

2011/4025A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対する  
タラポルフィンナトリウム(レザフィン)及び半導体レーザー  
(PDレーザー)を用いた光線力学療法の実施第 I / II 相試験

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武藤 学

平成24(2012)年 5月

# 目 次

## I. 総括研究報告

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験

----- 1  
【武藤 学】

## II. 分担研究報告

1. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 ----- 9  
【武藤 学】

2. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 ----- 13  
【矢野 友規】

3. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 ----- 16  
【飯石 浩康】

4. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 ----- 19  
【滝沢 耕平】

5. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 ----- 21  
【片岡 洋望】

6. 食道がんに対する新しいレーザー診断・治療の確立 ----- 23  
【中村 哲也】

7. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 ----- 25  
【西崎 朗】

8. 臨床試験統計家および費用便益研究、疫学研究 ----- 27  
【石川 秀樹】

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 31

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 別冊

# I. 総括研究報告書

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）  
及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験

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**

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。現在、外科手術が救済治療として行われているが、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を超えるリスクの高い治療である。また、食道がん化学放射線療法後の遺残・再発に対する化学療法では根治は期待できない。分担研究者が従来のフォトリンを用いた光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）で行った救済治療では、遺残再発例の59%に完全奏効（CR）が得られ、47%の3年生存率が得られることが明らかになった。しかし、従来のPDTでは薬剤投与後に患者を遮光する期間が1ヶ月以上と長く、日光過敏症の頻度も高かった。さらに装置が大型で高価であることから実施できる施設が限定されていた。本研究では、これらの欠点を克服すると期待される新規PDT（タラポルフィンナトリウムと半導体レーザー）を用いた救済PDTの安全性と有効性をみる多施設第I/II相臨床試験を実施した。第1相には計9例が登録され、推奨レーザー照射量は100J/cm<sup>2</sup>に決定された。第II相には計10例が登録され、第I相の推奨レーザー照射量での治療例3例を含む計13例におけるCR割合は、6/13（46%）であった。また、全19例に重篤な有害事象は認められず、日光過敏症も1例もなかった。本研究成果により、タラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた新規PDTは、高い奏効率が期待できる安全な救済治療のひとつになると期待される。

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  
矢野 友規 国立がん研究センター東病院・医長  
飯石 浩康 大阪府立成人病センター・診療局長  
滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター・副医長  
片岡 洋望 名古屋市立大学大学院・准教授  
中村 哲也 獨協医科大学・教授  
西崎 朗 兵庫県立がんセンター・部長  
石川 秀樹 京都府立医科大学・特任教授

法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の実現を行うことである。

**B. 研究方法**

食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験を実施する。

第I/II相試験ともに対象は、50Gy以上のRT単独またはCRTを施行され、原発巣に遺残再発が認められた症例。遺残病変の壁深達度は固有筋層まで。タラポルフィンナトリウムの投与量

**A. 研究目的**

本試験の研究目的は、食道がん化学放射線療

と照射のタイミングは、肺癌で承認されている20mg/kg投与後、4-6時間後に半導体レーザー照射を行った。第I相試験における半導体レーザーの照射エネルギーは、レベル1：50J/cm<sup>2</sup>、レベル2：75J/cm<sup>2</sup>、レベル3：100J/cm<sup>2</sup>の3段階(各3例)に増量する3例コホート法で推奨用量を推定した。用量制限毒性(DLT: dose-limiting toxicity)は、モルヒネを必要とする4日以上、疼痛、CTCAE ver4 のGrade 2以上の発熱が4日以上、外科処置またはTPNを要する食道瘻・狭窄、輸血/IVR/外科的処置を要する食道出血。第II相部分では推奨レーザー照射量でのCR割合を主要評価項目、安全性、全生存割合、無増悪生存割合を副次的評価項目にした。

#### (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。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9月に倫理委員会の承認を得た後に、「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)及び半導体レーザー(PDレーザー)を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験」を実施した。第1相：計9例が登録された(全例男性、年齢中央値：72歳)。レベル1-3のどのレベルにおいてもDLTとなる有害事象は発現せず、推奨レーザー照射量は100J/cm<sup>2</sup>に決定された。第II相には計10例(男性9例、女性1例、年齢中央値：73歳)が登録された。第I相の推奨レーザー照射量での治療例3例を含む計13例におけるCR割合は、

6/13(46%)であった。また、全19例に重篤な有害事象は認められず、日光過敏症も1例もなかった。

#### D. 考察

食道がんは、難治がんのひとつであり進行期(ステージII/III/IV)症例の予後は極めて悪い。化学放射線療法は食道がんに対する臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療が必要である。しかし、現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を越えるため、リスクの高い治療であることは否めない。本研究により、根治的な化学放射線療法で食道がんが残存・再発した場合でも、臓器温存のまま根治が期待できる救済治療が確立できる可能性がある。さらに厚生労働省の癌医療政策では、癌患者の5年生存率を20%向上させることを掲げているが、本研究成果で根治的な低侵襲治療が開発されれば、患者一人一人に根治の望みを与えるばかりか、癌医療政策に大きく貢献することが期待できる。

#### E. 結論

食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を目指す前臨床試験、臨床試験を開始することができた。本試験の成果により食道がんに対する新たな低侵襲治療のオプションが増えることが期待される。

#### F. 健康危惧情報

現時点では特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Yusuke Yoda, Tomonori Yano, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Tissue

- damage of the canine normal esophagus by photoactivation of taraporfin sodium (Laserphyrin): A preclinical study. PLoS ONE (in press)
- 2) Manabu Muto, Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Ikuo Aoyama, Yusuke Yodo, Keiko Minashi, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 75(5):965-972. 2012
  - 3) Ishihara R, Iishi H et al. Autofluorescence imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia: a phase II study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(1):86-90.
  - 4) Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Junko Iwasaki, Takashi Kojima, Nozomu Fuse, Toshihiko Doi, Kazuhiro Kaneko, Atsushi Ohtsu. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer*. 2011 (Epub)
  - 5) Noriatsu Tatematsu, Yasumasa Ezoe, Eiji Tanaka, Manabu Muto, Yoshiharu Sakai, Tadao Tsuboyama. Impact of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness, physical activity and health-related quality of life of patients with resectable esophageal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 (Epub)
  - 6) 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 transoral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc*. 74(3):477-484. 2011
  - 7) Manabu Muto, Hirokazu Higuchi, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shin-ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Differences of image enhancement in image-enhanced endoscopy: narrow band imaging versus flexible spectral imaging color enhancement. *J Gastroenterol*. 46(8):998-1002. 2011
  - 8) 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*. 13(1):8-13. 2011
  - 9) Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Kazuhiro Kaneko, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 43(8):657-663. 2011
  - 10) 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
  - 11) 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
- 12) Yamamoto S, Iishi H et al. Comparison between definitive chemoradiotherapy and esophagectomy in patients with clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(6): 1048-1054.
  - 13) Tanaka M, Kataoka H, Mabuchi M, Sakuma S, Takahashi S, Tujii R, Akashi H, Ohi H, Yano S, Morita A, Joh T. Anticancer effects of novel photodynamic therapy with glycoconjugated chlorin for gastric and colon cancer. *Anticancer Res*. 31(3), 763-769, 2011.
  - 14) Yano S, Hirohara S, Obata M, Hagiya Y, Ogura S, Ikeda A, Kataoka H, Tanaka M, Joh T. Current states and future views in photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. 12(1), 46-67, 2011.
  - 15) Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, Tanaka R, Otani T. : Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion* 2011;84(2)pl28-33
  - 16) Wang J, Zhao Y, Jiang J, Gajalakshmi V, Kuriki K, Nakamura S, Akasaka S, Ishikawa H, Suzuki S, Nagaya T, Tokudome S. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population. *Cancer Epidemiol*. 35(1):66-72 2011
  - 17) 矢野 友規. 食道癌の治療 レーザー療法. *日本臨床*. 69巻増刊号6; 374-379. 2011
  - 18) 中村 哲也 : 消化管疾患におけるレーザーの応用とその問題点. *MEDICAL PHOTONICS* 4 : 17-21, 2011
  - 19) 中村 哲也 : 消化器疾患を対象としたPDT施行の安全ガイドライン. *日本レーザー医学会誌* 32 Supple. (レーザー治療安全ガイドライン[2011年版]), 11-18, 2011
2. 学会発表
    - 1) K. Nagai, M. Muto, Y. Ezoe, T. Yamamoto, M. Niimi, K. Yoshimura, Y. Yoda, T. Yano, K. Higashino, H. Iishi, Y. Yamamoto, A. Nishisaki. A phase I study of salvage photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and a diode laser for local failure of esophageal carcinoma (EC) after chemoradiotherapy (CRT). ASCO-GI 2012, Orland, USA
    - 2) Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Yusuke Yoda, Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Tsutomu Chiba. Hihg-Sensitive Wide-Range Near-Infrared (NIR) Imaging to Assess the Biochemical Information of the Gastrointestinal Tract: A Preliminary ex vivo Study. AGA Poster Session DDW 2011. MAY 10 Chicago
    - 3) Tomonori Yano. Endoscopic Salvage Treatment for Local Failure After Definitive Chemoradiotherapy for Stage II/ III Esophageal Squamous Cell Carcinoma. UEGW Stockholm 2011
    - 4) Tanaka M, Kataoka H, Joh T. The efficacy of photodynamic therapy with a novel photosensitizer, glycoconjugated chlorine for stomach and colon cancer. *Digestive Disease Week (AGA)*. (Mo 1939) (AGA Therapeutic issues in GI cancers) May 8-10 (9), 2011, Chicago (McCormick Place), USA.
    - 5) 武藤 学, 矢野 友規, 新美 三由紀, 江副 康正, 依田 雄介, 吉村 健一, 東野 晃治, 飯石 浩康, 山本 佳宣, 西崎 朗. 食道癌科学放射線療法 (CRT) 後のレザフィリン及び半導体レーザーを用いたサルベージPDTに関する第 I 相多施設臨床試験. 第32回日本レーザー医学会総会ポスター (PB1-6) (2011年11月25日) パシフ

