

201019001B

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20年度～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 工藤 進英

平成23(2011)年5月

目 次

I. 総合研究報告		
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	32

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）  
（総合）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班  
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。

初年度の平成20年度は当初のCohort研究からRCTへの計画変更に伴って研究デザインを設計し、研究体制として事務局/データセンター/各種委員会を設立した。更に、研究対象者名簿の作成及び受診勧奨体制の確立、研究に必要な様式・マニュアルの作成を遂行し、次年度から開始する検診の実施体制を整えた。

平成21,22年度は、参加者リクルート、FOBT・TCSそれぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、検診未受診理由・研究未参加理由の調査、参加者増加の為の対策、等を実施した。平成22年度末時点の累計参加者は2,491名となり、参加者全員がFOBT検診を受診し、TCS+FOBT群においてはモニタリング時点で87%が検診TCSを受診した。参加者は本研究の最終目標（1万名）の25%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、その知見を元に、市による大腸がん撲滅キャンペーンの実施、研究促進ボランティア活動、職域への直接のアプローチ、等々の参加促進活動に繋げた。また、平成23年度より隣接の大仙市へ募集を拡大する事が決定し、その為の体制構築を行った。

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：独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部  
がん検診・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

初年度に研究のデザイン作成とともに、研究体制構築・整備を行った。2年目からリクルートと検診を行い、各群5,000例を目標として実施した。また、研究非参加者へのインタビュー調査や、キャンペーンの実施など研究参加率向上のための調査・取り組みを行った。さらに外部地域への研究

拡大を検討し、隣接の大仙市での実施を決定し、体制構築を行った。

### 1. 研究デザイン

対象地域の秋田県仙北市において当該年齢の全市民を対象として研究参加者を募り、大腸内視鏡検査(TCS)による大腸がん検診の有効性評価のためのRCTを計画した。研究に関する市側の十分な理解を得た上で計画を開始した。本研究は対照群における検診は従来どおりであり、かつこれを高度に精度管理して行なう。そこで研究を同市の保健事業の一部とも位置づけ、従来の検診事業と併行して行なうこととし、市からの人的協力等の支援を得て行なう条件で研究を計画した。

同市においてTCSを40から74歳の対象年齢の住民に一回だけ行い、その後は便潜血検査(FOBT)による大腸がん検診を行う研究群と、TCSは行なわず現在の標準法であるFOBTの逐年検診のみを行う対照群を比較するRCTを設計した。研究のデザインは先行研究によるデータを基に、仙北市の人口構成(40歳以上人口:21,200人;平成17年国勢調査)を踏まえて、大腸がん死亡率、浸潤がん(及び全大腸がん)検出の感度

の2つのエンドポイントについてサンプルサイズを計算して行なった。この計算に用いた先行研究等の根拠を以下にエンドポイント別に要約する。

### 1.1 研究のサンプルサイズの検討

FOBT に関しては免疫法1回法に関する症例対照研究4研究の報告を参考にし、免疫法単独に関する研究による60%のリスク減少を示すオッズ比0.4を用いた。

一方TCS に関しては直接的な根拠はなく、Sigmoidoscopyの有効性に関する症例対照研究2研究のうちの一研究における最終受診からの年数別オッズ比8~9年前、および9~10年前の受診によりそれぞれ0.11 (95%CI 0.01-0.83)、0.12 (0.02-0.93)と、もう一研究での直腸とS状結腸のがん死亡に関するオッズ比0.05 (0.01-0.43)を勘案して0.1とした。

以上の先行研究からの効果の大きさに関するデータと、検診非受診者の大腸がん死亡率については仙北市の死亡率(H10.1.1~H14.12.31人口動態統計より)で代用して0.00056人/人年として、両群の大腸がん死亡率に有意差を検出する為に必要なサンプルサイズを $\alpha$ 、 $\beta$ 各エラーをそれぞれ両側0.05、0.2として算出した。さらにより小さいサンプルサイズで差が検出可能となるように $\alpha$ 、 $\beta$ 各エラーをそれぞれ片側0.05、0.3としたサンプルサイズを算出した。

### 1.2 大腸がん検診の感度について

感度に関する報告のうち、わが国の無症状者集団(平均年齢48歳)を対象とした代表性のある一研究では、免疫法FOBT1回法の感度は浸潤がんに対しては66%、高度異型腺腫つまり粘膜内がんに対しては33%、

がん以外に10mm径以上の腺腫などを加えたがん及びハイリスク病変全体を表すいわゆるadvanced neoplasia に対しては27%と報告されている。この報告を中心に欧米の類似の報告(29)~(31)を参考にし、FOBTの感度はそれぞれに対して65%、45%、25%とした。TCS+FOBTの感度は何れの病変に関しても95-98%とした。

また本研究における研究対象者集団での各病変の有病率が介入群と対照群それぞれでの測定感度に影響する要因であるため、その率を推定する必要がある。そこでがんやハイリスク病変の頻度を上記研究を含む先行研究から求め、これら研究の対象者とわが国の大腸がん検診受診者の年齢分布(検診受診者の全国の平均年齢は62歳前後)の違いを勘案(年齢による標準化は行なわず)し、浸潤がん、粘膜内がんを含めた大腸がん全体、advanced neoplasiaのそれぞれの有病率として、上記研究をもとに0.4%、1-1.5%及び3-3.5%として解析した。

浸潤がん、浸潤がん+粘膜内がん、advanced neoplasia に対する感度と有病率を上記のように設定し、 $\alpha$ エラーを両側0.05、 $\beta$ エラーを0.2とすると必要なサンプルサイズを有病率と感度の各パラメータを変化させて感度分析を行なった。

## 2. 研究体制の構築と必要な様式等の作成

下記の条件について調査しそれを考慮し、決定し、あわせて研究のための体制構築と、それに必要なツールの作成を行なった。

- (1)市の人口構成
- (2)現在までの大腸がん検診の実施体制
- (3)検診TCSを行なう施設の体制、マンパワー、設備とその利用の可否

- (4) データのマネジメントを行う市の部課の体制、マンパワーとその研究への協力の有無
- (5) (4)における検診対象者名簿の作成、及び管理の可否(住民基本台帳の利用等)
- (6) 研究参加者のリクルート、其の広報の可否
- (7) 精検機関と精検結果の把握・調査
- (8) 上記項目、とくに(3)ー(7)に関連する市の予算外に要する研究経費

### 3. 研究対象者のリクルート

今年度は、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、ランダム化比較試験 (RCT) 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)。

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。

### 4. 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)。

### 5. 検診

TCS+FOBT 群に割り付け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。

FOBT 群に割り付けられた者については従来の市の検診と同様にべん検体を受け付けて行った。

### 6. 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13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。

## 7. 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。

## 8. 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。

### 8.1 目的

- (1) 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。
- (2) 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。

## 8.2 方法

### 8.2.1 調査期間

住民への面接は2010年2月5日～8日に実施した。

### 8.2.2 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3参照)。

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。

### 8.2.3 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4)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。

## 9. 研究参加者獲得のための試み

研究参加者を増加させるために、上記「8. 研究参加に関与する要因の探索」の結果を

踏まえた取り組みを含め、下記を行った。

#### 9.1 大腸がん撲滅キャンペーン

市当局の同意と協力を得て、本研究の取り組みが市の事業であることの周知のために広報マテリアルの作成を始め、系統的な広報を企画した。さらに一連の企画の中で著名人参加による大腸がん撲滅キャンペーンの講演会を開催し、周知と浸透を図った。

#### 9.2 職域からの参加者の募集

これまで積極的な受診勧奨の対象にできていなかった職域の対象者に対して、事業所に研究の周知をはかり、参加者を募った。積極的な参加事業所には研究参加及び市の検診事業への貢献に対して感謝状を付与し、参加の推進を図った。

#### 9.3 地元集会での参加勧奨

冬期間には、地域で行われる各種の集會に研究スタッフが同行し、研究事業説明会を行い住民への周知を図った。

#### 9.4 電話によるリクルート

対象者に電話で参加を呼びかけ、受診勧奨を行うとともに参加についての意思をヒアリングし、拒否する場合の理由についても尋ねた。

#### 9.5 研究推進ボランティア活動

既存の保健推進員のほか、地域コミュニティにおいて友人・知人にいわゆる口コミで参加の勧奨をしてもらうためにボランティアを募集し、大腸がん検診及び研究事業の周知の方法についてヘルスコミュニケーションの専門家による研修会を実施した。

### 10. 研究地域の拡大

研究参加者数増加を図る為、研究地域の拡大を検討した。当初から研究参加への応諾率が低い場合は研究期間を延長する研究

計画としており、隣接の大仙市と協議して実施を決定し、平成 23 年度からの開始計画を策定すると共に、実施体制の構築を仙北市での方法と経験を踏まえて行なった。23 年 4 月から開始の体制の準備を完了した。」

#### (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. 研究デザイン

下記のように研究を設計した。

##### 1.1 目的

大腸内視鏡検査(TCS)による大腸がん検診の有効性を検証すること、および便潜血検査(FOBT)に TCS を併用することによる死亡率減少効果の増大を実証する

##### 1.2 対象地域・対象年齢

- (1)秋田県仙北市(田沢湖、角館、西木の3地区)
- (2)40～74歳の男女約10,000人(40歳以上人口21,200人、平成17年国勢調査)

##### 1.3 除外基準

- (1)同意(IC)拒否例
- (2)大腸がんの既往歴のある者(上皮内がんを含む)。
- (3)家族性大腸線種症、遺伝性非ポリポーシス性大腸がんの家系の者、炎症性腸



疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の者。

(4) 5年以内に発症した大腸がん以外の悪性腫瘍の既往のある者（上皮内がんを含む）。

(5) 現在、悪性腫瘍の治療中の者。

(6) 今後5年以上の生存が期待できない重篤な全身疾患を有する者。

(7) 上記以外に本試験に不適格と判断される重篤な合併症を有する者。

#### 1.4 中止基準

(1) 大腸がん死亡

(2) 他の原因による死亡

(3) 登録時に前項(2)～(7)の状態であった事が、登録後に判明した者

#### 1.5 介入方法

仙北市住民で書面で研究参加の同意がえられた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を併用しない非介入群を無作為割付により設定する。割付は個人毎のランダム割付により行う。

介入群：初年TCS1回+逐年FOBT

対象群：逐年FOBT

追跡期間：リクルート/検診は3年間、初回検診受診後10年間

#### 1.6 検診方法

##### 1.6.1 TCSとFOBTの併用群（介入群）

FOBTは2日間の便を採取して行う2日法とし、逐年検診で行う。

FOBTでの陽性者は精検としてのTCSを3ヶ月以内に保険診療として行なう。

スクリーニングTCSは一度のみ行い、原則としてFOBT終了後4ヶ月以内、最大6ヶ月まで可とする。治療対象病変は改めて後日治療の為のTCSを予定し、保険診療下に

行う。生検は行わない。

##### 1.6.2 FOBT群（対照群）

介入群のFOBTと同様に行う。

FOBT陽性の場合、その後3ヶ月以内に精検のTCSを行う。

##### 1.7 検診の精度管理

スクリーニング法ごとにマニュアルを作成しそれを基に精度管理を行う。TCS、FOBT共にそれらの結果を研究班事務局へ、またTCSについては診断を中央判定した後診断委員会へ定期的に角館事務局から報告する。TCSによる苦痛はコンプライアンスに大きく影響するので、一人ずつ聴き取り調査を行なう。

1.8 予期される有害事象（治療上のものを含む）

(1) 内視鏡検査中の使用薬剤による副作用等

(2) 内視鏡挿入中の腸管粘膜損傷

(3) 内視鏡下組織生検、ならびに治療による出血、腸管穿孔

##### 1.9 評価項目

(1) プライマリ・エンドポイント：

大腸がん死亡率を介入（研究）群、対照群で比較する

(2) セカンダリ・エンドポイント：

大腸浸潤がん（および全がん）に対する感度・特異度、累積進行がん罹患率、累積浸潤がん罹患率を介入（研究）群、対照群で比較する

(3) 偶発症（不利益）を同様に比較する

##### 1.10 サンプルサイズ

方法に述べたように先行研究からの効果の大きさに関するデータを用い、検診非受診者の大腸がん死亡率を0.00056人/人年（H10.1.1～H14.12.31人口動態統計より）

として、両群の大腸がん死亡率に有意差を、検出する為に必要なサンプルサイズを $\alpha$ 、 $\beta$ 各エラーをそれぞれ両側 0.05、0.2 として算出すると、各群約 78,000 人年であった (表 1)。これは、各群 8,000 人を 10 年追跡すれば達成出来る数値であり、仙北市対象人口を鑑みると不可能ではないが 80%以上のコンプライアンスが必要となる。

感度の差を検出するのに必要なサンプルサイズは全がんを対象とすると各群 1700-7300 人年で 1-4 年未満で達成の可能性があり、有病率の低い浸潤がんのみとしても各群 18000-83,000 人年と計算され、上記の死亡率を基準にした研究期間内には十分、差が検出できると考えられた (表 2)。

#### 1.11 中間解析

本研究の仮説は観察研究によるデータに基づいており、サンプルサイズの計算上エラーが入る余地は小さくない。

また研究参加へのコンプライアンスに関してわが国では先行研究や参考となる既存のデータがないため、不確実性が大きくなることは避けられず、研究開始後のそれらパラメータの実績を見て判断せざるを得ない。また一般健康人を研究対象として行う本研究では治療に関する臨床試験より慎重に判断して進めるべきと考えられ、中間解析を行なってその結果を考慮してサンプルサイズ等を再考慮する adaptive design とするのが適切であると結論した。死亡をエンドポイントとして $\alpha$ 、 $\beta$ 各エラーをそれぞれ片側 0.05、0.3 としてサンプルサイズを算出して得られた各群 47,000 人年を基に本研究の目標を設定した。下記に要約する。なお後述のモニタリング委員会が中間解析を研究対象者のリクルートの終了時点

までに行い、それにより、他地域での研究の展開を含め、サンプルサイズ拡大の必要性の有無について検討し、運営委員会はその報告を受けて、必要に応じて研究規模の拡大を図ることとした。拡大する場合の候補地域の剪定も行った。

必要サンプルサイズ：片群 5 万人年

上限サンプルサイズ：片群 12 万人年

目標リクルート人数：片群 5,000 人(両群 10,000 人)/3 年

#### 1.12 研究期間

平成 20 年 12 月-平成 33 年 3 月

### 2. 研究体制の構築と必要な様式等の作成

#### 2.1 研究体制

研究体制の柱として、「研究班事務局」及び検診実施及び研究実施施設である「角館事務局」を設置し、日本臨床研究支援ユニットをデータセンターとして位置づけ、検討を進めた。

研究班の運営組織として各種委員会を作成し、運営委員会、モニタリング委員会、進捗管理委員会、診断委員会を構成し、其の役割を規定した (図 1)。

仙北市における主として角館事務局での作業について、住民基本台帳の市を介した利用、当該部課スタッフの研究事業への協力、市の媒体上等での広報など研究実施上必要な協力について認可・承諾をえた。

#### 2.2 研究対象者(候補者用及び参加者用)名簿の作成, 受診(研究参加)勧奨から同意までのプロセス

住民基本台帳を利用した対象候補者名簿の作成(市の協力により市の担当部課内でおこなう)が可能となり、名簿を作成した。FOBT は研究の広報後、対象候補者全員にキ

ットを配布し、検体提出者を対象に同意取得する方針とした。キットの配布から検体提出、同意取得にいたる過程を市の検診事業との整合性を保ちつつフローを決定した(図2)。また次年度以降も含め、研究対象者名簿を下に個人宛の勧奨通知を行なって逐年受診を促すいわゆる call-recall system の構築もおこなった。

研究参加者を募るビデオや広報のためのリーフレット、ポスターのほか市広報誌での継続的広報のためのコンテンツを作成した。

### 2.3 研究に必要な様式等の作成

同意のための説明文書及びインフォームド・コンセントの様式から精検結果の集計、及びフォローアップ等のシステム構築とその関連書式等の作成を行った。検診 TCS に関して説明、前処置から検査、検査後のリカバリー、有害事象発生時の対処、連絡体制までの関連事項に関するマニュアルを作成した。また市の協力スタッフの教育ツールとしてのビデオ作成も行なった。

### 2.4 精検結果の把握、フォローアップ

秋田県内の大腸がん検診を実施している秋田県健康事業団の協力を得(角館事務局にメンバーとして参加)、仙北市の従来の精検医療機関のリストを作成し、精検結果の回収体制を作った。研究参加者には年一回、質問表の郵送によるフォローアップの同意に基づき、調査を行なうこととした。

## 3. リクルート/データモニタリング結果

### 3.1 割付状況と2群の背景因子

最終モニタリング時点(2010.11.25)での研究参加者は2,417名であり、非介入群1,208、介入群1,209名であった。2群への

割付は、非介入群と介入群でそれぞれ男性/女性、553/655人、534/675人、平均年齢はそれぞれ61歳、年齢分布は40代は10.9%/11.3%、50代、28.0%/27.7%、60代、42.1%/40.8%、70代は19.0%/20.3%と年代の分布に明らかな差は認めなかった。

3か月以内の自覚症状なしは949(78.6%)/945(78.2%)人、大腸がん家族歴なしは、1029(85.2%)/1042(86.2%)人であった。

大腸がん検診受診歴ありは、1006人(83.3%)/987人(81.6%)であった。

過去に受けた大腸がん検診の内容は、主たるものは便潜血検査がそれぞれ68.5%/65.5%、全大腸内視鏡検査は11.3%/12.7%、S状結腸内視鏡検査は1.7%/2.0%、注腸バリウムX線検査が0.6%/0.4%で明らかな差は認められなかった。

以上のように背景因子は2群の間に差は認められず無作為割り付けは順調に行われていた。(表5)

尚、平成22年度終了時点での研究参加者数は2,491名となっている。

### 3.2 検診実施状況

#### 3.2.1 検診 FOBT

FOBT 検診の結果については、研究参加初年の要精検率は介入群/非介入群それぞれで6.04%(73/1,208)、6.46%(78/1,208)であり、両群に差は見られなかった( $p=0.7$ )。参加2年目についてはそれぞれ3.71%(24/647)、6.78%(45/664)であった。2年目の介入群については、初年の介入群との比較でも、2年目の非介入と比較でも差が認められた(両者  $p<0.05$ )。2年目の要精検率に大きな差が出た理由としては、介入群の参加者が初年に TCS 検診を受診した際に、要治療病

変の多くを発見し、治療済み、或いは治療中（治療中の対象者についてはFOBTの案内送付者から除外）である事が要因として考えられる。

### 3.2.2 検診 TCS 受診率

介入群 1,209 名の内、モニタリング時点で検診 TCS を受診したのは 1,053 名であり検診 TCS 受診率は 87%であった。これは H22 年度参加で今後受診する分が含まれていない為、今後さらに増加すると考えられる。検診 TCS の受診期間が終了している H21 年度参加者に限ると、受診率は 95%である (789 名/835 名)。

### 3.2.3 検診 TCS 盲腸到達率と挿入時間

介入群の TCS の施行状況であるが、盲腸への挿入は 99.53%で達成されていた。前処置は excellent が 22.8%、good が 49%、fair が 21.8%、poor が 6.4%であった。検査施行時間は平均は挿入時間 10.3 分、抜去時間は 11.1 分であった。

### 3.2.4 苦痛評価、偶発症（検診・精検・治療含む）

検診 TCS に関する安全性評価として腹部その他の苦痛評価を行っている。検査終了直後の状態では腹部に 44%のごく軽微以上の痛みを認め、その中で問題となる大きな痛み以上は 5.6%でありその頻度は非常に低かった。さらに検査 3 時間後にはこの値は 1.1%と減じていた。また、腹部以外については 3.9%の頭痛を始め、若干数の苦痛・違和感が報告されたが、総じて検診 TCS による苦痛については試験の進捗に支障ないものと考えられた。(図 4)

偶発症であるが、検診 TCS による偶発症は 0 件であった。また精密検査の TCS 時の偶発症もみられなかった。大腸がん及び大

腸腺腫の治療に際しては偶発症が 4 件観察されたが、いずれも適切な処置がなされ、重篤なものはなかった。これらはいずれも班のモニタリング委員会で確認され、適正な報告・プロセスがとられていた。

### 3.3 精検結果の把握（非介入群）

精密検査の TCS は、これまで合計 86 例に行われ 68 件(79%)が市立角館総合病院で行われ、その他が研究関連精検機関で行われていた。尚、2009 年度登録者(非介入群)の要精検者数 51 人の内精検を受診したのは 48 人であり、精検受診率は 94.1%と通常の検診の全国平均値の約 55%より高かった。

### 3.4 その他

ベースラインでのデータとしての生活習慣に関する質問票は、2416 人に配布され回収は 1840 例 (76.1%) から回収され、そのうちデータとして登録完了したものは 1818 例 (75.2%) であった。

## 4. 研究参加率に関する要因

### 4.1 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）

#### 4.1.1 『秋田県的生活は不健康だが、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。

#### 4.1.2 『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。

#### 4.1.3 『「大腸がん検診＝TCS」、TCSは痛いという思い込み』

対象者の間ではTCS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＝TCS」というイメージと合わせて、大腸がん検診はTCS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。

#### 4.1.4 『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。

#### 4.2 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）

4.2.1 前項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。

#### 4.2.2 『FOBT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FOBT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。

#### 4.2.3 『「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TCS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。

## 5. 参加者増加のための試み

職域については市内 34 事業所に働きかけを行い、直接確認が出来ている部分だけでも 46 人の参加があり、一定の効果があつた。

地元集会での参加勧奨については、各種の集会（健康相談、体操教室、等）22 件に研究スタッフが同行し、研究事業説明会を行った。5-34 人が参加し、平均 5-6 人が FOBT キットを持ち帰った。

平成 22 年 11 月からは市当局と連携して仙北市大腸がん撲滅キャンペーンを本格的に実施した。撲滅キャンペーン講演会には約 300 人が参加したが、短期的な参加者の増加は明らかではなかった。

電話リクルートについては、対象者のうちで昨年基本検診会場に来なかった 838 人を抽出し、17 日間にわたって 329 名に架電を行った。通話出来たのは 206 名（本人 121 名、残りは家族）で、検診会場にその後來場したのは 41 名、うち研究参加者は 20 名であった。また、基本検診終了後、大腸がん検診未受信者を抽出し、1188 名に架電を行い、通話できたのは 833 件（本人 541 名）で 688 名に受診勧奨が行え（説明拒否は 28 件）

そのうち基本検診会場に受診のため来場しそうな回答は 62 件、来場しないだろうと予想される回答が 189 件、どちらとも判断できない回答が 305 件であった。

その他、休日の検診 TCS のパイロットを行い、H23 年度より受け付ける体制を整えた。

## 6. 研究地域の拡大と今後の工程

平成 23 年度 4 月から、研究実施を隣接の

大仙市(40-74 歳人口 47,000 人)の 2 地区住民(40-74 歳以上人口約 9400 人)に拡大し、リクルート期間を当初の 3 年を研究開始から 5 年に延長する事を決定した。同市と協議の上、同市の検診事業の拡大・充実の施策の一環として行う事や、対象地域の研究の為のデータ管理などを含めた実施体制の具体案を決定し、体制構築を行った。本研究期間内に仙北市、大仙市とも 23 年 4 月から各 3 年間のリクルートを行い、必要サンプル数に近づけることを目指す。また 25 年度内にその後の追跡調査体制構築を完了し、予定の観察人年到達時に第 1 エンドポイントについての解析ができるよう体制整備する。リクルート数とモニタリング結果を勘案し、適切な時期に第 2 エンドポイントについて解析し評価を行う。

## D. 考察

昨年、英国の sigmoidoscopy の有効性に関するランダム化比較試験(RCT)により、その死亡率減少及び罹患率減少のエビデンスが明確に提示された。同研究により内視鏡の検診への導入が決定されている。しかし、同研究では便潜血検査(FOBT)との比較は行っておらず、内視鏡の上乗せ効果は不明である。また深部大腸がんは標的にできないため、最終的には全大腸内視鏡検査(TCS)による検診が引き続き、目標の検診法であり、その評価は最重要課題である。このような状況で、本研究及び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開始されている 2 件の TCS の有効性評価の RCT の重要性は高く、研究が順調に遂行されることが期待されている。

### 1. TCS の処理能力・安全性

これまで 2 年間の結果により、TCS の処理能力・偶発症・苦痛度等において、この TCS 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。

検査施行時間は平均は挿入時間 10.3 分、抜去時間は 11.1 分で、処理能力の観点からは十分許容範囲内であった。安全性の上でもっとも重要な偶発症は、検診 TCS による偶発症は 0 件で、また精密検査の TCS 時の偶発症もみられなかった。大腸がん及び大腸腺腫の治療に際しては偶発症が 4 件観察されたが、いずれも適切な処置がなされ、重篤なものはない。これらはいずれも班のモニタリング委員会で確認され、適正な報告・プロセスがとられていた。

苦痛評価では問題となる大きな痛みは 5.6%でありその頻度は非常に低かった。さらに検査 3 時間後にはこの値は 1.1%と減っていた。また、腹部以外については 3.9%の頭痛を始め、若干数の苦痛・違和感が報告されたが、総じて検診 TCS による苦痛については試験の進捗に支障ないものと考えられた。

### 2. 検診の精度管理

FOBT の要精検率は 6%台で全国値より若干低く、厚生労働省の数値目標に適う妥当な成績である。介入群でやや低い傾向があるが、介入群の逐年 FOBT 受診者で低いことは、初回で FOBT 陽性の原因となる病変が特に介入群において多く治療された為、出血病変の有病率が減少したことの反映と考えられ妥当な結果と解釈できる。

内視鏡検診については介入群 1,209 名の

内、モニタリング時点で検診 TCS を受診したのは 1,053 名であり検診 TCS 受診率は 87%であった。これは H22 年度参加で今後受診する分が含まれていない為、今後さらに増加すると考えられる。検診 TCS の受診期間が終了している H21 年度参加者に限ると、受診率は 95%で許容範囲と考えられるが (789 名/835 名) なお 100%に近づける必要がある。

介入群の TCS の施行状況であるが、盲腸への挿入は 99.53%で達成されていた。前処置は excellent から fair が 93.6%、poor が 6.4%で通常の臨床上行われる TCS での前処置に比べて時間の制限等があることを考えると良好と判断される。

精密検査の TCS は、これまで合計 86 例に行われ 68 件(79%)が市立角館総合病院で行われ、その他が研究関連精検機関で行われていた。尚、2009 年度登録者(非介入群)の要精検者数 51 人の内精検を受診したのは 48 人であり、精検受診率は 94.1%と通常の検診の全国平均値の約 55%より高く、良好であった。

### 3. 研究参加者のリクルート

一方で本研究における最大の懸念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、実施の困難差は予想された。これまで平成 21, 22 年度の研究参加者は 2,491 人 (2011.3 現在) 確保しえ、ある程度の参加は得られ、上記の TCS に関する研究の障害となる要因については一定の知見が得られた。しかし、2 年間の予定数の約 40%、最終目標の 25%と少なく、研

研究参加者確保が必須である。

### 3.1 研究不参加の要因と対策

研究参加者確保のため、不参加の要因探索を平成 21 年度末に実施した。すなわち、研究への参加拒否者へのインタビュー調査で研究に参加しなかった理由について、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した。結果を下記に要約する。

- (1) 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。
- (2) 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ると考えられた。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。
- (3) 大腸がん検診は受けたが研究に参加しなかった群では、研究に対する抵抗が不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。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。
- (4) TCS 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悪いという点も重要であることが判明した。

以上を踏まえ、平成 22 年度は仙北市では市の大腸がん撲滅キャンペーンとしての広報・取り組みを行った。また休日の TCS 検診も試行し、基本検診会場に行くことができない住民のリクルートに有用と考えられた。

### 3.2 今後の研究の実施計画

平成 23 年度から大仙市の 8 地区のうち、市立角館総合病院の医療圏で従来の大腸がん検診受診率の高い、太田、中仙の 2 地区（対象人口 9,400 人）で 4 月から検診を開始する。23 年度は仙北市での新規参加者の目標を 400 人、大仙市では初年度 800 人とし、これまでとあわせ全体の合計 3,700 人を目標とする。本試験目標数である 10,000 人（各群 5,000 人）の達成のための方策として、大仙市の他地区での 24 年度開始を視野に入れて準備している（市当局と調整済み）が、まずは研究期間内に現状の研究費で可能な合計 6,000 人を目指す。リクルート数とモニタリング結果を勘案し第 2 エンドポイントに関する解析を行う。本研究期間後の生存状況確認、疫学データの収集など追跡調査体制の構築を完了する。

当初の研究計画に比べ、主たる経費の検診 TCS 関連（機器借用料、前処置薬、一部人件費等）経費とデータ管理及び参加者リクルート関連（資材、人件費等：DC 経費）経費の削減が必要となった。これにより TCS 実施可能数とリクルート活動が制限されるため、年度目標数を下方修正し、仙北市でのリクルート期間を延長して両市共に研究期間内を通じて募集を継続して行う方針としながら、研究実施のための財源の確保を図る。



## E. 結論

TCS を FOBT 検診に組み入れた検診法評価の RCT を開始した。

初年度の平成 20 年度は Cohort から RCT への計画変更に伴う研究実施体制構築に費やし、平成 21, 22 年度は、参加者リクルート、FOBT・TCS それぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、検診未受診理由・研究未参加理由の調査、参加者増加の為の対策、等を実施した。平成 22 年度末時点の累計参加者は 2,491 名となり、参加者全員が FOBT 検診を受診し、TCS+FOBT 群においてはモニタリング時点で 87% 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。

参加者は本研究の最終目標（1 万名）の 25% 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、その知見を元に、市による大腸がん撲滅キャンペーンの実施、研究促進ボランティア活動、休日 TCS 検診の実施、職域への直接のアプローチ、電話による再受診勧奨、等々の参加促進活動に繋げた。また、平成 23 年度より隣接の大仙市へ募集を拡大する事が決定し、その為の体制構築を行った。

(表1)

		α Error									
		0.05 one-tailed					0.05 two-tailed				
β Error			FOBT OR *2				FOBT OR				
			0.5	0.4	0.3		0.5	0.4	0.3		
0.3	TCS + FOBT OR *2	0.05	18,254	24,690	37,640	TCS + FOBT OR	0.05	23,943	32,384	49,370	
			22,819	30,864	47,051			29,930	40,482	61,714	
		0.1	31,169	42,157	64,267		40,882	55,294	84,295		
			25,203	37,339	67,214		33,057	48,975	88,159		
			31,505	46,676	84,020		41,323	61,222	110,202		
			43,034	63,755	114,762		56,444	83,623	150,525		
	0.2	52,272	100,814	336,059	68,561	132,230	440,784				
		65,343	126,023	420,089	85,706	165,295	551,000				
	0.2	TCS + FOBT OR	0.05	23,983	32,439	49,453	TCS + FOBT OR	0.05	30,447	41,182	62,782
				29,980	40,550	61,818			38,061	51,479	78,480
			0.1	40,951	55,388	84,438		51,988	70,316	107,195	
				33,113	49,058	88,309		42,038	62,281	112,110	
41,393				61,325	110,389	52,549		77,854	140,142		
56,540				83,765	150,781	71,779		106,341	191,419		
0.2	68,677	132,455	441,533	87,187	168,154	560,535					
	85,851	165,575	551,936	108,990	210,201	700,694					
		117,266	226,162	753,892			148,872	287,118	957,081		

死亡率から見る「大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価」1郡必要サンプルサイズ 概算 (人年)

40,000人年以下	40,001~80,000人年	80,001~150,000人年	150,001人年以上
------------	-----------------	------------------	-------------

\*1 仙北市大腸がん年間死亡率(H10.1.1~H14.12.31人口動態統計より) (95%CI 0.00041~0.00070)

\*2 OR(Odds Ratio)は検診非受信者に対する値

(表2)

			FOBT 感度 (%)						
			25	35	45	55	65	75	
TCS + FOBT 感度 (%)	98	有病率 (%)	3.5	505	733	1,112	1,805	3,260	7,111
			3	592	858	1,302	2,114	3,819	8,333
			1.5	1,195	1,735	2,634	4,279	7,735	16,889
			1	1,799	2,611	3,966	6,444	11,651	25,445
			0.4	4,517	6,557	9,959	16,186	29,273	63,948
	95	有病率 (%)	3.5	536	790	1,224	2,046	3,874	9,246
			3	628	925	1,433	2,396	4,538	10,835
			1.5	1,269	1,870	2,898	4,849	9,190	21,954
			1	1,909	2,815	4,363	7,302	13,841	33,073
			0.4	4,793	7,066	10,956	18,339	34,771	83,110

感度から見る「大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価」1郡必要サンプルサイズ 概算 (人)

「advanced neoplasia」対象領域
「浸潤がん+粘膜内がん」対象領域
「浸潤がん」対象領域

(表3) 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4) 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"> <li>➢ 自己紹介 (名前、家族構成、簡単な住所)</li> <li>➢ 最近気になること (簡単に)</li> </ul>	
20分	<p>『がん』について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ がんと聞いて何を感じるか</li> <li>➢ 大腸がんと聞いて何を感じるか</li> <li>➢ 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</li> </ul> <p>『がん検診』について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 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</li> <li>✓ 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?)</li> </ul> <p>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?</p>	対象者が大腸がんという疾患をどのような疾患と捉えているか、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ションが検診受診を促すかを理解する。
15分	<p>タッチポイント (日常中の情報源について)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ よく触れるメディア媒体はなにか</li> <li>➢ 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</li> <li>➢ がんに関して耳にすることはどんな時か</li> <li>➢ 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</li> </ul>	
40分	<p>&lt;撲滅キャンペーンのコンセプトを見せて (複数個)&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 参加したいと思ったかどうか</li> <li>➢ どこからそう思ったか</li> <li>➢ 足りない情報は何か</li> <li>➢ 不安な要素はあるか</li> </ul> <p>&lt;比較試験コンセプトボードを見せて (複数個)&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 参加したいと思ったかどうか</li> <li>➢ どこからそう思ったか</li> <li>➢ 足りない情報は何か</li> <li>➢ 不安な要素はあるか</li> </ul> <p>&lt;同意書類&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ サインをする気になるか</li> <li>➢ 不安な要素はあるか</li> <li>➢ 不利益に関する情報に関してどう思ったか</li> </ul> <p>&lt;全てのコンセプトボードを並べて&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 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? 受けたいと思うランキング</li> </ul>	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	<p>&lt;現行チラシを見せて&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 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</li> </ul>	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	フォローアップ	

(表 5)

# モニタリング結果—割付状況

2011.11.29時点

## ◆割付状況に関する確認

	非介入群	介入群
全体	1208	1209
性別(男性/女性)	553/655	534/675
平均年齢	61	61
大腸がん検診受診歴あり	1006(83%)	987(82%)
3か月以内の自覚症状(*)あり	259(21%)	264(22%)
大腸がん家族歴あり	179(15%)	167(14%)

※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

