

200925046A

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

—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—

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

- 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
—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
----- 13
【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
----- 17
【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
----- 19
【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
----- 21
【土田 知宏】
5. 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
【森田 圭紀】
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 ----- 26
【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
----- 29
【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
----- 31
【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	33
【飯石 浩康】	
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	35
【小山 恒男】	
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	38
【田邊 聡】	
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	40
【吉井 貴子】	
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	42
【飯塚 敏郎】	
14. 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	44
【二瓶 圭二】	
15. 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	46
【西崎 朗】	
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	47
【小林 望】	
17. 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	49
【田中 正博】	
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	51
【天貝 賢二】	
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	52
【小西 一男】	
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	54
【梅垣 英次】	

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 ----- 56
【加藤 誠之】

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 59

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 別冊

I. 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
（一粘膜炎下層浸潤臨床病期 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炎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炎切除 (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を実施している。本研究は、我が国で初めての内視鏡治療を含んだ集学的治療の本格的な多施設共同研究である。放射線治療も毒性の軽減および精度向上のためにCTシミュレーターを用いた3次元照射を行うはじめての試験でもある。とくに、これまで食道癌では総線量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。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り、平成21年度末で92例の登録がなされている (目標症例数137例)。

研究分担者	所属機関及び所属機関における職名	西崎 朗	兵庫県立がんセンター・部長
武藤 学	京都大学医学研究科・准教授	小林 望	栃木県立がんセンター・医長
小野 裕之	静岡県立静岡がんセンター・部長	門馬 久美子	がん・感染症センター都立駒込病院・部長
三梨 桂子	国立がん研究センター東病院・医師	田中 正博	大阪市立総合医療センター・部長
土田 知宏	癌研有明病院・医長	天貝 賢二	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター・部長
森田 圭紀	神戸大学医学部附属病院・助教	小西 一男	昭和大学医学部・助教
伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院・医員	梅垣 英次	大阪医科大学附属病院・診療准教授
澤木 明	愛知県がんセンター中央病院・医長	加藤 誠之	岩手県立中央病院・科長
土山 寿志	石川県立中央病院・医長		
飯石 浩康	大阪府立成人病センター・診療局長		
小山 恒男	長野厚生連佐久総合病院・部長		
田邊 聡	北里大学医学部・講師		
吉井 貴子	神奈川県がんセンター・医長		
飯塚 敏郎	虎の門病院・医師		
二瓶 圭二	国立がん研究センター東病院臨床開発センター・医員		

A. 研究目的

難治がんのひとつとされる食道がんは、内視鏡診断技術の進歩によって早期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浸潤食道がんに対し、低侵襲治療としてEMRを施行した後に、化学放射線療法を加える新しい治療戦略の安全性と有効性を評価する。また、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毒性の軽減も図る。

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/m² (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m² (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/m² (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m² (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年追跡期間とする（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21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：JCOG0508」を実施した。平成20年度までの登録症例数は49例（目標の36%）と集積がすすまなかったため、本年度11月に「主たる解析対象集団」に関して再度見直しを行った。具体的には、以下の点を考慮しプロトコル改正を行い、倫理審査委員会の承認を得た。

EMR後の病理結果に基づいて、追加治療の有無とその内容別に分け、これまでは③のみを主たる解析の対象としていたが、改正によ

り同一治療対象になる②③の集団を本試験での主たる解析対象と変更した。

①組織学的粘膜(M)癌、断端陰性かつ脈管侵襲陰性(→EMR後は無治療経過観察)

②組織学的M癌、断端陰性であるが脈管侵襲陽性(→EMR後は予防的放射線療法(CRT)を追加)

③組織学的SM癌、断端陰性(→EMR後は予防的CRTを追加)

④断端陽性例、腫瘍遺残例、組織学的評価不十分例(→EMR後は根治的CRTを追加)

