

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てJCOG承認を得て、平成16年4月30日に当施設のIRB/IECの承認も受けた。当該臨床試験のprimary endpointは、overall survival (OS)で、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第II相無作為比較試験から開始し、第III相試験への移行は、低用量使用が非劣勢であることが判定されて決定する。現在までに、当施設では4例の登録を終了したが、第III相試験への移行までにはあと少しの症例集積が必要である。

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とした無作為第II/III相比較試験を実施し、非劣勢試験で有用性を科学的に評価する。

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 内視鏡生検組織診断で食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれか）である。
 - ② 食道造影にて、腫瘍が胸部食道(Te)に限局する切除不能なT4症例で、画像診断によって、原発巣の肛門側端が食道・胃接合部を越えない。
 - ③ 放射線治療担当医による登録前コンサルテーションにて根治的放射線治療が可能と判断される。
 - ④ 登録前のCTと触診で切除不能と診断される。
 - ⑤ 登録前の画像診断で遠隔リンパ節転移（Utでの#101と#104、Mt、または#9、Ltでの#9）以外の遠隔臓器転移、食道気道瘻、食道縦隔瘻のいずれも認めない
 - ⑥ 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。
 - ⑦ PS(ECOG)が0, 1, 2のいずれかである。
 - ⑧ 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前治療がない。
 - ⑨ 下記のすべての条件を満たす。
WBC>=4000/ μ l, Hb>=10 g/dl, PLT>=100,000/ μ l, T.B.=<1.2 mg/dl and GOT/GPT=<ULN \times 2, CCR=>60ml/min/body, PaO₂>=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。
- 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、2Gy/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、2 Gy/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2 cm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した。また、登録例80例のうち4例に治療関連死亡が発生し、プロトコルに従った効果安全性委員会に報告により平成19年2月24日より登録が一時中止され、第5回改定承認を経て同年8月1日に登録が再開された。

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20年2月15日までの間に入院した胸部食道癌患者総数は296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57例(19.3%)で、本プロトコル適格例は13例(4.4%)であった。これら適格例中9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4例にInformed consentを行い、4例(67%)に試験参加の同意が得られ、JCOGデータセンター登録によりA群 (standard dose)2例とB群(low dose)2例に割り付けられた。A群2例中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。B群の2例はいずれもプロトコル治療が完了した。本試験に登録した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。また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。3例目と4例目は重篤な有害事象はみられず、当試験を完遂した。治療効果は、3例が部分奏効(PR)を示したが、1例目は原病死し、2例目は肺転移により死亡、3例目は食道瘻を形成してステント挿入を施行したが原病死し、最後の4例目も昨年癌死した。

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すぎず、化学療法のレジメンも一定したものではなく、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を無作為比較試験によって科学的に検証し、エビデンス・レベルの高い臨床試験結果を公表することで、より良い医療が実施されるべきである。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、わが国では食道癌治療の主体を担ってきた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。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利点から、切除可能食道癌にまでその適応が拡大されており、放射線治療とCDDP+5-FUの化学療法を併用した治療の頻度は急激に増加しており、外科医としては、化学放射線治療で治療

に至らない患者の救済手術が増加しており、救済手術の安全性と効果についての臨床試験が必要と思われる。

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、臓器転移を伴わない第IV期胸部食道癌の対象症例は当施設では5%以下であり、症例集積に苦慮している。また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. Nagamatsu Y, Maeshiro K, Kashihara M, Iwasaki Y, Shima I, Yamana H, Shirouzu K: Selection of pulmonaru resection procedures to avoid postoperative complications. Surg Today 37(3): 202-206, 2007.

2. Shiozaki H, Fujiwara Y, Hirai T, Matsubara H, Mori M, Nakamura T, Nakanishi Y, Natsugoe S, Noguchi T, Ozawa S, Shimada Y, Udagawa S, 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.

