

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

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（令和元年）

## 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立-Target vs Random 生検のランダム化比較試験のフォローアップスタディー

研究分担者 畑 啓介 東京大学腫瘍外科 特任講師

研究要旨：潰瘍性大腸炎合併大腸癌に対するランダム生検法と狙撃生検法を比較するランダム化比較試験が行われ両群の腫瘍発見率はほぼ同等であることが示された。しかしながら本試験は一回の大腸内視鏡検査による評価である。そこでランダム化比較試験解析症例を対象としてその後の腫瘍発見率を明らかにするために追跡調査を行った。現在、英文論文化し投稿中である。

### 共同研究者

石原聡一郎（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）  
光山慶一（久留米大学病院消化器病センター）  
渡辺憲治（兵庫医科大学病院炎症性腸疾患内科）  
鎌田紀子（大阪市立大医学部附属病院消化器内科）  
花井洋行（浜松南病院消化器内科）  
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター）  
山本修司（京都大学医学部附属病院消化器内科）  
松田圭二（帝京大学医学部附属病院外科）  
坂田資尚（佐賀大学医学部附属病院消化器内科）  
樋田信幸（兵庫医科大学病院炎症性腸疾患内科）  
田中信治（広島大学病院内視鏡診療科）  
竹内義明（昭和大学病院消化器内科）  
小形典之（昭和大学横浜市北部病院消化器センター）  
盛一健太郎（旭川医科大学病院消化器内科）  
石黒陽（弘前病院消化器・血液内科）  
沖本忠義（大分大学医学部附属病院消化器内科）  
小林清典（北里大学病院消化器内科）  
石橋英樹（福岡大学消化器内科）  
山川良一（下越病院消化器内科）  
小山文一（奈良県立医科大学消化器・総合外科）  
本谷聡（札幌厚生病院消化器内科）  
岩男泰（慶應義塾大学病院消化器内科）  
長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）  
上野文昭（大船中央病院消化器・IBDセンター）  
原田直彦（九州医療センター消化器内科）

小野川靖二（尾道総合病院消化器内科）  
佐々木優（田川病院消化器内科）  
横山正（よこやま IBD クリニック）  
篠崎大（東京大学医科学研究所）  
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）  
猿田雅之（東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科）  
清水俊明（順天堂大学医学部小児科学）  
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（北里大学北里研究所病院消化器内科）  
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）  
久松理一（杏林大学第三内科）  
平井郁仁（福岡大学消化器内科）  
福島浩平（東北大学消化管再建医工学分野）  
二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）  
穂刈量太（防衛医科大学校消化器内科）  
松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）  
松本主之（岩手医科大学消化器内科消化管分野）  
日比紀文（北里大学炎症性腸疾患先進治療センター）  
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器病態学）  
鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院 IBD センター）

## A. 研究目的

潰瘍性大腸炎合併大腸癌は、潰瘍性大腸炎の合併症の中でも予後を規定する重要なものである。潰瘍性大腸炎の長期罹患患者は大腸癌のリスクとされ、大腸癌の早期発見、早期治療が非常に重要な課題である。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で、有所見部から生検組織を採取する、いわゆる狙撃生検とランダム生検の有用性を比較する多施設ランダム化比較試験（RCT）を行った。その結果一回の内視鏡において腫瘍発見率は同等であることが示された。しかしながら、本 RCT は一回の大腸内視鏡による結果であり、長期的に狙撃生検のみで見逃しがないかどうかは不明である。そこで、RCT の追跡調査を行うこととした。

## B. 研究方法

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）。RCT で解析が行われた 221 例

（2）評価項目：RCT 解析例のその後の生存死亡、手術の有無、腫瘍発生、その後の内視鏡回数と生検回数など。

（倫理面への配慮）

東京大学にて倫理多施設一括審査を行い承認された。データに関してはすでに対応表のある匿名化がなされている。

## C. 研究結果

Final analysis set の 221 症例中 195（88%）のデータが集積された。元々の RCT では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%）であったが、23 例中 20 例が追跡可能であった。また、元々の RCT で腫瘍がみつからなかった 198 例中 175 例が追跡可能であった。Target 群、Random 群ともに大腸癌による死亡例はなかった。追跡期間中に大腸の腫瘍で手術を要した症例は Target 群、Random 群でそれぞれ 3 例であった。また、大腸癌以外の悪性腫瘍が 10 例に

みられ、そのうち 4 例が死亡した。

## D. 考察

RCT 後の追跡調査では大腸癌による死亡はなく、狙撃生検の有用性が長期的にも証明された。ただし、参加施設は IBD の専門施設であり、また RCT に登録された症例は炎症が落ち着いている症例が多いというバイアスがある。そのため本結果を全ての症例に外挿できるかどうかは今後の検討が必要である。

## E. 結論

潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の検討として行った狙撃生検とランダム生検の多施設ランダム化比較試験の追跡調査を行い、狙撃生検の有用性が長期的に証明された。また、潰瘍性大腸炎のマネージメントにおいて大腸癌以外の悪性腫瘍の発生、死亡にも注意が必要であることが示唆された

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Shinagawa T, Hata K, Morikawa T, Takiyama H, Emoto S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Nishikawa T, Tanaka T, Kawai K, Fukayama M, Nozawa H Pine-cone and villi patterns are endoscopic signs suggestive of ulcerative colitis-associated colorectal cancer and dysplasia. *Gastrointestinal Endoscopy* 89(3);565-575, 2019

Shinagawa T, Hata K, Morikawa T, Matsunaga K, Emoto S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Nishikawa T, Tanaka T, Kawai K, Nozawa H, Fukayama M, Ishihara S. Loss of RUNX3 Immunoreactivity in Non-Neoplastic Rectal Mucosa May Predict the Occurrence of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Digestion*.

in press, 2019

2.学会発表

なし

G. 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