

## Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis

Yasushi Toh · Eiji Oki · Kippei Ohgaki · Yasuo Sakamoto · Shuhei Ito · Akinori Egashira · Hiroshi Saeki · Yoshihiro Kakeji · Masaru Morita · Yoshihisa Sakaguchi · Takeshi Okamura · Yoshihiko Maehara

Received: 9 February 2010 / Published online: 12 March 2010  
© Japan Society of Clinical Oncology 2010

**Abstract** Esophageal cancer is the eighth most common incident cancer in the world and ranks sixth among all cancers in mortality. Esophageal cancers are classified into two histological types; esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and adenocarcinoma, and the incidences of these types show a striking variety of geographic distribution, possibly reflecting differences in exposure to specific environmental factors. Both alcohol consumption and cigarette smoking are major risk factors for the development of ESCC. Acetaldehyde is the most toxic ethanol metabolite in alcohol-associated carcinogenesis, while ethanol itself stimulates carcinogenesis by inhibiting DNA methylation and by interacting with retinoid metabolism. Cigarette smoke contains more than 60 carcinogens and there are strong links between some of these carcinogens and various smoking-induced cancers; these mechanisms are well established. Synergistic effects of cigarette smoking and alcohol consumption are also observed in carcinogenesis of the upper aerodigestive tract. Of note, intensive molecular biological studies have revealed the molecular mechanisms involved in the development of ESCC, including genetic and epigenetic alterations. However, a wide range of molecular changes is associated with

ESCC, possibly because the esophagus is exposed to many kinds of carcinogens including alcohol and cigarette smoke, and it remains unclear which alterations are the most critical for esophageal carcinogenesis. This brief review summarizes the general mechanisms of alcohol- and smoking-induced carcinogenesis and then discusses the mechanisms of the development of ESCC, with special attention to alcohol consumption and cigarette smoking.

**Keywords** Esophageal squamous cell carcinoma · Carcinogenesis · Alcohol · Acetaldehyde · Smoking · Carcinogen · Molecular alterations

### Introduction

The International Agency for Research on Cancer (IARC) has concluded from epidemiological data that the occurrence of malignant tumors of various organs, including the head and neck region, esophagus, liver, colorectum, and breast, is causally related to chronic alcohol consumption [1–3]. Cigarette smoking also causes more than one million cancer deaths per year in the world. About 90% of lung cancer is attributed to smoking [4–6]. The molecular mechanisms involved in alcohol- and smoking-related carcinogenesis have been clarified, although they are not fully understood [3, 5].

Although the precise etiology of cancers in the upper aerodigestive tract (UADT) (i.e., oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus) still remains unclear, dietary and environmental factors are strongly implicated. Cigarette smoking and alcohol consumption are considered to be significant risk factors for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [7–9]. Various kinds of genetic abnormalities have been investigated in ESCC, including the

Y. Toh (✉) · E. Oki · K. Ohgaki · Y. Sakamoto · Y. Sakaguchi · T. Okamura  
Department of Gastroenterological Surgery,  
National Kyushu Cancer Center, 3-1-1 Notame, Minami-ku,  
Fukuoka 811-1395, Japan  
e-mail: ytoh@nk-cc.go.jp

S. Ito · A. Egashira · H. Saeki · Y. Kakeji · M. Morita · Y. Maehara  
Department of Surgery and Science,  
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,  
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

activation of oncogenes and inactivation of tumor-suppressor genes, and a large body of knowledge has been obtained concerning esophageal carcinogenesis [10, 11]. However, direct evidence showing a causal relationship of alcohol consumption or cigarette smoking with the genetic abnormalities observed in ESCC is insufficient. This brief review discusses the general molecular mechanisms of alcohol- and smoking-related carcinogenesis and then addresses the genetic alterations in ESCC, with attention to alcohol and cigarette smoke.

### Molecular mechanism of alcohol-related carcinogenesis (Fig. 1)

Well-established carcinogens in alcohol and its metabolites

The mechanisms of ethanol-induced carcinogenesis are closely related to the metabolism of ethanol [3]. Ethanol is oxidized by alcohol dehydrogenase (ADH) in the liver, which results in the generation of acetaldehyde (AD). AD is then metabolized to acetate by aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2). AD is a carcinogen in various animals, because AD may induce gene mutations [3, 12]. Epidemiological studies clearly demonstrate that the inactive ALDH2 encoded by the *ALDH2\*1/2\*2* genotype, which causes an increased accumulation of AD following alcohol consumption, is a strong risk factor for the development of

UADT cancers, in particular esophageal cancer [13, 14]. This fact indicates the carcinogenicity of AD.

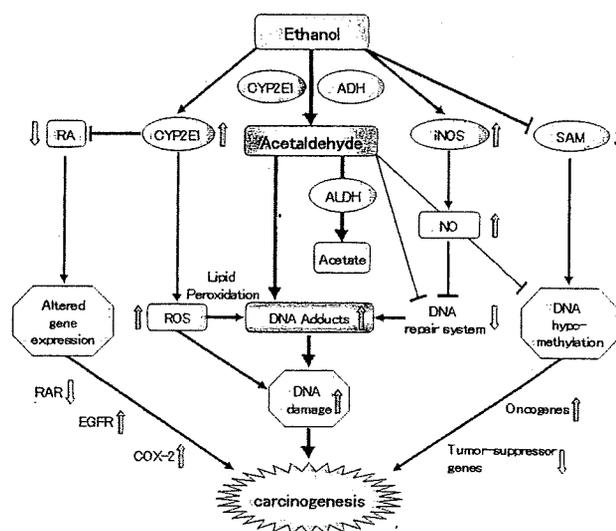
There are unique mechanisms of topical AD production from local ethanol in the UADT [14]. Increasing alcohol consumption results in increasing AD concentration in the saliva which is higher than that in blood. The normal oral microflora can oxidize ethanol to AD, and this contributes to the AD level in the saliva. Moreover, because further metabolism of AD to acetate by oral bacteria is limited, the AD concentration in the saliva can be 10–100 times higher than that in the blood [15]. It is possible that AD is involved in UADT carcinogenesis, including carcinogenesis in the esophagus, because AD in saliva comes into direct contact with the mucosa of the UADT [3, 14].

General mechanisms of alcohol-induced carcinogenesis

AD interacts with DNA to form stable DNA adducts [3]. If AD-induced DNA adducts escape cellular repair mechanisms and persist, they may lead to miscoding, resulting in permanent gene mutations [16]. For example, AD causes point mutations in the hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT) 1 gene locus in human lymphocytes and induces sister chromatic exchanges and gross chromosomal aberrations [17, 18]. In fact, a high level of AD-DNA adducts has been found in lymphocyte DNA from alcoholic patients [19].

One of the important AD-induced DNA adducts is  $\alpha$ -methyl- $\gamma$ -OH-propano-deoxyguanosine (Cr-PdG). Cr-PdG is highly mutagenic and the formation of this DNA adduct can be facilitated in the presence of polyamines [3, 20]. Relevant polyamine concentrations are present in tissues that are in hyper-regenerative environments. Chronic alcohol consumption causes such an environment in the mucosa of the UADT [21], brought about by the high concentration of AD in the saliva [22]; thus leading to the generation of highly mutagenic Cr-PdG adducts in these tissues. This process may be related to carcinogenesis of the UADT, including the esophagus [3]. AD also binds to various proteins involved in DNA repair and DNA methylation and causes structural and functional alterations in these proteins [3, 23].

Reactive oxygen species (ROS) such as superoxide anion ( $O_2^-$ ) and hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) are generated by several enzyme systems, including cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)-dependent microsomal monooxygenase. Chronic alcohol consumption in animals and humans induces the hepatic CYP2E1 enzyme at concentrations 10–20 times higher than those in subjects without chronic alcohol consumption [24, 25]. CYP2E1 induction by alcohol has also been confirmed in the gastrointestinal mucosa of animals [26]. CYP2E1 has a high rate of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced



**Fig. 1** Schematic presentation of ethanol metabolism and its role in carcinogenesis. *ADH* alcohol dehydrogenase, *CYP2E1* cytochrome P450 2E1, *ALDH* aldehyde dehydrogenase, *RA* retinoic acid, *RAR* RA receptor, *EGFR* epidermal growth factor receptor, *COX-2* cyclooxygenase-2, *ROS* reactive oxygen species, *iNOS* inducible nitric oxide synthase, *NO* nitric oxide, *SAM* S-adenosyl-L-methionine

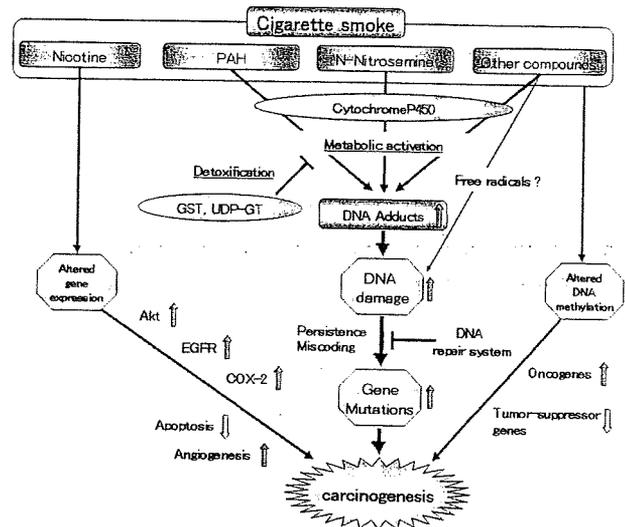
(NADPH) oxidase activity and produces a large amount of  $O_2^-$  and  $H_2O_2$ . Furthermore, chronic alcohol consumption also induces nitric oxide synthase and increases nitric oxide production, leading to the generation of highly reactive peroxynitrite ( $ONOO^-$ ) [3, 27]. The ROS cause oxidative injury, inflammation, and lipid peroxidation [24]. Lipid peroxidation leads to the production of 4-hydroxynonenal, which reacts with DNA bases such as deoxyadenosine and deoxycytidine and forms exocyclic DNA adducts, which are highly mutagenic and induce a point mutation at the hotspot of the *p53* gene [3, 28]. Therefore, the oxidative stress caused by ROS is accepted as a critical pathophysiological mechanism in various human diseases, including cancer. In fact, malignant tumors often show increased levels of DNA base oxidation and mutations [29].

