

20030446

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤 暢敏

平成16年(2004)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	6
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	12
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	14
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	15
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	18
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	24
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	25
中村 努	
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	26
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	27
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	29
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	32
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	34
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	35
栗田 啓	
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	36
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	39
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	42
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	45
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	47
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	49
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	50
石倉 聡	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	52
IV. 研究成果の刊行物・別刷	54

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 stage II,III 胸部食道がんに対する現在の標準治療である術後補助化療と、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 3 月に中間解析が終了した。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 JCOG 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。しかし低用量 FP+RT 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 JCOG 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再検討により、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。15 年度にはまずプロトコールを完成し、2003 年 8 月の JCOG 臨床試験審査委員会の第 1 次審査、2004 年 1 月の第 2 次審査を経て、2 月 20 日にプロトコールが承認された。3 月中に各施設 IRB の承認を得て症例登録開始に至った。

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

中村 努

東京女子医科大学助手

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

栗田 啓

国立病院四国がんセンター外科診療部長

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長

## 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、低用量が通常用量に比し劣らない、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、現在食道がん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いて、最も有効な化学療法の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/m<sup>2</sup>/dayに固定しCDDPを3mg/m<sup>2</sup>/day（レベル1）、4mg/m<sup>2</sup>（レベル2）、5mg/m<sup>2</sup>（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。

この結果に基づき主任研究者らは14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。このコンセプトに従いフルプロトコールを作成し、試験開始に向け準備作業を行った。

---

### （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

今年度に完成し承認されたフルプロトコール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 4mg/m<sup>2</sup>/day は毎日照射前に1時間かけて投与。5-FU 200mg/m<sup>2</sup>/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 mg/m<sup>2</sup>/dayはDay 1, 29にvolus投与。5-FU 700mg/m<sup>2</sup>/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 相試験では全生存期間を primary endpoint として、低用量 FP+RT の劣性を2年集積、1年追跡としてサンプルサイズ1群あたり55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など)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182例集積すればパワーを有する非劣性試験となる。

2003年8月のJCOG臨床試験審査委員会の第1次審査、2004年1月の第2次審査を経て、2月20日にプロトコールが承認された。3月中に各施設IRBの承認を得て症例登録開始に至った。

## 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。多くの臨床試験がstage I～III症例を対象として高用量Cisplatin/5-FUとXRT40～60Gyを併用し、生存期間の中央値は11～18か月、有害反応・有害事象は許容可能範囲内であったと報告している。欧米では化学放射線療法を術前に行なうNeoadjuvant chemoradiotherapyの第II相試験も精力的に行なわれ、これまでに40近い臨床試験の成績が報告されている。1997年にAl-Sarrafらは化学放射線療法群（Cisplatin/5-FU+XRT50Gy、化学療法のみ2コース追加）と放射線単独群（64Gy）とのRCTを行ない、化学放射線療法群の生存率が有意に良好であったと報告し（*J Clin Oncol* 15:277-284, 1997）、化学放射線療法の優位性は決定的となった。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。（*Jpn J Clin Oncol* 26:310-315, 1996）

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（JCOG9516）。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（*J Clin Oncol* 17:2915-2921, 1999）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/m<sup>2</sup>）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相試験を計画したが、プロトコールコンセプトの再検討により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。

## E. 結論

低用量Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法の有効性と安全性を科学的に検証するために、ランダム化第II/III相試験を行う。プロトコールの所定の審査が終了し、試験参加施設での症例登録可能となった。

## 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：癌治療適応のパラダイムシフト  
ー手術から非手術へー. 日医雑誌  
130(7):1015-1019, 2003
- (2) 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

### 2. 学会発表

- (1) パネルディスカッション「食道癌ニ対す  
る治療ガイドライン作成の根拠と問題  
点；術前・術後補助療法、化学療法、化  
学放射線療法 第 103 回 日本外科学会  
総会、2003、札幌

## 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。ここでは本研究の最終プロトコールおよび研究計画について概説する。

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に対する増感作用および低毒性への期待から、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の community standard となっている。そこで、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が臨床試験の対象となりうるか、なるとした場合の CDDP の最大耐容量 (MTD) と用量規定因子 (DLT) を明らかにし、かつ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試験の結果を見ただけで第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ため、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。(平成 16 年 2 月 20 日付)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