イコ横浜アネックスホール

- 6) 武藤 学、矢野 友規、食道癌科学放射線療法後の救済治療としての新規光感受性物質ならびに半導体レーザーによる新しい光線力学療法の多施設第I/II相試験. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション (PD2-11) (2011年8月18日)
  - 7) 堀松 高博、武藤 学、依田 雄介、江副 康正、矢野 友規、千葉 勉、新規光感受性物質(レザフィリン)及び半導体レーザーを用いた光線力学療法(PDT)の正常食道粘膜に対する全臨床試験. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会 口演13 食道:その他2 (0-57) (2011年8月17日)
  - 8) 三梨 圭子、武藤 学、大津 敦、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81回 日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ5 (W5-4) (2011年8月17日)
  - 9) 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回日本消化器学会総会学術集会 オーラルセッション21 Cancer Track3 その他(0-21-4) (2011年2月19日)
  - 10) 石原 立、山本 幸子、飯石 浩康、消化器癌におけるPETの位置づけ 導入化学療法とPETを用いた食道癌化学放射線療法の治療効果予測. 第53回日本消化器病学会大会 2011年10月 (福岡)
  - 11) 石原 立、竹内 洋司、飯石 浩康、内視鏡検診の隘路とその克服 Image enhanced endoscopyを用いた食道癌スクリーニング法の評価. 第81回日本消化器内視鏡学会総会 2011年8月 (名古屋)
  - 12) 石原 立、山本 幸子、飯石 浩康、消化管がんの内視鏡治療の限界と近未来の新しい治療 T1NOMO食道癌に対する内視鏡切除+化学放射線療法の治療成績. 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月 (東京)
  - 13) 石原 立、竹内 洋司、飯石 浩康、食道・中下咽頭表在がん 診断と治療の最先端狭帯域フィルタ内視鏡(NBI)、自家蛍光内視鏡(AFI)による食道癌スクリーニング. 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月 (東京)
  - 14) 片岡 洋望、城 卓志、光線力学的治療法による活性酸素惹起を介した癌細胞死の誘導. 日本酸化ストレス学会東海支部設立シンポジウム. (シンポジウム) 2012年2月18日. 名古屋
  - 15) 田中 守、片岡 洋望、赤司 治夫、矢野 重信、森田 明理、城 卓志、GISTに対する糖鎖連結クロリンを用いた新規光線力学的治療(Photodynamic Therapy)の検討. 第32回日本レーザー医学会総会. 一般演題(PB1-2) 2011年11月25日. 横浜
  - 16) 片岡 洋望、消化管癌と光線力学療法(PDT). 第25回日本レーザー医学会東海地方会. 教育講演1 2011年7月24日 名古屋
  - 17) 中村 哲也、生沼 健司、前田 光徳、平石 秀幸、山岸 秀嗣、寺野 彰：消化管癌に対するPDTを中心としたcombined therapy. 第21回日本光線力学学会学術講演会(シンポジウムIII Combined Therapy). 大阪, 2011
  - 18) 中村 哲也、生沼 健司、山岸 秀嗣、寺野 彰：消化器領域ガイドラインとレーザー医療. 第32回日本レーザー医学会総会(ワークショップ1 安全委員会報告：レーザー医療のガイドライン). 横浜, 2011
  - 19) 西崎 朗、他. 第65回日本食道学会；シンポジウム2ESDの進歩と限界：治療後繊維化を伴う遺残再発表在食道がんに対する内視鏡的粘膜切除術、2011年9月26日仙台
  - 20) 石川 秀樹 第81回 日本消化器内視鏡学会総会 消化器内視鏡領域の臨床試験 指定講演、名古屋 (2011年8月)
- H. 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



## II. 分担研究報告書

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究代表者 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

