

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と  
内視鏡検査間隔の適正化に関する前向き臨床試験

平成 13 年度

総括・分担 研究報告書

主任研究者 藤井 隆広

平成 14(2002)年 3 月

## < 目次 >

### < 総括研究報告書 >

ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と 内視鏡検査間隔の適正 化に関する前向き臨床試験	
藤井 隆広	3

### < 分担研究報告書 >

ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と 内視鏡検査間隔の適正 化に関する前向き臨床試験	
飯石 浩康	7
ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と 内視鏡検査間隔の適正 な内視鏡サーベイランスプログラムの 確立に向けた研究	
五十嵐正広	10
大腸ポリープ切除後の適切なフォローアップ期間の検討 第2報	
尾田 恭	13
その2 ファイリングシステムに連動した レポートニング/データベースシ ステムの開発 - JPS 多施設共同研究のためのシステムの開発 -	
尾田 恭	15
大腸腫瘍における内視鏡検査間隔の検討	
工藤 進英	17
ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と内視鏡検査間隔の適正 化に関する前向き臨床試験のための遡及的検討	
佐野 寧	20
分担研究課題：大腸上皮性腫瘍の診断基準ならびにその精度	
下田 忠和	24

## ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と 内視鏡検査間隔の適正化に関する前向き臨床試験

主任研究者 藤井 隆広 国立がんセンター中央病院医長

### 研究要旨

1993 年に米国でまとめられた National Polyp Study の design を参考に、日本独自の実現可能な Randomized controlled trial(RCT)の study (Japanese polyp study)を計画している。多施設共同研究グループを組織し、その study design 作成 (初回検査後 3 年後の設定に対する倫理上の問題、sample size の算出) に向けて遡及的検討を行った。遡及的解析結果からは、検査間隔を 3 年後に設定することの倫理上の問題は、全く腺腫性ポリープを認めない症例群を除きクリア出来ないことが明らかとなった。したがって、日本における RCT は、全例 1 年後に再検査を行った後に NPS の design に従うことが feasible と結論された。

飯石浩康	大阪府立成人病センター 消化器内科学 医長
五十嵐正広	北里大学東病院 消化器内科学 講師
尾田恭	熊本地域医療センター 消化器内視鏡学 医長
工藤佳英	昭和大学横浜市北部病院 消化器内視鏡学 教授
佐野寧	国立がんセンター東病院 消化管腫瘍学 医員
下田忠和	国立がんセンター中央病院 臨床検査部・病理検査室 医長

1992.7-1997.6) までの初回検査例のうち 3 年以上の経過が追跡され、Total colonoscopy (TCS) により結果が確認された 5309 症例である。また、除外基準としては、大腸腸管切除や大腸上皮性腫瘍に対する内視鏡切除の既往、家族性大腸腺腫症や遺伝性非ポリポージス大腸癌、炎症性腸疾患、有茎性以外の 3cm 以上の広基性腫瘍、大腸 sm 以深癌、盲腸まで到達しなかった大腸内視鏡検査などである。また、その他の基準として、初回検査で発見した病変を 6 ヶ月以内に内視鏡治療を行った場合には 1 回検査とみなしたことや、他臓器癌の存在は除外基準とせず、家族歴・既往歴についても問わないものとした。「10mm 以上の上皮性腫瘍、がん腫」を Index lesion (以下 IL) として、対象症例における累積 IL 推定発生率を Kaplan-Meier 法によって求めた。また、対象を初回検査時の所見に従って、A) pure-NAD 群 (no abnormality detected): 上皮性腫瘍を全く認めなかったもの (2006 例)、B) NAD 群: 5mm 以下の腺腫のみを認め、切除の有無を問わないもの (1655 例)、C) 腺腫群: 5mm 以下を除いて 6mm 以上の腺腫はすべて切除したもの (1123 例)、D) m 癌群 内視鏡的切除

### A. 研究目的

本研究の目的は、我が国においても NPS と同様の prospective study (JPS) を計画するにあたり、遡及的検討結果から JPS における sample size を算出すること、ならびに NPS と同様の study design とした場合の検査間隔を 3 年後とする倫理的な安全性を確認することを今回の研究目標とした。

### B. 研究方法

対象患者は 40 歳以上、1990~1995 年 (国立がんセンター東病院は、

により粘膜内癌と診断されたもの (525 例) に分けた上で 4 群間での IL 推定発生率の差についても解析した。

### ＜倫理面への配慮＞

本研究においては文書による説明と同意を得ること、また、患者の希望による試験中止は患者の意思を尊重し速やかに中止し、その後の診療においても患者に不利益を生じないような配慮を行う。本臨床試験の実施に先立ち試験計画を各施設の倫理審査委員会で承認を得ることを前提条件とする。また、遡及的な検討からは初回検査後 3 年以内での浸潤癌の見逃しの危険性が存在することが示唆されたため、全例 1 年後に再検査を追加し、不十分な検査による患者の不利益を可及的にゼロに近づけることとした。

### C. 研究結果

施設間での対象症例数を A～D 群別にみると、m 癌と診断される D 群の頻度が偏りをもって少ない傾向を有する施設が存在していた。これは病理診断医による診断基準の差による bias (偏り) が影響しているものと思われ、JPS に向けては病理診断、とくに IL の判定においては中央診断 (判定すべき標本は、選定された数名の医師により評価を行うこと) を設けることの必要性が考えられた。今回の検討対象例中に、上皮性腫瘍を認めるものは全体の 62% (3303/5309) を占めており、5mm 以下の腺腫でも全体の 31% (1655/5309) の多さである。このような結果からもポリープ全てを切除して clean colon を目指している NPS の医療体制の推奨は、医療費を圧迫しかねないことが問題となる。すなわち、5mm 以下の微小ポリープを切除することが大腸癌の罹患または死亡抑制に貢献するかどうか

