

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性および  
安全性に関する多施設共同研究

平成22年度

総括研究報告書

研究代表者 小野 裕之

平成23（2011）年 5月

## 目 次

|  |      |
|--|------|
| I. 総括研究報告                                    |      |
| 未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性及び安全性に関する<br>多施設共同研究    | 1    |
| 小野 裕之  |      |
| II. 分担研究報告                                   |      |
| 1. 未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性及び安全性に<br>関する多施設共同研究 | 4    |
| 武藤 学   |      |
| 2. 未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性及び安全性に<br>関する多施設共同研究 | 7    |
| 三梨 桂子  |      |
| 3. 未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性及び安全性に<br>関する多施設共同研究 | 10   |
| 田邊 聡   |      |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表                          | 12   |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷                              | (別添) |

## 厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)

平成22年度 総括 研究報告書

研究課題名 未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性及び安全性に関する多施設共同研究

研究代表者 小野 裕之 施設名 静岡県立静岡がんセンター 部長

## 研究要旨

本研究は、外科的切除が標準治療である、腫瘍径 2cm 以下かつ潰瘍(-)の未分化型粘膜内癌に対して、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を行うことにより、外科的切除と同等の治療成績が得られる低侵襲治療の開発を目的とする。

未分化型胃癌であっても、2cm 以下かつ潰瘍(-)であればリンパ節転移の危険性は低く、ESD により確実に病変を一括切除し、完全切除の有無を病理学的に確認することによって、内視鏡的な治療が可能である。本研究の結果、予想通りに ESD 後の再発がほとんどなければ、将来的には未分化型癌にも ESD の適応を拡大することが可能となり、それによって胃を温存する治療が可能となり、胃切除によって起こりうるダンピング症候群、貧血、通過障害などの術後合併症を防止でき、胃癌に対する新たな低侵襲治療が確立する。

この目的を達成するため、主要エンドポイントを「5 年生存割合」、副次エンドポイントを、「全生存期間」、「無再発生存期間」、「5 年胃温存割合」、「病変一括切除割合」、「有害事象発生割合」、「重篤な有害事象発生割合」とした多施設共同第 II 相試験を行う。

## 研究分担者

小野 裕之 静岡県立静岡がんセンター  
部長

武藤 学 京都大学医学部研究科  
准教授

小田 一郎 国立がん研究センター中央病院  
医員

三梨 桂子 国立がん研究センター東病院  
非常勤医師

飯石 浩康 大阪府立成人病センター  
診療局長

田邊 聡 北里大学医学部  
講師

切除の適応外とされてきた。しかし、国立がん研究センター中央病院と癌研究会有明病院における外科切除例の検討から、未分化型癌であっても、2cm 以下かつ潰瘍(-)であれば、リンパ節転移の頻度は 0% (0/310 : 95%信頼区間 0~0.9%) であることが報告され、この 95%信頼区間上限 0.9%は通常の外科学切除における手術関連死亡 1%よりも低いことから、内視鏡的切除を外科学切除に替わる新しい標準治療の候補として臨床試験を行うことが妥当であると考えられるに至った。

## B. 研究方法

目的を達成するために多施設共同第 II 相試験を行う。

本試験の主要エンドポイントは「5 年生存割合」、副次エンドポイントは、「全生存期間」、「無再発生存期間」、「5 年胃温存割合」、「病変一括切除割合」、「有害事象発生割合」、「重篤な有害事象発生割合」とする。

下記条件を満たす症例を対象とする。

- 1) 単発の胃癌である。
- 2) 治療前内視鏡下生検にて、組織学的に未分化型癌 (por、sig) を含むことが確認されている。

## A. 研究目的

本研究は、外科的切除が標準治療である、腫瘍径 2cm 以下かつ潰瘍(-)の未分化型粘膜内癌に対して、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を行うことにより、外科的切除と同等の治療成績が得られる低侵襲治療の開発を目的とする。

胃未分化型癌は、病変の境界が肉眼的に不明瞭であり、従来の内視鏡的胃粘膜切除術 (EMR) では切除の確実性が担保されておらず、また潰瘍のあるなしでリンパ節転移の頻度が大きく変わるために「リンパ節転移がないと判断できる条件」も確立しておらず、これまで内視鏡的

