



## 消化器難治癌シリーズ—食道癌

2022年4月

発行：日本消化器病学会  
編集：日本消化器病学会 難治癌対策委員会(食道癌)  
担当委員：海野 倫明  
委員：石原 立  
上野 誠  
加藤 健  
菅野 敦  
小松 嘉人  
竹内 裕也  
寺島 雅典  
脇岡 範

制作協力：株式会社協和企画

乙B第9号証

消化器難治癌シリーズ Ⅲ

# 食道癌

## 目次

巻頭言	小池 和彦	1
I 総論	土岐 祐一郎	4
II 疫学・リスクファクター	宮崎 達也, 酒井 真, 宗田 真, 佐伯 浩司 久保 祐人, 山地 太樹	6
III 内視鏡診断	石原 立	10
コラム	食道癌診療における画像診断 CT, MRI, PET を用いた質的評価の重要性 岡住 慎一	14
IV 治療		
①内視鏡治療	小池 智幸, 正宗 淳	16
②外科治療	菊地 寛利, 竹内 裕也	21
③免疫療法・化学療法	加藤 健	26
トピックス	バレット食道 栗林 志行	30
おわりに	海野 倫明	32

# 総論

大阪大学医学部附属病院 消化器外科 土岐 祐一郎

### ポイント

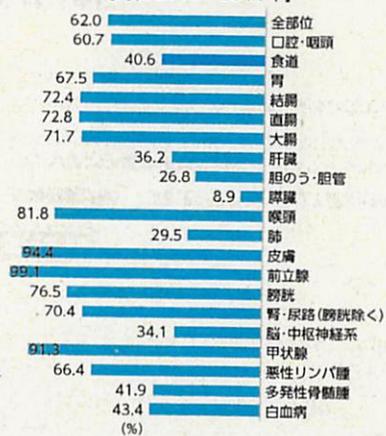
- 生物学的な問題点  
増殖が速い, リンパ節転移しやすい, 化学療法, 放射線療法
- 解剖学的な問題点  
局所進展, 切除不能, 手術の困難さ
- 疫学的な問題点  
飲酒, 喫煙, 高齢, 重複癌

### ① はじめに

癌登録によると, 食道癌の5年生存率は男性で40.6%, 女性で45.9%と肝胆膵癌や脳・中枢神経系癌について予後の悪い癌である(図1)<sup>1)</sup>。1990年代の生存率が約20%であったことを考えるとかなり改善しているが, 多くは内視鏡診断による早期発見と粘膜切除術の発達によると大きいと思われる。DPC集計によると食道悪性腫瘍の切除再建術が5,780件に対し内視鏡的粘膜切除等が17,078件と圧倒的多数になっている。早期の病変が増えてきたことにより全体

の予後は改善しているが, 一方で手術件数はほぼ横ばいで減少するには至っていない。つまり, 早期癌(いわゆる上皮内腫瘍)発見の増加が進行癌の減少に至っておらず, 早期癌が進行癌に進展する割合は意外に少ないのかもしれない。食道癌手術全体の成績は1980年代の約40%から2010年代の約50%とさほど改善していない。さらに, 食道癌の死亡数約12,000人のうち手術数6,000件の約半数の3,000人が死亡していることから計算すると, 9,000人近くが, 切除不能食道癌ということになり, この点も難治癌の大きな要因になっている。

部位別がん5年相対生存率  
【男性2009~2011年】



部位別がん5年相対生存率  
【女性2009~2011年】

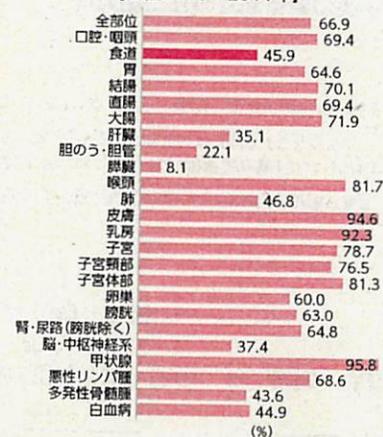


図1 部位別がんの5年相対生存率

## ② 食道扁平上皮癌の生物学的特性

臨床の実感としては食道癌の進行は他癌よりも速いという印象があるが、それよりも明確なのはリンパ節転移の多さである。たとえば、粘膜下層癌におけるリンパ節転移頻度は約40%と、胃癌約20%や、大腸癌約10%を大きく凌駕している。またセンチネルリンパ節などの研究からみても食道癌のリンパ節転移の範囲は圧倒的に広範である。その結果、手術による郭清範囲が他癌より重要であり、リンパ節転移再発の多さや施設間格差によって表れている。

また食道癌の普通の性格ではないが、神経内分泌癌(昔でいう小細胞癌)、GCSF産生腫瘍やPTHrPによる高カルシウム血症を経験することも多く、悪性度が高い一因となっている。

一方で、食道扁平上皮癌は抗がん剤や放射線療法の感受性は高く、進行癌でも化学放射線で根治することが期待される癌の1つである。手術に代わって成績を向上させることが今後期待される。

遺伝子変異としてはP53の変異頻度が圧倒的に高いことが特徴でその他にもサイクリンD1やEGFR遺伝子増幅などが古くより研究されているが、P53以外に決定的なものもしくは治療応用可能なドライバー遺伝子はみつかっていない。

## ③ 解剖学的な問題点

胸腔内にある食道を切除する手術は困難を極め、1913年にTorekが最初に成功(図2)<sup>2)</sup>してから第二次大戦後まで手術療法は半数近い死亡率で一般化しなかった。中山恒明先生は3期分割(胃瘻+術前照射、食道切除、胃管再建)により食道癌の治療成績、とくにその安全性を一気に世界のトップに押し上げた。しかし、現在なお癌の中でもっとも手術関連死亡率が高く、難治癌の一因となっている。

教科書的には食道は外膜を有さないで近隣の気管、大動脈に浸潤しやすいといわれている。気管、大動脈浸潤は切除不能のもっとも大きな要因になっている。また、食道径は2cmほどで胃や大腸に比べると容易に狭窄、閉塞をきたしやすい。

## ④ 疫学的課題

食道癌は飲酒、喫煙者に多く、とくにアルデヒド分解酵素の遺伝子多型が関与することが知られている。

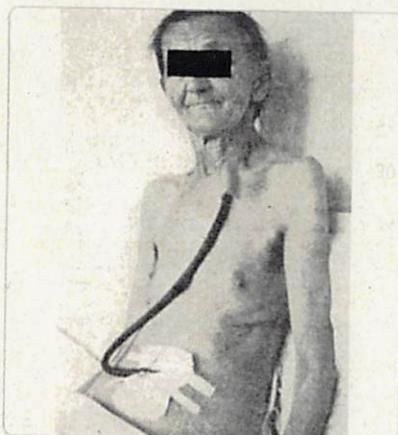


図2 Torekにより世界で初めて食道切除が成功した患者

Dubecz A, et al: Ann Thorac Surg. 2008; 85:1497-1499.

この生活習慣に関する栄養障害や肺気腫のために低体重や筋内減少を示す患者が多い。また高齢者に多いことも食道癌の特徴である。一方で、手術の侵襲が大きいため、これらの疫学的特性から手術に耐えられないと判定されることがしばしばある。

また、頭頸部癌や胃癌を中心として重複癌が1/4近くに認められることも予後を増悪させる一因であり、術後の検診も重要である。

## ⑤ 将来の展望

手術による腫瘍制御は技術的にはほぼ限界に達している。今後は、低侵襲化による適応拡大で、より多くの人を手術で救うことが期待される。そうすると、最大の課題は高齢化とそれに伴うフレイル・栄養障害である。他癌にも共通する課題であるが、食道癌の臨床研究がリードすることを期待したい。

薬物療法では免疫療法と分子標的療法に期待が集まる。分子標的療法はいまだに検証されたものがないことは誠に残念であるが、免疫療法については胃癌や大腸癌よりも効果が高いことが実臨床でも検証されている。

放射線療法については、粒子線治療や精密照射は、扁平上皮癌が胸腔内で固定された臓器であることより他の消化器癌に比べてその期待度は大きいと考えられる。

### ●参考文献

- 最新がん統計: 国立がん研究センターホームページより [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
- Dubecz A, et al: Ann Thorac Surg. 2008; 85:1497-1499.

