

図 4 マーキング

病変の1~2 mm 外側に, forced 20W 凝固 (ICC 200, ERBE) にてマーキングをする。

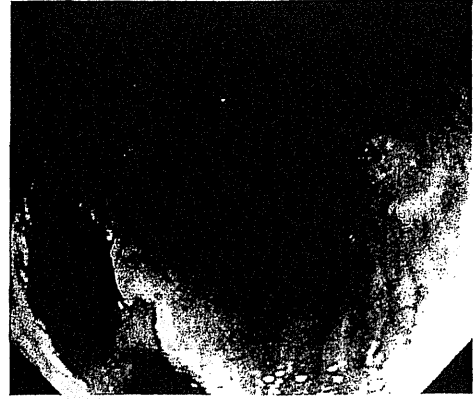


図 5 粘膜切開

上皮下層に局注したあと, マーキングの外側を Needle knife を使用して ENDO-CUT 100W にて粘膜切開する。

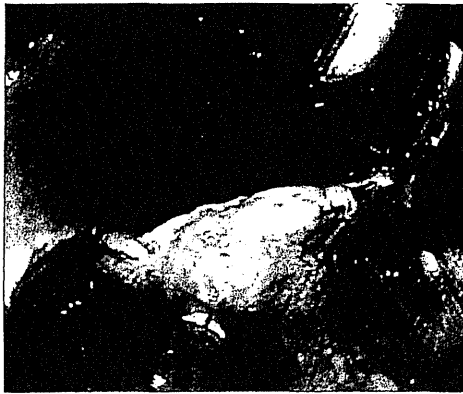


図 6 粘膜剥離 1

全周切開が終了すると, 半透明の上皮下層を Needle knife を使用して ENDO-CUT 100W または forced 35W 凝固にて剥離する。



図 7 粘膜剥離 2

視野が十分にとれない場合は, 耳鼻咽喉科医師の介助で顕微鏡下喉頭鏡手術用の把持鉗子を経口的に挿入してもらい, 把持鉗子で病変を持ち上げてもらいながら剥離をすすめる。

c. 粘膜切開 (図 5)

マーキングの外側を Needle knife を使用して ENDO-CUT 100W にて粘膜切開する。

d. 剥離 (図 6, 7)

全周切開が終了すると, 局注を追加して上皮下層を十分に膨隆させ, 半透明に見える上皮下層を Needle knife を使用して ENDO-CUT 100W または forced 35W 凝固にて剥離する。局注液が十分に含まれた上皮下層は半透明な層として認識できるので, この層を剥離する。視野が十分にとれない場合は, 先端透明フードを装着するか, 耳鼻咽喉科医師の介助で顕微鏡下喉頭鏡手術用の把持鉗子を経口的に挿入してもらい, 把持鉗子で病変を持ち上げてもらいながら剥離をすすめる。

e. 止血

上皮下層の剥離中に上皮下層の血管が露出した場合は, 止血鉗子 (Coagulatorsper, FD-410LR, Olympus 社) で血管を把持して soft 40W 凝固で血管が白色に変色するまで凝固する。その後, 白色に変色した血管を切除する。

出血をきたした場合は, 内視鏡の water jet 機能で用水で洗浄しながら出血点を確認して, 止血鉗子で出血点を把持する。正しい位置を把持すれば出血が止まる。そのまま soft 60W 凝固で血管が白色に変色するまで凝固して止血する。

f. 切除後

病変の遺残がないかコードを撒布して, 必要が

あれば追加治療をする（再切除，APC 焼灼術など）。

粘膜欠損部から出血を認めた場合は止血鉗子で止血する。

最後に耳鼻咽喉科医と一緒に喉頭浮腫の有無を確認して，ルゴール液の中和剤であるチオ硫酸ナトリウム（デトキソール®）を撒布して終了する。

なお，喉頭浮腫があり抜管のリスクが高い場合は，麻酔科医と耳鼻咽喉科医と相談して，overnight の挿管や気管切開の必要性について検討する。

7) 術後管理

①当日

覚醒後も絶飲食とする。

耳鼻咽喉科医による経鼻ファイバーで喉頭浮腫の程度を確認して，喉頭浮腫が高度であればステロイドの投与や再挿管を考慮する。

②翌日

消化器内科医によって内視鏡検査を施行し，ヨードによる化学性炎症・出血の有無・喉頭浮腫

の程度を確認する。特に問題がなければ飲水から開始する。疼痛が強ければNSAIDsなどの鎮痛薬を使用する。

③術後2日目以降

食事はある程度固形物である方が嚥下しやすいので，術後2日目から5分粥・きざみ食を開始し，その後適宜食上げをして，切除後7日以内に退院している。

8) 退院後

多くの症例では切除後1カ月で潰瘍は癒着化するので，内視鏡手術後1カ月後に癒着化していることと遺残の有無を確認する。その後は3カ月，6カ月，最終的には半年から1年ごとに多発癌発生を念頭に入れて内視鏡検査を施行する。

文 献

- 1) Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HA, et al : Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 116 : 637-641, 1997.

* * *

訂正

本誌 24 卷 12 号 (2008 年 12 月号)，連載/症例をどうみるかの論文中 (1887 ページの著者名，2 段目一番左) の河口幸江先生のふりがなに間違いがございましたので，以下のごとく訂正いたします。

河口幸江 → 河口幸江
Yukie KAWAGUCHI Sachie KAWAGUCHI

《造血幹細胞移植後合併症へのアプローチ》 造血幹細胞移植における消化管合併症 ——内視鏡診断を中心に

角川康夫 福田隆浩*

要 旨

- 造血幹細胞移植後に発生する消化管合併症に対し、内視鏡検査が施行されることは少なくないが、その主たる目的は肉眼的診断ではなく、得られた生検標本による病理組織学的診断にあった。
- 文献学的には、その診断は直腸や十二指腸に限定した生検標本で十分との論調もみられるが、これにはいくつかの問題点が潜んでいる。
- 本稿では、造血幹細胞移植症例に行う内視鏡検査における肉眼的診断の重要性につき、自験例をもとに紹介する。
- また、近年注目を集めているカプセル内視鏡検査が、造血幹細胞移植の分野で果たすべき役割についても言及する。

はじめに○

造血幹細胞移植は、血液悪性疾患の根治的治療法として、治療成績の向上に大きく寄与している。しかしながら、この治療法はきわめて毒性が強く、致死的となることも少なくない。

