

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**

放射線治療・放射線化学療法後の再発食道癌に対する救済治療が問題となる。再発食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術の効果を検討した。表在再発病変に対する内視鏡治療は可能であり、完全切除割合も高かった。偶発症は狭窄を認めるものの出血穿孔を認めず安全に治療が可能であった。脈管侵襲・深部浸潤がなければ表在再発食道癌に対する内視鏡的治療の有用性が示唆された。

**A. 研究目的**

近年、食道癌に対し放射線治療、放射線化学療法（RT/CRT）が行われるようになり、手術困難例や拒否例に対する一つの治療選択となっている。RT/CRT治療後の遺残再発・異時性多発がんが問題となっているが、内視鏡治療の効果や安全性をふくめ救済治療は充分確立しているといいがたい。今回、RT・CRTが行われた後、照射野内に遺残再発・異時性多発した病変に対する内視鏡的治療(endoscopic resection:ER(EMRとESDを含む))の妥当性につき、自験例を検討した。

**B. 研究方法**

対象は放射線(RT)ないし放射線化学療法(CRT)を受けた11名(M:F=10:1、年齢中央値63歳、病期 I:II:III:IV=7:2:1:1、治療前推定深達度 m1-m2:m3-sm1:sm2-3:mp=1:2:4:4、治療法 RT:CRT=5:6、照射量 50-59:60-69:70=2:8:1(中央値60G)、治療効果 CR:IR/SD=7:4)。ER前には、原則的に、CT・EUSを行い病変が臨床的に限局期かつ表層病変でありER可能であることを確認した。(具体的には20mm程度sm2までで

遠隔転移を認めないものを対象とした。)これら対象例の安全性と効果を後ろ向きに検討した。

**(倫理面への配慮)**

全例文書にて同意の上、ERを施行した。

**C. 研究結果**

一括切除:分割切除=7:4(一括切除率63%)、完全切除:不完全切除=8:3(完全切除率73%)、全例で深部断端陰性であったが、2例脈管侵襲陽性例があった。側方断端陽性例は追加ER施行した。偶発症;狭窄3例(内1例難治性)、出血穿孔なし。経過観察期間 3ヶ月-9年7ヶ月(中央値2年4ヶ月)。観察期間中の局所制御 11例/11例(100%)と良好であった。予後CR6例、異時多発2例、遠隔転移2例、他癌死2例であった。

**D. 考察**

ERが可能となった症例は、RT/CRT治療により縮小傾向を認めた症例であった。過半数は放射線治療後1年以内にER可能病変として認識されたが、5年以上経過した症例もあった。ERの成績は完全切除率73%(8/11)、局所制御率100%(11/11)と良好であった。ERの主たる偶発症は狭窄であったが、出血・穿孔を認めず比較的安全であった。

## E. 結論

ERはRT・CRT後の遺残再発例に対する救済治療のひとつとなる可能性が示唆された。適応症例の早期発見やERの適格性診断のための内視鏡診断法の確立が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 西崎 朗、山本 佳宣、櫛田 早絵子；  
放射線治療後遺残・再発食道がんに対する内視鏡的粘膜切除症例の検討、第64回日本食道学会（久留米）
- 2) 山本 佳宣、西崎 朗 ほか；ESD癒痕狭窄予防に対するステロイド全身投与の可能性、第80回日本消化器内視鏡学会総会（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

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

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンスの確立に関する研究

研究分担者 滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 副医長

**研究要旨**

① 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）の安全性と有効性を評価することである。平成 22 年度は研究計画書の最終的なディスカッションを行なった。プロトコール承認にともない、10 月 1 日より PhaseI パートの試験登録開始となった。現在までにレベル 1、レベル 2 の登録ならびに評価を終了し、3 月 18 日にレベル 3 へと移行している。② また、当院における CRT 後遺残再発症例に対する内視鏡治療の妥当性についても検討をおこなった。少数例の検討ではあるが、食道癌 CRT 後遺残再発例に対する内視鏡治療は安全かつ有用な手技である可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

① 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）を用いた新しい光線力学療法（PDT）の食道癌化学療法（CRT）または放射線療法（RT）後局所遺残再発例の救済治療へ応用するため、食道におけるレーザー照射量の推奨量を決定し、その安全性を評価することを目的とした。

② 食道癌に対する CRT は有用な治療であるが、治療後の局所遺残・再発が少なくなく、再発例に対する治療戦略はまだ確立されていない。局所遺残再発例に対する salvage 手術は有用であるが、手術関連死亡は 12%と高い。当院における食道癌 CRT 後の局所遺残再発病変に対する内視鏡治療成績を検討し、その妥当性を評価することを目的とした。

**B. 研究方法**

① 多施設共同の第 I 相試験

本試験では、レザフィリンの投与法は、肺がん で承認されている用法用量と同じ 40mg/m<sup>2</sup> で固定し、レーザー照射量のみ安全性を確認しながら増量するデザインとした。Primary endpoint は、各照射量レベルでの用量制限毒性（DLT: Dose Limiting Toxicity）の発生割合とし、Secondary endpoint は、有害事象発生割合、原発巣の CR 割合とする。

**（倫理面への配慮）**

①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」に従って研究計画書を作成し、プロトコール審査委員会（IRB）の承認が得られた施設からのみ順次登録可能とする。全ての患者について事前に十分な説明と理解に基づく自発的な同意を本人より文章で得る。データに関しては、研究責任者、担当医師、協力者は症例登録票および症例報告書等を提出する際には、被験者識別コードを用い、医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号

号など)は記載しない。被験者識別コードとしてカルテ番号を用いる場合は、各医療機関の規定に従って、適切な方法を用いる。

② 2005年3月から2010年2月の期間に食道ESDを施行した209例232病変のうち、CRT後の局所遺残再発例7症例9病変を対象とし、治療成績、偶発症、予後について遡及的に検討した。Salvage ESDの適応は、上部消化管内視鏡検査で明らかなSM深部浸潤所見がなく、CT検査でもリンパ節や他臓器への転移を認めないものとした。IT ナイフ 2°を主デバイスとして使用し、局注液にはグリセオール®又はヒアルロン酸ナトリウムを使用した。

### C. 研究結果

① 本試験の研究計画書作成における最終的なディスカッションを行なった。プロトコル承認にともない、10月1日よりPhaseIパートの試験登録開始となった。現在までにレベル1、レベル2の登録ならびに評価を終了し、3月18日にレベル3へと移行している。当院においても適格症例があれば順次登録予定である。

② 年齢中央値は71歳(60-76歳)、全例が男性であり、CRT前のT-Stageは、T1/T2/T3/T4: 2/1/3/1、CRT開始日から再発確認日までの期間中央値は18ヶ月(11-36ヶ月)であった。Salvage ESDの一括切除率は100%(9/9)、切除時間中央値は39分(15-135分)、切除標本長径中央値は30mm(15-54mm)であった。切除標本上に癌が認められなかった1例を除いた8病変において、深達度はm1/m2/m3/sm1/sm2: 2/1/4/0/1であり、側方断端陽性2例と垂直断端陽性1例を認めた。対象症例において穿孔や輸血を要する出血、その他重篤な偶発症は認められなかった。深達度sm2の症例は垂直断端陽性であったため、追加外科切除を施行した。観察期間中央値は5カ月(1-42ヶ月)と短い、局所再発例や原病死は認めていない。

### D. 考察

- ①: 試験登録中のため特になし
- ②: 食道癌 CRT 後、局所遺残再発病変に対する salvage ESD は、全例で一括切除が可能で重篤な偶発症は認められなかった。

### E. 結論

- ①: 試験登録中のため特になし
- ②: 少数例の検討ではあるが、食道癌 CRT 後遺残再発例に対する内視鏡治療は安全かつ有用な手技である可能性が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

