


した場合、従来の標準的開胸手術例と比較して大差なく、術後の疼痛の軽減、肺活量の回復が早いなどの利点が報告されている^{32,33)}。一方、反回神経麻痺などの発生は標準的開胸手術例に比べ多いとの報告もある。内視鏡下手術を安全に施行し、手術時間の短縮、郭清精度を上げるため、小切開創より直接操作する方法や片手を挿入し、手術操作を行うVATS（Video Assisted Thoracic Surgery）法、HALS（Hand Assisted Laparoscopic Surgery）法の応用も検討されている。また、頸部創から縦隔鏡を挿入し、縦隔のリンパ節郭清をする経食道裂孔的開胸食道抜去術、腹腔鏡下に縦隔郭清を伴う経食道裂孔的開胸食道抜去術も報告されている。内視鏡下手術では、拡大視効果により精度が高いリンパ節郭清が施行できるという報告もあるが、従来の開胸切除・郭清術と比較した長期成績についてはランダム化比較試験の施行が必要であり、現時点において結論は得られていない。

3) 切除不能症例に対する治療法

アルゴリズムへ 

他臓器浸潤や遠隔転移などで切除不能である進行食道癌の治療は、まず放射線療法や化学療法に委ねられる。しかし、これらの治療でも改善しない食道狭窄や食道気道瘻を伴う症例では経口摂取障害により、患者のQOLは著しく低下する。このような悪性閉塞症例に対する経口摂取や経管栄養を可能にするための対症療法として次のような治療が行われる。

(1) バイパス手術

胸部食道を空置し、消化管を再建する方法で、ステント挿入が適さない狭窄高度例、食道気道瘻形成症例に行われる。

消化管の再建ルートは胸壁前あるいは胸骨後経路で行われるが、進行癌で栄養状態が低下している症例が多く、吻合部の縫合不全の発生率が高いことから予防策が重要である。近年、根治的放射線療法後のSalvage surgeryにおいて主病巣が切除不能と判断された場合の姑息的手術としても施行される。

(2) 食道ステント挿入術

X線透視下に、内視鏡を用いて、癌腫狭窄部にプロテーゼを挿入し、内腔を拡張し経口摂取を可能とする方法であり、少ない侵襲で短期間に経口摂取が可能になる。最近では自己拡張型の網目状あるいはZ状に編んだ軟らかいメタリックステントが開発されている。従来のプラスチック製品に比して挿入が容易でかつ安全であり³⁴⁾、さ

らにカバー付きのものがそうでないものに比して腫瘍増殖による再狭窄が防止できることが示された。遠隔臓器転移を有する高度狭窄症例（根治切除，化学放射線療法適応外）や食道気道瘻形成症例に用いられている。また，食道気道瘻形成症例に対しては，状況や部位によって気道ステントとの適応も検討することが望ましい。

(3) 腸瘻・胃瘻造設

根治的放射線療法ないし放射線療法後で根治手術が期待できない高度狭窄症例などにおいて，食道ステント挿入が困難あるいは危険であると判断された場合，在宅療法への移行を目的として栄養瘻の造設が行われる。胃瘻は通常内視鏡を用いて低侵襲な手法で造設可能であり第1選択となる³⁵⁾。また，経皮的内視鏡的胃瘻造設術は，高度狭窄例に対して集学的治療施行前に行われる場合もある¹⁴³⁾。細径内視鏡も通過困難な高度狭窄例や腹部手術の既往などにより経皮的内視鏡的胃瘻造設術が困難な症例においては開腹下に胃瘻，空腸瘻造設が行われる。

Question

経食道裂孔的非開胸食道切除・再建術の現時点における位置づけ，今後の動向は？

[Answer]

本術式は，縦隔リンパ節郭清が十分に施行しえないにもかかわらず，手術侵襲も少なくない。食道温存を目指した集学的治療が普及してきている近年ではその適応は限定的になりつつある。内視鏡的粘膜切除術の導入以降，粘膜癌に対する本術式の適応は減少し，今後，内視鏡的粘膜下層剥離術の普及によりさらに適応症例は減少するものと予想される。また，近年，食道温存療法としての化学放射線療法の普及により耐術能不良症例に対する適応もより慎重に検討される傾向にある。欧米においては，主に食道胃接合部癌や術前化学放射線療法などとの併用療法として集学的治療の一環として本術式が施行されている。2002年にHulscherらによって施行されたランダム化比較試験により開胸切除・縦隔リンパ節郭清術と比較して，術後合併症が有意に少ないことが判明した。一方，有意差はないものの根治術としての長期成績は開胸切除・縦隔リンパ節郭清術と比較して劣る傾向が示された²⁸⁾。非開胸抜去の郭清の欠点を補うために，最近では体腔鏡を用いた郭清を伴う食道抜去術も試みられている。

<推奨事項>

根治を目的とした経食道裂孔的非開胸食道切除・再建術（グレードC）

Question

内視鏡補助下食道癌手術は開胸手術に比して利点はあるのか？根治性は劣らないのか？

[Answer]

低侵襲性の証明については未だ研究途上である。拘束性肺障害、術後肺機能検査所見が内視鏡補助下食道癌手術において改善するとの報告や、IL-6, IL-8など血清中炎症性サイトカインの上昇が抑制されるとの報告がある一方、実際の術後肺合併症発生率の軽減にはつながっていないとする報告も多い。潜在的な低侵襲性は示唆されているものの臨床的な利点の実証には、大規模なランダム化比較試験が必要となろう。内視鏡補助下食道癌手術と従来法の根治性、長期成績について十分な症例数、観察期間をもって比較した報告は少ない。ランダム化比較試験が施行されていない現状では結論は未確定であるが、内視鏡補助下食道癌手術が従来法に比べて長期予後が不良であるという証明はなされていない。内視鏡下食道癌手術経験症例数が治療成績に影響を及ぼすことは従来から報告されている。本術式の施行により患者に利益をもたらし得る症例数は報告により様々であるが一定の手技馴れ期間を要することは事実である³²⁾。

<推奨事項>

食道癌根治術としての内視鏡補助下手術（グレードC）

Question

ステント治療の適応は狭窄部位によって違いがあるか？

[Answer]

ステント治療は胸部中部～中下部食道癌がよい適応である。頸部食道癌など高い部位の狭窄には、挿入後の異物感や痛みが強いこと、気道の圧迫を来す場合があるので注意を要する。また、胸部下部～胸部食道癌ではステント下端が噴門部にかかると、胃内容の逆流現象が生じ、嚥下性肺炎などを併発する危険性があるので適応には慎重を要する。最近、逆流防止弁付きステントが開発されランダム化比較試験により逆流防止効果が示されたものもある³⁶⁾。

Question

高度狭窄による経口摂取不良例において（化学）放射線療法施行前、施行中あるいは施行後のステント挿入の適応は？

[Answer]

日本食道疾患研究会（日本食道学会）のアンケート調査では、放射線療法施行前、施行中にステント挿入を

行った場合、瘻孔形成やこれに伴う消化管出血などの致死性有害事象が高頻度に認められた³⁷⁾。(化学)放射線療法奏効例では、狭窄の解除、予後の改善も期待できる現状では、早期のステント挿入は避けるべきである。また、放射線療法、化学放射線療法後に高度狭窄が残存しかつ根治切除が不可能である症例に対してステントを挿入した場合、出血、穿孔、縦隔炎を併発する可能性がある。こうした症例で経口摂取に対する要望が強い場合には、ステント挿入により重篤な合併症を発症することがあることを説明し、バイパス術、栄養瘻造設術との適応判断は慎重に行うことが望ましい。

<推奨事項>

放射線療法、化学放射線療法施行前、施行中の食道ステント挿入は避けるべきである（グレードC）

放射線療法、化学放射線療法施行後に高度狭窄が残存し、経口摂取に対する要望が極めて強い場合には、合併症について十分な説明を行ったうえで食道ステント挿入を行う（グレードC）

Question

食道ステント挿入以外の姑息的食道通過障害解除療法の現状は？

[Answer]

食道ステント挿入以外にも、放射線腔内照射、レーザー照射、温熱療法、エタノール注入などが姑息的食道通過障害解除療法として報告されている³⁸⁾。放射線腔内照射は、食道ステント挿入術との無作為比較試験の結果、通過障害解除の即効性はステントに比べて劣るものの、合併症の発生率が低く通過障害改善の持続も優れる治療法として推奨された³⁹⁾。


<推奨事項>

姑息的食道通過障害解除療法としての放射線腔内照射（グレードC）

姑息的食道通過障害解除療法としてのレーザー照射（グレードC）

姑息的食道通過障害解除療法としての温熱療法（グレードC）

姑息的食道通過障害解除療法としてのエタノール注入（グレードC）

アルゴリズムへ 

【要約】

術前化学療法：欧米で行われた術前化学療法と切除単独を比較したランダム化比較試験を基にするメタアナリシスは3報あるが、術前化学療法により1年生存率および2年生存率は向上しないという結論と、術前化学療法で2年生存率がやや向上するとの相反する結論が示されている。現状において切除可能例（T1-3N0,1M0, UICC分類2002年版）に対する術前化学療法の効果は明確でない。

術前化学放射線療法：欧米で行われた手術単独と術前化学放射線療法後の手術のランダム化比較試験を基にしたメタアナリシスの結果では、切除可能例（T1-3N0,1M0, UICC分類2002年版）に対する術前同時化学放射線療法（20-45Gy）は、手術関連死亡率を有意にあげる一方で、3年生存率は有意に向上させる。ただし1年あるいは2年生存率をエンドポイントとすると術前化学放射線療法による生存率向上は認められない。

以上、欧米でのランダム化比較試験を基にしたメタアナリシスでは術前化学放射線療法は食道癌切除例の長期生存率を向上させうる併用療法であり、本邦においても局所進行例を対象に実施している施設も多い。しかしながら、本邦での高いレベルのエビデンスはなく、本邦において術前化学放射線療法を推奨するだけの十分な根拠はない。

術前補助療法の理論的根拠は、原発病巣を縮小し、リンパ節転移や微小転移をコントロールして、病期改善後に外科的切除し遠隔成績の向上を期待するという考えである。術前補助療法の有利な点は、病期改善（down-staging）の他に、切除検体の組織学的検索により化学療法、放射線療法感受性試験が可能であることがあげられる。一方、不利な点としては薬剤耐性誘発の可能性、無効症例では局所コントロールが遅れ転移による広がりや助長する、あるいは術前に放射線治療の行われた症例は手術操作の難易度が高まり、術後合併症のリスクを高めるなどの危険性などがある。

欧米では、手術単独とのランダム化比較試験も盛んに行われているが、これらの対象となる食道癌の組織型には扁平上皮癌ではなく腺癌が多く、また施行されている手術術式も開胸切除郭清のみならず、非開胸抜去症例も多く含まれているので、これら比較試験の評価には慎重さが求められる。

1) 術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy)

術前化学療法による生存率改善効果の有無を検証したランダム化比較試験は欧米では数多く行われている。代表

的なランダム化比較試験を以下にまとめる。

米国での大規模なランダム化比較試験（3コースのシスプラチン/5-FU術前化学療法213例と手術単独227例の比較）の結果、生存率、無再発生存率のいずれも両群間に差は認めなかった。本試験では対象の54%が腺癌であった。一方、英国から報告された大規模ランダム化比較試験（2コースのシスプラチン/5-FU術前化学療法400例と手術単独402例の比較）の成績では、生存期間中央値が16.8カ月/13.3カ月、2年生存率が43%/34%で有意に術前化学療法群が良好であった⁴⁰⁾。本試験でも腺癌が対象の66%を占めていた。このように一群200例の大規模なランダム化比較試験をみても、術前化学療法が有効という結果と有効ではないという結果とがある。食道扁平上皮癌を対象にしたランダム化比較試験（2コースのシスプラチン/5-FU術前化学療法74例と手術単独73例の比較）においても術前化学療法で病期改善は見られたものの生存率に有意差は認められなかった。

以上の海外での術前化学療法と切除単独を比較したランダム化比較試験をもとにするメタアナリシスが3報ある⁴¹⁻⁴³⁾。ランダム化比較試験6報を対象に1年生存率をエンドポイントとしたメタアナリシスでは生存率に差はなかった⁴¹⁾。一方、ランダム化比較試験7報を対象に2年生存率をエンドポイントとしたメタアナリシスでは術前化学療法により2年生存率が4.4%上昇した（ $p=0.07$ ）⁴²⁾。化学療法にシスプラチン/5-FUを用いた最近のランダム化比較試験4報に限れば、2年生存率は6.3%上昇することが明らかにされた。しかしながら、2年生存率をエンドポイントとした別のメタアナリシスでは化学療法による生存率の向上は見られていない⁴³⁾。以上切除可能例（T1-3N0,1M0, UICC分類2002年版）に対する術前化学療法の効果は明確でない。

2) 術前化学放射線療法 (Neoadjuvant chemoradiotherapy)

欧米では術前化学放射線療法は1980年代後半より積極的に行われてきた。術前化学放射線療法による生存率改善効果の有無を検証したランダム化比較試験もいくつか行われている。本邦においても局所進行例を対象に術前化学放射線療法を実施している施設も多い。しかしながら、本邦での術前化学放射線療法の有効性を示した高いレベルのエビデンスは少ない。以下に欧米での代表的なランダム化比較試験の結果をまとめる。

米国ミシガングループのランダム化比較試験（術前シスプラチン/5-FU/ビンブラスチン+加速過分割照射45Gy/30回/3週で治療した50例と手術単独非開胸食道抜去術での50例の比較、腺癌比率75%）の結果、生存率、無再発生存率のいずれも両群間に差を認めなかった。一方、アイルランドで行われた食道腺癌を対象にしたランダム化比較試験（術前シスプラチン/5-FU 2コース+加速照射40Gy/15回/3週で治療した55例と手術単独58例の比較）では、3年生存率に有意差が認められた。しかし手術単独群の3年生存率が6%と極めて不良でその有効性は一概に認め難い。フランスで行われた扁平上皮癌を対象にした比較試験（術前シスプラチン2コース+分離照射

37Gy/10回/4週で治療した143例と手術単独139例の比較)では、術前化学放射線療法は生存期間の延長はもたらさなかったが、無再発生存期間を有意に改善させた。その他のランダム化比較試験でも、全体の生存率では有意差はないものの、術前化学放射線療法の有効例では生存期間の明らかな延長効果を認めたという報告が多い。

術前化学放射線療法後の切除と切除単独を比較したメタアナリシスは5報ある^{41,42,44,45)}。いずれのメタアナリシスも欧米で行われた遠隔転移のない切除可能例のみを対象とした手術単独と術前化学放射線療法後の手術のランダム化比較試験5-7報を基にしている。1年生存率あるいは2年生存率をエンドポイントとしたメタアナリシスの結果では、術前化学放射線療法による生存率向上は認められない^{41,42)}。一方、3年生存率をエンドポイントとした2件のメタアナリシスの結果では、切除可能例に対する術前化学放射線療法(20-45Gy)は術後90日以内の手術関連死亡率を有意にあげる一方で、局所再発率を低下させ3年生存率は有意に向上させる⁴⁴⁾。生存率曲線のハザード比をエンドポイントとしたメタアナリシスでは、術前化学放射線療法によって死亡確率が14%低下した($p=0.07$)⁴⁵⁾。このメタアナリシスの対象となったランダム化比較試験6報のうち、5報は術前化学放射線療法群の生存率が高かったが有意差はなく、1報の食道腺癌のみを対象としたランダム化比較試験でのみ術前化学放射線療法群の生存率が有意に高かった。一方、2005年にオーストラリアから報告されたランダム化比較試験(術前シスプラチン/5-FU+放射線治療35Gy/15回/3週で治療した128例と手術単独での128例の比較、腺癌比率62%)では、全体としては両群の生存率に差がないものの、扁平上皮癌に限れば術前化学放射線療法群の無再発生存率が有意に高かったと報告し、組織型による違いも必ずしも一致しない。

以上欧米のデータを基にしたメタアナリシスの結果では、術前化学放射線療法は切除可能例(T1-3N0,1M0, UICC分類2002年版)の3年目以降の長期生存率を向上させうる併用療法である。しかしながら、本邦での術前化学放射線療法のランダム化比較試験はなく、術前治療として推奨するだけの十分な根拠とは言いがたい。

Question-1

切除可能例(T1-3N0,1M0, UICC分類2002年版)に術前化学療法は推奨されるか。

[Answer]

海外での術前化学療法と切除単独を比較したランダム化比較試験をもとにするメタアナリシスが3報ある⁴¹⁻⁴³⁾。ランダム化比較試験6報を対象に1年生存率をエンドポイントとしたメタアナリシスでは生存率に差はなかった⁴¹⁾。一方、ランダム化比較試験7報を対象に2年生存率をエンドポイントとしたメタアナリシスでは術前化学療法により2年生存率が4.4%上昇した($p=0.07$)⁴²⁾。化学療法にシスプラチン/5-FUを用いた最近のランダム化比較試験4報に限れば、2年生存率は6.3%上昇することが明らかにされた。しかしながら、

2年生存率をエンドポイントとした別のメタアナリシスでは化学療法による生存率の向上は見られていない

43)。食道扁平上皮癌のみを対象にしたランダム化比較試験においても術前化学療法で病期改善は見られたものの生存率に有意差は認められなかった。以上切除可能例に対する術前化学療法の効果は明確でない。

<推奨事項>

切除可能症例に術前化学療法を推奨する十分な根拠はない [グレードC]。

Question-2

術前照射は切除可能例（T1-3N0,1M0, UICC分類2002年版）の生存率を向上させるか。

[Answer]

術前照射後の切除と切除単独を比較したメタアナリシスは2報ある。欧米で行われた5報のランダム化比較試験を基にしたメタアナリシスの結果、1年生存率をエンドポイントとすると術前照射は生存率を向上させないことが明らかになった。生存率曲線のハザード比をエンドポイントとしたメタアナリシスでは、術前照射によって死亡確率が11%低下した（ $p=0.062$ ）。これは2年生存率で3%の生存率の向上というわずかな差であり、術前照射は患者の生存率向上には寄与する可能性は低いと結論されている。Askらのシステマティックレビューでも術前照射は患者の生存率向上には寄与しないと結論されている。以上より、術前照射が切除可能例の生存率を向上させるとする十分な根拠はない。

<推奨事項>

術前照射は切除可能例の生存率を向上させるとする十分な根拠はない [グレードC]。

Question-3

切除可能例（T1-3N0,1M0, UICC分類2002年版）に術前化学放射線療法は推奨されるか。


[Answer]

術前化学放射線療法後の切除と切除単独を比較したメタアナリシスは5報ある^{41,42,44,45}。いずれのメタアナリシスも欧米で行われた遠隔転移のない切除可能例のみを対象とした手術単独と術前化学放射線療法後の手術のランダム化比較試験5-7報を基にしている。1年生存率あるいは2年生存率をエンドポイントとしたメタアナリシスの結果では、術前化学放射線療法による生存率向上は認められない^{41,42}。一方、3年生存率をエンドポイントとした2件のメタアナリシスの結果では、切除可能例に対する術前化学放射線療法（20-45Gy）


は術後90日以内の手術関連死亡率を有意にあげる一方で、局所再発率を低下させ3年生存率は有意に向上させる⁴⁴⁾。生存率曲線のハザード比をエンドポイントとしたメタアナリシスでは、術前化学放射線療法によって死亡確率が14%低下した ($p=0.07$)⁴⁵⁾。このメタアナリシスの対象となったランダム化比較試験6報のうち、5報は術前化学放射線療法群の生存率が高かったが有意差はなく、1報の食道腺癌のみを対象としたランダム化比較試験⁴⁵⁾でのみ術前化学放射線療法群の生存率が有意に高かった。一方、2005年にオーストラリアから報告されたランダム化比較試験（術前シスプラチン/5-FU+放射線治療35Gy/15回/3週で治療した128例と手術単独での128例の比較、腺癌比率62%）では、全体としては両群の生存率に差がないものの、扁平上皮癌に限れば無再発生存率が有意に高かったと報告し、組織型による違いも必ずしも一致しない。

<推奨事項>

切除可能例に対する術前化学放射線療法は3年生存率を向上させるとの欧米のメタアナリシスがある。しかしながら、本邦でのレベルの高いエビデンスはなく、術前治療として推奨するだけの十分な根拠はない [グレードC]。

 [ページトップへ](#)

VI 術後補助療法

[アルゴリズムへ](#) 

【要約】

術後化学療法：本邦で行われた手術単独と術後化学療法（シスプラチン/5-FU，2コース）併用のランダム化比較試験では、術後化学療法によって手術単独に比較して無再発生存率が有意に向上したが、生存率では有意差は認めなかった。同様の欧米のランダム化比較試験では両群に差は認められず、術後化学療法が治癒切除例の生存率を向上させるという根拠はない。しかしながら、本邦でのランダム化比較試験では無再発生存率が有意に向上しており、術後化学療法の再発予防効果は明らかにされている。本邦での根拠を重視すると、術後化学療法は術後再発予防に意義があるものと考えられる。

術後放射線療法：JCOG食道がんグループが行った術前・術後照射と術後照射のランダム化比較試験の結果、プロトコール治療の行えた適格症例の全生存率は術後照射群で有意に高い値を示し、本邦では一時期予防的術後照

射が広く行われた。一方、海外での手術単独と術後照射（通常分割法で45-60Gy）のランダム化比較試験では、術後照射によって照射部位の局所再発は低下するものの、生存率の有意な向上は認められていない。したがって、治癒切除後の術後照射を標準的治療とする根拠は少ない。現時点において術後化学放射線療法の意義は不明である。非治癒切除例や術後局所再発例には実地臨床として（化学）放射線療法が行われ、有効との報告が見られる。十分な根拠はないものの、遠隔転移がなく肉眼的残存腫瘍のある非治癒切除例に何らかの局所療法は必要であり、（化学）放射線療法はその一つの有用な治療法と考えられる。

術後補助療法の理論的根拠は、外科的切除後の局所残存腫瘍、リンパ節転移、あるいは微小遠隔転移を制御して、遠隔成績の向上を期待するという考えである。術後補助療法の有利な点は、手術による正確な病期判定が可能であり病期に応じた治療が可能であること、一方、不利な点としては評価可能病変がなく術後補助療法の効果判定が困難であることなどがある。欧米では術前補助療法が主流であるが、食道癌治療が外科主導で行われてきた本邦では、まず根治的切除を行い、その後に化学療法を加える術後化学療法が現在主流となっている。

1) 術後化学療法 (Adjuvant chemotherapy)

Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 食道がんグループが扁平上皮癌を対象に行ったランダム化比較試験（術後シスプラチン/ビンデシン、2コース105例と手術単独100例の比較）では5年生存率に有意差は認められず、術後化学療法による生存率の上乗せ効果は認められなかった。その後化学療法をシスプラチン/5-FUとして食道扁平上皮癌を対象に行ったランダム化比較試験（JCOG9204：術後シスプラチン/5-FU、2コース122例と手術単独120例の比較）では、生存率ではその差が明らかではなかったが、無再発生存率は58%と43%で術後化学療法により手術単独に比べ無再発生存期間が延長し、再発予防効果が認められた⁴⁶⁾。特にリンパ節転移陽性例での再発予防効果が示唆されたが、リンパ節転移陰性例では再発予防効果は認められなかった。フランスで行われた術後化学療法のランダム化比較試験（術後シスプラチン/5-FU、6-8コース52例と手術単独68例の比較）では、約半数が姑息的切除例であったが生存期間中央値はいずれも14カ月で両群間に差はみられず、シスプラチン/5-FUの術後化学療法は有用ではないと報告している。これらのランダム化比較試験を基にしたメタアナリシスでも、術後化学療法の生存率に対する効果は認められなかった⁴¹⁾。

以上のように術後化学療法が治癒切除例の生存率を向上させるという根拠はない。しかしながら、本邦でのランダム化比較試験（JCOG9204）では無再発生存率が有意に向上しており、術後化学療法の再発予防効果は明らかにされている⁴⁶⁾。リンパ節郭清精度の高い本邦手術の特性を考慮し本邦での根拠を重視すると、術後化学療法（シ

スプラチン/5-FU， 2 コース）は術後再発予防に意義があるものと考えられる。

2) 術後放射線療法 (Adjuvant radiotherapy)

本邦では過去に術前照射が標準的治療であった時代が長期間続いた。しかし、術前照射が生存率を向上させるといふ明確な報告はなかったため、JCOG食道がんグループでは1981～84年に術前（30Gy/15回）・術後（24Gy/12回）照射と術後照射（50Gy/25回）のランダム化比較試験を施行した⁴¹⁾。この研究では非治癒切除や手術合併症のため解析から除外された症例が多く信頼性はやや低いですが、プロトコール治療の行なわれた適格症例の全生存率は、術後照射群で有意に高い値を示した。本試験の結果、本邦では予防的術後照射が行われていた。

一方、海外で行われた手術単独と術後照射（通常分割法で45-60Gy）のランダム化比較試験4報では、術後照射によって照射部位の局所再発率は低下するものの、生存率の有意な向上は認められていない。またこれらのランダム化比較試験を基にしたメタアナリシスでも術後照射による生存率の向上は認められていない⁴¹⁾。したがって治癒切除後の術後照射を標準的治療とする根拠は少ない。ただし、中国で行われた合計495例を対象とした大規模ランダム化比較試験のサブセット分析では、III期症例に限れば有意に生存率を向上させているので術後照射も適切な対象を選べば意義がある可能性も残っている。

Question-1

治癒切除症例に術後化学療法は推奨されるか。

[Answer]

JCOG食道がんグループが行った手術単独と2コースの術後化学療法（シスプラチン/5FU）併用とのランダム化比較試験JCOG9204では、術後化学療法によって手術単独に比較して無再発生存率が有意に向上したが、生存率では有意差は認めなかった⁴⁶⁾。シスプラチン/5FUを用いた欧米のランダム化比較試験では術後化学療法の有用性は認められず、術後化学療法が治癒切除例の生存率を向上させるという根拠はない。しかしながら、JCOG食道がんグループのランダム化比較試験では無再発生存率が有意に向上しており、生存率でも有意差はないものの5年生存率は手術単独で52%であったものが術後化学療法群で61%に向上した⁴⁶⁾。特にリンパ節転移を有する症例（pN+）での術後化学療法による無再発生存率の向上が明らかであった。リンパ節郭清精度の高い本邦手術の特性を考慮し本邦での根拠を重視すると、術後化学療法は術後再発予防に意義があるものと考えられる。

< 推奨事項 >

治癒切除の行えた全身状態が良好な症例には、術後再発予防の目的で術後化学療法を推奨する [グレード B]。

Question-2

治癒切除症例に予防的術後照射は推奨されるか。

[Answer]

本邦では術前照射＋術後照射より術後照射の方が生存率を改善するとのランダム化比較試験の結果⁴¹⁾、一時期予防的術後照射が一般に行われていた。一方、海外で行われた手術単独と術後照射（通常分割法で45-60Gy）のランダム化比較試験4報では、術後照射によって照射部位の局所再発は有意に低下するものの、生存率の有意な向上は認められていない。したがって治癒切除後の術後照射は標準治療とは認められない。ただし、中国で行われた大規模ランダム化比較試験のサブセット分析では、Ⅲ期症例に限れば有意に生存率を向上させているので術後照射も適切な対象を選べば意義がある可能性も残っている。

<推奨事項>

治癒切除後の予防的術後照射は局所再発を低下させるものの、生存率の向上は認められず、標準治療として推奨するだけの根拠はない [グレードC]。

Question-3

治癒切除症例に予防的術後化学放射線療法は推奨されるか。

[Answer]

吻合部を含む広範な術後照射野と化学療法を併用し局所再発を著しく減少させたとの遡及的報告はあるものの、本邦で行われた術後化学療法と術後化学放射線療法との小規模ランダム化比較試験では両群に差がなかった。本報告以外に予防的術後化学放射線療法のランダム化比較試験はなく⁴¹⁾、術後化学放射線療法の意義は不明である。

<推奨事項>

治癒切除症例に術後化学放射線療法を推奨できるだけの十分な根拠はない [グレードC]。

Question-4


非治癒切除例に術後（化学）放射線療法は推奨されるか。

[Answer]


非治癒切除例を対象とした術後照射のランダム化比較試験はない。遠隔転移のない術後残存例や術後局所再発例には（化学）放射線療法が有効との報告が見られ⁴⁷⁾、また実地臨床で非治癒切除例に術後（化学）放射線療法が行われることが多い。遠隔転移がなく術後残存腫瘍のある非治癒切除例に何らかの局所療法は必要であり、（化学）放射線療法はその一つの有用な治療法と考えられるが、十分な根拠はない。

< 推奨事項 >

ランダム化比較試験はないが、遠隔転移がなく残存腫瘍のある非治癒切除例に（化学）放射線療法は有用な治療法である [グレード C] 。

 [ページトップへ](#)

VII 化学療法

[アルゴリズムへ](#) 

【要約】

食道癌治療における化学療法は、主に術前術後の補助化学療法や放射線との併用による化学放射線療法など、手術や放射線などの併用で使用される。化学療法単独での適応は遠隔転移を有する症例（M1b）や術後の遠隔再発例に限られる。現在では5-FU+シスプラチンが最も汎用されているが、生存期間延長のエビデンスは明確ではなく、姑息的な治療としての位置づけである。

1) 単剤で有効性が示されている薬剤

食道がんに対する化学療法は5-FU、シスプラチン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ビンデシン、アドリアマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、ネダプラチン、イリノテカン、ゲムシタビンなど多数の薬剤でその有効性は認められている(表1)が、単剤での奏効率は15-30%程度と低くCR例も稀であり、単剤での生存延長は認められていない。現在最も汎用されている薬剤は5FUとシスプラチンの2剤であるが、この2剤はそれぞれ単剤での効果とともに併用の際の相乗効果や放射線の増感作用等も認められることが基礎的検討で証

明され、かつ臨床での併用療法の良好な成績が多数報告されていることが汎用されている要因である。なお、わが国では現時点(2006年10月)でパクリタキセル、ビノレルビン、イリノテカン、ゲムシタビンの食道癌に対する保険適用は認められていない。

表1：食道がんに対する主な化学療法単剤での治療成績（わが国での保険適用既承認薬）

薬剤	投与量・スケジュール	対象症例数	奏効率(%)
5-FU	500 mg/m ² /日×5日	26	15
マイトマイシン-C	20 mg/m ² /4-6週毎	24	42
シスプラチン	50 mg/m ² /3週毎	24	25
ビンデシン	3 - 4.5 mg/m ² /毎週	23	18
ドセタキセル	70 mg/m ² /3週毎	48	21
ネダプラチン	100 mg/m ² /4週毎	29	52

2) 併用療法での治療効果

シスプラチンの臨床導入以来本剤を中心とした種々の併用療法が展開されてきたが（表2）、現在最も汎用されているのは5-FU+シスプラチンの2剤併用である。本併用療法は単独で行われる場合海外では通常5-FU 1,000 mg/m²/日、4-5日間持続静注とシスプラチン 100 mg/m² day1の投与方法で行われることが多いが、わが国で行われた第II相試験では5-FU 700 mg/m²/日、5日間持続静注とシスプラチン70 mg/m² day1の投与で奏効率36%と報告されている。本併用療法と無治療(best supportive care)との比較試験は海外から一編報告があるが、明らかな生存延長は証明されていない。しかし、対象例の多くは治療切除後の症例での術後補助化学療法としての意味合いが強く、遠隔転移症例はごくわずかであることから、本併用療法の生存への効果は不明である。また、近年海外ではパクリタキセル、イリノテカン、ゲムシタビンなど、国内ではネダプラチンなどを用いた併用療法も試みられているが、まだ大規模な第III相試験の報告はなく、標準的治療に位置付けされている5-FU+シスプラチンを上回るメリットは未だ証明されていない。現時点でわが国では、初回治療としては5-FU+シスプラチンを行い、二次治療としてドセタキセルを行う場合が多い。いずれにしても上記の併用療法を含めた化学療法単独ではその効果には限界があり、化学療法単独の適応は切除不能の転移を有する症例に限られる。

表2：主な併用化学療法の治療成績

薬剤	対象組織型	対象症例数	奏効率(%)
シスプラチン+5-FU	扁平上皮癌	39	36
シスプラチン+パクリタキセル*	扁平上皮/腺癌	32	44
シスプラチン+イリノテカン*	扁平上皮/腺癌	35	57

シスプラチン+ゲムシタビン*	扁平上皮/腺癌	32	45
ネダプラチン+5-FU	扁平上皮癌	38	40

*わが国では現時点(2006年10月)で保険適用未承認

Question

ネダプラチンやドセタキセルは初回治療として推奨されるか？

[Answer]

現在、両剤を含んだ種々の併用療法の臨床試験が進行しているが、まだ十分評価ができる報告はみられない。現時点では、合併症等で5-FU+シスプラチンの投与が困難な症例に対して行われるべき治療であり、PSなど状態の良好な症例での初回治療として行う場合は、臨床試験として行うことが望ましい。

< 推奨事項 >

推奨される十分な根拠はない [グレードC]。

[🔍 ページトップへ](#)

VIII 放射線療法

[🔍 アルゴリズムへ](#)

【要約】

放射線単独療法に比較して同時化学放射線療法は有意に生存率を向上させるが、導入化学療法後の放射線療法は生存率を向上させない。同時化学放射線療法の適応は、全身状態のよいT1-3N0, 1M0（UICC-TNM分類，2002年版）の切除可能例である。切除不能局所進行例（T4N0, 1M0）や鎖骨上窩リンパ節転移を有する進行例（M1/Lym）にも同時化学放射線療法の適応はあるが、瘻孔形成などの重篤な合併症の危険性は高くなる。放射線単独根治照射では通常分割法で60-70Gy/30-35回/6-7週が必要であるが、同時化学放射線療法での根治照射には、少なくとも通常分割法で50Gy/25回/5週以上に相当する線量が必要である。米国では50Gyが同時化学放射線療法の標準的線量となっているが、本邦では同時化学放射線療法においても約60Gyまでの照射が行われている。

全照射期間を短縮させる後期加速過分割照射は通常分割照射法よりも生存率が有意に向上し、同時化学放射線療法とも遜色のない生存率が得られるとの中国でのランダム化比較試験があり、加速過分割照射は化学療法の併用

が困難な食道扁平上皮癌患者には有用な照射法と考えられる。また、放射線単独療法の場合、照射期間の延長は局所制御率を低下させるので、休止期間をおかないよう勧められる。

外照射単独と腔内照射の併用はT1-2症例の比較的早期の食道癌に有効との本邦のランダム化比較試験があるが、最近では化学放射線療法が一般的になり、化学放射線療法に腔内照射の追加を推奨するだけの十分な根拠はない。

1) 根治的放射線療法

a) 適 応

放射線療法によりすべての病巣の制御が期待でき、治癒が望める 場合である。根治的照射のよい適応となるのは、T1-3 N0, 1M0 (UICC-TNM分類, 2002年版) の切除可能例であるが、切除不能のT4N0, 1M0症例や鎖骨上窩リンパ節転移を有する進行例も適応となる。なお化学療法を併用できる全身状態の良好な症例では、放射線単独療法よりも化学放射線療法が標準的治療である⁴⁸⁾。

b) 標的体積

肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume ; GTV) :

内視鏡および食道バリウム造影上での原発巣、および所属リンパ節転移がある場合 (N1) はこれもGTVに含める。食道癌の場合、腫瘍径でのリンパ節転移の判定は難しいが、放射線治療においては偽陰性率を下げるためにCT, MRIにて短径が5mm以上のリンパ節は転移巣とみなし治療すべきであるとの報告もある。

臨床標的体積 1 (clinical target volume ; CTV1):

内視鏡および食道バリウム造影上のGTVを含む食道全周に頭尾側方向2~4cmの顕微鏡的病変を見込んだ領域と、所属リンパ節領域をCTV1とする。ただし、M1, 2までのM癌であればリンパ節転移の可能性はほとんどないので、リンパ節への照射は不要である。一方、表在癌であってもM3およびSM癌では10~50%にリンパ節転移があるので、進行食道癌同様に所属リンパ節領域への予防的照射を行う必要がある。しかしながら、どのリンパ節領域までをCTVとすべきかについての根拠はない。表1に、原発巣の部位別に標準的と考えられるCTV1を記載した。この領域には40-46Gy/20-23回照射する。

臨床標的体積 2 (CTV2):

CTV1に対する40~46Gy照射後の臨床標的体積は、内視鏡および食道バリウム造影上のGTVを含む食道全周に頭

尾側方向2cm程度の顕微鏡的病変を見込んだものとする（CTV2）。所属リンパ節転移がある場合（N1）は、これもCTV2に含める。外照射単独の場合、この領域には合計60-70Gy/30-35回まで照射する。

計画標的体積1（planning target volume；PTV1）:

放射線治療開始時の計画標的体積は、CTV1に呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで、適切なマージン（側方向0.5～1.0cm、頭尾側方向1～2cm）を加えたものとし、PTV1とする。

計画標的体積2（PTV2）:

40～46Gy時点での照射野縮小に際しては、CTV2に適切なマージン（側方向0.5～1.0cm、頭尾側方向1～2cm）を含め、PTV2とする。この際、斜入対向二門法などで脊髄を照射野からはずす。

c) 放射線治療計画および照射法

照射野の設定は、X線シミュレータによる二次元治療計画法あるいはCT画像を基にする三次元治療計画法を用いる。X線シミュレータを用いて位置決めを行う場合には、CT所見を参考にX線透視上で標的体積を決定する。また表在癌で食道バリウム造影において病変が描出できない場合は、内視鏡で病変の上下にクリッピングする。最近ではCT画像を基にする三次元治療計画法が広く行われている。この方法では標的体積とリスク臓器の位置関係が三次元的に把握でき、多門照射法などでリスク臓器への線量を低減できる高精度放射線治療が実施できる。外照射には6～15MVのX線を使用する。線量評価点はX線シミュレータでの計画時には体厚中心のアイソセンターとする。三次元治療計画時にはPTV中心で線量評価を行う。照射は前後対向二門法あるいは固定多門照射法で開始し、放射線単独の場合には44～46Gy、化学療法併用の場合には40Gy程度で脊髄遮蔽を行う。その際には胸部、腹部食道癌では斜入対向二門法、頸部食道癌では斜入前方二門法などが用いられる。

d) 線量分割と併用療法

分割法は一般に通常分割照射が用いられる。米国では50Gy/25-28回/5-6週が化学放射線療法における標準的放射線量となっているが、わが国では化学放射線療法の場合60Gy/30回/6-8週程度、放射線単独療法では60-70Gy/30-35回/6-7週が標準的に行われている。化学放射線療法については別章で詳しく述べられている。

食道表在癌に関しては日本放射線腫瘍学会（JASTRO）研究グループが標準的放射線治療法を提案しており（表2）、これに準ずることが推奨されている。原則的にSM癌でもT2以上の進行癌と同様の線量が必要と考えられている。このガイドラインに従い放射線治療を行った表在癌141例の2年生存率はM癌で90%、SM癌で81%と良好な成績であった。

食道扁平上皮癌の放射線治療において全照射期間は重要な因子で、全照射期間が延長すると局所制御率が下がることが知られている。このため放射線治療単独の場合、治療期間の延長は極力避けるようにしなければならない。中国で行われた全照射期間を短縮するため治療の後半で1日2回の過分割照射を行う後期加速過分割照射（68.4Gy/41回/6-7週）と通常分割照射法（68.4Gy/38回/7-8週）とのランダム化比較試験では、全照射期間が1週間短い後期加速過分割照射により生存率が有意に向上した⁴⁹⁾。化学療法同時併用後期加速過分割照射と後期加速過分割照射単独とのランダム化比較試験では、後期加速過分割照射単独の生存率がやや低かったが有意差は認められなかった。以上より、加速過分割照射は化学療法の併用が困難な患者には有用な照射法と考えられる。

腔内照射は原則として外部照射終了後に原発巣の制御目的で追加照射として行う。食道表在癌では病巣が粘膜面に限局し線源からの距離が短いため、腔内照射により腫瘍に十分な線量を照射できる。したがって、食道表在癌は腔内照射のよい適応と考えられ、わが国では腔内照射法が外部照射のブースト照射として行われている。表3に表在食道癌に対する外照射単独あるいは腔内照射併用での代表的な報告をまとめた⁴⁹⁾。単施設からの遡及的報告では、腔内照射の追加により良好な治療成績が得られたとの報告がある。一方、根本らのわが国の多施設での成績をまとめた報告では、外照射単独と腔内照射の併用による生存率の差はなかった。食道表在癌のみを対象としたランダム化比較試験での有効性は証明されていないが、本邦での進行癌を含んだ腔内照射のランダム化比較試験では、腔内照射は長径5cm以下の症例、あるいは深達度T1,2の食道癌に有効とされている。しかしながら、最近では同時化学放射線療法が一般的になっており、化学放射線療法に腔内照射追加の有効性と安全性は必ずしも明らかではない。腔内照射を併用する場合は、原則として放射線単独治療とし化学療法は併用しないほうが安全である。

