

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 16 年度～平成 18 年度
総合研究報告書

主任研究者 佐野 寧

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

研究の要旨

本研究“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: Japan Polyp Study (JPS)”は、わが国が誇る内視鏡を基盤とした大規模な多施設共同の臨床試験であり、平成15年2月より登録を開始した。平成18年12月末日(最終登録者数: 3948名)をもって登録は予定通り完了した。

尾田 恭 (服部胃腸科、院長)
金子 和弘 (昭和大学第2内科、
講師)
工藤 進英 (昭和大学横浜北部病
院消化器センター、
教授)
下田 忠和 (国立がんセンター中
央病院臨床検査部、
室長)
藤井 隆広 (藤井隆広クリニッ
ク、院長)
堀田 欣一 (佐久総合病院胃腸
科、医長)
松田 尚久 (国立がんセンター中
央病院内視鏡部、医員)

A. 研究目的

現在、我が国における大腸癌死亡率は漸増しており、大腸内視鏡検査はその発見・予防に必須の検査となっている。しかしながら、本邦において、その適正な検査間隔や、大腸内視鏡が及ぼす大腸癌抑制効果を明らかにする目的で実施された大規模臨床試験は皆無である。本研究は、全国11施設による多施設共同の前向き比較試験(RCT)であり、大腸腺腫性ポリープに対する内視鏡摘除後の適正な検査間隔を明らかにすることを主目的としている。また、

内視鏡的ポリープ摘除がもたらす大腸癌抑制効果、陥凹型腫瘍の発生頻度などを含めた解析も併せて行う。

B. 研究方法

【対象】大腸がん罹患高危険群を除く40歳～69歳の健常者。

【方法】1)対象例の適格条件を確認し文書による同意を得る。2)1次TCS(初回検査より6ヶ月以内)により腫瘍性ポリープすべてを内視鏡切除。データセンターに登録する。3)全例1年後に再検査(2次TCS)を行い、初回検査での見逃しを含めた全ての腺腫性ポリープの切除を行いクリーン コロンとする。この後に、データセンターから2回検査群(1年と3年後の検査)と、1回検査群(3年後に検査)の割り付け情報を入手し、次回の検査予定を設定する。RCTを開始する。4)経過観察中にみられるIL(10mm以上の上皮性腫瘍、高度異型腺腫、がん腫)の発見割合をそれぞれ1回検査群と2回検査群間で比較し、TCSによるクリーンコロン施行後3年間で2回検査が必要なのか、3年後の1回検査で十分なのかを検証する。尚、本試験のPrimary endpointは、Index Lesionの発見割合として、1回検査群の3年後に発見されるIL発生割合と、1年と3年後の合計したIL発生割合の両群間の比較試験を行ない、2%以

内を許容範囲とした非劣性試験を行う。2%以内の差であれば、クリーンコロンした後の検査間隔は1年後、3年後のいずれでもよいが、2回検査群に対し1回検査群の検査回数減少による長所として偶発症(有害事象)の減少が期待される。Secondary endpointは、クリーンコロン後の全大腸腫瘍、および陥凹型腫瘍の発生割合としているが、陥凹型腫瘍の発生割合については、大腸の前がん病変(ポリープ由来のがんかde novo由来のがん)に対する見解を明らかにする意味で重要である。本臨床試験計画の完了までには試験開始より4年間を必要とし、国立がんセンター内、倫理審査委員会での承認を受けて、平成15年3月より登録を開始した。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

本研究は、内視鏡を基盤とした大規模な臨床試験でありながら高い同意取得率を得ており、他のRandomized control trial (RCT)に類を見ない臨床試験となった。平成15年2月より患者登録を開始し、平成18年12月をもって予定数3700人の登録を完了した(参加同意3849人、同意取得率83%)。内視鏡摘除後の適正な検査間隔に関する最終結果が得られるのは平成23年であるが、その間にも、陥凹型腫瘍の発生頻度やTCSによるクリーンコロン化に要する労力など、数多くのoutcomeが導き出されると考えられる。

D. 考察

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。これにより、現状のような無原則的な検査が回避されるとともに、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。特に今後の日本における効率的な検査体制の確立を担う若手医師に対して、本試験は内視鏡治療教育や効率化という意味で、多くの結果を示すことが可能であると考えられる。

E. 結論

平成15年3月より開始した本研究の登録は順調に進み、最終的に目標の3700名を上回る3849名の参加同意が得られた。登録開始から4年経過しているが、その間、内視鏡検査・治療

に伴う大きな偶発症や倫理的問題は発生していない。また、データ管理についても、データセンターを中心に精度高く管理できている。今後、本研究の最終結果が得られる平成23年まで、研究の質をしっかりと保ちながら脱落者を最小限に抑える努力を続けることが最も重要となる。

F. 研究発表

別添資料参照

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

出願・登録なし、今後申請の予定なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fu KI, Sano Y, Fujii T. A	two-step method for endoscopic marking: do we need to change the needle and re-inject?	Gastrointest Endosc.	60(1)	166	2004
Sano Y, Kaihara T, Ito H, Fu KI, Machida H, Yoshino T, Fujii T, Yoshida S.	A novel endoscopic device for retrieval of polyps resected from the colon and rectum.	Gastrointest Endosc.	59(6)	716-9	2004
Sano Y, Machida H, Fu KI, Ito H, Fujii T.	Endoscopic mucosal resection and submucosal dissection method for large colorectal tumors.	Dig Endosc.	(s1)	s93-s96	2004
Okuno T, Fu KI, Sano Y, Yoshino T, Murakami K, Ochiai A, Yoshida S.	Early colon cancers detected by FDG-pet: a report of two cases with immunohistochemical investigation.	Hepatogastroenterology.	51(59)	1323-5	2004
Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, Ebihara S, Yoshida S.	Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites.	Cancer.	Sep 15;101(6)	1375-81	2004
Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T.	Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging.	J Biomed Opt.	May-Jun;9(3)	568-77	2004
Sano Y, Fujii T, Oda Y, Matsuda T, Takahiro Kozu T, Kudo S, Igarashi M, Iishi H, Fu KI, Kaneko K, Hotta K, Yoshino T, Ishikawa H, Murakami Y, Shimoda T, Fujimori T, Ajioka Y, Otani T, Saito H, Ochiai A, Yoshida S, and the Japan Polyp Study Workgroup.	A multicenter randomized controlled trial designed to evaluate follow-up surveillance strategies for colorectal cancer: the Japan Polyp Study.	Dig Endosc.	16 (4)	376-8	2004
Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Nagashima F, Yoshino T, Okuno T, Yoshida S, Fujimori T.	Chromoendoscopy using indigo-carmine dye-spraying with magnifying observation. Is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions? A prospective study.	Endoscopy.	Dec;36(12)	1089-93	2004
Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, Yoshida S.	Narrow band imaging for differential diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study.	Endoscopy.	Dec;36(12)	1094-8	2004
Matsuda T, Fujii T, Emura F, Kozu T, Saito Y, Ikematsu H, Saito D.	Complete closure of a large defect after EMR of a lateral spreading colorectal tumor when using a two-channel colonoscope.	Gastrointest Endosc	60	836-8	2004
Sano Y, Tanaka S, Teixeira CR, Aoyama N.	Endoscopic appearance of 0-IIc neoplastic colorectal lesions.	Endoscopy.	Mar;37(3)	261-7	2005
Sano Y, Maeda N, Kanzaki A, Fujii T, Ochiai A, Takenoshita S, Takebayashi Y.	Angiogenesis in colon hyperplastic polyp.	Cancer Lett.	Feb 10;218(2)	223-8	2005
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.	17(2)	105-116	2005
Yoshida S, Fu KI, Sano Y, Taku K, Endo Y.	Rectal endometriosis.	Gastrointest Endosc.	61	433-434	2005
Sano Y, Muto M, Tajiri H, Ohtsu A, Yoshida S.	Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow band imaging system.	Dig Endoscopy	17 (suppl.)	S60-S65	2005
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	17 (suppl.)	S22-S23	2005
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 Gastro. Hepatol			2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Muto M, Katada C, Sano Y, et al.	Narrowband imaging: new diagnostic approach to visualize angiogenesis in the superficial neoplasm.	Clinical Gastroenterology and Hepatology			2005
Saito Y, Matsuda T, Emura F, Uraoka T, Nakajima T, Ikematsu H, Gotoda T, Saito D, Fujii T.	A New Sinker-Assisted Endoscopic Submucosal Dissection Method for Colorectal cancer.	Gastrointest Endosc	62(2)	297-301	2005
Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al.	Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR.	Gastrointest Endosc	61(6)	736-40	2005
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.	7;12(9)	1416-20	2006
Kaiharu 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.	51(5)	885-8	2006
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.	Sep;38 Suppl 5	E95	2006
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.	May 21;12(19)	Jul-82	2006
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	18 (s1)	S44-S51	2006
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.	Apr;38(4)	428	2006
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)
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.	Jun 7;12(21)	Sep-46	2006
Fu KI, Sano Y.	Images in clinical medicine. Progression of a pedunculated polyp.	N Engl J Med.	Nov 2;355(18)	1912	2006
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 Therapeutic Colonoscopy: A Multicenter Study in Japan.	J Gastroenterol Hepatol.			2006
Sano Y, Yoshida S.	Optical Chromoendoscopy using NBI during Screening Colonoscopy: Its usefulness and application.	Review, NBI ATLAS.			
Sano Y, Fu KI, Ikematsu H.	Current Topics of Endoscopic diagnosis and Treatment for Colorectal Cancer in Japan.	Review, Acta Endoscopica			(in press)