3) 深達度が内視鏡的に T1a(M) (粘膜内癌) と診断される。

4) 内視鏡検査にて、腫瘍の最大径が 2cm 以下。

5) 潰瘍所見を有さない。

6) ESD にて一括切除可能と判断される。

ESD 後の病理組織学的検査にて「治癒切除」と判定された時点、または「非治癒切除」と判定されて追加外科切除が終了した時点をもってプロトコール治療完了とする。治癒切除判定規準は、病理組織学的に、1) 腫瘍型が 2cm 以下、2) 深達度が粘膜内にとどまる、3) 水平・垂直断端が陰性、4) リンパ管および血管侵襲がない、5) 潰瘍(癒痕を含む)所見がない、のすべてを満たした場合であり、この場合治癒切除と判定して無治療で経過観察を行う。

#### (倫理面への配慮)

本研究に関わるすべての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本研究を実施し、参加患者の人権保護に努める。以下を遵守する。

1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。

2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。

3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。

また、がん臨床試験のための公的研究費によりサポートされた研究班の集合体である JCOG (Japan Clinical Oncology Group) により、研究の第三者的監視を受け、科学性と倫理性の確保に努める。

#### C. 研究結果

2010年12月24日にJCOGプロトコール審査委員会承認を得た。参加施設の審査委員会の承認後、2011年2月1日より試験登録を開始した。

2011年4月30日時点での総登録数は24例である。

下記に示す、全国に広がる試験参加施設を擁し、研究を遂行中である。

##### [試験参加施設]

岩手県立中央病院、岩手医科大学病院、宮城県立がんセンター、山形県立中央病院、茨城県立中央病院、栃木県立がんセンター、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、昭和大学病院、癌研究会有明病院、虎の門病院、都立墨東病院、神奈川県立がんセンター、横浜市立市民病院、北里大学病院、横浜市

大附属市民総合医療センター、新潟県立がんセンター、燕労災病院、石川県立中央病院、富山県立中央病院、佐久総合病院、静岡県立静岡がんセンター、静岡県立総合病院、岐阜市民病院、愛知県がんセンター中央病院、愛知県がんセンター愛知病院、藤田保健衛生大学病院、京都大学病院、京都医療センター、京都第二赤十字病院、大阪大学病院、近畿大学病院、大阪府立成人病センター、大阪市立総合医療センター、大阪医療センター、大阪医科大学病院、市立堺病院、神戸大学病院、兵庫医大病院、市立伊丹病院、兵庫県立がんセンター、和歌山県立医大病院、広島市民病院、安佐市民病院、四国がんセンター、高知医療センター、大分大学病院。

#### D. 考察

未分化型胃癌であっても、2cm 以下かつ潰瘍(-)であればリンパ節転移の危険性は低く、ESDにより確実に病変を一括切除し、完全切除の有無を病理学的に確認することによって、内視鏡的な治癒切除が可能であると考えた。本研究の結果、予想通りに ESD 後の再発がほとんどなければ、将来的には未分化型癌にも ESD の適応を拡大することが可能となり、それによって胃を温存する治療が可能となり、胃切除によって起こりうるダンピング症候群、貧血、通過障害などの術後合併症を防止でき、胃がんに対する新たな低侵襲治療が確立する。

海外では胃癌の罹患率は低く、また早期発見される胃癌の頻度も低い。早期胃癌の診断と治療はわが国が世界を大きくリードしており、わが国から世界に発信すべき領域である。範囲が不明瞭な未分化型癌を正確に病理診断するためには ESD が必須であり、この ESD もわが国で開発された手法であることを鑑みるとわが国でなければ施行し得ない意義の高い研究と考えられる。

対象となる未分化型胃癌に対して ESD を施行し、追跡するという、prospective study はまだ、行われておらず、本研究の結果により、ガイドラインの変更等、臨床に大きく寄与することとなる

#### E. 結論

目的を達成するため、症例集積を進めていく。

#### F. 健康危険情報

現時点で、健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

本試験は現在進行中であり、本試験に関する論文発表は行っていない。

1. 特許の出願  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

## 未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性および安全性に関する多施設共同研究

研究分担者 武藤 学 京都大学医学研究科 消化器内科学講座 准教授

## 研究要旨

10mm 以下の早期胃癌の診断は難しい。新しい内視鏡技術である狭帯域光 (Narrow band imaging: NBI) 観察の白色光拡大観察に対する上乗せ効果を評価する前向き試験を行った。診断がついていない 57 病変に対する白色光拡大観察の診断精度は 44% であったのに対し、NBI 拡大観察では 79% であった ( $p=0.0001$ )。この結果より 10mm 以下の小さな陥凹性病変を正確に診断するためには、NBI 拡大観察が有用であることが示された。

## A. 研究目的

未分化型成分が含まれる早期胃癌はこれまで内視鏡的切除の適応にはならなかった。外科的切除例による検討では、潰瘍と脈管侵襲を伴わない 20mm 以下の未分化型早期胃癌ではリンパ節転移の頻度がないことが報告され、内視鏡的切除の適応拡大が期待されている。しかし、未分化型早期胃癌を含め小さな早期胃癌の診断は難しいとされており、適応拡大をはかるためには正確な診断が必要である。

## B. 研究方法

内視鏡検査中に新たに発見された 10mm 以下の陥凹性病変に対し、白色光拡大観察と狭帯域光 (Narrow band imaging: NBI) 観察の診断能を比較する前向き試験を行った。試験デザインは白色光拡大観察に対する NBI 拡大観察の上乗せ効果をみるデザインにした。主要評価項目は診断精度で、副次的評価項目は感度と特異度および検査時間とした。

## (倫理面への配慮)

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」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコルの審査委員会 (IRB) 承認後に患者登録を行った。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。

## C. 研究結果

診断がついていない 57 病変に対する白色光拡大観察の診断精度は 44% であったのに対し、NBI 拡大観察では 79% であった ( $p=0.0001$ )。また白色光拡大観察と NBI 拡大観察の感度、特異度はそれぞれ 23%, 67% と 70%, 89% で、感度は統計学的有意差があったが ( $p=0.0001$ )、特異度は NBI 拡大観察で高いものの有意差はなかった ( $p=0.08$ )。診断に要した時間は両者に有意差はなかった。

## D. 考察

10mm 以下の小さな陥凹性病変を正確に診断するためには、NBI 拡大観察が有用であることが示された。

## E. 結論

未分化型早期胃癌の早期診断は比較的むずかしく、10mm 以下の病変は特に少ない。NBI 拡大内視鏡の普及によって、未分化型早期胃癌の発見が容易になれば、内視鏡的治療の適応拡大の対象となる未分化型早期胃癌症例も増えることが期待できる。

F. 健康危険情報  
なし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
雑誌 (外国語)

① Muto M. Endoscopic diagnosis for

- superficial neoplasia at the head and neck regions. *Eur J Cancer Prev* (in press)
- ② Yano T, Muto M, Minashi K, Kaneko K, Onozawa M, Nihei K, S Ishikura, A Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* (in press)
- ③ Aoyagi K, Minashi K, H Igaki, Tachimori Y, Nisimura T, Hokamura N, Ashida A, Daiko H, Ochiai A, Muto M, Ohtsu A, Yoshida T, H Sasaki. Artificially induced epithelial mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research. *PLoS ONE*. (in press)
- ④ Ueda K, Muto M, Chiba T. Unusual esophageal ulcer caused by Alendronate Sodium *Gastrointest Endosc* (in press)
- ⑤ Muto M, Morita S, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Takako Yoshii, Toshiro Iizuka, Tsutomu Chiba. Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus. *Tec Gastrointest Endosc* (in press)
- ⑥ Matsuba H, Katada C, Masaki T, Nakayama M, Okamoto T, Hanaoka N, Tanabe S, Koizumi W, Okamoto M, Muto M. Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy. *The Laryngoscope*, 2011 (Epub)
- ⑦ Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Morita S, Miyamoto S, Satoshi M, Minashi K, Yano T, Ohtsu A, Chiba C. Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilatation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection. *J Clin Gastroenterol*. 45(3):222-227 2011
- ⑧ Akitake R, Miyamoto S, Nakamura F, Horimatsu T, Ezoe Y, Muto M, Chiba T. Early Detection of 5-FU-Induced Acute Leukoencephalopathy on Diffusion-Weighted MRI. *Jpn J Clin Oncol*. 41(1):121-124 2011
- ⑨ Tu Ch, Muto M, Horimatsu T, Taku K, Yano T, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Ohtsu A, Yoshida S. Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 2010 (Epub)
- ⑩ Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. 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
- ⑪ Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, Yano T, Chiba T, Ohtsu A., 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
- ⑫ Katada C, tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Katada N, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Muto M. 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
- ⑬ Hayashi T, Muto M, Hayashi R, Ugumori T, Kishimoto S, Ebihara S. Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol*, 40 (6):537-541 2010
- ⑭ Fujii S, Yamazaki M, Muto M, Ochiai A. 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

(日本語)

- ① 武藤学、咽頭・食道癌の最新知見ーアルコールの発癌性に WHO が警鐘ー 日経メディカル 5:21-23 日本消化管学会 (2010.5)

書籍 (日本語)

- ① 武藤学、監修 ー消化管・腹膜ー 食道 「食道総論」 26-30 病気がみえる Vol.1 消化器 第4版 メディックメディア (2010.4)

