

ランソプラゾールは OD、IV とも ESD 後人工潰瘍の後出血抑制に有効であった。ランソプラゾール OD は経済性にも優れ。今後 ESD 後の人工潰瘍に対する第一選択の一つになり得る。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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

## 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 森田 圭紀 神戸大学医学部附属病院 消化器内科 助教

#### 研究要旨

近年、早期消化管癌の内視鏡治療はESDの登場により大きな変貌を遂げたが、手技の難易度が高く、誰でも容易に行えるという手技ではない。そこで、我々はESDに用いられる粘膜下注入剤の光吸収特性に注目し、これを光吸収剤として用い、電気メスの代わりにレーザーと組み合わせることによって、より安全で容易な新規ESD技術の開発を行っているので報告する。

#### A. 研究目的

より安全で容易な食道ESDの技術開発を行うこと。

#### B. 研究方法

粘膜下注入剤として普段用いているヒアルロン酸ナトリウム溶液には、波長 $10.6\mu\text{m}$ の光を強く吸収する性質があるため、光吸収剤として使用し、光源には波長 $10.6\mu\text{m}$ の歯科用 $\text{CO}_2$ レーザーを用いて動物実験を行った。1. in vitro 実験：ミニブタの切除胃を用いて、レーザーを照射（出力3W、照射時間1-10sec）し、光吸収剤あり、なしに分けて、組織傷害性をHE染色下に検討した。2. in vivo 実験：実験1で得られた見解をもとに、 $\text{CO}_2$ レーザーとガラス製中空光ファイバーを用いて、軟性内視鏡下で、ミニブタ生体の食道を用いて3頭に3cm大の仮想病変を設定し、ESDを行った。

#### （倫理面への配慮）

動物実験は全て神戸医療機器開発センターにて行い、同施設での動物実験倫理委員会の承認を受け、苦痛を与えないよう全身麻酔下での実験を行っている。

#### C. 研究結果

光吸収剤なしでは、照射時間1secで筋層に傷害を生じ、3secで穿孔を生じた。一方、光吸収剤ありでは、照射時間10secにおいても、筋層への傷害は生じなかった。光吸収剤を用いることで、粘膜切開、粘膜下層剥離ともに筋層への傷害なしに、安全にESDが施行し得た。また、術後潰瘍の治癒も良好であった。

#### D. 考察

ガラス製中空光ファイバーは柔軟性が低く、内視鏡操作に限界があるため、今後柔軟性に富み、さらに高出力のレーザーを導光可能なファイバーの開発や、誤照射を防止する工夫も必要と思われる。

#### E. 結論

光吸収剤を用いた $\text{CO}_2$ レーザーによる食道ESDは、より安全で容易な内視鏡治療技術となる可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshinaka H, Morita Y, et al. Endoluminal MR imaging of porcine gastric structure in

vivo. J Gastroenterol. 45(6):600-607 2010  
(Epub)

- 2) 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

## 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

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

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 伊藤 芳紀 国立がん研究センター中央病院 放射線治療部 医員

### 研究要旨

粘膜下層への浸潤（SM1-2）が疑われる臨床病期 I 期（T1N0M0）食道扁平上皮癌に対する、内視鏡的粘膜切除術（EMR）と化学放射線療法を組み合わせた非外科的治療の有効性と安全性を評価する Japan Clinical Oncology Group（JCOG）0508 臨床第 II 相試験に参加施設として、症例登録を継続している。放射線治療については、多施設共同臨床試験であるため、治療内容の均一化を目指して、施設間、治療計画医間の格差を最小化する努力が必要であり、本施設でも実行している。

### A. 研究目的

粘膜下層への浸潤（SM1-2）が疑われる臨床病期 I 期（T1N0M0）食道扁平上皮癌に対する、内視鏡的粘膜切除術（EMR）と化学放射線療法を組み合わせた非外科的治療の有効性と安全性を評価する。放射線治療規定として、CT 治療計画を必須として、精度の高い標的体積の設定と多門照射導入による遅発性有害事象軽減を目指す。

5-FU: 700mg/m<sup>2</sup> (civ), day1-4, 29-32

CDDP: 70mg/m<sup>2</sup> (div), day1, 29

RT: 41.4 Gy/23fr/5 週

- 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: 700mg/m<sup>2</sup> (civ), day1-4, 29-32

CDDP: 70mg/m<sup>2</sup> (div), day1, 29

RT: 50.4 Gy/28fr/6 週

### B. 研究方法

「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用性に関する第 II 相試験：JCOG0508」を適格例に対し、参加施設として実施する。切除検体における組織学的検索の結果を踏まえ、pM3 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行う。化学放射線療法として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

### （倫理面への配慮）

本臨床試験は、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従って遂行している。説明同意文書を作成し、JCOG プロトコール審査委員会と国立がん研究センター倫理委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。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、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部

委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織しており、本研究も、JCOG のプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、倫理性の確保に努めている。

### C. 研究結果

平成 18 年 12 月の登録開始後、平成 23 年 3 月までに当院から 6 例を登録した。平成 23 年度は 2 例を登録した。登録例に対し、プロトコール規定に従って治療を施行した。化学放射線施行例においては、放射線治療規定に従って、3 次元治療計画を施行した。その際、所属リンパ節領域の輪郭の囲みについて、Appendix の囲みの例を参照して CT 画像の各スライス上で所属リンパ節領域の輪郭を囲んだ。また、原発巣占居部位が胸部中部食道、胸部下部食道の例では、肺線量に配慮しながら、4 門照射を計画した。本試験登録例において、現在までに重篤な有害事象は認めていない。

### D. 考察

本施設からの登録例は多くはない状況であり、これは重複癌既往、周在性、高齢、臓器機能などのため適格にならない例が少なくないことが原因であると考えられる。担当医は適格例に対しては積極的に本試験の説明をするように努めており、今後も継続していきたい。登録例に対する放射線治療例については、ばらつきが生じやすい所属リンパ節領域の輪郭の囲みについて、Appendix の輪郭の囲みの例の参照は本施設での治療計画者間の較差の

最小化に有用であった。また、遅発性有害事象の心毒性軽減を目的として、中下部食道レベルの高さの治療において 4 門照射を計画しているが、重篤な肺臓炎のリスクが生じないように、肺の照射線量を考慮した各照射門の線量荷重に留意するように各治療計画担当医に周知している。

### E. 結論

本試験の重要性を認識し、適格例に対しての説明、登録を積極的に行うことを継続し、登録例に対する放射線治療において、治療内容が均一になるようにプロトコール規定に従った治療計画をすることが重要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

- 1) 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

#### 3. 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<br>2) 食道癌 | 武藤 学                            | 見逃し、誤りを防ぐ！<br>消化管癌画像診断アトラス | 羊土社   | 東京  | 2010 | 16-19   |
| 三梨桂子          | 粘膜下腫瘍上のIIc 食道癌                 | 武藤 学                            | 見逃し、誤りを防ぐ！<br>消化管癌画像診断アトラス | 羊土社   | 東京  | 2010 | 175-178 |
| 三梨桂子、<br>天津 敦 | 化学療法レジメンの実際                    | 桑野 博行                           | 食道がん標準化学療法の実際              | 金原出版  | 東京  | 2010 | 78-89   |
| 三梨桂子          | A. 食道がん診断<br>2-1. 内視鏡診断        | 中郡 聡夫                           | 消化器外科の基本手術手技               | 中外医学社 | 東京  | 2010 | 2-5     |
| 福島豊美、<br>小山恒男 | ESDの工夫：上部消化管                   | 林 紀夫<br>日比 紀文<br>上西 紀夫<br>下瀬川 徹 | Annual Review 消化器          | 中外医学社 | 東京  | 2010 | 54-60   |

