

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 小野 裕之 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 部長

研究要旨

現在の胃癌治療ガイドラインでは、早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術の適応として、組織型が分化型の 2cm 以下の粘膜内癌、ただし陥凹型では潰瘍のないもののみを対象としている。本研究では、適応規準を拡大した場合における内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の安全性と有効性を評価することを目的とし、5年生存割合を primary endpoint とした前向き第 II 相研究を行う。

A. 研究目的

胃癌に対する治療は現在の胃癌治療ガイドラインでは内視鏡的粘膜切除術（EMR）の適応外となるような早期胃癌のうち、UL（-）群：潰瘍および潰瘍瘢痕のない 2cm 以上の分化型粘膜内（M）癌、および UL（+）群：潰瘍もしくは潰瘍瘢痕のある 3cm 以下の分化型粘膜内（M）癌、の両者を対象とした内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の有効性と安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

上記の対象群に対して、入院の上、ESD による切除を行う。切除後の病理診断の結果から治癒切除判定を行い、経過観察、追加外科切除、追加 EMR のいずれかを選択する。ESD の安全性と有効性を評価することを目的とし、5年生存割合を primary endpoint とした前向き第 II 相研究を行う。（倫理面への配慮）登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること

- 3) 本試験のデザインおよび根拠（rationale：意義、登録数、必要性、目的、割付など）
- 4) プロトコル治療の内容
- 5) プロトコル治療により期待される効果
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 7) 代替治療法
- 8) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 9) 病歴の直接閲覧について
- 10) 同意拒否と同意撤回、試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 11) 人権保護、個人情報の守秘のために最大限の努力が払われること
- 12) データの二次利用

（倫理面への配慮）

上記

C. 研究結果

19年4月25日に、効果安全委員会および運営委員会によりプロトコールが承認された。各施設のIRBの審査後、19年6月から本試験を開始し、症例集積が終了し、追跡中である。

D. 考察

局所切除法の一つとして、内視鏡を用いて周囲の非癌部粘膜を含めて癌を切除するEMRが開発され、近年では粘膜下層を剥離するESDが開発されたこともあり、わが国では一部の早期胃癌に対して広く施行されている。EMR/ESDでは胃の温存が可能であり、胃切除術後にみられるような合併症はほとんどなく、外科的切除術に比べて良好な quality of life (QOL)を保つことができる。日本胃癌学会が発表した胃癌治療ガイドラインでは、下記の条件を満たす病変がEMRの標準的適応とされている。「2cm以下の肉眼的粘膜癌(cM)と診断される病変で、組織型が分化型(pap, tub1, tub2)。肉眼型は問わないが、陥凹型ではUL(-)に限る。また原則としてリンパ節転移がほとんどなく、一括切除可能な病変を対象とする」。

胃癌治療ガイドラインのEMR適応からはずれる早期胃癌でも、本試験の対象においてはリンパ節転移割合が1%以下と考えられ、EMR/ESDの適応となる可能性がある。本試験のような多施設共同臨床試験によって、外科的胃切除術と同等の成績が得られれば、胃切除によって起こりうるダンピング症候群、貧血、通過障害などの術後合併症を防止することが可能となり、患者のQOLは著しく向上する。医療経済学的にも外科手術より安価である。

E. 結論

早期胃癌に対する標準治療のオプションが1つ増えることにつながる可能性があり、胃癌大国のわが国においては非常に意義深い試験と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発に関する研究

研究分担者 土田 知宏 癌研有明病院 消化器内科 医長

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

②食道表在癌の深達度診断、および食道異形成の診断能におけるNBI併用拡大内視鏡観察の有用性については、2004年1月から2006年12月までの期間、当院において内視鏡的粘膜切除術を施行した食道表在癌277病変中、通常観察に加え、NBI併用拡大内視鏡観察を行った243

病変を対象とした。NBI拡大観察による術前診断とEMR標本の病理組織学的との比較検討を行った。

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

C. 研究結果

①全生検123箇所中58箇所がNBI陽性、残り65箇所がNBI陰性であった。扁平上皮癌は7病変認められ、いずれもヨード不染かつ、NBI陽性であった。ヨード不染帯123箇所の生検で、癌陽性は7/123（5.6%）（感度100%、特異度1.7%、陽性反応的中率5.6%）であり、NBI陽性58箇所の生検で、癌陽性は7/58（12.1%）（感度100%、特異度52.8%、陽性反応的中率10.4）であった。

②病理組織学的診断で深達度EP・LPMであった203病変中、NBI拡大観察で深達度EP・LPMと正診できたのは191病変（94%）であった。MM・SM1は20病変中13病変（85%）、SM2は8病変中7病変（88%）であった。NBI拡大内視鏡による深達度診断のoverallでの正診率は91%であった。深達度診断に相違があった20病変は、IIa病変が4例、顆粒状変化を伴ったIIc病変が3例、食道炎合併例が5例であった。その他は技術的な問題が考えられた。最終病理診断が扁平上皮29病変（70%）見られた。その中で病理学的に異型が高度と診断されていた病変は29病変中21病変（81%）（感度72%、特異度58%）であった。一方、NBI併用拡大内視鏡観察によって術前にNBI併用内視鏡所見からtype Vの血管パターンを認め癌と診断していたものは29病変中25病変（83%）（感度86%、特異度58%）であった。

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発に関する研究

研究分担者 飯石 浩康 大阪府立成人病センター 消化器内科 診療局長

研究要旨

T1N0M0食道癌に対するEMR併用化学放射線療法の有効性を外科切除及び根治的
化学放射線療法と比較した。EMR併用化学放射線療法の3年生存割合、全死亡、リンパ
節再発、遠隔再発をイベントとした3年無再発生存割合は他治療と比べ遜色がなか
った。

A. 研究目的

食道癌に対するEMR併用化学放射線療法の有効性を明らかにする。

B. 研究方法

①EMR；2-Channel 法もしくは粘膜切開剥離法を用いて食道癌をできる限り切除する。

②化学放射線療法；化学放射線療法はEMR後1週間程度おいて開始する。放射線療法は縦隔を中心に、2Gy/日で合計40Gy照射する。これと併行して5FU、CDDPを投与する。

C. 研究結果

1995年以降2008年8月までにT1N0M0食道癌116例が外科手術、54例が根治的
化学放射線療法、30例がEMR併用化学放射線療法により治療された。2009年3月の時点で
予後調査を行い、1例を除き予後が判明した。EMR併用化学放射線療法群の観察期間中央値は
38ヶ月であった。外科手術、根治的化学放射線療法、EMR併用化学放射線療法の3年生存割合は
それぞれ86%、89%、95%。全死亡、リンパ節再発、遠隔再発をイベントとした3年無再発生存割合
はそれぞれ82%、84%、87%であった。

D. 考察

EMR併用化学放射線療法の予後は外科切除後の予後と比較しても劣らず、副作用も軽微であった。

E. 結論

T1N0M0食道癌に対するEMR併用化学放射線療法は外科切除と同等以上の効果を有する可能性があり、多数例での検討が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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]
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.

2. 学会発表

- 1) 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]
- 2) 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]
- 3) Ishihara R, Kanzaki H, Iishi H, et al. Long-term outcome of oesophagogastric junction adenocarcinomas initially treated by endoscopic resection. Gastro 2010 (Barcelona). [Oral]

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発に関する研究

研究分担者 土山 寿志 石川県立中央病院 消化器内科 医長

研究要旨

内視鏡的粘膜下層剥離術の進歩に伴い、腫瘍径の大きな食道癌の一括切除が可能となったが、3/4周以上の切除面において術後狭窄をきたし長期間の内視鏡的拡張術を要する症例を経験する。患者のQOLを大きく損なう術後狭窄の予防のためにはケナコルト局注が有用であると考えられた。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の進歩に伴い、腫瘍径の大きな食道癌の一括切除が可能となったが、その一方で 3/4 周以上の切除面において術後狭窄をきたすことが多い。術後狭窄には長期間の内視鏡的拡張術を要し、患者の QOL を大きく損なう。その対策として予防的バルーン拡張およびケナコルト局注を導入した。両者の有用性について検討する。

B. 研究方法

2002 年 11 月～2010 年 3 月までに当院で食道 ESD を行い、切除面が 3/4 周以上であった 14 例を対象とし、予防的バルーン拡張群 3 例とケナコルト局注群 8 例の治療的バルーン拡張術の総回数と治療期間を比較した。また、両群の偶発症についても検討した。

