

博士論文

Post-colonoscopy colorectal cancer の発生率、特徴、予後に
関する臨床的検討

中田 史子

論文タイトル Post-colonoscopy colorectal cancer の発生率、特徴、予後に関する臨床
的検討

所属 医学系研究科 内科学専攻

指導教員 小池 和彦 教授

申請者 中田 史子

目次

要旨.....	6
はじめに.....	7
第一章 Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)の発生率.....	8
緒言.....	8
目的.....	9
対象と方法.....	10
1) 研究デザイン.....	10
2) 対象.....	10
3) 大腸内視鏡検査.....	10
4) アウトカム.....	11
5) 評価項目.....	11
6) 統計解析.....	14
結果.....	15
1) 解析患者の背景.....	15
2) PCCRC の発生率.....	21
3) PCHGD の発生率.....	23
4) PCCRC 患者の特徴.....	25
5) PCCRC のリスク因子.....	30

6) PCHGD のリスク因子.....	34
考察.....	38
第二章 Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)の予後.....	42
緒言.....	42
目的.....	43
対象と方法.....	44
1) 研究デザイン.....	44
2) 対象.....	44
3) アウトカム.....	44
4) 評価項目.....	44
5) 統計解析.....	45
結果.....	46
1) 患者背景.....	46
2) 大腸癌の内視鏡所見.....	46
3) 大腸癌の病期分類と治療.....	49
4) Sporadic CRC と PCCRC の予後.....	51
考察.....	55
まとめ.....	58
おわりに.....	59

謝辭..... 60

参考文献..... 61

要旨

大腸内視鏡検査は大腸癌の診断に有用な検査である。しかしながら、大腸内視鏡検査後に診断される大腸癌が存在し、Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)と報告されている。本研究の目的は、東京大学医学部附属病院消化器内科において大腸内視鏡検査を受けた患者を対象に PCCRC の発生率、リスク因子、死亡率を検討することである。

PCCRC の累積発生率は 1 年で 0%、5 年で 0.47%、10 年で 0.62%、15 年で 0.62% であり、初回大腸内視鏡検査において挿入困難、11 mm 以上のポリープが統計学的に有意なリスク因子であった。PCCRC の累積大腸癌死亡率は 5 年で 0%であった。

はじめに

大腸癌は本邦における主要な悪性腫瘍の 1 つである。大腸癌の早期診断において、大腸内視鏡検査は有用な検査である。一方で、大腸内視鏡検査で大腸癌を否定された後に発見される大腸癌の存在も報告され、**Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)** と呼ばれている。PCCRC にはどのような特徴があるのか、その発生率やリスク因子についての研究は十分になされていない。また PCCRC は診断の遅れから死亡率が高くなっている可能性が推測され、PCCRC に関する知見が必要であった。

そこで本研究において、第一章では大腸内視鏡検査のコホートデータを用いて PCCRC の発生率とリスク因子を検討した。第二章では PCCRC と初回大腸内視鏡検査で診断された大腸癌 (**Sporadic CRC**) の患者の死亡率を調べ、予後の検討を行った。

第一章 Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)の発生率

緒言

大腸癌は本邦における主要な悪性腫瘍の1つを占め、年間約16万人の新規発生を認める¹。大腸内視鏡検査は大腸癌の早期診断に有用であり^{2,3}、大腸癌の死亡率も減少させる可能性がある^{4,5}。一方、大腸内視鏡検査で大腸癌を否定された後に発見される大腸癌があり、これはPost-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)と呼ばれている。

PCCRCの機序は、見逃された癌、初回大腸内視鏡検査において大腸癌に進展する素因を持つポリープに対する不十分な内視鏡治療後に局所再発した癌、De novo癌が考えられている^{6,9}。

PCCRCの有病率や発生率は先行研究によって大きく異なり、大腸癌と診断された患者におけるPCCRCの有病率(2.6-12.1%)や、大腸内視鏡検査を受けた患者におけるPCCRCの発生率(0.1-1.3%)は幅が広いことが知られている¹⁰⁻¹⁵。さらに、報告されている研究の多くは、population-basedデータベースを用いたcross-sectional studyである^{6,7,16-18}。PCCRCの正確な発生率を評価するためには、大腸内視鏡検査のデータを用いたコホート研究が必要と考えられる。そこで本研究は、東京大学医学部附属病院消化器内科の大腸内視鏡検査のコホートデータを用いてPCCRCの発生率を調べた。さらに欧米では前がん病変として扱われるPost-colonoscopy high-grade dysplasia (PCHGD)の発生率の検討も行った^{19,20}。

目的

1995 年から 2012 年までに東京大学医学部附属病院消化器内科において、大腸内視鏡検査が施行された患者を対象に、以下の目的で検討を行った。

- (1) PCCRC の発生率を明らかにする。
- (2) PCCRC のリスク因子を同定する。
- (3) PCHGD の発生率を明らかにする。
- (4) PCHGD のリスク因子を同定する。

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

2) 対象

1995年9月より2012年1月までに、東京大学医学部附属病院消化器内科において大腸内視鏡検査を受けた患者を対象とした。本研究において初回大腸内視鏡検査は当院で施行された初回の大腸内視鏡検査と定義し、過去に他院で行われた大腸内視鏡検査は含めなかった。2回以上大腸内視鏡検査を施行された3029人を選択した。選択患者のうち、1) 初回大腸内視鏡検査と最終大腸内視鏡検査の間隔が30日未満であった患者、2) 大腸癌の既往がある患者、3) 初回の大腸内視鏡検査で大腸癌、炎症性腸疾患、悪性リンパ腫と診断された患者、4) 臨床情報が十分得られない患者は除外した。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を受け行われた(審査番号2058-(1))。

3) 大腸内視鏡検査

ポリエチレングリコール溶解液の内服による腸管洗浄を行い、大腸内視鏡検査を施行した。大腸内視鏡は大腸用ビデオスコープ(Olympus社、日本)を使用した。内視鏡検査医は、盲腸まで大腸用ビデオスコープを挿入し、挿入時間を測定した。盲腸から肛門までビデオスコープを引き抜きながら大腸の観察を行い、引き抜き時間を測定した。大腸内にポリープが同定された場合は、ポリペクトミーまたは内視鏡的粘膜切除術(EMR, endoscopic mucosal resection)にてポリープの切除を行

った。ポリペクトミーや EMR などの内視鏡治療を行った場合には治療時間も含めて引き抜き時間とした。全大腸観察は盲腸から肛門までの観察とした。検査後に内視鏡検査医は、腸管洗浄の状態、全大腸観察の有無、内視鏡挿入時間、大腸癌とポリープの部位・大きさ・形態・個数、大腸憩室の有無、内視鏡治療 (ポリペクトミー、EMR)、内視鏡引き抜き時間を記録した。

4) アウトカム

プライマリーアウトカムは PCCRC の発生とし、セカンダリーアウトカムは PCHGD の発生とした。PCCRC の定義は、初回大腸内視鏡検査後に期間を問わずに内視鏡検査と病理検査で診断された大腸癌とした。PCHGD の定義は、初回大腸内視鏡検査後に期間を問わずに内視鏡検査と病理検査で診断された high-grade dysplasia とした。High-grade dysplasia は、病理診断において高異型度腫瘍の壁深達度が粘膜内にとどまり、粘膜下層まで及んでいない病変と定義した (高異型度腫瘍が粘膜下層以深まで浸潤がみられない腫瘍は大腸癌と定義されないという国際的な診断基準に準拠した)²¹。

5) 評価項目

(1) 患者背景因子

年齢、性別、併存疾患、大腸癌の家族歴を調べた。年齢は解析集団の中央値 63 歳より 60 歳で 2 群に分類した。併存疾患は予後の予測の指標である Charlson comorbidity index (CCI)に基づき、虚血性心疾患、慢性心不全、慢性閉

塞性肺疾患、消化性潰瘍、糖尿病、脳血管疾患、末梢血管疾患、膠原病、認知症を各 1 点、慢性腎不全、片麻痺、白血病、大腸癌以外の固形癌を各 2 点、肝炎・肝硬変を 3 点、後天性免疫不全症候群を 6 点とし、患者ごとに点数を合計した²²。先行研究に準じて CCI が 2 点以上と未満で 2 群に分類した²³。

(2) 初回大腸内視鏡検査

当科で行った初回内視鏡検査について、検査理由、内視鏡検査医の習熟度、腸管洗浄の状態、全大腸観察の有無、内視鏡挿入時間、内視鏡引き抜き時間、大腸癌、ポリープ、大腸憩室の所見について調べた。

検査理由は消化器症状（腹痛、便秘など）、便潜血検査陽性、他の画像検査での異常所見（Computed Tomography (CT)検査もしくはバリウム注腸検査）、過去に他院で施行されたポリープに対する内視鏡治療後のサーベイランスに分類した。内視鏡検査医の習熟度は経験症例数が 5000 件を超えている者を熟練者 (expert) と定義した。腸管洗浄は 1-5 点の 5 段階評価とし、腸管内に多量の固形便があり観察不可を 1 点、中等量の固形便があり、内視鏡による吸引・洗浄で除去できず観察困難を 2 点、少量の固形便があり、内視鏡による吸引・洗浄で完全に除去できないが観察可能を 3 点、液体状便が残るが、内視鏡による吸引・洗浄で除去ができ観察可能を 4 点、残便なく観察良好を 5 点とした。腸管内に固形便が残り観察不可、観察困難であった場合を腸管洗浄が不良 (1-2 点) とし、残便がないあるいは少量であり観察が可能であった

場合を腸管洗浄が良好 (3-5 点)として、2 群に分類した^{24,25}。

先行研究に準じて、内視鏡が 30 分以内に盲腸までの到達しない場合を挿入困難例と定義し、挿入時間を 2 群に分類した。また同様に先行研究に準じて、内視鏡引き抜き時間が 6 分未満を観察不十分例と定義し、2 群に分類した^{26,27}。大腸癌と大腸ポリープは部位、大きさ、形態、個数、内視鏡治療の有無を調べた。部位は近位大腸 (盲腸、上行結腸、横行結腸)、遠位大腸 (下行結腸、S 状結腸、直腸)に分類した。大腸ポリープの大きさは内視鏡検査医の目視により評価され、米国内視鏡学会のガイドラインに基づき 11 mm 以上と 10 mm 以下の 2 群に分類した。大腸癌の形態は肉眼型分類で 0 型、1 型、2 型、3 型、4 型に分類した。大腸ポリープの形態は Paris 分類に基づき、0-IIa、0-IIb、0-IIc を平坦型、0-Ip、0-Is を隆起型に分類した^{28,29}。

(3) 内視鏡コホート調査

サーベイランスの内視鏡検査は以下の基準で行った。初回大腸内視鏡検査で大腸ポリープを認めた場合は、ポリペクトミーまたは EMR でポリープを切除し、1 年後にサーベイランスの大腸内視鏡検査を行った。大腸ポリープを認めなかった場合は、2-3 年後にサーベイランスの大腸内視鏡検査を行った。サーベイランスの大腸内視鏡検査の結果に基づいて、以降の大腸内視鏡検査の予定を検討した。総大腸内視鏡検査回数、最終大腸内視鏡検査日を調べた。

6) 統計解析

PCCRC の発生をプライマリーアウトカムとし、PCHGD の発生をセカンダリーアウトカムとして、最終大腸内視鏡検査日を観察打ち切り日とした。 Kaplan-Meier 法を用いて 1-15 年間の累積発生率、人年法を用いて罹患率を算出した。コックス比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出した。P 値が 0.05 未満を統計学的に有意と判定した。解析は STATA version 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA)を用いて行った。

結果

1) 解析患者の背景

1995年9月より2012年1月までに2回以上大腸内視鏡検査が施行された3029人を選択した。選択患者のうち、大腸癌の既往がある患者156人、初回の大腸内視鏡検査で大腸癌、炎症性腸疾患、悪性リンパ腫のいずれかと診断された患者322人、臨床情報が十分得られなかった患者7人を除外し、2544人を解析した(図1)。

解析患者の年齢、性別、併存疾患、大腸癌の家族歴、初回大腸内視鏡検査所見を表1に示す。平均年齢は62.2歳、1759人(69.1%)が男性であった。平均大腸内視鏡検査数は2.9回であった。

2回目の大腸内視鏡検査の検査理由は、大腸ポリープに対する内視鏡治療後のサーベイランスが1567人(61.6%)、便潜血検査陽性が576人(22.6%)、消化器症状が381人(15.0%)、他の画像検査での異常所見が20人(0.8%)であった。

図 1 対象症例の抽出

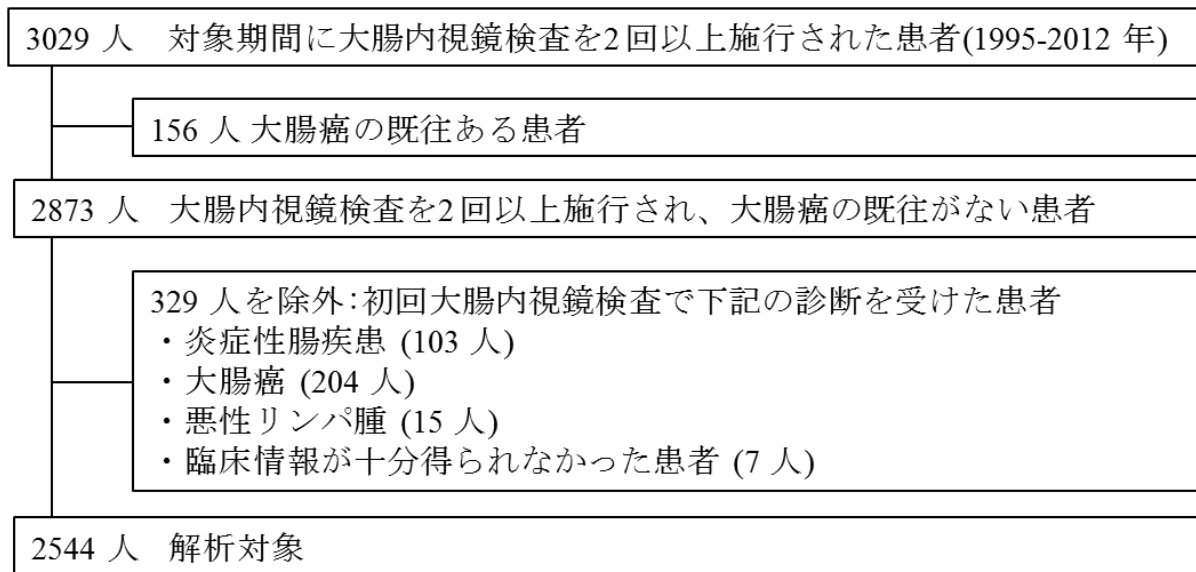


表 1 患者背景 (2544 人)

	患者数 (%)
年齢、歳	
60 歳以下	1017 (40.0)
61 歳以上	1527 (60.0)
性別	
女性	785 (30.9)
男性	1759 (69.1)
Charlson comorbidity index*	
2 未満	1063 (41.8)
2 以上	494 (19.4)
大腸癌家族歴*	
なし	962 (37.8)
あり	234 (9.2)
初回大腸内視鏡検査	
検査理由 [†]	
消化器症状	1041 (40.9)
便潜血検査陽性	925 (36.4)
他の画像検査での異常所見	1095 (43.0)

ポリープ切除後サーベイランス	515 (20.2)
内視鏡検査医の習熟度*	
Non expert	2035 (80.1)
Expert	491 (19.3)
腸管洗浄度*	
不良	91 (3.5)
良好	1175 (46.2)
全大腸観察*	
あり	2384 (93.7)
なし	108 (4.3)
挿入時間*、分	
30 分以下	1141 (44.9)
31 分以上 (挿入困難例)	91 (3.6)
引き抜き時間*、分	
6 分未満 (観察不十分例)	111 (4.4)
6 分以上	1232 (96.0)
<hr/>	
内視鏡診断	
ポリープ	
なし	644 (25.3)

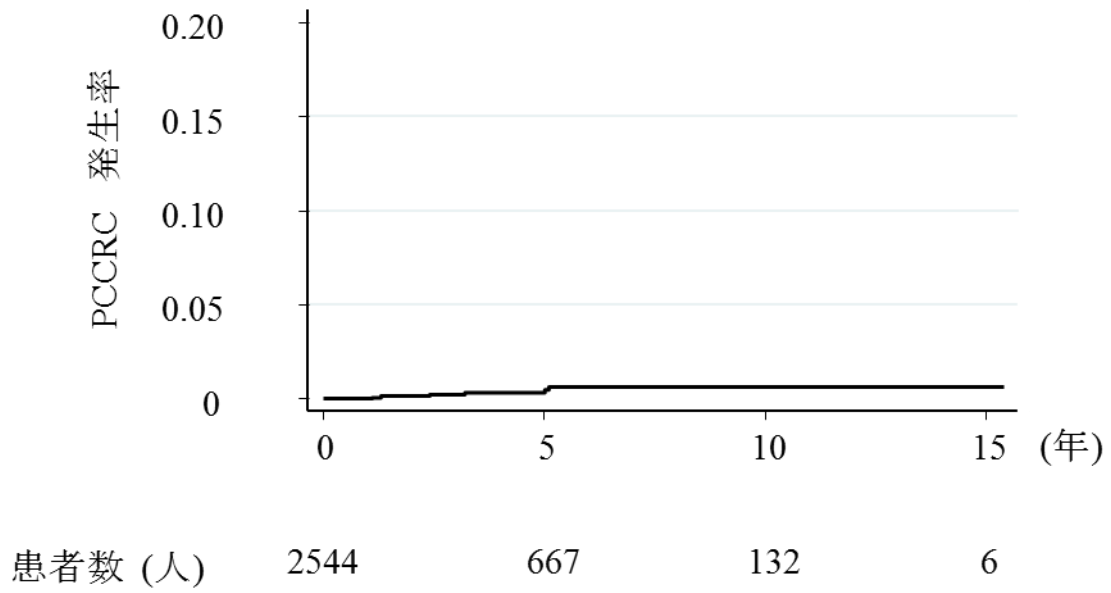
あり	1900 (74.7)
平均ポリープ数	1.6 ± 1.6
近位大腸ポリープ*	
なし	716 (28.1)
あり	1184 (46.5)
遠位大腸ポリープ*	
なし	570 (22.4)
あり	1330 (52.3)
ポリープの大きさ*	
10 mm 以下	1504 (59.1)
11 mm 以上	396 (15.6)
ポリープの形態*	
隆起型	1784 (70.1)
平坦型	116 (4.6)
内視鏡治療	
なし	805 (31.6)
あり	1739 (68.4)
大腸憩室*	
なし	530 (20.8)

あり	598 (23.5)
<hr/>	
内視鏡コホート調査	
<hr/>	
大腸内視鏡検査総数、回	7401
平均大腸内視鏡検査数、回	2.9 ± 1.5
平均観察期間、年	3.6 ± 3.0
<hr/>	
*欠損値ありを表示	
† 重複ありを表示	
±は標準偏差を表示	

2) PCCRC の発生率

平均観察期間 3.6 年間に 7 人の PCCRC の発生を認めた (0.77/1000 人年)。累積発生率は 1 年で 0%、5 年で 0.47%、10 年で 0.62%、15 年で 0.62%であった (図 2)。

図 2 PCCRC の累積発生率

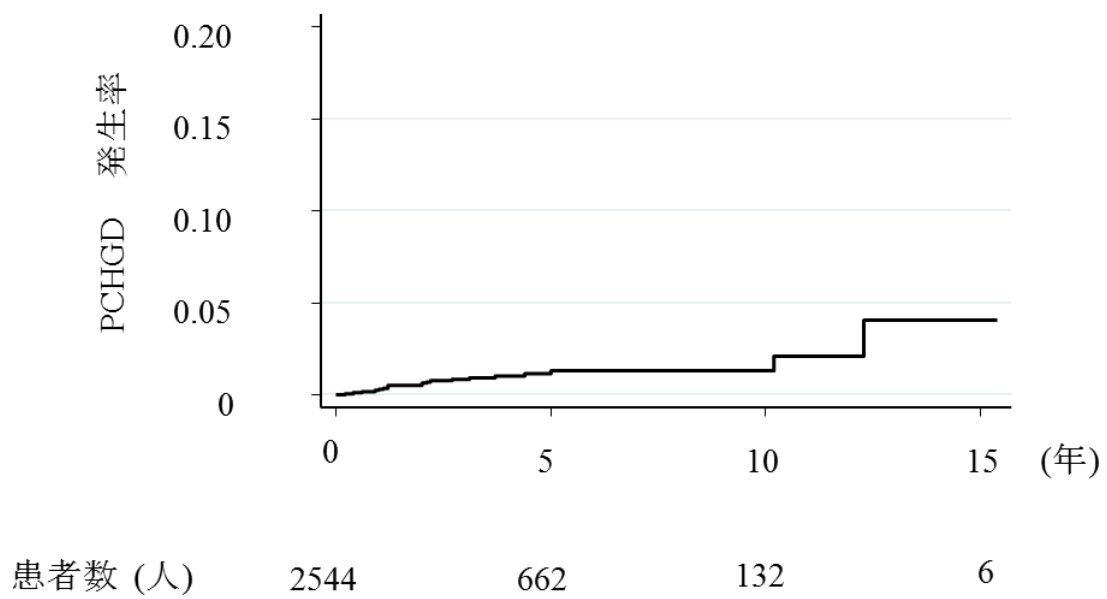


3) PCHGD の発生率

平均観察期間 3.6 年間に、22 人の PCHGD の発症を認めた (2.44/1000 人年)。

PCHGD の累積発生率は 1 年で 0.3%、5 年で 1.31%、10 年で 1.31%、15 年で 4.07%であった (図 3)。

図 3 PCHGD の累積発生率



4) PCCRC 患者の特徴

7 人の PCCRC 患者の特徴を表 2 に示す。年齢は 64-80 歳で、全員 61 歳以上であった。7 人中 5 人が男性であった。PCCRC 患者の多くが併存疾患を有しており、特に症例 1 (前立腺癌)、症例 2 (狭心症、閉塞性動脈硬化症、肝硬変)、症例 3 (肝硬変)、症例 4 (認知症、関節リウマチ)、症例 5 (肝硬変、肝細胞癌)において重篤な併存疾患を有しており、併存疾患に対する加療が必要であった。

7 人中 6 人が 2 回目の大腸内視鏡検査で、1 人が 3 回目の大腸内視鏡検査で PCCRC と診断されていた。2 回目の大腸内視鏡検査の検査理由は、便秘・血便が 1 人、血便が 1 人、便潜血検査陽性が 2 人、CT 検査での異常所見が 1 人、ポリープ切除後のサーベイランスが 2 人であった。3 回目の大腸内視鏡検査の検査理由は腹痛であった。直前の大腸内視鏡検査から PCCRC と診断されるまでの期間は、1.1-5.1 年で、7 人中 4 人が初回大腸内視鏡検査から 3 年以内に PCCRC と診断されていた。

PCCRC 患者の初回大腸内視鏡検査所見を表 3 に示す。腸管洗浄が不良な患者が 2 人いたが、全員に全大腸観察が行われていた。挿入時間が 30 分を超えた患者が 2 人おり、30 分を超えないものの、挿入時間が 28 分、29 分に達する患者も 2 人いる一方、引き抜き時間は全員が 6 分以上であった。全員が大腸ポリープの内視鏡治療を受けていた。

PCCRC 診断時の大腸内視鏡検査所見を表 4 に示す。PCCRC の発生部位は 7

人のうち直腸が 5 人 (直腸 S 状部が 1 人、上部直腸が 2 人、下部直腸が 2 人)、盲腸が 1 人、そして上行結腸が 1 人であった。PCCRC の形態は、7 人中 6 人が 2 型であった。PCCRC の大きさは、20 mm から全周性まで様々であった。右側結腸において、20 mm と全周性の PCCRC が見られる一方、左側結腸においても PCCRC の大きさは様々であった。

表 2 PCCRC 患者の特徴

症例	年齢 (歳)	性別	CCI	大腸癌 家族歴	観察期間 (年)	直前検査から診断 までの期間 (年)	総内視鏡検査 回数 (回)
1	80	男性	2	なし	1.1	1.1	2
2	65	男性	5	なし	1.3	1.3	2
3	64	男性	3	なし	1.3	1.3	2
4	74	女性	2	なし	5.0	2.4	3
5	70	女性	5	なし	2.4	2.4	2
6	65	男性	1	あり	3.2	3.2	2
7	68	男性	0	あり	5.1	5.1	2

CCI, Charlson comorbidity index

表 3 PCCRC 患者の初回大腸内視鏡検査所見

症例	腸管洗浄	全大腸観察	挿入時間 (分)	引き抜き時間 (分)	検査医の 習熟度	内視鏡治療
1	良好	あり	31	6	Expert	あり
2	良好	あり	28	12	Non-expert	あり
3	良好	あり	9	7	Non-expert	あり
4	不良	あり	9	8	Expert	あり
5	良好	あり	29	12	Non-expert	あり
6	良好	あり	6	24	Non-expert	あり
7	不良	あり	57	7	Expert	あり

Expert, 大腸内視鏡検査の経験症例数が 5000 件を超えている医師

表 4 PCCRC 患者の診断時大腸内視鏡検査所見

症例	発生部位	形態	大きさ
1	直腸	2 型	20 mm
2	盲腸	2 型	20 mm
3	直腸	2 型	全周性
4	上行結腸	2 型	全周性
5	直腸	2 型	全周性
6	直腸	1 型	30 mm
7	直腸	2 型	3/4 周性

5) PCCRC のリスク因子

PCCRC のリスク因子を表 5 に示す。PCCRC 患者は全員が 61 歳以上で、初回大腸内視鏡検査においてポリープを認め、内視鏡治療を行っていた。内視鏡挿入時間が 31 分以上の挿入困難 (ハザード比 11.6 95%信頼区間 2.24-60.2)、11 mm 以上のポリープ (ハザード比 5.7 95%信頼区間 1.28-25.50)が PCCRC の発生の増加と関連がある統計学的に有意な因子であった。

表 5 PCCRC のリスク因子

	患者数	PCCRC	ハザード比 (95% 信頼区間)	P 値
年齢、歳	2544 人	7 人		N/A
60 歳以下	1017	0	1	
61 歳以上	1527	7	N/A	
性別				0.881
女性	785	2	1	
男性	1759	5	1.1 (0.22–5.84)	
CCI*				0.949
2 未満	1063	2	1	
2 以上	494	5	1.0 (0.99–1.00)	
大腸癌家族歴*				0.143
なし	962	5	1	
あり	234	2	3.4 (0.66–17.6)	
腸管洗浄度*				0.058
不良	91	2	1	
良好	1175	5	5.0 (0.94–26.9)	
全大腸観察*				N/A

あり	2384	7	1	
なし	108	0	N/A	
挿入時間*、分				0.003
30 分以下	1141	5	1	
31 分以上	91	2	11.6 (2.24–60.2)	
引き抜き時間*、分				N/A
6 分未満	111	0	1	
6 分以上	1232	7	N/A	
内視鏡検査医の習熟度*				0.254
Non expert	2035	4	1	
Expert	491	3	2.4 (0.53–10.8)	
ポリープ				N/A
なし	644	0	1	
あり	1900	7	N/A	
近位ポリープ*				0.290
なし	716	4	1	
あり	1184	3	0.4 (0.10–2.00)	
遠位ポリープ*				0.346
なし	570	1	1	

あり	1330	6	2.8 (0.33–22.98)	
ポリープの大きさ*				0.023
10 mm 以下	1504	3	1	
11 mm 以上	396	4	5.7 (1.28–25.50)	
ポリープの形態*				N/A
隆起型	1784	7	1	
平坦型	116	0	N/A	
大腸憩室*				0.557
なし	530	2	1	
あり	598	1	1.0 (0.99–1.00)	

N/A, not applicable; CCI, Charlson comorbidity index

*欠損値ありを表示

6) PCHGD のリスク因子

PCHGD のリスク因子を表 6 に示す。PCHGD 患者の全員が初回大腸内視鏡検査においてポリープを認めた。男性 (ハザード比 4.4 95%信頼区間 1.02-18.68)、全大腸観察なし (ハザード比 3.5 95%信頼区間 1.03-11.83)は PCHGD の発生の増加と関連がある統計学的に有意な因子であった。

表 6 PCHGD のリスク因子

	患者数	PCHGD	ハザード比 (95% 信頼区間)	P 値
年齢、歳	2544 人	22 人		0.306
60 歳以下	1017	7	1	
61 歳以上	1527	15	1.6 (0.65–3.96)	
性別				0.047
女性	785	2	1	
男性	1759	20	4.4 (1.02–18.68)	
CCI*				0.256
2 未満	1063	11	1	
2 以上	494	6	1.0 (0.99–1.00)	
大腸癌家族歴*				0.731
なし	962	6	1	
あり	234	1	0.7 (0.08–5.73)	
腸管洗浄度*				0.788
不良	91	1	1	
良好	1175	11	0.8 (0.10–5.85)	
全大腸観察*				0.044

あり	2384	19	1	
なし	108	2	3.5 (1.03–11.83)	
挿入時間*、分				0.171
30 分以下	1141	8	1	
31 分以上	91	2	3.0 (0.63–13.9)	
引き抜き時間*、分				0.470
6 分未満	111	1	1	
6 分以上	1232	11	2.1 (0.27–16.5)	
内視鏡検査医の習熟度*				0.251
Non expert	2035	19	1	
Expert	491	3	0.5 (0.14–1.66)	
<hr/>				
ポリープ				N/A
なし	644	0	1	
あり	1900	22	N/A	
近位大腸ポリープ*				0.974
なし	716	8	1	
あり	1184	14	1.0 (0.43–2.42)	
遠位大腸ポリープ*				0.429
なし	570	5	1	

あり	1330	17	1.5 (0.55–4.06)	
ポリープの大きさ*				0.157
10 mm 以下	1504	15	1	
11 mm 以上	396	7	1.9 (0.78–4.70)	
ポリープの形態*				0.388
隆起型	1784	20	1	
平坦型	116	2	1.9 (0.44–8.13)	
大腸憩室*				0.970
なし	530	3	1	
あり	598	5	1.0 (0.99–1.00)	

N/A, not applicable; CCI, Charlson comorbidity index

*欠損値ありを表示

考察

今回の検討によって、PCCRC の発生率 0.77/1000 人年、累積発生率 (1 年で 0%、5 年で 0.47%、10 年で 0.62%、15 年で 0.62%)、PCHGD の発生率 2.44/1000 人年、累積発生率 (1 年で 0.3%、5 年で 1.31%、10 年で 1.31%、15 年で 4.07%)を明らかにし、さらにそのリスク因子を同定することができた。PCCRC の発生率は低く、その多くが初回の大腸内視鏡検査から 3 年以内に発生しており、直腸癌が多かった。

Cheung らはイギリスの population-based データベースを用いた検討において、PCCRC の有病率は 12.1%と報告している³⁰。この結果は本研究の PCCRC の発生率と比べて高かった。その理由は研究デザインの違いによると考えられる。コホート研究で報告されている PCCRC の発生率は、case-control 研究で報告されている PCCRC の有病率と比べて低い。Matsuda らは、5309 人を対象として、約 5 年間の平均観察期間で 19 人 (0.28%)の PCCRC の発生を報告している。また Strock らは、8950 人を対象として、約 5 年間の平均観察期間で 19 人 (0.40/1000 人年)の PCCRC の発生を報告している^{31, 32}。これらのコホート研究における PCCRC の発生率は低く、本研究と同様の報告であった。本研究では PCCRC の定義において、初回大腸内視鏡検査からサーベイランスの大腸内視鏡検査を受ける期間を設定しなかった。サーベイランスを受ける期間が長くなると、初回大腸内視鏡検査における効果が薄れ、PCCRC の発生率は高くなる可能性があると考えられる^{8, 11}。

PCCRC の機序として、初回大腸内視鏡検査後 3 年以内に診断される見逃された癌

が最も多いことが知られている^{6,12}。本研究でも PCCRC 患者 7 人中 4 人 (症例 1、2、3、5)は、PCCRC と診断されるまでの期間が 3 年未満と比較的短いことから新規発生した癌である可能性は低く、また PCCRC と同じ部位にポリープ切除の既往はないことから不十分な内視鏡治療後に局所再発した癌である可能性も低いため、見逃された癌である可能性が高いと考えられた。

先行研究では PCCRC のリスク因子は高齢、併存疾患、女性、内視鏡検査医の専門性、内視鏡治療歴、内視鏡挿入困難、大腸憩室、平坦型のポリープ、サイズの大きいポリープである^{6,33,34}。本研究では PCCRC と診断された全ての患者は 61 歳以上であった。さらに内視鏡治療を受けており、内視鏡挿入困難、11 mm 以上のポリープが PCCRC のリスク因子であった。50 歳以上は大腸癌の発生のリスクが増えることが知られている³⁵。検査時間が長くなると、鎮痙剤の効果が低下し、腸管蠕動が亢進して観察条件が悪くなることが推察される。また 11 mm 以上の大きなポリープは、内視鏡治療による切除後、内視鏡の鉗子孔より挿入した処置具を用いて回収するため、内視鏡の視野が制限され、病変の見逃しが起こりやすくなる可能性が考えられる。

先行研究との比較においても、高齢、内視鏡治療歴、内視鏡挿入困難、サイズの大きいポリープは一致したリスク因子であった。一方で、併存疾患、女性、内視鏡検査医の専門性、大腸憩室、平坦型のポリープは本研究においてはリスク因子として認められなかった。この原因のひとつとして大腸内視鏡検査の診断の質によるものと考えられた。先行研究では一般内科医による大腸内視鏡検査や全大腸観察がされていない

検査などを含んでおり、ポリープなどの病変の見逃しに関連している因子として知られている。本研究では全ての大腸内視鏡検査を消化器内科医が行っており、全大腸観察率は高く (93.7%)、内視鏡の引き抜き時間も 6 分以上と適切に行われた患者の割合が高いため、十分な診断精度があったと考えられた。このため、初回大腸内視鏡検査で、平坦型のポリープを多く検出することができ、さらにポリープを内視鏡治療により切除したため、リスク因子とならなかった可能性がある。

一方、本研究結果から、PCCRC と比べて PCHGD の発生率は高く、経時的にわずかに上昇傾向であることが明らかとなった。PCHGD の発生の増加と関連がある統計学的に有意なリスク因子は男性、全大腸観察なしであった。PCHGD と PCCRC は、発生率、リスク因子ともに異なっていることも明らかとなった。両者の違いは初回大腸内視鏡検査における、ポリープに対する内視鏡治療が影響していると推察される。内視鏡治療により潜在的に癌へと発展する素因を持つポリープを HGD の段階で切除することで、PCCRC の発生率を減少させていると考えられる。

本研究結果は大腸内視鏡検査による適切な大腸癌サーベイランスに対する提言となる可能性がある。本研究の結果、60 歳以下で内視鏡治療を行わなかった患者においては、PCCRC の発生はみられなかった。このような患者に対しては、サーベイランス大腸内視鏡検査の間隔を 3-4 年に 1 回以上開けることができる可能性が示唆された。しかしながら、本研究の平均観察期間は短く、大腸癌の発癌までの期間を十分に考慮することができる平均観察期間が長いコホート研究が今後必要である。

また、先行研究では PCCRC は近位大腸に多いと報告されているが^{6,32}、本研究の結果、7 人中 5 人が直腸に PCCRC を認めた。この理由として、本研究では全大腸観察率が高く、近位大腸の診断精度が高いため PCCRC の割合が低くなった可能性が考えられる。一方で、内視鏡観察において直腸は盲点になりやすく、見落とされやすいとの報告もされており、内視鏡検査医として直腸癌の見落としには注意が必要である³⁶。

本研究での長所は、全患者の大腸内視鏡検査の報告書を調べており、内視鏡所見に基づいた正確な大腸癌の診断を行っていることである。しかしながら、本研究の限界は、後ろ向き研究であるため、サーベイランスの大腸内視鏡検査の実施が患者によって偏っていることや、CCI、腸管洗浄度、挿入時間、引き抜き時間、大腸憩室、ポリープの大きさ・部位・形態などについて欠損値があったことである。また、PCCRC の発生数が少なく、リスク因子の多変量解析を行うことができなかった。

本研究は、大腸内視鏡検査のデータを用いて、PCCRC の発生率とリスク因子を解析した。PCCRC の発生率は低く、経時的な上昇傾向はみられなかった。PCCRC の多くは直腸に発生しており、高齢、内視鏡治療歴、大腸内視鏡挿入困難、11 mm 以上のポリープがリスク因子であった。

第二章 Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)の予後

緒言

第一章では Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)の発生率について検討を行い、発生率は低く、PCCRC の原因は、初回大腸内視鏡検査時に見逃された癌である可能性が高いことが明らかになった。見逃された可能性が高い PCCRC は、診断の遅れから予後が悪くなっている可能性が推測される。そこで、PCCRC の予後が不良なのか明らかにするために、当科において初回大腸内視鏡検査で診断された大腸癌 (Sporadic CRC)の予後と比較検討を行う必要がある^{37,38}。

いくつかの研究が PCCRC の大腸癌死亡率について報告しており、欧米の研究では、PCCRC の大腸癌死亡率は 5 年で約 30-60%と高いことが知られている^{17,30,37,38}。しかし報告されている知見は限られており、PCCRC の大腸癌死亡率が Sporadic CRC と比較して高いのか、データは乏しく一定の見解は得られていない。さらに、先行研究には日本人のデータが含まれていない。本邦の質の高い大腸内視鏡検査後^{27,39-41}に見つかる PCCRC の大腸癌死亡率は、これまでに報告されている結果よりも低い可能性があり、本邦における PCCRC の大腸癌死亡率を明らかにする必要がある。

目的

1995 年から 2012 年までに東京大学医学部附属病院消化器内科において、Sporadic CRC と PCCRC の大腸癌死亡率を比較する。

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

2) 対象

1995年9月から2012年1月までに東京大学医学部附属病院消化器内科で大腸内視鏡検査を受けた患者のうち、Sporadic CRC患者とPCCRC患者を対象とした。

3) アウトカム

プライマリーアウトカムは大腸癌死亡率である。セカンダリーアウトカムは全死因死亡率とした。

4) 評価項目

- (1) 年齢、性別を調べた。年齢は60歳で2群に分類した。
- (2) 大腸癌の部位、形態、大きさを調べた。大腸癌の部位は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸の6群に分類し、盲腸、上行結腸、横行結腸を近位大腸、下行結腸、S状結腸、直腸を遠位大腸と定義した。形態は肉眼型分類で0型、1型、2型、3型、4型に分類した^{28,29}。
- (3) 大腸内視鏡検査所見、手術や内視鏡治療による切除標本の病理所見、CT検査やMagnetic Resonance Imaging (MRI)検査、Positron Emission Tomography (PET)検査の画像所見を調べて、大腸癌の病期分類を国際対がん連合 (UICC)による

TNM 分類第 7 版に基づいて、stage 1、2、3、4 の 4 群に分類した⁴²。大腸癌の診断は内視鏡所見と病理所見で行い、高異型度腫瘍が粘膜下層以深に及んでいる病変を大腸癌とし、TNM 分類における Tis は本研究には含まなかった。

(4) 治療については、診療録、手術記録を調査し、内視鏡治療、手術、化学療法、放射線療法、Best Supportive Care (BSC) の 5 群に分類した。BSC は薬物による疼痛緩和療法、腸管閉塞解除のための姑息的手術または大腸ステント挿入と定義した。

