

クローン病関連癌サーベイランス法の確立

研究分担者 高橋賢一 東北労災病院 大腸肛門外科部長

研究要旨：クローン病関連癌は生命予後を左右する重要な合併症であるが、近年症例が増加しており適切なサーベイランス法の確立が求められている。鈴木班の「クローン病関連悪性疾患に対するサーベイランス法」最終案を元に、大腸癌研究会プロジェクト研究「炎症性腸疾患(IBD)合併消化管癌のデータベース作成と臨床病理学的研究」と連携してデータベースの解析を行い、本邦の実情に即したサーベイランス最終案の作成を進めた。

共同研究者

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（辻仲病院柏の葉 消化器内科・IBDセンター）、水島 恒和（大阪警察病院 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）、東大二郎（福岡大学筑紫病院 外科）、原岡 誠司（福岡大学筑紫病院 病理部）、二見 喜太郎（松永病院）

鈴木班におけるサーベイランス法の最終案を元に、多診療科のプロジェクトメンバーによる改訂作業を進めた。今年度は、大腸癌研究会プロジェクト研究「炎症性腸疾患(IBD)合併消化管癌のデータベース作成と臨床病理学的研究」と連携し、本邦におけるCD関連癌の発症時期と診断の経緯、臨床像についての解析を行い、これをもとに本邦の実情に即したサーベイランス最終案の作成を行った。

（倫理面への配慮）

論文や公開されているデータベース、ガイドラインのみを用いた研究のため、特になし。

A. 研究目的

クローン病（CD）においても癌化のリスクは潰瘍性大腸炎と同等とされており、長期経過例の増加とともに癌合併例の増加をみている。組織学的に悪性度が高いこと、診断時期の遅れることが多いなどの問題があり、通常の大腸癌と比べて予後が悪いことが知られている。治療成績向上には早期診断が重要となるため、有用なCD関連癌サーベイランス法を確立し、研究班のコンセンサスとしての論文文化を最終目標としたプロジェクト研究が立ち上げられた。

B. 研究方法

C. 研究結果

大腸癌研究会プロジェクト研究で集積された、本邦43施設における1983年から2020年までの潰瘍性大腸炎(UC)1222例、CD320例、うち大腸・肛門管癌260例、小腸癌32例のデータを用いて解析を行った。

IBD関連癌症例数の年次推移を見ると、UC関連癌は年々増加傾向で年間80-100例に達し、CD関連大腸・肛門管癌も年々増加傾向で年間20例前後で推移しているのに対し、CD関連小腸癌は2012年以降減少傾向となっており年間数例の発症にとどまっていた（図1）。

(1) CD 関連大腸肛門管癌

CD 発症から癌診断までの罹病期間は中央値 12 年であったが (図 2)、ヒストグラムを描くと CD 罹病期間 10 年の前後で癌の症例数は大きく変わらず、より短い罹病期間での癌発症例もみられた (図 3)。大腸癌研究会プロジェクト研究の主解析論文によれば、サーベイランスにより診断された症例は、なんらかの症状を契機に診断された症例と比べ、有意に早い病期であったことが示されていたが 1)、内視鏡検査の実施間隔と病期の間には有意の関連は認められなかった (図 4)。ただし、肛門生検を 1 年以内に繰り返していた症例では、肛門検査歴の無かった症例と比べ、有意に早い病期で診断されていた (図 5)。

(2) CD 関連小腸癌

CD 発症から癌診断までの罹病期間は中央値 16 年で、罹病期間 8 年以上の症例が 81% であった (図 6)。癌の存在部位は回腸が 88% と多かった。術前に診断できた症例は非常に少なく、術中診断が 12%、術後診断が 70% であった。手術適応は狭窄が 56% と多く、保存的治療に抵抗する腸閉塞 4 例が含まれていた。これらの臨床像の特徴は既報と一致するものであった^{2),3),4)} (図 7)。

ことを支持する結果は得られなかった。一方で肛門生検については、その実施間隔については検討対象の症例数が少なく明確な結果が得られなかったが、少なくとも繰り返し行うことが早期の診断につながりうるという結果が得られた。いずれも繰り返し実施することが推奨されると考えられるが、その実施間隔については専門家の意見に従い決定せざるを得ないと考えられた。

