14－３　Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較

主任研究者　国立がんセンター中央病院　加　藤　抱　一

研究成果の要旨

本研究は Stage Ⅰ食道がんに対する低侵襲治療である放射線・抗癌剤同時併用療法（CRT）の有効性を検証する事を目的として、1997 年開始の第Ⅱ相試験結果を基にした多施設共同第Ⅲ相試験を計画、実行するものである。班内の合議にて作製された第Ⅲ相試験のプロトコールは、現在その遂行基盤組織となる JCOG の審査委員会に提出されており、その承認を得た後に参加各施設の倫理審査を経て試験が開始される。予定されている第Ⅲ相試験の概要は以下のとおりである。

対象は Stage Ⅰ食道がん患者で、手術症例と CRT 症例の治療成績を無作為に比較するものである。症例登録はランダム化に同意したものと非同意症例の両方を登録し、ランダム化部分では計 144 例の登録を予定する。primary endpoint は無作為の両治療群の全生存期間で、secondary endpoints は非同意群の全生存期間と完全奏功割合である。この比較によって、CRT の非劣性を証明しようとする試験である。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
加 藤 抱 一	国立がんセンター中央病院　部長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
藤　也寸志	国立病院九州がんセンター　医長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
山 名 秀 明	久留米大学医学部　教授	癌集学的治療に関する研究
幕 内 博 康	東海大学医学部　教授	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
宇田川 晴司	虎の門病院　部長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の比較試験の立案と遂行
清 水 秀 昭	栃木県立がんセンター　部長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
藪 崎　　裕	新潟県立がんセンター　部長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
石 原　　立	大阪府立成人病センター　主任	Stage Ⅰ食道がんに対する EMR 併用化学放射線療法の有効性に関する検討

１　研究目的

本研究は Stage Ⅰ食道がんに対する低侵襲治療法の開発とその評価を目指したものであり、具体的には、放射線・抗癌剤同時併用療法を手術に匹敵する効果と高い安全性が期待される治療法として、Stage Ⅰでは手術に

取って代わる標準治療となりうるか否かを科学的に検証しようとするものである。

２　研究成果

本年度の研究成果は、今回計画されている第Ⅲ相試験の重要な参考資料である第Ⅱ相試験（前班の研究として1997年開始以来、今日まで長期経過を観察中の研究）の調査結果と、第Ⅲ相試験の計画の概要およびその進捗状況を報告する。

(1)前班より継続されている第Ⅱ相試験の長期経過観察と、完全奏功率の再調査結果

①完全奏功率の再調査結果

JCOGによる施設校閲の際に、完全奏効（CR）の評価に関して問題がある登録症例が発見された。その結果を踏まえて、2004年3月15日付けで、これまでCRと評価されていた症例全例について全参加施設を対象として追加調査を実施し、2004年5月と6月にレビューを行った。この追加調査は第３者機関としてのJCOGデータセンターと協議の上実施された。

その結果に基づいて、Stage Ⅰ食道がんに対する本治療の完全奏効率（CR rate）を87.5％(77.6 - 94.1％)と下方修正した。

②晩期毒性の評価

2004年12月8日調査の結果は以下の通りである。

・Grade 3の呼吸困難：2例（2.8％）
・Grade 3の心虚血：1例　（1.4％）
・Grade 2では、呼吸困難（6例）、心外膜炎（2例）、食道炎（2例）、不整脈（1例）、心虚血（1例）が報告された。

