

Kajiwara T, Nishina T, Hyodo I, Moriwaki T, Endo S, <u>Nasu J</u> , Hori S, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M	High orotate phosphoribosyltransferase gene expression predicts complete response to chemoradiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus	Oncology	76 (5)	342-349	2009
<u>那須淳一郎</u> 、森田晴子、井上美穂、田所かおり、大住省三、久保義郎、青儀健二郎、谷水正人	一般ウェブ閲覧者および医師の家族歴聴取に関する意識調査	家族性腫瘍	9 (1)	17-23	2009
<u>那須淳一郎</u>	高齢者の消化器がんの治療	腫瘍内科	3 (5)	530-534	2009
Koizumi W, <u>Takiuchi H</u> , Yamada Y, Boku N, Fuse N, Muro K, Komatsu Y, Tsuburaya A	Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study)	Annals of Oncology		Epub ahead of print	2009
Hiroya Takiuchi	Combination therapy with S-1 and irinotecan (CPT-11) for advanced or recurrent gastric cancer	Gastoric Cancer	12 (1)	55-59	2009
瀧内比呂也	2008 大腸癌化学療法の特ピック～抗 EGFR 抗体～	大阪医科大学雑誌	68 (1)	52-53	2009
瀧内比呂也	胃癌における Second-Line 化学療法・分子標的治療の進歩	癌と化学療法	36 (5)	717-720	2009
後藤昌弘、 <u>瀧内比呂也</u>	胃がんの治療各論	Oncology Nursing	3 (2)	1-4	2009
瀧内比呂也	切徐不能進行・再発大腸がんに対する化学療法の今	Mebio	26 (10)	40-46	2009
吉田元樹、 <u>瀧内比呂也</u>	切徐不能進行・再発大腸癌の化学療法	外科治療	101 (4)	487-502	2009
瀧内比呂也	7日間でわかる！胃がんの治療とケア完全マスター ～化学療法	消化器外科 NURSING	14 (11)	55-60	2009
瀧内比呂也	転移性大腸癌に対する“私”の治療－1st, 2nd, 3rd line 治療	INTESTINE	13 (6)	593-597	2009

瀧内比呂也	大腸癌に対する補助化学療法 の現状－欧米とわが国に おける現状	癌と化学療法	36 (11)	1826- 1828	2009
Koizumi W, Akiya T, Sato A, <u>Yamaguchi K</u> , Sakuyama T, Nakayama N, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Sekikawa T; Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG GI Group)	Second-line chemotherapy with biweekly paclitaxel after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a report from the gastrointestinal oncology group of the Tokyo cooperative oncology group, TCOG GC-0501 trial	Jpn J Clin Oncol	39 (11)	713-719	2009
Koizumi W, Akiya T, Sato A, Sakuyama T, Sasaki E, Tomidokoro T, Hamada T, Fujimori M, Kikuchi Y, Shimada K, Mine T, <u>Yamaguchi K</u> , Sasaki T, Kurihara M	Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study	Cancer Chemother Pharmacol		Epub ahead of print	2009
Koizumi W, Boku N, <u>Yamaguchi K</u> , Miyata Y, Sawaki A, Kato T, Toh Y, Hyodo I, Nishina T, Furuhata T, Miyashita K, Okada Y	Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer	Ann Oncol		Epub ahead of print	2009
Asaka SI, Arai Y, Nishimura Y, <u>Yamaguchi K</u> , Ishikubo T, Yatsuoka T, Tanaka Y, Akagi K	Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B	Carcinogenesis	30 (3)	494-499	2009
Watanabe T, Tsuge H, Imagawa T, Kise D, Hirano K, Beppu M, Takahashi A, <u>Yamaguchi K</u> , Fujiki H, Suganuma M	Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor-alpha inducing protein: a carcinogenic factor of Helicobacter pylori	J Cancer Res Clin Oncol		Epub ahead of print	2010
Kuwahara A, Yamamori M, Nishiguchi K, <u>Okuno T</u> , Chayahara N, Miki I,	Replacement of cisplatin with nedaplatin in a definitive 5-fluorouracil/	Int. J. Med. Sci	6 (6)	305-311	2009

Tamura T, Inokuma T, Takemoto Y, Nakamura T, Kataoka K, Sakaeda T.	cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma				
桑原晶子, 山森元博, 中村 任, 西口工司, 奥野達哉, 茶屋原菜穂子, 三木生也, 田村孝雄, 平井みどり, 片岡和二郎, 柴田敏之	食道がん化学放射線療法における5-フルオロウラシル血漿中濃度と副作用とのとの相関	TDM 研究	26 (1)	7-13	2009
奥野達哉	大腸がんを用いられる分子標的治療薬	臨床腫瘍プラクティス	5 (4)	335-343	2009
K Amagai, R Matsumoto, M Oozek, S Fujieda, M Araki, M Goto	S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer	European Journal of Cancer	7	384	2009
大関瑞治, 天貝賢二, 荒木眞裕, 五頭三秀	当院での進行・再発大腸癌に対するペバシズマブを併用した化学療法の検討	日本消化器病学会雑誌	106	A843	2009
Miyakawa K, Tarao K, Ohshige K, Morinaga S, Ohkawa S, Okamoto N, Shibuya A, Adachi S, Miura Y, Fujiyama S, Miyase S, Tomita K	High serum alanine aminotransferase levels for the first three successive years can predict very high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with Child Stage A HCV-associated liver cirrhosis	Scand J Gastroentero	44	1340-1348	2009
Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, Nagase M, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Yamaguchi T, Sato T	A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer	Cancer Chemother Pharmacol	65	113-120	2009
Ueno M, Niwa T, Ohkawa S, Amano A, Masaki T, Miyakawa K, Yoshida T	The usefulness of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in advanced pancreatic cancer	Pancreas	38 (6)	644-648	2009