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。分担研究者が従来のフォトリンを用いた光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）で行った救済治療では、遺残再発例の59%に完全奏効（CR）が得られ、47%の3年生存率が得られることが明らかになった。しかし、従来のPDTでは薬剤投与後に患者を遮光する期間が1ヶ月以上と長く、さらに装置が大型で高価であることが大きな問題であった。本研究では、これらの欠点を克服すると期待される新規PDT（タラポルフィンナトリウムと半導体レーザー）を用いた新規救済PDTの多施設第I/I相臨床試験を実施した。本学では、第I相部分に3例、第II相部分に4例を登録した。本学の登録例のCR割合は、4/7（57%）であった。推奨レーザー照射量でのCR割合は3/4（75%）であった。また、全例に重篤な有害事象は認められず、日光過敏症も1例もなかった。本研究成果により、タラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた新規PDTは、高い奏効率が期待できる安全な救済治療のひとつになると期待される。

A. 研究目的

本試験の研究目的は、食道がん化学放射線療法（chemoradiotherapy, CRT）または放射線治療（radiotherapy, RT）後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を行うことである。

B. 研究方法

食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法（多施設第I/II相試験）を実施する。

第I/II相試験ともに対象は、50Gy以上のRT単独またはCRTを施行され、原発巣に遺残再発が認められた症例。遺残病変の壁深達度は固有

筋層まで。タラポルフィンナトリウムの投与量と照射のタイミングは、肺癌で承認されている20mg/kg投与後、4-6時間後に半導体レーザー照射を行った。第I相試験における半導体レーザーの照射エネルギーは、レベル1：50J/cm<sup>2</sup>、レベル2：75J/cm<sup>2</sup>、レベル3：100J/cm<sup>2</sup>の3段階（各3例）に増量する3例コホート法で推奨用量を推定した。用量制限毒性（DLT：dose-limiting toxicity）は、モルヒネを必要とする4日以上の疼痛、CTCAE ver4 のGrade 2以上の発熱が4日以上、外科処置またはTPNを要する食道瘻・狭窄、輸血/IVR/外科的処置を要する食道出血。第II相部分では推奨レーザー照射量でのCR割合を主要評価項目、安全性、全生存割合、無増悪生存割合を副次的評価項目にした。

### (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。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9月に倫理委員会の承認を得た後に、「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)及び半導体レーザー(PDレーザー)を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験」を実施した。本学では、第I相部分に3例、第II相部分に4例を登録した。本学の登録例のCR割合は、4/7(57%)であった。推奨レーザー照射量でのCR割合は3/4(75%)であった。また、全例に重篤な有害事象は認められず、日光過敏症も1例もなかった。

### D. 考察

食道がんに対するPDTは、専門知識と厳重な管理が必要である。しかし、手技は容易で安全に実施することが可能である。難治がんのひとつである食道がんが化学放射線療法+救済PDTで根治できることになれば、臓器および機能温存可能な画期的な低侵襲治療法が開発できる可能性がある。現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を越えるため、リスクの高い治療であることは否めないため、原発部位に限った遺残再発の場合は救済PDTが選択肢のひとつになりうると考えられる。さらに厚生労

働省の癌医療政策では、癌患者の5年生存率を20%向上させることを掲げているが、本研究成果で手術以外に根治的な低侵襲治療が開発されれば、患者一人一人に根治の望みを与えるばかりか、癌医療政策に大きく貢献することが期待できる。

### E. 結論

食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の実現を行う研究組織の構築と研究計画と実施体制を整備した。

### F. 研究発表

#### 2. 論文発表

- 1) Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Yusuke Yoda, Tomonori Yano, Yasumasa Ezo, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Tissue damage of the canine normal esophagus by photoactivation of taraporfin sodium (Laserphyrin): A preclinical study. PLoS ONE (in press)
- 2) Manabu Muto, Yasumasa Ezo, Tomonori Yano, Ikuo Aoyama, Yusuke Yodo, Keiko Minashi, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 75(5):965-972. 2012
- 3) Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Junko Iwasaki, Takashi Kojima, Nozomu Fuse, Toshihiko Doi, Kazuhiro Kaneko, Atsushi Ohtsu. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer*. 2011 (Epub)

- 4) Noriatsu Tatematsu, Yasumasa Ezoe, Eiji Tanaka, Manabu Muto, Yoshiharu Sakai, Tadao Tsuboyama. Impact of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness, physical activity and health-related quality of life of patients with resectable esophageal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 (Epub)
- 5) 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 transoral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc*. 74(3):477-484. 2011
- 6) Manabu Muto, Hirokazu Higuchi, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shin-ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Differences of image enhancement in image-enhanced endoscopy: narrow band imaging versus flexible spectral imaging color enhancement. *J Gastroenterol*. 46(8):998-1002. 2011
- 7) 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*. 13(1):8-13. 2011
- 8) Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Kazuhiro Kaneko, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 43(8):657-663. 2011
- 9) 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
- 10) 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
3. 学会発表
- 1) K. Nagai, M. Muto, Y. Ezoe, T. Yamamoto, M. Niimi, K. Yoshimura, Y. Yoda, T. Yano, K. Higashino, H. Iishi, Y. Yamamoto, A. Nishisaki. A phase I study of salvage photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and a diode laser for local failure of esophageal carcinoma (EC) after chemoradiotherapy (CRT). *ASCO-GI 2012, Orland, USA*
- 2) Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Yusuke Yoda, Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Tsutomu Chiba. High-Sensitive Wide-Range Near-Infrared (NIR) Imaging to Assess the Biochemical Information of the Gastrointestinal Tract: A Preliminary ex vivo Study. *AGA Poster Session DDW 2011. MAY 10 Chicago*
- 3) 武藤 学、矢野 友規、新美 三由紀、江副 康正、依田 雄介、吉村 健一、東野 晃治、飯石 浩康、山本 佳宣、西崎 朗. 食道癌科学放射線療法

(CRT) 後のレザフィリン及び半導体レーザーを用いたサルベージPDTに関する第I相多施設臨床試験. 第32回日本レーザー医学会総会ポスター (PB1-6) (2011年11月25日) パシフィコ横浜アネックスホール

- 4) 武藤 学、矢野 友規. 食道癌科学放射線療法後の救済治療としての新規光感受性物質ならびに半導体レーザーによる新しい光線力学療法の多施設第I/II相試験. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション (PD2-11) (2011年8月18日)
- 5) 堀松 高博、武藤 学、依田 雄介、江副 康正、矢野 友規、千葉 勉. 新規光感受性物質 (レザフィリン) 及び半導体レーザーを用いた光線力学療法 (PDT) の正常食道粘膜に対する全臨床試験. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会 口演13 食道:その他2 (0-57) (2011年8月17日)
- 6) 三梨 圭子、武藤 学、大津 敦. 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81回 日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ5 (W5-4) (2011年8月17日)
- 7) 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)

#### 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

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究分担者 矢野 友規 国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 医長

研究要旨

食道癌化学放射線療法後の遺残再発病変に対して、タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）と半導体レーザー（PDレーザー）を用いた新しい光線力学療法（PDT）の安全性と有効性を評価する目的で、第I/II相試験を行った。第I相試験では、50J/cm<sup>2</sup>を開始量として100J/cm<sup>2</sup>まで3例ずつ登録し、用量制限毒性（DLT）の発生を評価し、第II相試験での推奨照射量を決定した。いずれの量でもDLTは認めず、推奨照射量は100J/cm<sup>2</sup>となった。第II相試験では、原発巣の完全奏効率を評価するために10例を目標に行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、食道癌化学放射線療法（CRT）後遺残再発病変に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）と半導体レーザー（PDレーザー）を用いた新しい光線力学療法（PDT）の安全性と有効性を明らかにすることである。本研究で、食道癌に対する新しい低侵襲治療法の開発が可能になると同時に、厚生労働省の癌医療政策目標である5年生存率向上に寄与することが期待できる。第I相部分：タラポルフィンナトリウム（とPDT半導体レーザーを用いたPDTの食道におけるレーザー照射量の推奨量（RD：Recommended Dose）を決定し、その安全性を評価する。主要エンドポイント：各照射量レベルでの用量制限毒性（DLT：Dose Limiting Toxicity）第II相RDでの有効性および安全性を評価する。主要エンドポイント：原発巣の完全奏効（Complete response：CR率）

B. 研究方法

第I相部分は、タラポルフィンナトリウム40mg/m<sup>2</sup>の投与後、PDT半導体レーザー（PDレーザー）

の照射量を、レベル1（50J/cm<sup>2</sup>）からレベル3（100J/cm<sup>2</sup>）まで漸次増加する。第II相部分は、第I相部分で決定したPDT半導体レーザーのRDでPDTを行う。治療は全例入院で行い、遮光期間は2週間。

DLTの定義は、

- 1) モルヒネ製剤の持続投与を要する疼痛が4日以上持続
- 2) Grade2以上の発熱が、解熱剤を使用しても4日以上持続
- 3) 明らかな現病の増悪を伴わない、外科的処置またはTPNを要する食道瘻
- 4) 明らかな現病の増悪を伴わない、外科的処置またはTPNを要する食道狭窄
- 5) 明らかな現病の増悪を伴わない、輸血/IVR/外科的処置を要する食道出血
- 6) Grade4以上の非血液毒性で、観察期間は28日間とした。

