

200721007A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤 暢敏
平成20（2008）年3月

目 次

I. 総括研究報告	
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-----1	
安藤暢敏 (資料) JCOG0303 プロトコール概要	
II. 分担研究報告	
1. 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-----8	篠田雅幸
2. 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-----10	加藤健
3. 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-----12	清水秀昭
4. 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-----14	宇田川晴司
5. 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-----18	山名秀明
6. 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-----22	青山法夫
7. 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-----23	中村 努
8. 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-----24	河野辰幸
9. 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-----25	松原久裕
10. 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-----28	藪崎 裕
11. 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-----30	渡辺 剛
12. 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-----32	矢野雅彦
13. 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-----34	栗田 啓
14. 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-----35	三梨桂子
15. 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-----38	池田健一郎
16. 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-----40	北川雄光
17. 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-----43	幕内博康
18. 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-----47	池内駿之
19. 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-----49	神田達夫
20. 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-----51	辻仲利政
21. 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-----52	坪佐恭弘
22. 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-----55	多幾山 涉
23. 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-----56	藤 也寸志
24. 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-----58	高木正和

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表-----60

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷-----63

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 病院長 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あり、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。低用量シスプラチン/5-FU(FP)+放射線治療RTがそのやりやすさから本邦では広く採用されているが、その有効性・安全性の検証が必要である。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(JCOG0303)を2004年3月に開始した。症例集積の遅延に対し適格規準の緩和や、JCOG消化器がん内科グループから17施設の合流による参加施設数の増加などの対応策を講じ、07年2月末で登録84例と目標に近づいた。しかしこの時点で治療関連死亡が7例となったために症例登録を一時中止し、プロトコル改訂後の8月に再開した。08年3月に107例の登録となり、ランダム化第Ⅱ相部分の評価とその結果による第Ⅲ相試験への移行を次々回モニタリングの結果をもとに検討する予定である。

分担研究者

篠田 雅幸

愛知県がんセンター中央病院副院長

加藤 健

国立がんセンター中央病院第1領域外来部医長

清水 秀昭

栃木県立がんセンター副病院長

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・胃外科准教授

松原 久裕

千葉大学大学院先端応用外科教授

藪崎 裕

新潟県立がんセンター新潟病院外科部長

渡辺 剛

京都大学医学研究科腫瘍外科准教授

矢野 雅彦

大阪府立成人病センター消化器外科主任部長

栗田 啓

国立病院四国がんセンター外科統括診療部長

三梨 桂子

国立がんセンター東病院内視鏡部医長

池田 健一郎

岩手医科大学第1外科准教授

北川 雄光

慶應義塾大学外科教授

幕内 博康

東海大学医学部消化器外科教授

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

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副病院長

藤 也寸志

国立病院九州がんセンター消化器外科部長

高木 正和

静岡県立総合病院消化器センター核医学部長

A. 研究目的

本研究は、遠隔臓器転移を伴わ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例）を対象とし、従来行われてきた通常用量シスプラチン+5-FU(FP)+ 放射線療法(RT)と、そのやりやすさから本邦では広く使われている低用量 FP+RT とのランダム化第 II/III 相試験

(JCOG0303) を JCOG 食道がんグループ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(RT)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(RT)同時併用療法

Cisplatin 4mg/m²/day は連日照射前に 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、2 年集積、1 年追跡、1 群あたり 55 例で非劣性デザインにより検証し、低用量 FP+RT が通常用量 FP+RT に比べ有意に劣っている場合には第 III 相試験には進まない。非劣性が証明された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 5 年登録、1 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、「臨床研究に関する倫理指針」および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: JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

2004年3月に症例登録開始となったが、第II相登録終了予定の2006年3月での登録数は目標数の約半数(52例)で、予定ペースを大きく下回った。その要因の一つは、登録の適格規準が当初予想していたよりも厳しかったためである。例えば腫瘍占居部位が胸部上部食道の場合には、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。そこで放射線治療医との検討により、安全性に問題ない範囲で腫瘍口側縁が一部頸部食道にかかる場合も適格とした。