③長期観察結果

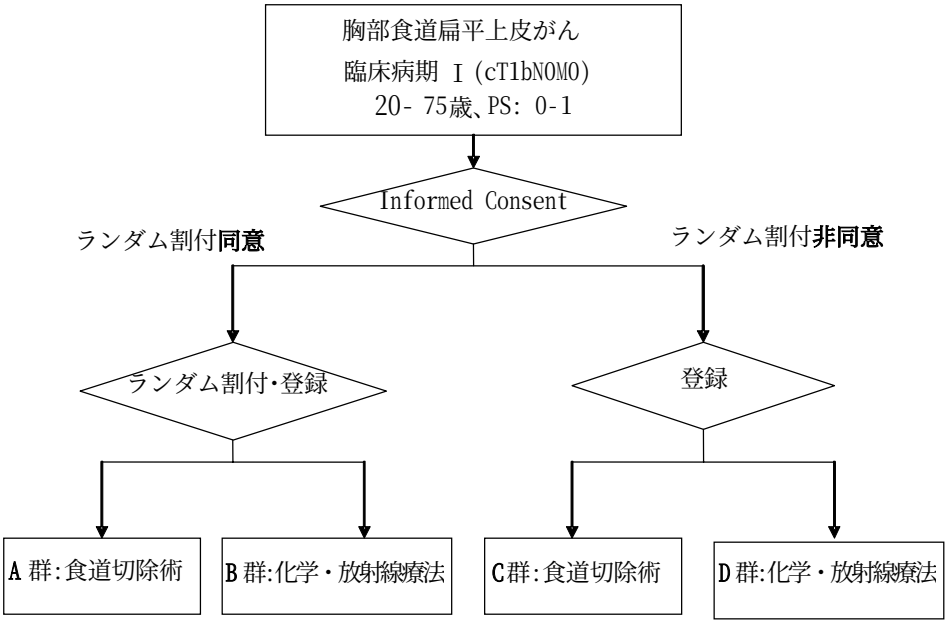
2004年12月8日現在、登録72症例の追跡調査結果は

・全死亡をイベントとした生存割合
　4年生存割合：80.5％(75.5 – 89.7％)
　5年生存割合：75.5％(65.2 – 85.7％)
・EMR対象の小再発を除く無再発生存割合
　4年無再発割合：68.1％(57.3 – 78.8％)
　5年無再発割合：61.5％(49.9 – 73.0％)

（２）第Ⅲ相試験について

以下の概略に示す実施計画書を作製し、現在JCOGのプロトコール審査委員会に審査を依頼している。この委員会で承認を得た後に、各参加施設の倫理審査委員会の審査を受け、承認された施設から症例登録を開始する。

①第Ⅲ相試験のシェーマ



②予定登録症例数と研究期間

・予定登録症例数：
　ランダム化部分（A群+B群）144例
　非ランダム化部分　C群,72例　D群,72例

③endpoints

・Primary endpoint：A，B群の全生存期間
・Secondary endpoints：C，D群の全生存期間、B，D群の完全奏功割合、 A，B，C，D群の無増悪

生存期間、A，B，C，D群の有害事象

３　倫理面への配慮

（１）本研究は、厚生省がん研究助成金指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班によって提示された「がん臨床試験のインフォームドコンセントの指針」に従い、対象患者より臨床試験参加の同意を得ることとしている。

（２）本研究プロトコールは第３者機関としての「JCOGのプロトコール審査委員会」の審査を受け、同委員会の承認を得ることを必須としている。

（３）共同研究参加各施設は、各施設の倫理審査委員会の審査を受け、その承認を経て症例登録開始することとしている。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Igaki, H., Kato, H., et al., Improved survival for patients with upper and/or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3-field dissection.　Ann Surg 239: 483-490, 2004.
2. Yachida, S., Kato, H., et al., Adenosquamous carcinoma of theesophagus. Clinicopathologic study of18 cases. Oncology 66:218-225, 2004.
3. Narikiyo, M., Kato, H., et al., Frequent and preferential infection of *Treponema denticola, Streptococcus mitis*, and *Streptococcus angiosus* in esophagel cancers.　Cancer 95:569-574, 2004.
4. Toh, Y., et al., Expression of the metastasis -associated mta1 protein and its relationship to deacetylation of the histone H4 in esophageal squamous cell carcinomas.　Int J Cancer 110:11362-367, 2004.
5. Tanaka, Y., Yamana, H., Experimental gene therapy using p21/Waf1 gene for esophageal squamous cell carcinoma by gene gun technology. Int J Mol Med 14:545-551, 2004.
6. Makuuchi, H., Four–step endoscopic mucosal resection (EEMR) tube method of resection for early esophageal cancer. Endoscopy 36: 1013-1018, 2004.
7. Udagawa, H., Sentinel node concept in esophageal surgery:an elegant strategy.　Ann Thorac Cardiovasc Surg 1:1-2, 2005.

日本語論文

1. 深谷昌秀、加藤抱一、他、特集　消化管癌手術におけるコツ～ここが違う．胃による食道再建術．手術 58：17-22、2004.
2. 唐　宇飛、山名秀明、食道癌の集学的治療；とくに癌免疫療法の現状と展望について。消化器外科、27：99－105、2004.
3. 田中優一、山名秀明、食道切除後の再建胃管癌に対し光線力学療法(PDT)および胃部分切除を施行した一例、臨床と研究、81：1183－1186、2004.
4. 山名秀明、食道がんに対する術後補助化学療法の有効性、血液･腫瘍科、49：311－316、2004.
5. 唐　宇飛、山名秀明、抗癌剤・放射線併用免疫細胞療法の効果と患者リンパ球サイトカイン産生に関する検討、癌と化学療法、31：1649－1651、2004.
6. 幕内博康、食道癌に対する EMR 後の再発．臨床外科 60：169－175, 2005.
7. 幕内博康、粘膜切除　第１章　食道　A.幕内法．消化器治療内視鏡の基本手技　改訂第２版　編:藤田力也、金原出版(株)22－35、2004.
8. 宇田川晴司、（Ⅴ．食道癌　Ａ．食道疾患）２.食道癌,Annual Review 消化器 2004、209－214、2004.
9. 宇田川晴司、他食道癌の治療；胸部食道癌の手術「食道再建術」、消化器外科、27：75－81、2004.
10. 野口忠昭、宇田川晴司、他出血予防のための大動脈ステントが有効であった食道癌の１例、日本臨床外科学会雑誌、65:68－71、2004.
11. 奥田逸子、宇田川晴司、他、（食道癌の診断と治療）食道癌の診断　CT, MRI、消化器外科、27：33－39、2004.
12. 宇田川晴司、他、特集　消化管吻合のすべて　手縫い吻合（２層縫合）、手術、58：301－304、2004.
13. 鶴丸昌彦、宇田川晴司、他、食道癌治療の現況,日本医学会総会会誌、142、2004.
14. 奥田逸子、宇田川晴司、他、Barrett 食道癌の境界を読む 範囲と深達度:X 線の立場から,胃と腸､39:1223－1232、2004.
15. 宇田川晴司、他、胸部食道癌手術における頚部操作特集　手術で役立つ臨床局所解剖の知識、手術、58：1540－1544、2004.
16. 飯塚敏郎、宇田川晴司、他、第一章食道・咽頭４　その他の食道悪性腫瘍､腫瘍内視鏡学､pp27－31､2004.

17.宇田川晴司、他、 2.食道癌　Ⅴ.消化管 A.食道疾患、Annual Review 2005、P199－205、2005.
18.堤　謙二、宇田川晴司、他、１．食道切除における感染対策、外科、67：161－165、2005.
19.清水秀昭、他、がん診療ガイドライン －がん診療に携わるすべての医師の到達目標－. 総論 III 手術療法 p.22－24, 各論 食道がん p.65、2005 垣添忠生（監修)、片井均 (編集)、メヂカルフレンド社、東京.
20.石原 立、竜田正晴、他、術前診断が困難であったいわゆる食道癌肉腫の１例. Gastroenterological Endoscopy, 46：2124－2125、2004.
21.石原 立、飯石浩康、東野晃治、他. 高齢者食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術、老年消化器病、老年消化器病研究会編. 医学図書出版、2005.
22.石原 立、食道癌の内視鏡治療、大阪成人病予防協会、21－22、2004.