Matsumoto K, <u>Sawaki A</u> , et al	Ruptured pseudoaneurysm of the splenic artery complicating endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for pancreatic cancer	Endoscopy	42	27-8	2010
Takayama R, <u>Sawaki A</u> , et al	Serum tumor antigen REG4 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma	J Gastroenterol	45	52-59	2010
<u>Sawaki A</u> , et al	Clinical impact of radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer	J Gastroenterol	44	1209-14	2009
Matsuo K, <u>Sawaki A</u> , et al	Association of prostate stem cell antigen gene polymorphisms with the risk of stomach cancer in Japanese	Int J Cancer	15	1961-4	2009
Mizuno N, <u>Sawaki A</u> , et al	Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA	J Gastroenterol	44	742-50	2009
小山恒男、友利彰寿、高橋亜紀子、北村陽子、堀田欣一、 <u>宮田佳典</u>	未分化型粘膜内癌に対するESDの成績と長期予後	胃と腸	44	101-117	2009
小山恒男、高橋亜紀子、北村陽子、友利彰寿、堀田欣一、 <u>宮田佳典</u>	早期胃癌の治療 ESDによる早期胃癌の治療	胃と腸	44	686-693	2009
浜内 諭、堀田欣一、小山恒男、 <u>宮田佳典</u> 、友利彰寿、高橋亜紀子、北村陽子、石川 健、植松 大	緊急ダブルバルーン内視鏡が診断に有用であった出血性メッケル憩室の1例	ENDOSCOPIC FORUM	25	39-43	2009
小山恒男、高橋亜紀子、北村陽子、友利彰寿、堀田欣一、 <u>宮田佳典</u>	食道がんの内視鏡的治療	診断と治療	97	2242-2248	2009
篠原知明、堀田欣一、小山恒男、 <u>宮田佳典</u> 、友利彰寿、高橋亜紀子、北村陽子、他	境界不明瞭な隆起性病変	消化器内視	21	1349-1357	2009
高橋亜紀子、小山恒男、友利彰寿、北村陽子、堀田欣一、 <u>宮田佳典</u>	NBIによる食道小扁平上皮癌の存在診断	胃と腸	44	1668-1674	2009

Matsusaka S, Chin K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, <u>Hatake K.</u>	Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer	Cancer Sci		in press	2010
Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Kuboki Y, Ichimura T, Ozaka M, Ogura M, Fujiwara Y, Matsueda K, Konishi F, <u>Hatake K.</u>	Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab	Med Oncol		in press	2009
Suenaga M, Mizunuma N, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Muto T, Konishi F, <u>Hatake K.</u>	Management of allergic reactions to oxaliplatin in colorectal cancer patients	J Support Oncol	6 (8)	373-378	2008
Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, Matsusaka S, Shinozaki E, Oya M, Ueno M, Yamaguchi T, Muto T, Konishi F, <u>Hatake K.</u>	Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution	Surg Today	39 (1)	27-31	2009
Suenaga M, Mizunuma N, Shouji D, Shinozaki E, Matsusaka S, Chin K, Oya M, Yamaguchi T, Muto T, <u>Hatake K.</u>	Modified irinotecan plus bolus 5-fluorouracil/L-leucovorin for metastatic colorectal cancer at a single institution in Japan	J Gastroenterol	43 (11)	842-848	2008
Chin K, Baba S, Hosaka H, Ishiyama A, Mizunuma N, Shinozaki E, Suenaga M, Kozuka T, Seto Y, Yamamoto N, <u>Hatake K.</u>	Irinotecan plus cisplatin for therapy of small-cell carcinoma of the esophagus: report of 12 cases from single institution experience	Jpn J Clin Oncol	38 (6)	426-431	2008
Kuboki Y, Ichimura T, Ogura M, Matsuda M, Suenaga M, Shinozaki E, Matsuzaka S, Chin K, Mizunuma N, <u>Hatake K.</u>	Safety and efficacy analysis of FOLFOX4 regimen in elderly compared to younger colorectal cancer patients	Gan To Kagaku Ryoho	35 (5)	781-785	2008 Japanese
Matsuda M, Matsusaka S, Kuboki Y, Itimura T, Ogura M, Suenaga M, Syouji D, Watanabe C, Chin K, Mizunuma N,	Retrospective analysis of FOLFOX4 neurotoxicity for recovery from advanced colorectal cancer	Gan To Kagaku Ryoho	35 (3)	461-466	2008 Japanese

<u>Hatake K.</u>					
<u>Kuniaki Shirao & Toshiro Nishida & Toshihiko Doi & Yoshito Komatsu & Kei Muro & Yinhua Li & Eiji Ueda & Atsushi Ohtsu</u>	Phase I/II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate	Invest New Drugs	28	866-875	2010
Kimie Sai, Yoshiro Saito, Keiko Maekawa, Su-Ryang Kim, Nahoko Kaniwa, Tomoko Nishimaki-Mogami, Jun-ichi Sawada, <u>Kuniaki Shirao</u> , Tetsuya Hamaguchi, Noboru Yamamoto, Hideo Kunitoh, Yuichiro Ohe, Yasuhide Yamada, Tomohide Tamura, Teruhiko Yoshida, Yasuhiro Matsumura, Atsushi Ohtsu, Nagahiro Saijo, Hironobu Minami.	Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics	Cancer Chemother Pharmacol	66 (1)	95-105	2010
佐藤雄己、安部智英、鈴木陽介、西村文宏、半田有希子、河島史江、伊藤弘樹、大津智、 <u>白尾国昭</u> 、武山正治	がん化学療法におけるレジメン登録制の構築とレジメンオーダシステム導入の評価	日本病院薬剤師会雑誌	46 (3)	373-377	2010
Hamaguchi T, <u>Shirao K</u> , Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y.	Final results of randomized trials by the National Surgical	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Epub ahead of print		2010
Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Tomoko Nishimaki-Mogami, Naito M, Sawada J, <u>Shirao K</u> , Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh, H Yuichiro Ohe, Tamura T, Yamada Y, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y.	Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients	British Journal of Clinical Pharmacology	70 (2)	222-233	2010