予後は、診療録、死亡診断書、他院からの報告書を用いて死亡日、死因を調べた。

5) 統計解析

観察期間は大腸癌の診断日から 2016 年 8 月 31 日までとした。大腸癌死亡率をプライマリーアウトカムとし、全死因死亡率をセカンダリーアウトカムとして、死亡日または東京大学医学部附属病院の最終受診日を観察打ち切り日とした。 Kaplan-Meier 法を用いて、1-5 年間の累積死亡率を算出した。解析は STATA version 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) を用いて行った。

結果

1) 患者背景

研究期間に Sporadic CRC 患者は 383 人、PCCRC 患者は 7 人であった。平均年齢、性別は Sporadic CRC 患者では 67 歳、男性 273 人 (61.9%)、PCCRC 患者では 69 歳、男性 5 人 (71.4%)であった (表 1)。

2) 大腸癌の内視鏡所見

大腸癌診断時の内視鏡所見を表 1 に示す。Sporadic CRC の部位は、近位大腸 180 人 (47.0%)、遠位大腸 203 人 (53.0%)で、PCCRC は近位大腸 2 人 (28.6%)、遠位大腸 5 人 (71.4%)であった。形態は Sporadic CRC、PCCRC ともに 2 型が多かった。PCCRC のうち 4 人 (57.1%)は 1/2 周性以上の大きさであった。

表 1 大腸癌診断時の患者背景と大腸内視鏡検査所見

	Sporadic CRC、383 人 (%)	PCCRC、7 人(%)
年齢、歳		
60 歳以下	103 (26.9)	0
61 歳以上	280 (73.1)	7 (100)
平均年齢、歳	67 ± 11.3	69 ± 5.8
性別		
女性	146 (38.1)	2 (28.6)
男性	273 (61.9)	5 (71.4)
発生部位		
盲腸	32 (8.3)	1 (14.3)
上行結腸	91 (23.8)	1 (14.3)
横行結腸	57 (14.9)	0
下行結腸	26 (6.8)	0
S 状結腸	105 (27.4)	0
直腸	72 (18.8)	5 (71.4)
近位大腸	180 (47.0)	2 (28.6)
遠位大腸	203 (53.0)	5 (71.4)
形態*		

0 型	108 (28.2)	0
1 型	29 (7.6)	1 (14.3)
2 型	200 (52.2)	6 (85.7)
3 型	30 (7.8)	0
4 型	4 (1.0)	0

大きさ

10 mm 未満	45 (11.8)	0
10-20 mm	43 (11.2)	0
20-50 mm	47 (12.3)	3 (42.9)
1/4 周性未満	16 (4.2)	0
1/4-1/2 周性	33 (8.5)	0
1/2- 全周性	199 (52.0)	4 (57.1)

近位大腸, 盲腸～横行結腸

遠位大腸, 下行結腸～直腸

±は標準偏差を表示

*欠損値ありを表示

3) 大腸癌の病期分類と治療

診断時における大腸癌病期分類と治療を表 2 に示す。病期分類は Sporadic CRC では stage 1 が 81 人 (21.3%)、stage 2 が 102 人 (26.8%)、stage 3 が 75 人 (19.7%)、stage 4 が 73 人 (19.2%)であった。PCCRC では stage 1 が 3 人 (42.9%)、stage 2 が 2 人 (28.6%)、stage 3 が 2 人 (28.6%)、stage 4 が 0 人であった。

大腸癌の治療は、Sporadic CRC では内視鏡治が 18 人 (4.7%)、手術が 190 人 (49.6%)、化学療法が 82 人 (21.4%)、放射線治療が 24 人 (6.3%)、BSC が 69 人 (18.0%)であった。PCCRC では手術が 4 人 (57.1%)、BSC が 3 人 (42.9%)であった。

表 2 大腸癌の病期分類と治療

	Sporadic CRC、人 (%)	PCCRC、人 (%)
病期分類*		
stage 1	81 (21.3)	3 (42.9)
stage 2	102 (26.8)	2 (28.6)
stage 3	75 (19.7)	2 (28.6)
stage 4	73 (19.2)	0
治療†		
内視鏡治療	18 (4.7)	0
手術	190 (49.6)	4 (57.1)
化学療法	82 (21.4)	0
放射線療法	24 (6.3)	0
BSC	69 (18.0)	3 (42.9)

†重複ありを表示

*欠損値ありを表示

4) Sporadic CRC と PCCRC の予後

平均観察期間は 5.5 年間であり、大腸癌死は Sporadic CRC で 42 人 (11.0%)、PCCRC で 0 人であった。全死因死は Sporadic CRC で 94 人 (24.5%)、PCCRC で 2 人 (28.6%)であった。大腸癌死における Sporadic CRC の累積死亡率は 1 年で 3.82%、3 年で 9.72%、5 年で 13.3%、PCCRC の累積死亡率は 0%であった (図 1)。全死因死における Sporadic CRC の累積死亡率は 1 年で 8.5%、3 年で 18.7%、5 年で 24.5%、PCCRC の累積死亡率は 1 年で 0%、3 年で 14.2%、5 年で 14.2%であった (図 2)。

PCCRC 患者の予後を表 3 に示す。7 人中 2 人が死亡したが、いずれも非大腸癌死 (誤嚥性肺炎、食道静脈瘤破裂)であった。

図 1 Sporadic CRC と PCCRC の累積大腸癌死亡率

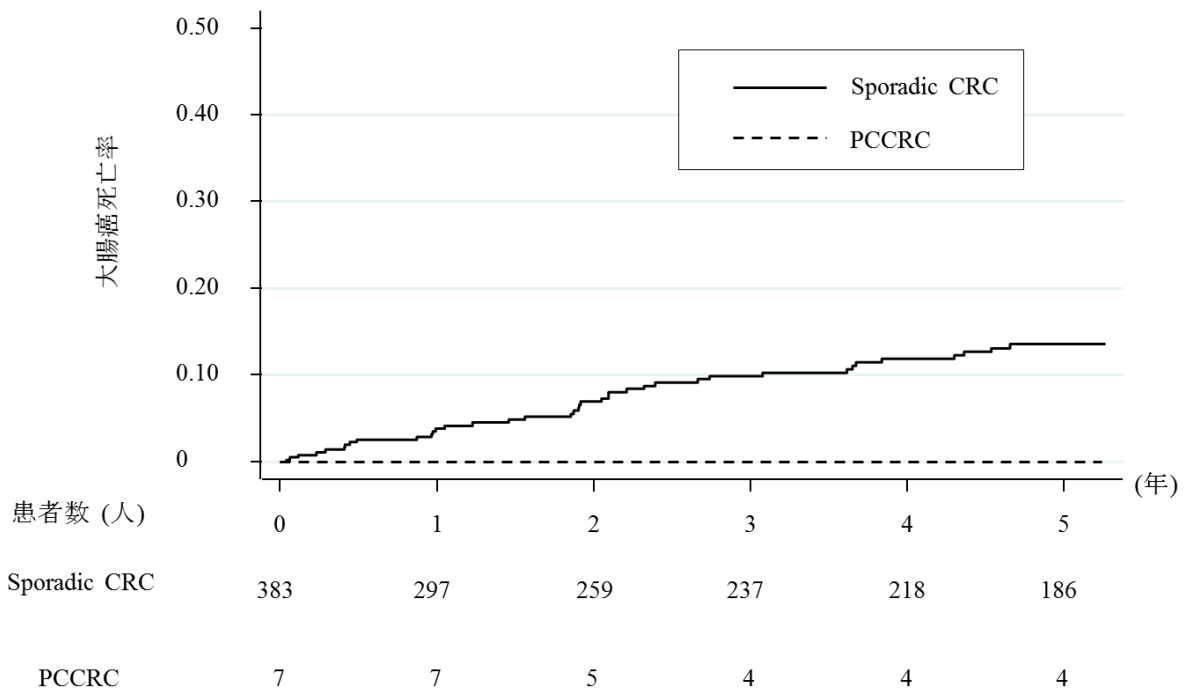


図 2 Sporadic CRC と PCCRC の累積全死因死亡率

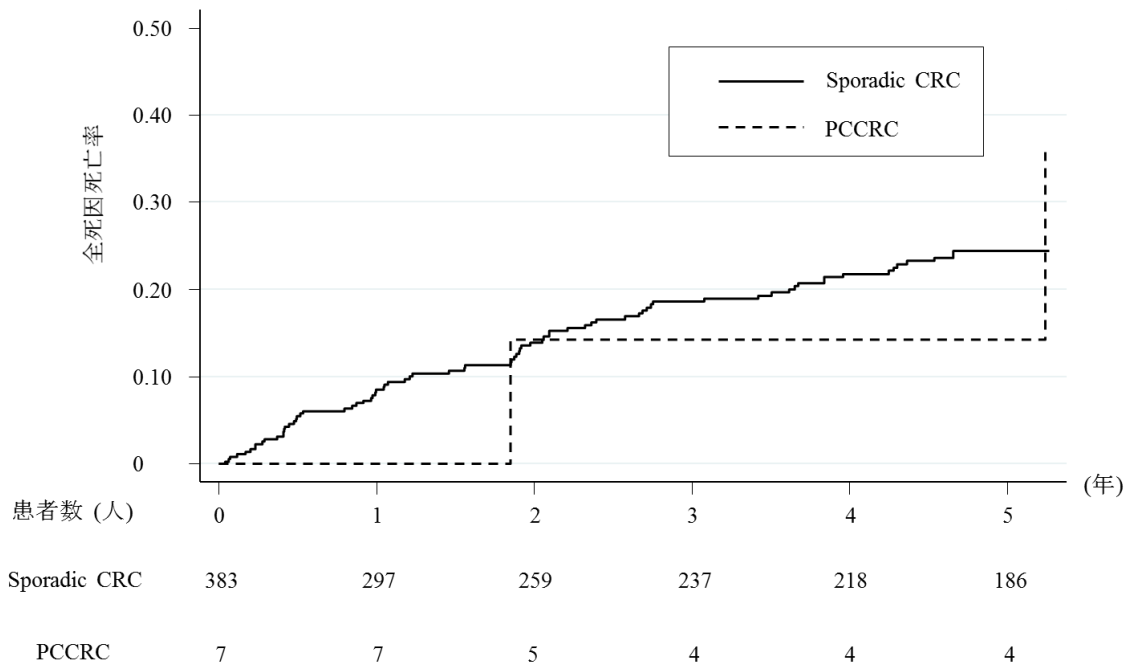


表 3 PCCRC 患者の予後

症例	CCI	病期分類 (stage)	治療	予後
1	2	3	手術	生存
2	5	1	手術	生存
3	3	2	BSC	死亡 (食道静脈瘤破裂)
4	2	1	BSC	死亡 (誤嚥性肺炎)
5	5	3	BSC	転医 (大腸ステント挿入目的)
6	1	1	手術	生存
7	0	2	手術	生存

考察

今回の検討において PCCRC の大腸癌死亡のコホート調査を行い、PCCRC の大腸癌死亡率は低く、Sporadic CRC の大腸癌死亡率と比較しても低いことが明らかになった。

先行研究において、PCCRC の大腸癌死亡率は Sporadic CRC の大腸癌死亡率と同等であることが報告されている。Erichen らのデンマークの 9 年間の population-based データを用いた報告において、PCCRC の大腸癌死亡率は 1 年で 32%、2-5 年で 59% であり、Sporadic CRC の大腸癌死亡率と比較しても同等であった³⁸。また Farrar らの 13 年間のミネソタ大学の大腸内視鏡検査データと cancer registry データを調査した報告によると、PCCRC の大腸癌死亡率は 5 年で 54% であり、Sporadic CRC の大腸癌死亡率 (5 年で 63%) よりも低かった³⁷。PCCRC の大腸癌死亡率が、Sporadic CRC と比較し、低い理由として、PCCRC の診断病期が早期であったことが影響していると考えられる。本研究の PCCRC の診断病期は stage 1 が 42.9% と半数近くであり、stage 4 の患者は認めなかった。その他の先行研究においても、PCCRC の診断病期は stage 1 の患者が多くを占めていた^{17,33,37,38}。診断病期が早期であった結果、根治的な外科手術が可能となり、PCCRC の大腸癌死亡率が Sporadic CRC よりも低くなった可能性がある。もうひとつの理由として、大腸癌以外の重篤な併存疾患が、PCCRC 患者の予後に強く影響したと考えられる。PCCRC の診断病期は stage 1-3 と根治的な治療が可能である病期であったが、7 人のうち 3 人 (42.9%) は誤嚥性肺炎や非代償性肝硬変のため BSC となっていた。PCCRC 患者の 2 人が死亡したが、いずれの症例も死因は非大

腸癌死（誤嚥性肺炎、食道静脈瘤破裂）であった。

本邦における PCCRC の死亡率についての数少ない本研究の PCCRC の大腸癌死亡率は、欧米の PCCRC の大腸癌死亡率と比べて低かった。その理由として、本邦の大腸内視鏡検査の診断精度の高さが影響していると推察される。本邦の多くの大腸内視鏡検査の報告によると、全大腸内視鏡観察率は 95%以上であり^{39,42-45}、また大腸癌の前がん病変である大腸ポリープの発見率も 40%以上と両者ともに高く^{39,42,44}、大腸内視鏡検査の診断精度が高いことが示されている。このような質の高い大腸内視鏡検査を行うことにより、大腸癌の見落としのリスクが低下した結果、PCCRC の大腸癌死亡率が低くなったと推察できる^{46,47}。また PCCRC 患者は、初回大腸内視鏡検査によるサーベイランス効果やそれに伴う内視鏡治療効果によって大腸癌死亡率が低下した可能性がある^{4,5,48,49}。さらに本研究においては、PCCRC に限らず Sporadic CRC の大腸癌死亡率も、本邦全体で報告されている大腸癌死亡率（5 年間で約 30%）より低かった⁵¹。これは東京大学医学部附属病院が大腸癌に対して高度な集学的治療を行うことができる施設であるため、Sporadic CRC も含めた大腸癌死亡率（5 年間で 13.3%）が低くなっている可能性がある。

本研究の長所は、PCCRC だけでなく、Sporadic CRC の予後も診療録、死亡診断書、他院からの報告書などを用いて正確に調査し、PCCRC と比較したことである。

本研究の短所は、観察期間内の PCCRC の発症数が少なく、Sporadic CRC と大腸癌死亡率を比較するには十分な統計学的検出力が得られなかったことである。また、後

ろ向きコホート研究であるため転居や転院により観察を打ち切られた患者がおり、大腸癌死亡率を過小評価している可能性がある。

本研究は、本邦における PCCRC の大腸癌死亡率が、Sporadic CRC の死亡率と比べて低いことを明らかにした。

まとめ

- (1) PCCRC の発生率は 0.77/1000 人年であり、累積発生率は 1 年で 0%、5 年で 0.47%、10 年で 0.62%、15 年で 0.62%であった。
- (2) 高齢、初回大腸内視鏡検査における挿入困難、11 mm 以上のポリープ、内視鏡治療が PCCRC のリスク因子であった。
- (3) PCCRC は直腸癌が多かった。
- (4) PCCRC の大腸癌死亡率は、Sporadic CRC と比べて低かった。

おわりに

大腸内視鏡検査のデータに基づいた本研究により PCCRC の発生率、リスク因子、死亡率が明らかになった。本研究の結果は適切な大腸内視鏡検査の頻度を考慮する上で有用なデータとなる可能性がある。

謝辞

今回の研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました、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。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、御指導を頂いた東京大学消化器内科 山田篤生先生、新倉量太先生、平田喜裕先生に深く感謝いたします。

参考文献

1. Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in japan in 2009: A study of 32 population-based cancer registries for the monitoring of cancer incidence in japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*;45(9):884-91 2015.
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET, Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*;329(27):1977-81 1993.
3. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Levin TR, Pickhardt P, Rex DK, Thorson A, Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the american cancer society, the US multi-society task force on colorectal cancer, and the american college of radiology. *CA Cancer J Clin*;58(3):130-60 2008.
4. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E,

Ogino S, Chan AT. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy.

