

- 42) 江副 康正、武藤 学、他、胃の陥凹性小病変診断におけるNBI(narrow band imaging)システム併用拡大内視鏡観察の有用性、第71回 日本消化器内視鏡学会総会、2006
- 43) 矢野 友規、武藤 学、他、食道放射線化学療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法、第71回 日本消化器内視鏡学会総会、2006
- 44) 武藤 学、他、食道表在癌に対するEMR/RSDの治療方針、第92回 日本消化器病学会総会、2006
- 45) 武藤 学、臓器温存を目指した食道癌治療のあらたな展開、第8回 群馬食道疾患談話会、2006
- 46) 武藤 学、アルコール代謝と食道および頭頸部の癌—診断と治療のあらたな展開—、第233回 消化管研究会、2006
- 47) 武藤 学、消化管癌の診断—通常観察から微小血管像まで—、第195回 木曜会、2006
- 48) 武藤 学、食道癌治療のあらたな展開、第24回岡山胃腸研究会、2006
- 49) 武藤 学、中・下咽頭表在性癌の診断と治療、第9回 千葉頭頸部腫瘍研究会、2006
- 50) 武藤 学、治療成績向上を目指した食道癌化学放射線療法¹のあらたな診療体系、Gastrointestinal Chemotherapy Conference、2006

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

武藤 学、他

扁平上皮癌危険群による簡易判定方法と装置およびそのための13Cアセトアルデヒド分別用チューブ（特願2004-224018）2006年11月11日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

分担研究者 二瓶 圭二 国立がんセンター東病院 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合意できるプロトコル規定を作成した。しかしながら、三次元治療計画や多門照射法は、従来の放射線治療と比較すると複雑であり、また、参加施設における経験も決して多いとは言えないため、試験治療の質を保つことを目的として、参加施設の放射線治療担当医に対して作成されたプロトコル規定を周知徹底した。

B. 研究方法

参加施設の放射線治療担当医に対して、作成されたプロトコル規定の記載にそって、標的体積の設定、多門照射法の実際、線量分布の評価などについて、実地臨床で行われた治療計画情報を用いて解説を行った。

（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

本研究における放射線治療規定について、全参加施設の放射線治療担当医の理解が深まったと考えられた。また、解説された治療計画情報以外にも、実際に想定される複雑な治療計画のパターンについて意見交換を行うことができた。

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。試験開始に先立ち、今回のように作成されたプロトコル規定について

さらに周知徹底をおこなうことは、プロトコール治療の質を保つうえで、きわめて重要な行程であると考えられる。

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

E. 結論

本研究班の臨床試験開始に先立ち、照射方法、標的体積設定など、放射線治療規定に関して全参加施設の理解を深めることができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Target Volume Delineation のコツとピットフォール 2次元治療計画から3次元治療計画へ
5. 食道癌 二瓶 圭二 日本放射線腫瘍学会 NEWSLETTER 2006年No.4通巻82号 29-33
- 2) 術後PSA再発に対する救済放射線治療の適応と考え方 二瓶 圭二 臨床放射線別冊 前立腺癌放射線治療のすべて一局所限局前立腺癌を中心にー 2006 317-327
- 3) 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 65(1):107-111, 2006
- 4) 化学放射線療法における放射線治療の動向ー食道癌を例にあげて 二瓶 圭二 医学のあゆみ別冊 消化器疾患 state of arts I. 消化管(食道・胃・腸) 2006 345-348
- 5) 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

食道癌放射線治療における不均質補正有無による線量分布の相違(導入に向けた検証) 二瓶 圭二、他 平成18年11月23-25日 第19回日本放射線腫瘍学会(仙台)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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

分担研究者 小野 裕之 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科部長

研究要旨

現在の胃癌治療ガイドラインでは、早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術の適応として組織型が分化型の2cm以下の粘膜内癌、ただし陥凹型では潰瘍のないもののみを対象としている。

本研究では、適応規準を拡大した場合における内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の安全性と有効性を評価することを目的とし、5年生存割合をprimary endpointとした前向き第II相研究を行う。

A. 研究目的

胃癌に対する治療は現在の胃癌治療ガイドラインでは内視鏡的粘膜切除術（EMR）の適応外となるような早期胃癌のうち、UL（-）群：潰瘍および潰瘍瘢痕のない2cm以上の分化型粘膜内（M）癌、およびUL（+）群：潰瘍もしくは潰瘍瘢痕のある3cm以下の分化型粘膜内（M）癌、の両者を対象とした内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の有効性と安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

上記の対象群に対して、入院の上、ESDによるEMRを行う。EMR後の病理診断の結果から治癒切除判定を行い、経過観察、追加外科切除、追加EMRのいずれかを選択する。ESDの安全性と有効性を評価することを目的とし、5年生存割合をprimary endpointとした前向き第II相研究を行う。

