

外科と化学療法
— 食道癌 —

七戸 俊明 平野 聡

要 旨

食道癌に対する外科手術の治療成績は、周術期管理の進歩による手術の安全性の向上と3領域郭清の標準化などの治療技術の進歩により確実に向上してきているが、他の消化器癌に比較して手術合併症の発症頻度は高く、長期予後は決して満足できる成績ではない。食道癌の治療成績のさらなる向上には、手術治療単独では限界があるのは明らかで、化学療法、CRTを組み合わせた集学的治療が必要である。

Key Words：食道癌 手術治療 化学療法 化学放射線療法 CRT

はじめに

食道癌に対する外科手術の治療成績は、周術期管理の進歩による手術の安全性の向上と3領域郭清の標準化などの治療技術の進歩により確実に向上してきているが、他の消化器癌に比較して手術合併症の頻度は高く、長期予後も決して満足できる成績ではない。術後の5年生存率を他の代表的な消化器癌である胃癌や大腸癌と比較した場合、その成績は明らかに不良である(図1)。食道切除術後の生存率の低さは、重要臓器に接するため en bloc な郭清が難しく臓器の合併切除が困難であるという食道の解剖学的特徴、比較的早期よりリンパ節転移が頸部、胸部、腹部のいずれの領域にも起こり得るなどの生物学的悪性度の違い、高齢男性に好発し発癌における喫煙・アルコールの関与と重複癌の発生率の高さ、手術操作が頸部、胸部、腹部に及ぶ術式の難易度の高さや術後合併症率と手術死亡率の高さなどの複合的な理由によると思われる(図2)。

北海道大学消化器外科学Ⅱ

本論文の要旨は、平成23年2月12日に行われた日本外科学会北海道地区生涯教育セミナーにおいて講演されたものである。

図1 各種癌の手術例のステージ別5年生存率

Stage	食道癌	胃癌	大腸癌	膵癌	肺癌
0	70%		94%		
I	65%	93-87% (IA-IB)	91%	53%	70% (IA,IB)
II	52-34% (IIA-IIIB)	68%	81%	46%	50% (IIA,IIIB)
III	20%	50-31% (IIIA-IIIB)	71-56% (IIIA-IIIB)	28%	25% (IIIA)
IV	13-6% (IVA-IVB)	17%	13%	11-4% (IVA-IVB)	
全体	36%	74%	70%	15%	

出典

日本食道学会全国登録2002

胃癌治療ガイドライン2004

大腸癌治療ガイドライン2010

膵癌登録報告2007 (1991-2000)

国立がん研究センター癌情報サービス2006年更新

手術成績の向上を目的とした試みとしては、3領域リンパ節郭清術に一定の効果が認められ標準術式となっている。また、術前あるいは術後の補助化学療法に一定の効果が得られており、stage II、IIIの進行食道癌では補助化学療法の追加が推奨される。さらに、内視

図2 食道癌手術と合併症

食道癌手術の特徴

- * 術後合併症が多い ⇒ 50%以上
肺炎, 不整脈, 出血, 縫合不全, 反回神経麻痺など
- * 在院死亡率が高い ⇒ 3%前後
- * サルベージ手術の死亡リスク⇒約3倍

手術死亡率

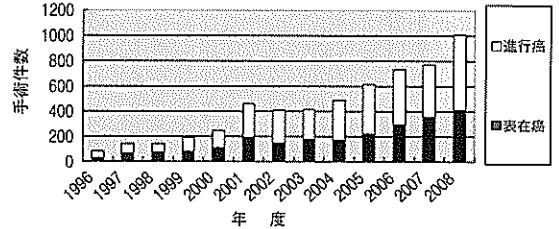
	総手術例	30日死亡	在院死亡	サルベージ手術例	30日死亡	在院死亡
2006年	5236	63(1.2%)	162(3.1%)	200	6(3.0%)	16(8.0%)
2008年	5124	63(1.2%)	144(2.8%)	203	1(0.5%)	8(3.9%)

