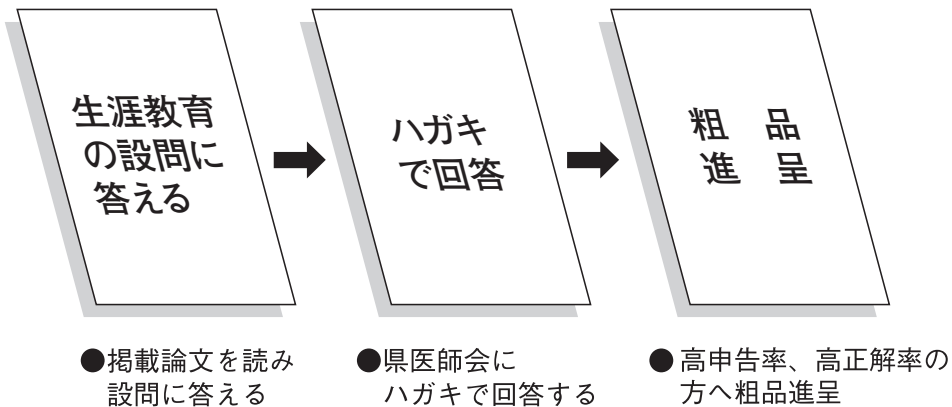


沖繩県医師会報 生涯教育コーナー

当生涯教育コーナーでは掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方の中で高率正解上位者に、粗品(年に1回)を進呈いたします。

会員各位におかれましては、多くの方々にご参加くださるようお願い申し上げます。

広報委員



大腸癌診療の最新動向： 包括的概要と最先端技術

琉球大学 消化器・腫瘍外科学 金城 達也

【要旨】

大腸癌は世界中で最も多い癌の一つであり、罹患率および死亡率が年々増加している。大腸癌は早期発見と適切な治療によって多くの患者において根治が期待できる癌の1つであり、患者に対して健康的な生活習慣の維持やバランスの良い食事、そして定期的な検診を受けることが、大腸癌の予防につながることを啓発していくことが必要である。近年、ロボット支援下手術、癌遺伝子検査、新規抗癌剤など新しい治療手段が次々と開発されている。手術は低侵襲手術が主流となり、化学療法も外来通院で施行可能であり、社会生活を送りながら治療を受けることが可能である。一方で大腸癌治療は個別化・複雑化してきており、体制の整った専門施設での治療が患者さんに恩恵をもたらすとともに、地域医療を支えるクリニックとの協力体制も重要である。少子高齢化をはじめとする社会的構造が変化していく中で、沖縄県民の健康長寿達成を目指していくことが求められている。

【はじめに】

大腸癌は世界中で最も多い癌の一つであり、罹患率および死亡率が年々増加している。国内でも高齢化、生活習慣の変化（食生活、運動不足など）により患者数が増加している。大腸癌は早期発見と適切な治療によって多くの患者において根治が期待できる癌の1つであり、大腸癌診療の概要を理解し、患者にリスク因子および予防の啓発を行うことが重要であると考えられる。近年、ロボット支援下手術、癌遺伝子検査、新規抗癌剤など新しい治療手段が次々と開発されているが、他の癌同様、早期発見・早期治療が最も大切であることは間違いない。手術は低侵襲手術が主流となり、化学療法も外来通院で施行可能であり、社会生活を送りながら治療を受けることができる疾患の1つになっている。今後ますます少子高齢化が加速し、働き手が少なくなり、介護の現場も負担が大きくなるなど、社会的な医療体制が深刻化していく中で、

沖縄県民の健康長寿達成を目指していくことが求められる。これらの情報を患者に提供していくこと、健康意識を植え付けることが医療者の責務だと考えられる。今回、大腸癌治療の概要および最新情報について解説する。

【がん統計とリスク因子】

大腸癌は国内外で増加しており、世界的には先進国で罹患率が高く、アフリカ、中南米、アジア南部では罹患率が低い。世界保健機関（WHO）の2020年の集計では、罹患数は乳癌、前立腺癌、肺癌に続き4番目に多く、死亡率は肺癌、肝癌について3番目に多い。また、アジア地域は世界的にも大腸癌の罹患率が高く、アジア地域の中では日本は最も大腸癌の罹患率が高い⁽¹⁾。本邦では国立がん研究センターのがん統計によると、2019年の罹患数は男女合わせた数では大腸癌は第1位、男女別では、それぞれ前立腺癌、乳癌について2番目に多い。死亡率