- 1) 黄勇 澤、田中 雅樹、滝沢 耕平、角嶋直美、松林 宏行、山口 裕一郎、小野 裕之 食道癌化学放射線治療後局所遺残再発病変に対するsalvage ESDの治療成績 第64回日本食道学会学術集会 一般演題 2010年9月
- 2) 滝沢 耕平、武藤 学、三梨 桂子、二瓶圭二、陳 勁松、石原 立、奥野 達哉、朴 成和、福田 治彦 Stage I 食道癌に対するEMR+CRTの第II相試験 第64回日本食道学会学術集会 シンポジウム 2010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

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

臨床試験統計家および費用便益研究に関する研究

研究分担者 石川 秀樹 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 特任教授

**研究要旨**

早期食道癌患者の背景粘膜のヨード染色像を複数の内視鏡専門医に提示することにより、ヨード不染帯の程度の判定について、検者内、検者間変動を調査し、客観的指標として利用できるか否かを把握するシステムを作成した。

食道癌の専門家および非専門家それぞれ3人以上を判定医とし、多施設で収集された早期食道癌 330 症例の背粘膜のヨード染色内視鏡像をウェブ上で2回、無作為に提示し判定するシステムを作成した。

今後、判定医内、及び判定医間での変動係数を計算し、変動の大きな症例について、その特徴について考察を行う予定である。

**A. 研究目的**

食道癌のリスクを評価する指標の一つとして広く認められているものに、内視鏡検査下にヨード色素溶液を食道へ散布した際に認められるヨード不染帯の程度がある。このヨード不染帯は食道癌診療では不可欠な所見であるが、その判定には内視鏡検査医の主観が関わる可能性がある。

そこで、早期食道癌患者の背景粘膜のヨード染色像を複数の内視鏡専門医に提示し、ヨード不染帯の程度の判定について、検者内、検者間変動を調査し、客観的指標として利用できるか否かを検討する。

**B. 研究方法**

(1) 多施設で収集された早期食道癌 330 症例の背粘膜のヨード染色内視鏡像を3枚以上入手する。

(2) 写真を撮影した検査医は、ヨード不染帯の程度を下記の3群に分類する。

A群：あきらかなヨード不染帯なし。

B群：A群にもC群にも属さないもの。

C群：背景食道粘膜のヨード不染帯の程度をもっともよく反映する画面においてヨード不染帯が10個以上存在するもの。

(1) 検査医が判定した各群の頻度を調整因子として、330 症例の写真の提示順を、乱数表により無作為に2種類作成する。

(2) 食道癌の専門家および非専門家それぞれ3人以上を判定医とし、それぞれにパスワードとIDをあてがい、ホームページ上で、330 症例のヨード染色内視鏡写真像を上記の提示順に閲覧、A群、B群、C群をウェブ上で判定する。

(3) 1回目の判定後、一定期間後に、2つめの提示順に従いウェブ上で再度、判定する。

(4) 得られた判定結果について、判定医内、及び判定医間での変動係数を計算する。

- (5) 変動の大きな症例について、その特徴について考察を行う。

#### (倫理面への配慮)

- (1) 用いた症例には文書で研究内容を説明し、文書での同意確認を得る。写真はすべて匿名化され、各施設から外部に出ることはなく、ホームページ上の内視鏡写真も外部者は閲覧できないように作成する。
- (2) 試験内容については、参加各施設で設置された倫理委員会の承認を得る。
- (3) 厚労省や文科省、関係各省が示す関係ガイドラインなどを遵守する。

#### C. 研究結果

- (1) 各施設から匿名化された背景粘膜写真はすべてデジタルデータとして入手を完了した。
- (2) 提示順に関しては、エクセルを用いて、提示時期を3つにブロック化したうえで、2種類のランダムに提示できる順を設定した。
- (3) 写真はなるべく同一条件で提示できるように画像密度を整え、様々なパーソナルコンピューターで閲覧可能になるように調整した。
- (4) ウェブ上での閲覧システムは2011年5月末には完成の予定である。システム完成後、判定による判定を開始、解析ができる予定である。

