研究実績報告書

食道扁平上皮癌に対する(化学)放射線療法後に認める根治不能な癌性狭窄に対する、low radial force stent の安全性、QOL 変化を評価する多施設前向き試験

申請者
愛知県がんセンター
内視鏡部　医長　伊藤　信仁
共同研究者
がん研有明病院
食道担当部長　由雄　敏行
愛知県がんセンター
内視鏡部　部長　田近　正洋
内視鏡部　医長　田中　努、山田　啓策
内視鏡部　医員　高木　暁広

1.研究の背景・目的

食道癌が進行すると食道狭窄を来すことによって食事摂取困難となり栄養障害や誤嚥、肺炎をおこし、瘻孔をきたせば咳嗽、繰り返す肺炎などにより QOL が低下する。切除不能、耐術困難な進行食道扁平上皮癌に対しては化学放射線療法（CRT/RT）が選択されるが、治療後にも腫瘍の残存や再発を認めることにより、食道狭窄が改善せず食事が摂取できない症例もしばしば経験する。そのため、CRT/RT 後に認める食道癌性狭窄に対しては食道ステント留置(以下ステント留置)が行われることがあるが、食道ステントは穿孔や繰り返す出血等の重篤な有害事象を起こすリスクが高いとされることから、実臨床でも積極的には行われておらず、従来の診療ガイドラインでもステント留置には慎重を期すように記載されてきた。また，臨床における CRT 後のステント留置の実施の有無を、全国の主要施設にアンケート調査を行ったが（回答：計 78 施設)、積極的にステント留置を行っているのは 11 施設のみであり、26 施設においては全くステント留置を行っていなかった。また、8 割以上の施設で、対象となるステント留置の患者の半数以上にステント留置を行っていないとの結果であり、実臨床では依然として積極的にステント留置は行われていない。このようなことから、CRT/RT 後に食道癌性狭窄を来した患者は、終末期においても、胃ろうや CV ポートを造設しての栄養療法は行われるものの、経口での食事摂取は断念せざるを得

ないことがしばしばあり、QOL 低下の原因とされてきた。

近年，拡張力の弱いステント(low radial force stent)を使用すればCRT/RT 後であっても有害事象が少ないと報告がされ、施設によっては十分な説明のもとにステント留置が行われることがある。最新の食道癌診療ガイドラインである 2022 年版では「経口摂取に対する要望が強い患者には食道ステントを留置すること」を未だ弱く推奨するに留まっており、「有害事象のリスクが高いことや、胃瘻造設に比べて生存割合で劣る可能性があることの説明が必要である」とも記載された。しかし，ガイドラインでの根拠となった研究は規模の小さい単施設の後方視的な研究であり、穿孔、出血等の重篤な有害事象の発生率も 2～29%と，研究間でのばらつきが極めて大きく，ステント留置のリスクについての根拠は不十分である。

これに対し，Ishioka らの報告では low radial force stent だけを用いた CRT/RT 後症例における重篤な有害事象は 6.3%と高くないと報告しており、ステントの種類を選べば有害事象は許容できる可能性を示唆している。また、ステント留置により Dysphagia Score が改善することが報告されている。しかし、これらの報告はいずれも後方視的研究であり、実際の食事摂取がどの程度の期間可能であるか、ステント留置により患者の QOL が改善するのかは不明である。そこで今回，多施設前向き試験を行うことにより、low radial force stent を用いた際の CRT/RT 後、食道癌性狭窄における有害事象割合がどのくらいか、またその治療効果と QOL 改善についても明らかにすることを目的として、多施設前向き試験を計画することとした。

2.研究の対象ならびに方法

対象

本試験の対象は，CRT/RT 後に癌性狭窄が残存し，根治切除が不能で、Dysphagia Score(DS)が 2 以上で経口摂取が難しく、ステント留置を検討する食道扁平上皮癌患者である。実際にステント留置を行う患者だけでなく、ステント留置を行わず胃ろう造設、CV ポート造設の患者も対象とする。

