。いずれも予後が不良で知られており、克服が難しい癌として知られている。地域がん登録によるがん生存率データでは、2009年～2011年診断例における食道癌の5年生存率は41.5%と、消化器癌の中では膵癌(8.5%)、胆のう・胆管癌(24.5%)、肝および肝内胆管癌(35.8%)に続いて下から4番目である。食道癌による年間死亡数は、2019年において男女合わせて11,619人であり、この20年間ほど横ばいであり減少傾向はみえない。なお、3番目である肝癌は成因に特殊性があり、また、日本肝臓学会による成書もすでに多いことから、食道癌を取り上げたと伺っている。

食道癌、特に扁平上皮癌については、従来からアルコール、タバコが危険因子として知られており、最近でもそのことに変化はない。結果として、男女比は2019年死亡数でおよそ5:1と男性優位である。一方、最近の基礎的遺伝子研究によって興味深い所見が得られてきている。すなわち、加齢に伴って、食道癌関連遺伝子の変異を獲得した食道上皮細胞が徐々に増えていき、高齢者では全食道面積のかなりの部分が、癌遺伝子の変異をもった細胞で置き換わっている。このような食道上皮の「再構築」は、乳児の時期から始まっており健常人でも認められるが、高度の飲酒と喫煙歴のある人ではこの過程が強く促進されている。そして、癌でもっとも高頻度に異常が認められるTP53遺伝子や染色体に異常を有する細胞の割合が顕著に増加するというものである。飲酒と喫煙の危険性が遺伝子レベルでも明らかにされたといえ、食道癌発生の予防や早期発見に生かせると思われる。早期発見が重要なことはすべての癌でいえることであるが、食道癌においては治療後のQOLの違いから、早期発見の重要性をさらに強く感じる。早期に発見されれば、現在では消化器内視鏡によるESD治療が可能であるが、その適応外となった場合には治療後QOLの点で大きな違いが出てしまう。

「食道癌を何とかしなくてはいけない」と熱く思う消化器病の専門医たちがこの冊子を作り上げた。日本消化器病学会会員が、この難治癌に立ち向かっていくための道標となることを期待している。

消化器難治癌シリーズ Ⅲ

食道癌

目次

巻頭言	小池 和彦	1
I 総論	土岐 祐一郎	4
II 疫学・リスクファクター	宮崎 達也, 酒井 真, 宗田 真, 佐伯 浩司 久保 祐人, 山地 太樹	6
III 内視鏡診断	石原 立	10
コラム	食道癌診療における画像診断 CT, MRI, PET を用いた質的評価の重要性 岡住 慎一	14
IV 治療		
①内視鏡治療	小池 智幸, 正宗 淳	16
②外科治療	菊地 寛利, 竹内 裕也	21
③免疫療法・化学療法	加藤 健	26
トピックス	バレット食道 栗林 志行	30
おわりに	海野 倫明	32

総論

大阪大学医学部附属病院 消化器外科 土岐 祐一郎

ポイント

- 生物学的な問題点
増殖が速い，リンパ節転移しやすい，化学療法，放射線療法
- 解剖学的な問題点
局所進展，切除不能，手術の困難さ
- 疫学的な問題点
飲酒，喫煙，高齢，重複癌

① はじめに

癌登録によると，食道癌の5年生存率は男性で40.6%，女性で45.9%と肝胆膵癌や脳・中枢神経系癌について予後の悪い癌である(図1)¹⁾。1990年代の生存率が約20%であったことを考えるとかなり改善しているが，多くは内視鏡診断による早期発見と粘膜切除術の発達によるところが大きいと思われる。DPC集計によると食道悪性腫瘍の切除再建術が5,780件に対し内視鏡的粘膜切除等が17,078件と圧倒的多数になっている。早期の病変が増えてきたことにより全体

の予後は改善しているが，一方で手術件数はほぼ横ばいで減少するには至っていない。つまり，早期癌(いわゆる上皮内腫瘍)発見の増加が進行癌の減少に至っておらず，早期癌が進行癌に進展する割合は意外に少ないのかもしれない。食道癌手術全体の成績は1980年代の約40%から2010年代の約50%とさほど改善していない。さらに，食道癌の死亡数約12,000人のうち手術数6,000件の約半数の3,000人が死亡していることから計算すると，9,000人近くが，切除不能食道癌ということになり，この点も難治癌の大きな要因になっている。

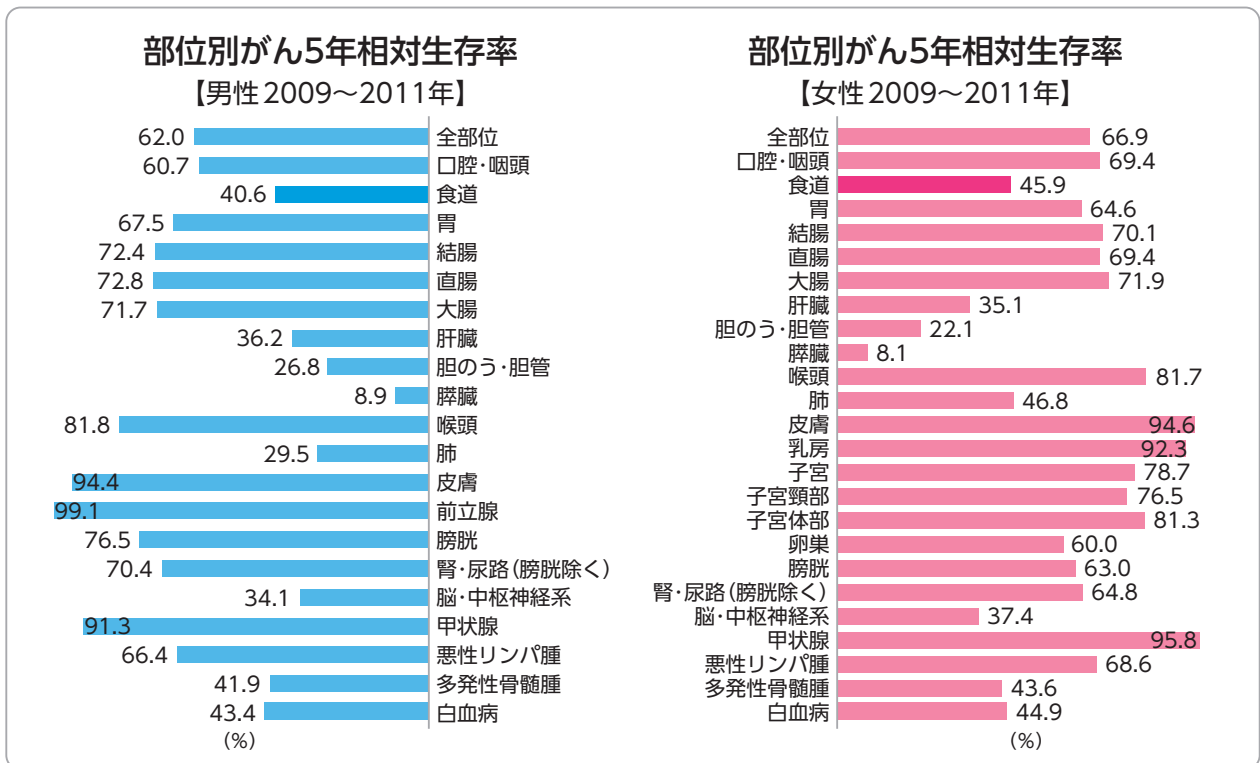


図1 部位別がんの5年相対生存率

国立がん研究センター がんの統計 より作成

② 食道扁平上皮癌の生物学的特性

臨床の実感としては食道癌の進行は他癌よりも速いという印象があるが、それよりも明確なのはリンパ節転移の多さである。たとえば、粘膜下層癌におけるリンパ節転移頻度は約40%と、胃癌約20%や、大腸癌約10%を大きく凌駕している。またセンチネルリンパ節などの研究からみても食道癌のリンパ節転移の範囲は圧倒的に広範である。その結果、手術による郭清範囲が他癌より重要であり、リンパ節転移再発の多さや施設間格差になって表れている。

また食道癌の普遍的性格ではないが、神経内分泌癌(昔でいう小細胞癌)、GCSF産生腫瘍やPTHrPによる高カルシウム血症を経験することも多く、悪性度が高い一因となっている。

一方で、食道扁平上皮癌は抗がん剤や放射線療法の感受性は高く、進行癌でも化学放射線で根治することが期待される癌の1つである。手術に代わって成績を向上させることが今後期待される。

遺伝子変異としてはP53の変異頻度が圧倒的に高いことが特徴でその他にもサイクリンD1やEGFR遺伝子増幅などが古くより研究されているが、P53以外に決定的なもしくは治療応用可能なドライバー遺伝子はみつかっていない。

③ 解剖学的な問題点

胸腔内にある食道を切除する手術は困難を極め、1913年にTorekが最初に成功(図2)²⁾してから第二次大戦後まで手術療法は半数近い死亡率で一般化しなかった。中山恒明先生は3期分割(胃瘻+術前照射、食道切除、胃管再建)により食道癌の治療成績、とくにその安全性を一気に世界のトップに押し上げた。しかし、現在なお癌の中でもっとも手術関連死亡率が高く、難治癌の一因となっている。

教科書的には食道は外膜を有さないので近隣の気管、大動脈に浸潤しやすいといわれている。気管、大動脈浸潤は切除不能のもっとも大きな要因になっている。また、食道径は2cmほどで胃や大腸に比べると容易に狭窄、閉塞をきたしやすい。

④ 疫学的課題

食道癌は飲酒、喫煙者に多く、とくにアルデヒド分解酵素の遺伝子多型が関与することが知られている。

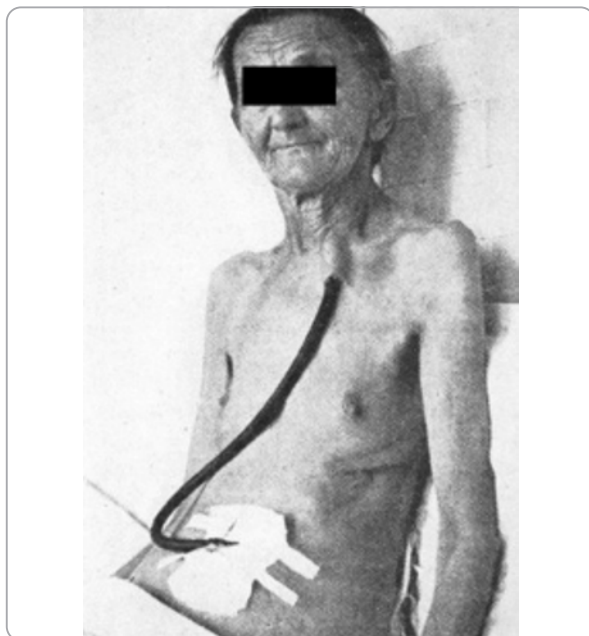


図2 Torekにより世界で初めて食道切除が成功した患者

Dubecz A, et al : Ann Thorac Surg. 2008; 85:1497-1499.

この生活習慣に関係する栄養障害や肺気腫のために低体重や筋肉減少を示す患者が多い。また高齢者に多いことも食道癌の特徴である。一方で、手術の侵襲が大きいため、これらの疫学的特性から手術に耐えられないと判定されることがしばしばある。

また、頭頸部癌や胃癌を中心として重複癌が1/4近くに認められることも予後を増悪させる一因であり、術後の検診も重要である。

⑤ 将来の展望

手術による腫瘍制御は技術的にはほぼ限界に達している。今後は、低侵襲化による適応拡大で、より多くの人を手術で救うことが期待される。そうすると、最大の課題は高齢化とそれに伴うフレイル・栄養障害である。他癌にも共通する課題であるが、食道癌の臨床研究がリードすることを期待したい。

薬物療法では免疫療法と分子標的療法に期待が集まる。分子標的療法はいまだに検証されたものがないことは誠に残念であるが、免疫療法については胃癌や大腸癌よりも効果が高いことが実臨床でも検証されている。

放射線療法については、粒子線治療や精密照射は、扁平上皮癌が胸腔内で固定された臓器であることより他の消化器癌に比べてその期待度は大きいと考えられる。

●参考文献

- 1) 最新がん統計:国立がん研究センターホームページより
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Dubecz A, et al : Ann Thorac Surg. 2008; 85:1497-1499.

疫学・リスクファクター

前橋赤十字病院外科 宮崎 達也

群馬大学大学院総合外科学講座消化器外科学分野 酒井 真, 宗田 真, 佐伯 浩司

大阪大学大学院外科学講座消化器外科 久保 祐人

国立がん研究センターがん対策研究所疫学研究部 山地 太樹

ポイント

- 食道癌は60～70歳代の男性に好発する難治性の癌で、わが国ではそのほとんどが扁平上皮癌である。
- 治療法は手術療法が約60%と最多で、化学療法あるいは(化学)放射線療法を施行した症例は約50%(重複も含む)、内視鏡治療が18%の順であった。手術症例の5年生存率は約60%である。
- 食道扁平上皮癌において、喫煙、飲酒が主要なリスクファクターで、喫煙と飲酒の両者を併用することで危険性が増加する。

① はじめに

食道癌は2020年の統計で、日本における死亡数が8番目に多く、男性では肺、大腸、胃、膵、肝、前立腺、胆嚢胆管に次ぐ悪性腫瘍である。2019年の統計ではわが国では年間11,619人が食道癌で亡くなっている。近年の手術技術および補助療法の進歩によりその予後は改善している。わが国でもっとも頻度の高い食道扁平上皮癌のリスクファクターは喫煙と飲酒が主要なものとして知られている。本稿では、わが国における食道癌の疫学およびリスクファクターについて概説する。

② わが国における食道癌の現況

わが国における食道癌の動態は、近年の罹患率では男性で横ばい～減少傾向にあり、女性で横ばい～極めて緩やかな増加傾向にある(図1)^{1,2)}。死亡率は男性においては近年減少する傾向にあり、女性においては1960年頃から一貫して減少している(図2)^{1,2)}。

日本食道学会の全国調査(2013年発症症例8,019例を対象)³⁾によると、性別は5.4:1と男性に多く、60～70歳代に好発し年齢層の約74%を占める。占居部位は頸部食道(Ce)4.8%、胸部上部食道(Ut)12.1%、胸部中部食道(Mt)46.5%、胸部下部食道(Lt)28.2%、食

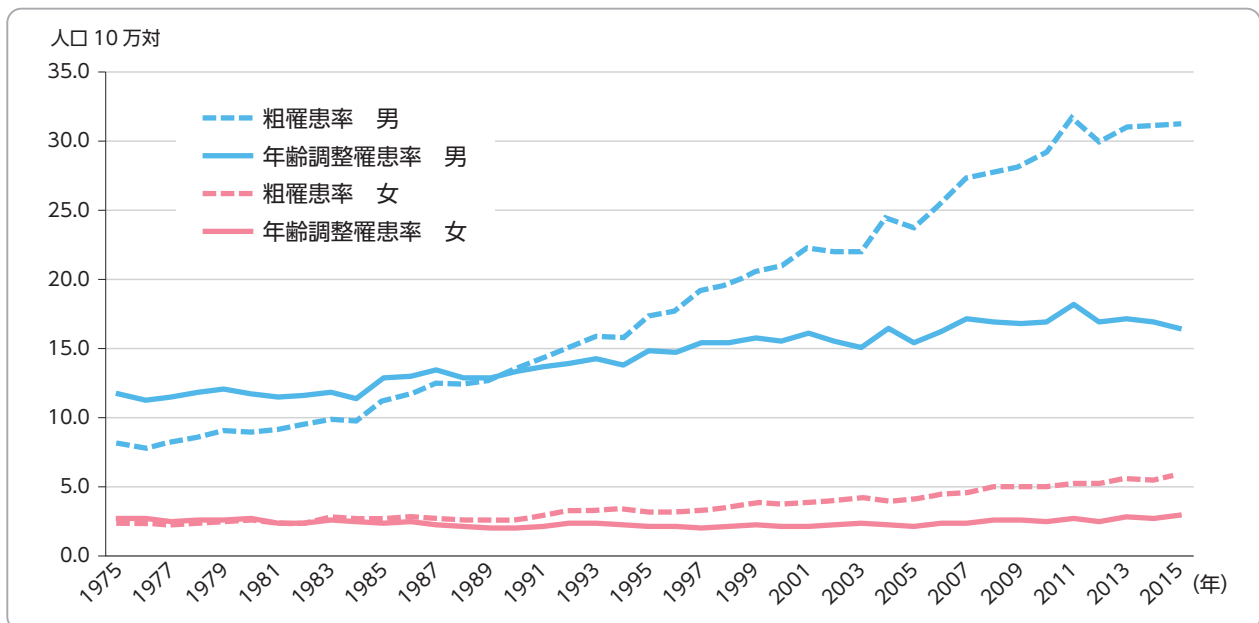


図1 食道癌の罹患率の年次推移

国立がん研究センターがん対策情報センター, がん情報サービス [http:// ganjoho.jp/reg_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html) より作成

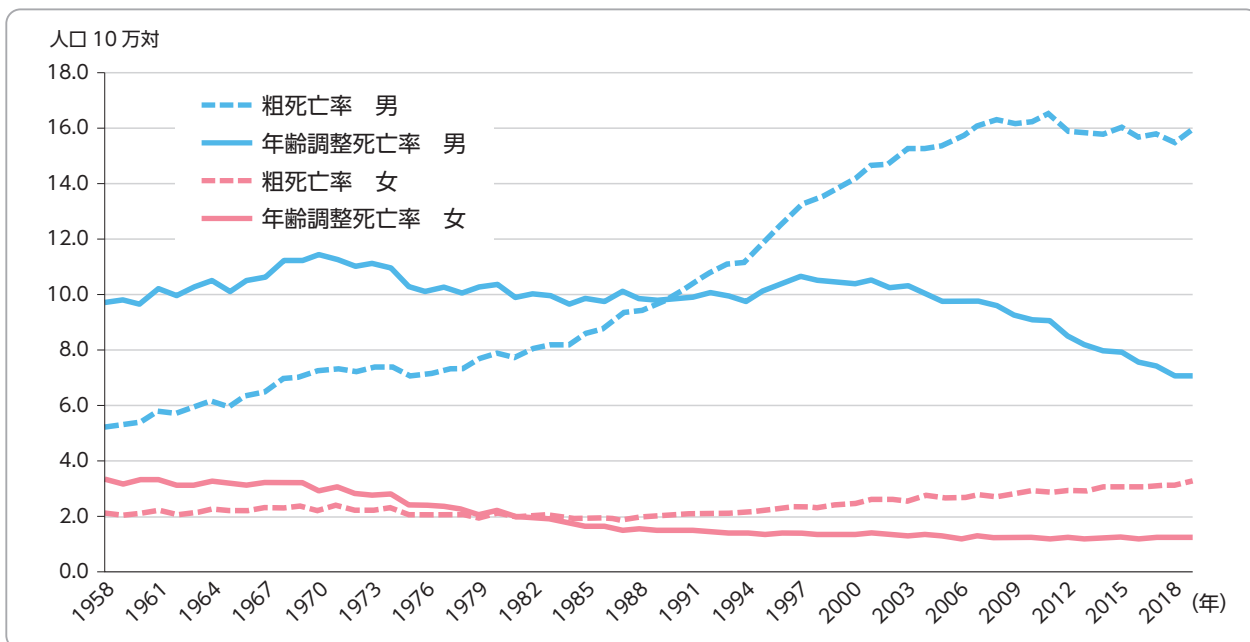


図2 食道癌の死亡率、年齢調整死亡率の推移

国立がん研究センターがん対策情報センター, がん情報サービス [http:// ganjoho.jp/reg_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html) より作成

道胃接合部癌(EG,E=G,GE)7.9%で胸部中部食道がもっとも多い。組織型は扁平上皮癌が86.2%と最多であり、腺癌5.2%、バレット腺癌が1.7%であった。西ヨーロッパや米国では腺癌が多く、下部食道に多く発生している。なかでも米国では1970年代から腺癌が急速に増加し、1990年後半に扁平上皮癌と腺癌の数が逆転しもっとも頻度の高い組織型となっている。わが国も、生活習慣の欧米化から食道腺癌の要因の1つである胃食道逆流症(gastro esophageal reflux disease: GERD)が増加しているが、食道腺癌の増加については米国ほど顕著な兆候はみられていない。

治療は62.8%が手術療法(61.2%が食道切除, 1.6%が緩和手術), 化学療法あるいは(化学)放射線療法を施行した症例は50.7%(重複も含む), 内視鏡治療が約18%であった。この結果は登録施設のデータでありバイアスがかかっていると考えられる。近年は鏡視下手術を行う施設が増加しており、約半数が胸部操作、腹部操作で鏡視下手術を併用している。食道切除を施行した症例の5年生存率は全手術症例(4,563例)で59.3%, ステージ別ではpStage0: 86.2%, I: 79.5%, II: 65.6%, III: 38.9%, IVa: 29.3%, IVb: 16.5%(ステージは『食道癌取扱い規約第10版』に基づく)(図3)であった。

③ リスクファクター

食道扁平上皮癌において、喫煙、飲酒が主要なリスクファクターである^{2,4)}。これは、頭頸部の扁平上皮癌

とも一致する。喫煙、飲酒の両者を併用することで危険性が増加することが知られている⁴⁾。一方で食道腺癌においては、GERDやそれに伴うバレット上皮、肥満や喫煙があげられる²⁾。食道発癌の因子を表1に示す。喫煙については他の多くの悪性腫瘍のリスクファクターとなっていることは周知の事実であるが、扁平上皮癌、腺癌ともにリスクファクターとなっている。飲酒については2009年10月にWHOの下部組織であるIARC(International Agency for Research on Cancer)の作業部会はアルコール飲料に関連したアセトアルデヒドをGroup1の発癌物質とした⁵⁾。喫煙および飲酒は食道多発癌の発生や重複癌の合併にも関連し、UADT(upper aerodigestive tract)における多中心性発癌に関与している。

また、日本人をはじめとしたモンゴロイドはアルコールの代謝産物を分解するアルデヒド脱水素酵素2(ALDH2)に遺伝子多型が20~40%に認められる。ALDH2の代謝能力が低い遺伝子多型を持つ人は少量飲酒で顔が赤くなるフラッシング反応を示す。このようなALDH2代謝能力の低いフラッシャーで大酒家は飲酒をしない人と比較して約70倍のリスクがあると報告されている⁶⁾。

食道癌診療ガイドライン検討委員会では食道癌発生予防の観点から、禁煙および禁酒の推奨度を検討する目的で、システマティックレビューを行いメタアナリシスを施行した⁷⁾。

喫煙者が禁煙をすることでリスク比が0.75, 95%CIが0.68-0.80, p値<0.00001と有意に禁煙が食道癌

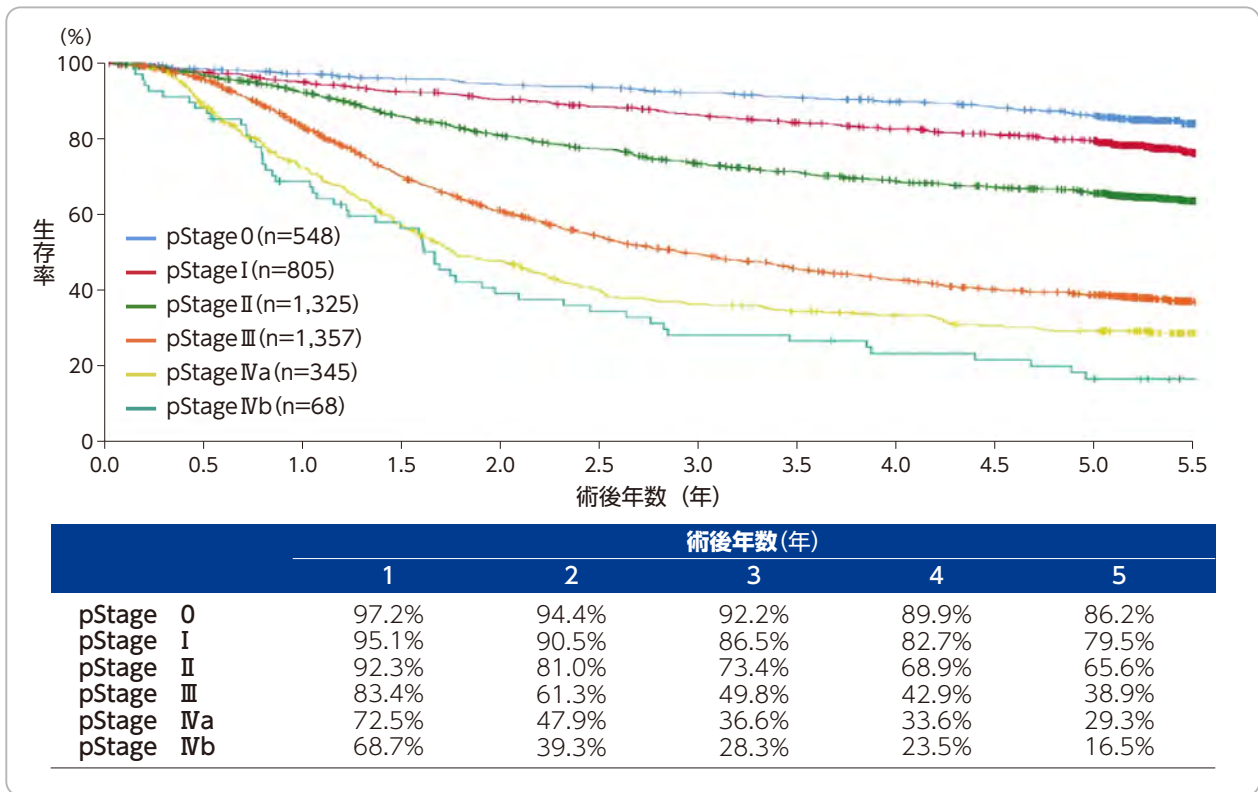


図3 食道癌手術症例の生存曲線

Watanabe M, et al : Esophagus. 2021 ; 18 : 1-24. より引用改変

表1 食道発癌の危険因子と予防因子

危険因子	扁平上皮癌	腺癌
喫煙	○	○
野菜や果物の摂取不足	○	○
飲酒	○	—
アカラシア	○	—
腐食性食道炎	○	—
熱い飲食物	○	—
Barrett 食道	—	○
胃食道逆流症	—	○
BMI 高値 (肥満)	—	○
予防因子		
野菜果物の摂取	○	—

発生のリスクを軽減した。腺癌に関しては食道癌のリスクは低下しなかった。

飲酒者において、5年以上の禁酒、10年以上の禁酒期間があったスタディーでのアウトカムを、食道癌の発生率あるいは死亡率の低下としてメタアナリシスを行ったところ、5年間の禁酒期間を置いたものはリスク比が0.78、95%CIが0.66-0.93、 p 値=0.007、10年間ではリスク比が0.65、95%CIが0.57-0.74、 p 値=0.00001と食道癌の発生を抑えるには一定期間以上の禁酒が必要であることがわかった⁷⁾。また、多量飲酒者をエタノール66g/日以上、少量飲酒者をエタノール25g/日未満の飲酒と定義し、それぞれを非飲酒者と比較し、リスク比をメタアナリシスで算

出して、相対的に多量飲酒者と少量飲酒者を比較したところ、非飲酒者と比較すると、多量飲酒者のリスク比はRR:4.18(95%CI 2.34-7.47, p =<0.00001)、少量飲酒者のリスク比はRR:1.81(95%CI 1.57-2.10 p =<0.00001)で、両者ともリスクが統計学的有意に上昇していた(Esophagus in press)。少量飲酒者のリスク比は、多量飲酒者のリスク比の半分以下で、信頼区間の重なりもみられなかった。エビデンスの高い知見は現在までに得られていないが、食道癌の発生において多量飲酒者が節酒することは一定の予防効果が期待できると推察された。ただし、非飲酒者と比較すると、少量飲酒者であっても食道癌発生リスクは1.81倍と上昇していることから、食道癌発生予防には禁酒がより望ましいと考えられる。

野菜や果物の摂取不足は食道癌のみならず、多くの癌種でリスクファクターといわれている。日本人を対象としたコホート研究において、野菜や果物を多く摂取することで、食道癌のリスクが低下し、喫煙や飲酒者についても野菜や果物を多く摂取することで、摂取量が少ない人と比べリスクが低下することが示されている⁸⁾。食道癌診療ガイドライン検討委員会でアジア人を対象としてメタアナリシスを行ったところ、果物摂取増加と食道癌発生についてはRR:0.61(95%CI 0.50-0.73, p =<0.001)、野菜摂取増加と食道癌発生

表2 食道癌の治療法と重複癌

	内視鏡治療 (EMR/Stenting)	化学療法 and/or 放射線療法	外科手術		合計 (%)
			緩和手術	食道切除術	
重複癌なし	167 (66.8%)	678 (80.7%)	50 (76.9%)	1,477 (81.3%)	2,372 (79.8%)
同時性	25 (10%)	65 (7.7%)	8 (12.3%)	165 (9.1%)	263 (8.8%)
異時性					
食道癌前	38 (15.2%)	71 (8.5%)	2 (3.1%)	128 (7.0%)	239 (8.0%)
食道癌後	4 (1.6%)	5 (0.6%)	1 (1.5%)	11 (0.6%)	21 (0.7%)
多重	7 (2.8%)	8 (1.0%)	0 (0%)	11 (0.6%)	26 (0.9%)
不明	9 (3.6%)	13 (1.5%)	4 (6.2%)	25 (1.4%)	51 (1.7%)
合計	250 (100%)	840 (100%)	365 (100%)	1,817 (100%)	2,972* (100%)

* : excluding 50 treatment unknown cases

The Registration committee for esophageal cancer The Japan Esophageal Society: Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998,1999) 3rd Edition, Editorial Office The Japan Esophageal Society, Chiba, 2002.より引用改変

表3 食道癌の重複癌と重複臓器

臓器	同時性	異時性	多重	合計
喉頭・扁桃	19 (6.7%)	18 (6.5%)	4 (7.3%)	41 (6.7%)
下咽頭	51 (17.9%)	22 (8.0%)	9 (16.4%)	82 (13.3%)
口腔	5 (1.8%)	10 (3.6%)	2 (3.6%)	17 (2.8%)
胃	124 (43.5%)	98 (35.6%)	14 (25.5%)	236 (38.4%)
結腸・直腸	33 (11.6%)	37 (13.5%)	5 (9.1%)	75 (12.2%)
肺・気管気管支	10 (3.5%)	22 (8.0%)	8 (14.5%)	40 (6.5%)
Total lesions	285 (100%)	275 (100%)	55 (100%)	615 (100%)
症例数	263	260	26	549

合計 2,972 例

The Registration committee for esophageal cancer The Japan Esophageal Society: Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998,1999) 3rd Edition, Editorial Office The Japan Esophageal Society, Chiba, 2002.より引用改変

についてはRR 0.58 (95%CI 0.48-0.69, p=<0.001) であり、果物および野菜摂取の増加で食道癌発生リスクは低下した。野菜および果物の摂取量増加は食道癌発生リスクを低下させると考えられた⁹⁾。

食道アカラシア、腐食性食道炎、熱い飲食物も食道扁平上皮癌のリスクファクターであり、持続する炎症が発癌を促していると考えられている。

④ 重複癌，二次癌

食道扁平上皮癌は同時性、異時性に癌を多発する頻度が高く、また、咽頭や喉頭、肺などのいわゆるUADTに重複する癌が多いことが知られている。日本食道学会の1998年、1999年の統計¹⁰⁾によると食道癌の約20%に重複癌を認め、約10%が同時性、約10%が食道癌発生の前後に異時性に発生していた(表2)。臓器としては、もっとも多いのが胃(38.4%)で下咽頭(13.3%)、結腸・直腸(12.2%)、喉頭・扁桃(6.7%)、肺・気管気管支(6.5%)、口腔(2.8%)の順であった(表3)。

このような状況から、食道癌診療において、同時性、ならびに異時性の重複癌について配慮する必要がある

とともに、重複癌を有する食道癌を治療する際の治療戦略は、その進行度や部位によって慎重に検討する必要があると考えられる。

⑤ おわりに

わが国における食道癌の疫学およびリスクファクターを理解し把握することは、食道癌の診断、治療方針決定そして治療後の経過観察を行う上で重要であると考えられる。また、重複癌や二次癌に留意して診療を進める必要がある。

●参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター, がん情報サービス https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
- 2) Kitagawa Y, et al: Esophagus. 2019; 16 : 1-24.
- 3) Watanabe M, et al: Esophagus. 2021; 18:1-24.
- 4) Oze I, et al: Cancer Med. 2019; 8:6414-6425.
- 5) Secretan B, et al: Lancet Oncol. 2009; 10:1033-1034.
- 6) Yokoyama T, et al: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12 (11 Pt 1): 1227-1233.
- 7) Miyazaki T, et al: Esophagus. 2017; 14:290-302.
- 8) Yamaji T, et al: Int J Cancer. 2008; 123 : 1935-1940.
- 9) Sakai M, et al: Esophagus. <https://doi.org/10.1007/s10388-021-00882-6>,2021
- 10) The Registration committee for esophageal cancer The Japan Esophageal Society: Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998,1999) 3rd Edition, Editorial Office The Japan Esophageal Society, Chiba, 2002.

III 内視鏡診断

大阪国際がんセンター 消化管内科 石原 立

ポイント

- 食道癌の発見のためにはNBI/BLIやヨード染色を用いて観察するのがよい。
- 食道表在癌の深達度診断は通常観察とNBI/BLI拡大観察を中心に行う方がよいと考える。
- EUSは小さなリンパ節も同定でき感度に優れているが、特異度ではCTやFDG-PETと比べ劣っている。

① はじめに

食道癌は進行して見つかりと予後不良であるが、早期に発見されると低侵襲治療で根治が見込める。早期発見およびその後の適切な治療選択のためには、正しい内視鏡診断が重要である。現在わが国では、食道癌診断のために各種内視鏡が用いられているが、本稿ではその特徴と使用の実際について解説する。

② 内視鏡による食道癌の発見と診断

1) 発見と診断に用いる内視鏡

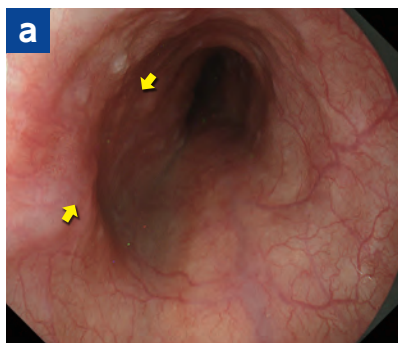
初期段階の食道癌は、白色光を用いた通常観察によって僅かな発赤、粘膜の光沢の消失、血管透見が消失した領域などで認識される。しかし、通常観察では発見が困難な食道癌が多いことは以前から知られており¹⁾、これを克服するためにさまざまな工夫が行われてきた。ヨード染色は、1970年代にわが国に導入された方法で、ヨードに染まる非癌部と染まらない癌部の色調差で癌の検出を容易にする。一方で、ヨード染色後には胸痛や不快感などの症状が半数程度にみられるため、スクリーニング検査として用いるには被検者

の負担が問題となった。そのため、すべての被検者を対象とするのではなく、頭頸部癌患者やアルコール多飲者などの食道癌ハイリスク者を対象に、ヨード染色は用いられてきた。

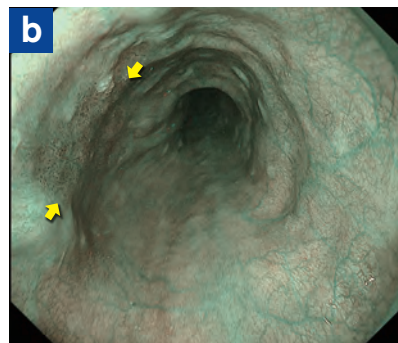
2000年代前半に開発された狭帯域光観察(NBI:narrow band imaging)²⁾は、狭帯域化した光を照射して、粘膜表層の毛細血管像と微細模様を強調表示し、通常観察では発見が困難であった食道癌の発見を可能とした。NBI観察への変換は、通常観察からスイッチを押すだけで行えるため、被検者の負担はほぼない。NBIは食道癌に対する検出感度で通常観察を上回り¹⁾、ヨード染色に匹敵するものであることが確認された³⁾。このような結果からNBIは食道の観察に広く用いられるようになった。また、その後別のメーカーで開発されたBLI(blue laser imaging)も、NBIに類似した画像が得られるため、同様の効果を見込み食道の観察に用いられている。

2) NBI/BLIによる発見と診断(図1)

前述したようにNBIは通常観察に比べて食道癌の検出感度に優れているため、食道癌の発見のためには、主にNBI/BLIを用いて食道を観察するのがよい。また食道の観察において、食道内空気量の調節は重要である。食道壁を弛ませた状態で病変を観察すると(脱気下観察)、



a. 食道表在癌(上皮内癌)の通常観察像



b. 食道表在癌(上皮内癌)のNBI像

図1 NBIによる観察

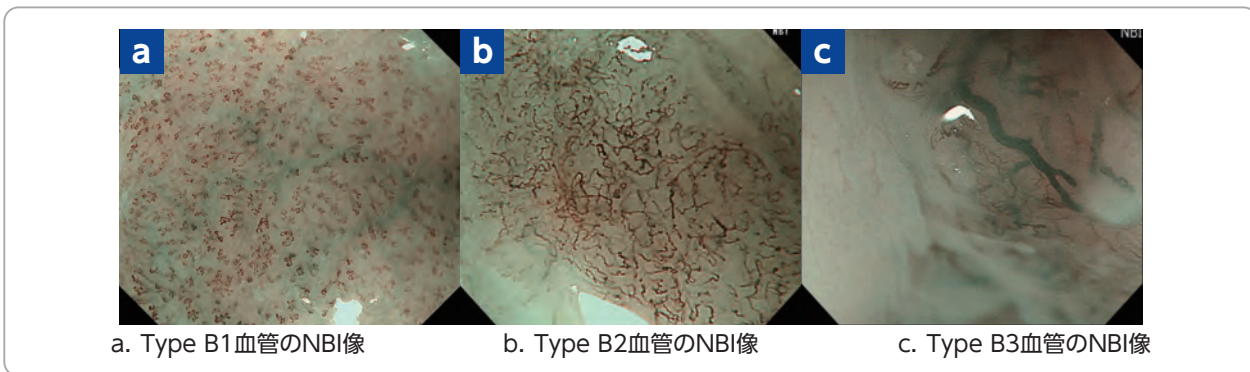


図2 食道学会分類とNBI像

Oyama T, et al : Esophagus. 2017 ; 14 : 105-112.

- a. Type B1血管：IPCLにみられるようなループ構造を残す血管(主にEP/LPM癌でみられる変化)
- b. Type B2血管：ループ構造が消失し直線状になった非ループ血管(主にmuscularis mucosa (MM)/submucosa 200 μ mまでの[SM1]癌でみられる変化)
- c. Type B3血管：周囲の非ループ血管より明らかに太い(3倍以上)血管(主にSM200 μ mより深い[SM2]癌でみられる変化) avascular area (AVA)
 - AVA-small：非ループ血管で囲まれた血管の乏しい領域が \sim 0.5mm (主にEP/LPM癌でみられる変化)
 - AVA-middle：非ループ血管で囲まれた血管の乏しい領域が0.5mm \sim 3.0mm (主にMM/SM1癌でみられる変化)
 - AVA-large：非ループ血管で囲まれた血管の乏しい領域が3.0mm \sim (主にSM2癌でみられる変化)

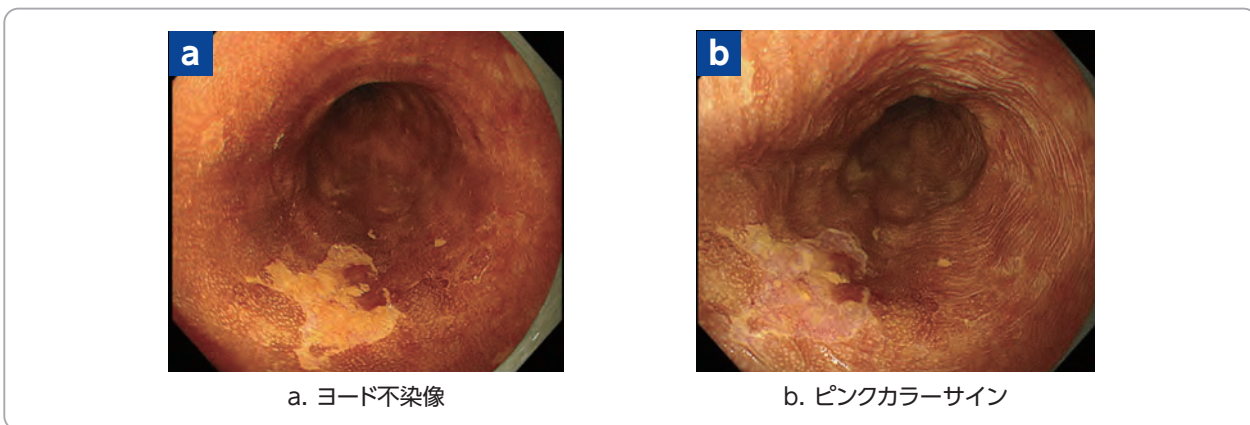


図3 ヨード染色による観察

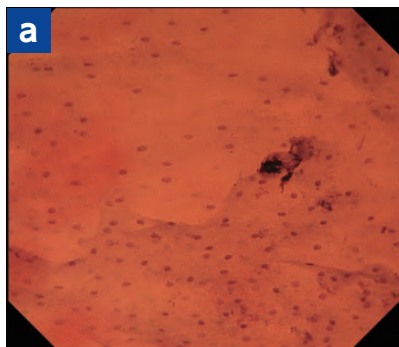
食道壁を十分伸展した状態(通常観察)に比べて食道癌の視認性が向上するため⁴⁾、食道は伸展させた状態だけでなく、やや脱気した状態でも観察する方がよい。

NBI/BLIで食道癌を観察するとbrownish areaとして描出されることが多い。食道癌のbrownish areaは、癌部における血管の増生と食道表面の茶色変化(background coloration)により生じる。食道を観察している際にbrownish areaがみられれば、まずは近接して観察し、background colorationに加えて血管のドット状変化がみられれば食道癌の可能性が高い(図2-a)⁵⁾。拡大機能を持つ内視鏡を用いれば、血管のより詳細な評価が可能で、通常は食道学会分類に基づき食道癌かどうかの診断を行う(図2)。食道学会分類のType B1血管とは、上皮乳頭内血管ループ(intra-epithelial papillary capillary loop:IPCL)に拡張・蛇行・口径不同・形状不均一がみられる血管で、食道表在癌、特に深達度

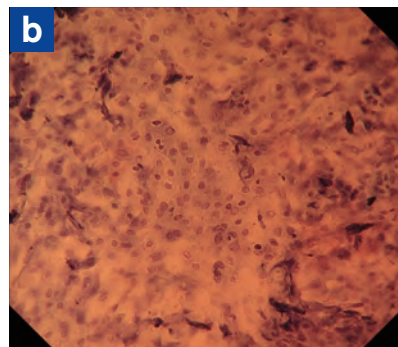
がepithelium (EP)/lamina propria (LPM)の癌に特徴的な所見である。一方で、これら4徴のすべては揃わない血管(Type A 血管)がみられれば、上皮内腫瘍などの非癌病変であることが多い。

3) ヨード染色による発見と診断(図3)

ヨード染色は食道粘膜上皮の主に有棘細胞層内に蓄積されているグリコーゲンと、ヨウ素が反応する化学反応を利用したもので、食道癌の存在・範囲診断に用いられる。グリコーゲンを産生する正常上皮が薄くなれば、ヨードへの染色性は低下し淡染帯となり、癌細胞の増殖により正常上皮が消失すればヨード不染帯となる。以前は3%程度のヨード液が染色に用いられていたが、胸痛や不快感などの症状を軽減するため、最近はより薄いヨード液の使用が推奨されている。また、チオ硫酸ナトリウムを使用することによっても、ヨード染色に伴う不快な症状の軽減が見込める。



a. 非癌部のエンドサイト像



b. 癌部のエンドサイト像

図4 超拡大内視鏡による観察

ヨード染色はほかの方法と比べて、癌の検出感度が高い方法である。一方で、癌以外に食道炎やびらん、扁平上皮内腫瘍などもヨード不染を呈するため、ヨード染色の特異度は低い³⁾。ヨード染色後2分程度で、ヨード不染部がピンク色に変化するピンクカラーサインは、癌に特異的な所見であり、ヨード染色による食道癌診断に役立つ所見である。また、ヨード染色で食道内に大小多数のヨード淡染や不染がまだら模様に見られる「まだら食道」は、咽頭から食道における発癌ポテンシャルと関連し、まだら食道がみられる食道癌患者では、異時性の食道癌や咽頭癌のリスクが高いことが知られている⁷⁾。

4) 超拡大内視鏡による細胞観察と診断(図4)

2000年前後から用いられていた拡大内視鏡は、100倍程度の拡大機能を持ち、食道表面にみられるIPCLなどの微細血管の観察に用いられてきた。2018年には、最大520倍の光学拡大機能が付いた超拡大内視鏡(エンドサイト)が日常臨床に導入された。エンドサイトを用いて、メチレンブルーやトルイジンブルーで染色した食道粘膜を観察すると、粘膜表層の1つひとつの細胞レベルの評価が可能である。正常食道粘膜では粘膜表層に向かうにつれ表層分化が起こり、細胞は円板状に薄くなり核は濃縮するため、エンドサイトでは広い細胞質と濃縮した核を持つN/C比が低い重層扁平上皮細胞が敷石状に配列する様子が観察できる。一方食道癌では、食道表面が癌細胞に置換されていることが多く、エンドサイトではN/C比が高く核異型を伴う癌細胞が観察できる。このように、エンドサイトはリアルタイムに核異型の評価を可能にする魅力的な技術である。今後は、この方法が従来のNBI/BLI拡大観察やヨード染色に比べて、どの程度診断精度を向上させるのか、その精度向上が染色等の手間に見合うものなのかなどを評価する必要がある。