を証明することは医療費削減に向けても重要なのである。対象症例の A～D 群の背景をみると、A 群 (polyp を認めない) は女性>男性の傾向にあるのに対し、C・D 群の大きな腺腫・m 癌は男性>女性の傾向を認めた。平均年齢では、 $A < B = C < D$  群の順で高齢の傾向にあった。A～D 群の観察期間中央値は、いずれも約 5 年程度で検査回数は平均で約 4 回であった。検査間隔中央値では、A 群が 18.4 月、B・C 群は 15 月、D 群は 13.4 月であり、これまで行われてきた検査間隔は 1 年～1 年半程度であったものと思われる。これも、NPS の 3 年後で良いという結論を考慮すれば、過剰な医療体制であることは否めない。10 年以上経過観察された A～D 群間での累積 IL 発見症例数とその頻度は、A 群; 2.6% (51/1954)、B 群; 6.2% (96/1544)、C 群; 11.4% (111/973)、D 群; 12.0% (55/459) であり、C・D 群の大きな腺腫または m 癌を有した症例では、A・B 群に比べて経過観察中に IL の発生頻度が高い傾向に有った。これら各群の IL 推定発生率について、IL 発見を event として横軸に時間 (年) をとった Kaplan-Meire 曲線を描いてみると、 $A < B < C < D$  の順にその曲線の傾斜は急な降下を示していることから、A～D の順に IL 発生の危険度は高く、期間的にもより短期間で IL が発生・発見される傾向にあり、IL 推定発生率は、A+B 群 (6%) < C+D 群 (12%) と後者が有意差をもって高率であった ( $p < 0.0001$ )。IL の発生頻度を仮に 5% 以内を許容範囲とした場合の適性な検査間隔は、A 群は 10 年を超えるものの B 群では 6 年、C・D 群で 3 年という結果である。さらに、IL のうち sm 以深癌の発見数を期間別に見ると、1 年以内でのそれは A・B 群が 1 症例のみであるのに対し、C・D 群では 6 症例を認めた。しかし、この 6 症例中 2 症例は 6 ヶ月以内に発見

されたものであり、これを 2 回目の検査で発見された IL としてみなすかどうかは疑問が残る。しかしながら、本検討の規定に従うと検査間隔が 6 月以内の場合には 1 回検査とみなすこととしているものの、これは内視鏡治療を目的とした場合のことであり、この 2 症例はその規定に相当しないものとして IL に登録された症例である。

#### D. 考察

JPS において NPS の Study design を基にした検査間隔が倫理的に問題がないかを検証することが求められた。NPS では、初回検査によって clean colon とした後、3 年後に検査を行う 1 回検査群 (これが NPS における標準的検査治療群とみなす) と、1 年後に検査治療の介入を行い 3 年後にも検査を行う 2 回検査群 (これが NPS における試験的検査治療群) の両群間で比較したものである。これに対し、日本では初回検査での clean colon 後には 1 年後に検査を行うことが標準的検査治療群とみなされるため、2 回検査群を標準的検査治療群とし、1 回検査群は clean colon の後の 1 年後には検査治療を行わないことが介入と考えられ 1 回検査群が試験的検査治療となる。すなわち、IL 発生頻度を primary endpoint にした上で、1 回検査のみの試験群が、2 回検査の標準群よりも IL 発生頻度において劣っていないかどうかをみる非劣性試験が計画される。また、NPS の study design のように初回検査の後 RCT を行う場合、1 回検査群に割り付けられる 3 年後が果たして容認されるか? これについては今回の遡及的解析結果からは、1 年以内に sm 以深癌が 7 症例発見された結果からは、検査間隔を 3 年後に設定することの倫理上の問題 (安全性) をクリア出来ないことが明

らかとなった。C・D 群においては 1 年後の TCS 検査が必要であり、A 群においては、それよりも長期の検査間隔が容認されるため、A 群は別個に比較対照群として扱うことが妥当であるとみなされる。したがって、ポリープを有する群 (B-D 群) を study 対象群として、A 群を比較対照群に設定される。よって、初回検査の 1 年後には A~D 群の全てに見逃し防止対策とした再検査を行い clean colon に近づけた状態としランダム化を行った後、B~D 群は二群の割り付けにより比較を行い、A 群は割り付けなしの 3 年間隔での検査体制となる。

予想される結果としては、JPS は prospective study であることに加え全検査に clean colon 化することを条件としているために、遡及的検討で得られた結果よりも IL 発生率は低いであろう。すなわち、NPS と同様に 3 年後 (1 回検査群) と 1 年後+3 年後 (2 回検査) の IL 累積発生頻度に許容範囲を越えるまでの差は得られず、1 年後検査の必要性は棄却され、3 年後に行うことで十分であろうという結論などである。この結果では、NPS の追試に過ぎない結論となるが、本研究の独創的な点は、JPS における IL では、10mm 以上の腺腫、がん腫に加えて陥凹型腫瘍 (IIa+IIc、IIc) もその一つに挙げており、陥凹型腫瘍の発見頻度についても本 study から明らかにされる。

#### E. 結論

5309 例による多施設共同研究の解析結果からは、全くポリープの無い症例 (A 群)、5mm 以下の腺腫性ポリープのみ (B 群)、6mm 以上の腺腫性ポリープ (C 群)、m がん (D 群)、これらは A<B<C<D の順にがんの前駆病変 (この場合 Index lesion) を発見する危険性が高いことが結論された。ま

た、IL 発見の許容範囲を 5%以内とした場合の、各群の適正な検査間隔は、A 群で 10 年以上、B 群で 6 年、C・D 群では 3 年であった。しかし、1 年以内に sm 以深癌が 7 例 (B 群 1、C 群 3、D 群 3 例) 発見されており、初回検査後 1 年後に再検査を行うことで、その後の検査間隔は 3 年後で良いものと推測される。この仮説を科学的に立証する上で、JPS は極めて重要な臨床試験であると考えている。

## F. 健康危険情報

とくになし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 藤井隆広, 佐野 寧, 尾田 恭, 村上 義孝, その他: 大腸内視鏡における適正な検査間隔 : 消化器内視鏡 Vol.14 No.4 : 439~445 : 2002

