

食道癌に対する ESD/EMR ガイドライン

石原 立 有馬美和子 飯塚敏郎 小山恒男 堅田親利
加藤元彦 郷田憲一 後藤 修 田中匡介 矢野友規
吉永繁高 武藤 学 川久保博文 藤城光弘 吉田雅博
藤本一眞 田尻久雄 井上晴洋

日本消化器内視鏡学会食道癌に対する ESD/EMR ガイドライン委員会

要 旨

日本消化器内視鏡学会は、日本食道学会の協力を得て食道癌に対する ESD/EMR ガイドラインを作成した。本ガイドラインは、科学的根拠に基づき系統的な手法により、食道癌内視鏡切除の術前診断、適応、切除法、治癒判定、切除後サーベイランスにおける推奨を提示するものである。

Key words 食道癌／バレット食道癌／ESD／EMR／ガイドライン

はじめに

食道癌に対する内視鏡切除法である endoscopic mucosal resection (EMR)^{1)~3)}および endoscopic submucosal dissection (ESD)⁴⁾は、本邦で開発されアジアや欧米諸国に広く普及してきた。内視鏡切除は優れた治療法であるが、その適応や治癒判定を誤ると、患者が不幸な転帰をとることがあるため慎重な対応が求められる。一方で、最近では内視鏡切除に関する様々な報告がなされ、エビデンスが蓄積されてきた。そこで、現時点でのエビデンスをもとに、食道癌内視鏡切除の術前診断、適応、切除法、治癒判定、切除後サーベイランスにおける推奨を提示するとともに、今後必要とされる研究を提示するため本ガイドラインを作成した。

診療ガイドラインは、“診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書”と定義されている⁵⁾。本版は Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017⁶⁾に従い、この定義に基づき作成された。作成においては、エビデンス至上主義ではなく実地医療に役立つ判断をなるべく取り入れ、益と害のバランスを重視し、患者側の希望や医療経済的観点を含めて検討した。推奨度の決定は、ガイドライン作成委員と内部評価委員による無記名投票により行ったが、その際に学術的利益相反のある委員は投票を棄権した。また、委員の推奨に対する投票結果をガイドラインに掲載し、読者が推奨度をより繊細に把握できるようにした。各推奨を支えるエビデンスは、いくつかの項目別のレベルを検討した上で、これらを総合して「エビデンスの強さ」を示す表記とした。

内容に関しては、ESD/EMR の具体的な手順や機器、デバイスの使用法は、消化器内視鏡ハンドブック⁶⁾にゆずり、本ガイドラインは食道癌に対する内視鏡切除の術前診断、適応、切除法、治癒判定、切除後サーベイランスにおける基本的な指針を提示するものとした。また、食道癌に対するガイドラインとして食道癌診療ガイドライン 2017 年版（第 4 版）⁷⁾が、日本食道学会から出されている。食道癌診療ガイドラインで検討されている項目に関しては、本ガイドラインで再度検討を行わずに、食道癌診療ガイドラインでの推奨の要旨を本ガイドラインに記載した。また、食道癌診療

ガイドラインの内視鏡治療に関する記載では明確に区別されていない clinical 診断と pathological 診断を、本ガイドラインでは明確に区別し、治療の適応は clinical 診断、治癒判定は pathological 診断に基づき決定することとした。

なお、本ガイドラインは日本における保険診療の範囲内で標準的な治療を行うための指針であり、診療行為を強制するものではない。実臨床においては、患者の状態や施設の状況に応じて個別的な診療方針が決定されるべきである。

本ガイドラインの作成手順

1) 委員

ガイドライン作成委員として消化器内視鏡医 11 名が作成を委嘱された。ガイドライン作成委員とともにシステマティックレビュー委員 10 名がシステマティックレビューを行った。内部評価委員として消化器内視鏡医 2 名、消化器外科医 1 名、ガイドライン作成方法論担当医 1 名、外部評価委員として消化器内視鏡医 2 名、消化管病理医 1 名、疫学専門医 1 名が評価を担当した (Table 1)。

Table 1 委員

日本消化器内視鏡学会ガイドライン委員会	
理事長	井上 晴洋(昭和大学江東豊洲病院消化器センター)
特別顧問	田尻 久雄(東京慈恵会医科大学先進内視鏡治療研究講座)
担当理事	藤本 一眞(国際医療福祉大学)
委員長	藤本 一眞(国際医療福祉大学)
食道癌に対する ESD/EMR ガイドライン委員会	
作成委員長	石原 立(大阪国際がんセンター消化管内科)
作成委員	有馬美和子(埼玉県立がんセンター消化器内科)
	飯塚 敏郎(虎の門病院消化器内科)
	小山 恒男(佐久医療センター内視鏡内科)
	堅田 親利(北里大学医学部消化器内科学)
	加藤 元彦(慶應義塾大学医学部消化器内科)
	郷田 憲一(獨協医科大学消化器内科)
	後藤 修(日本医科大学消化器内科学)
	田中 匡介(三重大学医学部消化器・肝臓内科)
	矢野 友規(国立がんセンター東病院消化器内視鏡科)
	吉永 繁高(国立がんセンター中央病院内視鏡科)
評価委員長	武藤 学(京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学)
評価委員	川久保博文(慶應義塾大学病院一般・消化器外科:日本食道学会)
	藤城 光弘(名古屋大学医学部消化器内科)
	吉田 雅博(国際医療福祉大学臨床医学研究センター)

外部評価委員	井上 晴洋(昭和大学江東豊洲病院消化器センター)
	新井 富生(東京都健康長寿医療センター病理診断科)
	小池 智幸(東北大学医学部消化器内科)
	田中 英夫(大阪府藤井寺保健所)
システマティックレビュー委員	飽本 哲兵(慶應義塾大学医学部消化器内科)
	池之山洋平(がん研有明病院消化管内科)
	石戸 謙次(北里大学病院消化器内科)
	岩坪 太郎(守口敬仁会病院消化器内科)
	岩谷 勇吾(信州大学医学部附属病院消化器内科)
	門田 智裕(国立がんセンター東病院消化器内視鏡科)
	島村 勇人(昭和大学江東豊洲病院消化器センター)
	鈴木 悠悟(虎の門病院消化器内科)
	中山 敦史(慶應義塾大学病院腫瘍センター)
	水口 康彦(国立がんセンター中央病院内視鏡科)

2) 対象利用者など,

本ガイドラインの主要な利用対象者は、消化器内視鏡診療に関わる医療従事者である。また、本ガイドラインの対象とする患者は、成人の食道癌患者である。

3) 診療ガイドラインの作成方法

(1) Clinical question (CQ)

食道癌に対する ESD/EMR を施行する際に臨床現場において判断に迷うようなもので、推奨を示すことで診療の質を高めることが期待できるものを診療ガイドライン作成委員会で決定した。CQ は Patients, Interventions, Comparisons, Outcomes, 略して PICO の形式で定式化された。各 CQ において、その介入を受ける患者にとって重要と考えられるアウトカムを診療ガイドライン作成委員会で決定した。その重要度は重大、重要、重要でない、に分類され、重大なアウトカムと重要なアウトカムについてシステマティックレビューを行った。

(2) 文献検索およびシステマティックレビュー

PICO から検索語を抽出し、日本医学図書館協会図書館司書との協力で検索式を作成し、2005 年以降 2019 年 4 月までの文献を検索した。系統的検索では収集しきれなかった論文については、適宜ハンドサーチにて取り上げた。採用基準は、ランダム化比較試験を優先したが、観察研究も採用した。採用された論文に対して、2 名が評価を行った。エビデンスの確実性（質）の評価においては、GRADE working group の提唱する方法に従い⁸⁾、最終的に高、中、低、とても低い、の 4 段階に Grading した。さらにエビデンスの確実性（質）をもとに、推奨に対するエビデンスの強さを決定した (Table 2)。

Table 2 エビデンスの強さ

A (高)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強い確信がある
B (中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C (低)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D (とても低い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

(3) 推奨およびその強さの決定

システマティックレビューの結果をもとにシステマティックレビュー委員とガイドライン作成委員が推奨文案を作成した。コンセンサス会議で、この文案をもとに推奨文を決定した。推奨の強さは、エビデンスの確実性（質）、患者の希望、益と害のバランス、コストの面から評価検討した。合意形成は、修正 Delphi 法に準じて無記名独立投票を行ったが、その際に学術的利益相反のある委員は投票を棄権した。投票の際には、最も弱い同意を 1、最も強い同意を 9（1-3：どちらかというとは不同意、4-6：どちらかというとは同意、7-9：同意）とする 9 段階の数字から 1 つを選択し、全有効投票の中央値が 7 以上のものをステートメントとして採用した。推奨の強さの表記方法は、以下の 2 方向×2 段階の表示とした。

- ・行う、または、行わないことを「強く推奨する」
- ・行う、または、行わないことを「弱く推奨する」

完成したガイドライン案は外部評価委員の評価を受けるとともに、学会会員に公開されてパブリックコメントを求めた上で、それぞれの結果に関する議論を経て、修正を加え、本ガイドラインが完成した。

4) 利益相反

本ガイドライン作成委員、評価委員の利益相反に関して各委員には下記の内容で申告を求めた。

本ガイドラインに関係し、委員個人として何らかの報酬を得た企業・団体について：

報酬（100 万円以上）、株式の利益（100 万円以上、あるいは 5%以上）、特許使用料（100 万円以上）、講演料等（50 万円以上）、原稿料（50 万円以上）、研究費、助成金（100 万円以上）、奨学（奨励）寄付など（100 万円以上）、企業などが提供する寄附講座（100 万円以上）研究とは直接無関係なものの提供（5 万円以上）

小山恒夫（講演料：武田薬品工業）、矢野友規（講演料：オリンパス）、武藤 学（研究費・助成金：オリンパス）、藤城光弘（講演料：武田薬品工業、EA ファーマ、日本製薬、研究費・助成金：HOYA、奨学寄付：EA ファーマ、エーザイ、大鵬薬品工業、アッヴィ、日本化薬、中外製薬、ギリアド・サイエンシズ、杏林製薬、田辺三菱製薬）、藤本一眞（講演料：ツムラ、EA ファーマ、アストラゼネカ、第一三共、奨学寄付：アストラゼネカ、第一三共、アステラス製薬、武田薬品工業、EA ファーマ、旭化成メディカル）、井上晴洋（特許使用料：オリンパス、講演料：オリンパス、武田薬品工業、奨学寄付：オリンパス、ボストン・サイエンティフィック ジャパン、富士フイルムメディカル）

5) 資金

本ガイドライン作成に関係した費用は、日本消化器内視鏡学会より提供された。

参考文献

1. 井上晴洋, 遠藤光夫, 竹下公矢ほか. 透明プラスチックキャップを用いた内視鏡的食道粘膜切除術 (EMRC). *Gastroenterol Endosc* 1992 ; 34 : 2387-90.
2. 幕内博康, 町村貴郎, 水谷郷一ほか. 早期食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術 : EEMR tube 法の実績. *胃と腸* 1993 ; 28 : 153-9.
3. 門馬久美子, 吉田 操, 山田義也ほか. 早期食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術の実績 : 2 チャンネル法. *胃と腸* 1993 ; 28 : 141-51.
4. Oyama T, Tomori A, Hotta K et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : S67-70.
5. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫ほか. *Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017*. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部, 東京, 2017.
6. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編. *消化器内視鏡ハンドブック改訂第 2 版*. 日本消化器内視鏡学会監修, 日本メディカルセンター, 東京, 2017.
7. 日本食道学会編. *食道癌診療ガイドライン 2017 年版*. 金原出版, 東京, 2017.
8. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* 2017 ; 87 : 4-13.

第1部 食道扁平上皮癌

第1章 食道扁平上皮癌の術前診断と内視鏡切除適応

【序説】

食道表在癌では、術前に壁深達度や病変範囲、転移の診断により進行度を評価し、治療方針を決定する。食道癌診療ガイドライン 2017 年版（第 4 版）¹⁾では、食道癌深達度診断に関するシステムティックレビュー²⁾において、EUS および拡大内視鏡が非拡大内視鏡と比較してやや高い診断精度を有していたため、深達度診断において“非拡大内視鏡に加えて EUS もしくは拡大内視鏡による精査が弱く推奨”され、clinical T1a-EP/LPM 癌が内視鏡切除の適応とされている。また、病変範囲診断では内視鏡切除範囲は狭窄リスクと密接に関連するため“術前に周在性の評価を行うことが強く推奨”され、周在性が広い場合には内視鏡的切除後狭窄の可能性があることが記載されている。一方、食道癌診療ガイドラインの内視鏡治療の章では、T1a-MM/T1b-SM1 癌は内視鏡切除の相対適応とされているが、T1a-MM/T1b-SM1 の診断が clinical なものか pathological なものかは明確にされていない。Clinical な診断と pathological な診断には、相当の乖離が生じるため分けて扱う必要がある。前述したように本ガイドラインでは内視鏡切除の適応は clinical 診断、治癒判定は pathological 診断に基づき記載することとしているが、clinical (c) T1a-MM/T1b-SM1 癌に対する内視鏡切除の妥当性は、これまであまり検討されていない。また、狭窄のリスクが非常に高い全周性食道癌に対する内視鏡切除の位置付けも明確ではない。そこで本章では、これらに関連する clinical question (CQ) に対してシステムティックレビューを行い、推奨を作成した。推奨のまとめを以下に図示する (Figure 1~4)。

Figure 1 推奨まとめ 1

範囲診断

ヨード染色 (内視鏡切除と別の日に行う場合は 1% 程度以下の低濃度ヨード液推奨) もしくは画像強調拡大内視鏡を推奨

壁深達度診断

非拡大内視鏡 + 拡大内視鏡もしくは EUS を推奨

Figure 2 推奨まとめ 2

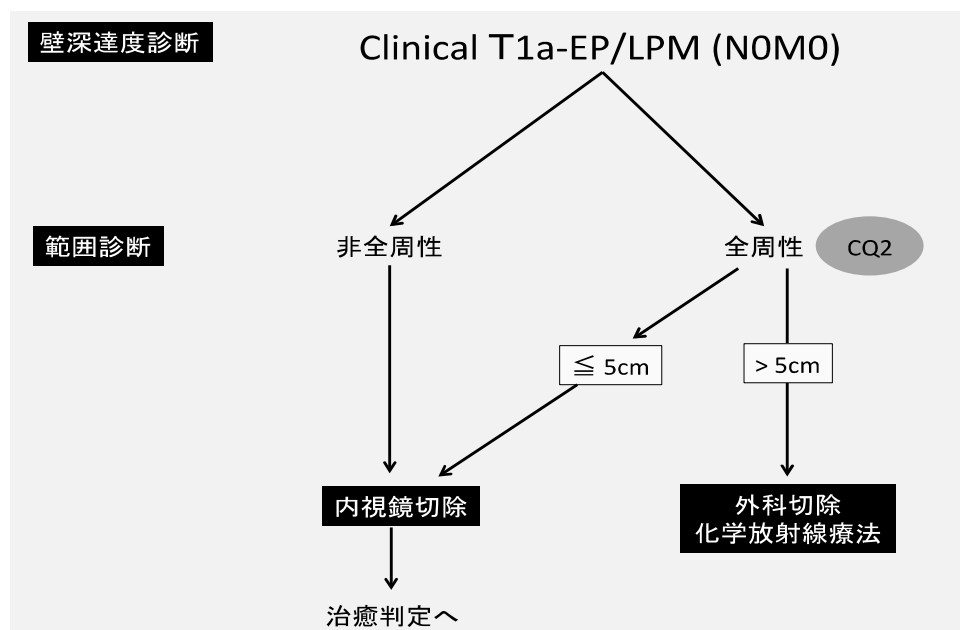


Figure 3 推奨まとめ 3

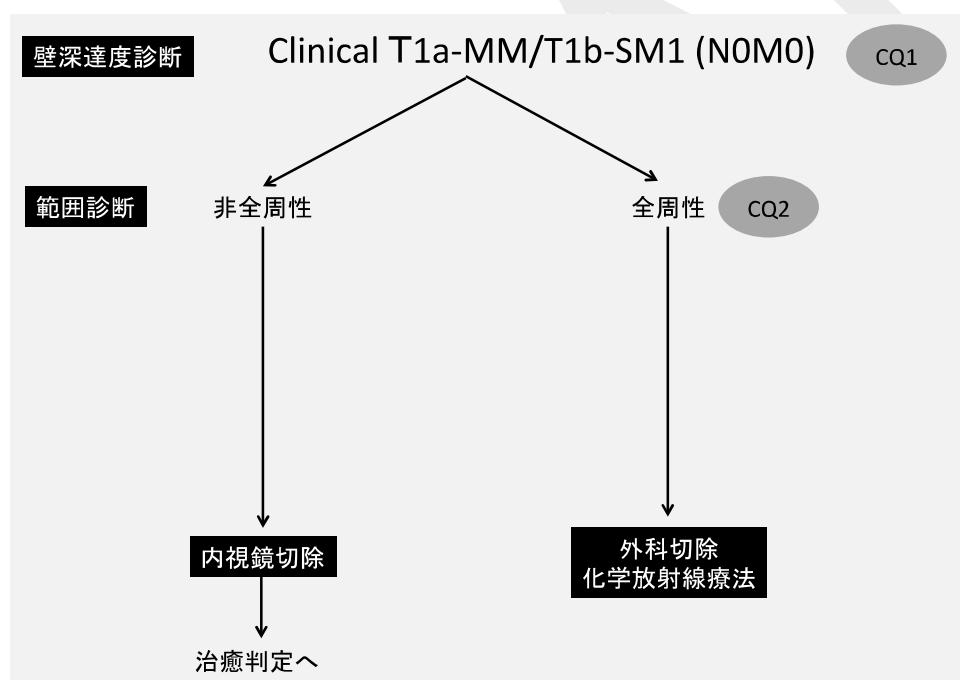
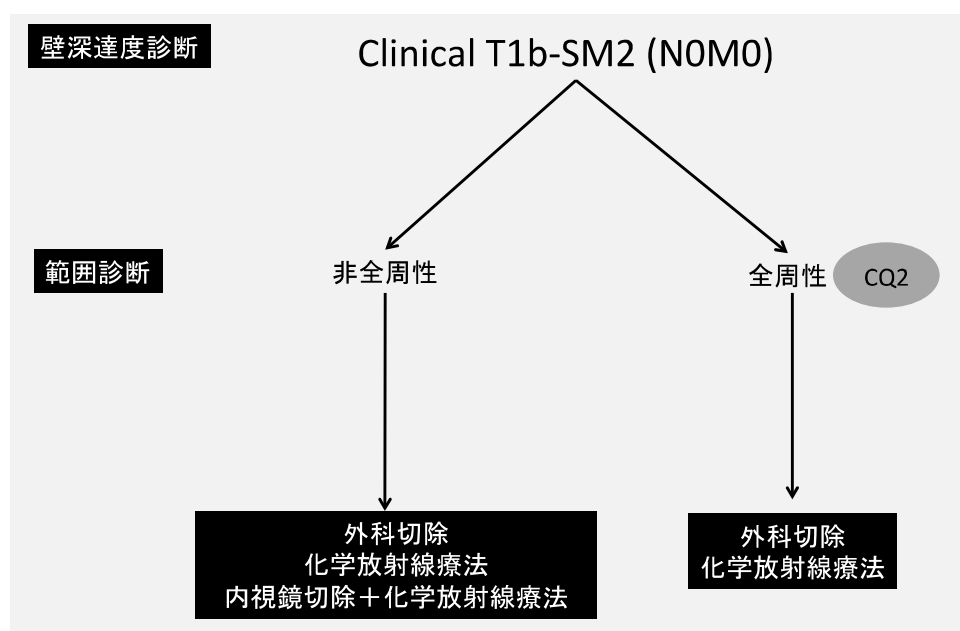


Figure 4 推奨まとめ 4



CQ1：術前診断で cT1a-MM/T1b-SM1(NOM0)の食道扁平上皮癌に，初回治療として内視鏡切除は推奨されるか

推奨文：術前に cT1a-MM/T1b-SM1 と診断した食道扁平上皮癌に対して，初回治療として内視鏡切除を行うことを弱く推奨する

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 8，最高値 9

エビデンスの強さ：C

解説：内視鏡切除の適応は主に術前の深達度診断により決定される．cT1a-MM 癌（以下，cMM 癌）は内視鏡切除の相対適応とされているが，切除後の組織所見で pathological (p) EP/LPM，脈管侵襲陰性と診断されれば，治癒切除と判断される．一方，食道癌診療ガイドライン 2017 年版では，cT1b 癌で耐術能があれば，外科切除または化学放射線療法が推奨されている．しかし，cT1b-SM1 癌（以下，cSM1 癌）と診断されても，外科切除後に pT1a-MM 以浅である場合もあり，この場合には低侵襲治療である内視鏡切除で十分であった可能性も否定できない．そこで，cMM 癌や cSM1 癌に内視鏡切除を行うことが推奨されるかどうかを明確になれば，その後の治療方針決定の大きな助けとなるため，これら癌に対する内視鏡切除の有効性について検討した．なお，内視鏡による術前診断で cMM 癌と cSM1 癌を明確に鑑別することは困難であるため，ここでは両者を同一カテゴリー，すなわち cMM/SM1 癌として扱った．

術前に cMM/SM1 癌と診断された食道表在癌に対して内視鏡切除と他の治療法の成績を比較検討した論文は文献検索で抽出されなかった．cMM/SM1 癌を外科切除もしくは内視鏡切除し，その病理結果を検討した研究に関して文献検索を行ったところ，PubMed：262 編，Cochrane：15 編，医中誌：78 編の論文が抽出された．この 355 編を一次スクリーニングにかけ，さらに 57 編を二次スクリーニングにかけて，最終的に 7 編の論文^{3)~9)}を対象にシステマティックレビューを行ったうえで，

追加治療としての化学放射線療法を施行した論文¹⁰⁾や内視鏡切除と外科切除を比較した論文^{11),12)}を加えて検討を行った。

術前深達度診断精度

まず、術前診断能に関して画像強調拡大内視鏡、EUS の診断精度を検討した。日本食道学会拡大内視鏡分類の B2 血管をもとに cMM/SM1 と診断したものの切除後病理診断を検討した研究を集計すると、6 編から計 212 病変あり^{3)~8)}、その病理診断は pEP/LPM 27.4% (58/212), pMM/SM1 55.7% (118/212), pSM2 17.0% (36/212) であった (Table 3)。IPCL Type-V3 血管をもとに cMM/SM1 と診断したものの⁹⁾の切除後病理診断は、pEP/LPM 29.8%, pMM/SM1 42.3%, pSM2 27.9% であった。EUS 所見をもとに cMM/SM1 と診断したものの³⁾の切除後病理診断は、pEP/LPM 55.2%, pMM/SM1 29.3%, pSM2 15.5% であった (Table 4)。

上記結果から、cMM/SM1 癌と治療前に診断されても、27.4~55.2% は内視鏡切除で治癒する可能性が高い pEP/LPM 癌であること、逆に pSM2 癌と深い病変も 15.5~27.9% 含まれることが分かる。すなわち、cMM/SM1 癌の術前診断能は十分なものではなく、この場合には患者の立場を考えると、選択可能な治療の中ではより低侵襲なものを選択すべきと考える。

Table 3 拡大内視鏡による深達度診断精度

拡大内視鏡診断	pEP/LPM	pMM/SM1	pSM2
cEP/LPM (B1 血管)	92.4% (661/715 病変)	6.0% (43/715 病変)	1.5% (11/715 病変)
cMM/SM1 (B2 血管)	27.4% (58/212 病変)	55.7% (118/212 病変)	17.0% (36/212 病変)
cSM2 (B3 血管)	0% (0/43 病変)	9.3% (4/43 病変)	90.7% (39/43 病変)

Table 4 EUS による深達度診断精度

EUS 診断	pEP/LPM	pMM/SM1	pSM2
cEP/LPM	84.0% (89/106 病変)	14.2% (15/106 病変)	1.9% (2/106 病変)
cMM/SM1	55.2% (32/58 病変)	29.3% (17/58 病変)	15.5% (9/58 病変)
cSM2	30.0% (3/10 病変)	30.0% (3/10 病変)	40.0% (4/10 病変)

内視鏡切除の安全性と非治癒切除例への追加治療

cSM1/SM2 癌を対象に、内視鏡切除後の病理組織学的評価に基づいて化学放射線療法を加える治療法の有効性に関して検討した検証的研究に、JCOG0508 試験がある¹⁰⁾。この研究では内視鏡切除後の病理結果で「pMM, 脈管侵襲なしかつ断端陰性」患者は経過観察, 「pMM, 脈管侵襲ありかつ断端陰性」, または「pSM かつ断端陰性」患者は予防的化学放射線療法 (41.4 Gy), 「断端陽性」患者の場合は根治的化学放射線療法を行ったところ、全患者の 3 年全生存率は 92.6% (90%CI: 88.5-95.2), 3 年無増悪生存率 89.7% (90%CI: 84.2-93.4) という結果であった。そのうち pMM, 脈管侵襲ありかつ断端陰性, または pSM かつ断端陰性患者で予防的化学放射線療法を行った群の 3

年全生存率は 90.7% (90%CI : 84.0-94.7) と良好な結果であった。内視鏡切除に関連した Grade 3 (CTC-AE 3.0) 以上の有害事象は食道狭窄を 0.6%に認めたのみであった。本研究の結果より、cMM/SM1 癌よりさらに進行した cSM1/SM2 癌に対しても内視鏡切除が安全に施行でき、この内視鏡切除が非治癒切除に終わった場合でも、病理所見に基づき適切な追加治療を行えば、良好な予後が期待できることが確認された。

内視鏡切除と外科切除の比較

食道扁平上皮癌の pT1 癌に対して ESD と外科切除の成績を比較した報告は 2 編あり、いずれも単施設後方視的観察である。上海からの報告¹¹⁾では、ESD 群は治療関連死が有意差はなかったものの少なく (0.3% vs 1.5%, $P<0.186$)、重篤な合併症 (15.2% vs 27.7%, $P<0.001$)、特に食道瘻形成 (0.3% vs 16.4%, $P<0.001$)、呼吸器合併症 (0.3% vs 3.6%, $P<0.004$) は有意に少なかった。ESD 群は治療後狭窄が多かったが有意差はなかった (13.4% vs 9.9%, $P<0.203$)。ESD 群は、治療時間および入院期間が短く (49 分 vs 240 分, $P<0.001$, 3 日 vs 11 日, $P<0.001$)、入院費用が安かった (中央値 \$2,813 vs \$10,001, $P<0.001$)。平均 21 カ月の経過観察による全死亡、疾患特異的死亡率、転移再発率も両群間で差を認めなかった。年齢、性別、深達度、他臓器癌、放射線療法の有無で交絡を調節してもほぼ同様の結果であった。韓国からの報告¹²⁾も同様に、ESD 群 43 カ月、外科切除群 63 カ月の平均観察期間で、ESD 群の全生存率、疾患特異的生存率、無再発生存率は、外科切除群と差がなかった。以上より、pT1 癌に対し内視鏡切除が外科切除に比べ安全かつ低侵襲で、医療経済的にも優れていると考えられる。また、患者も外科切除より内視鏡切除を希望することが考えられ、患者希望にも合致すると考える。

まとめ

以上の検討より、内視鏡切除は外科切除に比べて低侵襲な治療である。また、cMM/SM1 癌に対して内視鏡切除は安全に施行でき、その 27.4~55.2%は内視鏡切除で治癒する可能性が高い pEP/LPM 癌である。もし、内視鏡切除後の病理結果で非治癒切除であっても、追加治療により良好な予後が期待できる。このような結果から、益と害のバランスを考慮して、「術前に cMM/SM1 と診断した食道扁平上皮癌に対して、内視鏡切除を行うことを弱く推奨する」とした。ただし、内視鏡切除後に追加治療が必要になる可能性があることを説明した上で治療方針を決める必要がある。

CQ2 : 全周性の食道表在扁平上皮癌に内視鏡切除は推奨されるか。

推奨文 : cT1a-EP/LPM, 長径 50 mm 以下の、全周性食道表在扁平上皮癌には狭窄予防処置を併用した上での内視鏡切除を行うことを弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価 : 中央値 7, 最低値 3, 最高値 9
エビデンスの強さ : C

解説 : 食道癌に対する内視鏡切除は低侵襲で根治性も高い治療である。しかし、全周性の内視鏡切除後には、難治性の狭窄が生じることがあり、この場合には患者の QOL を著しく低下させる。一方、最近では全周切除後の狭窄も予防可能という報告がなされるようになった。全周性の食道癌に内視鏡切除を行うことが推奨されるかどうかは明確になれば、治療方針決定の大きな助けとなる。

全周性の食道表在扁平上皮癌に対して内視鏡切除を行った場合に、良好な予後が得られているか、QOLが損なわれていないかが最も重要ではあるが、そのような観点で内視鏡切除と他治療の成績を直接比較検討した報告は文献検索で抽出されなかった。そこで、全周性の内視鏡切除後の狭窄に関する成績、表層拡大型食道癌に対する内視鏡切除の成績、cT1N0M0食道癌に対する外科切除や化学放射線療法などの成績を間接的に比較することとした。

全周性のESDの治療成績を検討した研究に関し文献検索を行ったところ、PubMed：151編、Cochrane：18編、医中誌：26編の論文が抽出された。この195編を一次スクリーニングにかけ、さらに27編を二次スクリーニングにかけて、最終的に予防的内視鏡的バルーン拡張、ステロイド局注、ステロイド内服、PGAシートの効果を検討していた、1編のRCT¹³⁾と12編の後方視的観察研究^{14)~25)}についてシステマティックレビューを行った。

全周性食道癌に対するESDの成績

食道癌に対するESDの生存率に関してはこれまでに多数報告されているが、全周性食道癌のサブグループに関して生存率を記載している報告は、われわれが検索した範囲で抽出されなかった。しかし亜全周以上の切除を行った22例（全周7例を含む）を中央値で15.5カ月経過観察し、無再発生存であったという報告²⁶⁾や、亜全周以上の切除を行った51例（全周11例を含む）を中央値で29カ月経過観察し、狭窄を来した7例全例でバルーン拡張（中央値4回）による狭窄解除に成功し、重篤な有害事象を認めなかったと報告されている¹⁶⁾。ESDの完全（切除断端陰性）切除率は、記載があるものはすべて100%^{14),19)}であった。全周性食道癌に対するESDの治癒切除率に関する報告はなかったが、全周性食道癌同様に広範な病変である表層拡大型食道癌に対する内視鏡切除の成績をみたものでは、cT1a-EP/LPM癌では70%の患者で治癒切除であったと報告されている²⁷⁾。

全周性食道癌に対するESD後の狭窄率（狭窄予防なし）

内視鏡切除後に狭窄予防を行わなかった場合には^{13),15),17),18),22),23)}、31例全例で狭窄を来し、狭窄解除に平均26回のバルーン拡張を要しており、狭窄予防なしでの内視鏡切除が推奨される結果ではなかった。

全周性食道癌に対するESD後の狭窄率（ステロイドによる狭窄予防を行った場合）

内視鏡切除後の狭窄予防に、ステロイド局注を行った患者は45例で狭窄率は76%^{13),15),16),20),21)}、ステロイド内服を行った患者は44例で狭窄率は55%^{14),16),18)~20),22),23)}、ステロイド局注と内服の両方を行った患者は14例で狭窄率は71%²³⁾であった。しかしこれらの検討には平均長軸長が6cmと、かなり広範な食道癌が多く含まれていた。

一方で、Miwataら²⁰⁾は、全周切除後にステロイド局注もしくはステロイド内服にて狭窄予防を行った患者を検討し、狭窄リスクとして長径50mmを超える切除径をあげている。長径50mmを超える切除を行った場合には、85%（11/13例）に6回以上の拡張術が必要であったが、長径50mm以下の切除の場合は、6回以上の拡張術が必要であったのは17%（1/6例）のみであった。この報告には長径50mm以下を切除した場合の具体的な拡張回数は記載されていないが、比較的少ない回数に抑えられる可能性が高い。また山口ら¹⁶⁾は全周切除例でも経口ステロイドをプレドニン30mg

から開始し 12～18 週と長めに投与すれば狭窄率は 27.3% (3/11 例) で、狭窄した場合でも、その解除に必要なバルーン拡張は平均 1.6 回と報告している。Shibagaki²⁶⁾らは、ESD 直後と 1 週間後、軽度狭窄出現時に、内視鏡下にステロイドを食道内に充填させることにより、全周切除 7 例で狭窄が完全に予防できたことを報告している。このように、長軸径 50 mm 以下の短いものに限れば狭窄を来しても拡張回数は比較的少ない回数で済むことや、全周切除後の狭窄予防に有効な方法が開発されていることが分かる。

ESD とステロイド投与に関する有害事象

ステロイドによる狭窄予防を行った場合には、壁の脆弱化による穿孔のリスク^{28),29)}や、ステロイド内服では、糖尿病や非常に稀ではあるが重篤な感染症の報告がある³⁰⁾。また、広範な病変の ESD は小さな病変に比べて、有意差はないものの合併症発生率が高く²⁷⁾、熟練した内視鏡医が行うことが望ましい。

ラジオ波焼灼療法 (RFA)

近年海外では、バレット食道に対して行われる RFA が、表在型食道扁平上皮癌の治療にも行われている (本邦未承認)。中国の研究³¹⁾では moderate grade intraepithelial neoplasia (MGIN) ～ cT1a 癌 96 例のうち、解析対象となった 90 例に対して、1 年かけて 1～4 度の RFA を行い、78 例で病変がいったん消失したが、12 例では病変が残存した。病変が残存した 12 例のうち 5 例は追加 RFA や EMR で病変が消失したが、他の 6 例は病変が進行し 4 例に外科切除、1 例に CRT、1 例に ESD が施行された (他の 1 例は脱落)。また、病変がいったん消失した 78 例からも、3 例が SM 癌で再発し、8 例が moderate～high grade IN で再発していた。このように現状では、MGIN～cT1a 食道癌に対する RFA の効果は不十分である。

化学放射線療法

cT1N0M0 の食道扁平上皮癌 72 例に対する CRT の Phase II 試験 (JCOG9708)³²⁾では 90%以上に完全奏効が得られ、4 年全生存率 80.5%であった。しかし、対象の 31%に局所再発 (異時性食道内多発癌を含む) を認め、4 年無病生存率は 52.8%であった。

最近の報告³³⁾では cT1bN0M0 の食道扁平上皮癌 36 例に対し根治的 CRT を行った後方視的研究において 5 年全生存率 86%、5 年無病生存率は 59%と局所や転移再発を多く認めていた。

有害事象として、JCOG9708 試験³²⁾では Grade 2 以上の呼吸困難を 11.1%、食道炎を 2.7%、虚血性心疾患を 2.7%、心膜炎を 2.7%、不整脈を 1.4%に認めた。最近の報告³³⁾では Grade 2 以上の食道狭窄を 11%、胸水を 14%、Grade 4 の心嚢液貯留を 3%、Grade 5 の肺炎を 3%に認めた。

外科切除

本邦において cT1aN0M0 食道癌のみを対象とした外科切除の成績に関する最近の報告は、文献検索で抽出されなかった。参考材料ではあるが、cT1bN0M0 食道癌を対象にした JCOG0502 試験における外科切除の成績³⁴⁾では、5 年生存率は 86.5%と良好であった。一方で有害事象として、Grade 3,4 の縫合不全が 6.3%、肺炎 7.7%、反回神経麻痺 2.9%、瘻孔 1.9%が発生したと報告されている。

コスト

本邦における 2018 年度改正の診療報酬点数は外科切除再建術（頸部、胸部、腹部操作）が 77,040 点、放射線療法は 2,700 点+840 点×照射回数、放射線化学療法はそれに薬剤の点数が加算、食道 ESD が 22,100 点、食道狭窄拡張術（拡張用バルーンによるもの）が 12,480 点である。診療報酬点数のみの計算では 5 回以上のバルーン拡張を行うと ESD の診療費用が外科切除を上回るが、これに入院費用と CRT の場合は各種薬剤点数などが加わるため正確な比較は困難である。

まとめ

ESD と CRT の益と害をまとめると、両者とも臓器温存が可能で比較的低侵襲な治療である。ESD では高頻度で発生する術後狭窄が問題となるが、切除長径が 50 mm 以下で狭窄予防処置を施せば、狭窄を来しても 5 回以下の拡張で解除される可能性が高い。また、最近はより有効な狭窄予防法も開発されている。重篤な偶発症は稀である。一方、CRT では高頻度で発生する偶発症はないが、呼吸困難や心嚢液貯留などやや重篤な偶発症の発生があり、最近の報告では肺炎死亡を 3%に認めている³¹⁾。また、ESD では 1 週間程度の入院と、狭窄を来せばバルーン拡張のための通院が必要となり、CRT では化学療法時の入院と放射線療法のための比較的多くの通院が必要となる。

また効果に関しては、ESD では食道癌は高率に完全切除されるため局所根治性に優れ、cEP/LPM 癌、50 mm 以下に限ると 70%程度に治癒切除が期待できる。一方 CRT は 90%に完全奏効が得られるものの、比較的高い局所再発のリスクがある。局所再発は PDT や ESD でサルベージ可能なことが多いが、局所再発に対するかなり綿密なサーベイランスが必要となる。

このように ESD と CRT では、益と害のプロフィールが異なるため単純には比較できないが、対象を cEP/LPM 癌、50 mm 以下に絞ると、ESD の益と害のバランスは、その侵襲度の低さから少なくとも CRT と同等か勝ると判断する。その場合、異時性食道内多発癌や転移再発のリスクが高い食道癌において、後の治療として CRT の選択肢を温存するという観点からも、ESD と CRT のいずれもが適応できる状況では ESD を推奨できると考える。

ESD と外科切除の益と害をまとめると、癌の短期的な根治性では外科切除が勝るが、縫合不全などの比較的重篤な偶発症が約 19%に発生し、術後の QOL 低下も懸念される。一方、先述したように ESD では治癒切除が期待でき、治癒切除が得られなかった場合も追加治療で根治性は担保できる。臓器温存の益と術後合併症の害の面から、ESD を推奨できると考える。

今後は、治療後の予後や QOL、狭窄予防効果などを包括的かつ前向きにみた、多施設研究により全周性食道癌に対する ESD の有効性をより明らかにする必要がある。

以上より、十分なエビデンスに裏打ちされたものではないため推奨度は弱いですが、50 mm 以下の cEP/LPM、全周性食道癌には ESD を推奨する。

参考文献

1. 日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
2. Ishihara R, Matsuura N, Hanaoka N et al. Endoscopic imaging modalities for diagnosing invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and

meta-analysis. BMC Gastroenterol 2017 ; 17 : 24. Publication Date: 2 Feb 2017; DOI: 10.1186/s12876-017-0574-0.

3. Mizumoto T, Hiyama T, Oka S et al. Diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma invasion depth before endoscopic submucosal dissection. Dis Esophagus 2018 ; 31. Publication Date: 18 Dec 2017; DOI: 10.1093/dote/dox142. Erratum in: Dis Esophagus 2018 ; 31. Publication Date: 18 Apr 2018; DOI: 10.1093/dote/doy036.
4. Oyama T, Inoue H, Arima M et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. Esophagus 2016 ; 14 : 105–12.
5. Kim SJ, Kim GH, Lee MW et al. New magnifying endoscopic classification for superficial esophageal squamous cell carcinoma. World J Gastro : 2017 ; 23 : 4416–21.
6. 藤原純子, 門馬久美子, 立石陽子ほか. 深達度診断における B2 血管の意義. 胃と腸 2014 ; 49 : 174–85.
7. 土橋 昭, 郷田憲一, 小林寛子ほか. 鑑別・深達度診断における B1 血管の意義. 胃と腸 2014 ; 49 : 153–63.
8. 竹内 学, 橋本 哲, 小林正明ほか. 深達度診断における B2 血管の意義. 胃と腸 2014 ; 49 : 164–72.
9. Sato H, Inoue H, Ikeda H et al. Utility of intrapapillary capillary loops seen on magnifying narrow-band imaging in estimating invasive depth of esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy. 2015 ; 47 : 122–8.
10. Minashi K, Nihei K, Mizusawa J et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma. Gastroenterology. 2019 ; 157 : 382–90.
11. Zhang Y, Ding H, Chen T et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection vs esophagectomy for T1 esophageal squamous cell carcinoma in a real-world cohort. Clin Gastroenterol Hepatol 2019 ; 17 : 73–81.e3.
12. Min YW, Lee H, Song BG et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. Gastrointest Endosc 2018 ; 88 : 624–33.
13. Takahashi H, Arimura Y, Okahara S et al. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. BMC Gastroenterol 2015 ; 15 : 1. Publication Date: 22 Jan 2015; DOI: 10.1186/s12876-014-0226-6.
14. Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T et al. Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. BMC Gastroenterol 2011 ; 11 : 46. Publication Date: 4 May 2011; DOI: 10.1186/1471-230X-11-46.

