

平成 22 年 4 月 9 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2005～2008  
 課題番号：17591380  
 研究課題名（和文） 緑茶カテキンによる食道癌、頭頸部癌化学予防の基礎的、臨床的検討  
 研究課題名（英文） Basic and clinical study on chemoprevention for esophageal and/or head and neck cancer by green tee extract.  
 研究代表者  
 河野 辰幸（KAWANO TATSUYUKI）  
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
 研究者番号：00186115

研究成果の概要：緑茶カテキン錠の服用コンプライアンスは良好であった。緑茶カテキン投与群では非投与群に比較して食道内異時多発癌の頻度は低い傾向を認めたが、ヨード不染粘膜の退縮・消失など、前癌病変や癌への直接的な影響を示唆する変化は見られず、同時期の非投与対照例との比較では、二次癌出現に関する有意差を認めなかった。また、投与開始直後での二次癌出現や、緑茶カテキン投与終了直後の二次癌出現なども見られており、さらに厳密な解析が必要と考えられる。さらに、食道内に多発ヨード不染粘膜を有す食道表在癌患者は、もともと高齢（60-80歳代）者が多く、ほとんどの例が多量の飲酒歴を有しているなど、他疾患に関わるリスクも高い。そのため、食道癌/頭頸部癌のみならず、他臓器での身体的イベントも多くみられ、同時期の対照例との比較で差が出にくかった可能性もある。対象症例数がなお少ないことも問題であり、緑茶カテキンによる食道癌、頭頸部癌の予防効果については、対照のとり方への工夫、対象症例数の増加をはかった後に、改めて検討し結論を出す必要がある。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	1,200,000	0	1,200,000
2006年度	500,000	0	500,000
2007年度	600,000	180,000	780,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	2,800,000	330,000	3,130,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：癌の化学予防，緑茶カテキン，食道癌，頭頸部癌，領域発癌

## 1. 研究開始当初の背景

食道癌の治療成績は、内視鏡的ヨード染色法の導入による早期発見例の増加が大きな要因となり、最近急速に向上した。早期発見例の増加は治療法としての内視鏡切除術の進歩をもたらし、教室では既に250例以上の内視鏡切除を施行し、その食道癌制御率（根治率）は90%以上となっている。ところが、早期癌では食道内の癌多発が高頻度に

見られ、内視鏡切除対象例の20%以上が同時性、異時性の食道癌ないし前癌病変としての異形成を有することが判明している。さらに、食道癌と頭頸部領域癌の同時性、異時性併存、食道口腔咽頭粘膜の異形成を併せると30%以上の高頻度にのぼることも分かってきた。これらは、同様の発癌機転に基づくField Cancerizationに依るものと考えられ、臨床上大きな問題となっている。現在の

ところ、定期的な内視鏡による検診が第二癌への現実的な対応策である。

一方、乳癌に対するタモキシフェンの化学予防効果が報告されたことをはじめ、イソトレチノインの肺癌や頭頸部癌の化学予防、そして口腔内白斑症への治療効果などについても、欧米において研究が進みつつある。わが国においても、埼玉県立癌センターを中心に緑茶カテキン

(Epigallocatechin gallate: EGCG)による癌の化学予防に関する基礎的研究が進められてきた。

米国における癌化学予防の研究は非常に多岐にわたり、特に臨床面での研究推進が大きな特徴である。それに対して、優れた基礎研究の存在するわが国における臨床研究は極めて限られたものである。本研究の目的は、緑茶カテキンによる食道および頭頸部領域の癌化学予防効果の検討と、同領域の前癌病変への影響を見ようとするものであり、当該領域では世界で初めての臨床研究である。

食道癌では食道内の癌多発傾向と頭頸部領域を中心とする癌重複の多いことが判明している。経過観察中の食道癌内視鏡治療終了例が当科に多数存在することは、本研究の推進における極めて有利な背景といえる。

本研究期間内の到達目標は、経過観察中の早期食道癌治療例に緑茶カテキンを投与し、第二癌の出現率を過去の出現率と比較するとともに、経過観察中の異形成粘膜の変化を内視鏡的、組織学的、遺伝子学的に観察し、緑茶カテキンの癌化学予防効果を検証することである。

早期食道癌の内視鏡治療後例では局所の癌再発、食道内新病変、頭頸部領域癌、胃癌の早期発見などを目的にして、もともと定期的な内視鏡によるサーベイランスが行う必要がある。このため、本研究では研究対象者に日常診療行為外の新たな負担は無く、臨床研究として有利な点である。

## 2. 研究の目的

本研究は緑茶カテキンによる食道および頭頸部領域の癌化学予防の可能性を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

対象は早期食道癌の内視鏡治療施行後例のうち、多発する径5mm以下のコード不染/淡染粘膜(前癌病変ないし微小癌)を有す例(投与例)とし、緑茶カテキン服用による癌局所再発率、食道内新病変・頭頸部領域癌発生率などの変化を有効性の指標としている。計17例を対象として緑茶カテキンを継続投与し、定期的な内視鏡によるサーベイランスを行ってきた。検査の頻度は原疾患の状況に基づくものとし(通常は3-6カ月毎に検査)、咽喉頭、食道、および胃・十二指腸の観察を行った後、必要な組織の採取を行った。内視鏡検査所見は診療録と本研究登録例用の記録用紙に逐次記入した。頭頸部、食道領域における新病変(癌および異形成粘膜)の出現をチェックするとともに、他臓器の癌発生にも留意し、癌が新たに生じた例

