

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 対策型検診を目指した大腸内視鏡検診の有効性評価のためのランダム化比較試験
(英語) Randomized controlled trial to evaluate effectiveness of screening colonoscopy aiming for population-based screening
- 研究開発担当者 (日本語) 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター センター長 工藤 進英
所属 役職 氏名： (英語) Digestive Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital, Chairman, Shin-ei Kudo
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) ランダム化比較試験のリクルート、精度管理、委員会、追跡調査の実施
開発課題名： (英語) Recruitment, quality management, committee holding, follow-up survey of randomized controlled trials.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部 部長 斎藤 博
所属 役職 氏名： (英語) Division of Screening Assessment and Management, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center, Chief, Hiroshi Saito
- 分担研究 (日本語) 検診および精検大腸内視鏡検査の実施管理
開発課題名： (英語) Management of colonoscopy for screening and diagnostic examination.
- 研究開発分担者 (日本語) 市立角館総合病院 院長西野 克寛
所属 役職 氏名： (英語) Kakunodate City General Hospital, Director, Katsuhiro Nishino

- 分担研究 (日本語) ランダム化比較試験の臨床診断等に関する検討
開発課題名: (英語) Verification of clinical diagnosis of randomized controlled trials.
- 研究開発分担者 (日本語) 昭和大学横浜市北部病院消化器センター 教授 石田文生
所属 役職 氏名: (英語) Digestive Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital, Professor, Fumio Ishida
- 分担研究 (日本語) ランダム化比較試験における大腸内視鏡検診の実施管理
開発課題名: (英語) Management of screening colonoscopy in randomized controlled trials.
- 研究開発分担者 (日本語) 札幌医科大学医学部 消化器内科学講座 准教授 山野泰穂
所属 役職 氏名: (英語) Department of Gastroenterology and Hepatology, Sapporo Medical University School of Medicine, Associate Professor, Hiro-o Yamano
- 分担研究 (日本語) 検診および精検大腸内視鏡検査の実施、精検・治療医療機関精度管理
開発課題名: (英語) Management of colonoscopy for screening and diagnostic examination. Management of treatment medical institutions.
- 研究開発分担者 (日本語) 仙北市立角館総合病院 消化器内科科長 児玉 健太
所属 役職 氏名: (英語) Department of digestive disease, Kakunodate City General Hospital, Kenta Kodama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

「目的」

本研究は、次代の大腸がん検診法として現標準法の便潜血検査(FOBT)に全大腸内視鏡検査(TCS)を加えた検診法の有効性と不利益などを明らかにし、対策型検診としての適否を判断する為のランダム化比較試験(RCT)である。

世界的に重要性の高い大腸内視鏡検診の有効性に関する科学的根拠を得ることが本研究の目的である。その他、死亡率を指標とするわが国で初めてのがん検診 RCT でもあり、コンプライアンスを初め重要な基礎情報、精度管理手法や受診率向上策など、今後同様の研究を実施するうえで応用可能な知見が多く得られる利点を有する。

「方法」

秋田県大仙市および仙北市住民で研究参加に承諾した 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、FOBT のみの対照群をランダム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、累積進行がん罹患率、累積浸潤がん罹患率、偶発症とし、両群で比較する。本研究は TCS に関して同意取得

後にランダム割付を行う世界初の RCT として開始された。

2008 年度第 3 次対がん総合戦略研究事業として開始された本研究は、今回の研究開発期間において参加者リクルートを完了し、精度管理指標の向上、追跡調査を実施する。

「成果」

2016 年度の新規参加者数は 1,165 名、累積参加者数は 9,747 名となった。年間の新規参加者数目標（1,000 名）は達成し、累積参加者数の目標（1 万名）もほぼ達成し、予定通り 2016 年度で参加者リクルートを完了した。

検診 TCS については、苦痛度の評価や偶発症の収集により受容性・安全性が示唆された。盲腸挿入率は 99%以上と極めて高く、精度管理も可能で、対策型検診としての実行可能性が示された。2 群のベースライン因子に偏りはなく、2 群への割付は順調であり、問題となるプロトコル違反も発生しておらず、研究の質は高く保持されている。

研究開発期間中、各種検診精度管理指標の向上に務めた。各指標は累積で、TCS 検診受診率（介入群）：92.1%、逐年 FOBT 検診継続受診率（両群）：84.1%、精検受診率（両群）：74.0%となった。検診・精検・治療の有害事象は適切に収集され 2017 年 3 月末時点で 21 件が報告されたが、全て試験開始当初より予測される範囲内であり研究の進捗に支障は認めなかった。