#### D. 考察

食道癌のリスクを評価するために極めて重要な食道背景粘膜のヨード不染帯の程度が客観的に判定できることを示すことができれば、今後の食道癌対策に極めて有用であると考えられる。

#### E. 結論

ヨード不染帯の程度に関して、検者内、検者間変動を把握するウェブ上食道ヨード染色内視鏡像判定システムを開発した。2011年度中には研究成果がまとまる予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ishikawa H., Matsumoto S., Ohashi Y., Imaoka A., Setoyama H., Umesaki Y., Tanaka R., Otani T., :Beneficial Effects of Probiotic Bifidobacterium and Galacto-oligosaccharide in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Study. Digestion, in-press
- 2) Wang J, Zhao Y, Jiang J, Gajalakshmi V, Kuriki K, Nakamura S, Akasaka S, Ishikawa H, Suzuki S, Nagaya T, Tokudome S. :Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population. Cancer Epidemiol. 2010 Aug 3. [Epub ahead of print]
- 3) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Satoru Nonaka, Tai Omori, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Hitoshi Sugiura, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, and 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. Journal of Clinical Oncology 28(9) : 1566-1572, 2010.

##### 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
武藤 学	1、消化管癌を疑う場合の診断アルゴリズム 2) 食道癌	武藤 学	見逃し、誤りを防ぐ！ 消化管癌画像診断アトラス	羊土社	東京	2010	16-19

### 雑誌：(外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Manabu Muto</u> , <u>Hironaga Satake</u> , <u>Tomonori Yano</u> , et al.	Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer.	Gastrointest Endosc			In press
<u>Manabu Muto</u> , <u>Hirokazu Higuchi</u> , et al.	Difference of image enhancement in image-enhanced endoscopy: Narrow band imaging (NBI) vs. Flexible spectral imaging color enhancement (FICE).	J Gastroenterol			In press
<u>Tomonori Yano</u> , <u>Manabu Muto</u> , et al.	Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Endoscopy			In press
<u>Manabu Muto</u> , <u>Shuko Morita</u> , et al.	Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus. Tec Gastrointest.	Endosc			In press
<u>Chia-Hung Tu</u> , <u>Manabu Muto</u> ,	Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Dis Esophagus	24(4)	274-278	2011
<u>Manabu Muto</u> , <u>Keiko Minashi</u> , <u>Tomonori Yano</u> , <u>Yutaka Saito</u> , <u>Hideki Ishikawa</u> , et al.	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
<u>Tomomasa Hayashi</u> , <u>Manabu Muto</u> , et al.	Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis.	Jpn J Clin Oncol	40(6)	537-541	2010



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Satoshi Fujii, Mnabu Yamazaki, <u>Mmanabu Muto</u> , et al.	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
Chikatoshi katada, Satoshi tanabe, <u>Mmanabu Muto</u> , et al.	Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma.	Endoscopy	42(3)	185-190	2010
Yasuzoe Ezo, <u>Manabu Muto</u> , <u>Tomonori Yano</u> , et al.	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
Ishihara R, <u>Iishi H</u> et al.	Significance of each narrow-band imaging finding in diagnosing squamous mucosal high-grade neoplasia of the esophagus.	J Gastroenterol Hepatol	25(8)	1410-1415	2010
Ishihara R, <u>Iishi H</u> 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	23(6)	480-486	2010
Ishihara R, Yamamoto S, <u>Iishi H</u> 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
<u>Ishikawa H</u> , Matsumoto S., et al.	Beneficial Effects of Probiotic Bifidobacterium and Galacto-oligosaccharide in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Study.	Digestion	84(2)	128-133	2011
Wang J, Zhao Y, <u>Ishikawa H</u> , et al.	Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population.	Cancer Epidemiol	Epub		2010

雑誌：(日本語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

