

- 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/m²/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/m²/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/m²/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/m²/day(days1-4, 22-25)を24時間持続投与する。
- ③放射線照射は、60Gy/30fr/6weeks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18年3月15日までの間に入院した胸部食道癌患者総数は136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(11%)で、本プロトコール適格例は5例(3.7%)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例のみに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例が肺転移併存ながらも生存中である。また、化学放射線治療による生体免疫機能の変化を抹消血中白血球の推移で検討した結果、好中球減少と共にリンパ球数も著明に減少し、6か月以上の低値継続が認められた。リンパ球のサブセット分類では、とくにCD4陰性CD8陽性T cellの減少が著しく、これらリンパ球をIL-2(100U/ml)添加培養液中で2週間の培養を行い、増殖動態を検討した結果、StageIV症例は全て培養中にリンパ球が死滅したりリンパ球増殖や活性化が見られず、NK細胞数の減少も著明であり、化学放射線治療が向こうとなった場合の癌の急激な進行(癌性胸膜炎や血行性転移)は、この免疫機能の抑制にあることが示唆された。一方、化学療法単独で治療を行った進行・再発患者は、免疫機能の低下が軽微であり、特に放射線治療併用することで顕著な免疫機能抑制が発現するものと考えられ、免疫機能を維持した治療法開発の必要性が示唆された。

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が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細胞性免疫機能を著しく低下させ、癌性胸膜炎や血行性臓器転移を助長する危険性が高く、予後不良となることから今後は免疫機能温存を加味した治療法の開発を研究する必要があるものと考え。ちなみに、化学放射線治療例に、細胞性免疫療法を併用するとリンパ球減少の抑制が見られ、キラーT細胞やNK細胞の機能が保持された患者も見られており、研究を継続したい。

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の食道炎や食道気道瘻形成などの有害事象もみられており、今後さらに安全性を重視しながら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. Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, Tanaka Y, Matono S, Mori N, Shirouzu K, Yamana H, Suzuki G, Hayabuchi M, Matsui M: Esophagectomy is it necessary after chemoradiotherapy for a locally advanced T4 esophageal cancer? Prospective randomized trial comparing chemoradiotherapy with surgery versus without surgery. *World J Surg* 29(1): 25-30, 2005.

2. Yokoyama G, Yamana H: PKC δ and MAPK mediat

e G1 arrest induced by PMA in SKBR-3 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 327(3): 720-726, 2005.

3. Yokoyama G, Fujii T, Tayama K, Yamana H, Kuwano M, Shirouzu K: PKC δ and MAPK mediate G1 arrest induced by PMA in SKBR-3 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 327(3): 720-726, 2005.

4. Yamamoto K, Mine T, Katagiri K, Suzuki N, Kawaoka T, Ueno T, Matsueda S, Yamada A, Itoh K, Yamana H, Oka M: Immunological evaluation of personalized peptide vaccination for patients with pancreatic cancer. *Oncol Rep* 13: 875-883, 2005.

5. Yokoyama G, Fujii T, Ogo E, Yanaga H, Yoh U, Yamaguchi M, Mishima M, Takamori S, Shirouzu K, Yamana H: Advanced chemoresistant breast cancer responding to multidisciplinary treatment with hyperthermia, radiotherapy, and intraarterial infusion. *Int J Clin Oncol* 10(2): 139-143, 2005.

6. Takedatsu H, Yoshimoto K, Okamura T, Yakushiji K, Imamura R, Hashiguchi M, Seki R, Obata Y, Harada M, Yamada A, Yamana H, Sata M, Itoh K: Immunological evaluation of vaccination of peptides derived from epithelial cancer-related antigens in two patients with hematological malignancy. *Int J Oncol* 26(6): 1605-1612, 2005.

7. Fujii T, Nakamura AM, Yokoyama G, Yamaguchi M, Tayama K, Miwa K, Toh U, Kawamura D, Shirouzu K, Yamana H, Kuwano M, Tsuda H. Analysis of cell growth inhibitory effects of antineoplaston through MAPK in SKBR-3 human breast cancer cell line. *Oncol Rep* 14(2): 489-494, 2005.

8. Nakamura H, Takamori S, Fujii T, Ono M, Yamana H, Kuwano M, Shirouzu K. Cooperative cell-growth inhibition by combination treatment with ZD1839 (Iressa) and trastuzumab (Herceptin) in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 230(1): 33-46, 2005

9. Toh U, Fujii T, Seki N, Niiya F, Shirouzu K, Yamana H: Characterization of IL-2-activated TILs and their use in intrapericardial immunotherapy in malignant pericardial effusion. *Cancer Immunol Immunother* 16:1-9, 2005.

10. Nagamatsu Y, Terazaki Y, Muta F, Yamana H, Shirouzu K: Expired gas analysis during exercise testing pre-pneumectomy. Surg Today 35:1021-1025, 2005.

1-2. 論文発表 (総説・プロシーディング・その他)

1. 山名秀明: 癌のワクチン療法. Biotherapy 19 (2): 133-141, 2005.

2. 森 直樹、藤田博正、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、白水和雄: 強アルカリ飲用による腐食性咽頭食道狭窄の2例。日消外会誌 38(11):1684-1689, 2005.

3. 唐 宇飛、藤井輝彦、三輪啓介、横山吾郎、山口美樹、河村大輔、町田英一郎、白水和雄、山名秀明: 難治性再発乳癌に対するTrastuzumab (Herceptin) と自己活性化リンパ球局所投与の併用による免疫療法。癌と化学療法 32:1789-1791, 2005.

2. 学会発表

2-1. 海外学会発表(口頭・ポスター発表)

1. Toh U, Seki N, Yamana H, Fujii T, Tayama K, Shirouzu K: Enhancement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) sensitivity with anticancer agents in human cancer cells. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2005. 4. 16-20, Anaheim)

2. Tayama K, Fujii T, Toh U, Yokoyama G, Miwa K, Takamori S, Shirouzu K, Yamana H: The synergic clinical effect of autologous tumor-stimulated T lymphocyte and herceptin on the immunotherapy of breast cancer. 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (2005. 5. 13-17, Orlando)

2-2. 国内学会発表

1. 田山光介、藤井輝彦、横山吾郎、山口美樹、白水和雄、唐 宇飛、三輪啓介、山名秀明: 再発難治性乳癌に対するハーセプチンと自己活性化リンパ球併用による免疫療法。第3回日本臨床腫瘍学会総会 (2005. 3. 4-5, 横浜)

2. 山名秀明、加藤抱一、安藤暢敏、福田治彦、日月裕司、小西敏郎、神津照雄: cTINOMO食道癌の治療(全国登録データとJCOG9708から)。第105回日本外科学会定期学術集会 (2005. 5. 11-13, 名古屋)

3. 田山光介、藤井輝彦、横山吾郎、山口美樹、白水和雄、山名秀明: 乳癌診断におけるFDG-PETの有用性。第105回日本外科学会定期学術集会 (2005. 5. 11-13, 名古屋)

4. 中村 寿、高森信三、藤井輝彦、山口美樹、山名秀明、桑野信彦、白水和雄: 乳癌細胞におけるレチノイドの薬剤感受性に関するCAP43遺伝子の役割。第105回日本外科学会定期学術集会 (2005. 5. 11-13, 名古屋)

5. 笹富輝男、鳥越昇二郎、小河秀二郎、福光賞真、志田誠一郎、大北 亮、石橋生哉、緒方 裕、山名秀明、伊東恭悟、白水和雄: 術後進行再発大腸癌に対する集学的治療における免疫学的モニタリングの有用性。第105回日本外科学会定期学術集会 (2005. 5. 11-13, 名古屋)

6. 田中寿明、末吉 晋、田中優一、笹原弘子、森直樹、永野剛志、李 美慧、山名秀明、藤田博正、白水和雄: 食道sm癌の外科治療成績。第105回日本外科学会定期学術集会 (2005. 5. 11-13, 名古屋)

7. 森 直樹、末吉 晋、田中寿明、田中優一、永野剛志、李 美慧、山名秀明、藤田博正、白水和雄: 食道癌術後ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) に対するシベレスタットナトリウム水和物投与の有用性についての検討。第105回日本外科学会定期学術集会 (2005. 5. 11-13, 名古屋)

8. 唐 宇飛、山名秀明、藤井輝彦、田山光介、横山吾郎、堀内彦之、矢野正二郎、笹富輝男、白水和雄: 化学療法耐性例の臨床効果から見た抗癌剤併用癌細胞免疫療法の有用性。第105回日本外科学会定期学術集会 (2005. 5. 11-13, 名古屋)

9. 田中寿明、藤田博正、末吉 晋、田中優一、笹原弘子、森 直樹、永野剛志、山名秀明、白水和雄: T4食道癌に対する化学放射線療法後の手術は必要か?・CRTx+食道切除 vs CRTx単独。第59回日本食道学会学術集会 (2005. 6. 30-7. 1, 東京)

10. 末吉 晋、藤田博正、田中寿明、笹原弘子、田中優一、森 直樹、永野剛志、李 美慧、山名秀明、白水和雄: 胸筋温存開胸VTR補助下の上縦隔リンパ節郭清。第59回日本食道学会学術集会 (2005. 6. 30-7. 1, 東京)

11. 笹原弘子、末吉 晋、田中寿明、田中優一、森

- 直術、永野剛志、山名秀明、藤田博正、白水和雄：食道温存を目的としたEMR+光線力学療法(PDT)の有用性と問題点。第59回日本食道学会学術集会(2005. 6. 30-7. 1、東京)
12. 唐 宇飛、藤井輝彦、三輪啓介、白水和雄、山名秀明：Proteasome inhibitorによる食道癌細胞に対するTRAIL感受性の増強効果。第59回日本食道学会学術集会(2005. 6. 30-7. 1、東京)
13. 佐末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、森 直術、永野剛志、藤井輝彦、山名秀明、鹿毛政義、白水和雄、藤田博正：ウォッカ一気飲みによる薬剤性食道狭窄の1例。第59回日本食道学会学術集会(2005. 6. 30-7. 1、東京)
14. 田中優一、藤田博正、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、森 直術、永野剛志、山名秀明、白水和雄：食道癌術後に胃管気管瘻を起こし、救命しえた一例。第59回日本食道学会学術集会(2005. 6. 30-7. 1、東京)
15. 田中優一、藤田博正、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、森 直術、永野剛志、李 美慧、山名秀明、白水和雄：Barrett食道癌の治療経験。第60回日本消化器外科学会定期学術総会(2005. 7. 20-22、東京)
16. 笹原弘子、末吉 晋、田中寿明、田中優一、森 直術、永野剛志、李 美慧、藤田博正、山名秀明、白水和雄：EMR+追加治療としての光線力学療法(PDT)。第60回日本消化器外科学会定期学術総会(2005. 7. 20-22、東京)
17. 森 直術、末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、永野剛志、山名秀明、藤田博正、白水和雄：食道癌術後の再建胃管内酸・アルカリ度および胆汁逆流についての検討。第60回日本消化器外科学会定期学術総会(2005. 7. 20-22、東京)
18. 唐 宇飛、山名秀明、藤井輝彦、三輪啓介、白水和雄：食道癌細胞におけるプロテアソーム阻害薬などによるTRAIL感受性の増強効果。第60回日本消化器外科学会定期学術総会(2005. 7. 20-22、東京)
19. 田中寿明、末吉 晋、田中優一、笹原弘子、森 直術、永野剛志、山名秀明、白水和雄、藤田博正：外科治療成績からみた食道表在癌に対する治療戦略。第60回日本消化器外科学会定期学術総会(2005. 7. 20-22、東京)
20. 笹唐 宇飛、関 直子、藤井輝彦、三輪啓介、白水和雄、山名秀明：ヒト癌細胞に対するプロテアソーム阻害剤によるTRAIL感受性の増強効果。第64回日本癌学会学術総会(2005. 9. 14-16、札幌)
21. フォトバティアーバス、藤井輝彦、小野真弓、山名秀明、桑野信彦：乳癌細胞におけるタモキシフェン、ハーセプチン、ドキシソルビシンによるCap43の発現制御。第64回日本癌学会学術総会(2005. 9. 14-16、札幌)
22. 森 直術、藤田博正、末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、永野剛志、山名秀明、白水和雄：頸部食道癌におけるリンパ節転移群分類の再検討。第58回日本胸部外科学会定期学術集会(2005. 10. 5-7、岡山)
23. 田中優一、藤田博正、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、津福達二、森 直術、永野剛志、山名秀明、白水和雄：下部食道噴門癌に対して左開胸開腹食道噴門切除、胸腔内食道胃吻合術は標準術式となりえるか？第58回日本胸部外科学会定期学術集会(2005. 10. 5-7、岡山)
24. 唐 宇飛、藤井輝彦、三輪啓介、横山吾郎、白水和雄、山名秀明：細胞免疫療法併用による化学療法耐性となった進行再発乳癌症例の臨床効果。第43回日本癌治療学会総会(2005. 10. 25-27、名古屋)
25. 笹富輝男、的野敬子、唐 宇飛、緒方 裕、山名秀明、伊東恭悟、白水和雄：術後大腸癌進行再発例に対する免疫化学療法のモニタリング。第43回日本癌治療学会総会(2005. 10. 25-27、名古屋)
26. 末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、田中優一、森 直術、永野剛志、津福達二、山名秀明、藤田博正、白水和雄：胸部食道癌に対する3領域郭清の再検討。第67回日本臨床外科学会総会(2005. 11. 9-11、東京)
27. 笹原弘子、末吉 晋、田中寿明、田中優一、森 直術、永野剛志、津福達二、藤田博正、山名秀明、白水和雄：PETで軽度集積を認めた粘膜下腫瘍(GIST)に表在型扁平上皮癌が合併した1例。第67回日本臨床外科学会総会(2005. 11. 9-11、東京)
28. 森 直術、末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、永野剛志、津福達二、山名秀明、藤田博正、白水和雄：魚骨による食道損傷の1例。第67回日本臨床外科学会総会(2005. 11. 9-11、東京)
29. 永野剛志、末吉 晋、田中寿明、笹原弘子、田中優一、津福達二、森 直術、藤田博正、山名秀明、白水和雄：治療に難渋した良性食道狭窄の一例。第6

7回日本臨床外科学会総会 (2005. 11. 9-11, 東京)

30. 唐 宇飛、藤井輝彦、白水雄、関 直子、山名秀明：癌免疫療法としての細胞療法の実際—基礎から臨床へ、そして、臨床から基礎へ。第18回日本バイオセラピー学会学術集会総会 (2005. 12. 1-2, 宇部)

31. 町田英一郎、唐 宇飛、藤井輝彦、横山吾郎、三輪啓介、山口美樹、河村大輔、白水雄、山名秀明：ハーセプチンと細胞免疫療法との併用による難地性再発進行乳癌の集学的治療。第18回日本バイオセラピー学会学術集会総会 (2005. 12. 1-2, 宇部)

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

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(CDDP)/ 5-FU・放射線同時併用療法の成績を、ランダム化第II/I II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

CDDP/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CDDP）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

胸部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、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～2006年2月15日の期間の切除不能な局所進行胸部食道癌は25例で、適格例は2例のみであった。この内1例はランダム化第II/III相試験の同意が得られ低容量FP・放射線同時併用療法を施行した。即ち、照射日（2Gy/日）にCDDP4mg/m²、5-FU 200mg/m²を併用した。同意の得られなかった1例

は本人の希望に沿い、低容量FP・放射線同時併用療法を施行した。効果は2例ともPRであった。

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

なし

2. 学会発表

太田喜洋、南出純二、青山法夫：食道癌に対するsecond-line chemotherapyの検討と化学療法直接効果判定法の問題点。第59回日本食道学会学術集会要望演題6，2005年7月1日，東京。

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。

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。倫理委員会の承認を得て登録開始し、2例に同意が得られ治療した。

A. 研究目的

低用量のCisplatin, 5-FUによる化学放射線同時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承認が得られた。現在まで2例を登録し、低用量と通常量に1例ずつ割り振られた。1例は治療後に再燃し死亡した。もう1例は現在治療中である。

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

おり、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にならないと考えられた。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 surgery after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Esophagus* 2:123-128, 2005.

2) Narumiya K, Nakamura T, et al.

Comparison of extended esophagectomy through mini-thoracotomy/laparotomy with conventional thoracotomy/laparotomy for esophageal cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 53: 413-419, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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 河野辰幸 東京医科歯科大学 食道・胃外科

研究要旨 胸部局所進行食道癌に対する低容量Cisplatin/5Fu・放射線同時併用療法の治療成績を、標準治療とのランダム化第II/第III相試験により検証することで臨床的意義が明らかとなる。

A. 研究目的

胸部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/mm²/日、5Fu 200mg/mm²/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・放射線療法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

三浦昭順, 他: 進行・再発食道癌に対するsecond-lineとしてのDocetaxel + Nedaplatin併用療法の検討.
日気食会報 2005; 56:336-342

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

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 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。現在まで2名登録しいずれも治療終了し、さらなる症例の集積中である。

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/m² Day1,29, 5-FU 700mg/m² 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/m², 5-FU を 200mg/m² 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、残存腫瘍のコントロールは難しいため 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 手術も手術死亡を現在まで認めておらず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 承認後の胸部食道癌入院症例

は122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28例であった。このうち、不適格基準に当てはまる症例は11例が腫瘍が胸部に限局しておらず、6例に食道気管瘻、食道縦隔瘻を形成、6例が75歳以上、4例に検査値の異常を認め、1例が文書による同意能力が無かった(重複例あり)。結果的に適格症例は2例のみであったがいずれも同意され当試験に登録した。1例が標準治療群、1例が低容量群に割り振られたが、いずれの症例も重篤な有害事象を認めず治療を終了した。効果判定は両者ともPRであった。

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122例中28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、適格例は2例のみであった。進行癌症例であるため、腫瘍の進行に伴う不適格基準に該当する症例が多数を占めていた。頸部への腫瘍への進展例が比較的多いことが明らかとなった。適格例に関しては当試験参加への同意の取得はランダム化比較試験であるにもかかわらずさほど困難ではなく、今後さらなる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2例を登録し治療終了した。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、56:177-178,2005.
- ・松原久裕、落合武徳:進行食道癌治療への挑戦。外科治療 93:215-216,2005.

2. 学会発表

- ・第58回日本胸部外科学会学術定期集会(2005. 10)パネルディスカッション 食道癌治療における Salvage 手術の位置づけ 松原久裕、阿久津泰典、岡住慎一、島田英昭、白鳥享、首藤潔彦、岡崎靖史、鍋谷圭宏、青木泰斗、西森孝典、星野敢、米山泰生、村上健太郎、落合武徳:食道癌根治照射後 Salvage 手術の位置づけ。
- ・第67回日本臨床外科学会総会(2005. 11)パネルディスカッション 食道癌3領域郭清術—その後の展開—松原久裕、阿久津泰典、岡住慎一、島田英昭、鍋谷圭宏、青木泰斗、白鳥享、首藤潔彦、岡崎靖史、西森孝典、星野敢、米山泰生、坂田治人、宮澤幸正、落合武徳:食道癌に対する3領域郭清の限界と展開。
- ・10th world congress of the International society for diseases of the esophagus (2006. 2) Hisahiro Mastubara, Shin-ichi Okazumi, Hideaki Shimada, Toru Shiratori, Kiyohiko Shuto, Taito Aoki, Yoshinori Nabeya, Isamu Hoshino, Takanori Nishimori, Yasuo Yoneyama, Kentaro Murakami, Haruhito Sakata, Kazuyuki Matsushita, Yukimas Miyazawa, Takenori Ochiai : Significance of the salvage operation for esophageal cancer after definitive chemoradiation.

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II/III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する。

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II/III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の、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 of 検討
第56回日本食道疾患研究会 2002年6月27日 広島

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（H17-がん臨床-007）

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開始した。学内で同様のプロトコールが放射線科で進行しているため、プロトコールに合致する症例が無く登録できなかった。

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ー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)のプロトコールを作成し、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3名の適格症例が得られたが、同意が得られ治療を行った症例はなかった。JCOG0303は1例の適格例があったが、同意が得られず、登録できなかった。

D. 考察

昨年、6月より当施設の体制が変更となり、内視鏡治療へシフトしたことで、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

論文

1) Ito T, Hashimoto Y, Tanaka E, Kan T, Tsunoda S, Sato F, Higashiyama M, Okumura T, **Shimada Y.**

An Inducible shRNA Vector against Osteopontin Reduces Metastatic Potential of Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Vitro and in Vivo.

Clin Cancer Res 12 : 1308-0316, 2006

2) Kondo K, Yamasaki S, Sugie T, Teratani N, Kan T,

Imamura M, Shimada Y.

Cisplatin-dependent upregulation of death receptors 4 and 5 augments induction of apoptosis by TNF-related apoptosis-inducing ligand against esophageal squamous cell carcinoma.

Int J Cancer 118:230-42, 2006

3) Nagatani S, Shimada Y, Kondo M, Kagani J, Maeda M, Watanabe G, Imamura M.

A strategy for determining which thoracic esophageal cancer patients should undergo cervical lymph node dissection.

Ann Thoracic Surg 80: 1881-1886, 2005

4) Sato F, Shimada Y, Selaru F, Shibata D, Maeda M, Watanabe G, Mori Y, Stass SA, Imamura M, Meltzer SJ.

Prediction of survival in esophageal cancer using artificial neural networks.

Cancer 103 : 1596-1605, 2005

5) 嶋田 裕、辻本豪三

DNA マイクロアレイによる消化器癌のテーラーメイド医療

臨床検査 49 : 522-529, 2005

学会発表

1) 嶋田 裕、伊藤鉄夫、田中英治、東山元臣、角田 茂、伊丹 淳、渡辺 剛、門脇正史、辻本豪三、秋山英雄、妙本 陽、信正 均

生検標本による個別化治療の為の癌診断アルゴリズムの作成と次世代高感度・高再現性 DNA チップの開発

第43回日本癌治療学会、名古屋 2005.10.25

2) 嶋田 裕、伊藤鉄夫、田中英治、東山元臣、角田 茂、伊丹 淳、渡辺 剛、門脇正史、辻本豪三、秋山英雄、

妙本 陽、信正 均、

食道癌個別化治療の為の次世代高感度、高再現性 DNA チップの開発と診断予測アルゴリズムの作製
第64回日本癌学会学術集会、札幌 2005.9.15

3) 田中英治、橋本洋右、伊藤鉄夫、東山元臣、伊丹 淳、渡辺 剛、嶋田 裕、

STK15 発現抑制は食道癌の Taxotere への感受性を増強する

第64回日本癌学会学術集会、札幌 2005.9.14

4) 麓 祥一、下國達志、谷本圭司、檜山桂子、野口 剛、川原克信、姜 貴嗣、嶋田 裕、西山正彦、

食道癌における抗癌剤効果予測システムの開発

第64回日本癌学会学術集会、札幌 2005.9.14

5) 伊藤鉄夫、橋本洋右、田中英治、東山元臣、井上立崇、奥村知之、角田 茂、渡辺 剛、今村正之、嶋田 裕、

Fascin 特異的 siRNA は食道扁平上皮癌組織の移動・浸潤能を抑制する

第60回日本消化器外科学会、東京 2005.7.21

6) 下國達志、佐藤裕二、藤堂 省、嶋田 裕、西山正彦

食道癌テーラーメイド化学療法：関連遺伝子群の発現解析による 5-FU 効果の予測

第105回日本外科学会、名古屋 2005.5.11

G.知的所有権の取得状況

なし

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 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

手術切除が不能な局所進行食道癌に対しては、化学放射線同時併用療法が標準治療である。抗癌剤の併用投与方法に関しては、これまで標準とされてきた通常用量に比べ、低容量法の有効性と安全性を比較することの意義は大きく、当施設の倫理委員会の承認を得て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、化学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。現在、低用量群 1 例を登録。治療終了し経過観察中である。

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

1) Yano M, Taniguchi M, Tsujinaka T, Fujiwara Y, Yasuda T, Shiozaki H, Monden M. Is preoperative methylprednisolone beneficial for patients undergoing esophagectomy? Hepato-gastroenterol 52: 481-485, 2005.

2) Yano M, Yasuda T, Miyata H, Fujiwara Y, Takiguchi S, Monden M. Correlation between histological effects on the main tumors and nodal status after chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. J

Surg Oncol 89 (4): 244-250, 2005.

3) Doki Y, Takachi K, Ishikawa O, Sasaki Y, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Ishihara R, Tsukamoto Y, Nishiyama K, Ishiguro S, Imaoka S. Reduced tumor vessel density and high expression of glucose transporter 1 suggest tumor hypoxia of squamous cell carcinoma of the esophagus surviving after radiotherapy. Surgery 137(5): 536-44, 2005.

4) 安田卓司、矢野雅彦、宮田博志、瀧口修司、藤原義之、土岐祐一郎、門田守人：3領域リンパ節郭清を伴う食道癌手術における術後嚥下機能を考慮した舌骨下筋群切離法 手術 59: 227-34, 2005.

5) 植村守、矢野雅彦、今岡真義：術後乳び胸（腹腔・胸腔）. 手術 59 (10): 1375-1380, 2005.

2. 学会発表

矢野雅彦ら「Salvage surgery の適応をめぐる問題点」第 59 回日本食道学会ワークショップ 1 (H17. 6. 30-7. 1、東京)

G.知的所有権の取得状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（ 研究事業）
分担研究報告書

分担研究者 （平 成人），栗田 啓 四国がんセンター 診療統括部長

食道癌化学放射線療法における EGFR リン酸化経路発現解析の
効果予測因子としての意義に関する研究

研究要旨

食道癌において、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)の過発現および下流のリン酸化シグナル経路の活性化は化学放射線療法に対する抵抗機序との報告がある。我々は、過去にCDDP, 5-FU, Radiationによる根治的化学放射線療法を施行した36例の治療前生検検体を用い、EGFR, リン酸化EGFR, リン酸化Aktの発現レベルを免疫染色法により解析し、臨床病理学的事項、治療効果、局所無再燃期間、生命予後との関連について検討を行った。検討因子の過発現をEGFRで26例(72%)、リン酸化EGFRで2例(5.5%)、リン酸化Aktで23例(64%)に認めた。これらの発現と年齢、腫瘍局在、局所進行度、リンパ節転移、治療効果とに有意な相関を認めなかった。EGFR, リン酸化Aktは局所無再燃期間、全生存期間に寄与する因子とはならず、局所進行度、リンパ節転移、治療効果のみが予後を予測する有意な因子であった。EGFRリン酸化経路の発現解析は、化学放射線療法効果の予測因子としての意義は低いと考えられた。

A. 研究目的

化学放射線療法に対する耐性機構の1つとして、epidermal growth factor receptor (EGFR)の自己リン酸化を起点としたリン酸化カスケードが細胞生存のシグナル伝達経路として注目されている。食道癌におけるEGFRの過発現率は40-70%と報告されており、局所進行度、リンパ節転移個数、生命予後、化学放射線療法治療効果との相関が報告されている。これまで食道癌において、EGFR下流のシグナル経路と化学放射線療法との関連を臨床的に検討した報告はない。本検討は食道癌検体のEGFRおよび下流で抗アポトーシス因子であるリン酸化Aktレベルを同定し、化学放射線療法の影響を与えるものかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1999-2003, 根治的化学放射線療法(CDDP+5-FU +Radiation60Gy)を完遂した胸部食道癌36例を対象とした。対象の性別は男性35例、女性1例、平均年齢は68歳、組織型は全例扁平上皮癌、局所進行度はT1, 19例:T2, 4例:T3, 8例:T4, 5例、リンパ節転移はN0, 17例:N1, 8例:N2, 9例:N3, 0:N4, 2例であった。これらの治療前生検材料のパラフィン検体を用い免疫組織染色を行った。抗体は、EGFR receptor antibody, Phospho-EGFR (Ty1045) Antibod, Phospho-Akt(Ser473)Antibody(IHC Specific) (Cell signaling technology)を使用した。染色強度から陰性と陽性に分類し、これら因子の発現レベルと臨床病理学的因子(性別、年齢、腫瘍局在、

壁深達度, 腫瘍径, リンパ節転移, 治療効果, 局所無再燃期間, 生命予後との相関を解析した. 倫理面では研究の対象となった患者様個人は決して特定されないよう充分配慮した.

C. 研究結果

全例の治療効果は部分奏効 9 例 (25%), 完全奏効 27 例 (75%), 奏効率 100%であった. 局所遺残の認められた 2 例に Salvage operation, 1 例に EMR が施行された. 観察期間中に局所再燃を 8 例, 死亡を 14 例に認めた. 全例の 5 年局所無再燃率は 69%, 5 年生存率は 37%であった. EGFR 強発現は 26 例 (72%), p-EGFR 発現は 2 例 (5.5%), p-Akt 発現は 23 例 (64%) に認められた. これらの発現と, 年齢, 腫瘍局在, 腫瘍径, 局所進行度, リンパ節転移, 臨床進行度, 治療効果とに有意な相関を認めなかった. EGFR, pAkt の発現は局所無再燃期間 (下表), 全生存期間に寄与する因子とならず, 局所進行度, リンパ節転移, 臨床進行度, 治療効果のみが予後を予測する有意な因子であった.

検討因子と局所無再燃期間

因子	局所無再燃期間 中央値 (月)	p
深達度		.007
T1,2(N=23)	29.7	
T3,4(N=13)	8.5	
リンパ節転移		.044
N0(N=17)	30.3	
N1-4(N=19)	10	
治療効果		.006
PR(N=9)	4.8	
CR(N=27)	28.2	
EGFR		.90
陽性(N=26)	26.3	

陰性(N=10)	11.8
p-Akt	.47
陽性(N=23)	27.5
陰性(N=13)	6.2

(univariate, log rank test)

D. 考察

EGFR の過発現率は 72%とこれまでの報告と同様で高率であった. 一方, EGFR の活性化体であるリン酸化 EGFR の発現率は 5.5%と低率であった. EGFR のリン酸化レベルと EGFR 遺伝子変異とは相関があるとも報告されており, 食道癌の発ガンにおいては, EGFR さほど重要な役割を果たしていないのかもしれない. 現に, 本検討の結果, EGFR, リン酸化 EGFR, リン酸化 Akt はいずれの臨床病理学的因子とも関連を示さなかった. また, これらの因子は局所無再燃期間, 生命予後に寄与する因子でもなかった. 興味を持たれるのは, これまでの基礎的検討において, EGFR リン酸化シグナルは薬剤あるいは放射線暴露により活性化されることが示されている点である. 臨床的に, 治療の暴露により腫瘍内の EGFR リン酸化シグナルが活性化されているのか否か, また活性化の程度と治療効果は相関するのかが, 本検討からは不明であり, 今後興味のもたれるところである.

E. 結論

治療前の生検検体を用いた EGFR リン酸化経路の発現解析は, 化学放射線療法効果の予測因子としての意義は低いと考えられた.

F. 研究発表

日本外科学会 第 106 回定期学術集会においてポスター発表.

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 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、CDDP 70 mg/m²をday1に投与、低用量PF群では5FU 200mg/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52例の症例集積が進