出典：日本胸部外科学会 2006年, 2008年学術調査結果⁴⁾

鏡外科手術の導入による手術治療の低侵襲化とそれによる術後合併症の発症率の低下を目指した試みがなされている(図3)。

一方で, 食道癌治療においては外科手術によらない治療法も確立しているのので, 治療を担当する外科医には内科的治療や放射線治療などの知識も必要となる。

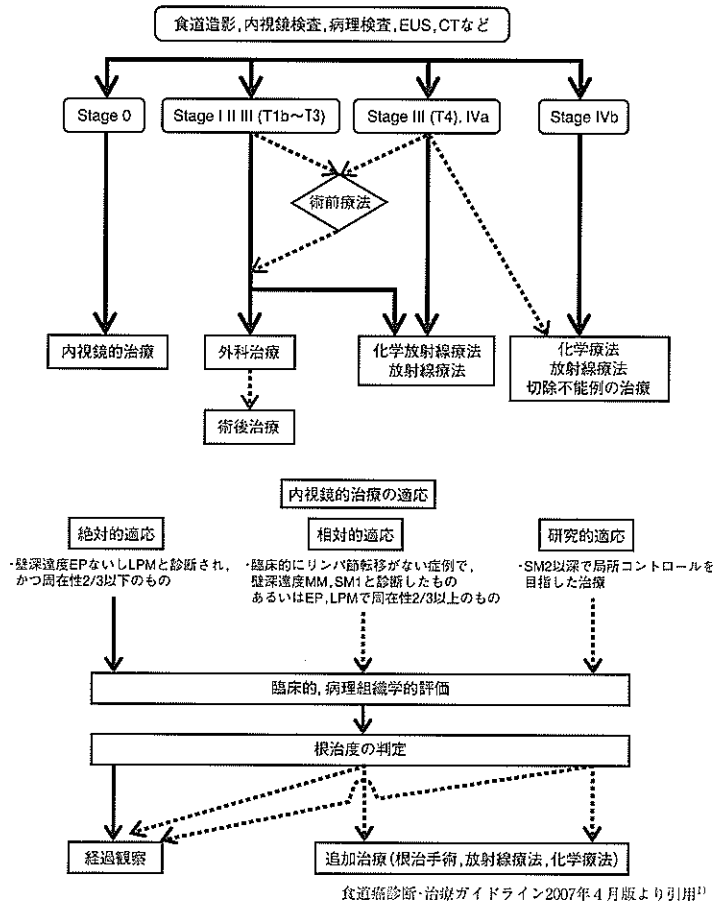
図3 胸腔鏡下食道切除術症例数(年度別)



日本胸部外科学会 2008年学術調査結果より引用⁴⁾

粘膜癌は内視鏡的治療である Endoscopic submucosal dissection (ESD) の絶対適応であり, 切除可能な進行癌に対しても, 化学放射線療法 (chemo-radiation therapy; CRT) が根治的な治療法のオプションとして食道癌診断・治療ガイドラインに手術療法と並立して述べられている¹⁾(図4)。また, それに伴って CRT 後の癌の遺残再発に対する救済手術 (サルベージ手術) が必要な症例も増えてきている。

図4 食道癌治療のアルゴリズム



現在の食道癌の治療には手術治療と化学療法、CRTを組み合わせた集学的治療が必要で、外科医と非手術治療を担当する内科医や放射線科医との連携が必要となる。本稿では、他科と連携して食道癌の治療を行うにあたって外科医として知っておくべき事項について述べる。

食道癌の罹患率・死亡率・疫学

食道癌の罹患率は男性が24.4人、女性が4.0人（人口10万人対、国立がん研究センターがん対策情報センター集計、2004年）であり、粗死亡率は男性が16.3人、女性が2.7人である（人口10万人対、厚生労働省人口動態調査、2008年）。北海道における食道癌の死亡者数は年間およそ600人である。（北海道がんに関する統計・調査、2008年）。男女比はおよそ6：1で男性に多く60-70代に好発する。日本食道学会の食道癌全国登録では、扁平上皮癌が92.2%と圧倒的に多く、腺癌は2.4%である²⁾。発癌に対する危険因子は喫煙および飲酒であり、環境因子が強い。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2（ALDH2）の遺伝子多型が食道癌の発癌に関与していることが報告されており、日本人の約40%にあたる体質的に酒に弱いAGタイプの人、欧米人のほとんどが該当する酒に強いGGタイプの人に比較して発癌のリスクが高いとされている。なおAAタイプの人、酒が全く飲めない。また、食道癌患者の18%に同時性・異時性を含めた他臓器重複癌を認め、同時性重複癌は7%に認める²⁾。重複癌は胃癌、咽頭癌、肺癌、大腸癌などの頻度が高い。食道癌の診断時には重複癌の検索が必要であり、術後のフォローアップでは他癌発症のスクリーニングが必要である。

食道癌の診断

食道癌全国登録によると粘膜下層までの表在癌の症例の59%に症状はないが、固有筋層に深の症例の大部分は狭窄感や嚥下困難などの有症状である場合がほとんどである²⁾。表在癌で発見するには内視鏡検査の機会での発見が重要である。術前の診断には食道内視鏡、超音波内視鏡、CT検査をルーチンに行う。ヨード染色による色素内視鏡検査は必須である（食道扁平上皮はグリコゲンが豊富でヨードで褐色に変色するが食道癌は呈色しない）。色素内視鏡検査は病変の範囲の確認のみならず、食道多発癌のスクリーニングやまだ

ら食道症例における粘膜上皮癌（EP, M1; high grade dysplasia）を示唆するpink color signの拾い上げに有効である。FDG-PETもリンパ節転移の質的診断や遠隔転移の検索などに有用である。臓器浸潤が疑われる場合にはMRIや、気管浸潤の診断目的に気管支鏡検査を実施する。

食道癌の治療

内視鏡的治療

壁深達度が粘膜層（T1a）のうち、粘膜上皮病変（EP, M1）と粘膜固有層病変（LPM, M2）では、リンパ節転移が極めてまれであるためESDの絶対的適応であり、内視鏡治療の5年生存率は90%以上である。しかし、粘膜筋板まで癌が浸潤する病変（MM, M3）は粘膜下層（SM）にわずかに浸潤するもの（SM1, 粘膜下層を3等分し、上1/3にとどまる病変、あるいはEMR標本で粘膜筋板から200μm以内）とともにリンパ節転移の可能性があり、ESDの相対的適応である。一方、粘膜下層に深く入るもの（SM2, 3）は50%のリンパ節転移率であるため、進行癌に準じた治療が必要である（図4）。以上より標準治療としてのESDの適応はLPMまでのstage0食道癌（T1a, N0）であるが、最近ではESDの拡大適応を目指しstage I食道癌（T1b, N0）に対してもESDを先行し、病理学的に脈管侵襲を認める場合のみCRTを追加するプロトコルのPhase II試験が試みられている（JCOG0508；粘膜下層浸潤臨床病期I期（T1N0M0）食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術（EMR）と化学放射線併用治療の有効性に関する第II相試験）。

手術治療

T4を除くstage I-III食道癌の標準治療は外科手術であるが、日本食道学会全国登録によると、5年生存率（overall survival）はstage II（Stage IIA-IIB）；51.5%-34.0%、stage III；19.8%で、決して満足できる成績ではない²⁾。stage Iの消化器癌の治療成績を比較すると、stage I食道癌の5年生存率65%に対して、胃癌は93-87%（IA-IB）、大腸癌は91%と大きな差がある。（図1）。食道癌の手術治療は3領域リンパ節郭清術などの根治性を高めるための術式開発によって治療成績の向上を目指してきたが、手術単独での成績は決して良好とは言えず複数の治療法を合わせた集学的治療が必要となってきた。

