

食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発に関する研究

分担研究者 門馬 久美子 東京都立駒込病院 内視鏡科医長

研究要旨

病巣の周在性が広いため、内視鏡治療の適応から除外されている3/4周以上の食道粘膜癌に対し、強度の食道狭窄を起こさず低侵襲な治療として、粘膜切除治療と上皮下焼灼法の併用療法を行った。

A. 研究目的

深達度m1・m2の食道癌は、リンパ節転移がほとんどないことから、内視鏡的粘膜切除治療が第一選択されている。しかし、深達度が内視鏡治療の適応内であっても、食道の粘膜欠損が3/4周以上に及ぶ症例は、高頻度に食道狭窄を起こすため、内視鏡治療の適応から除外されている。3/4周以上の病変には、手術療法や放射線化学療法などが行われているが、外科切除治療は侵襲度が大きく、放射線化学療法では胸水や心嚢水貯留などの晩発性障害が見られる事もあり、治療法の選択が難しい症例も多い。これらの点から、可能であれば非侵襲的な治療が望まれることが多い。今回、周在性の広い病変に対する内視鏡治療の試みとして、粘膜切除治療と医科歯科大学にて開発したAPCによる上皮下焼灼法の併用療法について検討を行った。

B. 研究方法

臨床的にリンパ節転移のない深達度m3までの食道早期癌で、病巣の周在性が3/4周1例、全周性5例の6例で、70～89歳までの高齢者6例を対象とした。治療方法としては、粘膜切除とAPC治療を併用した内視鏡治療を行った。最初に、最深部を含め半周程度を粘膜切除にて切除し、できるだけ狭窄を回避する

ように、残存する癌巣部分に対し上皮下焼灼法を行った。上皮下焼灼法は、医科歯科大学にて開発した方法であり、上皮を焼灼後、焼けた上皮を剥離し、再度剥離した部分を焼灼する方法である。

（倫理面への配慮）

遠隔臓器転移がなく、明らかなリンパ節転移のない早期食道癌症例であるが、年齢および全身状態から、手術のリスクが高く、放射線化学療法でも合併症を起す可能性がある。全身状態への影響を最小限に抑え、内視鏡治療の組み合わせにより治療を行う。

C. 研究結果

狭窄を回避するように時間をかけAPCを行ったが、6例中3例でブジー拡張術が必要であった。6例中2例は、ヨード不染がほぼ消失した。しかし、経過観察期間が6ヶ月2例、1年4例と短く、局所再発の有無については検討出来なかった。

D. 考察

周在性の広い病変に対する食道温存治療として、APCを併用した内視鏡治療は、未だ、治療例も少なく、治療を終了している症例も少ない。また、経過観察期間も短いため、局所再発の有無について

での検討も出来ていない。今後症例を蓄積し、長期の経過観察が判明しないと、治療法の是非に関しては問えないと考える

E. 結論

臨床的にリンパ節転移がない、3/4周以上の食道粘膜癌に対する治療として、粘膜切除と上皮下焼灼法の併用法は、強度の食道狭窄を起こすことなく治療が可能であった。しかし、治療の根治性に関しては、長期経過を見る必要がある。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 第92回日本消化器病学会総会発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発に関する研究

分担研究者 田村 孝雄 神戸大学消化器内科 講師

研究要旨

早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）をより安全確実にを行うために、新規処置具の開発を含めた新たなESDの確立を行う。現在、その有効性、安全性を動物実験にて評価、検討中である。

A. 研究目的

現在、病変の一括完全切除を可能にした内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が早期胃癌を中心に急速に普及しつつあるが、胃に比べ管腔が狭く壁の薄い食道では手技的により困難で普及させるためには問題点が多い。そこで早期食道癌に対するESDを安全に行うために新規処置具の開発を含めた新たなESDの確立を目的に本研究を計画した。

B. 研究方法

現在市販されているESDの処置具は針状ナイフを基本とし、先端にセラミックボールの絶縁体をつけたITナイフ、先端を90度曲げたHOOKナイフ等があるが、それぞれに長所・短所があり、いずれも使用には慣れを要し使用法によっては穿孔の偶発症を引き起こす危険性がある。理想の処置具は穿孔の危険性が極めて少なく、かつ操作性がよく病変を直視下に切除可能なものである。現在、直視下に粘膜下層剥離を安全に行える専用の処置具を開発中であり、試作品にてまずはブタ切除胃・食道を用いた安全性、有効性の評価を行い、その後ブタ生体を用い臨床応用を目指す。また、良好な術野を得る工夫としてDouble scope-ESD法も検討する。加えて併用する化学療法の一つである5-FUの血中動態を検討すると

ともにその血中動態に影響を及ぼす遺伝子多型に関しても検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験に関してはヘルシンキ宣言に従い本研究を施行し、当院IRB承認の得られた説明文書を用いて口頭で詳しく説明同意を取る。ブタ生体を用いた実験では静脈麻酔下で十分な除痛を行い愛護上の十分な配慮を行う。

C. 研究結果

まだ試作品の段階ではあるが、ブタの切除胃を用いた基礎実験では安全かつ短時間に粘膜下層剥離が可能であった。また胃病変に対するDouble scope-ESDは非常に有効であった。

5-FUの血中動態に関する検討においてはその規則性を確認できたが個人差に有意に影響する遺伝子多型は今回の検討では明らかにできなかった。

D. 考察

処置具の安全性から考えるとモノポーラー型よりバイポーラー型の方が穿孔の危険性が低く、この点も検討中である。食道病変に対してdouble scope-ESDが可能かどうか検討中である。

E. 結論

ブタの切除胃・食道を用いた基礎実験で新しい粘膜下層剥離技術の臨床への導入の可能性が示唆された。今後工夫を重ねることでより低侵襲で根治性の高い治療法の確立へとつながると想定される。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miki I, Tamura T, et al. Circadian Variability of Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil and CLOCK T3111C Genetic Polymorphism in Patients With Esophageal Carcinoma. Ther Drug Monit. 2005 Jun;27(3):369-374.

2. 学会発表

- 1) 第 76 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会シンポジウム1 森田圭紀、他：早期胃癌に対する ESD 困難症例の克服～Double scope-ESD の開発
- 2) 第 78 回日本胃癌学会総会 ESD 研究会 森田圭紀、田村孝雄、他：早期胃癌に対する ESD 困難症例の克服～Double scope-ESD の開発

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

予定あり。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告

食道がんに対する放射線治療の適切な照射線量と照射野の設定と晩期毒性の軽減を目指した
質の高い治療法の開発に関する研究

分担研究者 二瓶 圭二 国立がんセンター東病院 臨床開発センター医員

研究要旨

本研究の放射線治療では、治療精度向上のためCTシミュレータを用いた3次元治療計画を行い、晩期毒性軽減を目的として多門照射を推奨した。また、総線量を根治線量として50.4Gy（1回1.8Gy）とし、欧米の標準的線量に治療スケジュールを合わせた。この治療方法により、内視鏡的粘膜切除術後の化学放射線療法の有効性と安全性を科学的に評価する。

A. 研究目的

本研究における放射線治療規定では、治療精度向上を目的としてCTシミュレータによる三次元治療計画や多門照射法、欧米の標準的治療スケジュールが採用されているが、本邦においては多施設共同臨床試験において実施されたことはない。そのため、試験の開始に先立って、参加施設の全担当医が理解し合意できるプロトコル規定を作成することを目的とした。

B. 研究方法

参加施設の放射線治療担当医に放射線治療事務局の作成したプロトコル規定案を呈示し、プロトコル治療の実行可能性や規定内容に関する意見収集、意見調整を行った。

（倫理面への配慮）

本年度の研究においては、人・動物を対象とせず倫理面の問題が生じないと判断する。

C. 研究結果

全参加施設の放射線治療担当医より得られた意見

を集約し、プロトコル規定にその結果を反映させた。最終的に全参加予定施設において、本研究の放射線治療が実行可能であり、晩期毒性を軽減するべく精度の高い三次元治療計画および放射線治療が可能と考えられた。

D. 考察

多施設共同臨床試験においては、その試験結果の質を保つうえで、異なる施設で可能な限り均質なプロトコル治療を施行することが必須条件である。本研究においては、精度向上を目的に多施設共同臨床試験としては従来と異なるプロトコル規定が取り入れられているが、プロトコル治療の質を保つためには全参加施設のプロトコル規定に対する理解、合意が重要と考えられる。

E. 結論

本研究班の臨床試験開始に先立ち、照射方法、照射野設定、線量分割スケジュールなど、放射線治療規定に関する全参加施設の合意を得ることができた。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① 英文

- 1) Phase II Feasibility Study of High-Dose Radiotherapy for Prostate Cancer Using Proton Boost Therapy: First Clinical Trial of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer in Japan. Keiji Nihei, et al. Jpn J Clin Oncol 35(12):745-752, 2005.
- 2) High dose proton beam therapy (PBT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). Keiji Nihei, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys (in press)

② 和文

- 1) 食道癌に対する放射線治療 二瓶 圭二、他
臨床消化器内科 2006;21(3):291-297.
2. 学会発表
- 1) High dose proton beam therapy (PBT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). K. Nihei, et al. 2005, Orlando, FL, the 41st annual meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

食道がんに対する放射線治療の適切な照射線量と照射野の設定と晩期毒性の軽減を目指した
質の高い治療法の開発に関する研究

分担研究者 伊藤 芳紀 国立がんセンター中央病院 放射線治療部医員

研究要旨

食道がんに対する化学放射線療法後の晩期毒性の一つとして問題となっている心嚢水発症の予測因子を抽出するため、化学放射線療法を施行した症例において3次元放射線治療計画における線量容積ヒストグラム（dose-volume histogram: DVH）解析を用いて検討し、grade 3以上の心嚢水の発症と心臓の平均線量が相関する可能性があることが分かった。今後放射線治療計画の際に、心臓の平均線量を線量制約因子とし、前向きなDVHデータと臨床結果の解析による確認が必要である。

A. 研究目的

食道がんに対する化学放射線療法後の晩期毒性である心嚢水発症の予測因子を抽出し、心嚢水の発症軽減のための食道がんに対する放射線治療の照射方法の改善を図ることを目的とする。

B. 研究方法

同時併用化学放射線療法を施行した食道がん症例における心嚢水の予測因子を3次元放射線治療計画での線量容積ヒストグラム（dose-volume histogram: DVH）解析を用いて遡及的に検討した。国立がんセンター東病院、兵庫県立成人病センター、神戸大学で治療された以下の条件を満たす症例を本研究の解析対象とした：1) M1a以外の遠隔臓器転移のない胸部食道がんで根治的にCDDP+5-FU併用放射線療法を開始した症例、2) 治療開始日から1年以上経過したcomplete response (CR) 症例、3) 3次元放射線治療計画装置で、DVHを算出した症例。各放射線治療計画CT横断面で、腕頭動脈起始部から心尖部までの心膜の範囲を心臓の外輪郭として心臓の各線量容積

因子（心容積、平均線量、最大線量、V45 [45 Gy以上照射される部分の全心容積に占める割合]、正常組織障害発生確率 [normal tissue complication probability: NTCP]) を算出した。NCI-CTC ver2.0を用いた心嚢水のgradeと線量容積因子との関連性を検討した。

（倫理面への配慮）

患者情報に関するプライバシーは十分に確保される。データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、個人情報（プライバシー）保護を厳守した。

C. 研究結果

1995年2月から2001年10月までに治療を開始した83例を解析対象とした。放射線治療は1回1.8-2.0 Gy、週5回、総線量46-70 Gy（中央値60 Gy）、腔内照射は3例で追加された。年齢44-79歳（中央値64歳）、男性70例、女性13例、臨床病期I期15例、IIA期27例、IIB期4例、III期31例、IVA期6例、腫瘍占拠部位 胸部上部食道9例、胸部中部食道

