

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 石田 薫 岩手医科大学付属病院 1 外科 助教授

研究要旨 局所進行食道癌に対する化学放射線療法

A. 研究目的

高度進行食道癌に対する CRT 後の上乗せ治療の効果と CRT の標準治療とされる同時化学放射線療法と low dose FP 化学放射線療法の成績を retrospective に検証し CRT 治療の意義と、CRT の治療後再燃・再発時に施行した second therapy の意義の検証を目的とした。

B. 研究方法

1992年8月-2003年4月の間に当科に入院した胸部食道扁平上皮癌患者 478 名中、cT4 または M1LYM で CRT を施行可能で本治療法について同意の得られた 53 名を対象とし、CDDP70mg/m², day1, 5FU700mg/m², day1-5, 外照射 30Gy/15fr/3weeks を 2 コース施行 (high dose FP 群、n=39) した群と、CDDP4mg/m², 5-FU200 mg/m²/day, 5 投 2 休、60Gy/30fr (low dose FP 群、n=12) を 6 週間施行した 2 群に分け治療成績を検討した。また、CRT の治療後再燃・再発時に second therapy として実施した食道切除術群でその意義を検証した。

(倫理面への配慮)

本治療法を説明し同意を得た。また、研究期間内の検体と結果から知り得た個人情報 は流用せず秘密を厳守する事等十分な説明の上同意を得て施行した。

C. 研究結果

患者の背景因子を (図 1) に示し、奏効率

【38/51(75%、含 CR9 名)、high dose FP 群;28/39(72%)、low dose FP 群;10/12(83%)】を (図 2) に、有害事象発生頻度を (図 3) に示した。切除施行患者 16 名 (切除率 31%) の奏効率の背景は CR:4(再発 2 名を含む)、PR:11、MR:1 で、Kaplan-Meire 法による生存曲線を (図 4) に示す。1・3・5 年生存率は、切除例 85、45、45%、非切除例 25、4、4%(p<0.01)、M1LYM で 13、0、0%、M0 で 57、26、26%(p<0.01) だった。

切除標本による組織学的効果と臨床的奏効率判定とは必ずしも一致せず、CR と判定した 4 例の組織学的効果は Grade3 が無く、いずれも Grade2 であった (図 5)。

図 1 患者背景

Patients' Characteristics

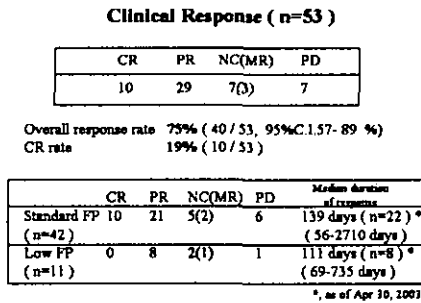
53 cT4 patients out of 478 patients with S.C.C. of the esophagus
(Aug 1992-Apr. 2003)

Age (year)	65.0 ± 7.3*
Gender (Men/ Women)	48 / 5
Location of the lesion †	
U† / M† / L†	22 / 25 / 8
Invaded organ	
Tr / MB / LV / Pc / PU / Tv	23 / 7 / 18 / 3 / 1 / 1
Degree of LN metastasis ‡	
cN0M0 / N1M0 / N1M1a / N1M1b	6 / 26 / 9 / 12

U:upper thorax, M: middle thorax, L:lower thorax, Tr:trachea, MB:main bronchus
LV:large vessels, Pc:pericardium, PU:lung, Tv:thoracic vertebra, LN:lymph node
* mean ± S.D.; † according to Guide Lines for the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus (9th Edition, 1999); ‡ according to TNM classification (6th Edition, 1997)

