

- al. Comparison of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. ISDE 2008 (Budapest). [Oral]
- 2) 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]
- 3) Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Noriya Uedo et al. Which endoscopic resection method is best to treat small esophageal cancers? DDW 2008 (San Diego). [Oral]
- 4) 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]
- 5) 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]
- 6) 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]
- 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

研究分担者 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

本臨床試験は、平成19年3月に承認され、各参加施設において倫理審査委員会による審査承認後、患者の登録が開始された。昨年度に引き続き、現在までに登録され治療を終了し、放射線治療の品質保証（QA）を施行した症例について、プロトコル規定の遵守状況について検討を行った。

B. 研究方法

試験開始後、登録、治療を行った患者について、放射線治療に関する資料にもとづいて、照射線量、スケジュール、治療計画など、プロトコル規定の遵守状況について検討を行った。

（倫理面への配慮）

各参加施設において、倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

試験開始後、登録が確認できた28例のうち、放射線治療を施行した症例は18例であった（その他の7例は規定に基づき経過観察、2例はプロトコル中止、1例は放射線治療前に再発し放射線治療未施行）。放射線治療のQAを施行できた16例のうち15例でプロトコル遵守、1例でプロトコル逸脱と判定された。逸脱の

理由は、リスク臓器の線量制限超過であった。

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。

本研究は、当初限られた施設のみが参加可能であったが、今年度は症例集積促進のため参加施設を増加させた。新規参加施設に対しては、必ず施設の放射線治療担当医に放射線治療規定に対する同意および対応可能性について確認すると同時に、照射方法についての意見交換を行った。今年度はこのような新規参加施設からの登録があったにもかかわらず、プロトコル遵守割合は非常に良好であった。今後も引き続き登録症例に対して、放射線治療のQAを施行する。

E. 結論

前年度に引き続き、放射線治療のプロトコル規定遵守割合は良好であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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.

2. 学会発表

なし

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

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

研究分担者 伊藤 芳紀 国立がんセンター中央病院 放射線治療部 医師

研究要旨

根治的化学放射線療法を施行し、治療開始から5年以上経過した臨床病期I期(cT1bN0M0)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。一方、胸水貯留、心嚢水貯留といった遅発性有害事象の発生を経年的に認め、また重複がんの合併も30%を越えていることが分かり、さらなる治療成績向上のためには、遅発性有害事象の軽減を目指した治療法の開発と重複がんの対策が必要である。

A. 研究目的

臨床病期I期(cT1bN0M0)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。

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(cT1bN0M0)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、重複がんの合併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(cT1bN0M0)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12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)

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

1997年12月から2005年12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97例、女性18例、年齢中央値は64歳(43-79歳)、腫瘍占居部位はUt13例、Mt67例、Lt35例であった。放射線治療の照射野として原発巣に限局した局所照射野が54例、領域リンパ節を含む拡大照射野が61例であった。108例にCRが得られ、CR割合は93.9%(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29例、リンパ節転移が10例、遠隔転移が3例、リンパ節転移と遠隔転移が4例であった。食道再発のみの29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67ヵ月(5-136ヵ月)および生存例の観察期間中央値は76ヵ月で、3年、5年全生存割合は各々79%、73%であった。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10例 (7.8%)、Grade 3の心嚢液貯留が8例 (7.0%)であり、胸水貯留と心嚢液貯留は治療後3年以降も発生する傾向であった。また、115例の中で37例 (32%)に重複がんの合併を認め、内訳は異時性 (治療前)が13例 (11%)、同時性が8例 (7%)、異時性 (治療後)が19例 (17%)であった (重複例含む)。

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。本研究では臨床病期I期(cT1bN0M0)に対する根治的化学放射線療法について治療開始から5年以上経過した症例を対象として、長期的な治療成績を遡及的に検討した。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。本研究での根治的化学放射線療法の3年、5年全生存割合が各々79%、73%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3-8%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が、胸水貯留、心嚢液貯留については治療後3年以降も発生しており、遅発性有害事象を軽減させる治療法の開発が必要であると考えられた。現時点での取り組みとしては、3次元治療計画での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、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) 解析での各正常組織の線量制約因子の検討も今後の課題である。また本研究では、早期食道がんに対する重複がんの合併を検討したところ、32%において様々な臓器がんを合併していた。化学放射線療法で根治が得られ、長期生存が見込まれるこの対象では、治療後の定期的な重

複がんのチェックをすることで、異時性の重複がんを早期に発見できることで治癒の得られる可能性が高まり、さらなる長期生存につながる可能性があると考えられた。

E. 結論

臨床病期I期食道がんに対する根治的化学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た。さらなる生存割合の向上のためには、遅発性有害事象の軽減を目指した治療法の開発と重複がんの対策の必要性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

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に関する研究

研究分担者 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

悪性腫瘍に伴う下部胆管狭窄による閉塞性黄疸に対する超音波内視鏡下胆道ドレナージ術の長期間の効果と安全性の検討を行った。平均のドレナージ開存期間は211.8日で、軽度の気腹症を認めたが重篤な有害事象は認めなかった。

A. 研究目的

切除不能な悪性下部胆道狭窄に伴う閉塞性黄疸に対して、内視鏡的胆道ドレナージあるいは経皮経肝の胆道ドレナージ術が行われている。しかし、一部にこれらの手技ができない場合があり、その場合に超音波内視鏡下胆道内瘻化術を行ってきたが、長期間の効果と安全性の評価を行った。

B. 研究方法

対象は超音波内視鏡下胆道内瘻化術を行い9カ月以上の経過観察あるいはその間に死亡した膵癌3例、乳頭部癌2例であった。

（倫理面への配慮）

これらの治療の対象となる患者は他の治療によるドレナージができなかった患者であり、患者への説明と同意を得たのち行った。当院のIRBの承認を得ており、治療前に説明し書面の同意を得ている。

C. 研究結果

全例で十二指腸球部または胃から拡張した胆管にチューブステントの留置が可能であり、平均211.8日間の減黄が可能であった。偶発症として1例に気腹症を認めたが、いずれも保存的治療で改善した。経過観察中にステント閉塞あるいは逸脱は7回認めたが、癌の十二指腸浸潤により穿刺部が同定できなかった1例を除いて全例に再留置が可能であった。

D. 考察

超音波内視鏡下胆道内瘻化術は経皮的および経乳頭のアプローチが困難な症例に対する有効なドレナージ術であるが、長期間の有効性および安全性については十分検討されていない。本研究では症例数が限られているものの長期の経過観察を行った5例について検討をおこなった。平均211.8日間の開存期間が得られ、長期間の経過観察においても重篤な有害事象が認められなかった。

E. 結論

黄疸のコントロールがつかない切除不能な悪性下部胆道狭窄に伴う閉塞性黄疸の治療として長期間の有効である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

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

研究分担者 土山 寿志 石川県立中央病院 消化器内科 医長

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を施行した後に原発巣に対するブースト照射を必要としない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、現在、症例登録中である。

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、低侵襲治療として内視鏡的粘膜切除(EMR)と化学放射線療法を組み合わせた非外科的治療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Japan Clinical Oncology Group(JCOG)参加施設で実施する。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）。

試験期間中は、研究班による会合を定期的に行い、診断と治療に関してめあわせと手技の安全性の確認を行う。

（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

平成19年7月から本試験の分担研究者として参加し、平成21年2月時点での当施設からの登録症例数は2症例である。研究班会議にてしっかり統一された内視鏡診断、治療法選択基準を、当施設内での内視鏡治療担当者、化学療法担当者、放射線治療担当者によるカンファレンスで再確認し、質の高い臨床試験となるべく症例の選択と治療を行うことができている。ただし、当

施設のみならず本研究全体としての症例集積のペースが遅く、本研究の重要性を病診連携、病病連携を通じて地域の医師に広く周知していただき、さらなる症例集積のための努力を行っている。

D. 考察

本研究は、我が国における内視鏡治療に関わる初めての多施設共同臨床試験である。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ダリティを組み合わせ、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。本研究をしっかりと終了することにて、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