では緑茶カテキンの投与を中止し、適切な治療を実施した。

## 4. 研究成果

緑茶カテキン錠の服用コンプライアンスは良好で、現在まで投与群では非投与群に比較して食道内異時多発癌の頻度は低い傾向を認めた。しかし、コード不染粘膜の退縮・消失など、前癌病変や癌への直接的な影響を示唆する変化は見られず、同時期の非投与対照例との比較では、有意の差を認めなかった。また、投与開始直後での二次癌出現や、緑茶カテキン投与終了直後の二次癌出現なども見られており、さらに厳密な解析が必要と考えられる。さらに、食道内に多発コード不染粘膜を有す食道表在癌患者は、もともと高齢(60-80歳代)者が多く、ほとんどの例が多量の飲酒歴を有しているなど、他疾患へのリスクも高い。そのため、食道癌/頭頸部癌のみならず、他臓器での身体的イベントも多くみられ、同時期の対照例との比較では差が出にくかった可能性がある。また、対象症例数がなお少ないことも問題であり、対照のとり方に工夫を加え、対象症例数の増加をはかった後での再検討が必要と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13件)

1. 永井 鑑, 河野辰幸. 口腔咽頭領域における内視鏡観察と腫瘍性病変の内視鏡治療. *Gastroenterol Endosc* 2005;47:1012-1019
2. 河野辰幸, 永井 鑑, 西蔭徹郎, 中島康晃. 食道外科から見た下咽頭癌の治療戦略. *頭頸部癌* 2005; 31: 369-375
3. 川田研郎, 永井 鑑, 河野辰幸. 表在性の早期癌における内視鏡診断と治療成績. *消化器内視鏡*, 2006; 1389-1395
4. 河野辰幸, 永井 鑑, 小嶋一幸, 山田博之, 西蔭徹郎, 井ノ口幹人, 中島康晃, 関田吉久, 川田研郎, 荻谷一男, 田中浩司, 春木茂男. 微小癌に対する内視鏡治療の実績. *消化器の臨床*, 2006; 9: 549-553
5. 川田研郎, 河野辰幸, 河内 洋, 小林真季, 江石義信, 春木茂男, 荻谷一男, 中島康晃, 西蔭徹郎, 永井 鑑. 食道 m1・m2 癌 EMR 後の長期成績. *胃と腸* 2007; 42: 1317-1322
6. Tanaka K, Imoto I, Inoue J, Kozaki K, Tsuda H, Shimada Y, Aiko S, Yoshizumi Y, Iwai T, Kawano T, Inazawa J. Frequent methylation-associated silencing of a candidate tumor-suppressor, CRABP1, in esophageal squamous-cell carcinoma.

- Ongogene 2007;26: 6456-6468
7. Kawada K, Kawano T, Momma K, Fujiwara J, Nagai K, Nishikage T, Nakajima Y, Ogiya K, Tanaka K, Haruki S, Iwai T. New argon plasma coagulation method for superfuical esophageal carcinomas: argon plasma coagulation - subepithelial ablation. Digestive Endoscopy 2007; 19: 147-152
  8. Kumagai Y, Takubo K, Iida M, Yamazaki S, Kawano T. A tiny esophageal cancer diagnosed accurately by magnifying endoscopy and endocytoscopy: report of a case. Esophagus, 2007; 4: 173-176
  9. Kawano T, Haruki S, Ogiya K, Kawada K, Nakajima Y, Nishikage T, Kojima K, Nagai K, Kawachi H. Reliability of endoscopic esophageal mucosectomy using TxHood, a multipurpose treatment hood. Surg Endosc 2008; 22:2466-2469
  10. Kawada K, Kawano T, Nagai K, Nishikage T, Nakajima Y, Ogiya K, Suzuki T, Haruki S, Kawachi H. Argon plasma coagulation for local recurrence of squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic mucosal resection : technique and outcome. Esophagus, 2008; 5: 27-32
  11. 川田研郎, 河野辰幸, 永井 鑑, 西蔭徹郎, 中島康晃, 鈴木友宜, 星野明弘, 宮脇 豊. 中・下咽頭表在癌に対する内視鏡的粘膜切除術と内視鏡的粘膜下層剥離術. JOHNS 2009; 25: 207-211
  12. Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, Iida M, MommaK, Odajima H, Kawachi H, Nemoto T, Kawano T, Takubo K. Endocytoscopic observation for esophageal squamous cell carcinoma: Can biopsy histology omitted? Dis Esoph, 2009;22:505-512
  13. Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, Iida M, Ochiai T, MommaK, Odajima H, Kawachi H, Nemoto T, Kawano T, Takubo K. Endocytoscopic observation of esophageal squamous cell carcinoma. Digestive Endoscopy, 2010; 22:10-16

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 2件)

1. 川田研郎, 河野辰幸. APC 粘膜上皮下焼灼法 (APC-SEA) による食道表在癌の治療. EMR のコツと落とし穴. 工藤進英編, 2005; pp180-181, 中山書店,

東京

2. 熊谷洋一, 川田研郎, 河野辰幸, 門馬久美子. 拡大内視鏡 (NBI を含む), 食道・食道・胃・十二指腸診断. 田尻久雄, 小山恒男編, 2009; pp104-125、羊土社, 東京

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

河野辰幸 (KAWANO TATSUYUKI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号: 00186115

### (2) 研究分担者

永井 鑑 (NAGAI KAGAMI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号: 10251505

西蔭徹郎 (NISHIKAGE TETSURO)

東京医科歯科大学・医学部付属病院外科・助教

研究者番号: 50321633

### (3) 連携研究者