図5 切除例一覧（組織学的効果）

図2 奏効率



Operative Results of 16 Resected Patients

Patient No.	Gender	Age	Location of the cancer	Clinical response*	Histopathologic effect*	pT1	pT2	M	ypStage	Survival duration (day)
1	W	73	LA	CR	Grade2	T2	N0	M0	IIA	1139
2	M	58	MB	CR	Grade2	T2	N0	M0	IIA	868
3	M	63	LA	CR	Grade2	T2	N1	M0	IIB	949
4	M	68	MB	CR	Grade2	T2	N0	M0	I	562
5	M	74	MB	CR	Grade3	T2	N0	M0	-	1578
6	M	58	MB	PR	Grade1	T4	N1	M1b	IIB	149
7	M	71	LA	PR	Grade2	T2	N0	M0	IIA	372
8	W	63	MB	PR	Grade1	T3	N0	M0	IIA	366
9	M	68	LA	PR	Grade1	T3	N0	M1b	IIB	1259
10	M	64	MB	PR	Grade1	T3	N0	M0	II	1129
11	M	64	LA	PR	Grade2	T1	N0	M0	I	1185
12	M	51	MB	PR	Grade2	T3	N0	M0	IIA	2222
13	M	64	LA	PR	Grade2	T3	N0	M0	IIA	2251
14	W	54	MB	PR	Grade2	T4	N0	M0	II	452
15	W	69	MB	PR	Grade2	T3	N0	M0	IIA	718
16	M	67	LA	PR	Grade1a	T3	N0	M0	II	675

M, male; W, female; LA, middle thorax; LA, upper thorax; T, dist of cancer; *, according to Quake Logo for the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus (No. Esophagus, 1997). I, according to TNM classification (St. Esophagus, 1997). I, as of April 30th, 2003

図3 有害事象

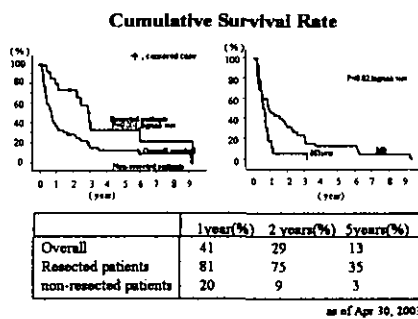
Adverse Effect

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Headache	15	13	5
Leukocytosis	4	30	6
Nausea / vomiting	36	6	0
Diarrhea	8	12	2
Stomatitis	4	1	0
Pharyngitis / esophagitis	21	5	0
Transaminitis	1	1	1

* According to the Toxicity Grading Criteria of Japan Clinical Oncology Group

TRD (sepsis)	1	Esophageal-bronchial fistula (stent insertion)	4
Intestinal perforation	2	Esophageal-vascular fistula (stent insertion)	2
Bacterial pneumonia	1	Esophageal-vascular fistula (stent insertion)	2
Chest subcutaneous abscess	1	Esophageal-oesophageal fistula	1
		Stenosis of esophagus (stent insertion)	2

図4 生存率



D. 考察

診断技術の向上による早期がんの発見および内視鏡的粘膜切除適応症例の増加、あるいは外科治療、化学放射線治療などを含めた集学的治療法の進歩により、食道がんの治療成績は改善してきていると言われていたが、現実にはcT4やM1LYMの高度進行食道癌の占める頻度が多くその治療成績は満足し得るものではない。従って、食道癌治療成績の全体の底上げをはかるには高度進行癌に対する現在標準治療とされるCDDP+5-FU(FP)による化学療法に放射線療法を加えた治療法(CRT)に上乗せ治療が必要か否か、また標準治療に代わる新たなmodalityの開発を検討する必要がある。

CRTの奏効率は高率であるものの治療期間の設定と毒性の発現なので治療日数が遷延することがしばしば見られ医療経済効率という観点から同等な奏効率を有し、治療日数の短縮を図れるmodalityの開発がまたれている。low dose FP法の検証は毒性軽減にも関わらず同等の奏効率を獲得し、治療後半は入院外治療が可能な症例も散見され、今後の高度進行食道癌全体の治療成績の向上と治療の質の向上という観点から、将来科学的に実証された臨床試験の立案が必要である。高度局所進行がんに対する現在の標準治療であるCRT後患者の生活の質に最も不快で厄介な、最多の再燃形式は局所のコントロールである。救済法、あるいは上乗せ治療法として食道切除術はCRを得た症例には無意味であるとの結論がでていた。しかし、局所再発・再燃時の切除術の意義に関しては未だ議論のある所である。今回の検証では、手術後の生存率を加味するとまだ放棄し得ない治療法と考えられるが予後や適応時期、切除術の侵襲に限界が