この改正により、これまではSM浸潤を強く疑う症例が登録されたが、SM浸潤が疑われる症例を積極的に登録することで、組織学的には粘膜(M)癌であっても粘膜筋板(MM)癌であれば脈管侵襲の頻度が高くなることから、これまで以上の症例集積が見込まれることになった。実際に、本年度だけ(平成22年度)で、目標症例数の1/3の症例が登録された。平成22年2月にわれた定期モニタリングでは、EMRのデータが回収できた65例のうち、②③に該当する症例は33例(全体の51%、目標症例の40%)あり、治療戦略を大きく変えることなく目標症例数を確保できるようになった。

D. 考察

「組織学的M癌かつ脈管侵襲陽性」と「SM癌」をあわせることで予後(生存率)の上方修正が必要ではないかという懸念が想定されたが、本試験のprimary endpointである「pSM1-2 かつ断端陰性患者における3年生存割合(改訂前)」は、閾値3年生存割合80%、期待3年生存割合90%と高いレベルを想定している。②の「組織学的M癌かつ脈管侵襲陽性」群における生存割合がこれより明らかに良好であるならばエンドポイントの変更が必要であるが、②はM癌のなかでもリンパ節転移のリスクが高い集団であり、この数値より良好な予後を期待することは困難と考えられる。また、pEP(M1)およびpLMM(M2)の脈管侵襲陽性例は、pMM(M3)の脈管侵襲陽性に比べまれであり、臨床的SM癌を対象としている本試験に含まれてくる症例数はごくわずか(おそらく全登録例のうち1~

2%)と考えられ、生存率に及ぼす影響はほとんどないと考えられる。したがって、②「組織学的M癌、断端陰性かつ脈管侵襲陽性」を③「組織学的SM癌、断端陰性」を主たる解析対象として見なすことは現時点で妥当だと考えた。

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。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。今後、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おいてあらたな低侵襲治療が開発されることが期待される。

F. 健康危険情報

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, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, Ohtsu A, Ogino T. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol*. 2009;92(2):266-9.
- 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
- 13) 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*, 44(1):13-25, 2009
- 14) Zenda S., Ono H., et al., Optimal timing of endoscopic evaluation of the primary site of esophageal cancer after chemoradiotherapy or radiotherapy: a retrospective analysis. *Dig Endosc.* 2009 Oct;21(4):245-51.
- 15) Kurokawa Y., Ono H., et al., A phase II trial of endoscopic submucosal dissection for mucosal gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0607. *Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group*, *Jpn J Clin Oncol.* 2009 Jul;39(7):464-6.
- 16) 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(1), 37-42.
- 17) Boku N, Sawaki A et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 10(11): 1063-9 2009
- 18) Matsuo K, Sawaki A, et al. Association of prostate stem cell antigen gene polymorphisms with the risk of stomach cancer in Japanese. *Int J Cancer.* 125(8): 1961-4 2009
- 19) Ishihara R, Takeuchi Y, Iishi H, et al. Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia in experienced and less experienced endoscopists. *Dis Esophagus.* 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 20) Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H, et al. Factors predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ;76(1):123-9.
- 21) Yamamoto S, Ishihara R, Iishi H et al. Endoscopic classification of local recurrence after definitive chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus.* 2009;6(4):243-248.
- 22) Tsuneo Oyama. Endoscopic mucosal resection(EMR) and endoscopic submucosal dissection(ESD) for superficial esophageal cancers. *Verdauungs-Krankheiten.* 27 (6) :269-273. 2009
- 23) Higuchi K, Koizumi W, Tanabe S, Sasaki T, Katada C, Azuma M, Nakatani K, Ishido K, Naruke A, Ryu T. Current management of esophageal squamous-cell carcinoma in Japan and

- other countries. *Gastrointest Cancer Res.* 2009 ;3(4):153-61.
- 24) Kaneko K, Murakami Y, Konishi K, et al. Does daily alcohol and/or cigarette consumption cause low-grade dysplasia, a precursor of esophageal squamous cell carcinoma? *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(3):173-9.
- 25) Kubota Y, Kaneko K, Konishi K, et al. The onset of angiogenesis in a multistep process of esophageal squamous cell carcinoma. *Front Biosci.* 2009;14, 3872-8.
- 26) 武藤学、三梨桂子、大津敦、落合淳志、朴成和、青柳一彦、吉田輝彦、佐々木博己【消化管癌の化学・放射線療法の効果判定と問題点】食道癌に対する化学放射線療法の治療前有効性評価 胃と腸 44(12):1901-1907 医学書院 (2009.11)
- 27) 田中雅樹、小野裕之、他 ITナイフ2による食道ESD 胃と腸 44(3):359-364 2009
- 28) 三梨桂子、大津敦 画像診断による化学・放射線療法の原発総の効果判定—食道がん：内視鏡評価および総合評価 胃と腸 44(12):1828-1839 2009
- 29) 三梨桂子、大津敦、藤井誠志 その他の食道悪性腫瘍：診断と治療法の選択 消化器外科臨時増刊号 32:715-723 2009
- 30) 小山恒男、北村陽子、友利彰寿、堀田欣一、高橋亜紀子、宮田佳典、食道扁平上皮癌に対するESDの成績-T1a-MM、SMIを中心に、胃と腸、44(3)405-416、2009
- 31) 小山恒男、食道扁平上皮癌に対するESDの適応と実際、胃と腸、44(3)307-309、2009
- 32) 小山恒男、高橋亜紀子、北村陽子、友利彰寿、堀田欣一、宮田佳典、食道がんの内視鏡的治療、診断と治療、診断と治療 97(11)2242-2248、2009
- 33) 中谷研斗、小泉和三郎、田邊聡、他【消化管癌の化学・放射線療法の効果判定と問題点】取扱い規約における消化管癌に対する化学・放射線療法の原発巣評価 胃と腸 44(12):1822-1827 2009
- 34) 飯塚敏郎、菊池大輔、布袋屋修、山下聡、藤本愛、中村仁紀、松井啓、三谷年史、黒木優一郎、矢作直久：ESDの実際 [食道ESD]術前診断のポイントとコツ。消化器の臨床 12(4)425-431、2009

2. 学会発表

- 1) Manabu Muto, Narrow Band Imaging (NBI) in early detection of head and neck cancer and esophageal cancer. 第22回国際がん研究シンポジウム (2009年5月18日)
- 2) Newly developed surface coil for endoluminal MRI, depiction of pig gastric wall layers and vascular architecture in ex vivo study. Yoshinori Morita*, Hiromu Kutsumi, Hayato Yoshinaka, et al. UEGW 2009, Nov. 23
- 3) Ito Y, : Nonrandomized Comparison Between Local Field And Extended Field In The Treatment Of Definitive Chemoradiotherapy For Clinical Stage I Squamous Cell Carcinoma Of The Esophagus 51th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, November 1 - 5, 2009 in Chicago, IL, USA.
- 4) Ishihara R, Iishi H, Uedo N et al. Predictive Factor of local recurrence after endoscopic resection of large esophageal squamous cell carcinoma. DDW 2009 (Chicago). [Oral]
- 5) Ishihara R, Iishi H, Uedo N et al. Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of squamous mucosal high-grade neoplasia in the esophagus. Gastro 2009 (London). [Poster]
- 6) Ishihara R, Iishi H, Uedo N et al. Predictive Factor of local

