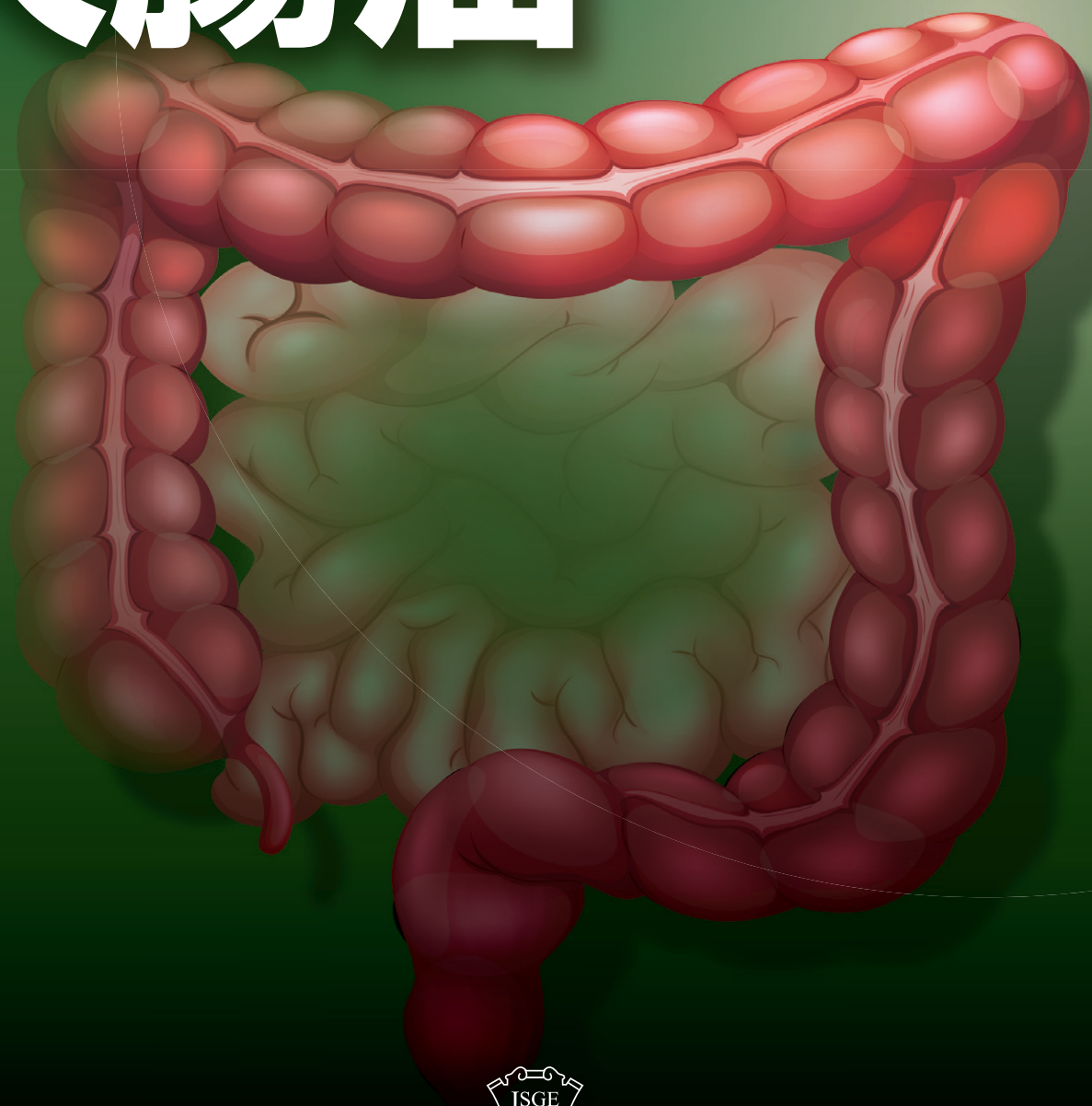


消化器難治癌シリーズ Ⅶ

予後不良な 大腸癌



〔編集〕 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

厚生労働省による令和6年の人口動態統計では死因の第一位は悪性新生物(384,111人)で、部位別では肺(19.7%)が1位であるが、2位以下は大腸(54,416人: 14.2%), 膵臓(41,235人: 10.7%), 胃(37,867人: 9.9%), 肝臓(22,465人: 5.8%), 胆道(17,232人: 4.5%)と消化器が続く。食道(10,638人: 2.8%)も加えると、消化器系の悪性新生物は全体の47.9%を占めており、その診療に最前線で携わっているのが消化器病専門医である。一般財団法人日本消化器病学会は2025年末で36,550人の会員、23,599人の専門医を擁するサブスペシャルティ領域で最大の医学会である。対象とする臓器は上部・下部消化管、肝臓、胆道、膵臓と多岐にわたり、大学病院、各都道府県の中核病院などに所属する消化器病専門医はこれらのうちいずれかの臓器を専門としている。しかし、大部分の消化器病専門医は、大学病院で専門としていた臓器以外の消化器疾患も診療せざるを得ないのが現状である。

『消化器難治癌シリーズ』は、専門医と資格取得前の会員に、専門とする臓器以外の難治癌に関して、最新の知見を提供する目的で刊行された。下瀬川徹理事長の時代に企画され、2019年に小池和彦理事長に交代後、難治癌対策委員会(担当理事: 海野倫明)が「膵癌」を刊行し、その後、「胆道癌」(2021年)、「食道癌」(2022年)、「神経内分泌腫瘍(NET, NEC)」(2023年)と続いた。2023年には委員会の構成員が交代し(担当理事: 七島篤志)、2024年以降は「肝細胞癌」、「GIST」を刊行している。そして2026年に刊行するのが「予後不良な大腸癌」である。

厚生労働省は2016年に癌と診断された患者の5年生存率を2026年1月5日に発表した。大腸癌は67.8%であり、比較的予後が良好の癌と見なされている。下部消化管内視鏡検査を実施し、早期に発見すれば、大部分の症例で根治が可能である。しかし、一部には予後不良な大腸癌が存在する。進展は軽度であっても早期に再発し、多発性肝転移、腹膜播種をきたす症例がある。難治の要因としては組織型、腫瘍微小環境が重要であるが、最近では遺伝子変異などの分子バイオマーカーが予後予測に有用であることが明らかになってきた。一方、分子標的薬が次々と登場し、分子バイオマーカーに応じて治療法を選択する個別化医療も一般化してきている。このため消化病専門医には、一部の予後不良例を見逃すことなく、病理医、腫瘍内科医とも連携して適切な治療法を選択することが求められるようになった。これら予後不良な大腸癌の特殊性を、消化器病専門医および専門医取得前の会員の皆さんにご理解いただくために、本冊子を刊行する。現在、日本消化器病学会は「大腸ポリープ」と「炎症性腸疾患」のガイドラインを改訂しているが、これらを補完する冊子としてご利用いただきたい。

2026年4月

一般財団法人日本消化器病学会 理事長／
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

持田 智



消化器難治癌シリーズ Ⅶ

予後不良な 大腸癌

目次

巻頭言 持田 智	2
I 総論 病理・分子背景から個別化治療への展開 橋口 陽二郎	4
II 疫学	
①生物学的悪性度 松原 裕樹, 桑田 健	6
②術後再発リスク・遺伝子変異・部位・病期からみた検討 勝谷 俊介, 花岡 まりえ, 西山 優, 中田 美佳, 池田 晋太郎, 絹笠 祐介	8
III 検査・診断	
①内視鏡診断 平井 悠一郎, 斎藤 豊	10
②病理学的特徴 谷 優佑, 味岡 洋一	14
③大腸癌におけるコンパニオン診断の役割 小野寺 優奈, 山崎 健太郎	17
コラム① 炎症性腸疾患からの発癌 桑原 隆一, 池内 浩基	20
IV 治療	
①予後不良が予測される大腸癌に対する治療アルゴリズム 一切除不能な遠隔転移を伴うStage IV大腸癌— 上原 圭	21
②外科治療(ロボット手術含む) 森 至弘, 渡邊 純	24
③腹膜播種 高島 順平, 小林 宏寿	28
④化学療法 松原 裕樹, 坂東 英明, 吉野 孝之	31
⑤集学的治療戦略:TNT, conversion therapy 横山 雄一郎, 石原 聡一郎	34
⑥直腸癌局所再発に対する重粒子線治療 瀧山 博年	38
コラム② 遺伝性大腸癌 中島 健	40
おわりに 七島 篤志	42

総論 病理・分子背景から個別化治療への展開

大森赤十字病院 橋口 陽二郎

ポイント

- 予後不良大腸癌は、進行度に加え、腫瘍の生物学的悪性度を考慮した層別化が重要である。
- 低分化型、簇出、低分化胞巣、癌間質反応は、浸潤・転移能を反映する形態学的指標であり、日常病理診断で評価可能な予後因子である。
- RAS/BRAF変異、MSI/MMR状態は、予後のみならず分子標的治療や免疫療法の適応を規定する中核的因子である。

① はじめに

大腸癌は消化器癌の中でも治療成績が比較的良好な腫瘍と認識されてきたが、その一方で、標準治療では制御困難な「予後不良大腸癌」が存在する。近年の分子生物学的解析の進展により、これらは単なる進行癌ではなく、特定の病理学的・分子生物学的背景を有する“難治癌”として再定義されつつある¹⁾。

