

## 食道癌治療の現況

飯塚 秀彦, 井出澤剛直, 河野 浩二, 藤井 秀樹, 関川 敬義\*, 松本 由朗

Computed tomography (CT), endoscopic ultrasonography (EUS), magnetic resonance imaging (MRI) などの進歩による食道癌進行度診断の精度向上により, 根治性と QOL (quality of life) の追求が行われている。その結果, 内視鏡的に根治可能な粘膜筋板に達しない (m2) までにとどまる表在癌に対しての内視鏡的粘膜切除術 (EMR) 症例が増加している。また, 長時間の手術が安全に行われるようになり, 根治性の向上を期待し頸部, 胸部, 腹部の3領域郭清が広く行われるようになった。また, 根治性に関し議論があるが, より低侵襲の胸腔鏡下手術も症例に応じて行われるようになった。一方, 補助療法においては放射線・化学療法とも無作為比較試験で予後に差を認める報告はなく, cisplatin (CDDP) と 5-fluorouracil (5-FU) を用いた治療も行われているが, 有効な新薬の開発が待たれる。

キーワード: 食道癌, 内視鏡的粘膜切除, 3領域郭清

### 1. はじめに

癌治療において根治性を追求することが, 重要であることはいうまでもない。食道癌においても根治性の追及が行われ, 手術・麻酔技術および術前術後管理技術の進歩により長時間の手術が, より安全に行われるようになったこともあり, 頸部, 胸部, 腹部の3領域郭清が広く行われるようになった。一方, 3領域郭清などによるリンパ節転移, 局所進展状況の病理学的データの蓄積から, 食道癌治療においても根治性を損なわない範囲で開胸手術とは比較にならない QOL が期待できる EMR (内視鏡的粘膜切除術) が行われるようになった。食道疾患研究会による1998年の登録調査報告<sup>1)</sup>を紹介し, 食道癌治療の現況について述べる。

### 2. 食道癌の登録調査状況

食道疾患研究会の1998年6月の全国食道癌登録調査報告<sup>1)</sup>によると, 1988年から1994年の7年間において, 男女比に著変はみられず, 欧米の特に若年者に顕著である腺癌の増加も緩やかである (表1)。食道癌発生部位は胸部中部食道 (Im) が最も多く51.9%から55.7%を占め, ついで胸部下部食道 (Ei) が20.9%から24.5%, 胸部上部食道 (Iu) が10.7%から11.4%でこの間の7年間において発生部位に大きな変動はなかった (表2)。診断時の腫瘍径においては7cmを越える大きなものは減少傾向にあるが, 3cm以上7cm未満の症例が半数近くを占めている (表3)。肉眼的進行度においては stage が増加し, が減少し早期発見傾向にあるが, 依然として stage および の症例が60%以上を占めている (表4)。切除症例における切除度 (R) は手術および

麻酔技術の進歩により長時間の手術が, より安全に行われるようになったこともあり, R0, R1が減少し, R2, R3特にR3の増加が顕著となった (表5)。5年生存率は全切除症例において進行度の割合が違うため評価は難しいが, 約10%の向上がみられ94年の症例では41.9%となっている (表6)。

表1. 組織型

	症例数 (%)						
	88	89	90	91	92	93	94 (年)
扁平上皮癌	1288 (93.2)	1161 (95.0)	1258 (94.5)	1399 (94.6)	1305 (94.1)	1493 (92.5)	1323 (92.1)
腺癌	16 (1.2)	18 (1.5)	11 (0.8)	16 (1.1)	19 (1.4)	34 (2.2)	23 (1.6)
その他	78 (5.6)	42 (3.5)	62 (4.7)	64 (4.3)	62 (4.4)	60 (5.3)	90 (6.3)
総数	1382	1221	1331	1479	1386	1587	1436
(%)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

