

厚生労働科学研究研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

食道がんに対する術後標準的治療法の
確立に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤 暢 敏

平成 15 (2003) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	1
安藤 暢敏	
II. 分担研究報告	
1. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	5
篠田 雅幸	
2. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	8
小澤 壮治	
3. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	11
加藤 抱一	
4. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	12
清水 秀昭	
5. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	14
宇田川晴司	
6. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	17
山名 秀明	
7. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	21
青山 法夫	
8. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	22
井手 博子	
9. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	23
河野 辰幸	
10. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	24
松原 久裕	
11. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	25
田中 乙雄	
12. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	28
嶋田 裕	
13. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	30
土岐祐一郎	
14. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	32
青儀健二郎	
15. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	34
大津 敦	
16. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	37
石田 薫	
17. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	39
幕内 博康	
18. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	42
池内 駿之	
19. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	44
神田 達夫	
20. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	46
鶴丸 昌彦	
21. 食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究	47
石倉 聡	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物・別刷	51

厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
総括研究報告書

食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 安藤 暢 敏 東京歯科大学市川総合病院外科 教授

研究要旨：日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)食道がんグループは術後補助化療と術前補助化療との RCT (JCOG 9907)を 2000 年 5 月より開始し現在症例集積中であり、2004 年から 2007 年の間に結果が得られる予定である。一方、stage IV 症例 (T4, M1lym)、ことに T4 症例には未だに標準的治療と呼べるものはなく、そのためより低侵襲で外科手術や放射線治療を凌ぐ治療法の開発は急務である。同対象例に対し JEOG は通常用量 FP と放射線 (RT) 同時併用療法の第 II 相試験 (JCOG 9516) を 96~98 年に行った。一方、低用量 FP+RT がそのやりやすさから本邦では practice となっている。しかしその有効性・安全性の確固とした evidence はなく、科学的な検証が必要であった。そこで JEOG は第 I/II 相試験を行ないその結果より第 II 相試験を計画し、14 年度の研究計画を立てた。しかしその後のプロトコールコンセプトの検討により、基本的には第 III 相試験が望ましく、そのためには第 II 相試験を省略するには不安が残るので、結果としてランダム化第 II/III 相試験を行うことになった。以上の試験デザインを最終決定し、現在プロトコールを作成中である。プロトコール完成後にこれを JCOG 臨床試験審査委員会へ提出し、その審査を経て本年 9 月頃には症例登録開始の予定である。

分担研究者

篠田 雅幸

愛知県がんセンター緩和ケア一部部長

小澤 壮治

慶應義塾大学外科講師

加藤 抱一

国立がんセンター臨床検査部長

清水 秀昭

栃木県立がんセンター第一病棟部長

宇田川晴司

虎ノ門病院消化器外科部長

山名 秀明

久留米大学医学部教授

青山 法夫

神奈川県立がんセンター消化器外科部長

井手 博子

東京女子医科大学教授

河野 辰幸

東京医科歯科大学大学院助教授

松原 久裕

千葉大学大学院医学研究院講師

田中 乙雄

新潟県立がんセンター新潟病院副院長

嶋田 裕

京都大学医学研究科腫瘍外科講師

土岐祐一郎

大阪府立成人病センター外科医長

青儀健二郎

国立病院四国がんセンター外科医員

大津 敦

国立がんセンター東病院内視鏡部長

石田 薫

岩手医科大学第一外科助教授

幕内 博康

東海大学医学部外科教授

池内 駿之

国立病院東京医療センター外科医長

神田 達夫

新潟大学大学院医歯学総合研究科講師

鶴丸 昌彦

順天堂大学医学部第一外科教授

石倉 聡

国立がんセンター東病院医員

A. 研究目的

本研究は、遠隔臓器転移を有さない高度進行食道がんに対する標準治療の確立を目的とする。食道扁平上皮癌未治療例のうち、T4症例（腫瘍が気管・気管支や大動脈などの縦隔周囲臓器へ直接浸潤）およびM1リンパ節転移例（頸部や腹腔動脈周囲などの遠隔リンパ節転移を有する症例）を対象とし、標準治療候補としてもっとも期待されている低用量化学療法と放射線の同時併用療法の有効性と安全性を、現在の標準化学放射線療法である通常用量化学療法放射線同時併用療法をコントロールとしてランダム化第II相試験にて評価し、同療法が同等もしくは有望である場合に第III相試験へ進む。

本研究の結果により、現在食道癌治療として普及しつつある化学療法放射線同時併用療法における化学療法の、最も有効な併用方法を標準治療として提示することが可能となる。

B. 研究方法

主任研究者らはJEOGにおいて低用量CDDP/5FU (FP)と放射線同時併用療法の効果と安全性を科学的に検証するために、まず1999～2001年にかけて高度進行食道扁平上皮癌を対象として本治療法の最大耐用量(MTD)、用量制限毒性を明らかにし、第II相試験の推奨用量を決定することを目的とした第I/II相試験を行なった。外照射は2Gy/day, 5回/weekで計60Gyとし、化学療法は5-FUを200mg/m²/dayに固定しCDDPを3mg/m²/day（レベル1）、4mg/m²（レベル2）、5mg/m²（レベル3）と増量した。MTDには達しなかったが、レベル2においてGrade 3の非血液毒性が認められた。治療関連死はなか

った。全12例の奏効はCR 2例、PR 10例で奏効率は100%であった。第I/II相試験ではCR例はレベル1と3で1例ずつみられ、レベルとは関係なく奏効例がみられたことから、レベル2の投与量を推奨用量とした。

この結果に基づき申請者らは昨年度の研究計画として第II相試験を立案した。しかしその後のプロトコールコンセプトの検討により、広く practice として行われている modality の第II相試験が必要なのか？ 第II相試験で低用量の有効性・安全性が通常用量と同程度であった場合には第III相試験は行わないのか？ ということは第II相試験は practice を追認するだけになりかねないか？ などの疑問が生じた。これを踏まえたその後の検討により、基本的には第III相試験が望ましく、そのためには第II相試験を省略するには不安が残るので、結果としてランダム化第II/III相試験を行うことになった。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プ

ライバシー) 保護を厳守する。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

プロトコールコンセプトを十分に検討した結果、最終的にランダム化第 II/III 相試験を行うことに決定し、現在フルプロトコールを作成中である。その要旨は以下の如くである。

