令和３年度厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

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 17 報－
－Crohn 病に合併した直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する surveillance program の確立の検討―
－作成 surveillance program の検証－（中間解析）

研究分担者　杉田昭　横浜市立市民病院　臨牀研究部　部長

研究要旨

本邦の Crohn 病に合併する大腸癌の大きな特徴は、欧米の報告と異なり、直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）が多くを占めることである。本研究班では本症に合併した直腸肛門管癌に対して早期診断を目的とした surveillance program（案）を作成し、有症状例の診断手順とともに平成 26 年度本研究班業績集に掲載した。10 年以上経過した直腸、肛門病変（痔瘻を含む）を合併する Crohn 病症例を対象とし、本研究班協力施設で症例集積を継続しており、本 program での surveillance を施行した 627 例のうち、直腸肛門管の悪性腫瘍が 36 例（5.6%）と高頻度に診断されている。内訳は直腸肛門管癌 31 例、痔瘻癌 3 例、直腸 group4　1 例、dysplasia1 例であった。診断方法は大腸内視鏡検査 59%、麻酔下生検 41%であり、検査の繰り返しにより 12 例（33%）と多くの症例が診断された。高頻度で直腸肛門管癌が診断されたことから反復検査を含めた本 surveillance program は Crohn 病の直腸肛門管癌の診断に有効と考えられた。今後は更に本 surveillance への登録症例を増やすとともに現在までの登録例のうち癌合併例を除いた症例で本 surveillance の繰り返しを継続することにより本 surveillance の癌発見率を検証し、更に本 surveillance で診断、治療を受けた癌症例の生存率や再発率などの予後を分析して本 surveillance program が生命予後の向上への寄与を検証していく予定である。

共同研究者

二見喜太郎	松永病院外科
根津理一郎	大阪中央病院外科
池内浩基	兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座外科部門
舟山裕士	仙台赤十字病院外科
渡辺和宏	東北大学消化器外科
小金井一隆	横浜市民病院炎症性腸疾患科
古川聡美	東京山手メディカルセンター大腸肛門病センター
水島恒和	大阪警察病院消化器外科
高橋賢一	東北労災病院大腸肛門病センター
渡辺憲治	兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科
石原聡一郎	東京大学腫瘍外科

A. 研究目的

本プロジェクト研究は本邦での潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌、および Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と治療後の予後を分析し、生存率の向上のための指針を考案することを目的としている。

本邦で Cron 病に合併する大腸癌は、欧米で多く合併する結腸癌もみられるとともに、痔瘻癌を含む直腸肛門管癌が多くを占めることが本研究班の結果を含めて明らかとなった。本症に合併した大腸癌は早期発見が困難で進行癌で治療を受けることから予後は不良であり、早期診断を可能とする対策が必要である。本研究班で作成した癌 surveillance についての pilot study の結果に基づいて、癌の合併を疑わせる有症状例の診断手順の作成に加え、本邦独自の直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する癌 surveillance program（案）を作成、本研究班業績集に掲載した（1）（表－1）。

本プロジェクトでは本 surveillance program に参加している各施設での登録症例の集積を増やすとともに、現時点で登録された症例に対して繰り返し surveillance を施行し、反復検査の有効性を含めて本 program 有用性を検証する。また、発見率の増加だけでなく、早期癌の検出率、本 surveillance で診断された癌合併例の治療後の予後の点から本 surveillance program の有用性を検討するが必要である。

B. 研究方法

本研究班で作成した癌 surveillance program 施行例をさらに増やして癌発見率を検討するとともに、現時点での各施設で本 surveillance program を定期的に施行する予定の症例を選定し、癌合併例発見の有無、早期の癌の発見率、治療後の予後を見ることによりをその有用性を検討することとした。

本 program の対象患者を 10 年以上経過した直腸、肛門病変（痔瘻を含む）をもつ Crohn 病症例（直腸空置例を含む）とし、共同研究参加施設で直腸、肛門管病変部および痔瘻から生検、または細胞診を行って直腸肛門管癌の診断を行った。また、定期的癌サーベイランス症例での癌発生率を検証することとした。

（倫理面への配慮）

参加施設の症例を匿名化して結果を集積、分析した。

C. 研究結果

1.癌診断率（表－2）（表－3）

本 surveillance program に基づいて検査が行われた登録 Crohn 病症例は 645 例と増加し（表－2）、直腸肛門管の悪性腫瘍（痔瘻癌を含む）が 36 例（5.6%）と高頻度に診断された（直腸癌 31 例、痔瘻癌 3 例、直腸 group 4 1 例、dysplasia1 例）（表－3）。診断方法は大腸内視鏡検査 59%、麻酔下生検 41%であった。

癌診断例中 33%（12/36 例）は癌 surveillance program に記載されているように定期的に繰り返し検査を行った症例であった（表－4）。

D. 考察

Crohn 病の直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する本 surveillance program 施行症例数は年々経時的に増加しており、癌発見率は従来からの結果と同様に約 5%と高値を示していることから、本 program は癌 surveillance program として有効と考えられた。また、癌発見例の 33%が定期的に検査を継続して診断されており、繰り返し検査の有用性が示された。今後は更に本 surveillance への登録症例を増やすとともに、現在までの登録例のうち癌合併例を除いた症例で本 surveillance を定期的に施行するとともに、本 surveillance で診断され、治療を受けた癌症例の生存率や再発率などの予後を分析して本 surveillance program が生命予後の向上への寄与を検証していく予定である。

また、本 surveillance program の施行には採取法、時期の決定などについて臨床経験が重要な要素であることから、施行法の啓蒙や施行施設のセンター化なども検討課題と考えられる。

E. 結論

Crohn 病の直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する本 surveillance program は、高い癌発見率の点から癌 surveillance として有効と考えられた。今後は更に本サーベイランスへの登録症例を増やすとともに現在までの登録例のうち癌合併例を除いた症例で本 surveillance の繰り返しを継続することにより本サーベイランスの癌発見率を検証し、更に本 surveillance で診断、治療を受けた癌症例の生存率や再発率などの予後を分析して本 surveillance program が生命予後の向上への寄与を検証していく予定である。

F, 健康危険情報

なし

G:研究報告

1.学会発表

- Sugita A, Futami K, Nezu R, et al: The Analysis of colorectal cancer with Crohn's Disease and pilot study of cancer surveillance by multicenter analysis in Japan. ASCRS Annual Scientific Meeting. May 17-21 2014 Hollywood Florida,
- Sugita A: Cancer surveillance in IBD. 15th Asia Pacific Federation of Coloproctology Congress. October 5-7, 2015 Melbourne,

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

I. 文献

1）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 10 報－. 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業　難治性炎症性腸管障害に関する調査研究.　平成 26 年度総括、分担研究報告書. P117-119

表－1　クローン病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の診断指針と
癌サーベイランスプログラム（案）

1.　目的

クローン病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断を目的として有症状例の診断手順、および癌サーベイランスプログラム(*)を提示する。

2.　有症状例の診断手順

長期経過した痔瘻を含む直腸肛門病変（空置直腸を含む）をもち、下血、狭窄、疼痛、粘液の増加などの臨床症状の変化のあるクローン病症例に対しては、癌合併の可能性を考慮して直腸肛門診察、積極的な分泌物の細胞診や大腸内視鏡検査または麻酔下での生検、腫瘍マーカー検査、骨盤 CT 検査または骨盤 MRI などを考慮する。

3. 癌サーベイランスプログラム

＜対象＞

■　直腸、肛門管に潰瘍、狭窄、痔瘻などの病変を 10 年以上、認める
クローン病症例（直腸空置例を含む）

＜方法＞

■　癌のサーベイランスを目的として臨床症状の有無にかかわらず、原則として 1 年毎に以下の検査を行うことが望ましい。

■　病変部検索

1）　視診、触診、直腸指診を行う。

2）　直腸、肛門管病変：

大腸内視鏡検査による生検を行う。
これらが困難な高度狭窄例などは全身、または腰椎麻酔下に生検を行う。
粘液があれば細胞診を併用する。

3）　痔瘻：

外来診察時に可能であれば生検や細胞診を行う
（局所麻酔下の掻爬、生検およびブラッシング）。
これらが困難であれば全身、または腰椎麻酔下生検を行う。
粘液があれば細胞診を併用する。

4）　腫瘍マーカー（CEA, CA19-9 など）：生検、細胞診時に施行する。

5）　可能であれば骨盤 CT 検査または骨盤 MRI を併用する。

■　悪性腫瘍の疑いがあれば検査を適宜、繰り返して施行する。

(*)癌サーベイランスプログラムは現状で評価のできるエビデンスに乏しく、本研究班での研究結果などをもとに専門医が討議して作成した。

表－2. Crohn病に対する直腸肛門管癌surveillance program施行状況
－全施設（2022.1.26現在）－

◆症例645例（627←593 ←543 ←572← 554← 447←422←372←340←302）

◆直腸肛門部悪性腫瘍合併　　5.6%（36例）

（5.6%：35例←5.4%:32例←5.9%：32例←5.2%：30例 ←4.7%：27例←4.8%：27例← 5.1%：23例←5.0%：21例←4.8%：18例←5.3%：18例←4.6%：14例）

直腸肛門管癌	31例
痔瘻癌	3
Group　4	1
Dysplasia	1

表－3.Crohn病に対する直腸肛門管癌surveillance program施行状況
－全施設（2022.1.26　現在）－

◆症例　　645例

◆直腸肛門部悪性腫瘍診断　　36例*

CF	20
麻酔下生検	14

＊：2例　診断法不明（確認）

表－4. Crohn病に対する直腸肛門管癌surveillance program施行状況(3)
－反復検査(組織学的検査)で診断(2022.1.27現在)－

◆症例　　645例

◆直腸肛門部悪性腫瘍診断　　36例

反復検査(生検)で診断:33%(12/36)← 31%(11/35)

増加の1例:2回目の生検(EUA)
1回目から16か月後