

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 藪崎 裕 新潟県立がんセンター新潟病院 外科部長

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・/・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考えられる。

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・/・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/m²div(day1, day29) , 5-FU700mg/m²(day1~4,

Day29~32) B 群 CDDP4mg/m²div(5 日間/週 X6 週)、5-FU200mg/m² /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を得て施行する。実施にあたっては、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、説明をした医師より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・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・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・相試験が必要となる。第・相試験の結果を見たうえで第・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・相試験には進まないで、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・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・相試験を計画した。第・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・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・相試験で研究を終了する。

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、いずれの結果ができた場合でも、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考ええる。

F. 研究発表

1. 学会発表

秋山修宏、田中乙雄 食道癌における放射線同時併用化学療法を検討

第56回日本食道疾患研究会 2002年6月27日 広島

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
藪崎 裕	高度進行胃癌に対する術 前化学療法としてのTS-1 /CDDP併用療法の意義	新潟県医師会 報	No. 657	5-8	平成16年12月
梨本 篤、藪崎 裕	胃癌リンパ節微小転移	外科	Vol.66 No.5	531-536	2004-5

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、倫理委員会の承認を得て症例の登録を行った。登録症例は有害事象により治療の完遂は出来なかった。

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(JCOG0303)、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 を継続して行うとともに、Low dose cisplatin/5Fu・放射線同時化学療法(JCOG0303)のプロトコルを作成し、倫理委員会での審査を経て臨床試験を行う。

C. 研究結果

JCOG9907 に対しては期間中に 8 名の適格症例が得られ、2 名に同意が得られ治療を行った。JCOG0303 は 9 月 16 日に学内の倫理委員会で承認を受け、以後 5 名の適格例があり 1 名に同意が得られ、治療を行ったが有害事象（胃潰瘍穿孔）を生じ、緊急処置を行った。その後治療を継続したがプロトコルに沿った治療は行えず治療中止となった。

D. 考察

4 月より当施設の体制が変更となり、同意を取得できる機会が増加したが、患者さん個々の希望が多く、登録できる症例はわずかに留まっている。放射線科の協力体制がまだ不十分であり、啓蒙に努めたい。

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 相試験を継続する。これらの結果と以前の臨床試験の結果を踏まえて、次期臨床比較試験に向かう。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Shimada Y, Nagatani S, Ki Z, Ding Y, Kondo M, Kan T, Kaganoi J, Watanabe G, Imamura M
The strategy to select which thoracic esophageal cancer patients should receive cervical lymph node dissection during esophagectomy
57th Annual Cancer Symposium, Society of Surgical Oncology. New York 2004. 3. 20
Annals of Surgical Oncology, Abstract Book

嶋田 裕、橋本洋右、伊藤鉄夫、田中英治、Adams Josephine C
Fascin siRNA による消化器癌に対する分子標的治療の基礎的検討
第 42 回日本癌治療学会 京都 2004. 10. 28
日本癌治療学会誌 p420

渡辺剛、岡部道雄、姜貴嗣、加賀野井純一、永谷史朗、嶋田裕、今村正之
外科領域における分子標的治療—食道癌細胞における IFN 情報伝達系の意義と治療への応用
第 59 回日本消化器外科学会 鹿児島 2004. 7. 21
日本消化器外科学会誌 p37

Kan Kondo, Seiji Yamasaki, Naoki Teratani, Takatsugu Kan, Tomoharu Sugie, Yutaka Shimada, Masayuki Imamura
TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) - implication toward clinical application for the treatment of esophageal cancer in conjunction with chemotherapy
95th Annual meeting of AACR Orlando 2004. 3. 30
2004 proceedings of the AACR p779

G. 知的所有権の取得状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

なし

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

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

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 矢野雅彦 大阪府立成人病センター 消化器外科 医長

研究要旨

切除不能局所進行食道癌に対する標準治療は、化学放射線同時併用療法である。併用する抗癌剤の投与に関してこれまで標準とされてきた通常用量（CDDP 70mg/m² day 1, 29, 5Fu 700mg/m² day1-4,29-32）を対照に、低容量法（CDDP 4mg/m²/day, 5Fu 200mg/m²/day）の有効性と安全性を比較する多施設共同のランダム化第 II/III 相試験を開始した。

