

研究課題：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—一般—007

主任研究者：東京歯科大学市川総合病院 外科・教授

安藤 暢敏

1. 本年度の研究成果

第Ⅳ期 (stage IV) 食道がん (T4, M1lym) 切除例の予後は極めて不良で、姑息的切除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 がその扱いやすさから本邦では広く普及している。しかしその有効性・安全性の確固としたエビデンスはなく、科学的な検証が必要であった。そこで JCOG 食道がんグループ(JEOG)は通常用量 FP+RT と低用量 FP+RT とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を下記の内容で行うことになった。

A群：Standard FP・放射線療法群

B群：Low Dose FP・放射線療法群

CDDP 70 mg/m² div day 1, day 29

CDDP 4 mg/m² div (5 days / w)×6w

5-FU 700 mg/m² civ day 1~4, day 29~32

5-FU 200 mg/m² civ (5 days / w)×6w

RT 60 Gy / 30 fr / 6w (5 days / w)×6w

RT 60 Gy / 30 fr / 6w (5 days / w)×6w

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年追跡として1群あたり55例にて検証し、低用量 FP+RT が有意に劣っている場合には第Ⅲ相試験には進まない。劣っていない場合には他のメリット（具体的な毒性の軽減など）を検索した上で、第Ⅲ相試験へ進む。第Ⅲ相試験では低用量 FP+RT の非劣性、あるいは優越性を検証する。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182例集積すればパワーを有する非劣性試験となる。

2006年7月以降の JCOG 消化器がん内科グループの合流により症例登録促進に努めて来たが、集積患者数が84例に達した時点で治療関連死が否定できない事例がすでに7件報告された。この状況に対し症例登録を中断し、班会議における議論の結果、臨床試験対象患者の病態（食道・大動脈瘤、食道・気道瘤などを生じやすい）と現在の治療関連死に対する評価規準を考えるとこの数字は現実的ではなく、食道癌を扱う専門家の感触として10%程度が妥当であろうというコンセンサスを得た。これをもとにプロトコル改訂を行った後8月より症例登録を再開し、2007年12月時点で95例（A群；48例、B群；47例）の集積となった。

2. 前年度までの研究成果

2004年3月に症例登録開始となったが、第Ⅱ相部分の登録終了予定の2006年3月初めでの症例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、この適格規準緩和を含むプロトコル改訂を2006年5月に行い、第Ⅱ相部分の登録期間を2年から4年へ延長した。さらに7月以降 JCOG 消化器がん内科グループの11施設が徐々に合流し、全37施設で症例登録に努めて来た。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

難治性の予後不良な第Ⅳ期食道がんに対し、これまでは極めて低い5年生存率と極めて不要なQOLしかもたらさないにもかかわらず、姑息切除あるいは姑息的放射線治療が行われて来た。

本試験により、第Ⅳ期食道がんに対する標準的治療法である根治的化学放射線療法の最も有効でかつ有害事象の少ないレジメンが開発されれば、高度進行食道がん患者は不要な切除手術を避けることができ、少ない副作用の非外科的治療の恩恵を被ることができる。食道がんのみならず、同様の化学放射線療法を日常臨床において用いている他臓器のがん治療開発にも、本試験により得られる知見が参考となる。

4. 倫理面への配慮

- 1) 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。
- 2) データの取り扱い上、患者氏名など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、個人情報保護を厳守する。
- 3) JCOG 臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

5. 発表論文集

- 1) Ando N. , Postoperative adjuvant therapy for completely resected esophageal cancer.

Difficult Decision in Thoracic Surgery, Ferguson M (Ed.) Springer-Verlag London,
London, 2007

- 2) Shinoda M : Clinical aspects of multimodality therapy for respectable locoregional

- esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 12:234-241,2006
- 3) Kawashima M, Kato H: Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 64:1112-1121, 2006
 - 4) Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al : Esophagectomy: is it necessary after chemoradiotherapy for a locally advanced T4 esophageal cancer? Prospective nonrandomized trial comparing with surgery versus without surgery. *World J Surg* 29:25-30, 2005
 - 5) Nakamura T, K.Hayashi, M.Ota,et al: Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Esophagus* 2 123-128, 2005
 - 6) Tomimaru Y, Yano M, et al. Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol.* 93 (5): 422-428, 2006
 - 7) Yano T, Manabu M, Ohtsu A, : Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *A Society for Gastrointes-tinal Endoscopy* 62(1) 31-36, 2005
 - 8) 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
 - 9) Kosugi S, Kanda T, et al. Successful treatment for esophageal carcinoma with lung metastasis by induction chemotherapy followed by salvage esophagectomy: Report of a case. *World J Gastroenterol* 12; 4101-4103, July 2006

6. 研究組織

(1)研究者名	(2)分担する研究項目	(3)最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	(4)所属施設及び 現在の専門 (研究実施場所)	(5)所属施設 における職 名
安藤 暢敏	主任研究者 FP/RT 第II/III相試 験	慶應義塾大学医学 部・71年・医博	東京歯科大学 市川総 合病院外科	教授 病院長
篠田 雅幸	本研究の総括	金沢大学医学部	愛知県がんセンター	部長
加藤 健	〃	76年・医博	胸部外科	
	〃	産業医科大学・95 年・医博	国立がんセンター中 央病院第1領域外来 部	医員
北川 雄光	分担研究者	慶應義塾大学医学 部・86年・医博	慶應義塾大学 外科	教授
	〃			
清水 秀昭	〃	北海道大学医学部	栃木県立がんセンタ ー 外科	第一病棟 部長
	〃			
宇田川 晴司	〃	東京大学医学部・ 79年	虎ノ門病院消化器外 科	部長
山名 秀明	〃	久留米大学医学 部・73年・医博	久留米大学医学部集 学治療センター	教授
青山 法夫	〃	横浜市立大学医学 部・77年	神奈川県立がんセン ター 消化器外科	部長
中村 努	〃	群馬大学医学部・ 85年	東京女子医科大学 消化器 外科	講師
河野 辰幸	〃	東京医科歯科大医 学部・76年・医博	東京医科歯科大 食道 胃外科	助教授
松原 久裕	〃	千葉大学大学院・ 91年・医博	千葉大学大学院 先端 応用外科	教授
藪塚 裕	〃	秋田大学医学部・ 85年・医博	新潟県立がんセンタ ー 外科	部長
渡辺 剛	〃	京都大学医学部・ 87年・医博	京都大学医学研究科 腫瘍外科学	助教授
矢野 雅彦	〃	大阪大学医学部・ 81年・医博	大阪府立成人病 センター 消化器外科	部長
栗田 啓	〃	岡山大学医学部・ 76年・医博	国立病院四国がんセ ンター 外科	診療部長
大津 敦	〃	東北大学医学部・ 83年・医博	国立がんセンター東 病院 内科	部長
池田 健一郎	〃	山形大学医学部・ 85年・医博	岩手医大 第1外科	助教授
幕内 博康	〃	慶應義塾大学医学 部・70年・医博	東海大学医学部 外科	教授
池内 駿之	〃	慶應義塾大学医学 部・71年・医博	国立病院東京医療セ ンター外科	部長
神田 達夫	〃	新潟大学医学部・ 83年・医博	新潟大学医学部 第1外科	講師
辻仲 利政	〃	大阪大学医学部 75年・医博	国立病院大阪医療セ ンター統括診療部	がんセン ター長

坪佐 恭宏	〃	滋賀医科大学 92年	静岡県立静岡がんセ ンター 食道外科	部長
多幾山 渉	〃	広島大学医学部 75年・医博	広島市立安佐市民病 院外科	主任部長
藤 也寸志	〃	九州大学医学部 84年・医博	国立病院機構九州が んセンター消化器外 科	部長