

200400478A

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤 暢 敏

平成17(2005)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	
(資料) JCOG0303 プロトコール概要	
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-----	8
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-----	11
小澤壯治	
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-----	14
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-----	17
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-----	19
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-----	23
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-----	30
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-----	32
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-----	34
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-----	36
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-----	39
藪崎 裕	
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-----	43
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-----	45
矢野雅彦	
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-----	47
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-----	50
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-----	54
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-----	57
萩内博康	
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-----	60
神田達夫	
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-----	64
鶴丸昌彦	
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-----	66
石倉 聡	
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-----	69
辻仲利政	
22. 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-----	71
坪佐恭宏	
23. 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-----	74
多幾山 渉	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	76
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	79

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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、2006 年 5 月には症例登録が終了する予定である。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 JEOG は第 I/II 相試験を行ないその結果より第 II 相試験を計画したが、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。2004 年 2 月に JCOG 臨床試験審査委員会において JCOG0303 としてプロトコールが承認され、3 月以降各施設 IRB の承認を得て症例登録開始となり、2005 年 3 月 1 日現在、25 例が登録された。

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

国立がんセンター中央病院外科部長

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

久留米大学医学部集学治療センター教授

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

東京女子医科大学消化器外科助手

河野 辰幸

東京医科歯科大学食道・胃外科助教授

松原 久裕

千葉大学大学院先端応用外科講師

藪崎 裕

新潟県立がんセンター外科部長

嶋田 裕

京都大学医学研究科腫瘍外科講師

矢野 雅彦

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放射線科医長

辻仲 利政

国立病院大阪医療センターがんセンター長

坪佐 恭宏

静岡県立静岡がんセンター食道外科部長

多幾山 渉

広島市立安佐市民病院外科主任部長

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検証するために、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/III 相試験を 24 施設の多施設共同研究として行う。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint として完全奏効割合、治療完遂割合、有害事象とする。

B. 研究方法

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/m²/day は毎日照射前に 1 時間かけて投与。5-FU 200mg/m²/day は月一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/m²/day は Day 1, 29 に volus 投与。5-FU 700mg/m²/day は月一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。

（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

2004年2月にJCOG0303としてプロトコールが承認され、3月以降各施設IRBの承認を得て症例登録開始となり、2005年3月1日現在、25例（A群:22例、B群:23例）が登録された。症例登録が当初の予定されたペースよりも遅く、参加24施設中、10施設からは未だ症例登録がない。

これまでに有害事象、あるいは有害事象によると思われる患者拒否による治療中止が2例にみられた。予期しないGrade 4の有害事象が2例（食道炎、腸閉塞）発生した。また放射線照射方法に関するプロトコール改訂を1回行った。

D. 考察

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、現在の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重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。

症例登録が当初の予定されたペースよりも遅いが、この原因は当初考えていたよりも適格規程が厳しく、結果として適格例が少ないためと考えられる。例えば胸部中部Mt食道がんの場合には、遠隔リンパ節転移は頸部もしくは腹腔動脈周囲リンパ節転移のいずれかのみを有する症例が適格となり、両者を有する場合は不的確となる。また腹腔動脈周囲リンパ節に限局せず、大動脈周囲リンパ節にまで転移が認められる症例は不的確となる。

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相試験を進行中である。現在ランダム化第II相部分（目標症例数：110例）で、2005年3月1日現在、25例が登録された。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ishida K, Ando N, Yamamoto S, et al :
Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/ Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). Jpn J Clin Oncol 34:615-619, 2004
- (2) 安藤暢敏、佐藤道夫、原田裕久、他：結腸による食道再建術. 手術 58:23-27, 2004
- (3) 安藤暢敏、佐藤道夫：胸部食道癌に対する3領域郭清. 外科治療 90:389-394, 2004
- (4) 山名秀明、安藤暢敏：食道がんに対する術後補助化学療法の有効性. 血液・腫瘍科 49:311-316, 2004
- (5) 佐藤道夫、安藤暢敏：進行食道癌に対する化学療法. 外科 66:1254-1258, 2004
- (6) 佐藤道夫、安藤暢敏：食道癌と化学療法. 消化器内視鏡 16:1784-1789, 2004

2. 学会発表

- (1) パネルディスカッション「食道領域のchemoradiation」(司会) 第56回日本気管食道科学会総会、2004、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし。

Japan Esophageal Oncology Group: JEOG(食道がんグループ)

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」(平成 14 年度)

「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」

厚生労働省がん助成金指定研究 3(14 指-3)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班

厚生労働省がん助成金指定研究 4(14 指-4)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

JCOG0303

局所進行胸部食道がんに対する Low Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法と Standard Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験実施計画書

食道 LDPF・RT PhaseⅡ/Ⅲ

グループ代表者

安藤 暢敏

東京歯科大学市川総合病院外科

〒272-8513 千葉県市川市菅野 5-11-13

電話: 047-322-0151 内線(2014)

FAX: 047-325-4456

e-mail: nando@tdc.ac.jp

研究代表者/事務局

篠田 雅幸

愛知県がんセンター胸部外科

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL 052-762-6111

FAX 052-763-5233

E-mail mshinoda@aichi-cc.jp

2002 年 12 月 06 日 プロトコールコンセプト提出

2002 年 12 月 18 日 プロトコールコンセプト承認

2003 年 8 月 14 日 一次審査提出

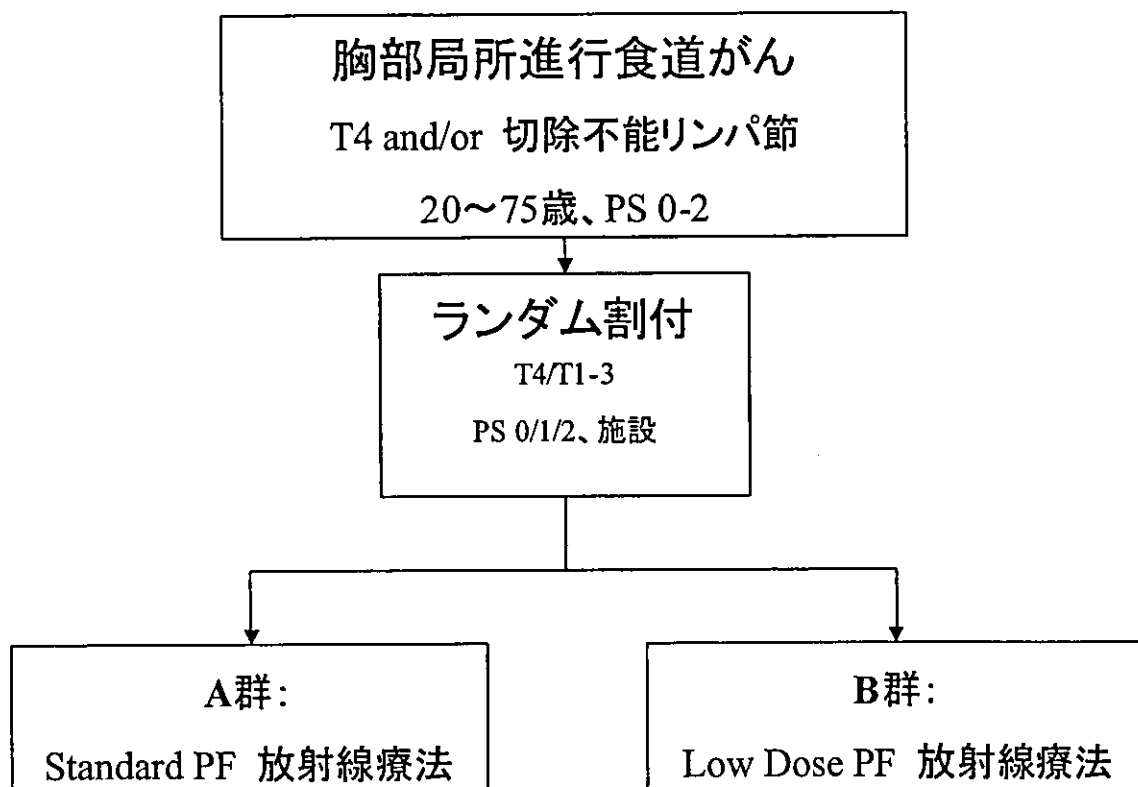
2004 年 1 月 28 日 二次審査提出

2004 年 2 月 20 日 プロトコール承認

2004 年 4 月 23 日 第一回プロトコール改訂 2004 年 5 月 6 日より適用

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 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効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。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints として完全奏効割合、治療完遂割合、PS 毎の治療完遂割合、有害事象とする。

0.3. 対象

- 1) 内視鏡生検にて、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)が証明されている。
- 2) 食道造影にて、腫瘍が胸部食道(Te)に限局する。
- 3) 登録前の CT 画像にて、切除不能と判断される。
- 4) 登録前の画像診断で下記のいずれも認めない。
 - i) 遠隔リンパ節転移以外の遠隔臓器転移
 - ii) 食道気道瘻
 - iii) 食道縦隔瘻
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 6) PS(ECOG) が 0、1、2 のいずれかである。
- 7) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法の既往が無く、食道癌に対して内視鏡的切除術を除く前治療が無い。
- 8) 適切な臓器機能を有する。
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4.治療

A群:Standard PF・放射線療法群

5-FU 700mg/m²/day civ day1~4、day29~32
CDDP 70mg/m² div day1、 day29
RT 60Gy/30fr/6w (5日間/週)×6週

B群:Low Dose PF・放射線療法群

5-FU 200mg/m²/day civ (5日間/週)×6週
CDDP 4mg/m²/day div (5日間/週)×6週
RT 60Gy/30fr/6w (5日間/週)×6週

0.5.予定登録数と研究期間

予定登録数:

第Ⅱ相部分 110例

登録期間:2年。追跡期間:半年~1年(110例目の登録終了後2回目のモニタリング)

第Ⅲ相部分 364例(非劣性の場合の参考値)(第Ⅱ相部分も含む)

登録期間:5年(第Ⅱ相部分を含む)。追跡期間:登録終了後1年

第Ⅱ・Ⅲ相部分を合わせた総研究期間:6年

0.6.問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、17.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入等:JCOG データセンター(17.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(17.10.)

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長

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。本研究の概略を提示するとともに、昨年3月1日の登録開始以降の進捗状況について報告する。

A. 研究目的

Low Dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法は、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ために第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臨床的位置付けを明らかに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試験の結果を見たらうで第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、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相試験とした。

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 JCOG 臨床試験審査委員会の承認を得た後、さらに各施設の倫理審査委員会 (IRB) 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

昨年 3 月の以降、倫理審査委員会の承認を得て 25 施設中 24 施設が研究を開始した。

2005 年 1 月 20 日までに A 群 (Standard CDDP/5-FU・放射線同時併用療法) の 11 例と B 群 (Low dose CDDP/5-FU・放射線同時併用療法) の 11 例、計 22 例が登録された。年間登録ペース 55 例に対し 40% に止まっている。

現在までに Grade4 の有害事象が 4 例報告されている。胃潰瘍の穿孔が 1 例、治療開始前に造設した空腸瘻を起点とした腸閉塞が 1 例、食欲不振が 1 例、食欲不振および嚥下困難、食道炎、嚥下痛が 1 例であった。このうち、食欲不振、嚥下困難、食道炎、嚥下痛は食道癌特有の症状でもあり、化学放射線療法によってもたらされたものか鑑別が難しく、NCI-CTC の Grade4-経管栄養又は経静脈栄養を要する-の規定にある状態での管理下で治療が行われている症例が大半と推察されるため

