

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と
有効性評価に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 進英

平成26(2014)年5月

目 次

I . 総括研究報告		
大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	1
工藤 進英		
II . 分担研究報告		
1 . 大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	14
斎藤 博		
2 . 大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	20
西野 克寛		
3 . 大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	22
石田 文生		
4 . 大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究	-----	24
山野 泰穂		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	26

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
（総括）研究報告書

消化器内視鏡検査による新しい大腸がん検診の開発と有効性評価に関する研究班

研究代表者 工藤 進英 昭和大学横浜市北部病院

研究要旨

わが国の免疫法便潜血検査（FOBT）による検診の次世代のより有効性の高い検診法として大腸内視鏡検査（TCS）を組み入れたプログラムが期待されているが TCS 検診に関するエビデンスは極めて不十分である。本研究では、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を両群で比較するものである。研究期間はリクルート終了後 10 年の追跡調査が終了するまでとする。

リクルート 5 年目となる平成 25 年度は、秋田県仙北市、大仙市の両市にて参加者のリクルート、FOBT・TCS それぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策、等を実施した。また、検診 TCS については全例市立角館総合病院にて実施した。平成 25 年度末時点の累計参加者は 6,586 名となった。介入群においてはモニタリング時点で 93.4%が検診 TCS を受診した。TCS の盲腸挿入率は 99.7%と非常に高く、有害事象も重篤なものはなく、研究の組織運営を含め、研究の進捗に支障は認めなかった。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での検診 TCS 実施を検討し、公的研究費の継続を前提として実施可能である事を確認した。

研究分担者(所属・職名)

工藤進英：昭和大学横浜市北部病院消化器センター・教授、副院長、センター長

斎藤博：国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診研究部・部長

西野克寛：市立角館総合病院・院長

石田文生：昭和大学横浜市北部病院消化器センター・准教授

山野泰穂：秋田赤十字病院消化器病センター・部長

A . 研究目的

現在の便潜血検査 (FOBT) による大腸がん検診はその有効性が確立している。しかしわが国のがん死亡の 12%以上を占める大腸がん死亡率の著明な減少のためには現在の FOBT 単独による検診の次世代の、より有効性の大きい検診法を検討するこ

とが重要課題であり、FOBT に大腸内視鏡検査 (TCS) を加えた検診法が候補として挙げられる。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。また、TCS 検診を行う場合、実態が不明な偶発症等の不利益をモニターし、将来の対策型検診としての検討のために TCS 検診のリスクについても調査する。

がん対策推進基本計画では「がんの年齢調整死亡率を減少させることを目標とする」とされ、現在男性で年齢調整死亡率第三位、女性で二位である大腸がんの検診に期待される比重は極めて大きい。また、同計画では「検診有効性等の評価のための大規模疫学研究を戦略的に推進する」ともされている。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。

B . 研究方法

【研究方法の概要】

本研究では、免疫法便潜血検査 (FOBT) に大腸内視鏡検査 (TCS) を組み入れたプログラムの有効性を検証する為

に大腸がん死亡率の減少効果のランダム化比較試験 (RCT) を実施する。大仙市及び仙北市住民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する。プライマリ・エンドポイントを大腸がん死亡率、セカンダリ・エンドポイントを大腸がんに対する感度・特異度、累積進行がん罹患率、累積浸潤がん罹患率とし、介入群、対照群で比較する。

研究対象者のリクルート 5 年目の本年度 (平成 25 年度) は対象地域を、従前より実施している仙北市全地域及び前年度拡大した大仙市全地域として実施する。昨年度まで把握している大仙市全域で実施した際の問題点等を検討・整理し、反映させた上で体制準備を行った。

【検討項目別方法と実施経過】

1. 研究対象者のリクルート

昨年同様研究参加者の募集、ついで RCT の解析あるいは付随研究で必要となる研究参加者のライフスタイル等の基本情報を得るためにベースライン調査を行い、それに引き続き検診を行った。

研究対象者のリクルートは、まず FOBT キットの個別配布を対象となる住民 (仙北市: 40~74 歳全市民、大仙市: 検診申込者) に対して行った。この配布は両市の保健推進協力員が担当し、検診の説明や受診勧奨文とともに戸別配布した。保健推進協力員には事前に研究に関する説明会をそれぞれの地域で行い、検診・研究の意義、リクルートの重要性についての理解を図った上で依頼した。市で行っている基本健診会場に FOBT キットを採便ののち提出してもらい、

この提出者に基本健診会場において概要を説明した上で、さらに研究参加を希望する者一人ずつについてインフォームド・コンセントを行ったうえで研究対象とした。

FOBT キットを提出したが、参加しなかった者については次年度のリクルートの対象とした(図1)。

上記基本健診に加え、仙北市において基本健診終了後の期間も職域(市職員、主要企業)、および両市において基本健診未受診の住民を対象に追加募集を行った。

2. 研究実施体制

2.1 インフォームド・コンセント及びランダム割付

インフォームド・コンセントは昨年の方法に準じ、治験コーディネーター、及び保健師がトレーニングの後に一対一で行い、研究参加への利益・不利益等について十分な情報提供を行った上で、同意を書面で行った。

同意者にはランダム化割付を個人ベースで行った。割付は封筒法により行った(図1)。

2.2 . 大腸内視鏡検査(TCS)による大腸がん検診

TCS+FOBT 群に割り付けられた者については、市立角館総合病院で TCS 検診の日程を予約し、当日絶食のもとに来院してもらい、午前中前処置を行って午後から TCS 検診を行った。

参加者の利便性をはかる事を目的に休日の検診を希望者数に応じて月に1~2回実施した。また、検査直後に体調不良を訴えた参加者に対しては、タクシーによる送迎

を行った。

検査後の、TCS による苦痛度の評価アンケート調査も昨年に準じて行った。

挿入困難例には、後日、さらに経験を積んだ高度の技術を要する内視鏡専門医が再検を行った。

2.3 . 精密検査(精検)の実施および偶発症の報告

FOBT 陽性を呈した者、あるいは TCS 検診でそれ以上の治療が必要とされた者に対しては、市立角館総合病院において、精検・治療としての TCS を診療として行った。また、市立角館総合病院以外での希望者については、大曲仙北医師会の支援のもと、同医師会の精検協力メンバーの施設において精検 TCS が行えるように同医師会において説明会を行い、施設の参加の理解を求め、研究の原則・報告体制等について周知徹底を行った。

不利益の報告体制も市立角館総合病院以外の精検機関に対しては、臨床研究倫理指針で規定されている報告体制を含め、フローチャートを周知徹底した(図2)。報告は全てまず市立角館総合病院に報告する体制とした。

2.4 データベースの作成・管理及びデータモニタリングレポート作成・委員会実施

データベースは仙北市健康管理センター/大仙市健康増進センター(図3)において検診結果を検診当日に入力し作成した。データは当日、中央データセンターを担う日本臨床研究支援ユニットに厳重な暗号・匿名化の上で、通信で送付され、そこでデータベース化された。エンドポイントに関わ

る指標を除いたデータモニタリングレポートを中央データセンターが本年度は12月に作成し、『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』に提出した。レポートを元に委員会にてデータの検討とともに、データ管理上及び、研究の進捗上の問題点の有無について確認・検討を行った。

3. さらなる研究参加者獲得数増加、参加者継続受診率向上のための試み

研究参加者を増加させるために過去の参加に関連する要因調査を踏まえた取り組みを含め、下記を行った。

3.1 市の事業としての周知活動

本研究が市の事業として行われているという理解が研究参加の要因として重要という従前の仙北市での調査結果を踏まえ、市当局の同意と協力を得て、本研究の取り組みが市の事業であることの周知のための広報を行った。仙北市においては『大腸がん撲滅キャンペーン』としての周知を引き続き図り、大仙市においては市広報紙への掲載など積極的な展開を行った。

3.2 職域からの参加者の募集

これまで積極的にリクルートできていなかった職域の対象者に対して、事業所に研究の周知をはかり、参加者を募った。積極的な参加事業所には研究参加及び市の検診事業への貢献に対して感謝状を付与し、参加の推進を図った。

3.3 地元集会での参加勧奨

冬期間には、市の担当部局職員によって地域で行われる保健推進協力員などを対象とした各種の集会に研究事務局スタッフが同行し、研究事業説明会を行い住民への周知を図った。

3.4 電話によるリクルート

継続受診率向上の為、基本健診終了後に既参加・未受信者に電話で受診の呼びかけを行った。

3.5 研究推進ボランティア活動

既存の保健推進協力員のほか、地域コミュニティにおいて友人・知人にいわゆる口コミで参加の勧奨をしてもらうために仙北市に於いて結成したボランティアチームに対し、ヘルスコミュニケーションの専門家によるリクルート向上の為の研修会/報告会を行った。

4. 今後の参加者数獲得のための検診 TCS 実施機関の検討

大仙市民の最大の参加阻害要因である検診TCS実施機関の地理的要因解消の為、大仙市近傍での検診TCS実施機関設置を検討した。大仙市では仙北市に比べ対象者にしめる研究参加者数が極めて低く、その要因が検診TCSを行う角館市立病院が地理的に遠いことや、大仙市民のごく一部しかその医療圏に含まないことが判明していた。大仙市民の最大の参加阻害要因である検診TCS実施機関の要因解消の為、大仙市近傍で大仙市を医療圏とする施設での検診TCS実施体制が必要であり、同市を通じて、市の主な医療機関についてそれぞれでのTCS検診の実行可能性を検討した。また研究班運営会議で議論した結果、大仙市をその医療圏に含み、参加者増加が期待できる秋田赤十字病院での検診TCSの実施についても検討すべきと結論され(平成25年11月6日)、分担研究者の山野が中心となって検討した。

(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 26 年 3 月末時点で仙北市 206 名、大仙市 1,367 名、計 1,573 名となり、累計研究参加者数は 6,586 名となった。

2. 研究の実施状況 データモニタリング結

果 (H25.8.31 時点)。

2.1 割付状況と 2 群の背景因子

モニタリング時点(平成 25 年 8 月 31 日)での研究登録者は 5,609 名であり、対照群 2,090、介入群 2,090 名であった。2 群への割付は、対照群と介入群でそれぞれ男性/女性、1,288/1,510 人、1,306/1,489 人、平均年齢は 60.70 歳/60.75 歳、年齢分布は 40 代は 11.3%/11.6%、50 代、26.6%/26.2%、60 代、46.0%/44.7%、70 代は 15.6%/16.7%と年代の分布に明らかな差は認めなかった。

3 か月以内の自覚症状ありは 636 (22.7%) /620 (22.2%) 人、大腸がん家族歴ありは、447(16.0%) /4421 (15.8%) 人であった。

大腸がん検診受診歴ありは、2,425 人 (86.7%) /2,361 人 (84.5%) であった。

過去に受けた大腸がん検診の内容は、主たるものは便潜血検査(FOBT)がそれぞれ 88.9%/87.6%、全大腸内視鏡検査は 8.1%/8.9%、S 状結腸内視鏡検査は 1.2%/1.5%、注腸バリウム X 線検査が 0.5%/0.3%で明らかな差は認められなかった。

以上のように背景因子は 2 群の間に差は認められず無作為割り付けは順調に行われていた。(表 1)

2.2 大腸内視鏡検査(TCS)による大腸がん検診の実施状況、

2.2.1 検診 TCS 受診率

介入群の内、プロトコールで定める検診 TCS の受診期間(参加から最大 6 ヶ月)がモニタリング時点で確実に終了している H24 年度までの参加者の検診 TCS 受診率は 93.4%であった(2,339 名/2,504 名)(表 2)

2.2.2 盲腸到達率と挿入時間

モニタリング時点で実施している介入群

の検診 TCS については、盲腸への挿入は 99.7%で達成されていた(2,439 名/2,447 名)。前処置は excellent が 39.0%、good が 41.3%、fair が 15.9%、poor が 3.8%であった。Good 以上の前処置良好群の割合は、年々若干の増加傾向がみられる。検査施行時間は平均は挿入時間 9.63 分、抜去時間は 10.03 分であった。

2.2.3 苦痛評価、偶発症(有害事象)

検診 TCS に関する安全性評価として腹部その他の苦痛評価を行っている。昨年度の『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』の指摘により、本年度より検査最中の苦痛度の聞き取りも開始した。結果、検査中の状態では腹部に 47%のごく軽微以上の痛みを認め、その中で大きな痛み以上は 7.4%であり、大きな問題とはなっていないことを確認した。また、検査終了直後の状態ではそれぞれ 27.2%/2.9%でありその頻度は非常に低く、前年度を下回った。さらに検査 3 時間後にはこの値は 0.8%と減っていた。

また、腹部以外については 3.8%の頭痛を始め、若干数の苦痛・違和感が報告されたが、総じて検診 TCS による苦痛については試験の進捗に支障ないものと考えられた。(図 4)

偶発症であるが、検診 TCS、及び精密検査 TCS による偶発症は 0 件であった。大腸がん及び大腸腺腫の治療に際しては偶発症が累計 11 件(本年度は 1 件)観察されたが、いずれも適切な処置がなされ、重篤なものはない。これらはいずれも有害事象報告フロー(図 2)に従い研究事務局、中央データセンター、『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』、各施設倫理審

査委員会等に報告され、適正な対応がなされていた。

2.3 精検結果の把握(対照群)

精密検査の TCS は、これまで合計 373 例に行われ 241 件(64.6%)が市立角館総合病院で行われ、その他が研究関連精検機関で行われていた。尚、平成 24 年度までの登録者の対照群初年、及び両群 2 年目以降の要精検者のべ 511 人の内、精検を受診したのはのべ 313 人であり、精検受診率は 61.3%と通常健康増進事業による検診の全国平均値の約 55%より僅かに高いものの、更なる向上の為に対策が望まれ、『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』においても委員より改善の指示が出された(表 2)。両市において最低一度の架電による精検受診勧奨を行う事が定められ、その他可能な限り精検受診率向上対策を図る事となった。また、次回データモニタリングレポートより、同一の陽性者が年度を跨いで重複するケースのある「のべ」の精検受診者数/率だけでなく、個々人を同定した上での精検受診状況を報告する事と定めた。

2.4 『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』

第六回『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』を平成 26 年 1 月 30 日に実施し、前述の通りデータモニタリングレポートの精査、及び有害事象内容の確認を行った。また、割付封筒誤開封(累計 2 件)同意撤回(累計 6 件)の詳細について状況を確認した。結果、現場スタッフにより適切な対応がなされており、試験として大きな問題になる事例ではない事を確認した。

2.5 その他

ベースラインデータとしての生活習慣に関する質問票の回収率は 74.29%(仙北 85.42%,大仙 61.01%)であった。

3.参加者増加のための検討結果

従前の仙北市民へのフォーカスインタビューに基づいた受診行動調査による知見を元に、本年度は、大腸がん撲滅キャンペーンの実施(仙北市)市長・研究班分担研究者(斎藤)・地元医師会会長対談を題材にした資材作成と全戸配布(大仙市)研究促進ボランティア活動(仙北市)職域及び市職員への直接のアプローチ(仙北市)資材送付・電話によるコールリコール(両市)等々の参加促進活動等を行った。

仙北市における電話によるリコールについては、新規参加者獲得の効果は今までの取り組みで極めて限定的である事が判明しており、費用対効果の面から、既参加者の継続受診率向上に目的を絞って実施した。仙北市集団検診前後で、計 860 名の未受診者に直接架電し、400 名が架電後の追加日程にて FOBT を受診した。最終的に既参加者の継続 FOBT 受診率は両市において 86.3%に達した(表 2)。

4. 今後の研究推進の検討

リクルート 5 年目となる平成 25 年度は、仙北市全 3 地域(40-74 歳以上人口約 15,000 人)、大仙市全 8 地域(同約 43,000 人)にて参加者のリクルート、FOBT・TCS それぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策、等を実施した。また、検診 TCS については全例市立角館総合病院にて実施した。精検については大仙市医師会の支援・協力の下、15 施設の精検協

力施設にて希望者の精検を受け付ける体制とした。

また、研究班の今後の方向性を定める為に研究班『運営会議』を開催した(平成 25 年 11 月 6 日)。主にリクルート状況の抜本的対策の為の各種検討を行った結果、未だ参加率の低い大仙市民の最大の参加阻害要因である検診 TCS 実施機関の地理的要因解消の為、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での検診 TCS 実施を検討する事が決定した。

運営会議の決定に従い、実施可能性検討の為にワーキンググループを、秋田赤十字病院実務スタッフを交えて 2 度行い(11 月 29 日、12 月 24 日)設備、キャパシティ、受診者の事務的処理、データ処理、医師・看護師・事務のスタッフ体制、費用、倫理審査、周知方法、市と病院の契約、等々について詳細を検討し、公的研究費の継続があれば実施可能である事を確認した。実施する場合の具体的日程についても検討され、対象者が参加しやすいように休日も検診日とする日程案が決定した。

平成 26 年度以降の公的研究費獲得を前提とし、ワーキンググループ後も年度内に可能な各種体制準備を行った。

D. 考察

近年、sigmoidoscopy の有効性に関する複数のランダム化比較試験(RCT)により、その死亡率減少及び罹患率減少のエビデンスが明確に提示されている。しかし、これらの試験では便潜血検査(FOBT)への内視鏡の上乗せ効果の有無/程度は不明である。また sigmoidoscopy は深部大腸がんは標的にで

きないため、最終的には全大腸内視鏡検査 (TCS)による検診が引き続き、目標とすべき検診法であり、その評価は最重要課題である。

この様な状況で、本研究の重要性は高く、研究が順調に遂行されることが期待されている。

これまで 5 年間の結果により、検診 TCS に関してはその処理能力・苦痛度等において、検診を進めて行く上で阻害要因にならず、研究の進捗に支障がないことが明らかとなった。また、不利益を最小化できるといふ観点から、将来の対策型検診としての可能性が示された。

一方で本研究における最大の懸念は研究目的を達成できる高い研究参加率が得られるかどうかということである。TCS はこれまでの調査でその苦痛に対する市民の過大な不安や前処置の煩雑さなどから、受容度が低いことが判明している。実際、大腸がん検診の精密検査の受診率が低い。更には同意取得に際しての TCS に関する偶発症などの説明に必要な情報が他の検診よりも極めて多いことなどから、参加者の獲得が困難であることは予想された。これまでリクルートを行った 5 年間の研究参加者は 6,586 人 (2014 年 3 月末時点) と、ある程度以上の参加は得られ、上記の TCS に関する研究の障害となる要因については一定の知見が得られた。

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検診 TCS の実施を検討し、可能であることを確認した。今までのアンケート調査などから、不参加理由として検診 TCS 実施機関の影響が多めで

ある事が判明している。地理的影響は明白である上、医療圏の違いによる市民の意識レベルの抵抗感が大きい事が分かってきている。研究費の継続が前提となるが、平成 26 年度以降の秋田赤十字病院での検診 TCS 実施により、それらリクルートの障害の多くが払拭される事が期待される。

E. 結論

リクルート 5 年目となる平成 25 年度は、仙北市全 3 地域 (40-74 歳以上人口約 15,000 人)、大仙市全 8 地域 (同約 43,000 人) にて参加者のリクルート、FOBT・TCS それぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策、等を実施した。また、検診 TCS については全例市立角館総合病院にて実施した。平成 25 年度末時点の累計参加者は 6,586 名となり、参加者全員が FOBT 検診を受診し、介入群においてはモニタリング時点で 93.4%が検診 TCS を受診した。TCS の盲腸挿入率は 99.7%と非常に高く、苦痛の頻度は低く、さらに偶発症も重篤なものはなく、研究の組織運営を含め、研究の進捗に支障は認めなかった。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での検診 TCS 実施を検討し、公的研究費の継続を前提として実施可能であることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

研究代表者：工藤進英

- 1) 工藤 進英：下部消化管内視鏡の診断の歴史と早期病変の変貌 . 癌の臨床, 59(4), 363 ~ 370, 2013.8.1
- 2) 工藤進英・杉原雄策・石田文生・宮地英行・木田裕之・日高英二・若村邦彦・林 武雅・大越章吾：特集：遺伝性大腸癌の診断と治療の進歩 家族性大腸腺腫症の経過観察中にみられた a + c 病変 .INTESTINE, 17(5), 508 ~ 509, 2013.9.20
- 3) 工藤進英・久津川 誠・児玉健太・若村邦彦・和田祥城・林 武雅・宮地英行・山村冬彦：下部消化管内視鏡 病院における鎮静 . 消化器内視鏡, 25 (4) , 559 ~ 562, 2013.4.25
- 4) 工藤進英・若村邦彦・森 悠一：超拡大内視鏡 (Endocytoscopy) による大腸腫瘍の診断法 . Gastroenterology Endoscopy, 55 (4) , 1510 ~ 1517, 2013, 4. 25
- 5) 工藤進英・若村邦彦・森 悠一：超拡大内視鏡分類 (EC 分類) を用いた大腸病変の診断 . INTESTINE, 17 (6) , 630 ~ 635, 2013. 12. 20
- 6) 工藤進英：特集 1：内視鏡とがん医療の過去と未来 下部消化管内視鏡の診断と歴史と早期病変の変貌 . 癌の臨床. 59 (4) 363-370 2013
- 7) 工藤進英：プラタナス：医療界も世界に目を向けて . 日本医事新報 . 4672.1. 2013
- 8) Kudo SE, Mori Y, Wakamura K, Ikehara N, Ichimasa K, Wada Y, Kutsukawa M, Misawa M, Kudo T, Hayashi Miyachi H,

Inoue H, Hamatani S : Endocytoscopy can provide additional diagnostic ability to magnifying chromoendoscopy for colorectal neoplasms. Gastroenterology and Hepatology, 29(2014) , 83 ~ 90 , doi:10.1111/jgh.12374

- 9) Kudo SE, Sugihara Y, Kida H, Ishida F, Miyachi H, Mori Y, Misawa M, Hisayuki T, Kodama K, Wakamura K, Hayashi T, Wada Y, Hamatani S: Depressed-type colonic lesions and "De Novo" cancer in familial adenomatous polyposis A colonoscopist's viewpoint. ISRN Gastroenterol. 2013;2013:838134. doi: 10.1155/2013/838134. Epub 2013 Feb 27.

研究分担者：齋藤 博

- 1) Ishida T, Suzuki A, Kawai M, Narikawa Y, Saito H, Yamamoto S, Tohno E, Sobue T, Fukuda M, Ohuchi N. Randomized Controlled Trial to Verify the Efficacy of the Use of Ultrasonography in Breast Cancer Screening aged 40-49 (J-START): 76,196 Women Registered. Jpn J Clin Oncol 2014;44:134-40.
- 2) Hirai K, Harada K, Seki A, Nagatsuka M, Arai H, Hazama A, Ishikawa Y, Hamashima C, Saito H and Shibuya D. Structural equation modeling for implementation intentions, cancer worry, and stages of mammography

- adoption. *Psycho-Oncology*. 2013;22:2339-46.
- 3) Satoh T, Matsumoto K, Fujii T, Sato O, Gemma N, Onuki M, Saito H, Aoki D, Hirai Y, Yoshikawa H. Rapid genotyping of carcinogenic human papillomavirus by loop-mediated isothermal amplification using a new automated DNA test (Clinichip HPV-TM). *Journal of Virological Methods*. 2013; 188:83- 93.
 - 4) Ishikawa Y, Zheng YF, Nishiuchi H, Suda T, Hasumi T and Saito H. Classification tree analysis to enhance targeting for follow-up exam of colorectal cancer screening. *BMC Cancer*. 2013. 13:470.doi:10.1186/1471-2407-13-470.
 - 5) Harada a K, Hirai K , Arai H , Ishikawa Y , Fukuyoshi J, Hamashima C , Saito H & Shibuya D. Worry and Intention Among Japanese Women: Implications for an Audience Segmentation Strategy to Promote Mammography Adoption. *Health Commun*. 2013;28:709-17.
 - 6) European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group: [von Karsa L, Hamashima C, et al]: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*, 2013 ; 45(1):51-59.
 - 7) 斎藤 博、町井涼子、高橋則晃.死亡率低下を目指した大腸がん検診の将来像、*日本臨床*、2014、72(1)、15-21.
 - 8) 斎藤 博. 胃がん検診に関するエビデンス、*Medicina*、2013、50(11)、480-487.
 - 9) 斎藤 博、町井涼子、高橋則晃、雑賀公美子. 大腸がん検診のエビデンスと今後の展望、*日本消化器病学会誌*、2013、111 : 453-463.
- 研究分担者 石田文生
- 1) 浜谷茂治、工藤進英、宮地英行、池原伸直、大塚和朗、日高英二、石田文生、遠藤俊吾、田中淳一：「浸潤距離 1000 μm 」の問題点・矛盾点（課題）. *INTESTINE* 16 137-141. 2012
 - 2) 日高英二、石田文生、遠藤俊吾、田中淳一、工藤進英：超高齢者(85歳以上)大腸癌手術例における術後合併症に関する危険因子の検討. *外科* 74. 413-417. 2012
 - 3) 石田文生、日高英二、向井俊平、和田陽子、竹原雄介、大本智勝、前田知世、内田恒之、高柳大輔、島田翔士、中原健太、工藤進英、田中淳一 : 大腸良性疾患に対する腹腔鏡下手術 虫垂炎、直腸脱など 特集主題 内視鏡下大腸手術の最近の進歩：日本大腸肛門病会誌 66 : 950-958, 2013
- 研究分担者 山野泰穂
- 1) 山野泰穂. 上部・下部消化管内視鏡検査 大腸腫瘍診断(通常光、IEE、拡大). *消化器内視鏡 プロフェッショナルの技 上級者へのステップアップのために* (第83回日本消化器内視鏡学会総会

