

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09256

研究課題名（和文）標準療法不耐の高齢食道癌患者に対するオーダーメイド医療の基盤構築

研究課題名（英文）Establishment of a foundation for tailor-made medicine for elderly esophageal cancer patients who are intolerant to standard therapies

研究代表者

平田 賢郎（HIRATA, Kenro）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：40570932

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000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（CF）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6施設において、Paclitaxel（PTX）併用放射線療法（PTX-RT）の第1相試験を行った。PTX-RTは高齢者に対する有望な標準治療候補であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究開発の最終目標は、臨床病期IB-IIIの高齢食道扁平上皮癌における標準治療の確立である。CF併用放射線療法におけるcisplatinは腎機能低下例では使用できず、そのような症例では放射線単独療法で姑息的に照射を行うしか有効な治療法が存在せず、限定的な効果を許容せざるを得ない状況であった。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は有望である可能性が示唆された。今後は第2相試験にて有効性および安全性を検討していくこととなるが、高齢者標準治療の開発は他癌種に先駆けるものであり、特に欧米では希少集団であるために、世界的にも十分な新規性と期待値を有する。

研究成果の概要（英文）：The standard therapy for esophageal cancer (cStage IB-III) is esophagectomy.

Patients who are refractory or do not wish to undergo surgery may choose 5-FU plus cisplatin (CF) radiation therapy. The elderly have a higher incidence of adverse events due to different pharmacokinetics and pharmacodynamics compared to the younger patients.

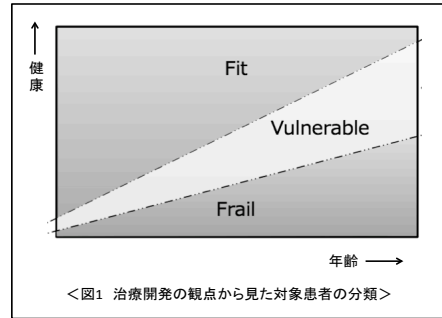
We conducted a phase 1 trial of Paclitaxel (PTX) combination radiotherapy (PTX-RT) at six centers nationwide, and PTX-RT appeared to be a promising standard of care candidate for the elderly.

研究分野：消化器腫瘍

キーワード：食道癌 高齢者 化学放射線療法

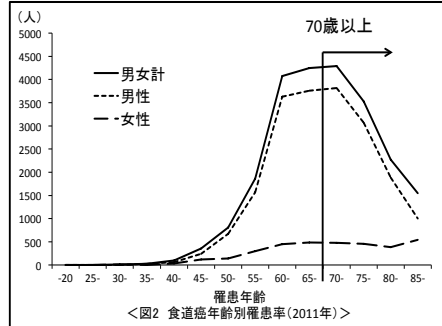
1. 研究開始当初の背景

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 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、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。



<図1 治療開発の観点から見た対象患者の分類>

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 2015 年時点で全く不十分な状況であり、米国においても 2010 年に国立がん研究所 (National Cancer Institute) の助成金によって Cancer and Aging Research Group (CARG) が最初のカンファレンスを開催したという状況であった。本試験は本邦での高齢者癌研究において先陣を切るものである。



<図2 食道癌年齢別罹患率(2011年)>

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 (図 2)。食道癌における大部分の臨床試験は全身状態 (Performance status) 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った。現在まで本邦における臨床病期 IB-III 食道癌の標準治療は外科的切除術であり、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) があったが、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 年生存率 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+CDDP (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。Stage II/III 食道癌では、71 歳以上を対象とした非手術療法の前向き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た。

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、胃癌などに用いられ、本邦では乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌に対して 60mg/m<sup>2</sup> を 3~4 週間隔で、卵巣癌、食道癌、子宮体癌に対して 70mg/m<sup>2</sup> を 3~4 週間隔で投与することが認められている。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% であった。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+放射線照射併用の Phase I/II study 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)。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。現時点で有効性において明らかな優位は認めないものの、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た。

## 2. 研究の目的

研究開発の最終目的は、臨床病期 IB-III における高齢者における標準治療の確立である。2000 年から 2007 年 4 月に国立がんセンター中央病院にて臨床病期 II-III 食道癌に対して初回治療として化学放射線療法あるいは放射線療法が行われた 70 歳以上の患者 (n=81) の後ろ向き検討では、年齢中央値 74 歳、初回治療内容：CF 併用放射線療法 60 例/5-FU+Nedaplatin 併用放射線療法 9 例/放射線単独療法 12 例であったが、毒性で治療中止した症例を全体の 36% に認めた。また、2006 年の川島らの後ろ向き検討では 80 歳以上の臨床病期 I/IIa 高齢食道癌患者に対して放射線治療単独 (66Gy) 療法において、cT2/cT3 患者における 2 年生存割合は 25% 程度と低値であったことが報告されている (Int J Radiat Oncol Biol Phys 64: 1112-21, 2006)。これらの後ろ向き報告では、高い毒性中止割合と低い生存割合が問題となっており、安全かつ継続的に治療完遂できるレジメンの開発が高齢者において求められている。

CF 併用放射線療法における cisplatin は腎機能低下例では使用できず、そのような症例では放射線単独療法で姑息的に照射を行うしか有効な治療法が存在せず、限定的な効果を許容せざるを得ない状況であった。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は有望であり、高齢者においても安全かつ有効性が高いことを明らかとし、高齢者の標準治療としての有用性を示すことが本研究課題の狙いである。

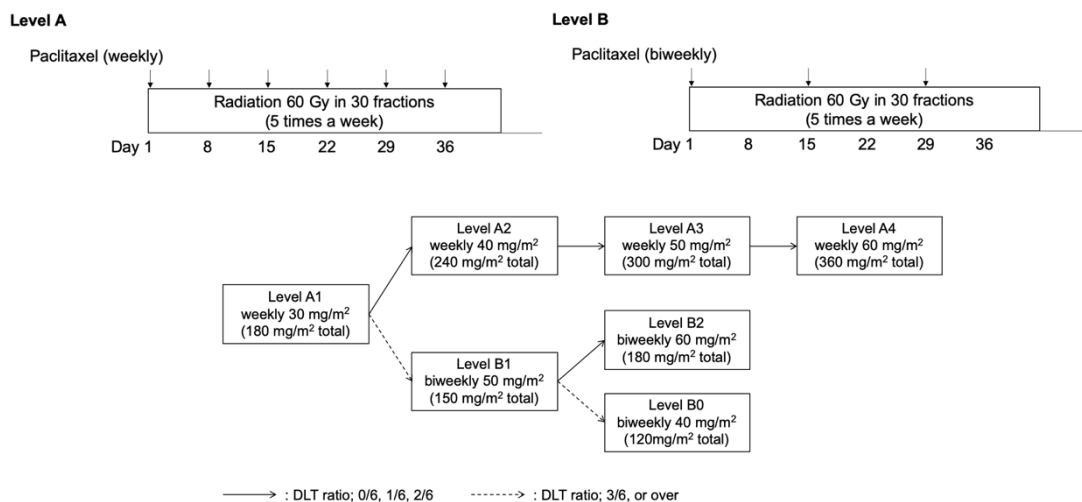
## 3. 研究の方法

慶應義塾大学病院を中心に 2016 年 4 月より全国 6 施設にて PTX 併用放射線療法の第 I 相試験を行った (「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」(UMIN000020397, jRCTs031180283))。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/m<sup>2</sup> より 10mg/m<sup>2</sup> 毎に増量するデザイン (図 3) 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。主要評価項目は各レベルでの DLT 発生数であり、PTX の推奨用量の決定が第 I 相試験の目的であった。

<図 3. 試験デザイン>



## 4. 研究成果

第 I 相試験はレベル 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 例以上で減量を行なった。第 I 相試験の結果は以下ようになった。

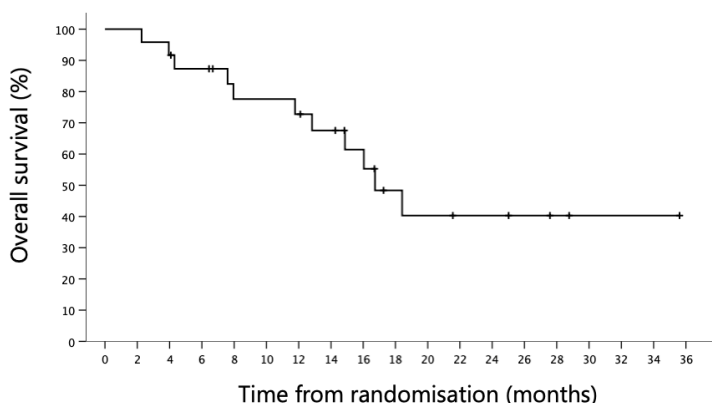
レベル A1	(weekly PTX 30 mg/m <sup>2</sup> )	DLT 1/6 例 → レベル A2 に増量
レベル A2	(weekly PTX 40 mg/m <sup>2</sup> )	DLT 1/6 例 → レベル A3 に増量
レベル A3	(weekly PTX 50 mg/m <sup>2</sup> )	DLT 2/6 例 → レベル A4 に増量
レベル A4	(weekly PTX 60 mg/m <sup>2</sup> )	DLT 2/6 例

本試験は 2019 年 9 月に終了した。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 Grade 3 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/m<sup>2</sup> でも完全奏効症例が多く認められたこと、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/m<sup>2</sup>よりは 50mg/m<sup>2</sup>が PTX の推奨用量として妥当と判断した。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。本研究結果により、推奨レジメンが PTX 50mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8, 15, 22, 29, 36) + RT 60Gy/30Fr と決定された。

また副次評価項目にて、全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合などを検討したが、2年生存割合は 40%であり、また完全奏効割合が 54.2%と非常に有望な結果が得られた。さらに、高齢者機能評価スケールとして、質問票 (G8) を利用した層別化解析も行なったが、G8 スコアの高低によって統計学的に有意な生存期間の差が得られた (p = 0.049)。

< 図 4. 全生存期間 >

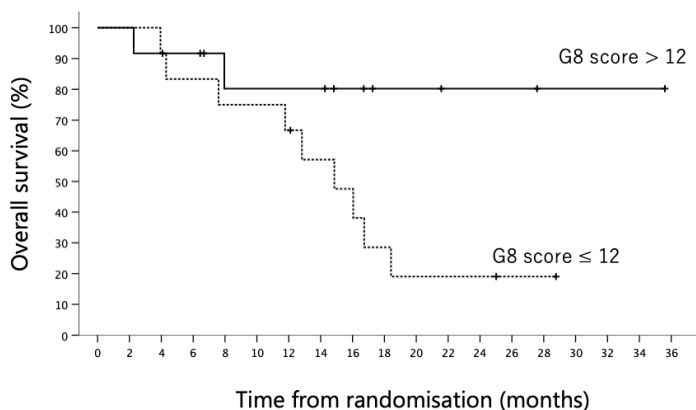


< 図 5. 奏効割合 >

	Level A1 (n = 6)	Level A2 (n = 6)	Level A3 (n = 6)	Level A4 (n = 6)	Total (n = 24)
Best overall response					
Complete response (CR)	5	3	3	2	13 (54.2%)
Partial response (PR)	0	2	0	0	2 (8.3%)
Stable disease (SD)	0	0	0	1	1 (4.2%)
Progressive disease (PD)	0	0	0	0	0 (0.0%)
Non-CR/Non-PD	1	1	3	2	7 (29.2%)
Not evaluable or not assessed	0	0	0	1	1 (4.2%)

Data are number (%).

< 図 6. G8 スコア別の全生存期間 >



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月より全国12施設にて第 II 相試験を開始しており、「Vulnerable 高齢食道扁平上皮癌患者に対する標準治療の確立」として2020年度 基盤研究(C)の支援の下、今後の高齢者食道扁平上皮癌における標準治療の研究開発を引き続き行っていく方針としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

2020年度中に学会発表、論文投稿予定である。

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
研究 分 担 者	浜本 康夫  (HAMAMOTO Yasuo)  (10513921)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師    (32612)	