主な適格基準は、

- 1) 食道癌に対して50Gy以上のCRTまたはRTが行われている
- 2) 食道内に明らかな遺残再発を認め手術拒否

または不可能

3) 深達度がT2以下

4) 年齢20歳以上、PS0-2、主要臓器機能が保たれている。

第I相では、各レベル3例ずつ登録し、第II相では、目標症例数を10例とした。

#### (倫理面への配慮)

本試験の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」を遵守して行う。参加施設は、研究計画書及び患者説明同意文書が施設の倫理審査委員会で承認されてから症例登録を開始する。患者本人からの文書による同意を得てから、症例登録を行う。重篤な合併症が発生した場合は、速やかに、効果安全性評価委員会に報告し、研究者全体に周知する。本試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、各試験実施機関の長は速やかに厚生労働大臣等へ報告する。

#### C. 研究結果

第I相試験では各レベルに3例ずつ登録し、治療を行った。いずれのレベルにおいても全症例でDLTは認めなかった。日光過敏症は認めなかった、その他の有害事象はいずれもgrade1で軽微なものであった。治療効果は9例中5例（55.6%）で完全奏効（CR）が得られた。RDは100J/cm<sup>2</sup>となった。第II相試験は、全例100J/cm<sup>2</sup>を用いて治療を行った。10例登録が終了し、現在最終結果解析中である。

#### D. 考察

本研究は、タラポルフィンナトリウムを用いた新しいPDTを食道癌に対して施行した初めての試験である。第I相試験で、DLTを含めて合併症はほとんどなく、安全に治療可能であった。特に日光過敏症は、2週間と短い遮光期間にも関わらず、1例も認めなかった。フォトフリン

を用いた従来のPDTで先行して行った第II相試験では6週間と長い遮光期間にも関わらず、日光過敏症は32%に認めていた。新しいPDTの利点を改めて確認することができた。RDは肺癌で承認されている量と同じ100J/cm<sup>2</sup>となった。第I相試験では有効性も十分期待できる結果が得られたが、第II相試験の結果と併せて評価が必要である。

#### E. 結論

食道癌放射線治療後の遺残再発病変に対するタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いたPDTは安全に治療可能で、RDは100J/cm<sup>2</sup>に決定した。その有効性も有望な結果が得られた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Yusuke Yoda, Tomonori Yano, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Tissue damage of the canine normal esophagus by photoactivation of taraporfin sodium (Laserphyrin): A preclinical study. PLoS ONE (in press)
- 2) Manabu Muto, Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Ikuo Aoyama, Yusuke Yodo, Keiko Minashi, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture (with video). Gastrointestinal Endoscopy. 75(5):965-972. 2012
- 3) Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Junko Iwasaki, Takashi Kojima, Nozomu Fuse, Toshihiko Doi, Kazuhiro Kaneko, Atsushi Ohtsu. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in

patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. Int J Cancer. 2011 (Epub)

- 4) 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 transoral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. Gastrointest Endosc. 74(3):477-484. 2011
- 5) Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Kazuhiro Kaneko, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy. 43(8):657-663. 2011
- 6) 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
- 7) 矢野 友規. 食道癌の治療 レーザー療法. 日本臨床. 69巻増刊号6; 374-379. 2011

#### 学会発表

- 1) K. Nagai, M. Muto, Y. Ezoe, T. Yamamoto, M. Niimi, K. Yoshimura, Y. Yoda, T. Yano, K. Higashino, H. Iishi, Y. Yamamoto, A. Nishiaaki. A phase I study of salvage

photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and a diode laser for local failure of esophageal carcinoma (EC) after chemoradiotherapy (CRT). ASCO-GI 2012, Orland, USA

- 2) Tomonori Yano. Endoscopic Salvage Treatment for Local Failure After Definitive Chemoradiotherapy for Stage II/ III Esophageal Squamous Cell Carcinoma. UEGW Stockholm 2011
- 3) 武藤 学、矢野 友規、新美 三由紀、江副 康正、依田 雄介、吉村 健一、東野 晃治、飯石 浩康、山本 佳宣、西崎 朗. 食道癌科学放射線療法 (CRT) 後のレザフィリン及び半導体レーザーを用いたサルベージPDTに関する第I相多施設臨床試験. 第32回日本レーザー医学会総会ポスター (PB1-6) (2011年11月25日) パシフィコ横浜アネックスホール
- 4) 武藤 学、矢野 友規. 食道癌科学放射線療法後の救済治療としての新規光感受性物質ならびに半導体レーザーによる新しい光線力学療法の多施設第I/II相試験. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション (PD2-11) (2011年8月18日)
- 5) 堀松 高博、武藤 学、依田 雄介、江副 康正、矢野 友規、千葉 勉. 新規光感受性物質 (レザフィリン) 及び半導体レーザーを用いた光線力学療法 (PDT) の正常食道粘膜に対する全臨床試験. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会 口演13 食道:その他2 (0-57) (2011年8月17日)

