

研究課題：ポリープ切除の大腸がん予防に及ぼす効果の評価と内視鏡検査間隔の適正化に関する前向き臨床試験

課題番号：H20-がん臨床-一般-012

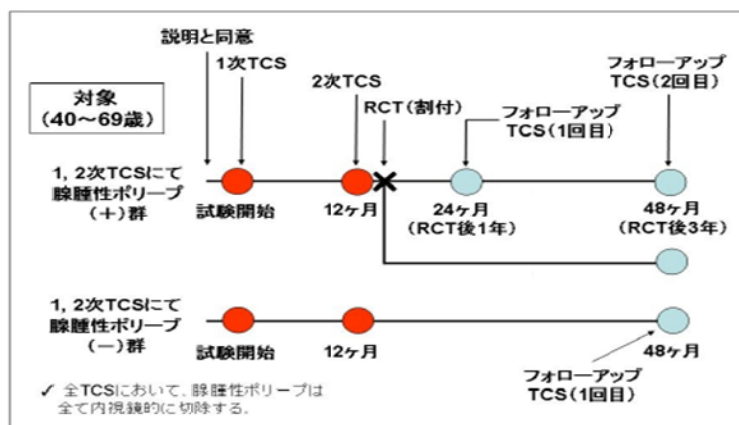
研究代表者：国立がんセンター中央病院 内視鏡部医長 松田尚久

1. 研究の概要

大腸がんの高危険群としては、腺腫性ポリープ患者の存在が知られているが、これらに対して内視鏡的な予防介入（内視鏡摘除）を行う場合、1) 微小ポリープに対する摘除の必要性、2) 全大腸内視鏡検査（TCS）による精検処理能の限界、3) 平均的リスク群と高リスク群における適正な検査間隔の設定、4) ポリープ摘除によるがん罹患率抑制効果の有無、など様々な要件が未解決であり、これらに対して医療経済の側面を含めた科学的な回答を得ることが急務となっている。

上記 3), 4) については、米国より1993年に報告された National polyp study (NPS) の成績から、平均的リスク群では3cm以下の全ての腺腫を摘除すること（クリーンコロン）で、その後の検査間隔は3年で良いこと、さらに、一般人口や腺腫を摘除しなかった過去のデータとの比較により、76～90%の大腸がん累積罹患率の減少が期待できると結論づけられた。しかし、本邦では、内視鏡検査および腸管前処置の質の違いと、本研究開始に際して行った遡及的検討結果から、表面陥凹型がんの存在を無視した NPSの結果に基づくこのガイドラインを完全には容認できないという結論に至った。

本研究は、わが国の平均的リスク群に対して NPSと同質の前向き介入試験を行うことで、クリーンコロンにおける適正な検査間隔を求めるとともに、欧米とは異なる日本独自の検査体制の要否（表面陥凹型大腸がん診断の意義）、内視鏡的ポリープ摘除が大腸がん罹患率減少に及ぼす効果の有無とその程度を明らかにすることを目的に本臨床試験プロトコルを作成し、各研究施設（11施設）の倫理審査委員会の承認を得て平成14年2月より登録開始となった（平成13-18年度：厚生労働科学研究費補助金による）。



2. 本年度の研究成果

平成18年12月末時点で3926名の試験参加同意を取得し、現在、2回のクリーンコロ化と割り付け作業に加え、その後のフォローアップTCSが進行中である。本年11月20日現在、中途脱落者を除く2754名の2次検査（2回目のクリーンコロ化）が終了し、その割り付け作業が完了している。現時点での割付状況は、2回検査群（1.3年後検査群）：1084名、1回検査群（3年後検査群）：1077名、腫瘍性ポリープ（-）群：591名である。幸い、本試験に伴う重篤な偶発症および大きな問題は生じておらず、最終的な結果が得られる平成24年まで、参加者の脱落をいかに最小限に抑えられるかが最大の課題と考えている。現在も本研究メンバーは、わが国が誇る内視鏡を基盤とした初めての大規模な臨床試験であることを自負しつつ、一致団結して研究を進めている。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

近年の内視鏡機器および診断・治療技術の向上にも関わらず、大腸がん罹患率・年齢調整死亡率は増加傾向にあり、その予防対策についての施策を講ずべき段階にある。わが国の検診システムは、便潜血反応によって集団から抽出された要精密検査群に対して、全大腸内視鏡検査が推奨されているが、その後に繰り返される経過観察例の増加も相まって、検査件数は増大の一途を辿っている。また、内視鏡医の不足、検査処理能力の限界、医療費の増大などが社会問題ともなっている。

しかし、大腸がんは超高危険群（家族性大腸腺腫症、遺伝性非ポリポージス性大腸がん）を除けば、経過観察中に浸潤性大腸がんが発見されることは極めて少なく、適正な検査間隔指針の確立が求められている。本研究により、不必要な大腸内視鏡検査を減少させることが可能となり、医療経済学的に大きなメリットがあるものと考えられ、「がん対策基本法」の基本的施策に合致するものと思われる。

4. 倫理面への配慮

本研究の実施に際しては、各参加施設（全国11施設）における倫理審査委員会での承認取得を前提条件とした。また、各施設にて生じる有害事象に関しては、モニタリング委員会（委員長：四国がんセンター 新海 哲医師、他4名の医師より構成）を設置し、早急（72時間以内）に対処できるよう配慮している。データ管理体制については、本研究に関する全ての試験データおよび参加患者プロフィールを匿名化し、データセンター（メディカル・リサーチ・サポート：大阪市中央区今橋3-2-17-2F）による委託管理としている。外部からのデータ参照および抽出の防止には細心の注意を払っている。

尚、本研究への参加については、十分な口頭での説明の上、文書による参加の同意を得ることを前提とした。また、患者側から試験中止の希望があった際には、患者意思を尊重し速やかに中止措置をとり、その後の診療においても患者不利益が生じないよう配慮している。

5. 発表論文

1. Matsuda T, Fujii T, Emura F, Koze T, Saito Y, Ikematsu H, Saito D. Complete closure of a large defect after EMR of a lateral spreading colorectal tumor when using a two-channel colonoscope. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:836-8.
2. Sano Y, Saito Y, Fu KI, Matsuda T, Uraoka T, Kobayashi N, Ito H, Machida H, Emura F, Hanahusa M, Iwasaki J, Yoshino T, Kato S, Fujii T. <Review: How I do it> Efficacy of Magnifying Chromoendoscopy for the Differential Diagnosis of Colorectal Lesions. *Digestive Endoscopy* 2005;17: 105-116.
3. Goto H, Oda Y, Murakami Y, Tanaka T, Hasuda K, Goto S, Sasaki Y, Sakisaka S, Hattori M. Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan. *Gastroenterology.* 2006;131:40-6.
4. Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Ikehara H, Gotoda T, Saito D, Fujii T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut.* 2006;55:1592-7.
5. Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, Emura F, Ikehara H, Mashimo Y, Kikuchi T, Fu KI, Sano Y, Saito D. Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc.* 2007;66:966-73.
6. Taku K, Sano Y, Fu KI, Saito Y, Matsuda T, Uraoka T, Yoshino T, Yamaguchi Y, Fujita M, Hattori S, Ishikawa T, Saito D, Fujii T, Kaneko E, Yoshida S. Iatrogenic perforation associated with therapeutic colonoscopy: a multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1409-14.
7. Matsuda T, Saito Y, Fu KI, Uraoka T, Kobayashi N, Nakajima T, Ikehara H, Mashimo Y, Shimoda T, Murakami Y, Parra-Blanco A, Fujimori T, Saito D. Does autofluorescence imaging videoendoscopy system improve the colonoscopic polyp detection rate? - A pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1926-32.
8. Sung JJ, Lau JY, Young GP, Sano Y, Chiu HM, Byeon JS, Yeoh KG, Goh KL, Sollano J, Rerknimitr R, Matsuda T, Wu KC, Ng S, Leung SY, Makharia G, Chong VH, Ho KY, Brooks D, Lieberman DA, Chan FK; Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer. Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. *Gut.* 2008 Aug;57(8):1166-76.
9. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, Nakajima T, Uraoka T, Kobayashi N, Ikehara H, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Ono A, Sano Y, Shimoda T, Fujimori T. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2700-6.

10. Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc.* 2008 Oct;68(4 Suppl):S3-47.
11. Hotta K, Fujii T, Saito Y, Matsuda T. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Oct 30. [Epub ahead of print]
12. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Katagiri A, Horimatsu T, Kaneko K, Soetikno R, Yoshida S. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc.* 2008 Oct 23. [Epub ahead of print]

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
松田 尚久	上記臨床試験の多施設共同研究における総括	山形大学医学部・平成6年・内科学	国立がんセンター中央病院 内視鏡部	医長
尾田 恭	上記臨床試験の参加施設代表者	熊本大学医学部・昭和62年・医学博士・内科学	服部胃腸科 消化器内視鏡	院長
金子 和弘	上記臨床試験の参加施設代表者	昭和大学医学部・平成元年・医学博士・内科学	国立がんセンター東病院 内視鏡部消化器科	医長
工藤 進英	上記臨床試験の参加施設代表者	新潟大学医学部・昭和48年・医学博士・外科学	昭和大学横浜市北部病院 消化器内視鏡	教授
佐野 寧	上記臨床試験の多施設共同研究における総括	神戸大学医学部医学研究科・平成11年・医学博士・内科学	佐野病院消化器センター 消化器内視鏡	院長
下田 忠和	本臨床試験で得られた切除標本に対する病理中央判定	北海道大学医学部・昭和43年・医学博士・病理学	国立がんセンター中央病院 臨床検査室(病理部)	医長
藤井 隆広	上記臨床試験参加施設代表および研究総括	金沢医科大学・昭和58年・医学博士・内科学	藤井隆広クリニック 消化器内視鏡	院長
堀田 欣一	上記臨床試験の参加施設代表者	京都府立医科大学・平成8年・内科学	佐久総合病院 胃腸科	医長