

研究課題：「エンドサイトスコピーシステム(Endocytoscopy system)による食道病変の探索的研究」に関する計画書

研究実施責任者

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

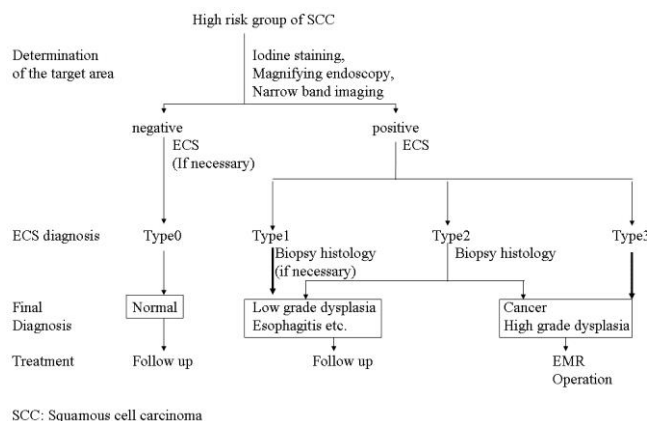
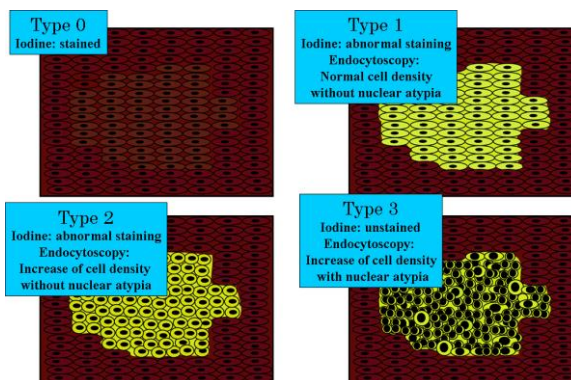
熊谷 洋一

【背景, 意義, 目的】

エンドサイトスコピーシステム (以下 ECS) とは生体内に挿入可能な超拡大内視鏡 (接触型光学顕微鏡) で 2003 年にプロトタイプ 1 号機が開発され臨床応用が開始された。ECS 観察ではトルイジンブルーなどを消化管内に散布することで生体染色を行い“生きた細胞、核”を観察することができる。申請者 (熊谷) は当内視鏡作成の発案者であり学会・論文発表を多数行ってきている。共同研究者には第 62 回日本食道学会会長を務めた病理医である田久保海蒼先生をお迎えし ECS 画像の評価、病理組織との対比を行ってきた。それによると 1125 倍の拡大能を有する ECS にて食道癌を観察すると約 85% の症例で組織学的に悪性と診断可能で生検診断省略が可能としている。これまで生体内

での観察に加え、切除標本を用いて基礎検討を行い ECS 画像の Type 分類、これを運用するフローチャートを作成した。Type 分類は観察される核 (細胞) 密度と核異型の程度でわれわれの提唱する ECS Type 分類の通りに評価する。「Type 0: ヨードで染色される。核密度の多寡は問わない。Type1: ヨード染色で不染もしくは淡染、ECS では核密度が低く観察される扁平上皮細胞はN/C比が低く核異型のないもの。

Type2: ヨード染色で不染もしくは淡染、ECS で核密度は高いが核異型がない。Type3: ヨード染色で不染であり、ECS で核密度が高く核異型が観察される」。フローチャートでは、Type1: 経過観察、Type2: 生検採取、Type3: 組織的



に癌と診断し生検を省略して治療に直結できるとしている。これまでの研究の到達点は生体内において食道癌症例を中心に観察し正常食道粘膜と食道癌の部分の対比を中心に行ってきた。この理由はプロトタイプ 1 号機 (プローブとして作成 450 倍、1125 倍

の固定倍率)、2号機(80倍の拡大内視鏡に450倍のECSを内蔵していたが通常内視鏡より口径が太かった)はスクリーニング検査に向かず sedation をした上で食道癌の精密検査として行っていたためである。現在総合医療センターにはプロトタイプ3号機である GIF-Y0002(連続して通常観察から最大倍率380倍まで拡大が可能)がすでに搬入されている。この内視鏡は市販の拡大内視鏡(80倍)と同様の仕様となっているばかりでなく細径でありスクリーニング内視鏡として使用が可能である。

【目的】 現在まで食道癌症例を中心に ECS 観察を行ってきたが、さらに進めて良性食道病変の ECS 像について検討を行いたいと考えている。

【方法および検討項目】

(1) 対象

当センター消化管・一般外科にて上部消化管内視鏡を受ける患者で本研究に関して同意を得られた患者を対象とする。効率的に症例を蓄積するために特に食道病変の既往のある患者を重点的にリクルートすることにつとめる。

(2) 方法

GIF-Y0002(オリンパスメディカルシステムズ社試作)にて上部消化管内視鏡検査実施中に食道内に病変を発見した場合、市販の拡大内視鏡と同様に通常観察、約80倍程度の弱拡大で対象部の微細血管形態を観察し、必要あればヨード染色を行った後にチオ硫酸ナトリウム(デトキソール)で十分にヨードを中和する。その後、2~3%トルイジンブルー約5mlで生体染色を行い対象部にレンズを接触させ最大拡大率で細胞の形態を観察する。食道では生体染色後ただちに細胞の観察が可能となりトルイジンブルー散布以外に特別な前処置は必要としない。ECSにて細胞の観察を行った病変より全例生検を採取し、病理組織像と対比する。

(3) 登録

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者登録にあたっては、識別番号を設定し、連結匿名化を行い、患者イニシャル、カルテ番号等は施設外に開示しないこととする。当院での管理は本研究に参加しない石橋敬一郎准教授のもとで行う(対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する)。匿名化された個人情報の管理は、病理部田丸淳一教授のもとで厳重に管理保管される。

(4) 評価項目、データ収集・解析

内視鏡医による検討は、prospective に内視鏡検査中に ECS 画像の Type 分類を行い生検組織診断と対比しフローチャートとの整合性を検討する。さらに、病理医(田久保海誉先生)に組織診断を blind にし、ECS 画像を「良性、悪性、判定不能」に分類し、組織診断と対比し一致率を検討する。

【研究期間】

試験期間は倫理委員会承認後より2017年4月末までとする。

【予定症例数】

悪性病変 100 例、良性病変（食道炎、low grade dysplasia、high grade dysplasia、papilloma、など） 200 例

【患者の選択基準・除外基準】

<選択基準>

1) 埼玉医科大学当センター消化管・一般外科にて上部消化管内視鏡を受ける患者「エンドサイトスコープシステム(Endocytoscopy system)による食道病変の探索的研究」に則り同意が得られた症例。

2) 同意が得られた後も同意撤回が行われていない症例。

<除外基準>

トルイジンブルーにて有害事象が認められた患者。

複数回のECS観察は行わない。

【期待される利益および不利益】

ECS は消化管粘膜に接触させて観察を行うが、これにより有害事象発生への報告はない。また、生体染色にトルイジンブルーを用いるが食道病変の通常観察でも広く使用されている薬剤であり問題はないと考えられる。

(近年、化学構造式が類似したメチレンブルーを粘膜に散布し白色光を照射することでDNA 障害が惹起されるとの報告があるが、一方で酢酸と白色光でも同様の障害が起こり問題にならないとの報告もあり一定の見解はないものと考えられる。)

将来的にこのテクニックが広く使われるようになれば、食道癌であると確認するための生検組織診断を減少させることができると考えている。

【有害事象への対応】

有害事象に対する費用はすべて保険診療の範囲で行われる。

【試料の取り扱い】

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者登録にあたっては、識別番号を設定し、連結匿名化を行い、患者イニシャル、カルテ番号等は施設外に開示しないこととする。

【個人情報の取り扱い】

(1) 研究などの対象となる個人の人権の擁護

「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。

(2) 対象者に理解を求め同意を得る方法

外来、病棟にて内視鏡同意書を取得する際に特殊内視鏡検査の同意書に署名を求める。登録に先立って、対象者に対し説明者（外来もしくは病棟担当医）が書類（添付資料②）を用い、外来あるいは病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する。本研究の目的及び方法、予想される利益と不利益、研究的側面の説明、個人情報の保護、本研究に同意しなくても不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し、承諾を得た場合本人より署名を得る（添付資料②）。

【利益相反】

本研究に利益相反(COI)はない。

【知的財産権】

本研究の知的財産権については、本件研究 Group に属する。

【研究代表者・実施者】

研究実施責任者：消化管・一般外科	准教授	熊谷洋一
研究実施者：消化管・一般外科	教授	石田秀行
消化管・一般外科	教授	持木彫人
消化管・一般外科	講師	福地 稔
消化管・一般外科	助教	石畝 亨
消化管・一般外科	助教	桑原公亀
消化管・一般外科	助教	傍島 潤
東京都老人総合研究所	研究部長	田久保海誉

参考文献

- (1) Kumagai Y, Monma K, Kawada K.: Magnifying chromoendoscopy of the esophagus: in-vivo pathological diagnosis using an endocytoscopy system. *Endoscopy*. 2004; 36(7):590-594.
- (2) Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al: Endocytoscopic observation for esophageal squamous cell carcinoma: can biopsy histology be omitted? *Dis Esophagus* 2009; 22(6):505-512.
- (3) Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al: Endocytoscopic observation of esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc* 2010; 22(1):10-16.
- (4) Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al: Prospective replacement of magnifying endoscopy by a newly developed endocytoscope, the 'GIF-Y0002'. *Dis Esophagus* 2010; 23(8):627-632.