

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) これまで治療がなかった食道癌術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発
(英語) Innovative research on development of new treatment for refractory esophageal anastomotic stricture
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授 武藤学
(英語) Department of Therapeutic Oncology, Graduate School of Medicine
Kyoto University Professor Manabu Muto
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) これまで治療がなかった食道癌術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発 (研究総括)
- 開発課題名： (英語) Innovative research on development of new treatment for refractory esophageal anastomotic stricture (Primary investigator)
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授 武藤学
(英語) Department of Therapeutic Oncology, Graduate School of Medicine
Kyoto University Professor Manabu Muto
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科 病棟医長 小田 一郎
(英語) Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, Head of medical staff, Ichiro Oda
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 石川県立中央病院 消化器内科 部長 土山寿志
(英語) Department of Gastroenterology, Ishikawa prefectural central hospital, Director, Hisashi Doyama

研究開発分担者 (日本語) 兵庫県立がんセンター 消化器内科 医長 山本 佳宣
所属 役職 氏名: (英語) Department of Gastroenterology, Hyogo Cancer Center, Chief physician
Yoshinobu Yamamaoto

研究開発分担者 (日本語) 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 医長 滝沢耕平
所属 役職 氏名: (英語) Division of Endoscopy, Senior Staff, Kohei Takizawa

研究開発分担者 (日本語) 大津赤十字病院 消化器科 医員 青山育雄
所属 役職 氏名: (英語) Department of Gastroenterology and Hepatology,
Otsu Red Cross Hospital, Ikuo Aoyamam

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

本研究開発では、これまで有効な治療がなかった食道癌術後吻合部の難治性狭窄に対するステロイド併用 RIC の安全性と有効性をステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic Balloon Dilatation: EBD) とのランダム化第 II/III 相試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の消化器内視鏡グループ 32 施設で実施した。

【Primary endpoint】

第 II 相部分 (安全性評価): 術中出血、Grade 3 以上の食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象発生割合

第 III 相部分 (有効性評価): 無再狭窄生存期間、24 週時点までの再拡張術の実施回数

英文

A randomized phase II/III trial commenced in May 2014. Endoscopic balloon dilatation (EBD) with steroid injection is the current standard treatment for patients with refractory anastomotic stricture after esophagectomy. The purpose of this study is to confirm the superiority of radial incision and cutting (RIC) with steroid injection in terms of both re-stricture-free survival and number of dilations within 24 weeks compared with EBD with steroid injection for these patients. A total of 130 patients will be accrued from 30 Japanese institutions over 3 years. The primary endpoint in the phase II part is proportion of Grade 3/4 intraoperative hemorrhages, postoperative esophageal perforations, esophageal hemorrhages, pneumothorax, lung or mediastinum infections, or other unexpected adverse events. Co-primary endpoints in the phase III part are re-stricture-free survival and number of dilations within 24 weeks after treatment. Secondary endpoints are proportion of patients with anastomotic diameter > 10 mm at 8 weeks after treatment, proportion of adverse events, proportion of patients experiencing improvement of dysphagia score at 2, 4, 8, and 24 weeks after treatment and proportion of patients with

dysphagia score ≤ 1 at 24 weeks after treatment. This trial has been registered in the UMIN Clinical Trials Registry as UMIN000014017

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 23件)

