

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括

潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

研究分担者 渡邊聡明 東京大学腫瘍外科 教授

研究要旨：長期罹患潰瘍性大腸炎における合併症として知られている炎症を背景にした大腸癌を早期発見するための至適サーベイランス法を明らかにすることを目的とした。臨床試験として、欧米を中心に行われている step biopsy 法と狙撃生検法を比較する無作為化比較試験 (Randomized controlled trial) を行った。2009 年 1 月に本臨床試験が公開され、既に患者エントリーを終了した。246 例が無作為に 2 群に割り付けられ、最終的に狙撃群は 114 例、Step 群は 107 例について解析を行った。一回の検査で発見される腫瘍数、腫瘍発見率、一回の検査における生検組織採取数および検査時間を考慮すると Target biopsy は Step biopsy と比較してより効率的な生検方法と考えられた。

共同研究者

畑 啓介（東京大学腫瘍外科）
味岡洋一（新潟大学分子・診断病理学分野）
武林 亨（慶応義塾大学衛生学公衆衛生学）
友次直輝（慶應義塾大学リニカリサセター）
井上永介（北里大学薬学部臨床統計）
安藤 朗（滋賀医科大学消化器内科）
池内浩基（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）
緒方晴彦（慶應義塾大学内視鏡センター）
金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）
杉田 昭（横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター）
仲瀬裕志（京都大学内視鏡部）
中野 雅（京都大学内視鏡部）
長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）
中村志郎（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座）
西脇祐司（東邦大学社会医学講座衛生学分野）
福島浩平（東北大学消化管再建医工学分野）
穂刈量太（防衛医科大学校消化器内科）
松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器内科）
松本主之（岩手医科大学消化器内科消化管分野）
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器病態学）
日比紀文（北里大学炎症性腸疾患先進治療センター）
鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院内科）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の合併症として、大腸癌合併が知られている。罹病期間が長くなると大腸癌発癌のリスクが高くなるため、長期罹患例では大腸癌の早期発見、早期治療が非常に重要な課題である。このため定期的に大腸内視鏡検査を行うサーベイランスが有用であると報告されている。サーベイランス生検方法として、欧米のガイドラインでは、10cm 毎に 4 個ずつ生検組織を採取する step biopsy 法が推奨されている。step biopsy 法では、多くの生検組織の採取が必要となるが、本邦では厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班によるこれまでの検討で、有所見部から生検組織を採取する、いわゆる狙撃生検の有用性が示されてきた。しかしながら、これまでに step biopsy と狙撃生検の有用性を直接比較した検討は極めて少ないのが現状である。そこで本研究では、step biopsy と狙撃生検の有用性を Randomized controlled trial で比較検討し、サーベイランスにおける至適生検組織採取法を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

サーベイランスプロトコール委員会により

Step biopsy と狙撃生検の有用性を比較検討するための多施設共同研究の臨床試験のデザインを決定し、臨床試験を行った。

（倫理面への配慮）

多施設共同研究に関しては、各施設でインフォームドコンセントを得て行った。また、個人情報の扱いに十分配慮し、本研究への参加が自由意志で行われ、参加しなくても不利益を得ない点を明確にした。

C. 研究結果

サーベイランスプロトコール委員会により、臨床試験の内容として、下記の項目が決定された。

（１）試験方法：step biopsy 群と狙撃生検群に割り付ける無作為化比較試験(Randomized controlled trial)。

（２）対象：発症後 7 年以上経過した潰瘍性大腸炎症例（左側大腸炎型・全大腸炎型）。

（３）生検採取方法：step biopsy 群に割り振られた場合は、10cm 毎に 4 個ずつの生検組織を採取し、有所見部が認められた場合には、その部位からも生検組織を採取する。狙撃生検群に割り振られた場合は、有所見部から生検組織を採取し、さらに直腸からは所見の無い部分からも 1 個 step biopsy を採取する。

（４）評価項目：主要評価項目は、サーベイランス内視鏡による腫瘍性病変発見数、副次的評価項目は、検査時間および生検個数とする。

（５）登録症例：本臨床試験に関する情報が、2009 年 1 月に医学情報 大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)に公開され、臨床試験が開始され、既に症例登録は終了した。

（６）最終的に 52 施設から 246 例が無作為に 2 群に割り付けられた。

（７）狙撃群 375 個、Step 群 3725 個の生検標本の臨床背景情報と病理組織学診断が得られた。

（８）狙撃群は 124 例、Step 群は 122 例であった。このうち、狙撃群では炎症の再燃を認めた症例など 5 例を除外した 114 例について解析を行った。Step 群は、再燃を認めた症例、妊娠例など 9 例を

除いた 107 例について解析を行った。

（９）この結果、一回の検査において発見された腫瘍数は、狙撃群と Step 群で有意な差は認められず、腫瘍発見率も、狙撃群と Step 群で有意な差は認められなかった。また、一回の検査における生検組織採取数は狙撃群の方が Step 群よりも有意に少なかった。検査時間は、狙撃群の方が Step 群より有意に長かった。

D. 考察

狙撃群と Step 群において、一回の検査で発見された腫瘍数、腫瘍発見率、一回の検査における生検組織採取数および検査時間などの詳細なデータは、現在英文論文に投稿中である。

E. 結論

一回の検査で発見される腫瘍数、腫瘍発見率、一回の検査における生検組織採取数および検査時間を考慮すると Target biopsy は Step biopsy と比較してより効率的な生検方法と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hata K, Kazama S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T Laparoscopic surgery for ulcerative colitis: a review of the literature. Surg Today 45(8)933-8, 2015

Hata K, Kishikawa J, Anzai H, Shinagawa T, Kazama S, Ishii H, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Surveillance colonoscopy for colitis-associated dysplasia and cancer in ulcerative colitis patients. Dig Endosc Epub ahead 2015

2.学会発表

Hata K, Ishii, H, Anzai H, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Long-term results of pouchoscopy after ileal-pouch anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. the Union of European Gastroenterological Week 2015 Madrid 2015 年 10 月 28 日

畑 啓介、石原聡一郎、渡邊聡明. 潰瘍性大腸炎合併大腸癌の特徴とサーベイランスの有用性. 日本消化器病学会 仙台 2015 年 4 月 25 日

安西紘幸 畑啓介 岸川純子 風間伸介 山口博紀 石原聡一郎 須並英二 北山丈二 渡邊聡明. 当科における潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡についての検討. 第 70 回日本消化器外科学会総会 浜松 2015 年 7 月 15 日

渡邊聡明、畑 啓介、須並英二. 潰瘍性大腸炎における発癌 JDDW 東京 2015 年 10 月 8 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

渡邊聡明「潰瘍性大腸炎患者の癌化リスクを決定する方法」特願 2009-092033

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし