

## 食道癌治療の変遷

獨協医科大学 第一外科学教室 加藤 広行



### はじめに

食道癌は消化器癌の中でも予後不良な悪性腫瘍のため、従来は診断された際に既に進行食道癌の状態であることがほとんどであり、さらに解剖学的に手術が非常に困難な疾患であった。しかしながら診断技術の進歩に伴い、手術手技の向上や、麻酔法、輸液法、栄養法、呼吸管理法などの周術期管理の開発改良がなされ、この半世紀で格段の進歩を遂げてきた。これらは治療法を中心を担う外科治療の成績向上の結果であり、すなわち根治性、安全性、QOL (quality of life) の向上を目指した、先達のたゆまぬ努力の賜物であると思われる。

近年の手術療法は上縦隔の徹底的リンパ節郭清や3領域リンパ節郭清が比較的安全に実施されるようになり、手術死亡率は数%以下と比較的安全な手術となり、手術症例の5年生存率が50%台へと達するようになってきた。さらに光学医療技術の進歩も著しく早期食道癌の発見頻度が急増し、早期癌に対しては内視鏡的治療が全国的に広く普及してきた。また一方では他の消化器癌に比べ食道癌は化学療法や放射線療法に対する感受

性が良好であり、近年では高度進行癌のみならず、切除可能症例にも根治的放射線療法が施行されるようになり、食道癌に対する治療法が多様化している<sup>1,2)</sup>。

そのような現状の中で食道癌の日常の診療に大変有益で、多くの施設に共通して使用でき、現時点で最も妥当と考えられる標準的な治療法を推奨することを目的として、ガイドラインの作成が遂行された。そして日本食道疾患研究会(現:日本食道学会)により、2002年12月に『食道癌治療ガイドライン』が出版され、その後日本食道学会に設置された「食道癌診断・治療ガイドライン検討委員会」にてガイドラインの改訂作業が進められ、2007年4月に『食道癌診断・治療ガイドライン』が出版されている<sup>3,4)</sup>。ここでは、食道癌の外科治療の歴史を振り返り、今後の展望について進むべき方向性について考察したい。

### 食道外科の歴史

世界で初めて胸部食道癌の手術に成功したのは、1913年ニューヨークのTorekによるもので、本報告は13年間生存例であり食道外科の幕開けであった<sup>5)</sup>。本邦では

1929年大澤によって開胸開腹による食道切除再建術が初めて行われた<sup>6,7)</sup>。

本邦における歴史は第33回日本外科学会(1932年)における瀨尾および大沢による食道癌宿題報告に始まる<sup>8,9)</sup>。本報告において瀨尾は胸部食道癌で12例中4例の2カ月生存の成績を発表した(表1)。当時の食道切除は極めて重大な手術であり、瀨尾らの胸腹部食道癌手術の死亡率は50%であったが、文献的な統計では95%の死亡率であったと述べている(表2)。その後しばらくの間、死亡率の高い危険な手術とされ分割手術による安全性の向上に重点がおかれた。その中で中山(1950年)は胸壁前食道胃吻合(図1)を行い、手術死亡率7.7%と良好な手術成績を報告したが、同時期の諸外国の成績は手術死亡率20~60%と高率であり、その成績は決して満足すべきものではなかった<sup>10)</sup>。20世紀中ごろに至るまでは、食道癌の外科治療は諸外国を含め、なお多難な途上であったことが十分推測される。

1960年代に入り、麻酔法や栄養管理、呼吸循環管理が進歩したが、現在の機器や管理法と比べて数段の開きがあり、術後における循環不全、縫合不全、肺合併症の

食道癌切除症例一瀨尾(1932 二月迄)

食道部位	姓名	年齢	性	手術方法	死因	手術後経過日
頸部食道	D. K.	63	♀	食道切除	—	68日 + X
	T. H.	68	♂	食道及び咽喉別出	膿血症	38
	K. S.	47	♂	同上(甲状腺共)	—	248 + X
	S. T.	62	♂	同上(同上)	—	143 + X
	S. F.	46	♀	同上(同上)	—	112 + X
	G. I.	57	♂	同上(同上)・右外頸動脈手術「シヨック」	—	7
胸部食道	U. K.	55	♂	包埋法	再發・轉位	141
	K. H.	56	♂	同上	—	234 + X
	K. S.	51	♂	同上	肺結核	30
	K. K.	61	♂	同上	心筋炎	34
	K. S.	48	♂	切除(皮膚成形)	—	98 + X
	S. K.	56	♂	食道・空腸縫合	肋・腹膜炎	11
	W. K.	68	♂	包埋法	肋膜炎	5
	S. U.	61	♀	同上	縫合不全	5
	R. A.	43	♂	同上	同上	4
	S. Y.	49	♂	同上	同上	3
	K. K.	49	♂	食道全別出	縦隔腔炎	6
	T. K.	59	♂	切除、胃及び頸瘻	縦隔・肋膜炎	4
腹部食道及喉門部	S. I.	61	♂	食道・胃縫合	腹膜炎	5
	H. T.	45	♂	食道・空腸縫合	—	173 + X
	Z. K.	60	♂	同上	—	35 + X
	T. T.	59	♀	同上	—	79 + X

X: 1932年2月28日以後尙ホ生存中ナルヲ示ス

食道癌切除統計一瀨尾

部 位	切除術	死	治	死亡率
胸・腹部	16	8	8	50.0%
頸 部	6	1	5	16.7%

表1 第33回日本外科学会(1932年)における瀨尾による食道癌宿題報告(文献8より引用)。

三大合併症を主体とした手術死亡率は21.4%(639/2985例)と高率であった<sup>11)</sup>。1970年代には、高カロリー輸液による周術期栄養管理や術後予防的人工呼吸管理、Swan-Ganz catheterによる循環管理などが行われるようになった<sup>12-15)</sup>。また、縫合不全に対しては種々の吻合方法、縫合材料の検討、さらに器械吻合の普及が相まって、1980年当初には胸部食道癌の手術死亡率は7%(205/2918例)にまで低下し、さらに1994年には2%と著しく低下した<sup>16-18)</sup>。

また一方で、非開胸食道切除術は開腹下に横隔膜食道裂孔を切開して、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

手術術式で、1933年イギリスのTurnerによって初めて報告された<sup>19)</sup>。本邦では1971年に秋山らにより導入され臨床応用された<sup>20)</sup>。その後下咽頭頸部食道癌に対する手術の報告も見られていたが、近年は頸部食道癌の切除再建法のほかに、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、高齢者、リンパ節郭清が不要な粘膜癌などの切除再建法として施行されてきた。

### 近年の外科療法

1980年代当初に一般的に行われていた胸部食道癌の郭清範囲は気

文献ニ現レタル胸部食道癌切除成績統計

	部位	総数	死	治	死亡率
1924迄	胸部	87	83	4	
	腹部	64	61	3	
	計	151	144	7	95.4%

95以後1932迄ニ腹部食道癌治療6例ノ報告アレドモ死亡例ノ記載ナシ

表2 第33回日本外科学会(1932年)における瀨尾による食道癌宿題報告(文献8より引用)。

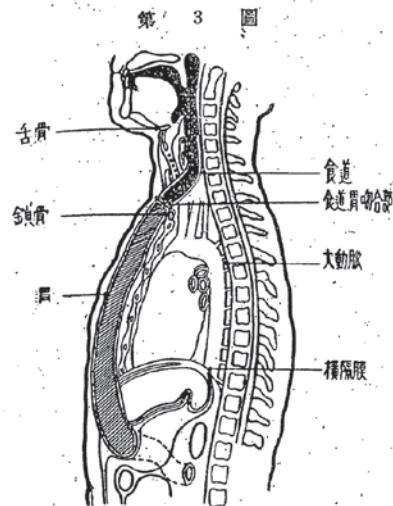


図1 中山恒明先生による胸壁前食道胃吻合の図(文献10より引用)

管分岐部から腹部までにとどまり、上縦隔リンパ節までには及んでいなかった。しかし、1980年代中ごろより根治手術症例で上縦隔リンパ節再発が多いことから、頸胸境界部・鎖骨上窩を含めた上縦隔郭清の必要性が唱えられた<sup>21-23)</sup>。その結果、本邦において根治手術には頸部・胸部・腹部の3領域のリンパ節郭清が広く行われるようになった<sup>24)</sup>。1988年で5年生存率が30.5%すぎなかったが、3領域リンパ節郭清が広く普及した1994年の根治手術例全体の5年生存率は41.9%に向上し<sup>18)</sup>、全国的にみても良好な成績が示された。そして食道癌手術は多くの困難性を有する特殊な疾患である

