

- ⑤ HBs抗原が陽性である。
- ⑥ インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- ⑦ 3ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- ⑧ 重篤な合併症を有する。
- ⑨ 活動性の細菌、真菌感染症を有する。

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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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)

当試験は、本邦でも個々の施設では既に広く施行されている治療法であるが、実際の研究を実施するにあたり、作成された臨床試験実施計画書並びに患者説明文書を当大学のIRB/IEC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し、JCOG臨床試験審査委員会承認を受けた。そこで直ちに、当施設においても倫理委員会に申請し、現在審査待ちの状態であるが、平成16年4月末には承認が得られ試験を開始する予定である。また、実施にあたっての問題としては、第II相試験から開始され第III相へと移行するが、低

用量のCDDP/5-FU投与では、長期間の入院が余儀なくされることで、現在の包括医療体制からすると不利な状況にある。しかしながら、わが国の多くの施設で既に低用量のCDDP/5-FU投与が標準治療の如く施行されており、多少の不利益は黙殺してでも当臨床試験を実施し、標準的なCDDP/5-FU投与方法を確立する必要がある。年間の登録予定症例数は、約10例程度と考える。

### 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、投与量や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無作為比較試験によって科学的に検証し、信頼性の高い試験結果を公表し、その結果に基づいて治療が行われる必要がある。わが国では、多剤併用療法の臨床試験は医師主導型試験として施行するしか方法がなく、わが国の食道癌治療の主体を担っているJCOGのGEOG groupが率先してより有効な標準治療の確立に努めなければならないと考える。

### 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、プロトコルを作成し、JCOG臨床試験審査委員会での承認が得られ、実際の臨床試験の実施が行えるようになった。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 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. Fujii T, Nakagawa S, Hanzawa M, Sueyoshi S, Fujita H, Shirouzu K, Yamana H: Immunohistochemical study of cell cycle-related factors, oncogene expression, and cell proliferation in adenocarcinoma developed in Barrett's esophagus. *Oncol Reports* 10(2):427-431, 2003.

2. Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, Fujii T, Toh U, Mine T, Sasahara H, Sudo T, Matono S, Yamana H, Shirouzu K.: Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: Comparing the short- and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy. *World J Surg* 27(5):571-579, 2003.

3. Ogata Y, Fujita H, Yamana H, Sueyoshi S, Shirouzu K.: Expression of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in node-positive squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: Long-term follow-up study. *World J Surg* 27(5): 584-589, 2003.
  4. Heroor A, Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, Toh U, Mine T, Sasahara H, Sudo T, Matono S, Yamana H, Shirouzu K.: Adjuvant chemotherapy after radical resection of squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: who benefits? A retrospective study. *Dig Surg* 20(3): 229-235, 2003.
  5. Sudo T, Sueyoshi S, Fujita H, Yamana H, Shirouzu K.: Esophageal perforation caused by a press-though pack. *Dis Esophagus* 16(2):169-172, 2003.
  6. Mine T, Gouhara R, Hida N, Imai N, Azumi K, Rikimaru T, Katagiri K, Nishikori M, Sukehiro A, Nakagawa M, Yamada A, Aizawa H, Shirouzu K, Itoh K, Yamana H.: Immunological evaluation of CTL precursor-oriented vaccines for advanced lung cancer patients. *Cancer Sci* 94(6): 548-556, 2003.
  7. Tanaka S, Harada M, Mine T, Noguchi M, Gohara R, Azuma K, Tamura M, Yamada A, Morinaga A, Nishikori M, Katagiri K, Itoh K, Yamana H, Hashimoto T.: Peptide vaccination for patients with melanoma and other types of cancer based on pre-existing peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte precursors in the periphery. *J Immunother* 26(4): 357-366, 2003.
  8. Sato Y, Shomura H, Macda Y, Mine T, Une Y, Akasaka Y, Kondo M, Takahashi S, Shinohara T, Katagiri K, Sato M, Okada S, Matsui K, Yamada A, Yamana H, Itoh K, todo S: Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide. *Cancer Sci* 94(9): 802-808, 2003.
  9. Matono S, Tanaka T, Sueyoshi S, Yamana H, Fujita H, Shirouzu K: Bystander effect in suicide gene therapy is directly proportional to the degree of gap junctional intracellular communication in esophageal cancer. *Int J Oncol* 23(5): 1309-1315, 2003.
  10. Nakagawa S, Fujii T, Yokoyama G, Kazanietz M G, Yamana H, Shirouzu K: Cell growth inhibition by all-trans retinoic acid in SKBR-3 breast cancer cells: involvement of protein kinase C $\alpha$  and extracellular signal-regulated kinase motogen-activated protein kinase. *Mol Carcinog* 38(3): 106-116, 2003.
  11. 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, Fukuda H.: 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(24): 4592-4596, 2003.
  12. Kubota M, Sueyoshi S, Fujita H, Fujii T, Yamana H, Shirouzu K: Spontaneous regression in small cell esophageal carcinoma. *Jpn J Thoracic Cardiovasc Surg* 51(12): 660-664, 2003.
  13. 唐 宇飛、山名秀明、木戸浩一郎、峯 孝志、藤井輝彦、堀内彦之、笹富輝男、石橋生哉、藤田博正、白水和雄: 癌局所療法としての細胞免疫療法による癌患者免疫状態への影響とその臨床効果。癌と化学療法30(11): 1566-1570, 2003.
  14. 田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、白水和雄、藤田博正: 再発食道癌に対するDocetaxel, 5-FU, CDDPを用いた化学療法 -Pilot Studyとして-。癌と化学療法30(12): 1955-1958, 2003.
- 1-2. 論文発表 (総説・プロシーディング・その他)
1. 峯 孝志、伊東恭悟、山名秀明: 腫瘍ワクチン療法: テーラーメイド型ペプチドワクチン創薬への展開。Surgery Frontier 10(4):380-384, 2003.
  2. 山名秀明: 食道癌の集学的治療。外科 65(9): 1076-1080, 2003.
- 1-3. 論文発表 (著書)
1. 山名秀明、伊東恭悟: 2. 癌ワクチン。臨床腫瘍学3版、日本臨床腫瘍学会編、癌と化学療法社、pp326-336, 東京、2003.
2. 学会発表
- 2-1. 海外学会発表(口頭・ポスター発表)
    1. H. Kato, H. Udagawa, A. Togo, N. Ando, O. Tanaka, M. Shinoda, K. Aogi, H. Yamana, H. Shimizu, H. Fukuda: A phase II trial of chemo-radiotherapy in patients with Stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study(JCOG9708). 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology(ASCO)(2003. 5. 31-6. 3; Chicago)
  - 2-2. 国内学会発表
    1. 末吉 晋、藤田博正、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、主藤朝也、唐 宇飛、山名秀明、白水和雄: 食道癌に対する総合的治療戦略-内視鏡的治療から再発利用まで。第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)
    2. 唐 宇飛、木戸浩一郎、白水和雄、山名秀明: 進行癌患者培養自己活性化リンパ球中のCD4+CD25+T細胞deletionによる免疫抑制解除の試み。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

3. 笹富輝男、宮城佳昭、鳥越昇二郎、佐藤裕一郎、福光眞真、岸本幸也、的野敏子、金澤昌満、石橋生哉、荒木靖三、緒方 裕、山名秀明、伊東恭悟、白水雄：術後再発大腸癌に対する免疫化学療法。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

4. 佐藤裕二、前田好章、正村裕紀、高橋周作、山名秀明、伊東恭悟、藤堂 省：高度進行スキルス胃癌に対するPeptide Vaccine療法は有効である。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

5. 田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、藤田博正、白水雄：再発食道癌に対するDocetaxel/CDDP/5-FUを用いた化学療法。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

6. 峯 孝志、山名秀明、高森信三、末吉 晋、白水雄、伊東恭悟：高度進行肺癌に対するCTL precursor-orientedペプチドワクチン療法第I相臨床試験の解析。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

7. 藤井輝彦、唐 宇飛、横山吾郎、三島麻衣、小池健太、弥永 浩、木戸浩一郎、白水雄、山名秀明：難治性再発乳癌に対するハーセプチンと自己活性化リンパ球の併用による免疫療法。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

8. 横山吾郎、藤井輝彦、弥永 浩、小池健太、三島麻衣、唐 宇飛、矢原敏郎、白水雄、山名秀明：乳癌培養細胞株SKBR-3におけるprotein kinase C(PKC)  $\delta$  と細胞周期に関する基礎的検討。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

9. 笹原弘子、末吉 晋、田中寿明、主藤朝也、的野 吾、唐 宇飛、峯 孝志、山名秀明、藤田博正、白水雄：食道癌切除術後の再発形式の検討—特に骨転移の増加について—。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

10. 小池健太、藤井輝彦、横山吾郎、三島麻衣、弥永 浩、矢原敏郎、唐 宇飛、白水雄、山名秀明：甲状腺乳頭癌細胞株NPAIにおける細胞内シグナル伝達機構と細胞周期に関する基礎的検討。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

11. 的野 吾、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、唐 宇飛、峯 孝志、主藤朝也、山名秀明、藤田博正、白水雄：食道癌術後他癌死の検討。

第103回日本外科学会学術集会 (2003. 6. 17-19, 札幌)

12. 嶋田 裕、塩崎 均、山名秀明、磯野可一、今村正之：食道癌の分子生物学的解析のための多施設共同研究の提言。

第57回日本食道学会総会 (2003. 6. 27-28, 京都)

13. 山名秀明、唐 宇飛、峯 孝志、油谷 茂、藤井輝彦、田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、藤田博正、伊東恭悟：食道臨床と免疫。

第57回日本食道学会総会 (2003. 6. 27-28, 京都)

14. 末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、田中優一、山名秀明、藤田博正、白水雄：アカラシア合併T4食道癌に対するバイパス手術。

第57回日本食道学会総会 (2003. 6. 27-28, 京都)

15. 田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、白水雄、藤田博正：進行食道癌に対する集学的治療。

第57回日本食道学会総会 (2003. 6. 27-28, 京都)

16. 濱口哲弥、室 圭、加藤抱一、西巻 正、大津 敦、小澤壮治、長井 鑑、青山法夫、青儀健二郎、石田 薫、井手博子、篠田雅幸、嶋田 裕、山名秀明、安藤暢敏：進行食道癌および切除後再発例に対するネダプラチン+5FU併用療法の第II相試験—JCOG9905。

第57回日本食道学会総会 (2003. 6. 27-28, 京都)

17. 的野 吾、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、唐 宇飛、峯 孝志、山名秀明、藤田博正、白水雄：食道癌と他臓器重複癌との検討—とくに他臓器癌死について。

第57回日本食道学会総会 (2003. 6. 27-28, 京都)

18. 櫻原正樹、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、矢原敏郎、山名秀明、藤田博正、白水雄：急激な臨床経過をたどった食道小細胞癌の1例。

第57回日本食道学会総会 (2003. 6. 27-28, 京都)

19. 笹原弘子、末吉 晋、田中寿明、的野 吾、唐 宇飛、峯 孝志、山名秀明、藤田博正、白水雄：当科における食道表在癌に対する治療方針と光線力学的治療(PDT)の位置付け。

第57回日本食道学会総会 (2003. 6. 27-28, 京都)

20. 野尻 久雄、山名 秀明：内因性ヒト大腸癌細胞分化誘導物質GM3によるGADD遺伝子ファミリーの発現誘導。

第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)