これらの適格規準緩和を含むプロトコル改訂を06年5月に行い、第II相部分の登録期間を2年から4年へ、従って第III相部分の登録期間

を5年から7年へ延長した。さらに症例登録促進の対策として、06年7月以降 JCOG消化器がん内科グループの13施設が徐々に合流し、全38施設で症例登録に努めて来た結果、07年2月末現在84例が登録された。この間に治療との因果関係を否定できない死亡が7例(放射線肺臓炎、食道・大動脈瘤による出血、食道・気管瘻、上部消化管出血、など)認められ、登録中止規定に該当したので、07年2月末にて登録を一時中止し、プロトコル改訂後の8月に再開した。08年3月に107例の登録となり、ランダム化第II相部分の評価とその結果に基づく第III相試験への移行を検討する時期に近づきつつある。

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レジメン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の投与方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。一方シスプラチン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亜致死傷害からの細胞修復阻害作用を示す。低用量FP・RT同時併用療法はすでにわが国の食道がん治療の現場に浸透し、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FP・RT同時併用療法を科学的に検証するために、ランダム化第II/III相試験を行うことになった。

症例集積遅延に対して登録期間の延長、適格

規準の緩和やJCOG消化器がん内科グループからの新規施設加入などの対策を講じてきた結果、2007年2月末現在84例（第II相部分目標；110例）登録された。しかしこの時点でのグループ検討の結果、プロトコール治療との因果関係が“possible”と考えられる治療関連死亡が7例みられ、プロトコール「15.1.2.有害事象の許容範囲」の「第II相部分（予定登録数110例）での治療関連死が4例となった時点で、最終的な治療関連死割合の点推定値が3%以上となることが明らかなたため、登録を即刻中止する。」という規定に基づき、登録中止を決定した。3%採用の参考としたJCOG9516より進行した症例を対象としている研究であり、3%を越えたとしても研究継続の妥当性が失われる訳ではないとの意見のもとにプロトコール改訂を行い、改訂後の8月に再開した。08年3月に107例の登録となり、次々回モニタリングの結果をもとにランダム化第II相部分を評価し、その結果により第III相試験への移行を判定する予定である。

E. 結論

低用量シスプラチン/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。登録促進策を講じた結果、ランダム化第II相部分の目標に到達しつつあったが、治療関連死亡のために登録の一時中止を余儀なくされた。プロトコール改訂後に登録を再開し、ランダム化第II相部分の評価とその結果に基づく第III相試験への移行を検討する時期に近づきつつある。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Nobutoshi Ando: Postoperative adjuvant therapy for completely resected esophageal cancer. *Difficult Decisions in Thoracic Surgery* (Mark Ferguson Ed.) 265-270, Springer, 2007
- (2) 竹内裕也、才川義明、安藤暢敏、他、胸部食道癌に対する根治的化学放射線療法後 salvage 手術の検討. *癌の臨床* 53 : 599-604, 2007

2. 学会発表

- (1) Nobutoshi Ando: Multimodal approach to esophageal cancer - Adjuvant therapy of esophageal cancer. *International Surgical Week 2007, Montreal August, 2007*
- (2) Nobutoshi Ando, et al JEOG/JCOG: A randomized trial of postoperative djuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *2008 ASCO-GI Symposium, Orlando January, 2008*

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

食道 LDPF・RT Phase II / III

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(案)