小腸癌については、クローン病において発症リスクが上がることは明らかであるが、今回の検討により全国で年間数件と発症症例数がきわめて少ないことが明らかとなり、また狭窄を伴う症例が多いことからそもそも内視鏡による全小腸観察が困難という問題もあると考えられた。安全性や効率を考慮すれば、小腸癌サーベイランスとして小腸内視鏡による全小腸観察を推奨することは難しいと考えられた。むしろ今回の検討で明らかとなった CD 関連小腸癌の臨床像の特徴を提示し、疾患活動性評価のための小腸内視鏡検査や MRI や CT 等の画像診断の際に癌を念頭に置いた注意深い観察を行うように注意喚起し、また手術に際しては最低でも術中診断を目指すように注意喚起するにとどめるのが良いと考えられた。

D. 考察

大腸・肛門管癌に対するサーベイランスについては、大腸癌研究会プロジェクト研究の主解析論文の結果からみても、より早期の癌診断につながる可能性が示唆されており、有効性が期待され推奨されると考えられる。サーベイランスの開始時期については、癌の発症時期に関する検討結果からは明確な線を引くことが出来ず、専門家の意見を参考に決定せざるを得ないと考えられた。また内視鏡検査の実施間隔については、今回の解析結果からは、より短期間に繰り返し実施することがより早期の診断につながりうる

E. 結論

大腸癌研究会プロジェクト研究「炎症性腸疾患 (IBD) 合併消化管癌のデータベース作成と臨床病理学的研究」と連携してデータベースの解析を行い、本邦の実情に即したサーベイランス最終案の作成を行う上で重要な知見を得ることが出来た。

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

complication. Tech Coloproctol.

2020;24(10):1055-1062.

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

1) Noguchi T, Ishihara S, Uchino M, et al; Study Group for Inflammatory Bowel Disease Associated Intestinal Cancers by the Japanese Society for Cancer of the Colon, Rectum.

Clinical features and oncological outcomes of intestinal cancers associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. J Gastroenterol. 2023;58(1):14-24.

2) Widmar M, Greenstein AJ, Sachar DB, et al. Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease. J Gastrointest Surg. 2011;15(5):797-802.

3) Svrcek M, Piton G, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinomas complicating Crohn's disease are associated with dysplasia: a pathological and molecular study. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(9):1584-1592.

4) Hussain T, Jeganathan NA, Karagkounis G, et al. Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a rare but devastating

図1. IBD関連癌症例数の年次推移

「大腸癌研究会プロジェクト研究：IBD合併消化管癌データベース」を用いた解析

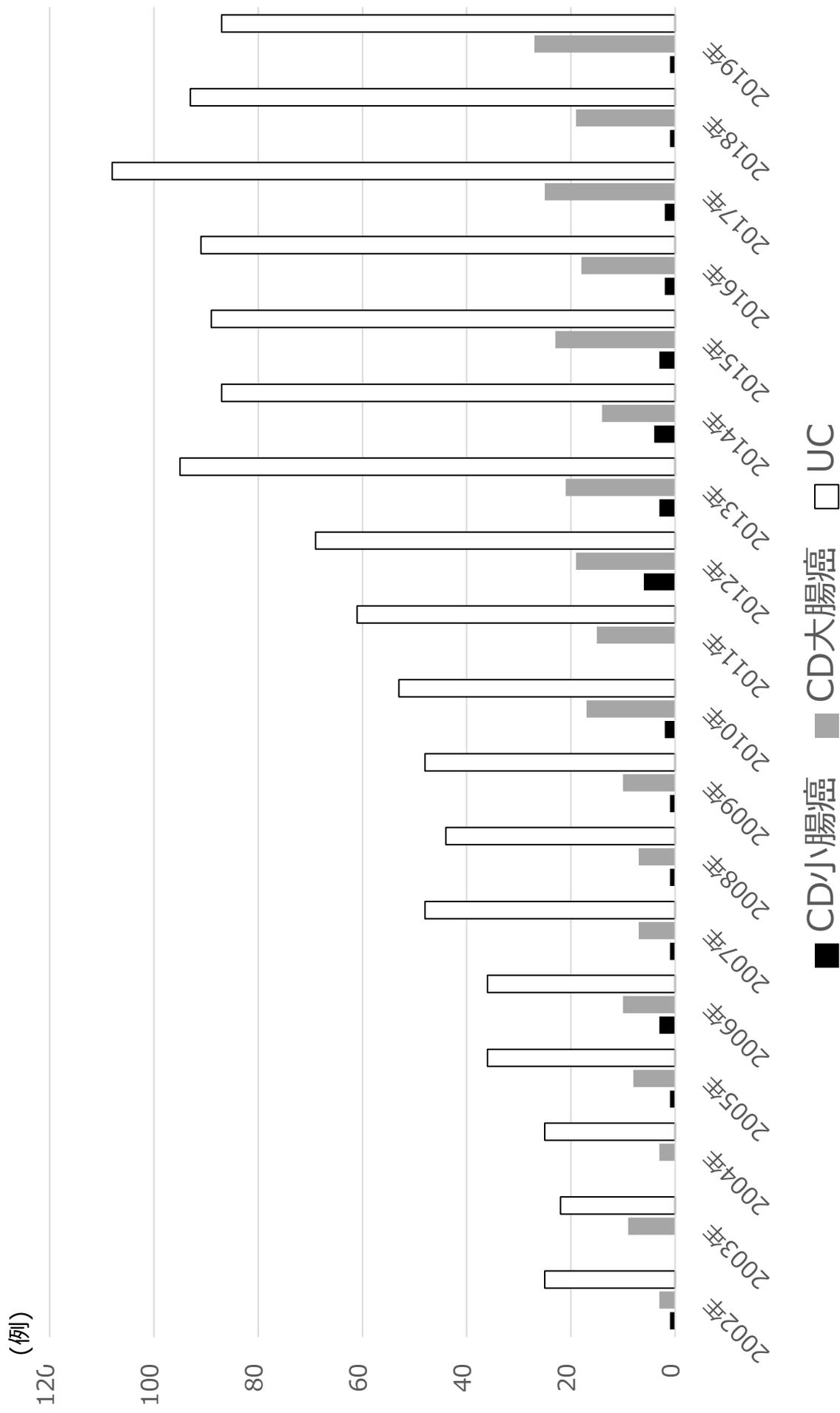


図2. CD関連大腸・肛門管癌症例の背景

「大腸癌研究会プロジェクト研究：IBD合併消化管癌データベース」を用いた解析

性別 (M/F)	172/88	
CD診断時年齢 (歳)	28.8±13.2	10-71(中央値24)
癌診断時年齢 (歳)	47.0±11.7	21-88(中央値45)
CD発症～癌診断 (月)	246±121	1-624(中央値240)
CD罹患範囲		
小腸型/大腸型/小腸大腸型	26/49/179	
病型		
穿通型/非穿通型	90/162	
癌の占拠部位	肛門管 129, 直腸 79, 結腸(C~RS) 52	

