

【公聴会＋パブリックコメント意見後】(禁複製)

食道癌診療ガイドライン

2017 年 4 月版

特定非営利活動法人日本食道学会 編

Draft

食道癌診療ガイドライン【第4版】発刊にあたって

2002年に初版として発刊された食道癌治療ガイドラインは、その後診断に関する記載も追加して、食道癌診断・治療ガイドラインとして2007年、2012年と5年ごとに改訂された。まず、この第4版の発刊に際して、日本食道学会ガイドライン検討委員会の委員長としてこれらを取りまとめられた杉町圭蔵先生、桑野博行先生はじめ歴代委員の先生方のご尽力に心から感謝の意を表したい。

さて、この第4版の改訂に際しては、5年に一度の改訂というタイムテーブルは踏襲したものの、名称を食道癌診療ガイドラインに変えただけでなく、多くの改変を行った。桑野委員長のご指導のもと私自身も参画した2012年版の広汎な内容を網羅した充実した記載は完成度の高いものであると自負していたが、昨今のガイドライン評価基準に基づくいわゆる「作成方法論からみた評価」では必ずしも高い評価が得られていないことに驚かされた。これについては、実際にはしっかりと行っていた作成経過を明確に記載していなかったことなど、「表現方法」も原因と考えられた。第4版ではこれまで積み上げられてきた前版までの蓄積をより整理して、客観的な作成方法を明確にし、いわゆる「ガイドライン作成の手順」に準拠することとした。

前版までは食道癌治療全体を俯瞰する1つの治療アルゴリズムが掲載されていたが、本版からは臨床病期ごとにより細かい治療アルゴリズムを作成した。実地臨床において、何を指標にどう判断するかを臨床病期ごとに明確化し、アルゴリズムの分岐点となる判断に関連したClinical Question (CQ) を抽出した。日常臨床において直面するCQと実際的なアルゴリズムの掲載を本版の特徴とした。

また、本版では診療ガイドライン検討委員とは独立したシステマティックレビュー (SR) チームを構成し、それぞれのCQに関するSRレポートを作成し、これをもとに各委員がCQに対する推奨文を作成した。CQに関連する相応しい研究がなされていない領域においては、ガイドライン検討委員会が中心となり全国アンケート調査を行い、推奨文作成の参考とし、2編の論文化に繋がった。

ガイドライン作成に関する基本理念は、エビデンス至上主義からより実地医療に役立つ判断を取り入れる方向に変化している。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、推奨文および推奨度に関して委員の無記名投票による同意率も掲載することとした。これによって本ガイドラインの利用者が、推奨の強さをより繊細に理解できると期待している。各推奨診療を支えるエビデンスはアウトカム毎のレベルを検討した上で、「総体としてのエビデンスの確実さ」を推察できる編集表記方針とした。

さまざまな臨床試験が連綿と施行されながらエビデンスが蓄積あるいは刷新されると同時に、診療ガイドライン作成に関する考え方も時代とともに変遷する中で、診療ガイドラインの完成形はあり得ないことを痛感した次第である。

本ガイドラインの作成に携わった日本食道学会診療ガイドライン検討委員会委員、システマティックレビューチーム、関連学会でご協力を頂いた皆様が現時点でのベストを尽くしたこの第4版が日常診療、患者さんの食道癌診療への理解に少しでも役に立てば望外の喜びである。

2017年*月

食道癌診療ガイドライン検討委員会
委員長 北川 雄光

目 次

目 次.....	3
第Ⅰ章 ガイドラインの目的, 使用方法, 作成方法	7
1. 本ガイドラインの目的.....	7
2. 対象利用者	7
3. 対象とする患者.....	7
4. 利用上の注意.....	7
5. 第4版ガイドライン改訂出版委員会.....	7
6. 診療ガイドライン作成方法.....	10
7. 公聴会と外部評価	12
8. 改訂について.....	12
9. 広報普及に関する努力（予定を含む）	12
10. 利益相反（COI）と経済的独立性.....	12
第Ⅱ章 疫学・現況・危険因子.....	14
【A】罹患率・死亡率.....	14
【B】 わが国における食道癌の現状	16
【C】 危険因子	16
【Clinical Question】	16
CQ 1-1 食道癌発生予防の観点から喫煙者が禁煙することを推奨するか？	16
CQ 1-2 食道癌発生予防の観点から飲酒者が禁酒することを推奨するか？	17
CQ 2 食道癌を根治した患者に対して禁煙と禁酒の継続を推奨するか？.....	18
第Ⅲ章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針.....	20
新取り扱い規約 [11 版] と TNM (UICC) の整合性.....	20
i. Stage0, I	21
食道癌治療のアルゴリズム [Stage0, I]	21
【Clinical Question】	22
CQ3 食道表在癌に対して臨床的に T1a-EP/LPM と T1a-MM を鑑別する際, 鑑別方法として何を推奨するか？.....	22
CQ4 食道表在癌に対して臨床的に T1a と T1b を鑑別する際, 鑑別方法として何を推奨するか？	24
CQ5 壁深達度が内視鏡治療適応と考えられる食道癌に対しては周在性の評価を行うことを推奨するか？.....	25
CQ6 食道癌の内視鏡治療後の狭窄予防に何を推奨するか？	26
CQ7 Stage I 食道癌に対して手術を行わない場合, 化学放射線療法または放射線療法のどちらを推奨するか？	28
ii. Stage II, III	30
食道癌診療のアルゴリズム [StageII, III]	30
【Clinical Question】	31

CQ8	Stage II・III食道癌に対して、手術療法を中心とした治療と根治的化学放射線療法のどちらを推奨するか？	31
CQ9	Stage II・III食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法のどれを推奨するか？	33
CQ10	Stage II・III食道癌に術前化学療法+根治手術を行った場合、術後補助療法を行うことを推奨するか？	36
CQ11	Stage II・III食道癌に術前治療なく手術を行った場合、術後化学療法を行うことを推奨するか？	37
CQ12	Stage II・III・IVa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学療法を行うことを推奨するか？	39
iii.	Stage IV	41
	食道癌診療のアルゴリズム [Stage IV]	41
	【Clinical Question】	43
CQ13	切除不能 Stage IVa 食道癌に対して化学放射線療法を行うことを推奨するか？	43
CQ14	PS 不良な切除不能 Stage IVa 食道癌に対して放射線療法を行うことを推奨するか？	45
CQ12	Stage II・III・IVa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学療法を行うことを推奨するか？	46
CQ15	切除不能 Stage IVa 食道癌に対して化学放射線療法後に遺残した場合、手術療法を行うことを推奨するか？	46
CQ16	Stage IV b 食道癌に対して化学療法を行うことを推奨するか？	48
CQ17	通過障害がある Stage IVb 食道癌に対して姑息的放射線療法を行うことを推奨するか？	49
第 IV 章	内視鏡治療	51
	【Clinical Question】	52
CQ18	食道表在癌に対して内視鏡治療を行い pT1a-MM であった場合、追加治療を行うことを推奨するか？	52
CQ5	壁深達度が内視鏡治療適応と考えられる食道癌に対しては周在性の評価を行うことを推奨するか？	54
CQ6	食道癌の内視鏡治療後の狭窄予防に何を推奨するか？	55
第 V 章	外科治療	56
A.	頸部食道癌に対する手術	56
	【Clinical Question】	57
CQ19	喉頭温存を目指す喉頭合併切除適応食道癌に対して、術前あるいは根治的化学放射線療法を行うことを推奨するか？	57
CQ20	切除可能な頸部食道癌に対する手術において、頸部リンパ節および上縦隔リンパ節の郭清を行うことを推奨するか？	59
B.	胸部食道癌に対する手術	61
	【Clinical Question】	62
CQ21	胸部食道癌に対して胸腔鏡下食道切除術を行うことを推奨するか？	62

CQ22 食道癌根治術において頸部リンパ節郭清を行うことを推奨するか？	66
C. 食道胃接合部癌（腹部食道癌）に対する手術	68
【Clinical Question】	68
CQ23 食道胃接合部癌に対する手術で、下縦隔リンパ節郭清を行うことを推奨するか？	68
CQ24 食道胃接合部癌に対する手術で胃全摘を行うことを推奨するか？	70
D. 周術期管理とクリニカルパス	73
【Clinical Question】	74
CQ25 食道癌周術期管理において、術後合併症予防に何を推奨するか？	74
CQ26 食道癌周術期管理におけるクリニカルパスを導入することを推奨するか？	76
第 VI 章 切除不能進行・再発食道癌に対する化学療法	79
【Clinical Question】	82
CQ27 切除不能進行・再発食道癌に対して一次治療として化学療法は何を推奨するか？	82
CQ28 切除不能進行・再発食道癌に対して一次治療として 5-FU+シスプラチン療法に不応の時、 二次治療として化学療法は何を推奨するか？	83
第 VII 章 放射線療法	85
【Clinical Question】	86
CQ29 放射線療法の場合、休止による照射期間の延長を避けることを推奨するか？	86
CQ14 PS 不良な切除不能 Stage IVa 食道癌に対して放射線療法を行うことを推奨するか？	87
CQ17 通過障害がある Stage IVb 食道癌に対して姑息的放射線療法を行うことを推奨するか？	87
第 VIII 章 集学的治療法	88
A. 術前・術後補助療法	88
【Clinical Question】	89
CQ9 Stage II・Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学 療法、術前化学放射線療法のどれを推奨するか？	89
CQ10 Stage II・Ⅲ食道癌に術前化学療法+根治手術を行った場合、術後補助療法を行うことを推 奨するか？	89
CQ11 Stage II・Ⅲ食道癌に術前治療なく手術を行った場合、術後化学療法を行うことを推奨す るか？	90
B. 化学放射線療法	90
【Clinical Question】	95
CQ7 Stage I 食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法または放射線療法のどちらを推奨す るか？	95
CQ8 Stage II・Ⅲ食道癌に対して、手術療法を中心とした治療と根治的化学放射線療法のどちらを 推奨するか？	95
CQ12 Stage II・Ⅲ・IVa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学 療法を行うことを推奨するか？	96
CQ13 切除不能 Stage IVa 食道癌に対して化学放射線療法を行うことを推奨するか？	96
CQ30 切除可能食道癌に対して化学放射線療法後に遺残・再発を認めた場合、サルベージ手術を行	

うことを推奨するか？	97
第 IX 章 食道癌治療後の経過観察	99
【Clinical Question】	101
CQ31 治療により一旦完治が得られた場合のフォローアップとして，高頻度の画像診断，低頻度の画像診断，画像診断を用いないフォローアップのいずれを推奨するか？	101
CQ32 治療により一旦完治が得られた患者において，腫瘍マーカー（CEA, SCC 抗原など）の定期的な測定を行うことを推奨するか？	103
第 X 章 再発食道癌に対する治療	105
【Clinical Question】	107
CQ33 根治切除後に限局した領域に再発が生じた場合，根治を目指した積極的治療を行うことを推奨するか？	107
第 XI 章 緩和医療	109
【Clinical Question】	111
CQ 34-1 根治的治療適応外の食道癌に対する緩和治療として，緩和的放射線療法施行前に食道ステント挿入を行うことを推奨するか？	111
CQ 34-2 根治的治療の可能性がある食道癌に対して，放射線療法施行前に食道ステント挿入を行うことを推奨するか？	111
CQ 35 放射線療法，化学放射線療法後に高度狭窄が残存しかつ根治切除が不可能である食道癌に対して，食道ステントを挿入することを推奨するか？	113
第 XII 章 バレット食道およびバレット癌に対する診療	114
【Clinical Question】	115
CQ36-1 バレット食道をスクリーニングすることを推奨するか？	115
CQ36-2 バレット食道をサーベイランスすることを推奨するか？	115
CQ37 バレット食道に対して内視鏡治療を行うことを推奨するか？	121
CQ38 バレット食道に対して発癌予防目的に薬物治療を行うことを推奨するか？	124
第 XIII 章 附	126

第1章 ガイドラインの目的、使用方法、作成方法

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主要な目的は、一般臨床医が食道癌（上皮由来食道悪性腫瘍を対象とし、その他の非上皮性食道悪性腫瘍、転移性食道悪性腫瘍は含まない）診療を行う際に診療方針を決定する際の情報を提供することである。さらに食道癌診療に携わる医師以外の医療従事者、患者およびその家族にも食道癌診療の概要を理解するための一助とすることである。また、本ガイドラインに記載された情報を共有することにより、医療者と患者およびその家族が相互理解の上で食道癌診療を行うために資するガイドラインとする。

2. 対象利用者

本ガイドラインの主要な対象利用者は、一般臨床医、食道癌診療を専門とする医師である。食道癌診療に携わる医師以外の医療従事者、患者およびその家族にも参考となる情報を提供する。

3. 対象とする患者

本ガイドラインの対象とする患者は、成人の食道癌患者およびバレット食道患者である。人口の高齢化に伴い、食道癌患者も高齢化が進んでいる。本ガイドラインのエビデンスとなる多くの臨床試験が75歳以下を対象としており、76歳以上の高齢者に対して本ガイドラインを適応する場合は、注意が必要である。

4. 利用上の注意

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診療を行うためのガイドラインである。日本を含む東アジア諸国に多い食道扁平上皮癌を対象として得られたエビデンスをより重要視し、欧米の主に食道腺癌を対象として得られたエビデンスについては、その背景や治療適応に注意しながら検討した。

ガイドラインは、標準的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。特に治療に際して高度の侵襲を伴い、治療設備（内視鏡治療機材、外科手術器材、放射線治療設備、集中治療室など）、人的資源（集学的治療チーム）を必要とする食道癌診療において、患者状態や施設の状況に応じた個別的な診療方針が決定されるべきである。したがって、治療結果に対する責任は、直接の治療担当者に帰属し、本ガイドライン策定携わった学会および個人に帰属しない。

5. 第4版ガイドライン改訂出版委員会

■改訂出版責任者

北川 雄光（慶應義塾大学医学部外科 委員長）

■ガイドライン検討委員会委員

宇野 隆（千葉大学大学院医学研究院放射線医学 担当理事）

小山 恒男（佐久医療センター内視鏡内科）

加藤 健（国立がんセンター中央病院消化管内科）
加藤 広行（獨協医科大学第一外科）
川久保 博文（慶應義塾大学医学部外科）
河村 修（群馬大学医学部附属病院光学医療診療部）
草野 元康（群馬大学医学部附属病院光学医療診療部）
桑野 博行（群馬大学大学院病態総合外科）
竹内 裕也（慶應義塾大学医学部外科）
藤 也寸志（国立病院機構九州がんセンター消化器外科）
土岐 祐一郎（大阪大学大学院医学研究科消化器外科）
猶本 良夫（川崎医科大学総合外科学）
根本 建二（山形大学医学部放射線腫瘍学講座）
坊岡 英祐（慶應義塾大学医学部外科）
松原 久裕（千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学）
宮崎 達也（群馬大学大学院病態総合外科）
武藤 学（京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座）
柳澤 昭夫（京都府立医科大学大学院人体病理学）
吉田 雅博（国際医療福祉大学臨床医学研究センター）

■システマティックレビュー担当員

阿久津 泰典（千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学）
池部 正彦（国立病院機構九州がんセンター消化器外科）
石原 立（大阪府立成人病センター消化管内科）
上里 昌也（千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学）
碓井 彰大（千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学）
太田 拓実（千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学）
栗林 志行（群馬大学医学部消化器内科）
権丈 雅浩（広島大学放射線治療科）
佐伯 浩司（九州大学消化器・総合外科）
酒井 真（群馬大学大学院総合外科）
佐野 彰彦（群馬県立がんセンター消化器外科）
島田 理子（慶應義塾大学医学部外科）
清水 勇一（北海道大学病院消化器内科）
下山 康之（群馬大学医学部消化器内科）
白川 靖博（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学）
須藤 一起（国立がんセンター中央病院消化管内科）
宗田 真（群馬大学大学院総合外科）
田中 成岳（群馬大学大学院病態総合外科）
中島 政信（獨協医科大学第一外科）

二瓶 圭二（がん・感染症センター都立駒込病院放射線診療科）
福地 稔（埼玉医科大学総合医療センター消化管外科・一般外科）
古川 春菜（大阪大学大学院医学研究科消化器外科）
本間 義崇（国立がんセンター中央病院消化管内科）
牧野 知紀（大阪大学大学院医学研究科消化器外科）
松田 諭（慶應義塾大学医学部外科）
松本 英男（川崎医科大学消化器外科学）
村上 健太郎（千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学）
百瀬 洸太（大阪大学大学院医学研究科消化器外科）
森田 勝（国立病院機構九州がんセンター消化器外科）
矢野 友規（国立がん研究センター東病院消化管内視鏡科）
山崎 誠（大阪大学大学院医学研究科消化器外科）
山辻 知樹（川崎医科大学総合外科学）

■ガイドライン外部評価委員

丹黒 章（徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科学 委員長）
山田 章吾（財団法人社の都産業保健会一番町健診クリニック 副委員長）
有馬 美和子（埼玉県立がんセンター消化器内科）
安藤 暢敏（国際親善総合病院）
石倉 聡（越谷市立病院放射線科）
宮田 剛（岩手県立病院消化器外科）
森谷 卓也（川崎医科大学病理学 2）
門馬 久美子（がん・感染症センター都立駒込病院内視鏡科）
安田 卓司（近畿大学医学部外科学教室上部消化管部門）

■作成団体

日本食道学会

■協力団体

日本癌治療学会，日本消化器外科学会，日本臨床腫瘍学会，日本胃癌学会，日本消化器内視鏡学会，日本消化器病学会，日本消化管学会，日本気管食道学会，日本内視鏡外科学会，日本胸部外科学会，日本癌学会，日本放射線腫瘍学会，日本病理学会，日本緩和医療学会，日本リハビリテーション医学会，日本頭頸部癌学会

■文献検索

日本医学図書館協会

6. 診療ガイドライン作成方法

1) スコープ作成

今回ガイドライン改定にあたっては、下記項目を課題として取り上げた。

(1) 作成基本方針

2012年6月、第1回食道癌診療ガイドライン検討委員会において、第4版策定に向けた基本方針を審議した。本版からは食道癌診療全体を俯瞰するアルゴリズムに加えて、臨床病期ごとにより細かい治療アルゴリズムを作成した。実地臨床において判断が求められるアルゴリズムの分岐点に関連した **Clinical Question (CQ)** を抽出することとした。

(2) 改訂に伴うガイドラインの大きな変更点

- ・ステージごとのアルゴリズムを導入したこと
- ・表現方法を変更し、医療従事者のみならず患者側からも使い易いガイドラインを目標としたこと
- ・胸腔鏡下食道切除が普及したこと

(3) ガイドライン作成方法論について

公財) 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 出版の Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2015 を参考にした。

2) CQ 作成と文献検索

第3版で掲載された 77 個の CQ を再検討し治療アウトカムに関連する重要な判断、診療アルゴリズムの分岐点における判断基準となる重要な CQ の絞り込みを行った。CQ からキーワードを抽出し、1995年1月～2015年4月までの文献を対象として、系統的文献検索は日本医学図書協会に依頼した。英文論文は PubMed, Cochrane Library を、日本語論文は医中誌 Web を用いた。

具体的なキーワードと検索結果は、詳細版に記載した。

さらに、系統的検索では収集しきれなかった論文についても、SR チーム、作成委員の情報等をもとに適宜ハンドサーチにて取り上げた。

(1) 採用基準

成人の食道癌患者を対象とした論文で、原則として RCT や観察研究を採用した。ただし、設定アウトカムの内容によっては、症例集積研究も積極的に採用した。

日本語と英語論文のみを採用した。

専門家のレビューや他国のガイドライン等は、参考資料として内容を詳細に検討したが、エビデンスとしては用いなかった。

(2) 除外基準

遺伝子研究や動物実験は除外した。

3) システマティックレビューの方法

各 CQ について「益」と「害」のアウトカムを抽出し、重要度を提示した。検索された論文を対象に一次、二次スクリーニングを行い要約し、研究デザインの分類に加え論文として偏りを判定した (表 1)。「益」と「害」のアウトカムごとに個々の論文を総合してエビデンス総体として、GRADE システムを参考に評価した (表 2)。

表 1:アウトカムごと、研究デザインごとの蓄積された複数論文の総合評価

1)初期評価:各研究デザイン群の評価 SR（システマティックレビュー）、MA（メタ解析）、RCT 群＝「初期評価 A」 OS（観察研究）群＝「初期評価 C」 CS（症例集積、症例報告）群＝「初期評価 D」 2)エビデンスレベルを下げる要因の有無の評価 研究の質にバイアスリスクがある（表 I-2 の結果） 結果に非一貫性がある……………複数の論文間で結果が異なる エビデンスの非直接性がある……………論文内容と CQ 間でずれがある、または論文内容を、日本の臨床にそのまま適応できない（医療保険等） データが不精確である……………症例数が不十分、または予定例数に到達しない 出版バイアスの可能性が高い……………都合のいい結果のみが報告されている 3)エビデンスレベルを上げる要因の有無の評価 大きな効果があり、交絡因子がない……………全例に大きな効果が期待される 用量・反応勾配がある……………用量を増やせば、さらなる効果が期待できる 可能性のある交絡因子が、真の効果をより弱めている 総合評価：最終的なエビデンスの質「A、B、C、D」を評価判定した。

表 2:エビデンスの質の強さ

A：質の高いエビデンス（High） 真の効果がその効果推定値に近似していると確信できる。 B：中程度の質のエビデンス（Moderate） 効果の推定値が中程度信頼できる。 真の効果は、効果の効果推定値におおよそ近いが、実質的に異なる可能性もある。 C：質の低いエビデンス（Low） 効果推定値に対する信頼は限定的である。 真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。 D：非常に質の低いエビデンス（Very Low） 効果推定値がほとんど信頼できない。 真の効果は、効果の推定値と実質的にのおおよそ異なりそうである。

4) 推奨の強さの決定

システマティックレビューの結果をもとにガイドライン作成委員が、推奨文案を作成し、推奨の強さを決定するためのコンセンサス会議を開催した。エビデンスの確かさ、患者の希望、益と害、コスト評価に基づいて推奨の強さを検討した。コンセンサス形成方法は、modified Delphi 法、nominal group technique 法に準じて、アンサーパッドを用いた無記名独立投票を行い 70%以上の合意をもって決定し

た。1回目の投票で70%以上の合意が得られない場合は、協議を行って2回目の投票を行った。2回目の投票でも合意が得られない場合は「推奨度を決定できない」と記載した。

推奨の強さの表記方法は、

1. 行う、または、行わないことを「強く推奨する」
2. 行う、または行わないことを「弱く推奨する」

の2方向×2段階の表示とした。

7. 公聴会と外部評価

2016年6月に日本食道学会ホームページ上で、ガイドライン草案を公開し、臨床医およびその他の医療従事者、患者からのパブリックコメントを求めた。2016年7月の第70回日本食道学会で臨床医からのパブリックコメントを求めた。

パブリックコメントの内容に対しては、ガイドライン作成委員会で再度検討し、重要な項目については、再度SRを行って適宜加筆修正した。

8. 改訂について

本診療ガイドラインは、出版後も、日本食道学会食道癌診療ガイドライン検討委員会を中心に、継続的に内容の検討や、広報、普及活用の活動を行う。およそ5年後の改訂を予定している。また、臨床試験の結果の判明、保険適用の改訂など医療状況の変化に応じて適宜部分的改訂作業を行う。

9. 広報普及に関する努力（予定を含む）

1) ガイドライン作成方法に関する工夫

フローチャートの工夫、投票率の記載など。

2) 利用者への利便性の向上

書籍として出版、インターネットでの無料公開（日本食道学会、Minds、日本癌治療学会など）市民講座での講演、学会研究会での広報など。

10. 利益相反（COI）と経済的独立性

1) 利益相反（COI）申告

本ガイドライン検討委員会およびガイドライン評価委員会の構成員は、日本食道学会の規定に従って利益相反の自己申告を行った。日本食道学会理事会および倫理委員会は自己申告された利益相反の状況を確認した。

2) 利益相反（COI）申告に基づく推奨決定会議での制限

①自己申告された構成員がガイドライン作成の根拠となる論文の著者である場合（学術的COI）、②関連する薬剤や医療機器製造・販売に関与する企業または競合企業に関するCOIを有する場合（経済的COI）は、自己申告によりコンセンサス会議における投票に参加しないこととした。

3) 当学会独自の学術的な偏りを防ぐ努力

複数の関連学術団体との協力体制を構築し、単独学術団体の学術的利益相反を避けることに努めた。

4) 経済的独立性

本ガイドライン作成，出版に関する費用は日本食道学会が支出し，企業からの資金提供は受けていない。

Draft

第Ⅱ章 疫学・現況・危険因子

■要約

わが国における食道癌の動態は、罹患率^{注1)}は男性でゆるやかに増加傾向にあり、女性は横ばいである。死亡率は男性においては横ばい、女性においては減少している。

現況として、性別では男性が多く、年齢は 60～70 歳代が多い。占居部位は胸部中部食道に最も多い。組織型は扁平上皮癌が圧倒的に多い。また、同時性、異時性の重複癌が多いことが知られている。

危険因子として扁平上皮癌では喫煙・飲酒が挙げられる。腺癌の危険因子として、欧米では GERD による下部食道の持続的な炎症に起因する Barrett 上皮がその発生母地として知られているが、わが国においては発生数が少なく明らかとなっていない。

【A】罹患率・死亡率

地域がん登録全国推計によるがん罹患データをもとにした国立がん研究センターがん対策情報センターの集計によると食道癌の罹患率（粗罹患率）は 2011 年の推計によると男性が 31.7 人（人口 10 万人対）、女性が 5.2 人（人口 10 万人対）であった。年齢調整罹患率^{注2)}では男性はゆるやかな増加傾向にあり、女性は近年増減の傾向はない（図 1）。

厚生労働省の人口動態調査によると 2013 年の食道癌死亡者数は 11,543 人（粗死亡率^{注3)}人口 10 万人対 9.2 人）であり、全悪性新生物の死亡者数の 3.2%に相当し、粗死亡率は、男性は 15.8 人（人口 10 万人対）で、肺、胃、大腸、肝臓、膵臓に次いで高く、女性は 2.9 人（人口 10 万人対）で女性は 10 番目以上である¹⁾。年齢調整死亡率^{注4)}は、食道癌は男性においては横ばい、女性においては減少している（図 2）。

人口動態統計による癌死亡データならびにそれを用いた種々のグラフは、国立がんセンターがん対策情報センター（http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html）より入手可能である¹⁾。

注1) 罹患率：ある集団を設定し、その集団で一定期間に発生した罹患数を集団の人口で割ったもの。記載されたデータは地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975 年～2011 年）をもとに国立がん研究センターがん対策情報センターにより集計された。

注2) 年齢調整罹患率：人口構成が基準人口と同じだったら実現されたであろう罹患率。

注3) 粗死亡率：一定期間の死亡数をその期間の人口で割った死亡率。

注4) 年齢調整死亡率：人口構成が基準人口と同じだったら実現されたであろう死亡率。がんは高齢になるほど死亡率が高くなるため、高齢者が多い集団は高齢者が少ない集団よりがんの粗死亡率が高くなることから、集団全体の死亡率を、基準となる集団の年齢構成（基準人口）に合わせた形で求められる。基準人口として、国内では通例昭和 60 年（1985 年）モデル人口（昭和 60 年人口をベースに作られた仮想人口モデル）が用いられる。

人口 10 万対

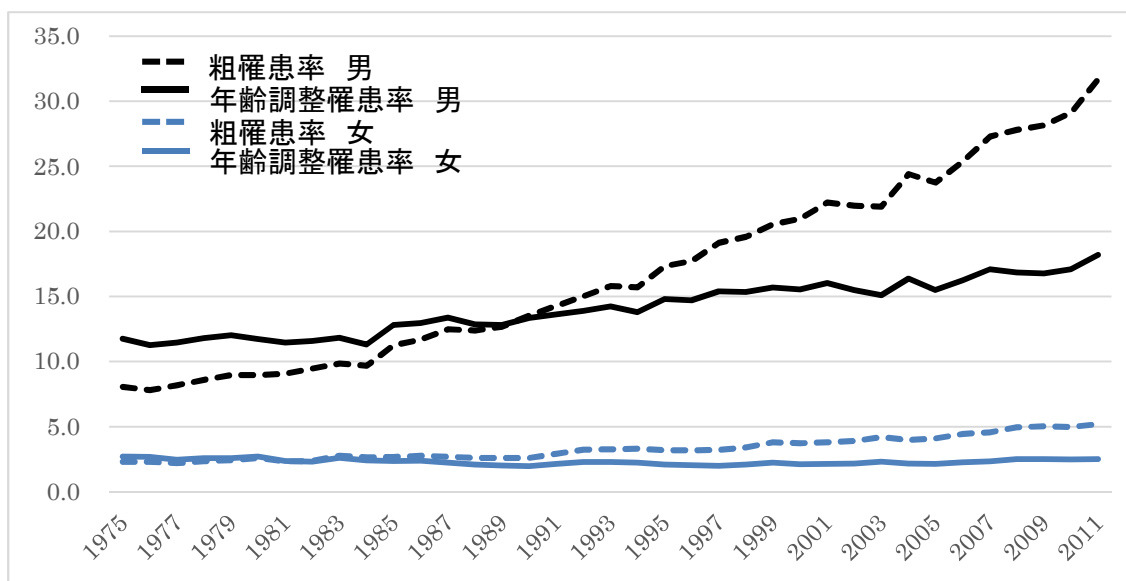


図1 食道癌の罹患率の年次推移

(データソース: 地域がん登録全国推計値. 出典: 国立がん研究センターがん対策情報センター)

人口 10 万対

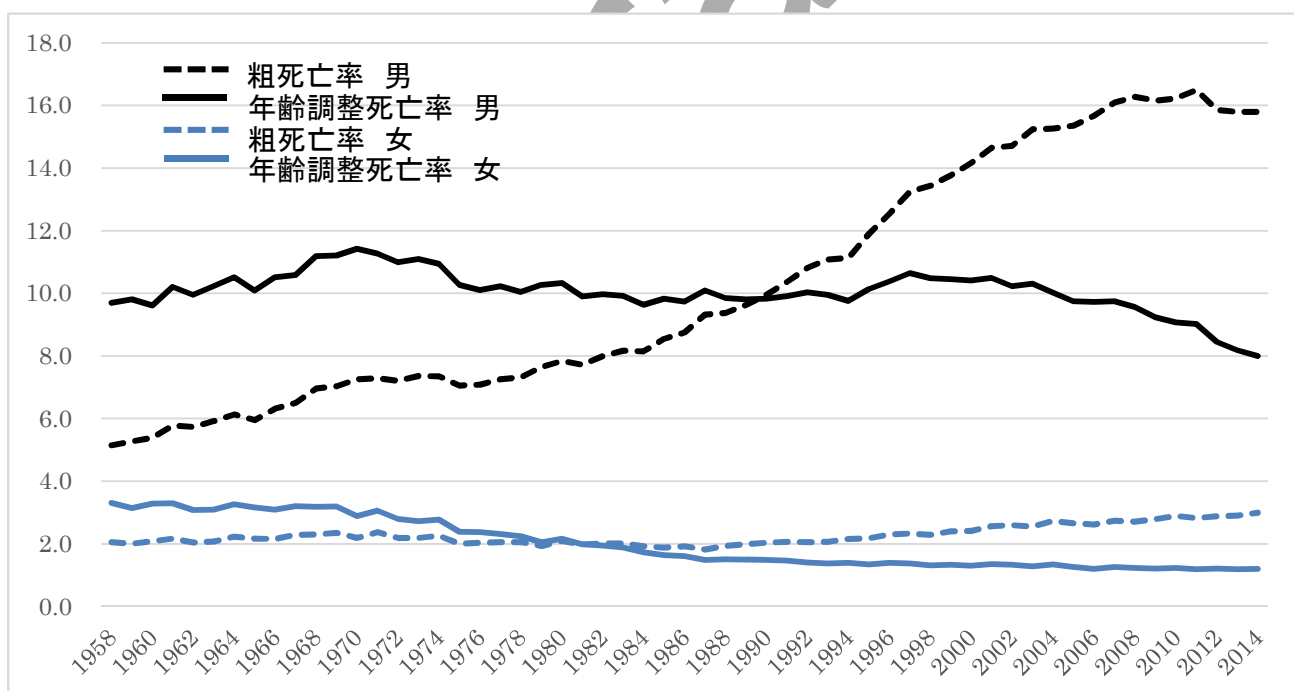


図2 食道癌の死亡率の年次推移

(データソース: 人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部). 出典: 国立がん研究センターがん対策情報センター)

【B】 わが国における食道癌の現状

わが国における食道癌の現状として、日本食道学会の全国調査（2008 年）²⁾によると、性別では男女比が約 6 : 1 と男性に多く、年齢は 60 代、70 代に好発し、全体の年代の約 69% を占める。占居部位は、胸部中部食道が約 50% と最も多く、次いで胸部下部食道（約 25%）、胸部上部食道（約 12%）、腹部食道（約 6%）、頸部食道（約 5%）であった。組織型は扁平上皮癌が約 90% と圧倒的に多く、腺癌が約 4% であった。食道癌症例の他臓器重複癌は同時・異時を含めて約 23% に認められ、胃癌、咽頭癌の順で多く、食道癌診療において重要な問題である。

【C】 危険因子

食道癌の危険因子は飲酒と喫煙である。

わが国で 90% 以上と頻度の高い扁平上皮癌では飲酒および喫煙が危険因子として重要であり、その両者を併用することで危険性が増加することが知られている³⁻⁶⁾。2009 年 10 月に WHO のワーキンググループはアルコール飲料に関連したアセトアルデヒドを Group 1 の carcinogen とした⁶⁾。また、食生活において、栄養状態の低下や果物や野菜を摂取しないことによるビタミンの欠乏も危険因子とされ、緑黄色野菜や果物は予防因子とされる^{7,8)}。

腺癌は、わが国では発生頻度は数% であるが、欧米で増加傾向にあり、約半数以上を占める。GERD による下部食道の持続的な炎症に起因する Barrett 上皮がその発生母地として知られており、GERD の存在やその発生要因の高い BMI、喫煙などが発生に関与しているという報告がある⁹⁻¹²⁾。わが国では、症例数が少ないため明らかなエビデンスは証明されていない。

【Clinical Question】

CQ 1-1 食道癌発生予防の観点から喫煙者が禁煙することを推奨するか？

推奨文

食道癌発生予防の観点から喫煙者には禁煙を強く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ B)

<解説文>

1995 年から 2015 年に publish された論文で「#1 esophag* near/3 (cancer* or tumor* or tumour* or neopla* or *carcinoma*) :ti,ab,kw #2 *smok* or tobacco or *alcohol* or ALDH2 or *drink* :ti,ab,kw #3 #1 and #2 Publication Year from 1995 to 2015 in Trials」の検索式で検索したところ、Cochrane で 27 編、PubMed で 135 編、医中誌で 24 編、計 186 編の論文が抽出された。他より必要と考えられる論文 81 編を加えてスクリーニングを加えた。

CQ に対してメタアナリシスが可能な情報のある論文は、喫煙については 32 編であり、食道癌死亡率の低下に関するコホートが 2 編、発生率の低下に関するコホート研究が 3 編、両者とも解析しているコホート研究が 1 編あった。食道癌発生率低下に関する症例対照研究が 26 編あった。扁平上皮癌についての解析が 18 編、腺癌についての解析が 15 編、日本人を対象とした研究が 3 編であった。

喫煙についての 32 編の観察研究についてアウトカムを食道癌の発生率あるいは死亡率の低下としてメタアナリシスを施行したところリスク比が 0.73, 95%CI が 0.66-0.80, p 値=0.00001 と有意に禁煙がそのリスクを軽減するという結果となった。観察研究でありランダム化比較試験ではないが、現在の喫煙者に禁煙を推奨する根拠としては十分であると考えられた。また、サブ解析として日本人（統合値：0.65 (0.51-0.83) p 値<0.0004), 扁平上皮癌（統合値：0.45 (0.49-0.71) p 値<0.00001), 死亡率（統合値：0.73 (0.63-0.84) p 値=0.0001), 発生率（統合値：0.73 (0.66-0.80) p 値=0.00001) を各々検討したが、いずれの解析も禁煙により有意に食道癌のリスクが低下した。腺癌に関しては統合値：0.97 (0.86-1.09) p 値=0.58 と統計学的には食道癌のリスクは低下しなかった。以上より、喫煙者の禁煙は食道癌発生のリスクを減少させると考えられた。

食道癌診療ガイドライン検討委員会において、CQ1-1 に対して推奨度決定のための投票を行ったところ合意率 95%で推奨度が決定した。

CQ 1-2 食道癌発生予防の観点から飲酒者が禁酒することを推奨するか？
推奨文 食道癌発生予防の観点から飲酒者には禁酒を推奨するが、推奨度は決められない。(2 回投票を行ったが推奨度は決められなかった, エビデンスの強さ C)

<解説文>

CQ1-1 と同様に文献検索を行いスクリーニングした。

CQ に対してメタアナリシスが可能な情報のある論文は喫煙については 17 編であった。禁酒による食道癌発生リスクの低下に関しては、食道癌死亡率に関するコホート研究が 2 編あり、全て日本人を対象にしたものである。解析可能な症例対照研究が 15 編あった。日本人を対象とした研究は 5 編であった。扁平上皮癌、腺癌のみを解析可能な研究が各々 10 編、4 編であった。

禁酒についての観察研究 17 編についてアウトカムを食道癌の発生率あるいは死亡率の低下としてメタアナリシスを施行したところリスク比が 1.05, 95%CI が 0.91-1.20, p 値=0.51 と有意差を認めなかった。サブ解析として日本人（統合値：1.25 (0.87-1.80) p 値=0.23), 扁平上皮癌（統合値：1.14 (0.97-1.34) p 値=0.11), 死亡率（統合値：0.57 (0.28-1.16) p 値=0.12), 発生率（統合値：1.08 (0.94-1.23) p 値=0.27) を各々検討したが、いずれの解析も禁酒が食道癌のリスクを低下させることはなかった。腺癌に関しては統合値：1.30 (1.14-1.50) p 値=0.0002 と禁酒によりリスクは上昇した。

報告の中から、5 年以上の禁酒期間があった群、および 10 年以上の禁酒期間があった群で解析可能なものを抽出して再解析を行ったところ、5 年以上の禁酒期間で比較できたのは症例対照研究 6 編、10 年以上の禁酒期間で比較できたのは症例対照研究 7 編であった。各々についてアウトカムを食道癌の発生率あるいは死亡率の低下としてメタアナリシスを施行したところ 5 年間の禁酒期間を置いたものはリスク比が 0.78, 95%CI が 0.66-0.93, p 値=0.007, 10 年間の禁酒期間を置いたものはリスク比が 0.65, 95%CI が 0.57-0.74, p 値=0.00001 と一定期間を禁酒することで食道癌の予防効果があることが分かった。

飲酒量と食道癌の発生については多くの報告があるが、エタノールの代謝におけるアセトアルデヒド

代謝能等のさまざまな因子が関連することから、一概にエタノール摂取の中止が食道癌発生を予防することについては明らかなエビデンスはないと考えられた。しかしながら、飲酒量が食道癌の発症に大きく関与していることは多くの報告^{4,5,13,14)}があり、一定期間の禁酒期間により食道癌の発生のリスクが減少すること、10 数年後に元に戻るとする報告¹⁴⁾もある。

推奨度決定のための投票を行ったところ、1 回目の投票で 70%の合意率が得られなかった。再度議論を行い再投票したが 70%の合意率が得られなかったため推奨度は決定できなかった。

CQ 2 食道癌を根治した患者に対して禁煙と禁酒の継続を推奨するか？

推奨文

食道癌を根治した患者に対しては禁煙と禁酒の継続を強く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ C)
--

<解説文>

CQ1-1 と同様に文献検索を行いスクリーニングした。

一次スクリーニングで 55 編、二次スクリーニングで 17 編に絞り込んだが、CQ に対しての適した論文は食道癌治療後の禁煙に関するコホート研究 1 編であった¹⁵⁾。初回治療を受けたがん患者 29,796 名を対象とした研究で食道癌については日本人（大阪）1,027 人を対象としている。結果は食道癌治療後の生存者で禁煙により二次性癌が減少する（罹患率比 IRR0.49 (95%CI0.28-0.86)) ことが示された¹⁵⁾。他癌も含めた報告では、非喫煙者、過去の喫煙者、喫煙者の順に二次性癌発生のリスクが上昇するという報告が散見される¹⁶⁾。

このことから、食道癌の治療後の患者においても禁煙は異時性の二次性癌の発癌リスクを減少させると予測される。エビデンスの高い知見は現在までに得られていないが、食道癌根治後の禁煙および禁酒の継続を強く推奨する。

推奨度決定の投票において、CQ2 については合意率 95%で推奨度が決定した。

【参考文献】

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス。
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html>
- 2) Tachimori Y, et al: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2008. Esophagus. 2015; 12:130-57.
- 3) Steevens J, et al: Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. Gut. 2010;59(1):39-48.
- 4) Sakata K, et al: JACC Study Group. Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer: findings from the JACC Study: J Epidemiol. 2005; 15 Suppl 2: S212-9.
- 5) Ishiguro S et al: JPHC Study Group: Effect of alcohol consumption, cigarette smoking and flushing response on esophageal cancer risk: a population-based cohort study (JPHC study). Cancer Lett. 2009; 275(2): 240-6.

- 6) Secretan B et al; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1033-4.
- 7) Freedman ND, et al: Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2007;121(12):2753-60.
- 8) Lagiou P, et al: Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study. *Int J Cancer.* 2009;124(11):2671-6.
- 9) Yousef F, et al: The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168(3):237-49.
- 10) Abnet CC, et al: A prospective study of BMI and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2008;44(3):465-71.
- 11) Lagergren J, et al: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-31.
- 12) Kubo A, et al: Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):872-8.
- 13) Ozasa K; Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer: Alcohol use and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007;8 Suppl:81-8.
- 14) Jarl J, et al: Time pattern of reduction in risk of oesophageal cancer following alcohol cessation—a meta-analysis. *Addiction.* 2012;107(7):1234-43.
- 15) Tabuchi T, et al: Tobacco smoking and the risk of subsequent primary cancer among cancer survivors: a retrospective cohort study. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2699-704.
- 16) Khuri FR, et al: The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(8):823-9.

第Ⅲ章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

新取扱い規約〔11 版〕と TNM（UICC）の整合性

TNM 7版(2009)

	N0	N1	N2	N3	M1
Tis	0				
T1	IA	IIB	IIIA	IIIC	IV
T2	IB				
T3	IIA		IIIB		
T4a					
T4b					

取扱い規約 10版(2007)

	N0	N1	N2	N3	N4	M1
T1a		0I	II	III	IVa	IVb
T1b						
T2						
T3						
T4						

TNMの特徴

- ・食道+胃接合部癌の規約である
- ・リンパ節gradeは個数1-2, 3-6, 7-
- ・鎖骨上リンパ節はM1
- ・T4を切除可能T4aと切除不能T4bに分けた

新取扱い規約 11 版(2015)

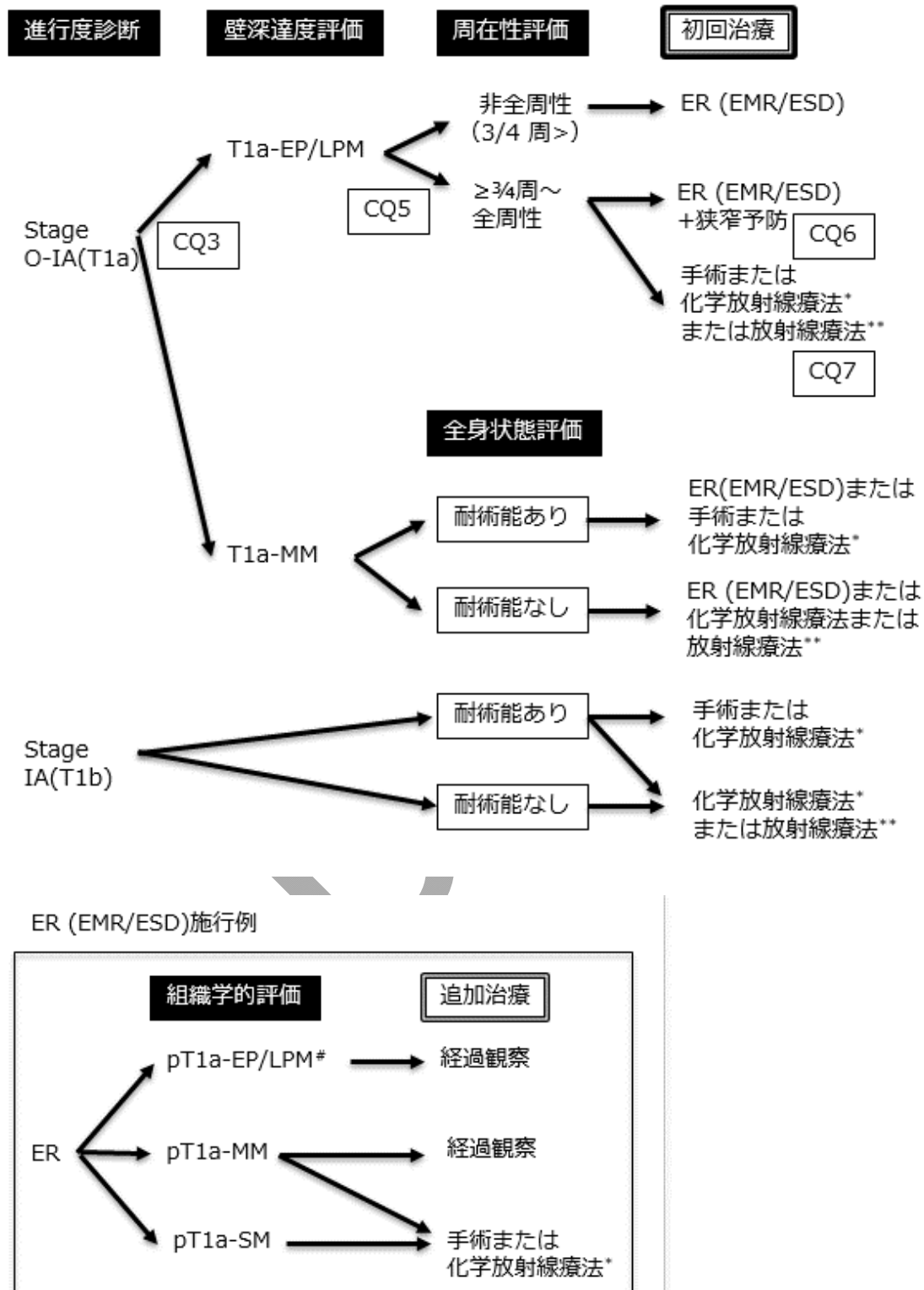
転移 壁深達度	N0	N1	N2	N3	N4	M1
T0, T1a	0	II	II	III	IVa	IVb
T1b	I					
T2	II		III			
T3		III				
T4a	III					
T4b	IVa					

T4a：胸膜，心膜，横隔膜，肺，胸管，奇静脈，神経

T4b：大動脈（大血管），気管，気管支，肺静脈，肺動脈，椎体

i. Stage0, I

食道癌治療のアルゴリズム [Stage0, I]



* : 5-FU (700mg/m² : day1-4, シスプラチン 70mg/m²: day1, 29, RT 40-60Gy)

** : RT 60-66Gy # : 脈管侵襲があった場合は、手術または化学放射線療法などの追加治療を考慮する

■要約

Stage 0-IA 食道癌の治療方針決定においては、内視鏡検査、頸部・胸部・腹部 CT 検査、PET 検査などによる臨床病期の評価を第一に行う。次に、壁深達度の評価が、内視鏡切除（Endoscopic Resection, ER）の適応になるか、手術になるか、あるいは化学放射線療法になるかどうかの判断に重要である。

壁深達度の評価に迷う場合、全身状態の評価で耐術能がない場合などは、侵襲度の低い ER の適応も考慮され得る。Stage 0-IA（T1a）と診断され ER の適応となる場合、ER 後狭窄発生のリスクを考慮するため病変の周在性評価が必要になる。周在性が 3/4 周以上の病変の場合は、ER 後狭窄のリスクが高いため狭窄予防の処置を講じる必要がある。

ER 後の組織学的評価は、根治性を担保するために追加治療を考慮する上で極めて重要である。組織学的に T1a-EP/LPM と診断された場合は経過観察でよいが、T1aMM/SM と診断された場合は追加治療（手術または化学放射線療法）を考慮する必要がある。Stage IA（T1b）と診断された場合は、耐術能を評価し、外科手術または化学放射線療法を検討する。

【Clinical Question】

Q3 食道表在癌に対して臨床的に T1a-EP/LPM と T1a-MM を鑑別する際、鑑別方法として何を推奨するか？

推奨文

T1a-EP/LPM と T1a-MM の鑑別において、超音波内視鏡もしくは拡大内視鏡による精査を弱く推奨する。（合意率 94.7%, エビデンスの強さ C）

<解説文>

食道表在癌（扁平上皮癌）に対する深達度診断に関して文献検索を行ったところ、PubMed : 139 編、Cochrane : 54 編、医中誌 : 166 編が該当した。これに深達度診断の総説などの参考文献 18 編を追加し合計 377 編を一次スクリーニングにかけた。そのうち 77 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に 13 編の論文を対象にシステマティックレビューを行った。

13 編の論文は全てわが国からの論文で、ランダム化比較試験は存在せず、各モダリティの比較試験も存在しなかった。13 編のうち、2 編は非拡大内視鏡、6 編は拡大内視鏡、4 編は EUS の診断精度を検討していた。残りの 1 編は非拡大内視鏡後に拡大内視鏡を行っていた。

直接診断法を比較できる論文が存在しなかったため、Summary ROC curve を用いて各モダリティの比較を行った。結果は、EUS および拡大内視鏡は非拡大内視鏡と比較して高い診断精度を有していた。EUS と拡大内視鏡の併用による上乗せ効果を厳密に評価できる試験は存在しなかった。そのため、“EUS もしくは拡大内視鏡による精査を推奨する”という推奨文とした。なお非拡大内視鏡、拡大内視鏡、EUS は保険診療として普及しており、低コストで侵襲も少ないため、併用して行うことに問題はほぼない。

研究の多くは前向きに診断したデータを後ろ向きに解析するもので、厳密な意味での前向き研究は 1

つのみであった。また、QUADUS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) を用いた研究の質評価ではバイアスリスクが高いと判定される研究が多かった。以上から推奨度は低いとした。

【参考文献】

- 1) 島田英雄, 他:【食道表在癌の深達度診断】 食道表在癌の深達度診断 通常観察の立場から. 胃と腸. 2010 ; 45 : 1467-81.
- 2) 長南明道, 他:【早期食道癌 病型分類と深達度から】 早期食道癌の診断 内視鏡診断 病型分類と深達度診断 (通常内視鏡の立場から). 臨消内科. 1997 ; 12 : 1705-12.
- 3) Ebi M, et al : Multicenter, prospective trial of white-light imaging alone versus white-light imaging followed by magnifying endoscopy with narrow-band imaging for the real-time imaging and diagnosis of invasion depth in superficial esophageal squamous cell carcinoma. Gastrointest Endosc. 2015 ; 81 : 1355-61.
- 4) Kumagai Y, et al : Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma. Endoscopy. 2002 ; 34 : 369-75.
- 5) 有馬美和子, 他:【食道表在癌の深達度診断】 食道表在癌の深達度診断 FICE 拡大内視鏡の立場から. 胃と腸. 2010 ; 45 : 1515-25.
- 6) 藤原純子, 他:【日本食道学会拡大内視鏡分類】 日本食道学会拡大内視鏡分類と深達度 深達度診断における B2 血管の意義. 胃と腸. 2014 ; 49 : 174-85.
- 7) 大嶋隆夫, 他: 食道表在癌の質的診断, 深達度診断における拡大内視鏡の有用性について. Prog Dig Endosc. 2006 ; 68 : 27-30.
- 8) 有馬美和子, 他: 拡大内視鏡を斬る 食道癌のスクリーニング・深達度診断における拡大内視鏡の位置づけと展望. 消内視鏡. 1998 ; 10 : 490-7.
- 9) 土橋 昭, 他:【日本食道学会拡大内視鏡分類】 日本食道学会拡大内視鏡分類と深達度 鑑別・深達度診断における B1 血管の意義. 胃と腸. 2014 ; 49 : 153-63.
- 10) 清水勇一, 他: 食道表在癌の超音波内視鏡像の検討. 臨病理. 1995 ; 43 : 221-6.
- 11) Esaki M, et al : Probe EUS for the diagnosis of invasion depth in superficial esophageal cancer: a comparison between a jelly-filled method and a water-filled balloon method. Gastrointest Endosc. 2006 ; 63 : 389-95.
- 12) 村田洋子:【食道表在癌 2011】 食道表在癌の深達度診断 超音波内視鏡. 胃と腸. 2011 ; 46 : 687-93.
- 13) 有馬美和子, 他:【食道表在癌の内視鏡診断 最近の進歩】 食道表在癌深達度診断の進歩 拡大内視鏡 vs EUS EUS の意義. 胃と腸. 2006 ; 41 : 183-96.

Q4 食道表在癌に対して臨床的に T1a と T1b を鑑別する際、鑑別方法として何を推奨するか？

推奨文

T1a-M と T1b-SM の鑑別において、超音波内視鏡もしくは拡大内視鏡による精査を強く推奨する。(合意率 100%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

食道表在癌（扁平上皮癌）に対する深達度診断に関して文献検索を行ったところ、PubMed：139 編、Cochrane：54 編、医中誌：166 編が該当した。これに深達度診断の総説などの参考文献 18 編を追加し合計 377 編を一次スクリーニングにかけた。そのうち 77 編を二次スクリーニングにかけて、最終的に 11 編の論文を対象にシステマティックレビューを行った。

11 編の論文のうち 9 編はわが国からの論文で、1 編は韓国、1 編は中国からの論文であった。ランダム化比較試験は存在せず、各モダリティを比較できる試験も存在しなかった。11 編のうち、1 編は拡大内視鏡、8 編は EUS の診断精度を検討していた。残りの 2 編のうち 1 編は非拡大内視鏡後に拡大内視鏡、EUS を行っており、他の 1 編は拡大内視鏡後に EUS を行っていた。

次に各モダリティの診断精度を Summary ROC curve で評価したところ、わが国からの報告と海外の報告に明らかな格差がみられた。このシステマティックレビューはわが国でのガイドライン作成を意図したものであるため、以後の解析はわが国からの報告で行った。

直接診断法を比較できる論文が存在しなかったため、Summary ROC curve を用いて各モダリティの比較を行った。結果は、拡大内視鏡は非拡大内視鏡と比較して高い診断精度を有しており、EUS は非拡大内視鏡と比較してわずかに高い診断精度を有していた。わが国では、M 癌と SM1 癌の鑑別は極めて困難なため M 癌と SM1 癌を同一カテゴリーとして、“T1b-SM1 以浅癌と T1b-SM2 以深癌を鑑別する”論文が多く報告されている。“T1b-SM1 以浅癌と T1b-SM2 以深癌の鑑別”は、“M 癌と SM 癌の鑑別”と臨床的にはほぼ同じ意義を持つ。“T1b-SM1 以浅癌と T1b-SM2 以深癌の鑑別”においても、拡大内視鏡と EUS は非拡大内視鏡と比較して高い診断精度を有していた点も参考とし推奨文を作成した。なお非拡大内視鏡、拡大内視鏡、EUS は保険診療として普及しており、低コストで侵襲も少ないため、併用して行うことに問題はほばない。

研究の多くは前向きに診断したデータを後ろ向きに解析するもので、厳密な意味での前向き研究は存在しなかった。また、QUADUS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) を用いた研究の質評価ではバイアスリスクが高いと判定される研究が多かった。以上から推奨度は低いとした。

【参考文献】

- 1) Goda K, et al : Magnifying endoscopy with narrow band imaging for predicting the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus. 2009 ; 22 : 453-60.
- 2) Kumagai Y, et al : Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma. Endoscopy. 2002 ; 34 : 369-75.
- 3) Yanai H, et al : Prognostic value and interobserver agreement of endoscopic ultrasonography for superficial squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective study. Int J Gastrointest

Cancer. 2003 ; 34 : 1-8.

- 4) Yanai H, et al : Endoscopic ultrasonography of superficial esophageal cancers using a thin ultrasound probe system equipped with switchable radial and linear scanning modes. Gastrointest. Endosc. 1996 ; 44 : 578-82.
- 5) Shinkai M, et al : Evaluation of prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus by endoscopic ultrasonography. Gut. 2000 ; 47 : 120-5.
- 6) Fukuda M, et al : Endoscopic ultrasonography of the esophagus. World J Surg. 2000 ; 24 : 216-26.
- 7) Kawano T, et al : Early esophageal carcinoma: endoscopic ultrasonography using the Sonoprobe. Abdom Imaging. 2003 ; 28(4) : 477-85.
- 8) Hasegawa N, et al : Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc. 1996 ; 44 : 388-93.
- 9) 有馬美和子, 他 : 【食道表在癌の内視鏡診断 最近の進歩】食道表在癌深達度診断の進歩 拡大内視鏡 vs EUS EUS の意義. 胃と腸. 2006 ; 41 : 183-96.
- 10) He LJ, et al : Endoscopic ultrasonography for staging of T1a and T1b esophageal squamous cell carcinoma. World J Gastroenterol. 2014 ; 20 : 1340-7.
- 11) Jung JI, et al : Clinicopathologic factors influencing the accuracy of EUS for superficial esophageal carcinoma. World J Gastroenterol. 2014 ; 20 : 6322-8.

CQ5 壁深達度が内視鏡治療適応と考えられる食道癌に対しては周在性の評価を行うことを推奨するか？

推奨文

壁深達度が内視鏡治療適応と考えられる食道癌に対しては術前に周在性の評価を行うことを強く推奨する。
(合意率 100%, エビデンスの強さ A)

<解説文>

サイズの大きい食道癌に対して内視鏡治療を行った場合、癒痕収縮により、食道内腔が狭くなることは経験的に知られていることであり、現に 2007 年発行の第 2 版食道癌診断・治療ガイドラインにおいては内視鏡治療の絶対適応病変は周在性 2/3 周以下と記載されている。

内視鏡治療適応と考えられる食道癌に対して、周在性の評価は有用かという本 CQ に対して、「食道早期がん、食道表在がん、EMR, ESD, 周在性, 狭窄, superficial esophageal squamous cell carcinoma, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, stenosis」をキーワードとして文献検索を行ったところ、PubMed : 87 編, 医中誌 : 96 編が抽出された。レフリー制度のある、内視鏡治療に関連した原著論文にしばって一次、二次スクリーニングを行い、3 編の観察研究に対してシステマティックレビューを行った。

Katada らは、食道癌 EMR 施行 216 病変中 13 病変に術後狭窄を来たし、それらは全て 3/4 周を超える切除が行われていたことを報告した¹⁾。Ono らは、食道癌 ESD 症例のうち、周在性が 3/4 周を超える症例では 6 症例中、5 症例に術後狭窄を来たしたことを報告した²⁾。Shi らは、食道癌 ESD 症例のうち、周在性が 3/4 周を超える症例では 34 症例中、32 症例に術後狭窄を来たしたことを報告した³⁾。

これら 3 論文をメタアナリシスした結果、周在性が 3/4 周を超える症例に対して内視鏡治療をした場合に狭窄を来たす危険性は、3/4 周以下症例と比較して、リスク比 30.93 (95%CI 18.85-50.76) (p 値 <0.001) であった。

術後狭窄の可能性を予見することは重要であり、内視鏡検査時における周在性評価は特別な手間もコストもかかるものではない。したがって内視鏡治療適応と考えられる食道癌に対しては術前に周在性の評価を行うことを強く推奨する。

【参考文献】

- 1) Katada C, et al : Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc.* 2003 ; 57 : 165-9.
- 2) Ono S, et al : Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy.* 2009 ; 41 : 661-5.
- 3) Shi Q, et al : Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy.* 2014 ; 46 : 640-4.

CQ6 食道癌の内視鏡治療後の狭窄予防に何を推奨するか？

推奨文

食道癌の内視鏡治療後の狭窄予防として、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。(合意率 90%, エビデンスの強さ A)

<解説文>

CQ5 の推奨文でも述べられたように、周在性が 3/4 周を超える食道癌に対して内視鏡治療を行った場合、狭窄を来たす危険性が高いために¹⁻³⁾、何らかの狭窄予防対策が求められる。

食道癌の内視鏡治療後の狭窄予防に推奨される方法は何かという本 CQ に対して「食道早期がん、食道表在がん、EMR、ESD、狭窄、予防、superficial esophageal squamous cell carcinoma, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, stenosis, prevention」をキーワードとして文献検索を行ったところ、PubMed : 122 編、医中誌 : 61 編が抽出された。レフリー制度のある、内視鏡治療に関連した原著論文にしぼって一次、二次スクリーニングを行い、1 編の症例集積、4 編の観察研究に対してシステマティックレビューを行った。

井上らは、食道全周性 ESD 症例 6 例に対し術後早期からの予防的バルーン拡張術を行い、拡張をくり返すことで全例、狭窄を回避できたこと報告した⁴⁾。Ezoe らは同様に 3/4 周を超える内視鏡切除が行われた食道癌症例 29 例に対し術後 1 週間以内からの予防的バルーン拡張術を施行した結果、非施行群に比

べて有意に狭窄の頻度が低いことを報告した⁵⁾。

一方、Hashimoto らは食道亜全周切除症例 21 例に対し切除後トリアムシノロン粘膜下局注を行い、非局注群に比べ有意に狭窄の頻度が低く、術後に要したバルーン拡張の頻度も少ないことを報告した⁶⁾。Hanaoka らも 3/4 周を超える内視鏡切除が行われた食道癌症例 30 例（全周切除例を除く）に対し切除後トリアムシノロン粘膜下局注を行う前向き検討を行い、同様の有効性を報告した⁷⁾。また、Yamaguchi らは亜全周～全周切除症例 19 例にプレドニゾロン内服投与（30mg/日から減量，8 週間投与）を行い、その狭窄予防効果を報告した⁸⁾。

なお、これらの狭窄予防法に関して、どれが優れた方法かを多数例で比較検討した報告はまだない。トリアムシノロン粘膜下局注とプレドニゾロン内服投与の狭窄予防効果を前向きに比較検討する JCOG1217 試験が行われているが、結果が出るのは当分先と思われる。また、これらの狭窄予防法を複数組み合わせた報告もまだない。コストに関して、保険収載されている方法はバルーン拡張のみであるが、ステロイド局注，ステロイド内服はより低コストである。

狭窄症状が現れてから食道拡張を行うよりも狭窄予防を行う方が患者に対する益は大きいと考えられる。よって、周在性が 3/4 周を超える食道癌に対し内視鏡治療を行った場合、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。ただし、合併症発生率に関してまとまった報告は無いものの、予防的バルーン拡張術では術中穿孔，ステロイド局注では晩期穿孔，ステロイド内服では全身性感染症の危険性があるため、十分な説明が必要である。

【参考文献】

- 1) Katada C, et al : Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc.* 2003 ; 57 : 165-9.
- 2) Ono S, et al : Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy.* 2009 ; 41 : 661-5.
- 3) Shi Q, et al : Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy.* 2014 ; 46 : 640-4.
- 4) 井上晴洋, 他 : 【食道扁平上皮癌に対する ESD の適応と実際】食道全周性 ESD と予防的拡張術. 胃と腸. 2009 ; 44 : 394-7.
- 5) Ezoe Y, et al : Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. *J Clin Gastroenterol.* 2011 ; 45 : 222-7.
- 6) Hashimoto S, et al : The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2011 ; 74 : 1389-93.
- 7) Hanaoka N, 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) Yamaguchi N, 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.

CQ7 Stage I 食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法または放射線療法のどちらを推奨するか？

推奨文

Stage I 食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法を行うことを強く推奨する。(合意率 84.2%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 108 編、Cochrane : 18 編、医中誌 : 48 編、それ以外に 6 編が抽出された。一次・二次スクリーニングを経て 10 編の論文が抽出され、定性的システマティックレビューを行った。Stage I のみを対象として放射線療法と化学放射線療法を比較したランダム化比較試験は存在しなかった。他の Stage, 腺癌を含むランダム化比較試験が 1 編¹、システマティックレビューが 2 編存在した^{2,3}。Stage I 食道癌を対象とした化学放射線療法に関する単群前向き試験が 2 編^{4,5}、Stage I/II の 80 歳以上を対象とした放射線療法に関する単群前向き研究が 1 編あった⁶。Stage I のみを対象とした後ろ向きコホート研究を 4 編 (両群を比較した研究 2 編、放射線療法単群 2 編) 認めた⁷⁻¹⁰。

Cooper らは T1-3 N0-1 M0 食道癌を対象として、放射線療法と化学放射線療法を比較したランダム化比較試験を行った¹。一部は非ランダム化で行われた試験で、5 年生存率は放射線療法単独で 0%、化学放射線療法のランダム化群では 26%であった。化学放射線療法のランダム化群の 21%の患者は経過中無再発生存であった。Grade 4 の有害事象は放射線療法単独で 2%であったのに対して、化学放射線療法ランダム化群では 8%と高かった。上記試験を含めた Stage I に限定しない 2 編のシステマティックレビューはともに化学放射線療法の放射線療法に対する生存期間・無再発生存期間の優越性を示していた^{2,3}。1 つのシステマティックレビューでは有害事象に関する検討も行われ、化学放射線療法は明らかに放射線療法を上回る有害事象を認めた (Grade 3 以上の急性期有害事象 ハザード比 : 5.16)³。

わが国で行われた前向き第 II 相試験 (JCOG9708) で化学放射線療法 (60 Gy, 5-FU+シスプラチン) の結果は完全奏効割合 87.5%, 4 年生存率 80.5%, 4 年無再発生存率 68.1%と有望な結果で、Grade 4 以上の有害事象は認めなかった⁵。もう一編の化学放射線療法 (55-66 Gy, 5-FU+シスプラチン) に腔内照射 (10-12 Gy) を加えた治療の前向き試験でも 5 年生存率は 66.4%と良好な結果であった⁴。Stage I 食道癌を対象に化学放射線療法と放射線療法を比較した 2 つの後ろ向きコホート研究では生存期間に有意差は認めなかった^{7,10}。2 編の放射線単独療法に関する後ろ向き研究で 5 年生存率は 50.4~58.7%であった^{8,9}。上記 4 つの後ろ向きコホート研究はそれぞれ少数例での報告 (N=36~38) で、背景因子の調整もされていなかった。

結果を総合すると、Stage I に限定しないシステマティックレビューの結果で Grade 3 以上の有害事象の増加を認めるものの化学放射線療法は放射線療法よりも生存期間が有意に長かったこと、Stage I を対象とした JCOG9708 試験等で化学放射線療法は高い奏効割合が示されていることから、化学放射線療法を放射線療法よりも Stage I 食道癌に対して推奨する。わが国において Stage I 食道癌に対する化学放

放射線療法は保険診療内で実施可能である。

Stage I 食道癌は治癒を目標として治療を行うことができるため、より効果が期待できる化学放射線療法が患者にとっても望ましいと思われるが、手術不耐あるいは手術を拒否した患者が対象となるため、特に有害事象に関して十分な説明を行う必要がある。

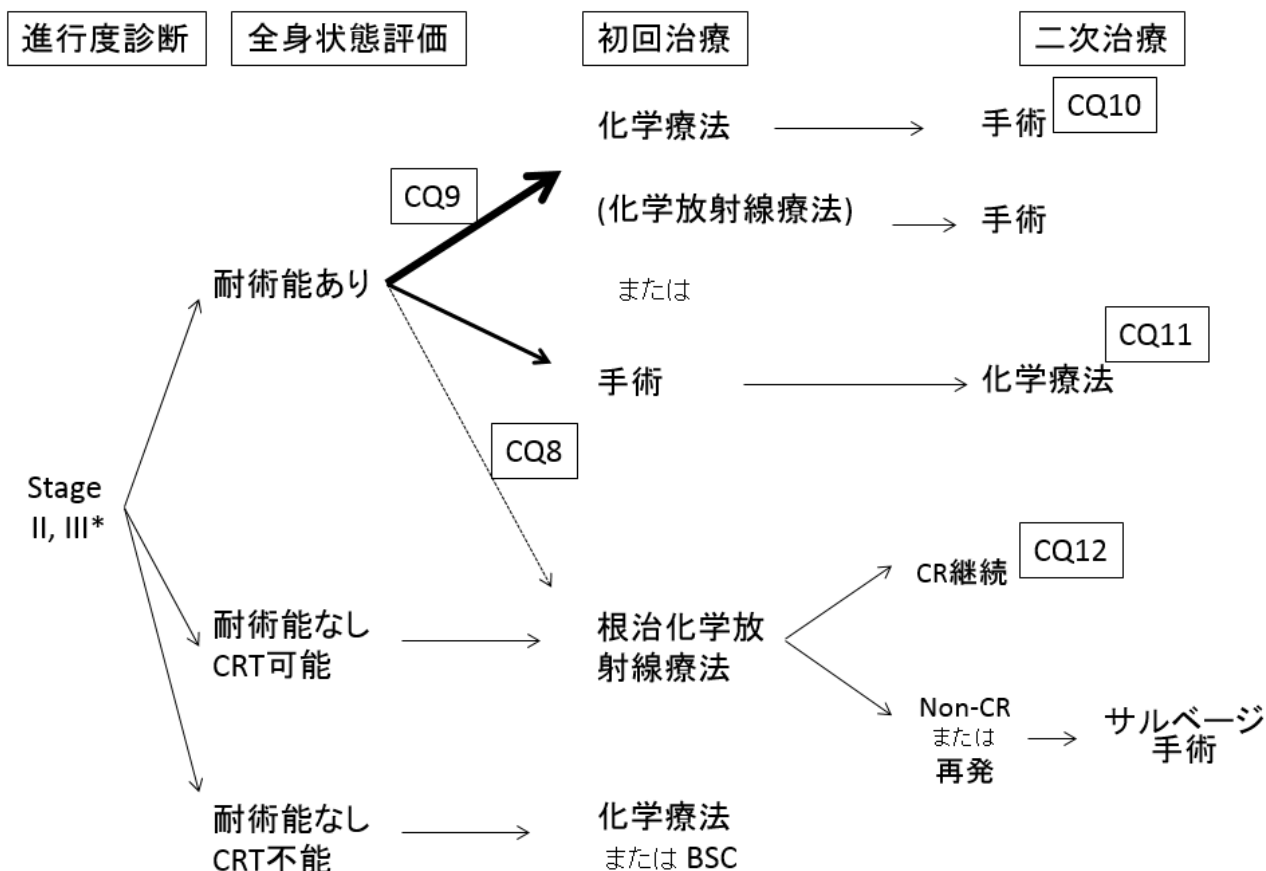
Stage I 食道癌患者に対して化学放射線療法と食道切除術を比較する第Ⅲ相試験 (JCOG0502) が行われ、その結果が待たれている。80 歳以上の高齢者を対象とした放射線療法単独の前向き試験で 3 年生存率は 39%であった⁶。高齢者や合併症リスクの高い **Stage I** 食道癌患者に対する治療として放射線治療単独が望ましいかは、今後さらなる検証が必要である。

【参考文献】

- 1) Cooper JS, et al : Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama*. 1999 ; 281(17) : 1623-7.
- 2) Wong RK, et al : Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 ; 55(4) : 930-42.
- 3) Wong R, et al : Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 ; (1) : CD002092.
- 4) Yamada K, et al : Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 ; 64(4) : 1106-11.
- 5) Kato 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(10) : 638-43.
- 6) Kawashima M, et al : Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 ; 64(4) : 1112-21.
- 7) Shioyama Y, et al : Clinical results of radiation therapy for stage I esophageal cancer: a single institutional experience. *Am J Clin Oncol*. 2005 ; 28(1) : 75-80.
- 8) Sasaki T, et al : Treatment outcomes of radiotherapy for patients with stage I esophageal cancer: a single institute experience. *Am J Clin Oncol*. 2007 ; 30(5) : 514-9.
- 9) Ishikawa H, et al : Radiation therapy alone for stage I (UICC T1N0M0) squamous cell carcinoma of the esophagus: indications for surgery or combined chemoradiotherapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 ; 21(8) : 1290-6.
- 10) 松本 康, 他 : I 期食道癌に対する放射線治療成績の検討. *臨放*. 2005 ; 50(7) : 864-9.

ii. Stage II, III

食道癌診療のアルゴリズム [StageII, III]



* 取扱い規約

■ 要約

StageII・III 食道癌の治療方針決定においては、CT 検査、消化管内視鏡検査、PET 検査などによる臨床病期診断を正確に行った上で、まずは全身状態の評価により耐術能の有無を判断する。耐術能に問題がない場合には手術が主たる治療モダリティという位置づけで、初回治療として術前化学療法を施行し、その後に二次治療として根治切除を目指す。また初回治療としての根治切除や術前化学放射線療法も選択肢の 1 つとして考慮するが、手術を先行した場合は切除標本における病理組織診断に応じて（特にリンパ節転移陽性例では）術後化学療法を考慮する。一方で、耐術能はないが化学放射線治療が施行可能な症例に対しては根治的化学放射線療法（50Gy 以上）を考慮し、完解が得られれば以後経過観察を、非完解例や再発を来すような場合にはサルベージ治療としての外科的切除も検討する。なお、耐術能がなく化学放射線療法も適応外の症例に対しては Best supportive care (BSC) あるいは姑息的な目的での化学療法を考慮する。

【Clinical Question】

CQ8 Stage II・III食道癌に対して、手術療法を中心とした治療と根治的化学放射線療法のどちらを推奨するか？

推奨文

Stage II・III食道癌に対して、手術療法を中心とした治療を行うこと弱く推奨する。(合意率 70%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

cStage II・III食道癌に対しては、JCOG9907 試験の結果を受けて術前化学療法＋手術が推奨されている¹⁾。一方で、根治的化学放射線療法も根治可能な治療の 1 つである。

cStage II・III食道癌に手術と根治的化学放射線療法のいずれが推奨されるかという本 CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 445 編、Cochrane : 254 編、医中誌 : 156 編が抽出された。一次、二次スクリーニングを経て、3 編のランダム化比較試験と、11 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

手術と根治的化学放射線療法の治療成績を直接比較したランダム化比較試験は、過去に 3 編の報告があった²⁻⁴⁾。しかし、いずれも海外からの報告であるため、わが国とは治療レジメンが異なり、わが国の治療方針とは大きく異なるものであった。

わが国における根治的化学放射線療法の治療成績は、単群第 II 相試験である JCOG9906 試験において、5 年生存率 36.8%という結果が示されていた⁵⁾。

また、観察研究に関しては、cStage II・III食道癌に対する手術と根治的化学放射線療法を比較したものは、過去に 10 編あり、そのうちわが国からの報告は 6 編であった⁶⁻¹⁵⁾。いずれもランダム化比較試験ではないため、背景因子の差があることに加え、治療レジメンもわが国で現在標準的に行われているものと異なる報告が多かった。生存期間の比較では、10 編のうち 3 編において、有意に手術群の全生存期間が延長された。一方で、根治的化学放射線療法群の全生存期間延長が示されたのは 1 編であった。

したがって、今回のシステマティックレビューの結果を用いて、本 CQ への結論を導くことは困難であった。

毒性に関しては、根治的化学放射線療法においては、JCOG9906 試験で晩期毒性として、食道炎 (Grade3/4) 13%、心嚢液貯留 (Grade3/4) 16%、胸水貯留 (Grade3/4) 9%が認められたことに加え、放射線性肺臓炎 (Grade3/4) が 4%に生じ、死亡例が 4 例あったと報告されている。一方で、手術群においては、10 例の観察研究のうちわが国からの報告の 6 編において手術関連死亡の報告があり、0~4%と報告されている。さらに JCOG9907 試験においては、330 例中 2 例で手術関連死亡が生じており、根治的化学放射線療法、手術いずれにおいても、重篤な有害事象が発生する可能性があることに留意が必要である。

以上のように根治的化学放射線療法と比較して手術が全生存率を向上させるという根拠は少なく、毒性に関してもいずれの治療も一定の危険性を伴う。しかし、JCOG9907 試験において術前化学療法＋手術群の 5 年生存率が 55%であったのに対して、JCOG9906 では 37%であったこと、これまでにわが国

で報告されている単施設観察研究においても、手術群の成績が良好とするものが多いことから、cStage II・III食道癌患者には術前化学療法＋手術を強く推奨する。

さらに、現在 cStageII・III 食道癌を対象として、根治的化学放射線療法を先行し、サルベージ手術として手術介入を積極的に行うことの有用性を検討することを目的とした JCOG0909 試験が進行中である。根治的化学放射線療法を先行した場合、遺残・再発病変に対するサルベージ手術のリスクとベネフィットに関しても併せて考慮する必要がある。Tachimori らの報告では、総線量 60Gy を伴う根治的化学放射線療法後のサルベージ食道切除術においては、術後合併症発生率が増加し、通常手術において 2%であった手術後在院死亡率が 8%に増加すると報告されている¹⁶⁾。JCOG0909 試験では、JCOG9906 試験で観察された有害事象の軽減と、サルベージ手術のリスク軽減を目的とし、3次元治療計画、多門照射を導入したことに加え、1回線量を 1.8Gy、総線量 50.4Gy に変更している。本試験は、すでに患者集積が終了し、現在観察期間中であり、根治的化学放射線療法と手術を組み合わせた集学的治療の有用性を明らかにすべく、本試験の結果が待たれる。

【参考文献】

- 1) Ando N, et al : A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol.* 2012 ; 19 : 68-74.
- 2) Bedenne L, et al : Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25 : 1160-8.
- 3) Chiu PW, et al : Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg.* 2005 ; 9 : 794-802.
- 4) Stahl M, et al : Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 2310-7.
- 5) Kato K, et al : Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : 684-90.
- 6) Abrams JA, et al : Esophagectomy compared with chemoradiation for early stage esophageal cancer in the elderly. *Cancer.* 2009 ; 115 : 4924-33.
- 7) Adams R, et al : A prospective comparison of multidisciplinary treatment of oesophageal cancer with curative intent in a UK cancer network. *Eur J Surg Oncol.* 2007 ; 33 : 307-13.
- 8) Ariga H, et al : Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2009 ; 75 : 348-56.
- 9) Chan R, et al : Bi-modality (chemo-radiation) versus tri-modality (chemo-radiation followed by surgery) treatment for carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus.* 2001 ; 14 : 202-7.
- 10) Hironaka S, et al : Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical

surgery in patients with T(2-3) N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2003 ; 57 : 425-33.