（倫理面への配慮）

登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。1) 病名、病期、推測され

る予後に関する説明、2) 本試験が臨床試験であること、3) 本試験のデザインおよび根拠

（rationale：意義、登録数、必要性、目的、割付など）、4) プロトコル治療の内容、5) プロトコル治療により期待される効果、6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について、7) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益、8) 病歴の直接閲覧について、9) 同意拒否と同意撤回、試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと、10) データの二次利用。

C. 研究結果

一次プロトコルを完成、一次審査終了した。審査意見に従い修正し、二次審査中である。19年3月中には審査終了し、各施設のIRBの審査後、19年4ないし5月から本試験を開始予定である。

D. 考察

局所切除法の一つとして、内視鏡を用いて周囲の非癌部粘膜を含めて癌を切除するEMRが開発され、近年では粘膜下層を剥離するESDが開発されたこともあり、わが国では一部の早期胃癌に対して広く施行されている。EMR/ESDでは胃の温存が可能であり、胃切除術後にみられるような合併症はほとんどなく、外科的切除術に比べて良好なquality of life (QOL)を保つことができる。日本胃癌学会が発表した胃癌治療ガイドラインでは、下記の条件を満たす病変がEMRの標準的適応とされている。「2cm以下の肉眼的粘膜癌 (cM) と診断される病変で、組織型が分化型 (pap, tub1, tub2)。肉眼型は問わないが、陥凹型ではUL (-)に限る。また原則としてリンパ節転移がほとんどなく、一括切除可能な病変を対象とする」。胃癌治療ガイドラインのEMR適応からはずれる早期胃癌でも、本試験の対象においてはリンパ節転移割合が1%以下と考えられ、EMR/ESDの適応となる可能性がある。本試験のような多施設共同臨床試験によって、外科的胃切除術と同等の成績が得られれば、胃切除によって起こりうるダンピング症候群、貧血、通過障害などの術後合併症を防止することが可能となり、患者のQOLは著しく向上する。医療経済学的にも外科手術より安価であり、早期胃癌に対する標準治療のオプションが1つ増えることにつながる可能性があり、胃癌大国のわが国においては非常に意義深い試験と考える。

E. 結論

現時点では、本試験のごとき対象群に対する国内・国外における多数例での前向き研究は行われていない。本研究の対象群を内視鏡的に一括切除可能なESDの手技は、本邦で開発され、普及しつつある。したがって現時点で、本試験を施行可能なのはわが国のみと考えられ、本試験の結果が世界標準となりうると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Aug;18(8):863-6.
- 2) Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Chin J Dig Dis. 2005;6(3):119-21.
- 3) Minami S, Gotoda T, Ono H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). Gastrointest Endosc. 2006 Apr;63(4):596-601.
- 4) 小野裕之, 乾哲也, 蓮池典明 ESDの基本とコツ ITナイフ 消化器内視鏡 17 巻 10 号 Page1587-1590(2005. 10)
- 5) 小野裕之, 乾哲也, 蓮池典明, 他 早期胃癌に対する ESD 切除成績と切除困難例の特徴 胃と腸 41 巻 1 号 Page37-44(2006. 01)
- 6) 小野裕之, 乾哲也, 蓮池典明 早期癌に対する内視鏡治療 ESD ITナイフ、胃と腸 41 巻 4 号 Page523-526(2006. 04)
- 7) 小野裕之 早期胃癌に対する ESD と腹腔鏡下手術の接点 胃と腸 41 巻 11 号 Page1535-1537(2006. 10)

2. 学会発表

小野裕之 早期胃癌に対する適応拡大の成績と長期予後 日本胃癌学会総会 シンポジウム 2006年3月1日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

ITナイフ-2

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 神戸大学医学部附属病院 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、新規処置具の安全性・有効性が動物実験にて確認できたため、臨床応用予定である。

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方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た検討を経て臨床応用を目指す。また、良好な術野を得る工夫としてDouble scope-ESD法も検討する。併せて、術後補助化学療法の必要性を予測するための食道癌の化学療法感受性に関連する遺伝子多型や薬物血中動態のスクリーニングも行う。

（倫理面への配慮）

臨床への新しい手技の導入はヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従って施行し、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

新規処置具による、ブタの切除胃、生体胃、食道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。ヒトの胃病変に対するDouble scope-ESDの有効性を示唆するデータも蓄積されつつある。化学療法感受性と関連のある可能性のある遺伝子多型候補をいくつか同定した。

D. 考察

内視鏡治療普及のためにはより安全な処置具の開発が大きな推進力となると考えられる。生体ブタを用いて新規処置具の安全性・有効性が確認できたため、今後の患者を対象とした臨床研究を通じて新規処置具の実用化が期待できる。

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安全性・有効性が確認できた。今後院内のIRBによる承認を得た上で、患者への十分なICのもとに臨床応用予定である。工夫を重ねることに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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okuno T., Tamura T., et al. Favorable genetic polymorphisms predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for Stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese. The American Journal of Clinical Oncology. in press
- 2) Toyoda M, Tamura T., et al. Impact of Helicobacter pylori eradication therapy on histologic change in the distal esophagus. Helicobacter. 2006 Aug;11(4):217-23.
- 3) Komoto C., Tamura T., et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer. Drug Metab Pharmacokinet. 2006 Apr;21(2):126-32.

