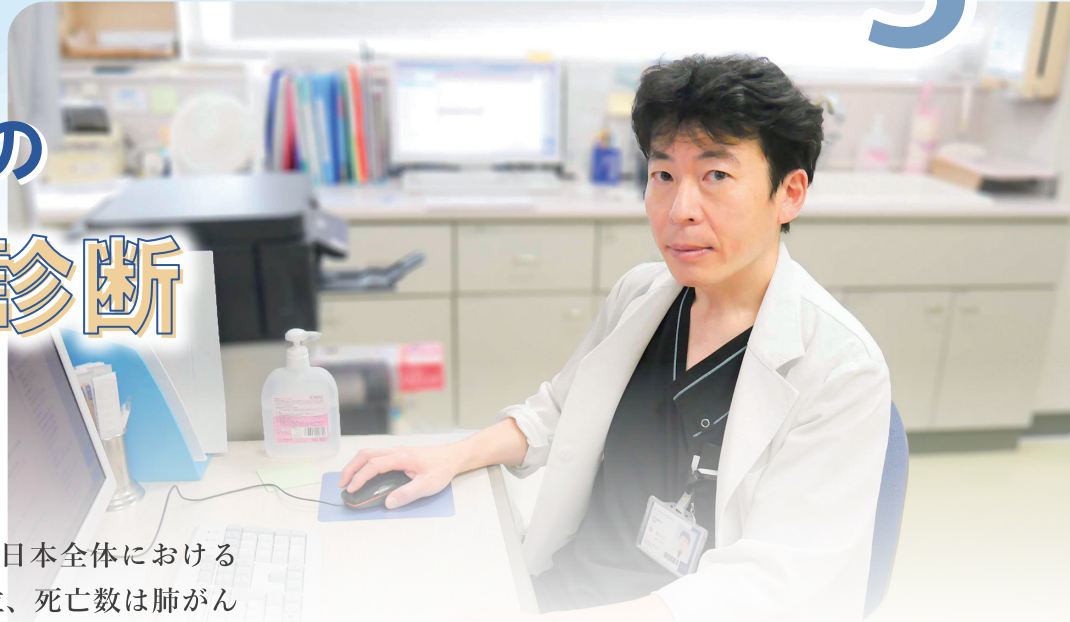


# 大腸がんの 専門治療について

## 大腸がんの 検査と診断



### ▶ 大腸がんの疫学

大腸がんは増加傾向にあり、日本全体における全がん腫のうち罹患数は第1位、死亡数は肺がんに次いで第2位（女性では第1位）となっています。もともと日本では多くなかった大腸がんが急増してきた主な要因に、牛肉や豚肉などの赤身の肉の摂取といった食生活の欧米化があるとされています。その他大腸ポリープ（腺腫のがん化：Adenoma-carcinoma sequence）、潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患、喫煙・飲酒などが大腸がんのリスク因子として挙げられます。また、非常に稀ですが遺伝性が明らかなものとして、家族性大腸ポリポージスやリンチ症候群における大腸がんがあります。

### ▶ 大腸がんの症状

早期の段階では自覚症状はほぼありませんが、進行するにしたがい症状が出てくることが多くなります。代表的な症状である血便のほか、下血、下痢・便秘の繰り返しといった便通異常や腹部膨満感、便の狭小化、排便時痛、体重減少などの症状が挙げられますが、がんが出来ている部位やその進行程度により症状は異なります。なお、がんの進行により腸閉塞を生じた場合には排ガスや排便が出来なくなり、結腸穿孔等による致命的な経過をたどる危険性が非常に高まります。

### 消化器内科 科長

Seiji Shio **塩 せいじ**

高知医科大学 平成10年卒業

- 日本内科学会認定内科医・指導医
- 日本消化器病学会専門医・指導医
- 日本消化器内視鏡学会専門医・指導医
- 日本ヘリコバクター学会認定医
- 京都大学医学博士
- 臨床研修指導医

### ▶ 大腸がんの検査と診断

#### 1. 便潜血検査（免疫法）

ヒトヘモグロビンに対する特異抗体を用い、便中の微量な血液混入有無を調べる検査です。陽性者のうち実際に大腸がんが発見される確率は5%前後と決して多くはないものの、多数の母集団から侵襲なく精査対象者をふるいわけることが出来る特性から、大腸がんの一次検診として広く行われています。1回ではなく複数回行った方が検出率が高まるため、1日法ではなく2日法が推奨されています。

## 2. 腫瘍マーカー

大腸がんに関連する腫瘍マーカーには主に CEA、CA19-9 があります。大腸がんが存在していても高値を示さない例も少なくなく、マーカー単体での診断は困難です。診断段階で高値を示すがん症例では、治療後の病勢評価や治療効果判定、再発有無の判断等の目安となります。

## 3. 直腸診

問診で肛門直上の腫瘍が疑われる際に、肛門から指を入れ腫瘍の有無を判断します。

## 4. 大腸内視鏡検査

大腸がんの精密検査として第一選択となる、最も精度の高い検査です。内視鏡を肛門から盲腸まで挿入し、大腸全体を詳細に観察します。内視鏡検査でがんを疑う病変を認めた場合、まずはその肉眼型分類をおこないます(図1)。具体的には、粘膜や粘膜下層に留まる早期がんは0型の「表在型」に分類され、0型はさらに細かくIの「隆起型」、IIの「表面型」に分類されます。一方、固有筋層より深くまで達する進行がんは、1型の「隆起腫瘤型」、2型の「潰瘍

瘍限局型」、3型の「潰瘍浸潤型」、4型の「びまん浸潤型」に分類されます。なお5型は「いずれのタイプにも属さないもの」となります。

この病変観察時には、同時に治療方針の想定もおこないます。深達度が固有筋層以深となる1型以降の進行がんでは外科的治療(手術療法)適応と判断し一部組織を採取します。0型の場合は内科的治療(内視鏡治療)適応の可能性があるため、さらに画像強調観察(Narrow Band Imaging: NBI)や色素拡大内視鏡観察をおこない、腫瘍表面の微小血管(vessel pattern)と表面構造(surface pattern)を診断指標としたがんの深達度予測をおこないます。現在本邦では正確な質的・量的診断のための分類として、2015年にThe Japan NBI Expert Teamにより作成されたJNET分類(図2)が用いられています。

大腸内視鏡検査では正確かつ安全な検査をおこなうために、前処置として多量の消化管洗浄液飲用が必要になります。ごくまれですが検査により出血や穿孔などの偶発症を起すこともあり、入院

や緊急の処置・手術が必要になることがあります。なお日本消化器内視鏡学会によると、大腸内視鏡検査および治療に伴う偶発症発生頻度は全国集計(2008年から2012年の5年間)で0.011%(9,091人に1名の割合)でした。

## 5. CT検査

周辺臓器への浸潤や、肺、肝臓、リンパ節、腹膜など他臓器への転移の有無を調べます。病期評価や治療方針決定のためにも必須であり、腎機能に問題がなく喘息の既往等が無ければ、基本的には診断精度を高めるために造影剤を用いたCT検査をおこないます。なお、他領域や他臓器疾患の精査過程のCTで偶発的に大腸がんが診断される例もあります。

## 6. MRI検査

直腸がんなど骨盤内臓器への浸潤を調べる際に

有用な検査ですが、その他CTでは判断できない周辺臓器への浸潤の状況や、肝臓やリンパ節転移の有無をさらに詳細に確認するために行われます。

## 7. FDG-PET

がん細胞に通常の細胞より多く取り込まれるFDGという検査薬を注射し、その分布を全身撮影することでがん細胞を検出する検査です。他の検査で転移・再発の診断が確定できない場合に補助的に行うことがあります

以上、早期の大腸がんは症状があらわれにくく、自覚症状が出た場合にはかなり進行していることが少なくありません。大腸がんの早期発見のためには症状が無くとも毎年便潜血検査を、また便潜血検査で陽性であった場合や血便等の気になる症状がある場合は精密検査としての大腸内視鏡検査が強く推奨されます。

図1 大腸癌の肉眼分類(大腸癌研究会HPより転載)

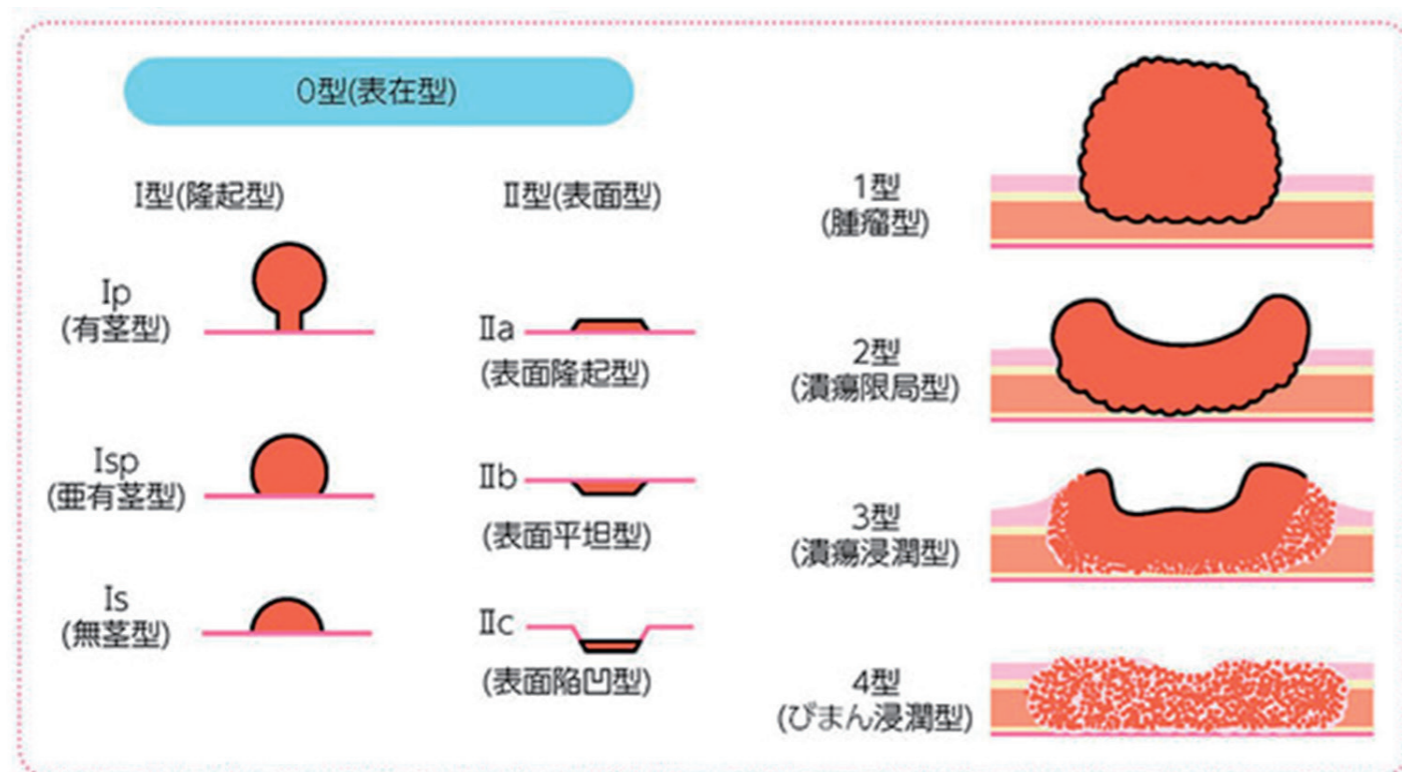


図2 JNET分類(改変版:オリンパスHPより転載)

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	・認識不可*1	・口径整 ・均一な分布(網目・らせん状)*2	・口径不同 ・不均一な分布	・疎血管野領域 ・太い血管の途絶
Surface pattern	・規則的な黒色または白色点 ・周囲の正常粘膜と類似	・整(管状・樹枝状・乳頭状)	・不整または不明瞭	・無構造領域
内視鏡像				
		判別困難	判別困難	判別困難
		色素内視鏡によるpit pattern診断(インジゴカルミン散布)	色素内視鏡によるpit pattern診断(クリスタルバイオレット染色)	
典型的組織型	過形成性ポリープ/ Sessile serrated polyp	低異型度粘膜内腫瘍	高異型度粘膜内腫瘍/ 粘膜下層軽度浸潤癌*3	粘膜下層深部浸潤癌

※1 認識可能な場合、周囲正常粘膜と同一径。

※2 陥凹型においては、微細血管が点状に分布されることが多く、整った網目・らせん状血管が観察されないこともある。

※3 粘膜下層深部浸潤癌が含まれることもある。

# 大腸がんの外科的治療



消化器外科 医長

Tetsuo Maeda 前田 哲生

近畿大学 平成 16 年卒業

- 日本外科学会専門医
- 日本大腸肛門病学会専門医
- 日本内視鏡外科学会技術認定医  
(消化器・一般外科・大腸)
- 日本がん治療認定医機構認定医

## 直腸がんにおける 肛門温存を可能し得る新しい術式 『TaTME (経肛門的直腸間膜切除術)』 について

当科では大腸がんに対して積極的に低侵襲手術を取り入れており、中でも直腸がんに対しては肛門温存を希望する多くの患者さんの期待に応えるべく機能温存と根治性のバランスを重視した治療を行っております。従来の開腹手術、腹腔鏡手術に加えてロボット手術や最近では経肛門的直腸間膜切除術 (TaTME) といった、より肛門温存が期待できる新しい術式を積極的に取り入れております。

