

術前補助療法

- 理論的根拠は原発巣を縮小し外科手術を容易とするとともに、リンパ節転移や微小転移をコントロールすることにより、手術侵襲における抗腫瘍反応低下時の転移を防止し、遠隔治療成績の向上を期待するものである。
- 切除検体の組織学的検討により化学療法および化学放射線療法の感受性試験が可能である。
- 無効例では局所進行や転移に広がりをもたらし、放射線治療例では手術合併症の増加に繋がる⁷⁾。
- 術前化学療法では欧米の臨床試験では術前FPは手術単独に対して予後を改善する結果は得られていない(表6)。わが国では術前FPと術後FPが比較検討され、すでに症例登録が終了し、結果が待たれている(JCOG9907)。
- 術前化学放射線療法では予後を改善する結果が得られている報告は少ないが(表7)、メタアナリシスでは切除可能なT1-3 N0, 1 M0に対する術前同時化学放射線療法(20-45Gy)により3年以上の長期生存率を向上させるとされる⁷⁾。
- 術前化学放射線療法と根治的放射線療法の比較試験が最近報告され、化学放射線療法反応症例に対しては追加の化学放射線療法に比して手術による予後向上は得られていない(表8)。

表6 手術単独 VS 術前化学療法

治療内容	化学療法剤投与量・スケジュール	症例数	MST	2年生存率	有意差	CR率	文献
手術単独	なし	73	13M	31	0.17	-	Law et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1997
術前FP	CDDP100mg/m ² day 1, 5-FU 500mg/m ² day 1-5, 2 cycle	74	17M	44	-	7	
手術単独	なし	227	16M	37	0.53	-	Kelsen et al. NEJM 1998
術前FP	CDDP100mg/m ² day 1, 5-FU 1,000mg/m ² day 1-5, 2 cycle	213	15M	35	-	-	
手術単独	なし	47	24M	41*	0.55	-	Ancona et al. Cancer 2001
術前FP	CDDP100mg/m ² day 1, 5-FU 1,000mg/m ² day 1-5, 2 or 3 cycle	47	25M	44*	-	13	
手術単独	なし	402	13M	34	0.004	-	MRC
術前FP	CDDP80mg/m ² day 1, 5-FU 1,000mg/m ² day 1-4, 2 cycle	400	17M	43	-	-	The Lancet 2002

*: 3年生存 MST: median survival time CR: complete response

表7 手術 VS 術前化学放射線療法

治療内容	化学療法剤投与量・スケジュール	手術内容	放射線療法	組織型・病期	症例数	MST	3年生存率	CR率	TRD	有意差	文献
手術単独	開胸開腹食道切除および経膈膈膜食道切除			腺癌/扁平上皮癌	128	19M	32	-	0.57	-	Burmeister et al. Lancet Oncol 2005
術前化学放射線療法	CDDP80mg/m ² day 1, 5-FU 800mg/m ² day 1-5		35Gy		128	22M	36	16	-	-	
手術単独	規定なし			腺癌	55	11M	6	4	0.01	-	Walsh et al. N Engl J Med 1992
術前化学放射線療法	CDDP75mg/m ² day 1, 5-FU 15mg/kg/body day 1-5, 2 cycle		40Gy		58	16M	32	25	9	-	
手術単独	右開胸開腹食道切除			扁平上皮癌 stage I	139	19M	35	4	0.78	-	Roskel et al. N Engl J Med 1997
術前化学放射線療法	CDDP80mg/m ² day 0-2, 2 cycle		18.5Gy x 2		143	19M	37	26	12	-	
手術単独	経膈膈膜食道切除			腺癌/扁平上皮癌	50	18M	16	4	0.15	-	Urba et al. J Clin Oncol 2001
術前化学放射線療法	CDDP20mg/m ² day 1-5, 17-21, 5FU 300mg/m ² day 1-21 ビンブラスチン1mg/m ² day 1-4, 17-20		45Gy		50	17M	30	28	2	-	

MST: median survival time CR: complete response TRD: treatment related death

表8 化学放射線療法 VS 術前化学放射線療法

治療内容	化学療法剤投与量・スケジュール	放射線療法	手術	症例数	MST	2年生存率	CR率	有意差	文献
術前化学放射線療法	CDDP15mg/m ² day1-5, 5-FU 800mg/m ² day 1-5, 2 cycle	30-46Gy	+	129	18M	34	23	0.03	Bedenne et al:
根治的放射線療法	CDDP15mg/m ² day1-5, 5-FU 800mg/m ² day 1-5, 5 cycle	45-66Gy	-	130	19M	40			J Clin Oncol 2007
術前化学放射線療法	FLEP(CDDP50mg/m ² , 5-FU 500mg/m ² ,	40Gy	+	86	16M	40	-	なし	Stahl et al:
根治的放射線療法	ロイコボリン300mg/m ² , イトボシド100mg/m ²) day 1-3 every 3 weeks	65Gy	-	86	15M	35			J Clin Oncol 2005

MST: median survival time CR: complete response

- 術前放射線療法は治療成績を向上させない⁸⁾。

■ 術後補助療法

- 術後化学療法ではわが国で行われた臨床試験 (JCOG 9204) により術後FPにより手術単独に比して生存率では有意差は認めなかったが、リンパ節転移症例で生存率が向上し、無再発生存率も有意に向上した。リンパ節転移症例に対して術後化学療法が勧められる⁹⁾ (表9)。
- 術後放射線療法ではわが国のJCOG試験で術後照射が有意に生存率を向上させたが、欧米の臨床試験では有意差は認められていない⁸⁾。
- 術後化学放射線療法についてのエビデンスはない。

表9 手術 VS 術後化学療法

治療内容	化学療法剤投与量・スケジュール	症例数	MST	2年生存率(術後)	有意差(術後)	TRD	文献
手術単独	根治切除のみ	122	-	52(45)	0.13(0.037)		Ando et al:
術後化学療法	CDDP80mg/m ² day1, 5-FU 800mg/m ² day 1-5, 2 cycle	120	-	61(55)		1	J Clin Oncol 2003
手術単独	非根治切除を含む	68	14	<10	なし		Pouliquen et al:
術後化学療法	CDDP20mg/m ² day 1-5 or 100mg/m ² day1, 5-FU 100mg/m ² day 1-5	52	13	<10		4	Ann Surg 1996

TRD: treatment related death MST: median survival time

■ 参考文献

- 1) 食道癌診断・治療ガイドライン, 日本食道学会編, 金原出版, 2007
- 2) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. Jpn J Clin Oncol, 22: 172-176, 1992
- 3) Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L et al: Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 55: 930-942, 2003
- 4) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al: INT0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: high dose versus standard dose rediation therapy. J Clin Oncol, 20: 1167-1174, 2002
- 5) Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A et al: Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. J Clin Oncol, 15: 2697-2702, 2003
- 6) Swisher SG, Wynn P, Putnam JB et al: Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. J Thorac Cardiovasc Surg, 123: 175-183, 2002
- 7) Fiorica F, Di Bona D, Schepis F et al: Preoperative chemotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut, 53: 925-930, 2004
- 8) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T et al: Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. Chest, 93: 1054-1058, 1988
- 9) 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, 21: 4592-4596, 2003

(嶋田 裕/藤元治朗)