② 進行度と臨床的難治性

進行度は依然として最大の予後規定因子であり、とくにN2症例やStage IV症例は予後不良である。しかし近年注目されているのは、同一Stageであっても予後が大きく異なる臨床的不均一性である。多発肝転移、腹膜播種、原発巣切除不能例は典型的な難治病態であるが、一方で、早期再発をきたすStage II-III症例も、生物学的悪性度の高い「潜在的難治癌」と捉える必要がある。

③ 組織型と腫瘍微小環境

低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌は古典的な予後不良組織型である。一方、組織型ばかりでなく、腫瘍先進部における簇出(tumor budding)や低分化胞巣(poorly differentiated clusters)は、浸潤能・転移能を反映する形態学的指標であり、形態学的に評価可能な悪性度バイオマーカーとして重要である²⁾。さらに、腫瘍を取り巻く癌間質の形態学的評価も重要な予後因子であることが示されている³⁾。すなわち、癌の悪性度は、癌細胞の形態、浸潤先進部の構築、癌間質の量と反応性の三位一体によって、病理組織学的に精度の高い予後判定が可能である(図)。

④ 分子バイオマーカーによる再分類

RAS変異、BRAF V600E変異、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability : MSI)/ミスマッチ修復(mismatch repair : MMR)状態は、治療選択と予後を規定する中核的因子である⁴⁾。とくにBRAF V600E変異大腸癌は、右側結腸癌、高齢女性、低分化型と関連し、分子学的に独立した極めて予後不良なサブタイプ⁵⁾と考えられている。一方、MSI-High(高頻度マイクロサテライト不安定性)大腸癌は免疫原性は高いが、進行例では必ずしも良好な自然予後を示さず、治療介入が不可欠である。

⑤ 補助化学療法と「治療抵抗性」の問題

Stage IIIおよび高リスクStage II症例に対するオキサリプラチン併用補助化学療法は標準治療であるが、予後不良群では再発抑制効果が限定的な症例も多い。とくに低分化型や高度簇出例では、化学療法抵抗性を前提とした層別化治療戦略が求められる。

⑥ 分子標的治療の限界と進展

抗VEGF抗体および抗EGFR抗体は進行再発大腸癌治療の基盤であるが、RAS変異や右側結腸癌では抗EGFR抗体の効果は乏しい。BRAF V600E変異例に対するBRAF阻害薬を含む併用療法は、難治サブタイプに対する初めての分子標的治療として意義深い⁶⁾が、依然として長期制御には課題が残る。

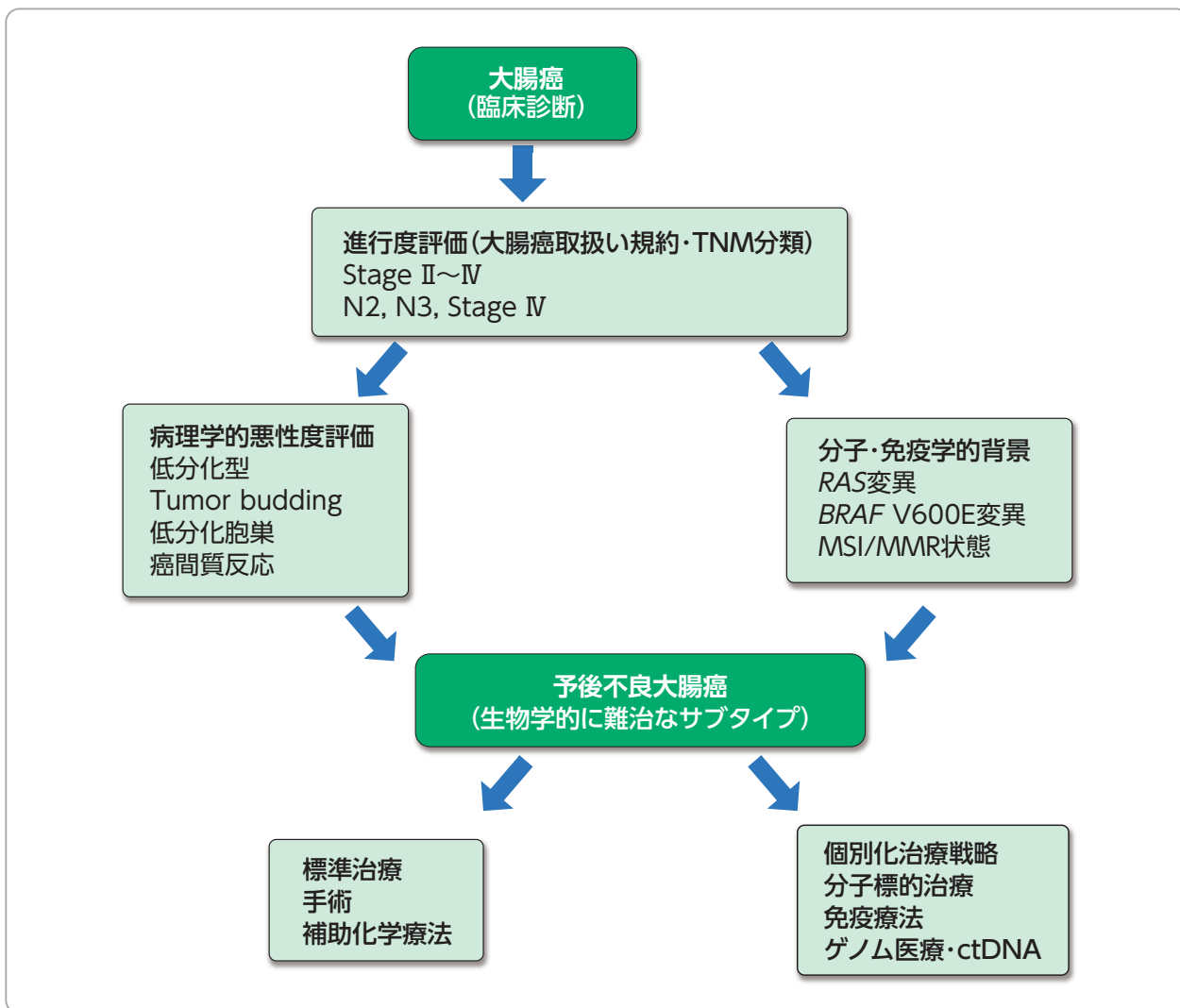


図 予後不良大腸癌の概念フローチャート

⑦ 免疫チェックポイント阻害薬と難治癌概念の変容

MSI-High大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は、従来「予後不良」とされていた一群を「治療可能な癌」へと転換させた⁶⁾。一方、マイクロサテライト安定性 (microsatellite stable : MSS) 大腸癌は依然として免疫療法抵抗性であり、新規併用療法の開発が必要である。

⑧ バイオゲノム診断と個別化治療の未来

包括的ゲノムプロファイリングにより、HER2増幅、NTRK融合などの希少ドライバー異常が同定され、治療抵抗性大腸癌にも新たな選択肢が生まれている。さらにctDNAを用いた微小残存病変評価は、再発高リスク症例を早期に同定し、治療強度を個別化する手段として期待される^{7,8)}。

⑨ おわりに

予後不良大腸癌は、進行度のみならず病理・分子・免疫学的特性が複雑に絡み合った「消化器難治癌」である。今後は、分子異常に基づく精緻な再分類と治療反応性を見据えた動的な個別化治療が、難治性克服の鍵となる。

⚠️ ピットフォール

- 予後不良を進行度のみで判断すると、同一Stage内の生物学的不均一性を見落とす可能性がある。

●参考文献

- 1) Siegel RL, et al : CA Cancer J Clin. 2023 ; 73 : 17-48.
- 2) Ueno H, et al : Am J Surg Pathol. 2012 ; 36 : 193-201.
- 3) Ueno H, et al : Am J Surg Pathol. 2019 ; 43 : 1015-1022.
- 4) Guinney J, et al : Nat Med. 2015 ; 21 : 1350-1356.
- 5) Kopetz S, et al : N Engl J Med. 2019 ; 381 : 1632-1643.
- 6) André T, et al : N Engl J Med. 2020 ; 383 : 2207-2218.
- 7) Benson AB, et al : J Natl Compr Canc Netw. 2024 ; 22 : e240029.
- 8) Kinugasa Y, et al : Int J Clin Oncol. 2025 ; 30 : 2410-2463.

疫学 ①生物学的悪性度

国立がん研究センター東病院 松原 裕樹, 桑田 健

ポイント

- 病理組織学的悪性度は内視鏡治療後の追加切除の判断や、術後再発リスクの判断に重要である。
- 近年、*BRAF* V600E変異やdMMR/MSI-Hといった遺伝子異常が大腸癌の予後に関係することが知られ、治療選択にも影響を与えるようになった。

① はじめに

生物学的悪性度は、腫瘍の増殖能や浸潤・転移能を反映する指標であり、臨床的な予後に影響する重要な因子として認識されている。従来、多くの癌種で病理組織学的分類が生物学的悪性度の主な評価指標として用いられてきた。近年、大腸癌では*BRAF* V600E変異や高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability-high: MSI-H)といった遺伝子プロファイルが治療選択のみならず予後に大きな影響を及ぼす因子であることが明らかとなり、生物学的悪性度の指標として用いられる機会が増えてきている。

② 病理組織学的悪性度

生検が困難な症例を除けば、ほぼすべての大腸癌患者が病理診断を受けるため、病理組織学的悪性度は最も広く利用可能な予後指標である。大腸癌では、低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌が予後不良な組織型として広く知られている。それらは全大腸癌の5%程度とされており、右側結腸に好発し、進行した状態で見つかることが多い¹⁾。『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』

