

研究の分類・属性

外科系その他

研究の概要

食道癌に対する治療後に良性癒痕狭窄を来すことがあり、癌が治癒した患者のQOLを損ねる重大な課題である。狭窄に対する治療として内視鏡的バルーン拡張術(EBD)を行っているが、繰り返しが必要な難治性狭窄例も多い。難治例の背景やその栄養学的影響は明らかではなく、また難治例に対する新しい治療開発も急務である。

欧州で食道良性狭窄に対して承認市販されている生物分解ステント(BD-Stent ELLA-CS, Czech)は、吸収系の素材でできたステントで、生体内で分解吸収され抜去の必要がない。合併症が少なく、治療効果も高く、欧州では普及しつつある。我々は、本ステントが食道癌治療後難治性狭窄例に対して有望だと考えているが、本邦での治験は予定されていない。また、本邦では、食道ステントは「悪性狭窄に対する金属ステント留置」しか承認されていないため、「癌のない」良性狭窄に対するステント留置の経験がない。

「本研究の目的」

- ① 食道癌治療後に難治性狭窄を来す頻度と背景及びその栄養学的影響を明らかにすること。
- ② 難治性狭窄に対する生物分解ステントの有効性と安全性を明らかにすること。

「研究計画・方法」

研究①：難治性狭窄の頻度と背景、栄養学的影響を明らかにする研究

当院における食道癌初回治療例(stage I-III)を全例登録し、栄養学的評価を行う

治療後、治癒例に対して、一般評価、栄養学的評価、狭窄についての評価を行う

狭窄例及び難治性狭窄例の頻度とその背景、治療後及び狭窄例での栄養学的影響を明らかにする。

研究②：難治性狭窄に対する生物分解ステントの有効性と安全性を明らかにする研究

高度医療評価制度(ステント：研究費購入、診療費用：保険診療)

術後狭窄を含んだ治療後難治性狭窄に対する第II相試験

目標症例数：20例, primary endpoint: 3カ月後の狭窄改善割合

「倫理面への配慮」

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究における倫理指針に則って実施し、患者の人権保護に努める。登録前に、同意説明文書を患者本人に渡し、署名を取得する。プロトコルは、倫理審査委員会で承認された後に、研究を行う。外部の専門家を含んだ効果安全性評価委員会を設置する。企業から、機器提供などの資金提供を受ける場合は、共同研究契約等を締結し、Conflict of interestの管理を適切に行う。

研究経費

5,000 千円

研究班の組織

矢野友規	消化管内視鏡科・医長	研究総括・プロトコール作成・臨床実施
大幸宏幸	食道外科・医長	症例集積・臨床評価
小島隆嗣	消化管内科・医員	症例集積・臨床評価
落合由美	栄養管理室長	栄養学的評価
依田雄介	消化管内視鏡科・がん専門修練医	プロトコール作成、臨床実施
佐藤暁洋	臨床試験支援室長	臨床試験支援

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)：

1. 食道癌に対する根治的治療後に難治性狭窄を来す頻度と栄養学的影響を明らかにすること
2. 食道癌治療後難治性狭窄例に対する生物分解ステントの有効性と安全性を明らかにすること

本ステントの本邦における承認申請データの参考資料になる可能性がある。

本ステントが、食道癌治療後難治性狭窄例に対して有効で安全な治療であることが確認でき、承認が得られれば、現在の標準的治療であるバルーン拡張術との比較試験を計画する。

第1年次

(到達目標)

- 1 研究体制の整備、生体分解ステント開発生産を行っている ELLA 社及び国内販売を行っているパイオラックス社と共同研究契約を締結する。
- 2 食道癌治療後狭窄例に対する生体分解ステントの安全性を評価する動物実験を行う。
- 3 難治性狭窄に対する生物分解ステントの有効性と安全性を明らかにする研究のプロトコールを完成させ、高度医療評価制度について事前相談を経て、申請を行う。
- 4 食道癌治療後に難治性狭窄を来す頻度と背景及びその栄養学的影響を評価する試験のプロトコールは作成する。

(年次評価時点の実績要点)

- 1 パイオラックス社とは、動物実験及び高度医療評価制度を利用した臨床試験について共同研究契約を締結した。
- 2 GLP 準拠施設にて、ミニブタ 8 頭を用いた動物実験を行っている。ブタの内視鏡切除後食道狭窄モデルが完成した。
- 3 厚労省医政局研究開発振興課とは事前相談し、高度医療評価制度を利用する妥当性と本研究のロードマップを確認した。
プロトコールは完成し、平成 24 年 4 月 25 日に当センター IRB で承認された。5 月中には研究開始予定。
- 4 プロトコール原案が完成し、各担当者と細かい調整をしている。

研究成果と考察

第1年次評価時点

動物実験は、開始し、内視鏡的粘膜切除後約 1 ヶ月で著名な狭窄が得られた。ヒトと同様の時期に、著名な狭窄が得ら

れており、貴重な大型動物食道狭窄モデルが得られた。今後、BD スtentを留置し実験を継続する予定。更に、大型動物での狭窄モデルが完成したので企業と相談の上、逸脱率と再狭窄率を下げた新しいstentの開発にも取り組む予定。臨床試験については、厚労省との事前相談で、高度医療評価制度を利用した試験を遂行することの妥当性やロードマップが確認できた。IRB 承認されたので、自由診療部分の step1 に取りかかり、終了後高度医療評価制度に申請する。

倫理面への配慮

- 本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究における倫理指針に則って実施し、患者の人権保護に努める。インフォームドコンセントは、同意説明文書を患者本人に渡し、署名を取得する。研究プロトコルは、倫理審査委員会で検討され、承認された後に、研究を行う。
- 本研究により得られた情報については、プロトコル及び説明同意文書内に記載された検討以外の目的では使用せず、後に何らかの追加検討が必要になった場合には、検討内容の情報を公開する。
- 本研究にて使用するstentは、国内薬事法で承認されていないため、本試験が安全かつ適切に実施されているか慎重に監視する目的で、外部の専門家を含んだ効果安全性評価委員会を設置する。重篤な有害事象の発現や計画書の重大な変更以下の事項について必要に応じて審議し、必要に応じて勧告を行う。
- 企業から、機器提供などの資金提供を受ける場合は、共同研究契約等を締結し、Conflict of interestの管理を適切に行う。
- 個人情報保護への配慮については、研究結果を発表する際には、データは全て匿名化され、個人の特定はできないようにする。
- 本研究の実施に起因して有害事象が発生し、参加者に健康被害が生じたとき、被験者が直ちに適切な診断および治療を受けることができるように対応する。補償が必要な場合は、医法研補償ガイドラインに準じて補償を行う。補償金については、臨床研究に関する賠償責任保険に加入し、掛け金は研究費から支払う。
- 試験参加によって予期される利益として、以下のものが挙げられる。狭窄が解除される、もしくは、EBDの回数が減ることにより身体的・精神的・経済的負担が軽減される、などである。
- 動物実験は、実験施設（シミックバイオリサーチセンター）の動物実験審査委員会で承認された後に行う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

（雑誌論文）

第1年次

矢野友規

1. Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. ;Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A phase II study. Int J Cancer. 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
2. Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, Yano T, Yoshino T, Tahara M, Doi T, Ohtsu A ;Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia. Jpn J Clin Oncol. 2011 Aug;41(8):964-72. 2011
3. Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. ;Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy. 2011 Aug;43(8):657-63.

小島隆嗣

4. Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. ;Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous

cell carcinoma: A phase II study. Int J Cancer. 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]

- Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, Yano T, Yoshino T, Tahara M, Doi T, Ohtsu A. ; Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia. Jpn J Clin Oncol. 2011 Aug;41(8):964-72. 2011
- Kaneko K, Nagai M, Murakami Y, Kogo M, Oyama T, Kojima T, Ohtsu A, Imawari M ; TS gene tandem repeats in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy. Front Biosci. 2011 Jan 1;16:1036-43.

大幸宏幸

- Hiroyuki Daiko, Ryuichi Hayashi, Minoru Sakuraba, Mitsuru Ebihara, Masakazu Miyazaki, Takeshi Shinozaki, Masahisa Saikawa, Sadatomo Zenda, Mitsuhiko Kawashima, Makoto Tahara, Toshihiko Doi and Atsushi Ohtsu, A pilot study of post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. Jpn J Clin Oncol, 2011 Apr;41, (4):508-513.
- Hiroyuki Daiko, Mitsuyo Nishimura . A pilot study of the technical and oncologic feasibility of thoracoscopic esophagectomy with extended lymph node dissection in the prone position for clinical stage I thoracic esophageal carcinoma. Surg Endoscopy, 2011 Sep 23. [Epub ahead of print]
(学会発表)

第1年次

矢野友規

- T. Yano , T. Kojima , K. Minashi , Y. Oono , H. Ikematsu , K. Kaneko ; ENDOSCOPIC SALVAGE TREATMENT FOR LOCAL FAILURE AFTER DEFINITIVE CHEMORADIOTHERAPY FOR STAGE II/ III ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA. UEGW 2011, Stockholm

依田雄介

- 依田雄介, 矢野友規 ほか; 「食道癌治療後癒痕狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術」 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科. 第81回日本消化器内視鏡学会総会 VTR シンポジウム

大幸宏幸

- 大幸宏幸, 井垣弘康, 西村光世, 藤田武郎, ; 腹臥位胸腔鏡下食道切除における左反回神経リンパ節郭清、第65回食道学会学術集会、2011/6/19~21、仙台
- 大幸宏幸, 西村光世, 藤田武郎, ; 臨床病期 II/III 食道癌に対する根治的化学放射線療法の改変による救済食道切除の検討、第65回食道学会学術集会、2011/6/19~21、仙台
- 大幸宏幸, 西村光世, 井垣弘康, 日月祐司, 外村修一, 清水秀昭, 松下尚之, 田中洋一, 細谷好則, ; 臨床病期 II/III (nonT4) 胸部食道扁平上皮がんに対する DCF 療法による術前補助化学療法の実施可能試験、第66回日本消化器外科学会総会 2011/7/13~15、名古屋
- 大幸宏幸, 藤田武郎, 臨床病期 II/III 食道癌に対する根治的化学放射線療法の遺残と再発に対する救済食道切除の工夫、第73回日本臨床外科学会総会 2011/11/17~19、新宿

(書籍)

矢野友規

- 矢野友規 ; 「食道癌—基礎・臨床研究の進歩」 食道癌の治療「レーザー治療」日本臨床 69 巻増刊号 6、374-378、

2011

小島隆嗣

2. 小島隆嗣, 大津敦; 【食道癌-基礎・臨床研究の進歩-】 食道癌の治療 化学放射線療法(解説/特集). 日本臨床(0047-1852)69 巻増刊 6 食道癌 Page363-367(2011. 08)

大幸宏幸

3. 大幸宏幸 ; オンコロジストはこう治療している「食道がん診療と化学療法」. 株式会社ヴァンメディカル
発行年: 2011 年 9 月 10 日