は男女合わせた数で2番目に多く、男性では肺癌について第2位、女性では第1位と最も多い⁽²⁾。最新版の全国がん罹患モニタリング集計(2015年)によると沖縄県は男性において年齢調整死亡率が青森県について第2位、年齢調整罹患率は秋田県、青森県について第3位である⁽³⁾。大腸癌のリスク因子としては、高齢、肥満、高脂肪食、喫煙、アルコール摂取、運動不足、遺伝的要因などが挙げられる。国立がん研究センターのがん情報サービスによると、関連の強さで「確実」と評価されているもので大腸癌のリスクを上げるものとして、赤肉(牛肉、豚肉)・加工肉、飲酒が挙げられ、リスクを下げるものとしては食物繊維を含む食品となっている⁽²⁾。2015年には国際がん研究機関(IARC)によって、加工肉が「人に対して発がん性がある」、赤肉が「おそらく人に対して発がん性がある」と判定されている。日本人における肉類摂取の大腸がんおよび大腸がんの部位別リスクの影響についてもコホート研究がなされており、日本人において、赤肉(牛肉と豚肉)、加工肉(ハムとソーセージ)牛肉(男女ともに)、結腸癌リスクが上昇する可能性があることが示唆されている⁽⁴⁾。さらに大腸癌の原因として、遺伝性大腸癌である家族性大腸腺腫症やリンチ症候群などがあり、家族歴の聴取にも注意を払う必要がある。

【予防と検診】

大腸癌の予防には健康的な食生活の維持や運動習慣を確保することでリスク因子を回避することが大切であるが、これに加え定期的な検診の受診が予後改善の軸となる。国立がん研究センターの予防関連プロジェクトでは、大腸癌の予防には適切な食生活、運動習慣の改善、禁煙、適正体重の維持などが推奨となっており、健康的な生活習慣の維持が重要であることを患者に啓発することが重要である⁽⁵⁾。現在、生活習慣病に代表される併存疾患を有する患者が多くなっているため、専門医による各疾患のコントロールのみならず、各疾患における治療を通じて大腸癌予防の啓発に努めていくことが大

切である。また運動は大腸癌の予防に効果的であることがほぼ確実であるといわれており、食物繊維やカルシウムの摂取も効果的である可能性があるとされている。2番目に重要な点として、他の癌と同様に大腸癌でも初期段階では症状が現れないことが多いため、定期的ながん検診が挙げられる。がん検診は厚生労働省の「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」で検診方法が定められており、「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン更新版(2023年1月)」ではスクリーニング検査として便潜血免疫法(推奨グレードA)、全大腸内視鏡検査(推奨グレードC)が推奨されている。特に便潜血検査免疫法は症例対照研究により死亡率減少効果が証明されている。また全大腸内視鏡検査は観察研究のみでは、有効性を示す信頼性の高い結果は得られないとされているが、病変を直接観察することができ、臨床医の肌感覚としても早期発見・早期治療につながると考えられる。

以上のように、リスク因子の積み重なりが、大腸癌の罹患率や死亡率の上昇と関与しているため、医師は患者に対して健康的な生活習慣の維持やバランスの良い食事、そして定期的な検診を受けることが、大腸癌の予防につながることを啓発していくことが必要である。

【治療前検査】

手術療法や化学療法など治療を開始する前にはステージの決定と全身状態の評価(身体活動性と臓器機能)をおこなう。今回は概要の説明にとどめる。大腸癌のステージは癌がどの程度進展しているかを示す指標であり、治療法や予後予測に直結するため、正確に決定することが必要である。大腸癌のステージは腸管壁内外への癌進達度(T因子)、所属リンパ節転移の程度(N因子)、遠隔転移の有無(M因子:肝、肺、腹膜播種、遠隔リンパ節転移)の3要素により決定される。具体的には大腸内視鏡検査、CT検査が実施され、さらに直腸癌では腹膜反転部より肛門側は腹膜を有さない下部直腸癌では



