

200918045A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対する  
タラポルフィンナトリウム(レザフィン)及び半導体レーザー  
(PDレーザー)を用いた光線力学療法の実施第 I / II 相試験

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武藤 学

平成22(2010)年 5月

# 目 次

## I. 総括研究報告

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法の実施第 I / II 相試験 【武藤 学】	1
--	---

## II. 分担研究報告

1. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 【武藤 学】	9
2. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 【矢野 友規】	13
3. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 【西崎 朗】	17
4. 食道がんに対する新しいレーザー診断・治療の確立 【中村 哲也】	18
5. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 【飯石 浩康】	21
6. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 【滝沢 耕平】	23
7. 臨床試験統計家およびデータセンター管理 【石川 秀樹】	24

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	別冊
-----------------	----

# I. 総括研究報告書

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PD レーザー）を用いた光線力学療法の多施設第 I / II 相試験

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**

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。現在、外科手術が救済治療として行われているが、術後合併症の頻度が高く治療関連死が 10%を越えるリスクの高い治療である。また、食道がん化学放射線療法後の遺残・再発に対する化学療法では根治は期待できない。研究者らが従来フォトフリンを用いた光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）でおこなった救済治療のパイロット試験では 59%に完全奏効が得られ、3 年生存率が 47%と極めて良好な成績が得られることを報告してきた。しかし、遮光期間が 1 ヶ月と長く、使用する機器も大型で高価であるという課題があった。一方、レザフィリンと半導体レーザーによる新世代 PDT では、遮光期間が 1 週間と短く、使用する機器も小型で価格も 1/5 と利用しやすい。本研究では、食道がん化学放射線療法後の遺残・再発に対するレザフィリン PDT による救済治療の有効性と安全性を検証する臨床試験を実施する。研究計画は、I 相、II 相からなり、第 I 相部分では、PD レーザーの照射量レベルでの容量制限毒性（Dose Limiting Toxicity）発生割合から至適レーザー照射量を決め、第 II 部分で完全奏効割合をみる予定である。

**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  
矢野 友規 国立がん研究センター東病院 医員  
西崎 朗 兵庫県立がんセンター 部長  
中村 哲也 獨協医科大学医療情報センター 教授  
飯石 浩康 大阪府立成人病センター 診療局長  
滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター 副医長  
石川 秀樹 京都府立医科大学 特任教授

**B. 研究方法**

わが国においては、タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PD レーザー）を用いた PDT は、早期肺癌でしか承認されており、食道癌自体や化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療に関しての適応はない。そのため、本新規 PDT の食道における安全性と PD レーザーの推奨容量を決定する第 I 相試験と、その至適レーザー照射量による有効性をみるための第 II 相試験を行う研究計画書の作成と研究の実施体制を整備した。タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）の投与量は、安全性の面では人体における薬物動態には肺癌であろうと食道癌であろうと大きな差はないと考え肺癌で承認されている量にし、気管（支）と食道の組織の違いを考慮し、肺癌での照射量の 50% から増量する試験デザインにした。

**A. 研究目的**

本試験の研究目的は、食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代 PDT で行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を行うことである。

## (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。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

1) 平成21年11月19日に、本研究計画が採択されたため、「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)及び半導体レーザー(PDレーザー)を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験」を実施するための具体的な調整に入った。

2) 平成21年12月～平成22年3月

「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)及び半導体レーザー(PDレーザー)を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験」の研究実施計画書の見直しを行い、患者説明同意書などの必要な書類の作成を行った。

3) 平成22年1月15日

本試験を実施する6施設(獨協医科大学、国立がんセンター東病院、静岡県立がんセンター、大阪成人病センター、兵庫県立がんセンター、京都大学)および、京都大学医学部探索医療センター、データセンターの関係メンバーを集めて会議を開催し、研究計画書の最終的なすりあわせを行った。

4) 平成21年12月～平成22年3月

本試験を実施するにあたり、レザフィリンの発売元である明治製菓株式会社とPDレーザーの発売元である松下電器産業株式会社の担当者と研究実施の相談を行い、薬品・機器の情報に加え、安全性の情報を入手した。さらに、レザフィリンの調達とPDレー

ザおよびそれに付随するプローブなどの調達を行いすべての参加施設で実施可能な状態に整備した。

## D. 考察

食道がんは、難治がんのひとつであり進行期(ステージIII/IV)症例の予後は極めて悪い。化学放射線療法は食道がんに対する臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療が必要である。しかし、現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を越えるため、リスクの高い治療であることは否めない。本研究により、根治的な化学放射線療法で食道がんが残存・再発した場合でも、臓器温存のまま根治が期待できる救済治療が確立できる可能性がある。さらに厚生労働省の癌医療政策では、癌患者の5年生存率を20%向上させることを掲げているが、本研究成果で根治的な低侵襲治療が開発されれば、患者一人一人に根治の望みを与えるばかりか、癌医療政策に大きく貢献することが期待できる。

## E. 結論

食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を行う研究組織の構築と研究計画と実施体制を整備した。平成22年度前半には倫理審査委員回からの承認を得て、試験を開始する予定である。

## F. 健康危惧情報

現時点では特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Ichiro Oda, Satoru Nonaka, Tai Omori, Hitoshi Sugiura, Kenichi Goda, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, Daizo Saito.

- Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 28(9):1566-1572 2010
- 2) Tomomasa Hayashi, Manabu Muto, Ryuichi Hayashi, Toru Ugumori, Seiji Kishimoto, Satoshi Ebihara. Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol*, epub 2010
  - 3) S Fujii, M Yamazaki, M Muto, A Ochiai., Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesion and correlate with subepithelial invasion of superficial type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 56(4):510-522 2010
  - 4) Chikatoshi katada, Satoshi tanabe, Wasaburo Koizumi, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizumoto Azuma, Natsuya Katada, Takashi Masaki, Meihjin Nakayama, Makito Okamoto, Manabu Muto, Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 42(3):185-90 2010
  - 5) Yasuzoe Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Tsutomu Chiba, Atsushi Ohtsu., Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective Study. *Gastrointest Endosc*, 71(3):477-484 2010
  - 6) Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Shigemi Matsumoto, Manabu Muto, Tutomu Chiba. Multiple early-stage malignant melanoma of the esophagus with long follow-up period after endoscopic treatment: report of a case. *Esophagus*. 6(4):249-252, 2009
  - 7) Yukinori Kurokawa, Manabu Muto, Keiko Minashi, Narikazu Boku, and Haruhiko Fukuda, for the Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. *Jpn J Clin Oncol*. 39(10):686-9, 2009 Oct
  - 8) Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto. Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 24(8):1333-46, 2009 Aug
  - 9) Onozawa M, Yano T, Muto M, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiotherapy and Oncology*, 92(2), 266-269, 2009
  - 10) Tonya Kaltenbach, Manabu Muto, Roy Soetikno, Parvati Dev, Koji Okamura, Joonsoo Hahn, Shuji Shimizu. Teleteaching endoscopy: the feasibility of real-time, uncompressed video transmission by using advanced-network technologies. *Gastrointest Endosco*. 70(5):1013-7, 2009
  - 11) 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*. 18(2):651-5, 2009 Feb
  - 12) Toru Ugumori, Manabu Muto, et al. Prospective

- study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck*. 31(2):189-94, 2009 Feb
- 13) Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Kimiko Hori, Yoshiyuki Yukawa, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract, *J Gastroenterol*, 44(1):13-25, 2009
- 14) Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H, et al. Factors pre-dictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemo- radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 76(1):123-129, 2010
- 15) Ishihara R, Yamada T, Iishi H, et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointest Endosc*. 69(2):213-218, 2009
- 16) 中村哲也, 寺野彰: 光を用いた消化管診断・治療の最前線. 電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会 OQD-09-26. 53-56, 2009.
2. 学会発表
- 1) Yano T, Muto M, et al. Long-term result of photodynamic therapy (PDT) as a salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy (CRT) for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) DDW2009 Chicago
- 2) Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, Hiraishi H, Masuyama H, Terano A: Modified Photodynamic Therapy (PDT) Using Photofrin with Excimer-dye Laser for Early Gastric Cancer in Elderly Patients. 18th International Society for Laser Surgery and Medicine (ISLSM, Laser Tokyo 2009), Symposium 6 Laser Treatment for Cancer in Digestive Organs. Tokyo, 2009. 11.
- 3) 真下 陽子, 堀松 高博, 森田 周子, 江副 康正, 宮本 心一, 武藤 学, 千葉 勉 食道癌CRT後の遺残・再発に対する救済治療としての光線力学療法 第6回日本消化管学会総会学術集会 ワークショップ (WS-5-11) (2010年2月)
- 4) 福田大輔, 矢野友規, 武藤 学, 他. ブタ非癌部食道に対するタラポルフィンナトリウム及びPD レーザーを用いた光線力学療法による組織障害の検討 第30回日本レーザー医学会総会 2009年12月
- 5) 矢野友規, 他. 食道癌化学放射線療法後遺残再発例に対するサルベージ光線力学療法 第30回日本レーザー医学会総会 2009年12月
- 6) 矢野 友規, 武藤 学, 三梨 桂子, 布施 望, 土井 俊彦, 金子 和弘, 大津 敦 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対する光線力学療法の第II相試験 第78回日本消化器内視鏡学会総会 ポスターセッション (P-13) (2009年10月)
- 7) 矢野 友規, 武藤 学, 三梨 桂子, 小野澤 正勝, 二瓶 圭二, 布施 望, 土井 俊彦, 金子 和弘, 大津 敦 食道癌化学放射線療法後局所遺残最発例に対する光線力学療法の第II相試験 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 (口演 0-11-6) (2009年6月)
- 8) 武藤 学, 浅田 由紀, 二瓶 圭二, 藤井 誠志, 大津 敦 食道癌に対するCRT後の心・肺毒性が死因と考えられる剖検例の病理組織学検討 第63回日本食道学会学術集会 パネルディスカッション (2009年6月)
- 9) 矢野友規, 武藤 学, 他. 食道癌根治的的化学放射線療法後の遺残再発例に対する光線力学療法の長期予後 第77回日本消化器内視鏡学会総会 2009年5月
- 10) 中村哲也, 寺野彰: 光を用いた消化管診断・治療の最前線. 電気学会 光・量子デバイス研究会 (特別講演: 臨床応用最前線3). 埼玉県和光市, 2009. 2.

