



201020002A (2/2)

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

(2/2 冊)

研究代表者 谷 水 正 人

平成 23 (2011) 年 3 月

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



# 食道がん患者の緩和医療

## 1 緩和ケアと疼痛管理

### はじめに

食道がんにおいては、初診時から食道狭窄による嚥下障害や栄養障害、誤嚥・嚥孔による咳嗽などを伴い、生活の質(QOL)の低下をきたしている場合が少なくありません。治療を目的とした治療の初期から、症状緩和やQOLの維持・改善のための治療を併せて行うことが重要です。食道がん終末期患者に対する緩和医療としての種々の治療法の効果や安全性について大規模な評価はほとんどなされていません。しかし、実地臨床ではそれらによりQOLが著明に改善される症例も少なからず存在することは事実であり、われわれは十分な説明と同意のもとに積極的な緩和治療を試みています。

### 1 進行食道がんの症状と緩和治療

#### a. 局所症状とその対策

進行食道がんによる局所症状としては、食道狭窄に伴う嚥下障害・気道への嚥孔形成・気道の狭窄・出血・疼痛などがあり、いずれも患者のQOLに大きな影響を与えるため適切な対応が要求されます。

#### 1) 食道狭窄に伴う嚥下障害

嚥下障害は「食べる」という人間にとっての大きな楽しみを奪い、栄養状態の悪化を招いて家族にとっても不安を増大させます。また、反回神経麻痺の併存などにより誤嚥性肺炎の原因にもなり得るため積極的な対症治療を試みています。

##### (1) 放射線療法または化学放射線療法

根治的治療の適応がない場合でも、PSが良好であれば姑息的な放射線療法(できれば化学療法も併用)により狭窄症状の改善を試みます。食道癌診断・治療ガイドライン(2007)では、「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」と記載されています<sup>1)</sup>。

##### (2) 食道ステント挿入

放射線治療の対象とならない場合、食道ステントの挿入を検討します。通常、腫瘍による再狭窄を予防の目的<sup>2)</sup>でカバー付き自己拡張型メタリックステントを用いています。食道ステント挿入は比較的侵襲的で短期間に経口摂取が可能となる場合が多いのですが、疼痛・嚥孔形成・出血などの重篤な有害事象が生じることもあります。(化学)放射線療法前の食道ステント挿入は、このような有害事象の発生が多いことが知られており<sup>3)</sup>、食道癌



診断・治療ガイドライン(2007)では、「原則として避けることが望ましい」と記載されています<sup>4)</sup>。逆に(化学)放射線療法施行後のステント挿入も同様に危険性が高いとされています<sup>4)</sup>が、われわれは十分な説明と同意のもとに施行しています。食道ステント挿入により、頸部～胸部上部食道がんでは違和感や疼痛・気道狭窄が生じやすく、また胸部下部～腹部食道がんでは胃内容の逆流とそれによる誤嚥性肺炎の危険があります。

### (3) 食道バイパス手術

食道ステント挿入が困難または危険と判断されるが耐術可能な全身状態であれば、食道バイパス術を行います。胸部食道を空置し、主として胃を用いて食道再建を行います。バイパス術といっても手術侵襲は軽度ではなく、栄養不良例も多く縫合不全の発生率も高いとされ、慎重に適応を決めています。

### (4) 栄養瘻造設・その他

上記のいずれの治療も困難な場合、腸瘻や胃瘻造設を行うことがあります。経口摂取は可能とはなりません。経腸栄養による在宅療法への移行も可能となります。その他、狭窄に対してレーザー照射やブジーによる拡張術を行うこともあります。

## 2) 気道への瘻孔形成と気道の狭窄

### (1) 気道との瘻孔に対する治療

がんの直接浸潤による気管気管支や肺との瘻孔形成は、食道狭窄とともに患者QOLを大きく低下させ、放置すると肺炎・縦隔炎・膿胸などの致命的病態を生じます。唾液などの気道への流れ込みによる咳嗽・呼吸困難感などにより、食道狭窄がなくても経口摂取が不能となることもあります。これらの症状は患者の生活全般に多大な影響を及ぼし、患者・家族の苦痛を増大させます。積極的な対応が望ましいですが治療に難渋することもあります。

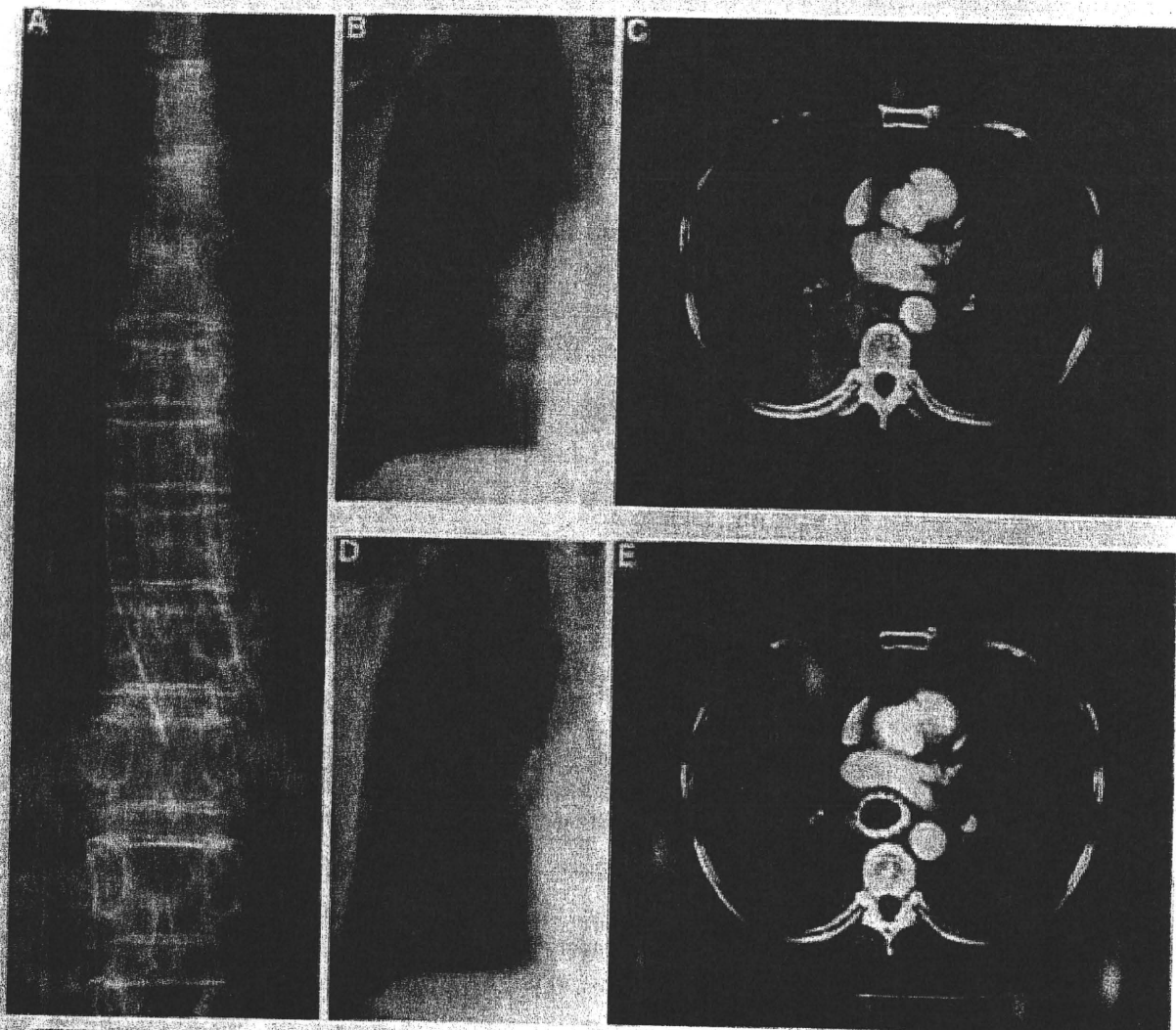
近年、瘻孔を伴う食道がんに対しても化学放射線療法を行うことより腫瘍縮小と瘻孔閉鎖をみる症例が多く報告され、全身状態が許せば第一選択としています<sup>5)</sup>。しかし、逆に瘻孔の増悪や致命的な出血を生じ得ることも認識しておく必要があります。

瘻孔に対するカバー付き食道ステントの挿入も有効である場合が多いです<sup>図1</sup>。これにより、瘻孔を閉鎖し気道への食物や唾液の流れ込みを防ぐことにより、肺炎発症の危険を低下させ経口摂取が可能となります。ただし、疼痛・出血・穿孔などの有害事象が生じ得ます。気道への瘻孔を形成するような食道がんは気道を圧迫していることも多く、食道ステント挿入により気道が急激な狭窄や閉塞をきたすことがあります。場合によっては気管ステント挿入を先行させる必要があります。

### (2) 腫瘍による気道狭窄と呼吸困難に対する治療

腫瘍による気道の圧迫は、刺激による咳嗽や気道抵抗増大により喀痰排出困難をもたらす呼吸困難を生じます。高度の場合は窒息の恐怖感を生み、患者の苦痛は高度になります。狭窄に対しては気管ステントの挿入を行うことで呼吸困難が劇的に改善します<sup>図2</sup>が、気管分岐部付近のステント挿入は技術的に容易でなく慎重な適応が求められます。

呼吸困難に対しては酸素吸入や薬物療法などの対症療法を行います。後者の第一選択はモルヒネです。これにより呼吸困難感の感受性を低下させ、気道分泌や咳嗽反射の抑制を



**図1** 覆孔を伴う胸部食道がんに対するカバー付き食道ステント挿入の効果  
 食道肺癌により肺炎・肺膿瘍を生じたためカバー付き食道ステントを挿入した(A)。  
 挿入直前の胸部X線と胸部CTにおいて右下肺野に肺炎と肺膿瘍がみられた(B, C)が、挿入後2カ月後には著明に改善した(D, E)。

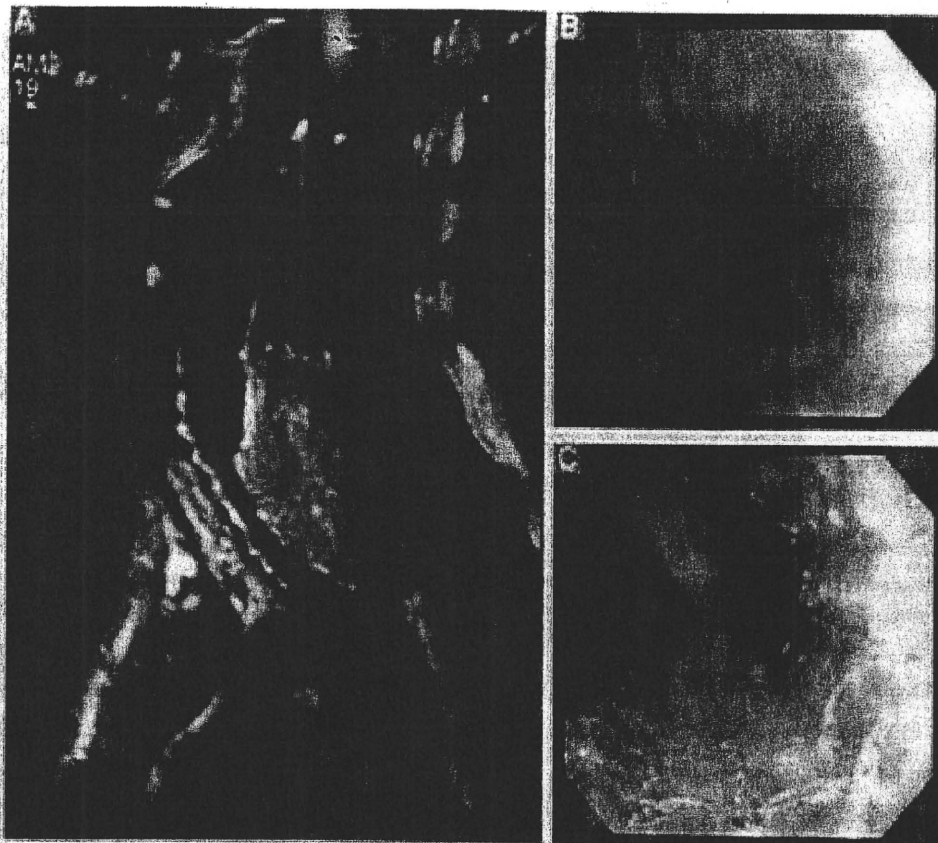
困ります。ステロイドも呼吸困難に対して有効です。同時に、理学療法・日常生活のナーシングケア・心理的サポートなどの非薬物療法も重要です。