1. Akira Yokoyama, Chikatoshi Katada, Tetsuji Yokoyama, Tomonori Yano, Kazuhiro Kaneko, Ichiro Oda, Yuichi Shimizu, Hisashi Doyama, Tomoyuki Koike, Kohei Takizawa, Motohiro Hirao, Hiroyuki Okada, Takako Yoshii, Kazuo Konishi, Takenori Yamanouchi, Takashi Tsuda, Tai Omori, Nozomu Kobayashi, Haruhisa Suzuki, Satoshi Tanabe, Keisuke Hori, Norisuke Nakayama, Hirofumi Kawakubo, Hideki Ishikawa, Manabu Muto. Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer. PLOS ONE 2017 Apr 6;12(4):e0175182
2. Seiji Ishikawa, Ichiro Tateya, Takahiro Hayasaka, Satoru Shinriki, Noritaka Masaki, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Manabu Muto, Shuko Morita, Mitsutoshi Setou, Juichi Ito The distribution of Phosphatidylcholine species in superficial-type pharyngeal carcinoma. BioMed Research International (in press)
3. Chikatoshi Katada, Tetsuji Yokoyama, Tomonori Yano, Kazuhiro Kaneko, Ichiro Oda, Yuichi Shimizu, Hisashi Doyama, Tomoyuki Koike, Kohei Takizawa, Motohiro Hirao, Hiroyuki Okada, Takako Yoshii, Kazuo Konishi, Takenori Yamanouchi, Takashi Tsuda, Tai Omori, Nozomu Kobayashi, Tadakazu Shimoda, Atsushi Ochiai, Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Tomonari Matsuda, Hideki Ishikawa, Akira Yokoyama, Manabu Muto. Alcohol consumption and multiple dysplastic lesions increase risk of squamous cell carcinoma in the esophagus, head, and neck. Gastroenterology. 2016.151(5):860-869,
4. Motoo Nomura, Satoru Iwasa, Takahiro Tsushima, Ken Kato, Hirofumi Yasui, Narikazu Boku, Manabu Muto, Kei Muro. Active salvage chemotherapy versus best supportive care for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus refractory or intolerable to fluorouracil, platinum, and taxane Cancer Chemother Pharmacol. 2016.78(6):1209-1216
5. Motoo Nomura, Isao Oze, Takeshi Kodaira, Tetsuya Abe, Azusa Komori, Yukiya Narita, Toshiki Masuishi, Hiroya Taniguchi, Shigenori Kadowaki, Takashi Ura, Masashi Andoh, Hiroyuki Tachibana, Norihisa Uemura, Masahiro Tajika, Yasumasa Niwa, Manabu Muto, Kei Muro. Comparison between surgery and definitive chemoradiotherapy for patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score analysis. Int J Clin Oncol. 2016. 21(5):890-898,
6. Katsuyuki Sakanaka, Yuichi Ishida, Satoshi Itasaka, Yasumasa Ezoe, Ikuo Aoyama, Shinichi Miyamoto, Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Masahiro Hiraoka. Identification of a predictive factor for distant metastasis in esophageal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. Int J Clin Oncol. 2016. 21(5):899-908,

