

# 研究課題：「エンドサイトスコピーシステム(Endocytoscopy system)による家族性大腸腺腫症に随伴する十二指腸病変の探索的研究」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

## 1. 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食道において学会・論文発表を多数行ってきている。これまでの研究では、食道においては 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考えている。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。

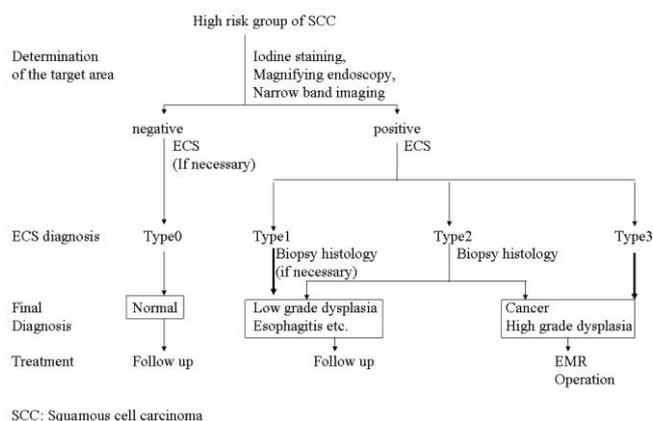
家族性大腸腺腫症(FAP)に合併する十二指腸ポリポースの有病率は最終的には 90%に達するとされ、十二指腸癌は大腸癌に次ぐ FAP の主要な死因である。FAP の十二指腸ポリポースを評価する臨床分類として Spigelman 分類が提唱されており、Spigelman stage IV は高率に進行十二指腸癌に進展すると報告されている。十二指腸ポリープの数、大きさ、異型度、組織型の合計点数で staging を行う Spigelman 分類において、上部消化管内視鏡による生検は必須とされている。しかし、上記に述べた食道癌と同様に、ECS 観察によって十二指腸腫瘍の生検診断省略ができれば理想的である。

【目的】十二指腸腫瘍の ECS 観察を行い、ECS 像について検討を行いたいと考えている。

## 2. 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。



## (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十二指腸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する。2~3% トルイジンブルー 約 5ml 等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。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。

## 3. 研究期間

試験期間は倫理委員会承認後より 2017 年 9 月末までとする。

## 4. 予定症例数

30 例（悪性病変、良性病変を合わせて）

## 5. 研究の実施場所

消化管・一般外科外来・病棟、内視鏡検査室等

## 6. 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)による家族性大腸腺腫症に随伴する十二指腸病変の探索的研究」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、メチレンブルー、ピオクタニン等色素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。

#### <研究に参加しなかった場合の治療について>

遺伝性大腸癌診療ガイドラインに記載されている家族性大腸腺腫症に随伴する十二指腸ポリポシスの治療方針(Spigelman 病期分類)に則り、定期的な上部消化管内視鏡検査による経過観察や内視鏡的治療、手術を行う。

### 7. 被験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）が同意書を用い、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。また、原則としてご本人から同意を得られない場合は研究対象といたしません。が、やむを得ない状況でご本人に十分な説明ができないにもかかわらず、ご協力いただくことが本研究に非常に有意義である場合、ご家族の方の同意を得てご協力いただく場合があります。但しこの場合でも、ご本人が拒否を表明された場合は、研究対象とはいたしません。

### 8. 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の報告はない。また、生体染色にトルイジンブルー、メチレンブルー、ピオクタニン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。)

我々はこれまでGIF-Y0002を用いて、約150例の食道ECS観察を行い、一度も有害事象の発生はない。GIF-Y0002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、さらに連続して通常観察から最大倍率380倍まで拡大が可能であり、スクリーニング内視鏡として使用も可能である。

将来的にこのテクニックが広く使われるようになれば、十二指腸腫瘍の異型度、組織型を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。

### 9. 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。

## 10. 費用負担について

本研究は、通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査、使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。

## 11. 個人情報の取り扱い

「ヘルシンキ宣言」、「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。患者の識別には、患者識別コードで特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮する。症例の管理は、連結可能匿名化番号対照表を用いて連続匿名化を行う。匿名化はデータマネージャーの資格を有する消化管・一般外科秘書（小山覚巳）が本研究に関与しない石橋敬一郎准教授の監督のもとで行い、対応表はインターネットに接続されていない消化管・一般外科のコンピューター内に保管される。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される。

## 12. 利益相反

本研究はオリンパス機器の提供は受けるが、実施の過程に関与することはなく、結果はその如何を問わず公表する。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利益の衝突」は存在しない。

## 13. 試料の取り扱い

登録患者の同意や照会は、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。

## 14. 期待される成果、医学上の貢献の予測

エンドサイトスコープシステムによる十二指腸ポリープの異型度、組織型の評価が可能となれば、生検という侵襲的検査の省略ができ、より低侵襲的に十二指腸ポリポーシスの分類および治療方針の決定ができる可能性がある。

## 15. 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。

## 16. 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	崎元 雄彦
消化管・一般外科	助教	傍島 潤
消化管・一般外科	助教	桑原公亀
消化管・一般外科	助教	石畝 亨
消化管・一般外科	助教	松澤 岳晃
消化管・一般外科	助教	鈴木 興秀
消化管・一般外科	助教	今泉 英子
消化管・一般外科	助教	渡辺 雄一郎
消化管・一般外科	助教	小野澤 寿志
消化管・一般外科	助教	田島 雄介
消化管・一般外科	助教	近 範泰
消化管・一般外科	助教	山本 梓
消化管・一般外科	助教	牟田 優
消化管・一般外科	助教	柴田 和恵

#### 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.