

医学会総会，東京，2009. 12.

- 4) 山岸秀嗣，中村哲也，生沼健司，山本義光，
内園まり子，平石秀幸，寺野彰：PDT により
治療し得た化学放射線療法後食道癌と早期
胃癌の重複症例. 第 30 回日本レーザー医
学会総会，東京，2009. 12.
- 5) 中村哲也：光・レーザーを用いた近未来の
消化管内視鏡診断と治療. 第 30 回日本レー
ザー医学会総会 市民公開講座 1「高齢社会
の安心・安全のための医療」. 東京，2009.
12.
- 6) 中村哲也，生沼健司，山岸秀嗣，平石秀幸，
増山仁徳，寺野彰：高齢者早期胃癌に対す
る PDT の標準化. 第 30 回日本レーザー医学
会総会（臨床医学シンポジウム 4「悪性腫
瘍と闘う Laser Hybrid Medicine」），東京，
2009. 12.

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

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンスの確立に関する研究

研究分担者 飯石 浩康 大阪府立成人病センター 診療局長

研究要旨

食道癌に対する放射線化学療法（CRT）は、外科手術に比べて合併症が少なく QOL も損なわないことから、手術に代わり得る体に優しい治療法として有望視されているが、局所の根治性に問題がある。本研究では、光感受性物質タラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）と半導体レーザー（PD レーザー）による光線力学療法（PDT）を食道癌 CRT 後の局所遺残・再発の治療に用い、その安全性と有効性を検証する。

A. 研究目的

ステージⅡ/Ⅲ進行食道癌に対する標準的治療は術前化学療法+外科手術とされている。しかし、外科手術には合併症の多さや QOL の低下などの欠点があり、これを克服し得る効果的な治療法として CRT が有望視されている。しかし、CRT の欠点として局所制御力の弱さがある。これまでの検討から、CRT 後に長期生存できるかどうかは局所の遺残や再発をいかにコントロールできるかにかかっている。従来は局所の遺残・再発に対しては救済（サルベージ）手術が行われてきた。サルベージ手術が成功すれば長期生存が期待できる一方で、サルベージ手術には手術関連死が多いという問題点がある。そこで、手術に比べて侵襲の少ない内視鏡的粘膜切除術（EMR）などの内視鏡治療が局所におけるサルベージ治療として登場した。しかし、CRT 後の局所には強い線維化があり EMR では十分な治療効果が得られなかった。その後、光感受性物質であるポルフィマーナトリウム（フォトフリン）とエキシマダイレーザーによる PDT が CRT 後の局所遺残や再発に対して有効であることが明らかになったが、フォトフリンが光によって

強い皮膚毒性を惹き起こすことやエキシマダイレーザーが非常に高価であることから、この治療法が普及するには至らなかった。

今回計画しているレザフィリンと PD レーザーによる PDT は、既に早期肺癌の領域では臨床応用され、高い治療効果が証明されている。しかしながら食道癌ではレザフィリンが保険で承認されていないため、通常の診療では使用することができない。レザフィリンは皮膚毒性が少なく使いやすい薬剤であり、PD レーザーも比較的値段が安いので、全国に普及しやすく、多くの食道癌患者がその恩恵に与ることが期待できる。

食道癌 CRT 後の局所遺残・再発に対するレザフィリンと PD レーザーによる PDT の安全性と有効性を証明することが本研究の目的である。

B. 研究方法

①第Ⅰ相試験：PD レーザーの推奨照射量の決定

レザフィリンの投与量は、肺癌で保険承認されている 40mg/m² に固定し、レーザー照射量のみをレベル 0 の 40J/cm² からレベル 3 の

100J/cm²まで段階的に増量して推奨照射量を決定する。

②第II相試験：有効性と安全性の評価

第I相試験で決まった推奨照射量でPDTを行い、CRT後の局所遺残・再発に対する本治療法の有効性と安全性を評価する。プライマリエンドポイントは完全奏効割合とする。

(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、当センターの倫理審査委員会の承認を得る。

「症例選択基準」と「除外基準」を遵守し、患者に有害事象が発生しないように最大限配慮する。研究の参加に際しては、事前に患者のインフォームド・コンセントを得る。

C. 研究結果

研究計画の立案に着手したところで、今後「研究計画書」や「説明・同意文書」を作成する。その後倫理審査委員会に申請し、承認が得られたら患者のエントリーと治療を開始する。