あり、今後、更に慎重な検証と新たな modalityの開発が望まれる。

236 (2) p184-190 2002

E. 結論

CRT は奏効率が高率である。再燃・再発後の second line の治療としての切除術は非切除患者に比し予後と食生活の質の向上が上回る傾向を認めたが、切除術の時期、適応に問題があり適切な上乘せ治療として座を得るには更なる検討が必要である。

low dose FPの導入で毒性軽減にも関わらず現在の標準治療と同等の奏効度を獲得し得る可能性のある事が示唆されたが更なる臨床研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kaoru Ishida et al. Phase II Study of Chemoradiotherapy for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus: Nine Japanese Institutions Trial; Jpn J Clin Oncol 26 (5) p310-315 1996

K. Ikeda, K. Ishida, et al. Pharmacokinetics of cisplatin in combined cisplatin and 5-fluorouracil therapy: A comparative study of three different schedules of cisplatin administration; Jpn J Clin Oncol. 28(3) 168-175 1998

Kaoru Ishida et al. Problems in Neoadjuvant Chemoradiotherapy Preceding Surgery for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus: JJTCVS 47 (6) p262-266 1999

Ryuji Nakamura, K. Ishida et al. CHEMORADIO THERAPY FOR INOPERABLE THORACHIC ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: A PRELIMINARY REPORT; J Jpn Soc Radiol Oncol. 12 (3) p247-253 2000

K. Ikeda, k. Ishida et al. Chemoradiotherapy followed by surgery for thoracic esophageal cancer potentially or actually involving adjacent organs: Disease of the Esophagus 14 p197-201 2001

Nobuhiro Sato, K. Ishida et al. Randomized Study of the Benefits of Preoperative Corticosteroid Administration on the Postoperative Morbidity And Cytokine Response in Patients Undergoing Surgery for Esophageal Cancer; Ann. Sur.

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 幕内博康 東海大学医学部外科

研究要旨

食道癌に対する診断・治療の進歩にはめざましいものがある。早期食道癌発見例の増加と共に内視鏡的粘膜切除術（EMR）が開発され、その普及がきっかけとなり早期食道癌への関心と認識が高まって爆発的な症例数の増加、治療成績へとつながっている。また、外科治療、化学放射線治療の治療法の進歩により、表在癌だけでなく治療成績は改善しつつある。しかし、発見時にすでに広範なリンパ節転移や隣接臓器への浸潤を認めた場合には腫瘍の完全切除が不可能であり、治療成績の改善が急務である。今回切除不能な局所進行食道癌に対する治療法の開発を目的により高い奏功率が得られ、毒性の少ない化学放射線治療法のあり方について検討した。

A. 研究目的

遠隔転移のない切除不能と判断される胸部局所進行食道癌を対象として Low Dose FP・放射線同時併用療法の有効性と安全性を評価するために、標準治療である Standard FP・放射線同時併用療法とを比較検討することを目的とする。Primary endpoint は全生存期間とし、secondary endpoint として完全奏功割合、治療完遂割合、PS ごとの治療完遂割合、有害事象とする。

(4) 年齢は20歳以上75歳以下である。

(5) PS が 0, 1, 2 のいずれかである。

(6) 他の癌種に対する治療法も含めて化学療法、放射線療法の既往がなく、食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術を除く前治療がない。

(7) 適切な臓器機能を有する。

(8) 患者本人から文書にて同意が得られている。

B. 研究方法

1. 対象

東海大学医学部外科で取り扱う以下の条件を満たす進行食道癌症例を対象とする。

(1) 内視鏡生検にて扁平上皮癌の診断が得られた胸部食道癌症例

(2) 画像診断から遠隔リンパ節以外の遠隔臓器転移を認めない症例

(3) 食道気道瘻、食道縦隔瘻を認めない症例

2. 倫理面への配慮

本試験にあたっては、倫理面の配慮も慎重に行い、患者本人ならびに患者家族に①病名、病期、推測される予後に関する説明、②期待される治療効果、また有害事象について、③本プロトコールの内容、④他の治療法の有無およびその内容、⑤本試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益、⑥本試験に同意されない場合にも不利益を受けないこと、⑦本試験に同意された後もいつでも撤回できること、⑧人権保護、について