- 11) Hsu FM, et al : Improved local control by surgery and paclitaxel-based chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma: results of a retrospective non-randomized study. J Surg Oncol. 2008 ; 98 : 34-41.
- 12) Matsuda S, et al : Comparison of transthoracic esophagectomy with definitive chemoradiotherapy as initial treatment for patients with esophageal squamous cell carcinoma who could tolerate transthoracic esophagectomy. Ann Surg Oncol. 2015 ; 22 : 1866-73.
- 13) Nagata M, et al : Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy versus definitive chemoradiotherapy in resectable stage II/III (T1-3N0, 1M0) esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus. 2006 ; 3 : 105-11.
- 14) Yamashita H, et al : A single institutional non-randomized retrospective comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in 82 Japanese patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus. 2008 ; 21 : 430-6.
- 15) 岡田一貴 : 切除可能食道癌に対する手術と化学放射線療法の比較. 久留米医学会誌. 2013 ; 76 : 272-83.
- 16) Tachimori Y, et al : Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Cardiovas Surg. 2009 ; 137 : 49-54.

CQ9 Stage II・Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法のどれを推奨するか？

推奨文

Stage II・Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法を行うことを弱く推奨する。
(合意率 70%, 2 回目の投票で決定した, エビデンスの強さ C)

公聴会の結果をもとに再審議予定

<解説文>

Stage II・Ⅲ胸部食道癌患者に対して、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法のどれが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 : 376 編, Cochrane : 266 編, 医中誌 : 87 編, および追加 4 編が一次スクリーニングされた。

術前化学療法と術後化学療法の比較においては, JCOG9907 にてシスプラチン, 5-FU による補助化学療法の施行時期についての検討が行われ, 術前化学療法群が術後化学療法群に比べて全生存期間で有意に良好であった。この結果を受けて, 切除可能な Stage II・Ⅲ胸部食道癌症例ではシスプラチン, 5-FU による術前化学療法が強く推奨され, 標準治療として位置付けられている¹⁾。

次に術前化学療法と術前化学放射線療法の比較を行った。術前化学療法と術前化学放射線療法を比較するランダム化試験は Stahl ら²⁾ による食道胃接合部の腺癌を対象とした 1 編のみであった。症例集積

不良のため打ち切りとなり、エンドポイントの全生存期間での有意性は示されないものの、3年生存率では術前化学放射線療法群が術前化学療法群と比較して有意に延長し、術前化学放射線療法が有用である可能性が示されている。しかし、対象が食道胃接合部腺癌であり、本 CQ で対象とする集団と異なっていることから、現時点ではわが国で術前化学放射線療法を標準治療として推奨する根拠としては不十分と考えられた。

術前化学療法と術前化学放射線療法の比較では結論に至る根拠に乏しいため、術前化学放射線療法と手術単独の比較を行った。わが国では術前化学放射線療法の意義を検討したランダム化比較試験は施行されていないが、欧米では局所制御の限界からその有用性を検証したランダム化比較試験が 1980 年代後半より数多く報告されている³⁻¹⁵⁾。Shapiro らによる CROSS trial¹⁵⁾ では術前化学放射線療法群と手術単独群を比較し、術前化学放射線療法群で全生存期間の有意な延長を認めた。特に扁平上皮癌では術前化学放射線療法による予後上乗せ効果が顕著であった。また Sjoquist ら¹⁶⁾による術前化学療法または術前化学放射線療法を行った群と手術単独群を比較したメタアナリシスにおいても術前化学放射線療法群で術後生存率が有意に向上することが報告されている。

欧米で行われた術前化学放射線療法と手術単独を比較するランダム化比較試験 13 編³⁻¹⁵⁾のうち 5 年生存率をアウトカムとした 4 編¹²⁻¹⁵⁾のランダム化比較試験に対して定性的システムティックレビュー、メタアナリシスを行ったところ、5 年生存率が延長する傾向はみられたものの有意な差は認めなかった。4 編のランダム化比較試験では、Stage I や IV が含まれていたこと、化学療法にカルボプラチン、パクリタキセルが使用されているものやシスプラチンのみ使用するものも含まれており、本 CQ で対象とする集団とは一部異なっていた。

術前加療に伴う毒性について、Kumagai ら¹⁷⁾のメタアナリシスにおいて食道癌全体では術前化学療法と術前化学放射線療法を手術単独の場合と比較したいずれの場合も術前加療に起因した死亡率の増加は認めなかったことが報告されている。しかし、術前化学放射線療法を施行した食道扁平上皮癌患者においては術後死亡率や治療関連死の割合が手術単独群に比べて増えることが報告されている。

わが国における現在の標準治療はシスプラチン、5-FU による術前化学療法であるが、術前化学放射線療法も有用である可能性が示唆される。現在の標準治療であるシスプラチン、5-FU による術前化学療法に対し、ドセタキセルを追加した 3 剤併用術前化学療法および術前化学放射線療法を比較するランダム化試験として JCOG1109 が現在進行中であり、その結果が待たれる¹⁸⁾。

本 CQ に対して推奨度決定のための投票を委員会で行ったところ、術前化学療法を強く推奨する (55%)、弱く推奨する (45%) で 1 回目の投票では合意に至らなかった。「術前化学療法を強く推奨する」根拠は、JCOG9907 の結果より術後化学療法に比較し術前化学療法が強く推奨されること、わが国ではエビデンスに乏しい術前化学放射線療法よりも現在の標準治療である術前化学療法が強く推奨されるという意見からである。また「術前化学療法を弱く推奨する」根拠は、術後化学療法と比較し術前化学療法を強く推奨する点は変わらないが、術前化学放射線療法は CROSS Trial や欧米のメタアナリシスで扁平上皮癌に高い効果が示されていること、すでにわが国でも日常臨床に導入されつつあることから、JCOG1109 の結果によっては最も推奨される補助療法になる可能性があり、術前化学療法を弱く推奨したいというものである。以上の議論を踏まえ 2 回目の投票を行ったところ、「術前化学療法を弱く推奨する」が合意率 70% となり合意に至った。

【参考文献】

- 1) Ando N, et al : A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol.* 2012 ; 19(1) : 68-74.
- 2) Michael Stahl, et al : Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27 : 851-6.
- 3) Walsh TN, et al : A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996 ; 335(7) : 462-7.
- 4) Tepper J, et al : Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluoracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB9781. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26(7) : 1086-92.
- 5) Urba SG, et al : Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19(2) : 305-13.
- 6) Lee JL, et al : A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2004 ; 15(6) : 947-54.
- 7) Burmeister BH, et al : Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005 ; 6(9) : 659-68.
- 8) Le Prise E, et al : A randomised study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 1994 ; 73(7) : 1779-84.
- 9) Apipop C, et al : A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology.* 1994 ; 41(4) : 391-3.
- 10) Nygaard K, et al : Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg.* 1992 ; 16(6) : 1104-9 : discussion 1110.
- 11) Lv J, et al : Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010 ; 16 : 1649-54.
- 12) Bosset JF, et al : Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997 ; 337(3) : 161-7.
- 13) Natsugoe S, et al : Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution. *Dis Esophagus.* 2006 ; 19 : 468-72.
- 14) Mariette C, et al : Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and

II esophageal cancer: Final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2416-22.

- 15) Shapiro J, et al : Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 ; 16(9) : 1090-8.
- 16) Sjoquist K, et al : Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol. 2011 ; 12 : 681-92.
- 17) Kumagai K, et al : Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. Br J Surg. 2014 ; 101 : 321-38.
- 18) Nakamura K, et al : Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU versus radiotherapy with CF(CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT Study). Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43(7) : 752-5.

CQ10 StageⅡ・Ⅲ食道癌に術前化学療法＋根治手術を行った場合、術後補助療法を行うことを推奨するか？

推奨文

StageⅡ・Ⅲ食道癌に術前化学療法＋根治手術を行った場合、術後化学療法を行わないことを弱く推奨する。
(合意率 85%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

StageⅡ・Ⅲ胸部食道癌に対しては、まず JCOG9204 によって術後化学療法の手術単独に対する優越性が示され¹⁾、その後 JCOG9907 によって術前化学療法と術後化学療法に対する優越性が示された²⁾ことから、術前化学療法＋手術が現時点で日本における標準治療となっている。しかし、術前化学療法の後に手術を行った場合の術後化学療法の有用性については疑問が残されていると言える。

StageⅡ・Ⅲ胸部食道癌に術前化学療法＋手術を行った場合、術後補助療法は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 : 283 編、Cochrane : 155 編、医中誌 : 584 編が一次スクリーニングされた。二次スクリーニングを終えて、1 編のランダム化比較試験³⁾と、1 編の症例対照研究⁴⁾に対して定性的システマティックレビューを行った。

わが国におけるランダム化比較試験は存在せず、1 つのランダム化比較試験は海外の報告であった。その内容は、切除可能な食道扁平上皮癌に対して、術前化学療法の後、根治手術を施行、術後に補助化学療法を行う群 (A 群 ; 175 例) と行わない群 (B 群 ; 171 例) を、無再発生存期間を primary endpoint として比較したもので、5 年無再発生存率は A 群 35.0%、B 群 19.1%、ハザード比 0.62 ; p 値<0.001 であった³⁾。しかし、本報告においては、術式や化学療法がわが国と異なることや、術前 staging の記載がないなどのことにより、すぐにわが国の臨床において採用されるものではないと考えられる。

なお、欧州では腺癌についての報告であるが、術前・術後化学療法が行われている^{5,6)}。

一般に、術後化学療法はその高い有害性から完遂率が低く^{2,5,6)}、現時点で術後化学療法による有益性が勝っているとは判断できない。

【参考文献】

- 1) Ando N, et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. J Clin Oncol. 2003 ; 21(24) : 4592-6.
- 2) Ando N, et al : A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). Ann Surg Oncol. 2012 ; 19(1) : 68-74.
- 3) Zhao Y, et al : Perioperative versus Preoperative Chemotherapy with Surgery in Patients with Resectable Squamous Cell Carcinoma of Esophagus: A Phase III Randomized Trial. J Thorac Oncol. 2015 ; 10(9) : 1349-56.
- 4) Ardalan B, et al : Neoadjuvant, surgery and adjuvant chemotherapy without radiation for esophageal cancer. Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37(8) : 590-6.
- 5) Cunningham D, et al : Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006 ; 355(1) : 11-20.
- 6) Ychou M, et al : Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011 ; 29(13) : 1715-21.

CQ11 StageⅡ・Ⅲ食道癌に術前治療なく手術を行った場合、術後化学療法を行うことを推奨するか？

推奨文

StageⅡ・Ⅲ食道癌に術前治療なく手術を行い、病理組織結果でリンパ節転移陽性であった患者には術後化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 85%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

わが国において、切除可能な StageⅡ・Ⅲ胸部食道癌に対しては、JCOG9907 試験の結果に基づき、シスプラチン+5-FU による術前化学療法を行った後に根治手術を施行することが推奨されている。しかし実地臨床においては、狭窄により経口摂取困難な症例や化学療法施行に際して障害となる因子が存在する場合に、患者状態に応じて手術単独療法あるいは術後化学療法が施行されている。さらに、cStageⅠの診断で手術を行った結果、pStageⅡ・Ⅲである場合も存在するため、手術療法を先行した場合の術後化学療法の必要性に関して検討が必要である。

CQ11 に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 247 編、Cochrane : 216 編、医中誌 : 123 編が一次スクリーニングされた。二次スクリーニングを終えて、3 編のランダム化比較試験に対して定性的シス

メタアナリシスを行った¹⁻³⁾。3つのランダム化比較試験は全て質の高いランダム化比較試験であり、バイアスリスクは低く、非一貫性も認めなかった。しかし、pStageIVが含まれており、また術後化学療法にビンデシンが使用されているものが含まれていた。結果としては、全てのランダム化比較試験で術後化学療法は5年生存率を改善せず、3つのランダム化比較試験を用いたメタアナリシスにおいても同様の結果となった⁴⁾。

JCOG8806試験（術後シスプラチン+ビンデシン2コース群と手術単独群の比較）では5年生存率に有意差は認められず、術後化学療法による生存率の上乗せ効果を認めなかった¹⁾。その後JCOG9204試験（術後シスプラチン+5-FU2コース群と手術単独群の比較）では、全生存率ではその差が明らかではなかったが、5年無再発生存率は、術後化学療法群において有意に延長された。特に病理学的リンパ節転移陽性例での再発予防効果を認めた²⁾。一方、病理学的リンパ節転移陰性例では再発予防効果を認めなかった。

フランスで行われた術後化学療法のランダム化試験（術後シスプラチン+5-FU6～8コース群と手術単独群の比較）では、約半数が姑息的切除例であったが、生存期間中央値は両群間に差はみられず、シスプラチン+5-FUの術後化学療法は有用ではないと報告している³⁾。これら3つのランダム化比較試験をもとにしたメタアナリシスでもリスク比0.95(0.78-1.15)(p値=0.59)と術後化学療法の生存率に対する延長効果は認められなかった。

これまでのJCOG臨床試験における外科手術成績は手術単独群についても、欧米における臨床試験の手術+補助療法群の成績を大きく上回っており、わが国と欧米のリンパ節郭清に関する考え方の違いやその郭清精度の差が大きく影響していると考えられる。これは、わが国と欧米の臨床試験結果を比較する際に留意すべき点と考えられる。

以上のように術後化学療法が治癒切除例の全生存率を向上させるという根拠はない。また術後化学療法は手術単独と比較し、わずかながらも治療関連死や一定の割合で副作用を認めており、JCOG9204試験では120例中1例(0.8%)で治療関連死を認め、術後化学療法に伴う副作用として、Grade3以上は貧血(1.7%)、白血球減少(4.2%)、顆粒球減少(15.8%)、血小板減少(2.5%)、嘔気・嘔吐(8.3%)、下痢(2.5%)を認め、Grade4以上は顆粒球減少(2.5%)、不整脈(0.8%)、感染(0.8%)、発熱(0.8%)を認めた。しかしながら、JCOG9204試験では無再発生存率が有意に向上しており、特に病理学的リンパ節転移陽性症例に対する術後化学療法の再発予防効果は明らかにされている。わが国での根拠を重視すると、術前未治療で治癒切除が行われたリンパ節転移陽性例に対する術後化学療法(シスプラチン+5-FU, 2コース)は術後再発予防に意義があるものと考えられる。

【参考文献】

- 1) Ando N, et al: A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 ; 114 : 205-9.
- 2) Ando N, et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 4592-6.
- 3) Pouliquen X, et al : 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of

squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. Ann Surg. 1996 ; 223 : 127-33.

- 4) Zhang SS, et al : Adjuvant chemotherapy versus surgery alone for esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials and nonrandomized studies. Dis Esophagus. 2014 ; 27 : 574-84.

CQ12 StageⅡ・Ⅲ・Ⅳa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学療法を行うことを推奨するか？

推奨文

StageⅡ・Ⅲ・Ⅳa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 90%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 351 編、Cochrane : 22 編、医中誌 : 144 編が抽出され、それ以外に 1 編の論文が追加された。一次スクリーニングで 25 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 4 編の論文が抽出された¹⁻⁴⁾。完全奏効後、追加化学療法と経過観察を比較した試験はなかった。そのため、根治的化学放射線療法に関する大規模な試験 4 編を抽出し、追加化学療法に関する考察を行った。

4 試験の化学放射線療法は全て放射線療法と同時に化学療法を行った後、2 コースの追加化学療法 (5-FU+シスプラチン) を施行するものであった。わが国の 2 試験では追加化学療法前に治療効果判定を行い、部分奏効か完全奏効となった場合にのみ追加化学療法が施行された。明確な差を示したエビデンスはないものの、追加で化学療法を行うことで有害事象は増加することが予測される。

化学放射線療法同時併用後に完全奏効を得た場合の追加化学療法を上乗せすることに対するエビデンスはなく、その意義は明確化されていない。しかし、現在の化学放射線療法を確立した過去の大規模な臨床試験では 2 コースの追加化学療法が含まれており、国際標準と考えられている。しかし、患者の状態によっては害が益を上回ることが予測されるため、十分に注意が必要である。2 コースの追加化学療法は保険診療内で実施可能である。

【参考文献】

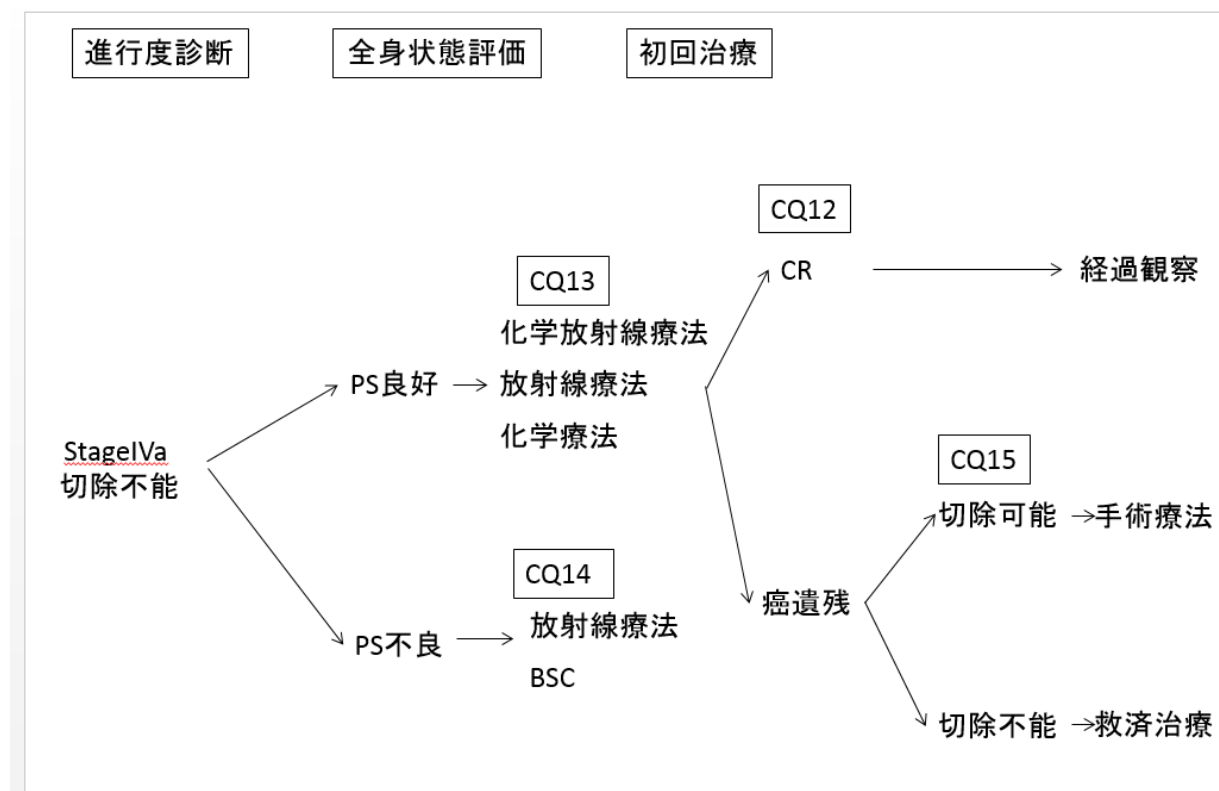
- 1) Cooper JS, et al : Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. Jama. 1999 ; 281(17) : 1623-7.
- 2) Minsky BD, et al : INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol. 2002 ; 20(5) : 1167-74.

- 3) Ohtsu A, et al : Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 1999 ; 17(9) : 2915-21.
- 4) Kato K, et al : Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 ; 81(3) : 684-90.

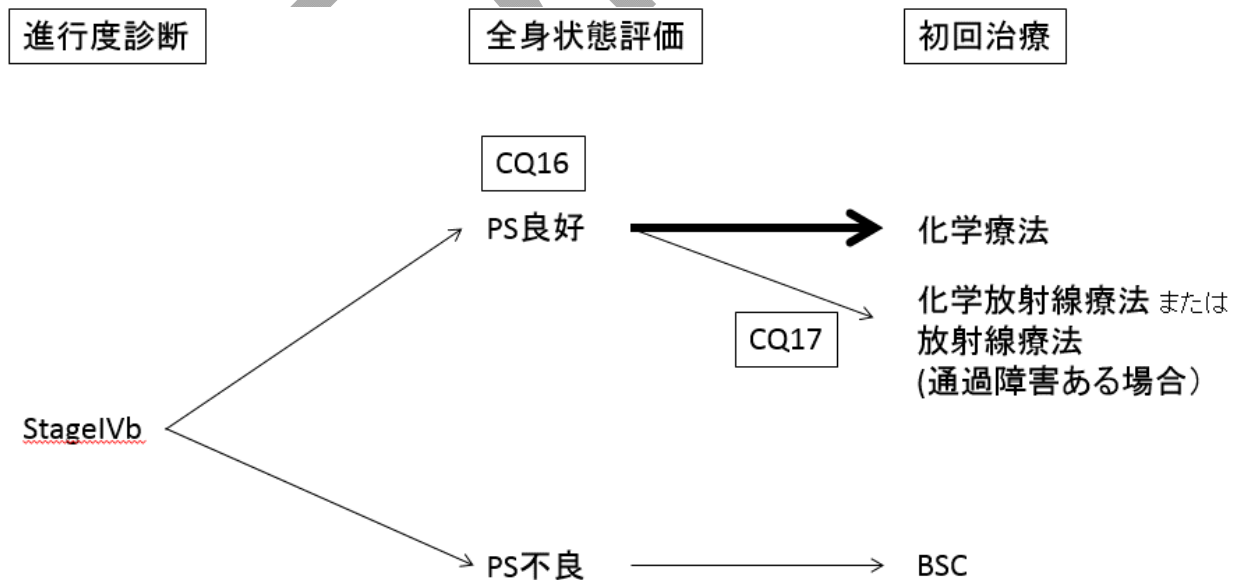
Draft

iii. StageIV

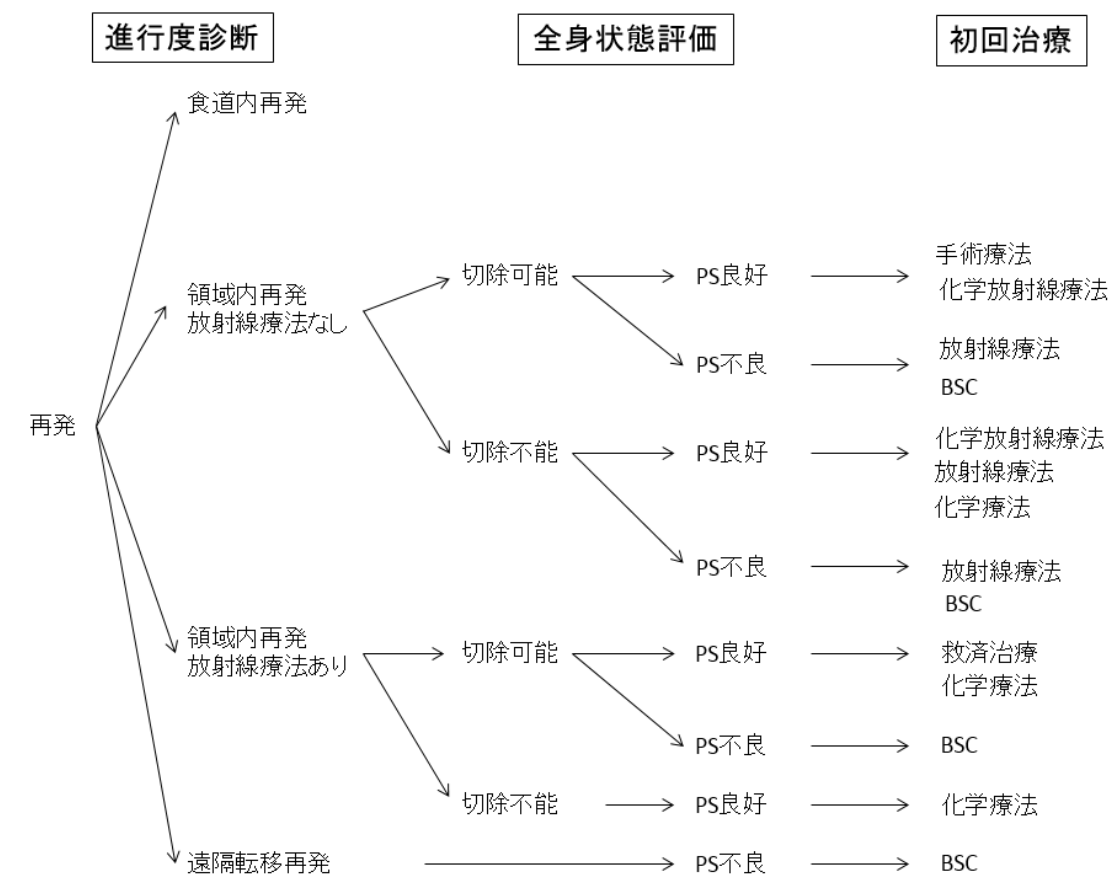
食道癌診療のアルゴリズム [StageIV]



■ StageIVa 切除不能



■ StageIVb



■再発

■要約

Stage IVb 食道癌は、癌が局所を超えて進行している状態であり、全身への治療が必要である。まずは全身状態と、臓器機能を確認する。肝機能や腎機能、感染状態、疼痛などを確認し、日常生活を送ることができる状態であれば、化学療法を考慮する。経口摂取の低下に伴う低栄養、脱水、誤嚥による呼吸器系の感染がある場合には、症状を緩和する治療を行い、改善が認められれば、化学療法を考慮する。疼痛も WHO 方式がん疼痛治療法などを参考に、積極的にコントロールを行う。全身の治療である化学療法がまず考慮されるが、食道の狭窄や、気道狭窄が認められたり、骨転移にて疼痛がある場合など、病変局所の問題により、日常生活が著しく阻害されたり、生命予後に直結すると考えられる場合には、局所治療である化学放射線治療を行う。状態が悪く、化学療法が適切でないと判断される場合には、放射線治療を単独で行う。その場合も癌に伴う自覚症状を緩和する治療を引き続き積極的に行う。

治療の目標は根治ではなく、癌のコントロールを行いながら日常生活を送ることであり、患者の状態を見ながら、治療の継続の可否を、コースごとに評価、判断を行うことが重要である。

【Clinical Question】

CQ13 切除不能 StageIVa 食道癌に対して化学放射線療法を行うことを推奨するか？

推奨文

切除不能 StageIVa 食道癌に対して根治的化学放射線療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 85%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 204 編, Cochrane : 114 編, 医中誌 : 145 編が抽出され、それ以外に 1 編の論文が追加された。一次スクリーニングで 49 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 6 編の論文が抽出された。うち CQ の主旨に関するランダム化試験としてやや古く質の低いランダム化比較試験が 1 編、介入である根治的化学放射線療法に関するものが 5 編であった。

根治的化学放射線療法は切除不能局所進行食道癌において根治が期待できる治療選択肢の 1 つである。その一方、化学放射線療法による奏効により致死的な合併症（腫瘍穿孔・穿通）を来す可能性を有することも知られている。わが国における、PS 良好な切除不能局所進行食道癌への治療は JCOG0303 の結果から根治的化学放射線療法が選択されることが多いが、その治療導入による長期生存割合（メリット）と致死性合併症発生割合（デメリット）について比較し、本治療法の妥当性について検討した。

治療成績としては長期生存に関するデータは乏しいものの、2 または 3 年生存割合がおよそ 20~30% と報告されている¹⁻³⁾ことから、長期生存が得られる患者の割合は 15~20%程度存在するものと予想される。また各報告の中には一定数の PS : 2 患者が含まれており、「健康時からの体重減少」など PS 不良に纏わる因子を有する症例における予後が不良であるという共通点が認められており、長期生存例には PS 良好例の割合が多く含まれている可能性がある。一方で、切除不能 Stage IVa 患者における治療

導入のリスクである、致死合併症（穿孔・穿通）はおよそ 10～20%の患者に認められていた。

抽出された論文のうち、1 編は切除不能局所進行食道癌に対する、放射線単独療法と化学放射線療法に関する比較であった¹⁾。やや古く質の低いランダム化比較試験と考えられ、照射／化学療法スケジュールは現在のもものと大きく異なることに注意を要するものの、結果としては両群における生存期間に差は認められなかった。その他の 5 編のうち、3 例が化学放射線療法²⁻⁴⁾、そして 2 例が導入化学療法後に化学放射線療法を行った単群の前向き試験^{5,6)}であった（注：JCOG0303 はランダム化比較試験だが、両群ともに化学放射線療法であるため、本項では単群の前向き試験として扱っている）。

今回参考とした論文で用いられている化学療法レジメンは、フッ化ピリミジン＋シスプラチン療法が主であり、わが国でも保険診療内で実施可能である。

以上の結果から、PS 良好な切除不能 Stage IVa 食道癌に対する根治的化学放射線療法については、他の治療選択肢（無治療 または 放射線単独 または 化学療法単独）との直接的な比較を行ったデータは存在しないものの、治療導入により一定の割合で根治および長期生存が見込める治療法と考えられた。ただし、その治療導入には 10～20%程度の致死合併症のリスクは不可避であり、治療のメリット・デメリットについて医師・患者間での十分な話し合いの上で選択すべき治療方法である。

【参考文献】

- 1) Slabber CF, et al: A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol.* 1998 ; 21 : 462-5.
- 2) Shinoda M, et al : Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). *Cancer Sci.* 2015 ; 106 : 407-12.
- 3) Ishida K, et al : Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) / Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol.* 2004 ; 34 : 615-9.
- 4) Higuchi K, et al : Definitive chemoradiation therapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer: a phase 2 trial (KDOG 0501-P2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 ; 89 : 872-9.
- 5) Tomblyn MB, et al : Cetuximab plus cisplatin, irinotecan, and thoracic radiotherapy as definitive treatment for locally advanced, unresectable esophageal cancer: a phase-II study of the SWOG (S0414). *J Thorac Oncol.* 2012 ; 7: 906-12.
- 6) Chiarion SV, et al : Phase II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by carboplatin and radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2007 ; 96 : 432-8.

CQ 14 PS 不良な切除不能 Stage IVa 食道癌に対して放射線療法を行うことを推奨するか？

推奨文

PS 不良な切除不能 Stage IVa 食道癌に対して放射線療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

PubMed からの検索 385 編と、医中誌 148 編、Cochrane Library 136 編の論文より一次スクリーニングで 38 編の論文を抽出し、二次スクリーニングで内容を検討し最終的に 4 編の論文を抽出した。

Stage IVa を対象に化学放射線療法を実施した報告が 2 編ある。2 つの報告は、それぞれ単施設および多施設共同第 II 相試験である。いずれの試験もわが国からの報告であり、2 週間の split を含む 60Gy/30fr の放射線治療と 5-FU、シスプラチンの化学療法を併用している。単施設からの報告では、54 症例を対象として Overall response 87%, MST 9 か月、2 年全生存割合 23%, grade 3 以上の白血球減少、血小板減少がそれぞれ 24%, 28%に、穿孔が 9%と一定の毒性も認められた¹⁾。多施設試験の報告では 60 例を対象として Overall response 68%, MST 305.5 日、2 年全生存割合 31.5%, grade 4 以上の毒性 8.3%, 治療関連死 3.4%であった²⁾。ともに一定の有害事象は認めるものの、生存に関しては良好な成績を得ていた。ただし、PS の詳細が不明あるいは PS 不良がほとんど含まれていないため、本 CQ である PS 不良に対する化学放射線療法の意義については不明である。加えて一般に PS 不良な場合、化学放射線療法の実施は困難である。

腔内照射を使用した 2 つの比較試験のうち 1 つは、異なる 2 つの腔内照射のスケジュールを比較したもの³⁾、もう 1 つは腔内照射に外照射を追加するか否かの比較試験である⁴⁾。いずれの試験においても、dysphagia-free survival が 6 か月後で 50%以上 (中央値 7 か月前後) と良好な緩和効果が得られている。ただし、いずれの試験も PS2 までを対象としており、より PS 不良な症例に対する腔内照射の意義は不明である。また、腔内照射の 2 つのスケジュールを比較した試験では³⁾、多変量解析において PS が dysphagia-free survival に関する有意な因子として報告されている。しかし、わが国においては腔内照射がほとんど実施されておらず、これらの結果は本 CQ との直接性に乏しい。

まとめると、Stage IVa 食道癌に化学放射線療法、放射線療法が有効であるとする報告があるが、PS 不明例、PS 良好例に対しての報告であったり、わが国ではほとんど実施されていない腔内照射を用いた放射線療法であったり、直接性のある有効性のエビデンスはない。一方で、放射線というモダリティが食道癌による嚥下障害の改善に有効であることは定性的には示されており、一定の有害反応と引き替えに長期生存例も得られている。また、臨床現場では、患者が長期生存が望める治療を強く希望することが極めて多い。治療内容も全て保険でカバーされるものである。

以上、益と害のバランス、エビデンスの程度、患者希望など勘案し、推奨文は「PS 不良な切除不能 Stage IVa 食道がん患者に対して放射線療法を行うことを弱く推奨する」とした。

【参考文献】

- 1) Ohtsu A, et al : Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 1999 ; 17 : 2915-21.

- 2) Ishida K, et al : Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). Jpn J Clin Oncol. 2004 ; 34 : 615-9.
- 3) Sur RK, et al : Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 ; 53 : 127-33.
- 4) Sur R, et al : Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. Brachytherapy. 2004 ; 3(4) : 191-5.

CQ12 Stage II・III・IVa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学療法を行うことを推奨するか？
推奨文 Stage II・III・IVa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 90%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

ii. Stage II, II CQ12 (p.*) を参照。

CQ15
切除不能 Stage IVa 食道癌に対して化学放射線療法後に遺残した場合、手術療法を行うことを推奨するか？
推奨文 切除不能 Stage IVa 食道癌に対して化学放射線療法後に遺残した場合、手術療法を行わないことを弱く推奨する。(合意率 85%, エビデンスの強さ D) 公聴会の結果をもとに再審議予定

<解説文>

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 290 編, Cochrane : 27 編, 医中誌 : 117 編が抽出され、それ以外に 2 編の論文が追加された。一次スクリーニングで 42 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 2 編の論文が抽出された。

初回治療で外科的切除が適応にならない切除不能 Stage IVa 患者に根治的化学放射線療法を行い、遺残したものの奏効により切除可能性が出た場合に、手術療法を加えることの有用性を検討したが、根治的化学放射線療法後に手術療法と非手術療法を比較した試験は存在しなかった。そのため、根治的化学

放射線療法後に手術療法を行った 2 論文の治療成績を、わが国における非手術療法を主とした治療成績と比較し考察を行うこととした。

抽出された 2 編はともに、切除不能 Stage IVa 患者（主に T4b 症例）に対し 50Gy 以上の根治的化学放射線療法後に手術療法を行った後ろ向きの観察研究であった。イタリアからの報告では、対象 51 例のうち 96.1%が手術療法を行い、うち 39.2%が R0 切除となった。R0 切除例では R1/2 切除例よりも予後が良好な傾向がみられたが、対象全体における生存期間中央値は 11.1 か月、3 年生存割合は 8.8%、そして 5 年生存割合は 5.9%であった。また手術関連死亡は 10.2%であった。一方、わが国からの報告では、対象 37 例のうち、clinical CR となった症例は経過観察とし、化学放射線療法による奏効が得られた 13 例にのみ手術が行われ、うち 12 例が R0 切除となった。上記試験同様に R0 切除例では R1/2 切除例よりも予後が良好な傾向がみられたが、対象全体における生存期間中央値は 10.1 か月、1 年生存割合は 45%、2 年生存割合は 35%、そして 5 年生存割合は 23%であった。また手術関連死亡についての記載はなかった。

わが国の現時点における切除不能 Stage IVa 食道癌の標準治療は JCOG0303 試験の結果から、standard FP-RT 療法（5-FU：700mg/m² day1-4、シスプラチン：70mg/m² day1、q4w×2 courses、60Gy/30Fr）である。JCOG0303 の standard FP-RT 群 71 例のうち、プロトコル治療後の遺残・再発に対し手術療法が行われたのは 12 例と全体の約 17%であった。試験全体の生存期間中央値は 13 か月、1 年生存割合が 56.8%、そして 3 年生存割合が 27.6%であった。

なお本 CQ の治療介入は手術療法であるため、保険診療内で実施可能である。

JCOG0303 と前述の 2 編の治療成績を比較するにあたっては、①JCOG0303 は臨床試験であり病態のより安定した症例が多く含まれていた、②前述の 2 編は古いデータであり現在と比べて手術成績の差や再発後の治療選択肢が異なる、といった点を含め考察する必要がある。しかしながら、根治照射後の手術は高侵襲であり手術合併症と治療関連死の高いリスクがあることは自明であり、現時点で積極的な手術介入による患者の予後向上・QOL 向上に繋がる十分な根拠が存在しないことを踏まえて、本項では上記推奨文の内容に留めた。

【参考文献】

- 1) de Manzoni G, et al : Chemoradiotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with clinical evidence of adjacent organ invasion. J Surg Oncol. 2007 ; 95 : 261-6.
- 2) Ikeda K, et al : Chemoradiotherapy followed by surgery for thoracic esophageal cancer potentially or actually involving adjacent organs. Dis Esophagus. 2001 ; 14 : 197-201.
- 3) Shinoda M, et al : Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). Cancer Sci. 2015 ; 106 : 407-12.

