

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発[ナノテクノロジー等]総合推進研究)事業  
分担研究報告書

前臨床試験・臨床研究の計画支援の研究

研究分担者 川上 浩司、樋之津史郎 京都大学大学院医学研究科

研究要旨

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザーを用いたレーザーESD装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究の計画支援を行った。開発機器システムの構成の評価、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法の計画支援を行い、PMDA 薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A. 研究目的

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザーを用いたレーザーESD装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究計画を支援することを目的とした。

B. 研究方法

開発機器システムの構成の評価を行った。また、ブタ切除胃を用いた in vitro、及び生体ブタを用いた in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法を検討した。

PMDA の薬事戦略事前相談に向けて、システム構成、ハードウェアの評価状況、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性を整理した。

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

・ESD にレーザーを使うということが明らかに既存製品と異なり、この部分は新規事項であり、臨床試験無しというわけにはいかなないと考えられた。動物実験のみで、臨床不要と主張する場合は、動物実験でその根拠が明確でなければならない。

・既存製品（レーザー治療器 or 電気メス）との差異（装置の改良がどの程度必要か）の詳細を示す必要がある。

・切開するので、一般には未滅菌で使用するにはリスクが大きいと判断される。滅菌方法はいろいろあるが、滅菌効果を示す必要がある。

・適用部位は、食道、胃、大腸を想定しているが、施術において既存施術（電気メス）との優位性を明確にする必要がある。

D. 考察

これまでの結果で、開発品のスペックを早急に決定し、in vitro、in vivo 安全性を検証した上で、PMDA 薬事戦略事前相談を再

度受けることが必要である。PMDA との協議の上、臨床試験の規模を決定し、臨床試験計画を作成する。

#### E. 結論

システム構成を最終的に決定し、in vitro、in vivo 安全性を検証した上で、PMDA 薬事戦略事前相談を再度受け、臨床試験計画を作成する。

F. 健康危険情報  
なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文原著)

【川上 浩司】

- 1) Tomohisa Horibe, Aya Torisawa, Masayuki Kohno, and Koji Kawakami. Molecular mechanism of cytotoxicity induced by Hsp90-targeted Antp-TPR hybrid peptide in glioblastoma cells. *Molecular Cancer*, 11: 59, 2012.
- 2) Hironobu Tokumasu, Shiro Hinotsu, Fumiyo Kita, and Koji Kawakami. Predictive value of clinical chorioamnionitis in extremely premature infants. *Pediatrics International*, in press, 2012.
- 3) Shinzo Hiroi, Kumi Matsuno, Masashi Hirayama, Takaki Hayakawa, Norihito Yoshioka, and Koji Kawakami. Bioequivalence of a pioglitazone-glimepiride combination tablet versus single-dose coadministration of pioglitazone and glimepiride in healthy Japanese subjects. *Diabetes Manage*, 2 (5 Suppl. 1): 21-28, 2012.
- 4) Shinzo Hiroi, Kumi Matsuno, Masashi Hirayama, Takaki Hayakawa, Norihito Yoshioka, and Koji Kawakami. Bioequivalence evaluation of pioglitazone orally disintegrating tablet formulation. *Diabetes Manage*, 2 (5 Suppl. 1): 3-11, 2012.
- 5) Shinzo Hiroi, Kumi Matsuno, Masashi Hirayama, Takaki Hayakawa, Norihito Yoshioka, and Koji Kawakami. Evaluation of the bioequivalence of a fixed-dose combination tablet of pioglitazone-metformin versus commercial tablets in healthy Japanese male volunteers. *Diabetes Manage*, 2 (5 Suppl. 1): 13-20, 2012.
- 6) Hisashi Urushihara, Sayako Matsui, and Koji Kawakami. Emergency authorization of medicinal products: regulatory challenges from the 2009 H1N1 influenza pandemic in Japan. *Biosecurity and Bioterrorism*, 10: 372-382, 2012.
- 7) Yasuyuki Honjo, Hidefumi Ito, Tomohisa Horibe, Hiroyuki Shimada, Aki Nakanishi, Hiroshi Mori, Ryosuke

- Takahashi, and Koji Kawakami. Darlin-1 immunopositive inclusions in patients with Alzheimer disease. *NeuroReport*, 23: 611-615, 2012.
- 8) Hisashi Urushihara, Yukiko Doi, Masaru Arai, Toshiyuki Matsunaga, Yosuke Fujii, Naoko Iino, Takashi Kawamura, and Koji Kawakami. Oseltamivir prescription and regulatory actions vis à vis abnormal behavior risk in Japan: Drug utilization study using a nationwide pharmacy database. *PLoS ONE*, 6(12): e28483, doi:10.1371/journal.pone.0028483, 2012.
- 9) Tomohisa Horibe, Megumi Kawamoto, Masayuki Kohno, and Koji Kawakami. Cytotoxic activity to acute myeloid leukemia cells by Antp-TPR hybrid peptide targeting Hsp90. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 114: 96-103, 2012.
- 10) Sayo Hashimoto, Hisashi Urushihara, Shiro Hinotsu, Shinji Kosugi, and Koji Kawakami. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in hypertensive patients treated with blood pressure-lowering agents: retrospective study using an anti-hypertensive drug database. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16: 235-241, 2012.
- 11) Yoko M. Nakao, Satoshi Teramukai, Sachiko Tanaka, Shinji Yasuno, Akira Fujimoto, Masato Kasahara, Kenji Ueshima, Kazuhiro Nakao, Shiro Hinotsu, Kazuwa Nakao, and Koji Kawakami. Effects of renin-angiotensin system blockades on cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 96: 68-75, 2012.
- 12) Yasutoshi Kobayashi, Yasuaki Hayashino, Nobumasa Takagaki, Shiro Hinotsu, Jeffrey L. Jackson, and Koji Kawakami. Diagnostic performance of chromoendoscopy and narrow band imaging for colonic neoplasms: meta-analysis. *Colorectal Disease*, 14: 18-28, 2012.
- 13) Shota Hamada, Shiro Hinotsu, Katsuhito Hori, Hiroshi Furuse, Takehiro Oikawa, Junichi Kawakami, Seiichiro Ozono, Hideyuki Akaza, and Koji Kawakami. The cost of antiemetic therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving platinum-containing regimens in daily practice in Japan: a retrospective study. *Supportive Care in Cancer*, 20:813-820, 2012.
- 14) Makoto Kishida, Kazunori Ishige,

- Tomohisa Horibe, Noriko Tada, Nobutaka Koibuchi, Junichi Shoda, Kiyoshi Kita, and Koji Kawakami. Orexin 2 receptor as a potential target for the immunotoxin and antibody-drug conjugate cancer therapy. *Oncology Letters*, 3: 525-529, 2012.
- 15) Hanae Ueyama, Tomohisa Horibe, Shiro Hinotsu, Tomoaki Tanaka, Takeomi Inoue, Hisashi Urushihara, Akira Kitagawa, and Koji Kawakami. Chromosomal variability of human mesenchymal stem cells cultured under hypoxic condition. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16: 72-82, 2012.
- (著書)
- 16) 川上 浩司. 「医療政策、医療技術評価、リテラシー：先制医療の視点から。」日本の未来を拓く医療. 井村裕夫編集. 診断と治療社, pp107-115, 2012.
- 17) 川上 浩司. 「バイオ医薬品の薬事申請とレギュラトリーサイエンス」新機能抗体開発ハンドブック (次世代抗体創製から産業への展開まで). エヌ・ティー・エス, pp561-567, 2012.
- (和文)
- 18) 川上 浩司. 比較有効性研究. 最新医学, 67 (10) 122-125, 2012.
- 19) 川上 浩司. 薬剤疫学と薬理学. 日本薬理学会雑誌 (*Folia Pharmacol. Jpn.*), 140: 174-176, 2012.
- 20) 漆原 尚巳, 川上 浩司. 日本におけるオセルタミビルの処方と異常行動リスクに対する規制措置の影響 -保険薬局データベースを用いた医薬品使用実態調査. *インフルエンザ*, 13 (3) 37-43, 2012.
- 21) 川上 浩司. 創薬/創医療機器：なぜ私は海外に活路を求めるのか、なぜ私は日本に活路を見いだすのか-京都大学における開発型臨床試験と環境整備-. 慶應義塾大学シンポジウム. *臨床医薬*, 28 (8) : 665-678, 2012.
- 22) 川上 浩司. 薬剤疫学の課題. 最新医学, 67 (4) : 123-126, 2012.
- 23) 川上 浩司. 医薬品・医療機器の開発：現状と日本の問題点. *日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL&RS)*, 26 (1) 107-110, 2012.
- 24) 川上 浩司. 未承認医療機器を用いた臨床研究. *薬理と治療*, 40: S23-S24, 2012.
- 25) 川上 浩司, 他 13 名. 「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」抜粋版. *薬理と治療*, 40: S48-S52, 2012.
- 26) 川上 浩司. 臨床試験にかかるキャリアパスを考える (第 2 回日本臨床試験研究会学術集会会長講演). *薬理と治療*,

40: S38-S40, 2012.

3. その他  
なし。

【樋之津 史郎】

(英文原著)

- 1) Kita F, Hinotsu S, Yorifuji T, et al.  
Domperidone With ORT in the Treatment  
of Pediatric Acute Gastroenteritis in  
Japan: A Multicenter, Randomized  
Controlled Trial. Asia Pac J Public  
Health. 2012 Jan 10.
- 2) Onozawa M, Miyanaga N, Hinotsu S, et  
al. Analysis of Intravesical  
Recurrence After Bladder-preserving  
Therapy for Muscle-invasive Bladder  
Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2012  
Sep;42(9):825-30.
- 3) Kitagawa Y, Hinotsu S, Shigehara K,  
et al. Japan Cancer of the Prostate  
Risk Assessment for combined androgen  
blockade including bicalutamide:  
Clinical application and validation.  
Int J Urol. 2012 Dec 6. doi:  
10.1111/iju.12037.

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発[ナノテクノロジー等]総合推進研究)事業  
分担研究報告書

臨床試験の研究

研究分担者 齋藤 豊 独立行政法人国立がん研究センター 中央病院 消化管内科

研究要旨

モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作品に対し、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行った。従来の電気メスと比較しながら、レーザーの生物学的安全性、機械的安全性両方の観点から検討し、装置の改良を進めた。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)のハイボリュームセンターにおける経験を下に、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験により、試作品を評価する。

B. 研究方法

モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作品に対し、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験をMEDDECにおいて行った。従来の電気メスと比較しながら、レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

レーザー装置は従来の電気メスと同等に安全に操作出来た。導光ファイバーは、 $\phi 700\mu\text{m}$ では、十分なレーザーのパワーを確保出来たが、 $\phi 530\mu\text{m}$ においては、パワーが弱かった。しかし、屈曲性においては、 $\phi 530\mu\text{m}$ は十分だったが、 $\phi 700\mu\text{m}$ は不十分であった。ガイド光は $\phi 530\mu\text{m}$ の導光ファイバー下では、極めて観察が困難であり、 $\phi 700\mu\text{m}$ の導光ファイバーでも不十分であった。

D. 考察

炭酸ガスレーザー装置自体においては、操作上問題は生じなかった。導光ファイバーは、 $\phi 700\mu\text{m}$ のものは、レーザーパワーは十分保てたが、屈曲性に難があり、 $\phi 530\mu\text{m}$ のものは、屈曲性は十分保てたが、パワーは劣っていた。レーザーのパワーの減衰を改善する必要があることが確認された。レーザー装置及び導光ファイバー内腔における減衰を、極力少なくするよう改良を進める必要

が明らかになった。

#### E. 結論

炭酸ガスレーザーによる ESD は、これまでの電気メスによる操作に比べ、安全性、操作性に優れることが認められたが、導光ファイバー先端におけるレーザーパワーの減衰を軽減する改良が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(書籍：斎藤豊)

1. 斎藤豊: I. 内視鏡挿入法 Q2. PCF-FQ は本当に押すだけで挿入できますか? Push 法で挿入しても本当に痛くない? 特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、192-194. 2012.
2. 松田尚久、斎藤豊: II. 内視鏡観察法 Q9. 病変の観察はいつ行う? スコープ挿入時? 抜去時? 特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、227-229. 2012.
3. 松本美野里、角川康夫、斎藤豊: II. 内視鏡観察法 Q10. 見逃しのない観察のポイントは? 特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパー

トだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、230-235. 2012.

4. 中島健、坂本琢、松田尚久、斎藤豊: II. 内視鏡観察法 Q13. 前処置のコツ・ポイントは? 特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、246-248. 2012.
5. 坂本琢、中島健、松田尚久、斎藤豊: IV. 拡大観察(腫瘍の診断) Q19. 早期癌の深達度診断(拡大観察)のポイントは? 特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、282-286. 2012.
6. 山田真善、斎藤豊: ケーススタディ-この内視鏡所見をどう診断するか? Case 1. 狭い領域性の発赤を呈した S M 高度浸潤癌の 1 例、特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、353-356. 2012.
7. 谷内田達夫、坂本琢、斎藤豊: ケーススタディ-この内視鏡所見をどう診断するか? Case4. 典型的表面型 S M 深部浸潤癌、特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツ

- と診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、367-371. 2012.
8. 松田尚久、坂本琢、中島健、斎藤豊：コラム⑧内視鏡治療後の経過観察は何年後が推奨されますか？特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、372. 2012.
  9. 斎藤豊：コラム⑨大腸内視鏡挿入法-私の Mentor、特集編集 斎藤豊、消化器内視鏡レクチャー 1(2) エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-, 総合医学社、2012. 8. 22 発行、東京、383. 2012.
  10. 栗林志行、斎藤豊：第1章 挿入法の基本 6. さまざまな工夫 4. 炭酸ガス送気、編集 榎田博史、鶴田修、こうすれば上手くいく！大腸内視鏡挿入の基本とトラブルシューティング、羊土社、2012. 7. 10 第1版第1刷発行、東京、53-55. 2012.
  11. 斎藤豊：第4章 トラブルシューティング こんなときどうする？ 2. S状結腸に多発憩室・癒着あり、患者が痛がる Strategy 1 PCF-zoom と CO<sub>2</sub> 送気によるやさしい軸保持短縮法、編集 榎田博史、鶴田修、こうすれば上手くいく！大腸内視鏡挿入の基本とトラブルシューティング、羊土社、2012. 7. 10 第1版第1刷発行、東京、126-129. 2012.
  12. 中島健、斎藤豊：第II章 部位別偶発症予防対策 5. 大腸 ESD、編集者 小山恒男、小野裕之、ESD と偶発症一進む勇氣と退く勇氣、南江堂、2012. 10. 20 発行、東京、41-46. 2012.
  13. 中島健、斎藤豊：第III章 実例から学ぶ 5. 大腸 ESD B-2 術中穿孔例 2、編集者 小山恒男、小野裕之、ESD と偶発症一進む勇氣と退く勇氣、南江堂、2012. 10. 20 発行、東京、158-159. 2012.
  14. 角川康夫、斎藤豊：I. 消化管 7. 食道・胃・小腸・大腸カプセル内視鏡の今後の展望、編集者 林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹、Annual Review 消化器 2012、中外医学社、2012. 1. 30 初版1刷、東京、37-44. 2012.
- (雑誌：斎藤豊)
15. Saito Y, Kawano H, Takeuchi Y, Ohata K, Oka S, Hotta K, Okamoto K, Homma K, Uraoka T, Hisabe T, DONG KYUNG CHANG, PING-HONG ZHOU. CURRENT STATUS OF COLORECTAL ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION IN JAPAN AND OTHER ASIAN COUNTRIES: PROGRESSING TOWARDS TECHNICAL STANDARDIZATION. Digestive Endoscopy. 24 (Suppl) :67-72, 2012.
  16. Tamai N, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Vikneswaran N, Tajiri H. Visualization of Laterally Spreading Colorectal Tumors by Using Image-Enhanced Endoscopy. Gastroenterology