研究代表者

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 プロトコールコンセプト提出

2002年12月18日 プロトコールコンセプト承認

2004年2月20日 プロトコール承認

2004年4月23日 第1回プロトコール改訂

2004年12月24日 第2回プロトコール改訂

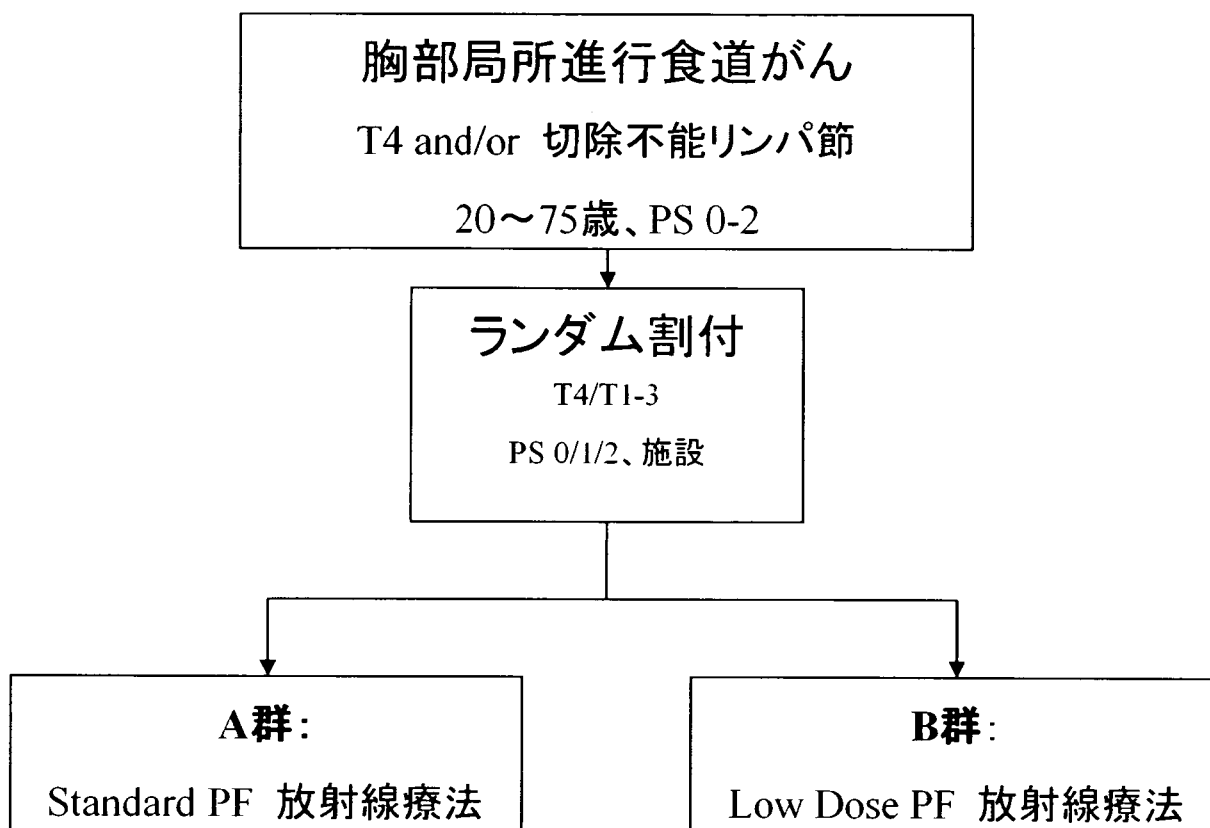
2005年3月31日 第3回プロトコール改訂

2006年11月27日 第4回プロトコール改訂

2007年7月25日 第5回プロトコール改訂

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) 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)

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（がん臨床研究事業研究事業） 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中央病院 副院長

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-FU・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。本研究の概要を示すとともに、平成 20 年 3 月 1 日までの進捗状況と研究遂行上の問題点について報告する。

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-FU・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を第Ⅱ相試験で評価した場合、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、Standard CDDP/5-FU との食道がん治療における位置づけも曖昧なものになってしまうため、基本的には第Ⅲ相試験が必要である。第Ⅱ相試験の結果を見たらうで第Ⅲ相試験を行なうという手続きを踏んだ場合は、研究が長期化するという問題が生ずる。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 なりうるかを明らかにする目的で、第Ⅱ相部分の結果次第で第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 より勝っているか、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、なおかつ終了時点でよ

り期待のもてる新しい治療方法が開発されていない場合には、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月の研究開始以降、平成18年2月の時点で年間登録ペースが予定の40%に止まっていた。そのため、症例集積促進のため以下の様な対策を立てて実施に移した。1) 今まで癌の口側端が完全に胸部食道に止まっている症例に限っていたが、頸部食道にわずかにかかっている症例も登録可能とした。2) JCOG0303に限り、JCOG消化器内科グループとJCOG食道がんグループ(JEOG)の合同研究とし、参加施設を41に増やして研究組織の拡大を図った。3) 研究期間を平成20年3月まで、2年間延長した。また、研究開始後4例の治療関連死が発生したため、平成19年2月24日をもって登録を中止、プロトコル改訂を行ない平成19年8月1日の登録を再開した。平成20年2月23日までに103例が登録されたが、の集積ペースは年40例前後と伸びている。

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でも、新たな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。