15. 橋本 哲, 竹内 学, 水野研一ほか. 食道亜全周・全周 ESD 後の狭窄予防: ステロイド局注の立場から. 胃と腸 2013 ; 48 : 1303–9.
16. 山口直之, 磯本 一, 福田浩子ほか. 食道亜全周・全周 ESD 後の狭窄予防: ステロイド内服の立場から. 胃と腸 2013 ; 48 : 1291–302.
17. 井上晴洋, 南ひとみ, 佐藤嘉高ほか. 食道全周性 ESD と予防的拡張術. 胃と腸 2009 ; 44 : 394–7.
18. Kataoka M, Anzai S, Shirasaki T et al. Efficacy of short period, low dose oral prednisolone for the prevention of stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection (ESD) for esophageal cancer. *Endos Int Open* 2015 ; 03 : E113–7. Publication Date: 29 Oct 2014; DOI: 10.1055/s-0034-1390797.
19. Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T et al. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 1115–21.
20. Miwata T, Oka S, Tanaka S et al. Risk factors for esophageal stenosis after entire circumferential endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc* 2016 ; 30 : 4049–56.
21. Funakawa K, Uto H, Sasaki F et al. Effect of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms and risk factors for postoperative stricture. *Medicine*. 2015 ; 94 : e373–7. Publication Date: Jan 2015; DOI: 10.1097/MD.0000000000000373.
22. Sato H, Inoue H, Kobayashi Y et al. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 2013 ; 78 : 250–7.
23. Kadota T, Yano T, Kato T et al. Prophylactic steroid administration for strictures after endoscopic resection of large superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Endosc Int Open* 2016 ; 4 : E1267–74. Publication Date: 21 Nov 2016; DOI: 10.1055/s-0042-118291.
24. Sakaguchi Y, Tsuji Y, Fujishiro M et al. Triamcinolone injection and shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue for postoperative stricture prevention after esophageal endoscopic resection: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111 : 581–3.
25. Nagami Y, Shiba M, Tominaga K et al. Hybrid therapy with locoregional steroid injection and polyglycolic acid sheets to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open* 2016 ; 4 : E1017–22. Publication Date: 25 Aug 2016; DOI: 10.1055/s-0042-111906.
26. Shibagaki K, Ishimura N, Oshima N et al. Esophageal triamcinolone acetate-filling method: a novel procedure to prevent stenosis after extensive esophageal endoscopic submucosal dissection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2018 ; 87 : 380–9.
27. Yamashina T, Ishihara R, Uedo N et al. Safety and curative ability of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancers at least 50 mm in diameter. *Dig Endosc* 2012 ; 24 : 220–5.

28. Tsujii Y, Nishida T, Nishiyama O et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2015 ; 47 : 775–83.
29. Yamashina T, Uedo N, Fujii M et al. Delayed perforation after intralesional triamcinolone injection for esophageal stricture following endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2013 ; 45 : E92.
30. Ishida T, Morita Y, Hoshi N et al. Disseminated nocardiosis during systemic steroid therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2015 ; 27 : 388–91.
31. Yu X, van Munster SN, Zhang Y et al. Durability of radiofrequency ablation for treatment of esophageal squamous cell neoplasia: 5-year follow-up of a treated cohort in China. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 89 : 736-48.e2.
32. Kato H, Sato A, Fukuda H et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 2009 ; 39 : 638-43.
33. Murakami Y, Takahashi I, Nishibuchi I et al. Long-term results of definitive concurrent chemoradiotherapy for patients with esophageal submucosal cancer (T1bN0M0). *Int J Clin Oncol* 2015 ; 20 : 897-904.
34. Kato K, Igaki H, Ito Y et al. Parallel-group controlled trial of esophagectomy versus chemoradiotherapy in patients with clinical stage I esophageal carcinoma (JCOG0502). *J Clin Oncol* 2019 ; 37(4_suppl) : 7.

第2章 食道扁平上皮癌内視鏡切除

【序説】

食道表在癌に対する内視鏡切除は、広く普及し日常的に行われている。その目的は腫瘍の除去と同時に組織学的診断を得ることである。分割切除を行うと局所再発のリスクが高くなることが分かっているため、根治性の観点から一括切除を行うことが必要である。また、正確な組織診断は追加治療の有無や再発の可能性を得る重要な情報となる。このためにも一括切除を行う必要がある。従来の EMR で分割切除されていた病変も、ESD で一括切除が可能となっている。この ESD をこれまで以上に容易にするトラクションデバイスなどの技術の普及が期待されている。

また、内視鏡切除後の粘膜欠損が 3/4 周以上になると、60%以上の割合で狭窄が生じることが知られている。食道狭窄は術後の QOL を低下させるため、食道癌診療ガイドライン 2017 年版（第 4 版）¹⁾では、“狭窄予防として、予防的バルーン拡張術、ステロイド局注、ステロイド内服のいずれかを行うことを強く推奨する”とされている。本章では予防法に関して一歩踏み込んだ推奨が行えるよう、ステロイド局注に関する clinical question (CQ) を立て推奨を作成した。さらに内視鏡切除後のマネジメントの CQ として、proton pump inhibitor (PPI) の必要性に関する項を設定し、推奨を作成した。推奨のまとめを以下に図示する (Figure 5)。

Figure 5 推奨まとめ

切除	原則一括切除 糸付クリップの使用推奨	CQ3
切除後	粘膜欠損が3/4周以上の場合は狭窄予防推奨 (推奨法の一つがトリアムシノロンの局注)	CQ4
	PPI投与は推奨しない (GERD症状を認める患者、現在LOS分類Grade A 以上の逆流性食道炎を認める患者を除く)	CQ5

CQ3: 食道表在扁平上皮癌に対する ESD を行う場合に、トラクションデバイスの使用が推奨されるか。

推奨文: 食道表在扁平上皮癌に対する ESD を行う際には、糸付きクリップによるトラクションデバイスを用いることを弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8.5，最低値 7，最高値 9
エビデンスの強さ：B

解説: 管腔が狭い食道内でいかに安全に食道表在扁平上皮癌に対する内視鏡切除を行うかは、実臨床における課題である。ESD 時に発生しうる穿孔などの重篤な偶発症は、時に医療資源を消費することになる。トラクションデバイスを用いることで、安全性の向上に寄与するものと期待されている。したがって、治療時間の短縮、偶発症の減少などの安全性の観点からトラクションデバイスの使用に関して検討する必要がある。

食道癌に対する ESD におけるトラクションデバイスの有用性を検討した研究に関して文献検索を行ったところ、PubMed：337 編、Cochrane：138 編、医中誌：62 編の論文が抽出された。この 537 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 17 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に糸付きクリップの有用性を検討した 1 編のランダム化比較試験と 2 編の症例対照試験を対象に定性的システマティックレビューを行った。

治療成績の評価 (Table 5)

いずれの検討も 2 人以上の熟練者が治療を行っていた。治療時間について、ランダム化比較試験²⁾において有意差を持って短縮することが示された (19.8 分 vs 31.8 分, $P=0.044$)。症例対照試験においては、1 編³⁾で有意差があり、もう 1 編⁴⁾では有意差がないという結果であった。有意差が認められなかった試験については全周例など周在性の広い患者も含まれており、半周以下の患者に限れば有意差が認められている (22.0 分 vs 26.5 分, $P=0.018$)。

Table 5 治療時間

糸付きクリップ	あり	なし	P 値	文献
	19.8 分	31.8 分	0.044	2
治療時間	104 分	156 分	0.003	3
	27.5 分	34.8 分	0.252	4

偶発症の評価 (Table 6)

偶発症については筋層損傷，穿孔について評価を行っている．ランダム化比較試験²⁾において筋層損傷例は 40% vs 55% (P=0.34) で有意差はなく，穿孔例は両群に 1 例も認められていなかった．症例対照試験^{3),4)}では，穿孔例はともになく，筋層損傷は，1 編では非使用群に 15%，使用群 0%，もう 1 編では非使用群 30%，使用群 10%，有意差あり (P=0.007) であった．

Table 6 筋層損傷

糸付きクリップ	あり	なし	P 値	文献
	40% (8/20 例)	55% (11/20 例)	0.34	2
筋層損傷	0% (0/67 例)	15% (3/20 例)	-	3
	10% (5/50 例)	30% (15/50 例)	0.007	4

まとめ

トラクションデバイスの使用は，治療時間の短縮に関しては寄与するものと考えられる．安全性に関してもリスクを増加させることはない．糸付きクリップというトラクションデバイスを使用しても患者側のコスト増加がなく実質的な害がないため，トラクションデバイスを使用することを弱く推奨する．

CQ4：食道表在癌内視鏡切除後の粘膜欠損の周在が 3/4 周以上となった際に，トリアムシノロンの局注は予防なしと比べて推奨されるか．

推奨文：食道表在癌内視鏡切除後の粘膜欠損の周在が 3/4 周以上となった際に，トリアムシノロンの局注を弱く推奨する．

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 5，最高値 9

エビデンスの強さ：B

解説：本 CQ に対して文献検索を行ったところ，PubMed：190 編，Cochrane：81 編，医中誌：73 編の論文が抽出された．この 344 編を一次スクリーニングにかけ，さらに 39 編を二次スクリーニングにかけて，最終的に 1 編のランダム化比較試験と 3 編の症例対照試験を対象に定性的システマティックレビューを行った．粘膜切除が非全周性の場合と全周性になる場合とで，トリアムシノロン局注後の狭窄の程度が異なるため，両者を分けて解説する．

非全周性の粘膜欠損に対する狭窄予防効果 (Table 7)

非全周性病変に対してトリアムシノロンの局注を行った場合、狭窄率は10～45%^{5)～8)}であり、局注を行わなかった場合の61～82%と比較して有意に狭窄率が低い傾向にあった。また、狭窄後にバルーン拡張術を要した平均回数も局注群で少ない傾向であった(局注群:0～1.7回 vs 非局注群:2～6回)^{5)～8)}。

Table 7 非全周性の粘膜欠損

周在性	局注	局注量 (mg)	局注時期 (Day)	狭窄率 (%)		拡張回数		文献
>2/3	TA	40	0	45 (5/11)	P=0.18	6.1*	P < 0.05	5
	control	0	—	82 (9/11)		12.5*		
>3/4	TA	50	3,7,10	36 (17/47)	P=0.06	—		6
	control	0	—	61 (17/28)		—		
>3/4	TA	100	0	10 (3/30)	P<0.01	0	P < 0.01	7
	control	0	—	66 (19/29)		2		
>3/4	TA	18-62	3,7,10	19 (4/21)	P<0.01	1.7	P < 0.01	8
	control	0	—	75 (15/20)		6.6		

TA : Triamcinolone acetoneide, * : 全周が含まれる

全周性粘膜欠損に対する狭窄予防効果 (Table 8)

全周性病変に対するトリアムシノロンの狭窄予防効果は得られておらず、トリアムシノロンの局注の有無にかかわらず、狭窄率は2編^{5),6)}での検討ではあるが、いずれも100%であった。しかし粘膜欠損の広さに比較して、少ない局注量での検討であった。一方で、狭窄後にバルーン拡張術を要した平均回数は局注群で少ない傾向であった(局注群:6-10.4 vs 非局注群:12.5-22.2)^{5),6)}。拡張を要した期間については2編ともに有意差は認められなかった。

Table 8 全周性の粘膜欠損

局注	局注量 (mg)	局注時期 (Day)	狭窄率 (%)		拡張回数		文献
TA	40	0	100 (5/5)	P=0.99	10.4	P<0.05	5
control	0	—	100 (5/5)		22.2		
TA	50	3,7,10	100 (6/6)	P=1.0	6.0*	P<0.05	6
control	0	—	100 (5/5)		12.5*		

TA:Triamcinolone acetoneide, * : 7/8 周～全周病変

有害事象

安全性に関しては、トリアムシノロンの局注が直接影響した偶発症かどうかの判断を著者自身が明確にしていなかったため、狭窄を来した後の拡張術時の偶発症を含めての検討となっている。非全周

性病変の場合、穿孔もしくは出血が報告されており、0～6.25%（16例中1例）^{5)~8)}、全周性では0～33.3%（6例中2例）^{5),6)}であった。

経済的側面

トリアムシノロン局注にかかるコストは、現段階で、トリアムシノロン 40 mg アンプル：815 円、内視鏡下局注針：2,000 円などであり、バルーン拡張術は 12,480 点であるのに対し、バルーン単価は単回使用で 65,000 円などのコストがかかる（2019 年 9 月時点）。したがってトリアムシノロン局注によりバルーン拡張回数が減ることによって一連の治療にかかわるコストの削減につながる。

まとめ

トリアムシノロン局注後に起こる穿孔は、筋層への局注を避けることで回避可能であり、またバルーン拡張における穿孔はやや小さめの径のバルーンを使用することで回避できる可能性が高いことを考慮すると、トリアムシノロンの局注は、全周例に対する効果は狭窄率ではみられなかったものの拡張回数を有意に減少させる効果は認められ、非全周性の切除例には十分な狭窄率の減少効果がみられた。こうした状況から、トリアムシノロンの局注が狭窄予防に寄与する可能性は示唆される。安全性の側面も考慮すると、現状ではトリアムシノロンの局注を弱く推奨する。

CQ5：食道表在扁平上皮癌に対する内視鏡切除後に、PPI 投与が推奨されるか。

推奨文：食道表在扁平上皮癌に対する内視鏡切除後に、以前から GERD 症状を認める患者、現在 LOS 分類 Grade A 以上の逆流性食道炎を認める患者を除くと、出血予防や潰瘍治癒促進目的に PPI を投与しないことを弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 7，最高値 9

エビデンスの強さ：C

解説：食道表在扁平上皮癌の増加とともに、それに対する内視鏡切除も実臨床で一般的に行われている。その術後管理においては、これまで先行して行われていた早期胃癌に対する内視鏡切除後のマネジメントに準じて行うことが多かった。しかし胃と異なり食道においては胃酸に曝露される機会はそれほど高くなく、PPI の投与によるメリットや経済的観念から、PPI 投与に関して検討する必要がある。

食道癌に対する内視鏡切除後における PPI の有用性を検討した研究に関して文献検索を行ったところ、PubMed：187 編、Cochrane：120 編、医中誌：187 編の論文が抽出された。この 344 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 3 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に 1 編のランダム化比較試験を対象に定性的システマティックレビューを行った。

本研究⁹⁾は、frequency scale for symptoms of GERD (FSSG) が7点以下の患者を対象とし、LOS 分類Grade A以上の逆流性食道炎を認める患者や、ステロイドやnon-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) の投与が必要な患者、食道扁平上皮癌に対する手術・放射線・抗癌剤治療が過去に行われた患者を除外している。

潰瘍治癒率、GERD症状の出現率において評価され、PPI投与の有無にかかわらず差がなく、有用性は認められなかった[潰瘍治癒率：84%（無）vs 85%（有），GERD症状：25%（無）vs 30%（有）]。

PPI投与が考慮されるのは、内視鏡切除後にGERD症状が出現したときであり、90%の患者で症状改善が認められた。また治療に関連する出血、疼痛、穿孔、狭窄などの偶発症に関しては、両群間で差は認められなかった。Grade 3以上の偶発症に言及すると、PPI非投与群で食道痛が4%、投与群で食道痛2%、咽頭痛3%認められるのみであった。本試験では、PPIはESD直後から5週間の投与が行われており、非投与群よりその分の経済的負担が生じることになる。

以上より、以前から GERD 症状を認める患者、現在 LOS 分類 Grade A 以上の逆流性食道炎を認める患者を除くと、有用性や経済的側面から PPI を投与しないことを弱く推奨する。

参考文献

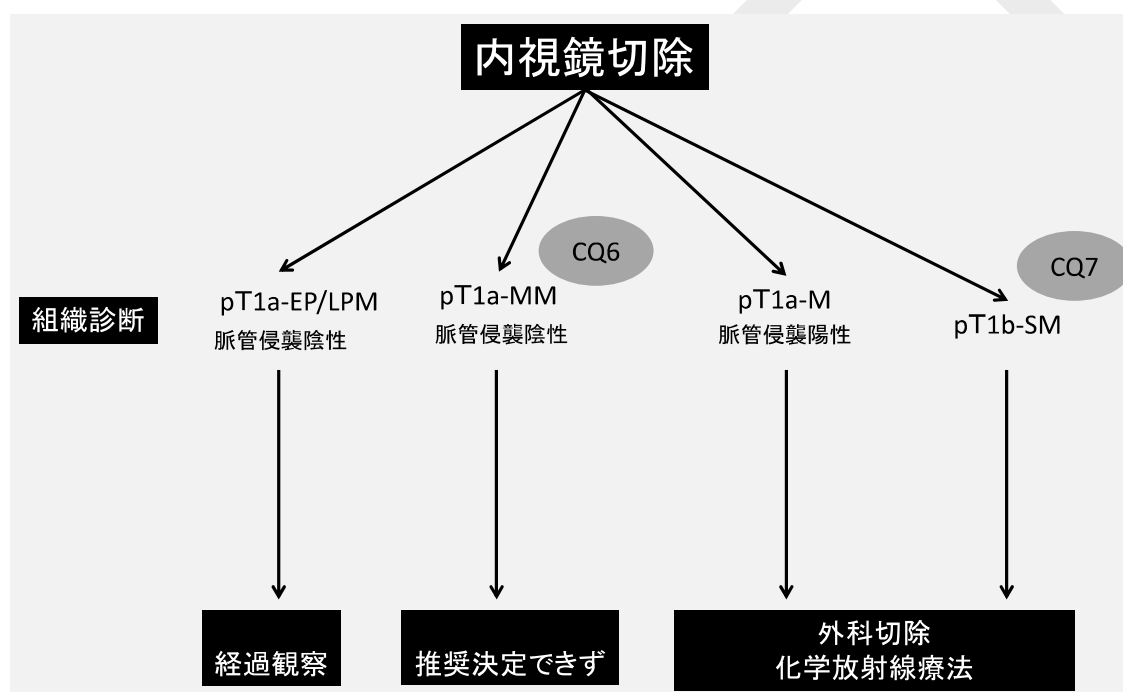
1. 日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
2. Koike Y, Hirasawa D, Fujita N et al. Usefulness of the thread-traction method in esophageal endoscopic submucosal dissection: randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2015 ; 27 : 303-9.
3. Ota M, Nakamura T, Hayashi K et al. Usefulness of clip traction in the early phase of esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2012 ; 24 : 315-8.
4. Xie X, Bai JY, Fan CQ et al. Application of clip traction in endoscopic submucosal dissection to the treatment of early esophageal carcinoma and precancerous lesions. *Surg Endosc* 2017 ; 31 : 462-8.
5. Takahashi H, Arimura Y, Okahara S et al. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 2015 ; 15 : 1. Publication Date: 22 Jan 2015; DOI: 10.1186/s12876-014-0226-6.
6. Kadota T, Yano T, Kato T et al. Prophylactic steroid administration for strictures after endoscopic resection of large superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Endosc Int Open* 2016 ; 4 : E1267-74. Publication Date: 26 Dec 2016; DOI: 10.1055/s-0042-118291.
7. Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy* 2012 ; 44 : 1007-11.
8. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M et al. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 1389-93.
9. Kakushima N, Hori K, Ono H et al. Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2016 ; 51 : 104-11.