A.研究目的

現在、遠隔臓器転移のない切除不能の局所進行胸部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。これまで併用する抗癌剤の投与方法としては、Cisplatin/5Fu を単独で使用するときに準じて短期間で投与方法（通常用量）が標準とされてきたが、放射線増感作用を想定して照射日に少量ずつ投与方法（低用量）が次の標準治療の候補として挙げられる。本研究では、多施設共同のランダム化第 II/III 相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/m² day 1, 29, 5Fu 700mg/m² day1-4,29-32）と low dose 群（CDDP 4mg/m²/day, 5Fu 200mg/m²/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

すでに 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、試験を開始した。当施設からの登録数は現在 1 例のみである。

D.考察

現在、実地臨床の場ではエビデンスのないまま通常用量と低用量の両方の併用化学療法が行われている。今後は登録数を増やし早く第三相試験の結論を出す必要がある。

E.結論

本研究により切除不能局所進行食道癌に対する標準的な化学放射線療法のレジメが確立されると思われる。

F.研究発表

1. 論文発表

英文 3 編、和文 2 編（別紙）

2. 学会発表

術前治療の組織学的効果判定に基づいた集学的治療の個別化の可能性について

第 58 回日本食道学会シンポジウム 3
H16.6.24-6.25（東京）

G.知的所有権の取得状況

特になし

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
Yamamoto S, Tomita Y, Hoshida Y, Iizuka N, Kidogami S, Miyata H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Yasuda T, <u>Yano M</u> , Nakamori S, Sakon M, Monden M, Aozasa K.	Expression level of valosin-containing protein (p97) is associated with prognosis of esophageal	Clin Cancer Res	10 (16)	5558-65	2004
Fujita S, Wada H, Jungbluth AA, Sato S, Nakata T, Noguchi Y, Doki Y, Yasui M, Sugita Y, Yasuda T, <u>Yano M</u> , Ono T, Chen YT, Higashiyama M, Gnjjatic S, Old LJ, Nakayama E, Monden M.	NY-ESO-1 expression and immunogenicity in esophageal cancer.	Clin Cancer Res	10 (19)	6551-8	2004
Oji Y, <u>Yano M</u> , Nakano Y, Abeno S, Nakatsuka S, Ikeba A, Yasuda T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Yamamoto H, Fujita S, Kanato K, Ito K, Jomgeow T, Kawakami M, Tsuboi A, Shirakata T, Nishida S, Hosen N, Oka Y, Aozasa K, Monden M.	Sugiyama H. Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in esophageal cancer.	Anticancer Res	24 (5B)	3103-8	2004
安田卓司、 <u>矢野雅彦</u> 、宮田博志、瀧口修司、藤原義之、門田守人	科手術成績からみた食道癌治療における化学放射線療法の適応と意義	癌の臨床	50 (2)	111-118	2004
安田卓司、土岐祐一郎、 <u>矢野雅彦</u> 、宮田博志、瀧口修司、藤原義之、門田守人	進行食道癌治療に対する術前治療効果判定におけるFDG-PETの有用性	DIGITAL MEDICINE	5 (3)	37-40	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 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)」が平成 16 年 6 月より登録開始となった。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)」への症例登録を続行中で、平成 17 年 3 月現在 10 例 (A 群 5 例、B 群 5 例) を登録した。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検討し、論文報告した。

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

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 JEOG 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)」について登録を行う。

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)

サルベージ手術施行症例についての検討は平成 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平成 16 年 6 月より登録開始となったが、現在のところ未登録である。JCOG9907 への登録は平成 17 年 3 月現在 10 例 (A 群 5 例、B 群 5 例) となった。根治的放射線療法後の 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。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い、全例、右開胸開腹食道亜全摘・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 は今後も登録を進めていく。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を継続的に行う必要がある。

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: 日本消化器外科学会雑誌 37(8)1378-1383, 2004/3.

2. 学会発表

1. 進行食道癌に対する化学放射線療法とサルベージ手術施行症例の検討: (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 58 回日本食道学会学術集会、東京、2004/6.

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. 化学放射線療法後サルベージ手術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 沖田充司 栗田 啓他: 第 59 回日本消化器外科学会定期学術総会、鹿児島、2004/7.

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について

厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

2. 「B. 研究方法」について

(1) 実施経過がわかるように具体的に記入すること。

(2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解(インフォームドコンセント)に関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

3. 「C. 研究結果」について

全体の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

4. その他

(1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

(2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

別紙5

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
なし							

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
最相晋輔、栗田 啓、 青儀健二郎、石崎雅浩、 高嶋成光	根治的化学放射線療法 後にsalvage手術を施 行した胸部食道癌症例	日本消化器外 科学会雑誌	37(8)	1378-1383	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 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の登録を本年度より開始し、25例の登録を得た。本試験は化学放射線療法中の5FU+シスプラチンでの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/m²/dayをday1-4、CDDP70mg/m²をday1に投与、低用量PF群では5FU200mg/m²/day、CDDP4mg/m²/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、参加全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。各施設倫理審査の承認が得られた施設から登録開始となった。2004年4月より登録開始され、2005年2月末現在25例の症例集積が進

んでいる。当院からも参加施設全体で最多の4例を登録しており、今後も引き続き積極的に症例集積に努める所存である。

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標準化しつつある。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療法が食道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Ⅰ/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の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・JCOG内審査、施設内倫理審査を経て登録を開始。現時点まで試験全体で25例、当院からは4例の登録を行っている。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) Ohtsu A: Current status and perspectives of chemoradiotherapy: esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 9: 444-450, 2004
- 2) Muto M, Ohtsu A, Yoshida S: Treatment strategies for esophageal stricture before or after chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer. *Digestive Endosc* 16: S5-S8, 2004
- 3) Muto M, Nakane M, Ohtsu A, et al: Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 101: 1375-1381, 2004

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍： なし

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
<u>Ohtsu A</u>	Current status and perspectives of chemoradiotherapy: esophageal cancer.	Int J Clin Oncol	9	444-450	2004
Muto M, <u>Ohtsu A</u> , Yoshida S	Treatment strategies for esophageal stricture before or after chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer.	Digestive Endosc	16	S5-S8	2004
Muto M, Nakane M, <u>Ohtsu A</u> , et al	Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites.	Cancer	101	1375-1381	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 石田 薫 岩手医科大学付属病院 第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の研究

A. 研究目的

一期的切除不能が予想されるcT4、cT4 suspect、M1LYMなどの局所進行胸部食道癌に対する化学放射線療法(chemo-radiotherapy; CRT)の成績とその後のsalvage surgeryの治療成績をretrospectiveに解析し、局所高度進行癌に対する今後の治療の問題点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1992年8月～2004年12月に当科に入院した胸部食道癌468名中、一期的切除不能なcT4やM1LYMでCRTを施行可能で本研究、治療法について同意の得られた扁平上皮癌患者64名を対象とした。CRTは、CDDP 70mg/m², d.1, 5-FU 700mg/m², d.1-4, 外照射30Gy/15fr/3weeksを2コース施行(n=53)、またはCDDP 4mg/m²/day, 5-FU 200mg/m²/day, 5投2休, 60Gy/30fr (n=11)を6週間施行した。治療終了または40Gy照射時点、ならびに再燃時点で耐術性を含め切除可能と判断され、本人承諾が得られた場合は根治手術を施行した。手術は右開胸開腹胸部食道切除+2領域以上のリンパ節郭清を行った。

(倫理面への配慮)

CRT施行前には本人ならびに親族に対し、他の治療法も含めた説明を行い、切除可能と判断された時点で食道切除術の説明のほか切除術以外の代替療法も説明し、手術の同意を得た。また、研究期間内の結果から