治療計画設定の根拠

CRT/RT 後に癌性狭窄が残存し根治切除が不能、かつ化学療法が不応の場合には、症状緩和治療が主体となる。終末期の患者の希望として、経口摂取を希望される方は多いが、経口摂取を改善するにはステント留置が唯一の治療法である。一方では穿孔等の重篤な有害事象のリスクも存在するため、ステント留置を行っていない施設では、胃ろう造設を行う患者も存在する。近年多く使用されるようになった low radial force stent を使用した際に

はステントの重篤な有害事象は６％程度と高くない可能性が報告されている。ステント留置、胃ろう造設、CV ポート造設のそれぞれの群の有害事象、QOL を解析することにより、対象の患者が治療選択を行う上で、メリット、デメリットを具体的に提示できる。
試験デザイン
多施設共同ハイブリッド前向き研究
Primary endpoint
・ステント留置の重篤な有害事象発生率
・ステント留置１週間後での QOL 指標（EORTC QLQ-OES18）の改善割合
Secondary endpoint：
ステント留置による経口摂取持続期間とその割合、ステント留置１か月の QOL 指標の改善割合、ステント留置による Dysphagia Score の変化及び改善割合、胃ろう/CV ポート造設の重篤な有害事象発生率、胃ろう/CV ポート造設 1 カ月後の QOL 指標改善割合、治療法別の全生存率、治療法別の治療１カ月後における Alb、体重変化
Electronic Data Capturing（EDC）システムの構築を行う。
研究責任医師、又は研究分担医師は、対象患者から同意取得後、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、EDC システム上で、必要事項を入力する。
登録前評価項目
初回診断時の clinical stage、治療開始日、治療歴、既往症、併存疾患、内服薬、末梢血算、血液生化学、全身状態：PS(ECOG)、身長、体重、Dysphagia Score、QLQ-OES18 /EQ-5D5L
治療当日評価、プロトコール治療１週間後評価、治療１カ月後の評価も同様、死亡時の評価

3.研究結果

がん研有明病院病院での倫理審査を行っており、2024 年度より試験の登録を開始予定である。全 200 例程度の登録を予定しており、3-4 年での登録を見込んでいる。

4.考察

食道がん CRT 後の悪性狭窄に対してのステント留置は重篤な有害事象が多いと考えられてきたが、low radial force stent の留置であれば、それほど有害事象が多くないことを示すことが出きれば、経口摂取の機会を逸していた食道がん患者の QOL を改善することができると考える。

5.文献

1)　食道癌診療ガイドライン 2022年版 / 日本食道学会

2)　Hirdes MM, Vleggaar FP, de Beule M, Siersema PD. In vitro evaluation of the radial and axial force of self-expanding esophageal stents. Endoscopy. 2013 Dec;45(12):997-1005.

3)　Iwagami H, Ishihara R, Yamamoto S, et al. Esophageal metal stent for malignant obstruction after prior radiotherapy. Sci Rep 2021;11:2134.

4)　Uesato M, Akutsu Y, Murakami K, et al. Comparison of Efficacy of Self-Expandable Metallic Stent Placement in the Unresectable Esophageal Cancer Patients. Gastroenterol Res Pract 2017;2017:2560510.

5)　Ishioka M, Yoshio T, Sasaki T, et al. Safety and Efficacy of Self-Expandable Metallic Stent Placement Using Low Radial Force Stent for Malignant Dysphagia after Radiotherapy. Digestion 2022;103:261-268.

6)　Song JH, Ko J, Min YW, et al. Comparison between Percutaneous Gastrostomy and Self-Expandable Metal Stent Insertion for the Treatment of Malignant Esophageal Obstruction, after Propensity Score Matching. Nutrients 2020;12.

7)　Liu SY, Xiao P, Li TX, et al. Predictor of massive bleeding following stent placement for malignant oesophageal stricture/fistulae: a multicentre study. Clin Radiol 2016;71:471-5.

8)　福田敬、白岩健、池田俊也ら 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン 保健医療科学 2013;62(6):625-640

9)　池田俊也，白岩健，五十嵐中，能登真一，福田敬，齋藤信也，下妻晃二郎 日本語版EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開発 保健医療科学 2015 Vol.64 No.1 p.47－55