

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 田邊 聡 北里大学医学部 消化器内科学 講師

研究要旨

食道表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（以下ESD）の有効性、安全性を評価することも目的として、第Ⅱ相臨床試験を企画した。

A. 研究目的

食道表在癌に対するEMRの有用性は、低侵襲性や臓器温存性などにより食道癌治療の一選択肢として広く普及している。また、最近ではESDも保険収載されその適応も拡大しつつある。しかし、ESDの有効性、安全性を詳細に検討したデータは少ない。食道表在癌に対するESDの有効性と安全性を評価する。

B. 研究方法

内視鏡診断にてT1b-SM1までの食道表在癌を対象にESDを施行し、ESDによる一括完全切除率をprimary endpointとした前向き第Ⅱ相臨床試験を行う。Secondary endpointは有害事象発生割合とした。

C. 研究結果

現在症例の集積中である。

D. 考察

本試験は術前に転移の可能性が極めて低いと予想される食道表在癌に対してESDを行い、その安全性と有効性を評価する第Ⅱ相試験である。プロトコール治療完了後は無治療で経過観察とするが、T1b-SM2以深の症例や切除断端陽性例に対しては、外科的切除や化学放射線療法が推奨される。

一括切除が可能なESDの有効性は誰もが認めるところであるが、前向き試験により有効性と安全性を検証することは意義深いと考える。

E. 結論

患者のQOLを重視した食道治療の確立のため、本試験は有意義と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katada C, Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Katada N, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Muto M. Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 2010 ;42(3):185-90.
- 2) 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.

- 3) 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

2. 学会発表

- 1) 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）
- 2) 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）

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 吉井 貴子 神奈川県がんセンター 消化器内科 医長

研究要旨

食道がんでは、より確実に毒性の少ない治療法の開発は急務である。わたしたちは、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」に参加するとともに、表在型食道がんに対する内視鏡的治療の安全性・有効性に関する検討を日ごろより臨床的に続けている。

A. 研究目的

cStageⅠ(MM～SM, cN0M0) 食道癌に対する標準治療は外科手術だが、MM～SM1例ではリンパ節転移(LNM)の頻度が10%前後あることから、根治治療の追加が過大侵襲となる場合がある。EMRは低侵襲な局所治療であり、cStageⅠ食道癌において相対適応的治療とされる。cN0とpN0の間に乖離があることから根治性に問題が残るが、他病死の多い食道癌では臨床的に十分な成果につながっている可能性がある。当院でのcStageⅠ食道癌に対する相対適応EMRの臨床的な成果についてretrospectiveに解析した。

B. 研究方法

1994年～2007年までに当院で、T1a-MM～SM(cN0M0)と診断した初回EMR施行例のうち、深部断端陰性かつ1年以上経過が観察であった44例の臨床経過を遡及的に検討した。累積生存曲線の作成にはKaplan-Meier法を、多変量解析にはCoxの回帰曲線を用い、P値<0.05を統計学的に有意とした。データは2009年1月の解析による。

(倫理面への配慮)

相対的EMR後の追加治療の選択は、十分なinformed consentに基づいて行われた。

C. 研究結果

年齢中央値67歳(53-80)、男女比39 : 5、腫瘍径中央値18mm。深達度はMM / SM1 / SM2 : 25 / 7 / 12 例。EMR直後の追加治療は、手術 / 化学放射線療法 / 経過観察 : 2 / 1 / 41例。経過観察希望の背景は、重篤併存疾患 / PS不良 / 活動性重複癌合併 / 患者選択 : 12 / 2 / 7 / 20例。死亡例12例(原病死 / 他病死 / 不明 : 2 / 9 / 1例)。観察期間中央値 : 1542日(375-3786日)。LNMは5例で確認され、その背景は、化学療法追加後 / 追加治療なし : 1 / 4例(重篤併存疾患(肝硬変 / 重複癌合併例/背景なし : 1 / 1 / 2例)、MM / SM1 : 3 / 2例、脈管因子あり / なし : 2 / 3例、LNM後治療手術/化学療法/化学放射線療法 : 1 / 2 / 2 例。原病死は手術追加例と化学療法追加例に1例ずつ認め、全体では4.5% (2/44)。累積5年生存率67.3%、疾患特異的5生率91.8%。多変量解析では重複癌も含めた併存疾患と異時性癌に対する5FU含有化学療法の経験が生存に有意に寄与した(p=0.035, HR 11.783 (95%CI 1.197-116.007) 及び p=0.011, HR 6.542 (95%CI 1.139-37.562))。異時性食道癌及び局所再発はそれぞれ8例及び6例に認められたが、1例を除いて全員、再度EMRが可能であった。

