

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19390357
 研究課題名（和文） 切除可能中等度進行食道癌の治療、食道切除か根治的化学放射線治療か：多施設研究
 研究課題名（英文） Prospective non-randomized trial comparing esophagectomy versus definitive chemoradiation for potentially-resectable esophageal cancer: multi-institutional study
 研究代表者
 藤田 博正 (FUJITA HIROMASA)
 【久留米大学・医学部・教授】
 研究者番号：20129638

研究成果の概要（和文）：切除可能な中等度進行食道癌に対する食道切除と根治的化学放射線療法の治療成績を、多施設共同前向き臨床試験により比較した。食道切除 43 例の 1 年・2 年生存率は 79% と 51%、化学放射線療法 9 例の 1 年生存率は 63%、2 年生存例はなく、食道切除の方が予後良好であった ($p=0.033$)。治療後の QOL は 6 カ月後に化学放射線療法例が低下していたが ($p=0.035$)、1 年後に回復し、両群間で差がなかった。中等度進行食道癌には食道切除を選択する方が良い。

研究成果の概要（英文）：Prospective non-randomized multi-center trial revealed that esophagectomy offered a better survival for potentially-resectable esophageal cancer compared with definitive chemoradiation. Quality of life six months after treatment was deteriorated in patients who underwent chemoradiation than in those who underwent esophagectomy, while that one year after treatment was not different between both modalities. Esophagectomy is recommended for potentially-resectable esophageal cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2008 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	8,500,000	2,550,000	11,050,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：消化器外科学・食道外科学

キーワード：(1)切除可能食道癌、(2)T2T3 食道癌、(3)食道切除、(4)根治的化学放射線療法
 (5)インフォームド・コンセント、(6)前向き臨床試験、(7)多施設研究

1. 研究開始当初の背景

切除可能な中等度進行食道癌の標準治療は、食道癌診断・治療ガイドラインによれば

食道切除と化学放射線の両治療が推奨されている。この極めて内容の異なる両治療法が標準治療とされているために、食道癌医療の現

場において混乱を招いている。中等度進行食道癌に対し、わが国では最近まで食道切除が主流を占めてきた。しかし、腫瘍内科グループから中等度進行食道癌に対する根治的化学放射線治療で手術と同等の治療成績が得られるとの報告がなされ大きなインパクトを与えた。東北大学の外科と放射線科チームは、「T2T3食道癌に対するInformed consentに基づく前向き臨床試験」を行い、根治的化学放射線治療は救済手術を加えることによって、手術と同等の治療成績が得られると報告した。また、フランスとドイツにおいても、「中等度進行食道癌に対する食道切除と化学放射線治療のランダム化比較試験」が行われ、化学放射線治療の有効例では食道切除と同等の生存率が得られると報告した。これらの結果を踏まえ、我が国の腫瘍内科医や放射線治療医は、これまで以上に切除可能な食道癌に対し化学放射線治療を行うようになった。しかしながら、我が国におけるこのテーマに関する臨床研究は、全て単一施設で行われているため症例が少ないこと、施設の特異性が強く反映されていることが問題となっている。

2. 研究の目的

切除可能な中等度進行食道癌（臨床病期 II-III: T2-3, N0-3, M0）に対する食道切除術と根治的化学放射線療法の治療成績を、多施設共同前向き臨床試験により明らかにする。

Primary endpoint: 両群の全生存期間

3. 研究の方法

1) 研究協力施設の募集

久留米大学、長崎大学、鹿児島大学、大分大学、熊本大学、福岡大学、佐賀大学、琉球大学、九州大学生体防御研究所、九州大学、国立病院機構九州がんセンター、国立病院機構福岡東医療センター、佐世保市立総合病院、

