

## 食道癌に対する個別治療\*

本 山 悟

秋田大学大学院医学系研究科呼吸器・乳腺内分泌外科学講座（附属病院食道外科）

（平成 22 年 4 月 14 日掲載決定）

### Personalized treatment for esophageal cancer

Satoru Motoyama

**Key words** : esophageal cancer, personalized treatment, lymphatic mapping, regenerating gene I, genetic polymorphism, lymph node metastasis

#### はじめに

悪性腫瘍全体の治癒率が 50% を超えた現在でも、食道癌は未だ予後不良な難治性癌の一つである。ここ 20 年間で食道癌治療は飛躍的な進歩を遂げた。手術治療においては上縦隔リンパ節徹底郭清を伴う 3 領域リンパ節郭清の実施、鏡視下食道切除の導入など、歴史的な術式転換が行われた。また食道粘膜癌に対する内視鏡的粘膜切除術および粘膜下層剥離術などの普及、根治的化学放射線療法の台頭など、非手術治療においても画期的な進歩を遂げた。そして現在、我々食道外科医は手術自体による治療成績改善に限界を認識し、化学療法あるいは化学放射線療法との組み合わせによりその治療成績向上を目指すこととなった。

また、食道癌診断および治療で世界をリードしてきた日本発のエビデンスが世界に向けて発信された 20 年でもあった。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) により多数の臨床試験が行われ、JCOG 9204 試験では Stage II-III 食道癌症例に対する手術単独治療による治療成績が明らかとなり、術後補助化学療法の有効性が証明された。JCOG 9708, JCOG 9906 および JCOG 9516 試験ではそれぞれ c-Stage I, c-Stage II-III および高度進行切除不能 (T4, M1lym) 食道癌症例に対

する根治的化学放射線療法の治療成績が明示された。さらには JCOG 9907 試験では術後化学療法に対する術前化学療法の有効性が証明された。これら JCOG 発の臨床試験結果により日本ではエビデンスのある食道癌標準治療が広く一律に行われる様になった。

このような標準治療の確立と平行して、我々には食道癌個別治療法の開発が大きな命題として立ち上がった。なぜなら食道癌自体の治療成績は標準治療によって格段に改善した訳ではないこと、手術、化学放射線療法ともに治療侵襲が極めて大きい治療であるからである。個々の患者により大きな効果をもたらす、より負担の少ない至適治療法、つまりテーラーメイド治療の開発が早急に求められている。本稿ではこの命題に対する秋田大学食道外科の取り組みを紹介する。

#### 1. 個別リンパ流に基づいた個別リンパ節郭清

食道癌は腫瘍からのリンパ流が極めて豊富かつ多彩であり、また解剖学的特性も相まって比較的早期から広範囲なリンパ節転移が引き起こされる。しかし転移リンパ節の多くが 1 cm 以下と小さく、Computed tomography (CT), Magnetic resonance imaging (MRI), Ultrasonography (US), 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) などの既存の画像診断装置を用いてもリンパ節転移を正確に診断する事は難しい。その一方で胸部食道癌においてはリンパ節転移が治療方針、治療成績を大きく左右する重要な因子であるため、治療前にいかに正確に腫瘍からのリンパ流を捉え、微小転移も含めたリン

Department of Surgery, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan  
Tel : 81-18-884-6132  
Fax : 81-18-836-2615  
E-mail : motoyama@doc.med.akita-u.ac.jp

\*第 20 回秋田医学会学術賞受賞

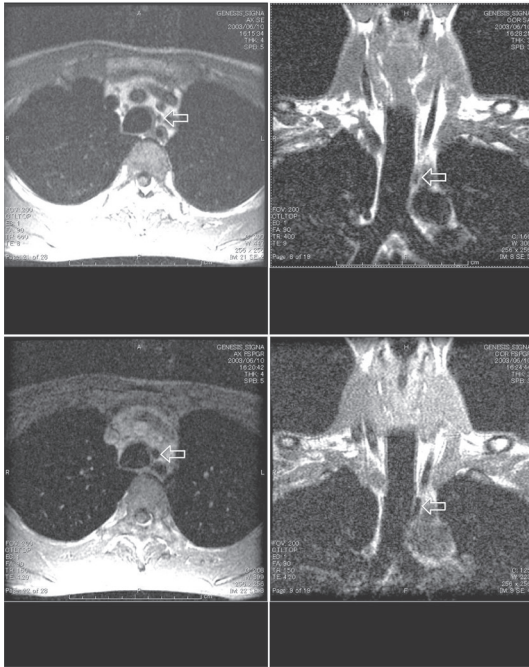


図1. Ferumoxides-enhanced MRI  
コントロール (T1 強調像, 上段) に比べ SPGR 法 (磁性体強調像, 下段) では磁性体の流入したリンパ節 (矢印) が低信号に強調されて描出された。

