

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14年度
総括・分担 研究報告書

主任研究者 藤井 隆広

平成15(2003)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	3
藤井 隆広	

< 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	6
飯石 浩康	

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	9
五十嵐正広	

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 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 -	11 12
尾田 恭	

大腸腫瘍における内視鏡検査間隔の検討	14
工藤 進英	

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	16
佐野 寧	

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	19
下田忠和	

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

多施設共同(11施設)による”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”のプロトコールを作成終了した。さらに、平成15年3月時点では全11施設中5施設が倫理審査委員会の承認を得て、平成15年2月より登録が開始されている。

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 副院長
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

A. 研究目的

大腸がんの高危険群としてはポリープ患者の存在が良く知られているが、これらに対して内視鏡的な予防介入を行おうとする場合、1) 微小ポリープに対する切除の必要性、2) Total colonoscopy (TCS) による精検処理能の限界、3) 平均的リスク群と高リスク群における適正な検査間隔の設定、4) ポリープ切除術によるがん罹患率抑制効果の有無など様々な要件が未解決のままであり、これらに対して医療経済の側面を含めた科学的な回答を得ることが急務となっている。3) 4) について米国では1993年にまとめられたNational polyp study (NPS) における

Randomized controlled trial (RCT) の成績から、平均的リスク群では3cm以下の全ての腺腫を切除すること(クリーン コロン)でその検査間隔は3年で良いこと、さらに、一般人口や腺腫を切除しなかった過去のデータベースとの比較において、76~90%の大腸癌累積罹患率の減少が期待できると結論している。しかし、本邦では彼我における内視鏡検査の質の違いから、表面陥凹型がんの存在を無視したNPSの結果に基づくこのガイドラインを疑問視する研究者も少なくない。

本研究は、わが国の平均的リスク群に対してNPSと同質の前向き介入試験を行うことで、クリーン コロン における適正な検査間隔を求めるとともに、欧米とは異なる日本独自の検査体制の要否(表面陥凹型大腸がん診断の意義)、内視鏡的ポリープ切除術が大腸がん罹患率減少に及ぼす効果の有無とその程度を明らかにしようとするものである。本年度の目的は本研究プロトコール作成と試験開始を最終目的とした。

B. 研究方法

研究初年度にあたって、わが国における大腸内視鏡検査の特長を活かしながらNPSと同質のRCTを行う場合の問題点についてプロトコール委員会を通してプロトコール作成のた

めの論議を行った。

＜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

1) National polyp study (NPS)に準じてクリーンコロンの検査間隔を3年後とする1回検査群と、1年と3年後の2回検査群の2群比較をRCTとして行う場合、1回検査群に登録される検査間隔を3年後とすることに倫理的問題が発生する可能性と、2) 必要症例数算定に際して最も妥当な方法論の選択である。これら二点の回答を得るため各施設において1990年から1995年の間に初回全大腸内視鏡検査が行われた満40歳以上の患者で、1回以上の追跡検査が施行され、3年以上の経過が確認された5309症例について遡及的検討を行った。これらは初回検査時の内視鏡所見および治療的処置に従って、A) 純粋NAD (no abnormality detected) 群 上皮性腫瘍を認めないもの(2006例)、B) NAD群 5mm以下の腺腫のみを認めるもの(1655例)、C) 小腺腫群 5mm以下の腺腫を除いてすべて内視鏡的に切除したもの(1123例)、D) 内視鏡的切除により粘膜内癌と診断されたもの(525例)の4群に分けられた。「10mm以上の上皮性腫瘍、あるいはがん腫」を Index

lesion (以下 IL) として、各群における IL 推定発生率を Kaplan-Meier 法によって求めると、A+B 群 5.0% < C+D 群 13.0% と有意差を認めた。さらに、IL のうち sm 以深癌 (浸潤がん) が 1 年以内に発見される症例数をみると、A・B 群が 1 例のみであるのに対し、C・D 群では 6 例を数えた。これら 7 例については初回検査時の見逃しの可能性が否定できず (NPS において得られた有意差が母集団におけるがんのリスクの差を単に見逃しというフィルターによって検証したに過ぎないかも知れないという疑念を含めて) が否定できず、1 回検査群の検査間隔を初診後 3 年に設定することには倫理的問題 (患者の不利益) が発生することが懸念された。したがって、本試験においては、初回検査の 1 年後に再検査を行い、少なくとも 2 回以上の検査で全ての腺腫性ポリープを内視鏡的に切除した状態 (クリーンコロンの状態) とした後に RCT を行うことで、倫理的、科学的根拠が得られると結論し、これに基づく試験計画を立てた。また、RCT における必要症例数の算定に際しては、様々な方法論について検討を加えたが、最終的に 1 回検査群での IL 発生割合が 3.0%、2 回検査群の IL 発生割合が 3.0%、許容域を 2.0% としたときに、2 回検査群が 1 回検査群を有意に上回らないという非劣性試験デザインを採用することとし、この場合の α エラーを 2.5%、 β エラーを 20%、試験群と対照群の比を 1:1 とすると、1 群 1,142 人、2 群合計 2,284 人必要となることから、脱落例を想定して予定登録数を 2,500~3,000 人とした。

D. 考察

集団検診の結果から 40 歳以上の場合 3 人に 1 人の頻度でポリープが発見されており、数多くの大腸ポリープ切除が行われているが、発見されたポリープが全て大腸がんに至るとは考え難く、ポリープ切除のがん罹患抑制効果についても科学的な根拠に基づいた

説明が求められている。本研究は、大腸ポリ
ープの前がん病変としての意義を明らかに
するとともに、がん予防のための合理的な内
視鏡検査間隔指針をランダム化比較試験に
よって導き出すものである。本研究成果によ
り、現状の様な無原則的な検査が避けられ
るとともに、不必要な検査を減少すること
で医療経済学的にも大きなメリットが得ら
れるものと期待される。

-平均的～高危険群患者- 消化器内視鏡
14 439～445, 2002
佐野 寧、藤井隆広、吉田茂昭、他 無症
状患者 (Average-risk, High-risk) に
おける大腸癌罹患予防のための検査計
画 -海外の報告から- 消化器内視鏡 14
413～422, 2002

E. 結論

1. プロトコール作成完了

多施設共同(11施設)による”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”のプロトコールを作成終了し、11施設中
5施設が本臨床試験プロトコールについて倫
理審査委員会の承認を受けた。

2. 臨床試験の開始

倫理審査が承認されたことより平成15年
2月より本試験の患者登録が開始された。現
在、プロトコール作成完了し、本臨床試験に
ついては5施設が倫理審査委員会での承認を
完了し、平成15年2月より登録開始に至っ
ている(平成15年3月の時点で8名登録完
了)。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

藤井隆広、吉田茂昭、垣添忠生 Japan polyp
study-多施設共同による遡及的検討から一
21世紀の消化器がんの内科治療-現状の問題
点の総括と展望 -新興医学出版 129-135、
2001

藤井隆広、佐野 寧、尾田 恭、他. 大腸内
視鏡における適正な検査間隔

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、遺伝性非ポリポージス大腸癌、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適切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5mm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 gastroscopes 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

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

本研究は、大腸ポリープ切除が癌の予防に効果があるのかを明らかにするとともに大腸がんの予防のための合理的な内視鏡検査間隔指針を RCT によって導くことを目的とするものである。RCT 実行にあたっての種々の問題や基準などの共通認識として参加施設との検討をもとに統一された前向き試験のプロトコール作成によって実地することが確認され、当施設では倫理委員会の承認のもとに平成 15 年 4 月より実地の予定となった。

A. 研究目的

大腸癌の予防のための合理的な内視鏡検査間隔の指針を Randomized controlled trial (RCT) によって明かとする。

B. 研究方法

以前に施行した遡及的検討 705 例をもとに RCT を施行するにあたっての問題点を挙げ、その解決法を検討した。

C. 結果

1 見落としのチェック

今回の検討対象には入らなかったが当院では約 5mm の病変から 2 年間で進行癌へと進展した病変 2 例と 6 カ月前に発見できなかった約 11mm の mp 癌の 1 例を経験している。このような症例の存在は、内視鏡による見逃しの問題と発育速度の速い癌の存在を示唆するものである。RCT を行う上で十分考慮すべき事項と考えられた。その点をふまえ RCT を行う症例では clean colon とした後 1 年後に内視鏡検査を行うことが妥当と考えられた。

2 合理的な検査間隔

われわれの施設での浸潤癌発見までの経過をみると初回検査からの平均発見期間は sm 癌 27.8±25.2 カ月、進行癌 62.0±27.2 カ月、検査間隔は、sm 癌 13.0±4.8 カ月、進行癌 37.3±4.1 カ月であった。したがって癌が発生した場合でも 3 年以内に検査を行えば治療可能な状態で発見されるものと考えられた。

3 Clean colon の定義

Clean colon とは、大腸内に腫瘍性病変が存在しない状態と定義される。しかし、臨床的には内視鏡検査で発見されない状態と定義することが現実的である。RCT においては clean colon の状態から IL がどの程度発見されるかが適正なプログラム作成に重要な要因となるので、各施設とも clean colon とする検査を徹底する必要がある。したがって、clean colon と確定できない場合には 6 カ月以内の再検査を義務づけることは重要な取り決め事項と考えられる。

4 その他

RCT 施行に当たってはインフォームドコンセント、検査の精度、病理診断の統一性、

目標症例などがあったが、それらの問題は
合同検討会において十分検討され統一され
た。

D. 考察

RCT施行にあたっては、多施設による臨床試験となるために、実地にあたっては統一された見解と方法論が必要となる。そのために数度にわたって班会議を開催し検討がなされた。また、RCTの施行にあたっては各施設の倫理委員会にて承認を必要とされたが、北里大学東病院では、平成14年12月19日に審査を受け承認された。したがって平成15年4月より本研究の前向き臨床試験を実地する予定である。

E. 結論

倫理委員会の承認のもとに平成15年4月より本研究課題を実地する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1 論文発表

*佐田美和、他 早期大腸癌の内視鏡摘除後の follow-up に関する検討 日本大腸検査学会誌 2001、18、55-58

*五十嵐正広、他 大腸浸潤癌の見落とし予防を含めた効率的な内視鏡検査計画 消化器内視鏡 2002、14、459-465

2 学会発表

なし

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、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

Japan Polyp Study (JPS) は日本における大腸内視鏡検査の適切な間隔を推奨するためにデザインされた唯一の前向き無作為臨床試験である。今年度は、その実行性、研究結果の予測などが班会議を通して広く検討された（その詳細は藤井班長の報告書に準じる）。この臨床試験の結果が適切な検査間隔のみでなく、医療経済的効果の検討に対しても二次的利用がてきるものと考えている。

当院でも、その実行性について検討をおこなった。当院の大腸内視鏡件数は、年間約6700件であり、外来受診した当日に大腸内視鏡をする患者さんが7割を超える。この実情にあわせ、JPSのインフォームドコンセントを行う対象者を後日検査をする患者さんに適応させることとした。

クリーンコロンのついて、どのような観察がいいか、体位変換について検討し、院内でJPSの検討にたる検査をする担当医師3名を決定した。その他、実行可能なために、登録などのシュミレーションを行い、日常業務を損なうことなく、臨床試験を遂行すべく検討し、平成15年3月14日の治験審査および倫理委員会に申請した。

倫理委員会では、患者の選定における偏り、日常業務の妨げなどについても意見が出たが、層別による偏りの調整、比較的時間がある午後外来の患者さんに臨床試験の説明をすること、1日のクリーンコロンの例は、数例であろうと説明をした。平成15年3月28日、承認を得、4月の登録を目指している。

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 副院長 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ター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 を遂行するにあたって、登録患者のデータは、長期にわたり管理されなければならない。当院でもデジタル化して画像、内視鏡所見をデータベース化するために、オリンパス社と提携し、画像と連動したデータベース/レポートシステムソフトを開発を試みた。

B. 研究方法

内視鏡レポートとして文章形式、単語形式が選択できること、可能な限りクリックによる選択形式を採用すること、選択用語が日本消化器内視鏡学会の用語に準拠しかつ臨床研究に役立つ用語を採用すること、頻回に使用する用語を選択フィールドの上位に位置させること、データベース用語を選択することで同時にレポートが作成されること、その動作がマルチウィンドウで確認しながらできること、JPS 登録患者のレ

ポートが瞬時に参照できること、同時にデータベースとして出力できることを要件に開発した。

C. 研究結果

レポートの作成は、手書きとほとんど変わらないスピードで作成でき、方法に述べた要件を満たしたソフトが開発された。後日、病理データを入力する項目もあり、二次的にレポートを参照して、データベースの入力を不要になった。また、汎用性を持たせるために採用した各施設で用語の追加、並べ替えを容易にした。

当院では、平成14年2月より試験運用している。そのメリットは、内視鏡所見入力時にデータベースができ、JPS 登録患者の検索はもとより、解析したフィールド別の入力がはじめになされているため、各病変のデータの再入力なしに直接データ解析ができる(論文後述)。

D. 考察

一元的にレポート、検索、解析しやすいデータベースを作成することで、大量のデータを管理することが容易になると考える。

E. 研究発表（JPSに関するもの）

1 論文発表

尾田 恭、他 電子カルテと MST 大腸癌
消化器内視鏡 14, 1656-1660, 2002

2 研究発表

尾田 恭、他 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-MSTを可能なかぎり採用した取り組み-

第63回日本消化器内視鏡学会総会

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

目的、大腸腫瘍性病変を内視鏡的に全て切除した状態(クリーンコロンの)から、至適フォローアップ検査間隔を検討していく。(primary endpoint, クリーンコロンの後 Index Lesion(IL, 10mm以上の腺腫、高度異型腺腫、がん腫)の発生割合、Secondary endpoint, クリーンコロンの後の全大腸腫瘍、陥凹型腫瘍の発生割合、偶発症の発生割合。)

B. 研究方法

対象、年齢40-69歳、試験完了まで受診可能と判断される症例。(除外基準; 1 腸管切除・sm以深がんの既往、2 炎症性腸疾患、家族性大腸腺腫症の発端者および家系構成員、遺伝性非ポリポージス発端者および家族構成員、活動性感染性腸炎) 試験計画; 1 Informed Consent(IC)取得後、1次 Total colonoscopy (以下 TCS) 施行しクリーンコロンの化。2 1年後に2次 TCS で再度クリーンコロンの化。3. 1と2によってクリーンコロンの化された症例に対しては RCT (2回検査群と1回検査群の比較試験) を行うが、1次・2次 TCS とともに polyp(-) 症例は、A群として RCT を行わず3年後の TCS 実施とする。試験中止

基準, sm以深がん発見、または腸管切除を要する症例、全大腸内視鏡検査未完遂、3cm以上の広基性腫瘍(有径性は除く)、クリーンコロンの不可能、FAP、HNPCC、IBD、活動性感感染性腸炎の診断では試験を中止する。中止以降の TCS は規定しないが、追跡調査は継続する。研究期間と予定症例数; 登録期間は3年を予定し、登録後の追跡期間は4年間とする。ただし、腫瘍性ポリープ切除の大腸がん罹患率抑制効果の研究解析も予定しており、大腸がん罹患率抑制効果のための追跡は10年間を予定している。RCT 予定症例数は3000例とする。

プライバシーの保護; 患者のカルテおよび病院記録などプライバシーに関わる情報は秘密が守られる。また、本試験の結果は、学術誌等に発表されるが、個人が特定されることはない。本試験内容について、さらに説明が必要なとき施設代表者に連絡をとることができる。本臨床試験についての目的、内容、参加の手順、期待される効果、予想される利益と不利益、参加しない場合でも不利益を受けないこと、同意後でも随時これを撤回できること、試験の中止、プライバシーの保護、費用の負担について、十分に口頭で説明し、

理解が得られた場合に同意書をもって同意を得る。

C. 研究結果

本研究は、日本における一般的なリスク群に対して National Polyp Study(NPS)と同質の前向き介入試験を行うことで、クリーンコロンの適正な検査間隔を求めるとともに、欧米とは異なる日本独自の検査体制の要否(表面陥凹型大腸がん診断の意義)、内視鏡的ポリープ切除術が大腸がん罹患率減少に及ぼす効果の有無とその程度を明らかにしようとするものである。研究初年度は、まず臨床試験プロトコルの作成に向けて参加各施設の遡及的検討結果に基づいた討議を重ねた。その結果、わが国において NPS と同様の試験計画(クリーンコロンの後に3年後の1回検査群と1年後・3年後の2回検査群でのRCT)を行うにあたっては、クリーンコロンの後に1年後に再検査を行った後に NPS と同様の RCT を組むべきであること、各群の sample size も各群 1500 例(計 3000 例)が予定されるものと結論された。これらの結論から B に述べた臨床試験プロトコルを作成・完成し、現在倫理審査委員会に申請中である。これの承認後に、本検討を開始する予定である。

D 考察

大腸がんの早期発見・早期治療においては、大腸内視鏡検査が最も有効な手段である。内視鏡機器および診断・治療技術の向上は近年めざましいものがある。しかし、大腸がんの年齢調整死亡率が年々増加しつつあり、一次予防としての研究もすすめられているが、有効性が明らかな実効のあるものは、議論のあるところである。そこで二次予防としての早期発見と治療が重要となってくる。さらに QOL が重視される現状においては、内視鏡治療可能な段階での発見が期待されている。わ

が国の検診システムの現状は便潜血反応によって集団から抽出された要精密検査群に対して、全大腸内視鏡検査が推奨されているものである。それに伴い内視鏡検査件数は増大の一途を辿っている。しかし、熟練した大腸内視鏡医は不足しており、検査処理能力についても限界があり、さらには医療費の増大などが社会問題ともなっている。一方、大腸がんに対する超高危険群である家族性大腸腺腫症、遺伝性非ポリポージス性大腸がんなどの例を除けば概して経過観察中に浸潤性の大腸がんが発見されることは決して多くない。これから過剰にならない、合理的な検査間隔を明らかにすることが必要となってくる。本研究では日本で明らかにされた早期大腸癌の発育進展に対する知見をふまえて、大腸がんの真の二次予防をすすめて行く上での指針をたてるべく evidence をもって明示することを目的に計画されたものである。これまで、研究方法について、基礎データを基に、予備検討をすすめてきた。次年度より本検討に入るが、独創的なものであり、国民の保険衛生に大きな貢献ができるものである。

E. 結論

本研究は、大腸がん二次予防のための合理的な内視鏡検査間隔指針をランダム化比較試験によって導き出すことを目的とするとともに、大腸癌の発育進展を明らかにすることができるものである。本研究の解析により、経験則に基づくものではなく、evidence により導きだされる検査計画をたてることのできる。これにより、不必要な検査は減少すると考えられ、医療経済学的にも大きな利点があるものと考えられる。

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

多施設共同（11施設）による”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”のプロトコールを作成終了した。さらに、国立がんセンター内の倫理審査委員会に申請の上、承認された。平成15年2月より登録開始に至っている。

A. 研究目的

大腸がんの高危険群としてはポリープ患者の存在が良く知られているが、これらに対して内視鏡的な予防介入を行おうとする場合、1) 微小ポリープに対する切除の必要性、2) Total colonoscopy (TCS) による精検処理能の限界、3) 平均的リスク群と高リスク群における適正な検査間隔の設定、4) ポリープ切除術によるがん罹患率抑制効果の有無など様々な要件が未解決のままであり、これらに対して医療経済の側面を含めた科学的な回答を得ることが急務となっている。3) 4) について米国では1993年にまとめられたNational polyp study (NPS) におけるRandomized controlled trial (RCT) の成績から、平均的リスク群では3cm以下の全ての腺腫を切除すること（クリーン コロン）でその検査間隔は3年で良いこと、さらに、一般人口や腺腫を切除しなかった過去のデータベースとの比較において、76～90%の大腸癌累積罹患率の減少が期待できると結論している。しかし、本邦では彼我における内視鏡検査の質の違いから、表面陥凹型がんの存在を無視したNPSの結果に基づくこのガイドラインを疑問視する研究者も少なくない。

本研究は、わが国の平均的リスク群に対し

てNPSと同質の前向き介入試験を行うことで、クリーン コロン における適正な検査間隔を求めるとともに、欧米とは異なる日本独自の検査体制の要否（表面陥凹型大腸がん診断の意義）、内視鏡的ポリープ切除術が大腸がん罹患率減少に及ぼす効果の有無とその程度を明らかにしようとするものである。本年度の目的は本研究プロトコール作成と試験開始を最終目的とした。

B. 研究方法

研究初年度にあたって、わが国における大腸内視鏡検査の特長を活かしながらNPSと同質のRCTを行う場合の問題点の所在についてプロトコール委員会を通してプロトコール作成のための論議を行った。

C. 研究結果（班長報告に順ずる）

1) National polyp study (NPS) に準じてクリーン コロン後の検査間隔を3年後とする1回検査群と、1年と3年後の2回検査群の2群比較をRCTとして行う場合、1回検査群に登録される検査間隔を3年後とすることに倫理的問題が発生する可能性と、2) 必要症例

数算定に際して最も妥当な方法論の選択である。これら二点の回答を得るため各施設において1990年から1995年の間に初回全大腸内視鏡検査が行われた満40歳以上の患者で、1回以上の追跡検査が施行され、3年以上の経過が確認された5309症例について遡及的検討を行った。これらは初回検査時の内視鏡所見および治療的処置に従って、A) 純粋NAD (no abnormality detected) 群 上皮性腫瘍を認めないもの(2006例)、B) NAD群 .5mm以下の腺腫のみを認めるもの(1655例)、C) 小腺腫群 .5mm以下の腺腫を除いてすべて内視鏡的に切除したもの(1123例)、D) 内視鏡的切除により粘膜内癌と診断されたもの(525例)の4群に分けられた。「10mm以上の上皮性腫瘍、あるいはがん腫」を Index lesion (以下 IL) として、各群における IL 推定発生率を Kaplan-Meier 法によって求めると、A+B群 5.0% < C+D群 13.0%と有意差を認めた。さらに、ILのうちsm以深癌(浸潤がん)が1年以内に発見される症例数をみると、A・B群が1例のみであるのに対し、C・D群では6例を数えた。これら7例については初回検査時の見逃しの可能性が否定できず (NPSにおいて得られた有意差が母集団におけるがんのリスクの差を単に見逃しというフィルターによって検証したに過ぎないかも知れないという疑念を含めて) が否定できず、1回検査群の検査間隔を初診後3年に設定することには倫理的問題(患者の不利益)が発生することが懸念された。したがって、本試験においては、初回検査の1年後に再検査を行い、少なくとも2回以上の検査で全ての腺腫性ポリープを内視鏡的に切除した状態(クリーンコロン)とした後にRCTを行うことで、倫理的、科学的根拠が得られると結論し、これに基づく試験計画を立てた。また、RCTにおける必要症例数の算定に際しては、様々な方法論について検討を加えたが、最終的に1回検査群でのIL発生割合が3.0%、2

回検査群のIL発生割合が3.0%、許容域を2.0%としたときに、2回検査群が1回検査群を有意に上回らないという非劣性試験デザインを採用することとし、この場合の α エラーを2.5%、 β エラーを20%、試験群と対照群の比を1:1とすると、1群1,142人、2群合計2,284人必要となることから、脱落例を想定して予定登録数を2,500~3,000人とした。

D. 考察

集団検診の結果から40歳以上の場合3人に1人の頻度でポリープが発見されており、数多くの大腸ポリープ切除が行われているが、発見されたポリープが全て大腸がんに至るとは考え難く、ポリープ切除のがん罹患抑制効果についても科学的な根拠に基づいた説明が求められている。本研究は、大腸ポリープの前がん病変としての意義を明らかにするとともに、がん予防のための合理的な内視鏡検査間隔指針をランダム化比較試験によって導き出し、選定された適正な対照群と比較することで大腸ポリープ切除の大腸がん罹患抑制効果の有無とその程度を明らかにすることが可能と考えられる。本研究成果により、現状の様な無原則的な検査が避けられるとともに、不必要な検査を減少することで医療経済学的にも大きなメリットが得られるものと期待される。

E. 結論

1 プロトコール作成完了

多施設共同(11施設)による”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”のプロトコールを作成終了し、国立がんセンター内の倫理審査委員会に申請の上、承認された。

2 臨床試験の開始

倫理審査が承認されたことより平成15年2月より本試験の患者登録が開始された。現在、プロトコール作成完了し、本臨床試験については各施設の倫理審査委員会での承認も完了し、平成15年2月より登録開始に至っている(平成15年3月の時点で6名登録)。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

藤井隆広, 佐野 寧, 尾田 恭, 他 大腸内視鏡における適正な検査間隔
-平均的～高危険郡患者- 消化器内視鏡
14 : 439～445 , 2002

佐野 寧, 藤井隆広, 吉田茂昭, 他 無症状患者 (Average-risk, High-risk) における大腸癌罹患予防のための検査計画 -海外の報告から- 消化器内視鏡 14 413～422; 2002

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 国立がんセンター中央病院 臨床検査部

A. 研究目的

大腸ポリープ切除の大腸癌予防に関する多施設研究で最も重要なことは、切除された腫瘍の組織診断基準が施設間で一致していることである。しかし現状ではその基準が一致しているとは言えず、本班では中央診断が必要となる。そこで本年度はその診断基準を多数の切除大腸癌ならびに腺腫を組織学的に解析し、その診断基準を作成することを目標とした。

先ず、本班では primary endpoint として clean colon 後の Index lesion に含まれる癌腫の診断が重要となる。

従来、欧米では高度異型腺腫(あるいは高度異形成-high grade dysplasia)は非浸潤性腫瘍であるため癌として扱われてこなかった。しかし近年の研究成果により、日本での粘膜内癌と欧米での高度異型腺腫は同じ状態の腫瘍であると認識されるようになった (WHO、2000 年)。大腸癌のほとんどは腺管形成性腫瘍で、粘膜内浸潤の判定は極めて困難である。しかし腺腫と組織像が極めて類似しているながら、粘膜下層に浸潤した癌があるため、なおのことその組織診断基準が重要になる。

B. 研究方法

本研究班では日本の概念に基づき腺腫を低異型度腺腫と高度異型腺腫、癌に分類した。この中で高度異型腺腫は癌とは確定診断ができない良悪境界領域病変と規定した。また癌は最近の研究により低ならびに高異型度癌に分けられることが可能となってきた

ため、本班でもそのように分類する事とした。癌であることが確定できる sm 浸潤癌 100 例と明らかな腺腫 100 例についてその組織所見を検討した。

C. 結果

1. 低異型度腺腫 腺腫は基本的に長紡錘形核を有した円柱上皮細胞からなる腺管形成を示す。核は腺管基底側に配列し、かつ軸性の消失はない。また核加マチンは濃染するが、均一に分布している。
2. 高異型度腺腫 円柱状細胞から構成され、核型は卵円形から円形化を示し、その密度が高くかつ重積を示すが、基本的には基底側に配列している。しかし低異型度腺腫と異なり、腺管内腔側に位置するものも認めるようになる。
3. 低異型度癌 sm 浸潤した異型の低い癌をもとに、その粘膜内腫瘍からその診断基準を作成した。核は円形化を来し、核・胞体比は 40%以上となる。またクロマチンは薄くなりかつ不規則な顆粒状となって、不均一に分布する。さらに大型の核小体が目立ち、時に複数個認める。さらに細胞中心に位置する核も多数認める。しかし核の異形性は軽度で、大小不同は認めない。
4. 高異型度癌 立方状細胞からなり、核の大小不同をはじめとした異形性が高度に認められる。核・胞体比は 60%以上である。また軸性の消失は高度である。また構造異形も著明となる。
5. sm 浸潤癌と異型度の関係、早期大腸癌を

粘膜内増殖形態から、polypoid growth(PG) type と non-polypoid(NPG) type に分類し、癌の異型度との関係を検討した。PG type は粘膜内隆起性増殖を示す癌で、その異型度は腫瘍径が15mm以下では低異型度癌が50%以上を占めるのに対し、15mm以上では高異型度癌の頻度が高くなっていた。これに対し表面型大腸腫瘍にはほぼ一致するNPG type では腫瘍径が10mm以下でもその80%が高異型度癌である。

D. 考察

以上から腺腫と低異型度癌の鑑別は可能である。それにより生検で正確な腫瘍の異型度診断がなされ、本研究での Index lesion を確定できる。また癌を低ならびに高異型度に分類することは、その後の癌の発育進展を予測する指標となり得る。すなわち隆起主体の癌と平坦陥凹の癌では初期から癌の異型度が異なっており、進行癌へ発育進展する可能性の高い病変と考えられる。しかしNPG type のsm浸潤癌でも20%に低異型度癌がみられたことは、その生検あるいは粘膜切除標本で正確に低異型度癌と診断することは、本班にとっては極めて重要なことである。

本班では以上のことから班員の症例につき全例を統一された診断基準で中央診断し、病理学的 Index lesion を決定する。中央診断は3名の消化管を専門とする病理によって行い、診断が一致しないときは免疫染色により細胞増殖活性の程度ならびにp53蛋白の発現を検索して総合的に判定する。なお中央診断に参加する病理医は国立がんセンター中央病院 臨床検査部、下田忠和医師、新潟大学病理学教室、味岡洋一医師、獨協大学病理学教室、藤盛孝博医師である。

研究成果の刊行一覧

- 1 下田忠和 Polypoid growth(PG)と non polypoid growth (NPG) type 大腸癌の病理。武藤徹一郎編集、大腸smがん今日の診断と治療。㊦出版、2002, pp49-59
- 2 下田忠和 胃癌の発生と生物学的態度 外科 3 292-300, 2002