

クローン病に関連する癌サーベイランス法の確立に向けて - 大腸肛門癌のアンケート調査 -

研究分担者 二見喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 教授
東 大二郎 福岡大学筑紫病院外科 講師
平野由紀子 福岡大学筑紫病院外科 助教

研究要旨： クローン病関連悪性疾患は頻度は低いが生命予後を左右する最も重要な因子で、症例の増加とともに癌サーベイランス法の確立が求められている。今回、本邦におけるクローン病関連大腸肛門癌の現状を把握するためにアンケート調査を行った。頻度は 2.4% (267/11261 例)、部位は結腸 39 例、直腸肛門 228 例、不明 1 例と直腸肛門部に頻度が高く、結腸では右側と左側はほぼ同様であった。早期癌の頻度は結腸癌 21.1%、直腸肛門癌 13.2%で、術前診断例は直腸肛門癌の 76.8%に比べ結腸癌 (44.7%)で低率であった。サーベイランス診断は結腸癌 (21.1%)と直腸肛門癌 (18.9%)はほぼ同様で、非サーベイランス診断例に比べ早期癌の頻度は高くなっていた。88.6%の施設でサーベイランスが行われており、生検が最も重要となるのは当然であるが、活動性の腸管および肛門病変など内視鏡の妨げとなる因子を考慮したクローン病独自のサーベイランス法が必要になると考える。

共同研究者

二見 喜太郎・東 大二郎・平野 由紀子(福岡大学筑紫病院)、杉田 昭・小金井 一隆(横浜市民病院)、福島 浩平(東北大学病院外科学)、舟山 裕士(仙台赤十字病院)、池内 浩基(兵庫医大 IBD センター)、藤井 久男(吉田病院)、板橋 道朗(東京女子医大 消化器外科)、畑 啓介(東京大学腫瘍外科)、楠 正人・荒木 俊光(三重大学消化管・小児外科)、根津 理一郎(西宮市立中央病院)、高橋 賢一(東北労災病院外科)、水島 恒和(大阪大学消化器外科)、木村 英明(横浜市立大学市民総合医療センター外科)、亀山 仁史(新潟大学消化器外科)、江崎 幹宏(九州大学病態機能内科)、平井 郁仁(福岡大学筑紫病院炎症性腸疾患センター)、渡辺 憲治(兵庫医科大学腸管病態解析学)、原岡 誠二、岩下 明德(福岡大学筑紫病院病理)

A. 研究目的

長期経過例の増加に伴いクローン病において

も癌合併が急増している。通常の消化管癌よりも若年で発症し、組織形態学的に悪性度が高いとされているクローン病関連癌の治療成績の向上には早期診断が非常に重要となり、有用な癌サーベイランス法の確立を目指したプロジェクト研究が立ち上げられた。

今回、大腸肛門癌について本邦での現状を把握するためにアンケート調査を行った。

B. 研究方法

厚労省研究班に登録されている 70 施設、85 診療科にアンケート内容(表 1)をメールで送信した。アンケートの内容は、結腸、直腸肛門部に分けて各々早期癌と進行癌の記載。各症例の診断の時期を術前、術中、術後に分けて、サーベイランス診断例も調査した。

さらに、サーベイランス実施の有無、その内容と現状の問題点を問い、今後の癌サーベイランスのあり方について意見を求めた。

C. 研究結果 (表 2~7)

70 施設の回答率は 50% で、大腸肛門癌 267 例が集積され、その頻度は 2.4% (267/11261 例) であった。部位別には右側結腸 19 例 (0.17%)、左側結腸 18 例 (0.16%)、直腸肛門 228 例 (2.00%)、不明 2 例であった。早期癌の頻度は結腸癌で 21.1% (8/38)、直腸肛門癌では 13.2% (30/228) であった。診断の時期としては術前診断例は結腸癌 44.7%、直腸肛門癌は 76.8% で、サーベイランス診断例は各々 21.1%、18.9% であった。サーベイランスの実施は 31 施設 (88.6%) で行われており、対象としては病悩期間よりも病態に応じる施設が多くなっていた。またサーベイランスの間隔については、12 ヶ月毎としている施設が 22、12~24 ヶ月が 6 であった。サーベイランスの検査法としては内視鏡および麻酔下の生検が多くを占め、肛門狭窄など内視鏡が出来ない場合には MRI を主体とした画像検査および腫瘍マーカーの検索が行われていた。生検の部位は病変部だけでなくランダム生検、直腸肛門部では肛門周囲瘻孔部の生検も行われていた。サーベイランス診断例と非サーベイランス診断例を比較すると結腸癌、直腸肛門癌ともにサーベイランス診断例で早期癌が高頻度であった。

D. 考察

今回クローン病関連大腸肛門癌 267 例の集積を得て、部位的には本邦の特徴の一つとされている直腸肛門癌の頻度が高いことが確認できた。診断の時期としては、とくに結腸癌で術後診断率が高いことが問題で、直腸肛門癌については、現在 外科系プロジェクト研究として進行中の麻酔下の経肛門的生検の結果を踏まえて術前診断例が増えていると思われるが、結腸癌については頻度が低いことおよびクローン病では潰瘍性大腸炎と違って、重症の腸管あるいは肛門病変によって内視鏡検査が制約されていることが要因の 1 つと考えられる。35 施設中 31 施設 (88.6%) がサーベイランスを実施しているという現状から早期診断の重要性の認識が高まっていることは明らかで、

クローン病独自のサーベイランス法の確立が急がれる。

E. 結論

クローン病長期経過例の増加により、関連大腸肛門癌の頻度が今後さらに高くなると予測され、生命予後に関わるだけに早期診断を導くことが求められる。今回のアンケートから癌サーベイランスはすでに多くの施設で実施されており、早期診断につながっていることは事実であるが、潰瘍性大腸炎に比べて、内視鏡検査の制約への対応が非常に重要と思われ、生検対象病変も含めて、癌サーベイランスの具体的な方法を早急に作成していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

- (1) Canavan C, et al.: Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 23(8):1097-1104, 2006.
- (2) Zisman TL, et al.: Colorectal cancer and

dysplasia in inflammatory bowel disease.
World J Gastroenterol. 14(17):2662-2669,
2008

(3) 篠崎 大: クローン病と下部消化管癌 本邦の現況. 日本大腸肛門病学会雑誌. 61(7): 353-363, 2008

(4) 二見 喜太郎ほか: Crohn 病発癌症例の診断・治療・予後. 消化器外科. 36(1):97-105, 2013

(5) Higashi D, et al. : Current State of and Problems Related to Cancer of the Intestinal Tract Associated with Crohn's Disease in Japan. Anticancer Res. 36(7):3761-3766, 2016

(6) 杉田昭: 潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併した小腸・大腸癌の特徴と予後 - 第 報 - Crohn 病に合併した直腸肛門管瘻の作成した surveillance program の実施について. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班、平成 27 年度研究報告書 P151-154, 2016

(7) 二見 喜太郎ほか: クローン病に合併した癌に対する手術. 手術. 71:1029-1038, 2017

表1. 「クローン病関連大腸肛門癌のサーベイランス」に関するアンケート①

- 現在貴施設で診療を行っているクローン病患者数の記載
()人 ※外科系施設は腸管手術症例数で結構です。
- 大腸肛門部癌の患者数の記載 [結腸右側(V~T)・左側(D~Rs)・直腸肛門(Ra~P)]
()人 : 結腸右側()人・左側()人
直腸肛門癌 ()人
- 癌発見(診断)につきまして、部位ならびに進行度別にお願致します(症例数記載)

	結腸癌		直腸肛門部癌	
	早期	進行	早期	進行
術前診断	()	()	()	()
うちサーベイランス発見	[]	[]	[]	[]
術中診断	()	()	()	()
術後診断	()	()	()	()
その他	()	()	()	()

- 肛門部の診療について「内科系施設」にお聞きます(以下○印で回答)
症状だけ聴いて診察はしない ()
症状に変わりがなくても診察を行う ()
症状に変わりがあれば外科に相談する ()
はじめから外科・肛門科に任せる ()
その他 ()【御意見:]
- 肛門部の診療について「外科系施設」にお聞きます
症状だけ聴いて診察はしない ()
症状に変わりがなくても診察を行う ()
視診、触診、直腸指診をルーチンに行う ()
直腸指診ができれば麻酔下の検索を行う ()
その他 ()【御意見:]
- 直腸肛門狭窄などで通常の内視鏡ができない場合にはどのように対応していますか
鎮痛鎮静剤を投与して内科だけで対応する ()
鎮痛鎮静剤を投与して内科・外科が共同で行う ()
麻酔科の協力を得て、手術室で内科・外科共同で行う ()
その他 ()【御意見:]

