

監修

武藤徹一郎

編集

杉原 健一

多田 正大

藤盛 孝博

五十嵐正広

大腸疾患

NOW

第1章 解説 大腸癌治療ガイドライン

第2章 大腸癌の進展度診断

第3章 大腸癌における簇出診断の意義

第4章 大腸癌の内視鏡診断と治療のトピックス

第5章 第64回大腸癌研究会の研究成果から

第6章 炎症性腸疾患の新知見

2007

監修

武藤徹一郎

編集

杉原 健一

多田 正大

藤盛 孝博

五十嵐正広

大腸疾患

NOW

2007

日本メディカルセンター

監修・編集者一覧

- 監修 武藤徹一郎 癌研有明病院院長
- 編集 杉原 健一 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学教授
- 多田 正大 多田消化器クリニック院長
- 藤盛 孝博 獨協医科大学病理学（人体分子）教授
- 五十嵐正広 癌研有明病院内視鏡診療部部長

執筆者一覧（執筆順）

- 望月 英隆 防衛医科大学校病院院長・外科学講座教授
- 田中 信治 広島大学助教授・光学医療診療部部長
- 亀岡 信悟 東京女子医科大学第二外科主任教授
- 小川 真平 東京女子医科大学第二外科准講師
- 板橋 道朗 東京女子医科大学第二外科講師
- 島田 安博 国立がんセンター中央病院内科医長
- 伊藤 芳紀 国立がんセンター中央病院放射線治療部
- 溝部 智亮 久留米大学医学部外科学講座
- 白水 和雄 久留米大学医学部外科学講座教授
- 赤木 由人 久留米大学医学部外科学講座講師
- 緒方 裕 久留米大学医学部外科学講座助教授
- 番場 嘉子 東京女子医科大学第二外科
- 廣澤知一郎 東京女子医科大学第二外科
- 赤須 孝之 国立がんセンター中央病院大腸外科医長
- 飯沼 元 国立がんセンター中央病院がん予防・検診研究センター室長
- 立石宇貴秀 国立がんセンター中央病院放射線診断部
- 喜多嶋和晃 大分大学医学部消化器内科
- 藤盛 孝博 獨協医科大学病理学（人体分子）教授
- 河内 洋 東京医科歯科大学医学部附属病院病理部
- 小池 盛雄 文京学院大学保健医療技術学部教授
- 池松 弘朗 国立がんセンター東病院内視鏡部消化器科
- 佐野 寧 薫風会佐野病院消化器センター長（元 国立がんセンター東病院）
- 木村 時子 獨協医科大学病理学（人体分子）
- 福井 広一 獨協医科大学病理学（人体分子）
- 川又 均 獨協医科大学口腔外科学助教授
- 齊藤 裕輔 市立旭川病院消化器病センター長
- 多田 正大 多田消化器クリニック院長
- 工藤 進英 昭和大学横浜市北部病院消化器センター教授
- 小林 広幸 松山赤十字病院胃腸センター部長
- 津田 純郎 福岡大学筑紫病院消化器科助教授
- 鶴田 修 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門助教授
- 藤谷 幹浩 旭川医科大学第三内科
- 武藤徹一郎 癌研有明病院院長
- 大塚 隆文 虎の門病院消化器科
- 飯塚 敏郎 虎の門病院消化器科
- 矢作 直久 虎の門病院消化器科部長
- 五十嵐正広 癌研有明病院内視鏡診療部部長
- 小林 清典 北里大学東病院消化器内科講師
- 山本 博徳 自治医科大学内科学講座消化器内科部門助教授
- 斎藤 豊 国立がんセンター中央病院内視鏡部
- 飯石 浩康 大阪成人病センター消化器内科部長
- 城 卓志 名古屋市立大学大学院臨床機能内科学教授
- 青山 伸郎 神戸大学光学医療診療部助教授
- 浦上 尚之 癌研有明病院消化器内科

| | | | |
|-------|------------------------------|-------|------------------------|
| 渡邊 聡明 | 帝京大学医学部外科教授(元 東京大学腫瘍外科) | 小森 康司 | 愛知県がんセンター中央病院消化器外科部長 |
| 松本 主之 | 九州大学大学院病態機能内科学講師 | 平井 孝 | 愛知県がんセンター中央病院外来部長 |
| 寺井 毅 | 寺井クリニック院長(元 順天堂大学消化器内科) | 金光 幸秀 | 愛知県がんセンター中央病院消化器外科部長 |
| 岡 志郎 | 広島大学光学医療診療部 | 加藤 知行 | 愛知県がんセンター中央病院院長 |
| 金尾 浩幸 | 広島大学光学医療診療部 | 上野 文昭 | 大船中央病院顧問 |
| 味岡 洋一 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野教授 | 鈴木 康夫 | 東邦大学医療センター佐倉病院内科教授 |
| 加藤 洋 | 癌研究会癌研究所所長補佐 | 久保田大輔 | 東京医科歯科大学消化器内科 |
| 岩下 明德 | 福岡大学筑紫病院病理部教授 | 渡辺 守 | 東京医科歯科大学消化器内科教授 |
| 石黒 信吾 | 大阪成人病センター病理細胞診断科部長 | 久松 理一 | 慶應義塾大学医学部内科学 |
| 下田 忠和 | 国立がんセンター中央病院臨床検査部医長 | 矢島 知治 | 慶應義塾大学医学部内科学 |
| 長廻 紘 | 東京女子医科大学客員教授 | 岡本 晋 | 慶應義塾大学医学部内科学 |
| 樋口 哲郎 | 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学 | 市川 仁志 | 慶應義塾大学医学部内科学 |
| 榎本 雅之 | 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学講師 | 高田 康裕 | 慶應義塾大学医学部内科学 |
| 杉原 健一 | 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学教授 | 緒方 晴彦 | 慶應義塾大学病院内視鏡センター専任講師 |
| 小野 祐子 | 獨協医科大学病理学(人体分子)助教授 | 岩男 泰 | 慶應義塾大学病院包括先進医療センター専任講師 |
| 勝又 大輔 | 獨協医科大学病理学(人体分子)・第一外科学 | 日比 紀文 | 慶應義塾大学医学部内科学教授 |
| 市川 一仁 | 獨協医科大学病理学(人体分子)講師 | 古賀 秀樹 | 九州大学大学院病態機能内科学 |
| 富田 茂樹 | 獨協医科大学病理学(人体分子)講師 | 清水香代子 | 川崎医科大学内科学(食道・胃腸) |
| 城谷 典保 | 東京女子医科大学第二外科助教授 | 飯田 三雄 | 九州大学大学院病態機能内科学教授 |
| 瀬下 明良 | 東京女子医科大学第二外科助教授 | 余田 篤 | 大阪医科大学小児科講師 |
| 荒武 寿樹 | 東京女子医科大学第二外科准講師 | 千野 晶子 | 癌研有明病院消化器内科 |
| 曾我 直弘 | 東京女子医科大学第二外科 | 佐田 美和 | 北里大学東病院消化器内科講師 |
| 多田 祐輔 | 東京女子医科大学第二外科 | 藤井 茂彦 | 京都大学大学院医学研究科消化器内科学 |
| 天野久仁彦 | 東京女子医科大学第二外科 | 千葉 勉 | 京都大学大学院医学研究科消化器内科学教授 |

査読委員 (五十音順)

| | |
|-------|------------------------------|
| 味岡 洋一 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野教授 |
| 加賀美芳和 | 国立がんセンター中央病院放射線治療部医長 |
| 斉藤 裕輔 | 市立旭川病院消化器病センター長 |
| 村上 卓道 | 近畿大学医学部放射線医学講座放射線診断学部門教授 |
| 渡邊 聡明 | 帝京大学医学部外科教授 |

序 文

本号はシリーズの4冊目にあたる。正直言ってスタートの時点で、トピックスを大腸疾患のみに限って毎年出版することなど不可能であろうと内心思っていた。不可能とは言わないまでも、内容がおそまつな本になるか、内容は良くても薄っぺらな本になるのが関の山と予測していた。編集者の熱意に押されて“まあやってみるか”という気持ちで腰を上げたことを白状しなければならない。3冊目までは内容も厚さも心配の程を通り越しており、まずは目出度しと感じていた。

しかし、本号は予想以上の内容で大変満足している。2006年は大腸疾患に関する研究の当り年と言ってよい。癌に関する内容の大多数が大腸癌研究会のプロジェクト研究、研究会時のアンケート調査の成果に基づいた報告なので、オリジナリティーが高くしかも多数例の分析から得られた臨床的に大変有用なデータが提供されている。研究会時にアンケート調査を行い、その成果を論文にまとめて報告することを推奨した結果の一つが、本号中のカルチノイドに関する論文である。簡単ではあるが、このような生のデータが、分子生物学的な研究成果よりはるかに日常診療に役立つ。その他、簇出の問題、内視鏡治療後のサーベイランスの問題などなど、いずれも協同研究の利点が十分に生かされていて医療現場に貢献すること大である。新しく発足した大腸癌研究会優秀発表賞を論文として掲載したのも新しい試みであり、若い研究者のはげみになるであろう。

1999年に大腸癌研究会の会長を引き受けるにあたり、一方的な発表と問題提起のみで解決を先送りにする、という日本の学会、研究会の悪習を少しでも打破したいと考えた。「今後症例を重ねて検討します」「何を検討するのですか?」「……」これでは研究は進歩しないし学会に出席しても得るものが少ない。研究会の主題の中で合意に達しない重要課題をプロジェクト研究とし、班長を選んで協同研究者の人選を任せ、2～3年の期限で結論を出してもらうことにした。今回報告されている論文はそのプロジェクト研究の結果の一部であり、現在も10以上のプロジェクト研究が進行していて、いずれ本シリーズに成果が報告されるであろう。各プロジェクト参加者の熱意は素晴らしく、短期間のうちに次々と難問への解答が出されることに驚嘆している。研究協力者の方々に心から感謝したいと思う。

癌研有明病院 院長
武藤 徹一郎

目次

第1章 解説—大腸癌治療ガイドライン

- 1 大腸癌の治療方針概説**望月 英隆 19
- I. 『大腸癌治療ガイドライン』の概略 / 20
 - 1. コンセプトと根拠 / 20
 - 2. 化学療法と放射線療法 / 21
 - 3. 治癒切除後のサーベイランス / 21
 - II. Stage 0 ~ Stage III大腸癌の治療方針 / 21
 - III. Stage IV大腸癌の治療方針 / 21
 - IV. 血行性転移の治療方針 / 22
 - V. 再発大腸癌の治療方針 / 23
 - VI. 治癒切除後の補助療法 / 23
 - VII. 大腸癌治癒切除後のサーベイランス / 23
- 2 内視鏡治療**田中 信治 25
- I. 内視鏡治療手技の解説 / 25
 - 1. ポリペクトミー / 25
 - 2. EMR / 25
 - II. 内視鏡治療の適応とその原則 / 25
 - 具体的な適応条件 / 25
 - III. 内視鏡摘除後の追加治療の適応 / 27
 - 外科的追加腸切除を考慮すべき条件 / 28
 - IV. 内視鏡的切除後の経過観察 / 29
- 3 外科手術**亀岡 信悟, 他 31
- I. Stage 0 ~ Stage III大腸癌 / 31
 - 1. Stage 0 ~ Stage III大腸癌の治療方針 / 31
 - 2. Stage 0 ~ Stage III大腸癌の外科手術 / 31
 - II. Stage IV大腸癌 / 34
 - 1. Stage IV大腸癌の治療方針 / 34
 - 2. 血行性転移の外科手術 / 34
 - III. 再発癌の治療方針, 外科治療 / 35
- 4 化学療法**島田 安博 37
- I. 補助化学療法 / 37
 - 1. 適 応 / 37

- 2. 開始時期 / 38
- 3. 投与量 / 38
- 4. 経口抗癌剤 / 38
- 5. オキサリプラチンの併用 / 38
- II. 切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法 / 39
 - 1. 目的 / 39
 - 2. 推奨レジメン / 39
 - 3. 適応基準と有害事象 / 40
 - 4. 治療効果判定 / 40
 - 5. おもな治療レジメン / 40
 - 6. その他 / 40

5 放射線療法伊藤 芳紀 43

- I. 放射線療法の適応 / 43
- II. 補助放射線療法 / 43
 - 1. 対象 / 43
 - 2. 治療方法 / 43
 - 3. 各補助放射線療法の解説 / 45
 - 4. 補助放射線療法に関する近年の臨床試験 / 46
 - 5. 併用化学療法 / 46
 - 6. 日本における補助放射線療法の現状 / 47
- III. 緩和的放射線療法 / 47
 - 1. 対象 / 47
 - 2. 各病変における治療目的と治療方法 / 47

第2章 大腸癌の進展度診断

1 固有筋層を越えた癌浸潤の評価溝部 智亮, 白水 和雄, 他 51

- I. 癌の壁外浸潤の測定法 / 51
 - 1. 壁外浸潤距離 (第64回大腸癌研究会で指定された壁外浸潤の測定法) / 51
 - 2. 壁外浸潤距離と予後・その他の病理学的予後因子 / 53
 - 3. 当教室での壁外浸潤の測定法 / 53
 - 4. EVG (エラスティカ・ワンギーソン) 染色の有用性 / 54
 - 5. 壁外浸潤様式について / 54
 - 6. 測定に際しての注意点 / 57
- II. 浸潤度とその他の病理学的因子・予後について / 57
 - 1. 対象・方法 / 57
 - 2. 当教室での結果 / 57
 - 3. 壁外浸潤距離での結果 / 58
 - 4. 予後因子 / 59
- III. 考察 / 59

1. 固有筋層を越えた癌浸潤の評価／ 59
2. 浸潤度とその他の各病理学的因子・予後について／ 59

2 壁深達度とリンパ節転移の診断

- (1) CT板橋 道朗, 他 61
- I. 壁深達度診断／ 61
 - II. リンパ節転移診断／ 62
- (2) MRI赤須 孝之, 他 66
- I. 正確な進展度診断はなぜ必要か／ 66
 - II. HRMRI の方法／ 68
 - III. 壁深達度／ 68
 - IV. リンパ節転移／ 71
 - V. HRMRI の臨床的有用性／ 72
 - VI. さらなる診断精度の向上を求めて／ 73
- (3) PET/CT立石宇貴秀 76
- I. PET/CT の基本的知識／ 76
 - II. 大腸癌の病期診断／ 77
 1. T 因子の診断／ 77
 2. N 因子の診断／ 78
 3. M 因子の診断／ 79
 4. 局所再発・その他／ 80
 - III. 大腸癌の治療効果判定／ 80

第3章 大腸癌における簇出診断の意義

- 1 総論喜多嶋和晃, 他 83
- I. 「簇出」の定義の歴史の変遷／ 83
 - II. 「簇出」の分子生物学的解析／ 84
 - III. 「簇出」の意義と問題点／ 85
- 2 大腸癌研究会簇出検討プロジェクトの結果.....河内 洋, 小池 盛雄 87
- I. 簇出検討プロジェクトの経緯／ 87
 - II. 討議事項と合意内容／ 87
 1. 名称について／ 87
 2. 浸潤先進部と簇出の定義について／ 88
 3. 簇出の測定方法について／ 89
 4. 対象をどうするか／ 90
 - III. 多施設症例に対する検討の結果と展望／ 90

3 簇出をどのように臨床診断に反映するか？……………池松 弘朗, 佐野 寧 93

- I. 簇出と内視鏡所見／ 93
- II. 簇出が臨床上重要か？／ 95

4 簇出は転移浸潤することとは相関するか……………木村 時子, 藤盛 孝博, 他 97

- I. 簇出と転移浸潤の関係／ 97
- II. 分子生物学的手法を用いたリンパ節転移予測について／ 98

第4章 大腸癌の内視鏡診断と治療のトピックス

1 内視鏡治療の適応決定のための診断基準……………齊藤 裕輔, 他 101

- I. 大腸癌研究会「内視鏡摘除の適応」プロジェクト研究班設立の背景／ 101
- II. 研究方法／ 101
- III. 結果／ 102
 - 1. 深達度正診率／ 102
 - 2. 浸潤距離別深達度正診率／ 102
 - 3. 大きさ別, 肉眼型別深達度正診率／ 103
 - 4. 隆起型癌における 1,000 μm 以深の浸潤所見／ 104
 - 5. 表面型癌における 1,000 μm 以深の浸潤所見／ 105
- IV. 結果に関する考察／ 105
 - 1. 今回の研究の材料と質／ 105
 - 2. 深達度診断の結果について／ 106
 - 3. 浸潤所見の検討結果について／ 107

2 早期大腸癌に対する ESD……………大塚 隆文, 矢作 直久, 他 108

- I. 大腸の臓器特性／ 108
- II. 処置具／ 108
- III. 大腸 ESD の実際／ 109
 - 1. スコープの挿入／ 109
 - 2. 高周波装置／ 110
 - 3. 粘膜下局注／ 110
 - 4. フレックスナイフを用いた辺縁の粘膜切開および粘膜下層剝離／ 110
- IV. 成績／ 110

3 大腸 SM 癌内視鏡治療後のサーベイランス……………田中 信治, 他 112

- I. アンケート集計方法／ 112
- II. 結果／ 113
- III. 再発・転移をきたした症例の特徴／ 113
- IV. 再発症例の提示／ 114
- V. 考察／ 117

1. SM 浸潤度 1,000 μm 未満の転移再発例 / 117
2. SM 浸潤距離の実測方法 / 117
3. 内視鏡的摘除大腸 SM 癌の根治判定基準 / 118
4. 分子病理学の臨床への導入 / 118
5. 術前診断・治療手技標準化の必要性 / 118
6. 大腸 SM 癌内視鏡的摘除後のサーベイランス / 118

第 5 章 第 64 回大腸癌研究会の研究成果から

1 大腸カルチノイドのリンパ節転移危険因子（アンケート結果）

.....樋口 哲郎, 他 121

- I. アンケート方法 / 121
- II. 大腸カルチノイド腫瘍の臨床病理学的特徴 / 121
 1. 症例数 / 121
 2. 年齢と性比 / 123
 3. 発生部位 / 123
 4. 大きさ / 123
 5. 性 状 / 123
 6. 治療法 / 124
 7. 深達度 / 124
 8. 深達度別の病変の大きさ / 124
 9. 組織型 / 124
 10. 脈管侵襲の有無 / 125
- III. リンパ節転移危険因子の抽出 / 125
 1. リンパ節転移 / 125
 2. 大きさ別のリンパ節転移の検討 / 125
 3. リンパ節転移危険因子の選別 / 125
 4. 大きさと脈管侵襲因子のリンパ節転移に対する診断効果 / 126

2 病理報告書記載のアンケート調査小野 祐子, 他 129

- I. 病理診断書に関する全国調査 / 129
 1. 各施設への依頼書 / 129
 2. アンケート結果 / 129
- II. 『大腸癌取扱い規約』（第 7 版）の病理学的所見 / 132
 1. 脈管内侵襲の判定 / 132
 2. 早期大腸癌の浸潤距離 / 133
 3. 早期大腸癌の簇出 / 134
 4. 進行大腸癌の固有筋層を越えた浸潤距離 / 134

3 直腸癌リンパ節転移診断の問題点と診断精度向上の可能性についての検討（第64回大腸癌研究会優秀発表賞）……………小川 真平，他 136

- I. 対象および検討項目／136
 - 1. CT・MRI 横断像による直腸癌リンパ節転移診断と問題点／136
 - 2. 存在診断能向上の工夫／136
 - 3. 診断精度向上を目指した質的診断の可能性／136
- II. 検討結果／137
 - 1. CT・MRI 横断像による直腸癌リンパ節転移診断と問題点／137
 - 2. 存在診断能向上の工夫／138
 - 3. 診断精度向上を目指した質的診断の可能性／140

4 大腸 a1, a2 癌の臨床病理学的検討—癌垂直浸潤の評価（第64回大腸癌研究会優秀発表賞）……………小森 康司，他 143

- I. 対 象／143
- II. 方 法／143
- III. 検討項目／144
- IV. 結 果／144
- V. 考 察／146
 - 1. 予後因子となりうるか？／146
 - 2. 固有筋層外浸潤距離—測定上の問題点について／146

第6章 炎症性腸疾患の新知見

1 潰瘍性大腸炎の治療

(1) 潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの解説……………上野 文昭 149

- I. 潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの開発経緯／149
- II. 診療ガイドラインの本質／150
 - 1. 診療ガイドラインとは何か？／150
 - 2. PGの作成手順と構成要素／150
 - 3. PGの効果／151
- III. 潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン開発に際しての留意点／151
- IV. エビデンスとコンセンサスを統合した診療ガイドライン／151
 - 1. 開発手順／151
 - 2. 推奨ステートメントの選定／152
 - 3. 利用者への配慮／152
 - 4. 専門医による評価／153
- V. ガイドラインの公表／154
- VI. ガイドラインの正しい使い方／155
- VII. 今後の展望／155

| | | |
|---|----------------|-----|
| (2) 血球成分吸着除去療法の治療効果 | 鈴木 康夫 | 157 |
| I. 白血球除去療法実施の背景 | / | 157 |
| II. 白血球除去療法の実際 | / | 158 |
| III. 白血球除去療法の臨床的意義 | / | 158 |
| IV. CAP の問題点と解決 | / | 161 |
| V. CAP の新たな適応 | / | 161 |
| VI. 将来への展望 | / | 162 |
| (3) シクロスポリンの治療効果 | 久保田大輔, 渡辺 守 | 164 |
| I. 歴史・背景 | / | 164 |
| II. 有効性 | / | 164 |
| 1. 短期的有効性 | / | 164 |
| 2. 長期的有効性 | / | 165 |
| 3. ステロイド naïve 患者に対する投与 | / | 165 |
| III. 安全性 | / | 165 |
| IV. 適 応 | / | 166 |
| 1. 手術の術式, 手術後の QOL | / | 166 |
| 2. シクロスポリン静注療法が無効であった場合の手術のリスク | / | 167 |
| 3. 大腸癌 (colitic cancer) の合併について | / | 167 |
| 4. 免疫抑制剤 (azathioprine, 6-mercaptopurine) の使用について | / | 167 |
| 5. 手術例とシクロスポリン静注療法で緩解に至った群での QOL の比較 | / | 167 |
| V. 投与の実際 | / | 167 |
| 1. 投与経路 | / | 167 |
| 2. 投与量 | / | 168 |
| 3. 効果のモニタリング | / | 168 |
| 4. 投与期間, 緩解維持療法 | / | 168 |
| 5. カリニ肺炎の予防 | / | 168 |
| VI. cyclosporin vs. infliximab | / | 168 |
| (4) 免疫抑制剤の治療効果 | 久松 理一, 岩男 泰, 他 | 170 |
| I. アザチオプリン(AZA)/6-メルカプトプリン(6-MP) | / | 170 |
| 1. 総 論 | / | 170 |
| 2. TPMT 遺伝子多型 | / | 171 |
| 3. 5-ASA 製剤併用による AZA/6-MP 薬物代謝への影響 | / | 171 |
| 4. 臨床成績 | / | 171 |
| 5. 副作用 | / | 172 |
| II. メトトレキサート (MTX) | / | 172 |
| 1. 総論および臨床成績 | / | 172 |
| 2. 副作用 | / | 172 |
| III. タクロリムス (FK506) | / | 172 |
| 1. 総 論 | / | 172 |
| 2. 臨床成績 | / | 173 |
| 3. 副作用 | / | 173 |

2 クローン病に対する infliximab の治療効果と副作用

.....古賀 秀樹, 飯田 三雄, 他 175

- I. infliximab の治療効果 / 175
 - 1. 活動性病変に対する効果 / 175
 - 2. 瘻孔・痔瘻に対する効果 / 176
 - 3. 腸管外合併症に対する効果 / 177
 - 4. QOL に対する影響 / 177
 - 5. infliximab の効果へ影響する因子 / 177
- II. infliximab の安全性と副作用 / 177
 - 1. 欧米における安全性 / 177
 - 2. 副作用 / 178
 - 3. 本邦における市販後調査からみた副作用と安全性 / 178

3 小児クローン病の治療ガイドライン余田 篤 181

- I. 小児クローン病治療における基本指針 / 181
- II. 栄養療法 / 181
 - 1. 完全中心静脈栄養療法 (total parenteral nutrition ; TPN) / 181
 - 2. 経腸栄養 / 183
 - 3. 緩解期の栄養療法 / 183
- III. 薬物療法 / 183
 - 1. 5-ASA 製剤 / 183
 - 2. その他の抗菌薬 / 184
 - 3. ステロイド療法 / 184
 - 4. 免疫抑制療法 (6-MP/AZP) / 184
 - 5. 生物製剤 / 185
 - 6. 骨粗鬆症の予防 / 185
- IV. 外科療法 / 185
- V. 緩解中の管理 / 186
- VI. 生活指導・心理ケア / 186

4 colitic cancer における dysplasia の扱いと癌化高危険群の拾い上げ

(1) dysplasia の定義・問題点と臨床的意義味岡 洋一 188

- I. UC に発生する粘膜内腫瘍の病理組織学的特徴 / 188
 - 1. 通常型粘膜内腫瘍 / 188
 - 2. 特殊型粘膜内腫瘍 / 189
- II. dysplasia の定義・問題点 / 191
- III. dysplasia の臨床的意義 / 192

(2) dysplasia の内視鏡診断五十嵐正広, 他 194

- I. dysplasia の内視鏡診断 / 194
 - 1. 検査の基本 / 194
 - 2. 通常観察 / 194

- 3. 色素内視鏡／195
- 4. 拡大内視鏡／197
- 5. 特殊な内視鏡診断／197
- II. 鑑別すべき病変／199
 - 1. sporadic adenoma との鑑別／199
 - 2. 過形成性病変との鑑別／200
 - 3. UC の炎症所見との鑑別／200
 - 4. 炎症性ポリープとの鑑別／202
- (3) 潰瘍性大腸炎の大腸腫瘍発生高危険群の拾い上げと遺伝子診断、
効率化を目指して ……………藤井 茂彦, 藤盛 孝博, 他 204**
 - I. 潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍の形態診断の問題点／204
 - 1. 内視鏡診断の問題点／204
 - 2. 組織学的診断の問題点／205
 - II. 潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍の高危険群の拾い上げ／206
 - 1. 非腫瘍性粘膜における遺伝子学的変化／206
 - 2. 腸管洗浄液・糞便を用いた分子生物学的検討／209
 - III. 潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍の高危険群の拾い上げの効率化／209

大腸疾患 NOW 2007 索引／211

大腸疾患 NOW 2004-2006 索引／215

大腸疾患 NOW バックナンバー／巻末

第1章

解説—大腸癌治療ガイドライン

1 大腸癌の治療方針概説

望月 英隆

はじめに

2005年7月10日、大腸癌研究会の編集になる『大腸癌治療ガイドライン』¹⁾ (編集委員長：杉原健一教授) が出版された。第1刷は瞬く間に売れ切れ、8月30日には第2刷が、12月10日には第3刷が相次いで増刷された。大腸癌治療に携わる多くの医師の方々に読まれ、利用されているようである。

現在は国内においても種々の疾患についての治療ガイドラインが発表されているが、そのコンセプトや記載の仕方はまちまちである。エビデンスレベルを示しつつ記載しているものもあれば、そうでないものもある。エビデンスレベルにはランク付けがなされており、たとえば American Society of Clinical Oncology (ASCO) の基準²⁾ では、複数の、よくデザインされた前向きランダム化比較試験 (prospective randomized controlled trial ; PRCT) の meta-analysis によるエビデンスがもっともランクが高いとされ、次にランクされるのは、よくデザインされた PRCT によるエビデンスであるとされている。しかし今回発行された『大腸癌治療ガイドライン』においては、上述のようなエビデンスレベルの呈示は適切ではないと判断され、呈示されていない。

PRCT は、ある治療法に関する臨床経験が浅く有効性については不明確な場合に、もっとも手っ取り早くその有効性を証明するために便利な方法である。たとえば、新たに開発された抗がん化学療法は大規模な PRCT による臨床試験 (第 III 相試験) により検証されて初めてその有効性が広く認められることになるが、このような方法で有効性が検証された治療法は一般に “evidence based medicine” という言葉で表されている。しかし大腸癌に対する外科的治療の有効性に関するエビデンスは、長い期間をかけての臨床経験に基づいて認識されてきた経緯があり、一種の “experience based medicine” と呼ぶべき範疇にあって、上述の ASCO の基準に従えば、PRCT などで得られたエビデンスの質と同一ではないこととなる。しかし、大腸癌や胃癌においては、膨大な手術的治療例の臨床経験から、切除術がもっとも有効な治療法であることがわかっているため、PRCT を経ずして最良の治療法であることが認められているものであって、この点からは上述のエビデンスレベルを超越したものともいえる。大腸癌の肝転移についても同様で、切除可能な病巣に関しては切除術が最善の治療法であることが、経験的に世界的に認められているが、これも PRCT を経ずしてエビデンスがあるとされているものである。

癌治療におけるエビデンスの根拠が単一ではないこと背景には、原発臓器ごとに臓器としての特異性、癌の悪性度、手術以外の治療法の発展レベルの実情などがあり、これらが複合的に関与している。たとえば、切除後の予後が一般に不良とされている食道扁平上皮癌については、化学放射線治療が発展して切除術と比較して遜色ない治療効果を挙げつつあることから、治療としてどちらが有効かが判然とはしなくなっている。また、ウイルス性の慢性肝炎・肝硬変を背景にした原発性肝癌についても、切除術とその他の治療法に明確な差はないとの報告が少なくない。すなわち、これらの癌に関しては、治療の有効性のエビデンスを得るには経験論的な手法ではもはや不可能となっており、将来的にはPRCTによってエビデンスを得る必要がある。

一方、手術術式の優劣については、進行胃癌においてはD2郭清とD3郭清のPRCTにより、D2郭清が妥当であるとの結論を得ているが、大腸癌においては未だそのような観点からの臨床研究の結論は導き出されてはいない。臨床病期II、IIIの下部直腸癌に対する側方郭清の有無による予後比較(JCOG 0212)、術前深達度T3とT4(他臓器浸潤を除く)の進行大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術との予後比較(JCOG 0404)がPRCTによる臨床試験として現在進行形で進められている段階である。また大腸癌においては、現時点では切除による治療成績が突出して良好であり、それ以外の治療法はその治療成績から、あくまで「補助療法」としての位置づけにすぎない。このような状況下で作成された『大腸癌治療ガイドライン』においては、エビデンスレベルを示しつつ治療方針を記載することは実際的ではないとの考え方を採っている。

筆者は編集委員の一人として『大腸癌治療ガイドライン』の編集に携わったが、その構成は総論、各論からなり、各論は①治療方針と、②治療法の種類と治療方針の解説、からなる。本稿では総論に記されているコンセプトと、各

論のうちの治療方針およびその解説について、概要をまとめたい。

I. 『大腸癌治療ガイドライン』の概略

1. コンセプトと根拠

本ガイドラインの目的を表I-1-1に示したが、大腸癌の治療に携わる医師が、大腸癌の治療方針を立てたり治療を行う際の目安を示すものであり、記載されている以外の治療方針や治療法を規制するものではないことが明記されている。すなわち、大腸癌に対しては、切除術の有効性は経験論的に明確であるものの、切除術の細部に関しては前項で示したごとく、PCRTによる第III相臨床試験を経て金科玉条とされるものは存在しないため、あくまで現時点で「標準」と考えられているものが示されている。

また、その標準として示されたものの根拠としては、大腸癌研究会が長年にわたって行ってきた大腸癌全国登録のデータや、研究会内に組織された各種委員会、プロジェクト研究などが行った後ろ向き検討のデータが用いられた。

一方、医療者と患者の相互理解を深めることも本ガイドラインの目的として明記されているが、ガイドラインに示されている治療実績などの全国レベルでの精度の高い情報は、治療方針決定の際の参考になるのみならず、インフォームド・コンセントを行う際に患者側の理解を深める一助として使用できることも指摘している。

表I-1-1 大腸癌治療ガイドラインの目的

- | |
|-----------------------------|
| 大腸癌の診療に従事する医師を対象として |
| 1. 大腸癌の標準的な治療方針を示すこと |
| 2. 大腸癌治療の施設間格差をなくすこと |
| 3. 過剰診療・治療、過小診療・治療をなくすこと |
| 4. 一般に公開し、医療者と患者の相互理解を深めること |

[大腸癌治療ガイドライン¹⁾より改変]

2. 化学療法と放射線療法

手術的治療法と異なり、抗がん化学療法に関しては PRCT による第 III 相臨床試験が欧米を中心に多数行われており、そのエビデンスに基づいて、国内で認可され使用できる薬剤を中心に化学療法が紹介されている。また本邦では認可されていないものについても、欧米でエビデンスが得られたものを文献として紹介している。詳細は、本特集の第 1 章 ④ 化学療法の項を参照されたい。

放射線療法についても化学療法と同様で、術前補助療法を中心に、主として欧米を中心とした第 III 相臨床試験の結果をもととして治療法が紹介されている。これについても本特集の第 1 章 ⑤ 放射線療法を参照されたい。

3. 治癒切除後のサーベイランス

大腸癌では血行性転移でも、切除可能な場合には治療効果が他の固形癌と比較して良好なことが経験的に認識されている。また、近年の化学療法の発達により、進行・再発癌において、以前より長期の生存期間の確保が可能となっている。したがって、再発巣を早期に発見することにより予後改善が期待されることから、再発巣発見のためのサーベイランスの重要性が指摘される。一方、大腸癌では高率な異時性多発癌の発生が指摘されていることから、その方面からの検診も必要である。したがって、本ガイドラインには、独立した項目として、術後のサーベイランスが取り上げられている。

II. Stage 0 ～ Stage III 大腸癌の治療方針

早期癌のうち Stage 0 (M 癌) で 2 cm 以下のものと、SM 癌 (Stage I) の粘膜下浸潤距離が短く切除断端に癌の露出を避けられるものに関しては、内視鏡的切除 (直腸癌では経肛門的切除を含む) を、その他の早期癌とすべての進行癌では原則として D2 以上のリンパ節郭清 (2 cm 以上の M 癌では D0 ～ D1) を伴う外科的切除が標準治療として示されている。SM 癌に

対する郭清範囲、進行癌に対する郭清範囲の妥当性、切除術後の治療成績は、大腸癌研究会の膨大な全国登録データ (23,000 例以上) に基づいて示されている。一方、腫瘍下縁が腹膜反転部以下に存在する下部直腸癌に関しては、深達度が固有筋層を越えたものについては側方郭清の適応ありとしている。その根拠も、大腸癌研究会に組織されたプロジェクト研究班が 1,427 例を対象に retrospective に行った検討結果³⁾に基づいており、それによると側方郭清の効果として骨盤内再発リスクが 50% 減少し、5 年生存率は 9% 改善されると試算されるとしている。外科的治療の詳細については、本特集の第 1 章 ③を参照されたい。

III. Stage IV 大腸癌の治療方針

Stage IV 大腸癌は同時性の遠隔転移を伴うが、その遠隔転移巣が切除可能か否か、原発巣が切除可能か否か、原発巣による腸閉塞、穿孔、大出血といった生命予後を短期間に規定する切迫した症状があるか否かによって治療方針が示されている (図 I-1-1)。

切除可能な場合には、原発巣に対して根治手術を行ったうえで転移巣の完全切除を行うことが推奨されている。これは、先にも述べたごとく、大腸癌では遠隔転移巣の切除後予後が比較的良好なことを根拠としている⁴⁾。ただ、同時性肺転移に関しては多発性であることが多く、その場合には切除成績が肝転移巣ほど良好ではないとの臨床経験から、「肺転移切除を考慮する」との表現となっている。しかし、選択された症例では肺切除後の予後も肝転移と比較して遜色がないことを示す報告もあり⁵⁾、臨床例のさらなる集積が進めば、肺転移巣の外科的治療に関しては肝転移巣と同様の方針が採用されるようになるものと考えられる。また、複数臓器への遠隔転移巣に対しても、原発巣とともに切除可能な場合には「切除も考慮される」とし⁶⁾、治療の選択肢となりうることを示されている。

原発巣が切除不能の場合には、転移巣の切除

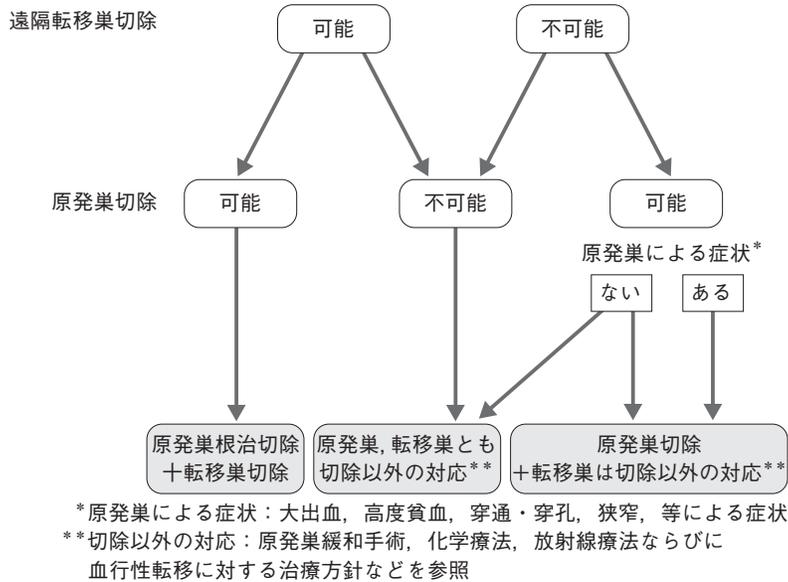


図 I-1-1 Stage IV 大腸癌の治療方針
 [大腸癌治療ガイドライン¹⁾より転載]

可能性とは関係なく、いずれにも切除術以外の治療法が推奨されている。一方、転移巣が切除不能で原発巣は切除可能な場合、原発巣に上述の切迫症状があるときには原発巣切除が推奨され、切迫症状がない場合には切除・非切除いずれの選択肢もありうる事が示されている。原発巣が切除可能な場合、以前は原発巣は切除すべきと考える外科医が多かったものと思われるが、このガイドラインでは切除・非切除いずれの選択肢も採りうるとの記載になったことには、手術以外の補助療法の有効性が向上しつつある今日では、全身化学療法によって転移巣のみならず原発巣にもその治療効果が期待されうるとい背景がある⁷⁾。

IV. 血行性転移の治療方針

血行性転移では肝と肺がもっとも多いが、肝転移に関しては患者に耐術能があり技術的にも完全切除が可能であれば、外科的治療が推奨されている。先にも述べたごとく、大腸癌では肝転移の切除後予後が比較的良好なことがその背

景にある⁸⁾。一方、肺転移に関しては、同時性の場合と同様、「切除が可能であれば肺切除を考慮する」という、多少退いた表現となっている。切除不能と判断された場合には、患者の一般状態の良し悪しによって化学療法などの代替療法と対症療法に振り分けられている（『大腸癌治療ガイドライン』11頁）。

その他の部位の血行性転移に関しては、それらが単独で発生することは少なく十分な臨床的裏づけがないため、外科的治療とその他の治療のいずれを選択すべきかについて、明確な指針は示し難い。したがって、脳転移に関しては「治療効果が期待される病変に対しては手術療法あるいは放射線療法を考慮する」と選択すべき治療法に関する明言は避け、「転移巣の大きさ、部位、病巣数を正確に評価して、最適な治療法を選択する」としている。また、副腎、皮膚、脾などへの血行性転移に関しては、「切除可能な場合は切除を考慮する」との表現が用いられている。

V. 再発大腸癌の治療方針

再発大腸癌の治療目的は予後向上と QOL の改善である。前項で述べた血行性転移に対する治療方針と原則的に変わるところはない。すなわち、再発臓器が1臓器の場合には再発巣の完全切除が可能なら「積極的に切除術を考慮する」とされ、一方、複数臓器の場合でも切除可能な場合には外科的治療も選択肢となりうることを示している。

ただし、直腸癌の骨盤腔内局所再発に関しては完全切除が困難なことが多いこと、仙骨の合併切除は術後の QOL への影響が大きいことなどから、完全切除が可能か否かの判断材料として手術の難易度を規定する先行手術の内容把握(側方郭清の有無など)、臨床症状や画像診断などによる慎重な術前評価が必要で、「完全切除が期待できる症例のみに外科的治療を考慮する」としている。完全切除が期待できない症例に対しては手術以外の治療法を考慮すべきとし、単なる延命や一時的な症状緩和の目的で過大な侵襲を伴う外科的治療を行うことには慎重な態度が必要であることを示している。

VI. 治癒切除後の補助療法

治癒切除後の補助療法はもっぱら化学療法が用いられているが、その詳細は第1章④を参照されたい。

VII. 大腸癌治癒切除後のサーベイランス

大腸癌研究会に組織された治癒切除後のフォローアップに関する研究プロジェクトでは、参加14施設の症例5,317例を対象として retrospective に検討した。これらの施設におけるサーベイランス・スケジュールとしては、3カ月内外ごとの診察と腫瘍マーカー採血、半年ごとの肺と肝臓に関する画像検査(肺は胸部 X 線写真あるいは CT, 肝は超音波検査あるいは

CT)、半年から1年ごとの骨盤 CT, 1~2年ごとの大腸内視鏡検査が行われており、これは欧米における標準と比較してかなり intensive なものであった⁹⁾。この検討の結果、大腸癌の再発形式としては、肝転移再発(7.0%)、肺転移再発(4.7%)、局所再発(3.9%)、吻合部再発(0.4%)、その他(3.7%)の順であり¹⁾、とくに肝・肺・局所に留意したサーベイランスの必要性が指摘された。また、再発例の96%以上が初回手術後5年以内に再発をきたすことが明らかとなり、5年を過ぎて再発する者は全治癒切除例の0.62%にすぎないことから、術後の再発巣発見を目的としたサーベイランス期間は5年を目途とすることが適当であることが指摘された。また、Stage 別再発率は Stage I が3.7%、II が12.5%、III が29.6%であった。再発の時期としては、初回手術後3年までの間に再発例全体の83%以上で再発が発見されていた。

以上の検討結果から、術後3年間は密なサーベイランスを、それ以降5年までは比較的緩やかなサーベイランスを行うことが妥当であると述べられている。このなかで、進行度の低いものでは再発率が低いことから、全体の検査密度を疎にすることも可能である旨、述べられている。なお、肺再発に関しては、再発例の5%は5年以降に認められる点に留意すべきであることも指摘されている。

一方、異時性多発癌のサーベイランスには大腸内視鏡検査が有効であることは明白であるものの、その検査間隔に関しては未だコンセンサスは得られていないことが指摘されている。

以上のようなプロジェクト研究の検討結果を踏まえ、プロジェクト参加施設におけるサーベイランスの現況を基としたサーベイランス・スケジュールの一例が治療ガイドラインに示されているが、そのようなサーベイランスが実際に予後改善に寄与するかの検証はなされていないことも明記されている。しかし、上記プロジェクトに参加した施設における再発巣の切除率は平均で42%とかなり高率であり、再発巣切除

表 I-1-2 再発巣の治療成績

| 再発部位 | 再発巣の治癒切除率 | 再発巣切除後の5年生存率 |
|------|-----------|--------------|
| 肝 | 46% | 45% |
| 肺 | 38% | 55% |
| 局所 | 34% | 27% |
| 吻合部 | 68% | 33% |

〔Kobayashi H, et al : Surgery 2006⁹⁾より改変〕

後の5年生存率は、肝再発で45%、肺再発で55%、局所再発で27%、平均でも40%を超えており(表 I-1-2)、良好な治療実績を挙げていることが明らかとなっている⁹⁾。

サーベイランスに用いる検査法、その間隔などを含め、どのようなスケジュールがもっとも理想的であるかに関しては、現時点では明確にはされていない。今後は、サーベイランスを考えるうえで不可欠な医療費や cost-performance 面の要因も加味したプロトコルを作成し、その有用性を検証するために大規模な PRCT による臨床試験が必要であろう。

文献

1) 大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2005年版。2005, 金原出版, 東京

- 2) ASCO: Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 2843-2994
- 3) Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, et al: Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2006 (in press)
- 4) Kuo LJ, Leu SY, Liu MC, et al: How aggressive should we be in patients with stage IV colorectal cancer? Dis Colon Rectum 2003; 46: 1646-1652
- 5) Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, et al: Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 867-874
- 6) Murata S, Moriya Y, Akasu T, et al: Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 1998; 83: 1086-1093
- 7) 島田安博: 切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス。島田安博 編: 大腸癌標準化学療法の実践。2006, 11-18, 金原出版, 東京
- 8) Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, et al: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. Ann Surg 2000; 231: 59-66
- 9) Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, et al: Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer. A Japanese cohort study. Surgery 2006 (in press)

2 内視鏡治療

田中 信治

はじめに

2005年夏に発刊された『大腸癌治療ガイドライン』2005年度版¹⁾の中の「内視鏡治療」の内容の概略とポイントについて述べる。今回のガイドラインで注目すべき点は、旧『大腸癌取扱い規約』（第6版）²⁾のsm癌の取り扱い基準が拡大された点にある。『大腸癌治療ガイドライン』が発刊されたことを受けて、新『大腸癌取扱い規約』（第7版）³⁾では、大腸SM癌の取り扱いに関する項目が削除されている。本稿では、『大腸癌治療ガイドライン』2005年度版の「内視鏡治療」の項目の内容を以下に少し掘り下げて解説する。

I. 内視鏡治療手技の解説

本法は内視鏡的に大腸の病巣部を切除し、切除組織を回収する方法である。治療法にはポリペクトミーと内視鏡的粘膜切除術（endoscopic mucosal resection；EMR）がある。基本的には、ホットバイオプシーは内視鏡治療に含めない。

1. ポリペクトミー

病巣茎部にスネアをかけて高周波電流によって焼灼切除する方法で、主として隆起型病変に用いられる。

2. EMR

粘膜下層に生理食塩水などを局注して病巣を挙上させ、高周波電流によって焼灼切除する方法である。

EMRには、スネア法⁴⁾、吸引キャップ法（EMR using a cap；EMRC）⁵⁾、内視鏡的粘膜下層剝離術（endoscopic submucosal dissection；ESD）⁶⁾などがあり、主として表面型腫瘍や大きな無茎性病変に用いられる。

II. 内視鏡治療の適応とその原則

リンパ節転移の可能性がほとんどなく、腫瘍が一括切除できる大きさや部位にあることである。内視鏡治療を行うには、腫瘍の大きさ、予測深達度、組織型に関する情報が不可欠である。大腸には腺腫性病変が多く、腺腫、腺腫内癌、腺腫成分を伴わない癌を術前に鑑別することは治療法選択のうえでもきわめて重要である⁷⁾。

●具体的な適応条件（図I-2-1）¹⁾

- 1) 腺腫，M癌，粘膜下層への軽度浸潤癌
- 2) 最大径2 cm未満
- 3) 肉眼型は問わない

術前の診断精度の限界を考慮すると、内視鏡治療に際しては、切除標本の緻密な組織学的検索が必須である。そのため、ポリペクトミー標本では切除断端に墨汁などによるマーキングを施し、切除断端を含む最大割面を観察する。EMR標本では切除標本を伸展固定し、粘膜筋板と垂直な割面を作製する。可能な範囲で、治

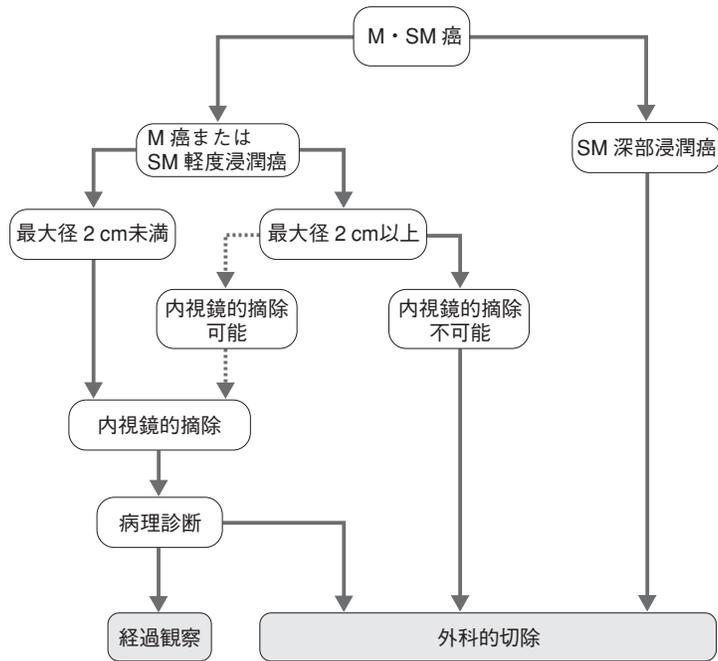


図 I-2-1 術前検査で M 癌または SM 癌と診断した症例の治療方針
〔大腸癌治療ガイドライン¹⁾より転載〕

療内容（切除法，併用療法の有無，一括切除か分割切除か，その選択理由など）と切除標本の肉眼所見を正確に記載する。切除断端および最深部の癌浸潤状況を正確に診断するには，一括切除が望ましい。

この条件のなかで，最大径 2 cm 未満を原則とした理由は，スネアで一括切除できる大きさが平均 2 cm 程度であることに基づいている^{7),8)}。実際には最大径 2 cm 以上の病変でも内視鏡治療は可能であるし，術前に粘膜内病変と確信できる病変に関しては，計画的な分割切除も容認される^{7),8)}。しかし，一般的に多分割切除では不完全切除率が高く，局所再発率が高いことに十分留意する必要がある。内視鏡治療の適応病変選択には，術者の内視鏡技量が十分加味されるべきである。

術前内視鏡診断における SM 多量浸潤癌の診断指標として，「緊満感，びらん，潰瘍，ひだ集中，変形・硬化像」などがあげられるが，必要に応じて，通常内視鏡所見に加え X 線造影，拡大観察，超音波内視鏡所見なども参考にす

る⁹⁾。術前深達度診断には，粘膜下層を 3 等分する相対分類 (sm1, sm2, sm3)⁴⁾ (図 I-2-2) が簡便で使いやすく，術前診断 sm1 は SM 微小浸潤と考えるとよい。ただし，この分類は内視鏡摘除病変の評価には使うことができない。なお，最近では内視鏡検査（通常観察・拡大観察・超音波内視鏡）で術前に SM 浸潤 1,000 μm （後述）を診断する試みが積極的になされている。

大腸での ESD は一部の施設で積極的に施行されているが，手技の難易度が高く穿孔などの合併症の危険性が高いため，まだ一般的な手技とはいえ，技術の不十分な内視鏡医が安易にアプローチすべきではない⁵⁾。手技の簡便化による安全性の確保とともに，適応病変の絞り込み，cost benefit の確立が課題であるが，現在「大腸 ESD 標準化検討部会」でその検討が進行中である。

なお，内視鏡的切除は，摘除生検という診断手技としての役割も兼ねている。切除標本の組織学的検索によって治療の根治性と外科的追加

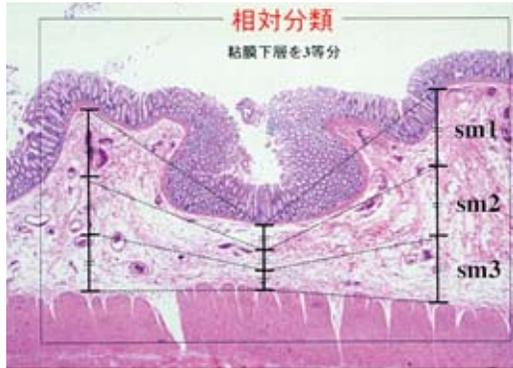


図 I-2-2 SM 浸潤度相対分類の問題点

粘膜下層を3等分する相対分類 (sm1, sm2, sm3) が内視鏡摘除標本に応用できない理由は、図のごとく大腸の粘膜下層は場所によって厚さが異なるため、場所によって同じ sm1 でも癌の浸潤量がまったく異なること、内視鏡摘除の際、粘膜下層のどの深さで切除されたかが不明であるうえに、内視鏡摘除標本には筋層がないため物理的に粘膜下層を3等分することはできないからである。具体的には、写真中央部での sm2 と写真両サイドの sm1 は同じ SM 浸潤距離になるといった問題が生じるのである。

根治切除の必要性を判定する。

患者の同意が得られていない場合、患者が非協力的な場合、出血傾向のあるもの、抗凝固剤使用中のもの、 V_N 型 pit pattern (箱根コンセンサス) を呈する病変 (SM 深部浸潤癌)^{10), 11)} は、内視鏡治療の禁忌といえる。また、内視鏡のコントロールが不十分な部位での内視鏡治療は、難しいと同時に出血・穿孔などの偶発症に対する処置も困難であり避けるべきである。吸引キャップ法は、結腸では穿孔の危険性が高く禁忌である。

内視鏡的切除後は、切除局所を詳細に観察し遺残の有無を確認する必要があるが、遺残病変の診断には拡大観察が有用である¹¹⁾。明らかな粘膜内病変の遺残があれば追加治療 (内視鏡的追加切除、ホットパイオプシー、焼灼など) を加える。

III. 内視鏡摘除後の追加治療の適応

内視鏡摘除後には、切除標本の組織学的検索によって治療の根治性と外科的追加根治切除の必要性を判定する必要がある。その一つの条件に sm 浸潤度があるが、粘膜下層を3等分する相対分類 (sm1, sm2, sm3) は使用できない。なぜならば、前述のごとく大腸の粘膜下層は場所によって厚さが異なるため、場所によって同じ sm1 でも癌の浸潤量がまったく異なること、内視鏡摘除の際、粘膜下層のどの深さで切除されたかが不明であるうえに、内視鏡摘除標本には筋層がないため物理的に粘膜下層を3等分することはできないからである。旧規約の SM 癌の転移のない条件は図 I-2-3 のような超微小浸潤 (200 ~ 300 μm) であり、すべて相対分類 sm1 に含まれていたので問題なかったが、多くの施設から報告されているような 1,000 ~ 1,500 μm という浸潤距離は相対分類では取り扱えなくなったのである¹²⁾。

以上の理由から、「SM 癌取扱いプロジェクト研究班」において詳細な検討がなされた結果、『大腸癌治療ガイドライン』7頁に示す SM 浸潤実測距離の測定方法が提唱された^{1), 13) ~ 15)}。

具体的には、① 粘膜筋板の走行が同定あるいは推定可能な症例は病変の粘膜筋板下縁から実測する。② 粘膜筋板の走行が同定・推定できない症例は病変表層から実測する。③ 有茎性病変でも粘膜筋板が同定できる場合は、そこからの浸潤距離を実測する。④ 有茎性病変で粘膜筋板が錯綜し、M・SM 境界の粘膜筋板が同定できない場合は、SM 浸潤距離は頸部より茎部への浸潤距離とする。⑤ 有茎性病変の頭部内の浸潤は「Head invasion」として記載する。というものである¹⁾。

この研究班では、外科的切除あるいは内視鏡摘除後追加切除が行われ、リンパ節転移の有無が確認された多数症例を解析し、転移のない sm 癌の条件を検討した。表 I-2-1 にこれらのデータのうち、内視鏡摘除後追加切除が行われ

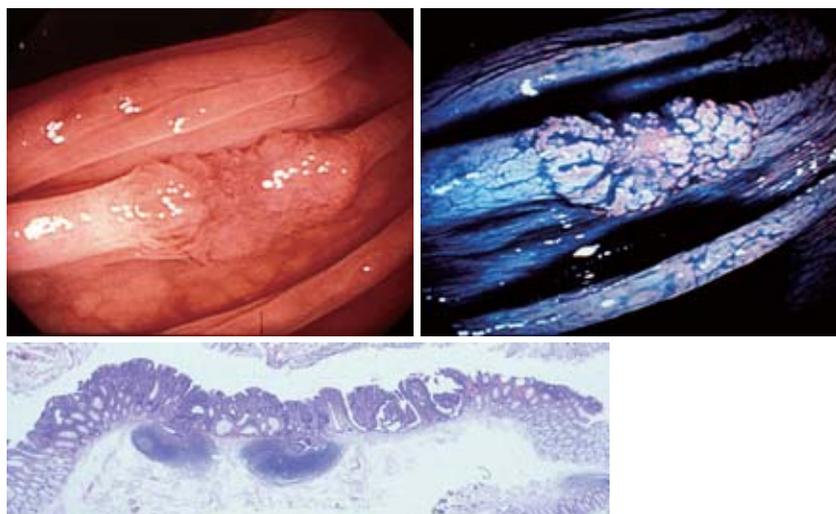


図 I-2-3 最大径約 10 mm 大の 0-IIa + IIc 型微小 SM 浸潤癌

旧『大腸癌取扱い規約』（第6版）の SM 癌の転移のない条件は、本症例のような超微小 SM 浸潤（300 μm ）までであり、これ以上の浸潤を示す症例は根治とは診断できなかった。なお、このような超微小 SM 浸潤症例は、すべて相対分類 sm1 に含まれるので臨床上的取り扱いに問題はなかったが、多くの施設から報告されているような 1,000 ~ 1,500 μm という浸潤距離¹²⁾ に対しては相対分類では対応できない。

た症例の SM 浸潤度とリンパ節転移の関係を示す¹⁾。有茎性病変の Head invasion 例で転移を示した 3 例はすべてリンパ管侵襲陽性例で、ほかの危険因子がないかぎり有茎性病変の Head invasion 例では転移を認めず、このことが有茎性病変で粘膜筋板が同定できない場合は、SM 浸潤距離は頸部より茎部への浸潤距離とする、とした根拠である。

これらの結果をふまえて、『大腸癌治療ガイドライン』¹⁾ では、内視鏡標本の組織学的検索にて以下の条件を一つでも認めれば、外科的追加腸切除を考慮することを提唱している。

● 外科的追加腸切除を考慮すべき条件
（『大腸癌治療ガイドライン』8頁）¹⁾

- 1) SM 断端陽性
- 2) SM 浸潤度 1,000 μm 以上
- 3) 脈管侵襲陽性
- 4) 低分化腺癌、未分化癌

これらの条件をきちんと評価するためには、ポリペクトミー標本では切除断端に墨汁などでマーキングなどを行い、切除断端を含む最大割面を観察できるよう配慮する。EMR 標本は、摘除病変をピンなどを用いて伸展固定し、粘膜筋板と垂直な断面を作製できるようにすることが重要で、10%ホルマリンで固定して、翌日に 2 mm 間隔で切り出す。

SM 断端陽性とは、癌が直接切除断端に露出していなくても、切除断端から癌までの距離が 500 μm 未満であれば陽性とする。SM 浸潤距離が 1,000 μm 以上のリンパ節転移率は 11.1% である（表 I-2-1）¹⁾。脈管侵襲とは、リンパ管侵襲または静脈侵襲どちらかが陽性の場合をいう。

現在詳細な検討が進行中で、今回の『大腸癌治療ガイドライン』に盛り込まれなかったいくつかの重要な臨床病理学的所見がある。

1) 主組織型が低分化腺癌・未分化癌以外でも、SM 浸潤先進部に簇出（budding）所見が

表 I-2-1 sm 癌浸潤距離とリンパ節転移

| sm 浸潤距離 (μm) | 有茎性 | | 非有茎性 | |
|---------------------------|-----|----------|------|-----------|
| | 病変数 | n (+)(%) | 病変数 | n (+)(%) |
| Head invasion | 53 | 3 (5.7) | | |
| 0 < X < 500 | 10 | 0 (0) | 65 | 0 (0) |
| 500 \leq X < 1,000 | 7 | 0 (0) | 58 | 0 (0) |
| 1,000 \leq X < 1,500 | 11 | 1 (9.1) | 52 | 6 (11.5) |
| 1,500 \leq X < 2,000 | 7 | 1 (14.3) | 82 | 10 (12.2) |
| 2,000 \leq X < 2,500 | 10 | 1 (10.0) | 84 | 13 (15.5) |
| 2,500 \leq X < 3,000 | 4 | 0 (0) | 71 | 8 (11.3) |
| 3,000 \leq X < 3,500 | 9 | 2 (22.2) | 72 | 5 (6.9) |
| 3,500 \leq X | 30 | 2 (6.7) | 240 | 35 (14.6) |

1,000 μm 以上の浸潤症例のリンパ節転移率は 11.1% である。

Head invasion 例でリンパ節転移陽性であった 3 例はいずれも ly 陽性であった。

〔文献 15〕より改変, 大腸癌治療ガイドライン¹⁾より引用)

あれば、リンパ節転移の危険性が高い¹⁶⁾。

2) 粘膜筋板を広範囲にびまん性に破壊浸潤する病変は悪性度が高く、SM 浸潤が軽度でも転移例の報告がある¹⁷⁾。

3) 低異型度癌は、SM 浸潤の程度にかかわらず転移の危険性はきわめて低い¹⁸⁾。

4) 主組織型が高い中分化腺癌でも、SM 浸潤先進部の分化度が低いものはリンパ節転移の危険性が高い⁷⁾。

などであるが、これらに加えて、将来的は分子病理学的なリンパ節転移予測因子の臨床導入も本格的になされるべきであろう¹⁹⁾。

以上の病理組織学的所見から見た根治度と患者背景（本人の意志、年齢、合併症など）を総合的に評価し、十分なインフォームド・コンセントを得たうえで外科的追加手術の適応を決定しなくてはならない。主治医の主観や偏見で治療方針を誘導すべきでなく、必要に応じて、経験豊富な専門家にセカンドオピニオンを求めることが重要である²⁰⁾。

なお、一部に SM 浸潤実測が困難な病変が存在することも事実であるが、「疑わしきは罰する」ことが医療の原則であり、浸潤実測値が不明な SM 癌に対してはやはり追加切除を行うべきである。今回の『大腸癌治療ガイドライン』

に「SM 浸潤距離 1,000 μm 」という指針が出たことで、少なくともこれまでの旧『大腸癌取扱い規約』（第 6 版）に従った内視鏡治療後のオーバーサージェリーが減ることは確実であり、患者にとって喜ばしいことである。

IV. 内視鏡的切除後の経過観察

切除断端陽性の M 癌の場合、半年から 1 年後に内視鏡検査を行い局所再発の有無を確認する。大腸はひだや屈曲が多い臓器であり、切除断端の状態にかかわらず、見逃しを含めた多発病変の確認を 1 年後に行い、その後も定期的に経過観察する必要がある。SM 癌の経過観察においては、局所再発のみならず、リンパ節再発や遠隔転移も念頭においた検査計画が必要である¹⁾。

本邦では、現時点では大腸癌内視鏡治療後の明確なサーベイランス方法や期間についてのコンセンサスがまだ得られていないが²¹⁾、SM 癌内視鏡治療後の再発は 1～3 年以内に発症することが多いという事実を知っておく必要がある¹⁾。

今回の『大腸癌治療ガイドライン』の内視鏡治療指針の妥当性に関する検証には、微小転移

の臨床的意義に関する問題点をクリアすることも含めて、内視鏡摘除大腸 SM 癌非追加切除例の長期経過に関する検討が必要であるが、これに関しては、「第4章③内視鏡治療後の至適サーベイランス」の項を参照されたい。

文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2005年版。2005，金原出版，東京
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約（第6版）。1998，金原出版，東京
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約（第7版）。2006，金原出版，東京
- 4) Kudo S: Endoscopic mucosal resection of flat and depressed early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455-461
- 5) 井上晴洋，他：早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術—透明プラスチックキャップを用いる方法 (EMRC). *Gastroenterol Endosc* 1993; 35: 600-607
- 6) 小山恒男：Endoscopic surgery—切開・剝離 EMR—Hook ナイフを中心に。2003，日本メディカルセンター，東京
- 7) 田中信治，岡 志郎，茶山一彰：表面型早期大腸癌の内視鏡的粘膜切除術—適応・切除手技選択と治療成績。 *Gastroenterol Endosc* 2004; 46: 243-252
- 8) Tanaka S, et al: Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 62-66
- 9) 斉藤裕輔，多田正大，工藤進英，他：通常内視鏡による大腸 sm 癌垂直浸潤距離 1,000 μm の診断精度と浸潤所見。大腸癌研究会「内視鏡摘除の適応」プロジェクト研究班結果報告。 *胃と腸* 2005; 40: 1855-1858
- 10) 工藤進英，倉橋利徳，樫田博史，他：大腸腫瘍に対する拡大内視鏡観察と深達度診断—箱根シンポジウムにおける V 型亜分類の合意。 *胃と腸* 2004; 39: 747-752
- 11) Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, et al: High magnification colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006 (in press)
- 12) Tanaka S, Haruma K, Oh-E H, et al: Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. *Oncol Rep* 2000; 7: 783-788
- 13) 喜多嶋和見，藤盛孝博，藤井茂彦，他：大腸 sm 癌の取り扱い。 a. sm 浸潤度の規定はどうあるべきか？。武藤徹一郎監，渡辺英伸，杉原健一，多田正大編：大腸疾患 NOW 2004。2004，49-59，日本メディカルセンター，東京
- 14) 武田 純，長廻 紘，奥山 隆，他：大腸 sm 癌の取り扱い。 b. 内視鏡治療後の追加手術が必要な条件。武藤徹一郎監，渡辺英伸，杉原健一，多田正大編：大腸疾患 NOW 2004。2004，60-69，日本メディカルセンター，東京
- 15) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al: Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 534-543
- 16) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 385-394
- 17) 蓮田 究，角川康夫，藤井隆広：IIa + IIc 型 sm 微小浸潤癌でリンパ節転移再発を呈した 1 例。 *早期大腸癌* 2003; 7: 351-356
- 18) 第 56 回大腸癌研究会プログラム・抄録集。主題「大腸 sm 癌の治療法の選択」2002，新潟
- 19) 岡 志郎，田中信治，青木理恵，他：大腸 sm 癌の転移予測における分子病理学の臨床応用。 *早期大腸癌* 2004; 8: 158-164
- 20) 田中信治，工藤進英，鶴田 修：早期大腸癌内視鏡治療ガイドライン。日本消化器内視鏡学会編。 *消化器内視鏡ガイドライン*（第 3 版）。2006，284-298，医学書院，東京
- 21) Sano Y, Fujii T, Oda Y, et al: A multicenter randomized controlled trial designed to evaluate follow-up surveillance strategies for colorectal cancer: the Japan Polyp Study. *Dig Endosc* 2004; 16: 376-378

3 外科手術

亀岡 信悟 小川 真平 板橋 道朗

はじめに

2005年7月、大腸癌研究会から大腸癌の標準的な治療指針を示す小冊子として、『大腸癌治療ガイドライン』¹⁾ (以下、ガイドライン) が出版された。現在、患者向けのガイドラインも発売され、アンケートや構造化抄録によりこれらの検証が施行されている。今のところ医師サイドからも患者サイドからの評判も概してよい感触である。一読すれば理解できる構成で、論拠となるエビデンスについてはコメントの項に示されており、平易、簡明な点が評価されていると思われる。

ガイドラインではステージ別の治療方針や治療法が横糸として順に述べられているが、ここでは外科手術を縦糸として解説する。なおガイドライン作成委員の一人として、これまで関わってきた過程の中で議論された諸点についても言及する。

また、2006年7月には『大腸癌取扱い規約』²⁾ の新改訂版が発表された。旧規約に基づいて編集されたガイドラインなので多少のずれが生じているかもしれない。したがって、可能な範囲でこのような点などについても触れる。

I. Stage 0～Stage III 大腸癌

1. Stage 0～Stage III 大腸癌の治療方針

大腸癌研究会の全国登録調査(1998年度登録)によると³⁾、大腸癌の治療切除例の累積5

年生存率は結腸癌で男女合わせて約85%、直腸癌で約80%と良好である⁴⁾。大腸癌治療においてもっとも治療効果が期待できるのは外科的切除である。しかし手術方法は画一的ではなく、症例個々の病期の違いにより過不足のない至適な治療法を選択することが必要である。大腸癌の治療方針は、注腸X線検査、内視鏡、US、CT、MRIなどの術前の画像所見や術中所見に基づいて総合的に評価され決定される。

ガイドラインに示されたStage 0～III大腸癌の治療方針を掲げた(図I-3-1)¹⁾。Stage 0～III大腸癌のうち、内視鏡治療が選択されるのは、M癌あるいはSM軽度浸潤癌と診断され内視鏡摘除可能と判断された2 cm未満の病変であり、その他の病変については外科手術が第一選択である。また内視鏡摘除が行われた病変については、組織学的検索の結果、①sm断端陽性、②sm浸潤度1,000 μm以上、③脈管侵襲陽性、④低分化腺癌、未分化癌、の条件うち、いずれかが該当すれば外科的追加腸切除の対象となる。

2. Stage 0～Stage III 大腸癌の外科手術

1) リンパ節郭清

Stage 0～III大腸癌の手術治療におけるリンパ節郭清度は、腫瘍の壁深達度、リンパ節転移度によって決定する。壁深達度がMPの一部、SSあるいはA₁(新規約ではA)以深、あるいは、リンパ節転移陽性と判断した症例に対してD3郭清を推奨している(図I-3-1)¹⁾。一方、リンパ節転移が明らかでないSM癌やMP癌

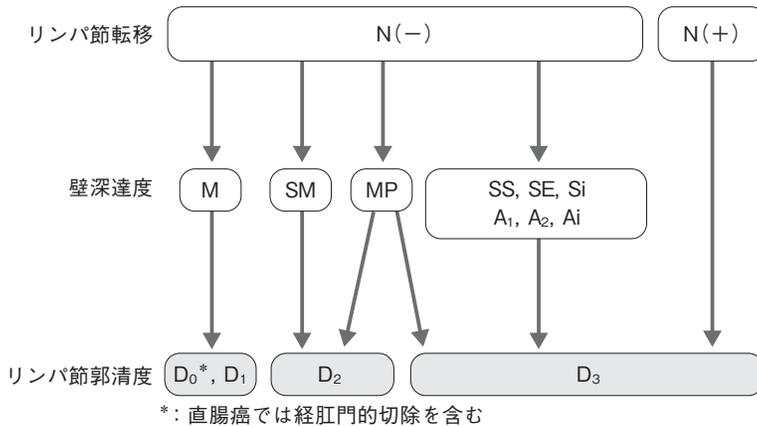


図 I-3-1 Stage 0~Stage III 大腸癌の手術治療方針
〔大腸癌治療ガイドライン¹⁾より転載〕

に対しては D2 郭清で十分とし、M 癌についてはリンパ節郭清の必要性はないが、術前壁深達度診断の精度の問題もあり D1 郭清を行ってもよいとしている。

リンパ節郭清範囲は占居部位と病期によって異なる。結腸癌の郭清範囲に含まれるリンパ節は、腸管軸方向（水平方向）の腸管傍リンパ節と中枢方向に二分される。中枢方向は癌腫の占居する部のリンパ流が注ぐ中間リンパ節および主リンパ節である。これらをまとめて新規約では領域リンパ節として新たに設定された。ガイドラインによると、切除する腸管の長さについて、結腸癌では、水平方向では腫瘍の口側および肛門側から各々 10 cm までで十分としている。腸管の切除範囲に関しては新規約ではより細かく図解入りで説明されているが、基本的には郭清法の考え方は変わっていない。また、他臓器浸潤例（Si・Ai 症例）に対しては、根治性を追求し浸潤臓器合併切除を行うこともコンセンサスが得られている⁵⁾。

直腸癌について、ガイドラインでは腸管軸方向は口側が癌腫の口側縁より 10 cm 以内、肛門側は肛門側直腸間膜を Rs（新規約では RS）および Ra では癌腫の肛門側縁より 3 cm、Rb では癌腫の肛門縁より 2 cm 切除することを推奨している⁶⁾。

2) 側方郭清

直腸癌に対する側方郭清の適応については内外で議論の絶えないところである。ガイドラインでは、側方郭清の適応は腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、かつ固有筋層を越えて浸潤している症例としている。このエヴィデンスとして大腸癌研究会においてプロジェクト研究を発足し検討した。このプロジェクトにおいて集計された直腸癌 2,916 例の解析により、腹膜翻転部より口側の直腸癌 Rs および Ra には側方転移は 1,489 例中 12 例、1% 以下ときわめて少なく、RaRb+Rb では 1,427 例中 142 例と高率であることがわかった。さらに側方郭清適応症例の側方リンパ節転移陽性率は 20.1%（側方郭清例のみ）であり、この適応に従って側方郭清を行うと、骨盤内再発リスクは 50% 減少し 5 年生存率が 9% 改善すると試算された¹⁾（表 I-3-1）。側方郭清に対するスタンスは本邦と欧米でかなりの隔たりがあり、現在 Medical Frontier Program の一環として直腸癌に対する total mesorectal excision（TME）と D3 郭清の RCT が企画進行中である。近い将来、直腸癌手術における側方郭清の意義について明確な結論が得られるものと考えられている⁷⁾。

側方向リンパ節については基本的に新規約でも同様であるが、大きく改訂された点について追記しておく。内腸骨末梢リンパ節（# 263D）、

表 I-3-1 直腸癌における側方郭清と側方転移

| | | 症例数 | 側方郭清 症例数 | 側方郭清率 | 側方転移陽 性症例数 | 側方転移率 (対全症例) | 側方転移率 (対側方郭清 症例) |
|-----------|-------------------|-------|-------------|-------|---------------|-----------------|------------------------|
| Rs | sm | 124 | 0 | 0 | 0 | 0.0% | 0.0% |
| | mp | 127 | 6 | 4.7% | 0 | 0.0% | 0.0% |
| | ss/a ₁ | 316 | 24 | 7.5% | 0 | 0.0% | 0.0% |
| | se/a ₂ | 177 | 8 | 4.5% | 0 | 0.0% | 0.0% |
| | si/ai | 32 | 14 | 43.8% | 1 | 3.1% | 7.1% |
| | 計 | 776 | 52 | 6.7% | 1 | 0.1% | 1.9% |
| Ra | sm | 138 | 5 | 3.6% | 0 | 0.0% | 0.0% |
| | mp | 149 | 18 | 12.1% | 0 | 0.0% | 0.0% |
| | ss/a ₁ | 230 | 58 | 25.2% | 4 | 1.7% | 6.9% |
| | se/a ₂ | 181 | 59 | 32.6% | 7 | 3.9% | 11.9% |
| | si/ai | 15 | 8 | 53.3% | 0 | 0.0% | 0.0% |
| | 計 | 713 | 148 | 20.8% | 11 | 1.5% | 7.4% |
| RaRb + Rb | sm | 234 | 37 | 15.8% | 2 | 0.9% | 5.4% |
| | mp | 372 | 218 | 58.6% | 20 | 5.4% | 9.2% |
| | ss/a ₁ | 350 | 230 | 65.7% | 28 | 7.7% | 12.2% |
| | se/a ₂ | 412 | 319 | 77.4% | 75 | 18.0% | 23.5% |
| | si/ai | 59 | 48 | 81.4% | 17 | 28.8% | 35.4% |
| | 計 | 1,427 | 852 | 59.7% | 142 | 9.8% | 16.7% |

(大腸癌研究会・プロジェクト研究 1991～1998年度症例)

〔大腸癌治療ガイドライン¹⁾より転載〕

内腸骨中枢リンパ節（# 263P）を加え、内腸骨リンパ節（従来の# 272）、中直腸根リンパ節（従来の# 262）、下直腸リンパ節（従来の# 271）を削除した。腸管傍リンパ節は支配動脈との関係で定義したこと、側方リンパ節の末尾番号を3に統一し、3群扱いにしたことである。

3) 直腸局所切除術、腹腔鏡手術の位置づけ

ガイドラインでは直腸局所切除の適応は第2 Houston 弁（腹膜反転部）より肛門側にあるM癌、SM癌（軽度浸潤癌）としている¹⁾。アプローチ法には、それぞれ、経肛門的、経括約筋的、傍仙骨的方法があり、経肛門的切除として、従来からの経肛門的局所切除術（従来法）、経肛門的内視鏡下切除術（transanal endoscopic microsurgery: TEM）⁸⁾、minimally invasive trans anal surgery (MITAS)⁹⁾がある。直腸局所切除は、内視鏡摘除が困難な直腸

早期癌に対して低侵襲な根治的治療法として有用であるとともに、過不足のない至適な治療を行うためのtotal biopsyとしての側面ももち、直腸癌治療におけるその役割は大きい¹⁰⁾。直腸局所切除後の外科的追加腸切除の条件は、上記で述べた内視鏡摘除後の条件と同様である。TEMは手技に習熟すればきわめて優れた治療法であるが、現在、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)との棲み分けが議論されており、今後の課題である。

皮切・アプローチ法には、従来からの開腹による方法やmoving window法による小開腹法¹¹⁾、また、laparo-assisted colectomy (LAC)やhand-assisted laparoscopic surgery (HALS)などの腹腔鏡手術がある。ガイドラインにおける腹腔鏡手術の位置づけについては大いに議論された。現状では癌の手術のガイド

ラインにおける位置づけであるので、腹腔鏡手術か開腹手術かは、あくまで“アプローチ法の違い”であって郭清法や切除吻合法は同じであるということ議論が進められた経緯がある。いずれ本術式の普及により、詳細は改訂されるかと思われる。

日本内視鏡外科学会のアンケート調査によると、本邦では1992年より徐々に腹腔鏡下大腸手術の症例数が増加し、2003年までに17,174例の悪性疾患に対して手術が行われたことが報告されている¹²⁾。腹腔鏡手術は開腹手術とその根本にある治療の目的および原則は同様であるが、術創が小さく低侵襲であり、開腹手術に比べて、術後疼痛の減少、術後在院期間の短縮、早期の社会復帰などの点で優れており、短期成績の評価ではQOLの改善の点でその有用性がRCTで示されている¹³⁾。また、長期成績については、米国で行われた結腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術での第III相臨床試験で、生存率と再発率に差を認めなかったことが報告されている¹⁴⁾。ガイドラインでは、腹腔鏡手術の適応を結腸癌およびRsのうちStage 0およびStage Iとしたが、現在、結腸癌のStage II、Stage IIIに対する治療効果の第III相臨床試験が本邦で進行中であり、開腹手術との治療成績に差がないことが示されれば、適応が拡大され、症例数が増加することが予測される。

II. Stage IV 大腸癌

1. Stage IV 大腸癌の治療方針

Stage IV 大腸癌は血行性転移（肝転移、肺転移、脳転移など）、腹膜播種、遠隔リンパ節転移などの同時性遠隔転移を伴う。その頻度は肝転移、腹膜播種、肺転移の順である。ガイドラインを要約すると、Stage IV 大腸癌の治療方針の原則はターゲットとなる臓器が複数になるので、複数臓器の病変の切除可能性と予測される予後から治療法が選択されることである（『大腸癌治療ガイドライン』10頁）。また、基本的には治療法の第一選択は外科手術で、外科

手術が予後の延長やQOLに貢献しない場合に化学療法などの他の治療法が選択される。切除可能な場合、肝切除の5年生存率は20～50%、肺転移の5年生存率は30～60%と良好である^{15)～18)}。

2. 血行性転移の外科手術

1) 肝転移

肝転移の治療には肝切除、化学療法、熱凝固療法がある。選択肢は肝切除、熱凝固療法、化学療法の順になろう。すなわち肝切除の適応基準から肝転移病巣の切除可能性についてまず評価判断されるべきであり、外科切除不能の場合、performance statusを考慮に入れ、化学療法（肝動注、全身）や熱凝固療法あるいは対症療法が検討され、適した治療法が選択されることになる（図I-3-2）。

『大腸癌治療ガイドライン』および新『大腸癌取扱い規約』の大きな改訂の一つに肝転移のgradingの試みが挙げられる¹⁹⁾。これは肝転移の①大きさ、②個数、③原発巣の所属リンパ節転移の3因子を加えたGradeである。この分類は肝切除効果予測から肝転移の程度を分類したもので斬新な発想から作成された。すなわちGrade Aの肝切除例の5生率は53%、Grade Bでは30%、しかしGrade Cでは肝切除例の5生率は10%で、このGrade分類は肝切除などの治療効果を反映しており、将来臨床的に大いに活用できよう（『大腸癌治療ガイドライン』25頁）。

2) 肺転移、脳転移

肺転移に対しても基本的には肝転移と同様な適応で治療されることになる。肺転移では生存率も肝転移と同様に良好である。一方脳転移の場合には外科手術の適応は限られる。すなわち数カ月以上の生命予後が期待されるもの、切除により重大な神経症状をきたさないもの、その他の転移がないことなどである。また脳転移に対しては低位放射線治療が、低侵襲で効率よく行われているのが現状である。

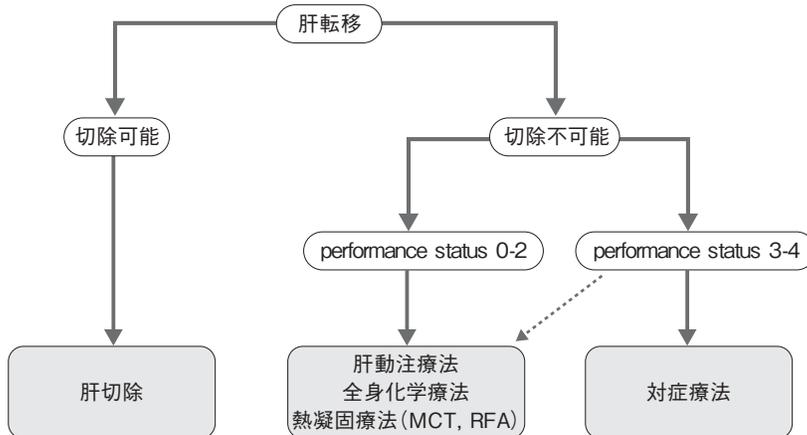


図 I-3-2 肝転移の治療方針
〔大腸癌治療ガイドライン¹⁾より転載〕

III. 再発癌の治療方針, 外科治療

再発癌の治療法には外科手術, 全身化学療法, 動注化学療法, 熱凝固療法, 放射線療法などがあるが, あくまで治療目的は予後向上と QOL の改善である。

外科手術の観点からすると, 再発臓器が1臓器の場合再発巣の完全切除可能と判断され, 外科手術が第一選択となる。再発臓器が2臓器以上の場合, 個々の再発巣の切除可能性から外科手術の適応が判断されるが, まだ十分なエビデンスはない^{20), 21)} (『大腸癌治療ガイドライン』12頁)。

おわりに

『大腸癌治療ガイドライン』を, 外科手術を縦糸に見立て, この観点から解説してみた。大腸癌の治療法は外科手術, 各種 ablation, 化学療法, 放射線治療, さらに緩和ケア治療など多岐にわたり, それぞれ治療法の選択も標準化され, 治療効果も向上してきた感がある。しかし, なんととっても大腸癌治療の基本は外科手術である。また外科手術はもっとも経済効率がよく, なおかつ治療効果も格段高い。今後はこ

れら経済効率や治療効果という重要なファクターも踏まえたうえでの改訂が望まれる。

文 献

- 1) 大腸癌研究会 編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版. 2005, 金原出版, 東京
- 2) 大腸癌研究会 編: 大腸癌取扱い規約 (第7版). 2006, 金原出版, 東京
- 3) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Multi-Institutional Registry of Large Bowel Cancer in Japan, Cases treated in 1998 (Prospective Registry Data). Vol.24, 2003
- 4) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Multi-Institutional Registry of Large Bowel Cancer in Japan, Cases treated in 1994. Vol.23, 2002
- 5) 小川真平, 板橋道朗, 亀岡信悟, 他: 進行結腸癌. 消化器外科 2004; 27: 1677-1686
- 6) Ono C, Yoshinaga K, Enomoto M, et al: Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ. Dis Colon Rectum 2002; 45: 744-749
- 7) 坂本純一, 松井隆則: 大腸外科. 外科 2003; 65: 1036-1040
- 8) Mentges B, Buess G, Schafer D, et al: Local therapy of rectal tumors. Dis Colon Rectum 1996; 39: 886-892
- 9) Maeda K, Hashimoto M, Nakajima K, et al: Transanal surgery with a new anal retractor and a stapler for tumours in the proximal rectum. Eur J Surg 1997; 163: 219-221

- 10) Ogawa S, Itabashi M, Hirosawa T, et al: Comparison of varied types of trans anal local excision for rectal tumor. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1055-1055
- 11) 中越 亨, 澤井照光, 辻 孝, 他: 小開腹による結腸癌手術: Moving window 法. *手術* 2003;57:837-843
- 12) 日本内視鏡外科学会: 内視鏡外科手術に関するアンケート調査 第7回集計報告. *日鏡外科誌* 2004;9:475-569
- 13) Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al: Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer. *J Am Med Assoc* 2002;287:321-328
- 14) The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-2059
- 15) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy. *Dis Colon Rectum* 2003;46(Suppl):s22-s31
- 16) Penna C, Nordlinger B: Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin N Am* 2002;82:1075-1090
- 17) Ike H, Shimada H, Ohki S, et al: Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002;45:468-475
- 18) McCormack PM, Burt ME, Bains MS, et al: Lung resection of colorectal metastases. 10 year results. *Arch Surg* 1992;127:1403-1406
- 19) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝, 他: 大腸癌肝転移に関する研究—大腸癌の肝転移に対する外科療法. 武藤徹一郎 監, 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大 編: 大腸疾患NOW 2004. 2004, 89-104, 日本メディカルセンター, 東京
- 20) 森谷宜皓, 山口高史, 赤須孝之, 他: 骨盤内局所再発癌に対する積極的外科治療. *臨外* 2001;56:759-765
- 21) 亀岡信悟, 小川真平: 治療方針決定のための検査計画. 杉原健一 編: 再発大腸癌治療ガイドブック. 2003, 77-83, 南江堂, 東京

4 化学療法

島田 安博

はじめに

大腸癌に対する抗癌剤治療は近年急速な進歩を遂げてきた。多くの無作為化比較試験(RCT)の結果、標準治療が確立されている。現在も引き続き多くのRCTが計画実行され、より有用な新規治療法が臨床評価されている。

今回の『大腸癌治療ガイドライン』は2005年4月のオキサリプラチン国内承認までのエビデンスを基に作成されている。今後、分子標的薬や抗体医薬品などが登場した時点で、適宜ガイドラインの改訂が行われる予定である。

抗癌剤を使用する化学療法に関しては、①術後補助療法と、②切除不能転移・再発例に対する化学療法の二つに分けて解説する。治療ガイドラインでは、ポイントと適応基準について箇条書きとし、必要な内容はコメントとして簡潔に記載している。

I. 補助化学療法

1. 適 応

おもに術後に実施される補助化学療法は、治療切除された症例の再発抑制が目的である。今までの検討では、リンパ節転移を有するStage III 症例が本治療適応とされている。すなわち、術後6カ月間、5FUとロイコボリン（国内ではアイソボリン）の併用療法を実施することにより、手術単独群より再発率を低下することができる。複数のRCTで検証され

たレベル1のエビデンスである。

5FUとロイコボリンの投与方法は、RPMI (Rosewell Park Memorial Institute) スケジュールである週1回投与方法が国内では汎用されている。これ以外にMayo法の5日間連続法や持続静注法であるde Gramont法があるが、簡便性などからRPMI法が勧められる。

一方、リンパ節転移のないStage IIのうち、穿孔発症、イレウス発症、若年者、組織型などから高リスク群とされた例に対しては、術後補助療法を行うことを勧める場合がある。現時点ではStage II全体では術後補助化学療法の再発抑制効果は検証されておらず、メタアナリシスやASCO（米国臨床腫瘍学会）ガイドラインにおいても、Stage IIを対象とした臨床試験の必要性が述べられている。また、国内の手術単独成績がきわめて良好であることから、積極的に術後補助療法を実施しない施設も多いが、わずかの差を確認するために数千人規模のRCTを実施する必要がある。今後の検討課題である。

術後補助療法での適応基準は重要なものを列記しているが、とくに全身状態の指標であるPS (performance status) の評価は重要である。術後早期の全身状態が十分改善しない時期からの抗癌剤投与開始は、イレウス、下痢、食欲低下などの有害事象により、抗癌剤の投与中断、延期をしばしば引き起こす。PS 0～1まで術後全身状態が回復するのを待って抗癌剤を開始することが勧められる。標準治療は5FUとアイソボリンの併用療法であるため、白血球減少、

食欲不振、嘔気、下痢などがおもな有害事象である。これ以外では肝機能障害（総ビリルビン上昇、AST/ALT 上昇）が認められることがある。したがって、治療開始前には、これらの全身状態や臨床検査値が一定範囲内に改善していることが必要である。

2. 開始時期

術後補助療法の開始時期に関しては、全身状態の回復状況と切除組織の病理診断、とくにリンパ節転移の有無が判明してからになるため、一般には術後4週から12週頃までに開始されている。厳密には早期開始の意義や開始時期の高度遅延の再発抑制効果に関するデータは少ないので、上記期間は目安となる。臨床的にも術後退院し、初回外来時に全身状態や臨床検査値、および病理診断などを基に患者に説明することで大きな問題は生じていない。

3. 投与量

術後補助療法の抗癌剤投与量は、従来とは異なり、十分量の投与量が使用されるのが最近の傾向である。標準治療の5FUとアイソボリン併用療法は、5FU 500 mg/m²とアイソボリン 250 mg/m²を週1回、6週間連続、2週休薬を1コースとして、3コース/6カ月を行う治療である。海外投与量と同様であり、切除不能転移・再発大腸癌に対する投与量とは5FUが600 mg/m²から500 mg/m²に減量されただけである。国内での経験でも、上記の条件を満たす患者であれば多くの患者で継続投与可能である。有害事象を恐れて早期に減量を行い、再発抑制効果を失うことは避けなければならない。

4. 経口抗癌剤

術後補助療法の治療レジメンに関しては、5FUとアイソボリン併用療法が標準であるが、毎週の外来受診と外来治療のための2時間以上の拘束が問題である。さらに、5FU急速静注に伴う、白血球減少や下痢、脱水など、時に緊急入院を必要とする有害事象も認められる。こ

れらは術後早期に社会復帰を目指す患者にとって重要な問題である。

そのため、静注治療からフッ化ピリミジン系経口抗癌剤に移行することが試みられている。あくまでも5FUとロイコボリン併用療法を対照としたRCTにより、経口剤が無再発生存や生存期間で劣らないことと、有害事象を含めたなんらかの臨床的な利益を検証することが必要である。この結果、UFT/LVおよびカベシタピンの2種類が術後補助療法として静注群に置き換え可能と考えられている。この基になったRCTはNSABP C-06試験とX-Act試験であり、いずれも海外でのRCTである。また、前者はStage IIとIIIが半々を占める対象群である。このような試験の背景を考慮して、海外臨床試験成績をどのように評価し判断するかは慎重にすべきと考えられている。

国内臨床試験成績としてTAC-CRおよびNSAS-CCの直腸癌の成績が報告されている。いずれも手術単独群を対照としたUFT単独療法の評価である。直腸癌においてはいずれの試験でもUFT群の治療成績が良く、かつ手術単独群の無再発生存期間や生存期間もきわめて良好である成績が示されている。国内外の手術成績の優劣は一言で判断することは難しいが、大規模試験での多施設治療成績を継続的に集積することで判明すると考えられる。

5. オキサリプラチンの併用

最近報告されたオキサリプラチンの術後補助療法での有用性に関する二つの海外RCTについても言及する。

MOSAIC試験およびNSABP C-07試験ではFOLFOX4およびFLOX（急速静注の5-FU + LVにオキサリプラチンを併用）と5FU/LVの投与スケジュールが異なるものの、オキサリプラチンの併用により再発抑制効果を認めたといい試験成績である。問題となる末梢神経障害についても、投与終了1年で臨床的に問題にならないレベルに改善するという一方で、海外では術後補助療法の標準治療が5FU/LVから

FOLFOX4へ移行しているとのことである。FLOXは血液毒性が若干強く、まだ一般臨床での導入は少ないようである。このような状況で、国内臨床において術後補助療法にオキサリプラチンを導入するかどうかということが問題になっている。とくにまだ治療成績の良くないStage IIIbなどには積極的に使用したいとの意見もある。

しかしながら、現時点では術後補助療法としては国内保険承認が得られておらず適応外使用であること、FOLFOX療法は切除不能転移・再発大腸癌の標準治療でもあり、多くの医療機関で外来治療のキャパシティをすでに超えていることなどから現時点では実施できない。今後、オキサリプラチン併用療法の術後補助療法での意義を国内医療環境で再確認する必要があると考える。

II. 切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法

1. 目的

この対象は、治療の望めない患者であり、抗癌剤治療を行わない場合の生存期間は約8カ月である。今回の治療ガイドラインでは、予後に関する具体的な記述を行うことにより、抗癌剤治療による延命効果の可能性と、その限界を担当医自身に認識してもらう意図がある。治療経過を検討し、残された期間と使用可能薬剤および有害事象を考慮して総合的に治療継続の可否を判断することが必要である。

また、補助療法と同様に標準治療が確立され、一次治療、二次治療までは一定の治療方針が示されている。したがって、三次治療以降に関しては研究段階であり、一般臨床での推奨される抗癌剤レジメンはないことになる。患者の全身状態を客観的に評価し、継続治療の可能性に関して、患者本人、家族の意向も考慮したうえで、抗癌剤治療を選択するか、緩和ケアを選択するかを判断する必要がある。患者、家族の希望があるからといって、有効性が明らかでない治療

を継続することは避ける必要がある。必ず抗癌剤治療に伴う有害事象が生活の質を低下させる可能性が大きいからである。

治療の目的は、腫瘍増大に関連する症状コントロールである。治癒ではないことを再度認識しておく必要がある。このためには、全身状態の良好なPS 0～2までの症例を対象とすることが勧められる。比較試験において抗癌剤治療により生存期間の延長が確認された対象はこのような対象であり、PS不良例ではその効果については不明であるからである。

抗癌剤治療の適応基準に関しては、PS良好例、臓器機能が保たれている、画像診断にて腫瘍部位が確認できるなどである。腹膜転移などは画像上判定できないこともあるが、他転移部位や腫瘍マーカー推移を参考にして総合的に適応を決定する。

2. 推奨レジメン

推奨されるレジメンとして5レジメンを掲載している。いずれの試験も国内外でのRCT試験を基礎としたレベル1のエビデンスを有する。臨床現場や対象患者のリスクを考慮して選択肢に幅をもたせている。

FOLFOX療法はN9741試験により、IFL(irinotecan/bolus 5FU/LV)療法より優れることが確認されている。FOLFIRI療法はGercor試験により、FOLFOXとの投与順にかかわらず同様の生存期間を示すことから一次治療として推奨できる。全身状態が良好で、CVカテーテル・ポート造設が可能であれば、まず実施することを考慮すべき治療法である。IFL療法は末梢ルートから実施できる利点があるが、治療効果ではFOLFOXに劣る成績がある。したがって、利点と欠点のバランスを患者に説明し、理解が得られれば選択可能と考える。

オキサリプラチンやイリノテカンの適応とならない、高齢者や臓器機能低下例では5FUとアイソボリン併用療法が勧められる。末梢ルートは週1回投与のRPMI法、中心静脈ルートでは2日間持続点滴のde Gramont法および

sLV5FU2法、週1回投与のAIO法などがある。いずれも患者および医療者側の状況で選択してよい。

経口抗癌剤の選択では国内ではUFT/LV錠のみが5FU/LV療法との同等性が確認されたレジメンである。海外で承認されているが国内未承認のカペシタビンや国内承認のS-1に関しては今回の治療ガイドラインでは前者は適応症がないこと、後者はエビデンスがないことから推奨することができなかった。今後、臨床試験成績により選択肢に加えられることになるであろう。

3. 適応基準と有害事象

抗癌剤の適応基準は基本的には補助療法と同様である。しかしながら肝、肺、リンパ節、腹膜などに転移を有する症例を対象とするために、臓器機能に関しては若干ゆるい基準で実施することが多い。総ビリルビン2.0 mg/dl、AST/ALT 100 IU/lを一つの目安として判断していただければよいと考える。白血球数や好中球数は治療開始時にはそれぞれ4,000、2,000/mm³を目安としてよいが、経過中には前コースでの推移を参考にして投与継続の判断を行う。血小板数はFOLFOX療法ではとくに注意が必要であり、75,000/mm³以下になれば延期、休薬が必要である。治療開始前に注意すべき臨床症状は、便通異常の有無、食事摂取の状況、発熱などであるが、全身状態の指標であるPSを適正に判断する必要がある。治療経過中になんらかの有害事象が出現した場合には、1週間程度の治療延期で回復することが多いので、無理をしないことが肝心である。

5FUを含む治療レジメンでは食欲不振、倦怠感、下痢、皮膚障害、味覚障害などが徐々に増強することがある。また、軽度のうつ症状を訴える例がある。必要な場合には治療を延期、中断することも必要となる。

FOLFOX療法の末梢神経障害に関しては、蓄積性のしびれ、機能障害が問題となっている。6コース以降には発生頻度が増加し、治療継続

ができない理由になる。臨床症状やその持続時間を問診し、ボタンをはめにくい、紙をめくれないなどの早期の機能障害を認めた場合には中止をする必要がある。また、皮疹や呼吸苦などが出現した場合には投与速度を遅くしたり、中止をする必要がある。全身性のアレルギー症状の先駆症状である可能性があり、次回投与は慎重に症状観察が必要である。

FOLFIRI療法の有害事象は下痢、食欲低下、倦怠感を中心とする消化器症状、白血球減少、好中球減少の血液毒性、脱毛、肝機能障害などである。血小板減少や末梢神経障害がなく、比較的長期に治療継続できる利点がある。

FOLFOXかFOLFIRIか、いずれを先に使用するかどうかに関しては、両者の違いは有害事象の種類の違いであり、患者・家族に説明して、治療法を選択することが勧められている。

4. 治療効果判定

治療効果の判定は、定期的に画像診断や腫瘍マーカーにより実施する。明らかな増大がなく、有害事象が回復しているようであれば同一治療を継続するのが原則である。CT検査の検査間隔は通常2～3カ月ごと、腫瘍マーカーは月1回程度で経過観察を行う。腫瘍マーカーとしてはCEAおよびCA19-9が使用されることが多いが、これ以外でも治療前高値のマーカーは継続的に検査してよい。

5. おもな治療レジメン

おもな治療レジメンを図I-4-1、2に示す。いずれも複雑な治療レジメンであり、できれば患者および家族に投与レジメンについて十分に説明し、簡単な解説文書などを渡して、共同で治療に臨むようにすると、カテーテル・ポートに関連するトラブルや有害事象の早期発見が可能となり、治療コンプライアンスが向上する。

6. その他

一般臨床で使用される肝動注に関しては、腫瘍縮小率が高く期待されるが、現時点では生存

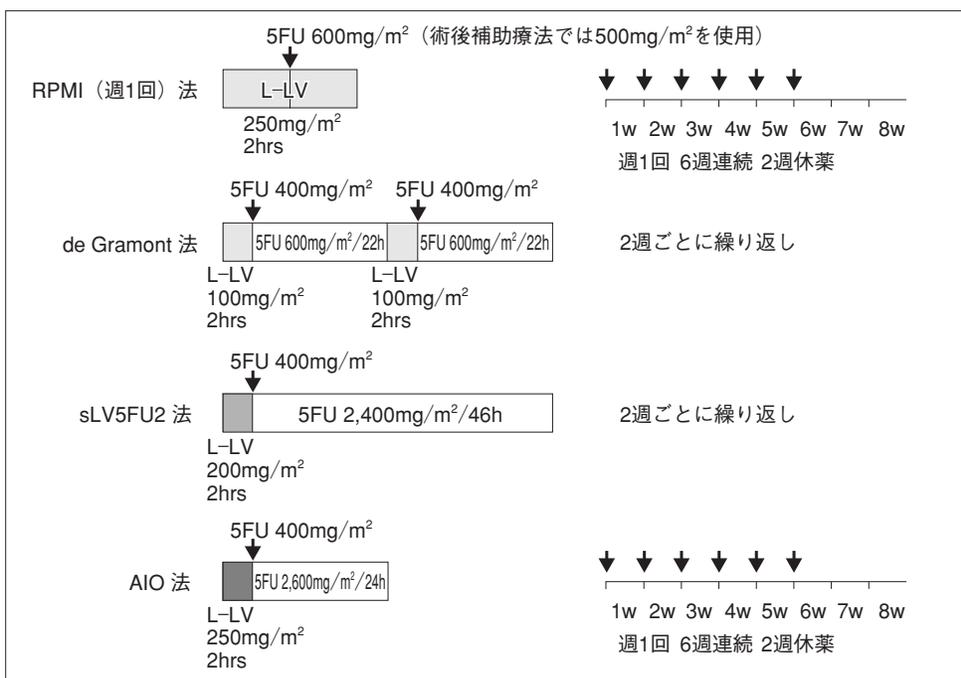


図 I-4-1 5FU/L-LV 療法

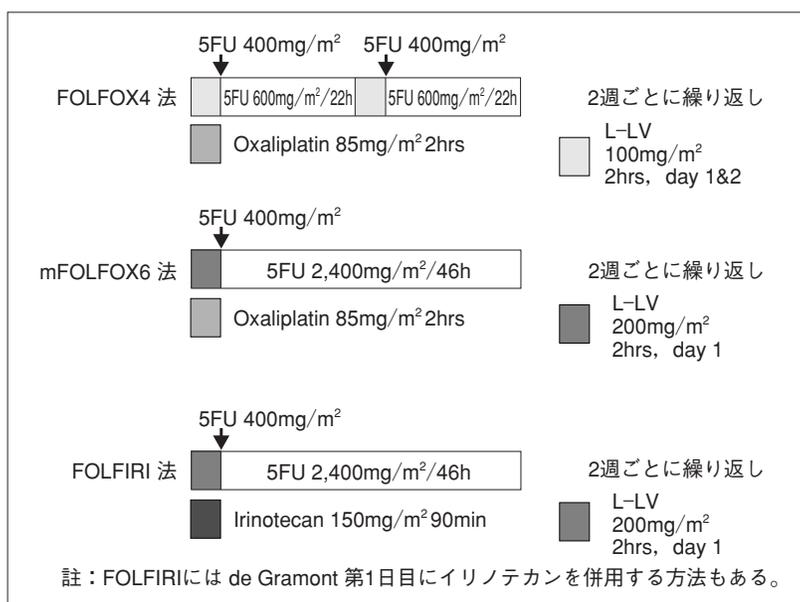


図 I-4-2 FOLFOX/FOLFIRI 療法

期間の延長を示すデータはなく、最近の全身抗腫瘍剤治療成績を比較対象とした臨床意義を検討する必要がある。

おわりに

抗腫瘍剤治療はここ数年急速な進歩を遂げている。しかしながら三次治療以降に関しては有効性は不明である。また全身状態の不良な患者での効果も不明である。臨床現場ではこのような状況での治療選択肢を求める声も多く聞かすが、まずは治療効果が確認されている対象に対して標準治療をきちんと実施し、有害事象を最小限に抑える努力が必要と考えられる。

将来的には分子標的治療薬や抗体医薬品が登

場することは間違いがないが、これらの新規治療法の効果を最大限に引き出すためには、いま標準治療に精通し、多くの治療経験を積むことが重要である。がん治療の歴史が示すように、魔法の新薬で治癒が得られる可能性は少ない。遅々とした進みであるが、確実な治療成績向上は第一線の多くの臨床医が実感しているところである。今回の治療ガイドラインにより、熱心な若手臨床医が共通の理解と認識により臨床現場の問題点を把握し、治療成績のさらなる向上に繋げることができれば大きな喜びである。

文 献

重要文献に関しては、「大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2005年版，金原出版，東京」に引用，紹介した。

5 放射線療法

伊藤 芳紀

はじめに

2005年に発刊された『大腸癌治療ガイドライン』では、大腸癌治療全般における放射線療法の適応、標準的な治療方法が記載されている。ガイドライン作成にあたり、補助放射線療法についての記載は主として欧米で施行された臨床試験の結果による高いエビデンスに基づくように努めた。一方、骨盤内病変に対する緩和的放射線療法については前向き試験がなく、後ろ向き試験のレビューなどを参考として記載した。また、ガイドライン作成委員会の検討により、骨転移や脳転移などの骨盤外病変に対する放射線療法についても記載することとなった。本稿では『大腸癌治療ガイドライン』に記載されている放射線療法について、内容を補足しながら解説する。

I. 放射線療法の適応

大腸癌に対する放射線療法には、①切除可能例での術後の骨盤内再発の抑制や術前の腫瘍量減量、肛門温存を目的とした補助放射線療法と、②切除不能例における骨盤内腫瘍や遠隔転移の腫瘍に伴う疼痛などの症状緩和や延命を目的とする緩和的放射線療法がある。

II. 補助放射線療法

1. 対象

直腸癌が対象となる。その理由は、直腸癌においてリンパ節転移陽性例や進行下部直腸癌症例などでは骨盤内再発のリスクが高いことや、肛門温存を目的とすることがあるためである。術前照射、術後照射の対象は、固有筋層を越えて浸潤（T3ないしはT4）またはリンパ節転移陽性症例（N1～2）である。術中照射の対象は、外科的剝離断端陽性または断端近接症例である。一方、結腸癌は直腸癌に比し、治癒切除率が高く、再発形式も肝臓を中心とする遠隔転移が多いため、補助放射線療法の適応となることはほとんどない。

2. 治療方法

1) 外部照射法

術前照射、術後照射で行われる。

a. 治療計画

治療開始時の標的体積には原発巣と転移リンパ節（術後は腫瘍床）に所属リンパ節領域を含めることが一般的である。標準的な照射野を図に示す（図 I-5-1～3）。上縁はL5/S1レベル、側縁は小骨盤壁から1～2 cm 外側、下縁は閉鎖孔下縁または原発巣下縁から3～4 cm 下方とする。腹会陰式直腸切断術後の術後照射では会陰部術創を含める。前縁（腹側）はT3までは内腸骨リンパ節領域を含めるため、恥骨結合後縁付近となる。T4では外腸骨リンパ節領域

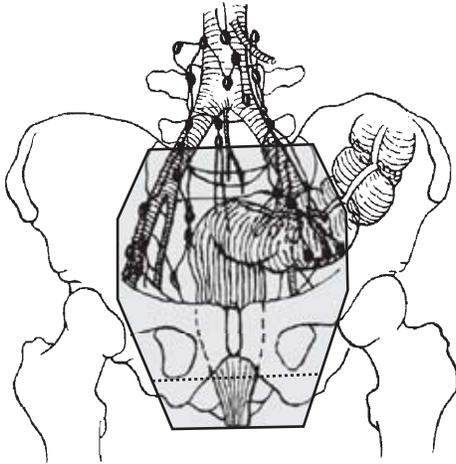


図 I-5-1 正面照射野（低位前方切除例）
照射野下縁は閉鎖孔下縁または腫瘍下縁
+3~4cm 下方のどちらか低いほう。

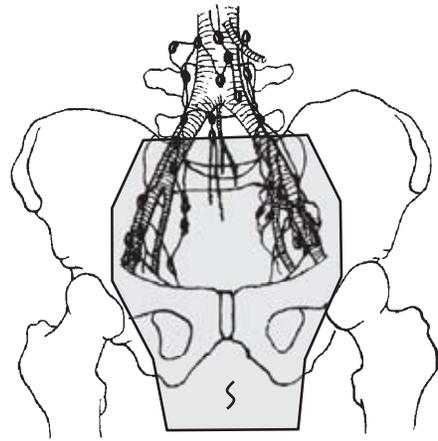


図 I-5-3 正面照射野（腹会陰式直腸切断術後例）
照射野下縁は会陰部術創を含める。
S：会陰部術創のマーキング

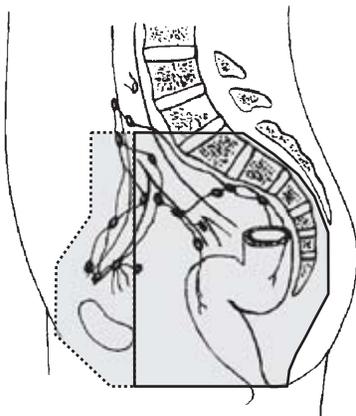


図 I-5-2 側面照射野（T3までの症例）
T4 症例は腹側で破線部分含む。

も含めるために、恥骨結合前縁から1 cm 前方付近になる。後縁（背側）は仙骨前面から1~2 cm 後方とし、仙骨浸潤が疑われる場合には仙骨全体を含める。腫瘍の存在部位だけでなく、血管走行など解剖学的位置関係にも個人差があり、個々の所属リンパ節領域を把握するために、診断画像を十分に参照して治療計画を行う。位置精度をより高くするために、CT 治療計画が有用である。また、手術時に切除不能と判定された場合、腫瘍残存部へのクリップ留置は術後照射の治療計画の際に有用である。

有害事象軽減のために、小腸などの腸管を可及的に照射体積から避けるように努める。腹臥位での治療体位やベリーボードの使用が望ましい。照射方法として3門照射（後方，両側方）または4門照射（前後，両側方）が推奨され、腹側に位置する腸管の照射線量を少なくさせることができる。実際、術前照射に関する臨床試験の報告では、術前照射群で3門または4門照射群の在院死が3%であったのに対し、前後対向2門照射群では15%と有意に多かった（ $p < 0.001$ ）¹⁾。使用するエネルギーに関しては、皮膚や皮膚直下の腸管などの高線量域の問題から、少なくとも6MV以上とし、側方からの照射では、10MV以上の高いエネルギーを用いて治療を行うことを推奨する。

b. 線量と分割法

1回線量1.8~2.0 Gyの通常分割照射法で治療することが一般的である。1回線量5 Gyによる術前短期照射の臨床試験が欧州を中心として行われているが、放射線の遅発性有害反応は1回線量の大きさに影響を受けることから、肛門機能、腸管障害などの長期的な経過観察が必要である。総線量は、術前照射の場合40~50 Gy、術後照射の場合50 Gyが一般的である。切除不能な肉眼的病変が残存し、小腸などが照

射体積内に含まれない場合には 55～60 Gy 程度まで線量を増加することを考慮する。

2) 術中照射法

a. 治療方法

照射方法として、電子線照射や小線源治療などがあり、小線源治療は最近では高線量率アフターローディング法 (high dose rate-remote afterloading system ; HDR-RALS) が行われている。わが国では電子線照射を行うことが多い。照射範囲は開腹下で外科的剝離断端の近接部位ないしは陽性部位に対して設定し、周囲正常組織との位置関係に注意する。リスク臓器として、腸管、末梢神経、尿管がある。電子線の場合、治療する腫瘍の深さに応じて 9～15 MeV などのエネルギーを選択する。

b. 線量

外科的剝離断端が近接または顕微鏡的に陽性の場合には 10～15 Gy、肉眼的に陽性の場合には 15～20 Gy 照射することが一般的である。

3. 各補助放射線療法の解説

1) 術後照射

術後照射は、局所制御率の向上とそれに伴う生存期間の延長を目的として古くから行われており、1990年のNational Institutes of Health (NIH) Consensus Conferenceにて、術後放射線療法と化学療法の併用は T3 および/または N1～2の直腸癌に対して、標準的な補助療法であるという結論が発表された²⁾。術後照射の利点としては、手術の結果を基に判明する局所再発の可能性が高い群のみを選択して治療することができることである。欠点としては、術後は骨盤底に小腸などが癒着するために腸管障害などの有害事象の頻度が高くなることや、術後は局所の血流が少なくなり、腫瘍細胞は低酸素状態となって放射線の感受性が低くなることである。

これまで欧米で行われたランダム化比較試験やメタアナリシスの結果から、術後照射により、有意に局所再発率の低下を認めるが、生存率の向上は認めていない。直腸癌切除例に対する術

後照射有り無しの八つのランダム化比較試験、2,157患者を対象としたメタアナリシスでは、5年局所再発率は術後照射群で15.3%、非照射群で22.9%と有意差を認めたが ($p = 0.0002$)、無再発率、生存率については両群間に差はなかった³⁾。

Dukes' B または C の根治切除例に対する術後補助療法として、化学放射線療法と化学療法単独を比較するランダム化比較試験が National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) で施行された (NSABP R-02)⁴⁾。化学放射線療法群は化学療法単独群に比較して無再発生存率、無病生存率、生存率に差を認めなかったが、5年局所再発率は化学療法単独群の13%に対し、化学放射線療法群で8%と両群間に有意差を認めた ($p = 0.02$)。

2) 術前照射

術前照射は、局所制御率の向上、生存率の改善、肛門括約筋温存、切除率の向上などを目的として行われる。術前照射の利点としては、腫瘍への血流が保たれていて腫瘍細胞に放射線感受性細胞の割合が多いこと、小腸が骨盤に固定しておらず有害事象の軽減がはかれること、腫瘍縮小による切除率の向上、肛門温存が望まれることなどがある。欠点としては、早期症例への過剰治療をしてしまう可能性があることである。

術前放射線療法の有用性を証明したランダム化比較試験として、Swedish Rectal Cancer Trial がある¹⁾。術前放射線療法は1回5 Gy、総線量25 Gyの短期間照射であった。これは1回2 Gy とすると42～50 Gyに相当する総線量となる。局所再発では術前放射線療法群の11%に比し、手術単独群が27%と有意に前者で低下を認めた ($p < 0.001$)。5年生存率は術前放射線療法群で58%、手術単独群で48%と有意差を認めた ($p = 0.004$)。直腸癌に対する14の術前照射有り無しのランダム化比較試験、6,350患者を対象としたメタアナリシスの報告では、術前照射で有意に局所再発率、原病死亡率の低下を認めた³⁾。さらに、1回線量、総治

療期間などを考慮した生物学的効果線量が30 Gy以上の群では非照射群に比し、有意に生存率向上も認められたため、生存率の向上には中等度以上の照射線量が必要であることが示唆された。14の術前照射有り無しのランダム化比較試験、6,426患者を対象とした術前照射に関する別のメタアナリシスでは、術前照射により5年死亡率、原病死亡率、局所再発率の有意な低下を認めている⁵⁾。しかし、これまで実際に生存率の延長を有意に証明したランダム化比較試験はSwedish rectal cancer trialの1試験のみであり、術前照射による生存率の向上に関してはまだ議論があるのが現状である。これまでの試験は術式としてtotal mesorectal excision (TME)導入前のものであるが、局所再発率の低下をもたらしたTMEに補助放射線療法を加える意義について、術前放射線療法(5 Gyを5回照射する短期照射)併用TMEとTME単独を比較するランダム化比較試験がオランダで施行された(Dutch CKVO 95-04)⁶⁾。2年局所再発率は術前照射併用群で2.4%、TME単独群で8.2%と有意差を認め($p < 0.001$)、TME施行下でも補助放射線療法により局所再発の低下を認めた。2年生存率については両群で差を認めていない。

直腸癌に対する術前照射において、腫瘍縮小効果と括約筋温存手術の頻度に対する放射線治療終了から手術までの適切な間隔を検討するランダム化比較試験が行われた(Lyon R90-01)⁷⁾。病理学的腫瘍縮小効果は放射線治療終了日から手術までの期間が6~8週間で26%と、2週間の10.3%に比し有意に腫瘍縮小効果が得られた($p = 0.0054$)。腫瘍縮小効果により、括約筋温存の可能性が出てくるため、術前照射の目的が括約筋温存である場合、腫瘍縮小のための適切な期間において手術を行うことが推奨される。

3) 術中照射

術中照射の利点は、腸管などの周囲正常組織を避けて重点的に腫瘍残存部または腫瘍床に高線量を照射できることである。施設の設備的な制約や治療自体も少し煩雑なため、直腸癌の補

助療法としては一部の施設でのみ施行されている状況である。

4. 補助放射線療法に関する近年の臨床試験

術前化学放射線療法と術後化学放射線療法を比較検討するランダム化比較試験がドイツで施行された(CAO/ARO/AIO-94 study)⁸⁾。5年生存率は術前照射群で76%、術後照射群で74%と両群で差はなかったが($p = 0.80$)、5年局所再発率は、術前照射群で6%、術後照射群で13%と術前照射群で有意に低かった($p = 0.006$)。また、下痢などの急性期有害事象の頻度や術後の縫合部狭窄など遅発性有害事象の頻度は術前照射群で有意に低かった。さらに登録時に腹会陰式直腸切断術が必要と判断された症例のうち、括約筋温存が可能になった割合は術前照射群で有意に高かった(39% vs. 19%, $p = 0.004$)。この試験により、術前化学放射線療法の優位性が証明された。

術前放射線療法に化学療法を併用することの有用性について検討するランダム化比較試験がEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22921を含め欧州で三つ施行された^{9)~11)}。これまで報告された結果では、術前化学放射線療法は、術前放射線療法単独に比し、急性期有害事象の頻度が有意に高いものの、局所制御率、pathological CR割合は有意に高かった。しかし括約筋温存に関して、三つの試験とも両群に差がなく、生存率に関しては、結果がわかっているものでは両群に差がない。

5. 併用化学療法

術前照射、術後照射とも、化学療法との同時併用が標準的である。併用する化学療法は5-FUが標準で、投与方法として、持続静注法とポラス投与方法がある。直腸癌術後補助放射線療法の併用化学療法において、持続静注法は無再発期間、全生存割合がポラス投与方法に比し、有意に良好であることを示したランダム化比較試験の報告がある¹²⁾。

6. 日本における補助放射線療法の現状

日本は欧米のように積極的に直腸癌に対する補助放射線療法ないしは補助化学放射線療法は行われていない。その理由として、手術成績が欧米に比べ良好であり、十分なリンパ節郭清により局所再発率が低いこと、手術成績がやや劣る施設においては放射線治療設備の問題や消化管癌に精通した放射線腫瘍医が少ないことなどがある。

III. 緩和的放射線療法

1. 対象

結腸癌、直腸癌の骨盤内病変あるいは骨盤外病変が対象となる。腫瘍に伴う症状がすでにある場合や将来生じる可能性が高い場合に、症状対策として行われる。骨盤外病変としては、骨転移、脳転移が対象となることが多く、そのほかリンパ節転移などに対しても放射線療法が考慮されることがある。また、骨盤外病変を有さない切除不能骨盤内病変の場合には、局所制御の向上による延命も期待して放射線療法が行われる。

2. 各病変における治療目的と治療方法

1) 骨盤内病変

骨盤内腫瘍により、疼痛や出血などのさまざまな症状が起こり、それらによりしばしばQOLが低下している。余命のうちでこれらの症状をできるだけ長くコントロールすることで、QOLを保つことが可能となる。これらの症状緩和を目的とした放射線療法は効果的である¹³⁾。骨盤内腫瘍に対する疼痛緩和を目的とした放射線治療の前向き試験の報告はなく、ガイドラインでは後ろ向き試験をまとめたレビューの報告を参考とした。

症状緩和効果として、45 Gy以上照射された群での症状緩和率は疼痛89～93%、出血79～100%、神経性症状52%、腫瘍の圧排による

症状71～88%、浸出液50%、泌尿器的症状22%、その他の症状42%である^{14),15)}。標的体積には少なくとも症状の原因となっている腫瘍を含める。総線量については、症状緩和を目的とした場合は、1回1.8～2.0 Gy、総線量45～50 Gyが一般的であるが、骨盤外病変がなく、小腸などリスク臓器を標的体積からはずすことが可能であれば、さらなる局所制御の向上、延命効果を目指して、総線量を60 Gy前後まで投与することもある。逆に予後の限られた症例、全身状態(PS)不良例などでは、30 Gy/10回や40 Gy/16回などの短期照射を考慮する。

2) 骨盤外病変

a. 骨転移

骨転移による疼痛、病的骨折、脊髄圧迫などはQOLを著しく低下させる。骨転移に対する放射線療法の目的は、①疼痛の軽減、②病的骨折の予防、③脊髄への直接浸潤あるいは腫瘍の圧迫に伴う麻痺の予防と治療であり、このうち疼痛の軽減を目的とすることがもっとも多く、鎮痛剤と並び放射線療法は有痛性骨転移の一般的な治療である。

放射線療法による疼痛緩和率は70～90%である^{16),17)}。標的体積には、症状の原因となっている腫瘍を含める(局所照射)。放射線療法の分割法として、わが国では30 Gy/10回が一般的に用いられているが、そのほか20 Gy/5回、24 Gy/6回、8 Gy/1回などさまざまなスケジュールがある。ランダム化比較試験やメタアナリシスの結果より、疼痛緩和を目的とした放射線療法において、8 Gy/1回照射は分割照射の疼痛緩和効果と同等であり、明らかな線量-効果関係は示されていない^{18)~20)}。病的骨折や骨折のリスクがある場合、脊髄圧迫症状や神経因性疼痛がある場合、長期予後が期待できる場合などでは、8 Gy/1回照射の有用性は証明されておらず、分割照射が推奨される。長期予後が期待できる場合には、局所制御も目的として、40～50 Gy/20～25回などの分割法も考慮される。いずれにしても患者ごとに病気の状況、PSなどを考慮して分割法を決定するのが望ま

しい。

b. 脳転移

放射線療法の目的は、脳神経症状や頭蓋内圧亢進症状などの症状緩和と局所制御による延命である。全脳照射が一般的に行われ、分割法は30Gy/10回が標準的であり、長期予後が期待される場合には37.5Gy/15回ないしは40Gy/20回などを検討する。脳転移個数が3～4個以内で腫瘍の大きさが3 cm以下であれば、定位放射線照射が考慮される。定位放射線照射とはリニアックで放射線治療を数回に分けて照射する定位放射線治療と、リニアックまたはガンマナイフで1回照射する定位手術的照射の総称であり、いずれも病巣に対して多方向から放射線を集中させ高線量を照射する方法である。神経症状や頭蓋内圧亢進症状があれば、ステロイドやグリセオールを併用する。治療法の決定にあたっては、PS、頭蓋外病変の制御の有無なども考慮する。PSが良く（Karnofsky performance status \geq 70）、年齢が若く（ $<$ 65歳）、頭蓋外活動性病変がない症例では、長期生存が期待できる（予後良好群）²¹⁾。放射線療法による症状改善率は60～80%である^{22), 23)}。定位放射線照射では局所制御が80～90%に得られ、手術切除と同等の成績である²⁴⁾。

c. その他の部位

頸部リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移、鼠径リンパ節転移などに対しては疼痛などの症状緩和目的として、縦隔リンパ節転移や肺門リンパ節転移などに対しては気道確保や上大静脈症候群の症状改善目的として放射線療法が考慮されることがある。標的体積には、症状の原因となっている腫瘍を含める。分割法は病状の程度によって異なるが、30 Gy/10回や40 Gy/16～20回が一般的に行われる。長期予後が期待できる場合などには、局所制御も期待して総線量50～60 Gy程度まで投与されることもある。

が国の専門施設での標準術式が異なるため、必ずしも日常臨床を反映していない面もある。今後、わが国の高度の外科手術との併用における補助放射線療法の適応を適切な臨床試験で評価し、わが国のエビデンスを作り出すことも必要であろう。緩和的放射線療法については、本文に記載しているとおり症状コントロールに効果的であるため、適応があれば放射線療法の施行を検討していただきたい。『大腸癌治療ガイドライン』が日常臨床に少しでもお役に立つことを期待する。

文 献

- 1) Swedish Rectal Cancer Group: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987
- 2) National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *J Am Med Assoc* 1990; 19: 1444-1450
- 3) Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-1304
- 4) Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388-396
- 5) Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-1015
- 6) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646
- 7) Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al: Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396-2402
- 8) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: German Rectal Cancer Study Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rec-

おわりに

補助放射線療法の適応については、欧米とわ

- tal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740
- 9) Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al: Preoperative radiation (Preop RT) in rectal cancer: Effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5-year results of the EORTC 22921 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:A3505
 - 10) Gerard J, Bonnetain F, Conroy T, et al: Preoperative (preop) radiotherapy (RT) + 5 FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:A3504
 - 11) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al: Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24
 - 12) O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507
 - 13) Wong RK, Gafni A, Whelan T, et al: Defining patient-based minimal clinically important effect sizes: a study in palliative radiotherapy for painful unresectable pelvic recurrences from rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:661-669
 - 14) Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD, et al: Treatment of locally recurrent rectal carcinoma—results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:427-435
 - 15) Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M, et al: Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:785-790
 - 16) Bates T: A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:217-221
 - 17) Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF: Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;9:509-524
 - 18) Bone Pain Trial Working Party: 8Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999;52:111-121
 - 19) Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-109
 - 20) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594-605
 - 21) Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751
 - 22) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1-9
 - 23) Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al: The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:891-895
 - 24) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al: A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802

第2章 大腸癌の進展度診断

1 固有筋層を越えた癌浸潤の評価

溝部 智亮 白水 和雄 赤木 由人
緒方 裕

はじめに

『大腸癌取扱い規約』(第6版)¹⁾までは、漿膜を有さない部位での固有筋層を越えた癌浸潤は、A1, A2に分類されてきた。しかし、明確な診断基準がなく施設ごとの判断に任せられ、予後の判定においても一定の見解が得られていない。TNM分類ではpT3で、細分化されておらず、2006年に改定された『大腸癌取扱い規約』(第7版)²⁾においては、漿膜を有さない部位で固有筋層を越える癌浸潤は細分化されないこととなった。

しかし、癌浸潤が深まれば、静脈侵襲が強くなること、予後への相関も高いことから^{3)~5)}、術後補助療法の重要性、術後follow upの見直しがされている現在、詳細な深達度評価は不可欠だと考えられる。

本稿では固有筋層を越えた症例での組織学的壁深達度診断が予後の判定に反映されているかを、第64回大腸癌研究会(当番世話人:杉原健一教授)において「固有筋層を越えた癌浸潤の評価」が主題として取り上げられたが、この際に報告された各施設の結果について考察し、自験例での結果を交え検討したい。

I. 癌の壁外浸潤の測定法

癌の壁外浸潤の測定法については、規約上明確な基準がないため、病理組織学的に検討した各病理医の主観的な判断に任されていると考えられる。文献上も、壁外浸潤に言及した論文はほとんどなく、本邦では1983年に小西が固有筋層外浸潤距離と静脈侵襲について⁴⁾、1984年に白水が固有筋層外浸潤面積と静脈侵襲について^{3),6)}、2005年に三好らが筋層外垂直浸潤距離(depth beyond mp:DBM,以下DBMと略す)と定義し検討報告されたもの⁷⁾と、会議録数件である。DBMに関しては、第64回大腸癌研究会で指定された測定方法とほぼ同じであった。

1. 壁外浸潤距離(第64回大腸癌研究会で指定された壁外浸潤の測定法)

壁外浸潤距離は、腫瘍の最深部で測定し、腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する。固有筋層が保たれている場合、固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定し、固有筋層が断裂している場合、固有筋層が切れ上がった最上端の固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。なお、固有筋層の断裂端に左右差がある場合、表層に近い断端の下縁から壁外浸潤の

最深部までを測定し、腫瘍本体から連続性のないリンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲侵襲などは壁深達度ではなく、測定部位に含めない。同

様の方法で三好ら⁷⁾も報告しており、ホルマリン固定後全割にて評価を行っている。

表 II-1-1 固有筋層を越えた癌浸潤の評価（第64回大腸癌研究会）：壁外浸潤距離と予後との関連

| あり | | | | なし | | | |
|-----------------|---|--------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|--------------|-------------------|
| 施設 | 対象 (症例数) | Cut off 値 | その他の 予後因子 | 施設 | 対象 (症例数) | Cut off 値 | その他の 予後因子 |
| 埼玉医科大学総合医療センター | 結腸・直腸 curA, ss, a1 以 深で多臓器浸潤の ない186 症例 | 10 mm | 漿膜浸潤の有 無 | 新潟県立がんセンター 新潟病院 | 直腸 固有筋層を越 える79 例 | 10 mm | 肝転移, 腹膜 播種 |
| 高野病院 | 下部直腸 A1 以 深 で curA, B 86 症例 | 5 mm | リンパ節転移 | 愛知県がん センター中 央病院 | 直腸 curA 症例 41 例 | 4 mm | リンパ節転移, リンパ管侵襲 |
| 東京都立駒込病院 | 下部直腸, 病理組 織学的に固有筋層 を越えた113 例 | 8 mm | リンパ節転移 | | | | |
| 東京女子医科大学東医療センター | 結腸, 多臓器浸潤 がなく固有筋層を 越えた他病死を除 いた154 例 | 7 mm | 組織型, 静脈 侵襲, 浸潤増 殖様式 | | | | |
| 北里大学医学部 | 下部直腸 pT3, curA 75 例 | 3 mm | リンパ節転移 | | | | |
| 大分大学消化器外科 | 結腸・直腸 Dukes B 101 例 | 4 mm | リンパ管侵襲 | | | | |
| 日本医科大学千葉北総病院 | 直腸 a1, a2 と 診 断 さ れた pT3 症例 72 症例 | 4 mm | リンパ節転移, 静脈侵襲, リ ンパ管侵襲 | | | | |
| 厚生会奈良大腸肛門病センター | 下部直腸 curA, a1, a2 症例 37 例 | 4 mm | — | | | | |
| 福井大学医学部第一外科 | 下部直腸 a1, a2 症例 38 例 | 6 mm | 根治度, 脈管 侵襲 | | | | |
| 獨協医科大学第2外科 | 下部直腸 curA 症例 63 例 | 3 mm | — | | | | |
| 奈良県立医科大学 | 下部直腸 A1 以深症例 67 例 | 7.5 mm | budding 浸潤 距離 | | | | |

〔第64回大腸癌研究会（2006年1月20日，東京）抄録集より〕

2. 壁外浸潤距離と予後・その他の病理学的予後因子

第64回大腸癌研究会抄録集において、実際に壁外浸潤距離を計測し、a1とa2のcut off値を設定し、予後との関連を検討した施設は、当教室を除き13施設であった。表II-1-1に、その結果を示す。予後との関連を認めた施設は11施設で、多くは直腸症例で検討を行い、平均cut off値は、5.5mmであった。当教室で行った壁外浸潤距離の検討でも、有意差は認めなかったもののcut off値を設定するのであれば、5mmが妥当だと考えられ、三好ら⁷⁾の行った検討でも6mmで有意差を認めている。

しかし、予後との関連を示さなかった2施設と、壁外浸潤距離ではなく規約(第6版)¹⁾に従いss/se, a1/a2診断で検討を行った施設の多くでは、予後に有意差を認めず、a1, a2の細分類に否定的な意見もあり、壁外浸潤距離による予後因子としての意義や、a1, a2の診断基準については、より多くの施設での検討が必要であると考えられる。

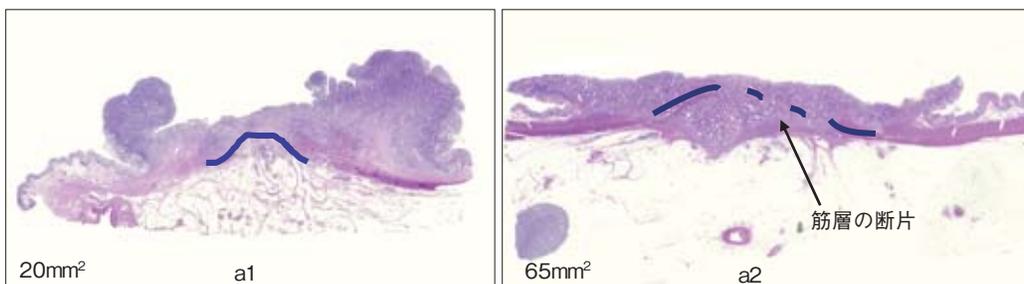
その他の予後因子としては、リンパ節転移・リンパ管侵襲がもっとも多く、次いで静脈侵襲などが取り上げられ、a1, a2の細分類と予後との関連が認められなかった施設でも、リンパ節転移・脈管侵襲は予後因子として多く取り上げられていた。

3. 当教室での壁外浸潤の測定法

当教室では、原発巣の部分は術後のリンパ節の拾い上げは行わずにホルマリン固定を行い、標本を全割し、全標本をスケッチ法にて記録している。壁外深達度の判定に際しては、基本的には、『大腸癌取扱い規約』(第6版)に準じ、正確を期するために、EVG染色を全標本に行い、漿膜を有する部位では漿膜下層と漿膜層の間に存在する弾性線維を確認し、この弾性線維を越えない場合をss, 越えた場合をseと判定している。

また、漿膜を有さない部位では、筋層直下に存在する弾性線維を確認することにより、癌浸潤がこれを越えない場合をa1, これを越えた場合をa2と診断している。

弾性線維がはっきりしない場合には、腫瘍最大断面において壁外浸潤腫瘍面積(以下、Smaxと略す)を計測し、a1, a2の壁外浸潤の判定を行っている。垂直距離ではなく、面積で評価する理由として、症例によってはどうしても筋層がはっきりしないものがあることや、腫瘍の水平方向への進展も考慮したためである。Smaxの計測法は、筋層の走行を確認した後、固有筋層外への癌浸潤の広さを、グラフ用紙を用いて、1mm²に相当する升目の数を数え算出している。判定基準は、Smax = 25mm²をcut off値とし、25mm²未満をa1, 25mm²以上をa2と診断している(図II-1-1)。



図II-1-1 壁深達度測定法

方法：全割でのスケッチ法

基準：基本的に『大腸癌取扱い規約』(第6版)に準じる。

腫瘍最大断面において

a1 = 壁外浸潤腫瘍面積 < 25mm²

a2 = 壁外浸潤腫瘍面積 ≥ 25mm²

4. EVG (エラスティカ・ワンギーソン) 染色の有用性

EVG 染色は、静脈侵襲の診断におもに使用されるが、漿膜浸潤、深達度診断への応用が可能である。EVG 染色で大腸の層構造を見ると、層と層の境界部に弾性線維が確認できる (図 II-1-2)。漿膜を有する結腸では、漿膜と漿膜下層の境界部に弾性線維が存在する (図 II-1-3)。腸間膜反対側や脂肪垂非付着部では、漿膜下層がきわめて薄いため筋層直下に弾性線維が存在し、腸間膜側や脂肪垂付着部では、その漿膜に沿って走行しているのが確認できる (図 II-1-4)。直腸の場合も同様で (図 II-1-5)、漿膜に覆われている部分では結腸と同様に弾性線維が発達し、上部直腸の後壁や下部直腸の直腸間膜は直腸間膜筋膜 (直腸固有筋膜) に覆わ

れ、この筋膜直下にも弾性線維が発達していることがしばしば確認できる。

5. 壁外浸潤様式について

図 II-1-6 に示すように、潰瘍型癌、隆起型癌、浸潤型癌では、それぞれ筋層の断裂形態が異なり、壁外への浸潤様式も異なる。一般的に、潰瘍型癌の場合には、筋層は断裂していることが多く、その走行はハの字型、あるいは、弓状に、腸管内腔に反転する。隆起型癌の場合には、深い潰瘍を形成しないかぎり、筋層は断裂せず、その走行は、ヘアピン状、オメガ状を呈する。浸潤型癌では、低分化腺癌がほとんどで、とくに scirrhous な発育を示すものでは、筋層は断裂せず肥厚し、走行は平坦に近い。

以上のように壁外への浸潤様式は、肉眼型や

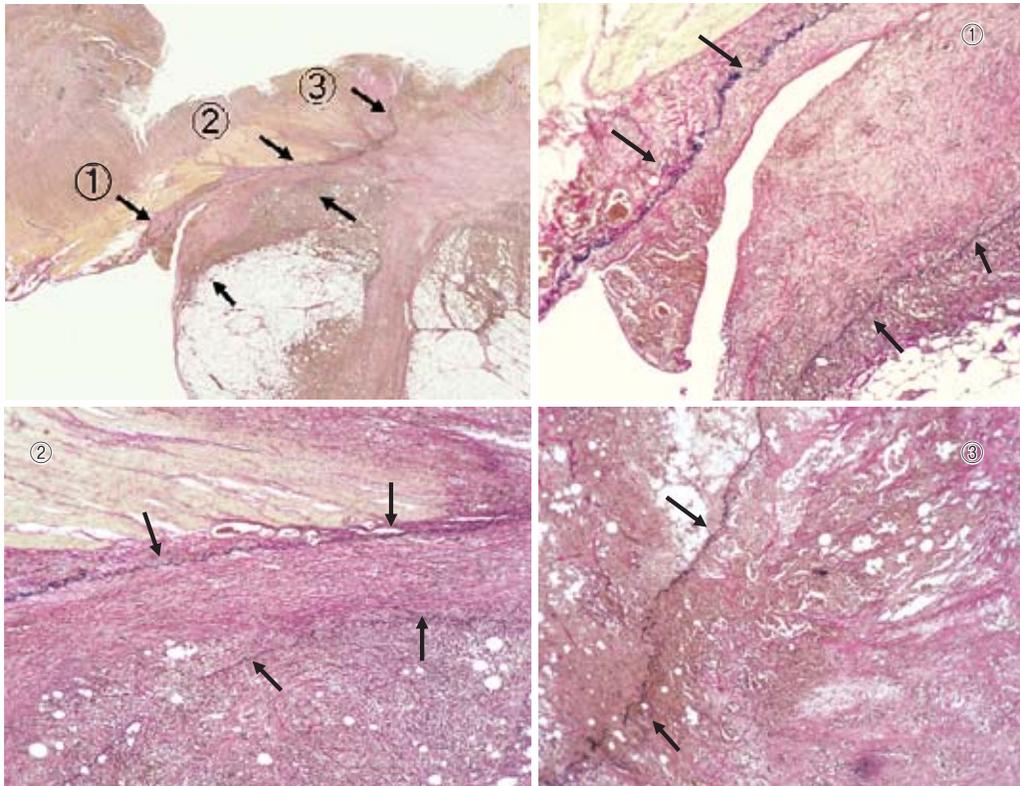


図 II-1-2 EVG 染色による観察
筋層の走行や断裂も弾性線維で確認できる。
癌は弾性線維を巻き込み、越えている。

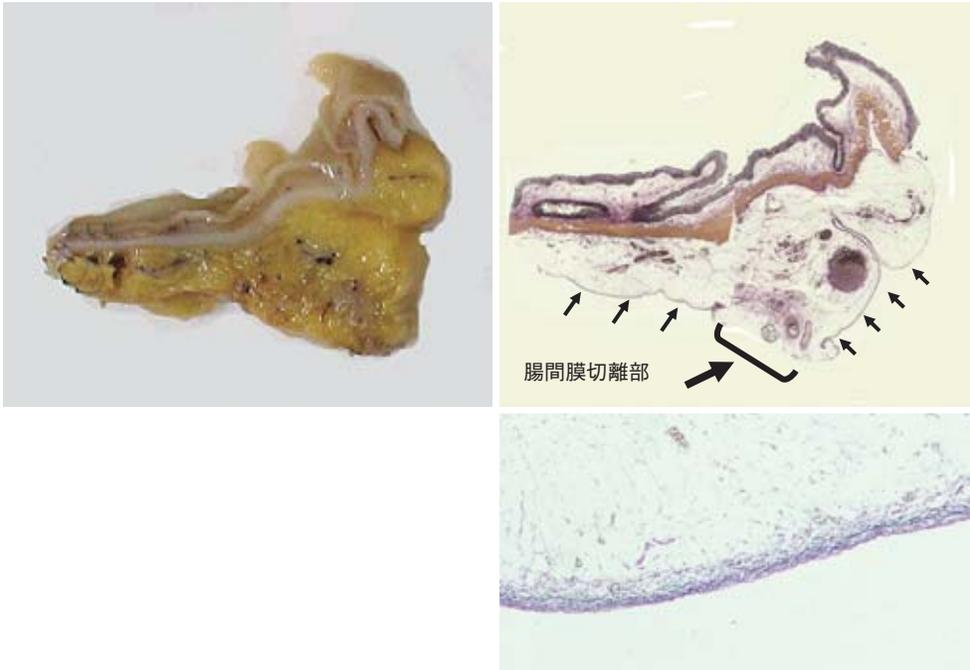


図 II-1-3 結腸の漿膜
腸間膜の漿膜下層と漿膜の境界部に弾性線維が存在し、1本の線として同定できる。

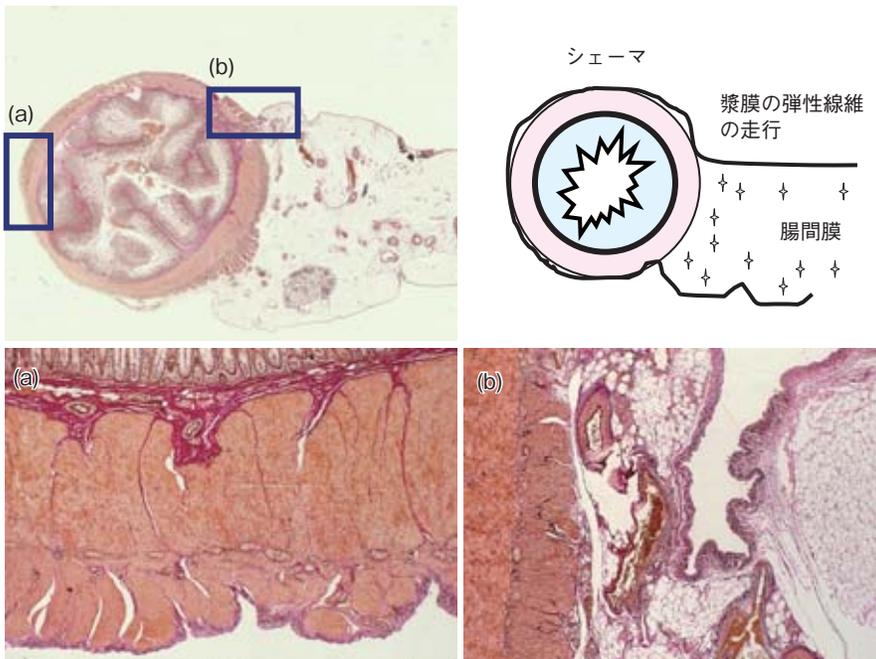


図 II-1-4 結腸漿膜の弾性線維
漿膜下層と漿膜の境界部には、よく発達した弾性線維を確認できる。
(a) 腸間膜反対側 (b) 腸間膜附着部

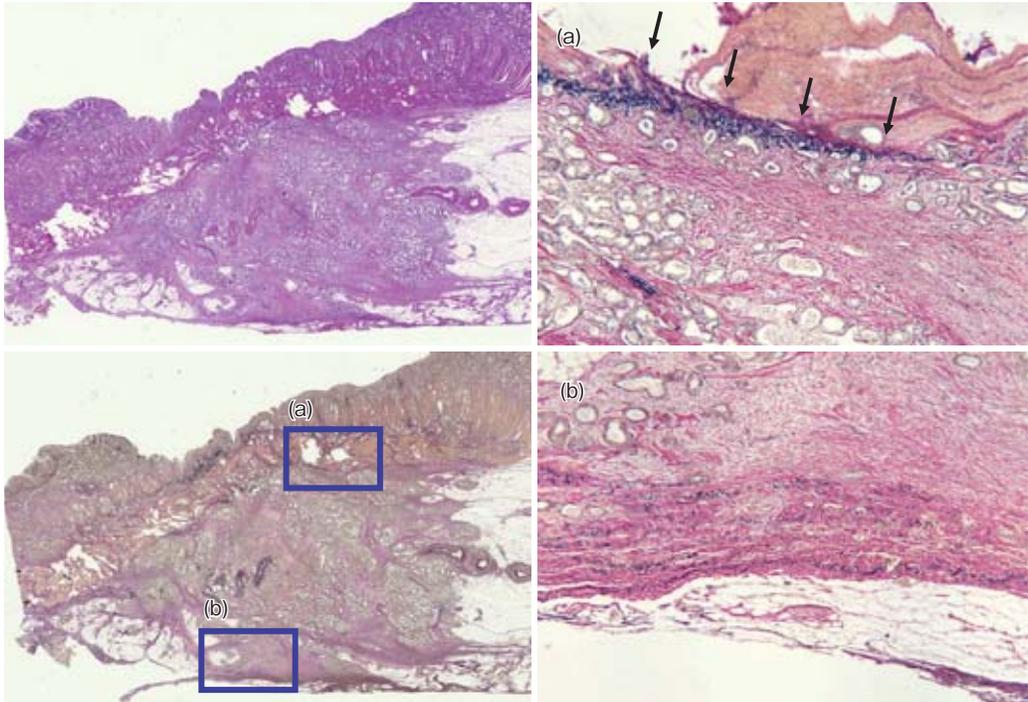


図 II-1-5 直腸漿膜の弾性線維〔下部直腸癌(Rb)症例〕

- (a) 筋層直下の弾性線維が明瞭で、これを越えて大きく浸潤している。深達度は a2。
 (b) 直腸間膜筋膜の弾性線維が明瞭で、近傍まで癌の浸潤がある。

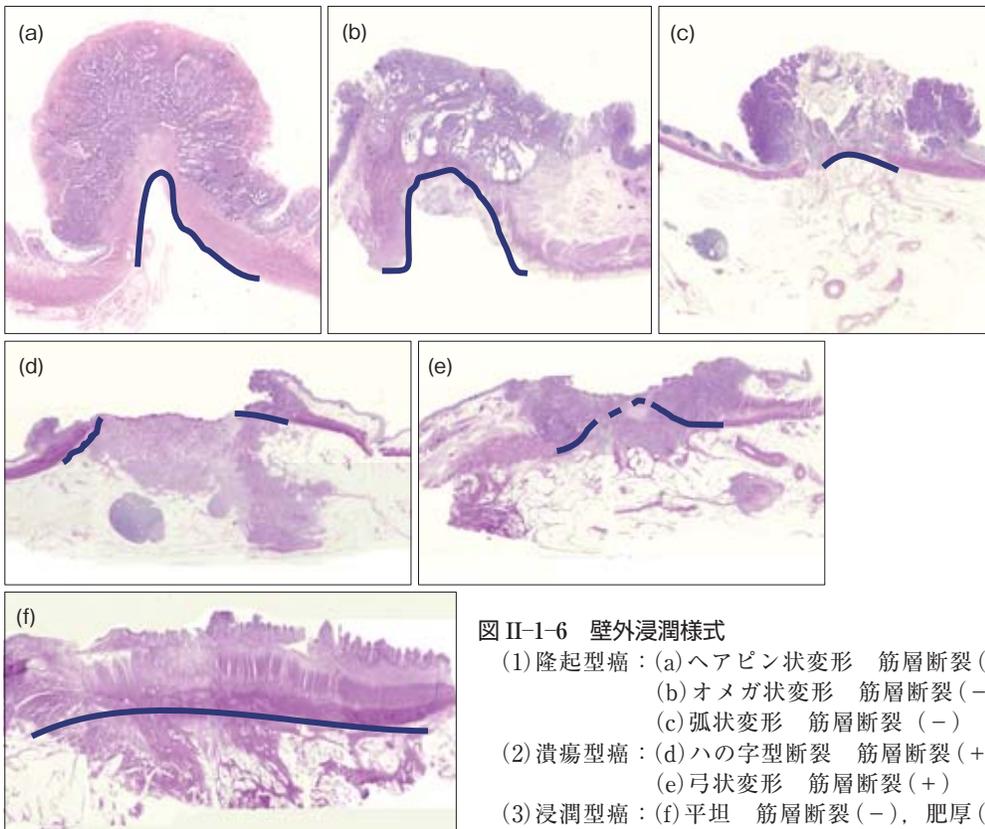


図 II-1-6 壁外浸潤様式

- (1) 隆起型癌：(a)ヘアピン状変形 筋層断裂(-)
 (b)オメガ状変形 筋層断裂(-)
 (c)弧状変形 筋層断裂(-)
 (2) 潰瘍型癌：(d)ハの字型断裂 筋層断裂(+)
 (e)弓状変形 筋層断裂(+)
 (3) 浸潤型癌：(f)平坦 筋層断裂(-), 肥厚(+)

組織型により異なるため、注意深い観察が必要である。

6. 測定に際しての注意点

計測にあたっては、筋層の走行を正確に把握することが肝要である。結合織の増生や、壁外への浸潤が高度の場合には筋層の走行が不明瞭となるが、全割したすべての標本に対して、先に説明した EVG 染色を行い、順序よくスケッチすることによって筋層の走行を明らかにしている。

また、壁外診断の判定に際してもっとも重要なことは、術後のリンパ節拾い上げの際に、原発巣部の脂肪組織を挫滅しないことである。腸間膜が挫滅されると、その弾性線維も挫滅され、壁深達度の正確な診断が困難となり、過小・過大評価されることもありうるからである。

II. 浸潤度とその他の病理学的因子・予後について

1. 対象・方法

実際に、固有筋層を越えた症例での組織学的壁深達度診断が予後の判定に反映されているかを検討するため、当教室において1992～2000年までに手術を行った直腸癌組織学的壁深達度 a1, a2 の98 症例を対象に、病理学的因子・予後の解析を行った。また、筋層外垂直浸潤距離を測定し、組織学的深達度診断と浸潤距離において、比較検討を行った。

年齢中央値は64歳、性差は男女比64:34と男性が多く、平均観察期間は75.292日、観察期間中央値は52カ月であった。

2. 当教室での結果

a1 症例は29例、a2 症例は69例で、Stage

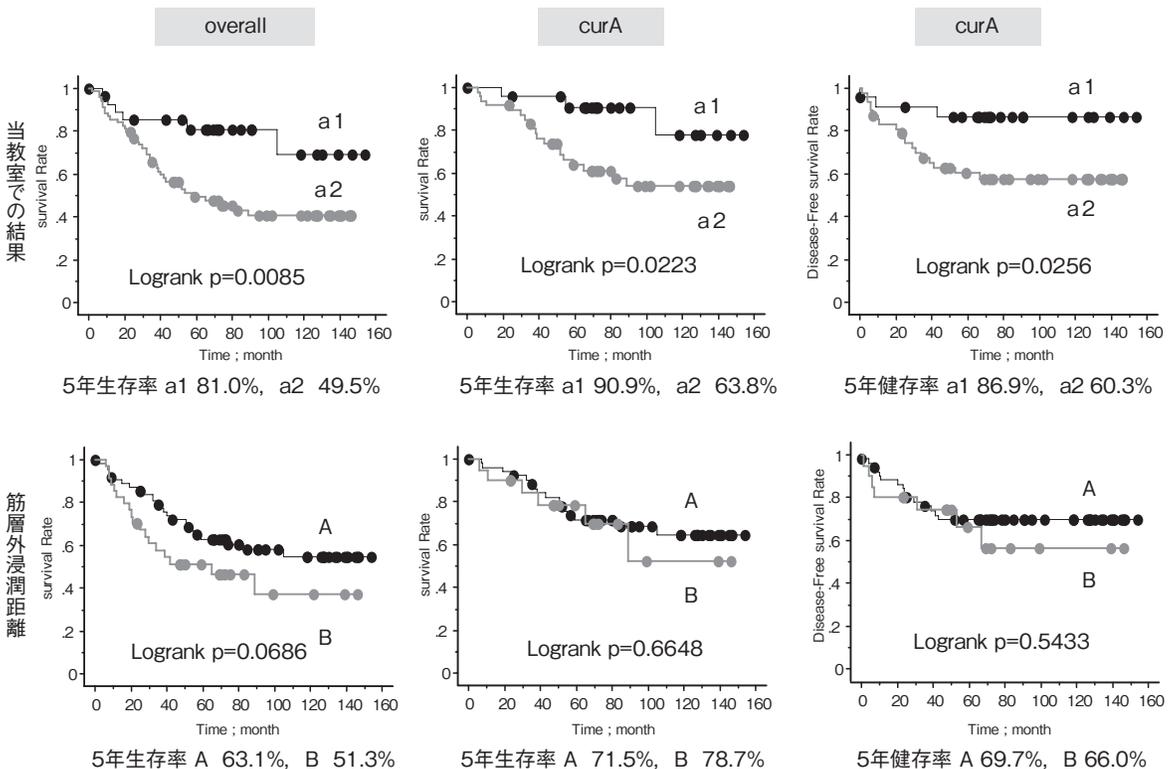


図 II-1-7 生存・健存曲線

の内訳は、a1 症例で、Stage II 19 例、Stage IIIa 1 例、Stage IIIb 4 例、Stage IV 5 例、a2 症例では、Stage II 18 例、Stage IIIa 21 例、Stage IIIb 10 例、Stage IV 20 例であった。

5 年生存率は、a1 症例 81.0%、a2 症例 49.5% ($p = 0.0085$: Logrank, overall survival)、5 年健存率は a1 症例 86.9%、a2 症例 60.3% ($p = 0.0256$: Logrank) といずれにおいても有意差を示し、根治度 A (Cur A) で検討した場合でも、生存率・健存率に有意差を認めた (図 II-1-7)。各病理学的因子においても、表 II-1-2 に示すように、リンパ節転移、リンパ管侵襲において有意差を示し、予後を反映しているものと考えられた。

3. 壁外浸潤距離での結果

大腸癌研究会で指定された方法で、98 症例

に対して壁外浸潤距離を計測すると、平均距離は 5.321 ± 0.499 mm であった。そこで、5 mm を基準に 2~8 mm まで 1 mm ごとに cut off 値を設定し、生存率解析を行った。表 II-1-3 に示すように、5 mm で有意差は認めなかったものの、もっとも低値を示したため、5 mm を cut off 値とし、A 群 ≤ 5 mm、B 群 >5 mm に分け、解析を行った。A 群が 64 症例、B 群が 34 症例となり、Stage 内訳は、A 群で Stage II 33 例、Stage IIIa 11 例、Stage IIIb 8 例、Stage IV 12 例、B 群で Stage II 4 例、Stage IIIa 11 例、Stage IIIb 6 例、Stage IV 13 例となった。

結果は、5 年生存率が、A 群 63.1%、B 群 51.3% ($p = 0.0686$: logrank, overall survival)、5 年健存率が A 群 69.7%、B 群 66.0% ($p = 0.5433$: logrank) で、根治度 A においても検討を行ったが、有意差は得られなかった (図 II

表 II-1-2 浸潤度と臨床病理学的因子

| 病理学的因子 | | 症例数 | a1 | a2 | A | B |
|--------|------|-----|--------------|------------|--------------|------------|
| 肉眼型 | 限局型 | 78 | 22 | 56 | 50 | 28 |
| | 浸潤型 | 20 | 7 | 13 | 14 | 6 |
| | | | $p = 0.5526$ | | $p = 0.6211$ | |
| 組織型 | 高分化型 | 44 | 15 | 29 | 33 | 11 |
| | その他 | 54 | 14 | 40 | 31 | 23 |
| | | | $p = 0.3784$ | | $p = 0.0688$ | |
| 占居部位 | 上部直腸 | 29 | 9 | 20 | 17 | 12 |
| | 下部直腸 | 69 | 20 | 49 | 47 | 22 |
| | | | $p = 0.8393$ | | $p = 0.3674$ | |
| リンパ節転移 | 無 | 40 | 21 | 19 | 35 | 5 |
| | 有 | 58 | 8 (27.6%) | 50 (72.5%) | 29 (45.3%) | 29 (85.3%) |
| | | | $p < 0.0001$ | | $p = 0.0001$ | |
| 肝転移 | 無 | 82 | 24 | 58 | 56 | 26 |
| | 有 | 16 | 5 (17.2%) | 11 (15.9%) | 8 (12.5%) | 8 (23.5%) |
| | | | $p = 0.8738$ | | $p = 0.1597$ | |
| リンパ管侵襲 | 無 | 73 | 26 | 47 | 49 | 24 |
| | 有 | 25 | 3 (10.3%) | 22 (31.9%) | 15 (23.4%) | 10 (29.4%) |
| | | | $p = 0.0256$ | | $p = 0.5184$ | |
| 静脈侵襲 | 無 | 72 | 25 | 47 | 49 | 23 |
| | 有 | 26 | 4 (13.8%) | 22 (31.9%) | 15 (23.4%) | 11 (32.4%) |
| | | | $p = 0.0641$ | | $p = 0.3413$ | |

表 II-1-3 壁外浸潤距離による予後に対する単変量解析

| 壁外浸潤距離 (X) | A ≤ X | B > X | p 値 |
|------------|-------|-------|--------|
| 2 mm | 35 | 63 | 0.0996 |
| 3 mm | 43 | 55 | 0.1951 |
| 4 mm | 60 | 38 | 0.0899 |
| 5 mm | 64 | 34 | 0.0686 |
| 6 mm | 70 | 28 | 0.1935 |
| 7 mm | 74 | 24 | 0.2018 |
| 8 mm | 77 | 21 | 0.1984 |

平均壁外浸潤距離 5.321 ± 0.499 mm

-1-7). 病理学的因子では、リンパ節転移で有意差を認めましたが、その他の因子では、有意性は示せなかった (表 II-1-2).

4. 予後因子

比例ハザードモデルを用い予後不良因子を解析した。根治度 A 72 症例において、単変量解析を行うと、当教室での深達度診断 (a1 vs. a2: $p = 0.0223$) のみが、有意な因子となり、その他の病理学的因子では有意差は認めなかった。全症例にて、単変量解析を行うと、肝転移の有無 ($p < 0.0001$), リンパ節転移の有無 ($p = 0.0009$), リンパ管侵襲 (ly0,1 vs. ly2,3: $p = 0.0040$), 静脈侵襲 (v0,1 vs. v2,3: $p = 0.0054$), 当教室での深達度診断 (a1 vs. a2: $p = 0.0124$) の 5 因子に有意差を認めた。これらの因子で多変量解析を行うと、リンパ節転移の有無 ($p = 0.0073$, Hazard ratio 2.717), 肝転移の有無 ($p = 0.0005$, Hazard ratio 3.333) が、予後不良因子となった。

III. 考 察

1. 固有筋層を越えた癌浸潤の評価

当教室における『大腸癌取扱い規約』(第 6 版)¹⁾ に準じた a1, a2 の壁外深達度診断は、予後に反映されており、壁外浸潤距離における検討でも多くの施設が、a1 と a2 で予後に有意差を認めている。『大腸癌取扱い規約』(第 7 版)²⁾

では、漿膜を有さない部位において固有筋層を越える癌浸潤は細分化されないこととなったが、議論の余地は大いに残されていると考えられる。

問題点として、漿膜を有しない部位での A1 と A2 の診断基準があいまいであったことと、漿膜を有する部位においても漿膜を破っているか否かの判定があいまいであったことがあげられる。当教室では、一貫して標本を全割し、全標本に対して HE 染色, EVG 染色を行い、スケッチ法にて層構造・浸潤様式を詳細に観察・記録することで、より正確な深達度診断を得ることができることから、これらの問題点を解決できる一つの方法と考えている。

壁外浸潤距離の意義については、a1, a2 診断の判定基準としての方向性もみえたが、その測定方法や cut off 値設定、垂直方向だけの検討だけでよいかなど、今後、前向き試験や多施設でのさらなる検討の必要性があると考えられた。

2. 浸潤度とその他の各病理学的因子・予後について

壁外浸潤度と予後に関する臨床的意義は、はっきり結論づけられてはいない。しかし、壁外浸潤度が増せば、静脈侵襲が強くなることは確認されており^{3),4),6)}、第 64 回大腸癌研究会で発表された多くの施設でも、壁外浸潤度と予後、あるいはリンパ節転移、脈管侵襲において相関性を認めていることから、壁外浸潤度と予後との関連は深いものと考えられる。

深達度とリンパ節転移の相関は、従来より指摘されているが、壁外における浸潤度とリンパ節転移との関連についても、今後の課題の一つと考えられる。

おわりに

固有筋層を越えた癌浸潤について、その評価法、予後について述べたが、まだ議論がつくされておらず、今後の大腸癌研究会の委員会や各施設での検討に期待が寄せられる。

文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約（第6版）. 1998, 金原出版, 東京
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約（第7版）. 2006, 金原出版, 東京
- 3) 白水和雄, 磯本浩晴, 梶原賢一郎, 他：大腸癌の静脈侵襲に関する離床病理学的研究. 日外会誌 1990；91：373-385
- 4) 小西文雄：大腸癌の静脈侵襲に関する臨床病理学的研究. 日消誌 1983；80：1599-1609
- 5) 桜井陽一, 青木明人, 中山隆市, 他：固有筋層ま
- で達した大腸癌の臨床病理学的特徴とその遠隔成績—固有筋層をこえた大腸癌との比較を中心に. 日消外会誌 1990；23：2586-2592
- 6) 白水和雄：進行大腸癌に於ける壁外浸潤及び転移に関する臨床病理学的研究. 久大医会誌 1984；47：622-646
- 7) 三好正義, 橋口陽二郎, 望月英隆, 他：下部直腸（Rb）癌 pT3 症例における予後規定因子に関する検討—特に筋層外浸潤距離に着目して. 日消外会誌 2005；38：1-6

2 壁深達度とリンパ節転移の診断

(1) CT

板橋 道朗 小川 真平 番場 嘉子
 廣澤知一郎 亀岡 信悟

はじめに

壁深達度およびリンパ節転移診断をはじめとする大腸癌の術前進展度診断にCTが応用されたのは1980年代であり、すでに20年以上の時間が経過している。医療技術は飛躍的に進歩してきており、多列に並んだ検出器から複数の断面データを同時に得ることができる multidetector row CT (以下、MDCT) が開発され、thin slice 画像をより早く撮像できるようになった。

本稿では、CTを用いた進行度診断についてMRIと比較しつつ教室の成績を供覧する。

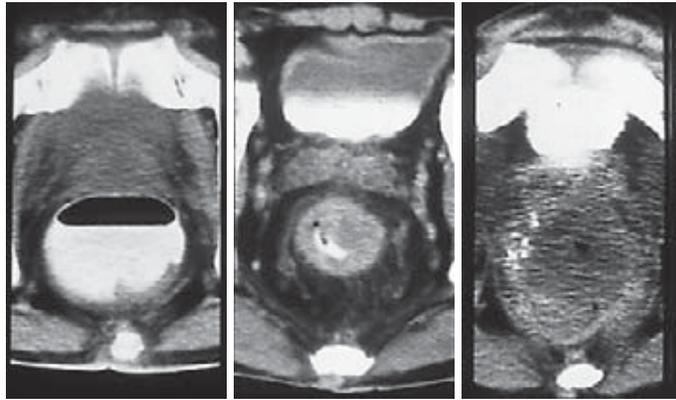
I. 壁深達度診断

CTでは癌の濃度分解能が悪く、正常腸管壁との区別ができない。そのため、癌の局在は腸管壁の肥厚部位を癌の局在部位と判断する。便塊が腸管内に存在すると腫瘍であるのかどうか判断ができない。したがって、CTを大腸癌の進行度診断に用いる場合には、大腸内視鏡検査に準じる前処置を行い肛門から空気を注入して撮影するのがベストである。施設によっては大腸内視鏡検査後にCTを施行している施設もある。しかし、直腸癌以外では、特殊な症例を除いては、そこまでの前処置は困難であることが多い。教室では、結腸癌では前処置はとくに施

行せず、直腸癌の症例では肛門から空気を注入するのみで撮影を行い評価している。

CTを用いた壁深達度診断では、腸管の壁構造は描出されない。そのために、壁の肥厚所見、壁外への毛羽立ち所見および周囲臓器との境界が保たれているかの3点を基準に判断される。従来、所見を3群に分類する方法が一般的に用いられている(図II-2-1)。CTでは腸管の筋層は描出することができないので、深達度MP以浅の癌、SS、SE、AおよびSI、AIに分類する。

1991年から1998年までの直腸癌術前壁深達度診断では、276例中226例が正診、正診率81.9%であった(表II-2-1)。誤診した原因の多くは壁深達度を深く読みすぎた症例であった。この原因は腸管壁周囲血管の読みすぎあるいは腫瘍に垂直にスライスが得られていないためにpartial volume effectによる影響が考えられる¹⁾。同様に施行したMRIでの壁深達度診断成績と比較すると、MRIでの正診率は84.6%でややCTよりも優れた診断成績であった。MRIではとくに周囲臓器浸潤症例の診断に有用であった。最近のMDCTを用いたCT診断ではMPR(multiplanar reconstruction)画像を用いて画像を再構成することで、従来の横断像のみでの診断より優れる診断が可能となってきている²⁾。MPR画像を用いることで腫瘍と腫瘍近傍のリンパ節転移を分離して描出するこ



| | | | |
|---------|-----------|-----------|------------|
| | ~MP | SS, SE, A | SI, AI |
| 壁肥厚 | + | ++ | +++ |
| 外側の毛羽立ち | - スムーズ | +~++ | 周囲組織との境界消失 |

図 II-2-1 CT による壁深達度診断基準

表 II-2-1 壁深達度診断成績 (1991 ~ 1998 年)

| | Accuracy | Over Staged | Under Staged |
|------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| CT (n = 276) | 81.9% (226/276 例) | 12.7% (35/276 例) | 5.4% (15/276 例) |
| MRI (n = 201) | 84.6% (170/201 例) | 11.9% (24/201 例) | 3.5% (7/201 例) |

とが可能となり、正確な診断ができた (図 II-2-2)。

最近の腔内超音波検査 (EUS), CT, MRI の診断精度を比較したメタ解析では、直腸周囲脂肪織浸潤の感度は、EUS 90%, CT 79%, MRI 82%で EUS の成績が良好であったが、周囲臓器浸潤診断では、EUS 70%, CT 72%, MRI 74%と三つのモダリティの感度に差を認めなかった³⁾。

EUS は腸管壁の層構造の分解能に優れている検査法であり、最近では 3D 超音波検査の有用性も報告されている⁴⁾。下部直腸癌で、肛門温存が可能かどうかの境界症例の診断には威力を発揮する診断法ではないかと期待される。しかしながら、進行癌症例や周囲臓器浸潤例では超音波の減衰やプローブ挿入困難例などの問題

がある。これらの症例では CT および MRI を用いた壁深達度診断が必要となる。

II. リンパ節転移診断

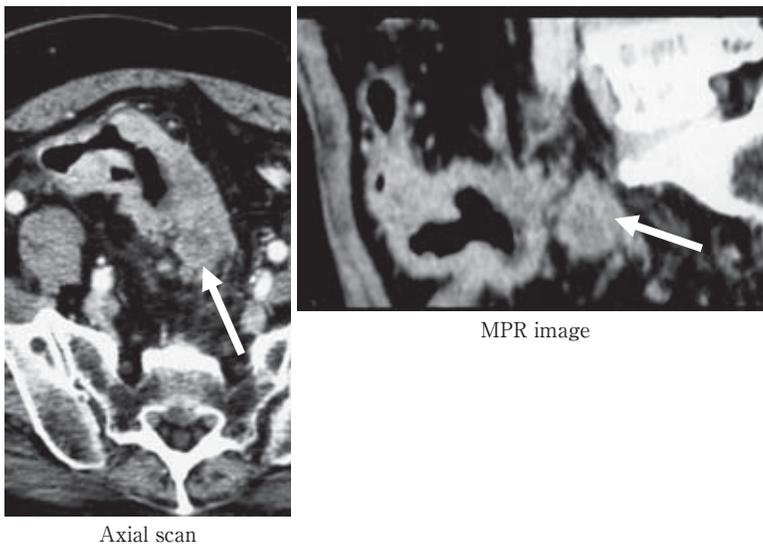
大腸癌の術前診断では、リンパ節転移診断は郭清範囲の決定に寄与する。とくに下部直腸癌のリンパ節転移診断はきわめて重要で、側方リンパ節郭清の適応決定に大きく影響する。

CT 画像上でリンパ節転移陽性とする判断基準は描出されたリンパ節の大きさが大きいものを転移と診断するのがもっとも一般的であり、その大きさの基準は 5 mm とする報告や 10 mm とする報告があるが、施設によりさまざま明確な結論は出ていない⁵⁾。

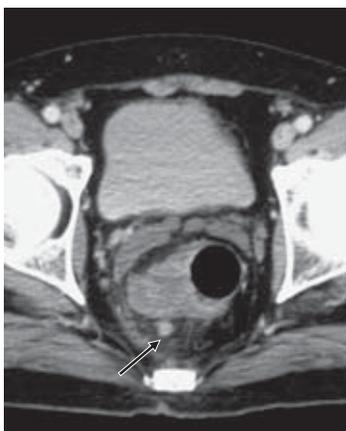
教室では大きさ 5 mm 以上のリンパ節が描出

された場合に転移陽性と判断している(図II-2-3). 直腸癌の傍直腸リンパ節転移診断では正診率74.7%, 感度75.0%であり, MRIの診断成績とほぼ同等の成績であった(表II-2-2). 診断機器の進歩に伴い, かなり正確にリンパ節の存在が指摘されるようになってきたが, 腫脹リンパ節のすべてが転移ではないこと, また, 小さなリンパ節でも実際には転移が存在することを考慮すると, 大きさだけによるリンパ節転移診断には限界があると考えられる. リンパ節

の質的診断が今後の課題である. 教室では, CTを用いて転移リンパ節の造影効果の変化を分析し, 転移リンパ節においては造影効果が不良となることで質的診断が可能であることが認められた⁶⁾. また, CTの高性能化に伴い thin sliceのCT画像の撮影やMPR画像による判定が可能となってきている. 最近の転移性病変の検出におけるEUS, CT, MRIの比較では, リンパ節転移診断では三つの診断法に差を認めなかったとしている³⁾.



図II-2-2 MPR画像
↑: 転移リンパ節



図II-2-3 傍直腸リンパ節転移症例
↑: 転移リンパ節

表II-2-2 傍直腸リンパ節転移診断

| | CT | MRI |
|-------|---------------------|---------------------|
| 正診率 | 74.7% (207/277例) | 71.6% (139/194例) |
| 感度 | 75.0% (90/120例) | 72.7% (64/88例) |
| 陽性的中率 | 69.2% (90/130例) | 67.4% (64/95例) |

一方、側方リンパ節転移診断（表 II-2-3, 図 II-2-4）について検討すると、CT では、転移陰性症例が多いために正診率は 92.8% と良好な成績であったが、感度は 66.7% と満足

表 II-2-3 側方リンパ節転移診断

| | MRI | | CT (n = 264) |
|-------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | 骨盤側壁矢状断像 (n = 139) | 横断像 (n = 194) | |
| 正診率 | 95.0% (132/139 例) | 93.3% (181/194 例) | 92.8% (245/264 例) |
| 感度 | 100% (9/9 例) | 66.7% (8/12 例) | 66.7% (8/12 例) |
| 陽性的中率 | 56.3% (9/16 例) | 47.1% (8/17 例) | 34.8% (8/23 例) |

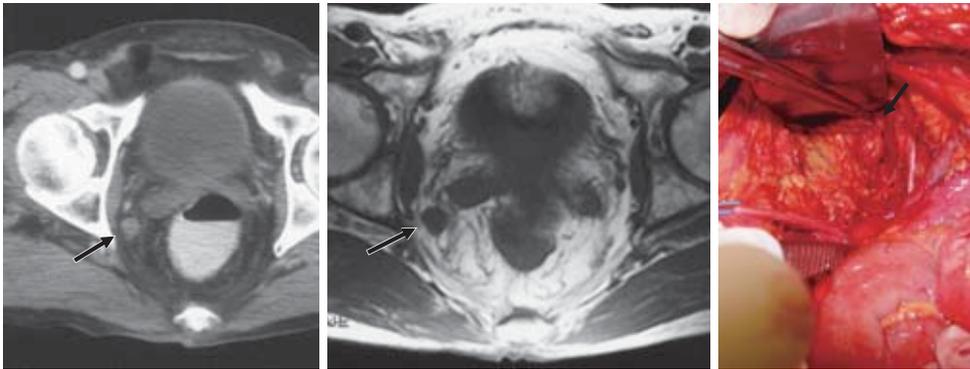
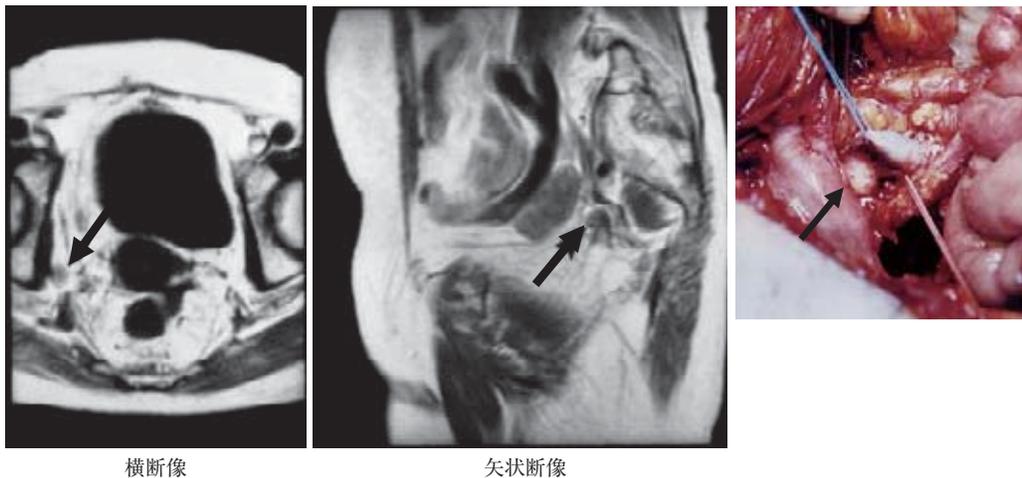


図 II-2-4 側方リンパ節転移症例
↑: 転移リンパ節



横断像

矢状断像

図 II-2-5 MRI 骨盤側壁矢状断像を用いた側方リンパ節転移の診断

ものではなく MRI 横断像でも同様であった。そこで側方リンパ節の存在領域に注目すべく MRI 骨盤側壁矢状断像を用いた診断 (図 II-2-5) を行った⁷⁾。これにより感度は向上した。MDCT を用いて撮影し、MPR 画像を用いて診断することで多くのリンパ節転移が指摘できるようになり、さらに診断成績が向上した。

術前画像診断を用いるうえで臨床上、問題となるものの一つは側方リンパ節郭清の適応である。教室での側方リンパ節非郭清の基準は、壁深達度 MP 以浅でかつ傍直腸リンパ節転移を認めない症例である。したがって、この症例をいかに選別するかが画像診断における課題の一つである。下部直腸癌における壁深達度 MP 以浅かつ N0 の正診率は CT で 85%、MRI で 92%とやや MRI が優れていた (表 II-2-4)。これは、MRI では直腸固有間膜内の脂肪組織とリンパ節のコントラストが良好であることが挙げられる。いずれの診断装置にも優劣があるため、その特徴を把握しつつ総合的に判断する必要がある。

表 II-2-4 下部直腸癌における MP 以浅、N0 の診断

| | CT | MRI |
|-------|----------------------|--------------------|
| 正診率 | 85.1% (103/121 例) | 91.7% (88/96 例) |
| 感度 | 74.4% (32/43 例) | 82.8% (24/29 例) |
| 陽性的中率 | 82.1% (32/39 例) | 88.9% (24/27 例) |

おわりに

CT を用いた大腸癌の術前診断について述べた。画像診断技術は急速に進歩している。より早く、より細かく病変を描出することができるようになった。CT をはじめとする各診断装置の利点と限界を知り有効に活用されるべきである。

文献

- 1) 板橋道朗, 亀岡信悟, 中島清隆, 他: 直腸癌壁深達度診断における MRI および CT の有用性とその限界—腫瘍の占居部位別, 壁の局在別診断能からみて. 日本大腸肛門病会誌 1991; 44: 337-343
- 2) Kulinna C, Eibel R, Matzek W, et al: Staging of rectal cancer: Diagnostic potential of multiplanar reconstructions with MDCT. AJR 2004; 183: 421-427
- 3) Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al: Rectal cancer: Local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—A meta-analysis. Radiology 2004; 232: 773-783
- 4) Kim JC, Kim HC, Yu CS, et al: Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. Am J Surg 2006; 192: 89-97
- 5) 谷山新次, 金城和夫, 小野正人, 他: 下部直腸癌における直腸傍リンパ節の大きさからみた転移診断能. 日臨外会誌 1998; 59: 59-64
- 6) 小川真平, 板橋道朗, 亀岡信悟: ヘリカル CT による大腸癌リンパ節転移診断. 日本大腸肛門病会誌 2000; 53: 35-43
- 7) 板橋道朗: MRI による直腸癌リンパ節転移診断 日本大腸肛門病会誌 1992; 45: 123-131

2 壁深達度とリンパ節転移の診断

(2) MRI

赤須 孝之 飯沼 元

はじめに

Thin-section magnetic resonance imaging (thin-section MRI) または high-spatial-resolution MRI (または単に high-resolution MRI ; 以下, HRMRI) が, 直腸癌の進展度診断にきわめて有用である可能性が近年指摘されている^{1)~5)}. これは 1.5-T MRI 装置と phased-array coil を併用し, slice 幅 3 mm で撮像することにより, 従来では得られなかった高分解能の MR 像を得るものである.

Brown らの原法では, in-plane resolution は 0.6×0.6 mm とされており, 従来の MRI では描出不可能であった直腸壁の層構造や直腸固有筋膜, 小さなリンパ節, 細い脈管などの観察が可能となった¹⁾. したがって, 直腸癌の治療に有用な情報である壁深達度, 直腸固有筋膜浸潤, 直腸間膜内リンパ節転移, 側方骨盤リンパ節転移 (側方転移) などの診断精度の向上が期待され, 実際に期待どおりの成績が報告されつつある.

このようななかで, 2006 年 1 月 20 日開催された第 64 回大腸癌研究会において, 主題 I として「大腸癌の進展度診断: 精度と精度を上げるための工夫」が取り上げられたことは時宜を得たことであった. 本研究会でも取り上げられた HRMRI による直腸癌進展度診断の成績およ

び有用性について review する.

I. 正確な進展度診断はなぜ必要か

図 II-2-6 は大腸癌の Stage 別の治療法を『大腸癌治療ガイドライン』⁶⁾ に従ってまとめたものである. これを見てもわかるように, 大腸癌の外科治療法は内視鏡治療から D3 郭清を伴う腸管切除まで幅広く, 治療法の選択は壁深達度, リンパ節転移の有無, 腫瘍径により決定される. 切除範囲が増せば, 治る率が増す可能性があるが, 他方で手術侵襲が増し, 機能障害が増し, QOL が低下する可能性がある. したがって, 正確な進展度診断と, それに基づく適切な治療が大腸癌の治療ではきわめて重要である.

とくに, 下部直腸癌では正確な進展度診断がきわめて重要である. 世界では, 直腸固有筋膜 (mesorectal fascia) を全周に完全切除する mesorectal excision (ME) が Stage II/III 直腸癌の標準手術である⁷⁾. これに対し, 日本では, 腫瘍の局在および進展度に応じて, 自律神経温存術と側方骨盤リンパ節郭清 (側方郭清) を ME に加えるのが Stage II/III 直腸癌の標準手術である (図 II-2-6, 7)⁶⁾. 下部直腸浸潤癌の側方転移陽性率は約 10% とされ⁶⁾, これらの手術の差は局所再発率や生存率に影響を及ぼす可能性がある.

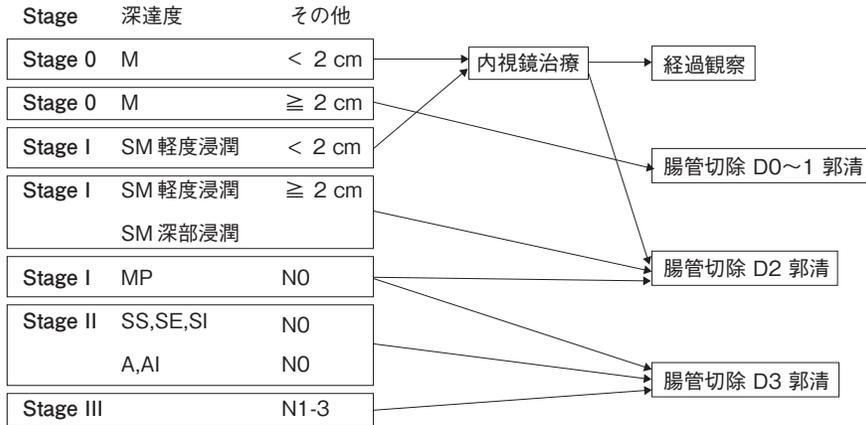


図 II-2-6 『大腸癌治療ガイドライン』による大腸癌の治療法

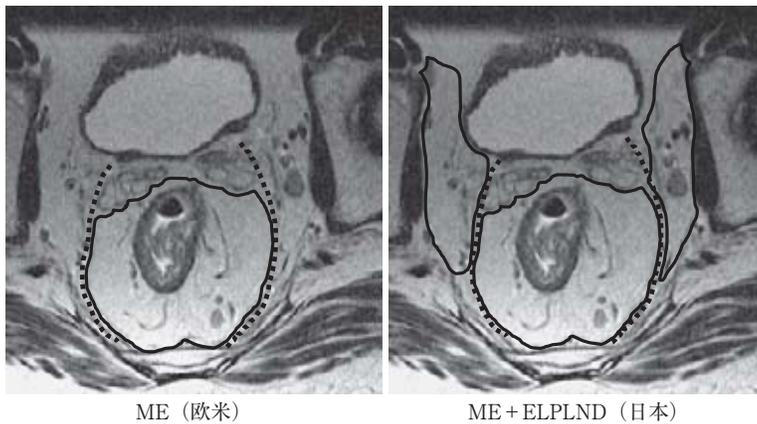


図 II-2-7 Stage II/III 下部直腸癌に対する日本と欧米の手術法の違い

ME : mesorectal excision, ELPLND : extended lateral pelvic lymph node dissection
 — : extent of resection, : pelvic plexuses

一方、排尿および性機能温存の点から見ると、MEのほうが勝っている可能性がある。MEでは、自律神経はすべて温存され、内側面は剝離されるが、外側面はno touchで残る⁷⁾。これに対し、側方郭清が行われる場合、神経の外側面も剝離され、進展の程度によっては、自律神経の部分切除や全切除が行われることもあるからである⁸⁾。実際に、男性直腸癌患者の排尿および性機能に関する prospective な検討では、主観的勃起機能、Rigiscan[®]で測定した客観的勃起機能、主観的射精機能、客観的排尿機能のいずれにおいても、MEでもっとも良い成績が示され、自律神経切除の度合いおよび側方郭清

の度合いが増大するにつれ、dose-dependentに機能障害の頻度が増えることが示された⁹⁾。また、たとえ自律神経が全部温存されても、側方郭清が加われば、機能が障害される可能性のあることが判明した⁹⁾。したがって、機能的にも予後のうえでも理想的な手術は進展度に応じてMEと日本式手術を使い分ける方法である。すなわち、自律神経や周囲臓器への浸潤があればその切除を、側方転移があれば側方郭清を、そして、両者がなければMEを行うという方法である。

補助療法についても同様のことがいえる。世界では、Stage II/III 直腸癌の標準補助療法は

術前放射線治療または術前化学放射線治療である^{参考URL 1), 10) ~ 12)}。補助放射線治療には、局所再発抑制^{10), 12)}、生存期間延長¹²⁾の効果があるが、性機能障害^{13), 14)}や排便機能障害^{15), 16)}を起こすことも指摘されている。このため、局所再発高危険群に対し選択的に補助（化学）放射線治療を行うべきであるという考え方も提唱されている^{16), 17)}。欧米では、以前より circumferential resection margin (CRM) の1 mm 以内に癌が存在する症例、すなわち、直腸固有筋膜の1 mm 以内に癌が存在する症例が局所再発高危険群とされている¹⁸⁾。また、このような症例に対して行う補助化学放射線治療は、術前に行うほうが術後に行うよりも局所制御および毒性の点で勝っているとの報告がある¹¹⁾。したがって、局所再発高危険群を術前に正確に診断しなければならないのである。

II. HRMRI の方法

MRI を用いて直腸および周囲臓器の精細な画像を得ようという試みは、まず endorectal coil を用いることで始まった¹⁹⁾。これは、直腸腔内に coil を挿入し MR 像を得るもので、経直腸超音波検査と類似の直腸壁層構造の精細な描出が可能となった。しかし、field of view が狭く直腸周囲臓器の描出が不十分であること、coil を直腸内に挿入する煩雑さおよび困難性などの欠点があり、普及しなかった。

1999年、Brownら¹⁾は1.5-T MRI装置と骨盤部に装着する phased-array coil を併用することにより、直腸壁の層構造が描出され、直腸癌の壁深達度が正確に診断可能であることを報告した。その後、HRMRI についての報告が多数続いたが^{2) ~ 5)}、用いられた MRI 装置および phased-array coil の機種はさまざまであり、機種に応じた parameter の設定が必要である。

撮像法の一例として、飯沼ら⁵⁾が、東芝メディカルシステムズ社製 VISART/EX scanner (1.5 T) および wraparound quadrature phased-array coil に対して設定した方法を以

下に示す。前処置として150 mlのグリセリン浣腸を行った後に、患者は骨盤部に phased-array coil を装着し仰臥位をとる。直腸内への空気注入は行わず、鎮痙剤の筋注を行う。まず、T2 強調 fast spin-echo 矢状断像 (time of repetition 4,000 msec, time of echo 120 msec, echo train length 23, slice thickness 6 mm, gap 1.2 mm, signal averages 4, field of view 15 cm × 15 cm, matrix size 166 × 256) を撮る。この矢状断像をもとに撮像プランを立て、T2 強調 thin-section fast spin-echo 横断像 (time of repetition 9,500 msec, time of echo 120 msec, echo train length 23, slice thickness 3 mm, field of view 15 cm × 15 cm, matrix size 166 × 256, scan time 8 min) を撮る。

Stollfussら²⁰⁾は直腸癌切除標本の T1 強調 spin-echo, T2 強調 fast spin-echo, intermediate-weighted spectral fat saturated HRMR 像をそれぞれ病理組織所見と比較し、T2 強調 fast spin-echo 像が直腸の層構造をもっとも良く描出し、癌と fibrosis をもっとも明瞭に区別した、と報告した。したがって、壁深達度診断には、T2 強調 fast spin-echo 像がもっとも適しているということができる。

最近では、さらに精度を上げる目的で、3-T MRI 装置の導入²¹⁾、phased-array coil と endorectal coil の併用²²⁾、ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) の併用²³⁾などが試みられている。これらについては後に述べる。

III. 壁深達度

HRMRI の T2 強調 fast spin-echo 像では、**図 II-2-8** のように直腸壁の層構造を観察することができる⁵⁾。粘膜、粘膜下層、固有筋層、直腸周囲脂肪はそれぞれ低信号、高信号、低信号、高信号を示す。通常、直腸癌は固有筋層よりも高く粘膜下層よりも低い信号強度を示す (図 II-2-8)。また、粘液癌 (図 II-2-13) は粘

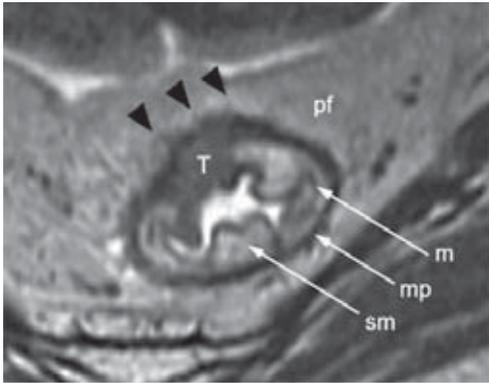


図 II-2-8 thin-section MRI で T3 と診断され、病理学的にも pT3 であった症例の MR 像

m : 粘膜, sm : 粘膜下層, mp : 固有筋層, pf : 直腸周囲脂肪, T : 腫瘍, 矢頭 : 腫瘍が mp を越えて浸潤している部分

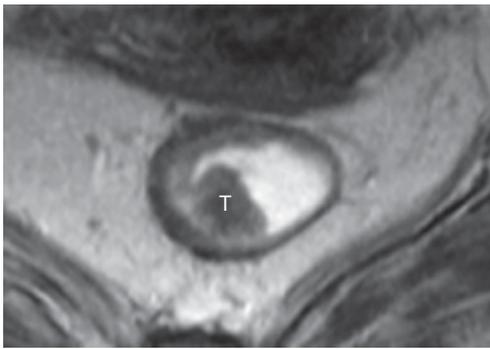


図 II-2-9 thin-section MRI で T1 と診断され、病理学的にも pT1 であった症例の MR 像
T : 腫瘍

膜下層よりも高信号，びまん浸潤型癌（図 II-2-14）は固有筋層と同等の低信号を呈する⁵⁾。これらの腫瘍像と直腸壁層構造との関係から深達度診断を行うことが可能となる。直腸固有筋膜は直腸間膜を包む低信号の膜として描出される（図 II-2-14）。周囲臓器はそれぞれ固有の信号強度をもつ。腫瘍像がこれらに接したり，食い込んだり，越えたりする場合には，これらへの浸潤と診断される。

汎用されている Brown らの深達度診断基準²⁴⁾を表 II-2-5 に示す。術前に正しく診断された

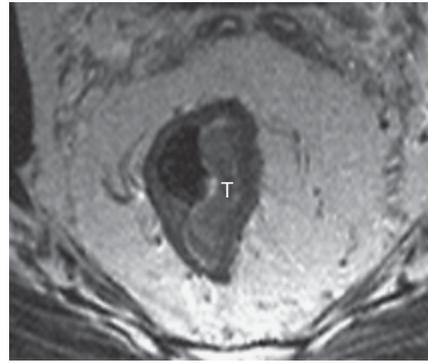


図 II-2-10 thin-section MRI で T2 と診断され、病理学的にも pT2 であった症例の MR 像
T : 腫瘍

組織学的粘膜下層浸潤（pT1，図 II-2-9），固有筋層浸潤（pT2，図 II-2-10），直腸周囲脂肪浸潤（pT3，図 II-2-8, 14），周囲臓器浸潤（pT4，図 II-2-11, 12）症例の HRMRI 像を示す。通常の直腸癌に比べ粘液癌（図 II-2-13）の深達度診断はより容易だが，びまん浸潤型癌（図 II-2-14）のそれはより難しい。

1.5-T MRI 装置と phased-array coil を併用した HRMRI の深達度診断成績^{2), 9), 17), 21), 24), 25)}を表 II-2-6 に示す。Kim CK ら²¹⁾の報告は最新の 3-T MRI 装置を用いた研究である。MERCURY¹⁷⁾は英国の MERCURY study group の大規模臨床試験の報告である。全体の正診率は 77 ~ 91% と比較的良好である。これは経直腸超音波検査とほぼ同等の成績である。しかし，深達度別で見ると，経直腸超音波検査では pT1 ~ pT3 の診断精度が高く，HRMRI では pT3 ~ pT4 の診断精度が高い，という特長がある。これは，それぞれの検査法の物理的特性によるものであり，それぞれの特長を活かして検査法を選択すべきである。

HRMRI の特長として，pT4 や直腸固有筋膜浸潤の診断精度が高いことに注目すべきである。pT4 や直腸固有筋膜浸潤陽性例では周囲臓器合併切除が必要となるからである。経直腸超音波検査では，超音波の減衰のために，pT4 の

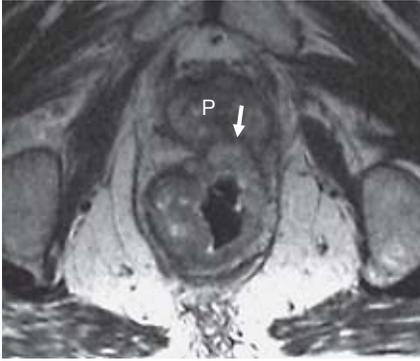


図 II-2-11 thin-section MRI で前立腺浸潤陽性と診断され、病理学的にも陽性であった症例の MR 像
P：前立腺，矢印：前立腺浸潤部

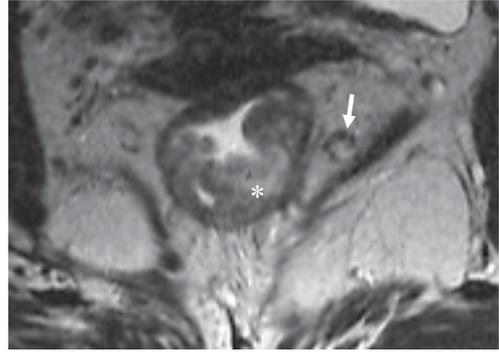


図 II-2-13 thin-section MRI で傍直腸リンパ節転移陽性と診断され、病理学的にも粘液癌の転移が陽性であった症例の MR 像
*：主腫瘍内の粘液結節，矢印：粘液結節を伴うリンパ節転移

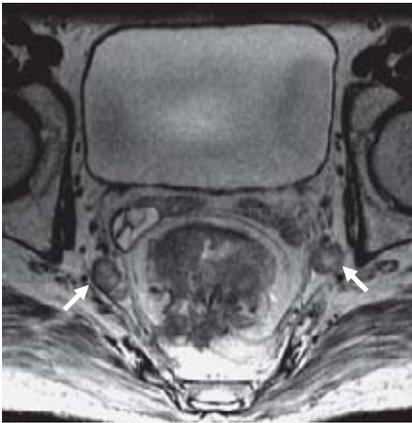


図 II-2-12 thin-section MRI で両側側方骨盤リンパ節転移陽性と診断され、病理学的にも陽性であった症例の MR 像
病理学的に右骨盤神経叢への浸潤も認められた。本症例は術後 4.6 年無再発生存中である。
矢印：転移陽性側方骨盤リンパ節

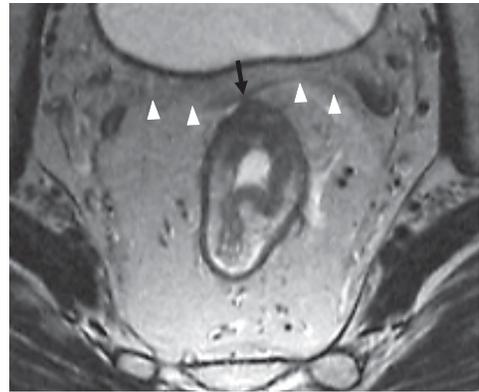


図 II-2-14 thin-section MRI で直腸固有筋膜浸潤陽性と診断され、病理学的にも陽性であった症例の MR 像
病理学的には低分化腺癌のびまん浸潤型癌であった。
矢頭：直腸固有筋膜，矢印：直腸固有筋膜浸潤部

表 II-2-5 Criteria for MRI Staging of Rectal Cancer

| T-Stage | MRI Criteria |
|---------|---|
| T1 | Low signal in the submucosal layer, replacement of the submucosal layer by abnormal signal not extending into circular muscle layer |
| T2 | Intermediate signal intensity (higher signal than muscle, lower signal than submucosa) within muscularis propria. Outer muscle coat replaced by tumour of intermediate signal intensity that does not extend beyond the outer rectal muscle into perirectal fat |
| T3 | Broad-based bulge or nodular projection (not fine spiculation) of intermediate signal intensity projecting beyond outer muscle coat |
| T4 | Extension of abnormal signal into adjacent organ, extension of tumour signal through the peritoneal reflection |

[Brown G, et al: Br J Surg 2003;90:355-364²⁴⁾]

表 II-2-6 1.5-T MRI 装置と phased-array coil を用いた thin-section MRI による直腸癌壁深達度の診断精度

| Author | n | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | overall | MFI |
|-------------------------|-----|----------|----------|-----------|-----------|-----------|------|
| Beets-Tan ²⁾ | 76 | — (7) | 38% (13) | 95% (40) | 100% (16) | 83% (76) | 100% |
| Brown ²⁴⁾ | 98 | 33% (6) | 59% (22) | 86% (59) | 82% (11) | 77% (98) | 92% |
| Kim NK ²⁵⁾ | 217 | 75% (4) | 54% (37) | 87% (162) | 86% (14) | 81% (217) | — |
| 赤須 ⁹⁾ * | 101 | 75% (12) | 56% (25) | 96% (50) | 100% (14) | 84% (101) | 96% |
| MERCURY ¹⁷⁾ | 349 | — | — | — | — | — | 94% |
| Kim CK ²¹⁾ † | 35 | 88% (8) | 100% (7) | 90% (20) | — | 91% (35) | — |

* : ほとんどが下部直腸癌症例であるが、実臨床的観点から SE 症例は T3 に分類してある。

† : 3-T MRI 装置を用いた研究である。

% は正診率 (MRI による当該 T 症例数/組織学的当該 T 症例数), () 内は症例数。

MFI : histological mesorectal fascia involvement

診断は難しく、直腸固有筋膜の描出は不可能である。前立腺浸潤症例 (図 II-2-11) と右骨盤神経叢浸潤症例 (図 II-2-12) の HRMRI 像を示す。いずれも明瞭に描出されている。HRMRI による pT4 の正診率は 82 ~ 100% と良好であり (表 II-2-6)^{2), 9), 17), 21), 24), 25)}, 治療方針決定に有用である。

欧米では局所再発危険因子として CRM の癌の有無が重要視されているが、ME が行われる欧米ではこれはとりもなおさず直腸固有筋膜浸潤の有無のことである。直腸固有筋膜浸潤が疑われる場合には、欧米では術前放射線治療または術前化学放射線治療が行われるため、きわめて重要な術前情報といえる。その正診率は 92 ~ 100% であり (表 II-2-6)^{2), 9), 17), 21), 24), 25)}, きわめて良好である。今後、このような治療体系下では、HRMRI は必須となるだろう。

正診率をもっとも悪いのは pT2 の診断である。これは、経直腸超音波検査でも同様である。その理由は、腫瘍から直腸間膜内に伸びる spiculation が腫瘍によるものか、単なる線維化かの区別が難しいためである⁵⁾。しかし、pT2, pT3 のどちらも ME 以上の手術を必要とするので、治療法選択のうえからはあまり問題にはならない。また、顕微鏡的浸潤の診断や腸壁に垂直な断層像の得られない場合の診断は難しく、検査の限界である。

IV. リンパ節転移

HRMRI では、通常リンパ節は球形または楕円球形 (図 II-2-12, 13) または不整形の低信号の結節として描出される³⁾。結節の最外側に低信号の被膜様の部分が観察されることがあり (図 II-2-12, 13), リンパ節の被膜とされている³⁾。リンパ節転移に関連する所見として、大きな径、形の不整、内部信号の不均一などがあげられている^{3), 9), 24), 25)}。リンパ節転移の診断基準は、深達度のそれに比べて、統一されていない。

Brown ら³⁾ は、42 名の直腸癌患者の ME 後の切除標本から 3 mm 厚の whole-mount 切片を作成し、437 個のリンパ節を検出し、術前の HRMRI 像と 1 対 1 対応で比較した。そして、転移陽性リンパ節と転移陰性リンパ節の最大径のヒストグラムは重なりが大きく、診断基準として不適當であり、不整形または不均一信号を診断基準に用いた場合には、精度が高まる、と報告した。患者単位の比較でも、不整形または不均一信号を診断基準に用いた場合の正診率は 86% であり、最大径を用いた場合の 76% を上回った (表 II-2-7)。その後の Brown らの同一基準の 98 例の報告では、正診率は 85% であった (表 II-2-7)。

表 II-2-7 1.5-T MRI 装置と phased-array coil を用いた thin-section MRI による直腸癌直腸間膜内リンパ節転移の診断精度

| Author | n | 転移陽性基準 | 感度 | 特異度 | 正診率 |
|-----------------------|-----|----------------------------|-----|-----|-----|
| Brown ³⁾ | 42 | 最大径 ≥ 5 mm | 81% | 68% | 76% |
| | 42 | 不整形, 不均一信号 | 77% | 95% | 86% |
| Brown ²⁴⁾ | 98 | 不整形, 不均一信号 | 83% | 86% | 85% |
| Kim NK ²⁵⁾ | 217 | 不整形, 不均一信号, 径 > 1 cm | 85% | 41% | 63% |
| 赤須 ⁹⁾ | 104 | 不整形, 不均一信号, 短径 ≥ 5 mm | 83% | 64% | 74% |

表 II-2-8 1.5-T MRI 装置と phased-array coil を用いた thin-section MRI による直腸癌側方骨盤リンパ節転移の診断精度

| Author | n | 転移陽性基準 | 感度 | 特異度 | 正診率 |
|-----------------------|-----|------------------------|-----|-----|-----|
| Kim NK ²⁵⁾ | 14 | 不整形, 不均一信号, 径 > 1 cm | 29% | - | - |
| 赤須 ⁹⁾ | 104 | 短径 ≥ 3 mm | 93% | 81% | 83% |
| Arii ²⁶⁾ * | 53 | 径 > 7 mm | 56% | 97% | 83% |

* : slice 幅は 7 mm.

Kim NK ら²⁵⁾ は多数の直腸癌患者を対象に患者単位の検討を行い, 転移陽性基準として, 不整形, 不均一信号, 径 > 1 cm を用いて, 正診率は 63% と報告した (表 II-2-7). 著者らの検討では, 不整形, 不均一信号, 短径 ≥ 5 mm を用いて, 正診率は 74% であった. これらをまとめると, 直腸間膜リンパ節転移の成績としては, 感度は 77~85%, 正診率は 63~86% であり, 比較的良好な成績といえることができる. これは経直腸超音波の成績とほぼ同等である. 誤診の原因としては, 直腸間膜内に多数ある反応性腫大リンパ節の存在があげられる. 診断精度向上のために, Brown らの方法や USPIO は有用かもしれないが, それでも, 限界がある. しかし, 直腸間膜リンパ節転移の精度は CRM や次に述べる側方転移ほど治療方針決定に重要ではない.

手術方針決定にとり重要なのは側方骨盤リンパ節転移に関する情報である. これに関する報告は少なく, 症例数は少なく, 転移陽性基準はまちまちである. そのため, 診断成績のばらつきが大きい^{9), 25), 26)}. もっとも症例数の多い自験例⁹⁾ について紹介する. 直腸癌患者 104 例

につき検討を行った. 診断基準としては不整形, 不均一信号, 短径 ≥ 3 mm を用いた. 側方骨盤リンパ節転移は 15 例 (14%) に認められた. 画像状態の悪い 1 例で偽陰性となったが, それ以外の 14 例では真陽性となった. 側方骨盤リンパ節転移の正診率は 83%, 感度 93%, 特異度 81% であった (表 II-2-8). 真陽性 14 例の HRMRI における側方骨盤リンパ節の最大短径は, 中央値 10 mm, 範囲 3.5~18.1 mm であり, 3.5 mm の 1 例を除くと全例 5.3 mm 以上であった. cut off 値を 4 mm とした場合の正診率は 87%, 感度 87%, 特異度 87% であった. より多数例での validation を要すると思われるが, 期待できる成績といえる. 将来的には HRMRI 所見に基づき側方郭清の適応を決定することになるだろう⁹⁾.

V. HRMRI の臨床的有用性

いかに正確な診断が行われようとも, それが治療に活かされないのであれば意味がない. しかし, HRMRI がどのように治療に活かされ, どのような治療成績が得られるかということに

関する研究はまだ少ない。

最近報告された英国の MERCURY study¹⁷⁾では、408名の直腸癌患者に対し術前に HRMRI が行われ、その後の治療法選択および CRM の予測能についての分析がなされた。HRMRI で CRM 陽性と診断された 59 例中 38 例で long course 術前放射線治療または化学放射線治療が選択され、残りの 21 例では short course 術前放射線治療または手術のみが行われた。CRM 陰性と診断された 349 例中 290 例では ME または short course 術前放射線治療が行われ、59 例では long course 術前放射線治療または化学放射線治療が行われた。そして、CRM 陰性の正診率は 94%であった。直腸指診との診断能の比較も行われたが、HRMRI のほうが優れていた。

ME が行われ CRM 陰性と判定された症例の局所再発率は 5～11%、CRM 陽性とされた症例のそれは 9～22%と報告されている¹⁸⁾。補助放射線治療は局所再発抑制^{10),12)}、生存期間延長¹²⁾の効果を有するが、性機能障害^{13),14)}や排便機能障害^{15),16)}を起こすことも指摘されている。したがって、HRMRI を用いて CRM の状態を正確に予測し、それに基づいて治療法を選択する MERCURY study¹⁷⁾のような治療体系が今後普及するものと考えられる。

次に、自験例⁹⁾について紹介する。HRMRI を行った直腸癌患者 104 名 (表 II-2-6, 7, 8) を対象として、予後を検討した。Stage に応じて一定のスケジュールに従い経過観察が行われた。最終検診時、14 例が死亡し、90 例が生存中であった。生存例では 2 年以上の経過観察がなされ、観察期間中央値は 3.5 年であった。組織学的側方転移陽性 15 例中 11 例に治癒切除が行われ、その 4 年生存率は 78%であった (観察期間中央値 4 年)。側方転移陰性治癒切除 84 例の 4 年生存率は 91%であった (同 3.5 年)。これらの結果から、HRMRI を用いた側方骨盤リンパ節転移診断は適切な治療法選択を助け、予後の向上に寄与することが示唆された。側方郭清には局所再発抑制、生存期間延長の効果が

ある可能性があるものの、排尿機能障害や性機能障害を起こす可能性もある。したがって、今後は側方郭清の適応も HRMRI などの正確な進展度診断所見に基づいて決定されるべきであろう。

VI. さらに診断精度の向上を求めて

深達度診断の精度をさらに向上させるために、以下のような試みがなされている。高い静磁場を用いると、信号雑音比が増大し、撮像時間が短縮するという利点がある。3-T MRI 装置を用いた Kim CK ら²¹⁾の報告では、症例数は少ないが、良好な成績が得られており (表 II-2-6)、今後が期待される。Tatlı ら²²⁾は phased-array coil と endorectal coil を併用し、88%の深達度正診率が得られた、と報告している。この方法も有望であるが、endorectal coil の使用は、やや煩雑である。これらはいずれも次に述べるリンパ節転移の診断にも応用可能である。

リンパ節転移に関しては、USPIO を併用する研究がなされている。Koh ら²³⁾は 12 名の直腸癌患者の ME 術後標本と USPIO 投与前後の HRMR 像を比較し、USPIO 投与後にリンパ節全体または中心部が低信号を呈する場合には、転移陰性であると報告した。まだ症例数が少なく、より多くの臨床例での検討が待たれる。

ほかに、*in vitro*での直腸癌に対する gadolinium 標識モノクローナル抗体の使用²⁷⁾などが試みられており、molecular imaging などの方法も取り入れて、さらなる今後の発展が期待される。

おわりに

HRMRI は直腸壁の層構造、直腸固有筋膜、小さなリンパ節等の骨盤内の詳細な解剖を描出することができる。このため、HRMRI による直腸癌の壁深達度、直腸間膜内リンパ節転移の診断精度は比較的良好であり、直腸固有筋膜浸潤、側方転移の診断精度は良好である。したが

って、HRMRIは手術術式や術前補助療法等の治療方針決定に役立つ。さらに、新たな技術の進歩は診断精度をさらに向上させる可能性がある。

参考 URL

- 1) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/rectal/healthprofessional>

文献

- 1) Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al: Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 211: 215-222
- 2) Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al: Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497-504
- 3) Brown G, Richards CJ, Bourne ME, et al: Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227: 371-377
- 4) Brown G, Kirkham A, Williams GT, et al: High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *AJR* 2004; 182: 431-439
- 5) Akasu T, Iinuma G, Fujita T, et al: Thin-section MR imaging with a phased-array coil for preoperative evaluation of pelvic anatomy and tumor extent in patients with rectal cancer. *AJR* 2005; 184: 531-538
- 6) 大腸癌研究会 編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版. 2005, 東京, 金原出版
- 7) Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-596
- 8) Akasu T, Moriya Y: Abdominopelvic lymphadenectomy with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum: Japanese experience. : Wanebo HJ (ed.) *Surgery for Gastrointestinal Cancer: a Multidisciplinary Approach*. 1996, 667-680, Lippincott-Raven, Philadelphia
- 9) 赤須孝之, 飯沼 元: 直腸癌に対する自律神経温存術後の性・排尿機能と thin-section MRI に基づく自律神経温存術式の個別化の可能性に関する検討. *癌の臨床* 2006; 52: 417-427
- 10) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646
- 11) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
- 12) Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987
- 13) Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H, et al: Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: Report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1847-1858
- 14) Heriot AG, Tekkis PP, Fazio VW, et al: Adjuvant radiotherapy is associated with increased sexual dysfunction in male patients undergoing resection for rectal cancer: A predictive model. *Ann Surg* 2005; 242: 502-511
- 15) Pollack J, Holm T, Cedermark B, et al: Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 345-352
- 16) Peeters KCMJ, van de Velde CJH, Leer JWH, et al: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: Increased bowel dysfunction in irradiated patients—A Dutch Colorectal Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6199-6206
- 17) MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 333 (7572): 779. Epub 2006 Sep 19
- 18) Wolberink SV, Beets-Tan RG, Nagtegaal ID, et al: Preoperative assessment of the circumferential margin in rectal cancer is more informative in treatment planning than the T stage. *Tech Coloproctol* 2006; 10(3): 171-176
- 19) Schnall MD, Furth EE, Rosato EF, et al: Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 1994; 190: 709-714
- 20) Stollfuss JC, Becker K, Sendler A, et al: Rectal Carcinoma: High-spatial-resolution MR imaging and T2 quantification in rectal cancer specimens. *Radiology* 2006; 241: 132-141
- 21) Kim CK, Kim SH, Chun HK, et al: Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla

- magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2006;16(5):972-980
- 22) Tatli S, Mortelet KJ, Breen EL, et al: Local staging of rectal cancer using combined pelvic phased-array and endorectal coil MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:534-540
- 23) Koh DM, Brown G, Temple L, et al: Rectal Cancer: Mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings—Initial observations. *Radiology* 2004;231:91-99
- 24) Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, et al: Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364
- 25) Kim NK, Kim MJ, Park JK, et al: Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* 2000;7:732-737
- 26) Arii K, Takifuji K, Yokoyama S, et al: Preoperative evaluation of pelvic lateral lymph node of patients with lower rectal cancer: comparison study of MR imaging and CT in 53 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:449-454
- 27) Kuriu Y, Otsuji E, Kin S, et al: Monoclonal antibody conjugated to gadolinium as a contrast agent for magnetic resonance imaging of human rectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2006;94(2):144-148

2 壁深達度とリンパ節転移の診断

(3) PET/CT

立石宇貴秀

はじめに

PET (positron emission tomography) は大腸癌の初発例あるいは再発例の診断に有用性が高い診断装置である。PET は術前の解剖学的評価としての CT に代わるモダリティーではないが、術前のステージングや局所再発診断に良い適応となっている。とくに、再発病変と癒痕巣との鑑別診断や腫瘍マーカー高値を示す症例に関しては威力を発揮している。こうした症例に対する PET 検査の追加は、手術適応をより厳密に決定するという点で全体の治療に関わるコストを減少させる。手術時に明確なステージングが施行されるとしても、CEA が高値を示す症例などのようなハイリスクな症例で、かつ CT で異常所見が認められない場合にはとくに適応となる。ハイリスク群の再発診断に PET スクリーニングはもっとも良い適応と思われる。わが国の保険適応にはないが、治療効果の判定にも有用性が高いと考えられ、大規模な臨床試験での確証が必要である。近年、PET/CT の登場により、より正確な質の評価が可能になっている。PET/CT では病変の局在がより鮮明であり、生理的集積と病変部の鑑別も良好である。生検、手術、そして放射線治療に関する患者管理に与える影響は大きい。本稿では、PET/CT による大腸癌の局所診断に焦点をおき言及する。

I. PET/CT の基本的知識

PET/CT は、PET 画像に形態学的情報を追加する目的で開発され、現在もっとも普及している。とくに体幹部は呼吸性移動、体の捻れによる位置情報のずれが画像に大きく影響するため、同一ガントリー内に PET 検出器と CT 装置を配置し、同一の幾何学的条件で融合画像を得ることで、より正確な位置情報を得ることができる。大腸癌に関連した PET/CT 検査では、集積が生理的なものか異常なものかその質的診断を行ううえで必要である(表 II-2-9, 10)。その意味で詳細な解剖学的情報の付加は重要であり、時に相乗作用により個々に診断した場合には正診に至らないような症例が正診できる場合がある。

PET/CT 特有の現象として、①外部線源による吸収補正ではないため同一の関心領域を設定しても吸収補正の方法により定量値が異なること、②金属による集積亢進は CT による吸収補正を行った場合にのみみられる現象であること、などがあげられる。このほか大腸癌の検査として、PET/CT で CT コロノグラフィーを施行し融合画像を得る場合や、PET/CT と同様に PET 検出器と MR 装置を配置して融合画像を得る場合が想定される。

表 II-2-9 大腸癌の PET/CT 診断に関わる生理的集積

| 部位 | 集積の原因 | 特 徴 |
|----|------------------------|------------------|
| 腸管 | 粘液分泌亢進 | 限局的な高度集積 |
| | 腸管運動亢進 | |
| | 下痢 | 均一に長い集積 |
| | 便秘・便秘薬常用 | 分節状・びまん状の混在型集積 |
| 子宮 | 子宮内膜の活動・月経 | 内膜部位に一致した集積 |
| 卵巣 | 排卵後 | 月経終了後から1週間以内が適切 |
| 膀胱 | ^{18}F FDG 排泄 | 投与後2時間で15% 排泄される |

表 II-2-10 PET/CT による良性病変（臓器別）への集積

| 部 位 | 疾 患 |
|-------|---------------------------|
| 胃 | 慢性胃炎, 胃潰瘍, 巨大ひだ, 胃壁肥厚 |
| 十二指腸 | 十二指腸潰瘍 |
| 小腸・大腸 | 炎症性腸疾患, 憩室炎, 大腸腺腫, 人工肛門 |
| 膵 | 慢性膵炎, 自己免疫性膵炎 |
| 腎 | 水腎症 |
| 血管 | 血管炎, 血管術後 (バイパス) |
| 後腹膜 | 後腹膜線維症 |
| 皮膚 | 皮下注射, 尿汚染, ケロイド, 術創部, 生検後 |

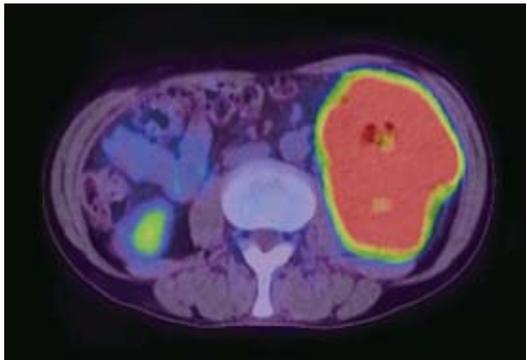


図 II-2-15 59 歳, 男性, 下行結腸癌
異常集積を示す腫瘍は漿膜側に大きく発育し, 管腔は完全に狭窄している。

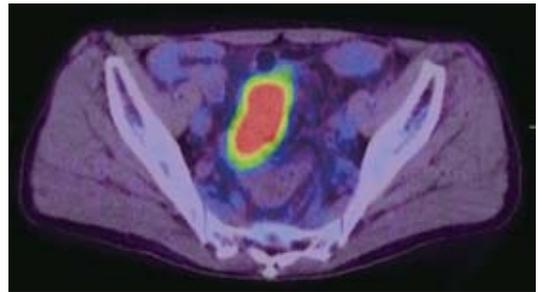


図 II-2-16 59 歳, 男性, S 状結腸癌
S 状結腸の type 2 病変に一致し異常集積を呈している。

II. 大腸癌の病期診断

1. T 因子の診断

すでにほかの検査で診断がついている場合には, 原発巣について PET/CT で追加される情報は乏しい。このため, PET/CT を用いて T 因子の診断能を分析したデータは現在のところ

知られていない。PET/CT で造影剤を併用するしないにかかわらず, 個々の因子としての T 因子の診断能は PET/CT と CT は同等と考えられる (図 II-2-15, 16)。Kantorova らの PET による 38 例の大腸癌症例の検討では, 原発巣は 95% で描出可能であったとされている¹⁾。これは, 小さな病変では ^{18}F FDG の集積が部分容積効果のため過小評価されることに原因があ

る。理論的には、PETの半値幅としての空間分解能は4～5 mmであり、関心領域が部分容積効果の影響から逃れるためには少なくとも12 mm以上の大きさが必要となる。したがって、解析に含まれる母集団の腫瘍径が検出感度に影響を与えるため、データを分析する際には注意が必要である。

過去の文献によると、PET/CTによる原発巣の検出感度は89～91%前後を示している^{2)～4)}。大腸癌と紛らわしい大腸腺腫は13 mm前後の大きさのものから、描出能が高くなる傾向がある^{5),6)}。偶然PET/CTで発見される大腸腺腫はこのようなケースが多い。また、腺腫内癌の検出能も大腸腺腫に準じたものとなっている。

大きさ以外に検出能に影響を与える偽陰性例として、表在型大腸癌や粘液癌があげられる。PET/CTでは大腸癌を腸管の限局的な高度集積としてとらえるが、これには腸管そのものもつ生理的現象である粘液分泌亢進や腸管運動亢進が大きく関わっている。大腸癌の場合、原発巣で強い狭窄をきたしている場合には口側腸管の緊張も強く、異常集積域も拡大するため、病巣範囲の過大評価をするおそれがある。術前検査としてPET/CTを施行した自験例(n=33)の検討では、狭窄の強いイレウス状態を引き起こす腫瘍の集積度合いは、そうでない場合に比較して有意に高い傾向がみられた。

2. N因子の診断

1) N因子の診断能

PETによるN因子についての文献的報告は多いが、検出感度の成績については議論を残すにとどまっている。KantorovaらのPETによる大腸癌症例の検討では、リンパ節転移の検出感度は29%と低値を示している¹⁾。描出能の限界から10 mm未満の小さなリンパ節についての正診率は低いと、現時点では8～15 mmのリンパ節の鑑別診断に有用と考えられる。8 mm未満の小さなリンパ節については、集積が少しでもあれば転移の可能性を考慮する程度にとどめるべきであろう。CTによるサイズの

みの判定基準による正診率よりは高いが、依然ある一定の確率で術後の病理診断と不一致である可能性がある。ひいてはリンパ節郭清後の病理診断を省略できるわけではない。

PET/CTによる所属リンパ節の診断精度はPETやCT単独による診断精度より高い傾向がある。Veitらの14例の大腸癌の検討では、リンパ節転移の感度は81%であった⁷⁾。Gearhartらの直腸癌37例の検討では、リンパ節転移の感度はCTよりも高いものの、下部直腸で成績が落ちる傾向があるとしている³⁾。つまり、PET/CTでリンパ節転移の有無を検討する場合には、所属リンパ節の部位によって注意すべき解剖学的事項が存在するという点であろう。

2) 所属リンパ節

直腸間膜内の腸管傍リンパ節(図II-2-17)では、血管内の血液プール中の¹⁸F¹⁸FDGがリンパ節への集積に似て描出されることがある。とくに子宮周囲の静脈叢が発達している場合には注意を要する。このような場合には造影CTで脈管構造を同定するか、遅延相を撮像して集積の低下を確認するほうが望ましい。しかしながら、直腸傍リンパ節は6 mm前後での転移の有無をMRIにより評価可能であり、また、直腸傍リンパ節のみの転移は手術方針に大きな影響を及ぼさない。

主リンパ節(側方リンパ節)の評価がもっとも重要であり、手術時の側方郭清の決定に大きな影響を与える。PET/CTでは8～15 mm前後のリンパ節について検討することになるものの、側方郭清の観点からリンパ節転移の診断能を検討した報告は少ない。とくにPET/CTで注意を要するリンパ節は、『大腸癌取扱い規約』(第7版)による内腸骨中樞・末梢リンパ節(263P, 263D)と閉鎖リンパ節(283)である。尿管内に排泄された¹⁸F¹⁸FDGの集積がリンパ節への集積と紛らわしく、検査精度に大きく影響する。尿管の場合は血管内プールと異なり、集積は強く、また上下に連続する場合が多い。尿管内の¹⁸F¹⁸FDGが点状の異常集積を示す場合には、さらに鑑別が困難である。①尿管は蠕動



図 II-2-17 56 歳, 男性, 直腸癌

Ra に全周性の type 2 病変があり, 異常集積を呈している. 直腸傍リンパ節転移を認めた (矢印).

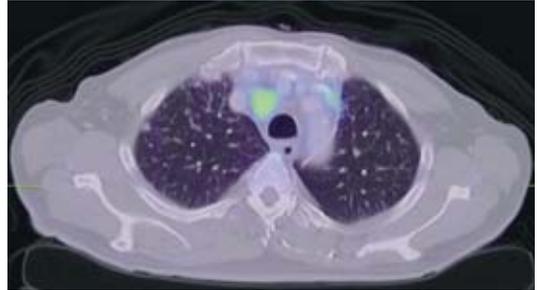


図 II-2-19 70 歳, 男性, 直腸癌の肺転移
肺内に多発結節を認める.

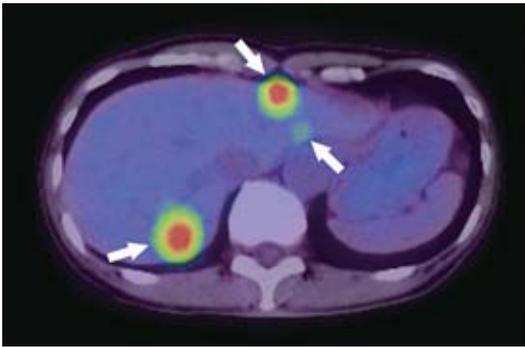


図 II-2-18 66 歳, 女性, 直腸癌の肝転移
肝内に多発する異常集積を呈する (矢印).

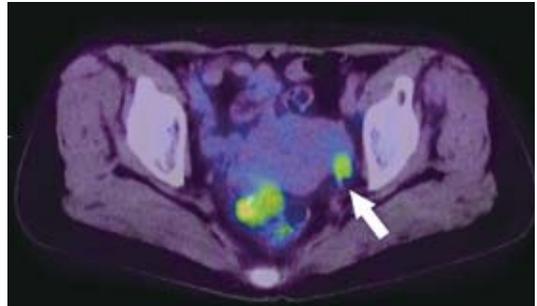


図 II-2-20 62 歳女性, 直腸癌の卵巣転移
左卵巣に異常集積を認める (矢印).

を繰り返すので遅延相の撮像で集積の消失または移動を確認するか, ② 造影 PET/CT により尿管を明確に描出し, 脈管構造とともにリンパ節と区別するほうが望ましい. 造影 PET/CT による自験例 (n = 12) の検討では, 263P, 263D, 283 のリンパ節転移の正診率は 80% 前後であった. しかしながら, 側方リンパ節転移をきたした症例が少ないため, 感度は低く, 症例数を増やして検討していく必要がある.

3) その他のリンパ節

大動脈周囲リンパ節 (216), 外側仙骨リンパ節 (260), 正中仙骨リンパ節 (270), 大動脈分岐部リンパ節 (280), 外腸骨リンパ節 (293) については, その陽性率が手術適応を想定される患者群では低いため, 問題となることは少ない. 参考までに鼠径リンパ節 (292) については, Cotter らの肛門管癌 41 例の検討で, 感度

91%を示している⁴⁾.

3. M 因子の診断

遠隔転移の診断を目的として PET/CT を用いることは, 再発診断の場合と同様に有用性が期待できる (図 II-2-18). CT は病変の存在診断には比較的安定した診断能を有するが, 腫瘍径が小さい場合など, 悪性を示唆する所見が十分現れず, 診断が困難な場合が少なくない. 大腸癌の肝転移では小さい転移巣でも強い集積を示すことがあり, 検出精度は感度 90%, 特異度 100%, 正診率 93%である^{8)~13)}. 検査感度では CT arterial portography (CTAP) に劣るが正診率は高い. 腫瘍径が極端に小さくなると, 集積は過小評価される. 全体としての PET/CT による肝転移の診断能は高く, 多くの症例が治療方針変更となっている¹⁴⁾. また, 肝転移が先に発見された場合の原発巣検索に PET/CT は有効と思われ, そのような場合の多くは大腸癌である.

PET/CTによる大腸癌の肺転移、腹膜播種の診断についてはまだ十分な報告がなされていない(図II-2-19, 20)。肺転移の診断はPET単独では腫瘍径が10 mm未満であると集積が過小評価されるためCTとの対比が必須であったが、PET/CTではより診断しやすくなっている。腹膜播種の診断は腸管の生理的集積や部分容積効果により集積が過小評価され診断が困難となりうる。ただし、粗大な結節性病変を有する場合の腹膜播種診断はPET/CTでは、比較的容易である。

4. 局所再発・その他

大腸癌の局所再発の診断にPET/CTは有効である。局所再発は早期に診断できれば骨盤内臓器全摘術などの適用となり長期の生存が期待できる。術後の再発率は30～40%で多くが3年以内であるため、この時期にPET/CTを施行する意義は大きい。Evan-Sapirらの直腸癌再発腫瘍62例の検討によると、感度は100%であり、とくに、仙骨前方の再発病変に感度が高いという¹⁵⁾。Votrubovaらの直腸癌再発腫瘍84例の検討によると、感度は88%であり、偽陽性の原因に炎症巣をあげている¹⁶⁾。大腸癌の局所再発の診断には以前よりPETでの好成績が報告されている^{17)～21)}。PET/CTはPETと同等あるいはそれ以上の成績を示している(表II-2-11)。

直腸癌再発と術後瘢痕の鑑別にもPET/CTは有効であり、感度、特異度はそれぞれ、90～100%、80～88%である。こうした瘢痕巣はMRIでも評価可能であるが、MRIで偽陰性となる症例

の多くは、T2強調画像で低信号を呈する線維化の強い病変である²²⁾。しかしながら、standardized uptake value (SUV)のみで良悪性の鑑別は困難である。PET/CTで定量評価を行った場合に、良性であれば低い傾向、悪性であれば高い傾向があることを示しているにすぎない。

III. 大腸癌の治療効果判定

腫瘍に対する治療効果は形態変化より先行して血流・代謝に起こるため、化学療法などの治療に対し反応性があるかどうかを判断する材料になる²³⁾。しかしながら、化学療法後早期の場合は集積が修飾されるので、治療早期の集積の増減は治療効果とは相関しない。また、放射線照射後の炎症組織に強い集積をきたす場合があり、放射線治療後の4～6カ月後に施行を推奨すべきである。肝転移への効果判定にも有用とする報告がみられる。⁹⁰Y microsphereによる治療では好成績を示している^{24)～26)}。動注リザーバーによる効果判定に有用と思われるが、詳細な報告はなされていない。

おわりに

PET/CTを用いることで同一ガントリー内にPET検出器とCT装置を配置し、同一の幾何学的条件で融合画像を得ることが可能になった。このため、大腸癌の初期診断、治療効果判定、再発の診断に大きく貢献している。基本的には代謝の程度を画像化しているため、画像の解釈には¹⁸F-FDGの体内動態、生理的集積、病態機能を理解しなければならない。

表II-2-11 大腸癌の局所再発の診断感度

| 著者 | 年 | n | モダリティ | 感度 |
|------------|------|----|--------|------|
| Schlag | 1989 | 18 | PET | 92% |
| Strauss | 1989 | 29 | PET | 95% |
| Engenhart | 1992 | 21 | PET | 95% |
| Schiepers | 1995 | 76 | PET | 93% |
| Even-Sapir | 2004 | 62 | PET/CT | 100% |
| Votrubova | 2006 | 84 | PET/CT | 88% |

文献

- 1) Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, et al: Routine (18) F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. J Nucl Med 2003;44:1784-1788
- 2) Cohade C, Osman M, Leal J, et al: Direct comparison of (18) F-FDG PET and PET/CT in patients

- with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44:1797-1803
- 3) Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, et al: Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:397-404
 - 4) Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al: FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:720-725
 - 5) Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, et al: 18F-FDG PET detection of colonic adenoma. *J Nucl Med* 2001; 42:989-992
 - 6) Arslan N, Dehdashti F, Siegel BA: FDG uptake in colonic villous adenomas. *Ann Nucl Med* 2005; 19:331-334
 - 7) Veit P, Kuhle C, Beyer T, et al: Whole body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) tumour staging with integrated PET/CT colonography: technical feasibility and first experiences in patients with colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:68-73
 - 8) Erturk SM, Ichikawa T, Fujii H, et al: PET imaging for evaluation of metastatic colorectal cancer of the liver. *Eur J Radiol* 2006; 58:229-235
 - 9) Lejeune C, Bismuth MJ, Conroy T, et al: Use of a decision analysis model to assess the cost-effectiveness of 18F-FDG PET in the management of metachronous liver metastases of colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46:2020-2028
 - 10) Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, et al: The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104:2658-2670
 - 11) Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al: Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology* 2005; 237:123-131
 - 12) Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, et al: Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240:1027-1034
 - 13) Delbeke D, Martin WH: PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34:209-223
 - 14) Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al: A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2000; 42:1s-93s
 - 15) Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al: Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232:815-822
 - 16) Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, et al: The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:779-784
 - 17) Schlag P, Lehner B, Strauss LG, et al: Scar or recurrent rectal cancer. Positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. *Arch Surg* 1989; 124:197-200
 - 18) Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, et al: Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology* 1989; 170:329-332
 - 19) Engenhart R, Kimmig BN, Strauss LG, et al: Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: value of PET, CT, CEA and pain score. *Strahlentherapie und Onkologie* 1992; 168:203-212
 - 20) Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, et al: Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21:517-522
 - 21) Ito K, Kato T: Current status of nuclear medicine. Clinical application of FDG-PET for cancer diagnosis. *Cororectal cancer. Nippon Acta Radiologica* 2002; 62:270-277
 - 22) Ito K, Kato T, Tadokoro M, et al: Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. *Radiology* 1992; 182:549-552
 - 23) Amthauer H, Denecke T, Rau B, et al: Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:811-819
 - 24) Wong CY, Salem R, Qing F, et al: Metabolic response after intraarterial ⁹⁰Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; 45:1892-1897
 - 25) Bienert M, McCook B, Carr BI, et al: Sequential FDG PET/CT in ⁹⁰Y microsphere treatment of unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:723
 - 26) Lewandowski RJ, Thurston KG, Goin JE, et al: ⁹⁰Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1641-1651

第3章

大腸癌における簇出診断の意義

1 総論

喜多嶋和晃 藤盛 孝博

はじめに

癌の発育先進部の形態は腫瘍のもつ病理学的悪性度を測るうえで重要である。「簇出」は癌の発育先進部における発育形態を表す用語で、癌細胞が個々に、あるいは小胞巣を形成しつつ散在性に間質内に浸潤していく現象を組織学的に表現したものである。大腸癌をはじめ、その他の癌において転移や予後を決定する病理学的因子の一つとして臨床的に有用性が認識されているが、定義（英語表現も含めて）や程度の評価については統一性が得られていない。癌の発育先進部は、線維芽細胞の増生や種々の程度の炎症細胞浸潤に取り囲まれ、多彩な組織所見を呈していることも理由としてあげられる。第62回大腸癌研究会（2005年1月）では、腫瘍先進部組織所見として「簇出」の評価の有用性が再認識されており、大腸癌研究会を中心として統一した定義および判定基準について検討中である。

本稿では、「簇出」の定義の変遷について概説した。

I. 「簇出」の定義の歴史の変遷

「簇出」を最初に癌の発育様式を表す用語と

して用いたのは、今井¹⁾である。今井は、舌癌、喉頭癌、乳癌、子宮癌、胃癌の癌実質の基本型を①延伸発育型、②肥大発育型、③簇出發育型の三つに分類し、簇出發育型を「癌胞巣の厚さが小さく、平均して癌細胞2～3個の幅に該当する細胞索状を呈するか、あるいは個々の遊離細胞状に発育するもの」とし、sproutingという用語を用いて定義した。簇出發育型には延伸発育型、肥大発育型より続発的に生じる「続発性簇出型」と、最初よりそれとして始まる「原発性簇出型」に分けられ、「続発性簇出型」は癌塊の最辺縁である発育先端部に起こると説明している。そして、「簇出」の程度をI～Vに分類し、「簇出」が高度な場合には、再発死までの期間が短いと結論し、また、CPL分類（C：cirrhotic form, P：progressive form, L：lymphatic- and blood vessel- permeation form）を提示して予後との相関について述べている。これは、1920年にBroders²⁾がlipのsquamous cell carcinomaにおいて、未分化な部分が占める割合の程度からgrade 1～4に分類し、gradeと予後との間に相関があると報告したものと同様と思われる。

今井の報告以来、癌先進部の所見が予後を規定する因子になりうるとする報告が多くなされるようになった。大腸癌に関する「簇出」と予後についての報告としては、横田³⁾が直腸癌、

間島ら⁴⁾が結腸癌について初めて行い、それぞれ「簇出」が高度なほど予後不良なことを示した。また、遠城寺⁵⁾は胃癌と大腸癌について手術時と剖検時の組織像をCPL分類を用いて比較したところ、術後長期生存例に比し術後短期再発死亡例では、C、P、Lいずれの因子も程度が高かったと報告している。

大腸SM癌に関する「簇出」について、林田ら⁶⁾は、「簇出」が脈管侵襲と関係が深いこと、「簇出」陽性、リンパ管侵襲陽性の症例と「簇出」陰性、リンパ管侵襲陰性の症例とは、リンパ節転移陽性率に有意な差が認められたとしている。また、小林ら⁷⁾もこの定義に従って腫瘍の1カ所にでも認められれば「簇出」陽性とし、SM3癌(SM depth: 1,000 μm \leq)を解析した。「簇出」は脈管侵襲と有意に相関し、さらにリンパ節転移に有意差はなかったが、相関する傾向があったとしている。さらに「簇出」の判定については、脈管侵襲の診断のように、静脈壁、リンパ管腔を免疫染色にて確認する必要もなく、HE染色標本で診断することが可能であるとしている。

また、岡部⁸⁾は「簇出」をsingle cell infiltration (SCI) と表現(粘膜下層の最浸潤部において癌が間質内へ個々ばらばらに浸潤する所見)し、SCI陽性のSM癌の転移・再発率はSCI陰性のSM癌よりも有意に高いとしている。「簇出」あるいはSCIはリンパ管侵襲と密接な関係があり、リンパ管侵襲の所見を捉えるよりは容易に捉えやすい所見としている。

また一方で、諸富⁹⁾は「簇出」をbuddingと呼称することを提唱した。進行直腸癌の病理組織検討のなかで、「分化型腺癌において、局所的(主として癌発育先進部)に、5個前後の癌細胞の集簇を認め、構造的に管状構造を示すものを小型腺管とし、また、癌細胞が孤立して存在し、それ自体、はっきりとした構造を示さないものを未分化細胞」としたうえで、これらは、大きな腺管からあたかも発芽するがごとき様相を呈するところからbuddingと表現した。さらにbuddingとリンパ管侵襲の程度が密に

相関し、いずれもリンパ節転移と有意に相関することを報告している。

長谷ら¹⁰⁾は、「組織型のいかんにかかわらず、腫瘍先進部において低～未分化な癌細胞が個々に散在性に、あるいは4～5個以下の細胞が小塊状、索状細胞群を形成して組織間隙へ散布するように認められる組織所見」とbuddingの定義をさらに明確にした。この定義を用いて131例の外科的切除大腸SM癌を検討したところ、「簇出」はリンパ節転移危険因子となりうることを報告した。

一方、Uenoら¹¹⁾は、この定義は、判定の客観性・簡便性に関して改善の余地があるとの観点に立ち、buddingを以下のようにさらに厳密に定義している。「癌浸潤最深部の間質に観察されるsingle cancer cellもしくは5個未満の細胞からなる微小なcluster」とし、もっとも高度に存在する1領域の対物20倍または25倍視野下での病巣をカウントし、その程度とした。そして、進行大腸癌、大腸SM癌を解析し、buddingはリンパ節転移や壁外進展とは独立した予後予測因子であるとされた。

これらは、いずれも癌浸潤部の組織型が低分化となるものを異なる定義で用いたものであり、今後その統一が必要である。

II. 「簇出」の分子生物学的解析

大腸癌は、手術あるいは内視鏡的切除によりさまざまなステージの検体が得やすいことから分子生物学的研究が多くなされている癌の一つである。また、近年の内視鏡技術の進歩に伴い、本邦を中心に表面型腫瘍の発見頻度も増し、表面型腫瘍の組織発生と遺伝子異常も明らかにされるに至っている¹²⁾。

「簇出」に関連した分子生物学的検討では、さまざまな腫瘍組織において機能異常が悪性度、浸潤能、転移能と関連があるとされている細胞間接着因子の検討についての報告が多くみられる。

Onoら¹³⁾は「簇出」をdedifferentiationと

表記し、進行大腸癌の手術標本にて検討した結果、dedifferentiationが肝転移の予測因子として有用であるとした。さらに、大腸などの腺癌細胞表面に存在し、浸潤・転移を起こす腫瘍細胞に強く発現するとされているSialyl Le^xの発現を検討した結果、dedifferentiationの程度とSialyl Le^xの発現が相関したと報告した。そのほか、進行大腸癌を対象にして、「簇出」とβ-catenin^{14),15)}、laminin-5¹⁶⁾の関連を検討した報告がみられる。

Gabbertら¹⁷⁾は胃癌浸潤先進部における「簇出」を、tumor cell dissociation (TCD) という用語で癌浸潤を表現したが、Horiら¹⁸⁾は、大腸SM癌の癌浸潤部分の最大長径に対するTCD部分の領域の合計が5%以上の症例をTCD陽性としたところ、TCD陽性例は陰性例と比較し、有意にリンパ節転移を認めたとしている。また発現の減弱が浸潤や肝転移に関連しているとされるE-cadherin¹⁹⁾の細胞膜の発現を検討した結果、TCD陽性の大腸SM癌では有意にE-cadherinの細胞膜の発現が減弱していることを証明した。

Masakiら²⁰⁾は、各種癌において高率に発現し、浸潤・転移に関連しているとされるmatrix metalloproteinases (MMP) familyのうち、とくに大腸癌において関連があるとされるmatrilysin (MMP-7)について、大腸SM癌を対象にその発現とbuddingとの関連を検討した結果、いずれも予後と相関したと報告している。

これらの報告のごとく、分子生物学的検討を加えることにより、さらに「簇出」と浸潤・転移、予後との関連が明確になった。

III. 「簇出」の意義と問題点

これまでの報告で示されているように「簇出」と癌の浸潤・転移との相関は明らかなようである。しかし一方で、「簇出」はリンパ節転移や脈管侵襲とは必ずしも相関しないという報告もあり、リンパ節転移危険因子としての評価

は研究者により一致していなかった。その理由として「簇出」の定義には組織学的な幅があり、低分化な癌組織との区別や炎症性細胞浸潤の強い病変における癌細胞の破壊・変性をどのように評価するのか、またHE染色標本のみで正確な判定は可能か、などの組織学的な判定上の問題点が残されている。呼称についてもいくつかの表現があり、もともとsproutingは、前出の今井が「主病巣から離脱した癌細胞が間質内にバラついた状態」を意味することから「簇出」と同義語として表現した用語である。時代の変遷のなかで定義、呼称とも合目的であることが重要と思われる。

おわりに

「簇出」の定義の歴史の変遷について概説した。『大腸癌治療ガイドライン2005年版』²¹⁾では、大腸SM癌の治療方針について癌浸潤度1,000 μmが新たに提示されたが、「簇出」を転移危険因子として加味することで、さらに大腸SM癌の治療方針決定に有用であることが期待される。

多施設から集積された腸管切除大腸SM癌865例の検討²²⁾でも、多変量解析においてSM層癌浸潤距離、リンパ管侵襲とともに「簇出」が、リンパ節転移予測因子として抽出された。この際、「簇出」の定義として「癌浸潤の先進部における低分化癌細胞が散在性に索状、小塊状に細胞間隙へ散布した所見」と定義した。結果としてはこれくらいアバウトな定義であってもリンパ節転移と相関した。要は、危険因子として実用化するためには、簡便性と再現性のある客観的評価が可能な判定基準が望ましい。この点を踏まえて「簇出」の定義（英語表現を含めて）の統一性が得られれば、さらに臨床の場において確立された病理学的因子としての意義は高くなると思われる。

文献

- 1) 今井 環：人体癌腫発育状況の形態学的考察。福

- 岡医誌 1954; 45: 72-102
- 2) Broders AC: Squamous-cell epithelioma of the lip; a study of 537 cases. J Am Med Assn 1920; 74: 656-666
 - 3) 横田謙二: 直腸癌の組織像と術後転帰について. 医研究 1957; 27: 2003-2014
 - 4) 間島 進, 軽部克己, 成沢富雄, 他: 結腸癌193例の臨床的ならびに病理学的観察—特に症状および病理所見. 癌の臨床 1967; 13: 861-868
 - 5) 遠城寺宗知: 胃・大腸末期癌の病理学的解析. 臨床と研究 1986; 63: 717-726
 - 6) 林田啓介, 磯本浩晴, 白水和雄, 他: 大腸sm癌の検討—特に脈管侵襲と簇出について. 日本大腸肛門病会誌 1987; 40: 119-126
 - 7) 小林正明, 渡辺英伸, 前尾征吾, 他: 大腸sm癌の新しいsm浸潤度分類からみた組織異型度・発育先進部簇出と脈管侵襲・リンパ節転移との相関. 胃と腸 1994; 29: 1151-1160
 - 8) 岡部 聡: 大腸sm癌の転移リスクファクターに関する検討. 日本大腸肛門病会誌 1994; 47: 564-575
 - 9) 諸富立寿: 進行直腸癌における臨床病理学的研究. 術前生検材料からみたリンパ節転移程度の予測. 日外会誌 1988; 89: 352-364
 - 10) 長谷和生, 望月英隆, 小池聖彦, 他: 直腸癌における腫瘍簇出の予後規定因子としての意義に関する検討. 日消外会誌 1992; 25: 2765-2772
 - 11) Ueno H, Murphy J, Jass J, et al: Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. Histopathology 2002; 40: 127-132
 - 12) Fujimori T, Satonaka K, Yamamura-Idei Y, et al: Non-involvement of ras mutations in flat colorectal adenomas and carcinomas. Int J Cancer 1994; 57: 51-55
 - 13) Ono M, Sakamoto M, Ino Y, et al: Cancer cell morphology at the invasive front and expression of cell adhesion-related carbohydrate in the primary lesion of patients with colorectal carcinoma with liver metastasis. Cancer 1996; 78: 1179-1186
 - 14) Jung A, Schrauder M, Oswald U, et al: The invasion front of human colorectal adenocarcinomas shows co-localization of nuclear β -catenin, cyclin D₁, and p16^{INK4A} and is a region of low proliferation. Am J Pathol 2001; 159: 1613-1617
 - 15) Brabletz T, Jung A, Reu S, et al: Variable β -catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10356-10361
 - 16) Sordat I, Rousseble P, Chaubert P, et al: Tumor cell budding and laminin-5 expression in colorectal carcinoma can be modulated by the tissue micro-environment. Int J Cancer 2000; 88: 708-717
 - 17) Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, et al: Tumor-cell dissociation at the invasive front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. Int J Cancer 1992; 50: 202-207
 - 18) Hori H, Fujimori T, Fujii S, et al: Evaluation of tumor cell dissociation as a predictive marker of lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2005; 48: 938-945
 - 19) Kaihara T, Kusaka T, Nishi M, et al: Dedifferentiation and decreased expression of adhesion molecules, E-cadherin and ZO-1, in colorectal cancer are closely related to liver metastasis. J Exp Clin Cancer Res 2003; 22: 117-123
 - 20) Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, et al: Matrilysin (MMP-7) as a significant determinant of malignant potential of early invasive colorectal carcinomas. BJC 2001; 84: 1317-1321
 - 21) 大腸癌研究会 編: 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年度版. 2005, 金原出版, 東京
 - 22) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al: Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 2004; 39: 534-543

2 大腸癌研究会簇出検討プロジェクトの結果

河内 洋 小池 盛雄

はじめに

大腸癌の浸潤先進部において、癌組織が小胞巣状あるいは個細胞の形で浸潤を示す場合がしばしばみられることは、従来から知られていた¹⁾。その現象に注目し、そこに臨床病理学的意味合いを見出そうという試みがなされてきたが、定義や評価方法、さらには呼び方に至るまで十分なコンセンサスは得られていなかったのも事実であった。これらの問題点を解決するため、評価方法の客観化への試みが盛んになってきていた。そのような状況下で、①大腸癌浸潤先進部の組織像の評価方法を再現性のある客観的なものにできるか、②臨床病理学的に意義があるか、を評価する目的で、大腸癌研究会において簇出検討プロジェクト委員会が作られた。委員会による検討を経て、現在では対象をSM癌に絞り、リンパ節転移予測因子になりうる可能性が示唆される結果が得られてきている。

本稿では簇出検討プロジェクトにおいて討議され合意された事項や、集計されたデータの一部を紹介する。

I. 簇出検討プロジェクトの経緯

簇出検討プロジェクト委員会は、消化管を専門とする病理医、および外科医によって構成された。現在の委員は14名である(表III-2-1)。

II. 討議事項と合意内容

1. 名称について

プロジェクト名にも冠されているように、浸潤先進部の小胞巣状あるいは個細胞性の癌浸潤像は「簇出(ぞくしゅつ, そうしゅつ)」と呼ばれることが多かった。しかし本来の「簇出」の定義と、今回対象とした浸潤先進部の組織所見とは、本来は異なるものであった。われわれは、「簇出」を最初に記載したとされる今井論文¹⁾を検証した。本来の簇出は、“癌胞巢の幅”が小さい場合を指し、小胞巣状や個細胞性の浸潤のみではなく、索状の浸潤形態も含めた概念であり、「簇出」という用語が相応しくないの

表 III-2-1 大腸癌研究会簇出検討プロジェクト委員会
(2006年3月現在, 50音順, ※委員長)

| |
|--------------------|
| 味岡洋一 (新潟大) |
| 石黒信吾 (大阪府立成人病センター) |
| 岩下明德 (福岡大学筑紫病院) |
| 上野秀樹 (防衛医大) |
| 江石義信 (東京医科歯科大) |
| 落合淳志 (国立がんセンター) |
| 加藤 洋 (癌研究会癌研究所) |
| 河内 洋 (東京医科歯科大) |
| ※小池盛雄 (東京医科歯科大) |
| 下田忠和 (国立がんセンター) |
| 根本哲生 (都立駒込病院) |
| 藤盛孝博 (獨協医大) |
| 望月英隆 (防衛医大) |
| 渡辺英伸 (新潟大学名誉教授) |

ではという意見もあった。しかしながら、「簇出」はすでに広く受け入れられているネーミングであり、またそれに代わる適切な日本語がないことから、当初の定義とは意味合いは異なるものの、「簇出」という用語を使っていくことで合意された。

一方、問題となったのが、英語表記である。今井によって「簇出」は、“sprouting”と英訳されており、現在でも“sprouting”が使用されることも多い²⁾。しかし、小胞巣状、個細胞性の浸潤像は本来の「簇出」とは異なるという立場から、“budding”という名称がMorodomiらにより与えられ³⁾、その後それに追隨する論文が英文雑誌に受け入れられてきており、国際的にも通用する名称と考えられるので、こちらを用いるべきだという意見もあった。“sprouting”とすべきか、“budding”とすべきか、委員会としての見解を示す必要はあったが、両者ともにすでによく知られた名称であり、現在はほぼ同一の現象に対して用いられているようになっていたことを考慮し、新たな混乱を避ける意味も含めて、“budding/sprouting”と表記することで了承された。

2. 浸潤先進部と簇出の定義について

簇出の評価をするにあたって問題となったの

が、測定する領域「浸潤先進部」の定義と実際どのような所見を「簇出」とするか、である。

浸潤先進部に関しては、実際の組織標本を供覧しながら討議し、癌胞巣集塊の最深部と正常部との境界線付近の領域を指すことを確認した。厳密な定義ではないが、おおよそ図 III-2-1 に示すような範囲に注目して観察することになる。

簇出の定義については、「小胞巣状ないし個細胞性の癌浸潤巣」という定義には問題がないが、実際に測定する際に用いることのできる具体的な定義、測定法が望まれた。簇出の評価方法に関しては、従来までにいくつかの測定方法

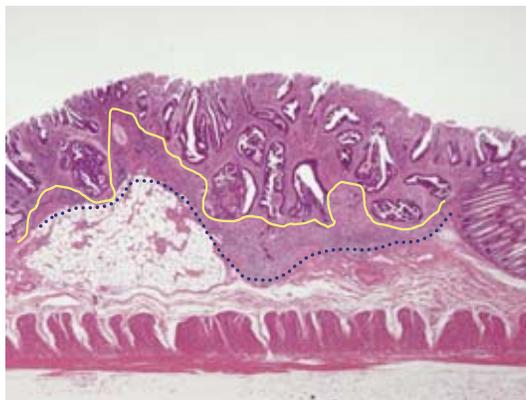
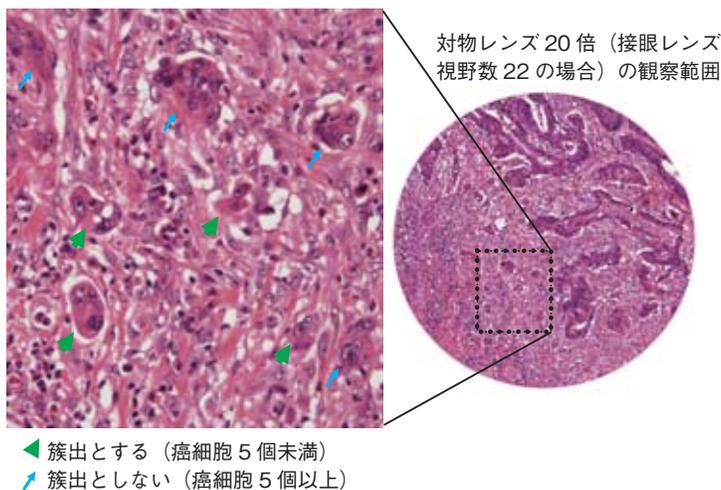


図 III-2-1 浸潤先進部領域の定義
黄実線の周辺から点線の周辺までの領域と大まかに設定した。



▲ 簇出とする（癌細胞5個未満）
➡ 簇出としない（癌細胞5個以上）

図 III-2-2 簇出の例

が提唱されていた⁴⁾が、そのなかでもっとも具体的で、通常の診断業務の際にも簡便に測定可能で、かつ再現性があることが期待されるものとして、Uenoらの提唱する基準^{5),6)}に倣うこととした。すなわち、一つの簇出巢は癌細胞が5個未満の個細胞あるいは小胞巢・小腺管からなる浸潤病変とし、明らかなリンパ管侵襲は含めず、癌細胞かどうかの判定が難解なものは除外することとした(図 III-2-2 および表 III-2-2)。

3. 簇出の測定方法について

測定方法もきわめて具体的に設定した。方法

も定義と同様に Ueno らの定義に従い設定した。浸潤先進部において、簇出巢の数がもっとも多い領域を1カ所選び、接眼レンズ10倍(視野数20の場合)、対物レンズ20倍(実視野面積は 0.785 mm^2 となる)でもっとも多く簇出巢が含まれる1視野内の簇出巢の数を「簇出数」として、簇出数によって Grade 1(簇出数が0~4個)、Grade 2(簇出数が5~9個)、Grade 3(簇出数が10個以上)の3群にgradingした(表 III-2-2)。使用する顕微鏡接眼レンズの視野数の違いにより、実視野面積が異なることも考慮して、より再現性を高めるために補正法も定めた(表 III-2-3)。これでも

表 III-2-2 「簇出」の定義と測定法

| | |
|-------------|---|
| 簇出巢の定義 | ひとつの簇出巢を、癌細胞が5個未満の個細胞あるいは小胞巢・小腺管からなる浸潤病変とする。明らかなリンパ管侵襲は含めない。癌細胞かどうか判定が難解な細胞は除外する。 |
| 簇出の測定方法 | 浸潤先進部領域において、対物20倍レンズによる観察で、簇出胞巢の数が最も多く認められる領域を1箇所選び、一視野内の簇出巢の数を測定。 |
| 簇出の grading | Grade 1: 簇出巢が0~4個 Grade 2: 簇出巢が5~9個 Grade 3: 簇出巢が10個以上 |

[Uenoらの方法に拠った(Gastroenterology 2004;127:385-394⁶⁾, Histopathology 2002;40:127-132⁵⁾]

表 III-2-3 各顕微鏡接眼レンズの特性に基づく簇出数算定基準の補正法

| “視野数” (実視野面積 mm^2) | 対物20×レンズ1視野あたりの簇出の個数 | | | 接眼レンズ |
|---------------------------------|----------------------|---------|---------|-------------------|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | |
| 20 (0.785) | 0~4 | 5~9 | 10以上 | WHK 10× |
| 21 (0.865) | 0~4 | 5~10 | 11以上 | CFW 10×, CFWN 10× |
| 22 (0.950) | 0~5 | 6~11 | 12以上 | CFI 10×, WH 10× |
| 25 (1.227) | 0~6 | 7~14 | 15以上 | CFIUW 10× |
| 26.5 (1.378) | 0~7 | 8~16 | 17以上 | SWH 10×, SWHK 10× |
| 27 (1.430) | 0~7 | 8~16 | 17以上 | CFUWN 10× |

[乳癌取扱規約(第15版)2004, 金原出版, p.15より改変]

測定者間誤差を完全になくすことはできないが、可能なかぎり具体的な値を設定して、再現性が高まるよう、配慮された。

4. 対象をどうするか

簇出の有用性については、早期癌、進行癌ともにすでにいくつかの報告があったが、プロジェクト委員会内の予備検討において、大腸SM癌のリンパ節転移予測に有用な因子である可能性が示されたこと、また委員会発足後に開催された第62回大腸癌研究会においても、SM癌のリンパ節転移予測に有用であるという報告が多く寄せられたこと⁷⁾をふまえて、本委員会としては対象をSM癌に絞り、簇出がSM癌のリンパ節転移の予測因子になりうるかを検討

し、内視鏡治療後の治療方針決定に有用な因子として用いることを目標に設定した。

III. 多施設症例に対する検討の結果と展望

前項で述べたように、対象をSM癌に絞り、リンパ節転移の危険群の推定に有用か否かを評価することとし、委員会メンバーの所属施設症例に対して、各委員が簇出の評価を行い、各臨床病理学的項目とともにまとめ、当委員会にて集計、解析を行っている。現段階（2006年8月）では、全施設の症例集計と簇出を含めた各因子の統計学的解析は完了していないが、すでに集まっているデータの一部を紹介すると、4

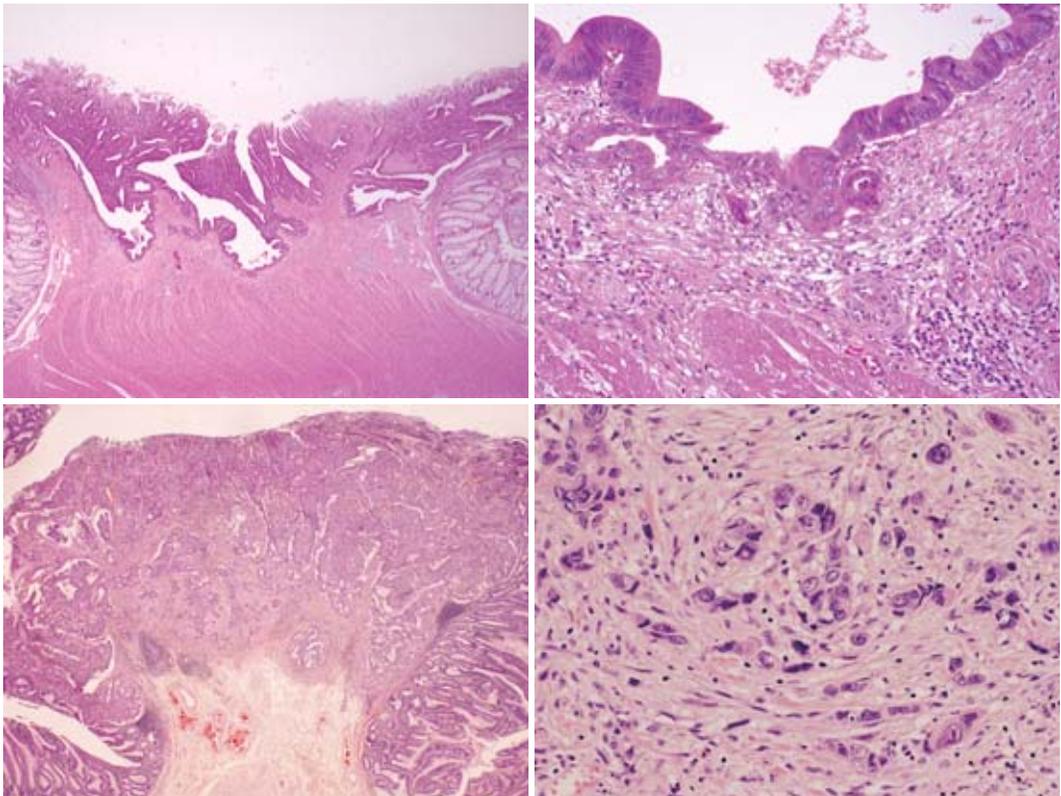


図 III-2-3 症 例

- a: 簇出の認められない症例（ルーベ像）
 b: aの拡大像。簇出 Grade は1と判定される。
 c: 簇出の目立つ症例（ルーベ像）
 d: cの拡大像。簇出 Grade は3と判定される。リンパ節転移が陽性であった。

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |

表 III-2-4 大腸癌研究会簇出検討プロジェクト委員会
多施設検討の集計結果① (中間報告)

| | Total | n (+) | リンパ節転移陽性率 (%) |
|---------|-------|-------|---------------|
| Grade 1 | 467 | 29 | 6.2 |
| Grade 2 | 113 | 33 | 29.2 |
| Grade 3 | 76 | 24 | 31.6 |
| Total | 656 | 86 | 13.1 |

p<0.0001
N.S.

表 III-2-5 大腸癌研究会簇出検討プロジェクト委員会
多施設検討の集計結果② (中間報告)

| n = 633 | SM slight (depth less than 1,000 μm) | | SM massive (depth 1,000 μm or more) | |
|---------|---|----------|---|------------|
| | Total | n (+) | Total | n (+) |
| Grade 1 | 85 | 1 (1.2%) | 326 | 31 (9.5%) |
| Grade 2 | 9 | 0 (0.0%) | 84 | 27 (32.1%) |
| Grade 3 | 5 | 0 (0.0%) | 63 | 23 (36.5%) |
| Total | 99 | 1 (1.0%) | 473 | 81 (17.2%) |

p < 0.0001
N.S.

施設から 656 例の検討結果が集められており、簇出 Grade 1 の群ではリンパ節転移率が 6.2% と、Grade 2 (29.2%)、Grade 3 (31.6%) に比べて有意に低い結果となった (表 III-2-4)。

また、SM 垂直浸潤距離を加味した検討では、現在 SM 癌リンパ節転移高リスク群と認識されている、垂直浸潤距離 1,000 μm 以上の病変に限っても、簇出 Grade 1 のリンパ節転移率は 9.5% と、Grade 2 (32.1%)、Grade 3 (36.5%) と比べ有意に低く (表 III-2-5)、SM 浸潤距離が深くても、簇出 Grade 1 のなかには、リンパ節転移リスクの低い症例が含まれていることが示唆された。リンパ節転移率 9.5% というのは、一般的な SM 癌全体におけるリンパ節転移陽性率 (約 10%) と同等でしかなく、十分な低リスク群の抽出ができたとはいえない。簇出 Grade のみではなく、脈管侵襲などを含めた多因子の組み合わせによって、より効率的にリン

パ節転移の高リスク群を絞り込むことができると期待される。

おわりに

病理組織学的な所見は、しばしば主観的になりやすく、観察者間の variation が起きやすい。しかし、治療方針を決定する因子たるためには、可能なかぎり客観性をもたせて、測定結果が再現性をもつことが望まれる。本プロジェクト委員会により、消化管病理医の間で簇出の取り扱いに共通のコンセンサスが得られたことの意義は大きい。今後は、簇出の有用性と、再現性のある評価方法が一般病理医にも浸透することが望まれる。また本研究の結果は、最終的に多施設のデータ集計・解析が終了した時点で、正式に公表される予定である。

謝辞：本稿を執筆するにあたり，大腸癌研究会簇出検討プロジェクト委員の先生方，第62回大腸癌研究会にご参加いただいた演者，座長の先生方に方々に深謝いたします。

文献

- 1) 今井 環：人体癌腫発育状況の形態学的考察. 福岡医誌 1954；45：72-102
- 2) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al: Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 2004；39：534-543
- 3) Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, et al: An index for estimating the probability of lymph node

metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. Cancer 1989；63：539-543

- 4) 上野秀樹，望月英隆，橋口陽二郎，他：大腸癌浸潤先進部の tumor budding—その診断基準と臨床的意義. 病理と臨床 2005；23：981-987
- 5) Ueno H, Murphy J, Jass J, et al: Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. Histopathology 2002；40：127-132
- 6) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology 2004；127：385-394
- 7) 第62回大腸癌研究会（抄録）：日本大腸肛門病会誌 2005；58：343-376

本稿は，大腸癌研究会「簇出検討」プロジェクトにおける研究内容の一部である。

3 簇出をどのように臨床診断に反映するか？

池松 弘朗 佐野 寧

はじめに

大腸早期癌の治療に関しては、『大腸癌治療ガイドライン』¹⁾により、EMRの根治判定基準として粘膜下層浸潤距離1,000 μm (未満)という基準線がひかれた。つまり1,000 μm 以深はリンパ節転移の可能性があり外科的処置を考慮するのが一般的である。また粘膜内癌、1,000 μm 以浅の粘膜下浸潤癌でも脈管侵襲を認めるケースもあり、そのときもリンパ節転移の可能性があるため外科的な追加切除が考慮されている。内視鏡の治療が根治治療となりうる根拠としてはリンパ節転移に関わる危険因子をはっきりさせることが重要であり、今まで多くの議論がなされてきた。そのなかの一つに簇出(budding/sprouting)が1因子として最近注目されている^{2)~4)}。『大腸癌治療ガイドライン』にも外科的追加切除を考慮する条件として主組織型が低分化型癌、未分化癌以外でも、SM浸潤先進部に簇出所見があればリンパ節転移が高いという報告があると記載された。

今後一般臨床に関わるものにとって簇出の所見がどの程度必要になってくるかを、今回当院のデータをもとに検討した。

I. 簇出と内視鏡所見

EMR手技の進歩などにより、早期大腸癌に対する内視鏡治療適応病変が拡大しつつある。リンパ節転移リスクのきわめて低いSM1癌の

基準が、以前の200~300 μm から1,000 μm になり、治療前にSM1,000 μm 以深癌をいかに的確に診断するかが、適切な治療方針決定のために重要である。

大腸病変は、拡大内視鏡を併用し、腫瘍表面のpit構造・微細血管を見ることでSM1,000 μm 以深癌を90%近くの正診率で診断することが可能になっている。しかし、内視鏡診断は表面構造のみからの診断であるため、粘膜病変を保って粘膜下層深部へ浸潤している病変や脈管侵襲などを表面構造から診断することは現在の技術では不可能である。したがって病理評価しうる検体を取ることが大切となる。

簇出も浸潤先進部の領域の診断であり、内視鏡像から診断することはできない。そこで内視鏡切除に際し、簇出を含め正確な病理診断を得るために必要な検体を得る技術が内視鏡医には必要であると考える。現在大腸の分野でも切開・剝離法(ESD)が普及してきており、治療法の選択、適応のさらなる検討が期待される。

【症例】

当院で経験した簇出(+)のSM癌を1例提示する。上行結腸の25 mm大のI spで、通常観察、拡大観察ともにSM massiveを疑う病変であり、外科的切除を行った。病理結果はwell differentiated adenocarcinoma pSM2 (3,500 μm) ly0, v0, 簇出(+), N0であった(図III-3-1, 2)。内視鏡観察では量的診断に関しては正診していたが、簇出所見はまったく診断を得ることができなかった。

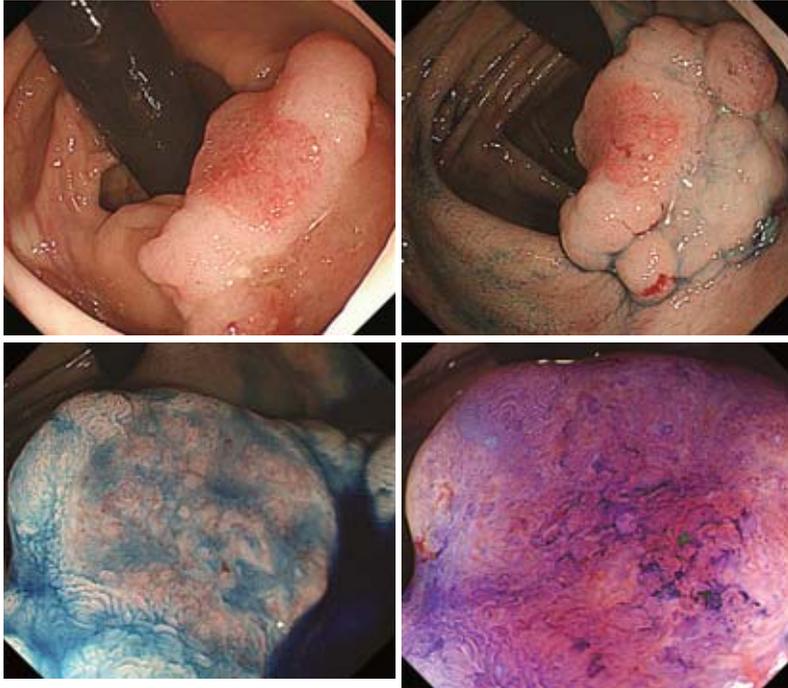


図 III-3-1 内視鏡所見

- a: 通常観察
- b: インジゴカルミン散布
- c: 拡大所見 (インジゴカルミン)
- d: 拡大所見 (クリスタルバイオレット)

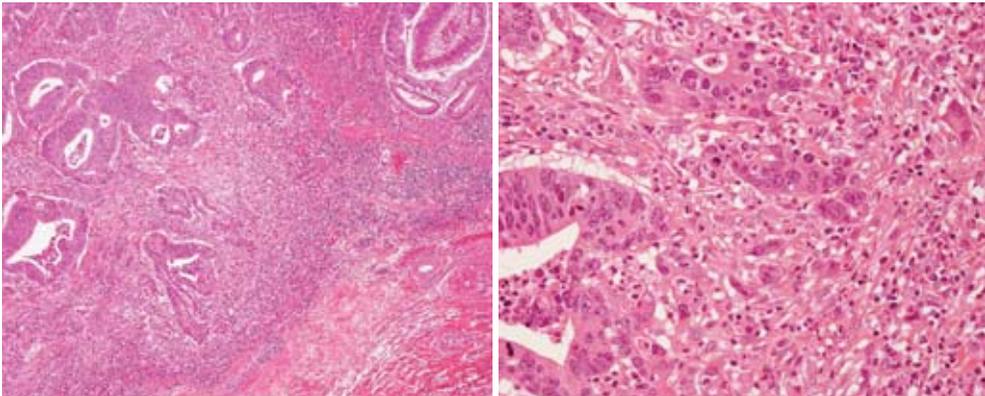
| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |



図 III-3-2 病理所見

- a: ルーベ像
- b: 浸潤部拡大
- c: 簇出

| |
|-------|
| a |
| b c |



II. 簇出が臨床上重要か?

現在『大腸癌治療ガイドライン』上、内視鏡的摘除後の外科的治療の適応病変は、① SM 垂直断端陽性、② SM 浸潤度 1,000 μm 以上、③ 脈管侵襲陽性、④ 低分化腺癌、未分化癌である。簇出を今後ガイドラインに加えるためには SM 浸潤度 1,000 μm 未満の病変で簇出の有無、リンパ節転移の有無が必要となる。そこで過去 11 年間 (1992 ~ 2002 年) の当院での SM1 (1,000 μm 未満) の病変 46 例を見てみると、簇出は 0 例であった。脈管侵襲陽性は 3 例 [ly 2 例, v 2 例 (リンパ節転移 1 例)] であった。以上より SM 浸潤度 1,000 μm 以上の病変を外科的治療の適応にしている現在において、簇出の有無は内視鏡医にとってはあまり影響のないものと判断できる。しかし症例数も少なく、また簇出が最近注目されるようになった点から考えると今後の症例の蓄積が期待される。

松田ら⁵⁾が大腸 SM 癌リンパ節転移危険因

子の検討として、国立がんセンター中央病院・東病院において、1983 ~ 2003 年 (東病院: 1992 ~ 2002 年) の期間に、内視鏡的あるいは外科的に切除された、① 最終的にリンパ節転移を伴った外科手術施行例、② 分化型腺癌、③ 一括切除例かつ十分な組織検索可能なもの、④ 進行大腸癌非合併例 (FAP, HNPCC も除外)、⑤ Non-Ip 型、以上の適格基準を満たす大腸 SM 癌 378 病変を対象に、そのリンパ節転移リスクの検討を行った。

リンパ節転移危険因子として、浸潤距離・脈管侵襲・先進部低分化癌 (por) (簇出の定義とは若干異なる)・粘膜筋板状態・異型度・発育様式 (PG/NPG)・腫瘍径の 7 因子を挙げ、それぞれにおける単変量解析と、単変量解析により抽出された有意因子による多変量解析を行った。

リンパ節転移率は、11.9% (45/378) であった。また、リンパ節転移リスクの検討では、単変量解析にて脈管侵襲、先進部 por、浸潤距離、粘膜筋板状態の 4 因子に有意差を認めた (表

表 III-3-1 リンパ節転移危険因子

| Valuables | LN metastasis | | Univariate Analysis (p-value) | Multivariate Analysis | | |
|---|---------------|-------|-------------------------------|-----------------------|------------|------------|
| | (-) | (+) | | p-value | odds ratio | 95% CI |
| *浸潤距離 ($\geq 1,000 \mu\text{m} / < 1,000 \mu\text{m}$) | 286/47 | 44/1 | 0.03 | 0.35 | 2.8 | 0.3 ~ 23.4 |
| **脈管侵襲 (ly/v) (あり/なし) | 87/246 | 33/12 | < 0.0001 | < 0.0001 | 6.8 | 3.3 ~ 13.9 |
| *先進部 por (あり/なし) | 45/288 | 13/32 | < 0.01 | 0.09 | 1.9 | 0.9 ~ 4.2 |
| *粘膜筋板 (完全破壊あり/なし) | 230/103 | 38/7 | 0.03 | 0.39 | 1.5 | 0.6 ~ 3.8 |
| 異型度 (HG/LG) | 290/43 | 39/6 | N.S | | | |
| 発育様式 (NPG/PG) | 173/160 | 28/17 | N.S | | | |
| 腫瘍径 ($\geq 20\text{mm} / < 20\text{mm}$) | 163/170 | 20/25 | N.S | | | |

HG : high grade, LG : low grade (1983 ~ 2003 : NCCCH, NCCHE)

*, **: 有意差あり

III-3-1). 以上4因子について、多変量解析(ロジスティック回帰分析)を行うと、脈管侵襲のみが独立した因子として抽出され、odds比6.8(95%CI 3.3~13.9)を示した。この結果から、本来、術前に脈管侵襲の有無が予測できればもっとも優れた治療方針決定法となると考えられた。

以上より、簇出がリンパ節転移の重要な因子の一つであるが、現在のところ治療方針を決定する意味ではあまり重要な要素でないと考ええる。しかし、簇出がリンパ管侵襲を示唆する所見として重要であるという報告^{4),6)}もあり、今後のさらなる症例の蓄積・検討が必要と考ええる。

おわりに

簇出は、リンパ節転移の危険因子であることは、近年の報告などからわかってきた。しかし、未だ確立された定義がないという問題点もある。

今回の検討から内視鏡で簇出を診断することは不可能であり、また現段階の適応基準では治療選択の基準において浸潤距離、脈管侵襲のような重要なファクターではないことがわかった。

しかし、ESDの普及、EMRの技術の進歩からも今後さらに内視鏡治療の適応病変が拡大されることが予想され、将来的に簇出が重要なファクターになると考えられる。そのためにも簇出の定義の確立、症例の集積と検討が必要である。

文 献

- 1) 大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2005年版。2005，金原出版，東京
- 2) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127:385-394
- 3) Masaki T, Sugiyama M, Matsuoka H, et al: Clinical utility of grading criteria for submucosal invasion in the prognosis of T1 colorectal carcinomas. *J Gastroenterol* 2003; 38:37-44
- 4) 笹富輝男, 白水和雄, 荒木靖三, 他: 大腸 sm 癌の簇出—とくに脈管侵襲・リンパ節転移との関係について。 *早期大腸癌* 2001; 5: 465-469
- 5) 松田尚久, 斎藤 豊, 浦岡俊夫, 他: 1,000 μ m を読む—拡大観察による早期大腸癌の深達度診断。 *消化器内視鏡* 2006; 18: 303-309
- 6) 林田啓介, 磯本浩晴, 白水和雄, 他: 大腸 sm 癌の検討—とくに脈管侵襲と簇出について。 *日本大腸肛門病会誌* 1987; 40: 119-126

4 簇出は転移浸潤することとは相関するか

木村 時子 福井 広一 川又 均
藤盛 孝博

はじめに

現在、大腸 SM 癌の治療方針に関しては『大腸癌治療ガイドライン』2005年版に記載されているように¹⁾、局所切除した結果、① SM 断端陽性、② SM 浸潤度 1,000 μ m 以上、③ 脈管侵襲陽性、④ 低分化腺癌、未分化癌のうち、1項目以上を認める場合、リンパ節郭清を伴う追加腸切除を行うこととされているが、大腸 SM 癌の多くは局所切除で根治できる可能性がある。しかしながら、局所切除術が根治的治療として成立するためには、リンパ節転移のない SM 癌を選択することが不可欠の条件であり、この課題の克服は容易ではない。以前より、リンパ節転移を予測するための病理組織学的因子の検討が行われ、簇出診断がリンパ節転移予測に有用であると報告された。そこで本稿では、簇出を診断することの意義と限界を考え、今後の研究の方向性を示したい。

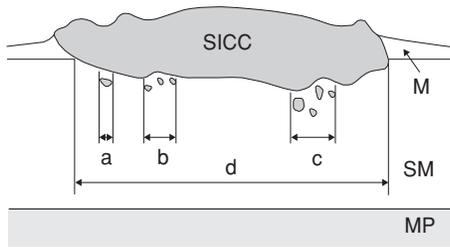
I. 簇出と転移浸潤の関係

癌は原発巣から癌細胞が遊離して転移をきたすと考えられているが、病理組織標本で観察すると確かに癌細胞が散らばって浸潤していく様子が認められる。以前より、こうした所見は癌の浸潤転移能を反映していると考えられ、いろいろなネーミングが行われてきた。たとえば、腺癌において腺管形成が崩れる所見に対して

dedifferentiation が用いられ^{2),3)}、また、Imai は、癌細胞が主病巣から群がって間質に浸潤している像を sprouting という用語で表現した⁴⁾。他方、同一の形態が budding^{5)~7)} あるいは single cell infiltration (SCI)⁸⁾ と呼称されることもある。さらに、1992年 Gabbert らは胃癌浸潤先進部における癌浸潤像を tumor cell dissociation (TCD) という用語で表現した⁹⁾。

近年、長谷ら¹⁰⁾は大腸 SM 癌を対象として簇出 (sprouting/budding) と病理組織学的因子の関係を解析した。彼らは、大腸 SM 癌において簇出を評価する利点として、特殊染色を必要とせず、通常の HE 染色で判定できる点、ly や v と比較して検出率が高いことを挙げている。しかしながら簇出を評価するに当たり問題点も指摘されている。たとえば、budding 自体は腫瘍腺管が出芽形態をとる変化を示す用語としても用いられており、大腸 SM 癌の先進部で腺癌細胞が散らばって、間質に大小の腫瘍胞巣が散在したり、胞巣を作らずにびまん性に浸潤している像を総称する表現としては一定のコンセンサスはない。

そこでわれわれは、SM 浸潤部分の最大長径に対する TCD 部分の領域の合計すなわち $a + b + c/d$ が 5% 以上の症例を TCD 陽性とし、120 例の大腸 SM 癌を対象にリンパ節転移と TCD との関連を検討した (図 III-4-1)。その結果、TCD 陽性 58 例中 18 例にリンパ節転移を認め (表 III-4-1)、TCD 陽性症例は陰性症例と比較し、有意にリンパ節転移を認めた¹¹⁾。



SICC: submucosal invasive colorectal carcinoma
 d: total horizontal length of submucosal invasion
 $(a+b+c)/d \geq 5\%$: TCD-positive
 $(a+b+c)/d < 5\%$: TCD-negative

図 III-4-1 大腸 SM 癌における TCD の評価法
 a, b, c: TCD 領域, d: sm 浸潤部分の最大長径

表 III-4-1 TCD とリンパ節転移の関係

| リンパ節 転移 | TCD | | p 値 |
|------------|-----------|-----------|--------|
| | 陽性 (%) | 陰性 (%) | |
| 陽性 | 18 (90.0) | 2 (10.0) | 0.0001 |
| 陰性 | 40 (40.0) | 60 (60.0) | |

TCD: tumor cell dissociation

また、TCD によるリンパ節転移の予測は感度 90%、特異度 60% であった。このように TCD を判定することはリンパ節転移陽性例の抽出にある程度有用と考えられたが、偽陽性率が高くなる傾向があると考えられた。

II. 分子生物学的手法を用いたリンパ節転移予測について

以上のように、大腸 SM 癌におけるリンパ節転移を予測するには、通常の HE 染色による簇出の評価だけでは限界があると考えられる。実際、癌細胞には HE 染色でよく似た形態を呈しても転移するものとしめないものがある。したがってわれわれは、癌の個性、とくに微小転移後の異所環境での生き残りに関与する因子を捉えることが重要でないかと考えている。そこで最近われわれは、マイクロアレイ解析によりリンパ節転移関連因子の検索を行った。以下にその結果を概説する。

われわれは、*in vitro* 実験において、通常転移能を示さないヒト食道癌細胞株 T.Tn より遊走能の高い細胞、あるいは細胞-細胞間、細胞-基質間の接着能の高い細胞をクローニング後、ヌードマウス同所性移植モデル¹²⁾を用いて、リンパ節転移を示す亜株 T.Tn-AT1 を分離した。次に、T.Tn 細胞と T.Tn-AT1 細胞における遺伝子発現の違いを 9,206 個の遺伝子をスポットしている CodeLink Bioarray (Motorola) を用いて検索した¹³⁾ (図 III-4-2a, b)。当然のことながら、両細胞の遺伝子発現 profile は類似していたが、3 倍以上の発現の差を示す遺伝子が 34 個同定された。34 遺伝子のうち、浸潤転移に関与が高いと考えられた 14 遺伝子に関して半定量 RT-PCR を行い、その発現の差を確認した。その結果、9 遺伝子 (*KALI*, *HPGD*, *NDN*, *REG1A*, *CXCR4*, *SPOCK*, *DIAPH2*, *AIF1*, *VNN2*) においてマイクロアレイと同様の結果が得られた。これら 9 遺伝子は、それぞれが細胞接着、遊走、炎症、増殖、分化に関わる遺伝子であり、転移過程で重要な役割を果たしていると考えられた (表 III-4-2)。

次にわれわれは、9 遺伝子のうち、ケモカイン受容体である CXCR4 について研究を進めた。CXCR4 は骨髄における造血幹細胞の定着や増殖のみならず癌細胞の接着や浸潤にも作用することが最近注目されている。興味深いことに、食道癌における CXCR4 発現とリンパ節転移の関連を検討した結果、CXCR4 の細胞内発現パターンが、リンパ節転移予測の優れたマーカーになりうることを見出した (未発表データ)。さらに重要なことに、CXCR4 発現は患者予後予測因子にもなる可能性が示唆された (未発表データ)。現在、CXCR4 発現が食道癌と同様に、大腸癌においてもリンパ節転移予測因子になりうるのか、また、簇出などの病理組織学的因子との関連について検討中である。

おわりに

HE 染色によって簇出を診断することは比較

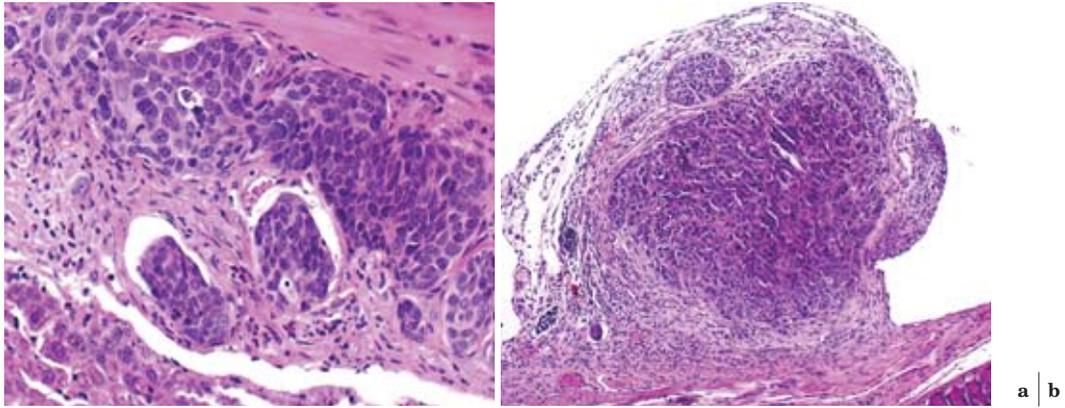


図 III-4-2 T.Tn-AT1 腫瘍

- a : リンパ管に浸潤している T.Tn-AT1 腫瘍
b : 腹膜に浸潤している T.Tn-AT1 腫瘍

表 III-4-2 親株 T.Tn とリンパ節転移株 T.Tn-AT1 において発現量の差が顕著な遺伝子

| 報告されている機能 | 遺伝子名 |
|-----------------------------|--|
| 接着と遊走 | Mallmann syndrome 1 sequence (<i>KALI</i>) Chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (<i>CXCR4</i>) Sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan (testican) (<i>SPOCK</i>) Diaphanous homolog 2 (Drosophila) (<i>DIAPH2</i>) vanin 2 (<i>VNN2</i>), transcript variant 1 |
| 炎症 | hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15-(NAD) (<i>HPGD</i>) allograft inflammatory factor 1 (<i>AIF1</i>) |
| 心臓同種移植片におけるマクロファージと好中球の発現増強 | allograft inflammatory factor 1 (<i>AIF1</i>) |
| 増殖と分化 | regenerating islet-derived 1 alpha (<i>REG1A</i>) necdin homolog (mouse) (<i>NDN</i>) |

的簡便であり、大腸 SM 癌におけるリンパ節転移予測にある程度有用であると考えられた。しかしながら一方で、HE 染色でよく似た形態を呈しているも、転移するものとならないものがあり、今後はこういった癌の個性の違いを分子生物学的手法を用いて識別していく方法の確立が必要と考えられる。

文献

- 1) 大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン（医師用 2005 年版）。2005，金原出版，東京
- 2) Gabbert H, Wagner R, Moll R, et al: Tumor dedifferentiation: an important step in tumor invasion. *Clip Exp Metastasis* 1985; 3: 257-279
- 3) Ono M, Sakamoto M, Ino Y, et al: Cancer cell morphology at the invasive front and expression of cell adhesion-related carbohydrate in the primary lesion of patients with colorectal carcinoma with liver metastases. *Cancer* 1996; 78: 1179-1186
- 4) Imai T: Growth patterns in human carcinoma. Their classification and relation to prognosis. *Obstet Gynecol* 1960; 16: 296-308

- 5) Okuyama T, Oya M, Ishikawa H: Budding as a useful prognostic marker in pT3 well- or moderately-differentiated rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2003; 83: 42-47
- 6) Hase K, Shatney C, Johnson D, et al: Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 627-635
- 7) Pyke C, Salo S, Ralfkiaer E, et al: Laminin-5 is a marker of invading cancer in some human carcinomas and is coexpressed with the receptor for urokinase plasminogen activator in budding cancer cells in colon adenocarcinomas. *Cancer Res* 1995; 55: 4132-4139
- 8) Okabe S, Kanenobu M, Matsumoto A, et al: Controversy on therapeutic modality to early colorectal carcinomas from the viewpoint of histopathological features. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1992; 93: 1079-1082
- 9) Gabbert HE, Meier S, Gerharz, CD: Tumor-cell dissociation at the invasion front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. *Int J Cancer* 1992; 50: 202-207
- 10) 長谷和生, 望月英隆, 宇都宮勝之, 他: 長期追跡結果からみた大腸 sm 癌の治療方針に関する検討. *日消外会誌* 1996; 29: 1013-1021
- 11) Hori H, Fujimori T, Fujii S, et al: Evaluation of tumor cell dissociation as a predictive marker of lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 938-945
- 12) Furihata T, Sakai T, et al: A new in vivo model for studying invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2001; 19: 903-907
- 13) Kawamata H, Furihata T, Omotehara F, et al: Identification of genes differentially expressed in a newly isolated human metastasizing esophageal cancer cell line, T.Tn-AT1, by cDNA microarray. *Cancer Science* 2003; 94: 699-706

第4章

大腸癌の内視鏡診断と治療のトピックス

1 内視鏡治療の適応決定のための診断基準

大腸癌研究会「内視鏡摘除の適応」プロジェクト研究班

齊藤 裕輔 多田 正大 工藤 進英
 小林 広幸 田中 信治 津田 純郎
 鶴田 修 藤谷 幹浩 武藤徹一郎

I. 大腸癌研究会「内視鏡摘除の適応」プロジェクト研究班設立の背景

表面型大腸腫瘍の発見頻度やSM癌に対する内視鏡的粘膜切除術（endoscopic mucosal resection；EMR）件数の増加に伴い^{1)~3)}、大腸SM癌の根治基準が変更されることとなった。すなわち従来の『大腸癌取扱い規約』における「SMに僅かに浸潤した癌（200～300 μm程度に相当）」⁴⁾から、SM癌取り扱いプロジェクト研究委員会から提唱された「pSM垂直浸潤距離1,000 μm未満で脈管侵襲を認めない病変」とされ、新しい『大腸癌取扱い規約』（第7版）にも記載された⁵⁾。われわれ臨床医にとって今後、SM癌を疑う病変を発見した場合、このpSM垂直浸潤距離1,000 μm未満と以深に対する術前の診断精度の向上が重要となる。

大腸SM癌の深達度診断に拡大内視鏡^{6),7)}や、超音波内視鏡検査⁸⁾が有用であることは疑いの余地はないが、一般臨床家においては時間的な制約や技術的な問題もあるため、実際にはこれらの精密検査をSM癌を疑う全病変に対して行っている施設は全体から見ると未だ少ないの

が現状である^{9),10)}。

これを受けて2004年7月に大腸癌研究会「内視鏡摘除の適応」プロジェクト研究班が多田正大委員長のもと組織された。この研究班の目標は、「内視鏡治療可能な大腸SM癌の色素散布像を含んだ通常内視鏡所見を明らかにし、治療指針を作成する。これらの診断に拡大内視鏡やEUSは用いない」である。われわれはSM癌の深達度診断の精度とpSM垂直浸潤距離1,000 μm以深のSM癌で特異的に出現する色素散布像を含んだ通常内視鏡所見について多施設前向き検討を行ったので、その結果について報告する。

II. 研究方法

研究班の7名の施設から、pSM垂直浸潤距離が明らかなSM癌30例（隆起型15例、表面型15例）を提供いただき、それらを各委員が自施設以外の症例について前向きに、深達度診断（1,000 μm未満か以深か）を行い、同時にどの浸潤所見が出現しているかについても前向きに検討した。事前に会合を行い、各委員の施設における1,000 μm以深の大腸SM癌深部浸

潤の指標とその典型像を供覧し意見交換，浸潤所見の統一化（目合わせ）を行った．その後に入力する所見用紙を完成させた．拾い上げた浸潤所見について表 IV-1-1 に示す．大項目として腫瘍の全体像における所見，腫瘍の表面性状，腫瘍周囲の性状，technical aspects に分け，それぞれについてさらに詳細に所見の有無について拾い上げた．大腸 SM 癌 180 例が集積され，検討された．症例の詳細について図 IV-1-1 に示す．肉眼型では隆起型 91 例，表面型 89 例であり，大きさ別では 10 mm 未満 32 病変，10～19 mm が 107 病変，pSM 垂直浸潤距離では 1,000 μm 未満 43 病変，1,000 μm 以上 137 病変であり，浸潤距離の詳細では 500 μm 未満 23 病変，500～1,500 μm が 32 病変，1,500～2,500 μm が 42 病変，2,500～3,500 μm が 26 病変，3,500 μm 以上が 44 病変，1,000 μm 未満か以上かの記載のみであったものが 13 病変であった．内視鏡写真は拡大像を除いた通常内視鏡と色素散布像について，遠景，近景の内視鏡像を 4～6 枚について読影し，1,000 μm 未満か以上かの深達度診断を行ったほか，診断の根

拠となった内視鏡所見について上述した項目についても拾い上げた．結果の有意差検定には Mann-Whitney U による単変量解析を用いた．

III. 結 果

1. 深達度正診率

全病変および施設ごとの深達度正診率について図 IV-1-2 に示す．全体の正診率は 74.7% ± 3.6% であった．誤診率は 25.3% で深読み誤診が 16.3%，浅読み誤診が 9.0% であった（図 IV-1-2a）．深達度正診率を施設ごとにみると，正診率は 69.8～79.7% と施設間の正診率にばらつきは少なく，精度の高いデータであることがうかがわれる（図 IV-1-2b）．

2. 浸潤距離別深達度正診率

浸潤距離別正診率を図 IV-1-3 に示す．pSM 垂直浸潤距離 1,000 μm 未満の病変では 1,000 μm 以上の病変に比較して有意に低く，癌浸潤が SM 浅層にとどまる病変の深達度診断の困難性がうかがわれた（図 IV-1-3a）．深達度診断正診率は pSM 垂直浸潤距離 500～1,500 μm で正診率は 62.7% と最低の正診率を示し，当然

表 IV-1-1 解析を行った内視鏡所見

| | |
|------------------------------|--|
| ＜腫瘍の全体像における所見＞ | |
| 緊満感，硬さ，凹凸不整，緊満感に伴う二段隆起（ダルマ） | |
| 広基性病変で立ち上がり正常粘膜 | |
| ＜腫瘍の表面性状＞ | |
| 陥凹の有無：陥凹を認める場合には | |
| 形状：線状，棘状，面状 | |
| 深さ：深い，浅い | |
| 陥凹内凹凸の有無，陥凹内隆起の有無 | |
| 表面粗糙所見の有無 | |
| 強い発赤 | |
| 褪色 | |
| 粗大結節の有無 | |
| ＜腫瘍周囲の性状＞ | |
| 皺襞集中（LST を除く），ひきつれ，弧の硬化，台状挙上 | |
| ＜Technical aspects＞ | |
| 空気変形，易出血性，その他 | |
| ＜その他＞ | |

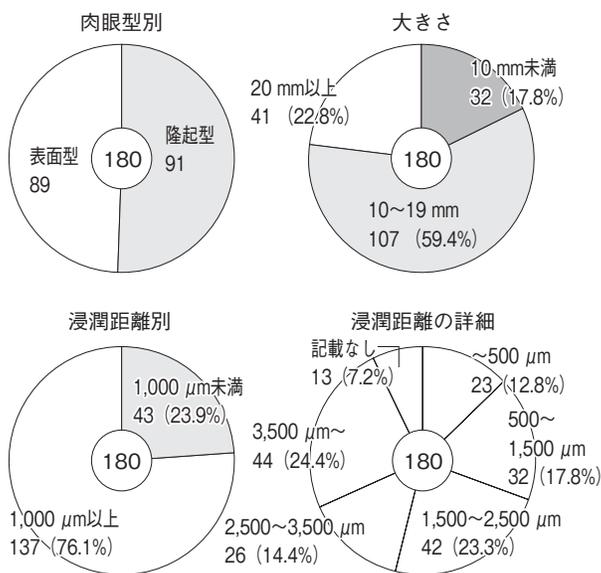


図 IV-1-1 対象の内訳

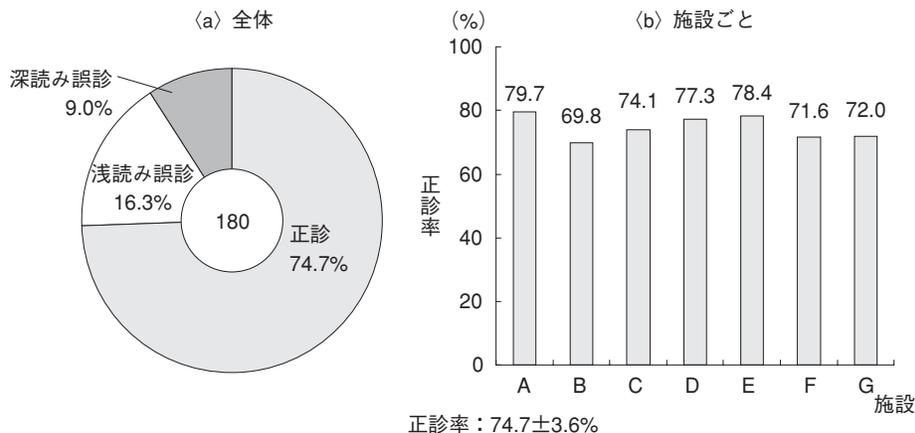


図 IV-1-2 全体と施設ごとの正診率と誤診の内訳

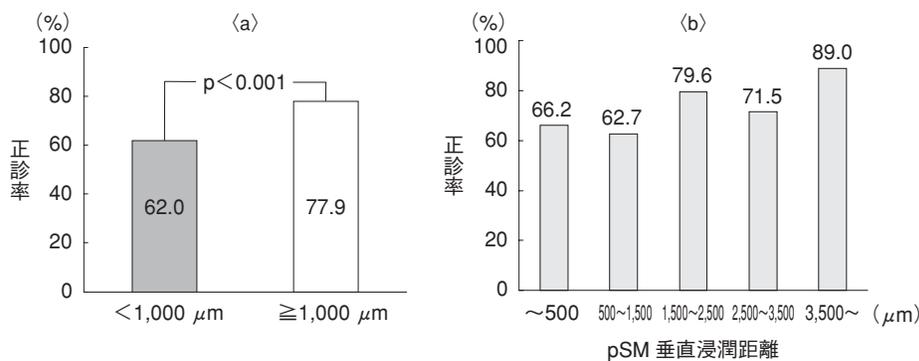


図 IV-1-3 pSM 垂直浸潤距離別正診率

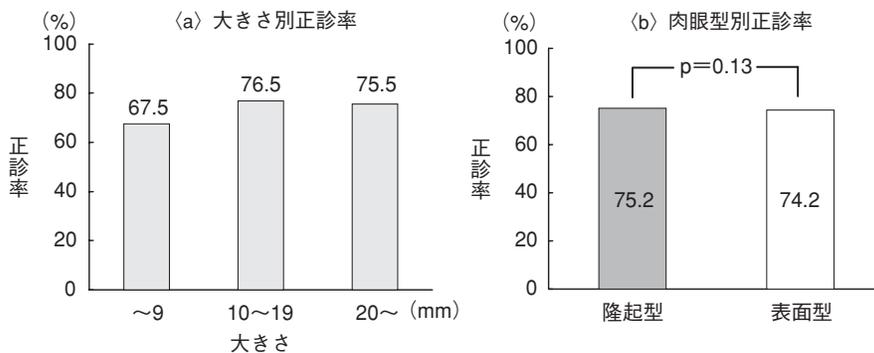


図 IV-1-4 大きさ別、肉眼型別正診率

のごとく、pSM 1,000 μm 付近の浸潤距離を有する病変の深達度診断の困難性がうかがわれた。また、pSM 垂直浸潤距離 3,500 μm 以上の病変では深達度正診率は 89.0% と高く、SM 深部に大量に浸潤する病変の診断は比較的容易である

ことが示された (図 IV-1-3b)。

3. 大きさ別、肉眼型別深達度正診率

大きさ別、肉眼型別深達度正診率を図 IV-1-4 に示す。大きさ別では 10 mm 未満では

67.5%, 10～19 mmでは76.5%, 20 mm以上では75.5%と大きさ別に有意差はみられなかった(図IV-1-4a). 肉眼型では, 隆起型75.2%, 表面型74.2%と肉眼型別でも有意差は認められ

なかった(図IV-1-4b).

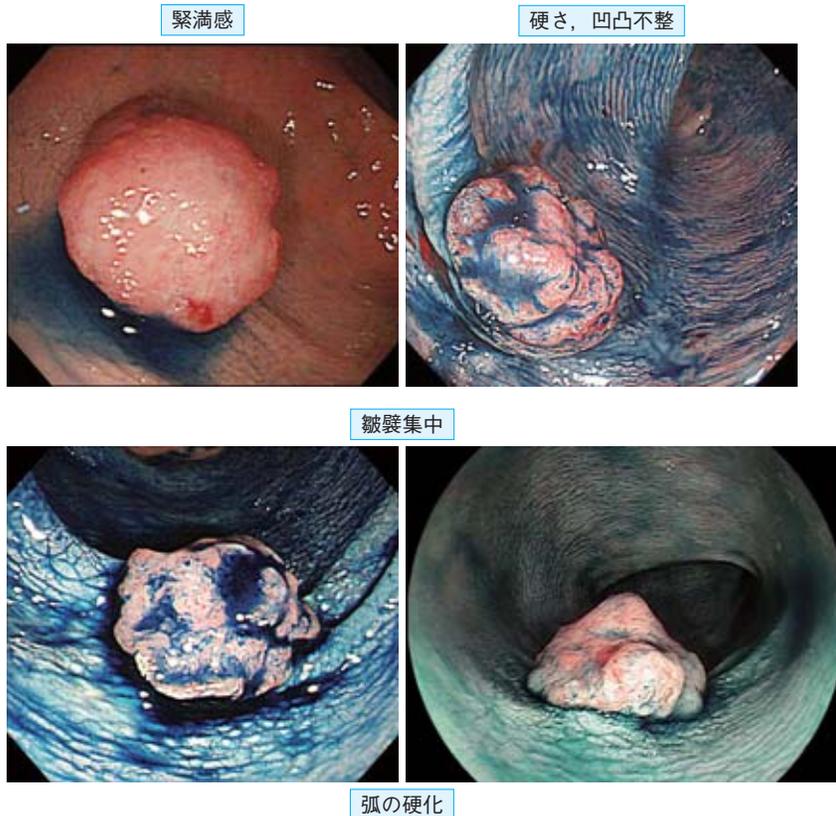
4. 隆起型癌における1,000 μm以深の浸潤所見

隆起型SM癌における深達度診断の際の有意な浸潤所見について表IV-1-2に示す. 腫瘍の全体像における所見では緊満所見, 内視鏡的硬さ, 凹凸不整が, 腫瘍の表面性状では粗糙所見が, また, 腫瘍周囲の性状では皺襞集中, ひきつれ, 弧の硬化が, 隆起型SM癌において1,000 μm以深の浸潤所見を呈する有意な内視鏡所見であった. 各委員の浸潤所見の拾い上げが一致した代表的な病変の内視鏡像を図IV-1-5に示す.

表IV-1-2 隆起型SM癌における1,000 μm以深の浸潤を反映する内視鏡所見

| 内視鏡所見 | p 値 |
|--------------|--------|
| 腫瘍の全体像における所見 | |
| 緊満所見 | 0.0369 |
| 内視鏡的硬さ | 0.0001 |
| 凹凸不整 | 0.0192 |
| 腫瘍の表面性状 | |
| 粗糙 | 0.0235 |
| 腫瘍周囲の性状 | |
| 皺襞集中 | 0.0111 |
| ひきつれ | 0.0004 |
| 弧の硬化 | 0.0028 |

Mann-Whitney Uによる単変量解析



図IV-1-5 隆起型SM癌における1,000 μm以深の浸潤を反映する内視鏡像

表 IV-1-3 表面型 SM 癌における 1,000 μm 以深の浸潤を反映する内視鏡所見

| 内視鏡所見 | p 値 |
|-------------------|----------|
| 腫瘍の全体像における所見 | |
| 緊満所見 | < 0.0001 |
| 硬さ | < 0.0001 |
| 凹凸不整 | 0.0458 |
| 腫瘍の表面性状 | |
| 陥凹内隆起 | 0.0063 |
| 陥凹内凹凸 | 0.0409 |
| 粗糙 | < 0.0001 |
| 強い発赤 | < 0.0001 |
| 腫瘍周囲の性状 | |
| 皺襞集中 | 0.0087 |
| ひきつれ | 0.0052 |
| 弧の硬化 | 0.0331 |
| 台状挙上 | 0.0037 |
| Technical aspects | |
| 空気変形なし | 0.0003 |
| 易出血性 | 0.0381 |

Mann-Whitney U による単変量解析

5. 表面型癌における 1,000 μm 以深の浸潤所見

表面型 SM 癌における深達度診断の際の有意な浸潤所見について表 IV-1-3 に示す。腫瘍の全体像における所見では緊満所見，内視鏡的硬さ，凹凸不整が，腫瘍の表面性状では陥凹内隆起，陥凹内の凹凸，粗糙，強い発赤所見が，また，腫瘍周囲の性状では皺襞集中，ひきつれ，弧の硬化，台状挙上，また技術的診断側面として空気変形なし，易出血性が表面型 SM 癌において 1,000 μm 以深の浸潤所見を呈する有意な内視鏡所見であった。また，各委員の浸潤所見の拾い上げが一致した代表的な病変の内視鏡像を図 IV-1-6, 7 に示す。

IV. 結果に関する考察

1. 今回の研究の材料と質

今回，症例提供，読影を行った施設は，大腸

図 IV-1-6 表面型 SM 癌における 1,000 μm 以深の浸潤を反映する内視鏡像 (1)

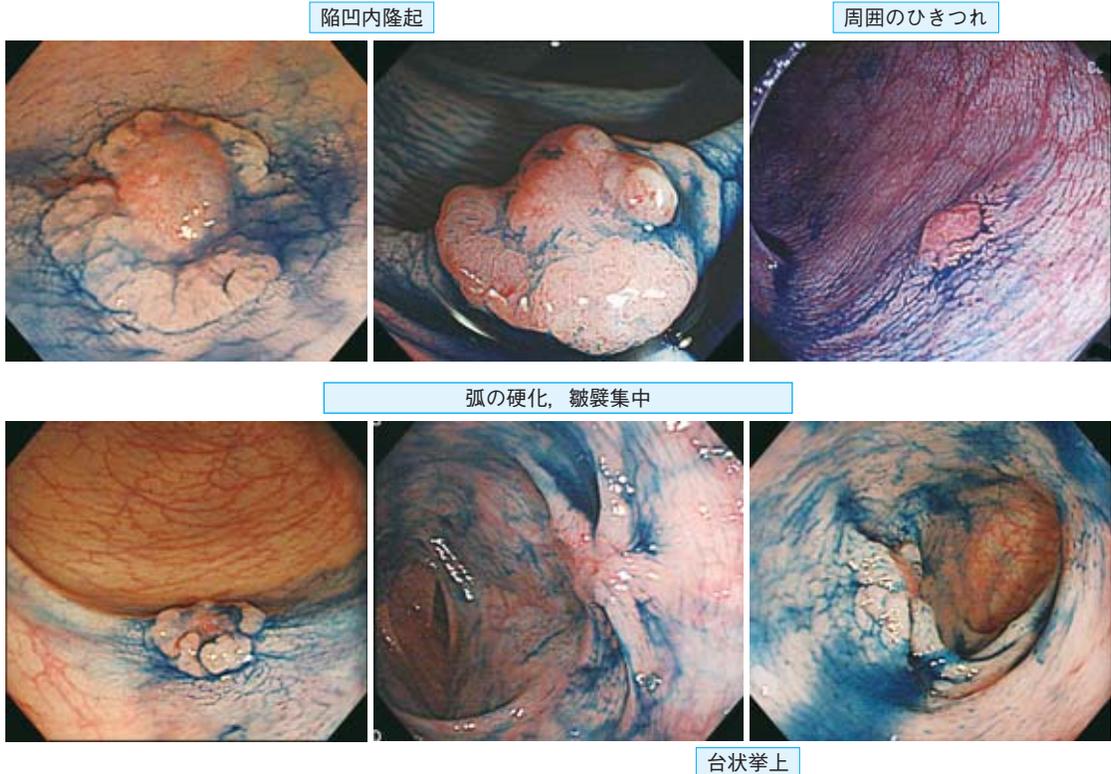


図 IV-1-7 表面型 SM 癌における 1,000 μm 以深の浸潤を反映する内視鏡像 (2)

SM 癌の診断、治療においては、日本の中でもエキスパートの部類に入る施設、メンバーであり、提供された画像の質は比較的高く、また深達度正診率の差が小さかったことから、深達度診断基準も比較的一定であると考えられる。さらに、本研究では深達度診断を行う前に会合を開き、浸潤所見についての目合わせを行っていた。今回、data は示さないが、内視鏡所見の拾い上げ方について Kendall の一致度係数を用いて一致率を計算したところ、有意差のみられた内視鏡所見の拾い上げにおける一致度係数は 0.3 以上と高いものが多かった (0.3 以上の一致度係数は良好な一致度と評価可能)。したがって今回われわれの拾い上げた内視鏡所見の客観性は高いと考えられる。

2. 深達度診断の結果について

これらエキスパートの施設においても、前向きに深達度診断を行ってみると、正診率は 74.7

%であり、実際の深達度診断の困難性がうかがわれた。とくに、pSM 垂直浸潤距離が 500 ~ 1,500 μm の病変の深達度正診率は 62.7% と他の浸潤距離の病変よりも低く、この浸潤距離の診断能のさらなる向上に EUS や拡大内視鏡の有用性が期待される。また、今回の結果から pSM 垂直浸潤距離 3,500 μm 以上の病変については正診率 89% と高く、通常内視鏡のみで十分な診断能が得られると考えられた。

また、大きさ別、肉眼型別深達度正診率に差はなく、事前には表面型に比べて隆起型で診断能が低下することを予測していたが、隆起型においても、比較的良好な深達度診断能が得られ、内視鏡治療が容易に可能な病変の多い隆起型においても、内視鏡切除を行ってみて、病理学的に考えるのではなく、内視鏡治療前に深達度診断を行うことは臨床上有用であることが示された。

3. 浸潤所見の検討結果について

今回の研究結果でもっとも重要な点はこの点である。実際に病変が発見され、隆起型 SM 癌を疑った場合、腫瘍の全体像、腫瘍の表面性状、腫瘍周囲の性状に注目し、表 IV-1-2 の所見の有無に注目する。また、表面型では同様に腫瘍の全体像、腫瘍の表面性状、腫瘍周囲の性状のほか、表面型では空気変形の有無、易出血性の有無に注目し、表 IV-1-3 の所見の有無について注目することで、効率よく治療法を選択するための客観的な指標が提示されたと考えられ、実際の臨床上有用と考えられる。

おわりに

今回の検討から、実際の深達度診断の困難性が再確認され、また、腫瘍全体像、腫瘍の表面像、腫瘍周囲の性状について、表 IV-1-2, 3 に示す所見の有無を拾い上げることで、通常内視鏡においても内視鏡治療か、外科手術かの治療法の選択を比較的効率よく行えると考えられた。また、代表的な内視鏡像についても提示したので、深達度診断の精度向上に役立つことを期待する。

文 献

- 1) Saitoh Y, Waxman I, West AB, et al: Prevalence and distinctive biological features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* 2001; 120: 1657-1665
- 2) Kudo S: Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455-461
- 3) Tsuda S, Veress B, Toth E, et al: Flat and depressed colorectal tumors in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut* 2002; 51: 550-555
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 (第6版). 1998, 金原出版, 東京
- 5) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 (第7版). 2006, 金原出版, 東京
- 6) 岡 志郎, 田中信治, 金子 巖, 他: 大腸 sm 癌における浸潤度の臨床的検討—拡大内視鏡を中心に. *胃と腸* 2004; 39: 1363-1373
- 7) 唐原 健, 鶴田 修, 河野弘志, 他: 大腸 sm 癌における浸潤度の臨床的精度—各種検査法の組み合わせによる診断. *胃と腸* 2004; 39: 1387-1398
- 8) Saitoh Y, Obara T, Einami K, et al: Efficacy of high-frequency ultrasound probes for the preoperative staging of invasion depth in flat and depressed colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 34-39
- 9) 斉藤裕輔, 渡 二郎, 藤谷幹浩, 他: 大腸 sm 癌における浸潤度の臨床的精度—SM 浸潤距離 1000 μm に対する通常内視鏡の診断能. *胃と腸* 2004; 39: 1350-1356

本稿は、大腸癌研究会プロジェクト「内視鏡的摘除の適応」における研究内容である。

2 早期大腸癌に対する ESD

大塚 隆文 飯塚 敏郎 矢作 直久

はじめに

早期消化管癌治療としてこれまで広く行われていた内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection ; EMR) は、一括切除できるサイズに制限があり、しばしば分割切除となることもある。この点を克服するために考案されたのが、内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection ; ESD) である。ESD は病変周囲の粘膜を切開後、粘膜下層を剥離し腫瘍を切除する方法である。病変の確実な一括切除が可能となり、より正確な病理組織学的検索が可能となった。このような理由から ESD は早期胃癌をはじめとして食道癌や大腸癌に対する内視鏡治療として近年急速に普及しつつある。とくに大腸では大型の LST (laterally spreading tumor) でも一括切除が可能な新しい手技として注目されている¹⁾。LST-NG (非顆粒型) や陥凹型病変などは sm 浸潤率が高く、正確な病理組織学的評価と再発予防のために、一括切除は必要不可欠と考えられる。しかしながら手技的に難易度も高く、出血や穿孔といった偶発症の頻度が高いなど問題点もある。

本稿では大腸 ESD を安全に行うための practical point について述べる。

I. 大腸の臓器特性

大腸は胃に比べて管腔が狭く屈曲しハウストラが存在するため、ポジショニングが困難であ

ったり、直腸や上行結腸など特定の部位以外では、反転操作が困難であったりする。また壁全体が薄いため、スコープや処置具に力を加えずぎると壁全体がたわんだり、容易に穿孔を引き起こしてしまう。

一方で健常粘膜は非常に薄いため、局注後でも腫瘍部と非腫瘍部の境界の認識は比較的容易であり、胃病変とは異なり範囲診断に迷うことは少ない。また太い血管も下部直腸以外にはあまり存在しないため、止血操作に難渋することも少ない。

II. 処置具

フレックスナイフ²⁾ は、先端が鈍で軟らかく外筒にストッパーがあるため、適正なナイフの長さに調節でき、かつストッパーが見えている状態で使用するため、深部に切り込む可能性が少なく非常に安全である。

しかしフレックスナイフは、ループ状の先端に組織が付着しやすく、そのまま使用していると切れ味が低下してしまう。また出血が存在する場合は焦げやすく層の認識が悪くなる場合がある。さらに屈曲部の剥離などナイフが筋層に垂直になってしまう場合、また硬い線維化のため剥離が困難な場合は、躊躇なくフックナイフなど他のデバイスに変更する。安全に行うには、一つのデバイスにこだわらないことも重要である。

III. 大腸 ESD の実際

1. スコープの挿入

大腸 ESD を行う際に用いるスコープは、反

転操作が容易な送水機能付き細径スコープを使用している。その際は、ソフトタイプディスポーザブル先端アタッチメントを装着する。これは挿入を容易にするだけでなく、粘膜下層を剝離する際に、粘膜下層の視野が確保され安全か

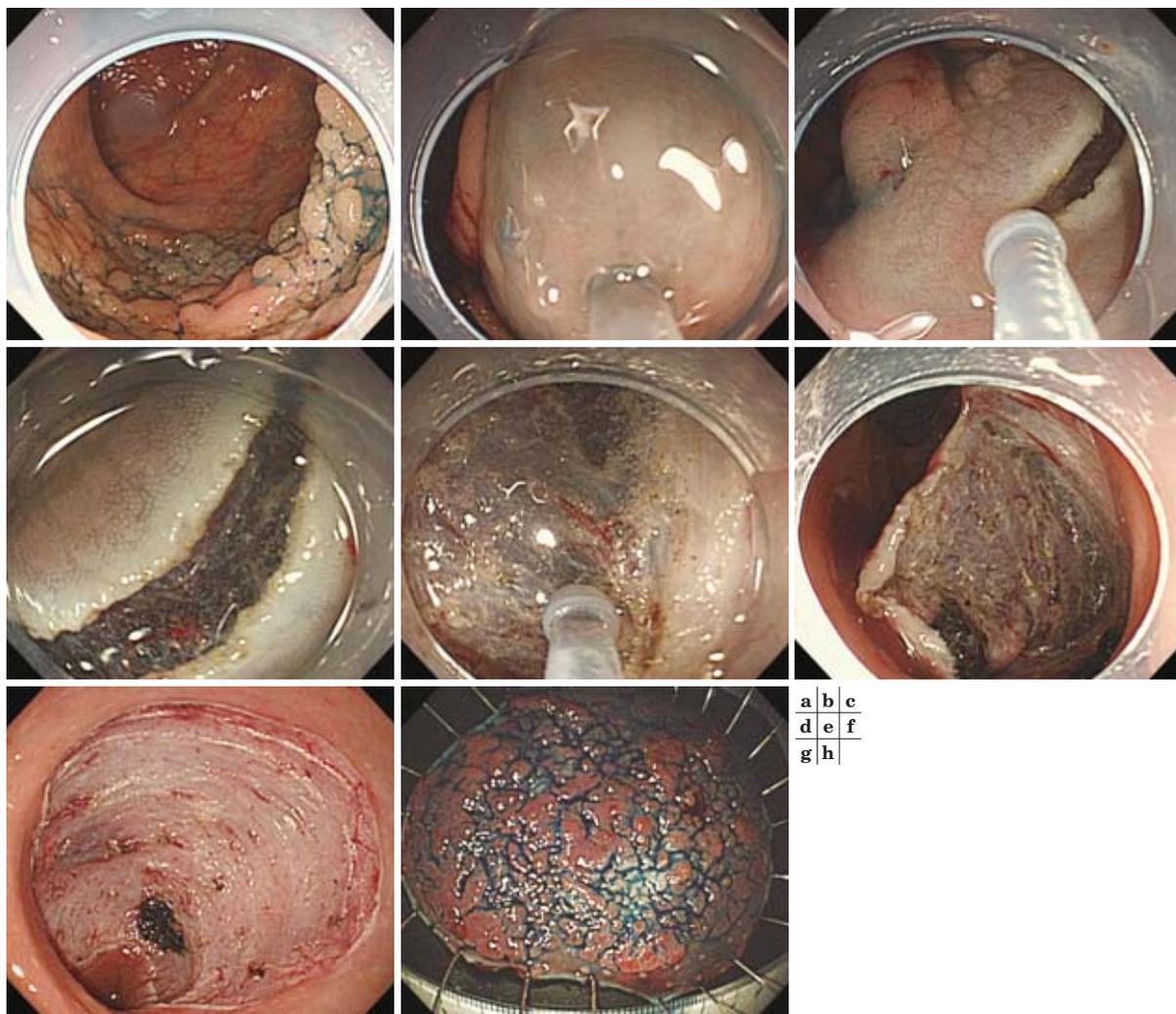


図 IV-2-1 大腸 ESD の実際

- a: 直腸 Ra の約 1/2 周性の LST-G が認められる。
- b: 反転操作で口側にヒアルロン酸ナトリウム希釈液を粘膜下に局注し十分な隆起を形成させる。
- c: 外筒のストッパーが見えている状態で、粘膜に軽く押し当て切開を行う。
- d: ある程度切開をした後に、粘膜下層を軽くなぞるように剝離を進める。
- e: 剝離を進め先端アタッチメントごと粘膜下層へ潜り込み、直視下で剝離を行う。
- f: 重力により剝離した病変がめくれるような位置を考え体位変換を行う。
- g: 切開・剝離を進め一括切除を行った。
- h: 病変は完全切除された。標本は 76 × 60 mm、病変は 64 × 45 mm。well differentiated adenocarcinoma, ly0, v0, margin negative であった。

つスムーズな剥離が可能となるためである。内視鏡操作が良好なポジショニングを維持するためにもループを形成しないよう挿入する。またポジショニングの確保が困難な場合には、ダブルバルーン内視鏡も有用である。

挿入後は万が一の穿孔に備えて、病変部を含めて腸管全体をガスコン水で十分に洗浄し吸引しておくことが重要である。

2. 高周波装置

当院では主として ICC200 や VIO300D (ERBE 社) を使用している。ICC200 では粘膜切開には endo cut effect 2, 60 W, 粘膜下層の剥離には forced 凝固 40 W, 止血時には soft 凝固 50 W で行っている。VIO300D では粘膜切開には endo cut Q effect 2, duration 2 interval 2, 粘膜下層の剥離には swift 凝固 40 W effect 4, 止血時には soft 凝固 50 W effect 5 で行っている。

3. 粘膜下局注

インジゴカルミンを撒布し病変部位の境界を確認する (図 IV-2-1a)。通常大腸 ESD の場合は、病変の境界は明瞭であるため周辺のマーキングは施行せず粘膜下層への局注を行う (図 IV-2-1b)。局注液は十分な粘膜下膨隆を形成するヒアルロン酸ナトリウムを使用することが重要である³⁾。当院では少量のボスミンとインジゴカルミンを添加したグリセオールでヒアルロン酸ナトリウムを4倍希釈し、使用している。切開を行う領域に1カ所につき1~2 ml ずつ3~4カ所に分けて局注を行う。急峻で十分な粘膜下膨隆を形成させた後、ただちに辺縁の切開を始める。

4. フレックスナイフを用いた辺縁の粘膜切開および粘膜下層剥離

大腸 ESD では、重力により剥離した病変がめくれるような位置を考え、体位変換を行いながら切開・剥離を進める。まず必ず鉗子孔の直前でナイフの長さを1 mm 程度に調節する。

辺縁の粘膜切開時は隆起した粘膜に軽く押し当てて切開を行う (図 IV-2-1c)。外筒のストッパーが見えている状態であれば、横方向だけでなく縦方向の押し切りや引き切りも可能であり、切開時での穿孔はまず起こらない。全周切開は行わず、通常は口側から約2 cm 程度の粘膜切開を行い、ただちに粘膜下層の剥離 (トリミング) に移る (図 IV-2-1d)。この場合もナイフの長さを変更する必要はなく、粘膜下層を軽くなぞるように通電するだけで容易に剥離 (トリミング) が行える。

次に肛側の切開・剥離を進める。ある程度剥離が進むと先端アタッチメントを用いて粘膜下層へ潜り込むことにより、確実に直視下で剥離を進めることができる (図 IV-2-1e)。隆起が不十分な場合は、適宜粘膜下層に局注液を追加し十分な隆起を維持しながら剥離を進めることが重要である。大腸 ESD での穿孔はほとんどの場合剥離操作時に生じるため、これらの点が非常に重要な point である。その後の剥離時には、体位変換を利用して腫瘍が垂れ下がるように位置取りすると、処置が容易になる (図 IV-2-1f)。

ESD 終了後 (図 IV-2-1g) は創部を観察し、血管端が露出している場合には止血鉗子 (PENTAX) で軽く摘み、モノポーラ鉗子の場合は soft 凝固 50 W, バイポーラ止血鉗子の場合は 25 W で凝固処置する。また、切除創はクリップなどで縫縮する必要はなく、10 cm に及ぶ大きい人工潰瘍でも、筋層を傷つけていなければ、問題なく8週以内にほとんど瘢痕治癒する。

IV. 成績

大腸腫瘍に対して、2005年4月から2006年7月まで60病変に対して大腸 ESD を施行した。その内訳と平均病変サイズは表 IV-2-1 であった。大腸 ESD 全体では 93.3% (56/60) と高い一括切除率が得られ、正確な病理組織学的診断が可能であった。一括治癒切除率は 88.3%

表 IV-2-1 大腸 ESD 症例の病変サイズ

| | 病変数 | 平均病変サイズ (mm) |
|---------|-----|--------------|
| II a | 7 | 19.1 |
| II c | 1 | 14.0 |
| LST-G | 31 | 40.1 |
| LST-NG | 14 | 30.3 |
| EMR 後再発 | 4 | 34.5 |
| カルチノイド | 3 | 7.0 |

(53/60). 偶発症は後出血が 5.0% (3/60), 穿孔 5.0% (3/60) であった (穿孔はすべて剝離操作時に生じた).

おわりに

大腸 ESD は陥凹型の病変や大型の LST 病変であっても一括切除することで正確な病理学的診断が可能となり, 素晴らしい治療法と考える.

しかしながら, 手技の難易度や偶発症の頻度は他の臓器よりも高い. したがって大腸 ESD の適応となる症例が限られている現状では, リスクマネージメントの観点からも十分な技量をもった術者が大腸 ESD を行うべきものと考えられる.

文献

- 1) Yahagi N, Fujishiro M, Imagawa A, et al: Endoscopic submucosal dissection for the reliable en bloc resection of colorectal mucosal tumors. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: S89-S92
- 2) 矢作直久: フレックスナイフ. *消化器内視鏡* 2005; 17: 909-913
- 3) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al: Different mixtures of sodium hyaluronate and their ability to create submucosal fluid cushions for endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2004; 36: 584-589

3 大腸 SM 癌内視鏡治療後のサーベイランス

大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス」プロジェクト研究班

| | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| 田中 信治 | 五十嵐正広 | 小林 清典 | 佐野 寧 |
| 齊藤 裕輔 | 山本 博徳 | 斎藤 豊 | 飯石 浩康 |
| 城 卓志 | 青山 伸郎 | 津田 純郎 | 工藤 進英 |
| 浦上 尚之 | 渡邊 聡明 | 松本 主之 | 寺井 毅 |
| 岡 志郎 | 金尾 浩幸 | 味岡 洋一 | 加藤 洋 |
| 藤盛 孝博 | 岩下 明德 | 石黒 信吾 | 下田 忠和 |
| 長廻 紘 | 武藤徹一郎 | | |

はじめに

大腸 SM 癌の内視鏡治療後、外科手術を追加せずサーベイランスを行うことも少なくないが、その具体的な方法についてのコンセンサスはまだ得られていない。2005年7月に、『大腸癌治療ガイドライン』¹⁾が発刊され、大腸 SM 癌の内視鏡的摘除後の根治判定基準に関しては一定のコンセンサスが得られている。

具体的には、完全摘除された SM 癌（切除断端陰性）が以下の条件を満足すれば、転移の可能性はきわめて低く経過観察としてもよいと記載されている。

- 1) SM 浸潤実測値 1,000 μm 未満
- 2) 組織型が高分化・中分化型腺癌
- 3) 脈管侵襲陰性

ただし、この条件は、外科的切除あるいは内視鏡的摘除後に外科的切除がなされた大腸 SM 癌を対象に解析され導き出された指標である。近年、微小転移^{2)~9)}の臨床的意義について活発に議論されているが、早期大腸癌における意義はほとんど不明である。このような観点も踏

まえて、『大腸癌治療ガイドライン』に記載された内視鏡的完全摘除大腸 SM 癌の根治判定基準について、多数例での長期予後解析が望まれる。一方で、大腸 SM 癌の内視鏡治療後のサーベイランスをどのように行うべきかという具体的内容に関しては、再発・転移症例数が少ないため十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。大腸 SM 癌の内視鏡治療後に、どのような検査をどのような間隔でどのくらいの期間行えばよいのかが問題である。

このような背景のもと、本プロジェクト研究班参加施設から症例を提供していただき、内視鏡的摘除後に外科的追加切除を行わず経過観察となった大腸 SM 癌症例の実態と予後について解析を行ったので、その概略を報告する。

I. アンケート集計方法

大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス研究班」参加施設において内視鏡的摘除を施行し病理組織学的に SM 癌と診断された症例のうち、諸種の理由によって外科的追加切除を行うことなく経過観察された症例について、以下の項目について retrospective にアンケー

ト調査を行った。なお、今回のアンケートでは、少しでも多くの症例を集めるために、対象症例の診療期間はとくに設定しなかった。

調査内容は、患者の年齢、性、病変の大きさ、占居部位、肉眼型、組織型、浸潤先進部の組織型、SM浸潤実測距離、脈管侵襲、切除断端（側方断端、深部断端）、内視鏡的摘除手技（一括切除 vs 分割切除）、経過観察期間、再発の有無と時期、再発様式（局所再発 vs 転移再発）、生命予後についてである。なお、臨床所見、病理組織学的所見は、アンケートに回答して下さった各施設の診断をそのまま集計したものであることを付記する。回答のあった15施設のうち8施設で、なお、desminなどの免疫染色を病理組織診断の参考にしてきた。

II. 結 果

アンケートに協力回答があったのは、アンケート送付28施設のうち表IV-3-1に示す15施設（症例数の多い順に記載）であった。総症例数は792例で、男性556例、女性236例、平均年齢は72.9 ± 12.3歳（19～93歳）であった。

病変の平均腫瘍径は16.2 ± 8.2 mm（3～60 mm）、局在は盲腸25例、上行結腸91例、横行結腸77例、下行結腸56例、S状結腸339例、直腸204例で、肉眼型は、Ip 209例、Isp 197例、Is 142例、IIa 141例、IIa+IIc 76例、IIc 27例であった。内視鏡的摘除方法は、一括切除が569例、分割切除が114例、不明109例であった。主組織型は、高分化腺癌724例、中分化腺癌63例、低分化腺癌2例、不明3例で、浸潤先進部の組織型は、高分化腺癌652例、中分化腺癌95例、低分化腺癌15例、不明30例であった。SM浸潤実測値の平均値は、1,388 ± 1,546 μm（5～10,000 μm）で、1,000 μm未満が324例、1,000 μm以上が315例、不明が153例であった。平均経過観察期間は38.7 ± 83.0カ月（0～227カ月）で、再発・転移を18例（2.3%）に認めた。このうち8例が死亡している。内視鏡的摘除方法別の再発率は、一

表IV-3-1 アンケート協力施設（症例数順）

| |
|--------------------|
| 北里大学東病院消化器内科 |
| 広島大学光学医療診療部 |
| 国立がんセンター東病院 |
| 市立旭川病院消化器センター |
| 自治医科大学消化器内科・外科 |
| 国立がんセンター中央病院 |
| 大阪府立成人病センター消化器内科 |
| 名古屋市立大学第一内科 |
| 神戸大学光学医療診療部 |
| 福岡大学筑紫病院消化器科 |
| 昭和大学横浜市北部病院消化器センター |
| 癌研有明病院内科 |
| 東京大学腫瘍外科 |
| 九州大学第二内科 |
| 順天堂大学消化器内科 |

括切除2.5%（14/569）、分割切除3.5%（4/114）で両者の間に有意差はなかった。

III. 再発・転移をきたした症例の特徴

転移・再発症例の臨床病理学的特徴を表IV-3-2に示す。男性11例、女性7例で、平均年齢は69.2 ± 7.2歳であった。占居部位、肉眼型、最大径は表に示すごとくである。内視鏡的摘除方法は、一括切除が14例、分割切除が4例で大半は一括切除であった。深部断端陽性または不明例が8例、側方断端陽性または不明例が6例であった。SM浸潤実測値を見てみると、1例SM1とのみ回答された症例があるが、実測された病変で1,000 μm未満の症例を3例（症例1, 5, 6）、ちょうど1,000 μmの症例を1例（症例7）認めた。

症例1～4はSM癌ではあるが、M癌としての粘膜内再発（3例が側方断端陽性、1例は側方断端不明）を認め、病変辺縁のM癌の局所遺残であると推察される。ただし、この4例のうち2例に転移再発（1例は肺転移、他の1例は詳細不明）を認め、外科的追加切除がなされている。しかし、この2例の深部断端は不明で、詳細は不明であり正確なSM浸潤度は不明

表 IV-3-2 EMR 後の経過観察中に再発・転移をきたした大腸 SM 癌 18 例の一覧

| 性別 | 年齢 | 部位 | 肉眼型 | 最大径 | 切除法 | 深部断端 | 側方断端 | 浸潤距離 (μm) | ly | v | 主たる組織型 | 先進部組織型 | 発育様式 | 簇出 | 局所再発とその様式 | 転移再発 | 生死 | 再発までの期間(月) | |
|----|----|----|-----|---------|-----|------|------|-----------|-------|-----|--------|--------|------|-----|-----------|-------|----|------------|----|
| 1 | 女 | 68 | C | IIa | 25 | 分割 | ? | 陽性 | 240 | ly0 | v0 | well | well | NPG | ・ | M | 有 | 生存 | 4 |
| 2 | 男 | 68 | S | Isp | 10 | 一括 | ? | ? | 3,800 | ly1 | v0 | well | mod | PG | 有 | M | ・ | 生存 | 8 |
| 3 | 男 | 62 | S | Ip | 20 | 一括 | 陰性 | 陽性 | SM1 | ? | ? | well | well | PG | ・ | M | ・ | 生存 | 14 |
| 4 | 女 | 80 | Rb | IIa | 32 | 一括 | ? | 陽性 | ? | ly0 | v0 | well | ? | PG | ・ | M | 有 | 生存 | 10 |
| 5 | 女 | 69 | Rb | IIa+IIc | 15 | 一括# | 陰性 | 陰性 | 225 | ly0 | v0 | well | well | NPG | ・ | ・ | 有 | 生存 | 14 |
| 6 | 男 | 68 | S | Is | 35 | 分割 | 陽性 | 不明 | 250 | ly1 | v1 | well | mod | PG | ・ | SM 以深 | 有 | 生存 | 33 |
| 7 | 男 | 63 | S | Ip | 20 | 一括 | 陰性 | 陰性 | 1,000 | ly1 | v0 | well | mod | PG | 有 | SM 以深 | 有 | 死亡 | 16 |
| 8 | 男 | 73 | Ra | Isp | 13 | 一括 | 陰性 | 陰性 | 1,300 | ly0 | v0 | well | mod | PG | ・ | SM 以深 | 有 | 死亡 | 20 |
| 9 | 女 | 60 | S | Ip | 19 | 一括 | 陰性 | 陰性 | 1,572 | ly0 | v0 | well | well | PG | ・ | SM 以深 | 有 | 生存 | 89 |
| 10 | 男 | 61 | Ra | Ip | 30 | 一括 | 陽性 | 陰性 | 1,800 | ly1 | v0 | well | mod | PG | ・ | ・ | 有 | 死亡 | 12 |
| 11 | 女 | 71 | A | その他 | 38 | 分割 | 陰性 | 陰性 | 2,200 | ly1 | v1 | well | mod | NPG | 有 | SM 以深 | 有 | 生存 | 24 |
| 12 | 女 | 78 | C | IIa | 15 | 分割 | 陽性 | ? | 2,433 | ly0 | v0 | well | well | ? | ・ | SM 以深 | ・ | 生存 | 16 |
| 13 | 男 | 59 | A | Is | 12 | 一括 | 陰性 | 陰性 | 3,000 | ly3 | v2 | mod | por | PG | 有 | ・ | 有 | 死亡 | 18 |
| 14 | 女 | 80 | Rs | Ip | 12 | 一括 | 陰性 | 陰性 | 3,500 | ly0 | v0 | well | well | PG | ・ | SM 以深 | 有 | 生存 | 60 |
| 15 | 男 | 74 | S | Isp | 13 | 一括 | 陰性 | 陰性 | 4,200 | ly1 | v0 | well | mod | PG | ・ | SM 以深 | 有 | 死亡 | 0 |
| 16 | 男 | 66 | Rs | Isp | 12 | 一括 | ? | 陰性 | 5,300 | ly0 | v0 | well | well | PG | 有 | SM 以深 | ・ | 死亡 | 26 |
| 17 | 男 | 65 | Rs | Ip | 26 | 一括 | 陰性 | 陰性 | 6,886 | ly0 | v1 | well | mod | NPG | 有 | SM 以深 | 有 | 死亡 | 22 |
| 18 | 男 | 81 | Ra | Is | 8 | 一括 | 陽性 | 陰性 | SM3 | ly0 | v0 | well | ? | PG | ・ | SM 以深 | ・ | 死亡 | 10 |

: 本例のみ経肛門的な外科的切除

である。

SM 以深浸潤癌あるいは転移として再発した 16 例のうち、11 例に SM 以深浸潤癌としての局所再発を、13 例に転移再発を認めた。再発例のうちで、SM 浸潤度が明らかな病変のうち 1,000 μm 未満の症例は 2 例（症例提示）のみであり、ほかは全例『大腸癌治療ガイドライン』の根治基準からはずれる 1,000 μm 以深の SM 多量浸潤癌であった。転移再発例 11 例の転移臓器の内訳（重複あり）は、肺 5 例、肝臓 4 例、リンパ節 4 例、骨 2 例、副腎 1 例、脳 1 例で、死亡例 8 例のうち 6 例が原病死、1 例が他病死、1 例が詳細不明であった。

内視鏡的摘除してから再発までの期間は 0 ~ 89 カ月で、平均 22.0 ± 21.1 カ月であった。18 例のうち 16 例が、表 IV-3-2 に示すように内視鏡的摘除してから 3 年以内に再発していた。

IV. 再発症例の提示

【症例 1】（症例番号 6）（図 IV-3-1）

S 状結腸に最大径 35 mm 大の結節集簇様病変を認める (a)。インジゴカルミン散布像 (b)。分割 EMR 施行後の切除部潰瘍 (c)。EMR 標本のルーベ像。SM 浸潤実測値 250 μm、浸潤先進部組織型中分化腺癌、ly1、v1 であった (d)。浸潤先進部の弱拡大像 (e)。

外科的追加切除の適応であり、紹介医でインフォームドコンセントがなされたが、患者が手術拒否し経過観察となった。約 33 カ月後に狭窄症状を呈して来院。局所再発を確認し、患者に十分な説明を行って腹腔鏡下 S 状結腸切除術を施行した。

外科的追加切除大腸のルーベ像 (f)。深達度 SS、ly1、v2、N(+) であった。術後約 71 カ月経過しているが再発・転移なく生存中である。

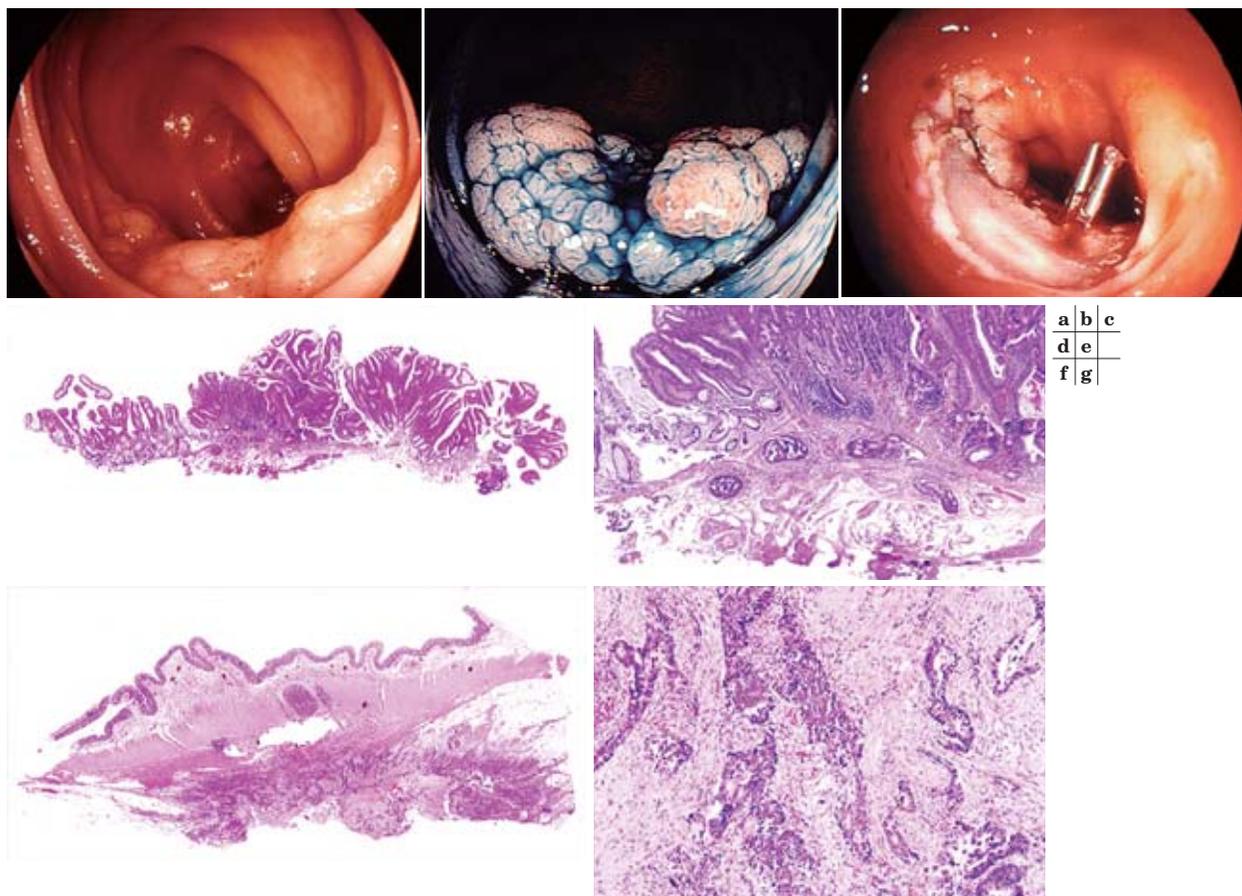


図 IV-3-1 症例 1

【症例 2】 (症例番号 5) (図 IV-3-2 ~ 4)¹⁰⁾

直腸 Rb の最大径 15 mm 大の IIa + IIc 型病変。内視鏡的には、SM 多量浸潤癌が疑われる。診断治療目的で、経肛門的局所切除術（全層切除）が行われた。

組織標本：腺腫成分を有さず高異型度の高分化腺癌が陥凹面に一致して認められた（図 IV-3-3）。陥凹部は高度のびらんをきたしており、癌腺管の破壊、出血、間質反応などを認めた。SM 浸潤距離測定において重要視される粘膜筋板は、H & E 染色像でほとんど認識できないが、desmin 染色でわずかな破片状の筋板線維として確認可能で（図 IV-3-4）、粘膜筋板走行に対する仮想線を追うことができ、粘膜内を主体とする癌と判断された。その筋板の走行は、癌粘膜と健常粘膜との境界部で癌粘膜とともに反転

して、癌部では強く下方に押し下げられていた。この仮想像から SM 浸潤距離を測定した結果、SM 微小浸潤 225 μm 、SM1 の病変と診断された（表層から実測すると 1,100 μm ）。また、脈管侵襲は ly, v とともに陰性であり、癌先進部においても低分化腺癌などのリンパ節転移危険因子に含まれる所見は認められなかった。

患者に病理結果を十分説明し、患者の同意のもと厳重な経過観察となり、半年ごとの EUS、CT、腫瘍マーカーの観察が行われた。1年後に CEA が 6.8 ng/ml と上昇を認めたため骨盤 MRI を施行したところ、右総骨動脈分岐下に径約 20 mm 大のリンパ節転移巣を指摘され、追加外科手術が施行された。第 3 群リンパ節まで転移を認めたが、肝転移は認めなかった。



a : 通常内視鏡所見

b : インジゴカルミン散布所見

c : 拡大内視鏡所見

図 IV-3-2 症例 2

〔蓮田 究, 他: 早期大腸癌 2003 ; 7 : 351-356 より引用〕

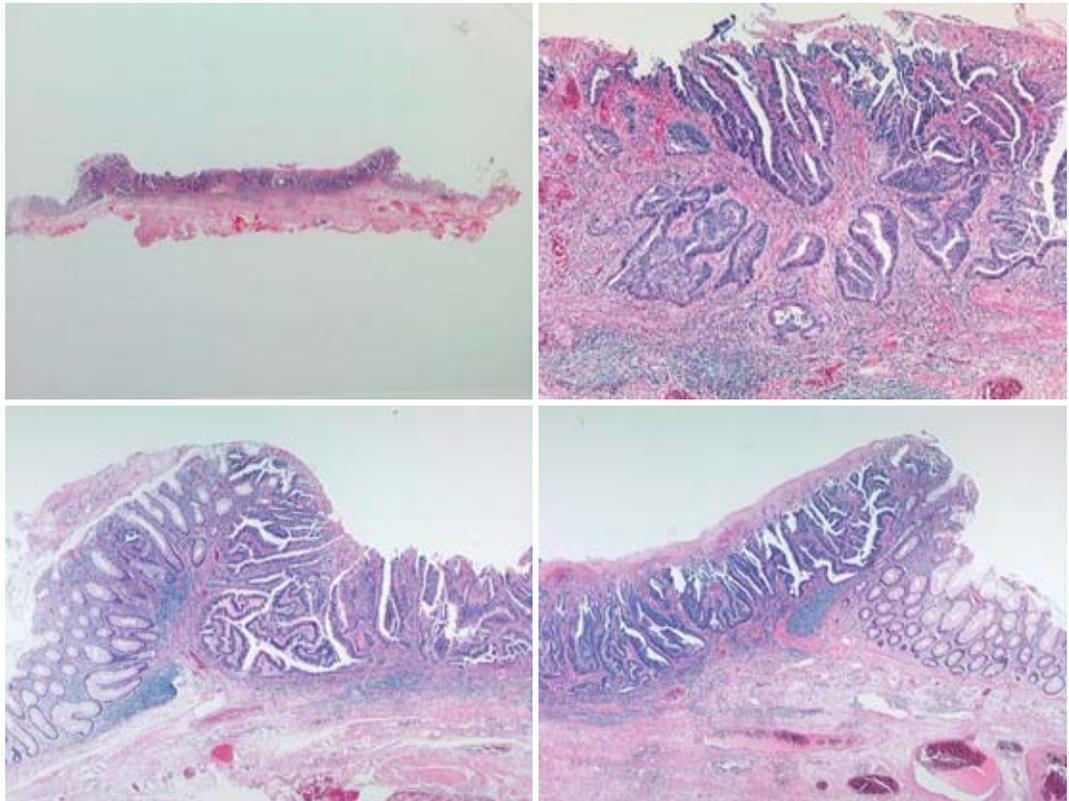


図 IV-3-3 症例 2 の病理組織所見 (H & E 染色)

〔蓮田 究, 他: 早期大腸癌 2003 ; 7 : 351-356 より引用〕

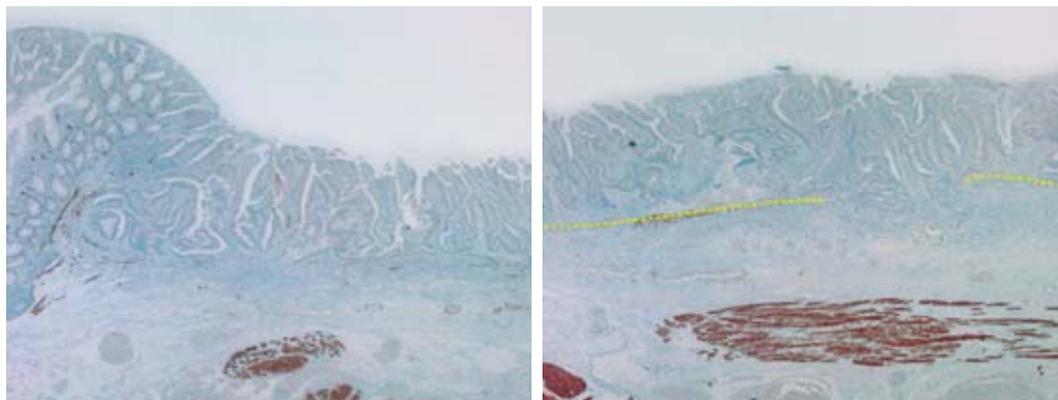


図 IV-3-4 症例 2 の病理組織所見 (desmin 染色)

点線：粘膜筋板走行の仮想線

〔蓮田 究, 他：早期大腸癌 2003；7：351-356 より引用〕

V. 考 察

今回のアンケート集計結果は、本研究班参加施設における retrospective な紙上調査であり、データの欠落や病理組織診断が各施設のもので一定の基準で評価した中央診断でないなど問題点をいくつか含んでいる。しかし、内視鏡摘除後に外科手術を追加せず経過観察された 792 例という多数の大腸 SM 癌症例での予後に関するデータは、それなりに臨床的に意義があると考えられる。

1. SM 浸潤度 1,000 μm 未満の転移再発例

本アンケート集計 792 例のうち SM 浸潤度が 1,000 μm 未満の症例が 324 例あったが、これらのうち SM 浸潤実測値がきちんと測定され転移再発をきたした症例は症例提示している 2 例のみであった。1 例は、SM 浸潤実測値 250 μm ではあるが $\text{ly}1$, $\text{v}1$ という脈管侵襲陽性の病変 (症例 1) で『大腸癌治療ガイドライン』の内視鏡的摘除非根治症例であった。もう 1 例 (症例 2) は、SM 浸潤実測値 225 μm で他のリンパ節危険因子も伴わず、『大腸癌治療ガイドライン』の内視鏡的摘除根治条件を満たしている病変であった。この症例は、大腸癌研究会「SM 癌取扱いプロジェクト研究班」の会議で

も議論になった症例であるが、表面型病変 (0-IIa + IIc 型) の粘膜筋板がびまん性に破壊され癌が浸潤性に増殖したもので、225 μm という数値は desmin 染色で同定された筋板の断片の位置から粘膜筋板を推測し、そこから測定した値である。粘膜筋板が破壊消失したと考え病変表層から実測した場合 1,100 μm となり、非根治という判定になる微妙な病変である。内視鏡的には SM 多量浸潤癌と診断されるもので、実際の病変摘除は経肛門の内視鏡下切除術 (TEM) で行われている。いずれにしても、表面型病変の粘膜筋板がびまん性に破壊された浸潤性病変は SM 浸潤度にかかわらず転移のリスクが高い可能性を示唆するものである。

2. SM 浸潤距離の実測方法

現在、大腸癌研究会「SM 癌取扱いプロジェクト研究班」で病理学的解析を担当された先生方から、組織学的に推定粘膜筋板から SM 浸潤実測値を測定する対象は、粘膜筋板の走行がほぼ確実に推定できるものに限定すべきで、desmin 染色で筋板の微小断片がなんとか同定できるレベルの評価の難しい病変は、病変表層から実測すべきであるという意見も出されている。これら推定粘膜筋板の取り扱いを含め、『大腸癌治療ガイドライン』で提唱された SM 浸潤実測方法が、誤解なく全国的に標準化する

ことを期待したい。

なお、本解析はアンケート回答のあった各施設の病理診断を単純に集計したものであり、一定の基準で各施設の病理標本を中央診断した場合、SM浸潤実測値にどのくらいバラツキがあるのか興味もたれる。この点に関しては、各施設の病理標本を新潟大学の味岡洋一教授による一定の診断基準で再評価していただいたデータが本研究班の2006年7月の会議で発表・討議されており、その内容については別の場で公表されることになっている。

3. 内視鏡的摘除大腸 SM 癌の根治判定基準

一方、『大腸癌治療ガイドライン』の内視鏡的摘除大腸 SM 癌の根治判定基準は、最終的にリンパ節郭清を伴う外科的切除を行った症例の解析から導き出されたものであり、最近話題になっている微小転移^{2)~9)}の臨床的関与などは考慮されていないが、提示症例2を除けば、『大腸癌治療ガイドライン』の内視鏡的摘除大腸 SM 癌の根治判定基準の妥当性が、微小転移をしている可能性のある多数例の臨床経過例から証明されたといえる。

今回の『大腸癌治療ガイドライン』の内視鏡的摘除大腸 SM 癌の根治判定基準によって、これまで超微小浸潤 SM 癌 (200 ~ 300 μm までの浸潤) 以外の SM 癌には外科的切除が推奨されていたわけであるが¹¹⁾、SM 浸潤度における根治条件が 1,000 μm まで拡大されたことによって over surgery が減少することが期待される。ただし、最近議論にあがっている「簇出」^{12), 13)}、「浸潤先進部の分化度」¹⁴⁾、「癌の異型度 (高異型度癌, 低異型度癌)」¹²⁾ などのリンパ節転移危険因子はまだ組み込まれておらず、現在なお病理学的な検討が進行している段階である。今後、これら今回取り上げられなかったリンパ節転移危険因子に関しても、一般臨床で応用可能な簡便な基準を策定し、内視鏡的摘除大腸 SM 癌の根治判定基準に取り込んでいくことによってその条件が拡大され、さらに over surgery を減少させることができるようになることが期

待される。

4. 分子病理学の臨床への導入

近年進歩を遂げた分子病理学的手法の臨床への導入も模索されている。SM 癌の悪性度を規定する癌浸潤先進部において、リンパ節転移に関連する分子病理学的マーカー (MUC1, cathepsin D, MMP-7, CD34, Ki-67 など) の発現を複数組み合わせることで、HE 標本による病理組織学的因子に関係なく、リンパ節転移陰性例を抽出できる可能性が報告されている^{15)~18)}。近い将来、分子病理学的マーカーを臨床導入することで、現在外科的追加切除が行われている転移陰性症例のうち外科手術の不要な症例をさらに拾い上げることが可能になると予想され、内視鏡治療のみで根治できる大腸 SM 癌の条件がさらに拡大されることが期待される。

5. 術前診断・治療手技標準化の必要性

このように大腸 SM 癌の内視鏡治療の適応が拡大されつつある状況下、ますます術前内視鏡診断学や治療手技の標準化の必要性が高くなっている。内視鏡的切除は治療手技であると同時に total biopsy (完全摘除生検) としての重要な診断手技でもあるが、正確な根治度判定を行うためには、とくに正確な SM 浸潤度診断が不可欠であり、病変を深部断端陰性で完全摘除することが根治判定するうえで必須条件である。切除病変が深部断端陽性になった場合、深達度診断が不能になるばかりでなく、切除刺激により局所遺残腫瘍の増殖能を亢進させることが動物実験およびヒトでの研究で証明されており^{19)~21)}、患者に不利益を与えることがないように、正確な術前診断を行い適切な治療法を選択しなくてはならない。

6. 大腸 SM 癌内視鏡的摘除後のサーベイランス

大腸 SM 癌内視鏡的摘除後のサーベイランスについて、サーベイランスの必要な理由として、

① 局所遺残再発病変の確認, ② 転移再発病変の早期診断, ③ 異時性多発病変の診断・治療などがあげられる^{22)~25)}. ①, ③に関しては全大腸内視鏡検査 (TCS), ②に関しては, 体外式超音波検査 (US), 胸腹部 CT, MRI 検査, 腫瘍マーカー (CEA など) の測定などが必須であり, 必要に応じて EUS や PET も使用する. 今回の解析結果から, 大腸 SM 癌内視鏡的摘除後の再発・転移は, その 89% (18 例中 16 例) が摘除後 3 年以内に起こっており, 遠隔転移や原病死例も少なからず認めている. これらの事実から, SM 癌の内視鏡治療後の再発に関しては, 少なくとも 3 年間は厳重なサーベイランスが必要であろう. ②に関しては, 転移をより早期に診断するために半年間隔で行うことが望ましいという意見もある²⁶⁾. 同様の報告や 3 年ではなく 5 年間は厳重なサーベイランスが必要であるという意見もある^{27), 28)}. いずれにしても, 大腸 SM 癌は早期癌ではあるが生命予後に関与する病変であることを十分理解したうえでサーベイランスプログラムを立てなくてはならない. しかし, 過大なサーベイランスプログラムは, 患者にとっても医療機関・医療行政にとっても負担である. TCS, US, CT, MRI 検査などによる内視鏡的摘除後の大腸 SM 癌症例のサーベイランスは, 当然, 摘除病変が根治基準内病変か否かを加味して施行するべきであるが, その適切な検査方法や間隔, いつまでサーベイランスが必要かの検討に, 今回の多数症例での研究結果が少しでも役に立つことを期待したい. 今後もさらに多くの症例を集積した大規模な検討が望まれる.

おわりに

大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス研究班」参加施設でアンケート調査を行い, 内視鏡的摘除を施行した SM 癌を経過観察した症例の再発・転移・予後について検討した結果を報告した.

本稿を終えるにあたり, 本研究班の会議に参加し討論に加わっていただいた諸先生に深謝致します. なお, 本研究は, 大腸癌研究会プロジェクト研究研究助成金によった.

文 献

- 1) 大腸癌研究会編:大腸癌治療ガイドライン(第1版). 2005, 金原出版, 東京
- 2) Hayashi N, Arakawa H, Nagase H, et al: Genetic diagnosis identifies occult lymph node metastases undetectable by the histopathological methods. *Cancer Res* 1994; 54: 3853-3856
- 3) Haboubi NY, Abdall SA, Amini S, et al: The novel combination of fat combination of fat clearance and immunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinomas: a preliminary study. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 99-102
- 4) Isaka N, Nozue M, Doy M, et al: Prognostic significance of perirectal lymph node micrometastasis in Duke's B rectal carcinoma: an immunohistochemical study by CAM5.2. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2065-2068
- 5) Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al: The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994; 172: 183-187
- 6) Adell G, Boeryd B, Franlund B, et al: Occurrence and prognostic importance of micrometastasis in regional lymph nodes in Duke's B colorectal carcinoma: an immunohistochemical study. *Eur J Surg* 1996; 162: 637-642
- 7) Nakanishi Y, Ochiai A, Yamaguchi Y, et al: Clinical implications of lymph node micrometastases in patients with colorectal cancers. A case control study. *Oncology* 1999; 57: 276-280
- 8) 味岡洋一, 横山淳二, 渡辺英伸: 大腸 sm 癌のリンパ節微小転移 (micrometastasis) と脈管侵襲. *早期大腸癌* 2001; 5: 471-477
- 9) 第 61 回大腸癌研究会プログラム・抄録集. 主題「大腸癌における micrometastasis (広義)」2004, 新潟
- 10) 蓮田 究, 角川康夫, 藤井隆広, 他: IIa + IIc 型 sm 微小浸潤癌でリンパ節転移再発を呈した 1 例. *早期大腸癌* 2003; 7: 351-356
- 11) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 (第 6 版). 1998, 金原出版, 東京
- 12) 第 56 回大腸癌研究会プログラム・抄録集. 主題「大腸 sm 癌の治療法の選択」2002, 新潟

- 13) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 385-394
- 14) Tanaka S, Haruma K, Oh-e H, et al: Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. *Oncol Rep* 2000; 7: 783-788
- 15) Aoki R, Tanaka S, Haruma K, et al: MUC1 expression as a predictor of the curative endoscopic treatment of submucosally invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1262-1272
- 16) Oh-e H, Tanaka S, Kitadai Y, et al: Angiogenesis at the site of deepest penetration predicts lymph node metastasis of submucosal colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1129-1136
- 17) Oh-e H, Tanaka S, Kitadai Y, et al: Cathepsin D expression as a possible predictor of lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 180-188
- 18) 岡 志郎, 田中信治, 青木理恵, 他: 大腸 sm 癌の転移予測における分子病理学の臨床応用. *早期大腸癌* 2004; 8: 158-164
- 19) Tanaka S, Haruma K, Tanimoto T, et al: Ki-67 and transforming growth factor alpha (TGF- α) expression in colorectal recurrent tumors after endoscopic resection. *Monduzzi Editore, Recent Advances in Gastroenterological Carcinogenesis I*. 1996, 1079-1083, Bologna
- 20) Kunihiro M, Tanaka S, Haruma K, et al: Electrocautery snare resection stimulates the cellular proliferation of residual colorectal tumor: An increasing gene expression related to tumor growth. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1107-1115
- 21) 味岡洋一, 渡辺英伸, 小林正明, 他: EMR 症例の評価: 腫瘍の病理組織像と生長速度, リンパ節転移の観点から. *早期大腸癌* 1999; 3: 17-22
- 22) 五十嵐正広, 佐田美和, 小林清典, 他: 大腸浸潤癌の見落とし予防を含めた効率的な内視鏡検査計画. *消化器内視鏡* 2002; 14: 459-465
- 23) 多田正大, 樋渡信夫: 大腸癌検診—その考え方と実際. 1998, 153-160, 医学書院, 東京
- 24) 中里 勝, 山野泰穂, 前田 聡, 他: 大腸 sm 癌のサーベイランス法 a. 内視鏡治療後. *早期大腸癌* 2004; 8: 121-126
- 25) 岡 志郎, 田中信治, 金子 巖, 他: Clean colon の概念から考えた内視鏡治療後のサーベイランス (4) サーベイランスはいつまで継続すべきか. *臨牀消化器内科* 2004; 19: 473-479
- 26) 榎本泰三, 稲次直樹, 吉川周作, 他: 大腸 sm 癌の内視鏡的治療後の再発・転移に対する早期発見のためのフォローアップ法. *胃と腸* 2004; 39: 1765-1772
- 27) 中里友彦, 塚越洋元, 高丸博之, 他: 大腸 sm 癌の内視鏡治療後の再発様式および転移時期について. *胃と腸* 2004; 39: 1714-1718
- 28) 小泉浩一, 瀬田剛史, 風見 明, 他: 大腸 sm 癌内視鏡切除後の再発・転移様式からみた早期発見のためのフォローアップ法. *胃と腸* 2004; 39: 1751-1763

本稿は、大腸癌研究会プロジェクト「内視鏡治療後の至適サーベイランス」における研究内容である。

第5章

第64回大腸癌研究会の研究成果から

1 大腸カルチノイドのリンパ節転移危険因子（アンケート結果）

樋口 哲郎 榎本 雅之 杉原 健一

はじめに

近年の大腸内視鏡検査・治療の普及と進歩により、日常診療において大腸カルチノイド腫瘍に遭遇する機会が増加している。通常、正常粘膜に覆われた比較的小さな粘膜下腫瘍として認められ、内視鏡的切除術や外科的局所切除術にて比較的容易に完全切除が可能である。しかし、本腫瘍は発生母地が粘膜深部のため、ほとんどの症例が粘膜下層に浸潤している¹⁾。また、本邦における大腸カルチノイド腫瘍は直腸に圧倒的に多く、とくに好発部位は歯状線から10 cm以内であり、80%がここに位置している²⁾。そのため、追加切除術としてリンパ節郭清を伴う根治術が必要と判断された場合、直腸切断術と人工肛門造設が余儀なくされることになる。このため、正確な術前のリンパ節転移危険群の適切な選出が必要となる。

第62回大腸癌研究会（当番世話人：小池盛雄先生 東京医科歯科大学人体病理学）で、主題の一つとして「大腸カルチノイドおよび内分泌細胞癌」が取り上げられた³⁾。それぞれの発表では、各施設の症例数が少ないため、明白なリンパ節転移危険因子の予測は困難であった。このため、第64回大腸癌研究会では、大腸カ

ルチノイドのリンパ節転移危険因子の抽出を目的として、各施設に大腸カルチノイドの症例の臨床病理学的事項のアンケート調査を依頼し、その結果を分析することにより、リンパ節転移危険因子の抽出を行った。

I. アンケート方法

第62回大腸癌研究会の主題アンケートに参加した施設と発表症例数が多かった施設計88施設にアンケート調査表を送付し、42施設から回答をいただいた（表V-1-1）。

アンケート調査項目は、臨床情報、大腸内視鏡検査所見、術前総合診断、治療法、術後補助療法、再発、生存、異時性病変、病理所見、特殊染色結果について行った（表V-1-2）。

II. 大腸カルチノイド腫瘍の臨床病理学的特徴

1. 症例数

集計できた881症例、890病変のうち、虫垂カルチノイドと回腸カルチノイドを除いた869症例、878病変について解析を行った。

表 V-1-1 アンケート協力施設 (42 施設)

| | | |
|---|--|--|
| 青森市民病院外科 旭川医科大学第3内科 有田胃腸病院 大阪船員保険病院 大阪市立総合医療センター消化器外科 刈谷総合病院外科 癌研附属病院内科 北里大学東病院 消化器内科 京都大学腫瘍外科 京都第二赤十字病院 消化器科 杏林大学医学部外科 健生会奈良大腸肛門病センター 都立駒込病院 埼玉社会保険病院 | 四国がんセンター 静岡県立静岡がんセンター大腸外科 自治医科大学外科 順天堂大学下部消化管外科 昭和大学第二外科 昭和大学横浜市北部病院消化器センター 武雄市立武雄市民病院 千葉県がんセンター 東海大学 東京医科大学霞ヶ浦病院 東京医科歯科大学腫瘍外科 東京医科大学 東京大学 獨協医科大学第1外科 | 栃木県立がんセンター 長崎大学第2外科 中津市民病院 名古屋市立大学第1外科 奈良県立医科大学 新潟大学第1外科 弘前大学第2外科 広島大学第2外科 広島大学光学医療診療部 福井県済生会病院外科 福島県立医科大学第2外科 不二越病院 藤田保健衛生大学消化器外科 藤田保健衛生大学第二教育病院 |
|---|--|--|

表 V-1-2 アンケート調査項目

| | | | | | |
|--------|---|--|--|------|---|
| 臨床情報 | 年齢 性 発見動機 カルチノイド症候群の有無 | 治療法 | 治療日 (西暦年/月) 治療法: 下記の1-3で選んでください。 1: 内視鏡的切除 (EMR, ポリペクトミー) 2: 局所切除 3: 開腹手術 治療法に関する補足事項 | 病理 | 肉眼型 最大径 (mm) 組織型 深達度 深達度 (相対値) 深達度 (絶対値) inf n (転移リンパ節個数) ly v 核の大型化, 大小不同, 異型性・多形性の有無 核分裂像の有無 核分裂率 |
| | 大腸内視鏡検査 | 部位 大きさ (mm) 色調 中心陥凹の有無 潰瘍の有無 EUS 診断の有無 深達度 生検結果 | 術後補助療法 術後補助療法の有無 内容 期間 (月) | | 再発 再発の有無 再発確認日 再発部位 (局所, 肝, 肺, リンパ節, 骨, その他) 再発診断法 再発治療日 再発治療の内容 |
| 術前総合診断 | 深達度 リンパ節転移の有無 (N) 肝転移の有無 他臓器転移の有無 大腸癌の合併 (同時性) の有無 大腸腺腫の合併 (同時性) の有無 併存疾患 | 生存 | 生死 (生存・死亡) 死因 (原病死・他癌死・他病死・不明) 最終生死確認日 観察期間 (月) | 特殊染色 | Grimelius 法 (argyrophil 顆粒染色) Fontana-Masson 法 (argentaffin 顆粒染色) NSE chromogranin A Fascin synaptophysin NCAM/CD56 p53 Ki-67 |
| | | 異時性 | 異時性大腸多発癌の有無 異時性大腸腺腫の有無 | | |

2. 年齢と性別

869 例の男女比は、559 : 300（未記入 10 例）で、男性が女性の約 2 倍弱の頻度であった。平均年齢は 54.8 ± 12.3 歳であった。

3. 発生部位（図 V-1-1）

記載のない 3 病変を除いた 875 病変で検討した。875 病変中 861 病変（98%）は直腸であった。直腸のうちで、局在の明らかでない 115 病変を除くと、RS が 26 病変、Ra が 103 病変、Rb が 617 病変で、Rb に発生する頻度が 83% と圧倒的に多かった。直腸以外では、S 状結腸 8 病変、下行結腸と盲腸 2 病変ずつ、上行結腸と横行結腸 1 病変ずつであった。

4. 大きさ（図 V-1-2）

大きさの記載がない 11 病変を除いた 867 病変で検討した。6 mm 未満の病変は 292 病変、6 mm 以上 11 mm 未満が 415 病変、11 mm 以上 16 mm 未満が 110 病変、16 mm 以上 21 mm 未満が 25 病変、21 mm 以上 25 病変、不明 11 病変であった。

mm 未満が 25 病変、21 mm 以上のものは 25 病変であった。11 mm 未満の病変が、全体の 81.5%（707/867）を占め、大きさの平均は、8.4 ± 6.1 mm であった。

5. 性 状（表 V-1-3）

今回のアンケートでカルチノイドの表面性状に関しては、中心陥凹の有無と潰瘍の有無に限り、調査集計した。記載のない 262 病変を除いた 616 病変の検討で、中心陥凹のないものが 535 病変で、その大きさの平均は 7.6 ± 4.4 mm であった。中心陥凹のあるものが 81 病変で、その大きさ 13.0 ± 9.2 mm であり、中心陥凹のあるものが有意に大きかった（p < 0.0001）。また、記載のない 284 病変を除いた 594 病変の検討で、潰瘍のないものが 583 病変あり、その大きさ 8.0 ± 4.5 mm、潰瘍のあるものが 11 病変あり、その大きさ 23.4 ± 20.1 mm で、潰瘍を有するカルチノイドは有意に大きさが大きかった（p < 0.03）。

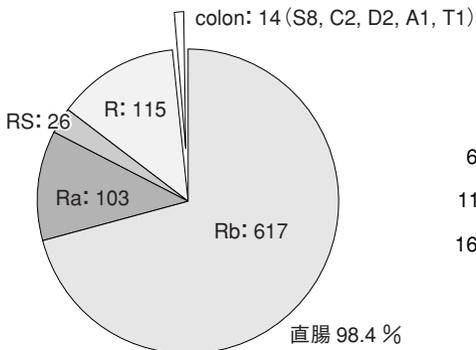


図 V-1-1 占居部位
[不明の 3 例を除く]

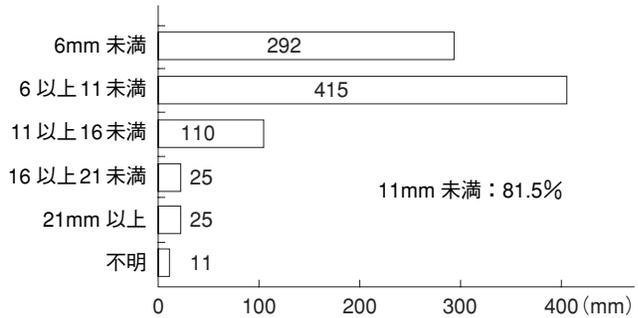


図 V-1-2 大きさ

表 V-1-3 性 状

| | | 大きさ | | p 値 (t 検定) |
|------|----|-----|---------------|------------|
| 中心陥凹 | なし | 535 | 7.6 ± 4.4mm | < 0.0001 |
| | あり | 81 | 13.0 ± 9.2mm | |
| | 不明 | 262 | | |
| 潰瘍 | なし | 583 | 8.0 ± 4.5mm | < 0.03 |
| | あり | 11 | 23.4 ± 20.1mm | |
| | 不明 | 284 | | |

6. 治療法 (図V-1-3)

切除された857病変の治療法を検討した。EMRまたは polypectomy の内視鏡的治療のみが行われたものは431病変(50%)で、内視鏡治療後腸管切除を施行したものは、67病変(8%)であった。外科切除治療は359病変(42%)で、このうち腸管切除術は106病変(12%)、外科的局所切除術は253病変(30%)であった。

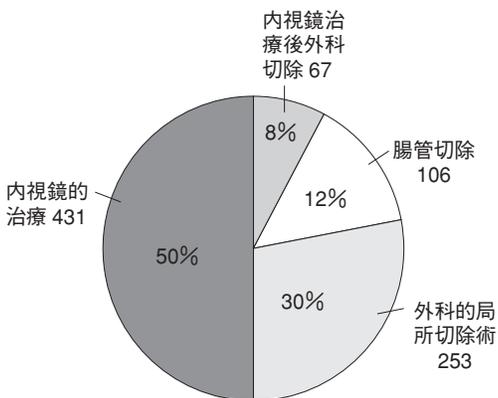


図 V-1-3 治療法

7. 深達度 (表V-1-4)

深達度の記載のない153病変を除いた725病変で検討した。深達度が粘膜内にとどまっているもの(m)は14病変(1.9%)で、粘膜下層(sm)は675病変(93.1%)、固有筋層(mp)まで浸潤したものの23病変(3.2%)、筋層を越えて浸潤しているもの(ss/a以深)13病変(1.8%)であり、ほとんどの病変はsmまでにとどまっていた(95.0%)。

8. 深達度別の病変の大きさ (表V-1-4)

深達度mの大きさは 6.4 ± 2.7 mm, smは 7.8 ± 3.9 mm, mpは 15.6 ± 7.5 mm, ss/a以深では 33.3 ± 23.1 mmで、深達度が深くなるにつれて病変の大きさは有意に増加した。

9. 組織型 (図V-1-4)

腫瘍細胞の組織構造は、Sogaらの分類⁴⁾によると、A型(充実性結節状)、B型(索状・吻合状リボン様)、C型(管腔状・腺房状また

表 V-1-4 深達度

| 深達度 | 数 | 大きさ (平均 ± SD) | p 値 (t 検定) |
|---------|-----|--------------------|------------------|
| m | 14 | 6.4 ± 2.7 mm | 0.07 vs. sm |
| sm | 675 | 7.8 ± 3.9 mm | < 0.0001 vs. mp |
| mp | 23 | 15.6 ± 7.5 mm | 0.02 vs. ss/a 以深 |
| ss/a 以深 | 13 | 33.3 ± 23.1 mm | |

不明153病変を除く

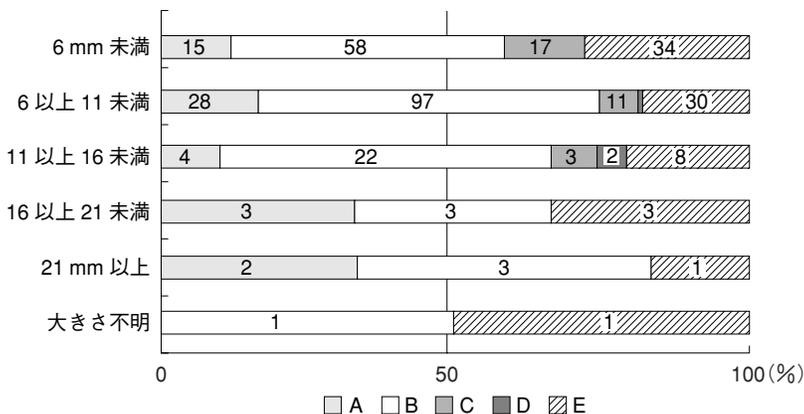


図 V-1-4 大きさ別組織型 (曾我の分類)

はロゼット様), D型(低分化型), E型(混合型)に分類される。この分類に従い, 組織型の記載のあった347病変について大きさ別の組織型を検討した。B型がすべての大きさの群においてももっとも多く, 次いでE型, A型の割合が多かった。

10. 脈管侵襲の有無(表V-1-5)

記載のあった563病変のうち, リンパ管(ly), または静脈(v)侵襲を認めるものは120病変(21.3%)あった。脈管侵襲陰性群の大きさは 7.6 ± 4.0 mmで, 脈管侵襲陽性群の大きさは 12.3 ± 11.1 mmであり, 脈管侵襲陽性群が陰性群に比較して有意に病変が大きかった($p < 0.0001$)。

III. リンパ節転移危険因子の抽出

1. リンパ節転移(表V-1-6)

リンパ節郭清症例133例のうち, リンパ節転移陽性例は65例であった。病変の大きさは, リンパ節転移陽性例(18.3 ± 14.6 mm)が, 陰性例(9.3 ± 6.1 mm)より有意に大きかった($p < 0.0001$)。また, 内視鏡的治療のみと局所

切除例は723例あり, これらのリンパ節転移率は不明であるが, これらをリンパ節転移陰性とする, リンパ節転移率は7.6%であった。

2. 大きさ別のリンパ節転移の検討(図V-1-5)

大きさ6 mm未満の場合, 転移陽性率は1.4%で, 6 mm以上11 mm未満では4.1%, この両者を含む11 mm未満の場合3.0%であった。11 mm以上16 mm未満では20.0%, 16 mm以上21 mm未満では12.0%で, この両者を含む11 mm以上21 mm未満の場合は18.5%の頻度でリンパ節転移を認めた。21 mm以上の場合は76.0%であった。大きさ11 mm以上21 mm未満の群は, 11 mm未満の群と比較して有意にリンパ節転移率が高頻度であった($p < 0.0001$)。

3. リンパ節転移危険因子の選別

カルチノイドのリンパ節転移危険因子の選別のため, 患者年齢, 性別, 占居部位, 大きさ, 表面性状(陥凹, 潰瘍のいずれかを認めるもの), 組織型(曾我の分類)⁴⁾, 深達度, 脈管侵襲の臨床病理学的因子についてそれぞれ統計学

表V-1-5 脈管侵襲

| 脈管侵襲 | 数 | 陽性率 | 大きさ (平均 \pm SD) | p値 (t検定) |
|-------------|-----|-------|----------------------|-------------|
| ly0, v0 | 443 | | 7.6 ± 4.0 mm | < 0.0001 |
| ly陽性 or v陽性 | 120 | 21.3% | 12.3 ± 11.1 mm | |

不明315病変を除く

表V-1-6 リンパ節転移(転移率7.6%)

| | 数 | 大きさ (平均 \pm SD) | p値 (t検定) |
|----------|-----|----------------------|-------------|
| 局所切除症例 | 723 | 7.5 ± 3.5 mm | < 0.0001 |
| リンパ節郭清症例 | | | |
| 陰性 | 68 | 9.3 ± 6.1 mm | |
| 陽性 | 65 | 18.3 ± 14.6 mm | |
| 合計 | 856 | | |

記載ない13病変を除く

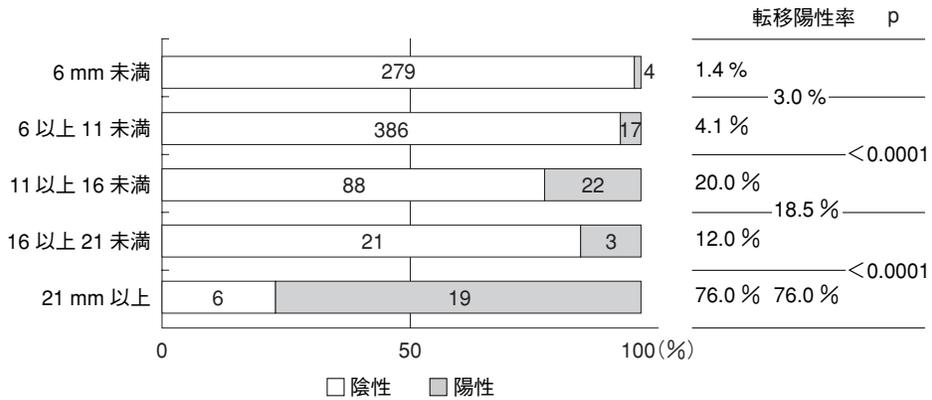


図 V-1-5 サイズ別リンパ節転移

表 V-1-7 リンパ節転移陽性の単変量解析

| 因子 | n | % | p | |
|----------------|---------|----|------|----------|
| 年齢 | 60 歳未満 | 37 | 6.8 | 0.243 |
| | 60 歳以上 | 28 | 9.0 | |
| 性別 | M | 40 | 7.3 | 0.541 |
| | F | 25 | 8.4 | |
| 部位 | ～ Ra | 17 | 6.7 | 0.528 |
| | Rb, P | 48 | 8.0 | |
| 大きさ | 11mm 未満 | 21 | 3.1 | < 0.0001 |
| | 11mm 以上 | 44 | 27.5 | |
| | 16mm 未満 | 43 | 5.4 | < 0.0001 |
| | 16mm 以上 | 22 | 44.9 | |
| 表面陥凹, 潰瘍 | なし | 22 | 4.2 | < 0.0001 |
| | あり | 22 | 26.2 | |
| 組織型 (曾我の分類) | A, B, C | 13 | 5.0 | 0.326 |
| | D, E | 6 | 8.0 | |
| 深達度 | sm | 32 | 4.8 | < 0.0001 |
| | mp 以深 | 18 | 51.6 | |
| 脈管侵襲 | なし | 11 | 2.6 | < 0.0001 |
| | あり | 35 | 29.4 | |

的に解析を行った。この結果、大きさ、表面性状、深達度、脈管侵襲の因子で有意差を認めた(表 V-1-7)。

これらの因子を含めてロジスティック回帰分析による多変量解析を行った(表 V-1-8, 9)。病変の大きさに関しては、11 mm 以上(表 V-1-8)と 16 mm 以上(表 V-1-9)との 2 パタ

ーンで検討した。この結果、リンパ節転移陽性の危険因子として、脈管侵襲陽性と病変の大きさ 11 mm 以上が選別できた。

4. 大きさと脈管侵襲因子のリンパ節転移に対する診断効果(表 V-1-10)

リンパ節転移陽性の危険因子として選別した

表 V-1-8 リンパ節転移陽性の多変量解析

| 因子 | relative risk | 95% CI | p |
|-----------------------------------|---------------|----------------|---------|
| 年齢 60歳未満 60歳以上 | 1.216 | 0.388 ~ 3.809 | 0.7371 |
| 大きさ 11mm 未満 11mm 以上 | 5.093 | 1.498 ~ 17.319 | 0.0091* |
| 表面陥凹，潰瘍 なし あり | 3.096 | 0.872 ~ 10.986 | 0.0803 |
| 組織型 (曾我の分類) A, B, C D, E | 1.300 | 0.384 ~ 4.397 | 0.6735 |
| 深達度 sm mp 以深 | 1.876 | 0.362 ~ 9.709 | 0.4534 |
| 脈管侵襲 なし あり | 6.426 | 1.899 ~ 21.748 | 0.0028* |

*：有意差あり

表 V-1-9 リンパ節転移陽性の多変量解析

| 因子 | relative risk | 95% CI | P |
|-----------------------------------|---------------|----------------|---------|
| 年齢 60歳未満 60歳以上 | 1.435 | 0.473 ~ 4.348 | 0.5235 |
| 大きさ 16mm 未満 16mm 以上 | 2.610 | 0.433 ~ 15.725 | 0.2950 |
| 表面陥凹，潰瘍 なし あり | 4.598 | 1.351 ~ 15.655 | 0.0146* |
| 組織型 (曾我の分類) A, B, C D, E | 1.194 | 0.356 ~ 4.008 | 0.7737 |
| 深達度 sm mp 以深 | 2.506 | 0.410 ~ 15.385 | 0.3199 |
| 脈管侵襲 なし あり | 7.487 | 2.241 ~ 25.008 | 0.0011* |

*：有意差あり

大きさ 11 mm 以上と脈管侵襲陽性に関して、各因子単独の場合と両因子を組み合わせた場合とで、リンパ節転移に対する診断効果を検討した。大きさ 11 mm 以上の 1 因子のリンパ節転移に対する診断能は、感度 67.7%，特異度 85.3% で、脈管侵襲陽性 1 因子の場合は、感度 76.1%，特異度 83.3% であった。この両因子を組み合わせた大きさ 11 mm 以上か脈管侵襲陽性では、感度 93.3%，特異度 66.5% で、両因子を組

み合わせるにより、リンパ節転移に対する診断能の感度が高くなった。

おわりに

今回のアンケートの検討により、カルチノイド腫瘍の大きさが 11 mm 未満で深達度 sm の病変は、内視鏡的治療を含めた局所切除術の適応であるが、脈管侵襲陽性の場合、リンパ節

表 V-1-10 大きさ・脈管侵襲因子のリンパ節転移に対する診断効果

| | | リンパ節転移 | | 計 | sensitivity | specificity |
|--------------|---------|--------|-----|-----|-------------|-------------|
| | | 陰性 | 陽性 | | | |
| 大きさ | 11mm 未満 | 665 | 21 | 686 | 67.7% | 85.3% |
| | 11mm 以上 | 115 | 44 | 159 | | |
| | 計 | 780 | 65 | 845 | | |
| 脈管侵襲 | なし | 418 | 11 | 429 | 76.1% | 83.3% |
| | あり | 84 | 35 | 119 | | |
| | 計 | 502 | 46 | 548 | | |
| 大きさ 11mm 未満で | 脈管侵襲なし | 352 | 4 | 356 | 93.3% | 66.5% |
| | 脈管侵襲不明 | | (5) | | | |
| 大きさ 11mm 以上か | 脈管侵襲あり | 177 | 56 | 233 | | |
| | 計 | 529 | 60 | 589 | | |

郭清を伴う腸管切除術の必要がある。大きさ 11 mm 以上の病変に関しては、原則はリンパ節郭清を伴う腸管切除術が適応となる。

さらなる、詳細な病理学的事項の検討により、より感度の高いリンパ節転移危険因子の選別を行うことが重要であると考えられた。

文献

1) 岩淵三哉, 渡辺 徹, 草間文子: 大腸内分泌細胞

腫瘍—カルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌. 外科治療 2004; 91: 49-58

- 2) 岩下明德, 長谷川修三, 原岡誠司, 他: 大腸カルチノイド—内視鏡的治療の根治判定基準を含む. 早期大腸癌 2002; 6: 249-258
- 3) 第 62 回大腸癌研究会. 日本大腸肛門病会誌 2005; 58: 343-376
- 4) Soga J, Tazawa K: Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. Cancer 1971; 28: 990-998

2 病理報告書記載のアンケート調査

小野 祐子 勝又 大輔 市川 一仁
富田 茂樹 藤盛 孝博

はじめに

大腸癌研究会では、ガイドライン作成プロジェクト（規約改定準備委員会；杉原健一委員長）の一環として2005年8月に全国の大学および病理関係施設を対象としたアンケート調査を行い、病理診断書の記載について検討した。調査のおもな目的は、各施設の病理診断書を基にして臨床病理学的に必要とされている項目を明らかにし、病理系規約委員会（渡辺英伸委員長）におけるガイドライン作成の資料にすることであった。

前規約〔『大腸癌取扱い規約』（第6版）¹⁾〕には「病理学的所見の記載」のみをまとめた章がなく、「B. 臨床病理学的事項」、「C. 内視鏡治療例の取扱い」、「G. 病理学的事項」、などに説明が分散していたため、改訂第7版²⁾ではガイドラインとして示せる病理診断の記載が求められていた。

I. 病理診断書に関する全国調査

1. 各施設への依頼書

アンケートの依頼は、全国の大学および病院、病理関連施設などに送付された。以下が依頼文の概略である。「大腸癌研究会では、規約改訂のための準備を行っています。今回、病理所見をまとめて記載することを考慮しています。そのため、大腸癌の病理診断の記載に関するアン

ケートを行うことになりました。つきましては、貴施設の大腸癌に対する病理報告書を2ないし3通、患者様の氏名を削除した状態にてお送りくださいますようお願い申し上げます。誠に勝手ながら同封の返信用封筒にて、8月31日までにご返送いただきたく存じます。この調査結果は、規約改訂の参考にさせていただきます。」

2. アンケート結果

アンケートは大学医学部および病院の病理、外科、病理関連研究施設など、合計449施設に送付した。そのうち246施設（54.8%）から回答を得、681症例の報告書が回収された（表V-2-1）。報告書の記載内容は、同一施設のものであっても報告者（病理医）あるいは症例によって多少の差異があったが、ほぼすべてが『大腸癌取扱い規約』（第6版）の「病理学的事項」に従って作成されていた。さらに、多くの報告書で、第6版ではとくに記載が推奨されていないINFや間質量が追加されており、大腸SM癌の浸潤程度も評価されていた。

246施設のうち26施設（10.6%）では、いわゆるチェックシート方式のサマリーを使用、または報告書と併用していた。大学・外科（表V-2-2）、病院・外科（表V-2-3）、大学・病理（表V-2-4）、病院病理部・他の研究施設など（表V-2-5）、計26施設から27パターンのチェックシートが集まった。シートに列記された項目を集計し、多くの施設で評価されている病理学的項目を抽出することにした。列記項目の

表 V-2-1 アンケートの対象施設数と回答状況

| 施設概要 | 回答施設数* | チェックシート 使用施設数 | 送付された症例数 |
|----------|--------|------------------|----------|
| 大学病院 病理 | 13 | 4 | 38 |
| 大学病院 外科 | 76 | 9 | 218 |
| 大学 他 | 14 | 0 | 41 |
| 病院 病理 | 20 | 3 | 58 |
| 病院 外科 | 102 | 8 | 269 |
| 病院・他研究施設 | 21 | 2 | 57 |
| 合計 | 246 | 26 | 681 |

* : 449 施設にアンケートを送付し, 246 施設から回答を得た (246/ 449 ; 54.8%).

表 V-2-2 大学病院の外科学 (9 施設 : A ~ I) のチェックシートに採用されていたおもな病理学的項目の内訳*

| 項目 (記載施設数) | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TNM (4) | | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | |
| pStage (6) | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | ○ |
| Dukes (4) | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | | |
| 病変数 (3) | ○ | | | ○ | | | ○ | | |
| 環(管)周率 (0) | | | | | | | | | |
| 併存(合併)病変 (2) | ○ | | | ○ | | | | | |
| ow 距離 (4) | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | |
| aw 距離 (4) | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | |
| sm 細分類 (0) | | | | | | | | | |
| sm 実測値 (0) | | | | | | | | | |
| INF (5) | ○ | ○ | | | ○ | | | ○ | ○ |
| 間質量 (0) | | | | | | | | | |
| PG/NPG (1) | | ○ | | | | | | | |
| 先進部組織像 (2) | | | | | ○ | | ○ | | |
| pn (1) | | | | | | | ○ | | |

* : 『大腸癌取扱い規約』(第6版)で示された一般的な病理学的記載事項を除く。

うち, 第6版「病理学的事項」に準じた項目を除外すると, INF (n = 16, 59.3%), 併存あるいは合併病変の数や質的評価 (n = 13, 48.1%), 腫瘍の間質量 (n = 8, 29.6%), 腫瘍先進部の組織像 (n = 5, 18.5%) などが多くの施設で重要視されていることが明らかになった。また, ow と aw から腫瘍までの距離, 腫瘍の環(管)周率, PG/NPG, sm 細分類, sm 浸潤距離実測値, Broders 分類, ウィーン分類, 癌

の異型度判定, 神経周囲侵襲 (pn), 癌性潰瘍の有無などの記載も目立った。先進部組織像については, 施設によって, 簇出, budding, sprouting などの用語が用いられており, streak sign の有無も評価されていた。病期分類には, pStage (n = 14, 51.9%), Dukes (n = 10, 37.0%), TNM (n = 4, 14.8%) が用いられていた。

アンケートの返信からは, 静脈やリンパ管侵

表 V-2-3 病院外科（8施設：A～H）のチェックシートに採用されていたおもな病理学的項目の内訳*

| 項目（記載施設数） | A | B | C | D | E | F | G | H |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TNM (0) | | | | | | | | |
| pStage (4) | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ |
| Dukes (2) | | | | | | ○ | | ○ |
| 病変数 (0) | | | | | | | | |
| 環(管)周率 (1) | | | ○ | | | | | |
| 併存(合併)病変 (5) | ○ | ○ | | ○ | | | ○ | ○ |
| ow 距離 (0) | | | | | | | | |
| aw 距離 (0) | | | | | | | | |
| sm 細分類 (2) | | | ○ | | | ○ | | |
| sm 実測値 (1) | | | ○ | | | | | |
| INF (4) | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | |
| 間質量 (3) | ○ | ○ | | | ○ | | | |
| PG/NPG (1) | | | | | | | ○ | |
| 先進部組織像 (2) | | | ○ | | | | ○ | |

*：『大腸癌取扱い規約』（第6版）で示された一般的な病理学的記載事項を除く。

表 V-2-4 大学病院の病理（4施設）のチェックシートに採用されていたおもな病理学的項目の内訳*

| 項目（記載施設数） | A | B | C | D |
|--------------|---|---|---|---|
| TNM (0) | | | | |
| pStage (2) | | | ○ | ○ |
| Dukes (3) | ○ | ○ | | ○ |
| 病変数 (3) | ○ | | ○ | ○ |
| 環(管)周率 (3) | | ○ | ○ | ○ |
| 併存(合併)病変 (4) | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ow 距離 (1) | | | ○ | |
| aw 距離 (1) | | | ○ | |
| sm 細分類 (1) | | ○ | | |
| sm 実測値 (1) | | ○ | | |
| INF (3) | ○ | ○ | ○ | |
| 間質量 (2) | ○ | ○ | | |
| PG/NPG (1) | | ○ | | |
| 先進部組織像 (1) | ○ | | | |

*：『大腸癌取扱い規約』（第6版）で示された一般的な病理学的記載事項を除く。

表 V-2-5 病院の病理部・他の研究施設（5施設6パターン）のチェックシートに採用されていたおもな病理学的項目の内訳*

| 項目（記載施設数） | A | B | C | D | E | F |
|----------------|---|---|---|---|---|---|
| TNM (0) | | | | | | |
| pStage (2) | | | ○ | | ○ | |
| Dukes (1) | | | ○ | | | |
| 病変数 (4) | ○ | ○ | ○ | | ○ | |
| 環(管)周率 (0) | | | | | | |
| 併存(合併)病変 (2) | | ○ | ○ | | | |
| Broders 分類 (2) | | ○ | ○ | | | |
| 癌性潰瘍 (1) | | ○ | | | | |
| sm 細分類 (0) | | | | | | |
| sm 実測値 (0) | | | | | | |
| INF (4) | | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 間質量 (3) | | | ○ | ○ | | ○ |
| 病理学的根治度 (2) | | | | ○ | | ○ |

*：『大腸癌取扱い規約』（第6版）で示された一般的な病理学的記載事項を除く。

襲の判定における精度，早期癌における簇出の評価，進行癌の浸潤距離に関するコメントが目立った。チェックシートの集計結果や各施設の病理報告書の内容からも，① 脈管内侵襲の判定，② 早期癌の浸潤距離と簇出，③ 固有筋層を超えた癌の浸潤距離の評価などが重要な項目と考えられた。それらに関する改訂第7版の記載や今後の問題点を以下に簡単に述べたい。

II. 『大腸癌取扱い規約』（第7版）の病理学的所見

改訂された『大腸癌取扱い規約』（第7版）²⁾では、「所見を示す深達度（M, SM, SS, SE, SI, A, AI），リンパ節転移（N），肝転移（H），腹膜転移（P）および遠隔転移（M）などは，原則として大文字で標記する（以下略）」とされ，病理所見（pathological findings）は下記（例）のごとく小文字のpを所見記号の前につけて表す²⁾。

手術切除検体の所見記載例：type2, 50 × 30mm, tub1, pSS, med, INFb, ly1, v2, pN1 (2/13), pPM0 (80mm), pDM0 (40mm), pRM0 (20mm)。

（内視鏡摘除標本についてはpPM, pDM, pRMではなくpHMとpVMを用いる。）

改訂で新たに加わった病理学的所見として，間質量（med/int/sci），浸潤増殖様式（INFa/INFb/INFc），断端から癌までの距離などがある。アンケートの結果においても多くの施設で間質量やINFが記載されており，現状に即した改訂といえるだろう。なお，INFについては胃癌の規約に基づいた“ α , β , γ ”が一般的であったが，第7版の『大腸癌取扱い規約』では，“a, b, c”が推奨された。また，旧規約では切除断端や剝離面を“ow, aw, ew”で表現したが，これらは胃癌に準じて“PM, DM, RM”（胃癌ではRMの取り決めはない）になった。PM（proximal margin）, DM（distal mar-

gin）, RM（resected margin）など，国際的に通用しやすい略語が求められているためと考えられる。

1. 脈管内侵襲の判定

脈管侵襲の精度向上には弾性線維の特殊染色や免疫組織化学〔血管およびリンパ管内皮細胞に対するCD34やFactor VIII，リンパ管内皮に対するD2-40（**図V-2-1**）など〕が有用である。脈管侵襲の判定基準について，規約第7版では1～5の注意事項が記されている。

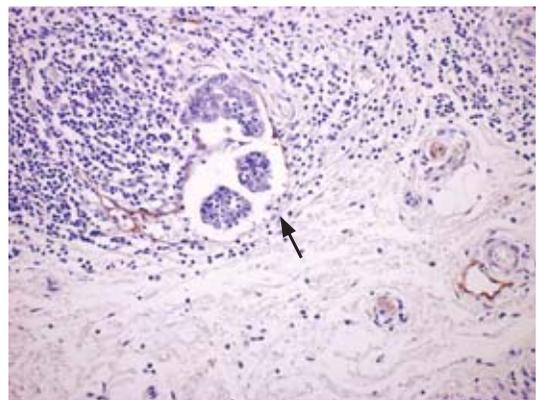
注1：判定は腫瘍の最大断面の標本で行うことを原則とする。

注2：リンパ管侵襲の検討に免疫染色を用いた場合，その旨を記載する。例 ly1 (D2-40)

注3：静脈侵襲の検討に弾性線維染色を用いた場合，その旨を記載する。例 Victoria blue 染色ではv1 (VB)，またはElastica van Giesonではv2 (EVG)

注4：脈管侵襲陽性であるが，リンパ管侵襲か静脈侵襲かの判定が困難な場合，ly/vを用いる。

注5：脈管侵襲を認めた場合にはその最深部（SM, MP, SSまたはA）を記載する。



図V-2-1 抗D2-40抗体を用いた大腸早期癌の免疫組織化学的検索

D2-40はリンパ管内皮に陽性像を認めることからリンパ管侵襲（→）の検出に有用である。

D2-40 などの免疫組織化学や弾性線維の特殊染色によって、脈管侵襲の偽陽性や偽陰性を防ぐことができるか？という疑問に対する回答はいまのところないが、早期大腸癌における脈管侵襲の判定が臨床病理学的に有用³⁾であるとの evidence⁴⁾を前提にすれば、少なくとも内視鏡治療検体においてはルーチンのレベルで精度を上げる必要があるだろう。

2. 早期大腸癌の浸潤距離

早期大腸癌の壁深達度について、規約第7版では「SM 癌では浸潤距離を測定して、記載する。例 pSM (800 μm)」と注記された。2005年7月に刊行された『大腸癌治療ガイドライン』³⁾にもすでに同様の内容が記載されており、内視鏡的摘除後の外科的切除を考慮する基準の一つに「SM 浸潤距離 1,000 μm 以上」が盛り込まれた。この「1,000 μm 」は、大腸癌研究会 SM 癌取り扱いプロジェクトで行った大腸 SM 癌 865 例の解析結果から得られた基準値であ

る⁴⁾。SM 癌浸潤距離の測定法を図に示す (図 V-2-2)²⁾。

これまで、Haggitt⁵⁾、工藤⁶⁾による分類や、浸潤距離の実測など、さまざまな角度から解析した大腸 SM 癌の深達度評価に関するデータが蓄積されてきた。その結果、大腸 SM 癌の深達度評価における実務上の問題点として、① 内視鏡切除材料における判定法 (固有筋層のない検体では粘膜下層を等分して評価するのが不可能)、② 有茎型病変と無茎型病変の区別の必要性 (有茎型病変では深達度が過大評価される危険性)、③ 浸潤に伴い粘膜筋板が不明瞭化あるいは消失している病変の評価 (症例は粘膜内癌部と粘膜下層浸潤部との境界線が判定できない) などがあげられていた。2005年刊行のガイドライン³⁾ (内視鏡的摘除 sm 癌の治療方針、『大腸癌治療ガイドライン』8頁) と今回の規約改定²⁾によってこれらの解決に近づいたということができるだろう。

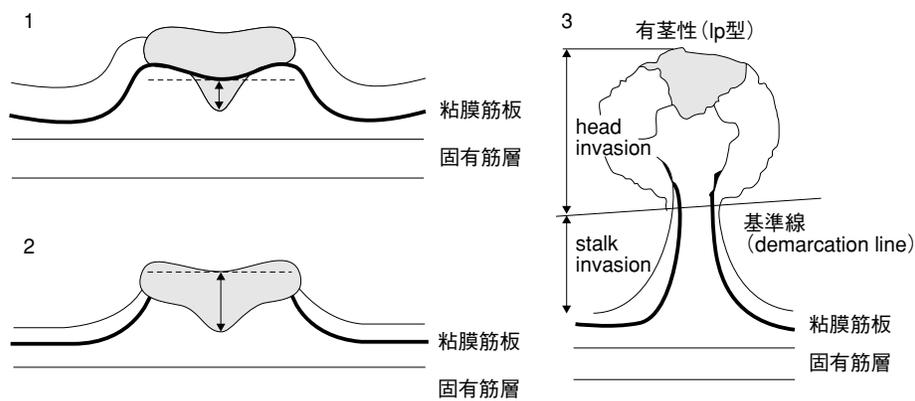


図 V-2-2 大腸 SM 癌の浸潤距離の測定法

1. 粘膜筋板保持例。粘膜筋板が同定可能な病変は、粘膜筋板の最下縁から浸潤最深部までを測定する。granular type の LST では粘膜筋板保持例の頻度が高い。
2. 粘膜筋板破壊例。粘膜筋板が判定不可能な病変は、粘膜下層が表面に露出し粘膜筋板が消失した病変と判定し、腫瘍の表層部から浸潤最深部までを測定する。粘膜筋板が破壊されている症例では無理に基準線を設置しないことが重要である。
3. 有茎型病変において、粘膜筋板が判定不可能な場合は、頭部と茎部の境に基準線を設ける。多くの場合は、粘膜における腫瘍部と非腫瘍部の境界がこの基準線に一致するが、例外的な症例では頭部と茎部の境界線を優先する。その基準線より浸潤最深部までの垂直距離を浸潤実測値とする。なお浸潤最深部が基準線より上方にある場合は head invasion, 下方にある場合は stalk invasion とする。

[大腸癌研究会 編：大腸癌取り扱い規約 (第7版)。2006, 金原出版, 東京²⁾より引用, 一部改変]

表 V-2-6 進行大腸癌における5年生存率と垂直浸潤距離との関連（自験例，データ未発表）

| | ≤ 4mm survival rate | > 4mm survival rate | p value |
|---------|------------------------|------------------------|---------|
| Dukes B | 85.7% (n = 14) | 60.0% (n = 5) | 0.2242 |
| Dukes C | 60.0% (n = 15) | 0.0% (n = 5) | 0.0139 |

大腸癌研究会の方法に準じて粘膜固有層を越えた垂直浸潤距離を測定したところ，Dukes C，かつ粘膜固有層を越えた浸潤が4mmを超えた症例では5年生存率が著しく低下した（5年生存率およびp値はKaplan-Meier法，Logrank testにて算出）。

3. 早期大腸癌の簇出

低分化腺癌あるいは未分化癌は，前規約から「粘膜下浸潤を伴う大腸癌の内視鏡摘除後の腸切除の条件」の一つと明記されていたが，腫瘍全体が低分化腺癌と診断される頻度は低い。一方，粘膜下層の癌分化度は早期大腸癌のリスク・ファクターであり^{7)~9)}，重要な臨床病理学的因子の一つである。腫瘍先進部における低分化傾向は，これまで，budding, sprouting, tumor cell dissociation などさまざまに形容されてきた。Uenoらは「腫瘍先進部において低～未分化な癌細胞が個々に散在性に，あるいは4～5個以下の細胞が小塊状，索状細胞群を形成して組織間隙へ散布するように認められる所見」を簇出 (budding) と定義したうえで，早期大腸癌の危険因子として報告した⁷⁾。SM癌の簇出は通常のHE染色で判定できるうえ，脈管侵襲に比して検出率が高いことが評価項目としての利点である（簇出に関する詳細および今後の臨床応用との関連については第3章を参照）。

4. 進行大腸癌の固有筋層を越えた浸潤距離

アンケートの回答のなかには，早期癌における実測値の測定のみならず，進行癌における外膜浸潤の評価も重要であるとの指摘があった。規約第7版では，進行大腸癌の壁深達度の記載が，一部，従来と異なっており，Aでは「漿膜を欠く部位で固有筋層を越えて浸潤していれば，

その浸潤距離を測定して記載することが望ましい」と注記されている。前規約では漿膜を有しない部位の浸潤度を“a₁”，“a₂”に分類したが，今回はこの区別をなくし，固有筋層を越えた浸潤距離を実測することが推奨されている。“a₁”，“a₂”の臨床病理学的有用性が明らかでないことや，国際的な標記との解離は従来から指摘されてきた。また，進行結腸癌では壁外浸潤距離と予後との関連が明らかでないが，進行直腸癌では浸潤距離と予後との関連が示唆されている。計測に際しては，腫瘍径や位置，固定状況などによって浸潤距離の測定が困難であることも少なくないが，弾性線維の特殊染色や，基準線の設置はその一助となりうるだろう。進行直腸癌の壁外浸潤距離測定は，Dukes' stage Cの予後をさらに選別する因子（表 V-2-6）となりうる可能性も示唆される。

おわりに

前述のごとく，大腸SM癌の浸潤距離を計測する方法がほぼ標準化され，内視鏡的摘除後の治療方針に反映できる病理学的評価の記載が示された³⁾。また，進行癌の病理学的評価については，取扱い規約²⁾の例〔type2, 50 × 30 mm, tub1, pSS, med, INFb, ly1, v2, pN1 (2/13), pPM0 (80 mm), pDM0 (40 mm), pRM0 (20 mm)〕のごとく，間質量や浸潤様式，断端までの距離の記載が推奨されることになっ

た。今後解決すべき病理学的な問題としては、早期大腸癌における簇出評価の標準化や生検組織の desmoplastic reaction (DR), 進行大腸癌(とくに直腸癌)における壁外浸潤距離の測定などがあるだろう。

謝辞：本稿の内容はガイドライン作成プロジェクトの一環としてアンケート調査を行い、大腸癌研究会にて検討した内容を基に記載したものです。アンケート調査にご協力いただいた全国246施設、アンケート施行にあたり貴重なご助言をいただいた武藤徹一郎規約委員長、杉原健一規約改定委員長に心より感謝申し上げます。

文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約（第6版）。1998, 金原出版, 東京
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約（第7版）。2006, 金原出版, 東京
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン2005年版 医師用。2005, 金原出版, 東京
- 4) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al: Correlations between lymph node metastasis and depth of sub-mucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 534-543
- 5) Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328-336
- 6) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡, 他: 大腸 sm 癌の sm 浸潤度の分析と治療方針—sm 浸潤度分類について. *胃と腸* 1984; 19: 1349-1356
- 7) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 385-394
- 8) Hori H, Fujimori T, Fujii S, et al: Evaluation of tumor cell dissociation as a predictive marker of lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 938-945
- 9) Chibana Y, Fujii S, Ichikawa K, et al: Tumor cell dissociation score highly correlates with lymph node metastasis in superficial esophageal carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1371-1378

3 直腸癌リンパ節転移診断の問題点と 診断精度向上の可能性についての検討

(第64回大腸癌研究会優秀発表賞)

小川 真平 板橋 道朗 城谷 典保
 瀬下 明良 荒武 寿樹 曾我 直弘
 廣澤知一郎 多田 祐輔 天野久仁彦
 亀岡 信悟

はじめに

直腸癌の治療法は、内視鏡的粘膜切除術 (EMR) や transanal endoscopic microsurgery (TEM) などの局所切除から括約筋温存術や腹会陰式直腸切断術、そして、骨盤内臓器を合併切除する骨盤内臓器全摘術までさまざまである。また、他の大腸領域と異なり術後排尿障害や性功能障害の問題、肛門機能温存などの課題があり、癌の根治性の追求に加え機能温存の点も十分配慮する必要がある。治療法選択においては、できるだけ正確な術前評価を行い、各々の病期に過不足のない至適な治療法を選択しなければならない。

直腸癌の病期は、壁深達度、リンパ節転移程度、遠隔転移の有無から決定され、その評価はおもに画像診断で行われている。なかでも、リンパ節転移程度は治療方針決定に際し重要であり、正確な評価が求められるものの、その診断精度は未だ満足のいくものではない。本研究は、自験例の成績から現状の直腸癌リンパ節転移診断の問題点を抽出し、診断精度向上を目指したさまざまな工夫および可能性について検討したものである。

I. 対象および検討項目

1991～2005年までに教室で経験した直腸癌切除症例691例 (RS:255例, Ra:166例, Rb:270例) を対象とし、以下の項目について検討した。

1. CT・MRI横断像による直腸癌リンパ節転移診断と問題点

- 1) 直腸傍リンパ節
- 2) 上方向 (主・中間) リンパ節
- 3) 側方リンパ節

2. 存在診断能向上の工夫

- 1) CT 3 mm thin slice (1 mm ピッチ再構成) + MPR (multi-planar reconstruction) 画像
- 2) MRI 骨盤側壁矢状断像

3. 診断精度向上を目指した質的診断の可能性

- 1) 術中US color Doppler flow imaging (CDI) 法
- 2) 造影CTリンパ節像

3) FDG-PET

なお、リンパ節転移診断の基準は、最大径5 mm ≤に描出されるリンパ節を転移陽性リンパ節とし、組織学的検索の結果、その領域に転移陽性リンパ節が存在した場合は正診とした。

II. 検討結果

1. CT・MRI 横断像による直腸癌リンパ節転移診断と問題点 (表 V-3-1)

1) 直腸傍リンパ節

直腸傍リンパ節 (251) 転移診断は、腫瘍あるいは腸管を指標とし、その周囲でリンパ節の有無を検索する。MRI T1 強調画像では、perirectal fascia が同心円状の低信号領域として描出され、その内側に直腸傍リンパ節を見ることができる。CT による直腸傍リンパ節転移診断成績は、accuracy 76.4%, sensitivity 75.5%, specificity 77.1%, PPV (positive predictive value) 72.8%, NPV (negative predictive value) 79.5%, MRI の診断成績は、accuracy 72.8%, sensitivity 72.7%, specificity 72.9%, PPV 69.0%, NPV 76.4% であり、CT と MRI は、ほぼ同様の結果であった。

直腸傍リンパ節転移診断のポイントは、リンパ節と血管との鑑別、リンパ節と腫瘍が近接している場合のリンパ節の同定である。これらの鑑別は画像の鮮明度に大きく左右され、従来の画像では画像が粗く不鮮明であったことから、リンパ節の存在診断には限界があった。最近の CT, MRI では従来のものに比べ画像が鮮明になり、リンパ節の存在診断能は向上している¹⁾。

とくに、ヘリカル CT では従来 CT と異なり画像情報は連続していることから、薄いスライス厚 (thin slice) の鮮明な画像が得られるようになり、部分容積効果 (partial volume effect) の影響が小さくなった結果、false negative 症例は少なくなった。現在の CT の解像度は 350 μm で、thin slice CT では 1~2 mm までの描出が可能となっている²⁾。また、最近の新たな試みとして、より微細な組織構造を観察するための超拡大 CT の開発が進められている²⁾。

2) 上方向 (主・中間) リンパ節

上方向リンパ節のうち主リンパ節 (下腸間膜根リンパ節: 253) は、下腸間膜動脈 (IMA) 根部周囲に存在することから、まず、腹部大動脈から分岐する IMA 根部を同定し、その周囲にリンパ節の有無を検索する。主リンパ節の検索はおもに CT で行われるが、体表走査の US も有用である³⁾。教室での 7.5 MHz 高周波探触子を用いた主リンパ節転移診断成績は、accuracy 90.9%, sensitivity 75.0%, specificity 93.3%, PPV 63.2%, NPV 96.1% であった。

上方向中間リンパ節 (下腸間膜幹リンパ節: 252) の転移診断は、体表走査の US や MRI では限界があり、おもに CT で行われる。CT 横断像の上方向中間リンパ節の転移診断成績は、accuracy 73.3%, sensitivity 37.5%, specificity 81.1%, PPV 30.0%, NPV 85.7% であり、感度が低く、false positive 症例も多く存在した。上方向中間リンパ節の存在部位は、左結腸動脈起始部より最下 S 状結腸動脈起始部までの IMA 周囲であり、IMA を末梢側に順に追いつながら、その周囲にリンパ節の有無を検索するこ

表 V-3-1 CT・MRI 直腸癌リンパ節転移診断成績 (横断像)

| | 直腸傍リンパ節 | | 上方向中間リンパ節 | 側方リンパ節 | |
|-------------|---------|-------|-----------|--------|-------|
| | CT | MRI | CT | CT | MRI |
| accuracy | 76.4% | 72.8% | 73.3% | 93.5% | 92.2% |
| sensitivity | 75.5% | 72.7% | 37.5% | 60.0% | 72.7% |
| specificity | 77.1% | 72.9% | 81.1% | 95.2% | 93.8% |
| PPV | 72.8% | 69.0% | 30.0% | 40.0% | 48.1% |
| NPV | 79.5% | 76.4% | 85.7% | 97.8% | 97.7% |

となるが、検索中に血管の走行が不明確になり、リンパ節の同定が困難になる場合がある。さらに、その存在部位から脈管や腸管、とくに小腸との鑑別を要し⁴⁾、また、リンパ節の描出は臓器間の脂肪量に大きく左右されることから⁵⁾、るい瘦の強い患者や腸管の拡張が著しい場合はリンパ節の同定が難しくなるなど、上方向中間リンパ節転移診断には問題点が多く、他の領域に比べ診断能は劣る。

3) 側方リンパ節

側方リンパ節の転移診断は、中下部直腸癌に対する郭清範囲の決定、自律神経温存術の適応決定などに際し重要である。現行の『大腸癌取扱い規約』では、内腸骨末梢リンパ節(263D)、内腸骨中枢リンパ節(263P)、総腸骨リンパ節(273)、閉鎖リンパ節(283)、外腸骨リンパ節(293)が、側方リンパ節に分類されている⁶⁾。総腸骨リンパ節と外腸骨リンパ節は、その指標となる血管が同定しやすい総腸骨動脈や外腸骨動脈であるのに対して、内腸骨末梢リンパ節、内腸骨中枢リンパ節、閉鎖リンパ節は、その存在部位が、前方は外腸骨動脈、後方は内腸骨動脈、外側は内閉鎖筋、内側はperirectal fasciaに囲まれた骨盤側壁の狭い間隙であり⁷⁾、かつ指標となる内腸骨動脈臓器枝や閉鎖動脈の分岐形態が多彩で複雑に絡みあうように走行していることから、リンパ節と血管との鑑別は容易ではない。

CT横断像の側方リンパ節転移診断成績は、accuracy 93.5%, sensitivity 60.0%, specificity 95.2%, PPV 40.0%, NPV 97.8%, MRIの診断成績は、accuracy 92.2%, sensitivity 72.7%, specificity 93.8%, PPV 48.1%, NPV 97.7%であった。最近のCT, MRIの画像は鮮明であり、従来に比べ存在診断能は向上しているものの感度は高いとはいえず、また、false positive症例も比較的多く存在した。

2. 存在診断能向上の工夫

前述のようにCT, MRI横断像の問題点として、上方向中間リンパ節と側方リンパ節転移診

断での低い感度、false positive症例が比較的多く存在することなどが挙げられた。教室では、これらの問題を解決するため、存在診断能向上の工夫として、CT 3 mm thin slice (1 mm ピッチ再構成) + MPR 画像, MRI 骨盤側壁矢状断像による転移診断を試みた^{7), 8)}。

1) CT 3 mm thin slice (1 mm ピッチ再構成) + MPR 画像

教室では、ヘリカルCTの鮮明な3 mm thin slice (1 mm ピッチ再構成)横断像に、任意の断面での再構成画像であるMPR (multi-planar reconstruction) 画像を組み合わせた転移診断を試みた⁸⁾。ヘリカルCTでは、画像情報が連続していることから任意の断面でのMPR画像の作製が可能であり、血管の走行に合わせた画像を作製することによって血管の走行の把握、脈管や腸管との鑑別が容易になった。とくに、上方向中間リンパ節転移診断では、IMAの走行に合わせた冠状断像を作製することによって、リンパ節の同定が容易となり、存在診断能向上に有用であった(図V-3-1)。ヘリカルCTの3 mm横断像(1 mm ピッチ再構成) + MPR画像による上方向中間リンパ節の転移診断成績は、

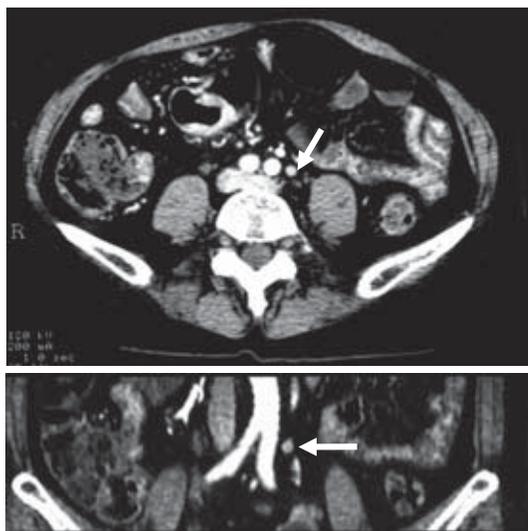


図 V-3-1 CT 3 mm thin slice (1 mm ピッチ再構成) + MPR 画像

[小川真平, 他: 日本大腸肛門病会誌 2000; 53: 35-43⁸⁾ より引用]

表 V-3-2 上方向中間リンパ節転移診断成績
〔CT 3 mm thin slice (1 mm ピッチ
再構成) + MPR 画像〕

| CT 診断 | 組織学的診断 | | total |
|-------|--------|----|-------|
| | + | - | |
| + | 7 | 7 | 14 |
| - | 1 | 30 | 31 |
| total | 8 | 37 | 45 |

| CT | |
|-------------|-------|
| accuracy | 82.2% |
| sensitivity | 87.5% |
| specificity | 81.1% |
| PPV | 50.0% |
| NPV | 96.8% |

表 V-3-3 側方リンパ節転移診断成績
(MRI 骨盤側壁矢状断像)

| MRI 診断 | 組織学的診断 | | total |
|--------|--------|-----|-------|
| | + | - | |
| + | 9 | 7 | 16 |
| - | 0 | 123 | 123 |
| total | 9 | 130 | 139 |

| MRI | |
|-------------|-------|
| accuracy | 95.0% |
| sensitivity | 100% |
| specificity | 94.6% |
| PPV | 56.3% |
| NPV | 100% |



図 V-3-2 MRI 骨盤側壁矢状断像
〔亀岡信悟, 他: 消化器外科 2003; 26: 281-291¹⁾ より引用〕

accuracy 82.2%, sensitivity 87.5%, specificity 81.1%, PPV 50.0%, NPV 96.8%であり, false negative 症例が少なくなり診断能が向上した(表 V-3-2).

2) MRI 骨盤側壁矢状断像

教室では, MRI の任意の断面での画像作製が可能であること, 血管が T1, T2 強調画像ともに明瞭な低信号域として描出されるようにすることができること, 脂肪組織が T1 強調画像で高信号領域として描出され, リンパ節とコントラストの高い画像が得られることなどの特徴を活かして, 両側外腸骨動静脈間の連続スライ

スによる矢状断像(骨盤側壁矢状断像)を設定し, 側方リンパ節転移診断を試みた⁷⁾. 骨盤側壁矢状断像では, 内外腸骨動静脈の分岐, 内腸骨動脈臓器枝の分岐形態, 閉鎖動脈の走行が描出され, また, これらの脈管系が同一画像上に描出されることから, リンパ節と血管との鑑別, リンパ節の存在領域の同定が容易となり存在診断能が向上した(図 V-3-2). また, 最近では, 造影剤を用いて血管を造影することによって血管とリンパ節との鑑別がさらに容易となり, より正確な転移診断が行えるようになった. MRI 骨盤側壁矢状断像による側方リンパ節転移診断

成績は、accuracy 95.0%，sensitivity 100%，specificity 94.6%，PPV 56.3%，NPV 100%であり、false negative 症例はなかった（表 V-3-3）。

3. 診断精度向上を目指した質的診断の可能性

CT 3 mm thin slice (1 mm ピッチ再構成) + MPR 画像や MRI 骨盤側壁矢状断像などの工夫によって、上方向中間リンパ節や側方リンパ節領域での存在診断能は向上した。また、最近では、CT、MRI 画像そのものが従来に比べて鮮明になっており、今まで描出されなかった小さい size のリンパ節も描出可能となっている。しかし、このことは、false positive 症例を増加させる要因の一つになりうる。教室での成績をみても、CT 3 mm thin slice (1 mm ピッチ再構成) + MPR 画像による上方向中間リンパ節転移診断や MRI 骨盤側壁矢状断像による側方リンパ節転移診断での PPV は、各々、50.0%と 56.3%であり、いわゆる読みすぎ症例は多く存在する。直腸癌リンパ節転移診断は、おもに描出されたリンパ節の size や形状などから行われているが、その診断基準は施設によってさまざまである^{9)~11)}。リンパ節 size での診断法では、size を大きく設定すれば感度が低下し、逆に小さく設定すれば特異度が低下することとなり、どの診断基準でも false negative 症例や false positive 症例は存在する。形状からの転移診断についても同様である。このことは、リンパ節の size や形状などの形態的画像診断には限界があることを意味するものであり、より精度の高い診断を行うためには質的な要素を組み入れた機能的画像診断が必要と考えられる。

1) 術中 US color Doppler flow imaging (CDI) 法

教室では、癌がリンパ節に転移すると癌細胞による占居状態や壊死範囲に応じてリンパ節内の血管の分布が影響を受けることを組織学的見地から検証した。そこで、これらの影響による

リンパ節内の血流の変化を、画像上捉えることが可能か否か検討した¹²⁾。術中 US による CDI 法にてリンパ節内の血流を検討したところ、リンパ節内の血流パターンは、I 型（放射状に描出される豊富な血流）、IIa 型（不釣りあいでも細く不規則な血流）、IIb 型（途絶、圧排、屈曲、蛇行する辺縁に片寄った血流）、III 型（血流を認めない）の 4 パターンに分類され、組織学的診断との対比から、I 型が転移陰性のリンパ節像、IIa 型、IIb 型および III 型が転移陽性のリンパ節像と判明した。転移陰性リンパ節に比べ転移陽性リンパ節は、リンパ節内の血流が乏しく、また、不均等なものが多い傾向にあり、血流の変化を画像で捉えることによる質的診断は可能と思われた。

2) 造影 CT リンパ節像

ヘリカル CT は、任意の断面での再構成画像の作製が可能であること以外に、従来 CT に比べて短時間での撮影が可能であることから、造影剤投与を行い目的部位全体に一定の血管相での画像を得ることが可能である。教室では、この特徴を活かしてリンパ節内の血流変化をリンパ節の造影効果から捉えることによって質的診断が可能か否か検討した⁸⁾。撮影条件としては、臭化ブチルスコポラミン 40 mg を静注した後、イオパミドールを 3.0 ml/秒で 100 ml 投与し、その 40 秒後に、X 線ビーム幅 3 mm、テーブル移動速度 3 mm/秒の条件でヘリカルスキャンを行い、3 mm スライス厚、1 mm ピッチ再構成の画像を作製した。

造影剤投与 40 秒後のリンパ節の造影効果からみたリンパ節像は、均一に造影されるもの、部分的に造影されるもの、辺縁のみ造影されるもの、まだら状に造影されるもの、造影効果のないものの 5 パターンに分類された（図 V-3-3）。このうち、組織学的所見との比較から、血流の豊富な、均一に造影されるものと部分的に造影されるものが、転移陰性のリンパ節像、一方、血流が乏しい、辺縁のみ造影されるもの、まだら状に造影されるもの、造影効果のないリンパ節が転移陽性のリンパ節像と考えられた。

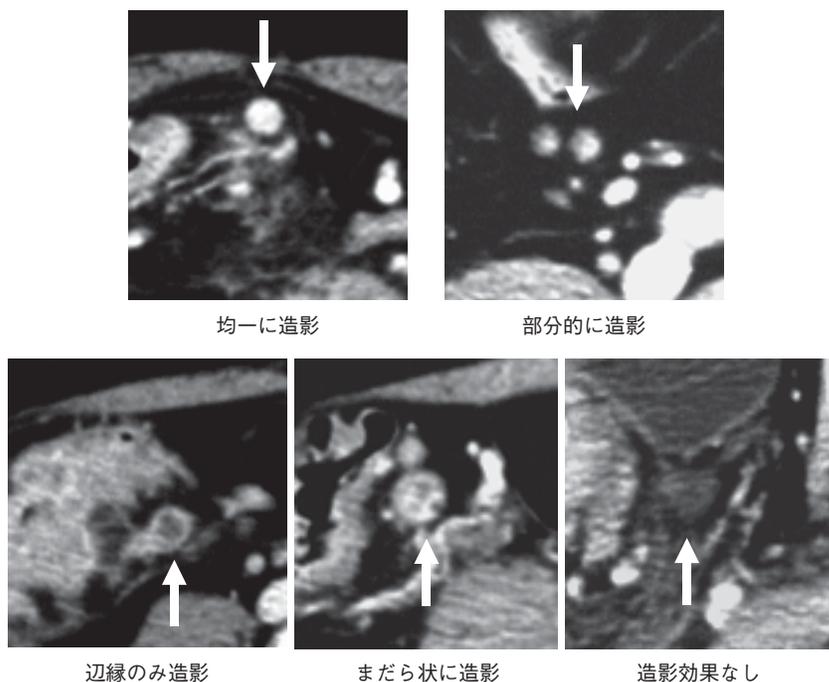


図 V-3-3 造影 CT リンパ節像

〔小川真平, 他: 日本大腸肛門病会誌 2000; 53: 35-43⁸⁾ より引用〕

表 V-3-4 リンパ節転移診断成績 (造影 CT 質的診断法)

| CT 診断 | 組織学的診断 | | total |
|-------|--------|----|-------|
| | + | - | |
| + | 22 | 2 | 24 |
| - | 0 | 23 | 23 |
| total | 22 | 25 | 47 |

| 造影 CT | |
|-------------|-------|
| accuracy | 95.7% |
| sensitivity | 100% |
| specificity | 92.0% |
| PPV | 91.7% |
| NPV | 100% |

これらの結果に基づいて、リンパ節の大きさや形状によらず、リンパ節内の造影パターンから行った質的診断法での成績は、accuracy 95.7%, sensitivity 100%, specificity 92.0%, PPV 91.7%, NPV 100%, ときわめて精度の高い診断が可能であった (表 V-3-4)。最近では、MRI でも superparamagnetic iron oxide (SPIO)

を用いた質的診断法の検討が行われている¹³⁾。

3) FDG-PET

PET とは陽電子を放出するポジトロン核種で標識した薬剤を投与し、血流、代謝、レセプターなどの生体内情報を反映した機能情報を画像化する方法であり、大腸癌診断では¹⁸Fをグルコース (ブドウ糖) に標識した FDG (fluorodeoxyglucose) が汎用されている¹³⁾。FDG-PET は、癌細胞が正常細胞に比べ細胞内へのグルコースの取り込みが増加していることを利用した機能的画像診断法であり、大腸癌では良好な親和性を示すことから、優れた検出感度が報告されている¹⁴⁾。リンパ節転移診断においても、質的要素を加味した診断法として検討が続けられている。

教室での 21 例の診断成績は accuracy 38.1%, sensitivity 14.3 %, specificity 85.7 %, PPV 66.7%, NPV 33.3% であり、感度が低い原因として、リンパ節と原発巣との画像上の重なりの影響などが考えられた。村上は、大腸癌のリンパ節転移について、CT では評価が困難な直径

8～15 mm のリンパ節転移診断にPETを併用することによって診断能は向上したと報告している¹⁵⁾。PETとCTを同時に撮影するPET/CTでは、解剖情報量や描出能の向上がはかれることから診断精度向上が期待できる。教室でのPET/CT 27例の診断成績は、accuracy 63.0%，sensitivity 25.0%，specificity 93.3%，PPV 75.0%，NPV 60.9%であり、また、CTで診断精度が低い中間リンパ節については、4例、全例が診断可能であった。また、最近では、PET-CTに3D画像を応用し、3D-CTでの骨盤、腸管、血管走行構築画像にPETによる高コントラストで描出された腫瘍画像を融合させるなどの工夫も試みられており¹⁶⁾、PETによるリンパ節転移診断は、将来、精度の高いmodalityになることが予測される。今後のさらなる検討に期待したい。

おわりに

直腸癌リンパ節転移診断の問題点を抽出し、その解決法として教室で取り組んでいる、存在診断能向上の工夫や診断精度向上のための質的要素を加味した機能的画像診断の試みなどについて述べた。この分野は、まだまだ発展途上の領域であり、新しい診断法や診断器機の改良、開発などによって、より精度の高い診断が可能になるものと思われる。

文献

- 1) 亀岡信悟, 板橋道朗, 小川真平: 直腸癌の周囲リンパ節転移診断. 消化器外科 2003; 26: 281-291
- 2) 森山紀之, 小原和史, 関口隆三, 他: マイクロCT-消化管微細診断の可能性について. 胃と腸

- 2004; 39: 1675-1678
- 3) 亀岡信悟, 進藤廣成, 朝比奈完, 他: 超音波検査による下腸間膜動脈領域のリンパ節転移診断. 日本大腸肛門病学会誌 1990; 43: 590-594
- 4) 岡野晋治, 沢井清司, 谷口弘毅, 他: 大腸癌の画像診断—大腸癌術前リンパ節転移診断. 外科治療 1991; 65: 698-703
- 5) 工藤明敏, 堀 雅晴, 太田恵一朗: CTによる胃癌リンパ節転移の診断. 日消外会誌 1991; 24: 2099-2104
- 6) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約(第7版). 2006, 金原出版, 東京
- 7) 板橋道朗: MRI (Magnetic Resonance Imaging)による直腸癌リンパ節転移診断. 日本大腸肛門病学会誌 1992; 45: 123-131
- 8) 小川真平, 板橋道朗, 亀岡信悟: ヘリカルCTによる大腸癌リンパ節転移診断. 日本大腸肛門病学会誌 2000; 53: 35-43
- 9) 小原秀一, 本多 修, 直樹邦夫, 他: 大腸癌のCT診断. 広島医学 1994; 47: 1618-1620
- 10) 谷山新次, 金城和夫, 小野正人, 他: 下部直腸癌における直腸傍リンパ節の大きさからみた転移診断能. 日臨外会誌 1998; 59: 59-64
- 11) 今井 裕: 消化器画像診断をめぐる話題—Endoluminal MRIと直腸癌. 消化器外科 2002; 25: 1983-1990
- 12) 山中 茂: Color Doppler Flow Imagingを用いた術中大腸癌リンパ節転移診断の研究. 日本大腸肛門病学会誌 1995; 48: 1033-1041
- 13) 松木 充, 可見弘行, 小森 剛, 他: 腹部(消化器癌). 臨床外科 2004; 20: 428-442
- 14) Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al: Staging of primary colorectal carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. Radiology 1998; 206: 755-760
- 15) 村上康二: 大腸癌リンパ節転移におけるFDG-PETの有用性. 日医放誌 2002; 62: S91
- 16) 竹政伊知朗, 池田正孝, 山本浩文, 他: 直腸癌の進展範囲—術前診断. 外科 2005; 67: 1145-1151

本稿の要旨は第64回大腸癌研究会(2006年1月, 東京)において発表した。

4 大腸 a1, a2 癌の臨床病理学的検討

——癌垂直浸潤の評価

(第64回大腸癌研究会優秀発表賞)

小森 康司 平井 孝 金光 幸秀
加藤 知行

はじめに

『大腸癌取扱い規約』(第6版)では固有筋層外浸潤(pT3)症例に対し、組織学的壁深達度をa1, a2と区別しているが、定量的評価における判断基準は明記されておらず、評価する者(おもに病理医)の定性評価によって判断されている。今回、われわれは直腸a1, a2癌の固有筋層外垂直浸潤を病理組織学的に再検索し、ほかの病理組織学的因子や転帰との相関を評価し、予後因子としての意義を検討した。さらに固有筋層外垂直浸潤距離測定上の問題点も検討した。

I. 対象

1994年1月～1997年12月までの4年間に当科にて外科切除された直腸癌41症例を対象としretrospectiveに評価した。漿膜を有しないRb 11症例, RaRb 30症例で、すべて根治度Aであった。ただし、研究当初、74症例を対象として評価を試みたが、最終的には、定量評価に耐えうる41症例のみを対象とした(詳細については本稿の考察にて記述した)。

II. 方法

(1)ホルマリン固定後の切除標本の断面を肉眼的所見から、癌最深部と判断した部位1切片をHE染色した。

(2)第64回大腸癌研究会の募集要項に準じて、固有筋層外垂直浸潤距離を測定した。

壁外浸潤の測定法

漿膜を有しない部位で癌が固有筋層を越えて浸潤している場合、

1. 壁外浸潤距離は腫瘍の最深部で測定する。
2. 腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する。腫瘍本体から連続性のないリンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲侵襲、などは壁深達度ではなく、測定部位に含めない。
3. 固有筋層が保たれている場合、固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する(図V-4-1A)。
4. 固有筋層が断裂している場合、固有筋層が切れ上がった最上端の固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。固有筋層の断裂端に左右差がある場合、表層の近い断端の下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する(図V-4-1B)。

(上記□部分：第64回大腸癌研究会のホームページから引用した)

以上の測定法を踏まえ、本研究においては、以下の症例は除外した（図V-4-2）（詳細は後述）。

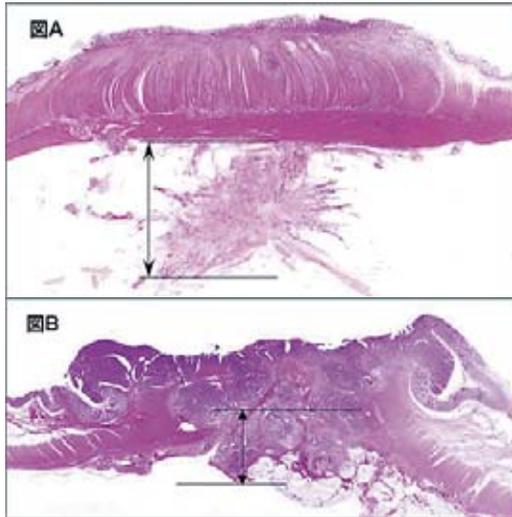


図 V-4-1 壁外浸潤の測定法

- A：固有筋層が保たれている場合、固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。
 B：固有筋層が断裂している場合、固有筋層が切れ上がった最上端の固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。固有筋層の断裂端に左右差がある場合、表層の近い断端の下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。
 [第64回大腸癌研究会のホームページから引用]

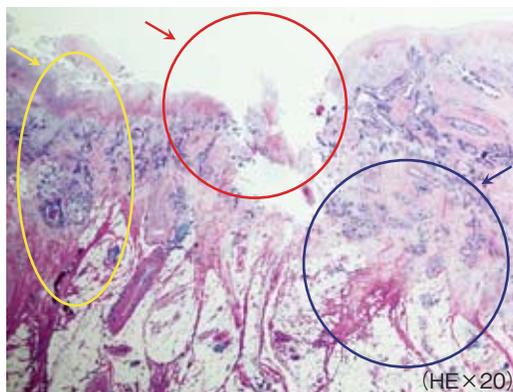


図 V-4-2 除外症例

- 赤線内：腫瘍本体と最深部が同一切片に認められない症例。
 黄線内：固有筋層の断裂部の挫滅が強い症例。
 青線内：固有筋層外浸潤が散在して連続性が認められない症例。

(1) 腫瘍本体と最深部が同一切片に認められない症例。

(2) 固有筋層の断裂部の挫滅が強い症例。

(3) 固有筋層外浸潤が散在して連続性が認められない症例。

III. 検討項目

全対象の固有筋層外浸潤距離の中央値が4.32 mm (mean ± S.D. 7.52 ± 5.35 mm, 最大 25.62 mm, 最小 1.64 mm) であることから、cut off 値を4 mm と設定し、固有筋層外（垂直）浸潤距離が4 mm 未満の群 a1 (n = 10, mean ± S.D. 2.67 ± 0.73 mm) と4 mm 以上の群 a2 (n = 31, mean ± S.D. 9.09 ± 5.25 mm) に大別した（表V-4-1）。各因子〔組織型、肉眼型、腫瘍最大径、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、浸潤増殖様式（INF）、再発の有無、転帰〕との相関を検討した。統計処理は Mann-Whitney's U test, Fisher's exact probability test, Logrank test を用いた。

IV. 結果

(1) 固有筋層外浸潤距離は a1, a2 両群間で有意差を認めた (p = 0.0005) (表V-4-1)。

(2) 各因子との関係は組織型、肉眼型、腫瘍最大径、静脈侵襲、浸潤増殖様式（INF）、再発の有無、転帰においては両群間では有意差は認められなかった。しかし、リンパ節転移 (p = 0.010)、リンパ管侵襲 (p = 0.042) においては有意差を認めた（表V-4-2）。

(3) 局所再発率は a1 群 1/10 (10%)、a2 群 12/39 (41.9%) と a2 で高率であった。5年生存率に関しても a1 群が 88.9% であるのに対し、a2 群では 52.9% と低く、a1 が優る傾向が認められた（表V-4-3）。

表 V-4-1 固有筋層外浸潤距離

| | a1 | a2 | Total | Median |
|------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Depth (mm) | 2.67 ± 0.73 | 9.09 ± 5.25 | 7.52 ± 5.35 | 4.32 |

(mean ± S.D.)

表 V-4-2 病理学的因子

| | | a1 | a2 | p-value |
|-----------------------|--------------------|-----------|------------|------------------|
| Differentiation | Well | 1 (10.0%) | 1 (3.2%) | p = 0.601 |
| | Mod | 6 (60.0%) | 26 (83.8%) | |
| | Por | 1 (10.0%) | 2 (6.5%) | |
| | Muc | 2 (20.0%) | 2 (6.5%) | |
| Macroscopic type | Type 2 | 7 (70.0%) | 29 (93.5%) | p = 0.235 |
| | Type 3 | 3 (30.0%) | 2 (6.5%) | |
| Size (cm) | | 5.4 ± 2.2 | 5.1 ± 1.6 | p = 0.560 |
| Lymph node metastasis | n (-) | 6 (60.0%) | 4 (12.9%) | <u>p = 0.010</u> |
| | n ₁ (+) | 1 (10.0%) | 8 (25.8%) | |
| | n ₂ (+) | 3 (30.0%) | 10 (32.3%) | |
| | n ₃ (+) | 0 (0.0%) | 9 (29.0%) | |
| Lymphatic invasion | ly ₀ | 0 (0.0%) | 3 (9.7%) | <u>p = 0.042</u> |
| | ly ₁ | 8 (80.0%) | 7 (22.6%) | |
| | ly ₂ | 2 (20.0%) | 16 (51.6%) | |
| | ly ₃ | 0 (0.0%) | 5 (16.1%) | |
| Venous invasion | v ₀ | 2 (20.0%) | 5 (16.1%) | p = 0.259 |
| | v ₁ | 8 (80.0%) | 18 (58.1%) | |
| | v ₂ | 0 (0.0%) | 7 (22.6%) | |
| | v ₃ | 0 (0.0%) | 1 (3.2%) | |
| INF | α | 1 (%) | 2 (6.5%) | p = 0.482 |
| | β | 9 (%) | 25 (80.6%) | |
| | γ | 0 (0.0%) | 4 (12.9%) | |

Well : Well differentiated adenocarcinoma

Mod : Moderately differentiated adenocarcinoma

Por : Poorly differentiated adenocarcinoma

Muc : Mucinous adenocarcinoma

(Mann-Whitney's U test)

表 V-4-3 再発率, 生存率

| | a1 | a2 | p-value |
|---------------------|------|------|--------------|
| Recurrence rate (%) | 10.0 | 41.9 | p = 0.068 * |
| 5-year survival (%) | 88.9 | 52.9 | p = 0.078 ** |

* : Fisher's exact probability test

** : Logrank test

V. 考 察

1. 予後因子となりうるか？

大腸癌の進行度分類の代表的なものとしては、Dukes 分類 (Dukes A, B, C)¹⁾ と TNM 分類²⁾ があり、両者とも国際的に広く普及しているが、固有筋層外浸潤を細分化せず、Dukes B, pT3 として取り扱っている。これに対し、本邦の『大腸癌取扱い規約』(第6版)³⁾ では、固有筋層外浸潤症例に対し、組織学的壁深達度を a1, a2 と細分化し、区別している。その区別は a1:「癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない」、a2:「癌が筋層を越えてさらに深くは浸潤しているが、他臓器に浸潤していない」と定義されているが、定量的評価における明瞭な区別は記載されていない。

固有筋層外浸潤症例に関しての研究の多くは Quirke ら⁴⁾ が報告しているように切離面を考慮した circumferential resection margin (CRM) についての研究がほとんどであり、固有筋層からの浸潤距離を定量的評価した報告は少なく、われわれが調べうるかぎりでは、3 報告のみであった。

Cawthorn ら⁵⁾ は固有筋層外浸潤距離において、4 mm を cut off 値とし、4 mm 未満の症例と 4 mm 以上の症例では後者のほうが 5 年生存率が有意に不良であると報告している。

これに対し、Picon ら⁶⁾ は固有筋層外浸潤を perirectal fat invasion と表現し、3 mm を cut off 値とし、3 mm 未満の症例と 3 mm 以上の症例を比較検討しているが、生存率に有意差を認めないと報告している。

また本邦では三好ら⁷⁾ が、固有筋層外浸潤距離を depth beyond mp (以下、DMB) と表現し、DMB 6 mm を cut off 値とし、6 mm 未満の症例と 6 mm 以上の症例では、後者のほうが 5 年生存率が有意に不良であり、DMB 6 mm 以上が予後不良因子と報告している。今回のわれわれの結果は、固有筋層外浸潤距離を 4 mm を cut off 値とし、4 mm 未満の症例と 4

mm 以上の症例では後者のほうがリンパ節転移とリンパ管侵襲において有意に相関していた。

2. 固有筋層外浸潤距離—測定上の問題点について

固有筋層外浸潤距離を定量的評価した報告は、前述した 3 報告のみであるが、これらの報告で、測定上の問題点について述べているものは一つも認められなかった。今回、われわれが本研究をし、いくつかの問題点に突き当たった。

1) 本当の最深部か？

通常の日常業務では、進行癌の場合、断面の肉眼的所見により癌最深部と判断された部位をプレパラート作製し、病理組織学的に検討している施設が大半であると思われる。『大腸癌取扱い規約』(第7版)¹⁾ の切除標本の取り扱いに記載されているように、早期癌で小さいものであれば 2～4 mm 間隔で全割することは容易であるかもしれないが、進行癌に対しては全切片をプレパラート作製することは、経済的にも時間的にも容易ではない。しかし、組織学的にミリメートル (またはマイクロメートル) 単位で浸潤距離を正確に定量的評価するのであれば、早期癌と同様に標本を 2～4 mm 間隔で全割し、プレパラートを作製して評価することが必要である。

2) 本当に正確に測定できるのか？

当初、74 症例を研究対象としていたが、定量的評価を試みて、多くの測定困難症例に遭遇した。前述の評価方法で記載した点である。以下に示す 33 症例 (当初予定症例の 44.6%) を除外した。

(1) 腫瘍本体と最深部が同一切片に認められない 11 症例 (当初予定症例の 14.9%) を除外した。固有筋層内または固有筋層外の浸潤部は認められるが、腫瘍本体が欠損している標本である。第 64 回大腸癌研究会の募集要項には「腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する」と記載してあるので、仮に固有筋層外浸潤距離が測定可能であっても、対象から除外した。

(2) 固有筋層の断裂部の挫滅が強いもの 13

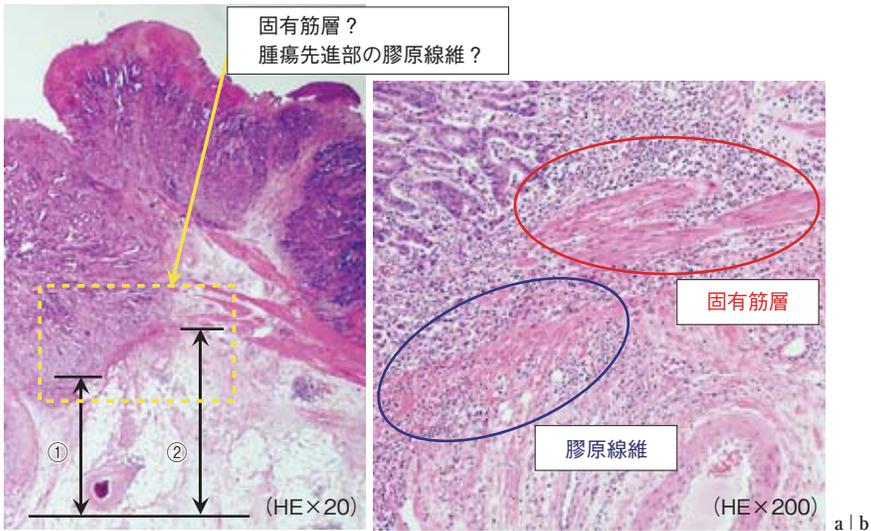


図 V-4-3 固有筋層が断裂している症例

- a：弱拡大。黄色枠内の腫瘍と接している部分が筋層なのか腫瘍先進部の膠原線維なのかは判断が困難。浸潤距離は①番とも②番ともとらえられてしまう。
- b：強拡大。平滑筋に存在する核を認識し、膠原線維と鑑別する。

症例（当初予定症例の 17.6%）を除外した。

＜固有筋層が断裂している場合＞

固有筋層が断裂している場合、断裂部分の形態がさまざまであり、測定のスタートラインを決定することが困難な症例があった（図 V-4-3）。図 V-4-3a に示すように、筋層断裂部分が枝分かれている症例では、弱拡大で観察した場合、黄色枠内の腫瘍と接している部分が筋層なのか腫瘍先進部の膠原線維なのかは判断が困難で、見方によっては、浸潤距離は①番とも②番ともとらえることができる。HE 染色だけで評価する場合、図 V-4-3b に示すように強拡大にして、平滑筋に存在する核を認識し、膠原線維と鑑別するの必要があり、測定のスタートラインは容易に決定できないと思われた。

＜固有筋層の断裂部分が不明瞭な場合＞

筋層断裂部分不明瞭で、とくに癌が垂直方向のみでなく、赤点線で示す固有筋層下縁に接するように水平方向に浸潤している場合、見方によっては、浸潤距離は①番とも②番ともとらえることができ、測定スタートラインは容易に決定できないと思われた（図 V-4-4）。

(3) 固有筋層外浸潤が散在して連続性が認め

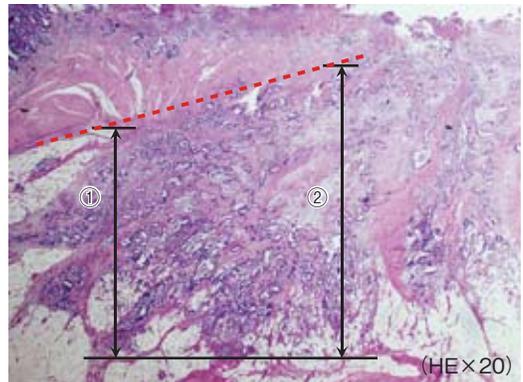


図 V-4-4 固有筋層の断裂部分が不明瞭な症例

赤点線で示すごとく、固有筋層下縁に接するように水平方向に浸潤している場合、浸潤距離は①番とも②番ともとらえることができる。

られないもの 9 症例（当初予定症例の 12.2%）を除外した。64 回大腸癌研究会の募集要項に「腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する。腫瘍本体から連続性のないリンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲侵襲、などは壁深達度ではなく、測定部位に含めない」と記載してある。Kinoshita ら⁸⁾が報告している tumor deposit などは今回の研究の対象には含めないというこ

とである。しかし、tumor deposit でなくても、腫瘍先進部に連続性が認められず、散在している症例が認められ測定は困難であった。

以上のように、測定上いくつかの問題が挙げられ、固有筋層外浸潤距離を測定し、a1, a2 に細分化することは、日常臨床において容易ではなく、普遍性に乏しいと考えられる。2006年3月に出版された『大腸癌取扱い規約』（第7版）⁹⁾ では a1, a2 という取り決めはすでになくなり、pA という扱いになっており、Dukes 分類などの国際的診断基準に再び戻ったともいえる。しかし、われわれの報告も含め、予後との関連がある以上、固有筋層外浸潤距離を測定することは、予後因子として無視できない。今後、日常臨床への応用は普遍性のある測定法を検討する必要がある。

VI. 結 語

(1) 固有筋層外垂直浸潤距離 4 mm を cut off 値として、深達度 a1, a2 を比較検討した場合、リンパ節転移とリンパ管侵襲で有意差を認めた。

(2) 固有筋層外垂直浸潤距離を測定する場合、測定のスタートラインを決定することが困難な場合があり、今後さらなる測定法の検討が必要と考えられた。

(3) すでに『大腸癌取扱い規約』（第7版）では a1, a2 という取り決めはなくなっており、pA という扱いになっているが、固有筋層外浸潤距離は未だ十分検討されていない。今後、固

有筋層外浸潤距離の測定法を確立すると同時に、多数症例にて、その臨床的意義について研究すべきである。

文 献

- 1) Dukes CE: The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; 35: 323-332
- 2) Sobin LH, Wittenkind CH: International union against cancer. TNM classification of malignant tumors. 6th ed, 2002, John Wiley-Liss, New York
- 3) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 (第6版). 1998, 金原出版, 東京
- 4) Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2: 996-999
- 5) Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, et al: Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet* 1990; 335: 1055-1059
- 6) Picon AI, Moore HG, Sternberg SS, et al: Prognostic significance of depth of gross or microscopic perirectal fat invasion in T3 N0 M0 rectal cancers following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 487-492
- 7) 三好正義, 橋口陽二郎, 上野秀樹, 他: 下部直腸 (Rb) 癌 pT3 症例における予後規定因子に関する検討—特に筋層外浸潤距離に着目して. *日消外会誌* 2005; 38: 1-6
- 8) Kinoshita H, Watanabe T, Yanagisawa A, et al: Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1362-1366
- 9) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 (第7版). 2006, 金原出版, 東京

本稿の要旨は第64回大腸癌研究会 (2006年1月, 東京) において発表した。

第6章

炎症性腸疾患の新知見

1 潰瘍性大腸炎の治療

(1) 潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの解説

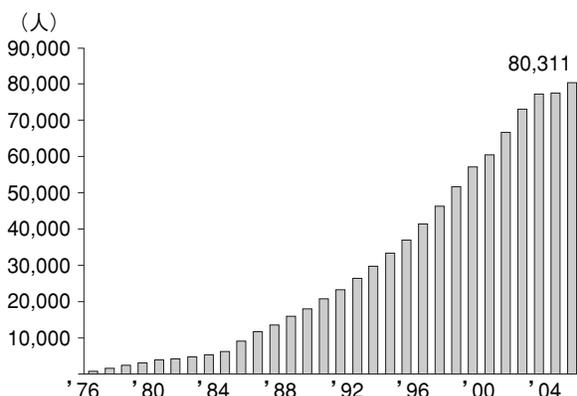
上野 文昭

I. 潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの 開発経緯

過去のわが国においては、潰瘍性大腸炎（以下、UC と略す）は比較的まれな疾患と考えられていた。しかも病因不明で病態が複雑なため、その診療はほぼ完全に専門医の手に委ねられていた。UC は医学研究の格好の標的疾患でもあり、新しい治療法の開発も急速である。専門医の診療では、確立した標準的な治療だけでなく、最先端の実験的な治療法が加わることが少なかった。

しかし UC はわが国でも年々着実に増加傾向を示し、患者数は8万人に達したと推定されている（図 VI-1-1）。このため現在では専門医のみならず一般医も UC を診療する機会が多くなった。専門医が豊富な知識や経験に基づきながら独自の見解で行う診療を一般医が模倣することは時として危険を伴う。したがって一般医の診療を支援する標準的な診療ガイドラインが待望されるようになった。

これまでわが国では厚生省研究班の事業として土屋班において診療指針が作成され、新しい知見を適宜導入しながら年々改訂を加え、現在の厚生労働省日比班に受け継がれている¹⁾。こ



図VI-1-1 わが国における潰瘍性大腸炎の推定患者数の年次推移

の診療指針はUCにおける唯一の診療指針として臨床および研究の標準化への貢献は大きかったものの、昨今のガイドラインの開発手法が導入される以前の時代から専門医のコンセンサスを基盤として作成されているため、今日のガイドラインとしての標準的要素を満たしていない点も少なくなかった。そこで日比班のプロジェクト研究として、診療ガイドライン開発計画が立ち上がった。

II. 診療ガイドラインの本質

1. 診療ガイドラインとは何か？

医療におけるガイドラインとは、正しくは診療ガイドライン（practice guideline；以下、PGと略す）と呼ばれ、「特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で系統的に作成された文書」と定義されている²⁾。PGが支援するのは治療だけでなく、診断も含めた当該疾患の診療全体に及ぶことが大切である。

臨床判断を支援するという点では教科書やマニュアルの類、あるいは専門家の意見も同様である。しかし「系統的に作成された」という部

分が今日のPGの必須事項である。PGが科学的妥当性を有するためには、以下に述べる系統的な方法で作成される必要がある。

また、PGは診療を規定するものでも全面的に依存すべきものでもなく、あくまでも診療の一助にすぎないことに留意したい。誰もが妥当と考えるスタンダードと異なり、ガイドラインが適用可能な患者は60～95%程度である³⁾。PGはあくまでも標準的な診療の指針であり、決してルールブックではない。臨床現場ではPGの支援を受けながら個々の症例ごとに健全な判断を下すことが重要である。

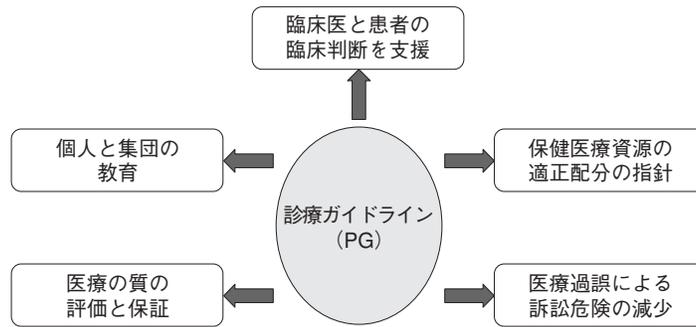
2. PGの作成手順と構成要素

PGの開発方法は3通りある（表VI-1-1）。従来は専門家によるコンセンサス形成が主流であったが、その科学的妥当性を検証することが困難であり、現在では原則としてPG開発には用いられていない。EBM（evidence-based medicine）が認知されるにつれエビデンスを重視したPGが数多く開発され、消化器領域では胃潰瘍診療ガイドラインなどがこれに該当する。

しかし治療体系が複雑で専門医の経験に依存すべき部分も多いUCにおいて、エビデンスに

表 VI-1-1 診療ガイドラインの開発方法

| | コンセンサスによる ガイドライン | エビデンスに基づき コンセンサス形成を はかったガイドライン | エビデンスに基づく ガイドライン |
|-------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 方法の要約 | 専門家の意見交換 主観的判断 合議による推奨 | 情報の収集・吟味 専門家による評価 エビデンスと合意形成 に基づいた推奨 | 明確な基準の設定 情報の収集・吟味 エビデンスに基づく推奨 |
| 推奨の根拠 | 専門家の意見 | 文献的エビデンス 専門家の合意形成 | 文献的エビデンス |
| 利 点 | 現場の状況に適合 開発が容易で迅速 实际的で利用しやすい | 両者の中間 | 高い科学的妥当性 明確な開発手順 |
| 欠 点 | 科学的妥当性が不明 開発手順が不明瞭 専門家の意見の偏り | 両者の中間 | 多大な労力・時間・費用 ユーザー不在 低いコンプライアンス |



図VI-1-2 期待される診療ガイドラインの医療への効果

固執したPGが開発されても実際の診療への適合性に欠ける懸念もある。利用コンプライアンスの低いPGでは意味をなさない。したがってUCのPG開発においては、文献的なエビデンスに基づきながら専門家の意見を調整するような手法が採択された。

3. PGの効果

PGの主目的は診療を支援し、患者にとって重要なアウトカムを改善することであるが、さらにPGの効果は診療現場にとどまらず、多面的に社会へ恩恵をもたらすことが知られている(図VI-1-2)。

しかし実際に診療現場でPGが、医療の質を高め患者アウトカムの改善に貢献するかを検証した研究は少ない。前向き介入研究により、一部の疾患に関してPGの有効性を示す報告も散見されている⁴⁾。

III. 潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン開発に際しての留意点

PG開発にあたって、作成されたガイドラインが科学的妥当性を有することとユーザーが利用しやすいことの2点を重視した。

科学的妥当性を維持するために、UCの診療に関する文献エビデンスを収集し、診療指標の基盤とした。また作成手順はガイドラインの専門家グループ(COGS)の提唱する標準的作成要綱にできるかぎり準拠するよう努めた⁵⁾。

エビデンスに基づいたPGは科学的に妥当である一方、利用者のコンプライアンスが不良となりやすいことが知られている。次々と新しい知見が得られているUCの診療では、既存のエビデンスのみに基づいたPGのコンプライアンスが低下することも容易に想像できる。したがって、エビデンスのみならず専門家の意見も汲み入れ、なおかつ専門家のコンセンサス形成過程に偏りが生じないように配慮した。そのうえでコンセンサスが推奨指標にどのように反映しているのかを外部から判断可能な透明性の高い基準を設定した。

IV. エビデンスとコンセンサスを統合した診療ガイドライン

1. 開発手順

臨床疫学専門家と消化器専門医など5名で構成される評価パネルと、炎症性腸疾患(IBD)専門医6名、総合内科医2名および病院管理者2名の計10名で構成される専門家パネルを設立した(開発グループ委員は文末に記載)。評価パネルにより過去20年間の原著論文、総説、既存のPGなどの文献情報が収集され、よくデザインされた疫学的研究以上のエビデンス・レベルを有する情報を選別し、これを基にUCの診療指標を作成した。またエビデンスを得にくい項目に関しては専門家の意見交換や既存のPGから指標を抽出した。

それぞれの診療指標に根拠となる情報源とエ

ビデンス・レベルを付記し、原著論文については構造化抄録を作成したうえで専門家パネルに配布し、各委員がその診療ステートメントの適切性を9段階に評価し、評価パネルがその結果を集計した。この時点で専門家パネル委員を招集し、協議のうえで診療指標が再構築され、同様の適切性評価を合計3回行い、専門家のコンセンサスを形成した（デルファイ評価⁶⁾）。

2. 推奨ステートメントの選定

それぞれの指標項目の基となるエビデンス・レベルと専門家による適切性評価の中央値をもとに各診療指標の推奨グレードを決定した（表VI-1-2, 3）。エビデンスの質が高く、なおかつ専門家の評価が高い指標を推奨グレード“A”とし、エビデンスの質または専門家の評価がやや低下した場合に推奨グレードを一段階下げ“B”とした。質の高いエビデンスを欠くが専門家の評価が高い場合、またはエビデンスの質が高くても専門家の評価が低い場合を推奨グ

ード“I”として、臨床への適合性をはかった。

現在よく使われているエビデンス・レベルは、治療に関する研究結果にはよく適合するものの、疾患概念・診断・経過観察に関してはこの基準を満足することが必ずしも容易ではない。このため治療以外の指標には専門家の意見をより重視した推奨グレードを別個に設定した。

最終的に前述の基準により推奨グレードA, B, またはIと設定された診療指標を推奨ステートメントとして採用し、PGに掲載した。

3. 利用者への配慮

実際の診療で利用するためには、無機的な推奨ステートメントのみでは不十分である。選定された推奨ステートメントを診療上の疑問ごとにまとめ、根拠となった文献情報やその他の記載を参照しながら評価パネル委員が解説文を作成した。これを専門家パネルに配布し、評価を受けたうえで修正を加えガイドラインに掲載した。

また、推奨する診療内容を一目瞭然に把握できるように、選定された推奨ステートメントの内容を基にUCの病態ごとにアルゴリズムを作成し、専門家の評価を得て修正を加え掲載した。

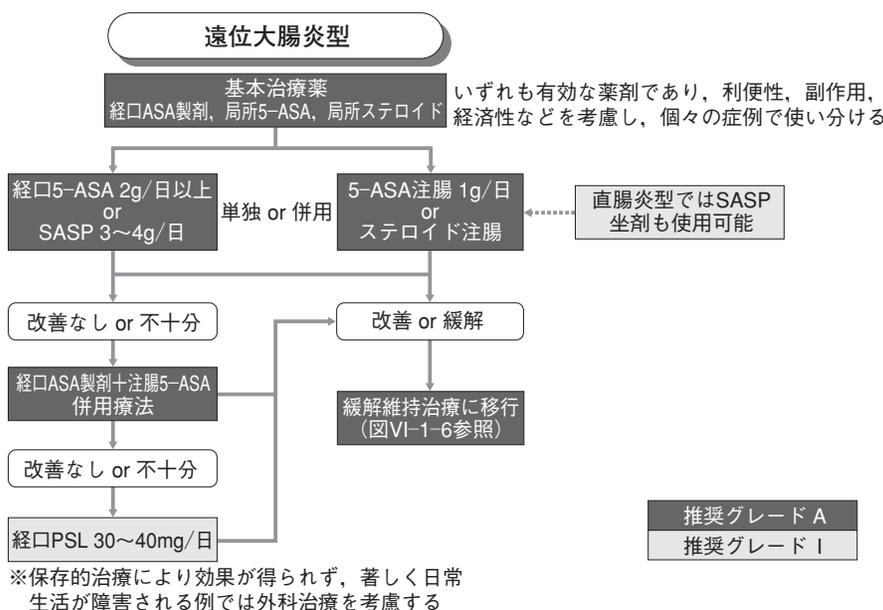
図VI-1-3～6は遠位大腸炎型潰瘍性大腸炎の緩解導入治療、軽症～中等症の左側・全大腸炎型潰瘍性大腸炎の緩解導入治療、重症の潰瘍性大腸炎に対する治療、緩解期の潰瘍性大腸炎における維持療法の推奨指標をアルゴリズム化したものである。それぞれの診療指標が推奨グレードに応じて色分けされているのが特徴である。

表 VI-1-2 エビデンスとコンセンサスを統合した推奨グレードの設定基準（治療に関するステートメント）

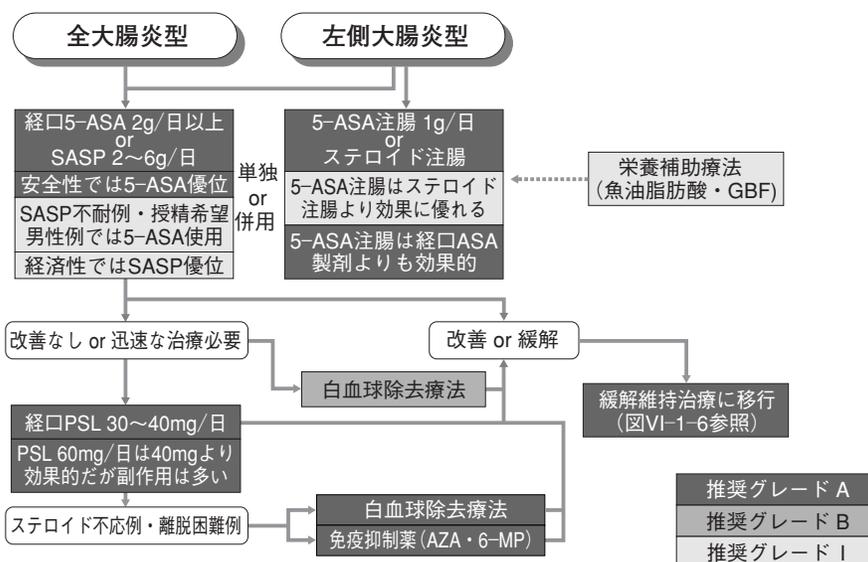
| | | デルファイ評価中央値 | | | | |
|-----------|-------|------------|---|---|---|-----|
| | | ≥ 8 | 7 | 6 | 5 | ≤ 4 |
| エビデンス・レベル | I | A | A | I | C | C |
| | II | A | B | C | C | C |
| | III | B | I | C | C | C |
| | IV, V | I | I | C | C | D |

表 VI-1-3 診療ステートメントの推奨グレードとその意味

| | |
|---|---|
| A | 標準的な診療行為として行うことを強く推奨できる |
| B | 標準的な診療行為として行うことを推奨できる |
| C | 標準的な診療行為として行うことを推奨できない |
| D | 標準的な診療行為として行うべきでない |
| I | エビデンスと専門家の意見が解離し、標準的な診療行為として明確に推奨しにくい 1. 専門家のコンセンサスは得られているが、エビデンスが不足する 2. エビデンスはあるが、専門家の評価は高くない |



図VI-1-3 遠位大腸炎型の潰瘍性大腸炎 (含直腸炎型) に対する緩解導入治療



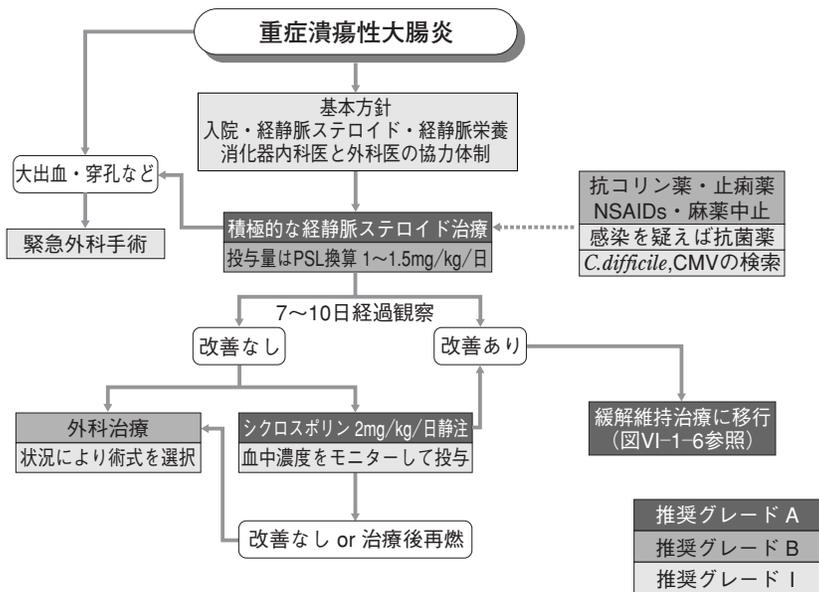
※これらの保存的治療により効果が得られない例では外科治療を考慮する

図VI-1-4 軽症~中等症の左側・全大腸炎型潰瘍性大腸炎の緩解導入治療

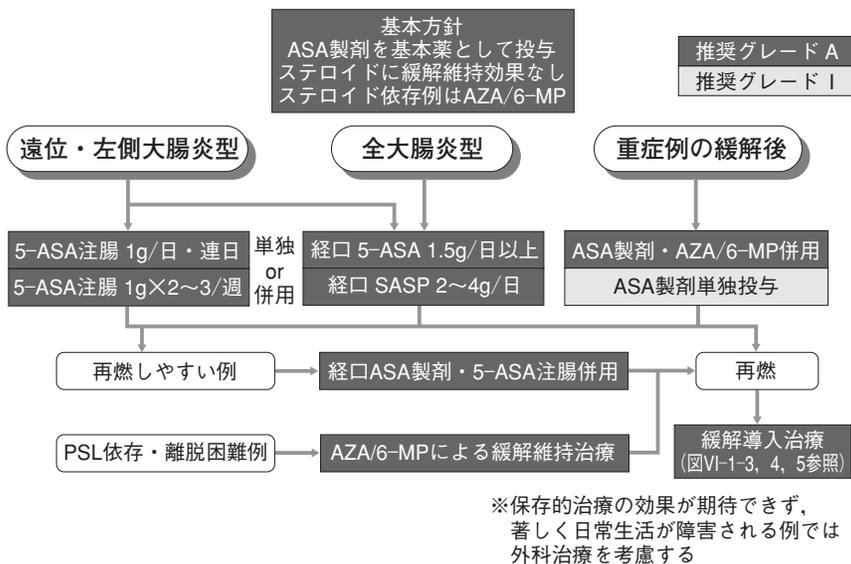
本稿ではガイドラインに記載されている推奨治療介入を逐一解説することはできないが, これらのアルゴリズムにより大筋は理解いただけると考える. 詳細は冊子またはウェブ情報を参照されたい.

4. 専門医による評価

専門家パネルの評価を受けた最終案を研究班に關与する専門医に配布し, 公表前の最終審査を受けた. 指摘された点につき専門家パネルが再検討をし, 妥当と考えられる意見を採択し修正を加えた. また外部の学術集会において専門



図VI-1-5 重症の潰瘍性大腸炎に対する治療

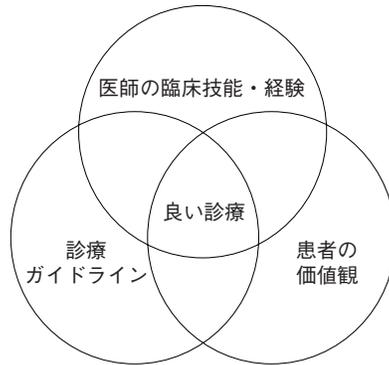


図VI-1-6 緩解期の潰瘍性大腸炎における維持療法

医の意見を聴取した。その結果を基に専門家パネル委員の判断により若干の修正がなされたが、大きな変更点はなく、UCの診療における適正な指標との賛同を得られたものと解釈している。

V. ガイドラインの公表

厚生労働省研究班内のプロジェクト研究の成果として、2006年1月にUCの診療ガイドラインが完成した。その骨子や開発方法から推奨ステートメントと解説に至るまでのすべて内容



図VI-1-7 診療現場におけるガイドラインの適切な使い方

を網羅した「エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン」と題する印刷物が刊行され、国内の診療現場に広く配布された。

また電子情報に関しては、財団法人日本医療機能評価機構のMinds医療情報サービスに依頼し、ガイドラインの電子化に適合するための若干の修正を加えた後にホームページに掲載された (<http://minds.jcqh.or.jp>)。電子化情報では、推奨ステートメントの基盤となった文献にアクセスできるなどの特徴を有している。

VI. ガイドラインの正しい使い方

EBMにおいては、エビデンスが強調されすぎているきらいがある。「エビデンス = EBM」ではなく、エビデンスはEBMの構成要素の一つにすぎない。EBMの五つのステップのうち、Step 2, 3 (情報の収集、情報の吟味) が適切なエビデンスを得る作業であるが、これがなかなか骨の折れる仕事である。PGは診療現場の医師のためにこの作業を代行したようなものである。

したがって、患者をよく診て問題点を探り (Step 1)、それを解決するための情報をPGから得て、その診療行為を目の前の患者に適用すべきかをよく考え (Step 4)、行った診療行為を反省する (Step 5) という診療手順が健全である。

PGの推奨診療行為が絶対的と考えるのは誤りで、標準的な診療の目安として柔軟に考えるべきである。PGの推奨する標準的な診療行為、医師の臨床技能・経験、患者の価値観の三つの要素が調和して、最良の診療が可能となる (図VI-1-7)。

VII. 今後の展望

本来PGは医師だけでなく患者の判断も支援しなければならない。現在のPGは当初から利用対象を医師に限定し、患者の利用は考慮していなかった。現在患者向けのリライト作業が進行中である。

UCの診療に関しては年々新しいエビデンスが得られている。一般にPGは3年ごとに改訂すべきとされ、このPGも3年を目処に改訂する必要があると考えられる。その際には、当初から患者の視点を意識したPGを作成することが望ましいと思われる。

文 献

- 棟方昭博：潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案に関する研究。難治性炎症性腸肝障害に関する調査研究班 平成15年度研究報告書
- Field MJ, Lohr KN (eds): Clinical Practice Guideline. 1990, National Academy Press, Washington DC
- Eddy DM: Designing a practice policy: Standards, guideline and options. JAMA 1990;263:3077-

- 3082
- 4) Grimshaw JM, Russell IT: Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342:1317-1322
- 5) Shiffman RN, Schekelle P, Overhage M, et al: Standardized reporting of clinical practice guidelines: A proposal from the conference on guideline standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-498
- 6) Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al: The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND, 2001, Santa Monica, CA

■厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班プロジェクト研究・エビデンスと
コンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン開発グループ（五十音順）

| | |
|---|--|
| <p>評価パネル</p> <p>井上 詠（慶應義塾大学包括先進医療センター）</p> <p>上野文昭（大船中央病院）</p> <p>小林健二（東海大学総合内科）</p> <p>古宮憲一（国立病院東京医療センター消化器科）</p> <p>尾藤誠司（国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室）</p> <p>専門家パネル</p> <p>五十嵐正広（癌研有明病院内視鏡診療部）</p> <p>伊藤裕章（北野病院消化器内科・炎症性腸疾患センター）</p> | <p>正田良介（国立国際医療センター総合外東部）</p> <p>杉田 昭（横浜市立市民病院外科）</p> <p>野口善令（名古屋第二赤十字病院総合内科）</p> <p>樋渡信夫（いわき市立総合磐城共立病院）</p> <p>福島恒男（横浜市立脳血管医療センター）</p> <p>松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器科）</p> <p>松本誉之（兵庫医科大学下部消化管科）</p> <p>棟方昭博（弘前大学第一内科）</p> |
|---|--|

1 潰瘍性大腸炎の治療

(2) 血球成分吸着除去療法の治療効果

鈴木 康夫

はじめに

潰瘍性大腸炎 (UC) は大腸粘膜にびらんや潰瘍といった炎症性粘膜障害を形成し、治癒に至ってもその後再発を繰り返す慢性的経過を辿る原因不明の難治性慢性炎症性腸疾患である。本邦ではまれな疾患とされてきたが、近年患者数の増加が著しくすでに患者総数は8万人を超えており、今後も患者数の増加が予想されている。好発年齢は20歳代から40歳代と比較的若いにもかかわらず、多くの患者が入院加療や頻回の緩解導入療法を余儀なくされているのが現状である。したがって治療に際しては、有効性が高いと同時にできるだけ副作用が少ない quality of life (QOL) の高い治療法を選択しなければならない。新たに登場した血球成分吸着除去療法 (CAP) は薬物療法とはまったく異なる治療法であることから、従来の薬物療法に抵抗性の症例に対し有効性を発揮することとともに、QOL向上を可能にする治療法であることが期待される。

しかしながら、未だCAPの適応基準が明確にされていないことから本療法が適切に実施されているとはいえず、治療成績の報告にばらつきが生じる要因になっていると思われる。そこで、本稿ではCAPの実際を述べると同時に典型的な有効症例や無効症例を呈示し、CAPの最適条件を明確化するとともに、難治症例に

対しCAPを活用した新たな取り組みを紹介し、本療法の位置付けと将来展望を概説したい。

I. 白血球除去療法実施の背景

1955年 Truelove ら¹⁾によってステロイド投与が重症UCに有効な治療法であることが報告されて以降、ステロイド剤投与がUC緩解導入療法の中心的治療法とされてきた。しかし、ステロイド剤は強力な抗炎症作用によって迅速な治療効果を発揮する反面、大量あるいは長期投与により各種副作用を高頻度に発現し、患者のQOL低下を招いている。また、大量ステロイド剤投与によっても緩解導入困難な重症例がまれでなく、一般的には内科治療の限界として大腸全摘術が施行されている。したがって、長期大量ステロイド投与や大腸全摘術によらず緩解導入を可能にする新たな治療方法の開発応用が強く望まれていた。

UCの病因は未だ不明だが、病態形成には活性化白血球が重要な役割を担っていることが明らかにされている。UCの炎症局所の病理学的検討では、リンパ球や好中球など数多くの白血球が浸潤していることが観察される。これら粘膜中の白血球は、活性化された後に循環血液から接着分子を介して誘導され浸潤してきたものである^{2),3)}。したがって、浸潤する前に活性化白血球を循環血液から除去する治療法がUCに対して治療効果を発揮することが推測さ

れてきた。1994年澤田ら⁴⁾によって活動期UC患者に対し循環血液中より白血球の吸着除去を可能にする膜型血球成分吸着除去器による臨床的有効性が示されて以降、薬物や外科的療法とはまったく異なる新たな治療法として登場し臨床応用が開始された。

II. 白血球除去療法の実際

現在施行されている血球成分吸着除去療法(CAP)には、遠心分離法、膜型吸着除去療法そしてビーズ型吸着除去療法の3種類がある。

遠心分離法は血球成分の分離輸注を目的に以前から施行されていた方法で、Ayabeら⁵⁾によって1997年初めて活動期UCの緩解導入に有効であることが報告された。本法は血球成分の比重差を利用し遠心器によって各血球成分の分離層を形成し、血球成分分離層の中でおもにリンパ球層を除去する方法で、手技の特徴からcentrifugal leukocytapheresis (CFLA)と呼ばれている。CFLAでは白血球の活性化といった機能的特性の違いによらず白血球層を一括して非選択的に除去する点で、膜型やビーズ型血球成分吸着除去療法とは異なる。おもにHEMONETICS社製の血球成分分離装置を使用し2,000～2,400 mlの末梢血を処理した白血球除去が行われ、抗凝固剤としてacid citrate dextrose solutionを用い、原則週1回、5週連続して施行される。Kohgoら⁶⁾の多施設における検討では、臨床症状で68.4%、内視鏡的には57.7%の緩解導入率を認めている。2005年より正式に認可されたが、他の二つの方式に比べ治療報告が限られ一般的ではない。

ビーズ型血球成分吸着除去療法とは、酢酸セルロースビーズを充填したカラムに末梢循環血液を通過させ主に顆粒球と単球を吸着除去することから、granulocytapheresis (GCAP)と呼ばれている。ステロイド抵抗性活動期UC患者を対象にした多施設共同試験によって、改善以上58.5%とprednisolone (PSL)増量投与より有意な臨床的有効性とPSL投与より有意に少

ない副作用発現率が証明され⁷⁾、2000年4月から活動期UCに対する治療法として正式認可された。抗凝固剤として主にヘパリンを用い週1回、30 ml/min × 60 minの末梢循環血液を処理し5回の施行を基本とするが、連続10回の施行が認められている。

膜型血球成分吸着除去療法は、ポリエステル不織布繊維を充填したカラムに末梢循環血液を通過させる方法で、多くのリンパ球が除去されることからleukocytapheresis (LCAP)と呼ばれている。PSL投与を対照とした多施設共同臨床試験が施行され⁸⁾、改善以上69.8%とPSL投与より有意の有効性が確認され、2001年10月正式認可された。抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタットを用い週1回、30～50 ml/min × 60 minの末梢循環血液を処理し5回の施行が基本で、連続10回までは認められている。

III. 白血球除去療法の臨床的意義

UCの治療法は緩解導入療法と緩解維持療法に大別されるが、CAPは緩解導入療法の一つとして位置づけられている。緩解維持療法としての有効性に関しては、適応外であり現時点では治療検討がほとんどなされておらず明らかではない。

LCAP, GCAPはともに、臨床開発の段階でPSL 20～40 mg/day投与にもかかわらず改善を示さないステロイド抵抗症例を対象に実施し有効性が示されたことから、適応症例はステロイド抵抗性の中等症から重症の活動期UCとされている。現時点までの多くの治療成績からLCAP, GCAPはほぼ同等の治療効果を有すると思われる。CAPを併用することの意義は、各種副作用を高頻度に伴う長期高用量ステロイド投与を回避して緩解導入を可能にすることと投与中のステロイドを減量可能にするsteroid sparing effectを有すること^{7),8)}の2点にあり、これらの治療効果はステロイドの副作用を軽減し患者QOL向上に大きく貢献すると思われる。

【症例 1】

有効な典型症例を呈示する。

患者は15歳、女性。1カ月前から血便と腹痛が出現し近医入院となる。入院時に施行した大腸内視鏡検査にて全大腸炎型潰瘍性大腸炎と診断されPSL 40 mg/day 点滴静注を開始、一時的に症状の改善を認めたが、投与2週間後に症状悪化しPSL投与を60 mgに増量されるも改善なくわれわれの施設に紹介入院となった。入院後に再施行した大腸内視鏡検査では、全大腸にわたり粘膜は発赤浮腫が強く白苔がびまん性に付着した強い炎症所見を認めたが、深い潰瘍形成は認めなかった（図VI-1-8上段）。PSL 50 mg投与に併用してGCAPを週1回開始したところ、3回目施行後からは明らかな症状の改善を認め、5回目終了後には臨床的緩解に至った。GCAP 5回終了後に施行した内視鏡検査では粘膜面は正常に回復し、内視鏡的緩解

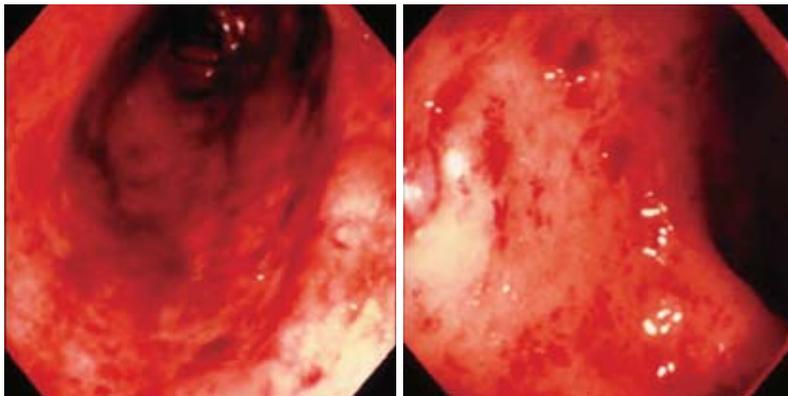
が確認され（図VI-1-8下段）退院となった。症例の治療経過を図VI-1-9に呈示する。本症例は、PSL大量投与にもかかわらず改善しないステロイド抵抗性症例というよりもステロイド不応症例に近い重症症例ではあったが、CAPの併用によって緩解導入が可能となった症例であった。本症例においてGCAPが著効した要因として、ステロイド投与開始後4週間以内と比較的短期間でCAPの併用が開始されていたこと、臨床的重症度にもかかわらず内視鏡所見ではびらんを主体とする粘膜所見を呈し深い潰瘍形成は認めていないことの2点が考えられる。

【症例 2】

一方、CAPを併用するも改善を認めず、最終的には大腸全摘術に至った症例を呈示する。

症例は34歳、男性。13年前に発症した症例。

GCAP
施行前



GCAP
5回施行後

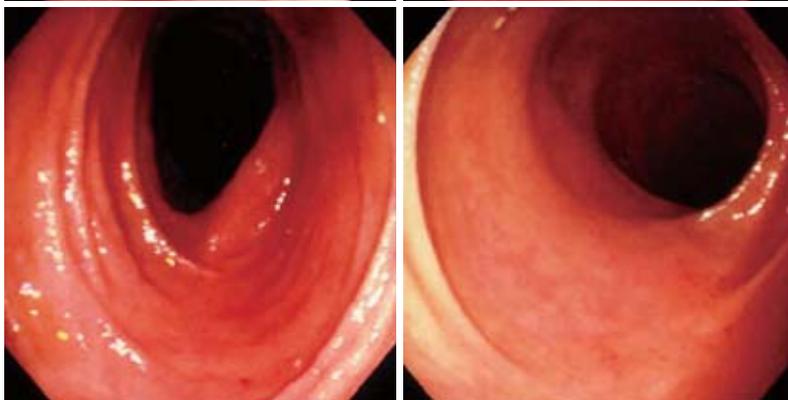


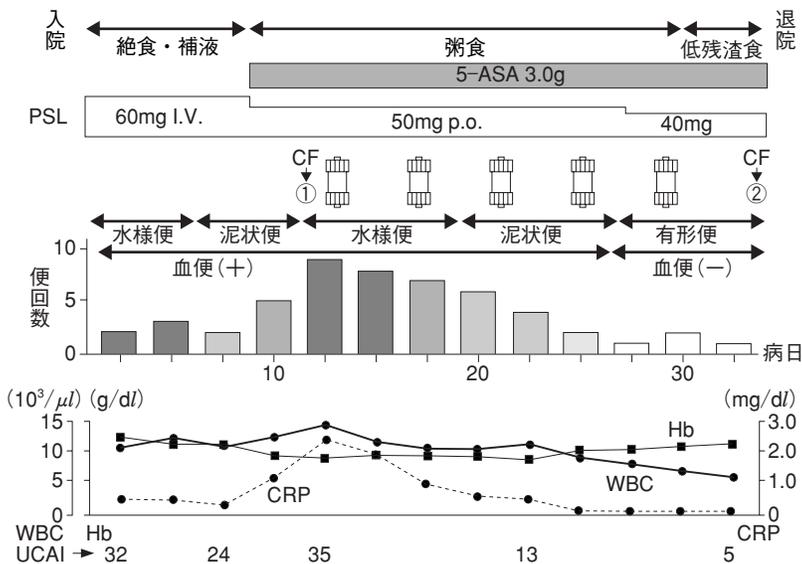
図 VI-1-8 症例 1：大腸内視鏡所見

入院歴はないがPSLを中止すると再燃することから投与が繰り返され、5年前からはPSL 10～15 mg/day 投与が継続されるも症状持続し、われわれの施設に紹介となった。入院後、PSL 10mg 投与に併用してGCAPを開始したが改善なく症状の悪化を認めたため3回終了後に中止、PSL 30mg 増量投与にて症状の改善を計り退院となった(図VI-1-10)。その後、ステロイド離脱が困難であり、colitic cancer 合

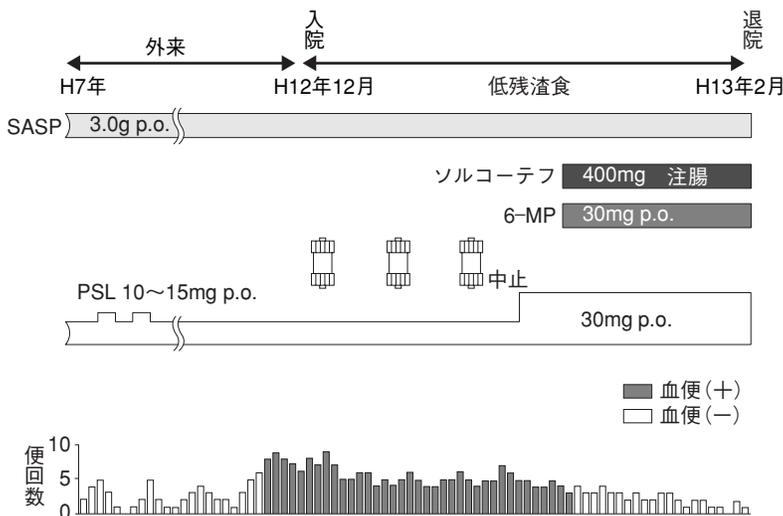
併の危険も考慮して大腸全摘術を施行した。

本症例でGCAPが無効であった要因として、慢性持続型症例でステロイド投与期間が長期にわたっていたこと、内視鏡所見では深い潰瘍形成は認めないが硬化した萎縮型の粘膜所見を呈していた(図VI-1-11)ことの2点が考えられる。

以上呈示した2症例は、CAPの有効例と無効例の典型的な症例と我々は考えている。我々

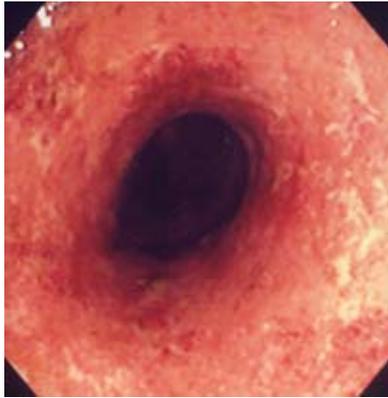


図VI-1-9 症例1:経過



図VI-1-10 症例2:経過

下行結腸



S 状結腸

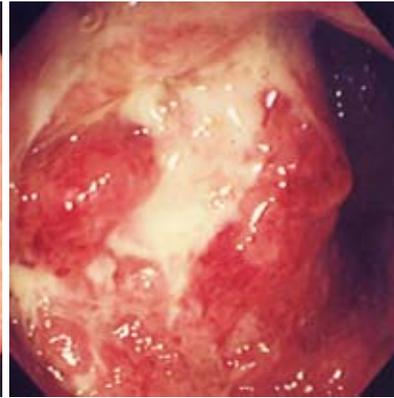


図 VI-1-11 症例 2 : CAP 導入前の内視鏡所見

が無作為に実施した GCAP 症例の治療成績を retrospective に解析した検討より、症例の重症度にかかわらずステロイド治療が長期にわたり実施されている症例に比べ短期間の症例で有効率が高いこと、内視鏡所見で慢性持続に伴う萎縮粘膜を伴ったり深掘れ潰瘍を形成する症例では有効率が低いことが示されている。

したがって CAP を UC に対して有効に活用するには、慢性持続型症例よりは再燃時の症例を選択すること、症状増悪後できるだけ早期に開始すること、ステロイド投与が長期にわたらない時期に実施すること、内視鏡所見で深掘れ潰瘍を呈する症例に対しては慎重に適応を決定すること、以上の点を考慮して実施することが重要と考えている。

IV. CAP の問題点と解決

CAP 実施における問題点として、症状改善に至るまでには一定の期間を要し迅速性に欠けることが挙げられる。我々の治療成績の検討からは、明らかな症状改善効果が出現するのは多くの症例で 3 回目終了後であることが判明した⁹⁾。すなわち、週に 1 回施行という現行の実施方法では明らかな症状改善までに 3 週間を要することになり、重症例でできるだけ短期間で症状改善効果を期待し、無効な場合には迅速に

他治療への変更を必要とする症例に対しては不都合と思われる。

CAP が有するこの欠点の克服法として、我々は週に 2 回実施する方法を提案してきた。この方法に従えば、週 1 回法と同様に効果の発現は 3 回目終了後であることに変わりはないが、週に 2 回実施するために要する期間は 2 週以内と短縮される。なお、施行間隔の短縮に伴う副作用の出現増加が懸念されたが、週 1 回法と同等で問題はなかった¹⁰⁾。現在、週 1 回法と週 2 回法の多施設比較検討試験が進行中であり、週 2 回法の有用性が大規模研究で明らかにされることが期待されている。

V. CAP の新たな適応

CAP が有する大きな利点として、副作用がきわめて少ない治療法であることが挙げられる。多施設共同臨床試験での LCAP、GCAP の両者の治療結果でもステロイド投与に比べ有意に少ない副作用発現率が明らかにされ、施行直後に一過性に出現する頭痛あるいは発熱が少数認められるだけであった。

開発治験の段階から現在に至るまで、CAP はステロイド投与後に併用する治療方法として実施され、CAP 単独で緩解導入を検討した治療成績は明らかにはされてこなかった。そこで、

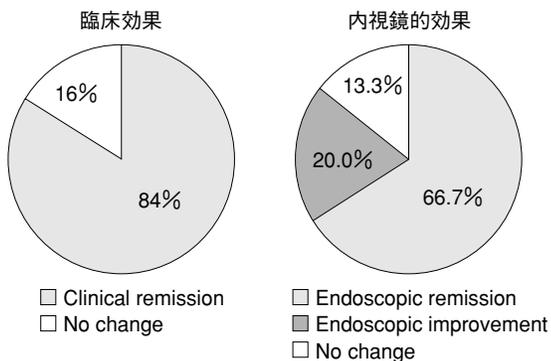


図 VI-1-12 治療成績

GCAPにおける治療成績のretrospectiveな解析でステロイド投与期間が短期間の症例で有効性が高い点に注目し、CAPはステロイド投与に併用しなくても単独で十分な有効性を発揮すると考えた。そして、副作用の少ない利点を生かしステロイド未投与患者の緩解導入療法時にステロイド投与を行わずCAP単独で緩解導入可能か否かを検討した¹¹⁾。その結果は図VI-1-12で示されるように、単独でもステロイド投与と同等の緩解導入効果を有することが示された。効果が同等であれば副作用が少ない治療法ほど患者にとっては好ましい治療法と考えられる。単独での有効性とステロイドに比べきわめて少ない副作用発現率とを考え併せ、CAPはUC緩解導入療法としてステロイドと同等以上に重要な第一選択の一つとして位置づけられる治療法と考えている。

VI. 将来への展望

CAPが従来の薬物療法とまったく異なる新たな機序を有する有用な治療法であることが明らかにされてきた。しかし、薬物投与に比べれば観血的手技を伴う実施方法で煩雑な治療法であることは、汎用される治療法としては障害になると思われる。現行の手技の改良に努め簡便化の工夫が望まれると同時に、透析専門医や臨床工学技士などと協力し円滑な実施運用システムを構築することが重要と思われる。本稿で述べてきたように、CAPは緩解導入療法として

有効性が既に明らかにされてきたが、緩解維持に果たす役割は未知である。今後、運用の工夫や免疫抑制剤との併用などによって、緩解維持効果に対しても有用性を発揮するか否かを検討する余地が残されていると思われる。

CAPは本邦で開発された新規治療法ではあるため、UCという欧米を中心に世界的規模で増加しつつある普遍的疾患を対象にした治療法であるにもかかわらず、一部ヨーロッパ地域を除けば世界的に十分に認知されたとはいえない現状である¹²⁾。その最大の要因として、経済的に高価な治療法であることや大規模なRCTが実施されていないという臨床上の問題点があることのほかに、有効性発揮の発現機序の全体像を明快に解明した研究成果が未だ十分でない点が挙げられる。したがって、CAPが発揮する治療効果の詳細とともに有効性発揮機序の全体像を十分に明らかにする努力こそが、正しい適応や運用と同時に標準的治療の一つとして欧米諸国に広く受け入れられるための必須条件と思われる。そしてそのように解明された研究成果こそが、結果的にUCの病因病態解明の進歩に大きく貢献すると考えられる。

文献

- 1) Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 29: 1041-1048
- 2) 小林絢三, 中村志郎, 押谷伸英, 他: 特発性炎症性腸疾患病変部粘膜局所の好中球浸潤と細胞接着分子の発現動態に関する免疫組織化学的検討. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成4年度研究報告書. 1994, 244-247
- 3) Grimm MC, Pullman WE, Bennett GM, et al: Direct evidence of monocyte recruitment to inflammatory bowel disease mucosa. J Gastroenterol Hepatol 1995; 10: 387-395
- 4) 澤田康史, 大西国夫, 福井 信, 他: IBDに対する白血球除去フィルターによるleukocytapheresisの経過報告. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成5年度研究報告書. 1994, 238-341
- 5) Ayabe T, Ashida T, Taniguchi M, et al: A pilot study of centrifugal leukocyte apheresis for corti-

- costeroïd-resistant active ulcerative colitis. Intern Med 1997;36:322-326
- 6) Kohgo Y, Hibi H, Chiba T, et al: Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial. Therapeutic Apheresis 2002;6:255-260
 - 7) 下山 孝, 澤田康史, 田中隆夫, 他: 潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法—多施設共同無作為割付比較試験. 日本アフェレシス学会雑誌 1999;18:117-131
 - 8) 下山 孝, 澤田康史: 炎症性腸疾患に対する白血球除去療法吸着療法の効果に関する多施設共同研究. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成10年度報告書. 1999, 126-129
 - 9) 鈴木康夫, 吉村直樹, 齋藤 康: 潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果と機序に対する考察. 日本アフェレシス学会雑誌 2001;20:17-22
 - 10) 鈴木康夫, 吉村直樹, 勝野達郎, 他: 活動期潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着除去療法の最適基準の考察. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班平成13年度研究報告書. 2002, 51-52
 - 11) Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, et al: Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naïve patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. Dig Dis Sci 2004;49:565-571
 - 12) William JS: Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12(1):15-21

1 潰瘍性大腸炎の治療

(3) シクロスポリンの治療効果

久保田大輔 渡辺 守

I. 歴史・背景

1955年に Truelove らが、潰瘍性大腸炎に対するステロイドの有効性を報告して以来¹⁾、ステロイドは内科的治療の中心的薬剤となった。重症・激症例では高用量ステロイドの経静脈投与が行われるが、有効性は50～70%程度²⁾であり、無効の場合は手術（大腸全摘術）が行われてきた。

1990年に Lichtiger ら³⁾はこのようなステロイド抵抗性の重症患者に対する、シクロスポリン静注療法の劇的な効果を初めて報告した。その後の二重盲検試験を含む多くの報告でも、53～92%と高い有効性が示され^{4)～11)}、ステロイド抵抗性重症潰瘍性大腸炎の治療に手術以外の新たな選択肢が加わることとなった。

しかし、その後いったんこの治療にて緩解導入された後、再発により結局手術となる患者が多いことが報告されるようになった。安全性に対する懸念も含め、シクロスポリンを試みるべきなのか、試みずに手術をしてしまったほうがよいのかは、未だ論争中である。

以下の項で、有効性、安全性、適応について詳しく論ずる。

II. 有効性

1. 短期的有効性

ステロイド抵抗性重症例に対する無作為二重盲検試験は1試験のみであり⁴⁾、まずそれを解説する。この治療法のパイオニアである Lichtiger らが行った米国の臨床試験であり、20例のステロイド抵抗性重症潰瘍性大腸炎を実薬群（cyclosporine 持続静注 4 mg/kg/day）とプラセボ群に分け、14日間治療し効果を比較した。評価には独自に作成した activity index (CAI: 0～21の値をとり21が一番重症を表す)を用い、CAI 9点以下に低下した状態が2日続いた場合有効とした。実薬群では11例中9例（82%）が有効であったのに対し、プラセボ群9例では全例無効であり手術となった。有効例では、平均7日で有効と判定された。

このようにシクロスポリン静注療法は、非常に強力な短期的有効性を示した。その後、前述のように多くの uncontrolled study の結果が報告され、治療期間や評価方法に違いがあるものの、53～92%といずれも高い有効性が報告されている^{5)～11)}。

当院でも、これまで、ステロイド抵抗性重症患者16名にこの治療法を行っているが、シクロスポリン静注開始4週間まで手術（大腸全摘術）を回避できていることを“有効”と定義すると、16例中13例（81%）で有効であった。

表 VI-1-4 シクロスポリン静注療法の治療効果

| | 短期的有効性 | 大腸温存率 | 観察期間 (月) |
|-------------------------|---------------|---------------|----------|
| McCormack ⁵⁾ | 32/46 (69%) | 19/46 (41.3%) | 22.5 |
| Moskovitz ⁶⁾ | 118/142 (83%) | 54/142 (38%) | 18.1 |
| Campbell ⁷⁾ | 9/16 (56%) | 9/16 (56%) | 37 |
| Fernandez ⁸⁾ | 12/13 (92%) | 12/13 (92%) | 16.3 |
| Cohen ⁹⁾ | 36/42 (86%) | 26/42 (62%) | 6 |
| Campbell ¹⁰⁾ | 56/76 (74%) | 23/76 (30%) | 84 |
| Stack ¹¹⁾ | 20/22 (91%) | 12/22 (55%) | 39 |
| 自験例 | 13/16 (81%) | 11/16 (69%) | 25 |

表 VI-1-4 に成績をまとめる。

2. 長期的有効性

このようにシクロスポリン静注療法の短期的有効性が非常に高いのに対し、その後、軽快後再燃し結局手術になる症例が多いことが報告された。免疫抑制剤 (azathioprine, 6-mercaptopurine) による緩解維持療法により成績が改善されるという報告が出されているが、副作用の危険にさらされたうえ、結局手術を遅らせる効果しかないのではないかという批判があり、ステロイド抵抗症例全例に行うには至っていない。

表 VI-1-4 は報告されている成績をまとめたものであるが、観察期間 6～84 カ月で、(シクロスポリン静注療法を行った患者全体に対する) 最終的な大腸温存率は、30～92%である。

当院では、前述の短期的有効であった 13 例を、平均 25 カ月経過観察しているが、手術になったのは 2 例のみで、69%と良好な大腸温存率となっている (ほぼ全例で、緩解維持療法として免疫抑制剤を投与している)。

3. ステロイド naïve 患者に対する投与

前述のように、シクロスポリン静注療法は、ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎の手術を回避するための最後の手段として投与されてきたが、重症症例にステロイドを投与せず、はじめからシクロスポリンを単剤で投与することの有効性も報告されている¹²⁾。この臨床研究は、methyl-

prednisolone (m-PSL) 40 mg 経静脈投与と、シクロスポリン 4 mg/kg/day を比較した二重盲検であり、各治療が 7 日間行われたが、シクロスポリン群、m-PSL 群の有効率は各、9/14 (64%)、8/15 (53%) であり、ほぼ同等であった。

骨粗鬆症や糖尿病などによりステロイドが投与しにくい患者での治療としても有用と考えられ、当院でも以前の治療でステロイドミオパシーとなりステロイド治療ができない 1 症例に対しシクロスポリンを単剤で用い、緩解に至っている。

III. 安全性

シクロスポリンの副作用として、易感染性、高血圧、頭痛、知覚異常、てんかん発作、菌肉増殖、多毛症、アナフィラキシー、腎障害などがあげられる。

文献⁴⁾の二重盲検において、シクロスポリン治療患者 11 名のうち 1 例でてんかん発作、4 例 (36%) で知覚異常、4 例 (36%) で高血圧 (収縮期 140 または拡張期 90 mmHg 以上) をきたしたと報告されている。

われわれの経験では、中心静脈カテーテル感染を原因とする肺化膿症を 1 例で認めたが、そのほかには重篤な副作用を経験していない (16 例、延べ 18 回)。しかし、数例で軽度の血清クレアチニン上昇をきたし、投与量の調節を行っている。

IV. 適 応

まず、潰瘍性大腸炎に対するシクロスポリン静注療法は本邦において保険適用外である。また、シクロスポリンは比較的高価な薬剤であり、費用をどうするかあらかじめ考えておく必要がある。本邦の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班による治療指針を図VI-1-13¹³⁾に示す。ステロイド抵抗性の重症症例の場合、シクロスポリン静注療法または手術となるが、どちらかを選択するかは、治療成績、副作用、その他の情報を十分に説明し、患者や家族の意見を聞き入れて決定する必要がある。患者は、(とくに初発の場合)潰瘍性大腸炎について十分に理解していない場合もあり、また重症で苦痛の

ある状態で、短期間で意思決定するのは非常に難しい場合もあるが、医療従事者側はどちらの治療法を選択するかに関する、最大限の情報を提供しなければならない。専門家に相談するのが得策と思われるが、有効性、副作用以外に患者の意思決定をサポートするいくつかの情報を次に提示する。

1. 手術の術式、手術後のQOL

どんな手術が行われるか、その後のQOLがどうなるかというのは患者が非常に気にする問題である。一般的に重症潰瘍性大腸炎では、結腸(亜)全摘、S状結腸粘液瘻造設、またはHartmann手術が行われるが、その後、回腸囊肛門吻合術または、回腸囊肛門管吻合術が行われ、人工肛門は閉鎖される。人工肛門を造設せ

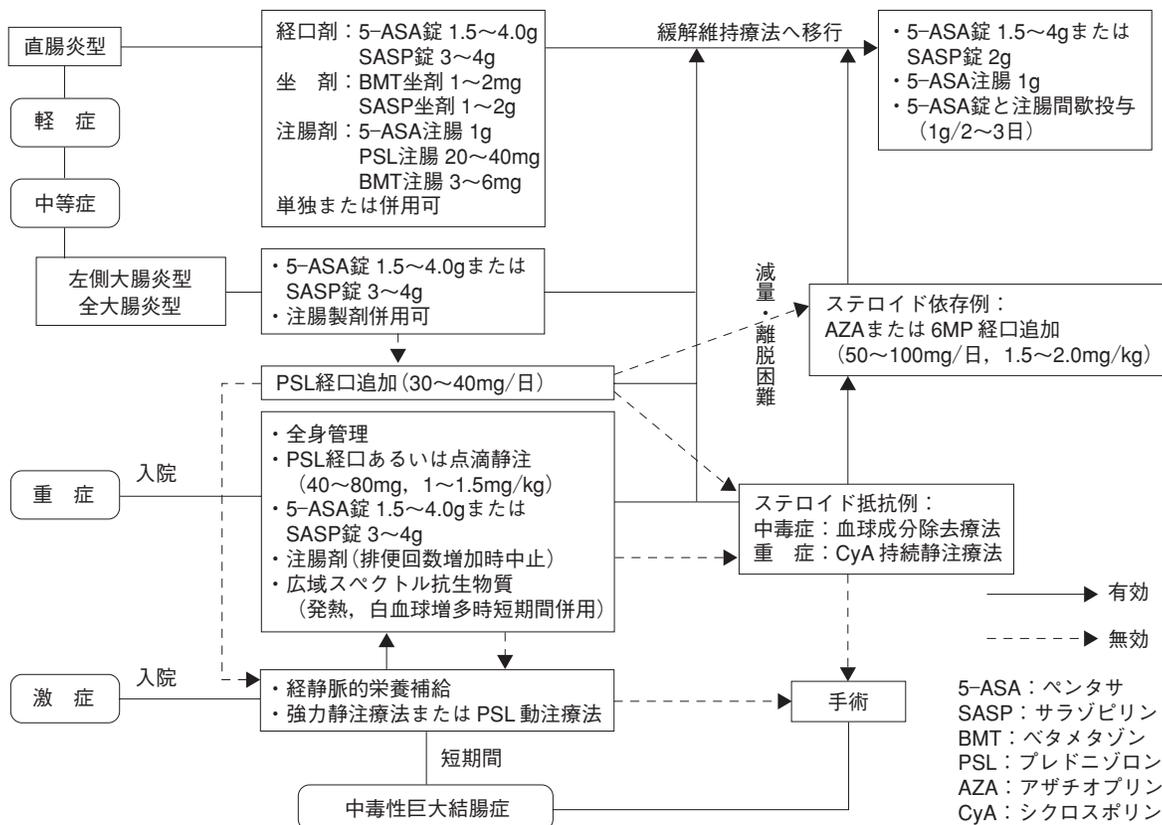


図 VI-1-13 潰瘍性大腸炎治療指針案

(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成15年度報告書¹⁴⁾ p.18)

ず、一期的に回腸囊肛門吻合術または、回腸囊肛門管吻合術が行われる場合もある¹⁴⁾。手術に関する情報を外科医から話してもらうのが望ましい。

2. シクロスポリン静注療法が無効であった場合の手術のリスク

ステロイド抵抗性重症例でシクロスポリン静注療法が無効で手術になった場合でも、そのまま手術をした場合とリスクはあまり変わらないという報告がある¹⁵⁾。ただし、少数例での報告であり、感染などシクロスポリンにより重大な副作用が出た場合には、手術に影響が出る可能性もある。

3. 大腸癌 (colitic cancer) の合併について

潰瘍性大腸炎が長期経過すると、大腸癌の発症頻度が増加する。潰瘍性大腸炎に合併する癌は colitic cancer と呼ばれ、未分化のものが多く、背景に炎症性粘膜があるため発見が難しく、予後も悪い。シクロスポリン静注療法により大腸が温存されることにより、この癌合併のリスクが残る。これに関しては他項を参照されたい。

4. 免疫抑制剤 (azathioprine, 6-mercaptopurine) の使用について

前述のように、再燃・手術になる率が高いため、軽快した後は緩解維持を目的として免疫抑制剤の長期投与が推奨される。それに伴う副作用のリスクも説明する必要がある。免疫抑制剤の詳細についても他項を参照されたい。

5. 手術例とシクロスポリン静注療法で緩解に至った群での QOL の比較

シクロスポリン静注療法で緩解に至った場合、睡眠、日中・夜間の排便回数、腹痛において手術後の患者よりも良好であることが報告されている¹⁶⁾。

V. 投与の実際

この治療法は適応、手術に移行するタイミングに関し慎重な判断が要求されるため、炎症性腸疾患診療の経験が豊富な専門施設で行うことが望ましい。また、シクロスポリン血中濃度が即日測定できることも必要である。

開始するにあたって、副作用のリスクを評価する。

感染の合併の有無を再確認する必要があり、とくに長期にステロイドによる免疫抑制療法を受けていた患者では、サイトメガロウイルス感染を合併している場合があり、大腸粘膜生検、血液でのサイトメガロアンチゲネミアの測定を行う。

肺炎や尿路感染などの rule out も必要である。とくに、中心静脈カテーテルが挿入されている場合は、カテーテル感染に注意する。

シクロスポリンには痙攣を誘発する作用があり、痙攣の既往を聴取するとともに、既往のある患者には予防薬の投与が必要である。低コレステロール (100 mg/dl 以下)、低マグネシウム (1.5 mg/dl 以下) の場合、痙攣のリスクが高く注意を要する。低マグネシウム血症は、経静脈的に補正する (経口投与は下痢を助長する)。

腎機能の評価も必要であり、血清クレアチニンが正常上限に近い症例では、クレアチニクリアランスの評価が望ましいが、重症症例では排便時に排尿してしまうため、評価困難なことも多い¹⁷⁾。

腹部X線で穿孔の有無のほかに、中毒性巨大結腸症の合併がないか評価する。中毒性巨大結腸症では穿孔のリスクが高いため、手術を選択するか、シクロスポリン静注療法を行う場合も短期間で効果が得られない場合はすぐに手術に移行する必要がある。

1. 投与経路

シクロスポリンでは血管痛、静脈炎が起こりやすいが、中心静脈カテーテルによる感染のり

スクを考え、当院ではまず末梢血管から投与している。ただし、なるべく太い静脈にルートを確認し、血管痛や静脈炎が認められた場合は迅速に入れ替える必要がある。末梢静脈の確保が困難な場合は中心静脈カテーテルを挿入する。

2. 投与量

オリジナル文献⁴⁾では、4 mg/kg/day であるが、2 mg/kg/day でも効果が変わらないという報告も出されている¹⁸⁾。シリンジポンプなどを用い持続静注する。重要なのは血中濃度であり、投与開始当初は連日測定し、投与量を調節する。治療指針では400～600 ng/mlに調節するとされているが¹⁴⁾、われわれの経験では、350 ng/mlを超えると効果が現れることも多く、効果が得られた血中濃度を維持する。

3. 効果のモニタリング

効果は有効血中濃度に達してから1～2日で明らかになる場合が多いが、数日を要する場合もある。腹痛、発熱、下痢・血便回数などの臨床的所見がもっとも重要であるが、検査所見ではCRPが鋭敏であり、効果判定の参考になる。また、Lichtigerらが、臨床研究で用いたclinical activity indexは、毎日臨床症状のみで算出でき有用である⁴⁾。

4. 投与期間、緩解維持療法

静注療法の投与期間は7～14日とし、その後は経口シクロスポリン（ネオーラル[®]）に変更する。投与量は静注での1日投与量の2倍とし、2分割して12時間ごとに投与する。

同時に免疫抑制剤（azathioprine, 6-mercaptopurine）を開始するが、経口のシクロスポリンはazathioprine, 6-mercaptopurineの効果が得られる3カ月まで継続し、中止する。ただし、経口のシクロスポリン投与は必要ないとする報告も認められる¹⁹⁾。

5. カリニ肺炎の予防

シクロスポリン静注療法は強力な免疫抑制療

法であり、日和見感染であるカリニ肺炎の危険が高まる（ただしこれはステロイド単剤でも起こりうる）。Hanauerらは、methoxazole/trimethoprimの予防投与をするようになって以来、カリニ肺炎の合併を認めないことを報告している²⁾ため、当院でも2剤以上の免疫抑制効果をもつ薬剤を投与している間は、バクタ[®]を予防投与している。

VI. cyclosporin vs. infliximab

infliximabは抗腫瘍壊死因子（TNF）- α 抗体であり、同じ炎症性腸疾患であるクローン病に対する劇的な効果が明らかとなり、本邦でも2002年に保険適用となり使用されている薬剤である。

近年、infliximabが潰瘍性大腸炎に対しても有効であることが明らかになり、このようなステロイド抵抗性の中等症～重症患者に対する効果も報告されている²⁰⁾。これは、randomized, placebo-controlled studyであるが、infliximab投与群では、24人中7人（29%）が大腸全摘術となったのに対し、プラセボ群では、21人中14人（67%）が手術となり、有意差を認めている。

infliximabは、これまでにクローン病、関節リウマチに比較的安全に外来で投与されている薬剤であり、反復投与も可能であることより、期待がもてる薬剤ではあるが、dataが限られていること、また、得られたdataからは、少なくとも短期的有効性はシクロスポリンのほうが良好と思われる。これらの薬剤の使い分けについては、今後の課題である。

文献

- 1) Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 29: 1041-1048
- 2) Hanauer SB: Medical therapy for ulcerative colitis. Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases. 6th ed. 2004, 503-530, Saunders, London
- 3) Lichtiger S, Present DH: Preliminary report: cy-

- closporine in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990; 336: 16-19
- 4) Lichtiger S: Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 30: 1841-1845
 - 5) McCormach G, McCormick PI, Hyland MJ, et al: Cyclosporin therapy in severe ulcerative colitis. Is it worth the effort? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1200-1205
 - 6) Moskovitz DN, Assche VG, Maenhout B, et al: Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760-765
 - 7) Campbell S, Ghosh S: Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis: the Edinburgh experience of outcome. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 546-551
 - 8) Fernandez BF, Bertran X, Comas EM, et al: Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-2499
 - 9) Cohen DR, Stein R, Hanauer BS: Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: A five year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-1592
 - 10) Campbell S, Travis S, Jewell D: Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 79-84
 - 11) Stack AW, Long RG, Hawkey JC: Short-and long-term outcome of patients treated with cyclosporine for severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 973-978
 - 12) D'Haens G, Lemmens L, Gebeos K, et al: Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-1329
 - 13) 杉田 昭, 福島恒男: 潰瘍性大腸炎の手術適応と手術時期. *医学のあゆみ* 1999; 161: 916-918
 - 14) 棟方昭博: 潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 15 年度研究報告書. 2004, 14-18
 - 15) Pinna-Pintor M, Arese P, Bona R, et al: Severe steroid-unresponsive ulcerative colitis: outcomes of restorative proctocolectomy in patients undergoing cyclosporine treatment. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 609-613
 - 16) Cohen DR, Brodsky LA, Hanauer S: A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporine. *Inflamm Bowel Diseases* 1999; 5: 1-10
 - 17) Kornbluth A, Present DH, Lichtiger SL, et al: Cyclosporin for severe ulcerative colitis: Auser's guide. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1424-1428
 - 18) Assche GV, D'Haens G, Noman M, et al: Randomized, double-blind comparison of 4mg/kg versus 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-1031
 - 19) Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al: Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-2065
 - 20) Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al: Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811

1 潰瘍性大腸炎の治療

(4) 免疫抑制剤の治療効果

久松 理一 矢島 知治 岡本 晋
市川 仁志 高田 康裕 緒方 晴彦
岩男 泰 日比 紀文

I. アザチオプリン (AZA)/
6-メルカプトプリン (6-MP)

1. 総論

6-MP とそのプロドラッグである AZA は強力な免疫抑制作用をもち、腎移植後の拒絶反応抑制をはじめ、広く臨床応用されている。炎症性腸疾患に対しては、欧米では1970年代よりステロイド離脱困難例、依存例に対するステロ

イド減量目的、あるいは緩解維持目的として AZA/6-MP が使用されてきた。AZA は消化管で吸収され、生体内で6-MP に代謝され、ヒポキサンチン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) によりチオイノシン酸となり、さらにチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) によって有効代謝産物である6-チオグアニンヌクレオチド (6-TG) となる (図 VI-1-14)。6-TG が有効血中濃度に達するには数週間～数カ月かかり、臨床効果が現れる

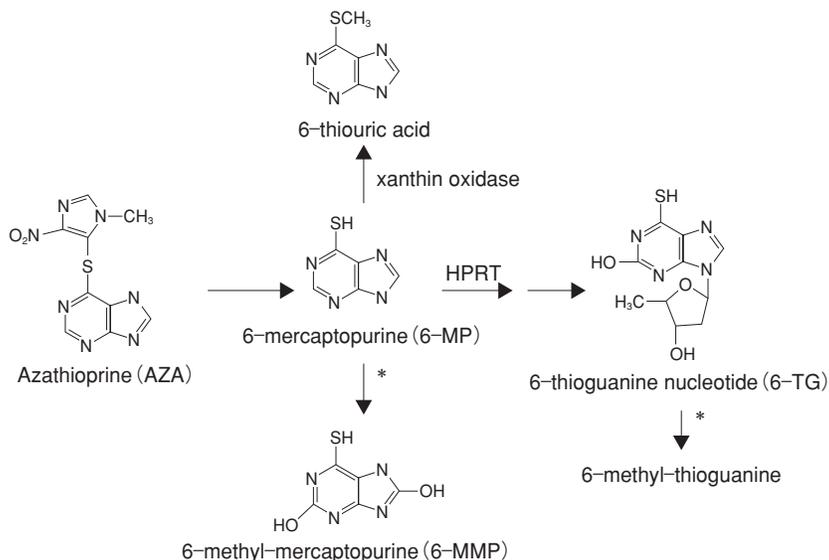


図 VI-1-14 AZA/6-MP代謝経路

* : TPMT (thiopurine methyltransferase)

のも3~4カ月を要する。炎症性腸疾患に対する有効性のメカニズムについては不明な点が多いが、一般的にはT細胞の活性化を阻害し、炎症抑制効果を発揮すると考えられている。一方Tiedeらは代謝産物である6-thioguanine triphosphate (6Thio-GTP)がTリンパ球に対するアポトーシス誘導能を有すると報告している¹⁾。

2. TPMT 遺伝子多型

TPMT 遺伝子完全欠失はCaucasianの約0.5%に、対立遺伝子の一方に変異を有する中間型は11%に存在するとされている²⁾。これまでTPMT活性に影響を与えうるsingle nucleotide polymorphisms (SNP)は20カ所以上報告されている。これらの遺伝子多型を有する患者ではTPMT活性が低く6-TG濃度が高くなりやすいことが想定される。今後、本邦でのデータの解析が期待される。しかし、一方でこれまでの臨床研究からは遺伝子多型とAZA/6-MPの副作用発現の相関については報告によって異なっており^{3),4)}、実際の臨床の場では後述する5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤併用による薬物代謝への影響などもあり6-TG濃度を直接モニタリングするほうが有用かもしれない。

3. 5-ASA 製剤併用による AZA/6-MP 薬物代謝への影響

これまでの基礎研究で5-ASA製剤はチオプリン代謝に変化を及ぼすことが報告されている^{5)~8)}。臨床研究ではHandeらが成人と小児の炎症性腸疾患(IBD)患者〔潰瘍性大腸炎(UC)28名、クローン病(CD)98名〕を対象にしたretrospective studyの結果から、5-ASA製剤の併用は6-TGの濃度上昇に相関していると報告している。一方、6-MMPレベルには影響がみられなかったことから、5-ASA製剤による影響はTPMT活性阻害だけでは説明できないのではないかと述べている⁹⁾。またLowryらはAZA/6-MPと5-ASA製剤との

併用療法における白血球減少症のリスクについて34名のCD患者を対象に検討したところ、併用群で白血球減少症の出現頻度が高かったと報告している¹⁰⁾。このように5-ASA製剤を比較的多量に内服するIBD患者では、両者の併用例では6-TG濃度が上昇し、副作用発現のリスクが高くなる可能性がある。したがって経過中はAZA/6-MPはもちろん5-ASA製剤側の投与量変更後の副作用発現にも注意が必要である。

4. 臨床成績

Georgeらは105例の6-MPで加療された難治性潰瘍性大腸炎について検討し、6-MP投与の安全性と緩解維持効果について報告している¹¹⁾。Lobelらは6-MPを6カ月以上内服し3カ月以上緩解であった61例の患者について解析した結果、継続治療が可能であった症例群では再燃までの期間が58週であったのに対して、内服中断群では24週であったと報告している¹²⁾。本邦の報告でも日本人においては欧米より低用量(30 mg/day 6-MP, 50 mg/day AZA)で緩解維持効果があるとされる¹³⁾。われわれの施設では、ステロイドにより緩解導入された後に6-MPを使用したUC症例と同時期に使用しなかった症例の緩解維持率を解析したところ、ステロイド併用6-MP投与群(27例)では非投与群(25例)に比較して重症例が多かったにもかかわらず、1年後のステロイド用量は6-MP併用例では10 mg以下89%、ステロイド離脱可能例は52%であり、非併用例での60%、20%に比しそれぞれ高い割合であった。さらに緩解維持を目的として使用した27例の緩解維持率は1年後92.6%、2年後88.4%であった。

欧米ではAZA 100 mg/day, 6-MP 50 mg/dayを標準投与量としているが、われわれの施設ではその約半量、AZA 50 mg/day, 6-MP 30 mg/dayを使用している。低用量での有効性はAZA/6-MPの代謝酵素TPMTの酵素活性が日本人では低く、最終代謝産物であり治療

効果を反映する 6-TG の濃度を上昇させるためと思われる。TPMT 活性が低い患者では低用量でも 6-TG が中毒域に上昇し、強い副作用が現れることがある。反対に TPMT 活性が高い患者では 6-TG 濃度が低下し AZA の治療効果が低下するという報告がある¹⁴⁾。現在一部の施設では赤血球中 6-TG を測定することが可能となっており、実際、われわれの施設では矢島らが中心となり一部の患者に対してモニタリングを行っている。その結果から、赤血球中 6-TG 濃度は各個人によってかなりのばらつきがあることが判明してきており、将来的には個々の患者でモニタリングしながらのテーラーメイド治療が必要となってくるのではないかと考えている。

5. 副作用

骨髄抑制、肝機能障害、消化器症状、瘻炎、易感染性、脱毛などが認められ、投与初期には血液検査を頻回に施行し、異常が認められたら減量・中止などの適切な処置を行う。Hanauer らは 6-MP や AZA を内服している患者では末梢血の白血球数を最低 3 カ月ごとに測定することが必要であり、とくに 5-ASA 製剤は TPMT の competitive inhibitor であるため、併用患者でまれに重篤な骨髄抑制をきたすことがあるので注意が必要と述べている¹⁵⁾。われわれは投与開始最初の 2 週間は 1～2 週ごとに、その後は基本的に月 1 回の採血を施行し、骨髄抑制と肝機能障害の発生について確認している。妊婦・胎児に対する影響については催奇形性、妊娠・出産に対する影響はないという報告¹⁶⁾がある一方、動物実験では催奇形性が認められており、生殖年齢にある患者に対する投与については慎重な検討を要する。また、悪性リンパ腫の発生リスクに関しては現在のところ因果関係は明らかとなっていない。ただし、インフリキシマブとの併用療法患者できわめて少数ながら hepatosplenic T cell lymphoma というまれな悪性リンパ腫の発生の報告が米国 FDA よりなされた。しかし因果関係については不明であ

り、米国 FDA においても使用に際して制限はしていない。UC におけるインフリキシマブの有効性も報告されており¹⁷⁾、本邦で使用が認可された場合には、併用患者では十分な追跡調査が必要であると思われる。

II. メトトレキサート (MTX)

1. 総論および臨床成績

MTX は AZA/6-MP ほどの報告はないが IBD における免疫抑制剤としては AZA/6-MP に次ぐセカンドラインとして位置づけられている。緩解導入には 15 mg/週・経口、もしくは 25 mg/週・筋注あるいは皮下注で、維持療法としては 10～25 mg/週・筋注または皮下注で用いられる¹⁵⁾。Mate-Jimenez らにより、MTX も AZA/6-MP 同様にステロイド依存性 UC においてステロイド減量効果および緩解導入・維持に有効であると報告されている¹⁸⁾。

2. 副作用

本邦では慢性関節リウマチ患者での使用成績が集積されており、副作用としては、ショック、アナフィラキシー様症状、骨髄抑制、感染症、重篤な肝障害、腎障害、皮膚障害、腸炎、間質性肺炎・肺線維症などが報告されており、妊産婦に対する投与は禁忌である。

III. タクロリムス (FK506)

1. 総論

タクロリムスは放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物として発見されたマクロライド骨格を有する免疫抑制剤であり、FK 結合蛋白を介して主として T リンパ球からの IL-2、IL-3 や IFN γ などの分化・増殖因子の産生を阻害することにより効果を示す。臨床応用は 1989 年に肝移植後の拒絶反応抑制に使用されたのをはじめとし、その後に慢性関節リウマチ、重症筋無力症、ループス腎炎などの自己免疫疾患の治療薬として適応が拡大されていった。

2. 臨床成績

IBD に対しては Fellermann らがステロイド抵抗性の IBD (6 例の UC を含む) で有効性を報告し¹⁹⁾, 経口投与と静注療法ではほぼ同等の有効性であったとしている²⁰⁾. また Hogenauer らも経口 FK506 の緩解導入効果を報告している²¹⁾. また Baumgart らは UC に合併した壊疽性膿皮症と眼窩周囲蜂窩織炎に FK506 が有効であったとも報告している²²⁾. わが国ではすでに UC に対する第 II 相 RCT 試験が終了し, 有効性が明らかとなった²³⁾.

3. 副作用

FK506 もシクロスポリンと同様に過量投与により腎血管系や中枢神経系の副作用を起こしやすいため, 血中濃度のモニタリングが必要となる. UC での治療濃度の領域は 10 ~ 20 ng/ml である. 動物実験で催奇形性, 胎児毒性が報告されており, 妊産婦への投与は禁忌である.

文献

- 1) Tiede I, Fritz G, Strand S, et al: CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4 + T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-1145
- 2) Schaeffeler E, Eichelbaum M, Reinisch W, et al: Three novel thiopurine S-methyltransferase allelic variants (TPMT *20, *21, *22)-association with decreased enzyme function. *Hum Mutat* 2006; 27: 976
- 3) Zelinkova Z, Derijks LJ, Stokkers PC, et al: Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine s-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 44-49
- 4) De Ridder L, Van Dieren JM, Van Deventer HJ, et al: Pharmacogenetics of thiopurine therapy in paediatric IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1137-1141
- 5) Woodson LC, Ames MM, Selassie CD, et al: Thiopurine methyltransferase. Aromatic thiol substrates and inhibition by benzoic acid derivatives. *Mol Pharmacol* 1983; 24: 471-478
- 6) Szumlanski CL, Weinshilboum RM: Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 456-459
- 7) Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL, et al: Olsalazine and 6-mercaptopurine-related bone marrow suppression: a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 464-475
- 8) Lowry PW, Szumlanski CL, Weinshilboum RM, et al: Balsalazide and azathioprine or 6-mercaptopurine: evidence for a potentially serious drug interaction. *Gastroenterology* 1999; 116: 1505-1506
- 9) Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, et al: 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 251-257
- 10) Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, et al: Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49: 656-664
- 11) George J, Present DH, Pou R, et al: The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1711-1714
- 12) Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA, et al: A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 462-465
- 13) Hibi T, Naganuma M, Kitahora T, et al: Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 740-746
- 14) Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, et al: Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 410-417
- 15) Hanauer SB, Present DH: The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 81-92
- 16) Francella A, Dyan A, Bodian C, et al: The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9-17
- 17) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476

- 18) Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al: 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1227-1233
- 19) Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, et al: Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860-1866
- 20) Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, et al: Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:317-324
- 21) Hogenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, et al: Effect of oral tacrolimus (FK506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:415-423
- 22) Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU: Successful therapy of refractory pyoderma gangrenosum and periorbital phlegmona with tacrolimus (FK506) in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:421-424
- 23) Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al: A randomised, dose-finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255-1262

2 クローン病に対する infliximab の治療効果と副作用

古賀 秀樹 松本 主之 清水香代子
飯田 三雄

はじめに

クローン病 (Crohn's disease; 以下, CD と略す) の治療は原因療法ではなく, あくまでも炎症統御が目標である. 本邦における治療指針では, 長年栄養療法が第一選択であり, 薬物療法は補助的にしか用いられていなかった. その基本理念は現在も変わらないが, 近年, 催炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α ; 以下, TNF- α と略す) が CD の病態に深く関与していることが判明し, 欧米で開発された抗 TNF- α 抗体製薬が本邦においても CD 治療薬として飛躍的に普及している.

現在本邦で CD に用いることができる唯一の抗 TNF- α 抗体は, マウスとのキメラ型抗体である infliximab である¹⁾. 本稿では, CD に対する infliximab の治療効果と副作用に関して, 新たな知見を中心に概説する.

I. infliximab の治療効果

1. 活動性病変に対する効果

1993年にステロイド抵抗性 CD 患者に対して infliximab が有効であった症例報告がなされ, 1997年には無作為二重盲検プラセボ対照比較試験 (randomized, double-blind, placebo-

controlled trial; 以下, RDBPCT と略す) で高率な緩解導入率が示された. 2002年には, Hanauer ら²⁾が中心となって長期投与による緩解維持効果に関する多施設試験 ACCENT I trial (a Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long term treatment regimen) が報告された. この ACCENT I trial は, Crohn's disease activity index が 220 以上の活動性 CD 患者 573 名を対象とし, 0, 2, 6 週目, その後は 8 週間ごとに infliximab を投与し, 54 週目まで経過を追跡した研究である. 2 週目に infliximab の有効性が確認された患者は 335 名 (58%) であり, その短期的有効患者群における, 5 mg/kg 定期的投与の 30 週および 54 週緩解率はそれぞれ 39%, 25% であり, プラセボ群の 21%, 11% より有意に高率であった. 10 mg/kg 投与ではさらに高率で, 30 週および 54 週緩解率はそれぞれ 45%, 33% であった (表 VI-2-1).

この ACCENT I trial 時の集計を利用して, Rutgeerts ら³⁾は infliximab を定期的に投与したほうがよいか, 増悪時のみに投与する方法でもよいのかを比較検討している. 緩解維持率や有効率は定期的投与群で有意に高率で, さらに, 内視鏡的粘膜治癒率も明らかに高く, 入院回数は著明に少なく, 手術率もはるかに低率であったことが示された (表 VI-2-1).

表 VI-2-1 クロウン病に対する infliximab の治療効果

| 対象病態 | 報告年 | 報告者* | 研究名称 | 研究目的 | 対象患者数 | 結果概要 |
|--------|------|-----------------------------|-----------|---------------|-------|---|
| 活動性病変 | 2002 | Hanauer ²⁾ | ACCENT I | 緩解維持効果 | 573名 | 5mg/kg 投与群：30週緩解率39%，54週緩解率25% 10mg/kg 投与群：30週緩解率45%，54週緩解率33% |
| | 2004 | Rutgeerts ³⁾ | ACCENT I | 投与方法の検討 | 573名 | 緩解維持率，有効率，内視鏡的粘膜治癒率，入院回数，手術率すべてにおいて定期的投与群が増悪時投与群を上回った |
| 瘻孔・痔瘻 | 2004 | Rasul ⁴⁾ | — | 痔瘻への長期効果 | 35名 | 5mg/kg の定期的投与で56週目の痔瘻改善率74%，痔瘻緩解率46% |
| | 2004 | Sands ⁵⁾ | ACCENT II | 外瘻への維持効果 | 195名 | 14週目有効群での54週目の有効率46%，完全閉鎖率36% |
| | 2005 | Poggioli ⁶⁾ | — | 複雑痔瘻への局所注射 | 15名 | 10名（67%）で完全閉鎖 |
| 腸管外合併症 | 2005 | Rispo ⁷⁾ | — | 腸管外合併症への効果 | 15名 | 関節症・皮膚症状・眼症状，すべて改善または消失 |
| QOL | 2003 | Feagan ⁹⁾ | ACCENT I | QOLへの影響 | 573名 | Inflammatory Bowel Disease Questionnaire も Short Form-36 も有意に改善 |
| | 2004 | Lichtenstein ¹⁰⁾ | ACCENT II | 瘻孔患者でのQOLへの影響 | 282名 | 定期的投与で入院頻度の減少，入院日数の短縮，外科的治療率の減少 |

*：数字は引用文献番号

2. 瘻孔・痔瘻に対する効果

2004年にRasulら⁴⁾は、痔瘻に対して0, 2, 8週目、以後8週間ごとに5 mg/kgのinfliximabを投与し56週目まで追跡した研究を報告し、56週目の痔瘻改善率が74%，痔瘻緩解率が46%であることを示した（表VI-2-1）。さらに、ACCENT II trialが発表されたが、これは外瘻に対して0, 2, 6週目に5 mg/kgのinfliximabを投与し、14週目に有効であった195名を対象として8週間ごとにinfliximabを投与し、54週目までの長期維持効果を評価したRDBPCTである⁵⁾。瘻孔に対する54週後の有効率・完全閉鎖率はそれぞれ46%，36%であり、定期的infliximab投与は瘻孔に対して長期緩解維持効果があることが証明された（表VI-2-1）。**図VI-2-1**に、infliximabを3回投与し、腸管

病変のみならず腸管臍部瘻も完全閉鎖した自験著効例の経過を示した。

特殊ではあるが、肛門部病変に対するinfliximab局所注射の有効性が報告されている。Poggioliら⁶⁾は、15名の複雑痔瘻患者に対して、4週間ごとの局所注射を少なくとも6回以上行い、その効果を検討している。肛門周囲の十分な視診と肛門鏡での肛門内部の直視下観察により、痔瘻の管腔側の開孔部と会陰部・臀部側の開口部を同定したうえで、両開孔部周囲に1.5 mg/mlに調製したinfliximabを合計10~14ml局所注射する。これをすべての痔瘻に対して行うことを1回の治療としているが、15名中10名（67%）に複雑痔瘻の完全閉鎖が確認されている（表VI-2-1）。



infliximab 投与前

infliximab 投与後

図 VI-2-1

20 歳代・女性患者の臍部に認められた瘻孔が infliximab 投与後に完全閉鎖した。

3. 腸管外合併症に対する効果

Rispo ら⁷⁾ は腸管外合併症を有する 15 名の活動性 CD 患者に infliximab を投与し、仙腸関節炎の改善、末梢関節炎、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、転移性皮膚 CD、上強膜炎、ブドウ膜炎の消失を報告している（表 VI-2-1）。Iizuka ら⁸⁾ は、アミロイドーシスによる腎障害が、infliximab 投与後に著明に改善した症例を報告している。

4. QOL に対する影響

ACCENT I trial 時に Feagan ら⁹⁾ は health-related QOL を評価している。573 名の対象患者に対して、0, 10, 30, 54 週目に Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（以下、IBDQ と略す）と Short Form-36（以下、SF-36 と略す）を用いて QOL の調査を行ったところ、infliximab を使用することで疾患特異的 QOL 評価である IBDQ も一般的 QOL 評価である SF-36 も有意に改善し、とくに緩解維持目的の infliximab 複数回投与群ではさらに大きく QOL が改善した（表 VI-2-1）。

ACCENT II trial 対象患者、すなわち短期的に infliximab が有効であった瘻孔患者 282 名での評価では、infliximab を定期的に投与することによって入院頻度の減少、入院日数の短縮、外科的治療の減少が認められ、QOL への好影響

が考えられた¹⁰⁾（表 VI-2-1）。

5. infliximab の効果へ影響する因子

Parsi ら¹¹⁾ が行った 100 名の CD 患者での検討では、喫煙患者で infliximab の効果が低く、免疫抑制薬併用患者では高いという結果であった。さらに、Vermeire ら¹²⁾ は、免疫抑制薬併用患者のみならず、若年患者や大腸病変でも効果が高いことを報告した。もちろん、緩解維持に対しても喫煙は不利益である¹³⁾。本邦では栄養療法が広く普及しており、infliximab との相互作用が注目されるが、栄養療法施行患者でも infliximab の効果が減弱することはない¹⁴⁾。

FCGR3A-158V と *FCGR3A-158F* の二つの多型をもつ *FCGR3A* 遺伝子は IgG Fc receptor IIIa をコードしているが、この *FCGR3A-158V* をホモでもつ V/V genotype の患者群では infliximab の有効性が 100% と高いが、*FCGR3A-158F* をもっている V/F genotype や F/F genotype の患者群では infliximab の有効性が 69.8% にとどまり、infliximab に対する感受性への影響があると考えられている¹⁵⁾。

II. infliximab の安全性と副作用

1. 欧米における安全性

大規模な登録研究である TREAT registry

(the Crohn's disease Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool) は, infliximab の長期的な安全性が中心テーマである. 現在も登録は進行中で, 2006年の米国消化器病学会では6,273名の登録患者の途中経過が発表された¹⁶⁾. そのなかで, 死亡率は infliximab 投与患者と非投与患者でまったく変わりがないこと, infliximab は重篤な感染症を起こす独立因子ではなかったこと, などが報告され, infliximab の安全性が強調された.

CD は若年者に好発するため, 妊婦に対する安全性も重要な検討課題である. Katz ら¹⁷⁾ は, infliximab を偶然に妊娠中に使用した CD 患者での分娩状況を, infliximab 非投与の CD 患者, infliximab を使用した関節リウマチ患者, 一般人口と比べて検討しているが, 正常分娩率や流産頻度にまったく違いは認められなかった. Mahadevan ら¹⁸⁾ は, 妊娠中に緩解導入または緩解維持目的で意図的に infliximab を用いた 10名の女性患者のデータを retrospective に検討しているが, 早産が3例, 低出生体重児が1例あったものの, 先天性奇形の出生は1例もなかった. 2004年時の TREAT registry からの報告では, 36名の妊婦で infliximab が使用されていたが, 流産は 11.1%であり, infliximab 未使用患者との有意差はまったく認められなかった¹⁹⁾. 周産期合併症も 8.3%とまったく差はなかった.

2. 副作用

Mayo Clinic における infliximab 投与 500名の連続症例の解析では, 19名(3.8%)に infusion reaction を認めている²⁰⁾. うち2名(0.4%)は生命を脅かすほど重篤な心肺症状が出現し, エピネフリン投与が必要であった. infusion reaction の大部分は, 2回目の infliximab 投与時に出現していた. また, 同じく 19名(3.8%)に血清病様の症状(関節痛, 筋肉痛, 発熱, 発疹など)が出現している. 感染性合併症は 48名(9.6%)に認められ, うち 41名(8.2%)が直接 infliximab 投与と関連があると考え

られた.

infliximab の作用機序を考慮すると長期的な副作用として悪性腫瘍の発生が懸念され, 実際に Mayo Clinic からの 500名の集計でも 9名(1.8%)に悪性疾患が認められている²⁰⁾. しかし, 臨床背景をマッチさせたうえで infliximab 非投与患者との間で腫瘍発生率を比較した多施設検討では, 悪性腫瘍発生率に違いはまったくみられず, 生存曲線にもまったく差は認められていない²¹⁾.

3. 本邦における市販後調査からみた副作用と安全性

2006年5月の時点で, infliximab が使用された本邦の CD 患者は 2,820名で, 男女比は 7:3, 平均年齢は 32.2歳, 平均罹病期間は 8.8年, 病型では小腸大腸型が 61.7%, 大腸型 23.0%, 小腸型 15.3%であった〔参考 URL¹⁾〕. 平均観察期間は 636.0日間で, 712名(25.3%)に副作用が発現し, うち重篤なものは 221例(7.8%)であった. 副作用の内訳は, 発熱がもっとも多く, 頭痛, 白血球数減少の順であった(表 VI-2-2). 著者らも infliximab 投与後に白血球と好中球が減少した CD 症例を経験し報告している²²⁾. その症例は 20歳代の男性で, 腸管病変

表 VI-2-2 本邦における市販後調査集計からみた infliximab による副作用の種類と頻度

| 副作用名 | 発現例数 | (%) |
|---------|------|--------|
| 発熱 | 88例 | (3.1) |
| 頭痛 | 74例 | (2.6) |
| 白血球数減少 | 65例 | (2.3) |
| 腸管閉塞 | 44例 | (1.6) |
| 発疹 | 43例 | (1.5) |
| 肝機能異常 | 35例 | (1.2) |
| 呼吸困難 | 34例 | (1.2) |
| 掻痒症 | 33例 | (1.2) |
| 悪心 | 29例 | (1.0) |
| 副作用発現総数 | 712例 | (25.3) |

〔平成 18年 5月現在. 田辺製薬ホームページ(参考 URL¹⁾)から改変引用〕

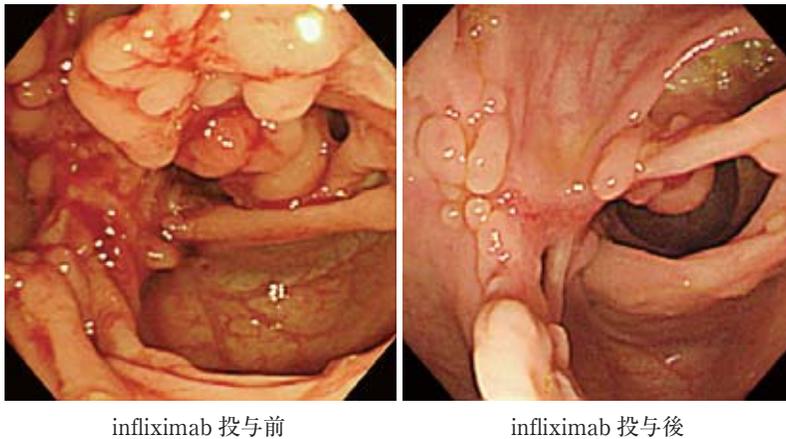


図 VI-2-2

20歳代・男性患者の上行結腸に認められた活動性病変は infliximab 投与によって瘢痕化した。

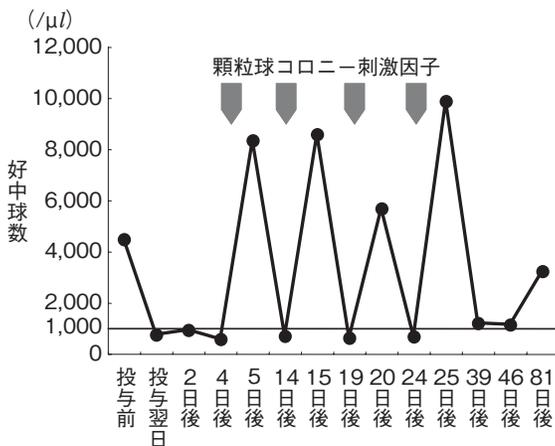


図 VI-2-3

infliximab 投与翌日から好中球数が著減し、顆粒球コロニー刺激因子の投与が必要であった。

表 VI-2-3 本邦における市販後調査集計からみた infliximab による重篤な副作用

| 副作用名 | 発現例数 | (%) |
|-------------|-------|-------|
| 腸管閉塞 | 44 例 | (1.6) |
| 敗血症 | 19 例 | (0.7) |
| アナフィラキシー様症状 | 17 例 | (0.6) |
| 腸管狭窄 | 13 例 | (0.5) |
| 結核 | 5 例 | (0.2) |
| 重篤な副作用発現総数 | 221 例 | (7.8) |

〔平成18年5月現在. 田辺製薬ホームページ (参考 URL¹⁾)から改変引用〕

は infliximab 投与により著明に改善したが (図 VI-2-2), 投与4日目から好中球が $1,000/\mu\text{l}$ 未満となり, 計4回の顆粒球コロニー刺激因子の投与が必要であった (図 VI-2-3)。

市販後調査における重篤な副作用では, 腸管閉塞がもっとも多く44例, 敗血症19例, infusion reactionであるアナフィラキシー様症状は17例, 本邦でもっとも懸念された結核は5例 (0.2%) にとどまった (表 VI-2-3)。

おわりに

欧米で Top-Down therapy の第一選択薬として高く評価されている infliximab は, 本邦においても広く普及しつつある。本稿でまとめた効果を十分に理解し, 副作用を熟知したうえで抗 TNF- α 抗体治療に携わることが望まれる。

参考 URL

- 1) 田辺製薬ホームページ：レミケード安全性情報より。
<http://medical.tanabe.co.jp/mstaff/remicade/anzen/anzen04/anzen04.shtml>

文献

- 1) 古賀秀樹, 春間 賢, 清水香代子: Crohn 病に対する抗 TNF α 抗体療法. 診断と治療 2004; 92: 483-488
- 2) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. Lancet 2002; 359: 1541-1549
- 3) Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al: Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004; 126: 402-413
- 4) Rasul I, Wilson SR, MacRae H, et al: Clinical and radiological responses after infliximab treatment for perianal fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2004; 99: 82-88
- 5) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004; 350: 876-885
- 6) Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, et al: Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2005; 48: 768-774
- 7) Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E, et al: Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. Scand J Rheumatol 2005; 34: 387-391
- 8) Iizuka M, Konno S, Horie Y, et al: Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. Gut 2006; 55: 744-745
- 9) Feagan BG, Yan S, Bala M, et al: The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2232-2238
- 10) Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al: Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2005; 128: 862-869
- 11) Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al: Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 123: 707-713
- 12) Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al: Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2357-2363
- 13) Arnott IDR, McNeill G, Satsangi J: An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1451-1457
- 14) Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y, et al: Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 1423-1430
- 15) Louis E, El Ghoul Z, Vermeire S, et al: Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 511-519
- 16) Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG, et al: Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies- TREAT registry data with nearly 15,000 patient-years of follow-up. Gastroenterology 2006; 130: A71
- 17) Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al: Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2385-2392
- 18) Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al: Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 733-738
- 19) Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG, et al: Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT registry. Gastroenterology 2004; 126: A54
- 20) Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al: The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. Gastroenterology 2004; 126: 19-31
- 21) Biancone L, Orlando A, Kohn A, et al: Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. Gut 2006; 55: 228-233
- 22) 清水香代子, 古賀秀樹, 松本啓志, 他: infliximab 投与が著効した回腸 S 状結腸瘻合併クローン病の一例. 臨牀と研究 2003; 80: 902-906

3 小児クローン病の治療ガイドライン

余田 篤

はじめに

潰瘍性大腸炎とともにクローン病は難治性の炎症性腸疾患（IBD）であるが、根本的な治療法は未だ確立されていない。治療は栄養療法、薬物療法、外科療法に分けられ、他疾患と異なり、栄養療法が first line therapy となる。薬物療法では5-アミノサリチル酸製剤が基本となるが、ステロイド、その他の免疫抑制薬、抗サイトカイン療法に分類される。2005年に日本小児栄養消化器肝臓学会の炎症性腸疾患クローン病ワーキンググループが中心となり小児クローン病の治療指針案（図 VI-3-1）¹⁾ が報告されたので、これを中心にして小児クローン病治療について概説する。

I. 小児クローン病治療における基本指針

診断時にすでに体重、身長、二次性徴の発達遅延が認められることが多く、骨密度も低下していることが多い。このためにできるかぎり治療開始時から将来の成長を遅延させないように、発達の評価を定期的にしながらか治療することが重要である。

治療は長期にわたることが多く、よほどの軽症でなければ発症時は入院治療を原則として、治療を開始し、慢性疾患であること、治療方針、治療内容を本人と家族に理解してもらうことが大切である。

患児とその両親は栄養療法などで精神的な苦痛が多く、登校拒否などもみられる。したがって、成人以上に本人と家族に対する心理的・社会的なケアが必要で、このことが治療のコンプライアンスと QOL の向上につながる。

II. 栄養療法

欧米では栄養療法は QOL が著しく損なわれるとして否定的な意見が多かったが、近年栄養療法が再評価されてきている^{2)~5)}。

栄養療法には経腸栄養と完全中心静脈栄養があり、初発時の病勢によっていずれの栄養療法で開始するかが決められ、重篤な場合には完全中心静脈栄養で開始する。クローン病における栄養療法は単に栄養補給という意味だけでなく、炎症が持続する腸管に対して、食事という異物刺激を除去することによって腸管を安静にすることで、腸管の炎症を沈静化させ、病状を改善させる²⁾。

経腸栄養剤には脂肪を含まず、また種々の抗原刺激となる蛋白質も除去したアミノ酸を主体とした成分栄養剤（エレンタール[®]）と、少量の蛋白質とやや多めの脂肪を含む消化体栄養剤、カゼイン、大豆蛋白を含む半消化体栄養剤がある。小児の導入時の必要な栄養量は、通常に必要な量よりやや多めが推奨される⁶⁾。

1. 完全中心静脈栄養療法（total parenteral nutrition；TPN）

症状が重篤な場合（腸管狭窄、腸閉塞、消化

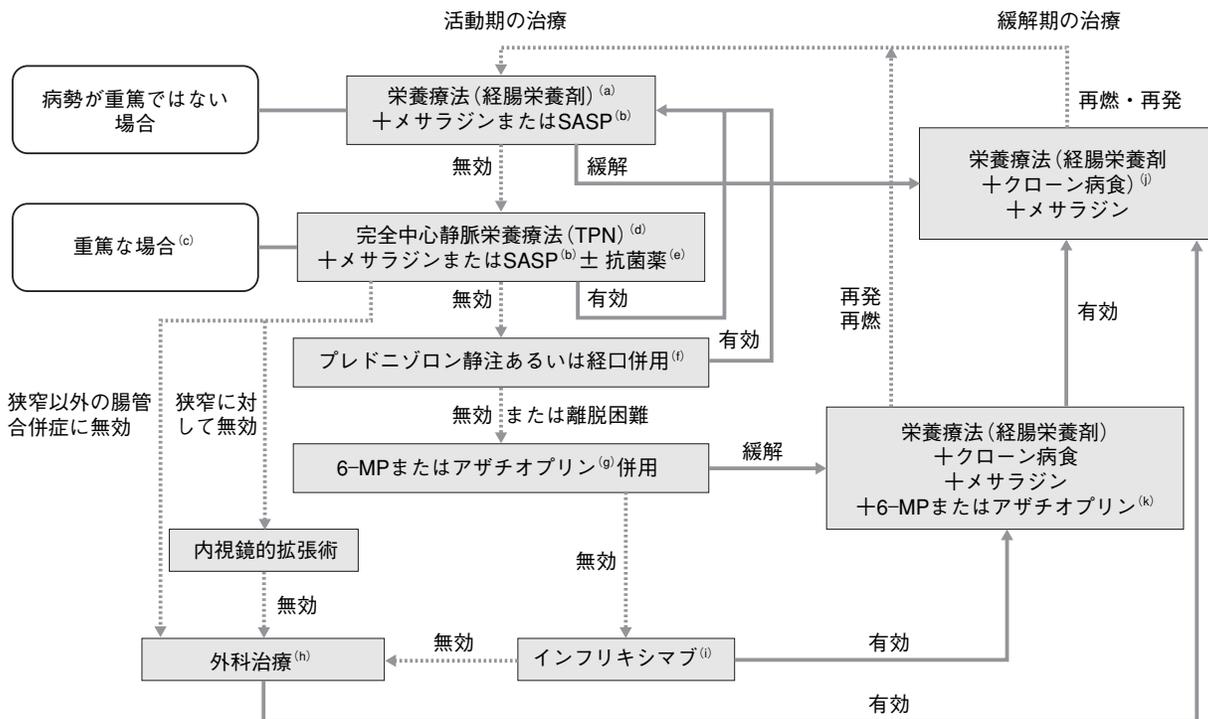


図 VI-3-1 小児クローン病治療指針案の概要

注：無効とは2週間以内に改善が認められない場合，または2月以内に緩解に入らない場合，有効とはそれ以外とする。

- (a) 緩解導入時には成分栄養剤(ED：エレナール[®])を使用する。EDは低濃度(0.5kcal/ml)を600ml/日から開始し，濃度を漸増させ(0.75kcal/ml～最高1kcal/ml)，1日の全必要エネルギー量まで増量する(学童では50～60kcal/kg/日)。味が悪いのでフレーバーを添加するかゼリー状にすると飲用しやすい。どうしても飲めない場合には，経鼻チューブの自己挿入を習得させ，注入ポンプを用いて夜間睡眠中に投与する。ED単独で長期間使用する場合には必須脂肪酸が不足するので，経静脈的に補う必要がある(20%脂肪乳剤を5～10ml/kg体重/日，週1～2回)。
- (b) メサラジン(ペンタサ[®])：40～60mg/kg/日；最大量3g/日。大腸型ではサラゾスルファピリジン(サラゾピリン[®])でもよい(60～100mg/kg/日；最大量4g/日)。遠位大腸病変にはメサラジン注腸を併用して有効な場合がある。
- (c) 「重篤な場合」とは，1) 高度の腸管狭窄や腸閉塞が存在し，経腸栄養が困難，2) 消化管出血が持続している，3) 高度の肛門病変，瘻孔，膿瘍形成がある，4) 著しい栄養障害がある，5) 頻回(6回/日以上)の激しい下痢がみられる，場合をいう。
- (d) 最低4週間は完全中心静脈栄養療法を施行する。この間，脂肪(20%脂肪乳剤を5～10ml/kg体重/日，週1～2回)，ビタミンや微量元素などの欠乏には十分な配慮を払わなければならない。
- (e) 高熱があり炎症所見が強い場合には膿瘍形成などの合併が考えられるのでCT，MRIなどの検索を行い，必要に応じて広域スペクトラムの抗菌薬を併用する。肛門病変，瘻孔がみられる場合にメロニダゾール(フラジール[®] 15mg/kg/日，分2経口)やシプロフロキサシン(シプロキサン[®]，20mg/kg/日分2，点滴静注，最大400mg/日)が有効なこともある。
- (f) 副腎皮質ホルモン(ステロイド)の適応は，①完全静脈栄養療法により腸管の安静をはかり1週間経過しても腹痛，下痢，血便，高熱などの症状の改善傾向が認められない場合，および②消化管外合併症を有する場合とする。緩解維持療法には用いない。初期量はプレドニゾン[®] 1mg/kg/日(最大量40mg/日)として，臨床的改善が認められたらさらに同量を2週間維持し(開始より約3～4週間となる)，その後漸減する。漸減方法は基本的には，初め2週間ごとに10mgずつ減量し，20mg/日からは2週間ごとに5mgずつ減量して離脱する。
- (g) 免疫抑制薬の適応はステロイド抵抗性ないしステロイド依存性の場合とする。投与量は6-MP(ロイケリン[®])1～1.5mg/kg/日，アザチオプリン(イムラン[®])1.5～2mg/kg/日とする。ただし，6-MP/アザチオプリンは速効性に乏しく効果発現に3～4ヵ月を要す。副作用の主要なものに脾炎と骨髄抑制がある。
- (h) 外科治療。完全中心静脈栄養法(TPN)が無効な高度の線維性狭窄には内視鏡的バルーン拡張術や外科治療を考慮する。また，TPNによっても改善がみられない。あるいは経口摂取によりすぐに再燃するような腸管合併症で考慮されるべきである。
- (i) 成人でのインフリキシマブ(レミケード[®])の適応は，既存治療に対して抵抗性の中等症～重症の活動期あるいは外瘻を有する症例とされているが，小児ではまだ明らかではない。禁忌として，高度の狭窄を有する症例が挙げられる。
- (j) 維持療法は経腸栄養療法(症状や検査所見に応じて全摂取カロリーの30～70%を成分栄養剤で摂取する)を基本とし，メサラジンを併用する。緩解維持のために長期にわたり経腸栄養療法をする場合には，必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する必要がある。
- (k) 頻回の再燃例に対する緩解維持のために6-MP/アザチオプリンを3～5年間程度投与しても，明らかな副作用がみられることはまれとされている。

[今野武津子，他：日本小児科学会雑誌 2005；109：815～820¹⁾より引用]

管出血、肛門病変、膿瘍形成、頻回の激しい下痢、著しい栄養障害など)にはTPNで治療を開始する。TPNの導入は他疾患と同様に段階を経て必要量まで増加する。TPNでは鉄だけでなく亜鉛、その他の微量元素やビタミンなどの欠乏にも注意し、定期的な脂肪乳剤(図VI-3-1)の補充も行う。同時にメサラジンかサラゾスルファピリジン(SASP)を投与し、改善がなければステロイドを投与する。

2. 経腸栄養

病勢が重篤でない場合には成分栄養剤(ED; エレンタール)で治療を開始する。成人と異なり、原則として入院加療とする。EDは低濃度から開始し、濃度を漸増し、最終的に1.0 kcal/mlとする。必要量の算定は成長と炎症によるエネルギー消費を考慮し、健常児の必要エネルギー量の110~120%のやや多めを目標とする⁶⁾。EDは味が悪いので、フレーバーを添加して味を調整する。また液状で摂取困難な子供では、ゼリーとして投与すると食べやすくなることも経験される。年長児では1日の必要量が2,000~2,500 mlになることもあり、1日3回の経口摂取が困難なときには成人同様に経鼻チューブの自己挿入を習得させ、夜間の睡眠中の持続投与も考慮する。いずれにしても根気よく長く続けることができるように指導することが必要で、できれば栄養士などのサポートがあるほうが望ましい。またED療法が続けられた場合にはセレンなどの微量元素や脂肪不足をきたすので注意する必要がある。

3. 緩解期の栄養療法

緩解期に入ってもEDからクローン病食の経口摂取を再開すると再燃する症例が多いので注意し、再燃のきざしが認められたらすぐにED療法に戻せるように説明しておくことが大切である。しかし小腸狭窄のある症例や、臨床的な緩解でも、病変が残存する症例ではED療法を持続するほうが緩解維持率は高い。症例によっては成分栄養剤から消化栄養剤、半消化栄養剤

への変更を考慮してもよい。また通常の普通食では再燃することが多く、緩解期でも刺激物を控えた低脂肪、低残渣のクローン病食を維持する。

III. 薬物療法

5-アミノサリチル酸製剤(5-ASA)が基本で軽症では本剤のみで治療されるが、病勢に応じてステロイドや免疫抑制薬〔メルカプトプリン(6-MP)/アザチオプリン(AZP)]などが追加される。またステロイド抵抗性で免疫抑制薬にも反応しない場合には抗TNF- α 抗体の投与が考慮される。

1. 5-ASA製剤

5-ASA製剤はクローン病の薬物療法の基礎治療薬で代表的なものではサラゾスルファピリジン(SASP)とメサラジンが投与されている。SASPはアミノサリチル酸(5-ASA)とスルファピリジンの合剤で大腸内の腸内細菌によりアゾ結合が切断されて生じる5-ASAが有効で、大腸型クローン病に有効である。SASPの副作用には貧血、皮疹などがあり、より副作用の少ないメサラジンが投与されることが多い。5-ASAはそのまま投与すると上部消化管で吸収され下部消化管に到達しないので、改良されたメサラジンは5-ASAをメチルセルロース膜で被覆して腸溶性徐放薬としたものである。したがってメサラジンは小腸型クローン病にも有効である。SASPに比較するとメサラジンの副作用は少ないが、間質性肺炎、肝障害、間質性腎炎などがあり注意を要する。投与方法は維持量の1/3~1/2量から開始して副作用のないことを確認して維持量とする。維持量は40~60 mg/kg/日であるが、近年効果に容量依存性があることが明らかとなり、十分な効果が得られないときには、副作用に注意しながら100 mg/kg/日(最大量3g/日)まで増量することがすすめられる。緩解期でも数年以上は栄養療法とともに減量せずに投与しつづけるほうが再燃率は低い。また、直腸病変のみの病勢が強い

ときには局所療法としてメサラジンやステロイドの注腸療法もすすめられる。

2. その他の抗菌薬

診断時、再燃時、活動期には、膿瘍や内瘻、外瘻を合併しやすく、超音波、CT、MRIなどの画像検査で検索し、適宜抗菌療法をする必要がある。肛門病変、瘻孔を合併する症例にはメトロニダゾール（フラジール[®]）や塩酸シプロフロキサシン（シプロキサ[®]）が有効なこともある。ただしメトロニダゾールの長期投与では末梢神経障害を認めることがあり、小児期では長期投与は避けたほうがよい。

3. ステロイド療法

緩解導入療法

ステロイドは最初から使用せず、絶食などの腸管の安静で1週間程度経過を見て発熱、腹痛、血性下痢などの症状の改善がない場合に投与する。初期の投与方法は経口もしくは静注で1 mg/kg/日（最大量40 mg/日）のプレドニゾロンを投与し、臨床改善がみられたら2週間おきに10 mgずつ、20 mg/日まで減量し、以後は2週間おきに5 mgずつ減量して離脱する。維持療法にステロイドが投与されていた時期があったが、ステロイドの緩解維持効果はないことがわかり、現在、維持療法には使われない。

クローン病は緩解と再燃を繰り返すことが多く、再燃するたびにステロイドを投与することは避けるべきである。つまりステロイドの漸減中の再発や、ステロイド依存性・抵抗性の場合には、早期に次項の免疫抑制薬（6-MP/AZP）を追加して、緩解導入し、緩解を維持することがすすめられる。

わが国ではまだ使用できないが、欧米ではブデソニドが新ステロイドとしてIBD患児に使われだしている。このブデソニドは初回時に肝臓を通過するときに高率に代謝されるために、全身性の副作用がこれまでのプレドニゾロンなどより少ない。いずれわが国でも採用されると思われる。

ステロイドは成長障害を助長し、骨粗鬆症も増悪させるので、維持療法にステロイドを投与することは成人以上に控えるべきで、ステロイド依存性、抵抗性クローン病ではすみやかに次項の免疫抑制薬に変更する必要がある。

4. 免疫抑制療法（6-MP/AZP）

ステロイド以外の種々の免疫抑制薬がクローン病治療に適応されてきている。成人だけでなく小児においても6-MP/AZPはステロイドの減量効果と再燃を抑制することが明らかになっている⁷⁾。

1) AZP/6-MP

6-MP/AZPはプリン誘導体で核酸の合成を阻害することにより免疫抑制作用を有する。AZPは生体内ですみやかに6-MPに分解される。細胞内に取り込まれた6-MPはチオイノシン酸から6-チオグアニンに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を有する。

注意すべきことは、6-MPの代謝過程でのチオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）活性に個人差があり、TPMT活性の低い患児では白血球減少や骨髄抑制が強く出やすい。また5-ASAはTPMT活性を阻害し、6-MPの活性体である6-チオグアニンが体内で高濃度になりやすい。したがって体内の6-チオグアニンの血中濃度が測定できれば中毒域になるのを防げるが、まだわが国では一般的には測定できない。頻回に血球数を測定することが必要である。

クローン病では6-MP/AZPは小児においてもステロイドの減量効果があり、緩解維持率も上げる（再燃率を低下させる）ことが認められているが、効果発現までに数週間から3～4か月かかる。また緩解維持療法では5-ASAだけでは維持が困難で、最初から緩解維持に5-ASAに6-MP/AZPを加えたほうがよいという意見もある。

投与方法はAZPを初回1.5～2.0 mg/kg/日（6-MPでは1.0～1.5 mg/kg/日）で経口投与し、数週間で1.0 mg/kg/日に減量するのが一般的

である。上記の量で効果が不十分な場合には、AZPを2.5～3.0 mg/kg/日までいったん増量してみるという方法もある。副作用として白血球減少を含めた骨髄抑制や腭炎があり注意する必要があるが、ある程度の白血球減少がないと効果を認めにくい。

2) メトトレキサート (MTX)

MTXはジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することによりDNAを合成阻害する。わが国ではまだクローン病への適応は認可されていない。しかし欧米では6-MP/AZPに抵抗する例や、6-MP/AZPが副作用で使用できない例に投与されている。効果発現までは6-MP/AZPよりは早い。経口投与で1～2カ月かかる。副作用として、肝障害や骨髄抑制などに注意する必要がある。

上記以外の免疫抑制薬としてシクロスポリン、タクロリムス、サリドマイドなどがあるが、まだはっきりしたコンセンサスは得られていない。

5. 生物製剤

クローン病ではIFN- γ 、TNF- α を産生するTh1細胞が持続的に活性化され、腸管での炎症が惹起される。このクローン病の病態から、現在抗サイトカイン療法として、TNF- α に対するモノクローナル抗体のインフリキシマブ(レミケード[®])が免疫抑制療法に抵抗するクローン病で投与されている。

成人だけでなく小児においても緩解導入並びに緩解維持にインフリキシマブは有効であり⁸⁾、難治性の瘻孔病変にも有効である。

投与方法は初回治療として、1回に5 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注する。以後初回投与後2、6週後に同量の追加投与をする方法が一般的で、その後の維持療法として8週間隔で投与される。

副作用には急性のinfusion reaction、遅発性のhypersensitivity reaction、キメラ製剤のためにインフリキシマブに対する抗体が産生され、投与回数が多くなると効果が低下しやすいこと、などが報告されている。

上記の副作用はインフリキシマブ投与前の即効性のステロイド投与と、6-MP/AZPなどの併用で発現率は低下する⁹⁾。またサイトカインカスケードのブロックによる感染症の増悪もあり、結核などに注意する必要がある。

欧米ではクローン病の初期治療からインフリキシマブを投与することによって緩解導入がより早期になるという理由で、インフリキシマブのトップダウン治療も検討されているが、現在インフリキシマブの長期投与の安全性はまだ確立されていない。したがって、上記の生物製剤以外の治療に抵抗する症例に適応を限定して、慎重に投与するべきで、今後の小児科領域での長期投与の安全性の検討が待たれる。

その他の生物製剤として、キメラ型でなくヒト型の抗TNF- α 抗体(CDP571)、接着分子に対するヒト型の抗 α 4インテグリン抗体(natalizumab)などが検討されていて、今後期待される。

6. 骨粗鬆症の予防

小児クローン病では診断時にすでに骨粗鬆症を合併していることも多い。これは消化管の吸収不良による栄養障害、持続的なサイトカイン刺激による骨吸収などが原因である。また治療でステロイドの投与が長期になりやすく、このことが骨粗鬆症をさらに増悪させ、脊椎の圧迫骨折などの重篤な合併症を引き起こしやすくなる。したがって初診時から骨密度を測定して、従来のビタミンD製剤だけで骨密度の改善が得られない場合には、ビスフォスフォネートなどのほかの薬剤も併用して、経過観察と骨粗鬆症の予防をすることが必要である。

IV. 外科療法

長期的な指針として成長障害を残さないこと、つまり二次性徴を含めて、永久的な成長障害となる前に手術で成長障害を回避して、キャッチアップさせることが重要である。言い換えると骨端線が閉鎖する前に、必要であれば手術をし

て、術後に身長のカッチアップをさせることである。

手術適応は絶対的手術適応と小児特有の相対的手術適応に分けられる。絶対的手術適応は成人と大差はなく、腸管合併症では腸閉塞、腸管穿孔、内科治療に抵抗する大量の消化管出血、中毒性巨大結腸症があり、しばしば緊急手術の適応となる。相対的手術適応として、難治性消化管狭窄、膿瘍、内瘻、外瘻、肛門病変、内科治療抵抗例で骨端線閉鎖前の手術などがある。

成人でのクローン病の手術率は診断時から10年で40～70%といわれているが、Guptaら¹⁰⁾らは小児でのクローン病の手術率は診断時から5年で17%、10年で28%と報告している。残念ながら潰瘍性大腸炎と違い、未だ外科治療はクローン病の根治療法ではなく、再発率を低下させるものでもない。しかし腹腔鏡下補助手術を含めて、手術術式も進歩し、手術適応時期は徐々に早くなる傾向にあり、病変が局在性で内科治療に抵抗性の場合には、外科治療により成長のカッチアップが期待される^{11), 12)}。

V. 緩解中の管理

定期的な血液検査や便鮮血反応検査は当然必要であるが、疾患活動性を客観的に評価する必要がある。クローン病の活動度の評価の指標として、小児に限定するとHyamsらのPCDAI (pediatric Crohn's disease activity index)¹³⁾が、成人と共通のものではIOIBD assessment¹⁴⁾などがある。欧米の文献ではPCDAIがよく使われているが、本邦ではまだ小児でのクローン病の活動性指数として統一されたものはない。年長児では表VI-3-1のIOIBD assessmentが、簡便で成人と共通で使いやすい。

残念ながら日常診療で患児はしばしば腹痛、下痢などの症状を隠すことがあるので注意する。また、定期的な消化管内視鏡を中心とした病状の評価は必要である。血液検査では炎症反応はすべて陰性で、内視鏡では潰瘍が残存し粘膜治癒はしていないというような、臨床的緩解と内

表 VI-3-1 IOIBD assessment score

1. 腹痛
2. 1日6行以上の下痢、あるいは粘血便
3. 肛門部病変
4. 瘻孔
5. その他の合併症
6. 腹部腫瘍
7. 体重減少
8. 38℃以上の発熱
9. 腹部圧痛
10. 血色素 10g/dl以下

1項目1点として計算する。緩解状態とはIOIBD assessment scoreが0または1、CRP陰性・血沈正常の状態をいう。〔厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成9年度研究報告書¹⁴⁾〕

視鏡的緩解にギャップがあることもしばしば経験される。このように実際の臨床の現場では経過観察においても困難なことが多く、同時に栄養療法を含めたコンプライアンスの低下にも注意する必要がある。

VI. 生活指導・心理ケア

潰瘍性大腸炎も含めてであるが、IBDの小児科領域での発病は10歳代に多く、治療時期が思春期にかかることが多い。この時期にIBDに罹患することで、低身長、ステロイドによる肥満、食事制限などの多因子のストレスが患児を襲う。この時期は小児から成人への肉体的、精神的発達過程において重要な時期であり、患児とその両親の葛藤は想像を絶するものがある。一般に患児自身は自立心が養われにくく、依存心が強くなる傾向にある。またクローン病が難治性、再発性のために、本人だけでなく、父親、母親の一方が自暴自棄になるケースもしばしば経験され、父親が病状説明に受診する頻度は、母親に比べて一般に少ない。クローン病の治療では家族や学校を含めた周囲の友人などのサポートも必要である。

【症例】

13歳時発症の小腸大腸型、再燃緩解型クロ

ーン病の男児で、大学入学後、徐々に栄養療法のコンプライアンスが低下し、母親だけが受診し5-ASAをもらって帰る日々が数カ月続き、発熱が持続していても本人は数カ月受診しなかった。右腰部痛で跛行を呈し、数カ月ぶりに本人が受診したときには、右腸腰筋膿瘍、S状結腸狭窄、回盲部の狭窄と穿孔で手術となった。このときの手術説明で父親より「いったいずっと治療していて、このようなことになるのは治療が不十分ではないか、どういうことなのか」といわれた。これまで母親と本人には栄養療法を含めた治療のコンプライアンスの低下は早期の緊急手術になりやすいことを何度も説明していたので、患児のコンプライアンスの実情を把握できていない父親の姿に悲しさを覚えた。しかし振り返れば、本人と家族に対する総合的なケアが不十分であったことも事実であろう。

残念ながらわが国ではまだIBD患児への組織的な心理ケア、生活指導をするシステム、QOLの評価方法などは構築されていないのが現況である。以上のような理由で患児や患児の両親は孤立感が強くなる傾向にあり、このことが治療に対するコンプライアンスをより低下させる。したがって主治医だけでなく、栄養士、ソーシャルワーカー、臨床心理士などを含めた総合的な医療がIBDには必要である。今後この点に関してはまだまだ改善されなければならない問題が山積している。

おわりに

クローン病は現状では完治する治療法はなく、インフリキシマブ以外の生物製剤、プロバイオティクス、自家幹細胞移植などが検討されていて今後の進歩が待たれる。

小児では二次性徴を含めた身長発達と、正常な性的、社会的、精神的な発達が必要であり、主治医はこのようなことを念頭におき、患児と家族に対して、できるかぎり心理ケアも含めた多人数での総合的な医療とサポートを心がける必要がある。

文 献

- 1) 今野武津子, 小林昭夫, 友政 剛, 他: 小児クローン病治療指針案. 日本小児科学会雑誌 2005; 109: 815-820
- 2) Sanderson IR, Nicholas MC: The anti-inflammatory effects of enteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: S134-S140
- 3) Robert MB: Enteral nutrition as primary therapy in childhood Crohn's disease: Control of intestinal inflammation and anabolic response. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: S151-S159
- 4) Robert H: Synergy between immunosuppressive therapy and enteral nutrition in the management of childhood Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: S160-S165
- 5) Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, et al: Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: A feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1609-1614
- 6) Gavin J, Anderson CE, Bremner AR, et al: Energy intakes of children with Crohn's disease treated with enteral nutrition as primary therapy. *J Hum Nutr Diet* 2005; 18: 337-342
- 7) Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al: A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902
- 8) Friesen CA, Calabro C, Christenson K, et al: Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 265-269
- 9) Hanauer SB, Fegan BG, Lichtenstein GR, et al: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549
- 10) Gupta N, Cohen SA, Bostrom, AG et al: Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1069-1077
- 11) Sentongo TA, Stettler N, Cristian A, et al: Growth after intestinal resection for Crohn's disease in children, adolescents, and young adults. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 265-269
- 12) Walker-Smith JA: Management of growth failure in Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1996; 75: 351-354
- 13) Hyams JS, Ferry DG, Mandel SF, et al: Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-447
- 14) 樋渡信夫: 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成9年度研究報告書. 1998, p. 104-107

4 colitic cancer における dysplasia の扱いと癌化高危険群の拾い上げ

(1) dysplasia の定義・問題点と臨床的意義

味岡 洋一

はじめに

潰瘍性大腸炎（UC）などの炎症粘膜に発生する大腸癌（colitic cancer）の早期発見のためのサーベイランスは、dysplasia と呼ばれる粘膜内腫瘍の発見を目的としている¹⁾。dysplasia は癌化高危険群の組織学的マーカー²⁾であること、pSM で深浸潤癌を併存している頻度が高いこと³⁾から、生検で dysplasia が確認された場合は、腸切除の適応^{4),5)}とされてきた。しかし dysplasia の診断とその臨床的意義は、必ずしも明快ではない。慢性持続性炎症を伴う UC 粘膜には、種々の異型を示す炎症再生上皮が存在し、それらと dysplasia との鑑別は困難なことが多い。dysplasia でも平坦で異型の弱いもの（low-grade dysplasia ; LGD）についてはその癌化高危険群のマーカーとしての意義には肯定^{6),7)}と否定^{8),9)}の両論がある。また、UC 粘膜に発生した粘膜内腫瘍であっても、通常の腺腫と（内視鏡のおよび組織学的に）同質のものは癌化高危険群のマーカーにはならないことが報告されている^{10),11)}。生検で dysplasia と診断された UC 症例のすべてを腸切除とすることが妥当かどうかについては、再検討が必要であろう。こうした問題は、UC に発生する粘膜内腫瘍を、その組織学的多様性^{12),13)}を考慮

することなく dysplasia として一括し、腸切除という画一的な治療法と対応付けてしまったことに起因している。本稿では、UC に発生した粘膜内腫瘍の病理組織学的特徴について述べ、それを基に dysplasia の定義・問題点および臨床的意義について考察する。

I. UC に発生する粘膜内腫瘍の病理組織学的特徴

UC に発生する粘膜内腫瘍には、①通常大腸の高分化腫瘍と組織学的に同質なもの（通常型）、②通常の大腸粘膜では見ることがまれなもの（特殊型）、とがある^{12)~14)}。

1. 通常型粘膜内腫瘍

炎症性腸疾患を合併しない通常の大腸粘膜に発生する高分化腺癌や腺腫と組織学的には同質の腫瘍である。癌には高異型度癌（図 VI-4-1）と低異型度癌（図 VI-4-2）とがあり、低異型度癌であっても粘膜下層に深に浸潤する傾向が強い¹³⁾。腺腫には通常大腸と同様に管状～絨毛状、低異型度と高異型度とがあり、単独または腺腫内癌として存在することがある。

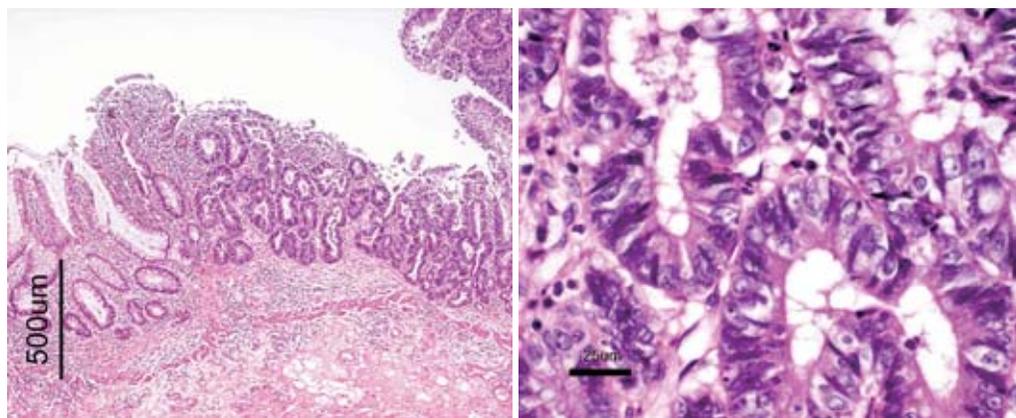


図 VI-4-1 通常型高分化高異型度癌

a|b

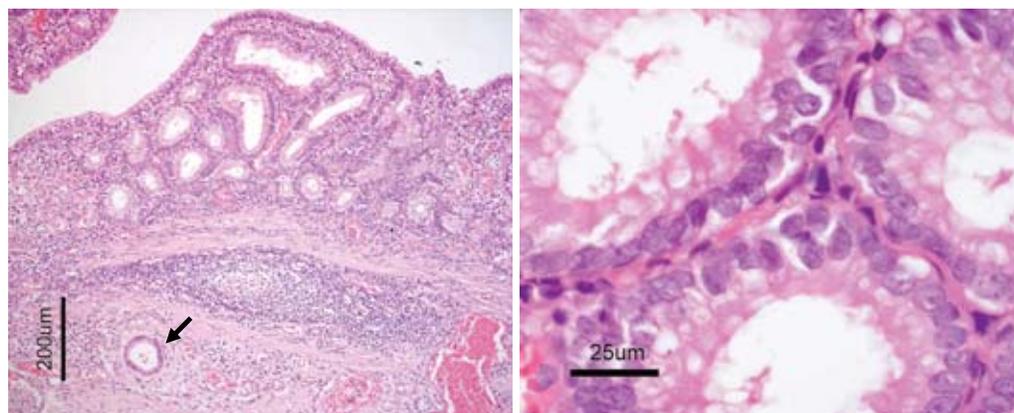


図 VI-4-2 通常型高分化低異型度癌

矢印は粘膜下層浸潤巣.

a|b

2. 特殊型粘膜内腫瘍

1) 表層分化を示す高分化腫瘍

通常の大腸腫瘍では、鋸歯状腺腫や絨毛管状腺腫の一部を除き、腺管表層～中層または全層に増殖細胞高密度領域（増殖帯）が存在する^{15),16)}。それに対してUC粘膜には増殖帯が腺管中層～深部に存在し、表層に向かって細胞分化を示す高分化腫瘍が好発する。これら病変では細胞異型は増殖帯のある腺底部でもっとも強く、同部の細胞像から癌の診断が可能（図VI-4-3）なものが多い。しかし、腫瘍か非腫瘍かの鑑別に苦慮するものも少なくなく（図VI-4-4）、p53免疫染色が診断の決め手となる。

2) 分化細胞を豊富にもつ高分化腺癌

核の極性が消失した異常な杯細胞（dysplastic goblet cell⁴⁾）や多数のパネート細胞、内分泌細胞が出現する。これらの分化細胞は通常の大腸腫瘍では1種類に限られることがほとんどであるが、UCでは複数の分化細胞が混在する。

3) 細胞分化に乏しい高分化腺癌

杯細胞や粘液滴産生などの細胞分化をほとんど示さない均一好塩基性細胞質をもち、濃染クロマチン核が細胞基底側に規則正しく配列する（図VI-4-5）。

4) 腺腫とも癌とも判定が困難な高分化腫瘍

通常の腺腫や腺癌と同様に増殖帯は腺管表層

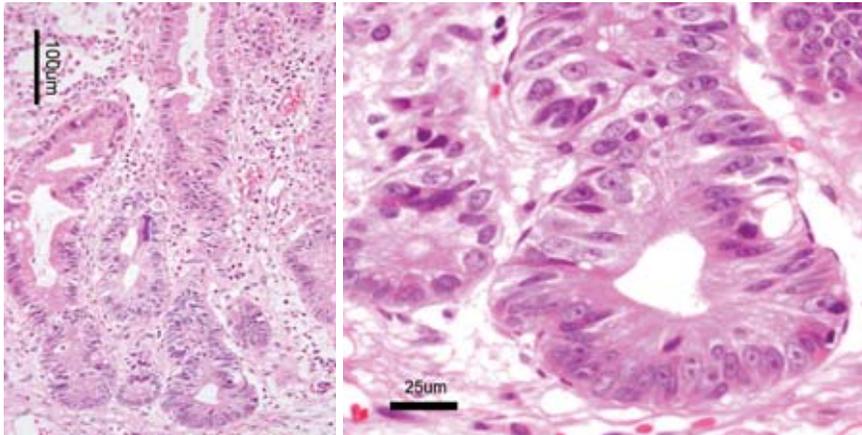


図 VI-4-3 表層分化を示す高分化腫瘍

腺底部でもっとも異型が強く，表層に向かって細胞分化がある．この例では腺底部の細胞異型から高分化腺癌（低異型度癌）と診断される．

a | b

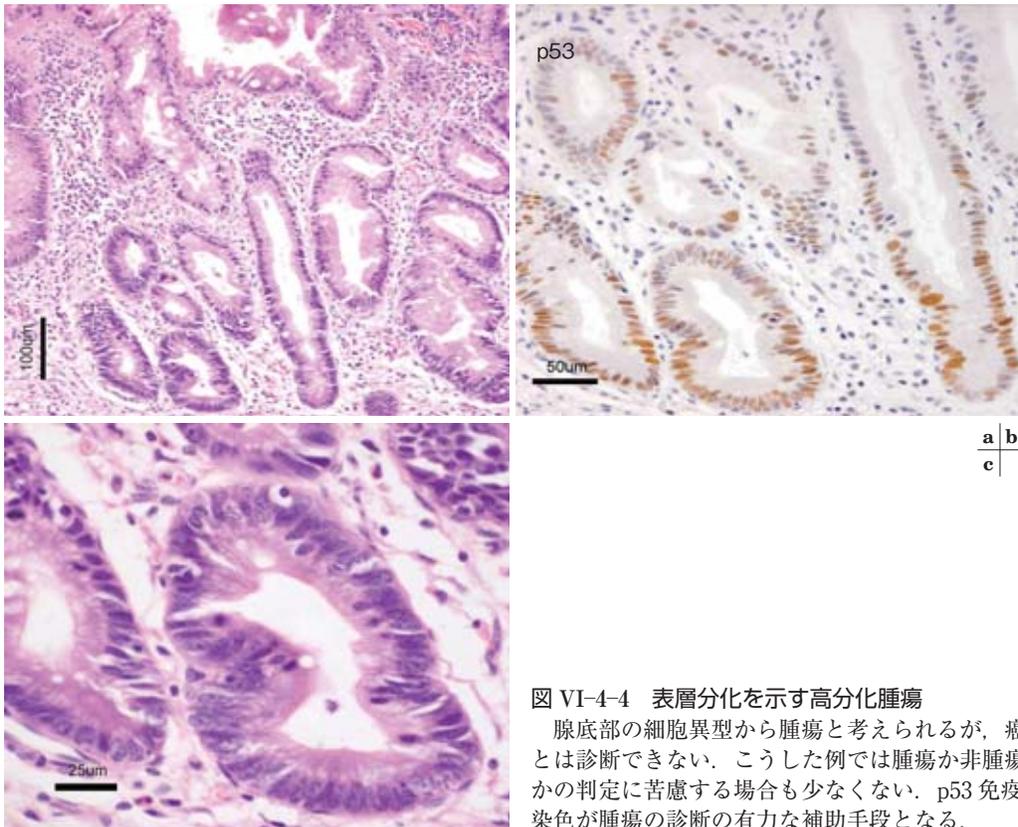


図 VI-4-4 表層分化を示す高分化腫瘍

腺底部の細胞異型から腫瘍と考えられるが，癌とは診断できない．こうした例では腫瘍か非腫瘍かの判定に苦慮する場合も少なくない．p53免疫染色が腫瘍の診断の有力な補助手段となる．

a | b
c

～中層にあり，紡錘形から卵円形核の偽重層を示すことから腫瘍と判定できるが，腺管密度の増加に乏しく細胞異型からは通常の腺腫とも癌とも診断できない（図 VI-4-6）．

5) 低分化または分化型腺癌の脱分化

低分化腺癌や印環細胞癌，または脱分化（低分化化）を伴う分化型腺癌である（図 VI-4-7）．UC の大腸粘膜では，分化度の低い腺癌が *de*

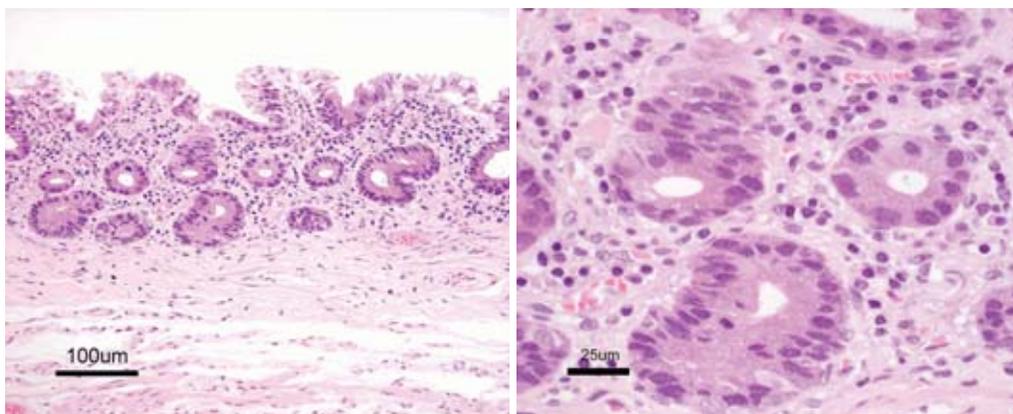


図 VI-4-5 細胞分化に乏しい高分化腺癌

a|b

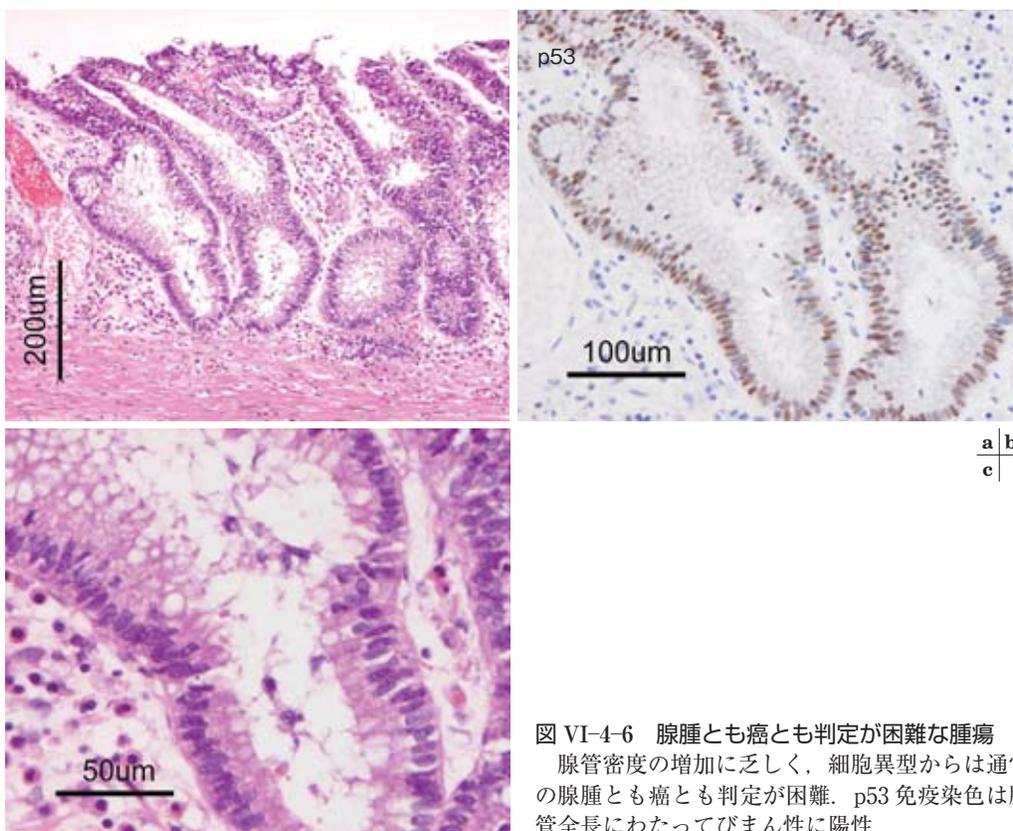


図 VI-4-6 腺腫とも癌とも判定が困難な腫瘍

腺管密度の増加に乏しく、細胞異型からは通常の腺腫とも癌とも判定が困難。p53免疫染色は腺管全長にわたってびまん性に陽性。

a|b
c

novo で発生するか、分化型腺癌が粘膜内で脱分化をきたして粘膜下層に浸潤する可能性がある。

II. dysplasia の定義・問題点

上述したように、UC には多彩な組織所見を示す粘膜内腫瘍が発生する。現行のサーベイランス生検診断では、「低分化または分化型腺癌

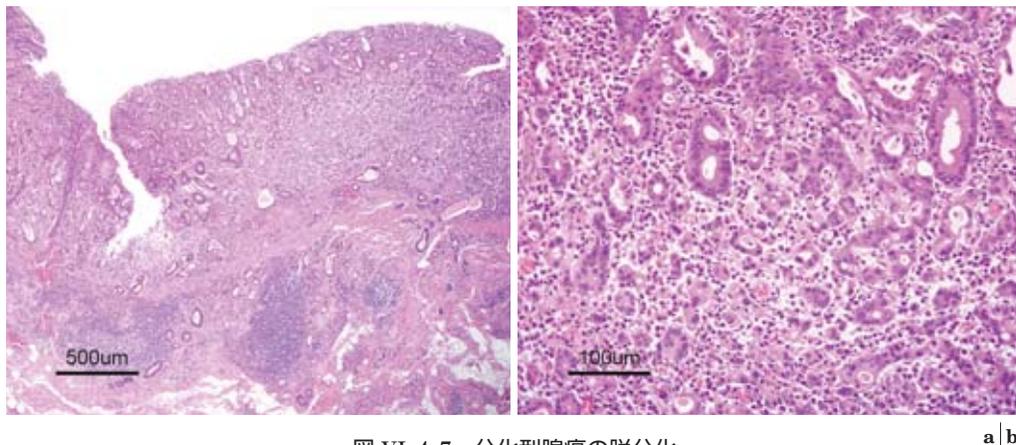


図 VI-4-7 分化型腺癌の脱分化
粘膜深層で分化型腺癌が脱分化（低分化化）している。

の脱分化」を除く粘膜内腫瘍（高分化腫瘍）のすべてが dysplasia と定義される⁴⁾。しかし、dysplasia の診断名に包括される粘膜内腫瘍のすべてが、等しく癌化高危険群の組織学的マーカーであり、pSM 以深浸潤癌を併存している頻度が高いかどうかについては、実際は明らかではない^{2),3)}。それらの分析が十分に行われないうまま、「UC に粘膜内腫瘍が発生した場合は腸切除の適応」という固定観念が定着してしまっているのが現状である。

近年、UC に発生した粘膜内腫瘍でも通常の腺腫と同質のものに対しては、(腸切除でなく)内視鏡的摘除が考慮されるようになってきた^{10),11)}。このことは、dysplasia の質(組織学的特徴)によってはその臨床的意義が異なり、したがって治療法も異なるとする考え方の表れといえる。しかし同様のことが、特殊型の粘膜内腫瘍に対しても考慮されるべきである。dysplasia の質により、癌化高危険群のマーカーとしての意義や、pSM 以深浸潤癌併存の頻度がどのように異なるか、を検討する必要がある。

III. dysplasia の臨床的意義

dysplasia の質に応じた臨床的意義および適切な治療法を確立するには、pSM 以深浸潤癌

の残存粘膜内腫瘍、および同癌とは別部位に存在する粘膜内腫瘍、それぞれの組織学的特徴を検討する必要がある。前者は pSM 以深浸潤癌の前段階、後者は癌化高危険群の組織学的マーカーとしての意義がある。

自験例外科切除 UC 合併大腸癌 (pSM 以深浸潤癌) 9 例を対象に、pSM 以深浸潤部 (20 領域) 直上粘膜内腫瘍を、上述した組織型別に分類した (表 VI-4-1)。全例が粘膜内癌の診断が可能な病変であり、5/20 が中分化または低分化腺癌、9/20 が通常型の高分化腺癌、6/20 が特殊型高分化腺癌であった。腺腫と組織学的に同質の腫瘍、p53 免疫染色により腫瘍の診断が可能であった表層分化を示す腫瘍、分化細胞を豊富にもつ高分化腺癌、腺腫とも癌とも判定が困難な高分化腫瘍、はなかった。

今後多数例の検討が必要ではあるが、dysplasia のなかで癌とは判定できないものは pSM 以深浸潤癌の併存やその前段階としての意義は低く、そうした病変が生検で診断された場合は必ずしも腸切除の適応ではなく、内視鏡的摘除と経過観察が第一選択になりうる可能性がある。癌化高危険群の組織学的マーカーとしての dysplasia を明確にするためには、生検で dysplasia が診断された症例の経過観察データを蓄積していくことが必要であろう。その際には、インフォームドコンセント、診断された dyspla-

表 VI-4-1 pSM 以深浸潤癌直上粘膜内腫瘍の病理組織

| | |
|-----------------|----|
| 中分化または低分化腺癌 | 5 |
| 通常型高分化腺癌 (高異型度) | 7 |
| 通常型高分化腺癌 (低異型度) | 2 |
| 表層分化を示す高分化腺癌 | 2 |
| 分化細胞に乏しい高分化腺癌 | 4 |
| | 20 |

sia が pSM 以深浸潤癌併存の可能性が低い腫瘍であること、に加え病変の内視鏡的完全摘除、そして他部位に発生した腫瘍を見落とさないための確実な定期的内視鏡観察が必須であるが、近年の内視鏡機器および内視鏡診断学の進歩は、これらのことを可能にしつつあると期待される。

おわりに

UC に発生する粘膜内腫瘍の組織学的特徴を踏まえ、dysplasia の定義・問題点、臨床的意義について述べた。欧米で dysplasia の概念や治療方針との対応付けが規定されてから 20 年余が過ぎた。その間本邦でも colitic cancer や dysplasia 症例の蓄積がなされてきたと同時に、内視鏡診断学や治療法は格段の進歩を遂げてきた。dysplasia の臨床的意義について本邦独自の検討を加え、治療戦略を確立する時期を迎えているといえよう。

文献

- 1) Eaden JA, Mayberry JF : Colorectal cancer complicating ulcerative colitis : A review. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2710-2719
- 2) Morson BC, Pang LSC : Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967 ; 8 : 423-434
- 3) Blackstone MO, Riddell RH, Gerald Rogers BH, et al : Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis : an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981 ; 80 : 366-374
- 4) Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al : Dys-

- plasia in inflammatory bowel disease : Standardized classification with provisional clinical application. *Hum Pathol* 1983 ; 14 : 931-968
- 5) Itzkowitz SH : Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997 ; 26 : 129-139, 1997
 - 6) Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM : Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994 ; 343 : 71-74
 - 7) Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al : Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1311-1319
 - 8) Axon ATR : Cancer surveillance in ulcerative colitis—a time for reappraisal. *Gut* 1994 ; 35 : 587-589
 - 9) Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al : Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003 ; 127 : 1127-1132
 - 10) Engelskjerd M, Farraye FA, Odze RD : Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1288-1294
 - 11) Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al : Colonoscopic polypectomy in chronic colitis : conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyp. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1295-1300
 - 12) Riddell RH : The precarcinomatous phase of ulcerative colitis. Morson BC (ed) : *Current Topics in Pathology*. 1976, 179-219, Springer-Verlag, Berlin
 - 13) 味岡洋一, 渡辺英伸, 加納恒久, 他 : colitic cancer/dysplasia の病理組織学的特徴. *胃と腸* 2002 ; 37 : 956-970
 - 14) 味岡洋一 : 病理学的総論. 渡邊聡明, 味岡洋一, 五十嵐正広, 田中信治 編 : colitic cancer —診断と治療の現況. 2006, 21-36, 日本メディカルセンター, 東京
 - 15) Kobayashi M, Watanabe H, Ajioka Y, et al : Proliferating cell nuclear antigen/cyclin expression in small adenomas of the large intestine in relation to size and macroscopic appearance. *J Gastroenterol* 1994 ; 29 : 139-146
 - 16) Komori K, Ajioka Y, Watanabe H, et al : Proliferation kinetics and apoptosis of serrated adenoma of the colorectum. *Pathol Int* 2003 ; 53 : 277-283

4 colitic cancer における dysplasia の扱いと 癌化高危険群の拾い上げ

(2) dysplasia の内視鏡診断

五十嵐正広 浦上 尚之 千野 晶子
加藤 洋 佐田 美和 小林 清典

はじめに

潰瘍性大腸炎（以下、UC）の長期経過例に癌の発生頻度が高いことはよく知られており、その早期発見のためにサーベイランスの必要性が以前から指摘されている^{1),2)}。その方法として、区域ごとに複数個生検を行うステップバイオブシーが行われている^{3),4)}。しかし、この方法が確立された時代は、内視鏡はファイバースコープの時代であり、前癌病変とされる dysplasia が内視鏡観察困難⁵⁾とされていた。また、肉眼的に確認できる dysplasia は、手術材料から隆起を主体とする DALM (dysplasia associated lesion or mass)⁶⁾として認識されるようになった。最近の高解像度の電子スコープによる時代では、dysplasia の多くは、粘膜に変化があれば内視鏡的に観察できるものと思われる。ここでは dysplasia の内視鏡診断についての最近の見解について述べる。

I. dysplasia の内視鏡診断

1. 検査の基本

UC 症例に対する内視鏡検査の目的は、①活動期の治療に対する治療効果の判定、②再燃時の重症度や病変の広がり診断、③ dysplasia

や癌のサーベイランス、などが挙げられる。したがって、その目的に応じて検査法や観察法も異なってくる。すなわち、前二者は、おもに活動期の炎症の程度や分布の診断が主体となるので、下剤などの前処置を行わないで施行され、全大腸の観察が省略されていることも多い。しかし、③の場合には、検査時期は、緩解期に行われることが推奨されており、前処置も必要とされ、粘膜の詳細を観察できる環境で行うことが望まれる⁷⁾。

2. 通常観察

これまで報告されている dysplasia は、隆起を主とするものと平坦なものに分類される。隆起を主とする DALM を小西ら⁸⁾は、①粗大顆粒状病変、②不整な扁平隆起性病変、③乳頭状隆起性病変、④ポリープ様病変、⑤平坦な病変の5型に分類している。また、長廻⁹⁾は、①隆起（広茎性、表面隆起、結節集簇、絨毛腫瘍）、②平坦、③陥凹、④複合型、に分類している。上述した分類のなかで、隆起を主とする病変は、通常観察で認識しうるものと考えられる。しかし、小西ら⁸⁾の外科切除材料での検討では、dysplasia の多くは平坦で周辺粘膜との差が乏しく肉眼的な存在診断が困難とされている。しかし、味岡¹⁰⁾の検討では、平坦病変の69%は褐色調を呈しており、緩解

期であれば内視鏡的に発赤として認識できるものと推測している。最近の内視鏡診断の報告では、dysplasia の通常観察所見の色調は“領域のある発赤”¹¹⁾、発赤調¹²⁾など、dysplasia の部位は発赤を呈していたとする報告が多い(図 VI-4-8a, 9)。一方、発赤のほかには、褪色調を示すものもある(図 VI-4-10)。また、dysplasia 部位は周辺粘膜と高低差のないものは乏しく、やや隆起し発赤していることが多い(図 VI-4-11)。したがって、色素散布を併用するとより明瞭になる(図 VI-4-8b)。また、UC 活動期の発赤との違いは、dysplasia の部は領域をもっていることであり、炎症の発赤は、まだら状であったり、比較的広範な発赤で浮腫やびらんを伴っており、dysplasia 部のような隆起を伴う発赤とは異なっている。

dysplasia の内視鏡所見の肉眼形態の特徴としては、結節集簇様病変や絨毛状(図 VI-4-9)、顆粒状病変が注目されている¹³⁾。これらの病変をより明らかにできるのはインジゴカルミンなどによる色素散布である。

3. 色素内視鏡

通常観察で領域のある発赤や褪色調の平坦病変、さらに絨毛状、顆粒状など気になる所見をみた場合にはインジゴカルミンの散布を行うべきである。色素散布すると粘膜の凹凸は当然であるが、平坦な隆起や扁平な病変が明らかとなる(図 VI-4-8b)。したがって、dysplasia を疑った場合には積極的に色素散布することが重要である。

色素内視鏡の有用性は本邦のみならず欧米の

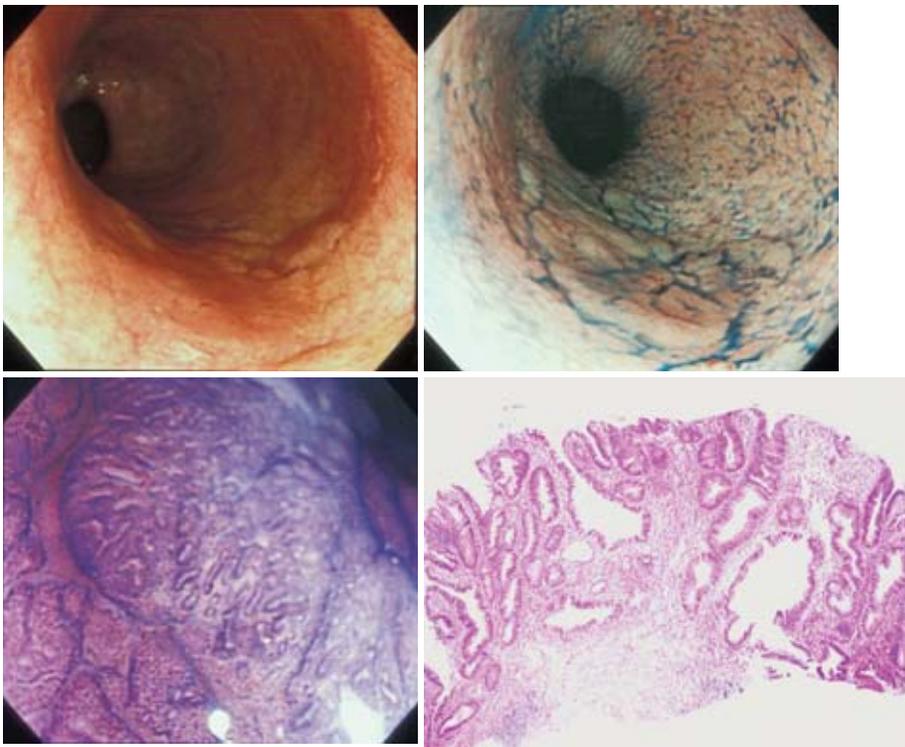


図 VI-4-8 領域のある発赤を呈した dysplasia

- a : 通常観察
 b : インジゴカルミン散布後、病変が明瞭となる。
 c : ピオクタニン散布後の拡大像で III_L 型 pit が観察される。
 d : 組織像は HGD であった。

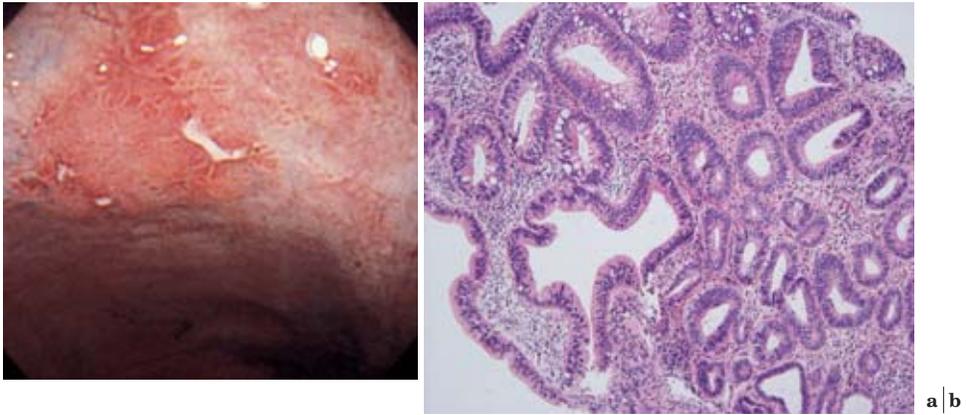


図 VI-4-9 発赤を呈した dysplasia
a : 絨毛状で発赤が目立つ dysplasia b : LGD 像

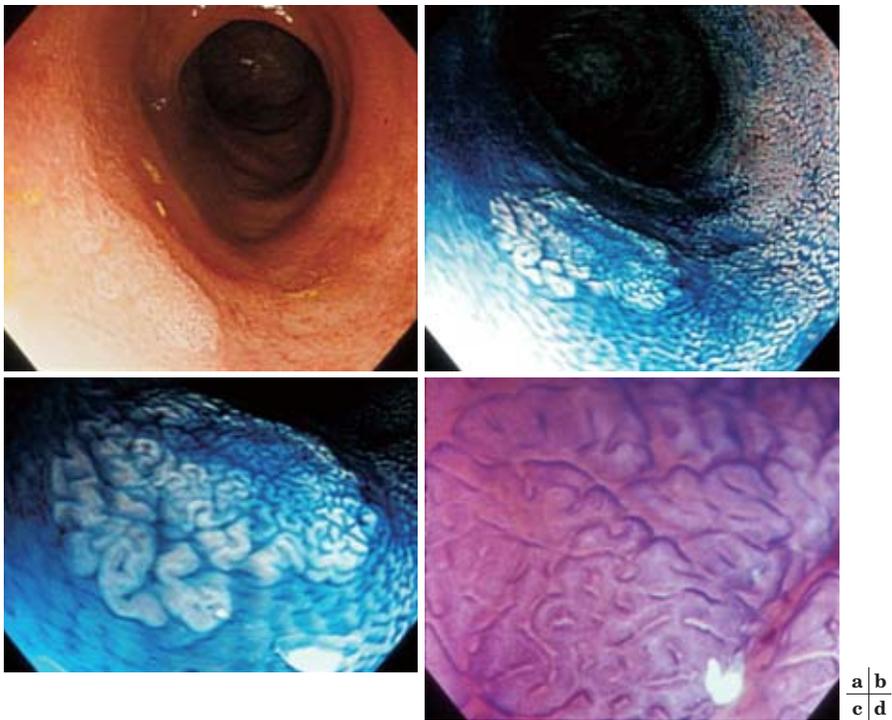


図 VI-4-10 褪色调を呈した dysplasia
a : 通常観察では褪色调
b : インジゴカルミン散布後, 病変境界が明瞭となる.
c : 拡大像
d : ピオクタニン散布後の拡大像で IV 型 pit が観察される.

研究によっても明らかとなっている。Kiesslich
ら¹⁴⁾は、従来の内視鏡検査群とメチレンブルー
を用いた色素内視鏡群とに分けて dysplasia

の発見率を検討し、色素内視鏡群に有意に発見
率が高いことを報告している。また、Rutter
ら¹⁵⁾は、同一症例に対し通常と色素法を行

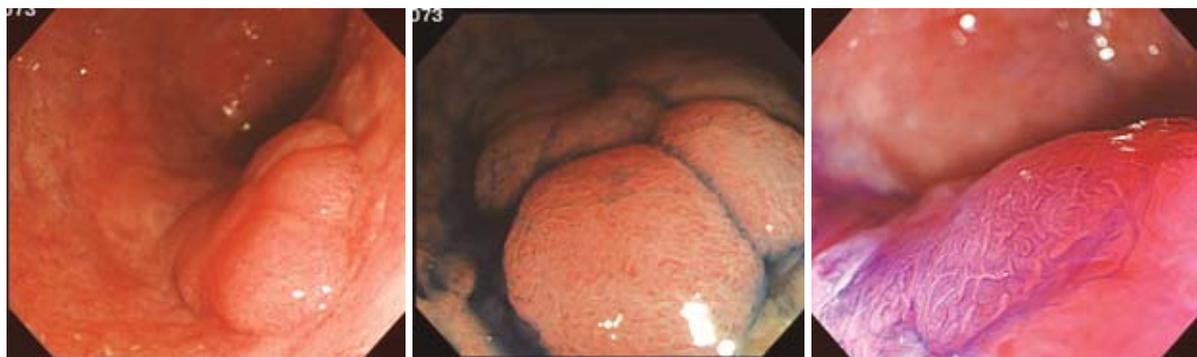


図 VI-4-11 DALM の 1 例

a|b|c

- a: IIa 様の隆起性病変
 b: インジゴカルミン散布後の拡大像で III-L 型 pit が観察される。
 c: ピオクタニン散布後の拡大像で III-L 型 pit が観察される。

色素散布により見出した病変に対するターゲットバイオプシーが、dysplasia の発見効率が高いことを示している。

4. 拡大内視鏡

通常観察および色素散布によって見出された病変を拡大観察することで dysplasia の診断がより確実となる。dysplasia が検出された部では工藤分類¹⁶⁾の III-L, IV, V 型の pit pattern が観察されることが多い¹¹⁾。拡大観察に至る手順は、通常観察によりなんらかの病変が疑われた際には、インジゴカルミンによる色素散布を行い、散布後拡大観察し、腫瘍様 pit が観察された場合には、クリスタルバイオレットによる染色後拡大観察(図 VI-4-8c, 10, 11)するよりも詳細な pit が観察される^{11), 17)}。Kiesslich ら¹⁴⁾はメチレンブルーを使用した拡大観察において、III~IV 型 pit では 36 病変中 30 病変が腫瘍性 pit であったとし、I~II 型 pit では腫瘍は 82 病変中 2 病変のみであり、dysplasia を疑う pit は III~IV 型としている。Hata ら¹⁸⁾も I~II 型 pit には腫瘍性病変はなかったと報告している。また、V 型としたなかに炎症性病変であったものも含まれており注意が必要と指摘している。

dysplasia で観察される pit は、通常の腫瘍の pit と比較して pit 間が粗く疎である⁷⁾こと

が指摘されており、dysplasia の特徴の一つといえる。

一方、拡大観察しても腫瘍性 pit を呈さない dysplasia の存在も指摘されている。UC の dysplasia は、粘膜基底部分から起こるとされており、表層が dysplasia に置き換わらない状態であれば、表面の pit は I 型のままである。また、味岡ら¹⁹⁾は、腫瘍性 pit に着目することと並行して、UC の炎症再生粘膜の拡大像も検討し、dysplasia との差を明らかにしていく必要性を指摘している。また、dysplasia の拡大観察診断においては、工藤分類の腫瘍 pit のみに注目してよいかどうかは今後の課題である。

5. 特殊な内視鏡診断

1) NBI による診断

dysplasia の拾い上げ診断として NBI (Narrow Band Imaging) の有用性については現在のところ未知数である。これまでのわれわれの経験では、周辺との血管構築の差に注目すれば拾い出し可能と思われる。図 VI-4-12, 13 は、dysplasia 病変を NBI 観察したものであるが、dysplasia 部は血管が目立つことが多く、褐色調が強調された状態で観察される。また、同部を拡大すると pit が白く抜け色素を用いた pit pattern と類似した表面模様が観察される。一方、図 VI-4-14 には colitic cancer (低分化型

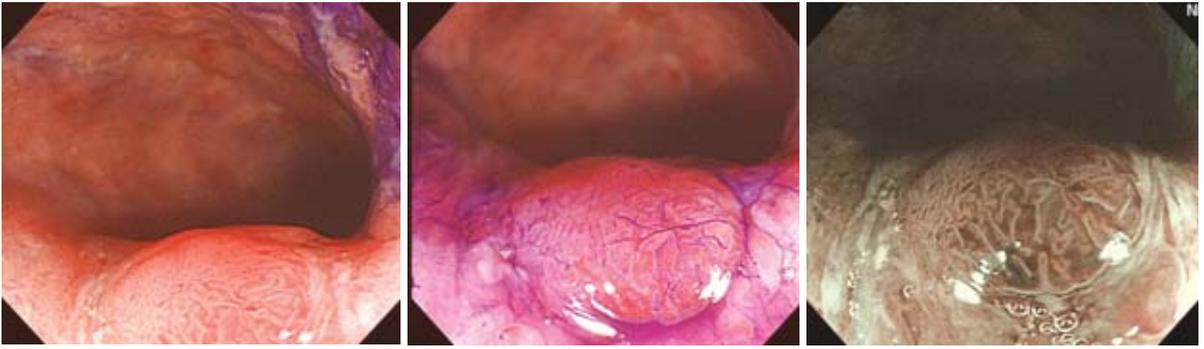
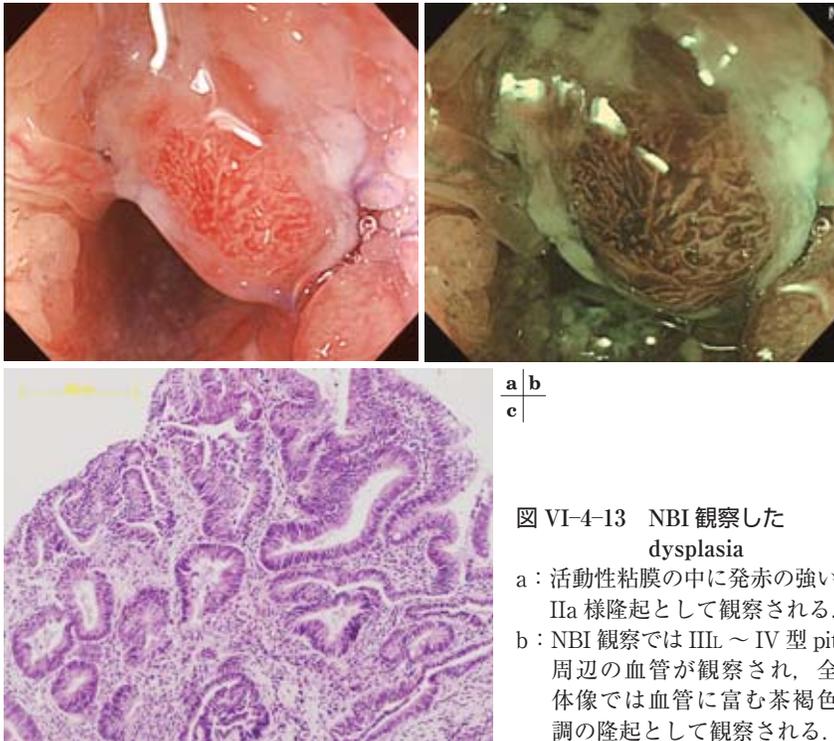


図 VI-4-12 NBI 観察した dysplasia

a|b|c

- a: 通常観察で発赤した IIa 様隆起
- b: ピオクタニン散布後の拡大像で IIIc 型 pit が観察される。
- c: NBI 観察では IIIc 型 pit の周辺血管が観察され、全体像では血管に富む茶褐色調の隆起として観察される。



a|b|c

図 VI-4-13 NBI 観察した dysplasia

- a: 活動性粘膜の中に発赤の強い IIa 様隆起として観察される。
- b: NBI 観察では IIIc ~ IV 型 pit 周辺の血管が観察され、全体像では血管に富む茶褐色調の隆起として観察される。

癌) の部を示した。NBI 観察すると非癌部の正常粘膜部では、pit を取り囲むように血管網が規則的にみられる。一方、癌部では点状の不規則な血管しか観察されず正常部とは明らかに異なっている。また、dysplasia 部で観察された pit 周辺の豊富な血管模様は低分化型癌部では観察されず、血管が乏しく不整な血管が散在

性に観察されるのみである。

著者は NBI 観察と拡大観察を併用することで高分化型癌や低分化型癌、dysplasia の拾い上げ診断 (サーベイランス) に有用ではと考えている。

2) 超音波内視鏡

Shimizu ら²⁰⁾ は、超音波内視鏡 (EUS) 検

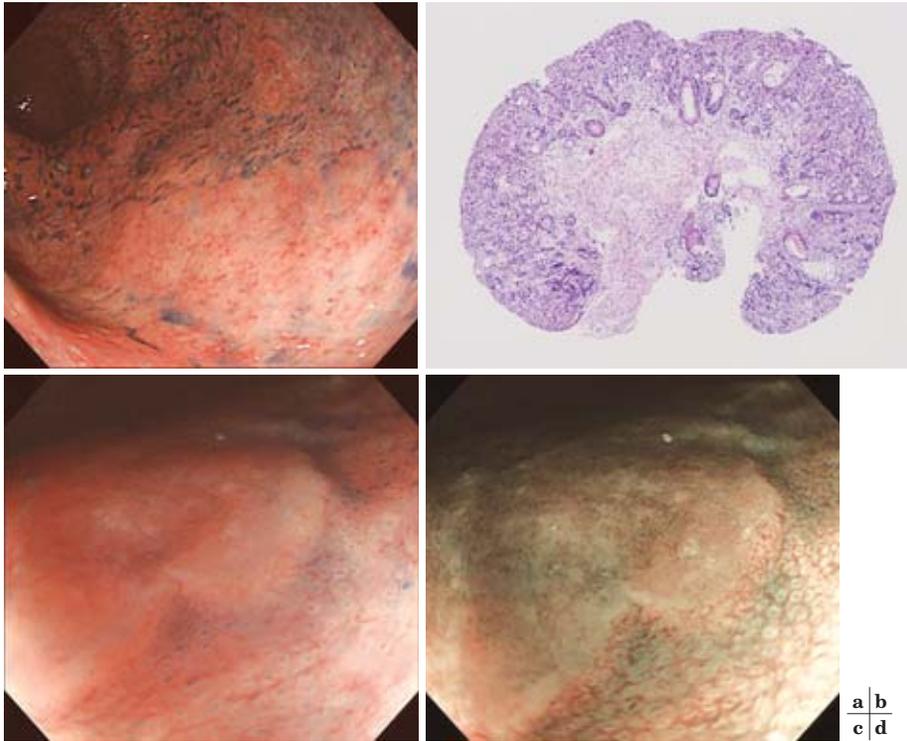


図 VI-4-14 colitic cancer (低分化型癌) 部の NBI 像

- a: インジゴカルミン散布後描出された平坦隆起
 b: 組織像では低分化型癌。
 c: 境界部の拡大像。隆起部は無構造像で pit は消失し、正常部では I 型の pit がみられる。
 d: NBI 像では、平坦隆起部では点状の血管像が観察され、正常部では pit を取り囲むように血管網が観察される。

査において通常観察では診断できなかった colitic cancer 例を報告している。colitic cancer では、粘膜面に癌の露出が乏しい浸潤癌が比較的多くみられる。このような浸潤形式を呈する場合には通常観察による診断は困難であり、EUS が有用な症例があることが示唆される。

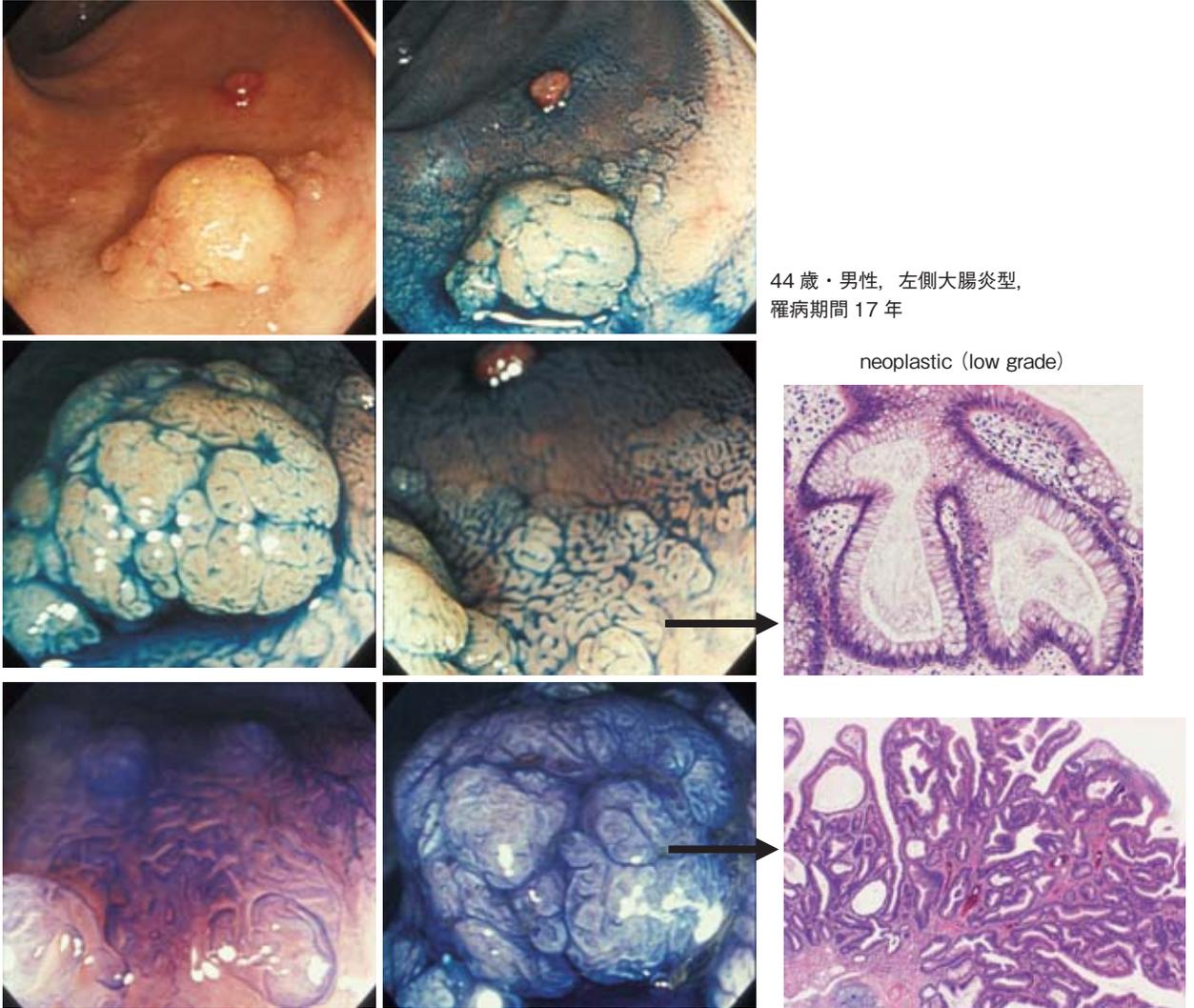
II. 鑑別すべき病変

1. sporadic adenoma との鑑別

dysplasia か sporadic な adenoma かの鑑別はきわめて重要である。なぜなら、dysplasia であれば手術を考慮した検討が必要であり、sporadic であれば内視鏡的治療が選択される。UC 症例に発生した病変で sporadic adenoma

とする基準を著者らは以下のように考えている²¹⁾。すなわち、①病変が炎症の範囲外にあるもの、②肉眼形態では、有茎性、垂有茎性で表面平滑で pit が密に観察されるもの、③炎症内の病変では病変基部や周辺に dysplasia の所見がないもの、④免疫組織学的には、p53 過剰発現が陰性。

図 VI-4-15 に示した症例は、直腸に Is 様の隆起があり、基部には顆粒状の粘膜がみられ、dysplasia 診断のため、EMR および APC (アルゴンプラズマ) による周辺粘膜の焼灼を施行した。組織所見では、Is 様の部は sporadic な腺腫と考えられたが、基部にも異型腺管があり、HGD (high grade dysplasia)+LGD (low grade dysplasia) と最終的に診断された。患者の希



44歳・男性，左側大腸炎型，
罹病期間17年

neoplastic (low grade)

図 VI-4-15 dysplasia で内視鏡的治療後経過観察をしている1例
Is 様隆起の基部に顆粒状粘膜の領域がみられ，顆粒部の組織所見で LGD が証明され，この病変全体を dysplasia と診断した。
隆起部を含め EMR で摘除後，周辺の顆粒状粘膜は APC（アルゴンプラズマ）で焼灼を行った。

望もあり経過観察している。約3年経過しているが再発はなく癒痕（図 VI-4-16）の状態である。今後，dysplasia に対する経過観察のあり方や治療法を考慮するのに貴重な症例と考えられる。

2. 過形成性病変との鑑別

UC 緩解期には過形成性の病変が高頻度に出現している。図 VI-4-17 にそのおもなものを

示した。これらの病変を拡大観察すると II 型 pit が観察されるが，時に IV 型と鑑別が困難（図 VI-4-17b, c）なものもある。

3. UC の炎症所見との鑑別

UC では，活動期の時期に，dysplasia や cancer 部を診断するのは困難である。したがって，dysplasia のサーベイランスは緩解期に行うべきである。しかし，臨床的に緩解と考え

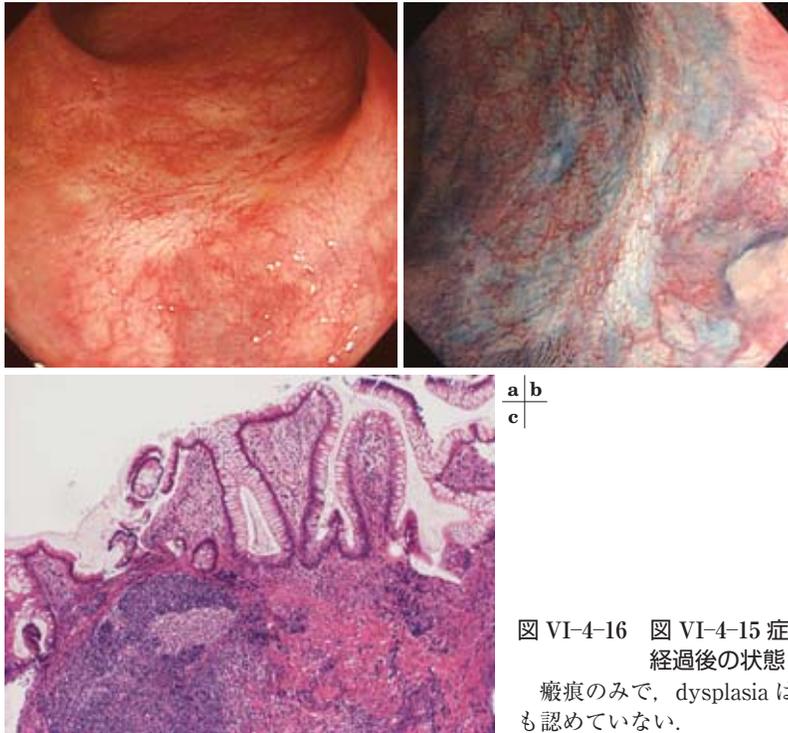


図 VI-4-16 図 VI-4-15 症例の約 3 年経過後の状態
 瘢痕のみで、dysplasia は組織学的にも認めていない。

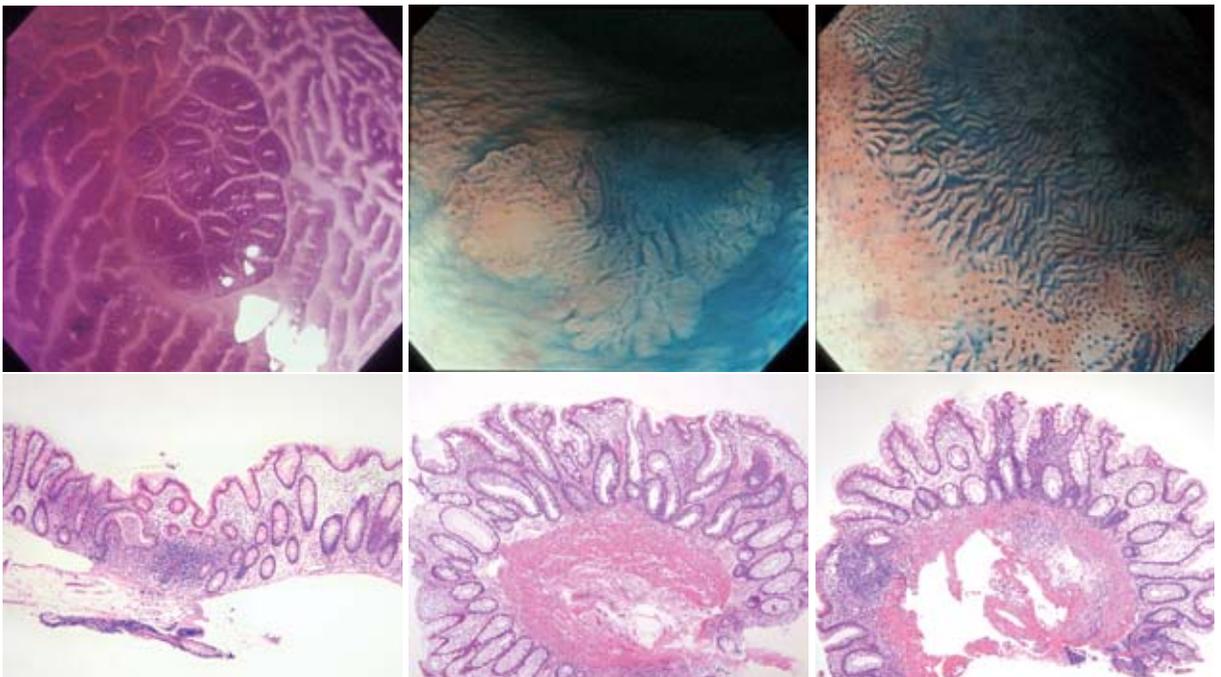


図 VI-4-17 UC 緩解期にみられた過形成性病変

a|b|c

- a: II 型 pit を呈する病変
- b: 典型的な平坦な病変の一部に絨毛状を呈する病変。いずれも過形成性病変
- c: いわゆるさざ波模様を呈する過形成性病変

られサーベイランスの内視鏡検査を行ったとしても、活動期の所見が存在することがある。そのような際に注意すべき所見として、狭窄や隆起に注目することが重要である。DALMのような隆起を主とする病変では、活動期の粘膜内にも dysplasia を指摘できることがあるので、細心の注意を払って観察すべきである。

4. 炎症性ポリープとの鑑別

UC では mucosal tag や bridge のような典型的な炎症性ポリープのほか、炎症を基盤として大型の炎症性腫瘍を合併することがある^{22), 23)}。これらは、癌の合併を否定できず手術となることが多いが、dysplasia や癌との鑑別が必要となる。

おわりに

UC に伴う dysplasia や colitic cancer の内視鏡診断について述べた。これまでの診断は、盲目的な生検によってなされていたが、症例の集積によって内視鏡的な特徴や所見が明らかとなりつつある。さらに今後は、色素内視鏡や拡大観察、NBI などの新しい診断手段を加えることで dysplasia の内視鏡診断が容易になることを期待したい。

文献

- Morson BC, Pang LSC: Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967; 8: 423-434
- 武藤徹一郎: 潰瘍性大腸炎に合併する癌と dysplasia—欧米と日本の実情。胃と腸 1986; 21: 939-946
- Shanahan F: Review article: colitis-associated cancer—time for new strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl 2): 6-9
- Riddell RH: Screening strategies in gastrointestinal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1990; 175 (Suppl): 177-184
- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff D, et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-968
- Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BHG, et al: Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in longstanding ulcerative colitis; an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366-374
- 佐田美和, 五十嵐正広, 勝又伴栄, 他: colitic cancer と dysplasia の効率的な見つけ方。消化器内視鏡 2004; 16: 1171-1180
- 小西文雄, 武藤徹一郎: 炎症性腸疾患の前癌病変。医学のあゆみ 1982; 122: 436-442
- 長廻 紘: 潰瘍性大腸炎に伴う前癌病変, 早期癌の内視鏡像 (案)。厚生省特定疾患難治性炎症性腸障害調査研究班平成6年度研究報告書。1995, 61-62
- 味岡洋一: 病理学総論。渡邊聡明, 味岡洋一, 五十嵐正広, 田中信治編: colitic cancer—診断と治療の現状。2006, 21-36, 日本メディカルセンター, 東京
- 五十嵐正広, 佐田美和, 小林清典, 他: 潰瘍性大腸炎に伴う dysplasia と colitic cancer の内視鏡診断に関する検討。胃と腸 2002; 37: 922-935
- 岩男 泰, 松岡克善, 緒方晴彦, 他: 潰瘍性大腸炎のサーベイランスと colitic cancer・dysplasia の内視鏡診断。消化器内視鏡 2004; 16: 1181-1188
- Hamamoto N, Rubio CA, Befrits R, et al: Subtle villous changes detected at endoscopy in patients with inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2005; 17: 524-529
- Kiesslich R, Fritsche J, Holtmann M, et al: Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880-888
- Rutter MD, Sounders BP, Schofield G, et al: Pan-colonic indigocarmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-260
- 工藤進英, 三浦宏二, 高野征雄, 他: 微小大腸癌の診断—実体顕微鏡所見を含めて。胃と腸 1990; 25: 801-812
- 樫田博史, 大塚和朗, 工藤進英: 内視鏡診断 (拡大内視鏡を中心に)—拡大観察で狙撃生検が可能になるか。渡邊聡明, 味岡洋一, 五十嵐正広, 田中信治編: colitic cancer—診断と治療の現状。2006, 61-69, 日本メディカルセンター, 東京
- Hata K, Watanabe T, Muto T, et al: Pitfalls of pit-pattern diagnosis in ulcerative colitis-associated dysplasia. *Gastroenterology* 2004; 126: 374-376
- 味岡洋一, 西倉 健, 渡辺 玄, 他: Colitic cancer と dysplasia の拡大観察と病理形態。消化器内

- 視鏡 2004 ; 1189-1196
- 20) Shimizu S, Myojo S, Nagashima M, et al: A patient with rectal cancer associated with ulcerative colitis in whom endoscopic ultrasonography was useful for diagnosis. J Gastroenterol 1999 ; 34 : 516-519
- 21) 五十嵐正広, 佐田美和, 小林清典, 他 : Sporadic adenoma と dysplasia の治療と問題点. 早期大腸癌 2005 ; 9 : 89-96
- 22) 鈴木康夫, 中尾圭太郎, 菱川悦夫, 他 : filiform polyposis を合併し高度な狭窄症状を呈した潰瘍性大腸炎の1例. 胃と腸 2001 ; 36 : 585-589
- 23) Koinuma K, Togashi K, Konishi F, et al: Localized giant inflammatory polyposis of the cecum associated with distal ulcerative colitis. J Gastroenterol 2003 ; 38 : 880-883

4 colitic cancer における dysplasia の扱いと 癌化高危険群の拾い上げ

(3) 潰瘍性大腸炎の大腸腫瘍発生高危険群の 拾い上げと遺伝子診断，効率化を目指して

藤井 茂彦 千葉 勉 藤盛 孝博

I. 潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍 の形態診断の問題点

長期罹患期間・広範囲罹患の潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis；以下，UC) は大腸腫瘍発生のハイリスク群とされ，サーベイランスの対象となり，定期的な大腸内視鏡検査と大腸各部位からの step biopsy が推奨されている。しかし，UC に合併する大腸腫瘍は，内視鏡診断，組織学的診断において以下のような問題点があり，サーベイランスの効果については十分とはいえないのが現状である。

1. 内視鏡診断の問題点

UC に合併する dysplasia の肉眼像として藤盛らは，平坦型，表面隆起型，ポリポイド型に分類している¹⁾。しかしながらこれらの病変，とくに平坦型や表面隆起型の病変を慢性炎症性粘膜のなかから内視鏡的に発見することは困難なことが多い。獨協医科大学人体病理学教室で2000年から2005年までに大腸全摘術を施行されたUCに合併した大腸腫瘍20例について，全割にて病理組織診断を行ったところ，腫瘍性病変は58病変あり，その内訳はdysplasia 34病変，粘膜内癌10病変，粘膜下層浸潤癌5病変，進行癌9病変であった。図VI-4-18に示

すように，このうち術前の内視鏡診断が可能であった病変はdysplasiaで34病変中7例(20.6%)のみであり，粘膜内癌では10病変中6例で，粘膜下層浸潤癌であっても5病変中3例であった。内視鏡診断が不可能であった病變の多くは表面型，とくに平坦型が多くを占めていた。図VI-4-19は術前の内視鏡診断が困難であったsm浸潤癌である。粘膜下層に深く浸潤しているにもかかわらず，平坦型でありマクロ像からも腫瘍の存在を指摘することは困難であった。このようにUCに合併する大腸腫瘍は，dysplasiaあるいは早期癌での内視鏡診断が困難なことが少なくない。

UCに合併する大腸腫瘍の早期発見のために，拡大内視鏡や高画素内視鏡を用いたpit patternの観察，全大腸色素内視鏡の補助的診断としての有用性に関する報告が散見される^{2)~5)}。しかしながら，UCでは慢性炎症による腺管構造の変化や過形成性変化により，非腫瘍性粘膜であっても，通常の大腸癌では腫瘍性pitと考えられている棍棒状，樹枝状pitを示す病変があり，pit pattern診断がUCに合併した大腸腫瘍には必ずしも有用とはいえないという問題点がある。また，pit pattern診断まで至る存在診断をどのように行うかという問題点もある。

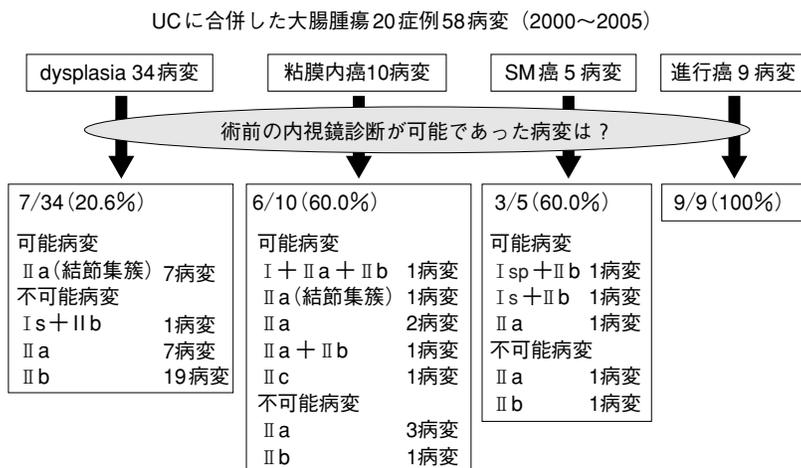


図 VI-4-18 内視鏡診断が可能であった UC に合併した大腸腫瘍

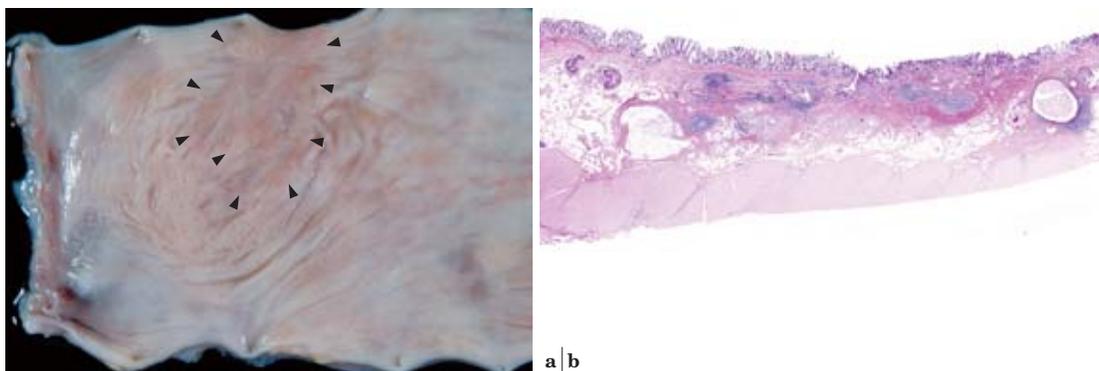


図 VI-4-19 UC に合併した平坦型大腸腫瘍

- a: 固定後マクロ像。矢頭で囲んだ部分に腫瘍を認めるが、軽度の発赤調変化を示すのみで凹凸の変化に乏しく腫瘍の存在診断は困難である。
 b: ルーペ像。ほぼ flat な病変で SM 層深くまで浸潤する高分化型腺癌であった。

2. 組織学的診断の問題点

UC に合併する大腸腫瘍は組織学的に構造異型に乏しく、腺管密度があまり高くない病変が多く、さらに慢性炎症に伴う再生性変化も加わり、組織学的診断において腫瘍性病変であるのか、あるいは炎症に伴う再生性変化であるのか鑑別が困難なことが少なくない。また、病変の表層で異型が目立たない腫瘍性病変が多く、dysplasia や粘膜内癌のみならず浸潤癌であっても生検材料のように限られた検体では鑑別に苦慮することもある。

UC に合併する大腸腫瘍では、高率に p53 遺

伝子の異常が認められる。外科的に切除された UC に合併した大腸腫瘍を対象に p53 免疫染色を施行したところ、腫瘍性病変では 59.9% で核内異常集積を認め、さらに PCR-SSCP 法にて p53 exon 5 から 8 の変異の有無を検索したところ、腫瘍性病変では 90% 以上に変異バンドを認めたのに対し、非腫瘍性の炎症性粘膜では、ほとんど p53 の異常は認めなかった²⁾。そのため、組織診断においては、補助的診断として p53 遺伝子異常の解析が腫瘍性異型と再生性変化との鑑別に有用であり、形態診断の精度を向上させるために臨床的にも実用化されている。

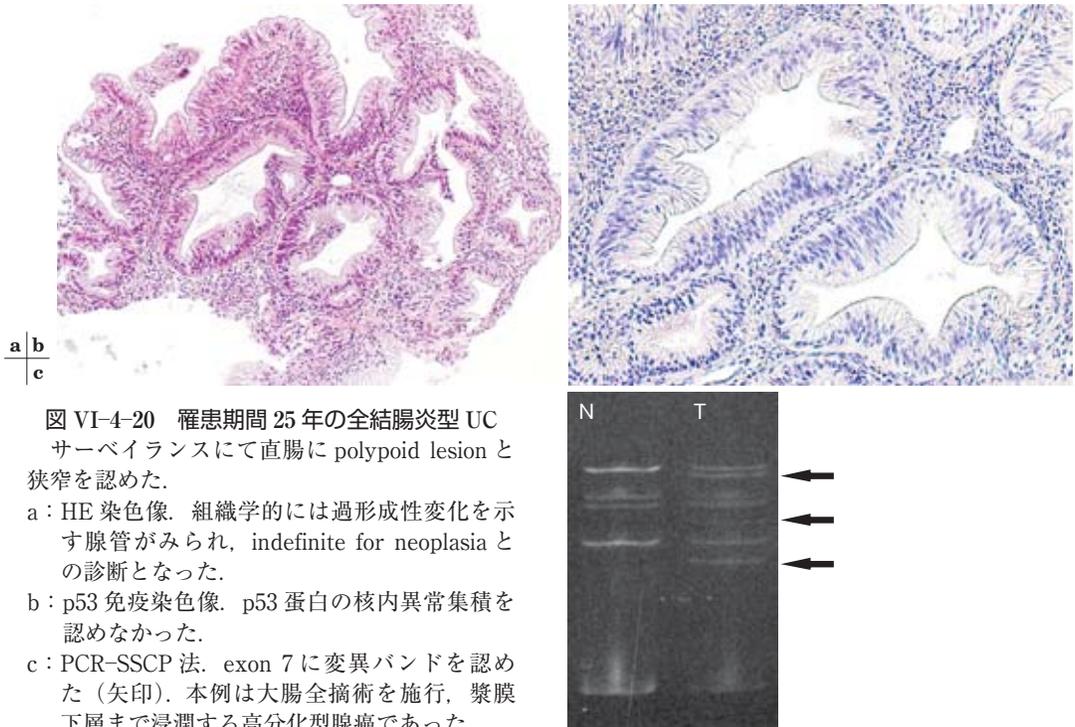


図 VI-4-20 罹患期間 25 年の全結腸炎型 UC
サーベイランスにて直腸に polypoid lesion と
狭窄を認めた。
a: HE 染色像。組織学的には過形成性変化を示
す腺管がみられ, indefinite for neoplasia と
の診断となった。
b: p53 免疫染色像。p53 蛋白の核内異常集積を
認めなかった。
c: PCR-SSCP 法。exon 7 に変異バンドを認め
た (矢印)。本例は大腸全摘術を施行, 漿膜
下層まで浸潤する高分化型腺癌であった。

補助診断として p53 の異常の解析が有用であ
った症例を図 VI-4-20 に示す。

II. 潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍 の高危険群の拾い上げ

前述のように形態診断の精度を向上させるこ
とで UC に合併した大腸腫瘍の早期発見につな
がるのが期待できるが, 今後増加すると思わ
れる従来の腫瘍発生危険因子を有する UC 症例,
すなわち, 長期罹患・広範囲罹患症例に対して,
さらに, 効率の良いサーベイランスを行うため
には, 長期罹患・広範囲罹患症例のなかから,
腫瘍発生においてさらに高危険な群を拾い上げ
ることが重要である。

近年, 新たな危険因子として, UC の非腫瘍
性粘膜や腸管洗浄液, 糞便における遺伝子学的
変化の有用性が報告されている。

1. 非腫瘍性粘膜における遺伝子学的変化

慢性炎症性粘膜から dysplasia に至る過程に

おいて, 腫瘍発生の前段階の非腫瘍性粘膜では,
上皮細胞や間質細胞にさまざまな変化が起こっ
ていることが推測されるが, その変化は, 炎症
に伴う酸化ストレスなどによる genetic あるいは
epigenetic な変化と, 炎症に伴う cell turn-
over の亢進に分けられると思われる。

前者については非腫瘍性粘膜における p53
遺伝子の異常^{2), 6), 7)} や, chromosomal instabili-
ty^{8), 11)}, DNA aneuploidy^{7), 9), 10)}, loss of het-
erozygosity (LOH), ミトコンドリア DNA
(mtDNA) の変異¹¹⁾ などの genetic な変化と,
p16¹²⁾, p14¹³⁾, E-cadherin¹⁴⁾, age-related
methylation gene^{15) ~ 17)} などのメチル化による
epigenetic な変化が, 後者については telomere
長の短縮¹⁸⁾ が報告されている。

これらの変化を腫瘍合併 UC と腫瘍非合併
UC の 2 群における非腫瘍性粘膜を対象として
解析し, UC に合併する大腸腫瘍の高危険群の
拾い上げのための molecular marker としての
有用性が検討されている。

1) p53 遺伝子

p53 遺伝子は、通常大腸癌の 40～50% で mutation が、約 80% で LOH が認められ、腺腫ではその異常が約 10% であり、p53 の異常は癌化に関与していると考えられている。UC に合併する大腸癌でもその異常は 60% 以上と高頻度であり、この点では通常の大腸腫瘍と類似している。しかし、UC では前癌病変である dysplasia でも p53 の異常は 50% 以上と高頻度であることから、通常大腸腫瘍と異なり、UC では p53 の異常が癌化する以前に、すなわち腫瘍の発生の初期に関与していると考えられている。

非腫瘍性粘膜における p53 遺伝子の異常に関しては、Lashner ら⁶⁾ がサーベイランスで得られた慢性炎症性粘膜からの生検材料を用いた p53 免疫染色と腫瘍発生のリスクの関連を retrospective cohort study にて検討したところ、p53 蛋白の核内異常集積を認める症例は、認めない症例に比較して 5 倍の腫瘍発生リスクがあると報告しており、腫瘍性病変のみならず、腫瘍発生のハイリスク症例では腫瘍発生の前段階で p53 の異常が起こっていると報告した。また、Holzmann ら⁷⁾ も非腫瘍性粘膜の生検組織を対象に PCR-SSCP 法にて p53 の変異を解析し、腫瘍合併 UC では 50% 以上に変異を認めたのに対し、腫瘍非合併 UC では 20% 以下であったことから非腫瘍性粘膜における p53 の異常の解析は腫瘍発生の高危険群の拾い上げに有用であることを指摘している。

2) DNA aneuploidy

散発性大腸癌の 70% 以上に認められる DNA aneuploidy は、UC に合併した大腸腫瘍においても高頻度に異常が認められることから、組織学的な補助診断としての有用性が以前から報告されていた。Lindberg ら⁹⁾ は UC 147 例のサーベイランスで得られた生検組織を用いた prospective study にて、aneuploidy を認めた 20 症例のうち 14 例 (70%) に腫瘍の合併を認めたのに対し、aneuploidy を認めなかった 127 例では 21 例 (17%) にも腫瘍の合併を認め

たことから、非腫瘍性粘膜の aneuploidy の解析によって 94% の specificity で腫瘍性病変の発生を予測できたと報告している。

また、Holzmann ら⁷⁾ や Habermann ら¹⁰⁾ の retrospective study にて、腫瘍合併 UC の非腫瘍性粘膜では 70% 以上に aneuploidy が認められたのに対し腫瘍非合併 UC では 20% 以下であり、非腫瘍性粘膜における aneuploidy の高危険因子としての有用性を報告している。

3) mitochondrial DNA

細胞におけるエネルギー産生の中心的役割を担っているミトコンドリアをコードする mitochondrial DNA (mtDNA) は、核 DNA と異なりヒストンなどの DNA を防御する核タンパク質が存在せず、また傷害部位の修復酵素も不十分であり、核 DNA に比べ mtDNA は傷害されやすく、かつ傷害が修復されず蓄積しやすい。mtDNA の塩基置換速度は核 DNA に比べて 10 倍以上速く、変異率も 10 から 100 倍高い。したがって、たとえば炎症局所で発生する酸化ストレスなどによって mtDNA は傷害を受けやすい。いったん mtDNA が傷害されると呼吸鎖の破綻をきたし過酸化物質が蓄積し、核 DNA や mtDNA 自身にも傷害を加えると考えられている。

Nishikawa ら¹¹⁾ は、腫瘍を合併した UC の非腫瘍性粘膜では、腫瘍非合併 UC に比較し有意に mtDNA の変異が高頻度であると報告している。すなわち、mtDNA の変異の集積は、UC における腫瘍発生の高危険因子となる可能性が考えられる。

4) age-related methylation

遺伝子の不活化のメカニズムの一つとして、プロモーター領域のメチル化が注目されている。メチル化は、変異や欠失と異なり遺伝子の塩基配列自体には異常を起こすことなく不活化させることからエピジェネティック (epigenetic) な異常と呼ばれている。多数の遺伝子がメチル化によって不活化されていることが明らかになりつつあるが、このなかで加齢とともにメチル化が起こり不活化されていく遺伝子があること

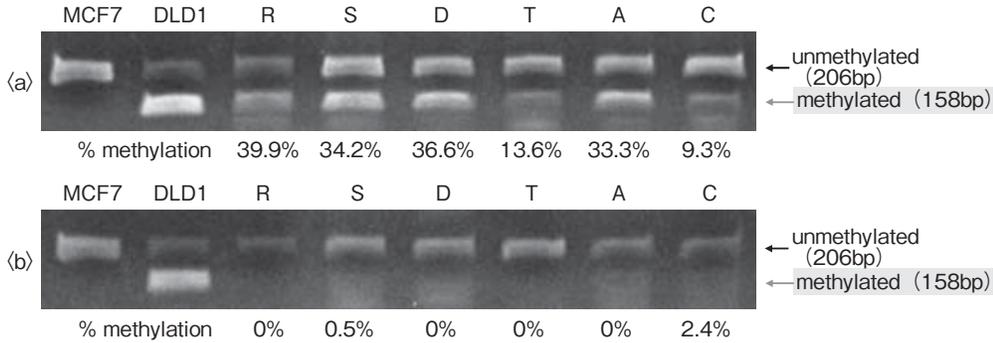


図 VI-4-21 COBRA 法による ER メチル化の解析結果

腫瘍合併例の大腸各部位の非腫瘍性粘膜 (a) では、ER のメチル化の程度が大腸各部位で高く、腫瘍非合併例の大腸各部位 (b) に比較し 158bp の methylated band がより濃く検出されている。(MCF7 : negative control, DLD1 : positive control, R : 直腸, S : S 状結腸, D : 下行結腸, T : 横行結腸, A : 上行結腸, C : 盲腸, 各バンドの下の数値は、densitometry にて定量化した % methylation)

が明らかにされ、age-related methylation と呼ばれている。たとえば正常大腸粘膜におけるエストロゲンレセプター遺伝子 (estrogen receptor ; ER) のメチル化は、加齢とともに頻度を増し、大腸癌においては高率に認められることから、大腸腫瘍が発生する素因の一つと考えられている¹⁹⁾。UC においても Issa ら¹⁵⁾ は age-related methylation が、high grade dysplasia を合併した UC の非腫瘍性粘膜では、腫瘍非合併 UC に比較し有意に高頻度であることを報告した。

われわれも非腫瘍性粘膜における ER のメチル化について methylation specific PCR と combined bisulfite restriction analysis (COBRA) 法を用いて検討してきた^{16), 17)}。COBRA 法を用いた検討では、腫瘍合併 UC と非合併 UC を対象にメチル化を定量的に解析した (図 VI-4-21)。その結果、腫瘍合併 UC の非腫瘍性粘膜でのメチル化の程度は約 25% であったのに対し、腫瘍非合併 UC では約 4% であった。さらに腫瘍合併 UC では腫瘍非合併 UC に比べて、直腸から上行結腸までの広範囲にわたりメチル化の程度が高かった (図 VI-4-22)。UC において持続的な慢性炎症により早期に age-related methylation が進行することで、腫瘍を合併しやすい背景粘膜になってい

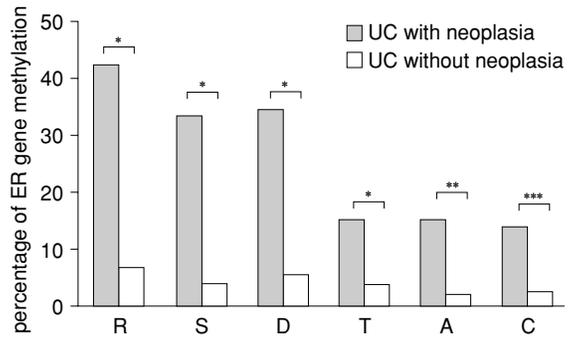


図 VI-4-22 大腸各部位の非腫瘍性粘膜における ER メチル化の程度の比較

直腸から上行結腸までの広範囲にわたり大腸腫瘍合併症例の非腫瘍性粘膜における ER メチル化は腫瘍非合併症例に比較し高値であった。

(R : 直腸, S : S 状結腸, D : 下行結腸, T : 横行結腸, A : 上行結腸, C : 盲腸。* : $p < 0.001$, ** : $p < 0.05$, *** : NS)

ることが示唆され、age-related methylation の解析が腫瘍発生の高危険因子として有用であることが期待できる。

5) telomere 長

O'Sullivan ら¹⁸⁾ は腫瘍合併 UC 15 例と年齢、罹患期間に差のない腫瘍非合併 UC 13 例を対象に、それぞれ非腫瘍性粘膜から抽出した DNA の telomere 長を比較し、腫瘍合併例では非合併例より 30% も短縮していることと

chromosomal instability を高頻度に認めることを報告した。telomere は染色体を核内で安定に存在させる機能をもっているが、生殖細胞以外の体細胞では細胞分裂のたびにその長さが短縮する。加齢とともに telomere は短縮するため、年齢と telomere 長は逆相関している。彼らは UC の慢性炎症による rapid cell turnover や oxidative injury が telomere 長を早期に短縮させ、DNA の安定性が損なわれることが発癌に関与すると推測し、telomere 長の解析が腫瘍発生に高危険因子となりうることを示した。

2. 腸管洗浄液・糞便を用いた分子生物学的検討

散発性大腸腫瘍では非侵襲的スクリーニング法として、糞便や腸管洗浄液を用いた K-ras 遺伝子などの大腸癌の発育進展に関わる遺伝子の異常の検出が有用であると報告されている。糞便を用いた K-ras 遺伝子変異の検討によると、変異陽性の腫瘍が存在する場合は 50～90% にその変異を認め、腫瘍全体でも 20～50% に検出されると報告されている。さらに APC や p53 などの癌抑制遺伝子、microsatellite instability を組み合わせることにより検出率が増すとも報告されている。また、血清を用いた検討も報告されている。

UC に合併する大腸腫瘍においても非侵襲的スクリーニング法として腸管洗浄液や血清を用いた検討が報告されている。Lang ら²⁰⁾ は UC 長期罹患症例の腸管洗浄液を用いて K-ras, p53 の変異を検討し、31 例中 6 例 (19%) にどちらかの遺伝子の異常を認めたと報告した。一方、非 UC 症例では 27 例中 1 例 (3%) にしか変異を認めず、腸管洗浄液を用いた遺伝子変異の検索によるスクリーニング法の有用性を述べている。また、Borchers ら²¹⁾ は 4 例の UC 長期罹患症例の血清を用いて K-ras 遺伝子の変異を 2 例に認めたことからスクリーニング法の手段となる可能性を示唆している。しかしながら、これら二つの検討はいずれも変異を認めた症例に腫瘍合併を認めておらず、このスクリー

ニング法の有用性の確認が必要である。

III. 潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍の高危険群の拾い上げの効率化

このように UC の非腫瘍性粘膜や腸管洗浄液、糞便におけるさまざまな遺伝子変化が大腸腫瘍発生の危険因子として有用かどうかの検討がなされてきている。今後、これらの遺伝子変化が臨床的に応用可能な危険因子となるためには、遺伝子変化の検出の効率化が必要である。そのためには、できるだけ少ない検体で、また、できるだけ簡便な方法で遺伝子変化を検出し、高危険群を拾い上げることが求められる。

検体数に着目してこれまでの報告を見てみると、たとえば、aneuploidy と p53 についての Holzmänn ら⁷⁾ の検討では 83 症例で 1,486 個の生検組織を対象としており、非常に多くの検体を用いて遺伝子変化の有無を判定している。一方、われわれの検討では、大腸腫瘍を合併した UC では ER のメチル化が、直腸から上行結腸まで広範囲の非腫瘍性粘膜に起こっており、たとえば直腸生検材料を用いた解析が腫瘍発生のハイリスクマーカーとして有用であることが期待できる。また、O'Sullivan ら¹⁸⁾ の telomere 長短縮や Nishikawa ら¹¹⁾ の mtDNA の変異の検討では、各症例から一つの非腫瘍性粘膜材料を対象に解析し、腫瘍発生の危険因子の候補となりうると報告しており、少ない検体を用いた高危険群の拾い上げは可能であると思われる。しかし、遺伝子変化の検出方法においては、現時点では臨床的に実用化するには煩雑すぎるのが実情であり、今後はさらに簡便な方法での高危険群の拾い上げを可能にするための検討が必要である。また、非侵襲的スクリーニング法として、糞便や腸管洗浄液、血清を対象として、有用な危険因子の検討も必要であろう。

おわりに

さまざまな分子生物学的変化が UC の炎症性

粘膜で起きていることが明らかになりつつある。しかしながら、多くの検討が腫瘍を合併したUCの非腫瘍性粘膜と腫瘍非合併UCの慢性炎症性粘膜との比較であり、厳密には腫瘍を発生する前段階の粘膜における分子生物学的変化ではない。今後、case-control studyやcohort studyで、これらの変化が狭義の前癌状態の特徴として適当であるのか、さらなる検討が必要である。また、これらの分子生物学的変化が実用可能な高危険因子となるためには、その解析方法の効率化と簡便性の向上に努めていく必要がある。

文 献

- 1) 藤盛孝博, 三浦妙太, 隣谷義人, 他: 大腸癌および前癌病変の多発をみた潰瘍性大腸炎の1剖検例. 胃と腸 1980; 15: 323-329
- 2) Fujii S, Fujimori T, Chiba T: Usefulness of analysis of p53 alteration and observation of surface microstructure for diagnosis of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. J Exp Clin Cancer Res 2003; 22: 107-115
- 3) Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al: Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 124: 880-888
- 4) Hata K, Watanabe T, Motoi T, et al: Pitfalls of pit pattern diagnosis in ulcerative colitis-associated dysplasia. Gastroenterology 2004; 126: 374-376
- 5) Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al: Pan-colonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut 2004; 53: 256-260
- 6) Lashner BA, Shapiro BD, Husain A, et al: Evaluation of the usefulness of testing for p53 mutations in colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 456-462
- 7) Holzmann K, Weis-Klemm M, Klump B, et al: Comparison of flow cytometry and histology with mutational screening for p53 and Ki-ras mutations in surveillance of patients with long-standing ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 1320-1326
- 8) Rabinovitch PS, Dziadon S, Brentnall TA, et al: Pan-colonic chromosomal instability precedes dysplasia and cancer in ulcerative colitis. Cancer Res 1999; 59: 5148-5153
- 9) Lindberg JO, Stenling RB, Rutegard JN: DNA aneuploidy as a marker of premalignancy in surveillance of patients with ulcerative colitis. Br J Surg 1999; 86: 947-950
- 10) Habermann J, Lenander C, Roblick UJ, et al: Ulcerative colitis and colorectal carcinoma: DNA-profile, laminin-5 gamma2 chain and cyclin A expression as early markers for risk assessment. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 751-758
- 11) Nishikawa M, Oshitani N, Matsumoto T, et al: Accumulation of mitochondrial DNA mutation with colorectal carcinogenesis in ulcerative colitis. Br J Cancer 2005; 93: 331-337
- 12) Hsieh CJ, Klump B, Holzmann K, et al: Hypermethylation of the p16INK4a promoter in colectomy specimens of patients with long-standing and extensive ulcerative colitis. Cancer Res 1998; 58: 3942-3945
- 13) Sato F, Harpaz N, Shibata D, et al: Hypermethylation of the p14 (ARF) gene in ulcerative colitis-associated colorectal carcinogenesis. Cancer Res 2002; 62: 1148-1151
- 14) Azarschab P, Porschen R, Gregor M, et al: Epigenetic control of the E-cadherin gene (CDH1) by CpG methylation in colectomy samples of patients with ulcerative colitis. Genes Chromosomes Cancer 2002; 35: 121-126
- 15) Issa JP, Ahuja N, Toyota M, et al: Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. Cancer Res 2001; 61: 3573-3577
- 16) Fujii S, Tominaga K, Kitajima K, et al: Methylation of the oestrogen receptor gene in non-neoplastic epithelium as a marker of colorectal neoplasia risk in longstanding and extensive ulcerative colitis. Gut 2005; 54: 1287-1292
- 17) Tominaga K, Fujii S, Mukawa K, et al: Prediction of colorectal neoplasia by quantitative methylation analysis of estrogen receptor gene in nonneoplastic epithelium from patients with ulcerative colitis. Clin Cancer Res 2005; 11: 8880-8885
- 18) O'Sullivan JN, Bronner MP, Brentnall TA, et al: Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening. Nat Genet 2002; 32: 280-284
- 19) Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, et al: Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. Nat Genet 1994; 7: 536-540
- 20) Lang SM, Stratakis DF, Heinzlmann M, et al: Molecular screening of patients with long standing extensive ulcerative colitis: detection of p53 and Ki-ras mutations by single strand conformation polymorphism analysis and differential hybridisation in colonic lavage fluid. Gut 1999; 44: 822-825
- 21) Borchers R, Heinzlmann M, Zahn R, et al: K-ras mutations in sera of patients with colorectal neoplasias and long-standing inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 715-718

大腸疾患 NOW 2007

索引

和文

あ

5-アミノサリチル酸 171
 アザチオプリン (AZA) 170,
 183

い

インフォームド・コンセント 20
 インフリキシマブ 185
 異時性多発癌 23

え

エストロゲンレセプター遺伝子の
 メチル化 208
 エビデンスレベル 19
 栄養療法 181
 遠隔転移 21
 遠心分離法 158

か

カリニ肺炎 168
 カルチノイド 121
 外部照射法 43
 潰瘍性大腸炎 157, 164, 170, 188
 ——診療ガイドライン 149
 ——治療指針 166
 ——の緩解維持療法 168
 ——のサーベイランス 194
 ——の手術 166
 重症—— 166
 拡大内視鏡 197
 画像診断
 機能的—— 140
 形態的—— 140

完全中心静脈栄養療法 (TPN)
 181

肝転移 21, 22, 34
 ——の Grade 34
 緩和的放射線療法 43

き

機能的画像診断 140

く

クローン病 175
 小児—— 181
 腔内超音波検査 62
 偶発症 111
 工藤分類 197

け

経肛門的局所切除術 33
 経肛門的内視鏡下切除術 33
 形態的画像診断 140
 外科的追加腸切除を考慮すべき条
 件 28
 血球成分吸着除去療法 (CAP)
 157
 ビーズ型—— 158
 血行性転移 22
 ——の外科手術 34
 結節集簇様病変 195

こ

抗 TNF- α 抗体 183
 ——製薬 175
 抗がん化学療法 21
 後出血 111

高線量率アフターローディング法
 45

抗体医薬品 42
 骨粗鬆症 185
 骨転移 47
 骨盤腔内局所再発 23
 骨盤側壁矢状断像 65
 固有筋層外浸潤 143
 固有筋層外垂直浸潤距離 143

さ

サーベイランス 21
 ——スケジュール 23
 ——期間 23
 再発巣の切除率 23
 再発大腸癌 23
 ——の外科治療 35
 ——の治療方針 35

し

シクロスポリン静注療法 164
 シクロスポリンの副作用 165
 色素内視鏡 195
 質的診断法 141
 周囲臓器浸潤 62
 術後照射 45
 術前照射 45
 術前内視鏡診断 26
 術中 US color Doppler flow
 imaging (CDI) 法 136
 術中照射 46
 腫瘍マーカー 40
 症状緩和 47
 小線源治療 45
 自律神経温存術 66
 進行大腸癌の固有筋層を越えた浸

潤距離 134
 浸潤先進部 87, 88
 深達度 69
 進展度診断 66
 診療ガイドライン 150

す

ステップバイオペシー 194
 ステロイド
 ——naïve 165
 ——抵抗性 164
 ——離脱困難 160
 ——療法 184

せ

性機能 67
 ——温存 67
 切迫症状 22
 穿孔 110
 腺腫内癌 78

そ

簇出 83, 87, 88, 93, 97, 133
 ——検討プロジェクト 87
 ——検討プロジェクト委員会 87
 ——数 89
 ——巢 89
 ——と内視鏡所見 93
 造影CTリンパ節像 136
 曽我の分類 125
 側方郭清 21, 32, 62, 65, 66, 78
 側方転移 64, 66
 側方リンパ節 78, 138

た

ターゲットバイオペシー 197
 タクロリムス (FK506) 172
 大腸癌 83
 ——全国登録 20, 21
 ——と紛らわしい大腸腺腫 78
 大腸癌研究会 19, 20, 90
 大腸癌治療ガイドライン 19, 25,

31, 43
 大腸癌取扱い規約 (第6版) 146
 大腸癌取扱い規約 (第7版) 148
 ——の病理学的所見 132
 弾性線維 54

ち

中毒性巨大結腸症 167
 超音波内視鏡 198
 直腸癌 66
 直腸局所切除術 33
 直腸固有間膜 65
 直腸固有筋膜 69
 直腸周囲脂肪織浸潤 62
 直腸傍リンパ節 137

つ

通常内視鏡所見 101

て

デルファイ評価 152
 定位放射線照射 48
 電子線照射 45

と

疼痛緩和 47

な

内視鏡治療 25
 内視鏡摘除後
 ——大腸 SM 癌の根治判定基準 112, 118
 ——大腸 SM 癌のサーベイランス 118
 ——の経過観察 29
 ——の治療方法 134
 ——の追加治療の適応 27
 ——の転移・再発 113
 内視鏡的粘膜下層剝離術 (ESD) 23, 25, 32, 33, 108, 109
 内視鏡的粘膜切除術 (EMR) 19, 25, 101, 108, 150, 155

に

尿管 78

ね

粘液癌 70

の

脳転移 34, 47

は

肺転移 21, 22, 34
 排尿 67
 ——機能 67
 白血球除去療法 157

ひ

微小 SM 浸潤癌 28
 病理診断書に関する全国調査 129

ふ

フォローアップ 23
 フレックスナイフ 108
 腹腔鏡手術 33
 分子標的治療薬 42

へ

ヘリカル CT 137
 閉鎖リンパ節 78
 壁外浸潤 143
 ——距離 51
 ——腫瘍面積 53
 ——様式 54
 壁深達度 68, 71
 ——診断 61

ほ

ポリペクトミー 25

放射線療法 21, 43
 緩和的—— 43
 補助—— 43, 68
 補助化学—— 47, 68
 傍直腸リンパ節転移診断 63
 補助療法 22, 23

ま

膜型血球成分吸着除去療法 158
 末梢神経障害 40

み

脈管内侵襲の判定 132

め

メトトレキサート (MTX) 172
 6-メルカプトプリン (6-MP)
 170, 183
 免疫抑制剤 165, 170
 免疫抑制療法 184

り

リンパ節
 ——の質的診断 63
 主—— 137
 上方向中間—— 137

所属—— 78
 リンパ節郭清 31
 側方骨盤—— 66
 リンパ節転移 71, 97, 121
 ——診断 62
 側方骨盤—— 66, 70, 72, 73
 直腸間膜内—— 72
 傍直腸—— 63
 領域のある発赤 195

ろ

ロイコボリン 37

欧文

A

5-ASA 171
 ACCENT I trial 175
 age-related methylation 207
 AZA 170, 183
 AZA/6-MP 170

B

budding 84, 88, 97

C

CAP 157
 circumferential resection margin
 (CRM) 68, 71, 73
 colitic cancer 167, 188
 cost-performance 24
 CPL分類 83
 CT 76
 —— 3mm thin slice (1mm ピ
 ッチ再構成)+MPR (multi-
 planar reconstruction) 画像
 136, 138
 CXCR4 98

cyclosporine 164

D

3D 超音波検査 62
 DALM (dysplasia associated
 lesion or mass) 194
 de Gramont 37
 dedifferentiation 84
 depth beyond mp (DMB) 146
 DNA aneuploidy 207
 Dukes 分類 (Dukes A, B, C) 146
 dysplasia 188, 194
 ——の質 (組織学的特徴) 192
 ——の肉眼像 204

E

endoscopic mucosal resection
 (EMR) 23
 ——の根治判定基準 93
 endoscopic submucosal
 dissection (ESD) 23, 25, 32,
 33, 108, 109
 estrogen receptor (ER) 208
 EUS 62
 evidence based medicine (EBM)

19, 25, 101, 108, 150, 155
 experience based medicine 19

F

5FU 37
 FDG-PET 137, 141
 FK506 172
 FOLFOX4 38

G

Gercor 試験 39
 granulocytapheresis (GCAP)
 158
 high-resolution MRI 66
 high-spatial-resolution MRI 66

I

infliximab 168, 175
 ——の安全性と副作用 177
 ——の腸管外合併症に対する効
 果 177
 ——の瘻孔・痔瘻に対する効果
 176
 IOIBD assessment 186

L

laterally spreading tumor (LST) 108
 leukocytapheresis (LCAP) 158
 Lichtiger の clinical activity index 168

M

6-MP 170, 183
 matrilysin (MMP-7) 85
 mesorectal excision 66
 minimally invasive transanal surgery (MITAS) 33
 mitochondrial DNA 207
 MOSAIC 試験 38
 MPR (multiplanar reconstruction) 画像 61
 MRI 68
 —骨盤側壁矢状断像 136, 138
 high-resolution — 66
 high-spatial-resolution — 66
 MTX 172
 multidetector row CT (MDCT) 61

N

N9741 試験 39
 Narrow Band Imaging (NBI) 197
 NSABP C-06 試験 38
 NSABP C-07 試験 38
 NSAS-CC 38
 N 因子 78

P

p53 遺伝子 207
 —異常 205
 p53 免疫染色 192
 partial volume effect 61
 perirectal fat invasion 146
 PET/CT 76, 142
 positron emission tomography (PET) 76
 PS (performance status) 37

Q

QOL 167

R

RPMI 37

S

single cell infiltration (SCI) 84
 Smax 53
 SM (sm) 癌 97, 101
 —の取り扱い基準 25
 —の内視鏡的摘除後の根治判定基準 112
 —の内視鏡的摘除後のサーベイランス 118
 —のリンパ節転移危険因子 95
 —のリンパ節転移予測 90
 SM (sm) 浸潤距離 133
 —を計測する方針 134
 —の実測 26
 —の実測方法 117, 133
 垂直—1,000 μm 101
 SM 浸潤度1,000 μm 未満の転移再発例 117

Soga らの分類 124
 sporadic adenoma 199
 sprouting 85, 88, 97
 Stage 0 ~ Stage III 大腸癌
 —の外科手術 31
 —の治療方針 31
 Stage IV 大腸癌の治療方針 34
 standardized uptake value (SUV) 80

T

6-TG 170
 TAC-CR 38
 telomere 長 208
 thin-section magnetic resonance imaging (thin-section MRI) 66
 TNF- α 175
 TNM 分類 146
 total mesorectal excision (TME) 32
 total parenteral nutrition (TPN) 181
 TPMT 170
 transanal endoscopic microsurgery (TEM) 32
 tumor cell dissociation (TCD) 85, 97
 tumor deposit 147

U

UC 188
 —に発生する粘膜内腫瘍の病理組織学的特徴 188

X

X-Act 試験 38

大腸疾患 NOW 2004-2006

索引

- この索引には、「大腸疾患 NOW」2004～2006 にわたり掲載された索引用語を掲載しました。
- 丸中数字は、④ 2004 年版、⑤ 2005 年版、⑥ 2006 年版を示します。
例：「④ 15」は、2004 年版 15 頁に掲載されていることを示す。

あ

- 5-アミノサルチル酸製剤 ⑤ 26, ⑥ 210
 アイソボリン® ⑥ 174
 アザチオプリン ⑥ 206
 アスピリンによる化学予防 ⑤ 25
 アダカラム ④ 176
 アタッチメント ⑥ 54
 アфта・ノッチ様外観 ⑤ 150
 アフト様病変 ⑤ 149
 アポトーシス ⑥ 104, 105, 118
 アムステルダム診断基準Ⅱ ④ 34, 35
 アメーバ赤痢 ⑤ 151
 アルゴンプラズマ凝固 (APC) ⑥ 58

い

- イリノテカン ⑥ 175
 イレウス ⑤ 88
 インフリキシマブ (レミケード®)
 → infliximab
 異型 (atypia) ④ 128
 異形成 (dysplasia) ④ 128
 遺残再発 ⑥ 76
 萎縮瘢痕帯 ⑤ 150
 異時性 ④ 140
 —の定義 ④ 141
 一括切除 ⑥ 65, 73
 遺伝カウンセリング ④ 31, 39
 —提供施設 ④ 40
 遺伝コーディネーション ④ 31
 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 ④ 33, 139
 飲酒 ⑤ 17
 —と結腸癌、直腸癌 ⑤ 20

う

- ウルソデオキシコール酸 ⑤ 26
 打ち抜き様潰瘍 ⑤ 152
 運動 ⑤ 17, 21
 —の作用機序 ⑤ 21

え

- エストロゲン ⑤ 27
 エレクトロニッククレンジング ⑥ 43
 エンドカット ⑥ 53

- 会陰切除術 ⑥ 127
 疫学研究に関する倫理指針 ④ 22, 26
 遠隔臓器再発 ⑤ 46
 円形・卵円形潰瘍型 ⑤ 155
 炎症性腸疾患 ④ 167, 175
 —生検組織診断の国際間比較 ⑤ 158
 —での生検組織採取部位 ⑤ 157
 —と妊娠 ⑤ 180
 —における再生医療 ⑤ 202
 —に対する薬物療法 ⑤ 180
 —の生検診断 ⑤ 156
 —の肉眼診断法 ⑤ 156
 —の病理診断 ⑤ 155
 炎症性ポリープ ⑤ 153

お

- オートカット ⑥ 53
 オキサリプラチン ⑥ 175
 オリゴ糖 ⑤ 28

か

- カウンタートラクション ⑥ 61
 カプセル内視鏡 ⑤ 183
 カルシウム ⑤ 26
 カルチノイド ⑥ 179
 —の症例数、発生部位 ⑥ 179
 —の組織学的な悪性度 ⑥ 181
 —の治療 ⑥ 181, 182
 —の壁深達度 ⑥ 179
 —の臨床病理学的因子 ⑥ 179
 腺—— ⑥ 196
 杯細胞—— ⑥ 196
 カルチノイド腫瘍 ⑥ 189
 内分泌細胞癌と——との鑑別 ⑥ 193
 外肛門括約筋 ⑥ 149
 回腸肛門管吻合術 (IACA) ⑤ 167
 回腸肛門吻合 ⑤ 185
 —術 (IAA) ⑤ 167
 回腸人工肛門造設術 ④ 190
 回腸嚢炎 ④ 191
 —診断基準 ⑥ 217
 回盲弁開大 ⑤ 150
 開腹移行 ⑤ 88
 潰瘍性大腸炎 ④ 145, 151, 157, 167,

- 175, 189, ⑤ 145, 193, ⑥ 208
 —軽症～中等症の治療 ⑥ 209
 —重症、激症例の治療 ⑥ 208, 211
 —診断基準改訂案 ⑤ 146
 —治療指針改訂案 ⑥ 208
 —治療法の選択基準 ⑥ 208
 —におけるアフタ様病変 ⑤ 145
 —における非連続性病変 ⑤ 145
 —の緩解維持療法 ⑤ 194, ⑥ 211
 —の外科治療 ⑤ 167
 —の再燃率 ⑤ 194
 —の手術適応 ④ 189, ⑤ 167
 —の手術率 ⑤ 194
 —の重症発作 ④ 189
 —の術後 QOL ④ 191
 —の内科治療 ⑤ 161
 —の内視鏡の重症度 ④ 179
 —の腹腔鏡 (補助) 下手術 ⑤ 171
 ステロイド治療抵抗性—— ④ 175
 原発性硬化性胆管炎合併—— ⑤ 26
 左側大腸炎型—— ⑥ 209
 直腸炎型—— ⑥ 208
 難治性—— ⑥ 211
 潰瘍性大腸炎合併大腸癌 ④ 145
 —における遺伝子変化 ④ 147
 —に対する外科治療後の発癌 ④ 148
 潰瘍性大腸炎合併大腸癌サーベイランス
 —症例の病理診断 ④ 161
 —内視鏡 ④ 151, 153, 155
 —の長期成績 ④ 146
 外瘻 ⑤ 178
 化学放射線療法 ⑤ 108
 化学療法 ⑤ 117
 術後補助—— ⑥ 119, 170, 184
 術前—— ④ 97
 術前の補助—— ⑥ 119
 術前放射線—— ⑥ 88, 153
 拡大内視鏡 ⑥ 15, 68
 家系員のスクリーニング ④ 27
 仮想病理標本 ⑥ 39
 家族性腫瘍 ④ 33

家族性腫瘍研究会 ④ 31
 家族性大腸腺腫症 ⑤ 31
 —死亡原因 ④ 28
 —死亡時平均年齢 ④ 27
 —登録の概要と沿革 ④ 25
 —腫瘍発生の自然史 ④ 25
 —累積大腸癌有病率 ④ 27
 下腸間膜動脈根部郭清 ④ 122
 下直腸リンパ節 ⑥ 150
 括約筋温存術 ⑤ 105
 括約筋温存のための術前放射線・化学療法 ⑥ 154
 顆粒球吸着療法 ④ 175, 176
 肝芽腫 ④ 29
 患者説明用マニュアル ④ 26
 間質細胞 ⑤ 202
 肝所属リンパ節郭清 ④ 92
 肝切除
 —後の補助療法 ④ 95
 —術式 ④ 90
 —の切除時期 ④ 91
 —の適応基準 ④ 90
 再— ④ 93
 癌先進部の低分化傾向 ⑤ 62
 貫通術式 ⑥ 122
 肝転移 ④ 89, ⑤ 93
 —に対する治療 ④ 89, ⑥ 161
 —に対する熱凝固療法 ⑥ 159
 —の術前診断 ④ 89
 —の病期分類 ④ 97
 —の部分切除 ④ 91
 切除不能— ④ 95
 大腸癌根治術後の—の予測システム ⑥ 119
 肝動注化学療法 ④ 95, 96, ⑤ 93
 —の予後規程因子 ⑤ 97
 肝不全 ⑤ 97
き
 器械吻合法 ⑥ 122
 偽憩室様変形 ⑤ 150
 喫煙と Crohn 病 ⑤ 184
 機能温存手術 ④ 119
 偽ポリポーシス ⑤ 146
 教師つき学習 ⑥ 118
 狭窄形成術 (Crohn 病) ④ 192, ⑤ 187
 強力静注療法 ⑥ 211
 局所遺残 ⑥ 73
 局所再発癌 ⑤ 73
 玉石様外観 / 炎症性ポリポーシス型 ⑤ 155
く
 偶発症 (ESD に伴う) ⑥ 56, 65
け
 経口フッ化ピリミジン ④ 113

経肛門の結腸肛門吻合術 (PAA) ⑥ 122
 経仙骨の切除術 (trans-sacral resection) ⑥ 128
 系統切除 ④ 91
 血管透見像 ⑤ 146
 結節集簇様大腸病変 ④ 46
 血栓症 ⑤ 184
 結腸癌 ⑤ 19, 189
 —と運動量 ⑤ 21
 —と果物 / 野菜摂取 ⑤ 19
 —と支配血管 ④ 84
 —の急激な増加 ⑤ 19
 —の年次推移 ⑤ 18
 —の年齢補正死亡率 ⑤ 18
 —のリンパ節分類 ④ 82, 83
 —罹患率 ⑤ 18
 進行— ④ 120
 結腸肛門管吻合 ⑥ 135
 結腸全摘術 ⑤ 31
 結腸囊肛門 (管) 吻合術 ⑥ 135
 原発性硬化性胆管炎合併潰瘍性大腸炎 ⑤ 26
こ
 抗 desmin 抗体 ⑤ 40
 抗 IL-6 抗体 ⑤ 179
 抗 TNF α 抗体 ④ 182
 高周波発生装置 ⑥ 53
 後腹膜アプローチ ④ 73
 後方切除術 ⑥ 127
 わが国における— ⑥ 129
 肛門温存手術 ⑥ 121
 肛門括約筋
 —切除術 ⑥ 149
 外— ⑥ 149
 内— ⑥ 149
 肛門癌 ⑤ 135
 肛門管癌 ⑤ 189
 肛門管最大随意圧 (MSP) ⑥ 151
 肛門管最大静止圧 (MRP) ⑥ 151
 肛門機能温存大腸全摘術 ④ 31
 肛門挙筋 ⑥ 149
 肛門側切除距離 (AW) ④ 124
 NCI ガイドラインによる— ④ 124
 肛門側壁内浸潤 ⑥ 122
 肛門扁平上皮癌 ⑤ 129, 135
 —治療のガイドライン ⑤ 142
 —の放射線化学療法 ⑤ 134
 —の放射線照射 ⑤ 131
 個人情報管理 (HNPCC 登録における) ④ 38
 骨髄由来腸管上皮細胞 ⑤ 198
 骨髄由来細胞 ⑤ 198, 202
 骨盤内局所再発 ⑤ 101
 骨盤内再発 ⑤ 108
 骨盤内臓全摘術 ⑤ 105

骨盤壁再発 ⑤ 101, 103
さ
 サイトカイン ④ 167
 炎症性— ④ 167
 サイトケラチン (CK) ⑥ 84, 90, 98, 103
 —20 ⑥ 103
 —免疫染色 ⑥ 91
 サリチル酸製剤 ⑥ 204
 再照射 ⑤ 110
 在宅経腸栄養療法 ⑥ 204
 在宅中心静脈栄養 ⑤ 187
 再発直腸癌
 —再発部位のリンパ節郭清 ⑤ 105
 —術前・術後照射 ⑤ 106
 —術中照射 ⑤ 106, 109
 再発病変に対する再内視鏡治療 ⑥ 81
 残肝再発 ④ 93
 三次元治療計画 ⑤ 112
 残存腫瘍量 ⑤ 105
し
 シークエンス ④ 36
 シクロスポリン A 持続静注療法 ⑤ 193
 シプロフロキサシン ⑥ 204
 敷石像 ⑤ 147, 153
 色素内視鏡 ⑥ 22, 23
 色素法 ⑥ 87
 子宮癌 ④ 29
 止血鉗子 ⑥ 55
 実体顕微鏡 ⑥ 22
 痔瘻癌 ⑤ 133, 189
 縦走潰瘍 ⑤ 147
 縦走潰瘍型 ⑤ 155
 腫瘍の大きさ ④ 47
 腫瘍分化度 ⑤ 52
 腫瘍様型 ⑤ 155
 重複がん ④ 139, 141
 重複癌 ④ 140
 重粒子線治療 ⑤ 112
 術後照射 ⑥ 153
 術後補助化学療法 ⑥ 119, 170, 184
 術後補助放射線療法 ④ 110
 術前化学療法 ④ 97
 術前高線量短期間照射 ⑥ 154
 術前の補助化学療法 ⑥ 119
 術前照射 ⑥ 153
 術前放射線・化学療法 ⑥ 88, 153
 —における手術時期 ⑥ 155
 —の切離断端 ⑥ 155
 括約筋温存のための— ⑥ 154
 他臓器浸潤 (T4) 直腸癌に対する— ⑥ 154
 小腸癌 ⑤ 189

食物繊維 ⑤ 17, 20, 28
 自律神経温存 ⑤ 73
 —手術 ⑥ 132
 新規抗癌剤 ⑤ 110
 人工肛門造設術 ④ 192
 深部静脈血栓症 ⑤ 184
 針生検 ⑤ 101

す

ステロイド ⑥ 205, 206
 —依存例 ⑥ 211
 —強力静注療法 ⑤ 193
 —治療抵抗性潰瘍性大腸炎 ④ 175
 —抵抗例 ⑥ 211
 ストレート再建 ⑥ 135
 スネア ⑥ 69
 —リング ⑥ 65
 スパイラル— ⑥ 72
 針付— ⑥ 69
 水腎症 ⑤ 105
 水中観察法 ⑥ 63

せ

生検グループ分類 (日本の) ④ 135
 性行為感染症 (STD) ⑤ 151
 切除時期 ④ 91
 切除断端の clear margin (tw) ④ 91
 接着因子 ⑤ 64
 腺カルチノイド ⑥ 196
 占居部位の推移 ④ 19
 全国大腸癌登録事業実施要領 ④ 17
 全国登録調査報告書 ④ 16
 仙骨合併骨盤内臓全摘術 ⑤ 105
 仙骨切除術 ⑥ 127
 仙骨直腸靱帯 ⑤ 70
 先端細径透明フード ⑥ 61
 全直腸間膜切除 (TME) ④ 86, 119
 腺内分泌細胞癌 ⑥ 192

そ

創感染 ⑤ 88
 早期大腸癌 ⑥ 76
 増殖能 ⑥ 99
 簇出 ④ 53, 65, ⑤ 43, 58, 64
 側端吻合 ⑥ 143, 144
 側方郭清 ④ 122, ⑤ 73, ⑥ 132
 側方転移 ⑥ 86
 側方リンパ節再発 ⑤ 103
 鼠径リンパ節 ⑤ 130
 —再発 ⑤ 103
 組織型 ④ 64
 組織診断基準の世界的統一 ④ 131
 組織内照射法 ⑤ 112

た

タギング法 ⑥ 43
 第1度近親者 ④ 26, 37

大腿骨壊死 ④ 190
 大腸癌
 —手術 ④ 71
 —と運動量 ⑤ 21
 —年齢補正罹患率の国際比較 ⑤ 19
 —の化学予防 ⑤ 23
 —の記述疫学 ⑤ 18
 —の病理診断をめぐる諸問題 ④ 127
 大腸癌研究会 ⑥ 124
 —大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究 ⑥ 159
 —微小転移のプロジェクト ⑥ 88
 第62回— ⑥ 180, 185
 大腸癌全国登録 ④ 15
 —情報の利用 ④ 22
 —累積5年生存率の推移 ④ 21
 大腸外腫瘍病変 ④ 29
 大腸癌取扱い規約 ④ 15, 44, 81
 大腸全摘, 回腸囊肛門管吻合術 ④ 190
 大腸全摘, 回腸囊肛門吻合術 ④ 190
 大腸全摘術 ⑤ 31
 竹の節状外観 ⑤ 150
 多重がん ④ 139, 141
 —の定義 ④ 140
 多発癌 ④ 139, 140
 —の定義 ④ 140
 短腸症候群 ⑤ 188
 蛋白定量 ⑥ 110

ち

遅発性穿孔 ⑥ 57
 抽出蛋白量 ⑥ 110
 虫垂切除 ⑤ 183
 虫垂の内分泌腫瘍 ⑥ 196
 腸管上皮再生, 維持機構 ⑤ 198
 腸管上皮再生治療 ⑤ 198
 腸管上皮細胞 ⑤ 202
 腸結膜 ⑤ 150
 超低位前方切除術 ⑥ 124, 136
 超低位吻合 ⑥ 141
 直腸温存術 ④ 31
 直腸癌 ⑤ 69, 189, ⑥ 121, 127, 131, 135, 149
 —骨盤内再発 ⑤ 108
 —手術における吻合法 ④ 125
 —と運動量 ⑤ 21
 —と果物 ⑤ 19
 —と野菜摂取 ⑤ 19
 —の新リンパ節分類 ④ 85
 —の罹患率 ⑤ 18
 進行— ④ 122
 直腸温存術後の—発生 ④ 30
 直腸粘膜剥去術 ⑤ 31
 貯留能 ⑥ 137, 141

て

デスマイド ④ 29
 低位前方切除術 ⑥ 131
 低侵襲性 ⑤ 79
 低線量撮影 ⑥ 38
 転移性大腸癌 ⑤ 117

と

同時性の定義 ④ 140, 141
 凍結療法 ④ 95

な

内肛門括約筋 ⑥ 149
 内視鏡治療 ⑥ 76
 —後の再発 ⑥ 79
 内視鏡摘除後サーベイランス ⑤ 46
 内視鏡的粘膜切除術 (EMR) ⑥ 67
 計画的分割— ⑥ 68
 多分割— ⑥ 72
 内視鏡的粘膜下層剝離術 (ESD) ⑤ 44, ⑥ 51, 60, 67
 内視鏡的分割粘膜摘除術 ⑥ 60, 65, 73
 内分泌細胞癌 ⑥ 179, 183
 —とカルチノイド腫瘍との鑑別 ⑥ 193
 —の症例数, 発生部位 ⑥ 183
 —の組織診断の手順 ⑥ 190
 —の組織発生 ⑥ 194
 —の壁深達度と臨床病理学的因子 ⑥ 184
 内分泌細胞腫瘍 ⑥ 186
 難治性炎症性腸疾患 ④ 175, 182, 189
 難治性潰瘍性大腸炎 ⑥ 211

に

ニードルナイフ ⑥ 53, 61
 肉眼型分類 ④ 43, 44
 肉類 (鶏肉を除く) ⑤ 17
 —と結腸癌 ⑤ 20
 —と大腸癌 ⑤ 20
 —と直腸癌 ⑤ 20
 二次スクリーニング検査 ⑥ 36
 二次利用検体 ④ 39
 日本医療制度 ⑥ 204
 乳酸菌製剤 ⑤ 28

ね

粘液癌 ⑤ 133
 粘膜筋板 ⑤ 51
 年齢補正罹患率の国際比較 ⑤ 19

は

ハウストラの消失 (鉛管像) ⑤ 146
 ハワイ日系人 ⑤ 19
 ハワイ白人 ⑤ 19
 杯細胞カルチノイド ⑥ 196

管状型—— ⑥ 197
 杯細胞型—— ⑥ 197
 排便困難 ⑥ 137
 箱根合意 pit pattern ⑥ 16
 白血球除去療法 ④ 175, 177, ⑤ 162, 206
 針付きスネア ⑥ 69
ひ
 ヒアルロン酸ナトリウム ⑥ 54, 61
 ビタミン E ⑤ 29
 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫 ⑤ 147
 微小転移 ⑥ 83, 90, 101, 103, 110
 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) ⑤ 23
 非特異性多発性小腸潰瘍症 ⑤ 153
 非有茎型 ④ 54, 66
 表在型大腸腫瘍 ④ 43
 ——の形態分類 ④ 45
 ——の内視鏡像 ④ 45
 表面組織診断 ⑥ 22
ふ
 フォローアップ ⑤ 50
 フックカット ⑥ 56
 ブデソニド ⑥ 205
 プレコアグレーション ⑥ 51
 プレドニゾロン ⑥ 205
 ——動注療法 ⑥ 211
 プレバイオティクス ⑤ 28
 プロバイオティクス ⑤ 28
 腹会陰式直腸切断術 (APR) ⑤ 105, 129, ⑥ 121, 131
 副腎皮質ステロイド局所製剤 ⑥ 210
 腹腔鏡下大腸癌手術 ⑤ 77, 86
 ——術後合併症 ⑤ 88
 ——術中合併症 ⑤ 88
 ——の遠隔成績 ⑤ 88
 ——の累積生存率 ⑤ 88
 腹腔鏡下大腸切除 ④ 71
 ——のトレーニング ④ 74
 腹腔鏡下前方切除術 ⑥ 124
 腹腔鏡手術 ⑥ 124
 腹腔鏡補助下腸切除術 ④ 119, 192
 腹仙骨式切除術 ⑥ 128
 腹膜播種 ⑤ 89
 浮腫・発赤型 ⑤ 155
 分割切除 ⑥ 65, 73
 吻合部近傍での再発 ⑤ 101
 吻合部再発 ⑤ 101
 分子標的治療薬 ⑤ 121
 分子標的薬剤 ⑤ 111
 分類不能腸炎 ⑤ 185
へ
 ベーチェット病 ⑤ 152
 便意切迫 ⑥ 135
 便失禁 ⑥ 144

偏側性変形 ⑤ 153
 扁平上皮癌 ⑤ 129, 135
 ——の化学療法 ⑤ 136
 ——の放射線治療 ⑤ 136
ほ
 ホスフォリパーゼ D ⑥ 113
 縫合不全 ⑥ 135
 放射線治療 ⑤ 108
 強度変調—— ⑤ 112
 補助放射線療法 ④ 109
 補助療法 ④ 105
ま・み
 マイクロ波凝固壊死療法 ④ 95
 マイクロ波凝固療法 (MCT) ⑥ 159
 脈管侵襲 ⑤ 52, 62
 脈管浸潤 ④ 60
め
 メタアナリシス研究 ④ 105
 メチレンブルー ⑥ 26
 メトロニダゾール ⑥ 204, 205
 免疫染色 ⑥ 92
 免疫組織学的検索 ⑥ 90
 免疫抑制剤 ⑤ 163, 180, 184, 193, ⑥ 206
も
 モニタリング ⑥ 60
や・ゆ・よ
 野菜 ⑤ 17
 有茎型 ④ 54, 66
 葉酸 ⑤ 25
 予後 ④ 93
 ——因子 ④ 22, 93
ろ
 ラジオ波凝固療法 (RFA) ④ 95, ⑥ 159
 卵巣癌 ④ 29
り
 リンパ管 ⑥ 106
 リンパ節郭清 ⑤ 86
 再発部位の—— ⑤ 105
 リンパ節再発 ⑤ 46, 101
 リンパ節転移 ④ 53, 57, 60, ⑤ 52, 64, 88, ⑥ 103
 ——診断 ⑥ 49, 110
 ——リスク因子 ⑤ 52
 側方—— ④ 86
 大腸 sm 癌の—— ⑥ 87
 リンパ節微小転移 ④ 66, ⑥ 90, 98
 リンパ節分類 ④ 81
 輪状潰瘍型 ⑤ 155
 輪状狭窄 ⑤ 153

臨床比較対照試験 ④ 105

ろ

ロイコボリン® ⑥ 174

A

5-ASA 製剤 ⑤ 26, ⑥ 210
 air image ⑥ 31, 37, 38
 APC 遺伝子 ⑤ 31
 attenuated FAP ⑤ 31
 azathioprine (AZA) ⑤ 163, 180, 195

B

β -catenin ⑤ 65
 ——染色 ④ 164
 β カロテン ⑤ 29
 B ナイフ ⑥ 54
 backward stacking up ⑥ 135
 bevacizumab (Avastin®) ⑤ 121
 budding ④ 65, ⑤ 43, 51, 58
 bulky pouch ⑥ 143
 Burkitt ⑤ 20
 burning effect ⑤ 44

C

10cm ルール ④ 120
 CAM5.2 免疫染色 ⑥ 90, 98
 capecitabine ⑤ 121, 124
 CD28 ④ 171
 CD31 ④ 65
 ——染色 ⑤ 41
 CD34 ④ 65
 CD44 ⑤ 66
 CD68 ⑤ 150
 cDNA array ⑥ 115
 CEA ④ 66, ⑤ 130, ⑥ 84, 110
 CEA mRNA ⑥ 112
 CEA-specific nested RT-PCR 法 ④ 67
 celecoxib ⑤ 32
 cetuximab (Erbix®) ⑤ 121
 chemoprevention ⑤ 35
 chemoradiation ⑤ 135
 circular EEA stapler ⑥ 122
 CK ④ 66
 cluster type ⑥ 104
 clustering ⑥ 142
 colitic cancer ④ 145, 151, 157
 colonic pouch 手術 ⑥ 123
 coloplasty ⑥ 143
 computer-aided detection (CAD) ⑥ 36, 43
 conscious sedation ⑥ 61
 Contact Endoscopy ⑥ 22
 COX ⑤ 32
 COX-1 ⑤ 32
 COX-2 ⑤ 32
 ——選択的阻害薬による化学予防

- ⑤ 24
 creeping tumor ④ 46
 Crohn 病 ④ 167, 182, 191, ⑤ 145, 183
 —術後合併症 ⑤ 184
 —術後感染性合併症 ⑤ 185
 —手術率 ⑤ 183
 —診断基準改訂案 ⑤ 146
 —治療指針改定(案)2004 ⑤ 176, ⑥ 204
 —診療の日米間の相違 ⑥ 203
 —に対する内科治療 ⑤ 176
 —の疾患頻度 ⑥ 203
 —の小範囲切除 ④ 192
 —の組織像 ⑤ 157
 —の長期予後 ⑤ 183
 —の治療 ⑥ 203
 —の肉眼像 ⑤ 15
 —累積再手術率 ④ 193
 Th1 サイトカインと—— ④ 168
 米国の——における重症度 ⑥ 205
 Crohn 病の再発
 —危険因子 ④ 193
 —の手術適応 ④ 191
 —予防 ④ 194
 手術後—— ④ 193
 CT colonography ⑥ 37
 cyclosporine (CsA) ⑤ 163
- D**
 3D-MPR 像 ⑥ 31
 3D 二重造影像 ⑥ 30
 D2-40 ⑥ 107
 DALM (dysplasia associated lesion or mass) ④ 151, 153, 154, 158
 de novo の症例 ④ 40
 dissection 画像 ⑥ 39
 DNA 修復遺伝子群 ④ 36
 double-stapled technique ⑥ 122
 dysplasia ④ 148, 151, 152, 153, 154, 155
 —と再生上皮との鑑別 ④ 161
 —の病理組織診断 ④ 157
 high-grade —— ④ 128, 152, 158
 low-grade —— ④ 128, 152, 159
- E**
 E-cadherin ⑤ 65, ⑥ 106, 107
 Elastica van Gieson (EVG) 染色 ④ 65, ⑤ 40
 endocrine tumor ⑥ 184
 Endo-Cytoscopy System ⑥ 20, 22
 Endo-knives ⑥ 53
 endoscopic mucosal resection (EMR) ⑥ 67
 —後 ⑤ 50
 —適応拡大 ⑤ 60
 endoscopic submucosal dissection (ESD) ⑤ 44, ⑥ 51, 60, 67
- enzyme digestion ④ 36
 ESR ⑥ 150
- F**
 5FU (フルオロウラシル) ④ 106, ⑥ 170
 5FU/LEV ④ 106
 5FU/LV ④ 107
 5-FU + LV ⑤ 119, 122
 FAP (familial adenomatous polyposis) ④ 25
 field of view ⑥ 40
 Flex ナイフ ⑥ 53, ⑥ 54
 FOLFIRI 療法 ⑥ 175
 FOLFOX ⑤ 120
 —4 療法 ⑥ 175
 fragmentation ⑥ 142
- G**
 Gardner 症候群 ⑤ 32
 GCAP (granulocytopheresis) ④ 176
 G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) ④ 171, ⑤ 204
 —の潰瘍治癒促進作用 ⑤ 204
 GFP 遺伝子 ⑤ 202
 Gleason 分類 ⑤ 42
 global normalization ⑥ 117
 GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) ④ 171, ⑤ 200, 204
 goblet cell carcinoma with silver-positive (endocrine) cells ⑥ 199
 Goodsall の法則 ⑤ 188
- H**
 Haggitt 分類 ④ 65, ⑤ 50
 head invasion ④ 67, ⑤ 50
 high-grade dysplasia ④ 128, 152, 158
 high pressure segment ⑥ 136
 high pressure wave ⑥ 137
 HNPCC ④ 33, 139
 —関連遺伝子 ④ 34
 —の遺伝子型 ④ 34
 —の表現型 ④ 34
 Hook ナイフ ⑥ 54
- I**
 IACA (ideo anal-canal anastomosis) ⑤ 167
 ICRF (Imperial Cancer Research Fund) ④ 105
 IFL (irinotecan + 5-FU + LV) 療法 ⑤ 123
 IL-6 ④ 170
 IL-7 ④ 170
 IL-12 ④ 168
 IL-17 ④ 170
- IL-18 ④ 169
 IL-23 ④ 169
 IAA (ileo anal anastomosis) ⑤ 167
 immunomodulator ⑤ 185
 indeterminate colitis ⑤ 150
 indomethacin ⑤ 32
 inducible costimulator ④ 171
 INF ⑤ 43
 infliximab ④ 182, ⑤ 177, 184, ⑥ 205, 212
 —の適応 ④ 183
 —の副作用 ④ 185
 intersphincteric resection (ISR) ⑥ 149, 123
 irinotecan (CPT-11) ⑤ 119
 islet sign ⑥ 24
 isolated tumor cells (ITC) ⑥ 83, 94, 101, 106
 Isovorin® ⑤ 122
 IT ナイフ ⑥ 54
- J**
 J 型結腸囊再建 ⑥ 135
 —の適応 ⑥ 141
 高齢者に対する—— ⑥ 144
 JCOG ⑤ 86
- K**
 Ki-67 染色 ⑥ 99
 Ki-67 免疫染色 ④ 164
 K-ras ④ 67
- L**
 laminin-5 ⑤ 66
 laminin-5 γ 2 chain ⑤ 66
 large cell endocrine carcinoma ⑥ 184
 laterally spreading tumor (LST) ④ 46, ⑥ 56, 67
 LST-G ⑥ 57
 LST-NG ⑥ 56, 57
 LCAP (leukocytopheresis) ④ 177
 levamisole ④ 107
 lifting ⑥ 65
 low-grade dysplasia ④ 128, 152, 159
 lymphatic mapping ⑥ 84
- M**
 6-mercaptopurine (6-MP) ⑤ 163, 180, 195
 macrophage migration inhibitory factor ④ 170
 manometry ⑥ 151
 Mason 術式 (trans-sphincteric resection) ⑥ 128
 matrix metalloproteinase ⑤ 66
 MDCT (multidetector—row CT) ⑥ 30, 37, 38

- micrometastasis ⑤ 53, ⑥ 83, 90, 101, 103, 110
 —の遺伝子診断 ⑥ 115
 —の定義 ⑥ 94
 —の頻度 ⑥ 92
 —の問題点 ⑥ 93
- MIF ④ 170
- MMC (マイトマイシン C) ⑥ 170
- MMP-2 ⑤ 66
- MOSAIC 試験 ⑤ 124
- motility ⑤ 66
- Mp (moderately to poorly) ⑤ 58
- MPLA (multiplex ligation-dependent probe amplification) ④ 36
- MPR (multiplanar reconstruction) 像 ⑥ 30, 42
- MRC (Medical Research Council) ④ 105
- MRI ⑥ 45
 m 癌の— ⑥ 47
 mp 癌の— ⑥ 48
 sm2~3 癌の— ⑥ 48
 —による正常腸管壁の層構造 ⑥ 46
- MSI (microsatellite instability) ④ 148
- mutant allele-specific amplification (MASA) 法 ⑥ 87
- MYH ④ 26, ⑤ 31
- N**
- natural history ④ 89
- NCI ガイドラインによる AW 切除距離 ④ 124
- Needle ナイフ ⑥ 53, 61
- neural ⑤ 195
- NOD2 遺伝子の多型 ④ 172
- NSABP ④ 109
 — C-06 試験 ⑤ 123
- NSAID ⑤ 32
 —による化学予防 ⑤ 23
- NSAS-CC ⑥ 173
- NSAS-CC-01 ⑥ 170
 —試験 ⑤ 124
- O**
- observation policy ⑤ 53
- occult metastasis ⑥ 87
- overt metastasis ⑥ 101
- oxaliplatin ⑤ 119
 —の術後補助療法 ⑤ 124
- P**
- p53 ④ 67
 —遺伝子 ④ 148
 —蛋白のびまん性過剰発現 ④ 131
 —免疫染色 ④ 161
- Padova 分類 ④ 133
- perineal colostomy ⑥ 145
- PET 検査 ⑤ 101
- PIDCA ⑥ 123
- pit pattern ⑥ 22
 —からみた治療方針 ⑥ 19
 —診断 ⑥ 15
 —分類 ⑥ 17
- V 型— ⑥ 24
- V 型—亜分類 ⑥ 17
 箱根合意— ⑥ 16
- Podoplanin ⑤ 58
- polyloid dysplasia ④ 163
- port site recurrence ⑤ 82
- pouch
 — failure ⑤ 172
 —operation ⑥ 143
 —作製結腸 ⑥ 136
 —のサイズ ⑥ 137
 —の内視鏡写真 ⑥ 218
 bulky— ⑥ 143
 colonic—手術 ⑥ 123
- Pouchitis ⑤ 173, ⑥ 215
 —の治療 ⑥ 219
 —の内視鏡診断学 ⑥ 217
- Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) ⑥ 215
- pouch-related complication ⑤ 170
- pressure sump 効果 ⑥ 135
- prospective registry ④ 16
- prostaglandin (PG) ⑤ 32
- proximal migration ④ 19
- pseudo-depressed type ⑥ 68
- pull-through 術式 ⑥ 122
- Q・R**
- QOL ⑤ 193, ⑥ 121
- RCT ⑤ 82, 86
- RI 標識コロイド法 ⑥ 87
- rofecoxib ⑤ 32
- RT-PCR 法 ④ 36, 67, ⑥ 112
 CEA-specific nested — ④ 67
- S**
- S 状結腸憩室炎 ⑥ 136
- SAB 法 ⑥ 99
- salvage operation ⑤ 172
- SASP ⑤ 180
- SCC ⑤ 130
- score 分類 ④ 97
- sentinel node (SN) ⑥ 84, 87
 — navigation surgery (SNNS) ⑥ 87
- seton 法 ④ 192, ⑤ 189
- side-to-side isoperistaltic stricturoplasty (SSIS) ⑤ 187
- single cell type ⑥ 104
- sm 癌 ④ 49, 60, ⑤ 50, 64
 —EMR ⑤ 60
 —治療後の長期経過観察 ⑤ 60
 —取扱いプロジェクト研究 ⑤ 50
 —の絶対値分類 ④ 50, 66
 —の相対値分類 ④ 50, 65
 大腸癌研究会による—浸潤度細分類 ④ 51
- sm 実測浸潤距離 ⑤ 40
- sm 浸潤先進部 ⑤ 58
- sm 浸潤度 ④ 65
 —実測値 ⑤ 62
 —絶対分類 ⑤ 58
 —分類 ⑥ 16
- sm 垂直浸潤距離 ⑤ 51
- sm 水平浸潤距離 ⑤ 51
- small cell carcinoma ⑥ 184
- split defecation ⑥ 140
- sprouting ④ 65, ⑤ 43, 58, 64
- ST フード ⑥ 54
- sulindac ⑤ 32
- surveillance ⑤ 32
- T**
- TAC-CR ⑥ 170
- tacrolimus (FK506) ⑤ 164, 195, ⑥ 212
- Th1 サイトカインと Crohn 病 ④ 168
- TME (total mesorectal excision) ④ 86, 119, ⑤ 69, ⑥ 132
- TNF- α ④ 182
 —抗体 ⑤ 177
- TNM 分類 ④ 15, 81, ⑥ 83
 —別の症例分布 ④ 19
- TS-1 ⑤ 121
- tumor-cell dissociation (TCD) ⑤ 43
- tumor fixation ⑤ 105
- tumor-specific mesorectal excision (TSME) ⑤ 71
- tw ④ 91
- two stage 手術 ④ 97
- U**
- UFT ⑤ 124, ⑥ 172, 174
- UFT/LV ⑤ 121
- UFT + LV ⑤ 123
- ultrastaging ⑥ 87
- V・W・X**
- Vienna 分類 ④ 133
- virtual colonoscopy ⑥ 30, 37, 38
- WHF 肝動注療法 ⑤ 95
- WHO 分類 ⑥ 184
- X-ACT ⑤ 124

刊行の目的

大腸癌研究会、消化器関連学会では、大腸疾患に関する様々な問題点、課題に対して検討を行い、素晴らしい業績をあげているが、その成果を会員のみならず全国の臨床医、病理医、研究者に発信する機会が少ない。

そこで大腸癌と炎症性腸疾患などの大腸疾患に関する最新情報を定期的に刊行し、さらに大腸癌研究の討論に拍車がかかり、迅速にコンセンサスを得るための起爆になることを目的に毎年継続的に情報発信する。

大腸疾患 NOW 2004

第一部 大腸癌診断と治療の最新情報

1. 大腸癌研究会における大腸癌全国登録の現況
固武健二郎, 他
 2. 家族性大腸腺腫症 (大腸ポリポシス) 登録の概況
岩間毅夫, 他
 3. HNPCC の登録と遺伝子解析
金子 聰, 森谷宜皓
 4. 表在型大腸腫瘍の肉眼型分類をめぐるコンセンサス
多田正大, 他
 5. 大腸 sm 癌の取り扱い
 - a. sm 浸潤度の規定はどうあるべきか?
喜多嶋和晃, 藤盛孝博, 他
 - b. 内視鏡治療後の追加手術が必要な条件
武田 純, 長廻 紘, 他
 6. 腹腔鏡下大腸手術の現況と問題点 小西文雄
 7. 大腸癌取扱い規約の問題点 (リンパ節分類について) 森 武生, 他
 8. 大腸癌肝転移に関する研究—大腸癌の肝転移に対する外科治療 加藤知行, 他
 9. 大腸癌補助療法のメタアナリシス研究
坂本純一, 他
 10. 大腸癌手術の常識を打ち破る
松本 寛, 森 武生, 他
 11. 大腸癌の病理診断をめぐる諸問題
渡辺英伸, 他
- topic 大腸癌と多重がん (多発癌, 重複がん)
牛尾恭輔

第二部 炎症性腸疾患をめぐる最近の話題

1. colitic cancer をめぐる諸問題
吉野孝之, 他

- a. 潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌

渡邊聡明, 他

- b. 癌化の早期発見のためのサーベイランス

松本主之, 他

- c. dysplasia の病理組織診断をめぐる問題点

味岡洋一, 他

2. 炎症性腸疾患の原因をめぐる免疫学的側面

岡本 晋, 日比紀文

3. 難治性炎症性腸疾患の新しい治療の動向

- a. 白血球系細胞吸着・除去療法 (血球成分除去療法) の適応と治療効果
澤田康史

- b. Crohn 病に対する infliximab の適応と治療効果
頼岡 誠, 松井敏幸, 他

- c. 外科治療の最近の進歩
杉田 昭, 他

大腸疾患 NOW 2005

第一部 大腸癌診断と治療の最新情報

1. 大腸癌の前癌病変と chemoprevention
 - (1) 大腸癌予防 (一次) の現況 廣畑富雄
 - (2) 大腸癌の化学予防 (総論) 石川秀樹
 - (3) 家族性大腸腺腫症に対する COX-2 阻害薬の効果
樋口哲郎, 杉原健一
2. 大腸 sm 癌 EMR と経過観察
 - (1) 大腸 sm 癌の至適サーベイランス—大腸癌研究会アンケート集計から
平良 悟, 長廻 紘, 他
 - (2) EMR 後の治療方針決定に有用なパラメータ
上野秀樹, 他
 - (3) EMR 後の根治度判定 田中信治, 他
 - (4) 長期予後からみた EMR 適応拡大
吉野孝之, 他

- (5) 接着関連因子からみた大腸 sm 癌の治療方針
針 正木忠彦, 他
3. 大腸癌外科治療の現況
- (1) TME (total mesorectal excision) の現況
安野正道, 杉原健一
- (2) 大腸癌に対する腹腔鏡下手術の現況—第
60 回大腸癌研究会アンケート調査結果から
鈴木 玲, 門田守人, 他
- (3) 腹腔鏡下大腸癌手術の遠隔成績—大腸癌研
究会プロジェクト研究 小西文雄
4. 大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法的位置
づけ 荒井保明
5. 再発直腸癌の現況
- (1) 再発直腸癌の外科治療
山本聖一郎, 森谷亘皓, 他
- (2) 再発直腸癌に対する放射線 (化学) 療法
伊藤芳紀
6. 大腸癌化学療法の現況 島田安博
7. 肛門扁平上皮癌の現況
- (1) 第 59 回大腸癌研究会アンケート集計から
鯨島伸一, 澤田俊夫
- (2) 肛門扁平上皮癌治療の日本における現状と
EBM 三嶋秀行, 他

第二部 炎症性腸疾患をめぐる最近の話

1. 炎症性腸疾患診断のピットフォール
江崎幹宏, 飯田三雄, 他
2. 炎症性腸疾患の病理診断のピットフォール
渡辺英伸
3. 炎症性腸疾患の治療の変遷
- (1) 潰瘍性大腸炎に対する内科治療
緒方晴彦, 日比紀文
- (2) 潰瘍性大腸炎に対する外科治療
池内浩基, 山村武平
- (3) Crohn 病に対する内科治療
宗 祐人, 松井敏幸
- (4) Crohn 病に対する外科治療 舟山裕士, 他
4. 炎症性腸疾患治療の新しい展開
- (1) シクロスポリン持続静注療法の位置づけ
岩男 泰, 他

- (2) 骨髄由来細胞による上皮再生治療
岡本隆一, 渡辺 守, 他
- (3) 炎症性腸疾患における再生医療の位置づけ
小森真人, 他

大腸疾患 NOW 2006

第 1 章 大腸癌診断の進歩

1. pit pattern 診断 工藤進英, 他
2. 大腸癌の生体内細胞観察—pit pattern の細
胞レベルでの観察と Endo-Cytoscopy Sys-
tem の開発 大植雅之, 他
3. virtual colonoscopy の現況と問題点
- (1) virtual colonoscopy の現況と未来
小田雄一, 他
- (2) CT colonography の現況と問題点
小倉敏裕, 他
4. MRI 診断 今井 裕

第 2 章 大腸広基性腫瘍に対する内視鏡治療

1. 内視鏡的粘膜下層剝離術
- (1) 処置具選択と ESD の適応 豊永高史, 他
- (2) ST フードとヒアルロン酸ナトリウムを用
いた大腸 LST に対する ESD
砂田圭二郎, 他
3. 分割切除 田中信治, 他
4. 遺残再発をめぐる諸問題 斉藤裕輔, 他

第 3 章 大腸癌における micrometastasis

1. 外科の立場から (総論)
上野秀樹, 望月英隆, 他
2. 病理の立場から (総論) 味岡洋一, 他
3. 微小転移を知るための工夫
- (1) 抗サイトケラチン CAM5.2 染色
風間伸介, 他
- (2) 抗 CK20 抗体免疫染色 進士誠一, 他
- (3) リンパ節中 CEA 加納寿之, 他
- (4) 遺伝子診断 高田 理

第 4 章 直腸癌に対する肛門温存手術

1. 外科の立場から (総論) 寺本龍生

2. さまざまな手術手技の工夫

- (1) 後方切除術 正木忠彦, 他
- (2) 前方切除術 飯合恒夫, 畠山勝義
- (3) 結腸囊肛門(管)吻合術 肥田仁一, 他
- (4) 肛門括約筋切除術 山田一隆, 他
- (5) 術前放射線・化学療法
井上靖浩, 楠 正人, 他

第5章 転移性大腸癌の治療

- 1. 大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の現状
小森康司, 加藤知行, 他
- 2. わが国における大腸癌の補助療法 島田安博

第6章 大腸カルチノイドおよび内分泌細胞癌

- 1. 大腸カルチノイドおよび内分泌細胞癌—第
62回大腸癌研究会アンケート結果を中心に
河内 洋, 小池盛雄

- 2. 大腸の内分泌細胞癌 岩瀨三哉, 他
- 3. 虫垂の杯細胞カルチノイド—杯細胞カルチノ
イドは本当にカルチノイドの1 variant か?
岩下明德, 他

第7章 炎症性腸疾患をめぐる最近の話題

- 1. Crohn 病の治療—日米間の相違 松井敏幸
- 2. 潰瘍性大腸炎の治療—日米間の相違
棟方昭博, 他
- 3. Pouchitis の診断と治療 福島浩平, 他

大腸疾患 NOW[®] 2007

2007年1月25日 第1版1刷発行

監 修 武藤徹一郎
編 集 杉原 健一, 多田 正大, 藤盛 孝博, 五十嵐正広
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 (代)
印刷所 三美印刷株式会社

ISBN978-4-88875-191-9 ¥8800E

©2007 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

JCLS <㈱日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつど事前に㈱日本著作出版権管理システム (☎ 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199) の承諾を得てください。