21. 小池 健太、藤井 輝彦、白水 和雄、桑野 信彦、山名 秀明：甲状腺乳頭癌細胞株 NPAにおけるprotein kinase C  $\delta$  (PKC  $\delta$ ) と細胞周期に関する基礎的検討  
第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)
22. 中村 寿、高森 信三、藤井 輝彦、福永 真理、白水 和雄、桑野 信彦、山名 秀明：非小細胞肺癌株に対する gefitinib と trastuzumab の併用効果。  
第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)
23. 竹田津 宏子、原田 守、峯 孝志、由谷 茂、七條 茂樹、山田 亮、岡村 孝、山名 秀明、佐田 通夫、伊東 恭悟：血液悪性腫瘍における上皮癌関連抗原の発現と抗原ペプチドによるワクチン療法。  
第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)
24. 唐 宇飛、山名 秀明、木戸 浩一郎、石橋 生哉、藤井 輝彦、白水 和雄：癌患者自己腫瘍細胞リンパ球混合培養系 (MLTC) における CD4+CD25+T 細胞の除去による免疫抑制解除。  
第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)
25. 峯 孝志、佐藤 裕二、野口 正典、笹富 輝男、合原 るみ、津田 尚武、田中 聖子、正村 裕樹、白水 和雄、藤堂 省、山田 亮、山名 秀明、伊東 恭悟：癌ペプチドワクチン療法における予後判定マーカーの検討。  
第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)
26. 藤井 輝彦、小池 健太、白水 和雄、桑野 信彦、山名 秀明：epigallocatechin gallate (EGCG) の乳癌発癌予防効果と抗腫瘍効果に関する基礎的検討。  
第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)
27. 正村 裕紀、佐藤 裕二、前田 好章、峯 孝志、山田 亮、山名 秀明、藤堂 省、伊東 恭悟：高度進行・再発胃癌に対する CTL precursor-oriented 癌ペプチドワクチンの第一相臨床試験。  
第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)
28. 山田 亮、峯 孝志、合原 るみ、笹富 輝男、野口 正典、津田 尚武、望月 一生、田中 聖子、正村 裕紀、佐藤 裕二、山名 秀明、伊東 恭悟：テラーメイドワクチン投与患者における抗ペプチド抗体と臨床予後との相関。  
第62回日本癌学会総会 (2003. 9. 25-27, 名古屋)
29. 室 圭、西巻 正、大津 敦、小澤壮治、永井 鑑、青山法夫、青儀健二郎、石田 薫、井手博子、篠田雅幸、嶋田 裕、山名 秀明、加藤抱一、安藤暢敏：W12-3 進行および切除後再発食道癌に対するネダプラチン+5FU併用療法の第II相臨床試験—JCOG 9905—。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
30. 末吉 晋、藤田博正、笹原弘子、田中寿明、的野 吾、山名 秀明、白水和雄：VS5-5 広範囲食道粘膜癌に対するEMRとPDTの組み合わせ療法。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
31. 田中寿明、末吉晋、笹原弘子、的野吾、山名 秀明、白水和雄、藤田博正：OS4-1 再発食道癌に対する Docetaxel を用いた化学療法 -second lineとしての有効性-。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
32. 的野 吾、藤田博正、田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、山名 秀明、白水和雄：OS60-1 T4食道癌に対する化学放射線療法の成績と食道切除の意義。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
33. 由谷 茂、山田 亮、峯 孝志、田中正俊、高尾由香里、鳥村拓司、山名 秀明、伊東恭悟、佐田通夫：OS101-1 肝細胞癌に対する癌ペプチド療法臨床試験について。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
34. 笹富輝男、鳥越昇二郎、宮城佳昭、佐藤裕一郎、福光賞真、木戸浩一郎、的野敬子、金澤昌満、石橋生哉、荒木靖三、緒方 裕、山名 秀明、伊東恭悟、白水和雄：OS101-2 術後再発大腸癌に対する免疫化学療法における免疫応答。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
35. 唐 宇飛、白水和雄、山名 秀明：OS102-4 集学的治療としての難治性進行癌に対する細胞免疫療法の役割。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
36. 峯 孝志、山名 秀明、田中寿明、武田仁良、由谷 茂、末吉 晋、孝富士喜久生、藤田博正、青柳慶史朗、白水和雄：OS115-4 TS-1&タキソール併用療法臨床試験における薬剤血中濃度測定と臨床評価。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
37. 木戸浩一郎、唐 宇飛、山名 秀明、石橋生哉、白水和雄：PS1-10 Proteasome Inhibitor と活性化リンパ球による抗腫瘍作用の相乗効果。  
第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10. 22-24, 札幌)
38. 末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、森 直

樹、山名秀明、藤田博正、白水和雄：食道癌におけるsalvage手術の検討。

第65回日本臨床外科学会総会（2003. 11. 14-15, 福岡）

39. 唐 宇飛、峯 孝志、笹富輝男、木戸浩一郎、藤井輝彦、堀内彦之、石橋生哉、荒木靖三、白水和雄、由谷茂、山名秀明：免疫細胞療法を用いた難治性進行癌の集学的治療。

第16回日本バイオセラピー学会学術集会総会（2003. 12. 4-5, 富山）

40. 藤井輝彦、唐 宇飛、弥永 浩、三島麻衣、笹富輝男、白水和雄、山名秀明：患者自己活性化リンパ球とハーセプチン併用による難治性乳癌に対する免疫療法  
第16回日本バイオセラピー学会学術集会総会（2003. 12. 4-5, 富山）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 青山 法夫 神奈川県立がんセンター 消化器外科（食道）部長

研究要旨 食道癌に対する Low Dose Cisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法は、標準的な Cisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法に比し、消化器症状が少なく、照射中の骨髄抑制が比較的軽度で、照射を中断せずに同等以上の局所効果が期待できる等が明らかとなった。

A. 研究目的

Cisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法は、照射単独に比べ高い局所効果が期待できるが、化学療法剤（主にCisplatin）の消化器症状（悪心・嘔吐）や腎毒性が問題となる。また、治療中の骨髄抑制の出現により照射を中断せざるを得ないことがある。標準的なCisplatin/ 5-FUを併用をLow Dose Cisplatin/ 5-FUにすることにより、消化器症状や腎毒性を軽減でき、食道癌に対して同等以上の治療効果が期待できるかを検討すること。

B. 研究方法

食道癌で、癌病巣が照射野内に収まり、重要臓器の機能が保たれており、化学放射線療法が可能な患者を対象として、Low Dose Cisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法を施行し、効果と安全性について検討した。

（倫理面への配慮）

外科治療困難例に対して、標準的な高用量のCisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法とLow Dose Cisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法の違いについて説明し、同意の得られた患者に対して、Low Dose Cisplatin/ 5-FU併用療法を行った。

C. 研究結果

2002年4月～2003年12月まで期間に12例にLow Dose Cisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法を施行した。レジメンは照射日（2Gy/日）にCisplatin 4mg/m<sup>2</sup>、5-FU 200mg/m<sup>2</sup>を原則として照射終了（60Gy）