1. 適格条件

(1) 組織診で扁平上皮癌の診断が得られた胸部食道癌。(2) 切除不能の Stage III、IV。すなわち画像診断にて周囲臓器への直接浸潤(T4)が強く疑われる、または切除不能な転移リンパ節腫大 (N1)か、照射可能な範囲内の遠隔リンパ節転移 (M1 LYM)を有する。(3) 遠隔臓器転移、食道気道瘻、食道縦隔瘻を有さない。

(4) 20 歳以上 75 歳以下。(5) ECOG の PS が 0~2。(6) 十分な肝、腎、骨髄、肺機能を有する。

(7) 前治療がない。(8) 本人から文書により Informed Consent が得られている。

2. 治療計画

(A) 低用量 FP・放射線同時併用療法

Cisplatin $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ は毎日照射前に 1 時間かけて投与。5-FU $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ は月~金曜日まで持続静注。放射線治療は 1 日 1 回 2Gy、週 5 回、計 30 回、総線量 60Gy、総治療期間 40 日とする。

(B) 通常用量 FP・放射線同時併用療法

Cisplatin $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ は Day 1, 29 に volus 投与。

5-FU $700\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ は月~木曜日まで持続静注。放射線治療は 1 日 1 回 2Gy、週 5 回、計 30 回、総線量 60Gy、総治療期間 40 日とする。

3. ランダム化第 II/III 相試験の研究計画

ランダム化第 II 相試験では生存期間中央値 (MST)を primary endpoint として、低用量 FP+RT の劣性を 3 年集積、1 年追跡としてサンプルサイズ 1 群あたり 50 例により検証し、有意に劣っている場合には第 III 相試験には進まない。有意に劣っていない場合には他のメリット (具体的な毒性の軽減) を検索した上で、第 II 相試験終了時に期待のもてる新しい治療法がない場合に第 III 相試験へ進む。第 III 相試験では低用量 FP+RT の非劣性を検証する。第 III 相試験を続けた場合、計 6 年登録、2 年追跡として 1 群あたり計 180 例集積すればパワーを有する非劣性試験となる。

以上の試験デザインが最終決定し、現在プロトコールを作成中である。プロトコール完成後にこれを JCOG 臨床試験審査委員会へ提出し、その審査を経て本年 9 月頃には症例登録開始の予定である。

D. 考察

食道がんの治療は外科治療を中心に展開してきたが、1980 年頃から化学療法が有する放射線増感効果を理論的背景に、化学放射線併用療法の臨床試験が欧米を中心に積極的に行われてきた。わが国でも 1992~94 年にかけて、切除不能・再発食道がんを対象とした化学放射線療法の第 II 相試験ががん集学的治療財団の共同研究として行なわれた。Cisplatin/5-FU と 30Gy の照射を sequential に 2 コース行ない、45 例

中CRが5例（CR率11%）、奏効率は64%であった。JEOGはT4症例を対象に、同じregimenの化学療法と照射を同時concurrent併用するという第II相試験を96～98年に行なった(JCO G9516)。登録症例60例中CRが9例（CR率15%）、奏効率は68%であった。また大津らは減量したCisplatin/5-FUと30Gyの照射をconcurrentに2コースと化学療法のみをさらに2コース行ない、33%にCRが得られたと報告している。以上のように食道がんに対する化学放射線療法の有効性は広く内外で認められており、検討課題は放射線と併用する化学療法の内容に移ってきた。

5-FUは抗腫瘍効果の他に放射線増感剤としての作用を有し、5-FUの投与法は効果と有害反応の面から低用量(200～300mg/m²)で長時間（4週間以上）の持続点滴静注が至適と考えられている。一方Cisplatinは少量連日で放射線と併用すると低酸素細胞に対する増感効果および放射線による亜致死傷害からの細胞修復阻害作用を示す。低用量Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法はすでにわが国の食道がん治療に浸透し、その抗腫瘍効果と毒性が少なそうだという感触のもとに臨床試験による確たるエビデンスを得ないまま practiceとしてわが国で普及しつつある。

そこでJEOGは、低用量Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法を科学的に検証するために、まず第I/II相試験を行ないその結果より第II相試験を計画し、14年度の研究計画を立てた。

E. 結論

低用量Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法を科学的に検証するために、第I/II相試験の

結果より第II相試験を計画し、14年度の研究計画を立てた。しかしその後のプロトコールコンセプトの検討により、ランダム化第II/III相試験を行うことになった。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 安藤暢敏：切除可能食道癌の手術補助療法—有効か否か—。臨床外科 57(2):199-203, 2002
- (2) 安藤暢敏、石 志紘：食道癌診療の現況と展望 5) 食道癌の化学療法。日外会誌 103(4):359-363, 2002

2. 学会発表

- (1) コンセンサス討論；食道癌治療 食道癌の集学的治療 第102回日本外科学会総会、2002、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし。

厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
分担研究報告書

食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者：篠田 雅幸 愛知県がんセンター緩和ケア部部长

研究要旨

本研究は、切除不能局所進行胸部食道癌に対する Low Dose CDDP/5-F・放射線同時併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とした、Standard CDDP/5-FU・放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験である。ここでは現在計画中の本研究の概略を提示する。

A. 研究目的

Low Dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法は、化学療法単独の効果に加えて放射線治療の増感剤として期待できそうだ、toxicity が少なそうだというイメージのもとに、臨床試験による科学的検証がなされないままわが国の食道がん治療に浸透し始めている。このため、JCOG 食道がんグループ内の5施設で Low Dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法における CDDP の最大耐容量 (MTD) と用量規定因子 (DLT) を決定し、安全性および抗腫瘍効果を検討する目的で第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。その結果、Low Dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法は奏効率、CR 率の点で JCOG9516 (Standard CDDP/5-FU・放射線同時併用療法) に匹敵する可能性があることが示唆された。そこで、Low Dose CDDP/5-F・放射線同時併用療法の有効性と安全性を評価するとともに、Standard CDDP/5-FU・放射線同時併用療法との比較における治療法の意義を評価する目的でのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を計画した。