扁平上皮癌以外の癌の割合が増加している。

表2. 癌占居部位

	症例数 (%)						
	88	89	90	91	92	93	94 (年)
Ce	95 (5.2)	59 (3.6)	93 (5.1)	77 (3.9)	81 (4.5)	103 (4.9)	116 (5.9)
Iu	205 (11.2)	188 (11.4)	222 (12.2)	215 (10.9)	202 (11.1)	239 (11.3)	212 (10.7)
Im	975 (53.5)	913 (55.6)	998 (54.7)	1116 (54.7)	1013 (55.7)	1160 (54.6)	1028 (51.9)
Ei	416 (22.8)	373 (22.7)	370 (20.3)	424 (21.5)	390 (21.5)	444 (20.9)	484 (24.5)
Ea	77 (4.2)	67 (4.1)	80 (4.4)	90 (4.6)	90 (5.0)	107 (5.0)	106 (5.4)
その他	55 (3.0)	42 (2.5)	63 (3.4)	47 (2.4)	42 (2.3)	70 (3.2)	33 (1.8)
総数	1823	1642	1826	1969	1818	2123	1979
(%)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

占居部位に変化はない。

山梨医科大学医学部第一外科

\*東京通信病院第一外科

(受付: 1999年8月31日)

表3．最大腫瘍径

	症例数 (%)						
	88	89	90	91	92	93	94(年)
1cm	30 (1.6)	33 (2.0)	28 (1.5)	44 (2.2)	848 (2.6)	45 (2.1)	53 (2.7)
2cm	82 (4.5)	89 (5.4)	95 (5.2)	152 (7.7)	123 (7.3)	160 (7.5)	144 (7.3)
3cm	148 (8.1)	154 (9.4)	156 (8.5)	172 (8.7)	198 (10.9)	210 (9.9)	201 (10.2)
5cm	485 (26.6)	388 (23.6)	441 (24.2)	479 (24.3)	429 (23.6)	498 (23.5)	490 (24.8)
7cm	463 (25.4)	437 (26.6)	473 (25.9)	469 (23.8)	442 (24.3)	494 (23.3)	447 (22.6)
10cm	382 (21.0)	335 (20.4)	347 (19.0)	370 (18.8)	322 (17.7)	332 (15.6)	316 (16.0)
15cm	121 (6.6)	106 (6.5)	135 (7.4)	113 (5.7)	118 (6.5)	148 (7.0)	99 (5.0)
15.0<	24 (1.3)	10 (0.6)	19 (1.0)	19 (1.0)	14 (0.8)	32 (1.5)	18 (0.9)
不明	88 (4.8)	90 (5.5)	132 (7.2)	151 (7.7)	124 (6.8)	204 (9.6)	211 (10.6)
総数	1823 (%)	1642 (100)	1826 (100)	1969 (100)	1818 (100)	2123 (100)	1979 (100)

7cmを越えるものの割合は減少している。

表4．進行度

	症例数 (%)						
	88	89	90	91	92	93	94(年)
	248 (17.9)	268 (21.9)	297 (22.3)	398 (26.9)	392 (28.3)	435 (27.4)	403 (28.1)
	140 (10.1)	101 (8.3)	102 (7.7)	120 (8.1)	95 (6.9)	115 (7.2)	110 (7.7)
	392 (28.4)	329 (26.9)	378 (28.4)	386 (26.1)	396 (28.6)	430 (27.1)	403 (28.1)
	576 (41.7)	503 (41.2)	539 (40.5)	570 (38.6)	499 (36.0)	569 (35.9)	491 (34.2)
不明	26 (1.9)	20 (1.6)	15 (1.1)	4 (0.3)	4 (0.3)	38 (2.3)	29 (2.0)
総数	1382 (%)	1221 (100)	1331 (100)	1478 (100)	1386 (100)	1587 (100)	1436 (100)

Stage の割合が増加している。

(日本食道疾患研究会編 食道癌取り扱い規約 第8版 金原出版 東京1992 参照)