CQ16 Stage IVb食道癌に対して化学療法を行うことを推奨するか？
推奨文
Stage IVb 食道癌に対して化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 85%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

食道癌に対するランダム化比較試験は3本である。PS良好なStageIVb患者に対して、無治療群と化学療法群での比較試験は、二次治療の患者に対してプラセボ対ゲフィチニブの投与を行ったものがある¹⁾。この試験では、ゲフィチニブの投与により生存期間の改善は認められなかった。一次治療として5-FU+シスプラチン療法にセツキシマブを併用する群と併用しない群の比較試験では、セツキシマブの明らかな上乗せ効果を示せなかった。比較的古い試験でシスプラチン単独療法と5-FU+シスプラチン療法を比較した試験では、併用療法の優越性は示されていない。後者2つの試験は、PS良好な症例に対してそれぞれ薬物を投与した試験である。その他の薬剤を用いた第II相試験では、一次療法として5-FUとシスプラチンの併用療法にて、奏効割合30%前後、生存期間中央値6.6~9.5か月の報告²⁻⁵⁾があり、標準治療として認識されている。シスプラチンをネダプラチンに変更した5-FUとネダプラチン併用療法も第II相試験として、奏効割合39.5%、生存期間中央値8.8か月と報告されており、腎機能や心機能の影響でシスプラチン使用困難時のオプションとなっている⁶⁾。二次治療においては、パクリタキセル100mg/m²毎週投与6回を7週間ごとに繰り返す治療法では、奏効割合44.2%、生存期間中央値10.4か月と良好な成績が示されている⁷⁾。ドセタキセルの単剤70mg/m²/3週間毎投与では奏効割合は16%であるが、生存期間中央値8.1か月であった⁸⁾。有害事象については、PS良好な患者を対象にした場合には、許容範囲であるが、多剤併用療法では10~20%程度のGrade3以上の重篤な有害事象が認められており、PS良好な患者であっても注意が必要である。これらの臨床試験では、PS0-1の患者が主に登録され、臓器機能も保たれていることが多い。このような対象については、明確な比較試験はないものの、ある程度予後に対する有効性が得られると推測される。PS不良な対象に対する化学療法のエビデンスはなく、現時点で化学療法の有効性を示す根拠はないため推奨されない。PS不良な対象についてはまず支持療法を行い、改善が認められれば化学療法の対象となる場合もあるが、益と害を考えて慎重に検討すべきである。

【参考文献】

- 1) Dutton SJ, et al : Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomized trial. Lancet Oncol. 2014 ; 15(8) : 894-904.
- 2) Iizuka T, et al : Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. Jpn J Clin Oncol. 1992 ; 22 : 172-6.
- 3) Hayashi K, et al : Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). Jpn J Clin Oncol. 2001 ; 31 : 419-23.

- 4) Bleiberg H, et al : Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 1997 ; 33 : 1216-20.
- 5) Lorenzen S, et al : Cetuximab plus cisplatin 5-fluorouracil versus cisplatin 5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol. 2009 ; 20 : 1667-73.
- 6) Kato K, et al ; The Japan Esophageal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) : A phase II study of nedaplatin and 5- fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial (JCOG 9905-DI). Esophagus. 2014 ; 11 : 183-8.
- 7) Kato K, et al : A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 ; 67 : 1265-72.
- 8) Muro K, et al : A phase II study of single- agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol. 2004 ; 15 : 955-9.

CQ17 通過障害がある Stage IVb食道癌に対して姑息的放射線療法を行うことを推奨するか？

推奨文

通過障害がある Stage IVb食道癌に対して姑息的放射線療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 100%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

PubMed からの検索 297 編と、医中誌 43 編、Cochrane Library 76 編の論文より一次スクリーニングで 29 編の論文を抽出し、二次スクリーニングで内容を検討し最終的に 3 編の論文と 1 編の抄録を抽出した。

Stage IVb を対象とする緩和目的の化学放射線療法の結果を報告した論文では、嚥下障害を伴う PS2 以下 (40 例中 38 例が PS1 以下) の Stage IVb 食道癌 40 例を対象として 5-FU とシスプラチンを併用した 40Gy/20fr の化学放射線療法を行い、75%で嚥下スコアの改善を認めた。血液毒性は認められるものの許容範囲内で、生存期間中央値 308 日、1 年生存割合 45%と比較的良好な治療成績が報告されているが、食道穿孔を 5%、照射後 30 日以内の死亡を 5%に認めた¹⁾。

嚥下障害を伴う Stage IVb および Stage III までの手術不能症例を対象とし、放射線単独療法と化学放射線療法を比較検討した報告は²⁾、抄録のみではあるがランダム化比較試験であり対象・介入が CQ にほぼ一致しているため最終検討に含めた。対象の PS については不明である。この研究では、220 例を対象とし、35Gy/15fr または 30Gy/10fr の緩和照射 (放射線療法群) と同じ照射スケジュールに 5-FU とシスプラチンを併用した化学放射線療法 (化学放射線療法群) を比較している。嚥下障害の改善は、放射線療法群、化学放射線療法群それぞれで、68%、74%で有意差はなく、化学放射線療法群で消化管毒性 (悪心、嘔吐) が有意に多かった。生存期間中央値は放射線療法群 203 日、化学放射線療法群 210 日で有意差はなかった。

放射線療法の治療効果をメタリックステントと比較した報告が2編ある^{3,4)}。いずれの報告においても、ステント群でより早期に嚥下改善が得られるものの、嚥下改善維持期間は放射線療法群（腔内照射）で良好であった。これらの報告ではわが国ではほとんど用いられていない腔内照射法が用いられており、本CQとの直接性は乏しい。

まとめると、一定の有害事象は認めるものの、放射線療法は嚥下困難改善に有効であり、有害反応も重篤なものが多いとは言えない。また、嚥下障害を認める患者の症状改善への希望は一般に強い。治療内容はすべて保険でカバーされている。以上、益と害のバランス、エビデンスの程度、患者希望など勘案し、推奨文は「通過障害がある Stage IVb 食道癌に対して姑息的放射線療法を行うことを弱く推奨する」とした。

【参考文献】

- 1) Ikeda E, et al : Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia. Jpn J Clin Oncol. 2011 ; 41 : 964-72.
- 2) Penniment MG, et al : Best Practice in Advanced Esophageal Cancer: A Report on Trans-Tasman Radiation Oncology Group TROG 03.01 and NCIC CTG ES.2 Multinational Phase 3 Study in Advanced Esophageal Cancer (OC) Comparing Quality of Life (QOL) and Palliation of Dysphagia in Patients Treated With Radiation Therapy (RT) or Chemoradiation Therapy (CRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 ; 90(1) Supplement : S3.
- 3) Bergquist H, et al : Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. Dis Esophagus. 2005 ; 18 : 131-9.
- 4) Homs MY, et al : Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. Lancet. 2004 ; 364 : 1497-504.

第 IV 章 内視鏡治療

■要約

内視鏡的切除術 (endoscopic resection ; ER) には病変粘膜を把持、もしくは吸引し、スネアにより切除を行う内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection ; EMR) と、IT ナイフ、Hook ナイフなどによる広範囲の病変の一括切除が可能な内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection ; ESD) の方法がある⁵⁵⁻⁵⁸⁾。その他の内視鏡的治療として光線力学的治療 (photo-dynamic therapy ; PDT)、アルゴンプラズマ凝固法 (argon plasma coagulation ; APC)、電磁波凝固法が行われる。

内視鏡的切除の適応：壁深達度が粘膜層 (T1a) のうち、EP、LPM 病変では、リンパ節転移は極めて稀であり、これにより十分に根治性が得られる。壁深達度が粘膜筋板に達したもの、粘膜下層にわずかに浸潤するもの (200 μ m まで) では内視鏡的切除が可能であるが、リンパ節転移の可能性がある、相対的な適応となる⁴⁸⁻⁵⁰⁾。粘膜下層 (T1b) に深く入ったもの (200 μ m 以上) では 50% 程度の転移率があり¹⁷⁾、表在癌であっても進行癌に準じて治療を行う。

粘膜切除が 3/4 周以上に及ぶ場合、内視鏡的切除後の癒痕狭窄の発生が予測されるため十分な術前説明と狭窄予防が必要である⁵¹⁻⁵²⁾。

切除標本による組織診断：術前の壁深達度診断には限界があり、さらに広範囲な病変では壁深達度の正確な診断は困難である。また、浸潤部組織型や脈管侵襲等の術前診断はできない。切除標本による組織診断は、追加治療の要否決定に重要であり、一括切除組織標本による診断が不可欠である。

内視鏡的切除不能病変に対する治療：EMR の辺縁遺残病変に対する追加治療、放射線治療や化学放射線療法 of 追加治療などによる粘膜挙上困難例、出血傾向のある症例など内視鏡的切除不能症例に対する治療の選択肢として、PDT⁵³⁾、APC⁵⁴⁾などを考慮する。

一括切除の優位性：切除標本の組織的診断において一括切除が望ましい。従来分割切除されていた病変も ESD により、一括切除が可能となり、今後の機具の開発、技術の普及が期待される。

偶発症：内視鏡的切除では、切除に伴う出血、食道穿孔、切除後の癒痕性の狭窄など偶発症が報告されており、その予防、対策、治療について周知が必要である。切除組織診断における追加治療の要否については、さまざまな議論がなされている。

【参考文献】

ドラフトでは省略。

【Clinical Question】

CQ 18 食道表在癌に対して内視鏡治療を行い pT1a-MM であった場合、追加治療を行うことを推奨するか？

推奨文

pT1a-MM かつ脈管侵襲陽性例である場合、追加治療を行うことを強く推奨する。(合意率 85%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

内視鏡治療後の病理結果で pT1a-MM であった場合に、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は報告がない。

手術の治療成績の報告では、pT1a-MM 扁平上皮癌症例の手術標本での郭清リンパ節転移頻度は 0～27%と報告されており、主な報告例を集計すると 30/210 (14.2%, 95%CI: 9.85-19.76) であった¹⁻⁸⁾。腺癌では、MM での転移頻度はほとんど報告がないが、pT1a では 0～5%と報告され、主な報告例を集計すると、91/1882 (4.9%, 95%CI: 3.95-5.9) であった⁹⁻¹¹⁾。一方で、内視鏡治療切除標本で pT1a-MM と評価された症例の異時性リンパ節転移の頻度は、扁平上皮癌で 0～4.2%, 集計で 5/223 (2.24%, 95%CI: 0.73-5.15)^{7, 12, 13)}、腺癌で 0%と報告されており¹⁴⁾、特に扁平上皮癌において、手術標本で評価された pT1a-MM 例と内視鏡治療標本で評価された pT1a-MM 例ではリンパ節転移の頻度が大きく異なる。頻度の違いの一番大きな要因は、手術標本と内視鏡切除標本の病理診断方法の違いと考えられる。手術標本は内視鏡切除標本と比べると切片幅が厚いために、pT1a-MM と評価された症例の中に、pT1b 症例が含まれている可能性を否定できない。その根拠として、pT1a-MM のリンパ管侵襲頻度が大きく異なることが挙げられる (内視鏡切除例 pT1a-MM: 0～8.1%^{7, 12)}、手術標本: 18.2%～41.2%^{1-4), 7)})。

食道表在癌手術例におけるリンパ節転移のリスク因子の検討で、pT1a-MM 症例に限った報告は少ないが、pT1aMM50 例での解析では、リンパ管侵襲陰性陽性でリンパ節転移頻度が有意に異なると報告されている (陰性例: 4/38 (10.3%), 陽性例: 5/12 (41.7%))⁴⁾。また、リンパ節転移のリスク因子についての多変量解析では、リンパ管侵襲陽性のオッズ比は、T1 症例全体での検討で 3.63, 6.11^{5, 6)}、MM-SM1 症例での検討で 3.83⁴⁾、MM 症例のみの検討で 7.333 と報告されている⁷⁾。内視鏡切除例での異時性転移のリスク因子の検討では、pT1 全例のリンパ節または遠隔転移の頻度は、3.73% (15/402) で、EP/LPM では 0.36% (1/280)、MM では 4.29% (3/70)、SM1 では 11.7% (2/17)、SM2 では 25.7% (9/35) と深達度が進行するほど頻度が多くなり、多変量解析では深達度のみが有意なリスク因子であり、pT1a-EPLPM に対して pT1a-MM のハザード比は 13.1 (95%CI: 1.3-133.7, p 値=0.03) であった¹³⁾。一方、表在癌全体では、リンパ管侵襲陽性は異時性転移の有意なリスク因子にはならなかったが、pT1a のみの解析で 5 年累積転移発生割合はリンパ管侵襲陽性例が陰性例と比較して有意に高かった (46.7% vs 0.7%, p 値<0.0001)¹³⁾。検討した論文は全て後ろ向き症例集積であり、内視鏡切除例ではリンパ管侵襲陽性症例に対しては、主に化学放射線療法による追加治療が行われているので、評価は難しいが、内視鏡切除後 pT1a-MM と診断された症例は、pT1aEPLPM と比べると転移のリスクが高く、リスク因子としてはリンパ管侵襲陽性と考えられた。

内視鏡治療後の病理結果で pT1a-MM であった場合の根治的な追加治療としては外科手術または化学放射線療法が考慮される。T1a 症例に対する外科手術の 5 年疾患特異生存割合は 98~100%, 全生存割合は 82~100%と良好な治療成績が報告されている^{7,8,10)} 一方で、手術合併症による死亡割合は、0.2~3.6%と報告されている^{4,8,11)}。Stage I (cT1N0M0) に対する化学放射線療法の治療成績は、4 年全生存割合 80.5%, 5 年全生存割合 66.4%, 5 年疾患特異生存割合 76.8%, cT1a 例で 85.2%と報告されているが、cT1b 症例が多く含まれる^{16,17)}。重篤な晚期合併症として、食道瘻 3.2%, 食道狭窄 3.2%, Grade3 の心虚血 1%, 呼吸不全 2.8%が報告されているが、治療関連死亡例の報告はない^{16,17)}。また、内視鏡切除後追加化学放射線療法については、少数例の検討だが pT1aMM および T1bSM1 では 5 年全生存割合、疾患特異生存割合はいずれも 100%, pT1aMM では 3 年疾患特異生存割合は 92.9%で、有害事象についていずれも細かい報告はないが、重篤な有害事象や治療関連死亡は認めていない^{12,18)}。益と害のバランスを考えると、内視鏡治療を行い pT1a-MM であった場合の追加治療は、再発の高リスク例に対して行うべきと考えられる。

以上の結果から、多く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に得られておらず、推奨度は低い。内視鏡治療を行い pT1a-MM であった場合、リンパ節転移のリスクが高い脈管侵襲陽性例に対しては追加治療が有用と考えられた。

【参考文献】

- 1) Endo M, et al: Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Dis of Esophagus*. 2000 ; 13 : 125-129.
- 2) Noguchi H, et al: Evaluation of endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutum Tech*. 2000 ; 10 (6) : 343-350.
- 3) Araki K, et al : Pathological feature of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer*. 2002 ; 94 : 570-5.
- 4) Eguchi T, et al : Histological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Modern Pathol*. 2006 ; 19 : 475-80.
- 5) Kim DU, et al : Risk factors of lymph node metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastro Hepatol*. 2008 ; 23 : 619-25.
- 6) Choi JY, et al : Feasibility of endoscopic resection in superficial esophageal squamous carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2011 ; 73 : 881-9.
- 7) Akutsu Y, et al : The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg*. 2013 ; 257 : 1032-1038.
- 8) Tanaka T, et al : T1 squamous cell carcinoma of the esophagus: long-term outcomes and prognostic factors after esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014 ; 21 : 932-8.
- 9) Barbour AP, et al : Risk stratification for early esophageal adenocarcinoma: analysis of lymphatic spread and prognostic factors. *Ann Surg Oncol*. 2010 ; 17 : 2494-502.
- 10) Leers JM, et al : The prevalence of lymph node metastasis in patients with T1 esophageal adenocarcinoma. A retrospective review of esophagectomy specimens. *Annals of Surg*. 2011 ;

253 : 271-8.

- 11) Merkow RP, et al : Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. J Natl Cancer Inst. 2014 ; 106 (7) : dju133.
- 12) Katada C, 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.
- 13) Yamashina T, et al : Long term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. Am J Gastroenterol. 2013 ; 108 : 544-51.
- 14) Herrero LA, 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.
- 15) Ancona E, et al : Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. Ann Surg Oncol. 2008 ; 15 (11) : 3278-88.
- 16) Yamada K, et al : Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2006 ; 64 (4) : 1106-11.
- 17) Kato 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 (10) : 638-43.
- 18) Shimizu Y, et al : EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. Gastrointest Endosc. 2004 ; 59 (2) : 199-204.

CQ5 壁深達度が内視鏡治療適応と考えられる食道癌に対しては周在性の評価を行うことを推奨するか？

推奨文

壁深達度が内視鏡治療適応と考えられる食道癌に対しては術前に周在性の評価を行うことを強く推奨する。
(合意率 100%, エビデンスの強さ A)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

i. Stage 0, I CQ5 (p.*) を参照。

CQ6: 食道癌の内視鏡治療後の狭窄予防に何を推奨するか？

推奨文

食道癌の内視鏡治療後の狭窄予防として、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。(合意率 90%, エビデンスの強さ A)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

i. Stage 0, I CQ6 (p.*) を参照。

Draft

第Ⅴ章 外科治療

A. 頸部食道癌に対する手術

■要約

頸部食道癌は気管や大血管、神経、甲状腺などが密集している領域に発生するため、隣接臓器浸潤の頻度が高い。また、リンパ節転移の頻度も高く、進行癌の状態で診断されることが多い。しかしながら胸部食道癌に比較して広い領域に転移を来たすことは少ないため、手術の適応となる症例は比較的多い。頸部食道癌の手術における大きな問題は、喉頭を合併切除しなければならない症例がかなりの率で存在することである。そのため、喉頭温存目的に術前化学放射線療法を施行して腫瘍の縮小を得てから手術を施行する場合¹⁾や、根治的化学放射線療法を行って、局所の遺残や再発が認められた場合にサルベージ手術を施行することもある²⁾。

喉頭温存手術は咽頭、喉頭、気管に腫瘍浸潤を認めない症例が適応となる。発声機能の温存が最大のメリットであるが、一方で誤嚥や肺炎を生じやすいというデメリットがあり、一次的に気管切開を要することも多い³⁾。そのため喉頭挙上術といった誤嚥防止策を付加するなど、適応に関しては十分な配慮が必要である⁴⁾。

喉頭合併切除術（咽頭喉頭食道切除術）は腫瘍が咽頭、喉頭、気管に浸潤している際に必要となる。また、浸潤が咽頭に直接及んでいない場合でも、再建腸管との吻合のために必要な頸部食道が確保できないような症例では適応となる。喉頭合併切除では発声機能が失われるために、QOLが著しく低下することが問題である。

頸部食道癌に対する切除術後の再建法としては、主に遊離空腸移植⁵⁾による再建と胃管による再建⁶⁾が挙げられる。第一選択は遊離空腸移植であるが、胸部食道癌の合併例や頸部食道癌の肛門側が胸部食道にかかる症例などでは胃管再建が選択される。

頸部食道癌のリンパ節転移頻度は比較的高いが、その多くは頸部領域と上縦隔の一部に限定しており、この領域を中心に郭清が行われている。しかしながら、頸部食道癌のリンパ節郭清効果に関する報告はほとんど認められておらず、今後の課題であると言える。

頸部食道癌に対する外科手術と根治的化学放射線療法の予後について有意差を示した報告はなく、QOL等も十分に考慮した治療法を選択するべきである。

【参考文献】

- 1) 白石 治, 他: 咽喉頭・頸部食道癌の治療戦略 導入化学放射線療法と術式工夫による喉頭温存を重視した集学的治療戦略. 日気管食道会報. 2014 ; 65 : 144-7.
- 2) 安田卓司, 他: 【下咽頭・頸部食道癌の治療戦略】頸部食道癌に対する治療戦略—更なる根治性と機能性の向上を目指して. 日気管食道会報. 2008 ; 59 : 99-102
- 3) 中島康晃, 他: 頸部食道癌に対する手術治療—喉頭温存を目指した手術戦略. 日気管食道会報. 2014 ; 65 : 447-56.
- 4) 白石 治, 他: 【下咽頭・頸部食道表在癌の内視鏡診断と治療】頸部食道癌の手術 どこまで咽頭を残せるか? 消内視鏡. 2016 ; 28 : 115-21.
- 5) Mayanagi S, et al : The use of short segment free jejunal transfer as salvage surgery for cervical esophageal and hypopharyngeal cancer. World J Surg. 2014 ; 38 : 144-14.

- 6) Ullah R, et al : Pharyngo-laryngo-oesophagectomy and gastric pull-up for post-cricoid and cervical oesophageal squamous cell carcinoma. J Laryngol Otol. 2002 ; 116 : 826-30.

【Clinical Question】

CQ19 喉頭温存を目指す喉頭合併切除適応食道癌に対して、術前あるいは根治的化学放射線療法を行うことを推奨するか？

推奨文

喉頭温存を目指す喉頭合併切除適応食道癌に対して、術前あるいは根治的化学放射線療法を行うことを強く推奨する。(合意率 84.2%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

頸部食道癌の中で、喉頭合併切除の適応となる症例に対する治療法の選択は実臨床での大きな問題である。喉頭合併切除を行うと発声機能が失われ、QOL が著しく低下する¹⁾。このため、喉頭温存を目指して術前あるいは根治的化学放射線療法が行われることが多い。

本 CQ に対する文献検索では、PubMed および医中誌で 114 編が抽出された。さらにそれ以外で抽出した 7 編の文献とあわせ一次、二次スクリーニングを行い、11 編の観察研究²⁻¹³⁾ に対してシステマティックレビューを行った。

わが国からは頸部食道癌に対する手術と根治的化学放射線療法の喉頭温存率の比較²⁾ や、化学放射線療法の導入による喉頭温存への戦略^{3,4)} などが報告されている。それによると化学放射線療法による喉頭温存率は 53~78%であり、手術単独での喉頭温存率 19~24%に対して明らかに優位な成績であった。その他にも手術単独との比較ではないものの、術前化学放射線療法後の手術^{5,7)} や根治的化学放射線療法^{8,9)} の喉頭温存率の結果が報告されており、40~67%で喉頭温存が可能であった。

日本食道学会が行った 2012 年から 2014 年の 3 年間の頸部食道癌患者に関する全国調査では、喉頭温存が困難なために術前療法（化学療法、化学放射線療法）を行った患者の 24.5%で喉頭温存が可能となり、根治的化学放射線療法を行った患者では 47.3%で喉頭温存が可能であった¹⁰⁾。

化学放射線療法と手術の比較が可能な 3 つの観察研究^{2, 3, 10)} によりメタアナリシスを行ったところ、化学放射線療法の喉頭温存率が有意に良好であった (オッズ比 : 0.33, p 値<0.00001)。

また、生存率に関して化学放射線療法と手術を比較した報告では、いずれも有意差を認めず^{2, 3, 11-13)}、5 年生存率の比較が可能な 3 つの研究^{2, 3, 11)} でメタアナリシスを行った結果でも同様に有意差を認めなかった (オッズ比 : 1.38, p 値=0.22)。

有害事象に関しては、化学放射線療法で Grade3 以上の白血球減少を 38%程度まで認めるほか、Grade3 以上の食道炎、嚥下困難、嚥下痛などを 5~20%程度認めた¹¹⁾。また、喉頭温存手術では肺炎がやや多く、気管切開率が高いとする報告もあり、嚥下障害も認めることから喉頭挙上などの機能低下を軽減する処理も考慮すべき事項である^{3,5)}。

以上をまとめると、術前あるいは根治的化学放射線療法は喉頭温存率を向上させる目的において有用

である。しかしながら、生存率の向上に関する有用性は認められない。さらに化学放射線療法後や喉頭温存術後には嚥下障害を来す場合があることから、経口摂取に関する QOL にも十分配慮して治療を行う必要がある。

【参考文献】

- 1) Suzuki G, et al : Predisposing factors for larynx preservation strategies with non-surgical multimodality treatment for locally advanced (T3-4) larynx, hypopharynx and cervical esophageal disease. *Anticancer Res.* 2014 ; 34 : 5205-10.
- 2) 中村 努, 他 : 下咽頭・頸部食道癌の治療戦略 進行頸部食道癌に対する根治的放射線療法の治療成績. *日気管食道会報.* 2008 ; 59 : 115-9.
- 3) 安田卓司, 他 : 下咽頭・頸部食道癌の治療戦略 頸部食道癌に対する治療戦略 更なる根治性と機能性の向上を目指して. *日気管食道会報.* 2008 ; 59 : 99-102.
- 4) 白石 治, 他 : 咽喉頭・頸部食道癌の治療戦略 導入放射線療法と術式工夫による喉頭温存を重視した集学的治療戦略. *日気管食道会報.* 2014 ; 65 : 144-7.
- 5) Shiozaki H, et al : Larynx preservation in surgical treatment of cervical esophageal cancer--combined procedure of laryngeal suspension and cricopharyngeal myotomy. *Dis Esophagus.* 2000 ; 13 : 213-8.
- 6) Horvath OP, et al : Larynx-preserving pharyngo-esophagectomy after chemoradiation in the treatment of cancer of the pharyngo-esophageal junction. *Ann Thorac Surg.* 2001 ; 72 : 2146-7.
- 7) Adham M, et al : Combined chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 2000 ; 89 : 946-54.
- 8) Yamada K, et al : Treatment results of radiotherapy for carcinoma of the cervical esophagus. *Acta Oncol.* 2006 ; 45 : 1106-11.
- 9) 鈴木友宜, 他 : 進行頸部食道癌における先行化学療法 (Induction Chemotherapy) +放射線療法の有用性. *癌と化療.* 2010 ; 37 : 71-5.
- 10) Kato H, et al ; The Committee for the "Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus" in the Japan Esophageal Society : Neo-adjuvant therapy or definitive chemoradiotherapy can improve laryngeal preservation rates in patients with cervical esophageal cancer. A Japanese nationwide survey. *Esophagus.* 2016 : 1-7 (online first).
- 11) 木ノ下義宏, 他 : 進行咽頭・頸部食道癌に対する治療戦略 当科における進行下咽頭癌・頸部食道癌の治療成績. *日気管食道会報.* 2011 ; 62 : 102-10.
- 12) Tong DK, et al : Current management of cervical esophageal cancer. *World J Surg.* 2011 ; 35 : 607-11.
- 13) Cao CN, et al : Primary radiotherapy compared with primary surgery in cervical esophageal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 ; 140(10) : 918-26.

CQ20 切除可能な頸部食道癌に対する手術において、頸部リンパ節および上縦隔リンパ節の郭清を行うことを推奨するか？

推奨文

切除可能な頸部食道癌に対する手術において、頸部リンパ節および上縦隔リンパ節の郭清を行うことを弱く推奨する。(合意率 80%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

頸部食道癌は腹部リンパ節に転移を来すことは非常に稀であるが、上縦隔リンパ節にはしばしば転移が認められるため、郭清領域に関しては慎重に検討する必要がある。

本 CQ に対する文献検索では、PubMed および医中誌で 96 編が抽出された。さらにこれら以外から抽出した 20 編を追加し、一次、二次スクリーニングを経て、9 編の観察研究に対するシステマティックレビューを行った。

9 編はすべて郭清範囲の相違による成績の比較検討を施行しておらず、症例集積研究のみであった。また 7 編がわが国からの報告であった。このうち 50 例以上の頸部食道癌症例を検討した報告が 3 編認められた¹⁻³⁾。これらの検討によると T1b 以深の症例でリンパ節転移が出現し、頸部食道傍リンパ節 [101] に 41~59%の転移を認め、鎖骨上リンパ節 [104] に 33~42%、深頸リンパ節 [102] に 19~37%、浅在性リンパ節 [100] に 2~7%の転移を認めた。縦隔リンパ節では反回神経リンパ節 [106rec] 転移を 11~25%に、胸部上部食道傍リンパ節 [105] への転移を 0~12%に認めた。占居部位別の検討では、Ce 限局症例で [101] [102] [104] の転移率が高く、pT3 以深で [106rec] と [105] にも転移を認めた。CeUt では [101] [102] [104] の他に、[106rec] と [105] に比較的高い率で転移を認めた。CePh では [101] [102] [104] への転移が高率であるが、縦隔への転移は認めなかった。また咽頭後リンパ節 [103] に 5%程度の転移を認めた。これら以外の 6 編の報告⁴⁻⁹⁾でも、リンパ節転移は同様の傾向であった。

予後に関する報告は 2 編認められた^{1, 3)}が、いずれもリンパ節転移の程度が大きくなると予後が不良であると報告しているのみで、これらのリンパ節に対する郭清効果についての報告は認められなかった。

頸部郭清に伴う重篤な合併症の報告はないが、上縦隔郭清に関する合併症では副甲状腺機能低下症を 53%に認め、気管壊死と大血管破裂をそれぞれ 13%に認めたとする報告がある⁴⁾。このため縦隔郭清を行うにあたっては、的確なアプローチ法の選択と慎重な手術操作が望まれる。

以上をまとめると、頸部食道癌全体では T1b 以深でリンパ節転移が認められ、[101] [102] [104] への転移頻度が高い。Ce および CeUt 症例では [106rec] [105] にも転移を認める。しかしながらこれらのリンパ節に対する郭清効果は不明であり、縦隔郭清には気管壊死や大血管破裂などの重篤な合併症が認められる。頸部リンパ節領域と上縦隔リンパ節領域では転移頻度、アプローチの方法などに違いがあり、頸部領域にやや重きを置くべきと思われるが、全体としてはこれらの部位の郭清をすることを弱く推奨する。

【参考文献】

- 1) 佐々木徹, 他 : 当科における頸部食道癌の臨床的検討. 頭頸部癌. 2008 ; 34 : 56-61.
- 2) 江口 礼紀, 他 : 【食道癌 どこまで郭清すべきか】 頸部食道癌 転移頻度からみた頸部食道癌に対するリンパ節郭清領域. 外科. 2000 ; 62 : 743-7.
- 3) 岸本誠司, 他 : 【食道癌 どこまで郭清すべきか】 頸部食道癌 進展方向を考慮した頸部食道癌の郭清範囲の設定. 外科. 2000 ; 62 : 731-6.
- 4) Hirano S, et al : Upper mediastinal node dissection for hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2007 ; 116 : 290-6.
- 5) Fujita H, et al : A new N category for cancer of the cervical esophagus based on lymph node compartments. Esophagus. 2008 ; 5 : 19-26.
- 6) 赤羽 誉, 他 : 頸部食道癌の外科的治療 当科における頸部食道癌の手術治療経験. 日気管食道会報. 2006 ; 57 : 125-9.
- 7) Timon CV, et al : Paratracheal lymph node involvement in advanced cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. Laryngoscope. 2003 ; 113 : 1595-9.
- 8) Martin AS : Neck and mediastinal node involvement in advanced cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. Head Neck. 2001 ; 23 : 772-9.
- 9) 八木 克憲, 他 : 頸部食道癌におけるリンパ節転移の検討. 頭頸部腫瘍. 1997 ; 23 : 189-94.

B. 胸部食道癌に対する手術

■要約

胸部食道癌は頸・胸・腹の広範囲にリンパ節転移がみられることが多く、縦隔のリンパ節は十分に郭清する必要性から右開胸を行い、リンパ節郭清とともに胸腹部食道は全摘し、頸部、胸部、腹部の3領域のリンパ節を含めた切除範囲とすることが一般的である。壁深達度がT1a-MM以深であればリンパ節転移を認めるようになりT1b-SM2, 3では進行癌として考える必要がある¹⁾。

胸部食道癌では頸部から腹部まで広汎にリンパ節転移がみられるが、癌腫の占居部位や大きさ、深達度などによって、リンパ節転移の分布や転移率に差がみられるため、個々の症例に応じてCT, US, MRI, PETなどを用いて術前評価を行い、郭清範囲を決定する。日本食道学会の全国登録におけるデータの解析²⁾から食道癌取扱い規約第11版では胸部中部食道癌においても鎖骨上リンパ節[104]は2群となりD2郭清には3領域郭清が必要となった。鎖骨上リンパ節[104]郭清は胸部操作での郭清が不可能であり、この領域の確実なリンパ節郭清を行うには頸部からのアプローチが必要である。

胸部食道癌に対する根治手術は頸部、胸部、腹部の3経路からアプローチされるのが一般的である。頸部食道傍リンパ節[101]の郭清に関しては、頸部からだけではなく縦隔からのアプローチも可能とする意見もある。

体腔鏡を用いた食道切除、再建術に関しては低侵襲性、根治性、遠隔治療成績などに関して現時点では研究段階であるが、将来的に期待できる治療法として、胸腔鏡、腹腔鏡下食道切除再建術や、縦隔鏡、腹腔鏡を用いた内視鏡補助下経食道裂孔的非開胸食道抜去術等が報告され、外科学会で行ったNational Clinical Database (NCD)における2011～2013年の症例の解析では37.6%の症例に体腔鏡を用いた手術が行われている。死亡率は2.44%であり全体死亡率3.03%に比較しても安全に施行されていた。内視鏡下手術はリンパ節郭清を伴う切除法として施行されており、施設によりその適応はさまざまでありT3癌、術前化学放射線治療施行症例まで行っている施設もある。

内視鏡下手術を安全に施行し、手術時間の短縮やリンパ節郭清程度を上げるために小開胸を併用しその小切開創から直接操作する方法やVATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) 法、片手を挿入し手術を行うHALS (Hand Assisted Laparoscopic Surgery) 法がある。従来は左側臥位での胸部操作が主流であったが、最近では腹臥位での完全鏡視下胸部操作も行われている。また、頸部創から縦隔鏡を挿入し縦隔リンパ節郭清をする経食道裂孔的非開胸食道抜去術、腹腔鏡下に縦隔リンパ節郭清をする経食道裂孔的非開胸食道抜去術も行われている。内視鏡下手術では、拡大視効果により微細解剖を認識した脈管や神経の温存と精度が高いリンパ節郭清ができるという報告もあるが、従来の標準開胸切除郭清術と比較した長期成績については現在JCOGにおいて多施設ランダム化比較試験(JCOG1409)が開始され、その結論が待たれるところである。

【参考文献】

- 1) Akutsu Y, et al : The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients. Ann Surg. 2013 ; 257(6) : 1032-8.
- 2) Tachimori Y, et al : Efficacy of lymph node dissection by node zones according to tumor location for esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus. 2016 ; 13 : 1-7.

【Clinical Question】

CQ21 胸部食道癌に対して胸腔鏡下食道切除術を行うことを推奨するか？

推奨文

胸部食道癌に対して胸腔鏡下食道切除術を行うことを弱く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

わが国では、これまで開胸による食道切除術が主流であったが、1995年に赤石らにより胸腔鏡下食道切除術が導入されて以後¹⁾、手術手技の向上や機器の進歩に伴い急速に普及しつつある。胸壁破壊を最小限にとどめることによる低侵襲性と拡大視効果による精緻な手術操作が期待されるが、その安全性、有効性に関する十分な結論は現時点でも得られていない。

胸部食道癌に開胸食道切除術と胸腔鏡下食道切除術のいずれが推奨されるかという本 CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 394 編、医中誌 : 102 編が抽出された。一次、二次スクリーニングを経て、1 編のランダム化比較試験と、33 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

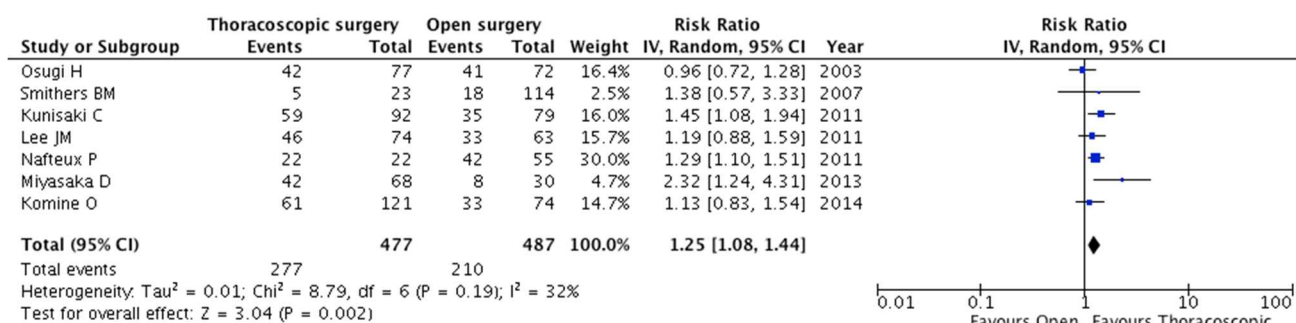
有効性に関しては、開胸手術と胸腔鏡下手術の治療成績を直接比較したランダム化比較試験は、過去に 1 編のオランダを中心とした欧州からの報告があるのみである²⁾。この試験は術後の短期成績のみを検討した試験であり、長期生存に関する検討は行われていない。また、開胸手術と胸腔鏡下手術における長期生存を比較した報告は観察研究のみであるが過去に 10 編あり³⁻¹²⁾、そのうちわが国からの報告は 5 編である^{3-6, 12)}。この 5 編のうち 3 編では 5 年全生存率に関する胸腔鏡下手術の優位性が示されているが、そのうち 2 編は開胸手術群をヒストリカルコントロールとしている。5 年全生存率に関する開胸手術の優位性を示した報告はない。いずれの報告も後ろ向きコホート研究のため、今回のシステマティックレビューの結果を用いて長期予後に関する結論を導くことは困難である。

安全性に関しては、前出のランダム化比較試験において、両群間に術後 30 日死亡に関する有意差は認められない²⁾。9 編の観察研究においても同様に、両群間に有意差を認めない^{3, 5, 11, 13-18)}。術後肺炎に関しては、ランダム化比較試験において開胸手術群 34% に対し、胸腔鏡下手術群 12% と有意に低い発生率であった²⁾。しかし、わが国における 2011 年の NCD に登録された、食道切除再建症例 5354 例の解析では、全合併症率が、開胸手術群 40.8% に対し、胸腔鏡下手術群 44.3% と有意に高率である¹³⁾。また 30 日以内の再手術率に関しても、開胸手術群 5.6% に対し、胸腔鏡下手術群 8.0% と有意に高率である¹³⁾。わが国においては胸腔鏡下手術群の合併症が高率であることは否定できない。

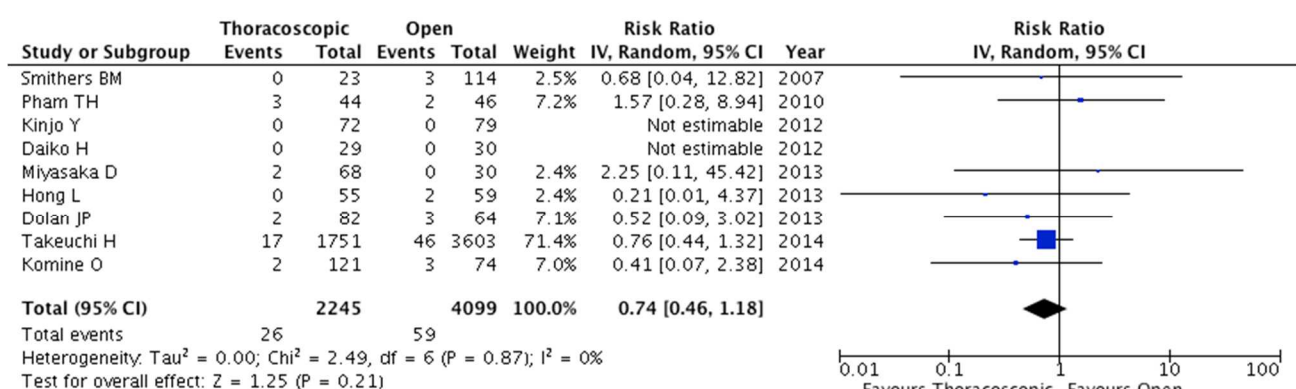
術後在院期間に関しては、前出のランダム化比較試験において、開胸手術群中央値 14 日 (1-120) に対し、胸腔鏡下手術群中央値 11 日 (7-80) と有意に短い結果である。観察研究 10 編のメタ解析でも、異質性が高いものの、開胸手術群に比し胸腔鏡下手術群で有意な短縮が認められている^{9-10, 14, 19-24)}。

以上から、胸腔鏡下食道切除術は在院日数を短縮させる可能性があるが、現時点で患者の生存に寄与する十分な根拠はなく、弱く推奨する。現在わが国にて、「臨床病期 I/II/III 食道癌 (T4 を除く) に対する胸腔鏡下手術と開胸手術のランダム化比較第Ⅲ相試験 (JCOG1409)」が開始されており、その結果が待たれる。

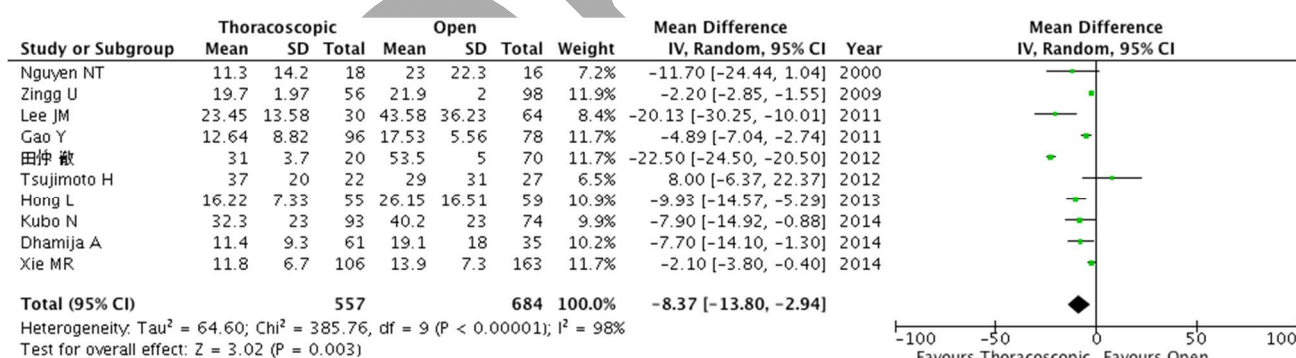
■ 5 年生存率



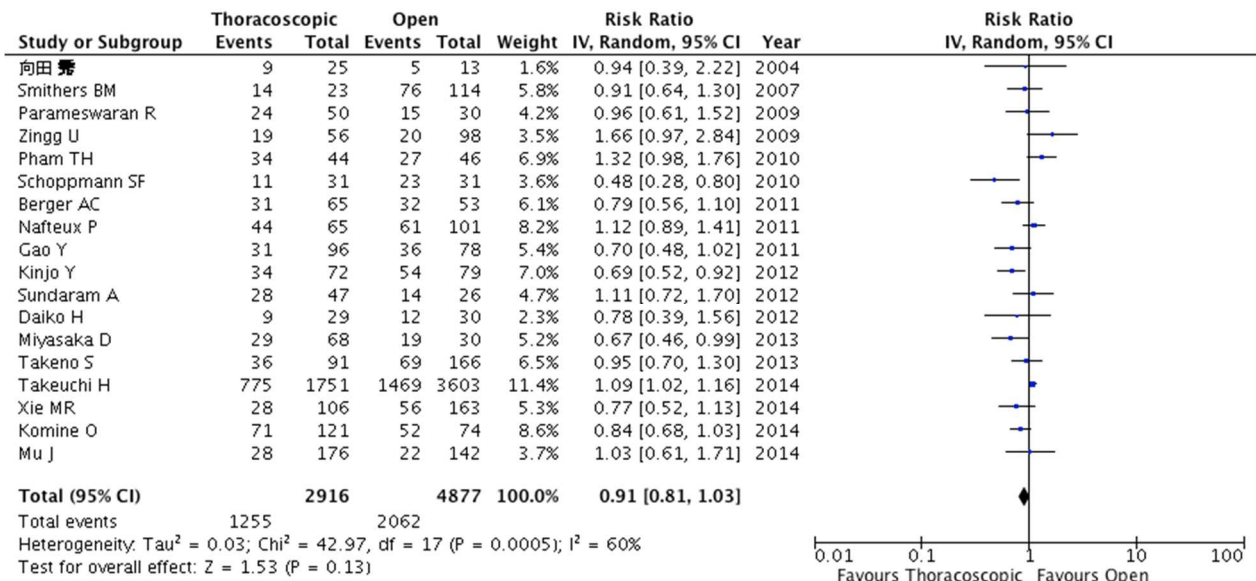
■ 30 日死亡率



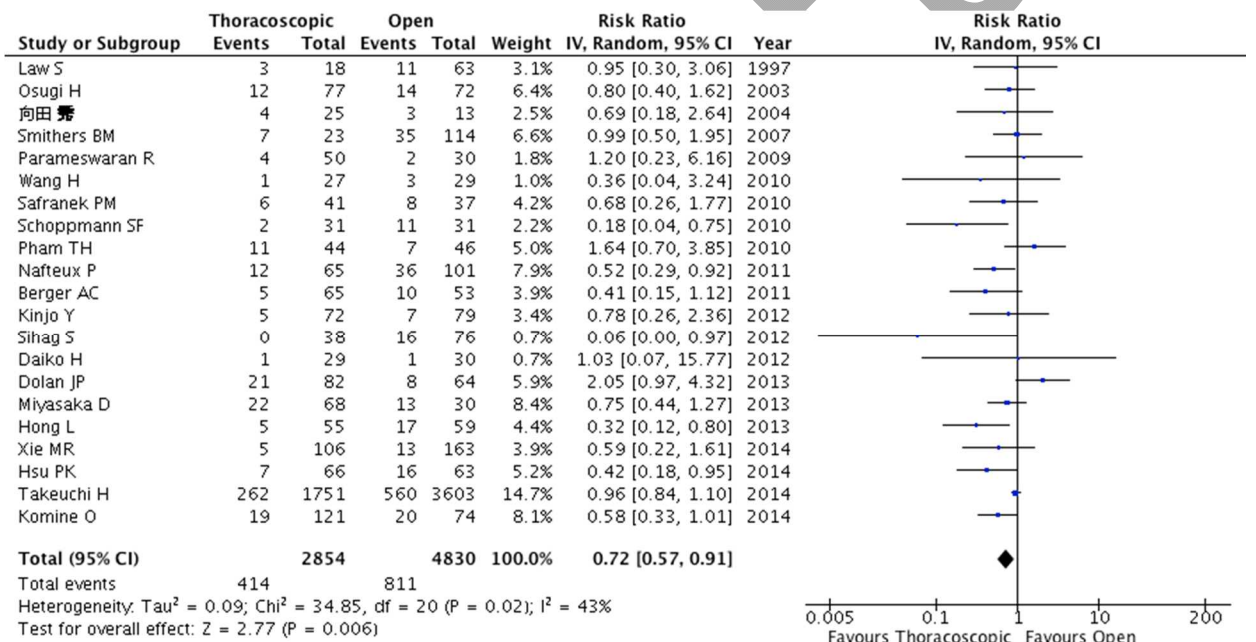
■ 術後在院期間



■全合併症発生率



■肺炎発生率



【参考文献】

- 1) Akaishi T, et al : Thoracoscopic en bloc total esophagectomy with radical mediastinal lymphadenectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 ; 112 : 1533-41.
- 2) Biere SS, et al : Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012 ; 379(9829) : 1887-92.
- 3) Komine O, et al : Short-term postoperative superiority and 5-year follow-up outcomes of video-assisted thoracoscopic esophagectomy for treatment of esophageal carcinoma: a historical

- comparison with conventional open esophagectomy under a single experienced surgeon .
Esophagus. 2014 ; 11(1) : 54-63.
- 4) Takeno S, et al : Retrospective study using the propensity score to clarify the oncologic feasibility of thoracoscopic esophagectomy in patients with esophageal cancer. World J Surg. 2013 ; 37(7) : 1673-80.
 - 5) Miyasaka D, et al : Clinical evaluation of the feasibility of minimally invasive surgery in esophageal cancer. Asian J Endosc Surg. 2013 ; 6(1) : 26-32.
 - 6) Kunisaki C, et al : Significance of thoracoscopy-assisted surgery with a minithoracotomy and hand-assisted laparoscopic surgery for esophageal cancer: the experience of a single surgeon. J Gastrointest Surg. 2011 ; 15(11) : 1939-51.
 - 7) Sundaram A, et al : Survival and quality of life after minimally invasive esophagectomy: a single-surgeon experience. Surg Endosc. 2012 ; 26(1) : 168-76.
 - 8) Nafteux P, et al : Minimally invasive oesophagectomy: a valuable alternative to open oesophagectomy for the treatment of early oesophageal and gastro-oesophageal junction carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 ; 40(6) : 1455-63.
 - 9) Lee JM, et al : Is there any benefit to incorporating a laparoscopic procedure into minimally invasive esophagectomy? The impact on perioperative results in patients with esophageal cancer. World J Surg. 2011 ; 35(4) : 790-7.
 - 10) Zingg U, et al : Minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 2009 ; 87(3) : 911-9.
 - 11) Smithers BM, et al : Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy. Ann Surg. 2007 ; 245(2) : 232-40.
 - 12) Osugi H, et al : A comparison of video-assisted thoracoscopic oesophagectomy and radical lymph node dissection for squamous cell cancer of the oesophagus with open operation. Br J Surg. 2003 ; 90(1) : 108-13.
 - 13) Takeuchi H, et al : A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. Ann Surg. 2014 ; 260(2) : 259-66.
 - 14) Hong L, et al : The short-term outcome of three-field minimally invasive esophagectomy for Siewert type I esophagogastric junctional adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2013 ; 96(5) : 1826-31.
 - 15) Dolan JP, et al : Impact of comorbidity on outcomes and overall survival after open and minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. Surg Endosc. 2013 ; 27(11) : 4094-103.
 - 16) Daiko H, et al : A pilot study of the technical and oncologic feasibility of thoracoscopic esophagectomy with extended lymph node dissection in the prone position for clinical stage I thoracic esophageal carcinoma. Surg Endosc. 2012 ; 26(3) : 673-80.
 - 17) Kinjo Y, et al : Effectiveness of combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy: comparison of postoperative complications and midterm oncological outcomes in patients with esophageal cancer. Surg Endosc. 2012 ; 26(2) : 381-90.

- 18) Pham TH, et al : Comparison of perioperative outcomes after combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and open Ivor-Lewis esophagectomy. Am J Surg. 2010 ; 199(5) : 594-8.
- 19) Kubo N, et al : The impact of combined thoracoscopic and laparoscopic surgery on pulmonary complications after radical esophagectomy in patients with resectable esophageal cancer. Anticancer Res. 2014 ; 34(5) : 2399-404.
- 20) Xie MR, et al : Short-term outcomes of minimally invasive Ivor-Lewis esophagectomy for esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 2014 ; 97(5) : 1721-7.
- 21) Dhamija A, et al : Minimally invasive oesophagectomy more expensive than open despite shorter length of stay. Eur J Cardiothorac Surg. 2014 ; 45(5) : 904-9.
- 22) Tsujimoto H, et al : Video-assisted thoracoscopic surgery for esophageal cancer attenuates postoperative systemic responses and pulmonary complications. Surgery. 2012 ; 151(5) : 667-73.
- 23) 田仲 徹行, 他. 食道癌に対する低侵襲手術と成績向上への取り組み 開胸手術から鏡視下手術(VATS-E)へ. Journal of Nara Medical Association. 2012 ; 63(5-6) : 83-87.
- 24) Gao Y, et al : Comparison of open three-field and minimally-invasive esophagectomy for esophageal cancer. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011 ; 12(3) : 366-9.
- 25) Nguyen NT, et al : Comparison of minimally invasive esophagectomy with transthoracic and transhiatal esophagectomy. Arch Surg. 2000 ; 135(8) : 920-5.

CQ22 食道癌根治術において頸部リンパ節郭清を行うことを推奨するか？
推奨文 胸部上中部食道癌に対しては頸部リンパ節郭清を行うことを強く推奨する。(合意率 90%, エビデンスの強さ B)

<解説文>

食道癌取扱い規約の第 11 版が 2015 年 10 月に出版され、頸部郭清の郭清範囲が変更された。胸部中部食道癌 (Mt) では [104] (鎖骨上リンパ節) が 3 群から 2 群に変更され、また胸部下部食道癌 (Lt) では [101] (頸部食道傍リンパ節) が 3 群から 2 群、[104] が 4 群から 3 群に変更された。胸部上部食道癌 (Ut) はもとより、Mt や Lt においてもより頸部郭清が重要と認識されるようになった。

食道癌根治術において頸部郭清は推奨されるかという本 CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 251 編、医中誌 : 166 編が抽出された。一次、二次スクリーニングを経て、1 編のランダム化比較試験、5 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

わが国で報告されている頸部郭清を施行した群と施行していない群の治療成績と合併症について直接比較したランダム化比較試験の報告は、症例数が少ないため有意差を認めなかったが、全生存期間が延長される傾向があった¹⁾。また、わが国から報告されている頸部郭清による生存期間の延長を認めた観察研究は 3 編あり^{2, 3, 4)}、1 編は胸部下部食道癌では生存期間の延長を認めなかったものの、胸部上中部食道癌では生存期間の延長を認めた³⁾。もう 1 編は胸部下部食道癌のみを対象とした観察研究であったが、

上縦隔リンパ節と／または中縦隔にリンパ節転移を認めた場合、生存期間の延長を認めた⁴⁾。また、別のわが国と海外の2つの観察研究では頸部郭清群において術前に頸部超音波検査で頸部リンパ節郭清の適応を決めるなどの操作が加わっており、評価困難であった^{5,6)}。

また、頸部リンパ節郭清は胸部上部中部食道癌に対して比較的高い郭清効果指数（転移リンパ節頻度（%）×5年生存率（%）／100）を示していた⁷⁾。また胸部下部食道癌では郭清効果指数は[101]では0.8-2.7を示し、[104]では0-0.6と比較的低値であったが、[101]の転移陽性率は4.7～12.4%、[104]の転移陽性率は3.7～7%であった^{7,8)}。これらの結果から、食道癌に対する頸部郭清は生存期間の延長を認める報告が多く、有用である。

一方、安全性に関しては、1編のランダム化比較試験の報告において、術後合併症として横郭神経麻痺の増加、気管切開の増加を認めたものの、反回神経麻痺、呼吸器合併症、縫合不全の増加を認めなかった¹⁾。また、わが国および海外の2編の観察研究では、反回神経麻痺、縫合不全等の増加があると報告されていたが^{3,6)}、わが国の報告の3編では術後合併症の発生率に差を認めなかった^{2,4,5)}。術後在院死亡に関してわが国で報告されている4つの観察研究において頸部郭清によりその増加を認めていない²⁻⁵⁾。

以上のように、頸部郭清は胸部上中部食道癌において生存期間の延長を認める報告が多く、強く推奨する。安全性に関しては合併症を増加させるリスクも否定できないが、在院死を増加させるわが国の報告はなく、安全に施行可能とする報告が多い。

【参考文献】

- 1) Nishihira T, et al : A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. Am J Surg. 1998 ; 175(1) : 47-51.
- 2) Kato H, et al : Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. 1991 ; 51 : 931-5.
- 3) Fujita H, et al : Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: comparing the short- and long-term outcome. World J Surg. 2003 ; 27 : 571-9.
- 4) Igaki H, et al : Improved survival for patients with upper and/or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3-field dissection. Ann Surg. 2004 ; 239 : 483-90.
- 5) Noguchi T, et al : Two-step three-field lymph node dissection is beneficial for thoracic esophageal carcinoma. Dis Esophagus. 2004 ; 17 : 27-31.
- 6) Fang WT, et al : Selective three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal squamous carcinoma. Dis Esophagus. 2007 ; 20 : 206-11.
- 7) Udagawa H, et al : The importance of grouping of lymph node stations and rationale of three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer. J Surg Oncol. 2012 ; 106 : 742-7.
- 8) Tachimori Y, et al ; The Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society : Efficacy of lymph node dissection for each station based on esophageal tumor location. Esophagus. 2016 ; 13(2) : 138-45.

C. 食道胃接合部癌（腹部食道癌）に対する手術

■要約

食道胃接合部癌の定義について海外では Siewert 分類が使用されるが、わが国では日本胃癌学会、日本食道学会ともに西分類を採用している。Siewert 分類については、type I は胸部食道癌、type III は噴門癌として取り扱われることが多い。一方、西分類では扁平上皮癌は胸部食道癌に準じて治療されることが多い。したがって、西分類の腺癌もしくは Siewert type II において治療方針、手術術式がしばしば議論される。

食道胃接合部癌は頸部、縦隔、上腹部、腹部大動脈周囲まで極めて広範囲にリンパ節転移を示すことがあり、適切な郭清範囲について一定の見解は得られていなかった。日本胃癌学会・日本食道学会合同ワーキングでは、手術症例の後方視解析により郭清効果指数（転移率×転移例での 5 年生存率）に基づいて推奨する郭清範囲を設定した。今後、これに基づいて症例を集積することによりリンパ節郭清の有効性が検証されることが期待される。しかし、この後方視解析では、4cm 以下の腫瘍を対象にしていること、上中縦隔や腹部大動脈周囲のリンパ節郭清例が少数であることなどの課題が指摘されている。したがって、より進行した腫瘍に対する郭清範囲の拡大については、今後は前向きの臨床研究にて検討されるべきであると考えられている。

また、日本胃癌学会・日本食道学会合同ワーキングでは、内視鏡所見を基本とする食道胃接合部の定義を提唱した。そして、リンパ節郭清のアルゴリズムにおいても病変の主座が接合部の口側か肛門側かを基準にしている。しかし、実臨床においては進行癌では内視鏡による接合部の同定は不可能であることも多く、また、高頻度に裂孔ヘルニアを伴うことより透視や CT でも推測困難なことが多い。したがって、実臨床では食道胃接合部の判断が曖昧になることはやむを得ないとも言える。

リンパ節の郭清範囲に応じて食道および胃の切除範囲は決まるが、食道胃全摘から下部食道+噴門側胃切除までさまざまな術式が想定される。更に、手術侵襲は切除範囲だけではなく、開腹開胸か内視鏡下手術か、経裂孔か右もしくは左開胸かなどのアプローチにより強く影響される。過度の手術侵襲は拡大郭清の効果を打ち消してしまうことはよく知られている。侵襲と郭清のバランスが食道胃接合部癌の手術には要求される。

【Clinical Question】

CQ23 食道胃接合部癌に対する手術で、下縦隔リンパ節郭清を行うことを推奨するか？

推奨文

食道胃接合部癌に対する手術では下縦隔リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。（合意率 95%，エビデンスの強さ C）

<解説文>

食道癌取り扱い規約第 11 版では『食道胃接合部の上下 2cm を食道胃接合部領域とし、この領域内に癌種の中心があるものを食道胃接合部癌』と定義されている。食道胃接合部癌の至適リンパ節郭清範囲については大規模なランダム化比較試験は存在せず、エビデンスがないのが現状である。術式についての

大規模ランダム化比較試験としては JCOG9502 があるが、これは食道浸潤が 3cm 以内の胃癌に対して左開胸 vs 経裂孔を比較し経裂孔アプローチの優越性が示された¹⁾。当試験において左開胸による下縦隔リンパ節郭清の完全郭清は生存に寄与せず、さらに術後合併症が経裂孔群と比較して左開胸群で有意に多かったことを踏まえて、胃癌治療ガイドライン（2014 年 5 月改訂第 4 版 p.17）では食道胃接合部癌に対しては非開胸・経裂孔アプローチが標準術式と記載されている。一方で同ガイドライン（p.15）において腫瘍の中心が接合部または食道側にある食道胃接合部癌に対して下縦隔郭清が推奨されているが、JCOG9502 も下縦隔郭清の有無を比較したものではなく未だ食道胃接合部癌における下縦隔リンパ節郭清自体の臨床的意義については明らかにされていない。

本 CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 260 編、Cochrane : 152 編、医中誌 : 60 編が抽出された。本 CQ では前述の食道胃接合部癌の定義（食道癌取り扱い規約第 11 版）に基づき西分類および Siewert TypeII に該当する癌を対象としてシステマティックレビューを行った。下縦隔リンパ節郭清施行の有無で生存予後を比較したランダム化比較試験は存在せず、大部分が単施設（一部多施設を含む）による症例集積研究であった。一次、二次スクリーニングを経て、13 編の症例集積研究に対して定性的システマティックレビューを行った²⁻¹⁴⁾。

13 編のうちわが国からの報告は 7 編であった。本 CQ におけるシステマティックレビューでは 13 編中 10 編は Siewert 分類^{3-6, 8, 10-14)}、2 編は西分類^{7, 9)}、1 編は接合部の上下 1cm 以内と定義されていた²⁾。いずれもランダム化比較試験ではないため、背景因子の差があることに加え、アウトカムの評価方法にも一貫性にかけていた。13 編のうち 2 編は pT1 を除外対象としているが^{8, 11)}、11 編は pT1 を含んだ解析であった^{2-7, 9, 10, 12-14)}。13 編の報告からアウトカムとして下縦隔リンパ節転移率および郭清効果指数を抽出し本 CQ に対する評価を行った。

下縦隔リンパ節転移率は 4.3~30.4%（[110] : 6~23.1%, [111] : 2.3~6.7%, [112] : 0~8.7%）であった。組織別に見ると、腺癌では 2.3~23%（[110] : 3.3~12.8%, [111] : 0~11.1%, [112] : 0~6.3%）、扁平上皮癌では [110] : 15.4%, [111] : 7.7%, [112] : 0%であった。また、生存の延長の評価として、13 編中 3 編で郭清効果指数が報告されており、下縦隔リンパ節郭清効果指数は 1.7~7.7%であった^{7, 11, 12)}。なお食道胃接合部癌において下縦隔リンパ節郭清施行の有無で術後合併症、手術時間や術後 QOL について比較したエビデンスは存在しなかった。

したがって、今回のシステマティックレビューの結果から本 CQ への結論を導くことは困難であったが、下縦隔リンパ節の転移率および郭清効果指数のデータを考慮すると、推奨度は低いものの下縦隔リンパ節郭清を行うことを推奨する。

【参考文献】

- 1) Sasako M, et al ; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502) : Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2006 ; 7 : 644-51.
- 2) 村上 信, 他 : 食道・胃接合部癌の臨床病理学的検討 特に扁平上皮癌と腺癌の比較. 日消外会誌. 1998 ; 31 : 1057-64.
- 3) Dresner SM, Lamb PJ, Bennett MK et al. The pattern of metastatic lymph node dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Surgery. 2001 ; 129 : 103-9.

- 4) Monig SP, Baldus SE, Zirbes TK et al. Topographical distribution of lymph node metastasis in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Hepatogastroenterology. 2002 ; 49 : 419-22.
- 5) Di Martino N, et al : Surgical therapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: analysis of prognostic factors. Hepatogastroenterology. 2005 ; 52 : 1110-5.
- 6) Siewert JR, et al : Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. Scand J Surg. 2006 ; 95 : 260-9.
- 7) Fujita H, et al : A new N category for cancer in the esophagogastric junction based on lymph node compartments. Esophagus. 2007 ; 4 : 103-10.
- 8) Pedrazzani C, et al : Lymph node involvement in advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 ; 134 : 378-85.
- 9) 田村 孝, 他 : 食道胃接合部癌に対する非開胸・縦隔鏡補助下経裂孔的下部食道切除の有効性についての検討. 日消外会誌. 2011 ; 44 : 1079-88.
- 10) Kakeji Y, et al : Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection. Surg Today. 2012 ; 42 : 351-8.
- 11) Hasegawa S, et al : Priority of lymph node dissection for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Ann Surg Oncol. 2013 ; 20 : 4252-9.
- 12) Yoshikawa T, et al : Theoretical therapeutic impact of lymph node dissection on adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagogastric junction. Gastric Cancer. 2016 ; 19(1) : 143-9.
- 13) Hosoda K, et al : Impact of lower mediastinal lymphadenectomy for the treatment of esophagogastric junction carcinoma. Anticancer Res. 2015 ; 35 : 445-56.
- 14) Parry K, et al : Surgical treatment of adenocarcinomas of the gastro-esophageal junction. Ann Surg Oncol. 2015 ; 22 : 597-603.

対応する手
CQ24 食道胃接合部癌に対する手術で胃全摘を行うことを推奨するか？

推奨文

食道胃接合部癌に対する手術では胃全摘は行わないことを弱く推奨する。(合意率 90%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

食道癌取扱い規約第 11 版では「食道胃接合部の上下 2cm を食道胃接合部領域とし、この領域内に癌種の中心があるものを食道胃接合部癌」(p.61) と定義されている。食道胃接合部癌の至適リンパ節郭清範囲は明確なエビデンスがなく、手術術式においても食道癌に準じた右開胸開腹食道切除・胃管再建や、胃癌に準じた経裂孔的下部食道切除・胃全摘などが行われており、術式の選択は外科医や施設に委ねられているのが現状である。一般的に食道胃接合部癌の胃の切除範囲は、噴門側胃切除または胃全摘のいずれかが選択されることが多いが、これはリンパ節郭清範囲、すなわち [4] [5] [6] リンパ節の郭清の

有無によって規定される。日本胃癌学会・日本食道学会合同ワーキングによる全国調査（273施設 3177例）では、2001～2010年に切除された長径4cmまでの食道胃接合部癌における[4sa][4sb][4d][5][6]リンパ節転移頻度は極めて少ないと報告しているが、現状で食道胃接合部癌に対する胃切除範囲の明確な術式の推奨規定はない¹⁾。

食道胃接合部癌に対する手術で、胃全摘は推奨されるかという本CQに対して文献検索を行ったところ、PubMed:163編, Cochrane:103編, 医中誌:194編が抽出された。本CQでは西分類およびSiewert TypeIIに該当する癌を対象とする胃全摘 vs 噴門側胃切除についてシステマティックレビューを行った。抽出された文献からは、胃全摘または噴門側胃切除で生存予後を比較したランダム化比較試験は存在せず、大部分が単施設（一部多施設を含む）による症例集積研究であった。一次、二次スクリーニングを経て、9編の症例集積研究に対して定性的システマティックレビューを行った²⁻¹⁰⁾。

9編のうちわが国からの報告は5編であった^{5,7-10)}。本CQにおけるシステマティックレビューでは9編中7編はSiewert分類^{2-4,6,8-10)}、2編は西分類で定義されていた^{5,7)}。いずれもランダム化比較試験ではないため、背景因子の差があることに加え、アウトカムの評価方法にも一貫性にかけていた。9編の報告からアウトカムとして、噴門側胃切除では郭清を行わないが胃全摘では郭清を行う[4d][5]

[6]リンパ節の転移率および郭清効果指数を抽出し、本CQに対する評価を行った。

[4d][5][6]リンパ節転移率は、[4]:0～6.3%、[5]:0～3.0%、[6]:0～5.0%であり、郭清効果指数は0～1.1%であった^{5,9,10)}。なお食道胃接合部癌において胃全摘または噴門側胃切除で術後合併症、手術時間、術後体重減少や術後QOLについて比較したエビデンスは存在しなかった。

したがって、今回のシステマティックレビューの結果から本CQへの結論を導くことは困難であったが、[4d][5][6]リンパ節転移率および郭清効果指標のデータを考慮すると、胃全摘は必ずしも推奨されない。

【参考文献】

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン第4版。金原出版，pp15-6，2014。
- 2) Dresner SM, et al : The pattern of metastatic lymph node dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery*. 2001 ; 129 : 103-9.
- 3) Di Martino N, et al : Surgical therapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology*. 2005 ; 52 : 1110-5.
- 4) Siewert JR, et al : Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006 ; 95 : 260-9.
- 5) Fujita H, et al : A new N category for cancer in the esophagogastric junction based on lymph node compartments. *Esophagus*. 2007 ; 4 : 103-10.
- 6) Pedrazzani C, et al : Lymph node involvement in advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 ; 134 : 378-85.
- 7) 田村 孝, 他 : 食道胃接合部癌に対する非開胸・縦隔鏡補助下経裂孔的下部食道切除の有効性についての検討. *日消外会誌*. 2011 ; 44 : 1079-88.
- 8) Kakeji Y, et al : Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection. *Surg Today*. 2012 ; 42 : 351-8.

- 9) Hasegawa S, et al : Priority of lymph node dissection for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2013 ; 20 : 4252-9.
- 10) Yoshikawa T, et al : Theoretical therapeutic impact of lymph node dissection on adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagogastric junction. *Gastric Cancer* . 2016 ; 19(1) : 143-9.

Draft

D. 周術期管理とクリニカルパス

■要約

クリニカルパスは、患者状態と診療行為の目標、および評価・記録を含む標準診療計画であり、標準からの偏位を分析することで医療の質を改善する手法である¹⁾。米国では、1980年代より DRG/PPS (Diagnosis Related Group/ Prospective Payment System ; 診断群別包括支払い制度) の導入に伴い、在院日数短縮および医療費削減を主な目的としてクリニカルパスが導入された²⁾。日本国内では1990年代より DPC (Diagnosis Procedure Combination) 制度の導入時期に一致して多くの疾患に対するクリニカルパスの導入が始まった。クリニカルパスは医療の質の向上、スタッフ教育に加え、インフォームド・コンセントの充実を含めた患者中心のチーム医療を推進するために重要であると考えられている。

食道癌においては、合併症の少ない安全な周術期管理を行うために国内外の各施設でさまざまな工夫が行われてきたが、術式と周術期管理手技の多様さや施設間格差、さらに侵襲に対する反応の個体差から他の消化器癌に比して単純なクリニカルパスの作成は困難であると考えられてきた。鏡視下手術・内視鏡手術をはじめとした低侵襲手術の導入と並行して、安全な周術期管理手技として食道癌に対するクリニカルパスを導入する施設も増えてきていると考えられるが、エビデンスの明らかな臨床的有用性を示した報告は少ない^{3, 4)}。

近年欧米では、Enhanced recovery after surgery (以下 ERAS) あるいは Fast-track surgery という新しい概念が周術期管理に導入されている。2001年に欧州静脈経腸栄養学会 (the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism : ESPEN) において結成された ERAS Group が、2004年に大腸切除術を対象にした ERAS プロトコルを発表し⁵⁾、以来さまざまな手術の周術期管理に応用されている。Fast-track surgery は、術後早期回復を目指し、エビデンスに基づいた手技を総合的に導入する集学的リハビリテーションプログラムであり、現在では ERAS とほぼ同義に用いられている。最近食道切除術における ERAS および Fast-track surgery の臨床的意義が検討され、術後合併症や在院日数、死亡率を減少させると報告されているが、現時点でのエビデンスは決して高くはないと考えられる⁶⁻⁹⁾。

食道癌の周術期管理としては、これまで各施設が独自に設定したクリニカルパスの有用性を比較検討していた時代から、今後は周術期管理手技の総体である ERAS/ Fast-track surgery としてその臨床的意義を検証する時代になっていくものと思われる。本項では、食道癌の周術期管理とクリニカルパスについて、近年の国内外での報告を集め、2つの重要な CQ に対する推奨事項を提案した。

【参考文献】

- 1) 日本クリニカルパス学会ホームページ <http://www.jsdp.gr.jp/index.html>
- 2) Zehr KJ, et al : Standardized clinical care pathways for major thoracic cases reduce hospital costs. Ann Thorac Surg. 1998 ; 66 : 914-9.
- 3) Low DE, et al : Esophagectomy--it's not just about mortality anymore: standardized perioperative clinical pathways improve outcomes in patients with esophageal cancer. J gastrointest Surg. 2007 ; 11 : 1395-402.

- 4) Munitiz V, et al : Effectiveness of a written clinical pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy. British J Surg. 2010 ; 97 : 714-8.
- 5) Fearon, KC, et al : Enhanced recovery after surgery : A consensus review of clinical care for patients undergoing colon resection. Clin Nutr. 2005 ; 24 : 466-77.
- 6) Findlay JM, et al : The effect of formalizing enhanced recovery after esophagectomy with a protocol. Dis Esophagus. 2015 ; 28(6) : 567-73.
- 7) Findlay JM, et al : Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. Ann Surg. 2014 ; 259(3) : 413-31.
- 8) Markar SR, et al : Enhanced recovery pathways lead to an improvement in postoperative outcomes following esophagectomy: systematic review and pooled analysis. Dis Esophagus. 2015 ; 28(5) : 468-75.
- 9) Shewale JB, et al ; University of Texas MD Anderson Esophageal Cancer Collaborative Group : Impact of a Fast-track Esophagectomy Protocol on Esophageal Cancer Patient Outcomes and Hospital Charges. Ann Surg. 2015 ; 261(6) : 1114-23.

【Clinical Question】

CQ 25 食道癌周術期管理において、術後合併症予防に何を推奨するか？

推奨文

食道癌周術期管理において、術後合併症予防に術前の呼吸器リハビリテーション、術後早期の経腸栄養導入、周術期メチルプレドニゾロンの投与を行うことを弱く推奨する。(合意率 80%, エビデンスの強さ B)

<解説文>

一次スクリーニングにて食道癌周術期管理において術後合併症予防に関連性のある 23 編の論文を抽出し、二次スクリーニングで内容が適切でない文献を除去し、最終的には術前呼吸療法の有用性についてのランダム化比較試験 3 編、術後早期の経腸栄養についてのランダム化比較試験 2 編、ERAS についての総説 1 編、周術期ステロイドの有用性についてメタアナリシス 1 編を含む 4 編を検討した。

術前呼吸療法・呼吸器リハビリテーションについて

食道癌術前に行われる呼吸療法あるいは呼吸器リハビリテーションの有用性について最近報告されているランダム化比較試験 3 編¹⁻³⁾を用いて、術後肺炎・呼吸器合併症をアウトカムとして評価し、メタアナリシスを行った。リスク差の統合値は 0.14, 95%CI が 0.02-0.27, p 値=0.02 となり、術前の呼吸療法あるいは呼吸器リハビリテーションが術後肺炎および呼吸器合併症のリスクを有意に低下させると考えられた (図 1)。

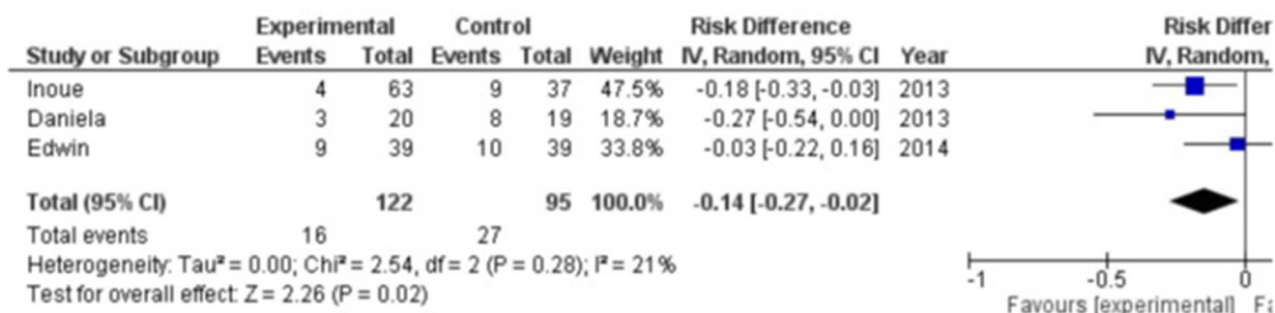


図1 食道癌術前呼吸療法について
 -術後肺炎をアウトカムとしたメタアナリシス-

術後経腸栄養療法

術後早期経腸栄養を静脈栄養と比較して報告された2編のランダム化比較試験^{4,5)}を評価し、術後感染症の発生率をアウトカムとしてメタアナリシスを行った。リスク差は0.38, 95%CIは0.24-0.52 (p 値 <0.00001)となり、術後早期の経腸栄養導入は静脈栄養と比較して、創部感染などの術後感染症を減少させるというエビデンスがあると考えられた(図2)。

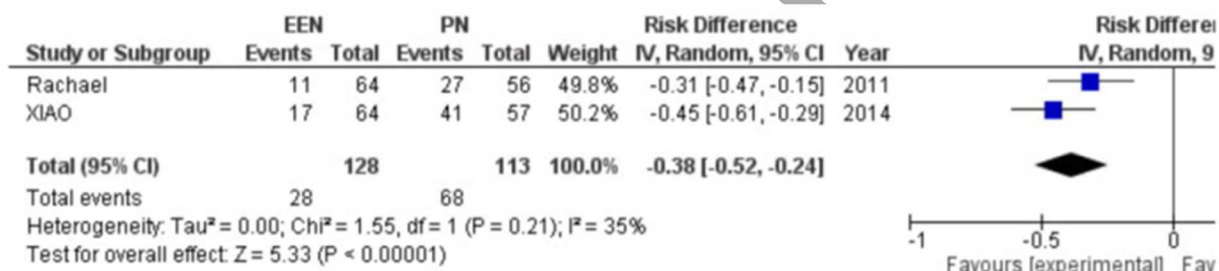


図2 食道癌術後早期経腸栄養療法について
 -術後感染症の発生率をアウトカムとしたメタアナリシス-

このほかに、2015年に発表された Enhanced Recovery for esophagectomy に関する総説⁶⁾に、Enteral vs Parental nutritionの項目があり、1編のメタアナリシスと5編のランダム化比較試験、1編の観察研究が取り上げられているが、対象と評価方法がさまざまであり、これらを加えたメタアナリシスを行うことはできなかった。

周術期ステロイドについて

Engelmanらが2010年に発表したメタアナリシス⁷⁾は、8編の論文を本ガイドライン作成委員会が定めた方法と同様の方法を用いて、術前投与されるステロイドと術後合併症について解析している。アウトカムとして、メチルプレドニゾロンの投与は術後臓器障害(オッズ比=0.30)、呼吸器合併症(オッズ比=0.41)、敗血症(オッズ比=0.37)、肝障害(オッズ比=0.18)や心血管障害等の合併症を有意に減少させるとされた。また、ステロイドの有害事象としての縫合不全の増加や創治癒の遅延は報告されていない。このメタアナリシスの後に新たな報告は検索されず、周術期メチルプレドニゾロンの投与は術後合併症

の予防に有用であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Edwin J. van Adrichem, Rene'e L. Meulenbroek, John T. M. Plukker, Henk Groen, and Ellen van Weert. Comparison of Two Preoperative Inspiratory Muscle Training Programs to Prevent Pulmonary Complications in Patients Undergoing Esophagectomy: A Randomized Controlled Pilot Study. *Ann Surg Oncol*. 2014 ; 21 : 2353-60.
- 2) Inoue J, et al : Prevention of postoperative pulmonary complications through intensive preoperative respiratory rehabilitation in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2013 ; 26(1) : 68-74.
- 3) Dettling DS, et al : Feasibility and effectiveness of pre-operative inspiratory muscle training in patients undergoing oesophagectomy: a pilot study. *Physiother Res Int*. 2013 ; 18(1) : 16-26.
- 4) Xiao-Bo Y, et al : Efficacy of early postoperative enteral nutrition in supporting patients after esophagectomy. *Minerva Chir*. 2014 ; 69(1) : 37-46.
- 5) Barlow R, et al : Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. *Clinical Nutrition*. 2011 ; 30(5) : 560-6.
- 6) Findlay JM, et al : Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. *Ann Surg*. 2014 ; 259(3) : 413-31.
- 7) Engelman E, et al : Effect of preoperative single-dose corticosteroid administration on postoperative morbidity following esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2010 ; 14(5) : 788-804.

CQ26 食道癌周術期管理におけるクリニカルパスを導入することを推奨するか？

推奨文

食道癌周術期管理においてクリニカルパスを導入することを弱く推奨する。(合意率 100%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

一次スクリーニングにて 18 編の論文を抽出し、二次スクリーニングにて内容が適切では無いと判断した論文を除外し、最終的に総説 1 編¹⁾、前向きコホート研究 1 編²⁾、後ろ向きコホート研究 6 編¹⁻⁸⁾、合計 8 編の論文で検討を行った。これらの論文全ては古典的なクリニカルパスではなく、ERAS あるいは Fast-track surgery の効果を検証したものであった。ERAS および Fast-track surgery プロトコルの本質は、「周術期に特化して作成されたクリニカルパスのアウトライン」であり、既存のクリニカルパスのように各施設で個別に設定・検証されているものではなく、ESPEN 等の世界的学術団体レベルにおいてエビデンスの検証が行われかつ推奨されているものである。

これらの論文全てにおいて ERAS または Fast-track surgery 導入のアウトカムとして術後在院日数が

短縮したことが述べられていたが、前向き研究は1編のみでエビデンスの強さは限定的である。

クリニカルパス導入により呼吸器合併症発生率が改善したとの観察研究が5編あり、これらを用いてメタアナリシスを行った。統合値はリスク差 0.07, 95%CI 0.01-0.13, p 値=0.03 で、クリニカルパスの導入により呼吸器合併症の発症率が低下する可能性が示された (図1)。

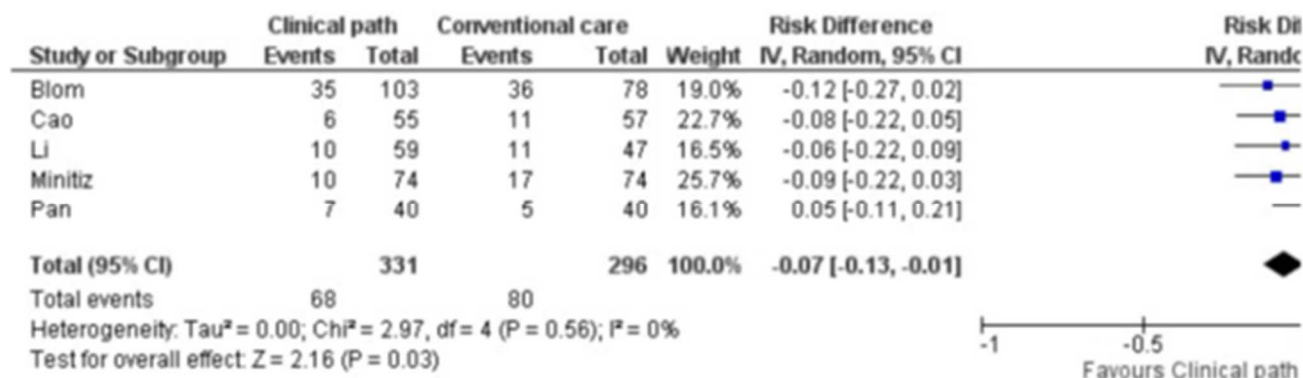


図1 食道癌周術期管理におけるクリニカルパス導入
-呼吸器合併症の発症率をアウトカムとしたメタアナリシス-

一方、再入院率をアウトカムとして後ろ向き研究5編を用いてメタアナリシスを行ったが、リスク差 0.00, 95%CI 0.04-0.05, p 値=0.90 で有意差は認められなかった (図2)。

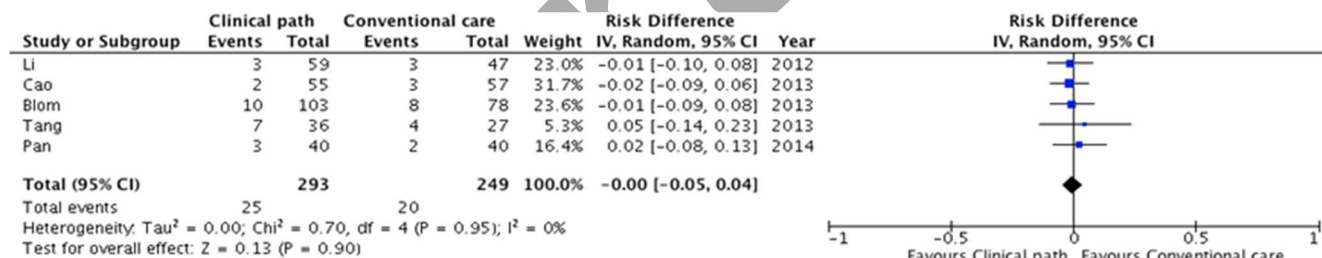


図2 食道癌周術期管理におけるクリニカルパス導入
-再入院率をアウトカムとしたメタアナリシス-

以上検討した論文は全て海外からの報告であり、術式についても Ivor Lewis oesophago-gastrectomy (ILOG) を対象とした観察研究が多く、今後わが国からの報告が待たれる。

総合すると ERAS または Fast-track surgery のように、もともとエビデンスに基づいたプロトコルにより構成された包括的な周術期クリニカルパスの導入は、ある程度有用であると考えられる。しかしながら、現時点の報告とその解析から得られるエビデンス強度は弱い。

【参考文献】

- 1) Findlay JM, et al : Maynard Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. Ann Surg. 2014 ; 259(3) : 413-31.

- 2) Ford SJ, et al : The implementation and effectiveness of an enhanced recovery programme after oesophago-gastrectomy: a prospective cohort study. *Int J Surg.* 2014 ; 12(4) : 320-4.
- 3) Cao S, et al : Fast-track rehabilitation program and conventional care after esophagectomy: a retrospective controlled cohort study. *Support Care Cancer.* 2013 ; 21(3) : 707-14.
- 4) Blom RL, et al : Initial experiences of an enhanced recovery protocol in esophageal surgery. *World J Surg.* 2013 ; 37(10) : 2372-8.
- 5) Li C, et al : An enhanced recovery pathway decreases duration of stay after esophagectomy. *Surgery.* 2012 ; 152(4) : 606-14.
- 6) Munitiz V, et al : Effectiveness of a written clinical pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy. *Br J Surg.* 2010 ; 97(5) : 714-8.
- 7) Pan H, et al : Use of a fast-track surgery protocol on patients undergoing minimally invasive oesophagectomy: preliminary results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 ; 19 : 441-7.
- 8) Tang J, et al : Reduction in length of stay for patients undergoing oesophageal and gastric resections with implementation of enhanced recovery packages. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013 ; 95(5) : 323-8.

第 VI 章 切除不能進行・再発食道癌に対する化学療法

■要約

化学療法は食道癌治療における唯一の全身治療としてさまざまな場面で用いられる。Stage I-IV の局所食道癌に対する化学放射線療法、術前化学療法や、切除不能進行・再発癌に対して用いられる。切除不能進行・再発食道癌に対しては、生存期間延長に関する明確なエビデンスはないものの、5-FU とシスプラチン併用療法が用いられている。これらが不応となった場合の二次治療に関しても、タキサン系の薬剤などが用いられるが、少数例の第 II 相試験の報告しかなく、使用については慎重を要する。

切除不能進行・再発食道癌に対しては、全身化学療法が標準的に用いられる。治療なし群との比較試験による、明確な生存期間延長効果は示されていないものの、単剤、あるいは併用にて有効性が報告されており、化学療法が標準的に用いられている。

1) 一次化学療法において有効性が示されている薬剤, 併用療法

単剤では、5-FU、プラチナ系薬剤、タキサン系薬剤、ビンカアルカロイド系薬剤などが、15～40%の奏効割合、3～10 か月程度の生存期間中央値として報告されている。併用療法は、単剤に比して奏効割合が高く、20～60%と報告されている。2 剤、あるいは 3 剤による併用療法も多数報告があるものの、単剤との比較を行った試験は 1 つのみで、ほとんどが少数例による第 II 相試験である。2 剤併用療法として相乗効果が期待できる 5-FU とシスプラチンの併用療法、また、5-FU とネダプラチンの併用療法が使用されている。これらの対象に対しては 5-FU とシスプラチンの併用療法が標準治療と考えられ、これにタキサン系薬剤を併用した 3 剤併用療法の報告では、奏効割合 60%と高い効果が示されているが、生存期間延長効果については不明であり、現時点では臨床試験としてのみ用いるべきである。5-FU とシスプラチンの併用療法と、それにドセタキセルを 2 週間毎に併用した治療法の比較試験が行われており、その結果が待たれる。

2) 二次治療として有効性を示した薬剤, 併用療法

5-FU とシスプラチンが不応となった場合の二次治療であるが、明確な生存期間延長効果を示した薬剤はない。フッ化ピリミジン系、プラチナ系以外の薬剤で、有効性を示した薬剤を用いるべきであるが、毒性の益と害のバランスを考慮する必要がある。ドセタキセルや、パクリタキセルなどのタキサン系薬剤の単剤での投与が行われることが多い。この対象に対する一次治療で用いた薬剤の再度投与、多剤併用療法の意義については明確なものはない。

分子標的治療薬の報告は少ないが、EGFR 阻害剤の報告がある。奏効割合として 10～20%と報告されている(表 1)。腺癌を含めた食道癌二次治療患者に対してプラセボと EGFR 阻害剤であるゲフィチニブとの比較試験では、ゲフィチニブは有用性を示せなかった。今後バイオマーカーなどの開発により、ある特定のサブグループでの有用性が示される可能性はあるものの、現時点での EGFR 阻害剤の食道癌における有用性は不明であり、用いるべきではない。また、新たな作用機序を有する免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブの有効性が、第 II 相試験において報告されているが、実臨床への応用は第 III 相比較試験の結果を待つ必要がある。

3) 三次治療

上記薬剤に対して不応，不耐となった場合には，明確な有効性を示した報告はなく，緩和ケアが推奨される。状態が比較的良好な患者に対しては，臨床試験も考慮される。

一次治療として報告された臨床試験の結果を列記する（表 1）。フッカピリミジン系，プラチナ系，タキサン系薬剤に不応となった場合には，臨床試験あるいは，緩和ケアが推奨される。

表 1 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療

レジメン	N	奏効割合 (%)	無増悪生存期間 (月)	生存期間中央値 (月)	文献
シスプラチン 100mg/m ² day 1 5-FU 1000mg/m ² /day day1-5 /q3wks	SCC 44	35	6.2	7.6	1
シスプラチン 70 mg/m ² day 1 5-FU 700 mg/m ² /day day1-5 /q3wks	SCC 39	35.9	奏効した患者 3.5	奏効した患者 9.5	2
5-FU 800mg/m ² /day day1-5 ネダプラチン 90mg/m ² day1 /q4wks	SCC 42	39.5	2.5	8.8	3
doxorubicin 30mg/m ² /day day1 5-FU 700mg/m ² /day day1-5 シスプラチン 14mg/m ² /day day1-5 /q4wks	SCC 41	43.9	5.0	7.6	4
ドセタキセル 30-40mg/m ² /day day1, 15 5-FU 800mg/m ² /day day1-5 シスプラチン 80mg/m ² day1 /q4wks	SCC 55	62	5.8	11.1	5

表 2 切除不能・再発食道癌に対する二次治療

レジメン	N	奏効割合 (%)	無増悪生存期 間 (月)	生存期間中央値 (月)	文献
ドセタキセル 70mg/m ² /q3wks	SCC35 AC 3	1 st 36 2 nd 16	4.7	8.1	6
パクリタキセル 100mg/m ² Day1,8,15,22,29,35 /q7wks	SCC 52	44.2	3.9	10.4	7
ドセタキセル 30mg/m ² /day day1 ネダプラチン 50mg/m ² day1 /q2wks	SCC 48	27.1	3.1	5.9	8

【参考文献】

- 1) Bleiberg H, et al: Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997 ; 33 : 1216–20.
- 2) Iizuka T, et al : Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol*. 1992 ; 22 : 172–6.
- 3) Kato K, et al ; The Japan Esophageal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) : A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial (JCOG 9905-DI). *Esophagus*. 2014 ; 11 : 183–8.
- 4) Honda M, et al : Doxorubicin, cisplatin, and fluorouracil combination therapy for metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2010 ; 23 : 641–5.
- 5) Hironaka S, et al ; Japan Esophageal Oncology Group/Japan Clinical Oncology Group : Phase I/II trial of 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil in metastatic esophageal cancer (JCOG0807). *Cancer Sci*. 2014 ; 105 : 1189–95.
- 6) Muro K, et al : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2004 ; 15 : 955–9.
- 7) Kato K, et al : A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 ; 67 : 1265–72.
- 8) Jin J, et al : Second-line combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for Cisplatin-pretreated refractory metastatic/recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2009 ; 4 : 1017–21.

【Clinical Question】

CQ27 切除不能進行・再発食道癌に対して一次治療として化学療法は何を推奨するか？

推奨文

切除不能進行・再発食道癌に対して一次治療として、5-FU＋シスプラチン療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 401 編、Cochrane : 372 編、医中誌 : 76 編が抽出され、それ以外に 1 編の論文が追加された。一次スクリーニングで 36 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 31 編の論文が抽出された。うち CQ の主旨に関するランダム化試験として RCT が 2 編、化学療法の介入が行われ、益と害の評価ができるものが 27 編であった。

切除不能進行・再発食道癌に対して、無治療との比較において、明確に生存期間の延長を示した化学療法はない。しかしながら、5-FU とシスプラチンの併用療法にて、奏効割合 30%前後、生存期間中央値 6.6～9.5 か月の報告¹⁻⁴⁾があり、標準治療として認識されている。5-FU に変えて、パクリタキセル⁵⁾、CPT-11⁶⁾、カペシタビン⁷⁾とシスプラチンを併用した治療法も報告され、5-FU とシスプラチン併用療法と同程度の有効性を示しているが、これらの治療法の臨床的位置づけははっきりしていない。シスプラチンをネダプラチンに変更した 5-FU とネダプラチン併用療法も第 II 相試験として、奏効割合 39.5%、生存期間中央値 8.8 か月と報告されており、腎機能や心機能の影響でシスプラチンが使いづらい場合のオプションとなっている⁸⁾。近年、3 剤併用した治療法が報告されており、奏効割合 60%前後、生存期間中央値 10 か月以上と高い有効性を示している⁹⁻¹²⁾。現時点では、標準治療である 5-FU とシスプラチン併用療法との長期生存成績における優劣が不明なため、臨床試験以外で用いるべきではない。現在 5-FU とシスプラチン併用療法と 2 週間ごとのドセタキセルを併用したランダム化比較試験 JCOG1314 が行われており、結果が待たれる。

【参考文献】

- 1) Iizuka T, et al : Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. Jpn J Clin Oncol. 1992 ; 22 : 172-6.
- 2) Hayashi K, et al : Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). Jpn J Clin Oncol. 2001 ; 31(9) : 419-23.
- 3) Bleiberg H, et al : Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 1997 ; 33 : 1216-20.
- 4) Lorenzen S, et al : Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol. 2009 ; 20 : 1667-73.
- 5) Zhang X, et al : A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced squamous-

cell carcinoma of the esophagus. Am J Clin Oncol. 2008 ; 31 : 29-33.

- 6) Lee DH, et al : A phase II trial of modified weekly irinotecan and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer Chemother Pharmacol. 2008 ; 61 : 83-8.
- 7) Lee J, et al : A phase II study of capecitabine and cisplatin (XP) as first-line chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2008 ; 62 : 77-84.
- 8) Kato K, et al ; The Japan Esophageal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) : A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial (JCOG9905-DI). Esophagus. 2014 ; 11 : 183-8.
- 9) Ilson DH, et al : Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 1826-34.
- 10) Takahashi H, et al : Phase I/II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Oncol. 2010 ; 5 : 122-8.
- 11) Tamura S, et al ; Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group : Phase II study of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (DCF) for metastatic esophageal cancer (OGSG 0403). Anticancer Res. 2012 ; 32(4) : 1403-8.
- 12) Hironaka S, et al ; Japan Esophageal Oncology Group/Japan Clinical Oncology Group : Phase I/II trial of 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil in metastatic esophageal cancer (JCOG0807). Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1189-95.
- 13) Kataoka K, et al ; Japan Esophageal Oncology Group/Japan Clinical Oncology Group : A randomized controlled Phase III trial comparing 2 weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil (2-weekly DCF) with cisplatin plus fluorouracil (CF) in patients with metastatic or recurrent esophageal cancer: rationale, design and methods of Japan Clinical Oncology Group study JCOG1314 (MIRACLEstudy). Jpn J Clin Oncol. 2015 ; 45(5) : 494-8.

CQ28 切除不能進行・再発食道癌に対して一次治療として 5-FU+シスプラチン療法に不応の時、二次治療として化学療法は何を推奨するか？
--

推奨文

切除不能進行・再発食道癌に対して一次治療として 5-FU+シスプラチン療法に不応の時、二次治療としてパクリタキセル療法、ドセタキセル療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 100%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 445 編, Cochrane : 254 編, 医中誌 : 156 編が抽出され、それ以外に 1 編の論文が追加された。一次スクリーニングで 14 編の論文が抽出され、二次スクリ

ーニングで 11 編の論文が抽出された。うち CQ の主旨に関するランダム化試験としてランダム化比較試験が 1 編、化学療法の介入が行われ、益と害の評価ができるものが 7 編であった。

切除不能進行・再発食道癌に対しての一次治療は 5-FU とシスプラチンの併用療法が広く行われており、不応になった場合には、それ以外の薬剤を用いて治療されていることが多い。食道癌二次治療において、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブと、プラセボを比較するランダム化試験が行われた。主要評価項目である全生存期間において、有意差を認めなかった（プラセボ群 3.67 か月、ゲフィチニブ群 3.73 か月、ハザード比 0.90 (95%CI 0.74-1.09)）ため、ゲフィチニブの生存期間延長効果はないと判断された¹⁾。その他の薬剤については、単アームの第 II 相試験の結果が中心である。パクリタキセル 100mg/m² 毎週投与 6 回を 7 週間ごとに繰り返す治療法では、奏効割合 44.2%，生存期間中央値 10.4 か月と良好な成績が示されている²⁾。ドセタキセルの単剤 70mg/m²/3 週間毎投与では奏効割合は 16%，生存期間中央値 8.1 か月であった³⁾。比較試験による、明確な生存期間延長効果は認められていないものの、緩和治療のみの場合の予後が 3～6 か月であることを考慮すると、比較的狀態のよい患者に対しては、上記 2 剤は有効であると考えられる。それ以外にも、イリノテカンとドセタキセルの併用療法、パクリタキセルとシスプラチンの併用療法、ドセタキセルとネダプラチンの併用療法などが報告されているが、いずれも有効性では単剤で用いられたときと比して大きな差を認めない。

有害事象については、パクリタキセル投与時には Grade3 以上の好中球減少が 52.58%，発熱性好中球減少が 3.8%，肺炎が 7.5%認められており、また、ドセタキセル投与においても、Grade3 以上の好中球減少を 88%に認め、それに引き続く感染も認められている。併用療法では、より毒性が強くみられる傾向にあり、イリノテカンとドセタキセルの併用療法では肺炎にて 1 名の治療関連死と、Grade3 以上の疲労を 21%に認めた。ドセタキセルとシスプラチンの併用でも、Grade3 以上の疲労を 32%に認めており、有効性にあまり差を認めないことを考えると、現時点で二次療法においては、単剤での投与と比べると多剤併用療法は、推奨できない。

これらのエビデンスは、臨床試験に参加できる、比較的狀態のよい患者を対象とした場合であることに留意する必要がある。もともと食道狭窄があり、誤嚥などから肺炎になりやすい食道癌患者において、好中球減少は致死の有害反応につながる恐れもあり、患者の狀態や、サポート体制、有害反応のリスク評価などをしっかり行った上で判断し、狀態によっては化学療法を行わないこともあり得る。

【参考文献】

- 1) Dutton SJ, et al : Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15(8) : 894-904.
- 2) Kato K, et al : A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 ; 67 : 1265-72.
- 3) Muro K, et al : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004 ; 15 : 955-9.

第 VII 章 放射線療法

■要約

ランダム化比較試験とそのメタ解析により、根治的治療では放射線治療単独よりも同時併用化学放射線療法が有効であることが確立している^{1,2)}。したがって、年齢や合併症等のために同時併用が困難な症例以外は、化学放射線療法がより推奨されている。

放射線治療の適応となるのは、病変が局所あるいは領域リンパ節にとどまる症例である。表在癌 (T1a, b) で内視鏡治療後に癌の遺残がある場合、あるいはリンパ節転移の可能性がある場合には (化学) 放射線療法の追加が考慮される。

切除可能局所・領域進行例では、術前化学療法および外科手術がわが国における標準治療であり、手術に適さないかあるいは手術を希望しない症例が対象とされてきた。

現在、術前化学放射線療法が検討されている。切除不能症例では、PS が良好であれば化学放射線療法の適応となり、その後手術が検討される場合がある。PS が不良な症例では、放射線単独治療が検討される場合がある。通過障害がある StageIVb 食道癌に対して緩和的放射線治療が検討される場合がある。放射線治療は、術後残存例あるいは新鮮例以外にも遠隔転移のない術後再発例に対して行われる場合がある。

今日、大部分の施設では CT を用いた 3 次元治療計画が行われ、腫瘍やリスク臓器の線量を考慮した高精度治療が行われるようになってきている。放射線治療を単独で行う場合には、腫瘍細胞の加速再増殖により、局所制御率が低下する可能性があるため、治療期間の無用な遷延は避けるべきであるとされている³⁾。根治的治療における至適総線量については、米国 Radiation Therapy Oncology Group を中心に行われた化学放射線療法における総線量 50.4Gy と 64.8Gy とのランダム化比較試験において高線量群の優位性が認められなかった⁴⁾。わが国では主として 60Gy を用いた化学放射線療法が報告されてきたが、化学放射線療法による晩期毒性の軽減や根治照射後の救済手術を考慮して、50.4Gy を用いた臨床試験も行われるようになった。日常臨床では、全身状態、腫瘍体積や照射範囲、リスク臓器への線量等を考慮して線量を決定すべきである。なお、放射線治療単独の場合には、60～70Gy が処方される場合が多い。

【参考文献】

- 1) Herskovic A, et al : Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med. 1992 ; 326 : 1593-8.
- 2) Wong R, et al : Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 ; (1) : CD002092.
- 3) Nishimura Y, et al : Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 ; 30 : 1099-105.
- 4) Minsky BD, et al : INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol. 2002 ; 20 : 1167-74.

【Clinical Question】

CQ29 放射線療法の場合、休止による照射期間の延長を避けることを推奨するか？

推奨文

放射線療法の場合、照射期間を延長しないことを弱く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

一般に固形癌に対して放射線治療を行う場合には、腫瘍細胞の加速再増殖を考慮し、治療期間の無用な遷延は避けるべきであるとされている。食道癌に対する照射期間の違いが局所制御や生存率などの治療成績に影響するかどうかについて検討されている文献を検索したところ、Pubmed : 185 編, Cochrane : 192 編, 医中誌 : 119 編が一次スクリーニングされた。二次スクリーニングを終えて、4 編のランダム化比較試験と 4 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

4 編のランダム化比較試験は、照射期間に差がある 2 つの異なる線量分割法を採用することで治療成績を比較した試験であった^{1,4)}。通常分割照射で 7-8 週となる照射期間に対し、後期加速分割照射により約 1 週間短縮し治療期間 6.4 週とした場合、局所制御率と生存率の有意な向上を示した報告が 1 つ¹⁾、治療成績は改善傾向だが有意な違いはなかったとする報告が 1 つあった²⁾。通常分割照射に対して、土・日を含む週 7 回照射を行うことで治療期間を短縮する試みが 1 つ報告され、局所一次効果の向上を示している³⁾。一方、後期加速分割照射の 6.4 週と全期間加速分割照射の 4.4 週を比べ、後者は有害事象の増加のみで治療成績の向上はないとする報告がみられた⁴⁾。これら 4 つのランダム化比較試験はいずれも加速過分割照射法によって照射期間を短縮する効果を評価したもので、治療休止による照射期間延長の影響は直接検討されていない。

観察研究では、放射線治療単独の場合に治療期間が延長すると局所制御率が下がるという報告がみられた^{5,8)}。どの程度の延長が許容されるかについては十分な根拠は得られなかったが、5cm を超えるサイズの腫瘍で休止期間の設定による 1 週間の照射期間の延長は 1.8Gy の損失に相当するという報告が 1 つみられ⁵⁾、照射期間が 1 日延長すると局所制御率が 2.3% 低下するとする報告が 1 つみられた⁶⁾。生存率など治療成績の低下に影響する可能性のある因子としては、他に複数の交絡因子があるため、「照射期間の延長」自体が影響するかどうかについて十分な根拠をもって示された観察研究はなかった。

後半加速分割照射により照射期間を短縮する方法は治療成績の改善に結びつく可能性がある。一方、全期間に加速分割照射を用いて照射期間を大幅に短縮する治療方法は推奨されない。弱いエビデンスに基づく結論だが、放射線治療の場合、照射期間の延長に応じて局所制御率が低下する可能性があるため、休止による延長を避けることが推奨される。本 CQ に合致する強いエビデンスを提示した報告はなく、照射期間の延長がどの程度許容されるかは不明である。

【参考文献】

- 1) Shi XH, et al : Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. Radiother Oncol. 1999 ; 51 : 21-6.
- 2) Wang JH, , et al : A randomized controlled trial of conventional fraction and late course accelerated

hyperfraction three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal cancer. Cell Biochem Biophys. 2012 ; 62 : 107-12.

- 3) Sun SP, et al : Randomized clinical trial on seven-day-per-week continuous accelerated irradiation for patients with esophageal carcinoma: preliminary report on tumor response and acute toxicity. World J Gastroenterol. 2006 ; 12 : 7047-50.
- 4) Wang Y, et al : Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 ; 54 : 131-6.
- 5) Kajanti M, et al : Effect of overall treatment time on local control in radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 ; 32 : 1017-23.
- 6) Nishimura Y, et al : Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 ; 30 : 1099-105.
- 7) 西村恭昌, 他 : 頭頸部癌, 食道癌及び子宮頸癌の分割放射線治療における至適全治療時間. 日放線腫瘍会誌. 1996 ; 8 : 303-15.
- 8) 根本 建二, 他 : 食道表在癌の放射線治療成績-外照射単独治療例の検討 JASTRO 研究グループによる多施設データ集計. 日放線腫瘍会誌. 1999 ; 11 : 207-13.

CQ 14 PS 不良な切除不能 Stage IVa 食道癌に対して放射線療法を行うことを推奨するか？

推奨文

PS 不良な切除不能 Stage IVa 食道癌に対して放射線療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

iii. Stage IV CQ14 (p.*) を参照。

CQ17 通過障害がある Stage IVb 食道癌に対して姑息的放射線療法を行うことを推奨するか？

推奨文

通過障害がある Stage IVb 食道癌に対して姑息的放射線療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 100%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

iii. Stage IV CQ17 (p.*) を参照。

第 VIII 章 集学的治療法

A. 術前・術後補助療法

■要約

食道癌に対しては、近年、化学療法、放射線療法、手術を組み合わせた集学的治療法が行われている。わが国では、JCOG9204 試験（1992～1997 年）において手術単独療法とシスプラチン+5-FU による術後化学療法群が比較された¹⁾。同試験では両群の全生存期間に有意差がなかったものの、無再発生存期間（DFS）は、手術単独群で 5 年 DFS 45%に対して術後化学療法群で 5 年 DFS 55%と有意に改善し、特にこの予後改善効果は病理学的リンパ節転移陽性例において明らかであった。この結果、当時わが国では外科的切除後の病理組織診断によりリンパ節転移が認められた症例には術後化学療法を検討するという治療戦略が標準治療となった。引き続いて行われた JCOG9907 試験（1999～2006 年）ではシスプラチン+5-FU による補助化学療法の施行時期についての検討が行われ、術前化学療法群が術後化学療法群に比べて全生存期間（5 年生存率 55% vs. 43%）、において有意に良好であることが示された²⁾。この結果、現在わが国における切除可能な cStage II・III 胸部食道癌に対しては、シスプラチン+5-FU による術前化学療法を行った後に根治手術を施行する治療戦略が標準的となっている。

一方、欧米では術前に化学療法と放射線療法を併用した後に根治手術を行う、術前化学放射線療法が積極的に行われている。術前化学放射線療法は術前化学療法に比べて高い局所制御率（pCR 率）が得られる一方で、周術期合併症や手術関連死亡率が増加すると考えられている。わが国では精度の高いリンパ節郭清術による局所制御を追求しており、術前の放射線治療が有害であっても必ずしも有益とは言えないという考え方であるが、欧米では手術による局所制御の限界という考え方から、術前化学放射線療法の有用性を検証したランダム化比較試験が数多く報告されている³⁾。オランダで行われた大規模ランダム化比較試験である CROSS trial では、術前化学放射線療法+手術群が手術単独群と比較し、有意に全生存期間を延長した（全生存期間中央値 49.4 か月 vs. 24.0 か月）⁴⁾。一方で術後合併症発生率は両群間で有意差はなかった。

食道癌に対して効果があると考えられている薬剤として、タキサン系抗腫瘍薬（パクリタキセル / ドセタキセル）がある。現在、先に述べたシスプラチン+5-FU 療法にドセタキセルを加えた DCF 療法が注目されている。

JCOG9907 試験のサブグループ解析の結果から、cStage III 胸部食道癌症例において現行のシスプラチン+5-FU 療法による術前化学療法の予後上乗せ効果が十分ではない可能性が示唆されており、今後さらに強力なレジメンによる術前化学療法、あるいは局所制御をより重視した術前化学放射線療法を加える必要性が認識されている。2012 年より開始されている JCOG1109 試験は現行のシスプラチン+5-FU 療法に対する DCF 療法および術前化学放射線療法（シスプラチン+5-FU, 放射線療法 41.4Gy）の優越性を検討するランダム化比較試験であり、わが国の今後の標準治療確立のため、その結果が待たれている。

【参考文献】

- 1) Ando N, et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous

cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 4592-6.

- 2) Ando N, et al : A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). Ann Surg Oncol. 2012 ; 19 : 68-74.
- 3) Sjoquist KM, et al : Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol. 2011 ; 12 : 681-92.
- 4) van Hagen P, et al : Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012 ; 366 : 2074-84.

【Clinical Question】

CQ9 Stage II・Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法のどれを推奨するか？
--

推奨文

Stage II・Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法を行うことを弱く推奨する。 (合意率 70%, 2 回目の投票で決定した, エビデンスの強さ C)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

ii. Stage II, II CQ9 (p.*) を参照。

CQ10 Stage II・Ⅲ食道癌に術前化学療法＋根治手術を行った場合、術後補助療法を行うことを推奨するか？

推奨文

Stage II・Ⅲ食道癌に術前化学療法＋根治手術を行った場合、術後化学療法を行わないことを弱く推奨する。 (合意率 85%, エビデンスの強さ D)
--

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

ii. Stage II, II CQ10 (p.*) を参照。

CQ11 Stage II・Ⅲ食道癌に術前治療なく手術を行った場合、術後化学療法を行うことを推奨するか？

推奨文

Stage II・Ⅲ食道癌に術前治療なく手術を行い、病理組織結果でリンパ節転移陽性であった患者には術後化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 85%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

ii. Stage II, II CQ11 (p.※) を参照。

B. 化学放射線療法

■要約

食道癌において、化学放射線療法は、局所進行食道癌に対して放射線療法単独よりも、患者の生存期間を延ばすことが証明されている。非外科的治療を行う場合には、標準的な治療として位置づけられており、根治を目指した化学放射線療法は、T1-4N0-3M0 (UICC-TNM 分類第 7 版) および、M1 であっても、鎖骨上リンパ節転移のみの場合は適応となる。切除可能症例での化学放射線療法と外科手術単独との比較では、同等の有効性が期待できるとの報告もあるが、直接比較した検討はなく、臨床病期 IB/II/III (nonT4) (UICC-TNM 分類第 7 版) では、標準治療である術前化学療法+手術療法の成績が上回ると推定されるため、耐術能が問題になる場合や、手術拒否例に対するオプションとして、位置付けられている。化学放射線療法だけではなく、その後の遺残再発症例に対する救済治療を含めた治療戦略とそれに見合う放射線量、照射範囲、化学療法の選択が重要である。

1) 臨床病期 IA 期(T1bN0M0)に対する化学放射線療法

化学放射線療法の適応となるのは、内視鏡の適応とならない 2/3 周以上の周在性のもの、粘膜下層以下への浸潤を来たすものである。JCOG9708 では、完全奏効 (CR) 87.5%, 5 年生存割合 75.5%と良好な成績が示された¹⁾。治療を行っても癌の消失がみられない遺残症例は 9 例 (12.5%), 再発は 30 例 (41%) に認められたが、多くは内視鏡治療や外科的切除にて根治可能病変であり、根治切除不能病変での再発症例は 9 例であった。Stage I 症例では、CR 後も食道に再発あるいは新病変を来たすことが知られて²⁾おり、2 年目までは 3~4 か月毎、3 年目以降は 6 か月毎に CT および内視鏡検査を行い、内視鏡治療可能な時点での新病変の拾い上げが重要とされる。

また、内視鏡治療後に明らかな粘膜下浸潤や、粘膜内であっても脈管侵襲を認めるものについては、潜在的なリンパ節転移を 10~50%程度認めることが報告されており、非治癒切除と考えられる³⁾。領域リンパ節郭清を伴う手術が標準的と考えられていたが、5-FU とシスプラチンを併用した、領域リンパ節に対する予防的化学放射線療法の有用性を示唆する報告もある⁴⁾。

2) 臨床病期 IB/II/III(nonT4)に対する化学放射線療法

臨床病期 IB/II/III (nonT4) に対する化学放射線療法は手術単独と同等する報告もあった⁵⁾が、JCOG9906の結果、完全奏効(CR)割合 62.2%、3年生存割合は 44.7%、5年生存割合 36.8%と、同じ対象に対する術前化学療法+手術の成績よりも若干劣ると考えられるため、手術拒否例や、耐術能に問題のある症例などに対する、根治が期待できる治療として強く推奨される⁶⁾。米国 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) によって行われた、RTOG9405/INT0123 試験においては、5-FU (1000mg/m², day1-4, 29-32), CDDP (75mg/m², day1, 29) の化学療法に、放射線照射量 50.4Gy を併用する群と、64.8Gy を併用する群が比較されたが、64.8Gy 群では、毒性は増えたが、生存期間の延長効果を示せなかった⁷⁾。このことから、5-FU (1000mg/m², day1-4, 29-32), シスプラチン (75mg/m², day1, 29) の化学療法に、放射線照射量 50.4Gy を併用する治療法 (RTOG レジメン) は化学放射線療法の標準治療の 1 つと考えられている。わが国で行われた modified RTOG (mRTOG) レジメンの第 II 相試験では、本来の RTOG レジメンに領域リンパ節への予防照射を加えたレジメンが施行され、CR 割合 70.6%、3年生存割合 62.7%と良好な結果が示された⁸⁾。晩期毒性は 60Gy が照射された JCOG9906 に比して 50.4Gy を用いた mRTOG レジメンでは軽くなった一方、化学療法の投与量の増加に伴う、骨髄抑制や、粘膜炎、消化器症状に注意が必要である。また、後述する救済治療が積極的に行われたことも治療成績の向上に寄与しており、化学放射線療法後の救済治療を含めた上での治療戦略を考える必要性がある。mRTOG レジメンに救済治療を加えた場合の、判断規準や、救済治療の安全性などについては、JCOG0909 において、前向きに検討されている。

3) T4, 切除不能鎖骨上リンパ節転移症例に対する化学放射線療法

手術による切除は不能であるが、放射線の照射範囲内に病変が限局される場合には、化学放射線療法が標準治療となる。単施設の 5-FU+シスプラチンに放射線 60Gy を併用した第 II 相試験では、完全奏効割合 33%、3年生存割合 23%、多施設共同試験である JCOG9516 では完全奏効割合 15%、2年生存割合 31.5%と報告されており^{9, 10)}、5-FU とシスプラチンを併用した化学放射線療法が標準治療と思われる。5-FU (700mg/m², day1-4, 29-32), シスプラチン (70mg/m², day1, 29) の標準化学療法と、5-FU (200mg/m²), シスプラチン (4mg/m²) を (day1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33, 36-40) に行う低用量化学療法に、放射線照射量 60Gy をそれぞれ併用する治療法の比較では、2つのランダム化試験において、低用量化学療法に明らかなメリットを見いだせなかった^{11, 12)}。5-FU とシスプラチンにさらにドセタキセルを併用した、DCF+放射線療法の臨床試験の結果、完全奏効割合 42.1%と良好な結果が報告されているが、30%以上の Grade3/4 食道炎、発熱性好中球減少症が認められているため、適応については十分な検討が必要である¹³⁾。強力な導入化学療法後に化学放射線療法を行ったり、手術を組み合わせたりする集学的治療法が検討されている。

4) 化学放射線療法に用いられる放射線量と化学療法

RTOG8501 では、食道癌に対する放射線単独療法 (64Gy) と同時併用化学放射線療法 (5-FU+シスプラチン+50Gy) を比較し、化学放射線療法にて有意差をもって治療成績が上回ったため、化学放射線療法が推奨される¹⁴⁾。また、化学療法と放射線療法のメタアナリシスより、化学療法と放射線療法のタイミングは、同時併用が、順次併用より有意に生存期間を延長することが明らかである¹⁵⁾。また、前述の

RTOG9405/INT0123 試験においては、生存期間、局所制御割合いずれにおいても、高線量群の優越性は認められず、5-FU (1000mg/m², day1-4, 29-32), シスプラチン (75mg/m², day1, 29) の化学療法に、併用する放射線照射量は 50.4Gy と結論づけられている。日本では 60Gy の放射線量に対し、5-FU (700mg/m², day1-4, 29-32), シスプラチン (70mg/m², day1, 29) など、より少ない投与量の抗癌剤を組み合わせた報告が多い^{16,17)}。救済治療も含めた戦略の中での mRTOG レジメンも徐々に行われているが、有用性については JCOG0909 において検証が行われている。

5) 根治的化学放射線療法による有害事象

化学放射線療法の副作用は、主に急性期毒性と、晩期毒性に分類される。急性期毒性は主に化学療法と放射線療法の併用期に認められ、治療開始から、1 か月から 2 か月にわたり起こるものである。晩期毒性は放射線に伴うものが多く、治療終了後数ヶ月から数年の経過で認められる。急性期毒性は、消化器毒性、悪心、嘔吐、腎機能障害、白血球減少、食道炎、嚥下困難などがあり、制吐薬ガイドライン¹⁸⁾ や、発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン¹⁹⁾などを参照して対策を行う。晩期毒性には、放射線性肺臓炎や、胸水、心嚢水の貯留、収縮性心膜炎、甲状腺機能低下症などあり、10%程度の患者で日常生活に支障を来す^{20,21,22)}。致死的な場合もあるため、定期的なフォローアップと、呼吸困難など、自覚症状の間診が重要と、早期の対応が重要である。

6) 根治的化学放射線療法後の局所遺残, 再発例に対する救済治療

食道癌に対する化学放射線療法後に、局所に病変が遺残や再発した場合には、手術、内視鏡による局所切除により長期生存が得られる場合がある。救済手術では、R0 切除が得られた場合に長期生存することが報告されているが、同時に高い術後合併症と、在院死亡割合が指摘されている²³⁻²⁷⁾。病変が粘膜内にとどまる場合には、救済内視鏡治療が安全に施行可能である^{28,29)}。粘膜下層、固有筋層までの浸潤が疑われた場合でも光力学療法 (PDT) にて良好な効果が得られたとの報告もあり、選択肢として考えられる³⁰⁾。

表 化学放射線療法前向き臨床試験のまとめ

試験名	対象 組織型	レジメン	放射線 線量 (Gy)	完全奏効 割合 (%)	生存期間 (%)	Ref.
JCOG9708	StageIb SCC	5-FU 700mg/m ² day1-4, 29-32 cisplatin 70mg/m ² day1, 29	60	87.5	5年生存 75.50%	[1]
RTOG85-01	StageII/III	放射線単独	64	NA	5年生存 0%	[13]
	SCC, AC	5-FU 1000mg/m ² day1-4, 29-32 cisplatin 75mg/m ² day1, 29	50.4	NA	5年生存 26	
RTOG94-05	StageII/III	5-FU1000mg/m ² day1-4, 29-32 cisplatin 75mg/m ² day1, 29	50.4	NA	2年生存 31	[6]
	SCC, AC	5-FU1000mg/m ² day1-4, 29-32 cisplatin 75mg/m ² day1, 29	64.8	NA	2年生存 40	
JCOG9906	StageII/III SCC	5-FU 400mg/m ² day1-5, 8-12, 36-40, 43-47 cisplatin 40mg/m ² day1, 8, 36, 43	60	62.2	3年生存 44.7	[5]
mRTOG	StageII/III SCC	5-FU 1000mg/m ² day1-4, 29-32 cisplatin 75mg/m ² day1, 29	50.4	70.6	3年生存 63.8	[7]
JCOG9516	切除不能局所 SCC	5-FU 700mg/m ² day1-4, 29-32 cisplatin 70mg/m ² day1, 29	60	15	2年生存 31.5	[9]
JCOG0303	切除不能局所	5-FU 700mg/m ² day1-4, 29-32 cisplatin 70mg/m ² day1, 29	60	0	1年生存 55.9	[11]
	SCC	5-FU 200 mg/m ² /週5日x6週間 cisplatin 4 mg/m ² /週5日x6週間	60	1.4	1年生存 56.3	
KROSG0101 / JROSG021	StageII-IVA	5-FU 700mg/m ² day1-14, 29-42 cisplatin 70mg/m ² day1-5, 8-12, 29-33, 36-40	60	NA	2年生存 46%	[10]
	local SCC	5-FU 250 mg/m ² first 5 days of each week cisplatin 4 mg/m ² before irradiation	60	NA	2年生存 44%	
KDOG0501	切除不能局所 SCC	5-FU 400mg/m ² day1-5, 15-19, 29-33 cisplatin 40mg/m ² day1, 15, 29 docetaxel 20-40mg/m ² day 1, 15, 29	61.2	42.1	1年生存 63.2	[12]

SCC : squamous cell carcinoma, AC : adenocarcinoma, 5-FU : 5-fluorouracil, NA : Not Accessec

【参考文献】

- 1) Kato 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.
- 2) Motoori M, et al : Comparison between radical esophagectomy and definitive chemoradiotherapy in patients with clinical T1bN0M0 esophageal cancer. Ann Surg Oncol. 2012 ; 19(7) : 2135-41.
- 3) Igaki H, et al : Clinicopathologic characteristics and survival of patients with clinical Stage I squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. Eur J Cardiothorac Surg. 2001 ; 20(6) : 1089-94.
- 4) Kawaguchi G, et al : The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficialesophageal cancer. Radiat Oncol. 2015 ; 10 : 31.
- 5) Hironaka S, et al : Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3) N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 ; 57 : 425-33.
- 6) Kato K, et al ; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) : Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III

- esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : 684-90.
- 7) Minsky BD, et al : INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2002 ; 20 : 1167-74.
 - 8) Kato K, et al : Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal irradiation for Stage II-III esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 ; 43 : 608-15.
 - 9) Ohtsu A, et al : Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 1999 ; 17 : 2915-21.
 - 10) Ishida K, et al : Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol.* 2004 ; 34 : 615-9.
 - 11) Nishimura Y, et al : Long-term follow-up of a randomized Phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer (KROSG0101/JROSG021). *Jpn J Clin Oncol.* 2012 ; 42(9) : 807-12.
 - 12) Shinoda M, et al : Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). *Cancer Sci.* 2015 ; 106 : 407-12.
 - 13) Higuchi K, et al : A phase I trial of definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) for advanced esophageal carcinoma: Kitasato digestive disease & oncology group trial (KDOG 0501). *Radiother Oncol.* 2008 ; 87 : 398-404.
 - 14) Cooper JS, et al : Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA.* 1999 ; 281 : 1623-7.
 - 15) Wong RK, et al : Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ; 55(4) : 930-42.
 - 16) Nishimura Y, et al : Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003: the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) Survey. *Int J Clin Oncol.* 2012 ; 17(1) : 48-54.
 - 17) Umezawa R, et al : Long-term results of chemoradiotherapy for stage II-III thoracic esophageal cancer in a single institution after 2000 -with a focus on comparison of three protocols. *BMC Cancer.* 2015 ; 15 : 813.
 - 18) 日本癌治療学会編：制吐薬適正使用ガイドライン，2015年10月 第2版．金原出版，2015．
 - 19) 日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン．南江堂，2012．
 - 20) Ishikura S, et al : Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21(14) : 2697-702.
 - 21) Morota M, et al : Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 ; 75(1) : 122-8.

- 22) Asakura H, et al : Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2010 ; 95(2) : 240-4.
- 23) Tachimori Y, et al : Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 ; 137 : 49-54.
- 24) Swisher SG, et al : Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 ; 123 : 175-83.
- 25) Meunier B, et al : Salvage esophagectomy after unsuccessful curative chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Dig Surg.* 1998 ; 15 : 224-6.
- 26) Nakamura T, et al : Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg.* 2004 ; 188(3) : 261-6.
- 27) Takeuchi H, et al : Factors influencing the long-term survival in patients with esophageal cancer who underwent esophagectomy after chemoradiotherapy. *World J Surg.* 2010 ; 34(2) : 277-84.
- 28) Yano T, et al : Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy.* 2008 ; 40(9) : 717-21.
- 29) Makazu M, et al : Feasibility of endoscopic mucosal resection as salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for stage IB, II, and III esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus.* 2014 ; 27(1) : 42-9.
- 30) Hatogai K, et al : Local efficacy and survival outcome of salvage endoscopic therapy for local recurrent lesions after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol.* 2016 ; 11(1) : 31.

【Clinical Question】

CQ7 Stage I 食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法または放射線療法のどちらを推奨するか？

推奨文

Stage I 食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法を行うことを強く推奨する。(合意率 84.2%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

i. Stage 0, I CQ7 (p.*) を参照。

CQ8 Stage II・Ⅲ食道癌に対して、手術療法を中心とした治療と根治的化学放射線療法のどちらを推奨するか？
推奨文 Stage II・Ⅲ食道癌に対して、手術療法を中心とした治療を行うこと弱く推奨する。(合意率 70%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

ii. Stage II, II CQ8 (p.※) を参照。

CQ12 Stage II・Ⅲ・Ⅳa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学療法を行うことを推奨するか？
推奨文 Stage II・Ⅲ・Ⅳa 食道癌に対して根治的化学放射線療法後に完全奏効を得た場合、追加化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 90%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

ii. Stage II, II CQ12 (p.※) を参照。

CQ13 切除不能 StageⅣa 食道癌に対して化学放射線療法を行うことを推奨するか？
推奨文 切除不能 StageⅣa 食道癌に対して根治的化学放射線療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 85%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

第 III 章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針

iii. Stage IV, CQ13 を参照。

CQ30 切除可能食道癌に対して化学放射線療法後に遺残・再発を認めた場合、サルベージ手術を行うことを推奨するか？

推奨文

切除可能食道癌に対して化学放射線療法後に遺残・再発を認めた場合、サルベージ手術を行うことを弱く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

根治的化学放射線療法後に遺残または再発した腫瘍に対する治療方針は限られてくる。切除可能であれば手術は唯一の根治治療となり得る手段であるが、高い周術期死亡率が報告されており、その有用性は定かではない。

切除可能な化学放射線療法後の遺残・再発腫瘍に対してサルベージ手術を考慮すべきかという CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 177 編, Cochrane : 109 編, 医中誌 : 76 編が一次スクリーニングされた。二次スクリーニングを終えて、ランダム化比較試験は存在せず、10 編の症例対照研究と 3 編の症例集積に対して定性的システマティックレビューを行った。

10 編の症例対照研究では、比較対照を術前化学放射線療法群としたものが 8 編、手術単独群としたものが 1 編、何らかの理由で根治的化学放射線治療後の遺残・再発に対してサルベージ手術を行わなかった群としたものが 1 編であった。いずれも本 CQ への回答としては適切な予後比較とは言えず、サルベージ手術を行うことでの予後改善効果については不明である。サルベージ手術群における 3 年全生存率は 10 編で記載があり 17.0~50.6%¹⁻¹⁰⁾、5 年全生存率は 9 編で記載があり 25.4~50.6%^{1-3, 6-11)}であった。一方、在院死亡率については、全 13 編のうち 12 編で記載があり、合計で 10.8% (41/381)²⁻¹³⁾であった。術前化学放射線療法群と比較した 8 編の合計で、術前化学放射線療法群における在院死亡率は 4.1% (29/712)^{2, 4, 6-8, 10-12)}であり、サルベージ手術はこれと比べて高い数値であった。

全 13 編のうち、7 編がサブ解析にてサルベージ例にける予後良好因子として、R0 切除を挙げている(サルベージ例における長期生存例はいずれも R0 切除例としている)。また、もっとも症例数の多い 104 例の報告においては、遺残例の 3, 5 年全生存率 29.7%, 20.1%に対して、再発例の 3, 5 年全生存率 56.0%, 42.5%と、再発例の方が予後良好である (p 値=0.012 ; log-rank)¹⁾ことを示している。

以上より、R0 切除が見込まれる場合にサルベージ手術は考慮される治療手段であるが、死亡率の高い治療であるため、危険性や長期成績について十分なインフォームド・コンセントを得た上で、専門性の高い施設で行われるべき手術であり、慎重な対応が求められる。

【参考文献】

- 1) Wang S, et al : Prognostic analysis of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: the importance of lymphadenectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 ; 147(6) : 1805-11.
- 2) Takeuchi H, et al : Factors influencing the long-term survival in patients with esophageal cancer who underwent esophagectomy after chemoradiotherapy. World J Surg. 2010 ; 34(2) : 277-284.

- 3) Tachimori Y, et al : Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 ; 137(1) : 49-54.
- 4) Smithers BM, et al : Outcomes from salvage esophagectomy post definitive chemoradiotherapy compared with resection following preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Esophagus.* 2007 ; 20(6) : 471-7.
- 5) Nishimura M, et al : Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 ; 55(11) : 461-4 ; discussion 464-5.
- 6) Nakamura T, et al : Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg.* 2004 ; 188(3) : 261-6.
- 7) Morita M, et al : Clinical significance of salvage esophagectomy for remnant or recurrent cancer following definitive chemoradiotherapy. *J Gastroenterol.* 2011 ; 46(11) : 1284-91.
- 8) Marks JL, et al : Salvage esophagectomy after failed definitive chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2012 ; 94(4) : 1126-32 ; discussion 1132-23.
- 9) D'Journo XB, et al : Indications and outcome of salvage surgery for oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 ; 33(6) : 1117-23.
- 10) Chao YK, et al : Salvage surgery after failed chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Eur J Surg Oncol.* 2009 ; 35(3) : 289-94.
- 11) Miyata H, et al : Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2009 ; 100(6) : 442-6.
- 12) Tomimaru Y, et al : Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol.* 2006 ; 93(5) : 422-8.
- 13) Borghesi S, et al : Oesophagectomy after definitive chemoradiation in patients with locally advanced oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008 ; 20(3) : 221-6.

第 IX 章 食道癌治療後の経過観察

■要約

食道癌治療後の経過観察の目的は、(1) 再発の早期発見・早期治療、(2) 多発癌・重複癌の早期発見・早期治療である。さらに経過観察は治療後の全身管理・QOL の把握という点でも重要である。

食道癌治療後の経過観察の方法は、初回治療が何かによって、また初回治療時の癌の進行度によって分けて考える必要がある。早期発見・早期治療により長期生存が可能な場合があることを念頭において再発をフォローし、また異時性食道多発癌や合併頻度が高い胃癌や頭頸部癌を中心とした異時性他臓器重複癌の発生に留意することが重要である。コンセンサスに基づいた経過観察システムを構築し、その有効性を検証することが求められる。

1) 内視鏡的切除術後の経過観察

内視鏡的切除術後の一定の経過観察法は未だ確立していない。局所再発は、初回治療後 1 年以内に生じることが多いが 2～3 年後に認められる時もあり、長期にわたる経過観察を要する^{1, 2)}。局所再発の検索は主としてヨード染色による食道内視鏡検査を用いて行われるが、切除後 1 年間は 3 か月または 6 か月毎に行うという報告が多い¹⁻⁵⁾。分割切除例やヨード不染帯多発例は局所再発のリスクが高く、より厳重な食道内視鏡検査を要する^{1-4, 6)}。リンパ節再発・臓器再発は 2～3 年を過ぎて発見されることもあり、定期的かつ長期の経過観察が必要である^{7, 8)}。

検査法としては胸腹部造影 CT, EUS などを用いて、6～12 か月毎に行う⁹⁾。参考として経過観察法の例を挙げると、JCOG0508「粘膜下層浸潤臨床病期 I 期 (T1N0M0) 食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と化学放射線併用治療の有効性に関する第 II 相試験」では、4 か月毎の診察・頸部～腹部造影 CT, 腫瘍マーカー SCC の測定を EMR 後 3 年間行うことになっている。

2) 根治手術後の経過観察

わが国の根治手術後の再発は 29～43%に認められ、再発例のうち約 85%は術後 2 年以内の早期に認められるが、それ以後の再発もあり注意を要する¹⁰⁻¹²⁾。再発形式としては、リンパ節再発・局所再発・臓器再発・播種性再発があるが、複合再発であることも多い¹²⁾。

実際の食道癌根治切除後の経過観察法は施設毎に決められているのが現状で、定期的経過観察の有用性や有効な経過観察法を明らかにした報告はない。日本食道学会の食道癌診療ガイドライン検討委員会が行なった全国調査¹³⁾によると、切除後の最初の 2 年以内は年 4 回以上、3 年目以後は年 2 回以上、腫瘍マーカーや CT を中心とした画像診断を含むフォローアップを 5 年目まで継続している施設が多いが、10 年間行う施設もある。実際は、主として胸腹部造影 CT, 上部消化管内視鏡などが中心に行われ、必要に応じて頸部・腹部 US, 骨シンチや PET-CT が行われる。CT の頻度は 3～6 か月毎の施設が多く、進行度に応じて、また術後年数に応じて変化する場合が多い。

3) 根治的化学放射線療法後の経過観察

根治的化学放射線療法後の経過観察法は、通常は CT および食道内視鏡検査などが用いられるが、頻度や観察期間について、その妥当性を示す報告はない。全国調査¹³⁾によると、化学放射線療法終了 1 年目

は 大部分 3 か月毎, さらにステージ II 以上の進行癌の場合は, 多くは 3 年目まで同様の経過観察を継続し, 調査が行われた全施設, 少なくとも治療後 5 年間は経過観察を行っていた。化学放射線療法後の遺残や再発としては食道原発巣やリンパ節再発が多く, その大部分は治療開始から 1~2 年以内である。

食道癌の根治的放射線療法後は, 再発の検索のみならず, 放射性肺炎, 胸水, 心嚢水など放射線治療の晩期障害に対する経過観察も必要である¹⁴⁾。これらは, 患者の QOL を大きく損ねることもあり, 晩期障害による死亡もあり得る。

4) 異時性食道多発癌および他臓器重複癌に対する留意

食道癌は異時性に食道内に多発癌を生じることの比較的多い疾患である。また胃癌や頭頸部癌など異時性他臓器癌の発生も稀ではない^{15, 16)}。このことを念頭に上部消化管内視鏡検査を施行し, 咽頭から全食道(手術例では残存食道)および胃にかけて定期的かつ慎重に観察していく必要がある。特に, ヨード不染帯多発例や頭頸部癌合併例では異時性頭頸部の発生に特に留意が必要である^{16, 17)}。頭頸部表在癌の発見には狭帯域光観察(NBI)を併用した拡大内視鏡が有用である¹⁸⁾。さらに大腸癌, その他の癌の発生にも留意していく必要がある。

【参考文献】

- 1) Katada C, et al : Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc.* 2005 ; 61(2) : 219-25.
- 2) Esaki M, et al : Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2007 ; 39(1) : 41-5.
- 3) Ishihara R, et al : Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc.* 2008 ; 68(6) : 1066-72.
- 4) Takahashi H, et al : Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010 ; 72(2) : 255-64, 264 e1-2.
- 5) Toyonaga T, et al : 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc.* 2013 ; 27(3) : 1000-8.
- 6) Urabe Y, et al : Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2009 ; 41(4) : 304-9.
- 7) Katada C, 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(9) : 779-83.
- 8) Ono S, et al : Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2009 ; 70(5) : 860-6.
- 9) Katada C, et al : Surveillance after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc.* 2013 ; 25 Suppl 1 : 39-43.
- 10) Toh Y, et al : Follow-up and recurrence after a curative esophagectomy for patients with

esophageal cancer: the first indicators for recurrence and their prognostic values. Esophagus. 2010 ; 7(1) : 37-41.

- 11) Kunisaki C, et al : Surgical outcomes in esophageal cancer patients with tumor recurrence after curative esophagectomy. J Gastrointest Surg. 2008 ; 12(5) : 802-10.
- 12) Sugiyama M, et al : Patterns and time of recurrence after complete resection of esophageal cancer. Surg Today. 2012 ; 42(8) : 752-8.
- 13) Toh Y, et al : A Nation-wide survey of follow-up strategies after a curative esophagectomy or a complete response by definitive chemoradiotherapy for the patients of esophageal cancer in Japan. Esophagus. 2016 ; 13(2) : 173-81.
- 14) Ishikura S : Long-Term Toxicity After Definitive Chemoradiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus. Journal of Clinical Oncology. 2003 ; 21(14) : 2697-702.
- 15) Chuang SC, et al : Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: a pooled analysis of 13 cancer registries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 ; 17(6) : 1543-9.
- 16) Morita M, et al : Surgical strategies for esophageal cancer associated with head and neck cancer. Surg Today. 2013 ; 44(9) : 1603-10.
- 17) Hori K, 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(5) : 858-66.
- 18) Katada C, et al : Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy. 2010 ; 42(3) : 185-90.

【Clinical Question】

CQ31 治療により一旦完治が得られた場合のフォローアップとして、高頻度の画像診断、低頻度の画像診断、画像診断を用いないフォローアップのいずれを推奨するか？

推奨文

治療により一旦完治が得られた場合のフォローアップとして、高頻度な画像診断を含めたフォローアップを行うことを弱く推奨する。(合意率 85%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

食道癌に対する外科的完全切除や根治的化学放射線療法により寛解が得られた患者のフォローアップの方法についての検討をした比較研究は少ない。

根治的治療後のフォローアップに関する本 CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 324 編、Cochrane : 274 編、医中誌 : 183 編が抽出された。一次、二次スクリーニングを経て、9 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。異なるフォローアップ法の間での成績の比較について

ては、唯一カナダより報告されている。それによると、完全切除後のフォローアップとして画像診断の併用の有無によって再発や死亡のリスクには差はなかったが、本研究は下部食道・胃の癌（多くは腺癌）を対象とした症例数の少ない後ろ向き試験である¹⁾。

切除後に高頻度の画像診断を含めたフォローアップを行った報告によると、問診や血液検査値では異常なく、CTを中心とした画像のみで発見される頻度も25～60%である²⁻⁴⁾。また食道癌の再発例のうち約85%は術後2年以内の早期に診断されている³⁻⁵⁾。一方、再発後の治療の効果については、根治切除が得られた後に、単発のリンパ節など限局した領域に再発が生じた食道癌患者に対して、完治を目指した手術、(化学)放射線療法は有用である(CQ33を参照)。また、根治的化学放射線療法後は再発のみならず、放射線性肺臓炎、胸水や心嚢水の貯留など放射線治療の晩期障害に対する経過観察も必要である⁶⁾。

以上のような背景を踏まえ、わが国では画像診断を併用したフォローアップを行うことが多く、特に治療後早期には頻回に行われるのが現状である。日本食道学会の食道癌診療ガイドライン検討委員会が行なった全国調査⁷⁾によると、切除後の最初の2年以内は年4回以上、3年目以後は年2回以上、腫瘍マーカーやCTを中心とした画像診断を含むフォローアップを大部分の施設が5年目まで（さらに約7割が7年まで）継続していることが多い。根治的化学放射線療法後では、切除後より短い間隔で行われることが多い。一方、NCCNのガイドライン⁸⁾では、食道切除または根治的化学放射線療法後は「無症状の場合、2年間は3～6か月毎、その後3～5年間は6～12か月毎、それ以降は年に一度、問診と診察を行い、臨床的に必要と考えられた時に血液生化学検査、消化管内視鏡及び生検、画像検査が加えられる」と記載されているが、その根拠は示されていない。わが国におけるフォローアップのコストは保険診療のため比較的低い、その効果と総医療費の増加のバランスに関する検討⁹⁾、さらに頻回の画像診断による放射線被曝の問題などの検討は全くなされていないことにも留意が必要である。しかしながら、仮に生存率向上に繋がらないと分かっているにもかかわらず、患者は画像診断によるフォローアップを希望するという報告があることも重要である¹⁰⁾。

【参考文献】

- 1) Peixoto RD, et al : Patterns of surveillance following curative intent therapy for gastroesophageal cancer. *Gastrointest Cancer*. 2014 ; 45 : 325-33.
- 2) Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol*. 2013 ; 8 : 1558-62.
- 3) Toh Y, et al : Follow-up and recurrence after a curative esophagectomy for patients with esophageal cancer: the first indicators for recurrence and their prognostic values. *Esophagus*. 2010 ; 7 : 37-43.
- 4) Abate E, et al : Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing. *J Am Coll Surg*. 2010 ; 210 : 428-35.
- 5) Sugiyama M, et al : Patterns and time of recurrence after complete resection of esophageal cancer. *Surg Today*. 2012 ; 42 : 752-8.
- 6) Ishikura S, et al : Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 : 2697-702.
- 7) Toh Y, et al : A nation-wide survey of follow-up strategies for the patients of esophageal cancer

after a curative esophagectomy or a complete response by definitive chemoradiotherapy in Japan. Esophagus. 2016 ; 13(2) : 173-81.

- 8) Ajani JA, et al : Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. J Natl Compr Cancer Netw. 2015 ; 13 : 194-227.
- 9) Polinder S, et al : Cost comparison study of two different follow-up protocols after surgery for oesophageal cancer. Eur J Cancer. 2009 ; 45 : 2110-5.
- 10) Blom RL, et al : Patient preferences in screening for recurrent disease after potentially curative esophagectomy. Dig Surg. 2012 ; 29 : 206-12.

CQ32 治療により一旦完治が得られた患者において、腫瘍マーカー(CEA, SCC 抗原など)の定期的な測定を行うことを推奨するか？

推奨文

治療により一旦完治が得られた患者において、腫瘍マーカー(CEA, SCC 抗原など)の定期的な測定を行うことを弱く推奨する。(合意率 90%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

食道癌治療後のフォローアップでは、画像検査に加え腫瘍マーカーを測定することが多い。本 CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 178 編、Cochrane : 102 編、医中誌 : 131 編が抽出された。腫瘍マーカー非測定を対象とした介入試験は 0 編で、すべて症例集積による観察研究であった。一次、二次スクリーニングを経て、13 編の観察研究に対してシステマティックレビューを行った。

現在、食道癌で保険適用となっている腫瘍マーカーは、CEA, SCC 抗原, p53 抗体である。扁平上皮癌の腫瘍マーカーとして CYFRA21-1 があるが、保険適用外である。腫瘍マーカーの上昇が再発と相関するという報告や^{1,2)}、画像診断に先行するという報告^{2,3)}があるが、多くは少数例の比較的以前の報告である。画像診断が進歩した近年、定期的な腫瘍マーカーの測定が単独で早期発見に有用であるかは不明である。コスト面での有益性の検討も全くなされていない。2007 年に保険適用となった血清 p53 抗体は、表在癌でも比較的感度が高いと報告されているが⁴⁾、治療後の再発のモニタリングとしての有用性を示す報告は少ない。

日本食道学会の食道癌診療ガイドライン検討委員会が行なった全国調査⁵⁾によると、わが国では大半の施設で再発診断として CEA, SCC 抗原が測定されており、その頻度は治療後の最初の 3 年間は年 4 回、4 年目から 6 年目まで年 2 回であることが多かった。

【参考文献】

- 1) 牧田英俊, 他 : 食道扁平上皮癌患者における術後経時的腫瘍マーカー測定の意義-再発例からの検討-. 日消外会誌. 2004 ; 37 : 1805-12.
- 2) Kawaguchi H, et al : CYFRA 21-1 determination in patients with esophageal squamous cell

carcinoma: clinical utility for detection of recurrences. *Cancer*. 2000 ; 89 : 1413-7.

- 3) Clark GW, et al : Carcinoembryonic antigen measurements in the management of esophageal cancer: an indicator of subclinical recurrence. *Am J Surg*. 1995 ; 170 : 597-600.
- 4) Shimada H, et al : Serum p53 antibody is a useful tumor marker in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2000 ; 89 : 1677-83.
- 5) Toh Y, et al : A nation-wide survey of follow-up strategies for esophageal cancer patients after a curative esophagectomy or a complete response by definitive chemoradiotherapy in Japan. *Esophagus*. 2016 ; 13(2) : 173-81.

Draft

第 X 章 再発食道癌に対する治療

■要 約

食道癌の初回治療に関しては内視鏡的治療・根治手術・根治的化学放射線療法など多岐にわたるため、再発食道癌の治療も初回治療の種類によって個別に考える必要がある。さらに、再発形式がリンパ節再発か局所再発か遠隔臓器再発か、または複合再発かによって治療法が異なり、また再発時の患者の全身状態も治療法の選択に影響を与える。再発食道癌に対する治療についての大規模臨床試験は行いにくいいため、その有用性に関するエビデンスは少ないのが現状である。根治的化学放射線療法後のサルベージ手術など、再発の種類によっては治癒が得られる場合もあるが、腫瘍増悪の抑制あるいは QOL の改善を目的とした治療が行われることが多い。

1) 内視鏡的切除術後の再発に対する治療

内視鏡的粘膜切除後の局所再発は、初回治療後 1 年以内に生じることが多いが 2～3 年後に認められる時もある。近年、臨床研究として、内視鏡的切除術の適応が拡大されつつある¹⁾。内視鏡的切除術後の追加治療の適応や種類は一定でなく、経過観察のみの症例もみられる²⁾。(第 IV 章 内視鏡治療 p.* 参照)

2) 根治手術後の再発に対する治療

わが国の食道癌根治手術後の再発は 28～47% に認められ^{1,4)}、欧米からの報告では 50% 以上の再発も稀ではない^{5,6)}。再発形式は、リンパ節・局所再発が 22～68% に、遠隔臓器転移が 12～51% に生じ、両者の複合再発も 7～27% にみられている。リンパ節再発の中では頸部・上縦隔の再発が多く、遠隔臓器再発では肺・肝・骨・脳の順に多いとされる。小腸や結腸への転移もある^{1,2)}。

食道癌根治切除後の再発例の生存率は極めて不良であり、再発診断時からの生存期間中央値は 5～10 か月である。一方、長期生存または完治する症例も報告されているため、再発巣に対する積極的治療も検討され得る^{1,16)}。

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

3) 根治的化学放射線療法後 CR 例の再発に対する治療

近年、切除不能食道癌に対してのみならず、切除可能と判断される食道癌に対しても初回治療として根治的化学放射線療法が選択される機会が増えてきている。完全奏効例も多く得られているが、局所再発を含めて再発症例も多い。再発に対する治療法は、病態や全身状態によりさまざまであり一定の見解はないが、再発が限局性の場合には、手術や内視鏡的切除などのサルベージ治療が行われることもある^{8,17-23)}。(第 VIII 章 集学的治療法 B. 化学放射線療法 : p.* , サルベージ手術に関しては CQ30 : p.* 参照)。

【参考文献】

- 1) 藤也寸志, 他 : 【進行食道癌の治療 エビデンスレベルと治療成績の向上を目指して】根治切除後の再発治療とフォローアップ法. 消外. 2008 ; 31 : 1653-62.
- 2) 桑野博行, 他 : 消化器がんの術後フォローアップとサーベイランス「食道癌」. 消外. 2009 ; 32 : 1017-27.
- 3) Toh Y, et al : Follow-up and recurrence after a curative esophagectomy for patients with esophageal cancer: the first indicators for recurrence and their prognostic values. *Esophagus*. 2010 ; 7 : 37-43.
- 4) Miyata H, et al : Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal squamous cell carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2011 ; 18 : 3353-61.
- 5) Kato H, et al : Classification of recurrent esophageal cancer after radical esophagectomy with two- or three-field lymphadenectomy. *Anticancer Res*. 2005 ; 25 : 3461-8.
- 6) Abate E, et al : Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing. *J Am Coll Surg*. 2010 ; 210 : 428-35.
- 7) Jingu K, 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.
- 8) Watanabe M, 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.
- 9) Watanabe M, et al : Salvage lymphadenectomy for cervical lymph node recurrence after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus*. 2012 ; 25 : 62-6.
- 10) Nakamura T, et al : Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2008 ; 15 : 2451-7.
- 11) Tsuchida E, 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.
- 12) Zhu YL, 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.
- 13) Baxi SH, 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.
- 14) Shioyama Y, et al : Radiation therapy for recurrent esophageal cancer after surgery: clinical results and prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 ; 37 : 918-23.
- 15) Yamashita H, et al : Salvage radiotherapy for postoperative loco-regional recurrence of esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2005 ; 18 : 215-20.
- 16) Ichida H, et al : Pattern of postoperative recurrence and hepatic and/or pulmonary resection for

- liver and/or lung metastases from esophageal carcinoma. World J Surg. 2013 ; 37 : 398-407.
- 17) Wang S, et al : Prognostic analysis of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: the importance of lymphadenectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 ; 147 : 1805-11.
 - 18) Chen Y, et al : Comparison of salvage chemoradiation versus salvage surgery for recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive radiochemotherapy or radiotherapy alone. Dis Esophagus. 2014 ; 27 : 134-40.
 - 19) Tachimori Y, et al : Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 ; 137 : 49-54.
 - 20) Takeuchi M, et al : Salvage endoscopic submucosal dissection in patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Scand J Gastroenterol. 2013 ; 48 : 1095-101.
 - 21) Makazu M, et al : Feasibility of endoscopic mucosal resection as salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for stage IB, II, and III esophageal squamous cell cancer. Dis Esophagus. 2014 ; 27 : 42-9.
 - 22) Yano T, et al : Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy. 2008 ; 40 : 717-21.
 - 23) Matono S, et al : Salvage lymphadenectomy without esophagectomy is an option for recurrent or residual lymph nodes after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. Esophagus. 2014 ; 11 : 197-203.

【Clinical Question】

CQ33 根治切除後に限局した領域に再発が生じた場合、根治を目指した積極的治療を行うことを推奨するか？

推奨文

根治切除後に限局した領域に再発が生じた場合、根治を目指した手術、(化学)放射線療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 70%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

根治切除後に限局した領域に再発が生じた場合、根治を目指した積極的治療を行うことを推奨するかという本 CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 68 編, Cochrane : 177 編, 医中誌 : 24 編が抽出された。一次、二次スクリーニングを経て、10 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

根治手術後の限局した領域に再発が生じた際、根治を目指した治療としては、手術もしくは(化学)

放射線療法が挙げられる。頸部リンパ節など限局性のリンパ節再発に対する手術に関しては、これまでいくつかの研究でその有用性が示されているが¹⁻³⁾、いずれも単一群での観察研究による報告である。根治手術後の限局性再発に対する（化学）放射線療法の有用性を示す報告は比較的多く⁴⁻⁹⁾、実臨床においても広く行われている治療法であるが、化学療法単独など他の治療法との前向き比較試験での評価は行われていないのが現状である。臓器再発に対する切除術に関しては少数例での検討に留まっており¹⁰⁾、その有用性は不明である。

どのような再発の状況なら根治が期待できるかの基準は明らかでなく、医療費の問題を含めて根治を目指した積極的治療を行うことの益と害については明確な答えがだせない。しかし、積極的治療に対する患者（家族）の希望は、日常診療において比較的大きいと考えられる。患者に予後や有害事象について十分な説明をした上で、患者の希望も考慮してその適応を決定するべきである。

【参考文献】

- 1) Watanabe M, 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.
- 2) Watanabe M, et al : Salvage lymphadenectomy for cervical lymph node recurrence after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus.* 2012 ; 25 : 62-6.
- 3) Nakamura T, et al : Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2008 ; 15 : 2451-7.
- 4) Tsuchida E, 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.
- 5) Zhu YL, 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.
- 6) Baxi SH, 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.
- 7) Shioyama Y, et al : Radiation therapy for recurrent esophageal cancer after surgery: clinical results and prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 ; 37 : 918-23.
- 8) Jingu K, 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.
- 9) Yamashita H, et al : Salvage radiotherapy for postoperative loco-regional recurrence of esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2005 ; 18 : 215-20.
- 10) Ichida H, et al : Pattern of postoperative recurrence and hepatic and/or pulmonary resection for liver and/or lung metastases from esophageal carcinoma. *World J Surg.* 2013 ; 37 : 398-407.

第 XI 章 緩和医療

■要約

緩和医療は全ての癌領域で共通に行われるべき医療であるが、食道癌においては特に、嚥下障害、栄養障害、瘻孔による咳嗽などにより QOL の低下を来たす場合が多く、治療の初期から症状緩和や QOL 保持・改善のための治療法を検討するべきである。しかしながら、その方法の決定は個々の施設に委ねられており、今後の評価が必要な分野である。全ての医療者が緩和医療に関する知識・技術に習熟していかなければならない。

WHO (2002) によると、緩和ケアは「生命を脅かす疾患に伴う問題に直面する患者と家族に対し、痛みや身体的、心理社会的、スピリチュアルな問題を早期から正確にアセスメントし、解決することにより、苦痛の予防と軽減を図り、生活の質 (QOL) を向上させるためのアプローチである」と定義される。平成 26 年度の第 2 期がん対策推進基本計画においては、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が重点的に取り組むべき課題に挙げられている¹⁾。以上のことは、全ての癌患者に対して共通であり、日常診療として行われているが、担当医師・看護師のみならず緩和ケア専門医・精神腫瘍学専門医・臨床心理士・歯科医・薬剤師・社会福祉士・理学療法士などがチーム医療を行う必要がある。癌性疼痛に対しては、日本緩和医療学会作成の「がん疼痛治療ガイドライン」に基づいた方法が推奨される²⁾。

食道癌においては、診断時から食道狭窄による嚥下障害や栄養障害、誤嚥・瘻孔による咳嗽、腫瘍による胸痛などを伴い、QOL の低下を来している場合が少なくない。治癒を目的とした治療の場合でも、初期からの症状緩和や QOL の維持・改善のための治療を併せて行っていくことが重要である^{3,4)}。

食道癌終末期患者に対する緩和ケアにおいては、食道狭窄による嚥下障害とそれによる栄養障害、気道狭窄や気道との瘻孔に起因する症状、遠隔転移による悪液質などの症状、高 Ca 血症などが特に問題になる。その中でも食道狭窄症状や気道狭窄症状、瘻孔に起因する症状の改善としては、姑息的治療として放射線療法、化学放射線療法、食道ステント挿入、気管ステント挿入、食道バイパス手術などが行われることがある^{5,6)}。(第 VII 章放射線療法 p.*、第 VIII 章集学的治療 B. 化学放射線療法 p.* 参照)

切除不能食道癌の嚥下困難の改善を目的とした治療法に関しては、2014 年の Cochrane Database Systemic Review において、自己拡張型食道メタリックステントが、プラスチックステントや他の方法より有効かつ即効性があることが示されている⁷⁾。ただし、ステント挿入による合併症発生や QOL の低下、挿入後の疼痛などの可能性もあることも留意しておかなければならず、施行時には十分な説明と同意のもとにそれらを行うことが求められる。食道ステント挿入以外では、放射線腔内照射、レーザー照射、温熱療法、エタノール注入などが食道通過障害の解除療法として報告されている。放射線腔内照射は、通過障害解除の即効性は食道ステントに比べて劣るものの、合併症の発生率が低く通過障害改善の持続も優れ、生存期間の延長と QOL 改善も期待できる治療法として、食道ステント挿入の代替治療法になり得ると報告されている⁷⁾。しかし、腔内照射単独治療は、わが国ではほとんど行われていない (第 VII 章放射線療法 p.* 参照)

食道気道瘻を形成した症例は、繰り返す誤嚥と肺炎で QOL の低下を来たすが、自己拡張型食道カバー付きステント挿入、場合によっては気管ステントとのダブルステント挿入の有効性を示す報告があ

る¹⁰⁾。

根治的化学放射線ないし放射線療法後で根治手術が期待できない高度狭窄症例などにおいて、食道ステント挿入が困難あるいは危険であると判断された場合、在宅療法への移行を目的として栄養瘻の造設が行われる。通常内視鏡を用いて造設可能な経皮的内視鏡的胃瘻造設術は有効であり、高度狭窄例に対して集学的治療施行前に行われる場合もある¹¹⁾。細径内視鏡も通過困難な高度狭窄例や腹部手術の既往などにより経皮的内視鏡的胃瘻造設術が困難な症例においては、開腹下に胃瘻や空腸瘻造設が行われる。

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

【参考文献】

- 1) 厚生労働省：がん対策推進基本計画. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan_keikaku.html
- 2) 日本緩和医療学会，がん疼痛治療ガイドライン委員会編：がん疼痛治療ガイドライン．金原出版，2014.
- 3) Freeman RE, et al : Palliative therapy for patients with unresectable esophageal carcinoma. Surg Clin North Am. 2012 ; 92(5) : 1337-51.
- 4) 藤 也寸志：姑息的治療と緩和医療．桑野博行編，エキスパートが伝える食道外科 Up-to-date. 中外医学社，pp289-98, 2010.
- 5) Schweigert M, et al : Oesophageal cancer--an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 ; 10(4) : 230-44.
- 6) Amdal CD , et al : Patient-reported outcomes evaluating palliative radiotherapy and chemotherapy in patients with oesophageal cancer: a systematic review. Acta Oncol. 2013 ; 52(4) : 679-90.
- 7) Dai Y, et al : Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; 10 : CD005048.
- 8) Hürtgen M, et al : Treatment of malignant tracheoesophageal fistula. Thorac Surg Clin. 2014 ; 24(1) : 117-27.
- 9) Margolis M, et al : Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodality therapy in patients with esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 2003 ; 76(5) : 1694-7.