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
武藤 学、他 生体検査装置および生体検査方法 特願 2011-040279 2011年2月25日
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## 分担課題名

未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性及び安全性に関する多施設共同研究

研究分担者 三梨桂子 施設名 国立がん研究センター東病院 職名 非常勤医師

## 研究要旨

未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性及び安全性に関する多施設共同研究を計画した。本年度はプロトコルの作成/完成と試験開始までの段階を完遂した。

本試験の研究目的は、早期胃癌のうち、潰瘍および潰瘍瘢痕のない 2 cm 以下の未分化型優位の粘膜内癌 (T1a (M)) を対象とした内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD: Endoscopic Submucosal Dissection) の有効性と安全性を評価することである。多施設共同での前向き研究として、「①M 癌、②UL (-)、③2 cm 以下、④脈管侵襲 (ly, v) なし」の 4 つの条件すべてを満たす患者に対して ESD を思考した場合、外科的切除と同等の予後が得られるかどうかを検証する。平成 23 年 2 月より症例登録が開始され、予定登録患者数は 276 名程度 (ただし ESD 後の病理組織診断結果で主組織型が未分化型優位の患者が 193 名になるまで登録を継続する) 登録期間は 4 年、追跡期間は登録終了後 5 年、総研究期間は 9 年の予定である。

## A. 研究目的

本試験の研究目的は、早期胃癌のうち、潰瘍および潰瘍瘢痕のない 2 cm 以下の未分化型優位の粘膜内癌 (T1a (M)) を対象とした内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD: Endoscopic Submucosal Dissection) の有効性と安全性を評価することである。

Gotoda らは、早期胃癌のリンパ節転移に関して、外科的切除された単発早期胃癌 3,261 例の検討を行ない 2000 年に報告した。未分化型に関しては、「①M 癌、②UL (-)、③2 cm 以下、④脈管侵襲 (ly, v) なし」の 4 つの条件を満たす早期胃癌のリンパ節転移頻度は 0% (0/141) (95%CI. : 0~2.6%) と報告されている。これらの条件を満たす未分化型の早期胃癌では、リンパ節転移の頻度は分化型と同様に極めて低いと考えられたが、95%信頼区間の上限が 2.6%であり、M 癌の外科切除成績 (他病死を除外した 5 年生存割合 99%) を下回るため、積極的な適応拡大を行う理論的根拠に乏しいとされていた。その後、症例が追加され、2009 年の Hirasawa らの報告では、上記の条件を満たす未分化型早期胃癌のリンパ節転移頻度は 0% (0/310) (95%CI. : 0~0.9%) とされ、これらの病変に対して ESD を施行した場合でも外科的切除と同等の予後が得られる可能性が示唆された。

## B. 研究方法

本試験では多施設共同での前向き研究として、上記 4 つの条件すべてを満たす患者に対して ESD を施行した場合、外科的切除と同等の予後が得られるかどうかを検証する。ただし、「④脈管侵襲」は切除標本における病理組織診断により初めて判定可能である。このため、適格病変は、「①M 癌、②UL (-)、③2cm 以下」の 3 つの条件をすべて満たす病変とする。ESD 後の病理組織診断の結果、「脈管侵襲あり」と判定された場合は追加外科切除を実施する。Primary endpoint は ESD 後の病理組織診断結果で未分化型優位であった患者における 5 年生存割合、Secondary endpoints は全生存期間、無再発生存期間、無遠隔再発生存期間、5 年無再発胃温生存割合、ESD による病変一括切除割合、ESD による病理学的治癒切除割合、ESD 後の病理組織診断結果で分化型優位であった患者における 5 年生存割合、ESD にて治癒切除と判定された患者における 5 年生存割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、予定登録患者数:276 名程度 (ただし ESD 後の病理組織診断結果で主組織型が未分化型優位の患者が 193 名になるまで登録を継続する) 登録期間は 4 年、追跡期間は登録終了後 5 年、総研究期間は 9 年の予定である。

## (倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>) に従って試験を実施する。また、登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、病名、病期や予後、本試験が臨床試験であること、本試験のデザインおよび根拠、プロトコル治療の内容などを口頭で詳しく説明する。試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

## C. 研究結果

平成 21 年 12 月に本試験のプロトコルコンセプトが採択され、その後、プロトコル作成を行った。内容の推敲を行い、平成 22 年 12 月 24 日、プロトコルが承認、各施設 IRB での承認が進行中で、平成 22 年 2 月 1 日から症例登録が開始されている。

## D. 考察

本年度はプロトコルの作成から完成、試験開始までの段階であるが、今後症例登録が進むことが期待される。

## E. 結論

今後の症例集積、治療後の臨床経過の追跡によって、未分化型早期胃がんに対する ESD の安全性と有効性が評価され、患者の QOL を維持できる胃温存治療が発展することを期待したい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

雑誌 (外国語)

- ① Muto M, Minashi K, Yano T, 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.