エンドポイントデータ取得の為の追跡調査を行った。研究参加者中の全死亡者 97 例を両市の住民基本台帳より抽出した。それら死亡者の死因調査の為に厚生労働省に人口動態調査死亡票（転写 CD-R）の利用申請を行い、2017 年 3 月末時点で同票との照合を完了し、大腸がん死亡を含む当該全死亡者 97 例全例の死因を確定した。全参加者の罹患調査の為に、秋田県地域がん登録利用申請を行い、同登録と全参加者名簿を照合し、研究参加者における 91 例の大腸がん症例を確認した。がん登録漏れの大腸がん症例などを捕捉し、追跡調査全体の精度を補完する目的で全参加者への健康状態に関するアンケートを毎年実施し、平均回収率は 83.1%となった。これら追跡調査は以後研究終了まで継続して行なう。

最終結果公表予定時期は 2025 年であるが、統計解析委員会でイベントを追跡し、2025 年以前に公表できる見込みが出れば、公表時期の前倒しを検討する。

英文

Objective

In this study, we will clarify the efficacy and harms of the screening method with total colonoscopy (TCS) added to the fecal occult blood test (FOBT) as the next colorectal cancer screening method. It is a randomized controlled trial (RCT) to judge validity as Organized Screening.

The purpose of this Study is to create evidence on effectiveness of screening TCS, which is important worldwide. In addition, it is the first cancer screening RCT in Japan with the mortality rate as the primary endpoint. Many knowledge that can be applied in conducting similar research in the future such as compliance, quality control method, and screening rate improvement method are obtained.

Method

Approximately 10,000 men and women living in Daisen and Semboku cities in Akita prefecture aged 40 to 74 who agreed to participate in research were randomly assigned to the intervention group to be screened by annual FOBT in conjunction with one-time TCS and to the control group to be screened only by annual FOBT. Primary endpoint is colorectal cancer mortality rate, while the secondary endpoints are sensitivity to detect colorectal cancer, cumulative incidences of advanced cancer and invasive cancer, and an incidence of adverse events. This research is the RCT for evaluating the effectiveness of screening TCS, in which random allocation is performed after obtaining individual informed consent. This research, which started as the "Third Cancer Comprehensive Strategy Research Project by the Ministry of Health, Labor and Welfare" in 2008, will complete recruitment of participants during the current research period, carry out quality assurance of the study and establish the system of follow-up surveys.

Results

The number of new participants in the fiscal year of 2016 was 1,165, and the cumulative number of participants was 9,747. The number of new participants recruited during the year has exceeded the planned number (1,000 people). The cumulative number of participants almost reached to the target number planned.

Very low incidences of intolerable pain during TCS and adverse events without serious one (see below) showed acceptability and safety of screening TCS. The cecal intubation rate was as high as 99% or more. These data showed feasibility of this kind of population-based screening programs. The allocation to both groups was appropriately done and the prevalence of baseline factors were not different between the groups.

With regard to the quality management of the study, indicators related to the quality assurance were as follows. Compliance of screening TCS (intervention group): 92.1%, annual FOBT screening continuation rate (both groups): 84.1%, compliance rate of follow-up colonoscopy after FOBT positive (both groups): 74.0%.

Adverse events related to screening, diagnostic tests and therapies were appropriately collected, and 21 cases of minor events were reported as of the end of March 2017. All events were within the range predicted at the beginning of the research, and there was no problem in the progress of the research.

Follow-up survey was conducted for endpoint data acquisition. In order to investigate the cause of death, we crosschecked the list of the dead participants with the data from the Demographic Survey death questionnaire to the Ministry of Health, Labor and Welfare under the permission. At the end of March 2017, we completed verification of the causes of deaths in all 97 deaths among all participants. In order to investigate the incidence among all participants, we collated data using data of Akita prefecture cancer registration and confirmed 91 cases of colorectal cancer among participants in the study. Questionnaire survey about health condition to all participants was performed annually, and cumulative collection rate was 83.1%. These follow-ups will be continued until the end of the study.

