

んでいる。当院からも参加施設全体で第二位の6例を登録しており、現時点まで安全性に問題はなく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52例、当院からは6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) Katada C, Muto M, Ohtsu A, et al: Local recurrence of squamous cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc* 61: 219-225, 2005
- 2) Tahara M, Ohtsu A, Hironaka S, et al: Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatment of esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 35:316-23, 2005
- 3) Muto M, Takahashi M, Ohtsu A, et al: Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus

and the head and neck region.  
Carcinogenesis 26: 1008-1012, 2005

- 4) Yano T, Muto M, Ohtsu A, et al :  
Photodynamic therapy as salvage  
treatment for local failures after  
definitive chemoradiotherapy for  
esophageal cancer. Gastrointest  
Endosc 62: 31-36, 2005

## 2. 学会発表

- 1) 第 64 回日本癌学会学術総会：大腸が  
ん治療における抗 VEGF 抗体と抗  
EGFR 抗体の役割
- 2) 第 47 回日本消化器病学会大会：「消  
化器がんの診断と治療」食道癌
- 3) 第 43 回日本癌治療学会総会：わが国  
における消化管領域の新薬開発と人  
種間格差
- 4) 第 43 回日本癌治療学会総会：進行・  
再発大腸癌の化学療法-日本の現在  
(いま)そして未来(これから) -
- 5) 第 43 回日本癌治療学会総会：  
Practical approach to foster and  
expand the role of oncology  
specialists: Steps to improved  
multidisciplinary care. 職種を超え  
たオンコロジースペシャリストの育  
成～チーム医療の実現に向けて
- 6) 第 78 回日本胃癌学会総会：Current  
status of chemotherapy for  
metastatic gastric cancer in Japan
- 7) 第 4 回日本臨床腫瘍学会：切除不能  
進行 再発大腸がんの化学療法
- 8) '05 ASCO : A Phase I study of a  
humanized monoclonal  
anti-epidermal growth factor

receptor (EGFR) antibody  
"EMD72000(Matuzumab)"

- administered weekly in Japanese  
patients with advanced solid  
tumors; safety, PK and PD results  
of skin biopsies.
- 9) '05 ASCO : Definitive  
chemoradiotherapy (CRT) for  
elderly patients (pts) with thoracic  
squamous cell carcinoma (SCC) of  
the esophagus.

## 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

一期的切除不能な高度進行胸部食道癌に対する化学放射線療法の治療成績

分担研究者 石田 薫 岩手医科大学外科学第一講座 助教授

研究要旨

診断技術の進歩による早期食道癌の発見や外科治療、化学放射線治療の治療法の進歩により、食道癌の治療成績は向上してきたといわれるが、気管・気管支や大動脈など周囲臓器への腫瘍が直接浸潤した症例や、遠隔リンパ節転移症例などの高度進行食道癌症例における予後は、現在においても極めて不良である。したがって切除不能高度進行食道癌に対する治療法の開発、治療成績の改善が緊急の課題となっている。

今回、高度進行食道癌症例 71 例に対し、放射線化学療法 (Chemo-radiotherapy : CRT) を施行し、その成績と、CRT 後の salvage surgery 施行例 17 例の治療成績を retrospective に解析し、今後の治療の問題点を明らかにすることを目的とした。CRT 奏功率は、76%、(CR:16 例)、奏功期間中央値は 169 日(56~3433)、CR 例では 200 日、PR 例で 125 日だった。grade3 以上の有害事象は、Hb: 6, WBC: 11, 血小板: 1, 下痢: 2, GOT: 1 を認め、また treatment related death (TRD) は 9 例(12%)に認めた。salvage surgery 施行患者は 17 名(24%)だった。臨床効果は CR: 5, PR: 11, MR:1 であり、12 名で根治度 A を得られた。組織学的効果は、Gr 0: 1, Gr 1: 5, Gr 2: 9, Gr 3: 2 だった。術後合併症は 10/17 (59%) に認めた。生存期間中央値は、salvage surgery 例 1091 日、非切除例 225 日、また、M1(LYM) 例では 210 日 (84~1509)、M0 例で 331 日 (61~3444) だった。高度進行食道癌において CRT は奏功率が高率であり、Salvage surgery の可能な患者では治癒も期待できる。しかし、遠隔リンパ節に転移を認める症例の予後は不良であり、新たな治療法の開発が望まれる。