- ② Oono Y, Fu K, Nagahisa E, Kuwata T, Ikematsu H, Yano T, Kojima T, Minashi K, et al.; Primary gastric squamous cell carcinoma in situ originating from gastric squamous metaplasia. *Endoscopy*, 42, E290-291, 2010
- ③ Bando H, Ikematsu H, Fu KI, Oono Y, Kojima T, Minashi K, et al.; A laterally-spreading tumor in a colonic interposition treated by endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol.* 16(3), 392-494, 2010
- ④ Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Morita S, Miyamoto S, Mochizuki S, Minashi K, et al.; Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilatation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection. *J Clin Gastroenterol.* 45(3), 222-227, 2010
- ⑤ Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, et al.; Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc*, 71(3), 477-484, 2010
- ⑥ Tu CH, Muto M, Horimatsu T, Taku K, Yano T, Minashi K, et al.; Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma., *Dis Esophagus*, (in press)
- ⑦ Fukuda D, Ikematsu H, Kojima M, Oono Y, Kojima T, Minashi K, et al.; Early oncocytic adenocarcinoma of the transverse colon., *Endoscopy*, 42 Suppl2, E261-262, 2010.

雑誌 (日本語)

- ① 矢野友規, 金子和弘, 三梨桂子, 大津敦、手技の解説 上部消化管内視鏡検査における頭頸部腫瘍の早期診断法. *Gastroenterological Endoscopy.* 52(5), 1440-1450, 2010

書籍 (日本語)

- ① 三梨桂子, 粘膜下腫瘍上の II c 食道癌、消化管癌画像診断アトラス、武藤学編、羊土社、東京、2010
- ② 三梨桂子, A. 食道癌診断 2-1 内視鏡診断、消化器外科の基本手術手技、中郡聡夫編、中外医学社、東京、2010

別紙 4

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
なし  
2. 実用新案登録  
なし  
3. その他  
なし

## 分担研究報告書

## 未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性及び安全性に関する多施設共同研究

研究分担者 田邊 聡 北里大学東病院 消化器内科学 准教授

## 研究要旨

胃腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）施行後の人工潰瘍におけるランソプラゾールの出血抑制効果：A prospective randomized study

## A. 研究目的

ESD 後の人工潰瘍に対して、初期治療としてプロトンポンプ阻害薬（以下 PPI）の静注、その後内服へ切り替える方法が広く行われている。初期治療から内服投与での出血抑制効果についての検討は少ない。ランソプラゾール経口剤（以下 OD 群）のランソプラゾール注射剤（以下 IV 群）に対する出血抑制効果の非劣性を検証する。

## B. 研究方法

本研究は前向き無作為比較試験である。ESD を施行する胃腫瘍 310 人を無作為に OD 群と IV 群に割り付けた。OD 群では ランソプラゾール OD 30mg を治療前日から 8week、一方 IV 群ではランソプラゾール 30mg X2 回 IV を ESD 前日、当日、術後 1 日の 3 日間、その後経口で OD を 8 weeks 投与した。ESD 翌日に second look 内視鏡検査を施行した。主要評価項目は後出血の頻度であり、second look 内視鏡検査の際に内視鏡的止血を必要とした頻度と定義した。なお、内視鏡的止血の適応は Forrest Ia あるいは Ib の活動性出血とした。統計解析は非劣性マージン 10%、 $P < 0.05$  の片側検定として Dunnett-Gent 法による非劣性検定を行った。

（倫理面への配慮）

対象とした全例に文章による同意を取得した。

## C. 研究結果

ITT(intention-to-treat)解析では 310 人が集積された。最終的に OD 群では 156 人中 152 人、IV 群では 154 人中 152 人が解析対象となった(per-protocol 解析 304 人)。Second look の際の内視鏡的止血の施行率は OD 群で 17 例(11.2%)、IV 群では 19 例(12.5%)であった(difference, 1.3%; 90% CI: -4.8% to 7.4%;  $p < 0.001$ )。ITT 解析についても per-protocol

analysis と同様の結果であった。顕出血（吐血と下血）は全体で 304 例中 4 例(1.3%)と低率で、OD 群で 2 例、IV 群で 2 例であった。

## D. 考察

ESD の普及はめざましく低侵襲治療としての意義は大きい。一方で後出血や穿孔などの偶発症の対策が課題である。後出血予防には従来より ESD 前後に静注、その後経口の PPI が用いられてきた。しかし、簡便性や医療経済の観点から、治療開始から一貫して経口剤を使用するメリットは大きい。今回の検討により経口剤が注射剤と同等の出血抑制効果を発揮することが証明された。