症例の集積について、平成20年3月末までに第Ⅱ相部分として110例に達することが目標と考えられていたが、検出力を考慮すると第Ⅱ相部分でおよそ150例の症例集積が必要であるとデータセンターから理解の修正が求められた。最近、DPCにより在院日数の短縮が要求され、治療スケジュールの調整が困難で登録に至らないなど、医療制度の変化が本研究の進捗に影響を与え始めている。しかし、本研究が開始されてから4年経過した現在、新しいpromisingな治療法の出現はみられないため、研究はこのまま継続して行く。組織拡大に伴った登録のペースは年間40例前後と早まってきたので、本研究の意義を見いださう第Ⅱ相部分は速やかに完遂したいと考えている。

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 加藤 健 国立がんセンター 第一領域外来部 胃科医師

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 20 年 3 月 7 日現在、当施設からは 15 症例 (全登録症例の 14%) 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うままに、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 15 症例が登録されている。

F. 健康危険情報

治療開始より治療関連を否定できない死亡症例を 3 例認めたため、H19.4 月より登録が一時中断されたが、その後、8 月より登録再開となった。その後治療関連死は認められていない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito Y, Kato K, et al. Endoscopic submucosal dissection of recurrent or residual superficial esophageal cancer after chemoradiotherapy. *Gastrointest Endosc.* 2008 Feb;67(2):355-9.
- 2) 加藤健、特集 ここまで進んだ消化器癌の化学療法 食道癌 *Mebio* 2007;24(5) 6-17
- 3) 加藤健、特集 Neoadjuvant therapy の適応と効用 I：食道癌 癌と化学療法 2007;34(10) 1543-8
- 4) 加藤健、食道がんの診断治療看護 化学療法、化学放射線療法 がん看護実践シリーズ 69-77, 81-87

2. 学会発表

- 1) Takahari D, Kato K, et al.; Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for Stage II, III(nonT4) squamous cell carcinoma of the esophagus ASCO-GI 2008
- 2) Minashi K, Kato K, et al; A phase II study of chemoradiotherapy in patients with stage II, III esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): JCOG trial (JCOG 9906). ASCO-GI 2008

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。2008 年 1 月現在、101 例が登録された。今年度は登録一時停止期間もあり、登録は 20 例であった。当センターでは登録例がなかった。

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、当センターの食道がん診療体制を整備し、倫理委員会（栃木県立がんセンター臨床研究審査委員会）で承認を得た後、症例登録を行っている。（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。

今までの研究結果から Cisplatin/5-FU の投与方法の確立ためのランダム化多施設共同研究が計画され、2004 年 4 月から開始された。グループとして 2008 年 1 月現在、101 例が登録された。この間、登録症例集積増加のために消化器内科グループより 17 施設が加わり、計 43 施設となった。2007 年 2 月 24 日に行なわれた班会議で安全性評価に基づいて決定された登録一時停止はプロトコル一部改訂を再審査された結

果、2008 年 8 月 1 日より登録再開となった。

当センターでは、この期間「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 10 例、適格 5 例であった。2005 年 1 月（A 群）、2006 年 10 月（B 群）および 2007 年 2 月（B 群）に計 3 例を登録したが、この 1 年間で登録例はなく、同意が得られなかった 1 例は、薬剤投与期間が短いという理由で標準治療 A 群に準じた治療を希望した。

D. 考察

グループ全体として登録進捗状況は遅れていたため、昨年度より消化器内科グループより 17 施設が加わり、計 43 施設となった。しかし、登録中止期間が約半年間あったため、全体の登録症例は 20 例が追加されたのみであった。

当センターにおける年間予定登録数は 1~2 例であるため、ほぼ予定通りの登録がなされていたが、今年度登録がなかった。外科・内科・放射線治療科などが参加した院内食道カンファレンスを行なっているため登録漏れ症例はないが、同意が得られなかった症例で 1 例あったため、IC 取得に関する検討がさらに必要と思われた。

E. 結論

今年度は登録一時停止期間もあり、グループ全体での登録症例の増加は少なかった。当センターの登録もなかった。来年度における予定登録数は半数に達した時点での中間解析を目標に登録症例の一層の増加が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuangi Fu, Hideaki Shimizu, et al.

