

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

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）をより安全確実にを行うために、新規処置具の開発や、術後狭窄の予防を目的にバイオマテリアルシートの開発を行っている。あわせて遺伝子解析により腫瘍の形態や予後との関連を検討した。

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法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共同開発中であり、ミニブタ生体の胃・食道を用いてESDを行い、その安全性・有効性の評価を行う。また、食道癌に対するESD後の術後狭窄予防に対して、神戸大学農学部、（株）イーストマンとの共同開発であるバイオマテリアルシートを用いた動物実験を行っている。併せて、術後補助化学療法の可能性を予測するための食道癌や大腸癌の化学療法感受性に関連する遺伝

子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得る。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ESD処置具はミニブタ生体胃に対して安全かつ短時間に粘膜下層剥離が可能であったため、臨床応用予定である。食道に対しては一部改良が必要であった。バイオマテリアルシートについては、マウスへの皮下移植において新生血管の増生を認めた。食道癌の放射線化学療法の前後にthymidylate synthaseやglutathione S-transferase P1の遺伝子多型がかかわっている可能性が示唆された。早期大腸癌の形態とBRAF、K-rasのmutationが関連している可能性が示唆された。

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。生体ブタを用いた新規処置具の安全性・有効性を確認する体制が整ったので、これらを用いた検討を重ねた上、今後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に期待できる。併せて、遺伝子背景を継続してスクリーニングをしていくことで、内視鏡による治療可能範囲の拡大に予後予測面からも努めていく。

E. 結論

今後食道ESD用処置具のさらなる改良、臨床応用を目指す。また生体ブタを用いてバイオマテリアルシートによる狭窄予防効果の確認を行う。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。

A. 研究発表

5. 論文発表

- 1) Yoshida S, Ikehara N, Aoyama N, Shirasaka D, Sakashita M, Semba S, Hasuo T, Miki I, Morita Y, Tamura T, Azuma T, Yokozaki H, Kasuga M. Relationship of BRAF mutation, morphology, and apoptosis in early colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2008 Jan;23(1):7-13.
- 2) Okuno T, Tamura T, Yamamori M, Chayahara

N, Yamada T, Miki I, Okamura N, Kadowaki Y, Shirasaka D, Aoyama N, Nakamura T, Okumura K, Azuma T, Kasuga M, Sakaeda T. Favorable genetic polymorphisms predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese. Am J Clin Oncol. 2007 Jun;30(3):252-7.

6. 学会発表

- 3) Yoshinori Morita, Toshio Tanaka, Masanori Toyoda, Yuko Matsumoto, Masaru Yoshida, Takao Tamura, Hiromu Kutsumi, Hideto Inokuchi, Takeshi Azuma. The new approach for the difficult cases in early gastric cancer treatment - Development of Double scope-ESD method DDW2007 (2007.5) 他

G. 知的財産権の出願・登録状況

0. 特許取得

なし

1. 実用新案登録

なし

1. 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
（食道表在癌に対する斜形ムコゼクターを用いた内視鏡的吸引粘膜切除法の臨床的治療成績）

分担研究者 田辺 聡 北里大学 消化器内科学講師

研究要旨

食道表在癌に対する斜形ムコゼクターを用いた内視鏡的吸引粘膜切除法(Endoscopic oblique aspiration mucosectomy: EOAM)の中長期予後を遡及的に検討した。1999年11月から2005年10月までにEOAMを施行した食道表在癌85例を対象とした。その結果、完全切除率82.5%、不完全切除例には内視鏡治療で対処可能であった。穿孔は一例もなく、出血も1例(1.2%)であった。8例(9.4%)に狭窄がみられたが、いずれも内視鏡的拡張術で改善した。局所再発は5例(5.9%)にみられたが、内視鏡治療にて対処可能であった。以上よりEOAMは安全性も高く、局所再発も低率であり食道表在癌にfeasibleな治療と考えられた。

