

大腸がん perspective



2019
Vol.4 No.3

New Perspectives in the treatment of Colorectal Cancer

Round Table Discussion

大腸癌薬物療法関連バイオマーカー研究の進歩と臨床応用

State of the art

大腸腫瘍性病変の見逃し予防の工夫 大腸内視鏡検査 ADR 向上を求めて

[連載]

画像診断との対比で学ぶ 大腸疾患アトラス

Catch Up 分子生物学

大腸癌の内視鏡Up-to-date

Q&A レジデントのための診療のEssence

[大腸 Interval cancer]

理事長

藤井隆広

Takahiro FUJI

藤井隆広クリニック

Summary

Interval cancerは中間期癌とよばれ、一定の間隔でがん検診を実施しているとき、その検診間隔の間に発見される癌のことをいう。最近では、大腸内視鏡によるがん検診で発見される大腸 interval cancerは、post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)を使用することが適切とされている。PCCRCには、見逃し癌と急速発育癌の2つの要因が絡むとされ、見逃し癌がほとんどとする報告が多い。PCCRCは、adenoma detection rateと同様に、大腸内視鏡検査の質・精度をみるindicatorの役割を有している。当院で発見さ

れた8例のPCCRCも見逃しが主要因と考えるが、そのなかの4例は20mm以下のT1bからT2浸潤癌であり、形態もLST-NGとIIc由来を伺わせる病変であり急速発育癌の関与も否定できない。癌を見逃さない予防対策としてNBIなどの特殊光観察も有用であるが、もっとも大切なことは注意力をもった丁寧な観察を行うことにあると考えている。そのうえで、見逃しによるPCCRCではなく、明らかな急速発育癌を抽出し、それらの遺伝子解析を含めた詳細な検討から大腸癌の病態解明につなげていくこと、それが本来のPCCRCを抽出する意義と考える。

Key words

- Interval cancer ➤ Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) ➤ 見逃し癌
➤ 急速発育癌

はじめに

Interval cancer (IC)は、中間期癌とよばれ、一定の間隔でがん検診を実施しているとき、前の検診では陰性と判定されたにもかかわらず、次の検診が来る前に自覚症状が出現して発見される癌のことである¹⁾。最近では、大腸内視鏡によるがん検診で発見される大腸 interval cancerは、post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)を使用することが適切とされている。定期検診の間隔のなかでPCCRCは、便潜血テストや有症状の精密検査としての大腸内視鏡検査も含まれるため、ICとPCCRCを同義には取り扱えない。PCCRCの意義は、“見逃し癌”や“急速

発育癌”など特殊な大腸癌の抽出と、PCCRCの頻度からadenoma detection rateと同様に大腸内視鏡検査の質・精度を測るquality indicatorの役割を有している。PCCRC rateの算出方法は、未だ確立されていないが、world endoscopy organization (WEO)のexpert working partyから出された論文では発生数/1,000 person-yearが提唱されている。ICやPCCRCの言葉を正しく用いることと、PCCRC rateの算出法を統一していくことが必要である。さらには、見逃し癌の予防対策、急速発育癌という特殊な大腸癌の抽出や正しいquality indicatorの役割としてPCCRC rateは評価されるものと考えられる。

1. ICとPCCRCの違い

大腸のICを語るうえで、PCCRCとの違いを明らかにしておく必要がある。ICとは、そもそもinternational agency for research (IARC)が、子宮頸癌のがん検診において偽陰性癌の検診後、次に予定するがん検診前に発見される浸潤癌をinterval cervical cancerと定義し²⁾、WEOは、それに基づいて“colorectal cancer diagnosed after a colorectal screening examination or test in which no cancer is detected, and before the date of the next recommended exam”とinterval colorectal cancerを定義した³⁾。ICとPCCRCに明確な違いはなくICとPCCRCの定義、概念は同様であり、ICは一般的ながん検診における検診間隔の間で発見される癌に対し、PCCRCは大腸内視鏡によるがん検診(Index colonoscopy, 以下Index CS)が行われ、次回予定する検診前に発見される大腸癌を指している。すなわち大腸内視鏡検診におけるinterval CRCをPCCRCと呼んでおり、大腸内視鏡の分野ではICよりもPCCRCの言葉が好まれて使用されている。しかし、厳密にICは検診スクリーニングという無症状の健常者を対象群に発見される中間期癌であり、PCCRCのIndex CSでは便潜血テスト陽性や血便・腹痛など有症状患者も対象に含まれることが多く、有症状を背景としたPCCRCと無症状検診でのICとは対象群が異なるため、同義に捉えてはいけない。すなわちPCCRCを検討する際には、便潜血や有症状を介さず直接に最初から無症状検診として全大腸内視鏡検査(TCS)が行われる場合と有症状でIndex CSを行った後に発見されるPCCRCとを明確に区別した設定のうえでの検討が望ましい。しかしながら、本邦においては無症状で最初からTCSでの検診受診という設定は、まれであり、ほとんどは便潜血テストや血便、腹痛、便通異常などの有症状を理由に、TCSが行われることが多い。本検討で発見されたPCCRCも有症状(+)でTCSが行われた症例であり、純粋な無症状検診で発見されるICとはいえない。したがって、本検討症例は、厳密に言えばICではなく、“有症状(+)で行ったIndex CS後に発見されたPCCRC”ということになる。



図1 | TCS検査症例とPCCRCの頻度

2. 当院で発見されたPCCRCの8例

PCCRCの実態を明らかにすることを目的に以下の検討を行った。2003年7月から2015年12月までに、当院で6,268症例(女性2,386, 男性3,882)にTCSを行い、そのうちTCSが1回のみで施行で、その後受診歴のない3,646症例は除外し、当院で2回以上のTCSが行われた2,622症例を対象とした(図1)。初回TCS(Index CS)で、no abnormality detected(NAD:異常なし)または発見された腫瘍性病変のすべてを摘除しクリーンコロンの状態とした後、Index CS後3年以内にTCSで発見されたT1~T2 tumor(TNM classification)をPCCRCとして検討を行った。結果、8例(0.3%:8/2,622)にPCCRCに相当する浸潤性大腸癌が発見された。その8例の詳細を表1に示す。平均年齢は68.1歳、男性5>女性3、平均腫瘍径は22.3mm(18mm~35mm)、肉眼形態はLST-NG:5例(4:pseudo-depression, 1:flat-elevation)とIIa+IIc:1例で深達度は早期癌(pT1b:3, pT1a:3)、他の2例はType2進行癌であった。部位は、直腸:2, 下行結腸:1, 横行結腸:3, 上行結腸:1, 盲腸:1で、右半結腸に5病変を占めていた。また、Index CSからPCCRC発見までの平均観察期間は18.6ヵ月(約1年半)であった。Type2進行癌の2例は、比較的小型の病変で、肉眼形態はNon-polypoid growthの発育進展形態であり、陥凹型由来を示唆する形状を示していた。

3. PCCRCの要因-当院の8例から

PCCRCは、見逃し癌と急速発育癌の二大要因に加え、内視鏡治療後の遺残再発もあげられている²⁾。当院のPCCRC 8例には遺残再発症例は認めず、見逃し癌と急速発育癌のいずれかが考えられる。急速発育癌の立証には、発見されたPCCRCの前駆病変や、PCCRCが存在した部

表1 | Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) 8例の詳細

症例No.	年齢, 性	部位	腫瘍径	肉眼型	組織型	深達度	治療	検査間隔	要因
①	70歳男性	Ra	18mm ⇒28mm	Type2 (NPG)	tub2	pT2, N1, M0, ly1, v1, ne0	OPE	13M	急速発育 反転観察で確認
②	54歳女性	Rb	20mm	Type2 (NPG)	tub1 > por	pT2, N0, M0 ly0, v0	OPE	20M	急速発育
③	62歳女性	A	18mm	Ila+Ilc (NPG)	tub1>muc	pT1b, N0, M07 ly0, v0, ne0	OPE	21M	急速発育 反転観察で発見
④	72歳男性	T	30mm	LST - NG (PD)	tub2>tub1	pT1b, N0, M0 ly0, v0	OPE	24M	
⑤	60歳男性	T	35mm	LST - NG (PD)	tub1	pT1aly0, v0	ESD	20M	発見困難
⑥	72歳女性	C	25mm	LST - NG (PD)	tub1	pT1aly0, v0	EMR	13M	発見困難
⑦	90歳男性	T	13mm	LST - NG (PD)	tub1>tub2	pT1bly1.v0	EPMR	9M	前処置不良 急速発育
⑧	65歳男性	D	20mm	LST - NG (FE)	tub1	pT1aly0, v0	EMR	29M	

平均検査間隔は19ヵ月(9-29ヵ月)

位の内視鏡記録画像が必要である。大腸は胃と異なり、大腸全域を網羅した撮影記録を行うことは非現実的であることや、目印となる箇所が少なく場所の同定も難しい。これらのことから急速発育癌であることを内視鏡的に証明することは、困難である。

1) 急速発育癌

当院のPCCRC 8例のなかで、断定はできないが急速発育癌の可能性のある病変として、表1の症例①, ②, ③, ⑦があげられる。

図2に示す症例①は、発見時から手術までの約1ヵ月間で腫瘍径が18mmから28mmまでに増大していた。手術切除標本からは、深達度はT2、組織型は中分化腺癌>低分化腺癌、リンパ管、静脈侵襲ともに1(+)で、リンパ節転移も陽性という、悪性度の高い癌であった。発見時の内視鏡検査では、病変が直腸の中Houston弁に隠れるように存在し、抜去時の観察では僅かな粘膜下膨隆の辺縁がみえるに過ぎず、その所見に気づかなければ見逃された病変である。その僅かな粘膜所見から、内視鏡反転を行ったことで全体像を捉えることができ、発見できた病変である。発見前のIndex CSは13ヵ月前であり、ひだ裏に存在していたことから見逃し癌を否定できないが、平坦・陥凹型

由来の急速発育癌の態度を有する病変であると思われる。

図3に示す症例②も症例①と似た病変であり、病変の存在位置は直腸(Rb)に存在した。腫瘍径は20mmであり、深達度T2、組織型は高分化腺癌>低分化腺癌、脈管内侵襲、リンパ節転移は陰性であった。Index CSとの検査間隔は20ヵ月であり、新生病変の可能性も否定できないことに加え、Index CSの際には、直腸で内視鏡反転観察も行っており、その画像には病変は映っていない。しかし、見逃し癌という要因は否定できず、反転観察を行ったからといっても、直腸(Rb)から肛門部近傍は観察し得ても、直腸RaからRS近傍は、反転観察でも不十分なことがある。したがって、これら2例から教えられることは、直腸には急速発育癌が存在することと、見逃されやすい解剖学的構造をもつという両面をもっており、直腸は慎重に観察すべき領域であるということである。症例③は、上行結腸に存在した腫瘍径18mm、SM浸潤距離3,000umのIIa+IIc型早期癌である。上行結腸は、半月ひだによって死角となる粘膜範囲が広いいため、内視鏡反転による観察が推奨されており、本症例も上行結腸での内視鏡反転で発見された病変である。本症例は21ヵ月の期間で発見されたPCCRCであるが、見逃しの要因は大であるものの、SM

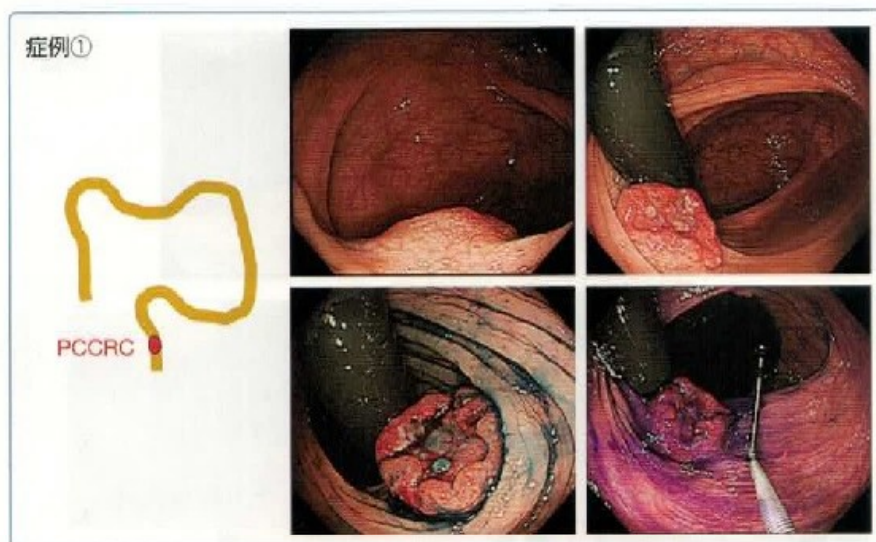


図2 | 70歳男性
Index CSから13ヵ月後に発見された直腸(Ra)の2型進行癌。内視鏡反転で全体像が確認。発見時腫瘍径18mmが外科的手術1ヵ月後には28mmに増大。リンパ節転移も陽性。



図3 | 54歳女性
Index CSより20ヵ月後に発見された直腸(Rb)の20mm 2型進行癌。CS時には直腸内反転でも病変を視認できなかった。

への塊状浸潤癌，T1bという結果からも，急速発育癌の可能性は否定できない。図4に示す症例⑦は，90歳男性である。Index CS 9ヵ月後のTCSで横行結腸，脾弯曲近傍に発見された13mmのLST-NG (pseudo-depression) であり，内視鏡的にT1bと診断したが，高齢を理由にEPMR (二分割) による摘除を行った。病理結果は，T1bで，外科的追加手術を予定したが，全身状態不良のため経過観察となった。本症例は，前処置不良と鎮痙剤が使用で

きない悪条件でのTCSであり，発見時も残渣や残留液に埋もれる病変であったことから，Index CS時には病変を見逃した可能性は否定できない。しかし，病変は，13mmの陥凹を伴う平坦な病変でSMへの深部浸潤癌であることから，急速発育癌を否定できない。上記の4例から，直腸や上行結腸ではひだ裏や屈曲部など，死角に存在することを意識した内視鏡反転観察や前処置不良例には体位変換などを活用した見逃し対策が必要である。

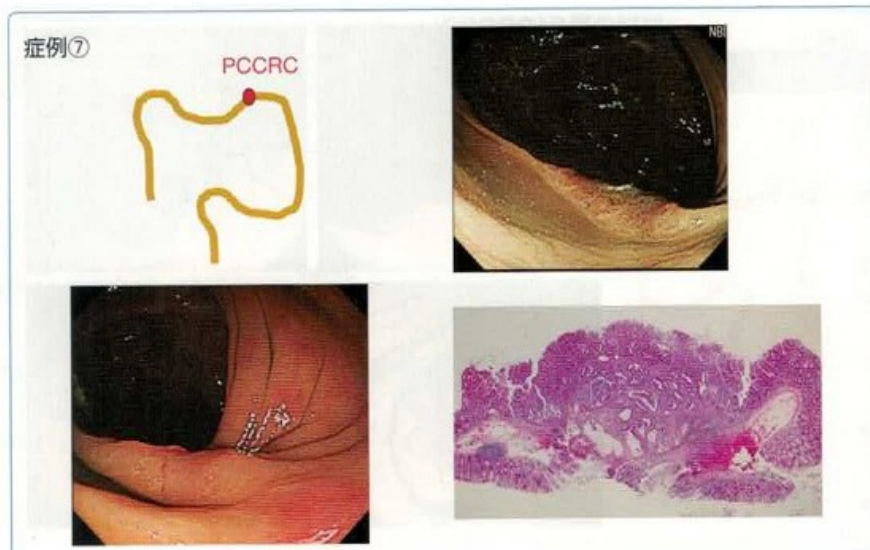


図4 | 90歳男性，前処置不良例
Index CS 9ヵ月後に発見された横行結腸の13mmLST-NG (PD)。

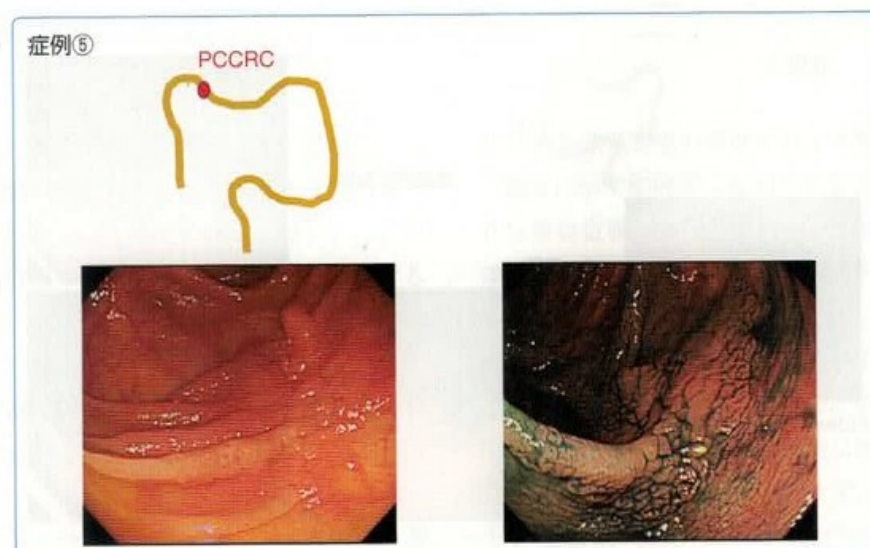


図5 | 60歳男性
Index CS 20ヵ月後に発見された横行結腸の35mmLST-NG (PD)。

2) 見逃し癌

見逃し癌には，死角と盲点の2つが要因にあげられる。死角は，ある角度からはどうしても見えていない部位であり，大腸の解剖学的構造として上行結腸の半月ひだ裏や肝・脾弯曲やS状結腸，直腸の屈曲部，回盲弁下唇裏などがある。加えて前処置不良により病変がみえない場合なども死角の一つである。前述した症例の①，②，③，⑦はこれらの死角を原因とした見逃し癌に相当する。一方，盲点