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、内視鏡的粘膜切除後に化学放射線療法を追加する新しい治療戦略に関する多施設共同臨床試験(JCOG0508)である。この研究の成果は、内視鏡を用いた新しい治療戦略を確立させるためにも極めて重要であり、分担研究者としてさらなる症例の登録を目指すつもりである。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

3. 学会発表

なし

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

4. 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

研究分担者 森田 圭紀 神戸大学医学部附属病院 消化器内科 助教

研究要旨

表在型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、新規処置具の開発や、MR内視鏡システムによる新たな診断技術の開発を行っている。

A. 研究目的

2007年4月より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）が表在型食道癌に対しても保険収載されたが、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。そこで表在型食道癌に対するESDを安全に行うために新規処置具の開発やMR内視鏡システムによる新たな診断支援技術の開発を目指した。

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。現在ペンタックス（株）と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、ミニプタ生体の胃・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、小型体腔内コイルとMR対応内視鏡を組み合わせたMR内視鏡システムを、オリンパスメディカルシステムズ（株）と先端医療センター（財）との共同開発で進め、ミニプタによる動物実験を行う。

C. 研究結果

新規ESD処置具はミニプ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、現在薬事申請中である。食道に対しては一部改良が必要であった。また、MR内視鏡システムでは切除胃・食道におい

て壁構造や血管の描出がある程度可能であった。

D. 考察

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、体腔内コイルの精度を上げるため、さらなる改良を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)

5. 学会発表

- 1) 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)

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

6. 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

研究分担者 小林 望 栃木県立がんセンター 画像診断部 医員

研究要旨

2008年4月より食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が保険収載され、導入する施設が増加することが予想される。当院でも2007年6月より10症例を経験しているが、全例で一括切除可能であり、合併症は認めていない。食道ESDは、十分な知識と技量を持った術者であれば、有効性と安全性の両面で十分許容される治療法であると思われる。

A. 研究目的

当院における食道ESD導入初期における、手技の安全性、有用性について後ろ向きに検討する。

B. 研究方法

当院では2007年6月より食道ESDを導入しており、現在までに10症例を経験した。術者は200例以上の胃ESD経験を有する1名に限定しており、デバイスはITナイフ2とフラッシュナイフを併用して行っている。それらの症例における、一括切除率、施行時間、合併症などにつき検討した。なお、本研究における倫理面への配慮については、研究対象が通常診療行為内の検査ではあるが、画像の呈示、読影時に患者を特定できないよう、名前、ID番号などの個人情報情報は消去して行っている。

C. 研究結果

症例は10名すべて男性であり、平均年齢は69.5歳であった。進行食道癌に対する放射線化学療法後の異時性病変が1例、食道静脈瘤合併が2例含まれていた。病変の部位はUt 3例、Mt 4例、Lt 3例、肉眼型はIIc 9例、IIa 1例であった。全例で一括切除が可能であり、施行時間の平均は107分（30-300）であった。病理所見では、切除標本の平均長径が35.5mm（25-51）、病変の平均長径が24.4mm（10-48）であった。また、前半の5例中4例で水平断端が陽性あるいは不明とされたが、

後半の5例ではすべて陰性であった。なお、穿孔や後出血といった合併症は1例も認めなかった。

D. 考察

2008年4月より食道癌に対するESDが保険収載され、より多くの施設で食道ESDを導入することが予想される。しかし、食道は胃と比べて壁が薄く、また心拍動などの影響も受けやすいため穿孔の危険性が高い。さらに穿孔を起こした場合に重篤な状況となる可能性もあり、当院では術者を限定して行っている。導入当初は切除断端の病理学的評価が不明となる症例が多かったが、これは慣れない手技であったため周囲切開や粘膜下層剥離を慎重に行った結果、通電時間が長くなり標本の辺縁に焼灼の影響が強くなったことが原因と考えられた。最近では、手技的な安定に伴いこういった問題は解決されたが、ESD普及のためには、導入期のトラブルにいかに対応できるかが重要であると思われる。

E. 結論

食道ESDは、十分な知識と技量を持った術者であれば、有効性と安全性の両面で十分許容される治療法であると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