#### A. 研究目的

一期的切除不能が予想される高度進行胸部食道癌に対しては現在、放射線化学療法 (CRT) が施行される。本研究では高度進行食道癌に対する CRT の成績とその後の salvage surgery の治療成績を retrospective に解析し、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. 研究対象および方法

1992年8月～2005年12月に当科に入院した胸部食道癌528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71名を対象とした。CRTは、CDDP 70mg/m<sup>2</sup>, d.1, 5-FU 700mg/m<sup>2</sup>, d.1-4, 外照射 30Gy/15fr/3weeksを2コース施行 (n=59)、または CDDP 4mg/m<sup>2</sup>/day, 5-FU 200mg/m<sup>2</sup>/day, 5投2休, 60Gy/30fr (n=12)を6週間施行した。治療終了または40Gy照射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施行前に本人、親族にたいし、本法の目的、危険性や他の治療法を含めた説明を行い、また切除可能と判断した時点で食道切除術および代替療法の説明を行い手術の承諾を文書で得た。また、研究期間内に得られた個人情報機密を厳守することを十分に説明し同意を得た。

#### C. 研究結果

年齢中央値は63才、主占居部位はUt: 27, Mt: 35, Lt: 9だった。cT4臓器は気管: 31, 左主気管支: 22, 大血管: 21, その他: 6, なし: 5(重複)で、遠隔リンパ節転移はM1a: 10, M1b: 17だった。CRTの奏功率は、54/71(76%, CR16)、奏功期間中央値(n=40)は169日(56~3433)で、CR例(n=14)で200日(局所再発: 9, リンパ節再発: 1, 不明: 4)、PR例(n=26)で125日(局所再燃: 9, リンパ節再燃: 6, 遠隔臓器転移: 6, 重複, PR持続: 2, 不明: 3)だった。grade3以上の有害事象は、Hb: 6, WBC: 11, 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を認めた。salvage surgery施行患者は17名(24%)だった。臨床効果はCR: 5(含再発3), PR: 11, MR: 1で、12名で根治度Aであった。組織学的効果は、Gr 0: 1(PR), Gr 1: 5(CR: 1, PR: 4), Gr 2: 9(CR: 4, PR: 5), Gr 3: 2(PR: 1, MR: 1)だった。術後合併症は10/17(59%)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。生存期間中央値は、salvage surgery例1091日(215~3462)、非切除例225日(61~3444)、また、M1(LYM)で210日(84~1509)、M0で331日(61~3444)だった。

#### D. 考察

高度進行食道癌においてCRTは奏功率が76%と高率であり、CRも16例に認めた。しかし、CRであつてもその奏功期間は、

200 日であり、半数以上の症例に再発再燃を認めた。従って、このような高度進行癌症例では CRT のみでは不十分であり何らかの後治療が必要であると考えられる。一方、PR 例を含め Salvage surgery 施行症例の生存期間中央値は 1000 日を越え予後の向上が認められる。よって現時点では癌遺残が認められる際、耐術能があり根治切除可能症例には積極的に Salvage surgery を施行することが最良であると考えられる。しかし、臨床的に癌遺残が認められない CR 症例に対し、将来再発再燃が生じるか否か、また再燃した時点で切除可能であるかは予測不可能である。このため臨床的に CR と判断された症例に対しては厳重な経過観察が重要である。また、M1LYM 症例や、切除不能症例の予後は極めて不良であり新規抗癌剤治療などを含めた新たな治療戦略の検討が必要である。

#### E. 結論

CRT は奏功率が高率であり、Salvage surgery 施行例では治癒も期待できる。しかし M1LYM 症例や、切除不能症例の予後は極めて不良であり、新たな治療戦略の検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Iwaya T., Maesawa C., Kimura T., Ogasawara S., Ikeda K., Kimura Y., Ishida K., et al., Infrequent mutation of human evoplakin gene is closely linked

to the tylosis oesophageal cancer locus in sporadic oesophageal squamous cell carcinoma. *Oncology reports*, 13:703-707, 2005

##### 2. 学会発表

岩谷岳, 池田健一郎, 木村祐輔, 石田薫他  
多発性平滑筋腫を合併した食道扁平上皮癌の一例: 第 67 回日本臨床外科学会総会、2005 年

木村祐輔, 池田健一郎, 岩谷岳, 石田薫他  
胸部下部食道癌における 3 領域郭清の意義: 第 67 回日本臨床外科学会総会、2005 年

岩谷岳, 石田薫他  
Tylosis Oesophageal Cancer(TOC)gene の検討: 第 60 回日本消化器外科学会学術集会、2005 年

池田健一郎, 石田薫他  
胸部食道癌周術期の経腸的グルタミン付加投与による術後合併症軽減の可能性: 第 60 回日本消化器外科学会学術集会、2005 年

木村祐輔, 石田薫他  
リンパ節転移状況, 予後および再発形式よりみた腹部下部食道癌に対するリンパ節郭清の検討: 第 60 回日本消化器外科学会学術集会、2005 年

