

# 第

# 7

# 章

## 医療連携による インターフェロン治療

### はじめに

わが国において、ウイルス肝炎が原因となる肝癌は、癌による死亡原因の重要な位置を占めています。厚生労働省は、ウイルス肝炎の早期発見・早期治療を目指し、平成14年(2002年)度より全国規模のウイルス肝炎検診を実施してきました。しかし全国的にみると、①「検診受診率が低い」、②「陽性者の専門医療機関受診率が低い」に加えて、重要な点として③「医療機関を受診してもインターフェロンなどの適切な医療が提供されていない」ことが問題点として指摘されています。

そこで厚生労働省では、「検診後肝疾患診療体制に関するガイドライン」を取りまとめ、専門医療機関とかかりつけ医が連携して診療する体制の整備を求めています。これに基づいて、各地域において肝炎診療拠点病院の整備が進み、肝炎ネットワークの構築が推進されています。

武蔵野赤十字病院(以下、当院)では、以前より地域における肝炎対策の重要性を認識し、積極的に取り組んできました。今後はさらに、肝炎検診陽性者がなぜインターフェロン療法などの治療に結びつかなかつたかなどの原因を究明し、その対策を講じることが重要となります。インターフェロン治療における組織的な地域医療連携は、全国的にも数地域のみですが、本稿では当地域での取り組みについて概説しようと思います。

### 1. 肝炎ウイルス検診とその問題点

平成14年(2002年)度より平成18年(2006年)度までの5年間、老人健康法に基づく保険事業である肝炎ウイルス検診(節目検診、節目外検診)が施行され、数多くの肝炎ウイルス感染者が発見されましたが、全国的にみると受診率の低さやその後のフォローアップ体制など、種々の問題点が浮き彫りとなりました。

とくに重要な点として、肝炎ウイルス感染状態と診断された受診者の、その後の専門医療機関受診状況やフォローアップ体制などの問題が指摘されています。すなわち、肝炎ウイルス検診で要診療と判断された人が医療機関、とくに肝臓専門医を受診する割合は満足できる状況ではない上、専門医療機関を受診しても必ずしも適切な医療が提供されているとは限らない点が挙げられます。この問題点を、かかりつけ医と専門病院との「医療連携」を密にして実効性のある医療連携体制を構築することで改善し、その目的を果たす必要があります。

## 2. 当地域における肝炎ウイルス検診への取り組みと課題

われわれの地域では、肝炎検診が施行されるのに先立って、医師会のメンバーとともにウイルス肝炎に関する研究会を立ち上げ、肝炎ウイルス検診で感染者が発見された場合のフォローアップ体制を構築し、普及に努めてきました。いわゆる「三鷹・武蔵野方式」と呼ばれるフローチャートを作成し、実効性のある肝炎ウイルス検診を推進するための地域医療連携を企画しました。

具体的には、肝炎ウイルス検診でC型肝炎ウイルス(HCV)に感染していると診断された人に対して、定期的な血液検査と画像診断を病診連携・診診連携を活用することにより施行し、肝機能異常あるいは血小板数の低下が認められた場合には専門医療機関での精密検査を推奨するといったものでした(図1)。また、専門医療機関受診後のフローチャートも作成し、各医療機関の役割も明確にして、医療連携が円滑にいくようにしました(図2)。

このように、専門医に紹介する基準が明確に示されたため、検診陽性で専門的医療を要する患者さんは、そのほとんどが専門医療機関を受診しているという状況が達成され、現在でも多くの患者さんが継続して医療管理下に置かれています。

しかし、肝炎検診施行から5年が経過し、当地域における実態を調査したところ、検診で診断されたC型慢性肝炎75例中、インターフェロン療法を導入した症例は14例(19%)であ

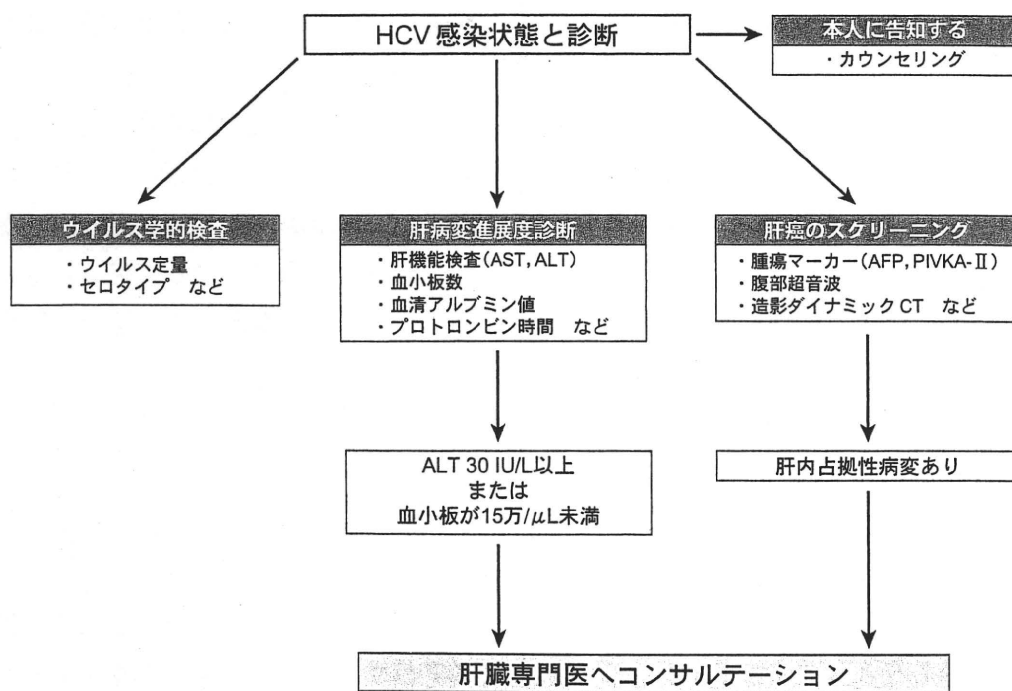


図1 HCV感染状態と診断後のフローチャート(三鷹・武蔵野方式)

HCV感染状態と診断されたら、まず本人に告知し、さらに検査を進めます。血液検査でALTが30 IU/L以上または血小板数が15万/μL未満の場合や、肝画像診断で肝占拠性病変が見つかった場合は、直ちに肝臓専門医に紹介することとしています。(筆者作成)

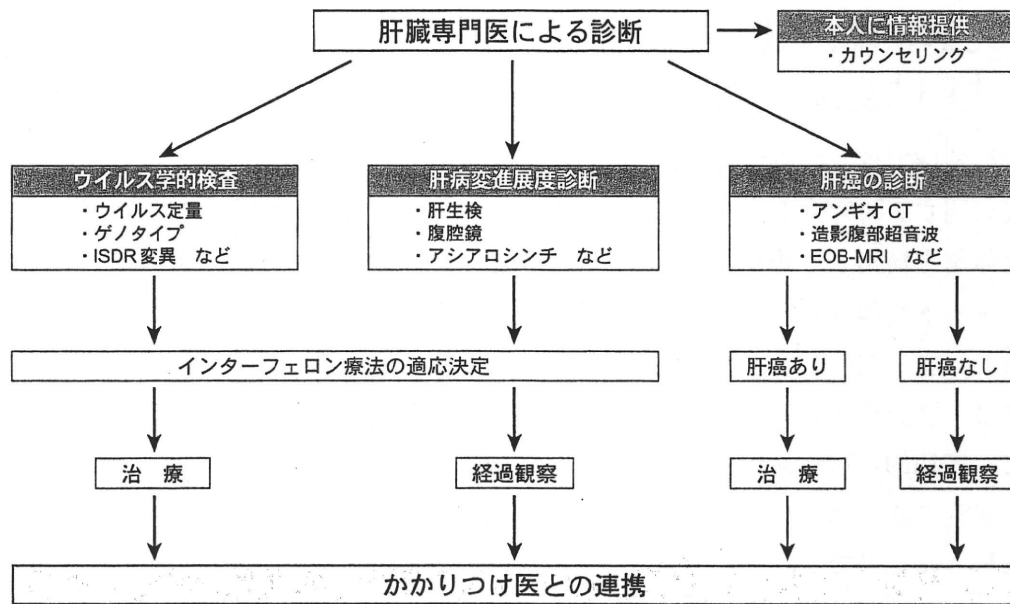


図2 肝臓専門医による診断と診断後のフローチャート

肝臓専門医ではさらに、詳しいウイルス学的検査、肝病変進展度診断および画像診断を行い、インターフェロン療法の適応決定や肝癌の有無、およびその治療方針を決定します。結果は紹介元のかかりつけ医にフィードバックされ、治療や経過観察はかかりつけ医と連携して行われます。

