

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る。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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, Japanese Journal of Clinical Oncology. 2009 Jul;39(7):464-6.
- 3) 田中雅樹、小野裕之、他：ITナイフ2による食道ESD 胃と腸44巻3号 Page359-364(2009.03)

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 三梨 桂子 国立がん研究センター東病院 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(JCOG0508)を計画し、研究を継続している。平成18年12月より登録を開始、参加施設数はJCOG消化器がん内科グループの24施設となり、平成22年3月現在91例が登録された。また、解析対象集団の変更などを含むプロトコル改訂を行い平成21年12月25日より新プロトコルが開始となった。

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「pM3 以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性」あるいは「pSM1-2 かつ断端陰性」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、pM3 以浅かつ脈管侵襲陽性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

多施設共同研究としてプロトコル作成、JCOG消化器がん内科グループの参加を通じて、共通プロトコルでの症例集積および試験治療を実施している。

(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、平成18年12月より登録が開始、平成22年3月現在91例が登録され、当院からも12例を登録した。

平成20年9月に、症例集積の進捗を目的としたプロトコル改訂を行ったが、その後の集積ペースおよびEMR後の病理結果を鑑みて、primary endpointの解析集団に「pM3 以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性」で予防的放射線療法を追加した症例を含めることとした。また、治療手技に関しては、食道に対する粘膜下層剥離術(ESD)が保険収載となったことも受け、試験治療におけるESD術者承認の規定も見直しを行い、新プロトコルは平成21年12月25日より開始されている。これまでのところ、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は認められていない。

D. 考察

外科切除が標準治療とされる臨床病期I期食道がんに対して、内視鏡切除を先行し、リ

ンパ節への転移再発のリスクを判断した上で化学放射線療法を追加する治療法の有効性と安全性が評価されれば、臓器温存が可能となり、症例ごとの個別治療にもつながり、ひいては食道がん全体の治療成績の向上をもたらされ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・開始し、平成22年3月まで試験全体で91例、当院からは12例の登録を行った。今後も試験の継続と症例集積を続ける。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurokawa Y, Muto M, Minashi K, Boku N, Fukuda H; 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. 2009; 39(10):686-9.
- 2) 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.
- 3) 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)

- 4) 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
- 5) 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

2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)ワークショップ6食道癌～T1aMM～T1bに対する治療戦略(2009/10/22横浜)
- 3) 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)
- 4) 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)

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 土田 知宏 癌研有明病院 消化器内科 医長

研究要旨

内視鏡的粘膜切除術(EMR)は、切除標本により病理評価が可能でかつ低侵襲な治療法であることから、食道表在癌に対して広く行われるようになり、食道表在癌の早期発見、深達度診断はその治療方針を決定する上で重要である。食道表在癌の拾い上げ診断にはヨード染色法が有用であるが、その刺激性の問題から全スクリーニング検査に実施するには困難な面があった。しかし、NBI観察により癌部は遠景観察で褐色域として描出、認識されることから、NBI観察が食道表在癌の拾い上げに有用であれば、より早期に食道表在癌の治療が可能となると考えられる。また、食道表在癌の深達度によるリンパ節転移率が明らかになってきており、根治性の高い内視鏡治療を行うためには、術前により正確な深達度診断を行い内視鏡治療の適応を決定することが要求されている。近年、NBI併用拡大内視鏡観察による深達度診断が注目されている。また、病理学的に食道異形上皮と診断された病変の治療方針に苦慮する機会も少なくない。治療が必要な病変であるか否かをNBI併用拡大内視鏡観察による補助診断ができれば、より早期に治療が可能となると考えられる。

さらに、食道表在癌に対し内視鏡治療を施行し、深達度T1a-MMもしくはSM1癌と病理組織学的に診断された症例では、リンパ節転移、遠隔転移の問題が重要課題としてあげられ、追加治療を考慮する必要がある。しかし、その要否を決定する診断基準が確立されたとはいえないのが現状である。

A. 研究目的

NBIシステムの登場により食道領域の内視鏡観察方法や診断法が変化してきている。食道表在癌の検出能における、NBI観察とヨード染色法との比較検討を行った。さらに、食道表在癌の深達度診断、および食道異形成の診断能におけるNBI併用拡大内視鏡観察の有用性について検討した。

また、リンパ節転移の危険因子を明らかにすることにより、深達度T1a-MM癌およびSM1癌の追加治療の要否を決定する一助となると考えられ、リンパ節転移と病理組織学的因子の比較検討を行った。

B. 研究方法

①NBI観察による食道表在癌の検出能については、2005年から2007年の期間にスクリーニング上部内視鏡検査を行った55例を対象症例とした。通常内視鏡観察を行った後NBI観察を行い、茶褐色として認識される者をNBI陽性とし、最後に1.5%ヨード染色を行い不染帯から生検し、その病理組織学的検索を行った。

②食道表在癌の深達度診断、および食道異形成の診断能におけるNBI併用拡大内視鏡観察の有用性については、2004年1月から2006年12月までの期間、当院において内視鏡的粘膜切除術を施行した食道表在癌277

病変中、通常観察に加え、NBI併用拡大内視鏡観察を行った243病変を対象とした。NBI拡大観察による術前診断とEMR標本の病理組織学的との比較検討を行った。

③転移と危険因子については、当院において内視鏡治療を施行し、深達度T1a-MMもしくはSM1癌と病理組織学的に診断された症例で、脈管浸襲と当院にて採用している腫瘍の浸潤形態である滴状浸潤 (Droplet infiltration:DI) のリンパ節転移との関連について比較検討を行った。

C. 研究結果

①全生検123箇所中58箇所がNBI陽性、残り65箇所がNBI陰性であった。扁平上皮癌は7病変認められ、いずれもヨード不染かつ、NBI陽性であった。ヨード不染帯123箇所の生検で、癌陽性は7/123 (5.6%)

(感度100%、特異度1.7%、陽性反応的中率5.6%)であり、NBI陽性58箇所の生検で、癌陽性は7/58 (12.1%)

(感度100%、特異度52.8%、陽性反応的中率10.4%)であった。

②病理組織学的診断で深達度EP・LPMであった203病変中、NBI拡大観察で深達度EP・LPMと正診できたのは191病変(94%)であった。MM・SM1は20病変中13病変(85%)、SM2は8病変中7病変(88%)であった。NBI拡大内視鏡による深達度診断のoverallでの正診率は91%であった。深達度診断に相違があった20病変は、IIa病変が4例、顆粒状変化を伴ったIIc病変が3例、食道炎合併例が5例であった。その他は技術的な問題が考えられた。最終病理診断が扁平上皮癌であった食道異形上皮症例は41病変中29病変(70%)見られた。その中で病理学的に異型が高度と診断されていた病変は29病変中21病変(81%) (感度72%、特異度58%)であった。一方、NBI併用拡大内視鏡観察によって術前にNBI併用内視鏡所見からty

peVの血管パターンを認め癌と診断していたものは29病変中25病変(83%) (感度86%、特異度58%)であった。

③T1a-MM癌50例中、脈管浸襲陽性8症例(16%)、DI陽性4症例(8%)認め、リンパ節転移は4症例(8%)に認められた。脈管浸襲陰性だがDI陽性であった3症例のうち2症例(67%)にリンパ節転移が認められた。脈管浸襲陰性かつDI陰性例は43症例認めたがリンパ節転移例は認められなかった。SM1癌19例中、脈管浸襲陽性9症例(47%)、DI陽性が3症例(16%)、リンパ節転移は3症例(16%)に見られた。SM1癌でも脈管浸襲陰性かつDI陰性症例は15例認めたがリンパ節転移は認められなかった。EMR後追加治療として外科的手術もしくは放射線化学療法を行った症例は16症例あり、手術症例10例、放射線療法1例、放射線化学療法5例行っている。このうち術前には転移無しと診断されていたが手術を行い転移が認められたものが1症例あり、脈管浸襲はなくDIが陽性例であった。5年生存率は82%で外科切除例との生存率と同等であった。

D. 考察

ヨード染色法とNBI観察法とを比較すると、NBI観察で癌の見落としは認めず、また、ヨード染色法に比べ異型の内部からの生検が半数程度と少なくすんでいたことになり、NBI観察法はヨード染色法に比べ、扁平上皮癌に対する感度は同等かつ、特異度および陽性反応的中率が優れた検査法と考えられた。