### ▶ 直腸がんの最新術式 TaTME とは

TaTME は、日本でも 2012 年頃から普及しつつある術式です。2 チームに分かれて従来の腹腔側からの操作と同時に、肛門からも特殊デバイス (図 1) を装填し鏡視下に直腸を授動し腹腔側と連続させる術式です。(図 2、3)。直腸がんは従来の腹腔側からの操作では骨盤の最深部にあたることから、手術の難易度が高く、時間を要するものでした。また、腫瘍自体が大きい場合や、女性において子宮筋腫などが存在する場合には、視野確保が難しく、さらに難易度があがります。一方で、TaTME は肛門からのアプローチでこれらの影響を受けにくく安定した視野のもと、腫瘍の位置や状態が直近で認識可能となり、より安全で確実な手術が可能となりました。また、腹腔側と肛門側から同時に手術を行うことにより大幅な手術時間の短縮が可能 (約 2~3 時間程度の短縮) となり、手術侵襲の軽減に貢献できます。

図 1



図 2

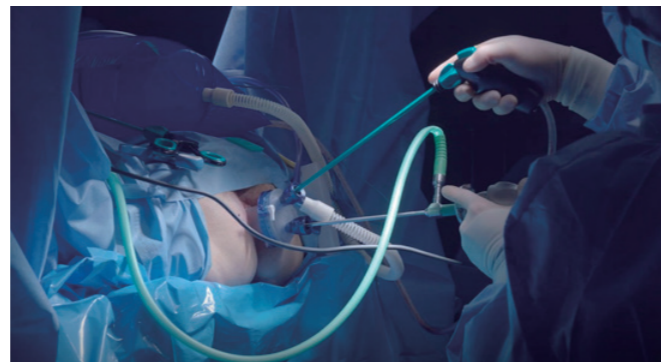
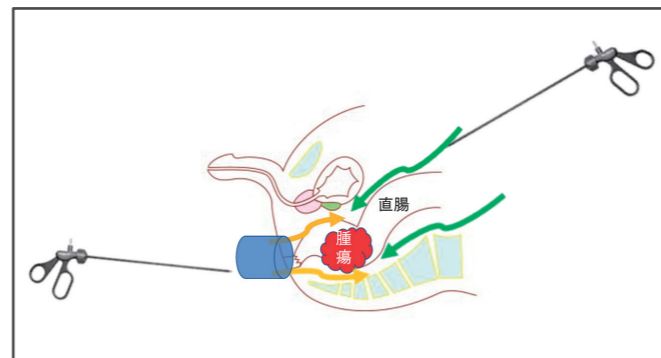


図 3



### ▶ TaTME の課題

#### ・再発

オランダからの報告をはじめ多施設大規模データなどから、TaTME における局所再発率および長期成績は、他の術式と比較して遜色ないことが示され、十分な修練のもとでは腫瘍学的な安全性に問題ないとのコンセンサスが得られつつあります。

#### ・合併症、手術成績

TaTME と腹腔鏡手術との比較を行ったメタアナリシスで、TaTME 患者と腹腔鏡下 (Lap) 患者の成績が比較され、全術後合併症率 (34 vs 42%)、重篤な合併症率 (8.7 vs 14%)、縫合不全率 (6.4 vs 11.6%) などで TaTME の方が有意に良好であるとの結果でした。さらに、欧州中心に集計された TaTME 症例の国際 registry のデータでは、開腹移行率 3% 以下、CRM (Circumferential resection margin) 陽性率 4.1% など非常に良好な解析結果でした。一方で、本術式特有の合併症として尿道損傷があり、十分な解剖の理解と修練が求められます。

### ▶ 当院での手術状況

当院でも 2016 年 1 月から本術式を導入し、これまでに約 40 例ほど経験をしましたが、既報の周術期成績と遜色ない結果で推移しております。また、本邦におけるバイオニオ的存在である国立がん研究センター東病院の伊藤雅昭先生の手術見学や、実際に手術のご指導をいただくなど手技の向上に努めております。

### ▶ TaTME の適応と応用

先述の通り、病変がより肛門に近い症例で他の術式による腹部からのアプローチが困難な症例や、狭骨盤、前立腺肥大、肥満や巨大子宮筋腫が併存する症例、開腹既往により高度癒着のある症例、また骨盤にはまり込むような腫瘍などが良い適応と考えられます。また、最近では側方リンパ節郭清や再発症例での有用性も報告されています。

### ▶ おわりに

TaTME はまだ歴史が浅い術式ということもあり、十分なエビデンス、特に腫瘍学的な長期予後に関するデータには乏しいのが現状です。しかし、これまでの報告では、機能温存や低侵襲手術における有用な選択肢の一つとなりつつあります。

# 大腸がんの化学療法

腫瘍内科部長  
兼 外来化学療法室センター長

Toshiyuki Kusama 草間 俊行

山梨医科大学 平成 2 年卒業  
山梨医科大学大学院 平成 7 年卒業

- 日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医
- 日本臨床腫瘍学会指導医
- 日本がん治療認定医機構がん治療認定医
- 日本消化器病学会専門医
- 日本外科学会認定登録医

近年の外来化学療法の需要が高まる中、神鋼記念病院では 2007 年 8 月に外来化学療法センターを開設しました。外来化学療法の総件数は年々増加しており、大腸がんの患者さんも増加傾向にあります。化学療法には、術前化学療法、手術後の再発を防ぐ目的で行う補助化学療法、根治切除不能進行がんや

再発転移に対する化学療法がありますが、切除不能進行再発大腸がんに対する薬物療法の目的は延命と症状コントロールにあります。

大腸がんの化学療法に使用される薬物には、細胞障害性抗がん薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬があります。

・ 殺細胞性抗がん薬

フルオロピリミジン（フルオウラシル、カペシタビン、S-1 など）、イリノテカン、オキサリプラチンがあります。それらを組み合わせた FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法、FOLFOXIRI 療法、CapOX 療法、SOX 療法、IRIS 療法が標準治療になっています。

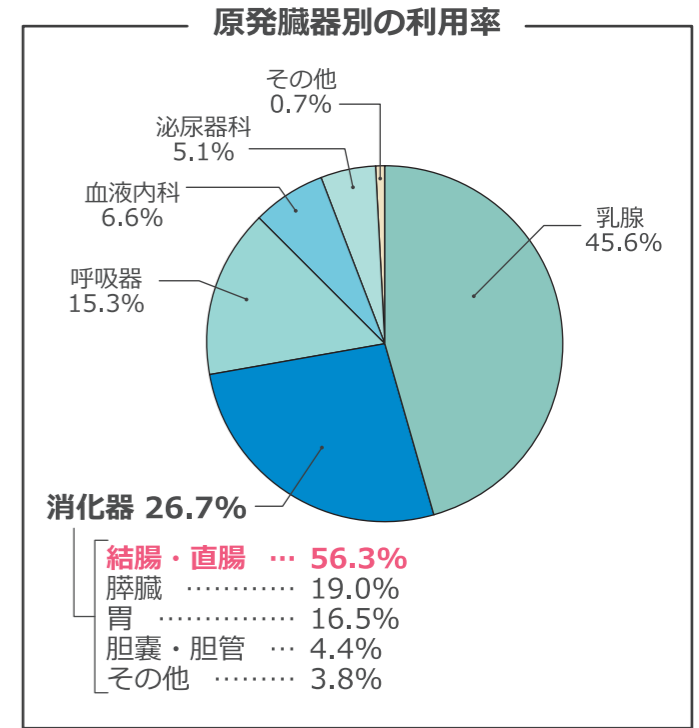
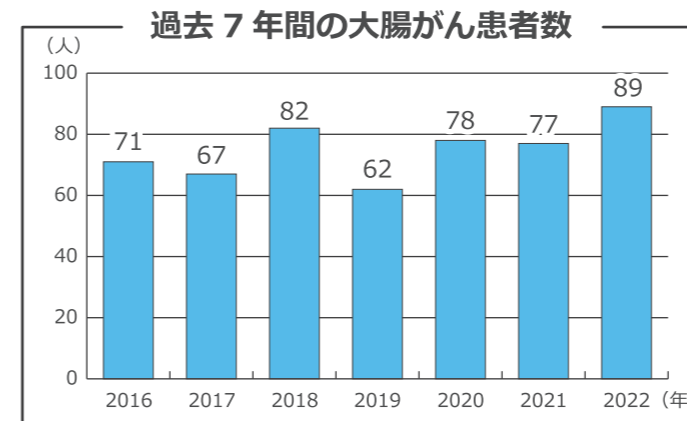
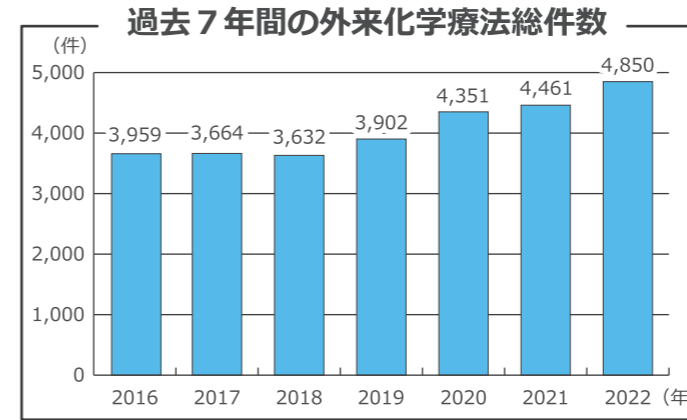
・ 分子標的治療薬