A. 食道の腫瘍性疾患 胸部早期食道癌

嶋田 裕 松本 繁巳 森田 周子
王 孔志 森川 司朗 藤元 治朗

A. 食道の腫瘍性疾患

15. 胸部早期食道癌

Early thoracic esophageal cancer

嶋田 裕^{*1}

SHIMADA Yutaka

王 孔志

OH Koushi

松本 繁巳^{*3}

MATSUMOTO Shigemori

森川 司朗

MORIKAWA Shiro

森田 周子^{*4}

MORITA Shuko

藤元 治朗^{*2}

FUJIMOTO Jiro

兵庫医科大学第一外科学 ^{*1}講師 ^{*2}教授
^{*3}京都大学医学部探索臨床腫瘍学 ^{*4}京都大学医学部消化器内科

早期食道癌は粘膜内に限局した食道癌でリンパ節転移を問わないものと定義される。粘膜病変の診断は食道造影，色素内視鏡，超音波内視鏡，拡大内視鏡さらには Narrow band image にて行う。治療は m1~m2 であれば内視鏡的粘膜切除 (EMR) が適応である。相対的 EMR の適応である m3 は，まず EMR を行い，脈管侵襲の有無にて追加治療の必要性を検討する。追加治療では化学放射線療法 (CRT) または食道切除を行う。リンパ節転移のある m 癌の場合は外科的切除または CRT が行われる。2 次癌に対する予防 (禁煙禁酒) および早期発見が重要で，患者教育と定期的な長期にわたる検診が不可欠である。

key
word

早期食道癌/リンパ節転移/内視鏡下粘膜切除/化学放射線療法/食道切除術

はじめに

食道癌は男性に多く，中部胸部食道に好発し，発癌因子として喫煙，飲酒，刺激物の摂取，低栄養などが示唆されている。欧米では消化液逆流と関連がある Barrett 腺癌が半数以上を占めているが本邦ではまだ目立った増加はきたしていない。食道癌は胃癌や大腸癌と異なり粘膜下層に癌が浸潤すると高頻度にリンパ節転移を生じ，またリンパ節転移は頸部，胸部，腹部の 3 領域にまたがって生じる特徴がある。したがって，他の消化管癌と異なり，早期食道癌は浸潤が粘膜部分にとどまる癌に限られる。しかしながら，従来の色素内視鏡，超音波内視鏡に加えて近年の拡大内視鏡検査さらには Narrow band image (NBI) により，その診断検出能は向上し，内視鏡的粘膜切除 (EMR) の治療成績は良好である。また，m3, sm1 に対する化学放射線治療 (CRT) による食道温存治療の成績も良好で手術の役割は限定されるものと

MEMO 1 NBI

狭帯域画像システム (narrow band imaging : NBI) は内視鏡観察光の分光特性を変更することで粘膜表面の血管や粘膜の微細模様を強調表示する技術であり，ヘモグロビン吸収波長である 415 nm で臓器表面を観察すると微細な血管構造が明瞭に認識される。

なっている。

本稿では，現時点での早期食道癌の診断，治療について概説する。

■ 早期食道癌 (扁平上皮癌) の定義

第10版食道がん取り扱い規約 (2007発刊予定) では早期食道癌は粘膜内に限局した癌であるがリンパ節転移を問わないものと定義される。

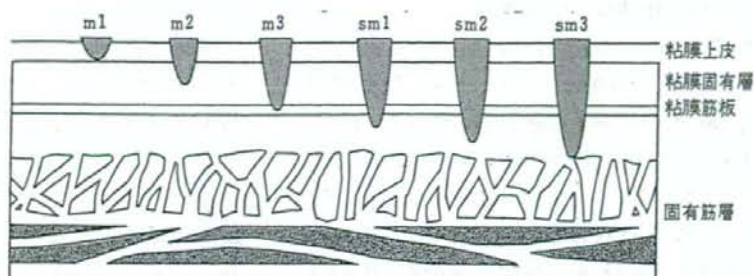


図1 食道表在癌の深達度亜分類(食道疾患研究会, 臨床病型分類検討委員会, 一部改変)

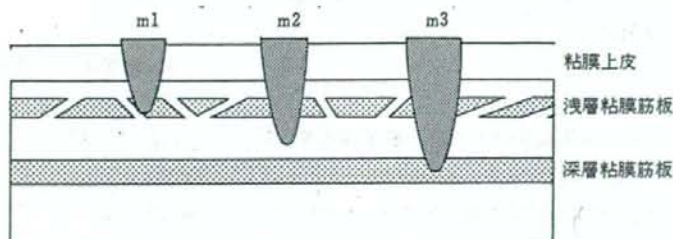


図2 Barrett腺癌深達度分類

T1a 癌腫が粘膜内にとどまる病変

T1a-EP 癌腫が粘膜上皮内にとどまる病変(Tis)

T1a-LPM 癌腫が粘膜固有層内にとどまる病変

T1a-MM 癌腫が粘膜筋板に達する病変

従来一般的に使用されてきた深達度亜分類はほぼ以下のごとく対応する。

m1: T1a-EP, m2: T1a-LPM, m3: T1a-MM(図1)。以下 m1~m3 で表記する。

■ 早期 Barrett 食道癌の定義

胃から連続性に食道にのびる円柱上皮を Barrett 粘膜と言ひ、腸上皮化成の有無を問わないものと定義される。この Barrett 粘膜に生じた腺癌を Barrett 食道癌とよび、Barrett 食道では本来の粘膜筋板のほか円柱上皮深部に新たな粘膜筋板形成が認められ、本来の粘膜筋板を深層粘膜筋板(deep muscularis mucosa), 新生されたものは浅層粘膜筋板(superficial muscularis mucosa (SMM))と定義される。早期 Barrett 腺癌の壁深達度は図2のごとく定義される。

T1a 癌腫が従来の粘膜筋板を越えない病変

T1a-SMM 癌腫が円柱上皮層または浅層粘膜筋板にとどまる病変

T1a-LPM 癌腫が浅層粘膜筋板を越えるが、深層粘膜筋板に達しない病変

T1a-MM 深層粘膜筋板に浸潤する病変

■ 診 断

食道造影, 通常内視鏡検査, 色素内視鏡, 超音波内視鏡, 拡大内視鏡を組み合わせた NBI による検査で食道原発巣の診断を行い, CT, MRI, PET でリンパ節転移, 遠隔臓器転移を診断する。m1~m2 までの深達度診断は容易である。早期癌の別れ目となる m3 と sm1 の鑑別, および前癌病変と癌との鑑別は困難である場合がある。多発癌, 重複癌の診断にも心配が必要である。

1. 食道造影

食道壁の硬化, 顆粒状変化が描出できれば m3, sm1 とされるが, m1, m2 病変の描出は困難である。明らかに描出可能な病変は sm2 以深であり, 粘膜病変の対象からははずれる。

2. 通常内視鏡観察と色素内視鏡

通常内視鏡観察が基本であるが IIb 病変の拾い出しは通常観察だけでは困難である。ヨード染色を併用する内視鏡検査で扁平上皮癌では100%に近い拾い出し能がある。しかしながらヨード不染を示す部分がすべて癌とは言えない。上皮内腫瘍(intraepithelial neoplasia, 従来の dysplasia)や炎症との鑑別は最終的には生検にてなされる。Barrett 食道癌ではメチレンブルー、インジゴカルミン、クリスタルバイオレットなどの青色系色素が用いられるがヨード染色の診断能より格段落ちる。

3. 超音波内視鏡

通常描出される9層構造のうち第3層(粘膜筋板)の断裂の有無を観察し判断する。気管の陰がブラインドになる欠点があるが円形の腫大したリンパ節の拾い上げ、リンパ節構造の読影から高い正診率が得られている。さらに fine needle aspiration biopsy (FNA)により診断能が向上している。

