

厚生労働科学研究費補助金

臨床研究基盤整備推進研究事業

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
(若手医師・協力者活用に要する研究)

平成18年度 総合研究報告書

主任研究者 田村 孝雄

平成19(2007)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

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 (若手医師・協力者活用に要する研究)	-----	1
田村 孝雄		

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

（若手医師・協力者活用に要する研究）

主任研究者 田村 孝雄 神戸大学消化器内科 講師

研究要旨：早期消化管がんに対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）をより安全確実にを行うために、新規処置具の開発を含めた新たな手法の確立を目指し、これらの研究を通じて若手医師、研究協力者の活用と育成を行った。

A. 採択された研究事業での研究概要

早期胃癌に対する治療法として従来のEMRに代わり、ESD（Endoscopic submucosal dissection：内視鏡的粘膜下層剥離術）は大きさや潰瘍痕の有無に関わらず、腫瘍の一括完全切除を可能にした低侵襲かつ根治的で外科手術に比べQOLがきわめて優れた画期的な方法である。しかしながら手技の習得に熟練を要し出血や穿孔といった偶発症も多く、一般化させるためには問題点も少なくない。そこで、より安全確実に早期胃癌に対するESDを行うために、従来のように内視鏡1本のみを用いるのではなく、外科医の左手とも言うべく、病変把持専用極細径内視鏡や把持鉗子を用い、オーバーチューブ内を通して2本の内視鏡を操作することで十分な術野を保ちながら安全に手技を行う方法（Double scope-ESD）を考案し臨床応用を行うことを計画した。具体的には「腫瘍径問わず、ul(-)、分化型、M癌」もしくは、「3cm以下、ul(+)、分化型、M癌」の早期胃癌を対象とし、十分なインフォームドコンセントの上、Double scope-ESDを施行し、従来のSingle scope-ESDと比較し一括切除率、施

行時間、偶発症（後出血、輸血、穿孔等）発生率を検証する。病変把持専用極細径スコープXP260N（OLYMPUS）を、病変切除用にWater jetスコープQ260J（同）をオーバーチューブ内を通して胃内に挿入し、2本の内視鏡を協調操作しながら治療を行う。

さらにこれらの研究や患者治療を通じて若手医師や臨床研究協力者を活用できる体制を整備すると同時に若手専門家を育成することを目指した。また、併せてESD用新規処置具の開発や技術習得に向けての専門的なトレーニングセンターとして2006年7月からは「神戸消化器内視鏡機器開発・教育センター、Kobe Gastrointestinal Endoscopic Device Development and Education Center(KEDDEC)」を開設し、各種機器開発を行うと同時にミニブタを用いたハンズオンセミナーなどを通じて施設所属の若手医師も含めて若手医師への内視鏡技術教育も行った。

B. 採択された研究事業での研究実績

今回主に、早期胃癌に対する「Double

scope-ESD」を従来の ESD と比較し安全性・有効性を検討した。前段階として、現在市販されているスコープ（Q260J,N260:オリンパス）及びオーバーチューブ（太径ダブルタイプ:TOP）を使用して内視鏡的切除が比較的困難と思われる早期胃癌 10 例に「Double scope-ESD」を施行したところ良好な感触が得られたため、国内外の学会にて報告を行った。しかしながら、その後、従来の ESD との比較検討試験を行う前に、改善すべき点がいくつか存在することが判明した。1 点目は患者の体型によってはオーバーチューブが太すぎて安全に挿入するのが困難な場合があること、2 点目は 2 本のスコープを胃内に挿入するにあたって、オーバーチューブ内でスコープが絡まり合いスムーズな操作が困難な場合があることである。そこでこの 2 点を改善するために(株)TOP との共同開発で特許申請（平成 18 年 11 月 21 日 特願 2006-314321）を行い、ダブルスコープの操作性の改善目的に細径ダブルルーメンタイプオーバーチューブを開発し、これにより体型を問わずより安全に挿入・操作可能になったと考えている。また、より安全に治療を行うために併せて ESD 用新規デバイスも(株)ペンタックスと共同開発で特許申請（平成 18 年 9 月 25 日特願 2006-258317）を行い、生体ブタで実験を行った。これらの検討を経て現在までに 20 例の ESD 困難症例に対して Double scope-ESD を行い、いずれも偶発症なく従来の ESD 法に比べ短時間で安全に一括完全切除可能であった。引き続き研究計画に基づいて症例集積を継続している。Double scope-ESD はこれまでの経過より安全かつ有効な方法でたいへん期待できる技術と考えられるので、予定症例数が集まった段階でデータを解析し新しい内視鏡治療法の evidence として提案する予定である。