2) 藤井隆広, 吉田茂明, 稲垣忠生 : Japanese polyp study ?多施設共同による遡及的検討から- : 21 世紀の消化管がんの内科治療-現況での問題点の総括と展望- 新興医学株式会社 東京

### 2. 学会発表

1) 第 62 回日本消化器内視鏡学会 10 月 19 日 京都国際会館 日本における National polyp study -多施設共同による遡及的検討- ; 藤井隆広, 佐野寧, 飯石 浩康 ; パネルディスカッション 8 大腸ポリープ経過観察の効率化

## ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と 内視鏡検査間隔の適正化に関する前向き臨床試験

分担研究者 飯石 浩康 大阪府立成人病センター第 3 内科部長

### 研究要旨

今年度は班研究を進めるための前段階として、全大腸内視鏡検査及びポリープ摘除を受けた患者の retrospective study を行い、倫理的に問題のない内視鏡検査間隔を設定するための検討を行った。

### A. 研究目的

本研究班の最終的な目的は、大腸ポリープ（腺腫）に対する内視鏡的切除がその後の大腸癌の発生に及ぼす効果をプロスペクティブに検討することである。本年度はまずその準備として、各班研究参加施設において、①ポリープ切除を含む全大腸内視鏡検査 (TCS) 後の Index lesion (IL)\* の発生状況を調べ、②そのデータをもとに倫理上認容可能な TCS の検査間隔を確立することを目指す。

\* IL の定義: 10mm 以上の上皮性腫瘍または大きさに関わらず高度異型腺腫あるいは癌

### B. 研究方法

1990 年 1 月から 1995 年 12 月までの間に初めて TCS を受けた満 40 歳以上の被検者のうち、初回検査後 3 年以上 TCS で経過を把握できているものをエントリーした。ただし、IL が 3 年以内に発見された場合には、これもエントリーした。

除外規定は以下の通りである。

- ①大腸癌や大腸切除の既往
- ②家族性大腸腺腫症、遺伝性非ポリポー

シス大腸癌、炎症性腸疾患の症例

③初回検査時に 3cm 以上の広基性腫瘍や粘膜下層以深に浸潤した癌を有していた例

エントリーした症例は初回検査時の内視鏡所見、病理所見から以下の 4 群に分けた。

pure NAD 群: 腫瘍性病変を全く認めず

NAD 群: 腺腫があってもすべて 5mm 以下

Adenoma 群: 6mm 以上の腺腫をすべて切除

(5mm 以下の腺腫は放置でも可)

M 癌群: 内視鏡的切除にて粘膜内癌

### C. 研究結果

①検討対象期間に初めて大腸内視鏡検査を受けた被検者は 5037 例で、そのうち 829 例がエントリーの条件を満たしていた。

②対象者 829 例のうち、pure NAD 群が 82 例、NAD 群が 196 例、Adenoma 群が 368 例、M 癌群が 183 例であった。pure NAD 群ではほかの 3 群に比べ有意に女性の占める割合が大きかった。また、M 癌群

では pure NAD 群に比べ有意に多くの検査が短期間で繰り返されていた。

- ③IL は pure NAD 群では 3 例 (3.7%) に 5 病変が、NAD 群では 12 例 (6.2%) に 15 病変が、Adenoma 群では 34 例 (9.2%) に 37 病変が、また M 癌群では 13 例 (6.6%) に 13 病変がそれぞれ発見された。4 群間で発見頻度に有意な差はなかった。発見までの TCS による平均経過観察期間と平均検査間隔には 4 群間で有意な差はなかったが、発見までの TCS の平均施行回数は M 癌群で 3.2
- ④回と、NAD 群および Adenoma 群に比べ有意に回数が多かった。
- ⑤IL の半数は下行結腸よりも深部の結腸に認められ、通常の大腸癌の分布とは異なっていた。大きさでは 10mm 以下の小さな病変が 3 分の 2 を占めていた。形態では隆起型が約 3 分の 2 を占め、表面型は約 4 分の 1 に過ぎなかった。また、2 例ではあるが、2 型進行癌も含まれていた。
- ⑥IL の発生状況をカプラン・マイヤー法で検討したが、4 群間で有意な差はなかった。また、他の 3 群 (その他群) をひとまとめにして pure NAD 群と同様に比較してみたが、pure NAD 群で IL の発生がその他群に比べ少ない傾向が認められたが、有意差はなかった。性別で同様の検討を行ったところ、女性では全く差がなかったが、男性では有意差はないものの pure NAD 群で IL の発生が少ない傾向が見られた。
- ⑦IL 発生の危険率を 2.5% と 5% と設定した場合の TCS の検査間隔は、pure NAD 群ではそれぞれ 46 ヶ月と 114 ヶ月、その他群ではそれぞれ 29 ヶ月と 52 ヶ月であった。

#### D. 考察

大腸ポリープ摘除が大腸癌の発生を抑制するのか、また大腸ポリープを摘除した後の検査間隔はどれくらいが適切かについては未だ結論が出ていないところである。これに関しては、米国で行われた大規模な prospective study である National Polyp Study (NPS) の結論として、ポリープ摘除が大腸癌の発生を 76~90% 減少させること、5mm 以上のポリープをすべて摘除した後は大腸内視鏡検査を 3 年後でよいと報告されている。しかし、すべての大腸癌がポリープから発生するとするポリープ癌化説を信奉する欧米の立場とは異なり、多くの表面陥凹型早期大腸癌を経験し、必ずしもすべての大腸癌がポリープ由来ではないことを認識しているわが国の立場としては、NPS の結論をそのまま受け入れるわけにはいかない。以上のような彼我の状況を背景として、本班研究は表面陥凹型早期大腸癌の存在を考慮した上で、文頭の疑問に対するわが国独自の答えを出すことを最大の目的としている。

今年度は日本独自の prospective study を開始するに当たり、班研究参加各施設における過去のデータを検討し、大腸ポリープ摘除後の妥当な内視鏡検査の間隔を決めることが行われた。われわれの施設での検討の結果からは、初回内視鏡検査において全く腫瘍を認めなかった場合には次の検査は 4~5 年後としても問題がないこと、初回内視鏡検査時に腺腫や粘膜内癌を摘除した場合には次回は 3 年後の内視鏡検査が妥当であることが明らかとなった。これによって prospective study を行うに際しての検査間隔の設定に有用なデータが得られたと考える。



## E. 結論

- ①初回全大腸内視鏡検査で腺腫を全く認めない症例でのその後の index lesion の発生率は非常に低く、検査の間隔は 4～5 年でよいと考える。
- ②初回全大腸内視鏡検査時に 5 mm 以上の腺腫や粘膜内癌を内視鏡的に切除した例では、3 年間の経過観察で index lesion が発生する危険率は 2.5～5 % であり、検査間隔を 3 年と設定することは妥当と考える。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ①飯石浩康. 食道. EMR テクニックマニュアル (竜田正晴、飯石浩康、榎原啓之、上堂文也 編) 南江堂 (東京) p. 11-36 2002 年.
- ②飯石浩康. 機器の洗浄・消毒と取り扱い. 新消化器内視鏡マニュアル (多田正大、芳野純治 編) 南江堂 (東京) p. 23-27 2002 年
- ③Tatsuta M, Iishi H, et al. Induction by bombesin of peritoneal metastasis of gastric cancers induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Gastric Cancer* 4:14-9, 2001.
- ④Tatsuta M, Iishi H, et al. Suppression by apigenin of peritoneal metastasis of intestinal adenocarcinomas induced by azoxymethane in Wistar rats. *Clin. Exp. Metastasis* 18:657-62, 2001.
- ⑤Sakai N, Iishi H, et al. Effectiveness of manual cleaning and disinfection of gastroendoscopes with 3% glutaraldehyde for decreasing risk of transmission of hepatitis C virus. *Am J Gastroenterol* 96:1803-6, 2001.

- ⑥Haringsma J, Iishi H, et al. Autofluorescence endoscopy: feasibility of detection of GI neoplasms unapparent to white light endoscopy of gastric cancers. *Gastrointest Endosc* 53:642-50, 2001.
- ⑦Iseki K, Iishi H, et al. Effectiveness of the near-infrared electronic endoscope for diagnosis of the depth of involvement of gastric cancers. *Gastrointest Endosc* 52:755-62, 2001.
- ⑧Narahara H, Iishi H, et al. Effectiveness of endoscopic mucosal resection with submucosal saline injection technique for superficial squamous carcinomas of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 52:730-4, 2001.
- ⑨Iishi H, et al. Suppression by verapamil of bombesin-enhanced peritoneal metastasis of intestinal adenocarcinomas induced by azoxymethane in Wistar rats. *Chemotherapy* 47:70-6, 2001.

### 2. 学会発表

- ①上堂文也、飯石浩康ほか. 全大腸内視鏡検査後のサーベイランスについての検討. 第 67 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会 平成 13 年 10 月
- ②石原 立、飯石浩康ほか. 大腸早期癌における Non-lifting sign の意義: Non-lifting sign 偽陽性例の検討. 第 56 回日本大腸肛門病学会総会 平成 13 年 10 月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし

## ポリプ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と 内視鏡検査間隔の適正な内視鏡サーベイランスプログラムの 確立に向けた研究

分担研究者 五十嵐正広 北里大学東病院 消化器内科 講師

### 研究要旨

ポリペクトミー後の経過観察の遡及的検討から、6mm 以上のポリプ群と m 癌の群に IL (10mm 以上のポリプ、癌) の発生率が高いことが示され、これらの治療後にサーベイランスが必要なことは明かとなった。また、その発見率は背景因子で差がみられた。したがって、ポリプ切除後の内視鏡検査は、各リスクに応じた期間で行うことが合理的と考えられた。これまでの検討から、A 群では 5 年毎、B、C 群では 3 年毎、D 群では 2 年毎の検査間隔が妥当と考えられた。今後は、適正な検査間隔を確立するためには多施設が参加する前向き試験が不可欠であり、医療経済の現状をかんがみると早急に実地すべきと考えられる。

### A. 研究目的

大腸の内視鏡的ポリペクトミーは、日常検査として広く普及している。また、ポリプ摘除後症例に腫瘍の再発見率が高いこともよく知られている 1) 2) 3) 4)。そのような状況の中で、現在のところ適正な経過観察プログラムが確立されていない。また、ポリプ切除が癌発生予防となるかなどの疑問に対する答も明かとされていない。これらの未解決のテーマに対して遡及的な検討をもとに多施設が参加する prospective な臨床治験が必要である。その方法を確立するため分担研究として、ポリペクトミー後の癌発生の危険因子を解析し、適正な経過観察プログラム作成のための基礎的検討を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

① 1990 年 1 月から 1995 年 12 月までに北里大学東病院にて初回の内視鏡検査

を施行し、適格基準 (班長: 藤井より指示; 表 1) を満たした症例をピックアップして経過観察所見をデータベースに入力した。

② 各症例を初回検査時の所見から、A 群 (ポリプを認めない群)、B 群 (5 mm 以下のポリプを有する群)、C 群 (6 mm 以上のポリプを有する群)、D 群 (m 癌の群) の 4 群に分類し Index lesion (10mm 以上の腺腫および癌) の発生率などを解析した。なお、平成 13 年度の研究は臨床記録をもとにした遡及的研究であり倫理的には問題ないものとする。

### C. 結果

#### 1. 対象症例

適格基準に合致した症例は、表 2 に示すように、A 群 (男: 42 例、女: 30 例、平均年齢:  $54.6 \pm 9.7$  歳) 102 例、B

群 (男: 215 例、女: 83 例、平均年齢: 56.8±9.2 歳) 298 例、C 群 (男: 145 例、女: 57 例、平均年齢: 57.3±8.9 歳) 202 例、D 群 (男: 74 例、女: 29 例、平均年齢: 58.0±9.4 歳) 103 例の計 705 例である。

## 2. 検査内容

各群の検査内容について表 3 に示した。平均検査回数は、A、B、C 各群 4.5 回と差はなく、D 群のみ 5.2 回と多かった。平均検査間隔も、A、B、C 群では約 17 ヶ月に対し、D 群では 14.1 ヶ月と他群に比べ短期間で施行されていた。また、平均経過観察期間は 63.0 ヶ月から 70.5 ヶ月といずれの群も平均 5 年以上の経過観察を行っている。

## 3. Index lesion 発見率

Index lesion (IL と略す) の発見率を表 4 に示した。発見率は、A 群: 5.9%、B 群: 7.0%、C 群: 15.8%、D 群: 14.6% であった。また、A 群と C、D 群、B 群と C、D 群とは有意差 ( $P < 0.05$ ) を認め、さらに図 1 に示すように、累積発見率においても有意差 (Logrank 検定:  $P < 0.01$ ) を認めた。

また、ポリープの有無により 2 群に分類して累積発見率を比較すると、図 2 に示すようにポリープを有する群では、IL の発見率は、有意差 (Logrank 検定:  $P < 0.05$ ) をもって高かった。

## 4. Index lesion 発見までの期間

Index lesion 発見までの初回検査からの期間と検査間隔を表 5 に示した。初回検査から Index lesion 発見までの平均期間は、A 群で 60.5 ヶ月に対し、B、C、D 群では 35.6、30.4、32.9 ヶ月と有意差 ( $P < 0.01$ ) を認めた。一方、発見までの平均検査間隔では、10.8~15.5 ヶ月と差を認めなかった。

## 5. Index lesion の頻度と発見までの期間

各群別の Index lesion の発見率とその平均期間を表 6 に示した。Index lesion が 5% 発見される期間は、A 群: 67 ヶ月、B 群: 43 ヶ月、C 群: 15 ヶ月、D 群: 21 ヶ月と各群で差を認めた。

初回検査時のポリープの有無で同様に比較すると、表 7 のごとくであった。ポリープを有する群では Index lesion が 5% 発見される期間は、21 ヶ月であった。

## 6. Index lesion の概略

Index lesion の特徴を表 8 に示した。その特徴は、肉眼形態では、表面型が多い (50/80: 63%)。病変の分布は、S 状結腸と右側結腸に多い。組織学的には、癌が過半数を占め (42/80: 53%)、sm 癌 8 例と進行癌が 3 例含まれていた。

## 7. 経過観察期間と Index lesion 発見時期

Index lesion の発見時期を初回検査からの観察期間でみると、図 3 のごとくであった。Index lesion は、5 年以内に 81% が発見されており、7 年以内では 92% が含まれていた。

## 8. Follow-up プログラム

これまでの検討から各群における follow-up プログラムを表 9 のように考案した。A 群では、IP の発見までの平均期間は 60.5 ヶ月であったこと、5% のポリープが発見されるまでの期間が 67 ヶ月であることから 5 年後の経過観察で良いと思われた。また、B 群では、発癌のリスクは、C、D 群より低く、IL 発見までの平均期間は 35.6 ヶ月であることから 3 年毎でよいと思われた。Index lesion の発見率が高い C、D 群では 5% の病変が発見されるまでの期間が 15~21 ヶ月であったことから 1 年後に再検した後、2 年毎でよいと思われた。

#### D. 考察

大腸ポリープの治療後に大腸癌の発生率が高いことは、これまでも報告してきた 1)2)3)4)。今回の検討では、6mm以上のポリープ群とm癌の群に、Index lesion (大腸癌ないし10mm以上の大きな腺腫)が高率に発見されることが示された。したがって、大腸ポリープの存在および大きなポリープの存在群では、大腸癌の発生リスクが高いことが今回の検討でも明かとなった。したがって、ポリープ摘除後の症例では、内視鏡的な経過観察を行う必要性があることは疑いのないことである。しかし、不必要な検査は、医療経済を圧迫し、患者のQOLを低下させる。そのような理由から適正で合理的な経過観察プログラムの確立が必要である。その実現のためには個々の施設のみでの検討では不十分であり、多施設が参加した prospective な検討が必要である。

前向き試験に当たっては被検者が不利な状況にならない配慮(癌の見逃しなど)が必要なことは言うまでもない。また、発育速度の速い癌が稀に存在することも認識してこのプロジェクトをすすめていく必要があろう。前向き試験に当たっては、検査法や組織診断における各施設間の差をなくす必要がある。したがって、統一された診断基準(同一の病理医)も必要である。

医療経済の厳しい状況において、癌の予防や適正な検査間隔の確立に向けた今回のプロジェクトが果たす役割は意義あるものと考えられる。

#### 文献

1. 五十嵐正広、他：内視鏡的摘除後の大腸腫瘍の新生。消化器内視鏡 6:1411-1417, 1994.

2. 五十嵐正広、他：内視鏡治療後のサーベイランス。多田正大(編)、早期大腸癌内視鏡ハンドブック。中外医学社 pp193-201, 1997.

3. 五十嵐正広、他：大腸腫瘍(腺腫・m癌)の内視鏡的摘除後のサーベイランスおよび局所再発病変の診断と治療。胃と腸 34:645-652, 1999.

4. 五十嵐正広、他：大腸癌ポリペクトミー後のサーベイランスをどうするか。臨床成人病 30:799-805, 2000.

#### E. 結論

大腸ポリープ治療後に癌が発生することは明かであり、その早期発見や予防には適正な検査間隔を確立することが必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

五十嵐正広、小林清典、勝又伴栄：内視鏡治療後のフォローアップと再発治療。小西文雄、藤井隆広編、大腸癌治療マニュアル。南江堂、東京、2001, 224-231.

##### 2. 学会発表

佐田美和、五十嵐正広、吉澤 繁、他：大腸ポリープの経過観察の実際と効率的な follow-up プログラムの検討。日本大腸肛門病学会誌 54:791, 2001.

## 大腸ポリープ切除後の適切なフォローアップ期間の検討 第 2 報

分担研究者 熊本地域医療センター 内視鏡医長 尾田 恭

### 研究要旨

大腸癌予防のための大腸内視鏡検査は、どんなに精密に観察しても常に見逃しの危険性をはらんでいる。その危険性を踏まえたうえでの適切な検査間隔を検討した。浸潤癌例を除き、2 年続けて大腸内視鏡でポリープなどを治療した場合は、その後は 3 年後の検査でもよい可能性が示唆され、今後のプロスペクティブスタディデザインの倫理性を保證する結果となった。

### A. 研究目的

医療訴訟が顕著になった現在、多くの医師が年 1 回の内視鏡検査を勧めるのは、見逃しによる訴訟を恐れるのもその理由のひとつと考える。大腸ポリープ切除後および、正常大腸内視鏡検査であった患者さんの適切なフォローアップ検査間隔を設定することは、医療費の適正化配分の意味でも大きな問題である。大腸内視鏡検査による適切な検査間隔に関わる主要な論点として、経過例での 1) 大腸癌の発見率 2) 治療すべき病変 Index lesion(以下 IL: 10mm 以上の上皮性腫瘍または、大きさに関わらず高度異型腺腫～癌と定義)の発見率が挙げられる。前回、我々は、内視鏡治療後の経過検査での IL の発見率を検討し、初回検査時の所見により、その後の発見される IL の頻度に差があること、つまり、経過間隔に差をつけることが可能であるという結果を得た。2 回大腸検査を受け、発見された IL を治療することで、その後の IL の発見率がどのようになるかを検討した。

### B. 研究方法

対象は服部胃腸科において 1992 年から 1995 年の間に初回検査が行われた満 40 歳以上の患者で、その後 3 回以上の大腸検査を受け経過が追えた 1538 症例である。初回、2 回目検査での浸潤癌の発見例は除かれた。解析方法は、初回および 2 回目の検査時の所見で A 群) Pure NAD(no abnormality detected); 上皮性腫瘍無し(874 例)、B 群) NAD; 5mm 以下の腺腫のみ認めるが切除の有無は問わない(505 例)、C 群) 6mm 以上腺腫群; 5mm 以下を除きすべて切除(144 例)、D) 内視鏡切除により m 癌と診断(15 例)、以上の 4 群に分けて各群における治療すべき病変 Index lesion(以下 IL)の発生率を検討した。

### C. 研究結果

対象者の平均年齢は 56 歳、男女比は 1:0.9、観察期間中央値は、47 ヶ月であった。初回検査の結果で群分けするとその後の検査での IL 発見率は A、B、C、D 群それぞれ、1%、5%、4%、21%であった。これを初回、および 2 回目の検査結果で群分けするとその後の検査での IL 発見率は

A、B、C、D 群それぞれ 0.2%、2%、2%、20%であった。がんは 3 例発見され、うち 2 例が A、C 群から粘膜癌、1 例が B 群から mp がんであった。B、C、D 群で発見された IL は 3 年以内に発見される例が 69%を占めた。

#### D. 考察

大腸検査を 2 回続けて施行することでその後の IL 発見率が半減することが示唆された。さらに、2 回の大腸検査後は 3 年後の検査でも許容される可能性が示唆された。A 群では 3 回目検査の間隔をもっと伸ばせることが示唆された。一方、D 群では必ず 3 回目の大腸検査を施行する必要性が示唆された。

#### E. 結論

この結果は、本研究の基幹である Japanese Polyp Study において、2 年続けて IL の発見に努め治療した後は、3 年後の検査とするグループに対して倫理上の保証をする研究であると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 学会発表

第 10 回日本消化器関連学会週間 パシフィコ横浜 2002/10/24~27 にて発表予定

## その 2

### ファイリングシステムに連動した レポート/データベースシステムの開発 - JPS 多施設共同研究のためのシステムの開発 -

分担研究者 熊本地域医療センター 内視鏡医長 尾田 恭

#### 研究要旨

JPS での多施設共同研究は 3 年にも及ぶため、欠かせないのは共通のデータベースである。内視鏡画像ファイリングシステムの普及で、内視鏡写真の効率的な管理が可能となったのを受け、依頼医、紹介医へのわかりやすいレポート作成がファイリングシステムの一部として注目されてきた。臨床研究を行ううえではデータベースを背景としたレポートの作成するシステムを開発することを目指した。本システムでは、レポートは文章形式にて一般医に受け入れやすく、データベースの既定単語選択を利用することにより入力カラムの類型化が可能であり、かつ MST に対応した集計も可能になること、多施設でのデータの共有を可能になることである。本研究での多施設研究のためのデータベースに十分耐えうるシステムであり、かつ日常診療時にデータベースを自動的に作成することができた。

#### A. 研究目的

JPS での多施設共同研究は 3 年にも及ぶため、欠かせないのは共通のデータベースである。内視鏡画像ファイリングシステムの普及で、内視鏡写真の効率的な管理が可能となったのを受け、依頼医、紹介医へのわかりやすいレポート作成がファイリングシステムの一部として注目されてきた。同時に臨床研究を行ううえではデータベースを背景としたレポートの作成でなければ、レポート作成とデータベース作成を 2 重に行う手間がかかる。そこで、電子レポート作成時に、データベースのための用語を使用し、同時にレポート、データベースを作成してしまう試みを考えた。作成にあたっては、オリンパス光学の全面的な協力を得た。

#### B. 研究方法

データベースの用語を拾い上げるにあたって、MST と日本従来表現との違いを十分理解する必要がある。日本での標準的内視鏡レポートは、存在診断、性状診断、質的診断に大きく大別される。今回単語の選択にあたり、日本消化器内視鏡学会ホームページ掲載 MST での表を可能な限り利用した。すなわち、存在診断においては MST 表の部位、用語を、質的診断において属性値を採用し、がん取り扱い規約のある日本独自の腫瘍肉眼分類を加えた。さらに性状診断には従来日本の表現法を可能なかぎり取り入れた。実際の入力は、1 患者に対して 1 入力画面が対応し、データベース入力部分、レポート表示部分に分かれ、どのような文章としてレポートが表示されるかを確認しな

がら進行できるようにした。

レポートは、存在診断、性状、質的診断、コメント、紹介医への連絡の大きく 4 つから構成され、文章の流れにそって順にデータベースの基本項目を選択するとその選択事項がレポート出力画面に文章形式で自動出力され、必要に応じて接続句、述語選択ウィンドウで選択し、変更する。データベースのデータシート出力は、1 病変 1 レコードとして出力され、統計解析の簡易化を実現している。

### C. 研究結果

このシステムを使い、実用性を検討した。使用期間 3 ヶ月を経て、用語、コメントなどの頻用定型文章を追加し、十分実用化に足るシステムに完成した。

### E. 結論

本研究での多施設研究のためのデータベースに十分耐えうるシステムであり、かつ日常診療時にデータベースを自動的に作成することができた。

### G. 研究発表

#### 学会発表

第 63 回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ「内視鏡データベースの開発」で発表



## 大腸腫瘍における内視鏡検査間隔の検討

分担研究者 工藤 進英 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター教授

### 研究要旨

大腸内視鏡の検査件数は増加の一途を辿り、医療経済を圧迫すると予想される。ポリープ切除を含む大腸内視鏡検査後の腫瘍発生状況を解析し、癌発生の危険因子を検討するとともに、サーベイランス・プログラム作成のための適切な検査間隔を提案することを目的として研究を行った。967例に対する遡及的検討では、初回検査で上皮性腫瘍を全く認めなかった症例での、その後の index lesion 発生率は極めて低いが、腺腫や粘膜内癌を認めた症例では3年後の IL 発生率は 4.6% であった。

### A. 研究目的

我が国においては大腸癌の発生数が増加傾向にある。また、大腸内視鏡検査の普及に伴って、発見されるポリープの数も増加している。現在ポリープ切除後の内視鏡検査は1年間隔でなされている場合が多いが、このままでは大腸内視鏡の検査件数が増加の一途を辿り、医療経済を圧迫すると予想される。内視鏡検査間隔の適正化に関する前向き臨床試験を実施する前に、分担研究として、ポリープ切除を含む大腸内視鏡検査後の腫瘍発生状況を解析し、癌発生の危険因子を検討するとともに、サーベイランス・プログラム作成のための適切な検査間隔を提案することを目的とした。

### B. 研究方法

対象は、本分担研究者が平成12年度まで所属していた秋田赤十字病院胃腸センターで1990年1月? 1993年3月に total colonoscopy (TCS) を受けた患者は6445人中であるが、2回以上の TCS、3年以上の経過観察が行われた者を対象とした。40歳未満、大腸手術の既往、

家族性大腸腺腫症、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、炎症性腸疾患、3 cm 以上の広基性大腸腫瘍、大腸 sm 以深癌を除外し、条件を満たしたのは、967例である。初回検査の結果から次の4群に分類して検討を行った。

- A) pure NAD 群 : 上皮性腫瘍を全く認めなかったもの
- B) NAD 群 : 5mm 以下の腺腫のみ認めたもの (切除の有無は問わない)
- C) adenoma 群 : 6mm 以上の腺腫をすべて切除したもの
- D) m 癌群 : 内視鏡切除により m 癌と診断されたもの

大きさ 10mm 以上の上皮性腫瘍、および、大きさにかかわらず高度異型腺腫あるいは癌を index lesion (IL) と定義した。また、陥凹型腫瘍は、小さな段階で粘膜下に浸潤すると考えられるため、がんの初期病変と捉え、大きさ、異型度を問わず、IL に加えることとした。それらの病変の発見率や初回検査からの間隔などに関して、検討を行った。

### C. 研究結果

各群の症例数は、A 群：480 例、B 群：308 例、C 群：146 例、D 群：33 例であった。男女比は、A 群：0.7 / 1、B 群：1.9 / 1、C 群：2.6 / 1、D 群：2.6 / 1、平均年齢は、A 群：54.0±9.0 歳、B 群：58.0±9.1 歳、C 群：58.5±8.9 歳、D 群：58.0±9.3 歳であった。各群における平均検査回数（平均検査間隔）は、A 群：3.8±2.2 回（17.6±10.8 か月）、B 群：5.2±2.3 回（9.4±6.2 か月）、C 群：6.2±2.7 回（12.9±3.1 か月）、D 群：6.8±2.5 回（10.1±4.7 か月）であり、A 群では、他群に比して長い間隔で低頻度の検査が行われていた。

各群における IL の総発見率は、A 群：5.8%、B 群：12.3%、C 群：34.9%、D 群：30.3% であり、進行癌も 4 例含まれていた。そのうち、sm 癌と進行がんの発生頻度をみると、A 群から 6 例、B 群から 1 例、C 群から 2 例、D 群から 1 例発生している。そのうち 1 年以内に発見された症例が 4 例あり、これらは見逃し病変の可能性が示唆された。Kaplan-Meyer 法による累積発見率グラフにて Log rank 検定を行うと、A 群：B+C+D 群間で有意差を認めた ( $p < 0.0001$ )。Index Lesion の累計発見率が 5% に達する時期は、A 群：B+C+D 群では、9 年：3 年であった。

次に、発見された IL の特徴の検討を行った。肉眼形態別では、隆起型 54.3%、表面隆起型 36.2%、(表面) 陥凹型 7.8% であり、表面型が約半数を占めた。大腸内における分布は、横行結腸と S 状結腸にやや多かったが、特に偏りを認めなかった。

### D. 考察

大腸内視鏡の適切な検査間隔に関して、

従来、客観的なデータに乏しかった。大腸癌手術後のサーベイランスに関しては、学会や研究会でシンポジウムなども何度か開催され、手術直後数カ月以内と、以後は 1 年ごとの検査を勧めている施設が多いものと思われるが、これは、多発大腸癌症例の検討などから、大腸癌手術後症例は、明らかな大腸癌高危険群であることが判明しているからである。逆に、1 回の検査で全く腫瘍性病変を認めなかった症例に対して、大腸癌のスクリーニングのための TCF は 3 年後くらいで良いのではないかという、漠然とした認識がある。では、上皮性腫瘍を認めたが内視鏡的に摘除した症例をどう扱うか。

米国の National Polyp Study では、いわゆる clean colon の状態になった症例では次回の TCF は 3 年後でよいというデータである。我が国においては陥凹型や表面隆起型が少なからず発見されるのに対して米国ではほとんど報告がない、など、両国間では大腸内視鏡検査の環境に差異が認められる。米国では、大腸癌はほとんどすべて腺腫性ポリープから発生する (polyp-cancer sequence) とされ、ポリープ切除によって大腸癌の発生が予防できると信じられている。一方我が国では、進行大腸癌の少なくとも一部は de novo 発生すると考えられている。従って、大腸ポリープ切除後の検査間隔に対して米国の基準をそのまま日本にあてはめる事は、慎重に検討されなければならない、我が国の状況から見て妥当な検査間隔を打ち出す必要がある。我が国においても double blinded prospective study を多施設共同で実施する必要があるが、そのプロトコール設定のためには、多施設の retrospective study のデータが有用と思われる。

我々の study も多施設共同研究の一

貫として実施したものである。初回 TCF で上皮性腫瘍を全く認めなかった症例での、その後の IL 発生率は極めて低く、3 年後で 1.7% に過ぎなかった。一方、腺腫や粘膜内癌を認めた症例では 3 年後の IL 発生率は 4.6% であった。従って、大腸癌の高危険度群を除いた症例では、3 年程度の検査間隔であれば容認されるものと予想される。上皮性腫瘍を全く認めなかった症例に限れば検査間隔をさらに延長できる可能性もあるが、一方で、1 回の検査では見逃しの危険もあるので、改めて検討する必要がある。

#### E. 結論

大腸内視鏡検査に関する遡及的検討では、初回検査で上皮性腫瘍を全く認めなかった症例での、その後の index lesion 発生率は極めて低いが、腺腫や粘膜内癌を認めた症例では 3 年後の IL 発生率は 4.6% であった。従って、検査間隔は 3 年程度であれば容認されるものと予想される。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E: Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 33:367-373, 2001
2. Kudo S, Tamegai Y, Yamano H, Imai Y, Kogure E, Kashida H: Endoscopic mucosal resection of the colon. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 11: 519-535, 2001

3. 櫻田博史, 工藤進英: 大腸がん 拡大観察, その展望. 藤盛孝博, 星原芳雄編, 長廻 紘 監修: 21 世紀の消化器がんの内科治療 pp157-160, 新興医学出版社, 東京, 2001
4. 工藤進英, 坂下正典, 櫻田博史: 大腸癌の内視鏡治療 IIc 型. *治療学* 36: 45-49, 2002

##### 2) 学会発表

1. Kashida H, Kudo S: National colorectal polyp registry: Japanese experience. 2001 Korea - Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy of the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy, Seoul, Aug 25, 2001
2. 小幡まこと, 工藤進英, 山野泰穂: 隆起性大腸腫瘍の経過観察例の検討. 第 61 回日本消化器内視鏡学会総会 神戸 2001.5.
3. 小幡まこと, 工藤進英, 山野泰穂: 隆起性大腸腫瘍の経過観察例の検討. 第 62 回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション「大腸ポリープ経過観察の効率化」京都 2001.10.
4. 小幡まこと, 工藤進英, 山野泰穂: 表面隆起性大腸腫瘍の経過観察例の検討. 第 7 回大腸 IIc 附置研究会 京都 2001.10.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし

## ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と 内視鏡検査間隔の適正化に関する 前向き臨床試験のための遡及的検討

分担研究者 佐野 寧 国立がんセンター

### 研究要旨

今年度は班研究を進めるための前段階として、全大腸内視鏡検査及びポリープ摘除を受けた患者の retrospective study を行い、倫理的に問題のない内視鏡検査間隔を設定するための検討を行った。

### A. 研究目的

米国では 1970 年代に医療体制の再建がはかられ、患者側が治療を選択できる医療環境の確立が重要視された。このようななか informed consent の重要性が論じられるようになり、消化器病学の分野でも evidence に基づいた大腸内視鏡プログラムの確立が急務とされ、1977 年 2 月 joint research committee (JRC) により大腸内視鏡プログラムの確立にむけた prospective study protocol (原案) が作成され、翌 1978 年、同 protocol は National Cancer Institute (NCI) に提出後承認。その後 1980 年、他施設共同の National Polyp Study (NPS) が American Gastroenterological Association, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, American College of Gastroenterology のサポートのもとに発足した。1993 年同 NPS Group は大腸ポリープを切除する事が大腸癌抑制効果につながる事、また malignant polyp の発生を考慮した米国における至適大腸内視鏡サーベイランス間隔を prospective study の解析結果から報告した (文献 1-3)。一方、日本においてこのような研

究・動向はなく統一化された大腸内視鏡プログラムは確立されていない。また、人種差や陥凹型癌 (de novo 型癌) の存在を考慮した場合、NPS と同様の結果が導かれるとは限らず、この分野での日本独自の研究は急務であると考えられる。今後、我が国においても evidence に基づく医療、医療費を考慮した最適な診療体制の充実が必要になってくるものと考えられ、本研究を遂行することは、日本の至適大腸内視鏡サーベイランスの指針の提唱、大腸癌発生の予防、医療費の削減につながるものと考えられる。

本研究班の目的は、NPS と同様に prospective study (Japanese Polyp Study: JPS) を行い、日本独自の検査体制の要否を明らかにすることを評価することである。そこで、JPS を行うに先立ち、遡及的検討より JPS における sample size を算出すること、ならびに NPS と同様の study design とした場合の検査間隔を 3 年後とする倫理的安全性を確認することを今回の研究目標とした。

### B. 研究方法

対象は、国立がんセンター東病院で