Saijo N , Okuda H.					
Takahari. D, ShimadaY, Takeshita. S, Nishitani. H, Takashima. A, Okita. N , Hirashima. Y, Kato. K, Hamaguchi. T, Yamada. Y, <u>Shirao. K</u>	Second-line chemotherapy with irinotecan plus cisplatin after the failure of S-1 monotherapy for advanced gastric cancer	gastric cancer	13	186-190	2010
Kato. K , Inaba. Y, Tsuji . Y, Esaki. T, Yoshioka. A , Mizunuma. N, Mizuno. T, Kusaba. H, Fujii. H, Muro. K, Shimada. Yand <u>Shirao. K</u>	A Multicenter Phase-II Study of 5-FU, Leucovorin and Oxaliplatin (FOLFOX6) in Patients with Pretreated Metastatic Colorectal Cancer	Jpn J Clin Oncol	Epub ahead of print		
Watanabe. K, Out. S, Morinaga. R, Kawano. S, Hirasima. Y, Sakashita. H, <u>Shirao. K</u>	Vesicocutaneous fistula formation during treatment with sunitinib malate: Case report	BMC Gastroenterol	1 (10)	128	2010
Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Kinoshita T, <u>Yasui H</u> , Terashima M, Goto M, Tanigawa N, <u>Shirao K</u> , Sano T, Sasako M.	Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer	Cancer Chemother Pharmacol	Sep1	1432-1438	2010
Sakamoto T, <u>Yasui H</u> , Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Machida N, Todaka A, Tomita H, Tsushima T, Taniguchi H, Hamauchi S.	Comparison of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin regimen administered every 2 or 4 weeks in pretreated patients with unresectable or recurrent gastric cancer: retrospective analysis	Int J Clin Oncol	Jun; 15 (3)	287-293	2010
Doi T, Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, <u>Takiuchi H</u> , Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Robson M, Ohtsu A.	Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer	J Clin Oncol	28	1904-1910	2010
Shitara K, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Komatsu Y, Yuki S, Yoshida M,	Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for pre-treated	Jpn J Clin Oncol	40	699-701	2010

<u>Takiuchi H.</u> Utsunomiya S, Yatabe Y, Muro K.	metastatic colorectal cancer harboring wild-type KRAS				
Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, <u>Takiuchi H.</u> Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K.	Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study)	Lancet Oncol	11	853-860	2010
Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, <u>Takiuchi H.</u> Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H.	Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906).	Int J Radiat Oncol Biol Phys		Epub ahead of print	2010
Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, <u>Takiuchi H.</u> Hamamoto Y, Imamoto H, Amano N, Seriu T.	A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy	Cancer Chemother Pharmacol		Epub ahead of print	2010
木村豊, 町田浩久, 藤谷和正, 山本守敏, 富永和作, 矢野浩司, 下川敏雄, <u>瀧内比呂也</u> , 辻仲利政, 古河洋	腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌における S-1+Paclitaxel 併用療法の Feasibility 試験 (OGSG0401)	癌と化学療法	37	151-155	2010
瀧内比呂也	胃癌化学療法における世界の地域間差 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法	胃がん perspective	3	22-26	2010
瀧内比呂也	臓器部位別の治療戦略 胃がん-切除不能進行・再発胃がん-	がん治療レクチャー	1	58-61	2010
瀧内比呂也	Lower G. I. /Colon and Rectum Cancer 大腸癌 進行・再発大腸癌に対する標準的化学療法	癌と化学療法	37	2085-2086	2010

T Okusaka, K Nakachi, A Fukutomi, N Mizuno, <u>S Ohkawa</u> , A Funakoshi, M Nagino, S Kondo, S Nagaoka, J Funai, M Koshiji, Ynannbu, J Furuse, M Miyazaki and Y Nimura	Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative study in Japan	British J Cancer	103	469-474	2010
W. Koizumi, N. Boku, K. Yamaguchi, <u>Y. Miyata</u> , A. Sawaki, T. Kato, Y. Toh, I. Hyodo, T. Nishina, T. Furuhata, K. Miyashita and Y. Okada	Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer	Annals of Oncology	21	766-771	2010
KINICHI HOTTA, TSUNEO OYAMA, TOMOAKI SHINOHARA, <u>YOSHINORI MIYATA</u> , AKIKO TAKAHASHI, YOKO KITAMURA AND AKIHISA TOMORI	LEARNING CURVE FOR ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION OF LARGE COLORECTAL TUMORS	Digestive Endoscopy	22	302-306	2010
KEN KATO, M. D., KEI MURO, M. D., KEIKO MINASHI, M. D., ATSUSHI OHTSU, M. D., SATOSHI ISHIKAWA, M. D., NARIKAZU BOKUU, M. D., HIROYA TAKIUCHI, M. D., YOSHITO KOMATSU, M. D., <u>YOSHINORI MIYATA</u> , M. D., AND HARUHIKO FUKUDA, M. D.	PHASE II STUDY OF CHEMORADIOTHERAPY WITH 5-FUOROURACIL AND CISPLATIN FOR STAGE II-III ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: JCOG TRIAL (JCOG9906)	Int. J. Radiat. Oncol. Boil. Phys.			2010
Kuwahara A, Yamamori M, Fujita M, <u>Okuno T</u> , Tamura T, Kadoyama K, Okamura N, Nakamura T, Sakaeda T.	TNFRSF1B A1466G genotype is predictive of clinical efficacy after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma.	J Exp Clin Cancer Res.	29	100	2010

