

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

消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と
有効性評価に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 進英
平成24（2012）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
斎藤 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	-----	20
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	-----	24
山野 泰穂		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	26

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

消化器内視鏡検査による新しい大腸がん検診の開発と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

研究要旨

わが国の免疫法便潜血検査（FOBT）による検診の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たランダム化比較試験（RCT）である。研究デザインは、秋田県仙北市（全3地域3地区）、同大仙市（全8地域）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し、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ものである。研究期間はリクルート終了後10年の追跡調査が終了するまでとする。

リクルート3年目となる平成23年度は、従前の仙北市全3地域に加え、試験的に大仙市の一部（2地域）において参加者リクルート、FOBT・TCSそれぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策、を推進した。本年度は、研究費の制約により研究参加者獲得の年度目標数を1,200人に下方修正して行い、新規参加者数は1,257人（新規の2地域では対象人口の約10%）と目標を超え、平成23年度末時点の累計参加者数は3,747名（最終目標数の37%）となった。参加者全員がFOBT検診を受診し、介入群の90%が検診TCSを受診し、そのTCSの盲腸挿入率は99.58%と非常に高かった。検診TCS検査終了直後の「大きな痛み以上の苦痛」の3.9%をはじめ、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。偶発症は検診TCS、精密検査のTCS共にみられなかった。大腸がん及び大腸腺腫の治療における偶発症が累計5件（本年度は1件）モニタリングにより確認されたが重篤なものはなく、いずれも適切な処置と適正な報告・対応がなされていた。2009,2010年度登録者（非介入群）の精検受診者は72人であり、精検受診率は90.0%であった。

平成24年度より大仙市全8地域（対象人口47,000人）へ研究を拡大する事が決定し、研究参加者数の大幅な増加が期待できるが、研究費で可能な最大数を目指し、その為の体制構築を行った。

研究分担者(所属・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：国立がん研究センターがん予防・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

研究対象者のリクルート3年目の本年度は、研究費上の制約もあり、リクルートと検診の目標を両群合わせて1,200例に抑えて実施した。対象地域を従前の仙北市3地域に加え、平成24年度からの大仙市全域拡大を決定し、本年度はその足掛かりとして試験的に2地域で実施した。問題点等を検討し、平成24年度全域展開へ向けての体制構築・整備を初めとする準備を行った。

1. 研究対象者のリクルート

昨年同様研究参加者の募集、ついでランダム化比較試験(RCT)の解析あるいは付随研究で必要となる研究参加者のライフスタイル等の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った。

研究対象者のリクルートであるが、まずは便潜血検査(FOBT)キットの個別配布を対象となる住民(仙北市：40~74歳全市民、大仙市：検診申込者)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戸別配布した。保健推進協力員には事前に研究に関する説明会をそれぞれの地域で行い、検診・研究の意義、リクルートの重要性についての理解を図った上で依頼した。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)。

上記基本健診に加え、両市において基本健診終了後の期間も職域(市職員、主要企業)、および基本健診未受診の住民を対象に募集を行った。

2. 研究実施体制

2.1 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・コンセントは昨年の方法に準じ、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一対一で行い、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)。

2.2 大腸内視鏡検査(TCS)による大腸がん検診

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。基本的に昨年同様に行なったが、参加者の利便性をはかる事を目的に休日の検診を希望者数に応じて月に1~2回実施した。

検査後の、TCS による苦痛度の評価アンケート調査も昨年に準じて行った。

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が再検を行った。

2.3. 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 検診でそれ以上の治療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・治療としての 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、同医師会の精検協力メンバーの施設において精検 TCS が行えるように同医師会において説明会を行い、施設の参加の理解を求め、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）。報告は全てまず市立角館総合病院に報告する体制とした。

2.4 データベースの作成・管理及びデータモニタリング

データベースの作成は仙北市健康管理センター/大仙市健康増進センター（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を担う日本臨床研究支援ユニットに厳重な暗号・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。データモニタリングレポートの作成は『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』にて年二回（6月、11月）と定め、昨年度より実施している。エンドポイントに関わる指標を除いて作成されたモニタリングレポートが委員会に提出され、データの検討とともに、データ管理上及び、研究の進捗上の問題点の有無について委員による確認・検討がなされた。レポートでの報告内容について、委員からの指摘を基に必要なに応じて様式の修正や追加がなされた。

3. さらに研究参加者獲得数増加のための試み

研究参加者を増加させるために過去の参加に関連する要因調査を踏まえた取り組みを含め、下記を行った。

3.1 大腸がん撲滅キャンペーン

本研究が市の事業として行われているという理解が研究参加の要因として重要という調査結果を踏まえ、仙北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資材の作成を行った。さらにそれらを用いた系統的な広報の展開のために広報戦略を企画・立案し、市の事業の中での実施工程を決定した。さらにその周知度の評価の為、サンプリングによるアンケート調査を実施した。

3.2 職域からの参加者の募集

これまで積極的にリクルート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。

3.3 地元集会での参加勧奨

冬期間には、市の担当部局職員によって地域で行われる各種の集会に研究事務局スタッフが同行し、研究事業説明会を行い住民への周知を図った。

3.4 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、リクルートの改善策を検討した。

3.5 研究推進ボランティア活動

既存の保健推進員のほか、地域コミュニティーにおいて友人・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仙北市に於いて昨年度結成したボランティアチームに対しリクルート向上の為の研修会を行った。さらなる向上のために、大腸がん検診及び研究事業の周知の技術や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と、リクルート結果に関する報告会を実施した。

4. 研究地域の拡大と今後の研究推進の工程の検討

研究参加者数増加を図る為、研究対象地域を従前の仙北市全3地域に加え、試験的に大仙市の一部(2地域)を加えた5地域に拡大した。研究計画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平成23年度からの同市での実施を合意し、体制構築を行った。2地域の結果を踏まえ、24年度から全地域での実施を決定し、そのための体制整備と募集開始のための準備を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は昭和大学横浜北部病院、国立がん研究センターについては各々の倫理審査委員会において、またそれらと共に検診を行う仙北市市立角館総合病院、仙北市健康管理センター、大仙市健康増進センター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. 研究参加者数

本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人を目標としたが、結果は仙北市362名、大仙市894名となった。新規に研究地域として開始した大仙市においては、前述の理由で最大限のリクルートは行わなかったものの、対象人口の10%近い参加が得られた。

2. 研究の実施状況—データモニタリング結果(2011.11.24)。

2.1 割付状況と2群の背景因子

モニタリング時点での研究参加者は3,712名であり、非介入群1,857、介入群1,855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、835/1,022人、834/1,021人、平均年齢はそれぞれ61歳、年齢分布は40代は11.2%/11.3%、50代、28.4%/27.3%、60代、43.0%/42.1%、70代は17.0%/18.7%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1,449(78.0%)/1,463(78.9%)人、大腸がん家族歴なしは、1,577(84.9%)/1,576(85.0%)人であった。

大腸がん検診受診歴ありは、1,579人(85.0%)/1,545人(83.3%)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(FOBT)がそれぞれ86.3%/85.8%、全大腸内視鏡検査は10.2%/10.6%、S状結腸内視鏡検査は1.5%/1.6%、注腸バリウムX線検査が0.6%/0.5%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1)

尚、平成23年度終了時点での研究参加者数は3,747名となっている。

2.2 大腸内視鏡検査(TCS)による大腸がん検診の実施状況、

2.2.1 検診 TCS 受診率

介入群1,855名の内、モニタリング時点で検診TCSを受診したのは1,676名であり検診TCS受診率は90%であった。これはH23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 H22 年度までの参加者に限ると、受診率は 93% であった (1,161 名/1,245 名)。

2.2.2 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 99.58% で達成されていた。前処置は excellent が 30.2%、good が 47.6%、fair が 17.4%、poor が 4.8% であった。Good 以上の前処置良好群の割合に前年度から増加傾向がみられた。検査施行時間は平均は挿入時間 10.5 分、抜去時間は 10.8 分であった。

2.2.3 苦痛評価、偶発症（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 37% 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 3.9% でありその頻度は非常に低く、前年度より低下傾向がみられた。さらに検査 3 時間後にはこの値は 0.45% と減じていた。尚、『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』の指摘により、検査最中の苦痛度についても本年度より収集を開始した。今後その評価を行う予定である。

また、腹部以外については 4.1% 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累計 5 件（本年度は 1 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・対応がなされていた。

2.3 精検結果の把握（非介入群）

精密検査の TCS は、これまで合計 171 例に行われ 125 件 (73%) 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, 2010 年度登録者 (非介入群) 初年の要精検者数 80 人の内精検を受診したのは 72 人であり、精検受診率は 90.0% と通常の健康増進事業による検診の全国平均値の約 55% より高かった。

2.4 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、3,711 人に配布され回収は 2,811 例 (75.7%) 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 2,601 例 (70.1%) であった。

3. 参加者増加のための検討結果

一昨年実施した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る知見を元に、本年度は、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、資材送付・電話によるコールリコール等々の参加促進活動当を引き続き仙北市にて行った。

電話によるリコールについては、仙北市にて対象者のうちで国保を保有し検診受診歴のある 447 人を抽出し、集団検診の終了する 10 月以降に全員に電話を行った。通話出来たのは 272 名で、検診会場にその後来場し、検診を受診したのは 59 名であり一定の効果を上げたが、うち研究参加者は 5 名であり、既に広く参加者を募っている同仙北市 3 地域にてこれ以上の参加者増が現実的に困難である事も浮き彫りとなった。

その他、昨年度体制を整えた休日の検診 TCS については、希望者数に応じて月に 1~2 回実施した。

4. 研究地域の拡大と今後の工程

リクルート 3 年目となる平成 23 年度は、従前の仙北市全 3 地域 (40-74 歳以上人口約 15,000 人) に加え、試験的に大仙市の一部 (2 地域) (同約 9,400 人) において参加者リクルート、FOBT・TCS それぞ

れの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策、等を実施した。また、平成24年度より大仙市全8地域(同約47,000人)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。全市に拡大した後の検診体制については既存の大仙市の大腸がん検診の体制を踏まえた市の担当部署による体制案を作成・検討し、具体案をまとめた。当面は担当職員を増加し、23年度の体制を24年度も続けることとした。

精検については精検協力施設が大仙市医師会の支援・協力で13施設となり、希望者の精検を受け付ける体制とした。

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、目標とすべき検診法であり、その評価は最重要課題である。

この様な状況で、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。

る。

これまで3年間の結果により、TCSに関してはその処理能力・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。すなわち、研究の実行可能性に関する重要な条件の整備が可能と示されたと考えられる。

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、実施が困であることは予想された。これまでリクルートを行った3年間の研究参加者は3,747人(2012.3現在)確保し、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。また、本年度は研究費の制約のため、目標数を下方修正せざるを得なかったとはいえ、予定数を上回り、最終目標の40%弱の研究参加者確保となった。

上記の達成は、本年度から大仙市の8地域のうち、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地域(対象人口9,400人)で4月から検診を開始した事による。本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人を目標としたが、結果的に仙北市362名、大仙市894名となり、新規地域拡大の影響の大きさが確認された。新規に研究地域として開始した大仙市においては、前述の理由で最大限のリクルートは行わなかったものの、対象人口の10%近い参加が得られ、同市における対象地域が拡大出来れば参加者数の大幅な増加が期待できる。

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、市当局と調整の上、24年度より大仙市の全地域への募集開始が決まっている。研究期間内に現状の研究費で達成が可能な参加者数獲得を目指す。また、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（内視鏡等機器借用料、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。現状の研究費では TCS 実施可能数とリクルート活動が制限されるため、両市共に研究期間内に可能な範囲で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引き続き図る。

E. 結論

リクルート3年目となる平成23年度は、従前の仙北市に加え大仙市2地域にも対象地域を拡大し、それぞれにおいて参加者リクルート、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23年度末時点の累計参加者は3,747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90%が検診TCSを受診した。TCSの盲腸挿入率は99.58%と非常に高く、苦痛の頻度は低く、さらに偶発症も重篤なものはなく、研究の組織運営を含め、研究の進捗に支障は認めなかった。平成24年度より大仙市全8地域(対象人口47,000人)へ研究を拡大する事が決定し、研究参加者数の大幅な増加が期待できるが、研究費で可能な最大数を目指し、その為の体制構築を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

代表研究者 工藤 進英

- 1) 工藤進英、超拡大内視鏡の臨床応用の可能性、Annual Review 消化器 2011、35-41、2011
- 2) 工藤進英、宮地英行、池原伸直、浜谷茂治、小林泰俊、若村邦彦、和田祥城、西脇裕高、森悠一、山村冬彦、大塚和朗、大腸 SM 癌の取り扱いと追加腸切除の適応—大腸癌治療ガイドラインの検証とリンパ節転移リスク因子の探索的解析、消化器内科、52(21)、35-141、2011
- 3) 工藤進英、森 悠一、三澤将史、渡邊大輔、小形典之、工藤豊樹、畑 英行、小林芳生、西脇裕高、若村邦彦、和田祥城、宮地英行、池原伸直、山村冬彦、大塚和朗、大腸拡大内視鏡開発の歴史、Medical Technology、39(1)、74-77、2011
- 4) 工藤進英、南ひとみ、井上晴洋、田中淳一、石田 文生、遠藤俊吾、Natural orifice trans-endolumenal surgery; NOTES. 手術、65(3)、281-287、2011
- 5) 工藤進英、進化する大腸内視鏡挿入法—軸保持短縮法における laterally sliding technique、消化器内視鏡、23(2)、274- ()、2011
- 6) 工藤進英、私の研究履歴書—陥凹型早期大腸癌の発見から Endocytoscopy まで、G. I. Research、19(4)、85-92、2011
- 7) 工藤進英、特集—NBI・FICE 拡大による大腸腫瘍診断：読影所見の統一を目指して(序説)、INTESTINE、15(4)、303-304、2011
- 8) 工藤進英、直腸癌治療の最近の動向—早期直腸癌に対する内視鏡治療、日本外科学会誌、巻()号、304-308、2011
- 9) 工藤進英、NBI・FICE 拡大による大腸腫瘍診断—読影所見の統一を目指して(座談会：特集)、INTESTINE、15(4)、363-382、2011
- 10) 工藤進英、特集—わが国における消化器外科の現況と今後、日医雑誌、140(8)、1655、2011

- 11) 工藤進英、森 悠一、池原伸直、若村邦彦、久津川 誠、和田祥城、工藤豊樹、宮地英行、山村冬彦、大塚和朗、井上晴洋、浜谷茂治、Expert に学ぶ画像診断—Endocytoscopy、臨床外科、66(13)、1652-1660、2011
- 12) 工藤進英、三澤将史、森 悠一、小形典之、若村邦彦、林 武雅、和田祥城、工藤豊樹、宮地英行、池原伸直、大塚和朗、EMR (分割 EMR) の実際とピットフォール. 大腸癌 FRONTIER、4(3)、49-53、2011
- 13) Kudo S, Wakamura K, Ikehara N, Mori Y, Inoue H, Hamatani S : Diagnosis of colorectal lesions with a novel endocytoscopic classification—a pilot study. 43(10)、869-875、2011

研究分担者 斎藤 博

- 1) 雑賀公美子、斎藤博、大内憲明、祖父江友孝、乳癌死ひとりを回避するのに必要な日本人女性のマンモグラフィ検診必要対象者数、日本乳癌検診学会誌、20(2)121-126. 2011
- 2) 斎藤 博、「大腸がん検診の今」増え続ける罹患率と低迷する受診率、ナーシングビジネス、5(8)、696-697、2011
- 3) 斎藤 博、町井涼子、大腸がん検診の現況と問題点、日本臨牀、69(3)、631-638、2011
- 4) 関 愛、平井 啓、長塚美和、原田和弘、荒井弘和、狭間玲子、石川善樹、濱島ちさと、斎藤博、渋谷大助、乳がん検診に対する態度の測定、厚生統計協会、58(2)、11-20、2011
- 5) 斎藤 博、町井涼子、高橋則晃、雑賀公美子、スクリーニングは有効か、内科、108(5)、759-766. 2011
- 6) Machii R, Saito H. Time Trends in Cervical Cancer Screening Rates in the OECD Countries. Jpn J Clin Oncol 41(5), 731-732, 2011
- 7) Machii R, Saika K, Higashi T, Aoki A,

Hamashima C, and Saito H. Evaluation of feedback interventions for improving the quality assurance of cancer screening in Japan: Study design and report of the baseline survey. JJCO. 42(2)96-104. 2012

- 8) 佐川元保、斎藤 博、町井涼子、中山富雄、祖父江友孝、濱島ちさと、垣添忠生、薄田勝男、相川広一、上野正克、町田雄一郎、田中良、佐久間勉、「がん検診のためのチェックリスト」を用いた精度管理の方法—検診の精度管理を行う側への精度管理の一手法の定時の試み—、日本がん検診・診断学会、19(2)、145-155、2011
- 9) 斎藤 博、町井涼子、高橋則晃、雑賀公美子、がん検診のあり方—現状と展望—大腸がん、癌と化学療法、39(1)、13-18、2012

研究分担者 ~~西野 克寛~~

なし

研究分担者 石田 文生

- 1) 浜谷茂治、工藤進英、宮地英行、池原伸直、大塚和朗、日高英二、石田文生、遠藤俊吾、田中淳一：「浸潤距離 1000 μ m」の問題点・矛盾点 (課題) . INTESTINE 16 137-141. 2012
- 2) 日高英二、石田文生、遠藤俊吾、田中淳一、工藤進英：超高齢者 (85 歳以上) 大腸癌手術例における術後合併症に関する危険因子の検討. 外科 74. 413-417. 2012

研究分担者 ~~山野 泰穂~~

なし

2. 学会発表

代表研究者 工藤 進英

- 1) 工藤進英、消化器内視鏡の全て—内視鏡手術の進歩と限界、鎌倉市医師会生涯教育講座、2011.1.14、鎌倉

- 2) 工藤進英、大腸内視鏡検査の最前線、第 20 回川口消化器病懇話会、2011.2.10、川口
 - 3) 工藤進英、医療におけるプロフェッショナルリズム、東京都女性薬剤師会平成 22 年度春期講座、2011.2.20、東京
 - 4) Kudo S, GI endoscopy in Japan—Setting the global standard. Medical Tourism Promotion Program in Los Angeles, 2011.2.23, Los Angeles
 - 5) 工藤進英、これからの内視鏡検査、第 42 回健康医学研究会、2011.3.31、東京
 - 6) 工藤進英、大腸腫瘍の Endoscopic pathology—超拡大内視鏡による living cancer cell の診断、第 100 回日本病理学会ランチョンセミナー、2011.4.29、横浜
 - 7) Kudo S, Real time diagnosis in the colorectum with integrated type endocytoscope (Poster session), DDW2011, 2011.5.1, Chicago
 - 8) Kudo S, Diagnosis of colorectal lesions with a novel endocytoscopic classification - a pilot study (Poster session) . DDW2011, 2011.5.8, Chicago
 - 9) Kudo S, The diagnosis of colorectal cer with NBI magnifying endoscopy, magnifying chromoendoscopy and endocytoscopy (Poster session) , DDW2011, 2011.5.9, Chicago
 - 10) 工藤進英、消化器疾患の診断と治療の現状—大腸がんの内視鏡診断と治療 (教育セミナー)、第 50 回日本消化器がん検診学会、2011.5.22、東京
 - 11) 工藤進英、パイオニアに学ぶ—これからの大腸内視鏡学 (ランチョンセミナー) . 第 102 回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会、2011.6.5、札幌
 - 12) Kudo S, Image enhanced endoscopy—Future direction. 新規診断技術の有効性評価：得られたエビデンスと今後の展望 (WEO/JGES Symposium 基調講演) . 第 81 回日本消化器内視鏡学会、2011.8.18、名古屋
 - 13) 工藤進英、大腸 denovo がんの実態とその評価、総括発言、第 81 回日本消化器内視鏡学会、2011.8.18、名古屋
 - 14) Kudo S, Endoscopic diagnosis of early colorectal cancers; the utility of magnifying endoscopy and endocytoscopy、(WEO-OMED/JGES Joint Symposium:Keynote Lecture)、第 81 回日本消化器内視鏡学会、2011.8.18、名古屋
 - 15) 工藤進英、大腸 denovo がんの実態とその評価、総括発言、第 81 回日本消化器内視鏡学会、2011.8.18、名古屋
 - 16) 工藤進英、超拡大内視鏡による診断、レクチャー、第 8 回拡大内視鏡研究会、2011.9.10、東京
 - 17) 工藤進英、大腸 II c の内視鏡診断の進歩、特別講演、第 21 回大腸 II c 研究会、2011.9.11、東京
 - 18) 工藤進英、大腸癌の内視鏡診断と治療、特別講演、第 29 回日本大腸検査学会、2011.9.18、東京
- 研究分担者 齋藤 博
- 1) 齋藤 博、大腸癌検診のエビデンスと今後必要な研究、第 50 回日本消化器がん検診学会総会パネルディスカッション 1、日本消化器がん検診学会、2011.5.20、東京
 - 2) 齋藤 博、消化器がん検診におけるエビデンスの構築と今後の活用、第 50 回日本消化器がん検診学会総会パネルディスカッション 2 特別発言、日本消化器がん検診学会、2011.5.21、東京
 - 3) 齋藤 博、大腸がん検診—個別検診の精度管理、第 50 回日本消化器がん検診学会附置研究会、日本消化器がん検診学会、2011.5.21、東京

4) 齋藤 博、検診の精度管理、第 50 回日本
消化器がん検診学会総会医師認定研修会、
日本消化器がん検診学会、2011. 5. 22、東京

研究分担者 ~~山野 泰穂~~
なし

5) 齋藤 博、何故がん検診が必要か?、第
50 回日本消化器がん検診学会総会市民公
開講座、日本消化器がん検診学会、
2011. 5. 22、
東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし

6) 齋藤 博、大腸がん検診の現状と課題、
がん予防大会シンポジウム 2011 京都、日
本がん予防学会、2011. 6. 20、京都

2. 実用新案登録
特になし

7) 齋藤 博、不利益を考慮したがん検診の
あり方—感度、特異度のあり方、第 19 回
がん検診・診断学会総会シンポジウム 2
「検診の精度管理と不利益を考慮した検
診のあり方」、がん検診・診断学会、2011. 8. 5、
名古屋

3. その他
特になし

8) 齋藤 博、内視鏡検診の隘路とその克服、第 81
回日本消化器内視鏡学会総会、日本消化器内視
鏡学会、2011. 8. 17、名古屋

9) Saito H. Invited Lectures. Session 5:
Cancer Screening and Early Detection.
Cancer Screening in Japan. The 5th
Regional Conference of Asian Pacific
Organization for Cancer Prevention.
2011. 11. 2. Korean

10) 齋藤 博、科学的根拠に基づいたがん検診につ
いて、第 20 回日本婦人科がん検診学会総会特
別講演：婦人科がん検診学会、2011. 11. 19、東
京

研究分担者 ~~西野 克寛~~
なし

研究分担者 石田 文生

1) Ishida F, Kudo S, Ikehara N et al: Adequate
treatment for early colorectal cancers with
the diagnosis of magnifying endoscopy DDW
2011. (Chicago, 2011.5)

(表 1)

モニタリング結果—割付状況

2011.11.24時点

◆割付状況に関する確認

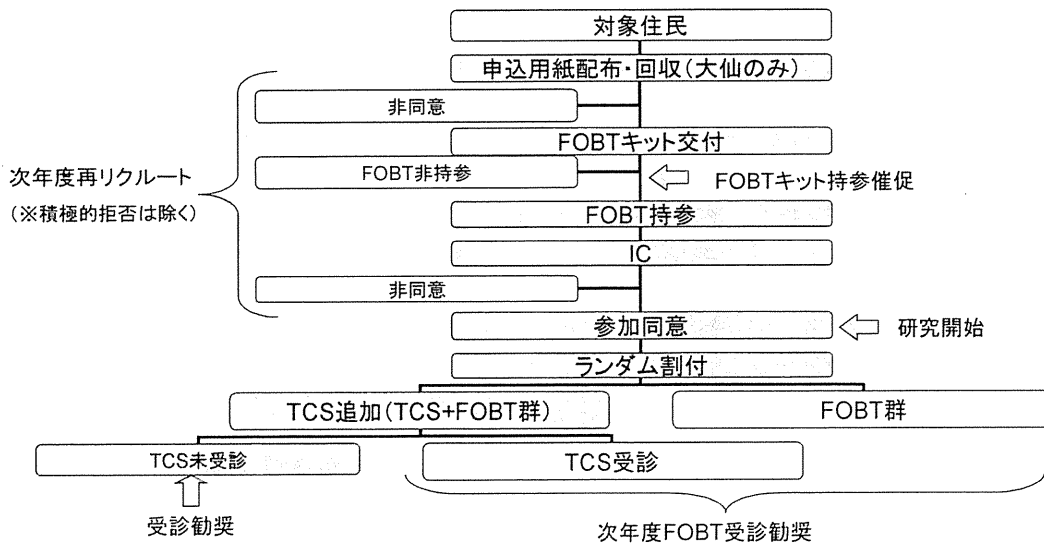
	非介入群	介入群
全体	1857	1855
性別(男性/女性)	835/1,022	834/1,021
平均年齢	61	61
大腸がん検診受診歴あり	1,579人(85.0%)	1,545人(83.3%)
3か月以内の自覚症状 ^(※) なし	1,449(78.0%)	1,463(78.9%)
大腸がん家族歴なし	1,577(84.9%)	1,576(85.0%)

※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)

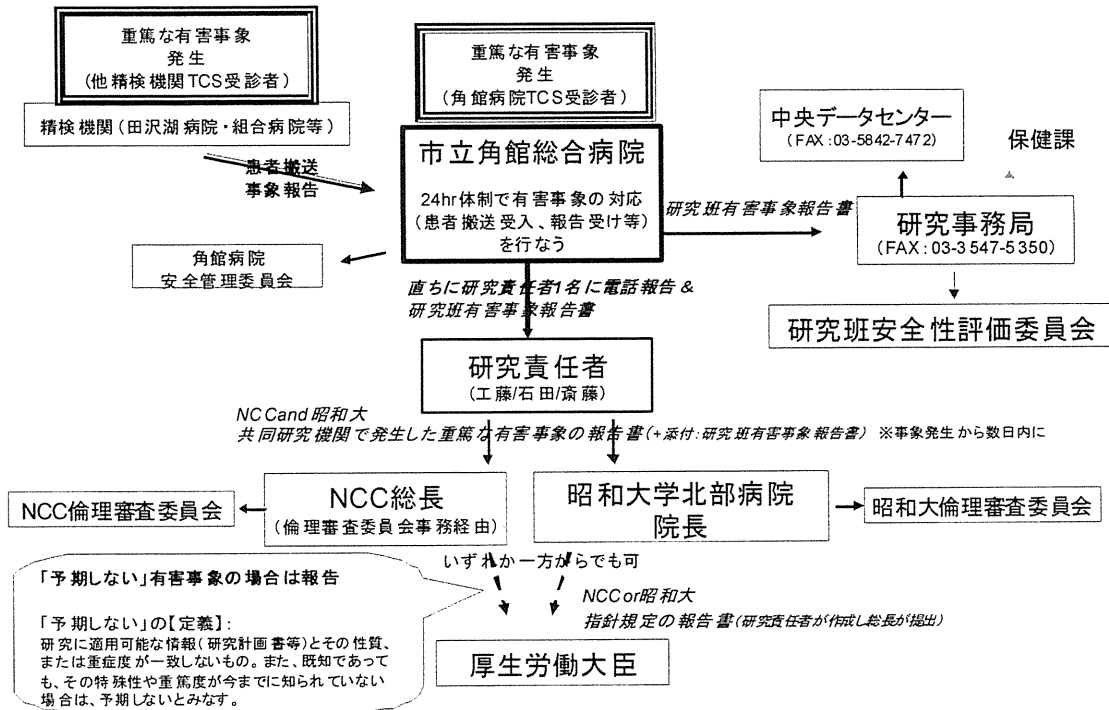
「消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と有効性評価に関する研究」

リクルート・ランダム割付フロー



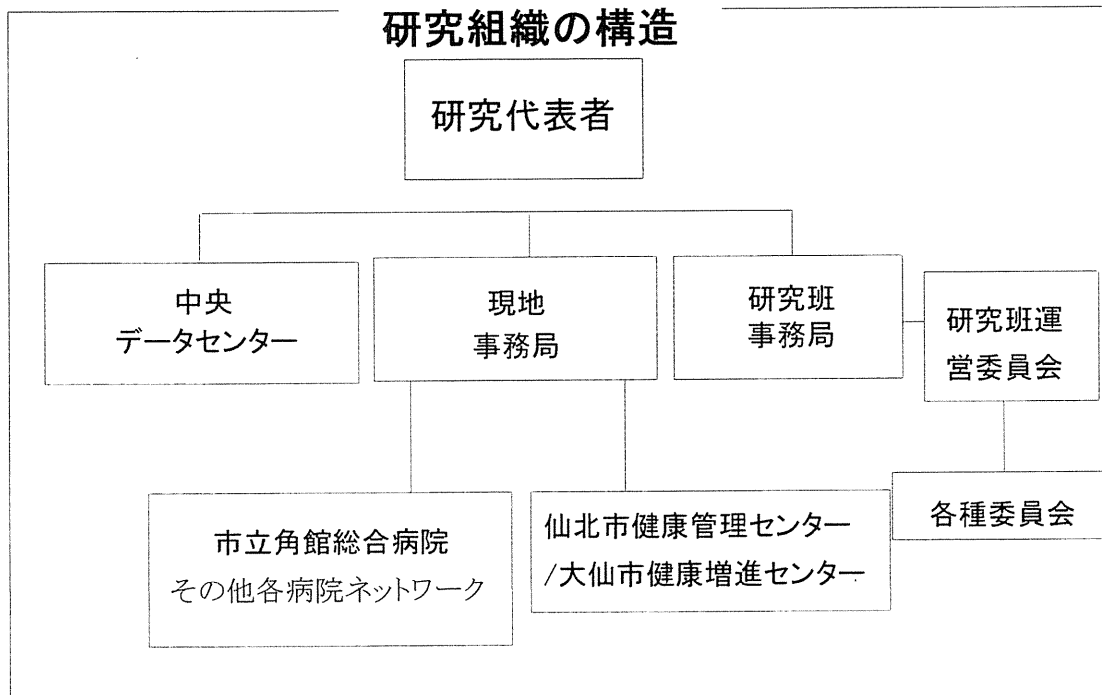
(図 2)

「重篤な有害事象」報告フロー

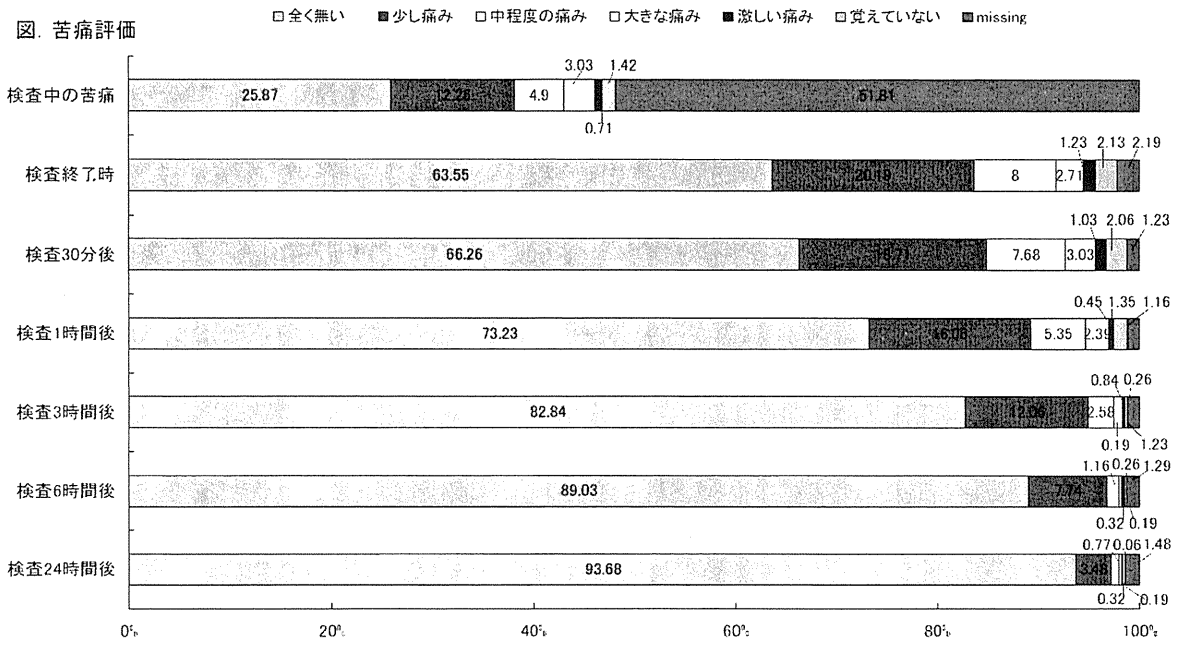


(図 3)

研究組織の構造



(図 4)



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

消化器内視鏡検査による新しい大腸がん検診の開発と有効性評価に関する研究班

研究分担者 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長

研究要旨

本年度は、従前の仙北市全3地域に加え、試験的に大仙市の一部（2地域）において参加者リクルート、FOBT・TCSそれぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策、等を実施した。一昨年実施した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る知見を元に、本年度は、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等を重点的に行った。本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、結果は仙北市362名、大仙市894名となった。新規に研究地域として開始した大仙市においては、研究費の制約で最大限のリクルートは行わなかったものの、対象人口の10%近い参加が得られた。平成23年度末時点の累計参加者は3,747名となり、本研究の最終目標（1万名）の37%となった。大仙市への拡大に素もない、精検協力施設を13施設に増加させ、研究の理解や偶発症の報告体制等の周知を行って精検体制を強化した。研究事務局としてモニタリング委員会の定期的開催を開始し、モニタリングにより研究データ管理上、研究の進捗に大きな支障のない体制であると確認された。平成24年度より大仙市全8地域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。

A. 研究目的

大腸内視鏡検診の有効性評価のランダム化比較試験の推進のため、研究参加者のリクルート方法を検討し、その体制整備を行うとともに、内視鏡検診及び精検の体制やマネジメントについて検討する。さらに研究事務局としてデータモニタリング委員会の運営を行う。

B. 研究方法

本研究の推進のため研究事務局担当の分担研究者として、主に参加者数獲得のため、仙北市における取り組みの強化と新規に開始した大仙市2地区での体制構築と実施と平成24年度の同市全域への拡大を前提に同市における体制構築を始めとする準備等を行った。さらにデータモニタリング委員会の定期的開催を実施した。

1. 研究対象者のリクルートの推進

1.1 基本検診対象者に対する勧奨

研究対象者のリクルートは便潜血検査（FOBT）キットの個別配布を対象となる住民に対して行い、市で行っている基本健診会場にFOBTキットを採便ののち提出してもらった上で、この提出者に概要を説明し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ている（図1）。この配布及び研究参加の勧奨の推進のため、配布を担当する保健推進協力員に事前に研究に関する説明会をそれぞれの地域で行い、検診・研究の意義、リクルートの重要性についての理解を図った上で依頼した。今年度はヘルスコミュニケーションの専門家による同手法による勧奨の技術に関する研修会を行った。

1.2 大腸がん撲滅キャンペーン

本研究が市の事業として行われているという理解が研究参加の要因として重要という調査結果を

踏まえ、仙北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資材の作成を行った。さらにそれらを用いた系統的な広報の展開のために広報戦略を企画・立案し、市の事業の中での実施工程を決定した。さらにその周知度の評価の為、サンプリングによるアンケート調査を実施した。

1.3 職域からの参加者の募集

これまで積極的にリクルート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。

1.4 地元集会での参加勧奨

冬期間には、市の担当部局職員によって地域で行われる住民を対象とした各種の集会に研究事務局スタッフが同行し、研究事業説明会を行い住民への周知を図った。

2. 精密検査（精検）体制および偶発症の報告体制の整備

FOBT 陽性を呈した者、あるいは TCS 検診でそれ以上の治療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・治療としての TCS を診療として行っているが、大曲仙北医師会の支援のもと、同医師会の多くのメンバー施設において精検 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）。報告は全てまず市立角館総合病院に報告する体制とした。

3. データモニタリング委員会の運営

データベースの作成は仙北市健康管理センター/大仙市健康増進センター（図3）において検診結

果を検診当日に入力し作成している。データモニタリングレポートの作成は『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』にて年二回（6月、11月）と定められ、昨年度より実施している。エンドポイントに関わる指標を除いて作成されたモニタリングレポートが委員会に提出され、委員による内容の確認・検討がなされた。レポートでの報告内容について、委員からの指摘を基に必要なに応じて様式の修正や追加がなされた。

4. 研究地域の拡大

研究参加者数増加を図る為、研究対象地域を従前の仙北市全3地域に加え、試験的に大仙市の一部（2地域）を加えた5地域に拡大した。研究計画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平成23年度からの同市での実施を合意し、体制構築を行った。2地域の結果を踏まえ、24年度から全地域での実施を決定し、そのための体制整備と募集開始のための準備を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は昭和大学横浜北部病院、国立がん研究センターについては各々の倫理審査委員会において、またそれらと共に検診を行う仙北市市立角館総合病院、仙北市健康管理センター、大仙市健康増進センター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

本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人を目標としたが、結果は仙北市362名、大仙市894名となった。新規に研究地域として開始した大仙市においては、研究費の制約により、最大限のリクルートは行わなかったも

の、対象人口(約 9,400 人)の約 10%の参加が得られた。参加者数は累積 3,747 人、最終目標数の約 37%となった。

大仙市医師会の協力により、精検施設は 13 施設に増加し、偶発症の連絡体制など必要事項について周知を図った。

モニタリングにより、研究参加者の割付、偶発症のモニタリングや報告、内視鏡検診における苦痛のマネジメント、精検受診率の確保等、研究全体について適正に行われていることが確認された。

平成 24 年度より大仙市全 8 地域(同約 47,000 人)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。

D. 考察

一方で本研究における最大の懸念である研究参加者数増加について累計は 3,747 人(2012.3 現在)となり、最終目標の 40%弱の研究参加者確保となった。

上記の達成は、本年度から大仙市の 8 地域のうち、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 地域(対象人口 9,400 人)で 4 月から検診を開始した事による。本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 人を目標としたが、結果的に仙北市 362 名、大仙市 894 名となり、新規地域拡大の影響の大きさが確認された。

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、市当局と調整の上、24 年度より大仙市の全地域への募集開始が決まっている。研究期間内に現状の研究費で達成が可能な参加者数獲得を目指す。また、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。

E. 結論

研究開始時からの研究対象地域である仙北市に加え、大仙市 2 地域にも対象地域を拡大し、それぞれにおいて参加者リクルート、FOBT・TCS それぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策等を実施した。平成 23 年度末時点の累計参加者は 3,747 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 90%が検診 TCS を受診した。また、平成 24 年度より大仙市全地域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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

代表研究者 齋藤 博

- 1) 雑賀公美子、齋藤博、大内憲明、祖父江友孝、乳癌死ひとりを回避するのに必要な日本人女性のマンモグラフィ検診必要対象者数、日本乳癌検診学会誌、20(2)121-126、2011
- 2) 齋藤 博、「大腸がん検診の今」増え続ける罹患率と低迷する受診率、ナーシングビジネス、5(8)、696-697、2011
- 3) 齋藤 博、町井涼子、大腸がん検診の現況と問題点、日本臨牀、69(3)、631-638、2011
- 4) 関 愛、平井 啓、長塚美和、原田和弘、荒井弘和、狭間玲子、石川善樹、濱島ちさと、齋藤博、渋谷大助、乳がん検診に対する態度の測定、厚生統計協会、58(2)、11-20、2011
- 5) 齋藤 博、町井涼子、高橋則晃、雑賀公美子、スクリーニングは有効か、内科、108(5)、759-766、2011
- 6) Machii R, Saito H. Time Trends in Cervical Cancer Screening Rates in the OECD Countries. Jpn J Clin Oncol 41(5), 731-732, 2011
- 7) Machii R, Saika K, Higashi T, Aoki A,

Hamashima C, and Saito H. Evaluation of feedback interventions for improving the quality assurance of cancer screening in Japan: Study design and report of the baseline survey. JJC0. 42(2)96-104. 2012

- 8) 佐川元保、齋藤 博、町井涼子、中山富雄、祖父江友孝、濱島ちさと、垣添忠生、薄田勝男、相川広一、上野正克、町田雄一郎、田中良、佐久間勉、「がん検診のためのチェックリスト」を用いた精度管理の方法—検診の精度管理を行う側への精度管理の一手法の定時の試み—、日本がん検診・診断学会、19(2)、145-155, 2011
- 9) 齋藤 博、町井涼子、高橋則晃、雑賀公美子、がん検診のあり方—現状と展望—大腸がん、癌と化学療法、39(1)、13-18、2012

2. 学会発表

代表研究者 齋藤 博

- 1) 齋藤 博、大腸癌検診のエビデンスと今後必要な研究、第 50 回日本消化器がん検診学会総会パネルディスカッション 1、日本消化器がん検診学会、2011. 5. 20、東京
- 2) 齋藤 博、消化器がん検診におけるエビデンスの構築と今後の活用、第 50 回日本消化器がん検診学会総会パネルディスカッション 2 特別発言、日本消化器がん検診学会、2011. 5. 21、東京
- 3) 齋藤 博、大腸がん検診—個別検診の精度管理、第 50 回日本消化器がん検診学会附置研究会、日本消化器がん検診学会、2011. 5. 21、東京
- 4) 齋藤 博、検診の精度管理、第 50 回日本消化器がん検診学会総会医師認定研修会、日本消化器がん検診学会、2011. 5. 22、東京
- 5) 齋藤 博、何故がん検診が必要か？、第 50 回日本消化器がん検診学会総会市民公開講座、日本消化器がん検診学会、2011. 5. 22、

東京

- 6) 齋藤 博、大腸がん検診の現状と課題、がん予防大会シンポジウム 2011 京都、日本がん予防学会、2011. 6. 20、京都
- 7) 齋藤 博、不利益を考慮したがん検診のあり方—感度、特異度のあり方、第 19 回がん検診・診断学会総会シンポジウム 2「検診の精度管理と不利益を考慮した検診のあり方」、がん検診・診断学会、2011. 8. 5、名古屋
- 8) 齋藤 博、内視鏡検診の隘路とその克服、第 81 回日本消化器内視鏡学会総会、日本消化器内視鏡学会、2011. 8. 17、名古屋
- 9) Saito H. Invited Lectures. Session 5: Cancer Screening and Early Detection. Cancer Screening in Japan. The 5th Regional Conference of Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. 2011. 11. 2. Korean
- 10) 齋藤 博、科学的根拠に基づいたがん検診について、第 20 回日本婦人科がん検診学会総会特別講演：婦人科がん検診学会、2011. 11. 19、東京

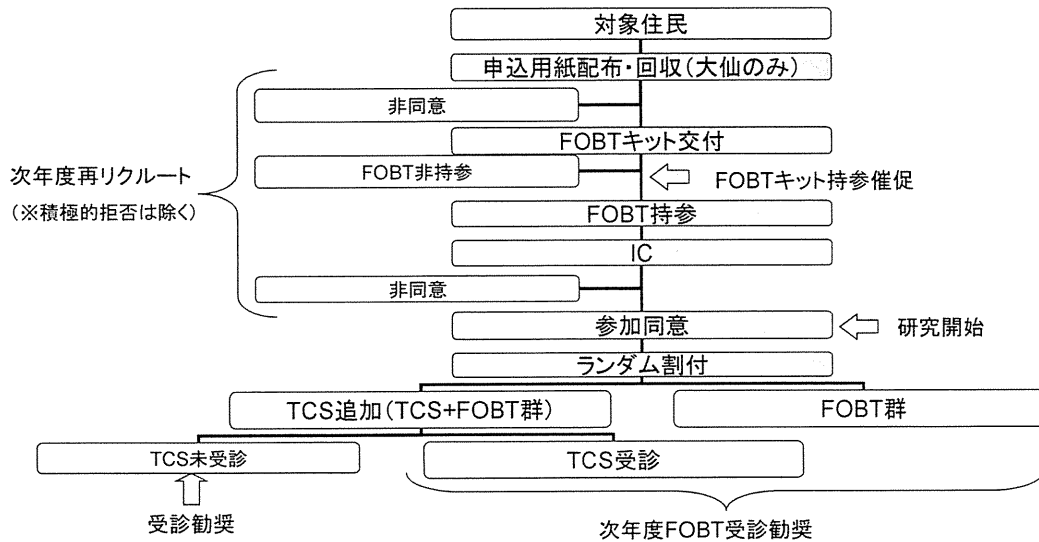
H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

(図1)

「消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と有効性評価に関する研究」

リクルート・ランダム割付フロー



(図2)

「重篤な有害事象」報告フロー

