

201119073A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

早期消化管がんに対する内視鏡的治療の
安全性と有効性の評価に関する研究

—粘膜下層浸潤臨床病期 I(T1N0M0)食道がんに対するEMR/化学放射線療法
併用療法の有効性に関する第II相試験：JCOG0508—

平成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

早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究 —粘膜下層浸潤臨床病期 I (T1N0M0) 食道がんに対するEMR/化学放射線療法併用療法の 有効性に関する第II相試験：JCOG0508 -----	1
【武藤 学】	

II. 分担研究報告

1. 食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発 -----	11
【武藤 学】	
2. 食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発 -----	16
【土田 知宏】	
3. 食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発 -----	18
【門馬 久美子】	
4. 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 -----	20
【二瓶 圭二】	
5. 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 -----	22
【伊藤 芳紀】	
6. 食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発 -----	24
【小島 隆嗣】	
7. 食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低侵襲でかつ根治性の高い治療法の開発 -----	26
【滝沢 耕平】	

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

早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究
（一粘膜下層浸潤臨床病期 I(T1N0M0)食道がんに対するEMR/化学放射線療法併用療法の
有効性に関する第II相試験：JCOG0508－）

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授

研究要旨

これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層浸潤食道がんに対し、低侵襲治療として内視鏡的粘膜切除(EMR)を施行した後に化学放射線療法を追加する新しい治療戦略の安全性と有効性を評価する第II相臨床試験Japan Clinical Oncology Group(JCOG)0508を実施している。本研究は、我が国で初めての内視鏡治療を含んだ集学的治療の本格的な多施設共同研究である。放射線治療も毒性の軽減および精度向上のためにCTシミュレーターを用いた3次元照射を行うはじめての試験でもある。とくに、これまで食道癌では総線量60Gyが原発巣における至適な根治照射総線量とされていたが、原発巣の遺残がない場合は41.4Gy(1回1.8Gy)、ある場合でも50.4Gyとすることで化学放射線療法の晩期毒性の軽減も目指している。現在、JCOG参加施設のなかで、3次元照射が可能な20施設で症例を登録中であり、平成23年度末で164例の登録がなされている。

研究分担者 所属機関及び所属機関における職名
武藤 学 京都大学医学研究科・准教授
土田 知宏 がん研究会有明病院・医長
門馬 久美子 がん・感染症センター都立駒込病院・部長
二瓶 圭二 がん・感染症センター都立駒込病院・医長
伊藤 芳紀 国立がん研究センター中央病院・医長
小島 隆嗣 国立がん研究センター東病院・医員
滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター・副医長

A. 研究目的

難治がんのひとつとされる食道がんは、内視鏡診断技術の進歩によって早期発見がしやすくなり、より低侵襲で根治性の高い治療法の開発が求められるようになった。本研究では、これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層浸潤食道がんに対し、低侵襲治療としてEMRを

施行した後に、化学放射線療法を加える新しい治療戦略の安全性と有効性を評価する。また、3次元照射による精度の高い放射線照射に加え総線量を減らし毒性の軽減も図る。

B. 研究方法

「粘膜下層浸潤 clinical stage I(T1N0M0)食道癌に対する EMR/化学放射線療法併用療法の有効性に関する第 II 相試験：JCOG0508」を JCOG 参加施設で実施する。EMR は入院の上、2チャンネル法、キャップ法、EEMR チューブ法のいずれかを用いて行う。ただし、ESD 実施術者として許可を受けた場合のみ、ESD による切除も許容する。一括切除を原則とするが、計画的分割切除も許容する。最後にヨード不染帯がないことを確認してから終了する。化学放射線

療法 (pM3 以浅かつ脈管侵襲陰性かつ断端陰性の場合には施行しない) は、以下のレジメンで実施する。

①予防的放射線療法： a) pSM1-2 かつ断端陰性の場合、b) pM3 以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性の場合

5-FU： 700 mg/m² (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m² (div), day 1, 29

RT： 41.4 Gy/23 fr/5 wks (5 days/week)

