

博士論文要約

博士論文名

Investigation of cancer surveillance by anorectal biopsy in Crohn's disease

日本語訳

クローン病における直腸肛門部生検による癌サーベイランスについての検討

掲載名（巻、頁、発行年）

Journal of the Anus, Rectum and Colon (2(4), 145-154,2018)

【目的】

近年、本邦での炎症性腸疾患患者の増加は顕著で、長期経過例では癌合併が重要な問題となっている。潰瘍性大腸炎（以下 UC）では内視鏡検査による癌サーベイランスプログラムが確立されているが¹⁾、クローン病（以下 CD）では対象が大腸に限られる UC と異なり、全消化管が癌のリスクとなり、また瘻孔や狭窄を伴うため内視鏡検査が容易でなく、今のところ有効なサーベイランス法がなく、CD 関連消化管癌の予後は不良である。本邦での CD に合併した大腸癌の特徴は下部直腸肛門部に好発することであり²⁾、現在、直腸肛門部の組織診による本邦独自のサーベイランスプログラムの検討が行われている³⁾。

我々は、CD 患者に対する肛門部病変の検索や処置の際には、癌サーベイランスを目的としてほぼルーチンに組織検査を行っており、今回、当科での CD 症例における下部直腸肛門部の生検施行例を検討し、癌サーベイランスとしての意義と問題点を考察した。

【対象と方法】

1985 年から 2014 年 12 月までに当院において経肛門的に下部直腸肛門部の組織検査を行った CD 症例のうち、10 年以上の罹病期間を有する 116 例（生検回数延べ 287 回）を対象とした。方法は、麻酔下に経肛門的に直腸肛門管粘膜のランダム生検と瘻孔部の生検を行い、癌および異型上皮の検出を検討した。また肛門部痛や狭窄などにより外来で下部消化管内視鏡検査の施行が困難な症例については、術中に内視鏡検査および鏡視下生検を併用した。

本手法で診断された癌症例について、癌に起因する症状の有無により 2 群に分けて、臨床病理学的特徴や予後について比較した。さらに癌サーベイランス法としての下部直腸肛門部生検による腫瘍性病変の検出率について検討を行った。統計学的解析は、すべて IBM SPSS® Statistics ver.22 を用いておこなった。P-value<0.05 を統計学的有意とみなした。

【結果】

全 116 例中、生検による異型上皮を含めた腫瘍性病変の検出は 22 例（19.0%）に検出され、うち癌が 18 例、異型上皮は 4 例であった。癌症例の臨床病理学的特徴としては、若年で発癌し、CD 発症からの病期期間は長期にわたっていた。腫瘍の肉眼型は 3・4・5 型が多く、組織学的所見としては低分化腺癌や粘液癌が高頻度にみとめられた。占拠部位については、18 例中 16 例が肛門部（P）にかかる腫瘍であった（Table1・2）。

18 例の癌症例を、癌の症状なく発見出来た A 群（5 例）と癌の症状で発見された B 群（13 例）に分けて比較検討すると（Figure1）、A 群では全例が stage II 以下の段階で診断出来ており、全例で治癒切除となり予後も良好であったのに対して、B 群では 13 例中 8 例が stage IIIa 以上の進行癌で、6 例が非治癒切除あるいは切除不能となり、9 例が癌死の経過となっていた（Table3・Figure2）。

次に、全症例 116 例のうち癌の症状によって診断された 13 例を除く 103 例をサーベイランス対象症例として検討を行ったところ、癌・異型細胞の検出率は 5.8%（6 例）であった。さらに、経肛門的生検後の観察中に行った下部内視鏡検査で癌を診断した 3 例を加えると、癌・異型細胞の検出率は 8.7%であった。（Figure3）

【考察】

CD は原因不明の炎症性腸疾患で、本邦における患者数は近年増加傾向にある。それに伴い長期罹患症例も増加しており、頻度は低いが生命予後を左右する重要な合併症として消化管悪性腫瘍が最近問題となってきている。

CD 関連癌は、1948 年に Warren らによって初めて報告されたが⁴⁾、本邦でも CD 関連消化管癌の報告例が増加している。CD における癌化の頻度は一般人口よりも有意に高いことが報告されており⁵⁾、本邦においてその頻度は 1~1.4%といわれている⁶⁾⁷⁾。また CD の癌化に関するメタ解析において、罹患相対危険度は 2.4 と報告されており⁸⁾、本邦では Yano らの検討において、その危険度が 3.2 であったとしている⁹⁾。さらに CD における累積大腸癌

発生率は発症後 10 年で 2.9%, 20 年で 5.6%, 30 年で 8.3%と UC と同様のリスクが報告されている¹⁰⁾.

CD の癌化の発生形式については、長期にわたる慢性炎症粘膜を発生母地として前癌病変である dysplasia を介して癌に進展していく inflammatory-dysplasia-carcinoma sequence の経路が報告されており、そこには環境因子や遺伝因子が関与すると考えられている¹¹⁾.

CD 関連大腸癌の risk factor として、若年発症・長期罹病期間⁹⁾、広範な結腸病変⁴⁾、狭窄病変¹²⁾などが挙げられているが、本研究においても癌合併症例全例が 10 年以上の CD 病期期間を有していた。癌の発生部位については、本邦では遠位大腸に多いとされている²⁾。CD 関連大腸癌の病理組織型は粘液癌、低分化腺癌、印環細胞癌が多く、通常の大腸癌と比べてこれらの頻度は高いとされ¹³⁾¹⁴⁾。また予後については 5 年生存率 10.1~52%と通常型大腸癌と比べて不良である²⁾¹⁴⁾。しかも癌診断時年齢は 40 歳代であり通常大腸癌に比べ約 20 年若く生産年齢での癌合併となり、自験例で示したように少なくともリンパ節転移のない状態での診断が重要と考える。

CD 関連癌に対する診断方法としては、CT や MRI、FDG-PET などについては早期診断法としての有用性は示されていない¹⁵⁾。一方、経肛門的組織検査は、まだ検討の必要性があるとはいえ、比較的早期の段階で癌を発見できる可能性があることが今回の検討から示唆された。内視鏡検査に関しては、欧米では BSG や AGA ガイドラインで UC に準じた surveillance colonoscopy が推奨されているが¹⁶⁾¹⁷⁾。CD では瘻孔や狭窄および肛門病変の合併から通常の大腸内視鏡検査が困難な症例も少なくなく、また UC のように腫瘍病変の形態や pit pattern、色調などの内視鏡所見による診断法が明らかにされていないこともあり、内視鏡による診断は UC よりも困難であると考えられ、CD 関連癌に対してはまだ多くの課題が残されている。

本邦の CD 患者に合併する大腸癌は欧米と異なり直腸肛門部に多い特徴がある為、本邦独自の Surveillance program の確立の必要性から、現在、厚労省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班では「CD に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する Surveillance program 確立のための pilot study」が進行中である。今回の研究においても、癌の症状のない CD 症例 103 例をサーベイランス症例として取り上げ、経肛門的生検で診断した 6 例（5.8%）にその後の下部内視鏡検査で癌を診断した 3 例を加えた 9 例（8.7%）に癌あるいは異型細胞を診断することが出来た。このうち癌は 5 例であったが全例で再発を認めておらず良好な予後が得られている。

今回の研究から麻酔下経肛門的ランダム生検の有用性ばかりでなく限界も見えてきた。1 例の早期癌は内視鏡生検例であり経肛門的生検のみでの診断例には早期癌症例はない。即ち、早期癌の診断にはやはり内視鏡によるターゲット生検が必要と思われる。現在我々は、麻酔下経肛門的ランダム生検と同時に内視鏡検査のルーチン化を試みており、各々の利点を活かせば直腸肛門部だけでなく結腸癌、さらには小腸癌の早期診断に寄与できるものと考えている。

【結論】

CD に合併する大腸癌は若年で罹患することが多く悪性度が高いため、一般の大腸癌と比較して予後は不良である。その予後改善のためには、癌の症状がない段階で診断し、治療を開始することが非常に重要であると思われる。今回の検討から CD における下部直腸肛門部癌のサーベイランス法として経肛門的組織検査が有用であることが示唆され、さらに下部消化管内視鏡検査を併用することによりその診断能はさらに高まるものとする。

【参考文献】

- 1) Matsumoto T, Iwao Y, Igarashi M, *et al*: Endoscopic and Chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 14: 259-264,2008.
- 2) Higashi.D, Katsuno H, Takahashi K *et al*.: Current State of and Problems Related

- to Cancer of the Intestinal Tract Associated with Crohn's Disease in Japan. *Anticancer Res* 36: 3761-3766,2016.
- 3) Sugita A, Koganei K, Tatsumi K, *et al*: Gastrointestinal Malignancies with Crohn's Disease. *Stomach and Intestine* 47: 1537-1544,2012.
 - 4) Warren S, Sommers SC : Cicatrizing enteritis as a pathologic entity analysis of one hundred and twenty two cases. *Am J Pathol* 24 : 475-501, 1948.
 - 5) Korelitz BI : Carcinoma of the intestinal tract in Crohn's disease: results of survey conducted by the National Foundation for Ileitis and colitis. *Am J Gastroenterol* 78 : 44-46, 1983.
 - 6) Okamoto K, Iwadare J, Kitamura S. : A Study of Cancerization in Patients with Crohn's Disease. : *Stomach and Intestine (Tokyo)* 37 : 1023-1030,2002.
 - 7) Yao S, Iwashita A, Nishimura T, Motomura A, Yao T, et al. : Clinicopathologic and Immunohistochemical Feature of the Colorectal Carcinomas, Complicating Crohn's Disease. *Stomach and Intestine (Tokyo)* 37 : 1023-1030,2002
 - 8) Von Roon AC, Reese G, Teare J et al. : The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 50 : 839-855,2007.
 - 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 : 1683-1688, 2008.
 - 10) Canavan C, Abrams KR, Mayberry J : Meta-analysis : colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 23 : 1097-1104,2006.
 - 11) Itzkowitz SH, Yio X : Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease : the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287 : G7-17 , 2004.
 - 12) Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB et al. : Malignant colorectal stricture in Crohn's disease. *AM J Gastroenterol* 86: 882-885, 1991.
 - 13) Choi PM and Zeling MP: Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 35 : 950-954, 1994.
 - 14) Friedman S : Cancer in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin N Am* 35 : 621-639,2006
 - 15) Ikeuchi H, Nakano H, Uchino M, et al. : Usefulness of FDG-PET for Crohn's Disease. : *J Jpn Soc Coloproctol*.61 : 303-310,2008.
 - 16) Carins SR, Scholefield JH, Steele RJ et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups(updated from 2002). *Gut* 59:666-689,2010
 - 17) 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 : 738-745,2010

(学会誌版 PDF DOI link : <https://doi.org/10.23922/jarc.2018-005>)