第3章 食道扁平上皮癌内視鏡切除後の治癒判定と追加治療

【序説】

内視鏡切除後には、切除標本の組織所見をもとに治癒判定が行われる。食道扁平上皮癌では、過去の外科手術で Pathological (p) T1a 癌でもリンパ節転移を認めた患者があることは知られているが、pT1a-EP/LPM で脈管侵襲陰性、切除断端陰性の場合、その頻度は低いため、治癒切除と判定され、追加治療は必要ないとされている¹⁾。一方、pT1a-MM 癌では転移のリスクが高くなり、特に脈管侵襲の有無で転移頻度が異なるため、食道癌診療ガイドライン 2017 年版（第 4 版）¹⁾では“pT1a-MM 癌で脈管侵襲陽性の場合、追加治療を行うことが強く推奨”されている。本項では、pT1a-MM 癌で脈管侵襲陰性例や pT1b-SM 癌についての治癒判定をいかに行うかを clinical question (CQ) として、それに対する推奨を作成した。推奨のまとめを以下に図示する (Figure 6)。

Figure 6 推奨まとめ



CQ6：内視鏡切除後の組織所見で pT1a-MM 脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対する外科切除もしくは化学放射線療法による追加治療は推奨されるか。

推奨文：内視鏡切除後の pT1a-MM 脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対する外科切除もしくは化学放射線療法による追加治療を行うこと、または、行わないことについては推奨を決定できない。

エビデンスの強さ：D

解説：内視鏡切除後の組織所見で pT1a-MM 脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対する追加治療として外科切除もしくは化学放射線療法は、推奨されるかという CQ に関して文献検索を行ったところ、PubMed:188 編、Cochrane:24 編、医中誌:19 編の論文が抽出された。この 231 編にハンドサーチの 14 編を追加して、一次スクリーニングにかけ、さらに 44 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に 27 編の論文を対象に定性的システマティックレビューを行った。「転移再発減少について」

は、転移再発率および同時リンパ節転移率を、「外科切除もしくは化学放射線療法の有害事象」については、主にそれぞれの治療関連死を検討した。「生存率の向上について」は死亡率を検討したが、他病死が多く、本 CQ に合致する結果を抽出することができなかった。また、「外科切除もしくは化学放射線療法による QOL 低下」、「入院期間延長」、「治療にかかるコスト（患者側）」については論文がなかったため、検討できなかった。

外科切除例での pT1a-MM 癌の転移頻度についての検討

初回外科手術例による報告では、脈管侵襲陽性例も含む pT1a-MM の食道扁平上皮癌の切除標本での同時リンパ節転移頻度は、0～26.7%と報告されており、主な報告を集計すると 29/199 (14.6%, 95%CI : 10.0～20.3%)^{2)~9)}であった。この報告の中の 1 編で、pT1a-MM 50 例の解析がされており、リンパ管侵襲陽性例でリンパ節転移頻度が高くなることが報告されている（陰性例：4/38 (10.5%), 陽性例：5/12 (41.7%)²⁾。

しかし、以下の 2 つの理由で、これらの手術標本で評価された pT1a-MM 例の報告よりも、内視鏡切除標本で評価された pT1a-MM 例ではリンパ節転移の頻度が低いと考えられる。①病理診断において、手術標本は内視鏡切除標本よりも切片幅が厚く、手術標本で pT1a-MM と評価された病変の中には実際は pT1b-SM である病変を含んでいる可能性がある。②各文献に詳細な記載はないが、初回外科手術例では、治療前にリンパ節転移陽性と診断されていた患者（cN 陽性）がある一定の割合で存在している可能性がある。そのため、治療前に基本的にはリンパ節転移陰性（cN0）と判断されている内視鏡切除標本とは少し集団が異なり、手術標本の同時リンパ節転移頻度は高くなることが予想される。

内視鏡切除例での pT1a-MM 癌の転移頻度についての検討

内視鏡切除後の組織所見で pT1a-MM 脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対して、追加治療の有用性を明らかにしたランダム化比較試験や症例対照研究の報告はない。内視鏡切除後の脈管侵襲陽性例や pT1b-SM 例を含む、経過観察群、追加外科切除群、化学放射線療法群に関する症例集積の報告を複数認めたため著者照会し、pT1a-MM 脈管侵襲陰性かつ pVM0 の食道扁平上皮癌の、その後の転移再発頻度について集計した。

各群の転移再発率は、経過観察群で 6 編の報告から 12/216 (5.6%, 95%CI : 2.9～9.5%, Table 9)^{3)~8)}、追加外科手術群で 3 編の報告から 0/6 (0%, 95%CI : 0～46.0%)^{9)~11)}、追加化学放射線療法群で 6 編の報告から 1/17 (5.9%, 95%CI : 0.2～28.7%)^{7),11)~15)}であった (Table 10)。

Table 9 pT1a-MM 脈管侵襲陰性例経過観察群の転移再発についてのまとめ

深達度	脈管侵襲	経過観察群での転移再発頻度	文献
pT1a-MM	無	0% (0/42 例)	3
pT1a-MM	無	16.7% (1/6 例)	4
pT1a-MM	無	9.5% (2/21 例)	5
pT1a-MM	無	1.8% (1/55 例)	6
pT1a-MM	無	8.3% (2/24 例)	7
pT1a-MM	無	8.8% (6/68 例)	8

一方、内視鏡切除後の pT1a-MM 脈管侵襲陽性かつ pVM0 の食道扁平上皮癌で、経過観察群、追加外科切除群、追加化学放射線療法群に関しても著者照会し集計した。各群の転移再発率は、経過観察群で 4 編の報告から 3/14 (21.4%, 95%CI : 4.7~50.8%)^{5)~8)}, 追加外科手術群で 4 編の報告から 1/20 (5.0%, 95%CI : 0.1~24.9%)^{8)~11)}, 追加化学放射線療法群で 7 編の報告から 7/45 (15.6%, 95%CI : 6.5~29.5%)^{6)~8),11)~14)}であった (Table 10)。

しかし、これらのデータは、フォローアップが不十分な患者も含まれており、十分にフォローアップすることでさらに転移再発割合が増える可能性がある。さらに、免疫染色で脈管侵襲を正確に評価していたかどうかは分かっていない。報告の中には、免疫染色を加えることで、脈管侵襲の診断が変わったという報告もあった¹³⁾。

Table 10 : pT1a-MM 脈管侵襲有無別での各群の転移再発率のまとめ

深達度	脈管侵襲 の有無	転移再発率		
		経過観察群	追加外科切除群	追加化学放射線療法群
pT1a-MM	無	5.6% (12/216 例)	0% (0/6 例)	5.9% (1/17 例)
pT1a-MM	有	21.4% (3/14 例)	5.0% (1/20 例)	15.6% (7/45 例)

追加治療の有害事象

追加外科手術の有害事象について、まとまった報告は少ないため、cT1 癌に対する初回外科手術（一部食道腺癌も含む報告）を含んで検討を行った。追加化学放射線療法の有害事象については、内視鏡切除後の病理結果にかかわらず（pT1a-MM 脈管侵襲陽性例や pT1b-SM 例も含む）、内視鏡切除後の追加化学放射線療法について検討を行った。

外科手術の治療関連死は、症例集積 4 編^{2),16)~18)}と、非ランダム化比較試験の 1 編¹⁹⁾の報告で、0~2.0%と報告されており、集計すると 12/946 (1.3%, 95%CI : 0.7~2.2%)であった。追加化学放射線療法の晩期有害事象としては、症例集積の 8 編^{4),11)~13),15),20)~22)}および単群前向き試験の 1 編²³⁾の報告から集計し、Grade 3 以上の放射線性肺臓炎を 1.0% (3/302), Grade 3 の血栓塞栓症を 0.3% (1/302), Grade 3 以上の心筋梗塞を 1.3% (4/302) に認めた。治療関連死としては、放射線性肺臓炎の 1 例、突然死の 1 例、心筋梗塞の 2 例の計 4 例 (4/302: 1.3%, 95%CI : 0.4~3.4%) が報告されていた。

まとめ

検討結果について、ほとんどの報告が後方視的な症例集積の報告であり、エビデンスの高い知見は現在まで得られておらず、エビデンスの強さは D とした。内視鏡切除後の pT1a-MM 脈管侵襲陰性かつ pVM0 の食道扁平上皮癌の経過観察群で 5.6% の転移再発率が認める結果であったが、追加外科切除による QOL 低下や治療関連死の可能性、追加化学放射線療法の晩期有害事象・治療関連死を考慮して、「内視鏡切除後の pT1a-MM 脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対する追加治療として外科切除もしくは化学放射線療法を行わないことを弱く推奨する」としてガイドライン委員会での合意を確認したが、ガイドライン委員内で合意が得られず（修正 Delphi 法による評価：中央値 5，最小値 2，最大値 8），十分に議論したが、追加治療を行うまたは行わないについてはいずれも推奨が決定できず、最終的な推奨文は「内視鏡切除後の pT1a-MM 脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対する外科切除もしくは化学放射線療法による追加治療を行うこと，または，行わないことについては推奨を決定できない。」とした。

日常臨床では、患者や家族に転移再発率についてのデータを提示し、患者のパフォーマンスステータス、年齢、主要臓器機能、併存疾患、患者や家族の希望などを考慮し、外科手術もしくは化学放射線療法による追加治療の適応を総合的に判断すべきである。追加治療を行わずに経過観察する場合は、ある一定の割合で転移再発を来す可能性があることを患者に説明する必要がある、転移検索を含めた慎重なフォローアップを行うことが肝要である。

今回、内視鏡切除後の転移再発頻度について検討した報告例については、その多くで病理評価において D2-40 などの免疫染色を用いた詳細な検討がなされているかが不明で、十分な経過観察が行われていない報告も多い。今後の研究として、免疫染色を含めた詳細な組織学的評価を十分に行ったうえで、長期のフォローアップ期間での経過観察例および追加治療例の転移再発頻度を検討した研究が行われることが期待される。また、内視鏡切除後の組織所見で pT1a-MM 脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対して追加治療を行うことで転移再発が抑制できるか否かは明らかでないため、実現可能性の点では問題があるが、追加治療の要否についてのランダム化比較試験が望まれる対象であると考えられた。

CQ7：内視鏡切除後の組織所見で pT1b-SM の食道扁平上皮癌に対する外科手術もしくは化学放射線療法による追加治療は推奨されるか。

推奨文：内視鏡切除後の pT1b-SM の食道扁平上皮癌に対する外科手術もしくは化学放射線療法による追加治療を強く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 7，最高値 9

エビデンスの強さ：D

解説：内視鏡切除後の組織所見で pT1b-SM の食道扁平上皮癌に対する追加治療として外科切除もしくは化学放射線療法は、推奨されるかという CQ に関して文献検索を行ったところ、PubMed:188 編，Cochrane:24 編，医中誌:19 編の論文が抽出された。この 231 編にハンドサーチの 13 編を追加して、一次スクリーニングにかけ、さらに 42 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に 28 編の論文を対象に定性的システマティックレビューを行った。「転移再発減少について」は、転移再発率

および同時リンパ節転移率を、「外科切除もしくは化学放射線療法の有害事象」については、主に、それぞれの治療関連死を検討した。「生存率の向上について」は死亡率を検討したが、他病死も多く、本 CQ に合致する結果を抽出することができなかった。また、「外科切除もしくは化学放射線療法による QOL 低下」、「入院期間延長」、「治療にかかるコスト（患者側）」については論文がなかったため、検討できなかった。

外科切除例での pT1b-SM 癌の転移頻度についての検討

初回外科手術例による報告では、脈管侵襲陽性例も含む pT1b-SM1/SM2 の食道扁平上皮癌の切除標本での同時リンパ節転移頻度はそれぞれ、pSM1 で 8.3～53.1%，pSM2 で 18.5～30.0%と報告されており、主な報告を集計すると pSM1 で 43/170 (25.3%，95%CI：19.0～32.5%)^{2),3),16),24)～28)}、pSM2 で 49/196 (25.0%，95%CI：19.1～31.7%)^{3),24)～28)}であった。この報告の中の 1 編で、pT1b-SM1 の 32 例の解析がされており、リンパ管侵襲陽性例でリンパ節転移頻度が高くなることが報告されている〔陰性例：6/21 (28.6%)，陽性例：11/11 (100%)〕²⁾。

しかし、以下の 3 つの理由で、これらの手術標本で評価された pT1b-SM 例の報告と内視鏡切除標本で評価された pT1b-SM 例のリンパ節転移の頻度は一概に直接比較できないと考えられる。①病理診断において、手術標本は内視鏡切除標本よりも切片幅が厚く、実際は深達度がより深い病変を含んでいる可能性がある。②手術標本と内視鏡標本では、病理診断における深達度 pSM1/pSM2 の定義が異なることが挙げられる。手術標本では深達度 pSM1 を「粘膜下層を 3 等分し、上 1/3 にとどまる病変」、pSM2 を「粘膜下層を 3 等分し、中 1/3 にとどまる病変」と定義されているのに対して、内視鏡標本では粘膜下層を 3 等分した距離が不明であるため、深達度 pSM1 を「粘膜筋板から 200 μm 以内の粘膜下層にとどまる病変」、pSM2 を「粘膜筋板から 200 μm を超える粘膜下層に浸潤する病変」と定義されており、特に手術標本で pSM1 と診断された患者は、内視鏡切除標本より実際はより深く浸潤している病変が含まれている可能性がある。③各文献に詳細な記載はないが、初回外科手術例では、治療前にリンパ節転移陽性と診断されていた患者（cN 陽性）がある一定の割合で存在している可能性がある。そのため、治療前に基本的にはリンパ節転移陰性（cN0）と判断されている内視鏡切除標本とは少し集団が異なり、手術標本の同時リンパ節転移頻度は高くなることが予想される。

内視鏡切除例での pT1b-SM 癌の転移頻度についての検討

内視鏡切除後の組織所見で pT1b-SM の食道扁平上皮癌に対して、追加治療の有用性を明らかにしたランダム化比較試験や症例対照研究の報告はない。内視鏡切除後の pT1b-SM に対する経過観察群、追加外科切除群、追加化学放射線療法群を含む症例集積の報告、および単群前向き検証試験を複数認めたため著者照会し、pT1b-SM かつ pVM0 の食道扁平上皮癌について集計した。また、pT1b-SM1 と pT1b-SM2、脈管侵襲の有無は転移再発リスクが異なることが知られているため、深達度・脈管侵襲の有無別に集計を行った (Table 11)。

pT1b-SM1/SM2 で脈管侵襲陰性に対する各群の転移再発率は、経過観察群で 6 編の報告から 8/54 (14.8%，95%CI：6.6～27.1%)^{4)～8)}、追加外科手術群で 6 編の報告から 1/17 (5.9%，95%CI：0.2～28.7%)^{5),6),9)～11),29)}、追加化学放射線療法群で 11 編の報告から 9/121 (7.4%，95%CI：3.5～

13.7%)^{4),6)~8),11)~15),21),30)}であった。

pT1b-SM1/SM2 で脈管侵襲陽性に対する各群の転移再発率は、経過観察群で 4 編の報告から 3/9 (33.3%, 95%CI : 7.5~70.1%)^{5)~8)}, 追加外科手術群で 6 編の報告から 0/35 (0%, 95%CI : 0.0~10.0%)^{5),6),9)~11),29)}, 追加化学放射線療法群で 11 編の報告から 28/110 (25.5%, 95%CI : 17.6~34.7%)^{6)~8),11)~15),21),22),30)}であった。

しかし、これらのデータは、フォローアップが不十分な患者も含まれており、十分にフォローアップすることでさらに転移再発割合が増える可能性がある。さらに、免疫染色で脈管侵襲を正確に評価していたかどうかは分かっていない。

Table 11 pT1b-SM1/2, 脈管侵襲有無別での各群の転移再発率のまとめ

深達度	脈管侵襲 の有無	転移再発率		
		経過観察群	追加外科切除群	追加化学放射線療法群
pT1b-SM1	無	13.2% (5/38 例)	0% (0/5 例)	2.9% (1/35 例)
pT1b-SM2	無	18.8% (3/16 例)	8.3% (1/12 例)	9.3% (8/86 例)
pT1b-SM1	有	60.0% (3/5 例)	0% (0/14 例)	17.9% (5/28 例)
pT1b-SM2	有	0% (0/4 例)	0% (0/21 例)	28.1% (23/82 例)

追加治療の有害事象

追加外科手術の有害事象について、まとまった報告は少ないため、cT1 癌に対する初回外科手術（一部食道腺癌も含む報告）を含んで検討を行った。追加化学放射線療法の有害事象については、内視鏡切除後の病理結果にかかわらず（pT1a-MM 脈管侵襲陽性例や pT1b-SM 例も含む）、内視鏡切除後の追加化学放射線療法について検討を行った。

外科手術の治療関連死は、症例集積 4 編^{2),16)~18)}と、非ランダム化比較試験の 1 編¹⁹⁾の報告で、0~2.0%と報告されており、集計すると 12/946 (1.3%, 95%CI : 0.7~2.2%)であった。追加化学放射線療法の晩期有害事象としては、症例集積の 8 編^{4),11)~13),15),20)~22)}および単群前向き試験の 1 編²³⁾の報告から集計し、Grade3 以上の放射線性肺臓炎を 1.0% (3/302), Grade3 の血栓塞栓症を 0.3% (1/302), Grade3 以上の心筋梗塞を 1.3% (4/302) に認めた。治療関連死としては、放射線性肺臓炎の 1 例、突然死の 1 例、心筋梗塞の 2 例の計 4 例 (4/302: 1.3%, 95%CI : 0.4~3.4%) が報告されていた。

まとめ

検討結果について、ほとんどの報告が後方視的な症例集積の報告であり、エビデンスの高い知見は現在まで得られておらず、エビデンスの強さは D とした。

内視鏡切除後の pT1b-SM 脈管侵襲陰性かつ pVM0 の食道扁平上皮癌の経過観察例で 13.2~18.8%程度の転移再発率が認められる一方、追加治療群では追加外科切除群 5.9%, 追加化学放射線療法群 7.4%と転移再発率が低く抑えられている結果であった。追加外科切除による QOL 低下や治療関連死の可能性、追加化学放射線療法の晩期有害事象・治療関連死を考慮しても、追加治療の有効性が上回ると考えられ、「pT1b-SM 脈管侵襲陰性の食道扁平上皮癌に対する追加治療として外科

手術もしくは化学放射線療法を強く推奨する」とした。

内視鏡切除後の pT1b-SM 脈管侵襲陽性かつ pVM0 の食道扁平上皮癌についても追加治療の有効性が上回るため、「内視鏡切除後の pT1b-SM 脈管侵襲陽性の食道扁平上皮癌に対する追加治療として外科手術もしくは化学放射線療法を強く推奨する」とした。追加治療の内容について、今回の検討結果からは、追加化学放射線療法の転移再発率（25.5%）と追加外科切除の転移再発率（0.0%）で差を認めていたが、患者数の少ない検討でランダム化比較されておらず背景因子にも差があることが予想されること、化学放射線治療の照射野や照射量も整っていないデータであることから、追加治療の内容については推奨として触れなかった。今後の課題として、この対象に対する最適な追加治療方法を明らかにするためには、新たな研究やさらなる検討が必要である。

参考文献

1. 日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
2. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 2006 ; 19 : 475-80.
3. Akutsu Y, Uesato M, Shuto K et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients. *Ann Surg* 2013 ; 257 : 1032-8.
4. Hisano O, Nonoshita T, Hirata H et al. Additional radiotherapy following endoscopic submucosal dissection for T1a-MM/T1b-SM esophageal squamous cell carcinoma improves locoregional control. *Radiat Oncol* 2018 ; 13 : 14. Publication Date: 29 Jan 2018; DOI: 10.1186/s13014-018-0960-y.
5. Yoshii T, Ohkawa S, Tamai S et al. Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell cancer invading muscularis mucosa and submucosal layer. *Dis Esophagus* 2013 ; 26 : 496-502.
6. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 544-51.
7. 小山恒男, 高橋亜紀子, 竹内 学ほか. ESD による表層拡大型食道癌の治療成績 : 多施設共同研究. *胃と腸* 2014 ; 49 : 1182-9.
8. Takahashi K, Hashimoto S, Mizuno KI et al. Management decision based on lymphovascular involvement leads to favorable outcomes after endoscopic treatment of esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2018 ; 50 : 662-70.
9. Saeki H, Watanabe M, Mine S et al. Esophagectomy for superficial esophageal cancer after non-curative endoscopic resection. *J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 406-13.
10. Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N et al. Endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: choice of new approach.

Radiat Oncol 2018 ; 13 : 246. Publication Date: 14 Dec 2018; DOI: 10.1186/s13014-018-1195-7.

11. Koterazawa Y, Nakamura T, Oshikiri T et al. A comparison of the clinical outcomes of esophagectomy and chemoradiotherapy after noncurative endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. Surg Today 2018 ; 48 : 783-9.
12. Hamada K, Ishihara R, Yamasaki Y et al. Efficacy and safety of endoscopic resection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study. Clin Transl Gastroenterol 2017 ; 8 : e110. Publication Date: 3 Aug 2017; DOI: 10.1038/ctg.2017.36.
13. Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N et al. Radiotherapy for T1N0M0 esophageal cancer: analyses of the predictive factors and the role of endoscopic submucosal dissection in the local control. Cancers (Basel) 2018 ; 10. Publication Date: 3 Aug 2018; DOI: 10.3390/cancers10080259.
14. Uchinami Y, Myojin M, Takahashi H et al. Prognostic factors in clinical T1N0M0 thoracic esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosa or submucosa. Radiat Oncol 2016 ; 11 : 84. Publication Date: 21 Jun 2016; DOI: 10.1186/s13014-016-0660-4.
15. Mochizuki Y, Saito Y, Tsujikawa T et al. Combination of endoscopic submucosal dissection and chemoradiation therapy for superficial esophageal squamous cell carcinoma with submucosal invasion. Exp Ther Med 2011 ; 2 : 1065-8.
16. Oguma J, Ozawa S, Saikawa Y et al. Surgical treatments for squamous cell carcinoma of the esophagus reaching to the muscularis mucosa or the upper third of the submucosal layer. Oncol Lett 2010 ; 1 : 521-5.
17. Ancona E, Rampado S, Cassaro M et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. Ann Surg Oncol 2008 ; 15 : 3278-88.
18. Tanaka T, Matono S, Mori N et al. T1 squamous cell carcinoma of the esophagus: long-term outcomes and prognostic factors after esophagectomy. Ann Surg Oncol 2014 ; 21 : 932-8.
19. Nozaki I, Kato K, Igaki H et al. Evaluation of safety profile of thoracoscopic esophagectomy for T1bN0M0 cancer using data from JCOG0502: a prospective multicenter study. Surg Endosc 2015 ; 29:3519-26. Erratum in: Surg Endosc 2015 ; 29 : 3527.
20. Kawaguchi G, Sasamoto R, Abe E et al. The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer. Radiat Oncol 2015 ; 10 : 31. Publication Date: 31 Jan 2015; DOI: 10.1186/s13014-015-0337-4

21. Yoshimizu S, Yoshio T, Ishiyama A et al. Long-term outcomes of combined endoscopic resection and chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma with submucosal invasion. *Dig Liver Dis* 2018 ; 50 : 833-8.
22. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J et al. EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 59 : 199-204.
23. Minashi K, Nihei K, Mizusawa J et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 382-90.e3.
24. Choi JY, Park YS, Jung HY et al. Feasibility of endoscopic resection in superficial esophageal squamous carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 881-9, 889.e1-2.
25. Araki K, Ohno S, Egashira A et al. Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer* 2002 ; 94 : 570-5.
26. Endo M, Yoshino K, Kawano T et al. Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2000 ; 13 : 125-9.
27. Kim DU, Lee JH, Min BH et al. Risk factors of lymph node metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 23 : 619-25.
28. Li B, Chen H, Xiang J et al. Prevalence of lymph node metastases in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013 ; 146 : 1198-203.
29. Motoyama S, Jin M, Matsushashi T et al. Outcomes of patients receiving additional esophagectomy after endoscopic resection for clinically mucosal, but pathologically submucosal, squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surg Today* 2013 ; 43 : 638-42.
30. Minashi K NK, Ogawa G. Final analysis of single-arm confirmatory study of diagnostic endoscopic resection (ER) plus selective chemoradiotherapy (CRT) for stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): JCOG0508. *J Clin Oncol* 2018 ; 36(15_suppl) : 4023.

第4章 食道扁平上皮癌内視鏡切除後のサーベイランス

【序説】

食道癌の内視鏡切除後には、局所再発や転移再発、異時性食道内多発癌、異時性他臓器癌が発生し、禁酒・禁煙や適正なサーベイランスを行うことが予後向上の面からも重要である。そこで本章では、転移再発、異時性食道内多発癌、異時性他臓器癌に対するサーベイランスをいかに行うかを clinical question (CQ) として、それに対する推奨を作成した。推奨のまとめを以下に図示する

(Figure 7).

Figure 7 推奨まとめ

飲酒と喫煙	禁酒と禁煙により異時性食道内多発癌の発生が減少する	CQ8
異時性食道内多発癌	頻度:1年に1度以上 方法:画像強調内視鏡	CQ9
異時性他臓器癌	頭頸部癌、肺癌のリスクが一般人より高く、注意が必要 方法:頭頸部癌に対しては画像強調内視鏡	CQ10
転移再発	対象:内視鏡切除標本でpT1a-MM以深や脈管侵襲陽性例 頻度:1年に1度以上 方法:CT、他にEUS、PETが考えられる	CQ11

CQ8 : 食道表在癌内視鏡切除後、禁酒と禁煙は推奨されるか。

推奨文 : 食道表在癌内視鏡切除後、禁酒と禁煙を強く推奨する。

修正 Delphi 法による評価 : 中央値 9, 最低値 7, 最高値 9

エビデンスの強さ : B

解説 : 食道表在癌の内視鏡切除後には、異時性食道内多発癌や異時性他臓器癌の発生が問題となる。しかし、治療後の禁酒と禁煙の必要性は、十分に分かっていない。本 CQ に関して文献検索を行ったところ、PubMed : 44 編, Cochrane : 8 編, 医中誌 : 12 編の論文が抽出された。この 64 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 20 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に 6 編の論文を対象に定性的システマティックレビューを行った。コホート研究 : 5 編, 後向き研究 : 1 編であった。

飲酒の影響 (Table 12)

Katada らは、食道表在癌に対して内視鏡切除を施行した 331 例の前向きコホート研究で、禁酒により異時性食道内多発癌の累積発生率が有意に低下し (HR : 0.47, 95%CI : 0.25~0.91, P=0.025), 食道のヨード不染帯の程度が高度な患者では、禁酒によりさらにそのリスクが低下することを報告している (HR : 0.23, 95%CI : 0.09~0.60, P=0.003) ¹⁾。

Yokoyama らは、食道表在癌に対して内視鏡切除を施行した上記の前向きコホート研究の男性 278 例を対象にした post hoc analysis を施行し、飲酒習慣・喫煙習慣・飲酒後の顔面紅潮反応・食生活を評価する問診票の合計点数が 12 点以上の食道癌発生の高危険群において、禁酒により異時性食道内多発癌の累積発生率が有意に低下することを報告している (HR : 0.37, 95%CI : 0.14~0.97,

P=0.042) ²⁾.

食道表在癌に対して内視鏡切除を施行した患者において、禁酒と生存率の関連について検討した報告はなく、禁酒が死亡率を減少させるかどうかの判定は困難であった。

以上より、食道表在癌内視鏡切除後は、禁酒は異時性食道内多発癌発生リスクを減少させると考えられるため、禁酒を強く推奨する。

Table 12 飲酒の異時性食道内多発癌発生への影響

評価項目	対象	状態	対象数	リスク	文献
異時性 食道癌発生	食道癌内視鏡切除後患者	Current drinker	154	1 (reference)	1
		Recent quitter	69	0.47 (0.25~0.91)	
異時性 食道癌発生	食道癌内視鏡切除後男性患者 (上記の Post hoc analysis)	Current drinker	149	1 (reference)	2
		Recent quitter	63	0.45 (0.22~0.89)	

喫煙の影響 (Table 13)

Katada らは、食道表在癌に対して内視鏡切除を施行した 331 例の前向きコホート研究で、禁煙により異時性食道内多発癌の累積発生率が有意に低下することを報告している (HR : 0.47, 95% CI : 0.26~0.91, P=0.024) ³⁾.

初回治療を受けた癌患者 29,795 名を対象とした喫煙に関する疫学研究では、禁煙により、すべての二次癌 (HR : 0.82, 95%CI : 0.69~0.96) や異時性食道内多発癌 (HR : 0.49, 95%CI : 0.28~0.86) の発生リスクが有意に減少することを報告している ⁴⁾. しかし、異時性頭頸部癌の発生リスクに有意差はなかった (HR : 0.70, 95%CI, 0.33~1.48).

喫煙と死亡率の関連をみると、27,311 名の日本人男性、40,662 名の日本人女性を対象にした、喫煙状況とあらゆる疾患の死亡率に関するコホート研究では、現喫煙者は非喫煙者と比較して男女ともに有意に死亡率が高かったと報告している [Odds ratio : 1.84 (1.74~1.96)] ⁵⁾. また、34,439 名のイギリス人男性医師を対象にした喫煙状況と死亡率に関するコホート研究では、現喫煙者は非喫煙者と比較して死亡率が有意に高いことを報告している (喫煙者の死亡比率は 35~44 歳が 1.6, 45~54 歳が 2.3, 55~64 歳が 2.5, 65~74 歳が 2.7, 75~84 歳が 2.2) ⁶⁾.

以上より、食道表在癌内視鏡切除後は、禁煙は異時性食道内多発癌発生リスクを減少させると考えられ、異時性他臓器癌発生リスクや死亡率も減少させることが予想されるため、禁煙を強く推奨する。

Table 13 喫煙の癌発生や死亡率への影響

評価項目	対象	状態	対象数	リスク	文献
異時性 頭頸部癌発生	初回治療後の癌患者	Current smoker	—	1 (reference)	4
		Recent quitter	—	0.7 (0.33~1.48)	
異時性 食道癌発生	食道癌内視鏡切除後患者	Current smoker	60	1 (reference)	3
		Recent quitter	69	0.49 (0.26~0.91)	
異時性 食道癌発生	食道癌内視鏡切除後男性患者 (上記の Post hoc analysis)	Current smoker	54	1 (reference)	2
		Recent quitter	65	0.71 (0.35~1.45)	
異時性 食道癌発生	初回治療後の癌患者	Current smoker	—	1 (reference)	4
		Recent quitter	—	0.49 (0.28~0.86)	
異時性癌全体	初回治療後の癌患者	Current smoker	9,833	1 (reference)	4
		Recent quitter	2,645	0.82 (0.69~0.96)	
喫煙関連 異時性癌*	初回治療後の癌患者	Current smoker	9,833	1 (reference)	4
		Recent quitter	2,645	0.74 (0.61~0.90)	
死亡率	一般人	Never smoker	—	1 (reference)	5
		Current smoker	—	1.84 (1.74~1.96)	

* : 口腔癌/咽頭癌, 食道癌, 胃癌, 肝癌, 膵癌, 喉頭癌, 肺癌, 腎癌, 尿管癌, 膀胱癌

CQ9：食道表在癌内視鏡切除後，異時性食道内多発癌のサーベイランスに1年に1度以上の内視鏡検査は推奨されるか。

推奨文：食道表在癌内視鏡切除後，異時性食道内多発癌のサーベイランスとして，1年に1度以上の内視鏡検査を行うことを強く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8，最低値 7，最高値 9

エビデンスの強さ：C

解説：食道表在癌の内視鏡切除後には，異時性食道内多発癌の発生が問題となる。しかし，内視鏡切除後に異時性食道内多発癌のサーベイランスをどのように行うのがよいか，十分に分かっていない。本 CQ に関して文献検索を行ったところ，PubMed：66 編，Cochrane：17 編，医中誌：66 編の論文が抽出された。この 149 編に追加論文 1 編を加えた 150 編を一次スクリーニングにかけ，さらに 14 編を二次スクリーニングにかけて，最終的に 7 編の論文を対象に定性的システマティックレビューを行った。コホート研究が 1 編，後向き研究が 6 編であった。

サーベイランス方法の違いと異時性食道内多発癌の早期発見率や生存率の関連について検討した報告はなかった。また，検査方法の違いに伴う患者の負担，コスト，有害事象についての検討も困難であった。

異時性食道内多発癌の検出をみた研究^{1),7~12)}では (Table 14)，参考値であるが年率（平均観察期間のかわりに観察期間中央値を使って計算）2.2~9.0%%と，非常に高い頻度で癌が発生していた。内視鏡検査の間隔は，6 カ月ごとが 3 編，12 カ月ごとが 2 編，6~12 カ月ごとが 1 編，記載なしが 1 編存在した^{1),7~12)}。また，Katada らは，内視鏡切除を施行して根治した食道表在癌患者を対象に食道・頭頸部を経過観察する前向きコホート研究を実施し，食道のヨード不染帯の程度が高度になるほど，異時性食道内多発癌の累積発生率が高くなることを報告している¹⁾。

食道表在癌内視鏡切除後，異時性食道内多発癌のサーベイランスとして，多くの報告が 6~12 カ月ごとの高頻度の内視鏡検査を施行していた。このうち 1 編は前向きコホート研究であり，プロトコール検査として計画的に 6 カ月ごとに内視鏡検査を行っていた¹⁾。また，発見された癌の進行度は詳細に記載されていなかったが，そのほとんどには内視鏡治療が行われていた^{7,11,12)}。

以上より，食道表在癌内視鏡切除後，異時性食道内多発癌のサーベイランスとして，1年に1度以上の内視鏡検査を行うことを強く推奨する。また，食道のヨード不染帯の程度が高度な患者に対しては，特に慎重な内視鏡観察を要する。

Table 14 異時性食道内多発癌のサーベイランス

対象	研究デザイン	患者数	観察期間 中央値	食道癌発生 の年率（参考値）*	検査間隔	文献
EMR または ESD 後患者	コホート研究	331	49.4 カ月	5.4%	EMR または ESD 後 6 カ月までは 3 カ月ご と，以降は 6 カ月ごと	1
主に EMR 後の 男性患者	後向き研究	110	41 カ月	2.2%	6 カ月ごと	2
EMR 後患者	後向き研究	96	62.7 カ月	2.4%	少なくとも 1 年ごと	3
ESD 後患者	後向き研究	208	28 カ月	5.2%	ESD 後 2 カ月後に ESD 後の潰瘍の治癒確 認．以降は 6～12 カ月 ごと	6
ESD 後患者	後向き研究	117	38.8 カ月	9.0%	1 年ごと	7

*：異時性多発癌ありの患者数/観察期間中央値×患者数

CQ10：食道表在癌内視鏡切除後，画像診断を用いた異時性他臓器癌のサーベイランスは推奨されるか。

推奨文：食道表在癌内視鏡切除術後，上部消化管内視鏡検査を用いた異時性他臓器癌のサーベイランスを行うことを強く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 7，最高値 9
エビデンスの強さ：C

解説：食道表在癌の内視鏡切除後には，異時性他臓器癌の発生が懸念されている．しかし，どの他臓器癌の発生リスクが高いか，他臓器癌のサーベイランスが生存率を向上させるかは十分に分かっていない．それらが，明確になれば，臨床決断の大きな助けとなる．

本 CQ に関して文献検索を行ったところ，PubMed：171 編，Cochrane：32 編，医学中央雑誌：15 編の論文が抽出された．この 218 編を一次スクリーニングにかけ，さらに 17 編を二次スクリーニングにかけて，9 編が抽出された．その後，重要論文と判断した 2 編を追加し，最終的に 11 編を対象に定性的システマティックレビューを行った．

Ishihara らの癌登録を用いたコホート研究では，食道表在癌内視鏡切除術後患者では悪性腫瘍による標準化死亡比が 3.14（95%CI，1.79～5.09）と高かった¹³⁾．標準化罹患比（standardized incidence ratio：SIR）による罹患部位の検討では^{14)～17)}，頭頸部癌（6.7～20.1）^{14)～17)}，肺癌（1.6～3.1）^{14)～16)}で SIR が高いと報告されており，両者は少なくとも 5 年以上経過しても SIR 高値が持続していた^{15)～17)}．その他に SIR 高値の他臓器癌として胃癌（1.5～3.3）^{15),16)}，腎臓癌（1.9～2.2）^{14)～16)}など様々な臓器が報告されているが，頭頸部癌と肺癌以外の癌はいずれも経年的に SIR が低下し有意高値でなくなるため，食道癌精査時に行う各種検査による発見で SIR が一時的に上昇しているというバイアスが関与しているとも考えられる．なお，大腸癌については SIR の有意な上昇は報

告されていない^{14),16)}。日本人による食道扁平上皮癌の異時性他臓器癌についての論文 2 編を追加しさらに検討したところ、Matsubara らによると食道扁平上皮癌術後患者では頭頸部癌、肺癌、胃癌が健常者と比較してそれぞれ 34.9 倍、3.2 倍、2.0 倍のリスクがあり¹⁸⁾、Tabuchi らによると食道扁平上皮癌患者の異時性他臓器癌に関する検討では、SIR が頭頸部癌 (21.6) と肺癌 (1.71) で有意に高かった¹⁹⁾。これら結果から食道癌患者において、頭頸部癌と肺癌のリスクはほぼ確実に高く、胃癌や腎臓癌についても高い可能性があると考ええる。

サーベイランスの方法については頭頸部癌に対する内視鏡を用いた報告が多く、これまで累積罹患率 3.2~12.1%^{1),13),20)~22)}と報告されている。このうち Katada らは食道 SCC に対して内視鏡切除を行い治癒切除が得られた 331 例の前向きコホートを用い、食道のヨード不染帯の程度別に異時性頭頸部癌の発生を検討しているが、ヨード不染のない患者、中等度 (内視鏡 1 視野あたり 1~9 個) の患者、高度 (10 個以上) の患者ではそれぞれ 2 年の累積発見率が 0.0%、1.7%、8.6%と多発ヨード不染の程度が高度になるほど頭頸部癌の発生が増えることを報告している¹⁾。内視鏡検査の有無による直接の比較はないが、白色光観察のみと比較して NBI 観察による上乗せ効果が Morimoto ら (3.9% vs 9.8%, $P=0.008$)²⁰⁾と Nonaka ら (1.2% vs 10.9%, $P<0.0001$)²¹⁾によって報告されており、さらに Morimoto らによると、NBI 群で発見された異時性頭頸部癌患者はいずれも局所治療のみで咽喉頭を温存でき、死亡率が白色光群で発見された異時性頭頸部癌患者と比較し有意に低かった (0% vs 60%, $P<0.001$)²⁰⁾。また、Onochi らは、食道表在癌内視鏡切除術後患者に対して定期的に内視鏡検査を行うと 5 年間で累積 4.1%の患者に胃癌を発見しており²²⁾、内視鏡によるサーベイランスは頭頸部癌のみならず胃癌の発見にも有用であることが示唆される。

このように、食道扁平上皮癌患者では様々な異時性他臓器癌のリスクが報告されている。頭頸部癌に対しての生命予後、臓器温存を向上させること、当然ながら異時性食道内多発癌の発生もあることから定期的な上部消化管内視鏡検査は推奨される。一方、頭頸部以外の臓器では特に肺癌について長期的なサーベイランスが必要であるが、肺癌に関しては高危険群も含めて死亡率減少に向けた公共的対策が既にとられているため、本ガイドラインで特別な推奨は行わない。サーベイランスにかかる患者負担やコスト、有害事象の問題は今回検討できていないため、どのような方法で行うかについては最終的に患者背景を考慮して決定する必要がある。

以上より、食道表在癌内視鏡切除術後、上部消化管内視鏡検査を用いた異時性他臓器癌のサーベイランスを行うことを強く推奨する。

CQ11：食道表在癌内視鏡切除後、Pathological (p) MM 以深であった患者に対して、転移再発のサーベイランスに 1 年に 1 度以上の CT による画像診断は推奨されるか。

推奨文：食道表在癌内視鏡切除後、pMM 以深であった患者に対して転移再発のサーベイランスに 1 年に 1 度以上の CT による画像診断を弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 7、最低値 5、最高値 9

エビデンスの強さ：C

解説：CQ11 に対して文献検索を行ったところ、PubMed：344 編、Cochrane：17 編、医中誌：46 編、ハンドサーチ 1 編が一次スクリーニングされ、さらに 52 編に対して二次スクリーニングを行った。この中で画像診断の期間が明記され、約 100 例以上の pMM 以深癌患者に対して転移再発率の

長期成績が示されている観察研究 6 編^{10),23)~27)}に対して定性的システマティックレビューを行った。

食道表在癌内視鏡切除後に経過観察した研究における転移再発率は、pMM (脈管侵襲陽性例含む) の患者で 1.9% (104 例中 2 例)¹⁰⁾、pMM 以深の pT1 癌全体では 5.1~11.8%^{23),24),27)}と報告されている。また、食道内視鏡切除例 402 例の検討²⁵⁾でみると 5 年累積遠隔転移率は pT1a-EP/LPM で 0.4%、pT1a-MM では 8.7%、pT1b-SM1 では 7.7%、pT1b-SM2 では 36.2% (p 値<0.0001) と深達度の進行とともに頻度が高くなっている。多変量解析においても pT1a-EP/LPM に対してハザード比が pT1a-MM で 13.1 (95%CI : 1.3~133.7)、pT1b-SM1 では 40.2 (95%CI : 2.9~552.7)、pT1b-SM2 では 196.3 (95%CI : 10.9~3523.6) と深達度が転移の独立したリスク因子として示された。今回システマティックレビューを行ったうち、唯一の前向き研究は JCOG0508 試験²⁶⁾である。本研究では cT1bN0M0 の 176 例を対象に内視鏡切除を行い、切除後 pT1a かつ脈管侵襲陰性の低リスク群 74 例 (Group A) は無治療で、pT1a かつ脈管侵襲陽性もしくは pT1b (SM1-2) の高リスク群 87 例 (Group B) と垂直断端陽性 15 例 (Group C) においてはそれぞれ予防的化学放射線併用療法と根治的化学放射線併用療法を行った上で、内視鏡切除後 3 年以内は 4 カ月ごとに、以後は 6 カ月ごとに CT が施行されている。本 CQ で想定されているような内視鏡的完全切除が得られたものの転移再発の高リスク群である Group B における 3 年全生存率は 90.7% (95%CI: 84.0~94.7%) であった。再発転移は全体で 15 例 (8.7%, Group A/B/C : 1/10/4 例) にみられた。このうち 5 例は転移再発が発見された時点ですでに遠隔転移があり、転移がリンパ節のみに限られておりサルベージ手術が行われた 7 例では、観察期間終了時の生存例は 2 例であった。

このように、食道表在癌内視鏡切除例において pT1a-MM 以深であった患者は pT1a-EP や pT1a-LPM に比べて明らかに転移再発のリスクが高く、追加で化学放射線併用療法が行われた患者でも一定の頻度で転移再発が認められる。画像診断のサーベイランス間隔と生存率との関係を直接検討した研究はないが、患者数の少ない後ろ向き試験ではあるが根治手術後の限局した領域の再発例に対してサルベージの化学放射線療法やリンパ節郭清が生存率を改善させるという報告^{28)~36)}があり、転移再発病変の早期発見および早期治療介入が予後改善に繋がる可能性がある。多くの文献でサーベイランスとしての CT が少なくとも年 1 回以上施行されていることや、患者側もサーベイランスを希望するケースが多いと予想される³⁷⁾ため、年 1 度以上の CT による画像診断は推奨されると考えられる。なお、今回システマティックレビューを行った文献の中で 1 編のみ内視鏡切除後のサーベイランスとして CT 以外に EUS が行われており、内視鏡切除後のリンパ節再発を認めた 7 例中 6 例は EUS で診断したのに対して CT で診断できたものは 7 例中 3 例であった²⁷⁾。なお、食道癌の領域リンパ節に関する EUS, CT, FDG-PET の診断能を比較したメタアナリシス³⁸⁾によると、EUS, CT, FDG-PET がそれぞれ感度 (80%, 50%, 57%)、特異度 (70%, 83%, 85%) と報告されている。PET は CT と同等の感度と特異度を有しており、EUS は CT に比較して特異度は劣るものの感度は優っている。したがって、モダリティーの違いによりサーベイランスの有効性が改善する可能性はあり、今後これらモダリティーの有用性を比較する検討が望まれる。

以上のことから、推奨文は「食道表在癌内視鏡切除後、pMM 以深であった患者に対して転移再発のサーベイランスに 1 年に 1 度以上の CT による画像診断を弱く推奨する」とした。

参考文献

1. Katada C, Yokoyama T, Yano T et al. Alcohol consumption and multiple dysplastic lesions increase risk of squamous cell carcinoma in the esophagus, head, and neck. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 860-9.e7.
2. Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T et al. Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0175182. Publication Date: 6 Apr 2017; DOI: 10.1371/journal.pone.0175182.
3. Katada C, Yokoyama T, Yano T et al. Drinking alcohol, smoking, multiple dysplastic lesions and the risk of field cancerization of squamous cell carcinoma in the esophagus and head and neck region. *Ann Oncol* 2019; XX: YY-Z. 2019/9/28 に堅田追記予定
4. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A et al. Tobacco smoking and the risk of subsequent primary cancer among cancer survivors: a retrospective cohort study. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 2699-704.
5. Sakata R, McGale P, Grant EJ et al. Impact of smoking on mortality and life expectancy in Japanese smokers: a prospective cohort study. *BMJ* 2012 ; 345 : e7093. Publication Date: 25 Oct 2012; DOI: 10.1136/bmj.e7093.
6. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004 ; 328 : 1519. Publication Date: 24 Jun 2004; DOI: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.
7. Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T et al. Risk of metachronous squamous cell carcinoma in the upper aerodigestive tract of Japanese alcoholic men with esophageal squamous cell carcinoma: a long-term endoscopic follow-up study. *Cancer Sci* 2008 ; 99 : 1164-71.
8. Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 304-9.
9. Hori K, Okada H, Kawahara Y et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 858-66.
10. Katada C, Muto M, Momma K et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae--a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2007 ; 39 : 779-83.
11. 石原 立, 山階 武, 長井健悟ほか. 食道表在癌に対する ESD の治療成績. *胃と腸* 2013 ; 48 : 1263-9.
12. Kagemoto K, Urabe Y, Miwata T et al. ADH1B and ALDH2 are associated with metachronous SCC after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2016 ; 5 : 1397-404.
13. Ishihara R, Tanaka H, Iishi H et al. Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. *Cancer* 2008 ; 112 : 2166-72.

