

201438058A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

これまで治療法がなかった食道癌術後の  
難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 武藤 学

平成27(2015)年 3月

委託業務成果報告書への標記について

委託業務に係る成果報告書の表紙裏に、次の標記を行うものとする。

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人京都大学が実施した平成26年度「これまで治療がなかった食道癌術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発（契約書第1条で定めた委託業務題目）」の成果を取りまとめたものです。

# 目 次

## I. 委託業務成果報告（総括）

これまで治療がなかった食道癌術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発	1
【武藤 学】	

## II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. プロジェクトの総合推進、多施設共同研究に関する倫理審査申請 新規治療の技術指導、症例集積、多施設臨床試験に関する検討会の実施 QOL向上をめざした包括的治療戦略の開発に関する研究	7
【武藤 学】	
2. プロジェクトの総合推進、多施設共同研究に関する倫理審査申請、 新規治療の技術指導、症例集積、多施設臨床試験に関する検討会の実施 QOL向上をめざした包括的治療戦略の開発に関する研究	11
【青山 育雄】	
3. 多施設共同研究に関する倫理審査申請、症例集積	14
【小田 一郎】	
4. 多施設共同研究に関する倫理審査申請、症例集積、	16
【滝沢 耕平】	

III. 学会等発表実績	19
--------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	別冊
-----------------	----

# I. 委託業務成果報告書(総括)

これまで治療法がなかった食道癌術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発に関する研究

業務主任者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授

### 研究要旨

嚥下障害で苦しむ術後難治性吻合部狭窄患者に対する効果的な治療として、研究代表者らは、内視鏡下に狭窄部に切開を加えた後に瘢痕組織そのものを切除する新しい治療（Radial Incision and Cutting method：RIC法）を開発した。RICはこれまで有効な治療がなかった術後吻合部難治性狭窄に対する画期的かつ独創的な治療であるが、内視鏡下での切開操作を要することから、出血や穿孔等のリスクもあり、標準治療とできるかどうかは多施設共同試験による検証が必要である。本研究は術後難治性吻合部狭窄患者を対象に、ステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術に対する、ステロイド併用RICの安全性と有効性を評価する多施設共同ランダム化比較第II/III相試験である。2014年4月10日に倫理審査承認がなされ、2014年6月に第一例目が登録された。2015年3月現在で18例の登録がされている。本研究により安全性と有効性が検証されれば、嚥下障害に苦しむ患者とその家族を苦痛から解放する新たな標準治療になると期待できる。

担当責任者 所属機関及び所属機関における職名  
武藤 学 京都大学医学研究科・教授  
青山 育雄 京都大学医学研究科・特定助教  
小田 一郎 国立がん研究センター・医長  
滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター・医長

### A. 研究目的

消化管は食物の通過経路として重要な臓器であり、消化管癌術後の吻合部狭窄は、医原性の嚥下障害を引き起こす。なかでも、食道癌の術後吻合部狭窄（図1）は5～46%と頻度が高い。術後吻合部狭窄は、一般にステロイド局注を併用するバルーン拡張術（図2）等によって治療されるが、一回の拡張術では改善せず、数ヶ月以上にわたり嚥下障害で苦しむ難治例もある。現在、この難治性狭窄に対する有効な治療法はなく、効果的な新しい治療法の開発が急

務である。研究代表者らは、この難治性吻合部狭窄に対し、内視鏡下に狭窄部に切開を加えた後に瘢痕組織そのものを切除する全く新しい治療（Radial Incision and Cutting method：RIC，図3）を開発し、従来の拡張術では20%程度であった1年間の狭窄部開存率を62%に高めることができた。（Muto M, et al. Gastrointest Endosc 75: 965-72, 2012）

本研究では、RICの有用性を多施設共同臨床試験で検証し、一般化できるかどうかを検討することを目的としている。

図1 食道がんと術後吻合部

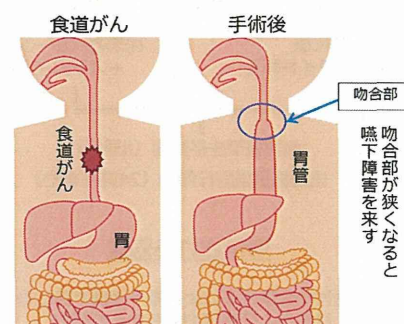


図2 内視鏡的バルーン拡張術のイメージ図

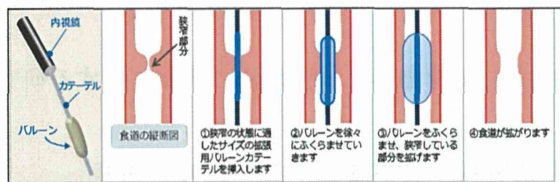
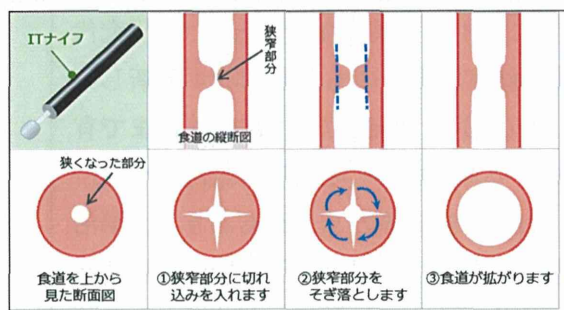


