

研究課題：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

課題番号：H20-がん臨床-一般-015

研究代表者： 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授 武藤 学

1. 本年度の研究成果

外科的切除が標準治療である粘膜下層浸潤臨床病期 I(T1N0M0)食道癌に対し、内視鏡的切除 (EMR) と化学放射線療法 (CRT) を組み合わせて、非外科的な新しい根治的低位侵襲治療を開発することを目的として、「粘膜下層浸潤臨床病期 I(T1N0M0)食道癌に対する EMR/CRT 併用療法の有効性に関する第 II 相試験 (JCOG0508)」を実施した。本試験は Japan Clinical Oncology Group(JCOG)参加施設で多施設共同試験として行っている。平成 21 年 11 月末現在で目標症例数 137 症例のうち 74 症例 (54%) が登録されて、データが回収出来ている症例は全例、中央診断・判定が済んでいる。平成 21 年 6 月 30 日までに登録された 55 例において、当初懸念された粘膜下浸潤癌に対する EMR の重篤な有害事象は報告されず、安全性が示されている。また、EMR 後の追加 CRT の安全性も懸念されていたが、これまでデータが回収された症例においては重篤な有害事象は報告されておらず、現時点では安全性は保たれている。

本試験は、内視鏡治療、放射線治療、化学療法と 3 つの異なる治療手技の組み合わせによる集学的治療戦略であり、その品質管理が重要であったが、年 2 回の全体班会議において、内視鏡診断規準の確認と治療手技の検討および放射線治療の品質管理・品質保証の徹底を行っており、診断と治療レベルは均一化されつつある。

2. 前年までの研究成果

昨年「粘膜下層浸潤臨床病期 I(T1N0M0)食道癌に対する EMR/CRT 併用療法の有効性に関する第 II 相試験 (JCOG0508)」を実施した。前述のごとく、本試験は、内視鏡治療、化学療法、放射線療法と 3 つの治療方法を用いたまったく新しい治療戦略を評価する臨床試験であり、他に類をみないユニークな治療法の開発であるので、それぞれの品質管理に時間を要した。また、平成 18 年度に第一例目が登録されたが、各施設の倫理審査承認に時間を要したため症例集積がすすまなかった。平成 20 年度前期に全参加施設の倫理審査委員会の承認が得られてからは、順調に症例登録が進むようになった。平成 20 年度は、症例登録が進まない理由を解析し、これまで除外されていた多重癌のハイリスクである食道内多発ヨード不染帯を有する症例を含めることにした。これは予後が期待できる集団において多重癌が発生することは、予後を大きく左右することが危惧されたが、最近の内視鏡診断技術の発達により多重癌の早期発見が可能になったことをうけ、この除外規準を外した。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

我が国の内視鏡診断と治療技術は世界トップレベルであり、消化管における早期癌の発見が増加することが期待されるとともに内視鏡治療の適応が拡大されつつある。しかし、これまで内視鏡治療の安全性や有効性を科学的に評価する体制が整えられてこなかったため、適応拡大や標準化を推し進めていく上では、科学的な評価体制の整備が急務であった。本試験を通して、内視鏡医療の分野にも科学的な評価方法を導入できたことは大きな成果である。また、海外では、食道癌の早期診断は困難とされ、この病期での EMR や CRT に関する報告はほとんどなく我が国が世界に発信すべき領域である。とくに、本試験では、粘膜下層浸潤が疑われる臨床病期 I 食道癌に対し EMR を先行し、深達度を確認した後に適切な治療を選択するというきわめて独創的かつ臨床的意義が高い研究である。

4. 倫理面への配慮

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「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を遵守する。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は厚生労働省がん研究助成金指定研究 5 班 (17 指-1~5) を中心に、同計画研究班 6 班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業 22 研究班、計 33 班の任意の集合体であり、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、科学性と倫理性の確保に努めている。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、科学性と倫理性の確保に努めている。

5. 発表論文

1. M Muto, 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, in press
2. Y Ezoe, M Muto, et al., Magnifying Narrow-band Imaging versus Magnifying White-light Imaging for Differential Diagnosis of Gastric Small Depressive Lesions: A Prospective Study. Gastrointest Endosc, in press
3. S Fujii, M Muto, et al., The microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesion and correlate with subepithelial invasion of superficial type pharyngeal squamous cell carcinoma. Histopathology, in press
4. Ishihara R., Yamamoto S., Iishi H., et al., Factors predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (in press)
5. 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 Oct
6. Manabu Muto, et al., Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. J Gastroenterol Hepatol. 24(8):1333-46, 2009 Aug
7. Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Oshikura, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Manabu Muto, et al., Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Radiotherapy and Oncology. 92(2):266-9, 2008 Oct 24
8. Tomonori Yano, Manabu Muto, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy 40(9):717-721, 2008
9. Ishihara R., Iishi H., et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. Gastrointest. Endosc. 68(6):1066-72, 2008 Dec
10. Ishihara R., Iishi H., et al. Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. Cancer 2008, 112(2166-2172)
11. Minashi K. Muto M. Ohtsu A. Nonsurgical treatment of superficial esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus. 4, 159-164, 2007

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
武藤 学	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(総括)	福島県立医科大学・平成3年卒・医学博士・消化器腫瘍学・消化器内視鏡学	京都大学医学研究科内科学消化器内科学講座・消化器病学、消化器腫瘍学、内視鏡治療	准教授
小野 裕之	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	北海道立札幌医科大学・昭和62年卒・消化器内科・消化器内視鏡学	静岡県立静岡がんセンター内視鏡科・消化器内視鏡診断学・治療学	部長
三梨 桂子	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	群馬大学医学部・平成7年卒・消化器内科・消化器内視鏡	国立がんセンター東病院内視鏡部・食道癌に対する内視鏡診断・治療、化学療法	厚生労働技官(医師)
土田 知宏	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	東京大学大学院医学系研究科・平成13年・医学博士・消化器病学・内科学	癌研有明病院消化器センター・消化器内科学	医長
森田 圭紀	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	神戸大学大学院医学系研究科・平成16年卒業・医学博士・消化器内科学	神戸大学医学部附属病院・消化器内科	助教
伊藤 芳紀	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	広島大学医学部・平成7年卒・放射線腫瘍学	国立がんセンター中央病院・放射線腫瘍学	厚生労働技官(医員)
澤木 明	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	鳥取大学医学部・平成3年卒・医学博士・臨床腫瘍学	愛知県がんセンター中央病院・消化器腫瘍学	医長
土山 寿志	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	金沢大学医学部・平成5年・医学博士・消化器内科	石川県立中央病院・消化器内科	医長
飯石 浩康	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	大阪大学医学部・昭和56年卒・医学博士・消化器内科	大阪府立成人病センター消化器内科・消化管癌の診断治療	診療局長
小山 恒男	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	滋賀医科大学・昭和60年卒・医学博士・消化器内科・消化器内視鏡学	佐久総合病院・消化器内科学	部長
田辺 聡	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	三重大学昭和58年卒・医学博士・消化器病学	北里大学医学部消化器内科学・消化器病学	講師

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
吉井 貴子	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	横浜市立大学大学院・平成 16 年卒・医学博士・消化器内科・消化器内視鏡学	神奈川県立がんセンター・消化器内科内視鏡	医 長
飯塚 敏郎	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	長崎大学医学部・平成 6 年卒・消化器内視鏡学	虎の門病院 消化器内科・内視鏡治療	医師
二瓶 圭二	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	京都大学平成 6 年卒・医学博士・腫瘍放射線科学	国立がんセンター東病院臨床開発センター粒子線医学開発部	厚生労働技官(医員)
西崎 朗	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	神戸大学医学部昭和 58 年・医学博士・消化器内科	兵庫県立がんセンター内視鏡治療・消化器がん化学療法	部 長
小林 望	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	三重大学医学部・平成 9 年卒・消化器内科・消化器内視鏡学	栃木県立がんセンター内視鏡室・消化器内科学	医 長
門馬 久美子	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	北里大学医学部・昭和 54 年卒・消化器内科・消化器内視鏡学	がん・感染症センター都立駒込病院内視鏡科・消化器病学	部 長
田中 正博	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	大阪市立大学医学部大学院・昭和 62 年卒・医学博士 放射線腫瘍学	大阪市立総合医療センター放射線腫瘍科・放射線腫瘍学	部 長
天貝 賢二	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	自治医科大学医学部・平成 2 年卒医学科	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター・消化器内科・消化器腫瘍学	部 長
小西 一男	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	昭和大学医学部・平成 4 年卒・医学博士・消化器内科学	昭和大学医学部第二内科・消化器内科・消化器内科学	助 教
梅垣 英次	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	大阪医科大学・昭和 61 年卒・医学博士・消化器内科	大阪医科大学消化器内科・消化器内科学	准教授
加藤 誠之	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	東北大学大学院・平成 10 年卒・医学博士・臨床腫瘍学	岩手県立中央病院・消化器腫瘍学	科 長