# 疫学・リスクファクター

前橋赤十字病院外科 宮崎 達也

群馬大学大学院総合外科学講座消化器外科学分野 酒井 真, 宗田 真, 佐伯 浩司

大阪大学大学院外科学講座消化器外科 久保 祐人

国立がん研究センターがん対策研究所疫学研究部 山地 太樹

## ポイント

- 食道癌は60~70歳代の男性に好発する難治性の癌で、わが国ではそのほとんどが扁平上皮癌である。
- 治療法は手術療法が約60%と最多で、化学療法あるいは(化学)放射線療法を施行した症例は約50%(重複も含む)、内視鏡治療が18%の順であった。手術症例の5年生存率は約60%である。
- 食道扁平上皮癌において、喫煙、飲酒が主要なリスクファクターで、喫煙と飲酒の両者を併用することで危険性が増加する。

## ① はじめに

食道癌は2020年の統計で、日本における死亡数が8番目に多く、男性では肺、大腸、胃、膵、肝、前立腺、胆嚢胆管に次ぐ悪性腫瘍である。2019年の統計ではわが国では年間11,619人が食道癌で亡くなっている。近年の手術技術および補助療法の進歩によりその予後は改善している。わが国でもっとも頻度の高い食道扁平上皮癌のリスクファクターは喫煙と飲酒が主要なものとして知られている。本稿では、わが国における食道癌の疫学およびリスクファクターについて概説する。

## ② わが国における食道癌の現況

わが国における食道癌の動態は、近年の罹患率では男性で横ばい~減少傾向にあり、女性で横ばい~極めて緩やかな増加傾向にある(図1)<sup>1,2)</sup>。死亡率は男性においては近年減少する傾向にあり、女性においては1960年頃から一貫して減少している(図2)<sup>1,2)</sup>。

日本食道学会の全国調査(2013年発症症例8,019例を対象)<sup>3)</sup>によると、性別は5.4:1と男性に多く、60~70歳代に好発し年齢層の約74%を占める。占居部位は頸部食道(Ce)4.8%、胸部上部食道(Ut)12.1%、胸部中部食道(Mt)46.5%、胸部下部食道(Lt)28.2%、食

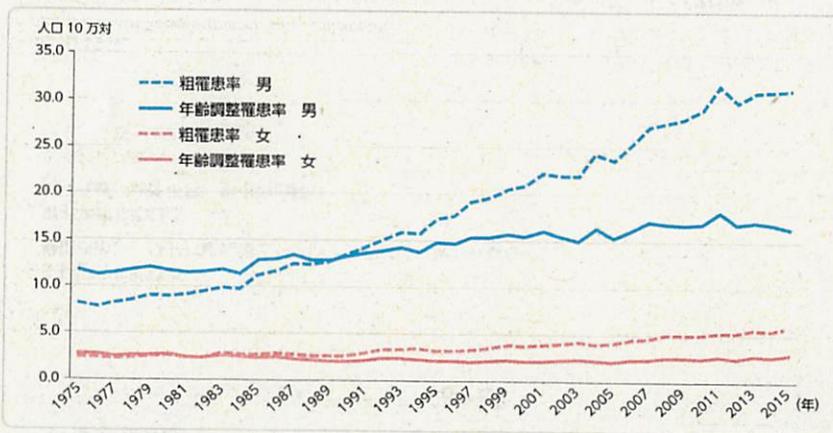


図1 食道癌の罹患率の年次推移

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.jp/reg\\_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html) より作成