## E. 結論

ランソプラゾール OD はランソプラゾール IV と同等に ESD 後人工潰瘍の後出血を抑制した。ランソプラゾールは OD、IV とも ESD 後人工潰瘍の後出血抑制に有効であった。ランソプラゾール OD は経済性にも優れ、今後 ESD 後の人工潰瘍に対する第一選択の一つになり得る。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

雑誌（外国語）

- 1) Ishido K, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, Naruke A, Koizumi W, Mikami T. Clinicopathological evaluation of duodenal well-differentiated endocrine tumors. World J Gastroenterol. 2010 Sep 28;:4583-8.

- 2) Nakatani K, Koizumi W, Higuchi K, Katada C, Sasaki T, Nakayama N, Tanabe S, Saigenji K. Clinical significance of evaluating primary lesions in patients with gastric cancer who receive chemotherapy. *Gastric Cancer*. 2010 Mar;13(1):36-42.
- 3) Katada C, Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Katada N, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Muto M. Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 2010 Mar;42(3):185-90.

(日本語)

- 1) 田辺 聡, 樋口勝彦, 佐々木徹, 堅田親利, 東瑞智, 石戸謙次, 中谷研斗, 阿江太佳子, 小泉和三郎: 治療困難例に対するダブルスコープ ESD(シングルトランスシステム). *臨床消化器内科* 25 巻 9 号 Page1309-1314, 2010
- 2) 田辺 聡, 堅田親利, 佐藤文, 阿江太佳子, 石戸謙次, 小泉和三郎: 血管の異常をきたす消化管疾患】 *Gastric antral vascular ectasia(GAVE)の診断と治療. 臨床消化器内科* 25 巻 5 号 Page553-558, 2010
- 3) 堅田親利, 田辺 聡, 正來隆, 中山明仁, 岡本牧人, 小泉和三郎: 【消化器内視鏡診療の進歩 パラダイムシフトへの胎動を覗きみる】 腫瘍性病変における内視鏡診療の進歩 頭頸部表在癌. *内科* 106 巻 4 号 Page615-621. 2010
- 4) 堅田親利, 田辺 聡, 阿江太佳子, 正來隆, 松葉宏起, 中山明仁, 石戸謙次, 中谷研斗, 東瑞智, 佐々木徹, 樋口勝彦, 岡本牧人, 小泉和三郎: 見落とすな、早期咽頭・食道癌】 経鼻・極細径内視鏡による中下咽頭癌スクリーニン. *消化器内視鏡* 22 巻 6 号 Page931-939. 2010

## 2. 学会発表

- 1) 田辺 聡, 第 9 回日韓消化器内視鏡合同シンポジウム  
シンポジウム: Current management and outcome of upper GI bleeding (non variceal) 2010 年 5 月 15 日 東京

- 2) 田辺 聡, DDW 2010 ビデオワークショップ 早期胃癌癒痕合併例に対する Double scope ESD (single trans method) の有用性. 2010 年 10 月 15 日 横浜
- 3) 田辺 聡, 第 48 回日本癌治療学会学術集会パネルディスカッション: 未分化型混在早期胃癌に対する ESD 適応拡大. 2010 年 10 月 29 日 京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表【平成 22 年度】

## 書籍：外国語

| 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 |
|--|--|-----------|---|--------|---------------------------|------|-----|
| Ono H.,<br>Seewald S.,<br>Soehendra N. | Endoscopic<br>Resection,<br>Ablation,<br>and<br>Dissection |           | Gastroente<br>rological<br>Endoscopy,<br>second<br>edition. | Thieme | Stuttga<br>rt-New<br>York | 2010 |     |