また臨床研究に必要な人材の育成策として今回雇用した若手医師や臨床研究協力者は内視鏡研究のプロトコル作成や運用に取り組むと同時に、当院で施行中の他の多施設共同臨床試験にも参加して、新規治療法開発のための evidence 作りに貢献し、これらを通じて臨床試験の流れやプロトコルの取り扱いについて幅広く学ぶことができた。

（倫理面への配慮）

臨床への新しい手技の導入は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(平成 16 年厚生労働省告示第 459 号)」に従って施行し、新規処置具の使用に際しては院内の IRB 承認の得られた説明文書を用いて口頭で詳しく説明同意を取る。動物実験に関しては KEDDEC 内での動物実験に関する指針に従い、全身麻酔や安楽死等を含めた苦痛の除去など愛護的対応に努める。

C. 考察

本研究により整備された臨床研究実施体制により、早期胃癌を中心とした早期消化管癌の内視鏡的治療の安全・確実な普及に向けて、「Double scope-ESD」をはじめとする新規治療法の比較検討試験、新規処置具の開発や治験における評価、ESD のような高度内視鏡治療技術の若手への教育などのための体制が整いつつあり、今後も有効に活用できるものと考えられる。このような ESD 技術の進歩は今後の内視鏡治療の発展に大きく役立ち、消化管癌治療を進歩させることが期待できる。内視鏡技術は世界でも本邦の技術が最先端のものであり、今後も新しい技術を提案し続けることで世界をリードできると思われる。また、本研究の主題である若手の活用と育成という意味では研究過程すべてが生きた教材となつて

おり、同時に取り組んだいくつかの大規模多施設共同試験の業務では人的に貢献するとともに、若手にとっては臨床試験実施経験を積む機会として役立つ点は大きな成果であったと考える。そしてこのような組織編成が神戸消化器内視鏡機器開発・教育センター(KEDDEC)を立ち上げることに貢献した。今回雇用した若手医師と研究協力者は全員今後も臨床研究の場で研鑽を続ける予定となっており今回の取り組みが臨床研究の意義を若手に認識させる上で大きな動機付けとなった。臨床研究に専念して参加できる機会を若手に与えることは、臨床研究を効率化していく上で有意義であったと考えられる。

D. 健康危険情報

特記事項なし。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

臨床研究に必要な人材の育成策として今回雇用した若手医師や臨床研究協力者は内視鏡研究のプロトコール作成や運用にとどまらず胃がんに対する分子標的薬(Trastuzumab)の有用性を検討する多国籍第III相試験のToGAや、胃がんの標準的治療を決める第III相試験のJCOG9912(5FU vs CPT-11+CDDP vs S-1) , JCOG0106-MF (腹膜播種胃がんに対する5FU vs 5FU+MTX), JACCRO-GC-03 (S-1 vs S-1+Docetaxel)、大腸癌に対するFOLFIRI/IRIS (FOLFIRI vs CPT-11+S-1)などの消化管がんに対する化学療法の主要な大規模臨床試験に参加、さらに大腸癌に対する分子標的治療薬(Bevacizumab)の新薬承認のための判断資料となるRO4876646などのいくつかの治験にも参加し、がん化学療法のevidence作りに貢献

するとともに、臨床試験実施経験を積むことができ、これらを通じて臨床試験の流れやプロトコールの取り扱いを学ぶことができた。

さらに、「神戸消化器内視鏡機器開発・教育センター(KEDDEC)」においては開設後、ESDハンズオンセミナーをこれまでに3回開催(2007年度は年4回予定)し、ミニブタ生体を用いたESD専門のトレーニングコースを確立した。従来の切除胃モデルでは体験できなかった出血のコントロールや、潰瘍瘢痕モデルによる線維化症例に対しても非常に有用なトレーニングが可能となり、参加者から大いに好評を得ることができた。

研究発表

1. 論文発表

1) Miki I., Tamura T., et al. Circadian Variability of Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil and CLOCK T3111C Genetic Polymorphism in Patients With Esophageal Carcinoma. *Ther Drug Monit.* 2005 Jun;27(3):369-374.

2) Okuno T., Tamura T., et al. Favorable genetic polymorphisms predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for Stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese. *The American Journal of Clinical Oncology.* in press.

3) Toyoda M., Tamura T., et al. Impact of Helicobacter pylori eradication therapy on histologic change in the distal esophagus. *Helicobacter.* 2006 Aug;11(4):217-23.

4) Komoto C., Tamura T., et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with

colorectal cancer and esophageal cancer.

Drug Metab Pharmacokinet. 2006 Apr;21(2):126-32.

5) Koyama T., Tamura T., et al. MDR1 T-129C polymorphism can be predictive of differentiation, and thereby prognosis of colorectal adenocarcinomas in Japanese. Biol Pharm Bull. 2006 Jul;29(7):1449-53.

6) Hyodo I., Tamura T., et al. A Phase II Study of the Global Dose and Schedule of Capecitabine in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2006 Jul;36(7):410-7.

7) Nakahara T., Tamura T., et al. Diagnostic significance of gently sloping depression and irregular margin in superficial elevated colorectal tumors. Int J Colorectal Dis. 2007 Jan;22(1):25-31.

8) 森田圭紀、田村孝雄 他：ESD 習得のためのトレーニング：ライブデモンストレーションセミナーやハンズオンセミナーの有効活用：臨床消化器内科 Vol. 21 No.9, 1269-1274, 2006

9) 田村孝雄：大腸癌の標準的薬物治療の成り立ちと現状について：日本化学療法学会雑誌(1340-7007)54巻3号 Page232-238(2006.05)

2. 学会発表

1) Morita Y., Tamura T., et al. How can we overcome the difficult cases in early gastric cancer treatment with ESD method?: Challenging new technique with Double scope-ESD. UEGW(ベルリン)2006.10

2) 森田圭紀,田村孝雄,他：早期胃癌に対する ESD 困難症例の克服～：Double scope-ESD の開発第 78 回日本胃癌学会総会、ESD 研究会(2006.03)

3) 末松佳奈, 田村孝雄, 他：遺伝子診断に基づく食道癌化学療法の適正化(会議録)：日本薬学会 126 年会講演要旨集(0918-9823)3号 Page113(2006.03)

4) 廣江訓子, 田村孝雄, 他：食道癌放射線化学療法患者に対する遺伝子型診断を用いた治療効果予測の可能性について(会議録)：臨床薬理(0388-1601)37 巻 Suppl. PageS227(2006.11)

5) 奥野達哉, 田村孝雄, 他：食道癌化学療法における 5-FU 血漿中濃度推移と副作用との相関(会議録)：日本消化器病学会雑誌(0446-6586)103 巻 臨 増 大 会 PageA538(2006.09)

6) 瀧内比呂也, 田村孝雄, 他：TS-1 抵抗性の進行・再発胃癌に対する Paclitaxel/Doxifluridine 併用療法の第 II 相臨床試験(OGSG0302)：日本癌治療学会誌(0021-4671)41巻2号 Page648(2006.09)

7) 三谷年史,田村孝雄 他：,当院での高齢者における胃の内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の現状(会議録) Gastroenterological Endoscopy(0387-1207)48 巻 臨 増 Page753(2006.04)

8) 池原伸直, 田村孝雄 他：大腸内視鏡における内視鏡切除後の出血対策について(会議録) Gastroenterological Endoscopy(0387-1207)48 巻臨増 Page746

(2006.04)

9) 森田圭紀, 田村孝雄 他: ESD にて一括完全切除し得た幽門輪より十二指腸球部内へ全周性に進展した早期胃癌の1例(会議録): Gastroenterological Endoscopy (0387-1207)48 巻臨増 Page697(2006.04)

10) 田村孝雄: 分子標的治療 学内治験 消化管癌の標準的薬物治療と神戸大学病院 消化器内科における臨床試験の現状について(会議録): 神緑会学術誌(0914-9120)22 巻 Page77-78(2006.08)

11) 田村孝雄, 茶屋原菜穂子 他: 進行・再発大腸癌に対する CPT-11+5FU/ LV+UFT/ LV 併用化学療法 of 第 I 相臨床試験からの考察(会議録): 日本消化器病学会雑誌 (0446-6586)103 巻 臨 増 大 会 PageA418(2006.09)

12) 濱口哲弥, 田村孝雄 他: Bevacizumab の進行・再発結腸・直腸癌を対象とした安全性確認試験: 第 5 回日本臨床腫瘍学会学術集会(2007.03)