記念) 日本メディカルセンター.
46-51, 2013

- 2) 山野泰穂. 特集 ここまで来た IEEー
NBI/BLI の意義と位置づけ 大腸病
変診断・治療のアルゴリズムにおける
NBI/BLI の意義と位置づけー私はこう
考える (8)大腸拡大内視鏡における
pit pattern 診断と NBI 診断の相違.
INTESTINE vol.17, no.3, 284-286,
2013
- 3) 菅井有、幅野渉、石田利之、杉本亮、
上杉憲幸、山野泰穂、他. 大腸鋸歯状
病変の病理診断と分子腫瘍発生機序.
病理と臨床 vol.31, no.11. 1218-1225.
2013
- 4) 田中義人、山野泰穂、他. 右側結腸に
おける過形成ポリープからみた SSA/P
との関連に関する検討. 胃と腸
Vol.48, No.8. 1184-1190. 2013

2. 学会発表

研究代表者: 工藤進英

- 1) Kudo S-E: Lecture:Colon cancer and
endoscope operation(supported by
Japan Ministry of Economy, Trade and
Industry)(Abu Dhabi,2013.3.17)
- 2) Kudo S-E: Japanese Trial.
Screening Committee Meeting in
Collaboration with IDCA: Expert
Working Party on Screening
Colonoscopy Trials. WEO/OMED
(Orlando ,2013.5.17)
- 3) Kudo S-E, Mori Y, Wakamura K, Ikehara
N,Kutsukawa M, Wada Y,Matsudaira
S,Takeda K, Ichimasa K, Misawa M,Kudo
T, Miyachi H, Yamamura F, Ryozaawa S,
Inoue H, Hamatani S:Endocytoscopy

can provide additional diagnostic
value to magnifying chromoendoscopy
for predicting a massively invasive
colorectal cancer - a prospective
comparative study. Digestive
Disease

Week(DDW2013)(Orland,2013.5.21)

- 4) Kudo S-E, Matsudaira S, Miyachi H,
Ichimasa K,Oikawa H,Hisayuki T,
MoriY,Misawa M, Kudo T, Kodama K,
Wada Y, Wakamura K,Hidaka E,
Yamamura F, Ohkoshi S, Ishida F,
Tamnaka J:Diagnostic
characteristics of depressed-type
colorectal cancers with magnifying
endoscopy and endocytoscopy.
Digestive Disease Week(DDW
2013)(Orland,2013.5.21)
- 5) Kudo S-E: New imaging technologies -
Paradigm shift in colonoscopy?(East
meets West KUDO vs. NICE
classification) . EndoSwiss
2013(Zurich,
2013.6.7)
- 6) Kudo S-E: Master class Teaching
Optical biopsy in the GI tract . Endo
Swiss 2013(Zurich, 2013.6.7)
- 7) Kudo S-E: Magnifying Endoscopy
from Pit pattern to Endocytoscopy
(Live demonstration and
Presentation) . EndoSwiss
2013(Zurich, 2013.6.8)
- 8) Kudo S-E: Live demonstration. The 4th
International Live Endoscopy
Course.International Management
Advanced Gastroenterology &

- Endoscopy (IMAGE 2013) (Milano, 2013.6.13)
- 9) Kudo S-E: State of the Art Lecture: Early colorectal cancer. The 4th International Live Endoscopy Course. International Management Advanced Gastroenterology & Endoscopy (IMAGE 2013) (Milano, 2013.6.13)
- 10) Kudo S-E: Enhanced imaging and the endoscopist; where does it fit in your practice?. 22nd International Course of Therapeutic Digestive Endoscopy (State of the Art Lecture) (Sao Paulo, 2013.6.30)
- 11) Kudo S-E: Polypectomy and the advanced adenoma: resection type and complication. 22nd International Course of Therapeutic Digestive Endoscopy (Sao Paulo, 2013.6.30)
- 12) Kudo S-E: Live demonstration. 22nd International Course of Therapeutic Digestive Endoscopy (Sao Paulo, 2013.7.1)
- 13) Kudo S-E: Endoscopic diagnosis and treatment for colon cancer. Vietnamese Federation of Digestive Endoscopy, E Hospital (Hanoi, 2013.7.22)
- 14) Kudo S-E, Mori Y, Wakamura K, Ikehara N, Ichimasa K, Wada Y, Kutsukawa M, Misawa M, Kudo T, Hayashi T, Hamatani S, Inoue H: Additional diagnostic value of endocytoscopy to magnifying chromoendoscopy for colorectal neoplasms: a large retrospective analysis. 21st United Endoscopic Gastroenterology Week (UEGW 2013) (Berlin, 2013.10.14)
- 15) Kudo S-E, Matsudaira S, Miyachi H, Ichimasa K, Oikawa H, Hisayuki T, Mori Y, Misawa M, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Hidaka E, Ohkoshi S, Ishida F, Hamatani S: Diagnostic features of depressed-type colorectal neoplasms with magnifying endoscopy and endocytoscopy. 21st United Endoscopic Gastroenterology Week (UEGW 2013) (Berlin, 2013.10.14)
- 16) Kudo S-E: Magnification endoscopic diagnosis of colorectal polyps - pit pattern and endocytoscopy. King's College Hospital Masterclass in Advanced Colonoscopy (Lecture and Live Demonstration) (London, 2013.11.23, 24)
- 17) 工藤進英: ESDによる消化管腫瘍の内視鏡治療 (ランチョンセミナー司会). 第25回日本消化器内視鏡学会関東セミナー (東京, 2013.1.20)
- 18) 工藤進英: 軸保持短縮法 3S テクニクと微小病変の見つけ方. 特別企画: ゴールへの道. 第85回日本消化器内視鏡学会総会 (京都, 2013.5.10)
- 19) 工藤進英: 第2回大腸 NBI 診断法の統一に関する研究会 (代表世話人: 工藤進英) (司会発言). 第85回日本消化器内視鏡学会総会 (京都, 2013.5.12)

- 20) 工藤進英：2cm 以下の浸潤大腸癌の臨床病理学的因子（委員会主催・報告）. 第 79 回大腸癌研究会（大阪、2013 . 7 . 4）
- 21) 工藤進英：低侵襲・効果的な最新の消化器画像診断および治療技術について（消化器癌ブレイクファーストセミナー座長）第 21 回 JDDW2013（東京、2013 . 10 . 10）
- 22) 工藤進英：特別発言：大腸内視鏡 苦痛ない挿入法、見落としのない観察法（ビデオ）（ワークショップ）. 第 21 回 JDDW13（東京、2013 . 10 . 12）
- 23) 工藤進英：早期大腸癌精密診断のための内視鏡学（司会）. 第 68 回大腸肛門病学会（東京、2013 . 11.15）
- 24) 工藤進英：早期大腸癌診断のための内視鏡（シンポジウム）（座長）. 第 68 回大腸肛門病学会（東京、2013 .11.15）
- 25) 工藤進英：当院（松島クリニック）における大腸内視鏡前処置法の変遷と今後の展望（高橋敬二）（ランチョンセミナー座長）第 68 回大腸肛門病学会（東京、2013 . 11.16）
- 26) 工藤進英：いかに海外で活躍するか、いかに海外に留学するか（特別発言）. 第 75 回日本臨床外科学会（名古屋、2013 . 11.21）
- 27) 工藤進英：教育講演：大腸超音波内視鏡の変遷（司会）. 第 31 回日本大腸検査学会総
- ためのがん検診のあり方、日本消化器がん検診学会第52回日本消化器がん検診学会総会第 28 回医師認定研修会. 2013.6.8. 仙台.
- 3) 斎藤 博. 大腸がん検診の現状と展望、日本消化器病学会東海支部第118回定例第29回教育講演、2013.6.15. 浜松.
- 4) 斎藤 博. 消化器がん検診のあり方と高齢者における考え方、第 1 5 回日本消化器病学会、2013.6.16. 弘前.
- 5) 斎藤 博. 大腸がん検診及び大腸内視鏡検査のエビデンス、第23回大腸 c研究会、大腸 c研究会. 2013.9.15. 東京.
- 6) 斎藤 博. わが国の大腸がんの成り立ちとその目指すもの、JDDW2013、第51回日本消化器がん検診学会大会. 2013.10.9. 東京.
- 7) 斎藤 博. 便鮮血検査の意義 過去半世紀の変遷と将来展望、第31回日本大腸検査学会総会. 2013.11.29. 東京.
- 8) 斎藤 博. 科学的根拠に基づいたがん検診について. 第 2 0 回日本婦人科がん検診学会総会・学術集会. 2013.11.19. 東京.
- 研究分担者 石田文生
- 1) 石田文生. 第17回AMG内視鏡外科フォーラム 特別講演 「腹腔鏡下大腸手術・各領域リンパ節郭清と手術手技（Reduced port surgery を含めて）」2013/5/18新宿エルタワー

研究分担者：斎藤 博

- 1) 斎藤 博. がん検診のエンドポイント、第52回日本消化器がん検診学会総会. 2013.6.8. 仙台.
- 2) 斎藤 博. 死亡率減少の成果を上げる
- 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

(表1)

モニタリング結果一割付状況

2013.8.31モニタリング時点

◆割付状況に関する確認

	対照群	介入群
全体	2798	2795
性別(男性/女性)	1,288/1,510	1,306/1,489
平均年齢	60.70	60.75
大腸がん検診受診歴あり	2,425人(86.7%)	2,361人(84.5%)
3か月以内の自覚症状 ^(※) あり	636(22.7%)	620(22.2%)
大腸がん家族歴あり	447(16.0%)	442(15.8%)

※自覚症状の内容

「痔」「出血」「便が細い」「お腹が痛い」「便に粘液」「便秘と下痢交互」「すっきりしない」「便の回数が多くなった」

(秋田県総合保健事業団 大腸がん検診問診票より)

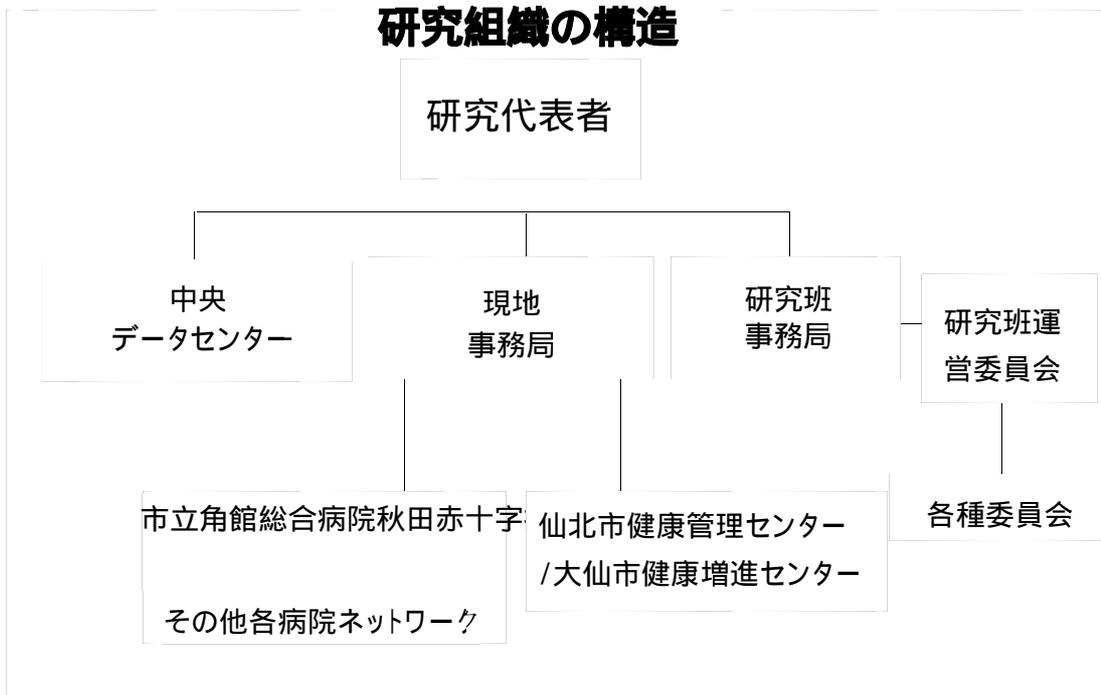
(表2)

モニタリングデータ(精度管理)

(中央DCモニタリングレポートより抜粋 2013.8.31時点)

	H21参加者	H22参加者	H23参加者		H24参加者		H25参加者		Total
参加者数	仙北1669	仙北822	1256		1266		596(実施中)		5609
			仙北362	大仙894	仙北146	大仙1120	仙北53	大仙543	
TCS検診受診率	94.5% (789/835)	91.0% (373/410)	94.5% (172/182)	93.5% (417/446)	90.3% (65/72)	93.6% (523/559)	実施中	実施中	93.4% (2339/2504)
FOBT検診陽性者精検受診率	H21:78.4% (40/51) H22:51.9% (42/81) H23:83.1% (54/65) H24:38.0% (27/71) H25:実施中	H22:44.8% (13/29) H23:80.5% (33/41) H24:70.0% (21/30) H25:実施中	H23:54.5% (6/11) H24:69.2% (9/13) H25:実施中	H23:75.9% (22/29) H24:58.1% (25/43) H25:実施中	H24:100% (10/10) H25:実施中	H24:29.7% (11/37) H25:実施中	実施中	実施中	61.3% (313/511)
研究参加2年目以降FOBT検診受診率	H22:90.4% (1508/1669) H23:86.9% (1450/1669) H24:86.3% (1441/1669) H25:実施中	H23:81.3% (668/822) H24:79.9% (657/822) H25:実施中	H24:74.6% (270/362) H25:実施中	H24:92.7% (829/894) H25:実施中	H25:実施中	H25:実施中	-	-	86.3% (6823/7907)
研究参加2年目以降健康状態に関するアンケート回収率	H22:83.3% (1390/1669) H23:86.8% (1448/1669) H24:84.4% (1409/1669) H25:実施中	H23:81.5% (670/822) H24:76.6% (630/822) H25:実施中	H24:86.5% (1086/1256) H25:実施中		H25:実施中		-	-	83.9% (6633/7907)

(図 3)



(図 4)

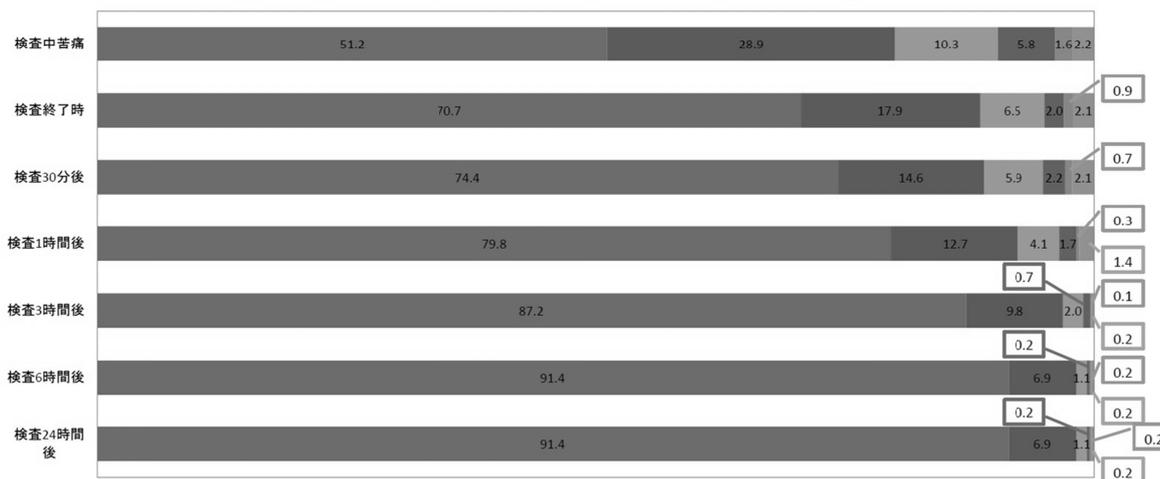
モニタリング結果—苦痛評価

2013.8.31時点

◆大腸内視鏡検査による苦痛の評価結果(N=2,269)

図. 苦痛の評価

■ 全く無い ■ 少し痛みがある ■ 中程度の痛みがある ■ 大きな痛みがある ■ 激しい痛みがある ■ 覚えていない



厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と有効性評価に関する研究
研究分担者 斎藤 博 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター部長

研究要旨

わが国の免疫法便潜血検査（FOBT）による検診の次世代のより有効性の高い検診法として大腸内視鏡検査（TCS）を組み入れたプログラムが期待されているが TCS 検診に関するエビデンスは極めて不十分である。本研究では、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を両群で比較するものである。研究期間はリクルート終了後10年の追跡調査が終了するまでとする。

リクルート5年目となる平成25年度は、秋田県仙北市、大仙市の両市にて参加者のリクルート、FOBT・TCSそれぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策、等を実施した。また、検診 TCS については全例市立角館総合病院にて実施した。平成25年度末時点の累計参加者は6,586名となった。介入群においてはモニタリング時点で93.4%が検診 TCS を受診した。TCS の盲腸挿入率は99.7%と非常に高く、有害事象も重篤なものはなく、研究の組織運営を含め、研究の進捗に支障は認めなかった。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での検診 TCS 実施を検討し、公的研究費の継続を前提として実施可能である事を確認した。

A. 研究目的

現在の便潜血検査(FOBT)による大腸がん検診の次世代の、より有効性の大きい検診法として、FOBT に大腸内視鏡検査(TCS)を加えた検診法が候補として挙げられる。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。また、TCS 検診を行う場合、実態が不明な偶発症等の不利益をモニターし、将来の対策型検診としての検討のためにTCS 検診のリスクについても調査する。

がん対策推進基本計画では「がんの年齢調整死亡率を減少させることを目標とする」とされ、現在男性で年齢調整死亡率第三位、女性で二位である大腸がんの検診に期待される比重は極めて大きい。また、同計画では「検診有効性等の評価のための大規模疫学研究を戦略的に推進する」ともされている。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。

B. 研究方法

免疫法便潜血検査（FOBT）に大腸内視鏡検査（TCS）を組み入れたプログラムの有効性を検証する為には大腸がん死亡率の減少効果のランダム化比較試験（RCT）である本研究において研究事務局担当の分担研究者として、研究全体の進捗管理を行った。参加者数獲得のため、対象2地区におけるリクルートの促進、とくに大仙市での参加者数の獲得に向けて方策を検討した。またデータモニタリングにより研究の品質管理と、各種委員会の開催、現地での研究実施に関する業務指導を行った。大仙市における参加者数獲得推進のための方策を検討した。

【検討項目別方法と実施経過】

研究参加者を増加させるために下記を行った。1及び3については研究事務局は2市との隔週の電話会議、及び隔月程度の現地での会議により、実施内容・方法を決定し、進捗を確認した。実施は市の担当部署が担当した。

1. 研究対象者のリクルート

昨年同様研究参加者の募集、ついでRCTの解析あるいは付随研究で必要となる研究参加者のライフスタイル等の基本情報を得るためにベースライン調査を行った。研究対象者のリクルートは、まずFOBTキットの個別配布を対象となる住民（仙北市：40~74歳全市民、大仙市：検診申込者）に対して行い、配布は両市の保健推進協力員が検診の説明や受診勧奨文とともに戸別配布した。保健推進協力員には事務局が事前に研究に関する説明会をそれぞれの地域で行い、検診・研究の意義、リクルートの重要性についての理解を図った上で依頼した。対象者には市で行っている基本健診会場でFOBTキットを採便ののち提出してもらい、この提出者に基本健診会場において概要を説明

した上で、さらに研究参加を希望する者一人ずつについてインフォームド・コンセントを行ったうえで研究対象とした。

FOBTキットを提出したが、参加しなかった者については次年度のリクルートの対象とした（図1）。

上記基本健診に加え、基本健診終了後の期間も職域（市職員、主要企業）、および両市において基本健診未受診の住民を対象に追加募集を行った。

2. 研究実施体制の管理

2.1 インフォームド・コンセント及びランダム割付

インフォームド・コンセントは昨年の方法に準じ、治験コーディネーター、及び保健師が行った。研究参加への利益・不利益等について十分な情報提供を行った上で、同意を書面でとった。同意取得の際の説明の適切性については随時確認し、データセンターを通じて指導を行った。

2.3. 精密検査（精検）の実施および偶発症の報告

FOBT陽性を呈した者、あるいはTCS検診でそれ以上の治療が必要とされた者に対しては、原則として市立角館総合病院において、精検・治療としてのTCSを診療として行った。不利益の報告体制は、臨床研究倫理指針で規定されている報告体制を含め、フローチャートを周知徹底しており、報告は全てまず市立角館総合病院に報告する体制とした。

2.4 データベースの作成・管理及びデータモニタリングレポート作成・委員会実施

データベースは仙北市健康管理センター/大仙市健康増進センター（図3）において検診結果を検診当日に入力し作成した。デ

ータは当日、中央データセンターを担う日本臨床研究支援ユニットに厳重な暗号・匿名化の上で、通信で送付され、そこでデータベース化された。エンドポイントに関わる指標を除いたデータモニタリングレポートを中央データセンターが本年度は12月に作成し、『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』に提出した。レポートを元に委員会にてデータの検討とともに、データ管理上及び、研究の進捗上の問題点の有無について確認・検討を行った。

3. さらなる研究参加者獲得数増加、参加者継続受診率向上のための試み

3.1 市の事業としての周知活動

本研究が市の事業として行われているという理解が研究参加の要因として重要という従前の仙北市での調査結果を踏まえ、市当局の同意と協力を得て、本研究の取り組みが市の事業であることの周知のための広報を行った。仙北市においては『大腸がん撲滅キャンペーン』としての周知を引き続き図り、大仙市においては市広報紙への掲載など積極的な展開を行った。

3.2 職域からの参加者の募集

これまで積極的にリクルートできていなかった職域の対象者に対して、事業所に研究の周知をはかり、参加者を募った。積極的な参加事業所には研究参加及び市の検診事業への貢献に対して感謝状を付与し、参加の推進を図った。

3.3 地元集会での参加勧奨

冬期間には、市の担当部局職員によって地域で行われる保健推進協力員などを対象とした各種の集会に研究事務局スタッフが同行し、研究事業説明会を行い住民への周知を図った。

3.4 電話によるリクルート

継続受診率向上の為、基本健診終了後に既参加・未受信者に電話で受診の呼びかけを行った。

3.5 研究推進ボランティア活動

既存の保健推進協力員のほか、地域コミュニティにおいて友人・知人にいわゆる口コミで参加の勧奨をしてもらうために仙北市に於いて結成したボランティアチームに対し、ヘルスキューションの専門家によるリクルート向上の為の研修会/報告会を行った。

4. 今後の参加者数獲得のための検診 TCS 実施機関の検討

大仙市では仙北市に比べ対象者にしめる研究参加者数が極めて低く、その要因が検診TCSを行う角館市立病院が地理的に遠いことや、大仙市民のごく一部しかその医療圏に含まないことが判明していた。大仙市民の最大の参加阻害要因である検診TCS実施機関の要因解消の為、大仙市近傍で大仙市を医療圏とする施設での検診TCS実施体制が必要であり、同市を通じて、市の主な医療機関についてそれぞれでのTCS検診の実行可能性を検討した。また研究班運営会議で議論した結果、大仙市をその医療圏に含み、参加者増加が期待できる秋田赤十字病院での検診TCSの実施についても検討すべきと結論された(平成25年11月6日)。分担研究者の山野が中心となって検討した。

(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 26 年 3 月末時点で仙北市 206 名、大仙市 1,367 名、計 1,573 名となり、累計研究参加者数は 6,586 名となった。

2. 研究の実施状況 データモニタリング結果 (H25.8.31 時点)

2.1 割付状況と 2 群の背景因子

モニタリング時点(平成 25 年 8 月 31 日)での研究登録者は 5,609 名であり、対照群 2,090、介入群 2,090 名であった。2 群への割付は、対照群と介入群でそれぞれ男性/女性、1,288/1,510 人、1,306/1,489 人、平均年齢は 60.70 歳/60.75 歳、年齢分布は 40

代は 11.3%/11.6%、50 代、26.6%/26.2%、60 代、46.0%/44.7%、70 代は 15.6%/16.7%と年代の分布に明らかな差は認めなかった。

3 か月以内の自覚症状ありは 636(22.7%) /620 (22.2%) 人、大腸がん家族歴ありは、447(16.0%)/4421 (15.8%)人であった。

大腸がん検診受診歴ありは、2,425 人 (86.7%) /2,361 人 (84.5%) であった。

過去に受けた大腸がん検診の内容は、主たるものは便潜血検査(FOBT)がそれぞれ 88.9%/87.6%、全大腸内視鏡検査は 8.1%/8.9%、S 状結腸内視鏡検査は 1.2%/1.5%、注腸バリウム X 線検査が 0.5%/0.3%で明らかな差は認められなかった。

以上のように背景因子は 2 群の間に差は認められず無作為割り付けは順調に行われていた。(表 1)

2.2 大腸内視鏡検査(TCS)による大腸がん検診の実施状況、

2.2.1 検診 TCS 受診率

介入群の内、プロトコールで定める検診 TCS の受診期間(参加から最大 6 ヶ月)がモニタリング時点で確実に終了している H24 年度までの参加者の検診 TCS 受診率は 93.4%であった(2,339 名/2,504 名)(表 2)

2.2.2 盲腸到達率と挿入時間

モニタリング時点で実施している介入群の検診 TCS については、盲腸への挿入は 99.7%で達成されていた(2,439 名/2,447 名)。前処置は excellent が 39.0%、good が 41.3%、fair が 15.9%、poor が 3.8%であった。Good 以上の前処置良好群の割合は、年々若干の増加傾向がみられる。検査施行時間は平均は挿入時間 9.63 分、抜去時間は 10.03 分であった。

2.2.3 苦痛評価、偶発症(有害事象)

検診 TCS に関する安全性評価として腹部

その他の苦痛評価を行っている。昨年度の『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』の指摘により、本年度より検査最中の苦痛度の聞き取りも開始した。結果、検査中の状態では腹部に47%のごく軽微以上の痛みを認め、その中で大きな痛み以上は7.4%であり、大きな問題とはなっていないことを確認した。また、検査終了直後の状態ではそれぞれ27.2%/2.9%でありその頻度は非常に低く、前年度を下回った。さらに検査3時間後にはこの値は0.8%と減じていた。

また、腹部以外については3.8%の頭痛を始め、若干数の苦痛・違和感が報告されたが、総じて検診TCSによる苦痛については試験の進捗に支障ないものと考えられた。(図4)

偶発症であるが、検診TCS、及び精密検査TCSによる偶発症は0件であった。大腸がん及び大腸腺腫の治療に際しては偶発症が累計11件(本年度は1件)観察されたが、いずれも適切な処置がなされ、重篤なものではなかった。これらはいずれも有害事象報告フロー(図2)に従い研究事務局、中央データセンター、『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』、各施設倫理審査委員会等に報告され、適正な対応がなされていた。

2.3 精検結果の把握(対照群)

精密検査のTCSは、これまで合計373例に行われ241件(64.6%)が市立角館総合病院で行われ、その他が研究関連精検機関で行われていた。尚、平成24年度までの登録者の対照群初年、及び両群2年目以降の要精検者のべ511人の内、精検を受診したのはのべ313人であり、精検受診率は61.3%と通常健康増進事業による検診の全国平均値の約55%より僅かに高いものの、更な

る向上の為の対策が望まれ、『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』においても委員より改善の指示が出された(表2)。両市において最低一度の架電による精検受診勧奨を行う事が定められ、その他可能な限り精検受診率向上対策を図る事となった。また、次回データモニタリングレポートより、同一の陽性者が年度を跨いで重複するケースのある「のべ」の精検受診者数/率だけでなく、個々人を同定した上での精検受診状況を報告する事と定めた。

2.4 『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』

第六回『データモニタリング/精度管理・安全性評価委員会』を平成26年1月30日に実施し、前述の通りデータモニタリングレポートの精査、及び有害事象内容の確認を行った。また、割付封筒誤開封(累計2件)、同意撤回(累計6件)の詳細について状況を確認した。結果、現場スタッフにより適切な対応がなされており、試験として大きな問題になる事例ではない事を確認した。

2.5 その他

ベースラインデータとしての生活習慣に関する質問票の回収率は74.29%(仙北85.42%,大仙61.01%)であった。

3. 参加者増加のための検討結果

従前の仙北市民へのフォーカスインタビューに基づいた受診行動調査による知見を元に、本年度は、大腸がん撲滅キャンペーンの実施(仙北市)、市長・研究班分担研究者(斎藤)・地元医師会会長対談を題材にした資材作成と全戸配布(大田市)、研究促進ボランティア活動(仙北市)、職域及び市職員への直接のアプローチ(仙北市)、資材送付・電話によるコールリコール(両市)等々

の参加促進活動等を行った。

仙北市における電話によるリコールについては、新規参加者獲得の効果は今までの取り組みで極めて限定的である事が判明しており、費用対効果の面から、既参加者の継続受診率向上に目的を絞って実施した。仙北市集団検診前後で、計 860 名の未受診者に直接架電し、400 名が架電後の追加日程にて FOBT を受診した。最終的に既参加者の継続 FOBT 受診率は両市において 86.3%に達した(表 2)。

4. 今後の研究推進の検討

大仙市での参加者獲得の促進のため、同市を通じて、市の主な医療機関についてそれぞれでの TCS 検診の実行可能性を検討したが、いずれも実施可能な状況にはなかった。

研究班の今後の方向性を定める為に研究班『運営会議』を開催し、研究参加者獲得について、大仙市をその医療圏に含み、参加者増加の期待できる秋田日赤病院について検討すべきと結論された。運営会議の決定に従い、分担研究者で同病院所属の山野が中心となって検討した。実施可能性検討の為に看護師などスタッフの意向調査のあと、ワーキンググループを、秋田赤十字病院実務スタッフを交えて 2 度行い(11月29日、12月24日)設備、キャパシティ、受診者の事務的処理、データ処理、医師・看護師・事務のスタッフ体制、費用、倫理審査、周知方法、市と病院の契約、等々について詳細を検討し、公的研究費の継続があれば実施可能である事を確認した。

平成 26 年度以降の公的研究費獲得を前提とし、ワーキンググループ後も年度内に可能な各種体制準備を行った。結果、同病院における実行可能性について検討するこ

とで同病院から合意が得られた。

D. 考察

近年、sigmoidoscopy の有効性に関する複数のランダム化比較試験(RCT)により、その死亡率減少及び罹患率減少のエビデンスが明確に提示されている。しかし、これらの試験では便潜血検査(FOBT)への内視鏡の上乗せ効果の有無/程度は不明である。また sigmoidoscopy は深部大腸がんは標的にできないため、最終的には全大腸内視鏡検査(TCS)による検診が引き続き、目標とすべき検診法であり、その評価は最重要課題である。

このような状況で、本研究の重要性は高く、研究が順調に遂行されることが期待されている。

これまで 5 年間の結果により、検診 TCS に関してはその処理能力・苦痛度等において、検診を進めて行く上で阻害要因にならず、研究の進捗に支障がないことが明らかとなった。また、不利益を最小化できるという観点から、将来の対策型検診としての可能性が示された。

一方で本研究における最大の懸念は研究目的を達成できる高い研究参加率が得られるかどうかということである。TCS はこれまでの調査でその苦痛に対する市民の過大な不安や前処置の煩雑さなどから、受容度が低いことが判明している。実際、大腸がん検診の精密検査の受診率が低い。更には同意取得に際しての TCS に関する偶発症などの説明に必要な情報が他の検診よりも極めて多いことなどから、参加者の獲得が困難であることは予想された。これまでリクルートを行った 5 年間の研究参加者は 6,586 人(2014 年 3 月末時点)と、ある程度以上の参加は得られ、上記の TCS に関す

る研究の障害となる要因については一定の知見が得られた。

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検診 TCS の実施を検討し、可能である事を確認した。今までのアンケート調査などから、不参加理由として検診 TCS 実施機関の影響が多である事が判明している。地理的影響は明白である上、医療圏の違いによる市民の意識レベルの抵抗感が大きい事が分かってきている。研究費の継続が前提となるが、平成 26 年度以降の秋田赤十字病院での検診 TCS 実施により、それらリクルートの障害の多くが払拭される事が期待される。

E. 結論

リクルート 5 年目となる平成 25 年度は、仙北市全 3 地域(40-74 歳以上人口約 15,000 人)、大仙市全 8 地域(同約 43,000 人)にて参加者のリクルート、FOBT・TCS それぞれの検診実施、検診・精検・治療情報の収集、参加者増加の為の対策、等を実施した。また、検診 TCS については全例市立角館総合病院にて実施した。平成 25 年度末時点の累計参加者は 6,586 名となり、参加者全員が FOBT 検診を受診し、介入群においてはモニタリング時点で 93.4%が検診 TCS を受診した。TCS の盲腸挿入率は 99.7%と非常に高く、苦痛の頻度は低く、さらに偶発症も重篤なものはなく、研究の組織運営を含め、研究の進捗に支障は認めなかった。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での検診 TCS 実施を検討し、公的研究費の継続を前提として実施可能である事を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishida T, Suzuki A, Kawai M, Narikawa Y, Saito H, Yamamoto S, Tohno E, Sobue T, Fukuda M, Ohuchi N. Randomized Controlled Trial to Verify the Efficacy of the Use of Ultrasonography in Breast Cancer Screening aged 40-49 (J-START): 76,196 Women Registered. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:134-40.
- 2) Hirai K, Harada K, Seki A, Nagatsuka M, Arai H, Hazama A, Ishikawa Y, Hamashima C, Saito H and Shibuya D. Structural equation modeling for implementation intentions, cancer worry, and stages of mammography adoption. *Psycho-Oncology*. 2013;22:2339-46.
- 3) Satoh T, Matsumoto K, Fujii T, Sato O, Gemma N, Onuki M, Saito H, Aoki D, Hirai Y, Yoshikawa H. Rapid genotyping of carcinogenic human papillomavirus by loop-mediated isothermal amplification using a new automated DNA test (Clinichip HPVMTM). *Journal of Virological Methods*. 2013; 188:83- 93.
- 4) Ishikawa Y, Zheng YF, Nishiuchi H, Suda T, Hasumi T and Saito H. Classification tree analysis to enhance targeting for follow-up exam of colorectal cancer screening. *BMC Cancer*. 2013. 13:470.doi:10.

1186/1471-2407-13-470.

- 5) Harada a K, Hirai K , Arai H , Ishikawa Y , Fukuyoshi J, Hamashima C , Saito H & Shibuya D. Worry and Intention Among Japanese Women: Implications for an Audience Segmentation Strategy to Promote Mammography Adoption. Health Commun. 2013;28:709-17.
- 6) European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group: [von Karsa L, Hamashima C, Saito H, et al] : European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy, 2013 ; 45(1):51-59.
- 7) 斎藤 博、町井涼子、高橋則晃.死亡率低下を目指した大腸がん検診の将来像、日本臨床、2014、72(1)、15-21.
- 8) 斎藤 博.胃がん検診に関するエビデンス、Medicina、2013、50(11)、480-487.
- 9) 斎藤 博、町井涼子、高橋則晃、雑賀公美子.大腸がん検診のエビデンスと今後の展望、日本消化器病学会誌、2013、111 : 453-463.

2 . 学会発表

- 1) 斎藤 博. がん検診のエンドポイント、第52回日本消化器がん検診学会総会.2013.6.8.仙台.
- 2) 斎藤 博. 死亡率減少の成果を上げるためのがん検診のあり方、日本消化器がん検診学会第52回日本消化器がん検診学会総会第28回医師認定研修会.2013.6.8.仙台.
- 3) 斎藤 博. 大腸がん検診の現状と展望、

日本消化器病学会東海支部第118回定例第29回教育講演、2013.6.15.浜松.

- 4) 斎藤 博. 消化器がん検診のあり方と高齢者における考え方、第15回日本消化器病学会、2013.6.16.弘前.
- 5) 斎藤 博. 大腸がん検診及び大腸内視鏡検査のエビデンス、第23回大腸 c研究会、大腸 c研究会.2013.9.15.東京.
- 6) 斎藤 博. わが国の大腸がんの成り立ちとその目指すもの、JDDW2013、第51回日本消化器がん検診学会大会.2013.10.9.東京.
- 7) 斎藤 博. 便鮮血検査の意義 過去半世紀の変遷と将来展望、第31回日本大腸検査学会総会.2013.11.29.東京.
- 8) 斎藤 博. 科学的根拠に基づいたがん検診について.第20回日本婦人科がん検診学会総会・学術集会.2013.11.19.東京.

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
特記事項なし

(表1)

モニタリング結果一割付状況

2013.8.31モニタリング時点

◆割付状況に関する確認

	対照群	介入群
全体	2798	2795
性別(男性/女性)	1,288/1,510	1,306/1,489
平均年齢	60.70	60.75
大腸がん検診受診歴あり	2,425人(86.7%)	2,361人(84.5%)
3か月以内の自覚症状 ^(※) あり	636(22.7%)	620(22.2%)
大腸がん家族歴あり	447(16.0%)	442(15.8%)

※自覚症状の内容

「痔」「出血」「便が細い」「お腹が痛い」「便に粘液」「便秘と下痢交互」「すっきりしない」「便の回数が多くなった」
(秋田県総合保健事業団 大腸がん検診問診票より)

(表2)

モニタリングデータ(精度管理)

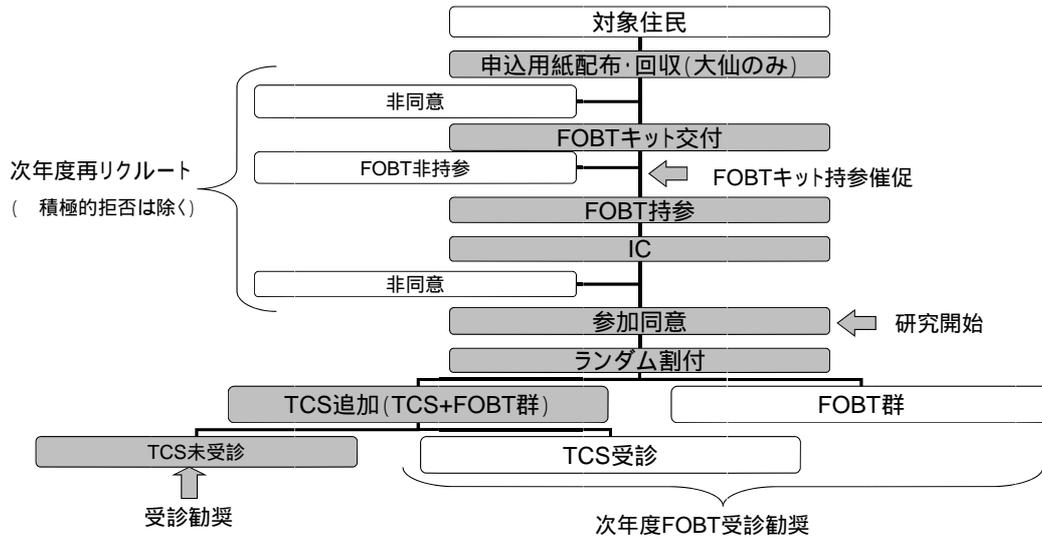
(中央DCモニタリングレポートより抜粋 2013.8.31時点)

	H21参加者	H22参加者	H23参加者		H24参加者		H25参加者		Total
参加者数	仙北1669	仙北822	1256		1266		596(実施中)		5609
			仙北362	大仙894	仙北146	大仙1120	仙北53	大仙543	
TCS検診受診率	94.5% (789/835)	91.0% (373/410)	94.5% (172/182)	93.5% (417/446)	90.3% (65/72)	93.6% (523/559)	実施中	実施中	93.4% (2339/2504)
FOBT検診陽性者精検受診率	H21:78.4% (40/51) H22:51.9% (42/81) H23:83.1% (54/65) H24:38.0% (27/71) H25:実施中	H22:44.8% (13/29) H23:80.5% (33/41) H24:70.0% (21/30) H25:実施中	H23:54.5% (6/11) H24:69.2% (9/13) H25:実施中	H23:75.9% (22/29) H24:58.1% (25/43) H25:実施中	H24:100% (10/10) H25:実施中	H24:29.7% (11/37) H25:実施中	実施中	実施中	61.3% (313/511)
研究参加2年目以降FOBT検診受診率	H22:90.4% (1508/1669) H23:86.9% (1450/1669) H24:86.3% (1441/1669) H25:実施中	H23:81.3% (668/822) H24:79.9% (657/822) H25:実施中	H24:74.6% (270/362) H25:実施中	H24:92.7% (829/894) H25:実施中	H25:実施中	H25:実施中	-	-	86.3% (6823/7907)
研究参加2年目以降健康状態に関するアンケート回収率	H22:83.3% (1390/1669) H23:86.8% (1448/1669) H24:84.4% (1409/1669) H25:実施中	H23:81.5% (670/822) H24:76.6% (630/822) H25:実施中	H24:86.5% (1086/1256) H25:実施中		H25:実施中		-	-	83.9% (6633/7907)

(図 1)

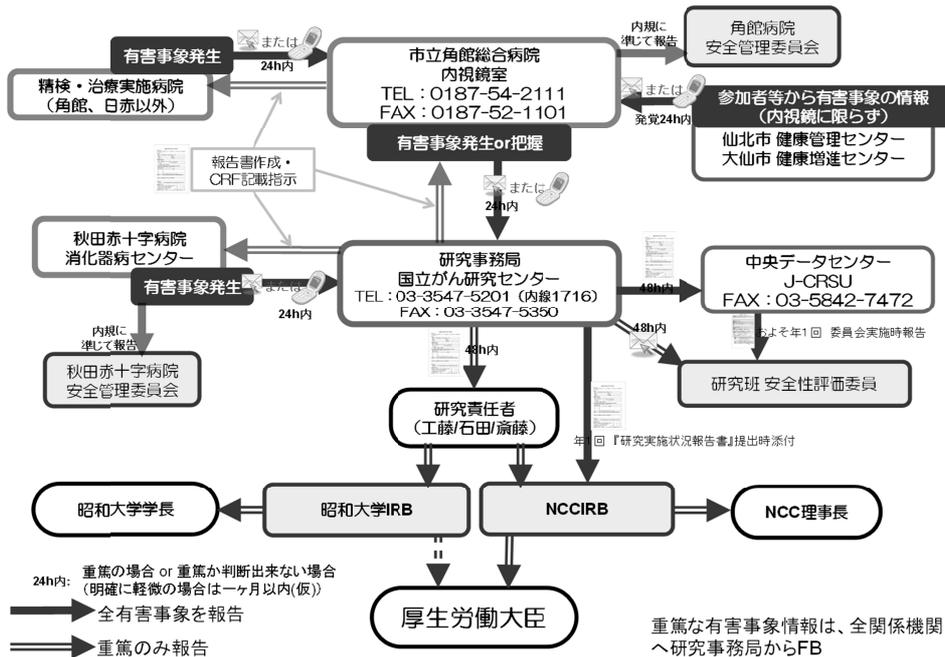
「消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と有効性評価に関する研究」

リクルート・ランダム割付フロー

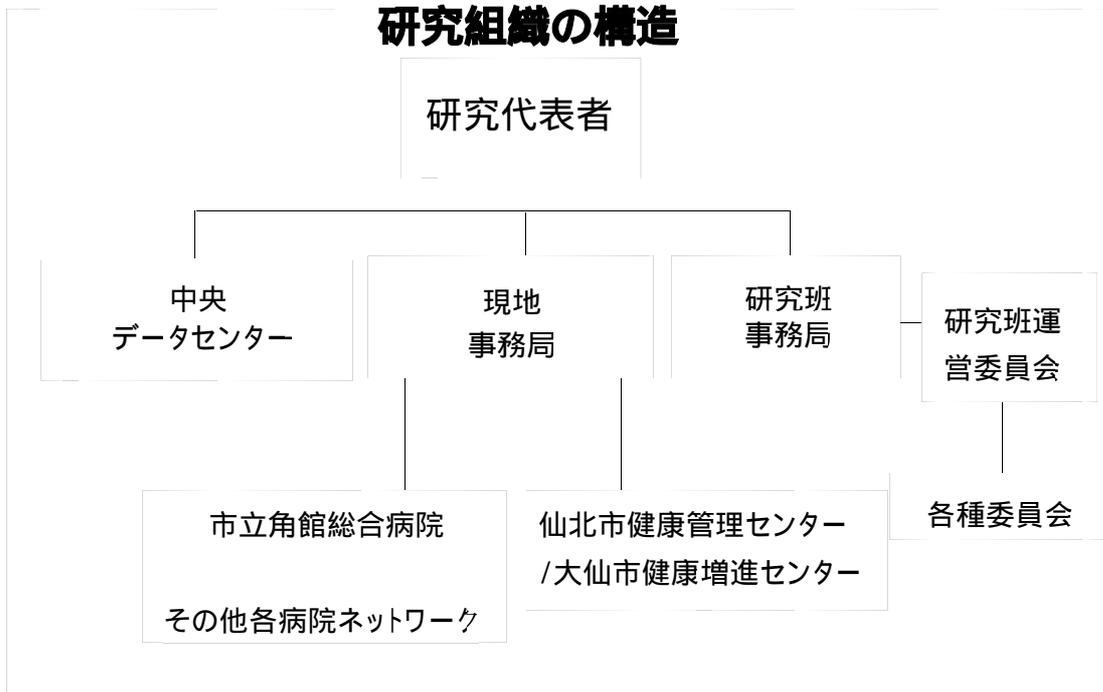


(図 2)

「有害事象」報告フロー



(図 3)

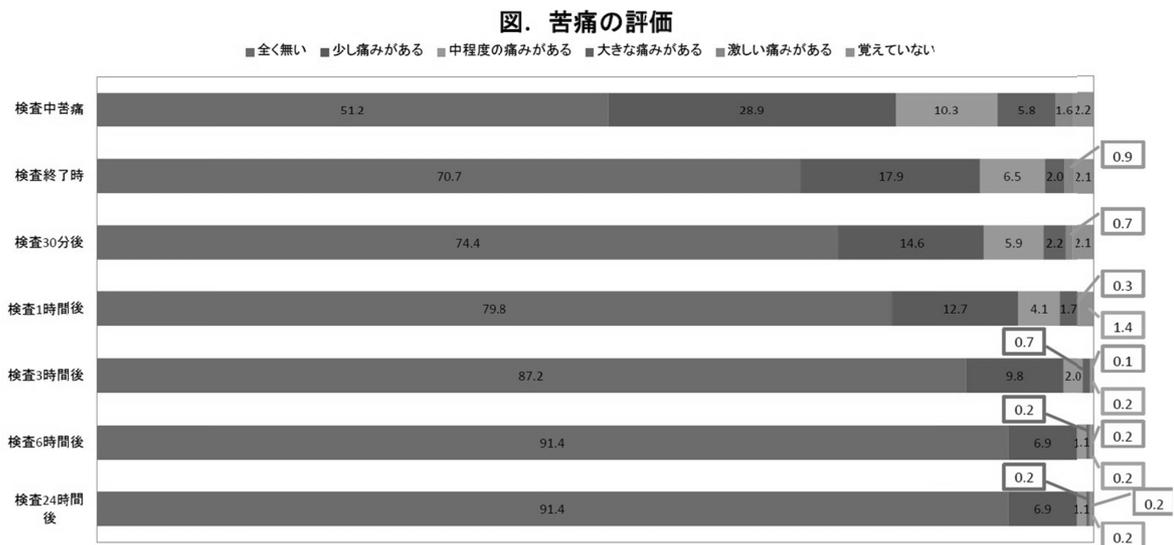


(図 4)

モニタリング結果—苦痛評価

2013.8.31時点

◆大腸内視鏡検査による苦痛の評価結果(N=2,269)



(表1)

モニタリング結果一割付状況

2013.8.31モニタリング時点

◆割付状況に関する確認

	対照群	介入群
全体	2798	2795
性別(男性/女性)	1,288/1,510	1,306/1,489
平均年齢	60.70	60.75
大腸がん検診受診歴あり	2,425人(86.7%)	2,361人(84.5%)
3か月以内の自覚症状 ^(※) あり	636(22.7%)	620(22.2%)
大腸がん家族歴あり	447(16.0%)	442(15.8%)

※自覚症状の内容

「痔」「出血」「便が細い」「お腹が痛い」「便に粘液」「便秘と下痢交互」「すっきりしない」「便の回数が多くなった」

(秋田県総合保健事業団 大腸がん検診問診票より)

(表2)

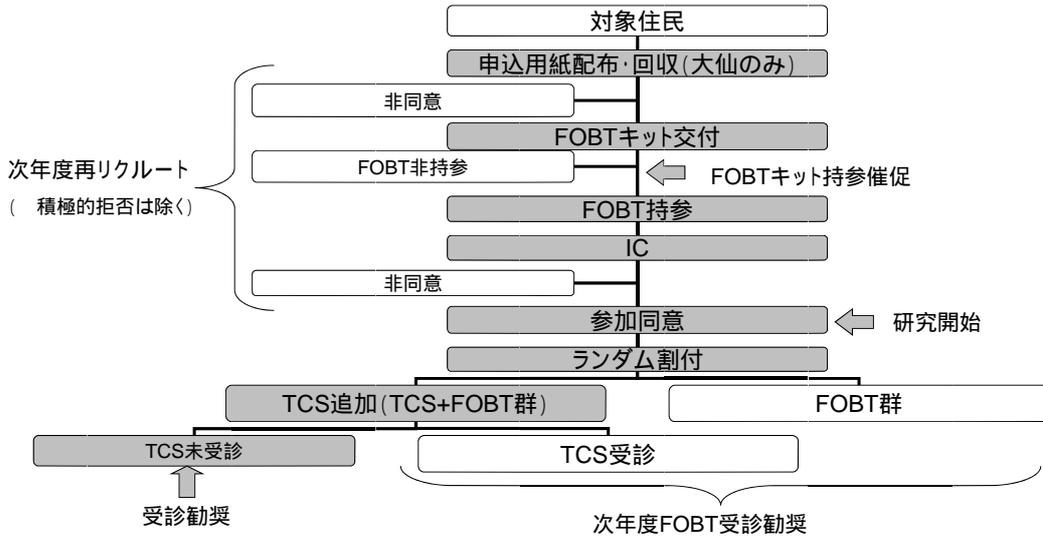
モニタリングデータ(精度管理)

(中央DCモニタリングレポートより抜粋 2013.8.31時点)

	H21参加者	H22参加者	H23参加者		H24参加者		H25参加者		Total
参加者数	仙北1669	仙北822	1256		1266		596(実施中)		5609
			仙北362	大仙894	仙北146	大仙1120	仙北53	大仙543	
TCS検診受診率	94.5% (789/835)	91.0% (373/410)	94.5% (172/182)	93.5% (417/446)	90.3% (65/72)	93.6% (523/559)	実施中	実施中	93.4% (2339/2504)
FOBT検診陽性者精検受診率	H21:78.4% (40/51) H22:51.9% (42/81) H23:83.1% (54/65) H24:38.0% (27/71) H25:実施中	H22:44.8% (13/29) H23:80.5% (33/41) H24:70.0% (21/30) H25:実施中	H23:54.5% (6/11) H24:69.2% (9/13) H25:実施中	H23:75.9% (22/29) H24:58.1% (25/43) H25:実施中	H24:100% (10/10) H25:実施中	H24:29.7% (11/37) H25:実施中	実施中	実施中	61.3% (313/511)
研究参加2年目以降FOBT検診受診率	H22:90.4% (1508/1669) H23:86.9% (1450/1669) H24:86.3% (1441/1669) H25:実施中	H23:81.3% (668/822) H24:79.9% (657/822) H25:実施中	H24:74.6% (270/362) H25:実施中	H24:92.7% (829/894) H25:実施中	H25:実施中	H25:実施中	-	-	86.3% (6823/7907)
研究参加2年目以降健康状態に関するアンケート回収率	H22:83.3% (1390/1669) H23:86.8% (1448/1669) H24:84.4% (1409/1669) H25:実施中	H23:81.5% (670/822) H24:76.6% (630/822) H25:実施中	H24:86.5% (1086/1256) H25:実施中		H25:実施中		-	-	83.9% (6633/7907)

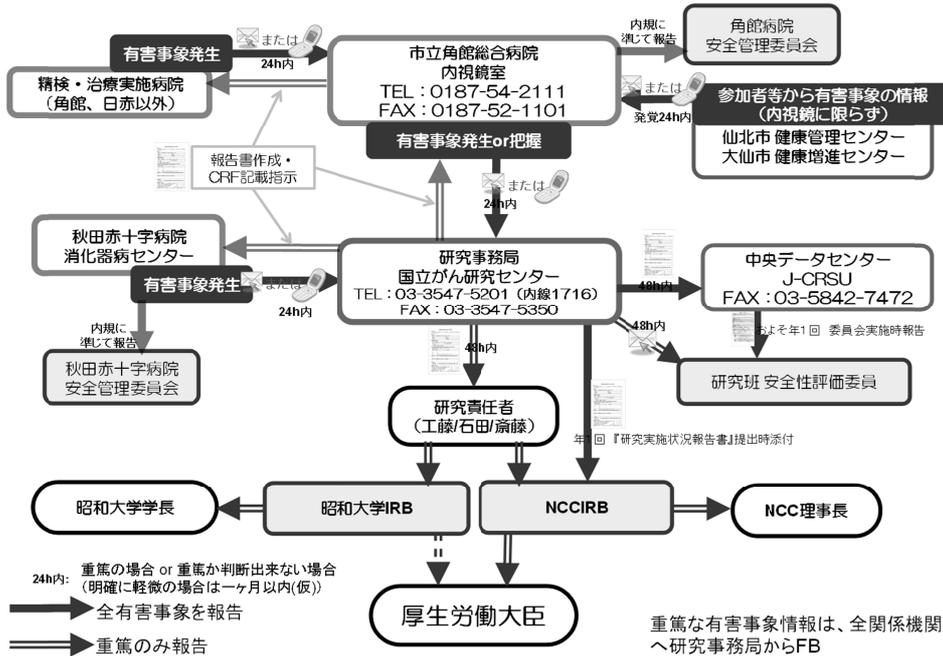
(図1)

「消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と有効性評価に関する研究」 リクルート・ランダム割付フロー

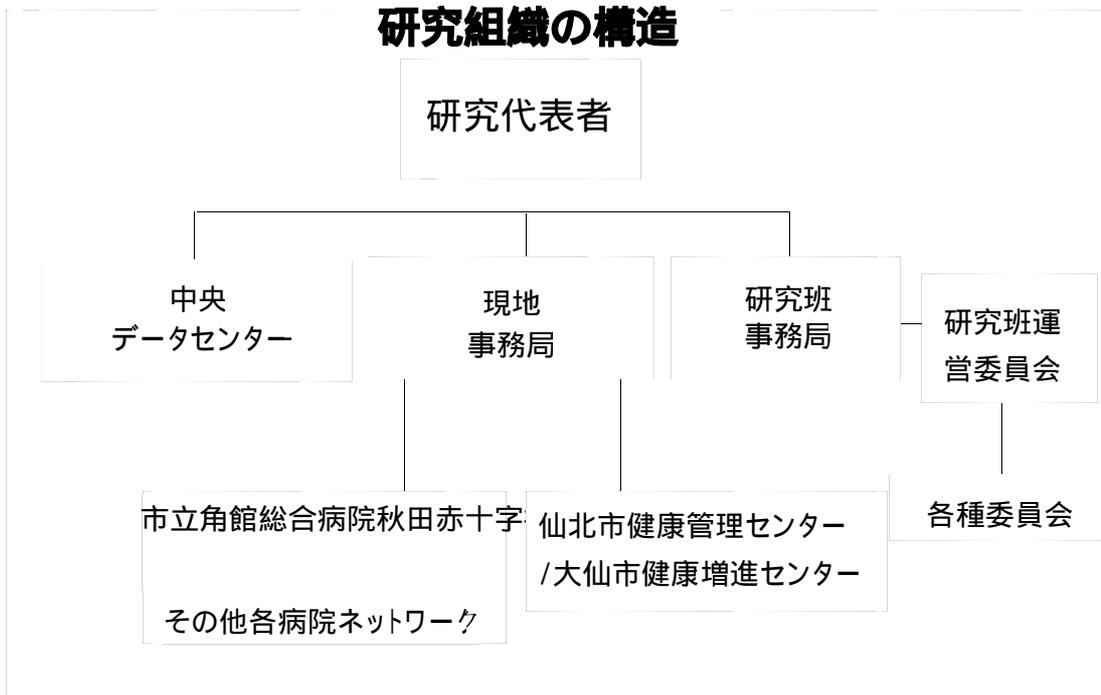


(図2)

「有害事象」報告フロー



(図 3)



(図 4)

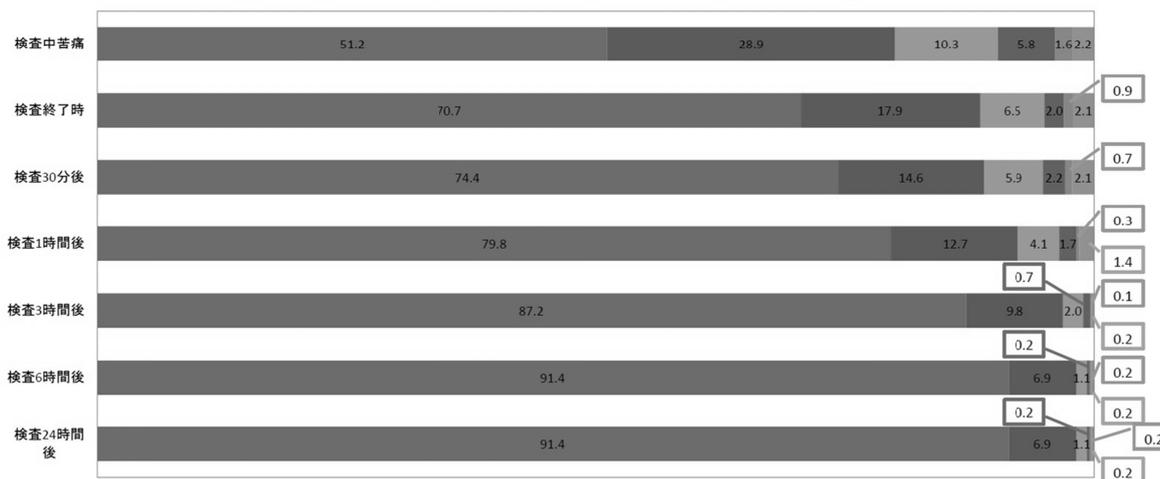
モニタリング結果—苦痛評価

2013.8.31時点

◆大腸内視鏡検査による苦痛の評価結果(N=2,269)

図. 苦痛の評価

■ 全く無い ■ 少し痛みがある ■ 中程度の痛みがある ■ 大きな痛みがある ■ 激しい痛みがある ■ 覚えていない



厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価
研究分担者 西野 克寛 仙北市立角館総合病院院長

研究要旨 「大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価」をプライマリ・エンドポイントとして大腸癌死亡率を設定し、仙北市および大仙市の在住者 40-74 歳迄を対象に行う。研究デザインは RCT とし、TCS 群と FIT 群の 2 群で比較する。追跡期間は 10 年間とする。実稼働の 5 年目が終了した。対象者のリクルート地域を 2 年目より拡大し、平成 26 年 2 月現在、TCS 群および便潜血群で合計約 6563 名登録している。

A. 研究目的

大腸がん検診における大腸内視鏡検査（TCS）の有効性を現在対策型検診として行われている便潜血検査免疫法（FIT）とのランダム化比較試験（RCT）で検討する。

B. 研究方法

秋田県仙北市および大仙市において家族性大腸腺腫症や炎症性腸疾患などを除いた平均的な大腸がんリスクと考えられる 40 - 74 歳迄の住民を対象として行う。封筒法によるランダム化にて TCS、FIT 群に割り付けし、プライマリ・エンドポイントは 大腸癌死亡率、セカンダリ・エンドポイントとして大腸癌罹患率や大腸癌に対する感度・特異度などを設定し、同時に偶発症もモニタリングする。

（倫理面への配慮）

TCS は FIT よりも患者への肉体的、精神的な負担が高いと考えられ、偶発症の発生などの安全面での配慮が必要である。その事も含めて、インフォームド Consent をとる際、十分な説明と理解を得なければならない。検診 TCS 施行時、治療目的の TCS 施行時の安全管理にマニュアルなどを通して、十分な配慮を行っている。

C. 研究結果

内視鏡室を平成 21 年 6 月に新たに整備して、5 年目を終了した。平成 26 年 2 月時点で参加者は 6563 名となっている。検診 TCS において重篤

な偶発症の発症はない。

D. 考察

現在仙北市においては対象人口の約 21% が研究に参加している。一方で大仙市は 7.9% にとどまっており、参加人数の確保には主に大仙市での参加率向上が重要と考えられる。検診 TCS 実施機関である当院と大仙市とのアクセスや地域住民の医療圏意識などが障壁と考えられる。

E. 結論

主に大仙市住民の参加率向上に向けてさらなる啓蒙活動と当院に加え新たな検診 TCS 機関の確保を図っていく必要がある。

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

なし

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

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

大腸内視鏡検査による大腸がん検診の有効性評価に関する研究
研究分担者 石田 文生 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター 准教授

研究要旨 全大腸内視鏡検査（TCS）による大腸がん検診の有効性を検証する為のランダム化比較試験（RCT）に於いて、実施のための体制作りと実施された検診の検証と検討、また診断に関する各種検討を行う。

A. 研究目的

全大腸内視鏡検査（TCS）による大腸がん検診の有効性評価のためにランダム化比較試験（RCT）を開始するにあたって、検診（TCS）施設の人員、設備を含めた体制作り データの作成、整理、検討のネットワーク確立 TCS 施行のマニュアル（検査手順）、診断基準、記録様式の決定。検診における TCS 施行の流れ、安全性などについて。TCS 診断の確認と問題点の検討と改善案の作成。以上の検討を行う。

B. 研究方法

- ・ 検診施設との連絡、医師・看護師スタッフの業務の検討。電話会議、現地でのミーティングで検針業務の成績、問題点、などを検討する。改善すべき内容を検診施設長（病院長）、施設スタッフ、本研究スタッフ間で検討する。
- ・ 診断委員会実施による様式の作成。診断委員会を定期的開催し、TCS 施行時の診断、データ記録、治療適応、などの問題点を適宜検討、改定する。
- ・ 精密検査施設との連絡。（精検結果の把握体制の検討）等々。

（倫理面への配慮）

本研究に関わる全施設（国立がんセンター、昭和大学北部病院、市立角館総合病院）の全てで倫理審査を行っている。（市立角館総合病院については外部 IRB『財団法人パブリックヘルスリサーチセンター』による審査）

また、プロトコールの遵守を研究関係者に徹底している。

C. 研究結果

・市立角館総合病院の内視鏡室整備、必要器材の検討を行った。

検診のための内視鏡室では2台の内視鏡セットが配置され、問診、前処置、内視鏡検査（TCS）、検査後のリハビリ、検査画像の記録、検査結果の記載、などが行える体制が構築された。2009年6月より実際の検診が遂行され現在に至っている。2014年3月までに2504名の内視鏡検診受験者があり、うち93.4%の2339名に対してTCSが施行された。TCSについては多くの症例で疼痛の少ない検査が完遂されており、全大腸挿入率も極めて高いことが判明している。治療による偶発症が6件報告されているものの臨床上問題とはならなかった。

検診施行スタッフと昭和大学横浜市北部病院事務局とは電話、メールにより定期的に連絡がとられ、個々の症例についても報告、検討がなされた。これまでに事故、重篤な偶発症などはみられていない。また大学より工藤進英、石田文生ら複数回にわたって市立角館総合病院を訪れ、進捗状況を把握、問題点をチェックし、検診にも関与している。

・診断委員会（委員長 石田文生）がこれまで5回開催され、適格症例の確認、診断方法、記録様式の検討がなされた。TCS 施行困難例（挿入困難

例)の報告と対処が検討、決定された。TCS 所見、病理結果を踏まえた中央判定へのフローチャートの構築がなされた。

・各施設間の連絡を委員会、メールによるネットワークにて行った。

・精検ネットワーク

秋田県内の施設が、本研究の精検治療に関わると推定され、それらの施設から上記ツールを用いて精検結果、偶発症に関する情報の回収を行う体制を構築した。

D. 考察

・検診対象症例のリクルートは重要な問題であり、検診の範囲が大仙市にも拡大されることは、研究を達成するために極めて有効な解決策であったと思われる。

・検診施設スタッフとの頻回の連絡(電話、メール)、症例検討は検診の問題点の洗い出しと改善点の検討、決定に有効であった。列挙された問題点は班会議、各委員会で適切に取り上げられ、検討、処理された。昨年度は検診立ち上げであり、研究実施当初は不利益に対する備えの為に件数・自宅二フレックの制限を要する点、などが考慮された。これらの対処は有効であった。

・診断委員会は検討必要項目が挙がった際に適宜開催された。各委員のスケジュール調整は困難なため、電話会議も活用され、時期を遅らせることなく診断委員会が開催されたことは有効であった。記録の様式、中央判定など今後実施されていくことの検証を適宜、適切に行うことが重要であると思われた。

E. 結論

TCS を FOBT 検診に組み入れた検診法評価の RCT を開始し、安全に施行されつつある。対象範囲が拡大されることによって研究の達成がより確実になる可能性が期待されている。検診施設との綿密な連絡、各委員会での検討、改善などにより、来年度以降の戦略策定への根拠が明らかとなった。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

原著

石田文生、日高英二、向井俊平、和田陽子、竹原雄介、大本智勝、前田知世、内田恒之、高柳大輔、島田翔士、中原健太、工藤進英、田中淳一 :
大腸良性疾患に対する腹腔鏡下手術 虫垂炎、直腸脱など 特集主題 内視鏡下大腸手術の最近の進歩 : 日本大腸肛門病会誌 66 : 950-958, 2013

2. 学会発表

講演

第 17 回 AMG 内視鏡外科フォーラム 特別講演
「腹腔鏡下大腸手術・各領域リンパ節郭清と手術手技(Reduced port surgery を含めて)」2013/5/18
新宿エルタワー

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

消化器内視鏡検査等による新しいがん検診の開発と有効性評価に関する研究

研究分担者 山野 泰穂 秋田赤十字病院消化器病センター部長

研究要旨 全大腸内視鏡検査（TCS）による大腸がん検診の有効性を検証する為のランダム化比較試験（RCT）に於いて、秋田赤十字病院での検診 TCS 実施可能性の検討及び体制整備を行う。

A. 研究目的

全大腸内視鏡検査（TCS）による大腸がん検診の有効性評価のためのランダム化比較試験（RCT）に於ける最大の問題点は、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 実施可能性の検討及び準備を行う

B. 研究方法

リクルート数不足の最大の要因は大仙市民の参加率の低迷であり、その原因はアンケート調査等で、検診 TCS 実施施設の地理的影響である事が判明している。その払拭の為、2013/11/6 開催の研究班運営会議にて、従前の市立角館総合病院に加えて、「秋田赤十字病院」での検診 TCS の検討を行う事が決定された。

会議決定に従い、可能性検討ワーキンググループを開催して検討を行う。研究コアスタッフ、及び各所の事務レベルのスタッフを集め、具体的な課題のあぶり出し及びその対処方法を検討する。

（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。

C. 研究結果

・設備、キャパシティ、スタッフ

研究の検診を平日 3-5 件/日、休日（土 or 日）15 人/日と仮定し、内視鏡台等の設備、キャパシティとも充分対応可能である事を確認した。ただし、設備使用の費用は実費が最低限かかり、研究費での補填は必須である。

また、やはり休日の費用面が解決出来ればスタッフ数についても充分確保出来る事を確認した。

・事務、データ処理

院内事務処理としては予め患者 ID 発行が必須である事、及び休日でのコンスタントな実施が市立角館総合病院との最大の違いであるが、先日に予め発行処理する事により対応可能である事を確認した。研究上のデータ処理（大仙市健康増進センターとの個人情報のやりとり含む）についても、システムを構築して充分対応可能である事を確認した。

・TCS 機関の選択、電話予約

従前の市立角館総合病院に加えて検診 TCS 実施機関に秋田赤十字病院が加わる事により、機関の選択判断が IC 後に参加者に対して課せられる事となる。検討の結果、検診会場での参加時には機関は決定せず、後日の予約電話時に日程調整と併せて確認する事により、流れに支障が生じない事を

確認した。

・倫理審査

秋田赤十字病院内の倫理審査通過が必須であり、その前段階として、国立がん研究センターでの、変更申請許可が必須である。申請から許可までのタイムラグを鑑みても、充分間に合わせる事が可能である事を確認した。

D. 考察

実務レベルでの各種詳細な検討により、秋田赤十字病院での検診 TCS は、平成 26 年度の研究費の獲得を必須条件として実施可能である事を確認した。実施により大仙市のリクルート状況の大幅な改善が見込まれ、本研究の早期の目標数達成が期待される。

E. 結論

運営会議の決定に従い、秋田赤十字病院での検診 TCS 実施可能性を検討した。結果、平成 26 年度以降の研究費を前提に可能である事を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 山野泰穂. 上部・下部消化管内視鏡検査 大腸腫瘍診断 (通常光、IEE、拡大). 消化器内視鏡 プロフェッショナルの技 上級者へのステップアップのために (第 83 回日本消化器内視鏡学会総会記念) (日本メディカルセンター). 46-51, 2013
2. 山野泰穂. 特集 ここまで来た IEE - NBI/BLI の意義と位置づけ 大腸病変診断・治療のアルゴリズムにおける NBI/BLI の意義と位置づけ - 私はこう考える (8) 3. 大腸拡大内視鏡における pit pattern 診断と NBI 診断の相違. INTESTINE vol.17, no.3, 284-286,

2013

3. 菅井有、幅野涉、石田利之、杉本亮、上杉憲幸、山野泰穂、他. 大腸鋸歯状病変の病理診断と分子腫瘍発生機序. 病理と臨床 vol.31, no.11. 1218-1225. 2013
4. 田中義人、山野泰穂、他. 右側結腸における過形成ポリープからみた SSA/P との関連に関する検討. 胃と腸 Vol.48, No.8. 1184-1190. 2013

2. 学会発表

なし

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

特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>工藤進英.</u>	下部消化管内視鏡の診断の歴史と早期病変の変貌．癌の臨床 安全かつ効率的な大腸 ESD を目指して 序説	癌の臨床	59(4)	363-370	2013
<u>工藤進英、杉原雄策、石田文生、宮地英行、木田裕之.</u>	特集：遺伝性大腸癌の診断と治療の進歩 「症例 (1) 家族性大腸腺腫症の経過観察中にみられた a+ c 病変」	INTESTINE	17 (5)	508 ~ 509,	2013
<u>工藤進英、久津川誠、児玉健太、若村邦彦、和田祥城、林 武雅、宮地英行、山村冬彦.</u>	下部消化管内視鏡 病院における鎮静．消化器内視鏡, :“ 鎮静 ” をマスターする 〔下部消化管内視鏡〕病院における鎮静	消化器内視鏡	25 (4)	559-562	2013
<u>工藤進英、若村邦彦、森 悠一.</u>	超拡大内視鏡 (Endocytoscopy) による大腸腫瘍の診断法 .	Gastroenterology Endoscopy,	55(4)	1510-1517	2013
<u>工藤進英、若村邦彦、森悠一.</u>	TOPICS 超拡大内視鏡分類 (EC 分類) を用いた大腸病変の診断	INTESTINE	17(6)	630-635	2013
<u>工藤進英.</u>	特集 1: 内視鏡とがん医療の過去と未来 下部消化管内視鏡の診断と歴史と早期病変の変貌	癌の臨床	59(4)	363-370	2013

<u>工藤進英.</u>	プラタナス:医療界も 世界に目を向けて	日本医事新報	4672	1	2013
Ishida T, Suzuki A, Kawai M, Narikawa Y, <u>Saito</u> <u>H.</u> , Yamamoto S, Tohno E, Sobue T, Fukuda M, Ohuchi N.	Randomized Controlled Trial to Verify the Efficacy of the Use of Ultrasonography in Breast Cancer Screening aged 40-49 (J-START): 76,196 Women Registered	Jpn J Clin Oncol	44(2)	134-140	2014
Hirai K, Harada K, Seki A, Nagatsuka M, Arai H, Hazama A, Ishikawa Y, Hamashima C, <u>Saito H</u> and <u>Shibuya D.</u>	Structural equation modeling for implementation intentions, cancer worry, and stages of mammography adoption	Psycho-Oncol ogy	22	2339-2346	2013
Satoh T, Matsumoto K, Fujii T, Sato O, Gemma N, Onuki M, <u>Saito H.</u> , Aoki D, Hirai Y, Yoshikawa H.	Rapid genotyping of carcinogenic human papillomavirus by loop-mediated isothermal amplification using a new automated DNA test (Clinichip HPV™)	Journal of Virological Methods	188	83-93	2013
Ishikawa Y, Zheng YF, Nishiuchi H, Suda T, Hasumi T and <u>Saito H.</u>	Classification tree analysis to enhance targeting for follow-up exam of colorectal cancer screening	BMC Cancer	13	470	2013

Harada a K, Hirai K , Arai H , Ishikawa Y , Fukuyoshi J, Hamashima C , Saito H & Shibuya D.	Worry and Intention Among Japanese Women: Implications for an Audience Segmentation Strategy to Promote Mammography Adoption	Health Commun.	28	709-817	2013
European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group: [von Karsa L, Hamashima C, Saito H, et al]	European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication	Endoscopy	45(1)	51-59	2013
齋藤 博、町井涼子、高橋則晃	死亡率低下を目指した大腸がん検診の将来像、	日本臨床	72(1)	15-21	2014
齋藤 博.	胃がん検診に関するエビデンス	Medicina	50(11)	480-487	2013
齋藤 博、町井涼子、高橋則晃、雑賀公美子.	大腸がん検診のエビデンスと今後の展望	日本消化器病学会誌	111	453-463	2013
山野泰穂.	上部・下部消化管内視鏡検査 大腸腫瘍診断 (通常光、IEE、拡大). 消化器内視鏡 プロフェッショナルの技 上級者へのステップアップのために (第83回日本消化器内視鏡学会総会記念)	日本メディカルセンター		46-51,	2013

<u>山野泰穂.</u>	特集 ここまで来た IEE-NBI/BLI の意義 と位置づけ 大腸病 変診断・治療のアルゴ リズムにおける NBI/BLI の意義と位置 づけー私はこう考える (8)大腸拡大内視鏡に おける pit pattern 診 断と NBI 診断の相違	INTESTINE	17(3)	284-286,	2013
菅井有、幅野涉、 石田利之、杉本亮、 上杉憲幸、 <u>山野泰穂</u> 、他.	大腸鋸歯状病変の病理 診断と分子腫瘍発生機 序.	病理と臨床	31(11)	1218-1225.	2013
田中義人、 <u>山野泰穂</u> 、他.	右側結腸における過形 成ポリープからみた SSA/P との関連に関す る検討	胃と腸	48(8)	1184-11907	2013