D. 考察

既知のとおり他病死の多い疾患であり、相対適応食道EMRは、局所制御だけでなく臨床的に十分意義のある治療となり得ると思われた。特に併存疾患合併例においてその威力を発揮すると思われる。

E. 結論

今後も同様の臨床病期の症例でガイドライン治療では侵襲が大きすぎると思われる症例に関して、十分なInformed Consentのもとに相対適応的なEMR/ESDを提示し、症例を集積して予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

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 飯塚 敏郎 虎の門病院 消化器科 医員

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、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行した後に化学放射線療法を追加するという新しい治療方法確立のため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に参加した。本研究は、臨床的に診断が難しいT1a-MMからT1b-SM2までの深達度と考えられた病変に対する内視鏡治療と、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多施設でおこなう共同研究である。現在、分担研究として、4例を登録している。

A. 研究目的

本研究では、これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層に浸潤する食道がんに対し、低侵襲治療としてESDを施行した後に、化学放射線療法を追加するといった新しい治療方法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、通常内視鏡、拡大内視鏡、EUSを用いて的確症例かどうかを絞り込み登録する。ESDは、実施術者として許可を受けた術者が施行する。切除検体における組織学的検索の結果を踏まえ、①pM3以浅かつ脈管侵襲陰性かつ断端陰性の場合には経過観察をおこなう。②a) 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、以下の予防的放射線療法を施行する。

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 (5days/week)

- ③ 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、以下の根治的放射線療法を施行する。

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)

(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)承認を得て患者登録を行う。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

当院を受診または紹介された食道癌を有する方は、まず当院で通常内視鏡に加え、拡大内視鏡、EUSをおこない深達度診断をおこなう。また臨床的に本研究的確病変と考えられる症例にはCTやエコー、必要に応じPET-CTを追加しながらリンパ節転移の有無を評価し、最終的な適格症例の有無を判定する。病態について外科・内科の医師の説明を外来で受け、本試験への登録適格例がある場合、該当する臨床試験に関しても十分に説明を行い、同意の有無を決定してもらう。このような流れで、本年4例の症例を登録することができた。

D. 考察

食道癌を有する方の治療希望の多くは、根治性のある低侵襲治療である。したがって本研究に症例を多く登録し早期に結果を明示することで、より多くの方に化学的根拠を持って有益な治療方針を明示することができるようになる。また、高齢などにより本試験登録適応外症例と判断された方にも、臨床的に同様な治療方針を明示し、QOLを可能な限り維持し、高い根治性を追求した治療を提示することができるようになる。

E. 結論

本臨床試験の結果を可能な限り早期に明示できるよう、当施設からも4例登録することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) T Iizuka, D Kikuchi, S Hoteya, N Yahagi Safety and feasibility of endoscopic submucosal dissection for meso and hypopharyngeal cancer. UEGW 2009 Nov.
- 2) 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.
- 3) 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)
- 4) 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)

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

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 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部 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69例のうち、放射線治療を施行した症例は36例であった（その他の33例は規定に基づき経過観察、あるいはプロトコル中止などの理由で放射線

治療未施行）。放射線治療のQAを施行できた31例のうち29例でプロトコル遵守、2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、症例集積促進のため年度を追うごとに参加施設を増加させている。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ている。このように新規参加施設からの登録が増えているにもかかわらず、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

放射線治療のプロトコー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) 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 39(1):37-42.
- 2) Onozawa M, Nihei K, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Radiother Oncol 2009, 92(2):266-269.