食道癌手術は胸部、腹部、頸部の各領域での手術操作が必要であり、消化器癌手術の中でも最も侵襲の大きな術式である。術後合併症の発症率は5割を超え、呼吸器合併症、反回神経麻痺、縫合不全などの合併症が起り得る。また、周術期死亡の可能性も少なからずあり、2008年の胸部外科学会集計では手術死亡率1.2%、在院死亡率は2.8%と報告されている(図2)。

最近ではCRT後の癌遺残・再発に対するサルベージ手術の機会も増えてきている。食道癌取扱い規約第10版では、サルベージ手術とは食道癌に治して根治的放射線療法後の癌遺残または再発に対する手術と定義されており、照射線量は50Gy以上とある³⁾。サルベージ手術が必要な症例には、切除可能症例に対する根治的CRT後の遺残、再発症例と、臓器浸潤(T4)があり切除不能の判断でCRTを施行したところdown stageが得られ切除可能となる症例がある。T4症例のサルベージ手術は、CRT後の線維化により腫瘍が存在していた部位の臓器間の境界が明確でないため、手術の際には特に慎重な剥離操作が要求される。サルベージ手術は放射線障害の影響で周術期死亡や術後の合併症が通常の計画手術に比較して頻度が高いことが知られている。内外の手術成績の報告では在院死亡率が7-33%と報告されており、通常の手術の約3倍の手術リスクがあると考えてよい(図2)。このため通常の食道癌手術とは異なりR0手術を目標に、主病巣と転移リンパ節の切除にとどめ予防的な郭清を行わない場合が多い。サルベージ手術においては、通常の手術に比べて気管壊死・穿孔や再建胃管壊死などの組織虚血による重篤な合併症の頻度が高いため、十分な手術経験を有する施設で実施するのが望ましい。

胸部食道癌に対する標準術式は右開胸、開腹による食道切除と頸部、胸部、腹部の3領域リンパ節郭清と胃管による食道再建ならびに頸部吻合である。腹部操作先行の右開胸による食道切除術はバレット食道腺癌の多い欧米では一般的な手術で、Ivor-Lewis esophagectomyと記載されることもあるが、本邦でも腹部～下部食道癌に対して行われる。また、食道接合部癌では左開胸開腹連続切開(斜め胸切り)による下部食道切除、胃全摘が行われる場合もある。さらに頸部食道癌では、頸部食道切除と遊離空腸による食道再建が行われるが、上縦隔リンパ節転移などで胸部食道切除も必要な症例では胃管再建を行う場合もある。最近の内視鏡外科手術の進歩により、開胸術の代わりに胸腔鏡

を用いた胸腔鏡下食道切除術が実施されている。2008年には全国で進行癌も含めて1000例以上の胸腔鏡下食道切除術が実施されていた³⁾。腹腔鏡下に行う腹部操作を含めた内視鏡外科手術は手術創が小さく低侵襲性を期待できるが、手術操作は難易度が高く、導入には十分な準備が必要である。胸腔鏡下食道切除の導入による手術侵襲の軽減は周術期の呼吸器合併症の低下などが期待できるが、長期予後の向上は証明されていない³⁾。当科では胸腔内に助手が手を挿入し術野の展開を行うHATS(Hand-assisted Thoracoscopic surgery)と重力と人工気胸により視野展開を行う腹臥位食道癌手術を症例ごとに使い分けることにより、胸部食道癌症例に対して全例に胸腔鏡下食道切除術を実施している。