まで同時併用した。対象は食道扁平上皮癌で、術後頸部・縦隔再発3例、初発例が9例であった。初発例の進行度（TNM）はStage I: 2例、II: 1例、III: 3例、IV: 3例であった。奏効率は58.3%で、CR率は16.7%であった。有害事象はGrade4は認めず、grade3がWBC3例（25%）、Hb1例（8.3%）、血小板2例（16.7%）であった。

D. 考察

食道癌に対するLow Dose Cisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法は骨髄抑制による照射中断は少なく、他の有害事象も軽度であった。

E. 結論

食道癌に対するLow Dose Cisplatin/ 5-FU・放射線同時併用療法は高用量のものに比べて効果も遜色なく、有害事象が軽度で臨床的に有用である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的所有権の取得状況（予定も含む）

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 中村 努 東京女子医科大学講師

研究要旨 食道がんに対し低用量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法が有効であるかを検証するため通常量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行うこととなり、施設の倫理委員会の承認を得たのち登録開始される。

A. 研究目的

局所進行食道がん患者に対して低用量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法と通常量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法と比較する（ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験）を行う。

B. 研究方法

低用量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法は第Ⅰ/Ⅱ相の用量設定試験を行った。T4M1 食道がん患者をデータセンターに登録し、低用量と通常量の Cisplatin, 5-FU にランダム化し振り分けて治療しその生存率を比較する。（倫理面への配慮）患者に試験内容を説明し試験参加を同意された者のみ登録し、不参加または同意を撤回した場合も不利益を生じないように配慮している。

C. 研究結果

低容量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われ当施設からも登録し、レベル2の Cisplatin 4 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup> が推奨量とされた。そして、通常量とのランダム化比較試験が開始される。

D. 考察

低容量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法を単独で第Ⅱ相試験を行うとその結果の良悪にかかわらず認知された方法となってしまう可能性がある。そこで、従来から行われている通常量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法とランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行うこととなった。

E. 結論

低用量と通常量の Cisplatin, 5-FU による化学放射線療法とランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行うことになり、順調に症例が集積され結果がでることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

中村 努, 他：進行食道癌に対する Nedaplatin + 5-FU 化学放射線療法の治療成績. 癌と化学療法 30, 6, 803-807, 2003.

2. 学会発表

中村 努, 他：進行食道癌に対する初期治療別の成績と治療個別化の可能性. 第57回日本食道学会学術集会, 京都, 2003年

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 河野辰幸 | 東京医科歯科大学 食道・胃外科

研究要旨 局所進行胸部食道癌に対する低容量Cisplatin/5Fu・放射線併用療法の治療成績を、ランダム化第Ⅱ／第Ⅲ相試験により検証することは臨床的意義が大きい。

A. 研究目的

局所進行食道癌の治療をより効果的に行うため、毒性が軽いとの印象から既にしばしば行われている低容量Cisplatin/5Fu (FP)・放射線療法の臨床的意義を、標準的用法のFP・放射線療法との比較から明らかにする。

B. 研究方法

局所進行胸部食道癌に対する化学放射線治療の内容を検討し、低容量FP・放射線療法と標準的用法のFP・放射線療法との臨床的比較試験を計画、実施する。学内のIRBでの審査を経ることも含め、十分倫理面で配慮する。

C. 研究結果

低容量FPの内容を決定するために実施されたJCOG食道癌グループ内の5施設で行ったT4/M1症例への第Ⅰ／Ⅱ相試験の結果、Cisplatin 4mg/mm<sup>2</sup>/日、5Fu 200mg/mm<sup>2</sup>/日が推奨容量とされた。なお安全性の情報が不足している低容量FP・放射線療法の有効性、安全性を評価するとともに、標準的治療法としての位置づけを検討するためには、ランダム化第Ⅱ／Ⅲ相試験を採用すべきと考えられた。

D. 考察

低容量FP・放射線療法が確実な根拠無く行われ続けることには問題がある。本試験の実施により、局所進行胸部食道癌に対する効果と、標準的治療法の一つになり得るか否かが明らかになると期待される。

E. 結語

低容量FP・放射線療法の安全性、効果を検証するとともに、標準的用法のFP・放射線治療との異同を判定するためにはランダム化第Ⅱ／Ⅲ相試験が必要である。JCOGグループによる多施設共同研究により十分な症例の解析が可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
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。



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 松原 久裕 千葉大学大学院医学研究院講師

研究要旨:食道癌は予後不良の癌であったが、集学的治療の発達により予後の向上を認めている。非切除例の予後はなお不良であり、特に T4 食道癌は約 15%を占め新たな治療法の展開が予後向上には重要である。近年 CDDP,5-FU を用いた放射線化学療法の良い成績が報告されており、当科においても良好な奏効率を得ており標準治療となっている。また、CDDP を少量分割で用いる方法が普及し始めているが標準治療とのランダム化比較試験は行われておらず、用量・用法の標準化が急務である。現時点での標準治療としての CDDP/5-FU 併用放射線治療と低用量 CDDP/5-FU 放射線治療とのランダム化第 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での承認をうけ現在、倫理審査委員会にて審査中である。承認され次第登録を開始する。

#### A. 研究目的

食道癌は予後不良の癌であったが、集学的治療の発達により予後の向上を認めている。非切除例においてはなお予後不良であり、特に T4 食道癌は約 15%を占め新たな治療法の展開が予後向上には重要である。近年 CDDP,5-FU を用いた放射線化学療法の良い成績が数多く報告され、当科においても良好な奏効率を得ている。また、CDDP を少量分割で用いる方法が普及し始めているが標準治療とのランダム化比較試験は行われておらず、この治療法の有用性を検討する。

#### B. 研究方法

内視鏡生検にて食道癌が証明され、切除不能と判断された胸部食道癌であり、遠隔臓器転移を認めない PS0-2、年齢が20歳以上75歳以下である症例が対象となる。ランダム割付を行い CDDP 70mg/m<sup>2</sup> Day1,29, 5-FU 700mg/m<sup>2</sup> Day1-4,29-32 の一括投与を2回施行する標準治療群とCDDPを4mg/m<sup>2</sup>, 5-FUを200mg/m<sup>2</sup>を放射線治療と同時に連続して施行する2群に振り分ける。放射線照射はいずれも総線量60Gyを行う。