JCOG 食道癌グループ内の 5 施設で、1999 年 5 月から 2001 年 3 月にかけて切除不能な T4 あるいは M1 リンパ節を有する食道扁平上皮癌を対象として Low Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法 I/II 相試験を行なった。この試験では最大耐用量 (MTD) と DLT 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。外照射は 2Gy/day, 5 回/week で計 60Gy とし、化学療法は 5-FU を 200mg/m<sup>2</sup>/day に固定し CDDP を 3mg/m<sup>2</sup>/day (レベル 1)、4mg/m<sup>2</sup>/day (レベル 2)、5mg/m<sup>2</sup>/day (レベル 3) と増量した。MTD には達しなかったが、レベル 2 において腹部転移リンパ節の胃浸潤部が穿孔出血するという Grade 3 の非血液毒性が認められた。また Grade 3 の白血球減少がレベル 1 で 3 例中 1 例、レベル 2 で 6 例中 2 例、レベル 3 で 3 例中 2 例に認められた。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% あり、MST が 11.9 ヶ月、1 年生存割合が 50%、2 年生存割合は 16.7% であり、この成績は JCOG9516 に匹敵するものであった。第 I-II 相試験では CR 例はレベル 1 と 3 で 1 例ずつみられた。レベルとは関係なく奏効例がみられ、レベル 1 でも CR が得られていることから、レベル 2 すなわち 5-FU

200mg/m<sup>2</sup>/day、CDDP 4mg/m<sup>2</sup>/day を推奨用量とした。

### D. 考察と結論

Low Dose PF・放射線同時併用療法は臨床試験による確たる根拠を得ないまま、化学療法単独の効果に加えて放射線治療の増感効果が期待でき、toxicity が少なそうだというイメージのもとにわが国の食道がん治療に浸透し始めている。本試験は切除不能進行食道がん治療に対する Low Dose PF・放射線療法の意義、殊にその有効性と安全性を Standard Dose PF・放射線療法との比較において問うものである。

本試験において Low Dose PF・放射線療法の優越性が証明されれば、新しい標準的な治療が確立されることになる。一方、劣性が明らかになれば、食道がん治療における Low Dose PF・放射線療法を否定する重要な知見となるとともにエビデンスを得ないで一つの治療様式が普及する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には、新たな治療様式を獲得したこととなり、安全性の面から Standard Dose PF・放射線療法との適応の相違が明確になれば、食道がん治療の個別化へとつながる。

したがって、いずれの結果がでた場合でも、これまで曖昧であった Low Dose PF・放射線療法の位置付けが客観的に明らか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

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 小澤壯治 慶應義塾大学医学部外科

研究要旨：「局所進行食道がんに対する低用量FP / RT と通常用量FP / RT とのランダム化第II / III相試験」のプロトコルコンセプトから本プロトコルを作成するべく、問題点を検討し、本プロトコルをJCOG臨床試験審査委員会の一次審査に提出した。審査委員会で指摘された問題点を修正し、二次審査に提出し、最終的に平成16年2月20日にプロトコルが承認された。次に、本プロトコルを慶應義塾大学病院治験審査委員会へ院内研究として審査申請を行った。現在審査結果通知の待機中である。

A. 研究目的

「局所進行食道がんに対する低用量FP / RT と通常用量FP / RT とのランダム化第II / III相試験」のプロトコルを作成し、登録体制を確立することを目的とする。

B. 研究方法

「局所進行食道がんに対する低用量FP / RT と通常用量FP / RT とのランダム化第II / III相試験」のプロトコルを作成し、JCOG臨床試験審査委員会の審査を受け、さらに慶應義塾大学病院内治験審査委員会の審査をうけ、登録体制の完成をはかった。なお倫理面への配慮については、本プロトコル第14項倫理的事項に記載した。

C. 研究結果

平成14年12月8日に承認された「局所進行食道がんに対する低用量FP / RT と

通常用量FP / RT とのランダム化第II / III相試験」のプロトコルコンセプトから本プロトコルを作成するべく、問題点を検討し、平成15年8月14日に本プロトコルをJCOG臨床試験審査委員会の一次審査に提出した。審査委員会で指摘された問題点を修正し、平成16年1月28日に二次審査に提出し、最終的に2月20日にプロトコルが承認された。次に、本プロトコルを慶應義塾大学病院治験審査委員会へ院内研究として審査申請を行った。「説明文書」に副作用の発生頻度に関する記載が不足していたが、修正して受理された。現在審査結果通知の待機中である。

D. 考察

プロトコル作成に際して問題となった点について以下にまとめた。

Standard PF・放射線療法：食道がんグル

ープでは JCOG9516 として、T4 症例を対象とし、60Gy の放射線照射に同時併用化学療法として Cisplatin 70mg / m<sup>2</sup> (day 1) + 5-FU 700 mg / m<sup>2</sup> / day (day 1~4) を 3 週間 1 コースとして、1 週の split をおいて 2 コース行う第 II 相試験を行い、奏効率 68.3% の結果を得た。現在、JCOO 食道がんグループ参加施設では、Standard PF・放射線療法のレジメンとして JCOG9516 のレジメンが標準治療として行われているために、本試験のコントロールアームとして採用した。

Low Dose PF・放射線療法：Low Dose PF・放射線療法は、化学療法単独の効果に加えて放射線治療の増感効果が期待されること、毒性が少なそうだというイメージを根拠として、臨床試験による確たるエビデンスを得ないまま本邦の食道がん治療に浸透し始めている。このため JCOG 食道癌グループ内の 5 施設で、1999 年 5 月から 2001 年 3 月にかけて切除不能な T4 あるいは M1 リンパ節を有する食道扁平上皮癌を対象として Low Dose Cisplatin / 5-FU・放射線同時併用療法 I / II 相試験を行なった。結果的に、外照射は計 60 Gy、化学療法はレベル 2 すなわち 5-FU 200 mg / m<sup>2</sup> / day、CDDP 4 / m<sup>2</sup> / day を試験治療の推奨用量とした。

ランダム化第 II / III 相試験：以下の理由によって、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る。

- 1) 比較可能なデータを得るためには第 III 相試験を行う必要があるが、いきなり第 III 相試験を行う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・放射線療法

が Standard PF・放射線療法に対してどの様な利点を持つかが不明であるため、第 II 相試験の結果によって第 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・放射線療法と Standard PF・放射線療法の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。

本試験の意義：本試験において Low Dose PF・放射線療法の優越性が証明されれば、新しい標準的な治療が確立されることになる。一方、劣性が明らかになれば、食道がん治療における Low Dose PF・放射線療法を否定する重要な知見となるとともにエビデンスを得ないで一つの治療様式が普及する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には、新たな治療様式を獲得したこととなり、安全性の面から Standard PF・放射線療法との適応の相違が明確になれば、食道がん治療の個別化へとつながる。したがって、いずれの結果がでた場合でも、これまで曖昧であった Low Dose PF・放射線

療法の位置づけが客観的に明らか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。

慶應義塾大学病院治験審査委員会へ院内研究としての審査申請については、上記の内容をよく検討していただき承認を得られるよう努力したい。

#### E. 結論

「局所進行食道がんに対する低用量FP / RT と通常用量 FP / RT とのランダム化第II / III 相試験」のプロトコールコンセプトから本プロトコールを作成し、JCOG 臨床試験審査委員会に承認された。そこで本プロトコールを慶應義塾大学病院治験審査委員会へ院内研究として審査申請が行え、臨床試験の準備を進めることができた。この結果により、これまで曖昧であった Low Dose PF・放射線療法の位置づけが客観的に明らかとなると考えられる。

#### F. 健康危機情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Hiroya Takeuchi, Soji Ozawa, et al. Cell cycle regulators and the Ki-67 labeling index can predict the response to chemoradiotherapy and the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. Ann Surg Oncol 10: 792 - 800, 2003.

2) Junichi Matusda, Yuko Kitagawa, Soji Ozawa, et al. Significance of Metastasis Detected by Molecular Techniques in

Sentinel Nodes of Patients with Gastrointestinal Cancer. Ann Surg Oncol 11: 250s ? 254s, 2003.

3) Hiroya Takeuchi, Soji Ozawa, et al. Loss of p16 expression is associated with vascular endothelial growth factor expression in squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Cancer: 109 : 483-490, 2003.

#### 2. 学会発表

1) 杉浦功一, 小澤壯治ほか. 局所進行癌に対する低用量 CDDP/5-FU による化学療法と放射線の同時併用療法の検討. 第57回日本食道学会, 京都, 2003.