国立病院機構九州医療センター、済生会福岡総合病院、公立学校共済組合九州中央病院、飯塚病院、佐賀県立病院好生館の18施設の外科と放射線科が参加

2) 研究組織

①研究代表者

藤田 博正（久留米大学・医学部・教授）

②研究事務局

田中寿明（久留米大学・医学部・講師）

③統計解析責任者

柳川堯（久留米大学・バイオ統計センター・教授）

④プロトコール作成委員会

参加施設代表者・全員

⑤手術・放射線品質管理委員会

参加施設代表者・全員（手術：外科、放射線照射：放射線科）

⑥効果・安全性評価委員会

安藤暢敏（東京歯科大学外科教授）

藤本一真（佐賀大学医学部内科教授）

室 圭（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部）

角間辰之（久留米大学バイオ統計学教授）

3) プロトコール作成

研究実地計画書、説明文書・同意書、報告書を作成

4) 各施設での倫理委員会審査

5) 患者登録

報告書(FAX)で事務局へ登録

コンピュータに症例データ入力

6) 問題症例のレビュー

手術・放射線品質管理委員会

7) 集計データの解析

久留米大学バイオ統計センター

8) 報告

4. 研究成果

対象：①胸部食道の扁平上皮癌、②中等度進行癌：cT2-T3, cN0-N3, cM0, cStage II-III、③手

術可能な全身状態、④根治的化学放射線療法が可能な全身状態、⑤食道癌の前治療がない。⑥活動性の重複癌がない。⑦年齢 20-75 歳。⑧PS=0-1。⑨文書で本人の同意が得られている。

方法：Informed consent に基づいて、患者が次の 2 つ治療方法から 1 つを選択する。

①根治的食道切除術

②根治的化学放射線療法：

主病巣と転移リンパ節に放射線治療 60Gy、2 群までのリンパ節に予防的放線治療 40Gy + CDDP 6mg/m² および 5FU 300mg/m² × 10 日 2 コース。

Primary endpoint：両群の全生存期間

結果：平成 19 年 10 月から平成 22 年 2 月までに九州の主たる大学病院と癌専門病院合計 14 施設より、食道切除例 43 例、化学放射線療法例 9 例が登録された。全症例の 1 年および 2 年生存率は 74% および 52% であった。食道切除例の 1 年および 2 年生存率は 79%、51%、化学放射線療法例の 1 年生存率は 63%、2 年生存率は未だなく、両群間に有意差を認めた (p=0.033, logrank test) (図 1)。一方、無再発生存率を検討すると、食道切除例の 1 年および 2 年生存率は 54% および 48%、化学放射線療法例の 1 年生存率は 29%、2 年生存率は未だないものの、両群間に有意差はなかった (p=0.169, logrank test)。

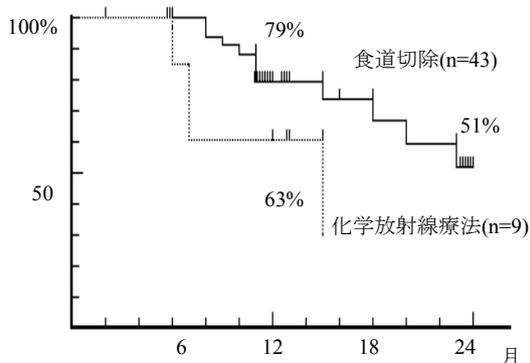


図 1. 全生存割合

食道切除例 41 例中 11 例が死亡し、その死因は 6 例がリンパ節再発、4 例が遠隔転移、1 例が局所再発 (重複有り)、4 例が再発死亡であったが再発形式は不明であった。一方、化学放射線療法では 9 例中 4 例が死亡し、3 例が局所再発、2 例がリンパ節再発、1 例が遠隔転移 (重複有り) で、化学放射線療法例に原発巣の局所再発が多いことが特徴であった (図 2)。