今年度はPDTに必要なレザフィリンとレーザー照射用プローブの一部を確保した。

D. 考察

考察すべきデータはまだ得られていない。

E. 結論

体制が整い次第研究を開始する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 76(1):123-129, 2010

- 2) Ishihara R, Yamada T, Iishi H. et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. Gastrointest Endosc. 69(2):213-218, 2009

2. 学会発表

- 1) 山本 幸子、飯石 浩康、他 第47回日本癌治療学会学術集会：食道癌化学放射線療法後の再発に関する検討 2009年9月
- 2) 山本 幸子、飯石 浩康、他 第63回日本食道学会学術集会：食道癌化学放射線療法後の再発に関する検討 2009年6月
- 3) 石原 立、飯石 浩康、他 第63回日本食道学会学術集会：FDP-PETを用いた導入化学療法+化学放射線療法の治療効果予測 2009年6月
- 4) 山本 幸子、飯石 浩康、他 第95回日本消化器病学会総会：食道癌に対する化学放射線療法及び放射線療法後局所再発の内視鏡分類 2009年5月
- 5) 山本 幸子、飯石 浩康、他 第106回日本内科学会総会講演会：食道癌化学放射線療法後の危険因子に関する検討 2009年4月

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（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンスの確立に関する研究

研究分担者 滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 副医長

研究要旨

本研究班で予定されている「食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法（PDT）の食道癌化学療法（CRT）または放射線療法（RT）後局所遺残再発例の救済治療へ応用するため、食道におけるレーザー照射量の推奨量を決定し、その安全性を評価すること。

A. 研究目的

タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた新しい光線力学療法（PDT）の食道癌化学療法（CRT）または放射線療法（RT）後局所遺残再発例の救済治療へ応用するため、食道におけるレーザー照射量の推奨量を決定し、その安全性を評価すること。

B. 研究方法

多施設共同の第Ⅰ相試験（プロトコール作成中）

本試験では、レザフィリンの投与方法は、肺がん承認されている用法用量と同じ 40mg/m² で固定し、レーザー照射量のみ安全性を確認しながら増量するデザインとした。Primary endpoint は、各照射量レベルでの用量制限毒性（DLT: Dose Limiting Toxicity）の発生割合とし、Secondary endpoint は、有害事象発生割合、原発巣の CR 割合とする。

（倫理面への配慮）

研究責任者、担当医師、協力者は症例登録票および症例報告書等を提出する際には、被験者識別コードを用い、医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。被験者識別コードとしてカルテ番号を用いる場合は、各医療機関の規定に従っ

て、適切な方法を用いる。

C. 研究結果

本試験のプロトコール作成における助言を行った。

プロトコール完成後は、当院においても症例登録を行う予定である。

D. 考察

（試験開始前のため特になし）

E. 結論

（試験開始前のため特になし）

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告

臨床試験統計家およびデータセンター管理に関する研究

研究分担者 石川 秀樹 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 特任教授

研究要旨

研究者自主研究として行う「食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立」多施設臨床試験を高い精度で実施するためのデータセンター体制の構築を行うことが主な目的である。

プロトコルを作成し、情報漏洩に対する厳重な対策や専門担当者を育成することにより、それに従ったデータセンターの体制を整えることができた。

A. 研究目的

研究者自主研究として行う「食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立」多施設臨床試験を高い精度で実施するためのデータセンター体制の構築を行うことが主な目的である。

B. 研究方法

研究代表者の武藤学が中心になってプロトコルの作成をおこなう。そのプロトコルに従って、京都府立医科大学内に設置しているデータセンターにおいて、高い精度で試験が実施できるように、データ管理担当者の手順を定め、その手順に従って作業方法を教育する。

データの漏洩などが発生しないためにハード面、ソフト面において、厚生労働省の「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」に沿った体制を整える。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォー

ムド・コンセント）を確実に得る。疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、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）及び関連する研究者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始することとする。

C. 研究結果

プロトコルが作成され、そのプロトコルが速やかに実施できるようにデータセンターの体制が整えられた。

具体的には、データセンターの入退室管理はデータセンターに出入りする者を限定し、それらにカード型電子鍵を渡し、入出管理を行った。入力作業などを行うコンピューターはすべてインターネットとはオフラインとし、データを保管するサーバーは鍵のかかる個室に保管し、作業終了時にハブの電源を切ることにより、物理的にデータを隔離するシステムとした。

本試験の実務責任者とバックアップ用の補助者を定め、本研究のための教育を実施した。

D. 考察

最近、世界的に医療関係者や患者において、科学的根拠に基づく医療の認識が高まり、前向きコホート研究や無作為割付臨床試験など質の高い臨床研究が求められるようになってきた。しかし、臨床研究は、医師や研究者だけでは、人的、技術的に精度の高い研究を完遂することは極めて困難である。

日本においても、質の高い臨床研究の成果が求められるようになってきているが、大学や研究所に勤務する医師は診療をおこなうだけで多忙をきわめ、試験を実施することすら困難な状況である。

製薬企業が主導する臨床試験をサポートするデータセンターはいくつか存在しているが、研究者が自主研究として実施する臨床研究をサポートするデータセンターはほとんど存在していなかった。その理由として、研究者が自主的におこなう臨床研究は研究費が比較的少ないこと、研究者のニーズを的確に対応した組織がなかったことなどが考えられる。

しかし、今回、本研究において研究者自主研究に適したデータセンターの体制を整えることができた。今後、研究者の自主研究にも、優れた研究には手厚い研究費が与えられるように予算を計上すること、研究者自主研究をサポートするデータセンターの育成を促進する行政施策が行われることにより、日本でも質の高い臨床研究が実施できると考えられる。

E. 結論

データセンターなどのサポート体制を整えば、日本においても研究者自主研究として、質の高い臨床

研究の実施は可能と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Satoru Nonaka, Tai Omori, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Hitoshi Sugiura, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, and Daizo Saito. Early Detection of Superficial Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region and Esophagus by Narrow Band Imaging: a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* 28(9) : 1566-1572, 2010.

2. 学会発表

- 1) 石川秀樹 「生活習慣とがん予防」 第9回日本抗加齢医学会総会シンポジウム 東京 シンポジウム3 (2009年5月)

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌：(外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Manabu Muto</u> , <u>Keiko Minashi</u> , <u>Tomonori Yanagino</u> , <u>Hideki Ishikawa</u> , 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	28(9)	1566-1572	2010
Tomomasa Hayashi, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis.	Jpn J Clin Oncol		Epub	2010
S Fujii, M Yamazaki, <u>M Muto</u> , A Ochiai.	Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesion and correlate with subepithelial invasion of superficial type pharyngeal squamous cell carcinoma.	Histopathology	56(4)	510-522	2010
Chikatoshi Katada, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma.	Endoscopy	42(3)	185-190	2010
Yasuzoe Ezo, <u>Manabu Muto</u> , <u>Tomonori Yanagino</u> , et al.	Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective Study.	Gastrointest Endosc	71(3)	477-484	2010
Shuko Morita, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Multiple early-stage malignant melanoma of the esophagus with long follow-up period after endoscopic treatment: report of a case.	Esophagus	6(4)	249-252	2009
Yukinori Kurokawa, <u>Manabu Muto</u> , et al.	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)	686-689	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Manabu Muto</u> , et al.	Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy.	J Gastroenterol Hepatol	24(8)	1333-46	2009
Onozawa M, <u>Yano T</u> , <u>Muto M</u> , et al.	Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus.	Radiotherapy and Oncology	92(2)	266-269	2009
Tonya Kalt enbach, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Teleteaching endoscopy: the feasibility of real-time, uncompressed video transmission by using advanced-network technologies.	Gastrointest Endosco	70(5)	1013-7	2009
Yokoyama A, <u>Muto M</u> , et al.	Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	18(2)	651-655	2009
Toru Ugumori, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope.	Head Neck	31(2)	189-194	2009
<u>Manabu Muto</u> , et al.	Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract	J Gastroenterol	44(1)	13-25	2009
Ishihara R, Yamamoto S, <u>Iishi H</u> , 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	76(1)	123-129	2009
Ishihara R, Yamada T, <u>Iishi H</u> , et al.	Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer.	Gastrointest Endosc	69(2)	213-218	2009

雑誌：（日本語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>中村哲也</u> , 寺野彰	光を用いた消化管診断・治療の最前線	電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会	OQD-09-26	53-56	2009