2) 杉浦功一, 小澤壯治ほか. 化学放射線療法を施行した局所進行食道癌に対する salvage surgery. 第58回日本消化器外科学会, 東京, 2003.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiroya Takeuchi, Soji Ozawa, et al.	Cell cycle regulators and the Ki-67 labeling index can predict the response to chemoradiotherapy and the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus.	Ann Surg Oncol	10	792 - 800	2003
Junichi Matsuda, Yuko Kitagawa, Soji Ozawa, et al.	Significance of Metastasis Detected by Molecular Techniques in Sentinel Nodes of Patients with Gastrointestinal Cancer.	Ann Surg Oncol	11	250s-254s	2003
Hiroya Takeuchi, Soji Ozawa, et al.	Loss of p16 expression is associated with high vascular endothelial growth factor expression in squamous cell carcinoma of the esophagus.	Int J Cancer	109	483-490	2003

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：最も有効な術後標準治療を探索する目的で、局所進行食道癌を対象とした「低用量 CDDP/5FU + 放射線治療」と標準的な放射線・抗癌剤同時併用療法の有効性を比較する多施設共同研究のプロトコールが作製された。このプロトコールは JCOG で承認され、当施設でも倫理審査委員会の承認が得られたので、症例登録が開始される。

A. 研究目的

今日、食道がんの手術療法そのものはほぼ確立されている。したがって、さらなる治療成績向上を期待するには手術合併療法の開発が必要となっている。この手術合併療法は、現在まで確たる科学的検証も行われていないままに、各治療医の個人的判断で行われている。この状態を改善し、科学的根拠に基づいて最善の治療方針を社会に提示することにより、術後標準治療法を確立し、食道がんの治療成績を向上させる事を目的とする。

B. 研究方法

予後向上が期待される複数の術後治療法の有効性を比較するためには、その臨床研究を実行する組織をつくる必要がある。そのためには、以下の手順が必要となる。

- ①本研究班員の施設を中核として、JCOG 加盟施設から参加を募り、臨床研究プロトコール遂行組織を構成する。
- ②構成施設の合議にて共同研究プロトコールを作製する。
- ③症例登録および登録データの解析は、第三者機関としての JCOG データセンターにて行う。

この多施設共同研究で優位性が検証された術後治療法を公表することによって、術後標準治療として位置づける。

（倫理面への配慮）

計画された臨床研究は、参加各施設の倫理審査委員会の審査、承認を得た後に開始される。

C. 研究結果

具体的な多施設共同研究のプロトコールとして、「局所進行食道がんに対する Low dose FP/RT と Standard dose FP/RT とのランダム化第 II/III 相試験」のプロトコールが作製され、JCOG のプロトコール審査委員会の承認が得られた。研究計画に基づいて、当施設でも倫理審査委員会の審査を受け、

平成 16 年 3 月 24 日承認が得られた。したがって、当施設では、以後症例登録が可能となっている。

D. 考察

食道がんの放射線・抗癌剤同時併用療法として、放射線照射 60Gy に CDDP 70mg/m<sup>2</sup> (day 1, 22) + 5FU 700 mg/m<sup>2</sup> (day 1-4, 22-25) を併用する方法に関しては、有効性や有害反応の検証が完了し、標準法とされている。一方、低用量の CDDP/5FU を用いた化学療法や放射線・抗癌剤併用療法も、副作用が少なく、有効性の高い方法として、我が国では多くの施設で広く行われている。この低用量 CDDP/5FU を用いた治療は、実際は科学的評価が行われていないままに、散発的な経験の報告に基づいて行われているもので、その用量などの治療レジメンも単一でない。

今回の共同研究のために作製されたプロトコールは、低用量 CDDP/5FU + 放射線照射 60Gy の治療効果を、標準治療法として確立されている放射線・抗癌剤併用療法と比較して、有効性の高い方法を標準治療として公表し、食道がんの治療成績の向上に寄与しようとするものである。

この様に、厳密に科学的根拠に基づいた情報として、最も適切な治療法を社会的に公表する事を続けていくことが、食道癌全体の治療成績の向上に寄与すること大であると考えられる。

E. 結論

局所進行食道がん症例を対象として、低用量 CDDP/5FU の有効性を科学的に検証するための多施設共同研究プロトコールが完成し、当施設でも倫理審査委員会の承認が得られたので、症例登録が開始される。

F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Igaki H, Kato H et al. Prognostic evaluation of patients with clinical T1 and T2 squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus after 3-field lymph node dissection. Surgery 133:368-374, 2003.
  - 2) Fang W, Kato H. et al. Analysis of pulmonary complications after three-field lymph node dissection for esophageal cancer. Ann Thorac Surg; 76:903-908, 2003.
  - 3) 室 圭、加藤抱一、他、特集 食道癌治療－最近の話題 5 食道癌に対する根治的な放射線化学療法. 臨床消化器内科 18 : 1507-1514, 2003.
2. 学会発表
  - 1) Kato H. et al. A phase II trial of chemo-radioterapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9708). 39<sup>th</sup> American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, 2003.5.31-6.3.
  - 2) 日月裕司、加藤抱一、他、切除可能食道癌に対する化学放射線療法と Salvage 手術. 第 58 回日本消化器外科学会、(2003. 7.16-18. 東京)
  - 3) 板津慶太、加藤抱一、他、根治的放射線化学療法後の salvage surgery を施行した食道癌症例の検討. 第 65 回日本臨床外科学会総会. (2003.11.23-25.福岡)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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 清水秀昭 栃木県立がんセンター 第一病棟部長

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、「局所進行食道がんに対する低用量 FP / RT と通常用量 FP / RT とのランダム化第 II / III 相試験」の有用性を検討するための多施設共同臨床研究実施計画書の作成が終了した。当センターにおける登録体制を整備し、IRB の承認を得るため申請書を提出した。

A. 研究目的

遠隔臓器転移のない、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 相試験を行なう。そのための当センターにおける体制を構築する。

B. 研究方法

多施設共同研究への参加施設として登録体制を整備し、当センター IRB へ申請書を提出する。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

本試験で設定した対象例である完全切除不能な局所進行食道がんでは 1 年生存率 20%、5 年生存率は 5~8% と予後不良である。本邦では Cisplatin/5-FU の根治的放射線化学療法の位置付けに関する検討は緒についた段階であるが、本研究の対象例には Cisplatin/5-FU による放射線化学療法を推奨する報告が受け入れられ始めている背景を踏まえ、研究班参加施設の合意が得られた。

Cisplatin/5-FU の投与方法に関しては欧米で施行されているものが標準とされているが、本邦では両薬剤の少量分割投与 (Low-Dose PF) による、放射線増感作用 (有効性) と Standard PF に比較して毒性が軽度であり得る安全性の期待のもとに普及しつつ状況にある。このよう

な背景で本研究対象症例の治療成績の改善と共に、抗がん剤投与方法の確立のための多施設共同研究が計画された。

その共同研究に参加するため、当センターの体制を整備し、IRB へ申請書を提出した。

D. 考察

当センターにおける食道がん治療に関与する診断・治療医からなる食道がんカンファレンスが有効に機能することおよび臨床試験管理室に属する CRC・放射線技師などの研究協力者からなる体制が構築されることが再確認された。

E. 結論

多施設共同臨床研究実施計画書の作成が終了した。また、当センターにおける登録体制を整備し、IRB の承認を得るため申請書を提出した。

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

- (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が客観的比較データはない。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、多施設共同研究を計画し、JCOG 0303 として JCOG 臨床試験審査委員会の承認を受けた。現在院内 IRB の審査結果を待っており、次年度早期からの症例登録が可能であると予想している。

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

本研究目的に叶った新たな多施設共同研究をデザインし、これを遂行することにより、Standard Dose PF CRT (CDDP+5FU 併用放射線療法) と Low Dose PF CRT の効果、副作用等の優劣を比較する。

(倫理面への配慮)

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。昨年の分担研究報告書にも、当院で SDFPCRT と LDFPCRT を施行した症例の retrospective な比較の結果を報告したが、その様な方法では両治療法の優劣を論じられないことは明らかであった。今回、randomized trial として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

慎重な討議を重ね、以下のようなスタディデザインをとることとした。

1) 術後補助療法ではなく、敢えて切除不能局所進行食道癌症例を対象とする。何故なら、術後補助療法では術後の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が、SDFPCRT と LDFPCRT の比較は急務であり、より短い時間で結論の出るデザインをとらねばならない。

