

## 【25】

氏 名	岩 館 峰 雄 <small>いわ たて みね お</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第776号
学位授与の日付	平成30年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Post-colonoscopy colorectal cancer rate in the era of high-definition colonoscopy (高解像度大腸内視鏡検査における検査後大腸癌の割合に関する検討)
論文審査委員	(主査) 教授 大 矢 雅 敏 (副査) 教授 加 藤 広 行 教授 上 田 善 彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

大腸内視鏡検査は、検査時に腫瘍性病変を摘除することが可能で、大腸癌の罹患率と死亡率の低下をもたらしている。しかし、大腸内視鏡検査では病変が見逃されることもあり、前回大腸内視鏡検査後では大腸癌（世界保健機構の定義に準じ、以後「大腸癌」を粘膜下層以深への浸潤癌と定義する）を認めなかったにもかかわらず、次に予定された内視鏡検査までの期間に大腸癌が発生する（検査後大腸癌）ことがあり問題となっている。発見された全大腸癌数に占める検査後大腸癌数として定義された検査後大腸癌の割合は、大腸内視鏡検査の質を測定する重要な指標の一つとして注目され、その割合は欧米から1.8-9.0%と報告されているが、本邦を始めアジアでは、まだほとんど報告されていない。

内視鏡の技術革新により近年高解像度の内視鏡が利用できるようになったが、高解像度大腸内視鏡検査では、従来の通常解像度の内視鏡検査に比べ病変の見逃しを少なくさせる可能性があり、検査後大腸癌の割合を低下させることが期待される。

#### 【目 的】

主目的は高解像度大腸内視鏡後に発見された検査後大腸癌の割合を調べることであり、副次目的は、検査後大腸癌の特徴と発牛理由を解析することである。

#### 【対象と方法】

本研究は、獨協医科大学越谷病院と佐野病院の倫理審査委員会の承認を得て、人を対象とする医学

系研究に関する倫理指針に沿って行われた。

高解像度の内視鏡検査が行われた2010年1月から2015年12月までの期間に獨協医科大学越谷病院及び佐野病院において大腸癌と初めて診断された全病変のなかで、7-36カ月前に高解像度大腸内視鏡検査を施行された病変の割合を診療カルテ、内視鏡記録、手術記録、病理診断記録から遡及的に調べ記載した。海外からの報告に準じて、大腸癌発見の6カ月以内に大腸内視鏡検査を施行されていた場合は前回検査時に見つかったとみなされ解析から除外した。

上記期間内に発見された全大腸癌を検査後大腸癌群と非検査後大腸癌群に分けて、両群の特徴を比較するために、男女比、年齢、大きさ、病変部位、深達度、肉眼型、病期を調べて記載した。また検査後大腸癌群の中で、推定される理由を見逃し/新規発生、不完全治療後再発、前処置不良などの不適切な前回検査に分類し、見逃し/新規発生は更に早期癌、進行癌に分類した。

統計解析は、カテゴリー変数はカイ二乗検定、Fisher正確検定を、正規分布する連続変数にはt検定、正規分布しない連続変数にはウィルコクソンの順位和検定を使用した。両側検定で、P値0.05未満の場合を有意差ありと設定した。

## 【結 果】

試験期間中に両施設合わせて851人の患者から892病変の大腸癌が抽出され、検査後大腸癌を11病変認めた。検査後大腸癌の割合は、獨協医科大学越谷病院では0.7% (3/421)、佐野病院では1.7% (8/471)であった。

検査後大腸癌群は非検査後大腸癌群に比べて有意にサイズが小さく (19mm vs 39mm,  $P = 0.002$ )、深達度は浅く (T1癌の割合: 63.6% vs 25.4%,  $P = 0.01$ )、肉眼型は表面型が多く (85.7% vs 39.0%,  $P = 0.02$ )、病期が早い (UICC stage I, II: 90.9% vs 59.7%,  $P = 0.03$ ) という特徴が見られた。

検査後大腸癌11例の推測された発生理由は、見逃し/新規発生が9例、不完全治療後再発1例、前処置不良による不適切な前回検査1例であった。見逃し/新規発生9例中、早期癌では発見しにくい表面型の肉眼型が、進行癌では死角部位に存在していたことが主な理由と推測された。

## 【考 察】

獨協医科大学越谷病院と佐野病院における検査後大腸癌の割合はそれぞれ0.7%、1.7%であり、従来の欧米からの報告 (1.8-9.0%) に比べ低い結果であった。その理由として、欧米からの報告では通常解像度の内視鏡検査を行っており、高解像度の内視鏡検査でより多くの病変を発見できた可能性があげられる。他の理由として、本試験の内視鏡施行医は全て熟練した内視鏡医であったこと、大腸癌罹患率の人種差などが挙げられる。

検査後大腸癌の特徴として、一般に見逃しやすいとされる小さい病変、平坦な肉眼型、浅い深達度、早い病期が抽出された。他の論文でも指摘されているが、検査後大腸癌には、前回検査での病変の見逃しが大きく関与していると考えられ、推定発生理由としては11例中9例と最多であった。見逃された理由を検討した論文報告はないが、本検討では、早期癌では肉眼型 (表面型) が、進行癌では死角部位での発生が主な原因と推測された。

本論文のリミテーションとして、検査後大腸癌が11例と少ないこと、検査の目的、アスピリンなど

の大腸癌予防薬内服の有無、大腸癌家族歴などの大腸癌の発生頻度に影響を与えうる因子を調整できていないこと、熟練した内視鏡医のみによる結果で、非熟練の検査医には当てはまらないことなどが挙げられる。

#### 【結 論】

高解像度大腸内視鏡検査における検査後大腸癌の割合は0.7-1.7%であり、通常解像度の大腸内視鏡検査における欧米からの報告（1.8-9.0%）に比べ低い結果であった。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

大腸内視鏡検査では病変が見逃されることもあり、前回の大腸内視鏡検査で大腸癌を認めなかったにもかかわらず、前回検査から7-36カ月の間に発見（6カ月以内に発見された場合は前回検査時に見つかった病変とみなされ除外）された大腸癌のことを欧米では検査後大腸癌と呼称し問題となっている。検査後大腸癌は大腸内視鏡検査の質を測定する重要な指標の一つとして注目され、その全大腸癌に占める割合は欧米から1.8-9.0%と報告されているが、本邦を始めアジアからは報告されていない。申請論文では、高解像度内視鏡を用いた際の検査後大腸癌の割合を検討しており、検査後大腸癌の発生理由についても詳細に報告している。2010年から2015年までの期間に獨協医科大学越谷病院と佐野病院において大腸癌と初めて診断された892病変の中で、診断前7-36カ月に高解像度大腸内視鏡検査が施行されていた病変の割合は、獨協医科大学越谷病院では0.7%（3/421）、佐野病院では1.7%（8/471）で、欧米からの既報より低かったと結論づけている。検査後大腸癌11例の推定される発生理由は、見逃し/新規発生が9例、不完全治療後再発1例、前処置不良による不適切な前回検査1例であった。見逃し/新規発生9例中、早期癌では発見しにくい表面型の肉眼型が、進行癌では死角部位に存在していたことが主な理由であることを解明し、これらに対する対策方法についても考察している。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、観察期間2010年1月から2015年12月における全大腸癌に対して組込基準と除外基準を明確にした上で網羅的に調査した遡及的コホート研究を行っている。全体の症例数も851人の患者から892病変の大腸癌を抽出しており、多数の症例を集積している。検査後大腸癌は11病変とやや少ないものの、非検査後大腸癌との要因比較において統計学的有意差も検出されていることから必要最低限の症例数を満たしていると判断される。本研究は獨協医科大学越谷病院と佐野病院における生命倫理審査委員会の承諾後に、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に沿って行われた。対象は欧米の検査後大腸癌の定義に合わせて設定されており、また客観的な統計解析を使用しており、本研究方法は妥当なものである。

#### 【研究結果の新奇性・独創性】

検査後大腸癌の研究は主に欧米からの報告であり、本邦を始めアジアからは報告されていない。更に、画質の優れた高解像度内視鏡のみを用いた検査後大腸癌の報告は未だない。また、既報では検査

後大腸癌の発生理由は主に見逃しであると報告されているが、申請論文では見逃し理由をさらに早期癌と進行癌に分けて解析し、早期癌では発見しにくい表面型の肉眼型が、進行癌では死角部位に存在していたことが主な理由であると世界に先駆けて報告した。以上より申請論文は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、欧米における検査後大腸癌の定義に合わせて、組込基準と除外基準を明確にした上で、研究期間内の全ての大腸癌を調査しており、十分な症例数で適切な計算方法の下に検査後大腸癌の割合を算出している。この数値は欧米からの既報と比較しても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

大腸内視鏡検査は、大腸癌の発見、診断及び治療の方法として一般臨床に広く用いられている手技であるが、検査中に大腸癌を見逃すリスクが指摘されている。申請論文では、大腸癌見逃しの指標となりうる検査後大腸癌の本邦における頻度を明らかにしており、検査後大腸癌が発生する理由やその対策方法についても言及している。以上より、本邦の大腸癌診断能向上に貢献するとともに、全ての大腸内視鏡検査医にとって非常に意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、大腸内視鏡検査の大腸癌に対する予防、発見、診断、治療を学び実践した上で、研究仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は博士（医学）に相応しいと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は質が高く独創的な研究であり、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

（主論文公表誌）

World Journal of Gastroenterology

23 : 7609-7617, 2017