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、治療成績の向上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、表在癌だけでなく進行癌でも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功率が得られ、毒性の少ない化学放射線療法のあり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、治療完遂率、PS ごとの治療完遂率、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/m<sup>2</sup> div (初日) + 5-FU: 700mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>/day div + 5-FU: 200mg/m<sup>2</sup>day civ 5日間/週 × 6週間

CDDP に関しては放射線照射前に 4mg/m<sup>2</sup>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. 対象

東海大学医学部外科で最近5年間で取り扱った進行食道癌のうち非切除例178例について検討を行った。今回のプロトコールの対象となる明らかな遠隔臓器転移を認めない症例で化学・放射線療法を施行された症例は、43例であった。

内訳は、standard dose FP 療法に相当する症例

が32例、他 全身状態の悪化により完遂できず、放射線量は同等量であるが、化学療法が1クールのみとなった症例3例、照射途中にて中止1例、B群にあたる low dose FP 群に正確には入らないが、低用量 FP 投与の症例が7例であった。

### 2. 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。

上記の判定方法に沿って判定した結果 CR: 6例、PR: 18例、他 NC もしくは PD であった。

### 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-

CTCver.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。

CR が得られた症例について 検討してみると、6例すべてが standard FP 治療群であり、さらに全行程完遂例であった。

全例生存例である。全生存期間は、最長38M、36M、35M、24M、20M、生存中である。

### 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性の軽減が期待され最近行われるようになった。今回の検討で、治療行程完遂に至っても食道狭窄により半数以上の症例で Selfexpandable metallic stent (SEMS)が挿入され、経口摂取の改善が図られた。さらに CR 入りした症例については全例、さらに経口剤での化学療法、または、FPをさらに継続、他薬剤による化学療法を継続している。治療効果については、わずかであるが、standard FP 投与群完遂例において CR 入りし、生存中である症例が得られるようになってきてい

るが、ほとんどが2年未満で死亡となっている。

化学・放射線療法は放射線治療に化学療法を加えることにより増感効果をねらうものであり、照射範囲は主病巣に限定し、転移リンパ節には化学療法のみで対応するのは本来の化学・放射線ではない。食道癌は広範囲なリンパ節転移を来すことが知られている。転移リンパ節は化学療法だけでコントロールできないことは周知の事実であり、放射線療法と化学療法を併用することにより、どれだけ効果があるか不明である。それゆえ本来、頸部から縦隔、腹部に至る広範囲な照射が必要で、また照射線量は 60Gy が必要である。しかし、放射線照射は、目標を定めた治療には向いているが、予防的な広範囲な照射は障害が多くなり不得意な分野である。

現在では手術不能症例、手術不適例に対しては、化学・放射線療法しか治療法がないことも事実である。

### E. 結論

低用量 CDDP・5-FU・放射線同時併用療法についての効果ならびに安全性の検討を目的とするが、化学療法の投与量に関しては、1日量は少ないが、治療期間中の投与総量で見ると、CDDP が 120mg/m<sup>2</sup>、5-FU が 6000mg/m<sup>2</sup> となり、通常量 CDDP・5-FU・放射線同時併用療法とほとんど同等となり、有害事象について十分な注意が必要である。このプロトコルの対象となる症例は、もともと嚥下困難があったり、経口摂取が不完全で、全身状態不良の症例であり、さらに予後についても通常量 CDDP・5-FU・放射線同時併用療法を行った症例で2年生存1ということを見ると長期予後が得られる症例は多くないと推定される。しかし、化学療法の分割投与を行うことにより完遂率が高まり、その結果有効例が増加する可能性もあるかと思われた。

F. 健康危険情報

プロトコールに従って、有害事象が出現した場合は、直ちに報告すると共に適切な処置を行う。

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 池内駿之 国立病院機構東京医療センター外科医長

研究目的

遠隔転移の無い、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 DosePF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 StandardpPF・放射線同時併用療法とのランダム化II/III相試験を行う。

研究方法

対象症例は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)、2. 食道造影にて腫瘍が胸部食道に限局、3. GT、触診にて切除不能と判断、4. 遠隔リンパ節転移以外の遠隔臓器転移、食道気道瘻、食道縦隔瘻を認めない、5. 年齢20歳以上、75歳以下 6. PS(ECOG)0, 1, 2、6. 化学療法、放射線療法の既往がなく、食道癌に対して内視鏡的切除術を除く前治療が無い、7. 適切な臓器機能を有する、8. 患者本人から文書で同意(IC)が得られているなどの条件を満たすものである。エンドポイントは全生存期間、完全奏功割合、治療完遂割合、有害事象。治療方法はA群 StandardPF・放射線療法(RT)群5FU700mg/m<sup>2</sup>/day day1-4,day29-32 CDDP70mg/m<sup>2</sup>/day day1, day29 RT(5日/週)×6週 B群Low DosePF・放射線療法群;5FU 200mg/m<sup>2</sup>/day CDDP4mg/m<sup>2</sup>/day

RT(5日/週)×6週 各群に割り付ける。予定登録数はII相110例、III相364例 期間5年で終了予定。

研究結果

30例の登録CRF回収例ではプロトコル治療完了25例、有害事象関連による中止が4例であった。安全性評価では治療中および最終治療日から30日以内の死亡例はなかった。治療関連死の疑いB群1例で120日後の放射線肺炎と判定された。非血液毒性では、食欲不振、食道炎gr3/4が認められA群B群それぞれ28.6%,14.3%であった。血液毒性では、gr3/4の好中球減少症A群、B群それぞれ6.3%,5.9%であった。0.5年生存割合73.2%、生存期間中央値254日であった。プロトコル適格例が思ったよりもすくなく、IC取得に困難を覚えた。

考察

StandardPF・放射線療法群、Low dosePF・放射線療法群ともに安全性評価ではプロトコル治療が行われうる状況で、研究継続可能であった。プロトコル適格例が思ったよりもすくなく、IC取得に困難を覚えた。

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：小杉 伸一 神田 達夫 新潟大学大学院医歯学総合研究科

研究要旨：

新潟大学医歯学総合病院における JCOG0303 の進捗状況と問題点を明らかにする。2006 年 3 月現在まで適格例 6 例、登録例 3 例、参加拒否 3 例であった。同意取得は困難ではないが、対象症例の絶対的不足が全体の集積ペースの遅れの原因と考える。プロトコール改訂などで臨機応変に対応することが望まれる。

A. 研究目的

「JCOG0303：局所進行食道がんに対する 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」の新潟大学医歯学総合病院における進捗状況と問題点を明らかにする。

B. 研究方法

2004 年 6 月から 2006 年 3 月までの 1 年 9 か月間に当院に入院した胸部食道がんのうち、JCOG0303 適格例と不適格例について、それぞれの内容を分析した。

C. 研究結果

この期間の入院総症例は EMR を含め 75 例であり、うち JCOG0303 の対象となる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がんは 8 例であった。うち 1 例は食道気管瘻、1 例は 75 歳以上のため不適格とされた。残る 6 例が適格例であり、全例に JCOG0303 参加への説明が行われ 3 例に登録の同意が得られた。1 例が A 群（標準容量群）、2 例が B 群（低容量群）に割り付けられたが、B 群の 1 例（巨大な腹腔動

脈周囲リンパ節転移を伴う胸部中部食道がん例）はプロトコール治療終了後、中央監査で遠隔リンパ節転移との診断が妥当とされ適格外と判断された（2004 年度分担研究報告書にて報告済み）。残る A 群の 1 例はプロトコール治療が終了し経過観察中、B 群の 1 例は治療継続中である。JCOG0303 参加への説明後、標準容量での治療を希望した 3 例には登録の同意が得られなかった。

D. 考察

2004 年 6 月の登録開始から現在まで適格例 6 例、登録例 3 例を得た。当施設における年間適格予定例数は 4 例程度と見込まれており、予定通りの推移と言える。今回のプロトコール改訂で、頸部食道にわずかにかかっている症例を登録可能としたことで、当施設でも適格となり参加登録された例があった（B 群の 1 例）。

登録同意が得られなかった 3 例はいずれも試験開始初期の症例であり、最近の 3 例では全て同意が得られ登録された。登録拒否の 3 例は標準容量での治療を希望したが、「標準容量」と「低容量」とい

う名称から受ける心理的要因の占める割合が大きいと感じた。低容量ではなく分割投与であること、標準容量が即ち標準治療ではないこと、を意識して説明することで比較的容易に同意取得が可能と考える。

#### E. 結論

JCOG0303 は当施設においては概ね順調な進捗状況を示していた。同意取得は困難ではないが、対象症例の絶対的不足が全体の集積ペースの遅れの原因と考える。プロトコル改訂などで臨機応変に対応することが望まれる。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tanabe T, Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Ohashi M, Hatakeyama K. Esophageal composite carcinoma with tripartite differentiation: clinicopathological analysis of three cases. *Esophagus* 2005; 2, 91-96.

Kosugi S, Kanda T, Nakagawa S, Ohashi M, Nishimaki T, Hatakeyama K. Efficacy and toxicity of fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin/nedaplatin treatment as neoadjuvant chemotherapy for advanced esophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40, 886-892.

Akcakanat A, Kanda T, Tanabe T, Komukai S, Yajima K, Nakagawa S, Ohashi M, Hatakeyama K. Expression of GAGE, NY-ESO-1, MAGE-A, SSX proteins in esophageal cancer: Implications for immunotherapy. *Int J Cancer* 2005; 118, 123-128.

##### 2. 学会発表

神田達夫, 榎本剛彦, 中川 悟, 鈴木力, 笹本龍太, 坂本 薫, 矢島和人, 伊藤寛晃, 大橋 学, 畠山勝義: 胸部食道癌放射線化学療法後のサルベージ手術の治療成績-安全性と有用性 第59回日本食道学会学術集会 (2005.6.30 東京)

榎本剛彦, 中川 悟, 神田達夫, 小林和明, 番場竹生, 坂本 薫, 矢島和人, 伊藤寛晃, 大橋 学, 畠山勝義: 胸部食道癌根治的放射線療法後の salvage 手術の治療成績 第60回日本消化器外科学会学術総会 (2005.7.22 東京)

#### 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

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：鶴丸 昌彦， 順天堂大学医学部消化器外科学講座・教授

研究要旨

局所進行第Ⅳ期胸部食道癌に対する根治治療としての低用量化学療法・放射線同時併用療法，および通常用量（高用量）化学療法・放射線同時併用療法の臨床試験が無作為化第Ⅱ／Ⅲ相試験としてスタートした。

A. 研究目的

遠隔臓器転移のない切除不能と判断される第Ⅳ期胸部局所進行食道癌に対する根治線量を照射する低用量化学療法・放射線同時併用療法の有用性を評価するために通常量（高用量）化学療法・放射線同時併用療法との比較試験を行うことが目的である。

B. 研究方法

食道癌に対する低用量化学療法（Low Dose PF）・放射線同時併用療法，および通常量化学療法（Standard PF）・放射線同時併用療法の臨床試験を計画し登録がスタートした

C. 研究結果

低用量化学療法・放射線同時併用療法は海外では一般的に施行されておらず，わが国でのみ普及している特徴的なプロトコルであり，根治治療として行った場合にその治療効果が通常量化学療法（Standard PF）・放射線同時併用療法と同等に得られるのか，また副作用が軽減されるかなどの臨床的に重要な点についての客観的評価はなされない現状で臨床現場に普及してきた。本研究では低用量化学療法（Low Dose PF）・放射線同時併用療法の設定を CDDP 4mg/m<sup>2</sup>/day，5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>/day として研究を計画し通常量化学療法（Standard PF）・放射線同時併用療法と比較して研究を行った。また放射線照射は 60Gy/30Fr/ 6W で行うこととした（根治照射量）。

D. 考察

本臨床研究は 2004 年 7 月 7 日に順天堂大学院内倫理委員会の承認を得てスタートした。しかし治療開始当初から根治線量の治療を行う症例が極めて少なく，大半の症例は 40Gy 照射後の評価で down-staging が得られており，患者さんの切除希望が強いためその後手術となり本研究の症例登録には未だ至っていない。

E. 結論

Low Dose PF・放射線同時併用療法の無作為化第Ⅱ／Ⅲ相試験が開始され症例の登録が開始可能となったが，瘻孔を形成していない症例で当初から split をおかない 60Gy の化学放射線治療を行う適格症例が極めて少なく問題である。

F 研究発表

1. 論文発表

梶山美明，鶴丸昌彦. 食道 sm 癌の治療—手術 VS 放射線化学療法. 外科 67 (5) : 518-523, 2005

2. 学会発表

Kajiyama Y, Okumura M, Isayama F et al. Weekly docetaxel (D) versus daily low dose cisplatin (P) / fluorouracil(F) as neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) in patients with advanced esophageal cancer. 41st ASCO Annual Meeting. Orland, USA 2005

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
（総括・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 辻仲利政 国立病院機構 大阪医療センター外科

研究要旨：進行食道がんに対する術前化学療法（ネダプラチン、アドリアマイシン、5-FU：NAF）の安全性と有効性を検討した。術前化学療法としてのNAFの有効性と安全性が確認された。

A. 研究目的

切除可能な進行食道がんの予後改善するために、術前化学療法の有用性が報告されている。術前化学療法は術後補助化学療法に比較して、治療完遂性と安全性に優れている。有効な化学療法を用いることにより奏効率と治癒切除率が向上して予後の改善が期待される。従来、5-FUとシスプラチンの組み合わせが術前化学療法として用いられてきたが、その有効性には限界があり、新たなレジメの開発が期待されてきた。私たちは再発進行食道がんを対象としてNAF療法のphase I/II試験を行って、推奨容量を決定して有効性を確認した。今回、術前化学療法としてNAF療法を用いて、その安全性と有効性を検証した。

B. 研究方法

前治療のない進行食道扁平上皮がん（T3-4もしくはN2）患者25例を対象として、術前2コースのNAF療法を施行した。推奨容量の検討により、ネダプラチン60mg/m<sup>2</sup> day1, アドリアマイシン30mg/m<sup>2</sup> day1, 5-FU700mg/m<sup>2</sup> day1-5を用いた。

25例の患者背景は、男/女：22/3、平均年齢：61歳（50-71）、進行度II/III/IV：2/13/10例、であった。

（倫理面への配慮）

研究計画は、当院IRBの審査を受け、登録に際しては、患者説明文を用いて説明し、書面での同意をいただいた。T4の可能性が高く切除可能かどうかの判定に苦しむケースおよび切除可能症例のうち術前療法を選択された患者を対象とした。

C. 研究結果

NAFの施行コース数は1/2コース：5/20例、NAFの有害事象は、Grade4好中球減少5例、Grade3口内炎2例であった。奏効度は、CR/PR/NC/PD：0/15/9/1例であり、奏効率は60%であった。根治切除度は、R0/1/2：15/8/2、病理学的進行度は、stageI/II/III/IVa：1/5/12/7例であった。病理学的治癒効果判定は、Grade0/1/2/3：8/12/5/0例であった。

術後合併症として、肺炎5例、気管損傷による再手術1例、原因不明の心停止1例であり、縫合不全および術後1ヶ月以内の手術関連死はなかった。

D. 考察

術前化学療法としてのNAF療法は、奏効率も高く、安全性も十分保証される。従来からのFPレジメに比較して、奏効率はより高く、安全性は同等である。また、術前放射線化学療法と比較すると奏効率とくにCRの割合では劣っているが、手術合併症の頻度は少ない。予後改善効果に関しては今後の検討課題であるが、NAFは現時点で利用可能な有効な術前化学療法の一つと考えられた。

E. 研究発表

1論文発表

平尾素宏、辻仲利政、藤谷和正：根治切除不能進行食道がんに対するNedaplatin/Adriamycin/5-FU (NAF)併用療法のPHASE I Study。癌と化学療法 32 (1) : 53-56, 2005

## 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 坪佐恭宏 静岡県立静岡がんセンター食道外科部長

研究要旨：食道がん治療成績の向上に有効な標準治療法を開発する目的で、「局所進行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」を平成 16 年から開始し、現在も進行中である。当センターからは平成 17 年度に 1 例の登録を行った。

### A. 研究目的

遠隔臓器転移のない、切除不能と判断される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 相試験を行う。

### 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維持してきた。

臨床診断により切除不能と診断された進行胸部食道がん症例を A 群（Standard Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法）と B 群（Low Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法）にランダム割り付けした。食道がんの診断・治療に関与する研究者によりカンファレンスを行い、各症例の適格性を判断した。

（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当センターの倫理委員会の承認も得て施行されている。本試験に関

係する全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

平成 17 年度は現在までに 1 例の登録であり、平成 16 年 4 月 7 日に IRB の承認を得て以来、合計 4 例の登録数となった。内訳は A 群 2 例、B 群 2 例であった。4 例全て規定のプロトコール治療は終了した。効果判定実施時期不遵守が 2 例に認められた。1 例に治療関連死（放射線性肺臓炎の増悪に伴う死亡）を認めた。

### D. 考察

当センターにおいて、食道がんの診断・治療に関与する研究者によるカンファレンスが有効に機能していることが確認された。

一部プロトコール不遵守が認められ、今後プロトコールの徹底を図る必要がある。また適格条件が厳しいため登録症例が順調には増加していない現状があり、適格条件の一部改変が行われる予定である。

## E. 結論

当センターにおける本研究の登録体制は整備維持されており、今年度は1例の登録を行った。登録例の増加のために一部適格条件の変更が行われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

佐藤 弘、坪佐 恭宏、伊藤 以知郎  
食道癌に対する根治目的放射線化学療法後のサルベージ手術後に早期再発した3例の検討 日本消化器外科学会雑誌 38 (1) : 25~30、2005

### 2. 学会発表

佐藤 弘、坪佐 恭宏  
食道癌の診療ガイドラインの問題点と展望  
第60回日本消化器外科学会総会 東京  
2005. 7. 20

## G. 知的所有権の取得状況

(以下、なし)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 研究報告書

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)  
(総括・分担) 研究報告書

## 食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

(主任又は分担) 研究者 多幾山 渉 広島市立安佐市民病院副院長

研究要旨 食道がんの治療法には外科手術、放射線治療、化学療法などがある。外科手術が標準治療と考えられてきたがそれ単独では満足な結果が得られていない。放射線は化学療法の併用による有効性が証明されているがどのような化学療法が優れているのか未だに証明されていない。本研究は最も有効な治療法を探索し確立することである。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

## A. 研究目的

食道がんの治療法には外科手術、放射線治療、化学療法などがある。単独治療より併用治療の有効性が高いことは証明されているが、最も適切な組み合わせは確立されていない。本研究は手術に併用する化学療法のタイミングと放射線治療に併用する標準的なFPと低用量FPの有効性を比較研究するものである。

## B. 研究方法

JCOG食道グループ加入の多施設で共通のプロトコールを作成し食道がんに有効な治療法を探索し、無作為化比較試験にてその有効性を現時点での標準治療と比較する。

(倫理面への配慮) 研究プロトコールはJCOGの倫理委員会と当院の倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

平成17年度はJCOG9907に2例の患者を登録した。JCOG0303は該当症例が無く登録できなかった。

## D. 考察

JCOG9907では該当患者のIC取得が出来なかった症例が増加し、2例の登録しかできなかった。登録症例はプロトコールどおり、治療を行い強い有害事象はなかった。JCOG0303は条件が厳しいため対象症例が全く無かったことが登録できなかった原因である。

## E. 結論

JCOG9907はプロトコールどおり実行可能である。JCOG0303は引き続き1例でも登録できるよう努力を続ける。

## G. 研究発表

K. Kondo, W. Takiyama, et al. Phase I Evaluation of Continuous 5-Fluorouracil Infusion Followed by Weekly Paclitaxel in Patients with Advanced or Recurrent Gastric Cancer. Jpn J Clin Oncol 35: 332-337, 2005.

N. Nagata, W. Takiyama, et al. Phase I Study of Paclitaxel and Cisplatin for Patients with Advanced or Recurrent Gastric Cancer. Hepato-Gastroenterology 52: 1905-1910, 2005.

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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		332-336	2005
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
H. Igaki, H. Kato, Y. Tachimori, et al	Surgery for clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus and the need for new strategies.	Br J Surg	92	1235-1240	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(5)	639-644	2005
H. Fujita, S. Sueyoshi, H. Yamana, et al	Esophagectomy: Is it Necessary after Chemoradiotherapy for a Locally Advanced T4 Esophageal Cancer? Prospective Nonrandomized Trial Comparing Chemoradiotherapy with Surgery versus without Surgery.	World J Surg	29	25-31	2005
T. Nakamura, K. Hayashi, M. Ota, et al	Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer.	Esophagus	2	123-128	2005
三浦 昭順、 永井 鑑、 河野 辰幸、 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	56(4)	336-342	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(2)	215-216	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K. Kondo, S. Yamasaki, Y. Shimada, et al	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	230-242	2005
M. Yano, T. Yasuda, H. Miyata, et al	Correlation Between Histological Effects on the Main Tumors and Nodal Status After Chemoradiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus.	J Surg Oncol	89	244-250	2005
M. Tahara, A. Ohtsu, S. Hironaka, et al	Clinical Impact of Criteria for Complete Response(CR) of Primary Site to Treatment of Esophageal Cancer.	Jpn J Clin Oncol	35(6)	316-323	2005
T. Yano, M. Manabu, A. Ohtsu,	Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer.	A Society for Gastrointestinal Endoscopy	62(1)	31-36	2005
S. Kosugi, T. Kanda, S. Nakagawa, et al	Efficacy and toxicity of fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin/ nedaplatin treatment as neoadjuvant chemotherapy for advanced esophageal carcinoma.	Scand J Gastroenterol	40	886-892	2005
平尾 素宏、 藤谷 和正、 辻仲 利政	根治切除不能進行食道癌に対する Nedaplatin/Adriamycin/5-FU (NAF) 併用療法のPhase I Study.	Jpn J Cancer Chemother	32(1)	53-56	2005
佐藤 弘、 坪佐 恭宏、 伊藤 以知郎	食道癌に対する根治目的放射線化学療法後のサルベージ手術後に早期再発した3例の検討.	日消外会誌	38(1)	25-30	2005

## 2

## 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

本邦におけるこれまでの固形がん治療、とくに消化器がん治療の多くは、外科的切除が第一選択とされ圧倒的に外科主導で行われてきた。治療困難ながんの一つである食道がん治療の領域でも、40有余年にわたり、開胸開腹という大きな侵襲を伴う外科的切除術を中心に展開されてきた。その結果、「外科手術によりどの程度進んだがんをどこまで治せるか」が比較的明確になった。最近、化学放射線併用療法などの非外科的治療の発達、普及に伴い、食道がん治療は著しく多様化し、治療選択肢も増え治療の個別化が急速に進んでいる。そのような状況の中で日本食道疾患研究会（現日本食道学会）が2002年12月に出版した“食道癌治療ガイドライン”<sup>1)</sup>では、通常行われている治療法として食道切除・再建、リンパ節郭清と、化学・放射線療法とが壁深達度T1b, T2, T3のいずれの範疇にも併記されている。その両者を標準治療と解釈するのは時期尚早であり問題があるが、かつてのように外科手術一辺倒ではなく両者が併記されるほどcontroversialになりつつある。本稿では現在進行型の化学放射線療法 vs. 外科的切除のcontroversyについて、これまでの臨床試験の成績などをふまえ進行度別に述べる。

## (1) 食道がんに対する非外科的治療の変遷

食道癌に対する放射線単独治療は、前述してきた外科手術第一選択というような状況の中で、年齢的条件や局所進行度条件などの理由による切除不能例を主な対象として行われてきた。したがって対象症例は高齢者や全身状態不良例が多く、その成績は全国集計の結果<sup>2)</sup> 5年局所制御率20%、5年生存率9.8%というように極めて不良であった。他のまとまった報告<sup>3)</sup>でも成

績は同様で、5生率9.0%、Stage IIで9.9%、Stage IIIでは2.6%と不良であった。

食道がんは他の消化器がんに比べ化学療法感受性が比較的良好であり、化学療法はこれまで進行食道がんに対し積極的に行われてきた。食道がん治療のなかで化学療法の位置づけは化療単独治療、手術補助化療、化学放射線併用療法の3者であるが、化療単独治療、補助化療の詳細は他項に委ねる。

食道がんに対する非外科的治療として、1980年代より欧米では放射線と化学療法を同時併用する化学放射線療法の臨床試験が積極的に行われて来た。A1-Sarrafら<sup>4)</sup>は、食道扁平上皮がんに対する化学放射線療法と放射線治療単独とのRCTを行い、放射線単独群に対して化学放射線療法群が生存期間中央値および5生率で有意に優れているとの結果を1997年に報告した。これらの科学的エビデンスを基に米国での実地医療のPattern of Care Study (PCS)<sup>5)</sup>においても、食道がん治療として根治目的の化学放射線療法が最も多く行われ、非外科的治療の標準治療となっている。

## (2) Stage別のcontroversy

## a. T4, M1lym食道がん治療のcontroversy

食道がん外科的切除例の治療成績は、専門施設での5年生存率で50%<sup>6)</sup>、全国登録調査<sup>7)</sup>では35%を越えるまでに向上してきている。しかしT4, M1lym（頸部リンパ節の一部や腹腔動脈周囲などの遠隔リンパ節転移例）などの局所進行食道がんでは腫瘍の完全切除が不可能であり、いわゆる姑息切除となる不完全切除例の予後は生存期間中央値は約6カ月、5年生存率は5~8%と極めて不良である。数%の治癒しか得られないにもかかわらず開胸開腹という過大な侵襲を加える外科手術は、遠隔成績と術後QOLを考慮すれば不完全切除に終わる症例に対する妥当な治療法とはいえない。忌避しなければならない。しかしこれら姑息切除