

K00500514A

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

第Ⅳ期食道がんに対する標準的治療法の
確立に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤 暢 敏

平成18(2006)年3月

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-----	10
北川雄光	
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-----	12
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-----	14
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-----	15
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-----	18
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-----	24
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-----	25
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-----	26
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-----	27
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-----	29
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-----	32
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-----	34
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-----	36
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-----	38
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-----	41
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-----	44
幕内博康	
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-----	48
池内駿之	
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-----	49
神田達夫	
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-----	51
鶴丸昌彦	
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-----	52
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-----	53
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-----	55
多幾山 渉	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	56
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	59

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

第IV期食道がんに対する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：第IV期（stage IV）食道がん（T4、M1lym）切除例の予後は極めて不良で、外科手術に代わり化学放射線併用療法が標準的治療になりつつある。食道癌を含む各種固形癌でシスプラチン＋5-FU（FP）の少量連日投与が優れた成績を示すことをrationaleとして、低用量FP＋放射線治療RTがそのやりやすさから本邦ではpracticeとなっている。しかしその有効性・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JCOG食道がんグループ（JEOG）は通常用量FP＋RTと低用量FP＋RTとのランダム化第II / III相試験を多施設共同で行うことになった。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、2006年3月8日現在、52例が登録された。これは予定登録ペースの1/2であり、症例集積の促進が大きな課題である。その対策として、登録適格標準の緩和を含むプロトコール改訂を行い、新規参加施設を増員することになった。

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

北川 雄光

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講師

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

順天堂大学医学部上部消化管外科教授

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) 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 Day 1-4, 29-32 に持続静注。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) 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。

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ー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、2006年3月8日現在、52例(A群:26例、B群:26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、6施設からは未だ症例登録がない。

これまでに予期しないGrade 4の有害事象が3例(食道炎、腸閉塞、低Na血症)発生し、治療との因果関係を否定できない死亡が2例(放射線肺臓炎 治療終了2か月後、食道・大動脈瘤 治療終了102日後、食道・気管瘻)認められた。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、この原因はランダム化比較試験参加へのIC取得が困難なためではなく、当初考えていたよりも適格規準が厳しく、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。腫瘍占居部位に関しては、胸部上部食道がんの場合には腫瘍口側縁がわずかでも頸部食道にかかっている場合には不適格であった。症例登録促進の対策として、これら適格規準の緩和を含むプロトコール改訂を行っ

た。また化学放射線療法などの治療現場では、外科／内科のボーダレス化が進んでいるので、JCOG 消化器がん内科グループからの新規参加施設の増員を予定している。

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、2006年3月8日現在、52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) 安藤暢敏：がん治療のパラダイムシフト、
慶應医学 82:47-53, 2005
- (2) 安藤暢敏：がん治療の controversy 1) 食道がんの治療選択：化学放射線療法 vs. 外科的切除. 臨床腫瘍内科学入門(金倉 譲編)
永井書店 2005
- (3) 佐藤道夫、安藤暢敏：食道癌治療の最前線
術前術後の化学療法. 消化器病セミナー
99:85-95, 2005

2. 学会発表

- (1) パネルディスカッション「Stage II, III 症例への Surgery vs. CRT」(司会) 第59回
日本食道学会総会、2005、東京
- (2) 教育講演「食道癌治療の現状と展望 State of the Art」第43回 日本癌治療学会総会、
2005、名古屋

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

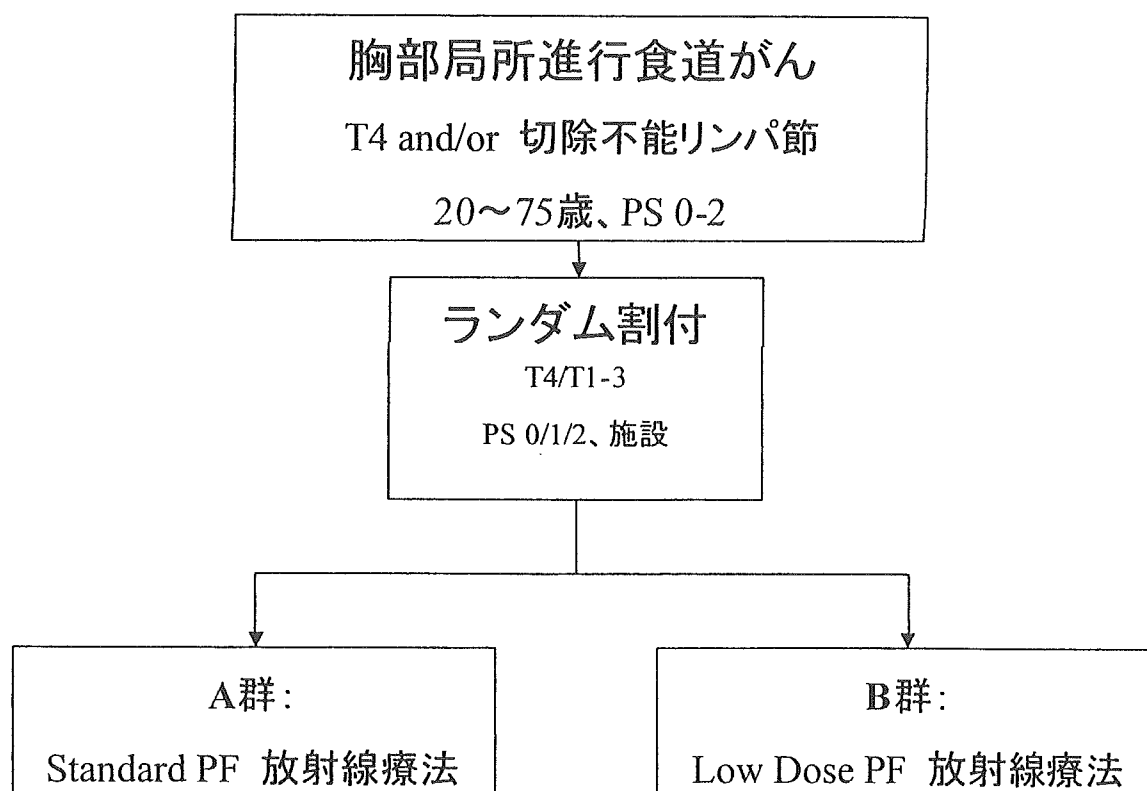
篠田 雅幸

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 プロトコルコンセプト提出
2002 年 12 月 18 日 プロトコルコンセプト承認
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 プロトコル承認
2004 年 4 月 23 日 第一回プロトコル改訂 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相部分をあわせた総研究期間: 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、平成16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試験の結果を見たうえで第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で、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

平成 16 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。

平成 17 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。症例集積促進のため対策として平成 17 年 11 月 12 日の班会議で以下のような議論が行われた。1) プロトコールの一部を、現在癌が胸部食道に間に完全に止まっている症例から、頸部食道にわずかにかかっている症例も登録可能とするように改訂する。2) JCOG0303 に限って JCOG 消化器内科グループと JCOG 食道癌グループ (JEOG) が merge することを検討する。その後、12 月に行われた JCOG 消化器内科グループの班会議で JEOG との merge が承認された。本研究は放射線治療の QA/QC が研究の評価を決定づけるため、放射線研究事務局による 0303 参加希望施設の放射線技術評価が行われた。放射線治療水準に関しては了解されたものの、新規参加施設申請書に一部不備があり、平成 18 年 3 月に時点で、なにかグループの参加は見送られた。ただし、1 施設の JEOG 新規参入が承認された。その一方で、cT4 食道癌の治療戦略に対する見解の相違により 1 施設から 0303 への参加辞退の申し出があった。今後、研究期間の延長と組織拡大の点でプロトコール改訂を行う予定である。

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、新たなる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思われる。

本研究が開始されてから 2 年経過する間に、研究の継続を疑問視させるような食道癌に対する新しい treatment modality は出現していない。症例集積は予定の半数に止まっているが、研究の継続を否定する理由は見当たらない。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。しかし、対象症例に対するインフォームド・コンセントは比較的容易で、標準的治療を希望するという一部の患者を除けば 90%以上の割合で取得できている。現時点では症例集積ペースは予定の 45%で、症例数も 50 例に止まっているが、本研究の意義を見いださう第 II 相部分を完遂することが責務だと考えられる。

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

第 IV 期食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究
分担研究者 北川雄光 慶應義塾大学外科

研究要旨

他臓器浸潤が完全に否定し得ない局所進行食道癌に対して術前化学放射線療法（以下 CRT）を行うことにより、cT3 症例に対して術前未治療で根治手術を施行した場合と同等の短期、長期成績が得られた。今後は、明らかに cT4 と判断される局所進行癌に対しても 50 Gy 未満の段階で down staging が得られたか否かを確認して、可能な場合には根治手術を施行する個別的治疗方針と根治的 CRT を画一的に施行する治療方針の長期成績について慎重に比較検討する必要があるものと考えられた。

A. 研究目的

臨床診断にて隣接臓器浸潤が完全に否定し得ない局所進行食道癌に対して術前未治療で手術療法を施行し、非治癒切除となった場合きわめて予後が不良であることが報告されている。こうした症例に対して局所制御効果の高い化学放射線療法（以下 CRT）を施行したうえで手術を行う集学的治療の妥当性について長期成績を中心に検討した。

B. 研究方法

進行胸部食道扁平上皮癌（UICC Stage III、1988-2005）170 例のうち術前画像診断にて他臓器浸潤 T4 が否定し得ないと判断し、術前 CRT（低用量 5-FU, CDDP、30-49Gy）を施行した 33 例（A 群）と cT3 の診断で術前未治療で根治術を施行した 109 例（B 群）について短期、長期成績を比較検討した。

C. 研究結果

手術死亡については A 群 1 例（3%）、B 群 1

例（0.9%）で有意差を認めなかった。在院死亡については A 群 2 例（6%）、B 群 8 例（7.2%）で有意差を認めなかった。A 群では 2 生率：62.6%、5 生率：42.5%、B 群では 2 生率：50.8%、5 生率：36.2%で有意差を認めず、少なくとも A 群が不良である傾向は認められなかった。術中診断 T4 にて根治切除が施行できなかった症例は A 群 2 例（6%）、B 群 14 例（13%）でいずれにおいても 2 生率 0%であった。

D. 考察

今回の検討においても他臓器浸潤にて非治癒切除となった症例の予後は従来の報告通り極めて不良であった。進行胸部食道扁平上皮癌（UICC Stage III）症例において他臓器浸潤の可能性が否定し得ない症例に対して積極的に術前 CRT（50Gy 未満）を施行した場合、明らかに cT3 と診断された症例の手術成績とほぼ同等の長期成績が得られた。50Gy 未満の照射量による術前 CRT は、根治

手術におけるリスクを明らかに増加させることはなく、さらに長期成績の観点からも妥当な集学的治療方針であることが示唆された。

E. 結論

cT4 が否定しえない局所進行食道癌に対しては、50 Gy 未満の術前 CRT を行う治療方針の妥当性が示唆された。今後、明らかに cT4 と判断される局所進行癌に対しても 50 Gy 未満の段階で down staging を確認して、可能な場合には根治手術を施行する個別的治療方針と根治的 CRT を画一的に施行する治療方針の長期成績について慎重に比較検討する必要があるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubo A, Kitajima M: Sentinel Lymph Node Mapping in Esophageal and Gastric Cancer . Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer,(Edt. Leong S, Kitagawa Y, Kitajima M), Springer Science, NY, USA 123-139, 2005.

2) Nakamura T, Ozawa S, Kitagawa Y, Shih C-H, Ueda M, Kitajima M: Expression of basic fibroblast growth factor is associated with a good outcome in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncology Reports* 14:617-623, 2005.

3) Kawakubo H, Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y, Mukai M, Ueda M, Kitajima M: Alterations of p53, cyclin D1 and pRB expression in the carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Reports* 14(6):1453-1459, 2005.

4) Tanaka C, Fujii H, Kitagawa Y, Nakahara T, Suzuki T, Tanami Y, Kitajima M, Ando Y, Kubo A: Oblique view of preoperative lymphoscintigraphy improves detection of sentinel lymph nodes in esophageal cancer. *Annals of Nuclear Medicine* 19(8):719-723, 2005.

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。

分担研究報告書

第Ⅳ期食道がんに対する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：第Ⅳ期食道がんに対する最も有効な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、すでに当施設の倫理審査委員会の承認が得られ、われわれの施設からも積極的に症例登録が行われている。

A. 研究目的

本研究の目的は、科学的根拠に基づいた最善の治療法を見出し、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。そのため、局所進行胸部食道がんに対する低用量 CDDP/5FU (Low dose FP)・放射線同時併用療法と標準治療である標準用量 (Standard dose) FP・放射線同時併用療法の有効性と安全性を比較することによって、第Ⅳ期食道がんに対する最も有効な標準治療を探索する。

B. 研究方法

本研究は、科学的根拠に基づいて第Ⅳ期食道がんの標準治療を決定しようとするものである。そのために、以下の方法で研究を行う。

①臨床研究を実行する組織をつくる。具体的には、本研究班員の施設を中核として JCOG の食道がんグループ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治療法を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 + 放射線治療と Standard dose FP/RT

+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 18 年 2 月 15 日現在、当施設からは 9 症例 (全登録症例の 18%) 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、第Ⅳ期食道がんの治療法としては、放射線・抗がん剤同時併用療法が一般的であるが、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、これが標準法とされている。一方で、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 Low dose FP 療法は、実際は科学的評価が行われないままに、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、第Ⅳ期食道がんに対する Low dose FP + 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、有効性の高い方を標準治療としようというものである。

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

第Ⅳ期食道がん症例を対象として、Low dose FP+放射線治療と Standard dose FP/RT + 放射線治療の有効性を科学的に比較検証

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、現在までに9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. Surgery for clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus and the need for new strategies. British Journal of Surgery 2005;92:1235-1240.
- 2) Hosokawa A, Kato H. et al. Small cell carcinoma of the esophagus. Analysis of 14 cases and literature review. Hepato-Gastroenterology 2005;52:1738-1741.
- 3) 加藤抱一. 食道表在癌－食道表在癌の治療方針－日本胸部外科学会卒後教育委員会 編、胸部外科および境界疾患の最新治療－risk management に配慮して－. 日本胸部外科学会、東京. 249-258, 2005.
- 4) 富松英人、加藤抱一、他. 特殊組織型の食道悪性腫瘍 X線の立場から. 胃と腸 40 : 310-319, 2005.
- 5) 井垣弘康、加藤抱一. 加藤抱一. Barrett 食道癌治療の最前線 消化器病セミナー99 食道癌治療の最前線 幕内博康、編. (株)へるす出版、東京. 235-243, 2005.
- 6) 加藤抱一、他. 下咽頭・頸部食道癌根治手術－遊離空腸移植による食道再建術－ 出月康夫、監修. 大日本住友製薬株式会社、大阪. 最新外科手術手技 No. 20 1-23, 2005.

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

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 副病院長

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が 2004 年 4 月から開始され、進行中である。2006 年 1 月現在、47 例が登録された。当センターでは 2005 年 1 月に 1 例を登録したが、その後登録症例はない。全体としても登録予定を下回っている。

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、2004 年 4 月から開始され進行中である。

グループとして試験開始後 2006 年 1 月現在、47 例が登録された。当センターでは 2005 年 1 月に 1 例を登録した。A 群に割付、1/17 治療開始、2/28 予定治療終了。尚、本例は当センターにおける臨床研究実施状況報告に際して、化学

療法 2 回目の開始基準に抵触した事実が判明したため、2005 年 7 月研究事務局に逸脱報告を行なった。逸脱に関連した臨床症状の悪化は認められなかった。平成 16 年度報告以降の 1 年間では、遠隔転移がなく切除不能と判断された局所進行胸部食道がんは不適格例 1 例（放射線・化学療法の既往）のみであった。

D. 考察

グループ全体として登録進捗状況は遅れている。2005 年 11 月のグループ班会議において、放射線治療 QA/QC が厳格に行なわれていることから、胸部上部食道がんで一部頸部食道まで進展しているものを許容するとされたことは、症例登録に良い影響があると思われる。

当センター例における逸脱報告は、臨床研究実施状況報告の際に指摘されたことから、各施設内における定期的調査は必要と思われた。

E. 結論

この 1 年間、当センターからの登録症例はなかった。各施設内における定期的調査は必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
本年度なし
2. 学会発表
本年度なし

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

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 (SDPFCRT) と少量持続 PF 療法を用いた化学放射線療法 (LDPFCRT) 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、JCOG0303 を遂行することにより、SDPFCRT と LDPFCRT 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 SDFPCRT 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 LDFPCRT 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

JCOG0303 のスタディデザインは、おおむね以下のようなものである。

- 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「LDPFCRT 群の生存曲線が SDPFCRT 群のそれと等しい」とし、対立仮説を「LDPFCRT 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、SDPFCRT 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、更にプロトコル自体の変更点 (プロトコ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。以後本年 2 月 18 日現在まで、225 例の胸部食道癌患者の入院がありながら、これまでのところ、適格症例の入院は 2 例のみであり、これら 2 例においても本試験への参加の同意は得られなかった。

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 SDPF CRT 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。その意義の重要性は疑いないが、症例の集積が予想外に困難となっている。上記の胸部食道癌新規入院例 225 例のうち遠隔臓器転移がなく切除不能と判断された局所進行胸部食道癌は 7 例であった。まずこのカテゴリーの患者の少なさが予想外であったが、その主な原因はそのような T4 症例に遠隔転移がないことがかなりまれであることである。原因の第 2 は頸部食道浸潤例が除かれることで、T4 の主要な相手臓器である気管浸潤を伴う症例の多くが Ce への進展を伴っている。また、多少の T4 であっても、術前化学放射線療法により resectable となる可能性を秘めた症例は多く、これらの患者に切除の可能性を基本的に考慮していない本研究への参加を呼びかけることはできない。さらに、当科で漸く遭遇した 2 例の criteria 適合者に参加の呼びかけをしているときに明らかになったことであるが、いかに医学的に考えて本研究への参加が患者の不利益にならないと判断されたとしても、M0 である対象者が、根

治を目指した systemic treatment ではない本研究に参加するよりも、根治の可能性にかけて広い照射野とより強力な化療の組み合わせによる治療を望んだのは、当然のことといえる。M0 でありながら、「根治を目指すよりも確実な局所コントロールを目指したほうがよい」と考えるのは医者論理であり、医師が食道癌治療の現状を正しく説明し、それを患者が正確に理解した場合、このような考えから不参加となる対象者がいても致し方ないと考える。

もちろん、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る。Ce 浸潤例に対してはプロトコルを改定し、主病巣が胸部食道にあり、少々の Ce 浸潤を伴うような症例は対象とすることを計画しているが、それ以上に安易に条件を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 SDPF CRT に劣る、というような事態は考えられないのであろうか。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かを示すべく、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：食道癌. *Annuaire Review 消化器* 2005, pp199-205, 2005, 中外医学社 東京.

Nishida, K, Udagawa, H et. al: Global Analysis of Altered Gene Expressions during the process of Esophageal Squamous Cell Carcinogenesis in the Rat: A Study Combined with a Laser Microdissection and cDNA Microarray. *Cancer Research*, 65: 401-9, 2005.

Udagawa, H: Sentinel Node Concept in Esophageal Surgery :an Elegant Strategy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 11: 1-3, 2005.

堤 謙二, 宇田川晴司：食道切除における感染対策. *外科*, 67: 161-5, 2005.

宇田川 晴司 他：進展様式に基づいた消化器癌手術のこつと工夫 2. 食道癌-en bloc dissection を目指した食道癌手術手技-. *日本外科学会雑誌*, 106: 275-9, 2005.

岡崎 篤, 宇田川晴司 他：食道癌術後再発に対する放射線治療の検討. *臨床放射線*. 50: 639-44, 2005.

宇田川 晴司 他：食道癌の遠隔転移. *外科*, 67:890-3, 2005.

宇田川 晴司 他：食道癌術後頸部リンパ節再発に対する外科治療. *手術*, 60: 1-5, 2006.

2. 学会発表

上野正紀, 宇田川晴司 他：食道 s m 癌の治療方針. 第 105 回日本外科学会定期学術集会, 2005/05/12.

宇田川晴司 他：化学放射線療法後食道再建術の

諸問題. 第 59 回日本食道学会学術集会, 2005/06/30.

宇田川晴司 他：今できる食道癌の個別的治療, その rationale. 第 59 回日本食道学会学術集会, 2005/06/30.

上野正紀, 宇田川晴司 他：食道表在癌に対する内視鏡切除+ α 治療—手術症例から考える—. 第 59 回日本食道学会学術集会, 2005/06/30.

宇田川晴司：明日を担う消化器外科医のための臨床局所解剖 食道. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術集会, 2005/07/22.

上野正紀, 宇田川晴司 他：食道癌に対する Sentinel navigation surgery (SNS) の成績と今後の展望. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術集会, 2005/07/21.

堤謙二, 宇田川晴司 他：食道癌に対する頸部上縦隔リンパ節郭清の徹底は予後向上に寄与したか. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術集会, 2005/07/22.

木ノ下義宏, 宇田川晴司 他：胸部下部食道癌における頸部郭清の意義. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術集会, 2005/07/20.

梅村理恵, 宇田川晴司 他：Docetaxel Cisplatin 5-FU (DCF) 療法が著効した食道癌肝転移の一例. 第 67 回日本臨床外科学会総会, 2005/11/11.

宇田川晴司：胸部食道癌に対する頸胸腹 3 領域郭清術の評価と今後. 第 43 回日本癌治療学会総会, 2005/10/26.

上野正紀, 宇田川晴司 他：食道表在癌に対する集学的治療の展開. 第 43 回日本癌治療学会総会, 2005/10/27.

宇田川晴司 他：当科における頸部食道癌外科治療の変遷と現状. 第 57 回日本気管食道科学会総会, 学術講演会, 2005/11/17.

Kinoshita Y, Udagawa H: COMPLICATIONS AND PROGNOSIS OF THE SURGICAL TREATMENT OF THE GASTROESOPHAGEAL CANCER. 10th ISDE, 2006/02/24.

堤謙二, 宇田川晴司 他：食道癌臨床研究的治療における外科治療の位置づけ. 第 106 回日本外科学会定期学術集会, 2006/03/31.

第IV期食道がんに対する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/II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/ μ l, Hb \geq 10 g/dl, PLT \geq 100,000/ μ 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。