

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  
(PDLレーザー)を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験

平成21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 武藤 学

平成24(2012)年 5月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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

【武藤 学】

1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 別冊

# I. 総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

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新規多施設第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%を越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。本研究では、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）を用いた新規光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）による救済治療の安全性と有効性を検討した。1)大型動物（ビーグル犬）を用いて正常食道における安全性を確認し、イヌ正常食道に対するレザフィリンPDTでは、 $25\text{J}/\text{cm}^2$ が安全域とされた。2)ヒト食道がん遺残再発に対する救済治療におけるPDレーザーの推奨照射量を第Ⅰ相試験で検討した。第Ⅰ相には計9例が登録され、推奨レーザー照射量は $100\text{J}/\text{cm}^2$ に決定された。3)ヒト食道がん遺残再発に対する新規PDTの安全性と有効性を第Ⅱ相試験で検討した。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、高い奏功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

\*：平成23年度

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を開発を行うことである。

B. 研究方法

1) 大型動物を用いた前臨床試験を、平成22年7月にGLP基準を満たす外部施設（株式会社：新日本科学）に委託し実施した。大型動物は、ビーグル犬（各オス、13-14ヶ月）を用いて行い、レザフィリンの投与量と照射のタイミングは、ヒト肺癌に対するレザフィリンPDTと同じ血漿濃度（ $20\mu\text{g}/\text{ml}$ ）になるレザフィリン $20\text{mg}/\text{kg}$ 投与後60分に固定した。照射エネルギー

一は、25J, 50J, 100Jの3段階(各3匹)にdose escalationし、胃食道接合部より5cm 口側の9時の方向の部位に1 cm<sup>2</sup>の範囲で照射した。照射翌日及び7日後に照射部位を含めた食道を内視鏡下に観察し、その後に愛護的に剖検し、組織学的検討を行った。

2) 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が多施設第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

1) 照射による組織障害の面積(mm<sup>2</sup>)は、25J/50J/100Jそれぞれで、52±48/496±430/831±691であった。25Jでは照射部位に一致した変化であったが、50J以上では照射部位周囲にも組織障害は広がっていた。組織障害の深度は、いずれのレベルでも筋層以深まで認められたが、照射量が増加するにつれ、その程度は強かった。とくに100 Jにおいては組織学的に漿膜外組織の炎症性変化と壊死を伴っていた。これらの結果より、イヌ正常食道に対するレザフィリンPDTでは、25Jの照射エネルギーが効果の期待できる安全域と想定された。ヒト肺癌ではイヌの条件の倍量で同様の効果が期待されたため、ヒト食道癌を対象とした本臨床試験のPDレーザー照射量の増量設定は、レベル1をイヌの安全域25J/cm<sup>2</sup>の倍量である50J/cm<sup>2</sup>から開始し、次レベルは、肺癌の照射量を考慮し、レベル2:75J/cm<sup>2</sup>、レベル3:100J/cm<sup>2</sup>と設定することにした。

2) 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が多施設第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 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) 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 Ezo, 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 Ezo, 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 epithelail-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) 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
- 18) 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
- 19) Satoshi Fujii, Mnabu Yamazaki, Manabu 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
- 20) 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
- 21) Yasuzoe 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
- 22) Ishihara R, 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):1410-5.
- 23) Ishihara R, 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. *Dis Esophagus* 2010;23(6): 480-6.
- 24) 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 chemo radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 76(1):123-129, 2010
- 25) Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Shigemi Matsumoto, Manabu Muto, Tutomu Chiba. Multiple early-stage malignant melanoma of the esophagus with long follow-up period after endoscopic treatment: report of a case. *Esophagus*. 6(4):249-252, 2009
- 26) Yukinori Kurokawa, Manabu Muto, Keiko Minashi, Narikazu Boku, and Haruhiko Fukuda, for the Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. *Jpn J Clin Oncol*. 39(10):686-9, 2009
- 27) Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto. Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 24(8):1333-1346, 2009

- 28) Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Oshikura, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Manabu Muto, Atsushi Ohtsu, Takashi Ogino. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiotherapy and Oncol.* 92(2):266-269. 2009
- 29) Tonya Kaltenbach, Manabu Muto, Roy Soetikno, Parvati Dev, Koji Okamura, Joonsoo Hahn, Shuji Shimizu. Teleteaching endoscopy: the feasibility of real-time, uncompressed video transmission by using advanced-network technologies. *Gastrointest Endosco.* 70(5):1013-1017, 2009
- 30) Akira Yokoyama, Yoshiya Kumagai, Tetsuji Yokoyama, Tai Omori, Hoichi Kato, Hiroyasu Igaki, Toshimasa Tsujinaka, Manabu Muto, Masako Yokoyama, Hiroshi Watanabe. Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(2):651-655. 2009
- 31) Toru Ugumori, Manabu Muto, Ryuichi Hayashi, Tomomasa Hayashi, Seiji Kishimoto. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck.* 31(2):189-194. 2009
- 32) Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Kimiko Hori, Yoshiyuki Yukawa, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract, *J Gastroenterol*, 44(1):13-25, 2009
- 33) Ishihara R, Yamada T, Iishi H, et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointest Endosc.* 69(2):213-218, 2009
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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)
- 38) 中村 哲也, 寺野彰: 光を用いた消化管診断・治療の最前線. *電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会* OQD-09-26. 53-56, 2009.

## 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. 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) 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) Yano T, Muto M, et al. Phase II study of photodynamic therapy (PDT) for local failure after chemoradiotherapy (CRT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). DDW 2010, New Orleans.
  - 6) Nagahisa E, Yano T, et al. Photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. DDW 2010, New Orleans.
  - 7) Ishihara R, Iishi H et al. Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of squamous mucosal high-grade neoplasia in the esophagus. ISDE 2010 (Kagoshima). [Oral]
  - 8) Ishihara R, Iishi H et al. Predictive factor of local recurrence after endoscopic resection of large esophageal squamous cell carcinoma. ISDE 2010 (Kagoshima). [Oral]
  - 9) Ishihara R, Iishi H et al. Long-term outcome of oesophagogastric junction adenocarcinomas initially treated by endoscopic resection. Gastro 2010 (Barcelona). [Oral]
  - 10) Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, Terano A: New method of PDT for gastric cancer using high quality optical magnifying electronic endoscope. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. Hawaii, 2010. 12.
  - 11) Yano T, Muto M, et al. Long-term result of photodynamic therapy (PDT) as a salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy (CRT) for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) DDW2009 Chicago
  - 12) Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, Hiraishi H, Masuyama H, Terano A: Modified Photodynamic Therapy (PDT) Using Photofrin with Excimer-dye Laser for Early Gastric Cancer in Elderly Patients. 18th International Society for Laser Surgery and Medicine (ISLSM, Laser Tokyo 2009), Symposium 6 Laser Treatment for Cancer in Digestive Organs. Tokyo, 2009. 11.
  - 13) 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
  - 14) 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)
  - 15) 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)
  - 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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
- 23) 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法(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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) 矢野 友規、依田 雄介、武藤 学、堀松 高博、江副 康正. 食道癌化学放射線療法後遺残再発例に対する光線力学療法. 第31回日本レーザー医学会総会 シンポジウム(S7-4) (2010年11月13日)ウインクあいち (愛知県産業労働センター)

- 32) 湯河 良之、真下 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(0S001-5) (2010年10月28日)
- 33) 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)
- 34) 永久 絵美子、矢野 友規、他. 切除不能食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法の治療成績 第79回日本消化器内視鏡学会総会
- 35) 中村 哲也: 新しい消化器内視鏡診断と治療・・・レーザーからカプセルまで. 第2回神戸内科疾患臨床懇話会, 神戸, 2010. 2.
- 36) 生沼 健司, 中村 哲也, 熊谷 今日子, 山岸 秀嗣, 増山 仁徳, 平石 秀幸, 寺野 彰: 異時多重胃癌に対する光線力学療法(PDT)の有用性. 第6回日本消化管学会学術集会(オーラルセッション2 胃癌臨床). 福岡, 2010. 2.
- 37) 中村 哲也: 光を用いた内視鏡診断と治療. 第12回消化器病病態研究会, 名古屋, 2010. 3.
- 38) 中村 哲也: 胃カメラとほぼ同じ手法を用いて胃がんのPDTが行われます. 第20回日本光線力学学会(可視光から赤外線へ)市民公開講座 第2部(光線は癌をどこまで診断・治療できるのか?). 福井, 2010. 6.
- 39) 生沼 健司, 中村 哲也, 小嶋 和夫, 藤井 陽一朗, 山岸 秀嗣, 平石 秀幸, 寺野 彰, 山田 智則: 手術不能胃癌に対するレザファイリンPDT (photodynamic therapy) の試み. 第31回日本レーザー医学会総会シンポジウム7, 名古屋, 2010. 11.
- 40) 中村 哲也: 消化管レーザー診断治療の展開. 岡山大学GIカンファレンス(特別講演). 岡山, 2010. 11.
- 41) 西崎 朗、山本 佳宣、櫛田 早絵子; 放射線治療後遺残・再発食道がんに対する内視鏡的粘膜切除症例の検討、第64回日本食道学会(久留米)
- 42) 山本 佳宣、西崎 朗 他; 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)
- 43) 黄勇 澤、田中 雅樹、滝沢 耕平、角嶋 直美、松林 宏行、山口 裕一郎、小野 裕之. 食道癌化学放射線治療後局所遺残再発病変に対するsalvage ESDの治療成績 第64回日本食道学会学術集会 一般演題 2010年9月
- 44) 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、福田 治彦. Stage I 食道癌に対するEMR+CRTの第II相試験 第64回日本食道学会学術集会 シンポジウム 2010年9月
- 45) 真下 陽子、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、武藤 学、千葉 勉. 食道癌CRT後の遺残・再発に対する救済治療としての光線力学療法 第6回日本消化管学会総会学術集会ワークショップ (WS-5-11) (2010年2月)
- 46) 福田 大輔、矢野 友規、武藤 学、他. ブタ非癌部食道に対するタラポルフィンナトリウム及びPDレーザーを用いた光線力学療法による組織障害の検討 第30回日本レーザー医学会総会 2009年12月
- 47) 矢野 友規、他. 食道癌化学放射線療法後遺残再発例に対するサルベージ光線力学療法 第30回日本レーザー医学会総会 2009年12月
- 48) 矢野 友規、武藤 学、三梨 桂子、布施 望、土井 俊彦、金子 和弘、大津 敦. 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対する光線力学療法の第II相試験 第78回日本消化器内視鏡学会総会 ポスターセッション (P-13) (2009年10月)
- 49) 矢野 友規、武藤 学、三梨 桂子、小野澤 正勝、二瓶 圭二、布施 望、土井 俊彦、金子 和

- 弘、大津 敦 食道癌化学放射線療法後局所遺残最発例に対する光線力学療法の第Ⅱ相試験 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 (口演 0-11-6) (2009年6月)
- 50) 武藤 学、浅田 由紀、二瓶 圭二、藤井 誠志、大津 敦 食道癌に対するCRT後の心・肺毒性が死因と考えられる剖検例の病理組織学検討 第63回日本食道学会学術集会 パネルディスカッション (2009年6月)
- 51) 矢野 友規、武藤 学、他。食道癌根治的放射線療法後の遺残再発例に対する光線力学療法の長期予後 第77回日本消化器内視鏡学会総会 2009年5月
- 52) 中村 哲也、寺野 彰：光を用いた消化管診断・治療の最前線. 電気学会 光・量子デバイス研究会 (特別講演：臨床応用最前線 3) . 埼玉県和光市, 2009. 2.
- 53) 生沼 健司、中村 哲也、山本 義光、山岸 秀嗣、増山 仁徳、平石 秀幸、寺野 彰：バレット食道腺癌に対する新しい内視鏡的治療－内視鏡的粘膜切除術 (EMR) を併用した光線力学療法 (PDT) の試み. 第30回日本レーザー医学会総会, 東京, 2009. 12.
- 54) 山岸 秀嗣、中村 哲也、生沼 健司、山本 義光、内園 まり子、平石 秀幸、寺野 彰：PDTにより治療し得た化学放射線療法後食道癌と早期胃癌の重複症例. 第30回日本レーザー医学会総会, 東京, 2009. 12.
- 55) 中村 哲也：光・レーザーを用いた近未来の消化管内視鏡診断と治療. 第30回日本レーザー医学会総会 市民公開講座1「高齢社会の安心・安全のための医療」. 東京, 2009. 12.
- 56) 中村 哲也、生沼 健司、山岸 秀嗣、平石 秀幸、増山 仁徳、寺野 彰：高齢者早期胃癌に対するPDTの標準化. 第30回日本レーザー医学会総会 (臨床医学シンポジウム4 「悪性腫瘍と闘う Laser Hybrid Medicine」), 東京, 2009. 12.
- 57) 山本 幸子、飯石 浩康、他. 第47回日本癌治療学会学術集会：食道癌化学放射線療法後の再発に関する検討 2009年9月
- 58) 山本 幸子、飯石 浩康、他. 第63回日本食道学会学術集会：食道癌化学放射線療法後の再発に関する検討 2009年6月
- 59) 石原 立、飯石 浩康、他. 第63回日本食道学会学術集会：FDP-PETを用いた導入化学療法＋化学放射線療法の治療効果予測 2009年6月
- 60) 山本 幸子、飯石 浩康、他. 第95回日本消化器病学会総会：食道癌に対する化学放射線療法及び放射線療法後局所再発の内視鏡分類 2009年5月
- 61) 山本 幸子、飯石 浩康、他. 第106回日本内科学会総会講演会：食道癌化学放射線療法後の危険因子に関する検討 2009年4月
- 62) 石川 秀樹 「生活習慣とがん予防」 第9回 日本抗加齢医学会総会シンポジウム 東京 シンポジウム3 (2009年5月)
- H. 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

## II. 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 2) 食道癌	武藤 学	見逃し、誤りを防ぐ！ 消化管癌画像診断アトラス	羊土社	東京	2010	16-19

### 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
Takahiro Horimatsu, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Tissue damage of the canine normal esophagus by photoactivation of taraporfin sodium (Laserphyrin): A preclinical study	PLoS ONE			In press
<u>Manabu Muto</u> , Yasumasa Ezoe, <u>Tomonori Yano</u> , et al.	Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture (with video)	Gastrointestinal Endoscopy	75(5)	965-972	2012
Ishihara R, <u>Iishi H</u> , et al.	Autofluorescence imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia: a phase II study	J Gastroenterol Hepatol	27(1)	86-90	2012
<u>Tomonori Yano</u> , <u>Manabu Muto</u> , Keiko Minashi, Junko Iwasaki, Takashi Kojima, et al.	Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study	Int J Cancer		Epub	2011
Noriatsu Tatematsu, <u>Manabu Muto</u> , et al.	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		Epub	2011
<u>Manabu Muto</u> , Hironaga Satake, <u>Tomonori Yano</u> , et al.	Long-term outcome of transoral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer	Gastrointest Endosc	74(3)	477-484	2011
<u>Manabu Muto</u> , Hirokazu Higuchi, et al.	Differences of image enhancement in image-enhanced endoscopy: narrow band imaging versus flexible spectral imaging color enhancement	J Gastroenterol	46(8)	998-1002	2011

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> , <u>Shuko Morita</u> , et al.	Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus	Tec Gastrointest Endosc	13(1)	8-13	2011
Tomonori Yano, <u>Manabu Muto</u> , et al.	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
Kazuhiko Aoyagi, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Artificially induced epithelail-mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research	PLos ONE	6(4)	e18196	2011
Chia-Hung Tu, <u>Manabu Muto</u> , et al.	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
Yamamoto S, <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	106(6)	1048-1054	2011
Tanaka M, <u>Kataoka H</u> , et al.	Anticancer effects of novel photodynamic therapy with glycoconjugated chlorin for gastric and colon cancer	Anticancer Res	31(3)	763-769	2011
Yano S, Hirohara S, <u>Kataoka H</u> , et al.	Current states and future views in photodynamic therapy	<u>Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews</u>	12(1)	46-67	2011
<u>Ishikawa H</u> ,	Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study	Digestion	84(2)	128-33	2011
Wang J, Zhao Y, <u>Ishikawa H</u> , et al.	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

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> , Keiko Minashi, <u>Tomonori Yano</u> , Yutaka Saito, <u>Hideki</u> <u>Ishikawa</u> , 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
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, Mnabu Yamazaki, <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
Chikatoshi katada, Satoshi tanabe, <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
Yasuzoe Ezo, <u>Manabu Muto</u> , <u>Tomonori Yano</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
Ishihara R, <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, <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 chemo- radiotherapy	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
Shuko Morita, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Multiple early-stage malignant melanoma of the esophagus with long follow-up period after endoscopic treatment:report of a case	Esophagus	6(4)	249-252	2009
Yukinori Kurokawa, <u>Manabu Muto</u> , et al.	A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508	Jpn J Clin Oncol	39(10)	686-689	2009
<u>Manabu Muto</u> , et al.	Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy	J Gastroenterol Hepatol	24(8)	1333-1346	2009
Masakatsu Onozawa, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus	Radiotherapy and Oncology	92(2)	266-269	2009
Tonya Kaltentbach, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Teleteaching endoscopy: the feasibility of real-time, uncompressed video transmission by using advanced-network technologies	Gastrointest Endosco	70(5)	1013-1017	2009
Akira Yokoyama, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	18(2)	651-655	2009
Toru Ugumori, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope	Head Neck	31(2)	189-194	2009
<u>Manabu Muto</u> , et al.	Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract	J Gastroenterol	44(1)	13-25	2009
Ishihara R, Yamada T, <u>Iishi H.</u> et al.	Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer	Gastrointest Endosc	69(2)	213-218	2009

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
<u>矢野 友規</u>	食道癌の治療 レーザー療法	日本臨牀	69(6)	374-379	2011
<u>中村哲也</u>	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
<u>中村哲也</u>	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	11-18	2011
<u>中村哲也</u> , 寺野彰	光を用いた消化管診断・治療の最前線	電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会	OQD-09-26	53-56	2009

