

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09110

研究課題名(和文) 根治的内視鏡治療可能な早期食道癌の死因に関するがん登録を利用したコホート研究

研究課題名(英文) Cohort study using cancer registries on cause of death in curative endoscopically resectable early esophageal cancer

研究代表者

河川 剛一郎 (KAWAGUCHI, Koichiro)

鳥取大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10403403

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は内視鏡治療をした食道癌症例で、特に根治と診断された患者が、どのような原因で亡くなっているのかを、多施設共同で、後ろ向きと前向きの二つの群で検討するもの。予後調査には「がん登録」を利用して、脱落例がないように工夫した。後ろ向き検討では研究期間の延長により全症例の5年生存率、死因が判明し、内視鏡治療適応食道癌の5年生存率が約90%であることが判明、内視鏡治療病変による原病死は1例も無く、他臓器癌による死亡と癌以外の併存疾患による死亡がほぼ半分ずつであった。この5年生存率は、胃癌や大腸癌の内視鏡治療の生存率と比べると低く、当初予測していた、他疾患による死亡が多いことが浮き彫りになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、前向き調査の部分や、後ろ向き調査で5年以上経過した症例の死因に於いて、他臓器癌による死亡、特に内視鏡治療絶対適応病変の治療群で肺癌による死亡が多いことが判明した。逆に、相対適応病変であったためにリンパ節再発をCTでサーベイランスしていた症例では、早期に他臓器癌を見つけられ救命されている症例が散見された。また、胃癌や頭頸部癌、食道癌の異時性異所性再発も多く、内視鏡サーベイランスの重要性も改めて実感した。このことから、食道癌においては内視鏡治療で根治が得られたと判断される症例においても、術後の内視鏡サーベイランスのみならず、CTによるサーベイランスも実行すべきと提言できる。

研究成果の概要(英文)：This study is a multicenter, retrospective and prospective study of two groups of endoscopically treated esophageal cancer cases, particularly those diagnosed as curative, and the causes of their deaths. The prognostic study was conducted using the cancer registry to minimize the number of dropouts.

In the retrospective study, the 5-year survival rate and cause of death for all patients were determined by extending the study period, and it was found that the 5-year survival rate for esophageal cancer indicated for endoscopic treatment was approximately 90%, with no deaths due to esophageal cancer, and almost half of the deaths due to cancer of other organs and half due to coexisting diseases other than cancer. This 5-year survival rate was clearly lower than that of endoscopic treatment of gastric and colorectal cancer, highlighting the initially predicted high rate of death from other diseases

研究分野：消化器内科

キーワード：食道癌 内視鏡治療 予後 重複癌 がん登録

## 1. 研究開始当初の背景

食道癌の罹患率は男女差が大きな癌腫であるが、本邦では男性では罹患率が6番目に高く、死亡率は7番目に高い癌である。組織型は扁平上皮癌が90%以上を占め、飲酒・喫煙が最大のリスク因子であることは明らかになっている。食道癌取り扱い規約では癌の深達度が粘膜下層(SM)までを表在癌、粘膜層(M)にとどまるものを早期癌と定義しているが、食道癌は早期からリンパ節転移を来しやすく、食道癌診療ガイドラインでは、基本的には早期癌のみが内視鏡治療の適応とされている。粘膜筋板に達する癌(MM, M3)および粘膜下層微小浸潤癌(SM200 $\mu$ m未満: SM1)のリンパ節転移リスクは10%以上と報告され、内視鏡治療の相対適応とされる。一方、食道癌の外科手術の侵襲は非常に大きく、手術関連死が全国平均で2%と報告されており、内視鏡治療の適応となる早期病変の発見は極めて重要である。

近年、Narrow Band Imaging(NBI)などの画像強調内視鏡(IEE)や拡大内視鏡などの診療モダリティの進歩により食道癌の早期発見例は増え、さらにそれらの所見から深達度を判定する内視鏡診断体系もある程度確立し、術前診断の正診率も上昇している。

また、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)に代表される内視鏡治療の進歩により広範な病変であっても一括切除が可能になり、内視鏡治療で根治できる病変は増えている。さらに、2016年には、内視鏡治療後に粘膜筋板まで達するMM癌で脈管侵襲陽性例やSM癌と診断された症例に対する、追加の化学放射線治療(CRT)の有用性と安全性が証明された(JCOG0508、外科手術成績が比較対照)。これにより、相対適応病変のみならず、total biopsyとしてclinical SM癌も内視鏡治療されるようになり、ますます内視鏡治療の対象病変は増加している状況である。

食道癌はまた重複癌の発生が多く、その発癌リスクが濃厚な飲酒・喫煙歴と関連する癌が多いと言われてきた。食道癌自体の異時再発以外にも他臓器癌が発生してくること、特に頭頸部癌とはお互いに異時性再発しやすいことはよく知られている。ただし、最近の報告では、胃癌との合併の方が多という報告が散見される。上記のような重複癌(胃癌、大腸癌など)であればある程度早期に発見できれば根治的治療は可能だが、食道癌根治後サーベイランスをしていると、他臓器癌での死亡例もしばしば経験する。しかし、食道癌のステージ別生存率などは分かっているものの、内視鏡治療で根治後の食道癌以外の最終死因について言及された報告は殆ど無い。

鳥取県は食道癌罹患率、死亡率が高く、また人口も少なく出入りの少ない県であり、また食道癌の内視鏡治療をされている症例は、県内の主要な基幹病院に限られていることから、予後調査がしやすい環境にある。さらに鳥取大学医学部では環境予防医学分野教室が、鳥取県の地域がん登録のデータセンターとして、県下ほぼ全てのがん患者の診断票と、死亡者のデータを把握している。また平成28年1月からは全国癌登録制度も始まり、脱落症例の極めて少ない、質の高いコホート研究が可能になる環境が整ってきた。

## 2. 研究の目的

根治的内視鏡治療が可能であった早期食道癌患者の治療後の死因(特に他病死、他癌死)を明らかにすること。また、重要な死因として予測される重複癌の罹患状況、その他死因のリスク因子を明らかにすること。

## 3. 研究の方法

鳥取県内の東部、中部、西部の基幹病院で過去に内視鏡治療で根治できた早期食道癌症例の症例集積、予後調査を行う(後ろ向きコホート研究)。調査対象基幹病院は、鳥取県立中央病院、鳥取県立厚生病院、および鳥取大学消化器内科。調査対象期間として、後ろ向き検討の症例登録期間は2008年から2016年までとした。また、下記に示す前向きでの研究計画と同様に、1年以上予後追跡の出来なかった症例は、予後因子を検討するデータの正確性に影響を及ぼす可能性があり、死亡例も含め検討から除外した。なお、本検討における「根治的内視鏡治療病変」とは、食道癌取り扱い規約の相対適応病変(脈管侵襲を伴わないM3からSM1癌)までを含める。腺癌(パレット腺癌)については、脈管侵襲を伴わないDMM(二重粘膜筋板の深部筋板まで)とした。そのうち、脈管侵襲陰性のEP、LPM(M1-M2)癌を内視鏡治療の絶対適応病変、脈管侵襲陰性のMM、SM200 $\mu$ m(M3-SM1)病変を相対適応病変とした。深達度M3-SM1でも脈管侵襲陽性がSM2以深(SM浸潤距離が200 $\mu$ m以上)の症例は内視鏡治療適応外病変として除外した。以上、2008年から2016年度までに3施設で内視鏡治療された全ての食道癌のデータを見直し、2022年度末時点での全症例の予後を再調査した。

上記の予後調査は各施設でのカルテ調査および紹介医療機関への問い合わせ、さらに通院が途絶えた患者では電話による聞き取り調査を可能な限り行った。最終的に「がん登録」のデータを

利用して、5年後の最終予後（5年生存率）と以下のエンドポイントを調査した。検討項目としては以下の通り。

< 主要評価項目 > 死因、特に癌死（原疾患死以外の他癌死亡含む）か癌以外の死因か

< 副次評価項目 > 罹患した重複癌（部位や進行度含め検索）

以上の後ろ向き検討に加え、2017年度以降に内視鏡治療を行った症例で1年間存命であった症例を登録して、前向きに経過を見ている。現時点で、2021年度末までに治療され1年以上生存が確認できた症例を登録し、2022年度末時点での予後を2023年4月に調査した。

さらに、この前向き検討の症例データを、後ろ向き解析のデータにも統合して、全対象症例における患者背景などの再検討を行った。特に、後ろ向き研究と前向き研究でも2020年度までの登録症例の検討結果で分かっている、内視鏡治療適応病変で重要な死因となっている、他臓器癌の罹患と死亡、および癌以外の他疾患による死亡の、原因とそのリスク因子（下記）を、前向き研究のコホートで重点的に検討した。

< 調査項目 > : 年齢、性別、生活歴、家族歴、癌を含む既往歴、併存疾患、代表的臨床検査データ、食道癌の治療前情報と治療情報 等。

## 4. 研究成果

### 1. 2008年度から2016年度までの内視鏡治療適応内病変治療例に対する後ろ向きコホート研究

#### (1) 対象患者の臨床病理学的特徴、予後と死因の関係について

##### 患者背景

内視鏡治療適応内病変治療症例は、193症例（233病変）で、絶対適応症例は163例・200病変、また相対適応症例は33症例・33病変であった（3症例で重複）。男性168例（207病変）、女性25例（26病変）、平均年齢も年齢中央値も68歳であった。他癌の併存・合併で、最も多かったのが胃癌、次いで食道癌（治療対象となる同時多発例を含む）、頭頸部癌の順であった。

##### 治療成績と予後

適応外病変を除いた症例における死因の解析結果は、2023年3月末時点での全観察期間において、他癌死28例、癌以外の他病死26例で、当初の予想通り原病死（食道癌の遺残・再発による死亡）は1例もいなかった。3例に於いてリンパ節転移を認めており、今後も注意が必要ではあるが、全例追加治療によりCRが得られ、いずれも初回内視鏡治療から5年以上が経過し、現在存命である。

5年生存率の検討では、絶対適応病変と相対適応病変の5年以内の死亡者数は、それぞれ14例と4例で（2例が重複しており、内視鏡治療適応内病変症例全体では16例）、5年生存率はそれぞれ91%、88%であり、有意な差は無かった。内視鏡治療適応内病変症例全体では5年生存率は91%であるが、これは胃癌や大腸癌における内視鏡治療適応病変での治療成績と比べてかなり下回っていた。食道癌を発症する患者背景、特に飲酒や喫煙といった生活歴や、重篤な併存疾患が他の癌腫に比べ悪いため、他癌死・他病死が多いためと考えられる。5年以内の死亡例16例の内訳は、他臓器癌による死亡が8例、癌以外の併存疾患による死亡が8例で、半数を他臓器癌による死亡が占めていた。治療適応内病変の治療症例でも、術前から併存していた頭頸部癌、胃癌の進行による死亡が大きな要素を占めた。このように、本研究の動機づけとなった「根治的内視鏡治療が可能であった早期食道癌症例」が、食道癌以外の原因で高率に比較的早期に亡まっているのではないかと、という予測が証明される結果となった。

長期的な予後に関しては、観察期間がかなり長くなり、初期の頃治療した症例では患者の高齢化も進んでおり、全観察期間での死亡を検討することはあまり意味がなくなっている。かなり高齢の症例では老衰や肺炎といった死因が目立つ。併存疾患が増えて他病死も増えるが、癌発症の最大のリスク因子もまた加齢であり、他癌による死亡も増える。そのため、後ろ向き検討での予後不良のリスク因子の検討は、治療から5年間での予後（すなわち5年生存率に及ぼす影響）とそれ以降の予後に分けて行った。

#### (2) 予後不良に関するリスク因子の検討

5年生存で予後を分けたとき、死亡群と生存群とのリスク因子解析では、BMI低値が予後不良の有意なリスク因子としてあげられた（20.2 vs 22.4, t-test,  $P < 0.005$ ）。また、死亡群では高齢である傾向があった（71歳 vs 68歳, t-test,  $P = 0.08$ ）。飲酒・喫煙歴は両群ともに高率であり、死亡群との有意差を認めなかった。一方、他臓器癌による死亡が多かったものの、他臓器癌の併存や既往は有意なリスク因子にはなっていなかった。

また、今回の解析では5年以降の死亡例を検討すると、他臓器癌で死亡した患者（20例）の方が癌以外の死亡例（18例）よりも多く、個々の症例を見てみると、内視鏡治療後に新たに発見された肺癌での死亡例が多く（8例）、頭頸部癌での死亡例が次に多かった（3例）。なお、肺癌死亡例8例の内、7例は絶対適応症例の患者で、肺癌の発見時には既に進行したステージであるものがほとんどであった。一方、相対適応病変治療例には他癌の死亡は2例のみ（1例は肺癌）であり、内視鏡治療後にサーベイランスCTを撮られていたことが他癌の発見を早くして他癌死

を防いでいることが示唆された。この結果から、食道癌内視鏡治療後、リンパ節転移のリスクは極めて少ない絶対適応患者であっても、術後サーベイランスとして胸部を含むCTを撮ることは意義があると考えられる。なお、この傾向は下記に詳述する前向き蓄積症例を加えた検討でも同様に見られる。

## 11. 2008年度から2021年度全内視鏡治療例に対する検討と、2017年以降の症例に関する前向きコホート研究の検討

本研究の対象症例登録機関となる上記3施設にて2008年度から2021年度に行った、食道癌の内視鏡治療全症例（脈管侵襲のないSM1癌の相対的適応病変および内視鏡的治療の適応外病変も含む）に関して、対象期間中の内視鏡治療症例の重複症例を全てカウントしたところ、509病変、401例が登録されていた。

対象期間中における全症例の患者背景は、平均年齢69歳（年齢中央値70歳）、男性344例、女性57例であった。上記の「後ろ向き検討」で報告した病変数、症例数の約2倍の症例の検討となり、データとしての信頼性も高いものとなった。2008年度から2016年度までの9年間と、2017年度から2021年度までの5年間の症例数はほぼ同数であるが、症例追跡期間が短いこともあるが、前向き検討を始めてからの5年間は症例追跡率が高く、1例を除いて全ての症例追跡（死亡例では予後確定）が来ている。また、年次を経て症例を蓄積していくに従い、食道癌の異時多発病変の増加が徐々に顕著になってきた。内視鏡治療で臓器温存が図られるようになり、高い追跡率とIEEを使用した食道観察法はルーチンとなっており、食道癌の異時性異所性再発を多数早期発見できている要因と考える。また、食道癌、頭頸部癌治療後のハイリスク症例のみならず、胃癌サーベイランス中の患者においても、しっかりとした食道観察がなされるようになってきている。このような理由で、前向き研究コホートでは絶対適応内が8割程度で、相対適応病変は2割程度であった。

治療の特徴として、近年では小型のものを含むほとんどの症例でESDが選択されており、ESDは早期食道癌に対する内視鏡治療の標準治療である。さらに大学病院を中心に、大型病変（全周を含む）も多く治療されているが、ESD後食道狭窄の問題が、ステロイドの局注（あるいは内服）である程度マネジメント可能になったことが寄与している。一方、前向き研究の観察期間中、（本研究対象病変ではないが）深達度が深いことが予想されるような症例、癒痕近傍やCRT後のサルベージESDなど、難易度の高い症例の治療件数も増えてきている。研究背景でも述べたが、JCOG0508の結果が出て、食道癌はSM癌に対する治療戦略が大きく変わりつつあり、診断的内視鏡ESDに続けて、内視鏡適応外（リンパ節転移ハイリスク）症例に対して、追加CRTを行うというストラテジーが定着しつつある。

現在2017年度以降に内視鏡治療した食道癌症例は、前向きに蓄積して検討する臨床研究を解析中であり、本科研究費の検討期間を過ぎた後もさらに経年で症例を蓄積、追跡して、後ろ向き検討で明らかになったリスクファクターや、術後CTの有無が予後（特に他癌死）に関与するかなどを、生存曲線解析などで明らかにして、新たな知見を検索していく予定である。

### <引用文献>

- 日本食道学会編：食道癌取り扱い規約、第12版．金原出版、東京、2022
- 日本食道学会編．食道癌診断・治療ガイドライン、第5版．金原出版、東京、2022.
- 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* 123: 432-9, 1998
- Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28(9): 1566-72. 2010.
- Oyama T, Ishihara R, Takeuchi M, et al. Usefulness of Japan Esophageal Society Classification of Magnified Endoscopy for the Diagnosis of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastrointest Endosc* 75(suppl) AB456, 2012
- Nihei K, Minashi K, Yano T, Shimoda T, Fukuda H, Muto M; JCOG-GIESG Investigators. Final Analysis of Diagnostic Endoscopic Resection Followed by Selective Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Cancer: JCOG0508. *Gastroenterology*. 164(2): 296-299. 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	尾崎 米厚  (OSAKI Yoneatsu)  (00224212)	鳥取大学・医学部・教授    (15101)	
研究分担者	八島 一夫  (YASHIMA Kazuo)  (80314590)	鳥取大学・医学部・准教授    (15101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関