

クローン病関連癌サーベイランス法の確立

研究分担者 二見喜太郎 福岡大学筑紫病院 臨床医学研究センター(外科) 診療教授

研究要旨：クローン病関連癌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。鈴木班での作業としてアンケート調査による本邦の現状から作成した「クローン病関連悪性疾患に対するサーベイランス法」最終案を基にコアメンバーによる検証を踏まえて、さらに実臨床的なサーベイランス法の作成を目標として改訂作業を進めている。

共同研究者

高橋 賢一(東北労災病院 大腸肛門外科)、平井 郁仁(福岡大学医学部 消化器内科)、渡辺 憲治(兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター内科)、竹内 健(辻沖病院柏の葉 消化器内科・IBD センター)、水島 恒和(大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科)、木村 英明(横浜市立大学市民医療センター 炎症性腸疾患センター)、古川 聡美(東京山手メディカルセンター 肛門科)、原岡 誠司(福岡大学筑紫病院 病理部)

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の増加が顕著である。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。鈴木班における最終案を基に多診療科により構成されてコアメンバーの検証を下に改訂作業を進め、論文化を最終目標とする。

B. 研究方法

アンケート調査により得られた本邦におけるクローン病関連悪性疾患の現状、ならびにサーベイランス実施に向けての研究班参加施設の意見を基に、欧米、本邦からの文献的考察も加えて作成した鈴木班での最終案(表 1)に対して、多診療科(内科、

外科、肛門科、病理)の視点からの意見を聴取し、改訂作業を進めている。

鈴木班における最終案の概要を下記に示す。

- ① 概念・本邦の特徴・サーベイランスの対象・間隔・今後の課題(効率性・実用性など)
- ② 大腸肛門管癌 : 内視鏡を中心にしたサーベイランス
多科診療医の連携 = EUA+CS・肛門部の診療
肛門部の生検 = 部位・手技・細胞診
補助的検査 = 各種画像検査・TM・肛門部所見
- ③ 小腸癌 : 大腸肛門管癌のサーベイランスに準じる
他の診断法の併用、工夫がさらに重要
少なくとも術中診断を目指し、疑診例への対応も含める
- ④ 腸管外悪性疾患 : IBD診療医にとって専門外の領域も多く含まれるため、サーベイランスとして取り上げるのは難しく、各種癌検診の受診を勧めるなど出来る範囲で啓蒙

C. 研究結果

鈴木班での最終案に対する意見聴取の要点を示す。

- ① サーベイランスの対象は外科系プロジェクト研究の実績ならびに欧米に準じて病悩期間10年以上とする。
- ② サーベイランスの間隔は検査の侵襲も考慮して幅を持たせる。
- ③ 関連癌のリスク因子についての意見もあり、当面は欧米の報告に準じるが、小腸癌、肛門管癌の記載はなく、今後は現在進行中の大腸癌研究会でのプロジェクト研究の結果を参考にして、本邦独自のリスク因子の検索を行う予定である。
- ④ サーベイランスの方法、生検部位には現行案に異論なし

⑤ UC と異なり様々な形で外来での内視鏡検査に制約を受けるクローン病では、通常の内視鏡生検だけでのサーベイランスは難しいことから、麻酔下の内視鏡および補助的な画像検査まで含めたアルゴリズムが必要との提案が出され、実臨床に即したアルゴリズムの作成に着手している。

⑥ 腸管外悪性疾患については、罹患部位などを具体的に説明して啓発に努めることで同意された。

D. 考察

クローン病関連悪性疾患は頻度は低いが、若いクローン病患者の生命予後を左右する最も重要な合併症である。不良な予後因子を有する癌の特徴から治療成績の向上には、早期の状態での術前診断あるいは疑いがあれば術中診断が欠かせぬものとする。

潰瘍性大腸炎に比べて、難治性の肛門病変や腸管狭窄などが検査の妨げとなり、サーベイランスは容易ではないが長期経過例の増加により、その必要性はさらに増すものと思われる。内科、外科、肛門科、病理医の連携の下に常に疑いを持って日常診療に取り組むことが肝要で、患者への教育、啓発も忘れてはならない。

E. 結論

実臨床的な「クローン病関連癌サーベイランス法」の確立を目指して作業を進めており、2年度にはアルゴリズムも含めた改定案を作成し、研究班の施設に意見をいただく予定です。

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) 平井 孝, 加藤 知行, 金光 幸秀. 炎症性腸疾患と大腸癌 第 55 回大腸癌研究会アンケート結果. 胃と腸 37(7) : 887-893, 2002

(2) 八尾 哲史, 岩下 明德, 西村 拓ほか: Crohn 病に合併した大腸癌 4 例の臨床病理学的検討. 胃と腸 37(8) : 1047-1058, 2002

(3) Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol. 22(16):3408-3419, 2004

(4) 水島 恒和, 根津 理一郎, 伊藤 壽記ほか: クローン病に合併した大腸癌の 3 例. 日本消化器病学会雑誌 102(7) : 912-917, 2005

(5) 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.