Ethanol itself may also stimulate carcinogenesis by inhibiting DNA methylation and by interacting with retinoid metabolism [3]. The methylation and the demethylation of genes are among the most important mechanisms for the regulation of gene transcription [30]. *S*-Adenosyl-*L*-methionine (SAM) is a universal methyl group donor and enzyme activator in methyl transfer reactions, and alcohol consumption inhibits SAM synthesis [31]. For example, the inhibition of SAM synthesis by alcohol leads to global hypomethylation of hepatic DNA but not of the *p53* gene, resulting in the upregulation of oncogenes and downregulation of tumor-suppressor genes [32]. Therefore, aberrant methyl transfer caused by the inhibition of SAM synthesis may be important for alcohol-mediated carcinogenesis [3]. Retinoic acid (RA) regulates the transcription of many genes that are important for cellular growth and differentiation by signaling through its nuclear receptors (RARs) [7]. Chronic alcohol consumption decreases RA concentrations in the liver by inducing CYP2E1 [33]. The disruption of RA metabolism and signaling may have an important role in carcinogenesis. For example, in the rat liver, the decrease in the RA level induced by alcohol results in the downregulation of RARs and the enhancement of AP-1 (c-Jun and c-Fos) expression, thus resulting in the hyperproliferation of hepatic cells and a decrease of apoptosis [3, 34].

### Molecular mechanism of smoking-related carcinogenesis (Fig. 2)

#### Well-established carcinogens in cigarette smoke

Cigarette smoke is a cause of lung cancer, as well as being a cause of esophageal, oral, pharyngeal, laryngeal, pancreatic, and other cancers [5]. Cigarette smoke contains more than 60 carcinogens that have been evaluated by the IARC [4, 5]. Fifteen of these compounds are carcinogenic



**Fig. 2** Schematic presentation of compounds in cigarette smoke and their roles in carcinogenesis. PAH polycyclic aromatic hydrocarbons, GST glutathione-*S*-transferases, UDP-GT uridine diphosphate–glucuronosyl transferases, EGFR epidermal growth factor receptor, COX-2 cyclooxygenase-2

in humans, with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and *N*-nitrosamines being the most important carcinogens in cigarette smoke. There are strong links between these carcinogens and various types of smoking-induced cancers [35]. The mechanisms of their actions are believed to be the induction of DNA adducts, gene methylation and mutation, and chromosomal translocation in target organs [5, 7].

Benzo[*a*]pyrene (BaP) is one of the 10 PAH compounds listed by the IARC as carcinogens [4]. It has powerful carcinogenic activity and is considered to be carcinogenic to humans [36]. PAHs are usually locally acting carcinogens, and they also induce various kinds of cancer depending on the route of administration [5]. Although a causal link has been established between PAHs and cancer in skin, lung, and bladder cancers, evidence linking individual PAHs to ESCC is based only on ecological studies and is therefore circumstantial [37]. Evaluating the association of PAHs with ESCC has proven difficult, partly because there are no valid and reliable markers of long-term exposure to PAHs that can be used in epidemiological studies [37].

*N*-Nitrosamines also cause various cancers in several animal models [37]. The important *N*-nitrosamines in cigarette smoke are *N*-nitrosamines 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) and *N*-nitrososornicotine (NNN). The tobacco-specific NNK is a potent lung carcinogen in animals and also induces pancreatic and nasal cavity tumors [38]. NNN is the most prevalent *N*-nitrosamine carcinogen in cigarette smoke, which causes tumors of the esophagus in rats [5, 39, 40].

Aromatic amines, formaldehyde, volatile hydrocarbons, organic compounds, metals, and other compounds contained in cigarette smoke are listed as carcinogens in humans by the IARC (reviewed by Hecht [5]). Cigarette smoke contains free radicals and induces oxidative damage [41]. Freshly generated cigarette smoke contains large amounts of nitric oxide and other unstable oxidants [42]. However, the role of oxidative damage as a cause of specific tobacco-induced cancers remains unclear [35].

#### General mechanisms of smoking-induced carcinogenesis

The major established pathway of carcinogenesis by cigarette smoke is the formation of covalent bonds between the carcinogens in smoke and DNA, which produces DNA adducts, resulting in permanent mutations in critical genes such as oncogenes and tumor-suppressor genes in somatic cells [5].

Most of the cigarette smoke carcinogens are oxygenated by cytochrome P450 enzymes and are converted to a form that is highly soluble in water [43]. However, some of the intermediates are quite reactive with DNA, resulting in the formation of DNA adducts [43, 44], which are central to the carcinogenic process [45]. This process is known as the metabolic activation of carcinogens [35]. The balance between the metabolic activation of carcinogens and detoxification by various enzymes, including glutathione-S-transferases [46] and uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferases [47], varies among individuals and is likely to affect cancer susceptibility. The levels of DNA adducts in the lung and other tissues are higher in smokers than in nonsmokers, and some data have demonstrated links between higher adduct levels and a higher probability of cancer development [6].

DNA adducts can be eliminated in normal cells by elaborate DNA repair systems [48]. For example, adducts of PAHs are repaired by nucleotide excision repair, and miscoding in methylated base *O*<sup>6</sup>-methylguanine is repaired by a direct repair system with *O*<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase. DNA adducts persist if these repair systems are insufficient or overwhelmed by the amount of DNA damage. Mutations may arise during DNA replication if persisting DNA adducts are bypassed incorrectly by DNA polymerase, leading to dysregulation of normal cell growth and apoptosis, genomic instability, and a higher probability of cancer development [48, 49].

DNA adducts induced by different carcinogens may have significantly different mutational properties. Therefore, it is useful to identify the link between DNA damage and specific mutations in tumor cells in order to elucidate the role that environmental elements play in carcinogenesis in humans [35]. The available data indicate that many DNA adducts associated with cigarette smoke exposure

may frequently produce G-to-T transversions [42]. For example, the mutational spectrum of the *p53* tumor-suppressor gene in lung cancer cells is similar to the mutation patterns induced in vitro by PAH metabolites [35, 50, 51]. The major adduct of BaP produces a G-to-T transversion [52] and the frequency of the G-to-T transversion is significantly higher in smokers than that in nonsmokers [35]. Methylated CpG dinucleotides are the preferred sites for G-to-T transversion, and the striking sequence specificity of benzo[*a*]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide (BPDE) for producing G-to-T transversion hotspots at methylated CpG sequences is similar to the distribution of G-to-T transversion hotspots in smoking-associated lung tumors [35, 51, 53].

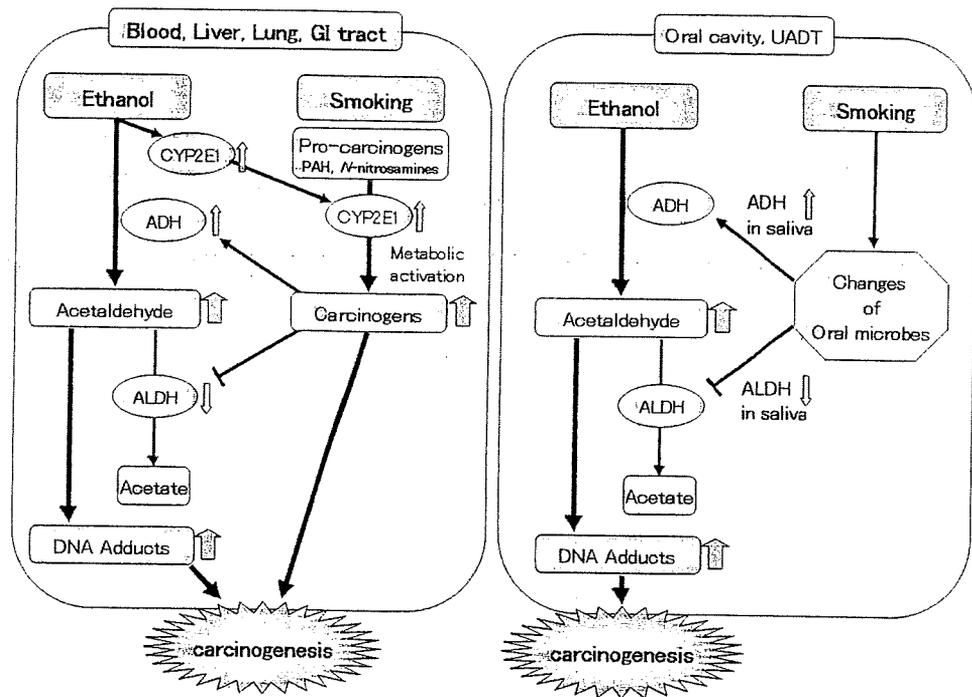
#### Other possible mechanisms of smoking-induced carcinogenesis

There are other pathways in which carcinogens in cigarette smoke cause cancers. Nicotine, the main known addictive agent in cigarette smoke, may be at least partially involved in the initiation, promotion, and even progression of tumors [54, 55]. Nicotine modulates the phenotype of normal airway epithelial cells by rapidly activating Akt, a serine/threonine kinase, leading to decreased apoptosis and increased angiogenesis [56, 57]. Moreover, cigarette smoke activates the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase in oral epithelial cells that then stimulates cyclooxygenase-2 (COX-2) [58]. This leads to the inhibition of apoptosis, promotion of angiogenesis, modulation of inflammation and immune function, and increased tumor cell invasiveness [59]. Epigenetic changes, such as the methylation of CpG islands, may therefore be another mechanism of smoking-induced carcinogenesis [60].

#### Synergistic effects of smoking and alcohol in carcinogenesis (Fig. 3)

Epidemiological data have suggested that alcohol interacts synergistically with cigarette smoke in the development of ESCC [61]. Alcohol is metabolized to AD locally in the oral cavity by the ADH of microbes in the normal oral flora. Heavy alcohol drinking, chronic smoking, and the poor oral hygiene frequently observed in drinkers and smokers modify the oral flora to contain a larger abundance of aerobic bacteria and yeasts which are highly capable of generating AD from ethanol [3, 62]. Furthermore, the ALDH enzyme in the oral mucosa in smokers is inhibited by microbial changes in the oral cavity due to smoking, resulting in a significant deposition of AD in the saliva [63]. Therefore, AD may link drinking alcohol, smoking, and poor oral health to ESCC [37].

**Fig. 3** Synergistic effects of smoking and alcohol in carcinogenesis. *GI* gastrointestinal, *UADT* upper aerodigestive tract, *ADH* alcohol dehydrogenase, *CYP2E1* cytochrome P450 2E1, *ALDH* aldehyde dehydrogenase



Also, chronic alcohol consumption induces cytochrome P450 enzymes in the liver and the gastrointestinal mucosa [24–26], possibly leading to acceleration of the metabolic activation of cigarette smoke-related procarcinogens to active carcinogens [35]. Furthermore, there is also evidence of inhibition of the ALDH enzyme by smoking, which leads to less efficient AD metabolism and, consequently, to higher AD concentrations in the UADTs of smokers [64]; as well, BaP increases the ADH level in bronchial epithelial cells (our data). All of these data suggest that AD derived from both ethanol and tobacco appears to act in the UADT as a local carcinogen in a synergistic way [65].

#### Molecular alterations in esophageal squamous cell carcinoma: review with a special focus on cigarette smoking and alcohol consumption

Numerous molecular alterations associated with the genesis of ESCC have been reported. These include alterations in cell-cycle regulation, growth factors and their receptors, and DNA repair systems. Such alterations in ESCC will be reviewed here, paying special attention to cigarette smoking and chronic alcohol consumption.

#### p53

*p53* is a tumor-suppressor gene and its primary function is to maintain human genetic stability and DNA repair capacity [66]. The function of the *p53* gene is lost mainly

by gene mutations, as well as by various other factors, including overexpression of the murine double minute gene 2 (*MDM2*); this causes acceleration of *p53* degradation [67] or inactivation of *p14<sup>ARF</sup>* [this protein suppresses *MDM2* activity], leading to inhibition of cell-cycle arrest, DNA repair, and the subsequent apoptosis [68].

*p53* is one of the first tumor-suppressor genes that has been shown to have undergone frequent point mutations in primary ESCC and ESCC cell lines [66]. The point mutations in this gene occur even at an early stage of ESCC and correlate with tumor progression [69], thus suggesting an important role of this abnormality in esophageal carcinogenesis. The reported frequencies of *p53* gene mutations vary from 17% to 84%, possibly because of differences in the analytical methods used [70]. Egashira et al. [70] investigated the frequency of mutation of this gene by very elaborate direct DNA sequencing and demonstrated that 47.4% of the patients with ESCC had a *p53* gene mutation. The prognostic value of *p53* gene mutations in ESCC is controversial.

The mutational spectrum of the *p53* gene in lung cancers is consistent with the mutation patterns induced by certain PAHs such as BaP in cigarette smoke [35, 50, 51]. The major adduct of BaP produces a G-to-T transversion [52], and 40%–50% of *p53* gene mutations in Japanese patients with ESCC are predominantly the transversion of G to T [70, 71]; these findings also suggest that cigarette smoke might be related to esophageal carcinogenesis. However, Pfeifer et al. [35] have noted that it is difficult to identify the unambiguous molecular signature of tobacco carcinogens in the *p53* mutational spectrum of esophageal cancer,

because the patterns of mutation are extremely heterogeneous. On the other hand, the main mutations caused by AD, the primary metabolite of alcohol, are G-to-A transitions [72]. Noori and Hou [73] demonstrated that the mutational spectrum induced in vitro by AD in the *HPRT* gene of human T lymphocytes was consistent with the predominance of G-to-A transitions and mutations at A:T base pairs in the *p53* gene in esophageal tumors. These data may indicate that various factors are related to esophageal carcinogenesis, including cigarette smoke and alcohol. Positive correlations between the ratios of heavy alcohol drinkers and cigarette smokers and a high accumulation of p53 protein, related to its gene mutations [74], have been demonstrated in ESCC [75, 76].

Multiple ESCCs frequently occur in individual patients [77]. Ito et al. [78] demonstrated that *p53* mutation profiling of multiple ESCCs was quite heterogeneous not only in the presence/absence of mutations but also in the mutational patterns if they exist. The finding of different *p53* gene mutations among multiple ESCCs suggested evidence of field carcinogenesis in the human esophagus. Furthermore, this finding may reflect the condition that the esophagus is exposed to a wide variety of carcinogens.

#### p21

The *p21<sup>WAF1/CIP1</sup>* gene, a cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI) induced by p53, mediates G1 arrest after DNA damage [79]. Although mutations or deletions in this gene are rarely reported in human cancers, polymorphisms of this gene may play some roles in esophageal carcinogenesis [80]. p53-dependent expression of p21 is observed in ESCC, while the lack of an absolute correlation between abnormal p53 protein expression and p21 protein expression suggests that p53-independent expression of p21 protein might also occur in ESCC [81]. The direct relationship between *p21* and carcinogens in cigarette smoke and alcohol has so far only seldom been studied.

#### *p16<sup>INK4a</sup>* and *p14<sup>ARF</sup>*

p16 protein inhibits CDK 4 and 6 that bind to cyclin D1 and downregulate the pRb pathway which blocks cell-cycle progression from the G1 to S phase [60]. Inactivation of the *p16<sup>INK4a</sup>* gene is a frequent event in human cancers, and is associated with a homozygous deletion, genetic mutation, or aberrant DNA methylation [60, 82]. Losses of the *p16* gene and the subsequent protein expression occur in the early stage of ESCC carcinogenesis, either by promoter methylation or by loss of heterozygosity [8, 9, 83]. Silencing of the *p16* gene by promoter methylation plays a role in smoking-related lung cancer [60]. The radionuclides in cigarette smoke may explain the phenomenon of *p16*

inactivation by promoter methylation in smoking-associated lung tumors [84]. Although the contribution of cigarette smoke to the inactivation of the *p16* gene in ESCC remains to be elucidated, Ito et al. [85] have reported that the promoter methylation rate of *p16<sup>INK4a</sup>* was 76% and hypermethylation of this gene tended to occur more frequently in heavy drinkers and smokers.

The *p14<sup>ARF</sup>* gene is transcribed from the same locus as *p16<sup>INK4a</sup>* by alternative splicing, and the protein product interacts with MDM2 protein, thus resulting in the stabilization of p53 [86]. The *p14<sup>ARF</sup>* promoter is aberrantly methylated in 61% of patients with ESCC, leading to downregulation of the expression of this gene [85].

#### Cyclin D1

Cyclin D1 protein is involved in the p16-pRb pathway and induces pRb phosphorylation with CDK4/6, indicating its critical role in the progression of the cell cycle through the G1 to S phase [87]. Amplification or overexpression of this gene plays an essential role in human esophageal carcinogenesis [11]. A causal relationship between tobacco carcinogens and *cyclin D1* upregulation has been reported in lung cancer, oral cancer, and ESCC. Hu et al. [88] reported that cigarette smoke extract stimulated cell proliferation and increased the cyclin D1 protein level in a dose-dependent manner in a human ESCC cell line. A correlation between alcohol consumption and upregulation of *cyclin D1* expression was also observed in esophageal cancer [89].

#### EGFR, RA, and RARs

EGFR is a receptor tyrosine kinase and plays an important role in cell-cycle regulation and carcinogenesis. EGFR is overexpressed in 29%–92% of resected ESCC specimens [11, 90]. *EGFR* gene amplification is one of the mechanisms of its activation [91], which can be a marker for predicting lymph node metastasis and unfavorable prognosis [91, 92]. *EGFR* gene mutations in esophageal carcinoma are rare, but they do exist [93].

RA can suppress EGF-associated cell proliferation and EGFR expression by inhibiting EGFR-dependent ERK1/2 activation [94, 95]. Immortalized human bronchial epithelial cells are transformed by NNK, a tobacco carcinogen, with overexpression of *EGFR* and *cyclin D1*. Retinoid treatment prevents this transformation by downregulating *EGFR* and *cyclin D1* expression [94]. *EGFR* expression is also inhibited in esophageal cancer cells by the induction of RA and RAR- $\beta_2$ . Furthermore, BPDE, a potent carcinogen in cigarette smoke, can suppress RAR- $\beta_2$  expression in murine lung cancer through methylation of the RAR- $\beta_2$  gene promoter [96]. Xu's group similarly demonstrated, in immortalized esophageal epithelial cells and esophageal

cancer cells, that BPDE induced methylation of the *RAR-β<sub>2</sub>* gene promoter, thus leading to the loss of *RAR-β<sub>2</sub>* expression [7, 97, 98]. This induced the overexpression of *EGFR*, *ERK1/2*, *AP-1*, and *COX-2* [7].

The induction of *CYP2E1* by alcohol can enhance the degradation of RA. Consequently, RA levels in cells are reduced, resulting in the altered expression of different genes, such as the reduced expression of *RAR-β<sub>2</sub>* and increased expression of *EGFR*, *ERK1/2*, *AP-1*, and *COX-2* [99].

### COX-2

*COX-2* is one of the two enzymes that catalyze the first step in the synthesis of prostaglandins (PGs) from arachidonic acid. Multiple lines of evidence suggest that *COX-2* is associated with many of the critical steps in carcinogenesis and tumor progression. Zimmermann et al. [100] have demonstrated that *COX-2* is expressed in the majority of ESCC tissues and that *COX-2*-derived PGs play an important role in the regulation of proliferation and apoptosis of esophageal cancer cell lines. Various animal and human esophageal tissues contain high levels of PGs in cancer [59]. The levels of *COX-2* have been shown to increase in the oral mucosa of smokers in comparison to those in nonsmokers, and the activation of *EGFR* signaling contributes to the elevated levels of *COX-2* [58]. Furthermore, nicotine enhances the migration and invasion of human ESCC cell lines, a process which is inhibited by nimesulide, a selective *COX-2* inhibitor that decreases the protein level of *COX-2* [55].

### E-cadherin

E-cadherin belongs to the cadherin family of  $Ca^{2+}$ -dependent cell–cell adhesion molecules and is a key molecule in the suppression of the epithelial–mesenchymal transition (EMT) that occurs during the development and progression of cancers. Yoshino et al. investigated the correlation between tobacco smoking and EMT in a lung cancer cell line and found that BaP decreased the E-cadherin expression level and induced EMT [101, 102]. Furthermore, Davis et al. [103] showed that nicotine significantly reduced the expression of E-cadherin in cultured lung, breast, and pancreatic cancer cells, leading to EMT. The association of E-cadherin expression and smoking or alcohol consumption in ESCC remains to be elucidated.

### BRCA1

Several studies have shown a frequent loss of heterozygosity in the region of the *BRCA1* gene locus in ESCC

[104], suggesting that *BRCA1* may be a candidate tumor-suppressor gene in esophageal cancer. The finding that BPDE can bind to the *BRCA1* gene after normal esophageal epithelial cells are treated with BPDE may therefore be an important phenomenon [105].

### FHIT

The fragile histidine triad (*FHIT*) gene has been identified as a candidate tumor-suppressor gene localized at chromosome 3p14.2 [106]. Inactivation of *FHIT* occurs at an early stage in the development of ESCC [107] and methylation of the *FHIT* gene promoter is closely associated with transcriptional inactivation in ESCC [108], which is linked to cigarette smoking [109]. Nicotine induces methylation of the *FHIT* gene in human ESCC cell lines and attenuates Fhit protein in association with the increased expression of DNA methyltransferase 3a, which is implicated primarily in de-novo methylation [110]. Furthermore, an association of the loss of Fhit protein with alcohol consumption is also suggested in human ESCC [111].

### DNA repair genes

There is no direct evidence to show a correlation between cigarette smoke or alcohol consumption and the impairment of DNA repair systems in ESCC. Several studies have indicated that abnormalities of DNA repair systems are uncommon in esophageal carcinogenesis [112]. On the other hand, Mimori et al. [113] have reported that microsatellite instability is significantly related to allelic loss in the *FHIT* region, but that *mutS* homologue 2 might be unrelated to progression or the oncogenic process in ESCC.

