

氏名	ひらの ゆきこ 平野 由紀子		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第 1793 号		
学位授与の日付	令和 1 年 10 月 3 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学位論文題目	Investigation of cancer surveillance by anorectal biopsy in Crohn's disease （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）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	平井 郁仁
	（副査） 福岡大学	教授	田村 和夫
	福岡大学	准教授	二村 聡

内 容 の 要 旨

【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、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、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。

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 s 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。

【結果】

116例中、生検による異型細胞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、異型細胞は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。

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、A群では全例がstageⅡ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stageⅢa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。

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。

【結論】

CDに合併する大腸癌は若年で罹患することが多く組織形態学的に悪性度が高いため、一般の大腸癌と比較してその予後は不良である。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考えられる。

審査の結果の要旨

本論文は、クローン病(以下CD)に合併する大腸癌の好発部位である下部直腸肛門部癌のサーベイランス方法の確立を目的とした。10年以上の罹病期間を有するCD症例を対象とし、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、さらに内視鏡生検を加えるサーベイランスを実践し、その妥当性を検証している。その結果、癌

合併のリスクが高い症例では本サーベイランス法で高率に下部直腸肛門部癌が発見され、サーベイランス法として有用であることが明らかとなった。今後の課題としては、今回、提唱したサーベイランスの普及とさらなるリスク因子の特定にある。

以下に、本論文の 1. 斬新さ、2. 重要性、3. 研究方法の正確性、4. 表現の明瞭性、5. 公聴会での主な質疑応答について記載する。

1. 斬新さ

これまで、クローン病（CD）関連大腸癌についての報告は発見された症例の後ろ向き研究や少数例の症例対象研究しかなかった。申請者らの研究は、本邦の CD 関連癌の特徴を踏まえたサーベイランス法やその有用性について言及した点において最初の研究であり、極めて斬新である。

2. 重要性

本邦における CD 患者の増加は顕著で、近年、長期経過例も増えたことで癌合併の問題が取り上げられるようになってきている。CD 関連癌は生物学的悪性度が高くその予後は不良であるが、潰瘍性大腸炎（UC）のような早期発見を目的とした癌サーベイランスプログラムがいまだ確立されていない現状にある。欧米のガイドラインでは UC に準じた大腸内視鏡検査によるサーベイランスが推奨されているが、日本人ではその多くが直腸肛門部に発生するという人種的な特徴から独自のサーベイランス法の確立が急務である。本論文の検討から、本邦における CD 関連大腸癌に対するサーベイランス法としての経肛門的組織検査の有用性が示唆された。本論文の結果を今後の検討の集積によって CD における癌サーベイランス法が確立され、ひいては早期発見に繋がることで CD 関連大腸癌の予後改善が期待されることから、本研究には学術的意義があり今後の社会に貢献できる内容と考えられる。

3. 研究方法の正確性

同一施設内で約 30 年間にわたる症例を集積しており、炎症性腸疾患を多く手がけている high volume center であるが故に適切な臨床的対応がなされた多数の症例数となっている。検査や治療手技については統一された方法で高い質をもってなされており、集積された組織検体も同一施設内においてバイアスのない適確な病理診断が行われた。

対象は、癌化リスクが高いとされている 10 年以上の長期経過症例を正確に集積し、その患者背景や癌症例についての臨床病理学的特徴の検討が適正に行われており、さらに癌症例については、正しい統計学的手法を用いて症状の有無別で諸因子・予後の比較が解析されている。以上よりコホート研究の質や統計学的方法などの研究方法は適切であると考えられる。

4. 表現の明瞭性

今回の研究においては、本邦の CD 関連大腸癌の特徴を踏まえたサーベイランス方法と

しての経肛門的組織検査の提案を行っている。本手技における癌の検出率を提示し、癌症例に対してはサーベイランスでの発見症例群でその手術内容や予後が良好であったことを証明したことで、本方法が癌サーベイランス法としての有用であることの裏付けとなっている。さらに本手技のみでの限界にも言及し、内視鏡検査を併用して行う事で癌の検出率を高めることができ、癌の早期発見に寄与できる可能性がある事を示しており、研究の流れが明瞭に解説され、論理展開に整合性を認める。

5. 主な質疑応答

Q:論文に対する質問や指摘は特にないが、論文内容の発表の中で、本手技について消化器内視鏡医や麻酔科医の協力が必要である事を言及していたが、特に大事なのは病理医の協力であり、病理医を巻き込んで進めていくことが重要であるところ指摘しておきます。さらにこの癌は組織形態的には異型度が低いが生物学的悪性度が高い事ということです。組織形態学的に異型度が低いため、癌でありながら異型上皮という診断しか出せない。粘液癌が多いですが、粘液結節をつくりそこに腫瘍細胞がみえないから癌と認識できない。こうした診断困難な癌であるということを含めて病理診断科への啓発が重要です。その意味から、今回の検討症例の経過や予後の成績を病理医にも feed back していくことが大切です。

A:ありがとうございます。おっしゃるとおり病理医の協力がとても重要であると思います。(病理組織診断が難しいという点を再度認識することが出来ました。)

Q:クローン病が増加しているとのことですが、発生率そのものが増加しているのか、マネージメントが改善して患者が長生きするようになったために症例数が増加しているのか、どちらが考えられるでしょうか?

A:両方だと考えております。生活環境・食事内容などの変化により発生率が増加していると思いますし、様々な治療法の発達により長期予後が見込めるようになり患者数が増加したこともあると思います。

Q:免疫抑制剤などの使用によりクローン病の病態をコントロールすることで癌を抑制するような事があるのですか?

A:UCについては薬物治療で炎症を抑えることで癌発生を抑制するという報告がありますが、CDについてはまだそのような論文はあまりありません。

(平井主査より)炎症性腸疾患患者の高齢化にともない癌発症がやはり問題となっています。免疫抑制剤に限らず有効な治療を用いて、炎症を抑えることが癌を抑制する一番の対策ではないかと思えます。炎症性発癌ですから、これはUCでもCDでも同じだと思います。

Q:癌の発生について何らかの遺伝子が関与していることはありませんか?炎症性発癌について遺伝子検査が早期発見法につながる事はないのでしょうか?つまり、ゲノム解析が早期診断に活用出来ることはないのでしょうか?

A:UCの発癌に関して、腫瘍組織において癌抑制遺伝子である p53 遺伝子異常の報告が多数ありますが、CDに関してはまだ明らかにされていないと思えます。

Q：経肛門的生検はランダムのみで行われているのですか？

A：もちろん病変があるところに関しては、狙って生検をおこない、さらに異常なさそうな粘膜についてもランダムに生検するというストラテジーで行っているということです。

Q：ランダム生検で癌が出た症例はありますか？

A：実は経肛門的ランダム生検で肛門管粘膜から癌が検出された症例はありません。提示した痔瘻癌症例では瘻孔の生検で診断されたものです。ただし、経肛門的ランダム生検で異型を認めてその後の観察中に癌が診断出来た症例はあります。

Q：この手法で、その後のフォロー中に2回目以降のサーベイランスで癌が検出できた症例はありますか？

A：これは2014年までの症例ですが、その後2例に癌が検出されています。

Q：術後の補助化学療法はどのようにしていますか。

A：進行癌が多い結果でしたので、腸管の状態がよい患者については補助療法を行っております。しかし、腸管状態が悪く常に下痢がみられる方には抗がん剤治療は困難でした。
(平井主査より) stage by stage で予後が悪いことは通常の癌と同じですが、生物学的悪性度が高いCD関連癌では、stage IIまでに留まる癌を発見できれば何とか根治的な治療ができます。結果的には予後も改善しますので、早期発見が何より重要だと思います。

Q：術後の標本の処理はどのようにしていますか。通常通りしているか、環状切除をおこなうか、教えてください。

A：通常通りの標本処理を行っております。

Q：サーベイランスの間隔はどのようにしていますか。

A：1年～2年ごとに行うように患者さんにも説明をしています。

Q：サーベイランスをしていない患者さんはどうしてしていないのですか。

A：コンプライアンスが悪い患者さんもいらっしゃいますし、長期観察のため、転居や他疾患発症などでフォローが中止となっていたり、また肛門機能不全で切断術を行った患者さんはその後のサーベイランスは行われておりません。30%位の患者さんについて定期的にサーベイランスが行われている状況です。自分自身ではサーベイランスの必要性を患者さんに十分説明しているつもりですが、自覚症状や検査値異常がない患者さんにサーベイランスを受けて頂くための働きかけや啓蒙は重要だと思います。今後の課題であると考えます。

Q：この研究にはこの方法で検査ができる施設が限定されるという limitation があると思います。症状のない患者さんにサーベイランスを行う事には意味があることと考えますが、個人的な印象でもいいですが、どのような患者さんに積極的にすすめていくのがいいと思いますか？適応について教えてください。

A：まだ検討が必要な事項と思われませんが、若年発症で罹病期間が長期にわたっている症例はリスクがあるため積極的に行った方がいいと思います。またこれは個人的印象ではありますが、長い肛門部狭窄を長期間有している患者さんは癌発生リスクが高い様な印象があるので、このような方は消化器内科の主治医と協力して検査を積極的にすすめるようにしたいです。

令和元年8月5日午前10時より、福岡大学医学部研究棟本館3階A会議室において博士学位論文発表会を公開で行った。25分の口頭発表後、30分の質疑応答が行われた。口頭による説明内容がなされた。質問の内容は、病理学的な意見やサーベイランスの具体的な間隔、癌についての術後治療法など多岐にわたったが、申請者はおおむね適切に回答した。

本論文は、CD関連大腸癌の臨床病理学的特徴を明らかにし、また関連癌に対するサーベイランス法としての手法を提案し、癌検出率を検討することで、経肛門的組織検査の有用性を示した斬新な論文である。若年で発症することが多いCD患者の生命予後改善をもたらす高い臨床的かつ社会的意義を有する優れた研究であることかた、学位論文に値すると評価された。