Sawai Y, Yamao K, Bhatia V, Chiba T, Mizuno N, <u>Sawaki A</u> , Takahashi K, Tajika M, Shimizu Y, Yatabe Y, Yanagisawa A.	Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms.	Endoscopy	42 (12)	1077-84	2010
Hijioka S, <u>Sawaki A</u> , Mizuno N, Hara K, Mekky MA, Bhatia V, Hosoda W, Yatabe Y, Shimizu Y, Tamada K, Niwa Y, Yamao K.	Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of retroperitoneal schwannoma.	Endoscopy	42	Suppl 2:E296	2010
Matsumoto K, <u>Sawaki A</u> , Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Niwa Y, Tajika M, Kawai H, Kondo S, Yamao K	Clinical efficacy and safety of sunitinib after imatinib failure in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor	Jpn J Clin Oncol	41 (1)	57-62	2011
Shitara K, Matsuo K, Ito S, <u>Sawaki A</u> , Kawai H, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Tajima K, Yatabe Y, Tanaka H, Muro K	Effects of genetic polymorphisms in the ABCB1 gene on clinical outcomes in patients with gastric cancer treated by second-line chemotherapy	Asian Pac J Cancer Prev	11 (2)	447-452	2010
Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, <u>Sawaki A</u> , Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Ruschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators.	ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial	Lancet	376	687-697	2010
Hijioka S, Mekky MA, Bhatia V, <u>Sawaki A</u> , Mizuno N, Hara K, Hosoda W, Shimizu Y, Tamada K, Niwa Y, Yamao K.	Can EUS-guided FNA distinguish between gallbladder cancer and xanthogranulomatous cholecystitis?	Gastrointest Endosc	72 (3)	622-627	2010

Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Shibata T, Ura T, Ito S, <u>Sawaki A</u> , Tajika M, Kawai H, Muro K	Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel	Ann Oncol	21 (12)	2403- 2409	2010
Shitara K, Muro K, Ito S, <u>Sawaki A</u> , Tajika M, Kawai H, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Tajima K, Yatabe Y, Tanaka H, Matsuo K	Folate intake along with genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase in patients with advanced gastric cancer	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	19 (5)	1311- 1319	2010
Mekky MA, Yamao K, <u>Sawaki A</u> , Mizuno N, Hara K, Nafeh MA, Osman AM, Koshikawa T, Yatabe Y, Bhatia V.	Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. Gastrointest Endosc	Gastrointest Endosc	71 (6)	913-919	2010
An B, Kondo Y, Okamoto Y, Shinjo K, Kanemitsu Y, Komori K, Hirai T, <u>Sawaki A</u> , Tajika M, Nakamura T, Yamao K, Yatabe Y, Fujii M, Murakami H, Osada H, Tani T, Matsuo K, Shen L, Issa JP, Sekido Y	Characteristic methylation profile in CpG island methylator phenotype-negative distal colorectal cancers	Int J Cancer	127 (9)	2095- 2105	2010
Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, <u>Yamaguchi K</u> , <u>Takiuchi H</u> , Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K	Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study)	Lancet Oncol	11 (9)	853-860	2010
Doi T, Boku N, Kato K, Komatsu Y, <u>Yamaguchi K</u> , Muro K, Hamamoto Y, Sato A, Koizumi W, Mizunuma N, <u>Takiuchi H</u>	Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer	Jpn J Clin Oncol	40 (10)	913-920	2010

Watanabe T, Hirano K, Takahashi A, <u>Yamaguchi K</u> , Beppu M, Fujiki H, Suganuma M	Nucleolin on the cell surface as a new molecular target for gastric cancer treatment	Biol Pharm Bull	33 (5)	796-803	2010
Watanabe T, Tsuge H, Imagawa T, Kise D, Hirano K, Beppu M, Takahashi A, <u>Yamaguchi K</u> , Fujiki H, Suganuma M	Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor- α inducing protein: a carcinogenic factor of Helicobacter pylori	J Cancer Res Clin Oncol	136 (6)	911-921	2010
Hijioka S, Chin K, Seto Y, Yamamoto N, <u>Hatake K</u>	Eight-year survival after advanced gastric cancer treated with S-1 followed by surgery	World J Gastroenterol	16 (22)	2824-2827	2010
Matsusaka S, Chin K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, <u>Hatake K</u>	Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer	Cancer Sci	101 (4) : 10	67-71	2010
Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, <u>Hatake K</u>	Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy	Ann Oncol	(6) :1	163-167	2010

Ⅲ . 研究成果の刊行物・別刷

4

Biochemical modulation

Biochemical modulation (BCM) とは、ある抗がん剤 (effector) の効果を最大限に発揮するために、他の抗がん剤もしくは薬剤を modulator として併用することにより、薬理動態を選択的に変化させ、抗がん作用を増強させたり副作用を軽減させたりすることである。modulator の併用時期によっても、effector の薬理動態が変化することがわかっており、多剤を併用した抗がん剤治療を実施するうえで極めて重要な概念であると考えられている。以下に、消化器がんおよび呼吸器がんなどで使用される代表的薬剤のうち、BCM に関連する薬剤やレジメンについていくつか紹介する。

1. 5-Fluorouracil (5-FU)

