

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07833

研究課題名(和文) Vulnerable高齢食道扁平上皮癌患者に対する標準治療の確立

研究課題名(英文) Establishment of a standard of care for vulnerable older patients with esophageal squamous cell carcinoma

研究代表者

平田 賢郎 (Hirata, Kenro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：40570932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：食道癌(cStage IB-III)の標準療法は食道切除術であるが、手術不耐もしくは手術を希望しない患者は5-FU + cisplatin併用放射線療法が選択される。高齢者は若年者と比較して薬物動態・薬力学が異なるため有害事象の発現頻度が高く、これまで多くの患者が姑息的に緩和医療や放射線単独療法を施行されてきたものの、治療効果は限定的であった。我々は全国13施設において、第1相試験に引き続き、Paclitaxel (PTX)併用放射線療法(PTX-RT)の第2相試験を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

第1相試験で決定した推奨レジメンの有効性と安全性を第2相試験で検討した。主要評価項目は2年生存割合とした。既報の放射線単独療法の2年生存割合が25%であったことから、閾値を30%、期待値を50%と設定した。エラーを0.05、検出力を80%とすると47例の症例集積を要し、予定登録症例数を50例とした。現在48例の集積を得ており、順調に進捗すれば予定期間内での登録満了が見込まれる。安全性は問題なく進捗しており、本研究成果によって高齢者に多い腎機能低下例にも投与可能なPTXを用いた化学放射線療法が有望であることが示唆されれば、本治療は高齢者における食道癌の治療オプションとなると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The standard treatment for esophageal cancer (cStage IB-III) is esophagectomy, however 5-FU plus cisplatin radiation therapy is the treatment of choice for patients who are intolerant or unwilling to undergo surgery. Many older patients have been treated with palliative medicine or radiation therapy alone, however the therapeutic effect has been limited. We conducted a phase II study of paclitaxel (PTX) combined radiation therapy (PTX-RT) at 13 centers nationwide, following a phase I study.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：食道がん

1. 研究開始当初の背景

食道扁平上皮癌 (cStage IB-III) の標準療法は食道切除術であるが、手術不耐もしくは手術を希望しない場合は 5-FU + cisplatin (CF) 併用放射線療法が選択される。我々は、食道癌患者の約半数が 70 歳以上の高齢者であり標準療法が困難であることに着目した。高齢者は手術が困難であるに加えて、若年者と比較して薬物動態・薬力学が異なるため化学放射線療法の有害事象の発現頻度が高く、これまで多くの高齢患者が姑息的に緩和医療や放射線単独療法を施行されてきた。しかしながら治療効果が限定的であることが問題視されており、臨床的「問い」となっている。

我々は QOL を保持しつつ生存期間を延長するために、「高齢者であっても Paclitaxel (PTX) 放射線併用療法が有効である」と仮説を立て、「高齢者における放射線療法併用時の PTX の推奨用法・用量を決定する」ことを目的とした「高齢者臨床病期 IB-III 食道癌に対する Paclitaxel と放射線同時併用療法 (PTX-RT) の第 I 相試験」を 2016 年 4 月より多施設共同で実施してきた。PTX は再発・遠隔転移を有する食道癌に対して安全性と有効性が担保されており、また肝代謝薬剤であるため腎機能の低下した高齢者でも比較的安全に使用できる可能性が高いと考えた。

高齢者集団は個人差の大きな集団であるため、単なる暦年齢や Performance status (PS) のみならず、併存症や多剤併用状況、集学的なアセスメントによって治療の妥当性や用法用量調節の必要性を検討していかねばならない。つまり高齢者研究においては高齢者を高齢者として一括りに扱うのではなく、若年者と同じ標準治療を受けることのできる高齢者 (Fit) できない高齢者 (Unfit) の区分が必要であり、Unfit をさらに何らかの治療が可能な群 (Vulnerable) と根治的治療の適応とならない群 (Frail) に区分した上での Vulnerable に対する治療戦略を追求していくことが必要となる (図 1)。しかしながら Fit/Vulnerable/Frail の区分法については定式見解がない。

高齢者の複雑な背景や大きな個人差などの特性を十分に理解した治療の確立が望まれているものの、高齢者を対象とした臨床試験は不十分な状況である。高齢食道癌患者の治療開発を対象としたプロジェクトは 2014 年より構想が JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 食道グループで議論を開始された状況である。

本邦での食道癌の罹患率は上昇傾向で推移している。罹患年齢のピークは 60-70 歳代であり、70 歳以上が 49% と高齢者の罹患が比較的多い疾患である。食道癌における大部分の臨床試験は全身状態 (PS) の良好な 75 歳あるいは 70 歳以下を対象としたものであり、高齢者に最適化されているかどうかについては議論の余地がある。現在まで本邦における食道癌の標準治療は術前化学療法に加えての食道切除術 + 2-3 領域リンパ節郭清術であり、根治的治療として第一選択とされている。70 歳以上の患者を含む検討は Roul や Kinugasa らの報告 (J Thorac Cardiovasc Surg 133: 1186-92, 2007; Ann Thorac Surg 71: 414-8, 2001) があるが、いずれも耐術能のある Fit 高齢者での成績であり、合併症などの問題により多くの Unfit 高齢者が非手術療法を余儀なくされている。

高齢者に対する非手術療法としては、化学放射線療法、放射線治療、緩和医療がある。本邦では、1990 年代より局所進行型の T4 または M1 リンパ節転移症例を対象とした化学放射線療法の臨床試験が行われ、JCOG9516 では 75 歳以下を対象とし、60 例中、完全奏効 (CR) 割合 15%、奏効割合 68.3%、生存期間中央値 8.4 ヶ月、2 年生存割合 31.5% と良好な成績が得られた (Jpn J Clin Oncol 34: 615-9, 2004)。さらに Stage I に対して JCOG9708 (75 歳以下) (Jpn J Clin Oncol 39: 638-43, 2009)、Stage II/III に対しては JCOG9906 (70 歳以下) (Int J Radiat Oncol Biol Phys 81: 684-90, 2011) が行われ、後者の CR 割合は 68% (95% 信頼区間 57-78%)、3 年生存割合が 46% であった。いずれも 5-FU+cisplatin (CF) 放射線同時併用療法であり、本邦での非手術療法としての標準治療と考えられる。cStage II/III 食道癌では、71 歳以上を対象とした非手術療法の臨床試験は行われていない。海外では、RTOG85-01 試験において、放射線単独治療に比して化学放射線療法の優越性が示されており (N Engl J Med 326: 1593-8, 1992)、CF 放射線同時併用療法が標準治療と考えられている。しかし RTOG85-01 における 70 歳以上の高齢者の割合は 23% であった。以上より高齢者に対する非手術療法の標準治療は確立されていない。高齢者では毒性の発症頻度が高く、治療の完遂率が低いことから、治療による十分な効果が得られていないと考えられ、現在よりも負担が少なくより効果的な個別化されたレジメンが求められている。

Paclitaxel (PTX) はヨーロッパイチイ (European yew, 学名 *Taxus baccata*) の針葉から抽出した前駆体 10-deacetyl baccatin III から半合成された殺細胞薬である。PTX の作用機序は微小管の構造および機能に作用し異常な微小管束を生成し、その結果、染色体の移動を妨げ、細胞周期の M 期で細胞分裂をブロックするものと考えられている。現在 PTX は、乳癌、卵巣癌、肺癌、頭頸部癌、胃癌、食道癌などに用いられ、本邦では食道癌に対しては 100mg/m² を週 1 回投与、6 週連続で投与し、少なくとも 2 週間休薬するという用法用量が認められている。食道癌に対する PTX の本邦における第 II 相臨床試験 (Ann Oncol 15: 955-9, 2004) では 52 例が登録され、未投与の 3 例を除く 49 症例における RECIST での抗腫瘍効果は PR 10 例で奏効率は 20.4% であり、前化学療法のない症例では 36.4% (4/11) であった。PTX は放射線に最も感受性のある G2/M 期に同調することから放射線増感作用を有しているといわれており、PTX と放射線照射との併用については、Koukourakis らは非小細胞肺癌に対する PTX+放射線併用療法の Phase I/II

試験で、27%と高いCR割合を認めたことを報告している(Eur J Cancer 34: 834-44, 1998)。さらに近年ではマウスモデルにおいて、血管新生の阻害作用があることもわかってきた(図3)(Int J Cancer 104: 121-9, 2003)。

PTXは腎機能低下症例でも減量の必要はないとされており、また、週1回1~2時間の点滴は、120時間の持続点滴を必要とする5-FU+Nedaplatin療法などと比較しても患者負担が少ない。現時点で合併症などの多い高齢者に対する治療としてはPTX放射線併用療法が最も期待される試験治療と考えられる。加齢による生理機能変化は様々であり、肝体積や肝血流量の低下、肝代謝酵素活性の低下に起因した肝クリアランスの低下、腎血流量、尿細管分泌低下に起因した腎クリアランスの低下、アルブミンの低下による酸性薬物の蛋白結合率の低下、体脂肪率上昇や体内水分量低下に伴う薬物分布容積の増減などが複合して変化する。55歳以上の153名にPTXを投与したCALGB9762試験(J Clin Oncol 24: 1846-51, 2006)では加齢に伴うPTXのクリアランスの低下が示されており、本研究においても薬物動態を解析することは高齢患者におけるオーダーメイド医療の確立の一助として十分に検討に値すると思われる。

2. 研究の目的

本試験計画の主目的は第II相試験において、PTX併用放射線療法の安全性・有効性を立証することである。研究代表者らが実施してきた第I相試験は、本邦初の食道癌における高齢者に対する前向き試験であり、学術的独自性が高く、また高齢者機能評価ツールと薬物動態解析を付随研究として加えていることから創造性や他疾患への応用の可能性も広がるものであった。第I相試験での試験治療は放射線量を60Gy/30Fr固定とし、PTXの用法を毎週あるいは隔週投与、用量を30mg/m²より10mg/m²毎に増量するデザインの下、安全性を担保するために各群6名として変則3+3法に基づき試験を実施した。本試験は2019年9月に終了し、推奨レジメンがPTX 50mg/m²(day 1, 8, 15, 22, 29, 36) + RT 60Gy/30Frと決定された。独自性、創造性の高い同結果をさらに発展させ臨床実地に還元するため、同用法用量を用いた速やかな第II相試験の実施が望まれることから、2019年10月より第II相試験を開始した。

3. 研究の方法

第I相試験に引き続き、対象は初回治療として手術不耐または手術を希望しない臨床病期IB-IIIの未治療胸部食道扁平上皮癌であり、Vulnerableな対象として次の3つを設定した。

- 1) 70歳以上80歳未満 Performance status 0~1 かつ 血清Cr値 > 1.5mg/dl
- 2) 70歳以上80歳未満 Performance status 2
- 3) 80歳以上 Performance status 0~1

第I相試験では、プロトコル治療における放射線照射は食道病変と転移リンパ節に計画標的体積として60Gy/30Fr固定とし、PTXの投与量を増量あるいは減量する試験デザインであった。高齢者試験であることを考慮し、安全性を担保するために各レベル6例と設定した。レベルA1より開始し、用量制限毒性(DLT)を評価し、DLTが2例未満で増量、3例以上で減量を行った。結果は以下ようになった。

レベルA1	(weekly PTX 30mg/m ²)	DLT 1/6例	レベルA2に増量
レベルA2	(weekly PTX 40mg/m ²)	DLT 1/6例	レベルA3に増量
レベルA3	(weekly PTX 50mg/m ²)	DLT 2/6例	レベルA4に増量
レベルA4	(weekly PTX 60mg/m ²)	DLT 2/6例	

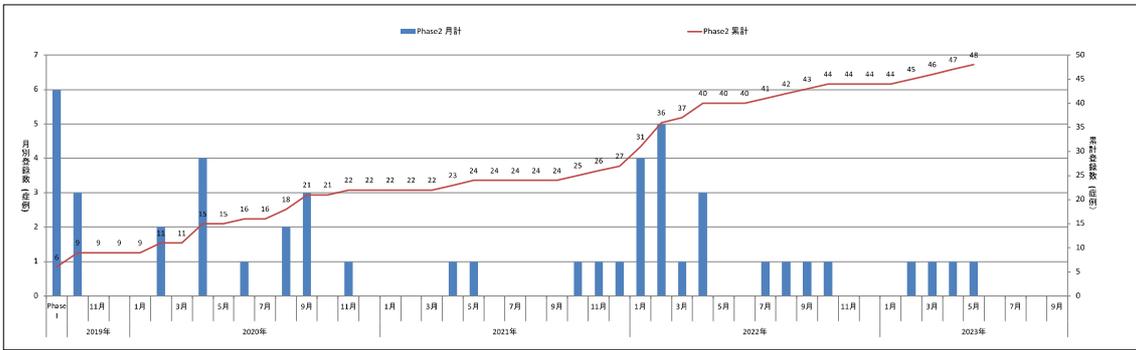
レベルA4ではDLTは2/6名であったが、DLTには該当しないもののG3の食欲不振や食道炎などで入院を要するSAE(重篤な有害事象)症例が複数認められたこと、また50mg/m²でも完全奏効症例が多く認められること、高齢者対象試験であることなどから、事務局内での議論にて60mg/m²よりは50mg/m²がPTXの推奨用量として妥当と判断し、第II相試験での推奨レジメンをPTX 50mg/m²(day 1, 8, 15, 22, 29, 36) + RT 60Gy/30Frと決定した。安全性はGrade 4の低カリウム血症、Grade 3の放射線皮膚炎などが発生したが、いずれも速やかな改善を認め、安全性は許容範囲内であると考えた。

上記の結果より、第II相試験のプロトコル治療はPTX 50mg/m²(day 1, 8, 15, 22, 29, 36) + RT 60Gy/30Frとした。主要評価項目は2年生存割合とした。既報の80歳以上の放射線単独療法の2年生存割合が25%であったことから、閾値を30%と設定し、期待値を50%と設定した。エラーを0.05、検出力を80%とすると47例の症例集積を必要とする事より、予定登録症例数は50例とし、11施設で実施することとした。

4. 研究成果

当初は補助事業期間内での50例の集積を目指していたが、Vulnerableな高齢者という臨床試験が困難な希少集団の登録集積に難渋したため、登録期間を4年間に変更し、また施設数を13施設へと拡張し、2023年10月までの集積を目指した。2023年5月時点において、現在50例中48例の集積を得ており、順調に進捗すれば予定期間内での登録満了が見込まれる(図1)。

<図1 第II相試験登録状況>



重篤な有害事象に関しては下記の報告がなされており、当局や認定委員会への報告、効果安全評価委員会での審査など適切な対応がなされている（表1）。

< 表1 報告のあった重篤な有害事象 >

発現日	疾病等名	既知・未知
2017/9/30	肺炎	既知
2019/4/1	放射線性食道炎	既知
2019/4/14	間質性肺炎	既知
2019/7/14	好中球減少を伴わない感染	既知
2020/12/16	食欲不振	既知
2022/4/16	誤嚥性肺炎	既知
2022/3/15	食道炎	既知
2022/5/4	血栓塞栓症	未知
2022/5/11	肺臓炎	既知
2022/4/17	放射線食道炎	既知
2022/5/4	肺感染	既知
2022/8/24	食道炎	既知
2022/8/25	胸水貯留	既知

今後の予定としては2023年度中の登録終了、並びに解析を予定しており、結果は学会や英文論文によって公表予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平田賢郎
2. 発表標題 Vulnerable局所進行食道がんに対する根治的化学放射線療法の検討
3. 学会等名 第61回 日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------