14. Das A, Thomas S, Zablotska LB et al. Association of esophageal adenocarcinoma with other subsequent primary cancers. *J Clin Gastroenterol* 2006 ; 40 : 405-11.
15. Chuang SC, Hashibe M, Scelo G et al. Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17 : 1543-9.
16. Chen SC, Teng CJ, Hu YW et al. Secondary primary malignancy risk among patients with esophageal cancer in Taiwan: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0116384. Publication Date: 30 Jan 2015; DOI: 10.1371/journal.pone.0116384.
17. Lee KD, Wang TY, Lu CH et al. The bidirectional association between oral cancer and esophageal cancer: A population-based study in Taiwan over a 28-year period. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 44567-78.
18. Matsubara T, Yamada K, Nakagawa A. Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4336-41.
19. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A et al. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci* 2012 ; 103 : 1111-20.
20. Morimoto H, Yano T, Yoda Y et al. Clinical impact of surveillance for head and neck cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017 ; 23 : 1051-8.
21. Nonaka S, Saito Y, Oda I et al. Narrow-band imaging endoscopy with magnification is useful for detecting metachronous superficial pharyngeal cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 25 : 264-9.
22. Onochi K, Shiga H, Takahashi S et al. Risk factors linking esophageal squamous cell carcinoma with head and neck cancer or gastric cancer. *J clin Gastroenterol* 2019 ; 53 : e164-70.
23. Mizumoto T, Hiyama T, Oka S et al. Curative criteria after endoscopic esection for superficial esophageal squamous cell carcinomas. *Dig Dis Sci* 2018 ; 63 : 1605-12.
24. Takahashi K, Hashimoto S, Mizuno KI et al. Management decision based on lymphovascular involvement leads to favorable outcomes after endoscopic treatment of esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2018 ; 50 : 662-70.
25. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 544-51.
26. Minashi K, Nihei K, Mizusawa J et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 382-90.e3.
27. 有馬美和子, 都宮美華, 福田 俊ほか. 食道表在癌のリンパ節転移診断. *消化器内視鏡* 2018 ; 30 : 179-88.

28. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M et al. Salvage radiotherapy for postoperative loco-regional recurrence of esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2005 ; 18 : 215-20.
29. Jingu K, Nemoto K, Matsushita H et al. Results of radiation therapy combined with nedaplatin (cis-diammine-glycopolatinum) and 5-fluorouracil for postoperative locoregional recurrent esophageal cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 50. Publication Date: 4 Mar 2006; DOI: 10.1186/1471-2407-6-50.
30. Shioyama Y, Nakamura K, Ohga S et al. Radiation therapy for recurrent esophageal cancer after surgery: clinical results and prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 918-23.
31. Baxi SH, Burmeister B, Harvey JA et. Al. Salvage definitive chemo-radiotherapy for locally recurrent oesophageal carcinoma after primary surgery: retrospective review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008 ; 52 : 583-7.
32. Nakamura T, Ota M, Narumiya K et al. Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 2451-7.
33. Watanabe M, Mine S, Yamada K et al. Outcomes of lymphadenectomy for lymph node recurrence after esophagectomy or definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014 ; 62 : 685-92.
34. Ma X, Zhao K, Guo W et al. Salvage lymphadenectomy versus salvage radiotherapy/chemoradiotherapy for recurrence in cervical lymph node after curative resection of esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015 ; 22 : 624-9.
35. Tsuchida E, Sakai K, Matsumoto Y et al. Concurrent chemoradiotherapy using low-dose continuous infusion of 5-fluorouracil for postoperative regional lymph node recurrence of esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 2005 ; 2 : 25-31.
36. Zhu YL, Li Q, Gao JM et al. A retrospective evaluation of radiotherapy for the treatment of local esophageal squamous cell carcinoma recurrence after initial complete surgical resection. *J Investig Med* 2013 ; 61 : 34-9.
37. Blom RLGM, Nieuwkerk PT, van Heijl M et al. Patient preferences in screening for recurrent disease after potentially curative esophagectomy. *Dig Surg* 2012 ; 29 : 206-12.
38. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 547-57.

第2部 食道腺癌

食道表在腺癌の多くはバレット食道から発生する。そのバレット食道に関連する定義において、本邦と欧米ではいくつかの違いがある。本邦では全周 3 cm 以上のバレット粘膜を有するものを long-segment Barrett 食道 (LSBE) と称するが、欧米においては最大長 3 cm 以上と定義されている。本ガイドラインで引用された報告の多くが欧米からであることから、LSBE の定義は原則としてバレット粘膜の最大長 3 cm 以上とした。しかし、全周 3 cm 以上の LSBE に基づく記載とせざるを得ない場合は、全周 3 cm 以上と明記するか、全周 3 cm 以上の LSBE を LSBE-C (circumference)、最大長 3 cm 以上を LSBE-M (maximum) とし両者を区別した。また、日本と欧米では食道腺癌の病理学的評価も異なり、欧米では日本にない low-grade dysplasia (LGD) や high-grade dysplasia (HGD) という組織学的診断が存在する。本ガイドラインでは modified Vienna classification と本邦診断の対応表 (Table 15) を作成し、これに基づき各種記載を行った。

Table 15 Modified Vienna classification と本邦診断の対応

Modified Vienna classification		本邦診断
3	Low grade dysplasia (LGD)	胃腺腫や非浸潤型低異型度高分化型腺癌、炎症性変化などが含まれる
4.1	High grade dysplasia (HGD)	
4.2	Noninvasive carcinoma (Ca in situ)	
4.3	Suspicion for invasive carcinoma	粘膜内腺癌 (間質浸潤疑い)
4.4	Intramucosal carcinoma	粘膜内腺癌 (間質浸潤あり)
5	Submucosal carcinoma	浸潤性腺癌 (粘膜下層浸潤あり)

第1章 食道腺癌の術前診断と内視鏡切除適応

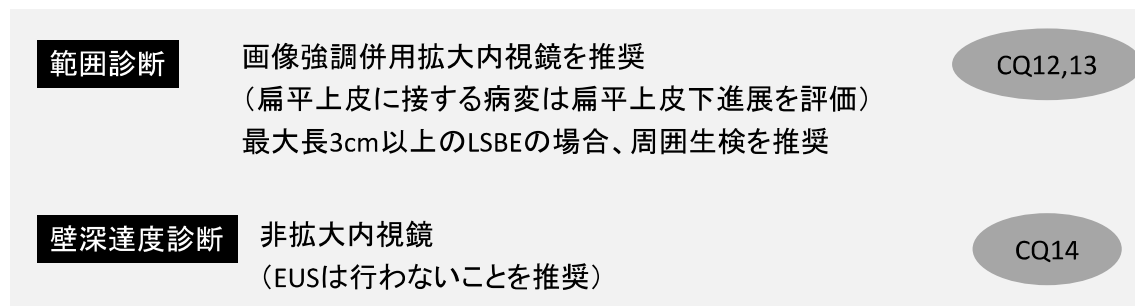
【序説】

食道腺癌に対する内視鏡治療に関しては、食道癌診療ガイドライン 2017 年版 (第 4 版)¹⁾で“粘膜内腺癌に内視鏡治療を行うことが推奨”されているが、術前検査の方法などに関する記載はない。しかし、食道表在腺癌・HGD に対する ESD の治療成績に関する報告では、524 病変中 R0 切除率は 74.5%であり、また R1 切除のうち 54 病変 (40.3%) においては水平断端が陽性であったことから、内視鏡による病変範囲診断は容易ではないことが示唆される。特に LSBE においては病変範囲診断が非常に困難なことが少なくない^{2),3)}。また、食道表在腺癌が口側の扁平上皮に接する場合、約半数の病変で扁平上皮下に進展するとの報告もあり病変範囲診断の難易度はさらに上がることが示唆される⁴⁾。よって、食道表在腺癌に対する術前範囲診断について推奨される方法を検討する必要がある、これに関連する clinical question (CQ) を作成した。

CQ12, 13 のシステマティックレビューでは術前範囲診断に関する論文をまず検索したが、食道腺癌の頻度が低い本邦からの報告は極めて限られていた。また、欧米では EMR 後にバレット食道全体をラジオ波で焼灼する (radiofrequency ablation : RFA) 内視鏡治療が主流であるため、病変範囲診断の必要性は低く、これに関する報告は皆無であった。しかし、食道腺癌の検出 (存在診断) に関しては欧米から数多く報告されていた。食道表在腺癌の範囲診断は存在診断と同様の癌・非癌

診断を連続的に行い、腫瘍境界線を決定するものと考えられる。よって、CQ12, 13 に関しては、主に欧米からの食道腺癌存在診断に関する報告をシステマティックレビューし、CQ に対する解説・推奨文を作成した。推奨のまとめを以下に図示する (Figure 8)。

Figure 8 推奨まとめ



CQ12: 食道表在腺癌の範囲診断で、画像強調併用拡大内視鏡検査を行うことは推奨されるか。

推奨文: 食道表在腺癌に対する内視鏡的切除前の範囲診断で、画像強調併用拡大内視鏡検査を行うことを弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8, 最低値 3, 最高値 9
エビデンスの強さ：D

解説: 本邦では食道表在腺癌に対して ESD が広く行われているが、内視鏡による病変範囲診断は容易ではない。特に LSBE においては、癌や HGD の周囲にも広範に LGD が広がっていることがあり病変範囲診断の難易度は上がる。また、食道表在腺癌が口側の扁平上皮に接する場合、約半数の病変で扁平上皮下への進展を認めたとの報告⁴⁾があり、内視鏡的に扁平上皮下進展を診断することは重要である。扁平上皮下進展に関しては、酢酸法や NBI を併用した拡大観察が診断に有用であったとの報告^{5,6)}があり、画像強調併用拡大観察の有用性が示唆される。

病変範囲診断に関する文献検索では、PubMed : 359 編、医中誌 : 46 編、Cochrane : 91 編の論文が抽出された。この 496 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 34 編を二次スクリーニングにかけたが、病変範囲診断に関する検討を行った文献は抽出されなかった。そこで、食道表在腺癌の範囲診断は、検出 (存在診断) と同様の癌・非癌診断を連続的に行いながら腫瘍境界線を決定するものと考え、画像強調併用拡大内視鏡を用いた内視鏡的検出 (HGD, 腺癌) に関する文献を中心に検索を行った。一次、二次スクリーニングを行ったところ、10 編の論文が抽出された。また、ハンドサーチで文献を追加検索したところ 4 編の論文が抽出された。よって、最終的に 14 編の論文を対象に定性的システマティックレビューを行った。

欧米では Barrett 食道腺癌や dysplasia のスクリーニング法としてランダム生検 (いわゆる Seattle protocol) が推奨されているが、先進施設では画像強調併用内視鏡を用いたターゲット生検が併用されている。米国消化器内視鏡学会 (ASGE) Technical Committee によるメタアナリシスの報告では、酢酸法、NBI においては、その診断精度が一定の基準 (内視鏡患者ごとの感度が 90% 以上、陰性的中率が 98% 以上、特異度が 80% 以上) を上回っており、サーベイランスにおけるターゲット生検時の併用が推奨されている。一方で、自家蛍光内視鏡検査やインジゴカルミン、メチレンブルー染色による色素内視鏡検査、プローブタイプ共焦点レーザー内視鏡検査は、いずれも感度・特異度

ともに低く、推奨はされていない⁷⁾。同解析に含まれた NBI に関する研究の多くは拡大内視鏡を併用しており、NBI 併用拡大内視鏡の診断能は、感度 94% (95%CI:83~98)、特異度 94% (95%CI:81~99) と優れた成績であった^{8)~12)}。酢酸法併用拡大観察の報告は同解析に含まれなかったものの、その他の研究において有用性が示されている^{13)~16)}。本邦からの報告に限ると、NBI 併用拡大観察、酢酸法併用拡大観察の診断能はさらに良好であり^{10),16)~19)}、拡大内視鏡を併用することで病変の質的診断能の向上にも寄与することが示唆される (表 1)。

最近では Barrett's International Group (BING) ワーキンググループが NBI 併用拡大内視鏡所見に関する簡略化した新しい国際分類を作成し、国際多施設共同研究を行った結果、HGD/表在腺癌診断において、高い診断精度と良好な観察者間一致率が示された²⁰⁾。

以上、画像強調併用拡大内視鏡検査が食道腺癌の範囲診断に有用であるという直接的なエビデンスはなかったが、存在診断に有用であるとする報告は多くみられた (Table 16)。連続的に腫瘍の存在診断 (癌・非癌診断) を行い、腫瘍境界線を決定することが範囲診断であるという考えに基づけば、画像強調併用拡大内視鏡検査が Barrett 食道内および扁平上皮下に進展する表在腺癌の範囲診断の向上に寄与することが示唆されるため、食道表在腺癌の範囲診断にその使用を弱く推奨する。

Table 16 NBI 併用拡大観察での診断能

対象病変 (n)	感度 (%)	特異度 (%)	正診率 (%)	文献
HGD (41) Mucosal patterns 診断	100	98.8	99.0	8
HGD (36) Vascular patterns 診断	100	97.4	98.2	8
HGD (6)	90.0	100	—	9
腺癌 (6)	100	100	100	10
HGD (52)	96.2	98.7	98.5	11
LGD (21) HGD (1) 腺癌 (4)	100	97.4	97.7	12
HGD (25) 腺癌 (20)	91.1	92.9	92.2	20
HGD (6) 腺癌 (66)	93.1	96.2	95.3	17

HGD : high-grade dysplasia, LGD : low-grade dysplasia

CQ13：最大長3 cm 以上の Barrett食道（LSBE）に発生した食道表在腺癌に対する内視鏡切除前の範囲診断で、周囲生検を行うことは推奨されるか。

推奨文：最大長3 cm 以上の Barrett食道（LSBE）に発生した食道表在腺癌に対する内視鏡切除前の範囲診断では、周囲生検を行うことを弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 7，最低値 4，最高値 8
エビデンスの強さ：D

解説：本邦以外の諸外国では、最大長3 cm 以上のバレット食道を LSBE と呼称することが多い。本邦において LSBE は極めてまれなものの、LSBE に発生した食道表在腺癌の範囲診断は時に困難なことがあり、周囲生検を行うべきかは重要な問題である。CQ13 に対し文献検索を行ったところ、PubMed：1,921 編、医中誌：239 編、Cochrane：107 編が抽出された。この 2,267 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 12 編を二次スクリーニングにかけたが CQ に直接関連する論文は抽出されなかった。それに類似する状況を検討した論文6 編をハンドサーチで抽出した。

LSBE では癌や HGD の周囲にも広範に LGD が広がっていることがあり²¹⁾、時に腺癌の範囲診断は非常に困難である。欧州からのバレット食道表在腺癌に対する内視鏡治療の報告では、87 例に対して ESD が施行され、SSBE での R0 resection rate (for HGD) が 85%であったのに対し、LSBE ではわずか 48%であった²⁾。本邦でも、バレット食道表在腺癌に対する ESD 193 例のうち、SSBE での R0 resection rate は 91%であったのに対し、全周 3 cm 以上の LSBE では 70%とされており（著者照会 data）³⁾、LSBE での病変範囲診断の困難さが示唆される。よって、範囲診断の補助的な役割としての病変周囲陰性生検の有用性を検討する必要があるが、今回の検索では Barrett 食道の長さに関わらず Barrett 腺癌の範囲診断に病変周辺部の生検が有用であるという直接的な文献は抽出されず、検討を行うことができなかった。

一方、生検による病理診断の問題点として、小さな生検検体での診断の困難さ（特に LGD）が挙げられる。欧米でも LGD の診断に関しては病理医間の診断一致率が低いことが問題視されており²²⁾、欧米のガイドラインの多くは 2人以上の病理医（うち少なくとも 1人は消化管専門の病理医）が生検診断に携わるよう推奨している^{23)~26)}。また、生検検体に p53 免疫染色を追加することで LGD の病理医間の診断一致率が改善したという報告もあり^{27),28)}、英国のガイドラインでは生検検体に補助的に p53 免疫染色を行うことを推奨している²⁵⁾。

このように、最大長3 cm 以上の Barrett食道（LSBE）に発生した食道表在腺癌の範囲診断において周囲生検を行う明確な根拠はない。しかしながら、過去の報告から LSBE では腺癌と種々の異型度の dysplasia が混在する傾向があり、内視鏡的な範囲診断には限界があるため、ESD 後の病理学的切除断端（水平断端）が陽性となるリスクが高まる（R0 resection rate が低下する）ことが推察される。以上より、最大長3 cm 以上の LSBE に発生した表在腺癌に対する内視鏡切除前の範囲診断においては、画像強調併用拡大観察（CQ12 参照）に加え、病変周囲からの生検による病理学的評価を行うことを弱く推奨する。

CQ14：食道表在腺癌の内視鏡切除前の深達度診断に、EUS を行うことは推奨されるか。

推奨文：食道表在腺癌の内視鏡切除前の深達度診断には EUS を行わないことを弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8，最低値 6，最高値 9
エビデンスの強さ：C

解説：食道表在腺癌に対する内視鏡切除の適応は主に術前の深達度診断により決定される。しかし、深達度診断に有用なモダリティは明らかになっていない。深達度診断に EUS を行うことが推奨されるかどうかは明確になれば、臨床決断の大きな助けとなることが期待される。

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed：243 編、医学中央雑誌：28 編、Cochrane：20 編の論文が抽出された。この 291 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 21 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に 6 編の論文^{29)~34)}を対象に定性的システマティックレビューを行った。

今回検討した 6 編で使用されている EUS の仕様に関しては、ラジアル型が 3 編^{29),31),32)}、リニア型が 1 編³⁰⁾、コンベックス型が 1 編³³⁾、細径プローブが 1 編³⁴⁾であった。EUS の診断能については pathological T1a と T1b を分ける深達度診断の正診率が 76.4~85.4%と報告されている^{29)~34)}。May らの食道表在癌 94 例（うち腺癌 77 例）の前向き研究では、白色光による肉眼型に基づく深達度診断の正診率は 83.4%であり、一方 EUS の正診率は 79.6%で白色光と有意差がみられなかったという報告³⁴⁾はあるが、それ以外に白色光観察に対する EUS の上乗せ効果について直接言及した研究は今回見出せなかった。

本 CQ に対する文献検索の結果からは、RCT やメタ解析などといったエビデンスレベルの高い研究は検出されなかった。また、採用した研究はいずれも欧米からの報告であり、多くは LSBE を背景とした患者が解析対象となっていた^{29),30),33)}。一方、日本人では short segment Barrett 食道(SSBE)の頻度が高い³⁵⁾とされている。EUS による深達度診断の正診率をみた 2 つの研究では、食道胃接合部とそれ以外で比較すると、それぞれ 68.6%，92.9% ($P<0.001$)³⁴⁾、47.6%，87.1% ($P<0.001$)³⁶⁾と食道胃接合部で有意に正診率が低かったと報告されている。このように、日本人に多い SSBE 由来の食道表在腺癌に対する EUS の深達度診断は、他の部位より難しい可能性が高い。実際に有馬らによる日本人のバレット食道腺癌に対する EUS の検討でも、正診率は 73%であったが T1a の感度が 56%と低く浅い病変を深く読みすぎる傾向にあったと報告している³⁷⁾。

EUS による患者負担、コスト増加、偶発症に関しては今回研究が少なく詳細な検討はできていないが、益と害のバランスからは少なくとも食道表在腺癌患者に深達度診断として一律に EUS を施行することは推奨できない。以上より、食道表在腺癌の内視鏡切除前の深達度診断には EUS を行わないことを弱く推奨する。

参考文献

1. 日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
2. Probst A, Aust D, Märkl B et al. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015 ; 47 : 113-21.
3. Abe S, Ishihara R, Takahashi H et al. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 89 : 1120-8.
4. Goda K, Singh R, Oda I et al. Current status of endoscopic diagnosis and treatment

of superficial Barrett's adenocarcinoma in Asia-Pacific region. *Dig Endosc* 2013 ; 25(Suppl 2) ; 146-50.

