

201020015A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武藤 学

平成23(2011)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 -----	11
【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 -----	16
【三梨 桂子】	
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
【小野 裕之】	
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
【飯石 浩康】	
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 -----	26
【土山 寿志】	
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 -----	28
【飯塚 敏郎】	

8. 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 -----	30
【二瓶 圭二】	
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 -----	32
【小山 恒男】	
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
【西崎 朗】	
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 -----	37
【澤木 明】	
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 -----	38
【田邊 聡】	
14. 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
【森田 圭紀】	
15. 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 -----	42
【伊藤 芳紀】	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	47
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22年度末で138例の登録がなされている。

研究分担者 所属機関及び所属機関における職名

武藤 学 京都大学医学研究科・准教授
三梨 桂子 国立がん研究センター東病院・医師
小野 裕之 静岡県立静岡がんセンター・部長
土田 知宏 癌研有明病院・医長
飯石 浩康 大阪府立成人病センター・診療局長
土山 寿志 石川県立中央病院・医長
飯塚 敏郎 虎の門病院・医員
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・粒子線医長
小山 恒男 長野厚生連佐久総合病院・部長
西崎 朗 兵庫県立がんセンター・部長
澤木 明 愛知県がんセンター中央病院・医長
田邊 聡 北里大学医学部・講師
森田 圭紀 神戸大学医学部附属病院・助教
伊藤 芳紀 国立がん研究センター中央病院・
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がしやすくなり、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) 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 年を追跡期間とする (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 22 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。EMR 後の病理結果に基づいた追加治療の有無とその内容を以下のように分けると、

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)

試験開始当初は、③のみを主たる解析の対象としていたが、平成 21 年度のプロトコル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。

平成 22 年度中には全体で 46 例が登録された。本試験全体では、計 138 例が登録された。平成 22 年度後期の定期モニタリングでは、CRF が回収された 106 症例中実際に主たる解析対象となる症例は 54 例 (51%) であった。

D. 考察

平成 22 年度の定期モニタリングで、実際に「主たる解析対象集団」となった症例は 54 例 (51%) であったことを考慮すれば、主たる解析対象集団の目標症例数 82 例に達するためには、全体に占める割合が 50%程度とすると、164 例以上の症例集積が必要であり、今後少なくとも 26 例以上の症例登録が必要である。

次年度以降、残り 26 例以上は、今年度の実績からは約半年で登録可能と見込まれ、主たる解析は登録終了後 3 年であることより、3 年半後には、本試験結果があきらかになることが期待される。

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, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya, Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba. Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc* (in press)
- 2) Manabu Muto, Hirokazu Higuchi, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shin-ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Difference of image enhancement in image-enhanced endoscopy: Narrow band imaging (NBI) vs. Flexible spectral imaging color enhancement (FICE). *J Gastroenterol* (in press)
- 3) Manabu Muto, Endoscopic diagnosis for superficial neoplasia at the head and neck regions. *Eur J Cancer Prev* (in press)
- 4) Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Shuko Morita, Yoko Mashimo, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialytic patient treated with modified FOLFOX-6 plus bevacizumab therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 (Epub)
- 5) Yano T, Muto M, Minashi K, Kaneko K, Onozawa M, Nihei K, S Ishikura, A Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* (in press)