- recurrence after endoscopic resection of large esophageal squamous cell carcinoma. Gastro 2009 (London). [Oral]
- 7) Tsuneo Oyama, et al. Long term prognosis of esophageal cancer treated by ESD、第17回欧州消化器病週間 (UEGW) - GASTRO 2009 NOV
 - 8) Tsuneo Oyama, et al. Endoscopic treatment of esophageal cancer、Asian Pacific Digestive Disease Week 2009 SEP
 - 9) Tsuneo Oyama, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Cancer On the Varix、Digestive Disease Week 2009 MAY
 - 10) T. Yoshii et al ; Clinical outcome of endoscopic mucosal resection (EMR) in stage I esophageal cancer. Poster No. 6574, ECCO 15/ESMO 34 - Berlin 20 - 24 September 2009
 - 11) T Iizuka, D Kikuchi, S Hoteya, N Yahagi Safety and feasibility of endoscopic submucosal dissection foe meso and hypopharyngeal cancer. UEGW 2009 Nov.
 - 12) D Kikuchi, T Iizuka, S Hoteya, N Yahagi Clinical factors influencing diagnosis when using magnifying endoscopy with NBI system for superficial esophageal carcinoma. UEGW 2009 Nov.
 - 13) 武藤 学 咽頭・食道癌の診断と治療 第6回日本消化管学会総会学術集会 教育講演1 (2010年2月19日)
 - 14) 真下 陽子、江副 康正、堀松 高博、森田 周子 宮本 心一、武藤 学、千葉 勉 Docetaxel が原因と考えられた間質性肺炎を早期に発見し救命し得た再発食道癌の1例 第47回日本癌治療学会学術集会 ポスター (PS29-03) (2009年10月)
 - 15) 三梨 桂子、武藤 学、大津 敦史、柴山 さゆり、吉田 輝彦、青柳 一彦、佐々木 博己 化学放射線療法 食道、子宮頸部、肺Stage II・III 食道がん症例に対する化学放射線療法の感受性に関わる遺伝子発現解析 第47回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム (17-3) (2009年10月)
 - 16) 高垣 伸匡、誉田 芳孝、中田 裕久、池田 一毅、武藤 学 背景に多発ヨード不染帯を伴わない食道内微小癌多発の一例 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-4) (2009年10月)
 - 17) 森田 周子、武藤 学、千葉 勉 Narrow Band Imaging (NBI) と拡大内視鏡を用いた咽頭および食道の表在癌診断基準の提案 第78回日本消化器内視鏡学会総会 シンポジウム (S21-3) (2009年10月)
 - 18) 天沼 祐介、江副 康正、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、武藤 学、千葉 勉、田中 英治、伊丹 淳、渡辺 剛 当院におけるstage II/III胸部食道扁平上皮癌に対する術前化学療法への検討 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 ポスター (P-45-4) (2009年6月)
 - 19) 伊藤 仁、板坂 聡、光森 通英、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、武藤 学、田中 英治、堀松 高博 当院における食道癌の治療方針の変化 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 口演 (0-6-1) (2009年6月)
 - 20) 板坂 聡 溝脇 尚志、武藤 学、伊丹 淳、光森 通英、平岡 真寛 食道癌に対する強度変調放射線治療への試み 第63回日本食道学会学術集会 ワークショップ (W-1-6) (2009年6月)
 - 21) 二瓶 圭二、小野澤 正勝、萩野 尚、三梨 桂子、武藤 学 標的体積設定および多門照射について (臨床試験を通じた標準化への試み) 第63回日本食道学会学術集会 ワークショップ (W-1-2) (2009年6月)
 - 22) 宮本 心一、森田 周子、青井 貴之、武藤 学、千葉 勉 表在食道癌に対するフード型双極ナイフを用いた粘膜下層剥離術 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 (口演 0-11-5) (2009年6月)
 - 23) 三梨桂子、矢野友規、大津敦：内視鏡的粘膜切除術 (EMR) 後に化学放射線療法 (CRT) を追加したMM/SM癌の生存成績：第47回日本癌治療学会学術集会 (横浜) ワー

- クシヨップ6食道癌～T1aMM～T1bに対する治療戦略 (2009/10/22横浜)
- 24) 福田大輔、三梨桂子、金子和弘：食道SM癌に対するEMR+CRTの長期成績：第17回消化器関連学会週間 パネルディスカッション10食道表在がんに対するEMR/ESDの適応拡大と追加治療の現況 (2009/10/15京都)
- 25) 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深達度診断、JDDW2009 10月 (アンケートパッド)
- 26) 土田知宏、石山晃世志、高橋 寛 食道MM・SM癌に対する内視鏡治療後の判定と追加治療の現状、JDDW2009 10月 (パネルディスカッション)
- 27) 土田知宏、高橋寛、五十嵐正広：NBI観察による食道表在癌の拾い上げおよび質的診断、77回日本消化器内視鏡学会 (ワークショップ) 2009年5月
- 28) 食道表在癌に対するESDの工夫～Flushナイフを用いて～森田 圭紀*、豊永 高史、東健 第63回日本食道学会学術集会 横浜 2009年6月
- 29) 食道表在癌に対するESDの工夫～Flushナイフを用いて～森田 圭紀*、豊永 高史、東健 第77回日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2009年5月
- 30) 伊藤芳紀、：食道癌の三次元放射線治療計画法 -標準化へ向けた試み- 多施設共同臨床試験(JCOG0502)における放射線治療品質保証と標準化に果たす役割、第63回食道学会学術集会、2009年6月25-26日横浜。
- 31) 金子佳史、平野桂、早稲田洋平、後藤善則、三輪一博、山田真也、土山寿志 食道表在癌内視鏡治療適応拡大に関する検討 第78回日本消化器内視鏡学会総会 2009年10月
- 32) 金子佳史、伊藤錬磨、中西宏佳、平野桂、富永桂、稲垣聡子、吉田尚弘、竹村健一、三輪一博、山田真也、土山寿志、片柳和義、車谷宏 表在型食道癌T1a-MM、SM1症例に対する内視鏡治療成績の検討 第93回日本消化器内視鏡学会北陸地方会 2009年6月
- 33) 小山 恒男、他 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の開発と教育、第58回日本農村医学学術総会 (2009年12月)
- 34) 小山 恒男、他 Endoscopic diagnosis and Submucosal dissection for superficial esophageal adenocarcinoma、Japan Digestive Disease Week 2009 (第17回日本消化器関連学会週間) (2009年10月)
- 35) 北村 陽子、小山 恒男、他 食道MM-SM1癌のリンパ節再発の検討と適応拡大、Japan Digestive Disease Week 2009 (2009年10月)
- 36) 小山 恒男 食道癌-診断・治療の最前線、日本消化器病学会関東支部 第14回教育講演会 (2009年7月)
- 37) 北村 陽子、小山 恒男、他 全周性食道ESD後の狭窄予防-デキサメサゾン局注併用バルーン拡張術の有用性-、第63回日本食道学会学術集会 (2009年6月)
- 38) 草場 亜紀子、小山 恒男、他 全周性食道ESDの戦略-手技の工夫と狭窄予防-、第77回日本消化器内視鏡学会総会 (2009年5月)
- 39) 小山 恒男、他 上部消化管腫瘍に対するEMR、ESDの適応、日本消化器病学会北海道支部第11回教育講演会 (2009年3月)
- 40) 小山 恒男、他 食道癌の診断と内視鏡治療、第18回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー (2009年1月)
- 41) 徳永周子、佐々木徹、田邊聡、木田光広：内視鏡トレーニングシステムの現状と将来 当院における内視鏡検査初期研修教育プログラムの現状と課題、第89回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2009年12月11日、東京 (パネルディスカッション)
- 42) 田邊聡、樋口勝彦、東瑞智：高度癒痕を伴う治療困難例に対するHybrid ESD(Double scope with single trans system)の有用性、第78回日本消化器内視鏡学会総会、2009年10月17日、京都

(パネルディスカッション)

- 43) 吉井貴子, 大川伸一, 本橋修, 高木精一, 西村賢, 中山昇典, 柳田直毅, 亀田陽一; 食道表在癌相対適応EMR例44例の臨床経過の解析 食道表在癌相対適応EMR例44例の臨床経過の解析, 第78回日本消化器内視鏡学会総会 2009/10/16 京都
- 44) 吉井貴子, 本橋修, 柳田直毅, 西村賢, 中山昇典, 高木精一, 大川伸一, 亀田陽一; 早期食道癌EMR後・局所再発例10例の臨床的検討, 第77回日本消化器内視鏡学会総会 2009/5/22 名古屋
- 45) 飯塚敏郎, 上野正紀, 矢作直久 食道表在癌に対するEMR/ESDの適応拡大と追加治療の現況 MM/SM1表在食道癌の追加治療の現況. 第78回日本消化器内視鏡学会総会(2009年10月)
- 46) 飯塚敏郎, 菊池大輔, 布袋屋修, 矢作直久 Flex knifeを用いた食道ESDの治療成績. 第95回日本消化器病学会 (2009年5月)
- 47) 標的体積設定および多門照射について -臨床試験を通じた標準化への試み- 二瓶圭三, 小野澤 正勝, 荻野 尚, 三梨 桂子, 武藤 学 平成21年6月25日 第63回日本食道学会 (横浜) ワークショップ1「食道癌の三次元放射線治療計画法 -標準化に向けた試み-」
- 48) 堀田 和亜, 小林 隆, 櫛田 早絵子, 奥野真紀子, 飛松 和俊, 山本 佳宣, 津田 政広, 広畑成也, 西崎 朗, 井口 秀人; 食道表在癌に対する内視鏡的切除後の追加放射線化学療法 of 検討; 第47回日本がん治療学会一般演題 2009年9月
- 49) 文田壮一, 平良高一, 山下好人, 田中正博: Stage II/III進行食道がんに対する術前薬物療法. 日本消化器病学会近畿支部第92回例会シンポジウム. 2010年2月27日大阪
- 50) 千草智, 池田裕子, 島谷康彦, 田中正博: 当院の食道がん化学放射線療法電線量60Gyと50Gyの成績比較検討~第二報. 日本放射線腫瘍学会第22回学術大会. 2009年9月17-19京都
- 51) 田中正博, 中島貴子, 伊藤芳紀, 徳永伸也, 堅田親利, 石山博條, 廣中秀一, 橋本孝之, 加藤健: 晩期毒性の軽減を目的としたRTOGレジメン化学放射線療法の臨床第II相試験. 第63回日本食道学会学術集会. 2009年6月25-26横浜
- 52) 千草智, 池田裕子, 島谷康彦, 徳永伸也, 山下好人, 根引浩子, 田中正博: 当院における食道がん化学放射線療法における総線量60Gyと50.4Gyの成績比較検討. 第63回日本食道学会学術集会2009年6月25-26横浜
- 53) 久保田祐太郎, 金子和弘, 小西 一男, 他. 食道扁平上皮の多段階発癌における腫瘍血管新生の検討. 第78回日本消化器内視鏡学会総会(一般演題) 2009年10月.
- 54) 依田有紀子, 梅垣英次, 他 安全で確実なESDをめざした当院での取り組み: 内視鏡装着フードの開発 第84回日本消化器内視鏡学会近畿地方会(シンポジウム1) 2010年3月
- 55) 梅垣英次 内科医からみたESDの限界と挑戦 第71回日本臨床外科学会総会(教育講演) 2009年11月
- 56) 竹内望, 梅垣英次, 他 ESDに対する取り組みと今後の展望 第83回日本消化器内視鏡学会近畿地方会(シンポジウム2) 2009年9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

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、最多の13例(登録症例の14%相当)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ことになっているが、本分担研究では、ESD実施術者として許可を受けた分担研究者がESDによる切除で実施している。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、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以浅かつ脈管侵襲陰性かつ断端陰性の場合

5-FU： 700 mg/m² (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m² (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/m² (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m² (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。本分担研究では、すでに13例(全体の14%)の症例を登録している。