食道切除後の消化管再建には主に胃管を用いる。再建経路は前から順に、胸壁前、胸骨後、後縦隔経路再建があり、食道癌全国登録では胸腔内吻合を含めた後縦隔経路再建の割合が最も高いが、頸部吻合例では胸骨後と後縦隔経路再建が拮抗している²⁾。後縦隔経路再建は距離が短く生理的な経路で、胃管の拳上距離では有利であるが、縫合不全時には縦隔炎を来す危険性がある。また、食道癌の頸部再発時に早期に通過障害を来す危険や、二次的な胃癌発癌時の手術治療に難渋するなどの理由で本経路が選択されない場合もある。胸壁前経路再建は距離が長く吻合部への緊張による縫合不全が危惧される一方で、縫合不全を発症しても縦隔炎を来すことがなく重症化しないため高リスク症例に対して積極的に選択される場合もある。また、胸腔内に胃管を拳上することがないので、呼吸機能や心機能への影響が少ない利点がある。胸壁前経路再建では皮下に再建臓器のふくらみが見え美的には優れないが、用手的に食物を進めることが可能で長期的な栄養摂取には優れた再建経路である。胸骨後経路再建では、再建経路の距離は後縦隔と同様であり、かつ縫合不全時の重症化を防止できるなどの理由で選択される場合が多い。経腸栄養チューブや胃管減圧チューブを直接胃管に挿入することが可能であり、術後のチューブ管理に優れている。食道切除後の再建臓器は胃が第一選択であるが、重複癌などで胃を用いることができない場合には結腸再建あるいは有茎空腸再建を行う。当科では胃を用いることができない場合には、回結腸を用いた胸壁前経路での再建を第一選択としている。拳上腸管の栄養血管の連続性が保てない場合には血流維持のために微小血管吻合が必要である。微小血管吻合で

は動脈には頸横動脈や内胸動脈を用いることが多く、静脈は内頸静脈や内胸静脈を用いることが多い。また、血流があるものの付加的効果をめざして血管吻合を行う場合があり、動脈吻合では supercharge と称される。頸部食道癌に対する頸部食道切除術後の再建には遊離空腸を用い微小血管吻合を付加するが、上縦隔リンパ節郭清に伴い胸部食道切除が必要な症例では、胃管再建を行う。

吻合法の選択においては、従来の手縫い吻合のほか、にさまざまな器械吻合法が報告されている。挙上距離の長い頸部食道癌手術では最も距離を稼げる手縫い吻合を行うことが多い。器械吻合では circular stapler を用いた端側吻合、linear stapler を用いた三角吻合や functional end to end anastomosis など各施設がそれぞれに工夫を凝らした吻合を行っている。

食道癌手術は高度侵襲手術であり、術後急性期には集中治療による全身管理が必要である。術後性の咳嗽反射の低下や嚥下障害による肺炎や術後性の反回神経麻痺による嘔声や呼吸困難、摂食量の低下に対する栄養管理などにも細心の注意が必要である。また、退院後の外来フォローでは、再発率が高く重複癌の可能性ある食道癌の特性を考慮した適切な定期検査と術後の低栄養に対する配慮などが必要である。

手術前、手術後の後の補助化学療法

食道癌の治療成績の向上のために、Stage II, III 食道癌に対しては補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) の併用が考慮される。JCOG 食道がんグループにより施行された補助化学療法の有効性についての手術単独治療との RCT (JCOG9204; 食道癌術後化学療法 (CDDP+5-FU) の無作為化比較試験 (第Ⅲ相) では、生存率 (overall survival) では有意差を認めないものの、5年無再発生存率では術後化学療法群55%、手術単独群45%で術後補助化学療法による再発予防効果が示された⁶⁾。またサブグループ解析では特にリンパ節転移陽性例に再発予防効果が示唆された。この結果、食道癌の根治手術後に病理学的にリンパ節転移が証明された症例に対する術後化学療法が標準的な治療となった。しかしながら、食道癌手術においては本来であれば術後に補助化学療法が必要な症例であっても、術後の合併症や performance status の低下などにより補助化学療法の導入が困難である場合がある。そこで、JCOG9204 に続いた RCT では術前化学療法 (neo adju-

vant chemotherapy) の有効性が検討された (JCOG9907; 食道癌 術前 VS 術後化療第Ⅲ相試験)。その結果、臨床病期 stage II, III 食道癌において、術前補助化学療法群が術後化学療法群に比較して有意に全生存期間が良好であるとの結果が得られた⁷⁾。この結果を受けて、切除可能な stage II, III 食道癌に対する術前補助化学療法+根治手術が我が国における標準治療と位置づけられるようになった (図4)。なお、術前の計画的な CRT については欧米では実施されることもあるが本邦では一般的ではない。

化学療法

食道癌に対する根治的治療を目的として化学療法が単独で施行されることはない。一般的な化学療法の適応としては、手術前・後の 5FU とシスプラチンを用いた補助化学療法か、放射線治療と併用した CRT である。化学療法単独で用いられるケースとしては、手術後の再発治療や、全身転移を来している進行癌、あるいは CRT 後の遺残、再発に対する 2nd line の化学療法としてである。現在、食道癌に対する国内で保険適応のある抗癌剤は 5-FU、シスプラチン、ネダプラチン、ドセタキセル、マイトマイシン、ビンデシンである。保険適応外の薬剤では S-1、イリノテカンなどがある。現在ではシスプラチンと 5FU の併用療法が最も汎用されている。S-1 は食道癌に対して保険適応はないが、現在、根治的 CRT における S-1+シスプラチンの併用療法の臨床試験が実施されている (JCOG0604; 臨床病期 II/III (T4 を除く) 食道癌に対する S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法の第 I/II 相試験)。また、second line の化学療法としてドセタキセル、シスプラチン、5-FU の 3 剤併用療法が臨床試験として行われている (JCOG0807; 切除不能または再発食道癌に対する Docetaxel, Cisplatin, 5-FU 併用療法の臨床第 I/II 相試験)。近年は大腸癌などの他の消化器癌においては標準治療として確立している分子標的療法だが、食道癌では導入が遅れており、現在、抗 EGFR 抗体の併用療法の有効性が検討されている。

放射線療法

放射線療法はこれまで主として手術適応外の症例を対象に行われてきたが、近年では、表在癌、局所進行癌の両者で、化学療法と併用により根治的治療法

(CRT)として広く行われている。放射線療法が単独で施行される場合として、手術後の癌遺残や局所に限局した再発に対する治療、あるいは再発時の除痛を目的とした緩和的治療があり、根治的線量(66-68Gy)を7週以内で照射完了させることが重要と考えられている。

化学放射線療法

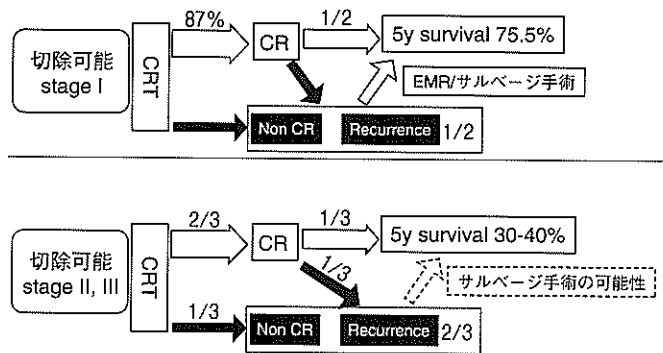
食道癌は他の消化器癌と異なりCRTで完治する場合も稀ではない。CRTは食道癌の非手術治療の中で標準的治療として位置づけられ、切除不能のT4食道癌症例に対しては第一選択の治療となる。過去の臨床試験におけるCRTの成績は、外科手術単独の治療成績に匹敵するもので、食道癌診断治療ガイドラインでは、切除可能な食道癌に対する標準治療は手術治療(+補助化学療法)であるものの、CRTは治療選択肢の一つとして、手術に適さないあるいは食道温存を希望する症例に適応される、とある(図4)。標準的なCRTには5FUとシスプラチンによる併用化学療法に50Gy-60Gyの放射線照射(原発巣+所属リンパ節)が同時併用される。

切除可能なstage I食道癌に対するCRTの臨床治験としてJCOG食道がんグループにより「JCOG9708; Stage I (T1N0M0)食道癌に対する放射線と抗癌剤(CDDP/5-FU)同時併用療法の第II相試験」が行われたが、急性期の有害事象でのプロトコル中止例はなく、完遂率は97%であった。また、CR率は87.5%であった⁸⁾。一方で、長期的には局所再発も多く、CRが持続した症例は50%で、5年生存率は75.5%で

