

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進研究事業

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 佐野 寧

平成16(2004)年 3月

目次

I. 総括研究報告書

主任研究者 佐野 寧 国立がんセンター東病院

「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」

4

II. 分担研究報告書

分担研究者 飯石浩康 大阪府立成人病センター消化器内科

「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

分担研究者 五十嵐正広 北里大学東病院消化器内科

「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」

8

分担研究者 尾田 恭 服部胃腸科

「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」

10

分担研究者 工藤進英 昭和大学横浜市北部病院

「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」

12

分担研究者 下田忠和 国立がんセンター中央病院

「病理診断基準の検討結果ならびにその問題」

14

分担研究者 松田 尚久 国立がんセンター中央病院

「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」

18

III. 総合研究報告書

主任研究者 佐野 寧 国立がんセンター東病院

「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」

20

「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 佐野 寧 国立がんセンター東病院

研究要旨

多施設共同による「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」を平成15年2月より登録開始した。当センターでは平成16年3月現在で年間187人の患者登録を行った。次年度も、リサーチナースによる本臨床試験に対するインフォームドコンセントの継続と、ホームページによる呼びかけにより登録の効率化を図る予定である。

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。本年度の目的は患者登録の効率化を最終目的とした。

B. 研究方法

本臨床試験の開始に伴い、患者登録の効率化を図るための院内の組織構築を図った。

C. 研究結果

患者登録の効率化を図るために、院内での本臨床試験に関する説明会を4月、10月に医師を対象に行った。データセンターより毎月の各施設の患者登録数を全施設に配信するシステムを構築した。専用のHomepage (<http://jps21.jp/index.html>) を設置し、参加者自身（希望者も含む）から試験内容の確認、質問、

疑問等が可能となるよう配慮した。本臨床試験に対するインフォームドコンセントを専属に行うリサーチナースを配備した。

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。本臨床試験では2006年1月までに3000人の登録完了を予定しているが、当センターでは平成16年3月現在で年間187人の患者登録を完了した。

E. 結論

- ・ 患者登録の継続

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。当センターでは平成16年3月現在で年間187人の患者登録を行った。

- ・ リサーチナースの配備

登録の効率化を図るために、本臨床試験に対するインフォームドコンセントを専属に行うリサーチナースを配備した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. 大腸癌の内視鏡的サーベイランス -Japan Polyp Study- , 佐野 寧、藤井隆広、吉田茂昭. 消化器癌のサーベイランス、木村 健、藤盛孝博、加藤 洋 (編), 新興医学出版社, 141-154, 2003
2. Joint OMED and IDCA meeting on screening for colorectal cancer. Rozen P, Sano Y. World Gastroenterology News, Vol. 8, 12-13, 2003.
3. A novel endoscopic device to retrieve resected polyps from the colon and rectum. Sano Y, Kaihara T, Ito H, Fuji KI, Machida H, Yoshino Y, Fujii T, Yoshida S. Gastrointestinal Endoscopy 2004, (in press).
4. Endoscopic Mucosal Resection and Submucosal Dissection Method for Large Colorectal Tumors. Sano Y, Machida H, Fuji KI et al. Dig Endoscopy 2004, (in press)

「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消化器内科 部長

A. 研究目的

大腸がんの前がん病変と考えられている大腸ポリープ（腺腫）をすべて摘除した後の適正な内視鏡検査間隔についてのエビデンスを得ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

40-69歳の大腸内視鏡検査を予定している患者で、以下の除外基準に該当しないものを対象とする。

1. 大腸切除の既往（ただし虫垂切除は除く）がある。
2. 大腸上皮性腫瘍に対する内視鏡切除の既往がある。ただし、既往病変について詳細な情報が確認されている場合は除外しない。
3. 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の既往、活動性感染性腸炎の現症がある。
4. 家族性大腸腺腫（FAP）、または遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）の発端者または家系構成員。
5. 5年生存を見込めない重篤な合併症（活動性の他臓器がんなど）を有する。
6. クリーンコロニ化に困難さを伴う併存疾患（慢性の血液疾患など）がある。

対象者には本研究の目的、方法などに関して文書にて十分な説明を行った上で、本人の自由意志による同意を文書で得る。

同意を得られた対象者に全大腸内視鏡検査を行い、すべての腫瘍性病変を摘除（クリーンコロニ化）する。1年後に再度全大腸内視鏡検査を行い、腫瘍性病変があれば再度クリーン

コロニ化する。クリーンコロニ化できた患者を2回検査群（1年後と3年後に全大腸内視鏡検査を行い、それぞれでクリーンコロニ化する）と1回検査群（3年後のみに全大腸内視鏡検査を行いクリーンコロニ化する）とに無作為に割り付ける。無作為割付後3年間に発生した腫瘍性病変に関して両群間で比較検討することによって、適正な検査間隔の設定が可能になる。