図3 Radial Incision and Cutting (RIC) 法のイメージ図



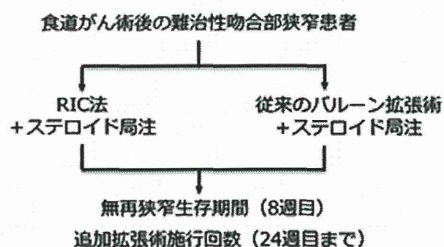
## B. 研究方法

食道がん術後の難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用RICの安全性と有効性をステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic Balloon Dilatation : EBD) とのランダム化第II/III相試験にて検証する。第II相部分では安全性評価をprimary endpointとし、安全性が確認されれば、第III相部分で、無再狭窄生存期間と24週時点までの再拡張術の実施回数を比較する。予定登録数は各群65例で計130例。登録期間3年、追跡期間は登録終了後6か月で、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の消化器内視鏡グループ参加36施設で実施する。

### 目的

これまで有効な治療がなかった食道がん術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発

### 方法



### 期待される効果

難治性吻合部狭窄による嚥下障害で苦しむ患者および家族の苦痛からの解放

### 【適格基準】

- 1) 胸部食道癌に対して実施された手術が以下の①～④のすべてを満たす。
  - ① 胸部食道癌 (UICC-TNM第7版) に対する食道亜全摘術が実施されている。
  - ② 手術からの期間は問わないが、以下のいずれかに該当する。
    - ・術後24週 (168日) 以内である (頸胸腹部CTは必須としない)。
    - ・術後24週 (168日) を超える場合、登録前12週 (84日) 以内の頸胸腹部造影CTにて明らかな再発所見を認めない。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害等を有する場合には単純CTも許容する。
  - ③ 胃管再建である (吻合法、吻合部部位、再建経路は問わない)。
  - ④ 以下のすべてを満たし食道癌の遺残がないと考えられる。
    - ・総合所見でR0切除が行われている。
    - ・直近の内視鏡所見にて、縦隔リンパ節転移や腫瘍遺残による壁外圧排像や、狭窄部の中心部から2 cm以内の距離にかかる治療が必要な、局所再発または二次がんがない (治療とは、内視鏡治療、外科的治療、放射線療法、化学療法を指す)
- 2) 吻合部狭窄に対する前治療が以下のすべてを満たす。
  - ① EBDまたはブジー拡張術を24週 (168日) 以内に6 日以上の間隔で3回以上実施している。ただし、6 日以内に2回以上拡張術を実施した場合は、1 回とカウントし、ステロイド併用の有無は問わない。初回および直近3 回分の拡張術日、前治療のステロイド併用の有無について必ずカルテに記載すること。
  - ② 吻合部狭窄に対して内視鏡的切開術の既往がない。
- 3) 登録前の嚥下障害がDysphagia score  $\geq 2$  である (固形物が通らない : 3. 4. 参照)。

ただし、吻合部狭窄以外の要因※が嚥下障害の主な原因と考えられる場合は適格としない。

※狭窄以外の要因とは、具体的に脳血管障害後遺症、頭頸部領域の放射線治療後、手術操作による嚥下運動の障害、および解剖学的屈曲などを指す。

- 4) 狭窄長が2 cm以下であることが拡張術時の内視鏡検査※またはX線造影検査※で確認されている。  
※いずれも時期は問わない。
- 5) 食道癌に対する術前化学療法の既往の有無については問わない。術後化学療法については化学療法終了後4週（28日）以上経過している場合は適格とする（ただし、登録時に食道癌術後化学療法中である場合や術後化学療法終了から4週間（28日）以上経過していない場合は不適格）。
- 6) 食道癌に対する術前放射線治療歴の有無については問わない。ただし、術後の再発に対して放射線治療歴を有する場合、または術前放射線治療の総線量が60 Gyを超える場合は不適格とする。

#### （倫理面への配慮）

本研究で行われる試験に携わる全ての研究者はヘルシンキ宣言、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）を遵守し、患者の人権保護に努める。インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た本試験の同意説明文書を患者本人に渡し、試験の内容を口頭で詳しく説明した上で、患者本人より同意への署名を取得する。その際には、患者の人権および個人情報の保護、試験への参加を拒否した場合でも不利益を被らないこと、代替治療の説明等を行い、倫理面への配慮を十分に行う。

RICはESDなど高周波ナイフを使用した治療手技に習熟した術者が行えば、大きな合併症が起きる可能性は低い治療と考えられるが、術者の技量に左右される側面もあることから、安全性

を確保するために、本試験では第II相部分として各群30例が登録された時点で重大な有害事象の発生割合として、Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象を集計し、試験の継続の可否を判断する。さらに、JCOG臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制がとられている。

#### C. 研究結果

- 2014年3月19日 JCOGプロトコル審査委員会審査承認。
- 2014年4月 国立がん研究センター中央病院の倫理審査承認。  
以後、研究参加各施設において倫理委員会への申請、および本試験治療の術者認定を行った。
- 2014年6月20日 JCOG消化器内視鏡グループ班会議にて試験開始について説明（キックオフミーティング）。第1例目登録。
- 2014年11月14日 JCOG消化器内視鏡グループ班会議にて試験開始後の症例集積状態や、実際に試験を開始後の各施設での状況問題点について討議した。
- 2014年12月11日 予期せぬgrade 4の有害事象（自殺企図）が発生したため、「臨床研究に関する倫理指針」第2 3 (9) ①の規定に基づき対応するとともに、JCOG効果安全性委員会へ報告した。
- 2015年3月末時点で18例が登録されており、現在も症例集積中である。



## D. 考察

これまで有効な治療法がなかった食道がん術後難治性吻合部狭窄に対する新しい治療(ステロイド併用RIC)の有効性と安全性を検討する多施設共同試験を実施することができた。目標症例数が30例であるが、試験開始約7ヶ月で18例(14%)の登録なので、今後の症例集積を加速する必要がある。本試験にて、難治性吻合部狭窄例の嚥下障害が短期的に改善することが示せれば、患者のQOLを劇的に改善させると期待できる。

## E. 結論

食道がん術後難治性吻合部狭窄は、バルーン拡張術でも改善しないため患者のQOLを著しく低下させる。本試験で有効性が示されれば、新しい標準治療になると考えられる。

## F. 健康危険情報

参加施設において、食道がん術後の難治性狭窄例を、2014年12月に本試験に登録し、試験治療を行ったが、治療後の経過中に当該患者の自殺企図の事例が発生した。本症例では、試験治療後に食事摂取が可能となり退院したが、日が経つについて再び嚥下障害が再燃したことを苦にし、大量飲酒とリストカットに及んだものである。本事例は、JCOG効果安全評価委員会にて、予期されないgrade4の有害事象「自殺企図」と審査された。

「臨床研究に関する倫理指針」第2 3 (9) ①の規定に基づき、当該施設の臨床研究機関の長より厚生労働大臣等に対し報告手続きが行われた。また、本研究参加施設において、臨床研究に関連する重篤な有害事象として各医療機関の長への報告もおこなった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kataoka Kozo, Aoyama Ikuo, Mizusawa Junki, Eba Junko, Minashi Keiko, Yano

Tmonori, Tanaka Masaki, Hanaoka Noboru, Katayama Hiroshi, Takizawa Kohei, Fukuda Haruhiko and Manabu Muto, on behalf of the Gastrointestinal Endoscopy Study Group(GIESG) of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized controlled Phase II/III study comparing endoscopic balloon dilation combined with steroid injection versus radial incision and cutting combined with steroid injection for refractory anastomotic stricture after esophagectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1207. Jpn J Clin Oncol. 2015 Jan 27. pii: hyv006. [Epub ahead of print]

- 2) Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Go Watanabe, Eiji Tanaka, Tsutomu Chiba. Multimodal endoscopic treatment for delayed severe esophageal stricture caused by incomplete stent removal. Dis Esophagus. 27(2):112-115. 2014. DOI:10.1111/dote.12041
- 3) Nonaka S, Kawaguchi Y, Oda I, Nakamura J, Sato C, Kinjo Y, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Sato T, Saito Y. Safety and effectiveness of propofol-based monitored anesthesia care without intubation during ESD for early gastric and esophageal cancers. Dig Endosc. 2015 Feb 4. [Epub ahead of print]
- 4) Jansen M, Schölvinck DW, Kushima R, Sekine S, Weusten BL, Wang GQ, Fleischer DE, Yoshinaga S, Dawsey SM, Meijer SL, Bergman JJ, Oda I. Is it justified to ablate flat-type esophageal squamous cancer? An analysis of endoscopic submucosal dissection specimens of



lesions meeting the selection criteria of radiofrequency studies. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(6):995-1002