2. 学会発表

- 1) Morita Y., Tamura T., et al. How can we overcome the difficult cases in early gastric cancer treatment with ESD method?: Challenging new technique with Double scope-ESD. UEGW(ベルリン)2006.10
- 2) 末松佳奈, 田村孝雄, 他: 遺伝子診断に基づく食道癌化学療法の適正化(会議録): 日本薬学会126年会講演要旨集(0918-9823)3号 Page113(2006.03)

- 3) 廣江訓子, 田村孝雄, 他: 食道癌放射線化学療法患者に対する遺伝子型診断を用いた治療効果予測の可能性について(会議録): 臨床薬理(0388-1601)37巻Suppl. PageS227(2006.11)
- 4) 奥野達哉, 田村孝雄, 他: 食道癌化学療法における5-FU血漿中濃度推移と副作用との相関(会議録): 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)103巻臨増大会 PageA538(2006.09)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

- (1) 平成18年9月25日 内視鏡用高周波切開具 特願2006-258317 (森田圭紀)
- (2) 平成18年11月21日 オーバーチューブ 特願2006-314321 (森田圭紀)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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
（m3・sm1 食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術（EMR）の適応拡大の可能性について）

分担研究者 田辺 聡 北里大学 消化器内科学講師

研究要旨

食道m3・sm1癌に対する内視鏡的粘膜切除術の適応拡大の可能性を調べるため、リンパ節転移と再発リスクを臨床病理学的に検討した。その結果、脈管侵襲陽性、病変径25mm以上、粘膜筋板浸潤幅2500 μ m以上を満たすm3・sm1食道癌症例はリンパ節転移のhigh risk群と考えられ、この条件を満たさない症例にEMRの適応拡大の可能性が示唆された。

A. 研究目的

m3・sm1食道癌は約10%のリンパ節転移の可能性からリンパ節郭清を伴う外科的切除が標準治療とされてきた。しかし、粘膜固有層（m2）までにとどまる癌に対するEMRは低侵襲な治療であることから、m3・sm1癌へのEMRの適応拡大が望まれている。

外科的切除またはEMRが施行されたm3・sm1癌症例を対象に病理組織学的特徴とリンパ節転移との関係を検討し、m3・sm1癌に対するEMRの治療成績と適応拡大の可能性について検討した。

B. 研究方法

1987年から2003年までに北里大学東病院にて、術前診断で遠隔転移、リンパ節転移がなく外科切除が施行されたm3・sm1癌23例とEMRが施行されたm3・sm1癌20例を対象とした。病理組織学的に、リンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節転移さらに粘膜筋板浸潤範囲を検討した。

C. 研究結果

外科手術例はm3癌8例、sm1癌15例で、m3癌のうち

リンパ管侵襲5例（62.5%）、静脈侵襲2例（25.0%）にみられ、リンパ節転移を1例（12.5%）に認められた。

sm1癌についてはリンパ管侵襲が14例（93.3%）、静脈侵襲が7例（46.7%）にみられ、リンパ節転移は3例（20%）に認められた。sm1癌の1例に、術後18ヶ月後に縦郭リンパ節再発を認めた。

一方、EMR症例はm3癌12例、sm1癌8例で、m3癌のうちリンパ管侵襲は2例（16.7%）、静脈侵襲は1例（8.3%）に認められた。sm1癌についてはリンパ管侵襲4例（50%）、静脈侵襲が2例（25%）にみられた。経過観察期間中央値は38.8ヶ月であったが、EMR後の遠隔再発例はなかった。

次に、病変径、粘膜筋板への浸潤幅とリンパ節転移との関係を検討した。外科手術例ではリンパ管侵襲が陽性で病変径25mm以上かつ、粘膜筋板への浸潤幅2500 μ m以上12症例中4例（33.3%）にリンパ節転移がみられた。EMR症例の中で、リンパ管侵襲陽性、病変径25mm以上、粘膜筋板への浸潤幅2500 μ m以上を満たす症例は存在しなかった。

D. 考察

m3・sm1食道癌のリンパ節転移の頻度は報告によってさまざまであるが、リンパ節転移の危険性はm1、m2食道癌よりも概して高い。m3・sm1食道癌におけるリンパ節転移、再発のrisk factorに関する従来からの報告は、外科手術例を対象にしたものであり、今回のわれわれの検討のごとく外科手術例とEMR症例を比較検討した報告はなかった。今回の検討の結果、m3・sm1食道癌手術症例におけるリンパ節転移陽性例は全例リンパ管侵襲陽性で、病変径25mm以上、粘膜筋板浸潤幅2500 μ m以上であった。EMR症例において上記条件を満たした症例は存在せず、経過観察中にリンパ節・遠隔転移再発を認めなかった。

E. 結論

m3・sm1食道癌のうち、リンパ管侵襲陽性、大型病変、広く粘膜筋板浸潤している病変はリンパ節転移の高危険群と考えられ、この条件を満たさないm3・sm1食道癌はEMRの適応となる可能性が示唆された。この検討は単施設における少数例での検討であり、今後、多数例での検討が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Expansion of the indications for endoscopic mucosal resection in patients with superficial esophageal carcinoma. Higuchi K, Tanabe S, Koizumi W, Sasaki T, Nakatani K, Saigenji K, Kobayashi N, Mitomi H. Endoscopy 2007; 39: 36-40.

2. 学会発表

- 1) Phase I trial of definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (DCF-R) for locally advanced esophageal carcinoma with T4 and/or M1 lymph-node (KDOG 0501). the 2007 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Higuchi K, Tanabe S, et al.
- 2) Expansion of the indications for endoscopic mucosal resection in patients with superficial

esophageal carcinoma. 2006 UEGW. Higuchi K, Tanabe S, et al.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 西崎 朗 兵庫県立成人病センター 消化器科部長

研究要旨

Barrett食道癌は本邦においても増加が危惧されているが、食道胃接合部の右側を注意深く観察することで表在型で発見することが可能である。凹凸が目立たなければ粘膜内がんである可能性が高く、内視鏡的切除術により治癒が期待できる。

A. 研究目的

表在性Barrett食道癌の通常内視鏡観察での診断と内視鏡的治療に関する検討

B. 研究方法

表在性Barrett食道癌の当センターの手術例・本邦報告例を遡及的に検討し、内視鏡的診断と治療の可能性を検討する

（倫理面への配慮）

自験例および本邦報告例から転移の可能性のきわめて低い表在性Barrett食道癌に対し、説明と同意の上内視鏡的治療を施行した。

C. 研究結果

表在性Barrett食道癌の自験9例を検討した。自覚症状のあるものは4例、随伴所見として食道裂孔ヘルニア長1-3cm、Barrett粘膜長0.5-7cm、逆流性食道炎M3例、A3例、B1例、C2例であった。内視鏡形態は隆起3例、軽度の凹凸3例、発赤3例であった。EGJの0時1例、2時5例、3時1例、6時1例、8時1例認められた。深達度m8例、sm11例でリンパ節転移は小細胞がんを随伴した1例のみで腺癌の転移は無かった。3例にESDを施行したが、偶発症を認めず、病理組織診断も比較的容易であり、

完全切除であった。小細胞がん合併例を除き全例無再発生存中である。

D. 考察

表在性Barrett食道癌は自覚症状が乏しいものが過半数あり、内視鏡観察時に発見する必要がある。その際右側方向の発赤・隆起・凹凸に注意することが発見の手がかりとなる。食道裂孔ヘルニア長やBarrett長、逆流性食道炎の程度とは無関係に病変は存在しそれらの所見にとらわれることなく、食道胃接合部を観察することが重要である。

凹凸が乏しければ粘膜内がんである可能性が高く、粘膜内がんであればわれわれの手術例・本邦報告例にリンパ節転移例がほとんど見られないことから、内視鏡的切除は有用である。特にESDは病理組織の詳細を検討することが比較的容易であり有用性は高いと考えられる。

E. 結論

表在性Barrett食道癌の通常内視鏡診断は可能であり、粘膜内癌と診断した場合、内視鏡的粘膜切除などの縮小治療で治癒をみける可能性が高い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Barrett食道およびBarrett食道癌の内視鏡診断；
臨床消化器内科22, 1, 43-47, 2007

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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 高橋 寛 癌研究会有明病院 健診センター所長

研究要旨

食道m3・sm1癌に対する内視鏡的粘膜切除術の治療成績

EMRを施行し経過観察された食道表在癌症例を対象とし、病理組織学的深達度診断別に局所再発の有無と再発病変に対する治療法および予後、追加治療の有無と転移率および予後について検討を行った結果、72症例中6症例（8%）に転移が認められた。5年生存率は82%で外科切除例との生存率と同等であった。

A. 研究目的

食道表在癌のうちm2癌までは転移の可能性がきわめて低く内視鏡的粘膜切除術（EMR）が広く行われている。また、近年m3・sm1癌に対するEMR症例も増加してきているが、その長期予後の検討はまだ十分になされていない。そこで、当院における食道表在癌に対するEMR治療成績について検討した。

B. 研究方法

2006年12月までに癌研究会有明病院においてEMRを施行し経過観察された食道表在癌症例を対象とした。病理組織学的深達度診断別に局所再発の有無と再発病変に対する治療法および予後、追加治療の有無と転移率および予後について検討を行った。

（倫理面への配慮）

治療方針に関しては、十分なインフォームドコンセント（IC）のもと、患者および家族の了承のうえ実施する。治療経過中に本人もしくは家族より、治療方針の変更に関わる申し出があった場合、病態の変化が見られた場合には、ICのもとに、治療方針を決定する。

C. 研究結果

m3は53病変、sm1は19病変であった。m3癌53例中2例（4%）に遺残再発が見られた。遺残再発病変中1例は追加EMR、APC焼灼施行し局所コントロールされ経過観察中である。1例は放射線療法を行い経過観察中である。m3・sm1癌（72病変）におけるリンパ節転移は7症例（10%）に見られた。72例中7例（10%）に脈管侵襲が認められ、うち3例（43%）にリンパ節転移が認められた。72例中8例（11%）はInf gもしくはdroplet infiltration（DI）が陽性の浸潤形式を示し、うち5例（63%）にリンパ節転移が認められた。EMR後追加治療として外科的手術もしくは放射線化学療法を行った症例は15症例あり、このうち転移を認めたものは1症例（7%）、追加治療を行わなかった59症例中6症例（10%）に転移が認められた。5年生存率は82%で外科切除例との生存率と同等であった。

D. 考察

EMR治療成績は外科治療と同等の成績が期待できることから、多くの食道m3・sm1癌の第一選択はEMRが占めることが予想される。しかし、m3・sm1癌

のEMR治療後の経過観察例では、リンパ節転移、遠隔転移の問題が重要課題としてあげられる。脈管侵襲や浸潤形式などの危険因子が陽性の症例に対しては、外科手術や化学療法・放射線療法などの追加治療を十分考慮に入れた上で経過を見る必要があると考えられる。また、これらの危険因子とリンパ節転移との相関に関しては今後の課題でもあり、EMR治療後の長期予後、および追加治療の是非に関しては更に多くの症例検討が必要と考えられる。

E. 結論

m3・sm1癌に対しては、リンパ節転移、遠隔転移の問題が重要課題としてあげられる。転移の高危険群に対しては、外科手術や化学療法・放射線療法などの追加治療を十分考慮に入れた上で経過を見る必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 食道m3・sm1癌に対する内視鏡的粘膜切除術の治療成績 第60回食道学会 パネルディスカッション 2006
- 2) 表在食道癌の適応拡大病変に対する内視鏡的粘膜切除術の標準化 DDW-J パネルディスカッション2006

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

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 内視鏡科部長

研究要旨

内視鏡的食道粘膜切除 (EMR) は、組織学的な診断ができ、治療後のQOLが保たれることから適応拡大が望まれている。術前N₀と診断したm3・sm1食道癌81例を対象に、追加治療の有無と予後の観点から、m3・sm1癌に対するEMR治療の是非を検討した。

A. 研究目的

内視鏡的食道粘膜切除 (EMR) は、m1・m2癌に対し第一選択される治療手技として確立した。EMRは組織学的な診断ができ、治療後のQOLが保たれることから、m3・sm1癌に対しても、相対的適応として治療を行うことが望まれている。しかし、m3・sm1癌は、10%程度にリンパ節転移を認めるため、治療症例の選択が問題とされる。今回、m3・sm1癌に対するEMR治療の是非を検討するため、m3・sm1癌治療例を対象に、追加治療の有無と予後に関し検討を行った。

B. 研究方法

臨床的にリンパ節転移陰性と判断しEMRを施行したm3・sm1食道癌81例 (m3:58, sm1:23) を対象とした。EMR後の追加治療は、全身状態と深達度、浸潤長径、脈管侵襲、浸潤様式、先進部の組織型など組織所見を参考に行った。①経過観察57例 (70%) ②放射線化学療法 (CRT) または放射線治療追加 (RT) 17例 (21%) ③化学療法追加3例 (4%), ④手術療法追加4例 (5%) であった。治療後は、局所再発およびリンパ節再発を検索するため、3~6ヶ月の間隔で上部内視鏡検査、頸部・腹部エコー、頸部・胸部・腹部CTを行い、超音波内視鏡検査は適宜、併用した。

(倫理面への配慮)

外科切除治療に比べ、EMRは低侵襲な治療法のため、耐術能に問題のある症例でも、治療が可能である。また、術後のQOLも低下させないため、治療年齢に制限はない。しかし、将来的にリンパ節転移が出現する可能性もあるため、若年発症例では、本人の希望を尊重し、治療を選択した。

C. 研究結果

①経過観察例：m3癌49例中8例 (16%) に局所再発を認め、7例は再EMR、1例は再EMR+放射線治療を行った。リンパ節転移は1例 (2%) であり、EMR後3年目に再発しCRTを施行した。sm1癌では、局所再発やリンパ節再発はなかった。

②CRTあるいはRT追加例：m3癌7例、sm1癌10例とも、局所再発やリンパ節再発はなかった。

③化学療法追加例：m3癌2例中1例にリンパ節再発あり。EMR後4年目に上縦隔LN転移と診断され、化学療法を施行したが、11ヶ月後に原病死した。sm1癌1例は、脈管侵襲陽性の低分化型扁平上皮癌であり、EMR後1年6ヶ月で上縦隔LN転移が発見され、リンパ節を摘出しCRTを施行した。追加治療後4年5ヶ月健在である。

④手術療法追加例：sm1癌4例中2例 (50%) に転移を認めた。

D. 考察

EMR施行m3・sm1癌のリンパ節転移率は、m3癌3%、sm1癌13%であり、一般の転移率に比べ低率であった。術前N₀と診断した症例のため、転移率が低いのは当然である。しかし、追加外科切除例では50%にリンパ節転移を認めていることから、エコー、CT、超音波内視鏡だけでは、転移リンパ節の診断は不十分であり、今後は、PET-CTなど他のモダリティを併用し、より詳細にリンパ節を検索することが必要である。

E. 結論

治療後のQOLの良さから、今後もm3・sm1癌のEMR症例は増加すると推測される。より安全に治療を行うには、転移リンパ節の診断能を向上させることが急務である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 門馬久美子, これからの食道早期癌拾い上げ診断—NBIの立場から—, 胃と腸, 41: 151-164, 2006
- 2) 門馬久美子, 食道 2チャンネル法, 胃と腸, 41: 466-473, 2006
- 3) 門馬久美子, 食道表在癌深達度診断(通常観察), 消化器内視鏡, 18: 674-679, 2006
- 4) 門馬久美子, ESD時代の2チャンネル法-早期食道癌に対する治療: 2チャンネル法でここまで行ける-, 消化器内視鏡, 18: 1081-1088, 2006
- 5) 門馬久美子, 早期の中・下咽頭癌の内視鏡診断と治療—早期病変を中心に—, 消化器内視鏡, 18: 1396-1405, 2006
- 6) 門馬久美子, 治療成績からみた食道m3・sm1癌の治療方針 EMR+ α の治療成績: m3・sm1癌を中心に, 胃と腸, 41: 1447-1458, 2006
- 7) 門馬久美子, 食道微小癌の内視鏡診断—NBI併用観察—, 消化器の臨床, 9: 543-548, 2006
- 8) 門馬久美子, 食道悪性疾患, 臨床外科, 61:

1427-1434, 2006

- 9) 門馬久美子, 他, 胸部食道癌治療としての内視鏡敵粘膜切除術(EMR), 外科治療, 95:, 2006
- 10) 門馬久美子, 他, 内視鏡的食道粘膜切除術, 消化器外科NURSING, 12: 64-67, 2007

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
2. 実用新案登録
3. その他

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

根治的化学放射線療法を施行した臨床病期I期食道がん症例において、長期的な有効性と安全性を遡及的に検討し、有効性に関して、わが国の手術成績と遜色ない生存割合であることが分かった。遅発性有害事象に関しては、Grade 3の肺臓炎、胸水貯留、心嚢水貯留が3-5%発症することが分かり、現時点では許容範囲内であると考えられた。長期生存が期待できる臨床病期I期食道がんに対して、根治的化学放射線療法は治療選択肢の一つになり得ることが示された。

A. 研究目的

臨床病期I期食道扁平上皮がんに対する根治的化学放射線療法の長期的な有効性、安全性を遡及的に検討する。

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。

B. 研究方法

国立がんセンター中央病院にて同時併用化学放射線療法を施行した臨床病期I期食道がん症例において、長期的な生存期間、遅発性有害事象の発生割合について遡及的に検討した。以下の条件を満たす症例を解析対象とした：1) 画像診断で臨床病期I期と診断された食道扁平上皮がん症例、2) 内視鏡的粘膜切除術の非適応症例、3) 2003年10月までに根治的化学放射線療法を開始した症例。治癒が見込める同時性重複がん症例は適格とした。化学療法はCDDP 70mg/m² d1, 29、5-FU 700mg/m² d1-4, 29-32、放射線治療は、1回2.0 Gy、週5回、総線量60 Gyとした。遅発性有害事象は放射線治療終了日から91日以降の有害事象とし、評価にはCTCAE ver3.0を用いた。（倫理面への配慮）

C. 研究結果

1997年12月から2003年10月までに治療を開始した115例が解析対象となった。内訳は、男性99例、女性16例、年齢中央値は64歳（41-79歳）、深達度は粘膜がん7例、粘膜下層がん108例、腫瘍占居部位は胸部上部食道13例、胸部中部食道67例、胸部下部食道35例であった。放射線治療の照射野として原発巣に局限した局所照射野が58例、領域リンパ節を含む拡大照射野が57例であった。108例にcomplete response (CR)が得られ、CR割合は94.0% (95%CI; 87.9-97.5%)であった。7例の遺残例のうち、6例は救済的に内視鏡粘膜切除術または手術にて治療された。CR後の初回再発形式は、食道が25例、リンパ節転移が6例、遠隔転移が4例、リンパ節転移と遠隔転移が3例で

