

pathologic evaluation of the trend toward histologically poor differentiation with submucosal invasion in superficial early colorectal adenocarcinomas. *J Gastroenterol* 35 : 832-839, 2000

Summary

Early Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Colon, Report of a Case

Minori Matsumoto ¹⁾, Yutaka Saito,
Taku Sakamoto, Takeshi Nakajima,
Takahisa Matsuda, Ryouji Kushima ²⁾

A 58-year-old woman consulted a previous hospital with a complaint of anorexia and weight loss. She underwent colonoscopy and a 15 mm flat elevated lesion was detected in the transverse colon. She was referred to our institution for endoscopic treatment.

Conventional colonoscopic examination revealed a

flat elevated lesion with a slight depression in the transverse colon. Stretching folds and a reddish nodule were observed in the lesion. Magnifying NBI image showed an unusual capillary pattern with irregular capillary vessels. Crystal violet staining, using the magnifying view, identified a slight irregular small pit but a well demarcated area was not recognized. Finally, we estimated the depth of this lesion was SM (submucosal) slight and tried to perform diagnostic EMR, but the non-lifting sign was strongly positive in this lesion. We performed ESD (endoscopic submucosal dissection) to achieve en-bloc resection. Histologically, the cancer was almost completely mucosal, but the tumor was composed of moderately and poorly differentiated adenocarcinoma that infiltrated into the SM slight layer with lymphatic vessel invasion and severe fibrosis.

1) National Cancer Center Hospital, Endoscopy Division, Tokyo

2) National Cancer Center Hospital, Clinical Laboratory Division, Tokyo

「今月の症例」症例募集

「今月の症例」欄はX線、内視鏡写真など形態学的所見が読めるようにきちんと撮影されている症例の掲載を目的としています。珍しい症例はもちろん、ありふれた疾患でも結構ですから、見ただけで日常診療の糧となるような症例をご投稿ください。

投稿規定 原則として1症例につき3頁以内におさまるように、症例のあらましとX線、内視鏡、超音波、CT、病理などの画像とその読影ポイントをまとめてください(写真10枚程度、文章1,000字程度)。

典型例では文献は必要ありませんが、比較的珍しい症例では2~3編の文献をつけてください。

要旨、英文抄録は不要です。

送付先 ☎ 113-8719

東京都文京区本郷1丁目28-23

医学書院 「胃と腸」編集室

「今月の症例」係

採否と論文掲載 編集委員会で採否を決定し、採用順に掲載します。

「胃と腸」編集委員会

特集

直腸(Rb)癌の謎

I

[総論]

(1) 大腸癌の部位別にみた時代的変遷

松田 尚久* 斎藤 豊* 中島 健*
坂本 琢* 森谷 宜皓** 赤須 孝之**
藤田 伸** 山本聖一郎** 藤井 隆広*³

要旨 当院における大腸癌外科手術症例(8,296 病変)のデータを中心に「大腸癌の部位別にみた時代的変遷」について検討した。今回の解析から以下の点が明らかとなった。① 大腸癌手術症例の高齢化は進行している。② 60%以上を占めていた直腸・S状結腸癌の割合が減少し、右側結腸癌が約30%を占めるようになった。③ 1970年代まではT2以深癌が大半を占めたが、1980年以降はT1癌の割合が増加した。④ 直腸には、腺腫性病変が少ないにもかかわらず、粘膜内癌から浸潤癌にかけてその割合が増加する。⑤ 腺腫性病変における男女比は圧倒的に男性優位であるが、癌になるとその差は縮まる。

Key words : 大腸癌, 直腸癌, 局在, 時代的変遷, 外科手術

はじめに

わが国における大腸癌罹患患者数は増加の一途を辿っており、2015年には、2004年の98,055名を大きく上回る193,692名が大腸癌に罹患するであろうと推測されている(がんの統計2007)。とくに女性においては、罹患患者数のみならず死亡者数においても、すでに胃癌・肺癌・乳癌を抑えて第1位となっている状況にある。大腸癌はその前駆病変と考えられている腺腫性ポリープを内視鏡的に摘除することで、その罹患率が76~90%抑制

できるという1993年の米国National Polyp Study (NPS) Groupからの報告¹⁾を受けて、日本においても全大腸内視鏡検査(TCS)が広く普及してきているにもかかわらず、性別を問わず増加傾向にあるのは何故だろうか? 一般的には、食生活を中心とした生活習慣の欧米化がその大きな一因となっているといわれている。また、近年の高齢化(平均寿命の延長)により、見かけ上の大腸癌罹患患者数が増加しているだけで、実際のところ若い世代ではすでにplateauに達しているという報告もある。実際に大腸癌の好発年齢は、米国SEER(米国の10%のpopulationを反映するといわれ

*国立がん研究センター中央病院消化管内視鏡科 **同 大腸外科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)
*藤井隆広クリニック

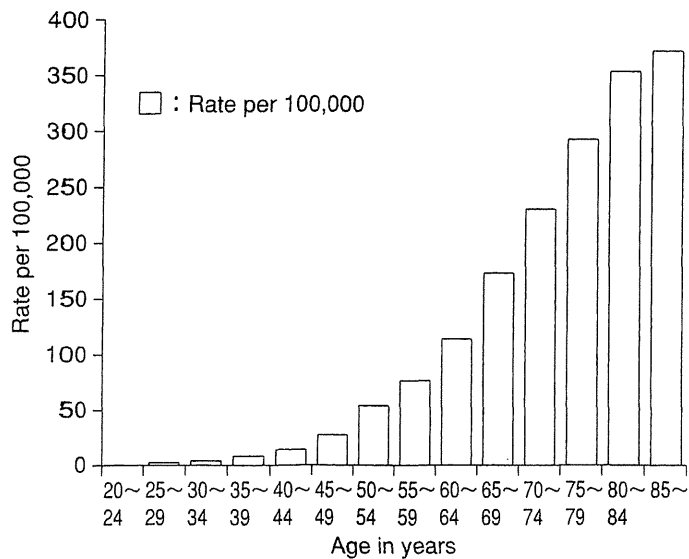


図1 年齢階層別に見た大腸癌罹患率 (米国 SEER)

[Data from: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2002-2006. Available online at <http://seer.cancer.gov>.]

るデータベース)からの報告では、大腸癌の発生はそのほとんどが50歳以上であり、年齢とともにその罹患リスクが急増する(図1)²⁾。一方で、TCSの普及も相俟って大腸癌の発生部位が右側結腸にシフトしているという報告が散見される^{3)~7)}。さらに盲腸癌の頻度が高くなっているという報告もある^{8),9)}。

本稿では、当院における1962年開院以来の大腸癌外科手術症例のデータを中心に「大腸癌の部位別に見た時代的変遷」について報告し、40~50年前と今の相違点について論じてみたい。なお、今回の検討では直腸S状部(RS)は、旧規約に従い直腸に分類している。

I 大腸癌外科手術症例の時代的変遷 (NCCH 1962~2009)

国立がん研究センター中央病院(NCCH)において、1962年の開院から2009年までに外科手術を施行した大腸癌8,296病変(多発癌症例を含む)を対象として検討を行った。対象を年代ごとに五つのグループ(1962~69年, 1970~79年, 1980~89年, 1990~99年, 2000~09年)に分け、性別・年齢・病変部位・深達度について比較した(表1)。

1. 年齢, 性

8,296病変全体での男女比(M/F)は1.45(男性:4,913, 女性:3,383), 平均年齢は60.9歳であった。時代的変遷をみると、M/F比については1970年代のみ1.16と比較的男女差が少なかったが、その他の年代では1.41~1.76倍男性患者が多かった。また平均年齢については、1960年代が55.8歳であるのに対し、2000年代では62.1歳と6.3歳高く、外科手術症例の高齢化は年代ごとに徐々に進行していた。年代ごとの年齢階層別割合(49歳以下・50~74歳・75歳以上)を見ると、1960年代の高齢者(75歳以上)の割合は全体の約3%(11/331)にすぎなかったが、その後微増し続け2000年代には約14%(507/3,782)に達している(図2)。

2. 病変部位, 深達度

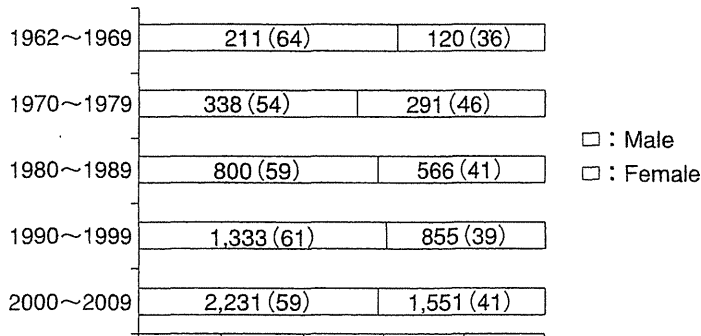
病変部位を大きく三つ〔右側結腸(盲腸~横行結腸)・左側結腸(下行~S状結腸)・直腸〕に分けて時代的変遷をみると、1960年代と70年代は直腸癌が約60~70%を占めていたが、1990年代以降はその割合が40%前後に減少し、右側(近位)結腸癌が全体の約30%を占めるようになった。さらに深達度については、1970年代まではT2(MP)

表1 大腸癌外科手術症例の時代的変遷(NCCH 1962~2009)

Period	n	Gender (M/F)	M/F ratio	Age (mean)	Age (~49/50~74/75~)	Location (Rt/Lt/R)*	Depth (T1/T2/T3~)
1962~1969	331	211/120	1.76	55.8	102 (31 %)/218 (66 %) /11 (3 %)	34 (10 %)/63 (19 %) /234 (71 %)	19 (6 %)/33 (10 %) /280 (84 %)
1970~1979	629	338/291	1.16	57.5	175 (28 %)/406 (64 %) /48 (8 %)	83 (13 %)/182 (29 %) /364 (58 %)	68 (11 %)/82 (13 %) /479 (76 %)
1980~1989	1,366	800/566	1.41	59.5	269 (20 %)/941 (69 %) /156 (11 %)	239 (18 %)/438 (32 %) /689 (50 %)	209 (15 %)/161 (12 %) /996 (73 %)
1990~1999	2,188	1,333/855	1.56	61.5	288 (13 %)/1,660 (76 %)/240 (11 %)	572 (26 %)/715 (33 %) /901 (41 %)	510 (23 %)/303 (14 %) /1,375 (63 %)
2000~2009	3,782	2,231/1,551	1.44	62.1	466 (12 %)/2,809 (74 %)/507 (14 %)	1,019 (27 %)/1,129 (30 %)/1,634 (43 %)	718 (19 %)/614 (16 %) /2,450 (65 %)
Total	8,296	4,913/3,383	1.45	60.9			

*Rt : right-sided colon (cecum, ascending and transverse colon),
 Lt : left-sided colon (descending and sigmoid colon), R : rectum

〈性別：症例数(%)〉



〈年齢階層別(%)〉

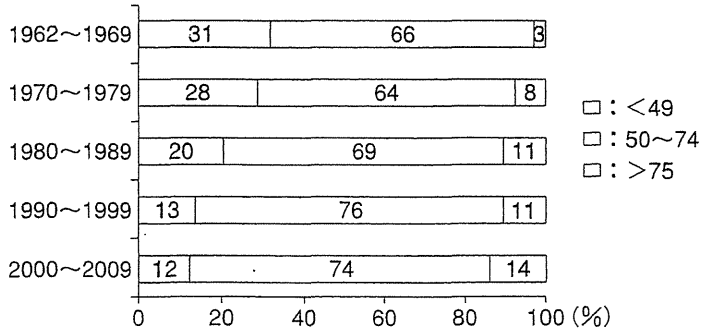


図2 大腸癌外科手術症例の性別・年齢階層別推移(NCCH 1962~2009)

以深癌が全体の90%を占めたが、1980年以降とくに1990年代以降はT1(M, SM)癌が全体の約1/4を占めるに至った。

病変部位について年代ごとに詳細にみても、1960年代に全体の37.8%(125/331)を占めた直腸Rb癌は、年代の推移とともに減少の一途を

辿り、1990年以降は18~19%と約半分の割合となっている。これは、いわゆる右側結腸癌である盲腸癌が2.7%から6.8%、上行結腸癌が4.2%

から11.8%に上昇したことに伴う相対的な変化と考えられる。かつて全体の60%以上を占めていた直腸・S状結腸癌の割合が、1990年代から

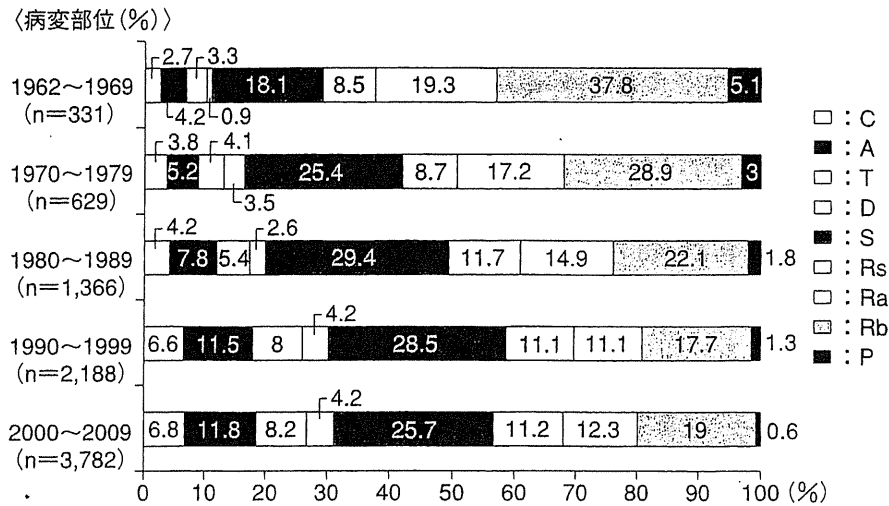


図3 病変部位の時代的変遷(NCCH 1962~2009)

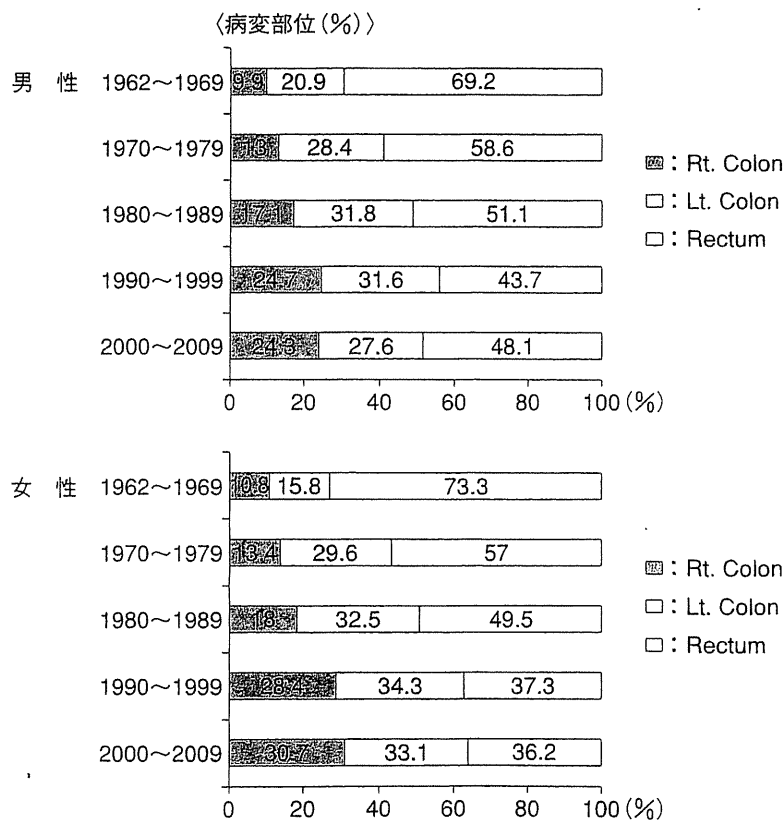


図4 性別にみた病変部位の時代的変遷(NCCH 1962~2009)

表2 年齢階層別にみた病変部位の時代的変遷(NCCH 1962～2009)

	Period	n	Rt	Lt	R
49歳以下	1962～1969	102	13(12.7%)	13(12.7%)	76(74.5%)
	1970～1979	175	13(7.4%)	46(26.3%)	116(66.3%)
	1980～1989	269	44(16.4%)	73(27.1%)	152(56.5%)
	1990～1999	288	57(19.8%)	95(33.0%)	136(47.2%)
	2000～2009	466	87(18.7%)	130(27.9%)	249(53.4%)
50～74歳	1962～1969	218	21(9.6%)	47(21.6%)	150(68.8%)
	1970～1979	406	64(15.8%)	122(30.0%)	220(54.2%)
	1980～1989	941	151(16.0%)	316(33.6%)	474(50.4%)
	1990～1999	1,660	408(24.6%)	557(33.6%)	695(41.9%)
	2000～2009	2,809	711(25.3%)	867(30.9%)	1,231(43.8%)
75歳以上	1962～1969	11	0(0%)	3(27.3%)	8(72.7%)
	1970～1979	48	6(12.5%)	14(29.2%)	28(58.3%)
	1980～1989	156	44(28.2%)	49(31.4%)	63(40.4%)
	1990～1999	240	107(44.6%)	63(26.3%)	70(29.2%)
	2000～2009	507	221(43.6%)	132(26.0%)	154(30.4%)

Rt : right-sided colon (cecum, ascending and transverse colon),

Lt : left-sided colon (descending and sigmoid colon), R : rectum

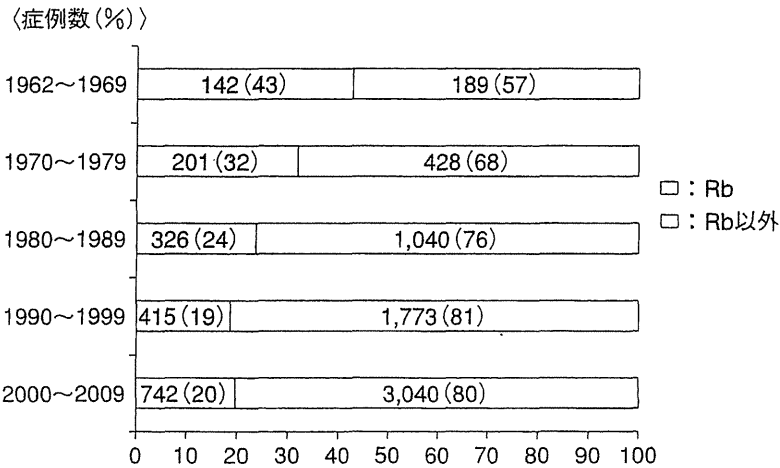
は約半数(1990年代30.1%, 2000年代31.9%)となったことは特筆すべき事実である(図3)。

さらにこの傾向は、とくに女性および高齢者において特徴的であることが明らかとなった。図4に性別ごとにみた病変部位の時代的変遷を示す。直腸癌の割合の減少と右側結腸癌の増加傾向は、男女を問わず両群で認められる。とくに2000年代に入ると、女性における病変の分布は、右側結腸・左側結腸・直腸がほぼ均等になっていることがわかる(右側結腸30.7%, 左側結腸33.1%, 直腸36.2%)。一方、年齢階層別に病変の分布をみると、年齢層が上がるほど直腸癌の比率が減少し、右側結腸癌が増加している(表2)。とくに75歳以上の高齢者群において、1990年代以降、右側結腸癌の割合が45%近い値を示している(1990年代44.6%, 2000年代43.6%)。また、症例全体の約70%を占める50～74歳のグループでも、

1990年代以降、右側結腸・左側結腸・直腸の割合はそれぞれ25%, 30～35%, 40～45%であり、初期のころの病変分布とは大きく異なることがわかる。

II 直腸 Rb と他部位病変の比較

今回のテーマである「直腸(Rb)癌の謎」を解く糸口を探るべく、外科手術症例をRb病変と他部位病変とに大別して検討を行った。全対象8,296病変中、Rb癌は1,826病変(22%)、他部位癌が6,470病変(78%)であった。図5に示すように、開院当初の1960年代には全体の43%(142/331)がRb病変であった。その後、Rb病変の割合は減少し、1990年代からは約20%[1990年代19%(415/2,188), 2000年代20%(742/3,782)]となった。つまり最近では、全体の約80%がRb以外



【図5】 直腸 Rb と他部位病変の割合 (NCCH 1962~2009 外科手術症例)

【表3】 直腸 Rb と他部位病変の比較 (NCCH 1962~2009 外科手術症例)

	Rb	Rb 以外	<i>p</i>
Number (%)	1,826 (22)	6,470 (78)	
Age (mean ± SD)	58.3 ± 12.0	61.6 ± 11.5	<i>p</i> = 0.006
Gender (M/F)	1,171/655	3,742/2,728	<i>p</i> < 0.0001
M/F ratio	1.79	1.37	
Tumor size (mean ± SD ; cm)	4.7 ± 2.4	4.5 ± 2.5	<i>p</i> = 0.002
Depth T1	344 (19)	1,179 (18)	
T2	430 (24)	763 (12)	
>T3	1,052 (58)	4,528 (70)	<i>p</i> < 0.0001*
Dukes A	591 (32)	1,584 (24)	
B	385 (21)	1,716 (27)	
C	628 (34)	2,014 (31)	N.S.**
D	213 (12)	1,087 (17)	
Unknown	9	69	

*Depth T1/T2 vs T3, **Dukes A/B vs C/D

の病変ということになる。

Rb 病変と他部位病変の臨床病理学的背景の相違点について表3にまとめた。平均年齢はそれぞれ58.3歳, 61.6歳とRb症例が有意に若く, M/F比はそれぞれ1.79, 1.37とRb症例において有意に男性患者が多かった。また, 平均腫瘍径はRb病変が有意に大きく, Dukes分類では差を認めなかった。また, 深達度において, Rb以外の病変群で有意にT3以深癌が多い結果であった。

III 内視鏡治療例の検討: 深達度別にみた病変部位 (NCCH 1998~2007)

当院において, 1998~2007年の期間に内視鏡的摘除を行った腺腫・早期癌16,304病変を対象に, 深達度別・性別ごとにみた病変の分布について検討を行った。対象病変の内訳は, 腺腫14,285病変, 粘膜内(M)癌1,717病変, 粘膜下層(SM)

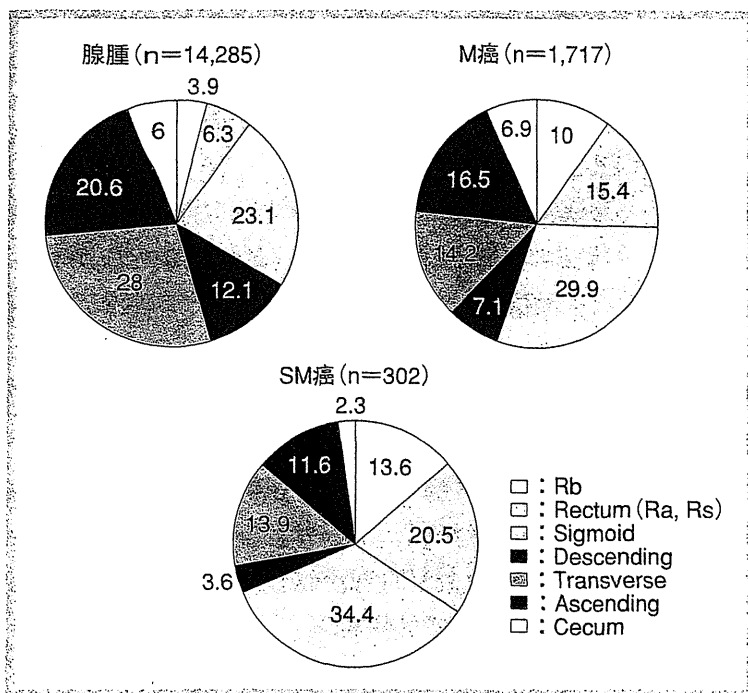
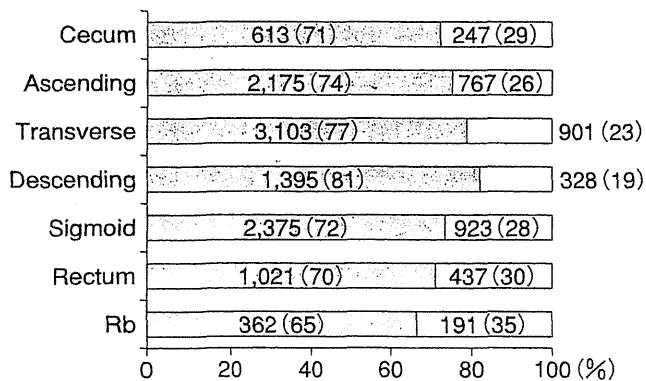
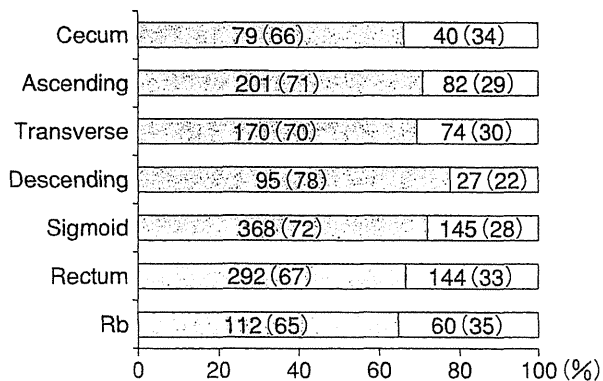


図6 内視鏡治療例の検討：深達度別にみた病変部位 (NCCH 1998~2007)

〈腺腫：病変数 (%)〉



〈M癌：病変数 (%)〉



〈SM癌：病変数 (%)〉

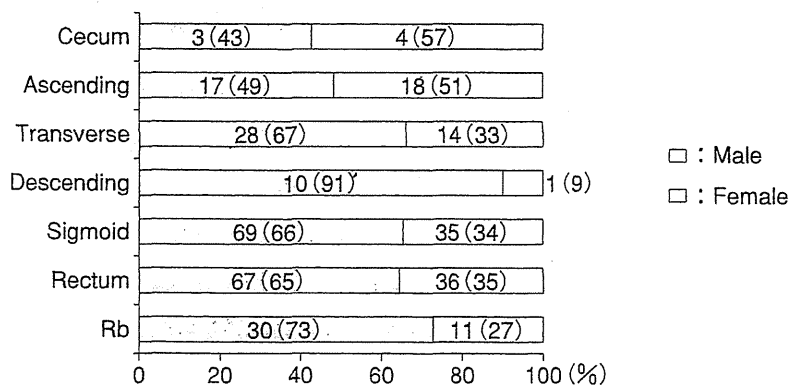


図7 深達度別・性別ごとにみた病変部位 (NCCH 1998~2007 内視鏡治療症例)

浸潤癌 302 病変である。図 6 に示すように、腺腫性病変の 54.6% (7,806/14,285) が右側結腸に存在した。一方、直腸病変はわずか 10.2% (Rb に限ると 3.9% のみ) であり、外科手術病変の分布よりもさらに低い割合を示した。この傾向は、M 癌、SM 癌と浸潤度が増すにつれて弱くなり、直腸病変の割合は M 癌、SM 癌でそれぞれ 25.4% (436/1,717), 34.1% (103/302) となった。検討期間が若干異なるが、この割合の変動は 2000 年代の外科手術病変の直腸分布 (図 4 参照: 全体の約 40% 前後) に近づいている。つまり直腸には、より早期の段階の病変 (腺腫性病変) が少ないにもかかわらず、粘膜内癌から浸潤癌にかけてその割合が増加するということになる。

同様に、内視鏡治療例を対象とした深達度別・性別ごとの病変部位に関する検討結果を図 7 に示す。腺腫・M 癌・SM 癌それぞれにおける M/F 比はそれぞれ 2.96, 2.35, 1.80 と腺腫性病変では圧倒的に男性が多い。しかし、その傾向は M 癌、SM 癌と浸潤度が増すにつれて弱まる。また、症例数が十分でないため有意差は証明できないが、右側結腸の SM 癌においては女性優位の分布を、直腸の SM 癌では逆に男性優位の分布を示した。

IV 考 察

今回、1962 年当院開設以来、約 50 年間の大腸癌外科手術症例を対象として、その時代的変遷について患者年齢および性別と病変部位 (分布) に注目して検討を行った。今回の検討から実証された事柄は、以下のとおりである。

① 高齢化: 大腸癌外科手術症例の高齢化は年代ごとに徐々に進行している。

② 右側結腸癌の増加: かつて全体の 60% 以上を占めていた直腸・S 状結腸癌の割合が、1990 年代からは約半分 (30% 前後) となり、そのうち右側 (近位) 結腸癌が約 30% を占めるようになった。この傾向は、とくに女性および高齢者において特徴的である。

③ T1 癌の増加: 1970 年代までは T2 以深癌が大多数を占めたが、1980 年以降とくに 1990 年代以降は T1 癌が全体の約 1/4 近くを占めるに至った。

④ 直腸癌における特徴: 直腸には、より早期の段階の病変 (腺腫性病変) が少ないにもかかわらず、粘膜内癌から浸潤癌にかけてその割合が増加する。

⑤ 腺腫～早期癌の男女比: 腺腫・M 癌・SM 癌それぞれにおける M/F 比はそれぞれ 2.96, 2.35, 1.80 と腺腫性病変において圧倒的に男性優位であるが、癌になるとその差は縮まる。

(①～③: 外科手術症例の検討, ④, ⑤: 内視鏡治療症例の検討結果より.)

《上記①～⑤についての考察》

① 平均寿命の延長に伴い、75 歳以上の高齢者が大腸癌に罹患し外科手術を受ける機会が増えることは自明の理である (本検討においては、2000 年代で全体の約 14% が 75 歳以上の高齢者群である)。しかしその一方で、表 1 に示すように 49 歳以下の若年群の割合が減少している。50 歳以上の群との罹患患者数 (絶対数) の違いによる相対的変化の可能性が否定できないため、年齢調整罹患率の算出による検討が必要である。

②, ③ 以前より、大腸癌の分布が右側にシフトしているということは耳にしていたが、当院のデータからも同様の結論が得られた。右側結腸癌の特徴 (増加傾向) を表現する言葉として、“最近 (1990 年代頃から) ・高齢者 (とくに 75 歳以上) ・女性” の三つがキーワードになりそうである。病変分布に関与する可能性のある因子はいくつか考えられる。内視鏡検査が広く世の中に普及し、高齢者においても良好な前処置のもと TCS を受ける機会が増えたことがもっとも大きな理由の一つだと思われる。それ以外にも過形成性ポリープや鋸歯状病変、女性ホルモン (エストロゲン) や胆汁酸の関与などについての報告がある^{10), 11)}。また、1990 年以降、T1 癌 (とくに SM 癌) 症例が増加したことについては、1992 年より開始された免疫

学的便潜血反応を用いた大腸癌検診の効果が、その一因ではないだろうか。

④ 直腸に腺腫性病変が少ないということは臨床の場で実感することであるが、実際に Rb には腺腫全体の約 4% しか存在しなかったことは驚きである。単施設しかもがん専門施設のデータであるため、バイアスが存在しないとはいえないが、過去 10 年間の 14,000 病変を超えるデータからの結論である。まさにこの“謎”の解明が今回のテーマの一つであろう。「直腸には、早期の段階の病変(腺腫性病変)が少ないにもかかわらず、粘膜内癌から浸潤癌にかけてその割合が増加する。」この現象は、陥凹型 (IIc) 型大腸腫瘍における、腺腫および粘膜内病変と SM 浸潤癌における分布の不均衡に類似している。もし仮に直腸癌が、他部位に比べて高率に陥凹型腫瘍を由来とするのであれば、この謎を解くことができるかもしれない。

おわりに

約 50 年間の大腸癌外科手術症例のデータを中心に「大腸癌の部位別にみた時代的変遷」について検討した。これまで一般的に論じられてきた「右側にシフトしている大腸癌」を、当院の多数例のデータから実証することができた。また、10 年間の内視鏡治療例の検討から、「直腸 Rb の謎：直腸における腺腫性病変と浸潤癌の分布不均衡」が浮き彫りとなった。今回、この謎に迫ることはできなかつたが、単に“眼に見える事象”だけを追求しても解決できない問題であるように思われる。今後、臨床医のみならず病理医を含めた基礎研究者など多方面からのアプローチが待たれる。

文献

- 1) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al : Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977-1981
- 2) Eddy DM : Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 373-384
- 3) Howe HL, Wu X, Ries LA, et al : Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006 ; 107 : 1711-1742
- 4) Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS : Incidence of colorectal carcinoma in the U.S. : an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999 ; 85 : 1670-1676
- 5) Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, et al : The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996 ; 78 : 918-926
- 6) Thorn M, Bergstrom R, Kressner U, et al : Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998 ; 9 : 145-152
- 7) Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, et al : Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum* 1983 ; 26 : 658-660
- 8) Mamazza J, Gordon PH : The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982 ; 25 : 558-562
- 9) Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, et al : Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1990 ; 66 : 2442-2449
- 10) Collins BD : Risk of proximal colonic neoplasms in asymptomatic adults older than 50 years found to have distal hyperplastic polyps on routine colorectal cancer screening. *Perm J* 2010 ; 14 : 11-16
- 11) Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al : Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 3329-3340

Summary

Chronological trends concerning surgical operation cases of colorectal cancer at NCCH 1962~2009

Takahisa Matsuda*, Yutaka Saito*, Takeshi Nakajima*, Taku Sakamoto*, Yoshihiro Moriya**, Takayuki Akasu**, Shin Fujita**, Seiichiro Yamamoto** and Takahiro Fujii*³

Colorectal cancer (CRC) is the third most prevalent

cause of cancer related mortality in Japan, and its incidence is gradually increasing. Age is a major risk factor for sporadic CRC. The lifetime incidence of CRC in patients at average risk is about 5 percent, with 90 percent of cases occurring after age 50. Recently, some authors have reported that the incidence rates for cancer in the right-sided colon have increased. We retrospectively analyzed the chronologically based trends related to surgical operation cases of CRC at the National Cancer Center Hospital, Tokyo between 1962 and 2009. There was a total of 8,296 (male : 4,913, female : 3,383, mean age: 60.9 years) CRCs in this period. All cases were divided into five groups based on the operation date as follows ; 1962-69 : 331 cases (M : 211, F : 120), 1970-79 : 629 (M : 338, F : 291), 1980-89 : 1,366 (M : 800, F : 566), 1990-99 : 2,188 (M : 1,333, F : 855), 2000-09 : 3,782 (M : 2,231, F : 1,551). In the first period (1962-69), approximately 60 % of CRCs were located in the recto-sigmoid colon (38 % were in the lower rectum). However, the incidence rate for rectal cancer

decreased in contrast to right-sided colon involvement which gradually increased to approximately 30 % especially in females and elderly patients. Finally, we made a comparison of clinicopathological features contrasting lower rectal (Rb) lesions to other lesions. There were some differences in regard to the patient's age, gender and depth of cancer invasion. From our results, we concluded that it is crucial to perform total colonoscopies not only on younger patients but also elderly people and have an accurate knowledge of the current distribution of CRCs.

**Endoscopy Division, **Colorectal Surgical Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

**³Takahiro Fujii Clinic*

Key words : colon cancer, rectal cancer, location, chronological trend, surgical operation

Legends to Figures and Tables

- Fig. 1* The age-specific incidence of colorectal cancer ; SEER, USA
- Fig. 2* The chronological trend of surgical operation case based on its gender and age group
- Fig. 3* The chronological trend of lesion's location
- Fig. 4* The chronological trend of lesion's location based on the gender
- Fig. 5* Comparison between lower rectal lesions and the other lesions
- Fig. 6* Distribution of EMR cases based on the depth of invasion

Fig. 7 Distribution of EMR cases based on the depth of invasion and gender

Table 1 The chronological trend of surgical operation cases of colorectal cancer in NCCH between 1962 and 2009

Table 2 The chronological trend of lesion's location based on the patient's age

Table 3 Comparison between lower rectal lesions and the other lesions

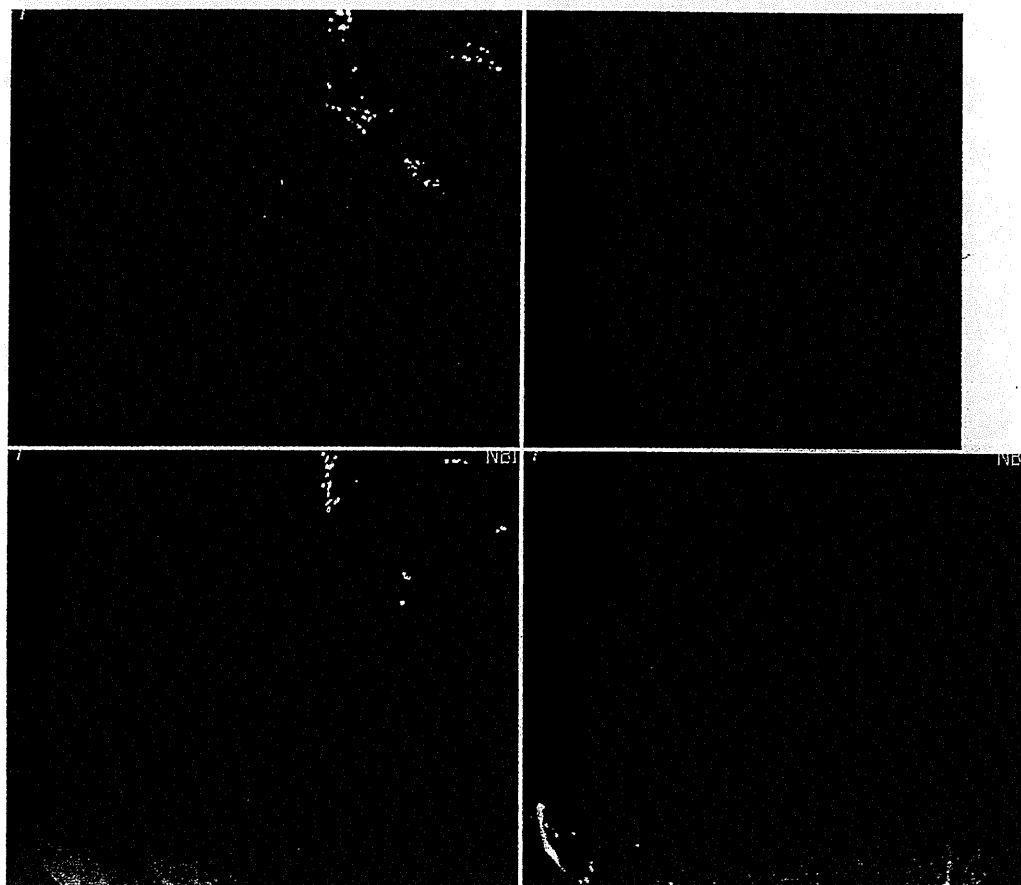
III 症例

下部直腸の IIb (LST-NG) 病変の 1 例

A case of laterally spreading tumor-non granular type in the lower rectum

坂本 琢*	斎藤 豊*	松田 尚久*
Taku Sakamoto	Yutaka Saito	Takahisa Matsuda
中島 健*	谷内田達夫*	九嶋 亮治**
Takeshi Nakajima	Tatsuo Yachida	Ryoji Kushima

症 例：60 歳代，男性

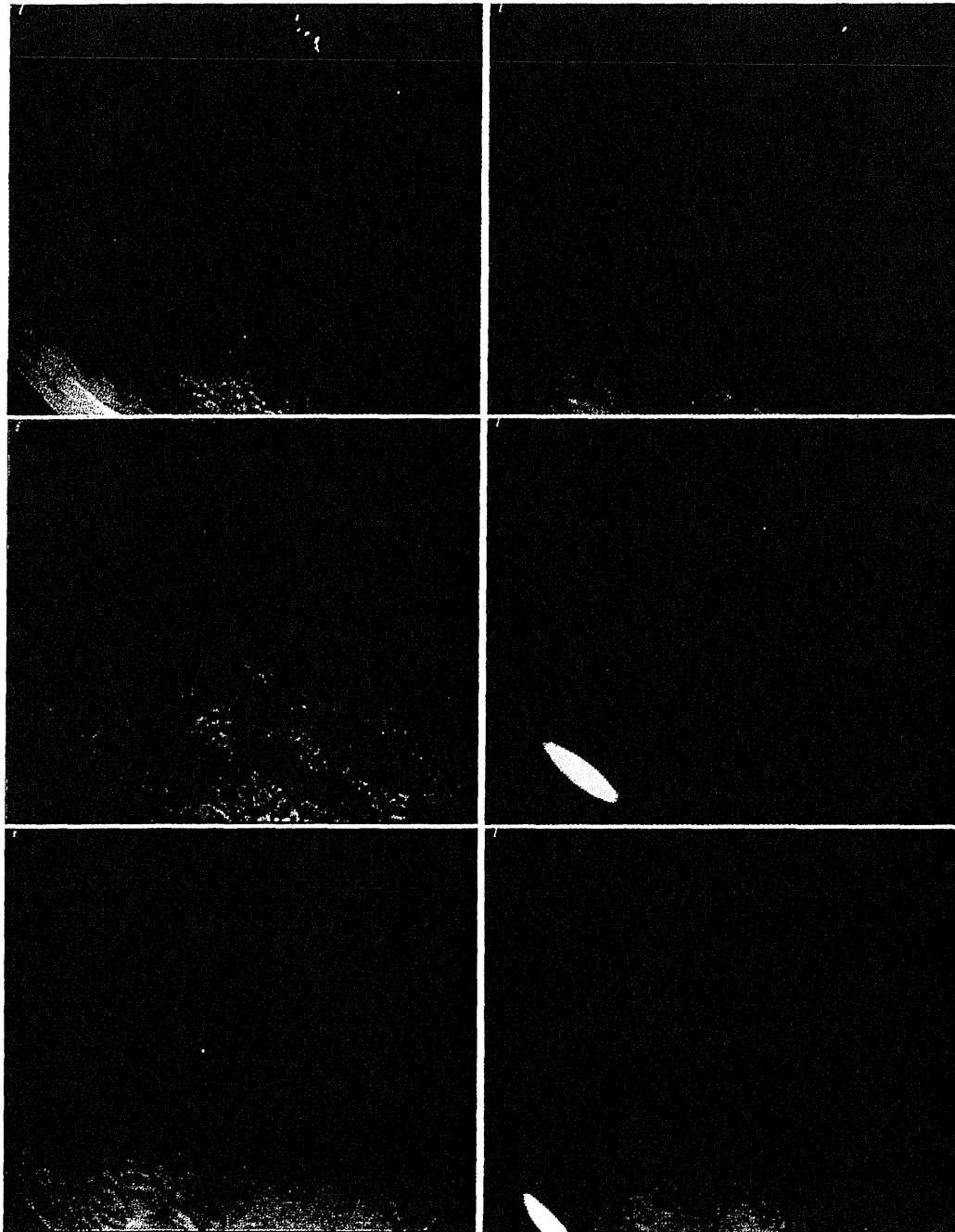


a : 通常内視鏡画像。軽度発赤調・血管透見の減弱した凹凸不整な粘膜面として認識できる。通常観察像での境界視認性は不良である。
 b : AFI 画像。病変はマゼンタ調で，正常粘膜とは良好なコントラストを呈している。
 c, d : NBI 画像。おもに病変の辺縁部分で，淡い褐色調を呈している。拡大観察では口径不同・走行不規則な微小血管を認め，ネットワーク構造が認識できる部分と破壊された部分とが混在している。以上より“Capillary pattern type II<III A (佐野分類)”と考えられる。

Key words : 下部直腸 (lower rectum), 側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor), 粘膜内癌 (intramucosal neoplasia)

*国立がん研究センター中央病院消化管内視鏡科 **同 病理科 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

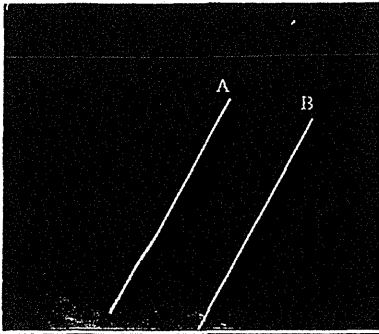
*Endoscopy Division, **Department of Pathology, National Cancer Center Hospital



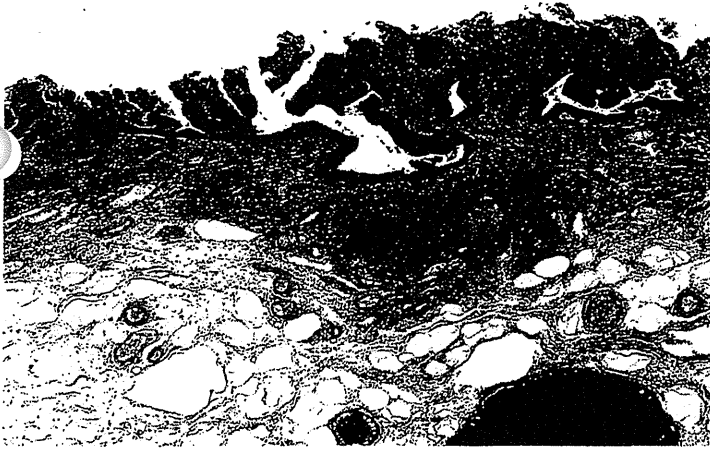
e	h
f	i
g	j

e~g: インジゴカルミン撒布にて、不整境界を有する腫瘍性病変として概ね全周性に視認できる。拡大観察では、配列の乱れた大小不同の類円形または円形の pit よりなるが、個々の pit の不整の程度はごく軽度で、Vi 型(軽度不整)pit と判定される。一方、病変肛門側は一部に非腫瘍との境界が不明瞭な部位が認められた。

h~j: クリスタルバイオレット染色像。病変中心部の pit はインジゴカルミン撒布像と同様である。病変肛門側は病変周囲の非腫瘍部の pit と大きさの変わらない、またはわずかに開大した円形 pit が認められた。内視鏡診断は腺腫ないし粘膜内癌相当と診断し、内視鏡治療(ESD)にて一括切除した。



A



B



k: 不整に分岐する低異型度高分化管状腺癌の粘膜内増殖を認める。最深部は粘膜筋板に浸潤する (A)。病変肛門側では低異型度癌が腫瘍表面で増殖し、腺底部では非腫瘍腺管もみられる (B)。

【症例のコメント】

大腸癌の発生部位についての最近の傾向では、直腸癌の頻度が減少し結腸癌の頻度が増加しているものの、直腸癌の頻度は依然として大腸癌全体のなかで30%以上を占めており、その割合は高いといえる。一方で、SM浸潤癌や進行癌の前段階病変として、陥凹型腫瘍や側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor; LST) が注目されつつあり、その発見・治療の重要性が広く議論されてきているものの、直腸においては、LST-G (granular) 病変に比し、LST-NG (non-granular) 病変の頻度は低く、本例のように腺腫また

は粘膜内病変相当での発見病変はまれである。

本例における興味深い所見は、肛門側の非腫瘍と境界不明瞭な部位である。同部では、個々の pit 不整はほとんどなく、非腫瘍 pit よりわずかに開大し、弱い配列の不整を認める程度である。組織学的には構造異型の低い腫瘍腺管が腫瘍表面に認められ、腺底部では非腫瘍腺管がみられ、腫瘍の進展初期像を反映したものと思われる。さらに、概ね病変全体としては低異型度癌でありながら、一部で細胞異型・構造異型が高く、粘膜筋板に浸潤する領域を認めており、腫瘍の浸潤過程を推察するうえで重要な所見と考えられる。

二酸化炭素を用いた内視鏡検査および治療

野中 哲 斎藤 豊 小田一郎

二酸化炭素を用いた内視鏡検査および治療

野中 哲 斎藤 豊 小田一郎

国立がん研究センター中央病院 消化管内視鏡科

要 旨

空気と比較して、二酸化炭素 (CO₂) は生体内での吸収・排出が速いことが知られている。近年、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の開発・普及に伴い、消化管の早期癌に対する ESD が飛躍的に増加しており、それに伴い長時間に及ぶ手技や合併症の報告も増加している。CO₂送気は、腸管過伸展による腹部膨満感・腹痛や穿孔による気腫・気腹を軽減できる可能性があり、大腸内視鏡を中心に普及し始めている。欧米では 1980 年代から使用されているが、本邦における使用施設は限定的である。筆者らは、大腸 ESD および食道・胃 ESD における CO₂送気の安全性・有用性を検討し、通常送気と同様に使用できることを報告してきた。将来的には、CO₂送気は消化管内視鏡検査において、標準的に使用されるようになると考えている。

Key words 二酸化炭素／送気／ESD／経皮炭酸ガス分圧／偶発症／安全性

はじめに

近年、大腸内視鏡 (CS) や内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) における二酸化炭素 (CO₂) 送気が、患者の苦痛軽減に有用であり、安全性の面からも通常空気 (Air) 送気と変わらずに使用できることが報告されている^{1)~6)}。Air に比較して、CO₂は生体内での吸収・排出が速いことが知られている。今までは、すべての内視鏡検査および治療が Air にて施行されてきたが、CS においては腸管過伸展による腹部不快感や腹痛が、内視鏡治療においては穿孔時の気腹や気腫が、しばしば問題となっていた^{7),8)}。

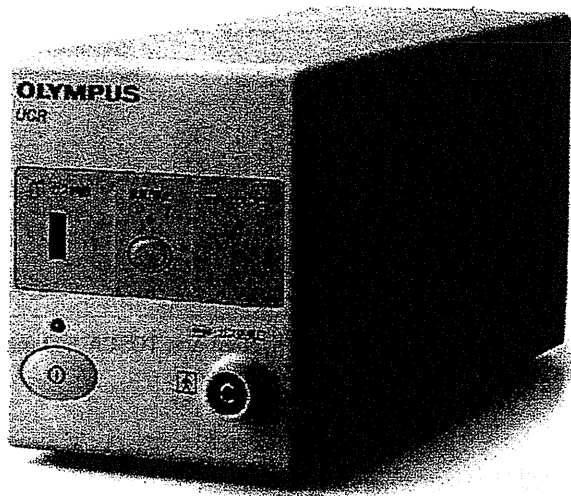
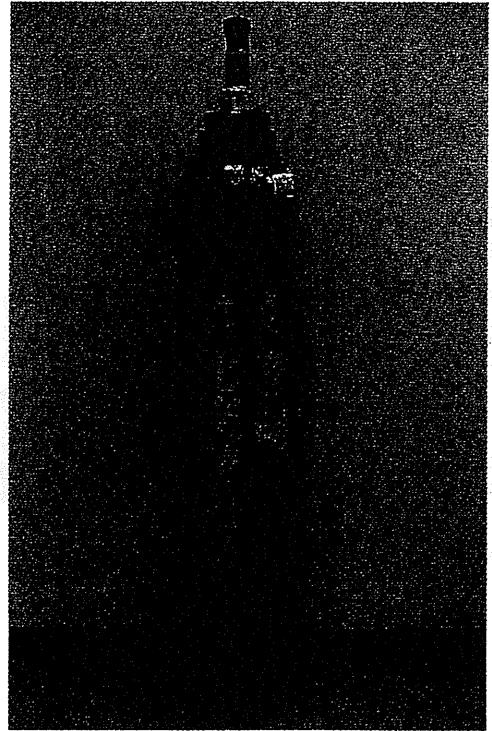
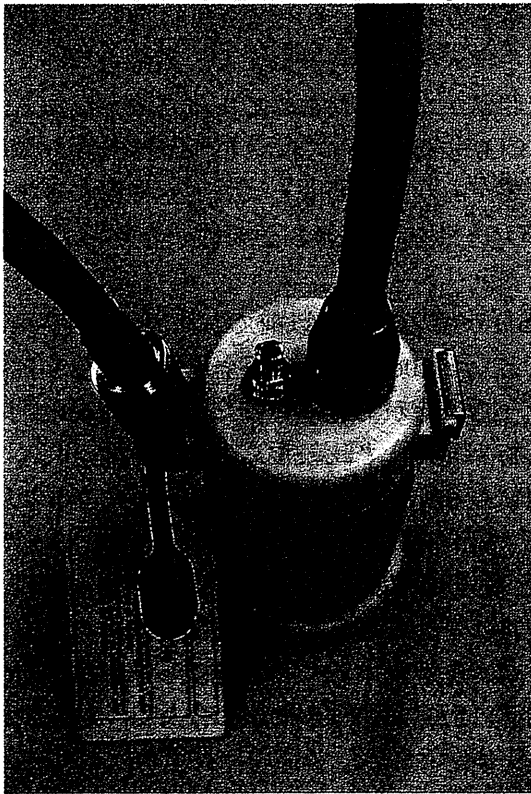
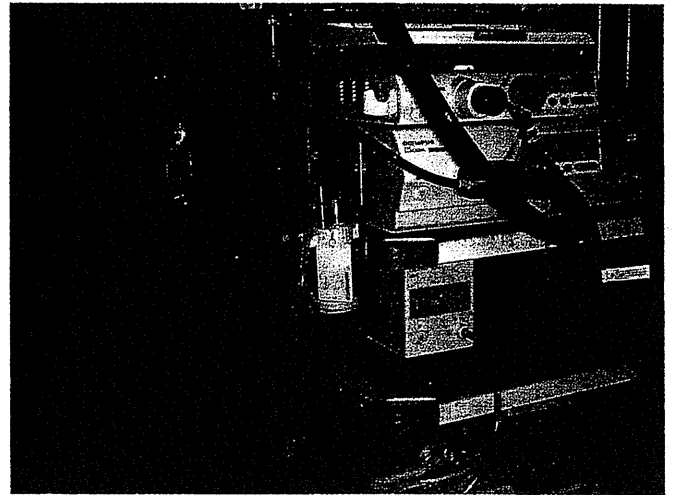
最近では、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の開発・普及に伴い、消化管の早期癌に対する ESD

が飛躍的に増加しており、それに伴い合併症の報告も増加している^{9)~16)}。ESD の合併症としては、後出血と穿孔が主であり、ESD 時の穿孔率は、食道：胃：大腸で 7%：4%：5% と報告されている^{10),14),15)}。穿孔は腹膜炎や縦隔炎の原因となり、空気の漏出が著明な場合は腹部コンパートメント症候群による血栓塞栓症、不整脈、呼吸循環不全などの重篤かつ致命的な合併症を引き起こす可能性が示唆されている^{17)~22)}。CO₂送気によって、これらの問題点が軽減される可能性があることが期待されている。現状においては、CS および大腸 ESD における CO₂送気は、安全性と有用性が認識され普及しつつあるが²³⁾、上部消化管内視鏡検査および治療において CO₂送気の安全性・有用性に関する報告はほとんどない。

本稿では、上部・下部消化管内視鏡検査および治療における CO₂送気の安全性および有用性について述べる。

I 機 材

CO₂送気を行うには、CO₂ガスレギュレーター・CO₂送気専用送水ボトル・CO₂ボンベが必要である (Figure 1~4)。現在、CO₂ガスレギュレータ

Figure 1 CO₂ガスレギュレーター, UCR (オリンパス社).Figure 2 CO₂ポンペ (菅沼産業株式会社).Figure 3 CO₂送気専用送水ボトル (オリンパス社).Figure 4 実際のCO₂送気装置の全体像.

一のUCR (オリンパス社) がすでに市販されている (Figure 1). その流量は3段階の設定があり, 専用の3種類の接続チューブにより変更することができる. それは, 内視鏡本体 (EVIS LUCERA; オリンパス社) にある送気の3段階 (弱, 中, 強) とほぼ同じであり, 当院では, 「中」に相当する設定の接続チューブを, 上部および下部消化管内視鏡において使用している. CO₂送気装置のUCR

がない場合でも, Yutaka 社製 CO₂ガスレギュレーター (Crown) ; Model FR-IIS-P をCO₂ポンペに装着することにより使用可能である (Figure 5). その際の流量は1.0-1.5 L/分, 圧は0.15に設定している. 送気システムに新たな機材を装備するだけであるため, オリンパス社製Q200シリーズ以上のスコープであれば, 通常送気と同様にCO₂送気を使用できる (UCRはQ200, Q230シリ

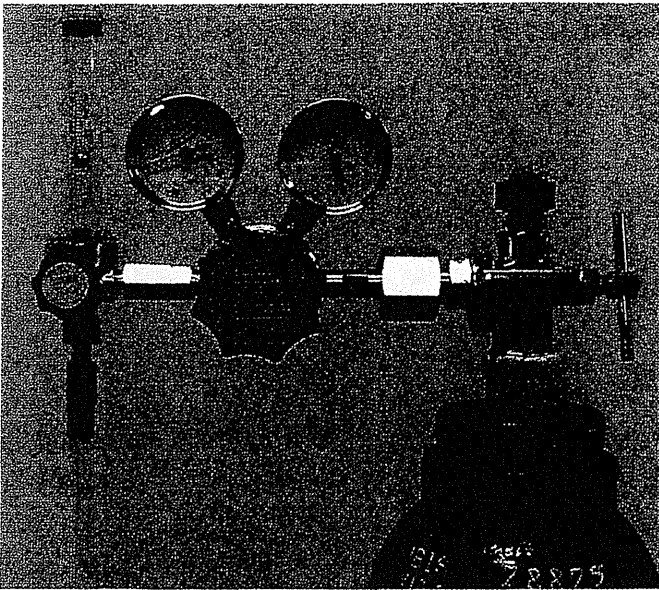


Figure 5 CO₂ガスレギュレーター (Crown) ; Model FR-IIS-P (Yutaka 社).

ーズでは使用できず、オリンパス社以外のシステムでは使用できない。また、スイッチひとつで送気を切り替えることが可能であり、ほとんどのスコープで使用できるという利点は、今や広く普及した Narrow Band Imaging (NBI) 観察と共通である。

当院においてのCO₂およびO₂測定は、TOSCA measurement system and TOSCA 500 monitor (Linde Medical Sensors, Basel, Switzerland) を使用しており (Figure 6), これにより経皮炭酸ガス分圧 (PtcCO₂) と酸素飽和度 (SpO₂) を持続的に測定することができる。実際には、内視鏡室のベッドに臥床した時点で、耳朶 (上部内視鏡の場合は右耳) に 10mm 大の小型イヤークリップ (TOSCA 500 monitor) を装着し、PtcCO₂およびSpO₂の測定を開始する。後述するわれわれのデータにより、CSにおいては安全性が証明されているため、現在はCSおよび大腸ESDではPtcCO₂は測定していない。

II 下部消化管

CSにおけるCO₂送気は、欧米においては以前より使用されており、1980年代初頭からその安全性と有用性が報告されている。1985年当時、アメリカ、シカゴの150床以上を有する146病院のうち15病院で、CSにおいてCO₂送気がすでに使用されていると報告されている²⁴⁾。近年では、無作為

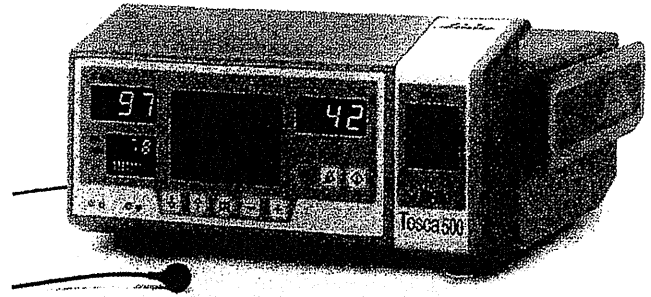


Figure 6 TOSCA measurement system and TOSCA 500 monitor (Linde Medical Sensors, Basel, Switzerland).

比較試験の結果が報告されており、その安全性と有用性は確立されている^{3)~5)}。一方、日本国内においても一部の施設がCO₂送気を使用し、患者の苦痛軽減は明らかだったにもかかわらず、普及するには至らなかった。その理由としては、CSの機種改良や挿入技術の発達により、通常送気にも大きな問題がなかったためであると考えられる。また、CO₂送気のためにはいくつかの機材を準備する必要があり、手間暇とコストを考慮するとあえてCO₂送気を導入する必要性がなかったと推測される。

ESDが導入される以前であれば、外科手術が必要であった10cm以上の亜全周性の病変も内視鏡的に一括切除が可能になった反面、内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と比較すると治療時間は長くなる傾向にある¹⁵⁾。そして、手技が長時間になればなるほど、腸管内に注入される空気量が多くなるため、患者の腹部膨満感や不快感・腹痛が強くなり、手技の妨げとなることがしばしば経験される。これらの問題を解決するため、意識下鎮静法による大腸ESDにおいてCO₂送気を導入し、安全性と有用性を検討した。

大腸ESDにおけるCO₂送気の安全性・有用性に関する検討²³⁾

1. 方法

検討1: CO₂送気を使用した大腸ESD 35例において、術時間、ミダゾラム総使用量、偶発症などのデータを解析し、通常送気を使用したAir群 (Historical control) との比較を行った。CO₂群においては治療前後の動脈血ガスを測定した。

検討2: 検討1の結果をふまえ、CO₂送気を使用した大腸ESD 37症例において、TOSCA sys-

Table 1 CO₂群と Air 群の比較.

	CO ₂ 群	Air 群	P
症例	35	35	
腫瘍径 (mm, 平均±SD)	32±15	30±14	N. S.
治療時間 (分)	90±57	100±80	N. S.
PCO ₂ 上昇値 (mmHg)	4.5±5.4		
ミダゾラム総用量 (mg)	5.6±4.9	9.7±5.9	0.005
偶発症 (穿孔)	0	3	N. S.

Table 3 PtcCO₂と SpO₂の比較.

	CO ₂ 群	Air 群	P†
平均 PtcCO ₂ [§]	49.9±5.5	50.1±5.3	NS
最大 PtcCO ₂ [§]	56.1±7.2	56.8±7.0	NS
PtcCO ₂ 上昇 [§]	11.3±8.0	11.4±5.6	NS
平均 SpO ₂ [#]	99.0±0.9	99.0±1.0	NS
最小 SpO ₂ [#]	95.9±3.3	95.4±3.3	NS
SpO ₂ 低下 [#]	3.0±3.2	3.3±2.9	NS

[§]経皮炭酸ガス分圧, mmHg, mean±SD

[#]酸素飽和度, %, mean±SD

† t test NS; not significant

Table 2 CO₂持続モニターを行った 37 例.

治療時間 (分) (平均±SD)	132±119
切除標本径 (mm)	44.2±22.6
ミダゾラム使用量 (mg)	5.8±4.1
PtcCO ₂ (mmHg)	
入室時平均	40.8
退室時平均	44.3
ピーク時平均	55.6

Table 4 最大 PtcCO₂と最小 SpO₂.

	CO ₂ 群 (64 例)	Air 群 (44 例)	P†
最大 PtcCO ₂ >60* (例)	10	5	NS
持続時間 (分, median, range)	23 (6-166)	35 (10-148)	NS
最大 PtcCO ₂ 値	81	74	—
最小 SpO ₂ <90** (例)	0	0	NS
持続時間 (分, median, range)	—	—	—
最小 SpO ₂ 値	81	85	—

*mmHg, 5分以上持続症例 **%, 1分以上持続症例
NS; not significant

† t test

tem を用いて大腸 ESD 中の経時的な PtcCO₂のモニタリングを行い, 経時的 PtcCO₂値の変化と使用薬剤につき検討した. 全症例治療開始前にミダゾラム 2 mg, 及びベンタゾジン 15mg を静脈注射して治療を開始し, 術者の判断によりミダゾラム 2 mg を適宜追加投与した.

2. 結果

検討 1: Table 1 に両群の平均腫瘍径, 術時間, ミダゾラム総用量, 偶発症などについて示す. 術時間は, CO₂群で 90±57 分 (mean±SD), Air 群で 100±80 分で有意差はなかった. ミダゾラム総用量は, CO₂群で 5.6±4.9mg (mean±SD), Air 群で 9.7±5.9mg であり, CO₂群で有意に少なかった (P=0.005). 治療前後の動脈血ガスの PCO₂上昇値は, 4.5±5.4mmHg であった. 偶発症は, Air 群で穿孔が 3 例認められた. いずれの症例も縫縮術が成功したが, 1 例は気腹状態となり, 経皮的な脱気術を必要とした. また, アトランダムに施行された ESD 後の腹部単純 X 線像では, Air 群と比較して, CO₂群で明らかに腸管内ガス

の貯留が少なかった. (Figure 7-a, b)

検討 2: Table 2 に 37 症例の PtcCO₂のデータを示す. 術時間: 132±119 分 (mean±SD). 切除標本径: 44.2±22.6mm (mean±SD). ミダゾラム使用量: 5.8±4.1mg (mean±SD). PtcCO₂入室時平均: 40.8mmHg, 退室時平均: 44.3 mmHg, PtcCO₂ピーク時平均: 55.6mmHg であった. また, 不整脈等の症状が起こりうるとされる PtcCO₂ 60mmHg 以上を呈した 8 症例は, いずれの症例においても一時的な上昇であり, CO₂送気によると思われる有害事象は見られなかった.

以上の検討結果をふまえ, 大腸 ESD における CO₂送気の安全性・有用性が確認されたと判断し, 現在は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの禁忌症例を除き, すべての CS および大腸 ESD を CO₂送気により施行している. CS においては, 欧米での使用経験や報告も多数存在しており, 現時点においても標準的使用が可能であると考えられる.

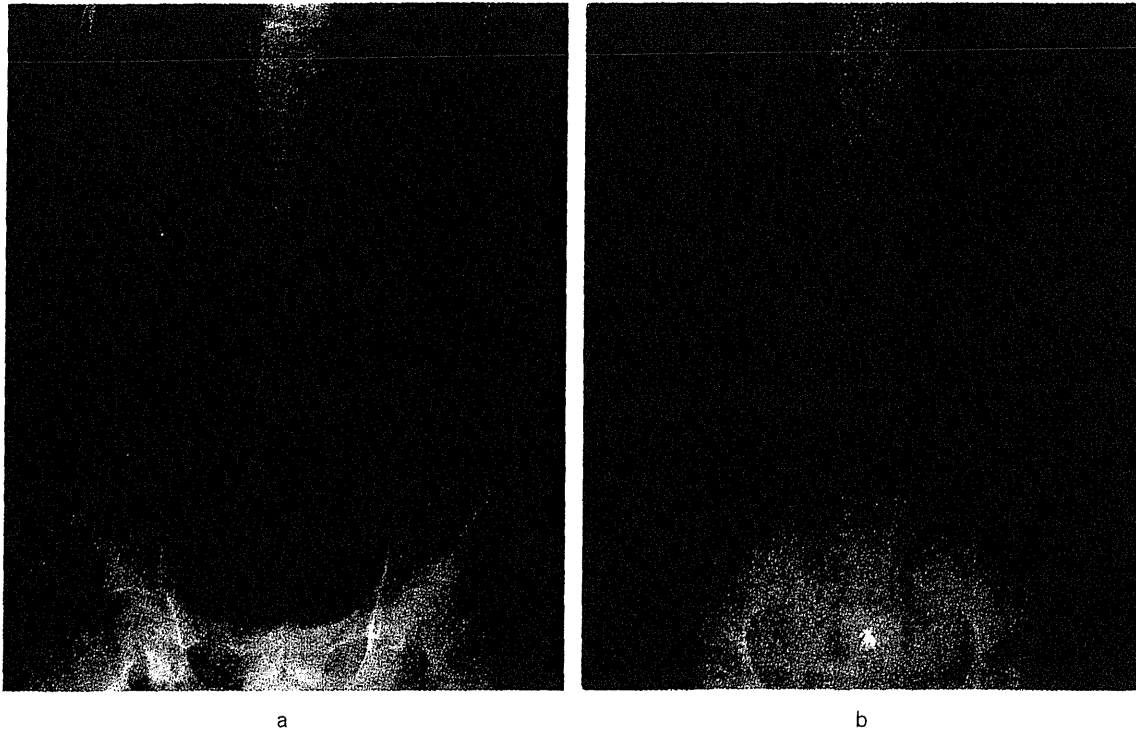


Figure 7 大腸 ESD 穿孔症例
 a: 通常送気下, 大量の腸管内ガスと気腹が認められる。(文献 23 より引用)
 b: CO₂送気下 (参考症例). 腸管内ガスは目立たず, 気腹も認められない。

III 上部消化管

上部消化管においては CO₂送気の安全性が懸念されていたため, CS のように積極的に使用されてこなかったのが現状である。また, CS における通常検査の苦痛が送気による腸管過伸展に伴うのに対して, 上部消化管内視鏡では嘔吐反射によるところが大きい。苦痛の原因が異なるため, CO₂送気を使用したとしても, 術者の実感として苦痛軽減効果を得られにくいことも, 積極的な使用に至らないひとつの要因であろう。しかしながら, 上部消化管においても管腔からの CO₂吸収および呼吸による排出は同じであるため, CS と同様に使用可能と思われる。上部消化管, 特に食道 ESD の穿孔による縦隔/皮下気腫・気腹・気胸は, 時として重篤化することがあり, やはり CO₂送気がこれらを最小限にとどめることが期待されている。われわれの食道・胃 ESD における CO₂送気の安全性を検討した結果を以下に示す。

食道・胃 ESD における CO₂送気の安全性に関する検討^{25)~27)}

1. 方法

深鎮静下の食道・胃 ESD における安全性確認

のため, CO₂送気を使用した 64 例 (CO₂群; 食道 33 例, 胃 31 例) と通常送気を使用した 44 例 (Air 群; 食道 12 例, 胃 32 例) において, TOSCA system を用いて PtcCO₂および SpO₂を測定し, 比較検討した。なお, ESD 中は経鼻酸素 2l/分を投与し, 呼吸器・循環器疾患を有している患者は除外した。

2. 結果

Table 3, 4 に結果を示す。CO₂群/Air 群の各測定値 (mean±SD) は, 平均 PtcCO₂ 49.9±5.5/50.1±5.3 (mmHg) (NS); 最大 PtcCO₂ 56.1±7.2/56.8±7.0 (NS); PtcCO₂上昇 11.3±8.0/11.4±5.6 (NS); 平均 SpO₂ 99.0±0.9/99.0±1.0 (%) (NS); 最小 SpO₂ 95.9±3.3/95.4±3.3 (NS); SpO₂低下 3.0±3.2/3.3±2.9 (NS) という結果であり, 両群において有意差はなかった。また, PtcCO₂>60mmHg を 5 分以上呈した症例は, CO₂群 10 例, Air 群 5 例であり, 最大値/持続時間中央値は 81mmHg/23 分 (CO₂群, Range; 6-166 分), 74mmHg/35 分 (Air 群, Range; 10-148 分) だった。SpO₂<90% を 1 分以上呈した症例は, 両群ともに認められなかった。誤嚥による一時的な SpO₂低下は見られたが, 速やかに改善し, ESD に支障をきたすことはなかった。CO₂群