The final report will be done in 2025 years. However, if the Statistical Analysis Committee keeps track of the event and expects it to be released before 2025, the publication date will be ahead of the scheduled time.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 7件、国際誌 16件）

1. 工藤進英. 消化管拡大内視鏡診断 2016. 胃と腸. 2016, 51(5), 533-534.
2. 工藤進英, 深見裕一, 三澤将史, 林 靖子, 豊嶋直也, 森 悠一, 小形典之, 工藤豊樹, 久行友和, 若村邦彦, 林武雅, 宮地英行, 片桐敦, 工藤孝毅, 馬場俊之, 石田文生. 新しい小腸・大腸画像診断のトピックスー顕微内視鏡 (CLM, EC). 胃と腸. 2016, 51(7), 937-942.
3. 工藤進英. 大腸 Interval cancer をめぐる最近の知見. INTESTINE. 2017, Vol. 21, No.1, 5-6.
4. Sugihara Y, Kudo SE, Miyachi H, Wakamura K, Mori Y, Misawa M, Hisayuki T, Kudo T, Hayashi T, Hamatani S, Okoshi S, Okada H. In vivo detection of desmoplastic reaction using endocytoscopy: A new diagnostic marker of submucosal or more extensive invasion in colorectal carcinoma. Mol Clin Oncol. 2017 Mar; 6(3): 291-295. PMID: 28451401.
5. Kudo T, Kudo SE, Mori Y, Wakamura K, Misawa M, Hayashi T, Miyachi H, Katagiri A, Ishida F, Inoue H. Classification of nuclear morphology in endocytoscopy of colorectal neoplasms. Gastrointest Endosc. 2017 Mar;85(3):628-638. PMID: 27876633.
6. Kudo SE, Kudo T. The necessity of colorectal cancer screening for elderly patients. Transl Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar 23; 2:19. PMID: 28447054.
7. Nakamura H, Kudo SE, Misawa M, Kataoka S, Wakamura K, Hayashi T, Kudo T, Mori Y, Takeda K, Ichimasa K, Miyachi H, Katagiri A, Ishida F, Inoue H. Evaluation of microvascular findings of deeply invasive colorectal cancer by endocytoscopy with narrow-band imaging. Endosc Int Open. 2016 Dec;4(12): E1280-E1285. PMID: 27995189.
8. Kimura YJ, Kudo SE, Miyachi H, Ichimasa K, Kouyama Y, Misawa M, Sato Y, Matsudaira S, Oikawa H, Hisayuki T, Mori Y, Kudo T, Ogata N, Kodama K, Wakamura K, Hayashi T, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F, Hamatani S. 'Head Invasion' Is Not a Metastasis-Free Condition in Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas Based on the Precise Histopathological Assessment. Digestion. 2016; 94(3):166-175. PMID: 27832648.
9. Mori Y, Kudo SE, Endo S, Maeda C, Mukai S, Maeda Y, Kataoka S, Takeda K, Ichimasa K, Miyachi H, Sawada N, Hidaka E, Ishida F. Morphology as a risk factor for the malignant potential of T2 colorectal cancer. Mol Clin Oncol. 2016 Sep;5(3):223-226. PMID: 27588185.
10. Takeda K, Kudo SE, Misawa M, Mori Y, Kudo T, Kodama K, Wakamura K, Miyachi H, Hidaka E, Ishida F, Inoue H. Comparison of the endocytoscopic and clinicopathologic features of colorectal neoplasms. Endosc Int Open. 2016 Apr;4(4):E397-402. PMID: 27547815.

11. Mori Y, Kudo SE, Chiu PW, Singh R, Misawa M, Wakamura K, Kudo T, Hayashi T, Katagiri A, Miyachi H, Ishida F, Maeda Y, Inoue H, Nimura Y, Oda M, Mori K. Impact of an automated system for endocytoscopic diagnosis of small colorectal lesions: an international web-based study. *Endoscopy*. 2016 Dec;48(12):1110-1118. PMID: 27494455.
12. Misawa M, Kudo SE, Mori Y, Nakamura H, Kataoka S, Maeda Y, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Miyachi H, Katagiri A, Baba T, Ishida F, Inoue H, Nimura Y, Mori K. Characterization of Colorectal Lesions Using a Computer-Aided Diagnostic System for Narrow-Band Imaging Endocytoscopy. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1531-1532. PMID: 27072671.
13. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fu KI, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano HO, Kaneko K, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Iwatate M, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016 Jul;28(5):526-33. PMID: 26927367.
14. Mori Y, Kudo SE, Ogawa Y, Wakamura K, Kudo T, Misawa M, Hayashi T, Katagiri A, Miyachi H, Inoue H, Oka S, Matsuda T. Diagnosis of sessile serrated adenomas/polyps using endocytoscopy (with videos). *Dig Endosc*. 2016 Apr;28 Suppl 1:43-8. PMID: 26748690.
15. Hirail K, Ishikawa Y, Fukuyoshi J, Yonekura A, Harada K, Shibuya D, Yamamoto S, Mizota Y, Hamashima C, and Saito H. Tailored message interventions versus typical messages for increasing participation in colorectal cancer screening among a non-adherent population: A randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2016;16:431. DOI 10.1186/s12889-016-3069-y.
16. Young GPY, Senore C, Mandel JS3, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, Silva M, Guittet L, Halloran SP, Haug U, Hoff G, Itzkowitz SH, Leja M, Levin B, Meijer GA, O'Morain CA, Parry S, Rabeneck L, Rozen P, Saito H, Schoen RE, Seaman HE, Steele RJ, Sung JJ, Winawer SJ. Recommendations for a step-wise comparative approach to the evaluation of new screening tests for colorectal cancer. *Cancer* 2016 Feb; 1. doi: 10.1002/cncr.29865.
17. Hamashima C, Hattori M, Honjo S, Kasahara Y, Katayama T, Nakai M, Nakayama T, Morita T, Ohta K, Ohnuki K, Sagawa M, Saito H, Sasaki S, Shimada T, Sobue T, Suto A; Japanese Research Group for the Development of Breast Cancer Screening Guidelines. The Japanese Guidelines for Breast Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46: 482-92.
18. Sekiguchi M, Kakugawa Y, Terauchi T, Matsumoto M, Saito H, Muramatsu Y, Yutaka Saito Y, Matsuda T. Sensitivity of 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for advanced colorectal neoplasms: a large-scale analysis of 7505 asymptomatic screening individuals. *J Gastroenterol* 2016 Mar; DOI 10.1007/s00535-016-1201-5.
19. Chen TH, Yen AM, Fann JC, Gordon P, Chen SL, Chiu SY, Hsu CY, Chang KJ, Lee WC, Yeoh KG, Saito H, Promthet S, Hamashima C, Maidin A, Robinson F, Zhao LZ. Clarifying the

debate on population-based screening for breast cancer with mammography: A systematic review of randomized controlled trials on mammography with Bayesian meta-analysis and casual model. *Medicine*. 2017.1; 96: 3(e5684) doi: 10.1097/MD.0000000000005684

20. 斎藤博. がん検診でどの程度がん死亡率を減らせるか,信頼性と限界. *内科* 2016,118(3),371-374.
21. 斎藤博,粕谷加代子. 消化器がんのスクリーニング. *メディチーナ*. 2016, 53(10), 1577-1581.
22. 斎藤博,雑賀公美子. がんの早期発見と過剰診断. *腫瘍内科*. 2017, 19(2), 191-196.
23. 斎藤博,町井涼子,雑賀公美子. がん死亡率低減に資するためのがん検診の課題と対策. *公衆衛生* 2017, 81(3), 221-227.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Colorectal cancer screening past, present and the future. *Precancerous Lesions and Conditions of the Gastrointestinal Tract Session 6: Early detection (Screening and surveillance)*, 口頭, 斎藤博, 第5回国際交流フォーラム, 2016/4/22, 国内.
2. Diagnostic Characteristics of Depressed Type Colorectal Neoplasms in Magnifying Endoscopy and Endocytoscopy, ポスター, 工藤進英, 小川正隆, 松平真悟, 深見裕一, 釋尾有樹子, 神山勇太, 久行友和, 森悠一, 三澤将史, 工藤豊樹, 若村邦彦, 林武雅, 片桐敦, 宮地英行, 馬場俊之, 日高英二, 石田文生, *Digestive Disease Week 2016*, 2016/05/22, 国外.
3. The Growth Pathway and the Pathological Features of Depressed-Type Colorectal Carcinomas, ポスター, 工藤進英, 鈴木謙一, 宮地英行, 神山勇太, 松平真悟, 一政克朗, 及川裕将, 森悠一, 三澤将史, 工藤豊樹, 久行友和, 児玉健太, 林武雅, 若村邦彦, 片桐敦, 馬場俊之, 日高英二, 石田文生, *Digestive Disease Week 2016*, 2016/05/22, 国外.
4. Further development of endocytoscopy, 口頭, 工藤進英, 第10回世界拡大内視鏡会議, 2016/05/22, 国外.
5. がん検診の精度管理の考え方, 口頭, 斎藤博, 第57回日本臨床細胞学会総会, 2016/5/28, 国内.
6. 大腸CT検査の大腸がん検診における精密検査法としての位置づけー, 口頭, 斎藤博, 第55回日本消化器がん検診学会総会, 2016/6/10, 国内.
7. がんの早期発見と Overdiagnosis, 口頭, 斎藤博, 第24回日本乳癌学会学術総会, 2016/6/17, 国内.
8. ガイドライン改定のポイントと全国的な対策, 口頭, 斎藤博, 第16回日本実地医家消化器内視鏡研究会(日本消化器内視鏡学会), 2016/6/19, 国内.
9. 大腸腫瘍の拡大・超拡大内視鏡診断, 口頭, 工藤進英, 第17回広島消化器内視鏡懇談会, 2016/7/5, 国内.
10. 検診の有効性評価と精度管理, 口頭, 斎藤博, 第24回日本がん検診・診断学会総会, 2016/9/17, 東京.
11. 大腸検査の現況と近未来, 口頭, 工藤進英, 第34回日本大腸検査学会総会, 2016/10/7, 国内.
12. 大腸拡大・超拡大内視鏡診断と人工知能診断, 口頭, 工藤進英, 第37回日本大腸肛門病学会北海道地方会, 2016/10/15, 国内.

13. The growth pathway and the clinicopathological characteristics of depressed-type colorectal carcinomas, ポスター, 工藤進英, 松平真悟, 宮地英行, 佐藤雄太, 神山勇太, 一政克朗, 森悠一, 三澤将史, 小形典之, 工藤豊樹, 久行友和, 児玉健太, 林武雅, 若村邦彦, 片桐敦, 馬場俊之, 日高英二, 石田文生, UEG Week 2016, 2016/10/17, 国外.
14. Diagnostic characteristics of depressed type colorectal neoplasms in magnifying endoscopy and endocytoscopy, 口頭, 工藤進英, 五十嵐健太, 他, UEG Week 2016, 2016/10/18, 国外
15. The collaboration between ultra-magnifying endoscopy and AI technology, 口頭, 工藤進英, 第 11 回世界拡大内視鏡会議, 2016/10/18, 国外.
16. The collaboration between ultra-magnifying endoscopy and AI technology, 口頭, 工藤進英, APDW 2016, 2016/11/3, 国内.
17. Magnification endoscopic diagnosis of colorectal polyps: pit pattern and endocytoscopy, 口頭, 工藤進英, King's Live 2016, 2016/11/12, 国外.
18. 内視鏡治療の Forefront, シンポジウム, 工藤進英, 第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016/11/19, 国内.
19. The collaboration between ultra-magnifying endoscopy and AI technology, 口頭, 工藤進英, Jiangsu province continuing education classes, 2016/11/27, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がん検診のメリット・デメリットおよび大腸がん検診の研究, 斎藤博, 大仙市協和地域 健康づくり推進員説明会, 2016/5/13, 国内.
2. 大腸がん検診の研究・がん予防と健康に関する講話, 山本精一郎, 溝田友里, 仙北市田沢湖地域・西木地域 健康づくり推進員説明会, 2016/5/12, 2016/5/13, 国内.
3. 大腸がんでは死なせない, 工藤進英, 大仙市民公開フォーラム, 2016/5/15, 国内.
4. 大仙市・仙北市の大腸がんは検診で減らせます 市民を大腸がんから救う為に～大仙市・仙北市の取り組み～, 斎藤博, 大仙市・仙北市 市民公開フォーラム, 2016/5/15, 国内.
5. 検診でがん死亡率を下げる～やり方次第ですべてが決まる～, 斎藤博, 平成 28 年度青森けんみん公開講座, 2016/9/4, 国内.
6. 検診であなたのがんのリスクを下げるには, 斎藤博, 練馬区がん予防講演会, 2016/9/22, 国内.
7. 大腸がん検診啓発, 斎藤博, Tokyo 健康ウォーク 2016, 2016/11/23, 国内.
8. これからの秋田の医療, 工藤進英, 秋田市民講座, 2016/12/4, 国内.
9. 大腸がんでは死なせない, 工藤進英, 北都中央会, 2017/2/9, 国内.

(4) 特許出願

特許出願なし