手術の際に剥離面への癌露出の可能性を検討することが重要であり、MRI 検査が必須である。一般的には PET-CT 検査は付随的な検査となるが、当科では腫瘍マーカー (CEA、CA19-9) が高値の症例では積極的に実施している。大腸癌の 5 年生存率は、Stage I 93%、Stage II 88.2%、Stage III 78.5%、Stage IV 33.5% であるが⁽⁶⁾、ステージは患者の治療の際に重要であるのみならず、ステージ毎の予後改善を目的とする治療戦略を探索する臨床研究の指標としても大切であるため、正確な術前検査が必要である。大腸癌は消化器癌の中でも低侵襲治療および拡大手術、また遺伝子検査に基づいた化学療法など、治療が進歩し、複雑化している。近年、これらの情報をベースとした専門医の意見や経験に基づいた個別化治療が求められており、患者のニーズに添った治療を行うため、術前検査の正確性のみならず各施設における多職種との検討会の重要性も増している。

【治療】

大腸癌治療は手術療法、化学療法、放射線療法、もしくはこれらの組み合わせで治療を行う。基本的には Stage I～III では癌が局所に留まっているため、根治を目指した手術療法が適応される。ただし、Stage III では術後再発率が高いため、再発抑制を目的に術後補助化学療法 (3～6 か月) を施行する。Stage IV は遠隔転移を有している状態であり、全身性にひろがった癌に対しては全身化学療法が有効であり、化学療法を継続することで症状緩和、予後延長を図る。大腸癌治療での放射線療法は主に直腸癌手術の術前治療として腫瘍の縮小や肛門温存を目的とする補助放射線療法と疼痛や出血に対する緩和的放射線療法がある⁽⁶⁾。

手術療法には内視鏡的切除と外科的切除がある。原則的には外科的手術により根治を目指すことになるが、リンパ節転移の可能性がない粘膜や粘膜下層に限局している早期癌には消化管内視鏡による大腸内視鏡的粘膜切除術 (EMR) や大腸内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) が適

している。外科的切除については、近年、ロボット支援下手術や腹腔鏡下手術などの低侵襲手術法の発展が著しく、また手術器具の技術改善に伴い、拡大切除も安全に施行できるようになっており、手術療法も多様化してきている。

腹腔鏡下手術は 1991 年に世界で初めて米国 Jacobs らにより報告され、今では国内でも広く行われており、2022 年の日本内視鏡外科学会による全国アンケート調査では、大腸癌の約 84% に腹腔鏡下手術が施行されている⁽⁷⁾。ロボット支援下手術は 2018 年に直腸癌、2022 年に結腸癌において保険適応となり、急速に件数が増加している。ロボット支援下手術は、基本的には腹腔鏡手術と同じ手術であるが、手術器具をロボット本体のアームに取り付け、外科医がコンソールから操作を行う。さらに 3D 高解像度画像を拡大したカメラを使用し、手術部位の細かな解剖まで分かりやすくなっている。ロボットの鉗子は多関節機能、手ぶれ補正機能が搭載され、操作性が飛躍的に向上し、正確で繊細な手術が行える。さらに直腸癌などの狭い骨盤内でも細かいところまで助手にもよく観察できるため、手術チーム力の向上や手術教育にも有利である。腹腔鏡手術およびロボット支援下手術は多くの臨床研究の結果から術後疼痛が少ない、腸管機能回復が早い、入院期間の短縮、合併症が少ないなどの報告がなされている。欠点としては、習得することが容易ではない点である。がんセンターなどのエキスパート施設が参加して実施された開腹手術に対する腹腔鏡手術の非劣性を示そうとする臨床試験 (JCOG0404) では、開腹症例は施設間で再発率および生存率に差はなかったが、腹腔鏡手術については差がある傾向が見られた (図 1)⁽⁸⁾。現在では、手術技術の向上や機器の進歩に伴いこのような施設間格差は改善されつつあると推測されるが、外科医は恒常的に手術手技の向上に努める必要がある。日本内視鏡外科学会が認定する技術認定医を取得することは若手外科医の目標であるが、腹腔鏡手術の質を評価する一つの方法といえる。