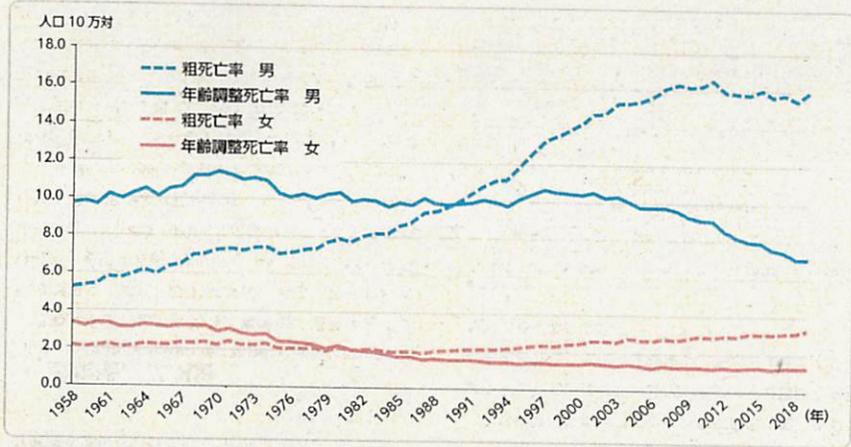


図2 食道癌の死亡率, 年齢調整死亡率の推移

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.jp/reg\\_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html) より作成

道胃接合部癌(EG,E=GE)7.9%で胸部中部食道がもっとも多い。組織型は扁平上皮癌が86.2%と最多であり、腺癌5.2%、パレット腺癌が1.7%であった。西ヨーロッパや米国では腺癌が多く、下部食道に多く発生している。なかでも米国では1970年代から腺癌が急速に増加し、1990年後半に扁平上皮癌と腺癌の数が逆転しもっとも頻度の高い組織型となっている。わが国も、生活習慣の欧米化から食道腺癌の要因の1つである胃食道逆流症(gastro esophageal reflux disease: GERD)が増加しているが、食道腺癌の増加については米国ほど顕著な兆候はみられていない。

治療法は62.8%が手術療法(61.2%が食道切除、1.6%が緩和手術)、化学療法あるいは(化学)放射線療法を施行した症例は50.7%(重複も含む)、内視鏡治療が約18%であった。この結果は登録施設のデータでありバイアスがかかっていると考えられる。近年は鏡視下手術を行う施設が増加しており、約半数が胸部操作、腹部操作で鏡視下手術を併用している。食道切除を施行した症例の5年生存率は全手術症例(4,563例)で59.3%、ステージ別ではpStage0: 86.2%, I: 79.5%, II: 65.6%, III: 38.9%, IVa: 29.3%, IVb: 16.5%(ステージは「食道癌取り扱い規約第10版」に基づく)(図3)であった。

### ③ リスクファクター

食道扁平上皮癌において、喫煙、飲酒が主要なリスクファクターである<sup>24)</sup>。これは、頭頸部の扁平上皮癌

とも一致する。喫煙、飲酒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<sup>4)</sup>。一方で食道腺癌においては、GERDやそれに伴うパレット上皮、肥満や喫煙があげられる<sup>2)</sup>。食道発癌の因子を表1に示す。喫煙については他の多くの悪性腫瘍のリスクファクターとなっていることは周知の事実であるが、扁平上皮癌、腺癌ともにリスクファクターとなっている。飲酒については2009年10月にWHOの下部組織であるIARC(International Agency for Research on Cancer)の作業部会はアルコール飲料に関連したアセトアルデヒドをGroup1の発癌物質とした<sup>5)</sup>。喫煙および飲酒は食道多発癌の発生や重複癌の合併にも関連し、UADT(upper aerodigestive tract)における多中心性発癌に関与している。

また、日本人をはじめとしたモンゴロイドはアルコールの代謝産物を分解するアルデヒド脱水素酵素2(ALDH2)に遺伝子多型が20~40%に認められる。ALDH2の代謝能力が低い遺伝子多型を持つ人は少量飲酒で顔が赤くなるフラッシング反応を示す。このようなALDH2代謝能力の低いフラッシャーで大酒家は飲酒をしない人と比較して約70倍のリスクがあると報告されている<sup>6)</sup>。

食道癌診療ガイドライン検討委員会では食道癌発生予防の観点から、禁煙および禁酒の推奨度を検討する目的で、システマティックレビューを行いメタアナリシスを施行した<sup>7)</sup>。