7. Yoshitaka Nishikawa, Hirokazu Higuchi, Osamu Kikuchi, Yasumasa Ezoe, Ikuo Aoyama, Atsushi Yamada, Masataka Kanki, Shuhei Nomura, Motoo Nomura, Takahiro Horimatsu and Manabu Muto. Factors affecting dilation force in balloon dilation of severe esophageal strictures: an experiment using an artificial stricture model. *Surg Endosc.* 2016.30(10):4315-4320
8. Hiroyuki Kato, Yuko Kitagawa, Hiroyuki Kuwano, Yasushi Toh, Motoyasu Kusano, Tsuneo Oyama, Manabu Muto, Hiroya Takeuchi, Yuichiro Doki, Yoshio Naomoto, Kenji Nemoto, Hisahiro Matsubara, Tatsuya Miyazaki, Akio Yanagisawa, Takashi Uno, Ken Kato, Masahiro Yoshida, Hirofumi Kawakubo, Eisuke Booka, Masanobu Nakajima, Koichi Kaneko, Akihiro Shiotani. Neo-adjuvant therapy or definitive chemoradiotherapy can improve laryngeal preservation rates in patients with cervical esophageal cancer. A Japanese nationwide survey. *Esophagus.* 2016. 13(3):276-282,
9. Ichiro Tateya, Shuko Morita, Seiji Ishikawa, Manabu Muto, Shigeru Hirano, Yo Kishimoto, Nao Hiwatashi, Juichi Ito. Voice outcome in patients treated with endoscopic laryngopharyngeal surgery for superficial hypopharyngeal cancer. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016. 9(1):70-74,
10. Ichiro Tateya, Akihiro Shiotani, Yasuto Satou, Masayuki Tomifuji, Shuko Morita, Manabu Muto, Juichi Ito. Transoral surgery for laryngo-pharyngeal cancer-The paradigm shift of the head and cancer treatment. *Auris Nasus Larynx.* 2016.43(1):21-32,
11. Ichiro Tateya, Manabu Muto, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tomomasa Hayashi, Makiko Funakoshi, Ikuo Aoyama, Hirokazu Higuchi, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Seiji Ishikawa, Yo Kishimoto, Mami Morita, Juichi Ito. Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery for superficial laryngopharyngeal cancer. *Surg Endosc.* 30(1):323-329, 2016.
12. Naomi Kakushima, Kinichi Hori, Hiroyuki Ono, Takahiro Horimatsu, Noriya Uedo, Ken Ohata, Hisashi Doyama, Kazuhiro Kaneko, Ichiro Oda, Takuto Hikichi, Yoshiro Kawahara, Keiko Niimi, Takaki Y, Motoo Mizuno, Shujiro Yazumi, Ayumu Hosokawa, Atsushi Imagawa, Masanori Niimi, Kenichi Yoshimura, Manabu Muto. Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol.* 2016. 51(2):104-111,
13. Yasushi Toh, Yuko Kitagawa, Hiroyuki Kuwano, Motoyasu Kusano, Tsuneo Oyama, Manabu Muto, Hiroyuki Kato, Hiroya Takeuchi, Yuichiro Doki, Yoshio Naomoto, Kenji Nemoto, Hashiro Matsubara, Tatsuya Miyazaki, Akio Yanagisawa, Takashi Uno, Ken Kato, Masahiro Yoshida, Hirofumi Kawakubo, Eisuke Booka. A Nation-wide Survey of Follow-up Strategies for Esophageal Cancer Patients after a Curative Esophagectomy or a Complete Response by Definitive Chemoradiotherapy in Japan. *Esophagus.* 2016. 13(2):173-181,
14. 小田 一郎, 阿部 清一郎, 野中 哲, 鈴木 晴久, 吉永 繁高, 斎藤 豊. 食道癌治療後良性狭窄に対する内視鏡治療のコツ. *Gastroenterol Endosc.* 2016; 58: 1250-8.