## 書籍：日本語

| 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       |
|---------------|--|-----------|----------------------|--------------|-----|------|-----------|
| 武藤学(監修)       | 一消化管・腹膜一 食道「食道総論」「食道癌」「胃食道逆流症(GERD)」「食道・胃静脈瘤」「Mallory-Weiss症候群」「食道アカラシア」「食道裂孔ヘルニア」 | 医療情報科学研究所 | 病気がみえる Vol.1 消化器 第4版 | (株)メディックメディア | 東京都 | 2010 | 26-55     |
| 東野晃治、石原立、飯石浩康 | 早期胃癌に対する光線力学的療法 (PDT)  | 飯田三雄      | 胃癌                   | 最新医学社        | 大阪市 | 2010 | 178 - 187 |
| 三梨桂子          | 粘膜下腫瘍上の II c 食道癌   | 武藤 学      | 消化管癌画像診断アトラス         | 羊土社          | 東京  | 2010 | 175-178   |
| 三梨桂子          | A. 食道がん診断 2-1. 内視鏡診断   | 中郡聡夫      | 消化器外科の基本手術手技         | 中外医学社        | 東京  | 2010 | 2-5       |

## 研究成果の刊行に関する一覧表【平成 22 年度】

| 発表者氏名                          | 論文タイトル名                          | 発表誌名                           | 巻号       | ページ         | 出版年  |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------|-------------|------|
| 中島健, 菅原真樹, <u>小田一郎</u> , 他     | EMR/ESD 後の多発胃癌のサーベイランス           | 胃と腸                            | 01;46(1) | 66-74       | 2011 |
| <u>武藤 学</u>                    | 咽頭・食道癌の最新知見ーアルコールの発癌性に WHO が警鐘ー  | 日経メディカル                        | 5        | 21-23       | 2010 |
| 花房 正雄、 <u>飯石 浩康</u> 他          | 内視鏡による早期胃癌のⅡb 進展範囲診断             | 胃と腸                            | 45       | 132-140     | 2010 |
| 神崎 洋光、 <u>飯石 浩康</u> 他          | リンパ球浸潤胃癌                         | 胃と腸                            | 45       | 1926 - 1934 | 2010 |
| 竹内 洋司、 <u>飯石 浩康</u> 他          | 早期胃癌                             | 内科                             | 106      | 631-637     | 2010 |
| 竹内 洋司、 <u>飯石 浩康</u> 他          | 各種画像強調を利用した胃癌診断                  | 消化器内視鏡                         | 22       | 84-92       | 2010 |
| 矢野友規, 金子和弘, <u>三梨桂子</u> , 大津敦. | 手技の解説 上部消化管内視鏡検査における頭頸部腫瘍の早期診断法. | Gastroenterological Endoscopy. | 52(5)    | 1440-1450   | 2010 |

## 研究成果の刊行に関する一覧表【平成22年度】

|   |  |         |           |           |      |
|---|--|---------|-----------|-----------|------|
| 田辺 聡, 樋口勝彦, 佐々木徹, 堅田親利, 東瑞智, 石戸謙次, 中谷研斗, 阿江太佳子, 小泉和二郎                       | 治療困難例に対するダブルスコープESD(シングルトランスシステム)                          | 臨床消化器内科 | 25 巻 9 号  | 1309-1314 | 2010 |
| 田邊 聡, 堅田親利, 佐藤文, 阿江太佳子, 石戸謙次, 小泉和二郎   | 【血管の異常をきたす消化管疾患】Gastricantral vascular ectasia(GAVE)の診断と治療 | 臨床消化器内科 | 25 巻 5 号  | 553-558   | 2010 |
| 堅田親利, 田辺聡, 正來隆, 中山明仁, 岡本牧人, 小泉和二郎   | 【消化器内視鏡診療の進歩パラダイムシフトへの胎動を覗きみる】腫瘍性病変における内視鏡診療の進歩頭頸部表在癌      | 内科      | 106 巻 4 号 | 615-621   | 2010 |
| 堅田親利, 田辺聡, 阿江太佳子, 正來隆, 松葉宏起, 中山明仁, 石戸謙次, 中谷研斗, 東瑞智, 佐々木徹, 樋口勝彦, 岡本牧人, 小泉和二郎 | 【見落とすな、早期咽頭・食道癌】経鼻・極細径内視鏡による中下咽頭癌スクリーニング                   | 消化器内視鏡  | 22 巻 6 号  | 931-939   | 2010 |
| 田中雅樹, 小野裕之、他  | IT ナイフ 2 による食道 ESD   | 胃と腸     | 44 巻 3 号  | 359-364   | 2009 |



