

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 進英

平成22(2010)年5月

目 次

I. 総括研究報告		
大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	1
工藤 進英		
II. 分担研究報告		
1. 大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	14
齋藤 博		
2. 大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	21
西野 克寛		
3. 大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	22
石田 文生		
4. 大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	25
山野 泰徳		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	27

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

総括研究報告書

大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究

研究代表者 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

大腸がんは、化学法便潜血検査による検診の死亡率減少効果が海外での4つの無作為化比較試験で確立している。わが国の免疫法便潜血検査（FOBT）による検診はより有効性が大きく、現行の検診の徹底により大腸がん死亡率の低下が期待されている。しかし、大腸がん死亡率はわが国のがん死亡の12%以上を占め、さらに有効性の高い検診法が求められている。次世代のより有効性の高い検診法として大腸内視鏡検査（TCS）を組み入れたプログラムが期待されているがTCS検診に関するエビデンスは極めて不十分である。

本研究では、FOBTにTCSを組み入れた次世代の検診プログラムの有効性を検証することを目的としてランダム化比較試験（RCT）を行う。研究デザインとして、秋田県仙北市（田沢湖、角館、西木の3地区）で研究参加に承諾した40～74歳の男女約10,000人を対象に、FOBTにTCSを併用する介入群と、TCSを併用しない対照群を無作為割付により設定する。プライマリ・エンドポイントとして大腸がん死亡率、セカンダリ・エンドポイントとして大腸がんに対する感度・特異度、累積進行がん罹患率を両群で比較する。研究期間は10年の追跡調査を含め平成33年3月までとする。

研究実施体制を構築した昨年度に引き続き、本年度は、参加者のリクルート、及びFOBT・TCSそれぞれの検診を実施した。参加者は1,669名（TCS+FOBT群835, FOBT群834）となり、参加者全員がFOBT検診を受診し、TCS+FOBT群においては約95%が検診TCSを受診した。TCSによる苦痛については、中等度以上を合計しても15%に留まり、研究の進捗への影響が特に深刻でない事を確認した。参加者は当初の年度目標の60%にとどまったが、地域住民へのフォーカスインタビューに基づいた受診行動調査により、大腸がん検診未受診、及び研究への不参加理由を明確にし、来年度以降のリクルート戦略策定への根拠が明らかとなった。

研究分担者氏名：所属研究機関名・職名

工藤進英：昭和大学横浜市北部病院消化器
センター・教授、副院長、センター長

斎藤博：国立がんセンターがん予防・検診
研究センター検診研究部・部長

西野克寛：市立角館総合病院・院長

石田文生：昭和大学横浜市北部病院消化器
センター・准教授

山野泰穂：秋田赤十字病院消化器病センタ
ー・部長

A. 研究目的

現在の便潜血検査（FOBT）による大腸がん検診はその有効性が確立している。しかしわが国のがん死亡の12%以上を占める大腸がん死亡率の著明な減少のためには現在のFOBT単独による検診の次世代の、より有効性の大きい検診法を検討することが重要課題であり、FOBTに大腸内視鏡検査（TCS）を加えた検診法が候補として挙げられる。FOBTに1回のTCSを加えた検診の死亡率減少効果を明らかにするために、FOBTによる検診群を対照としたラン

ダム化比較試験(RCT)を行う。また、TCS 検診を行う場合、実態が不明な偶発症等の不利益をモニターし、将来の対策型検診としての検討のために TCS 検診のリスクについても調査する。

B. 研究方法

検診初年度となる、本研究2年目の本年度は、体制整備の上、リクルートと検診を各群1400例以上を目標として開始した。目標(各群5000人)の3分の2を今研究期間(2011年3月まで)内に達成する為、研究非参加者へのインタビュー調査を行うなど研究参加率向上のための調査・分析を行った。また同じ目的で外部地域への研究拡大の検討も開始した。

1. 研究対象者のリクルート

今年度は、内視鏡検診(TCS)を開始する年であり、研究参加者の募集、ついで研究参加者のライフスタイル等、ランダム化試験の解析上、あるいは付随研究で必要となる基本情報を得るためにベースライン調査を行い、それに引き続き、検診を行うこととした。

研究対象者のリクルートであるが、まずはFOBTキットの個別配布を対象となる全住民に対して行った。この配布は保健推進協力員が担当し、検診の説明や受診勧奨文とともに全戸個別配布した。

市で行っている基本健診会場でFOBTキットを採便ののち提出してもらい、この提出者に基本健診会場において概要を説明した上で、さらに研究参加を希望する者一人ずつについてインフォームド・コンセントを行ったうえで研究対象とした。

FOBTキットを提出したが、参加しなかった者については次年度のリクルートの対象とした(図1)。

上記基本健診受診者だけでは十分な参加が得られなかった為、7-9月の基本健診に引き続き、11月から職域(仙北市職員、主要企業)健診受診者、および基本健診受診者以外の住民も対象に募集を行った。

2. インフォームド・コンセント及びランダム割付

インフォームド・コンセントは治験コーディネーター、及び保健師がトレーニングの後に対一で行い、研究参加への利益・不利益等について十分な情報提供を行った上で、同意を書面で行った。

同意者にはランダム化割付を個人ベースで行った。割付は封筒法により行った(図1)。

3. 内視鏡検診(TCS)

TCS+FOBT群に割付られた者については、市立角館総合病院でTCS検診の日程を予約し、当日絶食のもとに来院してもらい、午前中前処置を行って午後からTCS検診を行った。

鎮痛剤による前処置は基本的に行わず、疼痛を訴えた者あるいは、事前に希望した者に限定して行うことを原則とした。

検査後に、TCSによる苦痛度の評価アンケート調査を行った。

挿入困難例には、後日、さらに経験を積んだ高度の技術を要する内視鏡専門医によって再検を予約し、行った。

4. 精密検査(精検)体制および偶発症の報告体制

FOBT陽性を呈した者、あるいはTCS検診でそれ以上の精検が必要とされた者に対しては、市立角館総合病院において、精検としてのTCSを診療として行った。また、市立角館総合病院以外での希望者につい

ては、大曲仙北医師会の支援のもと、同医師会のメンバー9施設において精検TCSが行えるように同医師会において説明会を行い、研究の原則・報告体制等について周知徹底を行った。

不利益の報告体制も市立角館総合病院以外の精検機関に対しては、臨床研究倫理指針で規定されている報告体制を含め、フローチャートを周知徹底した(図2)。報告は全てまず一時的に市立角館総合病院に報告するものと規定した。

5. データベースの作成・管理

データベースの作成は仙北市健康管理センター(図3)において検診結果を検診当日に入力し作成した。データは当日、中央データセンターの日本臨床研究支援機構に厳重な暗号・匿名化の上で、通信で送付され、そこでデータベース化された。

6. 研究参加に関与する要因の探索

研究参加率を上げる為に、研究参加に影響する要因について調査した。

1) 目的

- ・ 集団検診を受診しなかった住民の考えを理解し、可能な限り多くの住民に集団検診の受診を促すことのできるメッセージを検討すること。
- ・ 集団検診は受診したが研究への参加を承諾しなかった住民の考えを理解し、可能な限り多くの住民に研究への参加を促すことのできるメッセージを検討すること。

2) 方法:

①調査期間

住民への面接は2010年2月5日～8日に実施した。

②対象者

調査の内容を説明し、調査の参加に事前に同意の得られた、仙北市在住者計24名

を対象に、グループインタビュー調査を行った(調査対象者の内訳は、表1参照)。

対象者の募集は、仙北市健康管理センター関係者の知人に対して機縁法(募集者の人的繋がりにより対象者を選出する方法)によって行い、対象者にバイアスを与えて調査の妥当性を損なわないよう、「健康に関するインタビュー調査」という名目を調査のテーマとして行った。

対象者の基準は、対象群1を「集団検診を受診する資格を有していたが、何らかの理由で受診しなかった住民、対象群2を「集団検診を受診しRCTへの参加依頼を受けたが、何らかの理由で断った住民」と定義した。

③インタビュー方法

調査への協力依頼に応じた対象者に対し、インタビューガイド(表2)を用いた120分間のグループインタビューを行った。インタビューの冒頭において、改めて、調査の妥当性を損なわないことに留意しながら調査の趣旨説明をし、また録音などの調査の進め方、プライバシー保護への配慮などについて口頭で説明し、調査への同意と録音の許可を得た上で、ヒアリングを進めた。

(倫理面への配慮)

本研究は昭和大学横浜北部病院、国立がんセンターの倫理審査委員会において研究計画について、またそれらと共に検診を行う仙北市立角館病院については同意取得説明書と同意書については財団法人パブリックヘルスリサーチセンターによる代理審査を受け何れも承認された。

C. 研究結果

1. リクルート結果

市の基本健診会場での参加受付終了時点で、40～74歳の全市民15,265名中、基本健診受診者は4,219名、大腸がん検診(FOBT)受診者3,283名、研究参加者1,346名(TCS+FOBT群674,FOBT群672)であり、それぞれに対する研究参加率は9、32、41%であった(データモニタリング結果)。9月までの基本健診会場での参加受付終了後、11月以降にも職域検診受診者、及び基本健診受診者以外の住民に継続して研究参加募集を実施したが、本年度内の最終的な研究参加者は1,669名(TCS+FOBT群835,FOBT群834)に留まり年度予定の約60%にとどまった。2群への割付は均等と考えられ、ランダム化は順調に行われていた。(表3)

2. 内視鏡検診(TCS)

内視鏡検診ではこれまで中等度以上の偶発症など不利益は報告されておらず、またTCSの検査処理能力が研究進捗上、十分であることが確認された。評価アンケートによるTCS苦痛評価では、高度の苦痛は5%未満で中等度以上を合計しても15%であり、TCS実施3時間以降に苦痛が残存したものは5%以下であった(図4)。研究参加者でTCS+FOBT群へ割付られた者のTCS実施率は95%と高かった。

3. 研究参加率に関する要因

1) 対象群1(集団検診を受診する資格を有していたが、何らかの理由で受診しなかった住民)

①『秋田県の生活は不健康だが、大腸がんは自分たちには無関係な疾患という思い込み』

生活習慣が原因となる疾患は高血圧、脳卒中、胃がんであると考えており、大腸がんへの意識は全く持っていなかった。また

大腸がんは肉をたくさん食べる人がリスクが高いというイメージを持っており、自分とは無関係な疾患だと感じていた。そのため、大腸がんの罹患や秋田での死亡率の高さを知ると、非常に驚き、いわゆる自分事化が始まる傾向が見られた。

②『自覚症状が出てからすぐに病院に行けば良いという思い込み』

対象者は「大腸がん=血便」という印象を持っており、血便を検診に行くタイミングのサインと認識していた。毎日よく便を観察し、血が混じり始めてから病院に行けば問題ないと考える傾向があり、FOBTと便のセルフチェックの効果には大差がないと考えていた。そのため、自覚症状が出た時には手遅れであるという情報は驚きを持って受け入れられ、大腸がん検診の受診意向を強く動かす傾向が見られた。

③『「大腸がん検診=内視鏡」、内視鏡は痛いという思い込み』

対象者の間では内視鏡を入れることの辛さが口コミとして広がっており、「大腸がん検診=内視鏡」というイメージと合わせて、大腸がん検診は内視鏡を用いた痛みを伴う検診であるという誤った認識が広がっていた。そのため、大腸がん検診の一次検査は簡単なFOBTであり、しかもFOBTには高い有効性があることを知ると検診へのハードルが大きく低下する傾向が見られた。

④『高い住民意識』

対象者は共通して非常に高い住民意識を有していた。そのため、対象者は「仙北市大腸がん撲滅キャンペーン」のような体裁で仙北市が市を上げて大々的に行う運動、または集落でも参加する運動になれば、

大腸がん検診や研究にも参加しなければいけないと、自然と感じている様子であった。市全体の運動であり、市民全員が参加することが当然であるという規範をいかに作れるかが重要になることが示唆された。

2) 対象群 2 (集団検診を受診し研究への参加依頼を受けたが、何らかの理由で断った住民)

①前項①の大腸がんとその生活習慣の間に連想がつきにくい感覚は対象群 1 と全く変わらなかった。

②『便検査くらいなら簡単だからやっておくにこしたことはない』

大腸がんに対して上記のような認識を有しているにも関わらず、対象者は大腸がん検診を受けているのは便検査という検査項目が非常に簡単だと感じているからで特に大腸がんに対する意識が高いという傾向は全くみられなかった。そのため、研究参加に応じなかったと考えられる。

③『「研究には参加者にとっての便益がない」という印象を持っていた』

現行の参加勧誘が、研究を全面に押し出し、参加者の便益よりも研究成果への便益を優先しているような印象を与え、研究参加者にモルモットになれと言われているような印象を受けていたことが非参加の要因であった。研究への参加が参加者にも便益があることの説明には多くの対象者が研究参加に対してとても前向きな反応を示した。また、国内最高水準の検診やフォローアップを秋田でも受けられるという研究参加への便益は非常に強い関心を持って受け入れられていた。ただし、比較的若い 40 代の女性は内視鏡検査への抵抗

感が強く、参加すべきとの思いと検査への抵抗感の間で葛藤を感じていた。また、研究への非参加の理由としては、TCS+FOBT 群になった場合の病院へのアクセスが地域によっては利便性が悪いという点も重要であることが判明した。

D. 考察

大腸がんは、FOBTによる検診が死亡率減少効果を有する事が4つの無作為化試験により実証されている。大腸がんの死亡率の高さからも大腸がん検診の現在の標準法を普及する事が求められるが、同時に、より有効性の高い次世代の検診法を開発する事も重要で、これは世界の先進国共通の課題と認識されている。

このような状況で、本研究を企画立案したが、TCSの有効性評価のランダム化試験は本研究とほぼ時期を同じくして他にヨーロッパにおいて2研究が開始されている。本研究の重要性を示すものである。

1. 本年度の結果と問題点

本年度の結果により、研究参加率が低いという難点はあったが、TCSに関してはその処理能力・苦痛度等において、この内視鏡検診を進めて行く上で阻害要因にならず、研究の進捗に支障がないことが明らかとなった。すなわち、研究の実行可能性がこの一年度で示されたと考えられる。

TCS+FOBT 群へ割付られた参加者の、TCS実施への応諾率は 95%前後と良好であり、実施された TCS の盲腸到達率は 98%程度と高い。ただし、TCS 実施への応諾率はできるだけ 100%に近づけるべきであり、非応諾者には更にリコールを続けて行く予定である。

苦痛に関しては検査終了時に中等度以上の苦痛があると答えたものが 15%であ

った。検診としての受容性を高めるためには可能な限り苦痛度の少ない検査が望まれる。今後、積極的な鎮痛剤による前処置を組み入れるかどうかなどの検討を要する。

本研究における最大の問題点は研究目的を達成できる高い研究参加率が得られるかどうかということである。がん検診のRCTが行なわれてこなかったためにほとんどデータがないなど、わが国での実施は非常に困難である。

研究参加率については最近の乳がん検診（進行がん発見率を指標）に関するわが国では初めてのがん検診に関するRCTでは、乳がん検診受診希望者を対象とした場合、40-80%と研究への参加が比較的良好であることも示唆されているが、より検診受診動機の低い一般住民を対象とした場合の研究参加率は不明である。TCS検診の応諾率についてはわが国では全くデータがなく、大腸がん検診の精検であるTCSの受診率が低いことを考えるとTCSの受容性が低い可能性があった。

実際本研究では研究参加率は低く、本年度は目標の60%にとどまった。

2. 研究に参加しない要因

研究への参加拒否者へのインタビュー調査で研究参加率を上げるための対策について色々調査を行い、研究に参加しなかった理由が従来の通常の大腸がん検診を受けず従って研究にも参加しなかったものと検診は受けたが研究に承諾しなかった群のそれぞれで明らかになった。

検診を受けない群では大腸がんへの意識が形成されていないこと、つまり大腸がんに対する認識がごく低い状態に留まっ

ており、大腸がん検診を受けるという必要性が、個々の受診者にとって自分のこととして捉えられていないということが明らかになった。

検診が無症状な健常者が対象であることが理解されていないこと、またこの事業が、市の事業であるという認識がないことも研究への参加を妨げる要因となっていたと考えられた。また検診＝内視鏡という誤解と、内視鏡は苦しいものという短絡も大きく働いていた。

大腸がん検診は受けたが研究に参加しなかった群では、研究という事業のタイトルに対する抵抗が非参加の理由となっていた。すなわち自分がいわゆるモルモットにされるのではないかという不安が影響していた。これは大腸がん検診を受けてはいるもののその意義、つまり自分のリスクを下げる大きなメリットがあることがほとんど意識されていないこととも連動していた。また内視鏡への抵抗感も検診そのものを受けない群と同様であった。

また内視鏡群になった場合の病院へのアクセスが地域によっては利便性が悪いという点も重要であることが判明した。

3. 研究参加率を向上させる対策

まず大腸がんが住民にとって非常に重要な問題であること等の認識を高めるために、秋田県の大腸がん死亡率が全国第2位であること、秋田のライフスタイルが大腸がんのリスクを高める傾向があること等を含め、大腸がんの認知度を高めるメッセージが重要である。同時に健康な人が対象であるゆえに効果があるという検診の意義についての理解を周知することも不可欠である。これらを踏まえた受診勧奨ツールをソーシャルマーケティングの手法により、系統的に開発する作業を現在おこ

なっており、一連のマテリアルを作成中である。

大腸がん検診そのものの受診率が低い一方で、住民意識が高く、市の事業には大きな反応が期待できる。検診や研究、特に検診そのものが市の事業であることを明確に示すことが大きな効果を持つと推定される。そこで上記の開発メッセージを、市の事業の推進という文脈で組み立て、市の事業への参加と意識されるというような立体的なキャンペーンを形成することが有効な方策であろう。そのようにして大腸がん検診への参加を促した上で、この研究の参加の向上を期待すべきであろう。実際、当初からの市との合意は大腸がん検診受診率を上げてその死亡率を低下させることをベースに研究を行うことであった。

検診受診のメリットの理解のために、本研究のデザインは標準的な検診法である FOBT を基本にこれを両群で行い、研究群には TCS を上乗せするもので、しかもこれを高度な精度管理システムの下に行なうため、研究を行う地域・参加者にとっての利益が通常の検診より大きいことのアピールも重要である。本研究への参加が保健衛生上の意義につながるということが理解されれば住民の理解は得やすいものと推定される。

内視鏡への誤解も参加を妨げる大きな要因であり、これは今年度得られた苦痛評価のデータを周知することで改善が期待できる。

もうひとつ非参加の理由としては、内視鏡群になった場合の病院へのアクセスが地域によっては利便性が悪いという点も重要であることが判明した。このようなことから、バスによる送迎や、夜間や休日の検診ということも今後考えていくべきこととして検討を始めている。

さらに隣接の大仙市西仙北地区(人口 12,000 人:大仙市と交渉中)へのコホート拡大を準備中である。

本研究では、TCS+FOBT のスクリーン感度が FOBT 単独よりいかに上昇するのかを比較的短期間に明らかに出来る。さらに、TCS 最大の懸案である偶発症を明らかにすることにより TCS による検診の有効性が不利益を上回るのか検証することができる利点がある。これらの付随研究は目標のリクルート数より小さいサンプルサイズでも結果が得られ、今研期間内に実施可能である。

本研究はがん検診 RCT としてはわが国では乳がんが続くものであるが、死亡率をエンドポイントとした RCT としては初めてのものであり、かつ TCS の RCT としては世界に先駆けるものである。本研究の重要性は高く、最終結果が得られるように研究を進めていくべきと考えられる。

E. 結論

TCS を FOBT 検診に組み入れた検診法評価の RCT を開始し、本年度は、参加者のリクルート、及び FOBT、TCS それぞれの検診を実施した。TCS 検診による偶発症や苦痛については、研究進捗上、大きな問題とまらない事を確認した。参加者数は年度目標の 60%にとどまったが、地域住民への綿密なインタビュー調査により、大腸がん検診未受診、及び研究への不参加理由が明確になり、来年度以降のリクルート戦略策定への根拠が明らかとなった。

(表1) 対象者の内訳

	対象者群 1		対象者群 2	
	男性	女性	男性	女性
40歳 - 59歳	3人	3人	3人	3人
60歳 - 74歳	3人	3人	3人	3人

(表2) インタビューガイド

	インタビューフロー	備考
10分	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 自己紹介 (名前、家族構成、簡単な住所) ➤ 最近気になること (簡単に) 	
20分	<ul style="list-style-type: none"> 『がん』について <ul style="list-style-type: none"> ➤ がんと聞いて何を感じるか ➤ 大腸がんと聞いて何を感じるか ➤ 大腸がんの罹患性や重大性についてどのように感じているか 『がん検診』について <ul style="list-style-type: none"> ➤ 最近受けたがん検診やドックについて、覚えていること全て ✓ 最近受けたがん検診やドックをなぜ受けたのか、その経緯と感じたこと (何がきっかけか? 何が目的か?) ➤ 大腸がん検診の利益と行動をしないことの不利益をどのように捉えているか? 	対象者が大腸がんという疾患をどのよう に捉えていて、他の がんと比較してどう 捉えているのかを把 握しながら、どんな 方向性のコミュニケー ーションが検診受診 を促すかを理解す る。
15分	<ul style="list-style-type: none"> タッチポイント (日常の中の情報源について) <ul style="list-style-type: none"> ➤ よく触れるメディア媒体はなにか ➤ 最近特に気になった健康関連情報はなにか、それはどこで聞いたのか ➤ がんに関して耳にすることはどんな時か ➤ 街の中で頻繁に行く場所はどこか、そこにはどんなものがあるか 	
40分	<ul style="list-style-type: none"> <撲滅キャンペーンのコンセプトを見せて (複数個)> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 参加したいと思ったかどうか ➤ どこからそう思ったか ➤ 足りない情報は何か ➤ 不安な要素はあるか <比較試験コンセプトボードを見せて (複数個)> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 参加したいと思ったかどうか ➤ どこからそう思ったか ➤ 足りない情報は何か ➤ 不安な要素はあるか <同意書類> <ul style="list-style-type: none"> ➤ サインをする気になるか ➤ 不安な要素はあるか ➤ 不利益に関する情報に関してどう思ったか <全てのコンセプトボードを並べて> <ul style="list-style-type: none"> ➤ どのコンセプトを見た時が最も受けたいと思ったか? それはなぜかか? ➤ 受けたいと思うランキング 	公平にすべてのコン セプトを比較するた めに、順番をその都度 入れ替える。
10分	<ul style="list-style-type: none"> <現行チラシを見せて> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 今まで見てきた内容と比べて違いを感じるか ➤ 何が違うか 	受けたいと思った順 番にランキングをつ けてもらう。
10分	<ul style="list-style-type: none"> ➤ フォローアップ 	

(表3)

モニタリング結果—割付状況

2010.3.31時点

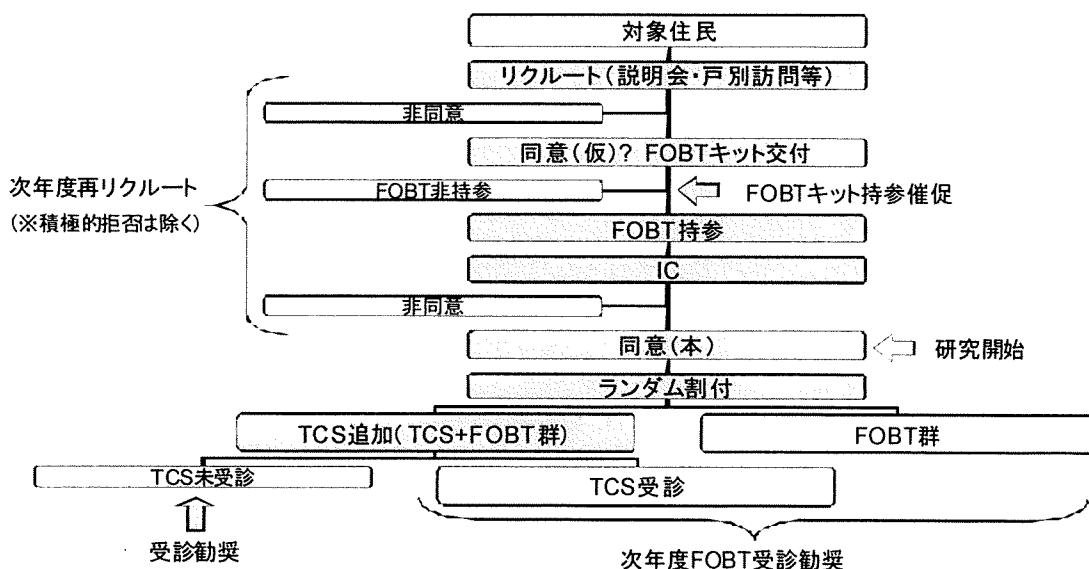
◆割付状況に関する確認

	非介入群	介入群
全体	834	835
性別(男性/女性)	386/448	374/461
平均年齢	61.3	61.5
大腸がん検診受診歴あり	702(85%)	708(85%)
3か月以内の自覚症状 ^(※) なし	651(78%)	652(78%)
大腸がん家族歴なし	709(85%)	711(86%)

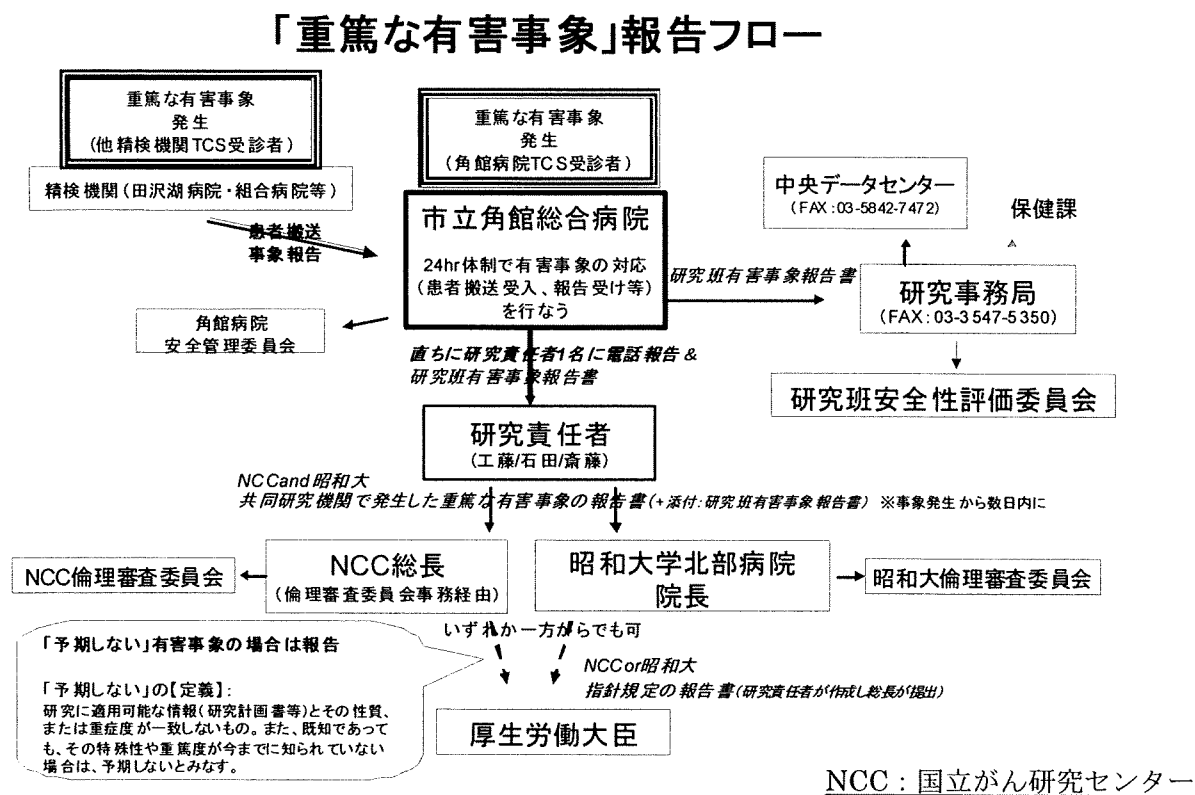
※自覚症状の内容
「痔」「出血」「便が細い」「お腹が痛い」「便に粘液」「便秘と下痢交互」「すっきりしない」「便の回数が多くなった」(秋田県総合保健事業団 大腸がん検診問診票より)

(図1)

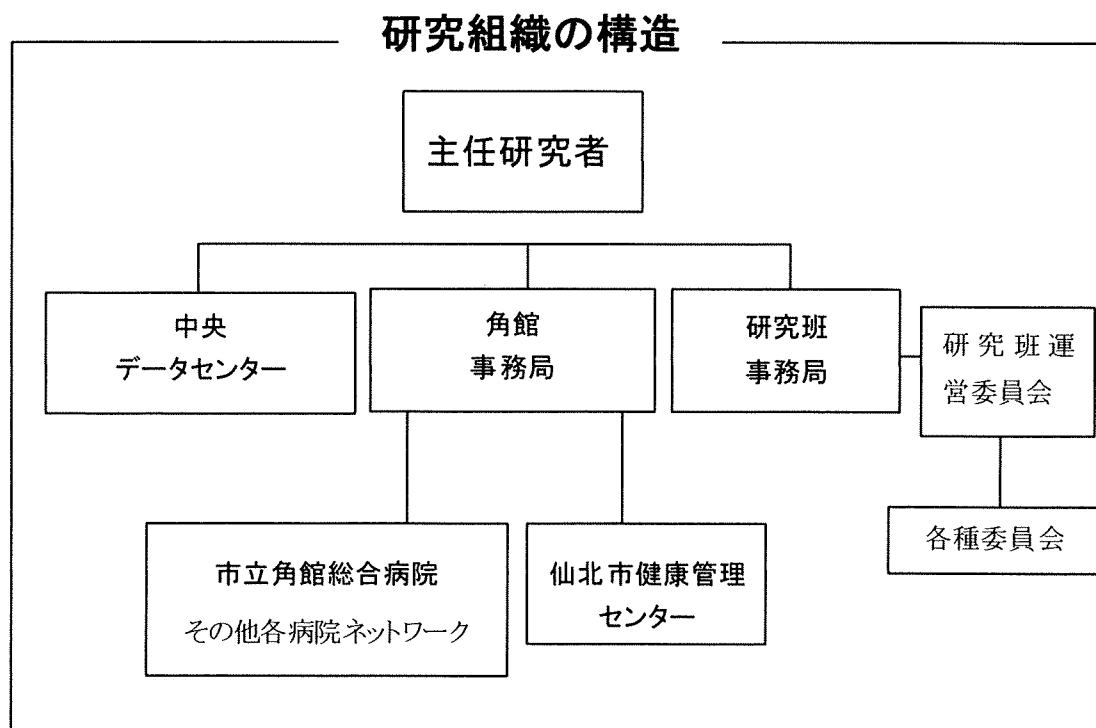
「大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価」 リクルート・ランダム割付フロー



(図2)



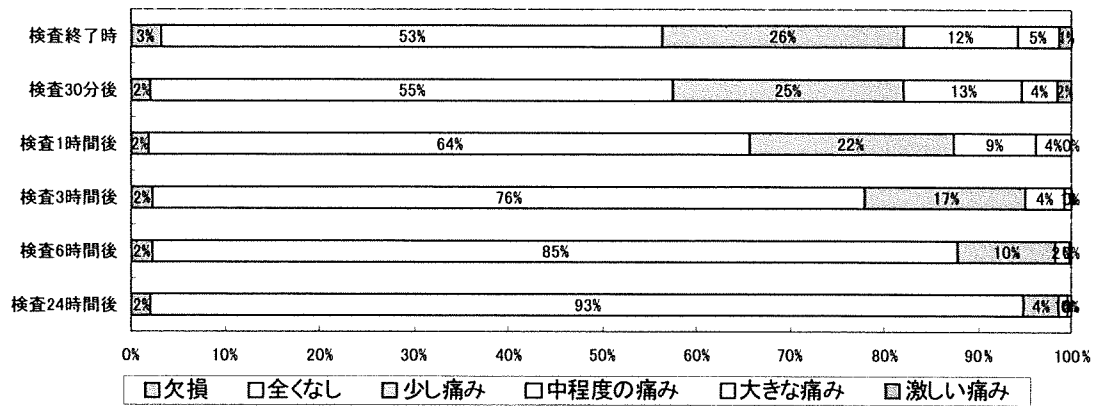
(図3)



(図4)

苦痛評価 (2010年2月8日現在)

苦痛評価の集計 (N= 597)



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

工藤進英, 竹村織江, 榎田博史, 池原伸直: 京都ワークショップおよびG I E特集号の意義. *INTESTINE*. 2009: Vol.13No.1 92-95

工藤進英, 木畑穰: 特集: どのようなライフスタイルが癌に関与するのか? - 大腸癌の予防因子, 危険因子を明らかにする-. *Life Style Medicine*. 2009: Vol.3 No.2 2~7

工藤進英, 遠藤俊吾: セツキシマブK-ras野生型の進行大腸がんの有効. *MMJ*. 2009. 04; Vol.5 No.4

工藤進英: 大腸 ESD の現状と将来展望. *日経メディカル*. 2009. 4月号特別編集版 14-15

工藤進英, 若村邦彦他: 大腸癌の質的・量的診断 (2) 超拡大内視鏡を用いた大腸腫瘍診断. *INTESTINE*. 2009 VOL.13.No. 2 173-180

工藤進英; colitic cancer 診療 update. *INTESTINE*. 2009 VOL.13 No.3 231-232

工藤進英, 森悠一, 池原伸直他: 今こそ de novo 癌 de novo 癌診断の時代変遷. *INTESTINE* 2009 341-348

井上晴洋, 南ひとみ, 佐藤嘉高, 加賀まこと, 菅谷聡, 工藤進英; 食道全周性 ESD と予防的拡張術. *胃と腸* 2009 Vol.44 No.3 394-397

井上晴洋, 加賀まこと, 南ひとみ, 菅谷聡, 佐藤嘉高, 浜谷茂治, 塩川章, 工藤進英; 特集; 内視鏡イメージングの進化 Endoscopy: 技術概説. *消化器内視鏡* 2009 Vol.21No2 251-256

井上晴洋, 加賀まこと, 南ひとみ, 菅谷聡, 佐藤嘉高, 浜谷茂治, 塩川章, 工藤進英; 詳細な診断法 超・拡大内視鏡.

特集; 消化器疾患に対する内視鏡診療の進歩 2009 Vol.27No.3 13-17

工藤進英, 林武雅他; 内視鏡的粘膜下層剥離術の現状と展望. *総合臨床* 平成21年第58巻第9号 1978-1983

工藤進英, 池原伸直; 消化管症候群 下 - その他の消化管疾患を含めて-. *新領域別症候群シリーズ*. 2009 NO12 138-144

大塚和朗, 水野研一, 池田晴夫, 若村邦彦, 伊藤治, 榎田博史, 和田祥城, 浜谷茂治, 工藤進英: 【colitic cancer 診療 update】診断 拡大内視鏡診断 潰瘍性大腸炎関連腫瘍の pit pattern 診断. *Intestine*. 2009: 13: 259-266.

・亀田亮, 大塚和朗, 久津川誠, 松下達彦, 竹村織江, 久行友和, 池田晴夫, 若村邦彦, 細谷寿久, 和田祥城, 林武雅, 池原伸直, 山村冬彦, 池原貴志子, 遠藤俊吾, 榎田博史, 浜谷茂治, 工藤進英: 結核に併存した若年大腸癌の一例. *Progress of Digestive Endoscopy*. 2009:75:99.

・工藤進英, 若村邦彦, 榎田博史, 大塚和朗, 池原伸直, 浜谷茂治, 杉田昭: 【Intestine の時代到来 今、解決しなければならない IBD の諸問題】 IBD における超拡大内視鏡病理学の可能性. *Intestine*. 2009: 13: 43-52.

・工藤進英: 炎症性腸疾患における拡大内視鏡の役割. *Color Atlas 大腸拡大内視鏡* (工藤進英編著). 日本メディカルセンター、東京、2009: 87-94.

2. 学会発表

石田文生・日高英二・木田裕之・小林芳生・堀越邦康・池原貴志子・橋本雅彦・遠藤俊吾・田中淳一・工藤進英：腹腔鏡下低位前方切除術の標準化をめざして. 第109回日本外科学会定期学術集会（福岡、2009.4）
遠藤俊吾・石田文生・辰川貴志子・橋本雅彦・日高英二・永田浩一・堀越邦康・田中淳一・工藤進英：早期大腸癌に対する治療法の選択. 第109回日本外科学会定期学術集会（福岡、2009.4）
日高英二・遠藤俊吾・石田文生・辰川貴志子・小林芳生・堀越邦康・橋本雅彦・田中淳一・工藤進英：下部直腸肛門管癌に対する内肛門括約筋切除術（ISR）の検討. 第109回日本外科学会定期学術集会（福岡、2009.4）
宮地英行・池原伸直・工藤進英：発育形態分類による肉眼形態別にみた拡大内視鏡の診断特性. 第77回日本消化器内視鏡学会総会（名古屋、2009.5）
林武雅・工藤進英・池原伸直：大腸腫瘍に対する内視鏡的治療の適応. 第77回日本消化器内視鏡学会総会（名古屋、2009.5）
久行友和・工藤進英・若村邦彦：Endocytoscopy System を用いた大腸病変の診断と病理組織像との対比. 第77回日本消化器内視鏡学会総会（名古屋、2009.5）
野村智史・樫田博史・池原伸直・請川淳一・細谷寿久・須藤晃佑・蟹江浩・宮地英行・若村邦彦・和田祥城・林武雅・池田晴夫・久行友和・竹村織江・小形典之・三澤将史・久津川誠・山村冬彦・大塚和朗・工藤進英：大腸腫瘍の内視鏡治療における偶発症の検討. 第88回日本消化器内視鏡学会関東地方会（東京、2009.6）
遠藤俊吾・森悠一・日高英二・橋本雅彦・池原貴志子・堀越邦康・向井俊平・大本智勝・若村邦彦・宮地英行・池原伸直・大塚

和朗・石田文生・樫田博史・田中淳一・工藤進英：Stage II 大腸癌の肉眼所見は何をあらわすか？. 第71回大腸癌研究会（大宮、2009.7）

石田文生・日高英二・堀越邦康・橋本雅彦・木田裕之・向井俊平・竹原雄介・遠藤俊吾・田中淳一・工藤進英：腹腔鏡下低位前方切除術における安全な切離・吻合をめざして. 第64回日本消化器外科学会総会（大阪、2009.7）

遠藤俊吾・日高英二・橋本雅彦・堀越邦康・向井俊平・辰川貴志子・石田文生・田中淳一・工藤進英・駒澤憲二：切除不能直腸癌に対する術前化学放射線治療の効果. 第64回日本消化器外科学会総会（大阪、2009.7）

堀越邦康・遠藤俊吾・日高英二・橋本雅彦・辰川貴志子・向井俊平・竹原雄介・石田文生・田中淳一・工藤進英：アンケート調査をもとにした直腸癌手術における covering stoma の検討. 第64回日本消化器外科学会総会（大阪、2009.7）

向井俊平・遠藤俊吾・神本陽子・竹原雄介・堀越邦康・日高英二・橋本雅彦・石田文生・田中淳一・工藤進英：ダウン症に併存した直腸癌の1例. 第64回日本消化器外科学会総会（大阪、2009.7）

日高英二・石田文生・遠藤俊吾・竹原雄介・向井俊平・堀越邦康・辰川貴志子・橋本雅彦・田中淳一・工藤進英：大腸中分化腺癌の診断意義. 第64回日本消化器外科学会総会（大阪、2009.7）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究

研究分担者 齋藤 博 国立がんセンターがん予防検診・研究センター検診研究部長

研究要旨

大腸がんは、化学法便潜血検査による検診の死亡率減少効果が海外での4つの無作為化比較試験で確立している。わが国の免疫法便潜血検査（FOBT）による検診はより有効性が大きく、現行の検診の徹底により大腸がん死亡率の低下が期待されている。しかし、大腸がん死亡率はわが国のがん死亡の12%以上を占め、さらに有効性の高い検診法が求められている。次世代のより有効性の高い検診法として大腸内視鏡検査（TCS）を組み入れたプログラムが期待されているがTCS検診に関するエビデンスは極めて不十分である。

本研究では、FOBTにTCSを組み入れた次世代の検診プログラムの有効性を検証することを目的としてランダム化比較試験（RCT）を行う。研究デザインとして、秋田県仙北市（田沢湖、角館、西木の3地区）で研究参加に応諾した40～74歳の男女約10,000人を対象に、FOBTにTCSを併用する介入群と、TCSを併用しない対照群を無作為割付により設定する。プライマリ・エンドポイントとして大腸がん死亡率、セカンダリ・エンドポイントとして大腸がんに対する感度・特異度、累積進行がん罹患率を両群で比較する。研究期間は10年の追跡調査を含め平成33年3月までとする。

研究実施体制を構築した昨年度に引き続き、本年度は、参加者のリクルート、及びFOBT・TCSそれぞれの検診を実施した。参加者は1,669名（TCS+FOBT群835,FOBT群834）となり、参加者全員がFOBT検診を受診し、TCS+FOBT群においては約95%が検診TCSを受診した。TCSによる苦痛については、中等度以上を合計しても15%に留まり、研究の進捗への影響が特に深刻でない事を確認した。参加者数は当初の年度目標の60%にとどまったが、地域住民へのフォーカスインタビューに基づいた受診行動調査により、大腸がん検診未受診、及び研究への不参加理由を明確にし、来年度以降のリクルート戦略策定への根拠が明らかとなった。

A. 研究目的

本研究は大腸内視鏡検診の有効性評価の重要な研究であり、その結果を得るにはサンプルサイズの確保が主な問題点である。特にわが国では癌検診有効性評価のランダム化試験の先行研究が乳がん検診に関する1研究があるのみであり、しかも同研究では乳がん検診受診者を対象にしており、一般住民を対象とする研究においては参加率についてまったく知見がない。実

際、1年目の参加率は目標の60%にとどまり、その改善・向上が研究遂行に必須である。

研究への参加はまず大腸がん検診受診が基本となり、まず検診への参加に関する要因を調べる必要がある。また検診の参加率は地域の事情でも異なると考えられ本研究を行っている仙北市において大腸がん検診および本研究参加に関する要因について探索する目的で調査を行った。

B. 研究方法

本研究への非参加者へのインタビュー調査を行い研究参加へのリクルートを向上させるために、研究参加に影響する要因について調査した。

1. 調査の目的

- ・ 集団検診を受診しなかった住民の考えを理解し、可能な限り多くの住民に集団検診の受診を促すことのできるメッセージの方向性を理解すること。
- ・ 集団検診は受診したが RCT への参加を承諾しなかった住民の考えを理解し、可能な限り多くの住民に RCT への参加を促すことのできるメッセージの方向性を理解すること。

2. 方法

1) 調査期間

住民への面接は2010年2月5日～8日に実施した。

2) 対象者

調査の内容を説明し、調査の参加に事前に同意の得られた、仙北市在住者計 24 名を対象に、グループインタビュー調査を行った（調査対象者の内訳は、表 a 参照）。

対象者のリクルーティング基準は、対象群 1 を「集団検診を受診する資格を有していたが、何らかの理由で受診しなかった住民、対象群 2 を「集団検診を受診し RCT への参加依頼を受けたが、何らかの理由で断った住民」と定義した。

表 a. 対象者の内訳

	対象者群 1		対象者群 2	
	男性	女性	男性	女性
40 歳 - 59 歳	3 人	3 人	3 人	3 人
60 歳 - 74 歳	3 人	3 人	3 人	3 人

対象者のリクルーティングは、仙北市健康管理センター関係者の知人に対して機縁法（リクルーターの人的繋がりにより対象者を選出する方法）によって行い、それに際しては、対象者にバイアスを与えて調査の妥当性を損なわないよう、「健康に関するインタビュー調査」という名目を調査のテーマとして行った。

3) インタビュー方法

調査への協力依頼に応じた対象者に対し、インタビューガイド（表 1）を用いた 120 分間のグループインタビューを行った。インタビューの冒頭において、改めて、調査の妥当性を損なわないことに留意しながら調査の趣旨説明をし、また録音などの調査の進め方、プライバシー保護への配慮などについて口頭で説明し、調査への同意と録音の許可を得た上で、ヒアリングを進めた。

（倫理面への配慮）

調査は本研究の班内で行い、対象者には同意を得たのち、個人情報の守秘は厳守の上で、インタビュー調査を行った。

C. 研究結果

研究参加率に関する要因

研究参加者確保の為、①における非応諾者から同意を得てインタビュー調査を行い、参加しない要因を明らかにした。非応諾者は対象群 1（集団検診を受診する資格

を有していたが、何らかの理由で受診しなかった住民)、対象群 2 (集団検診を受診し RCT への参加依頼を受けたが、何らかの理由で断った住民) の 2 つの群に分けて調査した。

以下の知見が明らかになった。

1) 対象群 1 (集団検診を受診する資格を有していたが、何らかの理由で受診しなかった住民)

①『秋田県の生活は不健康だが、大腸がんは自分たちには無関係な疾患という思い込み』

生活習慣が原因となる疾患は高血圧、脳卒中、胃がんであると考えており、大腸がんへの意識は全く持っていなかった。また大腸がんは肉をたくさん食べる人がリスクが高いというイメージを持っており、自分とは無関係な疾患だと感じていた。そのため、大腸がんの罹患性や秋田での死亡率の高さを知ると、非常に驚き、いわゆる自分事化が始まる傾向が見られた。

②『自覚症状が出てからすぐに病院に行けば良いという思い込み』

対象者は「大腸がん＝血便」という印象を持っており、血便を検診に行くタイミングのサインと認識していた。毎日よく便を観察し、血が混じり始めてから病院に行けば問題ないと考える傾向があり、FOBT と便のセルフチェックの効果には大差がないと考えていた。そのため、自覚症状が出た時には手遅れであるという情報は驚きを持って受け入れられ、大腸がん検診の受診意向を強く動かす傾向が見られた。

③『「大腸がん検診＝内視鏡」、内視鏡は痛いという思い込み』

対象者の間では内視鏡を入れることの

辛さがロコミとして広がっており、「大腸がん検診＝内視鏡」というイメージと合わせて、大腸がん検診は内視鏡を用いた痛みの伴う検診であるという誤った認識が広がっていた。そのため、大腸がん検診の一次検査は簡単な FOBT であり、しかも FOBT には高い有効性があることを知ると検診へのハードルが大きく低下する傾向が見られた。

④『高い住民意識』

対象者は共通して非常に高い住民意識を有していた。そのため、対象者は「仙北市大腸がん撲滅キャンペーン」のような体裁で仙北市が市を上げて大々的に行う運動、または集落でも参加する運動になれば、大腸がん検診や RCT にも参加しなければいけないと、自然と感じている様子であった。市全体の運動であり、市民全員が参加することが当然であるという規範をいかに作れるかが重要になることが示唆された。

2) 対象群 2 (集団検診を受診し RCT への参加依頼を受けたが、何らかの理由で断った住民)

①前項①の大腸がんとその生活習慣の間に連想がつきにくい感覚は対象群 1 と全く変わらなかった。

②『便検査くらいなら簡単だからやっておくにこしたことはない』

大腸がんに対して上記のような認識を有しているにも関わらず、対象者は大腸がん検診を受けているのは便検査という検査項目が非常に簡単だと感じているからで特に大腸がんに対する意識が高いという傾向は全くみられなかった。そのため、研究参加に応じなかったと考えられる。

③『「RCT には参加者にとっての便益がない」という印象を持っていた』

現行の参加勧誘が、研究を全面に押し出し、参加者の便益よりも研究成果への便益を優先しているような印象を与え、研究参加者にモルモットになれと言われているような印象を受けていたことが非参加の要因であった。研究への参加が参加者にも便益があることの説明には多くの対象者が研究参加に対してとても前向きな反応を示した。また、国内最高水準の検診やフォローアップを秋田でも受けられるという RCT 参加への便益は非常に強い関心を持って受け入れられていた。ただし、比較的若い 40 代の女性は内視鏡検査への抵抗感が強く、参加すべきとの思いと検査への抵抗感の間で葛藤を感じていた。また、研究への非参加の理由としては、TCS+FOBT 群になった場合の病院へのアクセスが地域によっては利便性が悪いという点も重要であることが判明した。

D. 考察

本研究における最大の問題点は研究目的を達成できる研究への高い参加率（コンプライアンス）が得られるかどうかということである。がん検診の RCT が行なわれてこなかったためにほとんどデータがないなど、わが国での実施は非常に困難である。

コンプライアンスについては最近の乳がん検診（進行がん発見率を指標）に関するわが国では初めてのがん検診に関する RCT では、乳がん検診受診希望者を対象とした場合、40-80%と RCT への参加が比較的良好であることも示唆されているが、より検診受診動機の低い一般住民を対象とした場合のコンプライアンスは不明であ

る。TCS 検診のコンプライアンスについてはわが国では全くデータがなく、大腸がん検診の精検である TCS の受診率が低いことを考えると TCS の受容性が低い可能性があった。

実際本研究では研究参加への応諾率は低く、本年度は当初の年度目標の 60%にとどまった。

1. 研究に参加しない要因

研究への参加拒否者へのインタビュー調査で応諾率を上げるための対策について色々調査を行い、研究に参加しなかった理由が従来の通常の大腸がん検診を受けず従って研究にも参加しなかったものと検診は受けたが研究に応諾しなかった群のそれぞれで明らかになった。

検診を受けない群では大腸がんへの意識が形成されていないこと、つまり大腸がんに対する認識がごく低い状態に留まっており、大腸がん検診を受けるという必要性が、個々の受診者にとって自分のこととして捉えられていないということが明らかになった。

検診が無症状な健常者が対象であることが理解されていないこと、またこの事業が、市の事業であるという認識がないことも研究への参加を妨げる要因となっていたと考えられた。また検診＝内視鏡という誤解と、内視鏡は苦しいものという短絡も大きく働いていた。

大腸がん検診は受けたが研究に参加しなかった群では、研究という事業のタイトルに対する抵抗が非参加の理由となっていた。すなわち自分がいわゆるモルモットにされるのではないかという不安が影響していた。これは大腸がん検診を受けてはいるもののその意義、つまり自分のリスクを下げる大きなメリットがあることがほ

とんど意識されていないこととも連動していた。また内視鏡への抵抗感も検診そのものを受けない群と同様であった。

また内視鏡群になった場合の病院へのアクセスが地域によっては利便性が悪いという点も重要であることが判明した。

2. 研究参加率を向上させる対策

まず大腸がんが住民にとって非常に重要な問題であること等の認識を高めるために、秋田県の大腸がん死亡率が全国第2位であること、秋田のライフスタイルが大腸がんのリスクを高める傾向があること等を含め、大腸がんの認知度を高めるメッセージが重要である。同時に健康な人が対象であるゆえに効果があるという検診の意義についての理解を周知することも不可欠である。これらを踏まえた受診勧奨ツールをソーシャルマーケティングの手法により、系統的に開発する作業を現在おこなっており、一連のマテリアルを作成中である。

大腸がん検診そのものの受診率が低い一方で、住民意識が高く、市の事業には大きな反応が期待できる。検診や研究、特に検診そのものへの参加が市の事業であることを明確に示すことが大きな効果を持つと推定される。そこで上記の開発メッセージを、市の事業の推進という文脈で組み立て、市の事業への参加と意識されるというような立体的なキャンペーンを形成することが有効な方策であろう。そのようにして大腸がん検診そのものへの参加を促した上で、この研究の参加の向上を期待すべきであろう。実際、当初からの市との合意は大腸がん検診受診率を上げてその死亡率を低下させることをベースに研究を行うことであった。

検診受診のメリットの理解のために、本

研究のデザインは標準的な検診法である FOBT を基本にこれを両群で行い、研究群には TCS を上乗せするもので、しかもこれを高度な精度管理システムの下に行なうため、研究を行う地域・参加者にとっての利益が通常の検診より大きいことのアピールも重要である。本研究への参加が保健衛生上の意義につながるということが理解されれば住民の理解は得やすいものと推定される。

内視鏡への誤解も参加を妨げる大きな要因であり、これは今年度得られた苦痛評価のデータを周知することで改善が期待できる。

もうひとつ非参加の理由としては、内視鏡群になった場合の病院へのアクセスが地域によっては利便性が悪いという点も重要であることが判明した。このようなことから、バスによる送迎や、夜間や休日の検診ということも今後考えていくべきこととして検討を始めている。

本研究はがん検診 RCT としてはわが国では乳がんが続くものであるが、死亡率をエンドポイントとした RCT としては初めてのものであり、かつ TCS の RCT としては世界に先駆けるものである。本研究の重要性は高く、最終結果が得られるように研究を進めていくべきと考えられる。

E. 結論

TCS を FOBT 検診に組み入れた検診法評価の RCT を開始し、参加者数は年度目標の 60%にとどまったが、地域住民への綿密なインタビュー調査により、大腸がん検診未受診、及び研究への不参加理由が明確になり、来年度以降のリクルート戦略策定への根拠が明らかとなった。