消化管は造血幹細胞移植後の合併症が起りやすい臓器であり、水様性下痢、腹痛、嘔気、嘔吐等の多彩な症状を呈する。鑑別疾患としては、抗癌剤による腸管粘膜障害、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD)、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) などのウイルス感染症、血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy: TMA)、偽膜性腸炎などの細菌性腸炎、カンジダなどの真菌性腸炎等があげられる¹⁾。とく

に、消化管 GVHD と消化管 CMV 感染症は致死的であり、かつ治療方法が相反するため、正確な診断が要求される。しかしながら、両者の鑑別のための肉眼的診断については、これまで十分に解明されておらず、結局のところ生検組織による病理学的診断に頼らざるをえないのが現状である。

当院(国立がんセンター中央病院)は、病理学的診断と対比した肉眼的診断学の研究を長年にわたって行ってきた。そこで今回、造血幹細胞移植症例に行う内視鏡検査における肉眼的診断と、踏まえておくべき基本的事項につき、当院のデータをもとに紹介する。

消化管 GVHD○

GVHD とは、ドナーリンパ球が宿主である患者の組織適合抗原を非自己と認識し、免疫学的に攻撃する反応であり、消化管は標的臓器の一つであ

* Y. Kakugawa: 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部、内視鏡部 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1); T. Fukuda: 国立がんセンター中央病院幹細胞移植科。

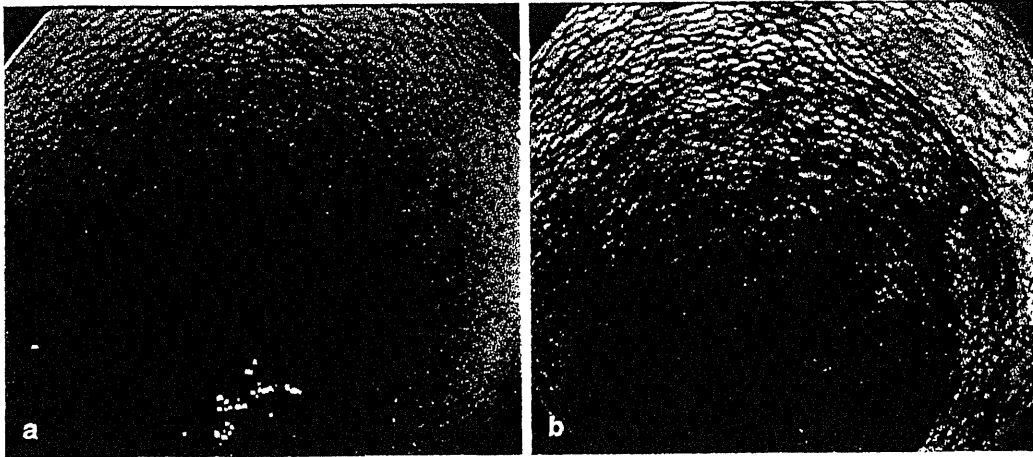


Fig. 1. 亀甲状粘膜模様(粗造粘膜)

- a : 通常観察像. 大腸内腔にびまん性に亀甲状粘膜模様が観察される.
- b : indigocarmine 液撒布後. indigocarmine 液の撒布により, 亀甲状粘膜模様がより明瞭に観察される. 生検にて GVHD の診断を得た.

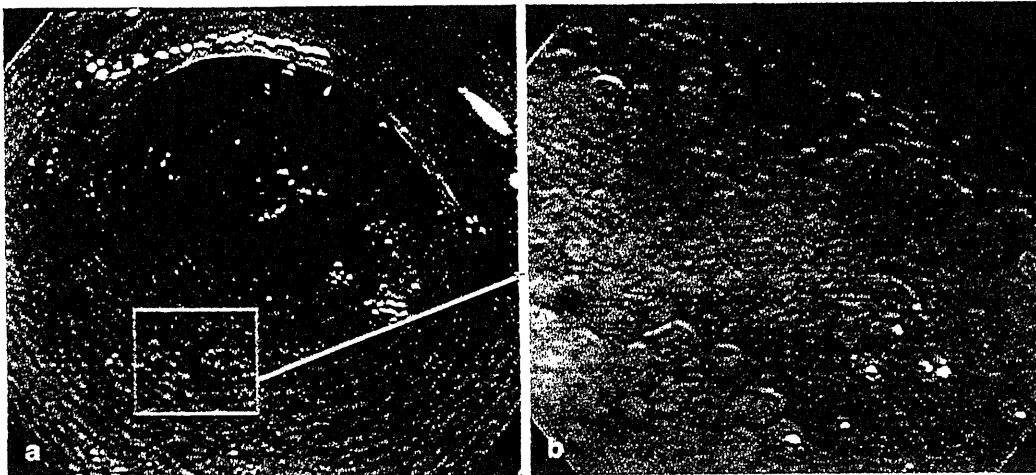


Fig. 2. 絨毛萎縮

- a : indigocarmine 液撒布後. 回腸末端の観察には indigocarmine 液の撒布が欠かせない.
- b : 100 倍拡大観察. 拡大機能を有する内視鏡を用いることで, 丈が低く萎縮した絨毛を明瞭に観察することができる. 生検にて GVHD の診断を得た.

る. 症状は多彩であるが, とくに下痢は消化管 GVHD の重症度に相関する重要な症状である. 内視鏡検査にあたっては, 血小板低値などの特別な理由がない限り, 生検を必ず行う. われわれは, 少なくとも 4~5カ所から生検するようにしている.

1. 下部消化管 GVHD (GVHD 腸炎)

下痢症状などの下部消化管症状が認められる場合は, 主に下部消化管内視鏡検査 (CS) が行われ

る. 肉眼所見は多彩であるが, いずれも炎症の分布が腸管内腔にわたってびまん性である. とくに大腸でみられるびまん性の亀甲状粘膜模様 (粗造粘膜) (Fig. 1) や, 回腸末端にみられるびまん性の絨毛萎縮 (Fig. 2), さらに進んだ状態の絨毛脱落は GVHD に特異的である (Fig. 3). 絨毛萎縮の観察には, 拡大機能を有する内視鏡が有用である. また, 絨毛脱落は通常, 白苔を伴わないため, indigocarmine 等の色素撒布を行わないと, その認識

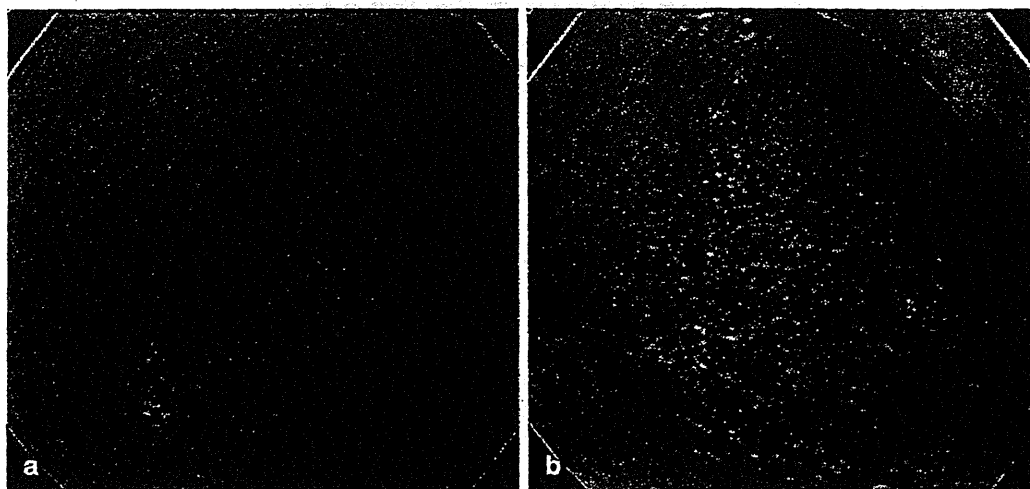


Fig. 3. 絨毛脱落

- a : 通常観察像. 絨毛脱落は白苔を伴わないため, indigocarmine 液等の色素撒布を行わないと, その認識は意外とむずかしい.
- b : indigocarmine 液撒布後. 回腸末端の全域にびまん性に絨毛脱落を認める. indigocarmine 液撒布により, 絨毛脱落が明瞭に認識できる. 生検にて GVHD の診断を得た.

Table 1. 消化管 GVHD の肉眼分類(私案)

| Grade | 肉眼所見 | 中間生存期間(月) | TRM(%) |
|-------|------------------------|-----------|--------|
| 0 | 正常粘膜(n= 4) | 19.4 | 1(25%) |
| 1 | 発赤, 浮腫, 血管透見低下(n= 6) | 16.7 | 2(33%) |
| 2 | 粗造粘膜, 絨毛萎縮(n= 13) | 11.3 | 5(38%) |
| 3 | 絨毛脱落(部分的な領域に限る)(n= 10) | 12.1 | 4(40%) |
| 4 | 絨毛脱落(びまん性にわたって)(n= 6) | 5.9 | 5(83%) |

国立がんセンター中央病院: 1999~2002 年, 腸管 GVHD と診断された 39 例より.
 びらん, 潰瘍, 易出血性粘膜は付記するにとどめる.
 TRM: treatment related mortality. * $p < 0.001$.

は意外とむずかしい.

Table 1 は, 潰瘍性大腸炎の評価に汎用されている Mats の肉眼分類を, われわれが独自に GVHD 用に改良した分類であるが, 絨毛がびまん性にわたって脱落している症例は予後が不良であることがわかる.

消化管 GVHD の好発部位は回腸末端であり, 炎症がもっとも激しく起こるのも回腸末端である. Table 2 は絨毛(あるいは粘膜上皮)が脱落している部位を示したものであるが, 明らかに回腸末端に多い. 一方, GVHD の病理学的な診断根拠となる apoptosis の陽性率には偏りはなく, いずれの

部位でも高率である (Table 3). これは, 消化管 GVHD の診断には直腸のみの観察および生検で十分, との諸家の報告²⁾を支持する結果であるが, これでは予後予測, 重症度の評価にはつながらない. 状況が許すかぎり, 回腸末端を含めた全大腸内視鏡検査を行いたい.

ただし, 現実には, 全身状態が不良で, かつ十分な腸管前処置もできないため, 内視鏡を回盲部まで挿入できず, 大腸の途中までの挿入・観察で断念せざるをえないこともある. そのような場合には, われわれは回腸末端の確認を後述するカプセル内視鏡で行っている.

Table 2. 絨毛(あるいは粘膜上皮)脱落の部位

| 症 例 | 回腸末端 | 盲 腸 | 上行結腸 | 横行結腸 | 下行結腸 | S 状結腸 | 直 腸 |
|-----|------|-----|------|------|------|-------|-----|
| 1 | ○ | × | × | × | × | × | × |
| 2 | ○ | × | × | × | × | × | × |
| 3 | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ |
| 4 | ○ | × | × | × | × | × | × |
| 5 | ○ | × | × | × | × | × | × |
| 6 | ○ | × | × | × | × | × | × |
| 7 | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

国立がんセンター中央病院：2001～2002年，絨毛脱落あるいは粘膜上皮脱落を有する腸管 GVHD 7 症例より。

○：脱落所見あり，×：脱落所見なし。

Table 3. Apoptosis 陽性率

| | 回腸末端 | 盲 腸 | 上行結腸 | 横行結腸 | 下行結腸 | S 状結腸 | 直 腸 |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| apoptosis 陽性率 | 82% | 78% | 89% | 84% | 95% | 85% | 91% |
| apoptosis 陽性組織数/生検採取数 | 14/17 | 14/18 | 16/18 | 16/19 | 20/21 | 17/20 | 21/23 |

国立がんセンター中央病院：2001～2002年，回腸末端も含めた全大腸内視鏡検査にて5ヵ所以上から生検された腸管 GVHD 23 症例より。

2. 上部消化管 GVHD

上部消化管症状が認められる場合は，主に上部消化管内視鏡検査(GS)が行われる。下部消化管のGVHDの肉眼所見が多彩であるのに対し，上部消化管の肉眼像はあまり目立たない。われわれの検討では，何らかの明らかな病的所見を呈している割合は下部消化管で90%であったのに対し，上部消化管では10%であった(当院における2001～2002年の上部消化管GVHD：10例，下部消化管GVHD：20例の検討にて)。しかし，GSの必要性がないこととは別である。一見，病的所見の認められない正常粘膜からの生検であっても，病理学的にGVHDと診断されることは多々ある。そのため，上部消化管症状がみられる場合には，やはりGSを行うべきであり，粘膜が一見正常に見える場合であっても，可能なかぎり生検は行うべきである。当院では正常粘膜しか認めない場合であっても，最低4ヵ所から(例：前庭部大彎から2ヵ所，体部大彎から2ヵ所)生検するように

している。もちろん，肉眼的に病的所見がみられる場合は，その部位を中心に生検する。

また，GSは後述する消化管CMV感染症の鑑別のためにも欠かせない。食道の観察では，単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus：HSV)やカンジダによる食道炎にも注意を払う。

消化管 CMV感染症○

造血幹細胞移植後の消化管GVHDと鑑別が必要なものに，消化管CMV感染症があげられる。消化管CMV感染症も同様に致死的である。しかも，治療方法がGVHDと相反するため，より適切な診断が要求される。CMV感染を血液を用いて調べるCMV antigenemia法は，造血幹細胞移植後のCMV再活性化の確認やその病勢把握に欠かせない。しかし，消化管CMV感染症については，陽性化しないことも少なくない³⁾。そのため，CMV antigenemia法のみで消化管CMV感染症の有無を判定することは十分とはいえず，確定診断

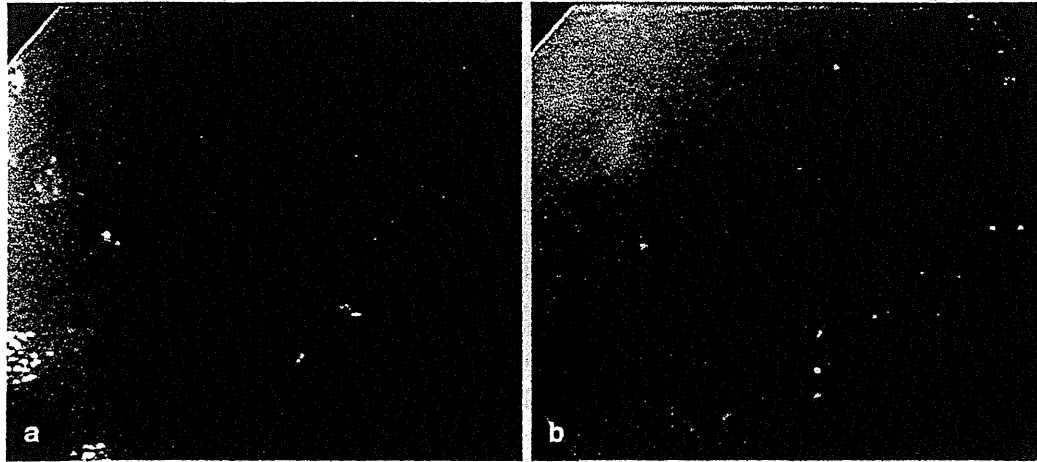


Fig. 4. びらん

- a : 胃内に発赤調のびらんが散見された。生検にて CMV 封入体が陽性であった。
b : ganciclovir 開始 20 日後に再検した GS では、以前みられたびらんはいずれも白色調の瘢痕に改善した。生検でも CMV 封入体は陰性となった。

のためには内視鏡下の生検が欠かせない。

消化管 CMV 感染症の肉眼像は一般的に深掘れ潰瘍 (punched-out ulcer) がよく知られているが、造血幹細胞移植の症例ではこのような潰瘍は意外と少ない⁴⁾。その多くはびらんととどまっておき、分布は散在性である。内視鏡検査の際には、このような事実を知っておかないと、CMV 感染症を見逃しかねない。Fig. 4 は、胃に発症した CMV 感染症の肉眼像である。

散在性のびらんをみた場合は、CMV 感染症を疑った積極的な生検が必要である。病理学的診断の根拠は CMV 封入体である。しかし、1 回の生検鉗子で CMV 封入体が含まれる頻度は決して高くなく、われわれの検討では 68% であった⁴⁾。したがって、もし得られた生検組織に CMV 封入体がたまたま含まれなかった場合、間違った治療法が選択される恐れがある。そのため、組織採取においては 1 個のみでなく、多めに採取することが重要である。当院ではびらんがみられた場合、その多くが単発ではなく、周辺にも同様のびらんが多数散見されるため、それぞれのびらんから一つずつ、最低でも 4カ所のびらんから生検することで、CMV 封入体の取り漏れを防ぐようにしている。

また、消化管内腔にじわじわと浸み出るような出血を呈する易出血性粘膜からも CMV 封入体がよく検出される。この易出血性は粘膜上皮脱落や絨毛脱落を背景に出現することが少なくなく、病理学的には多くは消化管 GVHD に CMV 感染症が合併している。出血を伴う領域の生検は、躊躇することも多い。当院では、生検鉗子を外径 1.8 mm とやや小さいものを用いることで出血のリスクを少しでも減らす工夫をしている。また、血小板減少時の生検は、血小板輸血を行いながら施行している。

下部消化管の CMV 感染症の好発部位は回盲部、との論調は多い⁵⁾。直腸のみの観察・生検で早々と GVHD のみと診断してしまつては、多くの消化管 CMV 感染症は見逃されることになるであろう⁶⁾。

皮膚と消化管の GVHD の病勢が乖離している場合や、PSL (prednisolon) 治療中の消化管 GVHD が再燃してくるときも、消化管 CMV 感染症に注意が必要である。

血栓性微小血管障害 (TMA) ○

近年、議論に上ることの多い合併症で、病態は微小血管病変に基づく循環障害である。強力な前

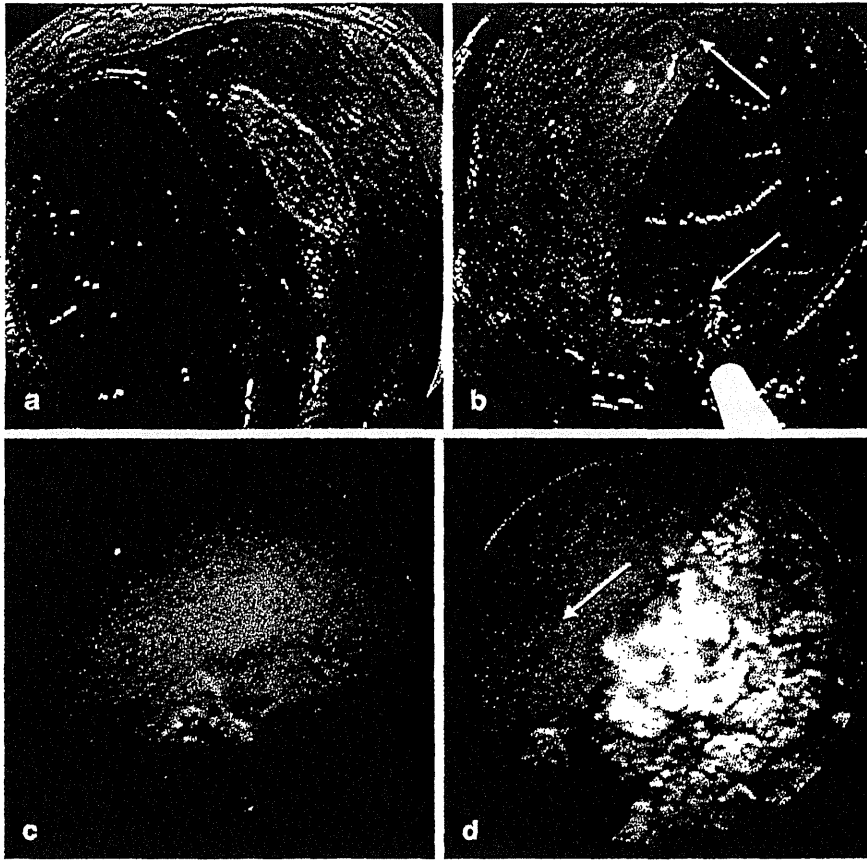


Fig. 5. 消化管 CMV 感染症

49 歳, 男性, MDS. day 213.

- a, b: 大腸. 腹痛および水様性下痢の精査目的にて CS を施行した. 上行結腸に潰瘍(a)とその周辺にびらんが散見された(b)(矢印). 潰瘍とびらんのいずれからも CMV 封入体が証明された.
- c, d: 空腸. 同時期に施行した小腸カプセル内視鏡でも, 空腸に潰瘍(c)およびびらん(d)(矢印)を認めた. 同部位からの生検は行っていないが, CS でみられた肉眼像(a, b)とほぼ同様の所見であることから小腸の CMV 感染症も併発しているものと考えられた. ganciclovir の投与により, 症状の改善とともに, 上行結腸および空腸のいずれの所見も改善・消失した.

本症例は, 造血幹細胞移植後の CMV 腸炎ではあまりみられない潰瘍を認めた. 移植ソースが臍帯血であることと関連するかもしれないが, はっきりした原因はわからない.

処置, ciclosporin や FK506 などの免疫抑制薬, ステロイドの過剰投与等が要因とされる. 当院では, 臨床的に TMA を思わせる症例をしばしば経験するものの, 実際に消化管粘膜から得られた生検組織により TMA と病理学的に診断された例はこれまでにない. そのため, ここでは肉眼像の言及は控える. 今後, TMA における肉眼診断学の確立は喫緊の課題といえる.

小腸カプセル内視鏡の可能性

最近注目を集めている小腸カプセル内視鏡は, 造血幹細胞移植後の合併症精査にも有用である⁷⁻¹³⁾. この小腸カプセル内視鏡は, 大きさ 11 × 26 mm のカプセル型の飲み込む内視鏡である. 1 秒間に 2 枚ずつ 8 時間撮影可能であり, 1 検査の撮影総数は 6 万枚近くに及ぶ. このカプセル内視

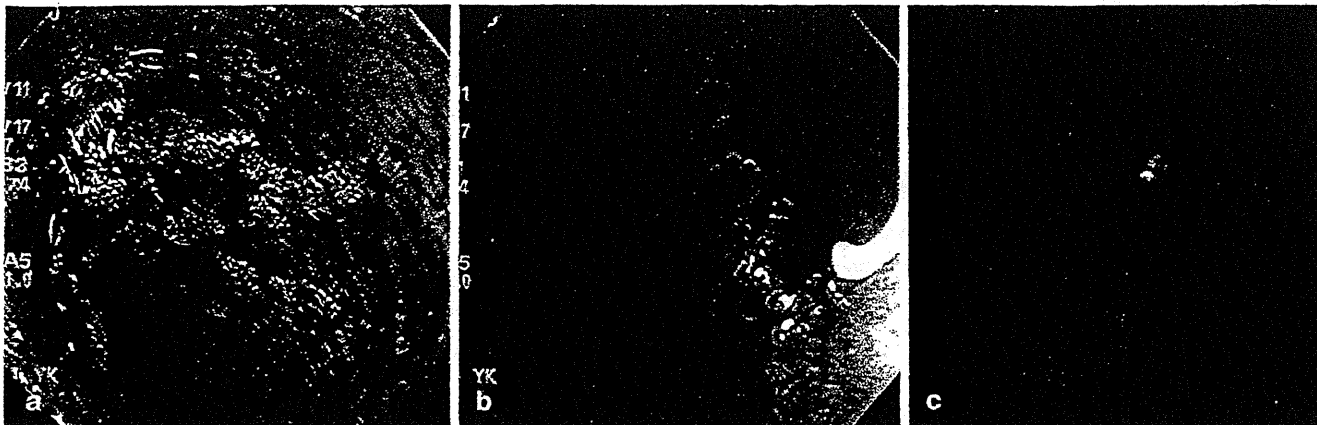


Fig. 6. 消化管 GVHD

25 歳，男性，ALL. day 30.

a, b : 回腸末端. 水様性下痢の精査目的にて CS が施行された. 回腸末端に絨毛の萎縮と脱落した像を認める. 生検にて GVHD と診断された.

c : 回腸. 同時期に施行した小腸カプセル内視鏡でも同様の所見, 絨毛の萎縮と脱落した像を認めた. PSL 投与にて水様性下痢は改善した.

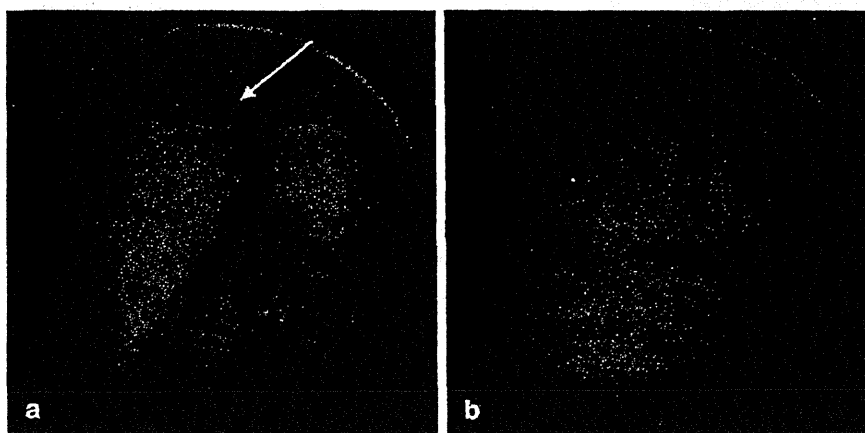


Fig. 7. 消化管 CMV 感染症および消化管 GVHD の合併

47 歳，男性，ML. day 47.

a : 空腸, b : 回腸. 小腸カプセル内視鏡画像. 空腸にびらんが散在し(a), さらに進み回腸末端に近づくときまん性の絨毛脱落を認めた(b). a は CMV 感染症, b は GVHD 腸炎の像と考えられた.

鏡は消化管を通過しながら，次々と撮影し，次々と腹部に貼付した電極を経て画像データをデータレコーダーに転送していく。検査終了後に，データレコーダーに蓄積された画像データを専用コンピュータにダウンロードし，専門医師がコンピュータモニターに映し出される画像を読影，診断していく。

小腸カプセル内視鏡の最大の利点は苦痛を伴わ

ないことであり，全身状態が不良の造血幹細胞移植症例においても躊躇なく行える。造血幹細胞移植後の消化管合併症が主に小腸(回腸末端)に生じることを考えると，この小腸カプセル内視鏡は移植症例に非常に適した検査といえる。

欠点は生検ができないことであり，病理学的診断は得られない。そのため，カプセル内視鏡で得られた炎症所見が何によるものか，肉眼的診断学

が必要とされる¹⁴⁾。

Fig. 5 は空腸にみられた CMV 感染症 (Fig. 5c, d) であり, ganciclovir により改善を得た¹²⁾。Fig. 6 は回腸にみられた GVHD (Fig. 6c) である。CS でみられた絨毛萎縮, 絨毛脱落 (病理学的に GVHD と診断) と同様の像がカプセル内視鏡でも観察された。PSL の投与にて水様性下痢は改善した。Fig. 7 では, 小腸 CMV 感染症 (Fig. 7a) および小腸 GVHD (Fig. 7b) の両者の所見がカプセル内視鏡で観察された。これは, 同時期に施行した GS および CS 下の生検でも同様の結果が病理学的に得られている。

小腸カプセル内視鏡は患者の受容性が高く, 診断能も優れている。筆者は, 上部消化管症状を有する場合は GS と小腸カプセル内視鏡を, 下部消化管症状を有する場合は, CS と小腸カプセル内視鏡を行うのが妥当な検査方針だと考えている。

小腸カプセル内視鏡の合併症で重要なものに, 滞留 (retention) があげられる。これは消化管の狭窄の口側に少なくとも 2 週間以上とどまること, と定義される。これまでに造血幹細胞移植に行われた小腸カプセル内視鏡の報告の中では, 滞留が起こったものはない (計 52 例中 0 件)^{7~13)}。

侵襲の少ない小腸カプセル内視鏡が造血幹細胞移植の分野で果たす役割は, 今後さらに大きくなっていくであろう。

おわりに

造血幹細胞移植後に施行される消化管内視鏡検査にあたっては, 病理学的診断のみならず, 肉眼的診断も非常に重要である。今回, 造血幹細胞移植後の消化管合併症の鑑別に重要な GVHD と CMV を中心に, 肉眼的診断と踏まえておきたい基本的事項につき概説した。

文献

- 1) Iqbal N et al : Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol* 95 (11) : 3034, 2000

- 2) Ross WA et al : Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease : rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 103 (4) : 982, 2008
- 3) Mori T et al : Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 33 (4) : 431, 2004
- 4) Kakugawa Y et al : Endoscopic evaluation for cytomegalovirus enterocolitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Gut* 55 (6) : 895, 2006
- 5) Einsele H et al : Incidence of local CMV infection and acute intestinal GVHD in marrow transplant recipients with severe diarrhoea. *Bone Marrow Transplant* 14 (6) : 955, 1994
- 6) Kakugawa Y et al : Cautionary note on using rectosigmoid biopsies to diagnose graft-versus-host disease : necessity of ruling out cytomegalovirus colitis. *Am J Gastroenterol* 103 (11) : 2959, 2008
- 7) Yakoub-Agha I et al : Impact of small bowel exploration using video-capsule endoscopy in the management of acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Transplantation* 78 (11) : 1697, 2004
- 8) Shapira M et al : New insights into the pathophysiology of gastrointestinal graft-versus-host disease using capsule endoscopy. *Haematologica* 90 (7) : 1003, 2005
- 9) Silbermintz A et al : Capsule endoscopy as a diagnostic tool in the evaluation of graft-vs.-host disease. *Pediatr Transplant* 10 (2) : 252, 2006
- 10) Eisen GM : Using capsule endoscopy to diagnose graft-versus-host disease : seeing is believing? *Gastrointest Endosc* 65 (3) : 410, 2007
- 11) Meister T et al : Intestinal graft-versus-host-disease staging by video capsule endoscopy. *Endoscopy* 40 [Suppl 2] : E144, 2008
- 12) Kakugawa Y et al : Small intestinal CMV disease detected by capsule endoscopy after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 42 (4) : 283, 2008
- 13) Varadarajan P et al : Seeing what's out of sight : wireless capsule endoscopy's unique ability to visualize and accurately assess the severity of gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (5) : 643, 2009
- 14) Kakugawa Y, Gotoda T : Necessity of ruling out cytomegalovirus enteritis in cases of erosions and/or ulcerations diagnosed by video capsule endoscopy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gastrointest Endosc* 66 (5) : 1068 author reply-9, 2007

201118009B (別刷 2/3)

新しい内視鏡診断機器の臨床への応用とこれらを用いた

診断精度の向上に関する調査研究

平成21年～23年度

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

2 / 3 冊

(平成22年度)

ガイドラインサポート
ハンドブック

大腸癌

大腸癌治療ガイドライン
2009年版

杉原健一 編

東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学教授

目次

記載原則，方法と略語・用語解説——(石黒めぐみ) 16

I. 大腸癌治療ガイドラインの基本理念——(固武健二郎) 24

II. 海外の大腸癌ガイドラインとの相違点——(松井孝至, 固武健二郎) 27

① 日米英の医療制度27

1. 米国の医療制度27

2. 英国の医療制度27

3. 日本の医療制度28

② 日米のガイドラインの比較28

1. 解剖学的事項28

2. 内視鏡治療28

3. 手術治療29

4. 補助化学療法30

5. 切除不能進行再発癌に対する化学療法30

6. 術後サーベイランス30

③ 海外の代表的なガイドライン31

1. ガイドラインの情報センター31

2. ガイドライン32

III. 大腸癌治療ガイドラインのエビデンスと解説

1. Stage 0～Ⅲ大腸癌の治療方針

1) cM・cSM 癌の治療方針(内視鏡的摘除の適応基準)——(田中信治) 36

① 腺腫・癌の鑑別37

② EMR, ESD の実際38

Note 1-① SM 高度浸潤癌の内視鏡所見——(斎藤 豊, 中島 健, 松田尚久) 40

① SM 高度浸潤癌の診断指標40

| | | |
|---|--|-----------------------|
| ◆2 | 通常内視鏡による深達度診断 | 41 |
| ◆3 | 拡大内視鏡による深達度診断 | 41 |
| Topics 最大径 2 cm 以上の cM 癌・cSM 癌の内視鏡的摘除 | | (田中信治) 44 |
| ◆1 | 大腸 ESD の適応 | 44 |
| ◆2 | わが国における大腸 ESD 実施状況 | 44 |
| ◆3 | 大腸 ESD 適応決定における診断学の重要性 | 47 |
| Note 1-②内視鏡的摘除後のサーベイランス | | |
| | | (斎藤 豊, 中島 健, 松田尚久) 48 |
| ◆1 | National Polyp Study (NPS) | 48 |
| ◆2 | 日本における多施設共同ランダム化比較試験 - Japan Polyp Study (JPS) | 48 |
| ◆3 | 多施設における遡及的検討 - JPS レトロ | 48 |
| ◆4 | ESD と EMR の治療成績 (20mm 以上の腺腫・早期癌: 経過観察例) | 49 |
| ◆5 | 現時点での国立がんセンター中央病院におけるサーベイランスガイドライン | 50 |
| ◆6 | 大腸 SM 癌内視鏡治療後のフォローアップ | 50 |
| 2) 内視鏡的摘除後の追加治療の適応基準 | | (田中信治) 52 |
| ◆1 | pSM 癌に対する浸潤度評価のポイント | 52 |
| ◆2 | 簇出 (budding) | 54 |
| ◆3 | 内視鏡的摘除 pSM 癌に対する追加治療アルゴリズム | 55 |
| 3) 内視鏡的摘除標本の取扱い (SM 浸潤距離の実測法 / 脈管侵襲の評価法 / 簇出の評価法) | | (味岡洋一) 56 |
| ◆1 | 内視鏡的摘除 pSM 癌の治療方針 | 56 |
| 1. | 内視鏡的摘除標本の取扱い | 56 |
| 2. | SM 浸潤距離の実測法 | 57 |
| 3. | 脈管侵襲の評価法 | 58 |
| 4. | 簇出の評価法 | 58 |
| 4) Stage I ~ III 大腸癌の手術治療方針 | | (松田圭二, 渡邊聡明) 60 |
| ◆1 | リンパ節転移診断 | 60 |
| ◆2 | 深達度診断 | 61 |
| 5) 直腸癌に対する局所切除の意義と適応 | | (高橋慶一) 63 |
| ◆1 | 直腸局所切除の適応 | 63 |

| | |
|------------------------------|------------------|
| ② 局所切除の種類 | 63 |
| ③ 海外との違い | 64 |
| ④ 局所切除の意義 | 64 |
| Note 1- ③直腸癌に対する自律神経温存手術 | (高橋慶一) 66 |
| ① 温存の形式 | 66 |
| ② 自律神経温存 | 66 |
| ③ 自律神経温存と排尿・性功能温存 | 67 |
| Note 1- ④直腸癌手術における側方郭清術の適応 | (高橋慶一) 69 |
| ① 側方郭清の適応基準 | 69 |
| ② 側方郭清の適応と治療成績 | 69 |
| ③ 側方リンパ節に対する欧米との認識の違い | 69 |
| ④ 側方郭清か化学放射線治療か | 70 |
| 6) 大腸癌に対する腹腔鏡下手術の位置づけ | (石原聡一郎, 渡邊聡明) 72 |
| ① 腹腔鏡補助下手術の短期治療成績 | 72 |
| ② 腹腔鏡補助下手術の長期治療成績 | 73 |
| ③ わが国の治療成績 | 76 |
| ④ 技術の習熟と治療成績 | 76 |
| Stage IV再発大腸癌の治療方針 | |
| 1) Stage IV大腸癌の治療方針(総論) | (富田尚裕) 78 |
| ① Stage IV大腸癌の定義と予後 | 78 |
| ② Stage IV大腸癌の治療方針 | 80 |
| Note 2- ①切除不能な遠隔転移例における原発巣切除 | (金光幸秀) 82 |
| ① 原発巣切除を考慮する場合の目的 | 82 |
| ② 過去における原発巣切除と化学療法との報告 | 83 |
| ③ 化学療法, その他治療法の現状 | 83 |
| 2) 再発大腸癌の治療方針(総論) | (井上靖浩, 楠 正人) 86 |
| ① 大腸癌の再発率と治療法の選択 | 86 |
| ② 再発部位別治療方針 | 88 |
| 3) 肝転移の治療方針 | (坂井義治) 90 |

| | | |
|---------|-----------------------|------------------|
| ◆1 | 大腸癌転移に対する肝切除の有効性 | 90 |
| ◆2 | 肝切除の適応基準 | 92 |
| ◆3 | 残肝再発 | 93 |
| 4) | 肺転移の治療方針 | (板橋道朗, 亀岡信悟) 94 |
| ◆1 | 肺転移の頻度 | 94 |
| ◆2 | 肺転移の診断 | 94 |
| ◆3 | 肺転移の治療方針 | 95 |
| ◆4 | 外科的切除例の予後因子 | 96 |
| ◆5 | 再肺切除の予後 | 96 |
| Note 2- | ②肝転移を伴う肺転移の治療方針 | (板橋道朗, 亀岡信悟) 99 |
| ◆1 | 肺・肝転移と切除成績 | 99 |
| ◆2 | 予後因子 | 100 |
| 5) | 脳転移の治療方針 | (板橋道朗, 亀岡信悟) 102 |
| ◆1 | 脳転移の背景と臨床所見 | 102 |
| ◆2 | 治療と手術療法 | 103 |
| 6) | 直腸癌局所再発に対する外科治療 | (井上靖浩, 楠 正人) 106 |
| ◆1 | 局所再発の分類・術式・手術適応 | 107 |
| ◆2 | 再発手術の治療成績 | 107 |
| ◆3 | 姑息手術の意義 | 108 |
| ◆4 | 局所再発に対する(化学)放射線療法 | 108 |
| ◆5 | 欧米でのガイドラインにおける直腸癌局所再発 | 108 |
| Note 2- | ③腹膜播種(癌性腹膜炎)の切除 | (富田尚裕) 110 |

3. 化学療法

| | | |
|---------|----------------------|------------------|
| 1) | 術後補助化学療法 | (島田安博, 濱口哲弥) 112 |
| ◆1 | 5-FU/LV から FOLFOX まで | 113 |
| ◆2 | 分子標的治療薬を用いた補助療法 | 115 |
| Note 3- | ①補助化学療法における主な有害事象対策 | (篠崎英司, 水沼信之) 120 |
| ◆1 | 悪心嘔吐 | 120 |
| ◆2 | 下痢 | 120 |

| | | |
|---|-------------------------------------|-----|
| ◆3 | 口内炎 | 121 |
| ◆4 | 手足症候群 | 121 |
| ◆5 | 血液毒性 | 121 |
| ◆6 | 末梢神経毒性 | 121 |
| Topics 肝転移根治切除後の補助化学療法——(金光幸秀) | | 123 |
| ◆1 | 補助療法としての肝動注療法 | 123 |
| ◆2 | 補助療法としての全身化学療法 | 125 |
| Note 3- ②高齢者に対する術後補助化学療法——(島田安博, 濱口哲弥) | | 129 |
| ◆1 | 高齢者における 5-FU-based chemotherapy 有用性 | 129 |
| ◆2 | カペシタビン療法 | 130 |
| ◆3 | オキサリプラチン併用療法 | 130 |
| Note 3- ③ Stage II 大腸癌に対する術後補助化学療法——(植竹宏之, 杉原健一) | | 133 |
| ◆1 | 海外と日本での補助化学療法の比較 | 133 |
| ◆2 | 再発リスク | 133 |
| ◆3 | L-OHP 併用化学療法 | 134 |
| Note 3- ④術後補助化学療法の治療期間——(瀧内比呂也) | | 135 |
| ◆1 | 投与期間と治療期間 | 135 |
| ◆2 | 海外での治療成績 | 135 |
| Topics 術後補助化学療法におけるオキサリプラチン (L-OHP) | | |
| ——(瀧内比呂也) | | 137 |
| ◆1 | オキサリプラチン (L-OHP) での補助化学療法 | 137 |
| ◆2 | 日本の手術成績 | 138 |
| 2) 切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法——(室 圭) | | 139 |
| ◆1 | 5-FU | 140 |
| ◆2 | CPT-11 | 142 |
| ◆3 | L-OHP | 142 |
| Topics 切除不能肝転移に対する術前化学療法——(安野正道) | | 145 |
| Note 3- ⑤切除不能進行・再発大腸癌に対する標準的的化学療法における 主な有害事象対策——(篠崎英司, 水沼信之) | | 149 |
| ◆1 | 消化器毒性 | 149 |

| | |
|-------------------------|-----|
| ◆2 血液毒性 | 149 |
| ◆3 末梢神経毒性 | 151 |
| ◆4 オキサリプラチンのアレルギー | 151 |
| ◆5 ベバシズマブの有害事象 | 152 |
| ◆6 セツキシマブの有害事象 | 152 |

Topics イリノテカンと UGT1A1 遺伝子多型

—————(福島 拓, 川本泰之, 吉野孝之) 153

| | |
|--|-----|
| ◆1 イリノテカンの薬物代謝と UGT1A1 遺伝子 | 153 |
| ◆2 イリノテカンによる副作用リスクと UGT1A1 遺伝子多型 | 154 |
| ◆3 UGT1A1 遺伝子多型の臨床的意義 | 155 |

3) 大腸癌化学療法における分子標的治療薬の位置づけ—————(室 圭) 157

| | |
|-----------------|-----|
| ◆1 ベバシズマブ | 158 |
| ◆2 セツキシマブ | 160 |

Topics セツキシマブと KRAS 遺伝子変異—————(川本泰之, 福島 拓, 吉野孝之) 163

| | |
|---|-----|
| ◆1 大腸癌における KRAS 遺伝子変異 | 163 |
| ◆2 抗 EGFR 抗体薬のバイオマーカーについて— KRAS, BRAF, その他— | 163 |

4. 放射線療法

1) 直腸癌に対する補助放射線療法 (化学放射線療法)—————(伊藤芳紀) 168

| | |
|-------------------------------------|-----|
| ◆1 直腸癌に対する補助放射線療法 | 168 |
| 1. 対象と目的 | 168 |
| 2. 治療方法 (外部照射法) | 169 |
| 3. 各補助放射線療法の解説 | 170 |
| 4. 補助放射線療法に関する近年のランダム化比較試験 | 171 |
| 5. わが国における直腸癌に対する術前化学放射線療法の意義 | 172 |

2) 直腸癌の切除不能例や再発に対する化学放射線療法—————(唐澤克之) 173

| | |
|--------------------|-----|
| ◆1 化学放射線療法 | 173 |
| ◆2 術中照射 | 174 |
| ◆3 最新の放射線治療法 | 175 |

3) 骨・脳転移に対する放射線療法—————(伊藤芳紀) 178

| | |
|----------------|-----|
| ◆ 骨転移に対する放射線療法 | 178 |
| 1. 放射線療法の目的・意義 | 178 |
| 2. 治療方法 | 179 |
| ◆ 脳転移に対する放射線療法 | 180 |
| 1. 放射線療法の目的・意義 | 180 |
| 2. 治療方法 | 182 |

Topics 直腸癌局所再発に対する重粒子線治療

—————(山田 滋, 篠藤 誠, 鎌田 正) 184

| | |
|-------------------------|-----|
| ◆ 直腸癌術後局所再発の現状 | 184 |
| ◆ 癌治療における重粒子線(重イオン線)の特徴 | 185 |
| ◆ 直腸癌術後再発に対する重粒子線治療 | 187 |

—————(上野秀樹, 橋口陽二郎, 長谷和生) 189

| | |
|----------------------------|-----|
| ◆ サーベイランスの意義 | 189 |
| ◆ 大腸癌治療ガイドラインで推奨されるサーベイランス | 191 |
| ◆ 大腸癌治療ガイドライン 2009年版の主な改訂点 | 192 |
| ◆ 海外のガイドラインの特徴 | 194 |

Note 5- ①異時性多重癌のサーベイランス

—————(上野秀樹, 橋口陽二郎, 長谷和生) 195

| | |
|-----------------|-----|
| ◆ 大腸癌術後の異時性大腸癌 | 195 |
| ◆ 大腸癌術後の異時性重複がん | 195 |

—————(林 章敏) 198

| | |
|----------------------------|-----|
| ◆ 緩和医療の在り方 | 198 |
| 1. 過去と現在の緩和医療 | 198 |
| 2. シームレスな緩和医療への移行からパラレルケアへ | 198 |
| ◆ 緩和医療の3側面 | 200 |
| 1. 緩和医療の概要 | 200 |