- Research and Practice.  
2012:638391:1-6, 2012.
17. Tamai N, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Tajiri H. Safety and efficacy of colorectal endoscopic submucosal dissection in elders: clinical and follow-up outcomes. *Int J Colorectal Dis.* 27 (11) :1493-9, 2012.
  18. Suzuki H, Saito Y, Oda I, Kikuchi T, Kiriya S, Fukunaga S. Comparison of Narrowband Imaging with Autofluorescence Imaging for Endoscopic Visualization of Superficial Squamous Cell Carcinoma Lesions of the Esophagus. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy.* 2012:507597:1-9, 2012.
  19. Quintero E, Saito Y, Hassan C, Senore C. Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology Research and Practice.* 2012:476065:1-2, 2012.
  20. Otake Y, Saito Y, Sakamoto T, Aoki T, Nakajima T, Toyoshima N, Matsuda T, Ono H. New closure technique for large mucosal defects after endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors (with video). *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY.* 75 (3) :663-667, 2012.
  21. Kishimoto G, Saito Y, Takisawa H, Suzuki H, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T. Endoscopic submucosal dissection for large laterally spreading tumors involving the ileocecal valve and terminal ileum. *World J Gastroenterol.* 18 (3) :291-294, 2012.
  22. Kiriya S, Saito Y, Yamamoto S, Soetikno R, Matsuda T, Nakajima T, Kuwano H. Comparison of endoscopic submucosal dissection with laparoscopic-assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: a retrospective analysis. *Endoscopy.* 44 (11) :1024-1030, 2012.
  23. Kakugawa Y, Saito Y, Saito S, Watanabe K, Ohmiya N, Murano M, Oka S, Arakawa T, Goto H, Higuchi K, Tanaka S, Ishikawa H, Tajiri H. New reduced volume preparation regimen in colon capsule endoscopy. *World J Gastroenterol.* 18 (17) : 2092-8, 2012.
  24. Ikematsu H, Saito Y, Tanaka S, Uraoka T, Sano Y, Horimatsu T, Matsuda T, Oka S, Higashi R, Ishikawa H, Kaneko K. The impact of narrow band imaging for colon polyp detection: a multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy. *J Gastroenterol.* 47 (10) : 1099-107, 2012.

25. Hotta K, Saito Y, Fujishiro M, Ikehara H, Ikematsu H, Kobayashi N, Sakamoto N, Takeuchi Y, Uraoka T, Yamaguchi Y. Impact of endoscopic submucosal dissection for the therapeutic strategy of large colorectal tumors. J Gastroenterol Hepatol. 27 (3) : 510-515. 2012.
26. Nonaka S, Saito Y, Fukunaga S, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T. Impact of endoscopic submucosal dissection knife on risk of perforation with an animal model-monopolar needle knife and with a bipolar needle knife. Dig Endosc., 24 (5) : 381, 2012.
27. Hotta K, Yamaguchi Y, Saito Y, Takao T, Ono H. CURRENT OPINIONS FOR ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION FOR COLORECTAL TUMORS FROM OUR EXPERIENCES: INDICATIONS, TECHNICAL ASPECTS AND COMPLICATIONS. Digestive Endoscopy. 25 (Suppl 1) : 110-116, 2012.
28. Aoki T, Nakajima T, Saito Y, Matsuda T, Sakamoto T, Itoi T, Khiyar Y, Moriyasu F. Assessment of the validity of the clinical pathway for colon endoscopic submucosal dissection. World J Gastroenterol. 18 (28) : 3721-3726, 2012.
29. Sakamoto T, Matsuda T, Nakajima T, Saito Y. Efficacy of Endoscopic Mucosal Resection With Circumferential Incision for Patients With Large Colorectal Tumors. Clin Gastroenterol Hepatol. 10 (1) : 22-26, 2012.
30. Quintero E, Hassan C, Senore C, Saito Y. Progress and Challenges in Colorectal Cancer Screening. Gastroenterology Research and Practice. 2012:846985: 1-8, 2012.
31. 齋藤豊 :「buddin/sprouting」の位置づけと今後の clinical practice、大腸癌 FRONTIER、5 (3) :31 (229)、メディカルレビュー社. 2012.
32. 山田真善、齋藤豊、九嶋亮治:30 歳代女性に発生した巨大 SSA/P 関連病変、消化器内視鏡、24 (7) :1162-1165. 2012.
33. 山田真善、齋藤豊、色素内視鏡と拡大観察、消化器内視鏡 24 (9) :1494-1495. 2012.
34. 松田尚久、齋藤豊、坂本琢、中島健、藤井隆広:大腸内視鏡検査:通常観察から拡大観察・画像協調観察、カレントセラピー、30 (5) :15-22 (389-396). 2012.
35. 山田真善、齋藤豊、春山晋、関口正宇、眞一まこも、中村佳子、曾絵里子、金城譲、高丸博之、阿部清一郎、坂本琢、