研究分担者 吉井 貴子 神奈川県立がんセンター 消化器内科 医長

研究要旨

食道癌では、より確実でかつ毒性の少ない治療法の開発は急務である。JCOG0508「内視鏡的粘膜切除(EMR)と化学放射線併用療法の有効性に関する第Ⅱ相試験」に参加すると同時に、化学放射線療法後に表在型を示す局所遺残例の内視鏡的治療の安全性・有効性に関する検討も、日ごろより臨床的にやっている。

A. 研究目的

食道癌化学放射線治療（以下CRT）後の局所遺残、再発に対するsalvage治療として、EMR（以下salvage EMR）は低侵襲な手段として期待されるが、有効性や安全性に関する報告は不十分である。当院の食道癌salvage EMR 5例の臨床経過を検討した。

B. 研究方法

2003年1月から2007年12月までに当院でsalvage EMRを施行した5例の臨床的特徴について遡及的に検討した。Salvage EMRの適応は既存の報告[1]に順じ、直近のCTでリンパ節再発が無く、内視鏡所見で明らかな潰瘍が無く、深達度診断が粘膜下層に留まることを条件とした。EMR後のフォローは、3ヶ月から半年の間隔で上部消化管内視鏡、CT検査を行った。データは平成20年6月時点の解析による。

（倫理面への配慮）

発表データを患者個人情報特定化できない形をとるよう配慮。

C. 研究結果

患者背景をTable 1に示す。年齢中央値：71歳（64-78歳）。全例男性。扁平上皮癌4例、扁平上皮癌と小細胞癌の混合型1例。EMR前治療は、1例が放射線照射単独治療（以下RT）で、4例はCRTだった2例は治療前

にtype1を示し、EMR前に0-I型、0-IIc型へと縮小した（Table1；症例1,5）。表層拡大型0-IIcから限局性の0-IIc病変へ縮小した例、0-IIa+IIc型へ縮小した例、0-I+IIc型から0-IIc型に縮小した例を各1例ずつ認めた（症例2,3,4）。治療経過を通して全例cNOMOだった。遺残病変に対するsalvageが2例（症例1,2）、CR後の再発に対するsalvageが3例（症例3,4,5）であった。一括切除は3例（EMR-tube；以下EMR-t法2例、EMR-L法1例）、2例は分割切除だった（EMR-L法）。治療成績は（Table2）、LPM：1例、sm2：3例、組織の癒着化により評価が難しいがmp浸潤の可能性ありと診断された例が1例あった（症例1）。水平断端陽性となった2例にアルゴンプラズマ凝固（以下APC）を追加したが、3例は水平断端陰性だった。垂直断端は全例陰性だった。局所再発を1例、異時性多発癌を1例に認めたが、ともに内視鏡的治療が可能だった。症例1は他病死したが、生存期間中（464日）再発は確認されていない。生存中の4例のうち1例で術後189日目に噴門部リンパ節に転移再発を認めているが、3例は再発なく経過している。EMR後の生存期間中央値は290日（167-1230日）。局所無病生存期間中央値は290日（41-690日）。EMRに関連して合併症は認められなかった。

Table1

性別/ 年齢	占拠 部位	治療/局所 制御	肉眼型		EMR法	
			治療前	治療後		
1	M/77	Ut	CRT/PR	type1+0-IIc (0-IIc (表層拡大)	0-I (遺残) 0-IIc (遺残)	EMR-L
2	M/65	Mt	RT/PR	0-I+IIc (再発)	0-IIc (再発)	EMR-L
3	M/78	Lt	CRT/CR	0-I+IIc (再発)	0-IIc (再発)	EMR-L
4	M/71	Mt	CRT/CR	0-I+IIc (再発)	0-IIc (再発)	EEMR
5	M/64	Mt	CRT/PR	type1+0-IIc (再発)	0-IIc (再発)	EEMR