- 11) 生沼健司, 中村哲也, 山本義光, 山岸秀嗣, 増山仁徳, 平石秀幸, 寺野彰: バレット食道腺癌に対する新しい内視鏡的治療—内視鏡的粘膜切除術 (EMR) を併用した光線力学療法 (PDT) の試み. 第 30 回日本レーザー医学会総会, 東京, 2009. 12.
- 12) 山岸秀嗣, 中村哲也, 生沼健司, 山本義光, 内園まり子, 平石秀幸, 寺野彰: PDT により治療し得た化学放射線療法後食道癌と早期胃癌の重複症例. 第 30 回日本レーザー医学会総会, 東京, 2009. 12.
- 13) 中村哲也: 光・レーザーを用いた近未来の消化管内視鏡診断と治療. 第 30 回日本レーザー医学会総会 市民公開講座 1「高齢社会の安心・安全のための医療」. 東京, 2009. 12.
- 14) 中村哲也, 生沼健司, 山岸秀嗣, 平石秀幸, 増山仁徳, 寺野彰: 高齢者早期胃癌に対する PDT の標準化. 第 30 回日本レーザー医学会総会 (臨床医学シンポジウム 4「悪性腫瘍と闘う Laser Hybrid Medicine」), 東京, 2009. 12.
- 15) 山本 幸子, 飯石 浩康, 他 第 47 回日本癌治療学会学術集会: 食道癌化学放射線療法後の再発に関する検討 2009 年 9 月
- 16) 山本 幸子, 飯石 浩康, 他 第 63 回日本食道学会学術集会: 食道癌化学放射線療法後の再発に関する検討 2009 年 6 月
- 17) 石原 立, 飯石 浩康, 他 第 63 回日本食道学会学術集会: FDP-PET を用いた導入化学療法+化学放射線療法の治療効果予測 2009 年 6 月
- 18) 山本 幸子, 飯石 浩康, 他 第 95 回日本消化器病学会総会: 食道癌に対する化学放射線療法及び放射線療法後局所再発の内視鏡分類 2009 年 5 月
- 19) 山本 幸子, 飯石 浩康, 他 第 106 回日本内科学会総会講演会: 食道癌化学放射線療法後の危険因子に関する検討 2009 年 4 月
- 20) 石川秀樹 「生活習慣とがん予防」 第 9 回 日本抗加齢医学会総会シンポジウム 東京 シンポジウム 3 (2009 年 5 月)

#### 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



## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

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**

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。これまで分担研究者が従来のフォトフリンを用いた光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）で行った救済治療では、遺残再発例の59%に完全奏効が得られ、47%の3年生存率が得られることが明らかになった。しかし、従来のPDTでは薬剤投与後に患者を遮光する期間が1ヶ月以上と長く、さらに装置が大型で高価であることが大きな問題であった。一方、レザフィリン及びPDレーザーを用いた新世代PDTは遮光期間が1週間と短く、装置も小型で簡便に使用が可能であることが特徴である。そこで、タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた新世代PDTによる食道がん化学放射線療法後の救済治療を開発するため、臨床試験を計画した。

**A. 研究目的**

本試験の研究目的は、食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法を開発を行うことである。

**B. 研究方法**

- 1) 「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法（多施設第I/II相試験）」の実施体制を整備する。
- 2) 参加施設における半導体レーザー（PDレーザー）の設置状況を調査し、すべての参加施設でレザフィリンPDTが実施できる体制を整備する。
- 3) 食道がんには未承認薬であるレザフィリンの各施設での管理体制を調査し、速やかに研究が実行できる体制を整備する。

4) 研究成果次第によっては、適応拡大の承認申請までもっていけるか否かを、レザフィリンの発売元である明治製菓株式会社とPDレーザーの発売元である松下電器産業株式会社のそれぞれの担当者と研究実施の相談を行う。

