

食道表在癌の診断と治療

林 弘人 柳井秀雄*

IRYO Vol. 64 No. 6 (373-378) 2010

要旨

食道表在癌とは、癌腫の壁深達度が粘膜下層までにとどまるものをいい、リンパ節転移の有無を問わないと定義されている。食道癌は比較的早い段階からリンパ節転移をきたすが、壁深達度が粘膜の浅い層にとどまる（粘膜筋板に達しない）病変では、リンパ節転移の可能性はきわめて低いと考えられる。したがって、これらの深達度で周在性2/3以下の病変は内視鏡的切除のよい適応となる。癌腫の浸潤が粘膜筋板に達すると、リンパ節転移は12.2%にみられ、また粘膜下層の浅い層1/3では26.5%となる。食道癌診断・治療ガイドラインによると、これらの壁深達度に対する内視鏡的切除術は、相対的適応とされており、根治手術を第一選択としている施設も多い。しかしながら、内視鏡的切除により根治が得られる症例もあり、step up therapyあるいは診断的内視鏡的切除も試みられており、現段階では議論の分かれるところである。粘膜下層に深く入ったもの（200μm以上）ではリンパ節転移が高率にみられ、原則的には外科的治療が第一選択となる。食道癌の手術は、頸部・胸部・腹部の3領域にわたり、消化器外科領域でも侵襲の大きな手術であり、その適応決定は慎重であらねばならない。近年、縦隔鏡補助下経食道裂孔的非開胸食道拔去術や胸腔鏡下食道切除術も導入され、低侵襲性や根治性が期待されている。また、臨床病期I食道癌に対する食道切除術と化学放射線療法同時併用療法（シスプラチン+5-Fu+Radiation）のランダム化比較試験が現在進行中であり、食道温存といった観点からも結果が待たれるところである。食道癌患者は、合併症を有する高齢者が多く、多岐にわたる治療法の中から、患者一人ひとりに合った、そして何より本人や家族の納得のいく治療を選択していきたい。

キーワード 食道表在癌、内視鏡的粘膜下層切除術、縦隔鏡補助下経食道裂孔的非開胸食道拔去術

はじめに

食道扁平上皮癌の診断能向上には目を見張るもの

がある。高画質通常内視鏡、高解像度のNBI (narrow band imaging) 拡大内視鏡や細径プローブ超音波内視鏡、あるいは高性能CT、PET (positron

国立病院機構関門医療センター 外科、*臨床研究部

別刷請求先：林 弘人 国立病院機構関門医療センター 外科 〒752-8510 下関市長府外浦町1-1

(平成21年11月2日受付、平成22年4月9日受理)

Diagnosis and Treatment of Superficial Esophageal Cancer

Hiroto Hayashi and Hideo Yanai, NHO Kanmon Medical Center

Key Words: superficial esophageal cancer, endoscopic submucosal dissection (ESD), mediastinoscopy assisted transhiatal esophagectomy (MA-THE)