知り得た個人情報、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

対象患者の背景因子は、男性58名、女性6名で平均年齢は63.2才であった。Performance statusは、0: 50、1: 13、2: 1、腫瘍の主占居部位はUt: 25、Mt: 33、Lt: 6であった。浸潤予想臓器は気管: 29、左主気管支: 19、大血管: 20、その他: 5(重複あり)で、M1LYMは、0: 40、1a: 10、1b: 14だった。CRTの奏成功率は、50/63(81%、CR16名)、奏功期間中央値(n=35)は177.5日(56-3433)、CR例(n=11)で250.5日(CR持続:2、局所再発:6、不明:3)、PR例(n=24)で134日(局所再燃:11、リンパ節再燃:6、遠隔臓器転移:5、重複、PR持続:1、不明:4)だった。grade3以上の有害事象は、Hb:6、WBC:14、血小板:1、下痢:2、GOT:1を認め、またTRD:1(敗血症)、間質性肺炎:2、巨大皮下膿瘍:1、瘻孔形成:5、空腸瘻に起因するイレウス:1を認めた。salvage surgery施行患者は16名(25%)で、60Gy照射が9名、40Gy照射が7名であった。臨床効果はCR:5(含再燃3)、PR:10、MR:1だった。組織学的効果は、Gr0:1(PR)、Gr1:5(CR:1、PR:4)、Gr2:9(CR:4、PR:5)、Gr3:1(MR)だった。術後合併症は10/16(63%)に認め、呼吸器合併症6名(ARDS:2、MRSA肺炎:4、緑膿菌肺炎:2、重複)、帯状疱疹1名、原因不明ダグラス窩膿瘍1名、乳糜胸1名、その他5名(重複)を認めた。1・3・5年生率は、salvage surgery例88、61、47%、非切除例33、8、8%、またM1LYMで25、8、0%、M0で62、37、28%(p<0.01)だった。

D. 考察

CRTの奏成功率は81%と高率で、さらに16名(25%)の症例ではCRも認めている。有害事象は骨髄機能低下やこれに起因すると思

われる感染性有害事象が認められるものの、十分に管理可能である。しかし、CRであってもその奏功期間は250.5日であり、半数以上の症例で再燃を認めた。従って、このような高度進行癌症例ではCRTのみの治療では不十分で、何らかの後治療が必要であると考えられる。一方、PR症例を含め salvage surgery を施行すると1・3・5年生率は、88、61、47%と高率であり、非切除例の33、8、8%に比較して明らかな予後の延長が認められる。よって癌遺残が認められるもののCRT後に耐術性も含め切除可能であれば、根治術を施行するのが最良の後治療であることは明白である。しかし、臨床的に癌遺残が認められないCR症例に対し、将来再燃が発生するか否か、また発生した場合に切除可能な再燃形式であるか否かは予想不可能である。現時点でCR症例に対しては厳重フォローアップを行いつつ経過観察する事が重要であると考えられる。また、MILYM症例や切除不能症例では明らかに予後不良であり、docetaxelなどの新規抗癌剤を含めた、外来で施行可能な化学療法継続が治療戦略として不可欠であり、今後の更なる検討が必要と思われる。また、CRT後の根治術は術後合併症、特に感染性合併症の発症が多く管理に難渋する症例も少なからず認められた。以前の我々の検討では、CRT後の根治術では、術後血小板数の推移は通常と変化ないが thrombopoietin の低下を認め、routine 検査では推察不可能な潜在的骨髄抑制状態に陥っていると考えられ、これが感染性合併症の誘因となっている可能性がある。手術侵襲を軽減可能な術前ステロイド投与などの、慎重な周術期管理が必要と考えられた。

E. 結論

CRTは奏功率が高率で salvage surgery 可能患者では治癒も期待できる。しかし、MILYM症例や切除不能例の予後は不良で、新たな治療法の開発が望まれる。

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 ESHOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCHINOMA: 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. 236 (2) p184-190 2002

Kaoru Ishida 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(10) p1-5 2004

2. 学会発表

池田健一郎、石田薫他 切除不能局所進行胸部食道癌に対する化学放射線療法の治療成績と salvage surgery: 第58回日本食道学会学術集会、2004年

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
Kaoru Ishida, et al	Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: A Japan esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9516).	Jpn J Clin Oncol	34	615-619	2004

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究研究事業)
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効率が得られ、毒性の少ない化学放射線療法のある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。

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
- (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。

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 (day1~day4) × 2クール (1回目投与: day1~4, 2回目投与: day29~32)

CDDP に関しては day1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/m²/day 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