

「大腸がん」研修会

平成 28 年 11 月 18 日（金） 19：30～21：00

【演題】 「大腸がんの早期発見と内視鏡治療について」

講師 独立行政法人国立病院機構福山医療センター

消化器内科医長 堀井 城一朝 先生

1 大腸がんの疫学

- ・大腸がんの罹患率（新たにがんと診断される数）と死亡数は年々増加している。2015 年の罹患率は男女計で大腸がんが 1 位であり、男女別でも男性が 4 位、女性が 2 位と上位である。同年の大腸がんの死亡数は男女計で胃がんをこえて 2 位となり、男女別では男性が 3 位、女性が 1 位であった。大腸がんの予防、早期発見、早期治療が今まで以上に重要なミッションとなっている。
- ・大腸がんは様々な段階を経て、大腸ポリープ⇒早期大腸がん⇒進行大腸がんへと進展することが多く、大腸ポリープを早期に発見し治療する仕組み・技術が大事である。

2 大腸がんの検診

- ・一次検診は免疫学的便潜血検査、二次検診は大腸内視鏡検査や注腸検査である。
 - 【質問】大腸がん検診は 40 歳以上であるが、若年層から受ける方がよいのか。
 - 【説明】40 代でも男女とも一定の割合でポリープを認めるため、40 代から検査したほうが良い。便潜血検査陽性が一回でも大腸がんの可能性があり、この段階で二次検診を勧める。
- ・一次検診には「安い」「簡単」が求められる。感度と特異度が保たれ安価な便潜血検査を超える検査はなかなかない。大腸がん検診の案内の工夫をすることや受診勧奨をすることが受診率の向上には大切と考える。
- ・便潜血検査によって進行がんの約 80%、早期がんの約 50%を発見でき、大腸がんによる死亡率は 60～80%下がる。見つけられなかった場合でも毎年検診を受けていれば、4 分の 3 以上は治療可能な段階で発見される。欧米からはポリープ切除することで大腸がんの死亡率が半分以上減るとの報告があり、ポリープは取るべきだという意見が強い。
 - 《効果的な大腸がん検診案内（神石高原町を例に）》
 - ・神石高原町では前年度 2 月に検診の案内を保健委員さんが配付し、受診の意向調査票（分かりやすい様式）を回収する。クーポン券未利用者には、11 月に再度の受診勧奨を行う。要精密検査対象者、特にハイリスクの人に対しては、保健師が電話で声掛けする。神石高原町では保健委員さんによる地域での声掛けが効果的と思われる。
 - 【質問】自覚症状がないと検診に行かない無関心層に対しては、検診が有効というデータをどのように活用していけばよいか。
 - 【説明】一例としてだが、無関心者の目に留まるよう、インパクトのある受診勧奨を行い、その中でデータ紹介も行うことが有用ではないか。例えば現在広島県が行っているデーモン閣下による受診勧奨は十分なインパクトがあり、パンフレット内にエビデンスの紹介もあり有効な方法と思われる。今後も同様に県民に愛着のある人物、キャラクターを活用し、検診に行くよう声かけしたら、皆さんも検診に行くのではないか。

- ・次世代の一次検診法の候補について。

便 DNA 解析（がん関連遺伝子を組み合わせる解析）、は感度、特異度にまだばらつきがある。

便中 microRNA は、感度が大腸がん 78%、進行腺腫 73%、腺腫 65%でまだ低いが、血清バイオマーカーとして発展しつつある。メタボローム解析は糞便、尿、少量の血清から特定の代謝物を測定する診断法で、感度 80%との報告もあるが不明な点も多く、まだ実現には至っていない。

【質問】大腸がんが一滴の血液検査でわかる検査が来年度には実用化との情報がある。

【説明】体液中 microRNA 測定技術基盤開発のプロジェクトのことを指すと思われる。近年の研究で、microRNA はがん等の疾患に伴って血液中でその種類や量変動することが明らかにされつつある。抗がん剤の感受性の変化や転移、がんの消失等の病態の変化に related するため、全く新しい疾患マーカーとして期待されている。

○Topics 大腸がんの血清診断を可能とする microRNA 同定することを目的とした研究が行われている（「大腸癌に対するリキッドバイオプシーを可能にする microRNA の探索と検証」高丸博之他、国立がん研究センター JDDW2016）。大腸がん症例の血清 microRNA 発現データから有用な microRNA を抽出し、血液検査による大腸がんの判別可能性について有望な結果を得ており今後の活用が期待される。

