

[展望]

最新の食道癌治療 — 個別化治療をめざして —

松原久裕

(2008年2月5日受付)

I. はじめに

以前は腭癌とともに治らない癌の代表であった食道癌も頸部・縦隔・腹部の3領域のリンパ節郭清を行う手術の標準化、化学・放射線治療の進歩にともなう手術を中心とした集学的治療の進歩により、治る癌のグループへ近づいてきた。壁深達度の浅い癌に対しては内視鏡的粘膜切除術も積極的に行われており、侵襲の大きな手術の代表である食道癌の手術を施行せずに治癒可能な癌も明らかになってきた。しかし、一方で手術のできないほど進行した癌、術後再発した癌に対する治療は難渋し、新しい治療法の開発も重要な課題である。

エビデンスに基づいた治療を行うのは当然であるが、個々人の病態にあったいわゆるテーラーメイド治療も目指すべき重要な方向性である。現状では個人ごとに異なる遺伝子発現のレベルに応じたテーラーメイド治療までは到達していないが、食道癌治療はその進行度に応じて、様々な治療を活用した集学的治療が行われている。今回は食道癌治療の現況と新しい治療法の開発状況について述べる。

II. 早期癌の治療

食道癌取扱規程が2007年4月に改定され第10版[1]を向かえた。今回の改訂により早期癌の定義に癌が粘膜内にとどまる(T1a)のもでリンパ

節転移は問わないこととなった。粘膜筋板に達する食道癌(これもT1aに含まれる)はリンパ節転移を認めるものも少なくない。そのため、早期食道癌の治療をすべて同じ治療法というくり方はできない。粘膜筋板に達していない食道癌は内視鏡的治療の適応となる。ここまでの深さの癌はリンパ節転移をほとんど認めず、局所治療で治癒可能である。従来、内視鏡的粘膜切除術(EMR)が行われてきたが最近ではより広い範囲の癌を一括切除可能な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が行われつつある。当科では積極的にESDを食道癌に行っており、胃癌では診療報酬も決定されるようになったがその手技の困難さから食道癌では施行している施設も未だ少なく、日本でも食道癌のESDの症例数が多い代表的な施設の一つである。小野らが開発したIT Knifeや新たに開発されたFlush Knife(図1)などを使用して内視鏡下に食道粘膜下にグリセロール、ヒアルロン酸などを局注膨隆させた後、粘膜下層を切開剥離し、癌を摘出する(図1)。食道癌手術に比較し、非常に身体への負担の少ない治療法であるのは明らかである。しかしながら、適応となる癌は限られており、前述した粘膜固有層までにとどまり、周在性が2/3以下である。周在性が2/3をこえる癌に行くと術後、瘢痕狭窄を引き起こす。最近では粘膜筋板に達する癌、粘膜下層に僅かに浸潤する癌へも適応拡大している施設もあり、内視鏡的治療により得られた病理学的診断に基づき、追加治療を行っている施設もある。当科では2002年12月

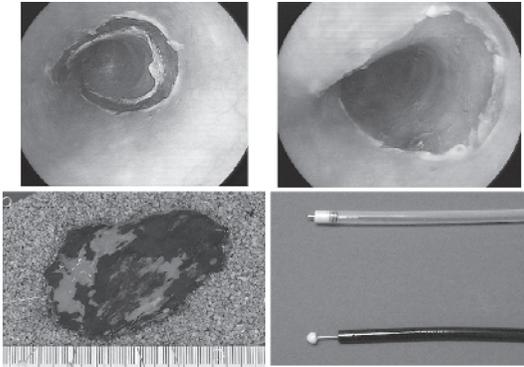


図1 食道表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術。
(左上: 周囲を切開。右上: 剥離施行後。左下: 摘出標本, ルゴール染色後。非染色部が食道癌。右下: 上段がFlush knife, 下段がIT knife)

以降ESD65例, 84病変, EMR17例, 23病変に行っている。摘出標本の病理診断にて粘膜下層へ浸潤を認めた場合は手術を第1選択に患者さんの意向も考慮し追加治療を行っている。

一方, 早期癌でも粘膜筋板に浸潤している癌は手術の適応である。早期癌といえどもそのリンパ節転移個数に応じて後述する進行癌と同じ治療法を選択する。食道癌で粘膜下層へ浸潤した癌はリンパ節転移を高頻度に認めるようになり早期癌に含まれない。

Ⅲ. 食道癌の外科治療

当科は日本でも最も早く3領域リンパ節郭清を導入した施設の1つであり, その標準化に先々代の磯野教授以降邁進してきた。その結果, 予後は向上し治る癌の仲間入りも近づいてきた。しかしながら, その結果は十分ではなく, 切除した症例を詳しく解析するとリンパ節転移が5個以上存在する症例, あるいは3領域のすべてにリンパ節転移を認める症例, 他臓器へ浸潤を認める症例(T4)は予後不良であった[2,3]。当科ではこの3つのグループに属する癌を高度進行食道癌として1998年以降術前に化学放射線治療(シスプラチン15mg/m² x 5Days, 5-FU 500mg/m² x 5Days, 放射線2Gy x 20回)を施行, 治療終了3-4週後に3領域郭清をとまう右開胸食道切除術を行なった。その結果, これまで5年生存率が10%以下であった高度進行癌のグループが5生率36%まで改

善した。術前診断に基づいたもので単純な比較はできないが全体としての予後は確実に向上している。

一方, 術前治療をしないで手術を行った症例も5生率65%と良好な結果であった。身体・経済に負担をかける術前治療をせずとも良好な結果が得られ, テーラーメイド治療の第1歩とも言える。しかしながら, 予後不良群でないにもかかわらず術後1年以内に再発している症例も存在した。これらの症例を詳細に検討するとリンパ節転移が5個以上あった症例が多く, 術前リンパ節転移診断のさらなる向上が重要であった。特に腹部リンパ節転移を診断できていない症例がほとんどであった。今後の重要な検討課題である。

一方, 術前化学放射線療法を施行した症例においても腹部リンパ節転移を認める症例は術後, 肝転移を来すことが少なくなかった。この結果から現在, さらなる治療の細分化として術前に腹部リンパ節転移を認めた症例については放射線治療を行わず, 化学療法のみをしっかりと行ってから手術を行うこととした。さらなる予後向上に貢献することを期待している。

千葉大学が獲得した21世紀COEプログラム「消化器扁平上皮癌の最先端多戦略治療拠点形成」の重要な柱の1つが重粒子線治療である。放射線医学総合研究所重粒子治療センターの協力のもと, 再発防止を目指し術前重粒子線短期照射による食道癌手術臨床研究を行っている。重粒子線は従来の放射線に比し生物学的効果が高く, ブラッグピークという深部でエネルギーが高くなる特性を持ち腫瘍へ照射線量を集中することが可能となり, 周囲臓器への障害を軽減できる性質・利点を有する。この重粒子線を術前に2週間(8回)という短期間照射(前述した従来の術前化学放射線治療は4週間)した後に手術を行うプロトコルである。1回線量3.6GyE, 総線量28.8GyEから開始し安全性を確認しながら5%ずつ線量を増加する。壁深達度T1b-T3が対象となり照射終了後4-8週に根治手術を施行する。プライマリーエンドポイントは早期有害反応と局所一次効果, セカンダリーエンドポイントは局所制御, 生存期間, 遅発性有害反応, 生物学的評価指標である。2006年4月までに当初計画の33.6GyEレベル4まで線

量増加した18例を経験した。その奏効率は88.9%と通常の化学放射線治療を凌駕し、またGrade 3以上の有害反応も認めず安全に施行可能であった。手術の安全性についても通常の手術と差を認めていない。摘出標本による病理学的奏効度に関してもGrade 2,3が77.8%と極めて良好な成績であった(図2)。現在、さらに線量を増加し症例集積中である。これまでの種々の術前治療の臨床研究報告はその有効性につき確定していないが、少なくとも術前治療が有効であったグループに関しての術前治療は有用であるという見解はほぼコンセンサスが得られており[4]、これまでの奏効率を考慮すると術前重粒子線照射症例の長期予後の結果が期待される。

また、病理組織学的検討ではやはり壁深達度の浅い症例にGrade 3症例が多く、現在粘膜下層までに浸潤しているT1bであり、リンパ節転移を認めないStage Iの癌に対する重粒子線照射のみの臨床研究プロトコルを作成中であり実施予定である。Stage Iに関してはすでに当科も参加している日本癌臨床研究グループ(JCOG)において化学放射線治療単独で手術とほぼ匹敵する成績(手術を上回る結果ではない)が確認できた[5]ため、現在、Stage I食道癌に対して非劣性設定による化学放射線治療と手術との多施設共同ランダム化比較試験が実施されている。治療法の全く異

なるグループの比較となるため、ランダム化の部分と自分で治療法を選んだ人を比較する非ランダム化のグループを有する特殊な試験となっている。現在まで当科では手術を選択している患者さんが登録されている。

手術に関しては頸部操作、開胸による操作、開腹による操作と非常に侵襲の大きな手術であるが1998年より統合化した低侵襲手術により安全に施行することが可能になっている。広背筋・前鋸筋を温存した肋骨・肋軟骨を切離せず開胸し、分離換気、生理的な後縦隔経路による再建、挙上胃管において血流の最もよい大彎側での吻合、術中・術後のサイトカインストームを予防するステロイド投与を行っている[6]。90%以上の症例が手術当日抜管して帰室し、術後合併症も減少しており、術後在院日数の中央値が18日と短期間で退院可能となった。術前化学放射線治療後の手術においても安全に施行可能となっている。

IV. 食道癌に対する非外科治療

近年、化学放射線治療の進歩により従来手術のできない症例に対する治療法であったが食道癌の重要な選択肢の1つとなってきた。前述のごとくStage I食道癌では標準治療である手術との比較試験が行われるまで市民権を得てきている。一方で症例が集積されるにつれ手術可能な食道癌に対する化学放射線治療の限界についても明らかになりつつあり、これまで化学放射線治療を積極的に推進してきた腫瘍内科医もトーンダウンし、食道を専門としている施設での手術成績より劣ることを認める様になった。Ohtsuらは根治的放射線治療では約45%の症例で最終的に局所における癌の残存あるいは再発が認められると報告している[7]、再発・再燃した場合には手術も必要となり、このSalvage手術が食道を専門とする者の重要な話題となり各学会のシンポジウムなどのテーマとなっている。化学放射線治療根治照射後のSalvage手術はリスクが高く、食道を専門としているJCOG食道グループのアンケートでも術後合併症、在院死亡率などが通常の手術に比し、約3倍も高率である。Minskyらの化学療法を同時併用した放射線治療では従来の根治線量ではなく、

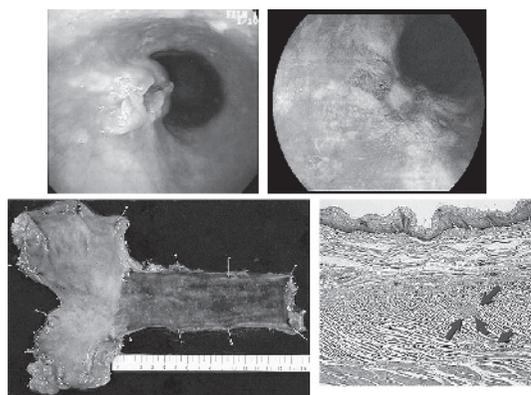


図2 食道癌術前重粒子線治療。左上: 照射前。下部食道癌T3, 3型腫瘍。右上: 重粒子線治療後。腫瘍の平低下を認める。肉眼的効果判定PR。左下: 摘出標本。粘膜面は正常、ルゴールにて染色される。明らかな腫瘍残存は認めない。右下: 病理組織所見(HE染色)。筋層内に僅かな癌の残存を認める(青矢印の部分)。Grade 2の効果判定。