では、病理組織学的悪性度が内視鏡治療後の追加外科切除や術後補助化学療法の適応判断において治療方針決定の根拠とされている²⁾。具体的には、内視鏡切除されたpT1大腸癌における追加切除の判断(表1)、ならびにStage II 結腸癌における再発高リスク因子(表2)として位置づけられている。また、近年の研究により、低分化腺癌においてMSI-Hや*BRAF* V600E変異が高頻度に認められることが明らかとなっており、これらの分子異常が病理学的悪性度を補完あるいは置換する形で用いられる機会が増加している。

③ 遺伝子異常

1) *BRAF* V600E

*BRAF*は、MAPK経路上に位置するRAFファミリーの一員である。*BRAF*に活性型変異が生じると恒常的な活性化を引き起こし、腫瘍増殖を促進する。*RAS*変異とは相互排他的である。*BRAF*活性型変異は切除不能進行・再発大腸癌の5~10%に存在し、その多くは*BRAF*遺伝子の600番目バリンがグルタミン酸に変わる*BRAF* V600E病的バリエーションである³⁾。*BRAF* V600E病的バリエーションは高齢女性、右側結腸原発、低

表1 内視鏡的摘除後に外科的切除の追加を考慮する因子

(1) T1b (SM浸潤度 1,000 μ m以上)
(2) 脈管侵襲陽性
(3) 低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌
(4) 浸潤先進部の簇出 (Tumor budding) Grade2/3

表2 Stage II 結腸癌の再発高リスク因子

• 郭清リンパ節個数12個未満
• T4
• 低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌症例
• 穿孔例
• 脈管侵襲
• 傍神経浸潤
• 断端陽性
• CEA高値
• 簇出 (Tumor budding)
• dMMR/MSI-H除く

分化型, 腹膜播種など, 特徴的な臨床病理的特徴と相関すること⁴⁾, また切除可能例・切除不能例を問わず, *BRAF* V600Eを有する症例は予後不良であることが知られている^{5, 6)}。とくに切除不能例では, *BRAF*変異に特化した治療開発が進んでいる。

注目すべきは, *BRAF*変異が後述するMSI-Hと重複して出現する場合がある点である⁵⁾。*BRAF* V600Eを有する症例のうち, MSI-Hを示す症例は, マイクロサテライト安定性 (microsatellite stable : MSS) 例と比較して予後が良好である⁶⁾。

2) dMMR/MSI-H

DNA複製過程では一定の頻度で誤った塩基対合 (DNAミスマッチ) が生じるが, これを修復するのがミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) 機構である。MLH1, MSH2, MSH6, PMS2などのMMR蛋白に機能欠損 (mismatch repair deficient MMR : dMMR) が生じると, DNA修復異常が蓄積し, マイクロサテライト領域の反復異常を伴うMSI-Hの状態となる。わが国におけるdMMR/MSI-H大腸癌は全体の10%であり, Stage IVに絞ると3.8%である^{7, 8)}。切除可能例ではpMMR/MSS症例に比べて再発リスクが半分程度と低く, 予後良好である。Stage IIでは術後補助化学療法の効果が乏しい一方, Stage IIIでは有効性が報告されており, 治療方針決定において重要な参考情報となる^{9, 10)}。切除不能例では, 従来の殺細胞性化学療法薬に対する反応性が低いものの, 腫瘍変異量の

多さから免疫チェックポイント阻害薬が著効する。現在はペムブロリズマブなどの免疫療法が標準治療として確立されており, 良好な治療成績が示されている。

3) RAS

RAS蛋白はMAPK経路上で*BRAF*の上流に位置し, EGFRなどの受容体からの刺激を介して下流シグナルを活性化する。大腸癌におけるRAS変異は, *KRAS*で約40%, *NRAS*で約5%の頻度で認められる。*RAS*変異症例では予後不良の傾向があり, 生物学的悪性度の指標となりうるが, *BRAF*変異ほど予後への影響は大きくない⁵⁾。

④ まとめ

このように, 従来の病理組織学的因子に加えて遺伝子プロファイルも生物学的因子として用いられるようになってきている。

●参考文献

- 1) 西村洋治, 他: 日本大腸肛門病学会誌. 2004; 57: 132-140.
- 2) Kinugasa Y, et al: Int J Clin Oncol. 2025; 30: 2410-2463.
- 3) Hall RD, et al: Cancer Control. 2014; 21: 221-230.
- 4) Smith CG, et al: Clin Cancer Res. 2013; 19: 4104-4113.
- 5) Richman SD, et al: J Clin Oncol. 2009; 27: 5931-5937.
- 6) Venderbosch S, et al: Clin Cancer Res. 2014; 20: 5322-5330.
- 7) Nakamura Y, et al: Nat Med. 2024; 30: 3272-3283.
- 8) Akagi K, et al: Cancer Sci. 2021; 112: 1105-1113.
- 9) Sargent DJ, et al: J Clin Oncol. 2010; 28: 3219-3226.
- 10) André T, et al: J Clin Oncol. 2015; 33: 4176-4187.

ポイント

- 大腸癌診療において*BRAF*・*RAS*変異検査やミスマッチ修復機能評価, *HER2*検査は個別化治療に必須であり, 予後予測にも重要である。
- 大腸癌は原発巣の発生部位によって臨床像と腫瘍分子生物学的に違いがあることが示されている。
- 転移性大腸癌患者の生存期間は, 過去10年間で全身化学療法 of 進歩や局所治療の選択肢の拡大などに伴い大幅に改善した。

① はじめに

大腸癌は日本において罹患数および死亡数も上位を占め¹⁾, 近年では近年では50歳以下の若年発症例が増加している²⁾。ゲノムプロファイリングの臨床導入により, *BRAF*・*RAS*・*HER2*・*MSI*など遺伝子異常および原発部位が予後に与える影響が明らかになった。さらに, 手術・化学療法・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitors : ICIs) の進歩により, 転移性大腸癌の治療成績も改善してきている²⁾。本稿では, 予後不良とされる大腸癌の特徴を, 術後再発リスク因子, 遺伝子学的要因, 原発部位別予後, 転移性大腸癌の4項目から整理する。

② 術後再発リスク因子

局所進行大腸癌および直腸癌の手術後に, 再発あるいは遠隔転移をきたしやすい病理学的因子の特徴として,

T4腫瘍, N2病変, 不十分なリンパ節郭清 (12個未満), 神経周囲侵襲またはリンパ管・血管侵襲, tumor deposit の存在, 低分化型腺癌または印環細胞癌があげられる。さらに, 術後のctDNA陽性例は陰性例よりも再発までの期間が短く予後不良であることが示されており, 分子レベルの残存病変として臨床応用が進んでいる³⁾。

③ 遺伝子学的要因

切除不能大腸癌の初回全身療法の選択は, 分子学的・臨床学的因子によって決定される。代表的な遺伝子変異 (図) をあげながら, そのうち予後不良因子について述べる。

BRAF V600E変異は全大腸癌の約8~12%に認められ, とくに右側結腸癌に多い。この変異は強い予後不良因子であり, 進行例では全生存期間が著明に短縮する。

RAS (*KRAS*/*NRAS*) 遺伝子変異は約40%に存在し, 切除可能例においては再発リスクが高く, 切除不能例

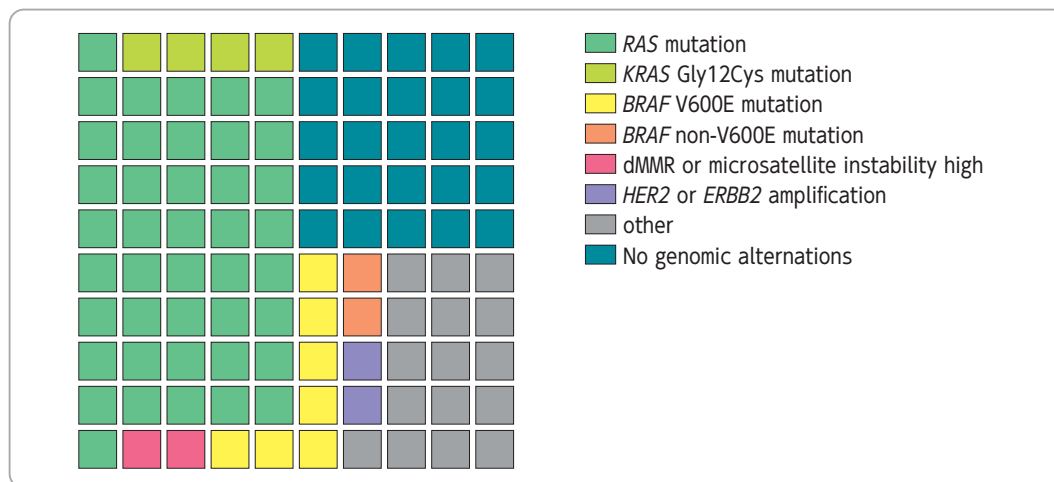


図 転移性大腸癌における遺伝子異常の分布

各ボックスは100人の患者あたりの変異の頻度を示す。

筆者作成

表 左右結腸癌の特徴

特徴	右側結腸癌(RCC)	左側結腸癌(LCC)
好発年齢・性別	高齢女性	中年～高齢男性
症状	貧血・腫瘍径大でも症状乏しい	閉塞・出血頻度高
発見時ステージ	進行例が多い	比較的早期
組織型	粘液癌・低分化	高分化～中分化
BRAF変異頻度	高	低
MSI-high頻度	高	低
RAS変異頻度	高	低
抗EGFR薬の有効性	効果が限定的	有効例が多い
予後	不良(とくに切除不能例で)	良好