腔内照射で使用するアプリーケーターは直径15mm以上のバルーン式のものを使用し、線源の偏在を避ける。また食道壁の伸展性の良いものでは直径20mmのアプリーケーターの使用が推奨される。線量評価点はアプリーケーター表面から5mm外側（粘膜下5mm）とし、粘膜表面の線量も併記する。腔内照射の至適線量については外照射線量とも関連するため明確なコンセンサスはないが、50～60Gyの外照射に引き続き、8-12Gy/2-4回（1回3-4Gy）の腔内照射を追加するのが一般的である（表2）。腔内照射では1回線量が大きくなると食道潰瘍・穿孔などの晩期合併症の危険が高くなるので、高線量率照射では1回線量4Gy以下、低線量率照射では1回線量6Gy以下とし週1～2回の照射が推奨されている。

e) 合併症

早期有害事象としては放射線皮膚炎、放射線食道炎、放射線肺炎が代表的である。放射線食道炎はほぼ必発であ

るが、食道真菌症や逆流性食道炎の可能性も常に考慮しておく。放射線肺炎も時に重篤になるが、感染症や癌性リンパ管炎との鑑別が必要である。

晩期有害事象としては食道穿孔、出血は放射線治療症例の数パーセントに発生する。T4症例ではさらに頻度が高くなる。高線量率腔内照射を併用した際には食道潰瘍の発生には特に留意する必要がある。このほか全周性の症例や、EMRを繰り返した症例などでは食道狭窄も生じる。照射野内の胸椎圧迫骨折は、骨転移との鑑別が必要となる場合があり注意が必要である。

化学放射線療法では放射線心外膜炎、放射線胸膜炎の頻度が高くなる。放射線脊髄炎は重篤かつまれな晩期合併症であるが、同時化学放射線療法では脊髄への線量が44Gyでも放射線脊髄炎を起こしたとの報告があり、特に注意を要する合併症である。

2) 症状緩和のための放射線療法

自覚症状、QOL（quality of life）の改善を目的として行われる放射線療法で癌病巣の治療効果は問わないものとする。放射線療法が患者の全身状態に与える影響を考慮し、目的達成のための必要最低限度の照射野と総線量を設定し可能な限り短期間で治療が終了するように努める。

Question-1

切除可能例（T1-3N0, 1M0, UICC分類2002年版）に根治照射を行う場合、化学療法と放射線療法の同時併用は推奨されるか。

[Answer]

遠隔転移のない非切除食道癌を対象に放射線療法単独と化学放射線療法を比較したメタアナリシスは2報ある⁴⁸⁾。2001年までに報告された同時併用化学放射線療法の7報あるいは化学療法を先行する順次併用化学放射線療法の5報のランダム化比較試験のメタアナリシスでは、1年生存率をエンドポイントとして、同時併用では死亡率を39% ($p < 0.00001$)低下させることが示された。一方、順次併用では生存率の向上は示されなかった。2005年4月までに報告された同時併用化学放射線療法の11報あるいは化学療法を先行する順次併用化学放射線療法の8報のランダム化比較試験のメタアナリシスでは、生存率曲線のハザード比をエンドポイントとし、同時化学放射線療法によってハザード比が27%低下した ($p < 0.00001$)⁴⁸⁾。また同時化学放射線療法によって局所再発率も有意に低下した。また、同時化学放射線療法では重篤な急性障害が有意に増加することも明らかにされた。一方、順次併用化学放射線療法では生存率も局所制御率も向上せず、急性障害は有意に増加

した。以上の根拠より根治照射例（T1-3N0, 1M0）には、同時化学放射線療法が強く推奨される。ただし、同時化学放射線療法では急性障害も増加するので、その対象は全身状態のよい根治照射例とした。

<推奨事項>

全身状態のよい切除可能例（T1-3N0, 1M0, UICC分類2002年版）に根治照射を行う場合、同時化学放射線療法が強く推奨される〔グレードA〕。

Question-2

切除不能局所進行例（T4N0, 1M0, UICC分類2002年版）あるいは鎖骨上窩リンパ節転移を有する症例（M1/Lym）に同時化学放射線療法は推奨されるか。

[Answer]

欧米ではT4症例は姑息照射と考えられているため、先ほど述べた放射線単独と化学放射線療法のメタアナリシスのもととなるランダム化比較試験の対象には切除不能局所進行例（T4N0, 1M0）はほとんど含まれていない。一方、わが国ではこれまで食道癌は手術が第一選択の治療法と考えられてきたため、化学放射線療法は主としてT4あるいは鎖骨上窩リンパ節転移を有する症例を対象に行われてきた。これらの報告では瘻孔形成などの合併症の危険性は高いものの、同時化学放射線療法によって切除不能局所進行例（T4N0, 1M0）あるいは鎖骨上窩リンパ節転移を有する症例（M1/Lym）にも10～20%の長期生存例が報告されている。

<推奨事項>

同時化学放射線療法は切除不能局所進行例（T4N0, 1M0, UICC分類2002年版）あるいは鎖骨上窩リンパ節転移を有する症例（M1/Lym）にも長期生存が期待できる治療法として推奨される〔グレードB〕。

Question-3

同時化学放射線療法での根治照射に必要な線量はいくらか。

[Answer]

同時化学放射線療法での合計線量に関しては、メタアナリシスにおいてさまざまな線量分割を時間因子を加味したbiologically effective dose（BED）に換算して分析した結果、50Gy/25回/5週に相当するBED：38Gy未満でのランダム化比較試験では有意な生存率の向上は見られず、BED：38Gy以上でのみ同時化学放射線療法による有意な生存率の向上が示されている⁴⁸⁾。また、50.4Gy/28回/5.6週と64.8Gy/36回/7.2週の同時化学放射線療法