Primary endpoint を全生存期間として計110例の第 II 相試験を行う。さらに非劣性の第 III 相試験として計364例の症例を登録する。Secondary endpoint は完全奏効率、治療完遂割合、PS毎の治療完遂割合、有害事象発生とした。また、CR例については経過観察、CRに至らないが切除可能となった症例については外科切除を選択可能とした。

(倫理面への配慮)

当研究はヘルシンキ宣言に則り作成され、JCOG の効果・安全性評価委員会の承認を必要としており、JCOG臨床試験審査委員会から平成16年2月20日承認を受けた。現在、当大学の倫理審査委員会にて審査中である。症例登録はこの委員会での承認後となる。

#### C. 研究結果

この試験による結果については登録期間が第 II,III 相両試験で計6年である。当初計画した第 II 相試験では第 III 相試験の結果を待たず低用量持続療法が汎用されてしまう危険性が高く、その後の第 III 相試験の施行の実施が困難になることが討論され、今回採用されたランダム化第 II/III 相試験となった。この試験は直接第 III 相試験を行うには安全性の情報が十分でなく、症例の集積が難しい食道癌において第 II 相試験の登録症例が第 III 相試験へ移行可能であり、II 相試験の結果によって第 III 相試験を優越性あるいは非劣勢試験のいずれかのデザインで行うか適切判断が可能であるという利点がある。

放射線治療に関してはリンパ節転移を認めない領域への予防照射は肺臓炎、放射線皮膚炎など有害事象が増加、salvage 手術において合併症が増加する可能性を否定できないこと、対象症例での本治療における原発巣の消失は多く見込んでも30%であり、原発巣が残存した症例の予防照射は意義がないことなど利点が上まわると判断できないため施行しないこととした。

当科におけるこれまでの検討では切除不能症例の予後は極めて不良であり、CR の得られない症例について切除可能な場合は外科切除を選択している。手術死亡は認めておらず手術は安全に施行可能であり、特に治療効果が Grade 2, 3 の症例あるいは pN(-)であった症例の予後は加療前 Stage IV である症例にもかかわらず、予後は良好であり特に pN(-)症例は3年生存率 83.3%であった。

Salvage 手術においても安全に施行可能であり4年生存率は 24.6%、同時期の非切除症例の1年生存率が 10%であることを考慮すると大変有意な治療である。

#### D. 考察

低用量持続療法の有効性・安全性が未だ確認され

ていない状況での比較試験は情報不足にて問題がある。第 II 相試験で有用性が確認された場合、改めて第 III 相試験を行うことなくこの治療法が選択され比較試験が困難になることが予想されこの第 II/III 相試験を作成した。エンドポイントに関してCR率はバイアスかかり誤差が多く、MSTが約10ヶ月と短いため全生存期間とした。PSごとの治療完遂率を検討することにより低用量の有用性を評価する。全身状態が不良な症例においても低用量PF放射線治療が施行可能か判断する指標となりうる。

低用量持続治療の症例において切除可能となった症例の外科治療も標準治療との比較検討が原発巣・リンパ節への組織学的治療効果判定を用いることにより可能となり、その後の生存期間の検討により手術を選択できる場合の補助療法としての有用性についても今後検討を加えていくことが可能となる。

#### E. 結語

あらたな局所進行食道癌に対する標準治療確立のため現時点での標準治療としての CDDP/5-FU 併用放射線治療と低用量 CDDP/5-FU 放射線治療とのランダム化第 II/III 相試験のプロトコールを作成、JCO G臨床試験審査委員会の承認をうけた。現在、当大学大学院 医学研究院の倫理審査委員会にて審査中であり、承認後に症例登録を開始する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・松原久裕、落合武徳： T4 食道癌の治療. 外科治療、87:369-374,2002.
- ・松原久裕、落合武徳： 千葉大学先端応用外科の手術方針と手技. 手術、57:399-406,2003.
- ・松原久裕、落合武徳： 外科におけるRCTの問題点 I.食道癌 1. 食道外科. 外科、65:1004-1010,2003.
- ・松原久裕、岡住慎一、落合武徳： 最近の癌再発の診断法と治療法 I.食道癌 2.治療. 外科、66:256-261,2004.

##### 2. 学会発表

- ・松原久裕、舟波裕、岡住慎一、島田英昭、鍋谷圭宏、宮澤幸正、松下一之、阿久津泰典、川島太一、西森孝典、羽成直行、小出義雄、落合 武徳：高度進行食道癌に対する術前放射線化学療法の有効性と今後の展開. 第102回日本外科学会 (2002.4)
- ・松原久裕、舟波裕、岡住慎一、島田英昭、鍋谷圭宏、星野敏彦、白鳥亨、西森孝典、羽成直行、落合武徳：シンポジウム 食道癌外科治療の適応と限界再発からみた食道癌に対する標準治療としての外科治療の限界と展望. 第57回日本消化器外科学会 (2002. 7)
- ・松原久裕、岡住慎一、島田英昭、宮澤幸正、鍋谷圭宏、菅谷 睦、青木泰斗、白鳥 亨、松下一之、羽成直行、森 幹人、西森孝典、坂田治人、星野敏彦、

宮崎信一、落合 武徳：サージカルフォーラム 低侵襲化手術とP53を分子標的とした食道癌治療戦略 第103回日本外科学会(2003. 4)

・松原久裕、岡住慎一、島田英昭、鍋谷圭宏、菅谷睦、青木泰斗、白鳥 亨、羽成直行、西森孝典、落合武徳：シンポジウム 食道癌治療における salvage 手術の位置付け 食道癌に対する salvage 手術と術前化学放射線治療の有用性の検討. 第58回日本消化器外科学会 (2003. 7)

・松原久裕、菅谷 睦、岡住慎一、島田英昭、鍋谷圭宏、青木泰斗、白鳥 亨、、羽成直行、松下一之、西森孝典、坂田治人、森 幹人、星野 敢、宮澤幸正、落合武徳：食道癌に対する根治的放射線治療後の salvage 手術の有用性. 第65回日本臨床外科学会 (2003. 11)

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 田中乙雄 新潟県立がんセンター新潟病院 院長

研究要旨

切除不能進行食道がんに対する標準治療の確立を目的に低用量化学療法放射線同時併用療法と通常用量化学療法放射線同時併用療法とのランダム第Ⅱ/Ⅲ相試験をおこなうことを計画した。本臨床試験の結果は切除不能食道がん治療に於ける標準治療の確立の一助となるものとする。

