

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

ランダム化比較試験による大腸内視鏡検診の有効性評価研究
（研究進捗マネジメント、TCS 検診機関の拡大）

担当責任者 山野 泰穂 秋田赤十字病院 消化器病センター長

研究要旨

本研究は、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、偶発症等の不利益を両群で比較するものである。

リクルート 6 年目となる平成 26 年度は、リクルート状況の抜本的対策の為、大仙市北部に隣接し、分担研究者山野の所属する秋田赤十字病院において体制整備の上で検診 TCS を開始し、受診者の非常に高い満足度など一定の効果を得た。

平成 27 年 2 月時点の研究全体の累計参加者は 7,690 名となった。

A．研究目的

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。

本研究によりエビデンスが得られ、TCS併用検診が対策型検診として導入できれば、将来の大腸がん、ひいてはがん死亡率低減および罹患率低減に大きく貢献できる。厚生労働行政の課題として、本研究の重要性や責任は極めて大きい。

本研究の最大の問題点は、リクルート数の不足である。これを推進するために、秋田赤十字病院（当分担研究者山野所属）にて検診 TCS の体制整備を行い、実施する。また、その評価を行う。

B．研究方法

リクルート数向上の抜本的な対策の為、平成 25 年 11 月の研究班運営会議にて平成 26 年度より大仙市をその医療圏内に含む秋田赤十字病院で TCS

検診を行う事が決定した。決定を踏まえ、秋田赤十字病院拡大の責任者として、研究全体との整合性を勘案した上で進捗を管理した。

昨年度までの決定に引き続き、研究コアスタッフ、及び各所の事務レベルのワーキンググループを定期開催し、実施手順を具体的に決定した。平成 26 年 6 月より、大仙市民を対象に秋田赤十字病院において TCS 検診を開始した。秋田赤十字病院での検診 TCS 受診者全員にアンケートを実施し、研究参加への影響度や検査の満足度等の調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、また臨床研究倫理規定に従って、倫理的事項に十分な配慮の上に行なう。研究内容については、研究代表者の所属する昭和大学および国立がん研究センターの倫理審査委員会や、検診を実施する角館病院、秋田赤十字病院における倫理審査委員会の審査を受ける。また必要に応じて仙北市及び大仙市当局の

関係部署の所要手続きや許可を得て行なう。

研究地域における受診勧奨を行う際には、対象者に対して研究に関する下記の説明を十分に行い、同意を得た者のみを対象として実施する。

研究の目的、 検診および精密検査も含めた研究の方法、 可能性のある利益、 合併症・偽陽性・偽陰性など可能性のある不利益・危険性、 費用負担に関すること、 検診後に長期にフォローすること、 医療機関などを通じて被験者の診療情報などを収集すること、 研究に参加しなくても不利益のないこと、 いつでも研究から離脱可能でそのための不利益もないこと、 など。

研究の過程で必要に応じて追加・修正する。

C．研究結果

1. 研究参加者数

予定に従ってリクルートを実施し、本年度の新規参加は平成 27 年 2 月時点で仙北市 105 名、大仙市 999 名、計 1,104 名となり、累計研究参加者数は 7,690 名となった。

2. 秋田赤十字病院での TCS 検診の実施結果

昨年度の準備から引き続き、実施検討ワーキンググループ（4 月、5 月）、院内シミュレーション（5 月）を行った。大仙市との事務的手続き、予約電話架電、患者登録、検査オーダー入力、書類準備等について、事務スタッフを用意し、対応に当たった。また、大仙市との受託契約（5 月）、院内 IRB 承認（6/5）を経て、平成 26 年 6 月 26 日より大仙市民の研究参加者に対する TCS 検診を開始した。大仙市の介入群参加者に対して、市立角館総合病院と秋田赤十字病院のいずれか自由に選択していただく体制で実施した所、それぞれの希望者は 371 名（74.6%）/126 名（25.4%）となった。全体としては当初の想定より秋田赤十字病院希望者が少なかったが、地域別に見ると病院に近い協和（71.4%）、西仙北（50.0%）地域の希望率は高く、

想定通りであった。

現在既に 119 名の予約が入っており、その殆どが受診済みである（表 1）。

また、秋田赤十字病院の TCS 検診全受診者に行ったアンケート（2015 年 2 月時点回収数 91 件）によると、77 名（79.1%）が「秋田赤十字病院での大腸内視鏡検査実施が、大腸がん検診の研究事業への参加の決め手になった」と回答しており、その主たる理由（複数回答）として「医師の質が高そう（70%）」、「設備が新しそう（65.3%）」、「スタッフの質が高そう（54.2%）」といった回答が得られた。また、アンケート自由記載欄には同病院に対する多数の感謝や満足の記載がみられ、同病院での内視鏡検診実施が研究参加の動機となっていることが確認された。

D．考察

本試験目標数である 10,000 人（各群 5,000 人）の早期の達成のため、大仙市北部近郊の秋田赤十字病院にて TCS 検診を本年度より体制整備の上で開始した。ただ、当初期待した程の顕著なリクルート向上効果は現状得られていない。しかし受診者の期待及び満足度は極めて高く、十分な告知により、仙北市に比べて未だ参加率が低く開拓の余地がある大仙市の更なるリクルート促進が期待出来る。

E．結論

リクルート状況の抜本的対策の為、大仙市北部に隣接し、分担研究者山野の所属する秋田赤十字病院において体制整備の上で検診 TCS を開始し、受診者の非常に高い満足度など一定の効果を得た。

平成 27 年 2 月時点の研究全体の累計参加者は 7,690 名となった。

F．健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山野泰穂、他 経過を追えた LST 症例 (3)LST-NG-3 年 1 ヶ月の経過を追えた LST-NG-F の 1 例. *INTESTINE* Vol.18, No.1, 66-67 2014
- 2) 山野泰穂、他, LST 亜分類の基本と意義. *INTESTINE* Vol.18, No.1, 15-22 2014
- 3) 青木敬則、山野泰穂、他, 経過を追えた LST 症例 (1)LST-G-経時的に 8 年の発育進展を追えた LST-G の 1 例. *INTESTINE* Vol.18, No.1, 61-63 2014
- 4) 菅井有、上杉憲幸、杉本亮、山野泰穂、他, LST の臨床病理学および分子病理学的特徴. *INTESTINE* Vol.18, No.1, 37-46 2014
- 5) 原田拓、山本英一郎、鈴木拓、山野泰穂、LST の遺伝子学的特徴 (1) 遺伝子研究の立場からみた LST の病態. *INTESTINE* Vol.18, No.1, 47-52 2014
- 6) 山野泰穂、大腸内視鏡治療の最前線 2.大腸内視鏡の標準的治療としての EMR. *Modern Physician* vol.34, no.5, 575-579 2014
- 7) Ryo Suzuki, Eiichiro Yamamoto, Masanori Nojima, Reo Maruyama, Hiro-o Yamano, et al. Aberrant methylation of microRNA-34b/c is a predictive marker of metachronous gastric cancer risk. *Journal of Gastroenterology* 2014 ;49 :1135-1144
- 8) 山野泰穂、他, 微小腫瘍発見の工夫 (1) Non traumatic tube を用いた大腸内視鏡観察法. *INTESTINE* vol.18, no.3, 293-300 2014
- 9) 山野泰穂、他, 完全摘除生検可能な大腸 T1(SM) 深部浸潤癌の術前診断 拡大内視鏡 (pit pattern). *胃と腸* vol.49, no.7, 1015-1023 2014
- 10) 上杉憲幸、松田尚久、九嶋亮治、本間清明、田中信治、山野泰穂、他, 大腸癌研究会プロジェクト研究「内視鏡切除後の深部断端陽性判定基準の標準化」. *胃と腸* vol.49, no.7, 1063-1070 2014
- 11) Heianna J, Miyauchi T, Ymamoto H, et al. Management of angiogram-negative acute colonic hemorrhage: safety and efficacy of colonoscopy-guided superselective embolization. *Tech Coloproctal.* 2014 Jul;18(7): : 647-52
- 12) Taku Harada, Eiichiro Yamamoto, Hiro-o Yamano, , et al. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer.. *Cancer Prevension Research* 2014; 7 : 1002-1010
- 13) 原田英嗣、山野泰穂、他, 2.各論 (3)表面型腫瘍に対する CT colonography の診断能. *臨床 消化器内科* vol.29, no.10 1347-1354 2014
- 14) Toru Mitsushima, Shinji Tanaka, Hiroyuki Tsukagoshi, Satoru Tamura, Norihiro Hamamoto, Takahisa Matsuda, Masao Ando, Eisai Cho, Hiro-o Yamano, et al. Quick Tips on Colonoscopy Techniques (ワンポイントアドバイス大腸内視鏡検査法 英語版) 医学書院
- 15) 高木亮、山野泰穂、他, IX 抗血栓薬服用者に対する大腸 EMR のコツと出血への対応. *INTESTINE* vol.18, no.5, 487-491 2014
- 16) 山野泰穂、他, 3、大腸 (5)鋸歯状病変 SSA/P、TSA. 拡大内視鏡-極限に挑む (日本メディカルセンター), 171-177 2014
- 17) 山野泰穂、症例で身につける 消化器内視鏡シリーズ 大腸 EMR・ESD 改訂版 (羊土社), 基礎編 第 3 章 EMR・ESD 手技のコツとピットフォール 7、切除標本の取り扱い, 90-93, 実践編 第 1 章内視鏡治療法の選択～ポリペクトミー、EMR、分割 EMR、ESD、外科手術のどれを選択するか? 2、SM 癌: EMR or 外科手術, 207-211 2014 実践編 第 3 章ひだにまたがる病変 2、切除へのアプローチ 1, 247-251 2014

- 実践編 第7章 SM 浸潤癌が疑われる病変 3、LST, 319-326 2014
- 実践編 第8章 大きくて一括EMRで切除できない場合 1、切除手技の選択 1, 327-332 2014
- 基礎編 第3章 EMR・ESD 手技のコツとピットフォール 5、スネアリングのテクニック, 84-86 2014
- 18) 山野泰穂、他, 大腸癌の内視鏡 Up-to-date SSA/P の内視鏡診断と臨床的取り扱い. 大腸がん perspective ,vol.1, no.2, 54-59 2014
2. 学会発表
- 1) 山野泰穂: 症例検討セッション「下部消化管」. コメンテータ. 第100回日本消化器病学会総会 (東京.2014.4.25)
- 2) 山野泰穂: Live Endoscopy Session 2 (Lower GI). コメンテータ. 第87回日本消化器内視鏡学会総会 (福岡.2014.5.15)
- 3) 檜森亮吾, 山野泰穂, 吉川健二郎、原田英嗣、高木亮、青木敬則、田中義人、中岡宙子、永塚真、片野優子、佐藤健太郎、今井靖、松下弘雄、菅井有、山本英一郎、鈴木拓: BRAF 変異を有する進行大腸癌の検討. 第87回日本消化器内視鏡学会総会. (福岡 2014.5.15)
- 4) 山野泰穂: 大腸内視鏡検査における全処置の安全性を問う～新旧腸管洗浄剤の比較～. 第87回日本消化器内視鏡学会総会(福岡 2014.5.16)
- 5) 高木亮、吉川健二郎、山野泰穂: 大腸腫瘍性病変に対する内視鏡診断のクオリティコントロール. 第87回日本消化器内視鏡学会総会 (福岡.2014.5.17)
- 6) 田中義人、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二郎、高木亮、原田英嗣、中岡宙子、檜森亮吾、片野優子、佐藤健太郎、今井靖、菅井有、山本英一郎、鈴木拓、青木敬則: 大腸鋸歯状病変における臨床病理学的検討. 第87回日本消化器内視鏡学会総会 附置研「大腸 IEE 診断法の統一に関する研究会」(福岡.2014.5.17)
- 7) 山野泰穂: 大腸内視鏡検査における観察の工夫. 第10回「盛岡腸を語る会」教育講演 (青森.2014.5.27)
- 8) 山野泰穂: 大腸鋸歯状病変－拡大内視鏡からのアプローチ. 第103回日本消化器内視鏡学会特別講演. 北陸支部例会 (福井 2014.6.29)
- 9) 齋藤晋太郎、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二郎、原田英嗣、高木亮、田中義人、中岡宙子、吉田優子、八木澤仁、石井透、石田秀明、小松田智也、衛藤武、齋藤さとみ、檜森亮吾: 排出困難な硬便に対し内視鏡的に摘出した一例. 第153回日本消化器内視鏡学会東北支部例会プレナリーセッション (秋田.2014.7.5)
- 10) 吉田優子、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二郎、原田英嗣、高木亮、田中義人、中岡宙子、檜森亮吾、佐藤健太郎: 十二指腸腫瘍性病変に対する内視鏡的粘膜切除術(EMR)の工夫. 第153回日本消化器内視鏡学会東北支部例会 (秋田 2014.7.5)
- 11) 田中義人、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二郎、高木亮、原田英嗣、中岡宙子、檜森亮吾、吉田優子、佐藤健太郎、今井靖、菅井有、山本英一郎、青木敬則、鈴木拓: SSA/P および TSA の拡大内視鏡所見と臨床病理・遺伝子背景との対比. 第153回日本消化器内視鏡学会東北支部例会 (秋田 2014.7.5)
- 12) 山野泰穂: 大腸腫瘍における拡大内視鏡診断－その理論と応用－. 沖縄消化器内視鏡会特別講演 (沖縄 2014.7.19)
- 13) 山野泰穂: 大腸腫瘍に対する translational research. 第11回 Digestive disease Osaka Meeting 特別講演 (大阪 2014.8.2)
- 14) 山野泰穂: 大腸鋸歯状病変－拡大内視鏡からのアプローチ. 第9回長崎消化管研究会 (長崎 2014.8.20)
- 15) 山野泰穂: ライブデモ、コメンテータ. 第8回広島消化管内視鏡ライブセミナー (広島 2014.8.23)
- 16) 中岡宙子、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二

- 郎、高木亮、原田英嗣、田中義人、檜森亮吾、吉田優子、宇仁田慧、佐藤健太郎、今井靖、菅井有、山本英一郎、原田拓、鈴木拓、青木敬則：経過を追えた大腸鋸歯状病変の癌化症例についての検討．第 1 1 回拡大内視鏡研究会(大阪 2014.9.13)
- 1 7) 田中義人、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二郎、高木亮、原田英嗣、中岡宙子、檜森亮吾、吉田優子、宇仁田慧、佐藤健太郎、今井靖、上杉憲幸、菅井有：興味深い内視鏡所見を呈した大腸癌の 1 例．第 1 1 回拡大内視鏡研究会(大阪 2014.9.13)
- 1 8) 宇仁田慧、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二郎、高木亮、原田英嗣、高木亮、田中義人、中岡宙子、檜森亮吾、吉田優子、佐藤健太郎、今井靖、菅井有、青木敬則、山本英一郎、鈴木拓：同一病変に異型度の違う 2 領域をみとめた cancer in SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp) の 1 例．第 1 1 回拡大内視鏡研究会(大阪 2014.9.13)
- 1 9) 山野泰穂：大腸内視鏡検査における前処置の安全性を問う～新旧腸管洗浄剤の比較～モーニングセミナー．第 2 4 回大腸 c 研究会(大阪 2014.9.14)
- 2 0) 原田英嗣、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二郎、高木亮、田中義人、中岡宙子、檜森亮吾、吉田優子、宇仁田慧、佐藤健太郎、今井靖、菅井有、山本英一郎、青木敬則、鈴木拓：興味深い内視鏡所見を呈した鋸歯状構造を含む高分化型腺癌の 1 例．第 2 4 回大腸 c 研究会(大阪 2014.9.14)
- 2 1) 田中義人、山野泰穂、松下弘雄、吉川健二郎、高木亮、原田英嗣、中岡宙子、檜森亮吾、吉田優子、宇仁田慧、佐藤健太郎、今井靖、菅井有、山本英一郎、青木敬則、鈴木拓：横行結腸病変の一例．第 2 4 回大腸 c 研究会(大阪 2014.9.14)
- 2 2) 山本英一郎、丸山玲緒、山野泰穂、青木敬則、新沼猛、甲斐正広、菅井有、篠村恭久、鈴木拓：正常大腸粘膜におけるヒストン H3K27 トリメチル化は CIMP 大腸腫瘍の発生と関連する．第 7 3 回日本癌学会学術総会(神奈川 2014.9.27)
- 2 3) 山野泰穂：新型大腸拡大内視鏡のポテンシャル．J DDW2014 サテライトシンポジウム 91(兵庫 2014.10.25)
- 2 4) 山野泰穂：消化管疾患の診断．日本消化器病学会東北支部第 1 6 回教育講演会(青森 2014.11.16)
- 2 5) 山野泰穂：大腸鋸歯状病変－拡大内視鏡を中心とした translational research－．第 2 99 回会津地区消化器病研究会特別講演(福島 2014.11.18)
- 2 6) 山野泰穂：大腸鋸歯状病変～拡大内視鏡からのアプローチ～．第 14 回大腸疾患研究会特別講演(岡山 2014.11.20)
- 2 7) 山野泰穂：大腸鋸歯状病変～拡大内視鏡からのアプローチ～．第 3 6 回奈良県胃腸研究会特別講演(奈良 2014.12.6)
- 2 8) 山野泰穂：大腸内視鏡挿入法と炭酸ガス送気の有用性．第 11 回「盛岡腸を語る会」特別講演(青森 2014.12.8)
- 2 9) 山野泰穂：大腸腫瘍に対する translational research .Akita Kobe Bowel-menders ' Meeting (兵庫 2014.12.3)
- 3 0) 山野泰穂：内視鏡から見た治療法の選択．CT Colonography シンポジウム 2014 (東京.2014.12.20)
- 3 2) 山野泰穂：SSA/P の内視鏡診断と治療．第 24 回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー(ランチョンセミナー)(鳥取 2014.1.12)
- 3 3) 山野泰穂、吉川健二郎、松下弘雄：内視鏡的切除の適応拡大の可能性を問う．第 82 回大腸 3 癌研究会基調講演(東京.2015.1.23)
- 3 4) Eiichiro Yamamoto, Taku Harada, Hiroo Yamano, Yasuhisa Shinomura, Hiromu Suzuki Analysis of DNA methylation in bowel lavage

fluid for detection of colorectal cancer.
UEGW2014(シンポジウム)(ウィーン.2014.10.21)

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

表1 検査予約・受診状況

(平成27年2月4日現在)

	平成26年							平成27年			合計
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	
日数	2	2	10	17	9	9	8	5	4	5	71
件数	2	3	11	24	21	25	11	10	7	5	119

- 1 上記件数は予定患者を含む(2月、3月は予定数)
- 2 上記の他、欠測2名、実施日未定4名
- 3 上記件数のうち要治療者は18名(うち当院で16名実施)