

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。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、症例登録の態勢は整ったが、残念ながら未だ当施設からは適格症例がない。重要な研究であり、引続き積極的に取り組んでいきたい。

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 (CRT) の効果に高い期待が持てることが判明しつつあり、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。化学放射線療法における標準的化学療法は PF (CDDP+5FU) 療法だが、その具体的投与方法には標準量 (SD) と少量持続 (LD) の2つの違った方法が流布している。本研究はこの点に注目し、標準量 PF 療法を用いた化学放射線療法 (SDPF CRT) と少量持続 PF 療法を用いた化学放射線療法 (LDPF CRT) の、二つの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、SDPF CRT と LDPF 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 切除不能食道がんにおいて SDFP CRT 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 LDPF CRT 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。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) 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) 切除不能局所進行食道癌症例を対象とする。
- 2) Randomized Phase II Trial → Phase III Trial の形態を取る。
- 3) Primary endpoint を全生存期間とする。
- 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。
- 5) 帰無仮説を「LDPF CRT 群の生存曲線が SDPF CRT 群のそれと等しい」とし、対立仮説を「LDPF CRT 群の生存曲線が大きく下回る」として Randomized Phase II を開始する。
- 6) 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 phase II 部分もあわせて 1 群 182 例合計 364 例とする。当科

の登録可能症例数は年間平均登録数 3 例/該当症例 7 例として 5 年間で合計 15 例の登録を見込んだ。

2004 年 2 月 20 日付でプロトコールは JCOG 臨床試験審査委員会により承認され、それを受けて当院でも院内 IRB (臨床試験的研究審査小委員会) に計画書が提出された。患者同意説明文に 9 ヶ所の minor 修正を指示されたが、それを修正し、更にプロトコール自体の変更点 (プロトコール治療中止基準と再開基準の修正) の再審議を経た後、2004 年 6 月 16 日付で院内の承認が得られた。JCOG の登録手続きが完了し、実際に登録可能となったのは 2004 年 9 月 8 日からであった。6 月 16 日から本年 2 月 15 日現在まで、40 例を超える食道癌患者の入院がありながら、これまでのところ、適格症例自体の入院がなく、当施設からの症例登録は未だ行われていない。

#### D. 考察

LDPFCRT は本邦で開始され、広く臨床応用されてきた。当科でも化学放射線療法を行う際の第 1 選択となっている。しかし、その効果の SDPFCRT との客観的比較データはない。それを得るために本研究が開始されたわけであるが、症例の集積が予想外に困難となっている。上記期間中の胸部食道癌新規入院例は 42 例であり、うち 18 例が切除術を施行しない症例であったが、そのうち 10 例がリンパ節を含む M1 症例、合併疾患のために非手術となったもの 2 例、76 才以上 2 例、当初 CRT 後に切除可能と判断されたもの 2 例、膵癌合併 (同時に Ce に及ぶ) 1 例、気道食道瘻 1 例であった。純粋に胸部食道に限局し M1 病変を伴わず瘻孔形成のない T4 症例、という条件が、当初の予想よりかなり対象の限られたものであることが明らかとなった。特に、「M0 であると同時に CRT 開始前より非切除と考えるべき症例」と言う条件を満たすことが難しく、われわれの 18 例の中にも resectable の可能性という点のみで対象外としながら、結果的には非切除に終わった症例が 2 例ある。とはいえ研究の結果を解析可能な明解なものとするために対象の規定は重要であり、これから安易に拡大することはできない。引き続き本研究を念頭において詳

細に clinical staging を進めて行くほかはない。

この様に対象を厳しく限定した本研究ではあるが、それでもなお、本研究で判明する両治療法の差異とはどんなものであるかについては十分に分析検討を重ねる必要がある。本研究の primary endpoint は全生存期間であるが、本研究対象となる患者における全生存期間の延長とはどのような意味を持つのであろうか？それは単純に化学放射線療法の局所制御率の高さを反映しているのであろうか。LDPFCRT が高い局所制御率を持ちつつ、照射野外病変に対する制御率の低さにより、全生存期間の比較において SDPFCRT に劣る、と言うような事態は考えられないのであろうか。LDPFCRT と SDPFCRT それぞれに長所があるとすれば、CRT を行おうとする状況に応じて、どちらがより適した方法なのかは変化するはずであり、本試験の結果一つを持って一方の治療法を否定しきることはできない。また、照射量を 30Gy とした場合、40Gy とした場合、60Gy とした場合、それぞれに応じて治療の方法の違いの持つ意味は変化し得るし、CRT に手術が組み合わせられるのかそうでないのかによっても両治療法の意義付けは変わって来るであろう。本研究の結果は単に primary endpoint のみの比較で語れるものではなく、secondary endpoints にも注意を払って解析をする必要がある。

#### 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ことを示すべく、両者間の Randomized Phase II, III Trial のプロトコールが完成し、症例登録が開始された。比較的症例集積の容易なプロトコールと思っていたが、実際に開始されてみると、inclusion criteria が予想外に厳しく、症例の登録が進んでいない。更に積極的に症例集積の作業を続けなければならな

い.

F. 研究発表

1. 論文発表

宇田川晴司: 2. 食道癌. 戸田剛太郎 他, 編, Annual Review 消化器, 中外医学社, 東京, 2005, 199-205

2. 学会発表

Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Ueno M, Mine S, Okazaki A, Matsushita H, Tsurumaru M: Evaluation of the efficacy of preoperative chemoradiotherapy to resectable esophageal cancer with suspicious positive surgical margin (cT4'). 9th ISDE INTERNATIONAL SOCIETY FOR DISEASES OF THE ESOPHAGUS, 2004, 5

Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Ueno M, Mine S, Okazaki A, Matsushita H: Application of intercostal muscle flap in removal of T4 esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation. 9th ISDE INTERNATIONAL SOCIETY FOR DISEASES OF THE ESOPHAGUS, 2004, 5

Okazaki A, Uki A, Kurosaki H, Maruno H, Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Ueno M, Mine S: Preoperative chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer. 9th ISDE INTERNATIONAL SOCIETY FOR DISEASES OF THE ESOPHAGUS, 2004, 5

Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K, Ueno M: Comparison Of The Effectiveness And Complications Between Stent Replacement And Bypass Operation In Patients With Esophageal Cancer. 9th ISDE INTERNATIONAL SOCIETY FOR DISEASES OF THE ESOPHAGUS, 2004, 5

Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K, Ueno M, Okazaki A: Salvage surgery for the recurrent esophageal cancer after definitive chemoradiation. 9th ISDE INTERNATIONAL SOCIETY FOR DISEASES OF THE ESOPHAGUS, 2004, 5

Udagawa H: COE Seminar International Panel Symposium: Treatment Strategy of Esophageal Cancer. 19th World Congress of International

Society for Digestive Surgery, 2004, 12

木ノ下義宏, 宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 峯真司, 横山剛, 的場周一郎, 松田正道, 橋本雅司, 澤田壽仁, 渡邊五朗: 食道癌症例に対するステント療法と食道バイパス療法の比較. 第 104 回日本外科学会定期学術集会, 2004, 4

峯真司, 木ノ下義宏, 神尾幸則, 上野正紀, 堤謙二, 宇田川晴司: 経口摂取困難な食道癌術後患者に対して PTEG キットを用いた挙上胃瘻造設術. 第 3 回日本 PTEG 研究会・学術集会, 2004, 4

堤謙二, 宇田川晴司, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 岡崎篤, 鶴丸昌彦: 食道癌集学的治療における Salvage Surgery の治療成績. 第 58 回日本食道学会学術集会, 2004, 6

宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 長尾玄, 神尾幸則, 松下央, 岡崎篤: 気道 T 4 食道癌化学放射線療法後切除術における肋間筋弁による模様部保護. 第 58 回日本食道学会学術集会, 2004, 6

堤謙二, 宇田川晴司, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 鶴丸昌彦: 食道癌に対する治療法: 進行度別に見た治療の evidence と成績. 第 29 回日本外科系連合学会学術集会, 2004, 7

宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司: 気道 T 4 食道化学放射線療法後切除術における肋間筋弁による模様部保護. 第 7 回東京消化器手術懇話会, 2004, 7

木ノ下義宏, 宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 峯真司: 他臓器浸潤食道癌症例に対する集学的治療法の検討. 第 57 回日本胸部外科学会定期学術集会, 2004, 10

木ノ下義宏: 超音波内視鏡を用いた食道癌の診断—深達度及びリンパ節転移について—, 第 10 回山形県食道・胃疾患研究会, 2005, 2

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宇田川晴司	2.食道癌 V.消化管 A.食道疾患.	戸田剛太郎 税所宏光 寺野 彰 幕内雅敏	Annual Review	中外医学社	東京	2005	P199-205

## 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、通常用量の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、画像診断によっ即ち、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。

- 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)においてプロトコールを作成し、JCOG臨床試験審査委員会で承認を受けた。そこで直ちに、当施設においても倫理委員会に申請し、平成16年4月30日に承認を得た。承認を得てから平成17年3月15日までの間に入院した胸部食道癌患者総数は65例であり、そのうち切除不能な局所進行胸部食道癌患者は15例、本プ

ロトコール適格例は5例(20%)であった。これら適格の5例中2例は、入院時既に治療法が決定されていたため本試験の説明は行わず、残りの3例にInformed Consentを行い、2例(67%)に試験参加の同意が得られた。同意が得られたこの2例は、JCOGデータセンター登録により両者ともA群(standard dose)が割り付けられた。しかしながら、そのうちの1例は以前に中咽頭癌のため今回の照射部位とは異なる頸部に放射線治療を受けていたことが判明し、不適格症例であることが判明した。2例ともにプロトコール治療を遂行し完了したが、1例目は治療に起因したGrade 4の食道炎(食道潰瘍)より嚥下痛が著明で、摂食できずに中心静脈栄養による長期の栄養管理を余儀なくされた。2例目も治療前から存在した食欲不振が増悪し、摂食できずに中心静脈栄養のみで栄養管理を施行した。治療効果は、両者とも部分奏効(PR)を示し、現在1例(肺転移併存)生存中である。化学放射線治療による生体免疫機能の変化について検討した結果、好中球減少と共にリンパ球数も著明に減少し、低値が今なお継続中である。とくにCD8+ T cellの減少が顕著であり、IL-2(100U/ml)添加培養液中でリンパ球培養を行い、増殖動態を検索してみても、大半の症例でリンパ球の増殖・活性化が見られず、4週以上培養リンパ球の生残は認めなかった。

### D. 考察

わが国においては、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毒性が少なく治療効果も良好であったとする理由から比較的多数の施設で試みられているのが現状である。しかし、それらのほとんどが単一施設からの症例報告や、少数例でのopen試験の成績が報告されているに過ぎなく、化学療法のレジメンも一定したのではなく、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は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JEOG(Japan Esophageal Oncology 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。また最近では、食道扁平上皮癌に対する化学放射線治療の適応は食道温存という名目で切除可能食道癌にまで急激に拡大されつつあり、化学療法としてのCDDP+5-FUの使用頻度は増大している。しかし、安易に根治的放射線照射を行うと長期間細胞性免疫機能が減弱し、血行性臓器転移を増大させる可能性もあり、今後はさらに免疫機能の面からも長期経過観察により慎重に研究を進

める必要性があるものと考える。

#### 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のプロトコールを作成し、JCOG臨床試験審査委員会並びに当施設でのIRB承認を得て、実際の臨床試験を実施中であるが、症例登録上のミスや、standard doseを用いた化学療法においても放射線治療との併用で毒性判定基準でGrade 4の食道炎の発生をみており、今後さらに慎重に研究を進める必要性がある。

#### F. 健康危険情報

A群(Standard dose)の化学放射線治療により、毒性判定基準のGrade 4の食道炎を1例に認め、急送報告すると共に対処し、長期間を要したが軽快した。本症例は、最終的に緩和ケア病棟において原病死した。

#### 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. Tsuda N, Mochizuki K, Harada M, Sukehiro A, Kawano K, Yamada A, Ushijima K, Sugiyama T, Nishida T, Yamana H, Itoh K, Kamura T : Vaccination with predesignated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. *J Immunother* 27: 60-72, 2004

2. Noguchi M, Itoh K, Suekane S, Yao A, Suetsugu N, Katagiri K, Yamada A, Yamana H, Noda S: Phase I trial of patient-oriented vaccination in HLA-A2-positive patients with metastatic hormone-refractory prostatic cancer. *Cancer Sci* 95:77-84, 2004.

3. Nagamatsu Y, Shima I, Hayashi A, Yamana H, Shirouzu K, Ishitake K: Preoperative spirometry versus expired gas analysis during exercise testing as predictors of cardiopulmonary complications after lung resection. *Surg Today* 34: 107-110, 2004.

4. Mine T, Sato T, Noguchi M, Sasatomi T, Gouhara R, Tsuda N, Tanaka S, Shomaru H, Katagiri K, Rikimaru T, Schichijo S, Kamura T, Hashimoto T, Shirouzu K, Yamada A, Todo S, Itoh K, Yamana H: Humoral responses to peptides correlate with overall survival in advanced cancer patients vaccinated with peptide based on pre-existing, peptide specific cellu-

lar responses. *Clin Cancer Res* 10: 929-937, 2004.

5. Sato Y, Maeda Y, Shomura H, Sasatomi T, Takahashi M, Kondo M, Shinohara T, Hida N, Katagiri K, Sato K, Sato M, Yamada A, Yamana H, Harada M, Itoh K, Todo S: A phase I trial of cytotoxic T-lymphocyte precursor-oriented peptide vaccines for colorectal carcinoma patients. *Br J Cancer* 90(7): 1334-1342, 2004.

6. Tanaka Y, Fujii T, Yamana H, Kato S, Morimatsu M, Shirouzu K: Experimental gene therapy using p21/Waf1 gene for esophageal squamous cell carcinoma by gene gun technology. *Int J Mol Med*. 14(4):545-551, 2004.

7. Kuwano M, Oda Y, Izumi H, Yang SJ, Uchiumi T, Iwamoto Y, Toi M, Fujii T, Yamana H, Kinoshita H, Kamura T, Tsuneyoshi M, Yasumoto K, Kohno K: The role of nuclear Y-box binding protein 1 as a global marker in drug resistance. *Mol Cancer Ther* 3(11): 1485-1492, 2004.

8. Yokoyama G, Fujii T, Tayama K, Yamana H, Kuwano M, Shirouzu K: PKC  $\delta$  and MAPK mediate G(1) arrest induced by PMA in SKBR-3 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 327: 720-726, 2005.

##### 1-2. 論文発表(総説・プロシーディング・その他)

1. 唐 宇飛、山名秀明:食道癌の集学的治療;とくに癌免疫療法の現状と展望について。消化器外科27(1): 99-105,2004.

2. 峯 孝志、由谷 茂、伊東恭悟、山名秀明:患者オリエンテッド癌免疫療法。Medical Science Digest 30(4): 129-133, 2004.

3. 藤井輝彦、山名秀明、桑野信彦:第三章 胃癌の治療 8. その他の治療(1)血管阻害薬、臨床消化器内科(増刊号 胃癌治療update 2004)19(7): 980-987, 2004.

4. 田中優一、藤田博正、田中寿明、的野 吾、森 直樹、李 美慧、笹原弘子、末吉 晋、山名秀明、白水和雄:食道切除後の再建胃管癌に対し光線力学療法(PDT)および胃部分切除を施行した一例。臨床と研究81(7):1183-1186, 2004.

5. 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(3):311-316, 200

4.

6. 唐 宇飛、藤井輝彦、田山光介、弥永 浩、横山吾郎、山口美樹、堀内彦之、笹富輝男、高森信三、白水和雄、関 直子、山名秀明: 抗癌剤・放射線併用免疫細胞療法の効果と患者リンパ球サイトカイン産生に関する検討。癌と化学療法 31(11): 1649-1651, 2004.

7. 堀内彦之、唐 宇飛、内田信治、林 克実、木下壽文、山名秀明、青柳成明、白水和雄、小金丸雅道: 肝転移を伴う進行膵癌の局所癌免疫化学療法の経験。癌と化学療法 31(11): 1752-1754, 2004.

### 1-3. 論文発表 (著書)

1. 山名秀明: 経口摂取不能な末期食道癌患者のQOL向上処置。消化器外科診療二頁の秘訣、北島政樹(編)、ヘルス出版、pp102-103、2004。

### 2. 学会発表

#### 2-1. 海外学会発表(口頭・ポスター発表)

1. Toh U, Mine T, Sasatomi T, Horiuchi H, Fujii T, Ishibashi N, Fujita H, Shirouzu K, Koganemaru M, Yutani S, Yamana H: Intraarterial cell transfer immunotherapy for the patients with refractory liver metastases of recurrent gastrointestinal cancer. 95<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for Cancer Research (2004.3.27-31, Orlando)

2. Yamana H, Toh U: Immunotherapy and cancer. Is it reality? IX World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus (2004.5.27-29, 2004, Madrid)

3. Toh U, Yamana H, Fujii T, Sasatomi T, Takamori S, Araki Y, Ogo E, Shirouzu K: Repeated immune cell transfer therapy combined with non myeloablative chemotherapy in patients with refractory recurrent gastrointestinal and lung cancer. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (2004.6.5-8, New Orleans)

4. Lee M, Sueyoshi S, Tanaka T, Tanaka Y, Fujita H, Yamana H, Shirouzu K: A case of penetrated ulcer of the reconstructed gastric tube to the pericardium after Esophagectomy for esophageal cancer. 19<sup>th</sup> World Congress of International Society for Digestive Surgery (2004.12.8-11, 2004, Yokohama)

5. Mori N, Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, Tanaka Y, Yamana H, Shirouzu K: Acid secretion of the g

astric tube as an esophageal substitute after radical Esophagectomy for thoracic esophageal cancer. 19<sup>th</sup> World Congress of International Society for Digestive Surgery (2004.12.8-11, 2004, Yokohama)

6. Nagano T, Sueyoshi S, Tanaka T, Tanaka Y, Yamana H, Fujita H, Shirouzu K: Clinical Analysis of esophageal cancer associated with other primary malignances. 19<sup>th</sup> World Congress of International Society for Digestive Surgery (2004.12.08-11, 2004, Yokohama)

7. Sasatomi T, Fukumitsu M, Matono K, Ogata Y, Itoh K, Yamana H, Shirouzu K: Cellular and hormonal immune response to recurrent colorectal cancer by peptide vaccination with chemotherapy. 19<sup>th</sup> World Congress of International Society for Digestive Surgery (2004.12.8-11, 2004, Yokohama)

8. Takenaka M, Toh U, Fujii T, Tayama K, Yokoyama G, Horiuchi H, Shirouzu K, Koganemaru M, Yamana H: Intraarterial cell transfer immunotherapy for the patients with refractory liver metastases of recurrent gastrointestinal cancer. 19<sup>th</sup> World Congress of International Society for Digestive Surgery (2004.12.8-11, 2004, Yokohama)

9. Toh U, Fujii T, Tayama K, Sasatomi T, Shirouzu K, Seki N, Yamana H: The synergistic effects of proteasome inhibitor PS-341 and TRAIL against to human tumor cells. 19<sup>th</sup> World Congress of International Society for Digestive Surgery (2004.12.8-11, 2004, Yokohama)

#### 2-2. 国内学会発表

1. 藤井輝彦、中村アンナ、横山吾郎、小池健太、三島麻衣、山口美樹、弥永 浩、白水和雄、山名秀明、津田英照: ヒト乳癌細胞株SKBR-3におけるantineoplastonの増殖抑制効果の検討。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)

2. 中村 寿、高森信三、藤井輝彦、福永真理、三輪啓介、真栄城兼誉、林 明宏、桑野信彦、山名秀明、白水和雄: Gefitinibの肺癌における感受性制御とHerceptin併用に関する抗腫瘍効果の検討。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)

3. 佐藤裕二、前田好章、正村裕紀、本間重紀、近藤正男、山名秀明、伊東恭悟、藤堂 省: 進行・再発消化器癌に対するペプチドワクチン第I/II相試験。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)



4. 末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、森 直樹、李 美慧、田中優一、藤井輝彦、山名秀明、藤田博正、白水和雄:食道癌リンパ節郭清の限界。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)
5. 唐 宇飛、山名秀明、峯 孝志、藤井輝彦、笹富輝男、堀内彦之、石橋生哉、藤田博正、白水和雄:集学的治療としての細胞免疫化学療法による難治性進行癌の治療。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)
6. 笹富輝男、宮城佳昭、鳥越昇二郎、佐藤裕一郎、福光賞真、岸本幸也、的野敬子、金澤昌満、大北 亮、石橋生哉、岡 洋右、木戸浩一郎、唐 宇飛、小篠洋之、荒木靖三、山名秀明、伊東恭悟、緒方 裕、白水和雄:進行再発大腸癌に対する免疫化学療法。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)
7. 前田好章、佐藤裕二、正村裕紀、本間重紀、近藤正男、山名秀明、伊東恭悟、藤堂 省:抗腫瘍ペプチドワクチン臨床試験における臨床病理学的因子による予後予測の試み。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)
8. 森 直樹、末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、的野 吾、山名秀明、藤田博正、白水和雄:食道癌術後再建胃管の酸分泌能についての検討。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)
9. 的野 吾、田中寿明、末吉 晋、笹原弘子、田中優一、森 直樹、山名秀明、藤田博正、白水和雄:食道扁平上皮癌におけるgap junctional intercellular communication増加によるHSV-tk/GCV癌遺伝子治療の増強効果。第104回日本外科学会定期学術集会(2004.4.7-9, 大阪)
10. 唐 宇飛、藤井輝彦、弥永 浩、三島 舞衣、横山吾郎、笹富輝男、石橋生哉、堀内彦之、白水和雄、由谷 茂、山名秀明:抗癌剤・放射線併用免疫細胞療法の臨床効果と患者リンパ球サイトカイン産生に関する検討。第25回日本癌免疫外科研究会、第26回癌局所療法研究会ジョイントミーティング(2004.5.20-21, 京都)
11. 田中優一、藤田博正、末吉 晋、田中寿明、的野 吾、森 直樹、笹原弘子、李 美慧、山名秀明、白水和雄:化学放射線療法の臨床的効果判定と病理学的効果判定の相関。第58回日本食道学会(2004.6.24-25, 東京)
12. 田中寿明、末吉 晋、田中優一、笹原弘子、的野 吾、森 直樹、山名秀明、白水和雄、藤田博正:食道癌術後再発症例に対するDocetaxel/5-FU/CDDPを用いた化学療法。第58回日本食道学会(2004.6.24-25, 東京)
13. 佐藤史顕、嶋田 裕、山名秀明、今村正之:全国食道癌登録データとArtificial Neural Networkを用いた、食道癌の5年予後の予測。第58回日本食道学会(2004.6.24-25, 東京)
14. 森 直樹、末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、的野 吾、李 美慧、山名秀明、藤田博正、白水和雄:アルカリ飲用による腐食性食道狭窄の2例。第58回日本食道学会(2004.6.24-25, 東京)
15. 末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、田中優一、森 直樹、李 美慧、山名秀明、藤田博正、白水和雄:Open手術からみた食道癌鏡視下手術の評価。第59回日本消化器外科学会定期学術総会(2004.7.21-23, 鹿児島)
16. 的野 吾、末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、森 直樹、李 美慧、山名秀明、藤田博正、白水和雄:同時性胸部食道癌・下咽頭癌重複症例の臨床的検討。第59回日本消化器外科学会定期学術総会(2004.7.21-23, 鹿児島)
17. 森 直樹、末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、的野 吾、李 美慧、山名秀明、藤田博正、白水和雄:胸部食道癌術後再建胃管における酸分泌能回復についての検討。第59回日本消化器外科学会定期学術総会(2004.7.21-23, 鹿児島)
18. 田中寿明、末吉 晋、田中優一、笹原弘子、的野 吾、森 直樹、山名秀明、藤田博正、白水和雄:進行食道癌に対するステント治療-食道・気管ステント-。第59回日本消化器外科学会定期学術総会(2004.7.21-23, 鹿児島)
19. 田中優一、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、的野 吾、森 直樹、李 美慧、山名秀明、藤田博正、白水和雄:食道癌術後再建胃管癌、および手術不能胃癌に対する光線力学療法(PDT)。第59回日本消化器外科学会定期学術総会(2004.7.21-23, 鹿児島)
20. 笹富輝男、的野敬子、大北 亮、石橋生哉、唐 宇飛、荒木靖三、緒方 裕、伊東恭悟、山名秀明、白水和雄:進行再発大腸癌に対する免疫化学併用療法。第59回日本消化器外科学会定期学術総会(2004.7.21-23, 鹿児島)

21. フォトバティ アバス、藤井輝彦、小野真弓、梁 松珠、大家真治、山名秀明、桑野信彦:抗転移遺伝子Ca p43の乳癌における発現とホルモン応答。第63回日本癌学会学術総会(2004.9.29-10.1)

22. 野尻久雄、山名秀明:レチノイン酸による顆粒球系終末分化誘導抵抗性HL-60亜株におけるガングリオシド発現能と分化誘導抵抗性との関連性。第63回日本癌学会学術総会(2004.9.29-10.1)

23. 中村 寿、藤井輝彦、高森信三、福永真理、小野真弓、山名秀明、白水和雄:非小細胞肺癌に対するZD 1839(Irresa)とTrastuzumab(Herceptin)併用に関する増強効果。第63回日本癌学会学術総会(2004.9.29-10.1)

24. 末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、的野吾、森 直樹、李 美慧、永野剛志、山名秀明、白水和雄、藤田博正:進行胸部食道癌に対する胸筋温存開胸・HALSによる切除再建術。第66回日本臨床外科学会総会(2004.10.13-15, 盛岡)

25. 田中寿明、末吉 晋、田中優一、笹原弘子、山名秀明、藤田博正、白水和雄:食道癌に対する集学的治療。第66回日本臨床外科学会総会(2004.10.13-15, 盛岡)

26. 唐 宇飛、山名秀明、藤井輝彦、弥永 浩、横山吾郎、笹富輝男、堀内彦之、石橋生哉、白水和雄:Heterogenetic T細胞免疫療法と非免疫抑制性化学療法との併用による総合的癌免疫療法の展望。第17回日本癌治療学会総会(2004.11.25-26, 京都)

27. 笹富輝男、的野敬子、野副安宏、福光賞貴、山田亮、唐 宇飛、石橋生哉、緒方 裕、山名秀明、白水和雄:進行再発大腸癌に対する免疫化学併用療法。第17回日本癌治療学会総会(2004.11.25-26, 京都)

28. 唐 宇飛、藤井輝彦、田山光介、横山吾郎、山口美樹、笹富輝男、堀内彦之、白水和雄、関 直子、山名秀明:ヘテロ細胞免疫療法と非免疫抑制性化学療法との併用及びその臨床的展望。第17回日本バイオセラピー学会学術集会総会(2004.11.25-26, 北九州)

29. 笹富輝男、唐 宇飛、荒木靖三、関 直子、緒方裕、山名秀明、白水和雄:癌活性化リンパ球とプロテアソーム阻害薬との併用による抗腫瘍効果。第17回日本バイオセラピー学会学術集会総会(2004.11.25-26, 北九州)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山名秀明	経口摂取不能な末期食道癌患者の QOL 向上 処置	北島政樹	消化器外科診療二頁 の秘訣	ヘルス出版	東京	2004	102-103

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
Tanaka Y	Experimental gene therapy using p21/Waf1 gene for esophageal squamous cell carcinoma by gene gun technology	Int J Mol Med	14・4	545-551	2004
Kuwano M	The role of nuclear Y-box binding protein 1 as a global marker in drug resistance	Mol Cancer Ther	3・11	1485-1492	2004
唐 宇飛	食道癌の集学的治療;とくに癌免疫療法の現状と展望について	消化器外科	27・1	99-105	2004
山名秀明	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1	49・3	311-316	2004
唐 宇飛	抗癌剤・放射線併用免疫細胞療法の効果と患者リンパ球サイトカイン産生に関する検討。	癌と化学療法	31・11	1649-1651	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 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 切除不能な局所進行胸部食道癌に対する低容量 Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法の成績を、ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験（JCOG0303）により検証することの臨床的意義は大きい。

A. 研究目的

Cisplatin/ 5-FU（以下FP）・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FP併用を低容量FP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。

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、低容量FP・放射線同時併用療法の効果と安全性について標準FPと比較検討する。

（倫理面への配慮）

切除不能な局所進行胸部食道癌に対して、標準的な高用量のFP・放射線同時併用療法と低容量FP・放射線同時併用療法の違いについて説明し、文書で試験への参加の同意を求めた。IRBの承認は2004年6月16日に得られた。

C. 研究結果

2004年6月16日～2005年2月15日まで期間の切除不能な局所進行胸部食道癌は19例で、適格例は1例のみであった。この1例にはランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験の説明を行った。結果は試験の同意は得られず、本人の希望により低容量FP・放射線同時併用療法を施行した。現在低容量FPのプ

ロトコールのレジメンと同様に照射日（2 Gy/日）にCisplatin 4mg/m<sup>2</sup>、5-FU 200mg/m<sup>2</sup>を併用中である。

D. 考察

臨床試験の説明から受けたイメージとして低容量FP併用療法は化学療法剤の量が少なく楽な印象を与えたようである。比較対照試験の必要性を論理的に分かりやすく説明していく必要がある。

E. 結論

食道癌に対する低容量FP・放射線同時併用療法は高用量のものとは比べて効果も同等で、有害事象が軽度か臨床的に検証していくことが重要である。

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

青山法夫：食道がんの診断・治療、最近の進歩. *Vita* 21: 52-55, 2004

2. 学会発表

南出純二、青山法夫：進行食道癌に対する集学的治療の検討. 第66回日本臨床外科学会総会パネルディスカッション8, 2004年10月14日, 盛岡。

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。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ペー ジ

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
青山法夫	食道がんの診断・治療、最近の進歩	Vita	21	52-55	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 中村 努 東京女子医科大学消化器外科 講師

研究要旨 進行食道癌に対し化学療法と放射線療法を同時に施行する治療がなれているが、化学療法の投与方法について低用量で放射線療法と同時に続ける方法と標準的用量との比較試験が行なわれている。今年度は倫理委員会の承認を得て登録開始し1例に同意が得られ登録し治療した。

A. 研究目的

低用量のCisplatin, 5-FUによる化学と同時放射線療法が局所進行食道がん患者に対して優れた方法であるかを検証することを目的とする。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。

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。T4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た。

C. 研究結果

当施設の倫理委員会に研究実施計画書を提出し、説明文書に修正が加えられ6月23日に承認が得られた。1例を登録し低用量群に振り分けられた。治療はGrade3以上の有害事象はなく、完遂された。効果はPRであったが、食事が狭窄のため摂取できないためステントを挿入して経過を観察中である。

D. 考察

頸部への浸潤例や頸部と腹部の両方にリンパ節転移のある症例は登録できないなど適格基準が厳しくなっ

たり、登録が意外に難しい。しかし、目標症例数は達成される見通しである。安全性については当施設も参加した用量設定試験(Phase I)が行なわれており、低用量群では問題ないと考えられた。治療後の有効性評価は4-5週目に行なわれたが、はっきりとし判定は得られずnon-CR, non-PDであり不完全奏効/安定(IR/SD)となった。効果判定は治療後3ヶ月以上経たなければ明確と考えられた。しかし、本研究のprimary endpointは生存率となっており差し支えない。

E. 結論

低用量のCisplatin, 5-FUによる化学療法/放射線療法と通常療法の化学/放射線療法の比較試験は臨床的に意義があり、現在の適格基準で症例を集積すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura T, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg* 188: 261-266, 2004.

2) Nakamura T, et al. Expression of p21Waf1/Cipl predicts response and survival of esophageal cancer patients treated by chemoradiotherapy. *Dis Esophagus* 17: 315-321, 2004.

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
Nakamura T, et al	Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer.	American Journal of Surgery	188	261-266	2004
Nakamura T, et al	Expression of p21Waf1/Cip1 predicts response and survival of esophageal cancer patients treated by chemoradiotherapy.	Diseases of the Esophagus	17	315-321	2004

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でその臨床的意義が明らかとなる。

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実施する。学内のIRBでの審査を経ることを含め、倫理面で十分な配慮を行う。

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相試験が適当で、当科においても試験を開始した。

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. 結論

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. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakajima Y, et al.: The expression of p21 and pRB may be good indicators for the sensitivity of esophageal squamous cell cancers to CPT-11. Cancer Sci 2004; 95: 464-468

2. 学会発表

なし

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



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
Nakajima Y, Miyake S, Tanaka K, Ogiya K, Toukairin Y, Kawada K, Nishikage T, Nagai K, Kawano T	The expression of p21 and pRB may be good indicators for the sensitivity of esophageal squamous cell cancers to CPT-11: Cell proliferation activity correlates with the effect of CPT-11.	Cancer Sci	95 (5)	464-468	2004

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 相試験のプロトコールを作成し、JCOG 臨床試験審査委員会での承認をうけ、さらに当施設の倫理委員会の審査にて承認後臨床研究を開始した。現在症例集積中である。

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。平成16年10月19日、当大学の倫理審査委員会にても承認された。

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 手術も手術死亡を認めなかった。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。予後の検討では遠隔転移が有意に増加していた。

当科における IRB 承認後の食道癌入院症例は25例であり、そのうち遠隔転移を認めておらず、切除不能と判断された局所進行食道癌は9例であった。

このうち、3例は腫瘍が胸部に局限しておらず、3例に食道気管瘻、食道縦横瘻を形成、1例が75歳以上、1例が文書による同意能力が無かった。結果的に適格症例は1例も認めなかった。

#### 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。

Salvage手術は安全に施行可能であり、術前未治療例に比し有意に遠隔転移が増加しており、今後切除の遠隔転移の制御が課題であった。

IRB 承認後の食道症例25例中9例に遠隔転移を認めない胸部食道癌症例が当科に入院したが、いずれも不適格症例であった。進行癌症例であるため、腫瘍の進行に伴う不的確基準に該当する症例が多数を占めていた。今後、症例の集積を目指していきたい。

#### 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。さらに当大学大学院 医学研究院の倫理審査委員会にて承認後に症例登録を開始した。現在までところ、適格症例がおらず、今後症例登録を続けていく。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

・松原久裕ほか: 食道癌外科治療からみた化学放射線治療の問題点. 日気食会報, in press.

##### 2. 学会発表

・第104回日本外科学会総会(2004. 4)  
サージカルフォーラム「食道癌: 手術・集学的治療」松原久裕、岡住慎一、島田英昭、菅谷睦、首藤潔彦、白鳥享、鍋谷圭宏、青木泰斗、西森孝典、羽成直行、森幹人、坂田治人、星野敢、松下一之、宮澤幸正、

落合武徳: 進行食道癌への挑戦。

・第90回日本消化器病学会総会(2004. 4)  
シンポジウム 食道癌治療のあり方—診断から治療への一貫性を求めて—松原久裕、岡住慎一、落合武徳: 食道癌個別化治療をめざした術前診断に基づく治療方針の決定。

・9th world congress of the International society for diseases of the esophagus (2004. 5) Hisahiro Mastubara, Shin-ichi Okazumi, Hideaki Shimada, Makoto Nabeya, Yoshinori Nabeya, Toru Shiratori, Kiyohiko Shuto, Yukimas Miyazawa, Kazuyuki Matsushita, Naoyuki Hanari, Takanori Nishimori, Isamu Hoshino, Mikito Mori, Takenori Ochiai, kaichi Isono: A novel strategy with three-field dissection for atreatment of esophageal cancer.

・第29回日本外科系連合学会学術集会(2004. 7)

シンポジウム 各種の癌に対する治療法: エビデンスと成績【食道】松原久裕、岡住慎一、浦島哲郎、島田英昭、鍋谷圭宏、青木泰斗、白鳥享、首藤潔彦、西森孝典、星野敢、軍司祥雄、落合武徳: 食道癌における進行度による治療法の選択。

・第66回日本臨床外科学会総会(2004. 10)

パネルディスカッション「食道癌に対する集学的治療」松原久裕、浦島哲郎、岡住慎一、島田英昭、鍋谷圭宏、青木泰斗、白鳥享、岡崎靖史、阿久津泰典、西森孝典、星野敢、宮澤幸正、坂田治人、川島太一、落合武徳: 個別化治療をめざした食道癌に対する集学的治療。

・第42回日本癌治療学会総会(2004. 10)

ワークショップ癌に対する個別化治療 松原久裕、浦島哲郎、岡住慎一、島田英昭、宮崎信一、鍋谷圭宏、青木泰斗、白鳥享、首藤潔彦、岡崎靖史、西森孝典、阿久津泰典、星野敢、落合武徳: 術前診断に基づく食道癌に対する個別化治療の試み

・第56回日本気管食道科学会学術講演会(2004. 11)

パネルディスカッション「食道領域の chemoradiation」松原久裕、浦島哲郎、阿久津泰典、岡住慎一、島田英昭、鍋谷圭宏、青木泰斗、首藤潔彦、白鳥享、岡崎靖史、西森孝典、星野敢、川島太一、坂田治人、宮澤幸正、落合武徳: 食道癌外科治療からみた化学放射線治療の問題点。

別紙5

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
松原久裕ほか	食道癌外科治療からみた化学放射線治療の問題点	日気食会報	56・2	in press	2005