リンパ節転移を正確に診断し、確実にリンパ節郭清を行うことが外科治療成績向上のために必須である。

これらを行うためには、食道癌の進展範囲である頸・胸・腹部全体が3次元的に一度に詳細に把握できる画像診断装置とリンパ流を強調できる Trace の組み合わせが大切である。そこで我々が注目したのは MRI と磁性体の組み合わせである。すでに医薬品として発売され、その安全性が確立されている磁性体(フェリデックス® およびリゾピスト®) を手術前に消化管内視鏡下に腫瘍周囲4カ所の粘膜下層に計2 mL 注入し、30分後に MRI を撮影した。磁性体は腫瘍からのリンパ流に乗り、最終的にはリンパ節のマクロファージに貪食される。MRI 撮影は磁性体強調撮影である spoiled gradient recalled acquisition in the steady state (SPGR) 法で行い、spin echo 法の T1 強調像をコントロールとし、その信号強度の違いにより磁性体によって強調されたリンパ節を同定した(図1)。本法がアイソトープや色素を用いた方法とまったく違う点は、取り込みのあったリンパ節を術前に3次元の詳細な画像で同

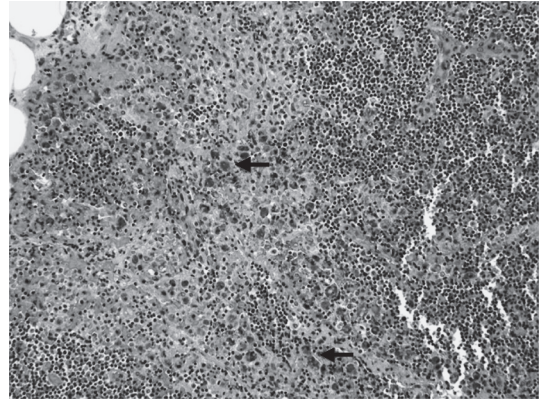


図2. リンパ節組織像 (HE 染色)  
磁性体は転移リンパ節のマクロファージに貪食され組織学的に褐色に観察される。

定できることにつくる。また小さなリンパ節でも腫瘍からのリンパ流が豊富であれば磁性体により強調され、確実にとらえることができることも大きな利点である。さらにリンパ節に取り込まれた磁性体を切除標本でも可視化できるという他の方法にない特性も備えている(図2)。

約30例の胸部食道癌患者で本法を用い食道癌リンパ流を術前に診断した。その結果、全例でリンパ流を確認できた。腫瘍部は磁性体の注入により、周囲全体が強調され評価不能であるが、至適郭清範囲を決定し縮小手術を行う上で重要な頸部、上縦隔、腹部へのリンパ流が確実に同定された。多くの症例で転移リンパが lymphatic mapping 上に存在し、その臨床的有用性も確認された。このように磁性体を用いた MRI Lymphatic Mapping は食道癌における頸部・上縦隔および腹部リンパ流を術前に正確に同定でき、食道癌のリンパ節郭清範囲の縮小に寄与する有用な方法である。現在、秋田大学医学部倫理委員会承認のもと、第2層臨床試験を展開している。

## 2. Regenerating gene I 発現に基づいた個別治療

食道扁平上皮癌は他の固形癌と比較し放射線感受性が高く、このため放射線治療が治療法の柱の一つとなっている。放射線療法あるいは化学療法を行う上で最も問題となるのは、その治療効果が患者個人により大きく異なる事である。治療前に放射線および抗癌薬

