

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24年度

総括研究報告書

研究代表者 小野 裕之

平成25(2013)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 多施設共同研究 小野 裕之	1
--	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	3
--------------------	---

III. 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24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 副院長・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、内視鏡的な治療切除が可能である。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、胃がん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 副院長・部長	堀 伸一郎	四国がんセンター 医長
武藤 学	京都大学医学部研究科 教授	粉川 敦史	横浜市立大学附属市民総合医療センター 准教授
小田 一郎	国立がん研究センター中央病院 医長	本橋 修	神奈川県立がんセンター 部長
大野 康寛	国立がん研究センター東病院 医員		
飯石 浩康	大阪府立成人病センター 診療局長	A. 研究目的	
田邊 聡	北里大学医学部 准教授	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。	
貝瀬 満	虎の門病院 部長	国立がん研究センター中央病院とがん研有明病院における外科切除例の検討から、上記の対象病変の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、この上限 0.9%は通常の外科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。	
西崎 朗	兵庫県立がんセンター 部長		
丹羽 康正	愛知県がんセンター中央病院 副院長・部長		
森田 圭紀	神戸大学医学部 助教		
土山 寿志	石川県立中央病院 診療部長		
小山 恒男	佐久総合病院 部長		

## 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」である。

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。
- 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。

### (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。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 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。2013 年 2 月 28 日時点での総登録数は 307 例であり、予定集積を上回るペースで登録が行われている。全国に広がる試験参加施設を擁し、研究を遂行中である。

## D. 考察

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。

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。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許の出願

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 24 年度】  
(研究班に関する業績)

## 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
Hirasawa Kingo, <u>Kokawa Atsushi</u> , Kou Ryonho, Oka Hiroyuki, Maeda Shin, Tanaka Katsuaki	Determining early gastric cancer lesions appropriate for endoscopic submucosal dissection trainees: a proposal related to curability.	Choitsu Sakamoto	Digestive Endoscopy	Wiley-Blackwell	Japan	2012	143-147

## 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
<u>森田圭紀</u> 、豊永高史	大腸 ESD の実際 基本手技と治療戦略の立て方	山本博徳、 斉藤豊	大腸 ESD	南江堂	東京	2013	43-8
森田圭紀	達人のコツ：各種デバイスの特徴と手技の実際 Swan Blade	山本博徳、 斉藤豊	大腸 ESD	南江堂	東京	2013	102-4
<u>森田圭紀</u> 、 <u>豊永高史</u>	大腸 ESD の困難例と対処法 大型 Is 病変	山本博徳、 斉藤豊	大腸 ESD	南江堂	東京	2013	184-7
土山寿志	十二指腸 ESD：遅発性穿孔 3	小山恒男、 小野裕之	ESD と偶発症	南江堂	東京	2012	141-144

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

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
Takizawa K, Ono H, Kakushima N, Tanaka M, Hasuike N, Matsubayashi H, Yamagichi Y, Bando E, Terashima M, Kusafuka K, Nakajima T.	:Risk of lymph node metastases from intramucosal gastric cancer in relation to histological types: how to manage the mixed histological type for endoscopic submucosal dissection.	Gastric Cancer.	Nov 29.		2012
Takizawa K., Takashima A., Kimura A., Mizusawa J., Hasuike N., Ono H., Terashima M., Muto M., Boku N., Sasako M., Fukuda H.	A Phase II Clinical Trial of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer of Undifferentiated Type	Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1009/101 0.			2012
Oda I, Shimazu T, Ono H, Tanabe S, Iishi H, Kondo H, Ninomiya M	Design of Japanese multicenter prospective cohort study of endoscopic resection for early gastric cancer using Web registry (J-WEB/EGC)	Gastric Cancer 15		451-454	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chikatoshi Katada, <u>Manabu</u> <u>Muto</u> , et al.	Surveillance after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma.	Digestive Endosc	25(Suppl 1)	39-43	2013
Kohei Takizawa, Atsuo Takashima, <u>Manabu Muto</u> , et al.	A Phase II Clinical Trial of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer of Undifferentiated Type: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1009/1010.	Jpn J Clin Oncol	43(1)	87-91	2013
Chikatoshi Katada, <u>Manabu</u> <u>Muto</u> , et al.	Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma.	Dis Esophagus		Epub	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshiyuki Yukawa, <u>Manabu</u> <u>Muto</u> , et al.	Elimination of esophageal multiple precancerous lesions by chemotherapy: potential chemoprevention of metachronous multiple cancer development after curative treatment.	Esophagus	9	203-209	2012
Shinichi Miyamoto, Yoko Mashimo, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Cerebral air embolism caused by chemoradiotherapy for esophageal cancer.	J Clin Oncol	30(25)	e237- e238	2012
Chikatoshi Katada, <u>Manabu</u> <u>Muto</u> , et al.	Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma.	Laryngoscope	122(6)	1291-1296	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshiyuki Yukawa, <u>Manabu</u> <u>Muto</u> , et al.	Combination of ADH1B*2/ALDH2*2 polymorphisms alters acetaldehyde-deri ved DNA damage in the blood of Japanese alcoholics.	Cancer Sci	103(9)	1651- 1655	2012
Takahiro Horimatsu, Shinichi Miyamoto, Yasumasa Ezo, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Gastrointestinal: Case of early-stage squamous cell carcinoma of the anal canal diagnosed using narrow-band imaging system with magnification.	J Gastroenterol Hepatol	27(8)	1406	2012
Takahiro Horimatsu, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Tissue damage in the canine normal esophagus by photoactivation with taraporfin sodium (Laserphyrin): A preclinical study.	PLoS ONE	7(6)	e38308	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成24年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kimiko Hori, Shin'ichi Miyamoto, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Stability of Acetaldehyde-deri ved DNA adduct in vitro.	Biochem and Biophys Res Com	423(4)	642-646	2012
Tomonori Yano, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Phase I study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser for local failure after chemoradiotherapy for esophageal cancer.	Radiation Oncol	7(1)	113	2012
<u>Manabu Muto</u> , et al.	Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture (with video).	Gastrointest Endosc	75(5)	965-972	2012
Tsubasa Watanabe, Shinichi Miyamoto, <u>Manabu Muto</u> , et al.	A case of long-term survival of metastatic small round cell tumor treated with multimodal therapy.	Oncol Let	3(1)	30-34	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsunehiro Oyama, Hidetaka Uramoto, <u>Manabu Muto</u> , et al	Cytochrome P450 in non-small cell lung cancer related to exogenous chemical metabolism.	Front Biosci	S4	1539- 1546	2012
Tomonori Yano, <u>Manabu Muto</u> , et al	Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study.	Int J Cancer	131(5)	1228- 1234	2012
Makazu M, Kato K, Takisawa H, Yoshinaga S, <u>Oda I</u> , Saito Y, Mayahara H, Ito Y, Itami J, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada	Y. Feasibility of endoscopic mucosal resection as salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for stage IB, II, and III esophageal squamous cell cancer	Dis Esophagus	Epub ahead of print		2013

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawano A, Nakajima TE, <u>Oda I</u> , Hokamura N, Iwasa S, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Fuji H, Shimada Y	Comparison of advanced adenocarcinomas of esophagogastric junction and distal stomach in Japanese patients	Gastric Cancer.	Epub ahead of print		2013
<u>Oda I</u> , Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S.	Complications of Gastric Endoscopic Submucosal Dissection	Dig Endosc	25 (Suppl. 1)	71-78	2013
Suzuki H, <u>Oda I</u> , Nonaka S, Yoshinaga S, Saito Y	Is endoscopic submucosal dissection an effective treatment for operable patients with clinical submucosal invasive early gastric cancer?	Endoscopy	45(2)	93-7	2013
Suzuki H, Saito Y, <u>Oda I</u> , Kikuchi T, Kiryama S, Fukunaga S	Comparison of narrowband imaging with autofluorescence imaging for endoscopic visualization of superficial squamous cell carcinoma lesions of the esophagus	Diagn Ther Endosc	2012	507597	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sekiguchi M, Suzuki H, <u>Oda I</u> , et al	Risk factors for lymphatic and venous involvement in endoscopically resected gastric cancer	J Gastroenterology	Epub ahead of print		2012
Sekiguchi M, Suzuki H, <u>Oda I</u> , Yoshinaga S, Nonaka S, Saka M, Katai H, Taniguchi H, Kushima R, Saito Y	Dehiscence following successful endoscopic closure of gastric perforation during endoscopic submucosal dissection	World J Gastroenterology	18(31)	4224-7	2012
Kamata T, Suzuki H, Yoshinaga S, Nonaka S, Fukagawa T, Katai H, Taniguchi H, Kushima R, <u>Oda I</u>	Localized gastric amyloidosis differentiated histologically from scirrhous gastric cancer using endoscopic mucosal resection: a case report	J Med Case Rep	3;6(1)	231	2012
<u>Oda I</u> , Shimazu T, Ono H, Tanabe S, Iishi H, Kondo H, Ninomiya M.	Design of Japanese multicenter prospective cohort study of endoscopic resection for early gastric cancer using Web registry (J-WEB/EGC)	Gastric Cancer	15(4)	451-4.	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oda I, Odagaki T, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S.	Learning curve for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer based on trainee experience	Dig Endosc	24 Suppl 1	129-32	2012
Yoshinaga S, Oda I, Nonaka S, Kushima R, Saito Y	Endoscopic ultrasound using ultrasound probes for the diagnosis of early esophageal and gastric cancers.	World J Gastrointest Endosc	4(6)	218-26	2012
Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I, Katai H, Kodera Y, Tsujitani S, Seto Y, Furukawa H, Oda I, Ono H, Tanabe S, Kaminishi M	Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry	Gastric Cancer.	16(1)	1-27	2013
Goda K, Fujishiro M, Hirasawa K, Kakushima N, Morita Y, Oda I, et al	How to teach and learn endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal neoplasm in Japan	Dig Endosc	Suppl 1	136-42	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kakushima N, Hirasawa K, Morita Y, Takeuchi M, Yamamoto Y, <u>Oda I</u> , et al	Terminology for training of endoscopic submucosal dissection	Dig Endosc	Suppl 1	133-5	2012
Fujishiro M, Jung HY, Goda K, Hirasawa K, Kakushima N, Lee IL, Morita Y, <u>Oda I</u> , et al	Desirable training and roles of Japanese endoscopists towards the further penetration of endoscopic submucosal dissection in Asia	Dig Endosc	Suppl 1	121-3	2012
Matsumoto K, Arao T, Hamaguchi T, Shimada Y, Kato K, <u>Oda I</u> , et al	FGFR2 gene amplification and clinicopathologica l features in gastric cancer	Br J Cancer	106(4)	727-32	2012
Oya H, Gotoda T, Kinjo T, Suzuki H, Yoshinaga S, Taniguchi H, Kushima R, Saka M, Katai H, <u>Oda I</u>	A case of lymph node metastasis following a curative endoscopic submucosal dissection of an early gastric cancer	Gastric Cancer	15(2)	221-5	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanzaki H, <u>Iishi H,</u> et al.	Comprehensive investigation of areae gastricae pattern in gastric corpus using magnifying narrow band imaging endoscopy in patients with chronic atrophic fundic gastritis.	Helicobacter	17	224-31	2012
Ohota T, <u>Iishi H,</u> et al.	Factore predicting perforation during endoscopic submucosal dissection for gastric cancer	Gastrointest Endosc	75	1159-65	2012
Tatsumi K, <u>Iishi H,</u> et al.	A water-jet videoendoscope may reduce operation time endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer	Dig Dis Sci	57	2122-9	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koizumi W, Nakayama N, <u>Tanabe S</u> , Sasaki T, Higuchi K, Nishimura K, Takagi S, Azuma M, Ae T, Ishido K, Nakatani K, Naruke A, Katada C.	A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601).	Cancer Chemother Pharmaco	69(2)	407-13.	2012
Oda I, Shimazu T, Ono H, <u>Tanabe S</u> , Iishi H, Kondo H, Ninomiya M.	Design of Japanese multicenter prospective cohort study of endoscopic resection for early gastric cancer using Web registry (J-WEB/EGC).	Gastric Cancer.	15(4)	451-4	2012
Tahara K, <u>Tanabe S</u> , Ishido K, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, Nakatani K, Naruke A, Kim M, Koizumi W.	Argon plasma coagulation for superficial esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients.	World J Gastroentero l.	18(38)	5412-7.	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki T, Tanabe S, Azuma M, Sato A, Naruke A, Ishido K, Katada C, Higuchi K, Koizumi W.	Propofol sedation with bispectral index monitoring is useful for endoscopic submucosal dissection: a randomized prospective phase II clinical trial.	Endoscopy.	44(6)	584-9	2012
Katada C, Muto M, Nakayama M, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Ishido K, Katada N, Yamashita K, Nemoto M, Shibata T, Masaki T, Okamoto M, Koizumi W.	Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma	Laryngoscope	122(6)	1291-6	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masaki T, Katada C, Nakayama M, Takeda M, Miyamoto S, Seino Y, Matsuba H, Okamoto T, Koizumi W, Tanabe S, Horiguchi S, Okamoto M, Muto M.	Usefulness and pitfall of Narrow band imaging combined with magnifying endoscopy for detecting an unknown head and neck primary site with cervical lymph node metastasis.	Auris Nasus Larynx	39(5)	502-6	2012
Ishido K, Tanabe S, Shimizu Y, Naruke A, Koizumi W, Sakuramoto S, Mikami T	Intra-abdominal reactive lymphadenopathy developing 5years after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer	The Kitasato Medecal Journal.	42(2)	165-169	2012
Kaise M	Bacteremia and Endotoxemia after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasia	Gastric Cancer	15	15-20	2012
Iizuka T	A new technique for pharyngeal endoscopic submucosal dissection: peroral countertraction (with video).	Gastrointest Endosc	76(5)	1034-8	2012

研究成果の刊行に関する一覧表【平成 24 年度】  
(研究班に関する業績)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kikuchi D	Safety measures for gastrointestinal endoscopy in patients receiving antithrombotic therapy.	Dig Endosc.	24	16-20	2012
Kaise M	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]		2012
Kikuchi D	Safety and efficacy of secondary endoscopic submucosal dissection for residual gastric carcinoma after primary endoscopic submucosal dissection.	Digestion	86(4)	288-93	2012
Hoteya S	Comparison of the clinicopathological characteristics and results of endoscopic submucosal dissection for esophagogastric junction and non-junctional cancers.	Digestion	87 (1)	29-33	2013