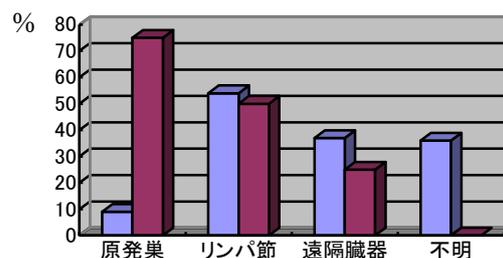


図 2. 再発形式 (食道切除 vs 化学放射線療法)

救済手術は 1 例に施行され、その症例は術後在院死亡となった。

治療前、治療後の QOL を 44 項目にわたってアンケート調査した。QOL を点数化し、治療前に対する治療後の低下率を両治療法間で比較した。食道切除例では治療前、6 ヶ月後、1 年後で各項目ともほとんど差がなかった。一方、化学放射線療法例では 6 カ月後の身体症状、精神状態、活動状況の低下が著明であった。しかし、1 年後にはどの項目も回復し、治療前の状態に復帰していた (図 3, 4)。結局、QOL を統計的に分析すると、治療 6 カ月後において、化学放射線療法例の方が有意に低下していた (p=0.035)。

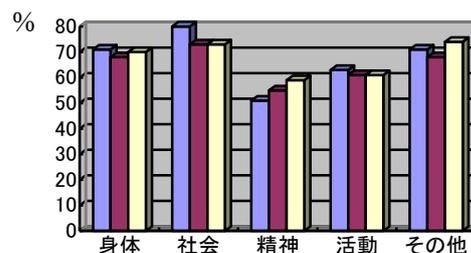


図3. 食道切除例の QOL (治療前 vs 6 カ月後 vs 1 年後)

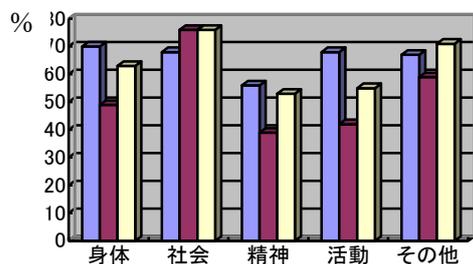


図4. 化学放射線療法例の QOL(治療前 vs 6 カ月後 vs 1 年後)

結論: T2T3 の中等度進行食道癌では、食道切除術の方が予後良好である可能性がある。その理由の1つとして根治的放射線療法では局所の遺残再発が多い。また、治療6ヶ月後のQOLは化学放射線療法例の方が低下していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

- ① 藤田博正、的野吾、田中寿明、白水雄、食道癌の Salvage surgery 日本消化器病学会雑誌、査読無、106 巻、2009、779-786
- ② Toh Y, Oki E Minami K, Okamura T. Follow-up and recurrence after a curative esophagectomy for patients with esophageal cancer: the first indicators for recurrence and their prognostic values. Esophagus. 査読有 7 巻、2009、37-43
- ③ 定永倫明、森田勝、吉田倫太郎、吉永敬士、佐伯浩司、江見泰徳、掛地吉弘、前原喜彦、根治的放射線療法後の食道癌サルベージ手術の現状の問題点と対策、外科治療、査読無、101 巻、2009、53-58
- ④ 田中寿明、藤田博正、田中裕一、的野吾、津福達二、西村光平、山名秀明、末吉晋、白水雄、進行食道癌の治療戦略

、癌の臨床、査読無、54巻、2008、969-974

〔学会発表〕(計15件)