フッ化ピリミジン系の代謝拮抗剤の抗がん剤である 5-FU は、RNA を構成している 4 種類の主な塩基のうちの一つである uracil の 5 位の水素がフッ素に置換されている。5-FU の作用機序は、① 5-FUTP (fluorouridine triphosphate) が、UTP (uridine triphosphate) の代わりに RNA に取り込まれることによる RNA のプロセッシングの阻害と ② 5-FU の代謝産物である FdUMP (fluorodeoxyuridine monophosphate) による TS (thymidylate synthase) 阻害を介した DNA 合成低下と考えられている。図 1 にその代謝経路と modulator の作用部位を示す¹⁾。

1) Methotrexate (MTX)

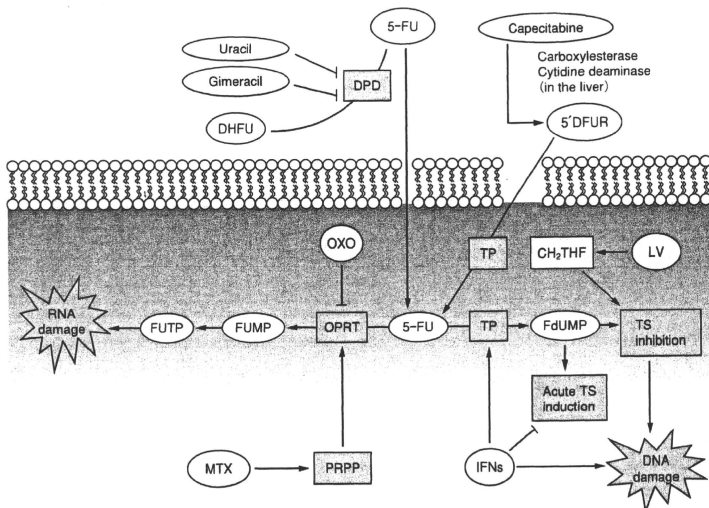
1977 年に Bertino らは、Sarcoma 180 担がんマウ

スを用いた研究にて、MTX (Methotrexate) 投与 2 時間後に 5-FU を投与する場合には、抗がん作用の相乗効果が得られる一方、5-FU と同時もしくは 5-FU 投与後に MTX 投与された場合には、同様の効果が得られないことを報告した。また、Cadman らは、マウス L1210 細胞細胞内の 5-fluorouracil ribonucleotide 濃度や 5-fluoro-2-deoxyuridylylate 濃度が MTX 濃度に依存して上昇し、MTX 前投与により 5-FU の抗腫瘍効果が高まることを報告している²⁾。MTX による強いプリン合成阻害は、phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) の細胞内蓄積を起こす。この PRPP が 5-FU を 5-FUMP に変える orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) の基質になっているため、MTX の前投与により PRPP は増加し、5-FU から 5-FUMP、さらには 5-FUTP への代謝を促進させ、5-FUTP の RNA への取り込みが増加した結果、抗がん作用が増強されると考えられている。

大腸がんに対して行われた MTX/5-FU 時間差投与方法は、メタアナリシスにて奏効率および生存期間の改善を認めたが³⁾、その最適な投与方法に関する結論は得られていない⁴⁾。本邦では、腹膜転移を有する胃がん症例を対象に 5-FU 持続静注療法対 5-FU/MTX 時間差療法の大規模比較試験 (JCOG0106) の登録がすでに終了しており、試験の結果の公表が待たれている。

2) Lecovorin (LV)

LV には d 型と l 型の光学異性体が存在するが、本邦では、活性体である l 型が承認されている。



Nat Rev Cancer. 2003; 3(5): 330-8 を改変

図 1 5-FU の代謝と modulator の作用

5-fluorouracil (5-FU). Fluorouridine triphosphate (FUTP). Methotrexate (MTX). Pphosphoribosyl pyrophosphate (PRPP). Orotate phosphoribosyl transferase (OPRT). Leucovorin (LV). 5,10-methylene tetrahydrofolate (CH₂THF). Thymidylate synthase (TS). fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP). Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Interferons (IFNs). Thymidine phosphorylase (TP). 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'DFUR).

般的に、がん細胞内には還元型葉酸が減少している。5-FU から代謝された FdUMP が TS と効果的に結合するためには還元型葉酸が必要となるため、5-FU に併用する LV はその葉酸を補うことを目的としている。LV は、がん細胞内で 5,10-Methylene-tetrahydrofolate (CH₂THF) となる、CH₂THF の存在下において FdUMP は TS と強固に結合し DNA 障害を高めると考えられている^{5,6)}。

進行大腸癌に対して行われた 5-FU/LV 療法と 5-FU 単独療法のみ・アナリシスでは、奏効率率は 21%、11% (odds ratio, 0.53; 95% 信頼区間: 0.44-0.63; $p < .0001$) と 5-FU/LV 療法が有意に優れていた。生存期間でも、11.7ヵ月、10.5ヵ月、(ハザ-

ド比, 0.90; 95% 信頼区間: 0.87-0.94; $p < .004$) と 5-FU/LV 療法で延長を認めた^{7,8)}。現在では、5-FU/LV の BCM 考え方が基本となって大腸癌の標準治療がつけられている。

3) Uracil/Tegafur (UFT)

5-FU は、生体内で速やかに dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) によって dihydrofluorouracil (DHFU) へ分解される。投与された 5-FU の約 85% は DPD により分解される。UFT は uracil と 5-FU のプロドラッグである tegafur (FT) を 4:1 で混合した薬剤である。FT は、体に吸収されて肝臓まで達し、主として肝ミクロソーム P450 (CYPsA6)