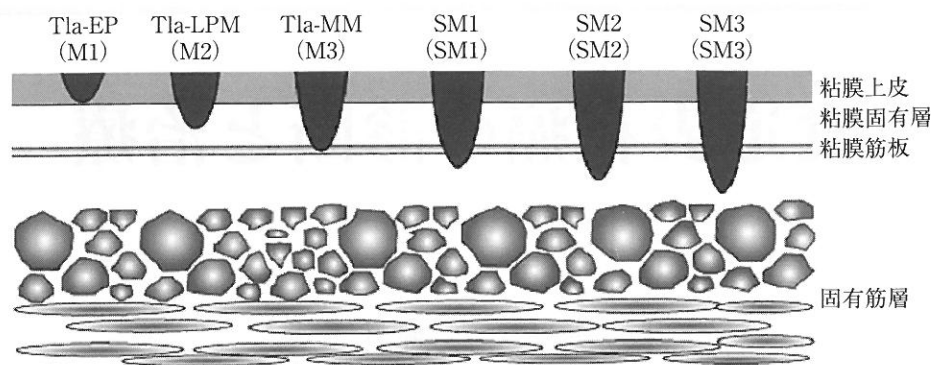


図1 食道表在癌の深達度亜分類

emission tomography) など強力な診断機器が揃った感がある。対する外科的根治術の進歩もめざましいものがあり、さらには各種内視鏡治療の開発、化学療法剤の開発、放射線治療機器の進歩、化学放射線療法の実現など、早期病巣発見例の増加とともに、予後の向上が期待できるようになった。とくに食道表在癌においては、内視鏡的治療、外科的切除、化学放射線療法のどの治療法も選択可能であり、根治性と低侵襲性を考慮して治療方針を決定する必要がある。食道温存の有無は、術後のQOL (Quality of Life) にも大きくかわり、癌腫が粘膜筋板に達する病変や粘膜下層の浅い層にとどまる症例では、治療方針に関しては議論の分かれるところである。食道表在癌の治療成績に関しては、癌腫が粘膜上皮内または粘膜固有層にとどまる症例では、内視鏡的粘膜切除術でも外科的切除術でも、その5年生存率はほぼ100%であり、原病死はほとんどみない。一方、粘膜下層癌に対する外科的切除術後5年生存率は約70-80%前後であり、リンパ節転移の有無で予後が大きく異なるとする報告が多い。今回、根治が得られる可能性の高い食道表在癌に関して、その診断と治療の最前線を探ってみた。

食道表在癌とは

食道表在癌とは、癌腫の壁深達度が粘膜下層までにとどまるもので、リンパ節転移の有無を問わないと、食道癌取り扱い規約【第10版補訂版】¹⁾で定義されている。一方、早期食道癌は原発巣の壁深達度が粘膜内にとどまる癌で、こちらもリンパ節転移の有無を問わない。食道癌取り扱い規約【第9版】²⁾では、早期食道癌は、リンパ節転移を認めないものに限られていた。

ここで深達度の新亜分類をみると、食道粘膜内 (T1a)、粘膜下層 (T1b) は、T1a-EP：癌腫が粘膜上皮内にとどまる病変 (Tis)、T1a-LPM：癌腫が粘膜固有層にとどまる病変、T1a-MM：癌腫が粘膜筋板に達する病変、SM1：粘膜下層を3等分し、上1/3にとどまる病変、SM2：粘膜下層を3等分し、中1/3にとどまる病変、SM3：粘膜下層を3等分し、下1/3に達する病変と定義される (図1)。また、内視鏡的に切除された標本では、粘膜筋板から200μm以内の粘膜下層にとどまる病変をSM1とし、粘膜筋板から200μmを超える粘膜下層に浸潤する病変をSM2以深としている。従来一般的に使用されてきた深達度亜分類は、ほぼ、M1：T1a-EP、M2：T1a-LPM、M3：T1a-MM、SM1：SM1、SM2：SM2、SM3：SM3のように対応する。

食道表在癌のリンパ節転移率

食道表在癌の治療方針は、この深達度とリンパ節転移の有無により大きく異なってくる。近年、食道表在癌の治療に、内視鏡切除や、化学放射線療法が広く行われるようになり、リンパ節転移の病理学的検討が困難になってきた。食道疾患研究会において集計された食道表在癌に対する過去のデータは興味深い。Kodamaらは、1990年1月から1994年12月までに内視鏡または手術により治療された食道表在癌症例143施設、2,418例中、外科的切除が施行された1,740例を検討し、深達度亜分類別リンパ節転移率は、T1a-EP：0% (0例/199例)、T1a-LPM：3.3% (5例/153例)、T1a-MM：12.2% (28例/230例)、SM1：26.5% (58例/219例)、SM2：35.8% (133例/372例)、SM3：45.9% (260例/567

表1 壁深達度とリンパ節転移、脈管侵襲の関係
(文献3)より引用、一部改変)

壁深達度	リンパ節転移率(%)	リンパ管侵襲(%)	静脈侵襲(%)
T1a-EP	0	1.0	0.3
T1a-LPM	3.3	6.5	0.4
T1a-MM	12.2	23.1	4.3
SM 1	26.5	40.7	12.9
SM 2	35.8	52.8	22.2
SM 3	45.9	67.3	32.9

例)であったと報告している³⁾(表1)。すなわち、癌腫が粘膜上皮内または粘膜固有層にとどまる症例では、リンパ節転移の可能性がきわめて低いと考えられる。

食道表在癌の診断

高解像度内視鏡の登場により、食道癌微小病変の拾い上げ診断が向上してきた。食道表在癌ではほとんど自覚症状がないことから、高危険群の内視鏡検査を行う場合にはより慎重な粘膜の観察が望まれる。観察前の粘液の水洗い、必ず挿入時と抜去時の両方の観察、疑わしい病変が発見されれば、NBI拡大内視鏡に切り替える、あるいはヨード染色による色素内視鏡法を併用するなどの注意が必要である。

食道癌壁深達度診断では、超音波内視鏡検査やNBI拡大内視鏡による上皮乳頭内毛細血管ループ(intra-epithelial papillary loop: IPCL)の形態変化による診断などが行われている。