プライバシーの保護：登録は登録番号、イニシャル、生年月日、カルテ番号によって行い、患者の同定や照会もこれらを用いて行うので、第三者が患者を識別することはできない。患者の個人情報はデータセンターにおいて鍵のかかるキャビネットに厳重に保管される。

予想される不利益：ポリープをすべて摘除するため、通常の検査に比べ検査時間が長くなったり、出血や穿孔などの合併症が増えることなどが考えられる。合併症の発生に十分留意して検査ならびに治療を行うことは当然であるが、幸い合併症の頻度は非常に低い（出血 1~2%、穿孔0.05%程度）。また、対象者自身が無作為割付後の内視鏡検査の間隔を決められないという不利益もある。これについては、研究への参加を呼びかける際に十分に説明し、理解を得た上で参加してもらう。

C. 研究結果

当センターでは研究開始が遅れ、実質的には平成15年10月からエントリーを開始し、平成16年3月末までに20名ほどを登録した。1ヶ月に10名の登録が目標として示されていた

が、残念ながらその数にはまったく達していない。現在までのところ研究への参加を拒否した患者は2名と少なく、90%以上のエントリー率となっている。

当センターでは外来の大腸内視鏡検査の枠を「検査枠」と「治療枠」とに分けて設定しており、通常はまず検査だけを行い、内視鏡的治療を必要とする病変が見つかった場合には、改めて外来の治療枠か入院で治療している。初回受診時に研究参加を呼びかけた患者には、最初から治療枠での予約を取ることで、一度の検査で治療まで行えることをメリットとして説明し研究参加をお願いしている。

D. 考察

何にもまして重要なことはエントリー数を増やすということであり、そのためには外来担当医師のモチベーションを高める必要がある。長期にわたる研究であるため、どうしても中だるみがきやすく、本研究のことを外来中忘れてしまうことがあるので、一ヶ月に1回は医師別のエントリー数を公表し、その都度本研究の存在をアピールする必要がある。

E. 結論

現在進行中の研究であり、結論を出すには至っていない。

F. 健康危険情報

これまでに出血や穿孔などの合併症は起こっていないが、大きな表面型腫瘍（側方発育型）の1例で治療後の遺残を認め追加の内視鏡的治療を行った。

G. 研究発表

論文発表

1. Iishi H., Tatsuta M., Baba M., Yano H., Higashino K., Mukai M., Akedo H., Suppression by nimesulide of bombesin-enhanced peritoneal metastasis of intestinal adenocarcinomas induced by azoxymethane in Wistar rats, *Clin. Exp. Metastasis*, 20, 555-560, 2003
2. 三谷健一郎、飯石浩康、竜田正晴、自家蛍光電子内視鏡システムの新たな展開、*消化器科*, 36, 359-365, 2003

「ポリペクトミー後の経過観察の適正化に向けた前向き臨床試験」

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適正化の検討が終了し内視鏡検査間隔の適正なサーベイランスプログラムの確立に向けた前向き試験が開始された。登録目標数達成には創意工夫が必要である。当院では、①治療目的で入院した患者さんへの説明と同意、②外来患者さんへの説明と同意の2群があり各々に関して登録を行っている。登録の同意率は良いが目標数に達していないことが大きな問題であり、来年度に向けての解決策を検討する必要があった。

A. 研究目的

大腸の内視鏡的ポリペクトミー後の適正な経過観察プログラムを確立するための前向き試験に際し登録患者数を増やす方法を検討することを目的とした。

B. 研究方法

前向き試験参加者は、外来での検査群と入院治療群の2群があり各々について検討した。

入院群：当院では入院ポリペクトミーは前日入院することになっており、入院当日に主治医が本試験の説明をベッドサイドで行うこととした。

外来群：①初診担当医が当日診察中に説明し同意を得る。②初診担当医が概略を説明し患者用説明書を検査当日まで読んだ上で検査当日同意を得る。の2通りを実地した。

C. 結果

1. 入院群

入院例では、90%以上の確率で本試験への参加同意が得られた。

2. 外来群

いずれの方法でも参加同意率は高かったが

①の方法では、一人に要する時間がかかりすぎて実際的ではなかった。②では、検査前処置中に説明と同意を取ることになるが①より実際的であった。

これまでの登録数は43人である。

D. 考察

前向き試験が実施され約8カ月が経過したが達成すべき症例数は80人である。しかし、現在のところ達成率約50%である。エントリー数が増えない原因は、初診外来数が多すぎ説明に十分な時間がとれないことから越えかけが不十分なこと、本試験に関わる医師数が2~3人のみであること、初診のみのエントリーと規制されているので、検査後ポリペクトミーを有することが判明した患者の登録ができないことなどが大きな原因と考えられた。当院では担当医がこれ以上増員できないことを考えると非常に苦しい状況である。エントリー率を増やすためにはより多くの方に説明する機会をもうけることが必要である。したがって、解決策としては、初診、再初診例で大腸鏡検査施行例に対しより多く説明する機会をもうけることが現実的と思われる。登録拒否例の数を減少させることも登録数を増や

