

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 進英

平成25(2013)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	----- 13
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	----- 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	----- 24
山野 泰徳	
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）、同大仙市（全8地域）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4年目となる平成24年度は、従前の仙北市全3地域と大仙市の一部（2地域）に加え、大仙市残り6地域にも対象地域を拡大し、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、新規追加地域の対象人口から換算して単年で最大4,000人程度の参加が見込まれたが、1,266人に留まった。平成24年度末時点の累計参加者数は5,013名（最終目標数の50%）となった。参加者全員がFOBT検診を受診し、介入群の87%（平成23年以前の確定数に限ると94%）が検診TCSを受診し、そのTCSの盲腸挿入率は99.6%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6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。

各種の聞き取りアンケート等にて、検診TCS施設である角館総合病院が大仙市中核地域から遠方である事が、当初の想定以上に極めて大きな障害になっている事が判明している。研究費上の制約はあるものの、目標達成の為大仙市中心部への内視鏡実施施設の設置の検討を開始した。

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。

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。また、検査直後に体調不良を訴えた参加者に対しては、タクシーによる送迎を行った。

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/精度管理・安全性評価委員会』にてデータモニタリングレポートの作成を定め、本年度は9月に作成している。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中央データセンターより提出され、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確認・検討を行った。

2.5 診断委員会実施（内視鏡画像中央判定）

診断委員による委員会を開催し、TCS 施行時の診断、データ記録、治療適応、など

の問題点を適宜検討、改定する。本年度は蓄積された内視鏡画像の中央判定を実施した。

3. さらなる研究参加者獲得数増加、参加者継続受診率向上のための試み

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 市の事業としての周知活動

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従前の仙北市での調査結果を踏まえ、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を行った。仙北市においては『大腸がん撲滅キャンペーン』としての周知を引き続き図り、大仙市においては市当局及び NPO と連携の上での『市民公開フォーラム』開催や市広報紙への掲載など、積極的な展開を行った。

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保健推進協力員など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。

3.4 電話によるリクルート

継続受診率向上の為、基本健診終了後に

既参加・未受信者に電話で受診の呼びかけを行った。

3.5 研究推進ボランティア活動

既存の保健推進協力員のほか、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仙北市に於いて結成したボランティアチームに対し、ヘルスコミュニケーションの専門家によるリクルート向上の為の研修会/報告会を行った。

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地域と大仙市の一部(2地域)に加え、大仙市残り6地域にも拡大した。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、計画に従い地域の拡大を行い、体制構築の上リクルートを実施した。

(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

本年度の新規参加は平成 25 年 3 月末時点で仙北市 147 名、大仙市 1,119 名、計 1,266

名となり、累計研究参加者数は 5,013 名となった。

2. 研究の実施状況—データモニタリング結果 (2012. 9. 3 時点)。

2.1 割付状況と 2 群の背景因子

モニタリング時点(平成 24 年 9 月 3 日)での研究登録者は 4,180 名であり、非介入群 2,090、介入群 2,090 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、944/1,146 人、948/1,142 人、平均年齢は 60.8 歳/61.0 歳、年齢分布は 40 代は 11.0%/11.3%、50 代、27.7%/26.9%、60 代、44.6%/43.0%、70 代は 16.3%/18.1%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ありは 463 (22.2%) /444 (21.2%) 人、大腸がん家族歴ありは、316 (15.1%) /321 (15.4%) 人であった。

大腸がん検診受診歴ありは、1,787 人 (85.5%) /1,754 人 (83.9%) 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 87.0%/85.9%、全大腸内視鏡検査は 9.6%/10.3%、S 状結腸内視鏡検査は 1.5%/1.7%、注腸バリウム X 線検査が 0.6%/0.3%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)

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

介入群の内、モニタリング時点で検診 TCS を受診したのは 1,826 名であり検診 TCS 受

診率は 87%であった。これは H24 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 H23 年度までの参加者に限ると、受診率は 94%であった (1,751 名/1,873 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 99.6%で達成されていた。前処置は excellent が 33.9%、good が 45.0%、fair が 16.5%、poor が 4.6%であった。Good 以上の前処置良好群の割合に前年度から若干の増加傾向がみられた。検査施行時間は平均は挿入時間 10.4 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 35.8%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、前年度と同等であった。さらに検査 3 時間後にはこの値は 1.0%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収集を開始した。今後その評価を行う。

また、腹部以外については 4.0%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 6 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、重篤なものはなかった。これらはいずれも有害事象報告フローに従い研究事務局・中央データセンターに報告され、適正な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247例に行われ163件(66%)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、平成23年度までの登録者の非介入群初年、及び両群2年目以降の要精検者数307人の内精検を受診したのは203人であり、精検受診率は66.1%と通常健康増進事業による検診の全国平均値の約55%より高いものの、更なる向上の為の対策が望まれる。

2.4 内視鏡画像中央判定

第一回内視鏡画像中央判定会議(2011年1月)以降に発生、蓄積された大腸癌31例について、2013年2月に診断委員会にて第二回内視鏡画像中央判定会議を実施し、内視鏡画像(通常画像、拡大画像)を検討し、肉眼形態、pit pattern診断を含めた内視鏡診断を確定した。

2.5 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の回収率は79.1%(仙北86.1%,大仙68.7%)であった。

3. 参加者増加のための検討結果

従前の仙北市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、大腸がん撲滅キャンペーンの実施(仙北市)、『市民公開フォーラム』開催(大仙市)、研究促進ボランティア活動(仙北市)、職域への直接のアプローチ(仙

北市)、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等を行った。

仙北市における電話によるリコールについては、新規参加者獲得の効果は昨年度の取り組みで極めて限定的である事が判明しており、費用対効果の面から、既参加者の継続受診率向上に目的を絞って実施した。仙北市集団検診終了後、計759名の未受診者に直接架電し、370名が架電後の追加日程にてFOBTを受診した。最終的に既参加者の継続FOBT受診率は仙北市において82.8%に達した。

その他、昨年度体制を整えた休日の検診TCSについては、希望者数に応じて適宜実施した。

4. 研究地域の拡大と今後の工程

リクルート4年目となる平成24年度は、従前の仙北市全3地域(40-74歳以上人口約15,000人)、大仙市の一部(2地域)(同約9,400人)に加え、体制構築の上、大仙市全8地域(同約47,000人)へ募集を拡大し、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。大仙市においては対象地域が大幅に広がった事から、臨時職員等にて担当スタッフを強化し、検診を実施した。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15施設に増加し、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

近年、sigmoidoscopyの有効性に関する複数の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ている。しかし、これらの試験では便潜血検査(FOBT)への内視鏡の上乗せ効果の有無/程度は不明である。またsigmoidoscopyは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。

これまで4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4年間の研究参加者は5,013人(2013年3月末時点)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。

本試験目標数である10,000人(各群5,000人)の達成のため、市当局と調整の上本年度より大仙市の全地域への募集を開始し、対象人口から換算して単年で最大4,000人程度の参加が見込まれたが、1,266人に留まった。各種の聞き取りアンケート等にて、検診TCS施設である角館総合病院が大仙市中核地域から遠方である事が、当初の想定以上に極めて大きな障害になっている事が判明している。

研究費上の制約はあるものの、目標達成の為大仙市中心部への内視鏡実施施設の設置の検討を開始している。

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、リクルートと平行して生存状況確認、疫学データの収集など追跡調査を行い、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。

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)経費が制限される中での実施となっている。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、研究完遂のための財源の確保を引き続き図る。

E. 結論

リクルート4年目となる平成24年度は、

従前の仙北市、大仙市 2 地域に加え、大仙市全 8 地域(対象人口 47,000 人)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 24 年度末時点の累計参加者は 5,013 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 の盲腸挿入率は 99.6% 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)へ研究を拡大し、多数の登録を期待したがその数は限られ、TCS 実施施設の地理的要素などの課題が浮き彫りになった。研究完遂の為の抜本的な対策を検討しつつ、研究費で可能な最大数を目指す。

F. 無し

G. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者：工藤 進英

1. 工藤進英、渡邊大輔、池原伸直. 大腸癌の内視鏡診断・治療、日本大腸検査学会雑誌、29 (2)、1-12、2012
2. 工藤進英、池田晴夫、久津川誠、児玉健太、大塚和朗. 炎症性腸疾患関連腫瘍の拡大内視鏡検査、日本臨牀、70 (1)、523-527、2012
3. 工藤進英. 下部消化管内視鏡検査、日本医師会雑誌、141 (特別号 (2))、84-87、2012
4. 工藤進英、三澤将史、和田祥城. 大腸腫瘍の拡大内視鏡診断、消化器内視鏡、24(4)、582-587、2012
5. 工藤進英、久行友和. 平坦・陥凹型早期大腸癌、大腸癌 FRONTIER、5 (4)、56-60、

2012

6. 工藤進英. 大腸 SM 癌浸潤距離 1,000 μ m をめぐる現状と課題、序説、INTESTINE、16 (2) 93-96、2012
7. 工藤進英、田中信治、鶴田 修、味岡洋一. 大腸 SM 癌 浸潤距離 1,000 μ m をめぐる現状と課題、INTESTINE、16 (2)、169-184、2012
8. 工藤進英. 転移をきたす小さな大腸癌-本当に悪性の大腸癌とは？、序説、INTESTINE、16(4)、297-298、2012
9. 工藤進英、須藤晃佑. 側方発育型大腸腫瘍(laterally spreading tumor ; LST)、胃と腸、47 (5)、771-772、2012
10. 工藤進英、豊嶋直也、須藤晃佑、林 靖子、三澤将史、森 悠一、工藤豊樹、児玉健太、久行友和、林 武雅、若村邦彦、和田祥城、宮地英行、山村冬彦、濱谷茂治. 右側大腸に好発する腫瘍の内視鏡的特徴、胃と腸、47 (13)、1965-1973、2012
11. 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. 病理側の問題点-浸潤距離測定の実状と問題点. INTESTINE、16(2)、137-141、2012
12. 向井俊平、工藤進英、遠藤俊吾、竹原雄介、森 悠一、宮地英行、日高英二、石田文生、田中淳一. 2cm 以下の進行大腸癌の臨床病理学的検討. INTESTINE、16 (4)、347-351、2012
13. 大塚和朗、池田晴夫、久津川誠、児玉健太、工藤進英. 拡大内視鏡はサーベイランスに有効か、消化器内視鏡、24 (12)、1863-1868、2012
14. 工藤進英. 安全かつ効率的な大腸 ESD を目指して、INTESTINE、17(1)、5-6、2013

2. 学会発表

研究代表者：工藤進英

1. 工藤進英. 日本消化器病学会診療ガイドライン (大腸ポリープ) を目指して、第 98 回日本消化器病学会パネルディスカッション(2012. 4. 20) 東京、
2. 池原伸直、工藤進英. 私の指導法—指導現場の実際—、第 83 回日本消化器内視鏡学会総会バーチャルライブ II (2012. 5. 13)、東京

3. Shin-ei Kudo. Clinicopathological features of depressed-type early colorectal carcinomas.
DDW2012(2012. 5. 22) San Diego(U. S. A)
4. 工藤進英. 大腸がん検診の有効性と予防、第1回メディカルシンポジウム in 雲仙(2012. 6. 16) 長崎
5. 工藤進英. 大腸内視鏡診断の最新話題、第278回会津地区消化器病研究会(2012. 6. 29) 福島
6. Shin-ei Kudo. Progress in early diagnosis of colorectal cancer. 2012 Chengdu International Symposium on Novel Endoscopic Technology. (2012. 7. 13) 成都医科大学(中国四川省成都市)
7. 工藤進英. 内視鏡観察のグレードアップ - 色素・画像強調・拡大の使いこなし - 『大腸の画像強調観察』、第12回日本実地国家消化器内視鏡研究会(2012. 7. 22) 横浜
8. 工藤進英. 大腸癌の拡大診断-NBI から endocytoscopy まで、第84回日本消化器内視鏡学会(2012. 10. 12) 神戸
9. 工藤進英. 大腸内視鏡診断の最新の話、第129回消化器内科セミナー(2012. 10. 25) 東京
10. 工藤進英. 消化器内視鏡における機器開発と早期がん治療の歴史②下部消化管内視鏡診断の歴史と早期病変の変貌、第50回日本癌治療学会(2012. 10. 26) 横浜
11. 工藤進英. 大腸内視鏡診断と治療の最先端、佐賀県医師会 講演会(2012. 12. 8) 佐賀
12. 工藤進英. 大腸がんの診断と治療の最先端、第1回豊明大腸腫瘍フォーラム(2012. 12. 13) 愛知

(表1)

モニタリング結果—割付状況

2012.9.3時点

◆割付状況に関する確認

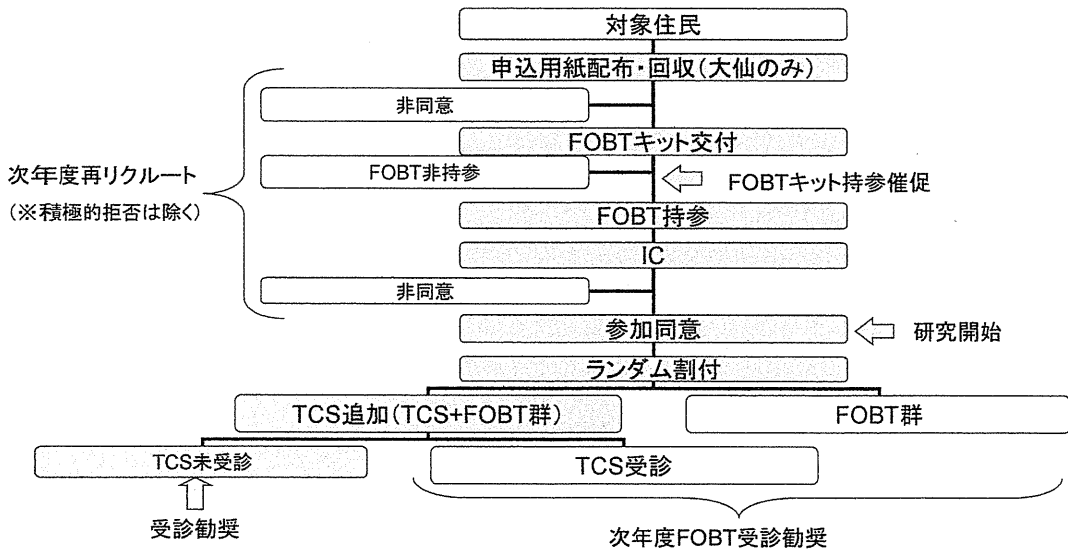
	非介入群	介入群
全体	2090	2090
性別(男性/女性)	944/1145	948/1142
平均年齢	60.8	61.0
大腸がん検診受診歴あり	1,787人(85.5%)	1,754人(83.9%)
3か月以内の自覚症状(※)あり	463(22.2%)	444(21.2%)
大腸がん家族歴あり	316(15.1%)	321(15.4%)

※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)

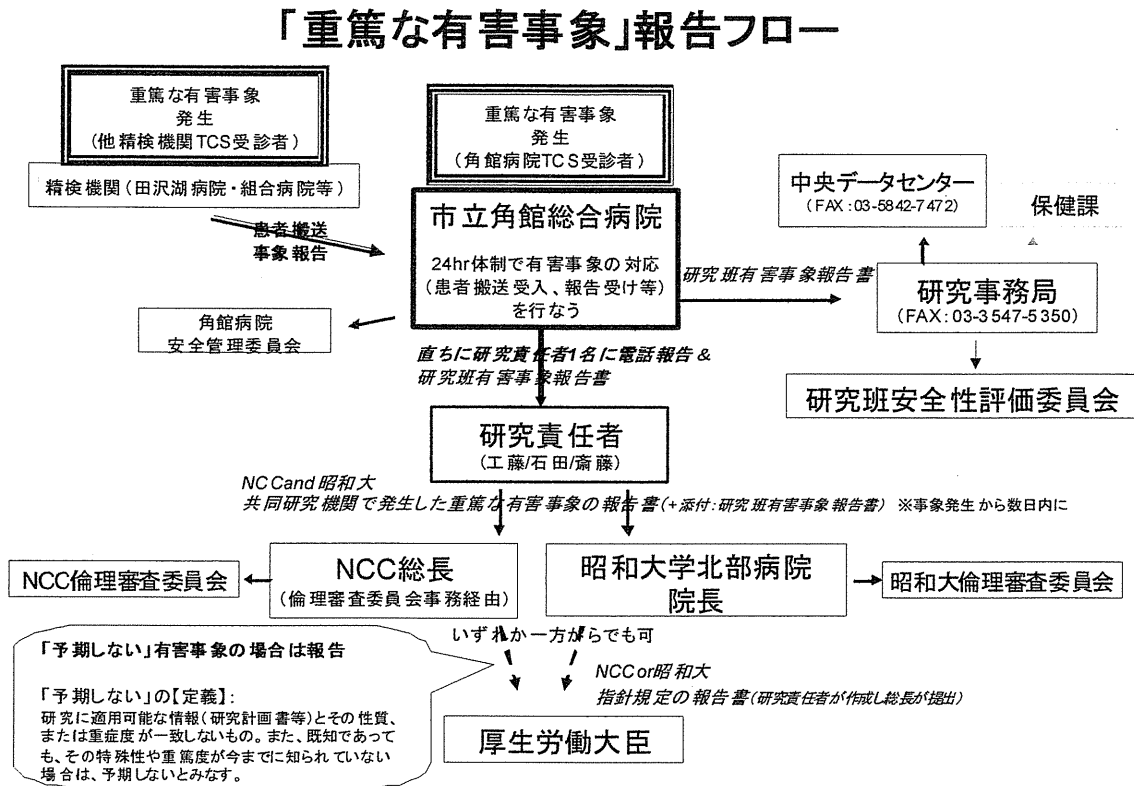
(図1)

「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」

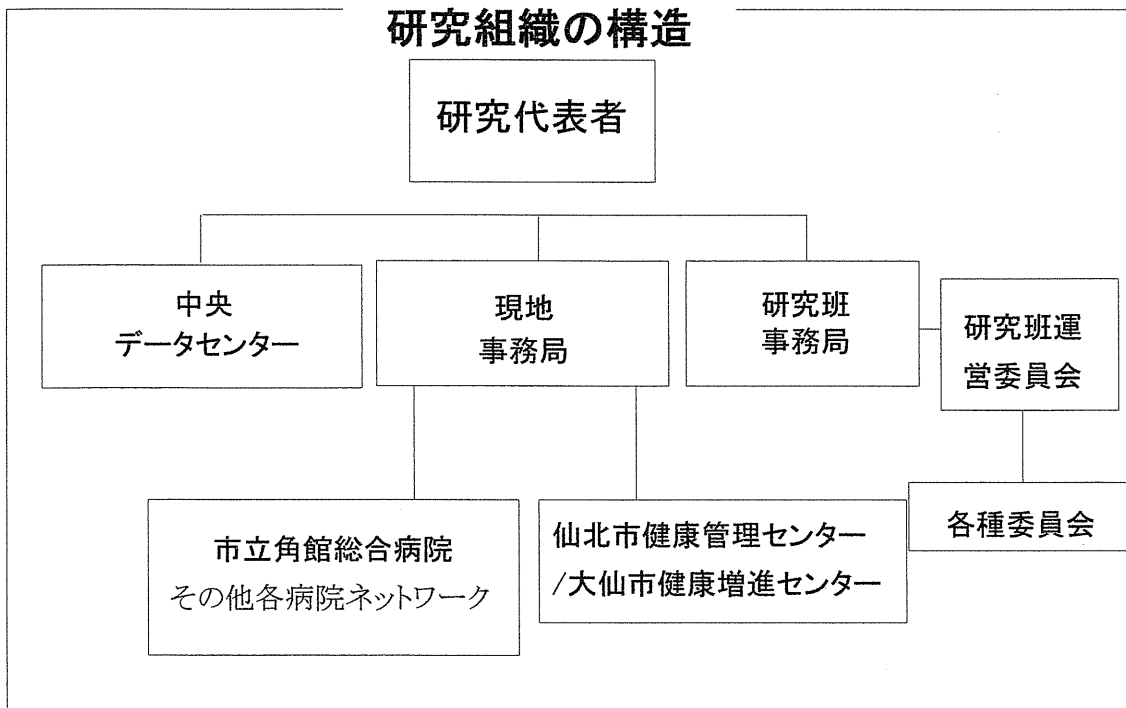
リクルート・ランダム割付フロー



(図2)



(図3)

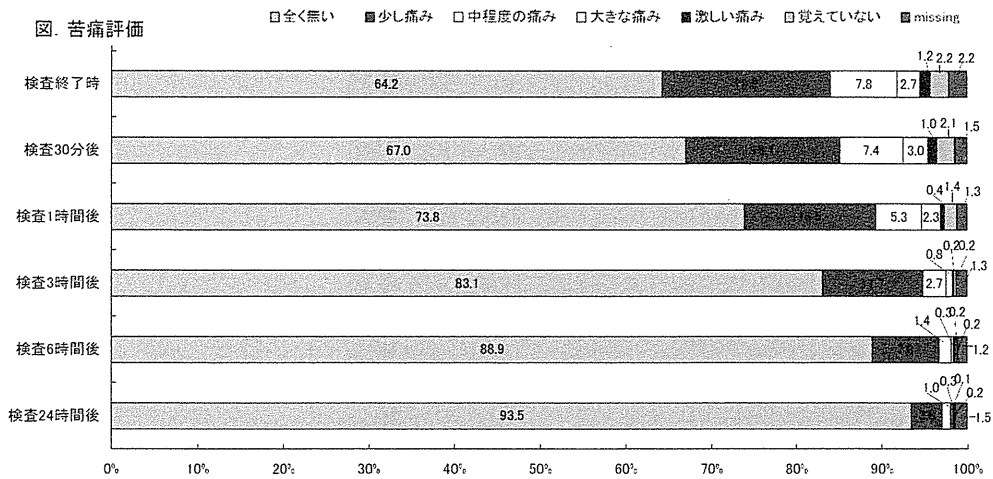


(図4)

モニタリング結果—苦痛評価

2012.9.3時点

◆大腸内視鏡検査による苦痛の評価結果(N=1,650)



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 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

リクルート4年目となる平成24年度は、従前の仙北市全3地域と大仙市の一部（2地域）に加え、大仙市残り6地域にも対象地域を拡大し、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、新規追加地域の対象人口から換算して単年で最大4,000人程度の参加が見込まれたが、1,266人に留まった。平成24年度末時点の累計参加者数は5,013名（最終目標数の50%）となった。定期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。

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。

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、従前の仙北市全域、大仙市2地域における取り組みの強化と新規に開始した大仙市残り6地域での体制構築/実施を行った。さらに研究事務局として、各委員会の調整/開催、現地スタッフへの業務指導を行った。

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に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、参加しなかつ

た者については次年度のリクルートの対象とした（図1）。

1.2 追加検診

上記基本健診に加え、仙北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）、および両市において基本健診未受診の住民を対象に追加募集を行った。

1.3 職域からの参加者の募集

仙北市においては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や保健推進協力員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。

1.5 研究推進ボランティア活動

既存の保健推進協力員のほか、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仙北市に於いて結成したボランティアチームに対し、ヘルスコミュニケーションの専門家によるリクルート向上の為の研修会/報告会を行った。

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。

3. データモニタリングの実施、診断委員会の実施

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/精度管理・安全性評価委員会』にてデータモニタリングレポートの作成を定め、本年度は9月に作成している。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中央データセンターより提出され、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確認・検討を行った。

また、診断委員による委員会を開催し、TCS 施行時の診断、データ記録、治療適応、などの問題点を適宜検討、改定し、本年度は特に蓄積された内視鏡画像の中央判定を実施した。

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地域と大仙市の一部(2地域)に加え、大仙市残り6地域にも拡大した。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、計画に従い地域の拡大を行い、体制構築の上リクルートを実施した。

(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

リクルート4年目となる平成24年度は、従前の仙北市全3地域(40-74歳以上人口約15,000人)、大仙市の一部(2地域)(同約9,400人)に加え、体制構築の上、大仙市全8地域(同約47,000人)へ募集を拡大し、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。大仙市においては対象地域が大幅に広がったことから、臨時職員等にて担当スタッフを強化し、検診を実施した。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15施設に増加し、希望者の精検を受け付ける

体制とし、改めて偶発症の連絡体制など必要事項について周知を図った。

本年度の新規参加は平成25年3月末時点で仙北市147名、大仙市1,119名、計1,266名となり、累計研究参加者数は5,013名となった。

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。

診断委員会を開催し、第二回内視鏡画像中央判定会議を実施し、内視鏡画像(通常画像、拡大画像)を検討し、肉眼形態、pit pattern 診断を含めた内視鏡診断を確定した。

D. 考察

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4年間の研究参加者は5,013人(2013年3月末時点)確保し、ある程度の参加は得られ、また、TCSに関する研究の障害となる要因についても一定の知見が得られた。

本試験目標数である10,000人(各群5,000人)の達成のため、市当局と調整の上本年度より大仙市の全地域への募集を開始し、対象人口から換算して単年で最大4,000人程度の参加が見込まれたが、1,266人に留まった。各種の聞き取りアンケート

等にて、検診 TCS 施設である角館総合病院が大仙市中核地域から遠方である事が、当初の想定以上に極めて大きな障害になっている事が判明している。

研究費上の制約はあるものの、目標達成の為大仙市中心部への内視鏡実施施設の設置の検討を開始している。

E. 結論

リクルート 4 年目となる平成 24 年度は、従前の仙北市、大仙市 2 地域に加え、大仙市全 8 地域(対象人口 47,000 人)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 24 年度末時点の累計参加者は 5,013 名となり、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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 斎藤 博. 教科書には載っていない臨床検査 Q&A、便潜血検査による大腸がんスクリーニングの有用性と限界について教

えてください、臨床検査、56 (11) 1250-1252, 2012

3. Lambert R, Saito H, Lucas E, Sankaranarayanan R. Survival From digestive cancer in emerging countries in Asia and Africa. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jun; 24(6):605-12.
4. Ishikawa Y, Hirai K, Saito H, Fukuyoshi J, Yonekura A, Harada K, Seki A, Shibuya D, Nakamura Y. Cost-effectiveness of a tailored intervention designed to increase breast cancer screening among a non-adherent population: a randomized controlled trial. BMC Public Health 2012, 12:760 doi:10.1186/1471-2458-12-760
5. 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. Jpn J Clin Oncol. 42(2)96-104. 2012
6. Harada K, Hirai K, Arai H, Ishikawa Y, Fukuyoshi J, Hamashima C, Saito H, Shibuya D. Worry and intention among Japanese women: Implications for an audience segmentation strategy to promote mammography adoption. Health Commun. 2013 Jan 28. [Epub ahead of print] doi: 10.1080/10410236.2012.711511.

2. 学会発表

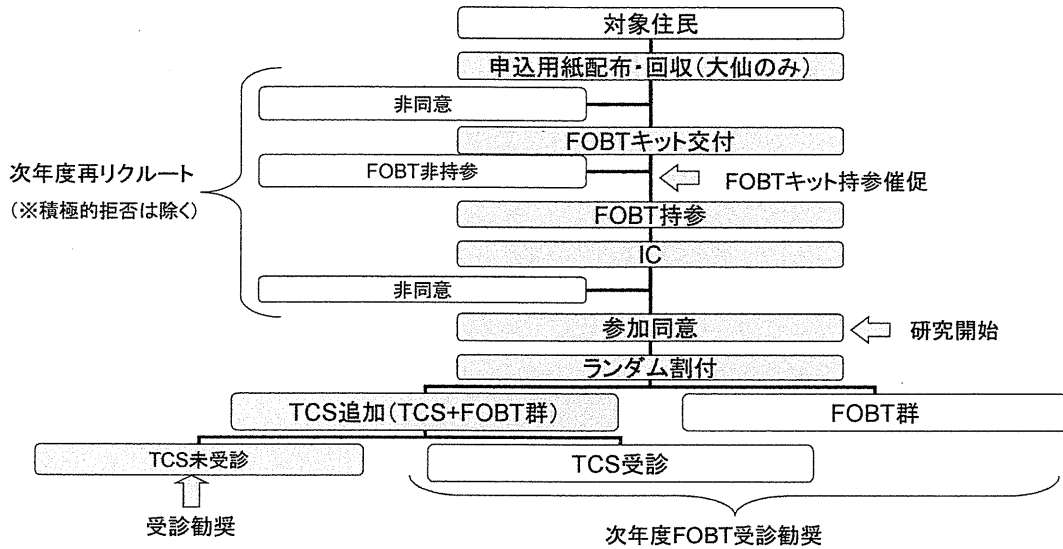
1. 斎藤 博. 日本消化器病学会診療ガイドライン(大腸ポリープ)を目指して、第 98 回日本消化器病学会総会パネルディスカッション 5(2012. 4. 20)、東京
2. 斎藤 博. 消化器がん検診のあり方と高齢者における考え方、第 15 回日本高齢消化器病学会(2012. 6. 16)、弘前
3. 斎藤 博. 科学的根拠に基づく消化器がん検診. 第 42 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会、東海北陸消化器がん検診の会(2012. 11. 24)、金沢

4. 町井涼子、雑賀公美子、濱島ちさと、齋藤博. 市町村における直近 3 年間のがん検診精度管理水準について、第 71 回日本公衆衛生学会総会 (2012. 10. 26)、山口
 5. 石川善樹、須田建夫、蓮見直彦、中野 真、三吉 博、川口 淳、松沢良和、田畑育男、高木俊二、松本雅彦、齋藤 博. 大腸がん検診の精密検査受診に関する受診者の要因、消化器がん検診学会 (2012. 10. 10)、神戸
 6. Saito H. Gastric Cancer Screening in Japan. 6th General Assembly Asian Pacific Organization for Cancer Prevention (2012. 4. 2). Kuchin, Malaysia.
 7. Ishikawa Y, Hirai K, Fukuyoshi J, Yonekura A, Saito H. Tailored Intervention to Increase Colorectal Cancer Screening Among Non-Adherent Populations: A Randomized Controlled Trial. International Cancer Screening Network. (2012. 10. 24). Sydney, Australia.
 8. Saito H, Historical Review of Colorectal Cancer Screening in Japan. 8th International Cancer Screening Network. (2012. 11. 30). Bali, Indonesia.
 9. Ishikawa Y, Saika K, Saito H. Tailored Intervention to Increase Breast Cancer Screening Among Non-Adherent Populations: A Randomized Controlled Trial. 8th International Cancer Screening Network. (2012. 11. 30). Bali, Indonesia.
- 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

(図1)

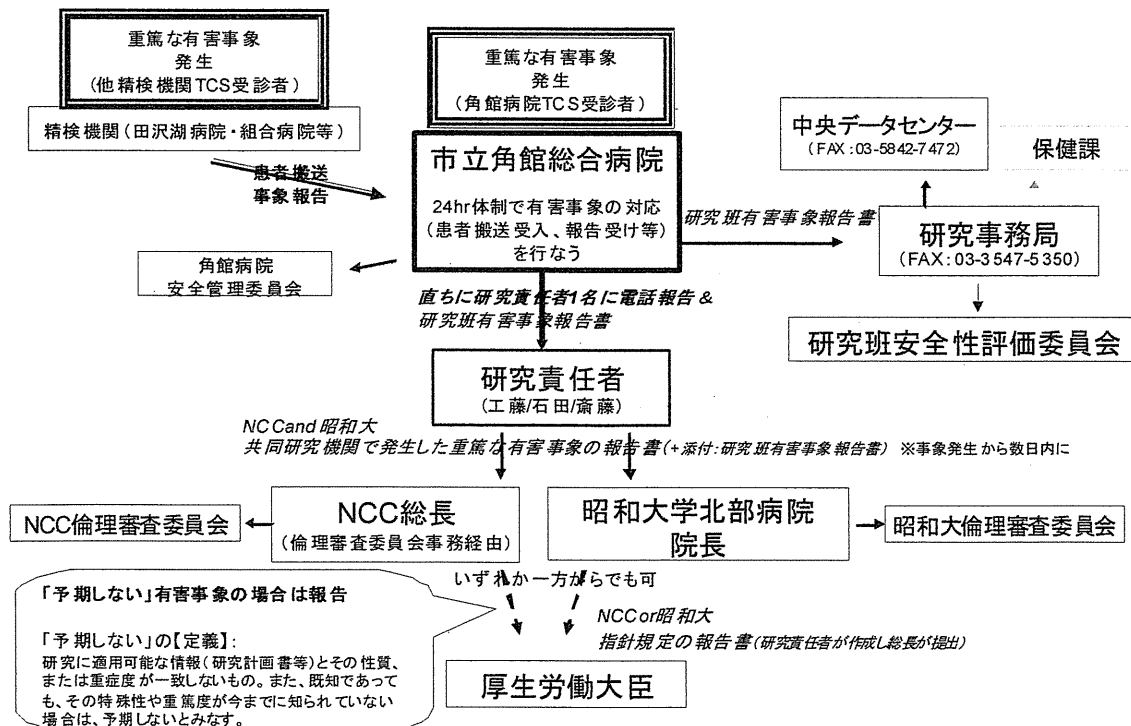
「消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と有効性評価に関する研究」

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)