により徐々に5-FUに変換される。uracilを加えることで、DPDが飽和化され、結果的に5-FUの活性が高められる。

4) Tegafur/Gimeracil/Oteracil Potassium

FT, Gimeracil(5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine; CDHP), Oteracil Potassium (Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate; oxo)の3成分を1:0.4:1で配合した経口抗悪性腫瘍剤が本邦にてS-1として開発された。CDHPは、主として肝に多く分布する5-FUの異化代謝酵素のDPDを選択的に阻害(可逆的)することにより、FTより派生する5-FU濃度を上昇させる。その結果として腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチド(FUMPなど)が高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強作用を発揮する。一方、oxoは、主として消化管組織に分布してOPRTを選択的に阻害し、5-FUからFUMPへの生成を選択的に抑制する。その結果、5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく、消化管障害が軽減されると考えられている。

進行胃がんに対する5-FU, S-1, CPT-11+CDDPの3アームを用いた第Ⅲ相試験(JCOG9912試験)において、S-1群は5-FU群に対する非劣性が証明され、毒性の発現もきわめて低率であった。なお、CPT-11+CDDP群は5-FU群に対しOSにおいて優越性を証明することはできず、しかも毒性の発現は他の治療群に比べて明らかに高率であった。JCOG9205では、5-FU単剤に対する5-FU+CDDPの優越性が示せなかったが、S-1+CDDP療法の進行胃がんに対する効果をS-1単独療法と比較した第Ⅲ相試験(SPIRITS trial)では、S-1+CDDP療法が、S-1単独療法に比べて、有効で忍容性にも優れており、S-1+CDDP療法は進行胃がんの標準治療の一つであると考えられている。しかしながら、2009 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI)で、米M.D. Anderson Cancer CenterのAjani氏によって進行胃がんに対するS-1+CDDP併用療法と5-FU+CDDPの併用(FP)療法を比較する第3相試験「FLAGS」の結果、主要評価項目であった全生存についてはハザード比0.92

(95%信頼区間0.80-1.05)、全生存期間中央値はS-1+CDDP群が8.6カ月、5-FU+CDDP群が7.9カ月で、統計学的な優越性を示すことができなかったことが報告された。これらの臨床試験は、CDHPとoxoのmodulatorとしての作用を直接示すものではないが、BCMを利用した薬剤であるS-1を胃がんの標準治療なかでどのように使用すべきかを考える上で重要であると思われる。

5) Capecitabine

狭義のBCMではないが、肝臓でのDPDによる5-FUの分解を避けるために5-FUのプロドラッグとして開発されたcapecitabineは、5-FUのmodulationの面では重要であるため本項にて簡単に紹介する。Capecitabineは、肝臓内にあるcarboxyesteraseやcytidine deaminaseによって5'-deoxy-5-fluorouridine(5'-DFUR)に変換される。正常組織に比べて腫瘍内のthymidine phosphorylase(TP)やuridine phosphorylase(UP)によって5' DFURはさらに5-FUに変換される。

胃がんのS-1と同様に、capecitabineも大腸がん治療でのキードラッグの一つとなっている。転移性大腸がんの一次治療として、capecitabineと5-FU/LVを比較した第Ⅲ相試験では、奏効率はcapecitabine群で有意に高かった(24.8% vs 15.5%; $p = .005$)が、無増悪期間は4.3カ月 vs 4.7カ月(log-rank $p = .72$)、治療成功期間は4.1カ月 vs 3.1カ月($p = .19$)、全生存期間12.5カ月 vs 13.3カ月($p = .974$)と同等であった⁹⁾。

6) Interferon (IFN)

IFNは、thymidine phosphorylase(TP)活性を高め、5-FUによる早期TS増加やDNA合成を阻害することで、5-FUの抗がん作用を増強することが*in vivo*の実験により明らかになった^{10,11)}。

しかしながら、Hausmaningerらの報告では、奏効率、治療成功期間、生存期間ともにIFNによる5-FUの抗がん作用増強の臨床効果は示されなかった¹²⁾。

2. Paclitaxel (PTX)

PTX は、セイヨウイチイの木(*Taxus brevifolia*)から抽出される植物成分で、米国立がん研究所(NCI)において強い抗腫瘍活性が見出されて以来、臨床実験が行われた。その優れた抗腫瘍効果が評価され、本邦では、適応症として卵巣がん、乳がん、非小細胞肺癌、胃がんならびに子宮体がんが承認されている。

PTX は、DTX と同様タキサン系の抗がん剤に分類される。タキサン系抗がん剤の作用メカニズムは、細胞の分裂に必要な微小管(チューブリン)の働きを阻害し、がん細胞の分裂を防ぎ、最終的にがん細胞の死滅に導くと考えられている。

1) Cisplatin (CDDP)

シスプラチンは、DNA の構成塩基であるグアニン、アデニンの N-7 位に結合することでがん細胞の DNA 合成を阻害する。

CDDP の PTX に対する modulator としての機序や効果については不明な点が多い。未治療もしくはほとんど治療がなされていない固型腫瘍に対して CDDP→PTX の順に投与した場合は、PTX→CDDP 順に投与した場合に比して *in vitro* の実験では弱い殺細胞活性を示し、しかも、好中球減少が高度であった¹³⁾。CDDP→PTX 投与時には、PTX のクリアランスが 25% 低下しており、そのことが、好中球減少の要因となるのではないかと推測された。CDDP→PTX と PTX→CDDP の効果と安全性を検証した未治療の卵巣がん患者を対象として行われた第 II 相試験において、ともに神経毒性や難聴の発現頻度が高く、CDDP と PTX 併用治療自体の再考を要すると考えられる¹⁴⁾。

2) Carboplatin (CBDCA)

カルボプラチンは、シスプラチンの抗腫瘍活性を弱めることなく、腎毒性および嘔気・嘔吐などの副作用を軽減することを目的に開発されたシスプラチンと同じ白金錯体である。シスプラチンと同様の機序でがん細胞の DNA 合成を阻害する。

Konecny らは、ヒト乳がん細胞を用い、carboplatin (CBDCA), epirubicin (EPI), gemcitabine (GEM), vinorelbine (VIN) の PTX 併用時の腫瘍効果に及ぼす影響を検討した¹⁵⁾。CBDCA/PTX は、細胞によって相乗効果を示したり相加効果を示したりした。EPI/PTX は、細胞に依存して相加効果や拮抗効果を示し、GEM/PTX と VIN/PTX では、拮抗効果を認めた。

卵巣がんのステージ II B から IV までの卵巣がんの患者を対象とした第 III 相試験では、奏効率、無増悪生存期間、生存期間において PTX→CBDCA の PTX→CDDP に対する非劣性を証明した¹⁶⁾。PTX→CBDCA 群では、血液毒性の頻度は高かったものの、消化器症状や神経症状は軽度であった。現在、PTX/CBDCA は、肺がんや卵巣がんなどの 1 次治療として広く使用されている。

多くの併用薬剤で BCM としての薬物動態が検討され、その機序が明らかになりつつあるが、薬剤によってはその影響は臨床的に見れば小さいこともあり、慎重に対応すべきである。しかしながら、BCM に基づき臨床効果がより発揮される薬剤やレジメンも最近では数多く開発されており、今後ますます重要視されるものと考ええる。

●文 献

- 1) Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(5): 330-8.
- 2) Cadman E, Heimer R, Davis L. Enhanced 5-fluorouracil nucleotide formation after methotrexate administration: explanation for drug synergism. *Science*. 1979; 205(4411): 1135-7.
- 3) No authors listed. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project*. *J Clin Oncol*. 1994; 12(5): 960-9.
- 4) Herrmann R, Spehn J, Beyer JH, et al. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil: improved response rate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1984; 2(6): 591-4.
- 5) Morgan RG. Leucovorin enhancement of the effects of the fluoropyrimidines on thymidylate synthase. *Cancer*. 1989; 63(6 Suppl): 1008-12.

- 6) Zhang ZG, Rustum YM. Pharmacologic rationale for fluoropyrimidine-leucovorin combination: biochemical mechanisms. *Semin Oncol.* 1992; 19(2 Suppl 4): 46-50.
- 7) No author listed. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol.* 1992; 10(6): 896-903.
- 8) Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2004; 22(18): 3766-75.
- 9) Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001; 19(8): 2282-92.
- 10) Schwartz EL, Baptiste N, Wadler S, et al. Thymidine phosphorylase mediates the sensitivity of human colon carcinoma cells to 5-fluorouracil. *J Biol Chem.* 1995; 270(32): 19073-7.
- 11) Ishii T, Marumo K. Biochemical modulation of 5-fluorouracil with interferon alpha/beta and gamma on murine renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2004; 11(11): 993-1000.
- 12) Hausmaninger H, Moser R, Samonigg H, et al. Biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin with or without interferon-alpha-2c in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomized phase III study. *Eur J Cancer.* 1999; 35(3): 380-5.
- 13) Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol.* 1991; 9(9): 1692-703.
- 14) Poole CJ, Perron T, Burton A, et al. Phase II clinical trials of cisplatin-then-paclitaxel and paclitaxel-then-cisplatin in patients with previously untreated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2000; 11(12): 1603-8.
- 15) Konecny G, Untch M, Slamon D, et al. Drug interactions and cytotoxic effects of paclitaxel in combination with carboplatin, epirubicin, gemcitabine or vinorelbine in breast cancer cell lines and tumor samples. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 67(3): 223-33.
- 16) du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17): 1320-9.

〈渡邊浩一郎 白尾國昭〉

1 消化管

1 食道がん

食道は管腔臓器であるため、食道がんの増大により食道狭窄が起こるまで、または気管、大動脈、脊椎などの周辺組織へ浸潤が広がるまではほぼ無症状である。さらに、早期にリンパ節転移を起こしやすいこともあり、進行した状態で発見されることが多い。しかし近年では、診断技術の著しい向上、とくに内視鏡の性能向上と普及、ならびにヨード染色法の広まりにより早期食道がんも発見されるようになった。一方、治療法は、胸部食道がんの標準療法である頸胸腹3領域のリンパ節郭清を伴う食道切除術に加え、内視鏡治療、術前・術後の補助化学療法、化学放射線療法など多様化してきており、それらの適応を熟知しておくと同時に、集学的治療の考え方が重要である。

1) 概要

(1) 疫学、病因

わが国における2005年度の食道がん死亡者数は111,182人(全がんの3.4%)であり、がん種別では日本人男性において6番目に多い。年齢別にみた食道がんの罹患率、死亡率はともに40歳代後半以降で高くなり、とくに男性は女性に比べ急激である。罹患率、死亡率も男性が高く、罹患率は増加傾向、死亡率はほぼ横ばいである。一方、地理的に大きな差もみられ、中国、イランなどは食道がんの頻度が高い。組織型についてみると、日本では扁平上皮がんがほとんどである。欧米では、これまで扁平上皮がんの頻度が高かったが、最近では腺がんの数が急速に増加している。

食道がんの発癌危険因子は飲酒と喫煙であり、とくに扁平上皮がんではその関連性が高く、飲酒と喫煙が相乗的に作用しさらに危険性が高まることも報告されている。その他、貧困やアカラシア、食道損傷、頭頸部がん歴、プラマールビンソン症候群、熱い飲食物の摂取などは扁平上皮がんの危険因子である。欧米で急増している食道腺がんでは、バレット食道、逆流性食道炎、肥満などが危険因子としてあげられる。一方、野菜、果物の摂取により食道がん(扁平上皮がんおよび腺がん)罹患のリスクを下げることが報告されている。