4. 拡大内視鏡と NBI

拡大観察によって得られる粘膜・粘膜下層の血管網の乱れを指標に診断を行う。とくに上皮乳頭内毛細血管ループ intra-papillary capillary loop (IPCL)の形態変化により質的診断および深達度診断が可能となる¹⁾。さらに新しく開発された NBI にてよりコントラストが鮮明になり診断しやすくなっている。ヨード染色に向いていない下咽頭癌の診断、ならびに色素内視鏡の診断能が低い Barrett 腺癌の早期癌の検出に威力を発揮する。さらにはヨード染色でのいわゆる「まだら食道」でも拡大内視鏡や NBI が有用であると期待されている。

MEMO 2 IPCL

食道扁平上皮の樹枝状血管網から垂直に立ち上がってくる血管がループ状となり上皮乳頭内毛細血管ループ intra-papillary capillary loop (IPCL) と呼ばれる。この IPCL は通常観察ではほとんど観察できないが、拡大内視鏡により同定され、この血管ループにおける「拡張、蛇行、口径不同、形状不均一」の4要素の変化で病変の質的診断および深達度診断が行われる。

5. 病理診断の変更点

従来、異型成と呼称していた dysplasia は上皮内腫瘍 intraepithelial neoplasia と呼び、低異型度上皮内腫瘍 (low grade intraepithelial neoplasia) および高異型度上皮内腫瘍 (high grade intraepithelial neoplasia) に分類される。病変によっては炎症、癌との鑑別が困難である場合がある。また、癌の導管内進展は T1a で、導管外に浸潤している場合は、浸潤している層をもってその深達度とすると定義されることとなった。

6. 重複癌・多発癌の診断

食道癌症例ではその20%近くが他臓器重複癌を有している。頭頸部癌が最も多く40%を占め、胃癌、大腸、肺癌などがあげられる。また EMR 症例でも20%に食道内多発癌が認められる。治療に当たってはこれらの精査が不可欠である。

早期食道癌におけるリンパ節転移頻度

食道疾患研究会の集計結果に基づくリンパ節転移頻度は m1 で0%, m2 で3.3%, m3 で12.2%と報告されている。したがって、m2 と m3 には大きな隔りがある。しかも m3 では ly(+) が23.1%と報告されており、潜在的なリンパ節転移可能性は症例の1/4に存在する。sm1 では26.5%にリンパ節転移が認められ、ly(+) は40.7%, v(+) が12.9%に存在し、すでに進行癌である²⁾。m3, sm1 の中でリンパ節転移を起こしやすい症例は脈管侵襲陽性、inf γ, 低分化癌であり、病変の長径が50 mm 以上であることと関連が認められている³⁾。

治療

1. 早期胸部食道癌の治療

現時点で治療のアルゴリズムを図3に示す。m1 と m2 はリンパ節転移のない病変であり、EMR または ESD の適応である⁴⁾。m3 には可及的に EMR を行い、リンパ節転移の可能性のあるものには外科的根治術または CRT を行う。リンパ節転移のある m 癌の場合は外科的切除または CRT が行われる。再発時の対応は前治療により対処が異なる。EMR 可能病変に対

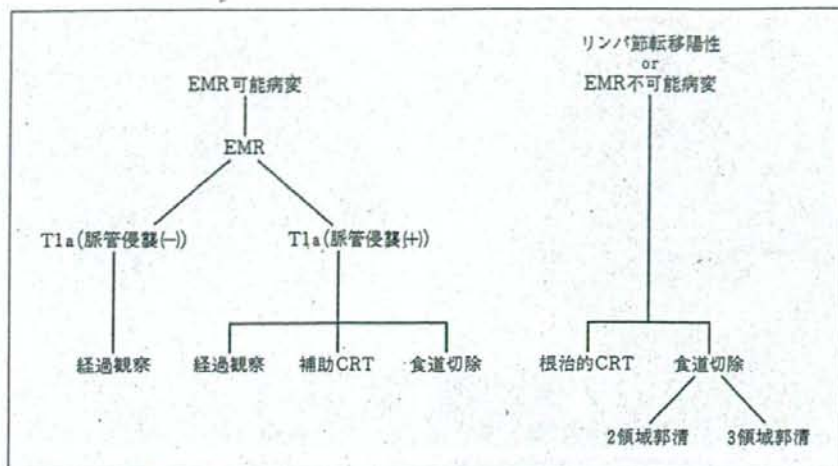


図3 早期食道癌に対する治療アルゴリズム

してはEMR, 表在性病変であれば, 光線力学的療法(PDT)やアルゴンプラズマ凝固療法(APC)も選択枝となるが, 手術適応が有れば食道切除または転移リンパ節切除が行われる。CRT 後でなければCRTも選択枝となる。以下, 治療法別に概説する。

2. 内視鏡摘粘膜切除(EMR)

EMRには2チャンネル法, EMR-C法, EEMR-tube法, ESD法があり病変および各施設の状況に応じて施行されている。2cm以上であればESD以外は分割切除となる。また周在性2/3以上であると食道狭窄のリスクが高まる。小山らの提唱するESD法は大きな病変も一括切除でき, 分割切除での局所再発の危険性を減らすことができる⁹⁾。m3や周在性2/3以上の病変は相対的適応とされる。EMRで脈管侵襲陽性, inf γ , 低分化癌, m3浸潤部が大きい場合は, 追加治療を考慮する。EMRの合併症としては出血, 穿孔, 縦郭気腫などの急性期合併症と潰瘍治癒過程で生じる狭窄などの晩期合併症がある。粘膜内癌のEMRの5年生存率は90%以上である。内視鏡治療の適応とならない, 全周性病変や長径5cm以上の病変は外科治療または根治的CRTが行われる。

Barrett食道癌では2cm以下のUL(-)の分化癌でm癌と診断された場合にはEMRの適応とされ, sm浸潤がなければEMR後は経過観察される。m癌であれば予後は悪くない。しかしながら症例数が少なく明確なEMR規準はまだない¹⁰⁾。

MEMO 3 APC

APC(Argon plasma coagulation)は内視鏡的にアルゴンガスを噴出し, 高周波電流を放電させ, 熱凝固により, 組織を焼灼する治療。高周波電流は抵抗性の低い部分に向かう特性を有し, 凝固が進むと組織の抵抗が高まり同一部の凝固は進展しない, したがって, 粘膜や粘膜下層浅層の組織破壊に限定される。

3. 治療の実際

症例は74歳男性。通常観察で中部食道の後壁中心に存在する, 約半周に及ぶ発赤した浅い陥凹性病変を認める(図4a)。病変に一致してヨード不染帯として病変が認識でき, 不染領域内には正常食道粘膜の取り残しと考えられるヨードに染まる部位が存在する(図4b)。送気量を変えると縦ひだ・畳み目模様を描出され, 粘膜内病変が示唆される(図4c)。NBI通常観察で病変は淡い褐色の領域として認識でき, 同部位では正常な食道血管影が消失している。NBI拡大では井上分類type V-1, 有馬分類type 3bのIPCLを認める(図4d)。術前診断は0-IIc SCC深達度m1/m2でESDを施行。病変をマーキング後, フックナイフとITナイフで全周切開してフックナイフで剝離して終了した(図4e)。最終病理診断は0-IIc SCC m1で術後は穿孔・出血なく, 術後4ヵ月の時点で狭窄症状を認めていない。

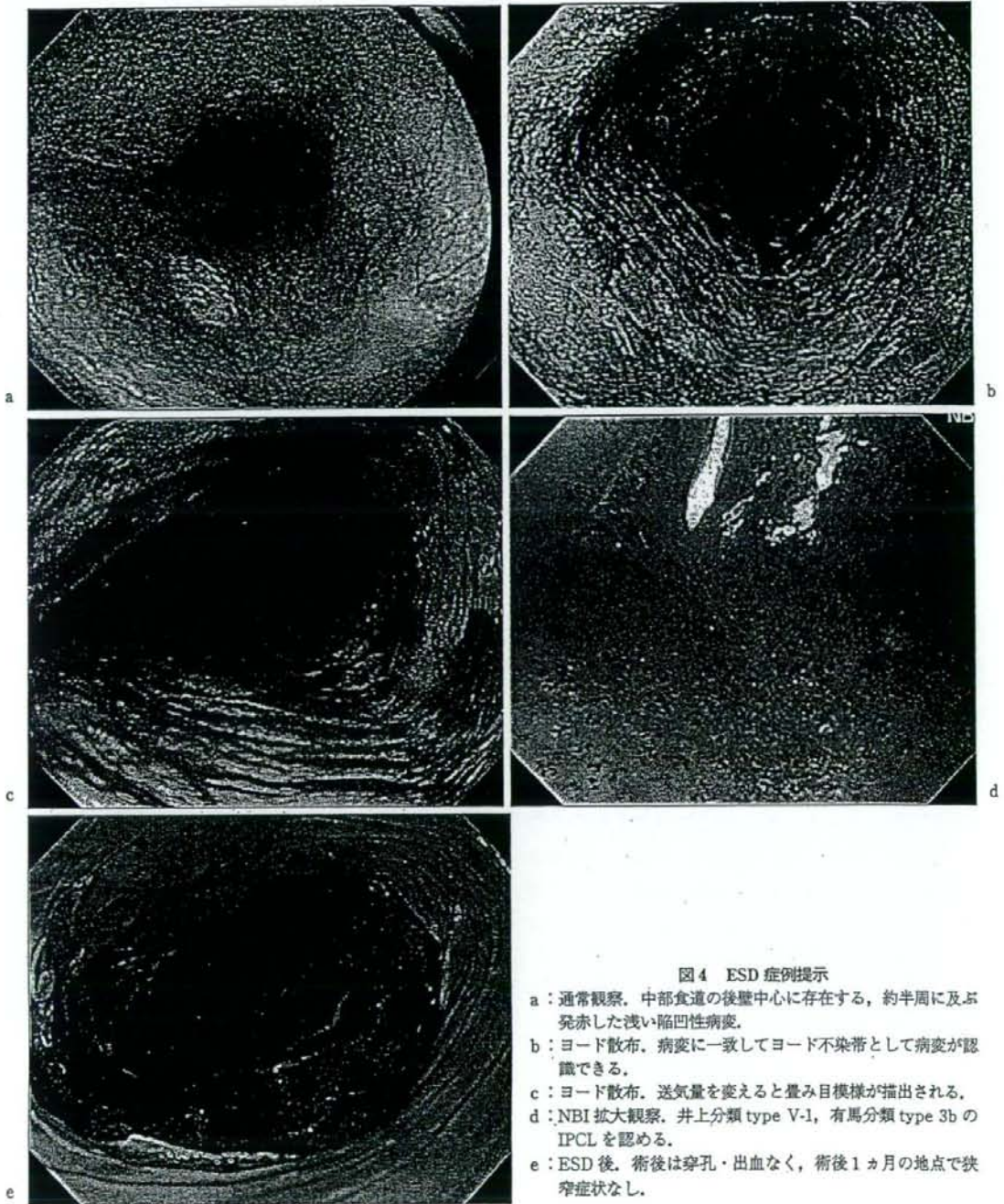


図4 ESD 症例提示

- a : 通常観察。中部食道の後壁中心に存在する、約半周に及ぶ発赤した浅い陥凹性病変。
 b : ヨード散布。病変に一致してヨード不染帯として病変が認識できる。
 c : ヨード散布。送気量を変えると畳み目模様が出される。
 d : NBI 拡大観察。井上分類 type V-1, 有馬分類 type 3b の IPCL を認める。
 e : ESD 後。術後は穿孔・出血なく、術後1ヵ月の地点で狭窄症状なし。

4. 早期食道癌の外科治療

m1, m2 は EMR の適応であるが、広範囲食道癌ではリンパ節郭清を伴わない、食道切除再建が行われることがある。m3 でリンパ節転移が疑われる症例

は他の治療法が進歩した現時点でもリンパ節郭清を伴う食道切除が第一選択である。m 癌で頸部転移をきたした症例も存在することから3領域郭清が標準術式であるが、早期癌のすべてに一律に施行するこ

とは批判もある。何らかの選択規程が必要であり、われわれは上縦隔リンパ節の微小転移検出の有無で頸部郭清の選択を行っている。すなわち、上縦隔リンパ節に微小転移陽性であれば頸部郭清を行い、微小転移陰性であれば頸部郭清は省略可能である⁷⁾。微小転移の検出には SCCmRNA, CEA mRNA や CKmRNA などが使用される。問題点として装置の購入が必要であり、検出法がまだ標準化されていないことがあげられる。ガイドラインでは胸部下部食道癌表在癌についてはじめて頸部リンパ節郭清を省略可能(グレードC)としている⁹⁾。

5. 早期食道癌に対する放射線単独療法

JASTRO (Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology) 研究の多施設集計データでは m 癌の 5 年累積生存率、原病生存率はそれぞれ 62%, 81% と報告されている。しかしながら、進行例を含めた検討で放射線単独療法より化学放射線療法が優れていることが報告され、化学療法と併用することが勧められる⁹⁾。

6. 早期食道癌に対する化学放射線療法

stage 1 に対する第 II 試験 JCOG 9708 では照射が 1.8 Gy/回×28回 total 50.4 Gy で split なし、化学療法は CDDP 70 mg/m²(day1, 29)+5FU 700 mg/m²・24時間持続静注(Day 1~4, 29~32)で行われ、中間解析で CR 率 96%, 2 年生存率 93% と報告されている¹⁰⁾。三梨らは 2 コースの化学放射線療法と同時併用の放射線療法(CDDP 40 mg/m²/day・day 1, 8+5-Fu 400 mg/m²/day・day 1~5, day 8~12, 放射線照射は 2 Gy/回, day 1~5, 8~12, 15~19 で 5 週を 1 コース)を行い、CR 率 87.8% で 1 年生存率 97.5%, 3 年生存率 79.4%, 5 年生存率 66.9% と報告している。しかしながら、晩期毒性として治療を要する胸水貯留、心嚢水貯留、放射線肺臓炎が見られ、晩期毒性に起因すると思われる死亡例が CR 36 例中 3 例(8%)存在している¹¹⁾。これらの試験は sm までを含んでおり、m3 に対する CRT はさらに良好な成績であると推測される。

MEMO 4 PDT

PDT (photodynamic therapy) は腫瘍親和性のある光感受性物質ポルフィマーナトリウム(フォトフリン)を静注し、630 nm の赤色光線を照射し、腫瘍の破壊を図るものである。PDT の利点として侵襲が軽く、繰り返し行うことが出来、全週性に近い病変でも狭窄が起こりにくいことがあげられる。欠点として、治療専用の部屋や遮光した病室が必要であること、治療中に効果が確認できないので、広範囲病変や多発症例で遺残や再発が見られることがあげられている。

7. EMR・ESD 後の辺縁遺残病変、局所再発に対する治療

再度同様の治療が試みられるが、瘢痕のため病変の lifting ができない症例や技術的に困難な症例が存在する。CRT や食道切除を考慮するが、病変が小さく、浅い症例では APC や PDT が行われる。

治療成績

1. EMR と食道切除の治療成績

m3 の EMR 症例では再発死亡例も報告されているが、粘膜癌の EMR では 5 年生存率が 90% 以上であり、死亡原因は他病変が大部分である⁹⁾。細田らは m3 の手術症例と EMR 症例の 5 年生存率が 90% (n=54) と 80.8% (n=63), 5 年原病生存率が 97.9% (n=54) と 96.4% (n=63) と報告し¹⁰⁾、島田らは手術症例の 5 年原病生存率 91.6% (n=35) で EMR では 92.8% (n=88) と報告している¹¹⁾。EMR の局所再発は m1, m2 で 2.2% (7/325), m3 7.2% (6/83) で再発病変の深達率は 62.5% (10/16) は m2 までで、再発が sm に及ぶ症例の原発巣はすべて m3 以深であったと報告されている¹²⁾。

2. EMR+α の治療成績

m3 に対する EMR+α の治療成績では門馬らによると、58 例の m3 症例において経過観察 47 例で 7 例に CRT, 2 例に化学療法が行われ、10 例に再発が認められている。内訳は経過観察の 9 例に再発が生じ、8 例(16%)は局所再発で 1 例はリンパ節再発であった。局所再発の 7 例に再度 EMR が可能で残りの 1 例は EMR 後に照射が行われた。1 例のリンパ節再発には CRT が行われた。化学療法の 1 例にリンパ節再発が

生じ、原病死している¹³⁾。CRT の症例数の多いがんセンター東病院での47例のEMR 症例(m3, sm)のうちCRT が行われたのはいずれもsm 病変でm3 対しての追加治療の治療成績は報告されていない。

IC の進め方・要点など

現時点で治療のアルゴリズムは前述の図3となる。このことを踏まえて全身状態等を考慮しICを行う。とくにm3 病変については治療法が多岐にわたる可能

性があり、リンパ節転移の危険性について十分説明を行う必要がある。根治の可能性の高い病変であり、手術においては合併症の存在、CRT では少なからず晩期毒性が存在し時に重篤な副作用も存在することの説明が不可欠である。さらには頻度は少ないが再発時の治療オプションにも触れた説明が望ましい。また2次性重複癌の頻度が約20%に存在するために禁煙、禁酒の励行、定期的な精査が必要であることを患者および家族に十分説明教育することが不可欠である。

文 献

- 1) 井上晴洋, 加賀まこと, 菅谷 聡ほか: 食道表在癌深達度診断の進歩-拡大内視鏡の立場から 胃と腸 41:197-205, 2006.
- 2) 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* 123:432-439, 1998.
- 3) 小山恒夫, 都甲昭彦, 宮田佳典ほか: 第46階食道色素研究会アンケート調査報告 転移のあったm3 sml 食道癌の特徴 胃と腸 37:71-74, 2002.
- 4) 日本食道学会編: 食道癌診断・治療ガイドライン(案), 2006.
- 5) 小山恒夫: 早期食道癌のESD 食道癌治療の最前線. 幕内博康(編), 消化器病セミナー 99: pp63-71, へるす出版, 東京, 2005.
- 6) 井垣弘康, 加藤抱一: Barrett 食道癌治療の最前線 食道癌治療の最前線. 幕内博康(編), 消化器病セミナー 99: pp235-243, へるす出版, 東京, 2005.
- 7) Nagatani S, Shimada Y, Kondo M, et al: A strategy for determining which thoracic esophageal cancer patients should undergo cervical lymph node dissection. *Ann Thoracic Surg* 80:1881-1886, 2005.
- 8) Kato H, Udagawa H, Togo A, et al: 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* 22: 286a (abstract 1147), 2003.
- 9) 三梨桂子, 土井俊彦, 武藤 学ほか: 治療成績からみた食道m3・sm 癌の治療方針 化学放射線療法(CRT)の治療成績. 胃と腸 41:1467-1474, 2006.
- 10) 細田昌宏, 佐藤利宏, 細川正夫ほか: 治療成績から見た食道m3・sm 癌の治療方針 外科手術例におけるリンパ節転移と病理像. 胃と腸 41:1407-1415, 2006.
- 11) 島田英雄, 幕内博康, 千野 修ほか: 治療成績から見た食道m3・sm 癌の治療方針 外科切除例の治療成績: 3領域郭清の立場から. 胃と腸 41:1429-1440, 2006.
- 12) 島田英雄, 幕内博康: 早期食道癌のESD 食道癌治療の最前線. 幕内博康(編), 消化器病セミナー 99: pp47-61, へるす出版, 東京, 2005.
- 13) 門馬久美子, 吉田 操, 藤原純子ほか: 治療成績からみた食道m3・sm 癌の治療方針 EMR+αの治療成績: m3・sml 癌を中心に. 胃と腸 41:1447-1458, 2006.

B/O

バイオ
テクノロジー
ジャーナル

研究の現場で活用できる先端技術と実用化の情報誌

隔月刊

別刷

株式会社 羊土社

〒101-0052

東京都千代田区神田小川町2-5-1神田三和ビル

TEL 03-5282-1211 FAX 03-5282-1212

E-mail : btjournal@yodosha.co.jp

HP : <http://www.yodosha.co.jp/btjournal/>

【Ⅲ 医療での実用化を目指した応用】

食道癌化学放射線感受性予測チップの開発と実用化に向けた取り組み

嶋田 裕, 辻本豪三, 信正 均, 藤元治朗

治療前生検による検体からマイクロアレイ解析が行える高感度 DNA チップを開発し、現在多施設共同臨床試験において治療効果を予測する標的遺伝子の同定を行っている。今後、臨床試験により得られた情報からバイオインフォマティクスにより診断のアルゴリズムを作成する。最終的に生検標本の遺伝子情報に基づいて患者の治療選択を行う検証臨床試験を行って臨床導入を図る予定である。

はじめに

われわれは、治療モダリティー^{*)}に大きな差がある治療法（化学放射線療法と手術）の治療前選択を可能とするために、マイクロアレイの臨床導入を目指している。そのために、遺伝子増幅なしに治療前生検標本での解析を可能とする高感度チップの開発を行った。このチップが完成したことから、現在は多施設共同研究により治療効果を予測する標的遺伝子の同定を行っている。本稿では、なぜマイクロアレイ解析を食道癌で導入する必要があるのかを明らかにし、その解決のためにこれまでに行ってきた実用化への取り組みについて概説する。

1. 食道癌治療の問題点と化学放射線感受性予測

日本における食道外科を専門とする施設での手術単独におけるステージⅡ-Ⅳの5年生存率は50%を超えており、食道癌は治癒できる癌となってきたが¹⁾、外科手術のなかでも食道切除術は侵襲が最も大きく、リスクの高い治療法である。一方、食道癌は化学療法や放射線療法に反応しやすいなどの特徴をもっており、化学放射線療法が従来の手術成績に匹敵する生存成績が得られることが報告されてきた²⁾。しかしながら、化学放射線療法には副作用も少なからず見受けられ、治療関連死も存在する。また、晩期後遺

症も報告されている。さらには、化学放射線療法後の病変の遺残や、再発に対する外科的切除術では術後合併症発生割合が高くなる³⁾。

以上のことから、食道癌治療ではモダリティーの大きく異なる手術と化学放射線療法が行われているが、治療法の選択に明確な選択規準が存在しない。そのために過大な侵襲の手術を回避できた患者や、過度な化学放射線療法への期待から根治切除の機会を逃すような患者、さらには合併症が増加してしまう患者などの選別ができていなかった。

そこで、化学放射線感受性予測を選別に応用しようとする試みを行ってきたが⁴⁾、化学放射線療法の感受性には多様な遺伝子群が関与していると考えられており、単一遺伝子のみ解析では不十分で、多数の遺伝子を同時に解析するマイクロアレイのような解析方法による検討が不可欠であることが明らかとなってきた。

2. 化学放射線療法感受性予測へのマイクロアレイの導入における問題点

治療前診断には生検標本による診断が必要であるが、従来のDNAチップでは微量検体からの検討には遺伝子増幅が不可欠であった。この遺伝子増幅では複数の遺伝子間で増幅効率異なることが予測され、プロファイルが変化する可能性がある。また、われわれのリンパ節転移予

*1: モダリティー
治療手段や治療内容を指す。

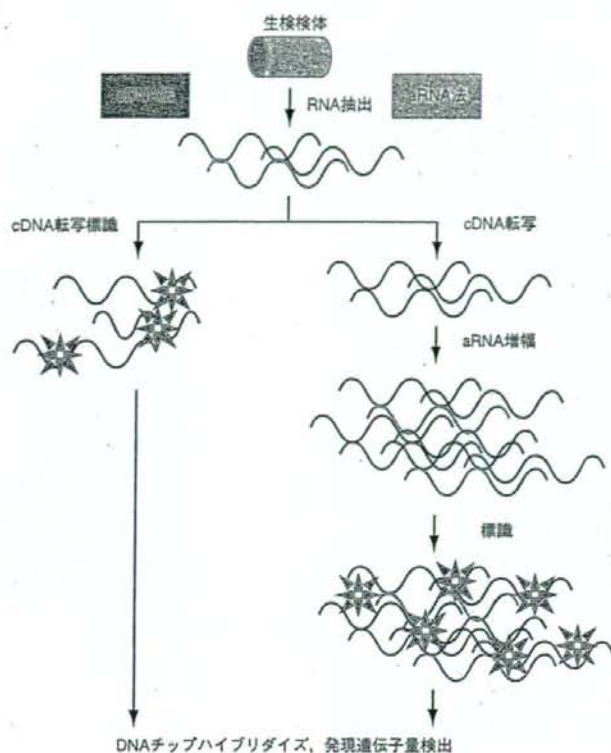


図1 ● DNAチップハイブリターゲットの種類

cDNA法の場合、検体から抽出したRNAを逆転写したcDNAを直接ターゲットとして利用するのに対し、aRNA法ではcDNAからさらにRNAを転写増幅することによってターゲット量を増やす。この増幅/バイアスによって検体由来のRNAの存在比が適切に反映されない可能性を否定できない

測に関係する遺伝子解析の結果から、腫瘍のみならず腫瘍に存在する間質細胞における遺伝子発現など、宿主側も含めて腫瘍全体をトータルに見る必要があることが判明している¹⁾。近年、マイクロダイセクションで腫瘍細胞のみを取り出した解析が試みられているが、腫瘍以外の生体側の反応を除いた解析では、重要な役割を担っている生体反応を見落とす可能性がある。なによりも実施の臨床や検査の場でマイクロダイセクションは労力の面から推奨されない。さらには、マイクロダイセクション後には遺伝子増幅が不可欠なために、前述のごとくプロファイ

ルが変化してしまうことも避けられない(図1)。そこで、遺伝子増幅なしに網羅的遺伝子解析を行えるDNAチップの作製に取り組んできた。

3. 生検標本で遺伝子増幅なしに評価可能な高感度・高再現性マイクロアレイチップの作製

われわれはバイオ・IT融合機器開発プロジェクト〔独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO), 2003~2005年度〕の支援により、生検標本の発現遺伝子検出を遺伝子増幅することなく実施可能な高感度DNAチップを

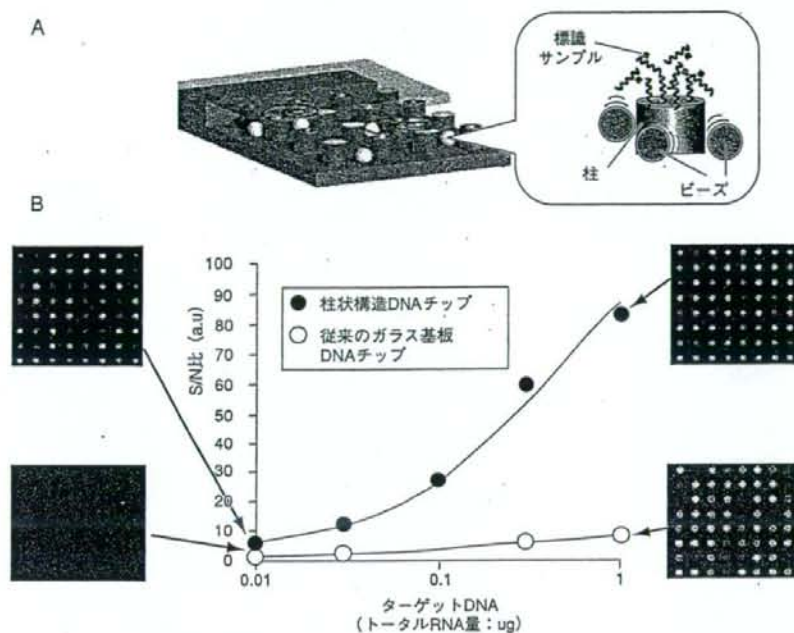


図2 ●高感度DNAチップ「3D-Gene」

A) 「3D-Gene」のチップ構造(柱状構造)とハイブリダイゼーション時のイメージ。B) 「3D-Gene」と従来のガラス基板DNAチップの感度比較

作製した⁹⁾。この高感度DNAチップは東レ株式会社製「3D-Gene」基板を用いており、樹脂チップ基板の立体構造と表面修飾、および立体構造を利用したハイブリダイゼーション時の攪拌機構によって、従来のガラス基板による発現遺伝子検出の約100倍の感度を示す(図2)¹⁾。一方で、従来用いられてきたガラス基板とほぼ同一の設備、プロトコールで実験が可能であり、導入が容易である。

前述のプロジェクトによって開発したこの基板および判別アルゴリズムを用いることによって、食道癌との関係が知られていなかった約20種類の遺伝子による癌の判別が95%以上の確率で可能となったばかりでなく、癌の転移の有無についても、新たに40種類の診断用遺伝子を特定でき、85%以上の高い確率で判別、予測が期

待できるようになった。本成果については、現在NEDO「食道ガン及び腎臓ガン診断用DNAチップの評価・検証及び成果普及事業」(2006年度)によって検証中である。

化学放射線療法感受性予測を行うためには改めて化学放射線療法感受性診断用遺伝子の絞り込みとアルゴリズムの構築の開発を行う必要がある。そこで今回は、前述の開発技術を応用した網羅型DNAチップ「3D-Gene」シリーズから「3D-Gene Human Digestive Cancer 9k」(東レ株式会社より市販、<http://www.3d-gene.com>) (図3)を用いた臨床研究を計画した。

4. 食道癌化学放射線感受性予測の臨床試験

生検標本からの網羅的遺伝子解析を行える

※2：前向き検証試験

過去と現在のデータを扱うのが後向き研究 (retrospective study) で、これから生じる現象を観察するのが前向き研究 (prospective study)。後向き研究ではすでに判明している事項をおつかうので研究者によるバイアスが入りやすいのに対して、前向き研究では結果がわかっていないために、バイアスががかりにくく、より信頼のおける結果が得られるとされている。

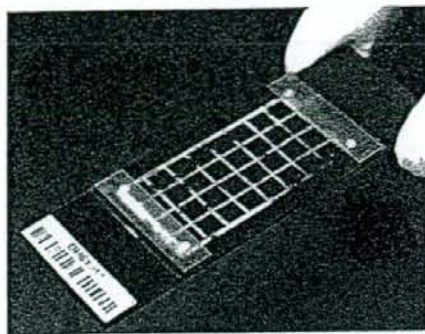


図3 ● 3D-Gene Human Digestive Cancer 9k
東レ株式会社より市販。http://www.3d-gene.com

DNAチップを開発できたことから、生検標本が採取できた患者において、化学放射線療法を行ってその効果判定を行い、その結果と生検標本における遺伝子プロファイル解析を照合し、バイオインフォマティクスにより、化学放射線療法に關与する遺伝子群を同定し、化学放射線療法感受性予測のアルゴリズムを作成する多施設共同研究 (32施設) を開始している (プロトコル、図4)。すでに主任研究者施設での倫理委員会の承認、臨床データ登録機関の承認を受け、検体搬送システムの確立、最終プロトコル作成およびウェブ登録システムを2007年1月までに終了した。現在まで12施設で倫理委員会の承認が得られ、近日中に実際の登録が開始される。本臨床試験終了後は、絞り込まれた遺伝子解析にて感受性を予測するアルゴリズムを完成させ、

バイオ研究
マスター
シリーズ

バイオ研究マスターシリーズ

歴史から最新トピックスまで
一気にわかる!

発行 羊土社

基本からゲノム医療までわかる

遺伝子工学

集中マスター

山本 雅 (東京大学医科学研究所 所長・教授)、仙波憲太郎 (東京大学医科学研究所 助教授) / 編

■ 定価 (本体3,800円十税) ■ B5判 ■ 142ページ ■ ISBN978-4-89706-942-5



進化を続ける遺伝子工学のすべてがわかる!



【本書の内容】

- 歴史編 生命科学研究の発展を導いた遺伝子工学 / メンデルからDNAを経てゲノムへ
- レビュー編 ゲノムの構造と遺伝子発現 / クローニングから配列決定まで / 遺伝子情報の解析 / 遺伝子の場所を探す・見る技術の疾患解析への応用 / 遺伝子発現操作 I / 細胞 / 遺伝子発現操作 II / 固体 / 網羅的発現 / 機能解析 / タンパク質の立体構造解析 / バイオインフォマティクス / ゲノム医療
- UP TO DATE 脳の成熟を制御するmicroRNA、ES細胞の次の主役、他 計21本

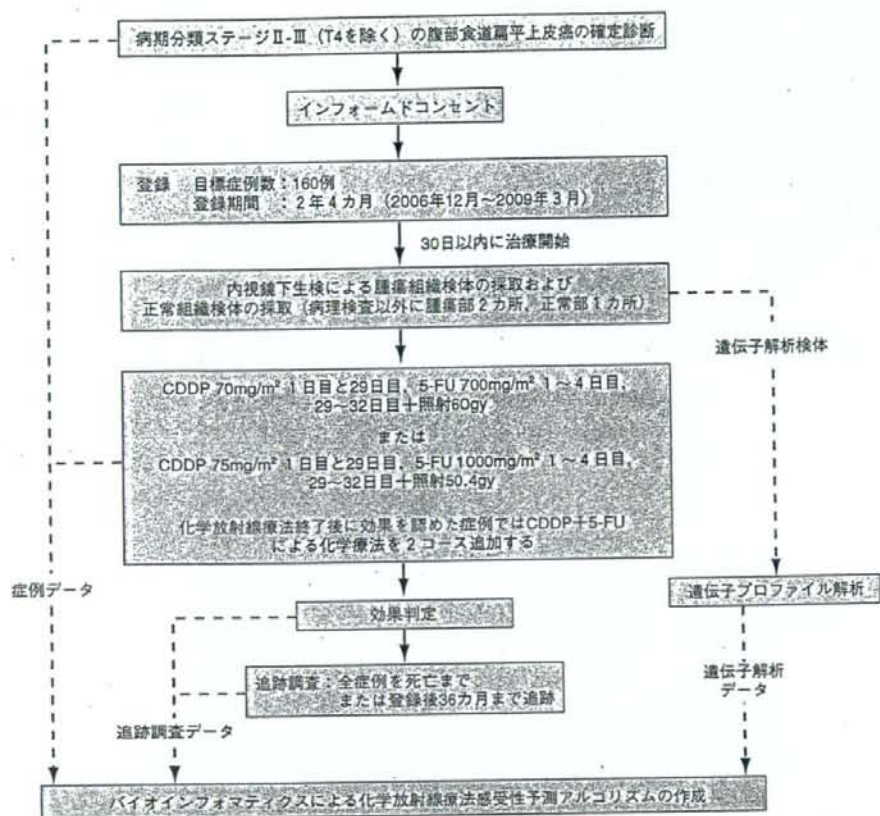


図4 ●食道癌化学放射線療法感受性予測における臨床試験の概要

そのアルゴリズムで患者の治療を振り分けて、治療成績を前向き検証試験¹²で検証をすることにより臨床導入を予定している。この検討により化学放射線療法感受性が治療前に予測可能となれば、化学放射線療法の効果がないと予測された場合は副作用のある化学放射線療法を回避して根治切除を行い、化学放射線療法の効果が期待できる患者では侵襲の大きな手術を回避でき、テーラメード治療が可能となる(図5)。なお、本研究は、厚生労働省科学研究費による「食道癌生検標本の遺伝子発現プロファイル解析による放射線化学療法感受性予測の臨床導入を目指

した基盤的研究(2006年度-ファーマコー一般-003)」(主任研究者 嶋田 裕)にて補助を受けて行われている。

おわりに

なぜこの研究をやり始めたのか。それは患者に治療法の提示をするときにいつになっても各治療法での治る確率の話はできるが、「その治療法を選んだとして、患者が治る方に入るのか治らない方なのか、やってみないと解らない」と答えなければならなかったからである。われわれの開発してきたDNAチップが広く他疾患の診

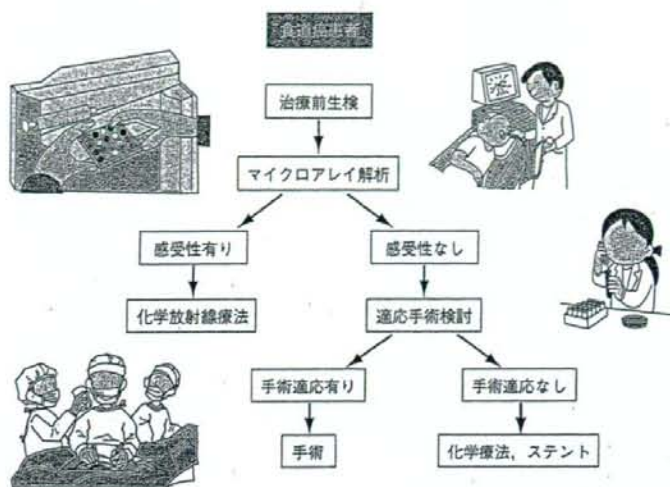


図5 ●食道癌のテーラーメイド治療

断治療には是非応用されることを願っている。

113-127, へるす出版, 2005

参考文献

- 1) Ando, N. et al. : J. Clin. Oncol. 21 : 4592-4596, 2003
- 2) Ohtsu, A. et al. : J. Clin. Oncol. 17 : 2915-2921, 1999
- 3) 日月裕司 : 「食道癌治療の最前線」 消化器病セミナー 99, 113-127, へるす出版, 2005
- 4) Shimada, Y. et al. : Eur. J. Cancer, 36 : 987-993, 2000
- 5) Kan, T. et al. : Ann. Surg. Oncol. 11 : 1070-1080, 2004
- 6) Nagino, K. et al. : J. Biochem, 139 : 697-703, 2006
- 7) 滝澤聡子ほか : バイオテクノロジージャーナル, 5 : 418-420, 羊土社, 2005



嶋田 裕 (Yutaka Shimada)

1979年新潟大学医学部卒業。1989年京都大学第一外科助手。1994年京都大学第一外科講師。1995年京都大学医学研究科腫瘍外科学講師。2006年10月兵庫医科大学第一外科講師。医学博士。

専門：消化器外科、細胞生物学、分子生物学。

消化器外科におけるテーラーメイド治療をめざしている。現在までの多施設共同研究では多くの障害があった。個人情報保護法による遺伝子の取り扱いに対する過度な制約、各施設の倫理委員会における審査の長期化、マイクロアレイを含めた分子生物学に対する臨床医の無理解、症例の内容でなく数が幅をきかせる臨床至上主義などが本研究の進行を遅らせている。なんとかここまでこぎ着けたので是非成果を出したいと考えている。

辻本 豪三 (Gozoh Tsujimoto)

京都大学薬学研究科ゲノム創薬教授。医学博士。

信正 均 (Hitoshi Nobumasa)

東レ株式会社新事業開発部門 DNA チップグループリーダー。工学博士。

藤元 治朗 (Jiro Fujimoto)

兵庫医科大学第一外科教授。医学博士。

② Intensive insulin therapy

3. Intensive insulin therapy の実際

Key words : 食道癌、術後管理、強化インスリン療法

波戸 岡俊三・Shunzo HATOOKA

篠田 雅幸 Masayuki SHINODA

光富 徹哉 Tetsuya MITSUDOMI

◆愛知県がんセンター中央病院 胸部外科

Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

一般外科では術後一過性にみられる高血糖は外科的糖尿病として認識されているが、積極的な血糖管理は実施されてこなかった。2001年、Van den Bergheらは心臓手術患者にインスリンを投与して積極的に血糖管理を行うことで、術後合併症及び死亡率が減少したと報告した。われわれは2002年1月から強化インスリン療法 (intensive insulin therapy; 以下、IITと略) を導入して食道癌術後に積極的な血糖管理を行ってきた。当院における食道癌術後管理として行っているIITの実際と最近の連続43名の血糖管理状況を報告する。血糖値の平均値の推移は、術当日126 mg/dL、第1病日128 mg/dL、第2病日129 mg/dL、第3病日は118 mg/dL、第4病日は127 mg/dL、第5病日は130 mg/dL、第6病日は129 mg/dLで、血糖値は100~150 mg/dLの範囲でコントロールされていた。インスリン投与量は漸増し、第4病日で平均38 IUと最大になっていた。IITによる50 mg/dL以下の低血糖は1名に1回認められたのみであった。食道癌術後患者で血糖値を150 mg/dL以下 (現在は130 mg/dL以下) に管理するIITは安全に実施可能である。

1. はじめに

Van den Bergheらは2001年11月8日号の *New England Journal of Medicine* において強化インスリン療法 (intensive insulin therapy; 以下、IITと略) の術後管理における有用性について報告した¹⁾。彼らは、心臓手術後の患者を対象に前向きは無作為化比較試験を行い、糖尿病の有無に関わらず血糖値を80~110 mg/dLの範囲に厳しく管理することに

より、術後の合併症及び死亡率が有意に減少したと述べている²⁾。一般外科では術後一過性にみられる高血糖は外科的糖尿病として認識されているが、糖尿病でない患者にも積極的にインスリンを投与し、血糖を徹底して管理するという内容はきわめて新鮮であった。論文中の血糖管理の詳細が不明であったため、Van den Berghe先生に直接mailを送った。そして、Leuven大学の集中治療室 (intensive care unit; 以下、ICUと略) で実施している血糖管理のプロトコルを受け取り、同時にその使用と公表の

*Clinical Practice of Intensive Insulin Therapy

許可も得た。われわれはプロトコルを自分たちの実情にあったものに改変し、2002年1月から食道癌術後管理にIITを導入した。本稿ではIITの現状と過去5年間行ってきた実際について述べる。

2. IITの導入

IITが食道癌術後に実施可能か、またIITは術後合併症の頻度を減少させるのかを評価するために2002年1月からパイロット的に検討を開始した²⁾。IITの実施可能性を調べるにあたり、安全面を担保するために入手したプロトコルを改変した。IITの食道癌術後管理への導入はICUの看護師にとって通常看護業務の増加につながるため、現場の実情に即した単純で分かりやすい血糖管理指示プロトコルになるように配慮した。また、IITの導入にあたり糖尿病のない患者にインスリンを投与するため、低血糖発作を起こさないことを第1条件とした。すなわち、Van den Bergheらの基準、①血糖測定は4時間毎、②インスリン投与開始の血糖値を110 mg/dL以上、③目標血糖値は80~110 mg/dLに対し、われわれは①血糖測定は3時間毎、③インスリン投与開始の血糖値は150 mg/dL以上、③目標血糖値は90~150 mg/dLとした。さらにインスリン投与量変更後1時間で血糖値を再度測定した。

当初の17名の検討では、低血糖は1名もみられず、術後平均血糖値は128~148 mg/dLで管理が可能であった²⁾。インスリン投与量を変更後1時間での血糖値の再測定でもインスリン投与量の変更は1度も必要としなかった。また、血糖測定の間隔も原法と同じ4時間毎でも十分であると思われた。その結果、目標血糖値の設定は徐々に低下し、現在では80~130 mg/dLで管理を行っている。

3. IITの実際

当院におけるIITの指示スケールを示す(表1)。ICU入室後午後6時から血糖測定を開始し、4時間

表1 術後インスリン投与スケール

目標値：80~130mg/dL	
血糖チェック：4時間毎（6時、10時、14時、18時、22時、2時）	
ノボリンR®100 50単位 生食	50mL
インスリン開始基準 血糖値131mg/dL以上 ならば0.5mL/hr で開始	
血糖値 (mg/dL)	
~ 50	投与中インスリン中止 20% 糖液20mL 静注
51~ 79	1mL/hr 投与速度を下げる
80~130	投与速度維持
131~300	0.5mL/hr 投与速度を上げる
301~	1mL/hr 投与速度を上げる

毎にチェックする。血糖値が131 mg/dL以上の時点でインスリン投与を開始する。インスリンは1 IU=1 mLに調整したものを0.5 mL/hrの速度から微量注入ポンプで注入する。血糖値が80~130 mg/dLの範囲になるようにスケールを用いて管理する。血糖値が50 mg/dL以下となった場合はインスリンを中止し、20%ブドウ糖を20 mL静注する。51~79 mg/dLでは投与速度を1 mL/hr下げる。80~130 mg/dLではインスリンの投与量はそのまま維持する。131~300 mg/dLでは投与速度を0.5 mL/hrずつ上げる。301 mg/dL以上では投与速度を1 mL/hrずつ上げる。血糖値が急激に低下した場合には（前回測定値から50%以上）、インスリンを中止するとともに頻回に血糖をチェックする。血糖測定のための採血は第3病日までは動脈ラインから、動脈ライン抜去後にはピンレッターにより指尖または耳朶から行っている。原則としてIITは術当日ICU入室直後から開始し、一般病棟に戻る第6病日の朝まで行っている。術後合併症も糖尿病もない患者ではその後の血糖測定及びインスリン投与は中止とする。肺炎など感染性の術後合併症を併発している場合には、引き続きIITを継続する。糖尿病患者ではIIT後はインスリンスケールによる皮下注に血糖管理を切り替え、200 mg/dL以下を目標血糖値としてコントロールする。低血糖を避けるためにIITは一般病棟では行っていない。

術後血糖値に大きな影響を与えるものは糖質などの投与量である。以前は、中心静脈栄養と経腸栄養を併用していた³⁾。そのため投与カロリー量が