（倫理面への配慮）

患者情報に関するプライバシーは十分に確保される。データの取り扱い上、患者氏名など直接個人が識別できる情報を用いず、個人情報保護を厳守した。

C. 研究結果

予防的バルーン拡張群の治療的バルーン拡張術の総回数の平均は 12.3 回、治療期間は平均 65.6 日であった。ケナコルト局注群の治療的バルーン拡張術の総回数の平均は 3.8 回、治療期間は平均 41.4 日であった。予防的バルーン拡張群では治療的バルーン拡張術を全例に要したが、ケナコルト局注群では 3/8 症例、37.5%に要した。また、偶発症はケナコルト局注群にのみ穿孔を 2/30 回、6.6%に認めた。

ケナコルト局注は予防的バルーン拡張術に比べて、治療的バルーン拡張を必要とする回数が少なく治療期間も短い傾向があった。さらに、ケナコルト局注群には、その後の治療的拡張を全く必要としなかった症例が 62.5%存在した。偶発症は、ケナコルト局注群において治療的バルーン拡張術のさいに穿孔を認め、現時点では因果関係は不明であるが、ケナコルト局注後にはより慎重な拡張術が必要であると考えられた。

D. 考察

ケナコルト局注は予防的バルーン拡張術に比べて、治療的バルーン拡張を必要とする回数が少なく治療期間も短い傾向があった。さらに、ケナコルト局注群には、その後の治療的拡張を全く必要としなかった症例が 62.5%存在した。偶発症は、ケナコルト局注群において治療的バルーン拡張術のさいに穿孔を認め、現時点では因果関係は不明であるが、ケナコルト局注後にはより慎重な拡張術が必要であると考えられた。

E. 結論

食道ESD後狭窄予防としてのケナコルト局注は治療的バルーン拡張を必要とする症例数を減らす可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 吉田尚弘、木藤陽介、中西宏佳、伊藤錬磨、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)

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。本年度分担研究として、4 例を登録した。

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 (5 days/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

当院を受診された食道癌を有する方は、まず通常内視鏡に加え、拡大内視鏡、EUSにて深達度診断をおこなう。また臨床的に本研究の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もしくは入院後受け、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

昨年に引き続き症例の登録を行ったが、術前の深達度診断の難しさを改めて実感した。深達度診断においては、現在用いることができる検査手段の限界があることが考えられる。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、その術前診断の難しさと本治療が化学的根拠を持って有益な治療方針であることを明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) 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)

2. 学会発表

- 1) T. Iizuka, D Kikuchi, S Hoteya, Therapeutic strategies involving endoscopic resection for cN0 superficial carcinoma of the esophagus 2011 Gastrointestinal cancers symposium
- 2) T. Iizuka, D Kikuchi, S Hoteya, M Kaise Analysis of clinicopathologic factors accounting for esophageal stricture after ESD. UEGW 2010 Oct.
- 3) 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
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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/sml 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)

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 粒子線医長

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96例のうち、放射線治療を施行した症例は57例であった（その他の39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49例のうち43例でプロトコル遵守、5例でプロトコル逸脱、1例でプロトコル違反と判定された。逸脱の理由は、リスク臓器の線量制限超過が2例、線量計算手法の逸脱3例であった。違反の1例は、照射方法の違反であった。

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。

また、プロトコル逸脱・違反症例については参加施設担当医にフィードバックし、以降の症例でプロトコル逸脱・違反のないように注意喚起を行っている。

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) 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

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 小山 恒男 長野厚生連佐久総合病院 胃腸科 部長

研究要旨

食道 ESD をより安全に施行するために、病変直下の粘膜下層をトンネル状に剥離する「トンネル法」と、糸付きクリップを病変口側に留置し牽引する事で、カウンタートラクションを得る「糸付きクリップ法」を考案し、有用性を検討した。ステロイドの食道内局注が広範な食道 ESD 後の狭窄を予防し得るか否かを検討するために、バルーン拡張術のみを施行したバルーン拡張術単独群（バルーン群）、デキサメサゾン Na 局注併用群（DEX 群）、トリアムシノロンアセトニド局注併用群（TA 群）の 3 群に分けて狭窄の程度、拡張回数を検討した結果、ステロイド局注は有効であり、特に TA 群は優位に狭窄が軽度であった。

A. 研究目的

食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術、Endoscopic Submucosal Dissection（以下 ESD）は標準的治療である開胸開腹食道亜全摘＋リンパ節郭清術に比較し、低侵襲で QOL も良く、2008 年には保険収載された。しかし、食道は狭く内視鏡の反転が困難であるため、胃の ESD に比較すると技術的ハードルが高い。また、ひとたび出血や穿孔という偶発症を発生させると、胃より重篤化する懸念がある。本研究ではより安全な ESD 技術と広範囲な ESD を施行した場合の術後狭窄予防法の開発を目的とした。

B. 研究方法

2008 年 1 月から 2010 年 12 月の間に佐久総合病院胃腸科にて食道 ESD が施行された 163 例の食道癌患者を対象とした。

術中に手術視野が悪化した場合や、十分なカウンタートラクションが得られなくなった場合は適宜体位交換を行う事で、重力を積極的に利用した。また、それでも十分なトラクションが得られない場合は病変口側に糸付き

クリップを留置し、病変を牽引することでカウンタートラクションを得た。

また、全周切除術を施行した 20 例 20 病変を対象とし、術後狭窄予防としてバルーン拡張術のみを施行したバルーン拡張術単独群（バルーン群）、ステロイド局注併用したデキサメサゾン Na 局注併用群（DEX 群）、トリアムシノロンアセトニド局注併用群（TA 群）の 3 群に分けた。バルーン群 7 例、DEX 群 9 例、TA 群 4 例の内訳はそれぞれ、全周切除長軸径中央値：72（56～110）mm、77（45～134）mm、62（50～87）mm、腫瘍長径中央値 40（33～55）mm、60（30～98）mm、59（36～69）mm、組織型 SCC/AC：5/2、6/3、4/0、占居部位 Ce/Ut/Mt/Lt/Ae 1/0/4/1/1、0/0/5/2/2、0/1/3/0/0 であった。検討項目 1、バルーン拡張術の回数。2、ステロイド局注の回数。3、上皮化までの期間。4、偶発症。なお、ESD 潰瘍が上皮化され Q240Z または H260Z スコープが通過した時点で手技終了とした。また局注量は DEX は 0.5mg ずつ 4～8mg/回、TA は 2mg ずつ 40～50mg/回とした。

(倫理面への配慮)

研究対象者への説明文をより理解しやすい、平易な文章にするため、他科の医師、スタッフから査読を受けた説明文章を用いた。説明には本人、家族、看護師が同席し、十分な時間をかけて説明、同意を得た。

C. 研究結果

163 例中 43 症例は術中に十分なカウンタートラクションが得られず、ESD 施行の障害となったため、術中に糸付きクリップを留置し病変を牽引固定した。43 例全例で良好な視野、カウンタートラクションが得られ、良好な視野の元で安全に ESD を完遂し得た。

バルーン拡張術に関してはバルーン拡張術の回数中央値はバルーン群 21 (13~34) 回、DEX 群 14 (5~24) 回、TA 群 3 (0~9) 回であり、いずれの群間においても有意差を認めなかった (バルーン群 vs DEX 群 : Mann-Whitney の U 検定 $P=0.0229$ 、DEX 群 vs TA 群 : Mann-Whitney の U 検定 $P=0.0308$ 、バルーン群 vs TA 群 : Mann-Whitney の U 検定 $P=0.0017$) と優位差を認めなかった。ステロイド局注の回数中央値は DEX 群 18 (6~31) 回、TA 群 6 (2~9) 回であり、有意差を認めなかった (Mann-Whitney の U 検定 $P=0.0168$)。上皮化までの期間中央値はバルーン群 6 (2~15) ヶ月、DEX 群 6 (4~15) ヶ月、TA 群 6 (2~10) ヶ月であり、それぞれ有意差はなかった。偶発症として穿孔はいずれの群でもなく、縦隔気腫・皮下気腫はいずれの群においても 0% であった。遅発性穿孔は TA 群では 25% (1/4) であった。この 1 例は ESD 当日と 5 日後に TA を局注したところ、局注部は憩室様に外側へ突出し 15 日後に微小穿孔を来したが、絶食と抗生剤投与にて保存的加療し得た。バルーン群と DEX 群ではこの所見がなく、TA 特有の偶発症と考えられた。