- 6) Manabu Muto, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Takako Yoshii, Toshiro Iizuka, Tsutomu Chiba. Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus. *Tec Gastrointest Endosc* (in press)
- 7) Hiroki Matsuba, Chikatoshi Katada, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Tabito Okamoto, Noboru Hanaoka, Satoshi Tanabe, Wasaburo Koizumi, Makito Okamoto, Manabu Muto. Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy. *The Laryngoscope*. 121(4):753-759. 2011 (Epub)
- 8) Kazuhiko Aoyagi, Keiko Minashi, Hiroyasu Igaki, Yuji Tachimori, Takao Nisimura, Norikazu Hokamura, Akio Ashida, Hiroyuki Daiko, Atsushi Ochiai, Manabu Muto, Atsushi Ohtsu, Teruhiko Yoshida, Hiroki Sasaki. Artificially induced epithelail mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research. *PLoS ONE*. 6(4):e18196. 2011
- 9) Kosuke Ueda, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. A case of esophageal ulcer caused by alendronate sodium tablets. *Gastrointest Endosc*. 73(5):1037-1038. 2011
- 10) Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shini-ichi Miyamoto, Mochizuki Satoshi, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Atsisji Ohtsu, Tsutomu Chiba. Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection. *J Clin Gastroenterol*. 45(3):222-227 2011
- 11) Reiko Akitake, Shin-ichi Miyamoto , Fumiyasu Nakamura, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Early Detection of 5-FU-Induced Acute Leukoencephalopathy on Diffusion-Weighted MRI. *Jpn J Clin Oncol*. 41(1):121-124 2011
- 12) Chia-Hung Tu, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keisei Taku, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. 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
- 13) 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 nec region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 28(9):1566-1572 2010
- 14) Yasumasa 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
- 15) 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):185-190 2010
- 16) 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*, 40 (6):537-541 2010
- 17) Satoshi Fujii, Mnanbu Yamazaki, Mmanabu Muto, Atsushi 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
- 18) Yamamoto S, Ishihara R, Iishi H, et al. Comparison Between Definitive Chemoradiotherapy and Esophagectomy in Patients With Clinical Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb 22. [Epub ahead of print]
- 19) Ishihara R, Inoue T, Iishi H, et al. Significance of each narrow-band imaging finding in diagnosing squamous mucosal high-grade neoplasia of the esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(8):1410-1415.
- 20) 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;23(6):480-486.
- 21) 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):123-129.
- 22) Yoshinaka H, Morita Y, et al. Endoluminal MR imaging of porcine gastric structure in vivo. *J Gastroenterol*. 45(6):600-607 2010 (Epub)
- 23) Toyonaga T, Man-i M, Morita Y. et al. The performance of a novel ball-tipped Flush knife for endoscopic submucosal dissection: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 32(7):908-915 2010
- 24) 武藤 学、基本編 消化管癌の画像検査に必要な知識 1、消化管癌を疑う場合の診断アルゴリズム～ガイドラインに沿った、受診・医療面接から画像検査までの流れ、画像検査の選択のしかた～ 1) 食道癌 見逃し、誤りを防ぐ! 消化管癌 画像診断アトラス 16-19 羊土社 (2010. 11)
- 25) 小山 恒男、食道ESDのコツ〜糸付きクリップによるカンタートラクション、消化器内視鏡、23、130-133、2011.
- 26) 小山 恒男、高橋 亜紀子、北村 陽子、友利 彰寿、堀田 欣一、早期食道癌に対するESDの基本、消化器内視鏡 22(4)、534-537、2010
- 27) 田辺 聡、樋口 勝彦、佐々木 徹、堅田 親利、東瑞 智、石戸 謙次、中谷 研斗、阿江 太佳子、小泉 和三郎:治療困難例に対するダブルスコープESD(シングルトランスシステム). *臨床消化器内科* 25 卷 9 号 Page1309-1314, 2010