す方法である。拒否の理由は、自分のペースで検査を受けたい、毎年の検査に当たるのに抵抗ある、何となく気がすすまない、などであった。

E. 結論

登録数を増やすためには、担当医の努力が最も重要な要因である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

著書 分担執筆

1. 五十嵐正広：下部消化管内視鏡検査に伴う偶発症の予防と対策。赤松泰次編：内視鏡室のリスクマネジメント。南江堂 2003、東京 pp7-95.
2. 五十嵐正広、横山 薫：大腸穿孔に対する処置。田中信治、小山恒男、山野泰穂編：消化管内視鏡治療のコツとポイント。日本メヂカルセンター 2003 東京 pp152-153.
3. 五十嵐正広：五十嵐正広のコロノスコーピー。日比紀文、光島 徹、上野文昭編：日本のコロノスコーピー。医学書院 2003 東京、92-111.
4. 五十嵐正広：ホットバイオプシー、ポリペクトミー、EMR。日比紀文、光徹、上野文昭編：日本のコロノスコーピー。医学書院 2003 東京、178-185.
5. 五十嵐正広：海外渡航後の粘血便。日比紀文編：下部消化管疾患を探る。永井書店、東京 159-162.
6. 五十嵐正広：EMRの今後。五十嵐正広編：中山書店 2003 東京 119-123.
7. 五十嵐正広：UPDによる挿入法。神保勝一編：基本からわかる大腸内視鏡の前処置と挿入。中山書店 2003 東京 45-47.

総説、講座

1. 五十嵐正広、小林清典、佐田美和、吉澤繁、勝又伴栄：内視鏡からみた挿入理論とその応用 (3) UPD (内視鏡形状観測装置)。早期大腸癌, 7(5): 408~412, 2003.
2. 五十嵐正広、勝又伴栄、佐田美和、小林清典、吉澤繁、西元寺克禮：大腸癌検診。神奈川県医師会 がん検診研究会論文集, 4~7, 2003.
3. 五十嵐正広：大腸内視鏡検査。Medicina 40:臨時増刊 268-273, 2003.
4. 五十嵐正広、勝又伴栄、小林清典、佐田美和、吉澤 繁、西元寺克禮：Sweet病。胃と腸 38:486-490, 2003.
5. 五十嵐正広、小林清典、佐田美和、吉澤繁、勝又伴栄：NSAIDによる下部消化管障害の診断と治療。クリニカ 31: 63-68, 2004.
6. 五十嵐正広、佐田美和、小林清典、勝又伴栄：大腸腫瘍の治療としてEMRが必要な病変。消化器の臨床 7: 43-47, 2004.

学会発表

1. 五十嵐正広、勝又伴栄：クリーンコロンとは。第20回日本大腸検査学会 2003 10月9日 東京。
2. 五十嵐正広、佐田美和、小林清典、勝又伴栄：潰瘍性大腸炎(UC)のcancer surveillanceにおける拡大観察の有用性の検討。第21回日本大腸検査学会総会, 2003年11月, 大津。(プログラム: 21, 2003.)

「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 尾田 恭 服部胃腸科 副院長

A. 研究目的

Japan Polyp Study（以下JPS）は、名実ともに日本ではじめての内視鏡による前向き臨床試験である。医師の裁量で内視鏡の間隔を患者に推奨している現状で標準的検査間隔を提唱することの意義は大きい。その試験を成功裏に収めるためにいかにしてエントリーの円滑化を進めるかを検討したので報告する。

B. 研究方法

当院では、受診当日の大腸内視鏡検査を受け入れる体制を整えている。その利便性ゆえ、患者さんにJPSの説明をする時間がない。またコーディネータが不在であるため説明は医師がする必要がある。また、検査が1日平均60件程度あることからJPS患者を以下にしっかり検査するかの問題が生じた。そこで、以下の点を改善させた。

- 一、検査後ポリープ切除の必要性がある患者への結果説明時を利用してInformed consent（以下IC）をすることとした。
- 二、JPSのICをした患者で入院する予定の方は、前泊夕方入院にし、ICの確認、必要であれば再説明を確実にした。
- 三、検査は朝から行うことにより、他の当日検査の患者さんとの重なりを避け、JPS患者に十分な時間をかけることを確保した。

従来、服部胃腸科は検査が楽であるため、毎年受けたいという患者もいる。特にポリ-

ープ切除の経験がある患者に顕著である。そのような方に倫理面で以下の点を配慮した。

- i) 大腸内視鏡は、がん発生の危険が高い人たち以外は、ずっと毎年の検査をする必要はないようであることが過去の検査の集計から推測されたのでそれを証明したい。
- ii) 見逃しを考慮し、きれいな腸の状態で、2回の正常検査を確保したあとの検査の間隔は推奨である。
- iii) 自由意志で、検査間隔の撤回ができること
- iv) 実際、毎年10年間検査を受ける方は非常に少ないこと、適当に各自間隔を空けていること

などを中心に説明し、かつ個人情報を守られること、合併症など説明書に従い、十分な時間を割いて説明した。

C. 研究結果

当院でのエントリーは、平成15年5月から平成16年3月までにIC126例中、承諾98例、拒否28例であった。拒否者の多くの理由は、毎年受けたいというひとで、26例であった。ややこしいことはしたくないというひとが2名いた。

D. 考察

今回のような十分な時間を割り説明し、かつ判断の余裕を数日以上持たせることで、患者さんが熟慮する時間が持て、しいては安心感につながると考えた。登録可能患者は実際

はまだ多くいるものの、十分な説明を担保するという点で現状の方法がベストと考えている。しかし、この研究を成功裏に終わらせるには、もっとエントリーを増やすことが必要となる。それは、各外来の担当医がわかりやすい説明に心がけることと同時に、患者との信頼関係が最も重要と考える。1から2年越しで来院する患者さんにいかにJPSについて説明するか、当日検査の患者さんにどのような環境下で説明するかの検討を要すると考える。

E. 結論

対象者への十分な説明と熟慮する時間を確保することが、理解を含めエントリーを高めると考える。さらに患者との信頼が実験台になっているという思い込みを払拭できる手段と考える。

F. 健康危険情報

今回の研究では、患者さんへの危険度は通常の医療の危険度を越えないと考える。

G. 研究発表

論文発表

1. 後藤英世、尾田 恭、服部正裕、他
大腸癌の診断と治療-最新の研究動向-
日本臨床 61, 271-3, 2003
2. 後藤英世、尾田 恭、蓮田 究、他
Average risk 群におけるいわゆる大腸
de novo由来癌の頻度についての考察
早期大腸癌 8, 29-36, 2003
3. 尾田 恭、蓮田究、後藤英世、他 大腸
主要内視鏡治療後のサーベイランス
p178-183 消化器癌のサーベイランス
2003 東京 新興医学出版社
4. 尾田 恭、後藤英世、蓮田 究、他 潰
瘍(癒痕)病変に対する切除のコツは?
p111-2 切開剥離法導入マニュアル
2003 東京 日本メディカルセン
ター
5. T. Kaihara, Y. Oda, T. Fujimori et
al Differentiation and decreased
expression of adhesion molecules, E-
cadherin and ZO-1, in colorectal
cancer are closely related to liver
metastasis. J Exp. Cancer Res, 22,
421-427, 2003

「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 工藤進英 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター長、教授

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（クリーンコロノ）から、至適フォローアップ検査間隔を検討すること。

Primary endpoint：クリーンコロノ後 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：クリーンコロノ後の全大腸腫瘍、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：Informed consent (IC)の対象症例
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・内視鏡切除（詳細な情報有りは除外しない）・sm以深がんの既往、2. 炎症性腸疾患患者（IBD）、家族性大腸腺腫症（FAP）の発端者および家系構成員、遺伝性非ポリポージス大腸がん（HNPCC）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ノ化。2. 1年後（1次TCS完了日から換算して9-18ヶ月の間）に2次TCSで再度クリーンコロノ化。3. 1と2によってクリーンコロノ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ともにpolyp (-) 症例は、A群としてRCTは行わず3年後のTCS実施とす

る。4. ランダム割付開始後のTCSでIL病変、全腫瘍病変（陥凹型腫瘍を含む）を記録する。A群についても上記病変を記録する。

試験中止基準：sm以深がん発見、また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（有茎性は除く）、クリーンコロノ不可能例、FAP、HNPCC、IBD、活動性感染性腸炎の試験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：登録期間は3年間と予想され、登録後の追跡期間は4年間とする。ただし、腺腫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。

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。

C. 研究結果

本研究は、日本における一般的なりスク群に対してNational Polyp Study (NPS) と同質の前向き介入試験を行うことで、クリーンコロノ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。昨年度は、臨床試験プロトコルの作成に向けて参加各施設の週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(クリーンコロンとした後に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、クリーンコロンとした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。これらの結論から臨床試験プロトコルを作成し完成した。本年度は倫理審査委員会に申請し承認され、6月より本院でも登録を開始した。当院では、適格症例患者に外来で説明し同意書を渡し、大腸内視鏡検査当日に検査担当医が再度説明する方法をとっている。平成15年6月より平成16年3月までの登録患者数は51人であった。そのうち参加拒否者は4人であり、エントリー率は92%であった。月別の登録患者数を見てみると、平成15年6月 4人、7月 15人、8月 5人、9月 3人、10月 1人、11月 2人、12月 4人、平成16年1月 2人、2月4人、3月 11人であった。月によって登録患者数にばらつきを認めた。また外来担当医によっても登録患者数にばらつきを認めた。