- 中島健、九嶋亮治、松田尚久：直腸LSTの内視鏡診断と治療戦略、消化器内科、55(6):737-743. 2012.
36. 阿部清一郎、斎藤豊、坂本琢、中島健、松田尚久、曾絵里子、金城譲、山田真善、高丸博之、春山晋、山本聖一郎、助田葵、谷口浩和、関根茂樹、九嶋亮治：広範な腫瘍進展と痔瘻癌を合併したColitic Cancerの1例、消化器内視鏡、24(12):1913-1919. 2012.
2. 学会発表  
(斎藤豊)
1. Saito Y. The Impact of Colon Adenoma Detection Using Narrow Band Imaging by Back-to-Back Colonoscopy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Lecture (Oral presentation), International Symposium on Therapeutic Endoscopy. 2012. 2. 12. Convention Centre of Chang Gung Memorial Hospital, Chiayi (嘉義市) 台湾.
2. 1) Saito Y & Yamada M as assistant for ESD live demos. ESD Live demonstrations. 2) Saito Y. The endoscopic diagnosis and treatment of early colon cancer. Lecture (Oral presentation), The National Symposium on Endoscopic Biopsy and Pathology of Intestinal Disease. 2012. 3. 30-31. Sir Run Run Shaw Hospital (SRRSH), Hangzhou, China.
3. 1) Saito Y. Endoscopic Submucosal Dissection in Colon. Lecture (Oral presentation) at the ASGE International Symposium: Secrets from the Asian Masters of Endoscopy (ASAM), 2012. 5. 18. 2) Saito Y. State-of -the Art Lecture: Endoscopic Therapy Beyond the Mucose - invading a Third Space. Lecture (Oral presentation) at the ASGE Topic Forum, New Technology for the Therapeutic Endoscopist (L3400). 2012. 5. 19. 3) Ikematsu H, Yoda Y, Saito Y. et al. A Large Scale Multi-Center Study of Long-Term Outcomes After Resection for Submucosal Invasive Colorectal Cancer (Colon vs. rectum). Lecture (Oral presentation for Dr. Ikematsu Hiroaki) at the ASGE Topic Forum, LGI: High Risk Lesions in Colonoscopy (L6505). 2012. 5. 22. DDW 2012. San Diego Convention Center, San Diego, USA.
4. Saito Y. 1) Endoscopic diagnosis for superficial colorectal neoplasms using chromoscopy and NBI. Lecture as Faculty at Theoretical and Video Session, EMR and ESD. 2) Live Operative Demonstrations from the Laboratory: EMR and ESD. 3) Experimental Laboratory (Practice on live tissue) EMR and ESD. 2) & 3) Live demos. International GI Endoscopy Techniques. 2012. 6. 26-27,

- IRCAD, Taiwan, Taichung, Taiwan.
5. Saito Y. The Latest Progress in Endoscopic Treatment of Colorectal Adenoma and Carcinoma. Lecture (Oral presentation). The 5th Shanghai Xinhua International Summit Forum of Colorectal Surgery. 2012. 6. 30. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China.
  6. Saito Y. GI Endoscopy. Lecture (Oral presentation). Joint Conference of Oncology 2012, organized by Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University. 2012. 7. 16. Shangri La Hotel, Bangkok, Thailand.
  7. Saito Y. 1) Endoscopic diagnosis and treatment for colorectal neoplasias. Lecture (Oral presentation). 2) Live Demonstrations for ESD. Live Demos. The 1st National Digestive Endoscopy Conference. 2012. 7. 28. Melia Hotel, Hanoi. Hanoi, Vietnam.
  8. 1) Saito Y. Detection and endoscopic resection (EMR/ESD) of colonic neoplasias. Lecture (Oral presentation). 2) Saito Y and Haruyama S as assistant for ESD live demos. Live Demonstrations for ESD. 40 REUNION NACIONAL DE ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL EXCELENCIA, CIENCIA Y TRADICION, MERIDA 2012.
  2012. 9. 12-16. Centro de Convenciones Yucatan Siglo XXI, Mexico City, Mexico.
  9. Saito Y. How to detect non-polypoid colonic polyps. Lecture (Oral presentation). 2) &3) Saito Y and Abe S as assistant for ESD live demos. 2) Live Demonstrations of ESD for colonic lesions. 3) Hands on session of Colon Capsule Endoscopy Course. 2) &3) Live Demos. Advances on Diagnostic and Therapeutic Colonoscopy. 2012. 9. 27-29. Queen Mary Hospital and Faculty of Medicine, University of Hong Kong. Hong Kong, China.
  10. 1) Saito Y. Cancer in a Colonic Polyp: When is Endoscopic Resection Sufficient? Lecture (Oral presentation). 2) Saito Y and Yamada M as assistant for ESD live demos. Live Demonstrations of ESD for colonic lesions. Twenty-Fifth International Course on Therapeutic Endoscopy. 2012. 10. 3-5. Royal York Hotel, Toronto, Canada.
  11. Saito Y. Risk Factor Analysis for Recurrence after Treatment of Submucosal Invasive Colorectal Cancer - Large-Scale Multi-Center Study of Long-Term Outcomes. Lecture (Oral presentation) at Free paper session (FP-57) of Scientific

- Programme, Session title: Prognosis and treatment of colorectal cancer. UEGW 2012 , 2012. 10. 24. Amsterdam RAI, Amsterdam, The Netherlands.
12. 1)~3) Saito Y. Lectures (Oral Presentation), 1) The "difficult " ESD., at Session I, Video Course: ESD Experiences at the NCCH. 2) Japanese guidelines and NCCH protocol. 3) Colonic ESD for en Bloc Resection: Indications and Results. 2)~3) at Session II, The Curative Endoscopic Resection. 4) Saito Y and Nakajima T as assistant for ESD live demos. Live Demonstrations of ESD for colonic lesions. Live Demos. Innovations in Digestive Endoscopy, Surgery and Biomedical Engineering "Curative Endoscopic Resection of Superficial Neoplastic Colorectal Lesions". 2012. 10. 26-27. 1)~3) Fondazione Europea DRAGAN, 4) Palazzo Chigi, Ariccia. Rome, Italy.
13. 1) Saito Y. Dealing of difficult colonoscopy and polypectomy/post (malignant) polypectomy. Moderator at the Meet the Experts: E. 2) Saito Y and Takamaru H as assistant for ESD live demos. Live Demonstrations of ESD for colonic lesions. Live demos at Endoscopy Live Demo Workshop for Lower GI and Small bowel. Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2012, 2012. 12. 5-8. Queen Sirikit National Convention Center, Bangkok, Thailand.
14. Saito Y. EMR/ESD Techniques for preventing recurrences and Post Procedural complications. Lecture (Oral Presentation) at APDW 2012 Lunchtime Seminar. Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2012, 2012. 12. 8. Queen Sirikit National Convention Center, Bangkok, Thailand.
15. 1) Saito Y. Endoscopic Diagnosis and Treatment for Superficial Colonic Neoplasms. Lecture (Oral Presentation) at Didactic Lectures. 2) Saito Y and Abe S as assistant for ESD live demos. Live Demonstrations of ESD for colonic lesions. 27th International Workshop on Therapeutic Endoscopy. 2012. 12. 11-13. Shaw Auditorium, School of Public Health Building, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China.
16. 齋藤豊：大腸早期がんの内視鏡診断と治療-特に LST-G に関する治療適応-、特別講演及びコメンテーター、第 26 7 回広島胃と腸疾患研究会、2012. 1. 7. ANA クラウンプラザホテル、広島市
17. 齋藤豊：大腸 EMR/ESD、講演、第 23 回日本消化器内視鏡学会東北セミナー、2012. 1. 15. コラッセふくしま、福島市

18. 齋藤豊：大腸早期がんの診断と治療-大腸カプセルの知見も含め-、特別講演、第31回茨城県消化管病態研究会(つくばGIリサーチセミナー)、2012. 2. 1. オークラフロンティアつくば本館3階「ジュピター」、つくば市
19. 齋藤豊：大腸ESDの内視鏡治療-適応からEMR/ESDまで-、特別講演、沖縄消化器内視鏡会講演会、2012. 2. 18. 沖縄県医師会館3階ホール、沖縄県
20. 齋藤豊：ライブデモンストレーションセミナー、ライブデモンストレーション、第45回近畿内視鏡治療研究会ESDライブ、2012. 2. 25. 松下IMPホール、大阪市
21. 齋藤豊：デュアループにおける適応症例、推奨高周波設定値、注意事項、司会、Medico'sHirata GI New Device Meeting、2012. 4. 27. パシフィックセンチュリープレイス丸の内、東京都
22. 齋藤豊：大腸ESDを安全に行うための効率的な止血術、ランチョンセミナー3講演、第83回日本消化器内視鏡学会総会、2012. 5. 12. グランドプリンス高輪国際館パミール、東京都
23. 齋藤豊：大腸腫瘍の内視鏡的マネジメント-診断と治療のUp-to-date-、サテライトセミナー司会、JGES2012サテライトセミナー、2012. 5. 13. グランドプリンスホテル新高輪3階、東京都
24. 齋藤豊：安全かつ確実な大腸ESDのコツ、VTRシンポジウム4司会、第83回日本消化器内視鏡学会総会、2012. 5. 14. グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、東京都
25. 齋藤豊：消化管疾患における内視鏡診断・治療の最先端、シンポジウム1司会、第94回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2012. 6. 9. シェーンバッハ・サボー、東京都
26. 齋藤豊：下部消化管内視鏡検査・治療の最前線-NBI拡大観察および大腸ESD保険収載に関連して-、講演、城南消化器内視鏡セミナー2012、2012. 7. 12. 目黒雅叙園4階 飛鳥、東京都
27. 齋藤豊：早期大腸癌の診断と治療、講演、第24回日本消化器内視鏡学会関東セミナー、2012. 7. 22. 砂防会館、東京都
28. 齋藤豊：カプセル内視鏡の適応拡大と今後の展望、主題シンポジウム司会・特別発言、第5回日本カプセル内視鏡学会学術集会、2012. 7. 29. THE GRAND HALL、東京都
29. 齋藤豊：直腸SM癌の診断と治療、下部セッション司会、第14回Endoscopy Forum Japan (EFJ) 2012. 8. 4. グランドパーク小樽、小樽市
30. 齋藤豊：ライブセミナー講演及び手技