細径プローブ超音波内視鏡では、深達度を実際よりも深く読む傾向があるものの、内視鏡的粘膜切除術の選択には有用であるとする一方、20Hzの細径プローブを用いた場合においてもおよそ厚さ2mm程度の食道壁を詳細に評価するには0.2mmほどの距離分解能での限界が生じ、9層、11層構造の同定は確実でなく、このため粘膜筋板や粘膜下層の浅い層での正診率は不十分であるとする報告もある^{4)~6)}。

一方、NBI拡大内視鏡の特徴は上皮レベルに存在する毛細血管を褐色に強調できるところにあり、NBI通常観察でbrown spot(あるいはbrownish area)を同定して、その後に同部のNBI拡大内視鏡を行うことで、病変の性状診断ができる。癌の浸潤にともない扁平上皮の乳頭構造は破壊され、その状況を間接的にパターンの変化でとらえて深達度診

表2 内視鏡的切除の適応

絶対適応
・壁深達度がT1a-EPないしT1a-LPMと診断され、かつ周在性が2/3以下のもの
相対適応
・臨床的にリンパ節転移がない症例で壁深達度T1a-MM, SM 1と診断したもの
・T1a-EP, T1a-LPMで周在性2/3以上のもの

断を行い、治療方針の決定に役立てられている⁷⁾。

食道表在癌の内視鏡的治療

内視鏡的切除の絶対適応としては、リンパ節転移はきわめてまれであり、これにより十分に根治性が得られると考えられる。壁深達度が粘膜上皮内または粘膜固有層にとどまる病変となる。粘膜切除が全周に及ぶ場合には、粘膜切除後の瘢痕狭窄の発生が予測されるため、周在性2/3以下の病変を適応とする施設が多い(表2)。

壁深達度が粘膜筋板に達したものの、粘膜下層に浸潤するもの(200μmまで)ではリンパ節転移の可能性がやや高率となるため、食道癌診断・治療ガイドライン⁸⁾では、これらの壁深達度に対する内視鏡的切除術は、相対的適応とされている。しかしながら、臨床的にリンパ節転移がない症例も多く、これらは粘膜切除術により根治可能である。そこで、術前診断でリンパ節転移がないと考えられる症例に対しては、まず内視鏡的切除を行い、組織学的検索の結果で手術を含めた追加治療の必要性を判断するstep up therapyあるいは診断的内視鏡的切除を導入するところが増えてきた。

追加治療の判断基準として、①内視鏡病型として0-I, 0-III, 0-IIc+IIa型症例、②5cmを超える全周性病変、③脈管侵襲陽性例、④INF(infiltrative growth pattern)c症例、⑤droplet infiltration症例、⑥低分化型扁平上皮癌症例など挙げられる^{9)~11)}(表3)。追加治療としては、理論的には、脈管侵襲のうち、リンパ管侵襲陽性例には外科的手術を、静脈侵襲陽性例には化学療法が推奨されるが、これらに対するprospectiveなランダム化比較試験はなされていない。

粘膜切除組織においてリンパ管侵襲陰性と判断さ

表3 内視鏡的切除後の追加治療判断基準

追加治療判断基準
①内視鏡病型として0-I, 0-III, 0-II c + II a 型症例
②5 cmを超える全周性病変
③脈管侵襲陽性例
④INFc症例
⑤droplet infiltration症例
⑥低分化型扁平上皮癌症例

れた症例でも, deeper cut や D 2-40 染色など詳細な検討を行うことで, リンパ管侵襲陽性が見出される可能性もあり, 粘膜筋板以深に浸潤した症例では, 詳細な検討によりリンパ管侵襲陽性率が上昇する可能性がある¹²⁾¹³⁾.

また, リンパ節転移の臨床的・組織学的な危険因子についての報告もみられるが, リンパ節転移陽性例の厳密な選別は難しい. リンパ節転移の診断には, CT における大きさと造影パターンが用いられることが多いが, 食道表在癌のリンパ節転移巣は 5 mm 以下のものが多く, 術前診断は進行癌のリンパ節転移より困難である. PET に関しても, 感度は高くないが特異度は高いという特性があるものの, やはり 4-5 mm 以下の転移リンパ節検出能は低く, 食道表在癌のリンパ節転移診断には万全とはいえない. このため, 追加治療の可否は病理組織学的所見に加えて, 年齢, 全身状態, 患者・家族の希望などにより総合的に判断する必要がある. 追加治療を行わない症例では, より慎重な経過観察が望まれる.

食道表在癌の外科的治療

内視鏡的切除適応外症例や内視鏡的切除後追加治療が必要と判断された症例では外科的治療が第一選択となる. すなわち, 粘膜下層 (T 1 b) に深く入ったもの (200 μ m 以上あるいは SM 2, SM 3 病変) ではリンパ節転移が高率にみられ³⁾ (表 1), 表在癌であっても進行癌と同様に手術を行うべきであるとの考え方が主流である. しかしながら, 食道癌の手術は, 頸部・胸部・腹部の 3 領域にわたる消化器外科領域でも侵襲の大きな手術であり, その適応決定は慎重であらねばならない.

リンパ節郭清範囲に関しては, 従前より 3 領域郭清と 2 領域郭清について議論がなされているが, こ

表4 縦隔鏡補助下経食道裂孔的非開胸食道拔去術の適応

根治術式としての適応
・壁深達度 T1a-EP, T1a-LPM 病変でかつ内視鏡的切除適応外症例の症例 ・2/3 周から全周性病変 ・長軸方向に広範に進展した病変 ・多発病変
相対的適応
・下咽頭・頸部食道癌の切除再建 ・胸膜の高度癒着や低肺機能のために開胸切除が困難な症例 ・high risk 症例 ・高齢者など

れに関する prospective なランダム化比較試験はみられない. いずれにしても, 反回神経周囲のリンパ節郭清の重要性は異論のないところである. 胸腔からのアプローチにより頸部の反回神経周囲に存在する頸部傍食道リンパ節を郭清範囲とすることが可能であるとする報告もあり, いわゆる 2 領域郭清の郭清範囲が施設や術者で異なることもあり, 単純な比較は困難である. また, 再建臓器, 経路に関しては, 後縦隔または胸骨後経路胃管再建術が多く用いられている.

縦隔鏡補助下経食道裂孔的非開胸食道拔去術

開胸せずに頸部と腹部からの操作で胸部食道を抜去切除する経食道裂孔的非開胸食道拔去術は, 1933 年 Turner¹⁴⁾により初めて報告された. 1993 年には, Bumm ら¹⁵⁾により本術式に, 縦隔鏡を利用する試みが報告された. 本邦においても 1993 年に導入され, さらに下縦隔のリンパ節郭清や上縦隔リンパ節の一部をサンプリングする工夫がなされてきた¹⁶⁾.

縦隔鏡補助下経食道裂孔的非開胸食道拔去術の根治術式としての適応は, 癌浸潤が粘膜上皮内または粘膜固有層にとどまる病変でかつ内視鏡的切除適応外症例の症例, すなわち 2/3 周から全周に及ぶ病変や長軸方向に広範に進展した病変, あるいは多発病変などである. また, 相対的適応として, 下咽頭・頸部食道癌の切除再建, 胸部・腹部食道癌で胸膜の高度癒着や低肺機能のために開胸切除が困難

な症例，合併症をとともう high risk 症例，高齢者などがあげられる（表4）。

本術式の特徴は，従来の非開胸食道抜去術と比べて，盲目的縦隔内操作を行わないこと，またリンパ節の観察やサンプリングがある程度可能であるといった点にある．術前診断で粘膜固有層までにとどまる病変が多発していると考えられる症例に対し本術式を施行し，術中縦隔鏡による観察で長径5mmのリンパ節を認めサンプリング施行，迅速病理診断にてリンパ節最大断面の1/4に転移を認めたため，ただちに再建先行による3領域リンパ節郭清をともなった右開胸開腹食道亜全摘術に変更した症例を経験している¹⁶⁾。

鏡視下手術

胸部食道癌に対する胸腔鏡下食道切除術の利点は，胸壁の変形が少なく，筋肉の切離がほとんどないため呼吸機能が温存されること，また疼痛が軽度で，術後の呼吸状態が安定し，喀痰の排泄が容易であること，鏡視下手術共通の利点である拡大視効果や共同視効果などである．現時点では，従来の開胸切除・郭清術と比較した低侵襲性や根治性あるいは長期成績についてのランダム化比較試験はなく，研究段階であるが，将来的に期待できる治療法であろう。

食道表在癌の補助療法

術後補助化学療法により生存率が有意に向上したというランダム化比較試験はみられない．しかしながら，JCOG (Japan Clinical Oncology Group Study) 9204では，術後5-Fu+シスプラチンによる術後化学療法と手術単独群で，再発予防効果を認めている¹⁷⁾．当センターでは，食道表在癌においても，リンパ節転移を認めた症例や脈管侵襲陽性例では，患者にデータを示した上，5-Fu+シスプラチンを1-2クール施行している．また，臨床病期II期およびIII期胸部食道癌に対する5-Fu+シスプラチン（FP）術前化学療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験（JCOG9907）によると，術前FP療法は術後FP療法に比較して食道扁平上皮癌 stage II/III の生存率（over all survival）を改善した．術前FP療法により down-staging と癌の遺残ない切除が可能となり，食道扁平上皮癌 stage II/III の治療として有益であるとしている．この結果から，食