15. Shinya Ohashi, Shinichi Miyamoto, Osamu Kikuchi, Tomoyuki Goto, Yusuke Amanuma, Manabu Muto. Recent advances from basic and clinical studies of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology*. 2015.149(7):1700-1715.
16. Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Yoshiro Itatani, Mihoko Tsurumaki, Shun Matsuda, Osamu Kikuchi, Yukie Nakai, Shinichi Miyamoto, Tsunehiro Oyama, Toshihiro Kawamoto, Kelly Whelan, Hiroshi Nakagawa, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda, Manabu Muto. Protective role of ALDH2 against acetaldehyde-derived DNA damage in oesophageal squamous epithelium. *Sci Rep* 2015 Sep 16;5:14142.
17. Tomonori Mizutani, Masaki Tanaka, Junko Eba, Junki Mizusawa, Haruhiko Fukuda, Nonobu Hanaoka, Manabu Takeuchi, Ikuo Aoyama, Takashi Kojima, Kohei Takizawa, Hiroyuki Ono, Manabu Muto. A Phase III study of oral steroid administration versus local steroid injection therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection (JCOG1217, Steroid EESD P3). *Jpn J Clin Oncol*, 2015. 45(11):1087-1090,
18. Hiroyuki Kuwano, Yasumasa Nishimura, Tsunehiro Oyama, Hiroyuki Kato, Yuko Kitagawa, Motoyasu Kusano, Hideo Shimada, Hiroya Takiuchi, Yasushi Toh, Yuichiro Doki, Yoshio Naomoto, Hisahiro Matsubara, Tatsuya Miyazaki, Manabu Muto, Akio Yanagisawa. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus*, 2015. 12:1-30,
19. Hironaga Satake, Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Yusuke Yoda, Takashi Kojima, Yasuhiro Oono, Hiroaki Ikematsu, Ikuo Aoyama, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Satoshi Fujii, Akihiko Yoshizawa, Atsushi Ochiai, Ryuichi Hayashi, Kazuhiro Kaneko. Clinical outcome after endoscopic resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer *Endoscopy*, 2015. 47(1):11-18,
20. Kozo Kataoka, Ikuo Aoyama, Junnki Mizusawa, Junko Eba, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Masaki Tanaka, Noboru Hanaoka, Hiroshi Katayama, Kohei Takizawa, Haruhiko Fukuda, Manabu Muto, on behalf of the Gastrointestinal Endoscopy Study Group(GIESG)of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized controlled Phase II/III study comparing endoscopic balloon dilation combined with steroid injection versus radial incision and cutting combined with steroid injection for refractory anastomotic stricture after esophagectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1207. *Jpn J Clin Oncol*. 2015.45(4):385-9,
21. Nonaka S, Kawaguchi Y, Oda I, Nakamura J, Sato C, Kinjo Y, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Sato T, Saito Y. Safety and effectiveness of propofol-based monitored anesthesia care without intubation during ESD for early gastric and esophageal cancers. *Dig Endosc*. 2015 27(6):665-73.
22. Kishida Y, Kakushima N, Kawata N, Tanaka M, Takizawa K, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H, Ono H. Complications of endoscopic dilation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal cancer. *Surgical Endoscopy*. 2015. 29(10):2953-9.

23. Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Go Watanabe, Eiji Tanaka, Tsutomu Chiba. Multimodal endoscopic treatment for delayed severe esophageal stricture caused by incomplete stent removal. *Dis Esophagus*. 2014;27(2):112-115,
24. Jansen M, Schölvink DW, Kushima R, Sekine S, Weusten BL, Wang GQ, Fleischer DE, Yoshinaga S, Dawsey SM, Meijer SL, Bergman JJ, Oda I. Is it justified to ablate flat-type esophageal squamous cancer? An analysis of endoscopic submucosal dissection specimens of lesions meeting the selection criteria of radiofrequency studies. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(6):995-1002

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. p53-Dependent senescence suppresses the proliferation of esophageal epithelial cells with acetaldehyde-derived DNA damage. ポスター. Kenshiro Hirohashi, Shinya Ohashi, Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Shin'ichi Miyamoto, Hiroshi Nakagawa, Tomonari Matsuda, Manabu Muto. San Diego, USA(DDW2016 Digestive Disease Week 2016), May 21th-24th 2016, 国外
2. ALDH2 inactivation due to cyanamide exacerbates DNA damage in the esophagus of mice that consume alcohol. ポスター. Kenshiro Hirohashi, Shinya Ohashi, Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Shin'ichi Miyamoto, Tomonari Matsuda, Manabu Muto. San Diego, USA(DDW2016 Digestive Disease Week 2016), May 21th-24th 2016, 国外
3. 上皮様、間葉様の食道扁平上皮がんに対する EGFR 阻害剤による分化誘導効果、ポスター、吉岡正博、大橋真也、菊池 理、玉置将司、松原淳一、森 由希子、宮本心一、武藤 学、第 75 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、2016 年 10 月 6 日、国内
4. 食道癌診療ガイドライン公聴会 内視鏡的治療関連 解説、武藤 学、第 70 回日本食道学会 ザ・プリンスパークタワー東京 Room1、2016 年 7 月 6 日、国内
5. 当院における表在型 Barrett 腺癌に対する内視鏡治療の現状、口頭、澤井 寛明、山本 佳宣、境秀樹、徳山 長裕、坂井 文、三村 卓也、櫛田 早絵子、津村 英隆、坂本 岳史、飛松 和俊、三木 生也、津田 政広、井口 秀人、2017 年 2 月 17 日、第 13 回 日本消化管学会総会、名古屋
6. 表在型咽頭癌症例に対する ESD の検討、口頭、山本佳宣、徳山長裕、境秀樹、北村悟、澤井寛明、坂井文、櫛田早絵子、三村卓也、津村英隆、坂本岳史、飛松和俊、三木生也、津田政広、井口秀人、第 91 回日本消化器内視鏡学会総会、2016 年 5 月 12 日、東京
7. 線維化を伴う食道 ESD 症例の検討、口頭、山本 佳宣、櫛田 早絵子、三村 卓也、三木 生也、津田 政広、第 96 回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会、2016 年 6 月 11 日、京都
8. Alcohol induces ALDH2 as a novel cytoprotective mechanism to suppress acetaldehyde-derived DNA adduct formation in esophageal epithelial cells, 口演, Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Osamu Kikuchi, Yukie Nakai, Shin-ichi Miyamoto, Koji Tanaka, Kerry A. Whelan, Hiroshi Nakagawa, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda, Manabu Muto, Washington DC, USA(DDW2015 (Digestive Disease Week 2015)), May 16th-19th 2015, 国外