Table2

主要肉眼型		切除標本病理	転播	EMR後 生存期 間 (日)	局所無 増悪 期間 (日)	再発 (局 所以 外)
治療前/治 療後						
1	type1/0-I	pMPsusp ly0v0p VM0, HM1	他病 死	464	464	(-)
2	0-IIc/0-II c	pLPM 1 y0v0 pVM0HM1→ APC	生存	208	41 別病変 →EMR	LN転 移 (189 日)
3	0-IIa/0- IIc	pSM2 ly1v0pVM 0, HM0	生存	167	167	(-)
4	0-I/0-IIc	pSM2 ly0v0pVM 0, HM0	生存	290	290	(-)
5	type1/0-II c	pSM2 ly0v0pVM 0, HM0	生存	1230	690 異時性 多発病 変→AP C	(-)

D. 考察

服部ら[1]は食道癌のCRT後のsalvage EMR16例の経験で、治療に関連して重篤な合併症はなく、3年生存率が56%であることから、安全かつ有効な治療として期待されることを報告している。

食道癌CRT後のsalvage 治療としては、他にPDT[3]、salvage surgeryがあるが、PDTは治療の準備期間が必要であること、salvage surgeryは侵襲が大きいためから[4]、より簡便かつ低侵襲な治療選択肢が望まれる。今回の当院の経験でも、合併症はなく生存期間中の局所コントロールも良好な結果で、salvage EMRの有効性、安全性を支持する結果となった。

遺残症例のsalvage EMRに踏み切るタイミングに関してはエビデンスが乏しく判断が難しい。当院の遺残症例は、PS不良、肝硬変合併など、化学療法の続行が難しかった症例なので、化学療法継続という選択肢との比較はできないが、基本的には遺残病変が治療可能病

変になった時点で、化学療法の毒性によるデメリットとEMR合併症のリスクをよく吟味し、前者が後者を上回ると判断されたらなるべく早い段階でsalvage EMRを選択肢の一つとして考慮すべきではないかと考えられた。

E. 結論

さらなる症例の集積が必要ではあるが、化学放射線療法後の局所遺残症例にたいするsalvage EMRは低侵襲かつ有効な治療手段となることが期待された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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)
- 3) 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
- 4) 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)

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

研究分担者 門馬 久美子 がん・感染症センター都立駒込病院 内視鏡科 部長

研究要旨

リンパ節転移頻度が高いSM2以深の癌に対する食道温存治療として、放射線化学療法が行われているが、その有効性を評価するために、病巣を内視鏡下に切除し組織学的な結果を評価した。更に、追加治療後の予後との関係も検討した。

A. 研究目的

食道EP, LPM癌に対して始められた内視鏡的食道粘膜切除(EMR)は、EP, LPM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、現在、MM癌SM1癌に対しても治療の適応が拡大されつつある。一方、食道SM癌に対する食道温存治療として、これまで放射線化学療法(CRT)が行われてきた。SM1癌とSM2癌との間には、リンパ節転移や脈管侵襲の頻度に明らかな差異があるにも拘らず、食道SM癌に対するCRTの治療成績に関しては、十分な検討がなされていない。今回、SM癌に対するCRTの是非を検討するため、CRT前に腫瘍を切除し、腫瘍の深達度や組織学的な特徴を捉え、各深達度の病巣に対する追加治療としてのCRTの治療成績について検討する。

B. 研究方法

臨床的にリンパ節転移陰性と判断したSM2以深癌でEMR/ESDを施行した症例の病理組織学的な検索と、追加治療としてCRTを行った症例の予後の解析を行う。組織学的な検索は、浸潤距離、深潤面積、脈管侵襲、浸潤様式、先進部の組織型等を検索した。

治療後は、局所再発およびリンパ節再発を検索するため、原則的には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+CRTの食道温存治療は、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、治療年齢にあまり制限なく治療できる。一方、術前のリンパ節転移診断能が十分ではなく、将来的にリンパ節転移が出現する可能性もあるため、若年発症例には、本人の希望を尊重し、治療を選択した。