(6) Siegel CA et al : Risk factors for colorectal cancer in Crohn 's colitis: a case-control study. Inflamm Bowel Dis. 12(6):491-496, 2006

(7) Freidman S et al : Screening and Surveillance colonoscopy in chronic Crohn ' s colitis. : Result of a surveillance program spanning 25years. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 6:993-998, 2008

(8) Zisman TL, et al. : Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 14(17):2662-2669, 2008

(9) Yano Y, Matsui T, Uno H, et al. Risks and clinical features of colorectal cancer

- complicating Crohn's disease in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 23(11):1683-1688, 2008
- (10) 池内 浩基, 中埜 廣樹, 内野 基ほか: クロウン病に対する PET 検査の有用性の検討. *日本大腸肛門病学会雑誌* 61(6):303-310, 2008
- (11) 篠崎 大: クロウ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
- (12) 渡邊 聡明: 炎症性腸疾患の癌化とサーベイランス. *医学のあゆみ* 229(13):1200-1204, 2009
- (13) Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 138(2):738-745, 2010
- (14) 池内 浩基, 内野 基, 松岡 宏樹ほか: 痔瘻癌. *臨床外科* 65(11):157-162, 2010
- (15) Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 59(5):666-689, 2010
- (16) 西上 隆之, 片岡 竜貴, 佐藤 鮎子ほか: クロウン病に合併した痔瘻癌の起源. *Intestine* 14(5) : 517-520, 2010
- (17) 杉田 昭, 小金井 一隆, 辰巳 健志ほか: Crohn 病に合併した消化管悪性腫瘍. *胃と腸* 47(10) : 1537-1544, 2012.
- (18) 江崎 幹宏, 池上 幸治, 河内 修司ほか: 消化管悪性疾患の特徴 小腸・結腸悪性疾患. *胃と腸* 47(10) : 1545-1557, 2012
- (19) Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 19(4):789-799, 2013
- (20) Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis.* 7(1):1-33, 2013
- (21) 杉田 昭, 小金井 一隆, 辰巳 健志ほか: クロウン病に合併する直腸肛門管癌. *日本消化器病学会雑誌* 110 (3) : 396-402, 2013
- (22) 日本大腸癌研究会編 (杉原健一ほか): 大腸癌取扱規約. 第 8 版. 金原出版(東京), 2013.
- (23) 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
- (24) 内野基, 廣瀬慧, 松岡宏樹, ほか: クロウン病発癌の治療. *大腸癌 FRONTIER.* 6 : 119-123, 2013
- (25) 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
- (26) Matsuno H, Mizushima T, Nezu R, et al. Detection of Anorectal Cancer among Patients with Crohn 's Disease Undergoing Surveillance with Various Biopsy Methods. *Digestion.* 94(1):24-29, 2016
- (27) 二見 喜太郎ほか: クロウン病に合併した癌に対する手術. *手術* 71:1029-1038, 2017
- (28) 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 13 報— Crohn 病の直腸肛門管癌(痔瘻癌含む)に対する surveillance program の検証. 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 29 年度研究報告書 P138-141, 2018
- (29) 二見 喜太郎ほか: クロウン病に関連する癌サーベイランスの確立に向けて—大腸肛門癌のアンケート調査. 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 29 年度研究報告書 P142-148, 2018
- (30) Hirano Y et al : Anorectal cancer surveillance in Crohn' s disease. *J Anus*

Rectum Colon 2(4): 145-154, 2018

(31) 二見 喜太郎, 東 大二郎, 平野 由紀子ほか.: 肛門部癌. 大腸がん perspective. 4(1) : 46-52, 2018

(32) 二見喜太郎ほか: クロウン病における発がんとサーベイランス法. 日本臨牀 76(3):531-536, 2018

(33) Piton G et al: Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. Am J Gastroenterol. 103(7):1730-1736, 2008

(34) 杉田昭ほか: クロウン病に合併した小腸癌の外科治療. Intestine. 19(4) : 399-404, 2015

(35) Caini S et al : Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn 's disease patients: The Florence inflammatory bowel disease study, 1978-2010. Dig Liver Dis. 48(10) : 1162-1167, 2016

(36) Bitton A et al : Mortality Trends in Crohn 's Disease and Ulcerative Colitis: A Population-based Study in Québec, Canada. Inflamm Bowel Dis. 22(2) : 416-23, 2016

(37) Yasukawa S et al : Crohn's disease-specific mortality: a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan. J Gastroenterol. 54(1) : 42-52, 2019

(38) 二見 喜太郎ほか: クロウン病に関連する癌サーベイランスの確立に向けてー小腸癌、腸管外悪性疾患のアンケート調査. 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 30 年度研究報告書 P134-136, 2019

(39) 二見 喜太郎ほか: クロウン病に関連する癌サーベイランスの確立に向けてー大腸肛門癌に対するサーベイランス法の試案ー. 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 30 年度研究報告書 P140-142, 2019

