

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. 本年度の研究成果

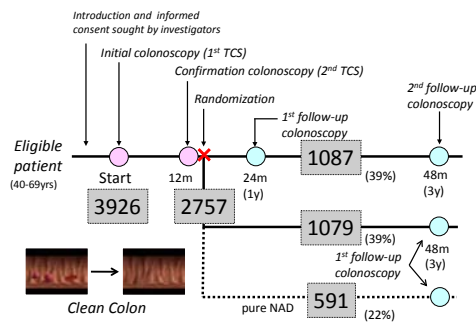
本研究 (Japan Polyp Study: JPS) は、わが国の平均的大腸癌リスク群に対して、米国でのNational Polyp Study (NPS) と同質の前向き介入試験を行うことで、クリーコロンの (内視鏡的大腸ポリープ摘除) 後の適正な検査間隔を求めるとともに、欧米とは異なる日本独自の検査体制の要否 (表面陥凹型大腸がん診断の意義)、内視鏡的ポリープ摘除が大腸がん罹患率減少に及ぼす効果の有無を明らかにすることを目的としてプロトコールを作成し、各研究施設 (11施設) の倫理審査委員会の承認を得て、平成14年2月より登録開始となった。

平成18年12月末の時点で3926名の試験参加同意を取得し、現時点で2回のクリーコロンの割付作業が完了し、その後のフォローアップ全大腸内視鏡検査 (TCS) が進行中である。本年11月時点で、中途脱落者を除く全2757名の割付作業が完了している。割付状況は、2回検査群 (1.3年後検査群) : 1087名、1回検査群 (3年後検査群) : 1079名、腫瘍性ポリープ (-) 群 : 591名である (下図参照)。

平成21年11月16日現在、3年後の最終TCS完了者数は、2回検査群 : 397名、1回検査群 : 455名、腫瘍性ポリープ (-) 群 : 231名の合計1083名が本試験を完遂している。

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。さらに、本試験が終了した対象者については、今後、引き続き追跡調査を行う予定であり、新たに同意を取得するためのプロトコール作成と倫理審査が完了した。

Current Status of Japan Polyp Study
- Preliminary Data - 2003.2 - 2009.11



2. 前年までの研究成果

平成14年2月から平成18年12月の期間で、合計3926名の本試験同意が得られ、現在までに2757名の割付が完了している。前年度までは、多数のエントリーと割付までの脱落例の抑制に全力を尽くしてきた。

2757名の割付前2回の全大腸内視鏡検査 (TCS) データは、臨床的に重要となる。つまり、内視鏡的に腺腫性ポリープを完全摘除した1年後に、どのような病変 (1回のTCSでの見逃しあるいは新病変) がどれくらいの頻度で発見されるか?が、前向き試験から証明できるからである。さらに、試験開始前に聴取している家族歴・既往歴と割付前のTCS所見との関係や、クリーンコロン化に伴う偶発症の発生頻度について検討を行うためのsmall workgroupを立ち上げた。現在、割付前2回のTCSデータの整理と解析が進められており、本研究の主目的であるクリーンコロン後の適正な内視鏡検査間隔に関する報告がなされる前に、副次的な解析結果について順次報告していく予定である。

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 新海哲院長、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: 大阪府中央区今橋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に配慮している。

5. 発表論文

- (1) Matsuda T, Fujii T, Sano Y, Kudo S, Oda Y, Igarashi M, Iishi H, Murakami Y, Ishikawa H, Shimoda T, Kaneko K, Yoshida S. Five-Year Incidence of Advanced Neoplasia after Initial Colonoscopy in Japan: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:435-442.
- (2) Lambert R, Kudo SE, Vieth M, 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, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Jass JR, Triadafilopoulos G. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc*. 2009 Oct 29.
- (3) Matsuda T, Saito Y, Fujii T, Uraoka T, Nakajima T, Kobayashi N, Emura F, Ono A, Shimoda T, Ikematsu H, Fu KI, Sano Y, Fujimori T. Size does not determine the grade of malignancy of early invasive colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009;15: 2708-2713.
- (4) 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*. 2009 Feb;69(2):278-83.
- (5) Hotta K, Fujii T, Saito Y, Matsuda T. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:225-30.
- (6) 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;68:S3-47.
- (7) 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.
- (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;57:1166-76.
- (9) 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.

- (10) 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.

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 所属機関における職名
松田 尚久	研究の総括	山形大学医学部・平成6年 医学博士・内科学	国立がんセンター中央病院 内視鏡部, 消化器内視鏡	医長
尾田 恭	参加施設代表者 学術担当	熊本大学医学部・昭和62年 医学博士・内科学	尾田胃腸内科 消化器内視鏡	院長
金子 和弘	参加施設代表者 学術担当	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, 消化器内視鏡	医長
工藤 進英	参加施設代表者 学術担当	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 消化器センター, 消化器内視鏡	教授
佐野 寧	研究の総括	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
谷口 浩和	病理中央判定 責任者	信州大学医学部・平成9年 医学博士・病理学	国立がんセンター中央病院 臨床検査部病理, 消化管病理	医員
藤井 隆広	参加施設代表者 研究の総括	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	参加施設代表者 学術担当	京都府立医科大学・平成8年 内科学	佐久総合病院, 胃腸科 消化器内視鏡	医長