A. 研究目的

遠隔臓器転移例を除いた切除不能進行食道がんに対する低用量化学療法放射線同時併用の有用性を評価するため通常用量化学療法放射線同時併用療法とのランダム第Ⅱ/Ⅲ相試験をおこなうことを目的とする。初発の局所進展型 T4 および照射可能な範囲に M1 リンパ節転移を有する症例を対象とする。Primary endpoint として生存期間の中央値、secondary endpoint として CR 率、CR 例の TTP(Time to progression)、有害反応/有害事象、食道がん治療における効果判定法を評価する。

B. 研究方法

臨床診断により切除不能と診断された進行食道がんを施設を割付調整因子とするランダム割り付けにより A 群（通常用量化学療法放射線同時併用療群）、B 群（低用量化学療法放射線同時併用療群）のいずれかを決定する。薬剤の投与量、投与方法は A 群 CDDP70mg/m<sup>2</sup>div(day1,day29),5-FU700mg/m<sup>2</sup>(day1~4,Day29~32) B 群 CDDP4mg/m<sup>2</sup>div(5日間/週 X6週)、5-FU200mg/m<sup>2</sup>/day civ (5日間/週 X6週) であり。放射線治療は A,B 群とも 60Gy/30fr/6w (5日間/週 X6週) 施行する。

（倫理面への配慮）

本研究は JCOG 食道がんグループの共同研究であり、JCOG の臨床試験審査委員会の承認を得た上で各施設の倫理委員会の承認得て施行する。実施にあつ

ては、本試験の適応である理由、治療成績の現状、本試験の目的、使用する薬剤名、予想される有害反応、有害事象いつでも治療を拒否できること。またそのことで治療上の差別を受けないことを患者本人に説明した上で同意を得ることになっており同意した場合、施設の規定に従った書式の同意書を用い、説明をした医師よ説明を受け同意した患者名と、同意を得た日付を記載し、各々自筆により署名する。

### C. 研究結果

低用量化学療法放射線同時併用療法（Low-DoseFP.放射線療法）は毒性が軽いとのイメージのみで我が国の日常臨床で汎用されてきた。JEOG ではその現状を打破し、Low-DoseFP.放射線療法に評価をくだす事を目的とし、本治療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、この場合 Low-DoseFP.放射線療法は治療選択の一つにはなりうるが、第Ⅱ相試験で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出すことにはならない。また JEOG で以前行った通常用量化学療法放射線同時併用療法（Standard FP.放射線療法,JCOG9516）との位置付けも曖昧なものになるので第Ⅲ相試験が必要となる。第Ⅱ相試験の結果を見たうえで第Ⅲ相試験を行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、現実には Low-DoseFP.放射線療法は残ることとなり、さらに研究に時間を要する。そこで、JCOG9516 の結果を追認するとともに Low-DoseFP.放射線療法が第Ⅲ相試験の arm となりうるかを明らかにする目的で JCOG9516 を対照とした無作為化第Ⅱ相試験を計画した。第Ⅱ相試験の段階で Low-DoseFP.放射線療法が 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-DoseFP.放射線療法の優位性が探索できた場合で終了時点でより期待のもてる新しい治療方法場合には、引き続き第Ⅲ相試験への移行を考慮している。Low-DoseFP.放射線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。現在までの本研究の活動概要は平成 16 年 2 月 20 日に JCOG の臨床試験審査委員会で承認され、当院の倫理審査委員会でも 3 月 22 日に承認されたことより、今後、症例の登録が可能となり、漸く本試験が開始されるはこびとなった。

#### D. 考察

Low-DoseFP.放射線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るとの理論と毒性が少なそうだというイメージのもとに我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-DoseFP.放射線療法の意義、殊にその有効性と安全性を Standard FP.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-DoseFP.放射線療法の優位性が証明されれば、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-DoseFP.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

警告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 FP.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-DoseFP.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。

#### E. 結論

本臨床試験の結果は切除不能食道がん治療に於ける標準治療の確立の一助となるものとする。

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

食道癌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 嶋田 裕 京都大学医学研究科腫瘍外科 講師

研究要旨

ランダム化第 II 相/III 相試験による局所進行食道癌に対する Low dose cisplatin/5Fu・放射線同時化学療法の実施に向けた施設内の体制を整備した。最終プロトコルの倫理委員会への提出準備を整えた。

A. 研究目的

進行食道癌の治療成績は未だ不十分であり、効果が大きくしかも副作用が少ないプロトコルの確立が待たれている。現在進行中である進行癌に対する術前、術後の化学療法の比較試験(JCOG9907)および、既に終了した遠隔転移を有する進行再発癌に対する化学療法(JCOG9905-DI)の治療成績を踏まえて、あらたな臨床比較試験の立案と実行をめざす。

B. 研究方法

JCOG9907 および JCOG9905-DI を継続して行い、その成績を踏まえて Low dose cisplatin/5Fu・放射線同時化学療法の新たなプロトコル作成と、それを実行する体制づくりを行う。プロトコルは患者に不利益にならないように班会議で討論して作成し、当院の倫理委員会の審査を経て当科での研究を開始する。

C. 研究結果

JCOG9907 に対しては期間中に 4 名の適格症例が得られたが、いずれも同意が得られず、登録は出来なかった。次期臨床試験については放射線科の担当者の承諾を受け、現在進行中の放射線科独自のプロトコルが終了することから、全面的な参加協力を得た。

D. 考察

現在継続中の臨床試験に対しては、今回も登録を行うことが出来なかった。4 月より当施設の体制が変更となることから、登録症例が確保できるものと期待している。次期臨床試験について懸案となっていた放射線科との摺り合わせは、放射線科の試験が終了し、問題が無くなった。

## E. 結論

現在進行中の JCOG9907 に症例登録を継続して行うと共に、cisplatin/5Fu・放射線同時化学療法のランダム化第 II 相/III 相試験を倫理委員会の承認が得られ次第行う。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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, Ikewuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H.

