

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・血管外科 教授

研究要旨：炎症性腸疾患における癌サーベイランス法の確立を目的に、潰瘍性大腸炎に関しては2つのランダム化比較試験と1つの多施設後方視研究、クローン病に関しては1つの前向き研究を行った。狙撃生検とランダム生検の比較では腫瘍発見数がほぼ同等であることが示された。また、NBIと色素内視鏡のランダム化比較試験も症例集積とサーベイランス内視鏡はすでに行われ最終解析中である。多施設後方視研究は大腸手術症例を対象とし400症例以上の集積が行われ解析が行なわれている。クローン病の直腸肛門病変を有する症例では癌の発生が5.1%にみられ、サーベイランスが重要であることが示された。狙撃生検とランダム生検の比較試験に関してはすでに英文誌 Gastroenterology 誌に報告されたが、その他の試験も今後英文誌に投稿予定である。

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（慶應義塾大学刈り草センター）

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（札幌医科大学消化器内科学講座）

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）

二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）

楠正人（三重大学消化管・小児外科学）

藤井久男（奈良県立医科大学中央内視鏡超音波部）

水島恒和（大阪大学臨床腫瘍免疫学寄付講座）

板橋道朗（東京女子医科大学第二外科）

木村英明（横浜市立大学附属市民総合医療センター）

渡辺憲治（大阪市立総合医療センター消化器内科）

佐野弘治（大阪市立総合医療センター消化器内科）

末包剛久（大阪市立総合医療センター消化器内科）

猿田雅之（東京慈恵会医科大学消化器内科）

斎藤彰一（東京慈恵会医科大学内視鏡科）

田尻久雄（東京慈恵会医科大学消化器内科）

西山宗希（広島大学内視鏡診療科）

岡 志郎（広島大学内視鏡診療科）

嶋本文雄（広島大学人間文化学部健康科学科病態病理学）

竹内 健（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）

大宮直木（藤田保健衛生大学消化器内科）

藤井茂彦（京都桂病院消化器内科）

柿本一城（大阪医科大学第二内科）

岡田俊彦（大阪医科大学第二内科）

井上拓也（大阪医科大学第二内科）

細見周平（大阪市立大学消化器内科学）

湯川知洋(大阪市立大学消化器内科学)
 鎌田紀子(大阪市立大学消化器内科学)
 山上博一(大阪市立大学消化器内科学)
 西下正和(正啓会 西下胃腸病院)
 福知 工(済生会中津病院消化器内科)
 櫻井俊治(近畿大学消化器内科)
 榎田博史(近畿大学消化器内科)
 樋田信幸(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)
 平井郁仁(福岡大学筑紫病院消化器内科)
 松井敏幸(福岡大学筑紫病院消化器内科)
 前畠裕司(九州大学病態機能内科学)
 岡本康治(九州大学病態機能内科学)
 江崎幹宏(九州大学病態機能内科学)
 後藤英世(高野病院消化器内科)
 野崎良一(高野病院消化器内科)
 川野伶緒(山口大学医学部附属病院臨床研究センター)
 小金井一隆(横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)
 舟山裕士(仙台赤十字病院外科)
 根津理一郎(西宮市立中央病院外科)
 佐々木 巖(みやぎ健診プラザ)
 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

炎症性腸疾患において消化管の癌サーベイランス法の確立は非常に重要な課題である。潰瘍性大腸炎においては大腸癌の発見方法として dysplasia を見つけることが重要であるが、生検方法やその観察方法に関してはまだ確立していない。クローン病の消化管癌の早期発見方法は確立していないが本邦では直腸肛門部の癌が多いことが報告されている。

そこで以下の4つのプロジェクトを行い炎症性腸疾患の癌サーベイランス法の確立を目的に研究を行った。

- 1 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立
- 2 潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡におけ

る NBI と色素内視鏡の比較試験 (Navigator Study)

3 外科手術症例からみた潰瘍性大腸炎癌合併例における臨床病理学的検討

4 Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立の検討

B. 研究方法

1 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

潰瘍性大腸炎のサーベイランス内視鏡症例を対象に狙撃生検群とランダム生検を比較するランダム化比較試験を行った。

2 潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡における NBI と色素内視鏡の比較試験 (Navigator Study)

潰瘍性大腸炎のサーベイランス内視鏡症例を対象に Narrow Band Imaging(NBI) と色素内視鏡の2群を比較するランダム化比較試験を行った。

3 外科手術症例からみた潰瘍性大腸炎癌合併例における臨床病理学的検討

多施設から後方視的に潰瘍性大腸炎癌合併の外科手術症例の集積を行い解析を行った。

4 Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立の検討

クローン病直腸肛門病変合併症例を対象に1年に1回麻酔科生検または大腸内視鏡によるサーベイランスを行い前向きにデータを集積した。

(倫理面への配慮)

いずれも倫理審査を経たのちに、前向き試験に関しては適切な説明の元、同意を得て行った。

C. 研究結果

1 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

52施設より246症例の登録があり、狙撃群114症例、ランダム群107症例が最終解析の対象となった。1回の大腸内視鏡あたりの腫瘍性病変発見生検数は狙撃生検群0.211個、ラン

ダム生検群 0.168 個であり、1 回の大腸内視鏡あたりの腫瘍性病変発見患者数は狙撃群 13 人(11.4%)、ランダム群 10 人(9.3%)であった。狙撃生検群とランダム生検群で主要評価項目である腫瘍性病変発見数はほぼ同等であることが示された。この成果は Gastroenterology 誌に発表され、また当該号の表紙に採用された。

2 潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡における NBI と色素内視鏡の比較試験 (Navigator Study)

2015 年 10 月時点で 263 例を集積し、症例登録を終了した。2015 年 12 月に全症例の内視鏡検査が終了し、最終解析が現在行われており、今後英文誌への投稿が予定されている。

3 外科手術症例からみた潰瘍性大腸炎癌合併例における臨床病理学的検討

本年度は倫理承認がおり、10 施設から潰瘍性大腸炎合併大腸癌または dysplasia 計 400 症例以上のデータが集積され、解析を行っている。今後のサーベイランス方法や手術方法を決定する上で重要な結果が得られることが期待される。

4 Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立の検討

10 年以上直腸肛門病変を有するクローン病症例では麻酔科の生検および大腸内視鏡による生検で 5.1%に癌が発見された。今後プロスペクティブに症例の追跡を行っていく予定である。

D. 考察

潰瘍性大腸炎の癌サーベイランスに関する二つのランダム化試験はいずれも潰瘍性大腸炎における腫瘍性病変発見方法に関するランダム化比較試験であり今後の診療方法やガイドラインをも変えうる重要な試験である。一方でこれらの成果は専門施設における成果であり、この内容がそのまま一般施設においても外装し一般化できるかどうかは今後の課題であると考えられた。また、クローン病に関し

ては 10 年以上直腸肛門病変を有するクローン病症例では癌合併例があることが示されたが、その早期発見方法に関しては今後の課題であると考えられた。

E. 結論

炎症性腸疾患の癌サーベイランスに関し、潰瘍性大腸炎に関しては 2 つのランダム化比較試験と 1 つの多施設後方視研究、クローン病に関しては前向き研究を行った。特に狙撃生検とランダム生検を比較したランダム化比較試験では世界で初めて直接比較が行われ、両群共に腫瘍性病変の検出率はほぼ同等であることが示された。その他の試験も成果が報告され今後英文誌に報告を予定している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T.

Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. Gastroenterology 151(6) 1122-1130 2016

2 Anzai H, Hata K, Ishihara S, Osada T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Watanabe T Caution against the resect-and-discard strategy for dysplastic polyps in ulcerative colitis Am J Gastroenterol In press 2016

3 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 28(3) 260-5 2016

4 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

5 Hata K, Ishihara S, Watanabe T Successful Surveillance Colonoscopy for Patients with Ulcerative Colitis After Ileorectal Anastomosis. J Crohns Colitis 9(10) 937-8 2015

6 Shinagawa T, Hata K, Watanabe T Hepatic Portal Venous Gas After Colonoscopy for Ulcerative Colitis: A Case Report J Crohns Colitis 9(11) 1058-9 2015

7 畑 啓介, 石原 聡一郎, 渡邊 聡明 Colitis associated cancer の診断と治療の最前線 日本消化器病学会雑誌 113(3) 430-438 2016

8 岸川 純子, 風間 伸介, 畑 啓介, 安西 紘幸, 小澤 毅士, 山口 博紀, 石原 聡一郎, 須並 英二, 北山 丈二, 渡邊 聡明 colitic cancer 早期発見, 診断のためのサーベイランス法ランダム生検と狙撃生検の比較 胃と腸 49(10) 1479-1486 2014

9 飯田 祐基, 風間 伸介, 石原 聡一郎, 須並 英二, 渡邊 聡明 炎症性腸疾患 (IBD) 癌化とサーベイランス 成人病と生活習慣病 44(3) 299-304 2014

2. 学会発表

1 Watanabe T Surveillance colonoscopy for ulcerative colitis-associated neoplasia Asian Pacific Digestive Week 2016 Kobe 2016年11月4日

2 Hata K, Kishikawa J, Anzai H, Kiyomatsu T,

Kawai K, Nozawa H, Ishihara S, Watanabe T Surveillance colonoscopy in Japan The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis Kyoto 2016年7月8日

3 Watanabe T Advances in endoscopic detection of dysplasia in IBD American Society for Colorectal Surgeon Los Angeles 2016年4月30日

4 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

5 Anzai H, Kazama S, Kiyomatsu T, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Hata K, Kawai K, Yamaguchi H, Nozawa H, Kanazawa T, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T Effectiveness of 34-year surveillance colonoscopy program for long-standing ulcerative colitis in a single institution 2014 Advances in Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference Orlando 2014年12月5日

6 Ishii H, Hata K, Kazama S, Shuno Y, Kawai K, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T Long-term functional outcomes and quality of life in patients with ulcerative colitis who underwent hand-sewn or stapled ileal pouch-anal anastomosis. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis Seoul 2014年6月21日

7 畑啓介, 岸川 純子, 安西 紘幸, 室野 浩司, 佐々木 和人, 安田 幸嗣, 西川 武司, 大谷 研介, 田中 敏明, 清松 知充, 川合 一茂, 野澤 宏彰, 石原 聡一郎, 渡邊 聡明 潰瘍性大腸炎癌サーベイランスと Sporadic adenoma 第71回日本大腸肛門病学会学術集会 伊勢 2016年11月18日

8 畑 啓介, 安西 紘幸, 渡邊 聡明 手術症例

からみた Colitic cancer の多発率と術前認識
 率：多施設共同レトロスペクティブ研究 JDDW
 2016 神戸 2016 年 11 月 3 日

9 品川貴秀、畑啓介、岸川純子、安西紘幸、室
 野浩司、大谷研介、西川武司、安田幸嗣、田中敏
 明、清松知充、川合一茂、野澤宏彰、石原聡一郎、
渡邊聡明 クローン病における術後治療と累積再
 手術率の検討 第 7 回日本炎症性腸疾患学会学術
 集会 京都 2016 年 7 月 10 日

10 畑 啓介、岸川 純子、渡邊 聡明 潰瘍性大
 腸炎サーベイランスプログラムにおける腫瘍発
 生率およびリスクファクター 第 91 回日本消化器
 内視鏡学会総会 東京 2016 年 5 月 12 日

11 畑 啓介、岸川純子、安西紘幸、大谷研介、安田
 幸嗣、西川武、田中敏明、田中潤一郎、清松知充、川
 合一茂、野澤宏彰、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 潰瘍性大腸炎
 合併大腸癌の特徴 第 70 回日本大腸肛門病学会学
 術集会 名古屋 2015 年 11 月 14 日

12 畑 啓介、安西紘幸、渡邊聡明 当科手術例か
 らみた潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡 第 89
 回日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2015 年 5
 月 30 日

13 畑 啓介、風間伸介、岸川純子、安西紘幸、
 小澤毅士、石原聡一郎、須並英二、渡邊聡明 潰
 瘍性大腸炎併発大腸癌の検討およびその早期発
 見法 第 25 回日本消化器癌発生学会総会 博多
 2014 年 11 月 13 日

14 渡邊聡明 潰瘍性大腸炎、クローン病におけ
 る発癌 その診断と治療 第 69 回日本大腸肛門病
 学会学術集会 横浜 2014 年 11 月 8 日

15 岸川純子、風間伸介、仁禮貴子、小沢毅士、石
 原聡一郎、須並英二、北山丈二、渡邊聡明 薬物療
 法の進歩に応じた炎症性腸疾患の外科治療 当科
 における潰瘍性大腸炎サーベイランス症例につ
 いての検討 第 114 回日本外科学会定期学術集会
 京都 2014 年 4 月 5 日 2 .

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
 (予定を含む)