原著

潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍における
サーベイランス内視鏡検査の臨床的意義

伏木　麻恵

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野（第一外科）

（指導：若井　俊文教授）

Clinical significance of surveillance colonoscopy for detecting ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia

Mae FUSHIKI

Division of Digestive and General Surgery,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)

要　　旨

【緒言】近年，本邦における潰瘍性大腸炎の患者数は増加傾向である．それに伴い潰瘍性大腸炎の長期経過例も増加し，潰瘍性大腸炎の慢性炎症粘膜を発生母地とする大腸癌，およびその前癌病変と考えられる dysplasia が増加している．そのため，これらの病変を発見するためのサーベイランスプログラムを確立することが重要と考えられている．しかし，過去の研究では，潰瘍性大腸炎患者に対してサーベイランスを行うこと自体の臨床的意義については十分に検討されてこなかった．本研究の目的は，サーベイランスが潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍を早期に発見することおよび予後改善に寄与するかを明らかにすることである．

【方法】1991 年 1 月から 2012 年 12 月の間に新潟大学医歯学総合病院で手術を施行され,術後の病理診断で潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌もしくは dysplasia と診断された 18 例を対象とした．本研究では，潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍を発見するためのサーベイランスを，“潰瘍性大腸炎の診断から 7 年以上経過した全大腸炎型もしくは左側大腸炎型症例に対して，大腸癌のスクリーニングを意図して施行した内視鏡検査”と定義した．そして，サーベイランスの生検で組織学的に癌あるいは dysplasia が証明され，手術が施行された症例をサーベイランス群とし，サーベイランス群と非サーベイランス群における臨床病理学的

特徴および術後成績を統計学的に比較検討した．

【結果】対象 18 例中，サーベイランス群は 13 例（72%），非サーベイランス群は 5 例（28%）であった．サーベイランス群は非サーベイランス群と比較して，リンパ節転移の頻度が有意に低く（8% vs 60%；P = 0.044），Stage 0，I の頻度が有意に高かった（85% vs 20%；P = 0.022）．また，サーベイランス群は 13 例全例が生存しているのに対し，非サーベイランス群では 5 例中 2 例が大腸癌死していた．術後の累積 5 年生存率は，サーベイランス群が 100%，非サーベイランス群が 50%であった（P = 0.018）．

【結論】サーベイランスを行うことにより，潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍が早期に発見され，潰瘍性大腸炎患者の予後が改善する．

キーワード： 潰瘍性大腸炎，大腸癌，dysplasia，サーベイランス，内視鏡検査

別冊請求先：〒951-8510　新潟市中央区旭町通 1-757　新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野（第一外科）

伏木　麻恵

Reprint requests to: Mae Fushiki

Division of Digestive and General Surgery

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,

1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,

Niigata 951-8510 Japan

緒　　言

近年，本邦における炎症性腸疾患の患者数は増加傾向であり，潰瘍性大腸炎（UC）患者数はおよそ 12 万人に達している．それに伴い UC の長期経過例も増加し，UC の慢性炎症粘膜を発生母地とする大腸癌も増加している [1)-3)]．欧米では，炎症性腸疾患に合併する大腸癌は，炎症性腸疾患患者の死亡原因として約 15%を占めており [4)]，本邦においても炎症性腸疾患患者の予後を規定する因子として重要であると考えられる．

欧米のメタアナリシスでは，UC の大腸癌の合併頻度は 3.7%であり，全大腸炎型に限ると 5.4%と報告されている [5)]. また, 累積大腸癌発生率は 10 年で 1.6%, 20 年で 8.3%，30 年で 18.4%であり，UC の罹患期間が長期になるほど発癌のリスクが高くなるとされている [5)]．よって，UC に合併する大腸癌およびその前癌病変と考えられる dysplasia の早期発見を目的としたサーベイランスが必要であるとされ，サーベイランスに関するプログラムが考案されている [6)-11)].

UC 患者に対するサーベイランスについては，これまでにいくつかの前向き研究が存在し, サーベイランスは UC に合併する大腸腫瘍の発見に関して有用であることが示されている [12-16)]．しかし，サーベイランスの大腸腫瘍の早期発見と予後への影響に関する臨床的意義については，少数の後向き研究が存在するのみである [17)18)]．本研究の目的は，UC 患者に対するサーベイランスが，UC に合

併する大腸腫瘍を早期に発見することおよび予後改善に寄与するかを明らかにすることである.