合併症・効果から50.4Gyの照射線量を標準とすべきという報告[8]がなされ、Salvage手術を含めた化学放射線治療の成績向上という観点から日本でも50.4Gyを化学放射線治療の推奨線量とする意見がある。2007年に改訂された食道癌診断・治療ガイドライン[9]では日本での報告は60Gyが基本となっていると記載され、少なくとも50Gy以上に相当する線量が必要との記載にとどまっている。

いずれにせよSalvage手術は化学放射線治療により、肺がダメージを受けていること、吻合部を含め血流、リンパ流などが障害を受けていることが合併症を増加させリスクを増大させると考えられている。化学放射線治療は臓器温存の面で優れた治療であるが、一方でその長期成績および再発・再燃時のSalvage手術のリスクなど負の部分があることを十分インフォームする必要がある[10]。

手術不能食道癌に対しての化学放射線治療は極めて有用な治療法であるのは論を待たない。遠隔臓器転移例に対しては化学療法を通常選択する。しかしながら、食道癌に対する化学療法は第1選択となるシスプラチン・5-FU併用療法でさえ、奏効率40%程度に過ぎない。近年になりようやくドセタキセルが食道癌での適応が承認され、使用可能となったが単剤での奏効率は20%程度である[11]。現在上記3剤を併用するDCF療法などが臨床研究の段階である。当科でもドセタキセルとCPT-11を併用したセカンドラインとしての治療を臨床研究として実施中である。

V. 新しい治療法の模索

再発・再燃例、手術不能例への新しい治療法が模索されている。当科でもこれまで新しい治療法の開発として、サイトカイン、自殺遺伝子、癌抑制遺伝子など各種遺伝子を利用した遺伝子治療の基礎的検討を行ってきた。その中の1つである癌抑制遺伝子p53を利用した遺伝子治療臨床研究を施行した。アデノウイルスベクターによってp53遺伝子を癌細胞に導入、癌細胞を死滅させる方法である。日本で初めての消化器癌への遺伝子治療であったため、プロトコール作成から認可まで時

間がかかったが、実際の手技は簡便で内視鏡により腫瘍へベクターを局注するというシンプルな方法である。他の治療に抵抗する進行食道癌のみが対象であり、10例に施行した。奏効例は得られなかったが忍容性は良好で発熱、疼痛以外重篤な有害事象は認めなかった[12]。また、施行後5年以上経過して生存している方もおり、進行度の早い時期に、あるいは基礎実験で明らかな化学療法や放射線治療との併用によりその効果が増強し[13,14]、有用性が増すことは明らかであると考えている。

遺伝子治療の効果増強や新しい分子標的治療としても注目されているエピジェネティクス制御を目的としたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACI)を利用した治療も実用化を目指し検討を行っている。すでに米国で第I/II層臨床研究も実施されているHDACIの1つであるFK226を用いて基礎実験を行い、その有用性を確認した[15]。遺伝子の発現調節に関与するヒストンのアセチル化、脱アセチル化を制御することにより種々の遺伝子発現変化が生じこれらの分子を標的に新しい食道癌治療の道が開ける可能性が見いだせた[16]。

また、HDACIによる食道癌細胞の細胞死apoptosisに新しい癌抑制遺伝子の1つであるPrdx-1が関与していることを明らかにした[15]。このPrdx-1の発現についてこれまでの当科での切除標本を免疫染色し、臨床病理学的検討をおこなったところ、発現していない食道癌は発現の強い食道癌に比し有意に予後不良であった[17]。この癌抑制遺伝子も将来的に新しい分子標的となる可能性が示唆された。

さらにFK226はアデノウイルスコクッサーウイルス受容体(CAR)の発現を食道癌細胞膜において増強することにより、アデノウイルスベクターによる遺伝子導入効率を上昇する。前述したp53遺伝子治療はこのアデノウイルスベクターを使用しており、FK226を併用することにより効果が増強されることが期待できることも明らかにした[18]。

現在、理化学研究所分子遺伝学研究室、吉田稔博士の協力を頂き、トランスレーショナルリサーチのシーズとして新しくより強力なHDACIの食

道癌治療への応用も積極的にすすめている。

さらに、細胞内での分子移動を制御することにより核内へP53などの細胞死を誘導する分子をより多く蓄積させ、より強い抗腫瘍効果を示すことも明らかになってきた(論文投稿中)。癌細胞が通常の上皮細胞では足場がなくなることで細胞死を起こすanoikisを回避し、増殖可能となる能力、足場非依存性増殖に重要な役割を果たしているFra-1分子についても研究を進め、食道癌においてもFra-1の発現が食道癌の予後に関連することが明らかになり、新しい分子標的候補の1つであり、その利用を模索している。

全身への腫瘍の治療手段として、腫瘍免疫の利用は非常に大きな希望のある治療法である。サイトカイン遺伝子を利用した遺伝子治療はその有力な手段の1つであり、食道癌に対しても有用であることは報告してきた[19,20]。遺伝子治療の規制は日本において厳しい状況であるが、食道癌においてより効果的なプロトコルを作成し臨床で実施したいと考えている。

また、腫瘍免疫において樹状細胞が重要な役割を果たしていることが明らかになり、樹状細胞を利用した治療法が現在の大きなトレンドの1つである。食道癌においても樹状細胞を腫瘍へ局注することにより、放射線照射による抗腫瘍効果をその局所において増強するだけでなく、放射線治療を行っていない遠隔腫瘍に対しても抗腫瘍効果があることを明らかにした(図3)。この抗腫瘍効果には放射線照射により腫瘍細胞のgp96が発現増強し、この分子が関与していることも確認した[21]。遠隔転移に対する治療に難渋している食道癌において、非常に有用な治療法となることが期待され、実際の臨床研究を開始する準備を進めて

いる。

また、腫瘍に発現しているペプチドを利用し腫瘍免疫を誘導する治療も久留米大学等をはじめとして食道癌に対して積極的に臨床展開され、その有用性も報告されつつある。当科においても東京大学医科学研究所、中村祐輔教授、角田卓也博士の協力を頂き、現在臨床プロトコル作成中であり、近々臨床研究審査委員会に申請を行う予定である。これらの腫瘍免疫を応用した治療が有効であれば、食道癌患者にとって極めて大きな朗報となるのは明らかである。

VI. おわりに

現在の食道癌治療はすでに癌の進行度、転移様式に合わせ種々の治療法を組み合わせることであり、個別化治療への第1歩を歩んでいる。遺伝子治療をはじめ各種分子を標的とした分子治療は、画像による進行度だけでなく将来的にその食道癌における分子発現を解析することにより、個々の腫瘍にあわせた分子治療の展開が行われることを期待して新しい治療法の開発に取り組んでいる。食道癌を根治させるために着実に1歩ずつ治療法の開発を進めエビデンスを発信していきつつ、個々の病態にあわせたテーラーメイド治療を確立していくことが重要である。

文 献

- 1) 日本食道学会編. 食道癌取り扱い規約 第10版 東京: 金原出版, 2007.
- 2) 小出義雄, 岡住慎一, 松原久裕ほか. 食道癌における至適切除範囲の検討. 日消外会誌 1997; 30: 2088-92.
- 3) 小出義雄. 胸部食道癌集学的治療の研究. 千葉医学 1998; 74: 361-71.
- 4) Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. American J Surg 2002; 183: 274-9.
- 5) Kato H, Udagawa H, Togo A, Ando N, Tanaka O, Shinoda M, Aogi K, Yamana H, Shimizu H, Fukuda H, for the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) A phase II trial of chemo-radiotherapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9708). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: (abstr 1147).

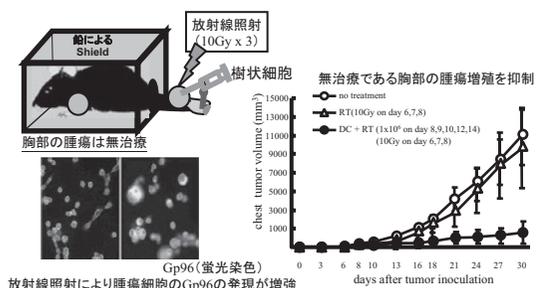


図3 腫瘍局所への放射線照射が樹状細胞の局注により遠隔転移巣への抗腫瘍効果を示す。

- 6) 落合武徳, 松原久裕. 胸部食道癌手術. 消化器外科, 2002; 25: 802-10.
 - 7) Ohtsu A. Chemoradiotherapy for esophageal cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 444-50.
 - 8) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-74.
 - 9) 日本食道学会編. 食道癌診断・治療ガイドライン 東京: 金原出版, 2007.
 - 10) Matsubara H. Salvage surgery for esophageal carcinoma after definitive chemoradiation therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 293-5.
 - 11) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, Fujita H, Takiyama W, Ohtsu T. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 955-9.
 - 12) Shimada H, Matsubara H, Shiratori T, Shimizu T, Miyazaki S, Okazumi S, Nabeya Y, Shuto K, Hayashi H, Tanizawa T, Nakatani Y, Nakasa H, Kitada M, Ochiai T. Phase I/II adenoviral p53 gene therapy for chemoradiation resistant advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2006; 97: 554-61.
 - 13) Matsubara H, Kimura M, Sugaya M, Koide Y, Gunji Y, Takenaga K, Asano T, Ochiai T, Isono K, Sakiyama S and Tagawa M. Expression of wild-type p53 gene confers increased sensitivity to radiation and chemotherapeutic agents in human esophageal carcinoma cells. *Int J Oncol* 1999; 14: 1081-5.
 - 14) Matsubara H, Maeda T, Gunji Y, Koide Y, Asano T, Ochiai T, Sakiyama S, Tagawa M. Combinatory anti-tumor effects of electroporation-mediated chemotherapy and wild-type p53 gene transfer to human esophageal cancer cells. *Int J Oncol* 2001; 18: 825-9.
 - 15) Hoshino I, Matsubara H, Hanari N, Mori M, Nishimori T, Yoneyama Y, Akutsu Y, Sakata H, Matsushita K, Seki N, Ochiai T. Histone deacetylase inhibitor FK228 activates tumor suppressor Prdx 1 with apoptosis induction in esophageal cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7945-52.
 - 16) Hoshino I, Matsubara H, Akutsu Y, Nishimori T, Yoneyama Y, Murakami K, Komatsu A, Sakata H, Matsushita K, Ochiai T. Gene expression profiling induced by histone deacetylase inhibitor, FK228, in human esophageal squamous cancer cells. *Oncol Rep* 2007; 18: 585-92.
 - 17) Hoshino I, Matsubara H, Akutsu Y, Nishimori T, Yoneyama Y, Murakami K, Sakata H, Matsushita K, Ochiai T. Tumor suppressor Prdx 1 is a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Oncol Rep* 2007; 18: 867-71.
 - 18) Hoshino I, Matsubara H, Akutsu Y, Nishimori T, Yoneyama Y, Murakami K, Sakata H, Matsushita K, Komatsu A, Ochiai T. Role of Histone Deacetylase Inhibitor in the Adenovirus Mediated P53 Gene Therapy in Esophageal Cancer. *Anticancer Res* 2008 (in press).
 - 19) Matsubara H, Koide Y, Sugaya M, Gunji Y, Asano T, Ochiai T, Takenaga K, Sakiyama S and Tagawa M. Antitumor response of genetically engineered IL-2 expression to human esophageal carcinomacells in mature T cell-defective condition. *Int J Oncol* 1998; 13: 1217-22.
 - 20) Matsubara H, Gunji Y, Maeda T, Tasaki K, Koide Y, Asano T, Ochiai T, Sakiyama S, Tagawa M. Electroporation-mediated transfer of cytokine genes into human esophageal tumors produces anti-tumor effects in mice. *Anticancer Res* 2001; 21: 2501-3.
 - 21) Akutsu Y, Matsubara H, Urashima T, Komatsu A, Sakata H, Nishimori T, Yoneyama Y, Hoshino I, Murakami K, Usui A, Kano M, Ochiai T. Combination of direct intratumoral administration of dendritic cells and irradiation induces strong systemic antitumor effect mediated by GRP94/gp96 against squamous cell carcinoma in mice. *Int J Oncol* 2007; 31: 509-15.
-