「予期される Grade4 の非血液毒性」について、「ただし、嚥下困難、食道炎、嚥下痛、放射線による食道嚥下困難、食欲不振については、Grade4 であっても通常報告の対象とはしないと中止規準を訂正した。

当初、適格規準の「鎖骨上窩リンパ節」は食道癌取り扱い規約の頸部傍食道リンパ節 (#101) と鎖骨上リンパ節 (#104) を含めて用いる意図であったが、「鎖骨上リンパ節」との混同が見られ、また「鎖骨上窩リンパ節」という言葉が医学用語には存在しないことが判明したため、鎖骨上リンパ節と頸部傍食道リンパ節を「鎖

骨上窩のリンパ節」という表現で総称することとした。
#101 転移症例が 5 例登録されていたが、全例容認することになった。

D. 考察と結論

本研究は、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り、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。さらに、治療効果における非劣性が証明された場合でも、新たな治療様式を獲得したこととなり、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可能性がある。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研究の意義は失われないものと考えられる。

本研究は端緒にすぎたばかりである。適格条件に照らして厳密に症例を選択すると、予想以上に対象症例が少ないという印象である。2 年間で 110 例の症例を集積した段階で本研究の今後の方向性が明らかになる。現時点では症例集積ペースは予定の 40% に止まっているが、本研究の意義を見いださう少なくとも第 II 相部分を予定通り完遂することが重要な課題と思われる。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida K, Shinoda M,et al、	Phase II Sutudy of Cisplati and 5-Fluorouracil with Concurrent Radiotherapy in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Japan Esophageal Oncology Group(JEOG)	Jpn J Clin Oncol	34(10)	615-619	2004.
Ishizaki K, Shinoda M,et al	FREQUENT SOMATIC MUTATIONS OF MITCHONDRIAL DNA IN ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA	.Int. J. Cancer	108	228-231	2004.
波戸岡俊三、 篠田雅幸 他	食道癌周術期における intensive insulin therapy の有用性に関 する検討	日本消器外科学会 雑誌	37(10)	1595～ 1602	2004

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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 慶應義塾大学外科

研究要旨

根治手術が不可能な局所進行食道癌に対して局所制御効果の高い化学放射線療法（以下 CRT）を行い、down staging が得られた症例に対して salvage surgery を行うことの意義と留意点について検討した。その結果、本手術は生存期間の延長に寄与するが、CRT により骨髄抑制合併症例では術後肺炎に留意する必要があると考えられた。

A. 研究目的

近年、根治手術が不可能な局所進行食道癌に対して局所制御効果の高い化学放射線療法（以下 CRT）が選択されることが多い。教室では CRT に down staging が得られた症例に対して salvage surgery を行う方針としてきた。本研究では、その治療成績から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 の意義と留意点について検討した。

B. 研究方法

1994 年から 2002 年に CRT を行った局所進行食道癌 87 例（Stage III 59 例，Stage IVa 28 例）を対象とした。年齢は 40～79 歳，性別は男性 83 例，女性 4 例であった。CRT は CDDP/5-FU + 46～60Gy とし，down staging が得られ切除可能性ありと判断された 32 症例に食道切除再建術を施行した。手術施行群（以下 CR/PR + ope 群 32 例），down staging が得られたが手術を行わなかった群（CR/PR 群 33 例），down staging が得ら

れなかった群（NC/PD 群 22 例）とに分け，予後について検討した。また，CR/PR + ope 群については，CRT による有害事象と周術期合併症との関連について検討した。