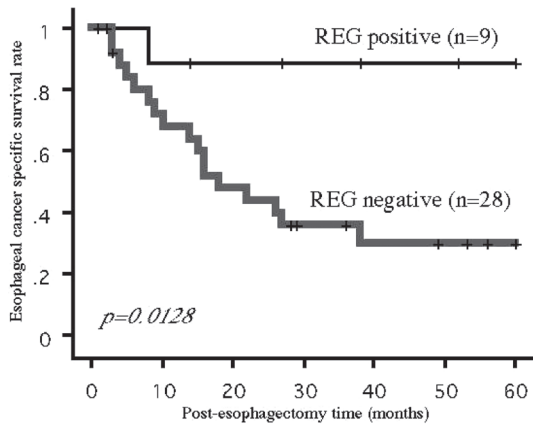


図3. REG-I陽性局所進行食道癌患者では術前化学放射線療法後に手術を行った場合REG-I陰性例に比較し術後生存率が良好であった。

感受性を知ることができれば、癌治療のために侵襲の高い手術を行うことを回避できる症例も増えるであろうし、また逆に効果のない放射線あるいは化学療法を行って根治性ある手術の機会を逃す事も少なくなる。あるいは確実な効果が得られる適切な集学的治療により食道癌治療成績を向上させる事も可能となる。このように治療前に放射線あるいは抗癌薬感受性を知る事が食道癌個別化治療へと直結する。これまで多くの放射線あるいは抗癌薬感受性マーカー (p53, p21, p16, cyclin D, ras, raf-1, bcl-2, bax, Ki-67, EGFR, RUNX3, TRAIL, PARP, c-erbB-2, Foxo3a) が報告されてきた。しかし現時点で臨床普及しているマーカーは存在しない。確固たる感受性マーカーあるいは感受性誘導が切望されている。我々は regenerating gene I (REG I) という遺伝子に巡り会った。REG Iは1988年に睥β細胞で再生を促す遺伝子として発見され、最近の研究で胃癌、大腸癌などの消化器癌で癌細胞の増殖、浸潤、分化に関与することが、またAkt/AP-1, EGFR, β-catenin, cyclin Dなどを介して細胞増殖を促すことが判明した。

他臓器浸潤食道癌では化学放射線療法を行い、他臓器浸潤が解除された場合食道切除を行うのが一般的な治療であった。このような超進行食道癌患者は一般に予後不良であるが、中には完全に癌から開放される患者も存在する。検討の結果、治療前癌組織中にREG Iを発現している食道癌患者の予後は術前化学放射線療法+食道切除により劇的に改善し、REG I陽性の多くの患者が超進行食道癌から開放された(図3)<sup>2)</sup>。また

根治的化学放射線療法を施行した患者を対象に、治療前癌組織でのREG I発現と化学放射線療法治療効果、予後との関連を検討した結果、REG I陽性例は陰性例と比べ完全奏効率が高く(23%)、治療後の生存率も有意に高いことが判明した<sup>3)</sup>。手術患者を対象に同様の検討を行ったところREG I発現による生存率に差はなく、REG Iが単なる予後マーカーでなく、化学放射線療法感受性マーカーであることが実臨床で証明された。また、in vitroで食道癌培養細胞にREG Iαおよびβを遺伝子導入し、放射線ならびに抗癌薬感受性を検討したところ、REG I遺伝子導入により、食道癌培養細胞は放射線および抗癌薬感受性を獲得した(図4)<sup>4)</sup>。

食道癌は難治性癌の一つであり、治療成績向上のためには集学的治療が必要である。REG I遺伝子を放射線および抗癌薬感受性マーカーとした食道癌個別化治療の可能性、さらには強制的なREG I発現による感受性獲得の可能性を示した。この知見をもとに現在秋田大学附属病院でREG I発現を指標にした集学的治療を開発すべく二つの臨床試験を展開している。また同時にREG I発現による放射線感受性獲得のメカニズムを研究している。

### 3. 患者遺伝子多型とリンパ節転移リスク

癌の進展、治療に対する生体反応は患者個人により異なる。同じような癌が全く異なる振る舞いをする事を我々はしばしば経験してきた。この違いは何によるものであろうか。遺伝子多型とは、人口中1%以上の頻度で存在する遺伝子の塩基配列の違いを言い、近年、Single nucleotide polymorphism (SNP, 一塩基多型)解析が各種疾患の発症リスクや薬物作用の違いを求めべく行われている。遺伝子多型はまさしく患者固有の情報であり、癌個別化診断および治療を行う上で極めて重要な情報となりえる。我々は炎症関連遺伝子多型と癌進展度の関係に着目した。癌進展に炎症が関与していることは1960年代から唱えられてきた。現在でも多くの臨床研究が行われており古くて新しいテーマである。我々は炎症関連因子であるC-reactive protein (CRP) 遺伝子多型と癌進展度、特にリンパ節転移との関連に最初に注目した。

当院で手術を行った胸部食道扁平上皮癌手術症例で検討したところ、CRP 1846C>T 遺伝子多型がリンパ節転移の有無、リンパ節転移個数、癌壁深達度と有意

(16)

食道癌に対する個別治療

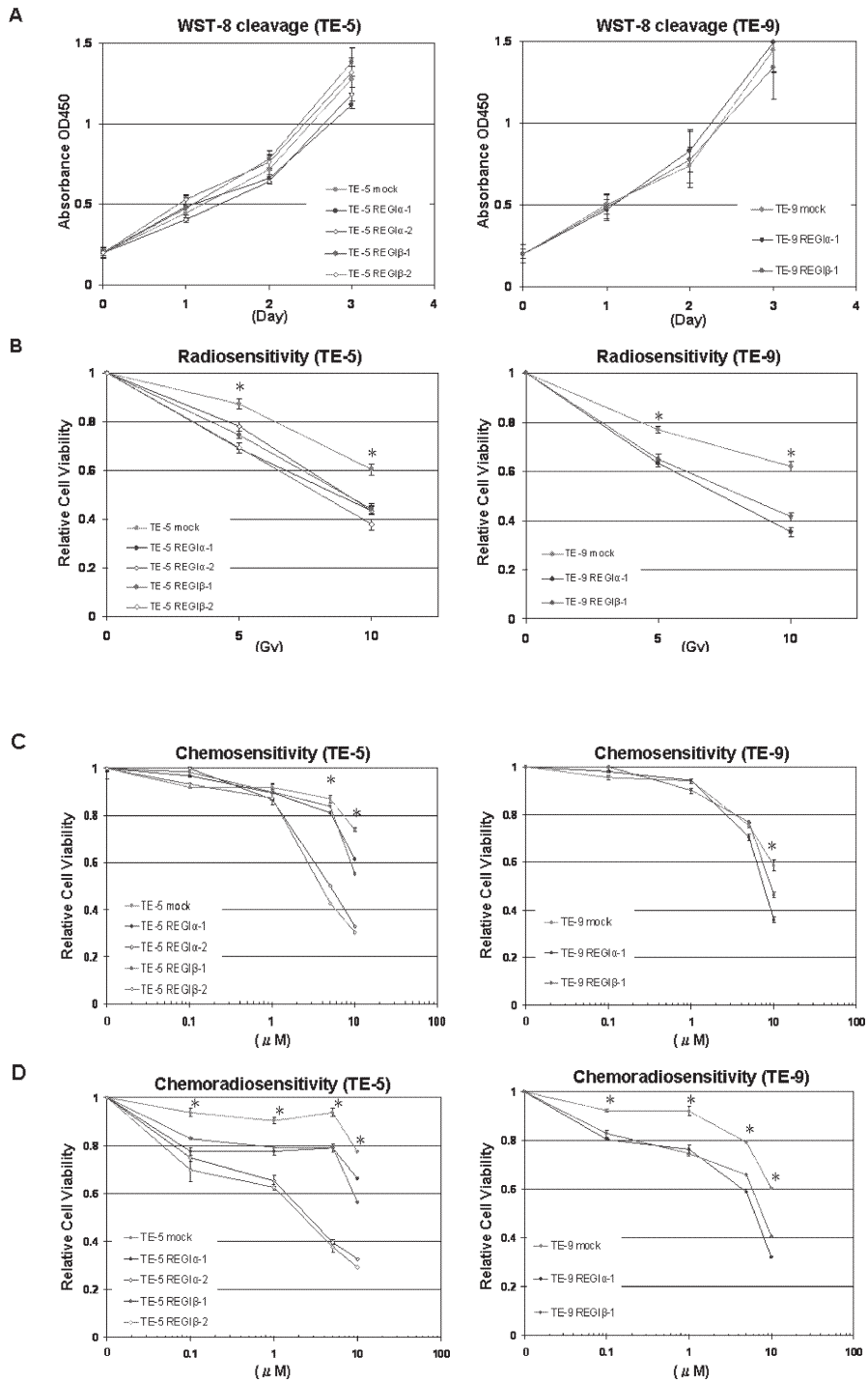


図4 REG I 導入食道癌細胞では放射線感受性、抗癌薬感受性、化学放射線治療感受性が増強した。

な関連を認め<sup>5)</sup>。多変量解析では CRP 1846C>T 遺伝子多型はリンパ節転移に関しオッズ比 3 以上のリスクを有するという結果であった (表 1)。つまり CRP 1846T/T genotype の患者は、一旦癌が発症した際にはそうでない患者 (C/C, C/T genotype) と比べ 3 倍以上のリンパ節転移リスクを持つという事である。CRP 1846C>T 遺伝子多型は従来の画像診断では検出できない小さなリンパ節転移診断、あるいは癌進展のリスク診断法として非常に有用な個別化診断法と思われる。実際、リンパ節転移頻度が 30~40% である粘膜下層食道癌を対象を絞り、CRP 遺伝子多型を用いたリンパ節転移診断能と CT および US を用いた従来の画像診断によるリンパ節転移診断能を比較したところ、positive predictive value, negative predictive value 共に CRP 遺伝子多型単独による診断が勝った (表 2)。実地臨床では画像診断なくして診断および治療は成り立たないが、従来の画像診断に遺伝子多型診断を加える事によってより精密なリンパ節転移診断を目指せるものと考えられる。

近年、内視鏡治療の発展に伴い表在癌に対する内視鏡的粘膜切除の適応が拡大している。粘膜下層にまで浸潤した食道癌にまで適応を拡大する上で最も大切なことは画像診断では捉える事のできない小さなリンパ節転移を診断することである。CRP 遺伝子多型はこれまでの方法とは視点の違う新たな診断法として食道

表在癌に対する内視鏡治療の適応拡大に大きな貢献をするものと期待される。

#### 4. 患者遺伝子多型と手術に対する生体反応

食道癌手術は極めて大きな手術侵襲を伴う。手術侵襲に対する生体反応は様々であり、大きな生体反応を伴わず順調に回復する患者もいれば、大きな合併症がないにも関わらず術後 systemic inflammatory response syndrome 状態が遷延する患者もいる。近年サイトカイン遺伝子多型が患者個人の生体反応の違いに寄与する事が明らかとなった。そこで炎症関連遺伝子多型と食道癌手術に対する生体反応との関連を解析した。手術侵襲による生体反応の指標として一般的な炎症マーカーとして日常使われている血清 CRP, ICU 滞在期間、術後合併症とした。結果、食道癌手術侵襲によって上昇する血清 CRP 値は CRP 1059G>C 遺伝子多型により有意に異なっていた<sup>6)</sup>。術前血清 CRP 値に差はなく、手術侵襲に対する生体反応の差異とも考えられるが、CRP 1059G>C 遺伝子多型は術後合併症発生や ICU 滞在時間との相関はなく、CRP 1059G>C 遺伝子多型がただ単に血清 CRP 産生をコントロールしており、血清 CRP 値が生体反応を反映していない可能性もある。

2007 年、欧米で食道癌術後急性期の肺炎発症が TNF- $\alpha$  遺伝子多型と関連すると報告された。この論文の意味するところは手術後の肺炎合併症リスクが遺伝子により規定されているということで、手術により肺炎合併症を起こすリスクを術前に判別できるということである。我々も同様に炎症関連遺伝子多型を解析した。その結果、日本人を対象とした場合、IFN- $\gamma$  874A>T 遺伝子多型が食道癌術後の肺炎あるいは感染性合併症発症と相関した (表 3)<sup>7)</sup>。多変量解析でも、IFN- $\gamma$  874A>T 遺伝子多型は術後感染性合併症発症に関してオッズ比 3 以上の有意な因子となり、INF- $\gamma$  874 A/T genotype の患者はそうでない患者と比べ 3 倍以上術後肺炎を起こしやすいという結果になった。TNF- $\alpha$  遺伝子多型はもともと日本人には頻度が少なく、今回の解析症例数では有意差がでなかった。

表 1. CRP 1846C>T 多型のリンパ節転移に関するオッズ比 (多変量ロジスティック解析)

	Odds ratio	95% CI
Crude	3.237	1.485-7.058
Adjusted for age and gender	3.630	1.613-8.171
Adjusted for 5 confounders*	3.501	1.497-8.185
Adjusted for 8 confounders**	3.104	1.262-7.639

\*, Adjusted for age, gender, serum squamous cell carcinoma antigen (SCC) and preoperative serum CRP

\*\*, Adjusted for age, gender, serum SCC and preoperative serum CRP, tumor location, size, and depth of tumor invasion

表 2. CRP 1846C>T 多型および従来の画像診断によるリンパ節転移診断能

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
CRP 1846C>T polymorphism	64	79	69	75
Usual methods	50	79	54	68

(18)

食道癌に対する個別治療

表3. INF- $\gamma$  874A>T 多型と食道癌術後感染性合併症発症との関連

INF- $\gamma$ 874 A/T genotypes	Infectious complications		P	Pneumonia		P
	Yes (N=18)	No (N=92) <sup>#</sup>		Yes (N=14)	No (N=96) <sup>#</sup>	
A/A	11	78	0.0215*	8	81	0.0209*
A/T	7	13		6	14	

\*Statistically significant ; <sup>#</sup>In one patient, we did not obtain a clear result from the PCR analysis

同様に手術侵襲によって生じる高血糖（Stress hyperglycemia）が患者遺伝子多型によって規定されるかどうか、術後経過を左右するかどうかを検討した。その結果、これまで糖代謝あるいはインスリン抵抗性との関連が報告されている adiponectin や peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  遺伝子多型との関連はなく、食道癌手術侵襲に伴う Stress hyperglycemia には CRP-717C>T 多型が関与しており、この多型は患者の術後経過にも影響を及ぼした<sup>8)</sup>。

大規模な前向き研究が必要であるものの、研究結果から患者遺伝子多型が術後のアウトカムを少なからず支配していることが判明した。癌個別化治療を行う上で患者遺伝子多型は今後大きな情報となってゆくものと期待される。

## 5. 患者に応じた個別術式の開発

個々の症例で手術術式をどう工夫するか、これは外科医にとって最も大切なもののひとつであり、個別手術術式とも呼べる。我々はこれまで胃切除後食道癌に対する後縦隔経路結腸再建手術を行いその有用性、安全性を報告した（図5）<sup>9)</sup>。また下咽頭・頸部食道癌に対する音声再建手術を行い、音声学的評価を加え、その有用性を報告した（図6）<sup>10)</sup>。食道癌術後再建胃管癌に対する新しい縮小手術、食道気管支瘻に対する新しい術式も開発した<sup>11,12)</sup>。以上代表的な個別術式の開発について紹介した。

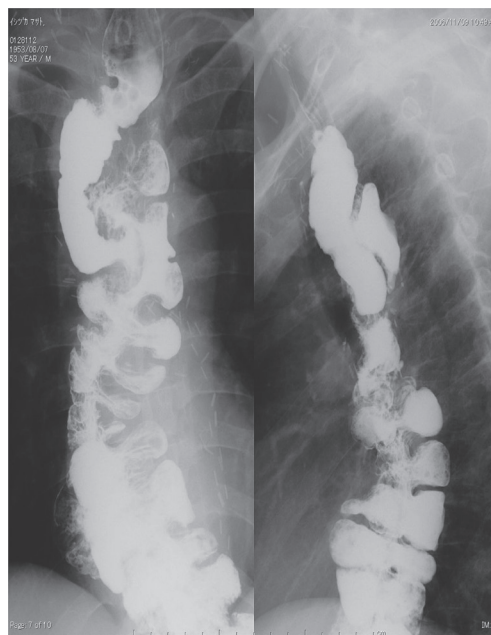


図5. 後縦隔経路結腸再建（回結腸再建）症例の術後消化管造影

## おわりに

我々が取り組んでいる食道癌個別治療について紹介した。様々な角度からのアプローチにより近い将来、有効な個別治療により多くの食道癌患者が大きな負担を受ける事なく食道癌を治療できる日がやってくることを信じて止まない。

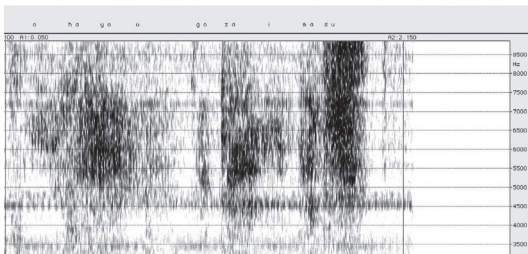
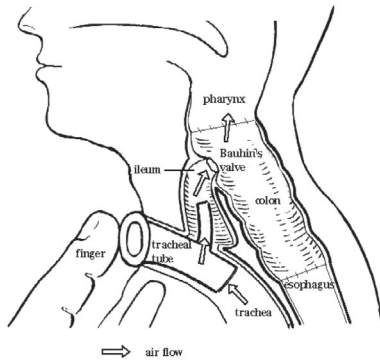


図6. 音声再建術ならびにこの術式による音声評価

## 文 献

- 1) Motoyama, S., Ishiyama, K., Maruyama, K., Okuyama, M., Sato, Y., Hayashi, K., Nanjo, H., Saito, H., Minamiya, Y. and Ogawa, J. (2007) **Preoperative mapping of lymphatic drainage from the tumor using ferumoxide-enhanced magnetic resonance imaging in clinical submucosal thoracic squamous cell esophageal cancer.** *Surgery*, **141**, 736-747.
- 2) Motoyama, S., Sugiyama, T., Ueno, Y., Okamoto, H., Takasawa, S., Nanjo, H., Watanabe, H., Maruyama, K., Okuyama, M. and Ogawa, J. (2006) **REG I expression predicts long-term survival among locally advanced thoracic squamous cell esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy.** *Ann. Surg. Oncol.*, **13**, 1724-1731.
- 3) Hayashi, K., Motoyama, S., Sugiyama, T., *et al.* (2008) **REG I $\alpha$  is a Reliable Marker of Chemoradiosensitivity in Squamous Cell Esophageal Cancer Patients.** *Ann. Surg. Oncol.*, **15**, 1224-1231.
- 4) Hayashi, K., Motoyama, S., Koyota, S., *et al.* (2008) **REG I enhances chemo- and radiosensitivity in squamous cell esophageal cancer cells.** *Cancer Science*, **15**, 3244-3251.
- 5) Motoyama, S., Miura, M., Hinai, Y., *et al.* (2009) **CRP genetic polymorphism is associated with lymph node metastasis in thoracic esophageal squamous cell cancer.** *Ann. Surg. Oncol.*, **16**, 2479-2485.
- 6) Motoyama, S., Miura, M., Hinai, Y., Maruyama, K., Usami, S., Nakatsu, T., Saito, H., Minamiya, Y., Suzuki, T. and Ogawa, J. (2009) **CRP 1059 G>C genetic polymorphism influences serum CRP levels following esophagectomy in patients with thoracic esophageal cancer.** *J. Am. Coll. Surg.*, **209**, 477-483.
- 7) Motoyama, S., Miura, M., Hinai, Y., *et al.* (2009) **Interferon-gamma 874 A>T genetic polymorphism is associated with infectious complications following surgery in patients with thoracic esophageal cancer.** *Surgery*, **146**, 931-938.
- 8) Motoyama, S., Miura, M., Hinai, Y., Maruyama, K., Murata, K. and Ogawa, J. (2010) **C-reactive protein -717C>T genetic polymorphism associates with esophagectomy-induced stress hyperglycemia.** *World J. Surg.*, **34**, 1001-1007.
- 9) Motoyama, S., Kitamura, M., Saito, R., Maruyama, K., Sato, Y., Hayashi, K., Saito, H., Minamiya, Y. and Ogawa, J. (2007) **Surgical outcome of colon interposition via the posterior mediastinal route for thoracic esophageal cancer.** *Ann. Thorac. Surg.*, **83**, 1273-1278.
- 10) Motoyama, S., Saito, R., Maruyama, K., Okuyama, M., Sasaki, K., Wako, M., Kitamura, A. and Ogawa, J. (2007) **Sound spectrogram analysis in patients receiving Kawahara's surgical voice restoration for advanced carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus.** *Dis. Esophagus*, **20**, 42-46.
- 11) Motoyama, S., Saito, R., Okuyama, M., Maruyama, K. and Ogawa, J. (2006) **Treating gastric tube cancer with distal gastrectomy preserving the gastroepiploic artery.** *Ann. Thorac. Surg.*, **81**, 751-753.
- 12) Motoyama, S., Maruyama, K. and Ogawa, J. (2009) **Use of omental and rectus abdominis muscular flaps to close an esophago-bronchial fistula developing for 8 years.** *Dig. Surg.*, **26**, 371.