### 3) 気道閉塞と大量出血

気道閉塞による突然の呼吸停止や大動脈への穿孔による大量吐血などの致死的病態は、食道がん治療にかかわる医療者は何度となく遭遇する事象です。発生すると手の施しようがない場合がほとんどであり、事前の、特に家族への十分な説明が重要です。患者や家族は、急変急死の恐怖を抱えながらの生活を余儀なくされるため、両者に対する心理的サポート・心のケアを怠ってはなりません。

## b. 全身症状とその対策

食道がんの臓器転移のなかで骨と脳への転移は比較的低いのですが、緩和医療のうえでは重要です。また、食道がん終末期患者は、しばしば高カルシウム血症を生じます。栄養



**図2** 気道狭窄を伴う胸部上部食道がんに対する気管ステント挿入の効果

食道がんにより気管が著明な狭窄をきたしている。患者は高度の呼吸困難と不安を訴えていた(A)。気管支鏡にて、気管の狭窄により気管分岐部が観察できなかった(B)が、気管ステント挿入後には狭窄は解除され気管分岐部が観察でき、患者の呼吸困難は劇的に改善した(C)。

障害に対する対策も患者のQOLを保つために重要です(p.104参照)。

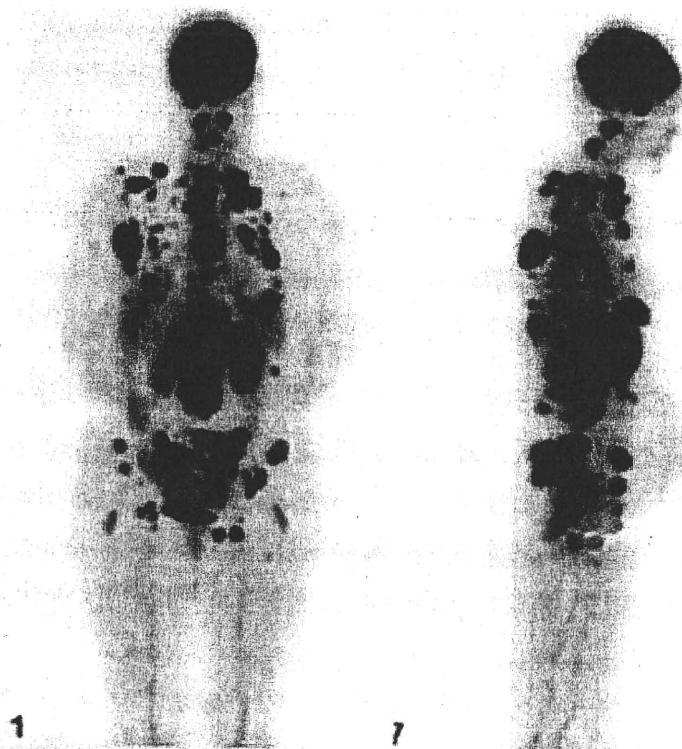
### 1) 骨転移に対する治療

骨転移に対する治療の目標は、疼痛緩和と病的骨折の予防です。治療法としては放射線外照射が一般的です。病的骨折はQOLを著しく損なうため、疼痛の程度によらず放射線照射を行うことがあります。特に椎骨転移による病的骨折は脊髄麻痺を生じる危険性があり、予防が重要で整形外科的手術も行われます。

### 2) 高カルシウム血症の治療

食道がんは高カルシウム血症を最も生じやすいがんの一つです。軽度であれば口渴・食欲不振・便秘などの症状を示しますが、高度になると急性腎不全・精神神経症状(意識混濁など)・低酸素血症などを示す高カルシウム血症クリーゼと呼ばれる致死的病態を示します。原因は全身の骨転移であることが多いのですが、骨転移がなくても生じ得ること知っておく必要があります。治療としてはビスフォスフォネートが第一選択薬ですが、高度の場合は脱水の補正と生理食塩水の輸液によるカルシウム排泄の促進などが必要であり、緊急を要する際には即効性のカルシトニンを投与します。高カルシウム血症による意





**図3** 初診時に高度の高カルシウム血症をきたした胸部食道がん症例

高度の倦怠感・脱水症状・意識障害で発症した胸部食道がん症例。初診時の血清カルシウム値は19.3mg/dLであり、生理食塩水の急速輸液、カルシトニンとビスフォスフォネートの投与により7日後には正常化した。図はFDG-PET検査で全身の骨転移や臓器転移を伴っていた。

識障害が食道がんの初発症状としてみられることもあります **図3**。

### 3) 脳転移に対する治療

脳転移は比較的稀ではありますが、全身状態が損なわれていなくても神経精神症状などによるQOL低下をきたすため積極的に治療します。治療法としては放射線療法が主体となりますが、転移病巣の大きさや数に応じて全脳照射やガンマナイフなどの局所照射が選択されます。脳圧亢進に対する対応も必要となります。

## 2 食道がん患者の疼痛管理

### a. 食道がんの痛みの特徴

食道がんの痛みとしては、胸背部痛や嚥下時痛などがあります。骨転移やリンパ節転移などによる疼痛は他のがんと同様ですが、放射線性食道炎による咽頭や胸部の、特に嚥下時の疼痛が特徴的です。

### b. 疼痛治療の方法

がん性疼痛に対しては、WHO方式がん疼痛治療が基本であり、日本緩和医療学会作成

の「がん疼痛治療ガイドライン」に基づいた方法が推奨されます<sup>6)</sup>。WHO 鎮痛薬ラダーに示されるように、がん性疼痛治療の第一段階は非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) による鎮痛です。疼痛の程度に応じて第二段階の弱オピオイド、第三段階の強オピオイドをためらわずに使用して疼痛管理を図ります。

### c. オピオイドの使用法と副作用対策

わが国で使用可能な強オピオイドは、モルヒネ・フェンタニル・オキシコドンの3種類です。モルヒネと比べた場合、フェンタニルは嘔気・便秘・眠気・譫妄の頻度は少なく、オキシコドンは腎機能障害時の眠気・譫妄の頻度が少ないとされています。オピオイドの使用法と副作用対策に関する詳細は他書に譲りますが、食道がん終末期患者の場合、経口摂取が困難な場合が多く、水薬・坐薬・注射薬・貼付薬などの上手な使用法に精通することが重要です。また、副作用の軽減・鎮痛効果の改善・投与経路の変更・耐性形成の回避を目標として、オピオイドローテーションも行います。

強オピオイド投与中でも NSAIDs を併用することも多く、またトリプタノールなどの抗うつ薬、テグレトールなどの抗癌薬、メキシチールなどの抗不整脈薬、ケタミンなどの NMDA 拮抗薬、ステロイドなど鎮痛補助薬も症状に応じて積極的に併用することが重要です。

(藤 也寸志)

#### 【文献】

- 1) 日本食道学会編 食道診断・治療ガイドライン (2007年4月版), 金原出版, 東京, 2007年, p51-60
- 2) Verschuur EM, Homs MY, Steyerberg EW, et al. A new esophageal stent design (Niti-S stent) for the prevention of migration: a prospective study in 42 patients. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 134-140
- 3) Nishimura Y, Nagata K, Katano S, et al. Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents: a questionnaire survey of the Japanese Society for Esophageal Diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1327-1332
- 4) 日本食道学会編 食道診断・治療ガイドライン (2007年4月版), 金原出版, 東京, 2007年, p29-35
- 5) 日良清美ほか, 食道がんに対する積極的治療と緩和医療との接点—終末期食道がんの治療も含めて—, *ターミナルケア* 2003; 13(6): 473-479
- 6) 日本緩和医療学会, がん疼痛治療ガイドライン委員会編, がん疼痛治療ガイドライン 2000

# 12 フォローアップと再発の治療

食道疾患研究会（現・食道学会）の全国登録（2002）<sup>1)</sup>によると、1998年と1999年の食道癌根治手術後の3年生存率は各52%、44%で、死亡例の74%、77%に再発を認めている。本邦の報告では食道癌根治切除後の28～47%に再発を認め<sup>2)</sup>、欧米からの報告では50%以上の再発もまれではない<sup>3)</sup>。

近年、早期の食道癌に対する内視鏡的切除術が行われるようになり、粘膜下層浸潤食道癌への適応拡大も試みられている。食道温存という利点から内視鏡的治療を希望する患者が増加すると予想される一方、リンパ節再発などの再発が増加する可能性も存在する。また、根治的化学放射線療法も普及してきて完全奏効例も多くみられるが、再発症例も多い。

2007年に日本食道学会により「食道癌診断・治療ガイドライン」（以下ガイドライン）<sup>4)</sup>が発刊された。この中では、「食道癌治療後の経過観察」、「再発食道癌の治療」が、初回治療別に記載されている。しかし、これらについては、ほとんどで推奨度が“グレードC”（現時点では行うように勧めるだけの根拠が明確でない）とされており、いまだ指針がないといわざるを得ない。その理由は、再発食道癌の治療では、初回治療の種類や再発形式によって治療法が異なり、また再発時の患者の全身状態も治療法選択に影響を与えるため、大規模臨床試験は困難であるからである。また、欧米のデータは手術法・組織型・術後の予後などに本邦との間に大きな隔たりがあるため参考になりにくい。

本稿では、食道癌治療後のフォローアップの方法と再発の現状・治療法について、本邦での現状を中心にまとめてみる。

## 1 食道癌治療後のフォローアップ

### エッセンス

食道癌治療後のフォローアップの方法は、根治手術後、内視鏡的治療後、根治的化学放射線療法後で個別に考える必要がある。

再発の早期発見・早期治療により治癒の可能性を求めることがフォローアップの最大の目的であるが、現実には根治手術後では治癒できる再発例は限られている。

フォローアップの方法やその妥当性に関するエビデンスはほとんどない。

食道癌の場合、異時性食道多発癌や異時性他臓器重複癌の発生に留意するこ



とも重要である。

食道癌治療後のフォローアップの目的は、再発および多発癌・重複癌の早期発見・早期治療である。また、根治手術や根治的化学放射線療法後は、治療後の全身管理・QOLの把握という点でもフォローアップは重要である。

Clinical Question 1

食道癌治療後のフォローアップ法について欧米のガイドラインはあるか？

**Answer** 米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン<sup>5)</sup>に、食道癌切除または根治的化学放射線療法後のフォローアップ法がまとめて短く記載されている。しかし、引用文献はまったくなく、この方法の根拠や妥当性は明らかではない。European Society for Medical Oncology (ESMO) のガイドライン<sup>6)</sup>では、「定期的フォローアップが予後向上に影響するというエビデンスはなく、症状などがある場合に行うべきである」と記載されているのみである。

a 根治切除後のフォローアップ

エッセンス

根治手術後の再発の大部分は術後2年以内に生じる。  
再発の早期発見・早期治療によって治癒が望める症例も存在する。  
術後1年以後の再発や再発時に無症候の症例は、そうでない場合に比べて予後は良好である。

食道癌根治切除後の再発を早期発見することで治癒の可能性を求めることが最大の目的であるが、現実にはそのような再発例はきわめて限られている。しかし、治癒は不可能でも全身状態が損われる前に再発を発見すれば、治療のコンプライアンスが上がり延命効果を期待することは可能であると思われる。

再発までの時期は、再発例の54～79%が術後1年以内、80～98%が術後2年以内に生じる<sup>2)</sup>。すなわち再発の大部分は術後2年以内に生じるが、頻度は低いものの2年以後の再発もあり注意を要する(表1)。このことは、特に術後早期には重点的なフォローアップが必要であることを示している。

では、実際の食道癌根治切除後のフォローアップ法はどうかというと施設毎に決められているのが現状で、ガイドライン<sup>4)</sup>でも一定の方法は提示されていない。すなわち食道癌根治切除後におけるフォローアップの方法やその妥当性を明らかにした報告はない。

ガイドライン<sup>4)</sup>にあるように、多くの施設では再発の検査を主として頸部・腹部超音波、頸部～骨盤造影CT、骨シンチなどで施行している。その間隔は6カ月毎とする施設が多いが、再発リスクが高い場合は3～4カ月毎に行われている<sup>2)</sup>。フォローアップの期間は5年間とする報告が多い。

表2aに九州がんセンターでのフォローアップの方法を示す。Stage II以上の患者には、診察・

表:

診察  
頭  
頸部  
腹部  
上肢  
骨  
大腸

表1 食道癌術後再発の現状（再発時期と再発形式）（文献2より改変）

著者（報告年）	再発率	再発時期				再発形式		
		1年以内	2年以内	平均		リンパ節・局所	他臓器	複合
佐藤ら（1998）	28%	/	/	/	/	61%	39%	/
佐伯ら（1999）	28%	55%	91%	/	/	68%	12%	18%
田村ら（1999）	47%	54%	86%	/	/	59%	29%	12%
Osugi et al（2000）	45%	/	83%	/	/	/	/	/
松原ら（2002）	/	66%	80%	/	/	/	/	/
Nakagawa et al（2004）	37%	/	/	リンパ節・局所 他臓器	17.5 ヵ月 8.0 ヵ月	47%	39%	7%
Kato et al（2005）	43%	/	/	リンパ節・局所 他臓器 複合	18.8 ヵ月 13.9 ヵ月 8.4 ヵ月	22%	51%	27%
岩沼ら（2005）	/	79%	99%	/	/	60%	40%	/
藤ら（2008）	37%	65%	91%	リンパ節・局所 他臓器 複合	11.7 ヵ月 14.3 ヵ月 12.0 ヵ月	53%	24%	20%

腫瘍マーカーのチェックと画像検査を、初期2年間は各2ヵ月毎・4ヵ月毎、以後は3ヵ月毎・6ヵ月毎に術後5年まで行っている。Stage 0, Iの患者の場合は最初から各3ヵ月毎・6ヵ月毎に行っている。造影CTと超音波検査は両者の欠点を相補するため同時に行い、両者の診断結果が異なる場合には、MRIやFDG-PETなどの追加検査を行う（図1）。上部消化管内視鏡検査や骨シンチは年1回行う。フォローアップ終了時には、以後の再発も皆無ではないこと、異時性残存食道癌、他臓器重複癌の発生の危険があることを十分に説明して自己にて健診を受けるように指導する。表2bは群馬大学病態総合外科でのフォローアップ法<sup>7)</sup>である。ここでは上部消化管内視鏡検査を初期3年は年2回、FDG-PETを毎年1回導入している。このように、フォローアップ法は施設により微妙に異なっている。

表2a 九州がんセンターにおける食道癌術後フォローアップ法（文献2より改変）

検査項目	術後経過月数																							
	1年目					2年目					3年目				4年目				5年目					
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
診察・腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
頸・胸・腹・骨盤CT	●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
頸部US	●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
腹部～骨盤US	●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
上部消化管内視鏡					●						●										●			
骨シンチ					●						●										●			
大腸造影または内視鏡											●										●			

## II-2. 悪性腫瘍

表 2b 群馬大学における食道癌術後フォローアップ法 (文献 7 より改変)

検査項目	術後経過月数																			
	1年目				2年目				3年目				4年目				5年目			
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
頸・胸・腹 CT		●	●			●	●			●	●			●				●		
上部消化管内視鏡		●		●		●		●		●		●		●				●		
PET 検査				●				●				●				●				●
MRI 検査	必要に応じて																			
骨シンチ	必要に応じて																			

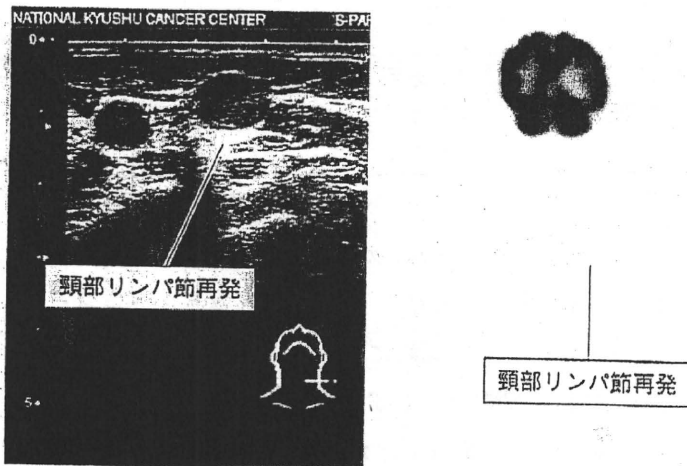


図 1 食道癌再発に対する治療例 (九州がんセンター)

食道癌術後の頸部リンパ節単独再発症例。術後 16 カ月で左頸部リンパ節再発をきたした症例。頸部 CT では検出されず、同日に行った頸部 US でリンパ節転移が疑われた。FDG-PET を追加し、左頸部リンパ節再発と診断された。CT のみの検査では見逃されていた症例である。リンパ節郭清術を施行し、無再発生存中である。

このようなフォローアップ法が、再発食道癌患者の予後を向上させているか否かのデータはなく、今後、医療経済的視点も含めたエビデンス作りが必要である。

### Clinical \* Question

FDG-PET は再発診断に有用か？

**Answer** FDG-PET は形態学的診断とは異なる代謝的診断法であり、また全身検索が可能という点を認識して応用されるべきであるが、ガイドライン<sup>4)</sup>での推奨度はグレード C である。再発診断における FDG-PET の正診率は 82% (感度 96%、特異度 68%) で有用であるが、再発形式によっては CT の方が優れているという報告がある<sup>6)</sup>。現時点では再発疑い症例に対する補助診断の位置づけであるが、転移例の手術適応決定時などには有用である。



## Clinical Question 3

再発の早期発見は予後の向上をもたらすか？

フォローアップ中の再発発見の経緯と予後の関係は？

**Answer** 術後1年未満の再発例と1年以後の再発例では、後者が有意に予後良好であるという報告がある<sup>2,9)</sup> (図2)。九州がんセンターでの再発発見の経緯を調べてみると、来院時の問診・理学所見の異常が54%、腫瘍マーカー (CEA または SCC 抗原) の異常が46%、画像 (CT または超音波) の異常が68%であった (症例重複あり)。再発発見時に、画像の異常があるが症状・理学所見・腫瘍マーカーの異常がなかった症例は26%であった。発見経緯別に予後を調べると、発見時に有症状の群は、無症状の群に比べて有意に予後不良であった<sup>2,10)</sup> (図2)。理学所見の有無でも同様であった。さらに、再発診断時に腫瘍マーカーの異常がある群は、正常群に比べて有意に予後不良であり、再発が画像のみで発見された群はそうでない群に比べて有意に予後良好であった。

以上より、症状・理学所見・腫瘍マーカーの異常が出る前の早期に画像で再発を発見すれば予後が向上する可能性はある。ガイドライン<sup>4)</sup>にも「早期発見は予後を向上させる可能性がある」と記載されている。

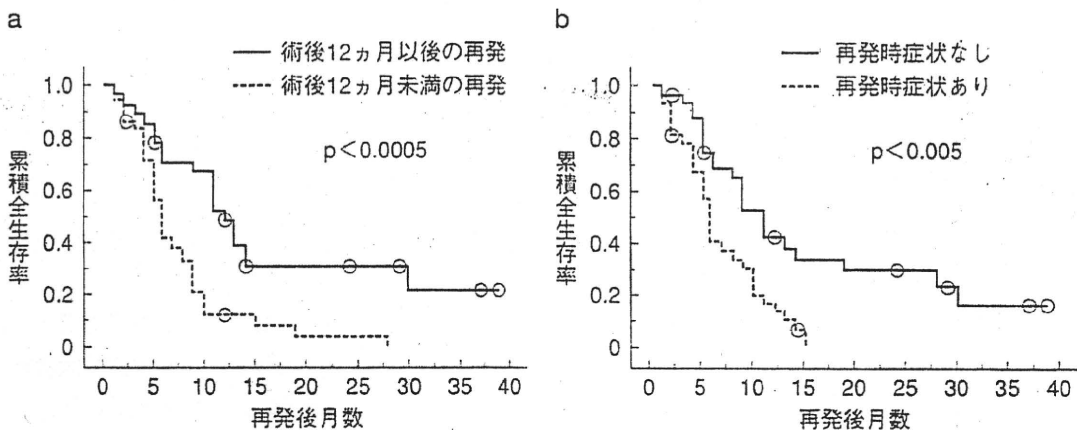


図2 再発時期・再発時症状の有無と予後との関係 (九州がんセンターの成績) (文献2より改変)

a: 再発時期 (術後1年未満と1年以後) 別の比較

b: 再発時症状の有無別の比較

## b 内視鏡的治療後のフォローアップ

内視鏡的治療後のフォローアップについても一定の方法はない。治療後の局所再発は、初回治療後1年以内に生じることが多いが3年以後でも認められる<sup>11)</sup>ため、早期癌であっても長期のフォローアップを要する。局所再発は主として6ヵ月毎のルゴール染色による食道内視鏡検査で検索されるが、最初の1年間には3ヵ月毎に行うという施設もある<sup>12)</sup>。リンパ節再発・臓器再発は3年を過ぎて発見されることも多い<sup>11)</sup>。

近年、内視鏡的治療の適応拡大が試みられている。粘膜下層癌の場合は局所完全切除例でも高率にリンパ節転移があるが、その際の追加治療の方法に明らかなエビデンスのあるものはない。今後、内視鏡的治療の適応拡大に伴い、再発のフォローアップの重要性が増してくる可能性がある。

### c | 根治的化学放射線療法後のフォローアップ

根治的化学放射線療法後のフォローアップ法は、通常はCTおよび内視鏡検査などを用いられるが、頻度や観察期間について、その妥当性を示す報告はない。ガイドライン<sup>4)</sup>では、効果判定後の1年目は3カ月毎、その後は6カ月毎のフォローを行う場合が多いと記載されている。化学放射線療法後の再発は食道局所が最も多く、その大部分は治療開始から1年以内である。

食道癌の根治的化学放射線療法後は、再発の検索のみならず、放射線性肺臓炎、胸水、心嚢水など放射線治療の晩期障害に対するフォローも必要である<sup>13)</sup>。これらは、患者のQOLを大きく損ねることもあり、晩期障害による死亡もありうる。

### d | 異時性食道多発癌・他臓器重複癌に対するフォローアップ

食道癌は食道内多発癌や他臓器重複癌の発生頻度が高く、これらを早期発見・早期治療することが食道癌術後生存率の向上には必須である。pN0症例の術後最大の死因は他臓器癌であるという報告もある<sup>14)</sup>。

#### Clinical \* Question

重複癌の発生頻度は？ どの臓器の重複癌が多いか？

**Answer** 食道疾患研究会による全国登録<sup>1)</sup>によると同時性・異時性併せて約20%に重複癌が発生している。なかでも胃癌・頭頸部癌・肺癌・大腸癌などの頻度が高い。

残存食道癌や胃癌（術後の多くは胃管癌）の発生は、上部消化管内視鏡検査を6～12カ月毎に行うことで早期発見できる。肺癌はフォロー時の胸部CTで早期発見しやすい。定期的な頭頸科受診や大腸検査も必要である。他にも男性では前立腺癌、女性では乳癌・婦人科癌の検診受診の指導が必要である。

## 2 再発食道癌の治療

#### エッセンス

再発食道癌の治療は、初回治療の種類によって、さらに再発形式によってもその治療法が異なるため、一定の方針を規定することは困難である。

再発時の患者の全身状態も治療法の選択に影響を与える。

まれではあるが治癒が得られる場合もある。

再発後治療は腫瘍増悪の抑制あるいはQOLの改善が目的であることが多い。

## a 食道癌根治切除後の再発の現状と治療

## エビデンス

食道癌根治切除後の再発に対しては、多くは非外科的治療が行われるが成績は不良である。

まれではあるが積極的な再発病巣の切除や化学放射線療法で治癒する症例もある。

再発形式や患者の全身状態などを考慮した個別化治療が必要とされるが、エビデンスを得るための臨床試験が困難な領域である。

食道癌根治切除後の再発の治療法は、再発部位・形式やその範囲に応じて選択される。再発時の全身状態や手術操作範囲内の再発か否か、術前または術後に放射線照射がされているかなどでも治療法が変わる。そのため種々の病態に応じた多数例での治療成績の報告はほとんどない。

再発形式をみると、リンパ節・局所再発が22～68%に、遠隔臓器転移が24～51%に生じている。両者の複合再発も7～27%にみられている<sup>2)</sup>(表1)。リンパ節再発のなかでは頸部・上縦隔の再発が多く、遠隔臓器再発では肺・肝・骨・脳の順に多いとされる。小腸や結腸への転移もある。

食道癌根治切除後の再発例の生存率はきわめて不良である<sup>2)</sup>(図2、表3)。再発診断時からの生存期間中央値は5～8カ月であるが、少数ながら長期生存または完治する症例があることも明らか

表3 食道癌術後再発の治療成績(文献2より改変)

著者(報告年)	再発形式	再発後生存率(%)			生存期間 中央値(月)
		1年生存率	2年生存率	5年生存率	
佐藤ら 1998	全体	36	12	/	6.5
	治療あり	43	16	/	/
田村ら 1999	頸部リンパ節	40	25	/	6
	上縦隔再発	25	25	/	/
	臓器再発	25	6	/	/
松原ら 2002	リンパ節再発	33	14	14	/
	臓器再発	27	8	0	/
	播種性再発	10	5	0	/
岩沼ら 2005	/	/	/	/	5.1
宇田川ら 2005	リンパ節再発	/	45	25	/
	肺再発	/	70	/	/
	肝再発	20	0	/	/
藤ら 2008	全体	28	16	/	8.0
	リンパ節再発	/	/	/	8.4
	臓器再発	/	/	/	6.8
	複合再発	/	/	/	7.2



## II-2. 悪性腫瘍

であり積極的治療が望まれる。根治術後再発に対する治療法について、外科治療と非外科治療に分けて述べる。

### 1) 食道癌根治切除後の再発に対する外科治療

#### エッセンス

外科治療によって長期生存または治癒が得られる症例がある。  
手術適応は限局したリンパ節転移や単一臓器の単発または少数の転移に対する場合に限られ、適応症例はきわめて少ない。  
外科的に切除可能であっても全身状態により手術適応外となることも多い。

食道癌根治切除後の再発に対する切除術の有効性について、ガイドライン<sup>4)</sup>では「再発形式や部位によっても手術適応が異なり、現時点では一定の結論をみいだすことができない」と記載されている。しかし、外科治療によって長期生存または治癒が得られる症例があることも確かである。ただし、手術適応は限局したリンパ節転移や単一臓器の単発または少数の転移に対する場合に限られ、適応症例はきわめて少ない。外科的に切除可能であっても患者の全身状態により手術適応外となることも経験する。

#### Clinical Question

#### 根治切除後の再発に対する外科的治療の適応と治療成績は？

**Answer** 再発食道癌に対する外科治療で最も適応となりやすいのは頸部リンパ節再発であり、多くの施設が頸部リンパ節再発の切除による長期生存例を有している<sup>2)</sup> (図 1)。頸部に限局するリンパ節再発に対する切除の試みはコンセンサスといえると思われるが、より早期での再発診断が重要である。縦隔リンパ節再発は、通常初回手術でリンパ節郭清が行われており切除対象はきわめて限られるが、切除による治癒症例も少数ではあるが報告されている。腹部リンパ節再発に関しては、腹部大動脈・総肝動脈・肝十二指腸間膜リンパ節に多く、単独転移はまれで手術適応となる場合は少ない。いずれのリンパ節再発に対しても、転移リンパ節の切除だけでいいか、周囲のリンパ節郭清もするべきかの結論は出ていない。追加の補助療法にも一定の規則はない。

血行性再発に対する外科治療の有効性も報告されている。最も切除の対象になっているのは肺転移である<sup>2)</sup>。かなりの施設が肺転移を切除し長期生存中の症例を経験している。ただし、その適応や集学的治療の方法には施設毎にかなり異なっている<sup>2)</sup>。血行性再発のなかで、肝転移も転移数が少ない時には切除対象となる場合がある。しかし肝転移の場合、多発転移や他との複合再発の場合が多く、切除対象となるのはまれである。切除した場合でも予後はきわめて不良である<sup>2)</sup>。

その他の脳や骨に対する外科治療の有効性を示した報告は少ない。

### 2) 食道癌根治切除後の再発に対する非外科的治療

#### エッセンス

食道癌根治切除後のどの再発形式においても手術適応例は少なく、非外科的治療法が選択されざるを得ない。

治療法には、化学療法、放射線療法、化学放射線療法などがあるが、化学療法のレジメンや抗癌剤と放射線との併用法なども含めて、治療法の選択に一定の方針はない。

何らかの治療を行うことで、症状緩和・QOLの改善や、まれではあるが長期生存が得られる場合もある。

ガイドライン<sup>4)</sup>は、根治切除後の再発に対する非外科的治療について、「治療法の選択に一定の方針はない」としているものの、「化学療法、放射線療法、化学放射線療法などのいずれの治療法に関しても行うように勧められる」としている。食道癌終末期の場合に放射線療法や化学療法が best supportive care より生存期間延長効果があるかどうか調べた研究はない。しかし、何らかの治療を行うことで症状緩和・QOL改善や、まれではあるが長期生存が得られる場合もあることから何らかの治療が試みられるべきである。

### Clinical \* Question

#### 根治切除後の再発に対する非外科的治療の方法と治療成績は？

**Answer** 根治切除後のリンパ節・局所再発に対する非外科的治療の有効性を示す報告が本邦からなされている<sup>2)</sup>。リンパ節・局所再発に対する放射線療法（＋化学療法）は、生存期間においてある程度の効果をあげている。症状緩和も期待できるため、リンパ節・局所再発例に対しては積極的に非外科的治療を行う価値はあると思われるが、現存の治療法では限界があることも明らかである（図3）。

臓器再発に対する非外科的治療は化学療法が基本である。ガイドライン<sup>4)</sup>の「化学療法」の章では、「現在では5-FU＋シスプラチンが最も汎用されるが、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」と要約されている。わが国で行われた5-FU＋シスプラチン併用化学療法の第Ⅱ相試験では奏効率は36%であった。ドセタキセル単独治療も試みられたが、奏効率は21%

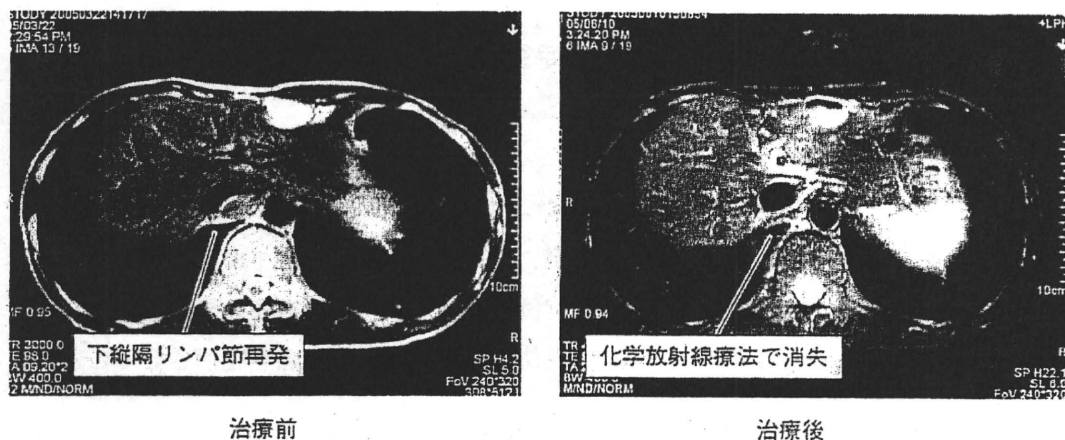


図3 食道癌再発に対する治療例（九州がんセンター）

食道癌術後の下縦隔リンパ節転移症例。術後11カ月で下行大動脈と下大静脈に約2.5cmのリンパ節再発をきたした。MRIなどで下大静脈への直接浸潤ありと診断され、化学放射線療法を施行し完全奏効を得て、長期生存を得た。

## II-2. 悪性腫瘍

であった<sup>15)</sup>。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の食道癌グループでは、現在、進行再発食道癌に対する 5-FU+シスプラチン+ドセタキセルの 3 剤同時併用化学療法 of 臨床試験 (JCOG0807) を行っている。より良好な結果が期待される一方で、この治療で奏効しなかった場合の次の治療が困難であるというジレンマに直面することになる。

### b | 内視鏡的切除術後の再発に対する治療

近年、食道癌に対する内視鏡的治療の適応拡大が試みられている。それに伴い、今後は局所のみならずリンパ節再発・臓器再発の頻度が増加する可能性がある。

内視鏡的治療後の局所再発に対しては、再内視鏡的治療、化学放射線療法、手術などが行われ治癒する例も多いが、どの治療法を選択するべきかに関しては明らかな基準はない。

リンパ節再発・臓器再発に対しては、化学療法、放射線療法、化学放射線療法、手術などが、再発部位や全身状態に応じて選択されるが予後は不良である。手術の適応や、転移リンパ節の摘出のみを行うのかリンパ節郭清を伴う食道切除再建術をするのかなどの方法についても一定の見解はない。

### c | 根治的放射線療法後完全奏効例の再発に対する治療

近年、切除不能食道癌に対してのみならず、切除可能と判断される食道癌に対しても初回治療として根治的放射線療法が選択される機会が増えてきている。完全奏効例も多く得られているが、局所再発を含めて再発症例も多い。

根治的放射線療法後完全奏効例の局所再発に関しては、症例によってはサルベージ内視鏡的治療で治癒が得られ、その有効性を示唆する報告があるが、いまだ少数例の成績でありその効果に関する評価は十分ではない。

リンパ節再発や臓器再発に対する有効な治療法としては、手術、放射線療法、化学療法などがあるが、放射線照射野内の再発は放射線治療の適応から除外される。治療法は個々の施設に委ねられているのが現状である。しかし二次化学療法のレジメンも含めて、その有効性を示した報告は少ない。

サルベージ手術に関しては、II-2-10. サルベージ手術 (280 頁) を参照されたい。

### おわりに

食道癌治療後のフォローアップの方法と再発治療について本邦の現状を示した。この分野は臨床試験に基づくエビデンスの創出は困難な領域であるが、今後は現状で得られている何らかのコンセンサスにそってフォローアップ・再発治療を行って症例を集積し、再発食道癌の早期発見・早期治療に基づいた治療成績の向上がもたらされることを期待したい。再発食道癌を完治させることが究極の目標である。

## ■参考文献

- 1) The Japanese Society for Esophageal Diseases: Comprehensive Registry for Esophageal Cancer in Japan (1998, 1999), 3rd ed. The Japanese Society for Esophageal Diseases, Chiba, 2002.
- 2) 藤 也寸志, 坂口善久, 池田 貯, 他. 特集「進行食道癌の治療; エビデンスレベルと治療成績の向上を目指して」. 根治切除後のフォローアップと再発の治療. 消化器外科. 2009; 31: 1653-62.
- 3) Kato H, Fukuchi M, Miyazaki T, et al. Classification of recurrent esophageal cancer after radical esophagectomy with two- or three-field lymphadenectomy. *Anticancer Res.* 2005; 25: 3461-68.
- 4) 食道癌診断・治療ガイドライン, 日本食道学会, 編. 東京: 金原出版; 2007.
- 5) Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, et al. Esophageal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6: 818-49.
- 6) Stahl M, Oliveira J. Esophageal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20 Suppl 4: 32-3.
- 7) 桑野博行, 福地 稔, 加藤広行. 特集「消化器癌の術後フォローアップとサーベイランス」. 食道癌. 消化器外科. 2009; 32: 1017-27.
- 8) Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. Value of positron emission tomography in the diagnosis of recurrent oesophageal carcinoma. *Br J Surg.* 2004; 91: 1004-9.
- 9) 松原久裕, 岡住慎一, 落合武徳. 最近の癌再発の診断法と治療法. I. 食道癌. 2. 治療. 外科. 2004; 66: 256-61.
- 10) 松原久裕, 落合武徳. 再発治療からみた食道癌術後患者の経過観察. 臨床外科. 2002; 57: 751-7.
- 11) 幕内博康, 島田英雄, 千野 修, 他. 食道癌に対するEMR後の再発. 臨床外科. 2005; 60: 169-75.
- 12) 武藤 学, 堅田親利, 真鍋哲朗, 他. 食道sm癌の治療成績からみたEMR後の追加治療の選択—放射線化学療法—. 消化器内視鏡. 2003; 15: 407-10.
- 13) Ishikura S, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2697-702.
- 14) Sato Y, Motoyama S, Maruyama K, et al. A second malignancy is the major cause of death among thoracic squamous cell esophageal cancer patients negative for lymph node involvement. *J Am Coll Surg.* 2005; 201: 188-93.
- 15) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15: 955-9.

〈藤 也寸志〉