C. 研究結果

SM2以深癌6例において、平均深潤距離は590(425-200)、平均深潤面積は8.5(4-15)であった。脈管侵襲は陰性2例、軽度2例、高度2例であった。EMR+CRTを行った6例中5例(83%)は無再発生存中であるが、1例(17%)は照射範囲外に再発した。再発例は、発赤調の浅い陥凹性病変であり、陥凹内のより深い陥凹部で、SMに500 μ 浸潤していた。SM2浸潤部ではINFC、小癌胞巣と脈管侵襲(ly2, v1)が高度にみられた。CRT施行後、仕事で国外に在住し、病院へ通院せず、1年半後の来院時には腹部LNに再発しており、原病死した。

D. 考察

外科切除例におけるSM2癌のリンパ節転移率は40%前後と言われており、SM1のリンパ節転移率10%とは明らかに異なる。また、SM2癌の脈管侵襲は90%以上と、非常に高頻度である。これらSM2癌に対し、EMR+CRT治療を行い83%の症例が再発なく経過観察中ということ、外科治療の成績と同等の成績であると推測される。

治療例における、脈管侵襲の程度は、陰性2例、軽度2例、高度2例であり、高度の1例がリンパ節再発を起こした。他の高度脈管侵襲陽性例には、今後も嚴重な経過観察が必要と考える。

E. 結論

SM2癌の中にも、食道温存治療が可能な症例は存在するが、脈管侵襲陽性例も多く、嚴重な経過観察が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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

研究分担者 西崎 朗 兵庫県立成人病センター 消化器科 部長

研究要旨

早期食道癌に対し一括切除をはかる目的で、腫瘍径を考慮し、病変長径10mm程度まではEMRを、10mm以上にはESDを用いたところ、安全かつ確実な一括完全切除が得られ、局所根治において有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

表在食道癌に対する内視鏡的治療に関する検討

B. 研究方法

表在食道癌に対する内視鏡的治療であるESDと非ESDの効果安全性につき当センターの早期食道癌例を対象に比較検討する

（倫理面への配慮）

転移の可能性のきわめて低い表在食道癌に対し、説明と同意の上、内視鏡的治療を施行した。食道癌に対するEMR・ESDに関し、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

2004年1月より2008年12月までに治療を施行した食道癌93例（男：女=71：12、年齢49-88歳（中央値67歳）を対象とした。病変部位は下咽頭/Ce/Ut/Mt/Lt=2/3/14/58/16、周在性は1/8:13, 1/6:13, 1/4:30, 1/3:20, 1/2:12, 3/5:4であった。ER前治療施行例に対する救済治療例はCRT/RT=5/2の7例であった。治療法はEMR/ESD=23/70、所要時間はEMR:2-60分（中央値30分）、ESD60-400分（中央値140分）。EMR対象病変長径5-24mm（中央値10mm）、ESD対象症例長径5-60mm（中央値25mm）であった。一括切除率はEMR93.3%、ESD100%であった。合併症は穿孔1例、縦郭気腫2例で全例ESDで合併していた。ESD器具はhook/IT/flex/flush=32/10/1/26とhook/flushを主と

して用いていた。切除組織は深達度

m1/2/3/sm1/2=53/28/14/5/4, 1yv+/-=9/84で、治療奏効率はEA/EB/EC=76/5/13であった。追加治療は9例になされCRT/RT=7/2であった。経過観察例に明らかな局所再発例はなかったが、追加CRTの1例に肝・リンパ節転移を認めた。

D. 考察

病変長径中央値25mmを越える比較的大きな病変に対しESDが施行され、病変長径中央値10mmと比較的小さな病変に対しEMRを行っていた。ESDはEMRに比し長時間の所要時間を要した。ESDは当初hookナイフを使用していたが、最近ではflushナイフが多用されていた。偶発症はESDにのみに穿孔1例経験したが保存的に軽快した。一括切除を目指した治療法の選択により、高い一括切除率が得られ、より正確な病理組織判定ができ、局所制御が可能となった。放射線照射後の食道癌遺残・再発例に対しても、EMR/ESDによる救済治療は安全に施行でき局所制御も可能であった。

E. 結論

表在食道癌に対するEMR/ESDはESDにおいて長時間処置を要するもの比較的安全に施行されていた。腫瘍径に応じて、EMRとESDを使い分け一括切除組織を得ることにより正確な病理組織判定が可能となり、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

なし

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

研究分担者 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、重篤な偶発症はなかった。

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)の治療成績を元に、侵襲度と根治性を検討する。

B. 研究方法

2007年1月から2008年12月までの間にESDを施行した食道表在癌156病変を対象とし、一括完全率、偶発症、予後を検討した。

C. 研究結果

安全性を考慮し、局注液にはグリセオールを用いた。また、高度な線維化を伴う場合はヒアルロン酸ナトリウムを用い、安全性の確保に努めた。

粘膜切開および剥離にはHookナイフを用いて、穿孔、出血等の偶発症予防を図った。広範な病変の場合は挿管全身麻酔を用いて、安全性確保を図った。

この結果、一括完全切除率94%で、穿孔0%、輸血率0%と重篤な偶発症は無く、安全にESDを施行し得た。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、そのESD技術は胃より難しい。しかし、適切な局注と麻酔環境を確保することにより、安全にESDを施行する事ができた。また、ESDは一括切除率が高いため、EMR分割切除標本に比し、より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

- 1) 北村陽子、小山恒男、食道におけるEMR・ESD、治療学、42(9)975-977, 2008
- 2) 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
- 3) 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

2. 学会発表

- 1) 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

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

研究分担者 田中 正博 大阪市立総合医療センター 放射線腫瘍科 部長

研究要旨

手術をしない低侵襲治療の癌治療を市民公開講座、公開型症例検討会、看護師向け雑誌などで広く情報発信し、多くの患者さんや医療関係者に知っていただいた。その結果、食道がんの紹介患者数や、ご自身で化学放射線療法を希望する患者さんが増加した。患者数が増えることにより臨床試験に参加される患者数も増加し、質の高い臨床試験が速やかに進行し、低侵襲治療のエビデンスが増加すると考えられた。

また、当院の食道がんの根治的放射線療法の見直し結果、照射線量を60Gyから50.4Gyに減量しても、適切な化学療法強度を維持することによって、治療成績低下をきたすことなく、晩期毒性の低減化の可能性が示唆された。

A. 研究目的

1. がん患者の高齢化に伴い、がんの低侵襲治療を広めることは重要である。治療を受ける患者さんや開業医・看護師に低侵襲治療を知っていただくことが、内視鏡治療や放射線治療症例を希望する患者を増やすことになると考えた。低侵襲治療を希望する患者が増えれば、臨床試験に参加される患者数も増加し、質の高い臨床試験が速やかに進行し、さらに低侵襲治療のエビデンスが増加する。エビデンスが増えればますます低侵襲治療を希望する患者が増える。というサイクルが回転するはずである。この仮説のもとに昨年度に引き続き、今年度も手術をしない低侵襲治療な癌治療を広く情報発信した。
2. また当院で化学放射線療法をうけた食道がん症例のデータ解析をした。

B. 研究方法

1. 患者さん向け市民講座を1回、外部の医師も参加できる医師・看護師向けのオープン型講演を6回行った。上記以外にも地元医師会との会合などが

ある度に食道がんの低侵襲治療を宣伝した。

2. 当院で化学放射線療法をうけた食道がん症例のデータベースを用いて、レトロのデータ解析を行った。照射線量を60Gy群と50.4Gy群にわけて、生存率と晩期有害事象を解析した。

(倫理面への配慮)

本年度の研究においては、個人を同定できない形で公表しており、倫理面の問題が生じないと判断する。

C. 研究結果

1. このような広報活動の効果で食道がんの紹介患者数や、ご自身で化学放射線療法を希望する患者さんが増加している。
2. 1998年4月から2008年12月までに当院で根治的放射線療法を行った78例を検討対象にした。60Gy群の内訳は年齢41~76歳（中央値58歳）、女性6人男性25人、stage I:IIAB:III:IVA = 2: 3: 14: 12。50.4Gy群では年齢49~76歳（中央値63歳）、女性6人男性41人、stage I:IIAB:III:IVA = 3: 12: 14: 18であった。経過観察期間中央値