N Engl J Med;369(12):1095-105 2013.

5. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. Clin Gastroenterol Hepatol;7(7):770,5; quiz 711 2009.

6. le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, Bakker CM, Keulen ET, de Ridder RJ, Winkens B, Masclee AA, Sanduleanu S. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: A population-based study. Gut;63(6):957-63 2014.

7. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. Gastroenterology;140(1):65-72 2011.

8. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: A population-based analysis. Gastroenterology;132(1):96-102 2007.

9. Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. Clin Gastroenterol Hepatol;8(10):858-64 2010.

10. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*;109(9):1375-89 2014.
11. le Clercq CM, Sanduleanu S. Interval colorectal cancers: What and why. *Curr Gastroenterol Rep*;16(3):375,014-0375-3 2014.
12. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, Cross AJ, Zauber AG, Church TR, Lance P, Greenberg ER, Martínez ME. Colorectal cancers soon after colonoscopy: A pooled multicohort analysis. *Gut*;63(6):949-56 2014.
13. Adler J, Robertson DJ. Interval colorectal cancer after colonoscopy: Exploring explanations and solutions. *Am J Gastroenterol*;110(12):1657-64 2015.
14. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW, Burke CA, Snover DC, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Mandel JS, Bond JH, Van Stolk RU, Summers RW, Rothstein R, Church TR, Cole BF, Byers T, Mott L, Baron JA. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology*;129(1):34-41 2005.
15. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R, Robertson D.

Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*;133(4):1077-85 2007.

16. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in manitoba: A population-based study. *Am J Gastroenterol*;105(12):2588-96 2010.

17. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, Pappas L, Boucher K, Provenzale D, Rowe KG, Mineau GP, Smith K, Pimentel R, Kirchhoff AC, Burt RW. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: A population-based study. *Gastroenterology*;146(4):950-60 2014.

18. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: Population-based case-control study. *Gut*;61(11):1576-82 2012.

19. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*;143(3):844-57 2012.

20. Toll AD, Fabius D, Hyslop T, Pequignot E, DiMarino AJ, Infantolino A, Palazzo JP. Prognostic significance of high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Colorectal Dis*;13(4):370-3 2011.
21. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E, Feichtinger H, Weiss W. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: A multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;14(2):183-8 2002.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*;40(5):373-83 1987.
23. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc*;80(6):1124-31 2014.
24. Rai T, Navaneethan U, Gohel T, Podugu A, Thota PN, Kiran RP, Lopez R, Sanaka MR. Effect of quality of bowel preparation on quality indicators of adenoma detection rates and colonoscopy completion rates. *Gastroenterol Rep (Oxf)*;4(2):148-53 2016.

25. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The boston bowel preparation scale: A valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*;69(3 Pt 2):620-5 2009.
26. Yamada A, Watabe H, Takano N, Togo G, Yamaji Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M, Koike K. Utility of single and double balloon endoscopy in patients with difficult colonoscopy: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol*;19(29):4732-6 2013.
27. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*;110(1):72-90 2015.
28. No authors listed, The paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to december 1, 2002. *Gastrointest Endosc*;58(6 Suppl):S3-43 2003.
29. Rondagh EJ, Masclee AA, van der Valk ME, Winkens B, de Bruine AP, Kaltenbach T, Soetikno RM, Sanduleanu S. Nonpolypoid colorectal neoplasms: Gender differences in prevalence and malignant potential. *Scand J Gastroenterol*;47(1):80-8 2012.

30. Cheung D, Evison F, Patel P, Trudgill N. Factors associated with colorectal cancer occurrence after colonoscopy that did not diagnose colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*;84(2):287,295. 2016.
31. Matsuda T, Fujii T, Sano Y, Kudo SE, 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*;39(7):435-42 2009.
32. Strock P, Mossong J, Scheiden R, Weber J, Heieck F, Kerschen A. Colorectal cancer incidence is low in patients following a colonoscopy. *Dig Liver Dis*;43(11):899-904 2011.
33. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Schluchter MD, Koroukian SM. Prevalence and predictors of interval colorectal cancers in medicare beneficiaries. *Cancer*;118(12):3044-52 2012.
34. Patel SG, Ahnen DJ. Prevention of interval colorectal cancers: What every clinician needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol*;12(1):7-15 2014.
35. Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M, Umansky M, Shirin H, Degani Y, Revivo M, Halpern Z, Arber N. The prevalence rate and anatomic location of

colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol*;101(2):255-62 2006.

36. Hanson JM, Atkin WS, Cunliffe WJ, Browell DA, Griffith CD, Varma JS, Plusa SM. Rectal retroflexion: An essential part of lower gastrointestinal endoscopic examination. *Dis Colon Rectum*;44(11):1706-8 2001.

37. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*;4(10):1259-64 2006.

38. Erichsen R, Baron JA, Stoffel EM, Laurberg S, Sandler RS, Sorensen HT. Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: A nationwide population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*;108(8):1332-40 2013.

39. Okada T, Tanaka K, Kawachi H, Ito T, Nishikage T, Odagaki T, Zárate AJ, Kronberg U, López-Köstner F, Karelovic S, Flores S, Estela R, Tsubaki M, Uetake H, Eishi Y, Kawano T. International collaboration between japan and chile to improve detection rates in colorectal cancer screening. *Cancer*;122(1):71-7 2016.

40. Koido S, Ohkusa T, Nakae K, Yokoyama T, Shibuya T, Sakamoto N, Uchiyama K, Arakawa H, Osada T, Nagahara A, Watanabe S, Tajiri H. Factors associated with incomplete colonoscopy at a japanese academic hospital. *World J Gastroenterol*;20(22):6961-7 2014.

41. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*;129(2):422-8 2005.
42. Leslie H. Sobin, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. *The TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th Edition, 100-105, 2009.
43. Ikematsu H, Saito Y, Tanaka S, Uraoka T, Sano Y, Horimatsu T, Matsuda T, Oka S, Higashi R, Ishikawa H, Kaneko K. The impact of narrow band imaging for colon polyp detection: A multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy. *J Gastroenterol*;47(10):1099-107 2012.
44. Horiuchi A, Hosoi K, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Prospective, randomized comparison of 2 methods of cold snare polypectomy for small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*;82(4):686-92 2015.
45. Hotta K, Matsuda T, Kakugawa Y, Ikematsu H, Kobayashi N, Kushima R, Hozawa A, Nakajima T, Sakamoto T, Mori M, Fujii T, Saito Y. Regional colorectal cancer screening program using colonoscopy on an island: A prospective nii-jima study. *Jpn J Clin Oncol*. 1-5 2016.

46. Takeuchi Y, Hanafusa M, Kanzaki H, Ohta T, Hanaoka N, Yamamoto S, Higashino K, Tomita Y, Uedo N, Ishihara R, Iishi H. An alternative option for "resect and discard" strategy, using magnifying narrow-band imaging: A prospective "proof-of-principle" study. *J Gastroenterol*;50(10):1017-26 2015.
47. Barret M, Chaussade S, Coriat R. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*;370(26):2540-1 2014.
48. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*;362(19):1795-803 2010.
49. Samadder NJ, Curtin K, Pappas L, Boucher K, Mineau GP, Smith K, Fraser A, Wan Y, Provenzale D, Kinney A.Y, Ulrich C, Burt R.W. Risk of incident colorectal cancer and death after colonoscopy: A population-based study in utah. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 14(2):279-86 2016.
50. Stock D, Paszat LF, Rabeneck L. Colorectal cancer mortality reduction is associated with having at least 1 colonoscopy within the previous 10 years among a population-wide cohort of screening age. *Gastrointest Endosc*; 84(1):133-41 2016.
51. 公益財団法人がん研究振興財団, *がんの統計 '15*, 92-95, 2016.