- 5) Kishida Y, Kakushima N, Kawata N, Tanaka M, Takizawa K, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H, Ono H. Complications of endoscopic dilation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal cancer. *Surgical Endoscopy* 2014; 17 Dec (online first)

## 2. 学会発表

- 1) Yoshihiro Kishida, Naomi Kakushima, Masaki Tanaka, Kohei Takizawa, Noboru Kawata, Yasuyuki Tanaka, Kimihiro Igarashi, Shinya Sugimoto, Masao Yoshida, Kunihiro Shinjo, Kenichiro Imai, Kinichi Hotta, Hiroyuki Matsubayashi, Hiroyuki Ono. Complications of endoscopic dilatation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. 22<sup>nd</sup> United European Gastroenterology Week, Vienna, Austria, 2014.10
- 2) 瀬戸山 健、宮本 心一、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、武藤 学、渡辺 剛、田中 英治、千葉 勉. 段階的な内視鏡的治療により改善した、遺残ステントによる長期高度食道狭窄の一例. 日本消化器内視鏡学会近畿支部 第92回支部例会 大阪国際交流センター 第5会場 (2F 会議室C・D 午後の部) (2014年6月21日)
- 3) 杉本真也、滝沢耕平、田中雅樹、角嶋直美、川田登、今井健一郎、堀田欣一、松林宏行、小野裕之 食道ESD後の狭窄に対する予防的ステロイド投与方法に関する検討 第68回日本食道学会学術集会 (2014年7月)

## H. 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

## II. 委託業務成果報告書(業務項目)

プロジェクトの総合推進

多施設共同研究に関する倫理審査申請

新規治療の技術指導

症例集積

多施設臨床試験に関する検討会の実施

QOL向上をめざした包括的治療戦略の開発に関する研究

業務主任者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授

研究要旨

嚥下障害で苦しむ術後難治性吻合部狭窄患者に対する効果的な治療として、研究代表者らは、内視鏡下に狭窄部に切開を加えた後に瘢痕組織そのものを切除する新しい治療（Radial Incision and Cutting method: RIC法）を開発した。RICはこれまで有効な治療がなかった術後吻合部難治性狭窄に対する画期的かつ独創的な治療であるが、内視鏡下での切開操作を要することから、出血や穿孔等のリスクもあり、標準治療とできるかどうかは多施設共同試験による検証が必要である。本研究は術後難治性吻合部狭窄患者を対象に、ステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術に対する、ステロイド併用RICの安全性と有効性を評価する多施設共同ランダム化比較第II/III相試験である。2014年4月10日に倫理審査承認がなされ、2014年6月に第一例目が登録された。2015年3月現在で18例の登録がされている。本研究により安全性と有効性が検証されれば、嚥下障害に苦しむ患者とその家族を苦痛から解放する新たな標準治療になると期待できる。

A. 研究目的

消化管は食物の通過経路として重要な臓器であり、消化管癌術後の吻合部狭窄は、医原性の嚥下障害を引き起こす。なかでも、食道癌の術後吻合部狭窄は5～46%と頻度が高い。術後吻合部狭窄は、一般にステロイド局注を併用するバルーン拡張術等によって治療されるが、一回の拡張術では改善せず、数ヶ月以上にわたり嚥下障害で苦しむ難治例もある。現在、この難治性狭窄に対する有効な治療法はなく、効果的な新しい治療法の開発が急務である。研究代表者らは、この難治性吻合部狭窄に対し、内視鏡下に狭窄部に切開を加えた後に瘢痕組織その

ものを切除する全く新しい治療（Radial Incision and Cutting method: RIC）を開発し、従来の拡張術では20%程度であった1年間の狭窄部開存率を62%に高めることができた。(Muto M, et al. Gastrointest Endosc 75: 965-72, 2012)

本研究では、RICの有用性を多施設共同臨床試験で検証し、一般化できるかどうかを検討することを目的としている。

B. 研究方法

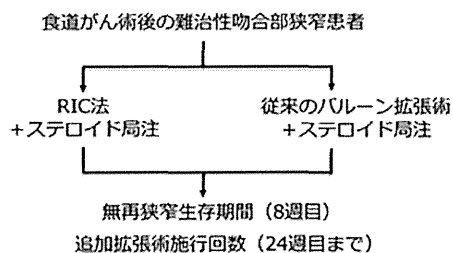
食道がん術後の難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用RICの安全性と有効性をステロ

イド併用内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic Balloon Dilatation : EBD) とのランダム化第II/III相試験にて検証する。第II相部分では安全性評価をprimary endpointとし、安全性が確認されれば、第III相部分で、無再狭窄生存期間と24週時点までの再拡張術の実施回数を比較する。予定登録数は各群65例で計130例。登録期間3年、追跡期間は登録終了後6か月で、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の消化器内視鏡グループ参加36施設で実施する。

### 目的

これまで有効な治療がなかった食道がん術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発

### 方法



### 期待される効果

難治性吻合部狭窄による嚥下障害で苦しむ患者および家族の苦痛からの解放

#### 【適格基準】

- 1) 胸部食道癌に対して実施された手術が以下の①～④のすべてを満たす。
  - ① 胸部食道癌 (UICC-TNM第7版) に対する食道亜全摘術が実施されている。
  - ② 手術からの期間は問わないが、以下のいずれかに該当する。
    - ・術後24週 (168日) 以内である (頸胸腹部CTは必須としない)。
    - ・術後24週 (168日) を超える場合、登録前12週 (84日) 以内の頸胸腹部造影CTにて明らかな再発所見を認めない。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害等を有する場合には単純CTも許容する。
  - ③ 胃管再建である (吻合法、吻合部部位、再建経路は問わない)。
  - ④ 以下のすべてを満たし食道癌の遺残がないと考えられる。
    - ・総合所見でR0切除が行われている。
    - ・直近の内視鏡所見にて、縦隔リンパ節転移や腫瘍遺残による壁外圧排像や、狭窄部の中心部から2 cm以内の距離にかかる治療が必要な、局所再発または二次がんがない (治療とは、内視鏡治療、外科的治療、放射線療法、化学療法を指す)。
- 2) 吻合部狭窄に対する前治療が以下のすべてを満たす。
  - ① EBDまたはブジー拡張術を24週 (168日) 以内に6 日以上の間隔で3回以上実施している。ただし、6 日以内に2回以上拡張術を実施した場合は、1 回とカウントし、ステロイド併用の有無は問わない。初回および直近3 回分の拡張術日、前治療のステロイド併用の有無について必ずカルテに記載すること。
  - ② 吻合部狭窄に対して内視鏡的切開術の既往がない。
- 3) 登録前の嚥下障害がDysphagia score  $\geq 2$  である (固形物が通らない : 3. 4. 参照)。ただし、吻合部狭窄以外の要因※が嚥下障害の主な原因と考えられる場合は適格としない。
 

※狭窄以外の要因とは、具体的に脳血管障害後遺症、頭頸部領域の放射線治療後、手術操作による嚥下運動の障害、および解剖学的屈曲などを指す。
- 4) 狭窄長が2 cm以下であることが拡張術時の内視鏡検査※またはX線造影検査※で確認されている。
 

※いずれも時期は問わない。
- 5) 食道癌に対する術前化学療法の既往の有無については問わない。術後化学療法については化学療法終了後4週 (28日) 以上経過している場合は適格とする (ただし、登録時に食道癌術後化学療法中である場合

や術後化学療法終了から4週間（28日）以上経過していない場合は不適格）。

- 6) 食道癌に対する術前放射線治療歴の有無については問わない。ただし、術後の再発に対して放射線治療歴を有する場合、または術前放射線治療の総線量が60 Gyを超える場合は不適格とする。

#### （倫理面への配慮）

本研究で行われる試験に携わる全ての研究者はヘルシンキ宣言、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）を遵守し、患者の人権保護に努める。インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た本試験の同意説明文書を患者本人に渡し、試験の内容を口頭で詳しく説明した上で、患者本人より同意への署名を取得する。その際には、患者の人権および個人情報の保護、試験への参加を拒否した場合でも不利益を被らないこと、代替治療の説明等を行い、倫理面への配慮を十分に行う。

RICはESDなど高周波ナイフを使用した治療手技に習熟した術者が行えば、大きな合併症が起きる可能性は低い治療と考えられるが、術者の技量に左右される側面もあることから、安全性を確保するために、本試験では第II相部分として各群30例が登録された時点で重大な有害事象の発生割合として、Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象を集計し、試験の継続の可否を判断する。さらに、JCOG臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制がとられている。

#### C. 研究結果

2014年3月19日 JCOGプロトコール審査委員会審査承認。

2014年4月 国立がん研究センター中央病院の倫理審査承認。

以後、研究参加各施設において倫理委員会への申請、および本試験治療の術者認定を行った。2014年6月20日 JCOG消化器内視鏡グループ班会議にて試験開始について説明（キックオフミーティング）。第1例目登録。

2014年11月14日 JCOG消化器内視鏡グループ班会議にて試験開始後の症例集積状態や、実際に試験を開始後の各施設での状況問題点について討議した。

2014年12月11日 予期せぬgrade 4の有害事象（自殺企図）が発生したため、「臨床研究に関する倫理指針」第2 3 (9) ①の規定に基づき対応するとともに、JCOG効果安全性委員会へ報告した。

2015年3月末時点で18例が登録されており、現在も症例集積中である。

#### D. 考察

これまで有効な治療法がなかった食道がん術後難治性吻合部狭窄に対する新しい治療（ステロイド併用RIC）の有効性と安全性を検討する多施設共同試験を実施することができた。目標症例数が30例であるが、試験開始約7ヶ月で18例（14%）の登録なので、今後の症例集積を加速する必要がある。本試験にて、難治性吻合部狭窄例の嚥下障害が短期的に改善することが示せば、患者のQOLを劇的に改善させると期待できる。

#### E. 結論

食道がん術後難治性吻合部狭窄は、バルーン拡張術でも改善しないため患者のQOLを著しく低下させる。本試験で有効性が示されれば、新しい標準治療になると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kataoka Kozo, Aoyama Ikuo, Mizusawa Junki, Eba Junko, Minashi Keiko, Yano Tmonori, Tanaka Masaki, Hanaoka Noboru, Katayama Hiroshi, Takizawa Kohei, Fukuda Haruhiko and Manabu Muto, on behalf of the Gastrointestinal Endoscopy Study Group(GIESG)of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized controlled Phase II/III study comparing endoscopic balloon dilation combined with steroid injection versus radial incision and cutting combined with steroid injection for refractory anastomotic stricture after esophagectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1207. Jpn J Clin Oncol. 2015 Jan 27. pii: hyv006. [Epub ahead of print]
- 2) Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Yasumasa Ezo, Manabu Muto, Go Watanabe, Eiji Tanaka, Tsutomu Chiba. Multimodal endoscopic treatment for delayed severe esophageal stricturecaused by incomplete stent removal. Dis Esophagus. 27(2):112-115. 2014. DOI:10.1111/dote.12041

### 2. 学会発表

- 1) 瀬戸山 健、宮本 心一、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、武藤 学、渡辺 剛、田中 英治、千葉 勉. 段階的な内視鏡的治療により改善した、遺残ステントによる長期高度食道狭窄の一例. 日本消化器内視鏡学会近畿支部 第92回支部例会 大阪国際交流センター 第5会場 (2F 会議室C・D 午後の部) (2014年6月21日)

## 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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告書（業務項目）

プロジェクトの総合推進  
多施設共同研究に関する倫理審査申請  
新規治療の技術指導  
症例集積  
多施設臨床試験に関する検討会の実施  
QOL向上をめざした包括的治療戦略の開発

担当責任者 青山 育雄 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 特定助教

**研究要旨**

嚥下障害で苦しむ術後難治性吻合部狭窄患者に対する効果的な治療として、研究代表者らは、内視鏡下に狭窄部に切開を加えた後に瘢痕組織そのものを切除する新しい治療（Radial Incision and Cutting method: RIC法）を開発した。RICはこれまで有効な治療がなかった術後吻合部難治性狭窄に対する画期的かつ独創的な治療であるが、内視鏡下での切開操作を要することから、出血や穿孔等のリスクもあり、標準治療とできるかどうかは多施設共同試験による検証が必要である。本研究は術後難治性吻合部狭窄患者を対象に、現在多くの施設で難治性術後吻合部狭窄に対して行われているステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術に対する、ステロイド併用RICの安全性と有効性を評価する多施設共同ランダム化比較第II/III相試験である。本研究により安全性と有効性が検証されれば、嚥下障害に苦しむ患者とその家族を苦痛から解放する新たな標準治療になると期待できる。

**A. 研究目的**

これまで有効な治療がなかった食道癌術後吻合部の難治性狭窄に対する新しい治療法の有用性を検証する。

**B. 研究方法**

ステロイド併用RICの安全性と有効性をステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術（Endoscopic Balloon Dilatation: EBD）とのランダム化第II/III相試験にて検証する。第II相部分では安全性評価をprimary endpointとし、安全性が確認されれば、第III相部分で、

無再狭窄生存期間と24週時点までの再拡張術の実施回数を比較する。予定登録数は各群65例で計130例。登録期間3年、追跡期間は登録終了後6か月で、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の消化器内視鏡グループ参加36施設で実施する。

**（倫理面への配慮）**

本研究で行われる試験に携わる全ての研究者はヘルシンキ宣言、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）を遵守し、患者の人権保護に努める。インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の



承認を得た本試験の同意説明文書を患者本人に渡し、試験の内容を口頭で詳しく説明した上で、患者本人より同意への署名を取得する。その際には、患者の人権および個人情報の保護、試験への参加を拒否した場合でも不利益を被らないこと、代替治療の説明等を行い、倫理面への配慮を十分に行う。