対象と方法

1991 年 1 月から 2012 年 12 月の間に新潟大学医歯学総合病院で手術を施行され，術後の病理診断で UC に合併した大腸癌もしくは dysplasia と診断された 18 例を対象とした（**表 1**）. なお，対象 18 例中 8 例に同時性多発癌を認めたが，本研究では同時性多発癌を認めた場合，最も進行したものをその症例の病変として取り扱った. 対象 18 例の術後観察期間の中央値は 38 か月（範囲：4 – 205 か月）であった.

本研究では, UC に合併する大腸腫瘍を発見するためのサーベイランスを, “UC の診断から 7 年以上経過した全大腸炎型もしくは左側大腸炎型症例に対して，大腸癌のスクリーニングを意図して施行した内視鏡検査”と定義した. そして，サーベイランスの生検で組織学的に癌あるいは dysplasia が証明され，手術が施行された症例をサーベイランス群とし，サーベイランス群と非サーベイランス群のそれぞれの臨床病理学的特徴および術後成績を統計学的に比較検討した. 2 群間の臨床病理学的特徴は，Mann-Whitney U 検定または Fisher の直接確率法を用いて比較した. 生存解析は, 全死亡を end point とし, 累積生存率を Kaplan-Meier

法で算出し，log-rank 検定を用いて比較した．統計ソフトは SPSS Statistics 17（SPSS Japan Inc.，Tokyo，Japan）を使用し，P < 0.05 を有意差ありとした．

結　果

1. 対象 18 例の臨床病理学的特徴

対象 18 例中，サーベイランス群は 13 例（72%），非サーベイランス群は 5 例（28%）であった．手術は，肛門温存手術である回腸嚢肛門吻合術（IAA）が 16 例（89%）に施行され、その他は，非肛門温存手術である腹会陰式直腸切断術と後方骨盤内臓全摘術が 1 例ずつ施行されていた（**表 1**）．

2. サーベイランスの有無別の臨床病理学的特徴

サーベイランス群は，非サーベイランス群と比較して，リンパ節転移の頻度が有意に低く（8% vs 60% ; P = 0.044），Stage 0，I の頻度が有意に高かった（85% vs 20% ; P = 0.022）（**表 2**）．また，サーベイランス群では全例に IAA を施行できたが，非サーベイランス群では直腸癌の肛門側への進展が高度であるために非肛門温存手術を行った症例が 2 例（40%）あった（**表 2**）．

3. サーベイランスの有無別の術後成績

サーベイランス群は 13 例全例が生存しているのに対し（**表 3**），非サーベイランス群では 5 例中 2 例が大腸癌死していた（**表 4**）．また，術後の累積 5 年生存

率は, サーベイランス群が 100%, 非サーベイランス群が 50%であった（P = 0.018）.

サーベイランス群で癌遺残 R1 であった症例を 1 例認めた（**表 3**）. この症例は術後の病理診断で直腸の肛門側の外科的切離端が陽性であることが判明したが, インフォームドコンセントのもとに追加治療を行わずに経過観察を行い，術後 41 カ月経過し無再発生存中である.

考　　察

UC 患者に対するサーベイランスが UC に合併する大腸腫瘍の早期発見を可能とし，予後改善に寄与するか否かは臨床上の未解明な問題点であった．今回の検討の結果，サーベイランス群は非サーベイランス群と比較して，有意にリンパ節転移の頻度が少なく，Stage 0，I の頻度が高かった．そして，サーベイランス群における術後成績（累積 5 年生存率 100%）は，非サーベイランス群の成績（累積 5 年生存率 50%）と比較して有意に良好であった．したがって，サーベイランスを行うことにより，UC に合併する大腸腫瘍が早期に発見され，UC 患者の予後が改善することが明らかとなった.

サーベイランスによって，UC に合併する大腸腫瘍が早期に発見され，予後が改善するかについて検討した報告は過去に 2 編存在する．Choi ら[17]は，サーベイランス群 19 例と非サーベイランス群 22 例を比較し，前者は後者と比較して

Dukes' stage および癌関連死亡率が有意に低いと報告している．しかし，この報告ではサーベイランスの定義が曖昧であり，大腸癌の術前診断がつかずに切除標本で癌が証明された 5 例をサーベイランス群に含めている点が問題点として挙げられる．Hata ら[18]は，サーベイランス群 5 例と非サーベイランス群 4 例を比較し，前者は後者と比較して Dukes' stage A が多いこと，前者は全例が生存しているのに対して後者では 3 例が死亡していることから，サーベイランスによって UC に合併する大腸癌が早期に発見され, 予後が改善する可能性があると報告している．しかし，この報告ではサーベイランス群と非サーベイランス群の臨床病理学的特徴および生存率が統計学的に評価されていない．我々は，サーベイランスを厳密に定義し，サーベイランス群と非サーベイランス群の臨床病理学的特徴および術後成績について統計学的に解析することにより，サーベイランスは UC 患者に合併する大腸腫瘍を早期発見し予後改善に寄与することを明らかとした．今後は，今回の検討で明らかとなったサーベイランスの重要性について啓蒙していくこと，および効果的なサーベイランスプログラムを構築することが臨床上の課題であると考えられる．

UC に合併する大腸腫瘍に対する手術術式としては，IAA もしくは回腸嚢肛門管吻合術（IACA）が広く行われている[19]．これらの術式は，いずれも全大腸を切除し肛門を温存する術式である．IAA は，全大腸を切除し肛門管内の直腸粘

膜を抜去してから，回腸嚢を肛門管内の歯状線付近に到達させ，歯状線の位置で回腸嚢と肛門を手縫いで吻合する術式である[20]．一方，IACA は，全大腸を切除し肛門管直上で回腸嚢と残存直腸を circular stapler を用いて吻合する術式である[20]．IACA は，手技上簡便であり術後の肛門機能が良好であるが，遺残した直腸粘膜に発癌の可能性が残る[21][22]．よって，当科では UC に合併する大腸癌を完全に予防する目的から，UC に対する基本術式として IAA を採用している[23]．これまで，UC に合併する大腸腫瘍のサーベイランスによって，肛門温存手術である IAA もしくは IACA の施行率が高くなるという報告はない．本研究では，サーベイランス群において全例 IAA が施行可能であったが，非サーベイランス群では直腸癌の肛門側への進展が高度であるため 2 例に非肛門温存手術が行われていた．直腸は UC に合併する大腸癌の好発部位であるため[24]，サーベイランスによって直腸癌を早期に発見することは，肛門温存手術を施行する上でも重要である可能性が示唆された．

本研究には，対象症例の術後観察期間の中央値が短いこと，単施設の少数例での検討であることなどの制限がある．今後は，多施設共同研究などによる多数例の検討からサーベイランスの臨床的意義をさらに明確にすることにより，引き続きサーベイランスの重要性についての啓蒙を行っていくことが肝要であると思われる．

結　　論

サーベイランスを行うことにより，UC に合併する大腸腫瘍が早期に発見され，UC 患者の予後が改善する．今後は，サーベイランスによってもたらされる患者の利益と医療経済などを包括的に評価しつつ，より効果的なサーベイランスプログラムを構築していく必要がある．

謝辞

稿を終えるにあたり，御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合病院研究科消化器・一般外科学分野，若井俊文教授，同分子診断病理学分野，味岡洋一教授に深謝いたします.

文　献

1）　鈴木公孝，渡邉聡明，畑啓介，名川弘一：Colitic Cancer の疫学ー内外報告の比較．消化器内視鏡 16：1135－1141，2004.

2）　武藤徹一郎：潰瘍性腸炎に合併する癌と dysplasia 欧米と日本の実状．胃と腸 21：939－946，1986.

3）　平井孝，加藤知行，金光幸秀：炎症性腸疾患と大腸癌　第 55 回大腸癌研究会アンケート結果．胃と腸 37：887－893，2002.

4）　Munkholm P：Review article：the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 18：1－5，2003.

5）　Eaden JA，Abrams KR and Mayberry JF：The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis：a meta-analysis. Gut 48：526－535，2001.

6）　Kornbluth A and Sachar DB；Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology：Ulcerative colitis practice guidelines in adults：American College of Gastroenterology，Practice Parameters Committee.　Am J Gastroenterol 105：501－523，2010.

7）　Biancone L，Michetti P，Travis S，Escher JC，Moser G，Forbes A，Hoffmann JC，Dignass A，Gionchetti P，Jantschek G，Kiesslich R，Kolacek S，Mitchell R，Panes J，Soderholm J，Vucelic B and Stange E：European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis：Special situations. J Crohns Colitis 2：63－92，2008.

8）　Van Assche G，Dignass A，Bokemeyer B，Danese S，Gionchetti P，Moser G, Beaugerie L，Gomollón F，Häuser W，Herrlinger K，Oldenburg B，Panes J，Portela F，Rogler G，Stein J，Tilg H，Travis S and Lindsay JO；European Crohn's and Colitis Organisation：Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3 : special situations. J Crohns Colitis 7：1－33，2013.

9）　Mowat C，Cole A，Windsor A，Ahmad T，Arnott I，Driscoll R，Mitton S，Orchard T，Rutter M，Younge L，Lees C，Ho GT，Satsangi J and Bloom S；IBD Section of the British Society of Gastroenterology : Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 60 : 571－607, 2011.

10）　Cairns SR，Scholefield JH，Steele RJ，Dunlop MG，Thomas HJ，Evans GD，Eaden JA, Rutter MD，Atkin WP，Saunders BP，Lucassen A，Jenkins P，Fairclough PD and Woodhouse CR ; British Society of Gastroenterology ; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland : Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 59：666－689，2010.

11）　難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班　癌化「サーベイランス法の確立」プロジェクト研究グループ一編：潰瘍性大腸炎サーベイランスアトラス．pp2－4，2006.

12）　Rosenstock E，Farmer RG，Petras R，Sivak MV Jr，Rankin GB and Sullivan BH : Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterology 89：1342－1346，1985.

13）　Nugent FW，Haggitt RC and Gilpin PA：Cancer surveillance in ulcerative colitis．Gastroenterology 100：1241－1248，1991．

14）　Lennard-Jones JE，Morson BC，Ritchie JK and Williams CB：Cancer surveillance in ulcerative colitis．experience over 15 years．Lancet 2：149－152，1983．

15）　Lennard-Jones JE，Melville DM，Morson BC，Ritchie JK and Williams CB：Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis：findings among 401 patients over 22 years．Gut 31：800－806，1990．

16）　Broström O，Löfberg R，Ost A and Reichard H：Cancer surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis：a clinical，endoscopical，and histological study．Gut 27：1408－1413，1986．

17）　Choi PM，Nugent FW，Schoetz DJ Jr, Silverman ML and Haggitt RC：Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis．Gastroenterology 105：418－424，1993．

18）　Hata K，Watanabe T，Kazama S，Suzuki K，Shinozaki M，Yokoyama T，Matsuda K，Muto T and Nagawa H：Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer：results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population．Br J Cancer 89：1232－1236，2003．

19）　Al-Sukhni W，McLeod RS，MacRae H，O'Connor B，Huang H and Cohen Z：Oncologic outcome in patients with ulcerative colitis associated with dysplasia or cancer who underwent stapled or handsewn ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 53：1495－1500，2010.

20） Utsunomiya J，Yamamura T，Kusunoki M，Shoji Y，Horai T，Ikeuchi H，Noda M and Yanagi H：Ileoanal anastomosis and ileoanal canal anastomosis in Japan：comparative retrospective study. J Gastroenterol 30：128－130，1995.

21） Sequens R：Cancer in the anal canal (transitional zone) after restorative proctocolectomy with stapled ileal pouch-anal anastomosis. Int J Colorectal Dis 12：254－255，1997.

22） Baratsis S，Hadjidimitriou F，Christodoulou M，Lariou K.：Adenocarcinoma in the anal canal after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis using a double stapling technique：report of a case. Dis Colon Rectum 45：687－691，2002.

23） 畠山勝義：潰瘍性大腸炎に対する W 型回腸嚢肛門吻合術　疾患の根治性と自然肛門機能の温存を目指して．日消誌 108：365－372，2011.

24） 鈴木公孝，渡邉聡明，畑啓介，名川弘一：潰瘍性大腸炎の癌化とサーベイランスの検討－本邦報告例の解析－．日本大腸肛門病会誌 56：62－68，2003.

表 1　対象 18 例の臨床病理学的特徴

手術時年齢　中央値（範囲）		49 (27 - 77)
性別	男 / 女	10 / 8
UC 診断から手術までの年数　中央値（範囲）		16 (8 - 41)
UC の病型	全大腸炎型 / 左側大腸炎型	17 / 1
術前 CEA　中央値（範囲）		2.7 (0.7 - 11.4)
サーベイランス	あり / なし	13 / 5
術式	IAA / APR / PPE	16 / 1 / 1
癌遺残	R0 / R1 / R2	16 / 1 / 1
腫瘍の局在	結腸 / 直腸	10 / 8
深達度	M (dysplasia を含む)	5
	SM	4
	MP	3
	SS，A	6
	SEI，AI	0
組織型	dysplasia	2
	分化型腺癌	13
	その他	3
リンパ管侵襲	なし / あり	13 / 5
静脈侵襲	なし / あり	14 / 4
リンパ節転移	なし / あり	14 / 4
遠隔転移	なし / あり	17 / 1
Stage	0 (dysplasia を含む)	5
	I	7
	II	2
	IIIa	3
	IIIb	0
	IV	1

UC, ulcerative colitis; CEA, carcinoembryonic antigen; IAA, ileal pouch anal anastomosis; APR, abdominoperineal resection; PPE, posterior pelvic exenteration; M, mucosa; SM, submucosa; MP, proper muscle; SS, subserosa; A, adventitia; SEI, serosal exposure or invasion; AI, adventitial invasion.

表 2　サーベイランスの有無別の臨床病理学的特徴

		サーベイランスの有無		
		あり (n = 13)	なし (n = 5)	P 値
手術時年齢　中央値（範囲）		47 (27 - 71)	57 (29 - 77)	0.289
性別	男	9	1	0.118
	女	4	4	
UC 診断から手術までの年数　中央値（範囲）		16 (8 - 21)	19 (11- 41)	0.336
UC の病型	全大腸炎型	13	4	0.278
	左側大腸炎型	0	1	
術前 CEA　中央値（範囲）		3.0 (0.7 - 5.9)	3.0 (1.5 - 11.4)	0.234
術式	IAA	13	3	0.065
	APR，PPE	0	2	
癌遺残	R0	12	4	0.490
	R1，R2	1	1	
腫瘍の局在	結腸	9	1	0.118
	直腸	4	4	
深達度	M (dysplasia を含む)，SM	8	1	0.294
	MP 以深	5	4	
組織型	Dysplasia，分化型腺癌	11	4	> 0.999
	その他	2	1	
リンパ管侵襲	あり	3	2	0.583
	なし	10	3	
静脈侵襲	あり	3	1	> 0.999
	なし	10	4	
リンパ節転移	あり	1	3	**0.044**
	なし	12	2	
遠隔転移	あり	0	1	0.278
	なし	13	4	
Stage	0 (dysplasia を含む)，I	11	1	**0.022**
	II，IIIa，IIIb，IV	2	4	

UC, ulcerative colitis; CEA, carcinoembryonic antigen; IAA, ileal pouch anal anastomosis; APR, abdominoperineal resection; PPE, posterior pelvic exenteration; M, mucosa; SM, submucosa; MP, proper muscle.

表 3　サーベイランス群の一覧

	手術時年齢	UC 診断から手術までの年数	UC の病型	術式	腫瘍の局在	深達度	組織型	癌遺残	Stage	生死（術後観察期間）
1	30	8	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	-	Dysplasia	-	-	生（36 か月）
2	66	16	全大腸炎型	IAA	直腸	-	Dysplasia	-	-	生（70 か月）
3	28	14	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	M	分化型腺癌	R0	0	生（18 か月）
4	33	10	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	M	分化型腺癌	R0	0	生（10 か月）
5	30	16	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	SM	分化型腺癌	R0	I	生（50 か月）
6	53	22	全大腸炎型	IAA	直腸	SM	分化型腺癌	R1	I	生（42 か月）
7	53	20	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	SM	分化型腺癌	R0	I	生（39 か月）
8	67	16	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	SM	分化型腺癌	R0	I	生（5 か月）
9	47	16	全大腸炎型	IAA	直腸	MP	分化型腺癌	R0	I	生（65 か月）
10	27	8	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	MP	分化型腺癌	R0	I	生（98 か月）
11	51	27	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	MP	分化型腺癌	R0	I	生（51 か月）
12	35	16	全大腸炎型	IAA	S 状結腸	SS	内分泌細胞癌	R0	II	生（37 か月）
13	71	12	全大腸炎型	IAA	直腸	A	印環細胞癌	R0	IIIa	生（9 か月）

UC, ulcerative colitis; IAA, ileal pouch anal anastomosis; M, mucosa; SM, submucosa; MP, proper muscle; SS, subserosa; A, adventitia.

表 4　非サーベイランス群の一覧

	手術時年齢	UC 診断から手術までの年数	UC の病型	術式	腫瘍の局在	深達度	組織型	癌遺残	Stage	生死（術後観察期間）
1	29	11	全大腸炎型	IAA	下行結腸	M	分化型腺癌	R0	0	生（205 か月）
2	57	41	全大腸炎型	IAA	直腸	SS	分化型腺癌	R0	II	生（109 か月）
3	72	15	左側大腸炎型	IAA	直腸	SS	印環細胞癌	R0	IIIa	生（11 か月）
4	39	22	全大腸炎型	PPE	直腸	A	分化型腺癌	R0	IIIa	**大腸癌死（23 か月）**
5	77	19	全大腸炎型	APR	直腸	A	分化型腺癌	R2	IV	**大腸癌死（4 か月）**

UC, ulcerative colitis; IAA, ileal pouch anal anastomosis; PPE, posterior pelvic exenteration; APR, abdominoperineal resection; M, mucosa; SS, subserosa; A, adventitia.