### 3．内視鏡的粘膜切除術 (EMR)

食道表在癌は深達度とリンパ節転移頻度の間強い関連が認められ、予後に大きな影響を及ぼす。第49回食道疾患研究会の食道表在癌アンケート集計報告<sup>2)</sup>では、粘膜筋板までにとどまるm癌および粘膜下層までのsm癌はそれぞれ3段階の深達度に細分類し検討している。すなわち基底膜をわずかに破っているものまでをm1、粘膜筋板にきわめて接近していたり浸潤しているものをm3、その中間をm2とし、sm癌は粘膜下層を3等分し、上から順にsm1、sm2、sm3とした。これによると、リンパ節転移は、m1で1.0%、m2では3.3%に

表5．切除度 (R)

	症例数 (%)						
	88	89	90	91	92	93	94(年)
R 0	323 (23.4)	232 (19.0)	240 (18.0)	261 (17.7)	241 (17.4)	200 (12.7)	177 (12.3)
R 1	160 (11.6)	141 (11.5)	137 (10.3)	139 (9.4)	134 (9.7)	169 (10.6)	124 (8.6)
R 2	384 (27.8)	348 (28.5)	394 (29.6)	490 (33.2)	419 (30.2)	446 (28.1)	435 (30.3)
R 3	492 (35.6)	483 (39.6)	552 (41.5)	574 (38.8)	588 (42.4)	739 (46.4)	671 (46.7)
不明	123 (1.7)	17 (1.4)	8 (0.6)	14 (0.9)	4 (0.3)	33 (2.0)	29 (2.0)
総数	1382 (%)	1221 (100)	1331 (100)	1478 (100)	1386 (100)	1587 (100)	1436 (100)

R 0, R 1の割合が減少し、R 3が増えている。(R 0:不完全切除, R 1:完全切除し1群リンパ節まで郭清, R 2:完全切除し2群リンパ節まで郭清, R 3:完全切除し3群リンパ節まで郭清)

表6．5年生存率の変化

	症例数 (%)						
	88	89	90	91	92	93	94(年)
全症例	30.5	32.0	32.0	39.7	36.2	40.8	41.9
女性	43.3	39.5	41.1	51.5	44.6	50.4	54.6
男性	28.2	29.3	30.0	37.8	33.2	39.4	39.8

94年は4.2年生存率

5年生存率は7年間に約10%向上した。

認められたが、m3、sm1、sm2、sm3では、それぞれ12.2%、26.5%、35.8%、45.9%と急激にリンパ節転移陽性率が増加するとしている。また、リンパ管侵襲はm1で1.0%、m2で6.5%に認められたが、m3、sm1、sm2、sm3では、それぞれ23.1%、40.7%、52.8%、67.3%と飛躍的にリンパ管侵襲陽性率も増加するとしている。このため、m1、m2にとどまる粘膜内癌にたいしてはリンパ節郭清は必要でなく、内視鏡的粘膜切除または食道抜去の適応とする施設が多い。しかし、術前の内視鏡による食道表在癌の深達度診断における正診率は8割程度で超音波内視鏡も同様に8割程度とする施設が多いが、食道癌開胸手術と内視鏡的粘膜切除術では侵襲やQOLが全く異なり、さらなる診断精度の向上が望まれる。内視鏡的粘膜切除法には2チャンネル法、透明キャップ法、EEMR-tube (endoscopic esophageal mucosal resection using over-tube) 法などがある。操作性や切除範囲に違いがある。食道壁の2/3周以下のものを適応としている施設が多いが、それ以上は狭窄をきたす可能性が高く、分割切除やバルーンなどによる拡張術が併用されている。分割切除は遺残を防ぐために細心の注意と技術が必要である。合併症は穿孔、出血、狭窄である。穿孔は多くの場合、保存的に軽快し、出血は胃に近く血流の豊富な食道胃接合部に多いがトロンビンの撒布や電気凝固・止血クリップなどにより対処されている。内視鏡的粘膜切除後の成績は非常に良好であり、幕内<sup>3)</sup>は、他病死、他癌死を除くと5年生存率は

100%であったとしている。

#### 4. 根治的手術治療

さきに述べたように、深達度がm3を超えると、リンパ節転移・脈管侵襲も高頻度となる。そのため、著しいリンパ節転移や多臓器浸潤がなく全身的なrisk factorが小さければ根治手術の適応となる。食道癌は頸、胸、腹の3領域にわたりリンパ節転移をきたし、頸部リンパ節転移率は鶴丸ら<sup>4)</sup>によると固有筋層にとどまるT2および食道外膜に浸潤しているT3症例でIuは44.4%、Imで40.7%、Eiで35.8%であったと報告している。そのため、右開胸開腹による頸、胸、腹の3領域郭清が行われるようになり、鶴丸ら<sup>4)</sup>は5年生存率は胸、腹のみの2領域郭清が29.0%であったのに対し、39.0%と遠隔成績の向上がみられたとしている。しかし、開胸開腹をとともなう3領域郭清術の手術侵襲は大きく、3領域郭清による病理学的データから占拠部位と深達度による、縮小手術の可能性も議論されている。一方、下部食道癌においては、腹部大動脈周囲リンパ節の郭清の必要性も議論されている。

また、手術・麻酔技術および術前術後管理技術の進歩により長時間の手術が、より安全に行われるようになった。手術手技においては、気管支動脈の温存や迷走神経肺枝の温存より、最も頻度が高く重篤になりやすい術後の呼吸器合併症が減少した。また、佐藤ら<sup>5)</sup>の術前のステロイド投与が炎症性サイトカインの過剰分泌と好中球の過活性化を抑制することにより、術後の肺泡拡散能の低下が少なくなるとの報告から、術前ステロイド投与が広まりつつある。

#### 5. 胸腔鏡下食道癌手術

食道癌に対する胸腔鏡下手術は1995年頃から始められている。さらに腹腔鏡補助による再建臓器製作も行われつつある。しかし、明石ら<sup>6)</sup>は開胸術式との比較で胸腔鏡手術による胸部手術時間および胸部の手術出血量に差はないが、反回神経麻痺と横隔神経麻痺が胸腔鏡手術に認められ、郭清リンパ節個数が少ないと報告している。胸腔鏡手術は開胸術に比べ手術侵襲が小さくQOLがよいとされており、今後さらなる器具および手技の改善による根治性の向上と大規模比較試験による評価が必要である。

#### 6. 食道抜去術

手術侵襲が開胸手術に比し小さいが、リンパ節廓清を伴わないため、m1、m2癌に対しては根治的治療となりうる。しかし、現在はEMRの進歩により減少し、主として広範なm癌や呼吸機能低下などの手術危険度の高い患者に対し、姑息的な手術としておこなわれている。

#### 7. 食道癌の集学的治療

食道癌の治療において切除術が可能であれば第一選択となる。しかし、高度進行癌や身体的理由による切除不能症例および術前術後の併用療法として化学療法、放射線療法が行われている。最近では少量のCDDPが5-FUのDNA合成阻害作用を増大させるというbiochemical modulationを期待し少量CDDP・5FUによる化学療法も行われている。また、CDDP、5FUはいずれも放射線増感作用があり、放射線と同時にもしくは先行投与されている。しかし、50GyのT字照射による術後放射線治療とcisplatinとvindesineによる術後化学療法の無作為比較試験には予後に差を認められず、手術単独群と術後化学療法群の比較でも差を認められなかったとの報告<sup>7)</sup>があり今後のnedaplatinやタキソイド系薬剤など新しい有効な薬剤が期待される。

#### 8. その他の治療

食道の狭窄による嚥下障害や穿孔による気管食道瘻に對しステントの挿入術が行われQOLの改善に非常に有用である。自己拡張型のものが主流となっており、透視下で比較的容易に狭窄部に挿入可能となった。また、瘻孔の閉鎖を意図した膜付きステントも有用であり、気管用、食道用ともによく用いられている。

#### 9. 食道癌の分子生物学

食道癌における分子生物学的研究により、癌抑制遺伝子とされるp53、APC、第9染色体短腕の欠失や変異、癌遺伝子とされるerbBの増幅や増殖因子であるEGF、TGF $\alpha$ の過剰発現などが知られており、他臓器の癌とともに今後の遺伝子治療が期待される。

#### まとめ

食道癌の診断技術が向上し、発見頻度および進行度診断精度が向上したため、進行度に応じた最適な治療法がおこなわれるようになった。これにとともない、食道癌取扱い規約が改訂<sup>8)</sup>され、上縦隔リンパ節の細分化および群の見直しと内視鏡治療部門の充実化がおこなわれた。今後さらに、縮小および拡大手術と集学的治療の多様化が進み、根治度を損なわないQOLを重視した治療がおこなわれるものと思われる。

#### 引用文献

- 1) 日本食道疾患研究会 全国登録委員会編 (1998) 全国食道がん登録調査報告. 協進社, 東京.
- 2) 小玉正智, 掛川暉夫 (1996) 食道表在癌の治療 第49回食道疾患研究会, 食道表在癌アンケート集計報告. 日本外科学会誌, 97(8): 683 - 690.

- 3) 幕内博康, 町村貴郎, 島田英雄, 水谷郷一, 菅野公司, 千野 修, 西 隆之, 田仲 曜, 大芝 玄, 貞広 莊太郎, 徳田 裕, 三富利夫 (1995) 治癒切除となった内視鏡的粘膜切除術後の再発・再燃 外科診療, 37 (6): 673 - 678 .
- 4) 鶴丸昌彦, 宇田川晴司, 梶山美明, 堤 謙二, 木ノ下義宏, 上野正紀, 中村豊英, 秋山 洋 (1997) . 術前リンパ節転移状況を配慮した T 2 , T 3 症例の合理的リンパ節廓清 4 . 腹部リンパ節転移陽性胸部下部食道癌 (Ei) のリンパ節廓清 日本外科学会誌, 98 (9): 755 - 760 .
- 5) 佐藤信博, 肥田圭介, 池田健一郎, 大塚幸喜, 木村 祐輔, 青木毅一, 八重樫泰法, 岩谷 岳, 石田 薫, 斎藤和好 (1997) 食道癌手術侵襲に対するメチルプレドニゾロン術前投与の効果に関する検討 日本消化器外科学会誌, 30(8): 1831 - 1838 .
- 6) 明石 隆, 標葉隆三郎, 小栗 裕, 遠藤義浩, 宮田剛, 西平哲郎, 里見 進 (1996) 胸腔鏡下食道癌手術 胸腔鏡下食道切除術と開胸術式との比較 内視鏡外科 1(5): 378 - 383 .
- 7) 山名秀明 (1998) 食道癌の術後補助療法 日本消化器外科学会誌, 31(8): 1930 - 1935 .
- 8) 日本食道疾患研究会編 (1999) 食道癌取扱い規約 第9版 金原出版 東京 .

### Abstract

#### Current Treatments for Esophageal Cancer

Hidehiko IIZUKA, Takenao IDESAWA, Koji KOHNO,  
Hideki FUJII, Tskayoshi SEKIKAWA\* and Yoshiro MATSUMOTO

Developments and improvements of diagnostic imaging techniques such as endoscopic ultrasonography (EUS), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) have enabled us to determine the precise disease stage of esophageal cancer. So we can choose the proper method of a surgical treatment for esophageal cancer patients according to his disease stage, resulting in getting the better quality of life and complete curability. Especially, endoscopic mucosal resection (EMR) of esophageal cancer has been recognized as a treatment for patients with early esophageal cancer to get a better quality of life, and the three-field lymphnode dissection (dissection of regional lymphnode of the neck, thorax and abdomen) which acquires a better survival rate than the two-field dissection, is done actively as a treatment for patients with advanced esophageal cancer to get complete curability.

---