説明しその旨を記載した説明同意書への署名をもって同意を得る。

B. 研究方法

(1) 症例登録と割付

適格性を確認後に無作為に割り付けられた A 群、B 群の治療法を確認し、速やかに治療を開始する。

(2) 治療方法

1) A 群：Standard FP 群

CDDP: 70mg/m² div (初日) + 5-FU : 700mg/m²/day civ (day 1~day4) × 2クール (1回目投与: day 1~4, 2回目投与: day 29~32) day 1 に 70mg/m² を 500ml の生理食塩水に溶解し、遮光して 2 時間で点滴静注する。投与に際して CDDP 投与日は 2000ml/day 以上、翌日には 1500ml 以上の利尿を維持する。

5-FU については、700mg/m² をそれぞれ 4 日間の連続投与を行う。

放射線治療については 1 回 2Gy、1 日 1 回週 5 回計 30 回 60Gy とする。

2) B 群：Low Dose FP 群

CDDP : 4mg/m²/day div + 5-FU : 200mg/m²day civ 5 日間/週 × 6 週間 CDDP に関しては放射線照射前に 4mg/m² を 250ml 生理食塩水に溶解し、遮光して 1 時間で点滴静注する。投与に際しては 1000ml/day の補液を行う。5FU については 5 日間の持続静注を行う。放射線治療については 1 回 2Gy、1 日 1 回週 5 回計 30 回 60Gy とする。

C. 研究結果

1. 治療効果の判定

治療終了後 4~5 週目に①上部消化管内視

鏡検査、②頸部、胸部、腹部 CT、③腫瘍マーカーで有効性評価を行う。

1) 原発巣の効果判定

食道病変の効果判定は内視鏡検査により行う。①腫瘍病変を示唆する内視鏡所見がすべて消失し、かつ局所切除不能の食道内新病変の出現を認めない。②原発病変が存在していた部位の内視鏡生検にて病理組織学的にがんを認めない。③内視鏡にて全食道が観察可能である症例をもって CR とする。IR/SD : 不完全奏効/安定、PD : 進行、NE : 評価不能の 4 段階でみる。

2) 非標的病変の効果判定

CR : 全ての非標的病変が消失し、腫瘍マーカーが全て施設基準値上限以下、または最初から非標的病変が存在しない。IR/SD 不完全奏効/安定、PD : 進行、NE : 評価不能の 4 段階で評価する。

3) 新病変の有無

以上より標的病変、原発巣、非標的病変、新病変の組み合わせから総合効果判定を行う。

2. 有害事象/有害反応の判定

有害事象/有害反応の評価には NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版改訂第 2 版により grading する。

3. エンドポイント

primary endpoint として全生存期間、また、secondary endpoint として治療完遂割合、治療完遂割合、PS ごとの治療完遂割合、有害事象発生割合について検討を行う。

D. 考察

遠隔転移のない切除不能と判断される胸部局所進行食道癌に対する化学放射線療法は、

多くの施設で行われているが、対象症例の高齢化、ならびに対象のPSの悪化により、化学療法さらに放射線療法という治療法を完遂することがなかなか難しく、不十分な治療となってしまう場合が多い。より少量の5-FUとCDDPの少量分割投与を放射線療法に同時併用するLow Dose FP・放射線同時併用療法は、放射線治療の増感作用に対する期待と化学療法の低容量使用による毒性の軽減が期待され最近行われるようになった。

東海大学医学部外科で取り扱った512例の食道癌のうち最近3年間の進行食道癌症例は214例で、切除例は109例、非切除例は105例であった。また、切除例の中で18例が術前化学療法もしくは、術前化学放射線療法を施行された症例は、非切除例105例中16例であった。内訳は、standard dose FP療法に相当する症例が12例、残りの症例は高齢であったり、全身状態の悪化により線量は同等量であるが、低容量の化学療法となってしまうものである。治療行程完遂に至っても食道狭窄により半数以上の症例でSelfexpandable metallic stent (SEMS)が挿入され、経口摂取の改善が図られた。治療効果については、9例でPR/SD、5例でPD、予後については、4例のみが1年以上生存したが、2年生存は0であった。ほとんどが1年未満で死亡となった。

E. 結論

低用量CDDP・5-FU・放射線同時併用療法についての効果ならびに安全性の検討を目的とするが、化学療法の投与量に関しては、1日量は少ないが、治療期間中の投与総量みると、CDDPが120mg/m²、5-FUが6000mg/m²となり、通常量CDDP・5-

FU・放射線同時併用療法とほとんど同等となり、有害事象について十分な注意が必要である。このプロトコルの対象となる症例は、もともと嚥下困難があったり、経口摂取が不完全で、全身状態不良の症例であり、さらに予後についても通常量CDDP・5-FU・放射線同時併用療法を行った症例で2年生存0ということを見ると長期予後が得られる症例は多くないと推定される。しかし、化学療法の分割投与を行うことにより完遂率が高まり、その結果有効例が増加する可能性もあるかと思われた。

F. 健康危険情報

プロトコルに従って、有害事象が出現した場合は、直ちに報告すると共に適切な処置を行う。

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働省科学研究費補助金（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 池内駿之 国立病院東京医療センター外科医長

研究要旨

局所進行食道がん治療における low dose CDDP,5Fu(PF)放射線同時併用療法が標準的治療法としてなりうるか否か、low dose PF 放射線同時併用療法と JCOG の standard dose PF 放射線同時併用療法とのランダム化比較試験を企画した。試験デザインは、全生存期間を end point、完全奏効割合、治療完遂割合、PS 毎の治療完遂割合を secondary point とするランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験とした。第Ⅱ相試験では low dose PF 群は standard dose PF 群と同等の有効性と、安全性を評価し、第Ⅲ相で low dose PF 群の優越性、または非劣性を評価する。倫理性、患者人権等を十分配慮したプロトコールを作成した。

目的

食道がんに対する低用量化学放射線同時併用療法の有用性、安全性を評価し、局所進行食道がんに対する標準的治療になりうるか否かを検討することは、効果的医療技術の確立として、臨床上および厚生労働行政上有意義である。今回、low dose CDDP,5Fu（以下 PF）放射線同時併用療法と、standard dose PF 放射線同時併用療法とのランダム化比較試験にて低用量 PF 群の有用性を評価するプロトコールを作成し、臨床試験を行うこととした。

研究方法

現在までの背景として、食道がん治療法にたいする、日本、欧米におけるエビデンスを検索した。次に、JCOG 食道がんグループの臨床試験の結果をふまえた standard dose PF 放射線同時併用療法群にたいして、明確なエビデンスも無く一般施設で広がりつつある low dose PF 放射線同時併用療法群の有効性、安全性、非劣性、優越性などを評価するランダム化比較試験を企画し、そのプロトコール、CRF を作成した。JCOG 臨床試験審査委員会、倫理委員会の承認を得たのち臨床試験となる。

研究結果

対象は、胸部局所進行食道がん、T4 and/or 切除不能リンパ節(M1a)、20-75 歳、PS 0-2 で、除外は遠隔臓器転移、食道気道ろう、食道縦隔ろう、頸部食道癌とした。治療方法は A 群、Standard PF(5Fu700mg/m²/day day1-4day29-32,CDDP70mg/m²day1,day29 RT60Gy/30fr/6w 5 日間/週*6 週)、B 群、Low dose PF(5Fu200mg/m²/day CDDP4mg/m² RT60Gy/30fr/6w5 日間/週*6 週) の 2 群とした。試験デザインでは、primary endpoint を全生存期間、secondary endpoint を完全奏効割合、治療完遂割合、PS 毎の治療完遂割合にしたランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験とした。第Ⅱ相試験において low dose PF 放射線同時併用群が standard dose PF 放射線同時併用群と同等の有効性をもち、有害事象率が評価され、次に第Ⅲ相で、第Ⅱ相の結果を踏まえ非劣性、または優越性が検討されることとした。第Ⅱ相での必要症例数は 1 群 55 例、両群 110 例、登録機関 2 年間。第Ⅲ相では 1 群 182 例、両群 364 例登録機関 5 年(第Ⅱ相部分も含む)とした。

倫理面では、研究対象者の人権擁護に十分配慮し、患者の自己決定権と共に、患者の不利益、危険性の排除を含めた説明を行い、文書にて理解を得る（インフォームドコンセント）こととした。

考察

Low dose PF 放射線同時併用療法の有効性と安全性について日本、欧米で客観的評価はなく、エビデンスもない。わが国の一般的施設では食道がん治療において、確固たるエビデンスが無いにもかかわらず toxicity が少なく、治療しやすいだろうとのイメージにより low dose PF 放射線療法が広く行なわれている。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。一方、劣性が明らかになれば low dose PF 放射線療法を否定する重要なエビデンスとなる。非劣性が証明されれば、standard dose PF 放射線療法と安全性の面での相違から新たな一つの治療法となり得る。

結論

Low dose PF 放射線同時併用療法の有効性、安全性、優位性を standard dose PF 放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験により評価するプロトコール、CRF を作成した。JCOG 臨床試験審査委員会の承認を得た。倫理委員会の承認を得たのち臨床試験をおこなうこととなる。

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：神田 達夫 新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師

研究要旨

新潟大学医歯学総合病院における食道癌患者に対する放射線療法の実況を明らかにする。放射線科治療ファイルをもとに 2000 年 1 月から 2003 年 12 月までの 4 年間に放射線療法を受けた食道癌患者を検索。再発治療例を除く食道癌患者 46 名について臨床的背景を分析した。患者年齢は 47 歳から 82 歳（平均 69 歳）。男性 39 名、女性 7 名であった。腫瘍の主たる占拠部位は頸部食道が 6 名、胸部食道が 40 名、臨床的進行度は 0/I が 15 名、II/III が 20 名、IVA が 5 名、IVB が 6 名であった。放射線療法が選択された理由は高度進行切除不能癌が 18 名、患者が耐術性なしと判断されたものが 15 名、患者希望によるものが 13 名であった。当院で放射線治療を受ける患者の約四割が局所の高度進行を理由に放射線化学療法が行われていた。予定されている放射線化学療法のランダム化比較試験には年間約 4 例の適格例が見込まれる。

A. 研究目的

本研究として局所進行胸部食道癌に対する放射線化学療法のランダム化比較試験が計画されている。当分担研究は新潟大学医歯学総合病院における胸部食道癌に対する放射線療法患者の臨床病理学的特徴を明らかにして、期待される登録可能患者数を見積もることを目的とする。

B. 研究方法

新潟大学医歯学総合病院放射線科治療ファイルを基に 2000 年 1 月から 2003 年 12 月までの 4 年間に放射線療法を受けた食道癌患者を検索。再発治療例を除く食道癌患者を対象とした。治療記録、診療録をもとに年齢、性別、performance status(ECOG)、腫瘍の局在、進行度、前治療の有無、放射線療法が選択された理由について分析した。本研究は実地臨床の遡及的分析であり、研究結果から個人の同定は不可能である。また、対象症例の治療においては、いずれも十分なインフォームド・コンセントが得られており、

研究倫理上も問題はない。

C. 研究結果

対象期間 4 年間に 46 例の食道癌患者が放射線療法を受けた。治療開始時年齢は 47 歳から 82 歳（平均 69 歳）。男性 39 名、女性 7 名であった。Performance status は 0 が 12 名、1 が 20 名、2 が 11 名、3 が 1 名、4 が 1 名（脳梗塞後遺症例）であった。腫瘍の主たる占拠部位は頸部食道が 6 名、胸部上部食道が 9 名、胸部中部食道が 22 名、胸部下部食道が 9 名で胸部食道癌が 87% を占めていた。腫瘍の臨床的壁深達度は T0/1 が 21 名、T2/3 が 11 名、T4 が 15 名であった。進行度は 0/I が 15 名、II/III が 20 名、IVA が 5 名、IVB が 6 名であった。治療の内訳は照射単独が 17 名、放射線化学療法 29 名であった。放射線療法が選択された理由は高度進行切除不能癌が 18 名、患者が耐術性なしと判断されたものが 15 名、患者希望によるものが 13 名であった。前治療なしが 41 名であり、前治療として化学療法が行われていたも

のが5名であった。

D. 考察

ランダム化比較試験を成功させるには症例登録の迅速な集積が重要である。放射線化学療法は手術と並ぶ食道癌治療の重要な柱である。日本においては切除不能進行癌を対象とすることが多かったが、切除可能例でも患者の状態が悪く耐術性がないと判断されたものにも行われることも多い。また、最近では根治と臓器温存を目的に早期例に放射線化学療法が選択される場合も多い。今回の研究により新潟大学医歯学総合病院で放射線治療を受ける患者の臨床背景が明らかになった。当院では、最近の四年間で46例、年間約12例の食道癌患者が放射線療法を受けていた。そのうちの18例、約四割の症例が局所の高度進行を理由に放射線化学療法が行われていた。頸部食道癌症例や前治療歴を有する症例は少なく、これらのデータからは年間約4例の適格症例が望まれると推測された。

E. 結論

新潟大学医歯学総合病院で放射線治療を受ける患者の約四割の症例が局所の高度進行を理由に放射線化学療法が行われていた。予定されている放射線化学療法のランダム化比較試験には年間約4例の適格症例が見込まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. J Am Coll Surg 2004 Feb; 198: 205-11.