A. 研究目的

食道表在癌に対する内視鏡的粘膜切除術(以下EMR)は、低侵襲性、QOLの面からも広く普及している。最近では、内視鏡的粘膜下層剥離術(以下ESD)の報告もみられる。しかし、EMRの中長期予後の報告は少ない。そこで、斜形ムコゼクターを用いた内視鏡的吸引粘膜切除法(EOAM)の安全性、治療成績、中長期予後について検討した。

B. 研究方法

1999年11月から2005年10月までに北里大学東病院にてEOAMを施行した食道表在癌85例を対象とした。切除標本径、治療時間、完全切除率、偶発症(穿孔、出血、狭窄)、中長期予後について遡及的に検討を行った。

C. 研究結果

85例全例で治療が完遂できた。切除標本径の中央値は25mm、治療時間の中央値は27分であった。分割切除

例のうち再構築が十分にできないものは完全切除例から除外したため完全切除率は82.5%であり、不完全切除例にはアルゴンプラズマ凝固、ヒータープローブ法を追加した。穿孔は一例もなく、出血も1例(1.2%)であった。8例(9.4%)に狭窄がみられたが、いずれも内視鏡的拡張術で改善した。中長期予後(観察期間中央値36か月)では、局所再発は5例(5.9%)にみられ、非再発率は1年96.4%、2年95.0%、3年93.4%であった。局所再発例はいずれも内視鏡治療により対処可能であり、4例にアルゴンプラズマ凝固焼灼、1例にESDを施行した。

D. 考察

食道表在癌に対するEMRの報告は散見されるが、中長期予後に関する報告は少なく今回の検討を行った。その結果、今回われわれが行ったEOAMは治療に伴う穿孔は1例もみられず、全例で安全に治療を完遂することが可能であった。近年、食道表在癌に対するESDの

報告もみられるが、穿孔等の偶発症も問題とされている。特に食道における穿孔では縦隔炎を併発し、重篤になる可能性が否定できない。この点、EOAMは安全性の高い治療であることが確認された。

しかし、8例(9.4%)に術後狭窄がみられ、大型病変、2/3周を超える病変では狭窄の可能性を念頭に、術後内視鏡的拡張術を併用することが重要と考えられた。

局所再発が5例(5.9%)にみられたが、全例内視鏡治療により対処可能であった。

E. 結論

EOAMは食道表在癌の治療として安全で容易にかつ短時間で施行可能な方法であり、中長期の局所再発率も低率でありfeasibilityの高い治療と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

5) Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, et al.

Clinical outcome of endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007 (in press).

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

2. 学会発表

1) Tanabe S Live Demonstration Session, The 6th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy, March 24 2007, Korea

2) Tanabe S

Live Demonstration Session, Asian Pacific Digestive Week 2007(APDW2007), October 16 2007, Kobe.

1) Tanabe S Indication of endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. X IX international Surgery Meeting and Gastric Cancer Colloquy. November 12 2007, Porto, Portugal.

3) Higuchi K, Tanabe S, et al.

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.

6) 田辺 聡 食道表在癌に対する EAM の有用性. ワークショップ, 第 84 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 2007.6, 東京

6) 田辺 聡

「内視鏡診断・治療を安全に行うための工夫」 ワークショップ司会, 第 85 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 2007.11, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

0. 特許取得

なし

0. 実用新案登録

なし

0. 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 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。ESDは非ESDに比べ一括完全切除率は高く、局所根治において有用である可能性がある。

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および胃癌に対するESDと非ESDの比較検討

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。また内視鏡的治療であるESDと非ESDの効果安全性につき早期胃癌例を対象に比較検討する（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。胃癌に対するEMR・ESDに関しては、偶発症・根治切除率・所要時間を示した上で、説明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。

一方ESDと非ESD（ストリップバイオプシー法をEMR、吸引法をEAMとした）の比較においては胃癌を対象に行ったが、ESDは87.7%の一括完全切除率に対しEMRは32.1%、EAM62.9%であった。偶発症はESD4.5%、EMR7.1%、EAM8.5%であった。所要時間の平均値はESD112分、EMR25分、EAM23分であった。

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。

一方ESDは非ESDに比して、一括完全切除率は良好であり、時間は要するものの偶発症に差を認めなかった。

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認める可能性が高い。

ESDは非ESDに比べ一括完全切除率は高く、局所根治において有用である可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西崎 朗、他、早期胃癌に対するESD-非ESDとの比較；臨床消化器内科, 23, 1, 55-60, 2008
- 2) 西崎 朗、他、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

- 0) 西崎 朗、他 早期胃癌に対するESD-非ESDとの比較 日本消化器病学会 パネルディスカッション 2007年4月
- 0) 西崎 朗、他 表在性Barrett食道癌症例の検討 日本食道学会 シンポジウム 2007年6月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 土田 知宏 癌研究会有明病院 消化器内科医長

研究要旨

内視鏡的粘膜切除術(EMR)は、切除標本により病理評価が可能でかつ低侵襲な治療法であることから、食道表在癌に対して広く行われるようになってきている。しかし、食道m3・sm1癌にはリンパ節転移のリスクが10~20%認められるようになり、追加治療を行うか否かが大きな課題とされてきた。病理組織学的評価により、食道m3・sm1癌のリンパ節転移の指標となる予測因子が明らかにできれば、EMRは根治性の高い治療法となると考えられる。

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EMRが広く行われている。その適応は、m3・sm1癌に拡大される傾向にある。しかし、EMR後に追加治療の要否を決定する病理学的指標が確立されたとは言い難いのが現状である。そこで、EMRを行った食道m3・sm1癌のリンパ節転移の判定に有用な病理学的診断による予測因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当院でEMRを行ったm3・sm1食道癌69例（m3癌50例、sm1癌19例）を対象とした。リンパ節転移との関連が指摘されている脈管浸襲と当院にて採用している腫瘍の浸潤形態である滴状浸潤(Droplet Infiltration:DI)のリンパ節転移との相関について検討を行った。

C. 研究結果

m3癌では脈管浸襲陽性8症例(16%)、DI陽性4症例(8%)認め、リンパ節転移は4症例(8%)に認められた。脈管浸襲陰性だがDI陽性であった3症例のうち2症例(67%)にリンパ節転移が認められた。脈

管浸襲陰性かつDI陰性例は43症例認めたがリンパ節転移例は認められなかった。sm1癌では脈管浸襲陽性9症例(47%)、DI陽性が3症例(16%)、リンパ節転移は3症例(16%)に見られた。sm1癌でも脈管浸襲陰性かつDI陰性症例は15例認めたがリンパ節転移は認められなかった。

D. 考察

病理学組織学的に脈管浸襲の他に、浸潤様式であるDIがリンパ節転移の予測因子の1つとして重要と考えられた。脈管浸襲脈管浸襲陰性かつDI陰性症例ではリンパ節転移の可能性は低いと思われた。

E. 結論

内視鏡治療によって食道表在癌の治療方が大きく変わりつつある。しかし、M3・SM1癌にはリンパ節転移のリスクがあることも明かであり、追加治療の選択基準の解明が課題である。脈管浸襲やDIは、M3・SM1食道癌の追加治療の要否を決定する一助となる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) 土田知宏、瀬戸泰之、山口俊晴 EMRの適応と手
技 消化器外科 31(1):23-29 2008

2 学会発表

- 1) Tsuchida T, Hoshino E, Fujisaki J, Ishiyama
T, Yamamoto Y, Tatewaki, Takahashi H,
Fujita R : Finding Pink Discoloration
(“Pink Panther”) Among “Panther
Patches” on Esophageal Iodine Stain Leads
to Detection of Early Esophageal Cancer,
DDW 2007
- 2) T. Tsuchida*1, E. Hoshino1, T. Kishihara1,
T. Fujisaki1, T. Hirasawa1, A. Ishiyama1, N.
Ueki1, T. Ogawa1, K. Kuraoka1, M. Tatewaki1,
N. Uragami1, Y. Yamamoto1, J. Fujisaki1, M.
Igarashi1, H. Takahishi1, R. Fujita1 :
Magnified-Narrow Band Imaging (Magnified-
NBI) is Useful to Differentiate Esophageal
Dysplasia with and without Cancer. , 15th.