とは，視野内にあるが気づかない状態にあり，今回の症例④，⑤(図5)，⑥(図6)，⑧がそれに相当する。いずれも肉眼形態は，LST-NGであり腫瘍径は20mm以上，横行結腸の3例はpseudo-depression，下行結腸の1例はflat elevationの形態であり，これらの4例は発見困難な平坦型病変のための見逃し癌と考える。見逃し癌の要因には，1)前処置不良，2)内視鏡操作技術，3)抜去時間，4)平坦・陥凹型腫瘍，5)解剖学的問題(半月ひだ，屈曲

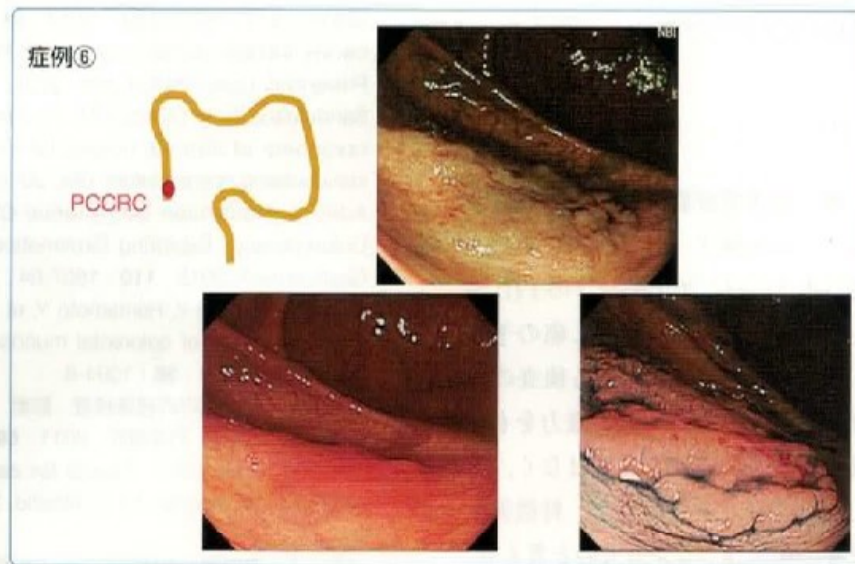


図6 | 72歳女性
Index CS 13ヵ月後に発見された盲腸の25mm LST-NG (PD)。

部), 6)内視鏡機器の限界などがあげられている⁴⁾が, いずれの要因も, 体位変換や内視鏡操作など, 時間をかけながら丁寧に観察することである程度は対処可能と考える。

3)見逃し癌の予防-当院での全大腸内視鏡観察法

死角と盲点を意識した当院での大腸内視鏡検査について解説する。大腸内視鏡挿入は白色光で深部挿入を行い, 虫垂入口部と回盲弁の存在から盲腸到達を確認する。症例に応じて回腸末端へ挿入し, 虫垂入口部では, 虫垂部の粘膜下膨隆像などの所見の有無から虫垂癌の存在を否定する。盲腸部では, 回盲弁下唇の裏を観察した後, 盲腸全体を白色光観察 → narrow band imaging (NBI)観察⁵⁾ → インジゴカルミン色素散布, の順に観察を行うことで微小病変やsessile serrated adenoma/polyp (SSA/P)などを含めた表面型病変の見逃しを予防する。その後, 全大腸のスクリーニングには, 前処置不良例や大腸黒皮症を除きNBIによる内視鏡抜去観察を基本とし, 盲点となりやすい表面陥凹型腫瘍やLST-NGの見逃し予防に努めている⁶⁾⁻⁷⁾。また, 見逃し癌を予防する観察の工夫として, 1)内視鏡反転観察; 上行結腸と直腸で主として行う。2)体位変換; 上行結腸では仰臥位での観察後に左側臥位でも再確認し, 肝弯曲から横行結腸までを左側臥位で観察する。横行結腸は仰臥位, 脾弯曲から下行結腸では半右側臥位(45度の斜位), S状結腸~直腸では左側臥位とする。

3)腸管伸展による観察; 脾弯曲部では, 横行結腸から下行結腸に抜去する際に, 脾弯曲部の脾臓側の粘膜観察が不十分となるため, 下行結腸から再挿入し, 脾弯曲部の腸管をある程度伸展した状態での観察を必要とする。この伸展操作は脾弯曲に限らず屈曲部の強い箇所, とくに下行結腸, S状結腸, 直腸など左半結腸では, 被験者が苦痛の無い程度で多用している。直腸内反転操作は大切であるが, 過信は禁物であり, 反転操作で死角となる領域が存在しRa~RS領域のひだ裏などには注意を要する。表面型腫瘍の発見は, 前処置良好例に有利であるが, 多少の残渣は, 水洗によって残渣や粘液の除去を行うことで問題はない。当院では, 水洗を内視鏡送水装置であるウォーターブリーズ(フォルテ グロウ メディカル株式会社)を使用し, 随時水洗を行っており, 以前の鉗子口を通した50mlシリンジの水洗よりも簡便である。粘液除去は, SSA/Pの発見には大切である。SSA/Pは, 腫瘍表面に粘液が被覆している状態("mucous cap")で発見される特徴がある。NBI観察下では, 粘液が赤く見えることが多く"mucous cap"を捉えやすい。その粘液除去の際に, 簡単に除去されるのは単なる残渣粘液であるが, 水洗によっても粘液除去されにくいものはSSA/Pを疑う所見となる。粘液除去の後に粘膜面を拡大観察し, 浦岡ら⁸⁾のいうvaricose microvascular vessel (VMV) やⅢH型pit,

木村, 山野ら⁹⁾の開Ⅱ型pitなどからSSA/Pを診断する。

おわりに

PCCRCには、見逃し癌>急速発育癌が関与しているといわれている。今回提示した8症例すべてに見逃しという人為的要因である可能性は大きいですが、20mm以下のT1b～T2の4例は急速発育癌も否定できない。見逃し癌の予防対策として、NBI観察などの機器の進歩による検査の質向上も大切であるが、もっとも大切なことは注意力をもった丁寧な観察である。そのうえで、見逃し癌ではなく、真の急速発育癌を抽出し、その遺伝子異常を含め、特徴像を追及していくことが大腸癌の解明につながるものと考える。

● 文献

1) 藤井隆広. 症例のまとめ—Interval cancerとPost-colonoscopy

CRCについて. *INTESTINE*. 2017; **21**: 85-90.

- 2) cervix cancer screening. IARC Hand books of cancer Prevention. Lyon; IARC Press: 2005.
- 3) Sanduleanu S, le Clercq CM, Dekker E, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut*. 2015; **64**: 1257-67.
- 4) Adler J, Robertson DJ. Interval Colorectal Cancer After Colonoscopy: Exploring Explanations and Solutions. *Am J Gastroenterol*. 2015; **110**: 1657-64; quiz 1665.
- 5) Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy*. 2004; **36**: 1094-8.
- 6) 藤井隆広. 大腸癌の内視鏡検査・診断. 大腸表面型腫瘍に対するNBI観察の有用性. *日本臨牀*. 2011; **69**巻 増刊号3: 277-83.
- 7) Fujii T. [Narrow band imaging for detection of non-polypoid colorectal neoplasms]. *Nihon Rinsho*. 2011; **69** Suppl 3: 277-83.
- 8) 浦岡俊夫, 東玲治, 大原信哉, 他. 大腸鋸歯状病変の内視鏡診断-pit pattern所見を中心に. *胃と腸*. 2011; **46**: 406-16.
- 9) 木村友昭, 山野泰穂, 菅井有, 他. 大腸鋸歯状病変の内視鏡診断-pit pattern所見を中心に. *胃と腸*. 2011; **46**: 418-26.