あった。食道再発のみの25例は救済的に内視鏡的粘膜切除術または手術にて治療された。観察期間中央値は48ヵ月（5-106ヶ月）および生存例の観察期間中央値は63ヵ月で、3年、5年全生存割合は各々80%、74%であった。拡大照射野の観察期間が局所照射野より短い状況ではあるが、現時点では照射野の違いによる全生存割合、無再発生存割合の差は認めなかった。Grade 3以上の遅発性有害事象に関して、Grade 3の肺臓炎が4例（3.5%）、Grade 3の胸水貯留が5例（4.3%）、Grade 3の心嚢液貯留が5例（4.3%）であった。

D. 考察

切除可能食道癌に対する標準治療は手術切除術であるが、近年、長期生存が期待できる臨床病期I期に対しても化学放射線療法が行われるようになり、中短期的な有効性が報告されている。しかし、現在までに国内外において臨床病期I期に対する根治的放射線療法の長期的な有効性、安全性に関する報告はない。本研究は後ろ向き研究ながら臨床病期I期に対する根治的放射線療法の長期的検討の初めての報告となる。有効性に関して、日本食道学会における1998年から2002年までの全国登録による臨床病期I期食道がんの手術成績によると、3年、5年全生存割合が各々84.9%、78.5%と報告されている。本研究での根治的放射線療法の3年、5年全生存割合が各々80%、74%であり、厳密な比較はできないが、わが国の手術成績と遜色ない結果であることが分かった。有害事象に関しては、Grade 3の肺臓炎、胸水貯留、心嚢液貯留が3-5%発症することが分かり、現時点では許容範囲内であると考えられる。しかし、遅発性有害事象は経年的に増加することが知られており、今後の経過観察による調査が必要である。また、現時点での治療における取り組みとしては、CT治療計画での3門以上の多門照射導入により、心臓、肺などの正常組織への照射線量を必要最小限にして、遅発性有害事象の軽減に努めることが必要である。本研究班での臨床試験に関しても、CT治療計画を必

須としており、多門照射を導入している。

また本研究では、照射野に関して施設による治療方針の変遷から原発巣に限局した局所照射野と領域リンパ節を含む拡大照射野が各々58例、57例と異なっていた。現在までのところ、照射野の違いによる全生存割合、無再発生存割合の差や有害事象の発生頻度に差を認めていないが、拡大照射野の観察期間が局所照射野より短い状況であるため、今後経過観察期間を延ばしたうえで、照射野の違いによる有効性、安全性の検討が必要と考えている。

E. 結論

臨床病期I期食道がんに対する根治的放射線療法は長期的な観察において良好な生存割合を示していることが分かった。有害事象についても現時点では許容範囲内であり、根治的放射線療法は治療選択肢の一つになり得ることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sekine I, Ito Y, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiother Oncol* 80:93-97, 2006.
- 2) Ito Y, et al. Evaluation of Acute Intestinal Toxicity in Relation to the Volume of Irradiated Small Bowel in Patients Treated with Concurrent Weekly Gemcitabine and Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* 26:3755-3760, 2006.
- 3) 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* 51: 3 43-352, 2006.
- 4) 伊藤芳紀、他. 直腸癌補助放射線療法-日本

で標準治療となり得るか. 外科治療 95:43-51,
2006.

- 5) 伊藤芳紀、他. 直腸癌に対する化学放射線療法.
臨床放射線 51:1727-1736, 2006.

2. 学会発表

- 1) Ito Y, et al. Long-term results of
definitive chemoradiotherapy for clinical
stage I squamous cell carcinoma of the
esophagus. 48th Annual Meeting of the
American Society for Therapeutic Radiology
and Oncology, November 5 - 9, 2006 in
Philadelphia, PA, USA.
- 2) 伊藤芳紀、他. 臨床病期I期食道扁平上皮癌に対
する根治的放射線療法の長期治療成績. 第19
回日本放射線腫瘍学会学術集会 2006年11月23日-
25日 仙台.

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。

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
（一粘膜下層剥離専用ナイフの開発に関する研究一）

分担研究者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨

内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection; 以下ESD)は病変の一括切除率が高く、胃がんにおいては広く普及しつつある。しかしながら表在食道癌に対してはその安全性の面からまだ一般的ではない。われわれは表在食道癌のESDをより安全に施行するために粘膜下層剥離専用ナイフを開発し、臨床応用を進めている。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection; 以下ESD)は理論的には腫瘍の場所、大きさを問わず、粘膜内病変の一括切除を可能にする画期的な方法である。しかしながら様々な処置具が開発されているにもかかわらず、ESDには時間がかかり、合併症が多く、完遂するには熟練を要する。特に食道は壁の薄い蠕動する管腔臓器であり、術野が確保しづらく、穿孔のリスクが高い。このため表在食道癌に対するESDの適応は慎重にならざるをえない。しかしながら食道癌は早期にリンパ節転移をきたすため、内視鏡治療後の追加治療の必要性を判断する意味からも切除標本の正確な組織診断(深達度、脈管侵襲の有無)は必須でありそのためには一括切除が望ましい。ESDは全周切開と粘膜下層剥離の二つの過程に分けられるが、全周切開にはITナイフを初めとして多くの専用の処置具があるが、粘膜下層剥離専用の処置具はない。このことがESDに長時間を要し、かつ合併症頻度の高い主因と考え、われわれは粘膜下層剥離専用ナイフの開発を目的とした。

B. 研究方法

まず、切除豚胃を用いて、さまざまなプロトタイプナイフの性能を検討した。その後、生体豚を用い仮想ESDを施行し、出血、穿孔のリスクを評価した。その結果を踏まえ2006年3月からヒトへの応用を開始した。

(倫理面への配慮)

ヒトへの使用に関しては大学内の倫理委員会の許可を得た。

C. 研究結果

われわれは田中医科器械製作所、ゼオンメディカルの協力を得、さまざまなタイプのナイフを製作した。切除豚胃を用い、切開効率、安全性の点から現在のモデル(フード型双極ナイフ: フッ素樹脂製、電極横置き型)を最適と判断した。生体豚を用いた仮想ESDにおいてきわめて良好な結果を得、現在まで5例の食道癌に対し臨床応用を行ったが、全例合併症なく一括切除に成功している。

D. 考察

このナイフは従来の鉗子口を介して出し入れす

るタイプの処置具とは構造的にまったく異なり内視鏡先端に着脱する切除機能を有したフード状態のものである。特徴としては1. 操作性が良い、2. 鉗子口が空いているため、送水や他の処置具の出し入れが可能、3. 低出力(15-20w)の凝固波での剥離が可能のため出血が少ない、4. 構造上、穿孔の危険性は極めて少ない。5. 先端着脱式のため電極の方向が自由に変更できる、などが上げられる。しかし、いくつかの改良点も明らかになってきており、今後、臨床応用を重ね、マイナーチェンジを繰り返えし、より安全で使いやすいモデルの完成を目指している。

E. 結論

フード型双極ナイフは表在食道癌に対するESDの標準化に向け画期的な役割を果たす可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uza N, Nakase H, Nishimura K, Yoshida S, Kawabata K, Chiba T: Solitary rectal ulcer syndrome associated with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 63(2): 355-6: 2006.
2. Aoi T, Marusawa H, Sato T, Chiba T, Maruyama M: Risk of subsequent development of gastric cancer in patients with previous gastric epithelial neoplasia. *Gut* 55(4):588-589:2006.
3. Asada M, Yazumi S, Yoshimoto T, Tamaki H, Matsuura M, Hasegawa K, Uenoyama Y, Hisatsune H, Nishio A, Chiba T: Transpapillary biliary biopsy for early stage cholangiocarcinoma of the distal common bile duct. *Gastrointest Endosc* 64(1):125-126:2006.
4. Fukui T, Sakurai T, Miyamoto S, Ueno S, Kido M, Kiriya K, Inoue S, Ohashi S, Nishio A, Chiba T: Education and imaging. *Gastrointestinal: Epidermal metaplasia of the esophagus. J Gastroenterol Hepatol* 21(10):1627:2006.
5. Uza N, Nakase H, Kuwabara H, Fujii S, Chiba T: Cecal cancer associated with long-standing Crohn's

disease. *Lancet* 368(9549):1842:2006.

2. 学会発表

1. 玉置敬之、仲瀬裕志、千葉 勉: Thioredoxin-1 の IBD への関与と Dextran sodium sulfate 腸炎抑制効果の検討: 第 92 回日本消化器病学会総会・シンポジウム, 2006.4.20.
2. 上野 哲、仲瀬裕志、千葉 勉: 免疫抑制剤治療によるクローン病患者の脂質摂取量及び栄養状態の改善: 第 92 回日本消化器病学会総会・シンポジウム, 2006.4.20.
3. 井上聡子、仲瀬裕志、千葉 勉: 急性膵炎の重症度とコルチゾール値についての rapid ACTH 負荷試験を用いた検討: 第 92 回日本消化器病学会総会・シンポジウム, 2006.4.20.
4. 北村 浩、仲瀬裕志、千葉 勉: 慢性腸管炎症に伴う線維化における Hsp47 は治療標的分子になりうるか: 第 92 回日本消化器病学会総会・ワークショップ, 2006.4.20.
5. Minoru Matsuura, Hiroshi Nakase, Satohiro Masuda, Masanori Asada, Satoru Ueno, Hiroshi Kitamura, Satoko Inoue, Norimitsu Uza, Katsuhiko Kasahara, Yasuhiko Tabata, Ken-Ichi Inui, Tsutomu Chiba: Basic Fibroblast Growth Factor-Induced Multidrug Resistance 1 Expression Plays An Important Role in the Protective Effect On Intestinal Epithelial Injury: Digestive Disease Week and the 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute・oral sessions, 2006.5.20.
6. Sakae Mikami, Hiroshi Nakase,