(40) 二見 喜太郎ほか: クロウン病に関連する癌サーベイランスの確立に向けてー大腸肛門癌

に対するサーベイランス法の試案ー. 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 30 年度研究報告書 P140-142, 2019

表1. クロウン病関連悪性疾患に対するサーベイランス法の最終案

I. 大腸肛門管癌

1. 概念

長期経過例の増加により、本邦においてもクロウン病関連大腸肛門管癌の増加が顕著である。

通常の大腸癌より若年で発症し、組織形態学的に悪性度が高いとされているクロウン病関連癌の予後は不良で、クロウン病患者の生命予後を左右する因子として重要である。本邦の特徴は直腸肛門管に好発することで、欧米のサーベイランス法を参考にして独自の方法を加える必要がある。

2. 本邦におけるクロウン病関連大腸肛門管癌の特徴

若年発症:50歳前後

長い病歴期間:10年以上

浸潤型の肉眼型:3・4・5型

低分化型の傾向:粘液癌・低分化癌

直腸肛門管に好発

3. サーベイランスの対象

アンケート調査ではUCと同様の病歴期間として発症から7年(ECCO)あるいは10年(BSG)がほぼ同数で、外科系プロジェクト研究である「直腸肛門癌のsurveillance programの検証」の結果も参考にして、病型は問わずに発症から10年以上の症例を対象とする(ストーマによる直腸空置症例も含む)。

4. サーベイランスの間隔(内視鏡あるいは麻酔下生検)

12~24ヶ月毎を目安とする。疑わしい症例ではさらに短期間(3~6ヶ月)に検査を追加する。

5. サーベイランスの方法

内視鏡による生検(色素内視鏡の併用も考慮する)

麻酔下肛門部生検(肛門管粘膜・肛門周囲瘻孔部)

※肛門狭小化例には細径内視鏡(上部消化管用・経鼻スコープ)も考慮する。

※高度の直腸肛門管病変により外来での内視鏡検査ができない場合には、内科医・外科肛門科医が協力して麻酔下の経肛門的生検と同時に内視鏡検査を考慮する。

※内視鏡時は可能なら反転法により直腸肛門管粘膜を観察し、生検も行う。

6. 生検の部位

潰瘍病変、瘻孔部のほかに発赤病変、隆起病変、絨毛状粘膜、狭窄部などは Targeted biopsy の対象とする。

直腸肛門管は明らかな病変がなくてもRandom biopsyを行う。

肛門周囲瘻孔例には2次口部および瘻管部あるいは搔爬組織の病理検査を行う。

※異型上皮が検出された場合は専門の病理医とも相談し、3~6ヶ月後に再検を考慮する。

※瘻孔の排液、直腸内洗浄液の細胞診も考慮する。

7. 補助的な検査

画像検査:MRI T2強調、造影CT、FDG-PET、経肛門的超音波検査など

腫瘍マーカー:CEA・CA19-9・SCC・P53・その他

問診:肛門部症状の有無、症状の変化

直腸肛門部:視触診・直腸指診(経験ある外科医・肛門科医の協力)

※定期的な内視鏡検査・麻酔下の肛門部生検が難しい場合には補助的な検査も行われるが、早期診断は難しくなる。

8. その他

Evidenceの乏しい現状から効率性、有用性、医療経済上の問題などが今後の課題として挙げられる。

II. 小腸癌

クロウン病において、小腸は癌の相対リスクの非常に高い部位で、回腸に高頻度に合併するとされているが、サーベイランス法に関する報告はきわめて乏しい。

厚生省研究班でのアンケート調査ならびに文献的なリスク因子の検索からサーベイランスの対象および方法は、大腸肛門管癌と同様だが、狭窄や瘻孔などクロウン病変の合併で内視鏡検査でのサーベイランスは容易でなく、内視鏡で小腸が観察できた場合には病変部の生検を怠らないこととするのが現実的である。従って、補助的な検査は大腸肛門管よりも重要となり、今後さらに癌病変の鑑別を考慮した画像所見の詳細な検討が必要となる。サーベイランスが難しい現状での対応としては、難治性病変(狭窄・瘻孔)に対する癌合併も考慮した治療法の選択がまず挙げられる。外科的には少なくとも術中の診断を目指すことが肝要で術中病理検査(腸管・リンパ節)を積極的行うことが勧められる。また術後診断への対策としては、肉芽腫の検出率も高い周辺リンパ節の病理検査をルーチンに行えば、少なくともリンパ節転移の判定につながり、追加治療の判断の助けとなる。

III. 腸管外悪性疾患

クロウン病では腸管外悪性疾患の合併の報告もみられ、生命予後を左右する因子として重要視されている。

IBD診療医にとって専門外の領域が多く含まれるため、すべてを網羅したサーベイランス法を提示することはできない。

従って、リスクなどの情報の提供とともに各種癌検診を勧めるなどできる範囲での啓発に努めることが現状での対策になる。

免疫抑制系薬剤での治療中にはとくに留意する。