C. 研究結果

MST と 2 年生存率は，CR/PR + ope 群では 29 か月と 56%，CR/PR 群では 8 か月と 12%，NC/PD 群は 4 か月と 12% であり，CR/PR + ope 群が他の群よりも予後が良好であった（ $p < 0.0001$ ）。術前 CRT による有害事象の中で grade 2 以上の骨髄抑制に注目すると，16 例に認められ，骨髄抑制の有無における周術期合併症は，抑制群では肺炎 11 例（69%），循環不全 3 例（19%），縫合不全 3 例（19%），非抑制群ではそれぞれ 4 例（25%），3 例（19%），4 例であり（25%），抑制群での周術期肺炎の発生率が高かった（ $p=0.03$ ）。他の有害事象と周術期合併症の有意な相関は認められなかった。骨髄抑制の有無と予後との関連についてみると，両群間に差は認められなかった。

D. 考察

局所進行食道癌のうち、CRT 後に salvage surgery を施行した症例の予後は良好であった。これは CRT responder でも追加の切除術が生存期間の延長に大きく寄与していることを意味している。また、食道癌手術で重要な周術期合併症である肺炎の発生率に注目すると、CRT により骨髄抑制が生じた症例で発生率が高く、より高度の周術期管理が必要であると考えられた。

E. 結論

局所進行食道癌に対する CRT 後の salvage surgery は、生存期間の延長に寄与するが、CRT により骨髄抑制合併症例では術後肺炎に留意する必要性があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 田淵悟、小澤壯治、北川雄光、大谷吉秀、北島政樹. 表在食道癌の転移. *Mebio*. 22 (1) :84-90、2005 年 1 月

2) 才川義朗、小澤壯治、北川雄光、北島政樹. 再発食道癌の最近の非手術. *臨床外科*. 60 (2) :177-185、2005 年 2 月

2. 学会発表

1) 小澤壯治. 食道がん治療の現状と展望. 第 13 回日本癌病態治療研究会. 2004 年 6 月

2) 杉浦功一、小澤壯治、北川雄光、矢野和仁、大山隆史、須田康一、小熊潤也、北島政樹. 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 の検討. 第 58 回日本食道学会学術集会. 2004 年 6 月

G. 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。

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
杉浦功一、小澤壯治、北川雄光、才川義朗、矢野和仁、北島政樹	上部消化管狭窄に対する内視鏡的治療 食道・噴門部悪性疾患に対する食道ステント治療	臨床消化器内科	19 (10)	1385-1389	2004
田渕悟、小澤壯治、北川雄光、大谷吉秀、北島政樹	表在食道癌の転移	Mebio	22 (1)	84-90	2005
才川義朗、小澤壯治、北川雄光、北島政樹	再発食道癌の最近の非手術	臨床外科	60 (2)	177-185	2005

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：食道がんに対する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て「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安全性と有効性を比較するための多施設共同で臨床第Ⅱ／Ⅲ相試験研究のプロトコールを作製した。このプロトコールは、当施設の倫理審査委員会の承認が得られ、症例登録が開始されている。

A. 研究目的

食道がんの手術療法はほぼ確立されているが、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。しかしながら、手術合併療法に関して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。本研究の目的は、科学的根拠に基づいた最善の術後治療法を見出し、それ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である。

B. 研究方法

本研究は、多施設共同にて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ものである。そのためには、以下の手順を踏むことが必要である。

①まず、その臨床研究を実行する組織をつくる必要がある。具体的には、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、第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験の共同研究プロトコールを作製する。

③本試験参加施設から登録症例を募る。

④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 データセンターで行う。

この多施設共同研究によって優位性が検証された術後治療法を術後標準治療として位置づけて公表する。

（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

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、平成 16 年 3 月 1 日 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 日承認が得られ登録が開始された。

平成 17 年 2 月 28 日現在、当施設からは 4 症例（全登録症例の 16%）が本研究に登録され研究の遂行に貢献している。

D. 考察

今日、食道がんの放射線・抗がん剤同時併用療法として、放射線照射 60Gy に CDDP 70mg/m² (day 1, 22) + 5FU 700 mg/m² (day 1-4, 22-25) を併用する方法に関してのみ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・抗癌剤併用療法は、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するものである。