ISDR：インターフェロン感受性決定領域

(筆者作成)

り、他地域に比し少なくはありませんが十分とはいえず、この数字をもっと上げる必要があることが分かりました。

そしていろいろ分析すると、患者さんがC型慢性肝炎または肝硬変と診断され、その病態や発癌との関連を十分に理解しているにもかかわらず、インターフェロン療法を希望しない主な理由は、①通院が困難、②仕事との両立が困難、③副作用が心配、④経済的に困難、といったことがほとんどであることが分かりました。これらの問題点に対して何らかの対策が必要となるのですが、これらの多くが、とくに前述①、②、③はかかりつけ医との医療連携により解決可能であると考えられます。

### 3. 肝臓病診療における医療連携パスの必要性

われわれは、今まで述べてきたように「三鷹・武蔵野方式」など肝炎診療における地域医療連携を推進し普及に努めてきましたが、さらにインターフェロン治療導入率を高めるために、医療連携を積極的に推進させ、地域全体へこれを浸透させることの必要性も痛感しました。そのためには明確なシステムづくりが重要であり、ウイルス肝炎検診で発見された感染者を専門医とかかりつけ医が連携して治療にあたり、さらに長期的にフォローアップできる「仕組み」そのものを構築する必要があると考えました。その「仕組み」に欠かせないもの

が、専門医とかかりつけ医が連携して治療を行っていく手順を明確化した「地域医療連携パス」であり、地域に導入を呼びかけることとなりました。

## 4. 肝炎診療における地域医療連携パスの種類とその目的

当地域におけるC型肝炎ウイルス検診陽性者(感染者)を対象とした地域医療連携パスには、① C型慢性肝炎と診断された症例の長期フォロー連携パス、② ALT 正常無症候性HCVキャリアの長期フォロー連携パス、そして③ インターフェロン療法が導入された患者さんにおける治療連携パスが含まれます。

肝炎経過観察用のパスでは前述のごとく、① 通常のC型慢性肝炎患者さん用のパスに加えて、② ALT 持続正常HCVキャリアに対する連携パスも作成しました。インターフェロン治療の適応にならなかった患者さんにおいて、肝不全や肝癌の合併を早期に適確に診断することや、インターフェロン治療適応の再検討を経時的に行えることを目的として作成しました。とくに、ALT 持続正常HCVキャリアに対する診療ガイドラインは厚生労働省研究班で明示されているため、これを厳密に遵守する必要があります(表1)。

これによると、ALTが30 IU/mL以下かつ血小板15万/ $\mu$ L以上の集団以外は、ALTが40 IU/mL以下であっても原則的にはインターフェロン療法の適応があると明記されています。さらに、診断時ALTが30 IU/mL以下かつ血小板15万/ $\mu$ L以上であっても、数年の経過で異常値となり、インターフェロン治療の適応になる症例が少なくないことから、このような症例においても放置は不可で、2~4カ月毎のフォローアップが必要とされ、経過観察によりインターフェロン治療適応の有無を再検討したり、肝癌の早期発見に努めなければなりません。連携パスはその点に配慮されて作成されています。

表1 平成22年 肝炎の治療および発癌抑制を目指した血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン(厚生労働省研究班)

	血小板数 15万/ $\mu$ L以上	血小板数 15万/ $\mu$ L未満
血清ALT値 30 IU/L以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>2~4カ月毎に血清ALT値の測定。ALT値が異常値を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>線維化進展例がかなり存在することから、可能なら肝生検を施行し、F2A2以上は抗ウイルス療法を考慮。</li> <li>肝生検非施行例は、2~4カ月毎に血清ALT値を測定し、異常値を呈した時点で抗ウイルス療法を考慮。</li> </ul>
血清ALT値 31~40 IU/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性肝炎治療に準ずる。※</li> </ul>

※遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

インターフェロン治療用地域連携パスについては、各種インターフェロン療法ごとに異なるパスをそれぞれ作成しました。厚生労働省の治療ガイドラインによると、ゲノタイプやウイルス量により、通常型インターフェロン単独療法からペグインターフェロン・リバビリン併用療法まで、様々な治療法が推奨されています。それぞれの治療法にはフォローアップに関してそれぞれの注意点や特徴が異なるため、種々のパスを作成することとしました。

インターフェロン療法は、一般的に48週あるいはそれ以上の長期に及ぶことが多く、また多様な副作用が出現します。せっかく検診でC型慢性肝炎と診断されてもインターフェロン療法まで結びつかない理由の多くは前述したごとく、通院や副作用に関するものがほとんどです。また、インターフェロン療法の効果をあげるためには、副作用をコントロールして治療を完遂することが極めて重要とされています。

したがって、インターフェロン療法における医療連携の主な目的は、患者さんの通院に対する困難を軽減し、かかりつけ医とともにきめ細かい副作用チェック体制を構築することです。すなわち、①副作用とコンプライアンスをきちんとチェックし、②副作用出現時には適切に対応することにより、③インターフェロン治療を安全に完遂することにあります。われわれは、地域医療連携パスを導入することにより、インターフェロン治療導入困難例の多くが治療可能となると考えています。

肝炎診療における地域医療連携パスに関するポイントは、①C型肝炎ウイルス感染者をきちんとフォローアップし、②必要な段階で互いに連携して適切な治療に結びつけること、③インターフェロン治療中の副作用をかかりつけ医、専門医療機関および患者さん自身が相互に適確にチェックし共有することで、安全かつ確実な治療が遂行できるようにすることです。

## 5. インターフェロン療法用の連携パスの具体例ーとくに肝硬変に対するインターフェロン療法

近年、肝硬変に対してインターフェロンβ（フェロン®）が保険適用となり、効果をあげています。しかし、肝硬変症例ではより副作用が出現しやすいと考えられているなど、まだまだ本療法の地域への浸透には努力しなければならない点もあります。すなわち、本療法を安全かつ確実に遂行する地域連携システムの構築が、肝硬変における抗ウイルス療法を推進する上で最も重要なポイントと考えられ、そのためには医療連携パスを活用することが有用と考えられます。したがって、ここでは当地域で作成した「C型慢性肝炎および肝硬変に対するインターフェロンβ（フェロン®）療法の連携クリニカルパス」のオーバービューの概略を紹介することとします（図3）。

この連携パスでは、治療効果に最も関連するゲノタイプやウイルス量などのウイルス学的所見や、腹腔鏡肝生検所見などの重要な患者さん疾患基本情報は、連携パスシートの上段に記されています（図3-①）。次の段にも同様に、診断名、治療効果や副作用に関連する合併



症の有無が記載されています。「インターフェロン治療連携パス」では、治療の禁忌や慎重投与を明らかとすることが大切と考えられるため、その次に明記することとし、治療中に禁忌薬が投与されないように、また慎重投与例ではその旨を具体的に分かるようにしました(図3-②)。

インターフェロン療法では、添付文書に治療薬の減量基準や中止基準が明記されており、安全かつ確実に治療するためには、それを遵守して治療する必要があります。その基準は、主に血球減少の副作用に対する基準ですが、減量・中止基準がひと目で分かるようにと、パス上段に記載することとしました(図3-③)。その次の段には、治療中のゴールをウイルス学的治療効果も含めて分かるように記載しました(図3-④)。

そして、本「インターフェロン治療連携パス」運用の基本的ルールを明示し、どんな異常が認められたら専門医にコンサルテーションすべきか分かりやすいように基準を示し、それを▲印や×印などで表記することで視覚的に分かりやすくしました(図3-⑤)。タスクの経時的記載欄では、どの検査をどのタイミングで、どちらの医療機関で実施するか分かるようになっています。ちなみに、肝硬変に対するインターフェロンβ(フェロン®)治療では、導入開始後の8週間は副作用に十分注意する必要があるため、この間のフォローアップは専門病院を中心に行うこととし、安定したら本格的な連携をとるような体制となっています(図3-⑥)。また、見逃しやすい甲状腺機能の定期的チェックや、肝癌のスクリーニングも盛り込んであります。加えて、投与薬の内容や量なども双方に分かりやすいよう、経時的に記載することとしました。