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

渡辺剛、嶋田裕、崔乗哲、光森通英、平岡真寛、今村正之

T1・T2 食道癌における放射線治療後再発症例の検討

第 57 回日本食道学会 京都 2003.6.27

室圭、西巻正、大津敦、小沢壮治、永井鑑、青山法夫、青儀健二郎、石田薫、井手博子、篠田雅幸、嶋田裕、山名秀明、加藤抱一、安藤暢敏

進行および切除後再発食道癌に対するネダプラチン+5Fu 併用療法の第 II 相臨床試験 -JCOG 9905- 第 41 回日本癌治療学会 札幌

## G. 知的所有権の取得状況

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 土岐祐一郎 大阪府立成人病センター 消化器外科 医長

研究要旨

局所進行食道癌に対する標準治療は、Cisplatin/5Fu・放射線同時併用療法である。抗癌剤の投与に関しては標準法（CDDP 70mg/m<sup>2</sup> day 1, 29, 5Fu 700mg/m<sup>2</sup> day1-4,29-32）と低容量法（CDDP 4mg/m<sup>2</sup>/day, 5Fu 200mg/m<sup>2</sup>/day）がある。これまでのJCOG 臨床試験では前者が行われてきたが、どちらが優れているかこの臨床試験で検定する。

A.研究目的

現在隣接臓器、遠隔リンパ節転移を有する局所進行食道癌に対する標準治療は、Cisplatin/5Fu・放射線同時併用療法である。放射線照射 60Gy に関してはほぼコンセンサスが得られているが、抗癌剤の投与に関しては大きく分けて二つの用法がある。Cisplatin/5Fu を化学療法単独で使用するとき準じて短期間で投与する方法と放射線増感作用を想定して照射日に少量ずつ投与する方法（CDDP 4mg/m<sup>2</sup>, 5Fu 200mg/m<sup>2</sup>）である。これまでの JCOG 臨床試験では前者が行われてきたが、この臨床試験でどちらが優れているか検定する。

B.研究方法

局所進行切除不能胸部食道癌に対し 60Gy の外照射を行う。併用化学療法を high dose 群（CDDP 70mg/m<sup>2</sup> day 1, 29, 5Fu 700mg/m<sup>2</sup> day1-4,29-32）と low dose 群（CDDP 4mg/m<sup>2</sup>/day, 5Fu 200mg/m<sup>2</sup>/day）の 2 群にランダム割付して行う。Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint は、完全奏効率、(PS 毎の) 治療完遂割合、有害事象、である。

（倫理面への配慮）

本研究は JCOG 食道癌グループの共同研究であり、JCOG の臨床試験審査委員会の承認を得ている。同時に実施各施設の倫理審査委員会の承認を得て行われる。保険診

療に基づいて行われ、試験への参加は患者の自由意志でいつでも撤回可能である。

C.研究結果

現在、JCOG の臨床試験審査委員会、大阪府立成人病センター倫理審査委員会の承認を得たところで近日中に試験開始となる。

D.考察

現在、エビデンスのないまま両方の方法が臨床的に行われている。その優劣を決定するには第三相試験しかない。

E.結論

本研究により切除不能食道癌に対する標準治療が確立されるであろう。

F.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

食道癌根治放射線治療後 salvage 手術における深達度診断と resectability  
第 65 回日本臨床外科学会総会  
日本臨床外科学会雑誌 64 巻, 292 頁, 2003 年

G.知的所有権の取得状況

特になし



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 国立病院四国がんセンター 栗田 啓 青儀健二郎

研究要旨

進行食道がんに対する標準的治療法の確立を目指して JEOG 臨床試験プロトコール「局所進行胸部食道がんに対する低用量 5-FU+シスプラチン (FP) /RT と通常用量 FP/RT とのランダム化第II/III相試験 (JCOG0303)」を登録開始する。また「臨床病期IIおよびIII期胸部食道がんに対する FP 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)」への症例登録を行い、また化学放射線療法施行後のサルベージ手術施行症例について検討した。

A. 研究目的

進行食道がんに対する化学放射線療法の標準化を目指した。また FP 療法の術前療法としての意義を探るとともに、化学放射線療法施行後のサルベージ手術症例についても検討した。

B. 研究方法

当院も参加している JEOG 臨床試験の新規プロトコール「局所進行胸部食道がんに対する低用量 5-FU+シスプラチン (FP) /RT と通常用量 FP/RT とのランダム化第II/III相試験 (JCOG0303)」を登録開始する。

また「臨床病期IIおよびIII期胸部食道がんに対する 5-FU+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)」への症例登録を行った。また化学放射線療法施行後のサルベージ手術施行症例についても検討した。対象は 1997 年 3 月から 2003 年 6 月までに根治的放射線療法を行った食道がんに対する salvage 手術施行症例 5 例であった。

(倫理面への配慮)

本研究は平成 9 年 3 月からの実地医療における retrospective study であり、倫理面への配慮は必要ではないと思われた。

C. 研究結果

JCOG0303 はプロトコール作成を終え、2004 年 5 月の倫理委員会にて審査承認を受けた後登録開始の予定である。JCOG9907 への本年度の登録は 3 例であった。salvage 手術施行症例は全例臨床病期 III 期以上の進行症例で、初回治療として FP 療法と放射線治療の同時併用療法を施行し、CR1 例、PR4 例であった。Salvage 手術は、3 例は局所の再発・再燃に対して行い、2 例は CRT 後の残存病巣の切除目的にて行った。手術は全例、右開胸作成上の留意事項

開腹食道全摘・3 領域郭清と大彎側胃管による後縦隔経路再建を施行した。5 例中 2 例に術後合併症を認めたが、手術関連死もなかった。現在 4 例が無再発生存中である。

D. 考察

JCOG0303 および 9907 は登録を進めている。Salvage 手術は当施設においては良好な成績が得られているが、今後その意義を明らかにするために、全国規模の症例の蓄積と検討が必要である。

E. 結論

化学（放射線）療法の食道がん治療における意義の検討が今後にも必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1.根治的放射線療法後に salvage 手術を施行した胸部食道癌症例の検討；

(国立病院四国がんセンター外科・臨床研究部) 最相晋輔、栗田 啓、青儀健二郎、石崎雅浩、高嶋成光 (印刷中)。

2. 学会発表

1.当院における術前療法施行進行食道癌症例の検討；

(国立病院四国がんセンター外科) 青儀健二郎 沖田理貴 栗田 啓他.第 57 回日本食道学会学術集会、京都、2003/6.

2.再発様式からみた食道胃接合部癌の手術アプローチ；

(国立病院四国がんセンター外科) 栗田 啓、青儀健二郎、棚田稔他. 第 57 回日本食道学会学術集会、京都、2003/6.

3.進行食道癌に対する術前化学（放射線）療法の意義の検討；(国立病院四国がんセンター外科) 青儀健二郎 沖田理貴 栗田 啓他.第 58 回日本消化器外科学会総会、東京、2003/7.

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

分担研究者 大津 敦 国立がんセンター東病院 内視鏡部長

研究要旨：外科切除が困難な局所進行食道がんに対する化学放射線療法  
の第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化比較試験を計画し、まもなく登録開始される予定  
である。本試験では化学放射線療法中の5FU+シスプラチンの用量におい  
て標準量と低用量を比較する試験であり、局所進行食道がんの標準治  
療の確立とともに、本邦で広く使用されている低用量投与の効果と毒  
性が標準量投与群と比べて優れているか否かを明らかにすることが期  
待される。

A. 研究目的

切除不能局所進行食道がんに対する標準量シスプラチン+5FU(PF)+放射線同時併用療法と低用量PF+放射線同時併用療法の有効性と安全性を比較検討することを目的とする。Primary end pointは全生存期間、secondary end pointはCR率、治療完遂率、有害事象である。

B. 研究方法

本試験の症例選択規準は、組織学的に扁平上皮癌と診断され、臨床的にT4（瘻孔併発例は除く）またはM1LYM（照射野内に含まれる）と診断された胸部食道がん、初回治療例、75歳以下、PS0～2、主要臓器機能保持、文書での同意が得られた症例としている。治療法は標準量PF群では5FU700mg/m<sup>2</sup>/dayをday1-4、CDDP70mg/m<sup>2</sup>をday1に投与、低用量PF群では5FU200mg/m<sup>2</sup>/day、CDDP4mg/m<sup>2</sup>/dayを週5日で6週間投与し、いずれも放射線照射を60Gy/30fr/6weekで併用するスケジュールとした。原則的にCRであればその後は無治療とし、CR以外の症例は各施設の自由としている。

本試験は第Ⅱ相と第Ⅲ相部分からなり、第Ⅱ相部分では低用量PF群が標準量PF群に有効性で劣っていないかどうかを検討し、

明らかに劣っていない場合は第Ⅲ相試験へ進み、劣っていると判断された場合は第Ⅱ相部分のみで中止とする。目標症例数は第Ⅱ相部分110例、第Ⅲ相の場合364例（第Ⅱ相部分含む）で、登録期間は第Ⅱ相部分2年、第Ⅲ相まで進んだ場合5年（第Ⅱ相部分含む）、追跡期間1年としている。

（倫理面への配慮）

本試験は、ヘルシンキ宣言に則った試験実施計画書に基づいて計画され、参加施設の倫理審査の承認と患者本人からの文書での同意を得てから登録を行う。また、個人情報等の保護も十分に配慮して試験を遂行する。

C. 研究結果

本試験は、2002年12月にJCOGでのプロトコールコンセプトが承認され、その後フルプロトコール作成、JCOG内の審査を経て2004年2月20日JCOG臨床試験審査委員会で承認。ただちに各施設の倫理審査に入り、承認が得られた施設から順次登録開始される予定である。当センターでも倫理委員会での審査承認が得られ、近日中に登録開始予定である。

D. 考察

すでに、T4やM1LYMなどの局所進行

食道がんに対しては、化学放射線療法の治療成績がいくつか報告されている。われわれが行った多施設共同第Ⅱ相試験ではすでに3年・5年生存率25%・17%が得られており、その後行われたJCOG食道がんグループでの第Ⅱ相試験(JCOG9516)でもほぼ同様の成績が得られていることから、局所進行がんに対する初回治療としては化学放射線療法が普及しつつある。しかし、同時に晩期毒性を含む毒性の問題も指摘されており、いまだ標準的治療とは言い難く、改善すべき点も多い。

一方で国内では以前より低用量のPF療法が消化器がんに対して広く使用されてきた。本治療法は、毒性が低く安全性が高いこと、標準量投与とほぼ同等の効果があるとされている。しかし、本治療法は臨床試験において明らかな臨床的有用性が証明されておらず、その効果や低毒性に対して疑問視する意見も多い。すでに当グループにおいては、低用量PF+放射線同時併用療法の第Ⅱ相試験を行い、12例と症例数は少ないものの、1年生存率50%、2年生存率17%とそれ以前に行われた標準量PF+放射線同時併用の第Ⅱ相試験(JCOG9516)での成績とほぼ同じ生存成績が得られている。低用量と標準量のPFのいずれの治療成績が優れるかについて客観的評価を行うためにこの比較試験が計画された。特に低用量PF+放射線同時併用療法については、まだ十分な治療成績が集積されているとは言えないため、今回の試験では第Ⅱ/Ⅲ相試験のデザインを用いて、まず第Ⅱ相部分で低用量群の安全性と効果を検討し、その結果が良好であれば第Ⅲ相試験へ移行することとしている。

今回の比較試験により低用量PF+放射線照射の標準量投与との客観的な治療成績の比較が行われることから、わが国で汎用されている本治療の正確な評価が可能である。国内の実臨床において、食道がんのみならず消化器がんの化学療法分野に大きな影響を与える可能性が高い。

## E. 結論

T4/M1LYM 進行食道がんに対して、低用量PF+放射線同時併用と標準量PF+放射線同時併用療法の第Ⅱ/Ⅲ相比較試験を計画し、プロトコール作成・審査が終了。まもなく登録開始予定である。本比較試験により、局所進行食道がんに対する標準的治療の確立が期待される。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al. Non-randomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3NanyM0 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 425-433, 2003.
- 2) Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 21:2697-2702, 2003.
- 3) Hattori S, Muto M, Ohtsu A, et al: EMR as salvage treatment for patients with locoregional failure of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 58:65-70, 2003.
- 4) Kaneko K, Ito H, Ohtsu A, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant structure due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer* 88: 18-24, 2003.

### 2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし