

特 集

食道癌の予防と診断・治療

獨協医科大学 第一外科学

中島 政信 加藤 広行

はじめに

食道癌は近年の治療法の進歩により、以前よりは治療が期待できるようになってきた。しかし、いまだに他の消化器癌と比較すると予後は不良で、予後改善のためには治療法の進歩だけでなく、予防や早期発見が重要であることは言うまでもない。本稿では食道癌の予防および診断・治療について概説する。

食道癌の疫学

食道癌は日本においては年間約 10,000 人が発症しており、男性では 6 番目に多い癌である。

年齢別にみた食道癌の罹患率、死亡率は両者とも 40 歳代後半以降増加する。特に男性の増加率が女性と比較して顕著であり、50 代から 60 代の男性でピークとなる。罹患率、死亡率ともに男性のほうが高く、女性の 5 倍以上である (図 1)。死亡率の年次推移は、男性では戦後大きな増減はなく近年は漸減傾向、女性では 1960 年代後半から 80 年代後半まで急激に減少し、近年は漸減傾向にある。一方、罹患率は、男性では 1975 年以降増加傾向、女性では 1975 年以降 80 年代後半まで減少傾向にあり、その後明らかな増減の傾向は見られていない¹⁾。

食道癌の発生要因

食道癌では喫煙と飲酒が確立したリスク要因とされており、特に日本人の食道癌の 90% 以上を占める扁平上皮癌ではその関連が強いことが明らかとなっている²⁾。また、喫煙と飲酒が相乗的に作用してリスクが高くなることも指摘されている。また、熱い飲食物が食道粘膜の炎症を惹起し、食道癌のリスクを上げるという研究結果も多く報告されている³⁾。

食道癌に罹患する患者は頭頸部癌や胃癌といった他の癌との重複が多く、これらの癌の既往歴のある患者は食道癌に対しても注意を払う必要がある⁴⁾。

また、日本人では食道癌のほとんどが組織学的には扁平上皮癌であるが、2~3% 程の割合で腺癌も発生する。

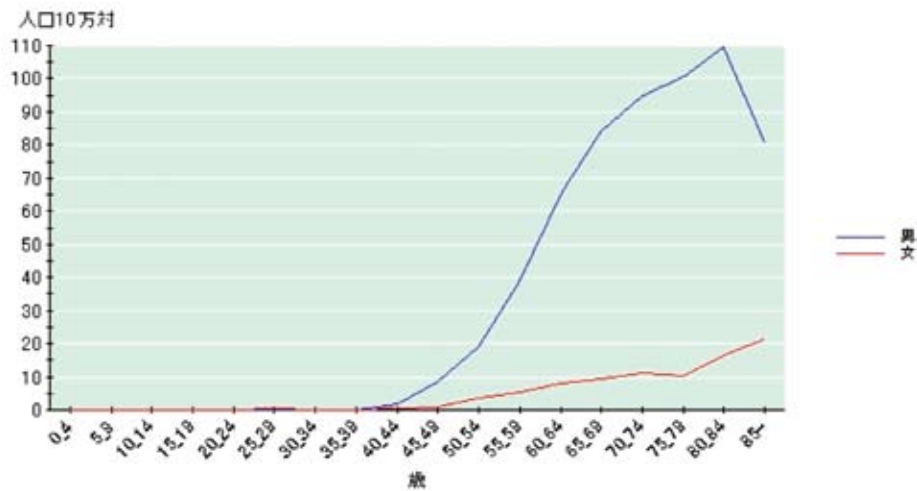
欧米では 1985 年頃より腺癌が増加し始め、1990 年代後半からは腺癌が扁平上皮癌を上回っている。これは欧米人、特に白人に肥満が増加していることと関係が強い。肥満になると腹圧が上昇し、胃が押し上げられて食道裂孔ヘルニア・胃食道逆流症 (Gastroesophageal reflux disease : GERD) の状態となる (図 2)。GERD により慢性的に食道粘膜が胃酸に暴露され、食道にびらん・潰瘍が発生する。その修復過程で本来の食道上皮である扁平上皮が円柱上皮に置き換えられた状態がいわゆるバレット上皮 (図 2) あるいはバレット食道であるが、バレット食道は食道腺癌の発生母地となりうる⁵⁾。日本でも食生活の欧米化に伴って肥満や GERD が増えており、今後腺癌の増加が予想されている。

食道癌の予防

食道癌の場合、早期で発見される患者の半数が無症状であり (表 1)、逆に有症状では遅い場合も多いと言える。食道癌の確立した危険因子とされるのは前述の如く喫煙と飲酒であり、これらを避けることが最も重要と言える。喫煙者は非喫煙者の 2.24 倍食道癌になりやすいという報告もある。タバコには数多くの有害物質が含まれ、肺癌など多くの癌の発生率を上げるのは周知の通りであるが、upper aerodigestive tract の一つである食道も同様に発癌のリスクが高い⁶⁾。

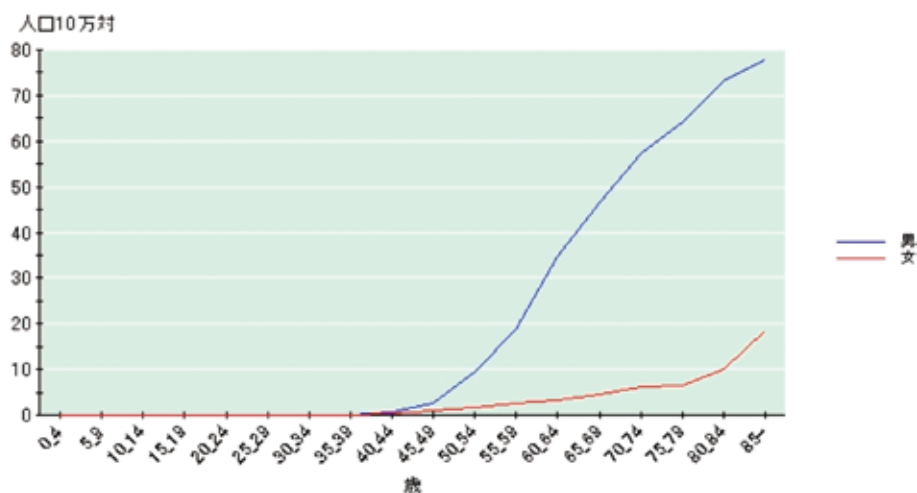
過度の飲酒についても食道癌発生率を上げることが報告されている⁷⁾。喫煙と飲酒の併用は食道癌の発生率を急激に上昇させるという研究結果もある⁸⁾。特に飲酒によってすぐに顔が赤くなってしまう (フラッシュング : 顔面紅潮) 人は注意を要する。顔面紅潮が起きる人はアルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドを分解するアルデヒド脱水素酵素 (ALDH : aldehyde dehydrogenase) に問題がある。ALDH には 2 つのアイソザイム (ALDH1/2) が存在しており、アルコールは主に ALDH2 により分解される。ALDH2 には、活性を有する ALDH2*1 (活性型) と、活性を有しない ALDH2*2 (不活性型) の 2 種類の遺伝子多型が存在しており、日

年齢階級別がん罹患率
【食道 2004年】



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

年齢階級別死亡率
【食道 2008年】



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

図1 食道癌の年齢階級別罹患率と死亡率

(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 ganjoho.jp より)

本人の約40%はALDH2が遺伝的に変異していて、ALDH2の活性が欠落した個体 (ALDH2*2 のホモ接合型) とALDH2の活性が低下した個体 (ALDH2*2 のヘテロ接合型) が存在する。これらが飲酒と喫煙を同時にすると、ALDH2の活性に問題がない場合の190倍ほど食道癌の発癌リスクが高くなるという報告がある⁹⁾。

喫煙や飲酒以外にも、食道への継続的な刺激は食道癌

リスクを上げるといわれており、極端に熱いものや刺激物は、食道癌の予防という観点からは避けた方がよい¹⁰⁾。また、GERDも食道癌の発生要因となるため、その原因となる肥満体形にならないように心掛けることも重要である¹¹⁾。GERDでは胸焼けや心窩部のつかえ感などの症状が現れることが多く、このような症状が出現した場合には放置せずに内視鏡検査を行うべきで、GERDと

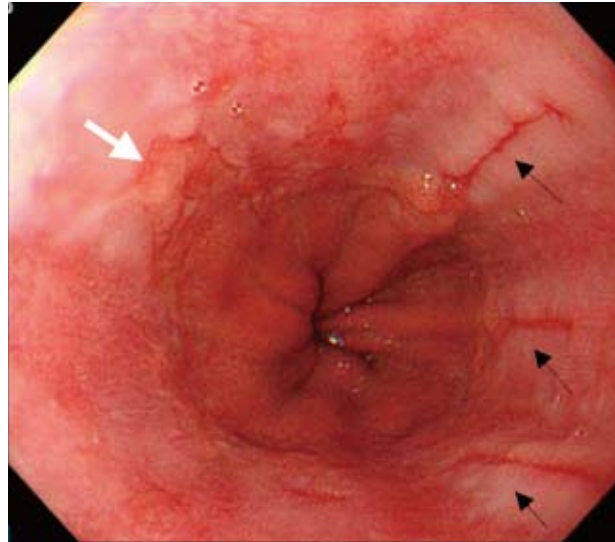


図2 GERDとバレット上皮
GERDによる食道潰瘍（黒矢印）とバレット上皮（白矢印）を認める。

表1 食道癌発見時の主訴（Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 1998 and 1999より改変）

症状	表在癌		進行癌		合計 (%)	
	cTis, cT1 (%)		cT2, cT3, cT4 (%)			
なし	697	(59.1)	223	(6.8)	920	(20.6)
胸痛	60	(5.1)	237	(7.2)	297	(6.6)
狭窄感	90	(7.6)	1147	(34.9)	1237	(27.7)
不快感	87	(7.4)	145	(4.4)	232	(5.2)
嚥下困難	37	(3.1)	784	(23.8)	821	(18.4)
嘔気/嘔吐	16	(1.4)	107	(3.3)	123	(2.8)
食欲不振	30	(2.5)	141	(4.3)	171	(3.8)
体重減少	21	(1.8)	134	(4.1)	155	(3.5)
その他	142	(12.0)	370	(11.2)	512	(11.5)
合計	1180		3288		4468	

診断された場合には制酸剤の内服により、胃酸の暴露を抑えるようにすることが肝要である。

また、予防要因では、野菜・果物の摂取がおそらく確実であるとも言われており¹²⁾、より良い食習慣を身につけることも大切と言える。

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のサイトに「がんを防ぐための12カ条」という項目が掲載されている（表2）。食道癌も他の癌も、予防に関して留意することは共通する面が多く、食道癌を選択的に予防するというよりも、癌一般を予防するように心掛けることが重要である。

食道癌の症状

1) 無症状

健康診断や人間ドックのときに、内視鏡検査などで発見される無症状の食道癌も2割ほど存在する（表1）。無症状で発見された食道癌は早期癌である確率が高く、治癒する確率も高いと言える。

2) 食道がしみる感じ

食べ物、特に熱いものを飲み込んだときに胸の奥がしみるように感じるといった症状は、比較的初期に認められる。食道癌が少し大きくなると、この感覚を感じにくくなると言われている。症状がなくなるので気にしなく

表2 がんを防ぐための12カ条（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 ganjoho.jp より）

＜がんを防ぐための12カ条＞とは	
1.	バランスのとれた栄養をとる —いづれど豊かな食卓にして—
2.	毎日、変化のある食生活を —ワンパターンではありませんか？ —
3.	食べすぎをさげ、脂肪はひかえめに —おいしい物も適量に—
4.	お酒はほどほどに —健康的に楽しみましょう—
5.	たばこは吸わないように —特に、新しく吸いはじめない—
6.	食べものから適量のビタミンと繊維質のものを多くとる —緑黄色野菜をたっぷりと—
7.	塩辛いものは少なめに、あまり熱いものはさましてから —胃や食道をいたわって—
8.	焦げた部分はさける —突然変異を引きおこします—
9.	かびの生えたものに注意 —食べる前にチェックして—
10.	日光に当たりすぎない —太陽はいたずら者です—
11.	適度にスポーツをする —いい汗、流しましょう—
12.	体を清潔に

なり、その間に進行してしまうこともしばしばである。このような症状が現れた際には速やかに内視鏡検査を行ったほうがよい。

3) 食物がつかえる感じ（嚥下困難）

癌が大きくなると食道の内腔が狭くなり、食べ物がつかえる感じが出現する。特に硬いものを食べたときや、よく咀嚼せずに飲み込んだ際に突然出現することの多い症状である。また、実際には食道が狭いのに、食道ではなく上の咽頭部がつかえる・飲み込めないように感じることもあり、これがいわゆる嚥下困難である。癌がさらさら大きくなると食道が完全閉塞して水や唾液も飲み込めなくなり、誤嚥などのリスクが上昇する。

4) 体重減少

食道癌に限らず、進行癌に共通してよく認められる症状であるが、食道癌ではかなり頻度が高い。

5) 胸痛・背部痛

癌が局所で進行し、周囲の肺や椎骨、胸部大動脈を圧迫するようになると、胸の奥や背中に痛みを感じるようになる。食道癌が進行してしまっていることを示す兆候である¹³⁾。

6) 咳

食道癌が進行して気管、気管支および肺へ浸潤したり、瘻孔形成すると、飲食物の摂取によりむせるような咳が出現したり血痰が出るようになる¹⁴⁾。この状態となると、持続的に肺炎の状態となり、急激に体力が低下する。

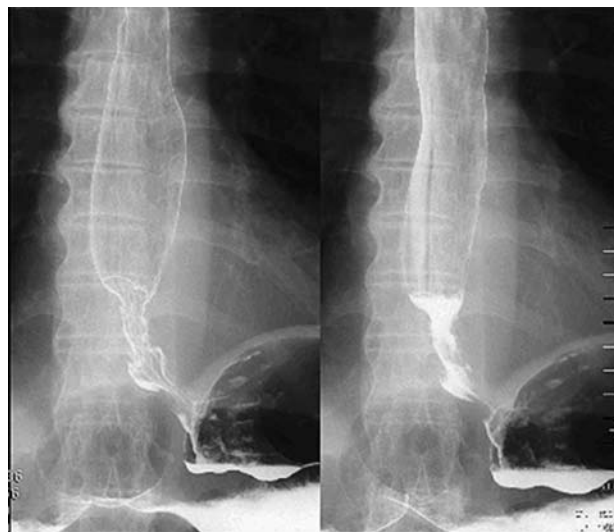


図3 食道造影
胸部下部食道に食道癌を認める。

7) 嘔声

食道の左右には発声機能をつかさどっている反回神経があり、これに癌が浸潤すると嘔声が出現する。食道癌では高率に反回神経周囲リンパ節への転移が認められるため、現れやすい症状である¹⁵⁾。

食道癌の診断

1) 食道造影検査

食道造影検査では、内視鏡ではとらえにくい癌の占拠部位や大きさ、食道内腔の狭窄の度合いなどを客観的にとらえることが可能である（図3）。施行にあたって嘔声のある患者では誤嚥のリスクもあり、注意を要する。瘻孔形成を疑う場合も注意が必要で、水溶性非イオン性

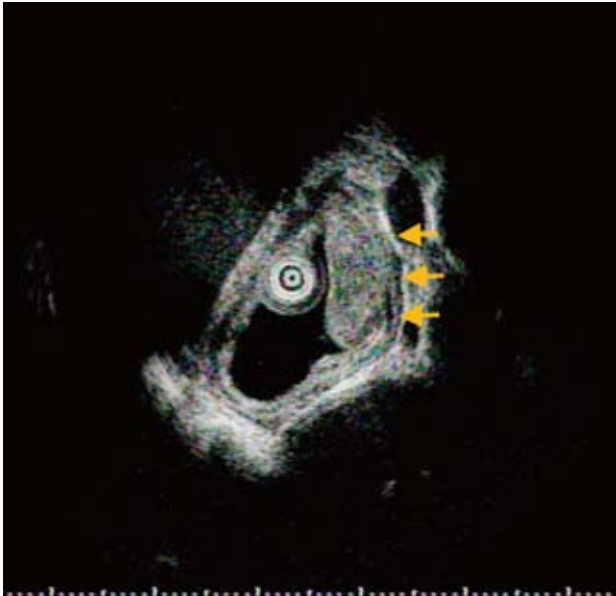


図4 食道癌の超音波内視鏡像
粘膜下層に浸潤する食道癌を認める。

造影剤などを使用することを検討する。

2) 内視鏡検査

内視鏡検査は病変を直接観察できることが大きな特徴で、病変の位置や大きさ以外に、癌の深達度も判断可能である。食道の内視鏡検査では、通常の観察に加えて色素内視鏡（ルゴール染色）を行う。また内視鏡検査では組織生検により病理学的診断が可能である。

3) 超音波内視鏡検査

超音波内視鏡検査は内視鏡の先端についた超音波装置を用いて消化管壁そのものや壁外の構造などが観察可能である（図4）。食道癌においては、深達度、隣接臓器浸潤の有無、食道壁外のリンパ節転移の有無などについてより詳細な情報を得ることができ、治療方針の決定に非常に重要な役割を果たす。

4) CT 検査

CTではリンパ節転移や遠隔臓器転移の有無、食道の周囲臓器との関係を調べるために非常に優れた診断法であり（図5）、進行度を判定するために現時点では最も重要な検査の一つである。

5) 超音波検査

体外式の超音波検査は腹部と頸部について行う。腹部では肝転移や腹部リンパ節転移の有無などを検索し、頸部では頸部リンパ節転移を検索する。

A



B



図5 食道癌のCT画像
A：胸部食道が癌により肥厚している。
B：左気管分岐部のリンパ節腫大を認める。

6) FDG-PET 検査

PET (positron emission tomography) 検査は、全身の悪性腫瘍細胞を検出する検査である。FDG-PET 検査では放射性同位元素で標識したブドウ糖（18F-fluorodeoxyglucose）を注射し、その取り込みの分布を撮影することで悪性腫瘍細胞を検出する。食道癌でも進行度診断での有効性が報告されている¹⁶⁾。最近ではCTとの融合画像であるFDG-PET/CTが良く用いられている¹⁷⁾（図6）。

7) 腫瘍マーカー

食道癌の腫瘍マーカーは、扁平上皮癌ではSCC（扁平上皮癌関連抗原）とCEA（癌胎児性抗原）である。他にCYFRA（サイトケラチン19フラグメント）も良く使用される。早期癌の検出には有用ではない。

食道癌の治療

他の癌と同様、各種検査の結果を総合的に評価して進

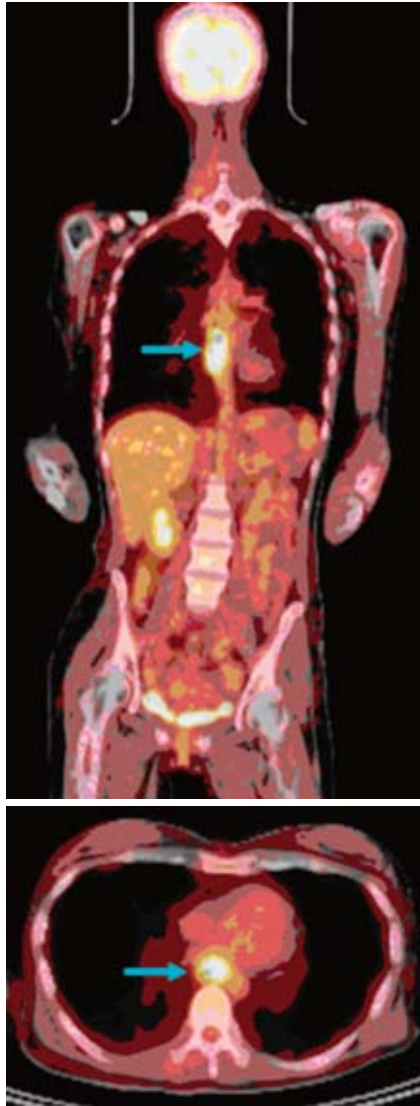


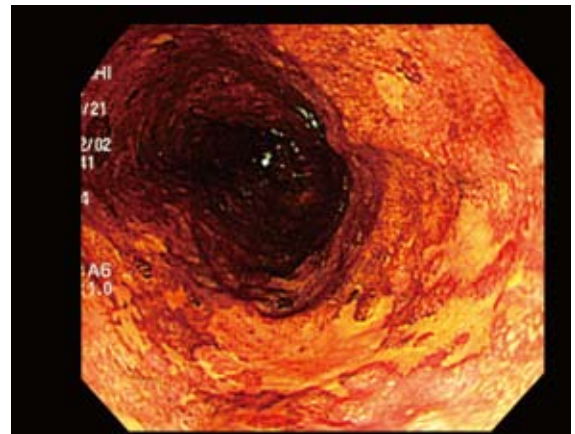
図6 食道癌のFDG-PET/CT画像
胸部中部食道に高度のFDG集積を認める。

行度診断を行い、全身状態を考慮してインフォームドコンセントを行って治療法を決定する。食道癌には大きく分けて内視鏡治療、手術、放射線治療と化学療法の4つの治療法がある。進行食道癌ではこれらを組み合わせた集学的治療を行い、治療成績の向上を目指している。

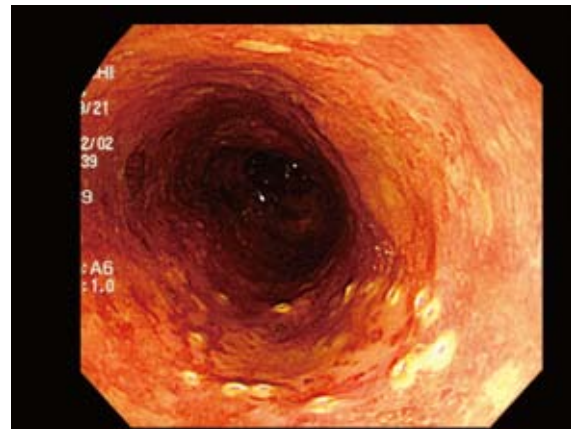
1) 内視鏡的切除術

食道の粘膜内にとどまる病変はリンパ節転移の可能性がほとんどなく、内視鏡的切除術の適応となる。切除法には内視鏡的粘膜切除術（EMR）と内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）（図7）がある。最近は大きな病変に対しては一括切除が可能であることから正確な病理学的評価が可能なESDが選択される機会が増えている¹⁸⁾。切除した組織を病理学的に検索し、深達度がT1a-MM以深

A



B



C



図7 ESD

A：胸部中部食道にルゴール不染の早期癌を認める。

B：不染帯周囲をマーキングする。

C：ESD終了後。

の場合や脈管侵襲が認められる場合にはリンパ節転移の可能性があるため、追加の外科手術や放射線治療、化学放射線治療が必要となる。

2) 外科的治療

(1) 頸部食道癌

癌が頸部食道にとどまり、周囲臓器浸潤のない場合は頸部食道のみを切除し、遊離空腸移植を行う。下咽頭や喉頭に浸潤した場合、頸部食道とともに咽頭喉頭を切除し、永久気管孔造設を行う。

(2) 胸部食道癌

原則的に右開胸で胸部食道を全摘し、同時に縦隔リンパ節を摘出する。最近では胸腔鏡を使用した食道切除も行われつつある。再建は胃管で行うことが最も多い。胃が使えない場合、結腸または小腸を使用する。再建経路には胸壁前経路・胸骨後経路・後縦隔経路の3通りがあり、それぞれの病態により適切な経路が選択される。

(3) 腹部食道癌

腹部食道の癌に対しては左開胸で食道下部と胃噴門部を切除するが、胃全摘を行う場合もある。開胸を行わずに経食道裂孔的に手術を行う場合もある。

3) 放射線治療

放射線治療は手術と同様に局所治療の位置づけであるが、機能や形態を温存することを目指した治療である。食道癌の放射線療法には外照射と腔内照射があるが¹⁹⁾、最近では腔内照射はあまり行われていない。

最近では化学療法を併用した化学放射線療法がより効果が高いため、広く行われている。

4) 化学療法

化学療法が単独で行われる場合の多くは遠隔リンパ節や遠隔臓器に転移が認められる場合であるが、放射線治療や外科治療との併用で行われる場合もある。

標準的な化学療法はフルオロウラシルとシスプラチンの併用療法であるが、最近ではこれら2剤にドセタキセルを加えた3剤併用療法も行われることがあり、治療効果の向上が期待されている²⁰⁾。

5) 化学放射線療法

食道癌に対しては放射線療法単独よりも化学放射線療法のほうが高い治療効果が得られることが明らかとなっている。以前は高度進行癌で手術不能な症例が主体であったが、最近では手術可能な症例に対して行われる機会も多く、比較的良好な成績が報告されている²¹⁾。

終わりに

食道癌を予防する生活を心掛けることは重要である

が、危険因子を避けていても罹患を完全に回避することは不可能である。なるべく早期に発見できるように定期的に健診を受け、少しでも気になる症状があれば内視鏡や消化管造影検査を行うことが勧められる。

文 献

- 1) 畠山優一, 竹之下誠一: 癌診療に役立つ最新データ 2007-2008 V. 食道癌 食道癌の疫学に関する最新のデータ. 臨床外科 **62**: 139-143, 2007.
- 2) Toh Y, Oki E, Ohgaki K, Sakamoto Y, Ito S, Egashira A, Saeki H, Kakeji Y, Morita M, Sakaguchi Y, Okamura T, Maehara Y: Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. *Int J Clin Oncol* **15**: 135-144, 2010.
- 3) Wu M, Liu AM, Kampman E, Zhang ZF, Van't Veer P, Wu DL, Wang PH, Yang J, Qin Y, Mu LN, Kok FJ, Zhao JK: Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China: a population-based case-control study. *Int J Cancer* **124**: 1907-1913, 2009.
- 4) Chow TL, Lee DT, Choi CY, Chan TT, Lam SH: Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **135**: 882-885, 2009.
- 5) Abdel-Latif MM, Duggan S, Reynolds JV, Kelleher D: Inflammation and esophageal carcinogenesis. *Curr Opin Pharmacol* **9**: 396-3404, 2009.
- 6) Oka D, Yamashita S, Tomioka T, Nakanishi Y, Kato H, Kaminishi M, Ushijima T: The presence of aberrant DNA methylation in noncancerous esophageal mucosae in association with smoking history: a target for risk diagnosis and prevention of esophageal cancers. *Cancer* **115**: 3412-3426, 2009.
- 7) Oze I, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Watanabe M, Hiraki A, Ito H, Hosono S, Ozawa T, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Kiura K, Tajima K, Tanimoto M, Tanaka H: Impact of multiple alcohol dehydrogenase gene polymorphisms on risk of upper aerodigestive tract cancers in a Japanese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**: 3097-3102, 2009.
- 8) Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric can-

