

200500504A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

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17年度
総括研究報告書

主任研究者 佐野 寧

平成18(2006)年 3月

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

研究の要旨

本研究は、わが国の平均的リスク群に対して大腸内視鏡による前向き介入試験を行うことで、クリーンコロン（大腸の腫瘍性病変を全て切除した状態）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治療の意義）、内視鏡的ポリ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。本研究班は2000年に発足し、2002年度までに本臨床試験プロトコール作成は完成し、各研究施設の倫理審査委員会の承認を得て2003年度より患者登録を開始している。本研究は、わが国が誇る内視鏡を基盤とした大規模な臨床試験であり、かつ同意率は89%で他のRandomize control trial (RCT)に類を見ない臨床試験であり、参加登録継続中である（2005.12をもって予定登録数3000人を完了）。現在、Secondary endpointである“内視鏡的ポリプ切除術が大腸がん罹患率減少に及ぼす効果”を明らかにする為のプロトコールを作成中であり、次年度に倫理審査申請を行う予定である。

A. 研究の目的

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）から、至適フォローアップ検査間隔を検討すること。

Primary endpoint: クリーンコロン後 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、遺伝性非ポリポーシス大腸がん(HNPCC)発端者および家系構成員、活動性感染性腸炎。

1次・2次TCS検査後の中止基準

全大腸内視鏡検査(Total Colonoscopy:以下TCSと略す)未完遂
sm以深がんの存在、3cm以上の広基性腫瘍(有茎性は除く)
クリーンコロン不可能
FAP、HNPCC、IBD、活動性感染性腸炎の診断

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
(総合)研究報告書

Polyp ; 大腸腫瘍性ポリープ (腺腫～mがん、
陥凹型腫瘍を含める)

A 群(層); 1次・2次検査の両検査で上記Polyp
を全く認めない。

B 群(層); 5mm未満(4mm以下)腺腫性ポリープ
を認める。

C 群(層); 5mm以上の腺腫性ポリープを認める。

D 群(層); 粘膜内(m)がんを認める。

【試験計画】

① Informed Consent(IC)取得後、1次TCS施
行しクリーンコロニ化

② 1年後(1次TCF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ニ化

③ ①+②によってクリーンコロニ化された症
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を行わ
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(有茎性は除く)、クリー
ンコロニ不可能、

FAP、HNPCC、IBD、活動性感染性腸炎の診断
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。

RCT予定症例数(A層を除く)は3000例とする。
(倫理面への配慮)

試験開始前倫理審査：本臨床試験の試験計画
書案は、前主任研究者(藤井隆広)在籍の国立

がんセンター倫理審査委員会において平成1
5年2月承認された。その後、多施設における
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
件とし、平成15年7月時点で本試験参加施設
すべて各倫理審査の承認を得ている。また、
各施設で生じる有害事象に関しては、国立が
んセンターにモニタリング委員会を設置し早
急(72時間以内)に対処できるよう配慮して
いる。

試験データ管理体制：本試験に関する試験結
果、参加患者プロフィールは全て匿名化し、
データセンター(大阪市西区京町堀2-3-1-2F、
施設代表者：大谷透)に委託管理され、外部か
らのデータ参照が出来ないように配慮されて
いる。

試験参加：本臨床試験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
を生じないように配慮している。また、昨年度よ
り専用のHomepage([http://jps21.jp/
index.html](http://jps21.jp/index.html))を設置、本年度からは参加者自身
(希望者も含む)から試験内容の確認、本研究
班成果のDown load、大腸癌予防の為の生活指
標、等が随時up dateされ閲覧可能となるよう
配慮し、本試験参加を促している。

C. 研究結果 (2005年度)

本研究は、わが国が誇る内視鏡を基盤とし
た大規模な臨床試験であり、かつ同意率は85
%で他のRandomize control trial (RCT)に
類を見ない臨床試験と考えられる。本臨床試
験は2003年2月より患者登録を開始し、
2005.12をもって予定登録数3000人を完了し
た(下図参照：参加同意3052人、参加拒否540
人、同意取得85%)。しかしながら、最終登録
時点で約20%の登録患者が大腸腫瘍(-)患者、
脱落患者が15%と推定され、本臨床試験の結
果を適切に評価するためには、約3700人の登

録が必要と最終判断され、現状での登録数/月は約100人であり、6ヶ月間の本臨床試験登録期間ならびに研究期間の延長許可を申請した。

D. 考察

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。

本研究のような内視鏡による大腸癌予防に関する大規模な臨床試験は日本だけでなく世

界的にも少ない。従って、研究目的が達成されれば日本だけでなく世界的にも重要な科学的根拠を提示しうる臨床研究であり、2010年の研究成果が期待される。

E. 結論

2010年に公開予定。

F. 論文発表

1. Sano Y, Saito Y, Fu KI, Matsuda T, Uraoka T, Kobayashi N, Ito H, Machida H, Iwasaki J, Emura F, Hanafusa M, Yoshino T, Kato S, and Fujii T. Efficacy of Magnifying chromoendoscopy for the differential diagnosis of colorectal lesions. *Dig Endosc.* 2005 ; 17(2): 105-116.
2. Yoshida S, Fu KI, Sano Y, Taku K, Endo Y. Rectal endometriosis. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 433-434
3. Sano Y, Muto M, Tajiri H, Ohtsu A, Yoshida S. Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow band imaging system. *Dig Endoscopy* 2005 17 (suppl.), S60-S65
4. Muto M, Ugumori T, Sano Y, Ohtsu A, Yoshida S. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for cancer at the head and neck region. *Dig Endoscopy* 2005 17 (suppl.), S22-S23
5. Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Iwasaki J, Sugito M, Ono M, Saito N, Yoshida S, Fujimori T. Hazards of endoscopic biopsy for flat adenoma before endoscopic mucosal resection: a case report. *Dig Dis Sci.* 2005 Jul;50(7):1324-7.
6. Muto M, Katada C, Sano Y, et al. Narrowband imaging: new diagnostic approach to visualize angiogenesis in the superficial neoplasm. *Clinical Gastro-*

- enterology and Hepatology Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Jul;3(7 Suppl 1):S16-20.
7. Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Sugito M, Ono M, Saito N, Kawashima K, Yoshida S. Pneumoscrotum: a rare manifestation of perforation associated with therapeutic colonoscopy. World J Gastroenterol 2005; 11(32): 5061-5063.
 8. Yano T, Sano Y, Iwasaki J, Fu KI, Yoshino T, Kato S, Mera K, Ochiai A, Fujii T, and Yoshida Y. Distribution and Prevalence of Colorectal Hyperplastic Polyps Using Magnifying Pan-mucosal Chromoendoscopy and Its Relationship with Synchronous Colorectal Cancer: A Prospective Study. J Gastroenterol Hepatol. 2005 Oct;20(10):1572-7.
 9. Fu KI, Sano Y, Fujii T, Kato S, Koba I, Yoshino T, Nagashima F, Ochiai A, Yoshida S. Incidence and Localization of Lymphoid Follicle in Early colorectal neoplasms. World J Gastroenterol. 2005; 11(43): 6863-6866
 10. Kato S, Fu KI, Sano Y, Fujii T, Saito Y, Matsuda T, Koba I, Yoshida S, Fujimori T. Magnifying colonoscopy as a non-biopsy technique for differential diagnosis of non-neoplastic and neoplastic lesions. World J Gastroenterol. 2006 7;12(9):1416-20
 11. Kaihara T, Fu KI, Sano Y, Yamashita K, Ochiai A, Yoshida S, Fujimori T. Depressed-type Early Invasive Colon Cancer in a Patient Treated with Cyclooxygenase-2 Inhibitor. Dig Dis Sci. 2006 (in press)
 12. Sano Y, Fu KI, Saito Y, Doi T, Hanafusa M, Fujii S, Fujimori T, Ohtsu A. A Newly Developed Endoscopic Needle Knife Using Bipolar Current for Large Colorectal Tumors (With VTR). Endoscopy 2006 (in press)
 13. Iwasaki J, Sano Y, Fu KI, Machida A, Okuno T, Kuwamura H, Yoshino T, Mera K, Kato S, Fujii T, Ohtsu A and Yoshida S. Depressed type (0-IIc) Colorectal Neoplasm in Patients with Family History of First-degree Relatives with Colorectal Cancer: A Cross-sectional Study. World J Gastroenterol 2006 (in press)
 14. Sano Y, Horimatsu T, Fu KI, Katagiri A, Muto M, Ishikawa H. Magnifying Observation of Microvascular Architecture of Colorectal Lesions using a Narrow Band Imaging System. Dig Endoscopy 2006 (in press)
 15. Taku K, Sano Y, Fu KI, Saito Y. Iatrogenic Perforation Associated with Therapeutic Colonoscopy: Should the Endoscopist Try to Close Using Endoclips or Call Surgeons Immediately? Endoscopy 2006 (in press)
 16. Muto M, Sano Y, Fujii S, Ochiai A, Yoshida S. Endoscopic diagnosis of intraepithelial squamous neoplasia in head and neck and esophageal mucosal sites. Dig Endoscopy 2006 (in press)
 17. Fu KI, Sano Y, Kato S, Saito H, Ochiai A, Fujimori T, Saito Y, Matsuda T, Fujii T, Yoshida S. Primary Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colon at an Early Stage: A Case Report and a Review of the Literature. World J Gastroenterol 2006 (in press)
 18. Taku K, Sano Y, Fu KI, Saito Y, Matsuda T, Uraoka T, Yoshino T, Yamaguchi Y, Fujita M, Hattori S, Ishikawa T, Saito D, Fujii T, Kaneko E, Yoshida S. Iatrogenic Perforation Associated with Thera-

peutic Colonoscopy: A Multicenter Study
in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2006
(in press)

19. Shirao K, Matsumura Y, Yamada Y, Muro
K, Gotoh M, Boku N, Ohtsu A, Nagashima
F, Sano Y, Muto M, Tanigawara Y. Phase
I study of single-dose oxaliplatin in
Japanese patients with malignant tu-
mors. Jap. J Clin. Oncol. 2006 (in press)