2. 学会発表

- ① 胸部食道癌における姑息的食道切除症例の検討. 中川 悟、神田達夫、内藤哲也、矢島和人、金谷有子、小向慎太郎、大橋 学、畠山勝義. 第58回日本消化器外科学会総会(2003.07).
- ② Clinical T4 胸部食道癌における外科切除の意義について. 中川 悟、神田達夫、矢島和人、本間英之、清水孝王、大橋 学、畠山勝義. 第41回日本癌治療学会総会(2003.10).

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

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：鶴丸 昌彦， 順天堂大学医学部消化器外科学講座・教授

研究要旨

局所進行胸部食道癌に対する低用量化学療法・放射線同時併用療法，および通常用量（高用量）化学療法・放射線同時併用療法の臨床試験を無作為化第Ⅱ／Ⅲ相試験として計画し症例登録の体制が整った。

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癌に対する低用量化学療法・放射線同時併用療法の有用性を評価するために通常量（高用量）化学療法・放射線同時併用療法との比較試験を計画することが目的である。ランダム化第Ⅱ／Ⅲ相試験を行うことが目的である。

B. 研究方法

食道癌に対する低用量化学療法（Low Dose PF）・放射線同時併用療法，および通常量化学療法（Standard PF）・放射線同時併用療法の臨床試験を計画し登録を開始する。

C. 研究結果

低用量化学療法・放射線同時併用療法は海外では一般的に施行されておらず，わが国でのみ普及している特徴的なプロトコルであり，安全性，有効性について確固とした臨床試験は行われておらず，evidence は認められていない。JCOG 食道癌グループ内の 5 施設で行った Low Dose PF・放射線同時併用療法の第Ⅰ～Ⅱ相試験の結果 CDDP 4mg/m²/day，5-FU 200 mg/m²/day が推奨用量と考えられた。また放射線照射は 60Gy/30Fr/6W で行うこととした。

D. 考察

Low Dose PF・放射線同時併用療法は

optimal treatment となり得るが第Ⅱ相試験として行った場合は有効性，安全性の評価は行えるが標準治療法として認定されるには至らない。従って Low Dose PF・放射線同時併用療法が Standard PF・放射線同時併用療法に勝っているか否かを無作為化第Ⅱ相試験を行い，治療成績のみならず副作用などの面においてその優位性が示された場合は引き続き第Ⅲ相試験への移行を行う「無作為化第Ⅱ／Ⅲ相試験」を計画し症例登録の準備を完了した。

E. 結論

Low Dose PF・放射線同時併用療法の無作為化第Ⅱ／Ⅲ相試験を行うことが適当であり，その準備が完了した。

F 研究発表

1. 論文発表

梶山美明，鶴丸昌彦 他. 食道癌治療の Controversy 癌と化学療法 30 : 1225-1229, 2003

2. 学会発表

食道癌に対する術前集学的治療の効果と問題点. 第 57 回日本食道学会学術集会. 2003. 京都

G. 知的所有権の取得状況

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 石倉 聡 国立がんセンター東病院医員

研究要旨 食道がんを対象として計画されている臨床試験に対して放射線治療の品質管理・品質保証プログラムの策定を行った。過去に行われた臨床試験の品質保証活動とあわせ、継続的な教育、啓蒙活動により、臨床試験の信頼性が向上することが期待される。

A. 研究目的

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成することにより臨床試験の質、信頼性を向上させ、より有効な標準的治療の早期確立に貢献する。

B. 研究方法

がん治療の放射線治療を含む臨床試験に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、放射線治療を用いた臨床試験における品質管理・品質保証活動を行う。また品質保証活動としては臨床試験実施計画書に定められた放射線治療規定の遵守の程度(compliance)を判定する。compliance の判定は放射線治療終了後に治療開始前の各種画像診断フィルム、治療計画情報、位置照準フィルム、放射線治療照射記録等を収集し、放射線治療規定の遵守判定基準を用いて行う。

C. 研究結果

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムの作成：放射線治療を用いた臨床試験に必要な品質管理活動（臨床試験実施計画書作成段階での参加施設放射線治療担当医間の意見集約および調整活動、臨床試験開始前の放射線治療規定の周知活動、放射線治療開始後早期の放射線治療規定遵守の確認活動）および品質保証活動（放射線治療終了後の放射線治療規

定の compliance の判定）を定め、それぞれの実施手順を策定した。

D. 考察

つい最近まで、我が国で放射線治療を用いた臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが作成されたことはなく、そのことが我が国発の臨床試験データに信頼性がないという深刻な事態を生じていた。しかしながら、本臨床試験を含め複数の臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが策定され実施されることにより臨床試験データの信頼性が飛躍的に向上することが期待されている。

今後は品質保証としての compliance 判定にとどまらず、品質管理活動として臨床試験開始前の放射線治療規定の周知活動、放射線治療開始後早期の放射線治療規定遵守の確認活動を実施することが重要であり、品質管理、品質保証についての教育、啓蒙活動とこれらの品質管理活動が結果として compliance の向上、臨床試験の信頼性の向上につながるものと思われる。

E. 結論

臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証活動により、本臨床試験の信頼性が向上することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

石倉 聡、石塚直樹、福田治彦：集学的治療の臨床試験デザイン. 臨床放射線 2003;48:1499-1505

石倉 聡：放射線治療の多施設共同研究における quality assurance と quality control . Hematology & Oncology 2003;47(4):388-392

石倉 聡：放射線治療における品質管理、品質保証. Cancer Frontier 2003;5 : 90-92

2. 学会発表

臨床試験における放射線治療の QA。第 16 回日本放射線腫瘍学会学術大会シンポジウム、2003 年 11 月 21-23 日、東京

食道がんに対する化学放射線療法—その適応と今後の方向性。第 41 回日本癌治療学会、指定シンポジウム「化学放射線療法の現況ならびに対象症例の選択」、2003 年 10 月 22-24 日、札幌

Chemoradiation for esophageal cancer: current status in Japan and future directions. The third Japan-USA Cancer Treatment Symposium (JUCTS)、2003 年 10 月 2-4 日、Kyoto, Japan

A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with T4 esophageal cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 9908. American Society of Clinical Oncology 39th Annual Meeting、2003 年 5 月 31 日 -6 月 3 日、Chicago, IL

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

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
安藤暢敏	癌治療適応のパラダイムシフト —手術から非手術へ—	日医雑誌	130(7)	1015-1019	2003
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—JCOG 9204	J Clin Oncol	21 (24)	4592-4596	2003
Kodaira T, Fuwa N, Shinoda M, et al	Multivariate analysis of treatment outcome in patients with esophageal carcinoma treated with definitive radiotherapy	Am J Clin Oncol	26 (4)	392-397	2003
Takeuchi H, Ozawa S, Ando N, 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 (7)	792-800	2003
室 圭、新井 達広、加藤 抱二、他	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 (11)	1507-1514	2003
Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K, et al	Esophageal carcinoma with tracheal stenosis due to tumor invasion and long survival after chemoradiotherapy	Diseases of the Esophagus	16 (3)	261-264	2003
中村 努、井手 博子、江口 礼紀、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
宇田川晴司、 堤 謙二、 上野正紀、他	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
松原久裕、 落合武徳	外科におけるランダム化比較試験 (RCT) の問題点	外 科	65 (9)	1004-1010	2003

Doki Y, Ishikawa O, Kabuto T, et al	Possible indication for surgical treatment of squamous cell carcinomas of the esophagus that involve the stomach	Surgery	133 (5)	479-485	2003
Kaneko K, Ito H, Ohtsu A, et al	Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus	Br J Cancer	88 (1)	18-24	2003
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 (1)	65-70	2003
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 (14)	2697-2702	2003
石倉 聡	放射線治療の多施設共同研究における quality assurance と quality control	血液・腫瘍科	47 (4)	388-392	2003
梶山美明、 鶴丸昌彦、 岩沼佳見, 他	食道癌治療のControversy —外科の立場から—	癌と化学療法	30 (9)	1225-1229	2003

20030446

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。