2) Randomized Phase II Trial → Phase III Trial の形態を取るのが妥当である。何故なら、

・比較可能なデータを得るためには第Ⅲ相試験を行う必要があるが、いきなり第Ⅲ相試験を行うには LDFPCRT の安全性の情報が不足しており第Ⅱ相試験が必要である。

・現時点では、Low Dose PF 放射線療法が Standard

PF 放射線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相試験の結果によって第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。

・第Ⅱ相試験で終了したとしても、Low Dose PF 療法と Standard PF 療法の比較可能なデータが提供出来る。

・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第Ⅲ相部分へ移行することが可能である。

・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。

・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。

3) Primary endpoint を全生存期間とする。何故なら CR は評価に bias がかかり誤差が多い。本試験の対象集団の予想される MST は約 10 ヶ月と短い。

4) Secondary endpoints は、完全奏効割合、治療完遂割合、PS 毎の治療完遂割合、有害事象発生とする。第Ⅱ相試験部分では探索的な secondary endpoints として、治療完遂割合、PS 毎の治療完遂割合を置く。何故なら、

完全奏効割合は JCOG9516 との比較性を保つために必要である。また、有害事象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。

5) 帰無仮説を「LDPFCRT 群の生存曲線が SDPF CRT 群のそれと等しい」とし、対立仮説を「LDPFCRT 群の生存曲線が大きく下回る」として Randomized Phase II を開始する。中間解析で帰無仮説が棄却された場合には試験を中止し、棄却できなかった場合は LDPFCRT の有効性(生存)以外のメリットが存在するかどうかやその段階で LDPFCRT よりも期待されるレジメンがあるかどうかを考慮して 1) 第Ⅲ相へ移行するかどうか、2) 第Ⅲ相部分を優越

性・非劣性どちらで行うかについて判断する。

6) 研究全体の予定登録数は phase II 部分で片側  $\alpha=0.1$  で各群 55 例合計 110 例、phase III に移行した場合、SDPF CRT の 1 年生存率を 40% と仮定し、10%未達の非劣性試験として  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$  の条件で phase II 部分もあわせて 1 群 182 例合計 364 例とする。このうち当科の登録可能症例数は過去 3 年間の該当症例数が年平均 7 例であることから、5 年間の登録期間中年間平均登録数 3 例として合計 15 例の登録を見込んでいる。

#### D. 考察

LDPFCRT 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 SDPF CRT 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。LDPFCRT を SDPF CRT 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 SDPF CRT 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 SDPF 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。さらに言えば、SDPF CRT 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、LDPFCRT 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。(LDPF 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 LDPFCRT と SDPF CRT 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 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、本研究により CRT の標準化が進めら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。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、プロトコルを作成した。既に 2004 年 2 月 20 日、JCOG 臨床試験審査委員会の承認を得た現在参加各施設において IRB の審査を待っている状態である、虎の門病院でも既に書類提出を終え、4 月の IRB での審査を待っている。プロトコルの完成度は高く、速やかに承認を得られるものと期待している。いよいよ症例登録に向けて努力をしていきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K, Ueno M, Mine S, Fukuda T, Sasaki K, Matoba S, Hayakawa T, Matsuda M, Hashimoto M, Sawada T, Watanabe G: Esophageal carcinoma with tracheal stenosis due to tumor invasion and long survival after chemoradiotherapy. *Diseases of the Esophagus*, 16:261-264, 2003

上野正紀, 宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 小椋泰久: m3・sm1 食道癌の浸潤形態とリンパ節転移に関する検討. *日本外科系連合学会誌*, 28(2):181-186, 2003, 4

宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 鶴丸昌彦, 小椋泰久: 切除断端陽性が疑われる食道癌に対する術前

化学放射線療法の評価. *日本外科系連合学会誌*, 28(4):690-697, 2003, 8

### 2. 学会発表

峯真司, 福田俊, 上野正紀, 木ノ下義宏, 堤謙二, 宇田川晴司: 口演, 術前化学療法が著効した Mt~Ut 食道表在癌の一例. 第 17 回 食道癌補助療法検討会, 2003, 2, 28, 東京