がん細胞の増殖に関わるタンパク質などを標的にして、がんを攻撃する薬物です。血管新生阻害薬（ベバシズマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ）は、がん新しい血管をつくらせないようにして栄養や酸素を断ち、がん組織を兵糧攻めにして増殖を抑える効果があります。抗EGFR抗体薬（セツキシマブ、パニツムマブ）は、がん細胞が増殖するために必要なシグナルを受け取るEGFR（上皮細胞増殖因子受容体）というたんぱく質を標的にしてがん細胞の成長を抑制する働きがあります。殺細胞性抗がん薬と血管新生阻害薬あるいは抗EGFR抗体薬との併用で治療効果の上乗せが期待されます。さらに、BRAF V600E 遺伝子変異に対して BRAF 阻害薬（エンコラフェニブ）や MEK 阻害剤（ビメチニブ）が、HER2 陽性に対して抗HER2療法薬（ペルツズマブ+トラスツズマブ）が保険適応となりました。

・ 免疫チェックポイント阻害薬

がんによってブレーキがかかった免疫の攻撃力を回復させる薬物です。本邦では約6-7%の大腸がんが高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）が認められ、化学療法既治療のMSI-H大腸癌に対しベムプロリズマブ、ニボルマブ、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法が使用可能となり、さらにMSI-Hを有する大腸癌の一次治療としてベムプロリズマブが適応拡大されました。

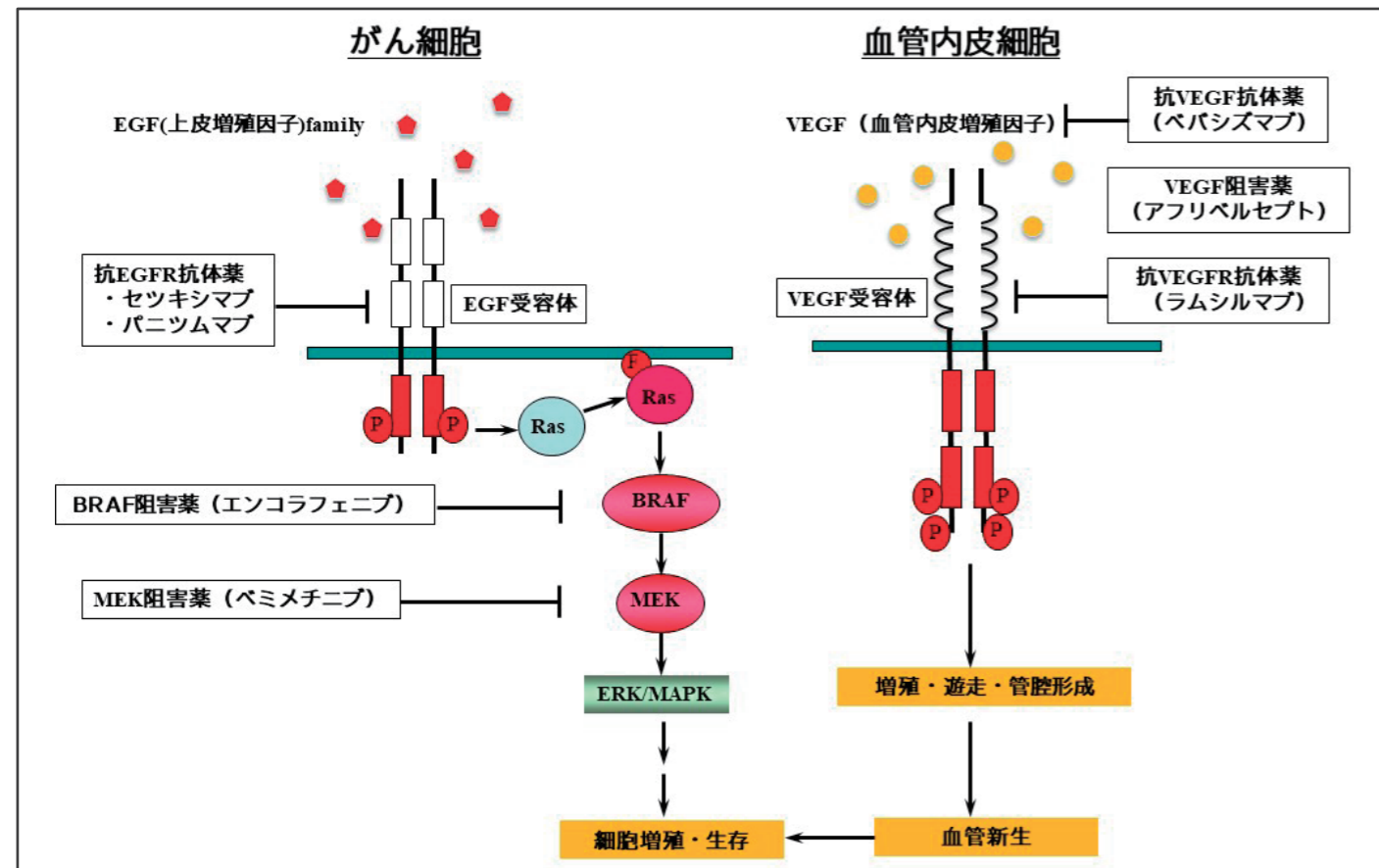
これら標準治療に応じずまたは不耐となった大腸がんに対して、マルチキナーゼ阻害薬（レゴラフェニブ）、DNA機能障害薬のトリフルリジン・チピラシル塩酸塩（TAS-102）が後方治療として用いられます。従来の化学療法では、同じ疾患の患者さんには同じ薬物が用いられていましたが、がん細胞の特性によって治療効果が異なることが分かってきました。たとえば、抗EGFR抗体薬はRAS遺伝子変異型（約50%）の患者さんには効果が期待できないことが示されています。したがって、有効な薬物を選択するためにはがん細胞の性質を見極める必要があります。このとき指標となる体内の物質を「バイオマーカー」と言い、治療開始前には手術や内視鏡で摘出した組織を用いてEGFRの発現やRAS/BRAFの遺伝子変



す。代表的な副作用として、オキサリプラチンによる末梢神経知覚障害（痺れ・疼痛・知覚鈍麻）、イリノテカンによる下痢、カペシタビンやレゴラフェニブによる手足症候群、血管新生阻害薬によるタンパク尿・高血圧・消化管穿孔・血栓症など、抗EGFR抗体薬による皮膚毒性（ざ瘡様皮疹・皮膚乾燥・爪囲炎など）、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象などがあります。どの種類の薬物を使うかは、治療の目的、がんの状態や臓器の機能、薬物療法に伴って起こることが想定される副作用、点滴や入院の必要性や通院頻度などについて患者さんと相談しながら、一人ひとりの状態や希望に応じた個別化治療を図っています。

異、MSI、HER2 検査を実施し、その指標をもとに個別に薬物を選択することが重要となります。

化学療法が奏効して局所進行がんの治癒切除や肝転移などの転移巣切除が可能となった症例も増えてきました。生存期間中央値が30ヵ月を超えるようになり、QOLを考慮した治療が求められるようになりました。治療継続には患者さんの生活スタイルに合わせた副作用のマネジメントが重要となりま



切除不能大腸がんの薬物療法選択に用いるバイオマーカー

- ・ KRAS/NRAS 遺伝子
  - 予後因子：変異型は予後不良
  - 効果予測：約50%のみに変異あり
  - 野生型にのみ抗EGFR抗体薬が適応
- ・ BRAFv600E 遺伝子
  - 予後因子：変異型は予後不良
  - 効果予測：変異頻度は5-10%、BRAF変異型の場合はRASは野生型
  - 抗EGFR抗体薬は無効因子
  - 変異型は抗EGFR抗体薬+BRAF/MEK阻害薬の適応
- ・ マイクロサテライト不安定性 (MSI)
  - 予後因子：高頻度MSI(MSH-H)はStage II/IIIで良好、Stage IVで予後不良
  - 効果予測：MSI-Hは5-FU単独による術後補助化学療法の効果弱い
  - 抗PD-1抗体療法、抗PD-1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬併用療法の適応
- ・ 腫瘍遺伝子変異量 (TMB)
  - 効果予測：TMB-High(>10mut/Mb)にはベムプロリズマブの適応
- ・ HER2 遺伝子
  - 効果予測：頻度は約2-3%、左側に好発、抗EGFR抗体薬の効果乏しい
  - HER2陽性には抗HER2療法薬の適応
- ・ 原発巣占居部位
  - 効果予測：左側では抗EGFR抗体薬の効果は高いが右側では乏しい
- ・ UGT1A1 遺伝子多型
  - イリノテカンの毒性予測