2. 学会発表

- 1) 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（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―」 平成21年6月25日

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 西崎 朗 兵庫県立がんセンター 消化器内科 部長

研究要旨

食道表在癌に対する内視鏡的切除後の追加放射線化学療法の妥当性を検証した。内視鏡的治療および追加放射線化学療法による非外科的治療は食道表在癌の局所制御に有用と考えられた。

A. 研究目的

食道表在癌pM3、pSM1-2症例に対する内視鏡的切除後の追加放射線化学療法に関する有効性の検討

B. 研究方法

2002年6月から2009年4月まで当科において内視鏡的切除後pM3、pSM1-2食道表在癌であることが判明した症例に放射線化学療法を追加した臨床的に追加治療の有効性と安全性を検証した。

（倫理面への配慮）

内視鏡的粘膜切除術および放射線化学療法の合併症を説明し文章での同意を得た。外科治療など他の選択肢も説明した。

C. 研究結果

対象は深達度pM3/pSM1/pSM2=5/4/1の10例。平均年齢61.6歳(46~72歳)、男性/女性=9/1、脈管浸襲は陰性/陽性=4/6であった。観察期間中央値：34.5ヶ月(5~77ヶ月)で9例無再発、1例肝、腹腔内リンパ節再発であった。grade3の有害事象は白血球減少3例、食道炎3例、放射線性心膜炎1例、食思不振1例であった。

D. 考察

内視鏡的切除後の追加放射線化学療法は、侵襲が少なく、局所再発、所属リンパ節転移

の制御には有用と考えられたが、遠隔転移の制御は困難と考えられ、重篤な晩期毒性も認めるため、さらに多数例での検討が必要である。

E. 結論

内視鏡的粘膜切除および追加放射線化学療法は食道表在癌のひとつの治療戦略となりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 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の検討；第47回日本がん治療学会一般演題 2009年9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 小林 望 栃木県立がんセンター 画像診断部 医長

研究要旨

早期胃癌内視鏡治療症例における、異時性胃癌の臨床病理学的特徴を検討した。初回治療時の同時性病変の有無がその後の異時性胃癌の発生と関連しており、そういった症例では慎重な経過観察が必要と思われた。また、初回治療病変をガイドライン内病変と適応拡大病変に分けて比較したが、その後の異時性胃癌の頻度に差はなかった。

A. 研究目的

早期胃癌内視鏡治療症例における、異時性胃癌の臨床病理学的特徴を明らかにする。

ライン病変と適応拡大病変に分けて検討したが、異時性癌の発生頻度に差はなかった。

B. 研究方法

1998年1月から2007年12月までに当院で内視鏡治療を行った症例のうち、初発例で、1年以上の経過観察が可能であった240例を対象とした。異時性癌の定義は、初回病変治療後1年以上経過してから発見されたものとした。

（倫理面への配慮）

データベースを用いた研究であり、被験者が特定できないよう十分に配慮して行った。

C. 研究結果

観察期間の中央値は40ヶ月であり、異時性胃癌は28例（11.6%）でみられた。累積発生率は、3年で9.0%、5年で16.9%であった。異時性癌が発見された症例とそうでない症例の初発病変を比較したところ、性別、年齢、腫瘍径、肉眼型、組織型、深達度、脈管侵襲に関しては差を認めなかったが、異時性癌症例では、同時性多発胃癌が有意に多く発見されていた。また、根治切除の判定基準によって、ガイド

D. 考察

早期胃癌内視鏡治療後には、一定の比較的高い頻度で異時性癌が発生する。それらを予測する因子を検討した結果、初回治療時の同時性病変の有無が有意な因子として抽出された。また、近年適応を拡大した治療判定基準に従って、2cmを超える大きな病変や潰瘍瘢痕を合併した病変に対しても内視鏡治療が行われているが、それらの病変を有する患者と従来までの治療基準に当てはまる患者を比較検討しても、その後の異時性病変の発生に差はみられなかった。これらの結果から、初回病変の臨床病理学的特徴はその後の異時性癌の発生頻度に影響せず、経過観察は従来からのガイドライン病変と同様でよいことが示唆された。しかし、初回治療時に多発病変を有する患者ではその後の異時性癌の発生頻度が高いことが明らかとなり、こういった対象に対しては、慎重な経過観察が必要であると思われた。