喫煙者が禁煙をすることでリスク比が0.75、95%CIが0.68-0.80、p値<0.00001と有意に禁煙が食道癌

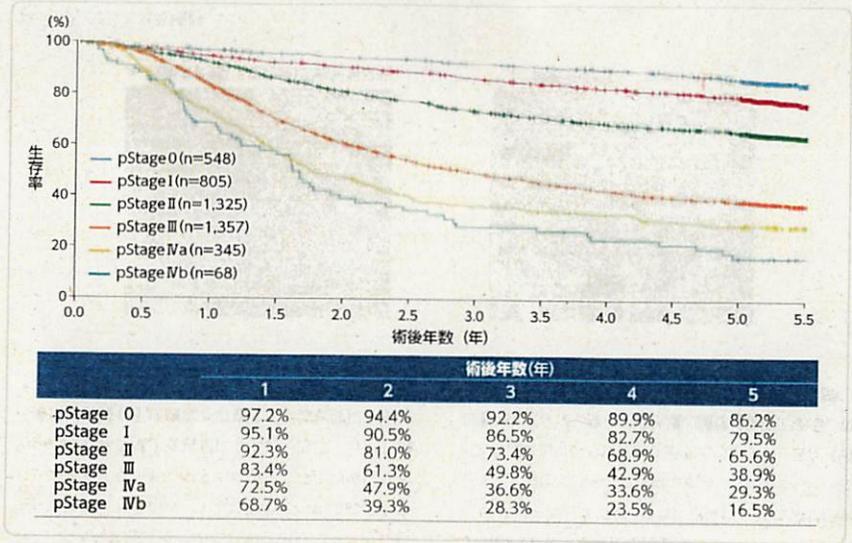


図3 食道癌手術症例の生存曲線

Watanabe M. et al: Esophagus. 2021; 18: 1-24. より引用改変

表1 食道発癌の危険因子と予防因子

危険因子	扁平上皮癌	腺癌
喫煙	○	○
野菜や果物の摂取不足	○	○
飲酒	○	-
アカラシア	○	-
嗜酸性食道炎	○	-
熱い飲食物	○	-
Barrett 食道	-	○
胃食道逆流症	-	○
BMI 高値(肥満)	-	○
予防因子		
野菜果物の摂取	○	-

発生のリスクを軽減した。腺癌に関しては食道癌のリスクは低下しなかった。

飲酒者において、5年以上の禁酒、10年以上の禁酒期間があったスタディーでのアウトカムを、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行ったところ、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年間ではリスク比が0.65、95%CIが0.57-0.74、p値=0.00001と食道癌の発生を抑えるには一定期間以上の禁酒が必要であることがわかった<sup>7)</sup>。また、多量飲酒者をエタノール66g/日以上飲酒、少量飲酒者をエタノール25g/日未満の飲酒と定義し、それぞれを非飲酒者と比較し、リスク比をメタアナリシスで算

出して、相対的に多量飲酒者と少量飲酒者を比較したところ、非飲酒者と比較すると、多量飲酒者のリスク比はRR:4.18(95%CI 2.34-7.47、p<0.00001)、少量飲酒者のリスク比はRR:1.81(95%CI 1.57-2.10、p<0.00001)で、両者ともリスクが統計学的有意に上昇していた(Esophagus in press)。少量飲酒者のリスク比は、多量飲酒者のリスク比の半分以下で、信頼区間の重なりもみられなかった。エビデンスの高い知見は現在までに得られていないが、食道癌の発生において多量飲酒者が節酒することは一定の予防効果が期待できると推察された。ただし、非飲酒者と比較すると、少量飲酒者であっても食道癌発生リスクは1.81倍と上昇していることから、食道癌発生予防には禁酒がより望ましいと考えられる。

野菜や果物の摂取不足は食道癌のみならず、多くの癌種でリスクファクターといわれている。日本人を対象としたコホート研究において、野菜や果物を多く摂取することで、食道癌のリスクが低下し、喫煙や飲酒者に関しても野菜や果物を多く摂取することで、摂取量が少ない人と比べリスクが低下することが示されている<sup>8)</sup>。食道癌診療ガイドライン検討委員会ではアジア人を対象としてメタアナリシスを行ったところ、果物摂取増加と食道癌発生についてはRR:0.61(95%CI 0.50-0.73、p<0.001)、野菜摂取増加と食道癌発生