B. 研究方法

Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法が optimal treatment となる可能性はあるが、第Ⅱ相試験として行なった場合には有効性と安全性に対する検証はできるものの、局所進行食道がんの標準治療を見いだすことにはならない。さらに JCOG9516 の Standard PF との位置づけも曖昧なものになるので基本的には第Ⅲ相試験が必要である。第Ⅱ試験の結果を見たうえで第Ⅲ相試験を行なうという手順を踏んだ場合には、成績が比較的良かった場合以外は第Ⅲ相試験には進まないのが、現実には Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法は残ることになり、研究はさらに長期化する。そこで、JCOG9516 の結果を追認するとともに Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法が第Ⅲ相試験の arm となりうるかを明らかにし、第Ⅱ相部分の結果し次第で第Ⅲ相試験に進む JCOG9516 を対照としたランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を計画した。第Ⅱ相試験の段階で Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法が JCOG9516 に勝っているか、治療成績が同等であっても毒性の軽減等で Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法の優位性が探索

できた場合でかつ終了時点でより期待のもてる新しい治療方法がない場合には、引き続き第Ⅲ相試験へ移行する。Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法が劣っていることが明らかになれば第Ⅱ相試験で研究を終了する。

（倫理面への配慮）

本研究は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG 臨床試験審査委員会の承認を得たものである。さらに各施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで開始する。また患者本人から文書によるインフォームド・コンセントを得ることを前提としている。研究期間中は、効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

C. 研究結果

今までに遠隔臓器転移例を除いた切除不能進行食道癌を対象として Low Dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法における CDDP の最大耐容量 (MTD) と用量規定因子 (DLT) を決定し、安全性および抗腫瘍効果を検討する目的で第Ⅰ/Ⅱ相試験を行った。

5-FU は 200mg/m² に固定し、CDDP は Level 1 の 3mg/m² から Level 3 まで 1mg/m² ずつ増量した。

毒性の評価は「JCOG の副作用判定基準」を用いて行ない、DLT は以下のように定義した。

- 1) 治療中止基準を満たす血液毒性（白血球減少、血小板減少、血色素減少）あるいは非血液毒性。
- 2) Grade3 以上の非血液毒性（悪心、嘔吐、脱毛、Grade3-4 の食道炎、食道瘻孔および瘻孔形成に伴う Grade3 の感染を除く。このうち治療中に食道瘻孔が発生し治療継続できない場合には症例として数えない。）

Level 1 では 1-1 が白血球減少により治療の中断を必要とし、1-2 で治療終了後にステロイドホルモンの投与を必要とする肺線維症が一過性に生

じたが、DLT の定義を満たすような毒性は認められず、3 例で Level 2 に移行した。Level 1 の抗腫瘍効果は CR 1 例、PR 2 例であった。Level 2 では、2-1 で治療終了後に食道気管支瘻形成が認められ、ステント留置が行われた。また 2-3 で、放射線治療が 50Gy に達した時点で胃小弯転移リンパ節と胃の間に瘻孔が形成され、その部からの出血が生じた。この Grade 3 の非血液毒性のため、増量計画に沿って Level 2 をさらに 3 例追加した。Level 2 での抗腫瘍効果は 6 例全例が PR であった。最終的に Level 2 での DLT は 1 例であったので、規定に基づき Level 3 へと進んだ。Level 3 の終了時に DLT の定義を満たす毒性はみられなかった。Level 3 の抗腫瘍効果は CR 1 例、PR 2 例であった。

有害事象について、血液毒性は Grade 3 の白血球減少が Level 1 で 1 例、Level 2 で 2 例、Level 3 で 2 例にみられ、Grade 3 の血小板減少が Level 2 で 1 例に認められた。非血液毒性としては Level 3 で Grade 3 の食道炎が 1 例に認められた。

以上の結果に基づき、ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験の推奨用量は、CDDP 4 mg/m²、5-FU 200 mg/m² と決定された。

D. 考察と結論

本試験において Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法の優位性が証明されれば、新しい標準的な治療法が確立されることになる。一方、劣性が明らかになれば、Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法を否定する重要な証拠となるとともに特定の治療様式がエビデンスを得ないまま普及することの危険性に対し警鐘を鳴らすことになる。さらに、治療効果における非劣性が証明された場合でも、新たなる治療様式を獲得したこととなり、なおかつ治療における毒性の軽減などの点で Standard CDDP/5-FU・放射線同

時併用療法との相違が明確になれば、食道癌治療の個別化へとつながる。

したがって、いずれの結果が出た場合でも、これまで曖昧であった Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法の位置付けが明確となるので本試験の意義は失われないものと考えられる。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

分担研究者 小澤 壯治 慶應義塾大学医学部外科 講師

研究要旨

プロトコールコンセプトの検討により、局所進行食道がんに対する Low-Dose PF・放射線同時併用療法と Standard PF・放射線同時併用療法とのランダム化第 II/III 相試験を行うことになった。また、局所進行食道がんに対する化学(PF)放射線同時併用療法を探索的に行い、奏効率 73.8 %、50% 生存期間は 13 か月（5 生率 24.6 %）の成績を得、さらに化学放射線療法後に downstaging が得られた症例に対する手術の有用性を示した。

A. 研究目的

遠隔臓器転移の無い、切除不能と判断される胸部局所進行食道がんに対する、Low-Dose PF・放射線同時併用療法の有用性と安全性を評価するため、標準治療である Standard PF・放射線同時併用療法とのランダム化第 II/III 相試験のプロトコールを検討する。また、上記胸部局所進行食道がんに対する、化学 (FP) 放射線同時併用療法の治療成績を retrospective に検討する。

B. 研究方法

プロトコールの検討は、第 II 相試験またはランダム化第 II/III 相試験が適切かを考察しながらプロトコールコンセプトを練り上げ、フルプロトコール作成を行った。Retrospective study は奏効率、予後、有害事象を中心に検討した。

C. 研究結果

プロトコールの検討

1. ランダム化第 II/III 相試験デザインの検討

Low-Dose PF 療法は後期第 II 相試験すら行われておらず、毒性が軽いとのイメージのみで我が国の日常診療で汎用されてきた。研究グループではその現状を打破し、正しい方法論に基づいて Low-Dose PF 療法に評価を下す事を目的とし、Low-Dose PF の効果と安全性を検証するための第 II 相試験を当初計画していた。しかし JCOG 運営委員会・PRC での議論により、単アームの第 II 相試験として行うことが不相当とされた。

- 1) 比較可能なデータを出すためには第 III 相試験をやる必要があるが、いきなり第 III 相試験を行うのには安全性の情報が不足しており第 II 相試験が必要であること。
- 2) 現時点では、Low-Dose PF 療法が Standard PF 療法に対してどのような利点を持つかが不明であるため、第 II 相試験の結果より第 III 相試験の試験デザイン、適切なエンドポイントを設定できること。
- 3) 第 II 相試験で終了したとしても、Low Dose PF 療法と Standard PF 療法の比較可能な比較可能なデータが提供出来ること。
- 4) 予想される MST が約 10 ヶ月と短く、第 II

相部分でも 1 年の段階での生存期間による評価が可能であり、登録休止期間を置かずに第Ⅲ相部分へ移行することが可能であること。

5) 第Ⅱ相試験の症例も第Ⅲ相段階での比較に用いられることから、症例集積の難しい食道がんにおいて症例集積・迅速に試験を行う点から有利であること。

6) より有望な新治療が出てきた場合に、第Ⅱ相試験で終了し、新たな治療の試験を開始することが可能となる。

以上の理由によって、本試験においてランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行うことは妥当であると考えられた。

2. エンドポイントの検討

本試験は、遠隔転移例を除いた切除不能局所進行食道がんを対象とし化学放射線療法の生存への寄与を検討することを目的としている。JCOG9516 は CR 率を primary endpoint としたが、CR は評価に bias がかかり誤差が多いことおよび本試験の対象集団の予想される MST が約 10 ヶ月と短いことを考慮して、全生存期間をランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験の primary endpoint とした。secondary endpoint は、完全奏効割合、有害事象発生割合、重得な有害事象発生割合、治療完遂割合、PS 毎の治療完遂割合、非入院治療期間とする。完全奏効割合は JCOG9516 との比較性を保つために設定した。また、有害事象発生割合、重得な有害事象発生割合は臨床的に重要であり、第Ⅲ相部分で生存期間に差がない場合の治療選択、第Ⅲ相部分のデザインを決定するための根拠となりうる。第Ⅱ相試験部分では、Low Dose PF・放射線療法の安全性に加え、他のメリットの有無も探索するため探索的な secondary endpoints として、治療完遂割合、

PS 毎の治療完遂割合、非入院治療期間を評価することとした。PS 毎の治療完遂割合は、全身状態が悪い場合でも治療を行うことが出来るかどうかの指標となる。また、非入院治療期間は外来治療が可能かどうかの surrogate endpoint になる。

Retrospective study

107 例の症例に対して、奏効率 73.8 %、生存期間中央値 13 か月 (5 生率 24.6 %)、手術施行 38 例の 5 生率は 53.3 %で、非手術 69 例の 5 生率 5.5%に比べて良好であった ($p < 0.0001$)。手術施行例の術後肺炎発症は 16 例 (42.1 %)、術前照射線量 50 Gy 以上の発症率は 62.5 %で 50 Gy 未満の 27.3 %に比べて高率であった ($p=0.047$)。縫合不全とノルアドレナリンを必要とする循環不全はそれぞれ 11 例 (28.9 %)、9 例 (23.7 %)に発症したが、術前照射線量と無関係であった。しかし、肺炎と循環不全に発症相関が認められた ($p=0.002$)。胸水貯留は 18 例 (47.4 %)、術前照射線量 50 Gy 以上の発症率は 75.0 %で 50 Gy 未満の 27.3 %に比べて高率であった ($p=0.008$)。胸水貯留と心嚢液貯留の相関が認められた ($p=0.02$)。術前待機期間は 11 - 69 日、平均 43.2 日、年齢は 44 - 76 歳、平均 58.8 歳であったが、それぞれ術後早期・晚期合併症の発症率とは関連性がみられなかった。また、手術死亡 0 例、在院死亡 3 例 (7.9%) であった。

D. 考察

プロトコルの検討については、C. 研究結果に述べたように本試験においてランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行うことは妥当であると考えられた。

Retrospective study は、化学放射線同時併用療法後に downstaging が得られた症例は予後の観点から手術適応である。ただし、術後早期合併症（肺炎）と術後晚期合併症（胸水貯留）の発症リスクを低下させるためには術前の照射線量を 50 Gy 未満に抑える必要がある。

E. 結論

切除不能と判断される胸部局所進行食道がんに対する化学放射線同時併用療法の有用性と安全性を評価するためには、Low-Dose PF・放射線同時併用療法と標準治療である Standard PF・放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験が必要である。

化学放射線同時併用療法により downstaging が得られた症例に対する手術は予後改善効果があると考えられた。ただし、術後早期合併症と術後晚期合併症の発症リスクを低下させるためには術前の照射線量を 50 Gy 未満に抑えることが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

小澤壯治、安藤暢敏、北川雄光、中村榮一、北島政樹

高度進行食道癌に対する化学放射線療法と手術による積極的治療戦略

第 102 回日本外科学会定期学術集会、京都、2002. 4. 11. - 13.

小澤壯治、北川雄光、中村榮一、北島政樹

T4 食道癌に対する化学放射線療法後の外科

治療の適応と問題点

第 57 回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7. 28. - 30.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 加藤 抱一
国立がんセンター中央病院 臨床検査部長

研究要旨:食道がん治療成績の向上に有効な標準治療法を開発する目的で、「低用量FP・放射線同時併用療法」の有用性を検討するための多施設共同臨床研究を計画した。本年度は、そのプロトコールコンセプトを検討し、ランダム化第II/ III相試験を行うとの結論に達した。

A. 研究目的

食道がんの治療成績向上をめざした、術後標準治療法の確立。

B. 研究方法

予後向上が期待される術後標準治療法を探索する目的で多施設共同臨床研究を計画、実行し科学的な評価を行う。

(倫理面への配慮)

計画された臨床研究は、参加施設の倫理審査委員会の承認を得た後に開始される。

C. 研究結果

低用量CDDP+5FUと放射線治療を併用した治療が、これまで一般的に行われてきた抗癌剤の用量、投与方法での化学・放射線療法に勝るか否かを科学的に検証することを目的として、多施設共同で第I/II相試験を行うことが班内の討論で決定された。この決定に基づいて、臨床研究のプロトコールを作製する作業に入っている。

D. 考察

低容量CDDP+5FUに放射線を同時併用した食道がんの治療法は、その有効性

に関する科学的検証の過程を経ないで、概念的に毒性の軽減が推測されて広く行われている。しかし、科学的根拠に基づいた食道がん治療を推進するわれわれとしては、これまで、根拠のない治療法は標準治療として採用してこなかった。今回、低容量CDDP/5FUを併用した化学放射線療法を、われわれの組織が科学的に評価し、その結果を公表することによって、食道がんの効率的な治療が一般化され、我が国の食道がんの治療成績の向上に繋がるものと推測される。

E. 結論

食道がんの治療成績向上に必要な「放射線・抗癌剤同時併用療法」の適切なレジメンを探索するために、「低容量CDDP+5FUに放射線を併用する方法」の有用性を検討する。そのために必要な臨床研究のプロトコールを作成中である。

F. 研究発表

1. 論文発表
本年度はなし。
2. 学会発表
本年度はなし。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」
研究課題名：食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究
課題番号 H14-効果(がん)-035

局所進行食道がんに対する手術療法および放射線治療(化学療法併用を含む)の治療効果の
検討

分担研究者 清水秀昭 栃木県立がんセンター 第一病棟部長

研究要旨

局所進行食道がんにおける標準的治療法とされてきた手術療法に対し、放射線治療(化学療法併用を含む)の治療効果の検討を行なった。その結果、T1,2 症例に対しては放治を治療法選択肢の一つとして勧めるが、T3 症例に関してはさらに検討を要することが認識された。

A. 研究目的

局所進行食道がんにおける標準的治療法とされてきた手術療法に対し、放射線治療(化学療法併用を含む)の治療効果の検討を行なった。

B. 研究方法

1991 年 1 月から 2001 年 5 月までの間、当院にて放射線もしくは手術療法にて治療された胸部食道癌 272 例のうち、除外項目を 80 歳以上・重篤な合併症を有するもの・M1 症例および多重癌例とし、さらに放射線治療例は 50Gy 以上照射例で手術治療も可能であった症例を検討対象とした。その結果、対象は 132 例で放射線治療 34 例(以下、放治群)および手術治療 98 例(以下、手術群)であった。これらをもとに、(1) 各群の患者背景 (2) 手術例における合併症・在院死 (3) 各群の治療前後の QOL(体重および食事摂取種類の変化) (4) 放治例における局所制御率および (5) 予後について検討した。

(倫理面への配慮)

(1) 研究の対象とする個人の人権の擁護

① 診断治療方法の危険性または重篤な合併症の有無

手術療法では危険性として在院死亡率、合併症発生率について述べ、放射線療法(化学療法併用含む)では予想される有害事象(放射線および薬剤副作用の種類・期間・程度など)について述べ、各の

治療後の日常生活復帰で予想される治療前との相違点について説明した。

② 個人の人権およびプライバシーの侵害の有無

対象者の人権擁護についてはヘルシンキ宣言などを遵守した。個人情報プライバシーの侵害を犯さないよう配慮した。

(2) 被験者に理解を求め同意を得る方法

手術療法および放射線療法(化学療法併用含む)各について効果と危険性について説明を行い、対象者本人から文書により同意を得た。

(3) 研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益または貢献度の予測

① 個人への不利益

遡及的研究であり、通常臨床上行なわれた説明と同意に基づいて行なわれた。

② 医学上の利益または貢献度

遡及的研究であるが、1 施設においてチーム医療で行なわれた成績は今後行なわれる計画研究の資料に値すると考えられる。

C. 研究結果

(1) 患者背景では差が認められる項目があった。放治群に高齢の傾向が認められた(平均年齢：70.9 歳 vs 64.0 歳)。また、放治群に腫瘍径が短く(腫瘍径平均：5.1cm vs 6.9cm)かつ TNM 臨床病期分類における T3 症例が少ない(T1/2:T3=18:16 vs 31:67)傾向が認められた。(2) 手術 98 例にお

ける在院死は5例(5%)あり、合併症(手術操作・呼吸器・循環器・感染)は47例(48%)にみられた。(3)治療前後のQOLにおいて、平均体重増減率では放治群で減少傾向は少なかった(放治: -3.8% vs 手術: -5.1%, $p < 0.05$)。食事摂取種類の変化は、手術群の方に改善傾向の症例が多かった。(4)放治群における局所CR率はT1/2: 18例(合併症のため判定不能1例)ではCR: 16例(94%)、T3: 16例ではCR: 5例(31%)であった。T1/2: 17例で3例(18%: CR 2例、PR 1例)に局所再発を認めた。しかし、Salvage手術(2例)・EMR(1例)で対処でき、その後再発を認めていない。T3では局所再発/癌遺残・遠隔転移などが10例(62%)に認められ、Salvage手術(2例)および放治(1例)により癌遺残なしの状態にできた。(5)全5年生存率は放治群40%、手術群38%であった。また、T因子別でも生存率に各群間に差は認められなかった。

D. 考察

遡及的検討であるため患者背景では差が認められる項目があった。また、1施設における経験症例数のため、経多年かつ少数による検討となった。

放射線治療後再発例に対するSalvage手術を行なった4例ではT1の2例は現在、無病生存を継続しているが、T3の2例のうち1例は無病生存であるが、1例はSalvage手術後23か月で多発肺転移にて死亡した。初回治療法の選択に示唆を与える結果であった。

放射線治療に際しては化学療法併用が最近の知見では一般的であるが、当院症例では化療拒否などにより放射線単独例も含まれている。照射線量・照射野および腔内照射或いは温熱療法併用などが議論のあるところである。当院放射線治療部築山らによる腔内温熱療法併用小線源治療に関する多施設共同研究では、66例に対して潰瘍形成・

穿孔など合併症は18%であったが、局所制御率67%、5年生存率34%と他報告例に比し、良好な結果であったとしている。しかし、一般的に用いられている外照射単独に化学療法を併用する放射線・化学療法と比較すると治療期間・費用および治療法の煩雑さなど問題点は残されている。

E. 結論

T1,2症例に対しては放治を治療法選択肢の一つとして勧めるが、T3症例に関してはさらに検討を要することが認識された。

F. 研究発表

1. 論文発表

① H.Shimizu, Y.Ogata, H.Miyata, S.Katano, I.Tsukiyama. Consideration for Informed Consent in Patients with Thoracic Esophageal Carcinoma. Recent Advances in Diseases of the Esophagus. Proceedings by Monduzzi Editore S.p.A.: 361-366, 2001.

② Iwao Tsukiyama, Katano S, Shimizu H, Yoshihito Nomoto, Kazufusa Shouji, Masahiro Hiraoka, Michihide Mitsumori, Yosimasa Tanaka, Kenji Nagata, Nobukazu Fuwa, Norio Mitsuhashi, Hideyuki Sakurai. Multi-institutional Phase I and II Trial of Simultaneous Intracavity Hyperthermia and Brachytherapy for Advanced Esophageal Cancer. Journal of Brachytherapy International: 2001;17:299-308

2. 学会発表

① 胸部食道癌における治療法選択 -放射線療法と手術療法の治療成績から- <第56回日本食道疾患研究会: 2002年6月 広島

G. 知的所有権の取得状況

(以下、なし)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

食道がんに対する術後標準的治療法に確立に関する研究

分担研究者 宇田川 晴司 虎の門病院消化器外科

研究要旨 食道がん化学放射線同時併用療法において、5FU+CDDP標準量間欠投与と少量連日投与はともに広く行われている。しかしその効果の比較はなされておらず、今回過去のデータを検討しても明らかな結論は得られなかった。可及的速やかに化学放射線療法の標準的施行法を示すべく、Randomized Phase II Trial、それに引き続く Phase III Trial がなされるべきとの結論に達し、準備中である。

A. 研究目的

食道がんは依然治療成績の不良な癌腫に属する。しかし同時に補助療法、特に近年では化学放射線同時併用療法の効果に高い期待が持てることが判明して来ており、これをいかに手術と組み合わせるか、あるいは手術を行わずに化学放射線療法のみで治療効果が挙げられないかについての検討が進んでいる。しかし現状はパイロットスタディ的な治療報告の成績が先行し独り歩きしており、化学放射線療法の具体的方法についても、どの方法が最も効果的なのかについての客観的データはない。本研究はこの点に注目し、異なった化学放射線同時併用療法の施行法を比較し、化学放射線同時併用療法の標準的方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

1. 過去に当科で行われた化学放射線同時併用療法 (chemo-radio-therapy, 以下 CRT) のうち、5FU+CDDP (以下 FP) 標準量間欠投与 (standard dose FPCRT, 以下 SDFPCRT) と少量連日投与 (low dose FPCRT, 以下 LDFPCRT) の成績を比較する。

2. 上記を踏まえ、本研究目的に叶った新たな

多施設共同研究をデザインする。

(倫理面への配慮)

過去の治療 (1.) に関しては Phase II として行われたものであり、その施行に当たっては個別に十分な説明を行い、患者の同意を得ての治療であった。多施設共同研究 (2.) においては、当然ながらプロトコールは JCOG の倫理委員会と各参加施設の倫理委員会の承認を経た後に、厳密なデータ管理とモニターの元で遂行される。T4 切除不能食道がん SDFPCRT が標準治療であることに異論はなく、試験されるべきアームである LDFPCRT は既に広く行われ、少なくとも効果において標準治療に大きく劣ることがないことはほぼ諸家の意見の一致するところである。この二者間の比較検討を行なう際の倫理面への配慮は次項 (C-2.) に詳細に説明する。研究への参加は完全な患者の自由意志による。

C. 研究結果

1. Retrospective な検討なので、当科でこれまでになされた CRT のうち、比較的病期が一定で臨床的・病理学的効果判定が可能な CRT 施行後切除症例を対象とすると、SDFPCRT (SD 群) は 14 例、LDFPCRT (LD 群) は 45 例であった。臨床的效果判定では SD 群で CR:0, PR: 11, NC: 3, PD: 0, LD 群で CR: 1, PR: 33, NC: 11, PD: 0 であった。病理学的効果判定では SD 群で Gr3:2, Gr2: 8, Gr1: 4, Gr0: 0, LD 群で Gr3:5, Gr2: 19, Gr1: 19, Gr0: 2 であった。合併症では照射期間中~直後における Gr3 以上の早期合併症の出現は SD 群で 8/14 例、

LD 群では 20/45 例であった。また胸水等の晩期合併症は SD 群で 7/14 例、LD 群では 23/45 例であった。以上いずれの側面から見ても、SDFPCRT と LDFPCRT の間にはこのような Phase II の結果の retrospective な比較では有意な差異を見出せなかった。

2. 食道がんに対する CRT の施行機会は、術前、術後、そして単独 (根治目的、姑息目的) と様々であるが、CRT の効果判定を行なうためには、術後補助療法では予後をエンドポイントとせねばならず、非常に長い時間を必要とする。現在既に広く行われている 2 つの CRT の優劣 (SDFPCRT vs. LDFPCRT) を明らかにすることは急務であり、より短い時間で結論の出る奏効率をエンドポイントとするためには、術前、あるいは単独療法を対象としなければならない。術前 CRT についてはそもそもその有効性と適応についての検討が未だなされていない段階であるので、本研究では確定的非手術症例である「切除不能 T4 食道がん」を対象とすることにした。

LDFPCRT が新たに登場した治療法であるから、スタディの順序としては LDFPCRT の第 II 相試験をまず行ない、これが SDFPCRT と比較するに足る成績を挙げうるかを検討すべきであるが、LDFPCRT が既に一般に広く行われており、かなりよい奏効率を挙げているという現実と、それだけに早い段階で SD vs. LD の比較の結果を出さなければならないという要請から、スタディデザインとして以下のような形式を取ることにした。

JCOG9516 の成績を、SDFPCRT を標準治療とする根拠として捕らえ、本研究は SDFPCRT と LDFPCRT の Randomized Phase II として開始する。中間解析で LD が SD に対して非劣性であればそのまま Phase III に進む。Primary endpoint は CR 率とするが、合併症の頻度や時間が経過した後には MST の比較も可能なようにデータの収集を行う。

D. 考察

LDFPCRT は本邦で開始され、広く臨床応用さ

れている CRT の方法である。これが従来欧米で一般的に行われてきた SDFPCRT に比べてより効果の高いものなのか否かについての知見はまだ得られていない。LDFPCRT を SDFPCRT より優れていると推定する背景には次のような推論がある。

- ・ 放射線治療に対する化療の増感効果は化療自身の効果発現よりも低い薬剤濃度で得られ、一定以上の濃度になると増感効果の増強が見られなくなる。
- ・ 放射線治療に対する化療の増感効果は化療実施から時間が経過するにつれて減弱し、ほぼ 4 週毎に化療を行なう SDFPCRT では、その増強効果は全照射期間をカバーしていない。
- ・ 低濃度の化療とすることで SDFP 療法の副作用として最も問題となる強い消化器症状と腎機能傷害の発現を抑えることができる。

しかしこれらはあくまで推論であり、データの裏付けはない。実際に行なってみると LDFP は連日投与されるので全治療期間を通した dose を算出すると SDFP とほぼ同等となり、時にはそれを上回る。SDFP の時の大量の輸液負荷や制吐剤投与などの煩わしさはないものの、食欲低下、放射線皮膚縁、放射線食道炎などは少なくとも同等に出現し、骨髄抑制についてはむしろ遷延するのではないかとの意見を持つ者も多い。さらに言えば、SDFPCRT の際の化療は化療単独としても有効な投与量であるから、(相乗的ではなく相加的ではあるが) 照射野外の腫瘍細胞に対しても効果を持つと考えられるのに対して、LDFPCRT の化療はそれのみでは有効とは考えられず、照射野外の腫瘍細胞に対しては積極的な治療になっていない可能性が高い。(LDFP も化療として有効という主張もあるが、一般的ではない。)

このように LDFPCRT と SDFPCRT の間には比較すべき様々な要素があり、いずれについても客観的な比較データは存在しない。CRT が単独治療として行われるのか補助療法として行われるのかによっても両者の優劣が変わってくる可能性もある。CRT は食道がん集学療法の中で非常に大きな期待を集めている治療法であり、まずは本研究に

より基本的な奏効率 (CR 率) と副作用出現についての比較検討がなされることの意義は極めて大きい。

E. 結論

食道がん集学治療において重要な役割を担う化学放射線同時併用療法において、5FU+CDDP 標準量間欠投与と少量連日投与は標準量間欠投与が標準とされるものの、ともに広く行われている。しかしその効果の比較はなされていない。今回過去のデータを検討しても明らかな結論は得られなかった。これに可及的速やかに一定の結論を与え、今後の化学放射線療法の標準的施行法がいずれであるかを示すべく、両者間の Randomized Phase II Trial をおこない、少量連日投与の非劣性が示されればそのまま Phase III Trial に移行する方法が望ましいとの結論に達し、プロトコルを作成中であり、完成間近である。一刻も早い Trial の開始に向けてさらに努力を重ねて行きたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kajiyama Y, Hattori K, Udagawa H, et al: Histopathologic effects of neoadjuvant therapies for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: multivariate analysis of predictive factors and p53 overexpression. Diseases of the Esophagus, 15(1): 61-66, 2002

宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 他: 食道癌の化学放射線療法. カレントセラピー, 20(2): 113-117, 2002

宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 他: 食道 sm 癌に対する食道温存治療の可能性—外科の立場からの検討. 胃と腸, 37(10): 1294-1298, 2002

木ノ下義宏, 宇田川晴司, 堤謙二, 他: 食道 sm2/3 癌に対して放射線化学療法を行い 5 年以上経過している 1 例. 胃と腸, 37(10): 1333-1337, 2002

2. 学会発表

Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, et al: ビデオシンポジウム, The Radical

Esophagectomy with Three-field Lymphadenectomy after Concomitant Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. 18th WORLD CONGRESS OF DIGESTIVE SURGERY, 2002, 12, 10, Asian Journal of Surgery, 26(1): S27, 2003

宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 他: シンポジウム, 進行食道癌に対する術前化学放射線同時併用療法 + 根治的手術の適応と限界. 第 57 回日本消化器外科学会総会, 2002, 7, 29, 日本消化器外科学会雑誌, 35(7): 860, 2002

堤謙二, 宇田川晴司, 木ノ下義宏, 他: ポスター, 切除不能 T4 進行食道癌に対する化学放射線治療後の致命的瘻孔合併例の検討. 第 57 回日本消化器外科学会総会, 2002, 7, 28, 日本消化器外科学会雑誌, 35(7): 366

宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 他: ワークショップ, 食道 sm がんの治療選択—手術療法の成績を踏まえて—. 第 40 回日本癌治療学会総会, 2002, 10, 16, 日本癌治療学会雑誌, 37(2): 223, 2002

加藤抱一, 山名秀明, 宇田川晴司, 他: ワークショップ, Stage I 食道がんに対する放射線・抗癌剤同時併用療法の有用性. 第 40 回日本癌治療学会総会, 2002, 10, 16, 日本癌治療学会雑誌, 37(2): 224, 2002

宇田川晴司: 口演, 発展する食道癌治療のなかでの外科治療の位置づけ, 山形県消化器病懇話会, 2002, 10, 5

食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 山名 秀明 久留米大学医学部教授

研究要旨：切除術が不能な局所進行食道癌患者の治療法として、低用量CDDP/5-FUによる化学療法と放射線治療同時併用療法の効果を検証する目的で、第II/III相試験を計画し、プロトコールを作成中である。当試験のprimary endpointは、median survival time(MST)に設定し、通常量のCDDP/5-FUと放射線治療同時併用療法との無作為比較試験を実施し、評価の予定であるが、第II相試験から第III相試験への移行においては、優越性もしくは非劣勢のいずれにするかは第II相試験の結果を基に決定することとした。当試験のプロトコールがJCOG臨床試験審査委員会で承認された後、当大学の倫理委員会に提出して審査を受け、承認が得られた得て後に実施予定である。

A. 研究目的

切除不能な高度進行胸部食道癌は、きわめて予後不良なことは周知の通りである。しかし、近年の化学放射線治療の進歩によって、遠隔臓器転移を認めない場合はある程度の延命が可能となってきた。化学放射線治療の基本は、通常量のCDDPと5-FU(24時間持続投与)による化学療法と、放射線治療の同時併用療法である。わが国では、この治療の実施において、同等の効果を期待しながら有害反応を減弱する目的で、低用量CDDPと5-FUによる化学療法と放射線治療の同時併用療法が施行されるようになった。しかしながら、本治療法の効果はいまだ不明であり、世界的に認められた治療法ではない。そこで、通常量化学療法と低用量化学療法に放射線治療を同時併用した場合の効果を検証する目的で、median survival time(MST)をprimary endpointとして無作為化第II/III相比較試験を実施する。

B. 研究方法

低用量CDDP/5-FUと放射線照射の同時併用療法の効果を検証するには、通常は第II相試験が実施され、その有効性と安全性（晚期毒性）を評価し、第III相無作為比較試験に移行できるかどうかを判定するが、この試験で通常量CDDP/5-FUと放射線照射の効果と同等か、もしくはそれを上回るかについて科学的に評価することはできないと考えられる。そこで、先に施行した通常量CDDP/5-FUと放射線照射のJCOG9516 studyを対照として、無作為化第II/III相比較試験を実施し、低用量CDDP/5-FUと放射線照射同時併用療法が治療効果や有害反応の面で劣っていないことを検証する方法を選択した。

対象症例は、以下の通りである。

1) 適格条件

- ① 組織診断で扁平上皮癌の診断が得られた胸

部食道癌症例。

- ② 切除不能なStage III, IV症例。即ち、画像診断によってT4の診断が得られた症例。なお、転移リンパ節によるT4も含める。
- ③ 20歳以上、75歳以下の症例。
- ④ PS(ECOG)が0, 1, 2である。
- ⑤ 臨床検査値が以下の条件を満たす。
腎機能：S-creatinine=<normal value, BUN=<25mg/dl, or creatinine clearance=>60 ml/min
肝機能：T.B.=<1.2 mg/dl and GOT&GPT=<2 x normal value
血液：WBC>=4000/ μ l, PLT>=100,000/ μ l, and Hb>=10 g/dl
- ⑥ 前治療がない。
- ⑦ 本人から文書による説明と同意(IC)が得られている。

2) 除外条件

- ① 遠隔臓器転移を認める症例
- ② 的確な放射線照射が不可能な部位に転移リンパ節を認める症例。
- ③ 気道食道瘻、食道縦隔瘻併存もしくはそれらが発生する危険性の高い症例。

治療計画は以下の通りである。

1) 低用量CDDP/5-FUと放射線同時併用療法(低量 FP/radiation)

①CDDPは、4mg/m²/day(days1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33, 36-40)を照射前に生理食塩水250mlに溶解し、1時間で点滴静注投与する。

②5-FUは、200mg/m²/day(days1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33, 36-40)を24時間

持続投与する。

③放射線照射は、60Gy/30fr/6wとし、2gray/dayを週5日(月～金)で30回照射する。

2) 通常量CDDP/5-FUと放射線同時併用療法(通常量 FP/radiation)

①CDDPは、70mg/m²/day(day 1, 22)を照射前に生理食塩水250mlに溶解し、1時間で点滴静注投与する。

②5-FUは、700mg/m²/day(days1-4, 22-25)を24時間持続投与する。

③放射線照射は、60Gy/30fr/6wとし、2gray/dayを週5日(月～金)で30回照射する。

放射線治療機器は、6MV以上のX線を用い、照射野は、原発腫瘍端から頭尾側に2cmを加えた範囲とし、転移リンパ節(CT-scanで1 cm以上のもの)も同様に2cmを加えた範囲とする。なお、転移陰性のリンパ節には予防照射は行わない。

(倫理面への配慮)

当試験を実施するにあたり、臨床試験実施計画書並びに患者説明文書を作成し、これをJCOG臨床試験審査委員会による評価を受け、当機構より承認を受けた後に当大学の倫理委員会に提出して審査を受け、承諾を得た後に臨床試験を開始する。

C. 研究結果

切除不能な局所進行胸部食道癌に対する低量化学放射線療法の効果を検証する目的で、JCOGの食道癌グループ(JEOG, 代表安藤暢敏教授)においてプロトコルを作成することとなった。愛知癌センターの篠田氏が当試験のプロトコル作成担当となり、プロトコルドラフトを作成し、班会議において度々検討を重ねた。その結果、まず第II相試験としてのプロトコルを作成し、その成績を基に第III相無作為比較試験に移行する館が多数を占めた。そこで、まず第II相試験としてのプロトコルを作成し、JCOG臨床試験審査委員会に提出した。その結果、世界的にみて低用量CDDP/5-FUは実施されていず、わが国特有のものであることから当試験の実施は無用であるとする意見と、ぜひとも試験を実施しその効果を実証する必要があるとする意見に2分された。また、実施にあたっての意見としては、第II相試験である程度の抗腫瘍効果が得られた場合、真の評価が得られないまま当治療法の効果があるような印象を与えてしまう危険性があること、さらに第II相試験の後に無作為比較試験としての第III相試験を予定するのであれば、最少から第II/III相試験として開始したほうがよいとする意見もみられた。そこで、前述したように第II/III相試験としてのプロトコルを作成したが、第III相試験に移行するかどうか、また第III相試験を優越性と非劣勢のどちらのデザインで行うかについては、第II相試

験の結果より判定することとした。

D. 考察

わが国においては、毒性が少なく治療効果も良好であったとする施設からの症例報告や少数例のopen試験の報告によって、低用量のCDDP/5-FUによる化学療法もしくは化学放射線療法は多数の施設で実際に広く行われている。しかしながら、そのレジメンは一定してなく、治療方法も各施設で異なっているのが現状である。このような現状において、低用量CDDP/5-FUと放射線同時併用療法の効果を科学的に検証し、正当な評価の基に治療が行われる必要があると思われた。しかし、単独施設での検討は症例数も少なく困難であり、わが国の食道癌治療の主体を担っているJCOGのGEOG groupで行う必要があるとの結論を得た。そこで、先述のような経緯においてプロトコルを作成中である。

E. 結論

。切除不能な局所進行胸部食道癌患者に対する治療として、わが国で施行されている低用量化学放射線治療が適切な治療法であるか否かを検証するため、randomized Phase II/III trialを計画し、プロトコルを作成中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1-1. 論文発表(英文査読誌掲載論文)

1. Shiozaki H, Doki Y, Yamana H and Isono K, A multi-institutional study of immunohistochemical investigation for role of cyclin D1 and E-cadherin in superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol*, 79:166-173, 2002.
2. Kubota M, Yamana H, Sueyoshi S, Fujita H, and Shirouzu K, The significance of telomerase activity in cancer lesions and the noncancerous epithelium of the esophagus. *Int J Clin Oncol*, 7:32-33, 2002.
3. Fujii T, Sudo T, Sueyoshi S, Tanaka T, Fujita H, Shirouzu K, Ban S, Toyonaga A, Kato S and Yamana H, Clinicopathologic study of neovascularization and VEGF expression in superficial esophageal carcinoma. *Int J Oncol*, 21(6):1181-1187, 2002.
4. Toh U, Sudo T, Kido K, Matono S, Sasahara H, Minic T, Tanaka T, Sueyoshi S, Fujita H, Shirouzu K and Yamana H, Locoregional adoptive immunotherapy resulted in regression in distant metastases of a recurrent esophageal cancer. *Int J Clin Oncol*, 7(6):372-375, 2002.
5. Fujii T, Nakagawa S, Hanzawa M, Sueyoshi S, Fujita H, Shirouzu K, Yamana H: Immunohistochemical