45例、胸部下部食道29例であった。観察期間中央値は41ヶ月（13-104ヶ月）で、心嚢水のgrade 0、1、2、3、4はそれぞれ26例、35例、11例、8例、3例であった。心容積、平均線量、最大線量、V45、NTCPの中央値（範囲）はそれぞれ756cc（531-1061cc）、42.1 Gy（17.0-53.3 Gy）、63.4 Gy（49.1-81.5 Gy）、49.0%（13.0-81.0%）、25.4%（0-90.5%）であった。心臓の平均線量を40 Gy以上と40 Gy未満の群に分けると、grade 3以上の心嚢水の発症頻度はそれぞれ18.9%、3.3%であり、両群間に有意差を認め（ $p=0.037$ ）。その他にgrade 3以上の心嚢水の発症と関連した因子は認めなかった。

D. 考察

近年、食道癌に対する化学放射線療法による治療成績が向上し長期生存が期待できる一方、長期経過観察例では心嚢水などの晩期毒性が問題となっており、致死的な経過をたどることがある。これら晩期毒性を軽減させるための更なる治療方法の改善が望まれている。これまで国内外において、食道癌に対する化学放射線療法後の心嚢水発症に関する予測因子のDVH解析を用いた検討の報告はない。本研究は後ろ向き研究ながら、重篤な心嚢水の発症に心臓の平均線量が関連する可能性があることが分かった。3次元放射線治療計画の際に、リスク臓器としての心臓の線量制約因子として、心臓の平均線量を40 Gy未満とすることで、重篤な心嚢水発症を軽減できることが期待される。この予測因子の信頼性の確認のためには、今後前向きなDVHデータと臨床結果の解析による確認が必要と考えられる。現在本研究班で計画されている臨床試験『粘膜下層浸潤clinical stage I (T1N0M0)食道癌に対するEMR/化学放射線併用治療の有効性に関する第II相試験』においても、心臓の平均線量を線量制約因子として採用した。心臓の平均線量を下げるための照射方法の工夫として、従来からの対向2門照射から3門以上の多門照射の導入が必要であると考えており、上記臨床試験においても多門照射での治療を推奨している。

E. 結論

食道癌に対する化学放射線療法後のgrade 3以上の心嚢水発症は心臓の平均線量に相関する可能性があることが分かった。今後放射線治療計画の際に、心臓の平均線量を線量制約因子とし、前向きなDVHデータと臨床結果の解析による確認が必要である。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① 英文

- 1) Morizane C, Ito Y, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. *Oncology*, 68: 432-7, 2005
- 2) Yonemori K, Ito Y, et al. Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation. *Cancer*, 15: 811-6, 2005
- 3) Ishikura S, Ito Y, et al. A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with T4 esophageal cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9908). *Esophagus*, 2: 133-137, 2005

② 和文

- 1) 伊藤芳紀: 消化器がん(食道がん・肛門管がん・直腸がん)に対する放射線治療. 診療と新薬, 42: 1257-1291, 2005
- 2) 伊藤芳紀: 骨転移痛に対する放射線療法の現状と新しい試み. 緩和医療学, 7(4): 366-373, 2005

- 3) 伊藤芳紀：直腸がんの放射線療法. がん看護,
10(4)：306-310, 2005
- 4) 伊藤芳紀：局所進行膀胱癌に対する化学放射線療法.
- 5) 臨床放射線, (in press)

2. 学会発表

- 1) 伊藤芳紀、他. 食道癌に対する新たな化学放射線療法：3次元放射線治療の導入. 第59回食道学会学術集会 2005年6月30日-7月1日 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
武藤 学	中下咽頭表在癌の診断	中山 進英	EMRのコツと落とし穴 [1] 上部消化管	中山書房	東京	2005	178-179
西崎 朗、他	表在性Barrett食道癌の通常内視鏡診断と治療	荒川泰行	消化器病学の進歩 2005- モノグラフ - 消化管編 日本消化器病学会編	メディカルレビュー社	東京	2005	p130-133
伊藤芳紀	再発直腸癌に対する放射線（化学）療法	武藤徹一郎	大腸疾患 NOW	日本メディカルセンター	東京	2005	108-115