表2 食道癌の治療法と重複癌

	内視鏡治療 (EMR/Stenting)	化学療法 and/or 放射線療法	外科手術		合計 (%)
			緩和手術	食道切除術	
重複癌なし	167 (66.8%)	678 (80.7%)	50 (76.9%)	1,477 (81.3%)	2,372 (79.8%)
同時性	25 (10%)	65 (7.7%)	8 (12.3%)	165 (9.1%)	263 (8.8%)
異時性					
食道癌前	38 (15.2%)	71 (8.5%)	2 (3.1%)	128 (7.0%)	239 (8.0%)
食道癌後	4 (1.6%)	5 (0.6%)	1 (1.5%)	11 (0.6%)	21 (0.7%)
多重	7 (2.8%)	8 (1.0%)	0 (0%)	11 (0.6%)	26 (0.9%)
不明	9 (3.6%)	13 (1.5%)	4 (6.2%)	25 (1.4%)	51 (1.7%)
合計	250 (100%)	840 (100%)	365 (100%)	1,817 (100%)	2,972* (100%)

\*: excluding 50 treatment unknown cases

The Registration committee for esophageal cancer The Japan Esophageal Society; Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998,1999) 3rd Edition, Editorial Office The Japan Esophageal Society, Chiba, 2002.より引用改変

表3 食道癌の重複癌と重複臓器

臓器	同時性	異時性	多重	合計
喉頭・扁桃	19 (6.7%)	18 (6.5%)	4 (7.3%)	41 (6.7%)
下咽頭	51 (17.9%)	22 (8.0%)	9 (16.4%)	82 (13.3%)
口腔	5 (1.8%)	10 (3.6%)	2 (3.6%)	17 (2.8%)
胃	124 (43.5%)	98 (35.6%)	14 (25.5%)	236 (38.4%)
結腸・直腸	33 (11.6%)	37 (13.5%)	5 (9.1%)	75 (12.2%)
肺・気管支	10 (3.5%)	22 (8.0%)	8 (14.5%)	40 (6.5%)
Total lesions	285 (100%)	275 (100%)	55 (100%)	615 (100%)
症例数	263	260	26	549

合計 2,972例

The Registration committee for esophageal cancer The Japan Esophageal Society; Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998,1999) 3rd Edition, Editorial Office The Japan Esophageal Society, Chiba, 2002.より引用改変

についてはRR 0.58 (95%CI 0.48-0.69, p<0.001)であり、果物および野菜摂取の増加で食道癌発生リスクは低下した。野菜および果物の摂取量増加は食道癌発生リスクを低下させると考えられた<sup>9)</sup>。

食道アカラシア、腐食性食道炎、熱い飲食物も食道扁平上皮癌のリスクファクターであり、持続する炎症が発癌を促していると考えられている。

#### ④ 重複癌, 二次癌

食道扁平上皮癌は同時性、異時性に癌を多発する頻度が高く、また、咽頭や喉頭、肺などのいわゆるUADTに重複する癌が多いことが知られている。日本食道学会の1998年、1999年の統計<sup>10)</sup>によると食道癌の約20%に重複癌を認め、約10%が同時性、約10%が食道癌発生の前後に異時性に発生していた(表2)。臓器としては、もっとも多いのが胃(38.4%)で下咽頭(13.3%)、結腸・直腸(12.2%)、喉頭・扁桃(6.7%)、肺・気管支(6.5%)、口腔(2.8%)の順であった(表3)。

このような状況から、食道癌診療において、同時性、ならびに異時性の重複癌について配慮する必要がある

とともに、重複癌を有する食道癌を治療する際の治療戦略は、その進行度や部位によって慎重に検討する必要があると考えられる。

#### ⑤ おわりに

わが国における食道癌の疫学およびリスクファクターを理解し把握することは、食道癌の診断、治療方針決定そして治療後の経過観察を行う上で重要であると考えられる。また、重複癌や二次癌に留意して診療を進める必要がある。

#### ●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 [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html)
- 2) Kitagawa Y, et al: Esophagus. 2019; 16: 1-24.
- 3) Watanabe M, et al: Esophagus. 2021; 18:1-24.
- 4) Oze I, et al: Cancer Med. 2019; 8:6414-6425.
- 5) Secretan B, et al: Lancet Oncol. 2009; 10:1033-1034.
- 6) Yokoyama T, et al: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12 (11 Pt 1): 1227-1233.
- 7) Miyazaki T, et al: Esophagus. 2017; 14:290-302.
- 8) Yamaji T, et al: Int J Cancer. 2008; 123: 1935-1940.
- 9) Sakai M, et al: Esophagus <https://doi.org/10.1007/s10388-021-00882-6>.
- 10) The Registration committee for esophageal cancer The Japan Esophageal Society; Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998,1999) 3rd Edition, Editorial Office The Japan Esophageal Society, Chiba, 2002.

