臨床研究セミナー記録

日本臨床外科学会・日本外科学会共催（第78回日本臨床外科学会総会開催時）

第17回臨床研究セミナー

第3部 外科臨床研究の実践

1. 食道癌臨床研究の実践

東邦大学外科学講座一般・消化器外科学分野

島田 英昭

(2016年11月26日受付)

キーワード 腫瘍学研究, only one, 53 遺伝子治療, p53 抗体検査

I. はじめに

食道癌臨床研究の着眼、企画の実際について、外科医であるからこそできる臨床腫瘍学研究のモデルとして「遺伝子治療」「p53 抗体検査」など筆者が直接携わってきた臨床研究の経験に基づきご紹介する。

II. ガイドラインを熟読する

診療ガイドラインは、対象疾患の専門家が長時間をかけて文献をレビューした知識の宝庫である。ガイドラインを熟読することで現時点での日常診療の課題とエビデンスレベルを容易に把握できる。常識と考えている診療に実は比較試験の根拠がないことも多い。あるいは、自身が興味ある分野がガイドラインではまったく言及されていないこともある。着目している新しい診療内容は、臨床へどのような利点があるのかを自問しながらガイドラインを熟読していただきたい。

【必ず論文発表する】研究開始前に UMIN などの臨床試験登録サイトに登録し必ず論文発表しなければならない。研究結果が作業仮説に反していてもそれ自体が重要な研究成果である。われわれ

研究者には、世界の研究者にそのメッセージを届ける義務がある。

III. 目標はガイドライン収載か？保険適応か？

臨床研究の目的が将来のガイドライン収載であるか、あるいは新しい診療としての保険適応であるか、によって研究デザインが異なる。既存の保険医療の組み合わせやすでに日常診療で実施されている医療行為の検証、である場合には、目標はガイドライン収載となる。一方で、まったく新しい技術開発の場合には、一般的には企業治験として開始するべきであろう。

IV. 外科腫瘍学研究の目的とは何か？

基本的には、「治療成績の向上」が最優先課題であるが、治療成績に貢献するためには「患者負担の軽減」「新しい診断・治療方法」「保険適応・ガイドライン収載」「将来の研究の基盤構築」といった目的がある。

PRACTICE OF CLINICAL RESEARCH FOR ESOPHAGEAL CANCER

Hideaki Shimada

Department of Surgery, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

V. 外科腫瘍学研究のパターンは？

着手する研究は“Only one”あるいは“Number one”であることが望ましい。単独施設では困難であることが多く多施設共同研究の枠組みを作ること自体も非常に重要である。理想的には「前向き比較試験」が望ましいが、良質な「後ろ向き観察研究」が実臨床に有用であることも多い。外科腫瘍学では「手技の検証」「補助療法の検証」「予後因子や治療効果予測因子の探索」が重要課題となる頻度が高く、最終的な論文としても引用頻度の高い傾向がある。

VI. 腫瘍研究における外科医の優越性は何か？

腫瘍学研究における外科医の優越性を熟知して試験デザインを立案することが大切である。「治療アルゴリズムに基づく正確な診断」「手術後再発症例を迅速に登録できること」「状況次第で緩和外科手術も可能であること」「手術前後の病態解析が可能であること」「切除標本の解析が可能であること」「手術を含めた集学的治療を検証できること」「内視鏡診療にも習熟していること」「付随研究を実施しやすいこと」など多くの優越性がある。

VII. 食道癌臨床研究の優越性は？

中でも食道癌研究は、臨床研究推進において種々の優越性がある。本邦の臨床研究・基礎研究の成果がすでに世界最高レベルに達しており、特に分子生物学研究のレベルが高い。腫瘍生検や局所治療が容易であることも腫瘍学研究において優越性が高い特徴である。このような観点から、2件の臨床試験について紹介する。

VIII. 食道癌 p53 遺伝子治療臨床試験

p53 遺伝子変異頻度、症例数、診断、生検容易性、などあらゆる条件を満たす対象疾患であることが遺伝子治療実施の大きな理由であった。合計 10 症例に対して 51 回の遺伝子治療を実施した。

消化管癌に対する組み換えウイルスベクターを用いた世界初の遺伝子治療臨床試験である。ウイルスの体内動態、排泄の状況は、その後の組み換えウイルスを用いた遺伝子治療臨床試験における患者管理の目安となるデータとなった。10 症例中の 1 例は、最終的に遺伝子治療開始後 5 年間生存したことから、なんらかの延命効果があったものと理解される。

IX. 食道癌血清 p53 抗体診断法の開発

食道癌における p53 遺伝子変異は変異型 p53 タンパク過剰発現を誘導する。変異タンパクに対して自己抗体反応が惹起される。この自己抗体を検出する検査方法を開発して多施設臨床試験を実施した。疑陽性率が 5% 未満となるように設定された基準値を用いて算出した食道癌患者における陽性率は 32% であった。従来臨床現場で使用されている SCC 抗原やシフラなどと比較して特にステージ 1・2 症例での陽性率が高いことが特徴的である。自己抗体を腫瘍マーカーとして臨床応用する試みは初めてのことであったが、その臨床上の有用性が認められたことから、2007 年より保険収載されて実臨床に貢献している。

X. おわりに

外科医による腫瘍学研究には多くの優越性がある。研究デザインの段階から、周到な準備をすることで少数症例であってもその後の臨床試験の基盤となる成果を挙げることが可能と思われる。もちろん最終目標としては、保険収載あるいはガイドライン掲載、につながることを望ましい。多くの若手外科医が腫瘍学研究の面白さを再認識して「外科医ならではの腫瘍学研究」を推進してくれることを切望する。

利益相反

研究費：Medical and Biological Laboratories CO., LTD, ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社