

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、全国の各専門施設を対象としたアンケート調査による意見の集積を行い、また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った。

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。CDでは内視鏡検査に制約を受けることが多いことを考慮し、麻酔下肛門生検や補助的な画像検査まで含めた実臨床に即したアルゴリズム案の作成を行った。作成したアルゴリズム案を含めたサーベイランス法に関して、全国の各専門施設を対象としたアンケート調査を行い、意見の集積を行った。さら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、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、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

作成されたサーベイランス最終案を示す（表1～3、図1）。

大腸・肛門管癌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によりサーベイラ

ンスがより早い病期での診断と有意に関連することが報告されており¹⁾、内視鏡による生検および麻酔下の肛門生検を中心としたサーベイランスを推奨した。その開始時期と実施間隔については大腸癌研究会プロジェクト研究のデータベースの解析を行うも、特定の開始時期と実施間隔を支持する明確な結果が得られなかったため、アンケート調査により集積された全国の専門家の意見を参考に、「CD 発症後 10 年を目安に開始し、12~24 ヶ月ごとの実施を目安とする。」とした。また、内視鏡による生検が難しい場合が多いことを考慮し、MRI や CT 等の画像検査を補助的に行うことについても言及した。

CD 関連小腸癌については、大腸癌研究会プロジェクト研究のデータベースの解析により、全国で年間件数と発症症例数がきわめて少ないことが明らかとなった。またアンケート調査では、CD では狭窄を伴う症例が多いことから内視鏡による全小腸観察をサーベイランスとして行うことは現実的に実施困難ではないかとの意見が少なくなかった。以上、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。むしろ既報^{2),3),4)}や大腸癌研究会プロジェクト研究のデータベースの解析で明らかとなった CD 関連小腸癌の臨床像の特徴(表 2)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こととした。

D. 考察

CD 関連癌サーベイランス案の作成においては、内視鏡による生検や麻酔下肛門生検によるサーベイランスの開始時期や実施間隔につ

いて明確なエビデンスがないことから、専門家の意見を参考にしながら決定せざるを得ないという問題があった。また CD では内視鏡検査に制約を受けることが多いため、補助的な画像検査を活用してゆくことが重要となるが、これら画像検査の CD 関連癌の診断に関する知見が未だ少ないことが問題である。今後前向きにデータを集積してエビデンスを構築してゆくことで、サーベイランス法をブラッシュアップしてゆくことが望まれる。

E. 結論

全国の各専門施設を対象としたアンケート調査を行い、サーベイランス案につき多くの貴重な意見をいただくことが出来た。また大腸癌研究会プロジェクト研究「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、臨床像についての知見を得ることが出来た。これらを基にして、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。

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

- 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 complication. Tech Coloproctol. 2020;24(10):1055-1062.

表1. クロロン病関連連癌サーベイランス案

1. 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ロ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ロン病関連連癌の予後は不良で、クロロ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. 本邦におけるクロロン病関連大腸肛門管癌の特徴

若年発癌：50歳前後

長い病悩期間：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. 欧米の報告から（リスク因子および特徴）

若年でのクロロン病診断：25歳以下

大腸癌家族歴(1親等)：Relative risk 3.7

長期経過例：潰瘍性大腸炎と同様のリスク

広汎な活動性病変・狭窄・短腸・偽ポリポージス

若年発癌：50歳前後

右側結腸に高頻度

多発性：同時性・異時性

低分化型の組織型：粘液癌最多

不良な予後：死亡例のHR 1年 1.82・5年 1.57

4. サーベイランスの対象

アンケート調査では潰瘍性大腸炎と同様の病悩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、病型を問わず、また症状の有無を問わずに発症から10年以上を目安としてサーベイランスの対象とする。ストーマによる直腸空置症例も含む。フォローアップ中にサーベイランスを一度も行わないということがないように注意する。

5. サーベイランスの方法(アルゴリズム)

内視鏡および麻酔下の生検が基本になるが、種々の理由で生検が難しい場合には生検以外の方法も駆使してサーベイランスを行う。図1. にアルゴリズムを示す。

6. サーベイランスの間隔(内視鏡あるいは麻酔下生検)

リスク因子、病状、検査の侵襲を考慮して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。

7. 生検の方法

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)

※可能な限り、内視鏡と肛門部生検の両者を併用する。

※肛門狭窄例には細径内視鏡(上部消化管用・経鼻スコープ)も考慮する。

※高度の直腸肛門病変により外来での内視鏡検査ができない場合は、

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。

8. 生検の部位

① 内視鏡による生検

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

直腸肛門管粘膜炎は明らかな病変がなくてもRandom biopsyを検討する。

② 麻酔下経肛門生検

肛門周囲瘻孔例には2次口部および瘻管部あるいは掻爬組織の病理検査を行う。深部に及ぶ複雑瘻孔では針生検も考慮する。

肛門管粘膜炎も生検する。

※腫瘍性病変が検出された場合には、異型度に加えクローン病関連腫瘍か否かを鑑別するため、経験ある病理医に相談する。再検が必要な場合には3-6ヶ月を目安に積極的な再検査や追加検査を施行する

※瘻孔の排液、直腸内洗浄液の細胞診も考慮する。

89

9. 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・抗p53抗体・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。

10. 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

クローン病において小腸癌合併例は少ないが、小腸は癌の相対リスクの非常に高い部位である。しかしながらサーベイランス法に関する報告はきわめて乏しい。

厚労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は大腸肛門管癌と同様、発症から10年以上の症例が目安と考えられる。サーベイランスの方法についても大腸肛門管癌同様、内視鏡下の生検が基本になると考えられるが、クローン病の小腸では狭窄や瘻孔などの合併で小腸内視鏡検査での全小腸観察は容易ではなく、小腸癌合併例の少なさと小腸内視鏡検査の侵襲を考慮すると、リスク・ベネフィットの観点から小腸癌の発見を目的としたサーベイランスは推奨しがたいと考えられる。そこで小腸では、T2Tの治療目標達成の評価を目的とした小腸内視鏡によるモニタリングの際に、癌合併の可能性を念頭に置いて注意深い内視鏡観察を行い、腫瘍性病変の可能性がある所見を認めた場合には積極的に生検を施行する。この際、既報および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」におけるクローン病関連小腸癌の臨床像（表2）を参考にして、リスクの高いと考えられる症例では特に注意する。

またクローン病小腸癌の診断においては、大腸肛門管癌以上に補助的な横断的画像検査が重要であり、常に癌の併発も念頭に置いた観察・読影が必要である。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)を積極的に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

クロー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。

したがって、リスクなどの情報の提供とともに各種癌検診を勧めらざるべき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。

表3. に厚労省研究班でのアンケート結果を示す。

表2. 既報および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」におけるクローン病関連小腸癌の臨床像

報告者	Widmar M	Svrcek M	Hussain T	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 (中央値)	25.8年 (0.8-51.3) (86%が10年以上)	13.3年 (0.5-22)	32年 (0-64) (86%が10年以上)	16年 (0-38) (75%が10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%
予後	3年生存率69.3%	5年生存率≒50% 生存期間の中央値5.6年	5年生存率≒10% 生存期間の中央値2.5年 (観察期間の中央値1.9年)	5年生存率69%
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	

表3. クローム病関連腸管外悪性疾患のアンケート結果

I. 頻度 : 1.55% (163/10534) 男性 1.22% ・ 女性 2.27%

II. 部位 :

	男性		女性		男性		女性	
舌・喉頭	(3)	()	()	()	乳腺	()	(21)	()
食道	(2)	()	()	()	子宮	()	(21)	()
胃・十二指腸	(12)	()	(4)	()	卵巣	()	(5)	()
肝	(6)	()	(2)	()	甲状腺	(4)	()	()
胆道	(3)	()	()	()	前立腺	(4)	()	()
膵	(3)	()	(2)	()	精巣	(2)	()	()
肺	(6)	()	(3)	()	脳	(2)	()	(2)
腎	(5)	()	(5)	()	血液	(19)	()	(6)
膀胱	(3)	()	()	()	その他	(9)	()	(1)
皮膚	(6)	()	(1)	()	不明	()	()	(2)

図 1. クローン病関連大腸肛門管癌に対するサーベイランスのアルゴリズム案