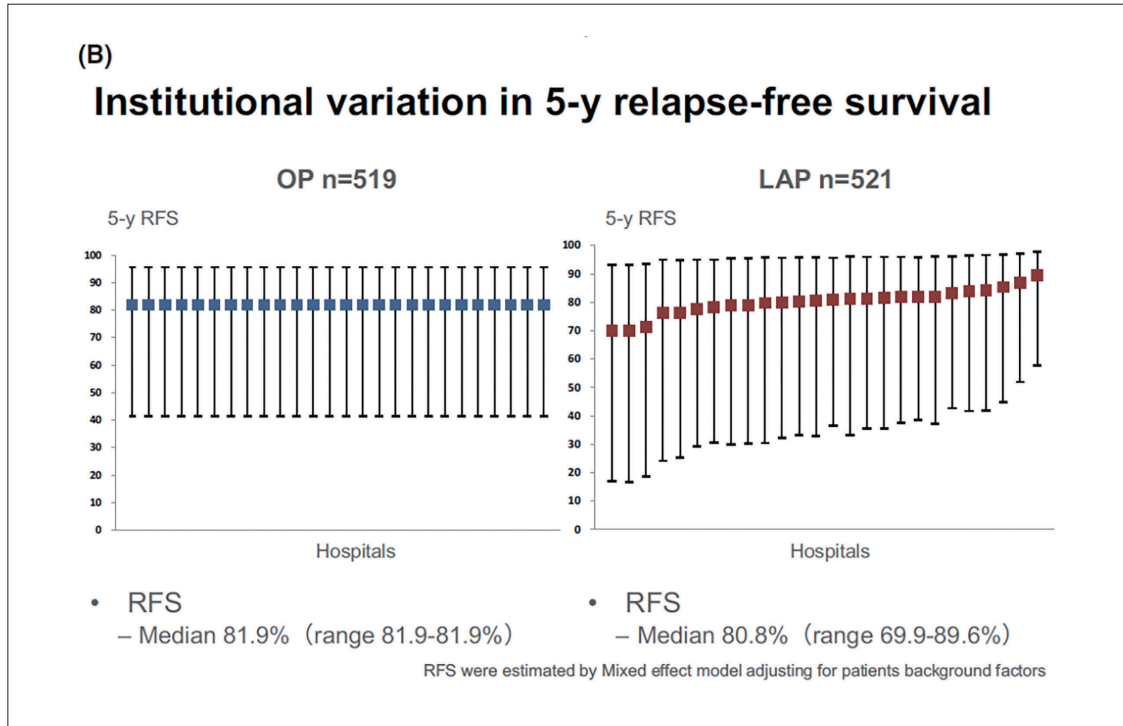


図 1. 開腹手術と腹腔鏡手術の手術間格差

直腸癌は結腸癌よりも予後不良であるため、根治性の高い治療が求められる。特に腹膜反転部より肛門側では狭い骨盤の中に多くの骨盤内臓器が隣接しており、血管、自律神経、リンパ管が複雑に走行しているため、根治を達成するための技術や工夫が必要である。一方で排便機能、排尿機能、性機能などの術後機能障害を起こす可能性もあるため、難易度の高い手術の1つといえる。局所進行直腸癌では術前化学放射線療法や術前化学療法および両者を行う Total neoadjuvant therapy により、腫瘍縮小を企図した治療が行われるようになってきている。したがって、直腸癌の治療戦略術式を決定する際には根治性と機能温存の両者について患者の状態や治療希望も考慮しながら慎重に決定する必要があり、専門医もしくは手術チームの技能や経験が重要となる。最近、遺伝子検査により診断されるマイクロサテライト不安定性が高い (MSI-High) 大腸癌では新規免疫チェックポイント阻害薬の PD-1 抗体であるドスタリマブが局所進行直腸癌の全例 (14 例中 14 例) で完全奏効 (CR) であったと報告され (図 2)⁹⁾、一部の

