

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究

一粘膜下層浸潤臨床病期 I(T1N0M0)食道がんに対するEMR/化学放射線療法併用療法の有効性に関する  
第II相試験：JCOG0508一

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武藤 学

平成21(2009)年 4月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究  
(一粘膜下層浸潤臨床病期 I(T1N0M0)食道がんに対するEMR/化学放射線療法併用療法の  
有効性に関する第II相試験：JCOG0508) ----- 1  
【武藤 学】

## II. 分担研究報告

1. 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 ----- 11  
【武藤 学】
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 ----- 14  
【小野 裕之】
3. 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 ----- 16  
【三梨 桂子】
4. 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 ----- 18  
【飯石 浩康】
5. 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 ----- 20  
【二瓶 圭二】
6. 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 ----- 22  
【伊藤 芳紀】
7. 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 ----- 24  
【澤木 明】
8. 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 ----- 25  
【土山 寿志】
9. 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 ----- 27  
【森田 圭紀】
10. 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 ----- 28  
【小林 望】
11. 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 ----- 30  
【吉井 貴子】
12. 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 ----- 33  
【門馬 久美子】

13. 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 【西崎 朗】	35
14. 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 【小山 恒男】	37
15. 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 【田中 正博】	38
16. 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 【田辺 聡】	40
17. 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 【土田 知宏】	42
18. 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 【小西 一男】	44
19. 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 【天貝 賢二】	46
20. 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 【加藤 誠之】	47
21. 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 【梅垣 英次】	48
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
IV. 研究成果の刊行物・別刷	別冊

# 総括研究報告書

早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究  
 （一粘膜下層浸潤臨床病期 I(T1N0M0)食道がんに対するEMR/化学放射線療法併用療法の  
 有効性に関する第II相試験：JCOG0508-）

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授

研究要旨

これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層浸潤食道がんに対し、低侵襲治療として内視鏡的粘膜切除(EMR)を施行した後に化学放射線療法を追加する新しい治療戦略の安全性と有効性を評価する第II相臨床試験Japan Clinical Oncology Group(JCOG)0508を開始した。本研究は、内視鏡治療をふくんだ我が国で初めての本格的な多施設共同研究であり、放射線治療の面からも適切な照射線量および照射野の精度向上のためにCTシミュレーターを用いた3次元照射を行う放射線照射法を導入したはじめての試験でもある。とくに、これまで食道癌では60Gyが原発巣における至適な根治照射総線量とされていたが、原発巣の遺残がない場合は41.4Gy(1回1.8Gy)、ある場合でも50.4Gyとすることで化学放射線療法の晩期毒性の軽減も目指している点で注目される。現在、JCOG参加施設のなかで、3次元照射が可能な20施設で症例を登録中である。

研究分担者	所属機関及び所属機関における職名
武藤 学	京都大学医学研究科准教授
小野 裕之	静岡県立静岡がんセンター部長
三梨 桂子	国立がんセンター東病院医員
飯石 浩康	大阪府立成人病センター局長/部長
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
伊藤 芳紀	国立がんセンター中央病院医員
澤木 明	愛知県がんセンター中央病院医長
土山 寿志	石川県立中央病院医長
森田 圭紀	神戸大学医学部助教
小林 望	栃木県立がんセンター医員
吉井 貴子	神奈川県立がんセンター医長
門馬 久美子	がん・感染症センター都立駒込病院部長
西崎 朗	兵庫県立成人病センター部長
小山 恒男	厚生連佐久総合病院部長
田中 正博	大阪市立総合医療センター部長

田辺 聡	北里大学医学部講師
土田 知宏	癌研究会有明病院医長
小西 一男	昭和大学医学部助教
天貝 賢二	茨城県立中央病院部長
加藤 誠之	岩手県立中央病院科長
梅垣 英次	大阪医科大学講師

A. 研究目的

難治がんのひとつとされる食道がんが内視鏡診断技術の進歩によって早期の段階で発見されるようになり、より低侵襲で根治性の高い治療法の開発が求められるようになってきた。本研究では、これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層に浸潤する食道がんに対し、低侵襲治療としてEMRを施行した後に、3次元照射による精度の高い放射線照射に加え総線量を減らした化学放射線療法を追加する新しい治療戦略の安全性と有効性を評価する。



## B. 研究方法

「粘膜下層浸潤clinical stage I (T1N0M0)食道癌に対するEMR/化学放射線療法併用療法の有効性に関する第II相試験：JCOG0508」をJCOG参加施設で実施する。EMRは入院の上、2チャンネル法、キャップ法、EEMRチューブ法のいずれかを用いて行う。ただし、ESD実施術者として許可を受けた場合のみ、ESDによる切除も許容する。一括切除を原則とするが、計画的分割切除も許容する。最後にヨード不染帯がないことを確認してから終了する。化学放射線療法（pM3以浅かつ脈管侵襲陰性かつ断端陰性の場合は施行しない）は、以下のレジメンで実施する。