9. ALDH2 and autophagy may cooperate to alleviate acetaldehyde-mediated DNA damage and cytotoxicity in fission yeast and esophageal epithelial cells.口演, Koji Tanaka, Kelly A.Whlean, Chiaki Noguchi, Jasmine D. Peakem, Grant Grothusen, Vinesh Anandarajan, Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Tsutomu Chiba, Manabu Muto, Eishi Nogushi, Hiroshi Nakagawa, Washington DC, USA, (DDW2015 (Digestive Disease Week 2015)), May 16th-19th 2015, 国外
10. 難治性食道良性狭窄に対する新たな狭窄解除術: Radial Incision and Cutting (RIC) 法 (シンポジウム), 武藤 学, 青山育雄, ザ・セレクトン福島 (第 67 回日本気管食道科学会総会), 2015 年 11 月 19 日, 国内
11. 食道がんの早期診断と内視鏡治療の進歩 (基調講演), 武藤 学, 国立京都国際会館 (第 53 回日本癌治療学会学術集会) 2015 年 10 月 29 日,国内
12. 食道癌術後狭窄に対する内視鏡治療. (口演) 小田一郎, 阿部清一郎, 鈴木晴久. 第 101 回日本消化器病学会総会. 2015/4/24. 国内
13. Complications of endoscopic dilatation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer,Yoshihiro Kishida, Naomi Kakushima, Masaki Tanaka, Kohei Takizawa, Noboru Kawata, Yasuyuki Tanaka, Kimihiro Igarashi, Shinya Sugimoto, Masao Yoshida, Kunihiro Shinjo, Kenichiro Imai, Kinichi Hotta, Hiroyuki Matsubayashi, Hiroyuki Ono, 22nd United European Gastroenterology Week, Vienna, Austria, 2014.10, 国外
14. 段階的な内視鏡的治療により改善した、遺残ステントによる長期高度食道狭窄の一例, 瀬戸山 健、宮本 心一、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、武藤 学、渡辺 剛、田中 英治、千葉 勉, 日本消化器内視鏡学会近畿支部, 第 92 回支部例会 大阪国際交流センター 第 5 会場 (2F 会議室 C・D 午後の部) ,2014 年 6 月 21 日, 国内
15. 食道 ESD 後の狭窄に対する予防的ステロイド投与方法に関する検討,杉本真也、滝沢耕平、田中雅樹、角嶋直美、川田登、今井健一郎、堀田欣一、松林宏行、小野裕之, 第 68 回日本食道学会学術集会,2014 年 7 月, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし