

地域の区分と名称は原文のまま記載した
日本の罹患率は East Asia のなかから再掲した

図3 世界21地域における大腸癌罹患率

癌のいずれにおいても、高齢者層の増加が著しいことが示されている⁶⁾。

4. 発生部位

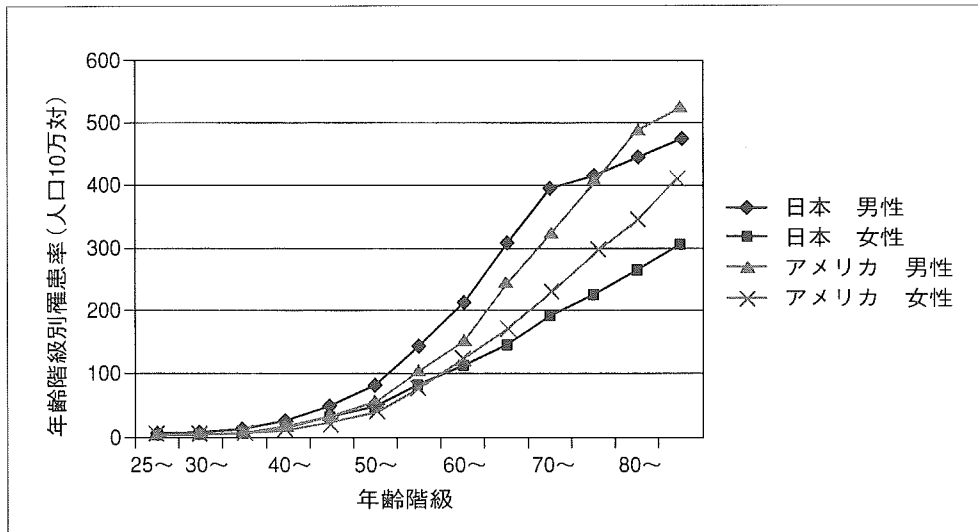
図5に全国大腸癌登録¹¹⁾とSEER¹⁰⁾における大腸癌発生部位の推移を示す。両者とも右結腸癌が増加した反面、直腸癌が相対的に減少したことが特徴的であるが、増減率は前者で高い。左結腸癌の割合は、全国大腸癌登録が7ポイント増加したのに対して、SEERはわずかながら減少している。一般に、大腸癌高率地域は低率地域よりも結腸癌が相対的に多く¹²⁾、結腸癌と直腸癌では、成因の一部が異なる可能性が示唆されている¹³⁾¹⁴⁾。大腸癌の発生部位が右側結腸へシフトするという現象 (proximal migration) は、欧米では1970年代にすでに認められているが¹⁵⁾、近年は白人以外の集団においても観察され¹⁶⁾、その要因として、真の増

加のほかに、total colonoscopyの普及による診断率向上も関与している可能性も指摘されている¹⁶⁾。

発生部位と年齢の関係については、アメリカの癌登録から、右側結腸癌は男性に比べて女性に多いこと、女性では70歳以上の高齢者により多いこと、男性では50歳未満あるいは70歳以上の高齢者に多いことが報告されているが¹⁷⁾、全国大腸癌登録においても同様の結果が観察されている⁶⁾。

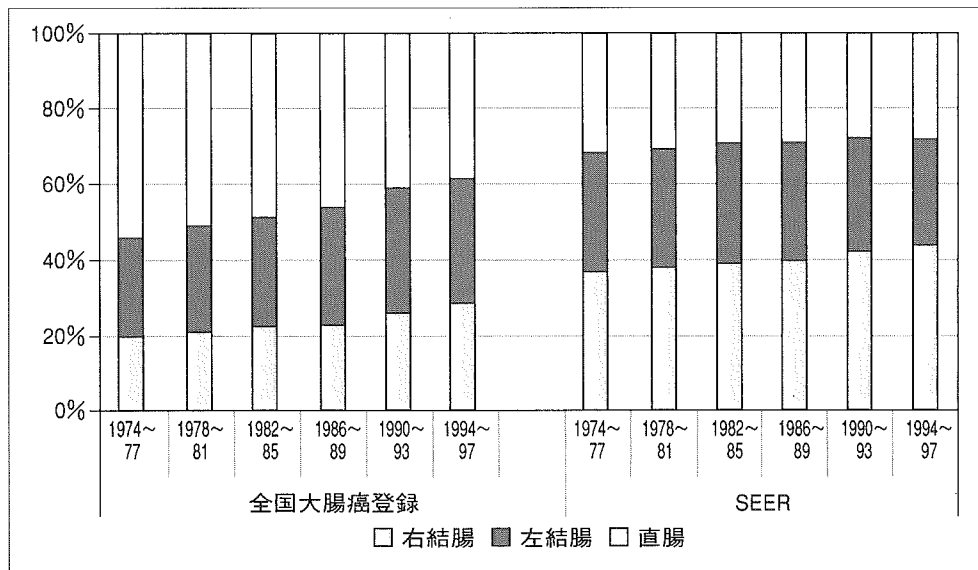
5. 癌の進行度 (stage)

図6に全国大腸癌登録におけるTNM stageの分布の推移を示す¹¹⁾。結腸癌、直腸癌ともに進行度の低い症例の割合が増加し、転移陰性例 (stage 0~II)の割合は、結腸癌は1974~1977年の50.8%から1994~1997年の59.4%に、直腸癌はそれぞれ51.4%から56.9%に高まった。同じ深達度であっても、癌の大き



罹患率 1.0 未満の年齢階級は省略した
 地域癌登録 (文献 2), SEER (文献 10) とも 1999 年診断例の年齢階級別推定罹患率を示した
 SEER Statistics : Crude rates ; Year of diagnosis = 1999 ; Site record = 'Colon and Rectum' (文献 10)

図 4 日本 (地域癌登録) とアメリカ (SEER) の年齢階級別大腸癌罹患率



右結腸は盲腸から脾曲部まで、左結腸は下行結腸と S 状結腸とし、Rectosigmoid junction (SEER) は直腸に含めた

SEER Statistics : Frequencies ; Case = 'Colon and Rectum' (文献 10)

図 5 日本 (全国大腸癌登録) とアメリカ (SEER) における大腸癌発生部位の推移

さは小さくなる傾向も認められている⁶⁾¹⁸⁾。なお、NCDB の結腸癌 (1985~1993年)¹⁹⁾、直腸癌 (1985~1995年)²⁰⁾では、病期不明例が減少したこと¹⁹⁾、stage 分布に人種差があることが示されているが²⁰⁾、早期 stage へのシフトは認められていない。

6. 生存率

生存率は、癌医療を評価するための重要なエンドポイントの一つである。図 7 に全国大腸癌登録における TNM stage 別の実測 5 年生存率の推移を示す⁴⁾。

1978~1982年と1993~1994年の5年生存率を比べると、後者は右結腸の stage IV を除くすべての部位の stage で有意に高まった⁴⁾⁶⁾。図 8 に SEER¹⁰⁾における大腸癌の相対 5 年生存率の推移を示す。結腸癌の 5 年生存率は1973年の48.4%から1997年の61.8%まで、直腸癌では45.2%から64.0%まで高まった。いずれも大腸癌の治療成績は時代とともに着実に改善していることを示す成績である。

大腸癌生存率のその他の例を示す。大阪府の地域癌登録によれば、癌の進行度を限局、領域浸潤、遠隔転

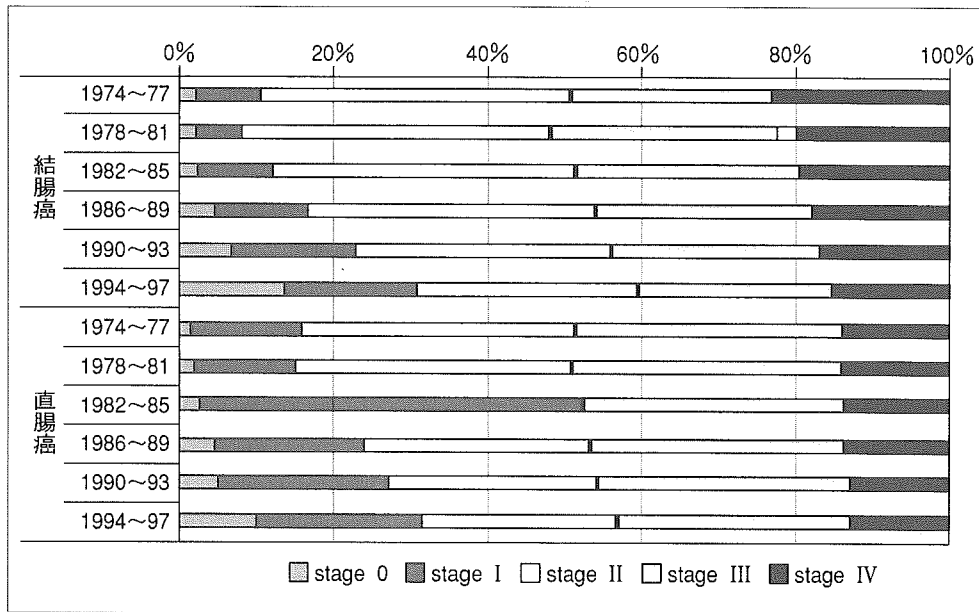


図6 全国大腸癌登録における TNM stage の分布の推移

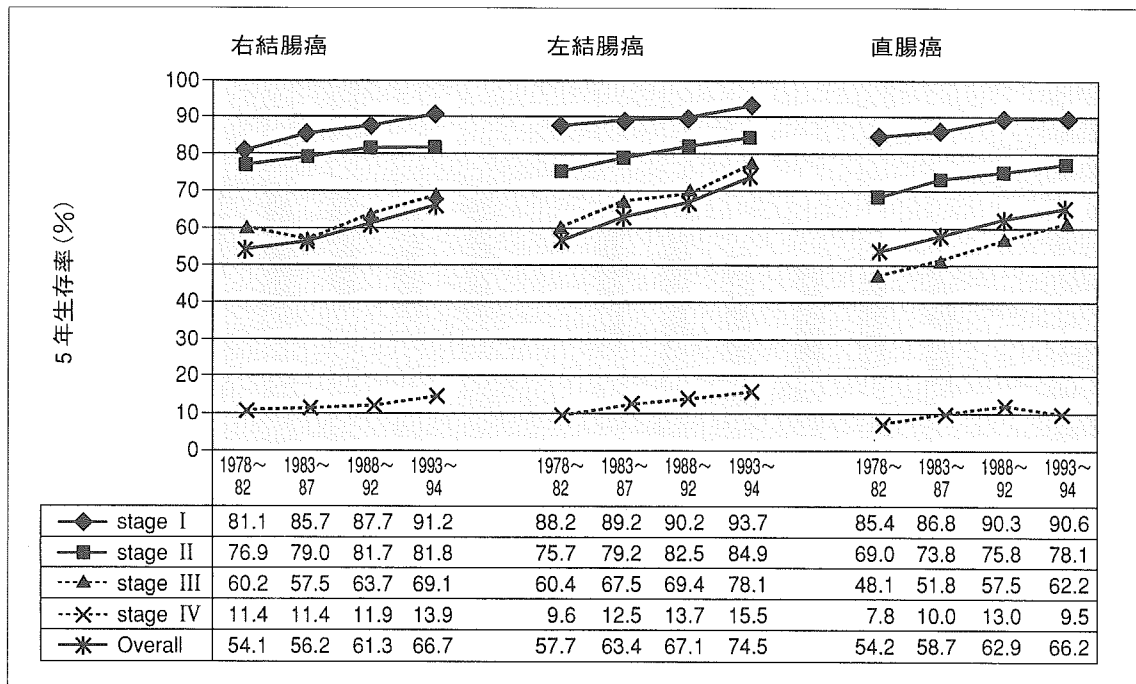


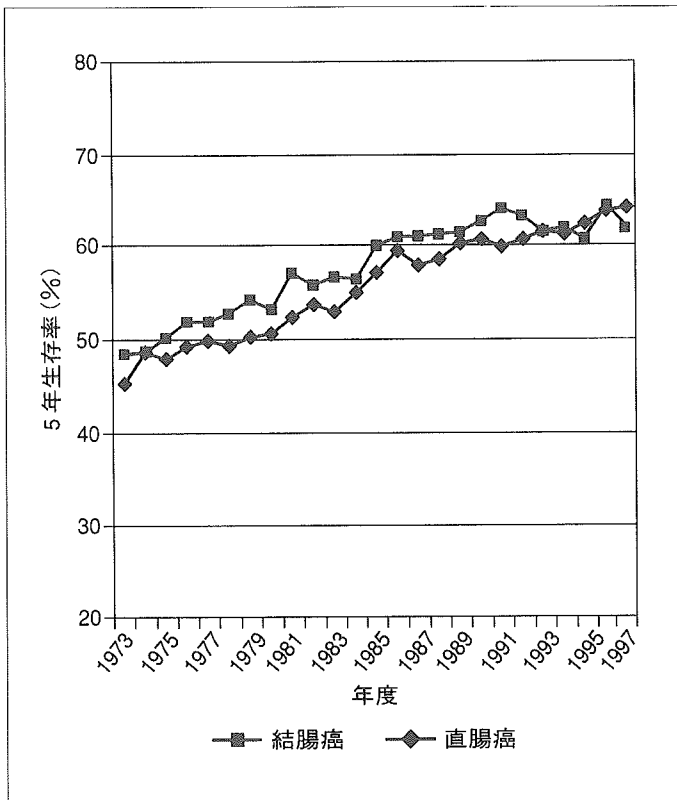
図7 全国大腸癌登録における TNM stage 別の実測5年生存率の推移

移りに分類して相対5年生存率で表すと、結腸癌はそれぞれ88.9%, 51.5%, 4.5%, 直腸癌はそれぞれ85.4%, 44.7%, 5.3%であった(1987~1989年)²¹⁾。NCDBのstage別(AJCC分類)の累積5年生存率は、結腸癌のstage I 69.6%, stage II 59.9%, stage III 44.4%, stage IV 7.0%, 直腸癌はそれぞれ68.9%, 56.7%, 45.4%, 5.1%であった(1995~1996年)³⁾。これらの生存率は、集計年度, staging, 生存率の算出法, 追跡方法と消息判明率²²⁾に加えて、対象とする母集団に大きく影響される。異なる集団の生存解析の数値のみ

を単純に比較するという pitfall に陥らないように留意すべきである。

大腸癌の発生要因

アメリカに移住した東洋人の大腸癌罹患率, とりわけ結腸癌罹患率はアメリカ人と同程度に高まるという疫学調査が示すように²³⁾, 大腸癌の発生には環境因子が強く作用していると考えられている。



SEER Statistics : Relative survival ; Case = 'Colon excluding Rectum' and 'Rectum and Rectosigmoid junction' (文献 10)
 図 8 アメリカ (SEER) における相対 5 年生存率の推移

1. 環境因子

わが国における結腸癌死亡と食物摂取量の推移を観察した Kono ら²⁴⁾は、結腸癌年齢調整死亡率が男性で 5 倍、女性で 3 倍増加した 45 年間に、食物繊維の約 40% を占める穀物の国民一人当たりの消費量は半減したとしている。ほかにも 1990 年代初頭の食物繊維摂取量は 1920 年頃に比べて半減したという報告もあり²⁵⁾、食物繊維は大腸癌の発生に抑制的に作用することが示唆されている²⁶⁾。

疫学研究の包括的レビューによれば²⁷⁾、大腸癌の予防因子のなかで、確実なもの (convincing) として野菜と運動 (結腸癌のみ)、可能性のあるもの (possible) として食物繊維があげられている。他方、危険因子には、疑われるもの (probable) として肉類とアルコール、可能性のあるものとして肥満 (結腸癌のみ) と脂肪などがあげられている。

ほかにも、予防因子としての非ステロイド性抗炎症薬²⁸⁾、危険因子としての喫煙²⁹⁾の関与を示唆する報告がある。

2. 遺伝的因子

大腸癌の遺伝的因子については、遺伝性大腸癌として他稿に詳述されるので、本稿では一般集団における遺伝的素因に関する、最近の興味ある疫学研究を紹介するにとどめる。

Lichtenstein らは、北欧 3 国の双生児 44,788 組を対象として、遺伝的素因、双生児に共通する環境因子と共通しない環境因子を調査し、大腸癌発生への関与度はそれぞれ 35%、5%、60%であったとしている³⁰⁾。Hemminki らは、スウェーデンの家族・癌データベースを用いた研究から、親、同胞、および親と同胞の両者の大腸癌家族歴は、大腸癌の罹患リスクをそれぞれ 2.04 倍、3.01 倍、7.74 倍高めたとしている³¹⁾。

おわりに

癌医療のさらなる進歩のためには、われわれ臨床医が取り扱ったすべての悪性腫瘍に関する情報を高い精度で集積し、解析していくことがきわめて重要である。癌登録を推進していくことは癌診療に携わる者の責務であろう。

【文 献】


- 厚生労働省大臣官房統計情報部編：平成 14 年人口動態統計。厚生統計協会、東京、2004。
- Ajiki, W., Tsukuma, H. and Oshima, A. (The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan) : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1999 : Estimates based on data from 11 population-based cancer registries. Jpn. J. Clin. Oncol., 34 : 352~356, 2004.
- <http://www.facs.org/cancer/ncdb/index.html>
- 岡武健二郎, 小山靖夫, 本莊哲, 他：大腸癌研究会に

- における大腸癌全国登録の現況, 武藤徹一郎監, 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大編, 大腸疾患NOW 2004, 日本メディカルセンター, 東京, 2004, pp. 15~23.
- 5) Koyama, Y. and Kotake, K. : Overview of colorectal cancer in Japan. *Dis. Colon Rectum*, 40(10) : S2~S9, 1997.
 - 6) Kotake, K., Honjo, S., Sugihara, K., et al. : Changes in colorectal cancer during a 20-year period : An extended report from the multi-institutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis. Colon Rectum*, 46(10) : S32~S43, 2003.
 - 7) Willett, W. : The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature*, 338(6214) : 389~394, 1989.
 - 8) Ferlay, J., Bray, F. P., Pisani P., et al. : GLOBOCAN 2002 : Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon (Limited version available from : URL : <http://www-depdb.iarc.fr/globocan2002.htm>) : IARC Press, 2004.
 - 9) Jemal, A., Clegg, L. X., Ward, E., et al. : Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*, 101(1) : 3~27, 2004.
 - 10) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database : Incidence-SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2003 Sub (1973-2001), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2004, based on the November 2003 submission. Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat software (seer.cancer.gov/seerstat) version 5.2.2.
 - 11) 固武健二郎, 本荘哲, 小山靖夫 : 大腸癌外科治療および治療成績の変遷 ; 大腸癌研究会全国登録から. *Current Therapy*, 20 : 720~724, 2002.
 - 12) Parkin, D. M. : Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.*, 2 : 533~543, 2001.
 - 13) Wei, E. K., Giovannucci, E., Wu, K., et al. : Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int. J. Cancer*, 108 : 433~442, 2004.
 - 14) Tajima, K. and Tominaga, S. : Dietary habits and gastrointestinal cancers : A comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn. J. Cancer Res.*, 76 : 705~716, 1985.
 - 15) Rhodes, J. B., Holmes, F. F. and Clark, G. M. : Changing distribution of primary cancers in the large bowel. *JAMA*, 238 : 1641~1643, 1977.
 - 16) Ji, B. T., Devesa, S. S., Chow, W. H., et al. : Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 7 : 661~666, 1998.
 - 17) Slattery, M. L., Friedman, G. D., Potter, J. D., et al. : A description of age, sex, and site distributions of colon carcinoma in three geographic areas. *Cancer*, 78 : 1666~1670, 1996.
 - 18) 固武健二郎, 小山靖夫 : 大きさ 2 cm 以下の大腸進行癌の特徴. 1) 臨床の特徴 ; 大腸癌登録から. *早期大腸癌*, 3 : 501~518, 1999.
 - 19) Jessup, J. M., McGinnis, L. S., Steele, G. D., et al. : The National Cancer Data Base Report on colon cancer. *Cancer*, 78 : 918~926, 1996.
 - 20) Jessup, J. M., Stewart, A. K. and Menck, H. R. : The National Cancer Data Base Report on pattern of care for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer*, 83 : 2408~2418, 1998.
 - 21) 大阪府環境保険部, 大阪医師会, 大阪府立成人病センター監修 : 大阪府におけるがん患者の生存率1975-89年, 篠原出版新社, 東京, 1998.
 - 22) 木下洋子, 味木和喜子, 木下典子, 他 : がん専門施設における生存率計測の標準化. *癌の臨床*, 46 : 1197~1203, 2000.
 - 23) Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., et al. : Cancer incidence in five continents IARC scientific publication ; No. 155, vol. VIII Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2002.
 - 24) Kono, S. and Ahn, Y. O. : Vegetable, cereals and colon cancer mortality : Long term trend in Japan. *Eur. J. Cancer Prev.*, 9 : 363~365, 2000.
 - 25) Munakata, A., Iwane, S., Ohta, M., et al. : Time trend of dietary fiber intake in Japan, 1917-1991. *J. Epidemiol.*, 5 : 205~210, 1995.
 - 26) Burkitt, D. P. : Related disease-related cause? *Lancet*, 2 (7632) : 1229~1231, 1969.
 - 27) World Cancer Research Fund : Food, nutrition and the prevention of cancer : A global perspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997, pp. 216~251.
 - 28) Huls, G., Koornstra, J. J. and Kleibeuker, J. H. : Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas. *Lancet*, 362 (9379) : 230~232, 2003.
 - 29) Giovannucci, E. and Martinez, M. E. : Tobacco, colorectal cancer, and adenomas : A review of the evidence. *J. Ntl. Cancer Inst.*, 88 : 1717~1730, 1996.
 - 30) Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., et al. : Environmental and heritable factors in the causation of cancer-Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.*, 343 : 78~85, 2000.
 - 31) Hemminki, K. and Czene, K. : Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 11 : 1638~1644, 2002.



胸部外科および 境界疾患の最新治療

— risk management に配慮して —



日本胸部外科学会
卒後教育委員会

第3章 呼吸器疾患

- ① 小児における呼吸器外科手術について
- 1) 小児の嚢胞性肺疾患 —診断と治療—
東京都立清瀬小児病院 石田 治 雄……165
- 2) 小児の気管気管支外科 —正しい診断と安全な手術を目指して—
兵庫県立こども病院 外科 津川 力……178
- ② 肺移植の臨床
- 1) 生体肺移植
岡山大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍・胸部外科 伊達 洋 至……194
- 2) 脳死肺移植 大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御外科 南 正 人……210
- ③ 悪性胸膜中皮腫の診断と治療
- 1) 悪性胸膜中皮腫の診断と化学療法
兵庫医科大学 内科学講座呼吸器 RCU 科 中野 孝 司……230
- 2) 悪性胸膜中皮腫に対する外科的役割
兵庫県立成人病センター 呼吸器外科 岡田 守 人……240

第4章 食道疾患

- ① 食道表在癌
- 1) 食道表在癌の治療方針 国立がんセンター中央病院 外科 加藤 抱 一……249
- 2) 食道表在癌の内視鏡的治療 佐久総合病院 胃腸科 小山 恒 男……259
- ② 食道癌根治切除術
- 1) 開胸開腹食道癌根治切除術 —根治性と安全性を配慮して—
恵佑会札幌病院 外科 細川 正 夫……268
- 2) 鏡視下食道癌根治切除の pitfall と対策
大阪市立総合医療センター 消化器外科 東野 正 幸……288
- ③ 食道癌治療に対する化学放射線療法及び救済手術の治療成績と問題点
- 1) 食道がんに対する化学放射線療法の治療成績と問題点
国立がんセンター東病院 消化器内科 大津 敦……305
- 2) 食道癌に対する救済手術の治療成績と問題点
国立がんセンター東病院 外科 西村 光 世……316

食道表在癌

—食道表在癌の治療方針—

国立がんセンター中央病院 外科

加 藤 抱 一

食道表在癌の定義は、「日本食道疾患研究会編，臨床・病理 食道癌取扱い規約，第9版」によれば，用語の定義の項で「癌腫の壁深達度が粘膜下層までにとどまるものを表在癌superficial carcinomaと呼ぶ」と記述されている。従って，壁深達度Tis，T1a，T1bの腫瘍であり，リンパ節あるいは遠隔臓器転移巣の有無を問わない。

食道癌の治療方針を決定するためには，まず，治療前に転移巣の有無と癌腫の壁浸潤がどこまでであるかの診断をする必要がある。当然の事ながら，進行度診断は治療前のみならず切除標本の病理診断に基づいたとしても，100%正確にはなりえない。常にその誤差を念頭に入れて治療方針を決定しなくてはならない。

食道表在癌の治療方針決定手順の第一段階として，癌腫が表在癌であることの診断をする必要がある。第二段階として，壁深達度や転移に関する更に詳しい進行度診断に基づいて，適用可能な治療の選択肢を列挙する。最後に，各治療法を行った場合のリスクと予後を提示し，患者の全身状態や希望を加味して最終的に治療方針が決定される。従って，治療方針の決定には①正確な治療前進行度診断，②患者の全身状態の把握，③表在癌の各種治療に関する科学的裏付けのある知識，④患者の意志の把握が不可欠である。

1. 食道表在癌の概要

a. 表在癌の診断

食道癌の診断手段としては，内視鏡，X線による食道造影，CTスキャンなどが一般的であるが，表在癌については，治療方針を決定するために必要な診断手段として信頼性が高い診断法は，内視鏡，超音波内視鏡及びCTスキャンである。

癌の治療では，一般的に進行度によって治療法の選択肢が異なってくる。比較的早期の食道癌の場合，他の臓器の癌に比べても特に治療法の選択肢が複数存在するので，治療開始前に進行度の正確な診断が不可欠である。特に，EMRと手術以外の治療法を選択した場合，腫瘍の病理組織学的深達度診断は得られないのであるから，治療前の「表在癌」との診断が最終的に「表在癌」の診断となる。

b. 表在癌の頻度

1993年1月から2002年12月の10年間に国立がんセンター中央病院で治療された食道癌のうち，来院前に治療が加わっていない食道癌は1,556症例であったが，その中，治療前診断が「表在癌」であった症例は572例(37%)である。図1に示すように，全食道癌に占める食道表在癌の割合は近年著明に増加し，最近15年間は40%前後で推移している。このように，今日の食道癌の治療において，「表在癌の治療」の占める割合は20年前とは異なって大きな割合を占めるようになってきている。

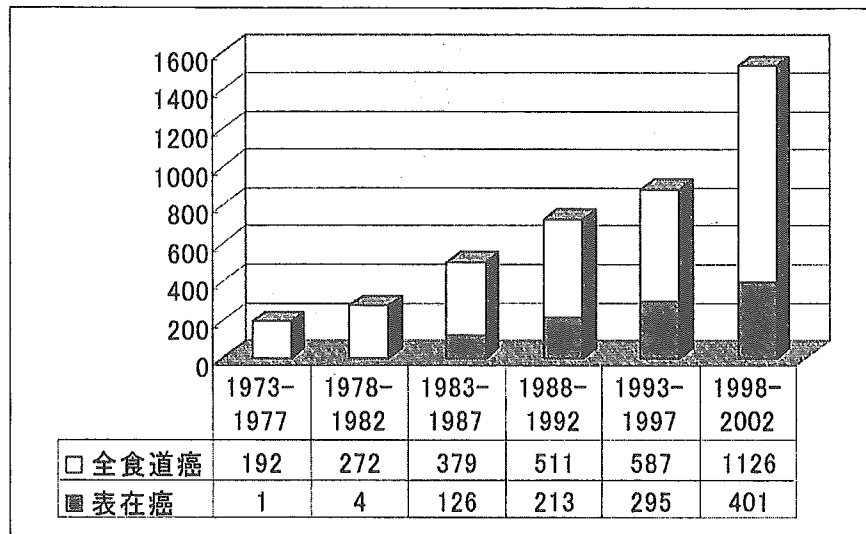


図1 食道表在癌の割合（治療前診断）国立がんセンター中央病院

表1 治療前診断「食道表在癌」の病理組織深達度（1993-2002年，EMR例を含む切除413例）

壁深達度	ep	m	sm	mp	a(+)	計	不明
症例数	61	147	171	10	3	392	21
(%)	15.6	37.5	43.6	2.6	0.8	100	

2. 治療方針決定の根拠となるデータ

a. リンパ節転移と遠隔臓器転移の陽性頻度

1) 治療前のリンパ節転移診断

治療前診断「表在癌」の572例において，102例（17.8%）がリンパ節転移陽性と診断された。頸部27例（4.7%），縦隔70例（12.2%），腹部25例（4.4%）であった。すなわち，食道表在癌の治療開始前には，約20%の症例でリンパ節転移が診断されていることになる。従って，これらの症例に対して根治的治療を行う場合，少なくとも原発巣のみならず転移リンパ節を含めた治療が計画されねばならない。

2) 遠隔臓器転移診断

6例（1.0%）が治療前に遠隔臓器転移陽性と診断された。肺2例，肝3例，その他1例であった。表在癌といえども受診時に既に遠隔転移が発見される症例も珍しくない。一般的に表在癌の場合食物通過障害はない。従って，これらの症例には原発巣にしぼった治療は意味が無く，単独化学療法などの全身治療が主役となり，限られた選択肢とならざるをえない。

b. 治療前診断と切除標本病理組織学的診断

1) 手術又はEMR切除413例の病理組織学的深達度診断（表1）

切除前に「表在癌」と診断された腫瘍のうち，3.3%が病理組織学的には表在癌ではなかった。

表2 食道表在癌の病理深達度別リンパ節転移と脈管侵襲：切除再建272症例
(1993-2002NCCH)

壁深達度	ep	m	sm	計
症例数	7	45	220	272
n(+)	0	6(13%)	120(55%)	126(46%)
ly(+)	0	8(18%)	112(51%)	120(44%)
v(+)	0	0		50(18%)

a(+)³の3症例は、脈管侵襲によるものや結果的にType4の食道癌症例であった。最新の診断技術をもってしても、この程度の進行度過小評価があり得ることを念頭に置いて治療法を選択する必要がある。

2) 切除標本の病理組織学的診断「表在癌」におけるリンパ節転移と脈管侵襲の頻度

1993～2002年に切除再建術が行われ病理組織学的診断が表在癌 (pTis, pT1a, pT1b) であった272症例について、リンパ節転移陽性頻度と脈管侵襲陽性頻度を表2に示す。切除リンパ節を検索すると、m癌で13%、sm癌では55%の症例でリンパ節転移が存在した。脈管侵襲も同程度の頻度であった。すなわち、表在癌の治療としてEMRあるいはリンパ節郭清を伴わない経横隔膜的食道切除術が選択された場合、得られた標本の深達度診断が表在癌であっても、この程度の確率で転移巣(転移リンパ節)が残存してしまう可能性がある事を示している。

3) m癌, sm癌におけるリンパ節転移範囲

食道表在癌の中、切除再建術が行われ、その切除標本の病理学診断が行われた症例のうち、深達度がmであった45例では頸部リンパ節転移は1例もなかった。一方、sm癌220例では40例(18.2%)に頸部リンパ節転移が存在した。その占居部位別では、Ce癌で4/10(40.0%)、Ut癌で11/26(42.3%)、Mt癌で17/107(15.9%)、Lt癌で3/60(5.0%)であった。たとえば、占居部位Mtのsm癌に対して頸部郭清を省いた場合、16%の確率で頸部リンパ節転移が残存することになる。このデータから、手術の対象となるのはsm癌が疑われる場合なので、CeからMtまでに存在する癌の場合は、一般的には頸部リンパ節郭清は除外すべきでないと考えられる。

Ltに存在する表在癌に関しては、頸部リンパ節転移の確率が5.0%であるので議論の余地があるが、頸部郭清を加えるか否かでリスクにほとんど差は無いことから、全身状態に問題がない限り、Lt癌だけ頸部郭清を除外する意味はないと考えている。

3. 表在癌治療後の予後

a. 治療手段別の予後(表3)

治療開始前診断「表在癌」572例について、選択された治療手段別に予後を示す。すべての原因による死亡をイベントとしている。治療手段は単一に留まらないこともある。手術症例中には、手術後の再発に対して化学療法や放射線治療が行われた症例も含まれる。同様に、EMR症例中には、前項で述べた様なEMRの結果に基づいて手術などの追加治療を行った少数症例が含まれ、放治+化療症例には、その前、又は後にEMRが行われた少数症例や、放治+化療後の残存、再発にサルベージ手術が行われた症例も含まれている。

表3 治療開始前診断「表在癌」症例の治療方別累積生存率（イベントは全死亡）

予 後 治療手段	累積生存率 (%)	
	3 年	5 年
全症例 (n=572)	77.3	69.3
EMR* (n=218)	87.4	84.4
放治単独 (n=34)	52.3	43.5
放治+化療** (n=121)	72.5	60.2
手術 (n=218)	76.2	67.3

表4 腫瘍深達度別の各種治療後累積生存率（イベントは全死亡）：治療前深達度の詳細診断が行われた345症例について

予 後 臨床深達度診断	生存率 (%)	
	3 年	5 年
cTis (n=572)	85.0	81.5
cT1a (n=218)	82.8	82.8
cT1b (n=34)	77.9	72.5

表5 手術症例にいける切除標本病理深達度診断に基づいた予後

予 後 病理深達度診断	累積生存率 (%)	
	3 年	5 年
pTis (n=7)	85.7	85.7
pT1a (n=45)	87.5	87.5
pT1b (n=220)	72.5	60.4

各種治療を受けた表在癌症例の5年累積生存率は約70%で、約半数を占める手術症例の5年生率とほぼ同等であった。対象の違いによって治療法の選択肢が異なっているはずであるので、治療法別に予後を比較する意味はなかろう。たとえば、EMR症例の対象は大部分m癌であるので、予後が最も良かったのは当然の結果である。表在癌と診断された症例について、われわれの施設で設定した治療方針に基づいて治療を選択した場合、「どの程度の予後となるか」という意味でこの表を見る必要がある。

b. 治療前の深達度診断別の予後（表4）

治療開始前に、cTis、cT1a、cT1bの深達度診断が行われた345症例につき、その予後を示す。治療法は、その患者さんにとって適切と判断された手術、EMR、放射線、化学療法、あるいはそれらの組み合わせすべてを含んでいる。イベントにはすべての死因を含んでいる。

表に示す生存率の結果から、われわれの治療方針が採用された場合、治療前診断cTis症例とcT1症

例 (EP又はMM癌) は、いずれも82%の確率で5年生存し、良好な予後が期待される。一方、腫瘍が粘膜下層に浸潤している (SM癌) と治療前診断された場合には、その5生率は10%程度下落する。

前に示したStage I (T1N0M0) 食道癌を対象とした第II相試験の現在までの経過から放射線・抗癌剤同時併用療法の生存率を示すと、現在までに全例経過観察されている2年生存率は93%で、国立がんセンター中央病院の外科手術症例の2年生存率と同等であった。しかし、この結果はあくまでも第II相試験の結果であり、対象にバイアスが掛かっている事が否定できないので、この結果を一般論として、Stage I食道癌の放射線・抗癌剤併用療法の予後として解釈することは不適切である。

c. 病理組織学的深達度別の予後 (表5)

切除標本上の深達度診断が取扱い規約上真の意味での表在癌となる。食道が切除された手術症例について、その深達度別の手術後の予後を表に示している。治療前の腫瘍進行度診断がほぼ正確であるとすると、病理組織学的進行度診断と一致することになる。

手術が選択されたような粘膜下層浸潤癌の場合は、一般的にはリンパ節転移の存在が発見されたか、または危惧されるような症例であるが、その5生率は60%であった。

4. 食道表在癌に対する治療手段

a. 手術

国際的にもわが国においても、表在癌を含めて食道癌の標準治療は手術である。そして、食道癌の治療が世界的に最も進んでいるわが国における食道癌の手術として一般的なものは、拡大郭清を伴った経胸食道切除術である。これは、EMR対象以外の表在癌の場合でも例外ではない。かつては、患者の全身状態と、進行した癌に比べて比較的低いリンパ節転移頻度を考慮して、リンパ節郭清を伴わない、いわゆる「非開胸食道抜去術 (経横隔膜の食道切除術)」が採用されたこともある。しかし、今日まで経横隔膜の食道切除術自体のriskが開胸手術より有意に少ないということを科学的に示した証拠が提示されていないこと²⁾、リンパ節転移の可能性が強く否定できるような症例は多くの場合EMRの対象となりうる等の理由から、われわれの施設ではほとんど行われることがない。われわれの施設における手術法は、基本的には「3領域リンパ節郭清を伴った、開胸開腹による食道切除再建術」である。その根拠は、前に示したように、sm浸潤が疑われる場合、表在癌といえども頸部リンパ節転移の確率は約6%で在院死亡の確率よりも遙かに高いこと、及び、残存した頸部リンパ節に対する有効な再発防止策は今日まで示されていないこと、頸部転移陽性症例でも3領域郭清が行われた場合は比較的良好な予後が期待できることである²⁾。ちなみに、今回提示したsm癌で、頸部リンパ節転移陽性であった11例の全死亡を含めた累積3及び5年生存率は48.1%であり、この結果からも頸部郭清を行うことの妥当性が示されている。

このように、表在癌に対して行う手術も進行癌のそれと同じであるため、そのリスクも進行癌のそれと同等のものになる。われわれの施設で過去10年間、食道表在癌と診断された症例に対して切除・再建術が行われた場合、手術時間平均452分、出血量平均543mlで、80%以上の症例が無輸血手術であった。平均在院日数54日、在院死亡率は5/218(2.3%)であった。表在癌に対する根治手術後の合併症を表6に示す。進行癌と同様の手術を行うのであるから、同程度の頻度で同様の合併症が起こることになる。合併症をクリアして軽快退院した患者の大部分は、仕事やスポーツ、趣味においても術前とほぼ同様の生活を送ることができている。

b. 放射線治療

表在癌を対象とした放射線単独療法の成績に関する報告は、多施設アンケート調査の報告として、

表6 表在癌手術218例の手術合併症

合併症	症例数
縫合不全	64
肺炎	21(2*)
出血	5
創感染	11
膿胸	8
乳糜胸	4
心疾患	1
声帯麻痺	36
腹膜炎	5
その他	15(3*)

*: 致命的合併症

表在癌の場合5年生存率は38.9%と報告されている³⁾。また、他のStageの食道癌と一緒に報告されたHareyamaらの報告によれば、Stage I食道癌の5年生存率は、外照射に腔内照射を加えて43.3%との報告もある⁴⁾。しかし、いずれもretrospectiveな解析であり評価は定まっていない。一方、1988年のHerskovicらの報告⁵⁾以来、多くの比較試験の報告で、放射線治療単独に対する放射線抗癌剤併用療法の優位性が示されている。従って、今日では抗癌剤の併用が可能な場合は、放射線治療には抗癌剤を併用することが望ましいというのが一般的な見解となっている。

放射線治療のリスクは、Hareyamaらによれば、わが国で行われた腔内+外照射の放射線治療161例中5例に潰瘍又は狭窄が起こったと述べられている⁴⁾。放射線脊髄障害は過剰な照射線量によって起こるのみならず、適切な照射線量においてもある程度の頻度でおこるとされている。食道そのものの放射線障害として食道炎あるいは食道潰瘍がある。その他の臓器の放射線障害としては、放射線心臓障害、放射線肺臓障害が知られている。放射線障害には短期的な発症と晩期障害としての発症がある。

放射線治療による障害が起こる頻度は、その線量が増えれば高くなり、臓器によっても異なる。食道癌に対して根治目的での外照射は、一般的に50~60Gy照射される。表在癌といえども根治目的では同等線量の照射が行われる。その場合、放射線障害が問題となるのは食道、脊髄、心臓、肺であろう。これらの臓器に50Gyの照射が行われると、脊髄炎、心嚢炎、食道狭窄又は穿孔が5年間で5%の確率で発症し、放射線肺臓炎は50%の確率でおこるとの報告がある⁶⁾。

一方、放射線治療の場合、手術と違って臓器が温存されることになるので、治療後にQOLを下げる要因はほとんどない。従って、QOLに関して数値的には示せないとしても、手術より勝ることは言うまでも無かろう。

c. 化学療法

今日の医療において、化学療法単独では食道表在癌の根治治療とはなりえない事は周知の事実であろう。従って、食道表在癌の治療体系の中で化学療法の占める位置は補助療法、あるいは遠隔臓

表7 Stage I 食道癌に対する放射線・抗癌剤同時併用療法の主な有害反応

有害反応	症例数
Grade 3	
白血球減少	22
好中球減少	2
血小板減少	1
GOT上昇	1
GPPT上昇	1
Grade 2	
嘔気・嘔吐	15
食道炎	9
下痢	3
高ビリルビン血症	22
白血球減少	38
顆粒球減少	32
血小板減少	4

器転移をもつ症例に対する姑息治療又は対症療法という役割である。使用される薬剤は一般の食道癌のそれと同じであるので、その使用に伴うリスクは同様に考えなくてはならない。

d. 内視鏡治療

今日、食道表在癌の治療体系のなかで内視鏡治療は、大きな役割を占め、標準治療の一面を占めるようになってきている。内視鏡治療としては、EMR (endoscopic mucosal resection), 光感受性物質を使用したPHD (Photo-dynamic therapy), APC (Argon-Plasma Coagulation)などが行われている。なかでもEMRは、適切な対象を選んで首尾良く行われれば腫瘍の完全除去ができ、切除標本が得られることで病理学的深達度診断と完全切除の確認もできるという意味で、その役割は大きい。EMRの詳細については次の項で述べられるであろうから、以下に簡単にわれわれの経験を示す。

われわれの設定した条件及び例外的に行ったEMRの結果、明らかな食道穿孔は2例に起こったが、1例は外科治療にて、もう1例は保存的治療で軽快した。

EMR後の再発は6/218例(2.8%)でみられた。再発6例のうち、ep癌の2例は局所再発(又は多発)で、1例は重症合併疾患を持ち、他病死した。1例はEMRを繰り返して6年以上生存中である。m3に相当するpT1の4例のうち1例は他院での放射線治療後の症例で、転移再発リンパ節切除にて3年生存中である。残りの3例は多重癌症例で、2例は局所再発(多発癌の可能性あり)、1例は進行舌癌が先行している重複癌症例のため食道癌の再発とは断定できない。このように、明らかに適応が不適切であったと判定される症例は今のところ無い。

Diagnosis of esophageal carcinoma

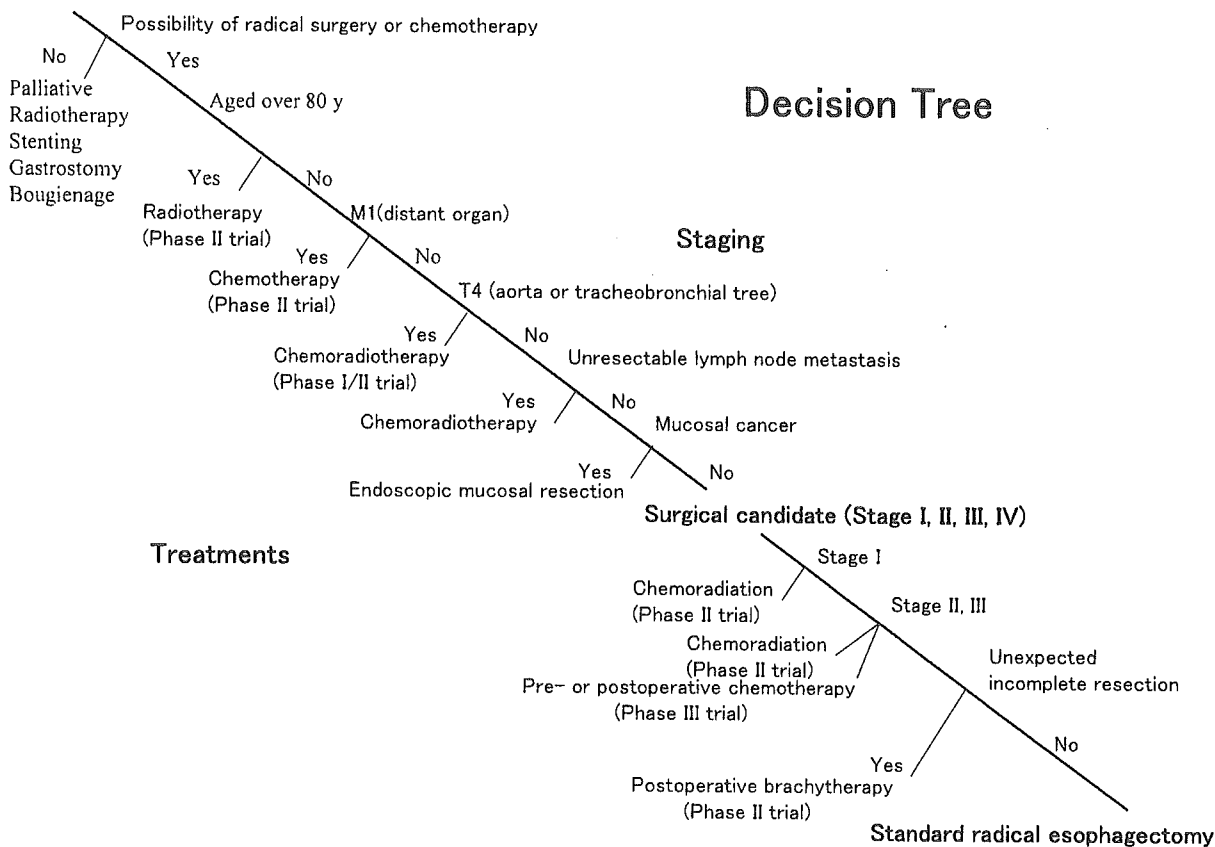


図2 国立がんセンター中央病院の食道癌治療樹 (2000年12月現在)

e. 集学的治療

各種治療手段の組み合わせの治療ということに他ならない。食道癌一般において、集学的治療は選択肢としては存在しても、評価は定まっておらず、すべて「臨床研究」の段階であり、標準治療とはなっていない。表在癌に関しても同様である。

臨床研究の1例とその結果を示す。われわれを含めた多施設共同で、食道表在癌、特にEMRの対象とならないStage I (TNM分類, T1N0M0) 症例を対象として、放射線・抗癌剤同時併用療法の効果を検証する目的で第II相試験を行った。その結果を2003年の米国臨床腫瘍学会で報告したが、症例はまだ追跡調査を続行中である。放射線治療の照射線量は60Gy, 抗癌剤はCDDP (70mg/m²) + 5FU (700mg/m²) を2回投与する。primary endpointのCR率は96%であった。72症例が登録された。治療の有害反応は進行癌症例とは異なって全例軽微で、Grade 4の有害反応は起こらなかった(表7)。残存または再発に対して6例でサルベージ手術が行われ、手術そのものは全例無事経過した。現在までにわかっている晩期有害事象は、Grade 3の虚血性心疾患と呼吸困難がそれぞれ1例、grade 2は食道炎2例、呼吸困難6例、心膜炎2例、不整脈1例である。本研究は全例が5年を経過するまで経過観察を継続中であるので、長期の有害反応などに関しては途中経過の結果である。ちなみに、放射線・抗癌剤併用療法による晩発生障害に関して、prospectiveに検討された臨床研究の報告はほとんどない⁷⁾。

5. われわれの治療方針

われわれの施設では、外来診療の段階で各患者の病気のStagingを行い、治療の基本方針は治療樹に従って決定され、外科医、腫瘍内科医、内視鏡医、放射線治療医、病理医が一堂に会するカンファレンスで報告される(図2)。更に細部の検討が必要な場合、あるいは特殊な事情が有る症例に関しては、そのカンファレンスで治療方針がディスカッションされて決定される。

臨床研究の結果などで新しい知見が加われば、それを考慮したかたちで治療樹の変更が行われる。以下に、表在癌に対してわれわれの施設で定めている治療方針を示す。

(1) 転移がある場合

①遠隔臓器転移

食道表在癌の場合、まず、転移の有無で方針が分かれる。遠隔臓器転移が発見されれば、抗癌剤治療の適応となる。

②リンパ節転移

遠隔臓器転移が無く、所属リンパ節転移が診断されれば、標準治療は手術となる。但し、放射線・抗癌剤同時併用療法もその意味を十分説明した上で希望が有れば行うことがある。

(2) 転移がない場合

血行性及びリンパ行性転移が発見されない表在癌の場合、壁深達度で治療方針が決定される。

①粘膜筋板に達しないと診断された病変

EMRの適応となる。EMRが困難な広範囲の病変は、どこかで粘膜下層に浸潤している可能性も高いので、粘膜下層浸潤癌に準じて対応する。

②粘膜筋板に達するかわずかにそれを越えていると診断された場合

とりあえずEMRを推奨する。EMRで切除された組織の病理診断に基づいて、sm癌ならば前述のリンパ節転移のデータから手術を勧める。mm癌あるいはm癌でも、ly(+)又はv(+)の場合、特に手術は高度の侵襲を伴うものであるから、リンパ節転移率(13%)や在院死亡率(2.3%)から単準に判断することが困難である。従って、手術、放射線・抗癌剤併用療法などの追加治療を行う選択肢と、そのまま経過観察とする選択肢をすべて留保している。追加治療の決断は、mm癌の転移頻度、手術に伴う危険性等を十分説明した上で、患者さんの選択に任せている。

③臨床的に明らかなsm癌と診断された場合は、外科治療のriskを考慮してもリンパ節転移の存在の確率が高いことから内視鏡治療の適応からは除外される。従って、標準治療として拡大根治手術が推奨される。放射線・抗癌剤同時併用療法は第II相試験の症例登録は終了しているが、第III相試験はまだ行われておらず、現段階で有用性の評価は未完成と判断されるので、手術をしたくない患者に対する次善の策として採用している。

文 献

- 1) Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR: Superiority of extended en bloc esophagectomy for carcinoma of the lower esophagus and cardia. J Thorac Cardiovasc Surg 106: 850—859, 1993
- 2) Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S, Igaki H, Ochiai A: Cervical, mediastinal, and abdominal lymph node dissection (three-field dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. Cancer 72: 2879—2882, 1993
- 3) Okawa T, Tanaka M, Kitakawa M, Nishio M, Kikuchi Y, Shirato H, et al: Superficial esophageal cancer.