**（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。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

1) 「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PD レーザ）を用いた光線力学療法の多施設第 I/II 相試験」を実施するための具体的な実施体制の調整を行った。

2) 「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PD レーザ）を用いた光線力学療法の多施設第 I/II 相試験」の研究実施計画書の見直しを行い、患者説明同意書などの必要な書類の作成を行った。

3) 本試験を実施する 6 施設（獨協医科大学、国立がんセンター東病院、静岡県立がんセンター、大阪成人病センター、兵庫県立がんセンター、京都大学）および、京都大学医学部探索医療センター、データセンターの関係メンバーを集めて会議を開催し、研究計画書の最終的なすりあわせを行った。

4) 本試験を実施するにあたり、レザフィリンの発売元である明治製菓株式会社と PD レーザの発売元である松下電器産業株式会社の担当者と研究実施の相談を行い、薬品・機器の情報に加え、安全性の情報を入手した。さらに、レザフィリンの調達と PD レーザおよびそれに付随するプローブなどの調達を行いすべての参加施設で実施可能な状態に整備した。

## D. 考察

食道がんに対する PDT は、専門知識と厳重な管理が必要である。しかし、難治がんのひとつである食道がんが化学放射線療法+救済 PDT で根治できることになれば、臓器および機能温存可能な画期的な治療法が開発できる可能性がある。現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が 10% を越えるため、リスクの高い治療であることは否めないため、原発部位に限った遺残再発の場合は救済 PDT が選択肢のひとつになりうると考

えられる。さらに厚生労働省の癌医療政策では、癌患者の 5 年生存率を 20% 向上させることを掲げているが、本研究成果で手術以外に根治的な低侵襲治療が開発されれば、患者一人一人に根治の望みを与えるばかりか、癌医療政策に大きく貢献することが期待できる。

## E. 結論

食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代 PDT で行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を行う研究組織の構築と研究計画と実施体制を整備した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tomomasa Hayashi, Manabu Muto, Ryuichi Hayashi, Toru Ugumori, Seiji Kishimoto, Satoshi Ebihara. Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. Jpn J Clin Oncol, epub 2010
- 2) S Fujii, M Yamazaki, M Muto, A Ochiai., Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesion and correlate with subepithelial invasion of superficial type pharyngeal squamous cell carcinoma. Histopathology, 56(4):510-522 2010
- 3) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Ichiro Oda, Satoru Nonaka, Tai Omori, Hitoshi Sugiura, Kenichi Goda, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, Daizo Saito. Early detection of superficial squamous cell

- carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 28(9):1566-1572 2010
- 4) Chikatoshi katada, Satoshi tanabe, Wasaburo Koizumi, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizumoto Azuma, Natsuya Katada, Takashi Masaki, Meihjin Nakayama, Makito Okamoto, Manabu Muto, Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 42(3):185-90 2010
  - 5) Yasuzoe Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Tsutomu Chiba, Atsushi Ohtsu., Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective Study. *Gastrointest Endosc*, 71(3):477-484 2010
  - 6) Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Shigemi Matsumoto, Manabu Muto, Tutomu Chiba. Multiple early-stage malignant melanoma of the esophagus with long follow-up period after endoscopic treatment: report of a case. *Esophagus*. 6(4):249-252, 2009
  - 7) Yukinori Kurokawa, Manabu Muto, Keiko Minashi, Narikazu Boku, and Haruhiko Fukuda, for the Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. *Jpn J Clin Oncol*. 39(10):686-9, 2009 Oct
  - 8) Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto. Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 24(8):1333-46, 2009 Aug
  - 9) Onozawa M, Yano T, Muto M, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiotherapy and Oncology*, 92(2), 266-269 2009
  - 10) Tonya Kaltenbach, Manabu Muto, Roy Soetikno, Parvati Dev, Koji Okamura, Joonsoo Hahm, Shuji Shimizu. Teleteaching endoscopy: the feasibility of real-time, uncompressed video transmission by using advanced-network technologies. *Gastrointest Endosco*. 70(5):1013-7, 2009
  - 11) 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*. 18(2):651-5, 2009 Feb
  - 12) Toru Ugumori, Manabu Muto, et al. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck*. 31(2):189-94, 2009 Feb
  - 1) Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Kimiko Hori, Yoshiyuki Yukawa, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba.

Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract, J Gastroenterol, 44(1):13-25, 2009

## 2. 学会発表

- 1) Yano T, Muto M, et al. Long-term result of photodynamic therapy (PDT) as a salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy (CRT) for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) DDW2009 Chicago
- 2) 真下 陽子、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、武藤 学、千葉 勉 食道癌 CRT後の遺残・再発に対する救済治療としての光線力学療法 第6回日本消化管学会総会学術集会 ワークショップ (WS-5-11) (2010年2月)
- 3) 福田大輔、矢野友規、藤井誠志、三梨桂子、小島隆嗣、金子和宏、堀松高博、武藤学、ブタ非癌部食道に対するタラポルフィリンナトリウム及びPDレーザーを用いた光線力学療法による組織障害の検討 第30回日本レーザー医学会総会 (2009年12月)
- 4) 矢野 友規、武藤 学、三梨 桂子、布施 望、土井 俊彦、金子 和弘、大津 敦 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対する光線力学療法の第II相試験 第78回日本消化器内視鏡学会総会 ポスターセッション (P-13) (2009年10月)
- 5) 矢野 友規、武藤 学、三梨 桂子、小野澤 正勝、二瓶 圭二、布施 望、土井 俊彦、金子 和弘、大津 敦 食道癌化学放射線療法後局所遺残最発例に対する光線力学療法の第II相試験 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 (口演 0-11-6) (2009年6月)
- 6) 武藤 学、浅田 由紀、二瓶 圭二、藤井 誠志、大津 敦 食道癌に対するCRT後の心・肺毒性が死因と考えられる剖検例の病理組織学検討 第63回日本食道学会学術集会 パネルデ

ィスカッション (2009年6月)

- 7) 矢野 友規、三梨 桂子、鶴田 真也、金子 和弘、大津 敦、武藤 学 食道癌根治的放射線療法後の遺残最発例に対する光線力学療法の長期予後 第77回日本消化器内視鏡学会総会 一般演題 (口演) (2009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

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究分担者 矢野友規 国立がん研究センター東病院 内視鏡部 医師

**研究要旨**

本研究は、食道癌化学放射線療法(CRT)後遺残再発病変に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)と半導体レーザー(PDレーザー)を用いた新しい光線力学療法(PDT)の有効性と安全性を明らかにすることである。平成21年度は臨床試験のプロトコル作成及び基礎動物実験を行った。動物実験は、ブタ非癌部食道に対して、レザフィリンとPDレーザーを用いたPDTを行い、組織障害の程度を確認した。結果は肉眼的にも組織学的にも組織障害は認めず、安全性が確認できた。今後、人で食道癌化学放射線療法(CRT)後遺残再発病変に対するレーザー照射量の推奨量(RD: Recommended Dose)を決定と、安全性の評価を目的に多施設第I相試験を実施する。

**A. 研究目的**

本研究は、食道癌化学放射線療法(CRT)後遺残再発病変に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)と半導体レーザー(PDレーザー)を用いた新しい光線力学療法(PDT)の有効性と安全性を明らかにすることである。新しいPDTの食道癌での有効性が確認でき普及すれば、食道癌に対する治療成績全体の向上が期待でき、厚生労働省の癌医療政策目標である5年生存率向上に寄与することが期待できる。

**B. 研究方法**

① 食道癌 CRT 後遺残再発病変に対するレザフィリンとPDレーザーを用いたPDTの多施設第I相試験のプロトコルを作成した。

1. 目的

タラポルフィンナトリウム(レザフィリン)と半導体レーザー(PDレーザー)を用いた光線力学療法(PDT)の食道癌 CRT または放射線療法

(RT)後局所遺残再発例におけるレーザー照射量の推奨量(RD: Recommended Dose)を決定と、安全性の評価

2. 試験デザイン

多施設第I相試験

3. Primary endpoint

各照射量レベルでの用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity)の発生割合

4. 症例選択規準

- 1) 食道がんに対してRT単独またはCRT(RT照射量50Gy以上)が行われた症例
- 2) 食道原発巣に明らかな遺残再発\*を認め、サルベージ治療としての外科手術を拒否した症例または外科手術が不可能な症例
- 3) 遺残再発病変の深達度が超音波内視鏡またはCTで外膜(T1-3)までと判断される症例
- 4) 遺残再発病変の長径が3cm以下及び周在性が1/2周以下である。

- 5) 遺残再発病変が2カ所以内である。
- 6) 遠隔転移・リンパ節転移の有無は問わない
- 7) 他臓器癌の有無は問わない
- 8) 年齢：20歳以上
- 9) Performance status (ECOG):0, 1, 2
- 10) 主要臓器機能が保たれている症例
- 11) 患者本人から文書による同意が得られている症例
- 12) 臨床検査値が以下の基準を満たす。  
白血球：2000/mm<sup>3</sup>以上、12000/mm<sup>3</sup>以下  
ヘモグロビン：8.0 g/dl以上  
血小板：75,000/mm<sup>3</sup>以上  
血清クレアチニン：2.0 mg/dl以下  
血清ビリルビン：2.0 mg/dl以下  
AST, ALT：100 IU/l以下