Benedix F, et al : Dis Colon Rectum. 2010 ; 53 : 57-64. より作成

においてもセツキシマブやパニツムマブ等の抗EGFR抗体薬による治療の効果は得られないことが示され予後不良とされる¹⁾。わが国におけるKRAS Gly12Cys変異の頻度は本邦において3%弱と少数だが、予後不良因子である。

マイクロサテライト安定(microsatellite stable : MSS) もしくはマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability : MSI)-Low腫瘍は典型的なタイプである一方、高頻度のマイクロサテライト不安定性(MSI-high)あるいはミスマッチ修復機能欠損(mismatch repair deficient : dMMR)は本邦では大腸癌全体の6～7%に存在し、Stage II では予後良好因子である一方、切除不能例では予後不良と報告されている。切除可能大腸癌に対するICIを組み合わせた術前治療は期待されている治療の1つである。しかしBRAF V600E変異を伴い、予後が不良となる傾向がある。

大腸癌の約3～11%にHER2陽性大腸癌が存在し、RAS/BRAF野生型である左側大腸癌に多く、予後不良因子であることや、抗EGFR抗体薬抵抗性との関連が示されている。しかし近年は有望な分子標的薬を含め開発がさまざまに行われており、その治療効果に注目が集まっている。

NTRK融合陽性大腸癌はきわめてまれではあるが、一部で進行例に多く認められ、従来治療下では予後不良因子とされる。

④ 原発部位別予後

結腸癌においては、右側結腸癌(right-side colon cancer : RCC)は左側結腸癌(left-side colon cancer : LCC)よりも予後不良である。『JAMA Oncol』のメタ解析(n = 1,445,000)では、切除可能例・切除不能例を合わせた解析において、右側癌は左側癌に比べ死亡リスクが約20%高い(HR 0.81, 95% CI 0.79-0.83)ことが示された⁴⁾。また、切除不能例に限定してもRCCは予後

不良であることが明らかにされている⁵⁾。RCCでは粘液癌や低分化型の割合が多く、高齢女性に多く、より進行した病期で発見されやすい傾向がある(表)⁶⁾。このような分子学的背景(BRAF変異、MSI-highの頻度の高さ)および臨床像の差が、左右差における予後の違いを生じている⁴⁾。

⑤ 転移性大腸癌

過去10年間で、全身化学療法の進歩、適切な治療選択、局所治療の選択肢の拡大や新規薬剤の登場に伴い、転移性大腸癌患者の生存期間は大幅に延長し、現在の生存期間中央値はおおむね32～40ヵ月へと延長している²⁾。全身療法と局所治療を最適に組み合わせることで、一部の患者では治癒が期待でき、肝転移切除後の5年生存率は約35～65%と報告される²⁾。一方、外科的切除が不可能な遠隔転移例の5年生存率はおおむね16～20%にとどまり^{7,8)}、大幅な改善は限定的である。また腹膜転移は転移性大腸癌の約10～20%に認められ、他の臓器転移に比べて明確な予後不良が示されている⁹⁾。

⑥ おわりに

大腸癌の予後を規定する主因は、病期に加え原発巣の部位や、ゲノムサブタイプと各変異に最適薬を確実に投与する戦略に集約される。今後のさらなる治療開発および個別化治療が、予後不良な大腸癌の予後改善にも寄与すると考えられる。

●参考文献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団：がんの統計2022, p14-18.
- 2) Eng C, et al : Lancet. 2024 ; 404 : 294-310.
- 3) Reinert T, et al : JAMA Oncol. 2019 ; 5 : 1124-1131.
- 4) Petrelli F, et al : JAMA Oncol. 2017 ; 3 : 211-219.
- 5) Arnold D, et al : Ann Oncol. 2017 ; 28 : 1713-1729.
- 6) Benedix F, et al : Dis Colon Rectum. 2010 ; 53 : 57-64.
- 7) National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Colorectal Cancer — Cancer Stat Facts. Bethesda, MD: NCI. アクセス日: 2025年10月13日.
- 8) Nakagawa-Senda H, et al : BMC Cancer. 2019 ; 19 : 431.
- 9) Franko J, et al : Lancet Oncol. 2016 ; 17 : 1709-1719.

検査・診断 ①内視鏡診断

国立がん研究センター中央病院内視鏡科 平井 悠一郎, 齋藤 豊

ポイント

- 大腸癌の発育経路を理解するうえで、早期癌の特性を把握して「悪性度の高い早期癌」の存在や特徴を理解することが重要である。
- 肉眼的形態や発育進展分類は、腫瘍の生物学的悪性度や浸潤傾向を反映する指標である。
- 拡大内視鏡観察は肉眼所見を補完し、深達度診断に有用である。

①はじめに

予後不良な大腸癌を理解するためには、進行癌だけでなく、その前段階にある早期癌の特性にも目を向けることが重要である。早期癌の中には、小型ながらも浸潤傾向を示すものもあり、肉眼的形態の違いが生物学的悪性度を反映することがある。また、拡大内視鏡の進歩により、形態だけでなく、粘膜表層の微細な表面構造や血管構造を詳細に観察できるようになり、深達度診断の精度が向上した。

本稿では、内視鏡医の視点から早期癌を取り上げ、悪性度を考えるうえで役立つ肉眼的形態や発育様式、さらに拡大内視鏡で得られる所見について概説する。

②肉眼的形態分類と悪性度 (マクロ形態)

パリ分類、LST分類、PG/NPG分類はいずれも、肉眼的形態に基づき腫瘍の生物学的悪性度を推定するうえで、基本的指標である。

パリ分類、LST分類、PG/NPG分類はいずれも、肉眼的形態に基づき腫瘍の生物学的悪性度を推定するうえで、基本的指標である。

1) パリ分類

パリ分類は、消化管の表在型腫瘍(0型)の形態を整理した国際分類で、polypoid(0-I)とnon-polypoid(0-II a, II b, II c)に大別される¹⁾。このうち0-II c型(陥凹型)病変は、小型でも粘膜下層(SM)への深部浸潤を伴うことがあり、悪性度が高いとされる(図1)^{2,3)}。陥凹面の高さが周囲正常粘膜より低いものは0-II c, 0-II c+II a, 高いものは0-II a+II c, 0-Is+II cとされ、純粋な0-II cの発見頻度は少ないが、発見が難しく見逃しやすいため注意が必要である。こうした陥凹型の特徴は、低分化腺癌(粘液癌、印鑑細胞癌を含む)にも当てはまる。低分化腺癌は浸潤傾向が強く、発見時には進行例であることが多いが、早期の段階では陥凹型(粘膜下腫瘍様の形態を伴うこともある)が多いとされる⁴⁾。

2) LST分類

側方発育型腫瘍(lateral spreading tumor : LST)分類は、発育形態分類であり10mm以上の側方発育を特徴とする表面型腫瘍である。顆粒型(granular type : LST-G)と非顆粒型(non-granular type : LST-NG)に大別され、それぞれ顆粒均一型(homogenous

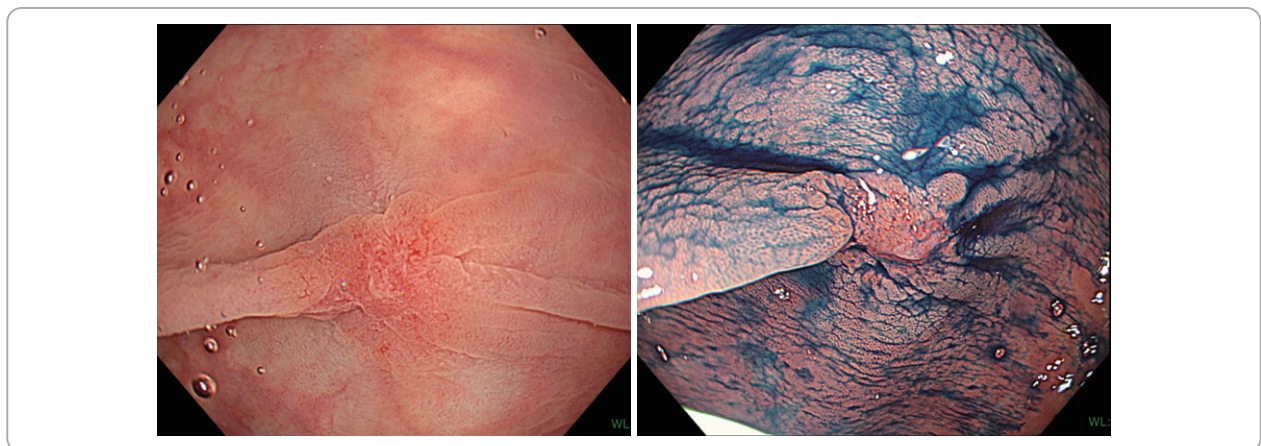


図1 0-II c型病変

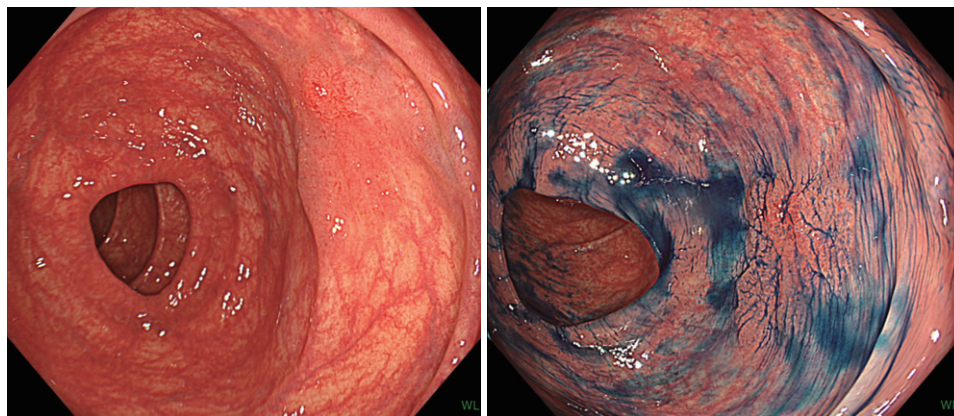


図2 LST-NG偽陥凹型(pseudo-depressed type)

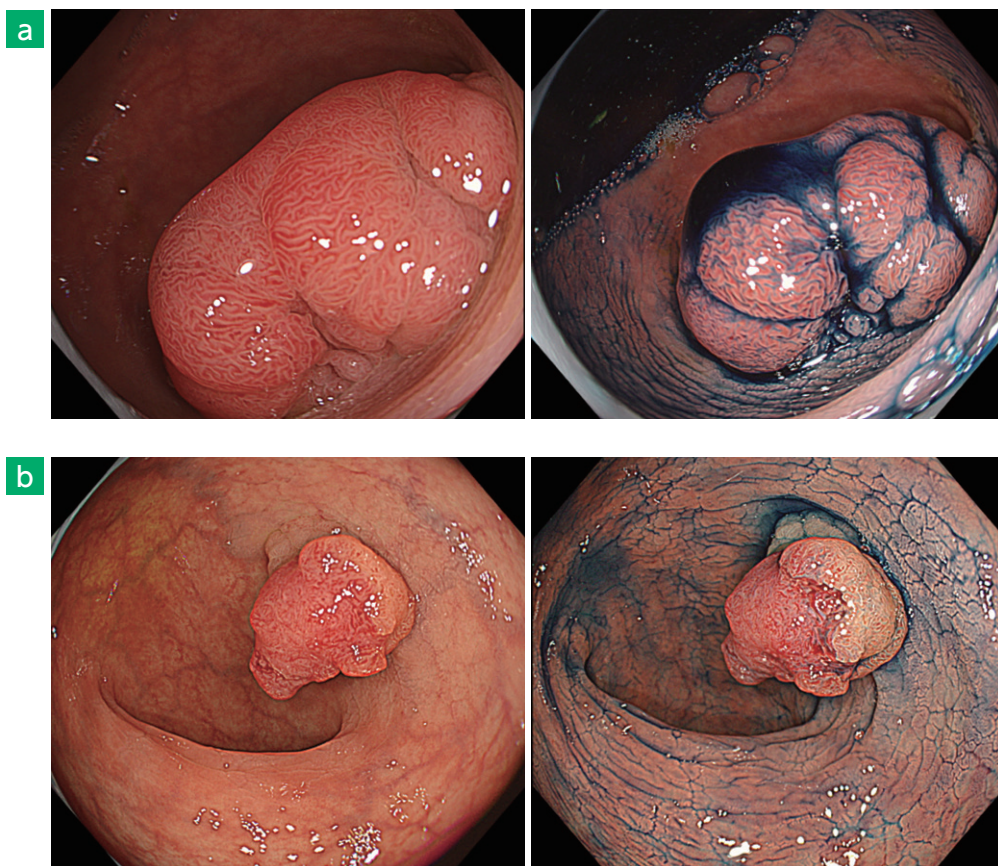


図3 PG癌とNPG癌

type)と結節混在型(nodular mixed type), 平坦隆起型(flat elevated type)と偽陥凹型(pseudo-depressed type)に細分類される^{2, 3)}。形態により悪性度が異なり, LST-NG偽陥凹型がSM深部浸潤の頻度が最も高く, 多発浸潤する傾向も指摘されている(図2)⁵⁾。また, LST-NGは内視鏡後発見大腸癌(post-colonoscopy colorectal cancer : PCCRC)の多くを占め⁶⁾, 平坦で視認しにくく見逃されやすい。

3) PG/NPG分類

腫瘍の発育様式に基づくpolypoid growth (PG)/

non-polypoid growth (NPG)分類⁷⁾は, もともと病理学的観点から提唱されたが, 内視鏡的にも有用である。この分類は, 腫瘍の粘膜内での増殖様式に着目しており, PGは腫瘍部の粘膜が周囲正常粘膜より高く隆起するものを指す(図3a)。一方, NPGは腫瘍部粘膜の厚みが周囲の正常あるいは過形成性粘膜と同等か, むしろ薄く見えるものである(図3b)。

PG癌は, 10mm以下の小型病変ではSMへ浸潤を示すことが少なく, 多くは20mm以上で浸潤する傾向がある。一方, NPG癌は, 5mm程度でもすでにSM浸潤を認めることがあり, 平坦あるいは陥凹型病変から早

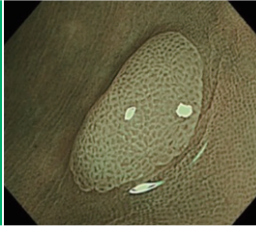
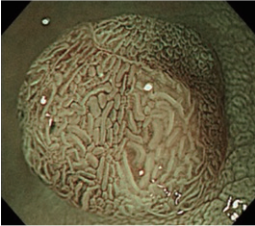
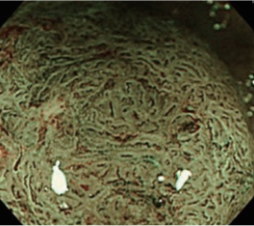
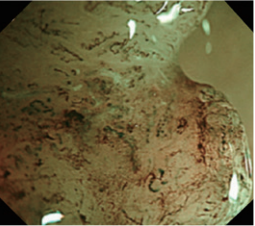
	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	認識不可 (認識可能な場合、周囲の粘膜と同一径)	・口径整 ・均一な分布 (網目・らせん状)	・口径不同 ・不均一な分布	・疎血管野領域 ・太い血管の途絶
Surface pattern	・規則的な黒色または白色点 ・周囲の性状粘膜と類似	整 (管状・樹枝状・乳頭状)	不整または不明瞭	無構造領域
Most likely histology	過形成性ポリープ	腺腫～低異型度癌 (Tis)	高異型度癌 (Tis/T1a)	高異型度癌 (T1b以深)
Endoscopic image				

図4 JNET分類

Saito Y, et al: Dig Endosc. 2024; 36: 591-599. より引用, 一部改変

期に深部へ浸潤するタイプが多い。

③ 拡大内視鏡観察による評価 (ミクロ形態)

拡大内視鏡は形態観察を補完し、病変の深達度診断に有用である。

1) JNET分類

Narrow band imaging (NBI, オリンパス社) / Blue laser imaging (BLI, 富士フイルム社) は、短波長光を用いた狭帯域光観察技術で、粘膜表層の毛細血管と微細模様の観察が可能となる。JNET分類はNBI拡大観察を用い、血管構造 (vessel pattern) と表面構造 (surface pattern) から Type 1～3 に分類し、組織型・深達度を予測する (図4)⁸⁾。腺腫主体の粘膜内病変では、拡張した血管構造が均一に分布して表面構造も整っている (Type 2A)。異型度が増すと、拡張血管の屈曲・蛇行、形状の不均一、血管口径の大小不同や不整な表面構造がみられるようになる (Type 2B)。さらに進行して太い血管の途絶や表面構造の消失がみられる場合はSM深部への浸潤が疑われる (Type 3)。Type 2B病変にはSM高度浸潤癌が含まれることがあり、後述する pit pattern 分類と併用して深達度診断を行うことが望ましい。

2) Pit pattern分類

Pit pattern分類は、色素 (インジゴカルミン/クリスタルバイオレット) 拡大観察を用いて粘膜表面の腺口

構造 (pit) を観察し、I～V型に分類する方法である (図5)⁹⁾。I型は正常ないし炎症性、II型は過形成、III_s型、III_l型、IV型は腺腫である。V型は癌を示唆する所見であるが、さらに3つに分類される。V_i軽度不整型は、大小不動、左右非対称などの不整腺管構造を有するもので、粘膜内癌からSM軽度浸潤癌の指標である。既存の腺開口部が破壊・荒廃したものをV_i高度不整型とし、腺管を認めず、無構造であるV_N型とともにSM高度浸潤癌の指標とされる。一方、V_i高度不整型の中でも領域性を加味してinvasive/non-invasive patternに分類して、深達度を評価する考え方がある¹⁰⁾。すなわち、V_i高度不整型pitがある領域性 (PG typeは6mm以上、NPG typeは3mm以上) に一致して認められる場合のみをinvasive patternとし、SM高度浸潤癌の指標とするものである。

Pit patternは、腫瘍の腺管構造や細胞の増殖様式を反映し、腺腫のIII型から癌にみられるV_i型・V_N型へと連続的に変化する。また、粘膜筋板の破壊や間質の線維化反応 (desmoplastic reaction) の有無により、V_i型の輪郭が明瞭または不明瞭となり、V_N型では被覆上皮の変性・脱落を反映する。

※クリスタルバイオレット (ピオクタン) は、2019年に同等品である「ゲンチアナバイオレット」でカナダにおいて動物実験データをもとに発癌リスクが認定されたことから、安全性に関する注意が喚起されている。臨床での発癌報告はないが、安全性は確立しておらず、日本消化器内視鏡学会では、使用は患者の利益が不利益を上回る場合に限り、必要最小限とすることが望ましいとされている。

	I	II	III _s	III _L
Pitの特徴	円形ないしは類円形	星芒状構造	正常より小型の管状・類円形 陥凹型病変に特徴的	正常より大型の管状・類円形 隆起型病変に特徴的
Most likely histology	正常ないしは炎症性	過形成性ポリープ	腺腫	腺腫
Endoscopic image				
	IV	VI ₁ (軽度不整)	VI ₂ (高度不整)	VN
Pitの特徴	樹枝状、脳回状	星芒状構造	Pit patternが破壊・荒廃 [内腔狭小、辺縁不整、輪郭不明瞭、表層上皮の染色性低下・消失、scratch sign]のいずれかを認める場合	正常より大型の管状・類円形 隆起型病変に特徴的
Most likely histology	管状腺腫・絨毛状腺腫	高異型度癌 (Tis/T1a)	高異型度癌 (T1b)	高異型度癌 (T1b以深)
Endoscopic image				

図5 Pit pattern分類

工藤 進英, 他:胃と腸. 2007; 42: 898-904. より引用, 一部改変

④ おわりに

早期癌の形態学的特徴と拡大内視鏡所見を概説し

早期癌の形態学的特徴と拡大内視鏡所見を概説し

た。予後不良な大腸癌の多くは、早期段階から浸潤傾向を有する病変に由来すると考えられ、早期発見、適切な診断・治療が重要である。

⚠️ ピットフォール

- 大腸癌の発育経路として、古典的な adenoma-carcinoma sequence がよく知られているが、sessile serrated lesion (SSL) を起点とする鋸歯状経路も全体の約20~30%を占めるとされる。
- SSLは細胞異形を伴う (SSL with dysplasia) と、急速に癌化する可能性も指摘されている。SSLは主にBRAF変異を伴う高度のmicrosatellite instability (MSI-high) を示す大腸癌へと進展するが、一部にはBRAF変異陽性の microsatellite stable (MSS) 型大腸癌へと進展し、悪性度が高いことが報告されている¹¹⁾。
- 昨今、AIによる内視鏡診断支援の進歩が著しいが、最終的な診断責任は医師にあり、診断学の基本的理解のもとでの活用が望まれる。

●参考文献

- 1) Endoscopic Classification Review Group : Endoscopy. 2005 ; 37 : 570-578.
- 2) 工藤進英: 早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ. 医学書院, 東京, 1993.
- 3) 工藤進英, 他: 胃と腸. 2005 ; 40 : 1721-1725.
- 4) 坂本琢, 他: 胃と腸. 2010 ; 45 : 1750-1756.
- 5) Yamada M, et al : Endoscopy. 2016 ; 48 : 456-464.
- 6) Matsuda T, et al : Gut. 2020 ; 70 : 1469-1478.
- 7) 池上雅博, 他: 胃と腸. 2019 ; 54 : 810-818.
- 8) Saito Y, et al : Dig Endosc. 2024 ; 36 : 591-599.
- 9) 工藤 進英, 他: 胃と腸. 2007 ; 42 : 898-904.
- 10) Matsuda T, et al : Am J Gastroenterol. 2008 ; 103 : 2700-2706.
- 11) Utsumi T, et al : J Gastroenterol. 2023 ; 58 : 705-717.

検査・診断 ②病理学的特徴

新潟大学医学部臨床病理学分野 谷 優佑, 味岡 洋一

ポイント

- 大腸癌の病理診断報告書には、TNM分類以外にも多くの予後因子について記載されている。
- 粘液癌や印環細胞癌は予後不良因子、髄様癌は予後良好因子である。
- 脈管侵襲や神経侵襲が存在すること、簇出が高度であることは予後不良因子である。

① はじめに

大腸癌は5年相対生存率が約71%と、他臓器癌と比較してとくに予後が悪いわけではない。しかしながら、部位別がん罹患数では男女とも第2位、部位別がん死亡数は男性で第2位、女性で第1位の臓器であり、大腸癌による死亡はわが国におけるがん死において非常に重要な位置を占めている¹⁾。同じ大腸癌の中でも、粘膜切除のみで完治する例から、リンパ節転移、遠隔転移をきたして死亡に至る例までさまざまであり、大腸癌の予後予測因子を理解することはきわめて重要である。

大腸癌の予後因子として最も重要な要素はTNM分類に基づいたステージ分類であるが、その解説は他に譲ることとし、本稿ではその他の病理組織学的因子について概説する。これらは病理診断報告書に記載される項目であり、消化器外科医・内科医にとって最も身近な予後因子であるといえよう。ゲノム医療が発展してきている今日においても、形態学に基づいた病理診断が果たす役割は依然として大きいため、ぜひこれらの事項についての理解を深めていただきたい。

② 組織型

1) 粘液癌(muc) (図1a)

粘液癌は主として細胞外に多量の粘液を生産し、粘液の結節を形成する癌である。粘液癌は大腸癌の組織型の1つであるが、癌細胞そのものの形態ではなく癌細胞外に存在する粘液によって規定される。そのため、粘液癌は癌そのものが乳頭腺癌や管状腺癌である高分化型粘液癌と、低分化腺癌や印環細胞癌である低分化型粘液癌に大別される²⁾。

粘液癌は全大腸癌の5～15%程度を占め、漿膜面への露呈や不完全切除のリスクが高く、リンパ節転移のリスクが高い³⁾。

2) 印環細胞癌(sig) (図1b)

印環細胞癌は細胞内に粘液が貯留し、癌細胞が印環状を呈したものである。胃癌と異なり大腸癌では全体の0.2～0.7%ときわめてまれな組織型であり、純粋な印環細胞癌はさらにまれで粘液癌の形態を取ることが多い。リンパ節転移や腹膜播種を示す症例が多く、予

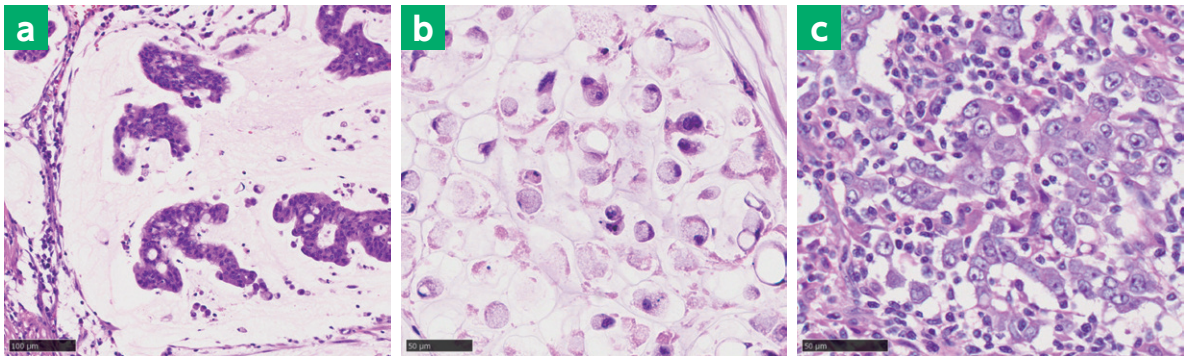


図1 組織型

a: 粘液癌 b: 印環細胞癌 c: 髄様癌

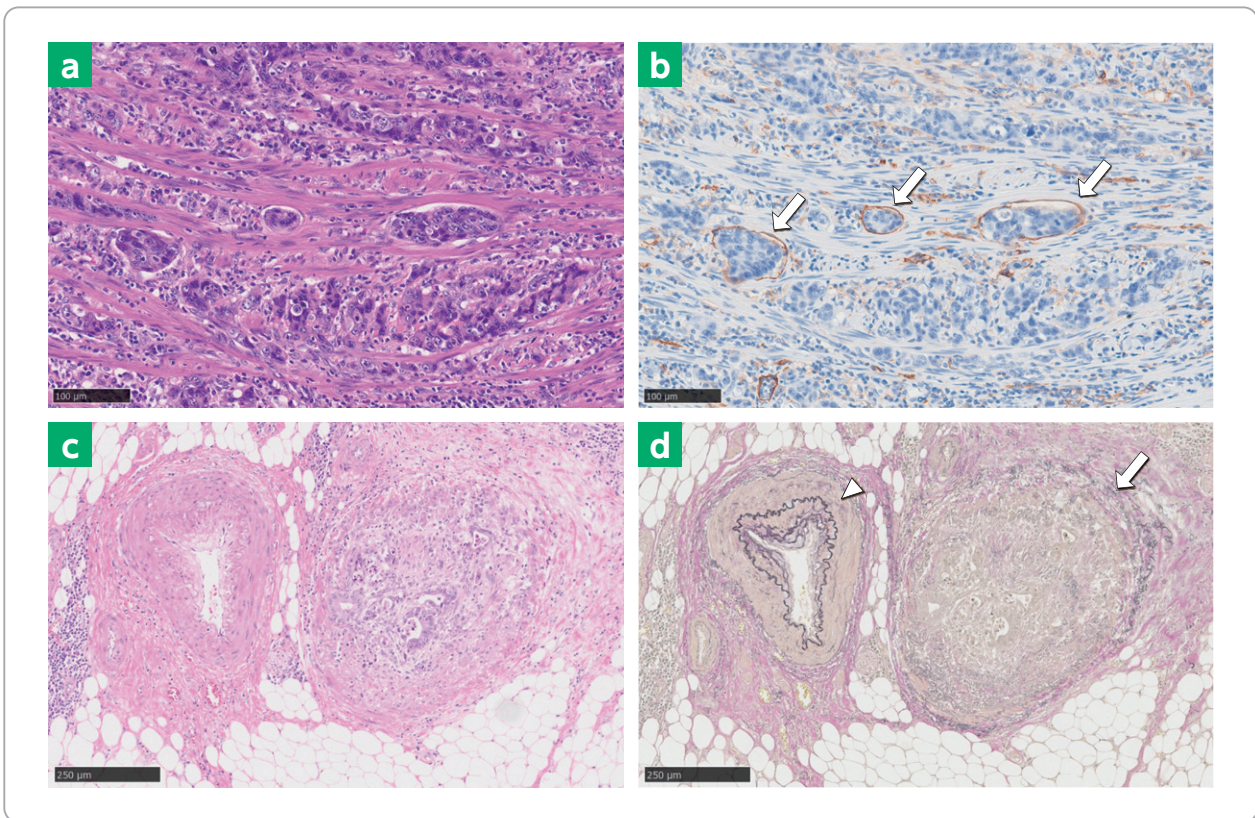


図2 脈管侵襲

- a : リンパ管侵襲 (HE染色)
- b : リンパ管侵襲 (D2-40 免疫染色) : リンパ管内皮が茶色に染色されている (矢印)。
- c : 静脈侵襲 (HE 染色)
- d : 静脈侵襲 (Elastica van Gieson 染色) : 静脈壁の弾性線維が黒色に染色されている (矢印)。動脈が伴走している (矢頭)。

後はきわめて不良である。

3) 髄様癌 (med) (図1c)

著明なリンパ球浸潤を伴い、好酸性細胞質と明瞭な核小体を有する腫瘍細胞がシート状や索状に配列した腫瘍である。全大腸癌の2.7%を占め、ミスマッチ修復遺伝子欠損率やBRAFV600E変異率が高い⁴⁾。髄様癌は腺管形成に乏しく低分化腺癌に類似した組織像を呈するが、予後良好因子と考えられており、低分化腺癌よりもリンパ節転移率が低く、全生存率も良好である。

③ 組織因子

1) 脈管侵襲 (Ly, V)

リンパ管や静脈内に癌組織が侵入した状態であり、リンパ節転移や他臓器転移のリスク因子であるが、リンパ節転移や他臓器転移のない大腸癌であっても、脈管侵襲がある症例では全生存期間や無病生存期間が悪化することが報告されている⁵⁾。

組織学的には、リンパ管侵襲は拡張したリンパ管内に癌細胞集塊が浮遊した像 (図2a, b)、静脈侵襲は動脈に伴走した静脈腔内に癌組織が浸潤・充填した像 (図

2c, d) が典型である。免疫染色や特殊染色を用いて脈管侵襲を評価した場合、病理診断報告書に使用した染色を記載する²⁾。たとえば、弾性線維を黒色に染色するElastica van Gieson (EVG) 染色を用いて静脈壁の弾性線維を強調することで静脈侵襲を発見した場合、病理診断報告書には「V1a (EVG)」のように記載されることとなる。脈管侵襲の判定は病理医ごとの観察者間誤差の大きい項目であり、免疫染色や特殊染色を用いることでより客観的な判定が可能となることは確かである。

一方で、現在コンセンサスの得られている脈管侵襲の予後への影響や治療方針の決定の多くはHE染色標本を用いての検討がエビデンスとなっており、免疫染色・特殊染色の併用による過剰診断には注意が必要である。

2) 神経侵襲 (Pn)

癌細胞が末梢神経の周囲や内部に浸潤した状態 (図3a) であり、『大腸癌取扱い規約 第9版』では壁内 (固有筋層まで) の神経侵襲は「Pn1a」、壁外の神経侵襲は「Pn1b」と記載される²⁾。神経侵襲は大腸癌の18.2%に認められ、局所再発の増加や5年生存率の低下と関

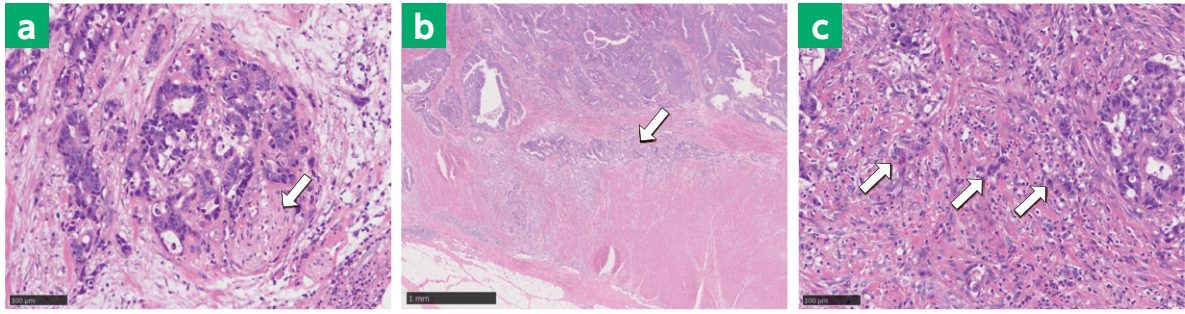


図3 神経侵襲, 簇出

a : 神経侵襲 (矢印は末梢神経) b : 筋間神経叢 (Auerbach神経叢) に沿った癌の進展 (矢印) c : 簇出 (矢印)

連している⁶⁾。大腸癌においては固有筋層の筋間神経叢 (Auerbach 神経叢) に沿って癌が進展する像 (図 3b) が特徴的であるが、1枚のHE標本では神経叢内で癌細胞に接する神経線維や神経節組織を観察できないことが多い。このため、『大腸癌取り扱い規約 第9版』では神経叢を置換するように癌が進展している場合は、神経浸潤所見が確認できなくても壁内神経侵襲陽性とする事となっている²⁾。

3) 簇出 (BD)

簇出とは、癌発育先進部の間質にみられる5個未満の構成細胞からなる癌胞巣である (図 3c)。簇出が最も高度な部位を対物20倍で観察し、一視野内に存在する簇出の個数によって簇出グレード (BD) を決定する (BD1 : 0~4個, BD2 : 5~9個, BD3 : 10個以上)。他の病理診断項目と異なり、「BD0」は存在せず「BD1」が最低グレードである点に注意されたい。

簇出は大腸癌の約37%で見られ、リンパ節転移、再発、5年癌関連死亡率の増加との関連が報告されている⁷⁾。とくに早期癌において予後への影響が大きく、わが国の『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』では、内視鏡切除されたpT1癌において簇出が高度 (BD2/3) な場合、リンパ節郭清を伴う追加腸切除が推奨される⁸⁾。

簇出と予後との関連についてのエビデンスはHE染色を用いて検討されたものが多いため、簇出を評価する際はHE染色のみを用いるべきである⁹⁾。サイトケラチンなどの免疫染色によって癌細胞をより明瞭に識別することはできるが、過剰診断を避けるため炎症などのために簇出の評価が困難な症例に限定し、確認のために用いるのみにとどめるべきである。

⚠️ ピットフォール

- 髄様癌は低分化腺癌に類似した組織像を呈するが、予後良好因子である。
- 脈管侵襲の判定に免疫染色や特殊染色を用いる場合、過剰診断に注意が必要である。
- 簇出の評価は原則的にHE染色標本のみを用いて行う。

●参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス がん種別統計情報 大腸 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/67_colorectal.html
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取り扱い規約 第9版。金原出版，東京，2018。
- 3) Hugen N, et al : Nature Reviews Clinical Oncology. 2016 ; 13 : 361-369.
- 4) Pyo JS, et al : Human Pathology. 2016 ; 53 : 91-96.
- 5) Yuan H, et al : Oncotarget. 2017 ; 8 : 46565-46579.
- 6) Knijn N, et al : The American Journal of Surgical Pathology. 2016 ; 40 : 103-112.
- 7) Rogers AC, et al : British Journal of Cancer. 2016 ; 115 : 831-840.
- 8) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版。金原出版，東京，2024。
- 9) Lugli A, et al : Modern Pathology. 2017 ; 30 : 1299-1311.

検査・診断 ③大腸癌におけるコンパニオン診断の役割

静岡県立静岡がんセンター消化器内科 小野寺 優奈, 山崎 健太郎

ポイント

- コンパニオン診断とは、薬剤を有効かつ安全に使うために必要な検査である。
- 大腸癌におけるコンパニオン診断は一次治療方針決定の前に行う。
- 大腸癌ではRAS, BRAF, MSI/MMR-IHC, HER2 検査が代表的である。

① はじめに

大腸癌は日本でも罹患率の高い悪性腫瘍の1つであるが、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の導入により治療は大きく進歩した。近年では、大腸癌の治療は多様化し、腫瘍が持つ性質に合わせた個別化医療の導入が進んでいる。

② コンパニオン診断とは¹⁾

コンパニオン診断 (companion diagnostics : CDx) とは、「特定の医薬品を安全かつ有効に使用するために、投与対象 (適応) や使用可否を決定する目的で実施される検査」である。CDxにより、腫瘍の遺伝子異常やタンパク発現を調べることで、無効な治療や不要な副作用を避けることが可能となり、治療の有効性と安全性を高めるうえで重要な役割を果たしている。

③ 大腸癌で重要なコンパニオン診断^{2,3)}

現在わが国で承認されているコンパニオン診断薬について示す (表)。

大腸癌で確認されるいくつかの遺伝子異常と、それぞれに対応する治療薬について簡単に説明する。

1) RAS 遺伝子 (KRAS, NRAS)

切除不能大腸癌の約50%に有すると報告されている。抗EGFR抗体薬 (セツキシマブ, パニツムマブ) は、大腸癌の標準治療の1つだが、RAS変異陽性例では効果が期待できないことが明らかになっている。そのため、治療前にKRAS, NRASの変異の有無を調べ、RAS野生型であることを確認したうえで抗EGFR抗体薬を使用