あった(図5)。これは手術治療と直接比較した試験ではないが、high volume centerにおける同一ステージに対する手術成績とほぼ同等であり、stage IにおいてCRTは手術治療に匹敵することが示唆された。この結果を受けてJCOG消化器内視鏡グループではstage I食道癌に対してEMRを先行し、病理学的に脈管侵襲を認める場合のみCRTを追加するプロトコルでのPhase II試験を現在実施している(JCOG0508; 前出)。また、手術治療と根治的CRTを直接比較する臨床試験も行われており、その結果が注目される(JCOG0502; 臨床病期 I (clinical-T1N0M0)食道癌に対する食道切除術と化学放射線療法同時併用療法(CDDP+5FU+RT)のランダム化比較試験)。

切除可能なStage II, IIIの食道癌に対する根治的CRTの第二相試験(JCOG9906; Clinical Stage II, III食道癌に対する放射線化学療法の第II相試験)では、CRTによるCR率は68%, 5年生存率(overall survival) 37%であった⁹⁾。切除可能なStage II, III食道癌に対する根治的CRTの成績を大まかにまとめると、2/3の症例が一度はCRに入るが、そのうちの半数(症例全体の1/3)に治癒を見込むことができ、残りの半数(全体の1/3)が再発する。CRに入らない症例は全体の1/3程度である(図5)。再発症例とCRに入らない症例を合わせると症例全体の2/3に遺残、再発を認めることとなる。遺残再発症例に対する治療はsecond lineの化学療法を行うか、切除が可能であればサルベージ手術の対象となるが、サルベージ手術のみが予後を期待できる治療であり、積極的なサルベージ手術の導入が治療成績の向上に寄与すると思われる。

図5 切除可能食道癌に対するCRTの治療成績とサルベージ手術



文献^{6),9)}より引用

ま と め

食道癌に対する治療は、手術治療と化学療法、CRTを組み合わせた集学的治療が重要である。stage II, IIIでは術前補助化学療法が推奨され、術後の再発治療には化学療法や放射線療法が選択される。一方で、根治的CRT後には一定の割合で遺残・再発が起こりえるが、現時点ではサルベージ手術が根治を望める唯一の治療法である。

文 献

- 1) 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. 東京：金原出版；2007年
- 2) Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan. 3rd Edition (1998, 1999). 日本食道学会ホームページ. http://www.esophagus.jp/pdf_files/crec_jpn_3rd_201006.pdf (accessed November 2011).
- 3) 日本食道学会／編. 臨床・病理 食道癌取り扱い規約 第10版補訂版. 東京：金原出版；2008年
- 4) 日本胸部外科学会 2006年, 2008年学術調査結果. 日本胸部外科学会ホームページ. http://www.jpats.org/modules/about/index.php?content_id=14 (accessed November 2011).
- 5) Shichinohe T, Hirano S, Kondo S. Video-assisted esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today*. 2008 ; 38 : 206-213.
- 6) 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-JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4592-4596.
- 7) Igaki H, kato H, Ando N, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III carcinoma of esophagus (JCOG9907). *J Clin Oncol*. 2008. 26: ASCO Meeting Proceeding Supplement 4510,
- 8) Kato H, Sato A, Fukuda H, et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol*. 2009 ; 39 : 638-643.
- 9) 高張大亮, 室圭: 【食道癌治療の最前線】化学放射線療法. 日本消化器病学会雑誌 2009 ; 106 : 771-778.

Summary

Esophageal cancer -surgery and chemotherapy-

Toshiaki SHICHINOHE, Satoshi HIRANO

Gastroenterological Surgery II, Hokkaido University Graduate School of Medicine

The prognosis of esophageal cancer is not satisfactory in spite of advances in surgical intervention such as the adoption of 3-field lymph node dissection. Despite the improvements of perioperative intensive care management, the frequency of postoperative complications is high compared with other cancers.

It is clear that multimodality treatment combining surgical treatment, chemotherapy, and chemoradiotherapy is necessary for the improvement of the prognosis of esophageal cancer patients.