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) 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 Ezo, 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 Ezo, 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, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, Ohtsu A, Ogino T. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol*. 2009;92(2):266-9.
- 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

- 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) 武藤学、三梨桂子、大津敦、落合淳志、朴成和、青柳一彦、吉田輝彦、佐々木博己【消化管癌の化学・放射線療法の効果判定と問題点】食道癌に対する化学放射線療法の治療前有効性評価 胃と腸 44(12):1901-1907 医学書院 (2009.11)

2. 学会発表

- 1) Manabu Muto, Narrow Band Imaging (NBI) in early detection of head and neck cancer and esophageal cancer. 第22回国際がん研究シンポジウム (2009年5月18日)
- 2) 武藤学 咽頭・食道癌の診断と治療 第6回日本消化管学会総会学術集会 教育講演1 (2010年2月19日)
- 3) 真下 陽子、江副 康正、堀松 高博、森田 周子 宮本 心一、武藤学、千葉 勉 Docetaxelが原因と考えられた間質性肺炎を早期に発見し救命し得た再発食道癌の1例 第47回日本癌治療学会学術集会 ポスター (PS29-03) (2009年10月)
- 4) 三梨 桂子、武藤学、大津 敦史、柴山 さゆり、吉田 輝彦、青柳 一彦、佐々木博己 化学放射線療法 食道、子宮頸部、肺 Stage II・III食道がん症例に対する化学放射線療法の感受性に関わる遺伝子発現解析 第47回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム (17-3) (2009年10月)
- 5) 高垣 伸匡、菅田 芳孝、中田 裕久、池田 一毅、武藤学 背景に多発ヨード不染帯を伴わない食道内微小癌多発の一例 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-4) (2009年10月)
- 6) 森田 周子、武藤学、千葉 勉 Narrow Band Imaging (NBI) と拡大内視鏡を用いた咽頭および食道の表在癌診断基準の提案 第78回日本消化器内視鏡学会総会 シンポジウム (S21-3) (2009年10月)
- 7) 天沼 祐介、江副 康正、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、武藤学、千葉 勉、田中 英治、伊丹 淳、渡辺 剛 当院におけるstage II/III胸部食道扁平上皮癌に対する術前化学療法の検討 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 ポスター (P-45-4) (2009年6月)
- 8) 伊藤 仁、板坂 聡、光森 通英、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、武藤学、田中 英治、堀松 高博 当院における食道癌の治療方針の変化 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 口演 (0-6-1) (2009年6月)
- 9) 板坂 聡 溝脇 尚志、武藤学、伊丹 淳、光森 通英、平岡 真寛 食道癌に対する強度変調放射線治療への試み 第63回日本食道学会学術集会 ワークショップ (W-1-6) (2009年6月)
- 10) 二瓶 圭二、小野澤 正勝、萩野 尚、三梨 桂子、武藤学 標的体積設定および多門照射について (臨床試験を通じた標準化への試み) 第63回日本食道学会学術集会 ワークショップ (W-1-2) (2009年6月)
- 11) 宮本 心一、森田 周子、青井 貴之、武藤学、千葉 勉 表在食道癌に対するフード型双極ナイフを用いた粘膜下層剥離術 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 (口演 0-11-5) (2009年6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に関する研究

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. 研究目的

胃癌に対する治療は現在の胃癌治療ガイドラインでは内視鏡的粘膜切除術（EMR）の適応外となるような早期胃癌のうち、UL（-）群：潰瘍および潰瘍瘢痕のない2cm以上の分化型粘膜内（M）癌、およびUL（+）群：潰瘍もしくは潰瘍瘢痕のある3cm以下の分化型粘膜内

（M）癌、の両者を対象とした内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の有効性と安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

上記の対象群に対して、入院の上、ESDによる切除を行う。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) プロトコール治療の内容、5) プロトコール治療により期待される効果、5) 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。

（倫理面への配慮）

上記。

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ールが承認された。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。