# 内視鏡診断

大阪国際がんセンター 消化管内科 石原 立

## ポイント

- 食道癌の発見のためにはNBI/BLIやヨード染色を用いて観察するのがよい。
- 食道表在癌の深達度診断は通常観察とNBI/BLI拡大観察を中心に行う方がよいと考える。
- EUSは小さなリンパ節も同定でき感度に優れているが、特異度ではCTやFDG-PETと比べ劣っている。

## ① はじめに

食道癌は進行して見つかったと予後不良であるが、早期に発見されると低侵襲治療で根治が見込める。早期発見およびその後の適切な治療選択のためには、正しい内視鏡診断が重要である。現在わが国では、食道癌診断のために各種内視鏡が用いられているが、本稿ではその特徴と使用の実際について解説する。

## ② 内視鏡による食道癌の発見と診断

### 1) 発見と診断に用いる内視鏡

初期段階の食道癌は、白色光を用いた通常観察によって僅かな発赤、粘膜の光沢の消失、血管透見が消失した領域などで認識される。しかし、通常観察では発見が困難な食道癌が多いことは以前から知られており<sup>1)</sup>、これを克服するためにさまざまな工夫が行われてきた。ヨード染色は、1970年代にわが国に導入された方法で、ヨードに染まる非癌部と染まらない癌部の色調差で癌の検出を容易にする。一方で、ヨード染色後には胸痛や不快感などの症状が半数程度にみられるため、スクリーニング検査として用いるには被検者

の負担が問題となった。そのため、すべての被検者を対象とするのではなく、頸頭部癌患者やアルコール多飲者などの食道癌ハイリスク者を対象に、ヨード染色は用いられてきた。

2000年代前半に開発された狭帯域光観察(NBI: narrow band imaging)<sup>2)</sup>は、狭帯域化した光を照射して、粘膜表層の毛細血管像と微細模様を強調表示し、通常観察では発見が困難であった食道癌の発見を可能とした。NBI観察への変換は、通常観察からスイッチを押すだけで行えるため、被検者の負担はほぼない。NBIは食道癌に対する検出感度が通常観察を上回り<sup>1)</sup>、ヨード染色に匹敵するものであることが確認された<sup>3)</sup>。このような結果からNBIは食道の観察に広く用いられるようになった。また、その後別のメーカーで開発されたBLI(blue laser imaging)も、NBIに類似した画像が得られるため、同様の効果を見込み食道の観察に用いられている。

### 2) NBI/BLIによる発見と診断(図1)

前述したようにNBIは通常観察に比べて食道癌の検出感度に優れているため、食道癌の発見のためには、主にNBI/BLIを用いて食道を観察するのがよい。また食道の観察において、食道内空気量の調節は重要である。食道壁を弛ませた状態で病変を観察すると(脱気下観察)、

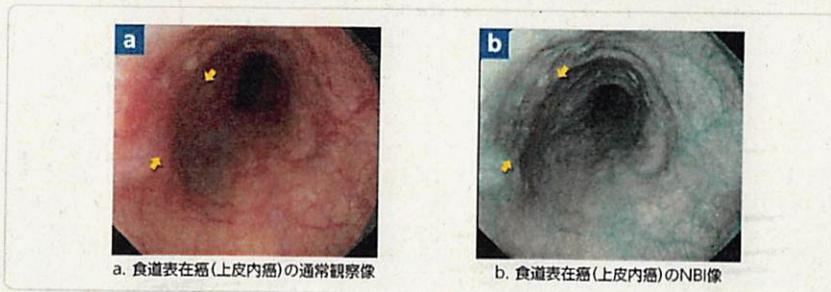


図1 NBIによる観察