D. 考察

登録に関しては、当院では、適格症例患者に外来担当医が説明して同意書を渡し、大腸内視鏡検査当日に検査担当医が再度説明する方法をとっている。より効率よく登録するために、初診患者については看護師が予診を聞くときに適格症例患者のピックアップを行った。またJPSについて意識を高めるために、定期的にカンファレンスを行った。実際カンファレンス後は登録例が増加する傾向があった。しかし本年度より登録を開始したが、登

録患者数に関してしは満足いく数字ではなかった。来年度は登録症例数を増やせるよう、定期的に多くのカンファレンスを施行していく予定である。また外来担当医が忙しく登録について説明する余裕のない時は、別の医師がサポートする体制を作っていきたいと考えている。

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している。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ができる。これにより、不必要な検査は減少すると考えられ、医療経済的にも大きな利点があるものと考えられる。

G. 研究発表

論文発表

1. 倉橋利徳、工藤進英、他：大腸内視鏡治療後の遺残・再発例からみたサーベイランスのあり方—大腸sm癌摘除後のサーベイランス 消化器内視鏡；15(7)：971-978、2003
2. 石田文生、工藤進英、他：LST由来の進行癌の臨床病理学的特長—sm深部浸潤癌mp癌症例をLST早期癌から進行癌への接点と捉えて 早期大腸癌；7：121-127、2003
3. 永田浩一、工藤進英、他：CT colonography検査の新しい前処置法 日本大腸肛門病学会雑誌；第56巻第6号：306-307、2003
4. 原 栄志、工藤進英、他：精査患者を対象とした大腸陥凹型腫瘍の頻度 早期大腸癌；Vol.8 No.1：15-20、2004

「病理診断基準の検討結果ならびにその問題」

分担研究者 下田忠和 国立がんセンター中央病院 臨床検査部、医長

研究要旨

摘出された大腸腫瘍性病変の中で、高度異型腺腫あるいは癌と診断された病変につき3名の消化管専門病理医による中央診断を行った。中央診断する以前の診断一致率は約80%であった。その後中央診断での診断基準のすりあわせをおこなった。その結果、核の腫大、円形化、核カマチの不規則な分布、大きなあるいは複数個の核小体の出現、核の基底側から離れが高度異型腺腫あるいは癌の診断基準として、合意がなされた。

はじめに

本研究では切除された大腸ポリープあるいは表面型腫瘍の組織診断は極めて重要である。すなわちクリンロン化された以後、発見される腫瘍性病変の中で、10mm以上の腫瘍と癌あるいは高度異型腺腫と診断される病変をindex lesionとし、その時点がend pointとなる。また試験開始から1年以内にクリンロンされ、最初の病変の質も明らかにする必要がある。従って、発見され病変の質的診断を一定の精度で行わなければならない。そのために本研究では消化管病理医3名(下田、味岡、藤盛)による中央診断を行うこととした。本年度は研究への参加施設から登録された症例の初回切除ポリープにつき検討した。

材料ならびに方法

登録された症例の摘出標本の中で、登録施設で高度異型腺腫と癌と診断された28病変中、診断に不適な4例を除いた24病変について検討した。診断は最初に3人の病理医が個別に診断し、その後病理医間での診断不一致例につき、同一の顕微鏡下で診断の解離につき検討、意見の一致を試みた。診断不一致は

低異型度腺腫と高度異型腺腫あるいは癌と診断が分かれたものとした。高度異型腺腫、癌の診断基準として、核の形態、異型性、核カマチの状態、核小体の状態、N/C比を重要な項目として扱った。

結果(表)

個別の診断結果は5/24(20.8%)が診断不一致で、低異型度腺腫と高度異型腺腫あるいは癌の診断が分かれた。この5例につき同一の顕微鏡下で、診断基準の違いを検討した結果、核の所見特に核小体とカマチ所見の判定に違いを認めた。

またこれらは全てが、腺腫内の異型度にはばらつきがある病変であった。

そこで他の症例で癌と診断が一致したものにつき、再検討し癌の核所見を確認した後、再度検討して高度異型腺腫、癌4病変と低異型度腺腫1病変の診断結果を得た。また全ての病変は登録施設の診断が高度異型腺腫であるにもかかわらず、中央診断が低異型度腺腫とされたものが5病変(20.8%)あった。