雑誌：（外国語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Muto M., et al.	Narrowband imaging: A new diagnostic approach to visualize angiogenesis in the superficial neoplasia.	Clin Gastroenterol Hepatol.	3	S16-20	2005
Muto M., et al.	Narrow band imaging combined with magnified endoscopy for the cancer at the head and neck region.	Dig Endoscopy	17 (Supple.)	S23-S24	2005
Yano T., Muto M., et al.	Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer.	Gastrointest Endosc.	62(1)	31-36	2005

<u>Muto M.</u> , et al.	Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus and the head and neck region.	Carcinogenesis.	26(5)	1008-1012	2005
Katada C., <u>Muto M.</u> , et al.	Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR.	Gastrointest Endosc.	61(2)	219-225	2005
<u>Muto M.</u> , et al.	Endoscopic mucosal resection in the stomach using the insulated-tip needle-knife.	Endoscopy	37(2)	178-82	2005
Miki I, <u>Tamura T.</u> , et al.	Circadian Variability of Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil and CLOCK T3111C Genetic Polymorphism in Patients With Esophageal Carcinoma.	Ther Drug Monit.	27(3)	369-374	2005
<u>Keiji Nihei</u> , et al.	Phase II Feasibility Study of High-Dose Radiotherapy for Prostate Cancer Using Proton Boost Therapy: First Clinical Trial of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer in Japan.	Jpn J Clin Oncol	35(12)	745-752	2005
<u>Keiji Nihei</u> , et al.	High dose proton beam therapy (PBT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC).	Int J Radiat Oncol Biol Phys	in press		2006
Morizane C, <u>Ito Y.</u> , et al.	Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients.	Oncology	68	432-7	2005

Yonemori K, Ito Y, et al.	Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation.	Cancer	15	811-6	2005
Ishikura S, Ito Y, et al.	A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with T4 esophageal cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9908).	Esophagus	2	133-137	2005

雑誌：（日本語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
武藤 学	特集・消化管がんのEMR治療中・下咽頭癌.	クリニカ	32(5)別冊	256-260	2005
武藤 学	特集：消化管腫瘍の内視鏡的診断と治療－最新の動向を探る＜消化管腫瘍の疫学＞中・下咽頭癌と食道癌のリスクファクターと早期発見のポイント.	内科	96(4)	625-629	2005
武藤 学、他	パネルディスカッション 食道領域のChemoradiation 食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術（EMR）と放射線科学療法（CRT）を用いた非外科的治療	日本気管食道科学会会報（日気食会報）	56(2)	179-180	2005
三梨 桂子、 武藤 学	食道癌に対する化学・放射線療法	消化器病セミナー	99	97-111	2005
小島隆嗣、武藤 学、他	特集：食道癌の診断から治療まで：最近の動向	画像診断：内視鏡	25(5)	576-589	2005

矢野友規、武藤 学、他	食道癌放射線化学療法後の胃残再発症例に対する非外科的治療	臨床外科	60(2)	201-205	2005
小野裕之、他	上部消化管治療 ESD の基本とコツ IT ナイフ、消化器内視鏡、	消化器内視鏡	17巻10号	1587-1590	2005
西崎 朗、他	表在Barrett食道癌の通常内視鏡診断と治療	消化器科	41巻1号	35-41	2005年
西崎 朗、他	Barrett食道をどう診断するか 通常内視鏡による診断	消化器の臨床	9巻1号	34-39	2006年
二瓶 圭二、他	食道癌に対する放射線治療	臨床消化器内科	21(3)	291-297	2006
伊藤芳紀	消化器がん(食道がん・肛門管がん・直腸がん)に対する放射線治療. ∴.	診療と新薬	42	1257-1291	2005
伊藤芳紀	骨転移痛に対する放射線療法の現状と新しい試み.	緩和医療学	7(4)	366-373	2005
伊藤芳紀	直腸がんの放射線療法	がん看護	10(4)	306-310	2005
伊藤芳紀	局所進行膵癌に対する化学放射線療法	臨床放射線	in press		