### Conclusion

Despite recent advances in diagnostic and surgical techniques and multimodal treatments, esophageal cancer still remains one of the most aggressive and lethal diseases [114, 115]. Many types of epidemiological data have demonstrated that both cigarette smoking and alcohol consumption are the two major risk factors for the development of ESCC [61]. The aim of the present review was to summarize the current evidence for contributory mechanisms of alcohol- and smoking-induced carcinogenesis and to discuss the molecular mechanisms of esophageal carcinogenesis with special attention to these carcinogens. Although the most important goal in conquering ESCC is to prevent the development of this disastrous disease by enlightening the public about the risk of these carcinogens, it is equally important to clearly elucidate the underlying mechanisms of esophageal carcinogenesis. However, a comprehensive

understanding of the molecular mechanisms of esophageal carcinogenesis remains elusive. Therefore, greater effort is required to identify more genetic changes, as well as epigenetic changes such as the methylation and acetylation or deacetylation of histones and other important proteins which are observed in esophageal cancer [116, 117]. These mechanistic insights could be translated into practical approaches for the prevention and cure of alcohol- and smoking-induced esophageal cancer.

**Acknowledgments** The authors thank Dr. Brian Quinn for his linguistic comments.

**Conflict of interest statement** The authors indicated no potential conflicts of interest.

## References

- Baan R, Straif K, Grosse Y et al (2007) Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 8:292–293
- The International Agency for Research on Cancer (1988) Alcohol drinking. IARC, Lyon
- Seitz HK, Stickel F (2007) Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7:599–612
- The International Agency for Research on Cancer (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, pp 53–119
- Hecht SS (2006) Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 391:603–613
- The International Agency for Research on Cancer (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, pp 1179–1187
- Xu XC (2009) Risk factors and gene expression in esophageal cancer. *Methods Mol Biol* 471:335–360
- Mandard AM, Hainaut P, Hollstein M (2000) Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mutat Res* 462:335–342
- Stoner GD, Gupta A (2001) Etiology and chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 22:1737–1746
- Metzger R, Schneider PM, Warnecke-Eberz U et al (2004) Molecular biology of esophageal cancer. *Onkologie* 27:200–206
- Kuwano H, Kato H, Miyazaki T et al (2005) Genetic alterations in esophageal cancer. *Surg Today* 35:7–18
- Wang XD (2005) Alcohol, vitamin A, and cancer. *Alcohol* 35:251–258
- Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T et al (2002) Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione *S*-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 23:1851–1859
- Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T (2007) Risk appraisal and endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese populations. *Esophagus* 4:135–143
- Homann N, Tillonen J, Meurman JH et al (2000) Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 21:663–668
- Bartsch H (1996) DNA adducts in human carcinogenesis: etiological relevance and structure–activity relationship. *Mutat Res* 340:67–79
- Matsuda T, Kawanishi M, Yagi T et al (1998) Specific tandem GG to TT base substitutions induced by acetaldehyde are due to intra-strand crosslinks between adjacent guanine bases. *Nucleic Acids Res* 26:1769–1774
- Maffei F, Fimognari C, Castelli E et al (2000) Increased cytogenetic damage detected by FISH analysis on micronuclei in peripheral lymphocytes from alcoholics. *Mutagenesis* 15:517–523
- Fang JL, Vaca CE (1997) Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis* 18:627–632
- Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG et al (2005) Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1, *N*2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res* 33:3513–3520
- Simanowski UA, Suter P, Stickel F et al (1993) Esophageal epithelial hyperproliferation following long-term alcohol consumption in rats: effects of age and salivary gland function. *J Natl Cancer Inst* 85:2030–2033
- Homann N, Karkkainen P, Koivisto T et al (1997) Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. *J Natl Cancer Inst* 89:1692–1697
- Garro AJ, Espina N, Farinati F et al (1986) The effects of chronic ethanol consumption on carcinogen metabolism and on *O*6-methylguanine transferase-mediated repair of alkylated DNA. *Alcohol Clin Exp Res* 10:73S–77S
- Homann N, Seitz HK, Wang XD et al (2005) Mechanisms in alcohol-associated carcinogenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 29:1317–1320
- Seitz HK, Stickel F (2006) Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 387:349–360
- Shimizu M, Lasker JM, Tsutsumi M et al (1990) Immunohistochemical localization of ethanol-inducible P450IIE1 in the rat alimentary tract. *Gastroenterology* 99:1044–1053
- Chamulitrat W, Spitzer JJ (1996) Nitric oxide and liver injury in alcohol-fed rats after lipopolysaccharide administration. *Alcohol Clin Exp Res* 20:1065–1070
- Hu W, Feng Z, Eveleigh J et al (2002) The major lipid peroxidation product, *trans*-4-hydroxy-2-nonenal, preferentially forms DNA adducts at codon 249 of human p53 gene, a unique mutational hotspot in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 23:1781–1789
- Mena S, Ortega A, Estrela JM (2009) Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutat Res* 674:36–44
- Baylin SB (2005) DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2(Suppl 1):S4–S11
- Martinez-Chantar ML, Garcia-Trevijano ER, Latasa MU et al (2002) Importance of a deficiency in *S*-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am J Clin Nutr* 76:1177S–1182S
- Choi SW, Stickel F, Baik HW et al (1999) Chronic alcohol consumption induces genomic but not p53-specific DNA hypomethylation in rat colon. *J Nutr* 129:1945–1950
- Liu C, Russell RM, Seitz HK et al (2001) Ethanol enhances retinoic acid metabolism into polar metabolites in rat liver via induction of cytochrome P4502E1. *Gastroenterology* 120:179–189
- Wang XD, Liu C, Chung J et al (1998) Chronic alcohol intake reduces retinoic acid concentration and enhances AP-1 (c-Jun and c-Fos) expression in rat liver. *Hepatology* 28:744–750
- Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M et al (2002) Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene* 21:7435–7451
- Straif K, Baan R, Grosse Y et al (2005) Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Lancet Oncol* 6:931–932

37. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC et al (2009) Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 38:27–57
38. Hecht SS (1998) Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific *N*-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 11:559–603
39. Hecht SS, Hoffmann D (1989) The relevance of tobacco-specific nitrosamines to human cancer. *Cancer Surv* 8:273–294
40. Lijinsky W (1992) Chemistry and biology of *N*-nitroso compounds. Cambridge University Press, Cambridge
41. Arora A, Willhite CA, Liebler DC (2001) Interactions of beta-carotene and cigarette smoke in human bronchial epithelial cells. *Carcinogenesis* 22:1173–1178
42. Hecht SS (1999) Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1194–1210
43. Guengerich FP (2001) Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol* 14:611–650
44. Jalas JR, Hecht SS, Murphy SE (2005) Cytochrome P450 enzymes as catalysts of metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a tobacco specific carcinogen. *Chem Res Toxicol* 18:95–110
45. Tang D, Phillips DH, Stampfer M et al (2001) Association between carcinogen-DNA adducts in white blood cells and lung cancer risk in the physicians health study. *Cancer Res* 61:6708–6712
46. Armstrong R (1997) Glutathione *S*-transferases. In: Guengerich F (ed) *Comprehensive toxicology: biotransformation*. Elsevier, New York, pp 307–327
47. Burchell B, McGurk K, Brierley CH et al (1997) UDP-glucuronosyltransferases. In: Guengerich FP (eds) *Comprehensive toxicology: biotransformation*, vol 3. Elsevier Science, New York, pp 401–436
48. Hoeijmakers JH (2001) Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411:366–374
49. Bode AM, Dong Z (2005) Signal transduction pathways in cancer development and as targets for cancer prevention. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 79:237–297
50. Liu Z, Muehlbauer KR, Schmeiser HH et al (2005) p53 mutations in benzo(a)pyrene-exposed human p53 knock-in murine fibroblasts correlate with p53 mutations in human lung tumors. *Cancer Res* 65:2583–2587
51. Pfeifer GP, Besaratinia A (2009) Mutational spectra of human cancer. *Hum Genet* 125:493–506
52. Kozack R, Seo KY, Jelinsky SA et al (2000) Toward an understanding of the role of DNA adduct conformation in defining mutagenic mechanism based on studies of the major adduct (formed at *N*(2)-dG) of the potent environmental carcinogen, benzo[*a*]pyrene. *Mutat Res* 450:41–59
53. Denissenko MF, Pao A, Tang M et al (1996) Preferential formation of benzo[*a*]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 274:430–432
54. Ye YN, Liu ES, Shin VY et al (2004) Nicotine promoted colon cancer growth via epidermal growth factor receptor, c-Src, and 5-lipoxygenase-mediated signal pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 308:66–72
55. Zong Y, Zhang ST, Zhu ST (2009) Nicotine enhances migration and invasion of human esophageal squamous carcinoma cells which is inhibited by nimesulide. *World J Gastroenterol* 15:2500–2505
56. Heeschen C, Jang JJ, Weis M et al (2001) Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 7:833–839
57. West KA, Brognard J, Clark AS et al (2003) Rapid Akt activation by nicotine and a tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells. *J Clin Invest* 111:81–90
58. Moraitis D, Du B, De Lorenzo MS et al (2005) Levels of cyclooxygenase-2 are increased in the oral mucosa of smokers: evidence for the role of epidermal growth factor receptor and its ligands. *Cancer Res* 65:664–670
59. Xu XC (2002) COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development. *Anticancer Drugs* 13:127–137
60. Belinsky SA (2005) Silencing of genes by promoter hypermethylation: key event in rodent and human lung cancer. *Carcinogenesis* 26:1481–1487
61. Morita M, Saeki H, Mori M et al (2002) Risk factors for esophageal cancer and the multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract. *Surgery* 131:S1–S6
62. Homann N, Tillonen J, Rintamaki H et al (2001) Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol* 37:153–158
63. Salaspuro V, Salaspuro M (2004) Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int J Cancer* 111:480–483
64. Helander A, Curvall M (1991) Comparison of blood aldehyde dehydrogenase activities in moist snuff users, cigarette smokers and nontobacco users. *Alcohol Clin Exp Res* 15:1–6
65. Salaspuro M (2007) Interrelationship between alcohol, smoking, acetaldehyde and cancer. *Novartis Foundation Symposium* 285:80–89; discussion 89–96, 198–199
66. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B et al (1991) p53 mutations in human cancers. *Science* 253:49–53
67. Haupt Y, Maya R, Kazaz A et al (1997) Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 387:296–299
68. Lane DP (1992) Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 358:15–16
69. Parenti AR, Rugge M, Frizzera E et al (1995) p53 overexpression in the multistep process of esophageal carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 19:1418–1422
70. Egashira A, Morita M, Kakeji Y et al (2007) p53 gene mutations in esophageal squamous cell carcinoma and their relevance to etiology and pathogenesis: results in Japan and comparisons with other countries. *Cancer Sci* 98:1152–1156
71. Oki E, Zhao Y, Yoshida R et al (2009) The difference in p53 mutations between cancers of the upper and lower gastrointestinal tract. *Digestion* 79 (Suppl 1):33–39
72. Paget V, Lechevrel M, Sichel F (2008) Acetaldehyde-induced mutational pattern in the tumour suppressor gene TP53 analysed by use of a functional assay, the FASAY (functional analysis of separated alleles in yeast). *Mutat Res* 652:12–19
73. Noori P, Hou SM (2001) Mutational spectrum induced by acetaldehyde in the HPRT gene of human T lymphocytes resembles that in the p53 gene of esophageal cancers. *Carcinogenesis* 22:1825–1830
74. Bodner SM, Minna JD, Jensen SM et al (1992) Expression of mutant p53 proteins in lung cancer correlates with the class of p53 gene mutation. *Oncogene* 7:743–749
75. Saeki H, Ohno S, Araki K et al (2000) Alcohol consumption and cigarette smoking in relation to high frequency of p53 protein accumulation in oesophageal squamous cell carcinoma in the Japanese. *Br J Cancer* 82:1892–1894
76. Kato H, Yoshikawa M, Miyazaki T et al (2001) Expression of p53 protein related to smoking and alcoholic beverage drinking habits in patients with esophageal cancers. *Cancer Lett* 167:65–72
77. Kuwano H, Ohno S, Matsuda H et al (1988) Serial histologic evaluation of multiple primary squamous cell carcinomas of the esophagus. *Cancer* 61:1635–1638
78. Ito S, Ohga T, Saeki H et al (2005) p53 mutation profiling of multiple esophageal carcinoma using laser capture microdissection to demonstrate field carcinogenesis. *Int J Cancer* 113:22–28

79. el-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM et al (1994) WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. *Cancer Res* 54:1169–1174
80. Bahl R, Arora S, Nath N et al (2000) Novel polymorphism in p21(waf1/cip1) cyclin dependent kinase inhibitor gene: association with human esophageal cancer. *Oncogene* 19:323–328
81. Toh Y, Kuwano H, Sonoda K et al (1997) Correlation between reduced p21WAF1/CIP1 expression and abnormal p53 expression in esophageal carcinomas. *Int J Oncol* 11:703–708
82. Ruas M, Peters G (1998) The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim Biophys Acta* 1378:F115–F177
83. Tokugawa T, Sugihara H, Tani T et al (2002) Modes of silencing of p16 in development of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 62:4938–4944
84. Prueitt RL, Goodman JE, Valberg PA (2009) Radionuclides in cigarettes may lead to carcinogenesis via p16(INK4a) inactivation. *J Environ Radioact* 100:157–161
85. Ito S, Ohga T, Saeki H et al (2007) Promoter hypermethylation and quantitative expression analysis of CDKN2A (p14ARF and p16INK4a) gene in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 27:3345–3353
86. Esteller M, Cordon-Cardo C, Corn PG et al (2001) p14ARF silencing by promoter hypermethylation mediates abnormal intracellular localization of MDM2. *Cancer Res* 61:2816–2821
87. Baldin V, Lukas J, Marcote MJ et al (1993) Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev* 7:812–821
88. Hu H, Zhang S, Zhu S (2009) Influence of aspirin and cigarette smoke extract on the expression of cyclin D1 and effects of cell cycle in esophageal squamous cell carcinoma cell line. *Dis Esophagus* 22:310–316
89. Bizari L, Borim AA, Leite KR et al (2006) Alterations of the CCND1 and HER-2/neu (ERBB2) proteins in esophageal and gastric cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 165:41–50
90. Ozawa S, Ueda M, Ando N et al (1989) Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 63:2169–2173
91. Kitagawa Y, Ueda M, Ando N et al (1996) Further evidence for prognostic significance of epidermal growth factor receptor gene amplification in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2:909–914
92. Hanawa M, Suzuki S, Dobashi Y et al (2006) EGFR protein overexpression and gene amplification in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Int J Cancer* 118:1173–1180
93. Sudo T, Mimori K, Nagahara H et al (2007) Identification of EGFR mutations in esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 33:44–48
94. Dragnev KH, Petty WJ, Dmitrovsky E (2003) Retinoid targets in cancer therapy and chemoprevention. *Cancer Biol Ther* 2:S150–S156
95. Lango M, Wentzel AL, Song JJ et al (2003) Responsiveness to the retinoic acid receptor-selective retinoid LGD1550 correlates with abrogation of transforming growth factor alpha/epidermal growth factor receptor autocrine signaling in head and neck squamous carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 9:4205–4213
96. Wang XD, Liu C, Bronson RT et al (1999) Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given beta-carotene supplements and exposed to tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 91:60–66
97. Song S, Xu XC (2001) Effect of benzo[a]pyrene diol epoxide on expression of retinoic acid receptor-beta in immortalized esophageal epithelial cells and esophageal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 281:872–877
98. Song S, Lippman SM, Zou Y et al (2005) Induction of cyclooxygenase-2 by benzo[a]pyrene diol epoxide through inhibition of retinoic acid receptor-beta 2 expression. *Oncogene* 24:8268–8276
99. Xu XC (2007) Tumor-suppressive activity of retinoic acid receptor-beta in cancer. *Cancer Lett* 253:14–24
100. Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA et al (1999) Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 59:198–204
101. Yoshino I, Kometani T, Shoji F et al (2007) Induction of epithelial-mesenchymal transition-related genes by benzo[a]pyrene in lung cancer cells. *Cancer* 110:369–374
102. Yoshino I, Maehara Y (2007) Impact of smoking status on the biological behavior of lung cancer. *Surg Today* 37:725–734
103. Davis R, Rizwani W, Banerjee S et al (2009) Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. *PLoS One* 4:e7524
104. Mori T, Aoki T, Matsubara T et al (1994) Frequent loss of heterozygosity in the region including BRCA1 on chromosome 17q in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Cancer Res* 54:1638–1640
105. Liang Z, Lippman SM, Kawabe A et al (2003) Identification of benzo(a)pyrene diol epoxide-binding DNA fragments using DNA immunoprecipitation technique. *Cancer Res* 63:1470–1474
106. Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG et al (1996) The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell* 84:587–597
107. Mori M, Mimori K, Shiraishi T et al (2000) Altered expression of Fhit in carcinoma and precarcinomatous lesions of the esophagus. *Cancer Res* 60:1177–1182
108. Tanaka H, Shimada Y, Harada H et al (1998) Methylation of the 5' CpG island of the FHIT gene is closely associated with transcriptional inactivation in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 58:3429–3434
109. Pekarsky Y, Zanesi N, Palamarchuk A et al (2002) FHIT: from gene discovery to cancer treatment and prevention. *Lancet Oncol* 3:748–754
110. Soma T, Kaganai J, Kawabe A et al (2006) Nicotine induces the fragile histidine triad methylation in human esophageal squamous epithelial cells. *Int J Cancer* 119:1023–1027
111. Morita M, Oyama T, Nakata S et al (2006) Expression of FHIT in esophageal epithelium and carcinoma: reference to drinking, smoking and multicentric carcinogenesis. *Anticancer Res* 26:2243–2248
112. Naidoo R, Chetty R (1999) DNA repair gene status in oesophageal cancer. *Mol Pathol* 52:125–130
113. Mimori K, Inoue H, Shiraishi T et al (2003) Microsatellite instability is often observed in esophageal carcinoma patients with allelic loss in the FHIT/FRA3B locus. *Oncology* 64:275–279
114. Kakegawa T (2003) Forty years' experience in surgical treatment for esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 8:277–288
115. Toh Y, Sakaguchi Y, Ikeda O et al (2009) The triangulating stapling technique for cervical esophagogastric anastomosis after esophagectomy. *Surg Today* 39:201–206
116. Toh Y, Yamamoto M, Endo K et al (2003) Histone H4 acetylation and histone deacetylase 1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 10:333–338
117. Toh Y, Ohga T, Endo K et al (2004) Expression of the metastasis-associated MTA1 protein and its relationship to deacetylation of the histone H4 in esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 110:362–367

〈事例報告〉

## がん診療連携拠点病院と近隣病院との地域連携にむけて 問題点のグループワークによる抽出

池垣淳一<sup>1)</sup> 伊藤由美子<sup>2)</sup>

*Cooperation in cancer management between a base hospital and local community hospitals :  
Identification of problems through group meetings*

*Junichi Ikegaki, Yumiko Ito*

### 要 旨

緩和ケアを地域で提供するための病病連携を検討するにあたり、現時点で、どのようなことが問題となっているかについて調査する必要がある。連携先となる複数の近隣の中小病院のスタッフとグループワークによる検討を行い、問題点・解決案をKJ法により抽出した。患者、家族が抱える問題点として、病気についての不安、治療を諦められない思い、がん診療連携拠点病院（以下、拠点病院）からの見捨てられ感と連携先の医療機関（以下、連携病院）への不安が挙げられた。連携病院の抱える問題としては拠点病院との医療の格差、拠点病院からの情報不足、転院するタイミングの悪さが挙げられた。一方、拠点病院側の問題としては、連携病院への関心の低さ、連携病院が必要とする情報を把握できていない事、さらには転院時の患者、家族への説明の不足などが指摘された。解決案については、患者の連携病院見学や退院前カンファレンスの開催、必要時に拠点病院へ転院できるシステム作りが挙げられ、医療機関同士が連携していることに加え、その繋がり患者、家族への可視化も重要と考えられた。また今回のように問題点をグループワークで検討すること自体も地域連携には重要なプロセスであると思われた。

**Key words :** 地域連携, グループワーク, 緩和ケア

### 序 文

近年、地域完結型の医療が求められ、また地域連携クリティカルパス（以下、連携パス）の導入が促されているが、そこでは緊密な連携ネットワークの構築が前提となる。各拠点病院を取り巻く環境は単一でなく、また連携する医療機関の規模、機能は一定でないため、さまざまな連携様式が想定され、そこで生ずる問題点について他地域の問題点と同じであるか否かは不明である。近年円滑な病診連携についての様々な努力がなされ注目されているが、病病連携についてはあまり検討されていない。当院は全県型地域型がん診療連携拠点病院であり、高いがん患者率の施設であるが、緩和ケア病棟をもたず、近隣にもなく、院外への依存度の高い施設である。それに

もかかわらず、医療者間で連携における問題点を話し合う機会はなく、解決へ向けての糸口もみつからない状況であった。こうした状況下でわれわれが抱えているがん終末期患者の病病連携についての問題点、およびその解決策について地域の医療者とともにグループワークを行い検討したので報告する。

### 1. 方法

当院でがんの診療を受けた患者が終末期に過ぎ、かつ緩和ケアに関する共通認識をもつために勉強会の必要性があると思われる近隣の100-200床の民間病院4施設のスタッフとともに、2008年7月から10月にかけて3回の緩和ケアの勉強会とグループワークを併せて行った。10月に行った総括的なグループワークでは現在行っている積極的治療のできない症例の連携、緩和的患者のいわゆる病病連携における問題点の抽出を行った。最終回の

<sup>1)</sup>兵庫県立がんセンター緩和医療担当・麻酔科

<sup>2)</sup>同 看護部 がん看護専門看護師

著者連絡先：〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70

参加者は34名で、拠点病院から11名、連携病院から23名、職種は医師、看護師、薬剤師、理学療法士であった。参加者は施設、職種がかたよらないように4つのグループに分かれ、病病連携において日常遭遇する問題点と、解決案ないし解決のヒントとなるような事項を可能な限りカードに記入してもらい回収した。後日、カードに書かれた内容についてKJ法により質的研究を行った<sup>1)</sup>。具体的には類似した記述内容のカードを分類、整理していく手法である。KJ法は2名がそれぞれに行い、最後に比較検討のうえ決定した。尚、グループワークの参加者には口頭で研究の趣旨を説明し、参加は自由意志とした。発言者および患者情報については個人が特定できないよう倫理面へ配慮した。

2. 結果

全部で72枚のカードに書かれた意見が出された。重複した意見があり68の問題点と解決案として分類し、表1～4に掲げ、以下に要旨を示す。

(1)患者、家族が抱える問題点

病気に対する不安、連携病院に対する不安があり、転院する事による見捨てられ感もある。また、積極的治療を諦めきれないなどの感情や現状に対する理解のずれが指摘された。

(2)連携病院が抱える問題点

病院格差に対する不満、すなわち拠点病院と同じ処置や同じ看護が受けられないことに対する不満を言われる。連携先で欲しい医療情報が拠点病院から十分に伝えられていない。転院後すぐに死亡するなど、転院するタイミングの遅さが指摘された。

(3)拠点病院の抱える問題点

スタッフが連携病院のことをあまり知らないで機械的で配慮のない連携をしている。現場の医療者から医療ソーシャルワーカー、連携室への丸投げしてしまう傾向がある。また医療処置や、患者への説明と理解など連携病院が欲しい適切な情報がわからないという問題が指摘された。一方、患者、家族への説明の難しさが挙げられた。総じて連携後の経緯がわからないことも問題とされた。

(4)解決案

解決案としては日頃こうすればよいのではないかと考えている意見を抽出することを目的とした形で行った。多くの意見はなかったが、具体的な提案もあった。1. 連携病院に対する不安や転院する事による見捨てられ感に対しては、転院前に病院見学する機会を作る。2. 病気に対する不安のうち、今後予測される症状、ペインコントロール困難時に専門病院へ転院できるようにする。3. 連携病院のスタッフと退院前カンファレンスをする、などの意見がでた(表1～4)。

表1 患者・家族が抱える問題点

病気に対する不安	治療ができなくなったということを告知されているための不安と告知されていないからの不安があり本人と家族間で葛藤がある
	疾患に対する不安があると転院しにくい
	病状が悪化していくのに何もしてもらえないという不安感が強い
連携先に対する不安	病院を変ったことによる不安
	患者、家族は連携する病院の様子がわからず不安がある
	連携先医療機関でどんな治療が受けられるか不安
	どんな医療スタッフがいるのかわからないので不安
	患者、家族の不安が強く信頼関係を築きにくい
見捨てられ感	患者、家族の病院に対する思いと噂の差
	大病院志向で見放された、追い出されたと感じる
	患者の心の準備ができていない場合が多い(見捨てられ感)
	がんセンターから見放されたという意識が強くなかなか希望を見出せない
	治療を受けた病院に最期までいたいと思っている
積極的治療をあきらめきれない	積極的な治療を期待して転院してくる
	病状に対する理解度の相違から緩和ケアに対する抵抗がある
	治療法に対する思い。他の治療法はないのかの思い
	終末期でも緩和ケアより延命治療を望まれる家族がいる
	転院後も治療が続けられると思っている
	病状が悪化傾向になっているのに治療が諦められず転院できない
	患者が転院を納得しないままの転院
	緩和ケア期にきていることを患者自身家族が受け入れられていない場合がある
現状に対する理解のずれ	予後不良と言われているが本人はいまひとつ納得理解していないような認識不足
	前医からの情報と本人と家族の要望が違って困ることがある
	医療者側は数日間の命だろうと思っているが家族はそう思わない場合が多い
	病状認識について紹介状と実際の認識とずれがある
	何のための転院か患者自身、家族が理解していないケースがある
	医師同士で連携の話はできていても実際に患者、家族が理解できていない場合がある(転院目的)
	患者、家族の病状の理解度 家族間での理解度の違い

表2 連携病院が抱える問題点

病院格差に対する不満	がんセンターと全く同じ処置や看護を患者や家族が要求する
	がんセンターと転医後のギャップが大きく患者さんの信頼、要望にこたえられない
	がんセンターとの治療方針の比較から、認識のずれ
	がんセンターのように専門医がいる訳ではない
	過大な期待をもってこられる“こんなところと思っていなかった”という言葉がきかれる
欲しい医療情報の不足	疼痛コントロールレスキューをどの程度使用していたのか曖昧
	使用薬剤で必ず必要であるか代替可能なものが明確になっているとありがたい
	看取りの場所についての合意なし
	末期になったといわれてもどんな説明を受けたか不明
	前医での病気の説明がわからなくて困ることがある
	ICの内容についての情報不足（どこまで説明しているのか）
	連携情報の取り扱い方が紙面から読み取りにくい
	がんセンターでのICの内容はわかっても患者、家族がどのように受け入れられているのかすぐにはわからない
患者、家族への病状説明状況	
転院するタイミングの遅さ	転院後すぐに死亡する
	転院後に様態が急変して困ったことがある
	急変したケース
	病連携に対する思いや連携時期が異なるため話が進められないことが多い

表3 拠点病院が抱える問題点

機械的な連携	がんセンターの医療者は連携先医療機関のことをあまり知らないで患者を送っているのが現状
	患者にとっては単に病院のルールにのせられているだけのように感じている
	転医先の病院の質方針サービスについて十分わかっていないまま送り出している
	入院施設がある、自宅から近いという情報だけで転院先と決めてしまう
	一般病院に関する情報が適切に患者に紹介されていない場合がある
低い地域への関心	退院調整を医療ソーシャルワーカーや地域連携室に任せっぱなしな傾向がある
地域が欲しい情報がわからない	具体的なケアの方法についてどの程度まで看護サマリ連携表に書くのか
	情報提供はどの程度もとめられているのか
	もっと早く転院してほしかったといわれるが具体的にどんな時期か
ICの難しさ	転院時の説明が難しい
連携後の経緯がわからない	連携した後の患者の様子がわからない
	がんセンターから地域の病院へ送り出したあと、患者のその後についての情報収集が不十分で一方的におしつけてしまった、振り返りができない
	転院してから患者がどんな経過をたどったか知らない
	転院して困ったことはなかったか把握できない

表4 解決策

病院を見学	転院前に病院見学の機会を作る
必要時の転院	ペインコントロール困難時に専門病院
退院前カンファレンスをする	患者は多くのスタッフに囲まれて安心
	医療者間のつながりが見えて安心
地域からがんセンターへの要望	病棟看護師が在宅は無理ではないかという思いがあるのではないか
	入院時から退院を見据えたケアをするのはむしろかしいのか
	前医への信頼が非常に強く転医されてからの信頼関係を築きにくい

### 3. 考 察

当院は400床で、2000年がん登録患者のデータによると、年間死亡者674名中190名が院内死亡で28%に当たる。院外死の内訳は在宅看取りが10%以下で、また緩和ケア病棟での看取りも10%以下であるので、残りの5-60%は中小の民間病院である。全国がんセンター協議会に加盟する30病院のうち当院のように緩和ケア病棟を持たない病院は13施設あり、かつ総合病院型でなく、専門病院型のがんセンターは7施設であり<sup>2)</sup>、同様な問題を抱えていると思われる、また一般に、基幹病院の中小民間病院に対する依存度は実数の把握はできないが少なくないと考えられる。したがって、こうした医療機関とのシームレスで、安心のできる連携ネットワークを構築することは急務である。

そこで今回かかる医療機関のスタッフと緩和ケアについての勉強会を行い、共通認識をもった上で、連携上の問題点について検討した。今回行ったグループワークという手法は現場で働くものの意見であり、自分たちが困っていること、患者、家族が困っていることを反映しており、実際の問題点が抽出できたと思われる。ただし、解決案については今回特に解決を求めたわけではないので、今後問題点を整理した上で、解決に向けた検討も必要であるかもしれない。

以下に今回グループワークで出された意見から、終末期の連携ではどのようなことが起こっているか推察してみる。患者、家族には治らない病気に対する不安、治療を続けられない不安、諦めきれない思いがある。患者、家族の思いは時に病状認識とずれている。その根底には拠点医師の病状についての説明不足あるいは説明の仕方が不十分、さらに患者、家族の悪い知らせを聞きたくない思いがあり、良好なコミュニケーションが成立していないことも大きな原因であると思われる。そのような状況下で積極的治療中止を告げられ、転院を勧められると、患者、家族には転院先のスタッフに対する不安と新しい人間関係を作る事のストレスがあり、転院後も連携病院の医療処置、技術に対する不満、看護の不満があり、また見捨てられ感は拭えない。拠点病院から連携病院に必要な情報が伝えられていないこともしばしば指摘されている。鎮痛薬の具体的な服用の仕方などの医療についての情報も不足している上、どのような説明が患者、家族になされ、それを患者、家族がどのように受け止めているか、また患者、家族の考えがどのようなものであるかの伝達が行われていない。拠点病院のスタッフは伝えた情報がどのように使われているかの理解がないので、どんな情報をどれだけ伝えたらよいか要領を得ない。また転院後すぐに死亡してしまう場合もあり、転院時期にも問題があるようである。連携先病院と患者・家族との人間関係が形成される前にそのようなことが起こると、トラ

ブルの原因にもなりうる。拠点病院のスタッフがこのような連携病院での状況を理解していないで退院準備をしていることも一因であろう。さらに、病状説明、積極的治療中止の説明が曖昧であると、患者は積極的治療の継続を希望し続け、転院先の病院での療養が困難になることも起こりうる。これも良好なコミュニケーションがないままの転院であると起こりうる。

以上の問題点について抽出された意見を参考に拠点病院の立場からの解決策として想定されることは次の5つに集約できると思われる。

まずは、患者、家族に病状、治療についての適切な説明を行い、理解を得ることである。具体的な対策としてはコミュニケーションスキルの向上が挙げられる。コミュニケーションスキルは医師のみならず、看護師も習得し、適切な患者、家族への適切な情報提供の仕方により、理解度を深める必要がある。コミュニケーションが成立すると、何が不安であるか、何が問題であるかが明確となり、見捨てられ感の軽減が期待できる。

次に、患者、家族の理解や考えを連携病院へ伝えることが終末期では特に大切である。拠点病院が連携病院に提供する診療情報は単に患者の身体的な情報にとどまらず、患者、家族の病気に対する考え方、治療中の思い、現在の病気に対する理解、今後の希望なども必要となる。こうした情報は医療者と患者、家族のギャップがわかり、連携病院での対応の仕方の参考となる。このような点が従来の診療情報提供書と異なる。

3点目としては転院前に連携病院が患者、家族にどんなところかイメージできる情報を提供することである。拠点病院のスタッフが地域医療の実情について把握することが重要である。そうでなくては、患者、家族に転院後どのようになるかを伝えられない。コスト意識の低い、マンパワーの豊富な公的病院と地域の医療機関ではしばしばギャップが生ずる。地域医療に関する研修会、実習などを行い、交流を図ることが効果的である<sup>3)</sup>。医療についての情報のみならず、どんなスタッフが居るのかわかると患者、家族の安心につながると思われるので、患者、家族に対し連携病院の診療内容、スタッフに関する情報を拠点病院に入院している時から積極的に提供すべきであろう。

4点目としては、上記と少し重複するが、連携先病院は緩和ケアを提供できる病院であることを示すことができればさらによいと思われる。拠点病院はがん対策推進計画にあるように、地域での緩和ケアの充実に努めなくてはならない。そうした意味では連携先病院の緩和ケアに関する質の向上とそれを客観的な形で示すように協力するべきと思われる。例えばがんに関わる医師のための緩和ケア研修会を修了した医師が勤務している事や、拠点病院と年に数回の検討会を行っている事などが示され

ると患者、家族は安心できる。

5点目は、医療者間の繋がりを見せ、必要時に拠点病院からサポートや再転院が可能であると示す事は非常に重要である。今回のグループワークで出された解決策の中には、転院前の病院見学、退院前カンファレンスの開催をするという意見があった。これらは連携病院の新しいスタッフとの人間関係形成促進につながり、不安の軽減に役立つと思われる。特に退院前カンファレンスは円滑な病診連携のために推奨されていて、医療者間で患者、家族に関する情報交換が十分にできる事と顔の見える関係として医療者間の関係が強化される事が有用であるとされてきたが、医療者間のみならず、患者、家族にとっても医療者間のつながりが見え安心できる良い方法であると考えられる。その他に、ペインコントロール困難時の専門病院への転院という意見もあった。痛みに限らず必要時に必要な医療が受けられるように拠点病院がサポートするシステムを作り、それを患者、家族に明示することは、病院の機能格差による不利益を解消すると同時に不安の軽減に役立つと思われる。

最後に、近年導入が促されている連携パスとの関係について考察する。基本的に連携パスはそれにより患者、家族が今後を俯瞰することができ、将来に対する不安を軽減できるもので、また医療の質の保証されたものでなくてはならないとされる<sup>4)</sup>。これらの点については、今

回の検討された事柄と全く一致している。しかし緩和的病期における連携において、これを満たすような具体的な内容や成果が示されているわけではないので今回得られた結果は何らかの参考になるものとする。また、今後このような手法で連携の問題について医療者間で検討していくことは、連携パス作成や運用において重要なプロセスではないかと思われる。

#### 結語

がん診療連携拠点病院と近隣医療機関の多職種によるグループワークにより病診連携について検討し多くの問題点の抽出ができた。

#### 文献

- 1) 川喜田二郎：発想法、中央公論、1967
- 2) 平成19年度猿木班報告書：地域がん専門診療施設のソフト面の整備拡充に関する研究、94～95、2008
- 3) 伊藤由美子、長田正子、池垣淳一：地域連携のための病院看護師たちの新たな試み～電話インタビューと地域での体験研修～、緩和ケア 19(2)：143～146、2009
- 4) 谷水正人、河村進、成木勝広 他：がん患者の継続医療を可能とする地域医連携システム、癌と化学療法 34 supplII：170～174、2007

#### ABSTRACT

##### Cooperation in cancer management between a base hospital and local community hospitals : Identification of problems through group meetings

Junichi Ikegaki<sup>1)</sup>, Yumiko Ito<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Hyogo Cancer Center, Department of Palliative Care and Anesthesiology

<sup>2)</sup>Hyogo Cancer Center, Department of Nursing, Oncology certified nurse specialist

When considering cooperation between a base hospital and its local community hospitals to provide palliative care for cancer patients, there is a need to investigate problems that might arise from time to time. Through group meetings with staff from several nearby small and medium-sized cooperating hospitals possible problems were investigated and solutions were proposed by the KJ technique.

The problems of patients and their families included anxiety about their illness, hopes for successful treatment, incorrect perceptions about their medical condition, a feeling of abandonment by the base hospital with regard to cancer care (base hospital), and anxiety in regard to the cooperating medical institutions (cooperating hospitals).

The problems of the cooperating hospitals included gaps in medical knowledge between the base hospital and the other hospitals, lack of information from the base hospital, and the timing of transfers from the base hospital. Lack of sufficient attention towards the cooperating hospitals, insufficient understanding of the necessary information for the cooperating hospitals, and providing insufficient explanation to patients and their families at the time of the hospital transfer were pointed out as problems of the base hospital.

The proposed solutions included providing tours of the cooperating hospitals, holding a conference before the discharge of the patient and setting up a system that would allow patients to transfer back to the base hospital as needed. In addition to the cooperation between the medical institutions, understanding the viewpoint of the patients and their family members was considered important. Furthermore, the discussion of problems through group meetings was considered an important process for a smooth cooperation in the community.

**Keywords** : community cooperation, group work, palliative care

チーム医療

# がんの病診連携

望月 泉

岩手県立中央病院 副院長

## プライマリ・ケアにおけるポイント

がんの病診連携とは、地域の医療機関がそれぞれの特性を生かして円滑な連携を図り、役割分担を進めて機能を有効活用することによって、安全で質の高い効率的な医療を地域全体に提供することである。地域連携クリティカルパスはがん診療において、診断・治療・在宅・緩和ケアまでを診療ガイドラインに沿って作成する一連の地域診療計画といえる。医療者同士が顔の見える連携、しっかりとした情報の共有を行えない限り、患者を紙1枚で送る冷たい医療となりかねず、個別に丁寧な説明が必要である。連携パスを作成することが目的ではなく、連携パスを用いたシステム・連携ネットワークを構築し、患者中心の医療連携を図ることが目的である。連携パスはあくまでもツールである以上、連携構築のためのネットワーク作りがきわめて重要となり、連携の成果（アウトカム）を国民や住民に広く提示していく必要がある。

## はじめに

がん対策基本法が2007年に施行、がん対策基本計画が策定された。がん対策基本計画のなかで、原則すべての二次医療圏に拠点病院を設置、今後5年以内に5大がんの地域連携クリティカルパスを整備することが求められている。この連携パスに関しては、患者会からの切れ目のないがん

治療継続の要望が強く出され、がん対策基本計画に盛り込まれた経緯があり、医療機関の都合ではなく、患者目線での作成・運用が望まれる。

本稿では、患者目線での地域連携クリティカルパスの作成・運用・ネットワーク作りについて述べ、がん診療における病診連携のあり方を考える。

## I 地域連携クリティカルパスとは

がんの病診連携を進めるに当たり、地域連携クリティカルパス（以下、連携パス）はきわめて有用なツールである。地域全体で医療連携を図るためには、連携パスは地域内で共通であることが望ましく、患者にあらかじめ診療内容を提示・十分に説明する必要がある。また、臓器別、がん種ごとの連携パスが必要で、それぞれ術後経過観察、補助化学療法、再発治療、緩和ケアなど多岐にわたる連携パスを作成する必要がある。診療ガイドラインなどにに基づき、検査・治療内容や達成目標を

明示し、患者情報の共有により重複した検査・投薬は回避できる。このような一貫した診療計画により、統一した治療方針・治療内容を共有でき、ひいては医療の質向上につながると考えられる。

連携パスには大腿骨頸部骨折・脳卒中などの一方向型と、がん・糖尿病・心筋梗塞に代表される双方向型（循環型）、在宅に帰った患者を地域で支える在宅支援型連携がある。一方向型連携は急性期病院から回復期病院、そして維持期リハビリ病院や在宅へと一方向性に進む。双方向型（循環型）

連携においては、患者は病院の専門医と診療所の医師の間を双方向に動き、患者にとっては病院と診療所の主治医が2人できるので、2人主治医制とも呼ばれている。がん診療に関しては普段の検査・経過観察は診療所で行い、定期的ながん治療

専門病院に通院し、精密検査を受ける必要があり、情報の共有が図られる。

連携パスの目指すところは、①医療の質を保証し、②医療機関の機能分化・役割分担を進め、③それを広く国民に明示することである。

## II 地域連携クリティカルパスの作成

2008年、厚労省研究班として「全国のがん診療連携拠点病院において活用が可能な地域連携クリティカルパスモデルの開発」(H20-がん臨床-一般-002:表1)<sup>1)</sup>が立ち上がった。本研究班は5大がんの地域連携クリティカルパスの基本形(要件)を示し、具体的なひな型を公表し、連携のあり方も公表する。拠点病院向け講演会を開催し、一般向け啓蒙活動を進める(医療連携ポスターを公表する)。各地域での検証を踏まえて、地域連携クリティカルパスを提示し、連携パスの稼働を可能とする「調整する組織」、連携体制のあり方を提案することが最終の目的である。筆者も班員として参加し、大腸がん連携パス開発に携わった。作成するものは4つ、①医療機関の機能・役割分担表、②共同診療計画表、③私のカルテ、④医療連携のポスターを想定している。連携パスの作成指針としては、診療ガイドラインに沿って作成し、医療機関の機能と役割分担を明記する。診断・治療・外来・緩和ケア・在宅・看取りまでを包括し、拠点病院・一般病院・診療所・訪問看護ステーション・在宅支援・薬局を包含する。

### 1 医療機関の機能・役割分担表

がんのあるべき医療体制は必ずしも確定されていないが、患者の視点から見たときわかりやすい「医療計画の見直し等に関する検討会」<sup>2)</sup>の提案をベースとする。拠点病院およびそれに相当する病院、緩和医療を担う機関は明確である。がん診療の機能分担に関しては、医療計画のなかにがん診

療における連携のイメージが示されている(図1)。かかりつけ医が継続的な管理指導を行い、専門的ながん治療を行う医療機関と緩和ケアを行う医療機関を利用、在宅療養をサポートする図として描かれており、患者の視点に立ち「調整する組織」があらゆる場面で患者の納得の医療を調整する、患者の個別性に対応するというイメージで考えることが可能である。施設の機能・役割を一つに限定するものではないが、利用者の側から機能・役割が見えることが重要である。さらに、かかりつけ

表1 全国のがん診療連携拠点病院において活用が可能な地域連携クリティカルパスモデルの開発

研究者氏名	所属
谷水正人(研究代表者)	四国がんセンター
池垣淳一	兵庫県立がんセンター
河村 進	四国がんセンター
佐藤靖郎	済生会若草病院
住友正幸	徳島県立中央病院
田城孝雄	順天堂大学医学部付属病院
藤也寸志	九州がんセンター
梨本 篤	新潟県立がんセンター
奈良林至	埼玉医科大学国際医療センター
林 昇甫	大阪市立豊中病院
武藤正樹	国際福祉大学
望月 泉	岩手県立中央病院
班長協力者	所属
愛媛県がん診療連携協議会メンバー	
池谷俊郎	前橋赤十字病院
池田文広	前橋赤十字病院
船田千秋	四国がんセンター
新海 哲	四国がんセンター
若尾文彦	国立がんセンター

(文献1)より)

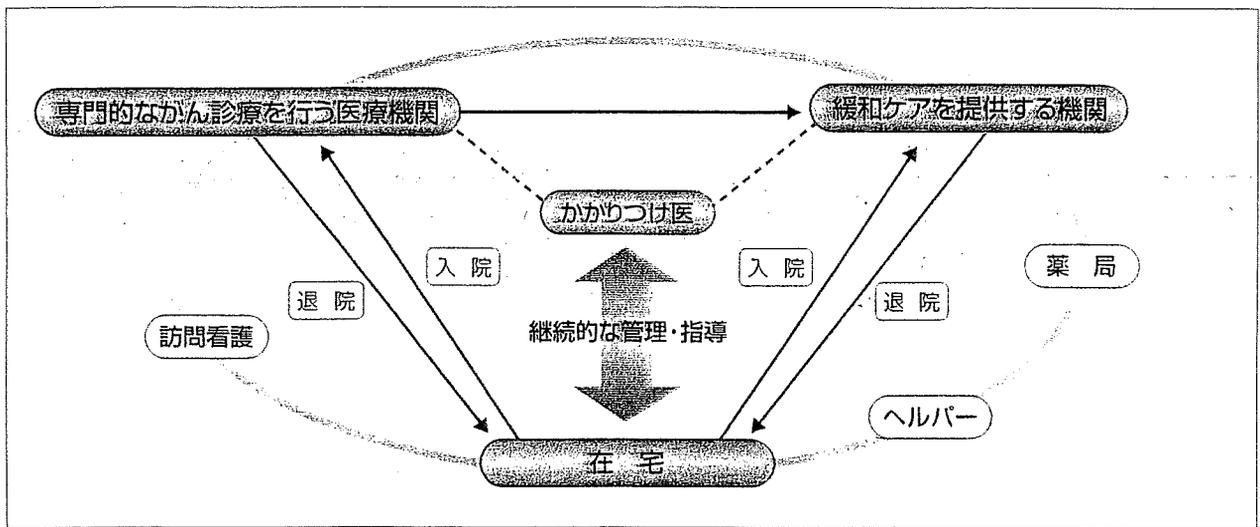


図1 医療計画の見直しなどに関する検討会で示されたがんの医療連携体制 (文献2)より改変)

医を胃癌術後の経過観察のみは行えるが、補助化学療法として抗がん剤の投与はできないといったように機能を明確にしていく必要がある。

## 2 共同診療計画表

作成指針は、オーバービュー形式の共同診療計画表とし、医療者用・患者用とを作成し、医療者用シート・患者用シートも作成する。大腸癌術後の共同診療計画書(図2)を提示する。医療者用シートは連携する医療機関がそれぞれ診療録のなかに挟み込み、治療計画書となる。患者用シートは患者にもってもらい、診察・検査・投薬・説明が経時的に一目でわかるものとして作成する。大腸癌手術後のサーベイランスは大腸癌治療ガイドライン<sup>3)</sup>に従い作成した。そこでは、専門的ながん診療を行う医療機関で行う精密検査と間隔、かかりつけ医で押さえるポイントと間隔、精査、対応(紹介、移動)が必要と判断されるチェックポイントを示している。R0切除が行われたStageⅢ大腸癌(結腸癌、直腸癌)には補助化学療法の施行をパスに盛り込み、経口での抗がん剤投与を可能ならば診療所で行えるように作成した。共同診療計画書を各疾患の治療法ごとに作成し、連携の意志がある地域の全医療機関が使えるものとする。緊

急時対応の取り決めに明記し、連携医療機関と定期的に協議する場を設けることなどが重要である。

## 3 私のカルテ

患者にもってもらうために、内容がわかりやすく、シンプルに記載する。共有する情報としては、①病歴情報、診療情報提供書、訪問看護管理表をわかりやすく記載したもの、②インフォームド・コンセント(連携の必要性、メリットなどを説明)の用紙、③検査情報、画像診断情報、服薬指導、栄養管理指導、④自己管理データ記録表、⑤情報伝達用の記入用紙などである。さらに、支援ツールとして、患者用支援ツール(服薬スケジュール、副作用説明)、セルフアセスメントツール(患者用シート、自己チェックシート)、コスト説明、高額医療申請ツールなどを用意するとよい。また、サイズは統一する必要がある。

## 4 医療連携のポスター

作成の方針は、患者・一般の人の理解を促すための啓発活動であり、医療機関外来などに連携ポスターの掲示を行い、丁寧な説明、きめ細かな相談対応が必要と考える。

### 共同診療計画書 (大腸癌Stage I)

施設名: \_\_\_\_\_ 担当医: \_\_\_\_\_ (電話: \_\_\_\_\_)

原病巣局名: \_\_\_\_\_ (電話: \_\_\_\_\_)

原病巣局名: \_\_\_\_\_ (電話: \_\_\_\_\_)

)における日常診療

項目	(施設名)									
	(施設名) (1ヶ月後)	(施設名) (3ヶ月後)	(施設名) (6ヶ月後)	(施設名) (1年後)	(施設名) (1年半後)	(施設名) (2年後)	(施設名) (2年半後)	(施設名) (3年後)	(施設名) (4年後)	(施設名) (5年後)
達成目標	術後経過観察、再発等発生時の連絡先確認									
連携・連絡	手術後経過観察、再発等発生時の連絡先確認 口癌者特用ハリス説明									
教育・指導	術後経過観察の説明 術後経過観察、再発等発生時の連絡先確認									
観察・検査	術後経過観察 (保険適用) 生活指導 手術後経過観察の確認 貧血 下痢 腹部膨満 腸閉塞症状 腸尿管塞									
全身状態	PS 血圧 体温 体重 (kg) 身長 (cm)									
問診	全身症状 腸閉塞症状									
視触診	顔面 貧血、黄疸 頸部 頸骨上端リンパ節腫大 腹部									
画像検査	胸部X線検査 腹部CT検査 胸部CT検査 [総腸癌/RS癌の場合] 大腸内視鏡検査 他臓器癌に対する検査を勧める									
検査	1~3ヶ月後 3ヶ月後									

図2 共同診療計画書 (大腸癌Stage I)  
 かかりつけ医での連携開始は患者の状態が落ち着いたと判断されて開始する。術後1ヵ月以後を基本とする。  
 かかりつけ医での診察間隔は、患者の状況に応じて変更可能。  
 必要時に施行：肩シムチ、PET、GF。  
 5年後以降は基本検査、職場検診や人間ドックを有効利用する。  
 ■：かかりつけ医でも可能

## III 連携ネットワークの構築

最も大切なことは、連携パスは紙でしかなく、重要なのは連携ネットワークの構築であることである。拠点病院は、「かかりつけ医」側（主として地域医師会）との交流を通じてネットワークを構築していく必要がある。地域連携会議、連携先医療機関との会議など、連携する医療機関同士の交流は重要であり、連携に積極的な医療機関と連携意思確認を行い医療連携を開始することが出発点である。医師会員にアンケート調査を依頼し、自分の診療所はどういった疾患にどのように対応できるか手をあげていただくのもよい方法である。しかし、連携パスを特定の医療機関の囲い込みに使用するのではなく、地域連携として成立させるためには、その地域の拠点病院、専門病院が同じテーブルで、歩調を同じくして共通のパスを作り、直

接の医療機関間交流には左右されない地域医療としてのシステムを作る必要がある。ネットワーク構築の母体となり得るのは、行政・医師会あるいは連携のための新しい共同体の組織化、がん診療連携協議会のようにがんに特定したネットワークのワーキンググループとして構築していく方法もある。連携パスが基幹病院ごとに異なるような愚は避けなければならない。さらに将来はがん診療連携協議会など「がんのネットワーク」にとどまることなく、4疾患5事業のネットワーク化に繋がれば理想的と考える。4疾患5事業を包括した地域の医療連携ネットワークの構築のためには、地域の実情に合わせて医師会・行政などが主導した公的な枠組みでの模索が求められる。

## IV 病診連携の実際

入院時点で今後の連携医療についても言及しておくことが重要で、「連携コーディネーター」<sup>4)</sup>が患者の状況を考慮し、コーディネートを開始する。ここでいう「連携コーディネーター」は、患者に対して医療者の通訳となり、逆に患者の代弁者となることもあり、医療連携の質と安心・安全を保証する存在である。個々の患者ごとの連携を丁寧にコーディネートする必要があることから、介護保険におけるケアマネージャーに相当すると考えられる。拠点病院での所属は医療連携室、相談支援センターにおき、職種は退院支援看護師がベストである。患者入院中に病室を訪問、医師と同席してこれからの病診連携について懇切に説明し、患者の不安に対処する役目を担う。患者は忙しい医師に、自分の治療の疑問や不安を十分聞くことができない。患者が尋ねられないことや疑問など患者の気持ちや思いを医師に伝えるなど、患者

と医師の架け橋が必要である。また、多忙な医師には地域連携や連携パスについて患者に説明し十分納得していただけるまで時間を取ることが難しい。医師からの説明が患者に理解できるように補足し、場合によっては医師に代わってあらかじめ説明を行うことも重要である。

連携医療機関決定後の流れを図3に示す<sup>1)</sup>。連携医療機関（かかりつけ医）が日常の診療を行い、拠点病院が定期検診を行う。患者は「私のカルテ」をもち、病診連携の情報を共有する。情報としては、まず疾患についての進行度、病院入院中の治療内容、化学療法を含めた今後の治療方針はきわめて大事で、服薬情報やリハビリの内容、日常生活機能などの情報共有が大切である。また、患者の不安を解消するために急性期病院の役割と診療所にかかることのメリットを説明することが大事である。急性期病院は、高度専門医療を必要とする患