5. Yamagata T, Hirasawa D, Fujita N et al. Efficacy of acetic acid-spraying method in diagnosing extension of Barrett's cancer under the squamous epithelium. *Dig Endosc* 2012 ; 24 : 309-14.
6. Omae M, Fujisaki J, Shimizu T et al. Magnifying endoscopy with narrow - band imaging findings in the diagnosis of Barrett's esophageal adenocarcinoma spreading below squamous epithelium. *Dig Endosc* 2013 ; 25 : 162-7.
7. ASGE Technology Committee, Thosani N, Abu Dayyeh BK et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2016 ; 83 : 684-98.
8. Sharma P, Bansal A, Mathur S et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2006 ; 64 : 167-75.
9. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P et al. Novel endoscopic observation in Barrett's oesophagus using high resolution magnification endoscopy and narrow band imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 501-7.
10. Goda K, Tajiri H, Ikegami M et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : 36-46.
11. Singh R, Anagnostopoulos GK, Yao K et al. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 457-63.
12. Singh R, Shahzad MA, Tam W et al. Preliminary feasibility study using a novel narrow-band imaging system with dual focus magnification capability in Barrett's esophagus: is the time ripe to abandon random biopsies? *Dig Endosc* 2013 ; 25(Suppl 2) : 151-6.
13. Fortun PJ, Anagnostopoulos GK, Kaye P et al. Acetic acid-enhanced magnification endoscopy in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia, dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 735-42.
14. Mayinger B, Oezturk Y, Stolte M et al. Evaluation of sensitivity and inter- and intra-observer variability in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus with enhanced magnification endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 349-56.
15. Réaud S, Croue A, Boyer J. Diagnostic accuracy of magnifying chromoendoscopy

with detection of intestinal metaplasia and dysplasia using acetic acid in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 217-23.

16. Yagi K, Nakamura A, Sekine A et al. Endoscopic diagnosis of mucosal adenocarcinomas and intestinal metaplasia of columnar-lined esophagus using enhanced-magnification endoscopy. *Dig Endosc* 2006 ; 18 : S21-6.
17. Kato M, Goda K, Shimizu Y et al. Image assessment of Barrett's esophagus using the simplified narrow band imaging classification. *J Gastroenterol* 2017 ; 52 : 466-75.
18. Goda K, Fujisaki J, Ishihara R et al. Newly developed magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society to identify superficial Barrett's esophagus-related neoplasms. *Esophagus* 2018 ; 15 : 153–159
19. Ishihara R, Goda K, Oyama T. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal adenocarcinoma: introduction of Japan Esophageal Society classification of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2019 ; 54 : 1-9.
20. Sharma P, Bergman JJ, Goda K et al. Development and validation of a classification system to identify high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 591-8.
21. Cameron AJ, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 586-91.
22. Vennalaganti P, Kanakadandi V, Goldblum JR et al. Discordance among pathologists in the United States and Europe in diagnosis of low-grade dysplasia for patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2017 ; 152 : 564-70 e4.
23. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1084-91.
24. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 76 : 1087-94.
25. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnanath K et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014 ; 63 : 7-42.
26. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACC clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016 ; 111: 30-50
Corrigendum in: *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111 : 1077.
27. Skacel M, Petras RE, Rybicki LA et al. p53 expression in low grade dysplasia in Barrett's esophagus: correlation with interobserver agreement and disease progression. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2508-13.
28. Kaye PV, Haider SA, Ilyas M et al. Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53

immunohistochemistry. *Histopathology* 2009 ; 54 : 699-712.

29. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L et al. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 62 : 16-23.
30. Mino-Kenudson M, Brugge WR, Puricelli WP et al. Management of superficial Barrett's epithelium-related neoplasms by endoscopic mucosal resection: clinicopathologic analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 680-6.
31. Bartel MJ, Wallace TM, Gomez-Esquivel RD et al. Role of EUS in patients with suspected Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma: impact on endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2017;86:292-8.
32. Bulsiewicz WJ, Dellon ES, Rogers AJ et al. The impact of endoscopic ultrasound findings on clinical decision making in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2014 ; 27 : 409-17.
33. Thomas T, Gilbert D, Kaye PV et al. High-resolution endoscopy and endoscopic ultrasound for evaluation of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 2010 ; 24 : 1110-6.
34. May A, Günter E, Roth F et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut* 2004 ; 53 : 634-40.
35. Azuma N, Endo T, Arimura Y et al. Prevalence of Barrett's esophagus and expression of mucin antigens detected by a panel of monoclonal antibodies in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2000 ; 35 : 583-92.
36. Chemaly M, Scalone O, Durivage G et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 2-6.
37. 有馬美和子, 都宮美華, 福田 俊ほか. 表在型 Barrett 食道腺癌の診断と ESD-コツと注意点. *消化器内視鏡* 2017 ; 29 : 1731-41.

第2章 食道腺癌の内視鏡切除

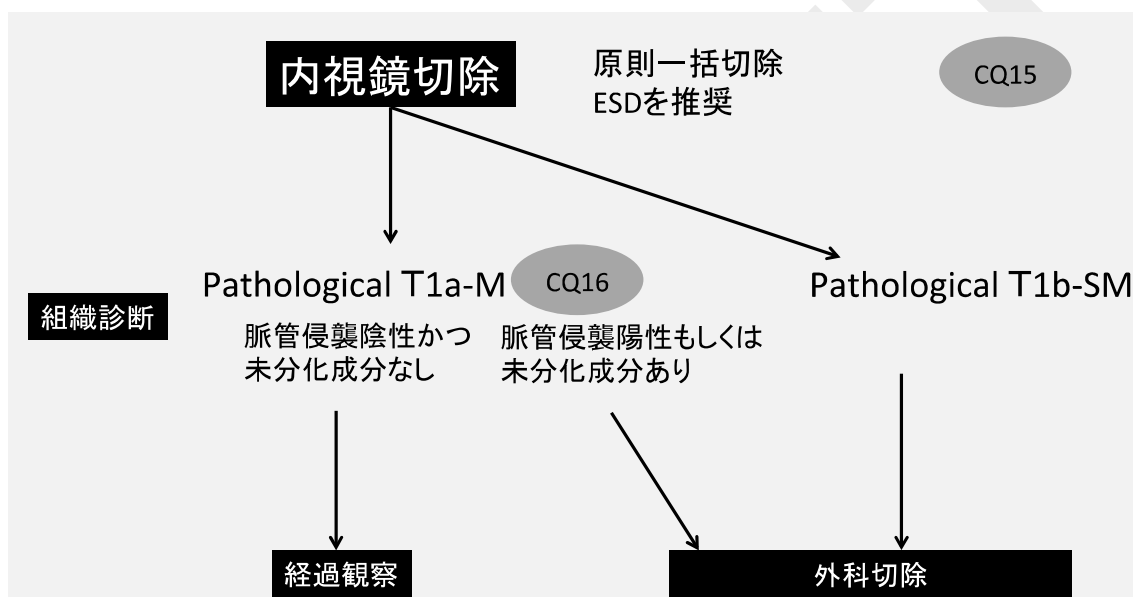
【序説】

2017年に上梓された食道癌診療ガイドライン2017年版(第4版)¹⁾では、バレット食道腺癌について、術前にT1a-M癌と診断されたもの、すなわち“clinical (c) T1a-M癌を適応として内視鏡切除を行うことが強く推奨”されており、この点においては世界的にコンセンサスが得られているといえる。しかし、実際の切除法に関しては、本邦ではESDが、海外ではEMRが主流である点で乖離がみられている。これは病変切除後にラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)が施行できる環境であるかによって異なってくると考えられ、RFAが承認されていない本邦ではより確実な病変切除が期待できるESDが、RFAによる追加焼灼を行うことのできる海外ではR0切除に

こだわらない EMR が許容されている，と解釈することもできる．今回は，この背景の相違も考慮しつつ，2つの手技における根治性および安全性についての clinical question (CQ) を立て，システマティックレビューをもとに推奨文を作成した．

一方，切除後の組織検査で pathological (p) T1a-EP (上皮内にとどまる) /SMM (浅層粘膜筋板にとどまる) /LPM (深層粘膜筋板に達しない) 癌であれば内視鏡切除で治癒することが期待できるが，pT1a-DMM (深層粘膜筋板に浸潤する) 癌については明確な指針がない．そこで本ガイドラインでは，pT1a-DMM 癌の治癒判定に関する CQ を立て，食道表在腺癌のリンパ節転移リスクや予後に関する最新のエビデンスを含めたシステマティックレビューを行い，推奨を作成した．推奨のまとめを以下に図示する (Figure 8)．

Figure 8 推奨まとめ



CQ15：内視鏡治療適応となる食道表在腺癌の切除法として，ESD は EMR より推奨されるか．

推奨文：内視鏡治療適応となる食道表在腺癌に対する根治的な切除法として，EMR より ESD を強く推奨する．

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 7，最高値 9

エビデンスの強さ：B

解説：転移の危険性が低い食道表在腺癌には内視鏡切除が行われている．本邦では ESD による R0 切除が試みられるが，海外では主に EMR による切除が施行されており，結果的に分割切除となるケースも少なくない．そこで，内視鏡治療適応となる食道表在腺癌の切除法として，ESD は EMR より推奨されるかという CQ に対して文献検索を行ったところ，PubMed：523 編，Cochrane：151 編，医中誌：26 編，および追加論文 1 編の論文が抽出された．この 701 編を一次スクリーニングにかけ，さらに 74 編を二次スクリーニングにかけて，最終的に 26 編の論文を対象に定性的システマティックレビューを行った．

食道表在腺癌に対する EMR の一括切除率は 50.0% (95%CI：44.9～55.1) ^{2)~7)}，ESD の一括切

除率は 96.4% (95%CI : 95.2~97.7) ^{6)~19)}であった。また、EMR の R0 切除率は 39.7% (95%CI : 28.4~51.0) ^{6),7)}, ESD の R0 切除率は 81.9% (95%CI : 79.3~84.5) ^{6)~8),10)~18)}であった。ESD の一括切除率, R0 切除率は EMR に比べ高率であった。

食道表在腺癌に対する EMR の遺残再発率は 12.4% (95%CI : 10.7~14.1) ^{2)~4),6),7),20)~23)}であった。一方、ESD の遺残再発率は 2.5% (95%CI : 1.3~3.6) ^{6)~15),17)~19)}であった。EMR と ESD の平均観察期間はそれぞれ 4.2 年 ^{2)~4),6),7),20)~23)}と 2.8 年 ^{6)~10),12)~15),17)~19)}で、ESD の観察期間が短かったものの、ESD の遺残再発率は EMR に比べ低率であった。

食道表在腺癌に対する内視鏡切除の偶発症発生率 (後出血, 穿孔, 狭窄) に関しては、EMR が 9.3% (95%CI : 8.1~10.4) ^{2)~6),20),22)~27)}, ESD が 10.5% (95%CI : 7.5~13.5) ^{6),8)~10),12),14),15),17),19)}であった。後出血, 穿孔, 狭窄のそれぞれに対して各々の報告をまとめると、EMR では後出血率 3.1% (95%CI : 2.4~3.8) ^{2)~6),20),22),24)~27)}, 穿孔率 0.4% (95%CI : 0.1~0.6) ^{2)~6),20),22)~27)}, 狭窄率 6.4% (95%CI : 5.5~7.5) ^{2)~6),20),22),23),26),27)}であった。一方、ESD では後出血率 2.8% (95%CI : 1.0~4.5), 穿孔率 1.5% (95%CI : 0.15~2.9), 狭窄率 6.3% (95%CI : 3.8~8.7) であった ^{6),8)~10),12),14),15),17),19)}。

本 CQ におけるシステマティックレビューで抽出された論文では、入院期間と治療時間の延長に関して十分に評価することはできなかった。

EMR と比較して ESD は一括切除率, R0 切除率ともに高く、遺残再発率が低かった。偶発症 (後出血, 穿孔, 狭窄) に関しては概ね同程度であった。以上より、内視鏡治療適応となる食道表在腺癌に対する根治的な切除法として、EMR より ESD を強く推奨する。

CQ16 : 内視鏡で R0 切除が得られた脈管侵襲陰性の純粋分化型 pDMM 食道腺癌に対する追加外科手術は経過観察よりも推奨されるか。

推奨文 : 内視鏡で R0 切除が得られた脈管侵襲陰性の純粋分化型 pDMM 食道腺癌に対して、追加外科手術を行わないことを弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価 : 中央値 9, 最低値 8, 最高値 9

エビデンスの強さ : C

解説 : 内視鏡切除後の組織所見で、pEP/SMM/LPM であった食道腺癌の転移再発リスクは極めて低く、追加治療は必要ないと考えられている。一方、pDMM 癌における追加治療 (主に外科切除) の必要性は明確になっていない。そこで、R0 切除の得られた脈管侵襲陰性の純粋分化型 pDMM 癌で、追加治療を行うことが推奨されるかどうかという CQ に関して文献検索を行ったところ、PubMed : 77 編, Cochrane : 6 編, 医中誌 : 3 編, および追加論文 6 編の論文が抽出された。この 92 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 35 編を二次スクリーニングにかけたうえで、最終的に 17 編の論文を対象に定性的システマティックレビューを行った。

食道腺癌に対する外科手術後に脈管侵襲陰性の純粋分化型 pDMM 食道腺癌と病理学的に診断された計 105 症例の手術標本におけるリンパ節転移率は 0.0% (95%CI : 0~2.5) であった ^{28)~32)}。一方、内視鏡切除後に脈管侵襲陰性の純粋分化型 pDMM 食道腺癌と診断され経過観察を行った計 200 症例における転移再発率は 0.5% (95%CI : 0~2.1) であり ^{2),13),22),31)~39)}, 1 例にリンパ節転移再発を認めた ³²⁾。

主に pT1a の食道腺癌に対する外科手術の 5 年生存率は 80.2～89.3%^{13),28),29),34)～35)}, 5 年疾患特異的生存率は 94.4～98.4%^{29),30),37),38)}であった。一方, 主に pT1a の食道腺癌に対する内視鏡切除の 5 年生存率は 91.5～100%^{2),7),15),22),39)}, 5 年疾患特異的生存率は 96.2～100%^{7),13),15)}であった。食道腺癌に対する外科手術と内視鏡切除の 5 年疾患特異的生存率はいずれも高いものの, 外科手術の 5 年生存率は, 内視鏡切除と比べてやや低い傾向にあった。ただし, 手術成績に関しては主に海外からの報告を集計したものであり, SSBE 由来の癌が多い本邦と LSBE からの癌が多い海外では, 選択される術式の傾向が異なると考えられることから, 上記の手術成績をそのまま本邦に置き換えて考察することには慎重になるべきであると思われる。

なお, 上記の理由も含め, 本 CQ に対するシステマティックレビューにおいて, 外科手術による周術期死亡, QOL の低下および治療に要する入院日数を十分に評価することはできなかった。

以上より, 内視鏡で R0 切除が得られた脈管侵襲陰性の純粋分化型 pDMM 食道腺癌に対して追加外科手術を行った場合の転移再発リスクは, 経過観察した場合の転移再発リスクとほぼ同等と考えられる。したがって, 内視鏡で R0 切除が得られた脈管侵襲陰性の純粋分化型 pDMM 食道腺癌に対して, 追加外科手術を行わないことを弱く推奨する。

参考文献

1. 日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
2. Ell C, May A, Pech O et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : 3-10.
3. Bhat YM, Furth EE, Brensinger CM et al. Endoscopic resection with ligation using a multi-band mucosectomy system in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Therap Adv Gastroenterol* 2009 ; 2 : 323-30.
4. Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007 ; 39 : 1086-91.
5. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG et al. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2011 ; 43 : 177-83.
6. Terheggen G, Horn EM, Vieth M et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 2017 ; 66 : 783-93.
7. Abe S, Ishihara R, Takahashi H et al. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 89 : 1120-8.
8. Nagami Y, Machida H, Shiba M et al. Clinical efficacy of endoscopic submucosal dissection for adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Endos Int Open* 2014 ; 2 : E15-20. Publication Date: 2 Mar 2014; DOI: 10.1055/s-0034-1365276.
9. Chevaux JB, Piessevaux H, Jouret-Mourin A et al. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2015 ; 47 :

103-12.

10. Kagemoto K, Oka S, Tanaka S et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2014 ; 80 : 239-45.
11. Osumi H, Fujisaki J, Omae M et al. Clinicopathological features of Siewert type II adenocarcinoma: comparison of gastric cardia adenocarcinoma and Barrett's esophageal adenocarcinoma following endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer* 2017 ; 20 : 663-70.
12. Subramaniam S, Chedgy F, Longcroft-Wheaton G et al. Complex early Barrett' s neoplasia at 3 Western centers: European Barrett' s Endoscopic Submucosal Dissection Trial (E-BEST). *Gastrointest Endosc* 2017 ; 86 : 608-18.
13. Probst A, Aust D, Märkl B et al. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2014 ; 47 : 113-21.
14. Yang D, Coman RM, Kahaleh M et al. Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc* 2017 ; 86 : 600-7.
15. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM et al, Schumacher B. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2012 ; 44 : 1105-13.
16. Yamada M, Oda I, Nonaka S et al. Long-term outcome of endoscopic resection of superficial adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Endoscopy* 2013 ; 45 : 992-6.
17. Coman RM, Gotoda T, Forsmark CE et al. Prospective evaluation of the clinical utility of endoscopic submucosal dissection (ESD) in patients with Barrett's esophagus: a Western center experience. *Endosc Int Open* 2016 ; 4 : E715-21. Publication Date: 4 Jun 2016; DOI: 10.1055/s-0042-101788.
18. Barret M, Lepilliez V, Coumaros D et al. The expansion of endoscopic submucosal dissection in France: a prospective nationwide survey. *United European Gastroenterol J* 2017 ; 5 : 45-53.
19. Omae M, Fujisaki J, Horiuchi Y et al. Safety, efficacy, and long-term outcomes for endoscopic submucosal dissection of early esophagogastric junction cancer. *Gastric Cancer* 2013 ; 16 : 147-54.
20. Lopes CV, Hela M, Pesenti C et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-4.
21. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA et al. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 815-23.
22. Pech O, May A, Manner H et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 652-60.e1.
23. Bahin FF, Jayanna M, Hourigan LF et al. Long-term outcomes of a primary complete endoscopic resection strategy for short-segment Barrett's esophagus with high-grade

- dysplasia and/or early esophageal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2016 ; 83 : 68-77.
24. Peters FP, Kara MA, Curvers WL, et al. Multiband mucosectomy for endoscopic resection of Barrett's esophagus: feasibility study with matched historical controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 19 : 311-5.
 25. Pouw RE, van Vilsteren FG, Peters FP et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 35-43.
 26. Tomizawa Y, Iyer PG, Wong Kee Song LM et al. Safety of endoscopic mucosal resection for Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 1440-7; quiz 8.
 27. Qumseya B, David W, Woodward TA et al. Safety of esophageal EMR in elderly patients. *Gastrointest Endosc* 2014 ; 80 : 586-91.
 28. Estrella JS, Hofstetter WL, Correa AM et al. Duplicated muscularis mucosae invasion has similar risk of lymph node metastasis and recurrence-free survival as intramucosal esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 1045-53.
 29. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A et al. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma: a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann Surg* 2011 ; 253 : 271-8.
 30. Lorenz D, Origer J, Pauthner M et al. Prognostic risk factors of early esophageal adenocarcinomas. *Ann Surg* 2014 ; 259 : 469-76.
 31. Ishihara R, Oyama T, Abe S et al. Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus: a multicenter retrospective study in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2017 ; 52 : 800-8.
 32. Aida J, Ishizaki T, Arai T et al. Prognostication of superficial Barrett's carcinoma: a Japanese multicenter study. *Hum Pathol* 2018 ; 76 : 156-66.
 33. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy* 2010; 42: 1030-6.
 34. Sepesi B, Watson TJ, Zhou D et al. Are endoscopic therapies appropriate for superficial submucosal esophageal adenocarcinoma? An analysis of esophagectomy specimens. *J Am Coll Surg* 2010 ; 210 : 418-27.
 35. Dubecz A, Kern M, Solymosi N et al. Predictors of lymph node metastasis in surgically resected T1 esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2015 ; 99 : 1879-85; discussion 1886.
 36. Newton AD, Predina JD, Xia L et al. Surgical management of early-stage esophageal adenocarcinoma based on lymph node metastasis risk. *Ann Surg Oncol* 2018 ; 25 : 318-25.
 37. Griffin SM, Burt AD, Jennings NA. Lymph node metastasis in early esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011 ; 254 : 731-6; discussion 736-7.
 38. Altorki NK, Lee PC, Liss Y et al. Multifocal neoplasia and nodal metastases in T1 esophageal carcinoma: implications for endoscopic treatment. *Ann Surg* 2008 ; 247 : 434-9.
 39. Nurkin SJ, Nava HR, Yendamuri S et al. Outcomes of endoscopic resection for high-grade