図3. クロールン病発症から癌診断までの罹病期間

「大腸癌研究会プロジェクト研究：IBD合併消化管癌データベース」を用いた解析

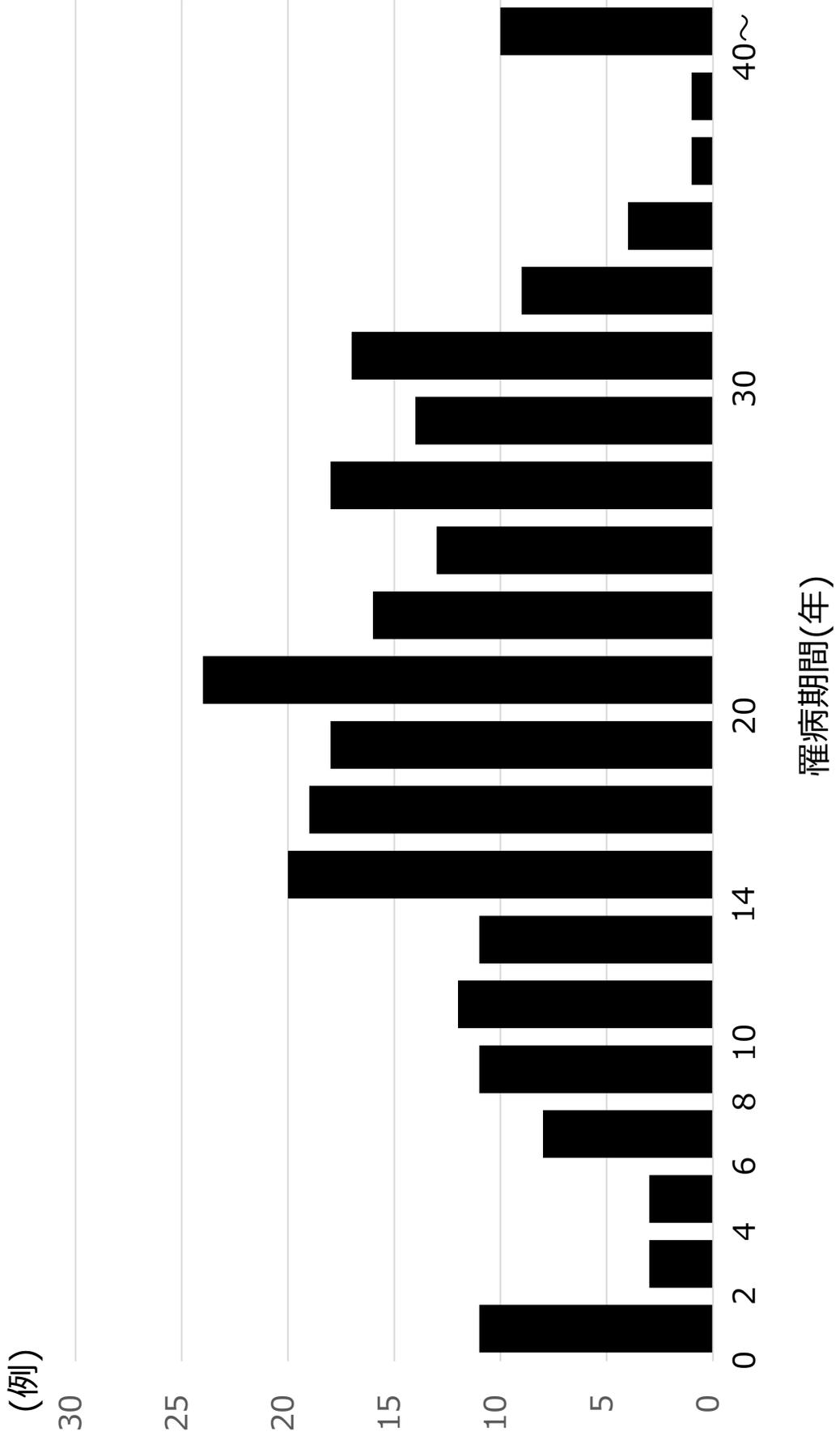


図4. 内視鏡診断例の検査実施間隔と病期の関連
 「大腸癌研究会プロシエクト研究：IBD合併消化管癌データベース」を用いた解析

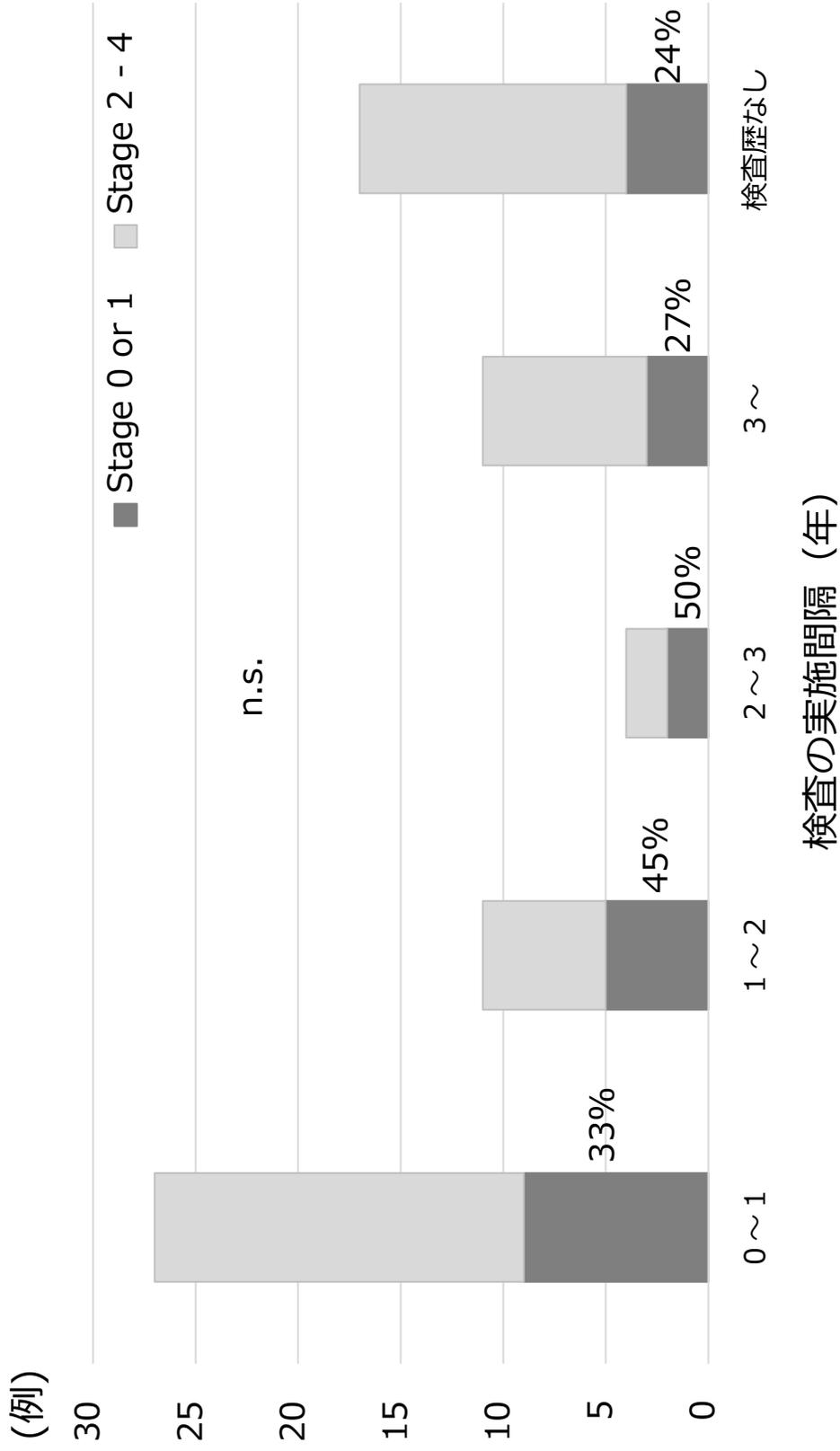


図5. 肛門生検診断例の検査実施間隔と病期

「大腸癌研究会プロジェクト研究：IBD合併消化管癌データベース」を用いた解析

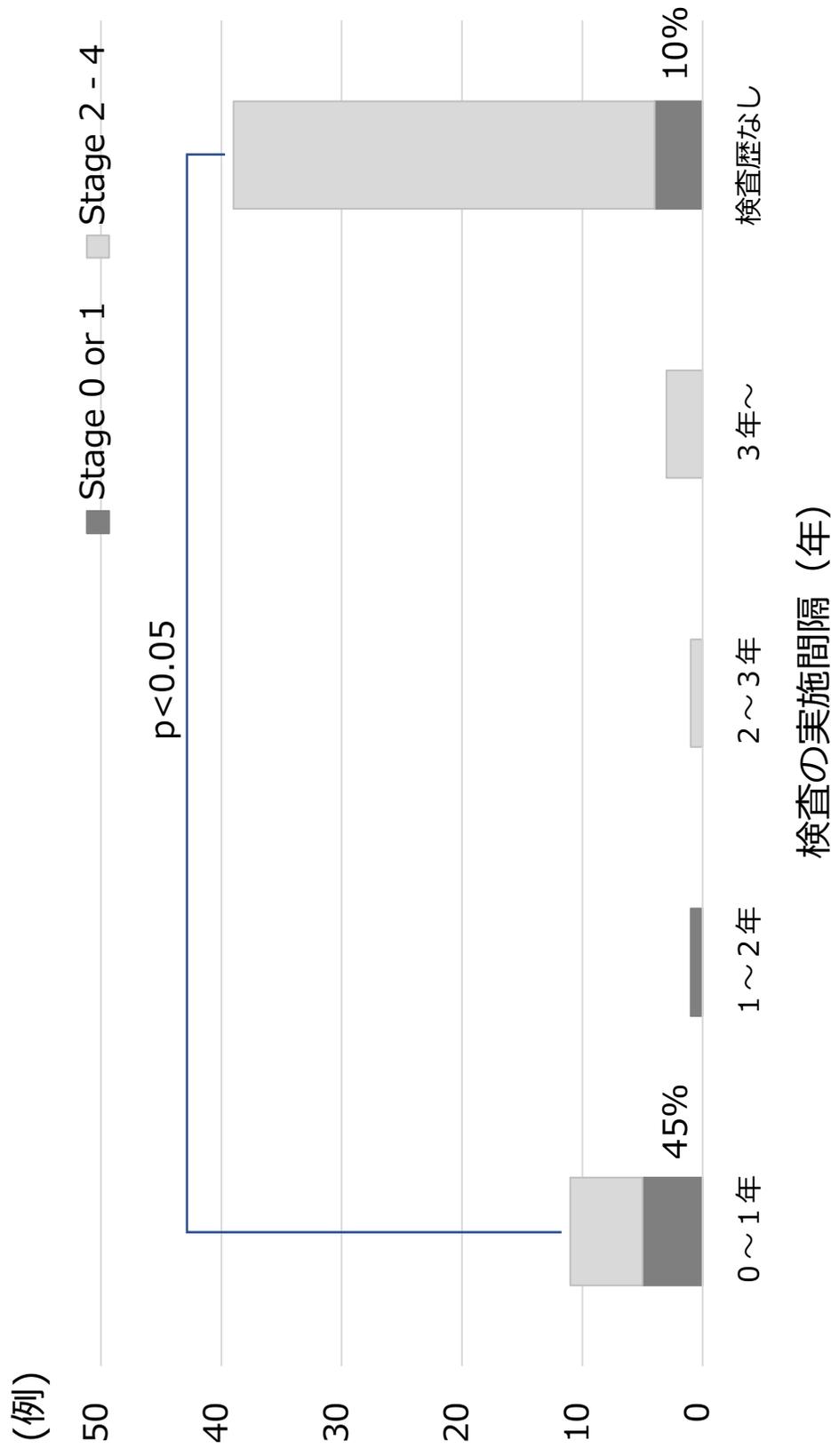


図6. CD関連小腸癌症例の背景

「大腸癌研究会プロジェクト研究：IBD合併消化管癌データベース」を用いた解析

性別 (M/F)	22/10
CD診断時年齢 (歳)	32.5±13.5 11-70(中央値33)
癌診断時年齢 (歳)	48.4±10.3 27-71(中央値48)
