

ポイント

- 食道癌において、化学療法・免疫療法の役割は、進行・再発癌に対する緩和的化学療法、術前化学療法、根治的化学放射線療法などがある。
- 食道癌患者は、経口摂取不良、低栄養、易感染などの特徴があるため、化学療法の副作用である好中球減少や食欲低下などに十分注意して用いる必要がある。
- 免疫療法は、進行・再発癌の初回化学療法に併用した場合や、初回化学療法に不応の場合、術後補助化学療法として用いられるが、免疫反応に起因する特有の副作用に注意して使用する必要がある。

① はじめに

食道癌治療において、化学療法はさまざまな場面で使用される。唯一の全身治療である化学療法は、癌が全身に転移をしたStage IVや再発症例に対してのみならず、局所進行癌に対して手術を行う前に癌を縮小させたり、放射線と併用することで治療効果を高めつつ、潜在的に全身に広がっている微小転移を抑制したりする目的で用いられる。5-FU系薬剤(5-FU, S-1)、プラチナ系薬剤(シスプラチン：CDDP, ネダプラチン, オ

キサリプラチン), タキサン系薬剤(パクリタキセル, ドセタキセル), 免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法(ニボルマブ, ペムブロリズマブ)を、組み合わせたり順番に用いたりする。薬剤によって副作用や目的が異なるので、それぞれの患者の状態に合わせた治療選択と副作用対策が必要になる。

② 進行・再発癌に対する化学療法(表1)

遠隔転移がある場合や、手術や化学放射線療法を

表1 進行再発食道癌に対する化学療法の成績のまとめ

治療レジメン	治療回数	症例数	奏効割合 (%)	無増悪生存期間 中央値	全生存期間 中央値	臨床試験
5-FU+CDDP +ニボルマブ	1 st	321	47%	5.8カ月	13.2カ月	CheckMate-648 ¹⁾
5-FU+CDDP +ペムブロリズマブ	1 st	373*	45%	6.3カ月	12.4カ月	KEYNOTE-590 ²⁾
ニボルマブ +イピリムマブ	1 st	325	28%	2.9カ月	12.8カ月	CheckMate-648
5-FU+CDDP	1 st	324	27%	5.6カ月	10.7カ月	CheckMate-648
5-FU +ネダプラチン	1 st	38	39.5%	2.5カ月	8.8カ月	JCOG9905-DI
ニボルマブ	2 nd	210	20%	1.7カ月	10.9カ月	ATTRACTINO-3 ³⁾
ペムブロリズマブ	2 nd	314*	13.1%	2.1カ月	7.1カ月	KEYNOTE-181 ⁴⁾
パクリタキセル	2 nd	39	25.6%	4.4カ月	8.8カ月	OGSG1201 ⁵⁾
ドセタキセル	2 nd	39	7.7%	2.1カ月	7.3カ月	OGSG1201

* 腺癌含む

行ったのち再発し、根治的治療ができない場合には、癌の進行を抑える目的で化学療法を行う。根治を目指すのではなく癌の進行を抑えながら日常生活との両立を目指す。初回治療として、5-FU系薬剤とプラチナ系薬剤の併用が長らく標準的治療として行われてきた。5-FUとCDDPの併用療法(CF療法)により、30~40%程度の奏効割合(癌の長さが30%以上縮小する患者の割合)が得られると報告されている。CDDPは腎機能障害や吐気を高率にきたすため、腎機能が悪い患者や食欲低下している場合には、ネダプラチンやオキサリプラチンを併用する。効果がない場合や、効果があっても投与中に癌が増大してきた場合には、二次治療として免疫療法を用いる。ニボルマブはすべての食道癌患者に用いることができるが、ペムブロリズマブは腫瘍中のPD-L1蛋白の発現が高い患者のみに適応があるため、事前に検査を行う必要がある。腫瘍縮小が得られる患者は20%程度であるが、一度効果があると長期に効果が持続するという特徴がある。効果がない場合には速やかに三次治療のタキサン系薬剤へと移行する。タキサン系薬剤では、ドセタキセルよりパクリタキセルのほうが、より副作用が少なく、結果として長く効果が持続することが報告されている。

最近、初回化学療法としてのCF療法にペムブロリズマブを併用することで、より生存期間が延長することが報告され、2021年11月に保険適用となった。また、ニボルマブやイピリムマブとCF療法との併用におい

ても生存期間を延長することがわかり、初回治療として行うことが、2022年には承認される見込みである。

③ 術前化学療法, 術後免疫療法(表2)

食道癌が、切除可能な病期で診断された場合のほか、粘膜下層を超えて浸潤している場合やリンパ節転移がある場合には、術前化学療法と術後化学療法を比較した試験の結果より、術前治療を行ってから手術を行うことが推奨されている。周辺の気管や動脈に対する癌の浸潤が疑われる場合には、術前化学放射線療法が行われる場合もあるが、多くの場合は化学療法が行われる。CF療法を3週間ごとに2コース行うことが推奨されるが、最近、このCF療法にドセタキセルを併用したDCF療法がより生存期間を延長させることが示され、新たにDCF療法を3週間ごとに3コース行うことが推奨されるようになった。DCF療法では、80%程度の患者に好中球減少をきたし、15~20%程度に感染による発熱をきたすため、点滴開始後5日目から15日目までに予防的に経口抗生剤を内服したり、高齢者に対してはG-SCFの1次予防も検討する必要がある。状態の悪い患者に対しては術前CF療法を行うなども考慮される。

食道癌術後は、治療を追加せず経過観察を行うことが推奨されていたが、術前治療後に腫瘍の遺残があったが完全に切除できた患者に対して、ニボルマブを食道癌術後に1年間行うことで、プラセボを投与するより

表2 術前化学療法, 術後免疫療法の成績のまとめ

治療レジメン	対象	症例数	無増悪生存期間 中央値	3年生存割合	臨床試験
術前5-FU+CDDP	II/III	164	2.99年	63.5%	JCOG9907 ⁶⁾
術後5-FU+CDDP	II/III	166	1.99年	53.1%	JCOG9907
術前5-FU+CDDP	II/III	199	2.7年	62.6%	JCOG1109
術前5-FU+CDDP+ドセタキセル	II/III	202	未達	72.1%	JCOG1109
術前5-FU+CDDP+放射線41.4Gy	II/III	200	5.3年	68.3%	JCOG1109
ニボルマブ	II/III	532*	1.9年	—	CheckMate-577 ⁷⁾

* 腺癌含む

も無病生存期間が延長されることが、臨床試験にて示された。ただし、海外からの症例や腺癌症例が多く含まれていること、術前治療が化学放射線療法の症例のみが登録されているため日本での標準治療である術前化学療法後のエビデンスがないことなどに注意が必要である。

④ 根治的放射線療法(表3)

局所食道癌に対する標準治療は手術療法であるが、食道を温めたい患者や臓器機能が低下して手術のリスクが高い患者にとって、根治的放射線療法は食道を温めつつ、根治が望める治療選択肢である。Stage I の早期癌とStage II/Ⅲの進行癌に対して、それぞれ臨床試験が行われている。

Stage I に対しては、CF療法に60Gyの放射線療法を同時併用することで、約90%の患者に癌消失(完全奏効)が認められ、5年生存割合は85%と手術を行った患者と同等であることが示された。

Stage II/Ⅲの進行癌では、CF療法に50.4Gyの放射線療法が併用され、59%に完全奏効が得られ、3年生存割合は57%と良好な結果であった。この試験では、化学放射線療法後に遺残したり再発した症例に対し、積極的に救済手術あるいは救済内視鏡治療を行う戦略をとっており、化学放射線療法単体ではなく集学的治療

を用いて全体の成績を向上させている。しかるべきタイミングでの経過観察と判断や救済手術は通常の手術よりも周術期合併症が高くなる傾向があることなどから、専門病院での実施が勧められる。

副作用は、抗癌剤による吐き気や、白血球減少以外に、放射線による食道炎、皮膚障害、晩期障害として、胸水、心嚢水、放射線肺臓炎などがある。晩期障害は治療終了後年単位で出現することがあるので要注意である。

⑤ 副作用対策や注意点

化学療法や免疫療法には副作用があり、種類や時期、その対策を医師だけでなく、患者や家族、看護師、薬剤師と共有しておくことが重要である。化学療法は共通の副作用が多くある。以下に化学療法の一般的な副作用と対策を示す。

- **食欲不振, 吐き気**: CDDPは高度催吐性薬剤であるが、それ以外の薬剤は中等度催吐性薬剤である。投与翌日から数日間継続することがあり、CDDPを用いる場合には5-HT3受容体拮抗薬、ステロイド、NK1受容体拮抗薬の組み合わせを用いる。最近はこれにオランザピンを併用することでさらに制吐作用が高まるとされている。中等度催吐性薬剤に対しては、5-HT3受容体拮抗薬とステロイドを用いる。吐き気

表3 根治的放射線療法の成績のまとめ

治療レジメン	対象	症例数	完全奏効割合 (%)	3年無増悪生存割合	5年生存割合	臨床試験
5-FU+CDDP +放射線60Gy	I	159	87.3%	76.1%	85.5%	JCOG0502 ⁸⁾
食道切除術	I	209	—	84.1%	86.5%	JCOG0502
5-FU+CDDP +放射線50.4Gy	Ⅱ/Ⅲ	96	59%	57.0%	64.5%	JCOG0909
治療レジメン	対象	症例数	完全奏効割合 (%)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値	臨床試験
5-FU+ネダプラチン +放射線60Gy	T4/M1	26	12%	6カ月	12カ月	JCOG0908-DI
FOLFOX* +放射線50Gy	Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ	134	44%	9.7カ月	20.2カ月	PRODIGE5 ⁹⁾

*FOLFOX: 5-FU+L-ロイコボリン+オキサリプラチン

は個人差があるので、それでも吐き気を感じる場合には追加で吐き気止めを内服、点滴にて投与する。

- **口内炎、下痢**：5-FU系やタキサン系薬剤では、投与後1週間ほどして口腔粘膜や腸粘膜の炎症をきたし、口内炎や下痢をきたすことがある。口内炎に対しては含嗽薬や塗り薬、下痢に対しては下痢止めにて対応する。
- **好中球減少**：すべての薬剤で7～14日後付近に減少するが、オキサリプラチン、ネダプラチン、タキサン系薬剤では特に注意が必要である。食道狭窄があり誤嚥のリスクが高い患者には減量投与したり、こまめな外来受診が必要である。発熱時には、自宅で抗生剤を開始できるようにあらかじめ抗生剤の内服薬を処方しておくことよい。好中球減少を繰り返すようであれば減量も考慮する。
- **末梢神経障害**：オキサリプラチンやタキサン系薬剤にて多く認められる。経過とともに蓄積性に増悪するので、こまめな問診と早めの減量が重要である。減量休業しても回復には数カ月かかるので、日常生活に影響を及ぼす前に対応することが肝要である。自覚症状に対してはプレガバリンなどを用いるが、ひどくなると足のしびれなどが転倒などにつながるがあるので、家族などから日常の様子を聞いておくことで役に立つことがある。

免疫療法は、化学療法に比べると副作用は比較的小さいが、自身の正常細胞への免疫反応によって、時には致死的な副作用を呈するため注意が必要である。副作用対策は『がん免疫療法ガイドライン』¹⁰⁾に準拠して対応する。代表的なものを以下に示す。

- **皮疹、かゆみ**：一番頻度が高く、16%程度に認められる。抗アレルギー剤や軟膏を用いるが、症状が強い時にはステロイド入りの軟膏や内服薬を用いる。

- **腸炎**：10%以下であるが、免疫細胞が反応し腸炎、下痢をきたすことがある。化学療法による下痢と比べて、数日から1週間を超えることもあり、鑑別に用いられる。経口摂取を制限し、ステロイドを用いて炎症を抑える。
- **1型糖尿病**：インスリンの分泌低下により高血糖をきたす。急激な血糖上昇をきたし、発見が遅れると死に至ることもある。定期的な血糖モニタリングが必要である。
- **副腎不全**：副腎皮質への免疫反応によりコルチゾールが低下し、倦怠感を呈する。コルチコステロイドの補充により劇的に改善するが、症状が非特異的でわかりにくいいため、定期的にコルチゾールを測定することが重要である。下垂体炎からACTH分泌低下をきたし、二次性副腎不全も同様の病態となる。

⑥ おわりに



食道癌の化学療法・免疫療法は、近年急速に変化を遂げている。どのような患者にどのような治療が適応になるのか、何を注意しながら治療を行うのか、最新のガイドラインなどを確認する。場合によっては標準的ではない治療選択肢をとることや専門病院への紹介なども検討し、患者にとってベストな治療を行っていく。

●参考文献

- 1) Carcinoma. N Eng J Med, in press 2021.
- 2) Sun JM, et al: Lancet. 2021; 398: 759-771.
- 3) Kato K, et al: Lancet Oncol. 2019; 20: 1506-1517.
- 4) Kojima T, et al: J Clin Oncol. 2020; 38: 4138-4148.
- 5) Yamamoto S, et al: Eur J Cancer. 2021; 154: 307-315.
- 6) Ando N, et al: Ann Surg Oncol. 2012; 19: 68-74.
- 7) Kelly RJ, et al: N Engl J Med. 2021; 384: 1191-1203.
- 8) Kato K, et al: Gastroenterology. 2021; 161: 1878-1886.
- 9) Conroy T, et al: Lancet Oncol. 2014; 15: 305-314.
- 10) がん免疫療法ガイドライン 第2版. 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 東京, 2019.

バレット食道

群馬大学大学院医学系研究科 消化器・肝臓内科学 栗林 志行

ポイント&ピットフォール

- バレット食道からの発癌が注目されている。
- 現行のガイドラインではLSBEに対するサーベイランス内視鏡検査が弱く推奨されているが、SSBEに対するサーベイランス内視鏡検査の必要性は不明である。
- バレット食道に対する化学発癌予防については、高用量のPPIとアスピリンの併用が有用である可能性が示されているが、わが国での有効性と安全性は明らかではない。

バレット食道とは、本来扁平上皮で覆われている食道が円柱上皮で覆われている状態である。『食道癌取り扱い規約 第11版』では、バレット粘膜は「胃から連続性に食道に伸びる円柱上皮で、腸上皮化生の有無を問わない」と定義されており、バレット粘膜が存在する食道がバレット食道とされている¹⁾ (図)。バレット粘膜が3cm以上認められるものはlong segment Barrett's esophagus (LSBE)、3cm未満のものはshort segment Barrett's esophagus (SSBE)とされている。バレット食道の長さの記載については国際的にプラハ分類(Prague C & M criteria)が用いられており、全周性に認められるバレット粘膜の長さをC、舌状の長さを含む最大長をMで表記する。

バレット食道は食道腺癌の発生母地となり得ることが知られており、欧米では食道癌の半数以上が腺癌となっていることから、バレット食道からの発癌が注目されている。わが国では現在のところ、食道癌のほとんどは扁平上皮癌であり、腺癌の占める割合は低いものの、食道腺癌が増加傾向となっている可能性が指摘されている。日本胃癌学会と日本食道学会が合同で行った全国調査では食道胃接合部癌の82%が腺癌であったと報告されており、わが国でもバレット食道癌が重要になってきている。バレット食道癌のリスク因子としては、胃食道逆流症、男性、中心性肥満、喫煙、食道腺癌の家族歴などが知られている。

バレット食道に対する内視鏡検査によるサーベイランスの有用性を検討したメタアナリシスとシステマティックレビューでは、サーベイランスを行うことにより全死亡および腺癌関連死が有意に抑制でき、腺癌が発生しても早期発見できることが示されている²⁾。また、費用対効果を調べた検討でも、バレット食道に対するサーベイランスは費用対効果も優れており³⁾、アメリカ消化器内視鏡学会(ASGE)のガイドラインでは、バレット食道に対する内視鏡検査によるサーベイランスが推奨されている⁴⁾。わが国で行われた前向き観察研究ではLSBEからの発癌が年率1.2%みられており⁵⁾、この発癌率は欧米に匹敵するものであったことから、日本消化器病学会の『胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン2021 改訂第3版』⁶⁾でも、LSBEについては内視鏡検査によるサーベイランスが必要であるとされている。しかし、わが国のバレット食道の大部分を占めるSSBEについての報告はほとんどなく、LSBE以外の短いバレット食道に対するサーベイランスの有用性については明らかになっていない。近年発表された報告では、1cm未満のバレット食道(ultra-short segment Barrett's esophagus: USSBE)からの発癌率は極めて低く、USSBEについてはサーベイランスの対象から除外すべきとしている⁷⁾。

内視鏡検査を用いたサーベイランスの方法としては、通常光による観察に加えて、酢酸散布やNBI観察を行うことの有用性が報告されている。

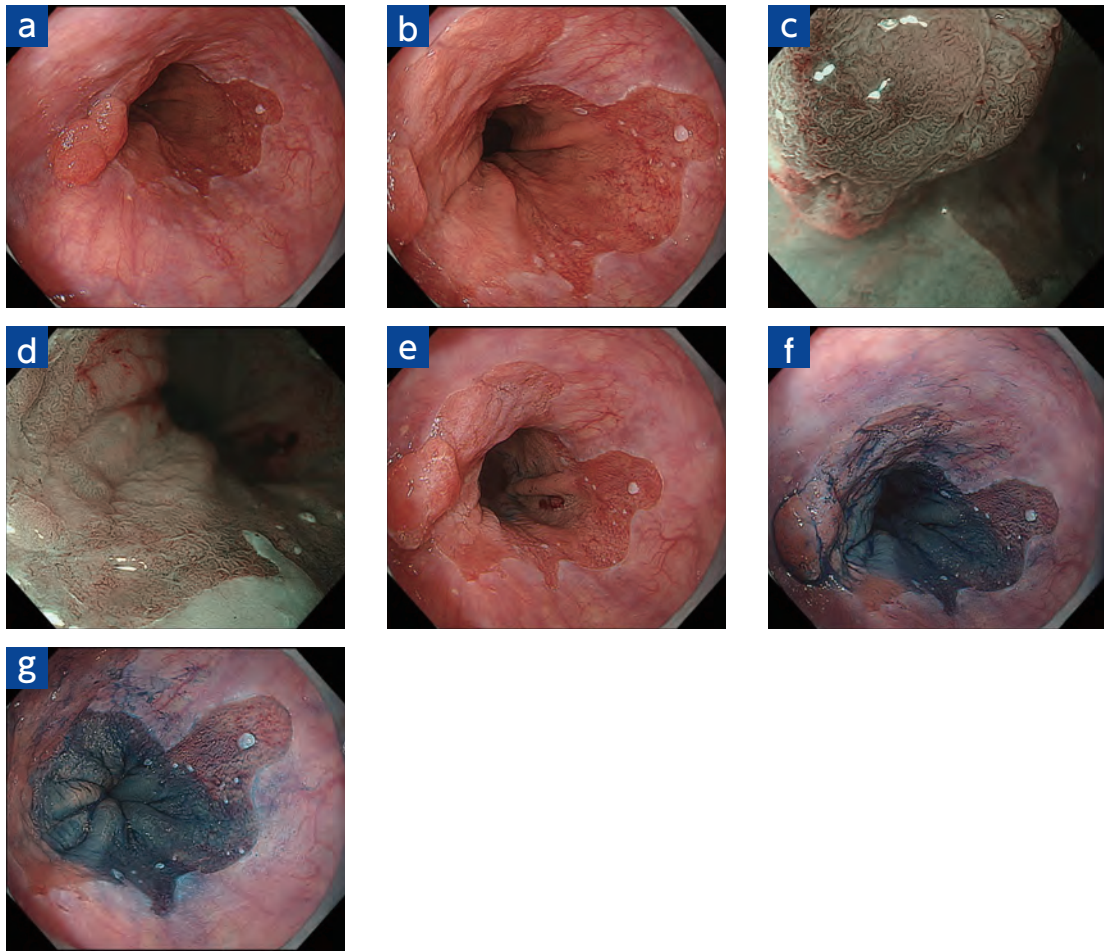


図 1 SSBEに発生したバレット食道癌の1例

- a. Squamo-columnar junction (SCJ)の左壁に隆起性病変が認められた。
- b. SCJの肛門側の右壁には粘膜下の血管が透見され、扁平上皮島が散在している粘膜がみられ、バレット食道が疑われた(プラハ分類でC0.5M2)。左壁側は血管透見が低下しているが、通常観察では病変の境界は不明瞭であった。
- c. 隆起部のNBI拡大観察では不整な血管と表面構造を認めた。
- d. 隆起部の肛門側の後壁側にも不整な血管と表面構造を呈する領域がみられた。
- e. 酢酸撒布を行うとdで認められた不整な表面構造と血管を呈する領域が発赤した領域として描出された。しかし、9-12時方向の粘膜は白色となっており、病変の存在は不明瞭であった。
- f. 酢酸撒布後にインジゴカルミンを撒布したところ、病変の境界が明瞭になり、酢酸で白色となっていた9-12時方向にも病変が広がっていることが明らかになった。
- g. 肛門側の境界も明瞭に認識することができた。

バレット食道に対してプロトンポンプ阻害薬(PPI)やアスピリン、スタチンなどを用いた化学発癌予防が注目されており、海外からの大規模なランダム化比較試験では、高用量のPPIとアスピリンの併用が有用であったとされている⁸⁾。ただし、わが国ではSSBEが大部分を占めること、およびPPIの用量がわが国における標準用量の4倍であることなどから、わが国における安全性と有効性は明らかではない。

●参考文献

- 1) 日本食道学会編：臨床・病理 食道癌取扱い規約 第11版. 金原出版, 東京, 2015.
- 2) Codipilly DC, et al : Gastroenterology. 2018;154:2068-2086 e5.
- 3) Inadomi JM, et al : Ann Intern Med. 2003;138:176-186.
- 4) ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE : Gastrointest Endosc. 2019;90:335-359 e2.
- 5) Matsushashi N, et al : J Gastroenterol Hepatol. 2017;32:409-414.
- 6) 日本消化器病学会編：胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン2021 改訂第3版. 2021.
- 7) Fukuda S, et al : Dig Endosc. 2021. doi: 10.1111/den.14118.
- 8) Jankowski JAZ, et al : Lancet. 2018;392:400-408.

おわりに

日本消化器病学会難治癌対策委員会では、難治癌の治療成績向上を目的として、幅広い学会員にお気軽に読んでいただけるような小冊子として消化器難治癌シリーズを作成しており、第1弾「膵癌」、第2弾「胆道癌」に引き続き、第3弾として「食道癌」を無事発刊でき大変うれしく思う。

食道癌は、頸部、胸部、腹部の3領域の手術が必要となるため、患者にとって侵襲度が高い治療を要す難治癌である。しかしながら、近年の医療技術の発展により、最先端技術を駆使した内視鏡による早期発見が可能となり、また早期癌であれば内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が広く行われるようになった。手術においては、胸腔鏡下、腹腔鏡下、さらにはロボット支援手術が普及し、手術侵襲は軽減し手術関連死亡率も著しく低下した。また各種抗癌剤の開発がすすみ、術前治療に代表される集学的治療が発展、治療成績向上に一役買っている。最近では免疫チェックポイント阻害薬の有効性が判明し、さらなる治療成績向上が期待されている。このように最先端の食道癌の診断と治療は日進月歩である。

医学の進歩に伴い、最先端医療は専門性が高くなり、それぞれの専門家に分化するのは止むを得ないものと考えるが、実際の臨床において早期発見に繋がる気付きをするのは、非専門医であることがほとんどである。日本消化器病学会の3万人を超える会員が、日常診療で難治癌患者にいち早く気付くことができれば、治療成績は素晴らしく向上するものと思う。本小冊子が食道癌を専門としない学会員に読んでいただき、早期発見とその後の最適な治療法が選択され、その結果、一人でも多くの食道癌患者が治癒できれば存外の喜びである。

東北大学大学院 消化器外科学分野 教授
日本消化器病学会「難治癌対策委員会(食道癌)」担当理事

海野倫明

消化器難治癌シリーズー食道癌

2022 年 4 月

発行： 日本消化器病学会
編集： 日本消化器病学会 難治癌対策委員会(食道癌)
担当委員： 海野 倫明
委員： 石原 立
 上野 誠
 加藤 健
 菅野 敦
 小松 嘉人
 竹内 裕也
 寺島 雅典
 肱岡 範

制作協力： 株式会社 協和企画