考察

高度異型腺腫と癌特の鑑別は困難である。従って今回の研究ではこの両者をindex le-

sionとしている。また癌には一般的な進行した浸潤癌でみられる高異型度癌と主として粘膜内でみられる低異型度癌があることが認識されてきた。根底異型度癌の多くは腺腫内癌としてみられ、その後高異型度癌が発生して浸潤癌にいたることが報告されている。この低異型度癌は低異型度腺腫との鑑別が重要である。高異型度腺腫、低異型度癌と低異型度腺腫の違いは、核の所見である。すなわち前者では核の腫大、円形化、核加マチの不規則な分布、大きなあるいは複数個の核小体の出現が特徴である。またこれらの核は基底側から

離れ、胞体の中心方向に移動している。このことを高度異型腺腫あるいは癌の診断基準として、今回の中央診断で3名の病理医間で合意がなされた。今後、年に2-3回登録された症例の中央診断を行い、診断精度を維持する予定である。

また今回の診断で、登録施設間の診断基準に違いがあることも判明した。20.8%において登録施設の診断が変更された。この結果は各施設に戻されるが、今後各施設間格差を解消すべき方策を考える必要もある。

JPS	提供施設	No	肉眼型	腫瘍径	1	2	3	中央診断	コメント
19	NCCH	1	s	9	3	3	2	高異型度腺腫-癌	
19	NCCH	6	Isp	7	2	2	2	高異型度腺腫	
21	NCCH	2	IIa	8	3	3	2	低異型度癌	
43	NCCH	1	LST-NG	25	2	2	1	高異型度腺腫	
53	NCCH	1	Isp	20	2	2	1	高異型度腺腫	
65	NCCH	5	IIa	2	2	2	1	低異型度腺腫	
84	NCCH	2	Isp	10	3	3	3	癌	
103	NCCH	9	IIa	2	2	2	2	高異型度腺腫	
162	NCCH	1	LST-NG	25	1	3	3	癌	
167	NCCH	1	IIa	15	3	3	3	癌	
45	昭和消内	5	Is	13	2	3	1	低異型度癌	
62	昭和北部	10	Isp	7	2	1	1	高異型度腺腫	
78	昭和北部	1	Isp	10	2	3	2	高異型度腺腫	
78	昭和北部	2	Is	3				低異型度腺腫	
78	昭和北部	6		13	3	3	3	癌	
94	昭和北部	1	Ip	16	3	3	3	癌	
99	昭和北部	1	IIa	2	1	1	1	低異型度腺腫	
112	昭和北部	1	IIa	5			1	低異型度腺腫	
112	昭和北部	2	Is	2					病変確認出来ず
112	昭和北部	3	IIa	1					標本なし
115	昭和北部	3	Isp	25	3	3	3	癌	
116	昭和北部	1	Isp	5	2	2	2	高異型度腺腫	
218	昭和北部	1	IIa(Is)+IIc	4					標本なし
120	服部胃腸	2	Is	12	3	3	3	癌	
123	服部胃腸	2	Is	6				低異型度腺腫	
147	服部胃腸	1	IIc	4					病変なし
175	服部胃腸	3	IIc	8	3	3	3	低異型度癌	
214	服部胃腸	7	Is	8	3	3	3	癌	

研究発表

論文発表

1. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, and Shimoda T, Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer*, 6: 39-48, 2003.
2. Yachida S, Fukushima N, Nakanishi Y, Akasu T, Kitamura H, Sakamoto M, Shimoda T, Alpha-Fetoprotein-Producing Carcinoma of the Colon. *CASE REPORTS, Dis, Colon Rect*, 46; 6: 826-831, 2003.
3. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Prospective Evaluation of Prognostic Factors in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Curative Resection. *Journal of Surgical Oncology*, 84: 127-131, 2003.
4. Hayashi I, Tsuda H, Shimoda T, Maeshima A, Kasamatsu T, Yamada T, Tsunematsu R, Difference in cytoplasmic localization pattern of neutral mucin among lobular endocervical glandular hyperplasia, adenoma malignum, and common adenocarcinoma of the uterine cervix. *Virchows Arch*, 443(6): 752-760, 2003.
5. Fujii H, Ichikawa K, Takagaki T, Nakanishi Y, Ikegami M, Hirose S, Shimoda T, Genetic evolution of alpha fetoprotein producing gastric cancer. *J Clin Pathol*, 56(12): 942-949, 2003.
6. 下田忠和、二村聡、関根茂樹、中西幸浩、胃癌の病理学的研究の進歩と臨床との接点、*胃と腸*, 38; 1: 43-56, 2003.
7. 下田忠和、阪眞、江口貴子、二村聡、関根茂樹、Ⅲ. 食道胃接合部癌 2. 食道胃接合部の構造と接合部癌の病理所見、*外科*, 65; 5: 545-560, 2003.
8. 下田忠和、関根茂樹、中西幸浩、大腸癌の診断と治療 —最新の研究動向— VI. 大腸癌の病理学的分類 大腸癌の肉眼ならびに組織学的分類、*日本臨牀増刊号* 61; 7: 123-134, 2003.

「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 松田 尚久 国立がんセンター中央病院 内視鏡部医員

研究要旨

当院における過去5年間の大腸内視鏡検査患者の背景を検討することで、本試験への参加可能者の割合とその内訳について検討した。検査動機別に、患者心理を十分に理解しながら試験の説明を行う必要があり、その必要性和安全性について、しっかりと伝える時間と労力が必要である。

A. 研究目的

大腸腺腫性ポリープに対する内視鏡的摘除後の、全大腸内視鏡検査(TCS)の至適検査間隔に関するエビデンスを得ることが本試験の主目的であり、約3000名という多数の患者登録が必要である。今回、試験成功に必要な不可欠な円滑な患者登録のための工夫とその実際について報告する。

B. 研究方法

【本試験対象症例】年齢40-69歳で、試験完了までの受診が可能であると判断される症例。除外基準:1. 腸管切除・内視鏡切除(詳細な情報のないもの)・sm以深癌の既往、2. 炎症性腸疾患(IBD)・活動性感染性腸炎の既往、3. 家族性大腸腺腫症(FAP)・遺伝性非ポリポーシス大腸がん(HNPCC)の発端者および家系構成員。

上記適応基準のもと、患者登録を行っているが、国立がんセンター中央病院では、年間約3500件のTCSを行っている。過去5年間に当院で施行したTCS患者の検査動機(目的)および年齢を解析し、より効率的なエントリー策について検討を行った。

C. 研究結果

過去5年間のデータから、TCSの動機(目的)の内訳は、以下の通りであった。①ポリープ

切除あるいは切除後フォローアップ目的: 30.4%(切除依頼:13.6%、切除後経過観察:16.8%)、②スクリーニング(有症状患者や他科からの紹介など):29.7%、③外科手術前・術後:23.0%(術前:10.7%、術後:12.3%)、④便潜血反応陽性:9.0%、⑤その他・不明:7.9%。また、本試験の対象となりうる年齢40-69歳は全体の67.5%であった。

以上の結果から、本試験への参加が可能な症例は、①②④の患者中の約60-70%ということになる。従って、年間 $3500 \times (0.304 + 0.297 + 0.09) \times 0.6 = 1450$ 名に声掛けが可能という単純計算が成り立つが、実際にはがんセンターという施設上の問題も相まって、他臓器癌の合併症例や、他院での詳細不明な内視鏡切除歴のある症例、あるいは有症状で検査依頼がある症例が意外に多いことから、到底その数の声掛けは不可能であり、年間登録数の目標実数を設定することは難しい。しかしながら、本試験が腫瘍性病変の完全切除(クリーンコロニ化)を前提としていることや、付加的な他検査が不要であることなどから患者心理を考えた場合、同意が得られやすい試験であると考えられる。当院では、エントリー開始当初、平行する他の臨床試験との兼ね合いから、登録数が極めて少なかった。しかしながら、2004年に入り、順調な患者登録が得られている。2004年3月までの登録患者

数は、60名(拒否例：3例)となっている。そのほとんどが、2004年以降のエントリー症例であることから、今後順調な登録が期待できる。現時点での当院における患者説明からエントリーまでの流れと工夫について報告する。基本的には、手術前・後症例の他、強い症状を有するものについては、倫理上の問題に触れる可能性があり、原因究明のための検査を第一に考え、試験の説明は控えるようにしている。それ以外の40-69歳の患者を対象に、検査予約日に外来で試験の説明を行っている。内視鏡部の受け持ち外来が、月曜日から金曜日まで週5日(計6枠)あり、それぞれの外来担当者があらかじめカルテをみて、参加が可能となりうる対象者をピックアップする。その上で、説明担当者(内視鏡部医師：毎日1名ずつ配置)に連絡を入れ、患者説明を行っている。あらかじめ除外基準のない対象者を選別し、外来で待たせることなく対応することが、円滑な説明と同意のポイントの一つとなっている。説明には、約20分程度要し、あくまでも強制ではないことを伝えることと同時に、本試験の背景、目的、必要性および倫理面での配慮(プライバシーに関する安全性など)を伝えることとしている。説明に際しては、十分な理解が得られやすいよう、試験の概要と流れを示す説明用のファイルを用いて行うことで、説明者側の負担も軽減できている。説明後の拒否率が4.7%(3/63)のみであることから、しっかりとした説明と熱意があれば十分協力してもらえ試験であると思われる。本来であれば、患者説明用の文章を自宅で再度読み直してもらい、参加同意を得るべきであるが、実際には外来にてTCSオーダー時に、試験参加の同意を得ている。幸い現在のところ、試験参加同意後の撤回例はなく、当院ではこの方法での承諾取得でよいと考えている。また、本試験開始後の内視鏡検査全体に及ぼす影響も、今現在のところ全くなく順調である。

D. 考察

試験成功に必要な不可欠な円滑な患者登録の

ために、過去5年間のTCS症例の検査動機と年齢についてまとめてみた。当初、便潜血反応陽性にて当院でのTCSを希望した初回検査例を中心に、本試験の説明をする予定であったが、それだけでは年間約200名程度の声掛けにしかならないことが判明した。施設柄、検査のリピーターが多く、ポリープ切除後の経過観察例が意外に多いこと、また、他院からの内視鏡切除依頼患者も多いことがわかった。長期間、当院にて経過観察を行っている患者に関しては、過去の切除病変の病理診断を入手することが容易であり、しかも長年の信頼関係から登録可能ではないかと期待している。一方、他院よりポリープ切除目的に紹介となった患者については、精神的に不安をいだきながらの来院であることを十分に理解した上で、試験の説明を行うべきであろう。また、試験登録された患者に関しては、得てして大腸検査のみになりがちである。試験期間中は、ある程度患者希望に基づいた他臓器のフォローも必要ではないだろうか。また、今後のエントリー数増加に伴い、登録患者データは増え続けることになる。患者情報の管理、および試験の質を保つための部内での定期的なミーティングを欠かさないよう心がけたい。

E. 結論

当院におけるTCS対象患者に占める、本試験参加可能者の割合とその内訳がある程度わかった。今後の円滑なエントリーのためには、適格症例の拾い上げを外来担当医がしっかりと行うことと、説明医が患者心理を十分に理解しながら熱意を持って望むことが大切である。

F. 健康危険情報

現段階での、本試験に関する危険事象の発生例はなく、日常臨床と変わらないと考えられる。

「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」

主任研究者 佐野 寧 国立がんセンター東病院

研究の概要

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。前年度までに本臨床試験プロトコル作成は完成し、各研究施設の倫理審査委員会の承認を得て本年度より患者登録を開始している。平成16年3月時点で708人に参加を呼びかけ635人の同意を得た。同意率は依然90%で他のRandomize control trialに類を見ない臨床試験であり、参加登録継続中である。また、専用のHomepage (<http://jps21.jp/index.html>) を設置し、参加者自身（希望者も含む）から試験内容の確認、質問、疑問等が可能となるよう配慮し、本試験参加を促している。

研究の目的、必要性及び期待される成果

大腸がん罹患数の将来予測によれば食生活の欧米化等により早晚胃がん罹患数を超えるとされており、その予防対策について何らかの施策を講ずべき段階に来ている。わが国の検診システムで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は、診断精度の高さから全大腸内視鏡検査が推奨されているが、その後に繰り返される定期的経過観察の増加も相俟って内視鏡検査件数は増大の一途を辿っており、内視鏡医の不足、検査処理能力の限界、医療費の増大などが社会問題ともなっている。しかし、高危険群を除けば一般に経過観察中に浸潤性の大腸がんが発見されることは極めて少なく、適正な検査間隔指針の確立が求められている。一方、集計された大腸内視鏡検査成績をみると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 RCT 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を目的としているが、これにより、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。

この研究に関連する

国内・国外における研究状況

及びこの研究の特色・独創的な点

1968年、Morsonが大腸ポリープ(腺腫)を前がん病変として報告して以来、欧米ではポリープ(腺腫)がん化説が広く受け入れられており、米国では内視鏡的ポリープ切除が一般的に行われるようになった。1978年当時から米国では本法が大腸がん予防に有効であるか否かを明らかにするためのRCTが開始され、1993年には大規模臨床試験(NPS)の成果として、がん化ポリープの発生を考慮した至適な大腸内視鏡サーベイランスの間隔を設定するとともに、ポリープ切除は大腸がん罹患抑制効果をもたらすと結論づけた。一方、わが国においては、各種の臨床病理学的検討からポリープと浸潤がんの非連続性が指摘され、ポリープがん化説に対して様々な疑問が投げかけられてきたが、その最大の研究成果として表面陥凹型に代表される微小浸潤がんの診断学を確立させた。これらの多くはポリープとは全く異なる平坦な形態を示しており、しかも組織学的には腺腫成分を伴わず *de novo* が

んと考えられることから、わが国では浸潤がんのメインルートはポリープではなく、むしろこれらの微小浸潤がんであろうとの見解も示されるに至った。

本研究は大腸の前がん病変をめぐるこれらの全く異なる見解のいずれが正しく、大腸がんの真の二次予防を展開するにはいかにあるべきかについてevidenceをもって示すことを目的に計画されたものであり、試験の形態はNPSに類似しているが、質的には全く異なるものであり、国際的見地からも独創的であると言える。

申請者がこの研究に関連して

現在までに行った研究状況

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グループ内で様々な論議を行った。主な論点は、1) 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