CD発症～癌診断 (月)	201±112 0-463(中央値192 = 16年)
10年以上	24例 (75%)
8年以上	26例 (81.25%)
CD罹患範囲	
小腸型/大腸型/小腸大腸型	12/1/19
病型	
穿通型/非穿通型	13/19

図7. CD関連小腸癌の臨床像に関する、既報と「大腸癌研究会プロジェクト
研究：IBD合併消化管癌データベース」解析結果のまとめ

報告者	Widmar M ²⁾	Svrcek M ³⁾	Hussain T ⁴⁾	大腸癌研究会
報告年	2011	2014	2020	2022
Journal	J Gastrointest Surg	Inflamm Bowel Dis	Tech Coloproctol	
施設	Mt Sinai School of Medicine	欧州多施設(14施設)	Cleveland Clinic	本邦多施設 (43施設)
症例数	29	45	22	32
癌の部位	22例 (76%) が回腸	37例 (82%) が回腸		28例 (88%) が回腸
CD発症 ～癌診断	25.8年 (0.8-51.3) (90%が8年以上)	13.3年 (0.5-22)	32年 (0-64) (86%が8年以上)	16年 (0-38) (81%が8年以上)
手術適応	腸閉塞が86%で最多		腸閉塞が69%で最多	狭窄が56% (腸閉塞4例含む)
診断時期	術後診断が86%	術中または術後診断が 79%	術中診断23% 術後診断68%	術中診断12% 術後診断70%
早期診断 に向けた 提言	内科治療で改善しない腸閉塞 長期寛解維持していた患者が急 に激しい腹痛で入院した場合 …以上が小腸癌発症の潜在的な 指標として重要	回腸末端部の癌が多いの で大腸内視鏡でのアプ ローチは出来る 狭窄形成術を行う際に生 検するとよい	狭窄形成の際に生検組織診 (術中迅速) 生検を考慮する条件 狭窄形成部の硬さ 慢性の瘻孔疾患 大網や間膜の結節 硬い小腸の腫瘤形成	
予後	3年生存率69.3%	5年生存率≒50% (生存期間中央値5.6年)	5年生存率≒10% (生存期間中央値2.5年) (観察期間中央値1.9年)	5年生存率69%