# 開業医探訪

Vol.70

## 松本医院

### 診療を開始されてどれくらいになりますか？

(治朗先生)

1946年に父の従久が開業し77年目に入りました。1995年の阪神大震災を経て、1996年私が2代目院長として引き継いでいます。2020年からは呼吸器内科を専門とする佑介が診療に加わり、内科・呼吸器内科・小児科として診療しています。

### どのような患者さんが来院されますか？

(治朗先生)

長年この場所で診療していることもあり、小児期から診察を受けておられた方がお子さんを連れて来院されるなど3代・4代で来院される方がおられます。近隣にお住まいの方が中心となりますが、駐車場を設けていることもあり車で来院される方も多くなってきました。

(佑介先生)

また、午前診・午後診の間ですが往診を行っています。中央区・灘区・東灘区を中心にできる限り対応するように努めています。疾患についても呼吸器疾患に限らず幅広く対応しています。

### 松本医院

〒657-0059

神戸市灘区篠原南町2丁目4番5号

TEL：078-861-0860

院長：松本 治朗 副院長：松本 佑介

診療時間	月	火	水	木	金	土	日
9:00～12:00	○	◎	○	◎	○	○	/
16:00～18:30	○	○	○	/	○	/	/

◎：治朗先生（内科・小児科）

○：佑介先生（内科・呼吸器内科）

※未就学児の患者さんの診療については、治朗先生の診療日（火曜・木曜の午前）に受診して頂きますようにお願いします。

休診 木曜午後、土曜午後、日曜、祝日

今回の開業医探訪は、阪急六甲駅から西へ5分。内科・呼吸器内科を中心に診療している『松本医院』へ訪問致しました。

### 診療にあたり

#### 心掛けていることは何ですか？

(治朗先生)

不安な気持ちで来院される方が多いので、不安感を和らげ安心してもらえるよう努めるとともに、できる限り早く病気から回復頂けるよう努めています。また、当院で対応できない場合は速やかに高次機関へ紹介する、病診連携を非常に大切にしています。

(佑介先生)

当院に着任してから、病院在籍時に比べて患者さん・ご家族をより身近に感じるようになりました。病気だけではなく家庭や居住環境などを鑑みながら総合的な診療が必要であることを、かかりつけ医として強く感じています。

### ひとこと

(治朗先生)

私自身年齢を重ねるなかで、他院を受診することが多くなりました。親切丁寧な対応で非常に安心することを患者として肌で感じています。これからもできる限りの診療を続けながら、地域のなかで頼りになる、なくてはならない医院でありたいと考えています。

(佑介先生)

これまで地域の方々の様々な病気、悩みに携わってきました。今後も、少しでも皆様のお役に立てるよう頑張ります。また、私が専門としている呼吸器疾患で悩まれている方がおられれば気軽にご相談頂ければと考えています。

# Medical News

2023年5月

Vol.190

Shinko Hospital

## Contents

### ■大腸がんの専門治療について

### ■開業医探訪

### ■インフォメーション

### ■神鋼記念病院理念

公益性を重んじ、質の高い医療を通して皆様に愛される病院を目指します。

### ■基本方針

1. 快適な医療環境と医療設備を整え、安全で質の高い医療を提供します。
2. 患者さんの人格や価値観を尊重し、プライバシーを守ることを約束します。
3. 断らない救急医療を目指し、地域社会の信頼と期待に応えます。
4. 地域の医療機関や行政との連携を密にし、切れ目のない医療サービスの提供に努めます。
5. 高い医療技術を持った人間性豊かなスタッフを育成します。

社会医療法人神鋼記念会  
神鋼記念病院

〒651-0072 神戸市中央区脇浜町1-4-47

TEL:078-261-6711 (代表)

FAX:078-261-6726

URL:https://shinkohp.jp

発行責任者：理事長 山本 正之

編集責任者：神鋼記念病院広報委員長

松本 元

講演会などの  
詳しい情報はこちらから！！

神鋼記念病院

https://shinkohp.jp

## 第23回 医療講演会 ～最前線の診療～

日時 2023年5月25日(木)  
17:30～18:30

演題 『当院における  
超音波内視鏡検査(EUS)の現状と展望』

演者 神鋼記念病院 消化器内科 松本 善秀

申込方法 参加をご希望の方は、施設名、氏名、ご連絡先(電話番号・メールアドレス)を下記メールアドレスまでご連絡ください。  
yamagami.hiroko@shinkohp.or.jp

お問合せ 神鋼記念会 総務室 山神 TEL:078-261-6711

Web  
開催