

Table 6 Univariate analysis of factors associated with perforation during colorectal endoscopic submucosal dissection

Variable	Univariate analysis		
	Perforation ()	Perforation (+)	<i>p</i> value
Institution (<i>n</i> (%))			
High volume (≥ 30 patients)	702/715 (98)	13/715 (2)	0.15
Low volume (< 30 patients)	97/101 (96)	4/101 (4)	
Snare			
	760/774 (98)	14/774 (2)	0.05
+	39/42 (93)	3/42 (7)	
Lifting condition after submucosal injection			
Good	601/608 (99)	7/608 (1)	0.003
Poor	198/208 (95)	10/208 (5)	

Abbreviations: LST G granular type laterally spreading tumor, LST NG nongranular type laterally spreading tumor, ER endoscopic resection, SM submucosa

or with the assistance of the most experienced ESD operator whenever possible. Therefore, we believe that the institutional experience with colorectal ESD is an accurate and adequate surrogate marker for the colonoscopists' ESD experience.

The mechanisms by which rectal location and lack of use of a thin-type endoscope enhance bleeding are unclear. Lesion location in the colon has been reported to be a significant risk factor for delayed bleeding following colonic EMR for large lesions [26]. By contrast, we found that the risk of bleeding was lower for lesions in the colon than the rectum. Differences between the two studies may be due to differences in the resection method (EMR vs. ESD), the race or ethnic background of the patients, and/or lesion characteristics. However, we found that the incidence of bleeding after endoscopic

Table 7 Univariate analysis of factors associated with bleeding during colorectal endoscopic submucosal dissection

Variable	Univariate analysis		
	Bleeding ()	Bleeding (+)	<i>p</i> value
Location (<i>n</i> (%))			
Colon	513/520 (99)	7/520 (1)	0.04
Rectum	285/296 (96)	11/296 (4)	
CO ₂			
	117/123 (95)	6/123 (5)	0.1
+	679/693 (98)	14/693 (2)	
Thin type endoscope			
	105/113 (93)	8/113 (7)	0.003
+	691/703 (98)	12/703 (2)	

Abbreviations: LST G granular type laterally spreading tumor, LST NG nongranular type laterally spreading tumor, ER endoscopic resection, SM submucosa

Table 8 Relationship between poor lifting after submucosal injection and lesion characteristics

Type	Poor lifting after SM injection		<i>p</i> value
	Incidence (%)	<i>n</i>	
Type			
LST G	16 %	(73/459)	<0.01
LST NG	38 %	(108/281)	
Protruding	32 %	(19/59)	0.42
Recurrent	80 %	(4/5)	
Unclassified	33 %	(4/12)	
History of biopsy			
Positive	27 %	(119/446)	0.42
Negative	24 %	(89/370)	

Abbreviations: SM submucosa, LST G granular type laterally spreading tumor, LST NG nongranular type laterally spreading tumor

resection for large superficial colorectal tumors was lower (2.2 %) than previously reported (7 %) [26]. This difference may have been due to post-ESD coagulation (PEC), which uses a coagulation forceps to prevent bleeding by visible blood vessels in the resection area [27]. As PEC is not usually performed after conventional EMR, it may explain the reduced bleeding rate after ESD and the different characteristics of bleeding after EMR and ESD. Additionally, thin-type endoscopes are flexible, making it easier for them to access any part of mucosal defects after colorectal ESD. Use of these endoscopes would better detect visible vessels on the mucosal defect after colorectal ESD, resulting in a reduction in bleeding rate due to easier coagulation. Moreover, CO₂ and multiple endoknives use were also independent risk factors for longer ESD procedure time in our study, although CO₂ was reported to reduce the procedure time of colorectal ESD and endoknives are generally used to make the procedure easier [28]. We suppose these are not causative factors but rather than the opposite, symptoms of an expected complicated clinical situation. That is, the endoscopists may tend to use CO₂ or multiple endoknives for especially difficult cases.

Although our prospectively collected large sample size was one of the strengths of this trial, our results may have been limited by selection bias. Our study subjects consisted of consecutive patients who underwent endoscopic resection in a prospective cohort trial, but more than half the subjects screened underwent EMR [16, 17]. Flat-type lesions, rectal lesions, and SM cancers were more frequently removed by ESD than by EMR. Additionally, the mean lesion size was larger in the ESD than in the EMR group (39.4 vs. 26.4 mm). Despite any possible selection bias, however, the *en bloc* resection rate was greater for ESD than for conventional EMR (94.5 vs. 56.9 %). Moreover, of the 816 lesions removed by ESD, 140 (17.2 %) showed unfavorable results (failure of

en bloc resection, perforation, bleeding or operation time longer than 2 h), indicating that colorectal ESD remains difficult even after selection. Although the necessity of *en bloc* resection for colorectal neoplasm is controversial, especially in western countries, *en bloc* resection is superior to piecemeal resection in eliminating residual tumor and for accurate histopathological assessment of the resected specimen [4]. We found that 18 % of the enrolled lesions were invasive adenocarcinomas, including 7 % that were unexpectedly deep ($\geq 1,000 \mu\text{m}$) invasive SM cancers. Examination of a single resected specimen would be more accurate in assessing lymphovascular involvement and depth of tumor invasion. Moreover, no one knows long-term outcomes after piecemeal resection for large colorectal tumor so far. We believe that endoscopists should therefore attempt to resect these lesions *en bloc*, with the information about these technical difficulties being valuable for training endoscopists and for selecting patients at less experienced institutions for colorectal ESD. Additionally, we cannot exclude the possibility that as yet unknown associated factors may have been omitted from multivariate analysis, despite our careful selection of variables. Moreover, we could not assess the effect of lesion location on technical difficulty, although colorectal ESD is considered more technically challenging in certain locations (e.g., transverse colon and flexures). Thus, such opinion is not generally established.

In conclusion, we found that the outcomes of colorectal ESD in a large cohort of patients at participating institutions with various levels of experience were satisfactory. We found that poor lifting after SM injection was the most frequent risk factor for technical difficulty and adverse events. The lesions with poor lifting were frequently observed in LST-NG and in protruding and recurrent lesions. These findings suggest that less experienced endoscopists should start by performing colorectal ESDs on LST-G lesions.

Acknowledgments The authors would like to thank the members of the Colorectal Endoscopic Resection Standardization Implementation Working Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) for valuable discussions. This study was financially supported by a grant in aid from JSCCR.

Conflict of interests None of the authors has any financial relationships to disclose relevant to this publication.

References

- Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y et al (2003) Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 57:567–579
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2009) Japanese classification of colorectal carcinoma. Second English Edition. Tokyo: Kanehara & Co Ltd
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:S3–S43
- Iishi H, Tatsuta M, Iseki K et al (2000) Endoscopic piecemeal resection with submucosal saline injection of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 51:697–700
- Moss A, Bourke MJ, Williams SJ et al (2011) Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology* 140:1909–1918
- Terasaki M, Tanaka S, Oka S et al (2012) Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm. *J Gastroenterol Hepatol* 27:734–740
- Hotta K, Fujii T, Saito Y et al (2009) Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 24:225–230
- Saito Y, Kawano H, Takeuchi Y et al (2012) Current status of colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan and other Asian countries: progressing towards technical standardization. *Dig Endosc* 24(Suppl 1):67–72
- Uraoka T, Parra Blanco A, Yahagi N (2012) Colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan and Western countries. *Dig Endosc* 24:80–83
- Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N et al (2007) Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:678–683
- Lee EJ, Lee JB, Lee SH et al (2013) Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors 1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc* 27:31–39
- Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y et al (2010) A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 72:1217–1225
- Nakajima T, Saito Y, Tanaka S et al (2013) Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan. *Surg Endosc* 27:3262–3270
- Oka S, Tanaka S, Saito Y et al. Multicenter prospective study on local recurrence after endoscopic resection of large colorectal neoplasia conducted by the colorectal endoscopic resection standardization implementation working group of Japanese society for cancer of the colon and rectum. *Endoscopy* 2012;44:A70 [abstract]
- von Elm E, Altman DG, Egger M et al (2007) STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370:1453–1457
- Tanaka S, Oka S, Chayama K (2008) Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol* 43:641–651
- Tanaka S, Terasaki M, Kanao H et al (2012) Current status and future perspectives of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Dig Endosc* 24(Suppl 1):73–79
- Moss A, Bourke MJ, Tran K et al (2010) Lesion isolation by circumferential submucosal incision prior to endoscopic mucosal resection (CSI EMR) substantially improves *en bloc* resection rates for 40 mm colonic lesions. *Endoscopy* 42:400–404
- Kudo S, Lambert R, Allen JI et al (2008) Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 68:S3–S47
- Matsumoto A, Tanaka S, Oba S et al (2010) Outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors accompanied by fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 45:1329–1337
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y et al (2000) The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 47:251–255
- Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L et al (2010) A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 71:446–454

23. Probst A, Golger D, Anthuber M et al (2012) Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center. *Endoscopy* 44:660–667
24. Kim ES, Cho KB, Park KS et al (2011) Factors predictive of perforation during endoscopic submucosal dissection for the treatment of colorectal tumors. *Endoscopy* 43:573–578
25. Lee EJ, Lee JB, Choi YS et al (2012) Clinical risk factors for perforation during endoscopic submucosal dissection (ESD) for large sized, nonpedunculated colorectal tumors. *Surg Endosc* 26:1587–1594
26. Metz AJ, Bourke MJ, Moss A et al (2011) Factors that predict bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Endoscopy* 43:506–511
27. Takizawa K, Oda I, Gotoda T et al (2008) Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection – an analysis of risk factors. *Endoscopy* 40:179–183
28. Saito Y, Uraoka T, Matsuda T et al (2007) A pilot study to assess the safety and efficacy of carbon dioxide insufflation during colorectal endoscopic submucosal dissection with the patient under conscious sedation. *Gastrointest Endosc* 65:537–542

IV. 特 論

遺伝性大腸癌診療ガイドラインによる
診断・治療

石田 秀行¹ 岩間 毅夫¹ 富田 尚裕² 小泉 浩一³
赤木 究⁴ 石黒めぐみ⁵ 渡邊 聡明⁶ 杉原 健一⁵

Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer according to the JSCCR
Guidelines 2012 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer

¹Hideyuki Ishida, ¹Takeo Iwama, ²Naohiro Tomita, ³Kouichi Koizumi,

⁴Kiwamu Akagi, ⁵Megumi Ishiguro, ⁶Toshiaki Watanabe, ⁵Kenichi Sugihara

¹Department of Digestive Tract and General Surgery,
Saitama Medical Center, Saitama Medical University

²Division of Lower GI Surgery, Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

³Department of Gastroenterology,

Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital

⁴Division of Molecular Diagnosis and Cancer Prevention, Saitama Cancer Center

⁵Department of Surgical Oncology,

Tokyo Medical and Dental University Graduate School

⁶Department of Surgical Oncology, the University of Tokyo

Abstract

We summarized the key points of the diagnosis and management of familial adenomatous polyposis (FAP) and Lynch syndrome (LS) according to the JSCCR Guidelines 2012 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. The diagnosis of FAP is made clinically and/or genetically. A total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) is the standard treatment for preventing the development of colorectal cancer, while a total colectomy with ileo-rectal anastomosis (IRA) is an alternative option in select patients. Surveillance for the remnant (colo) rectal mucosa and extra-colonic manifestations, such as the desmoid tumors or duodenal polyposis, is important. Meanwhile, genetic testing is essential for the diagnosis of LS. The genetic testing for mismatch repair gene (s) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2*) is performed using a microsatellite instability test or immunohistochemistry for the 4 kinds of mismatch repair proteins in colorectal cancer tissue from patients who meet the Amsterdam criteria or the revised Bethesda guidelines. Surveillance for metachronous colorectal cancer and extracolonic neoplasms is mandatory in LS patients undergoing surgery for initially diagnosed colorectal cancer.

Key words: familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, hereditary non-polypoid colorectal cancer

¹埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 ²兵庫医科大学外科学講座 下部消化管外科 ³がん・感染症センター都立駒込病院 消化器内科 ⁴埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 ⁵東京医科歯科大学大学院 腫瘍外科 ⁶東京大学医学部 腫瘍外科

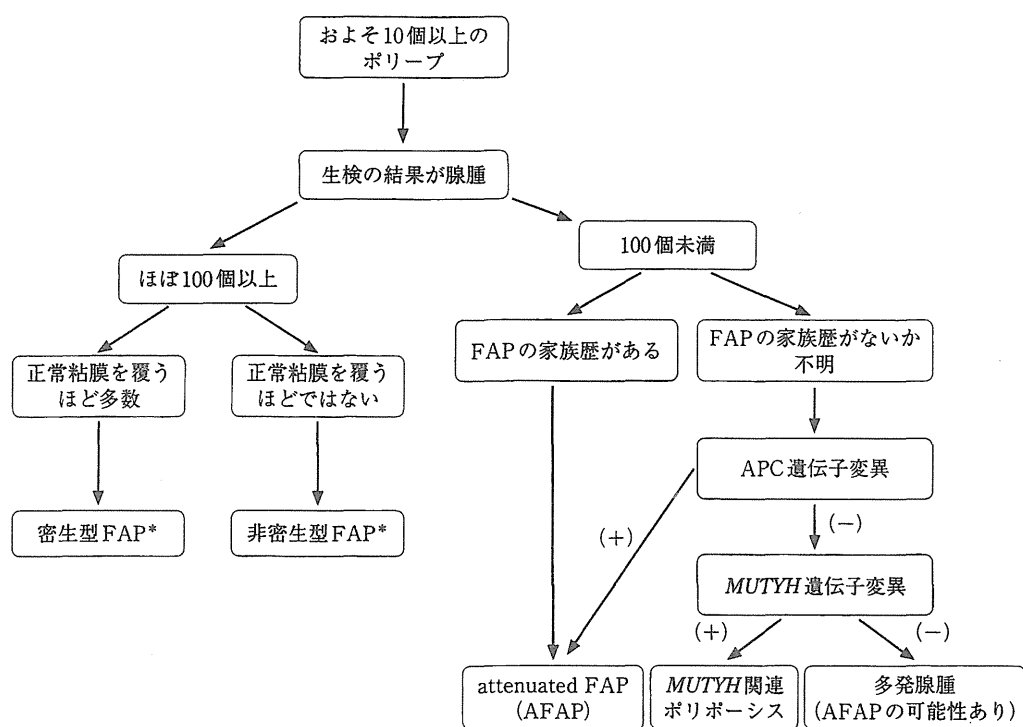


図1 家族性大腸腺腫症, *MUTYH* 関連ポリポーシスの診断の流れ(文献¹⁾より引用)

*FAPの家族歴がない場合には *MUTYH* 関連ポリポーシスの可能性は否定できない。

はじめに

2012年7月に遺伝性大腸癌診療ガイドライン¹⁾(以下、本ガイドライン)が発刊された。本ガイドラインは大腸癌診療に従事している医師・医療従事者が、家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)とリンチ症候群(Lynch syndrome: LS)の概要を理解し、日常臨床で適切な診療を行うための情報源として作成された。

本稿では、本ガイドラインを用いた家族性大腸腺腫症とリンチ症候群の診断・治療の要点を概説する。また、本ガイドラインでは詳述できなかった一部の重要な知見についても解説を加える。

家族性大腸腺腫症

1. 概要

家族性大腸腺腫症は *APC* 遺伝子の生殖細胞

系列変異を原因とし、大腸の多発腺腫を主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。全人口における頻度は我が国では1/17,400と報告されている。全大腸癌の1%未満が家族性大腸腺腫症と考えられている。放置すれば60歳頃までにはほぼ100%大腸癌が発生する。大腸癌以外に多彩な腫瘍性・非腫瘍性の随伴病変が発生する。とりわけデスモイド腫瘍と十二指腸癌(乳頭癌を含む)は大腸癌について頻度の高い死因である。

塩基除去修復遺伝子の一つである *MUTYH* 遺伝子の両アレルの異常を原因とする常染色体劣性遺伝形式の *MUTYH* 関連ポリポーシスは *APC* 遺伝子変異を原因とする家族性大腸腺腫症とは別の疾患として取り扱われる傾向がある。

2. 診断

家族性大腸腺腫症の診断は臨床的あるいは遺伝子検査により行われる(図1)。臨床的診断として、以下の2通りが挙げられる。

・大腸に100個以上の腺腫が認められる場合(家族歴の有無は問わない)。

・腺腫数は100個に満たないが優性遺伝を示す家族歴を有する場合(大腸外随伴病変の存在は補助診断になる)。

前者の場合、家族歴がなければ *MUTYH* 関連ポリポーシスの可能性を否定できない。腺腫数が100個未満の場合、家族歴がないか不明の場合、*APC* 遺伝子検査を行って変異を検索する。*APC* 遺伝子検査を行っても変異が検出されない場合、*MUTYH* 遺伝子検査を行う。*MUTYH* 関連ポリポーシスの確定診断が得られなかった場合、多発腺腫あるいは軽症型(後述)家族性大腸腺腫症の可能性がある。*APC*、*MUTYH* いずれの遺伝子検査も保険収載されておらず、全額自己負担(外注検査可能)あるいは研究として実施されている。本検査を行う前には必ず遺伝カウンセリングを行う。末梢静脈血が一般に用いられる。

腺腫密度によって家族性大腸腺腫症は密生型、非密生型、軽症型(attenuated type)に分類することがある。欧米の分類²⁾では密生型は腺腫数>2,000個、非密生型100-2,000個、軽症型10-99個としている。ちなみに*MUTYH*関連ポリポーシスの腺腫数は大部分の症例で100個未満であるが、数百個のこともある。

3. 治療

1) 予防的大腸切除

(進行)大腸癌が発生する前に大腸切除を行うことが推奨される。標準術式は大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合であるが、直腸粘膜を歯状線から切除して回腸囊と歯状線を手縫いで吻合する回腸囊肛門吻合と、外科的肛門管と回腸囊を器械吻合する回腸囊肛門管吻合に大別される。前者の方が直腸粘膜の残存は少ないが、術者の熟練を要する。腹腔鏡手術の普及に伴い、手術手技が簡便な後者が選択される傾向がある。回腸囊は一般にJ型が用いられる。

結腸全摘・回腸直腸吻合も選択肢となりうる。結腸全摘が考慮される条件³⁾として、非密生型(腺腫数<1,000個)、直腸腺腫が20個未満、直

腸腺腫の最大径<10mm、若年女性(挙児希望)、就労・就職などの生活環境、デスモイド腫瘍の発生、attenuated typeなどが挙げられる。結腸全摘の方が一般に排便機能が良好で、手術成績も安定している。

ヨーロッパの女性の家族性大腸腺腫症患者を対象にした研究⁴⁾では、大腸全摘の方が結腸全摘より妊孕性が低下していたが、妊孕性と術式には関連がないとする報告⁵⁾もあり、術式と妊孕性についてコンセンサスは得られていない。

2) 進行大腸癌を合併した場合の術式の選択

進行大腸癌を契機に発見された家族性大腸腺腫症に対する術式は、大腸癌の進行度、部位などを考慮して総合的に決定する。治癒切除が見込める場合には領域リンパ節郭清を含む大腸全摘や結腸全摘も選択肢となるが、治癒切除が望めない場合には散発性大腸癌と同様の術式(進行癌の部位を考慮した区域切除など)を選択した後に化学療法を行うか、化学療法を第一選択とする。

3) サーベイランス

予防的大腸切除後に残存大腸粘膜が残存している場合には、その長さにかかわらず、年1回の大腸内視鏡検査を行い、腺腫の摘除あるいは焼灼を行う。大腸外随伴病変として重要なのはデスモイド腫瘍と十二指腸腺腫である。術後3年間はデスモイド腫瘍が発生しやすいので、年1回の腹部触診を行い、必要に応じてCT、MRIなどの画像検査を行う。腹壁のデスモイド腫瘍は切除を考慮する。腹腔内デスモイド腫瘍に対する治療方針は、Churchらの分類⁶⁾を参考に治療方針を立てる(本ガイドライン参照)。十二指腸腺腫は40歳以降に有病率が高くなり、最終的には90%に達する。Spigelman分類⁷⁾に従ってサーベイランス・治療を行うことが推奨される(本ガイドライン参照)。

リンチ症候群

1. 概要

リンチ症候群はミスマッチ修復遺伝子である

表1 アムステルダム基準II(1999)

- 少なくとも3人の血縁者がHNPCC関連癌(大腸癌, 子宮内膜癌, 腎盂・尿管癌, 小腸癌)に罹患しており, 以下を満たしている
1. 1人の罹患者は他の2人に対して第一度近親者である
 2. 少なくとも連続する2世代で罹患している
 3. 少なくとも1人の癌は50歳未満で診断されている
 4. FAPが除外されている
 5. 腫瘍は病理学的に癌であることが確認されている

表2 改訂ベセスダガイドライン(2004)

1. 50歳未満の患者で診断された大腸癌
2. 年齢にかかわらず, 同時あるいは異時大腸癌あるいは他のHNPCC(リンチ症候群)関連腫瘍*がある
3. 60歳未満の患者で診断されたMSI-Hの組織学的所見**を有する大腸癌
4. 第一度近親者が1人以上HNPCC(リンチ症候群)関連腫瘍に罹患しており, このうち1つは50歳未満で診断されている患者の大腸癌
5. 年齢にかかわらず, 第一度あるいは第二度近親者に2人以上HNPCC(リンチ症候群)関連腫瘍の罹患者がいる患者の大腸癌

*大腸癌, 子宮内膜癌, 胃癌, 卵巣癌, 睪癌, 腎盂・尿管癌, 胆道癌, 脳腫瘍(通常はTurcot症候群にみられるglioblastoma), Muir-Torre症候群の脂腺腫や角化棘細胞腫, 小腸癌.

**リンパ球浸潤, クローン様リンパ球反応, 粘液癌・印環細胞癌様分化, 髄様増殖.

MLH1, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*のいずれかの生殖細胞系列変異を主な原因とし, 大腸癌を含む多臓器に同時性・異時に悪性腫瘍が発生する常染色体優性遺伝性疾患である. 全大腸癌の1-5%を占めると考えられている. がんの発症リスクは遺伝子によって異なるが, *MLH1*, *MSH2*に変異を有するリンチ症候群における大腸癌の生涯発生リスクは男性54-74%, 女性30-62%, 子宮内膜癌の生涯リスクは28-60%と報告されている. かつて遺伝性非ポリポーシス性大腸癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC)と呼称された時期もあったが, 大腸以外の臓器にも様々な悪性腫瘍が発生する特徴をふまえ, 現在では本疾患の研究に多大な貢献をしたHenry T. Lynch博士にちなんでリンチ症候群と呼称する傾向にある.

近年, 原因遺伝子のepimutationがリンチ症候群の原因として注目されている. すなわち*MLH1*や*MSH2*遺伝子のプロモーター領域の高メチル化(hypermethylation)により, 各々の遺伝子の転写が抑制されることが報告されてい

る⁸⁻¹⁰⁾. *MLH1*の高メチル化の機序は解明されていないが, *MSH2*の場合, 上流に位置する*EPCAM*遺伝子の3'側の欠損により, *MSH2*遺伝子プロモーター領域の高メチル化が誘発されることが明らかにされている¹¹⁾.

2. 診 断

ミスマッチ修復タンパクの免疫染色やMSI(後述)検査を経て, 遺伝子検査による確定診断を行うのが一般的である.

1) 第1次スクリーニング

本疾患が疑われる患者がアムステルダム基準II¹²⁾(表1)または改訂ベセスダガイドライン¹³⁾(表2)を満たすか否か確認する.

a. アムステルダム基準II

かつてHNPCCの国際共同研究を行うために設けられたselection criteriaないしresearch criteriaであり¹²⁾, この基準を満たしてもリンチ症候群と確定診断できないことに注意する. 5項目すべてを満たす必要がある(遺伝性大腸癌診療ガイドライン参照). 我が国では個人情報

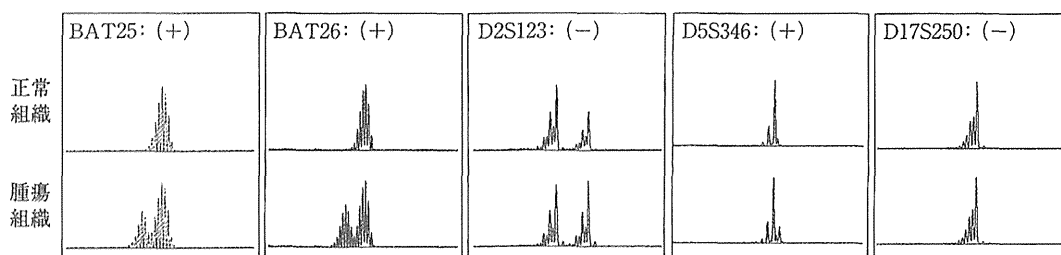


図2 マイクロサテライト不安定検査

BAT25, BAT26, D5S346の3種類のマイクロサテライトマーカーが陽性であり、MSI-Hと判定される(ファルコバイオシステムズから提供)。

保護法や核家族化の影響で、診療録からアムステルダム基準IIを満たす家系を同定することは必ずしも容易ではない。

b. 改訂ベセスダガイドライン

後述のマイクロサテライト不安定性検査を行うべき大腸癌患者を選別するために提唱された基準である。5項目のいずれかを満たせばよい。

リンチ症候群の家系において、アムステルダム基準IIを満たすのは41%、改訂ベセスダガイドラインを満たすのが89%と報告されている¹⁰。また、全大腸癌の約1/4が改訂ベセスダガイドラインを満たす。

2) 第2次スクリーニング

腫瘍組織のマイクロサテライト不安定性検査、あるいは原因遺伝子産物に対する免疫染色を行い、異常があるか否か確認する。

a. マイクロサテライト不安定性検査

ミスマッチ修復機構に異常がある腫瘍細胞では、ゲノムの中の1～数塩基の繰り返し配列が正常細胞とは異なる反復回数を示すことがあり、この現象をマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)という。MSI検査は保険収載されており、検査には新鮮凍結標本あるいはパラフィン切片を用いる。mono-nucleotideマーカー2種類(BAT25, BAT26)、dinucleotidesマーカー3種類(D2S123, D5S346, D17S250)の合計5種類を用いたベセスダマーカーによる解析では、2種類以上のマーカーで腫瘍組織における繰り返し配列の反復数に異常を認めた場合に高頻度MSI(MSI-H)とする(図2)。ただし、*MSH6*遺伝子はdinucleotidesのミ

スマッチ修復には関与しないため、*MSH6*遺伝子に変異があってもMSI-Hとならない場合があることに注意する。MSI-Hはリンチ症候群の大腸癌の90-95%に認められる。

b. 免疫染色

4種類のミスマッチ修復遺伝子がコードしているタンパクの、腫瘍細胞の核における発現を調べる。正常大腸粘膜細胞や間質細胞の核の染色を陽性コントロールとする。免疫染色(染色陰性)とMSI検査(MSI-H)は90%以上の相関がある¹⁰。MLH1タンパクとPMS2タンパク、MSH2タンパクとMSH6タンパクはヘテロダイマーを形成することにより安定化する。したがって、*MLH1*遺伝子の機能的欠損が起こると、通常はMLH1とPMS2の両者のタンパクの欠失が認められる。しかしながら、*PMS2*遺伝子に機能的欠損がある場合には、通常はPMS2タンパクのみ欠失しMLH1タンパクの発現は保たれる。同様に、*MSH2*遺伝子の機能的欠損がある場合には、MSH2とMSH6タンパクが欠失するが、*MSH6*遺伝子の機能的欠損があるときにはMSH6タンパクのみが欠失する(表3)。免疫染色は生殖細胞系列変異を調べる遺伝子の種類の絞りこみに有用であるが、保険収載されておらず、我が国では研究として行われている。

3) 確定診断

末梢静脈血を用いてミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列の病的変異を同定する。この検査は我が国では保険収載されておらず、全額自己負担(外注検査可能)あるいは研究として実施されている。本検査を行う前には必ず遺伝カウ

表 3 4 種類のミスマッチ修復タンパクの染色性と疑われる遺伝子異常

MLH1	陽性	陽性	陰性	陽性
MSH2	陰性	陽性	陽性	陽性
MSH6	陰性	陰性	陽性	陽性
PMS2	陽性	陽性	陰性	陰性
疑われる 遺伝子異常	<i>MSH2</i> の生殖細胞 系列変異または <i>EPCAM</i> の欠損	<i>MSH6</i> の生殖細胞 系列変異	<i>MLH1</i> の生殖細胞系 列変異または体細胞 レベルでの高メチル化	<i>PMS2</i> の生殖細胞 系列変異

セリングを行う。

3. 治療

1) 大腸癌に対する術式の選択

リンチ症候群患者の初回大腸切除後の異時性大腸癌のリスクは、区域切除では10年以内に16%、大腸全摘では4%と報告されている¹⁶⁾。異時性大腸癌のリスクのみを考えればリンチ症候群が確定している患者には大腸全摘も選択肢の1つであるが、生存率の向上を検証する前向き試験は行われていない。未発症遺伝子変異保持者に対する予防的大腸切除は、大腸癌の生涯発生リスクを考慮すると推奨されない。

2) 大腸癌手術の際の子宮・付属器切除

生殖年齢を過ぎたリンチ症候群の女性患者が大腸癌の手術を施行する際に、予防的子宮・卵巣摘出術を行うことに関するエビデンスは乏しいが、患者と十分話し合っその是非を決定することが望ましい。

4. サーベイランス

大腸内視鏡による定期的なサーベイランスは

大腸癌による死亡リスクを減少させることが知られている。20-25歳(あるいは大腸癌手術後)から1-2年間隔で行うことが推奨されている。リンチ症候群の大腸腺腫は発育が速く、がん化の母地になるので、内視鏡的摘除に努める。婦人科癌、泌尿器癌、他の消化器癌に対するサーベイランスの有用性についてはエビデンスに乏しいが、30-35歳以降に1-2年間隔で各臓器のサーベイランスを行うことが推奨されている。

おわりに

家族性大腸腺腫症は腺腫密度や家族歴の聴取から大部分の症例を的確に診断できる。適切な時期に予防的大腸切除を行い、長期にわたる随伴病変のサーベイランスを行うことが重要である。一方、リンチ症候群の診断においては臨床情報からリンチ症候群を疑い、スクリーニング検査を経て遺伝子検査による確定診断を行うことが推奨される。今後腫瘍組織の免疫染色がリンチ症候群の補助診断として広く普及する可能性があり、リンチ症候群の診断・治療の進歩が期待される。

文献

- 1) 大腸癌研究会(編): 遺伝性大腸癌診療ガイドライン2012年版, 金原出版, 2012.
- 2) Nielsen M, et al: Genotype-phenotype correlations in 19 Dutch cases with APC gene deletions and a literature review. *Eur J Hum Genet* 15: 1034-1042, 2007.
- 3) 石田秀行ほか: 家族性大腸腺腫症の診断・治療の要点. *消化器外科* 36: 347-367, 2013.
- 4) Olsen KØ, et al: Female fecundity before and after operation after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 90: 227-231, 2003.
- 5) Niewenhuis NH, et al: Female fertility after colorectal surgery for familial adenomatous polyposis: a nationwide cross-sectional study. *Ann Surg* 252: 341-344, 2010.
- 6) Church J, et al: A desmoids tumor-staging system separates patients with intra-abdominal familial adenomatous polyposis-associated desmoids disease by behavior and prognosis. *Dis Colon Rectum* 51: 897-901, 2008.

- 7) Spigelman AD, et al: Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* **2**: 783-785, 1989.
- 8) Gazzoli I, et al: A hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma case associated with hypermethylation of the MLH1 gene in normal tissue and loss of heterozygosity of the unmethylated allele in the resulting microsatellite instability-high tumor. *Cancer Res* **62**: 3925-3928, 2002.
- 9) Hitchins MP, et al: Inheritance of a cancer-associated KMH1 germ-line epimutation. *N Engl J Med* **356**: 697-705, 2007.
- 10) Chan TL, et al: Heritable germline mutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* **38**: 1178-1183, 2006.
- 11) Ligtenberg MJ, et al: Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* **41**: 112-117, 2009.
- 12) Vasen HF, et al: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* **116**: 1453-1456, 1999.
- 13) Umar A, et al: Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* **96**: 261-268, 2004.
- 14) Vasen HF, et al: Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* **44**: 353-362, 2007.
- 15) Baudhuin LM, et al: Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. *Fam Cancer* **4**: 255-265, 2005.
- 16) de Vos tot Nederveen Cappel WH, et al: Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* **45**: 1588-1594, 2002.

[総論]

講師

講師

教授

田中敏明, 石原聡一郎, 須並英二, 渡邊聡明

Toshiaki TANAKA

Soichiro ISHIIHARA

Eiji SUNAMI

Toshiaki WATANABE

東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学講座腫瘍外科・血管外科

Key words

◎ ガイドライン総論 ◎ ガイドラインの目的 ◎ GRADEシステム

厚生労働省の人口動態調査によれば、わが国の2012年の大腸癌死亡数は4万7千人を超えており、1950年から2012年までの約60年間に男性で14倍、女性で11倍と増加の一途をたどっている¹⁾。しかしながら、このような多数の罹患者がいる中で、必ずしもすべての患者が専門施設・専門医の診療を受けられるわけではなく、各々の医師が、標準治療について理解し各施設の役割分担を踏まえたうえで診療に従事していく必要がある。

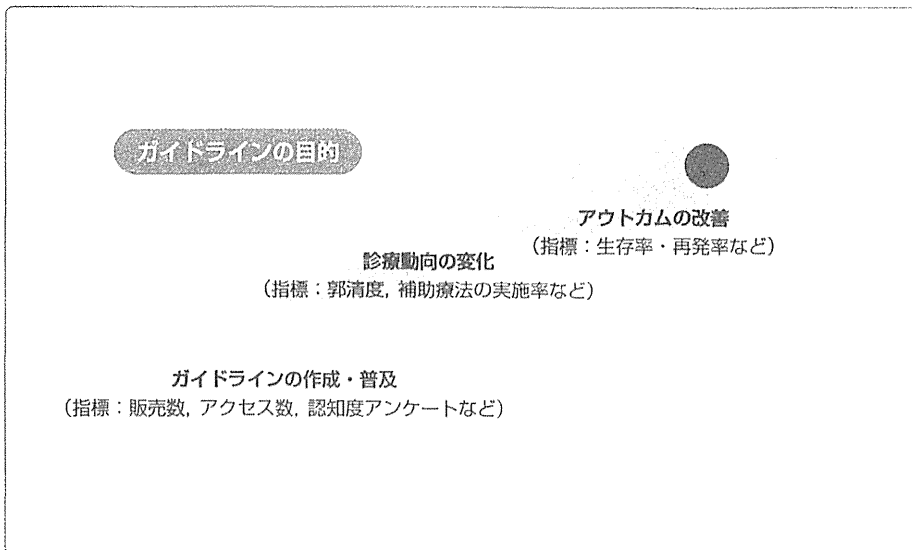
欧米では1990年前後より、医療技術の使用に関してその有効性や安全性、経済性などをEBMの手法で評価し、診療における基準や指針を示した「診療ガイドライン」が作成されていた。これらは、医療政策研究局(Agency for Health Care Policy and Research; AHCPR)により広く公開され、医療従事者の意思決定を支援するための情報を提供していた。わが国では、1996年の「医療技術評価の在り方に関する検討会」、次いで1998年の「医療技術評価推進検討会」においてEBMの手法を用いた治療ガイドラインの作成・普及の推進が明示されたことが契機となり²⁾³⁾、EBM診療ガイドラインの作成が開始された。大腸癌については、2003年に大腸癌研究会におけるプロジェクト研究として、大腸癌治療ガイドライン検討委員会が組織され、2005年に「大腸癌治療ガイドライン医師用2005年版」第1版が刊行された。以降、改定版として2009年7月に「大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版」が刊行、さ

らに抗EGFR抗体薬が保険償還となるなどの変化があり2010年7月に「大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版」が刊行された。

今回の4年ぶりの改定では、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)や括約筋間直腸切除術(ISR)などの新たな治療法や、二次治療におけるベバシズマブの投与⁴⁾など新たな知見について、エビデンスと委員のコンセンサスに基づいた改定が行われ、2014年1月に「大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版」が発刊された。本稿では、「大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版」の総論について概説する。

目 的

本ガイドラインの目的は、初版から一貫して、①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、過少診療・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、の4項目があげられており、作成効果として、①日本全国の大腸癌治療の水準の底上げ、②治療成績の向上、③人的・経済的負担の軽減、④患者利益の増大に資すること、が期待されている。大腸癌治療ガイドラインの作成・普及はガイドラインの目的の第一段階であり(図1)、大腸癌研究会では2012年より診療動向調査に着手している。今後、ガイドライン普及によるアウトカムの変化の検討を



| 図1 | ガイドラインの目的

行う予定である。

使用法

米国のInstitute of Medicine は診療ガイドラインを，“Clinical practice guidelines are systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances.”としており⁵⁾，特定の臨床状況下での意思決定を“支援”するものであると定義している。以上より，本ガイドラインは，大腸癌に対する治療方針を立てる目安を示すものであり，治療方針や治療法を規制するものではない。また，個々の治療結果に関する責任は治療担当者に帰属する。

作成法

2014年版ではエビデンスの評価と推奨度決定について，GRADEシステムを参考にした⁶⁾⁻²⁰⁾。GRADEシステムはWHOなどでも広く採用されており，エビデンスレベルだけでなく患者の嗜好や益と害，医療コストなどを考慮して推奨度を判定する。

第1ステップでは，各論文を研究デザイン，バイアスリ

スクで評価を行い，構造化抄録を作成した。次に，第2ステップで，各アウトカムに言及した論文群(=エビデンス総体)の研究デザインに基づき初期のエビデンスレベルを決定したのちに，エビデンスを下げる要素・上げる要素について評価を行い，最終的なエビデンスレベルを決定した。その結果，GRADEシステムでは，各アウトカムのエビデンスレベル判定において，論文の研究デザインのみでなく，バイアスリスクなどの論文の質も考慮されている点が，旧版からの大きな改定点の一つである。一例として，鎮痛薬Xの効果についての海外RCTがありエビデンスの初期評価レベルが“A”と判定されたとしても，本邦と投与量が異なる報告(=indirectnessがある)であればエビデンスレベルは最終的に“B”と評価される。また，下部消化管穿孔に伴う汎発性腹膜炎の手術治療の有無は，RCTを行うことが非現実的である。そのため，コホート研究(初期評価レベル“C”)のみの報告であっても手術による生存率に大きな差がある(=大きな効果がある)のであれば，エビデンスレベルは最終的に“B”と評価されることとなる。

各アウトカムに対するエビデンスを評価したのち，推奨の強さを決定した。推奨の強さについては，エビデンスの確かさのみでなく，患者の嗜好，益と害のバランス，医療コストの4項目について評価を行ったのち，Delphi法で

合意形成を行っており、大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版では明示されていなかった「患者の嗜好」が反映される推奨度となっている。さらに、エビデンスレベルと推奨度を二元的に記載していることで、判定の透明度も高くなっていると考えられる。

おわりに

大腸癌治療ガイドラインは、大腸癌の治療水準の底上げを行い大腸癌死亡を減少させることを目標として刊行されているが、その目的のためにはガイドラインの普及が必須である。日本全国の診療現場で広く利用されるために、これまで出版のみでなく大腸癌研究会ホームページをはじめとしたWeb上での公開を行ってきた。さらに、患者・医師の相互理解や信頼が深まることを期待して、「大腸癌治療ガイドラインの解説」の改定作業を行っている。これら普及とともに、診療動向調査をはじめとしたQuality Indicatorでの評価を行うことが、今後のガイドラインの改定の資料となることを期待しており、最終的に本来の目的である大腸癌の死亡率低下に寄与することを期待する。

◎ 文 献

- 1) 厚生労働省：平成24年(2012)人口動態統計(確定数)の概況：<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/index.html>
- 2) 厚生省健康政策局総務課医療技術推進室：「医療技術評価の在り方に関する検討会報告書」について：<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0906/h0627-6.html>
- 3) 厚生省健康政策局研究開発振興課医療技術情報推進室：「医療技術評価推進検討会」報告書について：http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1103/h0323-1_10.html
- 4) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14**: 29-37, 2013
- 5) Eddy DM: Clinical practice guidelines: direction for a new program. National Academy Press. Washington DC, p.38, 1990
- 6) 相原守夫, 三原華子, 村山隆之. ほか: 診療ガイドラインのためのGRADEシステム. 凸版メディア, 弘前, 2010
- 7) Atkins D, Best D, Briss PA, et al: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **328**: 1490, 2004
- 8) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* **64**: 383-394, 2011
- 9) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al: GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* **64**: 395-400, 2011
- 10) Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* **64**: 401-406, 2011
- 11) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al: GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* **64**: 407-415, 2011
- 12) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al: GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* **64**: 1277-1282, 2011
- 13) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al: GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* **64**: 1283-1293, 2011
- 14) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al: GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* **64**: 1294-1302, 2011
- 15) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al: GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* **64**: 1303-1310, 2011
- 16) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al: GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* **64**: 1311-1316, 2011
- 17) Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al: GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* **66**: 140-150, 2013
- 18) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al: GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* **66**: 151-157, 2013
- 19) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al: GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* **66**: 158-172, 2013
- 20) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**: 924-926, 2008

「大腸癌治療ガイドライン 2014」改訂のポイント

東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学講座腫瘍外科・血管外科

田中敏明 石原聡一郎 須並英二 渡邊聡明

はじめに

わが国の悪性腫瘍の死亡率は年々増加の一途に歯止めがかからず、2012年には60年前の4倍となっている。中でも、大腸癌の罹患数は年々増加を続けており、結腸癌の罹患数は3万2千人、直腸癌の罹患数は1万5千人を超え、部位別のがんの死亡率では女性で1位、男性で3位となっており、今後も増加の一途をたどると考えられる^{1,2)}。そのような common disease ともいえる大腸癌患者に対し、いわゆる専門施設である high volume center のみで賄うことは非現実的であり、全国の一般臨床医もそれぞれの役割を踏まえたうえで、診療に携わっていく機会がますます増えていると考えられる。そんな中、日本の大腸癌治療の施設格差をなくすことを目的の一つとして掲げている「大腸癌治療ガイドライン 医師用」の役割は年々重みを増していると考えられる。「大腸癌治療ガイドライン 医師用」は2005年度版を初版として、医療技術の進歩や新たな知見などに伴い、原則4年を目的に改定を行ってきた。本稿では、「大腸癌治療ガイドライン改定のポイント」と題し、旧版からの変更点を中心に総論および各論を概説する。

ガイドラインの使用方法について

「大腸癌治療ガイドライン医師用」は、原則、個々の治療における方針決定の参考とするものであり、

個々の治療を規定したり規制したりするものではない。「診療ガイドライン」の概念は、欧米において1990年頃より「EBMに基づいた診療の基本的な指針を示すもの」として作成された。わが国でも1996年の厚生省による「医療技術の在り方に関する検討会」を発端に、悪性疾患のみでなく高血圧や糖尿病などのガイドラインの作成がEBMの手法に基づき開始された。大腸癌については2003年より大腸癌研究会によって作成が開始された。作成においては、EBMの手法で文献検索されたエビデンスを尊重しつつ、日本の医療保険制度や診療現場の実情に配慮したうえで、委員のコンセンサスのもとに作成された。すなわち、「大腸癌治療ガイドライン」はEBMの手法に基づいているものの、単なる「エビデンス集」ではなく、日本の実情に適応すべく作成された指針である。しかしながら、日常診療で遭遇する個々の患者特性や患者背景をすべてカバーすることは不可能である。ガイドラインの使用に当たっては、個々の意思決定は、あくまで診療に当たる臨床医の判断に一任されているとともに、治療に起因する結果についても治療担当者に責任が帰するとされている。

GRADE システムについて

「大腸癌治療ガイドライン医師用 2014年版」では、エビデンスの評価ならびに推奨度の決定において、GRADE (The Grading of Recommendations Assess-

ment, Development and Evaluation) システムを参考にしている³⁻¹⁷⁾。2010年版では、推奨度の決定に際し、「科学的根拠」「安全性や侵襲」「費用対効果」「実臨床に即しているか」についてガイドライン作成委員の意見の一致に応じて、推奨カテゴリーをA~Dと分類していた。すなわち、推奨カテゴリーの中に、エビデンスレベルが包括される形となっていた。2014年版に採用されたGARDEシステムでは、エビデンスレベルと推奨度を分けて二元的に記載していることで、判定の透明度が高くなっていると考えられる。GRADEシステムについては成書を参照されたいが、エビデンスレベルの判定では、これまでは研究デザインのみでの評価であったのに対し、論文のバイアスリスクまで考慮されていることが大きく異なる部分である。また、推奨度の評価においては、「エビデンスの確かさ」「患者の嗜好」「益と害」「コスト評価」の4項目について検討し、Delphi法にて推奨の強さの合意形成を行った。今回、推奨度の決定において「患者の嗜好」が反映されているのは、より実臨床に即したガイドライン作成手法と考えられる。

今回の改訂ポイント

今回の改定では、ESDの保険適用やregorafenibなどの新規抗癌剤保険収載、化学療法の新たな知見などを中心に改定を行った。これら改定点については、ガイドラインの最初の項目にまとめてあるので参照されたい。以下ではおもに、手術療法ならびに化学療法について解説を行う。

■手術療法

手術療法に関しては、今回の改定では大幅な変更はない。そんな中、大腸癌の手術療法については、近年、腹腔鏡下手術が急速に増加している。日本内視鏡外科学会による「内視鏡外科手術に関するアンケート調査」によると、大腸癌に対する腹腔鏡下手術は、2000年には2,297件であったのに対し、2011年は16,417件、また、大腸癌手術全体における腹腔鏡下手術の割合も、2008年は33%であったのに対し2011年には47%と増加している¹⁸⁾。ただし、これらの報告は日本内視鏡外科学会登録施設における成績であることを考えると、必ずしもわが国のすべての病院での成績を反映しているものではないと考えられる。また、日本

内視鏡外科学会技術認定審査の大腸領域での合格率は2012年で21%にとどまっている。以上より、腹腔鏡下手術については、施設間での手術習熟度に差がある可能性は否めない。また、わが国での内視鏡外科手術におけるエビデンスは、結腸癌におけるRCTであるJCOG0404試験で、短期成績が開腹手術と比べて、手術時間、出血量、排ガスまでの日数、在院日数で有利な結果が示されたものの、長期成績についてはいまだ、今後の解析予定となっている¹⁹⁾。直腸癌については、わが国のみでなく海外の報告でもRCTに乏しい。以上を踏まえ、今回の改定でも、結腸癌に対する腹腔鏡下手術は、個々の習熟度に応じて適応を決定すること、また直腸癌については、適正に計画された臨床試験として実施することが望ましいとの記載をしている。今後、わが国におけるRCTの長期成績・短期成績の結果が待たれる。

■化学療法

1. 術後補助化学療法の新たなエビデンス

一経口剤におけるL-OHPの上乗せ効果について

StageⅢ大腸癌術後補助化学療法におけるオキサリプラチン(L-OHP)の上乗せ効果については、これまでMOSAIC試験[FOLFOX4 vs フルオロウラシル(5-FU)/ロイコポリン(LV)]、NSABP C-07試験(FLOX vs 5-FU/LV)で無病生存期間(DFS)の延長が示されていた²⁰⁻²³⁾。また、全生存期間(OS)の延長効果については、NSABP C-07試験では認めなかったものの、MOSAIC試験では6年生存率で2割の上乗せ効果を認めた(図1)。以上より2010年版ガイドラインでは、StageⅢ大腸癌術後の補助化学療法について、5-FU+LV、UFT+LV、カペシタビン、に加えて、L-OHP併用療法(FOLFOX4もしくはmFOLFOX6)も推奨される治療としていた。

今回の改定では、これまでエビデンスの乏しかった経口剤に対するL-OHPの上乗せ効果について、NO16968試験の結果が公表されたことを受け記載した(図1)。平均観察期間が4年半での解析で、OSについては有意な差を認めなかったものの、DFSに対する上乗せ効果を認めており(HR=0.80)、CapeOx療法が推奨される補助化学療法として追加された。2年後に追加解析が行われる予定であり、最終的な生存期間延長効果については結果が待たれるところである²⁴⁾。

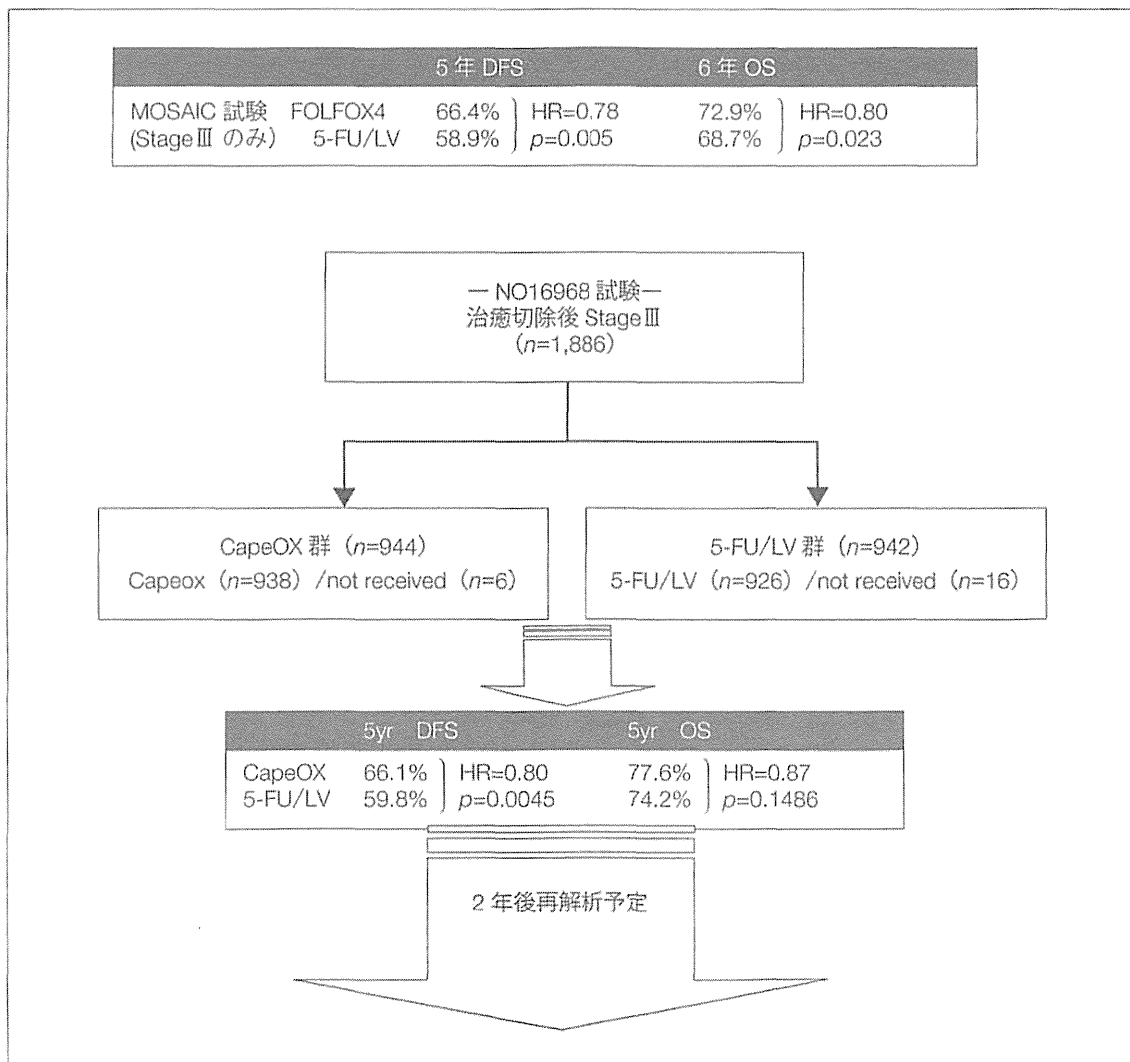


図1 術後補助化学療法におけるL-OHPの上乗せ効果

CapeOX療法では、2割のDFSの上乗せ効果が得られたものの、その適用に際しては、生存期間の延長のみではなく、予想される有害事象にも留意する必要がある。NO16968試験では、CapeOx投与患者の78%に末梢神経障害をきたしており、そのうち11%がGrade 3/4であった²⁵⁾。さらに5%の患者は補助化学療法終了後もGrade 3/4の末梢神経障害が遺残している。hand-foot syndromeも多い傾向にある。また、日本の手術成績は概して海外よりも良好であるとされており、海外のNO16968試験の結果をそのまま外挿してもよいのかという問題もある。FOLFOX/CapeOXの至適投与期間についても、わが国ではACHIEVE Trial (Stage III結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのmFOLFOX6療法またはXELOX療法における5-FU系抗瘤剤およびL-OHP

の至適投与期間に関するランダム化第III相比較臨床試験)で比較試験が行われる予定で、現在症例集積が行われている段階である。補助化学療法の適用についてはこれらの諸問題に留意しつつ、十分なインフォームド・コンセントのもとに判断する必要がある。

2. 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法の目的は、腫瘍増大を遅延させて延命を図ること、腫瘍随伴症状のコントロールを行うことである。化学療法を行わなかった場合の生存期間中央値(MST)が約8か月と報告されているが、最近の化学療法の進歩によりMSTは約2年まで延長してきている。また、分子標的薬の導入により、当初は切除不能であったものの、化学療法の奏効により切除可能となる症例も報告されている²⁶⁾。CELIM試験では、セツキシマブを含む化

学療法で conversion を行い R0 切除をしえた患者の 5 年 OS が 46.2% と、良好な成績を報告している²⁷⁾。このように、予後延長が見込まれる以上、化学療法のプロトコルは、奏効率や生存期間、切除可能率などをエンドポイントとしてデザインされた臨床試験のエビデンスに基づいて決定されるべきである。しかしながら、実臨床においては、臨床試験の対象とならないような重篤な併存疾患がありイリノテカンや L-OHP などの耐容性がないと考えられる患者も存在し、必ずしもプロトコル通りの化学療法を施行しえていない。また、治療方針の決定は、エビデンスだけでなく、患者の経済的負担、社会生活上有害事象を望まない場合など、患者側の因子も考慮に入れるべきである。そこで今回の改定では、「強力な治療が適応となる患者」と「強力な治療が適応とならない患者」に分けて、化学療法のアルゴリズムを作成した。ここでいう「強力な化学療法が適応とならない患者」は、切除不能であり conversion も期待できないものの緩徐な進行であり腫瘍随伴症状も呈していない患者、併存疾患により耐容性が乏しい患者、患者自身が重篤な有害事象を望まない場合、通院困難で L-OHP 投与などができない場合など、様々な要因で決定される。また、「強力な治療が適応とならない患者」として治療を始めたとしても、腫瘍や患者の状態が変化した場合、強力な治療に移行することも可能である。

また、今回の改定では regorafenib が標準的学療法の後治療として記載された。regorafenib は、VEGFR 1-3 や TIE-2, PDGFR- β , KIT, RET などに対する経口のマルチキナーゼ阻害薬である。日本も参加した国際共同第 III 相試験である CORRECT 試験において、有効性や安全性が評価された²⁸⁾。標準的な化学療法後に対し病勢進行となった切除不能大腸癌患者において、BSC との比較で 1.4 か月の生存期間延長効果を示した (regorafenib 6.4 か月 vs BSC 5.0 か月, HR = 0.77, $p=0.0052$)²⁹⁾。また、奏効率は 1.0% であったものの、病勢制御率は良好な結果を示している (regorafenib 41% vs BSC 15%)。切除不能な大腸癌において、標準治療に応じた患者にとっては新たなサルベージラインとして期待されるが、一次治療、二次治療、PS2 以上での安全性・有効性は評価されていないこと、また、93% に有害事象 (Grade 3/4 は 54%) がみられること、なかでも約半数に hand-foot reaction がみられ副作用のマネジメントが重要であるこ

とに留意しなければならない。

臨床試験結果や新規薬剤などは、4 年に一度の改定の間にも新たな知見が得られている。発刊後にも、経口ヌクレオシド剤である TAS-102 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠) が製造販売申請され、大腸癌の新たなサルベージラインとして期待されている。また、SOFT 試験 (切除不能進行再発大腸癌を対象とした FOLFOX + ベバシズマブに対する SOX + ベバシズマブの非劣性第 III 相試験) の結果も今回の改定版に記載されていない²⁹⁾。これら、ガイドライン作成において文献検索作業後の新たな知見については、適宜、大腸癌研究会ホームページにて「大腸癌治療ガイドライン速報版」として掲載していく予定であり、ぜひ参照されたい。

おわりに

「大腸癌治療ガイドライン」はエビデンスとコンセンサスに基づき作成されている。米国の Institute of Medicine は診療ガイドラインを、“Clinical practice guidelines are systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances.”としており³⁰⁾、特定の臨床状況下での意思決定を“支援”するものであると定義している。本ガイドラインも個々の臨床状況において、臨床医ならびに患者の意思決定を支援する指針として役立てていただければ幸甚である。

文献

- 1) 厚生労働省：平成 24 年 (2012 年) 人口動態調査 (確定数) の概況 [http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/index.html]
- 2) 厚生労働省：平成 26 年 我が国の人口動態 [http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf]
- 3) 相原守夫, 三原華子, 村山隆之, 他：診療ガイドラインのための GRADE システム。凸版メディア, 弘前, 2010
- 4) Atkins D, Best D, Briss PA, et al : Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328 : 1490, 2004
- 5) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al : GRADE guidelines : 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64 : 383-394, 2011
- 6) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al : GRADE guidelines : 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64 : 395-400, 2011
- 7) Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al : GRADE guidelines : 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epide-*

- miol 64 : 401-406, 2011
- 8) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al : GRADE guidelines : 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 64 : 407-415, 2011
 - 9) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al : GRADE guidelines : 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 64 : 1277-1282, 2011
 - 10) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al : GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 64 : 1283-1293, 2011
 - 11) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al : GRADE guidelines : 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 64 : 1294-1302, 2011
 - 12) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al : GRADE guidelines : 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 64 : 1303-1310, 2011
 - 13) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al : GRADE guidelines : 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64 : 1311-1316, 2011
 - 14) Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al : GRADE guidelines : 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* 66 : 140-150, 2013
 - 15) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al : GRADE guidelines : 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 66 : 151-157, 2013
 - 16) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al : GRADE guidelines : 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66 : 158-172, 2013
 - 17) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al : GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336 : 924-926, 2008
 - 18) 北野正剛, 山下裕一, 白石憲男, 他 : 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第11回集計結果報告. *日内視鏡外会誌* 17 : 571-694, 2012
 - 19) Yamamoto S, Inomata M, Kitano S, et al : Short-term clinical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open surgery for stage II-III colorectal cancer : Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0404 (NCT00147134). 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4, #538)
 - 20) André T1, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350 : 2343-2351, 2004
 - 21) André T1, Boni C, Navarro M, et al : Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27 : 3109-3116, 2009
 - 22) Yothers GI, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al : Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer : updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 29 : 3768-3774, 2011
 - 23) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al : Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer : results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25 : 2198-2204, 2007
 - 24) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al : Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29 : 1465-1471, 2011
 - 25) Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al : Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer : a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 25 : 102-109, 2007
 - 26) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al : Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab : the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11 : 38-47, 2010
 - 27) Folprecht GI, Gruenberger T, Bechstein W, et al : Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM-study). *Ann Oncol* 2014 [Epub ahead of print]
 - 28) Grothey AL, Van Cutsem E, Sobrero A, et al : Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381 : 303-312, 2013
 - 29) Yamada Y1, Takahari D, Matsumoto H, et al : Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT) : an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14 : 1278-1286, 2013
 - 30) Eddy DM : Clinical practice guidelines : direction for a new program. Washington DC, National Academy Press, 1990, p 38

TANAKA Toshiaki, et al
 東京大学大学院医学系研究科
 臓器病態外科学講座腫瘍外科・血管外科
 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

REVIEW ARTICLE

Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: Complementary to the Japanese Dermatological Association/ Japanese Skin Cancer Society guidelines

Keiji IWATSUKI, Toshihisa HAMADA, Japanese Skin Cancer Society – Lymphoma Study Group

Departments of Dermatology, Okayama University Graduate, School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

ABSTRACT

The first Japanese edition of guidelines for management of cutaneous lymphoma was published jointly in 2009 by the Japanese Dermatological Association (JDA) and the Japanese Skin Cancer Society (JSCS) – Lymphoma Study Group; the guidelines were revised in 2011, and published in English in 2013. The JDA/JSCS guidelines are unique because they describe information and management practices for lymphomas specific to Asia, such as adult T-cell leukemia/lymphoma and extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. In the present article, we have highlighted the essential points of management for cutaneous lymphomas in Asia. In order to complement the guidelines, we have added further information and our clinical experience of some currently available agents for cutaneous lymphomas in Japan.

Key words: adult T-cell leukemia/lymphoma, extranodal natural killer/T-cell lymphoma, guideline, interferon- γ , mycosis fungoides, vorinostat.

INTRODUCTION

Types of lymphomas and their incidences may vary among geographic areas and ethnic groups. In a series of 1733 patients with cutaneous lymphomas registered in Japan between 2007 and 2011, 1485 (85.7%) patients had lymphomas with a mature T- or natural killer (NK)-cell phenotype, and 224 (12.9%) patients were diagnosed as B-cell lymphomas.¹ The remaining 24 (1.4%) patients had blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Of 1733 patients, mycosis fungoides (MF) was the most common subtype of cutaneous lymphomas (750 patients, 43.3%) and 73% of the MF patients were in the early stage (stage IA, IB and IIA) of the disease. The incidence rate of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) among cutaneous lymphomas has been estimated as 16.7% in Japan, but is much lower in other Asian countries such as mainland China and Korea.^{1–3} The incidence of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL) was 2% among cutaneous lymphomas. Previous investigators have reported that ENKL accounts for 15% of all cases of non-Hodgkin's lymphoma in the southwest region of China, 6.1% in Korea, 2.8% in Taiwan and 2.6% in Japan.^{2–6} Therefore, ATLL and ENKL are the subtypes that may account for the higher incidence of mature T- and NK-cell neoplasms in Asian countries compared with those in the USA and Europe.

The first Japanese edition of guidelines for the management of cutaneous lymphoma was published jointly in 2009 by the Japanese Dermatological Association (JDA) and the Japanese Skin Cancer Society (JSCS) – Lymphoma Study Group,⁷ then revised in Japanese in 2011,⁸ and published in English in 2013.⁹ The JDA/JSCS guidelines refer to information and management of cutaneous lymphoma specific to Asian countries, such as ATLL and ENKL.

MF AND SÉZARY SYNDROME (SS)

Mycosis fungoides is an indolent cutaneous lymphoma, which accounts for approximately 45% of primary cutaneous lymphomas. Because the clinical course may extend for 10 years or more, it is difficult to evaluate the success or failure of therapeutic intervention. So far, there have been fewer randomized studies on this entity than on other types of lymphomas.^{10–14}

The JDA/JSCS guidelines for MF/SS

The current JDA/JSCS guidelines for MF/SS⁹ have described therapeutic modalities that have not yet been approved by the Japanese National Health Insurance system (Fig. 1) (Tables 1,2). After the therapeutic guidelines were launched, clinical studies have been conducted to prove the efficacy and safety of various agents, including an immunomodulator

Correspondence: Keiji Iwatsuki, M.D., Ph.D., Department of Dermatology, Okayama University Graduate, School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama City, Okayama 700-8558, Japan. Email: keijiwa@cc.okayama-u.ac.jp
 Received 17 October 2013; accepted 21 October 2013.

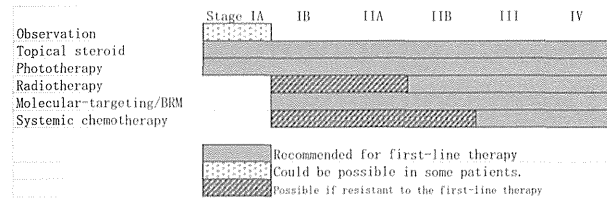


Figure 1. Therapy of choice for mycosis fungoides/Sézary syndrome.

Table 1. Japanese Dermatological Association/Japanese Skin Cancer Society guidelines for management of early stages of mycosis fungoides (MF)/Sézary syndrome

Treatment	Degree of recommendation
First-line therapy recommended for early MF (stages I and IIA CTCL)	
Monitoring the clinical course without treatment	C1 (stage IA only)/C2
Topical steroid therapy	B (for stage IA/IB)
ACNU topical therapy	C1 (small area, short term)
Broadband ultraviolet B	B (for stage IA/IB)
Narrowband ultraviolet B	B
PUVA	B
Localized radiation therapy [†]	B
Second-line therapy for early MF (resistant to the first-line treatments)	
TSEB ^{‡,§}	B
Etretinate ^{¶,††}	B–C1
IFN- α ^{¶,‡‡}	B–C1
IFN- γ [¶]	B–C1
RePUVA ^{¶,§§}	B
IFN- α + PUVA ^{¶,‡‡}	B
IFN- γ + PUVA [¶]	B
Chemotherapy ^{¶¶}	D/B ^{¶¶}

Degree of recommendation classification: A, strongly recommended for implementation; B, recommended for implementation; B–C1, recommended for implementation, but less strongly supported than B; C1, implementation can be considered, but evidence* is insufficient; C2, no evidence*, cannot be recommended; and D, recommended not to implement. [†]For “minimal” stage IA unilesional mycosis fungoides, or where multiple lesions are localized within the same radiation field or multiple field in close proximity, and palliative radiation for infiltrated plaques resistant to topical therapy other than radiation. [‡]Total skin electron beam (TSEB). [§]TSEB can be used as first-line therapy for stage IB/IIA (T2) with intense subjective symptoms accompanied by extensive highly infiltrated plaques and histopathological confirmation of folliculotropic mycosis fungoides or large cell transformation. [¶]Can be a first-line treatment if systemic therapy is required (B1 or histopathological confirmation of folliculotropic mycosis fungoides or large cell transformation). BRM therapy (etretinate, interferon [IFN]- α , IFN- γ) can be used as monotherapy or in concomitant administration with psoralen plus ultraviolet A therapy (PUVA), and its concomitant use can also be investigated with topical therapies other than PUVA. ^{††}Duration of response to oral etretinate is usually short; consider for use as concomitant therapy. ^{‡‡}IFN- α therapy has been used in only a few cases in Japan. ^{§§}Retinoid-PUVA. ^{¶¶}Third-line therapy for stage IB/IIA disease resistant to skin-targeted therapy and BRM therapy. ACNU, nimustine; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma.

(lenalidomide), a proteasome inhibitor (bortezomib), histone deacetylase inhibitors (vorinostat, romidepsin and panobinostat), an antifolate (pralatrexate), biologics (alemtuzumab, siplizumab,

Table 2. Japanese Dermatological Association/Japanese Skin Cancer Society guidelines for management of MF/SS (stages IIB and III)

Treatment	Degree of recommendation
First-line therapy recommended for stage IIB CTCL	
Etretinate	B–C1
IFN- α ^{†,‡,§}	B–C1
IFN- γ ^{†,§}	B–C1
PUVA \pm localized radiation therapy [¶]	B
Localized radiation therapy [¶]	B
TSEB ^{††}	B
First-line therapy recommended for stage III CTCL	
ECP ^{‡‡} \pm IFN- α ^{§§}	B
TSEB + ECP	B
Concomitant use of BRM and skin-directed therapy described above	B–C1

[†]Concomitant use of BRM (etretinate, interferon [IFN]- α , IFN- γ) and skin-directed therapy. [‡]Concomitant therapy with IFN- α and psoralen plus ultraviolet A therapy (PUVA); degree of recommendation = B. [§]Can be used first-line therapy. [¶]Palliative radiation for localized tumors. ^{††}If lesion extend over <10% of body surface area. ^{‡‡}Extracorporeal photopheresis. ^{§§}Total skin electron beam (TSEB) monotherapy can be used as first-line therapy for stage IIIA disease. CTCL, cutaneous T-cell lymphoma; ECP, extracorporeal photopheresis.

denileukin diftitox and brentuximab vedotin) and nucleoside analogs (fludarabine, gemcitabine, nelarabine and forodesine).¹⁵ The present article provides additional information on currently available agents for MF/SS in Japan, some of which have already been used widely in Western countries.

Vorinostat for MF/SS

Vorinostat is a histone deacetylase inhibitor, with antineoplastic effects via induction of tumor suppressor genes and apoptosis. A previous phase II study of vorinostat for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) showed an objective response rate of approximately 30% in patients with stage IIB or more advanced disease.¹⁶ A phase I study of vorinostat (400 mg/day, p.o.) was conducted to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy in six Japanese patients with relapsed or refractory MF.¹⁷ In the phase I study, the most common drug-related adverse events were nausea (4/6, 67%), thrombocytopenia (4/6, 67%), hyperbilirubinemia (3/6, 50%) and vomiting (3/6, 50%). Of the six patients, an unconfirmed partial response was observed in one, and sustained stable disease for 12 weeks or longer was observed in two patients. After official approval of vorinostat for CTCL, more than 190 patients with MF/SS have been treated with vorinostat in Japan

In our series, we have experienced patients with thrombocytopenia, general fatigue, hyperglycemia, appetite loss, renal dysfunction, taste disorder and thrombosis, as previously pointed out.¹⁶ Therefore, we should consider management to avoid such adverse reactions due to vorinostat. One of our patients with stage IVA2 presented with acute tumor and lymph node necrosis 2 days after intake of vorinostat 300 mg/day, associated with high-grade fever. The clinical and