E. 結論

早期胃癌内視鏡治療後には異時性胃癌の発生を一定の割合で認め、初回治療時の同時性病変の存在がその危険因子と考えられた。

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に関する研究
目指した質の高い治療法の開発

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

当院における食道がんの根治的放射線療法症例を後ろ向きに検討した結果、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

当院で根治的放射線療法をうけた食道がん症例を照射線量別に従来法の60Gy群とRTOGレジメンの50.4Gyに分類し、生存率・有害事象のデータ解析をした。

B. 研究方法

根治照射が可能な胸部食道がんに対して、当院では1995年から60Gyの放射線治療を行っている。

2003年からは晩期毒性の軽減と救済手術の安全性を考慮して50.4Gyの放射線治療を開始した。シスプラチンと5FUの同時併用放射線治療を行った胸部食道がんの患者88例を対象としたretrospectiveな検討を行った。

（倫理面への配慮）

日常臨床で行われている治療の成績を後ろ向きに検討する研究であり、自施設の倫理委員会の承認を得ている。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

患者背景

男女比、年齢中央値、病理組織、PSは両群

に有意差を認めなかった。

T因子：T1/T2/T3/T4=4/4/9/20(37例:60Gy群),
6/15/19/11(51例:50.4Gy群)。

病期：Stage I/II/III/IVA=4/7/15/11(37例:60Gy群),
5/12/14/20(51例:50.4Gy群)。

T因子では60Gy群に若干T4が多い傾向が見られたが、Stage別ではむしろ50.4Gy群にIVAの進行症例が多く見られた。生存期間中央値は60Gy群が276日、50.4Gy群が459日であった。

晩期有害事象は60Gy群において両側胸水2例（治療開始より148日と226日）、心嚢液1例（1787日）に認めた。50.4Gy群は観察期間が短い、現在まで晩期有害事象を認めていない。

50.4Gy群は51例中9例に救済手術が実施され、重篤な合併症は認められなかった。救済手術を受けた患者の生存期間中央値は620日であり、救済手術ができた症例の予後は良好であった。

D. 考察

RTOG94-05研究において、64.8Gyの高線量群と50.4Gyの標準線量群の間に有意差は認められず、米国ではシスプラチン+5FU+50.4Gyが標準治療とされている（RTOGレジメン）。本邦においては以前より60Gy照射が標準治療とされてきたが、晩期有害事象は無視できな

いレベルで発生している。

今回のretrospectiveな検討でも、60Gy照射の優位性は認められず、50.4Gy照射+適切な化学療法で標準治療と同等あるいは以上の良好な成績が得られると考えられた。

日本の標準治療を見直す時期にきていると考えられた。

E. 結論

60Gy照射の優位性は認められず、今後も50.4Gy照射を続け、さらに症例・実績を重ねたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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総線量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
- 3) 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
- 4) 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

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 天貝 賢二 茨城県立中病院・茨城県地域がんセンター 消化器内科 部長

研究要旨

早期胃がんに対する内視鏡治療（EMR/ESD）の治療成績・合併症について検討した。

A. 研究目的

早期胃癌に対するESDは2006年4月からは保険適応適応となり多数の施設で導入されている。当院にて2006年4月以降に行われた胃ESD・EMR症例を対象に後ろ向きに検討を行った。

B. 研究方法

当科で2006年4月から2009年12月までに施行した胃ESD・EMR症例について1群：69歳以下、2群：70歳以上79歳以下、3群：80歳以上の年齢別に、治療成績、合併症について検討を行った。早期胃癌の治療対象は原則として胃癌内視鏡治療ガイドライン内病変、もしくは適応拡大病変の範疇にあたりと診断した病変を対象とした。また癌との鑑別が必要と考えられた腺腫についても適応とした。