- ・二次検診においては腫瘍を確実にみつけることが重要である。二次検診受診率向上のためには、より負担の少ない大腸スコープの導入、苦痛の少ない大腸カプセル内視鏡や CT Colonography の導入、二次検診と同時に（制限は必要だが）治療が受けられる安全な治療法の検討などが必要と思われる。
- ・大腸カプセル内視鏡は、6 ミリ以上のポリープは見つかるが、腸管前処置が不十分な症例が認められ、かつ前処置に伴う患者負担が大きい。現状では少なくとも 3 回程度の腸管洗浄液を要し、バッテリー駆動時間内に排出しない症例があるうえに、カプセル本体も高価である。
- ・CT Colonography の大腸ポリープ検出感度は 10 ミリ未満で感度 84~91%、特異度 87~93%と十分実用範囲内と考えられる。CT Colonography と注腸検査の感度を比較すると CT のほうが有用との報告もある。問題点は腸管洗浄と被爆と費用であるが、近年腸管洗浄不要の経口造影剤の開発や低被爆化への研究が進んでいる。

○トピックス：Adenoma Detection Rate と interval cancer について

- ・ADR(Adenoma Detection Rate)は大腸内視鏡で腺腫（ポリープ）を見つける確率で、一定の間隔でがん検診をしている時に、前検診では陰性と判定されたにもかかわらず、次の検診前にはがんを発見される例のことである。ADR（ポリープを見つける確率）が高ければ、interval cancer が少ないとの報告がある。すなわち、大腸内視鏡検査の質が高い（≡見落としが少ない）と interval cancer の発生が少ない、とすることができる。

【質問】検診で大腸ポリープが発見され内視鏡治療で切除した場合、翌年はどのように検診を受ければよいか

【説明】米国における研究（National Polyp Study）によると、ポリープ切除を伴う大腸内視鏡検査を行った患者さんを対象に、次の検査を一年後と三年後の 2 回検査をした場合と、三年後の 1 回のみ検査した場合を比較したところ、癌や前癌病変の発見率は変わらないので、切除後の内視鏡検査は三年後でもよいと報告されている。日本での研究（Japan Polyp Study）も行われており、治療を伴う大腸内視鏡検査を 1 年おきに 2 回行った場合は、次の検査は三年後でよい、との結果が得られており、今後は Japan Polyp Study の結果に沿って検診のスタンスを決める方向である。

3 大腸腫瘍の発見と診断の進歩

- ・大腸腫瘍の発見率（ADR）を上げることが重要であり、新規内視鏡や補助具の開発、画像強調内視鏡が進歩してきている。
- ・新規内視鏡：先端の湾曲角度が上がり、小回りが効くことによって観察範囲が広がったスコープが開発され、日常診療に役立っている。スコープの前方と側面に3つのカメラがつき、3画面でそれぞれの画像を同時に観察することが可能な Full Spectrum Endoscopy やバルーンでスコープを安定させる G-EYE endoscope、二つのレンズから得られた画像が一つのモニターに映し出される Extra-Wide-angle-view Colonoscopy などが開発され腫瘍発見率の向上における有用性が報告されている。
- ・新たな補助具：スコープに装着して使用し、腸のひだの裏を見えやすくする Endocuff は、ADR を向上させ、安価で有効であり日本でも販売されている。
- ・画像強調内視鏡の進歩：腫瘍の表面構造の拡大観察により腫瘍の鑑別診断・深達度診断を行うピットパターン分類が普及しており日常診療に役立っている。加えて Narrow Band Imaging (NBI) や Blue LASER Imaging (BLI) 等の特殊光を併用した拡大内視鏡観察が普及・進歩しており診断のみならず ADR 向上も期待される。超拡大内視鏡 (Confocal laser endomicroscopy, Endocytoscope) では細胞の核レベルまで観察可能で、内視鏡自動診断ソフトも開発されており興味深い。

4 大腸内視鏡治療の種類と特徴

- ・これまでの大腸内視鏡治療の中心となっていたのは polypectomy (ポリープにスネアと呼ばれる電気メスの輪をかけて通電し焼き切る手法) と EMR (Endoscopic Mucosal Resection : ポリープの下に薬液を局注して浮かしてからスネアで通電し焼き切る手法) であった。近年は通電を使わずに切除する Cold Polypectomy (Cold Forceps Polypectomy : CFP と Cold Snare Polypectomy) が普及しつつある。
- ・CFP は、鉗子を用いて通電せずにポリープを生検鉗子で摘除する手技。適応は内視鏡検査で腺腫と診断された微小病変。メリットは、熱による組織へのダメージがなく、後出血のリスクが低いこと、手技が簡便、迅速であること、内視鏡操作が不安定な局面でも使用しやすいこと、摘除後の組織の回収がしやすい等である。デメリットは、一括切除率が低いことである。
- ・CSP は、スネアを使って通電せずにポリープを摘除する手技。適応は、内視鏡で低異型度腺腫と診断された 10 ミリ未満の非有茎性ポリープ (がんが、疑われる病変や有茎性ポリープは適応外)。メリットは、熱による組織へのダメージがなく、穿孔・後出血のリスクが低いこと、高周波装置の準備が不要等である。デメリットは通電しないため腫瘍焼灼効果が望めないこと。
 - 【質問】内視鏡検査でポリープが発見された場合、すぐに切除したほうがよいのか、後日でよいのか。
 - 【説明】当院では基本的にポリープの切除は入院し安全を確認するが、Cold Polypectomy は安全性が高く外来でも処置可能と考えている。二次検診の大腸内視鏡でも患者様の同意があれば切除するが、適応病変は厳密に選択する。Cold Polypectomy を上手に組み合わせれば、二次検診と同時の内視鏡治療はかなり現実的なものになると思われるが、偶発症や病理評価に検証が必要で、現時点では高い診断能力を有する内視鏡医に限られると考える。
- ・現在大きな大腸腫瘍 (EMR で取り切れない病変) に対する内視鏡治療の中心となっているのは ESD (Endoscopic Submucosal Dissection : 内視鏡的粘膜下層剥離術) と呼ばれる手法。EMR と同様に

