

食道癌外科の変遷と今後の展望

小 杉 伸 一

新潟大学医歯学総合病院
魚沼地域医療教育センター

The Changes of Esophageal Cancer Surgery and Its Future Perspectives

Shin - ichi KOSUGI

*Department of Digestive and General Surgery,
Uonuma Institute of Community Medicine,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

Abstract

Surgery is still a mainstay of treatment for esophageal cancer; however, the 5 - year overall survival of patients who underwent esophagectomy with 3 - field lymphadenectomy is 40 - 50 % , which implies the limitation of surgery as a local therapy. Since 1980s, the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) has conducted some multicenter randomized controlled trials to establish a standard adjuvant therapy for this disease. Some representative JCOG studies and our relevant clinical studies are introduced and future perspectives are also discussed in this review.

Key words: esophageal cancer, surgery, adjuvant therapy, JCOG, randomized controlled trial

はじめに

食道癌治療の基本は手術であるが、3領域リンパ節郭清を伴う食道切除術によっても手術全症例の5年生存率は40～50%程度であり、手術の限界が指摘されている。本邦では1980年代から日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)による補助療法の臨床試験が始まり、現在までに20以上の試験が施行されている。われわれは発足当初からこれらの臨床試験に積極的に参加し、標準治療の確立に協力してきた。本稿では、JCOGの代表的な臨床試験を概説するとともに、われわれが行って

きた臨床研究を紹介し、今後の展望について述べる。

JCOGの臨床試験から見た食道癌治療の変遷(表1)

1. 外科療法を中心とした食道癌の集学的治療の研究(JCOG8201)¹⁾

1960年代に欧米で術前放射線療法が導入され、わが国でも1970年代から行われるようになった。しかし術後放射線療法の有用性も報告されるようになり、JCOG食道がんグループ最初のランダム

Reprint requests to: Shin - ichi Kosugi
Department of Digestive and General Surgery,
Uonuma Institute of Community Medicine,
Niigata University Medical and Dental Hospital,
4132 Urasa, Minami - Uonuma City,
Niigata 949 - 7302, Japan.

別刷請求先：〒949 - 7302 新潟県南魚沼市浦佐 4132
新潟大学医歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター
消化器外科 小杉伸一

表1 JCOG臨床試験の変遷

試験名	発表年	治療群	症例数*	5年全生存率	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
8201	1988	30Gy→S→24Gy	104	(13.1か月)†	0.0069	0.49
		S→50Gy	103	(21.6か月)†		(-)
8503	1993	S→50Gy	127	44%	0.8061	-
		S→CDDP+VDS	126	42%		
8806	1997	S	100	45.1%	0.55	0.89
		S→CDDP+VDS	105	48.3%		(0.61-1.31)
9204	2003	S	122	45%‡	0.037	0.73
		S→CDDP+5-FU	120	55%‡		(0.51-1.03)
9907	2011	S→CDDP+5-FU	166	43%	0.04	0.73
		CDDP+5-FU→S	164	55%		(0.54-0.99)
0502	追跡中	S	(156)	-	-	-
		CDDP+5-FU+60Gy	(156)	-	-	-
		CDDP+5-FU→S	(200)	-	-	-
1109	登録中	DTX+CDDP+5-FU→S	(200)	-	-	-
		CDDP+5-FU+41.4Gy→S	(200)	-	-	-

S, Surgery; CDDP, cisplatin; VDS, vindesine; 5-FU, 5-fluorouracil; DTX, docetaxel

* ()内は予定登録数(0502については非ランダム化部分の予定登録数), † 生存期間中央値, ‡ 5年無再発生存率

化比較試験が行われた。新潟大学を含む8施設からA群(術前30Gy+術後24Gy)186例、B群(術後50Gy)178例が登録されたが、A群47例とB群30例で原病進行のため手術が行われなかった。またA群35例とB群45例で合併症のため術後放射線療法が行われなかった。適格症例(A群104例、B群103例)ではB群が有意に予後良好であった。不適格症例(A群82例、B群75例)では予後に差を認めず、バイアスの関与は否定された。以上の結果から、わが国では切除可能食道癌に対して、根治切除後に放射線療法を加えるようになった。

2. 食道癌術後化療の評価(JCOG8503)²⁾

欧米では、術後放射線療法は局所再発を抑制するが生存に寄与しないとして、徐々に補助化学療法が行われるようになった。そのため、わが国でも術後放射線療法とのランダム化比較試験が企画された。新潟大学を含む9施設から、A群(術後50Gy)128例とB群(術後CDDP+vindesine

2コース)130例が登録された。A群1例とB群4例で合併症のため術後治療が行われなかったが、適格症例(A群127例、B群126例)の背景因子に差はなく、予後にも差は認めなかった。この結果から、標準治療は術後補助化学療法へと移行した。

3. 食道がん手術症例に対する補助化学療法の第III相試験(JCOG8806)³⁾

頸部上縦隔を含む3領域リンパ節郭清の導入により治療成績が向上し、補助化学療法が生存に寄与しているのか検証する必要が生じた。新潟大学を含む11施設からA群(手術単独)100例とB群(術後CDDP+vindesine 2コース)105例を登録してランダム化比較試験を行った。術後補助化学療法は手術単独療法に対し優位性を示すことができず、3つの臨床試験の結果から補助療法の意義が否定された。

4. 食道癌術後化学療法 (CDDP + 5-FU) の無作為化比較試験 (第 III 相) (JCOG9204)⁴⁾

CDDP + vindesine による術後補助化学療法の意義は否定されたが、欧米では食道癌に対する標準的な化学療法は既に CDDP + 5-FU に移行していた。そこで、新潟大学を含む 17 施設から、A 群 (手術単独) 122 例、B 群 (術後 CDDP + 5-FU 2 コース) 120 例を登録し、無再発生存を主評価項目、全生存を副次評価項目としてランダム化比較試験を行った。本試験では対象を病理病期 II/III の食道癌に限定した。5 年無再発生存率は A 群 45 %、B 群 55 % であった ($P = 0.037$)。A 群に対する B 群のハザード比は 0.73 であったが、95 % 信頼区間が 0.51 から 1.03 のため、marginal statistical significance とされた。全生存期間には有意差を認めなかった。サブグループ解析では、リンパ節転移陽性例において、5 年無再発生存率は A 群 38 %、B 群 52 % ($P = 0.041$) であった。この結果から、切除可能な臨床病期 II/III 食道癌に対する標準治療として、外科切除後にリンパ節転移が病理学的に証明された症例に術後補助化学療法を行うことが推奨された (食道癌診断・治療ガイドライン 2007 年 4 月版)⁵⁾。

5. 臨床病期 II 期および III 期胸部食道癌に対する 5FU + シスプラチン術前補助化学療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験 (JCOG9907)⁶⁾

本試験では、新潟大学を含む 24 施設から、術後補助化学療法群 (リンパ節転移陽性例のみ術後 CDDP + 5-FU 2 コース) 166 例と術前化学療法群 (術前 CDDP + 5-FU 2 コース) 164 例を登録した。術後化学療法群では 108 例がリンパ節転移陽性であり、うち 95 例 (全体の 57 %) に化学療法が行われた。一方、術前化学療法群では 159 例 (97 %) に化学療法が行われた。JCOG9204 と同様に、無再発生存を主評価項目、全生存を副次評価項目とした。中間解析では無再発生存に差はなかったが、全生存が術前化学療法群で有意に良好であったため、効果安全委員会から早期公表を勧告された。最終解析でも 5 年無再

発生存率は術後化学療法群 39 %、術前化学療法群 44 % ($P = 0.22$) と有意差を認めなかったが、5 年全生存率は術後化学療法群 43 %、術前化学療法群 55 % ($P = 0.04$) と有意差を認めた。術後化学療法群に対する術前化学療法群のハザード比は 0.73 (95 % 信頼区間 0.54 - 0.99) となり、臨床病期 II/III 胸部食道癌に対する標準治療として、術前化学療法後に根治手術を行うことが推奨された (食道癌診断・治療ガイドライン 2012 年 4 月版)⁷⁾。

6. 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 (JCOG0502)⁸⁾

現在わが国では、臨床病期 I 食道癌に対する標準治療は手術単独療法と考えられているが、「Stage I (T1N0M0) 食道癌に対する放射線と抗がん剤 (CDDP/5-FU) 同時併用療法の第 II 相臨床試験 (JCOG9708)⁹⁾」では 5 年全生存率 75.5 % と外科手術成績とほぼ同等であった。本試験は、化学放射線療法の食道切除術に対する非劣性を検証するランダム化比較試験であるが、ランダム化の同意取得が困難な場合は、非ランダム化の比較を行う予定となっている。現在追跡期間中で、最終解析は 2018 年前半になる予定である。

7. 臨床病期 IB/II/III 食道癌 (T4 を除く) に対する術前 CF 療法/術前 DCF 療法/術前 CF - RT 療法の第 III 相比較試験 (JCOG 1109)¹⁰⁾

JCOG9907 の術前 CDDP + 5-FU (CF) 療法で得られた 5 年全生存率 55 % にはまだ改善の余地が残されている。術前療法に期待する効果として、微小転移の抑制と局所制御の向上による切除率の向上がある。微小転移抑制効果増強のためには CF 療法に 1 剤追加し 3 剤併用療法とする戦略があり、局所制御向上のためには CF 療法に放射線療法を加え化学放射線療法とする戦略が考えられる。現時点では、どちらの戦略が有効であるかについて結論が出ていないため、標準治療である

術前CF療法に対して、戦略の異なる2つの試験治療の優越性を検証する第III相比較試験を計画した。3剤併用療法は頭頸部癌や胃癌において開発が進められてきたDocetaxel + CDDP + 5-FU (DCF) 療法、化学放射線療法はCF療法 + 41.4Gyを試験治療として症例登録中である。

JCOGの臨床試験と関連した臨床研究

1. 高度進行食道癌に対する3剤併用術前化学療法 (FAP/N療法)¹¹⁾

臨床的に食道周囲臓器浸潤が疑われる症例、5個以上あるいは非所属リンパ節転移が疑われる症例、壁内転移を有する症例は非常に予後が不良のため、JCOG9907の術前化学療法 (CDDP + 5-FU 2コース) では効果が不十分と考えられた。われわれはこれらの症例を対象とし、3剤併用術前化学療法の有効性と安全性を前向きに検証した。26例を登録し、最初の9例に5-FU + doxorubicin + CDDP (FAP)、残りの17例に5-FU + doxorubicin + nedaplatin (FAN)を投与した。奏効率は46.2% (JCOG9907の奏効率は38%)と局所制御には優れていたが、1年、2年全生存率はそれぞれ29.5%、12.3%であった。切除例 (21例)のうち、奏効例 (12例)の1年、2年全生存率はそれぞれ45.5%、15.2%、非奏効例 (9例)の1年、2年全生存率はそれぞれ13.3%、13.3%であった。術前FAP/N療法は高度進行食道癌患者の生存にほとんど寄与しなかったため、より強力な術前化学療法の開発が必要と考えられた。DCF療法を試験治療としたJCOG1109の結果が待たれる。

2. 臨床的粘膜下層浸潤胸部食道癌に対する頸部リンパ節郭清の意義¹²⁾

JCOG0502ではリンパ節郭清範囲の規定はないが、臨床的粘膜下層浸潤 (cT1b) 胸部食道癌に対する頸部リンパ節郭清の意義は明らかではない。そこでわれわれは、山梨大学との共同研究として3領域リンパ節郭清を施行したcT1b胸部食道癌86例を解析した。40例 (47%) がリンパ節転移

陽性であり、13例 (15%) が頸部リンパ節転移陽性であった。頸部リンパ節転移陽性例の占居部位は胸部上部あるいは胸部中部食道であった。頸部リンパ節転移陽性例の5年全生存率は46.2%、頸部リンパ節転移陰性例の5年全生存率は77.8%であり、頸部リンパ節転移は独立した予後因子であった。各リンパ節領域の転移率に転移陽性例の5年生存率を乗じた値を「郭清効果 Index」¹³⁾とすると頸部リンパ節領域の Index は6.9であった。上縦隔リンパ節領域の Index は15.6、胃周囲リンパ節領域の Index は8.3であり、これらの領域に次いで高い郭清効果が見込まれることが分かった。この結果から、頸部リンパ節転移は独立した予後因子であり、胸部上部中部cT1b食道癌に対して頸部郭清は省略すべきではないと結論づけた。

これまでの食道癌治療の評価

3領域リンパ節郭清の導入により食道癌外科治療は根治性と侵襲性の頂点に到達したが、逆に手術単独治療の限界を知らしめる結果となった。1980年代から補助療法の臨床試験が始まったが、手術単独治療を超える成績は得られなかった。1990年代から有効な補助化学療法 (CDDP + 5-FU) が開発され、集学的治療の時代となった。しかし最終目標である死亡率減少効果は明らかではない。胃癌のような劇的な死亡率の減少を得るには、食道癌診療においても一次予防・二次予防へのパラダイムシフトが求められる。しかし一次予防や二次予防には国家レベルの啓蒙が必要であり、新しい治療法の開発には大規模な臨床試験が必要である。地方の大学病院でできることには白々と限界があるが、「食道癌術後再発の制御」と「異時性重複癌の予防」といった視点から臨床研究を行ってきた。

食道癌術後再発の制御

1. 3領域郭清後の早期再発死亡に影響を与える因子の検討¹⁴⁾

術後1年以内に再発死亡した27例（早期再発死亡）と1年以上生存した203例を比較した。1年以上生存した203例中66例（32.5%）が再発した。早期再発死亡例では血行性再発が有意に多かった（41%対26%、 $P=0.048$ ）。多変量解析では壁内転移が早期再発死亡の独立した危険因子であった（リスク比2.98）。壁内転移陽性食道癌に対する治療戦略の確立が必要であるが、FAP/N療法では前述のように生存に寄与しないことが分かっている。JCOG1109の試験治療であるDCF療法が有望な治療となる可能性がある。

2. 食道癌異時性肺転移に対する外科治療¹⁵⁾

血行性転移はリンパ行性転移と比較して予後不良であることが知られている。新潟県がんセンター新潟病院との共同研究として、1991年から2008年の間に食道癌異時性肺転移に対して転移巣切除した23例について解析した。転移巣切除後の1年、3年全生存率はそれぞれ73.9%、43.5%と比較的良好であった。初発再発が肺の場合、3年全生存率は54.7%であり、積極的な転移巣切除は許容される。初発再発が肺以外の場合、3年全生存率は0%であり、転移巣切除の適応はない。

異時性重複癌の予防

1. 食道切除後再建胃管に発生する二次癌（胃管癌）の検討¹⁶⁾

18年間に治療された胃管癌25症例29病変を解析した。食道切除から胃管癌発生までの期間は86か月（中央値）、10年累積発生率は8.6%であった。無症状の胃管癌18病変中、17病変（94.4%）は定期的内視鏡検査で発見された。うち15病変（88.2%）は内視鏡的切除で治療された。全体では10病変が内視鏡的粘膜下層剥離術、7病変が内視鏡的粘膜切除術で治療された。完全

切除率はそれぞれ90%、14.3%で有意差を認めた（ $P=0.004$ ）。内視鏡的切除をされた17病変に局所再発を認めなかった。治癒切除可能な胃管癌発見のために定期的な内視鏡検査は必須である。

2. 食道癌から生還した患者の臨床経過と予後因子に関する検討¹⁷⁾

食道切除後5年以上無再発生存した220例を対象とした。10年、15年、20年全生存率はそれぞれ71.6%、50.1%、32.2%であった。8つの独立した予後因子が抽出され、そのうち呼吸器併存症、同時性重複癌、術後補助放射線治療歴を有する症例のリスクが高かった。主な死因は、各予後因子に共通して「肺炎」と「他癌死」であった。他癌死は「頭頸部癌」「肺癌」「胃管癌」の順に多く、肺炎の予防と他癌のサーベイランスが重要である。

これからの食道癌診療

胃癌の罹患率・死亡率低下に伴い、胃がん検診はこれまでの一律な胃X線検査から、ABC健診によるリスク層別化と内視鏡検査を組み合わせた検診へ移行しつつある。食道癌は喫煙歴・飲酒歴などリスク保有者の抽出が比較的容易であるため、胃がん検診と連携した、高リスク群に対する内視鏡検査が食道癌の早期発見・早期治療に有用と思われる（二次予防）。進行食道癌では、画一的な集学的治療から基礎研究で得られた知見をもとに薬剤抵抗性や生物学的悪性度を加味した治療法の選択（個別化治療）へ移行すると思われる。また、食道癌治療後のQOL維持や異時性重複癌対策などの長期的ケア（三次予防）にも重点が置かれるべきである。

おわりに

食道癌に対する外科治療を中心としたJCOGの臨床試験とわれわれが行ってきた臨床研究を紹介した。本稿が今後の食道癌診療の参考になれば幸いである。

謝 辞

本稿の要旨は第712回新潟医学会にて発表した。本稿をまとめるにあたり、有益なご助言をいただいた新潟大学医歯学総合病院医療情報部石川 卓准教授と同院消化器・一般外科市川 寛助教に感謝申し上げる。

文 献

- 1) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T, Sasaki K, Takagi I, Ando N, Mori S, Arimori M and Tsugane S: Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 93: 1054 - 1058, 1988.
- 2) Japanese Esophageal Oncology Group: A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 104: 203 - 207, 1993.
- 3) Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H, Tanaka O, Shinoda M, Takiyama W, Arimori M, Ishida K and Tsugane S: A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 205 - 209, 1997.
- 4) Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y and Fukuda H; Japan Clinical Oncology Group. 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.
- 5) 日本食道学会：食道癌診断・治療ガイドライン。2007年4月版，金原出版，東京，2007。
- 6) Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, Nakamura T, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Ikeda K, Kanda T, Tsujinaka T, Nakamura K and Fukuda H: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19: 68 - 74, 2012.
- 7) 日本食道学会：食道癌診断・治療ガイドライン。2012年4月版，金原出版，東京，2012。
- 8) Nozaki I, Kato K, Igaki H, Ito Y, Daiko H, Yano M, Udagawa H, Mizusawa J, Katayama H, Nakamura K and Kitagawa Y: Evaluation of safety profile of thoracoscopic esophagectomy for T1bN0M0 cancer using data from JCOG0502: a prospective multicenter study. *Surg Endosc* 29: 3519 - 3526, 2015.
- 9) Kato H, Sato A, Fukuda H, Kagami Y, Udagawa H, Togo A, Ando N, Tanaka O, Shinoda M, Yamana H and Ishikura S: A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 39: 638 - 643, 2009.
- 10) Nakamura K, Kato K, Igaki H, Ito Y, Mizusawa J, Ando N, Udagawa H, Tsubosa Y, Daiko H, Hironaka S, Fukuda H and Kitagawa Y; Japan Esophageal Oncology Group/Japan Clinical Oncology Group: Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study). *Jpn J Clin Oncol* 43: 752 - 755, 2013.
- 11) Kosugi S, Kanda T, Nakagawa S, Ohashi M, Nishimaki T and Hatakeyama K: Efficacy and toxicity of fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin/nedaplatin treatment as neoadjuvant chemotherapy for advanced esophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 40: 886 - 892, 2005.
- 12) Kosugi S, Kawaguchi Y, Kanda T, Ishikawa T, Sakamoto K, Akaike H, Fujii H and Wakai T: Cervical lymph node dissection for clinically submucosal carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg Oncol* 20: 4016 - 4021, 2013.
- 13) Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T and Maruyama K: New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg* 82: 346 - 351, 1995.

- 14) Kosugi S, Kanda T, Yajima K, Ishikawa T and Hatakeyama K: Risk factors that influence early death due to cancer recurrence after extended radical esophagectomy with three - field lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 18: 2961 - 2967, 2011.
 - 15) Ichikawa H, Kosugi S, Nakagawa S, Kanda T, Tsuchida M, Koike T, Tanaka O and Hatakeyama K: Operative treatment for metachronous pulmonary metastasis from esophageal carcinoma. *Surgery* 149: 164 - 170, 2011.
 - 16) Bamba T, Kosugi S, Takeuchi M, Kobayashi M, Kanda T, Matsuki A and Hatakeyama K: Surveillance and treatment for second primary cancer in the gastric tube after radical esophagectomy. *Surg Endosc* 24: 1310 - 1317, 2010.
 - 17) Kakuta T, Kosugi S, Kanda T, Ishikawa T, Hanyu T, Suzuki T and Wakai T: Prognostic factors and causes of death in patients cured of esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 21: 1749 - 1755, 2014.
-