UEGW 2007

- 2) 土田知宏、石山晃世志、高橋寛 : NBI併用拡大内
視鏡観察による食道表在癌の質的診断 7 3回
内視鏡学会総会 パネルディスカッション
2007
- 2) 土田知宏 瀬戸泰之 石山晃世志 平澤俊明
帯刀誠 福田 俊 陳勁松 小塚拓洋 加藤洋
: M3・SM1食道癌におけるリンパ節転移予測因子
第61回食道学会 パネルディスカッション
2007

H. 知的財産の出願・登録状況

0. 特許取得
なし
0. 実用新案登録
なし
0. 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 門馬 久美子 東京都立駒込病院 内視鏡科部長

研究要旨

T1a-MM癌・SM1癌EMR症例では、一定の確率で脈管侵襲やリンパ節転移を認めるため、追加治療の判定基準を設け、追加治療の適応条件に従って追加治療を行い、予後の観点から、追加治療の判定基準の妥当性について検討した。

A. 研究目的

T1a-MM癌・SM1癌の粘膜切除例（EMR）では、切除標本の組織所見を参考に、合併療法を施行している。これはT1a-MM癌・SM1癌では、一定の確率で脈管侵襲やリンパ節転移を認めるため、食道を温存しつつ、治療の根治性を図るには、有効な合併療法が必要とされるからである。合併療法の選択が適切であったかどうかを検討するには、追加治療の判断基準の妥当性を明らかにする必要がある。今回、組織所見や内視鏡病型などを参考にした追加治療の判定基準を元に、追加治療を行った症例を対象に、予後からみた合併療法の適応条件と治療法の妥当性について検討した。

B. 研究方法

臨床診断NOでEMRを施行後、病理組織学的にT1a-MM・SM1癌と診断された104例中、他臓器癌や他臓器疾患にて追加治療の選択が十分できない17例を除いた87例（T1a-MM：65，SM1：22）を対象とした。

追加治療の選択規準としては、内視鏡病型として0-I，0-III，0-IIc+IIa型症例、脈管侵襲陽性例、inf γ 症例、droplet infiltration、低分化型扁平上皮癌症例に対して、追加治療を行った。

T1a-MM癌65例中、適切な治療選択例は52例（80%）であり、EMR単独が44例、追加治療群が8例（CRT7例、手術1例）であった。SM1癌22例中、適切な治療を選択した例17例（77%）であり、EMR単独群は3例、追加治療群が14例（CRT8例、手術6例）であった。

（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. T1a-MM癌

①EMR単独44例中6例（13.6%）に局所再発を認め、6例中5例は再EMR、1例はEMR+放射線治療を行った。リンパ節転移は1例（2.3%）であり、EMR後2年8ヶ月後に発見され、CRT、化学療法を施行。②CRT・RT 7例では、リンパ節転移や臓器転移なし。③手術1例は、術前NOと診断していたが、転移リンパ節を1個認めた。

2. SM1癌

①EMR単独3例では、局所再発や転移なし。②CRT・RT 8例でも、局所再発や転移なし。③手術群6例では、術前NOと診断したが、リンパ節転移を1例に認めた。術後は、新たな再発なし。

D. 考察

前述の追加治療の判定基準に従って、追加治療を選択した結果、外科切除2例（28.5%）にリンパ節転移を認めた。追加治療の必要性なしと判断した症例中、リンパ節転移を認めた症例は、わずか1例（2.1%）のみであ

った。これらの結果は、現在考えられている追加治療の判断基準が妥当であるとう事を示していると推測される。

E. 結論

追加治療の判定基準に当てはまる症例には、積極的に追加治療を行うべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

2) 門馬 久美子、他 食道T1a-MM・SM1癌内視鏡切除後の経過 胃と腸 2007

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

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

食道がんに対する放射線療法において、照射中の食道腫瘍の体内移動を把握するために、放射線治療計画用の金属クリップを留置した症例に対して、呼吸波形をモニターできるシステムを導入したCTを撮像し、金属クリップの位置移動を測定した。現在までに集積された症例において、呼吸性移動の影響を最も受ける頭尾側方向で移動量は最大10mm、左右方向、背腹方向で5mm以内であった。照射中の体内での正確な移動量を測定し、治療計画に反映することにより、有効性の向上、急性期および遅発性有害事象の軽減につながる可能性がある。

A. 研究目的

食道がんに対する放射線療法における食道腫瘍の体内移動量を評価することを目的とする。

A. 研究方法

国立がんセンター中央病院にて食道がんに対する放射線療法予定で、原発巣の壁深達度が粘膜下層までや上皮内伸展巣が原発巣から長く存在しているために、病変の位置を正確に把握する目的で放射線治療計画前に内視鏡的に原発巣の口側端や肛門側端に金属クリップを留置した症例を対象とする。放射線治療計画CT撮影時に、呼吸監視システムであるReal-time Position Management System (RPM)システム (Varian社製)を用いて個々の症例で呼吸波形をモニターしながら安静時吸気時、安静時呼気時のCTを撮像し、金属クリップの位置をモニターする。症例によっては、さらに時間軸を加味した4D-CTを撮像する。得られたCT画像上の食道壁にマーキングされた金属クリップの位置情報から、食道腫瘍周囲の体内での移動量を計測する。

(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。

A. 研究結果

2006年10月からRPMシステムを用いた放射線治療計画CTを施行し、解析対象となっているのは、現在までに23例である。内訳は、男性21例、女性2例で、年齢は57-84歳であった。食道への金属クリップの理由は深達度が粘膜下層までの症例が22例、上皮内伸展巣のためが1例であった。腫瘍占居部位はUt1例、Mt12例、Lt10例であった。金属クリップの移動距離として、呼吸性移動の影響をうける頭尾側方向において最も移動距離が大きく、最大で10mmであった。左右方向、背腹方向においても主に呼吸性移動により金属クリップの移動を認めたが、全例5mm以内であった。詳細な体内での食道腫瘍周囲の移動距離の平均値や標準偏差を求めるために、現在症例を集積中である。

A. 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肺臓炎、心嚢水、胸水などの遅発性有害事象が

問題となっている。致死的な経過をたどることがあり、これらの問題を解決するための更なる治療方法の改善が望まれている。放射線治療計画での照射体積の決定をする上で、病変の位置を正確に把握することが可能であれば、腫瘍に対してより正確に照射することが可能となる。また、照射体積を減少させることにより、心臓や肺などの正常組織に対する照射線量を下げることができ、急性期ならびに遅発性有害事象を軽減させることが可能となる。正常組織の体内移動に影響を与える最大の因子は呼吸性移動である。肺や肝臓、膵臓、腎臓などは呼吸性移動の大きい臓器としてこれまで呼吸性移動量の報告がなされている。しかしながら、食道も呼吸による影響をうけることは周知の事実であるが、これまで正確に測定するための方法が確立されておらず、移動量に関する報告はこれまで少ない。近年の画像機器の開発と呼吸監視システムの導入により、4D-CTによる放射線治療計画が可能となり、食道の体内移動量についての報告が行なわれるようになってきた。しかし、正常組織の食道や食道腫瘍は軟部組織のCT値として描出されるため、正確な位置移動を計測することは困難である。本研究では、食道内に留置された金属クリップを指標としているため、より正確な位置を把握することが可能であり、また呼吸モニターを用いることで安静時呼気時や安静時吸気時などの各呼吸相での金属クリップの位置の把握も可能であり、正確な呼吸性移動量を計測できる。食道の体内移動として、呼吸による影響が最も大きいのが、心拍動も影響する因子の一つであるが、心拍動は不整脈がなければ一定の運動であり、本研究でのRPMを用いた治療計画CTにより、心拍動の影響も含めた食道の体内移動量を測定していると考えている。本研究で治療計画CTを施行した症例では、有害事象軽減を目指して個々の体内移動量を加味した治療計画を行っている。現在、より詳細なデータ取得のために、症例集積中である。

A. 結論

食道がんに対する放射線療法において、照射中の体内での正確な移動量を測定し、治療計画に反映することにより、有効性の向上、急性期および遅発性有害事象の軽減につながる可能性がある。

F. 研究発表

5. 論文発表

- 0) Shimizu T, Sekine I, Sumi M, Ito Y, Yamada K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Concurrent Chemoradiotherapy for Limited-disease Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients Aged 75 Years or Older. *Jpn J Clin Oncol* 37:181-185, 2007.
- 0) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Kato T, Fujisaka Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin, Paclitaxel, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37:175-180, 2007.
- 0) Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koiwai K, Shikama N, Ito Y, Arahira S, Tamamoto T, Shibata T, Tamaki Y, Kodaira T, Oguchi M. Dummy run for a phase II multi-institute trial of chemoradiotherapy for unresectable pancreatic cancer: inter-observer variance in contour delineation. *Anticancer Res* 27:2965-2971, 2007.
- 0) Ikeda M, Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Morizane C, Furuse J, Ishii H, Kawashima M, Kagami Y, Ikeda H. A phase I trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 96:1650-1655, 2007.
- 0) 伊藤芳紀. 解説-大腸癌治療ガイドライン 5. 放射線療法. *大腸疾患 NOW* 2007. 2007, 43-49, 日本メディカルセンター, 東京.
- 0) 伊藤芳紀、奥坂拓志、上野秀樹、池田公史、森実千種、馬屋原博、加賀美芳和、角美奈子、今井敦、池田飯. 局所進行膵癌に対する化学放射線療法-5-FU系抗癌剤との併用-. *胆と膵* 28:803-808, 2007.

5. 学会発表

- 1) 伊藤芳紀、他. 臨床病期I期 (cT1bN0M0) 食道扁平上皮癌に対する根治的化学放射線療法の長期治療成績. 第61回日本食道学会学術集会
2007年6月21日-22日 東京.

2. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

2. その他

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

（－粘膜下層剥離専用ナイフの開発に関する研究－）

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
の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12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。一方で、臨床応用を進めていくにつれ、胃病変に対しては現行のモデルで十分満足できるが、食道病変に対してはやや本体部が大きく操作性に難点があることが明らかになった。現在、先端部の小型化を中心にいくつかのマイナーチェンジを進めており、ほぼ完成型に到達している。

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. 刊行・論文発表

- 1) 宮本心一、青井貴之、森田周子、新田孝幸、西尾彰功、千葉 勉：フード型双極ナイフ(B-Cap)を用いた粘膜下層剥離術。臨床消化器内科 Vol.22, No.9, 2007. 1263-5.
- 2) 宮本心一、青井貴之、森田周子、新田孝幸、西尾彰功、千葉 勉：フード型双極ナイフ(B-Cap)を用いた粘膜下層剥離術。消化器医学

Vol.5, 2007. 74-7.

2. 学会発表

- 1) 宮本心一、青井貴之、千葉 勉：粘膜下層剥離術におけるフード型双極ナイフ(B-Cap)の使用経験：DDW-Japan 2007 (ビデオシンポジウム), 2007.10.13.
- 1) Miyamoto S, Aoi T, Morita S, Nitta T, Nishio A, Chiba T: B-Cap, a New Endoscopic Attachment for the Submucosal Dissection: UEGW (Paris), 2007.10.30.

H. 知的所有権の取得状況

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（粘膜下層浸潤食道癌に対する内視鏡的粘膜切除（EMR）併用化学放射線療法の開発に関する研究）

分担研究者 飯石 浩康 大阪府立成人病センター 診療局長兼消化器内科部長

研究要旨

粘膜下層浸潤食道癌20例にEMR併用化学放射線療法を行い、予後は比較的良好で重篤な副作用を認めなかった。

A. 研究目的

粘膜下層浸潤食道癌に対するEMR併用化学放射線療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

①EMR;2-channel法もしくは粘膜切開剥離法を用いて食道癌をできる限り切除する。②化学放射線療法；化学放射線療法はEMR後1週間程度おいて開始する。放射線療法は縦隔を中心に、2Gy/日で合計40Gy照射する。これと併行して5FU、CDDPを投与する。

C. 研究結果

粘膜下層浸潤食道癌20例に本治療を施行し、中央値で18ヶ月経過観察した。予後は1例が併存する下咽頭癌もしくは食道癌からの肺転移で死亡し、1例が他病死した。治療による毒性はEMR後バルーン拡張を要する狭窄を4例に認めた。CRT中にgrade 3の非血液毒性を4例、白血球減少を1例に認めたが、重篤なものはみられなかった。

D. 考察

EMR併用化学放射線療法の予後は外科切除後の予後と比較しても劣らず、副作用も軽微であった。

E. 結論

粘膜下層浸潤食道癌に対するEMR併用化学放射線療法は外科切除と同等以上の効果を有する可能性があり、

多数例での検討が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishihara R, Iishi H et al. Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. Cancer 2008 in press

1) Ishihara R, Iishi H et al. Local recurrence of large squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. Gastrointestinal Endoscopy. 2007 in press

1) 石原立、飯石浩康. 食道m1, m2癌EMR後の長期成績. 胃と腸. 42:1309-1315;2007

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

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 金子 和弘 国立がんセンター東病院 内視鏡部医長

研究要旨

食道扁平上皮の発癌過程における初期病変を明らかにすることは、早期診断・治療・予防において臨床的意義は高い。食道上皮の異型性をもたないLugol不染帯とp53遺伝子変異の関連を検討した。

A. 研究目的

食道浸潤癌患者の予後は不良であるが、内視鏡的粘膜切除術(EMR)を受けた食道m1・m2癌患者の予後は極めて良好である。早期発見・治療が予後改善を導いている。よって、食道扁平上皮癌の初期病変を同定することは臨床的に意義があり、予防に関しても貢献できる可能性をもっている。p53遺伝子変異は食道浸潤癌だけではなく、上皮内癌やdysplasia(DYS)にもほぼ同等の頻度で見られる。さらに食道癌の特徴的な内視鏡所見は、Lugol不染帯である。しかし、Lugol不染帯は癌やDYSだけではなくnon-DYSにもみられる。そこでnon-DYSを呈するLugol不染帯とp53遺伝子変異の関連を検討した。

B. 研究方法

食道癌を有さない542症例に対し、Lugol染色を伴う内視鏡検査を行った。胸部食道を詳細に観察し、描出されたすべてのLugol不染帯と正常に染色された部位から鉗子生検によって検体を採取した。病理組織学的検討を行い、DYSかnon-DYSを診断した。p53遺伝子変異の解析は、exon5-8までを行った。パラフィン包埋されたブロックから作製された薄切切片よりDNAを抽出し、PCR法を用いた。塩基配列はdirect sequence法で同定した。

(倫理面への配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して、

当院の倫理審査委員会の承認を得ている。説明文を用いて、口頭で十分説明したうえで、被験者本人より同意の署名を取得した後に行った。

C. 研究結果

542症例中103症例(19%)にLugol不染帯を認め、103症例中152病変のLugol不染帯(non-DYS: 137病変、DYS: 15病変)を認めた。

①p53遺伝子変異はnon-DYS、137病変の5例(4%)に、DYS、15病変の5例(33%)にみられたが、103症例の正常にLugol染色された食道上皮から得られた検体からはp53遺伝子変異はみられなかった。

②p53遺伝子変異の中でもhotspot mutationは固形癌に特徴的な所見であり、そのhotspotでの変異がnon-DYSで20%、DYSで40%に認められた。

③多発Lugol不染帯を103例中5例に認めたが、5例中3例にDYSがみられた(p=0.003)。

D. 考察

Lugol不染帯の90%が組織学的に異型をもたないnon-DYSであった。Non-DYSの4%にp53遺伝子変異がみられ、その中にはhotspotでの変異を含んでいた。多発Lugol不染帯をもつ症例の頻度は少ないが、DYSを合併する率は有意に高かった。

E. 結論

食道扁平上皮の多段階に発癌していく過程において、non-DYSなLugol不染帯は、最も早期の病変である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaneko K et al Study of *p53* gene alteration as a biomarker to evaluate the malignant risk of Lugol-unstained lesion with non-dysplasia in the oesophagus. Brit J Cancer 96;492-498:2007.
- 2) Ito H, Kaneko K et al Interleukin-1 beta gene in esophageal, gastric, and

colorectal carcinoma. Oncol Rep 18;473-481:2007.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

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 澤木 明 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科医長

研究要旨

胃のGastrointestinal stromal Tumor (GIST)で、合併症などのため切除が行われなかった16の経時的変化について検討した。平均6.4年の観察で、14例は変化を認めなかった。

A. 研究目的

内視鏡検査で偶然発見される粘膜下腫瘍の多くがGISTと考えられる。これらの比較的早期のGISTの適切な治療時期を考える上でGISTの経時的変化について明らかにする目的でretrospectiveな検討を行った。

B. 研究方法

超音波内視鏡下穿刺吸引生検法により、病理組織学的にGISTと診断され、内視鏡により3年以上経過観察された16例を対象とした。

（倫理面への配慮）

Retrospectiveな研究であり、本研究のため検査および治療などの介入はない。

C. 研究結果

GISTの診断後、内視鏡検査の最終経過観察までの平均期間は6.4年で、平均腫瘍径は18mmであった。16例中14例では腫瘍径は増大せず、形態的变化も認めなかった。増大した中の1例は8年間で2倍も大きくなったが、大きさ以外の変化は認めなかった。もう一例は八つ頭様の形態を示し、2年で1.8cmから10cmに増大した。

D. 考察

2cm以下の粘膜下腫瘍は通常の内視鏡検査において2～3%ほど認められる。これらの小さい粘膜下腫瘍の

多くは経過観察されてきたが臨床的に大きな問題は指摘されていない。GISTは悪性腫瘍と考えられているものの、その悪性度は様々で、数年以上の経過観察においても変化が認められない臨床的に良性の経過をたどる腫瘍が存在する可能性が示された。

E. 結論

小さいGISTは急激な腫瘍径の増大がなければ、内視鏡的な経過観察が可能な可能性があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

1. 学会発表

0) Long-term follow-up of patients with gastrointestinal stromal tumors in stomach. Sawaki A, et al. 2008 ASCO-GI at Orlando Jan. 26, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 小山 恒男 厚生連佐久総合病院 胃腸科部長

研究要旨

Hookナイフを用いたEndoscopic submucosal dissectionを開発し、食道表在癌に臨床応用することで、広範な食道表在癌をも安全に一括切除し得た。また、一括切除標本からは正確な病理学的検索が可能であり、術後の追加治療の可否を正確に判定する事ができ、術後の局所再発は無かった。

A. 研究目的

食道表在癌に対するHookナイフを用いたESD(Endoscopic Submucosal Dissection)の有用性を検討する。

B. 研究方法

2006年1～12月にESDを施行した食道表在癌64病変を対象とし、一括切除率、偶発症、予後を検討した。

C. 研究結果

一括完全切除率94%で、穿孔0%、輸血率0%と重篤な偶発症はなかった。また、局所再発率は0%であった。

D. 考察

食道壁は胃壁より薄く、心拍動の影響も大きいため、ESD技術は胃ESDより難しい。しかし、適切なデバイスを用いることにより、安全なESDを施行する事ができた。また、ESD切除標本はEMR分割切除標本に比し、良好な標本を得る事ができ、詳細な病理組織学的検索が

可能であった。

E. 結論

ESDは食道表在癌に対する、安全で有用な内視鏡治療法である。

G. 研究発表

1. 論文発表

3) 小山恒男、他、Barrett食道癌の治療 (1)内視鏡下治療の適応と方法、臨床消化器内科、22(1):91-97、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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他