直腸癌では手術が不要となることが期待されている。

大腸癌の化学療法は術後補助化学療法と切除不能大腸癌に対する緩和的化学療法がある。術後補助化学療法は主に Stage III 症例に対して、術後再発予防を目的に標準治療として実施される。一部の再発リスク因子を有する Stage II にもおこなわれることがあるが、重大な有害事象であるオキサリプラチンの末梢神経障害は、治療終了 3 年後にも 15% に手指のしびれ症状が残る可能性があり、問題となっている。すなわち約 8% の再発抑制効果と有害事象の発生の可能性を念頭に患者背景や治療希望を考慮し、専門医が総合的に治療選択を判断する必要がある。近年、術後の血中 ctDNA (腫瘍由来血中循環 DNA) を検出することで再発リスク患者を予測する方法として報告された (図 3)¹⁰⁾。これにより術後補助化学療法を受ける必要のない患者の除外が可能となることが期待されている。緩和的化学療法については個別化医療の発展が著しい。化学療法を行う患者では癌組織の RAS/BRAF 遺伝子変異や、MSI の検査は必須

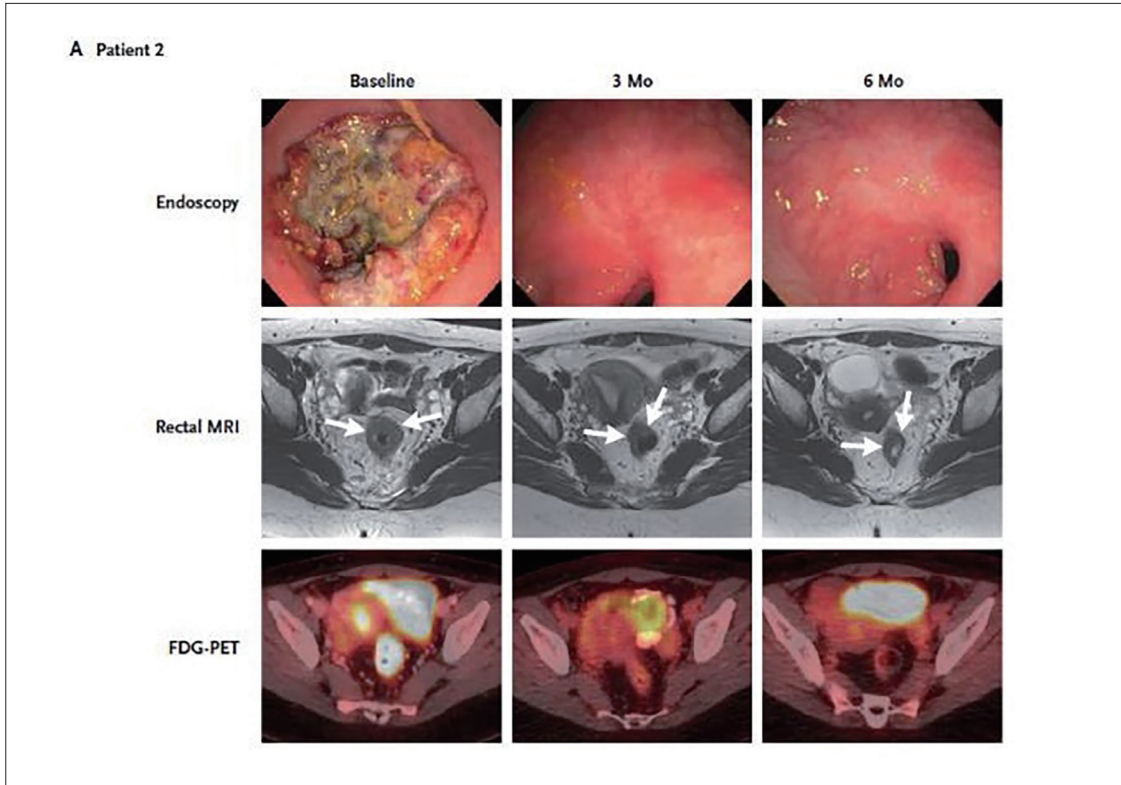


図 2. 局所進行直腸癌に対するドスタリマブ治療（完全奏効症例）

となり、これらの結果によって治療戦略が個別化されている。ここでは切除不能進行大腸癌に対する化学療法の概要のみ説明する。大腸癌の化学療法は殺細胞性薬剤と分子標的薬の組み合わせ（レジメン）により治療が行われる。近年の薬剤開発により多くのレジメンが存在し、大腸癌治療ガイドラインでは使用するレジメンの順序を一次治療から五次治療として示している。新規治療薬である免疫チェックポイント阻害薬（ペンブロリズマブ、ニボルマブ、イピリブマブ）も使用されるため、特に一次治療では使用する候補レジメンが多数存在する。治療医はガイドラインに示された「一次治療の方針を決定する際のプロセス」を指標にレジメンを決定する。

【大腸癌における個別化医療】

2019年7月から包括的がんゲノムプロファイリング検査（CGP 検査）が保険適応となり、がんゲノム医療の検査体制も急速に整えられつつある。CGP 検査は次世代シーケンサー

（Next Generation Sequencer；NGS）を用いたゲノム解析にて網羅的に癌細胞の遺伝子変化を確認し、専門家チームが適切な薬剤を検討する。現在、最大 342 遺伝子を網羅的に解析することが可能である。保険診療下で検査が可能な施設は、「がんゲノム医療中核拠点病院」（全国 12 施設）、「がんゲノム医療拠点病院」（33 施設）、「がんゲノム医療連携病院」（188 施設）に限定される。沖縄県内では琉球大学が「がんゲノム医療連携病院」となっている。しかし新たな遺伝子変異による治療への到達率が低いのが現状である。

また 2020 年より切除可能な大腸癌を対象とした大規模な ctDNA のレジストリー研究が国立がん研究センター東病院を中心とする CIRCULATE-JAPAN において開始され、リキッドバイオプシーを用いた再発早期発見、補助化学療法の層別化を検討する臨床試験が進行中である。これらの方法によって患者一人一人に最適な治療を提供することが予後の改善に直結するため、個別化医療の発展が期待されている。

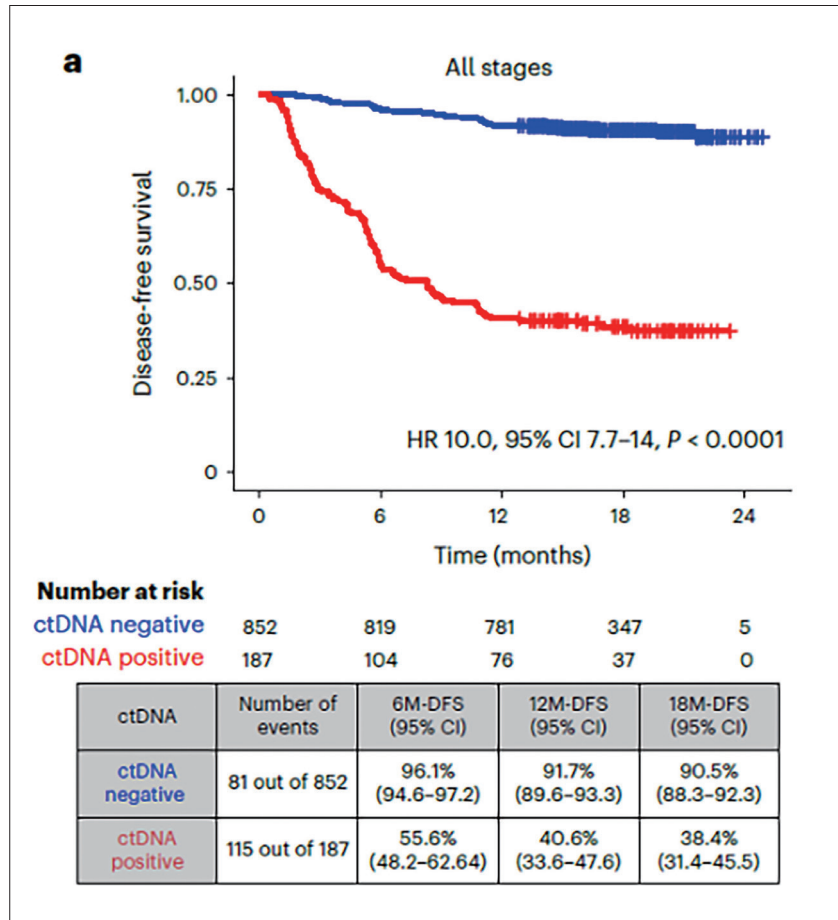


図3. ctDNAによる術後再発予測効果

【おわりに】

大腸癌診療では患者の生活を守ることも治療目標の一つに入れながら、予測される治療経過を平易な言葉で患者さんが理解しやすいように、全人的な気持ちをもって、より専門的および複雑化する治療方法から個人にあった適切な治療方法を選択し、説明していく必要がある。またこれまでのような専門医単独での治療ではなく、多職種で取り組む治療でもある。したがって、経験が多く、体制の整った専門施設での治療が患者さんに恩恵をもたらすとともに、大腸癌の啓発および紹介先の選定を担い地域医療を face to face で支えるクリニックの医師との協力体制も重要である。リスク因子も明らかであるため、今後の課題はまず通院中の患者への啓発および予防のための行動変容をおこさせるための対策が肝要と考えられ、これらが段階的に一般の方々への啓発につながると考えている。

【参考文献】

- World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. <https://www.iarc.who.int/cancer-type/colorectal-cancer/>
- がん情報サービス <https://ganjoho.jp/public/cancer/colon/index.html>
- 全国モニタリング集計 2015 年罹患数・率報告 https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/ncr/pdf/mcij2015_report.pdf
- Zobida Islam et al. Cancer Sci. 2019;110(11):3603-3614