との従来の概念が徐々に払拭されつつあった。しかし、3領域リンパ節郭清を施行したにもかかわらず、リンパ節転移個数が4個以上認める症例は5年生存率は20%以下と極めて不良であった。その結果、リンパ節転移個数が重要な予後規定因子の1つであることが強く示唆され、今後の補助療法を含めた対策が重要な課題の1つとなった。

一方、内視鏡下の外科手術は1989年にReddickによって最初の腹腔鏡下胆嚢摘出が報告された。以降、爆発的に世界中に普及し、食道癌に対する鏡視下手術は1992年にCuschieriらにより報告され、本邦では、Akaishiらによって行われている<sup>25, 26)</sup>。

ガイドラインでは、内視鏡下手術は現時点では臨床研究の段階にあり、拡大視効果により精度が高いリンパ節郭清が施行できるという報告<sup>27-29)</sup>もあるが、従来の標準的手術と比較した場合の低侵襲性、根治性の評価に関する結論は得られていない。長期成績についてもランダム化比較試験の施行が必要であり、現時点において結論は得られていない。

### 本邦の集学的治療

日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の食道癌グループ(Japanese Esophageal Oncology Group: JEOG)がスタートした1978年当時は、現在のようなEvidence Based Medicineという概念は希薄で、術前照射(放射線治療)が食道癌手術例の補助療法として、広く行われていた。従って第1次研究

(1978~81年)では術前30Gy照射+テガフル座剤と30Gy照射+ブレオマイシンのランダム化比較試験を行い、術前30Gy照射+テガフル座剤の生存率がやや良好で、副作用も少ないという結果が得られた。しかし術前照射が術後生存率の向上に寄与しているか否かの議論には明確な解答はなかった。

そこで食道癌グループの第2次研究(1981~84年)では術後照射群と術前・術後照射群のランダム化比較試験(JCOG8201)が行われ、術前照射の意義は認められず、1980年代後半以降は単独の術前照射はあまり行われなくなり、術後照射が主流となった<sup>30)</sup>。

第3次研究(1984~87年)では予防的補助療法として術後照射群(50Gy)と術後化学療法群(CDDP50mg/m<sup>2</sup>+VDS 3mg/m<sup>2</sup>/2コース)の効果を検討した比較試験(JCOG8503)が行われ、両群間に有意差はなく、術後化学療法は術後照射に匹敵することが認められた<sup>31)</sup>。欧米では術前補助療法が主流であるが、食道癌治療が外科主導で行われてきた本邦では、まず根治的切除を行い、その後化学療法を加える術後補助化学療法が主流となった。そして本邦における術後放射線療法は局所に腫瘍の遺残した非治癒切除症例や、治癒切除後の局所および頸部・縦隔リンパ節の再発予防対策として行われていることが一般的になった。

第4次研究(1988~91年)では扁平上皮癌を対象にした手術単独に比べ、術後化学療法により遠隔成績を向上させることを期待したランダム化比較試験(JCOG8806)が行われた<sup>32)</sup>。し

かし手術単独群と術後化学療法群(CDDP 70mg/m<sup>2</sup>+VDS 3mg/m<sup>2</sup>/2コース)のランダム化比較試験の結果では両群の遠隔成績には差が認められなかった。しかし手術単独群と術後化学療法群の遠隔成績に有意差はないが、リンパ節転移陽性例では術後化学療法群に長期生存例が見られたと報告している。遠隔成績の向上には治癒切除後に残存が疑われる症例や再発の可能性の高い症例に、術後の補助療法は行われるべきであると考えられた<sup>32)</sup>。

そこで第5次研究(1992~97年)は、化学療法を5-FU/シスプラチンとして食道扁平上皮癌を対象に行ったランダム化比較試験(JCOG9204:術後5-FU/シスプラチン、2コース122例と手術単独120例の比較)が行われ、生存率ではその差が明らかではなかったが、無再発生存率は58%と43%で術後化学療法により手術単独に比べ無再発生存期間が延長し、再発予防効果を認められた<sup>33)</sup>。特にリンパ節転移陽性例での再発予防効果が示唆されたが、リンパ節転移陰性例では再発予防効果を認めなかった。しかしながら、海外で行われたランダム化比較試験を基にしたメタアナリシスでも、術後化学療法の生存率に対する効果を認めなかった<sup>34)</sup>。わが国でのランダム化比較試験(JCOG9204)では無再発生存率が有意に向上しており、術後化学療法の再発予防効果は明らかにされている<sup>33)</sup>。

この結果、外科切除後にリンパ節転移陽性症例には術後補助化学療法を検討する治療戦略が一般的に採用されてきた。そして手術の前後いずれに抗がん剤を投与すべきかを検討するために、第6次研



究(2000~06年)として、術後化学療法(シスプラチン+5-FU)と術前化学療法とのランダム化比較試験(JCOG9907)が行われた。その中間結果として、術前化学療法群が術後化学療法群に比較して、全生存割合(5年生存率60% vs 38%)、無再発生存割合ともに有意に良好であった<sup>35)</sup>。この結果に基づいて、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治療の一つとされた。

さらに切除可能な食道癌に対する根治的放射線療法として、JCOG9906(CDDP+5-FU+放射線療法)が施行され、完全奏功率68%、3年生存率47%、5年生存率37%という結果を報告されている<sup>36)</sup>。この結果は手術療法に化学療法を付加した成績を凌駕するものではないが、食道温存療法としては注目すべき結果であろう。さらに治療成績の向上には晩期有害事象の軽減、腫瘍遺残あるいは再発に対するサルベージ手術の安全性や有効性が期待されている。

## まとめ

わが国における食道癌治療は従来外科治療が中心であったが、この半世紀で手術療法に化学療法や化学放射線療法などを組み合わせた集学的治療が行われ、治療成績の著しい向上が得られている。その治療成績は国際的にも評価が高く、わが国の食道癌は、『治らない癌』から『治る癌』となりつつある。今後は外科医、内科医、放射線治療医、病理医にパラメディカルを含めたチーム医療がさらなる食道癌の治療成績の向上に寄与

するものと考えられる。

## 【文献】

- 1) 桑野博行, 宗田 真, 加藤広行: 食道癌の術前診断と術式選択. 外科 69(2): 125-131, 2007.
- 2) Kato, H., Fukuchi, M., Miyazaki, T., Nakajima, M., Tanaka, N., Inose, T., Kimura, H., Faried, A., Saito, K., Sohda, M., Fukai, Y., Masuda, N., Manda, R., Ojima, H., Tsukada, K., Kuwano, H. Surgical treatment for esophageal cancer. Current issues. Dig Surg. 2007; 24(2): 88-95.
- 3) 日本食道疾患研究会/編 食道癌治療ガイドライン 金原出版 2002.
- 4) 日本食道学会/編 食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版 金原出版 2007.
- 5) Torek, F.: The first successful case of resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma. Surg Gynecol Obstet 16: 614-617, 1913.
- 6) 桑野博行, 福地 稔, 加藤広行. 外科学温故知新 食道外科. 臨床外科 61巻 13号 P1637-1640, 2006.
- 7) 幕内博康. 【外科学の進歩と今後の展望】食道外科. 外科. 69巻4号 P402-407, 2007.
- 8) 瀬尾貞信: 食道外科. 日外会誌 33: 1461-1505, 1932.
- 9) 大澤 達: 食道外科. 日外会誌 34: 1321-1590, 1933.
- 10) 中山恒明: 胸部食道全剝出術. 日外会誌 51: 310-315, 1950.
- 11) 赤倉一郎: 食道癌治療のあゆみと共に. 日胸外会誌 15: 87-92, 1967.
- 12) 森 昌造, 渡辺登志男, 酒井信光 他: 食道癌の外科治療における耐糖能試験の意義. 外科 40: 664-670, 1978.
- 13) 坪井正碩: 食道癌手術例に於ける肺合併症に関する研究. 日外会誌 73: 223-231, 1977.
- 14) 佐々木公一: 食道癌術後遷延性低酸素血症の成因に関する研究ならびに術後肺合併症予防に対する一考察. 日胸外会誌26: 819-835, 1978.
- 15) 安藤暢敏: 食道癌術後心肺動態; とくに再建術式別の検討. 日外会誌79: 1429-1439, 1978.
- 16) 掛川暉夫: 食道癌治療のあゆみと共に. 日消外会誌23: 685-694, 1990.
- 17) 食道疾患研究会: 全国食道がん登録調査報告. 第10号, 国立がんセンター, 東京, 1990.
- 18) 食道疾患研究会: 全国食道がん登録調査報告. 第17号, 食道疾患登録委員会, 東京, 1998.
- 19) Turner, G.G. Excision of the thoracic esophagus for carcinoma with constriction of an extrathoracic gullet. Lancet 9: 1315-6, 1933.
- 20) Akiyama, H., Sato, Y., Takashashi, F. Immediate pharyngogastrostomy

following total esophagectomy by blunt dissection. Jpn J Surg. 1971 Sep; 1(3): 225-31.

- 21) 掛川暉夫: 治療の変遷と今後の展望. 消化器病セミナー 41: 1-12, 1990.
- 22) 三戸康郎: 食道癌の頸部リンパ節転移. 日消外会誌 14: 1016-1022, 1981.
- 23) 平山 克, 森 昌造: 胸部食道癌に対する頸部上縦隔拡大リンパ節郭清. 消化器外科14: 1769-1780, 1991.
- 24) 磯野可一: 教室食道外科の過去・現在—未来を展望して—. 日外会誌98: 649-654, 1997.
- 25) Cuschieri, A., Shimi, S., Banting, S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. J R Coll Surg Edinb 1992; 37: 7-11.
- 26) Akaishi, T., Kaneda, I., Higuchi, N. et al. Thoracoscopic en bloc total esophagectomy with radical mediastinal lymphadenectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 1533-40.
- 27) Kawahara, K., Maekawa, T., Okabayashi, K. et al. Video-assisted thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. Surg Endosc 1999; 13: 218-23.
- 28) Osugi, H., Takemura, M., Higashino, M., Takada, N., Lee, S., Kinoshita, H. 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: 108-13.
- 29) Osugi, H., Takemura, M., Higashino, M. et al. Learning curve of video-assisted thoracoscopic esophagectomy and extensive lymphadenectomy for squamous cell cancer of the thoracic esophagus and results. Surg Endosc 2003; 17: 515-9.
- 30) Iizuka, T., Ide, H., Kakegawa, T. et al.: Preoperative Radioactive Therapy for Esophageal Carcinoma: Randomized Evaluation Trial in Eight Institutions. Chest. 3: 1054-1058, 1988.
- 31) Iizuka, T., Japanese Esophageal Oncology Group: A Comparison of Chemotherapy and Radiotherapy as Adjuvant Treatment to Surgery for Esophageal Carcinoma. Chest. 104: 203-207, 1993.
- 32) Ando, N., Iizuka, T., Kakegawa, T. 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. 114: 205-209, 1997.
- 33) 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—JCOG 9204. J

Clin Oncol. 2003 ; 21 : 4592-4596.  
 34) Malthaner, R.A., Wong, R.K., Rumble, R.B. et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2004 ; 2 : 35.  
 35) Igaki, H., Kato, H., Ando, N. et al. : A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant

chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). J Clin Oncol 26 (suppl) ; abstr 4510 : 2008.  
 36) Muro, K., Ohtsu, A., Ishikura, S. et al. : A phase II study of chemoradiotherapy in patients with stage II, III esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) : (JCOG 9906). Proc Am Soc Clin Oncol 25 : 18s, 2007 (abstr 15137).



### ナゼアは、抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う 悪心・嘔吐を強力に持続的に抑制します。



おだやかな夜、やすらぎの朝。

**【効能・効果】**  
 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

**【用法・用量】**  
 通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として0.3mgを1日1回静脈内投与する。  
 なお、年齢、症状により適宜増減する。また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。ただし、1日量として0.6mgを超えないこととする。

**【使用上の注意】(抜粋)**

1.重要な基本的注意 本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。

2.相互作用 本剤は、主として肝臓の薬物代謝酵素CYP1A2及びCYP2D6により代謝される。

併用注意(併用に注意すること) フルボキサミン

3.副作用 承認時までの臨床試験では、352例中18例(5.1%)に、市販後の使用成績調査及び市販後臨床試験では、3,464例中260例(7.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。(再審査結果通知:2007年6月)  
 以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1)重大な副作用 ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状(気分不良、胸内苦悶感、呼吸困難、喘鳴、顔面潮紅、発赤、そう痒感、チアノーゼ、血圧低下等)を起こすことがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用(類薬) てんかん様発作:他の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤で、外国において、てんかん様発作があらわれたとの報告がある。

■その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。



癌治療をサポートする  
ひとつでありたい。

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤(ラモセトロン塩酸塩注射液) 薬価基準収載

## ナゼア® 注射液0.3mg

Nasea®

製造販売 **アステラス製薬株式会社**  
 東京都板橋区蓮根3-17-1  
 【資料請求先】 本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11

0910作成 BS1/2 D.02