- cer : a prospective cohort study. *Gut* **59** : 39-48, 2010.
- 9) Morita M, Kumashiro R, Kubo N, Nakashima Y, Yoshida R, Yoshinaga K, Saeki H, Emi Y, Kakeji Y, Sakaguchi Y, Toh Y, Maehara Y : Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus : epidemiology, clinical findings, and prevention. *Int J Clin Oncol* **15** : 126-134, 2010.
- 10) Wu M, Liu AM, Kampman E, Zhang ZF, Van't Veer P, Wu DL, Wang PH, Yang J, Qin Y, Mu LN, Kok FJ, Zhao JK : Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China : a population-based case-control study. *Int J Cancer* **124** : 1907-1913, 2009.
- 11) Chak A, Falk G, Grady WM, Kinnard M, Elston R, Mittal S, King JF, Willis JE, Kondru A, Brock W, Barnholtz-Sloan J : Assessment of familiarity, obesity, and other risk factors for early age of cancer diagnosis in adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* **104** : 1913-1921, 2009.
- 12) Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, Talamini R, Zambon P, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C : Diet diversity and the risk of squamous cell esophageal cancer. *Int J Cancer* **123** : 2397-400, 2008.
- 13) Subasinghe D, Samarasekera DN : Delay in the diagnosis of esophageal carcinoma : experience of a single unit from a developing country. *Indian J Cancer* **47** : 151-155, 2010.
- 14) Balazs A, Galambos Z, Kupcsulik PK : Characteristics of esophagorespiratory fistulas resulting from esophageal cancers : a single-center study on 243 cases in a 20-year period. *World J Surg* **33** : 994-1001, 2009.
- 15) Tabira Y, Kitamura N, Yoshioka M, Tanaka M, Nakano K, Toyota N, Mori T : Significance of three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus based on depth of tumor infiltration, lymph nodal involvement and survival rate. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **40** : 737-740, 1999.
- 16) Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K, Oriuchi N, Inoue T, Endo K : Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* **94** : 921-928, 2002.
- 17) Kato H, Kimura H, Nakajima M, Sakai M, Sano A, Tanaka N, Inose T, Faried A, Saito K, Ieta K, Sohda M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Fukuchi M, Ojima H, Tsukada K, Oriuchi N, Endo K, Kuwano H : The additional value of integrated PET/CT over PET in initial lymph node staging of esophageal cancer. *Oncol Rep* **20** : 857-862, 2008.
- 18) 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, 東京, pp10-13, 2007.
- 19) Ishikawa H, Nonaka T, Sakurai H, Tamaki Y, Kitamoto Y, Ebara T, Shioya M, Noda SE, Shirai K, Suzuki Y, Takahashi T, Nakano T : Usefulness of intraluminal brachytherapy combined with external beam radiation therapy for submucosal esophageal cancer : long-term follow-up results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **76** : 452-459, 2010.
- 20) Shimakawa T, Naritaka Y, Asaka S, Isohata N, Yamaguchi K, Murayama M, Konno S, Katsube T, Ogawa K, Ide H : A case of esophageal cancer with multiple lymph node metastases which responded to neoadjuvant chemotherapy (DCF therapy). *Anticancer Res* **30** : 221-226, 2010
- 21) Liu W, Zhang X, Sun W : Developments in treatment of esophageal/gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol* **9** : 375-387, 2008.