（倫理面への配慮）

治療にあたっては文書を用いて十分に説明を行い、書面にて同意を得た。また、当院の臨床研究委員会に臨床研究許可願いを提出し、承認された。

C. 研究結果

1群53例、早期胃癌45例（ESD42例：断端陽性6例、穿孔4例、出血3例、EMR3例：断端陽性、穿孔、出血なし）、腺腫13例（ESD8例：断端陽性3例、EMR5例：断端陽性1例）、2群78例、早期胃癌70例（ESD67例：断端陽性12例、穿孔4例、出血1例、EMR3例：断端陽性、穿孔、出血なし）、腺腫8例（ESD6例、EMR1例、いずれも断端陽性、穿孔、出血例なし）、3群38例、早期胃癌36例（ESD31例：断端陽性10例、穿孔

2例、出血例なし、EMR5例：断端陽性3例、穿孔1例、出血例なし）、腺腫2例（いずれもESD：断端陽性、穿孔、出血例なし）。穿孔については全例クリッピングにて保存的に加療。合併症については1群13.2%、2群7.1%、3群7.8%であり、循環・呼吸状態の悪化による処置中断はなかった。

D. 考察

断端陽性率、穿孔率に対する改善が必要と考えられた。高齢者に有意な合併症は見られなかったが、処置時間の短縮のためEMRを選択する率が高く、断端陽性率が高くなった要因とも考えられた。

E. 結論

高齢者に非治癒切除例が多いが、胃癌以外での死亡も多く、ESD適応については合併症も含め慎重に検討する必要がある。

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 小西 一男 昭和大学医学部 内科学講座消化器内科学部門 講師

研究要旨

最近の治療法の進歩に伴い従来内視鏡治療の適応外だった病変についても内視鏡治療の対象となりうる可能性がある。食道癌における内視鏡治療との適応拡大を目的とし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)と化学療法放射線併用治療の有効性に関する第II相臨床試験Japan Clinical Oncology Group (JCOG)0508を進行中である。

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急務である。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治療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、「pM3以浅かつ脈管浸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かつ脈管浸襲陽性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、「pM3以浅かつ脈管浸襲陽性かつ断端陰性」あるいは「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6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で開催し、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

本施設では、倫理委員会承認後平成19年度12月から予定登録症例数3例として症例登録を開始している。平成22年3月時点での適格患者3人に対してリクルートを行い、2人が本試験にエントリーし登録症例数は4症例である。本年度は2回の本研究班会議に参加し、試験の進行状況などのレビューを行い、他施設との内視鏡診断、治療法のばらつきをなくし、施設間差を少なくすることができた。

D. 考察

本研究の対象となる表在食道癌におけるリンパ節転移割合は、「pM3以浅かつ脈管浸襲陽性かつ断端陰性」症例で12%、「pSM1-2かつ断端陰性」症例でpSM1:8-27%、pSM2:22-36%と報告されている。しかし、近年治療前深達度M3症例に対する内視鏡治療例が増えてきており、実際のリンパ節転移率は上記の数字より低いことが予想される。このことは、従来これらの症例に対する標準治療が海況回復にて局所(食道)切除とリンパ節転移郭清を行う手術が行われてきた。しかし、実際には70-80%の患者は不要である過大な手術となる。本試験により対象病変に対してより少ない侵襲で局所+リンパ節郭清に相当する治療の開発を目指す。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、放射線化学療法を組み合わせることでより有効な治療を開発できる余地は十分にあると思われる。以上より本治療法の有用性と安全性を科学的に評価することはこの分野の今後の治療を進歩させていく上でも重要と考える。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。本施設でも関連施設から適格症例を紹介してもらいなどさらなる登録症例の増加を進めていきたい。

E. 結論

これまで外科手術が標準治療であった食道癌症例に対して内視鏡治療と放射線化学療法を組み合わせた治療戦略の有効性と安全性を検証するため多施設共同臨床試験(JCOG0508)を行っている。この研究の成果は、食道表在癌における新しい治療戦略を確立させるためにも極めて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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;44:173-9.
- 2) 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.