- 指導、群馬肥満代謝研究会「大腸ESDライブセミナー」、2012. 8. 23. 群馬大学医学部附属病院内視鏡室、前橋市
31. 斎藤豊：1) 大腸腫瘍の内視鏡的マネジメント(治療PART)、2) 大腸腫瘍の内視鏡的マネジメント(診断、偶発症への対応PART)、1) 講演、2) ディスカッション、Next Magazine vol. 6 座談会、2012. 8. 24. フォーシーズンズホテル丸の内 31階「エグゼグティブダイニングルーム」、東京都
  32. 斎藤豊：大腸早期癌の治療戦略-ESD 保険収載されて-、特別講演、第15回豊田加茂消化器疾患研究会、2012. 9. 8. 名鉄トヨタホテル、豊田市
  33. 斎藤豊：大腸早期がんに対する内視鏡診断と治療-NBI 拡大診断とESD-、特別講演、第1回内視鏡修練の会、2012. 9. 21. ホテルニュー長崎、長崎市
  34. 斎藤豊：下部消化管疾患の治療方法決定までの模擬カンファランス<<アンサーパッド>>、特別企画2司会、第84回日本消化器内視鏡学会総会、2012. 10. 12. ポートピアホテル南館 大輪田B、神戸市
  35. 斎藤豊：大腸・食道におけるESD処置具の選択-バイポーラシステムの有用性について-、司会、第20回日本消化器関連学会ブラックファーストセミナー20、2012. 10. 13. 神戸国際展示場、神戸市
  36. 斎藤豊：大腸腫瘍の内視鏡診断とESD-カプセル内視鏡の治見も含め-、講演、第10回Advanced Endoscope Conference、2012. 10. 31. 倉敷アイビースクエア「フローラルコート」、倉敷市
  37. 斎藤豊：大腸早期癌の治療戦略-ESD-保険収載されて-、特別講演、第8回多摩GI-Endoscopy研究会、2012. 11. 1. 公立昭和病院 本館2階講堂、東京都
  38. 斎藤豊：大腸ESD-手技のコツとピットフォール、特別講演、第9回Young Endoscopist 実践Seminar、2012. 11. 9. 武田薬品工業(株)東京本社 8F大会議場、東京都
  39. 斎藤豊：早期大腸がんの内視鏡診断と治療、特別講演、第32回群馬県大腸疾患研、2012. 11. 10. 群馬ロイヤルホテル2階「まゆだま」、前橋市
  40. 斎藤豊：Jet BナイフとITナイフナノを使用した大腸ESD~適応も含めて、特別講演、第18回岡山ESD研究会、2012. 11. 30. 岡山コンベンションセンター「302会議室」、岡山市
  41. 斎藤豊：安全な大腸ESDへの取り組み、ワークショップ司会、第95回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2012. 12. 9. 海運クラブ2階(大ホール)、東京都
  42. 斎藤豊：大腸早期がんに対する治療選択EMR/ESD、特別講演、拡大内視鏡講

演会 2012. 12. 15. 金沢都ホテル 地下1  
階「セミナーホール」、金沢市

43. 齋藤豊：1) 大腸腫瘍の内視鏡的マネジメント(治療 Part)、2) 大腸腫瘍の内視鏡的マネジメント(診断 Part)、3) 大腸腫瘍の内視鏡的マネジメント(偶発症への対応 Part)シンポジウム、1) 講演、2) 3) ディスカッション、Next TV Symposium2012、2012. 12. 18. アストラゼネカ(株)東京支社、東京都

#### H. 知的財産権の出願・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(医療機器開発[ナノテクノロジー等]総合推進研究)事業  
分担研究報告書

臨床試験の研究

研究分担者 貝瀬 満 虎の門病院 消化器内科

研究要旨

モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作品に対し、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行った。従来の電気メスと比較しながら、レーザーの生物学的安全性、機械的安全性両方の観点から検討し、装置の改良を進めた。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)のハイポリウムセンターにおける経験を下に、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験により、試作品を評価する。

B. 研究方法

モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作品に対し、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験をMEDDECにおいて行った。従来の電気メスと比較しながら、レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

レーザー装置は従来の電気メスと同等に安全に操作出来た。導光ファイバーは、 $\phi 700\mu\text{m}$ では、十分なレーザーのパワーを確保出来たが、 $\phi 530\mu\text{m}$ においては、パワーが弱かった。しかし、屈曲性においては、 $\phi 530\mu\text{m}$ は十分だったが、 $\phi 700\mu\text{m}$ は不十分であった。ガイド光は $\phi 530\mu\text{m}$ の導光ファイバー下では、極めて観察が困難であり、 $\phi 700\mu\text{m}$ の導光ファイバーでも不十分であった。

D. 考察

炭酸ガスレーザー装置自体においては、操作上問題は生じなかった。導光ファイバーは、 $\phi 700\mu\text{m}$ のものは、レーザーパワーは十分保てたが、屈曲性に難があり、 $\phi 530\mu\text{m}$ のものは、屈曲性は十分保てたが、パワーは劣っていた。レーザーのパワーの減衰を改善する必要が確認された。レーザー装置及び導光ファイバー内腔における減衰を、極力少なくするよう改良を進める必要

が明らかになった。

#### E. 結論

炭酸ガスレーザーによる ESD は、これまでの電気メスによる操作に比べ、安全性、操作性に優れることが認められたが、導光ファイバー先端におけるレーザーパワーの減衰を軽減する改良が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kato M, Kaise M, Obata T, Yonezawa J, Goda K, Toyoizumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Kawamura M, Tajiri H. Bacteremia and Endotoxemia after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasia - Pilot study- Gastric Cancer. 15:15-20, 2012
- 2) Iizuka T, Kikuchi D, Hoteya S, Takeda H, Kaise M. A new technique for pharyngeal endoscopic submucosal dissection: peroral countertraction (with video). Gastrointest Endosc. 76 (5) :1034-8, 2012
- 3) Kikuchi D, Iizuka T, Hashimoto M, Hoteya S, Yamashita S, Nakamura M, Yamada A, Mitani T, Fujimoto A, Matsui A, Arase Y, Kaise M. Safety measures for gastrointestinal endoscopy in patients receiving
- 4) Kaise M, Miwa J, Fujimoto A, Tashiro J, Tagami D, Sano H, Ohmoto Y. Influence of Helicobacter pylori status and eradication on the serum levels of trefoil factors and pepsinogen test: serum trefoil factor 3 is a stable biomarker. Gastric Cancer. 2012 Aug 21. [Epub ahead of print]
- 5) Kikuchi D, Iizuka T, Hoteya S, Yamada A, Furuhashi T, Yamashita S, Domon K, Nakamura M, Matsui A, Mitani T, Ogawa O, Watanabe S, Yahagi N, Kaise M. Safety and efficacy of secondary endoscopic submucosal dissection for residual gastric carcinoma after primary endoscopic submucosal dissection. Digestion. 86 (4) :288-93, 2012
- 6) Hoteya S, Matsui A, Iizuka T, Kikuchi D, Yamada A, Yamashita S, Furuhashi T, Domon K, Nakamura M, Mitani T, Ogawa O, Kaise M. Comparison of the clinicopathological characteristics and results of endoscopic submucosal dissection for esophagogastric junction and non-junctional cancers. Digestion 87 (1) :29-33, 2013

2. 学会発表  
なし。

#### H. 知的財産権の出願・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(医療機器開発[ナノテクノロジー等]総合推進研究)事業  
分担研究報告書

臨床試験の研究

研究分担者 上堂 文也 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター  
消化管内科

研究要旨

モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作品に対し、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行った。従来の電気メスと比較しながら、レーザーの生物学的安全性、機械的安全性両方の観点から検討し、装置の改良を進めた。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)のハイポリウムセンターにおける経験を下に、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験により、試作品を評価する。

B. 研究方法

モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作品に対し、ブタ切除胃と生体ブタを用いた前臨床試験をMEDDECにおいて行った。従来の電気メスと比較しながら、レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

レーザー装置は従来の電気メスと同等に安全に操作出来た。導光ファイバーは、 $\phi 700\mu\text{m}$ では、十分なレーザーのパワーを確保出来たが、 $\phi 530\mu\text{m}$ においては、パワーが弱かった。しかし、屈曲性においては、 $\phi 530\mu\text{m}$ は十分だったが、 $\phi 700\mu\text{m}$ は不十分であった。ガイド光は $\phi 530\mu\text{m}$ の導光ファイバー下では、極めて観察が困難であり、 $\phi 700\mu\text{m}$ の導光ファイバーでも不十分であった。

D. 考察

炭酸ガスレーザー装置自体においては、操作上問題は生じなかった。導光ファイバーは、 $\phi 700\mu\text{m}$ のものは、レーザーパワーは十分保てたが、屈曲性に難があり、 $\phi 530\mu\text{m}$ のものは、屈曲性は十分保てたが、パワーは劣っていた。レーザーのパワーの減衰を改善する必要が確認された。レーザー装置及び導光ファイバー内腔における減衰を、極力少なくするよう改良を進める必要