Multimodality treatments for nodal relapse after endoscopic mucosal resection of a superficial esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy. 2007;39(7):669-71

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ともに広く行われている、5FU+CDDP 標準量間欠投与と少量連日投与の比較による標準的施行法の確立を目指し多施設共同研究を遂行している。予想外に症例の集積が困難であったが、ようやく第Ⅱ相部分の目標症例数に到達しつつある。この解析の結果、第Ⅲ相部分に進むことになる場合、症例集積を困難にしている状況について、再度検討の要がある。

A. 研究目的

食道がんに対する化学放射線同時併用療法 (CRT) の有効性が広く認識されるに従い、これをいかに手術と組み合わせるかについての検討が進んでいる。最近多くの薬剤が化学放射線療法における化学療法剤として試みられているが、放射線療法の効果を (相加的にではなく) 増強すると明らかに示されているのは、標準的化学療法としての PF (CDDP+5FU) 療法である。この PF 療法について、具体的投与方法として標準量 (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。

グループ全体の登録証例が 80 例の時点で 4 例の治療関連死亡があったことから 2007 年 2 月 24 日より一時登録中止となっていたが、第 5 回改定承認(有害事象許容範囲の変更)を経て、2007 年 8 月 1 日より登録再開。2008 年 1 月 31 日現在で、101 例の登録がなされており、第Ⅱ相部分の解析を開始する基準である 110 例までもうひと息のところまで来ている(第Ⅱ相部分解析の予定症例数は 150)。当院では、本年 2 月 11 日現在までの期間中の胸部食道癌入院症例 263 例中、局所進行食道癌は 19 例であり、そこから不適格例(主に Ce に明らかに及ぶ腫瘍)を除くと、IC の対象となるのは僅かに 3 例のみであり、これら 3 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 と SDPFCRT との客観的比較の重要性については本プロトコルの計画段階で充分認識されていると考えるが、本研究はその後かなり症例集積に困難を来している。この点につき考察する。

当院からの登録証例がないことについては、これまでも考察してきたように、遠隔臓器転移のない切除不能症例が、予想以上に少数であったこと、頸部食道浸潤例が対象に含まれるようになったが、T4 の主要な相手臓器である気管浸潤を伴う症例の多くは Ce が主病巣であり対象の条件よりはずれること、術前化学放射線療法により resectable とする可能性を秘めた症例が多いこと、たとえ more toxic でありリスクを伴うとしても根治を目指した systemic treatment である広い照射野と、より強力な化療の組み合わせを希望する患者の多いこと、などが原因としてあげられる。

他施設でも症例の登録が低調である理由は当院と余り変わらないであろうが、当院の特徴的な事項として、「たとえ more toxic でありリスクを伴うとしても根治を目指した systemic treatment であ

る広い照射野と、より強力な化療の組み合わせを希望する患者が多い」という点に付き、考察を試みたい。

当院で適格であった 3 症例はすべて上記の理由から IC の施行自体が出来なかった。これら 3 例のうち 1 例は long L の根治照射(SDPFCRT、照射野は食道学会分類の N2 領域相当)の後、追加化療を予定したが、これは全身状態より果たせず、CRT 開始後約 1 年で癌死している。もう 1 例は同様の N2 領域相当の照射野で LDPFCRT を行ない、その後内視鏡で CR 判定を得ながらさらに 2 回の SDPF 化学療法を行ない、治療開始より 2 年 2 ヶ月経過した現在、再発所見なく CR を保っている。もう 1 例は同様の照射野で LDPFCRT の前半を行ない、中間評価で効果不十分(PD ではない。SD)と判断して広範の併用化療を DCF に変更した。その後 PR 程度の効果を確認して DCF の追加化療を行ったが、その後再燃をみとめ、治療開始後 5 ヶ月を経過した現在、また異った regimen の化療を行なっている。

1 例目は本研究の取り決めのごとく臨床的に腫瘍の認められている部分だけに照射を行なっても、ほぼ同じ経過を辿ったことが推測できる。むしろ、照射野の限定により、より集中した化療を CRT の後も行なえていたかもしれない。第 2 例は本研究のプロトコルに従えば、CRT 終了後 CR 判定がなされたので(多くの患者では通常この時点で CR 判定をすることはできず、PR 判定であれば化療追加もプロトコル上容認されるのだが)、追加化療は行われていなかったと思われ、照射野の違いとともに、異った結果を生んでいたかも知れない。第 3 例は、本研究のプロトコルを厳密に適用していれば、効果不十分のまま CRT を根治量まで完遂していたであろう。

このような不完全な条件下での推論がそれ自体有効でないことは良く了解しているが、問題は、標準的放射線療法として、いわゆる「がんセンター東病院方式」が華々しく喧伝されている現在、インターネット等にアクセスできる患者が、本研究の治療計画に飽き足らず、より集中した治

療を望むのは自然なことのように感じる、と言う点である。75歳以下、PS0,1,2、重要臓器障害なし、という選択条件を満たす患者となればなおのことである。

E. 結論

食道がん集学治療において重要な役割を担う化学放射線同時併用療法において、5FU+CDDP標準量間欠投与と少量連日投与は、標準量間欠投与が標準とされるものの、ともに広く行われている。しかしその効果の比較はなされていない。これに可及的速やかに一定の結論を与え、今後の化学放射線療法の標準的施行法がいずれであることを示すべく、両者間の Randomized Phase II,III Trial を施行している。症例集積は予想外に難しく、漸く第II相部分の目標症例数に達しようとしている。これまでの経過から推論すると、今後第III相試験に進むことが決定された場合、今以上に症例集積に困難をきたすであろう。たとえばプロトコールにCRT後2回の化療追加を容認するような変更が出来ると、症例集積は少しく容易になるようにもうが、いかがであろうか。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shiozaki H, Fujiwara Y, Hirai T, Matsubara H, Mori M, Nakamura T, Nakanishi Y, Natsugoe S, Noguchi T, Ozawa S, Shimada Y, Udagawa H, Yamana H, Yano M, Yasuda T: Clinical significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative esophageal carcinoma : a multi-institutional study. *Esophagus* 4(1):35-39,2007

Fujita H, Aikou T, Tsurumaru M, Yoshida M, Shimoda T, Kawano T, Otsu A, Tachimori Y, Shimada Y, Udagawa H, Ozawa S, Matsubara H, Nemoto K: A new N category for cancer in the esophagogastric junction based on lymph node compartments. *Esophagus* 4:103-110,2007

Udagawa H, Ueno M, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Mine S, Ehara K, Tsurumaru M: Surgical treatment of superficial esophageal cancer, its result and perspective. *Esophagus* 4(4):155-158,2007

Udagawa H, Akiyama H, RM Kirk: Oesophageal cancer in ESSENTIAL GENERAL SURGICAL OPERATIONS, RM.Kirk, MC Winslet ed, Churchill Livingstone,2007, pp131-134

堤謙二, 宇田川晴司, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 江原一尚, 鶴丸昌彦: 進行食道癌における補助化学療法 の 現 状 と 問 題 点 . 癌 の 臨 床 53(1):11-16,2007

宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 江原一尚: 食道外科におけるインフォームド・コンセントと医療安全対策. 臨床外科 62(2):169-173,2007

堤謙二, 宇田川晴司: 食道癌に対する外来化学療法. 臨床外科 62(5):631-636,2007

宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 江原一尚, 河野匡, 鶴丸昌彦: 癌治療切除術後サーベイランスの意義と問題点 4.食道癌. 日本外科学会雑誌 108(3):116-119,2007

飯塚敏郎, 上野正紀, 菊池大輔, 河野孝一郎, 野口知子, 大塚隆文, 水野英雄, 布袋屋修, 橋本光代, 矢作直久: 食道癌 ESD と適応拡大を目指した m3-sm1 症例の取り扱い消化器内視鏡. 19(5):671-678,2007

堤謙二, 宇田川晴司: 食道癌に対する集学的治療. 外科治療 97(4):413-414,2007

江原一尚, 堤謙二, 宇田川晴司, 田中慶太, 成瀬好洋, 竹井亮二: 大動脈浸潤食道癌の集学的治療中に発症した大動脈食道瘻に対して予防的大動脈ストククラフトが有用であった 1 例. 手術 2007,1965-1970,2007

2. 学会発表

飯塚敏郎, 上野正紀, 布袋屋修, 矢作直久: 早期食道癌の適切な治療を行うための内視鏡切除と M3-SM1 癌の治療方針. 61, 日本食道学会学術集

会, 2007, 6, 21

宇田川晴司, 上野正紀, 堤謙二, 木ノ下義宏, 峯真司, 江原一尚: 胸腔鏡下食道癌根治術: 開胸術と同等の郭清度と en bloc 手術実現の要点. 61, 日本食道学会学術集会, 2007, 6, 22

江原一尚, 堤謙二, 峯真司, 上野正紀, 木ノ下義宏, 宇田川晴司: 予防的大動脈ステントを併用した大動脈浸潤食道癌に対する根治的放射線療法. 61, 日本食道学会学術集会, 2007, 6, 22

高橋剛, 上野正紀, 宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 峯真司, 江原一尚, 矢作直久, 大橋健一, 島岡俊治: 非浸潤型 m3 食道癌 ESD 後のリンパ節再発を認めた 1 例. 61, 日本食道学会学術集会, 2007, 6, 22

佐藤力弥, 上野正紀, 宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 峯真司, 江原一尚: 食道癌術後に挙上胃活動性潰瘍を発症した 6 例の臨床的検討. 61, 日本食道学会学術集会, 2007, 6, 22

堤謙二, 宇田川晴司, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 江原一尚, 鶴丸昌彦: 食道表在癌の深達度別リンパ節転移の検討による縮小手術の可能性. 61, 日本食道学会学術集会, 2007, 6, 22

堤謙二, 宇田川晴司, 木ノ下義宏, 上野正紀, 峯真司, 江原一尚, 橋本雅司, 澤田壽仁, 渡邊五朗, 鶴丸昌彦: 表在食道癌に対する 3 領域リンパ節郭清の再評価. 62, 日本消化器外科学会定期学術総会, 2007, 7, 19

宇田川晴司, 堤謙二, 峯真司, 木ノ下義宏, 上野正紀, 江原一尚: 食道切除後、後縦隔経路再建挙上胃に発生した進行癌に対する手術. 62, 日本消化器外科学会定期学術総会, 2007, 7, 20

木ノ下義宏, 宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 峯真司, 江原一尚: 高齢者食道癌に対する 3 領域郭清を伴う食道切除術の術後合併症から見た妥当性. 62, 日本消化器外科学会定期学術総会, 2007, 7, 19

峯真司, 宇田川晴司, 江原一尚, 上野正紀, 木ノ下義宏, 堤謙二, 橋本雅司, 澤田壽仁, 渡邊五朗, 鶴丸昌彦: 食道癌手術における結腸再建の検討. 62, 日本消化器外科学会定期学術総会, 2007, 7, 19

宇田川晴司: デイバートセッション 1-1 手術か非手術か: 食

道癌 手術の立場から. 45, 日本癌治療学会総会, 2007, 10, 24

奥田逸子, 山瀬裕美, 小川茂, 河野匡, 宇田川晴司: 食道癌および肺癌の手術に対する術前画像支援・MDCT 評価における分離肺換気麻酔の気管支チューブの選択. 60, 日本胸部外科学会, 2007, 10, 18

山瀬裕美, 奥田逸子, 宇田川晴司: 食道癌根治術の分離肺換気にはどのチューブが最良か? 60, 日本胸部外科学会, 2007, 10, 18

上野正紀, 宇田川晴司, 堤謙二, 木ノ下義宏, 峯真司, 江原一尚, 山口剛, 森山仁, 横山剛, 的場周一郎, 松田正道, 橋本雅司, 澤田壽仁, 渡邊五朗, 丸野廣大: 食道癌に対する Sentinel Node Navigation Surgery—SN 同定の新たな工夫. 69, 日本臨床外科学会総会, 2007, 11, 29

宇田川晴司, 上野正紀, 堤謙二, 木ノ下義宏, 峯真司, 江原一尚, 山口剛, 橋本雅司, 澤田壽仁, 渡邊五朗: 根治性の高い鏡視下食道癌手術を行うための留意点. 69, 日本臨床外科学会総会, 2007, 11, 29

稲田涼, 木ノ下義宏, 宇田川晴司, 堤謙二, 上野正紀, 峯真司, 江原一尚, 山口剛, 橋本雅司, 澤田壽仁, 渡邊五朗, 大橋健一: 食道癌切除後遺残食道に発生した Barrett 食道癌の一例. 69, 日本臨床外科学会総会, 2007, 11, 29