#### 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



食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究分担者 飯石 浩康 大阪府立成人病センター 診療局長

**研究要旨**

食道癌に対する放射線化学療法（CRT）は、外科手術に比べて合併症が少なくQOLも損なわないことから、手術に代わり得る体に優しい治療法として有望視されているが、局所の根治性に問題がある。本研究では、光感受性物質タラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）と半導体レーザー（PDレーザー）による光線力学療法（PDT）を食道癌CRT後の局所遺残・再発の治療に用い、その安全性と有効性を検証し良好な成績を得ることができた。

**A. 研究目的**

ステージⅡ/Ⅲ進行食道癌に対する標準的治療は術前化学療法＋外科手術とされている。しかし、外科手術には合併症の多さやQOLの低下などの欠点があり、これを克服し得る効果的な治療法としてCRTが有望視されている。しかし、CRTの欠点として局所制御力の弱さがある。これまでの検討から、CRT後に長期生存できるかどうかは局所の遺残や再発をいかにコントロールできるかにかかっている。従来は局所の遺残・再発に対しては救済（サルベージ）手術が行なわれてきた。サルベージ手術が成功すれば長期生存が期待できる一方で、サルベージ手術には手術関連死が多いという問題点がある。そこで、手術に比べて侵襲の少ない内視鏡的粘膜切除術（EMR）などの内視鏡治療が局所におけるサルベージ治療として登場した。しかし、CRT後の局所には強い線維化がありEMRでは十分な治療効果が得られなかった。その後、光感受性物質であるポルフィマーナトリウム（フォトフリン）とエキシマダイレーザーによるPDTがCRT後の局所遺残や再発に対して有効であることが明らかになったが、フォトフリンが光によって強い皮膚毒性を惹き起こすことやエキシマ

ダイレーザーが非常に高価であることから、この治療法が普及するには至らなかった。

今回計画したレザフィリンとPDレーザーによるPDTは、既に早期肺癌の領域では臨床応用され、高い治療効果が証明されている。しかしながら食道癌ではレザフィリンが保険で承認されていないため、通常の診療では使用することができない。レザフィリンは皮膚毒性が少なく使いやすい薬剤であり、PDレーザーも比較的値段が安いので、全国に普及しやすく、多くの食道癌患者がその恩恵に与ることが期待できる。

食道癌CRT後の局所遺残・再発に対するレザフィリンとPDレーザーによるPDTの安全性と有効性を証明することが本研究の目的である。

**B. 研究方法**

①第Ⅰ相試験：PDレーザーの推奨照射量の決定  
レザフィリンの投与量は、肺癌で保険承認されている40mg/m<sup>2</sup>に固定し、レーザー照射量のみをレベル0の40J/cm<sup>2</sup>からレベル3の100J/cm<sup>2</sup>まで段階的に増量して推奨照射量を決定する。

## ②第Ⅱ相試験：有効性と安全性の評価

第Ⅰ相試験で決まった推奨照射量でPDTを行い、CRT後の局所遺残・再発に対する本治療法の有効性と安全性を評価する。プライマリエンドポイントは完全奏効割合とする。

### (倫理面への配慮)

平成23年2月当センターの倫理審査委員会で承認が得られた。

「臨床研究に関する倫理指針」はもちろんのこと、本研究の「症例選択基準」と「除外基準」を遵守し、患者に有害事象が発生しないように最大限配慮した。研究の参加に際しては、事前に患者のインフォームド・コンセントを得た。

## C. 研究結果

① 第Ⅰ相試験：当センターではレベル3 (100 J/cm<sup>2</sup>) で2例を治療しいずれもCRが得られた。本研究全体でレベル3までにDLTが出現しなかったため、レベル3で第Ⅱ相試験が開始された。

②第Ⅱ相試験：当センターでは1例を治療した。残念ながらCRが得られなかった。

3例全例において重篤な有害事象は発生しなかった。

## D. 考察

当センターではレベル3 (100 J/cm<sup>2</sup>) で合計3例治療しうち2例でCRが得られ従来のフォトフリンによるPDTに比べ良好な成績であった。安全性も高いことも実証された。今後治療成績をさらに向上させるためには、PDレーザーの照射方法などに工夫が必要と考える。

## E. 結論

レザフィリンとPDレーザー (100 J/cm<sup>2</sup>) による光線力学療法は、食道癌CRT後の局所遺残・再発病変に対する有望な治療法となり得る。

## F. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Ishihara R, Iishi H et al. Autofluorescence imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia: a phase II study. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(1):86-90.
- 2) Yamamoto S, Iishi H et al. Comparison between definitive chemoradiotherapy and esophagectomy in patients with clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma. Am J Gastroenterol 2011; 106(6):1048-1054.

## 3. 学会発表

- 1) K. Nagai, M. Muto, Y. Ezoe, T. Yamamoto, M. Niimi, K. Yoshimura, Y. Yoda, T. Yano, K. Higashino, H. Iishi, Y. Yamamoto, A. Nishiaaki. A phase I study of salvage photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and a diode laser for local failure of esophageal carcinoma (EC) after chemoradiotherapy (CRT). ASCO-GI 2012, Orland, USA
- 2) 武藤 学、矢野 友規、新美 三由紀、江副 康正、依田 雄介、吉村 健一、東野 晃治、飯石 浩康、山本 佳宣、西崎 朗. 食道癌科学放射線療法 (CRT) 後のレザフィリン及び半導体レーザーを用いたサルベージPDTに関する第Ⅰ相多施設臨床試験. 第32回日本レーザー医学会総会ポスター (PB1-6) (2011年11月25日) パシフィコ横浜アネックスホール
- 3) 石原 立、山本 幸子、飯石 浩康. 消化器癌におけるPETの位置づけ 導入化学療法とPETを用いた食道癌化学放射線療法の治療効果予測. 第53回日本消化器病学会大会 2011年10月 (福岡)
- 4) 石原 立、竹内 洋司、飯石 浩康. 内視鏡検診の隘路とその克服 Image enhanced endoscopy を用いた食道癌スクリーニング法の評価. 第81回日本消化器内視鏡学会総会 2011年8月 (名古屋)

- 5) 石原 立、山本 幸子、飯石 浩康. 消化管がんの内視鏡治療の限界と近未来の新しい治療 TINOMO 食道癌に対する内視鏡切除+化学放射線療法の治療成績. 第 97 回日本消化器病学会総会 2011年5月(東京)
- 6) 石原 立、竹内 洋司、飯石 浩康. 食道・中下咽頭表在がん 診断と治療の最先端 狭帯域フィルタ内視鏡 (NBI) 、自家蛍光内視鏡 (AFI) による食道癌スクリーニング. 第 97 回日本消化器病学会総会 2011年5月(東京)

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

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究分担者 滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 副医長

研究要旨

当院における胃内視鏡切除後の局所遺残再発病変に対してsalvage ESDを施行した61症例63病変を対象とし、salvage ESDの治療成績について検討した。手技時間中央値は60分で、全例で手技を完遂した。一括切除率は100%、断端陰性一括切除率が94%であった。偶発症は術中穿孔を8例(13%)、後出血を9例(14%)に認めたが、緊急手術や輸血例なく全例保存的に軽快した。内視鏡切除後の遺残再発病変に対するsalvage ESDは有用な治療法であると考えられた。

A. 研究目的

ESD技術の進歩により、従来法のEMRでは切除困難であった大きな病変や潰瘍瘢痕を有する病変も一括切除が可能となった。胃腫瘍性病変に対する内視鏡切除(ER)後の遺残再発病変に対してもsalvage ESDが行われるようになり、有用性が報告されている。

当院における胃ER後の遺残再発病変に対するsalvage ESDの治療成績を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2002年9月から2010年9月の期間に、当院で胃腫瘍性病変に対してESDを施行した1987症例2390病変のうち、ER後の局所遺残再発病変に対してsalvage ESDを施行した61症例63病変(2.6%)を対象とし(前治療に光線力学療法(PDT)を併用した2症例を除外)、治療成績について後ろ向きに検討した。

C. 研究結果

年齢中央値は73歳、男女比は49:14であった。初回ER病変の内訳は、早期胃癌54例、胃腺腫9例で、病変部位はU/M/L:15/31/17例であった。

治療手技はpolypectomy/EMR/ESD:1/46/16例、初回ERからsalvage ESDまでの期間中央値は15.9ヵ月であった。salvage ESDの手技時間中央値は60分(EMR後再発:47分、ESD後再発:98分)で、全例で手技を完遂した。一括切除率は100%(63/63)、断端陰性一括切除率が94%(59/63)であった(HM1:2例、VM1:1例、HM1・VM1:1例)。偶発症は術中穿孔を8例(13%)、後出血を9例(14%)に認めたが、緊急手術や輸血例なく全例保存的に軽快した。適応拡大治療切除条件を満たしたものは50例(79%)で、非治療切除例の内訳は未分化型癌(混在含む):6例、小細胞癌:1例、SM2以深:3例、v(+):1例、ly(+):1例、HM1:3例であった(重複あり)。追加外科手術となった5例を除いた58例のうち2例(未分化型混在:1例、HM1;1例)にsalvage ESD後の遺残再発を認め追加治療(外科切除、salvage ESD)となった(観察期間中央値:363日)。

D. 考察

内視鏡切除後の遺残再発病変に対するsalvage ESDは、高い一括切除率(一括切除率100%、