2. 学会発表

- 1) 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.

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

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 梅垣 英次 大阪医科大学附属病院 第二内科 診療准教授

研究要旨

粘膜下層への浸潤（SM1-2）が疑われる臨床病期I 期（T1N0M0）食道扁平上皮癌に対してEndoscopic Mucosal Resection(EMR) と化学放射線療法を組み合わせた非外科的治療の有効性と安全性に関する第Ⅱ相試験を行い評価し、さらに安全で有効性の高い内視鏡治療をめざして、内視鏡機器の開発やその方法を臨床的に研究した。第Ⅱ相試験は症例の蓄積および経過観察中である。また安全で有効性の高い内視鏡治療をめざして、ESDに用いる内視鏡先端フードを開発し、その有用性については検討中である。

A. 研究目的

粘膜下層への浸潤（SM1-2）が疑われる臨床病期I 期（T1N0M0）食道扁平上皮癌は約20-30%のリンパ節転移率を認めるが、逆に言えば70-80%の症例は局所の内視鏡治療のみで根治に至る。そこで粘膜下層への浸潤（SM1-2）が疑われる臨床病期I 期（T1N0M0）食道扁平上皮癌に対してEndoscopic Mucosal Resection(EMR) と化学放射線療法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。さらに、安全で有効性の高い内視鏡治療をめざして、内視鏡機器の開発やその方法を臨床的に研究する。

B. 研究方法

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相試験ではEndoscopic Submucosal Dissection(ESD)による内視鏡的粘膜切除術を施行し、化学放射線療法は症例に応じて予防的放射線療法または根治的放射線療法の何れかを施行した。同時に安全で有効性の高い内視鏡治療をめざして、内視鏡先端フードを用いたESDを開発する。

（倫理面への配慮）

安全性の確保については有害事象の報告として「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課）、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号）にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行う。また、不測の事態に到った場合成し得る最善の対処を行う。

C. 研究結果

JCOG0508のプロトコールに則り、多施設共同研究として粘膜下層浸潤臨床病期（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相試験に参加し、現在症例数を蓄積中である。また安全で有効性

の高い内視鏡治療をめざして、ESDに用いる内視鏡先端フードを開発し、その有用性について研究中である。

視鏡学会近畿地方会(シンポジウム2)
2009年9月

D. 考察

粘膜下層浸潤臨床病期(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相試験においてEMR と化学放射線療法を組み合わせた非外科的治療の有効性と安全性が証明されれば、これまで標準治療として行ってきた食道癌に対するover treatment が是正され、国民のQOLを高める結果に至ると考える。さらに、高い治癒切除率が期待できるESDの内視鏡治療としての安全性が確立されれば、国民に対するメリットも多大である。

E. 結論

粘膜下層浸潤臨床病期(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相試験においては、その結果が待たれるところである。またESD時の内視鏡先端フードの開発は、安全で有効性の高い内視鏡治療に結びつくと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

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 加藤 誠之 岩手県立中央病院 がん化学療法科 科長

研究要旨

食道癌は、早期の内視鏡診断が可能で、内視鏡的治療の良い適応であるが、発症年齢が比較的高いことから、侵襲の少ない治療法の確立が期待されている。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層切除に放射線化学療法を追加することによって、根治性の向上が得られるか検証する。

B. 研究方法

臨床試験計画書に則って、内視鏡治療を先行し、内視鏡治療のみで根治性が低いと判断された症例に対し、放射線化学療法を追加する。

（倫理面への配慮）

適格性を遵守し、インフォームドコンセントを適切に行うことで、被験者の倫理面での不利益は無いものと考えられる。

C. 研究結果

当院で、4922件の上部消化管内視鏡検査を施行したが、適格例がなかった。

D. 考察

他の適格性を満たしても、年齢が高齢で妥当でない症例があるように思われた。適格基準により現実性を加味する必要があると思われる。

E. 結論

プロトコールに改正が行われたので、それに沿った症例登録と臨床試験の速やかな完了に努力したい。

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表