②根治的放射線療法： a) 断端陽性、もしくは判定不能だった場合、b) 明らかに腫瘍が残存している場合、c) 組織学的評価が十分にできなかった場合

5-FU： 700 mg/m² (civ), day 1-4, 29-32

CDDP： 70 mg/m² (div), day 1, 29

RT： 50.4 Gy/28 fr/6 wks (5 days/week)

Primary endpointは、EMR後の組織学的深達度診断により、pSM1-2かつ断端陰性と診断された患者における3年生存割合とした。Secondary endpointは、1) 全適格患者の3年生存割合、2) 全適格患者の無増悪生存期間、3) EMR後の組織学的深達度診断により、pM3かつ断端陰性と診断された患者における全生存期間、4) EMRによる有害事象、5) 化学放射線療法による有害事象とした。予定登録数は、pSM1-2かつ断端陰性の患者を82名 (全適格患者で170名程度を予定) 登録する。登録期間は3年を見込んでおり、登録終了後5年を追跡期間とする (主たる解析は登録終了後3年)。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコルの審査委員会 (IRB) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守す

る。研究の第三者的監視：JCOGを構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

平成23年度も、JCOG 消化器内科グループ参加施設による臨床試験「粘膜下層浸潤 clinical stage I (T1N0M0) 食道癌に対する EMR/化学放射線療法併用療法の有効性に関する第 II 相試験：JCOG0508」を実施した。EMR後の病理結果に基づいた追加治療の有無とその内容を以下のように分けると、

①組織学的粘膜 (M) 癌、断端陰性かつ脈管侵襲陰性 (→EMR 後は無治療経過観察)

②組織学的 M 癌、断端陰性であるが脈管侵襲陽性 (→EMR 後は予防的放射線療法 (CRT) を追加)

③組織学的 SM 癌、断端陰性 (→EMR 後は予防的 CRT を追加)

④断端陽性例、腫瘍遺残例、組織学的評価不十分例 (→EMR 後は根治的 CRT を追加)

試験開始当初は、③のみを主たる解析の対象としていたが、平成21年度のプロトコル改正により同一治療対象になる②③の集団を本試験での主たる解析対象と変更した。

平成23年度中には全体で26例が登録された。本試験全体では、計164例が登録された。平成23年度後期の定期モニタリングでは、CRFが回収された150症例中実際に主たる解析対象となる症例は74例 (49%) であった。

D. 考察

平成23年度の定期モニタリングで、実際に「主たる解析対象集団」となった症例は74例 (42%) であったことを考慮すれば、主たる解析対象集団の目標症例数82例に達するために

は、全体に占める割合が 50%程度とすると、164 例以上の症例集積が必要であり、今後少なくとも 14 例以上の症例登録が必要である。

次年度以降に目標症例数が登録可されれば、主たる解析は登録終了後 3 年であることより、3 年後には、本試験結果があきらかになることが期待される。

早期消化管がんに対する内視鏡治療が諸外国より普及しているわが国において、その有用性と安全性を科学的に評価する多施設共同前向き臨床試験はこれまで実施されてこなかった。加えて、本研究では、内視鏡治療、化学療法、放射線療法と多岐にわたる治療モダリティを組み合わせて、それぞれのメリットを生かして低侵襲かつ根治性の高い治療を実現させることを目指している。この新しい挑戦を実施するにあたり、質の高い臨床試験を行うことが必要であり、本研究に参加するすべての研究者の理解と合意が重要である。本試験が開始されたことで内視鏡治療を用いた新しい治療戦略が期待できる。

E. 結論

内視鏡診断と治療の分野で世界をリードする我が国において、内視鏡医療を中心とした臨床研究チームを構築した。本試験の症例登録がすすむようになり、内視鏡診断や治療の品質管理もできるようになった。今後、これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層浸潤食道がんにおいてあらたな低侵襲治療が開発されることが期待される。

F. 健康危険情報

現時点では特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. Endoscopic diagnosis for superficial neoplasia at the head and neck regions. Eur J Cancer Prev. (in press)

3) 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

4) Tsunehiro Oyama, Hidetaka Uramoto, Norio Kagawa, Takashi Yoshimatsu, Toshihiro Osaki, Ryoichi Nakanishi, Hisao Nagaya, Kazuhiro Kaneko, Manabu Muto, Toshihiro Kawamoto, Fumihiro Tanaka, Akinobu Gotoh. Cytochrome P450 in non-small cell lung cancer related to exogenous chemical metabolism. Frontiers in Bioscience. S4, 1539-1546. 2012

5) 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)

6) Nakajima Y, Zenda S, Minashi K, Yano T, Tahara M, Doi T, Onozawa M, Nihei K, Fujii S, Ohtsu A. Non-surgical approach to small cell carcinoma of the esophagus: does this rare disease have

- the same tumor behavior as SCLC? . Int J Clin Oncol. 2011 (Epub)
- 7) Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Shuko Morita, Yoko Mashimo, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialytic patient treated with modified FOLFOX-6 plus bevacizumab therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 68(1):263-266, 2011
 - 8) Yuki Asada, Manabu Muto, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. Successful Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma together with a Lipoma. Hepato-Gastroenterology. 58(110-111): 1595-1597. 2011
 - 9) Manabu Muto, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya, Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba. Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. Gastrointest Endosc. 74(3):477-484. 2011
 - 10) Nakanishi Y, Miyamoto S, Ishizu S, Seno H, Muto M, Chiba T. An unusual cause of dysphagia after endoscopic resection of an early esophageal cancer. Endoscopy. 2011;43 Suppl 2:E156-157. 2011
 - 11) Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Noriya Uedo, Hisashi Doyama, Kenshi Yao, Ichiro Oda, Kazuhiro Kaneko, Yoshiro Kawahara, Chizu Yokoi, Yasushi Sugiura, Hideki Ishikawa, Yoji Takeuchi, Yoshibumi Kaneko, Yutaka Saito. Magnifying Narrowband Imaging Is More Accurate than Conventional White-Light Imaging in Diagnosis of Gastric Mucosal Cancer. Gastroenterology. 141(6) : 2017-2025. e3. 2011
 - 12) Yasumasa Ezoe, Satoshi Fujii, Manabu Muto, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu. Epidermoid metaplasia of the esophagus: endoscopic feature and differential diagnosis. Hepato-Gastroenterology. 58(107-108):809-813. 2011
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
- 17) Hiroki Matsuba, Chikatoshi Katada, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Tabito Okamoto, Noboru Hanaoka, Satoshi Tanabe, Wasaburo Koizumi, Makito Okamoto, Manabu Muto. Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy. Laryngoscope. 121(4):753-759. 2011
- 18) Kosuke Ueda, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. A case of esophageal ulcer caused by alendronate sodium tablets. Gastrointest Endosc. 73(5):1037-1038. 2011
- 19) Yasumasa Ezo, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shini-ichi Miyamoto, Mochizuki Satoshi, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. J Clin Gastroenterol. 45(3):222-227. 2011
- 20) Reiko Akitake, Shin-ichi Miyamoto, Fumiyasu Nakamura, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezo, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Early detection of 5-FU-induced acute leukoencephalopathy on diffusion-weighted MRI. Jpn J Clin Oncol. 41(1):121-124. 2011
- 21) 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
- 22) Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, Yano T, Yoshino T, Tahara M, Doi T, and Ohtsu A. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia. Jpn J Clin Oncol, 41(8):964-972, 2011.
- 23) Kaneko K, Nagai M, Murakami Y, Kogo M, Oyama T, Kojima T, Ohtsu A, Imawari M. TS gene tandem repeats in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy. Front Biosci. 2011 Jan 1;16:1036-1043.
- 24) 三梨 桂子、堅田 親利、武藤 学. 食道表在癌に関する多施設共同研究. 食道癌 - 基礎・臨床研究の進歩 - XI. 食道癌の多施設共同試験 我が国における食道癌の多施設共同試験. 日本臨床 69(6):458-463 2011
- 25) 森田 周子、武藤 学、樋口 浩和、新田 孝幸、尾崎 由直、青山 育雄、真下 陽子、堀松 高博、江副 康正、宮本 心一、千葉 勉. 主題 4. 食道表在癌のスクリーニング 4) 高画質内視鏡. 胃と腸 46(5):621-627 医学書院 (2011.5.24)
- 26) 小島 隆嗣. 【食道癌-基礎・臨床研究の進歩-】食道癌の治療 化学放射線療法. 日本臨床 69巻:363-367 2011
2. 学会発表
- 1) Takashi Kojima, Jun Hashimoto, Ken Kato, Yoshinori Ito, Hiroyasu Igaki, Hiroyuki Daiko, Masakatsu Onozawa, Yasuo Hamamoto, Hideaki Shimizu, Susumu Katano, Hiroki Hara, Yoichi Tanaka, Yoshihiro Saito.

- Feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil and elective nodal irradiation for stage II/III esophageal squamous cell carcinoma. 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium
- 2) Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, 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) Naomi Kakushima, Kohei Takizawa, et al. Diagnostic accuracy of high resolution endoscopy, endoscopic ultrasound and magnification endoscopy with narrow band imaging for evaluation of superficial esophageal squamous cell carcinoma. APDW 2011
 - 4) Hiroaki Sawai, Kohei Takizawa, et al. complications of endoscopic submucosal dissection for large superficial esophageal cancer. UEGW2 011
 - 5) 土岐 祐一郎、武藤 学、ステージI 食道癌の治療戦略. 第65回日本食道学会学術集会 シンポジウム5 コーディネータ (2011年9月26日) 仙台国際センター
 - 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) 尾崎 由直、江副 康正、眞下 陽子、青山 育雄、堀 貴美子、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、武藤 学、千葉勉、田中 英治、坂井 義治. 当院におけるStageII-III胸部食道扁平上皮癌に対する術前化学療法(NAC)+手術の短期成績. 第7回日本消化管学会総会学術集会 ポスターセッション13 Cancer Track3(P-13-1) (2011年2月18日)
 - 8) 三梨 桂子、武藤 学、青柳 一彦、大津 敦、柴山 さゆり、吉田 輝彦、佐々木 博己. Stage II・III食道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)
 - 9) 石山 晃世志、土田 知宏、堀内 裕介、松尾 康正、吉田 智彦、菅沼 孝紀、春日 章良、岡田 和久、大前 雅実、平澤 俊明、山本 頼正、藤崎 順子、星野 恵津夫、五十嵐 正広、陳 勁松、峯 真司、山田 和彦、山本 智理子. 「食道癌広範囲粘膜切除後の狭窄に対するステロイド局注の有用性の検討」第81回日本消化器内視鏡学会総会 2011
 - 10) 三浦 昭順、坂本 啓、了徳寺 太郎、加藤 剛、出江 洋介、久賀 元兆、唐沢 克之、江頭 秀人、藤原 純子、門馬 久美子: T1b(SM2以深)NOMOStage I食道癌における内視鏡治療を用いた食道温存治療 (第65回日本食道学会) 2011
 - 11) 伊藤 芳紀、他. 臨床病期I期 (T1b)食道癌に対する根治的放射線療法の長期成績と標的体積の検討. 第65回日本食道学会学術集会. 2011年9月26日 仙台.
 - 12) 伊藤 芳紀、他. 食道癌における放射線治療の役割と今後の可能性. 第65回日本食道学会学術集会. 2011年9月26日 仙台.
 - 13) 伊藤 芳紀、他. 臨床病期II/III食道癌に対する50.4 Gy、5-FU+CDDP併用化学放射線療法の臨床第II総試験. 第24回日本放射線腫瘍学会学術大会. 2011年11月17日 - 19日 神戸.
 - 14) 橋本 淳、伊藤 芳紀、他. 臨床病期II/III期食道癌に対する術前化学放射線療法+手術療法の実施可能性試験. 2011年9月26日 仙台.
 - 15) 隈部 篤寛、全田 貞幹、河島 光彦、荒平 聡子、小島 隆嗣、大津 敦、矢野 友規、

大幸 宏幸, 西村 光世. 頸部食道癌に対する根治的化学放射線療法の治療成績 日本癌治療学会誌 (0021-4671)46 巻 2 号 Page636 (2011. 09)

- 16) 橋本 淳, 加藤 健, 伊藤 芳紀, 浜本 康夫, 松下 尚之, 井上 浩一, 小島 隆嗣, 大幸 宏幸, 小野澤 正勝, 井垣 弘康. 術前治療の選択 化学療法か?術前化学放射線治療か? 臨床病期II/III期食道癌に対する術前化学放射線療法+手術療法の実施可能性試験 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集65回 Page92 (2011. 09)
- 17) 澤井 寛明, 滝沢 耕平, 他. 「術前深達度MM-SM1食道表在癌に対する内視鏡切除」第65回日本食道学会
- 18) 角嶋 直美, 滝沢 耕平, 他. 「通常内視鏡観察、EUS、NBI併用拡大観察による食道表在癌の深達度診断」第65回日本食道学会
- 19) 澤井 寛明, 滝沢 耕平, 他. 食道癌に対する内科的治療と外科的治療の接点「術前深達度MM-SM1食道表在癌に対する内視鏡切除」JDDW2011
- 20) 角嶋 直美, 滝沢 耕平, 他. 「通常内視鏡観察、EUS、NBI併用拡大観察による食道表在癌の深達度診断」JDDW2011

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授

研究要旨

これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層浸潤食道がんに対し、低侵襲治療として内視鏡的粘膜切除(EMR)を施行した後に化学放射線療法を追加する新しい治療戦略の安全性と有効性を評価する第II相臨床試験 Japan Clinical Oncology Group(JCOG)0508を開始した。本研究は、内視鏡治療をふくんだ我が国で初めての本格的な多施設共同研究であり、放射線治療の面からも適切な照射線量および照射野の精度向上のためにCTシミュレーターを用いた3次元照射を行う放射線照射法を導入したはじめての試験でもある。とくに、これまで食道癌では60Gyが原発巣における至適な根治照射総線量とされていたが、原発巣の遺残がない場合は41.4Gy(1回1.8Gy)、ある場合でも50.4Gyとすることで化学放射線療法の晩期毒性の軽減も目指している点で注目される。平成23年度末で、分担研究として21例(登録症例の13%:21/164)を登録している。

A. 研究目的

本研究では、これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層に浸潤する食道がんに対し、低侵襲治療としてEMRを施行した後に、3次元照射による精度の高い放射線照射に加え総線量を減らした化学放射線療法を追加する新しい治療戦略の安全性と有効性を評価することを目的としている。

B. 研究方法

「粘膜下層浸潤 clinical stage I(T1N0M0)食道癌に対する EMR/化学放射線療法併用療法の有効性に関する第II相試験: JCOG0508」に登録可能な症例をスクリーニングし登録する流れを構築する。EMRは入院の上、2チャンネル法、キャップ法、EEMR チューブ法のいずれかを用いて行うことになっているが、本分担研究では、ESD実施術者として許可を受けた分担

研究者がESDによる切除で実施している。化学放射線療法(pM3以浅かつ脈管侵襲陰性かつ断端陰性の場合には施行しない)は、以下のレジメンで実施する。

①予防的放射線療法: a) pSM1-2 かつ断端陰性の場合、b) pM3以浅かつ脈管侵襲陽性かつ断端陰性の場合

5-FU: 700 mg/m² (civ), day 1-4, 29-32

CDDP: 70 mg/m² (div), day 1, 29

RT: 41.4 Gy/23 fr/5wks (5days/week)

②根治的放射線療法: a) 断端陽性、もしくは判定不能だった場合、b) 明らかに腫瘍が残存している場合、c) 組織学的評価が十分にできなかった場合

5-FU: 700 mg/m² (civ), day 1-4, 29-32

CDDP: 70 mg/m² (div), day1, 29

RT: 50.4 Gy/28 fr/6wks (5days/week)

で治療を行う。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコルの審査委員会(IRB)承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。研究の第三者的監視：JCOGを構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

京都大学病院を受診または紹介される食道癌症例は必ず外科・内科・放射線科と合同で行っている食道癌診療ユニットでカンファレンスが行われたうえで治療方針が決められる。さらに、ユニットによる外来にて診療がなされ、患者さんは外科、内科、放射線科、場合によっては耳鼻咽喉科(重複癌が多いため)の医師の説明を同一外来で受けられる。その際に、本試験への登録適格例があれば該当する臨床試験に関しても十分に説明を行うようにし、入院前に食道癌診療ユニットを再診してもらい、同意の有無を決定してもらおう。このような流れによることで、登録適格例に対し漏らすことなく臨床試験の説明が行われ、参加の同意の有無の確認も確実にできるようになった。本分担研究として、今年度は3例を追加し、これまで21例(全体の13%：21/167)の症例を登録した。

D. 考察

早期食道癌に対する内視鏡治療の安全性と有効性を評価する多施設共同研究に参加する

ことにより、これまでの診療体制から、登録適格例のスクリーニングが行える診療体制に変換し、より多くの症例に参加の協力が得られるようになった。当院の取り組みが、日常臨床では症例数があるにもかかわらず、症例登録が滞っている施設の参考になるようにしていきたい。

E. 結論

臨床試験に登録可能な対象群を日常診療のなかでいかにスクリーニングし確実に登録することに成功した。今後の臨床におけるエビデンスづくりには必要不可欠な作業と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. Endoscopic diagnosis for superficial neoplasia at the head and neck regions. Eur J Cancer Prev. (in press)
- 3) 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
- 4) Tsunehiro Oyama, Hidetaka Uramoto, Norio Kagawa, Takashi Yoshimatsu, Toshihiro Osaki, Ryoichi Nakanishi, Hisao Nagaya, Kazuhiro Kaneko, Manabu

- Muto, Toshihiro Kawamoto, Fumihiro Tanaka, Akinobu Gotoh. Cytochrome P450 in non-small cell lung cancer related to exogenous chemical metabolism. *Frontiers in Bioscience S4*, 1539-1546. 2012
- 5) 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)
 - 6) Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Shuko Morita, Yoko Mashimo, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialytic patient treated with modified FOLFOX-6 plus bevacizumab therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 68(1):263-266, 2011
 - 7) Yuki Asada, Manabu Muto, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. Successful Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma together with a Lipoma. *Hepato-Gastroenterology*. 58(110-111): 1595-1597. 2011
 - 8) Manabu Muto, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya, Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba. Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc*. 74(3):477-484. 2011
 - 9) Nakanishi Y, Miyamoto S, Ishizu S, Seno H, Muto M, Chiba T. An unusual cause of dysphagia after endoscopic resection of an early esophageal cancer. *Endoscopy*. 2011;43 Suppl 2:E156-157. 2011
 - 10) Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Noriya Uedo, Hisashi Doyama, Kenshi Yao, Ichiro Oda, Kazuhiro Kaneko, Yoshiro Kawahara, Chizu Yokoi, Yasushi Sugiura, Hideki Ishikawa, Yoji Takeuchi, Yoshibumi Kaneko, Yutaka Saito. Magnifying Narrowband Imaging Is More Accurate than Conventional White-Light Imaging in Diagnosis of Gastric Mucosal Cancer. *Gastroenterology*. 141(6) :2017-2025. e3. 2011
 - 11) Yasumasa Ezoe, Satoshi Fujii, Manabu Muto, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu. Epidermoid metaplasia of the esophagus: endoscopic feature and differential diagnosis. *Hepato-Gastroenterology*. 58(107-108):809-813. 2011
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
- 15) 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
- 16) Hiroki Matsuba, Chikatoshi Katada, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Tabito Okamoto, Noboru Hanaoka, Satoshi Tanabe, Wasaburo Koizumi, Makito Okamoto, Manabu Muto. Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy. *Laryngoscope*. 121(4):753-759. 2011
- 17) Kosuke Ueda, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. A case of esophageal ulcer caused by alendronate sodium tablets. *Gastrointest Endosc*. 73(5):1037-1038. 2011
- 18) Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shini-ichi Miyamoto, Mochizuki Satoshi, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Atsishi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. *J Clin Gastroenterol*. 45(3):222-227. 2011
- 19) Reiko Akitake, Shin-ichi Miyamoto, Fumiyasu Nakamura, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Early detection of 5-FU-induced acute leukoencephalopathy on diffusion-weighted MRI. *Jpn J Clin Oncol*. 41(1):121-124. 2011
- 20) 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
- 21) 三梨 桂子、堅田 親利、武藤 学. 食道表在癌に関する多施設共同研究. 食道癌-基礎・臨床研究の進歩 -XI. 食道癌の多施設共同試験 我が国における食道癌の多施設共同試験. *日本臨牀* 69(6):458-463 2011
- 22) 森田 周子、武藤 学、樋口 浩和、新田 孝幸、尾崎 由直、青山 育雄、真下 陽子、堀松 高博、江副 康正、宮本 心一、千葉 勉. 主題 4. 食道表在癌のスクリーニング 4) 高画質内視鏡. *胃と腸* 46(5):621-627 医学書院 (2011. 5. 24)

2. 学会発表

- 1) Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, 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
- 2) 土岐 祐一郎、武藤 学. ステージ I 食道癌の治療戦略. 第65回日本食道学会学術集会 シ

ンポジウム5 コーディネータ (2011年9月26日) 仙台国際センター

- 3) 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)
- 4) 尾崎 由直、江副 康正、眞下 陽子、青山 育雄、堀 貴美子、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、武藤 学、千葉 勉、田中 英治、坂井 義治. 当院におけるStageII-III胸部食道扁平上皮癌に対する術前化学療法(NAC)＋手術の短期成績. 第7回日本消化管学会総会学術集会 ポスターセッション13 Cancer Track3(P-13-1) (2011年2月18日)
- 5) 三梨 桂子、武藤 学、青柳 一彦、大津 敦、柴山 さゆり、吉田 輝彦、佐々木 博己. Stage II・III食道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)

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）
分担研究報告書

食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低浸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

内視鏡治療は、切除標本により病理評価が可能でかつ低浸襲な治療法であることから、食道表在癌に対する標準治療として行われるようになってきている。特に内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は、一括切除が可能な内視鏡治療として広く行われるようになってきている。しかし、ESDは広い病変も一括切除ができるために、周在性の広い病変に対しても行うようになってきているために、切除後狭窄への対策が求められている。予防的バルーン拡張や予防的ステロイド投与の有用性の検討を行っている。

A. 研究目的

食道癌広範囲粘膜切除後の狭窄に対するステロイド局注の有用性を検討する。

B. 研究方法

2004年11月より2010年9月までに当院にて内視鏡的治療を行い、画像的に詳細な検討が可能であった3/4周以上の広範囲粘膜欠損をきたした食道癌症例19例19病変のなか、予防的拡張およびステロイド局注を行わなかった群を前期（11例）、予防的拡張にステロイド局注を併用した群を後期（8例）に分けて比較した。前期は、狭窄を生じ通常径スコープが通過しない時点で拡張術を開始した。一方、後期では、切除後に予防的拡張を2回/週で開始し、上皮化され通常径スコープが抵抗なく通過した時点で終了とした。また、ステロイドは、デキサメサゾンを用いた。前期；男性：女性 8：3、年齢：68（57-78）歳、占拠部位：Ce/Ut/Mt/Lt/Ae 1/1/6/3/0、周在性：3/4周/4/5周/亜全周/全周 5/2/4/0、切除長軸長：39（20-60）mm。後期；男性：女性 7：1、年齢：64（58-73）歳、占拠部位：Ce/Ut/Mt/Lt/Ae 0/1/6/1/0、周在性：3/4周/4/5周/亜全周/全周 1/1/6/0、切除長軸

長：49（20-70）mmであった。

C. 研究結果

前期；切除後の初回拡張までの日数は39（15-114）日、拡張回数5.8（2-17）回、拡張時の筋層露出4回で、拡張時の穿孔はなかった。後期；切除後の初回拡張までの日数は3.6（1-5）日、拡張回数8.4（5-14）回、初回ステロイド局注までの日数4（1-85）日、局注回数5.4（3-14）回、局注量5.7（2-7）mg、拡張時の筋層露出4回で、拡張時の穿孔はなかった。

D. 考察

前期、後期の比較で拡張時の筋層露出・穿孔に差は認めなかった。また、拡張回数におけるステロイド局注併用の優位性は認めなかった。

E. 結論

ステロイドの種類、局注量および局注間隔などについては、症例を蓄積して検討する必要性があると考えられた。また、切除後潰瘍に局注する手技が安定しないことは今後の課題であり、ステロイド内服の有用性も検討すべきと考えられた。

F. 研究発表

2. 論文発表

なし

3. 学会発表

- 1) 石山 晃世志、土田 知宏、堀内 裕介、松尾 康正、吉田 智彦、菅沼 孝紀、春日 章良、岡田 和久、大前 雅実、平澤 俊明、山本 頼正、藤崎 順子、星野 惠津夫、五十嵐 正広、陳 勁松、峯 真司、山田 和彦、山本 智理子。「食道癌広範囲粘膜切除後の狭窄に対するステロイド局注の有用性の検討」第 81 回日本消化器内視鏡学会総会 2011

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）
分担研究報告書

食道がんに対する内視鏡的治療を応用した低浸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 門馬 久美子 がん・感染症センター都立駒込病院 内視鏡科 部長

研究要旨

高頻度にリンパ節転移を認めるSM2以深の癌は、手術療法が基本的治療である。しかし、症例の中には、放射線化学療法などの食道温存治療が選択される症例もある。放射線化学療法の有効性を評価するため、治療病巣を切除し、病巣の深達度や浸潤様式、脈管侵襲など組織学的な評価を行い、組織学的な結果を踏まえた上での追加治療の選択と予後の関連を検討した。

A. 研究目的

食道 SM 癌に対する食道温存治療として、放射線化学療法 (CRT) が行われてきた。しかし、SM1 癌と SM2 癌との間には、リンパ節転移や脈管侵襲の頻度に明らかな差異がある。CRT 治療例は、術前の臨床的な深達度診断を元に行われており、治療成績の検討が十分なされていない。SM 癌に対する CRT の是非を検討するため、CRT 前に腫瘍を一括切除し、腫瘍の深達度や組織学的な特徴を確認後、CRT を施行した症例の治療成績について検討する。

B. 研究方法

臨床的にリンパ節転移陰性と判断した SM2 以深癌に EMR/ESD で病巣を一括切除し、病理組織学的な検索結果を踏まえ、追加治療として CRT を行った症例の予後を解析する。組織学的な検索は、浸潤距離、脈管侵襲、浸潤様式等である。治療後は、局所再発およびリンパ節再発を検索するため、原則的には 3~6 ヶ月の間隔で上部内視鏡検査、頸部・腹部エコー、頸・胸・腹部 CT を行い、超音波内視鏡検査は適宜、併用した。

(倫理面への配慮)

EMR/ESD+CRT の食道温存治療は、外科切除

に比べ低侵襲な治療法のため、耐術能に問題のある症例でも治療可能である。また、術後の QOL も低下させないため、治療年齢も制限なく治療できる。しかし、術前のリンパ節転移診断が十分ではないため、将来的にリンパ節転移が出現する可能性があり、若年発症例には、本人の希望を尊重し治療を選択した。

C. 研究結果

EMR/ESD+CRT を施行した SM2 以深癌は、脈管侵襲陽性の 3 例であり、2 例に再発を認めた。脈管侵襲高度陽性の 1 例は局所再発とリンパ節転移、他の 1 例はリンパ節転移、肝転移をきたした。2 例とも、2 年以内に再発が確認された。

D. 考察

病巣の一括切除後に CRT を行った SM2 癌 3 例中 2 例に再発を認めた。症例数が少なく、外科治療の成績と比較することは困難であるが、再発 1 例は脈管侵襲高度例であり、いずれの追加治療を行っても再発を来す可能性がある症例と考える。

E. 結論

SM2 癌の中にも、食道温存治療が可能な症例は存在するが、未だ、慎重な対応が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 三浦 昭順、坂本 啓、了徳寺 太郎、加藤 剛、出江 洋介、久賀 元兆、唐沢 克之、江頭 秀人、藤原 純子、門馬 久美子：
T1b(SM2 以深)N0M0Stage I 食道癌における内視鏡治療を用いた食道温存治療（第 65 回日本食道学会）2011

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