道表在癌においても，術前リンパ節転移が認められるII期およびIII期症例については，JCOG9907のデータに基づいて術前化学療法を行ったほうがよいと考える．

食道表在癌の化学放射線療法

内視鏡的切除適応外で切除可能症例では外科手術が標準治療であるが，手術に適さないかあるいは手術を希望しない症例では根治的放射線療法が推奨される．Stage I 食道癌に対する放射線・抗癌剤同時併用療法の有用性についてはJCOG9708の第二相試験で示されている．現在，Stage Ib 食道癌に対する化学放射線療法の有効性が，標準治療である手術療法に劣っていないことを検証する目的で，臨床病期I（clinical-T1N0M0）食道癌に対する食道切除術と化学放射線療法同時併用療法（シスプラチン+5-Fu+ Radiation）のランダム化比較試験，JCOG0502が進行中であり，その結果に注目したい．

おわりに

食道癌の診断技術，治療法は格段に進歩し多岐にわたる．一方，食道癌患者は高齢者が多く，合併症も多い．また，患者一人ひとり社会的背景も人生観も千差万別である．人間として，食べる喜びはかけがえのないものであり，消化器疾患の治療に携わる医療人の原点はそこにあると考える．侵襲と根治性，予後とQOL，患者個人にとって何がbestか，何を望まれているのか，もし自分であれば，あるいは自分の親であれば等々，日々自問しながら診療に励みたい．

【文献】

- 1) 日本食道学会．食道癌取り扱い規約，第10版補訂版，東京：金原出版株式会社；2008．
- 2) 日本食道学会．食道癌取り扱い規約，第9版，東京：金原出版株式会社；1999．
- 3) Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: A summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. Surgery 1998; 123: 432-9．
- 4) 坂野文香，坂井田功，柳井秀雄ほか．食道癌にお

- ける細径プローブ超音波内視鏡検査のクリニカル・インパクト. 消化管の臨床 2007 ; 13 : 79-82.
- 5) Yanai H, Yoshida T, Harada T et al. Endoscopic ultrasonography of superficial esophageal equipped swichable radial and linear scanning modes. *Gastrintest Endosc* 1996 ; 44 : 578-82.
- 6) Yanai H, Harada T, Okamoto T et al. Prognostic value and interobserver agreement of endoscopic ultrasonography for superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Gastrointest Cancer* 2003 ; 34 : 1-8.
- 7) 井上晴洋, 横山顕礼, 南ひとみほか. 早期食道癌の深達度診断の進歩, NBI 拡大内視鏡を中心に. 胃と腸 2008 ; 43 : 1479-88.
- 8) 日本食道学会/編. 食道癌診断と治療ガイドライン, 第2版, 東京: 金原出版株式会社; 2007.
- 9) 門馬久美子, 吉田操, 藤原純子ほか. 治療成績からみた食道 m3・sm 癌の治療方針, EMR+α の治療成績: m3・sm 癌を中心に. 胃と腸 2006 ; 41 : 1447-58.
- 10) 門馬久美子, 吉田操, 藤原純子ほか. 食道扁平上皮癌に対する EMR と ESD の使い分け. 胃と腸 2009 ; 44 : 325-34.
- 11) 幕内博康, 島田英雄, 千野修ほか. 食道扁平上皮癌に対する内視鏡的切除の適応. 胃と腸 2009 ; 44 : 311-24.
- 12) 海上雅光, 小沢俊文. 早期食道癌の診断. 病理と臨 2002 ; 20 : 452-61.
- 13) 藤田昌宏, 佐藤利宏, 藤田裕美ほか. 食道 EST 切除症例の病理学的検索成績. 胃と腸 2009 ; 44 : 345-58.
- 14) Turner GG. Excision of the thoracic esophagus for carcinoma with constriction of an extrathoracic gullet. *Lancet* 1933 ; 9 : 1315-6.
- 15) Bumm R, Hölscher AH, Feussner H et al. Endodissection of the thoracic esophagus: Technique and clinical results in transhiatal esophagectomy. *Ann Surg* 1993 ; 218 : 97-104.
- 16) 林弘人, 丹黒章, 金村茂樹ほか. 食道癌の早期診断と治療の工夫: 食道癌に対する非開胸食道拔去術の適応と方法. 消化器外科 1995 ; 18 : 1421-6.
- 17) Ando N, Iizuka T, Ide H 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.