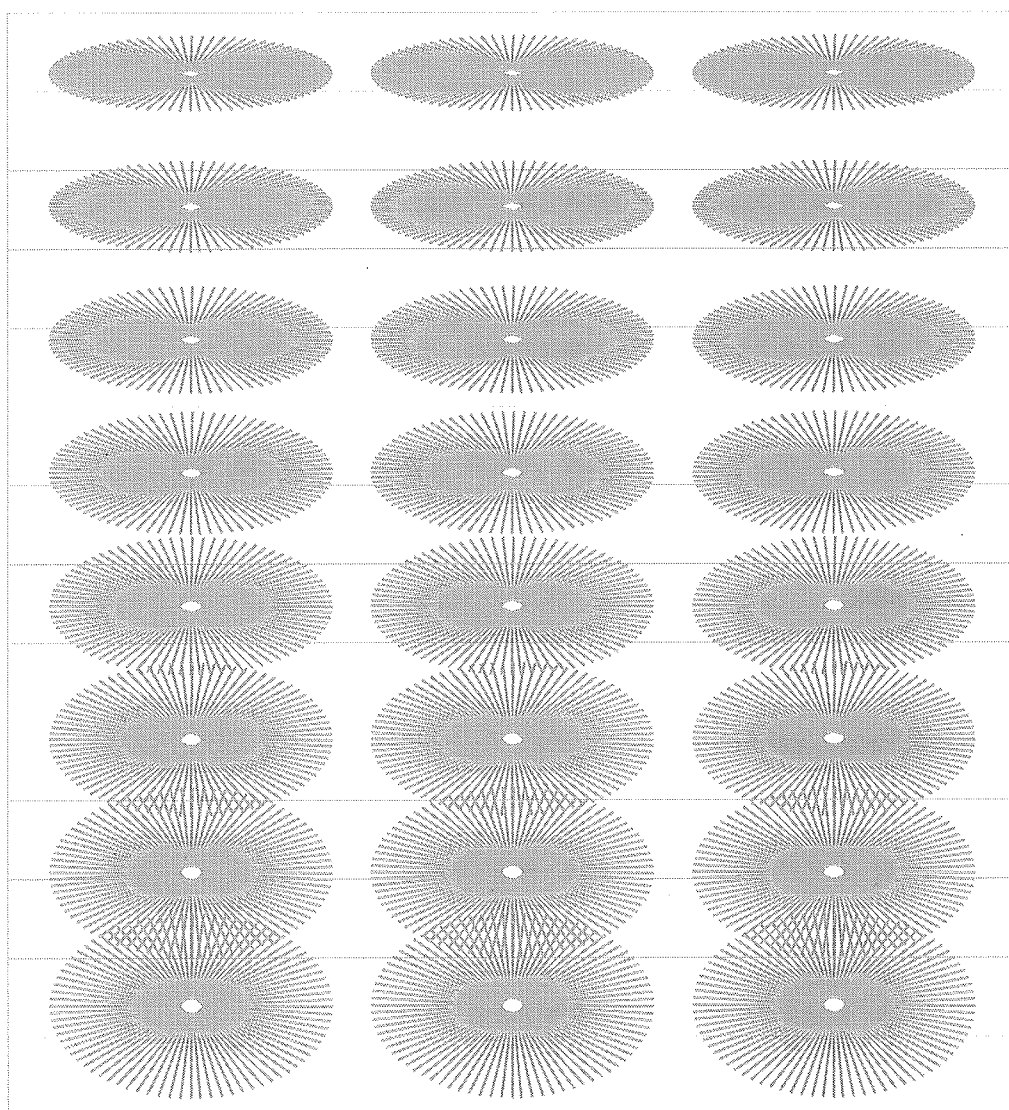
- Multi-center analysis of results of definitive radiation therapy in Japan. *Radiology* 196: 271—274, 1995
- 4) Hareyama M, Nishio M, Kagami Y, Narimatsu N, Saito A, Sakurai T: Intracavitary brachytherapy combined with external-beam irradiation for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 235—240, 1992
 - 5) Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindel J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *New Eng J Med* 326: 1593—1598, 1992
 - 6) Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrinder JE, Shank B, Solin LT, Wesson M: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109—122, 1991
 - 7) Cwikel M, Albertsson M, Hambraeus G: Acute and delayed effects of radiotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma treated with chemotherapy, surgery and pre- and postoperative radiotherapy. *Acta Oncol* 33: 49—53, 1994
-

がん診療ガイドライン

がん診療に携わるすべての医師の到達目標

監修・垣添忠生 国立がんセンター総長

編集・片井 均 国立がんセンター中央病院外科医長



『がん診療ガイドライン—がん診療に携わるすべての医師の到達目標—』

(所属と肩書きは本書刊行時のもの)

監修者

垣 添 忠 生 国立がんセンター・総長

編集者

片 井 均 国立がんセンター中央病院・外科・医長

執筆者 (執筆順)

片 井 均 国立がんセンター中央病院・外科・医長 [「臨床腫瘍医に関連した教育の現状と本ガイドラインの意義」、「本ガイドラインの基本概念」、「本ガイドラインの構成と内容」／総論 IX、XI、XII、XIII／各論 2、3、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18]

曾 根 三 郎 徳島大学医学部・分子制御内科・教授 [総論 I、XVI／各論 4]

矢 野 聖 二 徳島大学医学部・分子制御内科・講師 [総論 I、XVI／各論 4]

高 倉 公 朋 東京女子医科大学・学長 [総論 II、XIV、XV、XVII／各論 1]

神 津 忠 彦 東京女子医科大学・顧問・名誉教授 [総論 II、XIV、XV、XVII]

清 水 秀 昭 栃木県立がんセンター・外科・部長 [総論 III、IV、VI、VII、VIII／各論 5]

片 野 進 栃木県立がんセンター・放射線治療部 [総論 IV VIII-3]

尾 形 悦 郎 癌研究会附属病院・名誉院長 [総論 V、X]

関 根 今 生 癌研究会附属病院・内科・部長代行 [総論 V、X]

横 山 雅 大 癌研究会附属病院・化学療法科 [総論 V-1]

伊 藤 良 則 癌研究会附属病院・化学療法科 [総論 V-1、2、3、4、X]

畠 清 彦 癌研究会附属病院・化学療法科 [総論 V-1、2、3、4、X]

徳 留 なほみ 癌研究会附属病院・化学療法科 [総論 V-2、3、4]

平 原 美 孝 栃木県立がんセンター・画像診断部 [総論 VI VIII-4]

山 本 孝 信 栃木県立がんセンター・画像診断部 [総論 VII]

新 井 達 弘 栃木県立がんセンター・化学療法科 [総論 VIII-1、2]

土 屋 了 介 国立がんセンター中央病院・副院長 [総論 IX、XI、XII、XIII]

照 井 康 仁 癌研究会附属病院・化学療法科 [総論 X]

平成13年度～15年度

厚生労働科学研究 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

「質の高いがん医療の普及のための診療技術の向上に資する教育カリキュラム及び教育マニュアルの在り方に関する研究」

(所属と肩書きは本報告書作成時のもの)

主任研究者

片 井 均 国立がんセンター中央病院・外科・医長

分担研究者 (50音順)

尾 形 悦 郎 癌研究会附属病院・名誉院長

神 津 忠 彦 東京女子医科大学・医学教育学教室・教授

清 水 秀 昭 栃木県立がんセンター・外科・部長

関 根 今 生 癌研究会附属病院・内科・部長代行

曾 根 三 郎 徳島大学医学部・分子制御内科・教授

高 倉 公 朋 東京女子医科大学・学長

土 屋 了 介 国立がんセンター中央病院・副院長

III.

手術療法

● 一般目標

がん治療における手術療法の基本概念を理解し、その適応および限界を学ぶ。

・日本外科学会の外科専門医修練カリキュラムにおける到達目標、腫瘍学の項を参考に記す。

- 1) 到達目標 1 : 外科診療に必要な下記の基礎的知識を習熟し、臨床応用できる。
- (3) 腫瘍学
- ① 発がん、転移形成およびTNM分類について述べることができる。
 - ② 手術、化学療法および放射線療法の適応を述べることができる。
 - ③ 抗がん剤と放射線療法の合併症について理解している。

(日本外科学会専門医修練カリキュラム改正委員会編：外科専門医修練カリキュラム，日本外科学会 [2003年6月現在])

・日本外科学会のホームページ／外科専門医修練カリキュラムpdf
<http://www.jssoc.or.jp/docs/openinfo/curriculum.pdf>

● 到達目標

- 1) 治癒手術が期待できるがんの状況を（各臓器別に）説明できる。
 - 2) 代表的手術法により期待される予後（5年生存率）を（各臓器別・各病期別に）説明できる。
 - 3) 代表的手術の術中・術後合併症および術後長期障害について説明できる。
 - 4) 姑息手術の意義を（各臓器別に）説明できる。
 - 5) 姑息手術の種類と適応を列挙できる。
 - 6) Tumor reduction surgery の意義と適応について述べるができる。
 - 7) QOLを重視した機能温存手術を列挙できる。
- 1) ・手術療法は局所治療であることを銘記する。術前診断の重要性、周術期合併症・術後長期障害のバランスを考え、2) の予後を説明する。
- 2) ・参考数値として食道がん、胃がんについて以下に示す。その他は下記「がん診療レジデントマニュアル」の各項目を参考にする。