### 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      |
|---|---|---------------------|----|-----|----------|
| Manabu Muto,<br>Hironaga<br>Satake,<br>Tomonori<br>Yano, et al. | Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer.                               | Gastrointest Endosc |    |     | In press |
| Manabu Muto,<br>Hirokazu<br>Higuchi,<br>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 |
| Manabu Muto   | Endoscopic diagnosis for superficial neoplasia at the head and neck regions.  | Eur J Cancer Prev   |    |     | In press |
| Tomonori Yano, Manabu Muto, et al.                              | Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. | Endoscopy           |    |     | In press |

| 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> , Shuko Morita, <u>Toshiro Iizuka</u> et al.   | Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus. Tec Gastrointest.  | Endosc                      |        |           | In press |
| Takahiro Horimatsu, <u>Manabu Muto</u> et al.                     | Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialytic patient treated with modified FOLFOX-6 plus bevacizumab therapy.   | Cancer Chemother Pharmacol. | Epub   |           | 2011     |
| Hiroki Matsuba, <u>Manabu Muto</u> , et al.                       | Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy.   | The Laryngoscope            | 121(4) | 753-759   | 2011     |
| Kazuhiko Aoyagi, <u>Keiko Minashi</u> , <u>Manabu Muto</u> ,      | Artificially induced epithelial mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research.                                     | PLoS ONE                    | 6(4)   | e18196    | 2011     |
| Kosuke Ueda, <u>Manabu Muto</u> , Tsutomu Chiba                   | A case of esophageal ulcer caused by alendronate sodium tablets.   | Gastrointest Endosc         | 73(5)  | 1037-1038 | 2011     |
| Yasumasa Ezoe, <u>Manabu Muto</u> , <u>Keiko Minashi</u> , et al. | Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection.  | J Clin Gastroenterol        | 45(3)  | 222-227   | 2011     |
| Reiko Akitake, <u>Manabu Muto</u> , et al.                        | Early Detection of 5-FU-Induced Acute Leukoencephalopathy on Diffusion-Weighted MRI.   | Jpn J Clin Oncol            | 41(1)  | 121-124   | 2011     |
| Chia-Hung Tu, <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> , Keiko Minashi, 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     |



| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                          | 巻号    | ページ       | 出版年  |
|---|--|-------------------------------|-------|-----------|------|
| Yasumasa Ezo, <u>Manabu Muto</u> , <u>Keiko Minashi</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 |
| Chikatoshikata, <u>Tanabe S</u> , <u>Manabu 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 |
| Tomomasa Hayashi, <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 |
| Satoshi Fujii, <u>Manabu Yamazaki</u> , <u>Manabu 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 |
| Yamamoto S, Ishihara R, <u>Iishi H</u> , et al.                     | Comparison Between Definitive Chemoradiotherapy and Esophagectomy in Patients With Clinical Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma.  | Am J Gastroenterol            | Epub  |           | 2011 |
| Ishihara R, Inoue T, <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, Takeuchi Y, <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 predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy.                                   | Int J Radiat Oncol Biol Phys. | 76(1) | 123-129   | 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  |
|--|--|------------------------|-------|---------|------|
| Yoshinaka H,<br>Morita Y,<br>et al.            | Endoluminal MR imaging of porcine gastric structure in vivo.   | J Gastroenterol        | 45(6) | 600-607 | 2010 |
| Toyonaga T,<br>Man-i M,<br>Morita Y.<br>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 |

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  |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------|-----------|------|
| 矢野 友規,<br>金子 和弘,<br>三梨 桂子,<br>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 |
| 小山 恒男                               | 食道ESDのコッター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 |
| 小山 恒男、他                             | 早期食道癌に対するESDの基本                   | 消化器内視鏡                         | 22(4) | 534-537   | 2010 |
| 田辺 聡.                               | 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(9) | 1309-1314 | 2010 |

