

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  
分担研究報告書

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 : 国内多施設共同前向きランダム化比較試験 (平成26年度～平成28年度)

研究協力者 渡辺憲治 大阪市立総合医療センター 副部長

研究要旨：潰瘍性大腸炎（UC）の慢性炎症に関連する腫瘍 colitic cancer/dysplasia (CC/D)の早期発見に寄与するサーベイランス内視鏡（UC-SC）は、患者数の多い欧米から色素（拡大）内視鏡の有用性等が報告されてきた。一方、本邦で開発された narrow band imaging (NBI)のUC-SCにおける有用性は示されていない。新型NBI発売を契機に、世界標準とされる全大腸色素内視鏡観察と全大腸NBI観察の2群による多施設共同前向きランダム化比較試験を行い、増加するUC-SCにおいて、高精度で高効率なSC法を検討することとした。

共同研究者

佐野弘治<sup>1</sup>、末包剛久<sup>1</sup>、猿田雅之<sup>2</sup>、斎藤彰一<sup>3</sup>、田尻久雄<sup>2</sup>、西山宗希<sup>4</sup>、岡志郎<sup>4</sup>、田中信治<sup>4</sup>、味岡洋一<sup>5</sup>、嶋本文雄<sup>6</sup>、竹内健<sup>7</sup>、鈴木康夫<sup>7</sup>、大宮直木<sup>8</sup>、藤井茂彦<sup>9</sup>、柿本一城<sup>10</sup>、岡田俊彦<sup>10</sup>、井上拓也<sup>10</sup>、細見周平<sup>11</sup>、湯川知洋<sup>11</sup>、鎌田紀子<sup>11</sup>、山上博一<sup>11</sup>、西下正和<sup>12</sup>、福知工<sup>13</sup>、櫻井俊治<sup>14</sup>、樫田博史<sup>14</sup>、樋田信幸<sup>15</sup>、平井郁仁<sup>16</sup>、松井敏幸<sup>16</sup>、前畠裕司<sup>17</sup>、岡本康治<sup>17</sup>、江崎幹宏<sup>17</sup>、後藤英世<sup>18</sup>、野崎良一<sup>18</sup>、川野伶緒<sup>19</sup>  
大阪市立総合医療センター消化器内科<sup>1</sup>、東京慈恵会医科大学消化器内科<sup>2</sup>、東京慈恵会医科大学内視鏡科<sup>3</sup>、広島大学内視鏡診療科<sup>4</sup>、新潟大学大学院医歯学総合研究科分子病態病理学<sup>5</sup>、県立広島大学人間文化学部健康科学科病態病理学<sup>6</sup>、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科<sup>7</sup>、藤田保健衛生大学消化器内科<sup>8</sup>、京都桂病院消化器内科<sup>9</sup>、大阪医科大学第二内科<sup>10</sup>、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学<sup>11</sup>、正啓会 西下胃腸病院<sup>12</sup>、済生会中津病院消化器内科<sup>13</sup>、近畿大学消化器内科<sup>14</sup>、兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科学部門<sup>15</sup>、福岡大学筑紫病院消化器内科<sup>16</sup>、九州大学病態機能内科学<sup>17</sup>、高野会 高野病院消化器内科<sup>18</sup>、山口大学医学部附属病院臨床研究センター<sup>19</sup>

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）患者数の増加に伴い、腫瘍性病変発生リスクの高い高齢患者数も増加してきている。低分化腺癌や粘液癌など悪性度の高い腫瘍が発生する頻度が高い colitic cancer/dysplasia (CC/D)の早期発見による救命は、医療経済的、厚生労働行政的にも重要な課題である。

本邦の高い内視鏡技術を基盤として、真にUC患者にとって有益なサーベイランス（SC）法を確立するため、国内主要施設による多施設共同前向きランダム化比較試験を行う。現在世界のスタンダードとされる色素内視鏡観察に対する新システムによる narrow band imaging (NBI) 観察の非劣性試験を行う。狙撃生検による高精度かつ高効率なSC法の確立に対するエビデンスの供与を目指す。

B. 研究方法

年齢20歳以上の罹患年数7年以上の全大腸炎型ないし左側腸炎型で、部分Mayoスコア2以下のUC症例を対象に、インジゴカルミン散布による全大腸色素内視鏡観察群と全大腸NBI観察群に大阪市立大学医薬品食品効能評価センターのWEBランダム化割付けシステムを用いてランダム化

され、狙撃生検のみにてサーベイランス内視鏡を行う(下図)。内視鏡機器はオリンパス社製 EVIS LUCERA ELITE CF-HQ2901 を用い、病理は中央判定にて診断を行う。内視鏡医は、予め用意された所見アトラスを参照し、病変の形態や色素(拡大)内視鏡および NBI 観察所見を記録する。

非劣性マージン 10%等で必要症例数 260 例と設定した。罹病期間 7 年以上の全大腸炎型か左側腸炎型で部分 Mayo スコア 2 以下(内視鏡サブスコア 1 以下)を対象に全国 13 施設で行った(UMIN000013527)。狙撃生検を基本としたが必要に応じランダム生検も容認した。2 名の専門病理医が臨床情報不知で免疫組織化学染色併用にて病理診断を行った。主要評価項目は両群の腫瘍性病変検出率とした。なお、本研究は日本消化管学会の多施設研究助成を受けている。

(UMIN000013527)

(倫理面への配慮)

本研究は各研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行する。

### C. 研究結果

現在全国 14 施設が参加し、2014 年 4 月から 2015 年 10 月まで 263 例が登録された。NBI 群 133 例、PCE 群 130 例にランダム化され、種々の臨床的背景、大腸癌家族歴、UC 関連腫瘍歴、内視鏡医経験年数などに両群で有意差はなかった。速報値の解析結果では、症例ベースの腫瘍性病変検出率は、NBI 群(22.1%)、PCE 群(14.7%)で有意差はなく( $p=0.17$ )、非劣性マージンの点でも NBI 群は PCE 群に劣らないと結論した。検体ベースの各病変数比較(NBI vs PCE)でも sporadic adenoma (14 vs 13,  $p=1.00$ )、low grade dysplasia (7 vs 3,  $p=0.33$ )、high grade dysplasia or cancer (6 vs 3,  $p=0.50$ ) で有意差はなく、生検個数も 1.80/例 vs 1.85/例 ( $p=0.88$ ) で有意差はなかったが、UC 関連腫瘍は NBI 群(7.1%)、PCE 群(3.3%)と NBI の検出率が高い傾向があった( $p=0.08$ )。総観察時間(11.9 vs 16.3 分:  $p<0.01$ )、総検査時間(17.2 vs 21.5 分:

$p<0.01$ )は有意に NBI 群が短かった。腫瘍性病変の JNET 所見は、vessel pattern、surface pattern 共に type 2A と type 2B が主体であった。

### D. 考察

第一世代の NBI では潰瘍性大腸炎サーベイランスに対して有用性を見いだせておらず、グローバルコンセンサス(SCENIC International Consensus, Gastroenterology 2015;148:639-651)でも否定的に記載されていたが、第二世代の NBI を用いた RCT で、今回世界で初めて有用性を客観的に証明した。また本邦の大腸内視鏡技術の高さも示す結果となった。

### E. 結論

全大腸 NBI 観察のトレーニングを受けた医師は Mayo 内視鏡サブスコア 1 以下の症例に対して panchromoendoscopy に代わって、NBI-SC を行ってもよく、腫瘍性病変検出能は同等で、内視鏡検査時間は有意に短い。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

Kenji Watanabe, Navigator Study Group: Comparison between newly-developed NBI and panchromoendoscopy for surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis: a prospective multicenter randomized controlled trial, Navigator Study.

1) 11th Congress of ECCO, oral presentation. March 19, 2016, Amsterdam (Best investigator-initiated study Abstract Award 2016)

2) DDW 2016 Session: ASGE Presidential

Plenary. May 23, 2016, San Diego, USA.

3) AOCC2016: Best abstract presentation.

July 8, 2016, 京都 (Best Abstract Award)

4) JDDW 2016 Integrated Program 1.(S) The current status and issue of colitic cancer.

November 2, 2016, 神戸

#### 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

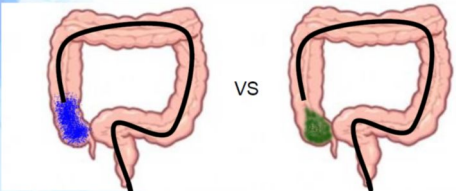
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

**Endoscopic methods**



VS

**PCE Group**  
Pancolonic spraying of Indigo carmine solution

**NBI Group**  
Pancolonic NBI observation with focusing on "surface pattern"

**Basically only targeted biopsy\***  
\* If needed, random biopsy was allowed  
e.g.; background mucosa surrounding CC/D for invisible flat dysplasia