①予防的放射線療法： a) pSM1-2かつ断端陰性の場合、b) pM3以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性の場合

5-FU： 700 mg/m<sup>2</sup> (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m<sup>2</sup> (div), day 1, 29

RT： 41.4 Gy/23 fr/5 wks (5 days/week)

②根治的放射線療法： a) 断端陽性、もしくは判定不能だった場合、b) 明らかに腫瘍が残存している場合、c) 組織学的評価が十分にできなかった場合

5-FU： 700 mg/m<sup>2</sup> (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m<sup>2</sup> (div), day1, 29

RT： 50.4 Gy/28 fr/6 wks (5 days/week)

Primary endpointは、EMR後の組織学的深達度診断により、pSM1-2かつ断端陰性と診断された患者における3年生存割合とした。Secondary endpointは、1)全適格患者の3年生存割合、2)全適格患者の無増悪生存期間、3)EMR後の組織学的深達度診断により、pM3かつ断端陰性と診断された患者における全生存期間、4)EMRによる有害事象、5)化学放射線療法による有害事象とした。予定登録数は、pSM1-2かつ断端陰性の患者を82名（全適格患者で137名程度を予定）登録する。登録期間は3年を見込んでおり、登録終了後5年追跡期間する（主たる解析は登録終了後3年）。

（倫理面への配慮）

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」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコルの審査委員会（IRB）承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。研究の第三者的監視：JCOGを構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

## C. 研究結果

平成20年度も、JCOG消化器内科グループ参加施設による臨床試験「粘膜下層浸潤clinical stage I (T1N0M0)食道癌に対するEMR/化学放射線療法併用療法の有効性に関する第II相試験」を実施した。平成19年度までに予定登録数の集積がすすまなかったため、本年度初頭に登録適格性に関して見直しを行った。具体的には、以下の点を修正し効果安全性委員会からの意見をくみ入れプロトコル改訂を行い、再度倫理審査委員会へ提出し承認を得た。

- 1) 除外規準の変更：「インスリン使用中の患者」→「血糖コントロールが不良な糖尿病患者」・・・実臨床での現場では、インスリンを使用しているも、コントロール良好であれば内視鏡治療も化学放射線療法も実施するため、登録可能とした。
- 2) 除外規準の変更：「食道内多発ヨード不染を有する患者」→「背景食道粘膜に多発ヨード不染帯を認める場合は、登録前56日以内の耳鼻咽喉科・頭頸部外科による口腔内・頭頸部診察により、同時性重複癌のないことを確認する。」・・・実際にこのような症例が登録された場合には、経過観察中の重複癌の発生が危惧されるのでこれまでは除外にしていたが、実際の臨床の現場では内視鏡診断技術が進歩しこの領域の癌の早期発見が比較的容易になったため、耳鼻咽喉科・頭頸部外科の診察を行うことで除外しないことにした。

本試験の最終目標登録数は137例であるが、平成18-19年度末までは24例の登録であったが、プロトコル改

#### D. 考察

早期消化管がんに対する内視鏡治療が諸外国より普及しているわが国において、その有用性と安全性を科学的に評価する多施設共同前向き臨床試験はこれまで実施されてこなかった。加えて、本研究では、内視鏡治療、化学療法、放射線療法と多岐にわたる治療モデルを組み合わせて、それぞれのメリットを生かして低侵襲かつ根治性の高い治療を実現させることを目指している。この新しい挑戦を実施するにあたり、質の高い臨床試験を行うことが必要であり、本研究に参加するすべての研究者の理解と合意が重要である。本試験が開始されたことで内視鏡治療を用いた新しい治療戦略が期待できる。

#### E. 結論

内視鏡診断と治療の分野で世界をリードする我が国において、内視鏡医療を中心とした臨床研究チームを構築した。本試験の症例登録がすすむようになり、内視鏡診断や治療の品質管理もできるようになった。

#### F. 健康危機情報

現時点では特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yuki Asada, Manabu Muto, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Carcinoma together with a Lipoma. Hepato-gastroenterol in press
- 2) Yokoyama A, Kumagai Y, Yokoyama T, Omori T, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Yokoyama M, Watanabe H. Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Feb;18(2):651-5.
- 3) Toru Ugumori, Manabu Muto, et al. Prospective

訂により登録症例数は増加し、平成20年度末には49例の登録がなされるようになった。

- study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. Head Neck. 2009 Feb;31(2):189-94
- 4) Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezo, Kimiko Hori, Yoshiyuki Yukawa, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract, J Gastroenterol, 2009;44(1):13-25.
- 5) Manabu Muto. Endoscopic diagnosis and treatment of superficial cancer in the oropharynx and hypopharynx. In "New challenges in gastrointestinal endoscopy", P67-76, ed. H. Tajiri and K Yasuda, Springer (Tokyo), 2008
- 6) Tetsuji Yokoyama, Akira Yokoyama, Yoshiya Kumagai, Tai Omori, Hoichi Kato, Hiroyasu Igaki, Toshimasa Tsujinaka, Manabu Muto, Masako Yokoyama, and Hiroshi Watanabe. Health risk appraisal models for mass screening of esophageal cancer in Japanese men. Cancer Epidem Biomark & Prev 17(10):2846-2854, October 1, 2008
- 7) Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Oshikura, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Manabu Muto, Atsushi Ohtsu, Takashi Ogino, Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Radiotherapy and Oncology. 1-4 2008 Oct 24
- 8) Tomonori Yano, Manabu Muto, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy 40:717-721, 2008
- 9) Takizawa K, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Matsuda T, Saito Y, Saito D, Ono H. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors. Endoscopy. 2008 Mar;40(3):179-83.



- 10) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008; in press.
- 11) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Local recurrence of large squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointestinal Endoscopy*. 67 (6): 799-804, 2008.
- 12) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. *Cancer* 112 (10): 2166-72, 2008.
- 13) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Comparison of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointestinal Endoscopy*. 68(6):1066-72, 2008.
- 14) Onozawa M, Nihei K, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol* In press.
- 15) Nakajima TE, Nihei K, et al. A phase I trial of 5-fluorouracil with cisplatin and concurrent standard-dose radiotherapy in Japanese patients with stage II/III esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Jan;39(1):37-42
- 16) T. Yano, K. Nihei, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 40: 717-721, 2008.
- 17) Nakajima TE, Ura T, Ito Y, Kato K, Minashi K, Nihei K, Hironaka S, Boku N, Kagami Y, Muro K.: A Phase I Trial of 5-Fluorouracil with Cisplatin and Concurrent Standard-dose Radiotherapy in Japanese Patients with Stage II/III Esophageal Cancer.: *Jpn J Clin Oncol* 2009, 39, 37-42.
- 18) Y. Morita, et al. Newly developed surface coil for endoluminal MRI, depiction of pig gastric wall layers and vascular architecture in ex vivo study. *Journal of Gastroenterology* (in press)
- 19) Inoue A., Moriya H., Katada N., Tanabe S., Kobayashi N., Watanabe M., Okayasu I., Ohbu M. :Intratumoral lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma and relationship with regulatory factors and prognosis. *Pathol Int*. 58(10):611-619. 2008 Oct
- 20) Katada C., Nakayama M., Tanabe S., Koizumi W., Masaki T., Takeda M., Okamoto M., Saigenji K. : Narrow band imaging for detecting metachronous superficial oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas after chemoradiotherapy for head and neck cancers. *Laryngoscope*. 118(10):1787-1790. 2008 Oct.
- 21) Higuchi K., Koizumi W., Tanabe S., Sasaki T., Katada C., Ishiyama H., Hayakawa K.: A phase I trial of definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) for advanced esophageal carcinoma: Kitasato digestive disease & oncology group trial (KDOG 0501). *Radiother Oncol*. 87(3): 398-404. Epub 2008 Apr 9. 2008 Jun.
- 22) Tanabe S., Koizumi W., Higuchi K., Sasaki T., Nakatani K., Hanaoka N., Ae T., Ishido K., Mitomi H., Saigenji K.: Clinical outcome of endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*,



- 67(6):814-820, 2008. 5.
- 23) Muramoto T, Kaneko K, Kuroki A, Konishi K, Ito H, Katagiri A, Kubota Y, Ohtsu A, Imawari M. Casual relationship esophageal squamous cell carcinoma and neoplastic syndrom. Intern Med. 48,65-9, 2008
- 24) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 372 : 392-7, 2008
- 25) 森田周子、武藤学: 12. 下咽頭表在癌の内視鏡手術. JOHNS 25巻 2号 in press
- 26) 森田周子、武藤学: 食道癌早期癌に対する内視鏡治療. 消化器疾患最新の治療2009-2010 in press
- 27) 吉井貴子、本橋 修、西村 賢、中山昇典、高木精一、佐野秀弥、柳田直毅、亀田陽一: 化学・放射線治療後遺残・再発食道癌に対する salvage EMR の経験: Progress of Digestive Endoscopy Vol. 73 No. 2 (2008) 30-35.
- 28) 北村陽子、小山恒男、食道におけるEMR・ESD、治療学、42(9)975-977, 2008
- 29) 北村陽子、小山恒男、友利彰久、他、NBIによる早期食道癌診断、胃と腸、42(10)1453-1461, 2008
- 30) 船川慶太、小山恒男、友利彰久、他、超高齢者の早期食道癌に対するESDの適応と問題点、消化器内視鏡、20(11)1660-1664, 2008
- 31) 田中正博、池田裕子、千草 智他: 食道がんの化学放射線療法. 消化器肝胆膵ケア13(1) 4-12, 2008.
- 32) 田中正博、池田裕子、千草 智他: 肺癌の化学放射線療法の毒性とその対策. 肺癌 基礎・臨床のアップデート. 日本臨床 66(増刊号6) 507-512, 2008.
- 33) 倉岡賢輔、土田知宏、高橋 寛 NBI併用遠景観察による、食道扁平上皮癌検出能の検討 日本消化器がん検診学会雑誌 第46巻5号(192):551557 2008
2. 学会発表
- 1) Shuko Morita, Manabu Muto, Tsutomu Chiba: Endoscopic treatment of superficial pharyngeal cancer by gastrointestinal endoscopists: a case series of 16 superficial cancers. 2nd Asia-Pacific Gastroesophageal Cancer Congress 2008 Nov
- 2) Yasumasa Ezo, Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba: Efficacy of preventive endoscopic balloon dilatation for esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection. UEGW 2008 Oct
- 3) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Shigeaki Yoshida, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai: A New Field of Endoscopic Treatment, Superficial Pharyngeal Cancer: A Case Series of 115 Superficial Cancers. ASGE Poster Session DDW 2008 MAY
- 4) Yasutaka Sukawa, Keiko Minashi, Manabu Muto, Tomonori Yano, Kazuhiro Kaneko, Atsushi Ohtsu: Risk of Metachronous Multiple Intra-Esophageal Carcinomas After Endoscopic Mucosal Resection (EMR) for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). ASGE Poster Session DDW 2008 MAY
- 5) D. Fukuda, K. Minashi, M. Muto, T. Yano, K. Kaneko, A. Ohtsu: Long-term outcomes of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic mucosal resection (EMR): Digestive disease week 2008, May 18, 2008. San Diego Convention Center, San Diego, CA.
- 6) Y. Sukawa, K. Minashi, M. Muto, T. Yano, K. Kaneko, A. Ohtsu: Risk of metachronous multiple intra-esophageal carcinomas after endoscopic mucosal resection (EMR) for esophageal squamous cell carcinomas (ESCCs): Digestive disease week 2008, May 18, 2008. San Diego Convention Center, San

- Diego, CA.
- 7) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Comparison of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. ISDE 2008 (Budapest). [Oral]
  - 8) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. ISDE 2008 (Budapest). [Oral]
  - 9) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Which endoscopic resection method is best to treat small esophageal cancers? DDW 2008 (San Diego). [Oral]
  - 10) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. DDW 2008 (San Diego). [Poster]
  - 11) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Comparison of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. UEGW 2008 (Vienna). [Oral]
  - 12) Sachiko Yamamoto, Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Predictive factors of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy. ASCO GI 2008 (San Francisco). [Poster]
  - 13) T. Yoshii et al. Evaluation of chemoradiotherapy for elderly esophageal cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol Vol.26, No15S, Part I of II (abstract no. 15613), 2008
  - 14) 青柳 一彦, 三梨 桂子, 馬淵 智子, 武藤 学, 大津 敦, 落合 淳志, 吉田 輝彦, 佐々木 博己: 食道癌における化学放射線療法感受性と予後予測へ向けた治療前成生陰の発現プロファイリング. 第 67 回日本癌学会学術総会 (2008 年 10 月)
  - 15) 武藤 学, 多久佳成, 矢野友規: 食道癌に対する化学放射線治療後の内視鏡の効果判定の重要性. 第 75 回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション 3 (2008 年 5 月)
  - 16) 三梨桂子, 武藤 学, 朴 成和: 粘膜下層浸潤臨床病期 I 期(T1N0M0)食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と化学放射線併用治療の有効性に関する第 II 相試験 (JCOG0508) : 第 16 回日本消化器関連学会週間 (東京), シンポジウム 23. 食道表在癌の治療戦略, 2008 年 10 月 3 日
  - 17) 森田圭紀 MR 内視鏡システムによる新たな内視鏡的治療支援技術の開発 日本消化器病学会近畿支部第 89 回例会 JDDW2008(ポスター優秀演題)
  - 18) 吉井貴子, 高田 賢, 本橋 修, 西村 賢, 中山昇典, 高木精一, 本橋 修, 南出純二, 青山法夫, 亀田陽一: m3 病変 EMR 後にリンパ節転移再発を生じた食道表在癌の 2 例: (第 62 回食道学会学術集会 2008/6/21 東京)
  - 19) 吉井貴子, 本橋 修, 西村 賢, 中山昇典, 高木精一, 佐野秀弥, 柳田直毅, 亀田陽一: 化学・放射線治療後遺残・再発食道癌に対する salvage EMR の経験: 第 86 回日本消化器内視鏡学会関東地方会 2008/6/20 東京
  - 20) 本橋 修, 西村 賢, 中山昇典, 高木精一, 吉井貴子: ESD 治療困難例における手技の工夫(上部消化管) 早期食道癌に対する新たな ESD 手技(インパクトシューターを用いる二点固定 ESD) : Gastroenterological Endoscopy 50 巻 Suppl.1 Page756(2008.04)
  - 21) 小山 恒男, 食道・胃接合部腺癌の特徴とその治療, 第 80 回日本胃癌学会総会
  - 22) 千草智, 島谷康彦, 池田裕子, 田中正博. 当院

における食道がん根治的放射線療法総線量 60Gy と 50.4Gy の成績比較検討. 日本放射線腫瘍学会学術大会. 平成 20 年 10 月 16 日～18 日. 札幌

- 23) 堅田親利、田辺 聡、西元寺克禮: NBI システムを用いた食道癌症例の重複頭頸部表在癌検出に関する単施設前向き研究. 第 75 回日本消化器内視鏡学会総会、2008/5/24, 横浜
- 24) 阿江太佳子、田辺 聡、樋口勝彦、佐々木徹、堅田親利、中谷研斗、鼻岡 昇、石戸謙次、小泉和二郎、西元寺克禮、三富弘之: 食道表在癌に対する斜形ムコゼクターを用いた EAM の治療成績. 第 75 回日本消化器内視鏡学会総会、2008/5/25, 横浜
- 25) Katada C., Tanabe S., Koizumi W., Naruke A., Ae T., Sasaki T., Higuchi K., Masaki T., Nakayama M., Okamoto M., Saigenji K.: Endoscopic treatment assisted by narrow band imaging for superficial lesion in head and neck regions. The 7th Japan-Korea Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy (2008/5/26), Yokohama, Japan.

- 26) Ae T., Tanabe S., Higuchi K., Sasaki T., Nakatani K., Hanaoka N., Ishido K., Mitomi H., Koizumi W., Saigenji K.: Clinical outcomes of endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal cancer. The 7th Japan-Korea Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy (2008/5/26), Yokohama, Japan.
- 27) 梅垣 英次、第 4 回日本消化管学会 (ESD フォーラム) トリプルルーメン型内視鏡先端フードを用いた ESD: 視野確保の観点から
- 28) 梅垣 英次、第 75 回日本消化器内視鏡学会総会 (ビデオシンポジウム) 多機能ルーメン型内視鏡先端フードを用いた ESD

H. 知的財産の出願・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



## 分担研究報告書

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

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授

研究要旨

これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層浸潤食道がんに対し、低侵襲治療として内視鏡的粘膜切除(EMR)を施行した後に化学放射線療法を追加する新しい治療戦略の安全性と有効性を評価する第II相臨床試験Japan Clinical Oncology Group(JCOG)0508を開始した。本研究は、内視鏡治療をふくんだ我が国で初めての本格的な多施設共同研究であり、放射線治療の面からも適切な照射線量および照射野の精度向上のためにCTシミュレーターを用いた3次元照射を行う放射線照射法を導入したはじめての試験でもある。とくに、これまで食道癌では60Gyが原発巣における至適な根治照射総線量とされていたが、原発巣の遺残がない場合は41.4Gy(1回1.8Gy)、ある場合でも50.4Gyとすることで化学放射線療法の晩期毒性の軽減も目指している点で注目される。現在、分担研究として、5例を登録している。

A. 研究目的

本研究では、これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層に浸潤する食道がんに対し、低侵襲治療としてEMRを施行した後に、3次元照射による精度の高い放射線照射に加え総線量を減らした化学放射線療法を追加する新しい治療戦略の安全性と有効性を評価することを目的としている。

B. 研究方法

「粘膜下層浸潤clinical stage I(T1N0M0)食道癌に対するEMR/化学放射線療法併用療法の有効性に関する第II相試験：JCOG0508」に登録可能な症例をスクリーニングし登録する流れを構築する。EMRは入院の上、2チャンネル法、キャップ法、EEMRチューブ法のいずれかを用いて行う。ただし、ESD実施術者として許可を受けた場合のみ、ESDによる切除も許容する。一括切除を原則とするが、計画的分割切除も許容する。最後にヨード不染帯がないことを確認してから終了する。化学放射線療法(pM3以浅かつ脈管侵襲陰性かつ断端陰性の場合には施行しない)は、以下のレジメンで実施

する。

①予防的放射線療法： a) pSM1-2かつ断端陰性の場合、 b) pM3以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性の場合

5-FU： 700 mg/m<sup>2</sup> (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m<sup>2</sup> (div), day 1, 29

RT： 41.4 Gy/23 fr/5 wks (5 days/week)

②根治的放射線療法： a) 断端陽性、もしくは判定不能だった場合、 b) 明らかに腫瘍が残存している場合、 c) 組織学的評価が十分にできなかった場合

5-FU： 700 mg/m<sup>2</sup> (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m<sup>2</sup> (div), day1, 29

RT： 50.4 Gy/28 fr/6 wks (5 days/week)

で治療を行う。

(倫理面への配慮)

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」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコルの審査委員会(IRB)承認が得られた施設からしか

患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。研究の第三者的監視：JCOGを構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 研究結果

京都大学病院を受診または紹介される食道癌症例は必ず外科・内科・放射線科と合同で行っている食道癌診療ユニットでカンファレンスが行われたうえで治療方針が決められる。さらに、ユニットによる外来にて診療がなされ、患者さんは外科、内科、放射線科、場合によっては耳鼻咽喉科（重複癌が多いため）の医師の説明を同一外来で受けられる。その際に、本試験への登録適格例があれば該当する臨床試験に関しても十分に説明を行うようにし、入院前に食道癌診療ユニットを再診してもらい、同意の有無を決定してもらう。このような流れによることで、登録適格例に対し漏らすことなく臨床試験の説明が行われ、参加の同意の有無の確認も確実にできるようになった。

#### D. 考察

早期食道癌に対する内視鏡治療の安全性と有効性を評価する多施設共同研究に参加することにより、これまでの診療体制から、登録適格例のスクリーニングが行える診療体制に変換し、より多くの症例に参加の協力が得られるようになった。当院の取り組みが、日常臨床では症例数があるにもかかわらず、症例登録が滞っている施設の参考になるようにしていきたい。

#### E. 結論

臨床試験に登録可能な対象群を日常診療のなかでいかにスクリーニングし確実に登録することに成功した。今後の臨床におけるエビデンスづくりには必要不可欠な作業と考える。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yuki Asada, Manabu Muto, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Carcinoma together with a Lipoma. Hepato-gastroenterol in press
- 2) Yokoyama A, Kumagai Y, Yokoyama T, Omori T, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Yokoyama M, Watanabe H. Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Feb;18(2):651-5.
- 3) Toru Ugumori, Manabu Muto, et al. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. Head Neck. 2009 Feb;31(2):189-94
- 4) Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezo, Kimiko Hori, Yoshiyuki Yukawa, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract, J Gastroenterol, 2009;44(1):13-25.
- 5) Manabu Muto. Endoscopic diagnosis and treatment of superficial cancer in the oropharynx and hypopharynx. In "New challenges in gastrointestinal endoscopy", P67-76, ed. H. Tajiri and K Yasuda, Springer (Tokyo), 2008
- 6) Tetsuji Yokoyama, Akira Yokoyama, Yoshiya Kumagai, Tai Omori, Hoichi Kato, Hiroyasu Igaki, Toshimasa Tsujinaka, Manabu Muto, Masako Yokoyama, and Hiroshi Watanabe. Health risk appraisal models for mass screening of esophageal cancer in Japanese men. Cancer Epidem Biomark & Prev 17(10):2846-2854, October 1, 2008
- 7) Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Oshikura, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Manabu Muto, Atsushi Ohtsu, Takashi Ogino, Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell



- carcinoma of the thoracic esophagus.  
Radiotherapy and Oncology. 1-4 2008 Oct 24
- 8) Tomonori Yano, Manabu Muto, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 40:717-721, 2008
- 9) 森田周子、武藤学: 12. 下咽頭表在癌の内視鏡手術. *JOHNS* 25巻 2号 in press
- 10) 森田周子、武藤学: 食道癌早期癌に対する内視鏡治療. *消化器疾患最新の治療2009-2010* in press
2. 学会発表
- 1) Shuko Morita, Manabu Muto, Tsutomu Chiba: Endoscopic treatment of superficial pharyngeal cancer by gastrointestinal endoscopists: a case series of 16 superficial cancers. 2nd Asia-Pacific Gastroesophageal Cancer Congress 2008 Nov
- 2) Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba: Efficacy of preventive endoscopic balloon dilatation for esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection. *UEGW* 2008 Oct
- 3) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Shigeaki Yoshida, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai: A New Field of Endoscopic Treatment, Superficial Pharyngeal Cancer: A Case Series of 115 Superficial Cancers. ASGE Poster Session DDW 2008 MAY
- 4) Yasutaka Sukawa, Keiko Minashi, Manabu Muto, Tomonori Yano, Kazuhiro Kaneko, Atsushi Ohtsu: Risk of Metachronous Multiple Intra-Esophageal Carcinomas After Endoscopic Mucosal Resection (EMR) for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). ASGE Poster Session DDW 2008 MAY
- 5) Daisuke Fukuda, Keiko Minashi, Manabu Muto, Tomonori Yano, Kazuhiro Kaneko, Atsushi Ohtsu: Long-Term Outcome of Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Endoscopic Mucosal Resection (EMR). ASGE Poster Session DDW 2008 MAY
- 6) 青柳 一彦、三梨 桂子、馬淵 智子、武藤学、大津 敦、落合 淳志、吉田 輝彦、佐々木 博己: 食道癌における化学放射線療法 of 感受性と予後予測へ向けた治療前成生癌の発現プロファイリング. 第67回日本癌学会学術総会 (2008年10月)
- 7) 武藤学、多久 佳成、矢野 友規: 食道癌に対する化学放射線治療後の内視鏡的効果判定の重要性. 第75回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション3 (2008年5月)
- G. 知的財産の出願・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

研究分担者 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. 研究の目的

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による切除を行う。切除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、6)代替治療法、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、8)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、9)人権保護、個人情報情報の守秘のために最大限の努力が払われること、10)データの二次利用。

#### C. 研究結果

19年4月25日に、効果安全委員会および運営委員会によりプロトコルが承認された。各施設のIRBの審査後、19年6月から本試験を開始し、現在症例集積中である。

#### 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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takizawa K, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Matsuda T, Saito Y, Saito D, Ono H. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors. *Endoscopy*. 2008 Mar;40(3):179-83.

##### 2. 学会発表

なし

##### G. 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

研究分担者 三梨 桂子 国立がんセンター東病院 内視鏡部 医師

研究要旨

臨床的な粘膜下層浸潤癌に対して、内視鏡的粘膜切除(EMR)と化学放射線療法(CRT)とを組み合わせた非外科的治療の有効性と安全性の評価に関する研究を行っている。2006年12月より登録を開始し、現在はJCOG消化器がん内科グループの22施設が参加、2009年2月現在48例が登録されている。症例の集積を向上させるため、2008年9月より改訂プロトコルが発効となり、現在も登録が進行中である。

A. 研究目的

粘膜下層浸潤 (SM1-2) が疑われる臨床病期I 期 (T1N0M0) 食道扁平上皮癌に対する、EMR と化学放射線療法(CRT)を組み合わせた非外科的治療の有効性と安全性を評価する。Primary endpointはpSM1-2 かつ断端陰性患者における3 年生存割合、Secondary endpointは 全適格患者の3年生存割合、全適格患者の無増悪生存期間、pM3かつ断端陰性の患者における全生存期間、EMR による有害事象、化学放射線療法による有害事象である。

B. 研究方法

本試験の症例選択規準は、1) 内視鏡生検にて組織学的に食道原発の扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかである（腺癌成分を含むものは除外）、2) 病変がすべて胸部食道内に限局する、3) 超音波内視鏡診断（必須）の結果から総合的に判断した原発巣の壁深達度がSM1-2 と診断される。臨床的にM3 とSM1 とを鑑別することが困難な場合には、深達度はSM1 と診断することとする、4) 副病変の数は2 個までとし、すべてM1-2 と診断される、5) 頸部・胸部・腹部CTにおいて、リンパ節転移、遠隔転移のいずれも認めない、6) 病変の長径は5 cm以下、周在性は3/4周以下でEMR 後の狭窄の可能性が低いと判断される、7) 主病変、副病変共に明らかな潰瘍性病変を認めない、8) 背景食道粘膜に多発ヨード不染帯を認める場合は、登録前56 日以内の耳鼻咽喉科・頭頸部外科による口腔内・頭頸部診察により、同時性重複癌のないことが確認されて

いる、9) 食道壁内転移がない、10) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法（内分泌療法を含む）・放射線治療の既往が無く、食道癌に対して治癒切除と判断されるEMR を除く前治療がない、11) 登録時の年齢が20 歳以上、75 歳以下、12) PS (ECOG) が0、1、13) 文書での同意が得られた症例としている。治療法は、まず内視鏡的粘膜切除術(EMR)を実施し、病理学的な深達度と切除断端により、①pM3 以浅かつ脈管侵襲陰性かつ断端陰性の場合：経過観察、②pM3 以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性、または③pSM1-2 かつ断端陰性：予防的放射線療法(5FU+CDDP-RT(41.4Gy))の追加、④それ以外（断端が明らかに陽性、切除標本が回収できなかったなどで病理診断不能）：根治的放射線療法(5FU+CDDP-RT(50.4Gy))の追加を行う。

プロトコル治療終了後は、4ヵ月ごとに3年間経過観察を行い、再発及び生存のデータを収集する。また、同時に、CRTによる遅発性有害事象の発生についても評価を行う。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言に則った試験実施計画書に基づいて計画され、参加全施設の倫理審査の承認と患者本人からの文書での同意を得てから登録を行う。また、個人情報等の保護も十分に配慮して試験を遂行する。

C. 研究結果

本試験は、2006年12月より登録が開始、2009年2月現在48例が登録され、当院からも7例を登録した。試験開始当初、症例の登録ペースが予定を下回る結果となってしまったが、その理由としては、これまでこのような内視鏡治療を用いた本格的な臨床試験がなされてこなかったため、各参加施設のIRB承認に時間を要したことが第一に考えられた。一方、登録できなかった症例の背景について2007年12月の班会議で検討し、より症例の確保が可能となるようにプロトコルの改訂を行うことを決定した。除外規準の見直しと、治療前評価項目の実施期間に許容範囲を設けた改訂が2008年8月に承認され、9月1日より新プロトコルが発効となり集積が進行している。

有害事象例としては、内視鏡治療後に頻拍型不整脈を来した症例が認められた。治療との因果関係が否定できないことと、不整脈精査のためプロトコル治療中止となり、JCOG効果安全性評価委員会へ報告の上、班会議で事例を報告し研究者全体へ周知とした。

その他、定期モニタリングにおいて、EMRやCRTに伴う重篤な有害事象を認めていない。

#### D. 考察

臨床病期I期食道癌の標準的治療は外科切除であるが、根治目的CRTによる高い奏効率と良好な生存成績が報告され、手術vs. CRTの第III相試験が別に進行中である。しかし、CRTは局所制御率の不十分さと、遅発性有害事象（心・肺毒性）が問題となる。また、臨床的な腫瘍の深達度と病理学的な深達度の乖離があることは避けられない。

これらの点で、内視鏡的に切除可能と判断されるような食道表在癌で、EMRを先行することにより、1)病理学的に深達度および脈管侵襲を評価し、リンパ節転移のリスクを判断の上で追加治療を考慮する、2)局所病変が切除されることにより、CRTの問題点となる局所制御率の悪さが改善できる可能性があるといったメリットが期待される。

本研究では、StageI食道癌に対して、臓器温存とCRTによる有害事象の軽減を目的として新たな治療戦略を着想し、それを検証することを目的としている。本研究の結果が明らかとなれば、患者さんにより負担の少ない治療を個別に選択して実施することができ、食道癌全体での治療成績が向上することが期待される。

#### E. 結論

粘膜下層浸潤臨床病期I期(T1N0M0)食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術(EMR)と化学放射線併用治療の有効性に関する第II相試験を計画し、プロトコル作成・JCOG内審査、施設内倫理審査を経て登録を開始。現時点まで試験全体で48例、当院からは7例の登録を行っている。症例登録を向上させる目的でプロトコル改訂を行い、今後も症例集積を継続する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 三梨桂子、武藤 学、朴 成和：粘膜下層浸潤臨床病期I期(T1N0M0)食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術(EMR)と化学放射線併用治療の有効性に関する第II相試験(JCOG0508)：第16回日本消化器関連学会週間(東京)、シンポジウム23。食道表在癌の治療戦略、2008年10月3日
- 2) D. Fukuda, K. Minashi, M. Muto, T. Yano, K. Kaneko, A. Ohtsu: Long-term outcomes of patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic mucosal resection (EMR): Digestive disease week 2008, May 18, 2008. San Diego Convention Center, San Diego, CA.
- 3) Y. Sukawa, K. Minashi, M. Muto, T. Yano, K. Kaneko, A. Ohtsu: Risk of metachronous multiple intra-esophageal carcinomas after endoscopic mucosal resection (EMR) for esophageal squamous cell carcinomas (ESCCs): Digestive disease week 2008, May 18, 2008. San Diego Convention Center, San Diego, CA.

#### G. 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



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

研究分担者 飯石 浩康 大阪府立成人病センター 消化器内科 診療局長/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週間程度において開始する。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22例に本治療を施行し経過観察した。予後は1例が原病死し、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前後は外科切除後の前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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008; in press.
- 2) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Local recurrence of large squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointestinal Endoscopy*. 67 (6): 799-804, 2008.
- 3) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. *Cancer* 112 (10): 2166-72, 2008.
- 4) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Comparison of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointestinal Endoscopy*. 68(6):1066-72, 2008.

2. 学会発表

- 1) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et