「クローン病関連大腸肛門癌のサーベイランス」に関するアンケート②

- クローン病患者さんに癌サーベイランスを行っていますか
はい()・いいえ()
- 「はい」の施設へ
①対象は：発症から7年以降()、10年以降()
発症からの年数に関係なし()
その他(内容記載:)
②間隔は：6ヶ月()・12ヶ月()・その他()
- 癌サーベイランスの方法は(重複可:主たるものに2重丸)
内視鏡生検()・麻酔下経肛門的生検()
注腸造影()・CT()・MRI()
PET()・US()・腫瘍マーカー()
- 内視鏡生検の部位はどのようにされていますか
病変部のみ()・病変部+ランダム()
その他(内容記載:)
- 麻酔下肛門部生検の部位はどのようにされていますか(重複可)
直腸肛門粘膜[ランダム]()・[病変部]()
肛門周囲瘻孔2次口部()・瘻管内瘻破組織()
その他(内容記載:)
- 「いいえ」の施設へ
癌サーベイランスを行っていない理由を教えてください。
- 今後癌サーベイランスとして取り入れるべき検査について(複数可)
内視鏡生検()・麻酔下経肛門的生検()
注腸造影()・CT()・MRI()
PET()・US()・腫瘍マーカー()
- その他、御意見があればお願い致します。

御協力ありがとうございました。

表2. クローン病関連大腸肛門癌のアンケート

I. 施設 : 70施設・85診療科

内科系 58

外科系 27

II. 回答 : 35施設 50.0%

内科系 16

外科系 12

内科+外科 7

267/11261例 : 2.4%

表3. クローン病関連大腸肛門癌のアンケート－頻度－

I. 頻度

右側結腸 (C～T)	0.17% [19/11261例]	※ 結腸 1 不明 1
左側結腸 (D～Rs)	0.16% [18/]	
直腸肛門 (Ra～P)	2.00% [228/]	

	結腸癌		直腸肛門部癌	
	早期 [8]	進行 [30]	早期 [30]	進行 [198]
術前診断	5 (62.5%)	12 (40.0%)	24 (80.0%)	151 (76.3%)
術中診断	1	4	1	17
術後診断	2	13	4	27
その他		1	1	3
サーベイランス	5 (62.5%)	3 (10.0%)	12 (40.0%)	31 (15.7%)

表4. サーベイランスの現状

サーベイランス	実施	31/35 (88.6%) : (15/17 ・ 17/18)
対象症例	病悩 7年	(3/35) 10年 (8)
	関係なし	(18) その他 (4 ・ 症例に応じて)
間隔	6ヶ月毎	(0/35) 12ヶ月毎 (22)
	その他	(12～24ヶ月 6 ・ 不定期 3)

表5. サーベイランスの現状 —検査法—

	内科系 [15]	外科系 [16]
内視鏡	◎ 7・○ 6	◎ 6・○ 8
麻酔下生検	○ 3	◎ 2・○ 10
注腸造影		○ 1
CT	○ 8	◎ 2・○ 5
MRI	◎ 1・○ 9	◎ 3・○ 7
PET		
超音波		
腫瘍マーカー	○ 6	◎ 2・○ 8
その他		○ 1

表6. サーベイランスとしての生検

内視鏡	： 病変部のみ	(21/33)	病変部+ランダム	(7)
	その他	(3・狭窄部 2)		
麻酔下	： 直腸肛門粘膜病変部	(16/20)	ランダム	(7)
	瘻孔 2次口	(14)	瘻管内搔破組織	(14)
	その他	(3・皮下硬結、外科に一任)		

表7. サーベイランス診断例

	サーベイランス診断	非サーベイランス診断
結腸癌 [38]	[8]	[30]
早期癌	5 (62.5%)	3 (10.0%)
進行癌	3	30
直腸肛門癌 [228]	[43]	[185]
早期癌	12 (27.9%)	18 (9.7%)
進行癌	31	167