RICはESDなど高周波ナイフを使用した治療手技に習熟した術者が行えば、大きな合併症が起きる可能性は低い治療と考えられるが、術者の技量に左右される側面もあることから、安全性を確保するために、本試験では第II相部分として各群30例が登録された時点で重大な有害事象の発生割合として、Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象を集計し、試験の継続の可否を判断する。さらに、JCOG臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制がとられている。

### C. 研究結果

- 2014年3月19日 JCOGプロトコール審査委員会審査承認。
- 2014年4月20日 国立がん研究センター中央病院の倫理委員会審査承認。  
以後、研究参加各施設において倫理委員会への申請、および本試験治療の術者認定を行った。
- 2014年6月20日 JCOG消化器内視鏡グループ班会議にて試験開始について説明(キックオフミーティング)。第1例目登録。
- 京都大学医学部附属病院においては2014年7

月4日に倫理委員会での承認が得られた。

- 2014年11月14日 JCOG消化器内視鏡グループ班会議にて試験開始後の症例集積状態や、実際に試験を開始後の各施設での状況問題点について討議した。
- 2014年12月11日 予期せぬGrade4の有害事象(自殺企図)が、参加施設において発生したため、研究事務局として倫理指針および研究計画書の規定に従って対応した。
- 2015年2月末時点で18例が登録されており、現在も症例集積中である。

### D. 考察

これまで有効な治療法がなかった食道がん術後難治性吻合部狭窄に対する新しい治療(ステロイド併用 RIC)の有効性と安全性を検討することができた。重篤な有害事象に関しても事務局として対応した。目標症例数が30例であるが、試験開始約7ヶ月で18例(14%)の登録なので、今後の症例集積を加速する必要がある。本試験にて、難治性吻合部狭窄例の嚥下障害が短期的に改善することが示せれば、患者のQOLを劇的に改善させると期待できる。

### E. 結論

食道がん術後難治性吻合部狭窄は、バルーン拡張術でも改善しないため患者のQOLを著しく低下させる。本試験で有効性が示されれば、新しい標準治療になると考えられる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kataoka Kozo, Aoyama Ikuo, Mizusawa Junki, Eba Junko, Minashi Keiko, Yano Tmonori, Tanaka Masaki, Hanaoka Noboru, Katayama Hiroshi, Takizawa Kohei, Fukuda Haruhiko and Manabu Muto, on behalf of the Gastrointestinal

Endoscopy Study Group(GIESG)of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized controlled Phase II/III study comparing endoscopic balloon dilation combined with steroid injection versus radial incision and cutting combined with steroid injection for refractory anastomotic stricture after esophagectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1207. Jpn J Clin Oncol. 2015 Jan 27. pii: hyv006. [Epub ahead of print]

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

多施設共同臨床研究に関する倫理審査申請

症例集積

担当責任者 小田 一郎 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科 医長

研究要旨

食道癌術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用EBDおよびステロイド併用RICのランダム化比較第II/III相試験（JCOG1207）の参加施設として、分担業務を行った。本年度は、2014年4月30日、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得た。2014年6月4日、施設内の関連部門においてキックオフ会議を行い、試験概要について確認をし、当施設における研究実施体制を整えた。本年度、当施設において5例の食道癌術後難治性吻合症例を経験した。5例のうち4例は狭窄長が2cmを超えるため、適格基準外であった。残る1例において、試験についての説明を行い同意が得られ、本試験に登録を行った。

A. 研究目的

これまで有効な治療がなかった食道癌術後吻合部の難治性狭窄に対する新しい治療法の有用性を検証する。

B. 研究方法

ステロイド併用RICの安全性と有効性をステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術（Endoscopic Balloon Dilatation：EBD）とのランダム化第II/III相試験にて検証する。第II相部分では安全性評価をprimary endpointとし、安全性が確認されれば、第III相部分で、無再狭窄生存期間と24週時点までの再拡張術の実施回数を比較する。予定登録数は各群65例で計130例。登録期間3年、追跡期間は登録終了後6か月で、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の消化器内視鏡グループ参加36施設で実施する。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる試験に携わる全ての研究者はヘルシンキ宣言、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）を遵守し、患者の人権保護に努める。インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た本試験の同意説明文書を患者本人に渡し、試験の内容を口頭で詳しく説明した上で、患者本人より同意への署名を取得する。その際には、患者の人権および個人情報の保護、試験への参加を拒否した場合でも不利益を被らないこと、代替治療の説明等を行い、倫理面への配慮を十分に行う。

