

VI 症例のまとめ

— Interval cancer と Post-colonoscopy CRC について

藤井 隆広*

要旨 interval cancer(IC)は、健常人におけるがん検診用語であり、post-colonoscopy CRC(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、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り、そのうえで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する。

Key words : 中間期癌, post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC), quality indicator, 見逃し癌, 急速発育癌

はじめに

interval colorectal cancer と post-colonoscopy colorectal cancer の両者の定義については、未だ明確にされてはいない。しかし、これらの言葉の意義や概念について理解しておく必要がある。海外の文献を通してそれらを解説したうえで今回の“大腸 Interval cancer の症例報告”をまとめてみた。

I IC と PCCRC の違い

interval cancer(IC)とは、そもそも Interna-

tional Agency for Research on Cancer(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¹⁾、World Endoscopy Organization(WEO)は、それに基づいて“colorectal cancer diagnosed after a screening or surveillance exam in which no cancer is detected, and before the date of the next recommended exam”と interval colorectal cancer を定義した²⁾。これを翻訳すると本誌でも述べられているように、interval cancer は中間期癌と呼ばれ、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とされ、

*藤井隆広クリニック(〒104-0061 東京都中央区銀座4-13-11)

がん検診の用語として使用されてきた。

最近では大腸がん検診における interval cancer を post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) という言葉が多く使用されている。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 では大腸内視鏡によるがん検診 (Index colonoscopy; 以下 Index CS とする) 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ようである。

しかし、厳密には IC は検診 screening 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、無症状検診で便潜血や有症状を介さず直接に最初から TCS (total colonoscopy) 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 を明確に区別した設定のうえでの検討が望ましい。

この観点からは本誌の対象は、無症状でのスクリーニング TCS (Index CS) を除けば、ほとんどが便潜血テストを含む有症状であり、純粋な IC とはいえず、有症状 (+) 後の PCCRC が適切であり、本稿では PCCRC の言葉を使用する。

II PCCRC の意義

PCCRC を特定する意義は、①“見逃し癌”や“急速発育癌”などの特殊な大腸癌の拾い出しから、それらの癌の特徴や遺伝子異常などを探ることと、②大腸内視鏡検査の質や精度を問うための adenoma detection rate と同様の benchmark としても重要視されている。そのなかで、PCCRC

を登録するうえで、Index CS 後に発見される大腸癌 (PCCRC) までの期間の取り決めとして、3 年以内、5 年以内、10 年以内とさまざまな検討が報告^{3)~5)}されてきたが、最近では 6 カ月~3 年という期間による検討がほとんどである。その 3 年という期間は、advanced adenoma から invasive cancer に進展する sojourn time (dwelling time) が約 3 年、または無症状から有症状の大腸癌に進展する sojourn time は 3.8~5.8 年^{6),7)}と推定されており、急速発育型の新生癌を抽出するうえで適当な期間と考えられているようである。

以下に PCCRC の意義について解説する。

1. 特殊な大腸癌としての PCCRC

海外の文献では PCCRC の原因として、“見逃し癌”、“急速発育癌 (新生癌)”、“腺腫や早期癌などの不完全切除”が挙げられているなかで、“見逃し癌”が 50% 以上を占めるものの、急速発育癌との区別は困難とされている²⁾。PCCRC の特徴としては、左側結腸に比べ右側結腸に 2.4 倍の比率で多く認められることや、高齢者、女性に多いとされている⁸⁾。

見逃し癌の要因には、前処置不良や存在位置による視認困難 (屈曲部など)、*de-novo* 発生の急速発育形態癌 (いわゆる平坦・陥凹型癌) などが挙げられ、sessile and flat lesion は polypoid lesion に比べ約 5 倍の頻度で見逃され、それらは腫瘍径、部位、前処置の質、抜去時間、内視鏡医の熟練度も大きく関連するとされている⁹⁾。

2. 内視鏡検査の quality indicator としての PCCRC

PCCRC の頻度を算出する方法には、 $\text{PCCRC} / \text{Total number of cancers} \times 100$ や、 $(\text{PCCRC} / \text{PCCRC-DC}) \times 100$ 、 $(\text{PCCRC} / \text{all cancers diagnosed in population}) \times 100$ 、または単純に $\text{FN} (\text{False-negative colonoscopies}) / \text{TP} (\text{True-positive colonoscopies}) + \text{FN}$ など、さまざまであり明確に定まった算出方法はない¹⁰⁾が、PCCRC の頻度は、先に述べたように内視鏡医や施設にお

ける内視鏡検査の質・精度を問うものとして重要な指標とされており、その頻度を算出する方法が明確でなければ、その意味をなさない。その算出法には、単純に全大腸癌のなかでの PCCRC の頻度を割り出すのではなく、PCCRC が発見されるまでの期間も重要な因子であり、WEO の論文²⁾では PCCRC 発生数/1,000 person-year のほうが、単純な頻度算出よりも良いことが提唱されている。

さらには、Index CS を行った内視鏡医と PCCRC を発見した内視鏡医が異なることは、多くの内視鏡医が施行する病院では当然であり、施設単位でみた大腸内視鏡検査の質・精度を見きわめる評価の指標として PCCRC rate には意義がある。しかし、Index CS と PCCRC 発見時の CS が異なる施設であった場合はどうであろう。前処置や検査方法など施設間差もあり、PCCRC 症例も多様性が生じることになり、真の特殊な大腸癌(急速発育癌)を拾い出すことに加え、内視鏡検査の質・精度を測る指標である PCCRC rate の意義にも疑問をもたざるをえない。単施設においても検査医が異なれば、厳密には同様のことがいえるわけだが、前処置や前投薬、検査方法が異なる施設間差は少なく、PCCRC からみた検査精度の観点では施設における検査精度の benchmark にはなりえる。

PCCRC の定義には、施設の違いについては言及されてはいないが、少なくとも PCCRC を語るうえで、同施設における検討、さらにいうならば同一の内視鏡医による検討が、より PCCRC の意義にある急速発育型という特殊な癌を見出せるであろう。われわれ大腸内視鏡医は 100% の診断精度をもっているわけではない。その実例を今回の症例報告として、各先生方に提示いただいたわけである。

III 「大腸 Interval cancer の症例報告」 まとめ(表)

今回提示いただいた 10 例の特徴をみると、男性 5 例、女性 5 例で性差はない。年齢では 69

歳の 1 例を除き 70 歳以上の高齢者であった。PCCRC の発見契機は、便潜血テスト陽性 2 例、血便 3 例、内視鏡治療後 5 例であり、前述したようにすべて IC ではなく、有症状を介した PCCRC である。また、松本が報告した serrated polyposis syndrome を背景とした 15mm 大の IIa+IIc 型 SM 高度浸潤癌を除き、ほとんどが見逃し癌の可能性が高い。

1. SSA/P

症例 10(松本論文, p.79-83) : 前医で上行結腸の SSA/P(sessile serrated adenoma/polyp) が疑われ紹介されたが、松本らの施設での 1 回目の TCS では見逃され、1 年後の 2 回目に IIa+IIc として発見された PCCRC である。前医と対比した内視鏡写真(図 1⇔図 2)を同一病変とするならば、明らかに SM 高度浸潤癌に進展したと考えられ、約 1 年間での急速発育癌と考えられる。このように急速発育癌として推測できる病変は、PCCRC と同一とされる以前の内視鏡像が不可欠であり、その画像がないかぎり急速発育型とする病変は推測のものとなる。本病変が貴重な症例であることは、松本論文の図 3a の内視鏡像と図 6a の組織像にあるように SSA/P の所見を同定していることにある。前医との同一病変であることの証明は難しいが、部位と SSA/P の所見、周囲に同様の病変を認めないことなどが、その根拠となる。海外の報告によれば PCCRC には、SSA/P が約 20~30% で関与しているという報告があり、それをうかがわせる症例である。SSA/P では、図 1 のような 10mm を超える右半結腸の SSA/P については、悪性所見がなくとも積極的な対処が必要なのかもしれない。また、女性の右半結腸の 10mm を超える鋸歯状病変は SSA/P である頻度が高いとされており、本症例も女性であり、女性の SSA/P は男性に比べて浸潤癌に移行しやすいか? など、興味をひかれる症例である。

