

博士論文

論文題目 大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌に
対する診断能に関する検討

氏名 太 田 弓 子

大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌に
対する診断能に関する検討

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻

指導教員 小池和彦教授

太田弓子

目次

| | |
|--------------|----|
| 要旨..... | 3 |
| 序文..... | 4 |
| 目的..... | 8 |
| 対象症例と方法..... | 9 |
| 結果..... | 18 |
| 考察..... | 42 |
| 結論..... | 48 |
| 謝辞..... | 49 |
| 引用文献..... | 50 |

要旨

進行大腸癌に対する大腸カプセル内視鏡検査の診断能を、現在大腸疾患の標準検査である通常大腸内視鏡検査と比較するため、通常大腸内視鏡検査で診断された進行大腸癌 20 症例を対象に前向きに大腸カプセル内視鏡検査を行った。大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌の診断率は 81% であり、通常大腸内視鏡検査と比較し有意差はなかったものの低かった。診断できなかった症例は全例、大腸カプセル内視鏡検査により全大腸観察ができていなかった。重篤な偶発症は認めなかった。大腸カプセル内視鏡検査における進行大腸癌の診断能は、通常大腸内視鏡検査と比較して低く、診断率を改善するためにさらなる検討が必要である。

序文

世界の死因の約7割を占める非感染性疾患のうち悪性新生物による死亡は心血管障害に次ぐ第2位であり¹、中でも大腸癌は第4位を占める²。本邦においても戦後、高脂肪や低食物繊維食、赤肉や加工肉摂取増加など食生活が欧米化し、運動不足やアルコール多飲、喫煙習慣といった環境要因も加わり³、大腸癌の罹患数は増加傾向であり、2010年には男性で68055人と胃癌、肺癌に次ぎ第3位、女性で50924人と乳癌に次ぎ第2位である⁴。死亡数は男性で25808人、女性では21846人であり、男性では肺癌、胃癌に次ぎ第3位、女性では第1位と上位を占めている⁴。

大腸癌を予防し、大腸癌による死亡を減少させるためには、早期大腸癌や前癌病変である腺腫性ポリープを早期に発見し、内視鏡的に切除することが重要であると言われている^{10,11}。世界中で大腸癌のスクリーニング検査として大腸内視鏡検査が行われているが、その受診率は10～24.6%と決して高くないはない^{13,14}。受診率の低さの要因のうち受診者の大腸内視鏡検査による不快感や検査の偶発症に対する恐怖心、検査への羞恥心が挙げられている¹⁵。検査に対する不快感や羞恥心が少なく、しかも簡便で低侵襲かつ診断能の高い、通常大腸内視鏡検査の代替になりうる検査の導入が期待される。

大腸カプセル内視鏡検査は 2006 年にイスラエルの Given Imaging 社が初めて開発し実用化した新たな大腸内視鏡検査である²⁰。大腸カプセル内視鏡は両方向に超小型カメラが搭載されたカプセル型の内視鏡であり、内服すると腸管の蠕動運動とブースタとして内服する腸管洗浄剤により腸管内を先進し、腸管内を撮影する。肛門から排泄されるか、カプセルの電池寿命まで撮影が続き、撮影された画像を読影解析することで診断を行う。大腸内視鏡検査と違い、スコープの挿入はなく観察の際に送気を行わない。現在汎用されているのは第二世代 PillCam® COLON2 (Covidien 社 (旧 GIVEN imaging 社)) (図 1) であり、その診断能は、6mm 以上、10mm 以上の大腸ポリープに対し感度がそれぞれ 84~91%、88~92%と報告されている²¹⁻²⁴。本邦では斎藤らが多施設の前向きオープンラベル試験において、6mm 以上のポリープや内視鏡的治療あるいは手術が必要である有意な病変に対する大腸カプセル内視鏡検査の感度が 94%と報告し、重篤な偶発症なく施行可能で検査に対する患者の受容性がよいことが報告され²⁵、2014 年 1 月から大腸カプセル内視鏡検査が保険収載された。この研究においては対象に進行大腸癌症例は入っていないため、その診断能については不明のままである。大腸カプセル内視鏡検査が広く普及するためには、まず進行大腸癌を確実に診断できるか、その診断能について検討する必要があると考えた。大腸カプセル内視鏡検査の保険収載より早く

2007 年に小腸疾患に対するカプセル内視鏡検査が本邦で保険適用となっており、小腸疾患の診断に有用であるという報告が多数ある²⁷⁻³² 一方で、15mm 以上と比較的大きな小腸の腫瘍性病変の見逃しが 2~16%にあると報告されている^{33,34}。小腸用のカプセル内視鏡は一方向にのみカメラが装着されており、その撮影頻度は 1 秒間に 2 フレームと固定されている。一方、大腸カプセル内視鏡は両方向にカメラが装着されているため視野角が 344° と広く、撮影頻度が 1 秒間に 4 か 35 フレームにカプセルの移動速度に応じて自動で変更されるため、小腸に比較して広い内腔で高い壁を持つ大腸においても見逃しが少なくなるよう機器の工夫がなされている。そのため進行大腸癌のような粗大な病変については大腸カプセル内視鏡検査で見逃しなく診断可能であり、現在大腸疾患の標準検査である通常大腸内視鏡検査と同等の診断能を有する、という仮説をたてた。

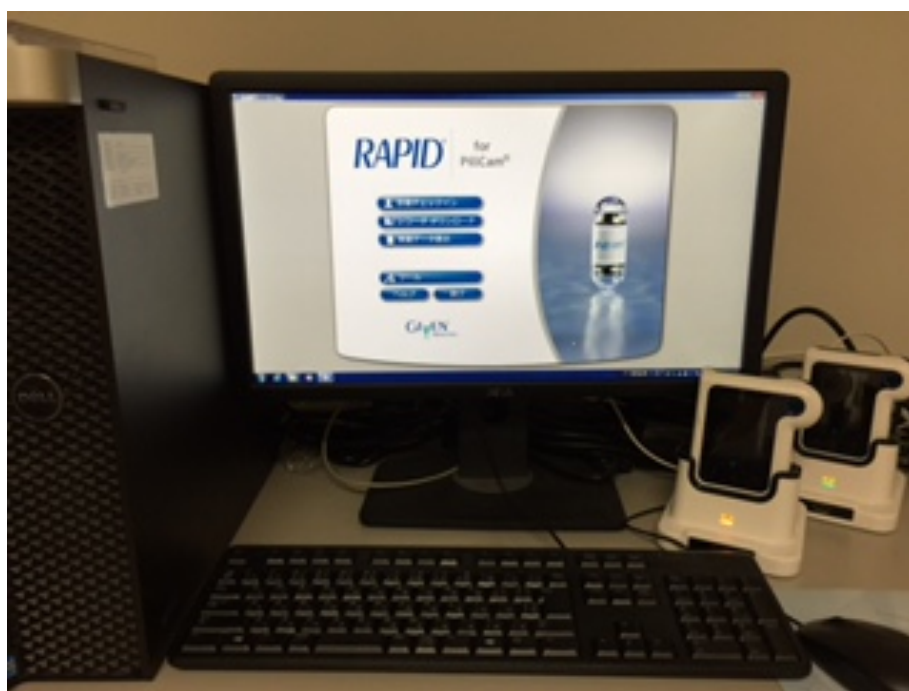
図1 大腸カプセル内視鏡と画像読影システム (Covidien 社)



大腸カプセル内視鏡
(PillCam® COLON2)

大きさ 31.5mm×11.6mm

データレコーダセット



RAPID®ワークステーション

目的

本研究では、大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌に対する診断能は通常大腸内視鏡検査と同等であるという仮説を検証するため、通常大腸内視鏡検査で進行大腸癌と診断された患者に対して前向きに大腸カプセル内視鏡検査を行い、以下について検討した。

主要評価項目：大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査における進行大腸癌の診断率の比較

副次評価項目：

- ① 進行大腸癌の存在部位や大きさ別の大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査の診断率の比較
- ② 大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌に対する診断における読影者の一致率
- ③ 大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査の全大腸観察率、腸管洗浄剤の服用量、内視鏡検査時間、腸管洗浄度、偶発症の比較

対象症例及び方法

1) 対象症例

本研究は東京大学臨床試験審査委員会の承認を受け行われた（P2013033-11Y、UMIN000012678）。2013年12月から東京大学医学部附属病院消化器内科において、通常大腸内視鏡検査で診断された未治療の初発進行大腸癌の患者を対象とした。探索的研究であり、目標症例数は20例とした。参加者全員に本研究について十分に説明し研究参加の同意を得た。進行大腸癌とは、大腸癌取り扱い規約に基づき肉眼型分類 Type 1~4 の腫瘍であり、深達度は大腸内視鏡検査にて固有筋層以深が疑われ、病理組織学的に腺癌と診断されたものとした。ただし、以下の患者は除外した。

- ・ 通常の大腸内視鏡が大腸癌による狭窄のため盲腸まで挿入できない患者
- ・ 大腸の切除歴がある、または人工肛門造設や大腸ステント留置術が施行されている患者
- ・ 嚥下障害がある患者
- ・ ペースメーカーまたは自動除細動器の植え込みを受けている患者
- ・ カプセルの滞留を含む偶発症が生じた場合に、その治療として腹部手術を受けることが不能な全身状態である、または手術療法に承諾を得られない患者
- ・ ポリエチレングリコール、クエン酸マグネシウム、ジメチコン、モサプリドク

エン酸塩またはピサコジルに過敏症の既往がある患者

- ・ 重大な肝・腎・呼吸器・循環器疾患を有する患者
- ・ 妊娠中あるいは授乳中の患者

2) 大腸カプセル内視鏡検査の方法

大腸カプセル内視鏡検査は全例入院で施行した。大腸カプセル内視鏡は、Covidien 社の PillCam®COLON2 を使用した。カプセルは前方および後方に 2 つのカメラが装着されておりその全視野角は 344 度である。カプセルは内服後に蠕動運動およびブースタにより腸管内を 10 時間以上電池寿命まで駆動し、カプセルの移動速度に合わせて 1 秒間の撮影枚数を 4 枚か 35 枚ずつに調節して腸管内を撮影し続ける (adaptive frame rate 機能) ²¹。

大腸カプセル内視鏡検査の前処置は既報を参考に表 1 のように行った ^{20-22, 35, 36}。

検査前日は低残渣食、夕食より絶食とし、就寝前までにポリエチレングリコール水溶液 (以下 PEG) 2 リットルを服用する。検査当日はカプセル内服 2 時間前より PEG を 1 リットル服用し、排便状態が残渣なく透明な液体になったところで、センサーアレイ及びデータレコーダーを装着し PillCam®COLON 2 をジメチコン 2 ミリリットルを溶解した水で嚥下する。また、同時にメトクロプラミド 2 錠を内服する。カプセル服用 2 時間後にリアルタイムビューアーで小腸に到達したことを確認

し、モサプリドクエン酸塩 4 錠を内服し、初回のブースタとしてクエン酸マグネシウム水溶液 900 ミリリットルを服用する。カプセル服用 4 時間後までにカプセルの排泄がない場合、2 回目のブースタとして PEG 1 リットルを服用、さらに 2 時間後（カプセル服用 6 時間後）までにカプセル排泄がない場合には 3 回目のブースタとしてクエン酸マグネシウム水溶液 900 ミリリットルを服用する。さらに 2 時間後（カプセル服用 8 時間後）までに排泄がない場合にはビスコジル坐薬 10 ミリグラムを挿肛する。カプセル内視鏡本体が体外に排出された時点、またはカプセルが駆動時間内に排出されない場合にはバッテリーが切れカプセルの駆動が終了した時点で検査終了とした。

表 1 前処置および検査中ブースタのプロトコール

| 腸管洗浄剤 量 | |
|-----------------|---|
| 前日 朝・昼 | 低残渣食 |
| 夕 | 禁食、PEG* 2 L 内服 |
| 当日†カプセル内服 2 時間前 | PEG 1 L 内服 |
| カプセル内服時 | ジメチコン 2 ml 含む水でカプセル内服 +メトクロプラミド 10 mg 内服 |
| カプセル内服 2 時間後 | 小腸への到達を確認 ブースタ①：モサプリドクエン酸塩 20 mg +クエン酸マグネシウム水溶液 900 ml 内服 |
| カプセル内服 4 時間後 | ブースタ②：PEG 1 L 内服 |
| カプセル内服 6 時間後 | ブースタ③：クエン酸マグネシウム水溶液 900 ml 内服 |
| カプセル内服 8 時間後 | 内服 ビスコジル坐薬 10 mg 挿肛 |

* PEG：ポリエチレングリコール水溶液

† カプセルが体外に排出された時点でレジメンは終了

3) 大腸カプセル内視鏡検査の読影方法

カプセル内視鏡の読影については専用読影ソフトウェアである RAPID[®] for PillCam[®]ソフトウェアを使用し、進行大腸癌の患者であるということ以外、癌の存在部位や大きさなどの詳細について知らない3名の医師が独立して読影した。3名の医師は大腸内視鏡検査を1000例以上施行した経験があり、大腸カプセル内視鏡検査の読影については日本カプセル内視鏡学会（JACE）監修のハンズオンセミナーまたはe-learningで学習をしている。そのうち2名は700例以上の小腸カプセル内視鏡検査の読影経験があり、残りの1名は小腸カプセル内視鏡の読影経験のない者であった。読影条件は1画面表示で8枚/秒で読影を行った。大腸癌の診断については、通常内視鏡検査で診断された病変の一部分もしくは全体が、大腸カプセル内視鏡検査で撮影されていれば病変ありと診断した。独立して読影したのち3名の読影者間で診断結果が異なった場合には、全員で協議し大腸カプセル内視鏡検査による最終的な診断のコンセンサスを得た。病変部位についてはカプセルの通過時間及び軌跡の位置から存在部位を推定し盲腸～上行結腸、横行結腸、下行～S状結腸、直腸にわけた（図2）。また大腸癌の大きさの診断については、図3のように病変の全貌が撮影されている最長径を専用読影ソフトウェアに附属しているポリープサイズ推定機能を用いて計測した。大腸洗浄度については脾彎曲で分け盲腸～上行

結腸～横行結腸を右側大腸、下行～S 状結腸～直腸を左側大腸とし、既報に基づきそれぞれの部位で図 4 のように excellent、good、fair、poor の 4 段階で評価し²⁰、excellent と good を adequate、fair と poor は inadequate と定義した。

図 2 ランドマークとカプセルの軌跡



図 3 ポリプサイズ推定機能による計測

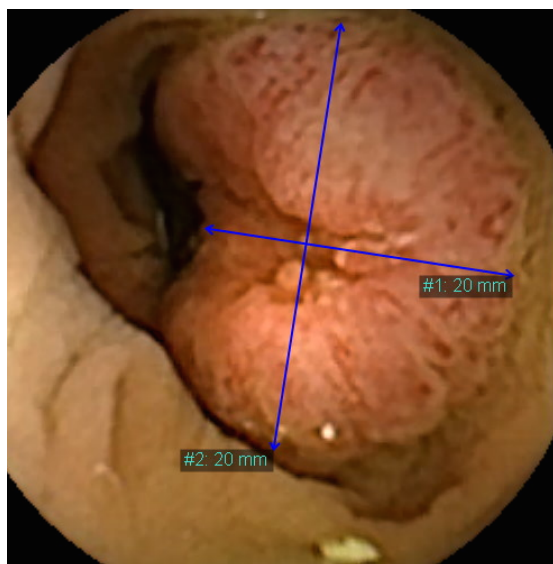


図4 腸管洗浄度²⁰

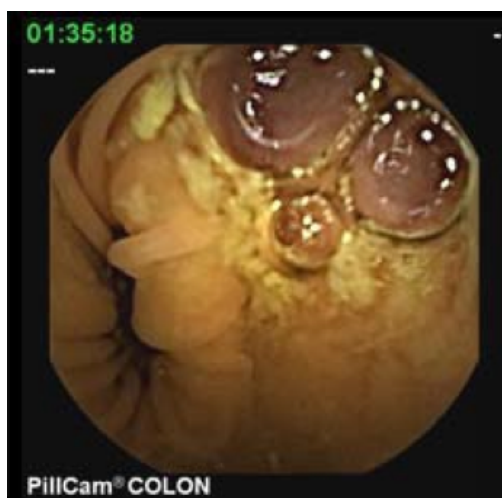
Excellent ; 僅かな残渣が残るのみ



Good ; 検査可能だが少量の残渣や腸液の濁りあり



Fair ; 検査に不適な残便や腸液の濁りあり



Poor ; 多量の残渣あり



4) 患者情報の収集方法

診療録から以下の項目を収集し記録した。

患者背景：性別、年齢、Performance Status、腹部手術や大腸ポリープに対する内視鏡的切除術を含む既往歴、服用している薬剤、大腸癌診断の契機

検査評価項目：

大腸カプセル内視鏡検査：全大腸観察の有無、内視鏡検査時間、大腸通過時間、

腸管洗浄剤の服用量、腸管洗浄度を含めた検査所見

通常大腸内視鏡所見：全大腸観察の有無、内視鏡検査時間、腸管洗浄剤の服用

量、腸管洗浄度を含めた検査所見

病理組織学的所見

偶発症：各種検査値異常、自覚症状や他覚所見を含めた入院中のデータのうち、

明らかに検査と関連しないもの以外はすべて大腸カプセル内視鏡検査または通

常大腸内視鏡検査に関連する偶発症と判断した。大腸カプセル内視鏡検査ではカ

プセルの排泄が確認できない場合には、排泄が確認できるまで腹部単純レントゲ

ン写真を追跡した。カプセル内視鏡の滞留は、カプセル内服後 2 週間以上、カプ

セルが体外に排泄されないものとした。

5) データの統計解析手法

通常大腸内視鏡検査で診断された進行大腸癌を **gold standard** として、大腸カプセル内視鏡検査による進行大腸癌の診断率を、大腸カプセル内視鏡検査で診断した進行大腸癌の数を通常大腸内視鏡検査で診断された進行大腸癌の数で除して算出した。通常大腸内視鏡検査と大腸カプセル内視鏡検査の診断能の比較は Fisher 正確確率検定を用いた。また、読影者間の診断の一致率は κ 係数にて評価し、 κ 係数 > 0.8 を良好な一致と判断した。腸管洗浄剤服用量及び検査時間の比較には t 検定を用いた。P < 0.05 を統計学的に有意とした。解析は JMP 11.0 software (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) または STATA version 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) を用いて行った。

結果

1) 対象患者の特徴

2013年12月から2015年12月まで、東京大学医学部附属病院消化器内科にて進行大腸癌と初めて診断された52例のうち、本研究への参加の同意が得られなかった13例、全身状態が不良であった11例、通常大腸内視鏡が大腸癌による狭窄で通過しない7例、検査途中で研究への参加同意の撤回があった1例を除外し、解析対象患者は20例であった(図5)。1例は2つの進行大腸癌を有しており、解析対象病変は21病変であった。対象患者の特徴を表2、病変の通常大腸内視鏡検査の所見を表3に示す。

男性は18例(90%)、年齢中央値は70.5歳、Performance Status 0が15例(75%)、糖尿病に罹患は6例(30%)、便秘に対して下剤を常用していたのは3例(15%)、大腸切除以外の腹部手術歴は7例(35%)、大腸ポリープに対する内視鏡的切除術の既往があったのは4例(20%)であった。進行大腸癌診断の契機は、便潜血陽性が9例(45%)、血便や腹痛などの症状や貧血など検査異常が8例(40%)、他疾患の精査中が2例(10%)、スクリーニングが1例(5%)であった。通常大腸内視鏡検査にて診断された進行大腸癌21病変については、存在部位が盲腸～上行結腸が4病変(19%)、横行結腸が3病変(14%)、下行～S状結腸が11病変(53%)、直腸

が3病変（14%）であった。内視鏡的肉眼型は Type 2 が 19 病変（90%）で最も多く次いで Type 1 が 2 病変（10%）であった。通常大腸内視鏡検査で診断した病変の大きさは 20mm 以上 40mm 未満が 15 病変（72%）で最も多かった。病理組織は高分化型または中分化型腺癌が 20 病変（95%）とほとんどを占めた。

図 5 フローチャート

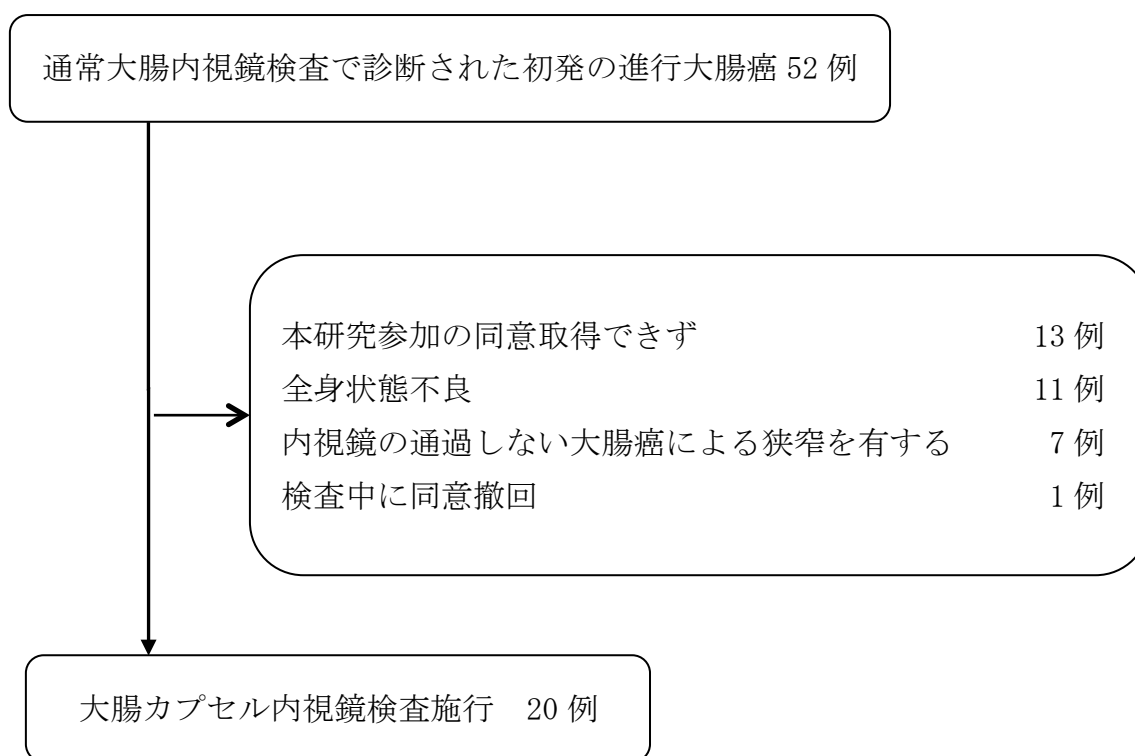


表 2 対象症例の特徴 (20 症例)

| | n (%) |
|----------------------|--------------|
| 男性 | 18 (90) |
| 年齢 (歳) 中央値 [範囲] | 70.5 [53-81] |
| Performance Status 0 | 15 (75) |
| 1 | 4 (20) |
| 2 | 1 (5) |
| 糖尿病あり | 6 (30) |
| 下剤の常用あり | 3 (15) |
| 大腸切除以外の腹部手術歴あり | 7 (35) |
| 大腸ポリープの内視鏡的切除歴あり | 4 (20) |
| 大腸癌診断の契機 便潜血陽性 | 9 (45) |
| 血便や腹痛、貧血 | 8 (40) |
| 他疾患の精査 | 2 (10) |
| スクリーニング | 1 (5) |

表 3 進行大腸癌の通常大腸内視鏡検査の所見 (21 病変)

| | | n (%) |
|----------|---------------|---------|
| 存在部位 | 盲腸～上行結腸 | 4 (19) |
| | 横行結腸 | 3 (14) |
| | 下行～S 状結腸 | 11 (53) |
| | 直腸 | 3 (14) |
| 肉眼型 | Type 2 | 19 (90) |
| | Type 1 | 2 (10) |
| 内視鏡での大きさ | 10-19mm | 4 (19) |
| | 20-29mm | 9 (43) |
| | 30-39mm | 6 (29) |
| | 40mm 以上 | 2 (9) |
| 病理組織型 | 高分化型または中分化型腺癌 | 20 (95) |
| | 粘液癌 | 1 (5) |

2) 大腸カプセル内視鏡検査の結果

大腸カプセル内視鏡検査の結果を表 4 に示す。内視鏡検査時間の中央値は 6 時間 52 分であり、4～6 時間で終了した症例が 5 例 (25%)、6～10 時間で終了した症例が 10 例 (50%)、10 時間以上かかった症例が 5 例 (25%) であった。腸管洗浄剤服用量の中央値は 5,660ml であり、検査終了までに腸管洗浄剤服用量が 4,000ml 未満の症例は 2 例 (10%)、4,000～4,999ml の症例は 5 例 (25%)、5,000ml 以上服用した症例は 13 例 (65%) であった。

カプセルが電池寿命内に体外に排出され、全大腸観察が成功した症例は 75% (15 例) であった。全大腸観察ができていない患者または機器の不具合があった 6 例を除く 14 例の全大腸通過時間の中央値は 3 時間 4 分であった。各部位のカプセルの通過時間の中央値については表 4 に示す通り、横行結腸で 18 分と他の部位より短い傾向であった。大腸の洗浄度は盲腸から脾彎曲までの右側大腸では adequate が 13 例 (65%)、下行結腸から直腸までの左側大腸では adequate が 11 例 (58%) であった。

表 4 大腸カプセル内視鏡検査の結果

| | | |
|----------|----------------------|---------------------------------|
| 腸管洗浄剤服用量 | 中央値 [範囲] | 5,660 ml [3,100-5,800] |
| | 4,000 ml 未満 | n (%) 2 (10) |
| | 4,000～4,999 ml | n (%) 5 (25) |
| | 5,000 ml 以上 | n (%) 13 (65) |
| 全大腸観察あり | n (%) | 15 (75) |
| 内視鏡検査時間 | 中央値 [範囲] | 6 時間 52 分 [4 時間 2 分-17 時間 44 分] |
| | 4～6 時間 | n (%) 5 (25) |
| | 6～10 時間 | n (%) 10 (50) |
| | 10 時間以上 | n (%) 5 (25) |
| 全大腸通過時間* | | 3 時間 4 分 [49 分-7 時間 4 分] |
| 各部位の通過時間 | 盲腸～上行結腸 [†] | 47 分 [7 分-5 時間 28 分] |
| | 横行結腸 [‡] | 18 分 [57 秒-2 時間 16 分] |
| | 下行結腸～直腸 [§] | 1 時間 34 分 [9 分-6 時間 5 分] |

| 腸管洗浄度 | n (%) | excellent / good / fair / poor |
|--------------------|-------|----------------------------------|
| 右側大腸 | | 0 / 13 (65) / 3 (25) / 2 (10) |
| 左側大腸 | | 1 (5) / 10 (53) / 7 (37) / 1 (5) |

* 機器の不具合ありの 1 例と電池寿命内のカプセル未排泄の 5 例を除く

† 機器の不具合ありの 1 例とカプセルの最終到達地点が上行結腸であった 1 例を除く

‡ カプセルの最到達地点が上行結腸であった 1 例を除く


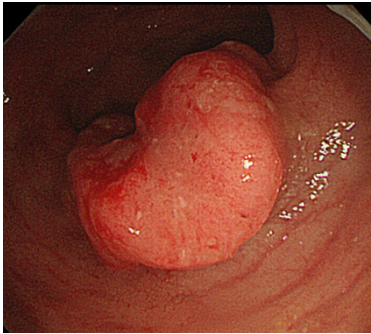

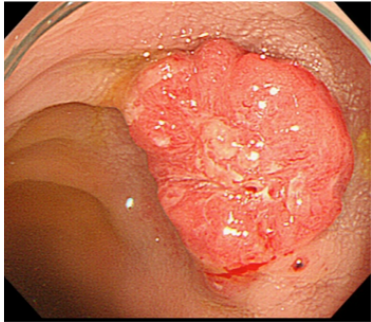

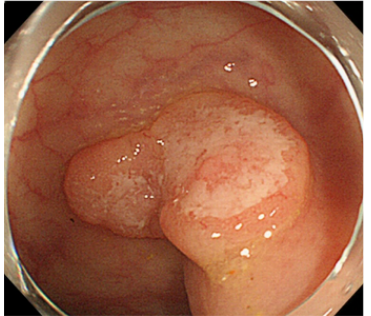

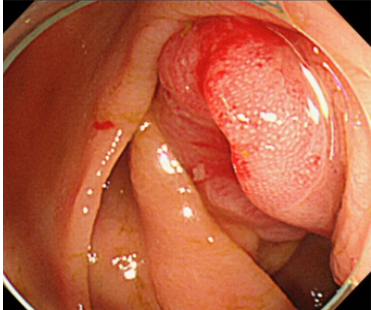
§ 電池寿命内のカプセル未排泄の 5 例を除く

|| 右側大腸：脾彎曲より口側大腸、左側大腸：脾彎曲より肛側大腸

3) 主要評価項目：大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査における進行大腸癌の診断率の比較

対象患者の大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査の大腸癌の画像を図6に示す。大腸カプセル内視鏡検査を行った20症例21病変のうち17症例17病変で大腸癌を診断した。病変の撮影枚数は中央値71枚（範囲3～2773）であった。大腸癌の大きさが通常大腸内視鏡検査に比べ大腸カプセル内視鏡検査において、その大きさの誤差が1cm未満であった症例は6病変（35%）であった。1cm以上大きく見積もった症例が5病変（29%）であり、1cm以上小さく見積もった症例が4病変（24%）であった。病変部位については通常大腸内視鏡検査でS状結腸と診断した病変を大腸カプセル内視鏡検査で直腸と診断した1病変（6%）以外は一致していた。

図 6 大腸カプセル内視鏡検査で診断された進行大腸癌 17 病変の通常大腸内視鏡検査との内視鏡像の比較

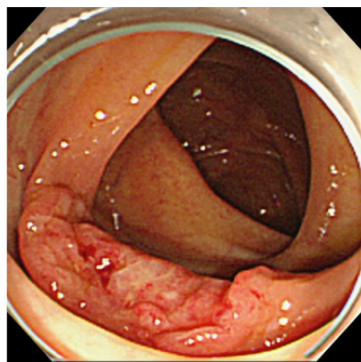
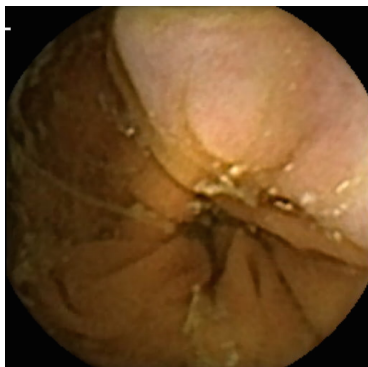
| | 大腸カプセル内視鏡検査 | 通常大腸内視鏡検査 |
|----------------------------------|---|--|
| 症例 1 直腸 20mm |  |  直腸 15mm |
| 症例 2 下行～ S 状結腸 16mm |  |  S 状結腸 20mm |
| 症例 3 直腸 24mm |  |  S 状結腸 10mm |
| 症例 4 盲腸～ 上行結腸 20mm |  |  上行結腸 30mm |

大腸カプセル内視鏡検査

通常大腸内視鏡検査

症例 5

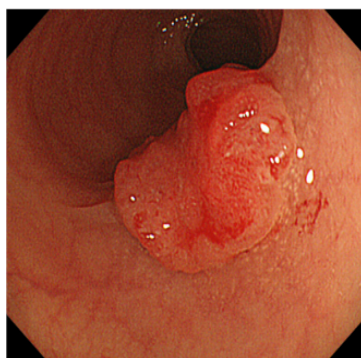
盲腸～
上行結腸
27mm



上行結腸
15mm

症例 6

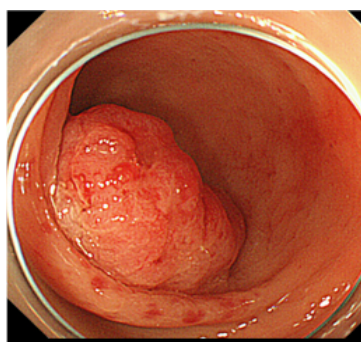
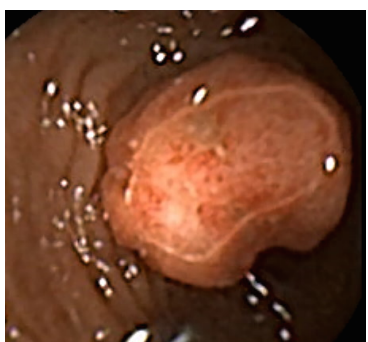
下行～
S 状結腸
16mm



S 状結腸
20mm

症例 7

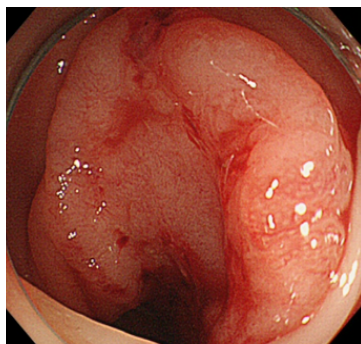
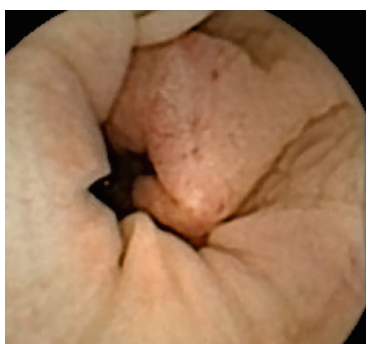
直腸
20mm



直腸
30mm

症例 8

下行～
S 状結腸
20mm



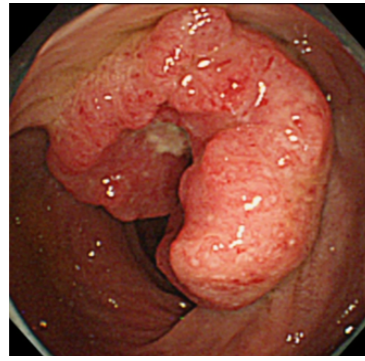
S 状結腸
30mm

大腸カプセル内視鏡検査

通常大腸内視鏡検査

症例 9

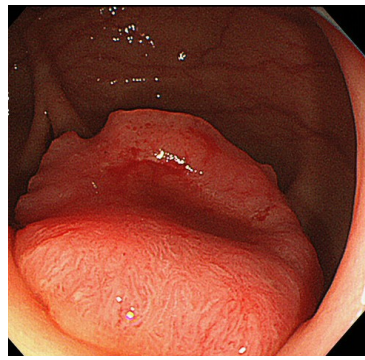
直腸
50 mm



直腸
30mm

症例 1 0

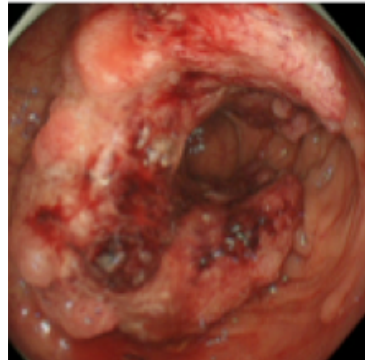
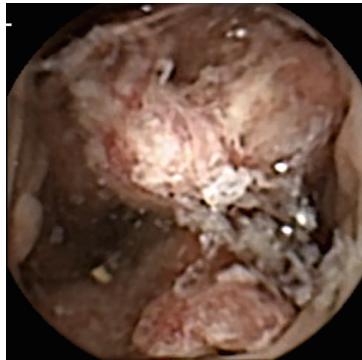
盲腸
25mm



盲腸
25mm

症例 1 1

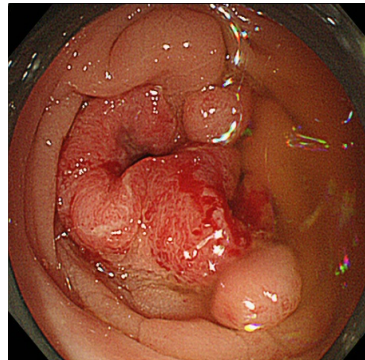
横行結腸
60mm



横行結腸
60mm

症例 1 2

下行～
S 状結腸
36mm



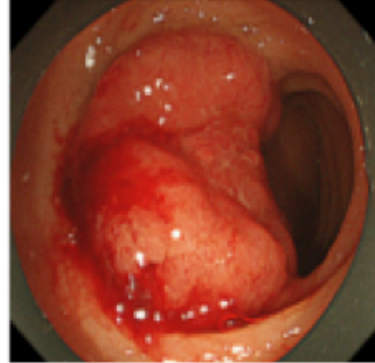
下行結腸
50mm

大腸カプセル内視鏡検査

通常大腸内視鏡検査

病変 1 3

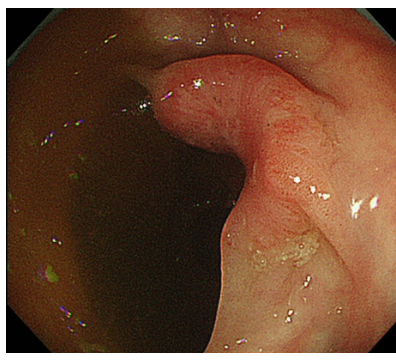
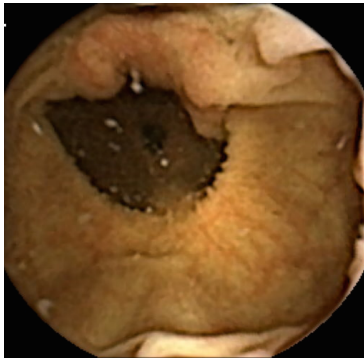
下行～
S状結腸
30mm



S状結腸
20mm

病変 1 4

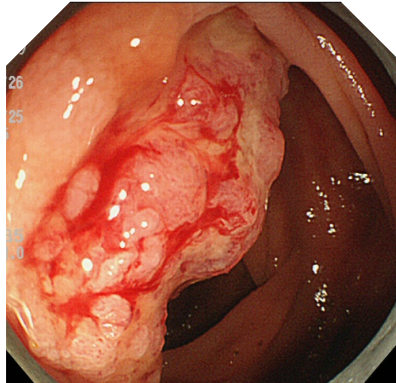
横行結腸
22mm



横行結腸
35mm

病変 1 5

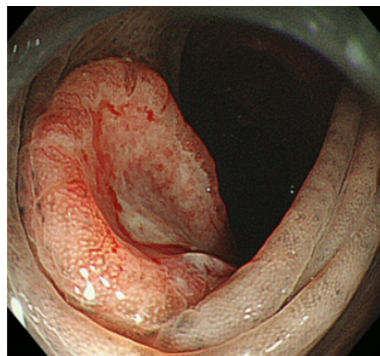
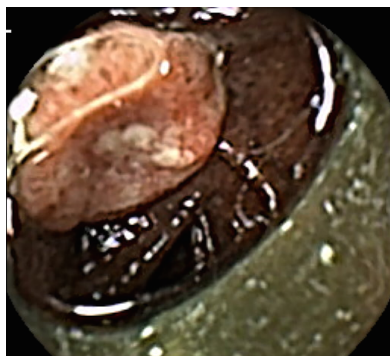
上行結腸
16mm



上行結腸
20mm

病変 1 6

横行結腸
46mm



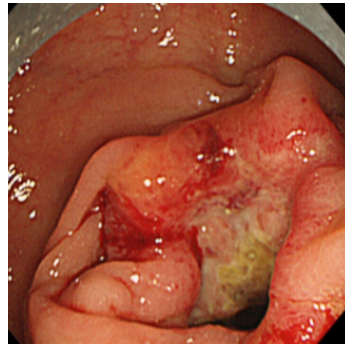
横行結腸
15mm

大腸カプセル内視鏡検査

通常大腸内視鏡検査

病変 17

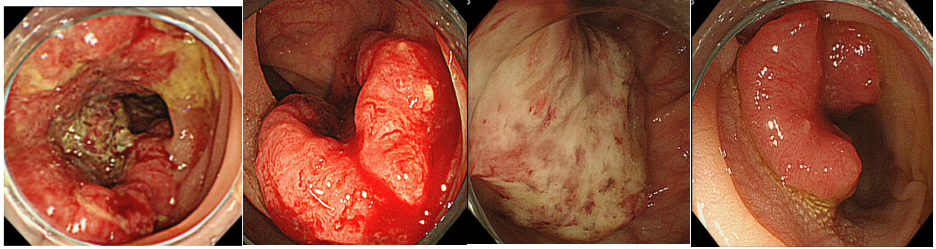
S 状結腸
28mm



S 状結腸
20mm

通常大腸内視鏡検査で診断された進行大腸癌を大腸カプセル内視鏡検査で診断できなかった3症例4病変の特徴を表5に示した。いずれの症例もカプセルが電池寿命内に体外に排出されず全大腸観察はできていなかった。症例1はプロトコール通りに腸管洗浄剤の服用ができていない症例であった。カプセル最終到達部位は症例1と2はS状結腸、症例3は上行結腸と推定した。

表 5 大腸カプセル内視鏡検査で診断できなかった進行大腸癌 3 症例 4 病変の特徴

| | 症例 1 | 症例 2 | 症例 3 | |
|---------------------------|---|-------------------|----------|-------------------|
| 性別 | 男性 | 男性 | 男性 | |
| 年齢 | 81 歳 | 71 歳 | 73 歳 | |
| 糖尿病あり | なし | あり | なし | |
| 腹部手術歴 | なし | あり | あり | |
| 通常大腸内視鏡検査像 |  | | | |
| 存在部位 | S 状結腸 (AV*22-25cm) | S 状結腸 (AV17cm) | 下行結腸 | S 状結腸 (AV25cm) |
| 局在 | 3/4 周性 | 1/3 周性 | 1/2 周性 | 2/3 周性 |
| 通常大腸内視鏡検査による推定の大きさ | 30 mm | 20mm | 25mm | 25mm |
| 内視鏡的肉眼型 | Type 2 | Type 2 | Type 1 | Type 2 |
| CCE [†] による全大腸観察 | 不成功 | 不成功 | 不成功 | |
| 腸管洗浄剤の服用量 | 3,100 ml | 5,800 ml | 5,800 ml | |

| | | | |
|----------------|-------|-------|-------|
| 癌の存在部位 の洗浄度 | good | good | 評価できず |
| カプセル最終 到達部位 | S 状結腸 | S 状結腸 | 上行結腸 |

* AV : Anal Verge

† CCE : 大腸カプセル内視鏡検査

通常大腸内視鏡検査を gold standard とした大腸カプセル内視鏡検査による進行大腸癌の診断率は 81% (17 / 21) であり、通常大腸内視鏡検査と比較して診断率に有意差は認めなかった (P = 0.11)。

5) 副次評価項目:①進行大腸癌の存在部位や大きさ別の大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査の診断率の比較

進行大腸癌の存在部位や大きさ別の通常大腸内視鏡検査及び大腸カプセル内視鏡検査による診断率を表6に示す。部位別では下行～S状結腸病変で診断率64%(7/11)、大きさ別では20～29mmの病変で診断率67%(6/9)と他の部位や大きさと比較して低い傾向を認めたが、いずれも通常大腸内視鏡検査の診断率と比較し有意差は認めなかった。

表 6 大腸カプセル内視鏡検査および通常大腸内視鏡検査による進行大腸癌の診断数（診断率）の比較

| | 大腸カプセル内視鏡検査 | 通常大腸内視鏡検査 | P 値 |
|----------|-------------|-----------|------|
| 部位別 | | | |
| 盲腸～上行結腸 | 4 (100%) | 4 (100%) | 1.00 |
| 横行結腸 | 3 (100%) | 3 (100%) | 1.00 |
| 下行～S 状結腸 | 7 (64%) | 11 (100%) | 0.09 |
| 直腸 | 3 (100%) | 3 (100%) | 1.00 |
| 大きさ別 | | | |
| 10～19mm | 4 (100%) | 4 (100%) | 1.00 |
| 20～29mm | 6 (67%) | 9 (100%) | 0.21 |
| 30～49mm | 5 (83%) | 6 (100%) | 1.00 |
| 50mm 以上 | 2 (100%) | 2 (100%) | 1.00 |

6) 副次評価項目:②大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌に対する診断における読影者間の一致率

表 7 に大腸カプセル内視鏡検査における読影者間の進行大腸癌の診断一致率に関する検討の結果を示す。大腸カプセル内視鏡検査における読影者間の進行大腸癌の診断一致率は $\kappa = 0.90$ と良好な一致であった。また、部位別及び大きさ別の検討においては読影者間の診断一致率は $\kappa > 0.8$ であり良好な一致であった。

読影者 A、B が診断できたが読影者 C のみが診断できなかった進行大腸癌 1 病変は、上行結腸の 3 分の 1 周性の 15mm の Type2 であった。大腸カプセル内視鏡の片方向のカメラで 3 枚しか撮影されていなかった。

表 7 進行大腸癌の診断における、大腸カプセル内視鏡検査の読影者間の一致率の比較

| | 読影医 A | 読影医 B | 読影医 C | κ | P 値 |
|----------|-------|-------|-------|----------|--------|
| 診断した全病変数 | 17 | 17 | 16 | 0.90 | < 0.01 |
| 部位別 | | | | | |
| 盲腸～上行結腸 | 4 | 4 | 3 | 0.88 | < 0.01 |
| 横行結腸 | 3 | 3 | 3 | 1.00 | < 0.01 |
| 下行～S 状結腸 | 7 | 7 | 7 | 1.00 | < 0.01 |
| 直腸 | 3 | 3 | 3 | 1.00 | < 0.01 |
| 大きさ別 | | | | | |
| 10～19mm | 4 | 4 | 3 | 0.88 | < 0.01 |
| 20～29mm | 6 | 6 | 6 | 1.00 | < 0.01 |
| 30～49mm | 5 | 5 | 5 | 1.00 | < 0.01 |
| 50mm 以上 | 2 | 2 | 2 | 1.00 | < 0.01 |

7) 副次評価項目：③大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査の全大腸観察率、腸管洗浄剤の服用量、内視鏡検査時間、腸管洗浄度、偶発症の比較

大腸カプセル内視鏡検査及び通常大腸内視鏡検査の全大腸観察率や腸管洗浄剤の服用量、内視鏡検査時間及び腸管洗浄度に関し比較し表 8 に示した。全大腸観察率は通常大腸内視鏡検査と比較し大腸カプセル内視鏡検査で有意に低かった。また大腸カプセル内視鏡検査では腸管洗浄剤の服用量が有意に多く、内視鏡検査時間が有意に長かった。腸管洗浄度については、右側・左側大腸に関わらず両検査とも洗浄度良好な割合が 55～65%であり、検査間に有意差は認めなかった。

大腸カプセル内視鏡検査及び通常大腸内視鏡検査における偶発症の比較を表 9 に示した。前処置に関する偶発症については、大腸カプセル内視鏡検査で 1 例に前処置の際の腸管洗浄剤内服中に吐気があったが服用中止により速やかに改善した。内視鏡検査の偶発症については、通常大腸内視鏡検査において検査後に血便を 3 例に認めた。大腸カプセル内視鏡検査においてはカプセルが 2 週間以上体外へ排泄されない滞留は認めなかった。大腸カプセル内視鏡検査の 5 日後の血液検査で血小板数 8.3 万/mm³ と低下した症例を 1 例に認めたが、本検査との因果関係は不明であった。大腸カプセル内視鏡検査と大腸内視鏡検査において偶発症の発生に有意差は認めなかった。

表 8 大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査の全大腸観察率や腸管洗浄剤の服用量、内視鏡検査時間、腸管洗浄度の比較

| | 大腸カプセル内視鏡検査 | 通常大腸内視鏡検査 | P 値 |
|--------------------|------------------------------------|--------------------------|---------|
| 全大腸観察の成功 | | | |
| n(%) | 15 (75%) | 20 (100%) | 0.047 |
| 腸管洗浄剤の服用量 | | | |
| 中央値 [範囲] | 5,660ml [3,100~5,800] | 2,000ml | < .0001 |
| 内視鏡検査時間* | | | |
| 中央値 [範囲] | 6 時間 52 分 [4 時間 2 分-17 時間 44 分] | 35 分 [13 分-1 時間 31 分] | < .0001 |
| 腸管洗浄度 [†] | | | |
| 右側大腸 | | | 0.19 |
| excellent | 0 | 0 | |
| good | 13 (65%) | 11 (55%) | |
| fair | 5 (25%) | 9 (45%) | |
| poor | 2 (10%) | 0 | |
| 左側大腸 [‡] | | | 0.48 |
| excellent | 1 (5%) | 0 | |
| good | 10 (53%) | 13 (65%) | |
| fair | 7 (37%) | 7 (35%) | |
| poor | 1 (5%) | 0 | |

- * 大腸カプセル内視鏡検査；カプセル服用からカプセルが体外へ排出されるか、電池寿命により撮影が終了するまでの時間
通常大腸内視鏡検査；スコープを挿入し観察を終えスコープを抜去するまでの時間
- † 右側大腸：脾彎曲より口側大腸、左側大腸：脾彎曲より肛側大腸
- ‡ カプセルの最終到達地点が上行結腸と推定されたもの 1 例を除く

表 9 大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査による偶発症の比較

| | 大腸カプセル内視鏡検査 | 通常大腸内視鏡検査 | P 値 |
|----------------------|-------------|-----------|------|
| 腸管洗浄剤による副作用 | | | |
| 吐気 | 1 (6%) | 0 | 1 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | NA* |
| 誤嚥 | 0 | 0 | NA |
| 内視鏡検査による偶発症 | | | |
| カプセルの滞留 [†] | 0 | NA | NA |
| 出血 | 0 | 3 (15%) | 0.23 |
| 穿孔 | 0 | 0 | NA |
| その他 [‡] | 1 (6%) | 0 | 1 |

* Not Available

[†] カプセル服用から 2 週間以上、カプセルが体外に排出されない

[‡] 血小板減少

考察

通常大腸内視鏡検査を gold standard として前向きに行った本研究における、大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌の診断率は 81%であった。通常大腸内視鏡検査と比較し有意差は認めなかった (P=0.11) が、低い診断率であった。大腸カプセル内視鏡検査はカプセルの大腸通過時間や病変の撮影枚数など検査間にばらつきが大きかった。また大腸カプセル内視鏡検査は通常大腸内視鏡検査と比較し、全大腸観察率が低く、腸管洗浄剤の服用量が多く、検査に要する時間が長かった。偶発症については、カプセルの滞留という重篤なものは認めず、通常大腸内視鏡検査の偶発症の発生率と有意差は認めなかった。

大腸カプセル内視鏡検査の診断能については、通常大腸内視鏡検査を gold standard とした場合の 6mm 以上及び 10mm 以上の大腸ポリープの感度について報告されており、Eliakim らは 6mm 以上のポリープ及び 10mm 以上のポリープの感度はそれぞれ 89% (95%信頼区間 70-97%)、88% (56-98%)²¹、Spada らはそれぞれ 84% (74-95%)、88% (76-99%) と報告している²²。本邦においては齋藤らが 6mm 以上のポリープなど内視鏡的治療もしくは外科的治療が必要な有意な大腸病変の感度について 94% (88-99%) と報告している²⁵。これらの病変に進行大腸癌は含まれておらず、本邦を始め世界でも大腸カプセル内視鏡検査における進

行大腸癌の診断能に関する検討はなく、今回の研究でその診断率が 81%という結果が得られた。通常大腸内視鏡検査のものと比較し有意差はなかったものの診断率は低かった。大腸カプセル内視鏡検査はカプセルの横行結腸の通過が速く病変の見逃しが懸念される³⁷。本研究でも横行結腸のカプセルの通過時間は他の部位に比較し短かったが、部位別の検討において横行結腸にある癌の見逃しはなかった。カプセルの移動速度に合わせて 1 秒間の撮影枚数を調節する **adaptive frame rate** 機能の効果かもしれない。また、小腸用のカプセル内視鏡においては大きな腫瘍性病変を見逃すと報告されていたが^{33, 34}、本研究では大腸カプセル内視鏡検査による 20～29mm、30～49mm の進行大腸癌の診断率は 67%、83%と通常大腸内視鏡検査と比較し有意差はないものの低かったが、50mm 以上の病変の診断は 100%で可能であった。病変の大きさが見落としやすい要因になるのかはさらに多数例での検討が必要であると考えた。

本研究において大腸カプセル内視鏡検査は進行大腸癌 3 症例 4 病変を診断することができなかった。病変部位はいずれも通常大腸内視鏡検査で下行結腸～S 状結腸と左側大腸にあり、いずれの症例もカプセルが電池寿命内に体外に排出されず全大腸観察ができていなかった。カプセルの最終到達部位は 2 症例は S 状結腸、1 症例は上行結腸であり、病変まで到達していないと推定した。一方、大腸カプセル

内視鏡検査で全大腸観察ができた 15 症例は全例で進行大腸癌の診断が可能であった。通常大腸内視鏡検査においては、大腸癌の見落としの原因として全大腸観察ができていないことが報告されており^{38, 39}、特に右側大腸にある大腸癌の見落としに影響する⁴⁰。通常大腸内視鏡検査と同様に、大腸カプセル内視鏡検査での進行大腸癌の診断においても全大腸観察ができないことが見落としの要因のひとつになると考えられ、全大腸観察の重要性が示唆された。また、進行大腸癌を見落とす病変部位が大腸カプセル内視鏡検査と通常大腸内視鏡検査では異なり、相補的な検査になることが示唆された。

大腸カプセル内視鏡検査の読影者間での進行大腸癌の診断の一致に関しては、癌の存在部位や大きさに関わらずその一致率は $\kappa > 0.8$ と良好であった。本研究における大腸カプセル内視鏡検査の読影者は 3 名とも検査経験数 1000 例以上の大腸内視鏡検査医であり、そのうち 2 名が小腸カプセル内視鏡検査の読影数 700 例以上のカプセル内視鏡の読影経験者であった。小腸カプセル内視鏡検査の読影経験のある読影者 C で進行大腸癌の 1 病変を診断できなかった。この進行大腸癌 1 病変については大腸カプセル内視鏡検査では結腸ひだとひだの間に病変の一部が 3 枚しか撮影されておらず、同部の洗浄度は不良で結腸が十分に拡張していなかった。これらの条件で見落としが生じる可能性があるため、読影速度を落とすなどの工夫も

必要であると考えられた。少数例の検討ではあるが、通常大腸内視鏡検査医であればカプセル内視鏡の読影経験の有無に関わらず大腸カプセル内視鏡検査における進行大腸癌の診断は可能であることが示唆された。

大腸カプセル内視鏡検査で大腸観察を行う際、通常大腸内視鏡と違い、送気により腸管を拡張させることができず、残渣があっても洗浄や吸引を追加で行うことができない。そのため観察時に大腸内が濁りや残渣のない腸管内溶液で充満し大腸が拡張していることが望ましい。腸管洗浄不良が大腸カプセル内視鏡検査の大腸ポリープの診断能に影響するという報告がある⁴¹。また本研究では大腸洗浄度 *adequate* の割合は右側大腸、左側大腸でそれぞれ 65%、58%と欧米の 78~81%という既報^{21, 22, 42}より洗浄度は不良であった。また前述の通り、大腸カプセル内視鏡検査の診断においてカプセルが電池寿命内に排出され全大腸観察ができることは重要である。本研究における大腸カプセル内視鏡検査の全大腸観察率は 75%であり、欧米の既報の 88~93%^{22, 43}や本邦の既報 87.9%²⁵と比較して不良であり、また通常大腸内視鏡検査の全大腸観察率 91.1~97.7%⁴⁴⁻⁴⁷と比較しても低い結果であった。大腸カプセル内視鏡検査は本研究でも明らかとなったように腸管洗浄剤の服用量が検査全体で 5~6 L と大量であり^{20, 21}、検査時間も長いため、被験者へかかる負担が小さくない。被験者の負担を軽減するためには必要最低限の腸管洗浄

剤の服用で良好な腸管洗浄度と高い全大腸観察率が得られる検査プロトコールが望まれる。大腸カプセル内視鏡検査の診断において重要と考えられる全大腸観察はカプセルの電池寿命内の体外への排出が必要になる。ブースタにガストログラフィンを使用することで高い浸透圧により腸管内に水が貯留し腸管蠕動を促進したり⁴⁸、検査中に運動を取り入れることで腸管蠕動を促したりして、カプセルが電池寿命内に体外に排出される工夫を行うことで高い全大腸観察率が得られる可能性が報告されており検証が必要である。

大腸カプセル内視鏡検査の偶発症については通常大腸内視鏡検査のものと発症率に差がなかった。大腸カプセル内視鏡検査の偶発症発症率は 6.8～8%、うち吐気や嘔吐、腹痛など前処置に伴う症状が主であると報告されている^{21, 22}。本研究でも前処置に伴う軽度の吐気を 1 人 (6%) に認めたが、カプセルの滞留といった重篤な偶発症は認めず安全に施行できていた。

本研究は大腸カプセル内視鏡検査における進行大腸癌に対する診断能を初めて検討した探索的前向き研究であり、進行大腸癌の診断率は 81%であり、進行大腸癌を診断できなかった症例は全例、全大腸観察ができておらず、大腸カプセル内視鏡検査における進行大腸癌の診断において全大腸観察の重要性が明らかになった。しかし、解析対象症例数が 20 症例と少ないこと、大腸カプセル内視鏡検査を全例

入院で行ったため外来で行った場合には全大腸観察率が変わる可能性があること、また検査の受容性について評価できていないこと、通常大腸内視鏡が通過しない癌による狭窄症例を除外しているため大腸カプセル内視鏡検査の安全性を過小評価している可能性があること、さらに大腸カプセル内視鏡検査の読影者が癌の詳細は知らないものの進行大腸癌の症例であることを認識しており、読影の際にバイアスになった可能性があることが本研究の欠点であった。

今後は、便潜血検査陽性者や大腸癌の既往や家族歴があったり、大腸ポリープに対する内視鏡的切除術の既往があるなど大腸癌高リスク患者に対象を広げ、大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌に対する感度、特異度、陽性・陰性的中率を算出することや、検査の受容性を評価し、大腸カプセル内視鏡検査の進行大腸癌の診断における有用性を検討したいと考えている。

結論

大腸カプセル内視鏡検査における進行大腸癌の診断率は81%であり、通常大腸内視鏡検査と比較して有意差はないものの低い診断率であった。大腸カプセル内視鏡検査で全大腸観察ができていない場合には進行大腸癌を診断できていない可能性があり、他の modality での検査が必要である。

謝辞

今回の研究を行うにあたり機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました、東京大学消化器内科 小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。また今回の研究を行うに際し、有意義な助言、ご指導を頂いた山田篤生先生、吉田俊太郎先生、平田喜裕先生、腫瘍外科渡邊聡明教授に深く感謝致します。

引用文献

- 1 "Global Health Observatory (GHO) data," (2015).
- 2 B.W. Stewart, C.P. Wild, "World Cancer Report 2014," (2014).
- 3 C.M. Johnson, C. Wei, J.E. Ensor, D.J. Smolenski, C.I. Amos, B. Levin, D.A. Berry, "Meta-analyses of colorectal cancer risk factors," *Cancer Causes Control* **24**, 1207-1222 (2013).
- 4 公益財団法人, がん研究振興財団, "がんの統計 ' 14." (2013).
- 5 J.S. Mandel, J.H. Bond, T.R. Church, D.C. Snover, G.M. Bradley, L.M. Schuman, F. Ederer, "Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study," *N Engl J Med* **328**, 1365-1371 (1993).
- 6 J.S. Mandel, T.R. Church, F. Ederer, J.H. Bond, "Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood," *J Natl Cancer Inst* **91**, 434-437 (1999).
- 7 J.D. Hardcastle, J.O. Chamberlain, M.H. Robinson, S.M. Moss, S.S. Amar, T.W. Balfour, P.D. James, C.M. Mangham, "Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer," *Lancet* **348**, 1472-1477 (1996).
- 8 O. Kronborg, C. Fenger, J. Olsen, O.D. Jørgensen, O. Søndergaard, "Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test," *Lancet* **348**, 1467-1471 (1996).
- 9 K.J. Lee, M. Inoue, T. Otani, M. Iwasaki, S. Sasazuki, S. Tsugane, J.P.H.C.-b.P. Study, "Colorectal cancer screening using fecal occult blood test and subsequent risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in Japan," *Cancer Detect Prev* **31**, 3-11 (2007).
- 10 S.J. Winawer, A.G. Zauber, M.N. Ho, M.J. O'Brien, L.S. Gottlieb, S.S. Sternberg, J.D. Wayne, M. Schapiro, J.H. Bond, J.F. Panish, "Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup," *N Engl J Med* **329**, 1977-1981 (1993).
- 11 A.G. Zauber, S.J. Winawer, M.J. O'Brien, I. Lansdorp-Vogelaar, M. van Ballegooijen, B.F. Hankey, W. Shi, J.H. Bond, M. Schapiro, J.F. Panish, E.T. Stewart, J.D. Wayne, "Colonoscopic polypectomy and long-term

- prevention of colorectal-cancer deaths," *N Engl J Med* **366**, 687-696 (2012).
- ¹² T. Wilkins, B. LeClair, M. Smolkin, K. Davies, A. Thomas, M.L. Taylor, S. Strayer, "Screening colonoscopies by primary care physicians: a meta-analysis," *Ann Fam Med* **7**, 56-62 (2009).
- ¹³ E. Quintero, A. Castells, L. Bujanda, J. Cubiella, D. Salas, Á. Lanás, M. Andreu, F. Carballo, J.D. Morillas, C. Hernández, R. Jover, I. Montalvo, J. Arenas, E. Laredo, V. Hernández, F. Iglesias, E. Cid, R. Zubizarreta, T. Sala, M. Ponce, M. Andrés, G. Teruel, A. Peris, M.P. Roncales, M. Polo-Tomás, X. Bessa, O. Ferrer-Armengou, J. Grau, A. Serradesanferm, A. Ono, J. Cruzado, F. Pérez-Riquelme, I. Alonso-Abreu, M. de la Vega-Prieto, J.M. Reyes-Melian, G. Cacho, J. Díaz-Tasende, A. Herreros-de-Tejada, C. Poves, C. Santander, A. González-Navarro, C.S. Investigators, "Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening," *N Engl J Med* **366**, 697-706 (2012).
- ¹⁴ D. Lisi, C. Hassan, C.C. Hassan, M. Crespi, A.S. Group, "Participation in colorectal cancer screening with FOBT and colonoscopy: an Italian, multicentre, randomized population study," *Dig Liver Dis* **42**, 371-376 (2010).
- ¹⁵ M.R. Keighley, C. O'Morain, A. Giacosa, M. Ashorn, A. Burroughs, M. Crespi, M. Delvaux, J. Faivre, F. Hagenmuller, V. Lamy, F. Manger, H.T. Mills, C. Neumann, A. Nowak, A. Pehrsson, S. Smits, K. Spencer, U.E.G.F.P.A. Committee, "Public awareness of risk factors and screening for colorectal cancer in Europe," *Eur J Cancer Prev* **13**, 257-262 (2004).
- ¹⁶ C.D. Johnson, M.H. Chen, A.Y. Toledano, J.P. Heiken, A. Dachman, M.D. Kuo, C.O. Menias, B. Siewert, J.I. Cheema, R.G. Obregon, J.L. Fidler, P. Zimmerman, K.M. Horton, K. Coakley, R.B. Iyer, A.K. Hara, R.A. Halvorsen, G. Casola, J. Yee, B.A. Herman, L.J. Burgart, P.J. Limburg, "Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers," *N Engl J Med* **359**, 1207-1217 (2008).
- ¹⁷ J. Yee, N.N. Kumar, S. Godara, J.A. Casamina, R. Hom, G. Galdino, P. Dell, D. Liu, "Extracolonic abnormalities discovered incidentally at CT colonography in a male population," *Radiology* **236**, 519-526 (2005).

- 18 P.J. Pickhardt, "Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults," *Radiology* **239**, 313-316 (2006).
- 19 A. Berrington de González, K.P. Kim, A.B. Knudsen, I. Lansdorp-Vogelaar, C.M. Rutter, R. Smith-Bindman, J. Yee, K.M. Kuntz, M. van Ballegooijen, A.G. Zauber, C.D. Berg, "Radiation-related cancer risks from CT colonography screening: a risk-benefit analysis," *AJR Am J Roentgenol* **196**, 816-823 (2011).
- 20 R. Eliakim, Z. Fireman, I.M. Gralnek, K. Yassin, M. Waterman, Y. Kopelman, J. Lachter, B. Koslowsky, S.N. Adler, "Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study," *Endoscopy* **38**, 963-970 (2006).
- 21 R. Eliakim, K. Yassin, Y. Niv, Y. Metzger, J. Lachter, E. Gal, B. Sapoznikov, F. Konikoff, G. Leichtmann, Z. Fireman, Y. Kopelman, S.N. Adler, "Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy," *Endoscopy* **41**, 1026-1031 (2009).
- 22 C. Spada, C. Hassan, M. Munoz-Navas, H. Neuhaus, J. Deviere, P. Fockens, E. Coron, G. Gay, E. Toth, M.E. Riccioni, C. Carretero, J.P. Charton, A. Van Gossum, C.A. Wientjes, S. Sacher-Huvelin, M. Delvaux, A. Nemeth, L. Petruzzello, C.P. de Frias, R. Mayershofer, L. Amininejad, L. Aminejad, E. Dekker, J.P. Galniche, M. Frederic, G.W. Johansson, P. Cesaro, G. Costamagna, "Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy," *Gastrointest Endosc* **74**, 581-589.e581 (2011).
- 23 D.K. Rex, S.N. Adler, J. Aisenberg, W.C. Burch, C. Carretero, Y. Chowers, S.A. Fein, S.E. Fern, I. Fernandez-Urien, A. Fich, "Accuracy of PillCam COLON 2 for detecting subjects with adenomas ≥ 6 mm," *Gastrointest Endosc* **77**, AB29 (2013).
- 24 D. Hartmann, M. Keuchel, M. Philipper, I.M. Gralnek, R. Jakobs, F. Hagenmüller, H. Neuhaus, J.F. Riemann, "A pilot study evaluating a new low-volume colon cleansing procedure for capsule colonoscopy,"

- Endoscopy **44**, 482-486 (2012).
- 25 Y. Saito, Saito, S., Oka, S., Kakugawa, Y., Matsumoto, M., Aihara, H., Watari, I., Aoyama, T., Nouda, S., Kuramoto, T., Watanabe, K., Ohmiya, N., Higuchi, K., Goto, H., Arakawa, T., Tanaka, S., Tajiri, H., "Evaluation of the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of lesions of the colon: prospective, multicenter, open study " *Gastrointest Endosc in press*(2015).
- 26 C. Busegeanu, A. Filimon, A. Stemate, L. Negreanu, "A series of images of digestive cancers using Pill Cam COLON2 video capsule endoscopy," *J Med Life* **7**, 529-532 (2014).
- 27 A. Fukumoto, S. Tanaka, T. Shishido, Y. Takemura, S. Oka, K. Chayama, "Comparison of detectability of small-bowel lesions between capsule endoscopy and double-balloon endoscopy for patients with suspected small-bowel disease," *Gastrointest Endosc* **69**, 857-865 (2009).
- 28 M. Pennazio, R. Santucci, E. Rondonotti, C. Abbiati, G. Beccari, F.P. Rossini, R. De Franchis, "Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases," *Gastroenterology* **126**, 643-653 (2004).
- 29 D. Urbain, D. De Looze, I. Demedts, E. Louis, O. Dewit, E. Macken, A. Van Gossum, "Video capsule endoscopy in small-bowel malignancy: a multicenter Belgian study," *Endoscopy* **38**, 408-411 (2006).
- 30 P. Apostolopoulos, C. Liatsos, I.M. Gralnek, C. Kalantzis, E. Giannakouloupoulou, G. Alexandrakis, P. Tsibouris, E. Kalafatis, N. Kalantzis, "Evaluation of capsule endoscopy in active, mild-to-moderate, overt, obscure GI bleeding," *Gastrointest Endosc* **66**, 1174-1181 (2007).
- 31 G. Costamagna, S.K. Shah, M.E. Riccioni, F. Foschia, M. Mutignani, V. Perri, A. Vecchioli, M.G. Brizi, A. Picciocchi, P. Marano, "A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease," *Gastroenterology* **123**, 999-1005 (2002).
- 32 M.M. Baichi, R.M. Arifuddin, P.S. Mantry, "Small-bowel masses found and missed on capsule endoscopy for obscure bleeding," *Scand J Gastroenterol* **42**, 1127-1132 (2007).
- 33 A. Gupta, A.J. Postgate, D. Burling, R. Ilangovan, M. Marshall, R.K.

- Phillips, S.K. Clark, C.H. Fraser, "A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome," *AJR Am J Roentgenol* **195**, 108-116 (2010).
- ³⁴ E.S. Zagorowicz, A.M. Pietrzak, E. Wronska, J. Pachlewski, P. Rutkowski, E. Kraszewska, J. Regula, "Small bowel tumors detected and missed during capsule endoscopy: single center experience," *World J Gastroenterol* **19**, 9043-9048 (2013).
- ³⁵ C. Spada, C. Hassan, G.C. Sturniolo, R. Marmo, M.E. Riccioni, R. de Franchis, A. Van Gossum, G. Costamagna, "Literature review and recommendations for clinical application of Colon Capsule Endoscopy," *Dig Liver Dis* **43**, 251-258 (2011).
- ³⁶ C. Spada, M.E. Riccioni, C. Hassan, L. Petruzzello, P. Cesaro, G. Costamagna, "PillCam colon capsule endoscopy: a prospective, randomized trial comparing two regimens of preparation," *J Clin Gastroenterol* **45**, 119-124 (2011).
- ³⁷ D.K. Rex, S.N. Adler, J. Aisenberg, W.C. Burch, C. Carretero, Y. Chowers, S.A. Fein, S.E. Fern, I. Fernandez-Urien Sainz, A. Fich, E. Gal, J.C. Horlander, K.L. Isaacs, R. Kariv, A. Lahat, W.K. Leung, P.R. Malik, D. Morgan, N. Papageorgiou, D.P. Romeo, S.S. Shah, M. Waterman, "Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population," *Gastroenterology* **148**, 948-957.e942 (2015).
- ³⁸ J.M. Cha, "Colonoscopy Quality is the Answer for the Emerging Issue of Interval Cancer," *Intest Res* **12**, 110-116 (2014).
- ³⁹ M. Leaper, M.J. Johnston, M. Barclay, B.R. Dobbs, F.A. Frizelle, "Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy," *Endoscopy* **36**, 499-503 (2004).
- ⁴⁰ H. Singh, D. Turner, L. Xue, L.E. Targownik, C.N. Bernstein, "Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies," *JAMA* **295**, 2366-2373 (2006).
- ⁴¹ A. Van Gossum, M. Munoz-Navas, I. Fernandez-Urien, C. Carretero, G. Gay, M. Delvaux, M.G. Lapalus, T. Ponchon, H. Neuhaus, M. Philipper,

- G. Costamagna, M.E. Riccioni, C. Spada, L. Petruzzello, C. Fraser, A. Postgate, A. Fitzpatrick, F. Hagenmuller, M. Keuchel, N. Schoofs, J. Deviere, "Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer," *N Engl J Med* **361**, 264-270 (2009).
- 42 F. Argüelles-Arias, M. San-Juan-Acosta, A. Belda, J.M. García-Montes, F. Pellicer, J. Polo, Á. Caunedo-Álvarez, J.M. Herrerías-Gutiérrez, "Preparations for colon capsule endoscopy. Prospective and randomized comparative study between two preparations for colon capsule endoscopy: PEG 2 liters + ascorbic acid versus PEG 4 liters," *Rev Esp Enferm Dig* **106**, 312-317 (2014).
- 43 F. Argüelles-Arias, M. San-Juan-Acosta, A. Belda, J.M. García-Montes, F. Pellicer, J. Polo, A. Caunedo-Álvarez, J.M. Herrerías-Gutiérrez, "Preparations for colon capsule endoscopy. Prospective and randomized comparative study between two preparations for colon capsule endoscopy: PEG 2 liters + ascorbic acid versus PEG 4 liters," *Rev Esp Enferm Dig* **106**, 312-317 (2014).
- 44 J.B. Marshall, J.S. Barthel, "The frequency of total colonoscopy and terminal ileal intubation in the 1990s," *Gastrointest Endosc* **39**, 518-520 (1993).
- 45 T.F. Imperiale, D.R. Wagner, C.Y. Lin, G.N. Larkin, J.D. Rogge, D.F. Ransohoff, "Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings," *N Engl J Med* **343**, 169-174 (2000).
- 46 D.A. Lieberman, D.G. Weiss, J.H. Bond, D.J. Ahnen, H. Garewal, G. Chejfec, "Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380," *N Engl J Med* **343**, 162-168 (2000).
- 47 J. Regula, M. Rupinski, E. Kraszewska, M. Polkowski, J. Pachlewski, J. Orłowska, M.P. Nowacki, E. Butruk, "Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia," *N Engl J Med* **355**, 1863-1872 (2006).
- 48 K. Togashi, T. Fujita, K. Utano, E. Waga, S. Katsuki, N. Isohata, S. Endo, A.K. Lefor, "Gastrografin as an alternative booster to sodium phosphate

in colon capsule endoscopy: safety and efficacy pilot study," *Endosc Int Open* **3**, E659-661 (2015).