- がん対策研究所 予防関連プロジェクト https://epi.ncc.go.jp/can_prev/index.html
- 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2022 年版 大腸癌治療ガイドライン作成委員会 金原出版
- 内視鏡外科手術に関するアンケート調査 — 第 16 回集計結果報告 — 2022.1, 日本内視鏡外科学会
- Hiroshi Katayama et al. Ann Gastroenterol Surg. 2021 Jul 12;5(6):823-831.
- Andrea Cercek et al. N Engl J Med. 2022 Jun 23; 386(25):2363-2376.
- Daisuke Kotani et al. Nat Med. 2023 Jan;29(1):127-134.



問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 大腸癌のリスクを上げるものとして、赤肉（牛肉、豚肉）・加工肉、飲酒があり、大腸癌のリスクと関連の強さで「确实」と評価されている。
- 問 2. 便潜血検査免疫法は症例対照研究により死亡率減少効果が証明されている。
- 問 3. ロボット支援下手術は人工知能を用いた手術である。
- 問 4. 直腸癌治療では根治性と機能温存を慎重に検討する必要がある。
- 問 5. 癌組織の RAS/BRAF 遺伝子変異や、MSI 検査は特に術後補助化学療法の個別化治療において重要である。

C
A

CORRECT ANSWER!

6月号 (Vol.59)
の正解

高齢者心房細動患者に対する治療の最適化

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. AF は高齢者診療においてしばしば遭遇する common disease である。
- 問 2. AF 患者の主要な死亡原因は心血管疾患死亡である。
- 問 3. 高齢 AF 患者が有する多くの問題は、心不全・認知機能低下・慢性腎臓病・肺炎・フレイルなどの併存疾患に起因する。
- 問 4. DOAC は年齢およびフレイルの有無により、AF 患者に対する使用を制限する必要がある。
- 問 5. 高齢者 AF 患者に対するカテーテルアブレーションの実施は、積極的に行う必要がある。

正解 1.○ 2.× 3.○ 4.× 5.×

解説

- 問 2. 主な死因は非心血管疾患死亡で総死亡の 46% を占めた一方で、脳卒中死亡は全体の 2% に過ぎない。
Circ reports 2020; 2:490-498
- 問 4. ELDERCARE-AF 研究では、低用量 DOAC はフレイルを含む超高齢者に対しても安全に使用可能で、かつ脳塞栓症の抑制に有効であることが示されている。
N Engl J Med 2020; 383:1735-1745.
- 問 5. フレイル症例に対するカテーテルアブレーションは、総死亡・複合エンドポイントを有意に抑制、心不全・虚血性脳卒中・突然死のリスクを抑制できなかった。
Circ J 2021; 85:1305-1313.