#### 5. 治療法

タラポルフィリンナトリウムとして40mg/m<sup>2</sup>を静脈内注射する。注射後4~6時間後に半導体レーザーを使用しレーザー光を局所遺残再発病巣部に照射する。照射パワー密度：150mW/cm<sup>2</sup>、照射エネルギー密度は、レベル0：40J/cm<sup>2</sup>、レベル1：50 J/cm<sup>2</sup>、レベル2：75J/cm<sup>2</sup>、レベル3：100J/cm<sup>2</sup>とする

#### 6. DLTの定義

DLTの観察期間は、レーザー照射から28日間とする。

- i) モルヒネ製剤の持続投与を要する疼痛が4日以上持続
- ii) Grade2以上の発熱が4日以上持続
- iii) 明らかな現病の増悪を伴わない、外科的処置またはTPNを要する食道瘻
- iv) 明らかな現病の増悪を伴わない、外科的処置またはTPNを要する食道狭窄
- v) 明らかな現病の増悪を伴わない、輸血/IVR/外科的処置を要する食道出血
- vi) Grade4以上の非血液毒性

#### 7. 症例数、MTDの推定

各レベルに3例を登録する。各レベルでのDLTの発現状況に基づき最大耐用量 (MTD: Maximum Tolerated Dose)を推定する。各レベルの最終治療患者のレーザー照射から30日後、次のレベルへの移行を判断する。3例中1例にDLTが発現したら、さらに3例を追加し、2/6以下のDLT発現であれば次のレベル、3/6でDLTが発現したら、そのレベルをMTDとする。3例中2例以上にDLTが発現したら、そのレベルをMTDとする。

②食道におけるレザフィリン及びPDレーザーを用いたPDTの使用報告はなく、レーザー照射量と組織障害の程度を基礎的に検討したデータすら無いため、本試験に先行して、正常食道に対するレザフィリンPDTの安全性を確認する動物実験を行った。

実験は、生ブタ2頭(各オス、50kg)を用いて行った。レザフィリン総投与量は、1mg/kgとした。具体的には、全身麻酔後に、レザフィリン1mg/kgを静注し、静注後2時間及び4時間にPDレーザーを照射した。レーザー照射量は、食道内に5cm離れた位置ごとに肺癌で用いる量の50%(50J/cm<sup>2</sup>)、100%(100J/cm<sup>2</sup>)、150%(150J/cm<sup>2</sup>)、200%(200J/cm<sup>2</sup>)に設定し、1cm<sup>2</sup>単位で照射した。実際には、レザフィリン静注3時間後及び5時間後に最大照射量の200J/cm<sup>2</sup>を照射した。レーザー照射1週間後に、内視鏡観察を行い、その後愛護的に心停止させ解剖をおこなった。摘出した食道は病理医により病理組織学的に評価した。

#### (倫理面への配慮)

①各参加施設の倫理審査委員会に申請し承認を得た後に試験を開始する。各研究者は、プロトコルを遵守して試験を遂行する。多施設試験であり、データセンターにてデータを管理するが、被験者識別コード等を用い、被験者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力

をはらう。

②国立がん研究センター動物実験倫理審査委員会による承認を得て実験を行った。

### C. 研究結果

①プロトコルが完成し、平成 22 年度に試験を実施する予定である。第 I 相試験で、安全性が確認されレーザー照射量の推奨量が決定すれば、平成 23 年度以降に第 II 相試験を行う予定である。

②2 頭とも、いずれの照射量においても、レーザー照射部位は非照射部位と比較して肉眼的にも病理組織学的にも全く変化は認めなかった。

### D. 考察

本動物実験では、非癌部においてはヒト肺癌で用いるレーザー照射量の倍量照射でもレーザー照射の安全性は確認された。食道癌を大型動物に作成することは不可能なので、癌部についての安全性や抗腫瘍効果については不明である。

### E. 結論

ブタ非癌部食道に対するレザフィリンと PD レーザーを用いた PDT は、組織障害を起こさず安全性が確認できた。本動物実験結果を論理的背景の一つにし、人に対する第 I 相試験を実施する。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Ichiro Oda, Satoru Nonaka, Tai Omori, Hitoshi Sugiura, Kenichi Goda, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, Daizo Saito. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and nec region and

esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol, 28(9):1566-1572 2010

- 2) Yasuzoe Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Tsutomu Chiba, Atsushi Ohtsu., Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective Study. Gastrointest Endosc, 71(3):477-484 2010
- 3) Onozawa M, Yano T, Muto M, et al. Elective nodal irradiation(ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Radiotherapy and Oncology, 92, 266-269 2009

#### 2. 学会発表

- 1) Yano T, et al. Long-term result of photodynamic therapy (PDT) as a salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy (CRT) for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) DDW2009 Chicago
- 2) 福田大輔、矢野友規、他。ブタ非癌部食道に対するタラポルフィンナトリウム及び PD レーザーを用いた光線力学療法による組織障害の検討 第 30 回日本レーザー医学会総会 2009 年 12 月
- 3) 矢野友規、他。食道癌化学放射線療法後遺残再発例に対するサルベージ光線力学療法 第 30 回日本レーザー医学会総会 2009 年 12 月



- 4) 矢野 友規、武藤 学、三梨 桂子、布施 望、土井 俊彦、金子 和弘、大津 敦 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対する光線力学療法の第Ⅱ相試験 第78回日本消化器内視鏡学会総会 ポスターセッション (P-13) (2009年10月)
- 5) 矢野 友規、武藤 学、三梨 桂子、小野澤 正勝、二瓶 圭二、布施 望、土井 俊彦、金子 和弘、大津 敦 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対する光線力学療法の第Ⅱ相試験 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 (口演 0-11-6) (2009年6月)
- 6) 矢野友規、武藤 学、他。食道癌根治的化学放射線療法後の遺残再発例に対する光線力学療法の長期予後 第77回日本消化器内視鏡学会総会 2009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

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究分担者 西崎 朗 兵庫県立がんセンター 消化器内科 部長

**研究要旨**

食道癌に対する放射線化学療法後の再発例に対する内視鏡的治療の妥当性を検証した。放射線治療後の食道であっても、表在型の遺残再発であれば内視鏡治療は安全に行える。

**A. 研究目的**

食道癌放射線化学療法後再発症例に対する内視鏡的治療の妥当性の検討。

**B. 研究方法**

兵庫県立がんセンターにおける放射線化学療法の再発症例に対し内視鏡的治療症例の成績の検討。

**（倫理面への配慮）**

手術など他の治療法も示し、内視鏡的治療の安全性とリスクにつき説明した上で、患者選択の上で治療を行った。

**C. 研究結果**

（対象）当センターにて先行食道がんに対し放射線または放射線化学療法が行われた後、照射野内に食道がんが認められ ERを行った 7 例（年齢 64-85 歳（中央値 67 歳）、男性 6 例女性 1 例）異時性多発 2 例、救済 ER 5 例、方法は吸引法 6 例、ESD 1 例であった。先行放射線照射量は 59-72.5G（中央値 64G）。先行病変は 1 型 1 例、2 型 2 例、3 型 1 例、0 I 1 例、0 II c II a 1 例、0 II c II b 1 例、（深達度は mp 以深がん 4 例、sm 深部浸潤がん 2 例 m がん 1 例）

（結果）ER 標本の病理組織は m1 3 例、m2 1 例、sm 1 2 例、sm2 2 例、脈管侵襲陰性 4 例、陽性 3 例。原則的に患者希望により追加

治療は行っていない。ER に伴う出血・穿孔はなかったが、1 例狭窄をきたした。ER 後 3 ヶ月から 9 年 4 ヶ月（中央値 12 ヶ月）の経過観察期間で、現病死 1 例、他病死 1 例、再発 2 例、長期無病生存例 3 例で、長期無病生存例は切除端陰性、脈管侵襲陰性例であった。

**D. 考察**

放射線治療後の食道であっても、ER 施行時に表在病変であれば ER は可能で安全に行う。

**E. 結論**

内視鏡的粘膜切除術は放射線治療後遺残再発食道がんの救済手術のひとつと成りうる。

**F. 研究発表**

**1. 論文発表**

なし

**2. 学会発表**

なし

**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

食道がんに対する新しいレーザー診断・治療の確立に関する研究

研究分担者 中村 哲也 獨協医科大学 医療情報センター 教授

**研究要旨**

食道がんや胃がん代表される上部消化管疾患に対するレザフィリン及び半導体レーザーを用いた光線力学療法（photodynamic therapy : PDT）を効率よく行うために、レーザー照射時に画質の良い電子内視鏡を応用することについて検討した。原色フィルターを用いた同時方式の高画素拡大電子内視鏡（富士フィルムメディカル製、EG-590）を用いることによって、手術不能早期胃癌患者に対して治療前の精密検査から PDT まで継続して同じ内視鏡を用いた診断・治療ができることが判明した。本法を食道がんに応用すれば、レザフィリン及び半導体レーザーを用いた PDT の発展・普及の一助になるものと期待される。

**A. 研究目的**

食道がんや胃がん代表される上部消化管疾患に対する光線力学療法（photodynamic therapy : PDT）を行うためには、上部消化管内視鏡の鉗子孔にレーザーの導光ファイバーを通し、病巣に直接レーザーを照射する必要がある。しかし、単波長の人工光であるレーザーと消化器領域で用いられている電子内視鏡とは相性が悪く、目視下でレーザー照射を行うためには旧式で画質が悪いファイバースコープを使用する必要があり、PDT 施行時の大きな問題となっていた。そこで、レザフィリン及び半導体レーザーを用いた PDT を行う際に、画質の良い電子内視鏡を使用することについて検討した。

**B. 研究方法**

まず、獨協医科大学病院において所有している各種の上部消化管用電子内視鏡を用いて、半導体レーザー照射時にも内視鏡観察が可能な否かについて基礎的な検討を行った。レーザー照

射中にも内視鏡画像が明瞭な電子内視鏡を選択した後、PDT を行う予定の手術不能かつ内視鏡的粘膜切除不可能な早期胃癌患者に対して、その電子内視鏡を用いて実際にレーザー照射を行い、レーザー照射中に撮影した画像をファイバースコープによる PDT 施行時の画像と比較検討した。

**（倫理面への配慮）**

獨協医科大学生命倫理委員会で承認を得た患者説明書および同意書を用いて、十分な説明を行ったのち同意を得た患者のみを対象とした。

**C. 研究結果**

オリンパス社に代表される面順次式の電子内視鏡を用いるとレーザーは強い白色光としてしか認識できず、内視鏡画像の色情報が失われ、レーザー照射中は形態観察も困難であった。補色フィルターを用いた同時方式の電子内視鏡では、レーザー照射中でも形態観察はある程度可能であったが、色情報が大きく変化した。原色

フィルターを用いた同時方式の高画素拡大電子内視鏡（富士フィルムメディカル製、EG-590）を用いた場合には、色情報も保たれ、肉眼観察が可能であった。手術不能の早期胃癌患者に対してフォトフリン PDT およびレザフィリン PDT を行う際に EG-590 を用いてレーザー照射を行ったところ、レーザー照射中も明瞭な内視鏡観察が可能であり、レーザー照射中断時には拡大観察も可能であり、効率良くストレスの少ない PDT が施行できた。数例に対して臨床検討を行ったが、有害事象や偶発症は1例も認めなかった。

#### D. 考察

電子内視鏡に用いられている CCD (charge coupled device) は、開発当初は画素数が非常に少なく、ファイバースコープの方が画質が良いと言われた時期もあった。しかし、CCD の高画素化と小型化が急激に進み、現在では 135 万画素相当でハイビジョン画質の高画素電子内視鏡が実用化されている。PDT を行う前には、治療対象病変を詳細に観察するために、高画素拡大電子内視鏡を使うことが多い。しかしレーザー照射する際にせいぜい 3-4 万画素相当のファイバースコープを用いると、正確に治療対象病変を認識することが困難なため、PDT を行う際の大きな問題となっていた。今回、原色フィルターを用いた同時方式の高画素拡大電子内視鏡（富士フィルムメディカル製、EG-590）を用いることにより、治療前の精密検査から PDT まで継続して画質の良い内視鏡を用いて診断・治療ができることになった。今回は早期胃癌に対してのみの検討であり、今後食道がんに対しても同様の方法について検討する必要があるが、今回の結果は今後の PDT の発展・普及の一助になるものと期待される。

#### E. 結論

手術不能早期胃癌患者に PDT を行う際に、画質の良い高画素拡大電子内視鏡（富士フィルムメディカル製、EG-590）を用いることにより、治療前の精密検査から PDT まで継続して同じ内視鏡で診断・治療ができることが判明した。本法を食道がんに対して応用することにより、食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するレザフィリン及び半導体レーザーを用いた PDT の発展・普及の一助になるものと考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 中村哲也, 寺野彰: 光を用いた消化管診断・治療の最前線. 電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会 OQD-09-26. 53-56, 2009.

##### 2. 学会発表

- 1) Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, Hiraishi H, Masuyama H, Terano A: Modified Photodynamic Therapy (PDT) Using Photofrin with Excimer-dye Laser for Early Gastric Cancer in Elderly Patients. 18th International Society for Laser Surgery and Medicine (ISLSM, Laser Tokyo 2009), Symposium 6 Laser Treatment for Cancer in Digestive Organs. Tokyo, 2009. 11.
- 2) 中村哲也, 寺野彰: 光を用いた消化管診断・治療の最前線. 電気学会 光・量子デバイス研究会 (特別講演: 臨床応用最前線 3). 埼玉県和光市, 2009. 2.
- 3) 生沼健司, 中村哲也, 山本義光, 山岸秀嗣, 増山仁徳, 平石秀幸, 寺野彰: バレット食道腺癌に対する新しい内視鏡的治療—内視鏡的粘膜切除術 (EMR) を併用した光線力学療法 (PDT) の試み. 第 30 回日本レーザー