③ 内視鏡による食道癌の深達度診断

~~~~~

#### 1) 深達度診断に用いる内視鏡

食道癌の深達度は、EP/LPM, MM/SM1, SM2に分けられる。このうちEP/LPMおよびMM/SM1と診断されたものには内視鏡切除が適応されることが多く、SM2もしくはそれよりも深い深達度であると診断されたものには外科切除や化学放射線療法(chemoradiation therapy : CRT)が適応されることが多い<sup>9)</sup>。つまり治療法選択の観点からは、SM1以浅癌とSM2以深癌の鑑別を行うことが重要である。

食道癌の深達度には、通常観察、NBI/BLI拡大観察、超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography : EUS)が主に用いられてきた。しかし、最近の研究で、通常観察およびNBI/BLI拡大観察で深達度診断を行った後に、EUSを追加で施行しても、深達度の正診割合に有意な向上はみられず、癌の深達度を実際よりも深く読み間違えるoverdiagnosisが増えたことが報告されている<sup>9)</sup>。Overdiagnosisは内視鏡切除で治癒する可能性がある癌に、外科切除やCRTといったより侵襲の大きな治療が適応される(overtreatment)可能性をはらんでいるため、食道表在癌の深達度診断は通常観察とNBI/BLI拡大観察を中心に行う方がよいと考えられる。一方、進行食道癌の深達度診断は、海外ではEUSが用いられているが、わが国ではEUSはあまり用いられておらず、主に通常観察により行われる。

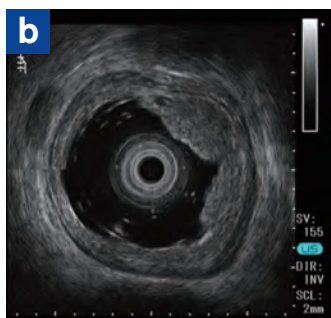
#### 2) 通常観察とNBI/BLI拡大内視鏡による深達度診断

(図5-a, c)

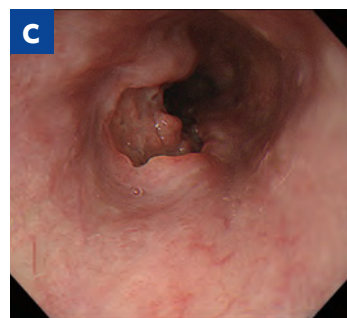
深達度診断の際には、まず病変部を通常観察し、表面の凹凸や厚みなどの所見を評価する。表面がほぼ平坦、あるいは凹凸があっても1mm程度までであれば、SM1以浅癌と考える。一方で、1mmを超える高さの隆起や1mmを超える病変の厚みを認める場合SM2癌を疑い、



a. 食道表在癌 (SM2癌) の通常観察像



b. 食道表在癌 (SM2癌) のEUS像



c. 食道進行癌の通常観察像

## 図5 深達度診断

これら所見がみられた部位を中心にNBI/BLI拡大内視鏡による観察を行う。NBI/BLI拡大内視鏡では、食道学会分類に基づき深達度を診断する。病変全体がType B1血管やAVA-smallで占められる場合はEP/LPM癌と診断し、Type B2血管やAVA-middleがみられる場合はMM/SM1癌と診断し、Type B3血管やAVA-largeがみられる場合はSM2癌と診断する。進行癌では、通常観察で背の高い隆起や、壁の広範な硬化、craterの形成がみられるが、craterの形成などにより表面構造が破壊されていることが多く拡大内視鏡による深達度診断は通常困難である。

### 3) EUSによる深達度診断(図5-b)

EUSは、超音波を用いて消化管外部の臓器や消化管の壁構造を描出する方法である。食道表在癌の深達度診断は主に20~30MHzのミニチュアプローブを用いて行われる。プローブと病変部に空気が介在すると、きれいな壁構造が描出されないため、脱気水注入法、ゼリー法、ソフトバルーン法などの方法を用いて介在する空気を除去し走査する。20~30MHzのミニチュアプローブで観察すると食道壁は通常9層に描出されるが、分離が悪く5層や7層に分離される場合もある。9層に分離された場合には、3/9層に中断がなければEP/LPM癌と診断し、3/9層に中断があり4/9層に腫瘍エコーがみられなければMM/SM1癌と診断し、4/9層に腫瘍エコーがみられればSM2癌と診断する。進行癌の診断にはEUS専用機が適しているが、前述のようにわが国ではあまり用いられていない。

### ④ 内視鏡による食道癌の転移診断

食道癌の治療前ステージングや治療後のサーベイランスにおいて、頸部や縦隔、腹部にリンパ節転移がみられるかどうかの評価は重要である。リンパ節の転移診断には、わが国ではCTやFDG-PETが主に用いられて

いるが、これらに加えてEUSが用いられることもある。EUSによるリンパ節の転移診断は、通常EUS専用機を用いて行われ、頸部や縦隔、腹部領域リンパ節の描出が可能である。EUSで転移の疑いがあるリンパ節が検出されれば、超音波内視鏡下穿刺吸引法(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration : EUS-FNA)によりリンパ節から組織を採取し、転移の組織診断も可能である。

EUS、CT、FDG-PETの診断能を比較したメタアナリシス<sup>10)</sup>によると、EUS、CT、FDG-PETの感度がそれぞれ(80%、50%、57%)、特異度がそれぞれ(70%、83%、85%)と報告されている。つまり、EUSは小さなリンパ節も同定でき感度に優れているが、同定されたリンパ節には転移ではないリンパ節が含まれており特異度ではCTやFDG-PETと比べ劣っている。またEUSの施行にあたっては、EUS専用機の知識、技術だけでなく、食道癌転移に関する知識や経験が必要であるため、わが国ではあまり普及していない。

### ⑤ まとめ

食道癌の早期発見、深達度診断、転移診断などの場面で、各種内視鏡が使用されている。各内視鏡の特徴を理解し、適材適所で用いることで、より良い診断が可能となる。

#### ●参考文献

- 1) Muto M, et al : J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 1566-1572.
- 2) Gono K, et al : Opt Rev. 2003 ; 10 : 211-215.
- 3) Takenaka R, et al : Am J Gastroenterol. 2009 ; 104 : 2942-2948.
- 4) Iwatsubo T, et al : BMC Gastroenterol. 2020 ; 20 : 389.
- 5) Ishihara R, et al : J Gastroenterol Hepatol. 2010 ; 25 : 1410-1415.
- 6) Oyama T, et al : Esophagus. 2017 ; 14 : 105-112.
- 7) Katada C, et al : Gastroenterology. 2016 ; 151 : 860-869.
- 8) 石原立, 他 : Gastroenterol endosc. 2020 ; 62 : 221-271.
- 9) Ishihara R, et al : JAMA Netw Open. 2021 ; 4 : e2125317. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2021.25317
- 10) van Vliet EPM, et al : Br J Cancer. 2008 ; 98 : 547-557.

# 食道癌診療における画像診断(CT, MRI, PET)を用いた質的評価の重要性

東邦大学医療センター佐倉病院 外科 岡住 慎一

## ①はじめに

食道癌が難治性である所以として、リンパ節転移を広範囲にきたしやすい食道の解剖学的特徴がある。食道は頸部、胸部、腹部に位置し、リンパ流は上下双方向に循環している。すなわち、胸部食道癌であっても、頸部リンパ節あるいは腹部リンパ節に転移が生じる。この転移の頻度は過去の研究から腫瘍の食道壁深達度別に判明しており、早期のm1, m2(粘膜上皮, 粘膜固有層)癌においてはほぼ生じないため、ESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)の絶対的適応とされている。しかし、それより以深の深達度例においてはリンパ節転移が有意な頻度となるため、進展した癌病態を包括した治療を要し、全体像の正確な診断が必要となる。すなわち、詳細なリンパ節転移領域の診断や、高度進行癌における他臓器への浸潤診断や遠隔転移診断である。その際の診断のmodalityとして、CT, MRI, PETを用いる<sup>1)</sup>。さ

らに、化学療法、放射線療法、手術療法を併施する集学的治療においては、先行する治療の効果が追加する治療の成績にも有意に影響するため、先行治療の効果判定の精度が追加治療の適応判断に重要となる。このためには、腫瘍の形態的評価のみならず、質的評価が必要である。前述の画像modalityによる質的評価として主腫瘍ならびに転移リンパ節の血流評価や拡散評価、糖代謝評価の有用性が報告されている。

本項では、食道癌診療における、前述の画像診断法による腫瘍の壁深達度診断、リンパ節転移診断、遠隔転移診断による進行度診断、進展範囲診断、集学的治療の際の効果判定における質的診断の実際について述べる。

## ②壁深達度診断

腫瘍の壁深達度の診断では、表在癌の微細総構造判定には、内視鏡検査、超音波内視鏡検査などにより総合的に診断する。一方、進行癌においては、狭窄が強く内視鏡検査が不十分である場合や隣接臓器への浸潤診断を要する場合があります。主としてCTあるいはMRI検査を用いる。一般に造影CT検査(図1)が空間、組織分解能にもっとも優れ、第一選択となるが、造影剤使用不可症例等では、MRIの脂肪層分離描出能を活かした他臓器浸潤診断が有用となる。

## ③リンパ節転移, 遠隔転移診断

転移の診断のためには、CT, MRI, PETを施行する。とくに造影CTによる高精度撮影が、微細リンパ節転移、遠隔転移の描出に優れている。転移診断においては、形態診断のみでは不十分であり、生理生化学的な質的診断を加えることで診断能力が向上する。造影CTを用いた血流診断、diffusion MRIを用いた拡散強調診断(図2)、PETによる糖代謝診断(図3)により、転移巣で生じる血流不整、拡散低下、糖代謝亢進の画像化を転移診断に利用している。これらのmodalityによる集学的評価が、主腫瘍のみならず転移リンパ節や遠隔転移などの診断を向上させ

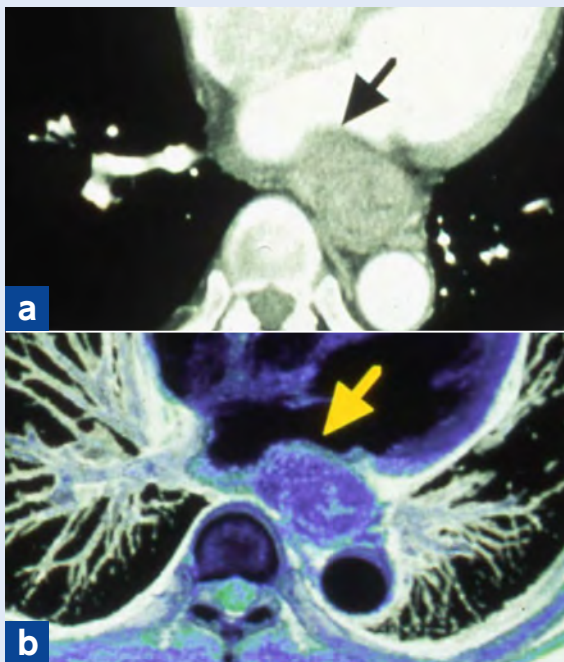
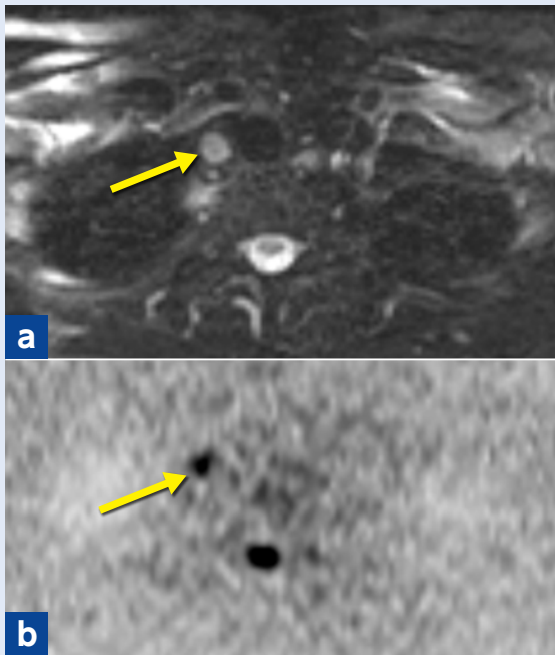


図1 造影CT再構築画像による他臓器浸潤診断

- a 原画像：腫瘍(矢印)は左房を圧迫しておりT4疑いとなる。
- b 再構築画像：腫瘍と左房との間の介在結合組織像が認められT4(-)と判定される。





**図2** diffusion MRI (DWI)によるリンパ節転移診断

- a T2画像：101R(頸部傍食道)リンパ節の腫大(矢印)がみられる。  
 b DWI画像：同リンパ節の拡散低下がみられ、転移(+)と判定される。

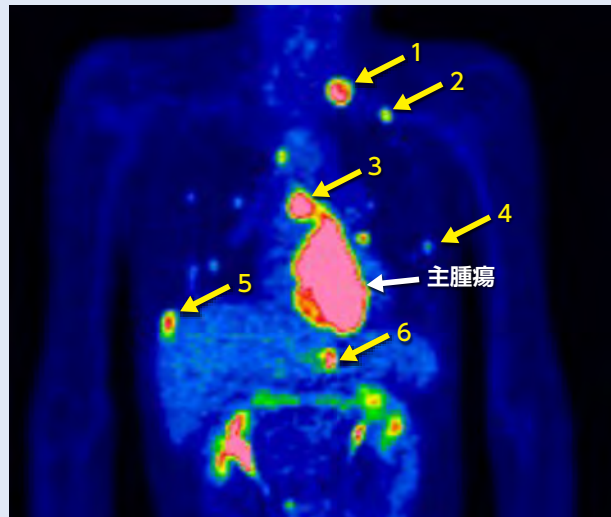
ており、病期診断のみならず腫瘍進展範囲の詳細な解析に不可欠となっている<sup>2)</sup>。

#### ④悪性度診断

個々の腫瘍は、増殖力・悪性度が異なり、再発率や予後に影響し、治療方針を決定する上で重要な要素となる。これらの特性は、腫瘍部のheterogeneityや組織、血流、拡散、糖代謝を造影CT、MRI、PETによる質的診断法を用いて解析することにより評価が可能であることが報告されている。これらは再発予測、予後評価への有用性が示されている<sup>3)</sup>。

#### ⑤1次治療方針選択 および追加治療適応決定

進行食道癌治療においては、化学療法(免疫療法)、放射線療法、手術治療が病態、全身状態等により選択あるいは併施される。手術治療においても、術前化学(放射線)療法が施行されることがガイドラインにも推奨<sup>1)</sup>され多数となっている。これらが1次治療方針として選択される場合、腫瘍の治療感受性に個体差があることが知られており、実際に経験されるところである。この治療効果の病理学的奏効度が予後に反映することが報告されており、現在の画像



**図3** FDG-PET による病期診断

糖代謝亢進像の描出により、主腫瘍および転移病巣(矢印)(1：頸部リンパ節、2：鎖骨上リンパ節、3：縦隔リンパ節、4：肺転移、5：肝転移、6：腹部リンパ節)が診断され、stage IVbと判定される。

診断の課題として治療効果の予測法、病理学的効果を反映する判定法の開発が求められている。

予測法には、造影CTによる腫瘍perfusion評価、diffusion MRIによる拡散係数評価などによる指標が報告されている<sup>4)</sup>。病理学的奏効度の評価には、PETによる糖代謝評価、diffusion MRによる拡散評価の有用性が従来から複数報告されており、とくに形態的效果に先行して早期から糖代謝低下ならびに拡散上昇がみられ、奏効例の治療半ばでの早期判定が可能となっている<sup>5)</sup>。各治療手段に対する腫瘍の感受性の評価により適切な1次治療を選択し、その効果を的確に判定することが2次治療法の選択に求められている。

#### ⑥おわりに

以上、CT、MRI、PETは、進行食道癌の診療において治療前の病期診断、進展範囲診断、悪性度診断において不可欠であり、質的画像診断法により、1次治療法の選択、2次治療法の選択がより適切になると考えられる。食道癌治療においては、これらのmodalityの特性、精度を十分理解し、適用することが肝要である。

##### ●参考文献

- 1) 日本食道学会編：食道癌診療ガイドライン 2017年版 第4版。金原出版、東京、2017。
- 2) Shimada H, et al : Ann Gastroenterol Surg. 2021 ; 5 : 404-418.
- 3) Fukunaga T, et al : J Nucl Med. 1998 ; 39 : 1002-1007.
- 4) Hayano K, et al : Oncol Rep. 2007 ; 18 : 901-908.
- 5) Imanishi S, et al : Dig Surg. 2013 ; 30 : 240-248.

# IV 治療

## ①内視鏡治療

東北大学病院 消化器内科 小池 智幸, 正宗 淳

### ポイント

- 術前に cT1a-MM/T1b-SM1 と診断した非全周性の食道扁平上皮癌に対して、初回治療として内視鏡治療を行うことが推奨される。
- 内視鏡的切除後には、切除標本の病理組織所見をもとに治癒判定を行う。
- 食道扁平上皮癌では、pT1a-EP/LPM で脈管侵襲陰性、切除断端陰性の場合、リンパ節転移頻度は低いため治癒切除と判定され、追加治療は必要ない。

### ① はじめに

食道癌は深達度とリンパ節転移率が密接に関連しているため、病変の拾い上げから精密検査まで、内視鏡が重要な役割を担っている。さらに食道癌に対する内視鏡治療が発展しつつ広く行われている。本稿では、わが国の食道癌の9割以上を占める食道扁平上皮癌を中心に、近年増加が指摘されている食道腺癌(Barrett食道癌)を含めて食道癌に対する内視鏡治療について概説する。

### ② 食道癌に対する内視鏡治療

食道癌に対する内視鏡切除法である内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection: EMR)および内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)は、わが国で開発されアジアや欧米諸国に広く普及してきた<sup>1)</sup>。とくにESDが、任意の領

域の粘膜切開ならびに粘膜下層の剥離により表在癌を一括で切除することが可能であることから、リンパ節転移や遠隔転移を有さない食道表在癌に対する局所切除術としてわが国で広く普及しており、エビデンスも蓄積されてきている<sup>1)</sup>。

### ③ 食道扁平上皮癌に対する内視鏡的切除の適応

食道表在癌の治療方針を考えるうえで、ESDを中心とした内視鏡的切除術、外科的切除術、化学放射線療法があり、その適応や適性について理解をして治療方針を立てる必要がある。食道癌の壁浸潤の程度とリンパ節転移のリスクの関連性が強いので、最初に食道表在癌壁深達度亜分類を図1に提示する<sup>2)</sup>。

内視鏡的切除は外科的切除術に比べて低侵襲な治療法である。内視鏡的切除の適応はCTやPET-CTにて遠

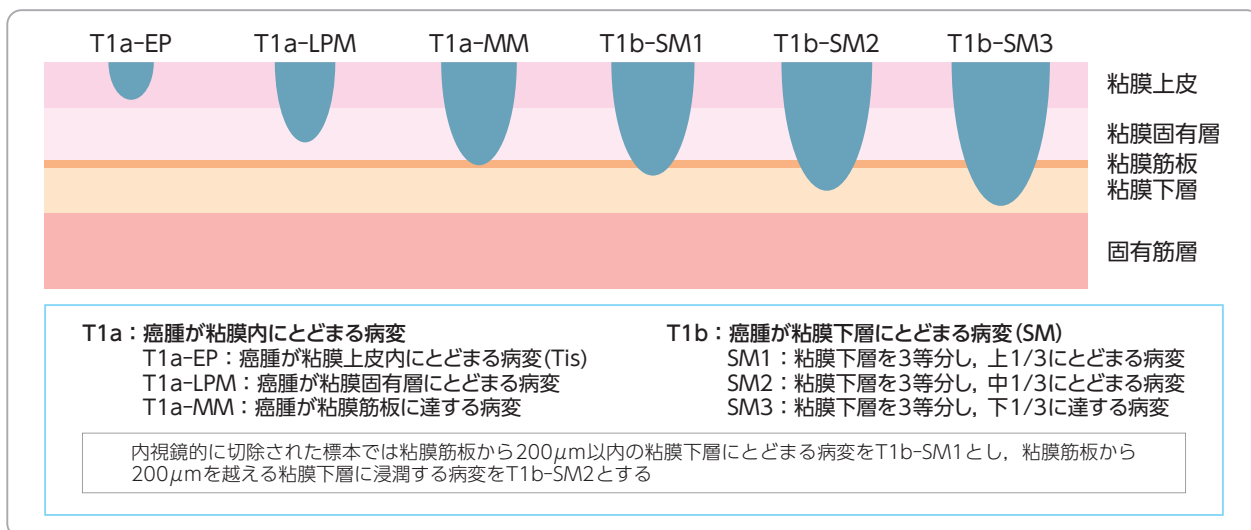


図1 食道表在癌壁深達度亜分類



図2 食道扁平上皮癌に対する内視鏡的切除の適応

石原立, 他: Gastroenterol Endosc. 2020;62:223-271. より引用改変

隔転移やリンパ節転移を有しない病変で、術前診断において深達度がclinical(c)EP-LPMまでの癌である。また、術前にcMM-SM1と診断した場合でも必ずしもSM浸潤癌とは限らないため、ESDと外科手術との侵襲の差から低侵襲なESDが先行されることは許容される<sup>3)</sup>。実際、cMM/SM1癌に対して内視鏡的切除は安全に施行でき、その27.4~55.2%は内視鏡的切除で治癒する可能性が高いpathological(p)EP/LPM癌である<sup>1)</sup>。さらに、内視鏡的切除後の病理結果で非治癒切除であっても、追加治療により良好な予後が期待できることから、日本消化器内視鏡学会の『食道癌に対するESD/EMRガイドライン』(以下 ガイドライン)においても「術前にcT1a-MM/T1b-SM1と診断した非全周性の食道扁平上皮癌に対して、初回治療として内視鏡治療を行うことを弱く推奨する」とされている(図2)<sup>1)</sup>。

一方でSM深部浸潤癌は、そのリンパ節転移率の高さから内視鏡的治療単独での根治性は低いため、cSM2以深と診断した場合には一般的に内視鏡的切除の適外である。しかし、cSM1/SM2癌を対象に、内視鏡的切除後の病理組織学的評価に基づいて化学放射線療法を追加する治療法の有効性に関して検討した研究<sup>4)</sup>では、内視鏡切除後の病理結果で「pMM, 脈管侵襲なしかつ断端陰性」患者は経過観察, 「pMM, 脈管侵襲ありかつ断端陰性」, または「pSMかつ断端陰性」患者は予防的放射線療法, 「断端陽性」患者の場合は根治的放射線療法を行ったところ、全患者の3年全生存率は92.6%, 3年無増悪生存率89.7%という結果が報告されている。このうちpMM, 脈管侵襲ありかつ断端陰性, またはpSMかつ断端陰性患者で予防的放射線療法を行った群の3年全生存率は90.7%と良好な治療成績が示された。本研究によりcSM1/SM2癌に対しても内視鏡的切除が安全に施行でき、非治癒切除に終わった場合でも、病理所見に基づき適切な追加治療を行えば

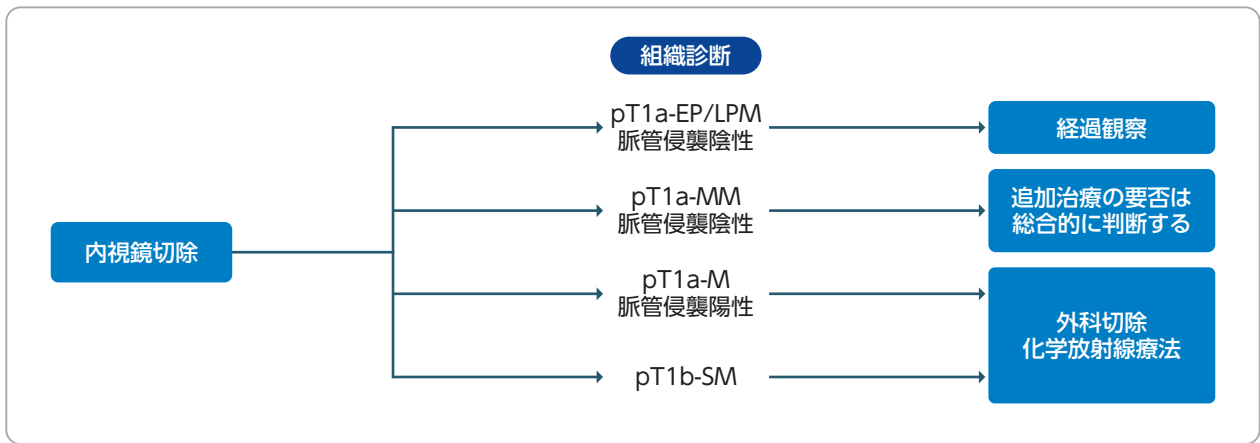
良好な予後が期待できると考えられる<sup>1)</sup>。

食道癌に対する内視鏡的切除は低侵襲で根治性も高い治療であるが、全周性の内視鏡切除後には、難治性の狭窄が生じることがあり、この場合には患者のQOLを著しく低下させることが問題となる。したがって、3/4周以上の病変である場合には術後狭窄が極めて起こりやすいので、ステロイドの局注(トリアムシノロンアセトニド)や内服(プレドニゾン)が行われることが多い。ガイドラインでは「食道表在扁平上皮癌内視鏡切除後の粘膜欠損の周在が3/4以上となった際に、トリアムシノロンの局注を弱く推奨する」とされている<sup>1)</sup>。一方で5cmを超える全周性の病変においては術後狭窄のコントロールが難しいことが想定されるため、外科的切除や化学放射線療法について検討する必要がある(図2)が、施設により対応にばらつきがあるのが現状である<sup>5)</sup>。

#### ④ 食道扁平上皮癌内視鏡的切除後の治療判定と追加治療

内視鏡的切除後には、切除標本の組織所見をもとに治療判定を行う。食道扁平上皮癌では、pT1a-EP/LPMで脈管侵襲陰性、切除断端陰性の場合、リンパ節転移頻度は低いため治療切除と判定され、追加治療は必要ないとされている<sup>1)</sup>。一方、pT1a-MM癌では転移のリスクが高くなり、とくに脈管侵襲の有無で転移頻度が異なるため、pT1a-MM癌で脈管侵襲陽性の場合、追加治療を行うことが強く推奨されている(図3)<sup>1)</sup>。

さらに、内視鏡切除後のpT1a-MM脈管侵襲陰性かつpVM0(垂直断端に癌浸潤を認めない)の食道扁平上皮癌の経過観察群で5.6%の転移再発率が認められるが、追加外科的切除によるQOL低下や治療関連死の可能性、追加化学放射線療法の有害事象を考慮して



**図3 食道扁平上皮癌に対する内視鏡的切除術後の治療判定と追加治療**

石原立, 他: Gastroenterol Endosc. 2020;62:223-271. より引用改変

追加治療を行うべきかどうかの結論は得られていないのが現状である。ガイドラインでも、「内視鏡切除後のpT1a-MM脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対する外科切除もしくは化学放射線療法による追加治療を行うこと、または、行わないことについては推奨を決定できない」とされている。日常臨床においては、患者や家族に転移再発率についてのデータを提示し、患者のパフォーマンスステータス、年齢、併存疾患、患者や家族の希望などを考慮し、外科的切除もしくは化学放射線療法による追加治療の適応を総合的に判断されているのが現状であり、今後、患者の全身状態の評価を含めたより客観的な指標が開発されていくことが望まれる。

一方、pT1b-SM脈管侵襲陰性かつpVM0の経過観察例で13.2～18.8%の転移再発率が認められるが、追加治療群では追加外科切除群5.9%、追加化学放射線療法群7.4%と転移再発率が低く抑えられていることから、追加外科的切除によるQOL低下や治療関連死の可能性、追加化学放射線療法の有害事象を考慮しても、追加治療の有効性が上回ると考えられている<sup>1)</sup>。したがって、ガイドラインでは「内視鏡的切除後のpT1b-SMの食道扁平上皮癌に対する外科的切除もしくは化学放射線療法による追加治療を強く推奨する」とされている(図3)<sup>1)</sup>。

### ⑤ 根治的放射線療法後の局所遺残、再発例に対する救済治療

食道癌に対する化学放射線療法後に、局所に病変が遺残再発した場合は、外科的手術、内視鏡治療により長期生存が得られる場合がある。病変が粘膜内にとどまる場合には、ESDなどの救済内視鏡治療が安全に施行可能である。粘膜下層、固有筋層までの浸潤が疑われた場合

でも光線力学療法(photodynamic therapy: PDT)にて良好な治療成績が報告されている<sup>3)</sup>。

### ⑥ 食道腺癌(Barrett食道癌)に対する内視鏡治療

わが国、欧米ともに表在型Barrett食道癌に対して内視鏡的切除が施行され、わが国では粘膜内癌に限定して内視鏡治療を行うことが推奨されている<sup>3)</sup>。とくにEMRと比較して、ESDは一括切除率、R0切除率が高く、遺残再発率が低く、偶発症(後出血、穿孔、狭窄)に関しては概ね同等であることから、わが国では内視鏡的治療適応となる食道表在腺癌に対する根治的な切除法として、EMRよりESDが強く推奨されている(図4)<sup>1)</sup>。

また、内視鏡でR0切除(完全切除)が得られた脈管侵襲陰性の分化型pT1a-MIに対しては、転移再発率の低さから内視鏡切除のみで経過観察することが推奨されている。

さらに、わが国の458例(外科的切除217例、内視鏡的切除241例)の食道腺癌症例を対象とした転移リスクの後方視的解析結果から、3cm以下で脈管侵襲や低分化成分がみられないSM500μm以浅の癌は転移の可能性が低く、内視鏡治療の適応となりうる病変であることが示唆されている<sup>6)</sup>。今後の前向き研究の結果が待たれる。

### ⑦ 食道表在癌に対するESDの実際

食道は呼吸の影響を受けやすく、ESDにおいては、一定の視野を保つことが困難となることが多く、治療時間が長くなるばかりか視野が悪い状態で手技を続けると穿孔を引きおこす可能性も高くなる。食道の周

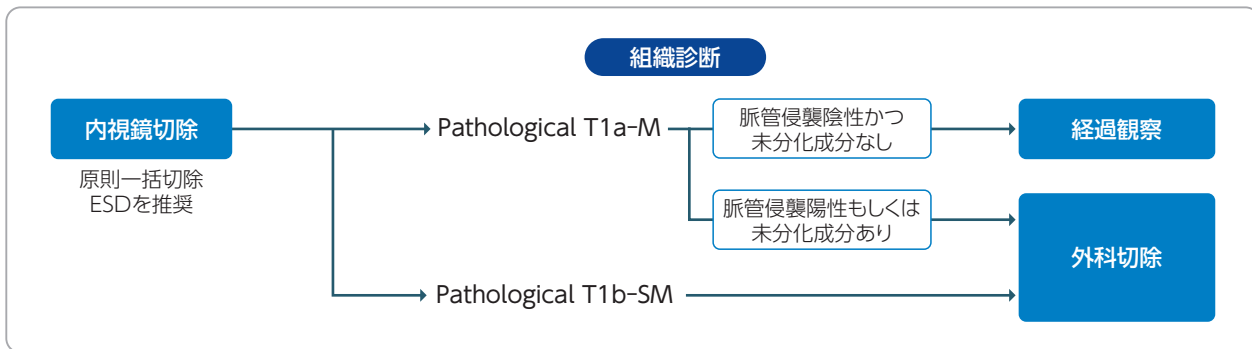


図4 食道腺癌 (Barrett食道癌) に対する内視鏡的切除術後の治癒判定と追加治療

石原立, 他: Gastroenterol Endosc. 2020;62:223-271. より引用改変

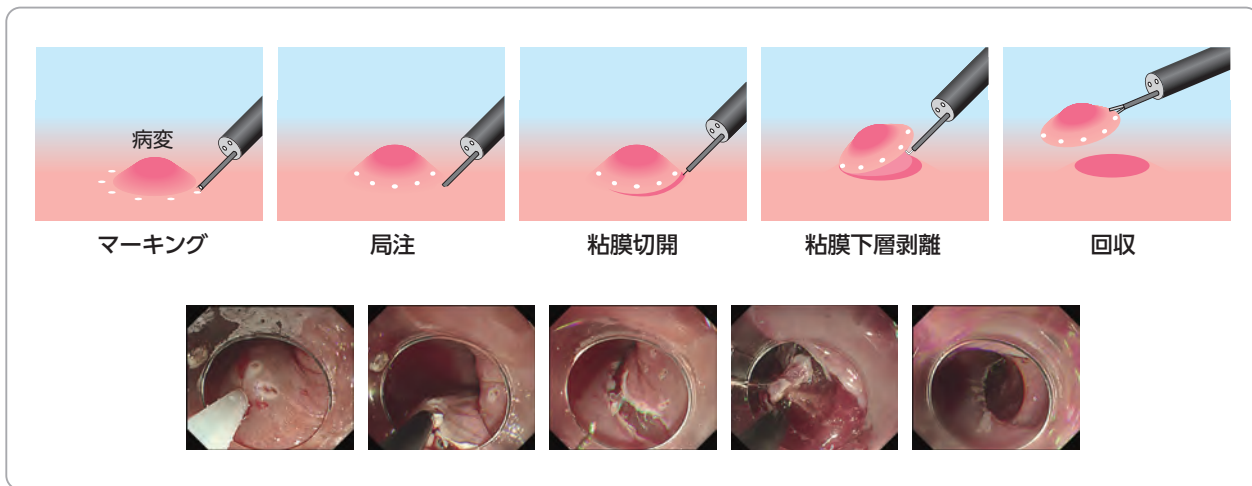


図5 内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)

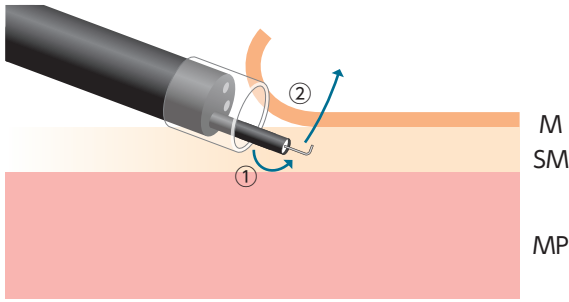
囲には、心臓や肺などバイタルに直結する重要な臓器が多いため、穿孔した場合には気胸、膿胸、縦隔気腫、縦隔膿瘍などの重篤な合併症につながりやすいため、よりよい条件下にESDを行う工夫が必要である<sup>5)</sup>。

ESDの基本的操作は以下の通りである (図5)。

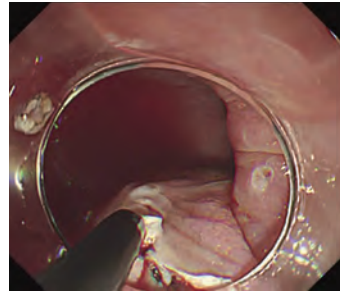
- 1) 先端アタッチメントを装着した送水機能付きの内視鏡とCO<sub>2</sub>送気を用意する。
- 2) ヨード不染範囲 (扁平上皮癌はヨード不染を呈する) の外側にマーキングを行う。
- 3) 局注針を用いて粘膜下層へグリセオールやヒアルロン酸ナトリウムもしくはアルギン酸ナトリウムを局注する。この際に粘膜下層の血管を損傷し、出血や血腫をきたすことがあるので穿刺部位は最小限にする。
- 4) 粘膜切開において、HookKnifeや、DualKnife, FlushKnifeなどいわゆる先端系のナイフでは、口側から肛門側に切開するため、次のマーキングを認識しやすく正確な切開が可能である。HookKnifeは粘膜下層にナイフを一度入れてしまえば、多少の呼吸性変動があってもアームで粘膜を把持するイメージで操作することで視野が固定されるので、

安心して安全に切開を進めていくことができる (図6)。また、アップアングルだけで粘膜を把持するようなイメージで切開するという状況にスコープをもっていくことができれば、①粘膜下層にナイフを入れる、②わずかなアップアングルで粘膜を把持し切開する、という単純な操作をくりかえすだけで安全に効率的に切開操作を行うことができる (図6)<sup>7)</sup>。なお、通常は水や血液が溜まり処置がしにくい左壁に近い粘膜から切開し、トリミングも十分にしておくことが治療時間の短縮につながる。

- 5) 粘膜下層剥離を安全に行うためには、ブラインド操作を避け、粘膜下層をしっかりと観察しつつ剥離すること、十分な局注を維持することが重要であり、送水機能付きのHookKnifeJやDualknifeJ, FlushKnifeは有用である。さらに最近臨床で使用可能となったORISE ProKnifeは、生理食塩水ばかりでなくヒアルロン酸ナトリウムもしくはアルギン酸ナトリウムを直接スムーズに局注できるため、極めて効率的かつ安全に粘膜下層剥離が可能である。また、剥離をより安全に施行するためには、良好な視野を確保することと適切なトラクションを

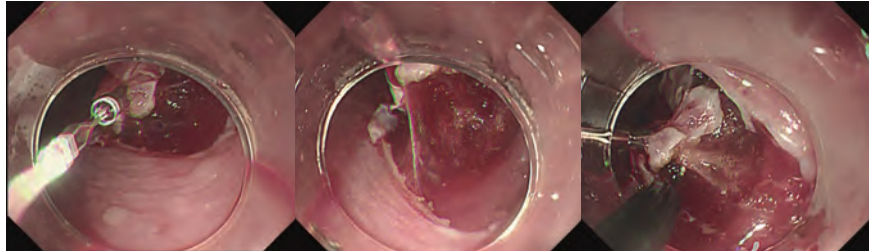
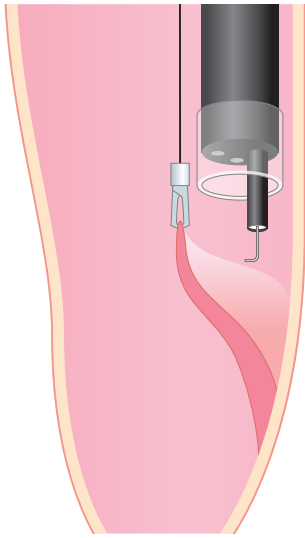


- ①粘膜下層にナイフを入れる
- ②アップアングルで粘膜を把持し切開する



HookKnifeを粘膜下層に入れ内腔側にアップアングルをかけて把持することで、呼吸性変動などの影響をうけることなく安全に切開できる

**図6** HookKnifeによる粘膜切開の実際



**糸付きクリップによる牽引の実際**  
糸付きクリップを病変口側にとりつけ、糸を口側に引くと病変は内腔側へ持ち上げられ、良好なトラクションが得られる

**図7** 糸付きクリップによる牽引

維持することが重要である。その際、糸付きクリップが有用である<sup>8)</sup>。糸付きクリップを病変口側に取り付け、糸を口側へ引くと病変は内腔側へ持ち上げられ、良好なトラクションが得られる。また、糸付きクリップで病変を固定することができるため、剥離操作が容易となり、良好な視野とトラクションにより安全なESDを継続することができる。クリップの下に潜り込んでトラクションをかけて視野を作るイメージで操作するのがよい(図7)<sup>5)</sup>。なお、クリップに絹糸やデンタルフロスを装着させる方法が普及しているが、カネカ牽引用クリップ2 (ICHIGAN2) が市販されており、手間なく簡便に使用できる。ガイドラインにおいても「食道表在扁平上皮癌に対するESDを行う際には、糸付きクリップによるトラクションデバイスを用いることを弱く推奨する」とされている<sup>1)</sup>。

## ⑧ おわりに



ESDを中心に食道癌に対する内視鏡治療の技術が向上し、その治療適応範囲が広がりつつある。低侵襲治療である内視鏡治療のメリットは大きいですが、その適応を十分に考慮して行うことが重要であることは言うまでもない。

### ●参考文献

- 1) 石原立, 他: Gastroenterol Endosc. 2020; 62: 223-271.
- 2) 臨床・病理 食道癌取扱い規約第11版. 日本食道学会編, 金原出版, 東京, 2015.
- 3) 食道癌診療ガイドライン2017年版. 日本食道学会編, 金原出版, 東京, 2017.
- 4) Minashi K, et al: Gastroenterol. 2019; 157: 382-390.
- 5) 小池智幸: 食道胃接合部付近の食道癌に対するESDのコツ. こんなときどうする!? 食道癌・咽頭癌 内視鏡の達人たちによる診断と治療. 石原立編, 株式会社金芳堂, 252-256, 2020.
- 6) Ishihara R, Oyama T, Abe S, et al: J Gastroenterol 2017; 52: 800-808.
- 7) 平澤大, 他: 臨床消化器内科. 2017; 32: 393-400.
- 8) 小山恒男: 日消誌. 2017; 114: 978-982.

# IV 治療

## ②外科治療

浜松医科大学医学部外科学第二講座 菊池 寛利, 竹内 裕也

### ポイント

- 胸部食道扁平上皮癌に対しては、頸部、胸部、腹部の3領域の操作による食道亜全摘および3領域リンパ節郭清術が一般的な術式である。
- 胸部操作は開胸、胸腔鏡、ロボット支援胸腔鏡、縦隔鏡、腹部操作は開腹、腹腔鏡、ロボット支援など多彩なアプローチ法があり、食道切除後の再建法も多彩なバリエーションがある。
- 食道亜全摘術は大きな侵襲を伴う術式であり、多職種チームによる周術期管理が重要である。
- 進行食道癌に対しては、集学的治療が必要である。

### ① 外科治療の適応

北米や西欧では胸部下部食道や食道胃接合部に生じる腺癌が多いのに対し、わが国における食道癌は約90%が扁平上皮癌であり、占拠部位は胸部中部食道が約50%と最も多い。食道扁平上皮癌は胸部食道に発生することが多いが、リンパ節転移は頸部、胸部、腹部を問わず生じるのが特徴的であり、外科治療は広範囲リンパ節郭清を伴う食道切除(亜全摘)術が標準的な術式である。耐術能のあるcStage Iの食道扁平上皮癌に対する治療の第一選択肢は手術であり、『食道癌診療ガイドライン』においても標準治療として記載されている<sup>1)</sup>。また、cStage II~IIIの食道扁平上皮癌に対しては、術前化学療法施行後に手術を行うのがガイドライン上の標準治療である<sup>1)</sup>。cStage IVの進行癌に対しては化学療法や化学放射線療法が適応となるが、初期治療後

に切除可能となった場合や遺残腫瘍に対して手術を行うことがあり、それぞれconversion surgery, 救済手術(salvage surgery)と呼ばれる<sup>1)</sup>。いずれの場合においても、食道癌の進行度のみならず、心機能、呼吸機能、栄養状態など患者の全身状態を十分に評価して適応を判断する必要がある。

胸部食道扁平上皮癌は頸・胸・腹部の広範囲にリンパ節転移を認めることが多いため、根治的手術は、頸部、胸部、腹部の3領域の操作による食道亜全摘および3領域リンパ節郭清術が一般的な術式である。胸部操作は右開胸が基本的なアプローチ法であるが、胸腔鏡下に行われることも多く(図1)、National Clinical Database (NCD)の年次報告によると、わが国における2019年の食道切除術症例の66.8%が胸腔鏡下で行われていた<sup>2)</sup>。胸腔鏡下手術の利点として、開胸手術と比べて整容性に優れるだけでなく、胸壁破壊が小さく

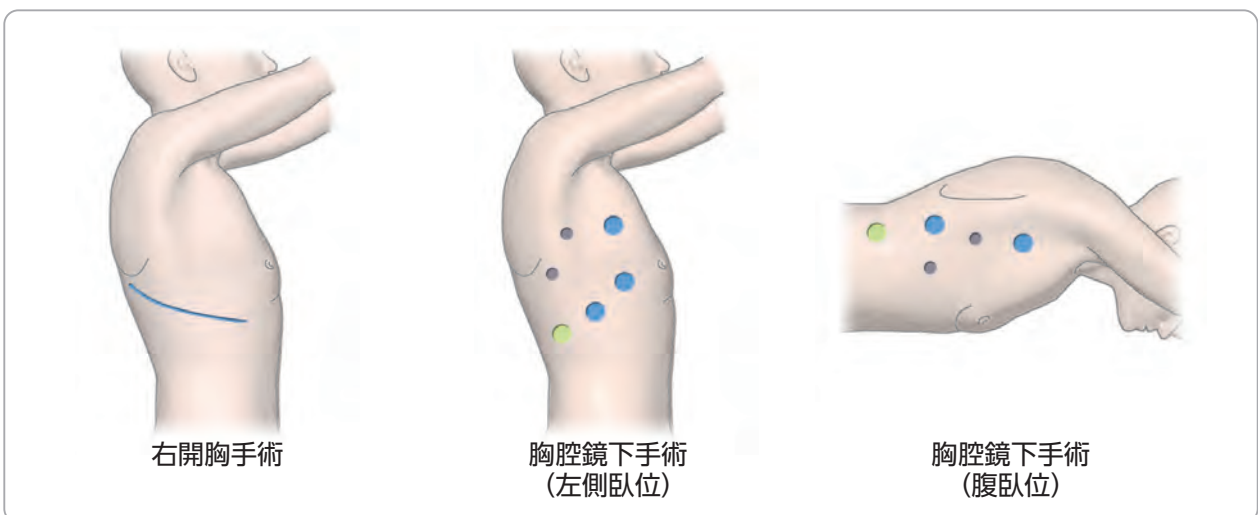
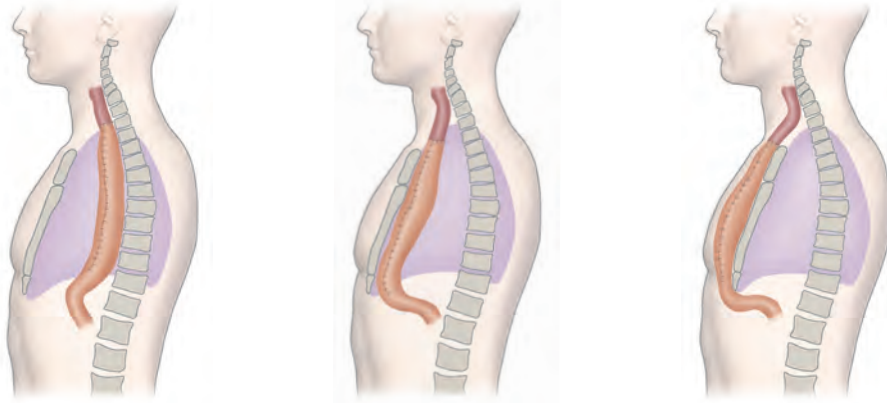


図1 右開胸、胸腔鏡下(左側臥位、腹臥位)手術における患者体位と創およびポート挿入位置の例



| 経路 | 後縦隔                                            | 胸骨後                                          | 胸壁前                                               |
|----|------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 長所 | 生理的な経路に近く直線的<br>縫合不全の頻度が低い                     | 縫合不全時に重篤化しにくい<br>縦隔内への放射線照射がしやすい             | 縫合不全時に重篤化しにくい<br>縦隔内への放射線照射がしやすい<br>二次的再建に適している   |
| 短所 | 縫合不全時に重篤化しやすい<br>逆流性食道炎を生じやすい<br>再建臓器(癌)の切除が困難 | 再建経路が屈曲しやすい<br>縫合不全を生じやすい<br>再建臓器による心臓の圧迫がある | 再建経路が長く屈曲しやすい<br>縫合不全を生じやすい<br>食物の通過が不良<br>美容上の問題 |

**図2 食道切除後の再建経路**

術後の呼吸機能が保たれることや術後呼吸器合併症が少なくなることが報告されているが、長期予後に関しては開胸手術に対する非劣性が十分に証明されておらず、現在胸腔鏡下手術と開胸手術のランダム化比較第Ⅲ相試験(JCOG1409)が多施設共同で進行中である<sup>3)</sup>。

また、2018年からはロボット支援胸腔鏡下手術が保険適用となり、近年急速に普及してきているが、従来の開胸手術や胸腔鏡下手術との比較や術式の選択基準は今後の検討課題である<sup>3)</sup>。頸部および腹部からの非開胸操作による縦隔鏡下手術も開発され、一部の施設で積極的に施行されている。開胸や胸腔鏡下手術との成績の比較検討は今後の課題であるが、縦隔鏡下手術は呼吸機能が十分でなく開胸手術が困難な症例にも適応可能なことが多く、低侵襲手術の一つとして期待されている<sup>3)</sup>。腹部操作も同様に開腹、腹腔鏡下、ロボット支援下の選択肢があるが、それぞれの優劣は検討課題であり、各施設で腫瘍や患者の状態などに応じて適応の判断が行われているのが現状である。

食道切除後の再建法には、再建に用いる臓器、再建経路および吻合部位の選択肢が複数あり、組み合わせによって多彩なバリエーションがある。再建臓器としては、胃、結腸、空腸などが選択肢となるが、多くの施設が胃管を用いた再建を第一選択肢としており、食道癌全国登録症例においても約85%の症例で胃管再建が行われている<sup>4)</sup>。胃管には全胃管、亜全胃管、半切胃管、大弯側細径胃管などがあり、それぞれ長所と短所があ

るが、優劣に関する結論は得られておらず、各施設の基準や症例に応じて選択されるが細径胃管が最も多く用いられている<sup>4)</sup>。再建経路には後縦隔経路、胸骨後経路、胸壁前経路があり、それぞれ長所、短所がある(図2)。2016~2018年のNCDの解析では、胃管再建を行った症例の約40%で後縦隔経路、約50%で胸骨後経路が選択されていた<sup>5)</sup>。NCDデータの解析では、後縦隔経路再建に対して胸骨後経路再建で術後縫合不全および手術部位感染が多く、肺炎が少なかった<sup>5)</sup>。一方、術後吻合部狭窄や逆流症状、栄養状態などの長期成績を含めた再建経路の比較検討は今後の課題である。吻合部位は胸骨後経路や胸壁前経路再建では頸部吻合が標準的であるが、後縦隔経路の場合は頸部吻合のほか胸腔内吻合が選択肢となる。また、吻合法には手縫い縫合、circular stapler法、linear staplerを用いた三角吻合、Collard法など複数の手法があり、優劣に関しては今後の検討課題である。

食道亜全摘術は侵襲の大きな術式であるが、近年の低侵襲手術の普及や周術期管理の向上、集約化などによって、世界的にも非常に良好なわが国の手術成績のさらなる向上を認めている。NCDデータの年次報告によると、2011~2019年の間に食道切除症例における75歳以上患者の割合が17.9%から24.2%と増えたにもかかわらず、術後30日以内死亡が1.1%から0.9%、術後90日以内死亡が3.2%から1.9%と減少しており<sup>2)</sup>、今後さらに高齢者への手術適応が広がることが期待される。



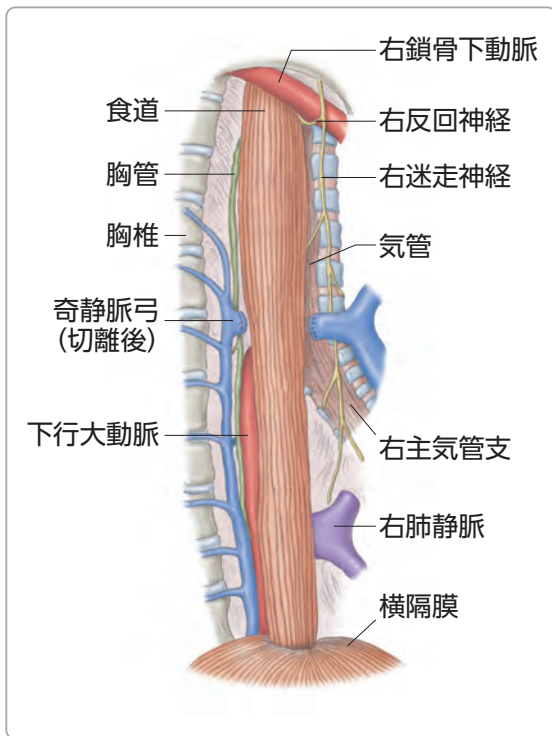


図3 胸部食道周囲の解剖

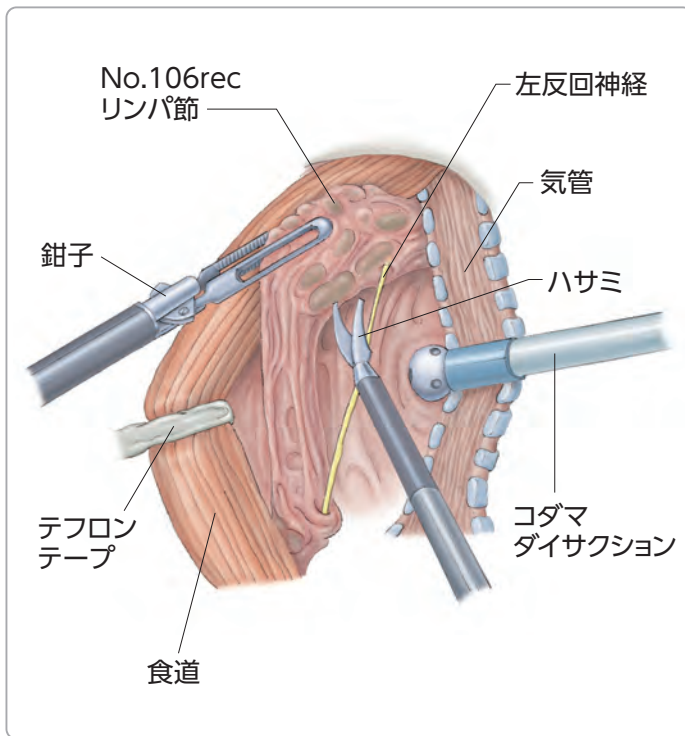


図4 胸腔鏡下手術(左側臥位)におけるNo.106recリンパ節郭清

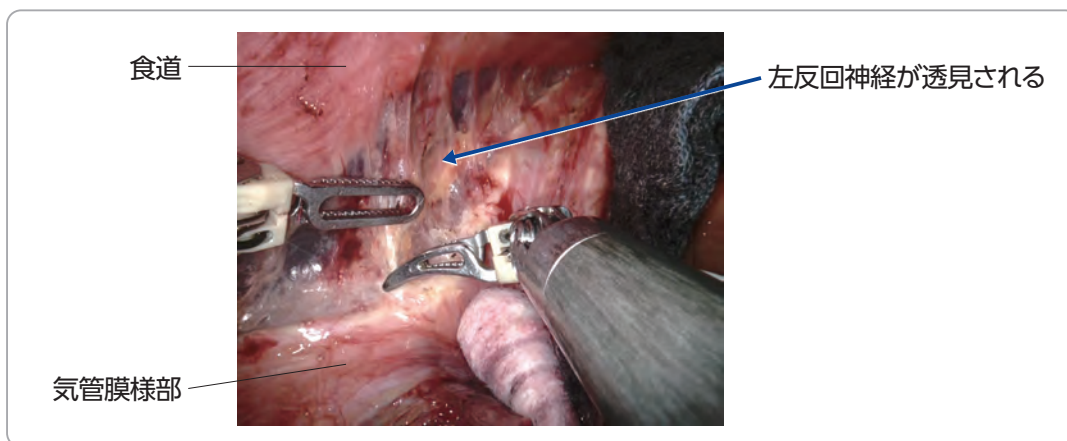


図5 ロボット支援胸腔鏡下手術における微細解剖

## ② 手術手技

開胸手術は左側臥位で右開胸にて行われることが一般的であるが、胸腔鏡下手術では左側臥位の外、腹臥位や左側臥位-腹臥位ハイブリッド体位など複数のアプローチ法がある(図1)<sup>3)</sup>。一方、ロボット支援胸腔鏡下手術は腹臥位にて、縦隔鏡下手術は仰臥位にて行われることが多い。

術式が多彩であり、手術の手順もさまざまであるが、共通している点は、椎体や大動脈、気管・気管支などの重要臓器に囲まれた後縦隔内の胸部食道を、リンパ節を含む周囲組織とともに剥離授動していく点である(図3)。この際、縦隔鏡下手術では縦隔胸膜を保ったまま剥離を行うが、開胸や胸腔鏡では右側の縦隔胸膜を切

開することにより食道へ到達する必要がある。また、食道は腫瘍のない部位、一般的には胸部上部食道で自動縫合器などを用いて切離し、口側は頸部から肛門側は腹部から引き出して摘出することが多い。

反回神経周囲リンパ節(No.106rec)は転移頻度が高くほとんどの症例で郭清対象であるが、左右の反回神経は郭清対象組織の中に埋もれて存在しており、反回神経を郭清組織から分離し温存する必要がある(図4)。この際、反回神経に沿った層で剥離を行い、反回神経から分岐する細い食道枝を鋭的に切離しながら、ていねいに郭清操作を行う必要があり、膜に基づいた微細解剖の理解と高度な手術技術を要する。近年の胸腔鏡機器の進歩により、高詳細な画像による微細解剖の観察が可能となった(図5)。胸腔鏡下手術やロボット支援手

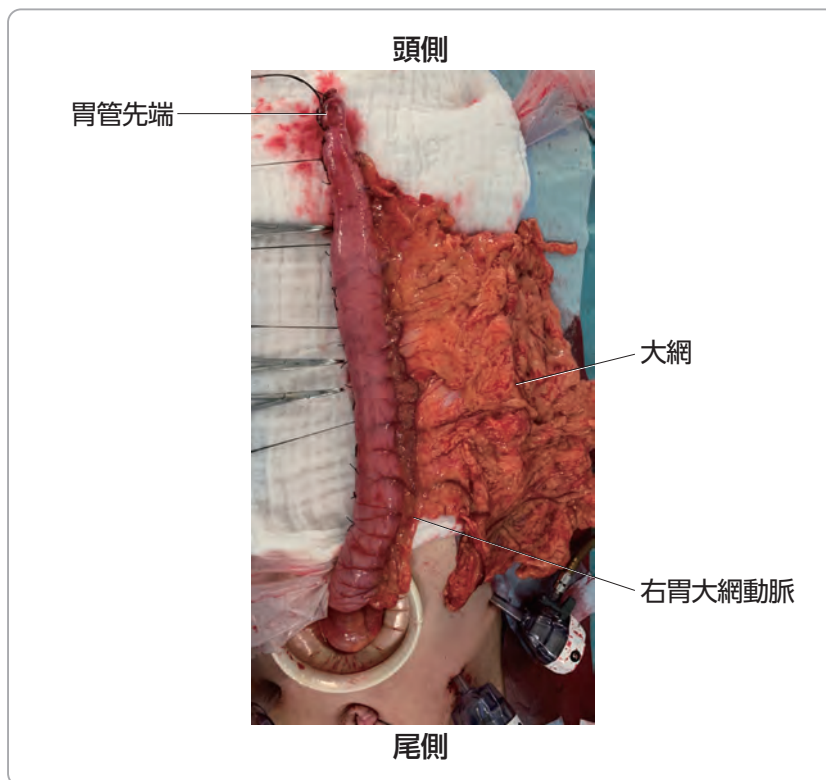


図6 腹腔鏡補助下による胃管作成

術のみならず、開胸手術においても胸腔鏡カメラによる観察を併施することにより、より安全で精緻な手術が施行可能となると考えられている。

また、食道は上縦隔では気管や胸管、中下縦隔では気管支、大動脈、心嚢、肺静脈、胸管などの重要臓器と接しており(図3)、術中に浸潤が疑われることもある。進行癌では術前治療が行われていることが多く、とくに化学放射線治療後においては食道や腫瘍と周囲臓器との境界が不明瞭なことも多い。胸腔鏡下手術やロボット支援手術における拡大視効果は進行癌症例における剥離層の同定にも有用であるが、気管や大血管など重要臓器の損傷が危惧される際には、開胸への移行を考慮する。

食道切除後の再建には胃管を用いることが多く、腹腔鏡を用いて胃管作成を行うことも可能であるが、胸骨経路や胸壁前経路再建においては再建経路の剥離操作が必要であるため(図2)、開腹手術または小開腹の併施が選択されることが多い。大弯側細径胃管を用いる際には、右胃大網動脈が主要な栄養血管となり、胃管先端付近のできる限り血流良好な領域を吻合部位とする必要がある(図6)。術中のインドシアニングリーン(ICG)蛍光造影法による胃管の血流評価の有用性が複数の施設から報告されている<sup>6)</sup>。

再建後は必要に応じ、術後の栄養管理目的で空腸瘻または胃管瘻を作成する。

### ③ 周術期管理

食道亜全摘術は侵襲の大きな術式であり、術後縫合不全や呼吸器合併症などの発生に注意が必要である。術後合併症低減のためには外科医のみならず多職種で構成される周術期チームによる術前術後の全身管理が重要であり、各施設でさまざまな取り組みが行われている。当院では2017年に多職種による周術期管理チーム(hamamatsu perioperative care team : HOPE)を立ち上げ、術後成績の向上を得ている<sup>7)</sup>。以下に、当院における周術期管理の一部を紹介する。

術前は、外来初診時よりHOPEによる介入を開始し、治療日記を渡して手術に向けた治療計画の共有や患者の治療意識向上を図り、禁煙指導、呼吸機能訓練、術前体力測定、術前リハビリテーション、栄養状態の評価、栄養療法などを行う。耳鼻咽喉科にて頭頸部領域の重複癌のチェック、歯科口腔外科にて齲歯や歯周病などの有無のチェックおよび口腔ケアを行い、呼吸機能検査で慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)を認める場合、間質性肺炎や呼吸器感染症などが疑われる場合などは、呼吸器内科で精査加療を行う。原則として手術5日前に入院とし、経口摂取が可能な場合、術前5日前より経口栄養剤の内服による強化栄養療法を行う。

手術の際に原則として空腸瘻または胃管瘻を造設し

ており、術後は手術当日夜から経管栄養を開始している。翌日より術後リハビリテーションを開始し、手術翌日のICU内歩行を目標とする。術後縫合不全を認めず、患者の全身状態が問題なければ、嚥下造影検査および嚥下内視鏡検査を行い術後の嚥下機能を評価した後に、嚥下機能に応じた食事形態(主に嚥下調整食)から経口摂取を開始する。誤嚥のリスクが高いと判断された場合には嚥下リハビリテーションを行い、嚥下機能が改善した段階で経口摂取を開始している。

2015～2017年のNCDデータの解析によると、食道外科専門医認定施設において行われた胸部食道癌手術11,162例の術後30日以内死亡が0.7%、術後90日以内死亡が1.6%であり、非認定施設5,590例のそれぞれ1.1%、2.8%と比べリスク調整後の解析においても有意に良好であった。また、5年生存率も非認定施設に比べ認定施設で有意に良好であった<sup>8)</sup>。手術手技に加え、周術期管理の認定施設と非認定施設間における違いが指摘されており、多職種による周術期管理は術後短期成績のみならず長期成績の向上にも寄与する可能性が示唆される<sup>9)</sup>。

#### ④ 集学的治療

胸部食道癌は生物学的悪性度が高く、とくに進行癌症例では外科治療単独の治療成績は十分でなく、集学的治療が必要である。

cStage II～III胸部食道癌に対する治療切除後における、手術単独に対する手術+術後補助化学療法(5-FU/シスプラチン(FP)2コース)の優越性を検証したランダム化第Ⅲ相比較試験(JCOG9204)において、5年無増悪生存率が手術単独群の45%に対し、手術+術後補助化学療法群で55%と有意に良好であった(ハザード比:0.73, 95%信頼区間:0.51-1.03, p=0.037)。また、病理学的リンパ節転移陽性例においては、5年無増悪生存率が手術単独群の38%に対し、手術+術後補助化学療法群で52%と有意に良好であった(p=0.041)<sup>9)</sup>。これらの結果から、cStage Iに対して手術を行った後に病理組織検査でpStage II～IIIと診断された場合や、cStage II～IIIに術前治療なく手術を行い病理組織結果でリンパ節転移陽性であった場合には、術後補助化学療法を行うことが推奨される<sup>1)</sup>。

cStage II～III胸部食道癌に対する、術前および術後補助化学療法の有効性を比較検証するランダム化第Ⅲ相比較試験(JCOG9907)において、5年全生存率が術後補助化学療法群の43%に対し、術前補助化学療法

群で55%と有意に良好であった(ハザード比:0.73, 95%信頼区間:0.54-0.99, p=0.04)<sup>10)</sup>。この結果により、cStage II～III食道癌に対する治療の第一選択肢が術前補助化学療法(FP 2コース)+手術となった<sup>1)</sup>。さらに食道扁平上皮癌を対象として、術前FP療法に対する、放射線41.4Gyを併用する術前化学放射線療法およびドセタキセルを追加した3剤併用術前化学療法(DCF療法)の優越性を検証するランダム化第Ⅲ相比較試験(JCOG1109, NExT試験)の結果が2022年1月の米国臨床腫瘍学会(ASCO-GI 2022)で報告された。術前DCF療法は、術前FP療法と比較して全生存期間を有意に延長することが明らかとなり、DCF療法が食道扁平上皮癌における術前療法の標準治療の1つとなった<sup>11)</sup>。

一方、切除不能局所進行胸部食道扁平上皮癌に対しては、performance statusが良好であれば化学放射線療法または化学療法(+救済手術)が選択される<sup>1)</sup>。現在、根治的放射線療法(FP+放射線60Gy)と導入化学療法(ドセタキセル/シスプラチン/5-FU)後のコンバージョン手術を比較するランダム化第Ⅲ相試験(JCOG1510)が進行中である。

#### ⚠️ ピットフォール

- 反回神経の過度な牽引や熱損傷は術後反回神経麻痺の原因となるため、適切な組織の牽引とデバイスの選択および使用が重要である。
- 気管支動脈や肺静脈の走行には亜型があり、術中損傷による出血や術後血流障害に注意が必要である。
- とくに胸腔鏡下手術やロボット支援下手術において、術中の気道損傷や大血管損傷などに対するトラブルシューティングが重要である。
- 後縦隔経路において再建臓器の虚血や壊死を生じると重篤な術後合併症となるため、患者の状態に応じた再建臓器や再建経路の適切な選択が必要である。

#### ●参考文献

- 1) 日本食道学会編:食道癌診療ガイドライン2017年版. 金原出版, 東京, 2017.
- 2) Marubashi S, et al: Ann Gastroenterol Surg. 2021; 5: 639-658.
- 3) Booka E, et al: Asian J Endosc Surg. 2019; 12: 19-29.
- 4) Watanabe M, et al: Esophagus. 2022; 19: 1-26. doi: 10.1007/s10388-021-00879-1
- 5) Kikuchi H, et al: Ann Gastroent Surg. 2021. doi.org/10.1002/ags3.12501
- 6) 菊池寛利, 他: 手術. 2020; 74: 411-429.
- 7) Kawata S, et al: Esophagus. 2020; 17: 270-278.
- 8) Motoyama S, et al: Esophagus. 2020; 17: 41-49.
- 9) Ando N, et al: J Clin Oncol. 2003; 21: 4592-4596.
- 10) Ando N, et al: Ann Surg Oncol. 2012; 19: 68-74.
- 11) Kato K, et al: J Clin Oncol. 2022; 40: 238.

# IV 治療

## ③免疫療法・化学療法

国立がん研究センター中央病院 頭頸部・食道内科 加藤 健

### ポイント

- 食道癌において、化学療法・免疫療法の役割は、進行・再発癌に対する緩和的化学療法、術前化学療法、根治的化学放射線療法などがある。
- 食道癌患者は、経口摂取不良、低栄養、易感染などの特徴があるため、化学療法の副作用である好中球減少や食欲低下などに十分注意して用いる必要がある。
- 免疫療法は、進行・再発癌の初回化学療法に併用した場合や、初回化学療法に不応の場合、術後補助化学療法として用いられるが、免疫反応に起因する特有の副作用に注意して使用する必要がある。

### ① はじめに

食道癌治療において、化学療法はさまざまな場面で使用される。唯一の全身治療である化学療法は、癌が全身に転移をしたStage IVや再発症例に対してのみならず、局所進行癌に対して手術を行う前に癌を縮小させたり、放射線と併用することで治療効果を高めつつ、潜在的に全身に広がっている微小転移を抑制したりする目的で用いられる。5-FU系薬剤(5-FU, S-1)、プラチナ系薬剤(シスプラチン：CDDP, ネダプラチン, オ

キサリプラチン), タキサン系薬剤(パクリタキセル, ドセタキセル), 免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法(ニボルマブ, ペムブロリズマブ)を, 組み合わせたり順番に用いたりする。薬剤によって副作用や目的が異なるので, それぞれの患者の状態に合わせた治療選択と副作用対策が必要になる。

### ② 進行・再発癌に対する化学療法(表1)

遠隔転移がある場合や, 手術や化学放射線療法を

表1 進行再発食道癌に対する化学療法の成績のまとめ

| 治療レジメン                 | 治療回数            | 症例数  | 奏効割合 (%) | 無増悪生存期間中央値 | 全生存期間中央値 | 臨床試験                        |
|------------------------|-----------------|------|----------|------------|----------|-----------------------------|
| 5-FU+CDDP<br>+ニボルマブ    | 1 <sup>st</sup> | 321  | 47%      | 5.8カ月      | 13.2カ月   | CheckMate-648 <sup>1)</sup> |
| 5-FU+CDDP<br>+ペムブロリズマブ | 1 <sup>st</sup> | 373* | 45%      | 6.3カ月      | 12.4カ月   | KEYNOTE-590 <sup>2)</sup>   |
| ニボルマブ<br>+イピリムマブ       | 1 <sup>st</sup> | 325  | 28%      | 2.9カ月      | 12.8カ月   | CheckMate-648               |
| 5-FU+CDDP              | 1 <sup>st</sup> | 324  | 27%      | 5.6カ月      | 10.7カ月   | CheckMate-648               |
| 5-FU<br>+ネダプラチン        | 1 <sup>st</sup> | 38   | 39.5%    | 2.5カ月      | 8.8カ月    | JCOG9905-DI                 |
| ニボルマブ                  | 2 <sup>nd</sup> | 210  | 20%      | 1.7カ月      | 10.9カ月   | ATTRACTINO-3 <sup>3)</sup>  |
| ペムブロリズマブ               | 2 <sup>nd</sup> | 314* | 13.1%    | 2.1カ月      | 7.1カ月    | KEYNOTE-181 <sup>4)</sup>   |
| パクリタキセル                | 2 <sup>nd</sup> | 39   | 25.6%    | 4.4カ月      | 8.8カ月    | OGSG1201 <sup>5)</sup>      |
| ドセタキセル                 | 2 <sup>nd</sup> | 39   | 7.7%     | 2.1カ月      | 7.3カ月    | OGSG1201                    |

\* 腺癌含む

行ったのち再発し、根治的治療ができない場合には、癌の進行を抑える目的で化学療法を行う。根治を目指すのではなく癌の進行を抑えながら日常生活との両立を目指す。初回治療として、5-FU系薬剤とプラチナ系薬剤の併用が長らく標準的治療として行われてきた。5-FUとCDDPの併用療法(CF療法)により、30~40%程度の奏効割合(癌の長さが30%以上縮小する患者の割合)が得られると報告されている。CDDPは腎機能障害や吐気を高率にきたすため、腎機能が悪い患者や食欲低下している場合には、ネダプラチンやオキサリプラチンを併用する。効果がない場合や、効果があっても投与中に癌が増大してきた場合には、二次治療として免疫療法を用いる。ニボルマブはすべての食道癌患者に用いることができるが、ペムブロリズマブは腫瘍中のPD-L1蛋白の発現が高い患者のみに適応があるため、事前に検査を行う必要がある。腫瘍縮小が得られる患者は20%程度であるが、一度効果があると長期に効果が持続するという特徴がある。効果がない場合には速やかに三次治療のタキサン系薬剤へと移行する。タキサン系薬剤では、ドセタキセルよりパクリタキセルのほうが、より副作用が少なく、結果として長く効果が持続することが報告されている。

最近、初回化学療法としてのCF療法にペムブロリズマブを併用することで、より生存期間が延長することが報告され、2021年11月に保険適用となった。また、ニボルマブやイピリムマブとCF療法との併用におい

ても生存期間を延長することがわかり、初回治療として行うことが、2022年には承認される見込みである。

### ③ 術前化学療法, 術後免疫療法(表2)

食道癌が、切除可能な病期で診断された場合のほか、粘膜下層を超えて浸潤している場合やリンパ節転移がある場合には、術前化学療法と術後化学療法を比較した試験の結果より、術前治療を行ってから手術を行うことが推奨されている。周辺の気管や動脈に対する癌の浸潤が疑われる場合には、術前化学放射線療法が行われる場合もあるが、多くの場合は化学療法が行われる。CF療法を3週間ごとに2コース行うことが推奨されるが、最近、このCF療法にドセタキセルを併用したDCF療法がより生存期間を延長させることが示され、新たにDCF療法を3週間ごとに3コース行うことが推奨されるようになった。DCF療法では、80%程度の患者に好中球減少をきたし、15~20%程度に感染による発熱をきたすため、点滴開始後5日目から15日目までに予防的に経口抗生剤を内服したり、高齢者に対してはG-SCFの1次予防も検討する必要がある。状態の悪い患者に対しては術前CF療法を行うなども考慮される。

食道癌術後は、治療を追加せず経過観察を行うことが推奨されていたが、術前治療後に腫瘍の遺残があったが完全に切除できた患者に対して、ニボルマブを食道癌術後に1年間行うことで、プラセボを投与するより

**表2 術前化学療法, 術後免疫療法の成績のまとめ**

| 治療レジメン                | 対象     | 症例数  | 無増悪生存期間中央値 | 3年生存割合 | 臨床試験                        |
|-----------------------|--------|------|------------|--------|-----------------------------|
| 術前5-FU+CDDP           | II/III | 164  | 2.99年      | 63.5%  | JCOG9907 <sup>6)</sup>      |
| 術後5-FU+CDDP           | II/III | 166  | 1.99年      | 53.1%  | JCOG9907                    |
| 術前5-FU+CDDP           | II/III | 199  | 2.7年       | 62.6%  | JCOG1109                    |
| 術前5-FU+CDDP+ドセタキセル    | II/III | 202  | 未達         | 72.1%  | JCOG1109                    |
| 術前5-FU+CDDP+放射線41.4Gy | II/III | 200  | 5.3年       | 68.3%  | JCOG1109                    |
| ニボルマブ                 | II/III | 532* | 1.9年       | —      | CheckMate-577 <sup>7)</sup> |

\* 腺癌含む

も無病生存期間が延長されることが、臨床試験にて示された。ただし、海外からの症例や腺癌症例が多く含まれていること、術前治療が化学放射線療法の症例のみが登録されているため日本での標準治療である術前化学療法後のエビデンスがないことなどに注意が必要である。

#### ④ 根治的放射線療法(表3)

局所食道癌に対する標準治療は手術療法であるが、食道を温めたい患者や臓器機能が低下して手術のリスクが高い患者にとって、根治的放射線療法は食道を温めつつ、根治が望める治療選択肢である。Stage I の早期癌とStage II/Ⅲの進行癌に対して、それぞれ臨床試験が行われている。

Stage I に対しては、CF療法に60Gyの放射線療法を同時併用することで、約90%の患者に癌消失(完全奏効)が認められ、5年生存割合は85%と手術を行った患者と同等であることが示された。

Stage II/Ⅲの進行癌では、CF療法に50.4Gyの放射線療法が併用され、59%に完全奏効が得られ、3年生存割合は57%と良好な結果であった。この試験では、化学放射線療法後に遺残したり再発した症例に対し、積極的に救済手術あるいは救済内視鏡治療を行う戦略をとっており、化学放射線療法単体ではなく集学的治療

を用いて全体の成績を向上させている。しかるべきタイミングでの経過観察と判断や救済手術は通常の手術よりも周術期合併症が高くなる傾向があることなどから、専門病院での実施が勧められる。

副作用は、抗癌剤による吐き気や、白血球減少以外に、放射線による食道炎、皮膚障害、晩期障害として、胸水、心嚢水、放射線肺臓炎などがある。晩期障害は治療終了後年単位で出現することがあるので要注意である。

#### ⑤ 副作用対策や注意点

化学療法や免疫療法には副作用があり、種類や時期、その対策を医師だけでなく、患者や家族、看護師、薬剤師と共有しておくことが重要である。化学療法は共通の副作用が多くある。以下に化学療法の一般的な副作用と対策を示す。

- **食欲不振, 吐き気**: CDDPは高度催吐性薬剤であるが、それ以外の薬剤は中等度催吐性薬剤である。投与翌日から数日間継続することがあり、CDDPを用いる場合には5-HT3受容体拮抗薬、ステロイド、NK1受容体拮抗薬の組み合わせを用いる。最近はこれにオランザピンを併用することでさらに制吐作用が高まるとされている。中等度催吐性薬剤に対しては、5-HT3受容体拮抗薬とステロイドを用いる。吐き気

表3 根治的放射線療法の成績のまとめ

| 治療レジメン                  | 対象    | 症例数 | 完全奏効割合 (%) | 3年無増悪生存割合      | 5年生存割合      | 臨床試験                   |
|-------------------------|-------|-----|------------|----------------|-------------|------------------------|
| 5-FU+CDDP<br>+放射線60Gy   | I     | 159 | 87.3%      | 76.1%          | 85.5%       | JCOG0502 <sup>8)</sup> |
| 食道切除術                   | I     | 209 | —          | 84.1%          | 86.5%       | JCOG0502               |
| 5-FU+CDDP<br>+放射線50.4Gy | Ⅱ/Ⅲ   | 96  | 59%        | 57.0%          | 64.5%       | JCOG0909               |
| 治療レジメン                  | 対象    | 症例数 | 完全奏効割合 (%) | 無増悪生存期間<br>中央値 | 生存期間<br>中央値 | 臨床試験                   |
| 5-FU+ネダプラチン<br>+放射線60Gy | T4/M1 | 26  | 12%        | 6カ月            | 12カ月        | JCOG0908-DI            |
| FOLFOX*<br>+放射線50Gy     | Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ | 134 | 44%        | 9.7カ月          | 20.2カ月      | PRODIGE5 <sup>9)</sup> |

\*FOLFOX: 5-FU+トロイコボリン+オキサリプラチン

は個人差があるので、それでも吐き気を感じる場合には追加で吐き気止めを内服、点滴にて投与する。

- **口内炎、下痢**：5-FU系やタキサン系薬剤では、投与後1週間ほどして口腔粘膜や腸粘膜の炎症をきたし、口内炎や下痢をきたすことがある。口内炎に対しては含嗽薬や塗り薬、下痢に対しては下痢止めにて対応する。
- **好中球減少**：すべての薬剤で7～14日後付近に減少するが、オキサリプラチン、ネダプラチン、タキサン系薬剤では特に注意が必要である。食道狭窄があり誤嚥のリスクが高い患者には減量投与したり、こまめな外来受診が必要である。発熱時には、自宅で抗生剤が開始できるようにあらかじめ抗生剤の内服薬を処方しておくことよい。好中球減少を繰り返すようであれば減量も考慮する。
- **末梢神経障害**：オキサリプラチンやタキサン系薬剤にて多く認められる。経過とともに蓄積性に増悪するので、こまめな問診と早めの減量が重要である。減量休業しても回復には数カ月かかるので、日常生活に影響を及ぼす前に対応することが肝要である。自覚症状に対してはプレガバリンなどを用いるが、ひどくなると足のしびれなどが転倒などにつながるがあるので、家族などから日常の様子を聞いておくことで役に立つことがある。

免疫療法は、化学療法に比べると副作用は比較的小さいが、自身の正常細胞への免疫反応によって、時には致死的な副作用を呈するため注意が必要である。副作用対策は『がん免疫療法ガイドライン』<sup>10)</sup>に準拠して対応する。代表的なものを以下に示す。

- **皮疹、かゆみ**：一番頻度が高く、16%程度に認められる。抗アレルギー剤や軟膏を用いるが、症状が強い時にはステロイド入りの軟膏や内服薬を用いる。

- **腸炎**：10%以下であるが、免疫細胞が反応し腸炎、下痢をきたすことがある。化学療法による下痢と比べて、数日から1週間を超えることもあり、鑑別に用いられる。経口摂取を制限し、ステロイドを用いて炎症を抑える。
- **1型糖尿病**：インスリンの分泌低下により高血糖をきたす。急激な血糖上昇をきたし、発見が遅れると死に至ることもある。定期的な血糖モニタリングが必要である。
- **副腎不全**：副腎皮質への免疫反応によりコルチゾールが低下し、倦怠感を呈する。コルチコステロイドの補充により劇的に改善するが、症状が非特異的でわかりにくいいため、定期的にコルチゾールを測定することが重要である。下垂体炎からACTH分泌低下をきたし、二次性副腎不全も同様の病態となる。

## ⑥ おわりに



食道癌の化学療法・免疫療法は、近年急速に変化を遂げている。どのような患者にどのような治療が適応になるのか、何を注意しながら治療を行うのか、最新のガイドラインなどを確認する。場合によっては標準的ではない治療選択肢をとることや専門病院への紹介なども検討し、患者にとってベストな治療を行っていく。

### ●参考文献

- 1) Carcinoma. N Eng J Med, in press 2021.
- 2) Sun JM, et al: Lancet. 2021; 398: 759-771.
- 3) Kato K, et al: Lancet Oncol. 2019; 20: 1506-1517.
- 4) Kojima T, et al: J Clin Oncol. 2020; 38: 4138-4148.
- 5) Yamamoto S, et al: Eur J Cancer. 2021; 154: 307-315.
- 6) Ando N, et al: Ann Surg Oncol. 2012; 19: 68-74.
- 7) Kelly RJ, et al: N Engl J Med. 2021; 384: 1191-1203.
- 8) Kato K, et al: Gastroenterology. 2021; 161: 1878-1886.
- 9) Conroy T, et al: Lancet Oncol. 2014; 15: 305-314.
- 10) がん免疫療法ガイドライン 第2版. 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 東京, 2019.

## バレット食道

群馬大学大学院医学系研究科 消化器・肝臓内科学 栗林 志行

### ポイント&ピットフォール

- バレット食道からの発癌が注目されている。
- 現行のガイドラインではLSBEに対するサーベイランス内視鏡検査が弱く推奨されているが、SSBEに対するサーベイランス内視鏡検査の必要性は不明である。
- バレット食道に対する化学発癌予防については、高用量のPPIとアスピリンの併用が有用である可能性が示されているが、わが国での有効性と安全性は明らかではない。

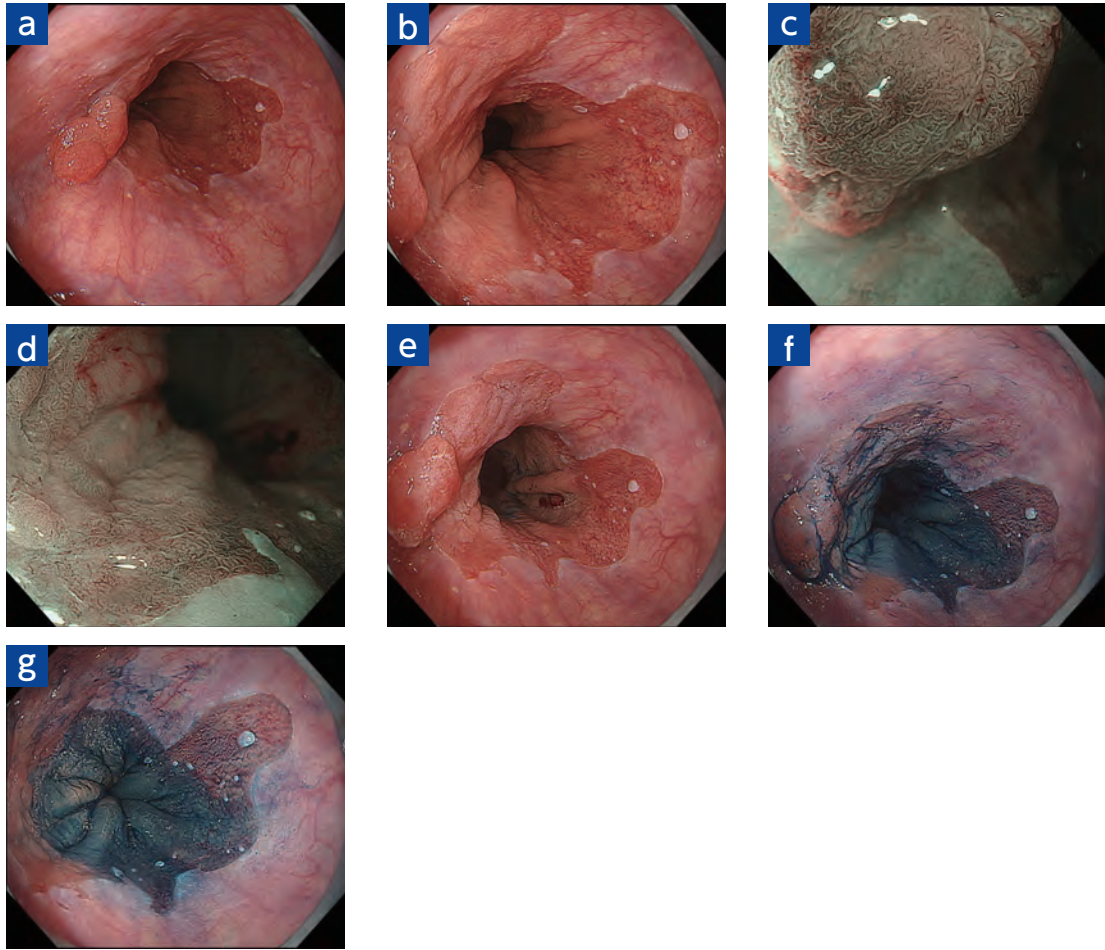
バレット食道とは、本来扁平上皮で覆われている食道が円柱上皮で覆われている状態である。『食道癌取り扱い規約 第11版』では、バレット粘膜は「胃から連続性に食道に伸びる円柱上皮で、腸上皮化生の有無を問わない」と定義されており、バレット粘膜が存在する食道がバレット食道とされている<sup>1)</sup> (図)。バレット粘膜が3cm以上認められるものはlong segment Barrett's esophagus (LSBE)、3cm未満のものはshort segment Barrett's esophagus (SSBE)とされている。バレット食道の長さの記載については国際的にプラハ分類(Prague C & M criteria)が用いられており、全周性に認められるバレット粘膜の長さをC、舌状の長さを含む最大長をMで表記する。

バレット食道は食道腺癌の発生源地となり得ることが知られており、欧米では食道癌の半数以上が腺癌となっていることから、バレット食道からの発癌が注目されている。わが国では現在のところ、食道癌のほとんどは扁平上皮癌であり、腺癌の占める割合は低いものの、食道腺癌が増加傾向となっている可能性が指摘されている。日本胃癌学会と日本食道学会が合同で行った全国調査では食道胃接合部癌の82%が腺癌であったと報告されており、わが国でもバレット食道癌が重要になってきている。バレット食道癌のリスク因子としては、胃食道逆流症、男性、中心性肥満、喫煙、食道腺癌の家族歴などが知られている。

バレット食道に対する内視鏡検査によるサーベイランスの有用性を検討したメタアナリシスとシステマティックレビューでは、サーベイランスを行うことにより全死亡および腺癌関連死が有意に抑制でき、腺癌が発生しても早期発見できることが示されている<sup>2)</sup>。また、費用対効果を調べた検討でも、バレット食道に対するサーベイランスは費用対効果も優れており<sup>3)</sup>、アメリカ消化器内視鏡学会(ASGE)のガイドラインでは、バレット食道に対する内視鏡検査によるサーベイランスが推奨されている<sup>4)</sup>。わが国で行われた前向き観察研究ではLSBEからの発癌が年率1.2%みられており<sup>5)</sup>、この発癌率は欧米に匹敵するものであったことから、日本消化器病学会の『胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン2021改訂第3版』<sup>6)</sup>でも、LSBEについては内視鏡検査によるサーベイランスが必要であるとされている。しかし、わが国のバレット食道の大部分を占めるSSBEについての報告はほとんどなく、LSBE以外の短いバレット食道に対するサーベイランスの有用性については明らかになっていない。近年発表された報告では、1cm未満のバレット食道(ultra-short segment Barrett's esophagus: USSBE)からの発癌率は極めて低く、USSBEについてはサーベイランスの対象から除外すべきとしている<sup>7)</sup>。

内視鏡検査を用いたサーベイランスの方法としては、通常光による観察に加えて、酢酸散布やNBI観察を行うことの有用性が報告されている。





**図 1 SSBEに発生したバレット食道癌の1例**

- a. Squamo-columnar junction (SCJ)の左壁に隆起性病変が認められた。
- b. SCJの肛門側の右壁には粘膜下の血管が透見され、扁平上皮島が散在している粘膜がみられ、バレット食道が疑われた(プラハ分類でC0.5M2)。左壁側は血管透見が低下しているが、通常観察では病変の境界は不明瞭であった。
- c. 隆起部のNBI拡大観察では不整な血管と表面構造を認めた。
- d. 隆起部の肛門側の後壁側にも不整な血管と表面構造を呈する領域がみられた。
- e. 酢酸撒布を行うとdで認められた不整な表面構造と血管を呈する領域が発赤した領域として描出された。しかし、9-12時方向の粘膜は白色となっており、病変の存在は不明瞭であった。
- f. 酢酸撒布後にインジゴカルミンを撒布したところ、病変の境界が明瞭になり、酢酸で白色となっていた9-12時方向にも病変が広がっていることが明らかになった。
- g. 肛門側の境界も明瞭に認識することができた。

バレット食道に対してプロトンポンプ阻害薬(PPI)やアスピリン、スタチンなどを用いた化学発癌予防が注目されており、海外からの大規模なランダム化比較試験では、高用量のPPIとアスピリンの併用が有用であったとされている<sup>8)</sup>。ただし、わが国ではSSBEが大部分を占めること、およびPPIの用量がわが国における標準用量の4倍であることなどから、わが国における安全性と有効性は明らかではない。

●参考文献

- 1) 日本食道学会編：臨床・病理 食道癌取扱い規約 第11版. 金原出版, 東京, 2015.
- 2) Codipilly DC, et al : Gastroenterology. 2018;154:2068-2086 e5.
- 3) Inadomi JM, et al : Ann Intern Med. 2003;138:176-186.
- 4) ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE : Gastrointest Endosc. 2019;90:335-359 e2.
- 5) Matsushashi N, et al : J Gastroenterol Hepatol. 2017;32:409-414.
- 6) 日本消化器病学会編：胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン2021 改訂第3版. 2021.
- 7) Fukuda S, et al : Dig Endosc. 2021. doi: 10.1111/den.14118.
- 8) Jankowski JAZ, et al : Lancet. 2018;392:400-408.

## おわりに

日本消化器病学会難治癌対策委員会では、難治癌の治療成績向上を目的として、幅広い学会員にお気軽に読んでいただけるような小冊子として消化器難治癌シリーズを作成しており、第1弾「膵癌」、第2弾「胆道癌」に引き続き、第3弾として「食道癌」を無事発刊でき大変うれしく思う。

食道癌は、頸部、胸部、腹部の3領域の手術が必要となるため、患者にとって侵襲度が高い治療を要す難治癌である。しかしながら、近年の医療技術の発展により、最先端技術を駆使した内視鏡による早期発見が可能となり、また早期癌であれば内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が広く行われるようになった。手術においては、胸腔鏡下、腹腔鏡下、さらにはロボット支援手術が普及し、手術侵襲は軽減し手術関連死亡率も著しく低下した。また各種抗癌剤の開発がすすみ、術前治療に代表される集学的治療が発展、治療成績向上に一役買っている。最近では免疫チェックポイント阻害薬の有効性が判明し、さらなる治療成績向上が期待されている。このように最先端の食道癌の診断と治療は日進月歩である。

医学の進歩に伴い、最先端医療は専門性が高くなり、それぞれの専門家に分化するのは止むを得ないものと考えるが、実際の臨床において早期発見に繋がる気付きをするのは、非専門医であることがほとんどである。日本消化器病学会の3万人を超える会員が、日常診療で難治癌患者にいち早く気付くことができれば、治療成績は素晴らしく向上するものと思う。本小冊子が食道癌を専門としない学会員に読んでいただき、早期発見とその後の最適な治療法が選択され、その結果、一人でも多くの食道癌患者が治癒できれば存外の喜びである。

東北大学大学院 消化器外科学分野 教授  
日本消化器病学会「難治癌対策委員会(食道癌)」担当理事

海野倫明

# 消化器難治癌シリーズー食道癌

---

2022 年 4 月

発行：日本消化器病学会  
編集：日本消化器病学会 難治癌対策委員会(食道癌)  
担当委員：海野 倫明  
委員：石原 立  
上野 誠  
加藤 健  
菅野 敦  
小松 嘉人  
竹内 裕也  
寺島 雅典  
肱岡 範

制作協力：株式会社 協和企画