(2) 組織型分類

食道癌取り扱い規約によると、食道の悪性腫瘍は扁平

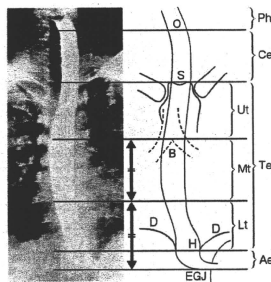


図1 占居部位

上皮がん、類基底細胞がん、がん肉腫、腺がん、腺扁平上皮がん、粘表皮がん、腺様嚢胞がん、内分泌細胞腫瘍、未分化がんといった上皮性悪性腫瘍と、平滑筋性腫瘍、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)、神経性腫瘍といった非上皮性悪性腫瘍、また、悪性黒色腫といったその他の悪性腫瘍やリンパ球系腫瘍に分類される。わが国においては扁平上皮がんが全体の92~93%と大部分を占め、腺がんは1~2%程度である。一方、前述のとおり欧米においては腺がんの比率が急増しており全体の50~70%、扁平上皮がんの頻度は30~50%とされている。一般に、腺様嚢胞がん、未分化がんの予後はきわめて不良とされる。

(3) 食道がんの発生部位と頻度

食道は、その発生部位により頸部食道、胸部食道、腹部食道に大別され、さらに胸部食道は胸部上部、胸部中部、胸部下部の3つに分かれる(図1)。食道学会全国食道がん登録によれば1998年、1999年度の食道がん占拠部位別頻度は、頸部食道4.8%、胸部食道88.4%(胸部上部12.7%、胸部中部52%、胸部下部23.7%)、食道胃接合部を含む腹部食道がん4.7%、不明を含むその他1%であり、大多数は胸部食道がんであった。

2) 臨床症状

早期の食道がんは無症状で、健康診断のときに内視鏡検査で指摘されるものが約20%存在する。食べ物を飲み込んだとき胸の奥がチクチクしたり、熱いものを飲んだとき胸がしみと感ずる症状も初期にみられる症状である。がんが大きくなるにつれ、食物が喉につかえる感じが起るようになり、さらに進行しがんの秘潤が胸椎や大動脈、気管に及べば背部痛や咳嗽、反回神経に及べば嗝声が出現するようになる。

3) 診断

(1) 局在診断、質的診断

食道がんの診断は一般にX線による食道造影や内視鏡検査によって行われる。X線造影は病変部位、大きさ、深達度診断の判定に用いられることが多い。内視鏡検査では直接食道粘膜を観察できるため、がん表面の形状、色調、大きさや広がりなどの観察が可能である。ヨード染色を用いた色素内視鏡検査(p.78, 図2参照)では、粘膜下層にとどまる表在がんの発見が比較的容易である。また、局在診断と同時に生検による質的診断も可能なことから、きわめて有用な検査である。

(2) 壁深達度診断

食道壁は内層より粘膜上皮(epithelium: EP)、粘膜固有層(lamina propria muscularis: LPM)、粘膜筋板(muscularis mucosae: MM)、粘膜下層(submucosa: SM)、固有筋層(muscularis propria: MP)、外膜(adventitia: A)よりなる(図2)。壁深達度の診断は内視鏡検査、食道造影検査、超音波内視鏡検査、CT、MRI検査などを行い、総合的に診断する。がん最深部が粘膜上皮に留まるものをM1、粘膜固有層までをM2、粘膜筋板に達するものをM3と表現し、粘膜下層は三等分され、表層から順にSM1、SM2、SM3と表現される。研究段階ではあるが、近

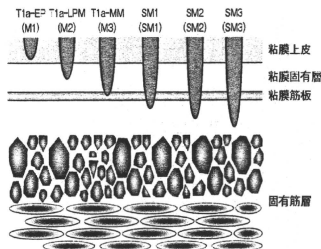


図2 食道表在がんの深達度亜分類

年、表在がんの診断に拡大内視鏡の有用性が報告されている。隣接臓器の浸潤にはCT、MRI、超音波内視鏡検査が有用である。気管および気管支浸潤が疑われる場合は、気管支鏡検査を行うこともある。

(3) 遠隔転移、リンパ節転移の診断

頸部、腹部の超音波検査、CT・MRI検査、超音波内視鏡検査、FDG-PET、骨シンチグラフィなどの検査を行い、総合的に判断する。

(4) 腫瘍マーカー

扁平上皮がんではSCC(扁平上皮がん関連抗原)とCEA(がん胎児性抗原)、腺癌ではCEAがあげられるが、他のがん腫同様、病勢を把握するのに使われるのが現状であり、早期診断には有用でない。

4) 治療

(1) 肉眼型・病期分類・予後因子

①肉眼型分類(p.77, 図1参照)

がんの壁深達度が肉眼的に粘膜下層までと推定される病変を表在型、固有筋層に深に及んでいると推定される病変を進行型とする。表在型は0型とし、0-I、0-II、0-IIIに亜分類される。進行型は1、2、3、4型に細分化され、その分類で表現できない病変を5型とする。

②病期分類(表1)

食道がんの進展度を判定し、治療法を決定する際に、わが国では食道癌取り扱い規約が用いられることが多いが、国際的にはUICC-TNM分類が用いられる。

③予後因子

食道がん(stage I-III)の予後因子として、BMI(body mass index)の10%以上の体重減少、嚥下困難の存在、大きな腫瘍、高齢、などがあ