RICはESDなど高周波ナイフを使用した治療手技に習熟した術者が行えば、大きな合併症が起きる可能性は低い治療と考えられるが、術者の技量に左右される側面もあることから、安全性を確保するために、本試験では第II相部分として各群30例が登録された時点で重大な有害事象の発生割合として、Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺

感染、予期されない有害事象を集計し、試験の継続の可否を判断する。さらに、JCOG臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制がとられている。

### C. 研究結果

- 2014年3月19日 JCOGプロトコール審査委員会審査承認。
- 2014年4月20日 当施設での倫理委員会審査承認。
- 研究実施施設として本試験治療の術者6名の認定を申請した。2014年6月4日に食道外科・内視鏡科・消化管内科による食道癌術前合同カンファレンスにおいて、本試験のキックオフを行った。  
キックオフでは、本試験の目的、対象症例、治療内容、その後の追跡などの概要について確認をし、登録推進および登録症例につきプロトコールに従い試験を行うための研究実施体制を整えた。
- 2014年の当施設における食道がん手術件数は110例で、内視鏡的拡張術を施行した症例は38例であった。うち、難治性狭窄は5例存在したが、4例は、狭窄長が2cmを超えるため、適格基準から外れ、practiceでRICを施行した。1例は、本試験に登録し、EBD群に割り付けとなり、プロトコールに従い、治療を行った。

### D. 考察

これまで有効な治療法がなかった食道がん術後難治性吻合部狭窄に対する新しい治療(ステロイド併用RIC)の有効性と安全性を検討す

る多施設共同試験を参加施設として準備することができた。

### E. 結論

食道がん術後難治性吻合部狭窄は、バルーン拡張術でも改善しないため患者のQOLを著しく低下させる。本試験で有効性が示されれば、新しい標準治療になると考えられる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nonaka S, Kawaguchi Y, Oda I, Nakamura J, Sato C, Kinjo Y, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Sato T, Saito Y. Safety and effectiveness of propofol-based monitored anesthesia care without intubation during ESD for early gastric and esophageal cancers. *Dig Endosc.* 2015 Feb 4. [Epub ahead of print]
- 2) Jansen M, Schölvink DW, Kushima R, Sekine S, Weusten BL, Wang GQ, Fleischer DE, Yoshinaga S, Dawsey SM, Meijer SL, Bergman JJ, Oda I. Is it justified to ablate flat-type esophageal squamous cancer? An analysis of endoscopic submucosal dissection specimens of lesions meeting the selection criteria of radiofrequency studies. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(6):995-1002

#### 2. 学会発表

1. 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

多施設共同臨床研究に関する倫理審査申請

症例集積

担当責任者 滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 医長

研究要旨

食道がん術後の吻合部狭窄は、嚥下障害を来して患者のQOLを低下させるばかりかおよび患者および家族への精神的な苦痛を与える。一般に、術後吻合狭窄に対しては内視鏡的バルーン拡張術が実施されるが、数回繰り返しても改善しない難治性狭窄に対する効果的な治療はない。研究代表者らは、内視鏡下に狭窄部に切開を加えた後に癒痕組織そのものを切除する新しい治療（Radial Incision and Cutting method：RIC法）を開発した。RICはこれまで有効な治療がなかった術後吻合部難治性狭窄に対する画期的な治療と期待される。本研究は術後難治性吻合部狭窄患者を対象に、難治性の食道がん術後吻合部狭窄に対し、標準治療としてのステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術と、試験治療としてのステロイド併用Radical Incision and cutting（RIC）法の安全性と有効性を評価する多施設共同ランダム化比較第II/III相試験を行う。平成26年7月8日に、当施設での倫理審査が承認され、規定を満たした術者登録も行い試験実施体制が整えられている。

A. 研究目的

これまで有効な治療がなかった食道癌術後吻合部の難治性狭窄に対する新しい治療法の有用性を検証する。

B. 研究方法

ステロイド併用RICの安全性と有効性をステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術（Endoscopic Balloon Dilatation：EBD）とのランダム化第II/III相試験にて検証する。第II相部分では安全性評価をprimary endpointとし、安全性が確認されれば、第III相部分で、無再狭窄生存期間と24週時点までの再拡張術の実施回数を比較する。予定登録数は各群65例で計130例。登録期間3年、追跡期間は登録終

了後6か月で、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の消化器内視鏡グループ参加36施設で実施する。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる試験に携わる全ての研究者はヘルシンキ宣言、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）を遵守し、患者の人権保護に努める。インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た本試験の同意説明文書を患者本人に渡し、試験の内容を口頭で詳しく説明した上で、患者本人より同意への署名を取得する。その際には、患者の人権および個人情報の保護、試験への参加を拒否した場合でも不利益を被らないこと、代替治療の説明等を行い、倫理面