鶴丸昌彦, 梶山美明, 岩沼佳見, 服部公昭, 宇田川晴司: 口演, 食道癌の治療の現況. 第 26 回 日本医学会総会, 2003, 4, 5, 福岡

峯真司, 木ノ下義宏, 上野正紀, 堤謙二, 宇田川晴司: 口演, 気管 T4 症例に対して術前化学放射線療法・食道切除を行い、5 年以上生存中の 2 例. 第 18 回 食道癌補助療法検討会, 2003, 7, 11, 東京

木ノ下義宏, 宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 峯真司, 福田俊, 的場周一郎, 早川健, 松田正道, 橋本雅司, 澤田壽仁, 渡邊五朗, 鶴丸昌彦: サージカルフォーラム, 他臓器浸潤食道癌症例に対する根治的放射線療法と術前化学放射線療法の臨床病理学的検討. 第 103 回 日本外科学会, 2003, 6, 6, 札幌

宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 福田俊, 飯塚敏郎, 星原芳雄, 岡崎篤, 奥田逸子: 要望演題, 非治癒的因子を持った食道癌に対する集学的治療の検討. 第 57 回 日本食道学会学術集会, 2003, 6, 27, 京都

堤謙二, 宇田川晴司, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 福田俊, 澤田壽仁, 渡邊五朗, 岡崎篤, 鶴丸昌彦: シンポジウム, 食道癌集学的治療における Salvage Surgery の意義. 第 58 回 日本消化器外科学会, 2003, 7, 16, 東京

福田俊, 上野正紀, 宇田川晴司, 峯真司, 木ノ下義宏, 松田正道, 堤謙二, 橋本雅司, 澤田壽仁, 渡邊五朗: ポスター, 食道表在癌再発症例の検討. 第 58 回 日本消化器外科学会, 2003, 7, 16, 東京

木ノ下義宏, 宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 峯真司, 福田俊, 澤田壽仁, 渡邊五朗: ワークショップ, 食道癌根治的放射線療法後の再発に対する Salvage surgery の意義. 第 65 回 日本臨床外科学会総会, 2003, 11, 13, 福岡

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しJCOGでの承認を得た。現在、当施設のIRB/IECに申請中であるが、近々承認が得られ開始の予定である。当試験のprimary endpointは、median survival time (MST)であり、通常量と低用量のCDDP/5-FUに放射線治療同時併用療法を行う無作為比較試験であり、第II相から第III相試験への移行は、非劣勢の成績を基に決定される。現在、胸部食道癌の大半は、早期もしくは高度進行癌であることから、症例登録には問題がないものと考えられるが、低用量CDDP/5-FUの有用性については、実際の臨床試験の成績で判定しなければならない。

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（晩期毒性）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) 適格規準

- ① 組織診断で食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上

皮癌、類基底細胞癌のいずれか）の診断が証明されている。

- ② 食道造影にて、腫瘍が胸部食道に限局する。切除不能なT4症例。即ち、画像診断によつて即ち、下記の条件を全て満たす。

i) 原発巣の口側端と食道内転移の口側端がいずれも胸骨上縁を越えない。

ii) 原発巣の肛門側端と食道内転移の肛門側端がいずれも食道・胃接合部を越えない。

- ③ CTと触診で切除不能と診断される。

- ④ CT診断で遠隔臓器転移を認めない

- ⑤ 登録前の画像診断もしくは臨床的に、食道気道瘻または食道縦隔瘻を認めない。

- ⑥ 他の癌腫の治療を含めて化学療法・放射線治療の既往がなく、食道癌に対して内視鏡的粘膜切除術を除く全治療がない。

- ⑦ 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。

- ⑧ PS (ECOG)が0, 1, 2のいずれかである。

- ⑨ 下記のすべての条件を満たす。

WBC $\geq$ 4000/ $\mu$ l, Hb $\geq$ 10 g/dl, PLT $\geq$ 100,000/ $\mu$ l, T.B.  $\leq$ 1.2 mg/dl and GOT/GPT $\leq$ U LN $\times$ 2, CCR $\geq$ 60ml/min/body, PaO $_2$  $\geq$ 70torr

- ⑩ 患者本人から文書で同意が得られている。

2) 除外条件

- ① 活動性重複癌。

- ② 妊娠中・妊娠の可能性のある、または授乳中の女性。

- ③ 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と思われる。

- ④ ステロイド剤の継続的な全身投与を受けている。