

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460785

研究課題名(和文) 大腸癌患者における便潜血検査免疫法の診断感度に関する研究

研究課題名(英文) Stage and Site Specific Sensitivity of Fecal Immunochemical Tests for Large Advanced Adenomas and Cancers

研究代表者

松田 尚久 (Matsuda, Takahisa)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・検診センター長

研究者番号：30508049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：333例の大腸腫瘍性病変の集積とFIT測定を実施した。FIT2日法による診断感度は、10mm以上の腺腫：45.6%、粘膜内癌：48.1%、粘膜下層浸潤癌：77.1%、進行癌：91.5%であり、深達度毎の部位別感度は以下の通りであった。10mm以上の腺腫；近位結腸/遠位結腸：34.8%/60.4%、粘膜内癌；近位結腸/遠位結腸：42.3%/53.6%、粘膜下層浸潤癌；近位結腸/遠位結腸：66.7%/83.3%、進行癌；近位結腸/遠位結腸：81.3%/95.3%。FITはスクリーニング法として良好な感度を示すものの、進行度および部位により差があり早期の近位結腸病変に対する診断感度の低下が示された。

研究成果の概要(英文)：Although fecal immunochemical test (FIT) has been widely adopted in many population based colorectal cancer (CRC) screening programs, its stage- and anatomical site-specific sensitivity for advanced colorectal neoplasms remains unclear. A total of 333 subjects [mean age: 63.9years, 176 males (52.9%)]with advanced neoplasms were prospectively enrolled. Of them, 219 had cancerous lesions [Tis (carcinoma in situ):54, T1:48, and T2 to T4:117]. The sensitivity of FIT for advanced adenoma, Tis, T1, and T2-4 cancers were 45.6% (36.3-55.2%), 48.1% (34.5-62.0%), 77.1% (62.3-87.5%), and 91.5% (84.5-95.6%), respectively. FIT had significantly lower sensitivity for proximally located lesions than distal ones in advanced adenomas (34.8% vs. 60.4%, P=0.008), cancers (64.5% vs. 84.6%, P=0.001), and invasive cancers (76.0% vs. 92.2%, P=0.006). FIT had significantly lower sensitivity for proximal located and early cancerous lesions.

研究分野：大腸癌スクリーニング・サーベイランス

キーワード：大腸癌 スクリーニング 便潜血検査 診断感度 部位別検討

1. 研究開始当初の背景

日本における大腸癌の増加は著しく、現在では罹患者数が約10万人/年、死亡者数は4万人/年を超えている。しかし、大腸癌は本来、その多くが早期発見および前癌病変である腺腫性ポリープに対する内視鏡的摘除によりコントロールが可能な癌腫であると考えられ、現在の検診状況には改善の余地が十分にある。

日本では、1992年より老人保健法に基づく市町村の事業として「便潜血検査免疫法」による大腸癌検診が開始され、年間約6,800名(全検診受診者の約0.13%)の大腸癌が発見されているものの、検診受診率の低さ(約20%)と要精検者(便潜血陽性者)の約30-40%が精密検査である全大腸内視鏡検査を受検していない現状にある。さらに、光島らの報告により、1回の便潜血検査による早期大腸癌(粘膜下層浸潤癌:pSM癌)および進行癌発見率は、それぞれ約40%、80%であり、現行の便潜血検査免疫法(2日法)でも繰り返し偽陰性となる可能性が、pSM癌で約35%、進行癌で約5%と試算されている。さらに、便潜血検査免疫法と全大腸内視鏡検査の両方を受検した無症状健康成人を対象としたMorikawaらの報告により、近年増加傾向にある右側結腸癌(盲腸から横行結腸)の診断感度が、直腸癌・左側結腸癌(下行結腸からS状結腸)に比べ低いことが報告されているが、同研究における大腸癌対象者は79例と少なく、さらに、腫瘍径の小さな段階から急速に発育し進行大腸癌へ進展する重要なルートの一つとして注目されている表面型・陥凹型大腸癌に対する便潜血検査の診断感度に関する報告も皆無に等しい。