3. Tanaka T, Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka Y, Sasahara H, Nori N, Nagano T, Yamana H, Shirouzu K: Second-line combination chemotherapy with docetaxel for cisplatin-pretreated refractory metastatic esophageal cancer: A preliminary

report of initial experience. Chemotherapy 53(6): 449-453, 2007.

4. Nagamatsu Y, Maeshiro K, Kimura NY, Nishi T, Shima I, Yamana H, Shirouzu K: Long-term recovery of exercise capacity and pulmonary function after lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 134(5): 1273-1278, 2007.

2. 学会発表

2-1. 海外学会発表(口頭・ポスター発表)

1. U. Toh, T. Fujii, S. Takamori, M. Fukunaga, E. Ogo, N. Seki, H. Yamana, K. Shirouzu, : Combination of gemcitabine and adoptive cell therapy of autologous anti-tumor CTL induces clinical activities in patients with refractory lung cancer. 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (2007. 6. 1-5, Chicago)

2-2. 国内学会発表

1. 唐 宇飛、藤井輝彦、矢原敏郎、横山吾郎、中川志乃、山名秀明、白水和雄：分子標的治療薬と細胞免疫療法による化学療法耐性乳癌と肺癌の集学的治療。第107回日本外科学会定期学術集会 (2007. 4. 11-13、大阪)

2. 永野剛志、田中寿明、末吉 晋、田中優一、笹原弘子、森 直樹、津福達二、藤田博正、山名秀明、白水和雄：gap junctionによる細胞間コミュニケーションが食道癌細胞のdocetaxel感受性に与える影響。第107回日本外科学会定期学術集会 (2007. 4. 11-13、大阪)

3. 笹富輝男、石橋生哉、唐 宇飛、的野敬子、赤木由人、緒方 裕、山名秀明、伊東恭悟、白水和雄：術後高度再発大腸癌症例における免疫化学療法。第107回日本外科学会定期学術集会 (2007. 4. 11-13、大阪)

4. 田中寿明、末吉 晋、田中優一、笹原弘子、森直樹、津福達二、山名秀明、藤田博正、白水和雄：食道癌に対する根治的放射線治療後のサルベージ手術の意義と問題点。第107回日本外科学会定期学術集会 (2007. 4. 11-13、大阪)

5. 末吉 晋、田中寿明、田中優一、笹原弘子、森直樹、津福達二、山名秀明、藤田博正、白水和雄：術前リスク合併食道癌症例に対する胸部食道癌手術。第107回日本外科学会定期学術集会 (2007. 4. 11-13、

大阪)

6. 田中寿明、末吉 晋、田中優一、森 直樹、津福達二、山名秀明、白水和雄、藤田博正：Stage II/I II食道癌の外科治療成績。第61回日本食道学会学術集会 (2007. 6. 21-22、横浜)

7. 森 直樹、末吉 晋、田中寿明、田中優一、津福達二、山名秀明、白水和雄、藤田博正、坂本照夫：特発性食道破裂の検討。第61回日本食道学会学術集会 (2007. 6. 21-22、横浜)

8. 森 直樹、藤田博正、末吉 晋、田中寿明、田中優一、津福達二、山名秀明、白水和雄：食道癌術後の胃食道逆流症および胃管潰瘍と胃管内酸度の関連についての検討。第62回日本消化器外科学会定期学術総会 (2007. 7. 18-20、東京)

9. 田中寿明、藤田博正、末吉 晋、田中優一、森直樹、津福達二、山名秀明、白水和雄：胸部食道癌手術における3領域リンパ節郭清の意義。第62回日本消化器外科学会定期学術総会 (2007. 7. 18-20、東京)

10. Mine T, Matuseda S, Loannides CG, Chang DZ, Shirouzu K, Yamana H, Itoh K: Elomintion of c cancer stem cells in drug-resistance by Notch a nd Numb-peptide activatred T cells. 第65回日本癌学会学術総会 (2007. 10. 4-7, 横浜)

11. Nagano T, Tanaka T, Yamana H, Fujita H, Sh irouzu K: Gap junctional intracellular communi cation enhances the cytotoxic effect docetaxel in esophageal cancer cells. 第65回日本癌学会学術総会 (2007. 10. 4-7, 横浜)

12. Basaki Y, FujiiT, Nakano K, Shirouzu K, Ya mana H, Nishio K, KohnoK, Ono M, Kuwano M: Ass ociation of nuclear YB-1 localization with HER 2, ER alfa and CXCR4 expression in human breas t cancer. 第65回日本癌学会学術総会 (2007. 10. 4-7, 横浜)

13. 田中寿明、藤田博正、田中優一、的野 吾、津福達二、山名秀明、末吉 晋、白水和雄：進行食道癌の治療戦略。第69回日本臨床外科学会総会 (2007. 11. 29-12. 1, 横浜)

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/5-FU・放射線同時併用療法の成績を、ランダム化第II/III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

Cisplatin/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Cisplatin）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

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て、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～2008年2月15日まで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ICの得られた1例はランダム化第II/III相試験に登録し低容量FPのプロトコールに従い、放射線同時併用療法を施行した。治療後2年余経った平成19年3月15日現在、CRを継続中。もう1例はICが得られず、希望により低容量FP・放射線同時併用療法を施行した。3ヶ月後原病死。

D. 考察

ICが得られなかった理由は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。比較対照試験を分かりやすく説明する必要がある。

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に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

高田 賢、南出純二、太田喜洋、青山法夫：食道癌術後再発症例に対する化学療法の有効性。第61回日本食道学会学術集会シンポジウム4-10，2007年6月22日，横浜。

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。

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 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放射線療法が行われているが、化学療法との併用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を行っている。治療関連とみられる死亡がみられ登録が一時中断した。当科では3例に同意が得られ治療終了し、さらなる症例の集積中である。

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。通常量のCisplatin, 5-FUによる化学放射線療法とランダム化の比較試験である第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、承認が得られた。現在まで3例を登録し、通常量に1例低用量に2例割り振られた。3例ともに治療後完全寛解(CR)とならず再燃し死亡した。

D. 考察

年齢制限などのほか頸部食道への浸潤・例や頸部・腹部にリンパ節転移のある症例は除外されるなど適格基準が厳しく

登録が意外に難しい。また、今年度は治療関連死亡とされる症例が多くでたことにより規約改定のため登録が一時期できない事態となった。これは有害事象の定義の問題もある。しかし、目標症例数は達成される見通しである。当院から登録した症例に関してはいずれも原病死であり、治療関連死亡ではなかった。効果判定は完全寛解(CR)でなく、不完全奏効/安定(IR/SD)であった。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) 中村 努ほか：食道癌における初期治療としての根治的放射線療法。癌の臨床 53:43-47, 2007

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 課題番号 H17-がん臨床-007

分担研究者 河野辰幸 東京医科歯科大学 外科

研究要旨 切除不能と判断した局所進行（T4M0）胸部食道癌に対するLow dose PF・放射線同時併用療法の効果と安全性を標準治療であるStandard PF・放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験により評価することで、その臨床的意義が明らかとなる。

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。

A. 研究目的

局所進行胸部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(PF)・放射線同時併用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PF・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った。

C. 研究結果

低容量PF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PF・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

E. 結論

低容量PF・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PF・放射線治療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
なし。
2. 学会発表

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
特記事項なし。

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教授

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。登録した2名は治療を終了し外来通院中であり、各療法1名ずつであり両者とも生存中である。

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が十分でなく、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。また、T4 食道癌に限った手術例の解析では血管侵襲とリンパ節郭清個数および術後合併症が多変量解析にて予後因子であった。頸部食道癌では気管合併切除を積極的に施行、喉頭温存を図った症例より予後良好であった。喉頭温存は QOL の面で優れるが予後の面からは現状では満足すべき結果が得られていない。

根治線量照射後の Salvage 手術に関しては手術死亡を現在まで認めておらず5年生存率は 32.8%、同時期の非切除症例の1年生存率が9.0%であることを考慮すると大変有意な治療である。しかしながら、手術後の再発例の検討では再発例のほとんどがn(+)の症例であり、またその多くは6か月以内の再発であった。再発形式の検討では遠隔転移が有意に増加していた。再発を認めない症例においても他病死ながらも ARDS ならびに心のうたんと化学放射線治療との関連が否定できない病因で亡くなっており、Salvage 手術の適応に関しては特にリンパ節転移が手術時に疑われる場合は慎重に決定する必要があると考えられた。今後も症例を重ね、検討を要する。

当科における IRB 承認後の胸部食道癌入院症例は344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64例であった。このうち、不適格基準に該当する症例についての該当項目は腫瘍が胸部に限局していない症例21例、食道気管瘻、食道縦隔瘻を形成8例、75歳以上9例、検査値の異常7例を認め、文書による同意能力が無しも1例に認めた(重複例を含む)。結果的に適格症例11例であったが治療による縮小効果が得られ、40Gy 終了時に切除可能な場合、術前化学放射線治療として切除を希望した症例および治療関連死亡の定義を厳格化したための増加による臨床研究登録一次停止期間を含め8名に文書による説明同意を行わなかった。文書による説明同意を3名に行い、臨床研究参加を拒絶する1例を認めたが残りの2例については同意を得られ当試験に登録した。1例が標準治療群、1例が低用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。現在、両名とも生存、晩期合併症も認めず外来通院中である。両名とも現在まで Salvage 手術を施行していない。

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率はバイアスカかり誤差が多く、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 手術は手術死亡を認めておらず安全に施行可能ではあるが、アンケート調査では3倍の合併症発生率を認めること、術前未治療例に比し有意に遠隔転移が増加していること、切除時リンパ節転移陽性症例ではほとんどの症例が術後6か月以内に死亡していることから、今後切除後の遠隔転移の制御、症例の選択が課題である。また、切除時に癌遺残を認めないようにするため画像診断は極めて重要である。さらに当科での切除不能食道癌への p53 遺伝子治療臨床研究の結果や分子生物学的検討において新たな癌抑制遺伝子 Prdx1 やヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の有用性が確認できており、標準治療へ導入すべく臨床研究を進めていく。

IRB 承認後の食道癌症例344例中64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11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、気管・縦隔への瘻孔形成例が比較的多かった。治療後の早期死亡例も少なくなく、登録が一次中止となっていた現状もあり、大変進行した症例を対象とする臨床試験の難しさに直面している。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、また両治療法とも生存中であるため、今後さらなる症例の集積を積極的に目指していきたい。

E. 結語

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、JCOG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。一時登録停止期間があったが登録再開し、今後も症例登録を続ける。さらなる予後改善に新しい分子治療の導入も考慮すべき課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Matsubara, H. Salvage surgery for esophageal carcinoma after definitive chemoradiation therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 13(5):293-295,2007.
- ・ Uno T, Isobe K, Kawakami H, Ueno N, Shimada H, Matsubara H, et al. Concurrent chemoradiation for patients with squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. *Dis Esophagus*. 20(1):12-8, 2007.
- ・ Shimada H, Shiratori T, Okazumi S, Matsubara H, et al. Have surgical outcomes of pathologic T4

esophageal squamous cell carcinoma really improved?

Analysis of 268 cases during 45 years of experience. J Am Coll Surg. 206(1):48-56,2008.

・松原久裕:食道癌に対する術前予定化学放射線治療手術症例と根治照射後 Salvage 手術症例からみた化学放射線治療の位置づけ. 消化器科 44(4):363-367,2007.

・松原久裕, 阿久津泰典, 落合武徳:胸部食道癌における集学的治療の展開. 癌の臨床 53(1):37-42,2007.

・松原久裕, 阿久津泰典:術後再発からみた食道癌根治照射後 salvage 手術の意義. 癌の臨床 53(10):631-634,2007.

・首藤潔彦, 岡住慎一, 松原久裕:食道・胃癌 食道癌治療成績向上のための画像診断の進歩. 癌と化学療法 34(9):1375-1378,2007.

2. 学会発表

・松原久裕, 阿久津泰典, 岡住慎一, ほか(2007) シンポジウム 食道癌根治的放射線療法における salvage 手術の意義 術後再発からみた食道癌根治照射後 Salvage 手術の意義. 第107回日本外科学会定期学術集会(日外会誌:108(2)93,2007.)

・松原久裕, 阿久津泰典, 星野敢, ほか(2007) シンポジウム 消化器癌の発生機序から見た治療戦略—消化管癌 消化管癌 癌抑制遺伝子・エピジェネティクス・細胞内分子移動制御による食道癌分子治療の開発. 第62回日本消化器外科学会総会(日本消化器外科学会雑誌:40(7)1002,2007)

・松原久裕, 阿久津泰典, 岡住慎一, ほか(2007) ワークショップ 再発消化管癌に対する治療 1. 上部消化管 再発食道癌に対する治療. 第45回日本癌治療学会総会(日本癌治療学会誌 42(2)281,2007)

・松原久裕, 阿久津泰典, 岡住慎一, ほか(2007) 頸部食道癌に対する外科治療戦略. 第59回日本気管食道科学会学術講演会

G. 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（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考えられる。

A. 研究目的

遠隔臓器転移例を除いた切除不能進行食道がんに対する低用量化学療法放射線同時併用の有用性を評価するため通常用量化学療法放射線同時併用療法とのランダム第 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, day 29)、5-FU 700mg/m²(day1~4, Day 29~32) B 群 CDDP 4mg/m²div (5 日間/週×6 週)、5-FU200mg/m²/day div (5 日間/週×6 週) であり。放射線治療は A、B 群とも 60Gy/30fr/6w (5 日間/週×6 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-Dose FP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-Dose FP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 II 相試験を当初計画していた。しかし、この場合 Low-Dose FP放射線療法は治療選択の一つにはなりうるが、第 II 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、JCOG 9516) との位置付けも曖昧なものになるので第 III 相試験が必要となる。第 II 相試験の結果を見ただけで第 III 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 III 相試験には進まないで、現実には Low-Dose FP.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-Dose FP.放射線療法が第 III 相試験の arm となりうるかを明らかにする目的で JCOG 9516 を対照とした無作為化第 II 相試験を計画した。第 II 相試験の段階で Low-Dose FP.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-Dose FP.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 III 相試験への移行を考慮している。Low-Dose FP.放射線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。

D. 考察

Low-Dose FP.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-Dose FP.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-Dose FP.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-Dose FP.放射線療法を否定する重要な知見となるとともにエビデンスを得ないで一つの治療様式が普及する危険性に対し警告を鳴らすことになる。さらに、治療効果における非劣性が証明された場合には、新たな治療様式を獲得したこととなり、安全性の面から Standard FP.放射線療法との適応の相違が明確になれば、食道がん治療の個別化へとつながる。したがって、いずれの結果ができた場合でも、これまで曖昧であった Low-Dose FP.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

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られる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 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の検討
第 56 回日本食道疾患研究会 2002 年 6 月 27 日 広島

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

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 渡辺 剛 京都大学外科 准教授

研究要旨

ランダム化第 II 相 / III 相試験によ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比較試験に、放射線科、消化器内科と共に参加し、プロトコール適応症例を積極的に登録している。

A. 研究目的

食道がん cStageII/III に関しては、JCOG9907 にて術前化学療法の有効性が示され、新たなエビデンスが確立した。局所進行がんの cStageIV 食道がんは予後不良ではあり、標準治療の確立が求められている。JCOG0303 は、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効果と副作用を比較検討することを目的とし、現在、症例登録中である。この結果により、局所進行食道がんにたいする標準治療方針の確立が期待される。

B. 研究方法

2007 年 4 月より、京大病院においては、外科、消化器内科、放射線科との食道がんのための合同外来を開始し、また、耳鼻科を加えた頭頸部・食道カンファレンスを立ち上げた。それにより、京大病院を受診した全ての食道がん症例の把握が可能となり、また、頭頸部との重複がん症例においても総合治療戦略を計画することが可能となった。臨床試験も、複数科のチェックにより、適格症例の見落としをなくし、患者に対して積極的な臨床試験の提示が可能となった。JCOG0303 への症例の登録を行い、研究の推進を図る。

C. 研究結果

平成 16 年 4 月に IRB の承認を得て以来、JCOG0303 に平成 19 年は 1 例を登録し、現在まで合計 5 例登録した。3 例は増悪のためにプロトコール治療中止となったが、2 例は治療を完遂している。

D. 考察

京大病院を受診した食道がん患者をすべて把握することで、JCOG0303 の T4 適格症例全員に対して臨床試験の提示が可能となった。消化器内科・放射線科での治療を行うことで、効率よく治療が行えるようになった。研究の速やかな登録目標への達成は、進行食道がん治療の新たな治療指針の樹立に寄与できると思われた。

E. 結論

引き続き、京大病院全体として、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比較試験（JCOG0303）に継続参加する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T, Shimada Y, Watanabe G, Kitano T, Misawa A, Ishiguro H, Yoshikawa K, Yanagihara K, Teramukai S, Mitsumori M, Chiba T, Sakai Y, Fukushima M. Retrospective analysis of 27 consecutive patients

treated with docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen for advanced esophageal cancer.

Int J Clin Oncol. 2007 Jun;12(3):224-7.

- 2) Yoshimoto T, Takahashi M, Nagayama S, Watanabe G, Shimada Y, Sakasi Y, Kubo H. RNA mutations of prox1 detected in human esophageal cancer cells by the shifted termination assay. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Jul 27;359(2):258-62.
- 3) Kaganoi J, Watanabe G, Okabe M, Nagatani S, Kawabe A, Shimada Y, Imamura M, Sakai Y. STAT1 activation-induced apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma cells in vivo. Ann Surg Oncol. 2007 Apr;14(4):1405-15.

2. 学会発表

- 1) 渡辺剛、伊丹淳、近藤正人、井上立崇、川村純一郎、野村明成、岡部寛、長谷川 傑、佐藤誠二、坂井義治 食道癌の放射線治療後の予後因子から検討したサルベージ手術の適応
- 2) 伊丹淳、渡辺剛、近藤正人、井上立崇、川村純一郎、野村明成、長山聡、長谷川傑、岡部寛、佐藤誠二、坂井義治 郭清と温存の両立をめざした胸腔鏡下胸部食道切除術
第107回日本外科学会定期学術集会、2006. 4. 11-4. 13、大阪
- 3) 渡辺剛、伊丹淳、近藤正人、川村純一郎、野村明成、長山聡、長谷川傑、岡部寛、佐藤誠二、坂井義治 食道癌におけるサルベージ治療の現状と適応
第62回日本消化器外科学会定期学術総会、2006. 7. 18-20、東京
- 4) 伊丹淳、近藤正人、渡辺剛、坂井義治、

佐藤誠二、長谷川傑、長山聡、野村明成、川村純一郎 食道癌に対する内視鏡手術の普及のために

第62回日本消化器外科学会定期学術総会、2006. 7. 18-20、東京

- 5) 渡辺剛、伊丹淳、近藤正人、井上立崇、田中英治、森由紀子、川村純一郎、野村明成、長山聡、岡部寛、佐藤誠二、坂井義治 cStageII/III 胸部食道癌におけるサルベージ手術の意義
第69回日本臨床外科学会総会、2007. 11. 29-12. 1 横浜
- 6) 渡辺剛、伊丹淳、田中英治、森由紀子、川村純一郎、野村明成、長山聡、岡部寛、佐藤誠二、坂井義治 食道癌における FDG-PET によるリンパ節転移診断能とその問題点
第69回日本臨床外科学会総会、2007. 11. 29-12. 1 横浜
- 7) 伊丹淳、近藤正人、渡辺剛、佐藤誠二、岡部寛、長山聡、野村明成、川村純一郎、中右雅之、田中英治、森由紀子、坂井義治 胸腔鏡下食道切除術—手術手技とその工夫—
第69回日本臨床外科学会総会、2007. 11. 29-12. 1 横浜
- 8) 渡辺剛、伊丹淳、近藤正人、井上立崇、川村純一郎、野村明成、長山聡、岡部寛、長谷川傑、佐藤誠二、坂井義治 胸部食道癌 cStageII/III、私なら手術を選ぶ
第61回日本食道学会学術集会、2007. 6. 21-6. 22、横浜

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）
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 矢野雅彦 大阪府立成人病センター 消化器外科 主任部長

研究要旨

一般的に、他臓器浸潤を伴う第Ⅳ期食道癌に対する治療としては、手術適応はなく化学放射線療法が選択される。化学放射線療法に用いる併用抗癌剤に関しては、5FU と Cisplatin が key drug として使用されることが多いが、これまで標準的投与方法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検証することの意義は大きい。当施設において倫理委員会の承認を得て、現在多施設共同のランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を継続中である。

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に準じて短時間で投与方法（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急に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。

F.研究発表

1. 論文発表

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

2) Nakamura M, Kido Y, Hosoya Y, Yano M, Nagai H, Monden M. Postoperative Gastrointestinal Dysfunction after 2-field Versus 3-field Lymph Node Dissection in

Patients with Esophageal Cancer. Surg Today. 37(5):
379-82, 2007.

3) 矢野雅彦、高地耕、本告正明、岸健太郎、宮代勲、
後藤邦仁、能浦真吾、江口英利、山田晃正、大植雅
之、大東弘明、石川治、今岡真義. cStage III, IV 食道
癌に対する集学的治療. 癌の臨床 53 (1): 17-21,
2007.

2. 学会発表

- 1) 矢野雅彦ら「胸部食道癌にに対する3領域郭清
—術後咽頭期嚥下障害の発生を防止する工夫
—」第107回日本外科学会 (H19. 4. 11-4. 13、大
阪)
- 2) 矢野雅彦ら「Stage II, III 食道癌に対する治
療戦略—手術 vs 化学放射線療法」第62回日本
消化器外科学会パネルディスカッション
(H19. 7. 18-7. 20、東京)
- 3) 矢野雅彦ら「胸部食道癌に対する3領域郭清の
再評価と治療成績向上の工夫」第61回日本食
道学会パネルディスカッション (H19. 6. 21-6. 22、
横浜)

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金
(分担) 研究報告書

cStage II, III食道癌に対するSurgeryとCRTの治療成績

(分担) 研究者 栗田 啓 (高嶋成光病院長)

研究要旨

近年、食道癌に対する化学放射線療法は根治可能な治療法として適応拡大がなされ、手術単独治療と同等の成績も報告されている。当院におけるClinical Stage II, III食道癌に対する手術と化学放射線療法の治療成績について検討した。

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

近年、食道癌に対する化学放射線療法は根治可能な治療法として適応拡大がなされ、手術単独治療と同等の成績も報告されている。当院におけるClinical Stage II, III食道癌に対する手術と化学放射線療法の治療成績について検討した。

B. 研究方法

1999年4月から2005年12月までに当院にて初回治療が行われた胸部食道扁平上皮癌cStage II, III (nonT4) (UICC)のうち食道切除が行われた43例(手術群)と5-FU+シスプラチン+放射線療法を施行した31例(CRT群)を対象としてretrospectiveに検討した。

C. 研究結果

(1. 手術群) 年齢62歳(41-79歳)、男/女=37/6例、PS 0/1/2=39/4/0例、占拠部位 Ut/Mt/Lt/Ae=4/18/16/4例、T1/T2/T3=1/19/23例、N0/N1=23/20例、Stage II/III=29/14例、R0/R1/R2=41/0/2、手術死亡、在院死亡とも無し。観察期間中央値1.9年で1, 2, 3年生存割合はそれぞれ86, 65, 54%であった。(2. CRT群) 年齢67歳(55-81歳)、男/女=29/2例、PS 0/1/2=19/11/1例、占拠部位 Ut/Mt/Lt/Ae=6/17/7/1例、T1/T2/T3=5/5/21例、N0/N1=6/25例、Stage II/III=14/17例。CR率は65%(Stage I: 79%, III: 53%)であった。観察期間中央値2.1年で1, 2, 3年生存割合はそれぞれ87, 60, 43%であった。CR 20例中9例に再発を認め、1例にPDTを、3例に手術を施行した。nonCR 11例中、1例に手術を施行した。

E. 結論

cStage II, III食道癌に対する手術と化学放射線療法後の3年生存率は約10%手術群の方が上回っていた。治療成績向上のためには両者の集学的治療が欠かせないと思われる。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1) 第82回中四国外科学会総会: cStage II, III食道癌に対するSurgeryとCRTの治療成績

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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 三梨桂子 国立がんセンター東病院 内視鏡部

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平成 17 年より開始している。
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る。平成 20 年 2 月までに 103 例の登録があり、当
院からも 7 例の登録を行ってきた。しかし、平成 19 年 1 月までに 4 例
の本治療と因果関係が否定できない死亡例が発生したため、登録を一時
中断し、有害事象の許容範囲に関するプロトコル改訂がなされた。ま
た症例数のさらなる集積を目的として平成 18 年 11 月より参加施設の
追加を行い、現在も試験遂行中である。

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 150 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、2004年4月より登録開始され、2008年2月末現在103例の症例集積が進んでおり、当院からも参加施設全体で第5位の7例を登録した。しかし、本治療との因果関係が否定できない死亡例が全体で4例に達したため、プロトコル規定に則り平成19年2月24日付けで登録が中止となり、JCOG 効果安全性評価委員会にて試験継続に関する検討が行われた。有害事象閾値設定の根拠となったJCOG9516の再検討による治療関連死亡割合の算出および海外・本邦の報告から、治療関連死の閾値設定に関するプロトコル改訂(3%→10%)を行ない、2007年8月1日より登録が再開されている。

第II相試験部分での解析は、110例の登録がなされてから3回目のモニタリングのタイミングを持って実施することと規定されており、解析の目標症例数は150例と算出される。症例数の集積のため、2006年11月より内科系施設も参加施設となり、登録再開後も2-4例/月のペースで集積が進行している。

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。当院が中心となって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。

一方で国内では以前より低用量のPF療法が消化器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。

しかし、本対象例は気管・気管支や大動脈などの隣接臓器浸潤例であることから、瘻孔形成などによる安全性の面での問題が懸念されており、今回治療との因果関係が否定できない症例が4例に達したことから登録を一時中断するに至ったが、JCOG 効果安全性評価委員会の審査ならびに諸報告に基づくプロトコル改訂により試験の続行となった。今後も集積を続け、標準容量・低容量PF+放射線療法の治療成績を明らかにすることを目標としたい。

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103例、当院からは7例の登録を行っている。治療関連が否定できない死亡例に対するプロトコル改訂の後、試験が継続され、今後も症例集積を継続する。

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) Takeuchi S, Ohtsu A, Minashi K, et al: A retrospective study of definitive chemoradiotherapy for elderly patients with esophageal cancer. Am J Clin Oncol.30: 607-611, 2007.
- 2) Minashi K, Muto M, Ohtsu A: Nonsurgical treatment for submucosal esophageal squamous cell carcinomas. Esophagus 4: 159-164, 2007.

2. 学会発表

- 1) '07 ASCO : Combination of Endoscopic Mucosal Resection and Chemoradiotherapy as a Nonsurgical Treatments for Patients With Clinical Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC).
- 2) 第 61 回日本食道学会学術集会 : StageII-III 食道癌に対する根治的化学放射線療法 (CRT)の治療成績
- 3) 第 93 回日本消化病学会総会 : StageII-III 食道癌に対する化学放射線療法 (CRT)を中心とした治療体系

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