これは、科学的根拠に基づいた治療法の選択を社会的に広める事によって食道癌全体の治療成績の向上に寄与することを目指している。

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 4 症例が登録されている。

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. Improved survival for patients with upper and/or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3-field dissection. *Annals of Surgery* 239:483-490, 2004.
- 2) Yachida S, Kato H et al. Adenosquamous carcinoma of the esophagus. Clinicopathologic study of 18 cases. *Oncology* 66:218-225, 2004.
- 3) Narikiyo M, Kato H et al. Frequent and preferential infection of *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus angiosus* in esophageal cancers. *Cancer* 95:569-574, 2004.
- 4) 深谷昌秀、加藤抱一、他、特集 消化管癌手術におけるコツ～ここが違う。胃による食道再建術. *手術* 58:17-22, 2004.

2. 学会発表

- 1) 井垣弘康、加藤抱一、他、胸部食道がんに対する拡大リンパ節郭清の検討. 第59回日本消化器外科学会総会. (2004.7.21-23.鹿児島)
- 2) 白川博文、加藤抱一、他、反回神経周囲リンパ節(160rec)転移に対する術前超音波内視鏡(EUS)診断についての検討. 第59回日本消化器外科学会総会. (2004.7.21-23.鹿児島)

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

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
Igaki H, <u>Kato H</u> et al.	Improved survival for patients with upper and/or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3-field dissection.	Annals of Surgery	239	483-490	2004
Yachida S, <u>Kato H</u> et al.	Adenosquamous carcinoma of the esophagus. Clinicopathologic study of 18 cases.	Oncology	66	218-225	2004
Narikiyo M, <u>Kato H</u> et al.	Frequent and preferential infection of <i>Treponema denticola</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , and <i>Streptococcus angiosus</i> in esophageal cancers.	Cancer	95	569-574	2004
深谷昌秀、 <u>加藤抱一</u> 、他	特集 消化管癌手術におけるコツ～ここが違う。胃による食道再建術	手術	58	17-22	2004

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を開始した。2005 年 1 月 22 現在、22 例が登録された。当センターでは 2004 年 5 月 28 日に IRB の承認を得た後、2005 年 1 月に 1 例を登録した。

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 相試験の多施設共同研究を行なう。

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するため、当センターの倫理委員会（栃木県立がんセンター臨床研究審査委員会）へ申請書を提出する。承認後、登録を開始する。（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 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。

前年度の検討結果から Cisplatin/5-FU の投与方法の確立のための多施設共同研究が計画された。

多施設共同研究への参加施設として登録体制を整備するため、当センターの倫理委員会（栃木県立がんセンター臨床研究審査委員会）へ申請書を提出した。その際、当センター用の説明・同意文書などを作成した。グループとして試験開始後 2005 年 1 月 22 現在、22 例が登録

された。当センターでは 2004 年 5 月 28 日に IRB の承認を得た後、2005 年 1 月に 1 例を登録し、治療中である。

D. 考察

グループ全体として登録進捗状況は遅れているが、各施設での IRB への申請開始が予定より遅くなっていること、胸部上部食道がんでは頸部食道まで進展しているものなどの不適格症例が予想より多いためと思われる。

栃木県立がんセンター臨床研究審査委員会では説明同意文書など一部修正を行うことの内容付きで承認された。内容的には問題ないとされた。切除不能 2 例中、不適格 1 例は腫瘍占拠部位が関与していた。症例集積の遅れが懸念される。

E. 結論

多施設共同臨床研究を開始した。当センターでは IRB 承認後 9 か月で 1 例が登録された。

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：なし
論文：なし

(関連しないもの)

清水秀昭(分担執筆)

がん診療ガイドライン－がん診療に携わるすべての医師の到達
目標－

(p. 22-24, 65, 2005 垣添忠生(監修)、片井均(編集)、メ
ディカルフレンド社、東京)