我々は「便潜血検査免疫法の診断精度」について、多数例でのより詳細な検討が急務であるという判断に至り、本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究の主たる目的は、臨床の立場から便潜血検査免疫法(FIT)による早期・進行大腸癌の部位別・進行度別(ステージおよび壁深達度別)・腫瘍径別・肉眼型別診断感度を多数例にて検討し、現行の大腸癌検診の限界と改善点を明確にすることである。

3. 研究の方法

(1) 患者選択基準

国立がん研究センター中央病院・東病院における大腸癌外科手術および内視鏡切除例で、以下の適格基準を満たすものを本研究対象とする。

- 20歳以上の原発性大腸癌(直腸癌・結腸癌)未治療例;(重複癌症例は除外):粘膜内癌(pM)・粘膜下層浸潤癌(pSM)の早期癌と固有筋層(pMP)以深まで浸潤を来した進行癌の全て。尚、術前診断にて早期癌が疑われ、結果的に良性腺腫であった症例も検討対象に含める。
- 炎症性腸疾患、家族性大腸腺腫症(FAP)等のポリポーシスを併発しない。
- 同時性食道癌、胃癌、小腸癌非合併例。
- 排便時の明らかな出血(顕性出血)および高度の排便障害がない。
- 治療日までに便潜血検査免疫法(FIT)の検体採取が可能である。

(2) 検査項目と方法

・検査の概要

上記適格基準を満たす対象患者に対し、OCセンサーio®(栄研化学)を用いたFIT測定を行う。測定は中央病院内視鏡科スタッフが先行し、測定値をデータベースに入力する(FIT測定は「定性」ではなく「定量」で行うため、cut off値の設定は行わない)。

・検査方法

I. 適格基準を満たす対象患者に対し、外来初診時あるいは術前大腸内視鏡検査時のいずれかに、本研究の内容について口頭で説明し、書面にて同意を取得する。同意取得者に関する情報は、中央病院:事務担当者がデータベースに入力し管理する。東病院からの登録者についても、中央病院:研究事務局にFax送信する。

II. 同意取得後、便潜血検査免疫法(FIT)についての説明を行い、担当医から参加者に検査用キットを手渡す(本研究ではFIT:2日法での評価を行うため、検査用キットを2本手渡す)。FIT検体採取時期については、生検等による出血による影響を考慮し、当院あるいは前医での大腸内視鏡検査後最低2週間の間隔をあけて行う。

III. 外科手術あるいは入院内視鏡治療のための入院時に検体を回収する。東病院にて回収した検体については、速やかにシャトル便(がん研究センター中央・東病院間の輸送経路)にて中央病院へ送付する(尚、数日間保管する場合には検体は冷所にて管理する)。

IV. OCセンサーio®(栄研化学)を用いたFIT測定を行う。大腸内視鏡検査所見やその他の臨床情報についても、同一のデータベースにそれぞれ入力し一括管理する。さらに外科手術あるいは内視鏡切除後の病理診断結果についても、後日データベースに入力を行う。データ集積が全て完了した時点で解析を開始する。

・評価項目

便潜血検査免疫法(FIT:定量法)による、大腸癌における「病変部位別・進行度別(ステージおよび壁深達度別)・腫瘍径別・肉眼型別」の診断感度、偽陽性率および偽陰性率。

・データ管理方法

本研究に関するデータの電子ファイルの管理は、個人情報管理規定やガイドラインに基づき実施する。また、本研究に関しては、機密保護の観点から識別番号による患者の連結可能匿名化を実施し、診療情報と切り離した状態で施錠可能な場所に連結表を保管し、データの紛失や流出には細心の注意を払う。

(3) 倫理的事項

本研究に関する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)の精神、および「疫学研究に関する倫理指針(厚生労働省)」に従って本研究を実施する。

・研究によって生じる研究対象者個人への不利益と医学上・社会上の利益又は貢献度の予測

本研究では、大腸癌治療前に非侵襲的な便潜血検査免疫法(FIT)を追加して依頼するデザインであり、偶発症発生やその後の診療ならびに治療を受ける上で如何なる影響も受けない。対象患者への直接的利益として特記すべき事項はないが、将来的に本研究の結果に基づき、大腸癌に対するFIT検査の詳細な診断感度が明らかにされることで、

今後の早期発見のための検診精度評価において重要な基礎データとして寄与するものとなる。

・予測される患者に対する不利益・危険

本研究では、連結可能匿名化での管理を徹底することで情報の機密保護に十分配慮する。尚、個人情報、**「国立がん研究センターが扱う個人情報に関するガイドライン」**に従って、厳重に保管され慎重に扱うものとする。本研究の登録患者氏名は、当センターから外部施設および外部の研究者に知られることはない。登録患者の同定は、登録時に発行される登録番号、カルテ番号を用いて行われる。

・個人情報保護

本研究に参加する全ての医師は、全員守秘義務が法的に課せられており、データ内容については研究参加者以外に確認することはできない。研究に携わる関係者は、対象患者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払う。

4. 研究成果

(1) 登録開始から333例の大腸腫瘍性病変

(Advanced neoplasm) の症例集積とFIT測定が完了した。333例の内訳は以下の通りである。10mm以上の腺腫：114例、粘膜内癌：54例、粘膜下層 (SM) 浸潤癌：48例、進行癌：117例。

FIT2日法による診断感度は、10mm以上の腺腫：45.6%、粘膜内癌：48.1%、粘膜下層 (SM) 浸潤癌：77.1%、進行癌：91.5%であり、各深達度毎の部位別診断感度は以下の通りであった。10mm以上の腺腫；近位結腸/遠位結腸：34.8%/60.4%、粘膜内癌；近位結腸/遠位結腸：42.3%/53.6%、粘膜下層 (SM) 浸潤癌；近位結腸/遠位結腸：66.7%/83.3%、進行癌；近位結腸/遠位結腸：81.3%/95.3%。

以上の結果から、FITは大腸癌のスクリーニング法として良好な診断感度を示すものの、その進行度および病変部位により差があり、早期の近位結腸 (盲腸～横行結腸) 病変に対する診断感度の低下が示された。

Sensitivity of FIT in Association with Lesion Stage

Lesion Characteristics	Positive test (%) n=222	Negative test (%) n=111	Sensitivity (%) (95% CI)
Advanced neoplasm	222 (66.7)	111 (33.3)	66.7 (61.3-71.1)
Advanced adenoma	52 (45.6)	62 (54.4)	45.6 (36.3-55.2)
Cancer	170 (77.6)	49 (22.4)	77.6 (71.4-82.8)
Tis	26 (48.1)	28 (51.9)	48.1 (34.5-62.0)
Tis+T1 cancer	63 (61.8)	39 (38.2)	61.8 (51.6-71.1)
Invasive cancer	144 (87.3)	21 (12.7)	87.3 (81.0-91.8)
T1	37 (77.1)	11 (22.9)	77.1 (62.3-87.5)
T2-T4 cancer	107 (91.5)	10 (8.5)	91.5 (84.5-95.6)

Sensitivity of FIT in Association with Stage and Location

Lesion Characteristics	Proximal Location			Distal Location			P value
	Positive test (%)	Negative test (%)	Sensitivity (%) (95% CI)	Positive test (%)	Negative test (%)	Sensitivity (%) (95% CI)	
Advanced neoplasm	72 (50.7)	70 (49.3)	50.7 (42.2-59.1)	150 (78.5)	41 (21.5)	78.5 (71.9-84.0)	<0.001
Advanced adenoma	23 (34.8)	43 (65.2)	34.8 (23.8-47.7)	29 (60.4)	19 (39.6)	60.4 (45.3-73.9)	0.008
Cancer	49 (64.5)	27 (35.5)	64.5 (52.6-74.9)	121 (84.6)	22 (15.4)	84.6 (77.4-90.0)	0.001
Tis-T1	23 (52.3)	21 (47.7)	52.3 (36.9-67.3)	40 (69.0)	18 (31.0)	69.0 (55.3-80.1)	0.10
Tis	11 (42.3)	15 (57.7)	42.3 (24.0-62.8)	15 (53.6)	13 (46.4)	53.6 (34.2-72.0)	0.43
Invasive cancer	38 (76.0)	12 (24.0)	76.0 (61.5-86.5)	106 (92.2)	9 (7.8)	92.2 (85.3-96.1)	0.006
T1	12 (66.7)	6 (33.3)	66.7 (41.2-85.6)	25 (83.3)	5 (16.7)	83.3 (64.5-93.7)	0.29
T2-T4	26 (81.3)	6 (18.7)	81.3 (63.0-92.1)	81 (95.3)	4 (4.7)	95.3 (87.7-98.5)	0.03

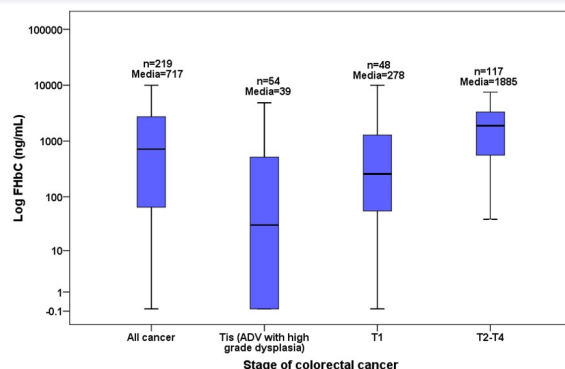
Size of Advanced Adenoma and Cancer in Association with FIT Positivity

Group	Mean (mm)	SD (mm)	95% CI (mm)	
Non-cancer	Overall	30.3	15.5	27.5-33.2
	FIT +	33.3	19.1	28.1-38.5
	FIT-	27.8	11.1	25.0-30.6
Cancer	Overall	35.2	15.1	33.2-37.2
	FIT +	35.9	14.9	33.7-38.1
	FIT-	32.3	15.4	28.0-36.6

Results Demographics of Study Population (n=333)

	n (%)
Male gender, n (%)	176 (52.9)
Age, mean ± SD (yrs)	63.9±10.7
Age group (yrs)	
<50	41 (12.3)
≥50	292 (87.7)
FIT results	
Positive	222 (66.7)
Negative	111 (33.3)
Lesion characteristics	
Advanced neoplasm	333 (100)
Advanced adenoma	114 (34.2)
Cancer	219 (65.8)
Tis	54 (16.2)
Invasive cancer	165 (49.5)
T1	48 (14.4)
T2-T4	117 (35.1)

Fecal Hemoglobin Concentration in Association with Stage



(2) 現在、逐年のFIT検診が対策型検診として推奨されていることを考えると、本検討方法(1回限りのFIT検査2日法)のみからその診断感度についての評価を行うことは避けなければならないが、近年増加傾向にある右側結腸癌の予防・早期診断を考える場合、全大腸内視鏡検査(TCS)の検診への導入の必要性について考えさせられるデータである。

(3) 2015年米国DDW(消化器病週間)にて本研究成果について発表した。現在、腫瘍径・肉眼形態別のデータ解析を加えて英語論文を進めている。

<引用文献>

- ① Matsuda T, Marugame T, Kamo KI, et al: The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2005: Based on Data from 12 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. Japanese Journal of Clinical Oncology 2011;41:139-47
- ② 厚生労働省大臣官房統計情報部(編):人口動態統計
- ③ 北川晋二, 宮川国久, 宇都宮尚ら. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2011;49:73-98
- ④ 光島徹, 山地裕, 岡田実ら. 死亡率減少に向けた大腸がん検診のあり方—screening colonoscopy 25年間の経験から— 日本消化器がん検診学会雑誌2011;49 :415-23
- ⑤ Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. Gastroenterology 2005; 129:422-8
- ⑥ 松田尚久, 斎藤豊, 中島健ら. 大腸癌の部位別にみた時代的変遷. INTESTINE 2010;14: 549-58

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

- ① 松田尚久, 関口正宇, 角川康夫, 他, 内視鏡による大腸癌の予防と早期診断, 日本消化器病学会雑誌, 査読有, 2016 (in press)

[学会発表](計1件)

- ① Matsuda T, et al: Stage and Site Specific Sensitivity of Fecal Immunochemical Tests for Large Advanced Adenoma and Cancers, DDW 2015, Washington, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 尚久 (MATSUDA, Takahisa)
国立がん研究センター中央病院検診センター・
センター長、内視鏡科兼務
研究者番号: 30508049

(2) 研究分担者

角川 康夫 (KAKUGAWA, Yasuo)
国立がん研究センター中央病院 内視鏡科・
医長、検診センター兼務
研究者番号: 00537889

大野 康寛 (OONO, Yasuhiro)
国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科・
医員
研究者番号: 50602025