

序 説

平田 一郎

Ichiro Hirata

(大阪中央病院消化器内科)

炎症性腸疾患 (IBD) 関連大腸腫瘍の取り扱いについては、欧米を中心に SCENIC コンセンサスステートメント¹⁾や ECCO ガイドライン²⁾などで提唱されているが、その診断、治療やサーベイランス法などに関して解決すべき多くの課題が残されている。それらは、①潰瘍性大腸炎 (UC) 関連腫瘍のサーベイランス法においてランダム生検 (random biopsy) と狙撃生検 (targeted biopsy) のいずれを選択すべきか、②IBD 関連大腸腫瘍における内視鏡および病理学的診断、散発性腫瘍 (sporadic tumor) との鑑別診断の確立、③IBD 関連大腸腫瘍に対する適切な治療法の確立、④クローン病 (CD) 関連腫瘍に対するサーベイランス法の確立などである。

1. Random biopsy vs targeted biopsy

dysplasia を正確に診断するために最適とされる生検個数は、従来の考え方では結腸を 10cm ほどのセクションに分け、1 セクションから数個の生検採取が必要であるとされてきた。Rubin らは、90% の精度で dysplasia を発見するためには少なくとも合計 33 個の生検が必要であると報告している³⁾。最近、本邦においてランダム生検と狙撃生検の有用性に関して多施設ランダム化比較試験が行われ、寛解期 UC 患者において両者の腫瘍性病変発見数はほぼ同等であることが証明された⁴⁾。この結果を踏まえたうえでの国際的な統一見解が待たれる。

2. IBD 関連大腸腫瘍の特徴的所見

1) 内視鏡所見

Blackstone ら (1981 年) は UC 関連大腸腫瘍に対し “DALM (dysplasia-associated lesion or mass)” という呼称を提唱したが、その用語の使用に混乱がみられていた。Blackstone らは内視鏡的切除不能であった単一ポリープ状病変や、ポリープ状隆起や斑状隆起の集簇病変に対して DALM という呼称を用いているので、内視鏡で認識されるがその大きさや形状のために内視鏡的切除が不可能な病巣に限って “DALM” を用いるべきだとの主張もあった。また、DALM の肉眼像は一般的に病変の境界は不明瞭、病巣部はビロード状変化、斑状隆起、不規則な顆粒状・小結節状隆起などを呈していると考えられていた。このため、境界明瞭、表面平滑か乳頭状、無茎性または有茎性で内視鏡切除の可能な隆起性病変に対して adenoma-like mass (ALM) または adenoma-like dysplasia (ALD) という用語が新たに提唱された。しかし、DALM と ALM/ALD の内視鏡的鑑別は観察者の主観も加わり現実的に困難場合も多い。

最近、SCENIC (Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients: International Consensus Recommendations) や ECCO ガイドラインでは、DALM や ALM/ALD という用語を廃し、polypoid dysplasia (病変高 $\geq$ 2.5mm) や non-polypoid dysplasia [パリ分類: IIa (病変

高<2.5mm), IIb, IIc] として病変を表記している。筆者の検討では⁵⁾, UC 罹患粘膜を背景に存在する腫瘍性病変は polypoid であれ non-polypoid であれ, 多くは広基性の扁平隆起や顆粒結節集簇様であり, 周辺粘膜と病変の境界は一部不明瞭で, 病変表面は不整な絨毛構造で pit 所見は松毬様や羊歯様の“不整なIV型様(不整なのでVI型様とすべきか?)” pit pattern を呈するものが多い。上記のような所見は IBD 関連大腸腫瘍によくみられるものの特異的ではなく, 散発性腫瘍との鑑別において決定因子にはならない。

2) 病理学的所見

1949年にWarrenとSommersは, UCにみられるdysplasiaが前癌病変であることを最初に提唱した。以降, dysplasiaはUCにおける前癌病変というだけでなく, 大腸癌合併を検出するためのマーカーとしても位置づけられるようになった。しかしながら, 炎症による再生異型とdysplasiaとの鑑別は時として困難であり誤って診断されることもある。1983年にRiddellらは, 上皮細胞と核の形状に基づいて, dysplasiaを高-grade dysplasia(HGD), low-grade dysplasia(LGD), indefinite dysplasia(IND)に分類したが, 観察者内および観察者間において診断の不一致が認められる点が問題であり, とくにINDとLGDにおいてその不一致が目立つ。

従来より, UC 罹患粘膜内に認められた腫瘍がUC 関連腫瘍か散発性腫瘍なのかを鑑別することは, UC 患者の治療方針を決定するうえで重要であると考えられてきた。すなわち, 前者であればtotal colectomyを, 後者であれば局所切除を選択するのが今までの方針である。UC 関連大腸腫瘍は胃腸混合型粘液形質を有し, 増殖帯は陰窩の深層~中層に分布する(bottom-up)ことが多く, p53の過剰発現を認めることなどが通常の散発性腫瘍と異なる点だとされている。さらに, DNA酸化損傷に特異的な酸化ストレスマーカー8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG)の発現を認めるともいわれている。これらの所見はUC 関連大腸

腫瘍にどの程度の特異性があるのか, より特異的な分子病理学的マーカーはないのかなどについてのさらなる検討が待たれる。

3. UC 関連大腸腫瘍の治療

従来より, UC 罹患粘膜内に大腸癌やHGDなどが発見された場合の治療方針はtotal colectomyであった。しかし, 発見された腫瘍がすべてUC 関連腫瘍とは限らず散発性腫瘍の場合もある。したがって, UC 患者にポリープ様病変が認められても必ずしもtotal colectomyが必要なわけではなく, 内視鏡による完全切除が可能であれば施行し, その後の厳密な大腸内視鏡サーベイランスで患者管理が十分行えるとする報告がある⁶⁾。このため, UC 罹患粘膜に発生した腫瘍がUC 関連大腸腫瘍であるか, 散発性腫瘍であるかの鑑別はもはや重要でなく, 病巣が内視鏡的に完全切除できるかどうかという判定が重要であるという考えも提唱されている。

SCENIC¹⁾やECCOのガイドライン²⁾でも, polypoid dysplastic lesionとnon-polypoid dysplastic lesionsのいずれにおいても内視鏡的に完全切除が可能であり, 病変隣接部や他部位にinvisible dysplasiaを認めない場合は, 大腸切除術よりも内視鏡切除とそれに続くサーベイランス大腸内視鏡を推奨している。ただし, 大きな無茎性ポリープやnon-polypoid dysplastic lesionsを内視鏡切除した場合, 3~6カ月後に最初のサーベイランス大腸内視鏡を行い, 完全切除を確認したうえで, その後1年ごとのサーベイランス大腸内視鏡を行うべきとしている。

しかし, このような考えはいささか「危険な治療方針」かもしれない。なぜならば, 内視鏡的完全切除を行うための病変範囲の適切な診断法, 内視鏡的完全切除の定義やその評価法などが上述のガイドラインでは具体的に示されていないからである。また, UC 罹患粘膜の他部位に同時多発しているinvisible dysplasiaをランダム生検でうまく捉えられず, 切除標本ではじめてdysplasiaの

存在が指摘される場合もある。

内視鏡切除が不可能な polypoid dysplasia に対しては部分腸切除も選択肢の一つであり、その病変が LGD であればサーベイランスによる経過観察でも良いとしているが、内視鏡切除が不可能な non-polypoid dysplasia に対しては dysplasia の grade にかかわらず大腸切除術を推奨している。その理由として、non-polypoid dysplasia は多発性で大腸癌を同時発生している頻度が高いことを挙げている。

また、ランダム生検にて検出された invisible dysplasia に対しては、それが HGD であれば大腸切除術を施行し、LGD の場合は IBD サーベイランスの専門家に紹介し高解像度の色素内視鏡による再検を推奨しているが、その治療方針に関して見解の一致は見えていない。

4. CD の癌化

CD における消化管癌発生リスクは一般人に比して大腸、小腸のいずれの部位においても高いが、とくに小腸癌の発症リスクは著しく高い。癌発生部位について欧米と本邦を比較した場合、小腸癌の好発部位はいずれも回腸で、大腸癌の好発部位は欧米では右側結腸、本邦では直腸肛門部(多くは痔瘻癌)である。直腸肛門部病変に対するサーベイランスは、直腸指診、内視鏡下生検、ブラッシング細胞診、腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)、骨盤 CT/MRI などによって行われるが、効率的なサーベイランス方法は小腸・大腸病変に対する場合と同様に確立されていない。

おわりに

IBD 患者の増加や高齢化などにより、IBD 関連癌の頻度はますます増加するであろう。内視鏡や病理診断法の進歩、dysplasia 以外の新しいバ

イオマーカーの発見などにより前述した問題点が解決されるかもしれない。IBD 関連大腸腫瘍の診断、治療、サーベイランス法における paradigm shift の糸口を探ることがこの特集のねらいである。

文 献

- 1) Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al : SCE-NIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 : 489-501
- 2) Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al : Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1 : Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017 : 649-670
- 3) Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al : DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 1611-1620
- 4) Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al : Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 1122-1130
- 5) 平田一郎, 村野実之, 泉屋 隆, 他 : 消化管の拡大内視鏡観察 2007—dysplasia および colitic cancer の診断. *胃と腸* 2007 ; 42 : 843-848
- 6) Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, et al : Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 534-541

Department of Gastroenterology, National Federation of Health Insurance Societies Osaka-Central Hospital