腫瘍の下に薬液を局注し浮かした後に、電気メスのナイフを使って腫瘍の周辺を切開し粘膜下層を露出させ剥離を行い腫瘍を切除する。内視鏡治療適応病変（腺腫から浅い癌まで）であれば、大きな腫瘍やEMRでは切除が難しい部位（肛門にかかる病変など）も切除できる。当院でも積極的に行っており、以前は治療困難であった病変も切除可能となっている。

- ・最後に。内視鏡治療の領域は現在もどんどん進化している。大腸領域ではなく主に胃の領域だが、外科と内科が協力して行う腹腔鏡・内視鏡合同手術（Laparoscopic Endoscopic Cooperative Surgery : LECS）が開発されている。腫瘍を消化管の内側から内視鏡を用いて切除することにより切除範囲をより小さな範囲に局限することができる。対象病変はまだ限られているが、今後の発展が期待されている。今後も新しい知識・手技を身につけて地域の診療に役立てていきたいと考えている。

Take home message

大腸がん罹患率・死亡率抑制のために必要なこと。

「大腸がんの検診システムの発展」

「大腸腫瘍の発見・診断の進歩」

「大腸内視鏡治療の技術的進歩」

《フロアからの質問にも答えていただきました》

【質問1】 以前大腸腫瘍に対して治療を行った患者様に対して毎年検診をしていたが、進行がんが見つかった。大腸がんの既往がある患者の場合は、毎年大腸内視鏡をやった方がいいのか。

【回答1】 一般的な患者様の場合は大腸がん治療後であっても、その後の内視鏡検査で腫瘍が認められない場合は3年に一回の大腸内視鏡検査で良いのではないかと思います。しかしケースバイケースであり患者との相談で短くする場合もある。遺伝的な背景が疑われる患者様の場合は、短期間に腫瘍が発生・進行する場合がありますので1年毎、場合によっては1年未満での内視鏡検査をおすすめする。

補足：リンチ症候群と呼ばれる遺伝性大腸癌では短期間に腫瘍が発生・進行する症例が報告されており少なくとも1年毎の大腸内視鏡検査が必要と考える。家族性大腸腺腫症においても1年毎の内視鏡検査が推奨される（遺伝性大腸癌診療ガイドライン2016参照）。また Sessile Serrated Polyposis と呼ばれる過形成ポリープが多発する疾患でも短期間に大腸がんが発生・進行する症例が報告されている。これらの疾患と診断されたり、疑われる患者様では少なくとも1年毎の大腸内視鏡検査が望ましいと考える。

【質問2】 乳がんに関しては遺伝性がある。大腸がんに関しても遺伝性がある。保険適用以外の特殊な検査をしないといけないのか。

【回答2】 一部の遺伝子検査（RAS）については保険適用になっているが、大腸がん治療方針を決定するための検査としての位置付けであり、現時点では腫瘍がない方に対するスクリーニン

グとして施行するのは難しい。大腸がん全般において、スクリーニングとして血液検査で遺伝子異常を診るという方法はまだ確立していない。

補足：家族性大腸腺腫症では APC 遺伝子の遺伝学的検査が必要となる場合がある。リンチ症候群では診断の過程で MSI 検査，ミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査が必要となる。

【質問 3】 先生の CT colonography の立ち位置を教えてください。例えば、便潜血でかかったが大腸カメラをやりたくない。CT がいいという場合はどうしたらいいか。

【回答 3】 現時点では便潜血検査に変わるものではないが、侵襲が少なく大腸ポリープ検出感度の高い有用な検査と考えている。私が実際に使うパターンとして、便潜血が陽性だが大腸カメラはやりたくないけど大腸がん検査はしたい、がんがあったら治療をきちんと受けたいという方に CT colonography を勧める。CT colonography で大きな大腸腫瘍があれば、患者さんも納得して治療を受けてくれるものと考えている。