第3章 食道腺癌の内視鏡切除後サーベイランス

【序説】

バレット食道患者に対するサーベイランスの目的は HGD や異時性食道内多発癌を早い段階で発見することである。食道癌診療ガイドライン 2017 年版（第 4 版）¹⁾では、十分なエビデンスがないものの“バレット食道をサーベイランスすることが弱く推奨”されており、食道腺癌内視鏡切除後のバレット食道にもサーベイランスが必要と考えられる。ここでは、食道腺癌内視鏡切除後のサーベイランス期間や方法を明確にするため、これらに関連する clinical question (CQ) を立て、推奨を作成した。

システマティックレビューを行う上で、本邦と欧米の内視鏡治療法やサーベイランス方法の違いを理解する必要がある。欧米においては、食道表在腺癌の内視鏡治療時にすべてのバレット食道を焼灼する治療が一般的となっており、本邦の表在腺癌に対する内視鏡切除のみと比べ大きく異なっている。バレット食道焼灼術後には扁平上皮が再生するため、内視鏡でのサーベイランス方法も本邦とはかなり異なると考えられる。したがって、本ガイドラインの内視鏡切除後サーベイランスに対しての CQ としては、欧米の食道腺癌内視鏡治療＋バレット食道焼灼術後を対象にした論文は採用せず、内視鏡切除のみで経過観察した論文に絞りシステマティックレビューを行った。

また、サーベイランスの方法に関しても、欧米ではシアトルプロトコールによるランダム生検が標準的に行われており、本邦における狙撃生検を基本としたサーベイランス方法とは異なっている。いわゆる白色光での食道腺癌診断能は、欧米論文ではランダム生検を含めて算出されており、白色光のみの食道腺癌診断能の評価は困難である。一方、本邦では画像強調内視鏡の普及が著しく、それを日常的に使用できる施設が多く占めている。これら画像強調内視鏡の中には、食道腺癌の診断に高い精度を持つことが報告されているものもある。以上の背景をもとに、ここでは各種画像強調内視鏡検査の食道腺癌/dysplasia に対する診断精度に関するシステマティックレビューを行い、本邦におけるサーベイランスで推奨できるモダリティを検討した。推奨のまとめを以下に図示する (Figure 9)。

Figure 9 推奨まとめ

異時性食道内多発癌	頻度: 最大長3cm以上のLSBEは1年に1度程度 最大長3cm未満のSSBEは未定(本文参照) 方法: 画像強調、拡大内視鏡を推奨	CQ17,18
-----------	--	---------

CQ17: 食道表在腺癌内視鏡切除後の異時性癌のサーベイランスで、どの程度の間隔の内視鏡検査が推奨されるか。

推奨文: 食道表在腺癌内視鏡切除後のサーベイランスで、最大長 3 cm 以上のバレット食道に対しては 1 年に 1 度程度の内視鏡検査を弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価: 中央値 8, 最低値 8, 最高値 9

エビデンスの強さ: C

解説：食道表在腺癌内視鏡切除後のサーベイランスで、どの程度の間隔の内視鏡検査が推奨されるかという CQ に関して文献検索を行ったところ、PubMed：184 編，Cochrane：91 編，医中誌：2 編，および追加論文 1 編が抽出された。この 278 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 67 編を二次スクリーニングにかけたうえで、最終的に 3 編の論文を対象に定性的および定量的システマティックレビューを行った。

サーベイランス頻度を検討するにあたり、益として「異時性食道内多発癌・dysplasia の早期発見率上昇」、「必要検査数の減少」、「患者負担の軽減」、「医療コストの低下」、害として「間隔延長での異時性食道内多発癌の発見率の低下」、「間隔短縮での追加検査による有害事象」を考慮した。「患者負担の軽減」、「医療コストの低下」については検討対象となる論文が抽出されなかった。「間隔短縮での追加検査による有害事象」については、消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 6 回全国調査報告²⁾によると、上部消化管内視鏡検査での偶発症率は 0.005%，死亡率は 0.00013%と報告されており、この検討項目が与える影響はそれほど大きくないと考えられた。以上より、「異時性食道内多発癌・dysplasia の早期発見率上昇」、「必要検査数の減少」、「間隔延長での異時性食道内多発癌の発見率の低下」を検討項目として重視した。しかし、これらの項目を直接的に検討できる論文、すなわち食道腺癌内視鏡切除後のサーベイランス間隔を比較した RCT は存在しなかった。そこで、食道表在腺癌内視鏡切除後の異時性食道内多発癌発生率から間接的に検討することとした。また、欧米の論文では、病変の内視鏡切除後にバレット食道全体を焼灼しており、本邦との違いが大きく対象に含めなかった。そのため、本邦からの食道腺癌内視鏡切除後の観察研究 3 編を検討対象とした。

なお、本邦での LSBE は、食道癌取り扱い規約³⁾で全周 3 cm 以上と定義されており、欧米の基準である最大長 3 cm とは異なっている。そこで、第 2 部の冒頭で述べたように、本邦の基準である全周 (circumferential) 3 cm に基づく LSBE、SSBE を LSBE-C、SSBE-C、欧米の基準である最大長 (maximum) 3 cm に基づく LSBE、SSBE を LSBE-M、SSBE-M と記載した。

内視鏡切除後バレット食道からの異時性食道内多発癌発生

Abe らは、バレット食道腺癌 238 症例 (SSBE-C 由来 204 例，LSBE-C 由来 34 例) の長期予後の検討を行い、SSBE-C 年率 0.26% (3 例/1,161 人年)，LSBE-C 年率 0.62% (1 例/164 人年) の発生率で異時性食道内多発癌が指摘されたと報告している⁴⁾。その他の論文 2 編^{5),6)}も含めた 3 編のデータを、固定効果モデル、分散逆算法を用い統合した結果、異時性食道内多発癌発生率の統合値は SSBE-C 年率 0.29% (95%CI: -0.35~0.97, 3 例/1,262 人年)，LSBE-C 年率 0.70% (95%CI: -1.90~3.30, 2 例/176 人年) であった^{4),5)}。

バレット食道からの腺癌発生

上記の食道表在腺癌内視鏡切除後の長期予後を検討された LSBE 患者数が少ないため、癌既往がない LSBE に関する論文データを補足する。本邦から LSBE-M (132 例) のサーベイランスにおいて、年率 1.2% (3 例/251 人年) で食道癌発生がみられたと報告されている⁷⁾。また、欧米からは、dysplasia や癌を認めないバレット食道からの HGD/腺癌の発生率を SSBE-M と LSBE-M とで分けて検討した結果、SSBE-M (882 例) からの食道腺癌発生率は年率 0.29% (14 例/4,767 人年) であるのに対し、LSBE-M (1,061 例) からは年率 0.91% (67 例/7,321 人年) と、LSBE-M のほうが有

意差を持って高かったという報告がある⁸⁾。一般的にはリスクが低いと考えられる、食道癌の既往がないバレット食道であっても、LSBE-Mでは年率1%前後で食道腺癌が発生していた。

ところで、早期胃癌の内視鏡切除後には、年率2.3%で異時性胃癌が発生すると報告され⁹⁾、1年に1度程度以上のサーベイランスが行われている。前述したように食道腺癌内視鏡切除後のLSBE-Mの異時性食道腺癌発生率は0.7%と胃癌のそれと比較してやや低いが、食道腺癌の発見が難しいこと、表在腺癌内視鏡切除後患者がハイリスクであることを考えると、胃癌同様のサーベイランス間隔が妥当と考え、LSBE-Mの内視鏡切除後には高頻度の内視鏡検査を推奨するとした。一方、SSBEの内視鏡切除後患者では年率0.2~0.3%の異時性食道腺癌発生率を認めており、SSBEの内視鏡切除後には2~3年に1度以上の頻度で内視鏡検査が考慮される。しかし、今回のシステマティックレビューではどの程度の頻度で内視鏡検査が必要なのかは結論が出せなかった。

食道表在腺癌内視鏡切除後の異時性食道内多発癌発生について検討できた患者数は少なく、エビデンスの強さは限定的ではあるが、益と害のバランスなどを勘案し、推奨文は「食道表在腺癌内視鏡切除後のサーベイランスで、最大長3 cm以上のバレット食道に対しては高頻度(1年に1度程度)での内視鏡検査を弱く推奨する」とした。

CQ18: 食道表在腺癌内視鏡切除後のサーベイランスで、画像強調内視鏡や拡大内視鏡検査を行うことは推奨されるか。

推奨文: 食道表在腺癌食道内視鏡切除後のサーベイランス内視鏡検査で、画像強調内視鏡および拡大内視鏡の使用を弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 7.5, 最低値 7, 最高値 9

エビデンスの強さ：C

解説: わが国において、narrow band imaging (NBI)をはじめとする光デジタル技術による画像強調内視鏡は広く使用されており、インジゴカルミンなどの色素や酢酸は通常どこの施設でも使用可能である。NBIを使用することで、病変のコントラストが強調され、拡大内視鏡を併用することで血管や表面構造の詳細観察が可能となる。また、酢酸法は1~3%の酢酸をバレット食道に散布すると食道内円柱上皮はいったん白色化し、一定時間で癌/dysplasia が周囲に比較して発赤してくることでコントラストができる技術である。酢酸散布後に拡大内視鏡を併用することで表面構造の詳細観察も可能となる。

本 CQ は、食道表在腺癌内視鏡切除後のサーベイランスに関するものであるが、序説の通り、欧米においてはバレット食道を焼灼する治療が一般的となっているため、内視鏡切除後の焼灼していないバレット食道に対するサーベイランスでの画像強調内視鏡および拡大内視鏡観察の有用性を評価できる文献は、抽出されなかった。また、欧米論文では白色光での食道腺癌診断能はランダム生検を含めて算出されており、比較対象としての白色光のみの食道腺癌診断能の評価は困難である。そのため、ここでは内視鏡治療未施行のバレット食道に対する食道腺癌サーベイランスにおける画像強調内視鏡や拡大観察の有用性(感度、特異度、陰性的中率)を評価している文献を中心に、検索を行った。その結果、PubMed: 295 編, Cochrane: 33 編, 医中誌: 16 編の論文が抽出された。この 344 編を一次スクリーニングにかけ、さらに 29 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に

画像強調内視鏡によるサーベイランスに関するメタアナリシス 1 編¹⁰⁾とその採用論文 9 編^{11)~19)}, NBI に関する論文 2 編^{20),21)}と blue laser imaging (BLI) に関する論文 1 編²²⁾, 酢酸に関するメタアナリシス 1 編²³⁾とその採用論文 9 編^{24)~32)}の合計 23 編に対して, 定性的システマティックレビューを行った.

各モダリティの有用性をみる上で必要な検討項目を, 益として「表在癌もしくは dysplasia の発見」と「生検個数を減少させる効果」, 害として「検査時間の延長」と設定した. しかし, 「生検個数を減少させる効果」については, ランダム生検を基準とした論文のみ存在し, 狙撃生検の数を減少させる効果をみた論文は, 抽出されなかった. 「検査時間の延長」に関しても検討されている論文が少なく, 検討困難であった. したがって, 各モダリティの「表在癌もしくは dysplasia の発見」における有用性について検討した.

システマティックレビューの対象となった論文で, 表在癌もしくは dysplasia の発見における感度, 特異度などの診断能をみたところ, NBI は感度 94% (95%CI: 83-98), 特異度 94% (95%CI: 81-99)¹⁰⁾ (Table 17), 酢酸法は感度 92% (95%CI: 83-97), 特異度 96% (95%CI: 85-99)²³⁾

(Table 18) であり, いずれも優れた成績であった. バレット食道のサーベイランスにおける狙撃生検と併用するモダリティに対しては, 米国消化器内視鏡学会 (ASGE) より preservation and incorporation of valuable endoscopic innovations (PIVI) という基準が提唱され, 感度 90%, 特異度 80%, 陰性的中率 98%を超えるモダリティは有用であるとされている³³⁾. 酢酸法と NBI はこの PIVI の閾値を上回っており, ASGE から有用なモダリティとして承認されている¹⁰⁾. また, NBI 拡大観察の感度・特異度^{11)~15),19)~21)}は, 全体的に NBI 非拡大観察^{16)~19)}に比べて高く, NBI と拡大内視鏡との併用がより有用であることが示唆された (Table 17).

一方で, 欧米の国際グループから白色光観察と BLI 観察を比較している論文が 1 編抽出された²²⁾. この論文では, BLI のほうが腫瘍の肉眼型や境界診断の評価に優れていたと報告しており, BLI は NBI と同等の効果が期待できる. また, 自家蛍光内視鏡 (AFI) やインジゴカルミン, メチレンブルー, プローブタイプ共焦点レーザー内視鏡 (pCLE) は, それぞれ感度と特異度が低く¹⁰⁾, 推奨できる成績ではなかった (Table 19).

酢酸法や NBI, 拡大観察の有用性の検討において, よくデザインされた比較試験はないものの, 前述のようにこれらモダリティの診断成績は非常に良好であった. ただし, これらのモダリティの追加で発生する検査時間延長は, 患者負担増につながる可能性がある.

以上, 益と害のバランス, エビデンスの程度など勘案し, 「食道表在腺癌内視鏡切除後のサーベイランス内視鏡検査で, NBI や酢酸法による画像強調内視鏡および拡大内視鏡の使用を弱く推奨する」とした.

Table 17 NBI 観察の食道病変診断能

観察法	対象	解析単位*	総数	感 度 (%)	特 異 度 (%)	正 診 率 (%)	文献
NBI 拡大 (構造)	HGD	患者ごと	50	100	97.7	98.0	12
		病変ごと	204	100	98.8	99.0	
NBI 拡大 (血管)	HGD	患者ごと	35	100	96.4	97.1	12
		病変ごと	113	100	97.4	98.2	
NBI 拡大	HGD	患者ごと	50	83.3	97.7	96.0	13
NBI 拡大	癌	病変ごと	217	100	100	100	14
NBI 拡大	HGD	病変ごと	1021	96.2	98.7	98.5	15
		患者ごと	111	92.9	96.9	96.4	
NBI 拡大	LGD/HGD/ 癌	患者ごと	40	100	86.2	90.0	16
		病変ごと	221	100	97.4	97.7	
NBI 拡大	HGD/癌	病変ごと	120	91.1	92.9	92.2	20
NBI 拡大	HGD/癌	病変ごと	254	93.1	96.2	95.3	21
NBI 非拡大	HGD/癌	患者ごと	65	100	100	100	16
NBI 非拡大	HGD/癌	患者ごと	101	96.8	55.7	68.3	17
		病変ごと	874	45.0	88.2	82.3	
NBI 非拡大	LGD/HGD/ 癌	病変ごと	90	52.7	100	78.9	18
NBI 非拡大	LGD/HGD/ 癌	病変ごと	221	100	93.8	94.6	19

*：“病変ごと”はバレット食道を含む

LGD : low grade dysplasia, HGD : high grade dysplasia

Table 18 酢酸法の食道病変診断能

観察法	対象	解析単位*	総数	感 度 (%)	特 異 度 (%)	正 診 率 (%)	文 献
酢酸法 (拡大)	HGD/癌	患者ごと	62	100	100	100	24
酢酸法 (拡大)	HGD/癌	病変ごと	223	64.7	89.1	87.0	25
酢酸法 (拡大)	HGD	病変ごと	72	50.0	98.5	94.4	26
酢酸法 (拡大)	癌	病変ごと	115	100	100	100	27
酢酸法 (非拡大)	HGD/癌	患者ごと	57	83.3	100	93.0	28
酢酸法 (非拡大)	LGD/HG D/癌	患者ごと	100	100	97.7	98.0	29
酢酸法 (非拡大)	LGD/HG D/癌	患者ごと (重複含む)	190	95.5	82.4	88.4	30
酢酸法 (非拡大)	HGD/癌	患者ごと	701	96.7	66.5	70.5	31
		病変ごと	5944	81.8	94.0	93.7	
酢酸法 (非拡大)	HGD/癌	患者ごと	263	97.0	75.3	89.0	32

*：“病変ごと”はバレット食道を含む

LGD : low grade dysplasia, HGD : high grade dysplasia

Table 19 その他モダリティの Dysplasia と癌の診断能

観察法	感度	特異度
自家蛍光内視鏡 (AFI)	81% (95%CI : 62~91)	46% (95%CI : 32~61)
インジゴカルミン	67% (95%CI : 53~78)	99% (95%CI : 87~99)
メチレンブルー	64% (95%CI : 36~85)	95% (95%CI : 77~99)
プローブタイプ 共焦点レーザー内視鏡 (pCLE)	90% (95%CI : 72~99)	77% (95%CI : 54~91)

参考文献

1. 日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
2. 古田隆久, 加藤元嗣, 伊藤透ほか. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 6 回全国調査

報告 2008 年～2012 年までの 5 年間. *Gastroenterol Endosc* 2016 ; 58 : 1466-91.

3. 日本食道学会編. 臨床・病理 食道癌取扱い規約第 11 版. 金原出版, 東京, 2015.
4. Abe S, Ishihara R, Takahashi H et al. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 89 : 1120-8.
5. Kagemoto K, Oka S, Tanaka S et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2014 ; 80 : 239-45.
6. Nagami Y, Machida H, Shiba M et al. Clinical efficacy of endoscopic submucosal dissection for adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Endosc Int Open* 2014 ; 2 : E15-20.
7. Matsushashi N, Sakai E, Ohata K et al. Surveillance of patients with long-segment Barrett's esophagus: a multicenter prospective cohort study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 32 : 409-14.
8. Hamade N, Vennelaganti S, Parasa S et al. Lower annual rate of progression of short-segment vs long-segment Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17 : 864-8.
9. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015 ; 47:1113-8.
10. ASGE Technology Committee, Thosani N, Abu Dayyeh BK et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2016; 83:684-98 e7.
11. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005 ; 37:929-36.
12. Sharma P, Bansal A, Mathur S et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 167-75.
13. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P et al. Novel endoscopic observation in Barrett's oesophagus using high resolution magnification endoscopy and narrow band imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 501-7.
14. Goda K, Tajiri H, Ikegami M et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : 36-46.

15. Singh R, Anagnostopoulos GK, Yao K et al. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 457-63.
16. Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M et al. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 24-31.
17. Sharma P, Meining AR, Coron E et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 465-72.
18. Sharma P, Hawes RH, Bansal A et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut* 2013 ; 62 : 15-21.
19. Singh R, Shahzad MA, Tam W et al. Preliminary feasibility study using a novel narrow-band imaging system with dual focus magnification capability in Barrett's esophagus: is the time ripe to abandon random biopsies? *Dig Endosc* 2013;25:151-6.
20. Sharma P, Bergman JJ, Goda K et al. Development and validation of a classification system to identify high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 591-8.
21. Kato M, Goda K, Shimizu Y et al. Image assessment of Barrett's esophagus using the simplified narrow band imaging classification. *J Gastroenterol* 2017 ; 52 : 466-75.
22. de Groof AJ, Swager AF, Pouw RE et al. Blue-light imaging has an additional value to white-light endoscopy in visualization of early Barrett's neoplasia: an international multicenter cohort study. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 89 : 749-58.
23. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A et al. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016 ; 83 : 57-67 e1.
24. Fortun PJ, Anagnostopoulos GK, Kaye P et al. Acetic acid-enhanced magnification endoscopy in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia, dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 735-42.
25. Mayinger B, Oezturk Y, Stolte M et al. Evaluation of sensitivity and inter- and intra-observer variability in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus with enhanced magnification endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 349-56.
26. Réaud S, Croue A, Boyer J. Diagnostic accuracy of magnifying chromoendoscopy with detection of intestinal metaplasia and dysplasia using acetic acid in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 217-23.
27. Yagi K, Sekine A, Umezu H. Endoscopic diagnosis of mucosal adenocarcinomas and

intestinal metaplasia of columnar-lined esophagus using enhanced - magnification endoscopy. *Dig Endosc* 2006 ; 18 : S21-6.

28. Pohl J, May A, Rabenstein T et al. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007;39 : 594-8.
29. Vázquez-Iglesias JL, Alonso-Aguirre P, Diz-Lois MT et al. Acetic acid allows effective selection of areas for obtaining biopsy samples in Barrett's esophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 19 : 187-93.
30. Longcroft-Wheaton G, Duku M, Mead R et al. Acetic acid spray is an effective tool for the endoscopic detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 843-7.
31. Pohl J, Pech O, May A et al. Incidence of macroscopically occult neoplasias in Barrett's esophagus: are random biopsies dispensable in the era of advanced endoscopic imaging? *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 2350-6.
32. Bhandari P, Kandaswamy P, Cowlshaw D et al. Acetic acid-enhanced chromoendoscopy is more cost-effective than protocol-guided biopsies in a high-risk Barrett's population. *Dis Esophagus* 2012 ; 25 : 386-92.
33. Sharma P, Savides TJ, Canto MI et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on imaging in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 76 : 252-4.