NBI併用拡大内視鏡観察は、内視鏡治療の適応病変であるか適応拡大病変、適応外病変であるかを判断する優れた検査法と考えられた。また、IIa病変や炎症が加わった際には診断能が落ちることを考慮する必要があると考えられた。さらに、異型上皮の治療方針を決定する上で、NBI併用拡大内視鏡観察は病理学的に高度の異型があると診断された場合と同等の診断能があり、治療方針を決定する際に指針

となりうる検査と考えられた。

また、T1a-MM・SM1癌の内視鏡治療後の経過観察例では、脈管浸襲陰性かつDI陰性症例ではリンパ節転移の可能性が低い可能性が示唆された。追加治療はこれらの危険因子の有無により行うことが望ましいと考えられた。

E. 結論

NBI観察はヨード染色法の代替えとして有望なmodalityになり得ることが示唆された。さらに、NBI併用拡大内視鏡観察は、食道異形上皮および表在癌の治療方針を決定するための質的診断に有用な検査法となることが示唆された。

また、適応拡大病変に対する内視鏡治療後の病理組織学的評価において、脈管侵襲およびDIの有無が、予防的追加治療の要否に重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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）
- 2) 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）
- 3) 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

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 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HOYA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、ミニブタ生体を用いて、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、ミニブタを用いた撮像実験を行う。

（倫理面への配慮）

動物実験は全て神戸医療機器開発センター（MEDDEC）内で行い、同施設における動物倫理委員会承認を受けている。また、動物に苦痛を与えないように全身麻酔下に処置を行っている。

C. 研究結果

新規ESD処置具はミニブタ生体胃・食道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、薬事認可を受け、現在市販に向けて臨床試験中である。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。現在生体での撮像実験を行っている。

D. 考察

今後食道ESD用処置具の市販化を目指す。また、食道腔内コイルの小型化と精度を上げるため、さらなる改良を目指す。

E. 結論

新規食道ESD用処置具とMR内視鏡システムによる内視鏡診断・治療は今後のさらなる改良を要するが、有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Yoshinori Morita*, Hiromu Kutsumi, Hayato Yoshinaka, et al. Newly developed surface coil for endoluminal MRI, depiction of pig gastric wall layers and vascular architecture in ex vivo study. UEGW 2009, Nov. 23
- 2) 森田 圭紀*、豊永 高史、東 健 食道表在癌に対するESDの工夫～Flushナイフを用いて～ 第63回日本食道学会学術集会 横浜 2009年6月
- 3) 森田 圭紀*、豊永 高史、東 健 食道表在癌に対するESDの工夫～Flushナイフを用いて～ 第77回日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 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 国立がん研究センター中央病院 放射線治療部 医員

研究要旨

根治的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、放射線治療の原発巣に局限した局所照射野と所属リンパ節領域を含めた拡大照射野について有効性と安全性を遡及的に検討し、拡大照射野によって生存割合の向上は認めず、遅発性有害事象の発生割合が高いことが分かり、拡大照射野の有用性は認められなかった。至適な標的体積の設定のためには、所属リンパ節領域の範囲、照射方法、総線量などを考慮したさらなる検討が必要である。

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において、所属リンパ節領域を含めた拡大照射野の有用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、以下の条件を満たす症例を解析対象とした：1) 組織学的に扁平上皮癌と診断されている、2) 画像診断で臨床病期I期(cT1bN0M0)と診断されている、3) 適切な臓器機能、4) 2003年12月までに根治的化学放射線療法を開始している。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。放射線治療の標的体積設定に関して、2002年9月までは原発巣に局限した局所照射野を設定していたが、2002年10月からは局所進行癌に準じて所属リンパ節領域を含めた拡大照射野を設定した。所属リンパ節領域として、上縦隔から胃周囲リンパ節領

域を含み、原発巣が胸部上部食道の場合にはさらに両側鎖骨上リンパ節領域も含み、胸部下部食道の場合にはさらに腹腔動脈周囲リンパ節領域も含めた。拡大照射野の場合には、40 Gy以降は原発巣に絞りと、総線量60 Gyまで照射した。照射野別に生存期間、遅発性有害事象の発生割合について遡及的に比較検討した。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2003年12月までに治療を開始した115例が解析対象となった。局限照射野は57例、拡大照射野は58例であった。年齢中央値は64歳(43-79歳)で、性別は男性が84%、腫瘍占居部位は胸部中部食道が57%と最も多

く、照射野別の両群に患者背景因子に差はなかった。CR割合は局所照射野群で95%、拡大照射野群で93%であった($p=0.72$)。観察期間中央値は68ヵ月で、5年生存割合は局所照射群で75%、拡大照射野群で71%であった($p=0.40$)。また、5年無再発生存割合は局所照射群で56%、拡大照射群で49%であった($p=0.63$)。両群とも24例にCR後の再発を認め、所属リンパ節再発は局所照射野群で7例、拡大照射野で3例であった($p=0.20$)。そのうち、照射野外リンパ節再発は局所照射野群で6例、拡大照射野群で2例であった($p=0.16$)。照射野外の遠隔リンパ節再発は局所照射野群で1例、拡大照射野群で7例であった($p=0.06$)。Grade 3以上の遅発性有害事象に関して、局所照射野群では肺臓炎が1例(1.8%)、胸水貯留が1例(1.8%)、心嚢液貯留が3例(5.3%)で、拡大照射群では肺臓炎が3例(5.2%)、胸水貯留が7例(12.1%)、心嚢液貯留が5例(8.6%)であった。Grade 3以上の5年遅発性有害事象発生割合は局所照射野群で7.6%、拡大照射野群で17.0%であり、両群に有意差を認めた($p=0.03$)。

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期に対しても根治的放射線療法が行われるようになり、長期的な有効性が報告されてきており、日本食道学会における全国登録による臨床病期I期食道がんの手術成績に比し、根治的放射線療法の5年生存割合は遜色ない結果であり、食道温存の利点がある。しかし、I期のなかでも粘膜下層に浸潤した場合、病理学的にリンパ節転移の割合が15-50%と報告されていることもあり、本研究では放射線治療の標的体積設定において、所属リンパ節領域に対する予防照射の有用性について、遡及的に検討した。有効性に関しては、

CR割合、5年生存割合、5年無再発生存割合とも局所照射と拡大照射で差はなかった。再発形式として、局所照射群で照射外の所属リンパ節領域の再発が多い傾向はあったが、一方で拡大照射野群では照射野辺縁の遠隔リンパ節転移の再発が多い傾向であり、標的体積を多くしても、その外側に再発する傾向であることが分かった。遅発性有害事象に関しては、拡大照射野群で有意にGrade 3以上の肺臓炎、胸水貯留、心嚢液貯留が発症しており、有効性と合わせ、拡大照射野の有用性は見いだせなかった。今回の検討での拡大照射野で遅発性有害事象の割合が高かった原因として、原発巣が胸部上部食道の場合も胃周囲リンパ節領域まで含めた広い標的体積の設定であったこと、対向2門照射を用いていたこと、総線量が60 Gyであることなどが考えられる。本研究班で施行中の臨床試験では、内視鏡的粘膜切除後に所属リンパ節領域の予防照射を施行することにしているが、CT治療計画を必須とし、原発巣が胸部上部食道の場合は標的体積の尾側は気管分岐部リンパ節までにして従来よりも小さくし、3次元治療計画にて3門以上の多門照射を導入し、予防照射として総線量を41.4 Gyにするなど、遅発性有害事象の軽減に努めており、今回の検討よりも遅発性有害事象の発生頻度は少なくなるものと考えている。

E. 結論

臨床病期I期食道がんに対する根治的放射線療法において、所属リンパ節領域を含めた拡大照射野は局所照射に比し、生存割合の向上を認めず、遅発性有害事象の発生割合が高いため、拡大照射野の優位性は認められなかった。至適な標的体積の設定のためには、所属リンパ節領域の範囲、照射方法、総線量などを考慮したさらなる検討が必要である。

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

- 1) 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.
- 2) 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.

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 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

十二指腸カルチノイドに対する内視鏡治療の適応についてretrospectiveに検討した。腫瘍径が5mmを超えると固有筋層への浸潤やリンパ節転移陽性の頻度が高くなることから、十二指腸カルチノイドの内視鏡治療の適応は5mm以下と考えられた。

A. 研究目的

食道がんの内視鏡治療的治療法を十二指腸カルチノイドに応用する場合の適応を検討する目的で研究を行った。

B. 研究方法

1996年9月より2008年4月までに当院内で内視鏡治療または外科的切除を行った十二指腸カルチノイド12例をretrospectiveに検討した。

（倫理面への配慮）

個人情報が入ったデータベースは、院内の個人情報銚に関する規定に基づいて保存し、個人情報保護に努めた。本研究は介入研究ではないこと、単施設の疫学研究であることから倫理面への配慮は必要ないと判断した。

C. 研究結果

腫瘍長径の5mm以下と5mm超の2群に分けて検討すると、5mm以下群 vs 5mm超群は、症例数；7 vs 5、年齢中央値；62歳 vs 52歳、男性；6/7 vs 4/5、病変部位；（球部5例、下行部1例、Vater乳頭部1例）vs

（球部1例、下行部2例、Vater乳頭部2例）、MP浸潤；0/7 vs 2/5、脈管侵襲；（あり1例：なし6例）vs（あり1例：なし4

例）、リンパ節転移；0/7 vs 1/5、内視鏡治療4/7 vs 0/5であった。

D. 考察

腫瘍径が5mmを超えると深達度が深くな傾向があり、リンパ節転移を認めたことから、腫瘍径は腫瘍の進展度に関する予測因子になると考えられる。

E. 結論

十二指腸カルチノイドの内視鏡治療の適応は5mm以下と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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

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。2009年12月24日にプロトコール改正があり、次のような研究方法への変更となった。Primary endpointは、EMR後の組織学的深達度診断により、「pM3 以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性」あるいは「pSM1-2 かつ断端陰性」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) pM3以浅かつ断端陰性の患者における全生存

期間、4) pM3 以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性の患者における全生存期間、5) EMR による有害事象、6) 化学放射線療法による有害事象とした。予定登録数は、「pM3 以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性」あるいは、「pSM1-2 かつ断端陰性」と診断された患者82名（全適格患者で137名程度を予定）登録する。登録期間は6年を見込んでおり、登録終了後追跡期間とする。主たる解析は登録終了後3年、最終解析は登録終了後5年。総研究期間：11年である。H20年度の報告書と方法の内容が若干個よなっている。

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、プロトコールの審査委員会 (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

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22年3月時点での当施設からの登録症例数は3症例。その内訳は、内視鏡治療のみで経過観察となった1症例、予防的化学放射線療法併用療法の2症例である。が研究班会議にてしっかり統一された内視鏡診断および治療法選択基準を、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。本研究の趣旨と重要性を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継続している。

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ーを組み合わせ、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pM3、pSM1-2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、分担研究者として質の高い研究を行い、またさらなる症例の登録を目指すつもりである。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

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 飯石 浩康 大阪府立成人病センター 消化器内科 診療局長

研究要旨

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

A. 研究目的

粘膜下層浸潤食道癌に対するEMR併用化学放射線療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

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

C. 研究結果

粘膜下層浸潤食道癌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予後は外科切除後の予後と比較しても劣らず、副作用も軽微であった。

E. 結論

粘膜下層浸潤食道癌に対するEMR併用化学放射線療法は外科切除と同等以上の効果を有する可能性があり、多数例での検討が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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]
- 2) 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 ;76:123-9.
- 3) Yamamoto S, Ishihara R, Iishi H et al. Endoscopic classification of local recurrence after definitive chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus. 2009;6:243-248.

2. 学会発表

- 1) 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]
- 2) 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]
- 3) 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]

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 小山 恒男 長野厚生連佐久総合病院 胃腸科 部長

研究要旨

全周性食道ESD後の狭窄予防に対するステロイド局注の有用性をretrospectiveに検討した。2006年6月から2008年8月までに全周性食道ESDが行われた14例14病変を対象とした。拡張術はC・R・E、Φ15～18mmを用い、2回/週のペースで術後3～4日から開始し、H260Zが通過可能になるまで行った。7例ではバルーン拡張術のみを施行し、7例ではバルーン拡張術とESD潰瘍面へのリン酸デキサメタゾンナトリウム4mgの局注を併用した。バルーン単独群の拡張回数は21回、デキサメタゾン局注群では13回と拡張回数に優位差を認め、ステロイド局注は狭窄予防に有効であった。

A. 研究目的

全周性食道ESD後の狭窄予防に対するステロイド局注の有用性を検討すること。

B. 研究方法

対象：2006年6月から2008年8月までに全周性食道ESDが行われた14例14病変（全て男性）を対象とした。組織型はSCC10例、adenocarcinoma4例、肉眼型は0-IIc：10、0-IIc+IIa：2、0-IIa：1、0-IIa+I：1例。腫瘍長径中央値は57mm(34～94)、切除長径中央値は81mm(60～125)であった。深達度は、SCC：EP2、LPM6、MM2、adenocarcinoma：SMM1、DMM2、SM2 1例。麻酔は挿管全身麻酔11例、静脈麻酔3例であり、治療時間中央値205.5分(120～405)であった。拡張術はバルーンダイレクションカテーテル(Boston Scientific、C・R・E、Φ15～18mm)を用い、2回/週のペースで術後3～4日から開始し、徐々に間隔を延長してH260Zが通過可能になるまで行った。前期(2006年6月～2007年7月)の7例ではバルーン拡張術のみを施行し、後期(2007年12月～2008年8月)の7例では、バルーン拡張術とESD潰瘍面

へのリン酸デキサメタゾンナトリウム4mgの局注を併用した。

・全周性食道ESDの手順：

1. 誤嚥予防目的に静脈麻酔症例ではオーバーチューブを挿入した。
2. グリセオールを局注後にまず肛門側の粘膜切開と deeper cut を行った。
3. 次に口側の局注、粘膜切開と deeper cut を行った。
4. 粘膜下層剥離の際にトンネルを 2、3 本作成する事で剥離効率を改善した。
5. 剥離中の視野確保のため先端透明フードを使用し、出血予防のため粘膜下層を詳細に観察しつつ剥離操作を施行した。
6. カウンタートラクションが不十分な場合は糸付きクリップで病巣を牽引し、良好なカウンタートラクションを得た。

・内視鏡的拡張術の手順：

1. 静脈麻酔下に C・R・E を挿入し 1 分間で 2 気圧まで加圧し、以後 1 気圧/分ずつ 7 気圧まで徐々に加圧した。
2. リン酸デキサメタゾンナトリウム併用例では、ESD 終了直後に同溶液を生理食

塩水で4倍希釈し、0.5mlずつ潰瘍底へ局注した。以後は拡張術の度に、同溶液を2倍から3倍希釈し局注した。

(倫理面への配慮)

全例に文章で説明し、同意を得た。医療行為は通常の保険診療の範囲内であり、倫理面で問題は無いと判断した。

C. 研究結果

結果：1. 一括完全切除率は100%であった。
2. 偶発症：縦隔気腫や穿孔、後出血等の偶発症は認められなかった。3. 局所再発例は無かった。4. 拡張回数中央値は、前期：21回(13~34)、後期13回(5~20)であった。5. 拡張術に伴う偶発症は認められなかった。
結語：入念な準備と正確な操作により、全周性食道ESDを安全に施行する事ができた。ステロイド局注を併用することで、狭窄予防目的のバルーン拡張回数を21回から13回へ減少させる事ができ、有意差を認めた。

D. 考察

全周性の内視鏡的切除後に吸収式ステントを挿入する方法や患者自身の口腔粘膜から採取した扁平上皮を培養したシートを内視鏡下に正着させ、狭窄を予防する方法が開発された。しかし、共に試験段階である。
現時点で、最も広く行われている狭窄予防法は内視鏡下のバルーン拡張術であるが、スコープが通過する大きさまで拡張するには多くの拡張術を要する。井上らは、拡張期間は54~153日間(平均103日間)であり、拡張回数は17~43回であった(平均31回)。拡張に伴う合併症として、縦隔気腫、食道壁穿孔をそれぞれ1例ずつに認めた。全例で狭窄予防が可能であったが、31回の拡張術は患者にも、医師にも負担が大きい。
今回我々はretrospectiveな検討ながら、デキサメサゾン局注が全周性食道ESD後の狭窄予防に有用である事が確認された。今後は他施設

で前向きに検討する必要がある。

E. 結論

デキサメサゾン局注療法は全周性食道ESD後の狭窄予防に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuneo Oyama, Endoscopic mucosal resection(EMR) and endoscopic submucosal dissection(ESD) for superficial esophageal cancers, *Verdauungs-Krankheiten*, 27 (6) 269-273, 2009
- 2) 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、SM1を中心に、胃と腸、44 (3) 405-416, 2009
- 3) 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
- 4) 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、97 (11) 2242-2248, 2009

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) Tsuneo Oyama, et al. Endoscopic treatment of esophageal cancer、Asian Pacific Digestive Disease Week 2009 SEP
- 3) Tsuneo Oyama, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Cancer On the Varix、Digestive Disease Week 2009 MAY

- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)

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