## 研究成果の刊行に関する一覧表【平成 22 年度】

|                              |   |        |          |         |      |
|------------------------------|---|--------|----------|---------|------|
| 角嶋直美、 <u>小野裕之</u> 、他         | ESD の実際 [胃 ESD] 術前診断のポイントとコツ            | 消化器の臨床 | 12 巻 3 号 | 313-317 | 2009 |
| 岩館峰雄、 <u>小野裕之</u> 、他         | 医原性消化管穿孔の閉鎖術                            | 消化器内視鏡 | 21 巻 6 号 | 932-937 | 2009 |
| <u>小野裕之</u>                  | 胃における内視鏡的粘膜切除術 (EMR) ・内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) | 治療学    | 42 巻 9 号 | 978-982 | 2008 |
| <u>小野裕之</u> 、八尾隆史、味岡洋一、他     | 早期胃癌 ESD 適応拡大を求めて                       | 胃と腸    | 43 巻 1 号 | 91-106  | 2008 |
| 草野央、後藤田卓志、小田一郎、 <u>小野裕之</u>  | 高齢者早期胃癌に対する内視鏡切除後の長期予後についての検討           | 老年消化器病 | 20 巻 1 号 | 21-27   | 2008 |
| 田中雅樹、 <u>小野裕之</u> 、蓮池典明、滝沢耕平 | 胃癌の内視鏡治療                                | 日本臨床   | 66 巻増刊 5 | 275-279 | 2008 |

## 研究成果の刊行に関する一覧表【平成 22 年度】

## 雑誌

| 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>Muto M</u>                              | Endoscopic diagnosis for superficial neoplasia at the head and neck regions  | Eur J Cancer Prev       |    |     | in press |
| Yano T, <u>Muto M</u> , Minashi K, et al   | Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma | Endoscopy               |    |     | in press |
| Aoyagi K, Minashi K, <u>Muto M</u> , et al | Artificially induced epithelial mesenchymal transition in surgical subjects: its implications in clinical and basic cancer research              | PLoS ONE                |    |     | in press |
| Ueda K, <u>Muto M</u> , et al              | Unusual esophageal ulcer caused by Alendronate Sodium Gastrointest   | Endosc                  |    |     | in press |
| <u>Muto M</u> , et al                      | Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus   | Tec Gastrointest Endosc |    |     | in press |

## 研究成果の刊行に関する一覧表【平成 22 年度】

|   |   |                      |       |         |      |
|---|---|----------------------|-------|---------|------|
| Matsuba H,<br>Katada C, <u>Muto M</u> , et al   | Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy | The Laryngoscope     | Epub  |         | 2011 |
| Ezoe Y, <u>Muto M</u> ,<br>Minashi K, et al   | Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilatation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection                      | J Clin Gastroenterol | 45(3) | 222-227 | 2011 |
| Akitake R,<br>Miyamoto S, <u>Muto M</u> , et al   | Early Detection of 5-FU-Induced Acute Leukoencephalopathy on Diffusion-Weighted MRI   | Jpn J Clin Oncol     | 41(1) | 121-124 | 2011 |
| Matsubayashi H, Sawai H,<br>Kimura H,<br>Yamaguchi Y,<br>Tanaka M,<br>Kakushima N,<br>Takizawa K,<br>Kadooka M,<br>Takao T, Hebbars S,<br><u>Ono H.</u> | Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level.   | Dig Liver Dis.       |       |         | 2011 |

## 研究成果の刊行に関する一覧表【平成 22 年度】

|  |  |                                |       |        |      |
|--|--|--------------------------------|-------|--------|------|
| Matsubayashi H, Maeda A, Kanemoto H, Uesaka K, Yamazaki K, Hironaka S, Miyagi Y, Ikehara H, Ono H, Klein A, Goggins M. | Risk Factors of Familial Pancreatic Cancer in Japan: Current Smoking and Recent Onset of Diabetes.   | Pancreas.                      |       |        | 2011 |
| Sawai H, Matsubayashi H, Sasaki K, Tanaka M, Kakushima N, Takizawa K, Yamaguchi Y, Ono H.                              | Acasesof sclerosing cholangitis without pancreatic involvement thought to be associated with autoimmunity.   | Intern Med.                    | 50(5) | 433-8  | 2011 |
| Kimura H, Matsubayashi H, Fukutomi A, Asakura K, Sasaki K, Yamaguchi Y, Ono H.   | Lymphnode metastasis diagnosed by EUS-FNA in four cases with hepatocellular carcinoma.   | ClinRes Hepatol Gastroenterol. | 35(3) | 237-40 | 2011 |
| Matsubayashi H, Ooka S, Kimura H, Sawai H, Kakushima N, Tanaka M, Goggins M, Ono H.                                    | Proximally migrated pancreatic stent successfully removed using needle-knife and forceps: Complication after precut papillotomy assisted by pancreatic stenting. | ClinRes Hepatol Gastroenterol. | 35(4) | 321-4  | 2011 |