2. 見逃し、急速発育

症例 6(岩館論文, p.63-66) : 合計 7 個の多発

表 症例報告のまとめ

年齢/性	発見契機	期間	部位	腫瘍径	肉眼型	深達度	組織診断
70歳代, 女性	便潜血陽性	2年	直腸(Rb)	17mm	LST-NG(IIa+IIc)	SM(2,400 μ m)	tub1
70歳代, 男性	ポリープ切除後スクリーニング	3年	直腸(Ra)	32mm	LST-NG(IIa+IIc)	SM(760 μ m)	tub1
69歳, 女性	大腸ESD後のスクリーニング	1年	横行結腸	15mm	Type 2	MP	tub1
76歳, 男性	大腸ESD後のスクリーニング	1年	上行結腸	15mm	Type 2	SS	muc>tub2
70歳代, 男性	便潜血陽性	15カ月	S状結腸	22mm	Type 2	MP	tub1
70歳代, 男性	ポリープ切除後スクリーニング	15カ月	RS	4mm	I s + II c	SM(3,000~4,000 μ m)	tub1
80歳代, 男性	開腹術後6カ月で血便	6カ月	横行結腸(吻合部)	20mm	II a + II c	MP	tub1
70歳代, 女性	開腹術後12カ月で血便	12カ月	RS	45mm	Type 2	SS	tub1>tub2
70歳代, 女性	9カ月後血便	9カ月	盲腸	25mm	Type 2	SS	tub1
73歳, 女性	ポリープ切除後スクリーニング	12カ月	上行結腸	25mm	II a + II c	SM(2,000 μ m)	tub1>tub2

腺腫性ポリープ切除で注意力散漫となったための見逃しを考えているようだが、1回目のTCS後、15カ月後にPCCRCとして4mmのSM高度浸潤癌が発見されている。本病変はRSに存在することからも見逃されやすい存在部位であることは否定できないが、4mmのSM高度浸潤癌という微小浸潤癌であり、急速発育型癌の可能性が高い病変と考える。本論文の教訓にあるように、著者は多発ポリープ症例では見逃すポリープも増えるので、早めの再検査が望ましい、と述べている。これにつけ加えるならば、多発ポリープ症例については、そのポリープの数にもよるが、10数個以上の場合では、大腸癌ハイリスクと考えられ、すべてのポリープを切除したとしても、見逃しを含めた対策として3~6カ月後に再検査を行うことが望ましく、見逃しやすい屈曲部(肝彎曲、横行結腸下垂部、脾彎曲部、SD junction、RS)では患者に苦痛のない程度の再pushによる観察、上行結腸のひだ裏、Rbの肛門部については内視鏡反転観察なども必要である。

症例8(岩館論文, p.71-74) : 本症例の直腸RS病変は、症例6とは異なり、まさに見逃し病変と言わざるをえない。RSの領域は、すべてではないが解剖学的に強い屈曲を呈している症例があり、『スコープが抜けやすく、構造的死角になりやすく、進行癌でも見逃す』。そのため「強い屈

曲部では空気量が多いとスコープが一気に抜けやすくなるため空気量を少し減量して観察したり、スコープを再度押し込んで屈曲部をできるだけ伸展変形させて死角を減らす能動的観察も心がける』。岩館のこの解説には、きわめて同感である。教訓にあるようにRSやSD junctionなどの強い屈曲は進行癌さえも隠すことがある。見逃し対策としては、まさに、全例において全身全霊の集中力が必要なのかもしれない。

症例3, 症例4(吉田論文, p.47-51, 52-56) : 大腸ESDを施行した2年後のTCSで発見されたPCCRCである。症例3も症例4もESD術後3カ月目と1年後のTCSでは認めなかった病変を術後2年目にPCCRCで発見している。ともに少なくとも2回、ESD時を含めれば3回の発見チャンスを見逃したことになる。症例3のPCCRCは15mmのIIa+IIc様進行癌で横行結腸中央部の水没、症例4は上行結腸のひだ裏に隠れていたことによる見逃し病変としている。この2例はともに前述した横行結腸の中央部と上行結腸のひだ裏に存在する病変であるが、やはりESDを施行するような症例では、大腸癌のハイリスクであり、ESD局所再発の観察はもちろんのことではあるが、背景粘膜に注意を向けた観察から、2~3回の見逃しは避けたいものである。

症例7(岩館論文, p.67-70) : 2型進行癌術後6

施設	ポイント	(症例)著者
2	施設間差, FOBTの重要性	(1)千葉論文
2	LST-NGの発見の困難性	(2)千葉論文
1	ハイリスク症例の検査間隔	(3)吉田論文
1	ひだ裏の病変	(4)吉田論文
1	見逃し病変の可能性	(5)堀井論文
1	多発ポリープ切除後, 見逃し+急速発育	(6)岩館論文
1	70mm 盲腸進行癌術後の見逃し	(7)岩館論文
1	RS 屈曲部の見逃し	(8)岩館論文
1	前処置不良を原因とする見逃し	(9)岩館論文
2	SPSを背景にSSA/P由来の浸潤癌	(10)松本論文

カ月後に血便の精査のためTCSを行い、吻合部近傍にIIa+IIc様進行癌(MP)が発見された症例である。現在、PCCRCを発見するまでの期間として一般的にIndex CS後6~36カ月が推奨されており、本症例はPCCRCのデータ集積を行ううえで登録上、迷う症例である。本症例は、見逃し病変であることは間違いなく、進行癌術後という大腸癌高リスク症例かつ80歳代の高齢者であることから、初回の検査時に慎重な観察が求められる。しかしながら、高齢者では前処置において腸管の洗浄効果が不良のこともあり、体位変換などを駆使しての観察が大切である。

症例9(岩館論文, p.75-78): まさに前処置不良を要因とした見逃し病変PCCRCである。盲腸到達後は、虫垂入口部と回盲弁の確認と、可能な範囲で回腸末端への挿入は基本である。盲腸においては色素内視鏡などの詳細な観察により、微小腺腫やSSA/Pが発見されることは多い。盲腸に到達したことで抜去観察の意識に向かうのではなく、虫垂癌の否定などを含めた観察や、前処置不良例においてはWater please(Folte grow medical Co.)やWater jet機能(Olympus Co.)などを装備した内視鏡で、便や粘液が付着している粘膜に対しては洗浄し観察する意識が大切である。

症例5(堀井論文, p.57-62): 1回目TCSの15カ月後に発見されたPCCRCであるが、腫瘍径

22mmのMPに浸潤するType2進行癌である。SD junction近傍に存在する病変であることから、これもまた屈曲部の病変による見逃しと考えられる。

3. 施設間差

症例1, 症例2(千葉論文, p.35-40, 41-46): ともに1回目のTCSは他施設で施行されており、PCCRCが発見されたのは各々2年後, 3年後である。症例1は直腸Rbに存在し、前述した症例8の直腸RSと同様に直腸Rbでは、解剖学的に死角となることがあり、内視鏡反転操作による観察を必須とするが、RbとRaの中間に位置するような本病変では、反転操作でも直腸の位置によっては死角となることもあり、反転操作を過信してはいけない。

症例2は、解剖学的死角による見逃し病変というよりも、きわめて平坦なLST-NG-PDであり、視認の困難性がうかがえる。本病変のような視認困難な病変については、NBIやBLIなどの画像強調観察などによる発見の向上性が期待されている。

千葉論文では2症例とも、初回のTCSは他院で行っており、PCCRCが発見された施設とは異なっている。PCCRCの定義には、施設が異なる場合を除外することは記述されていない。しかし、私の考えはIndex CSとPCCRCが発見されたCSは、同一施設であることを条件とすることを提案したい。PCCRCの頻度や、急速発育癌の特徴を見出すためには、内視鏡検査の質・精度がある程度一定したなかでのデータが必要と考えるからである。

おわりに

PCCRCには、見逃し癌>急速発育癌が関与している。今回の10症例もほとんどが見逃し癌と考えられ、その要因として単なる検査医の注意力不足と、それに加え病変の存在位置や形態、前処置不良など、他の因子が重なることによる影響が

考えられた。見逃し癌を予防するためにさまざまな工夫や機器の開発が行われているが、基本は検査医の観察に対する注意力が大切であることを、これらの症例報告から学びたい。

文 献

- 1) IARC : Hand Books of Cancer Prevention : Cervix Cancer Screening. IARC Press, Lyon, 2005
- 2) Sanduleanu S, le Clercq CMC, Dekker E, et al : Definition and taxonomy of interval colorectal cancers : a proposal for standardising nomenclature. Gut 2014 (Published online first)
- 3) Lieberman DA, Weiss DG, Haford WV, et al : Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. Gastroenterology 2007 ; 133 : 1077-1085
- 4) Matsuda T, Fujii T, Sano Y, et al : Five-year incidence of advanced neoplasia after initial colonoscopy in Japan : multicenter retrospective cohort study. Jpn J Clin Oncol 2009 ; 39 : 435-442
- 5) Strock P, Mossong J, Schieden R, et al : Colorectal cancer incidences is low in patients following a colonoscopy. Dig Liver Dis 2011 ; 43 : 899-904
- 6) Brenner H, Altenhofen L, Katalinic A, et al : Sojourn time of preclinical colorectal cancer by sex and age : estimate from German national screening colonoscopy database. Am J Epidemiol 2011 ; 174 : 1140-1146
- 7) Brenner H, Chang-claude J, Sileler CM, et al : Interval cancers after negative colonoscopy : population-based case control-study. Gut 2012 ; 61 : 1576-1582
- 8) Singh S, Singh PP, Murad MH, et al : Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers : a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014 ; 109 : 1375-1389
- 9) Adler J, Robertson DJ : Interval colorectal cancer after colonoscopy : exploring explanations and solutions. Am J Gastroenterol 2015 ; 110 : 1657-1664
- 10) Morris EJ, Rutter MD, Finan PJ, et al : Post-

colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) rates vary considerably depending on the method used to calculate them : a retrospective observational population based study of PCCRC in the English National Health Service. Gut 2015 ; 64 : 1248-1256

Summary

Clinical case note : interval cancer vs. post-colonoscopy colorectal cancer

Takahiro Fujii*

Interval cancer (IC) is not to be regarded as synonymous with post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC), in that the former is used in cancer screening involving healthy individuals, while the latter involves both a fecal occult blood test (FOBT) and colonoscopy as part of the workup that is required in symptomatic individuals. Again, PCCRC not only requires that the clinician considers special types of CRC, such as "missed cancers" or "rapidly growing cancers," but also serves as a "quality indicator" for colonoscopy (i.e., as a measure of quality and accuracy of colonoscopy based on its detection rate in a manner that is quite similarly to the adenoma detection rate). While a definition of the PCCRC detection rate has not yet been established, the World Endoscopy Organization Expert Working Party (EWP) proposes that it be defined as the number of cases per 1000 person-years. In this way, it is important that clinicians ensure the correct usage of the terms IC and PCCRC and that the PCCRC detection rate is described as a standardized incidence rate. In doing so, the PCCRC detection rate may be regarded not only as an indicator for further attentiveness to special types of CRC, but also as a "quality indicator" for colonoscopy.

* *TF Clinic, 4-13-11 Ginza, Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan*

Key words : interval cancer, post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC), quality indicator missed cancer, rapidly growing cancer

Legend to Table Clinical case note : interval cancer vs. post-colonoscopy colorectal cancer