【Clinical Question】

CQ 34-1 根治的治療適応外の食道癌に対する緩和治療として、緩和的放射線療法施行前に食道ステント挿入を行うことを推奨するか？

推奨文

根治的治療適応外の食道癌に対する緩和治療として、緩和的放射線療法施行前に食道ステント挿入を行うことを弱く推奨する。(合意率 80%, エビデンスの強さ C)

公聴会の結果をもとに再審議予定

CQ 34-2 根治的治療の可能性のある食道癌に対して、放射線療法施行前に食道ステント挿入を行うことを推奨するか？

推奨文

根治的治療の可能性のある食道癌に対して、放射線療法施行前に食道ステント挿入は行わないことを強く推奨する。(合意率 80%, エビデンスの強さ D)

<解説文>

食道の悪性狭窄・瘻孔を有する食道癌患者に対して、放射線療法を施行前の食道ステント挿入は推奨されるかという本 CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 182 編, Cochrane : 117 編, 医中誌 : 87 編が抽出された。一次、二次スクリーニングを経て、2 編のランダム化比較試験と、4 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

ステント挿入による早期の嚥下困難の改善と放射線治療によるその効果の維持を目的とした食道ステント挿入後の放射線治療の効果に関して、近年 2 つのランダム化比較試験^{1,2)}において、根治的治療の適応がないと判断された食道の悪性狭窄を有する食道癌患者に対して、ステント挿入後に放射線治療を行った群 (1 つ¹⁾は irradiation ステントであり、わが国での使用は現在できない) は、ステント挿入のみの群に比して嚥下困難の改善や生存延長が期待され、さらに合併症の増加はないことが示されている。観察研究³⁻⁵⁾においては、嚥下困難の改善や生存率延長が期待できるとするものと差がないとするものがあるが、いずれの研究においてもステント挿入後の放射線治療により有害事象が増加することはないと報告されている。ただし、これらの報告における放射線照射量は、30Gy²⁾, 40Gy 以上⁴⁾ などさまざまであり、結果の解釈には注意を要する。また、食道気管 (気管支) 瘻に関しては、対象に含まれる場合と含まれない場合があり、瘻孔を有する患者に対するステント挿入後の放射線治療の有効性や安全性は不明である。これらの研究の対象の多くは、根治的治療適応外の緩和的治療の対象症例であると考えられ、根治的治療の可能性が残されている状況ではないことに留意する必要がある。

一方、2003 年に報告された日本食道疾患研究会 (日本食道学会) のアンケート調査では、食道狭窄や瘻孔があるが根治の可能性が残されている進行食道癌患者 (大部分 StageII または III) に対して、放射線療法施行前、施行中にステント挿入を行った場合、瘻孔形成やこれに伴う消化管出血などの致死性有害事象が高頻度に認められた⁵⁾ ため、前回のガイドラインでは、「(化学) 放射線療法奏効例では狭窄の

解除、予後の改善も期待できる現状では、早期のステント挿入は避けるべきである」と記載されている。これ以後に、この事実を否定する研究結果はわが国からも出ておらず、本ガイドラインでも採用されるべきものであると考えられる。患者が早期の嚥下困難の改善を希望する場合もあるが、十分な説明の上で根治的治療を勧めることが望まれる。ただし、近年、欧米では食道狭窄を伴う切除可能局所進行食道癌に対して、主としてプラスチックステントを挿入して栄養改善を図りながら術前化学放射線療法を行うことも試みられているが、その有効性や安全性は明らかにはなっておらず、有害事象により根治食道切除が不能になる症例もあるため、推奨できないとする総説もあり⁷⁾、現在のところわが国では採用されていない。

【参考文献】

- 1) Zhu HD, et al : Conventional stents versus stents loaded with (125)iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : 612-9.
- 2) Javed A, et al : Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. *J Gastrointest Cancer.* 2012 ; 43 : 63-9.
- 3) Liu N, et al : Radioactive self-expanding stents give superior palliation in patients with unresectable cancer of the esophagus but should be used with caution if they have had prior radiotherapy. *Ann Thorac Surg.* 2014 ; 98 : 521-6.
- 4) Jiang XJ, et al : Endoscopic stenting and concurrent chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer: a case-control study. *World J Gastroenterol.* 2012 ; 18 : 1404-9.
- 5) Rueth NM, et al : Esophageal stenting and radiotherapy: a multimodal approach for the palliation of symptomatic malignant dysphagia. *Ann Surg Oncol.* 2012 ; 19 : 4223-8.
- 6) Nishimura Y, et al : Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents: a questionnaire survey of the Japanese Society for Esophageal Diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ; 56 : 1327-32.
- 7) Jones CM, et al : Should oesophageal stents be used before neo-adjuvant therapy to treat dysphagia in patients awaiting oesophagectomy? Best evidence topic (BET). *Int J Surg.* 2014 ; 12 : 1172-80.

CQ 35 放射線療法，化学放射線療法後に高度狭窄が残存しかつ根治切除が不可能である食道癌に対して，食道ステントを挿入することを推奨するか？

推奨文

放射線療法，化学放射線療法施行後に高度狭窄が残存し，経口摂取に対する要望が強い場合には，合併症について十分な説明を行ったうえで食道ステント挿入を行うことを弱く推奨する。（合意率 80%，エビデンスの強さ C）

<解説文>

放射線療法，化学放射線療法後に高度狭窄が残存しかつ根治切除が不可能である患者に対して，食道ステントを挿入することを推奨するかという本 CQ に対して文献検索を行ったところ，PubMed：182 編，Cochrane：117 編，医中誌：87 編が抽出された。一次，二次スクリーニングを経て，1 編のメタアナリシスと 3 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

放射線療法，化学放射線療法後に高度狭窄が残存しかつ根治切除が不可能である症例に対して食道ステントを挿入した場合，誤嚥性肺炎や食道気道瘻¹⁾や致死的な出血²⁾など重篤な合併症を併発することを示した観察研究がある。しかしながら，2010 年に報告されたメタアナリシスにおいてのサブグループ解析によって，先行する化学放射線療法が，ステント挿入による合併症発生率，挿入手技に起因する死亡や全生存率の短縮に影響を及ぼすことはないことが示されている³⁾。ただし，このメタアナリシスは自己拡張型ステント挿入とそれ以外の治療の効果の比較に関するランダム化比較試験によるものであり，放射線療法後のステント挿入の効果と害の比較を主題にしたものではない。こうした症例で経口摂取に対する要望が強い場合には，食道ステント挿入により重篤な合併症が発症することがあることを説明し，益と害のバランスを考慮して適応を決定すべきである。

【参考文献】

- 1) Lecleire S, et al : Prior chemoradiotherapy is associated with a higher life-threatening complication rate after palliative insertion of metal stents in patients with oesophageal cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2006 ; 23 : 1693-702.
- 2) Qiu G, et al : The impact of prior radiotherapy on fatal complications after self-expandable metallic stents (SEMS) for malignant dysphagia due to esophageal carcinoma. Dis Esophagus. 2013 ; 26 : 175-81.
- 3) Sgourakis G, et al : The use of self-expanding stents in esophageal and gastroesophageal junction cancer palliation: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. Dig Dis Sci. 2010 ; 55 : 3018-30.

第 XII 章 バレット食道およびバレット癌に対する診療

■要約

バレット粘膜を有する食道をバレット食道と呼ぶ^{1,2)}。バレット粘膜は内視鏡で確認できる胃から連続性に食道に延びる円柱上皮のことであり、組織学的な特殊円柱上皮化生の確認は必要としない^{1,3-8)}。バレット粘膜の診断には食道胃接合部の同定が必要であるが、原則として内視鏡による食道下部柵状血管の下端を食道胃接合部とする¹⁾。バレット粘膜は組織学的には①円柱上皮下の粘膜層内の食道腺導管あるいは粘膜下層の固有食道腺、②円柱上皮内の扁平上皮島、③円柱上皮下の粘膜筋板の二重構造のうち、いずれかの所見が認められる¹⁾。バレット癌はバレット粘膜に生じた腺癌と定義される¹⁾。早期癌、表在癌、進行癌の定義は食道癌と同一であるが、深層粘膜筋板が本来の粘膜筋板として取り扱われる¹⁾。バレット癌の治療はその占居部位における食道扁平上皮癌に準じて行われる¹⁾。内視鏡的切除術の適応は、現時点では壁深達度が粘膜固有層内にとどまるもの（EP、SMM および LPM）とされるが、症例の積み重ねが必要である。

【参考文献】

- 1) 日本食道学会編：臨床・病理食道癌取り扱い規約，第 11 版．金原出版，2015.
- 2) Naef AP, et al : Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. J Thorac Cardiovasc Surg. 1975 ; 70 : 826-35.
- 3) Armstrong D : Review article: towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's oesophagus and columnar metaplasia. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20 Suppl 5: 40-7; discussion 61-2.
- 4) Sharma P, et al : The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology. 2006 ; 131 : 1392-9.
- 5) Spechler SJ, et al : History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2010 ; 138 : 854-69.
- 6) Takubo K, et al : Differences in the definitions used for esophageal and gastric diseases in different countries: endoscopic definition of the esophagogastric junction, the precursor of Barrett's adenocarcinoma, the definition of Barrett's esophagus, and histologic criteria for mucosal adenocarcinoma or high-grade dysplasia. Digestion. 2009 ; 80 : 248-57.
- 7) Riddell RH, et al : Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink--is intestinal metaplasia dead? Am J Gastroenterol. 2009 ; 104 : 2588-94.
- 8) 日本消化器病学会編：胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン，改定第 2 版．南江堂，2015.

【Clinical Question】

CQ36-1 バレット食道をスクリーニングすることを推奨するか？

推奨文

バレット食道をスクリーニングすることを弱く推奨する。(合意率 95%, エビデンスの強さ D)

CQ36-2 バレット食道をサーベイランスすることを推奨するか？

推奨文

バレット食道をサーベイランスすることを弱く推奨する。(合意率 80%, 2 回目の投票で決定した[初回 60%, 2 回目 80%], エビデンスの強さ D)

<解説文>

一般にバレット食道を拾い上げることをスクリーニング、発見されたバレット食道をフォローアップすることをサーベイランスと言う。

バレット食道, サーベイランス, フォローアップ, スクリーニングというキーワードで文献検索を行ったところ, PubMed : 251 編, Cochrane : 142 編, 医中誌 : 155 編が検出され, 一次スクリーニングされた。そのうち 13 編は同じ論文が複数の検索で重複して検出されており, 追加した 5 編と合わせて 540 編が一次スクリーニング対象となった。二次スクリーニングを終えて, 51 編の研究 (2 編のメタアナリシスと 18 編のランダム化比較試験, 2 編のコホート研究, 11 編の症例対照研究, 13 編の横断研究, 1 編の後ろ向き観察研究, 3 編の総説) に対して定性的システマティックレビューを行った。

①スクリーニングすべき対象はどのような患者か? ②スクリーニングの方法は? ③サーベイランスを行うべきか? ④サーベイランスを行うべき対象はどのような患者か? ⑤サーベイランスの方法は? ⑥サーベイランスの間隔は? 以上の項目に分けてシステマティックレビューを行った。

①スクリーニングすべき対象については, 1 編の横断研究と 2 編の症例対照研究があった。バレット食道の危険因子としては逆流性食道炎があった¹⁻³⁾。

②スクリーニングの方法については, 5 編のランダム化比較試験と, 2 編のコホート研究, 1 編の総説があった。ランダム化比較試験では細径内視鏡または経鼻内視鏡の検出率は通常の上部消化管内視鏡検査と同等であった⁴⁻⁸⁾。また, カプセル内視鏡⁹⁾ やサイトスポンジ¹⁰⁾ など, 上部消化管内視鏡検査に代わる検査法も報告されているが, 現在のところエビデンスレベルが高い検討は報告されておらず, カプセル内視鏡検査に関しては費用対効果の面での優越性も確認されていなかった¹¹⁾。

③サーベイランスを行うべきかについては, 3 編の症例対照研究と 8 編の横断研究, 2 編の総説がある。バレット食道からバレット腺癌が発生する頻度は非常に低く¹²⁻¹⁵⁾, サーベイランスが死亡率の低下に寄与するかどうかについては死亡率が低下するという報告¹⁶⁻¹⁸⁾ と低下しないという報告¹⁹⁾ の両者があるが, いずれもエビデンスレベルが低く, 費用対効果の面でもサーベイランスは有用でない^{20, 21)} とするものが多い。しかし, サーベイランスを行うことでバレット食道癌はより早期に発見できることが報告されている^{16, 18, 22-24)}。

④サーベイランスを行うべき対象については、5 編の症例対照研究と 3 編の横断研究があり、Short segment バレット食道 (SSBE) は Long segment バレット食道 (LSBE) に比べて dysplasia やバレット食道癌の発生率が有意に低い²⁵⁾、SSBE からバレット食道癌が認められることがあり²⁶⁾、LSBE だけではなく SSBE に対してもサーベイランスを行うべきと考えられる。また、よりハイリスク患者を拾い上げる試みとして、上皮成長因子遺伝子多型によるリスク評価²⁷⁾ や、cytometry による解析²⁸⁻³⁰⁾、cyclin A 染色による評価³¹⁾ などが報告されているが、エビデンスレベルの高い報告はない。

⑤サーベイランスの方法として、メチレンブルー染色については 2 編のメタアナリシスがある^{32, 33)}。メチレンブルー染色による狙撃生検はシアトルプロトコルによるランダム生検と同等であった。また、共焦点レーザー内視鏡については 5 編のランダム化比較試験があり、共焦点レーザー内視鏡は通常観察と併用することで上乗せ効果が得られ³⁴⁾、共焦点レーザーを併用した狙撃生検とランダム生検を比較した検討では、ランダム生検に劣らず^{35, 36)}、ランダム生検より病変検出精度が高かった^{37, 38)}。他にも、色素内視鏡^{39, 40)} や画像強調内視鏡⁴¹⁻⁴⁵⁾、酢酸散布⁴⁶⁾ などの有用性を示すランダム化比較試験があるものの、いずれも 1~2 編ずつであり、これらを併用した狙撃生検が従来のランダム生検を明らかに上回ることを証明した報告はない。また、ブラシ細胞診を生検に追加することにより、診断精度が高まる可能性も報告されているが^{47, 48)}、エビデンスレベルは高くない。

⑥サーベイランスの適切な間隔に関しては、1 編の横断研究と 1 編の後ろ向き観察研究、1 編の総説があり、リスクが低いケースではサーベイランスの間隔を 2~5 年に延長できるとされている。しかし、いずれもエビデンスレベルは低い⁴⁹⁻⁵¹⁾。

システマティックレビューの多くの設問において推奨に使用できるエビデンスレベルの高い報告はない。現在、イギリスを中心にサーベイランスの意義についての客観的評価や適切なサーベイランス方法を決めるためのランダム化比較試験 (BOSS)⁵²⁾ が行われているが、結果は 2023 年まで待たなければならない。また、わが国の実情にはそぐわないものが多く、このシステマティックレビューから推奨文を作成することは困難と考えられる。

①のスクリーニングすべき対象についてはランダム化比較試験を行うことが難しいため、欧米のガイドラインではバレット食道の危険因子からスクリーニングすべき対象を決めている。近年発表されたコンセンサスレポート (BOB CAT)⁵³⁾ では、男性、中心性肥満、バレット食道の長さが挙げられており、逆流症状がコントロールできない 60 歳以上の男性にスクリーニングが考慮されるべきとされている。最近発表されたイギリスのガイドライン⁵⁴⁾ では、慢性的な GERD 症状があり、他のリスク因子 (50 歳以上、白人、男性、肥満、バレット食道やバレット食道癌の家族歴など) がある場合に、スクリーニングを行うべきとしている。

わが国においては、バレット食道のスクリーニングに関しては、有症状者、特に胃食道逆流症状の継続している患者では、器質的疾患の除外目的に上部消化管内視鏡検査を行うことが GERD ガイドラインで推奨されている。一方で、無症状または継続した症状がない患者については、胃癌検診で行われる上部消化管内視鏡検査がバレット食道の発見契機となっている。わが国では医療体制が欧米とは大きく異なっており、また、欧米に比べて SSBE が多く LSBE が非常に少ないことから、わが国独自のエビデンス構築が望まれる。他疾患のスクリーニングおよびサーベイランス目的に上部消化管内視鏡検査が施行された際にバレット食道が発見されているのが現状であり、バレット食道を発見する目的で上部消化管内視鏡検査を行うことについては、スクリーニングによる死亡率低下の有無や費用対効果は明らかになって

いない現時点では、強く推奨することはできない。

③のサーベイランスの必要性に関しても十分なエビデンスがないが、サーベイランスによりバレット食道癌を早期発見できることから^{16,18,22-24)}、欧米のガイドラインでもサーベイランスが推奨されている。

④のサーベイランスすべき対象についてもエビデンスは十分ではなく、欧米のガイドラインでは *dysplasia* の有無によりリスク評価を行っている。また⑥のサーベイランスの間隔についても、このリスク評価に基づいて、サーベイランス間隔を変えている。⑤のサーベイランス方法については、シアトルプロトコルによるランダム生検が欧米では標準的に行われている。しかし、わが国では、色素内視鏡や画像強調内視鏡が欧米に比べて普及していることから、色素内視鏡や画像強調内視鏡の有用性を示した報告が多く、詳細な観察の上での狙撃生検が主に行われている。共焦点レーザー内視鏡はランダム生検より診断精度が高いが、使用できる施設は限られている。

欧米における SSBE からの発癌は 0.61%/年、LSBE からの発癌は 0.67%/年と報告されている⁵⁴⁾。欧米においてもバレット腺癌の発生頻度は非常に低く、わが国におけるその発生頻度はまだ明らかになっていないが、LSBE の頻度が低いことから欧米より低いものと推定される。わが国では非常に短いバレット食道を診断することもあり、サーベイランスの対象となる症例数が多いことから、わが国での発癌の頻度はさらに低いと考えられる。SSBE から発生したバレット腺癌の報告もあり、サーベイランスを行い、バレット食道癌をより早期に発見することは重要と考える。しかし、わが国でのバレット食道のサーベイランスによる死亡率減少や費用対効果に関するエビデンスはほとんどなく、現段階ではサーベイランスを強く推奨することはできない。また、適切なサーベイランスの方法については、わが国で行われている狙撃生検と欧米で推奨されているランダム生検のどちらが有用であるかの検討は行われておらず、間隔についてもエビデンスは十分ではない。したがって、現段階で推奨できるサーベイランスプロトコルはない。

益は、スクリーニングにおいてはバレット食道を拾い上げることができること、サーベイランスにおいてはバレット食道癌を早期に診断できることである。害は、内視鏡検査の一般的な合併症や検査にかかる費用である。有症状患者に対しては保険診療の範囲内で行えるが、無症状の患者については保険診療では行うことができない。患者は、バレット食道癌の早期診断を希望すると考えられるが、その頻度は低く、費用対効果はかなり低いと予想される。

【参考文献】

- 1) Ronkainen J, et al : Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett's esophagus: a community-based endoscopic follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2011 ; 106(11) : 1946-52.
- 2) Cauvin JM, et al : Multicentre prospective controlled study of Barrett's oesophagus and colorectal adenomas. Groupe d'Etude de l'Oesophage de Barrett. *Lancet.* 1995 ; 346(8987) : 1391-4.
- 3) Poorman JC, et al : The prevalence of colonic neoplasia in patients with Barrett's esophagus: prospective assessment in patients 50-80 years old. *Am J Gastroenterol.* 1997 ; 92(4) : 592-6.
- 4) Jobe BA, et al : Office-based unsedated small-caliber endoscopy is equivalent to conventional sedated endoscopy in screening and surveillance for Barrett's esophagus: a randomized and blinded comparison. *Am J Gastroenterol.* 2006 ; 101(12) : 2693-703.
- 5) Chang JY, et al : Population screening for barrett esophagus: a prospective randomized pilot study.

Mayo Clin Proc. 2011 ; 86(12) : 1174-80.

- 6) Shariff MK, et al : Randomized crossover study comparing efficacy of transnasal endoscopy with that of standard endoscopy to detect Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2012 ; 75 : 954-61.
- 7) Chak A, et al : Comparative acceptability of transnasal esophagoscopy and esophageal capsule esophagoscopy: a randomized, controlled trial in veterans. *Gastrointest Endosc.* 2014 ; 80 : 774-82.
- 8) Sami SS, et al : A randomized comparative effectiveness trial of novel endoscopic techniques and approaches for Barrett's esophagus screening in the community. *Am J Gastroenterol.* 2015 ; 110 : 148-58.
- 9) Ramirez FC, et al : Screening of Barrett's esophagus with string-capsule endoscopy: a prospective blinded study of 100 consecutive patients using histology as the criterion standard. *Gastrointest Endosc* 2008 ; 68 : 25-31.
- 10) Kadri SR, et al : Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ.* 2010 ; 341 : c4372.
- 11) Rubenstein JH, et al : Cost utility of screening for Barrett's esophagus with esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 ; 5 : 312-8.
- 12) Macdonald CE, et al : Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: observational study. *BMJ.* 2000 ; 321 : 1252-5.
- 13) Gudlaugsdottir S, et al : A majority of patients with Barrett's oesophagus are unlikely to benefit from endoscopic cancer surveillance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 ; 13 : 639-45.
- 14) Conio M, et al : Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2003 ; 98 : 1931-9.
- 15) Meining A, et al : The Munich Barrett follow up study: suspicion of Barrett's oesophagus based on either endoscopy or histology only--what is the clinical significance? *Gut.* 2004 ; 53 : 1402-7.
- 16) Corley DA, et al : Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology.* 2002 ; 122 : 633-40.
- 17) Roberts KJ, et al : Long-term survival and cost analysis of an annual Barrett's surveillance programme. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 ; 22 : 399-403.
- 18) van Sandick JW, et al : Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut.* 1998 ; 43 : 216-22.
- 19) Corley DA, et al : Impact of endoscopic surveillance on mortality from Barrett's esophagus-associated esophageal adenocarcinomas. *Gastroenterology.* 2013 ; 145 : 312-9 e1.
- 20) Hirst NG, et al : Is endoscopic surveillance for non-dysplastic Barrett's esophagus cost-effective? Review of economic evaluations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 ; 26 : 247-54.
- 21) Gordon LG, et al : Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of non-dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2014 ; 79 : 242-56 e6.
- 22) Fountoulakis A, et al : Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of

- oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2004 ; 91 : 997-1003.
- 23) Bright T, et al : Outcome of endoscopy surveillance for Barrett's oesophagus. *ANZ J Surg.* 2009 ; 79 : 812-6.
 - 24) Wong T, et al : Barrett's surveillance identifies patients with early esophageal adenocarcinoma. *Am J Med.* 2010 ; 123 : 462-7.
 - 25) Weston AP, et al : Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1997 ; 92 : 407-13.
 - 26) Sharma P, et al : Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 2012-6.
 - 27) Menke V, et al : Functional single-nucleotide polymorphism of epidermal growth factor is associated with the development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Hum Genet.* 2012 ; 57 : 26-32.
 - 28) Teodori L, et al : DNA/protein flow cytometry as a predictive marker of malignancy in dysplasia-free Barrett's esophagus: thirteen-year follow-up study on a cohort of patients. *Cytometry.* 1998 ; 34 : 257-63.
 - 29) Borovicka J, et al : Is there an advantage to be gained from adding digital image cytometry of brush cytology to a standard biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus? *Endoscopy.* 2009 ; 41 : 409-14.
 - 30) Vogt N, et al : Benefit of baseline cytometry for surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Surg Endosc.* 2010 ; 24 : 1144-50.
 - 31) Lao-Sirieix P, et al : Cyclin A immunocytochemistry as a risk stratification tool for Barrett's esophagus surveillance. *Clin Cancer Res.* 2007 ; 13 : 659-65.
 - 32) Admad N, et al : A meta-analysis of randomized controlled trials comparing methylene blue-directed biopsies with random biopsies in the surveillance of Barrett's esophagus. *Esophagus.* 2010 ; 7 : 207-13.
 - 33) Ngamruengphong S, et al : Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2009 ; 69 : 1021-8.
 - 34) Sharma P, 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.
 - 35) Bajbouj M, et al : Probe-based confocal laser endomicroscopy compared with standard four-quadrant biopsy for evaluation of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 2010 ; 42 : 435-40.
 - 36) Wallace MB, et al : Multicenter, randomized, controlled trial of confocal laser endomicroscopy assessment of residual metaplasia after mucosal ablation or resection of GI neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2012 ; 76 : 539-47 e1.

- 37) Dunbar KB, et al : Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc.* 2009 ; 70 : 645-54.
- 38) Canto MI, et al : In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc.* 2014 ; 79 : 211-21.
- 39) Kara MA, 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.
- 40) Amano Y, et al : Crystal violet chromoendoscopy with mucosal pit pattern diagnosis is useful for surveillance of short-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2005 ; 100 : 21-6.
- 41) Kara MA, et al : A randomized crossover study comparing light-induced fluorescence endoscopy with standard videoendoscopy for the detection of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2005 ; 61 : 671-8.
- 42) Borovicka J, et al : Autofluorescence endoscopy in surveillance of Barrett's esophagus: a multicenter randomized trial on diagnostic efficacy. *Endoscopy.* 2006 ; 38 : 867-72.
- 43) Curvers WL, et al : Endoscopic trimodal imaging versus standard video endoscopy for detection of early Barrett's neoplasia: a multicenter, randomized, crossover study in general practice. *Gastrointest Endosc.* 2011 ; 73 : 195-203.
- 44) Pohl J, 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.
- 45) Sharma P, 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.
- 46) Hoffman A, et al : Acetic acid compared with i-scan imaging for detecting Barrett's esophagus: a randomized, comparative trial. *Gastrointest Endosc.* 2014 ; 79 : 46-54.
- 47) Anandasabapathy S, et al : Computer-assisted brush-biopsy analysis for the detection of dysplasia in a high-risk Barrett's esophagus surveillance population. *Dig Dis Sci.* 2011 ; 56 : 761-6.
- 48) Murao T, et al : Usefulness of endoscopic brushing and magnified endoscopy with narrow band imaging (ME-NBI) to detect intestinal phenotype in columnar-lined esophagus. *J Gastroenterol.* 2012 ; 47 : 1108-14.
- 49) von Rahden BH, et al : Critical reappraisal of current surveillance strategies for Barrett's esophagus: analysis of a large German Barrett's database. *Dis Esophagus.* 2008 ; 21 : 685-9.
- 50) Katz D, et al : The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1998 ; 93 : 536-41.
- 51) Provenzale D, et al : Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 1999 ; 94 : 2043-53.
- 52) Old O, et al : Barrett's Oesophagus Surveillance versus endoscopy at need Study (BOSS): protocol

and analysis plan for a multicentre randomized controlled trial. J Med Screen. 2015 ; 22 : 158-64.

53) Bennett C, et al : BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia . Am J Gastroenterol. 2015 ; 110 : 662-82 ; quiz 683.

54) Fitzgerald RC, et al : British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut. 2014 ; 63 : 7-42.

CQ37 バレット食道に対して内視鏡治療を行うことを推奨するか？

推奨文

粘膜内腺癌を伴うバレット食道に対して粘膜内腺癌に限定して内視鏡治療を行うことを強く推奨し、バレット食道そのものに対して発癌予防目的に内視鏡治療を行わないことを強く推奨する。

- ・粘膜内腺癌に限定して内視鏡治療を行うことを強く推奨する。(合意率 100%, エビデンスの強さ B)
- ・バレット食道そのものに対して発癌予防目的に内視鏡治療を行わないことを強く推奨する。(合意率 80%, エビデンスの強さ B)

<解説文>

文献検索により PubMed : 157 編, Cochrane : 64 編, 医中誌 : 157 編, その他より 10 編が一次スクリーニングされた。二次スクリーニングを終えて, 2 編のメタアナリシスと 11 編のランダム化比較試験, 1 編の前向き観察研究, 2 編の後ろ向き観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

内視鏡治療で異型のないバレット食道を消失させることができるかについては, 内視鏡治療としてアルゴンプラズマ凝固術 (APC)¹⁾, 光線力学的治療 (PDT)²⁾, ラジオ波焼却術 (RFA) の有用性が報告されている。PDT と APC を比較した検討³⁻⁵⁾ に対するメタアナリシス⁶⁾ では, PDT は APC と同様にバレット食道の消失または短縮に有用であるが, 光線過敏などの副作用が有意に多かったと報告されている。RFA については欧米では全周性に焼却することができる機器が販売されており, 多くの検討が行われている。RFA により高率に腸上皮化生を消失させることができ, 発癌も抑制できると報告されており⁷⁾, 近年報告されたメタアナリシスでも, RFA は高率に腸上皮化生を消失させることができると結論付けられている⁸⁾。

バレット食道に対して内視鏡治療を行うことにより, バレット食道癌の発生を抑制できるかについても, APC と PDT, RFA の検討が報告されている。バレット食道に発生した高度異型 (high grade dysplasia : HGD) またはバレット食道癌に対して内視鏡治療を行った後に, 残存しているバレット食道に対して APC を行った群と経過観察を行った群で比較したところ, APC を行った群で無再発期間が有意に長かった⁹⁾。ただし, この検討は症例数が少なく, より多くの症例での検討では, APC を行うとバレット食道の短縮が得られたものの, HGD の発生は抑制することができなかったと報告されている¹⁰⁾。一方で PDT¹¹⁾ および RFA^{7, 12)} では発癌リスクを約 50%減少させることができると報告されている。特に, 軽度異型 (low grade dysplasia : LGD) を伴うバレット食道に対する RFA の効果については, 近年

RFA を行った群と経過観察した群で HGD やバレット食道癌の発生を比べたところ、RFA を行った群では 1.5%であったのに対して、経過観察群では 26.5%であり、RFA により有意に発癌を抑制することができることが報告された¹³⁾。

LGD を伴うバレット食道に対する RFA の効果を示した上記の検討結果を受け、イギリスの消化器病学会では 2013 年に発表したガイドライン¹⁴⁾のアップデートとして、LGD を伴うバレット食道に対する RFA を推奨度 A に引き上げた。一方で、近年発表されたオーストラリアのガイドラインでは、この結果を紹介しているものの、依然長期成績が不明であることから、LGD に対する RFA は推奨されていない¹⁵⁾。

上記のようにバレット食道からバレット腺癌への進展抑制について、PDT や RFA の有用性が報告されており、偶発症の少なさや日光過敏性の副作用や遮光の必要性を考慮すると、PDT より RFA が良いとされている。ただし、いずれの検討もすでに dysplasia が発生した症例を対象としており、長期成績も明らかになっていない。

HGD については、十分なエビデンスはないものの、いずれのガイドラインでも治療が推奨されている。治療の方法としては、内視鏡的切除術（endoscopic resection : ER）¹⁶⁾ や RFA^{7, 12)} が挙げられており、後ろ向き研究ではあるが内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection : ESD）の有用性も報告されている^{17, 18)}。

HGD は、わが国の病理組織学的診断では粘膜内腺癌に相当する。粘膜内腺癌については欧米と同様にわが国でも積極的に内視鏡治療が行われているものの、LGD を伴うバレット食道や異型のないバレット食道に対しては、わが国では内視鏡治療は行われていない。欧米で用いられている RFA 機器が使用できないことも 1 つの要因であるが、わが国ではバレット食道癌を正確に診断して内視鏡治療を行う方針が広く浸透しており、治療後に残存したバレット食道については慎重な経過観察が行われている。こうした状況に加えて、バレット食道に対する内視鏡治療の注意点として、バレット食道を短縮させることはできても完全に消失させることができなければ発癌のリスクはなくならないこと、内視鏡治療により異型腺管を埋め込んでしまうリスクなども指摘されており⁶⁾、現時点では異型のないバレット食道そのものに対する内視鏡治療はわが国では推奨できない。さらに、LGD や異型のないバレット食道に対する内視鏡治療に関しては、長期予後や死亡率に寄与するかどうかが十分明らかになっておらず、医療経済的検討も必要と思われる。

粘膜内腺癌に限定して内視鏡治療を行うことの益は、バレット食道の粘膜内腺癌を治療できること。害は、内視鏡的治療の一般的な合併症である。患者は、粘膜内腺癌を治療できることから治療を希望すると考えられる。治療は保険診療の範囲内で行える。

バレット食道そのものに対して内視鏡治療を行わないことの益は、不必要または不十分かもしれない内視鏡治療を行わないこと、および内視鏡治療により異型腺管を埋め込んでしまうリスクを避けられること。害は、発癌のリスクを不十分かもしれないが抑制する治療を行わないこと。異型のないバレット食道および LGD を伴うバレット食道に対する内視鏡治療の長期予後は不明であり、現段階では患者は希望しないと考えられる。治療は保険診療では行うことができず、費用対効果も不明である。

【参考文献】

1) Bright T, et al : Randomized trial of argon plasma coagulation versus endoscopic surveillance for

- barrett esophagus after antireflux surgery: late results. *Ann Surg.* 2007 ; 246 (6) : 1016-20.
- 2) Ackroyd R, et al : Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut.* 2000 ; 47(5) : 612-7.
 - 3) Hage M, et al : 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial. *Gut.* 2004 ; 53(6) : 785-90.
 - 4) Kely CJ, et al : Endoscopic ablation of Barrett's oesophagus: a randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 ; 20 (11-12) : 1289-96.
 - 5) Ragunath K, et al : Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scand J Gastroenterol.* 2005 ; 40 (7) : 750-8.
 - 6) Rees JR, et al : Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 ; (1) : CD004060.
 - 7) Shaheen NJ, et al : Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009 ; 360(22) : 2277-88.
 - 8) Orman ES, et al : Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 ; 11(10) : 1245-55.
 - 9) Manner H, et al : Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy.* 2014 ; 46(1) : 6-12.
 - 10) Sie C, et al : Argon plasma coagulation ablation versus endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: late outcomes from two randomized trials. *Endoscopy.* 2013 ; 45(11) : 859-65.
 - 11) Overholt BF, et al : Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc.* 2005 ; 62(4) : 488-98.
 - 12) Shaheen NJ, et al : Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology.* 2011 ; 141(2) : 460-8.
 - 13) Phoa KN, et al : Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 ; 311 (12) : 1209-17.
 - 14) Fitzgerald RC, et al : British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014 ; 63(1) : 7-42.
 - 15) Whiteman DC, et al : Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 ; 30 (5) : 804-20.
 - 16) Moss A, et al : Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: an essential staging procedure with long-term therapeutic benefit. *Am J Gastroenterol.* 2010 ; 105(6) : 1276-83.

- 17) Kagemoto K, et al : Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2014 ; 80(2) : 239-45.
- 18) Chevaux JB, et al : Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy.* 2015 ; 47(2) : 103-12.

CQ38 バレット食道に対して発癌予防目的に薬物治療を行うことを推奨するか？

推奨文

バレット食道に対して発癌予防目的に COX 阻害薬などの NSAIDs, スタチンを投与しないことを弱く推奨する。
(合意率 100%, エビデンスの強さ C)

<解説文>

文献検索により PubMed : 157 編, Cochrane : 64 編, 医中誌 : 157 編, その他より 7 編が一次スクリーニングされた。二次スクリーニングを終えて, 4 編のメタアナリシスと 1 編のランダム化試験, 1 編の症例対照研究, 6 編の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

薬物療法としては, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)¹⁻³⁾, アスピリン^{4,7)}, 非ステロイド消炎鎮痛薬 (NSAIDs)^{1, 4, 8)}, スタチン^{6, 8-10)} についてバレット食道からバレット腺癌への進展抑制効果が報告されている。COX2 阻害薬による発癌予防効果もメタアナリシスなどで報告されている¹¹⁾。

上記のように発癌予防効果が期待されている薬剤があるものの, いずれも観察研究であり, メタアナリシスも観察研究を対象にした検討であり, エビデンスは十分とは言えない。なお, 近年発表された症例対照研究では, PPI, アスピリン, NSAIDs, スタチンのいずれもバレット食道からの発癌を予防することはできなかったとされており¹²⁾, さらなる検討が必要である。

PPI に関しては発癌予防目的ではないが, バレット食道に合併する逆流症状に対しては効果があり, 一般的に投与されている。

現在, アスピリンと PPI の発癌予防効果について大規模なランダム化比較試験である AspECT が行われているが, 結果は 2019 年まで待たなければならない。

益は, バレット食道からの発癌を予防できる可能性のあることだがエビデンスレベルは低い。害は, COX2 阻害薬を含む NSAIDs, アスピリンでは消化管粘膜障害やそれに引き続く消化管出血の可能性はある。患者は, これら薬剤による治療を希望するかもしれないが, 保険適用外である。

【参考文献】

- 1) Nguyen DM, et al : Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 ; 7 (12) : 1299-304.
- 2) Kastelein F, et al : Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 ; 11 (4) : 382-8.
- 3) Singh S, et al : Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014 ; 63 (8) : 1229-37.

- 4) Corley DA, et al : Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003 ; 124 (1) : 47-56.
- 5) Rothwell PM, et al : Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011 ; 377 (9759) : 31-41.
- 6) Beales IL, et al : Regular statin and aspirin use in patients with Barrett's oesophagus is associated with a reduced incidence of oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 ; 24 (8) : 917-23.
- 7) Sivarasan N, et al : Role of aspirin in chemoprevention of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2013 ; 14 (5) : 222-30.
- 8) Kastelein F, et al : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011 ; 141(6) : 2000-8 ; quiz e13-4.
- 9) Kantor ED, et al : Use of statin medications and risk of esophageal adenocarcinoma in persons with Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 ; 21 (3) : 456-61.
- 10) Singh S, et al : Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 ; 11 (6) : 620-9.
- 11) Zhang S, et al : Cyclooxygenase inhibitors use is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 ; 110 (9) : 2378-88.
- 12) Masclee GM, et al. NSAIDs, statins, low-dose aspirin and PPIs, and the risk of oesophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's oesophagus: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2015 ; 5 (1) : e006640.

第 XIII 章 附

「食道癌の外科治療に関するランダム化比較試験と日本の全国登録集計の成績」

※ドラフトでは省略。

Draft