- ① 田中寿明、的野吾、永野剛志、田中優一、西村光平、村田一貴、山名秀明、白水雄、藤田博正、食道癌手術例に対する化学療法、第61回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会、横浜、2009.11.5.
- ② 渡邊雅之、斎藤誠哉、蔵重淳二、木下浩一、平島浩太郎、辛島龍一、佐藤伸隆、今村 裕、日吉幸晴、長井洋平、田嶋ルミ子、岩上志朗、池田 貯、林 尚子、馬場秀夫、食道癌に対するサルベージ手術を含めた CRT の成績と DCF 併用放射線療法の有用性。第47回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009.10.23.
- ③ 下地英明、西巻正、他、Stage II/III 食道癌に対する術前化学療法の有用性の検討、第47回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009.10.23.
- ④ 森田勝、神代竜一、中西良太、久松雄一、久保信英、中ノ子智徳、藤中良彦、杉山雅彦、吉田倫太郎、吉永敬士、佐伯浩司、江見泰徳、掛地吉弘、塩山善之、前原喜彦、食道癌に対する術前および根治的放射線療法の位置づけ、第47回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009.10.22.
- ⑤ 寺嶋広太郎、塩山善之、渥美和重、大賀才路、野々下豪、吉武忠正、大西かよ子、浅井佳央里、平田秀紀、本田 浩、食道扁平上皮癌に対する low-dose FP 併用による化学放射線療法の治療成績。第37回九州食道癌合併療法談話会、福岡、2009.7.11.
- ⑥ 渡邊雅之、辛島龍一、佐藤伸隆、平島浩太郎、日吉幸晴、今村 裕、長井洋平、黒木秀幸、鶴田 豊、橋本大輔、岩上志朗、

工藤啓介、吉田直矢、外山栄一郎、林 尚子、外山栄一郎、馬場秀夫。食道癌に対するサルベージ手術を含めた根治的化学放射線療法の治療成績と今後の展望。第109回日本外科学会、福岡、2009.4.4.

⑦ 田中寿明、藤田博正、田中優一、的野吾、西村光平、村田一貴、山名秀明、白水和雄、食道癌における食道切除術の意義、第109回日本外科学会定期学術集会、福岡、2009.4.2.

⑧ M Watanabe M, Yoshida N, Iwagami S, Toyama E, Hayashi N, Baba H. Results of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy in patients with acrcinoma of the esophagus. ASCO GI Gastrointestinal Cancers Syposium, San Francisco, USA, 2009.1.15.

⑨ 田中寿明、藤田博正、田中優一、的野吾、津福達二、西村光平、白水和雄、末吉晋、cStage II/III 胸部食道癌に対する外科的手術成績-pStage II/III との比較、第46回日本癌治療学会総会、名古屋、2008.10.30.

⑩ Fujita H, Tanaka T, Tanaka Y, Matono S, Tsubuku T, Nishimura K, Shirouzu K. Prospective non-randomized trial comparing esophagectomy versus chemoradiation for potentially-resectable esophageal cancer: pre-liminary findings. 11th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus, Budapest, Hungary, 2008.9.12.

⑪ Baba H. Recent advances in chemoradiotherapy for the esophageal, 15th World Congress for Broncho-esophagology, Tokyo, 2008.4.1.

⑫ H. Fujita. Salvage surgery for non

responders to chemoradiation. 42th World Congress of the International Society of Surgery ISS/SIC, Montreal, Canada, 2007.8.27.

⑬ 田中寿明、末吉晋、藤田博正他。Stage II/III 食道癌の外科治療成績、第61回日本食道学会学術集会、横浜、2007.6.22.

⑭ 津福達二、藤田博正、田中寿明他。cT2T3 食道癌に対する外科治療 vs 化学放射線療法、第35回九州食道癌合併療法談話会、福岡、2007.6.30.

⑮ 田中寿明、末吉晋、藤田博正他。食道癌に対する根治的化学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、大阪、2007.4.11.

〔図書〕(計2件)

① Fujita H, Aikou T, Kajiyama Y, Kawano T, Matsubara H, Menoto K, Ohtsu A, Ozawa S, Shimada Y, Shimoda T, Tachimori Y, Udagawa H (English Edition Committee, Japan Esophageal Society). Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, Japanese Classification of Esophageal Cancer, 2008, 123

② 藤田博正、愛甲孝、宇田川晴司、大津敦、小澤壯治、河野辰幸、嶋田裕、下田忠和、日月裕司、鶴丸昌彦、根本建二、松原久裕、吉田操(日本食道学会食道癌取扱い規約委員会)、金原出版、食道癌取扱い規約。第10版、2007, 112

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田博正 (FUJITA HIROMASA)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：20129638

(2) 研究分担者

田中寿明 (TANAKA TOSHIAKI)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：20227151

早瀬尚文 (HAYABUCHI NAOFUMI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：20108731

柳川堯 (YANAGAWA TAKASHI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：80029488

夏越祥次 (NATSUKOE SHOJI)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：70237577

平木嘉幸 (HIRAKI YOSHIYUKI)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・講師
研究者番号：90264423

永安武 (NAGAYASU TAKASHI)
長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：80284686

林靖之 (HAYASHI NOBUYUKI)
長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：90218587

川原克信 (KAWAHARA KATSUNOBU)
大分大学・医学部・教授
研究者番号：80152990

松本陽 (MATSUMOTO AKIRA)
大分大学・医学部・助教
研究者番号：50336260

馬場秀夫 (BABA HIDEO)
熊本大学・医学薬学研究部・教授
研究者番号：20240905

大屋夏生 (OHYA NATSUO)
熊本大学・医学薬学研究部・教授
研究者番号：70281095

山下裕一 (YAMASHITA YUICHI)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：50182506

吉満研吾 (YOSHIMITSU KENGO)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：20274467

北島吉彦 (KITAJIMA YOSHIHIKO)
佐賀大学・医学部・講師
研究者番号：30234256

徳丸直郎 (TOKUMARU SUNAO)
佐賀大学・医学部・助教
研究者番号：90304899

西巻正 (NISHIMAKI TADASHI)
琉球大学・医学部・教授

研究者番号：70242427

村山貞之 (MURAYAMA SADAYUKI)
琉球大学・医学部・教授
研究者番号：60239548

前原喜彦 (MAEHARA YOSHIHIKO)
九州大学大学院・医学研究院・教授
研究者番号：80165662

本田浩 (HONNDA HIROSHI)
九州大学大学院・医学研究院・教授
研究者番号：90145433

田中文明 (TANAKA FUMIAKI)
九州大学・生体防御医学研究所・助教
研究者番号：30332836

宮坂光俊 (MIYASAKA MITSUTOSHI)
九州大学・生体防御医学研究所・助教
研究者番号：10457434

中村和正 (NAKAMURA KATSUMASA)
九州大学・大学病院・准教授
研究者番号：20284507

白日高歩 (SHIRAKUSA TAKAYUKI)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：20038863

(3) 研究協力者

藤也寸志 (TOU YASUSHI)
国立病院機構九州がんセンター

佐々木智成 (SASAKI TOMONARI)
国立病院機構九州がんセンター

野添忠浩 (NOZOE TADAIRO)
国立病院機構九州東医療センター

古屋暁生 (HURUYA OSAMU)
国立病院機構九州東医療センター

原信介 (HARA SHINSUKE)
佐世保市立総合病院

六蔵正英 (MUTSUKURA MASAhide)
佐世保市立総合病院

池尻公二 (IKEJIRI KOUJI)
国立病院機構九州医療センター

上原智 (UEHARA SATORU)
国立病院機構九州医療センター

北村昌之 (KITAMURA MASAYUKI)
公立学校共済組合九州中央病院

松村泰成 (MATSUMURA TAISEI)
公立学校共済組合九州中央病院

松浦弘 (MATSUURA HIROSHI)
済生会福岡総合病院

鳥羽隆史 (TOBA TAKASHI)
済生会福岡総合病院

宮崎充啓 (MIYAZAKI MITSUHIRO)
飯塚病院

和田進 (WADA SUSUMU)
飯塚病院

佐藤清治 (SATOU SEIJI)
佐賀県立病院好生館

渡辺哲雄 (WATANABE TETSUO)

佐賀県立病院好生館