2. 学会発表

- 1) T. Tsuchida, M. Muto, K. Minashi, H. Ono, Y. Morita, R. Ishihara, T. Iizuka, H. Kawai, N. Boku, H. Fukuda. A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection (EMR) and chemoradiotherapy (CRT) for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. 2010 ASCO
- 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. ISDE 2010 (Kagoshima). [Oral]
- 3) Ishihara R, Iishi H, Uedo N, et al. Predictive factor of local recurrence after endoscopic resection of large esophageal squamous cell carcinoma. ISDE 2010 (Kagoshima). [Oral]
- 4) Ishihara R, Kanzaki H, Iishi H, et al. Long-term outcome of oesophagogastric junction adenocarcinomas initially treated by endoscopic resection. Gastro 2010 (Barcelona). [Oral]
- 5) T Iizuka, D Kikuchi, S Hoteya, Therapeutic strategies involving endoscopic resection for cN0 superficial carcinoma of the esophagus 2011 Gastrointestinal cancers symposium
- 6) T Iizuka, D Kikuchi, S Hoteya, M Kaise Analysis of clinicopathologic factors accounting for esophageal stricture after ESD. UEGW 2010 Oct.
- 7) Tsuneeo Oyama, Complications Resulting From Endoscopic Submucosal Dissection for Digestive Tract Cancers-Comparison Between Esophagus, Stomach, Duodenum and Colon ESD, DDW (New Orleans, Louisiana, USA) 2010
- 8) 眞下 陽子、武藤 学、堀 貴美子、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、千葉 勉 食道癌化学放射線療法後の胃残・再発に対する救済治療としての光線力学療法 第7回日本消化管学会総会学術集会 オーラルセッション 21 Cancer Track3 その他(0-21-4) (2011年2月19日)
- 9) 三梨 桂子、武藤 学、青柳 一彦、大津 敦、柴山 さゆり、吉田 輝彦、佐々木 博己 Stage II・III 食道癌化学放射線療法の効果予測に関わる遺伝子発現解析 第7回日本消化管学会総会学術集会 コアシンポジウム 1 消化管悪性腫瘍の診断と治療戦略：食道癌 ～早期から進行癌まで(CS-1-9) (2011年2月18日)
- 10) 湯河 良之、眞下 陽子、堀 貴美子、堀松 高博、江副 康正、森田 周子、宮本 心一、武藤 学、千葉 勉、食道多発ヨード不染帯は可逆性か？ -化学療法による多発癌発生予防介入の可能性- 第48回日本癌治療学会学術集會口演1(OS001-5) (2010年10月28日)
- 11) 青柳 一彦、三梨 桂子、山田 康秀、加藤 健、馬淵 智子、西村 公男、武藤 学、大津 敦、吉田 輝彦、佐々木 博己 食道がんの治療効果予測へ向けた生検サンプルの網羅的遺伝子発現解析 第69回日本癌学会学術総会 ポスター(P-1302) (2010年9月24日)
- 12) 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 : Stage I 食道癌に対する EMR+CRT の第II相試験 (JCOG0508) : 第64回日本食道学会学術集会、シンポジウム 1 食道疾患に対する前向き比較試験、多施設研究、全国登録報告 (2010/8/31 福岡)
- 13) 眞下 陽子、堀 貴美子、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、武藤 学、千

- 葉 勉、江副 康正 食道癌に対する化学放射線療法後に脳空気塞栓症を生じた 1 症例 第 64 回日本食道学会学術集会 一般演題ポスター (P1-26-5) (2010 年 8 月)
- 14) 三梨 桂子、武藤 学、青柳 一彦、大津敦、柴山 さゆり、吉田 輝彦、佐々木 博己 Stage II・III 食道がん化学放射線療法の効果予測に関わる遺伝子発現解析 第 64 回日本食道学会学術集会 ワークショップ (W-2-09) (2010 年 8 月)
- 15) 吉田 尚弘、木藤 陽介、中西 宏佳、伊藤 鍊磨、辻 国広、富永 桂、竹村健一、山田 真也、金子 佳史、土山 寿志：食道 ESD 後狭窄へのケナコルト局注の有効性の検討。第 95 回日本消化器内視鏡学会北陸地方会 (2010 年 6 月)
- 16) 飯塚 敏郎、菊池 大輔、布袋屋 修、他。CNO 表在食道癌に対する内視鏡治療を絡めた治療戦略の妥当性。第 7 回日本消化管学会総会学術集会 (2011 年 2 月)
- 17) 飯塚 敏郎、菊池 大輔、布袋屋 修、貝瀬 満 食道 ESD 後狭窄をきたす臨床病理学的因子の解析。第 64 回日本食道学会学術集会 (2010 年 9 月)
- 18) 菊池 大輔、飯塚 敏郎、布袋屋 修、他、脈管侵襲が認められない m3/sm1 表在食道癌の治療戦略。第 64 回日本食道学会学術集会 (2010 年 9 月)
- 19) 岸埜 高明、小山 恒男、上部消化管 ESD の手技と工夫 咽頭・食道表在癌に対する ESD の工夫 フックナイフを用いて、日本消化器内視鏡学会 2010
- 20) 友利 彰寿、小山 恒男、Barrett 食道癌のサーベイランス・治療を巡って バレット食道腺癌に対する ESD 治療例の検討、日本消化器内視鏡学会 2010
- 21) 高橋 亜紀子、小山 恒男、ESD における手技の工夫 中下咽頭・食道《ビデオ》食道 ESD に対する工夫糸付きクリップ法、日本消化器内視鏡学会 2010
- 22) 友利 彰寿、小山 恒男、食道癌の治療戦略 (表在癌から進行癌まで) 食道癌の治療戦略 (表在癌から進行癌まで) ESD 相対適応の妥当性の検討、日本消化器内視鏡学会 2010
- 23) 小山 恒男、「食道全周 ESD 後の狭窄予防ーバルーン拡張とステロイド局注併用療法ー」、日本消化器内視鏡学会 2010
- 24) 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) 2010
- 25) 田邊 聡、DDW 2010 ビデオワークショップ 早期胃癌癒痕合併例に対する Double scope ESD (single trans method) の有用性。2010 年 10 月 15 日 横浜
- 26) 田邊 聡、第 48 回日本癌治療学会学術集会パネルディスカッション：未分化型混在早期胃癌に対する ESD 適応拡大。2010 年 10 月 29 日 京都
- 27) 加藤 健、伊藤 芳紀、他。cStageII/III(nonT4)食道癌に対する 5-FU/CDDP+放射線 (50.4Gy) (mRTOG) の臨床第 II 相試験。第 64 回食道学会学術集会。2010 年 8 月 31 日-9 月 1 日 久留米

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 武藤 学、江副 康正、堀松 高博 生体検査装置および生体検査方法 特願 2011-040279 2011 年 2 月 25 日
- 2) 森田 圭紀 レーザー治療装置およびレーザー出力制御方法 特願 2010-182578

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18例(登録症例の13% : 18/138)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/5wks (5days/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/6wks (5days/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おう。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。本分担研究として、これまで18例(全体の13%:18/138)の症例を登録した。

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, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya, Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba. Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc* (in press)
- 2) Manabu Muto, Hirokazu Higuchi, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shin-ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Difference of image enhancement in image-enhanced endoscopy: Narrow band imaging (NBI) vs. Flexible spectral imaging color enhancement (FICE). *J Gastroenterol* (in press)
- 3) Manabu Muto, Endoscopic diagnosis for superficial neoplasia at the head and neck regions. *Eur J Cancer Prev* (in press)
- 4) Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Shuko Morita, Yoko Mashimo, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialytic patient treated with

- modified FOLFOX-6 plus bevacizumab therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2011(Epub)
- 5) Yano T, Muto M, Minashi K, Kaneko K, Onozawa M, Nihei K, S Ishikura, A Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy (in press)
 - 6) Manabu Muto, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Takako Yoshii, Toshiro Iizuka, Tsutomu Chiba. Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus. Tec Gastrointest Endosc (in press)
 - 7) Hiroki Matsuba, Chikatoshi Katada, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Tabito Okamoto, Noboru Hanaoka, Satoshi Tanabe, Wasaburo Koizumi, Makito Okamoto, Manabu Muto. Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy. The Laryngoscope. 121(4):753-759. 2011 (Epub)
 - 8) Kazuhiko Aoyagi, Keiko Minashi, Hiroyasu Igaki, Yuji Tachimori, Takao Nisimura, Norikazu Hokamura, Akio Ashida, Hiroyuki Daiko, Atsushi Ochiai, Manabu Muto, Atsushi Ohtsu, Teruhiko Yoshida, Hiroki Sasaki. Artificially induced epithelail mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research. PLoS ONE. 6(4):e18196. 2011
 - 9) Kosuke Ueda, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. A case of esophageal ulcer caused by alendronate sodium tablets. Gastrointest Endosc. 73(5):1037-1038. 2011
 - 10) Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shini-ichi Miyamoto, Mochizuki Satoshi, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Atsisji Ohtsu, Tsutomu Chiba. Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilatation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection. J Clin Gastroenterol. 45(3):222-227 2011
 - 11) Reiko Akitake, Shin-ichi Miyamoto , Fumiyasu Nakamura, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Early Detection of 5-FU-Induced Acute Leukoencephalopathy on Diffusion-Weighted MRI. Jpn J Clin Oncol. 41(1):121-124 2011
 - 12) Chia-Hung Tu, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keisei Taku, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. 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
 - 13) 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 nec region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol, 28(9):1566-1572 2010

- 14) Yasumasa 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
- 15) 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):185-190 2010
- 16) 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*, 40 (6):537-541 2010
- 17) Satoshi Fujii, Mnanabu Yamazaki, Mnanabu Muto, Atsushi 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
- 18) 武藤学、基本編 消化管癌の画像検査に必要な知識 1、消化管癌を疑う場合の診断アルゴリズム～ガイドラインに沿った、受診・医療面接から画像検査までの流れ、画像検査の選択のしかた～ 1) 食道癌 見逃し、誤りを防ぐ！消化管癌画像診断アトラス 16-19 羊土社 (2010. 11)

2. 学会発表

- 1) T. Tsuchida, M. Muto, K. Minashi, H. Ono, Y. Morita, R. Ishihara, T. Iizuka, H. Kawai, N. Boku, H. Fukuda. A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection (EMR) and chemoradiotherapy (CRT) for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. 2010 ASCO
- 2) 眞下 陽子、武藤学、堀 貴美子、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、千葉 勉 食道癌化学放射線療法後の胃残・再発に対する救済治療としての光線力学療法 第7回日本消化管学会総会学術集会 オーラルセッション 21 Cancer Track3 その他 (0-21-4) (2011年2月19日)
- 3) 三梨 桂子、武藤学、青柳 一彦、大津 敦、柴山 さゆり、吉田 輝彦、佐々木 博己 Stage II・III 食道癌化学放射線療法の効果予測に関わる遺伝子発現解析 第7回日本消化管学会総会学術集会 コアシンポジウム 1 消化管悪性腫瘍の診断と治療戦略：食道癌 ～早期から進行癌まで(CS-1-9) (2011年2月18日)
- 4) 湯河 良之、眞下 陽子、堀 貴美子、堀松 高博、江副 康正、森田 周子、宮本 心一、武藤学、千葉 勉、食道多発ヨード不染帯は可逆性か？ -化学療法による多発癌発生予防介入の可能性- 第48回日本癌治療学会学術集会 口演1(OS001-5) (2010年10月28日)
- 5) 青柳 一彦、三梨 桂子、山田 康秀、加藤 健、馬淵 智子、西村 公男、武藤学、大津 敦、吉田 輝彦、佐々木 博己 食道がんの治療効果予測へ向けた生検サンプルの網羅的遺伝子発現解析 第69回日本癌学会学術総会 ポスター (P-1302) (2010年9月24日)

- 6) 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：Stage I 食道癌に対する EMR+CRT の第Ⅱ相試験 (JCOG0508)：第 64 回 日本食道学会学術集会、シンポジウム 1 食道疾患に対する前向き比較試験、多施設研究、全国登録報告 (2010/8/31 福岡)
- 7) 真下 陽子、堀 貴美子、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、武藤 学、千葉 勉、江副 康正 食道癌に対する化学放射線療法後に脳空気塞栓症を生じた 1 症例 第 64 回日本食道学会学術集会 一般演題ポスター (P1-26-5) (2010 年 8 月)
- 8) 三梨 桂子、武藤 学、青柳 一彦、大津 敦、柴山 さゆり、吉田 輝彦、佐々木 博己 Stage II・III 食道がん化学放射線療法の効果予測に関わる遺伝子発現解析 第 64 回日本食道学会学術集会 ワークショップ (W-2-09) (2010 年 8 月)

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

武藤 学、江副 康正、堀松 高博 生体検査装置および生体検査方法 特願 2011-040279 2011 年 2 月 25 日

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 三梨 桂子 国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 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月より登録が開始され、目標症例数は「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」で予防的CRTを実施する82例である。平成22年度は全施設で46例の新規症例登録があり、当院からは6例が登録された。

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 23 年 3 月 31 日現在の登録症例数は 138 例で、うち当院からは全体で 19 例 (平成 22 年度は新規登録 6 例) が登録された。

平成 20 年 9 月にプロトコルの改訂があり、その後さらに症例の集積ペースおよび全体での EMR 後の病理結果を鑑みて、平成 21 年 12 月 25 日より改正プロトコルが適応となった。主な変更は、primary endpoint の主たる解析集団に「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、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なった。その後症例の集積ペースは向上している。

これまでのところ、当院から登録された症例および半年ごとの定期モニタリングからの全症例で、EMR や CRT レビューに伴う重篤な有害事象は見られていない。

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 相試験を実施しており、平成 23 年 3 月 31 日までに 133 例の症例が登録された。目標症例数の達成 (主たる解析の対象例数 82 例) まで試験を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Manabu Muto, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezo, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya, Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba. Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc* (in press)
- 2) Yano T, Muto M, Minashi K, Kaneko K, Onozawa M, Nihei K, S Ishikura, A Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* (in press)
- 3) Kazuhiko Aoyagi, Keiko Minashi, Hiroyasu Igaki, Yuji Tachimori, Takao Nisimura, Norikazu Hokamura, Akio Ashida, Hiroyuki Daiko, Atsushi Ochiai, Manabu Muto, Atsushi Ohtsu, Teruhiko Yoshida, Hiroki Sasaki. Artificially induced epithelial mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research. *PLoS ONE*. 6(4):e18196. 2011
- 4) Yasumasa Ezo, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shini-ichi Miyamoto, Mochizuki Satoshi, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection. *J Clin Gastroenterol*. 45(3):222-227 2011
- 5) Chia-Hung Tu, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keisei Taku, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. 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
- 6) Ken Kato, Kei Muro, Keiko Minashi, Atsushi Ohtsu, Satoshi Ishikura, Narikazu Boku, Hiroya Takiuchi, Yoshito Komatsu, Yoshinori Miyata, Haruhiko Fukuda; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 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*. 2010 Oct 5. (Epub)
- 7) 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
- 8) Yasumasa 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
- 9) 矢野 友規, 金子 和弘, 三梨 桂子, 大津 敦. 手技の解説 上部消化管内視鏡検査における頭頸部腫瘍の早期診断法. *Gastroenterological Endoscopy*. 52(5) 1440-1450 2010

2. 学会発表

- 1) T. Tsuchida, M. Muto, K. Minashi, H. Ono, Y. Morita, R. Ishihara, T. Iizuka, H. Kawai, N. Boku, H. Fukuda. A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection (EMR) and chemoradiotherapy (CRT) for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. 2010 ASCO
- 2) 三梨 桂子, 武藤 学, 青柳 一彦, 大津 敦, 柴山 さゆり, 吉田 輝彦, 佐々木 博己 Stage II・III 食道癌化学放射線療法の効果予測に関わる遺伝子発現解析 第

7 回日本消化管学会総会学術集会 コアシンポジウム 1 消化管悪性腫瘍の診断と治療戦略: 食道癌 ~早期から進行癌まで(CS-1-9) (2011年2月18日)

- 3) 青柳 一彦, 三梨 桂子, 山田 康秀, 加藤 健, 馬淵 智子, 西村 公男, 武藤 学, 大津 敦, 吉田 輝彦, 佐々木 博己 食道がんの治療効果予測へ向けた生検サンプルの網羅的遺伝子発現解析 第69回日本癌学会学術総会 ポスター (P-1302) (2010年9月24日)
- 4) 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: Stage I 食道癌に対するEMR+CRTの第II相試験 (JCOG0508): 第64回日本食道学会学術集会、シンポジウム1 食道疾患に対する前向き比較試験、多施設研究、全国登録報告 (2010/8/31 福岡)
- 5) 三梨 桂子, 武藤 学, 青柳 一彦, 大津 敦, 柴山 さゆり, 吉田 輝彦, 佐々木 博己 Stage II・III 食道がん化学放射線療法の効果予測に関わる遺伝子発現解析 第64回日本食道学会学術集会 ワークショップ (W-2-09) (2010年8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