「インターフェロン治療連携パス」では、インターフェロン療法に伴って起こり得る副作用がこのシートをみればひと目で分かるように記載されており、これも当地域の「インターフェロン治療連携パス」のひとつの特徴です(図3-⑦)。

## 6. 地域医療連携パスの効果

当地域におけるC型慢性肝炎に対する経過観察とインターフェロン療法の連携クリニカルパスの運用は開始して間もないですが、実際に「インターフェロン治療連携パス」をインターフェロン治療に運用してみると、副作用のチェック等が確実に行われるようになり、効果があがってきています。ともすれば、その煩雑さや副作用の観点からインターフェロン療法は非専門医には敬遠されがちで、専門医のみの治療とされる側面があり、通院等の観点で患者さんにデメリットがありました。が、「インターフェロン治療連携パス」を導入することにより、そのような問題が軽減され治療における地域医療連携が促進されつつあります。

特筆すべきは、最も恩恵を被っているのは診療を受けている患者さんたちで、病院に通う時間的・身体的・経済的負担が軽減され、患者さんたちが最も心配する副作用の問題も、「患者さん用連携パス」を使用することで不安が解消され、支障なく医療連携が進められるようになりました。患者さんにおいては、「2人の主治医」がいるという安心感が生まれ始めてきており、これが地域に定着すれば良いと考えられます。

## 7. 地域医療連携の今後

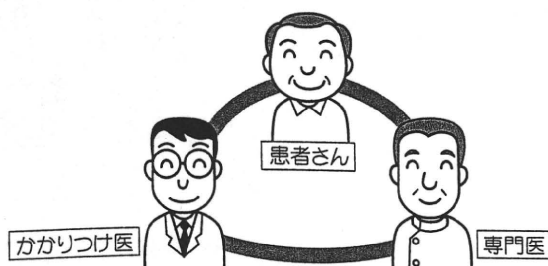
最近、ゲノタイプ1型や2型の高ウイルス量の症例など、いわゆる難治例に対して新しい治療法であるインターフェロンβ（フェロン®）とリバビリンの併用療法が保険適用になりました。この治療は、これまでの標準治療であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法と同等の治療効果があると考えられています。さらに特筆すべきは、うつ症状、脱毛、倦怠感および血小板数減少といった副作用が比較的少ない点です。したがって、今後わが国ではインターフェロンβ（フェロン®）とリバビリンの併用療法が益々普及してくると考えられます。この治療は、維持期においては週3回の注射を必要としますので、普段はかかりつけ医での注射を行うなど、地域連携を進める上でも非常に良い治療法と考えられ、われわれも積極的に推進していきたいと思えます。

現在、当地域で運用している医療連携パスについては、今後具体的な問題点の検討や十分なバリエーション分析を行って、さらに吟味し改良を加えて地域に浸透するものに上げていく必要があります。今後もその活動を、地域肝炎研究会等を通じて各医師会とともに展開していかねばならないと考えています。また、実際の連携システムの運用方法をめぐっては、今後コンピューター・ネットワークを利用したIT化を積極的に推進していくことも重要課題であると思われます。

医療連携のポイントは、① エビデンスに基づく質の高いプロトコルを地域のコンセンサスとして共有すること、② 患者さんの視点に立つこと、③ 患者さんおよび連携医療機関の利便性を重視すること、④ 専門医療機関とかかりつけ医が同じ目線でディスカッションできること、などが挙げられます。今後はこれら連携パスを有効活用し、患者さんがどこでも安心して医療が受けられ、質の高い一定水準の医療を提供できるようにしていきたいと思えます。

## おわりに

本稿では、肝炎診療における当院の地域医療連携への取り組みを紹介しました。肝炎における地域連携パスの運用は全国的には前例が少なく、当地域においてもまだその端緒にすぎたばかりであり、改善されるべき点も多いですが、今後は職種別チーム連携やIT連携をも含めた多面的・多重的ネットワークの構築を目指し、21世紀型医療を展開することが期待されます。



地域医療の連携が、  
適切な医療の提供、拡大に  
つながっていきます

(朝比奈靖浩)



# がん医療 における 連携パス

## 現段階で最適なツールも 基盤整備に課題

谷水正人

国立病院機構四国がんセンター 統括診療部長



第5次医療制度改革、がん対策基本法に基づくがん対策推進基本計画、がん診療連携拠点病院の指定要件などでがんの地域連携クリティカルパス（以下連携パス）導入が求められた。2010年4月の診療報酬改定では「がん治療連携計画策定料（計画策定病院）」750点（退院時）、「がん治療連携指導料（連携医療機関）」300点（情報提供時）が収載された。これらの動きを受け、がん診療連携拠点病院（以下、拠点病院）を中心にがんの連携パスが展開し始めている。今後のがん医療における連携パスの意義と課題について考察する。

### 2人に1人ががんで死亡する時代の備え

日本における現在のがん死亡者数は年間34万人（08年）であるが、2040年には年間160万人の死亡者のうち、半数が悪性新生物によると予想されている。現在の医療提供体制でがん患者の急増に対応することは不可能であり、がん対策推進基本計画等一連の医療政策には多くの目標と具体的施策が掲げられている。

その一環として、がん領域にはやや唐突であったが、医

療提供体制における役割分担を推進する方法論として連携パスの導入が求められた。病院内で成功したクリティカルパスの手法（チーム医療と診療計画の共有・公開）の、がん医療連携への適用が期待された。医療者の情報独占から情報公開への流れとも合致し、その方向性は広く支持されているようである。

2010年の診療報酬改定では、がんの地域連携クリティカルパスの加算が導入された。一連の迅速な動きは、行政からの期待の大きさを感じさせる。今後運用を踏まえた検証・見直しが求められることになるが、当面は実績を積み上げることが現場に課せられた課題である。連携パスが期待される効果を発揮できるかどうかはすべて今後委ねられている。

### 双方向連携を基本にしたPDCAサイクル

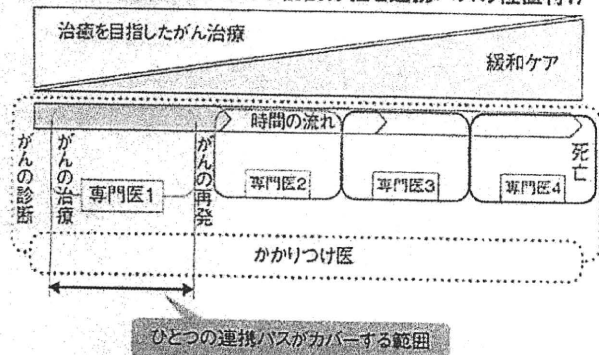
連携パスは医療機関の機能・役割分担を記した「共同診療計画表」（図1）と患者が携帯する情報共有ツールいわゆる「私のカルテ」（図2）からなる。がんの連携は「専門医」と「かかりつけ医」の双方向連携が基本型である。いろいろな治療時期において、中心となる専門医は異なるが、かかりつけ医は終始一貫して患者（の疾患管理）にかかわる。連携パスは一つの治療計画ごとに設定される（図3）。

図1 がん治療連携指導料の施設基準に係る届出書添付書類(様式13の4)

図2 愛媛県版患者用連携パス(私のカルテ)



図3 がん医療連携における役割分担と連携バスの位置付け



入院前の外来から連携が始まり、退院後外来で連携バスが適応される。従来型の診療情報提供書を介した医療連携に比べると、連携バスによる医療連携は診療計画の共有（チーム医療）と医療の進化の仕組みを備える点（PDCA〔Plan, Do, Check, Action〕サイクル）が特徴である。

### かかりつけ医の周知や人材確保に課題

専門分化が進む中で、最適な医療を提供し続けるために連携バスが描く医療体制を越える提案は現段階では存在しない。しかし、病院に専門医が不足し、世にかかりつけ医の認知が不足しているなど、連携バスが成立するための社会的基盤はまだそろっていない。課題について整理する。

#### 1) 連携ネットワークの構築

(A) 都道府県拠点病院の役割 連携バスは、院内外を越えて組織横断的な活動である。既存のシステム、枠組みでは対応できない。地域におけるオピニオンリーダーの存在とそれを支える事務局の充実が求められる。がんの連携バス開発の中心は都道府県拠点病院、がん診療連携協議会が担当することになる。愛媛県では愛媛県がん診療連携協議会の下部組織として、5大がん（肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、乳がん）の地域連携バス作成に関する委員会が設けられ、その下に各がん種別に検討会がある。

(B) 医師会、行政との共同 かかりつけ医を束ねる医師会（都道府県医師会）との共同体制を組む必要がある。情報の周知という点では行政（保健所）のネットワークも有望である。連携バスはこれらの組織が主催する地域の勉強会・意見交換会を通じて普及していくことになる。かかりつけ医（連携保健医療機関）の調査は個々の拠点病院（計画策定病院）ごとに行われるべきではなく医師会・行政が担当

し、参加医療機関リストは医師会・行政の管理下に地域内のすべての拠点病院が共有する方向で整理されるのがよいだろう。

(C) 連携ネットワークのための研究会 愛媛県では愛媛大学医学部が主催する医療連携室の研究会（愛媛県地域医療連携ネットワーク研究会）が立ち上がっている。連携システムとして、4疾病5事業<sup>※</sup>を統合する重要な機能を担う。これには県下のほぼすべての病院の管理者、医療連携室が参加している。

#### 2) 人材の確保、医療連携室の機能強化

連携バスの導入は医療提供体制を大きく変える始まりである。「医療連携の必要性と方法をかかりつけ医に説明し、調整すること」、「医療連携の必要性と方法を患者・家族に説明し、調整すること」、「患者の訴え、症状等の情報を医療者に伝え、身近な相談役として患者を支えること」が必要である。従来の医療連携室が持つ事務局機能だけでは不足であり、「がんの連携バス開発・運用、医療連携部門」としての大幅な拡充（医療連携室および外来部門の連携調整の強化、連携バスを開発する医療者の確保）が望まれる。

四国がんセンターでは10年度に、連携担当員の増員（看護師2人、ソーシャルワーカー1人の専従配置）を行った。彼女たちは現在、連携室専用の携帯電話を携帯し、専用の車両を確保して県下の医療機関、訪問看護ステーションを日々訪問している。現場の問題をさらに掘り下げる必要があるからである。当院ではさらに「地域医療連携・研修センター」の建設を決めている（11年度7月に竣工予定）。近い将来改めて紹介したい。



がん医療は連携を軸として今後大きく変化していくだろう。連携バスは従来から医師会が取り組んできたかかりつけ医の普及推進活動と符合する。しかし多くの医療者が実感しているとおおり「かかりつけ医の普及推進」は難しい。連携を軸とする医療提供体制のあり方を求めて、我々はまだまだ叫び続けなければならないであろう。

MM

※09年の改正医療法により、医療計画制度の下で医療連携体制の構築が求められた。4疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）と5事業（救急医療、災害医療、へき地医療、周産期医療、小児医療）

#### 参考資料

<http://soudan-shien.on.arena.ne.jp/hina/index.html> がんの連携バス開発研究班（谷水班）ホームページ

## 特別講演

### 5 大がんの地域連携クリティカルパス開発の現状と課題

国立病院機構四国がんセンター

谷水 正人

2008度から始まった厚生労働科学研究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」研究事業でまとめた地域連携クリティカルパス（以下連携パス）の現状と課題について2010年1月に行われた多摩消化器シンポジウムの講演をベースとして追加加筆した。

#### 連携パスのひな型開発

##### 1) 連携パスの要件整理

「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」研究班ではがんにおける連携パスの必要条件を整理した。

##### 1) 連携パスの開発指針

連携パス開発の基本方針をまとめ (Table 1), がん医療の連携体制は「医療計画の見直し等に関する検討会」の提案をベースとした (Fig. 1)。

##### 2) 連携パスに関連して準備するものを下記の4つとした。

1. 医療機関の役割分担表
2. 共同診療計画表(医療者用, 患者用)
3. 私のカルテ (患者が携帯する情報共有ツール)
4. 地域住民に示す医療連携のポスター, パンフレット

3) 医療者として共有すべき情報および「私のカルテ」(患者自身が携帯し, 管理保管する診療情報共有ツール)をまとめた (Table 2)。

##### 2) 連携パスのひな型

連携パスにチーム医療の視点を強調して原型となる医療者用共同診療計画書のひな型 (Fig. 2)を提示した。5大がんの診療ガイドラインには治療後のフォローアップ (血液検査, 画像検査) 項目が必ずしも言及されていないため, 当面は現場での日常診療を落とし込む形を取ることになる。共同診療計画のフォローアップ項目の妥当性は今後検証される必要がある。具体的なパスひな型の詳細, 最新版は四国がんセンターのホームページからリンクし公開している (<http://soudan-shien.on.arena.ne.jp/hina/index.html>)。

#### 連携パスの開発状況

全国の連携パス開発状況調査では, 2009年11月末の時点で, 176パス (胃43, 大腸35, 乳腺41, 肝17, 肺21, 前立腺12, 膀胱1, 子宮1, 緩和1, 舌1, 痔1) (適応3542人)が稼働しており, 2008年12月の63パス (適応1320人) から着実に増加していることが示された (Table 3)。拠点病院での導入が2012年3月末までに求められていることから, 今後のがん連携パス開発は急速に進展するであろう。

Table 1 連携パスの開発指針

1. 診療ガイドラインに沿って作成する
2. 医療機関の機能と役割分担を明記する
3. 共同診療計画を各疾患の治療法ごとに作成する
4. 診断、治療、外来、緩和ケア、在宅、看取りまで
5. 病院、診療所、薬剤師、看護師(訪問看護師)との連携を包含する
6. 連携の意志がある地域の全医療機関が使えるもの
7. 連携を説明し同意を得る(試験運用のために同意書も用意)
8. 緊急時対応の取り決めを明記する
9. 紙のひな型を提示する。将来的には電子化を見据える
10. 連携医療機関と定期的に協議する場を設ける

Table 2 医療物、患者が共有する情報

1. 連携する医療者が共有する情報
  1. 診療情報提供書
  2. 共同診療計画表
  3. 医療者用チェックシート
  4. 説明書および同意書(試験運用のため同意書も用意)
  5. 連携する医療機関、調剤薬局、訪問看護ステーションの一覧
2. 患者が携帯する情報(いわゆる「私のカルテ」)
  1. 患者用共同診療計画表
  2. 知っておきたい私の診療情報
  3. 自己チェックシート、私の状況・経過(検査データ等も添付)
  4. おくすり手帳、副作用の説明
  5. 地域連携クリティカルパスの説明
  6. 連携する医療機関、調剤薬局、訪問看護ステーションの一覧
  7. その他: 個別のコスト説明、高額医療申請などの説明(「がん患者必携」に集約される?)

## 連携パスが成立するために必要な連携ネットワーク構築

### 1) 地域連携基盤の整備

連携パスによる医療連携には、従来型の診療情報提供書を介した医療連携と異なり診療計画の共有とチーム医療による医療の進化の仕組みを備える(PDCA サイクル)ことが要求されている。より精緻な連携ネットワークの整備が前提となる。連携ネットワークとして下記の点は満たされなければならない。

- (A)連携パス開発段階から拠点病院、地域医療機関が共同すること。
  - (B)医師医師間連携を超えて多職種間連携を目指すこと。
  - (C)緊急時の対応を決めること。
  - (D)入院パスと連携パスを整備すること: 双方が揃って初めて医療の質を保障できる。
  - (E)連携の事務局、教育研修を担う部門を整備すること(医療連携室、医師会事務局機能強化等)。
- ### 2) 連携ネットワークの構築: 愛媛県の例
- (A)都道府県拠点病院の役割: 連携パスは、院内外を越えて組織横断的な活動である。既

Table 3 がん種別がん地域連携クリティカルパス稼働状況(2009年12月調査)

	~2008.12月末 (24病院)	2009.1~11月末 (72病院)		~2008.12月末 (24病院)	2009.1~11月末(72 病院)
胃	14/パス 459人	43/パス 777人	膀胱	1/パス 7人	1/パス 32人
大腸	16/パス 250人	35/パス 427人	子宮	1/パス 0人	1/パス 11人
乳	15/パス 276人	41/パス 1204人	緩和	1/パス 0人	3/パス 23人
肝	6/パス 11人	17/パス 40人	舌		1/パス 1人
肺	7/パス 28人	21/パス 103人	膵臓		1/パス 9人
前立腺	2/パス 289人	12/パス 915人	合計	63/パス1320人	176/パス 3542人

存のシステム、枠組みでは対応できない。愛媛県では愛媛県がん診療連携協議会の下部組織として5大がんの地域連携パス作成に関する委員会が設けられ、その下に各がん種別に検討会が設けられた。

(B)医師会との共同: かかりつけ医を束ねる医師会との共同が重要であり、医師会が主催する地域の勉強会・意見交換会を通じて普及していくことになる。かかりつけ医(連携保険医療機関)の調査は拠点病院(計画策定病院)ごとではなく県医師会が担当し、参加医療機関リストは医師会の管理下に地域内のすべての病院が共有する。

(C)愛媛大学医学部が主催する愛媛県地域医療連携ネットワーク研究会があり、大多数の病院が参加している。4疾病5事業の情報共有、情報交換の場としての役割を果たす。

## 連携ネットワーク構築のための課題とその克服

- 1) 現場の医師をサポート: 医師への負担を軽減するサポートする役割、人材が必要である。
  - (A)医療者への圧迫感、作業量の増加: 連携医療により外来診察回数は減少し、1回の外来診察にかかる責任と負担は大きくなる。連携相手から常に評価され続けることはストレスである。連携先の医療者への情報提供等の作業も付加される。
  - (B)医療者が抱く変革への抵抗感: 本来医師の頭の中には連携パスより遙かに緻密な診療計画が存在する。診療科長などは、診療に関しては周りが自分に従っており、敢えて

頭の中を明らかにする面倒な(パス作成の)作業には手を付けたくはない。しかし今や診療計画は評価可能な形で明示され、共有されることが求められている。連携パス、チーム医療による質の保障と明示の必要性を説き、理解を求めなければならない。

2) 患者・家族をサポート：患者・家族の不安を払拭し、医療者への通訳となる役割、人材が必要である。

(A)医療者の意図を患者・家族にきちんと説明する役割、人材が必要：自分だけは専門病院で継続してみたいという患者の願い、最初に治療を受けた専門医に継続して診て欲しいと願う患者の心情は決して不自然ではない。しかし高度化、専門分化した医療を最適な形で提供できるためには連携医療が必須である。がん医療のいろいろな時期において、中心となる専門医は異なる(Fig. 3)。連携パスは1つの治療計画(フォローアップ計画)を規定するものであり、診断、治療、再発、進行、終末と一連の流れの中では専門医の分業は必然である。患者には専門医が門外漢の継続診療を引き受けることのリスク、医療のミスリーディングへの危険、専門医はかかりつけ医機能を果たすことが困難であること等を丁寧に説明する必要がある。

(B)患者・家族の思いを医療者に伝え、患者・家族を支える存在が必要：患者は元来医師に対して自分の状態をうまく伝えられない。患者にとっても「専門医から遠ざかる不安」、「緊急時の対応の不安」、「かかりつけ医の対応力への不安」がある(がん患者・家族の会おれんじの会アンケート調査)。

3) 連携調整機能の強化：課題を克服するために連携調整機能の強化が求められる。

必要な連携調整とは具体化には、

(A)医療連携の必要性和方法をかかりつけ医に

説明し、調整すること。

(B)医療連携の必要性和方法を患者・家族に説明し、調整すること。

(C)患者の訴え、症状等の情報を医療者に伝え、身近な相談役として患者を支えること。

の3点である。そのためには外来、連携室、連携パス開発の部門・体制の強化が図られねばならない。すなわち、

(A)医療連携室が担う連携調整の強化

連携ネットワークの構築、地域連携パスの事務局業務、地域の医師に対する説明・啓発活動を行う。担当するのはソーシャルワーカー、事務職員、看護師、医師である。

(B)外来に配置する連携調整の強化

パス適用時のオリエンテーション、個々の患者に対する連携支援、再受診時の介入を行う。担当するのは看護師、メディカルクラークである。

(C)連携パスを開発する医療者

担当するのは医師、看護師、薬剤師、事務職であり、今以上のボランティア作業を強いることなく、ある程度専任で開発に取り組める工夫、環境整備が求められる。

の3者による医療連携支援体制を構築することを提唱したい。組織の改変と人材の確保は避けて通れない。

今後に向けて

連携パスは「病院完結型の医療」から「地域完結型の医療」に移行するためのツールであり、医療提供体制全体の枠みで発展させていく必要がある。特にがんの連携パスは先行した一方向型の連携パスからさらに発展した地域内循環型(双方向型)連携であり、連携医療のすべてに通じる。患者・家族の納得と現場の医療者の負担軽減、それを可能とする人材の育成と部門の拡充ががんの連携パスの成否を握るであろう。

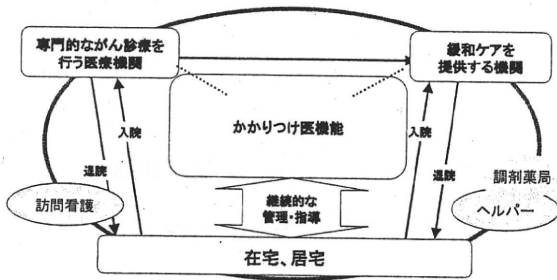


Fig. 1 がんの医療連携体制：  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/s0711-7b.html> を改変

共同診療計画書 ( )

患者氏名: \_\_\_\_\_ (電話) \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ (電話) \_\_\_\_\_  
 施設名: \_\_\_\_\_ (電話) \_\_\_\_\_ 調剤薬局名: \_\_\_\_\_ (電話) \_\_\_\_\_

項目	に於ける日常診療									
	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名
目標										
全身状態										
症状管理										
医師	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名	施設名
診療										
検査										
決定										
看護師										
説明・指導										
生活支援										
薬剤師										
他										

Fig. 2 共同診療計画表 (医療者用) : 多職種連携 (チーム医療) の視点をいれた計画表

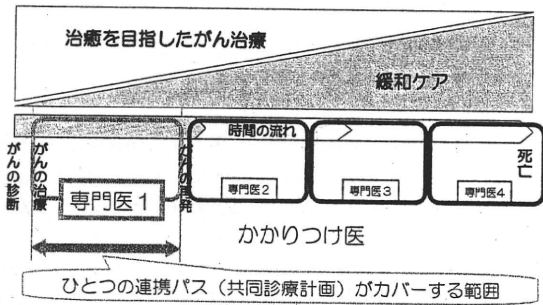


Fig. 3 がん医療における連携バスの位置づけを明確化：専門医はがん医療の時期において交代していく。かかりつけ医は終始一貫してサポートする。

ORIGINAL ARTICLE

Yasushi Toh · Eiji Oki · Kazuhito Minami  
Takeshi Okamura

## Follow-up and recurrence after a curative esophagectomy for patients with esophageal cancer: the first indicators for recurrence and their prognostic values

Received: September 25, 2009 / Accepted: December 23, 2009

### Abstract

**Background.** No standardized methods exist for the follow-up and treatment of recurrence after a curative esophagectomy for patients with thoracic esophageal cancers.

**Methods.** One hundred seventy-five patients with thoracic esophageal cancer underwent a curative resection and were followed up during a median period of 3.0 years (3 months–18 years). The time to recurrence, the first indicators (FIs) to suspect recurrence, and the factors predictive of prognosis after recurrence were investigated.

**Results.** Recurrence occurred in 72 (41.1%) of 175 patients. Forty (55.6%) and 22 (30.6%) of 72 cases presented with recurrences in the first and second year after the initial operation, respectively. Clinical visit (anamnesis and physical examination), tumor markers, and imaging were FIs in 39 (54.2%), 33 (45.8%), and 49 (68.1%) of 72 patients with recurrence, respectively. Imaging was the exclusive FI in 19 (26.4%) cases. A multivariate analysis showed the favorable prognostic factors after recurrence to be recurrence later than 1 year after the initial operation and a case in which the FI was only imaging.

**Conclusions.** Intensive follow-up is required in the first 2 years after surgery, and early detection of recurrence is important. The accumulation of clinical data based on a fixed schedule with consensus is necessary to obtain more definite evidence for the diagnosis and treatment of recurrent esophageal cancer.

**Key words** Esophageal cancer · Esophagectomy · Postoperative follow-up · First indicators for recurrence · Prognostic factors after recurrence

### Introduction

Despite the recent improvement in the treatment outcome for the patients with esophageal cancer by multimodality therapy, including extensive lymph node dissection [1], postoperative recurrence is observed in a considerable number of patients [2–4]. Curative treatment of patients with recurrence is necessary to further improve the prognosis after an esophagectomy.

The guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus as stated by the Japan Esophageal Society [5] separately describe methods of follow-up after the initial treatments and the treatment strategies for recurrences of each initial treatment, i.e., endoscopic resection, curative esophagectomy, and definitive chemoradiation. However, critical evidence to justify these guidelines is very limited for both the follow-up method and treatment of recurrences, and no definite guiding principles have been established in Japan. This limitation is also true in Western countries. A few recommendations for follow-up observation after surgery are noted in the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the European Society for Medical Oncology (ESMO) [6,7], although no references showing evidence are cited. Large-scale clinical studies addressing the methods of follow-up observation after treatment seem difficult to design, because the choice of the initial treatment for esophageal cancer varies markedly depending on the stage of the disease and the general condition of the patient at the time of diagnosis. Moreover, it appears to be difficult to directly adapt the data from Western countries to Japanese patients with esophageal cancers because there are large differences in the proportions of the predominant histology, in the surgical methods used, and in survival rates after surgery between Japan and the Western countries [1].

Many reports have shown the rate, timing, and mode of recurrence after a curative esophagectomy and the treatment outcomes of recurrent esophageal cancers, some of which also note the predictive factors of recurrence [2–4,8,9]. However, very few articles describing effective follow-up

Y. Toh (✉) · E. Oki · K. Minami · T. Okamura  
Department of Gastroenterological Surgery, National Kyushu Cancer Center, 3-1-1 Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395, Japan  
Tel. +81-92-541-3231; Fax +81-92-542-8503  
e-mail: ytoh@nk-cc.go.jp

methods, first clinical indicators to suspect recurrence, or factors predictive of the prognosis after the treatment of recurrence have so far been published for esophageal cancers. This study investigated the time to recurrence and predictive factors of recurrence after a curative esophagectomy with an extended lymph node dissection for esophageal cancer. Furthermore, in our study we tried to clarify the first clinical indicators to suspect recurrence and their prognostic values, using retrospective data obtained by a fixed schedule of follow-up observation in this institute. The effective postoperative follow-up strategy for patients who undergo a curative esophagectomy with an extended lymph node dissection for esophageal cancers is discussed based on the results of this study.

## Patients and methods

### Patients

One hundred seventy-five patients with thoracic esophageal cancer underwent a transthoracic esophagectomy with a three-field lymph node dissection with no pathological residual tumor (R0) between 1989 and 2006 in the National Kyushu Cancer Center, Japan. All cancers were pathologically diagnosed to be squamous cell carcinoma. The characteristics of the patients with and without recurrence are shown in the Results section. The median follow-up period was 3.0 years (range, 3 months–18 years).

### Surgical procedure

All 175 patients underwent transthoracic esophagectomy through a right-side thoracotomy. The alimentary tract was reconstructed using a gastric tube made of the greater curvature of the stomach, with cervical esophagogastric anastomosis by hand-sewn or instrumental anastomosis [10] through a retrosternal or posterior mediastinal route.

An extended radical lymph node dissection was then performed in three fields. A complete dissection of the middle and lower mediastinal nodes was performed via a right thoracotomy, including the periesophageal, parahiatal, subcarinal, and aortopulmonary window nodes. The dissection of the lymph nodes in the upper mediastinum included

the nodes along the bilateral recurrent laryngeal nerves by carefully exposing them, from the level of the aortic arch to the thoracic inlet for the left nerve and near the origin at the base of the right subclavian artery for the right nerve. The remaining nodes along the recurrent laryngeal nerves, which were anatomically inseparable chains extending from the upper mediastinum to the lower neck, were also dissected through a cervical U-shaped incision, together with the lower deep cervical nodes located posterior and lateral to the carotid sheath. The lymph node dissection in the abdomen included the nodes along the celiac, left gastric, and common hepatic arteries, the nodes along the lesser curvature of the stomach, and the parahiatal nodes.

### Follow-up after surgery

The patients with a pathological stage II or higher stage [11,12] were followed up every 2 months for the first 2 years and every 3 months thereafter in the fixed schedule shown in Fig. 1. A detailed anamnesis for history and a physical examination were performed on every clinical visit. Serum levels of tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA: normal range, <5 ng/ml) and squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag: normal range, <2 ng/ml) were measured at every clinical visit. Radiologic imaging tests including cervical, chest and abdominal computed tomography (CT), and cervical and abdominal ultrasonography (US) were performed every 4 months for the first 2 years and every 6 months thereafter. CT and US were performed at the same time to complement the limitations of each imaging modality. The follow-up for the patients with pathological stage I [11,12] was less intensively performed for the first 2 years with a clinical visit and monitoring of serum levels of tumor markers at every 3 months and radiologic imaging tests at every 6 months. In addition, bone scintigraphy and gastrointestinal endoscopy were performed once a year. Positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) was indicated when recurrence was suspected. The duration of follow-up observation is set for 5 years because of the extremely low rate of recurrence later than 5 years after the initial operation.

In total, 28 patients failed to be followed up by the regular schedule. Sixteen of these patients died of other diseases during the regular follow-up and 7 dropped out of

**Fig. 1.** Schematic representation of the follow-up schedule after a curative esophagectomy for thoracic esophageal cancer at our institute. CV, clinical visit; US, ultrasonography; CT, computed tomography; GI, gastrointestinal

Modality	Months after esophagectomy																							
	1st year						2nd year						3rd year				4th year				5th year			
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
CV, Tumor marker	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Cervical US		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•
Cervical-thoracic CT		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•
Abdominal-pelvic CT		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•
Abdominal-pelvic US		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•		•
Upper GI endoscopy						•						•												•
Bone scintigraphy						•						•												•
Ba enema or Colonoscopy												•												•



**Table 1.** (a) Mode and rate of recurrence after a curative esophagectomy for cancer and treatment for recurrence

Mode of recurrence	No. of recurrences	Treatment (no. of patients)
Lymph node	39 (22%)	CRT (23), surgery (3)
Distant organ	15 (9%)	RT (5), CT (4), none (4)
Pleural dissemination	4 (2%)	CRT (2), surgery (2)
Combined	14 (8%)	RT (5), CT (5), none (1)
Total	72 (41%)	CT (3), none (1)
		CRT (7), surgery (1)
		RT (1), CT (4), none (1)

CRT, chemoradiotherapy; RT, radiotherapy; CT, chemotherapy

a regular follow-up schedule for personal reasons. The median follow-up periods were 2.2 years (0.7–6.5 years) for the former and 2.0 years (0.5–2.5 years) for the latter. Only 5 among 72 cases with recurrence were found to have recurrences before the prefixed next timing of the schedule because they showed some symptoms and signs and spontaneously visited our hospital. Their first indicators were judged to be "clinical visit." All these patients were included in the analysis.

#### Data analyses and statistics

All statistical analyses were performed using the StatView software program (version 5.0; Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA). The relationship between recurrence and the clinicopathological features was determined using a Student's *t* test, Fisher's exact test, and a logistic regression analysis. Survival rates after recurrence were calculated by the Kaplan–Meier method for the analysis of censored data. The significance of differences in survival was analyzed with a log-rank test and a generalized Wilcoxon test in a univariate analysis and a Cox's proportional hazards model in a multivariate analysis. A *P* value < 0.05 was considered to be statistically significant.

## Results

Recurrence occurred in 72 (41.1%) of 175 patients. Lymph node recurrence, organ metastasis, pleural dissemination, and a combination of these were observed in 39 (22.3%), 15 (8.6%), 4 (2.3%), and 14 (8.0%) patients, respectively (Table 1a). In total, 51 cases showed lymph node recurrence, 17 of which were found within the dissected area. The first choice of treatment for recurrence is also shown in Table 1a. Various kinds of treatment were indicated for each mode of recurrence, which clearly showed that there was no definite strategy for treatment of recurrence, depending on the extent of recurrent diseases, the presence or absence of previous neoadjuvant and/or adjuvant treatments, and the patient's general status at the diagnosis of recurrence.

Forty (55.6%) and 22 (30.6%) of the 72 cases presented with recurrences in the first and second year after the initial operation, respectively, thus indicating that more than

**Table 1.** (b) Time to recurrence after a curative esophagectomy for cancer

Months after surgery	Number of cases	Cumulative ratio
Earlier than 6 months	20	
From 6 to 12 months	20	56%
From 12 to 18 months	13	
From 18 to 24 months	9	86%
Later than 24 months	10	100%
Total	72	100%

86% of recurrences occurred within 2 years after surgery (Table 1b). However, 4 of the remaining 10 cases presented their recurrences later than 4 years after the operation (data not shown).

The relationship between recurrence and clinicopathological features at surgery is shown in Table 2a. A univariate analysis showed statistically significant associations between recurrence and the pathological depth of tumor invasion (pT), pathological lymph node metastasis (pN), pathological stage (pStage), permeation to lymphatic vessels and venous invasion, the number of fields (cervical, mediastinal, or abdominal) where lymph node metastasis was observed, and the number of metastasized lymph nodes (0–4 vs. 5 and more: this way of division yielded the statistically largest difference). The average numbers of metastasized lymph nodes were 3.84 and 0.74 in the recurrent and nonrecurrent patients, respectively, which showed a statistically significant difference ( $P < 0.0001$ ) (data not shown). A logistic regression analysis including these factors indicated that only the presence of permeation to lymphatic vessels ( $P < 0.05$ , odds ratio = 5.11, 95% confidence interval = 1.34–19.45) and lymph node metastasis when observed in more than two fields ( $P < 0.001$ , odds ratio = 4.78, 95% confidence interval = 1.99–11.47) were selected as statistically significant factors that would predict recurrence after surgery (Table 2b).

The surveillance tools that first indicated a suspicion of recurrence (first indicator, FI) were investigated. Table 3 shows that 39 (54.2%) of 72 patients with recurrence were suspected to have recurrence by a clinical visit including anamnesis of history (symptoms) and signs observed during a physical examination. Symptoms most frequently observed were pain at metastasized sites, general fatigue, dysphagia, and appetite loss. Signs most frequently observed were fever, cough and sputum caused by pneumonia, hoarseness,

**Table 2.** Relationship between recurrence and clinicopathological factors after a curative esophagectomy for esophageal cancer

## (a) Univariate analysis

Variables	Recurrence (+) (n = 72)	Recurrence (-) (n = 103)	P value
Age (years)	61.8 ± 8.4	62.0 ± 7.8	N.S.
Gender (male/female)	64/8	84/19	N.S.
Tumor location: Upper/Middle/Lower	10/32/30	13/58/32	N.S.
Depth of tumor invasion pT 0, 1/2, 3	16/56	47/56	<0.0001
Lymph node metastasis pN 0, 1, 2/3, 4	31/41	76/25	<0.0001
Pathological stage pStage 0, I, II/III, IV	27/45	81/22	<0.0001
Lymph vessel permeation ly (-)/(+)	26/46	83/20	<0.0001
Vascular invasion v (-)/(+)	41/31	85/18	<0.0001
No. of fields of LNM 0, 1/2, 3	40/32	94/9	<0.0001
No. of metastasized LN 0-4/5 and more	54/18	99/4	<0.0001

pT, pN, pStage are according to references 11, 12

N.S., not significant; LN, lymph node; LNM, LN metastasis

## (b) Multivariate analysis (logistic regression analysis)

Variables	P values	Odds ratio	95% CI
pT 0, 1/2, 3	0.16	1.87	(0.78-4.46)
pN 0, 1, 2/3, 4	0.35	0.54	(0.15-1.94)
pStage 0, I, II/III, IV	0.37	1.83	(0.49-6.88)
ly (-)/(+)	<0.05	5.11	(1.34-19.45)
v (-)/(+)	0.27	2.71	(0.46-15.91)
No. of fields of LNM 0, 1/2, 3	<0.001	4.78	(1.99-11.47)
No. of metastasized LN 0-4/5 and more	0.98	1.10	(0.39-2.63)

CI, confidence interval

**Table 3.** First indicators to suspect recurrence and its frequency

First indicator	No. of patients
Clinical visit	39 (54%)
Symptoms	36 (50%)
Signs	22 (31%)
Tumor marker	33 (46%)
CEA	9 (13%)
SCC-Ag	28 (39%)
Imaging	49 (68%)
CT	45 (63%)
US	8 (11%)
Imaging only <sup>a</sup>	19 (26%)

CEA, carcinoembryonic antigen; SCC-Ag, squamous cell carcinoma

<sup>a</sup>Imaging only means the cases in which imaging was exclusive first indicator without any other first indicators such as clinical visit or tumor marker

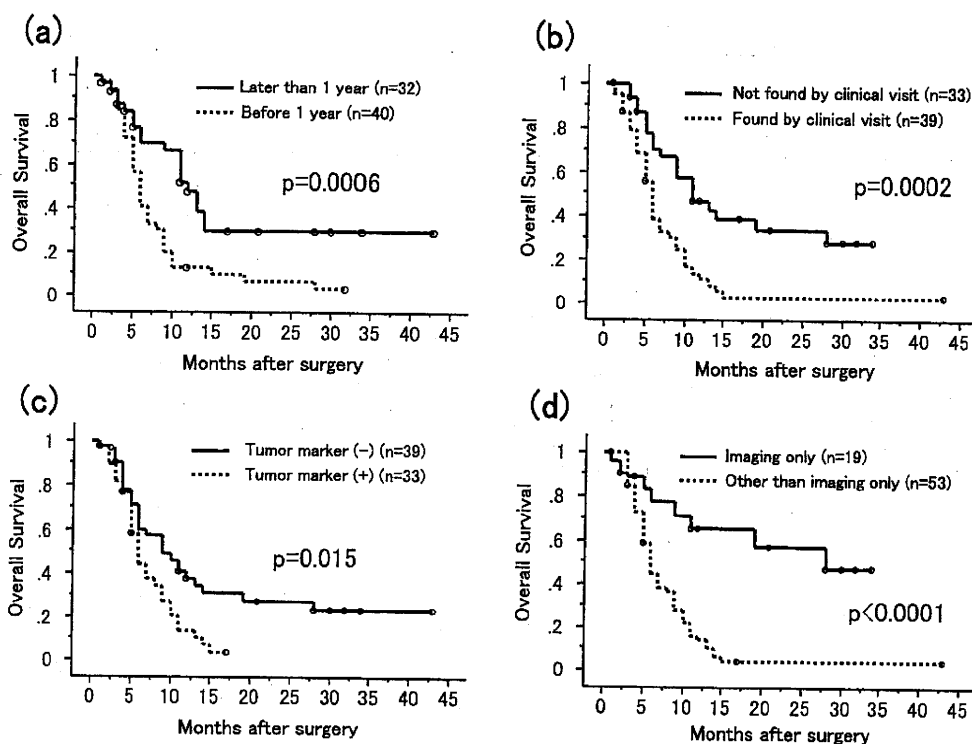
and abnormal neurological findings such as paralysis. The FI in 33 cases (45.8%) was monitoring of tumor markers of CEA and/or SCC-Ag. Imaging including CT and/or US indicated a suspected recurrence in 49 cases (68.1%). Imaging was the exclusive FI in 19 cases (i.e., no symptoms or signs, normal levels of tumor marker; 26.4%).

The FIs were compared between 40 patients within 12 months after surgery and 32 patients more than 12 months

after surgery among the recurrent patients. The FIs of them were clinical visit (65.0% and 40.6%,  $P = 0.039$ ), tumor marker abnormalities (55.0% and 34.4%,  $P = 0.081$ ), and imaging (70.0% and 65.6%,  $P = 0.69$ ), respectively. The rate of patients whose recurrences were found by exclusively imaging abnormalities without any symptoms, signs, or abnormal tumor marker levels was less frequent in the former group (17.5%) than in the latter one (37.5%), although this difference was statistically not significant ( $P = 0.056$ ).

The overall survival rates were compared by the time to recurrence, mode of recurrence, and various FIs. The overall 1- and 3-year survival rates of all cases after the diagnosis of recurrence were 29% and 14%, and the median survival time (MST) was 7 months (data not shown). The MSTs of cases with lymph node recurrence, organ metastasis, and combined recurrence were 9, 6, and 6 months, respectively, showing no significant differences. There are 4 patients who are still alive 30 months after recurrence. The mode of recurrence, treatment modalities, and prognosis of each of these cases are solitary brain metastasis, gamma-knife radiotherapy, and 43 months (case 1); cervical lymph node metastasis, surgical resection, and 34 months (case 2); solitary lung metastasis, surgical resection, and 32 months (case

**Fig. 2.** Overall survival rates after recurrence of esophageal cancers were compared by time to recurrence [later than 1 year versus less than (before) 1 year after surgery] (a), presence versus absence of symptoms and/or signs on clinical visit (b), presence versus absence of tumor marker abnormalities (c), and the cases in which imaging was the exclusive first indicator versus the cases that presented with any other first indicators (FIs) with or without imaging (d)



3); and lower mediastinal lymph node recurrence, chemoradiotherapy, and 30 months (case 4).

The patients whose recurrences were found later than 1 year after surgery showed significantly better survival rate than those within 1 year; 1- and 2-year survival rates were 47.3 % and 30.1%, respectively, in the former group and 12.8% and 6.4%, respectively, in the latter group ( $P = 0.0006$ ) (Fig. 2a). When the recurrence was found by a clinical visit (symptom and/or signs), the prognosis was significantly worse than in those who showed no symptoms or signs ( $P = 0.0002$ ; Fig. 2b). The patients who showed symptoms had a significantly poorer prognosis than those without ( $P = 0.0008$ ). Similarly, the prognosis of the patients who showed any signs was significantly worse than those without signs ( $P = 0.036$ ; data not shown). Abnormal serum tumor marker level (CEA and/or SCC-Ag) at the diagnosis of recurrence was also an unfavorable prognostic indicator (Fig. 2c). The prognosis of the patients whose FI was exclusively imaging (that is, patients who showed no symptom, sign, or abnormal tumor marker level) was significantly better than that of the patients who presented with any other FIs with or without imaging ( $P < 0.0001$ ) (Fig. 2d).

The prognostic values of FIs for 40 patients who showed recurrences within 12 months after surgery were also analyzed. Importantly, the patients whose recurrences were found by exclusively imaging abnormalities without any symptoms, signs, or abnormal tumor marker levels (7 cases) showed a significantly longer survival rate than the remaining 33 cases ( $P = 0.0027$  by log-rank test) (MST: 19.0 months vs. 6.0 months,  $P = 0.037$  by a generalized Wilcoxon test).

Table 4 summarizes the results of a multivariate analysis to identify independent prognostic factors using a Cox's proportional hazards model. Subsequently, recurrences

later than 1 year after surgery and when imaging was the exclusive FI were indicated to be independent factors for a favorable prognosis after recurrence (Table 4).

## Discussion

The primary aim of the follow-up after a curative resection of an esophageal cancer is to detect local recurrence, distant metastasis, or metachronous primary cancers at an early stage when curative treatments are still possible, thus leading to an improvement of the prognosis. Follow-up is also important to evaluate and administrate the general condition and the quality of life of the patients, because an esophagectomy is associated with a significant level of surgical stress. However, achieving a successful cure of patients with recurrence is extremely rare even after multimodality therapies. The MST after a diagnosis of recurrence is about 5–8 months [2–4,8,9]. Nevertheless, it is also obvious that there are a few patients who could be cured if their recurrence were diagnosed at an early stage [13–15]. Furthermore, even when a curative treatment is impossible, early detection of recurrence could possibly provide patients with a better compliance for various treatments and with an opportunity to obtain a more prolonged survival and a better quality of life. The fact that patients whose FI was exclusively imaging (that is, patients who showed no symptoms, signs, or abnormal tumor marker levels) had a significantly longer survival rate clearly indicates the usefulness of a regular follow-up, and this is also true among the patients whose recurrences were found within 12 months after surgery. Thus, these data strongly suggest that the

**Table 4.** A Cox's proportional hazards model for factors predictive of prognosis after recurrence

Variables	P value	Hazards ratio	95% CI
Time of recurrence			
<1 year vs. >1 year	0.002	3.04	(1.51-6.12)
Symptoms (-) vs. (+)	0.27	2.08	(0.57-7.59)
Signs (-) vs. (+)	0.12	1.87	(0.85-4.10)
Clinical visit <sup>a</sup>			
(-) vs. (+)	0.28	0.39	(0.071-2.19)
Tumor marker <sup>b</sup>			
(-) vs. (+)	0.78	1.18	(0.36-3.86)
Imaging <sup>c</sup>			
(-) vs. (+)	0.30	0.49	(0.13-1.86)
Imaging only <sup>d</sup>			
(-) vs. (+)	0.011	5.22	(1.46-18.68)

CI, confidence interval

<sup>a</sup>Clinical visit: symptom and/or signs

<sup>b</sup>Tumor marker: CEA and/or SCC-Ag

<sup>c</sup>Imaging: CT and/or US

<sup>d</sup>Imaging only: the cases in which imaging was exclusive first indicator without any other first indicators such as clinical visit or tumor marker

patients whose recurrences could be found before appearance of any symptoms, signs, or tumor marker abnormalities can expect a better chance of longer survival.

No standard method for postoperative follow-up observation after a curative esophagectomy for esophageal cancer has been established. The clinical practice guidelines for esophageal cancer established by NCCN [6] state a brief follow-up: (1) for asymptomatic patients, complete history and physical examination every 4 months for 1 year, then every 6 months for 2 years, and annually thereafter, and (2) circulating blood cell count and serum chemistry evaluation, endoscopy, and imaging studies as clinically indicated. However, no evidence or references are cited in this guideline. The clinical recommendations for esophageal cancer by ESMO show no method for postoperative follow-up and note that there is no evidence that regular follow-up after initial therapy influences the outcome [7]. The Japanese guidelines [5] briefly discuss the follow-up procedures, including imaging modalities, to be used, but again no definite data or evidence is presented.

This report documented the follow-up method used in this institute. This method identified the FIs that suggested recurrence and the factors predictive of prognosis after recurrence. More than half (54%) of the recurrences were suspected merely by clinical visits (symptom and/or sign), indicating that complete anamnesis and the history and physical examination of the patient are extremely important on every clinical visit. Measurement of the serum level of tumor markers, including CEA and SCC-Ag, is also effective to find recurrences. In particular, the SCC-Ag level was increased in about 40% of the patients with recurrence. Imaging including CT and/or US was also shown to be effective for follow-up. CT and US were performed at the same time because the use of both these imaging methods sometimes complemented the deficiencies of the other. Four patients were suspected to have recurrence by only US but not by CT (data not shown).

These FIs could therefore be factors predictive of the prognosis after recurrence. A univariate analysis indicated the presence of symptoms and/or signs, and abnormal tumor marker levels at the diagnosis of recurrence would predict more unfavorable prognosis after recurrence. In contrast, the patients whose recurrences were identified by imaging only (i.e., no symptoms or signs, and normal level of tumor markers) could therefore expect a significantly better prognosis after recurrence. A multivariate analysis also demonstrated that this factor could be an independent predictor of a favorable prognosis. This finding clearly showed that recurrence should be found as early as possible before appearance of any symptoms, signs, or tumor marker abnormalities. Furthermore, patients with recurrence later than 1 year after the initial operation were shown to have significantly better prognosis than those before 1 year in both the univariate and multivariate analyses, which may mean that recurrent lesions found within a year after surgery consisted of tumor cells with more aggressive potential than those after 1 year. However, even in such cases, earlier detection of recurrence would give a greater possibility for cure by multimodality treatments including surgery and chemoradiotherapy. Considering that most recurrences occurred within 2 years after the operation, postoperative follow-up should be more intensive for the first 2 years and less intensive for the following 3 years.

Recently, FDG-PET has been shown to be effective in detecting recurrence of esophageal cancer after surgical resection. FDG-PET seems to be more accurate than conventional CT for detection of both locoregional recurrence and distant metastases, except small lung metastasis [16,17]. The fact that FDG-PET has a larger field of imaging than CT can be another merit for detecting recurrences. However, FDG-PET is not always facilitated in most hospitals, including this one, and is reserved for patients with suspected recurrence detected by the conventional follow-up system.