D. 考察

食道 ESD をより安全に施行するためには、術中の視野確保が必須であり、重力の利用と

糸付きクリップによるカウンタートラクション法は有用な工夫と思われた。また、今回の研究にて広範な ESD 後の狭窄予防にステロイド局注が有用である可能性が示唆されたため、今後は他施設合同試験にて有用性を検討する必要があると思われた。

E. 結論

糸付きクリップによるカウンタートラクション法は食道 ESD をより安全に施行する上で、有用な工夫であった。ステロイド局注法は広範 ESD 後の狭窄予防に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小山 恒男、食道 ESD のコラー糸付きクリップによるカウンタートラクション、消化器内視鏡、23、130-133, 2011.
- 2) 福島 豊美、小山 恒男、ESD の工夫 : 上部消化管、Annual Review 消化器、中外医学社、54-60, 2011.
- 3) 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

2. 学会発表

- 1) Tsuneo 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
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

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

食道の内視鏡治療で 3/4 周を超える粘膜欠損が生じた場合、癒痕狭窄が問題となる。癒痕狭窄に対するステロイド全身投与の有用性と問題点につき検討した。PSL5mg 群では、高度狭窄が予想される症例において効果不十分であった。PSL20mg 群では、いずれの症例においても拡張術を行わないか、拡張回数を低下させる効果があった。ESD 癒痕狭窄予防にステロイド全身投与が有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

食道胃腫瘍の ESD 後、食道および噴門 3/4 周を超える粘膜欠損が生じた場合、癒痕狭窄が問題となるが現時点で確立した狭窄予防法はない。今回 ESD 癒痕狭窄に対するステロイド全身投与の有用性と問題点につき検討した。

B. 研究方法

周在性 3/4 周以上の粘膜欠損を生じた症例を対象とした。径 10mm 程度の通常内視鏡が通過しない場合を狭窄とし、バルーン拡張術を施行。狭窄予防効果についてバルーン拡張回数を指標として検討した。ESD 治療日を day0、day1 に症状、内視鏡検査で合併症がないことを確認後、day1～3 にデキサメサゾン 8mg 経静脈的投与。前期 5 例は、day4 から 4 週間プレドニゾン(PSL)5mg 内服後、2.5mg2 週間内服し終了。後期 5 例は day4 から PSL20mg 内服開始。2 週毎に 5mg ずつ漸減し 8 週間で内服終了した。

(倫理面への配慮)

PSL 投与による一般的な有害事象につき説明を行い合意を得て行った。

C. 研究結果

PSL5mg 群：噴門の周在性 3/4 周、および全周で長軸 3cm 以下の 2 例は拡張回数 0、2 回。周在性 3/4 周、長軸 3cm の症例は拡張回数 3 回。周在性 3/4 周、および全周で長軸 6cm の 2 例はそれぞれ拡張回数 11、20 回。PSL20mg 群：周在性 3/4 周以上、長軸 2、3、3.5、4cm の 4 例はいずれも拡張術を必要としなかった。周在性 3/4 周、長軸 5cm の 1 例は拡張回数 3 回であった。PSL5mg では有害事象はなく、PSL20mg 群で軽度の不眠、ざ瘡を 1 例ずつに認めたが、糖尿病、高血圧、感染などの有害事象はなかった。

D. 考察

食道癌に対する内視鏡治療後の狭窄は臨床的に患者 QOL を著しく低下させる。内視鏡的食道拡張術が標準治療として行われているが、ステロイド全身投与は予防的食道拡張術の回数を著しく減少でき、不要の症例もあった。有害事象も軽度であり、臨床的な有用性が示唆された。

E. 結論

食道癌に対する内視鏡的治療後の癒痕狭窄に対し、ステロイド全身投与は有用である可能性が示唆された。今後投与方法や示適用量の決定を含めた前向き試験が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発に関する研究

研究分担者 澤木 明 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科部 医長

研究要旨

胃粘膜下腫瘍に対する超音波内視鏡下穿刺吸引生検法の有効性を明らかにするため検討を行った。その診断能は確定診断、疑診、診断不能がそれぞれ 43.3%、39%、17.7%であった。この結果、5 cm未満の GIST は腹腔鏡による低侵襲手術のよい適応になると考えられる。

A. 研究目的

食道胃接合部から噴門近くの胃に多くみられる悪性腫瘍を中心とした粘膜下腫瘍は的確な診断が得られなければ根治性の高い治療ができない。これらの腫瘍に対する超音波内視鏡下穿刺吸引生検法の有効性を明らかにする。

B. 研究方法

2000年から2008年まで当院で超音波内視鏡下穿刺吸引生検法により診断をおこなった141例を対象とした。超音波内視鏡下穿刺吸引生検法はKIT、CD34、アクチン、S100蛋白により行った。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報の漏えいに対して院内の個人情報保護に対する規定に遵守してデータの収集、解析をおこなった。

C. 研究結果

超音波内視鏡下穿刺吸引法による診断は確定診断、疑診、診断不能はそれぞれ43.3%、39%、17.7%であった。検体採取率は83%で48.9%に確定診断が得られた。もっとも頻度の高い胃粘膜下腫瘍はGastrointestinal stromal tumorであった。

D. 考察

粘膜下腫瘍は形態学的な診断名であるため、適切な治療方針の決定には正確な診断が必要である。今回の検討で超音波内視鏡穿刺吸引生検法の有効性が示された。GISTの場合は、リンパ節廓清は不要であり、腹腔鏡による低侵襲手術のよい適応となる。

E. 結論

超音波内視鏡下穿刺吸引生検法によりの確な診断が得られれば、腹腔鏡による低侵襲手術のよい適応になると考えられる。

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 田邊 聡 北里大学医学部 消化器内科学 講師

研究要旨

胃腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）施行後の人工潰瘍におけるランソプラゾールの出血抑制効果：A prospective randomized study

A. 研究目的

ESD 後の人工潰瘍に対して、初期治療としてプロトンポンプ阻害薬（以下 PPI）の静注、その後内服へ切り替える方法が広く行われている。初期治療から内服投与での出血抑制効果についての検討は少ない。ランソプラゾール経口剤（以下 OD 群）のランソプラゾール注射剤（以下 IV 群）に対する出血抑制効果の非劣性を検証する。

B. 研究方法

本研究は前向き無作為比較試験である。ESD を施行する胃腫瘍 310 人を無作為に OD 群と IV 群に割り付けた。OD 群ではランソプラゾール OD 30mg を治療前日から 8week、一方 IV 群ではランソプラゾール 30mg X2 回 IV を ESD 前日、当日、術後 1 日の 3 日間、その後経口で OD を 8 weeks 投与した。ESD 翌日に second look 内視鏡検査を施行した。主要評価項目は後出血の頻度であり、second look 内視鏡検査の際に内視鏡的止血を必要とした頻度と定義した。なお、内視鏡的止血の適応は Forrest Ia あるいは Ib の活動性出血とした。統計解析は非劣性マージン 10%、 $P < 0.05$ の片側検定として Dunnett-Gent 法による非劣性検定を行った。

（倫理面への配慮）

対象とした全例に文章による同意を取得した。

C. 研究結果

ITT(intention-to-treat)解析では 310 人が集積された。最終的に OD 群では 156 人中 152 人、IV 群では 154 人中 152 人が解析対象となった(per-protocol 解析 304 人)。Second look の際の内視鏡的止血の施行率は OD 群で 17 例(11.2%)、IV 群では 19 例(12.5%)であった(difference, 1.3%; 90% CI: -4.8% to 7.4%; $p < 0.001$)。ITT 解析についても per-protocol analysis と同様の結果であった。顕出血（吐血と下血）は全体で 304 例中 4 例(1.3%)と低率で、OD 群で 2 例、IV 群で 2 例であった。

D. 考察

ESD の普及はめざましく低侵襲治療としての意義は大きい。一方で後出血や穿孔などの偶発症の対策が課題である。後出血予防には従来より ESD 前後に静注、その後経口の PPI が用いられてきた。しかし、簡便性や医療経済の観点から、治療開始から一貫して経口剤を使用するメリットは大きい。今回の検討により経口剤が注射剤と同等の出血抑制効果を発揮することが証明された。

E. 結論

ランソプラゾール OD はランソプラゾール IV と同等に ESD 後人工潰瘍の後出血を抑制した。