する。また、KRASG12C変異を有する既治療例では、KRASG12C阻害薬のソトラシブとセツキシマブの併用療法の有効性が報告され使用可能である。

2) BRAF V600E 遺伝子

BRAF V600E変異は切除不能大腸癌の約5%に認められ、予後不良で抗EGFR抗体薬単独または化学療法との併用の効果は乏しいとされる。一方、BRAF阻害薬 (エンコラフェニブ) との併用による有効性が報告され、一次治療例ではエンコラフェニブ+セツキシマブ+FOLFOX療法、既治療例ではエンコラフェニブ+セツキシマブ+/-ビニメチニブ (MEK阻害薬) 療法が使用可能である。

3) ミスマッチ修復機能欠損

切除不能大腸癌の約4%に認められる。DNAの誤りを修正するミスマッチ修復機能 (mismatch repair deficient : MMR) が傷害されることで生じる「マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability : MSI) -High」または「MMR欠損 (dMMR)」を示す大腸癌では、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が報告され、一次治療例ではイピリムマブ+ニボルマブ療法、ペンブロリズマブ療法、既治療例ではペンブロリズマブ療法、ニボルマブ療法、イピリムマブ+ニボルマブ療法が使用可能である。

4) HER2 遺伝子増幅

乳癌や胃癌と同様に、HER2タンパク質の過剰発現やHER2遺伝子増幅 (HER2陽性) が切除不能大腸癌の2~3%に認められる。HER2陽性の患者では、抗EGFR抗体薬に抵抗性を示す可能性が報告されている一方、トラスツズマブとペルツズマブを組み合わせた抗HER2療法が有効であり、既治療例では選択肢の1つとなる。

表 結腸・直腸癌で承認されている分子標的医薬とCDx

成分名	適応判定に利用可能な体外診断用医薬品または医療機器	検査項目
セツキシマブ (遺伝子組換え) パニツズマブ	MEBGEN RASKET-Bキット	KRAS/NRAS 遺伝子変異
	OncoBEAM RAS CRCキット	
	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	
	Idylla RAS-BRAF Mutation Test 「ニチレイバイオ」	
	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	
ニボルマブ	MSI検査キット (FALCO)	マイクロサテライト不安定性
	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	
	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	
	Idylla MSI Test 「ニチレイバイオ」	
	PMS2 IHC pharmDx 「ダコOmnis」	ミスマッチ修復機能欠損
	MSH2 IHC pharmDx 「ダコOmnis」	
	MSH6 IHC pharmDx 「ダコOmnis」	
	MLH1 IHC pharmDx 「ダコOmnis」	
ペムプロリズマブ	MSI検査キット (FALCO)	マイクロサテライト不安定性
	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	
	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	
	Idylla MSI Test 「ニチレイバイオ」	
	ベンタナ OptiView PMS2 (A16-4)	ミスマッチ修復機能欠損
	ベンタナ OptiView MSH2 (G219-1129)	
	ベンタナ OptiView MSH6 (SP93)	
	ベンタナ OptiView MLH1 (M1)	
①エンコラフェニブ ②ビニメチニブ	MEBGEN RASKET-B キット	BRAF 遺伝子変異
	therascreen BRAF V600E変異検出キットRGO 「キアゲン」	
	Idylla RAS-BRAF Mutation Test 「ニチレイバイオ」	
	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	
ペルツズマブ (遺伝子組換え) / トラスツズマブ (遺伝子組換え)	パスビジョン HER-2 DNAプローブキット	HER2 遺伝子増幅度
	ヒストラ HER2 FISH キット	HER2タンパク
	ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	ERBB2コピー数異常
	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	
ペルツズマブ (遺伝子組換え) / トラスツズマブ (遺伝子組換え) / ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	パスビジョンHER-2 DNAプローブキット	HER2 遺伝子増幅度
	ヒストラ HER2 FISH キット	HER2タンパク
	ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	ERBB2コピー数異常
	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	
エヌト렉チニブ	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	NTRK1/2/3 融合遺伝子
	FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル	
ラトロ렉チニブ	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	NTRK1/2/3 融合遺伝子
セルペルカチニブ	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	RET 融合遺伝子

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)。医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報(2025年11月10日閲覧)より一部改変して作成

5) TMB(腫瘍変異量 : tumor mutational burden)

TMBとは、癌細胞がどのくらい多くの遺伝子変異をもっているかを示す指標である。変異が多い(TMB-H)ほど、癌細胞が「異物」として免疫に認識されやすくなるため、免疫チェックポイント阻害薬の効果が得られると考えられている。大腸癌ではマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability : MSI)-High (MSI-H)と重複することは多いものの、non MSI-HかつTMB-Hは約6%と推定されている。non MSI-HかつTMB-H大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性は明らかになっていないが、既治療例において使用可能な治療選択肢である。

6) NTRK融合遺伝子

非常にまれだが、切除不能大腸癌の0.21%に認められる。NTRK融合遺伝子の異常がある場合、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブといったNTRK阻害薬が有効であることが報告されている。

7) RET融合遺伝子

発現頻度はきわめて低く(約0.2~0.4%)、主にRAS/BRAF野生型の右側結腸癌や若年発症例にみられる。RET融合遺伝子陽性例では抗EGFR抗体薬に抵抗性を示すが、セルペルカチニブといったRET阻害薬の有効性が報告されている。

④ 検査方法と実臨床での流れ

上記の多くのバイオマーカーは、手術標本や内視鏡・経皮生検で得た腫瘍組織(formalin fixed paraffin embedded : FFPE)を用いて評価される。特定の遺伝

子のみを調べる場合はPCRベースの検査や免疫染色が用いられ、複数の遺伝子を包括的に調べる場合には癌遺伝子パネル検査が利用される。

癌遺伝子パネル検査は、現在、わが国ではOnco Guide NCCオンコパネルシステム、FoundationOne CDxなどの腫瘍組織を用いる検査に加え、ctDNAを利用するリキッドバイオプシー (FoundationOne Liquid CDx, Guardant360 CDx)など計5種類が保険適用となっている。これらの検査では、TMBやMSI、コピー数異常なども一括で評価できる。

検査の実施には、癌ゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院という枠組みがあり、検査結果はエキスパートパネルで検討されたうえで患者にフィードバックされる。

⚠️ ピットフォール

- 切除不能大腸癌では一次治療の方針を決定するためにCDxが必要となる。免疫染色やPCRは検査の依頼から結果の返却までに10日ほど要するため、余裕をもってオーダーする。
- 癌遺伝子パネルによるCGP検査は検査結果の返却に約2ヵ月かかり、原則として1患者1回のみの実施であるため、タイミングについては慎重に検討する。

●参考文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構(PMDA) : 医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>(2025年11月10日閲覧)
- 2) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版. 金原出版, 東京, 2024.
- 3) 園部祥子, 他 : 胃と腸 2022 ; 57 : 1312-1318.

炎症性腸疾患からの発癌

兵庫医科大学消化器外科学講座炎症性腸疾患外科 桑原 隆一, 池内 浩基

炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis : UC)とクローン病(Crohn's disease : CD)に代表される難治性の疾患である。わが国における患者数はUC, CDともに増加傾向であり、近年は炎症性発癌で手術となる症例も多くサーベイランスが重要である。炎症性腸疾患からの発癌について概説する。


①潰瘍性大腸炎(UC)からの発癌

UCは大腸粘膜に慢性炎症を繰り返すことから、大腸癌のリスクが上昇することが知られている。発症から10年で約0.7%, 20年で3.2%, 30年で5.2%の累積癌化率が報告されている¹⁾。このため、UC発症後8年目以降からの定期的なサーベイランス大腸内視鏡が推奨されている²⁾。実際にサーベイランスを受けていた群は受けなかった群に比べ、大腸癌死亡率が有意に低下(8.5% vs. 22.3%)していたとの報告がある³⁾。

癌または高度異形成(high grade dysplasia)はUCにおける絶対的手術適応であり、術式は大腸全摘術+回腸囊肛門吻合術が推奨されているが、年齢も考慮し、大腸全摘、回腸永久人工肛門造設術が行われることもある。近年は腹腔鏡手術やロボット手術も行われるようになってきているが、手術時間の延長が問題である。

②クローン病(CD)からの発癌

CDにおいても長期罹患例では発癌リスクが問題となる。特徴的なのは直腸肛門病変からの発癌が多いことである。また、すべてが痔瘻癌ではないことを認識しておくことが重要である。発症年齢は40~50歳代が多く、若年で進行癌を呈することも少なくない。実際、CD関連癌の5年生存率は約52%と散発性大腸癌に比べ20%以上低く、予後不良であることが大きな課題である⁴⁾。

診断の難しさもCD癌の特徴で、炎症と腫瘍が混在し、通常の生検では確定診断が困難な症例も多く、内視鏡検査も狭窄のために行うことができない症例が多いことも一因である。MRIによる局所評価(多房状の粘液貯留: )や麻酔下での生検が有用とされているが、手術標本で初めて癌と判明することも少なくない⁵⁾。したがって、CD患者では長期直腸肛門病変を合併している患者のサーベイランスは専門医とともに行うべきである。

●参考文献

- 1) 岸川純子, 他: Gastroenterol Endosc. 2019; 61: 1701-1711.
- 2) 日本消化器病学会編: 炎症性腸疾患(IBD)診療ガイドライン2020(改訂第2版). 南江堂, 東京, 2020.
- 3) Hata K, et al: Am J Gastroenterol. 2019; 114: 483-489.
- 4) Higashi D, et al: Anticancer Res. 2016; 36: 3761-3766.
- 5) Hirano Y, et al: J Anus Rectum Colon. 2018; 2: 145-154.

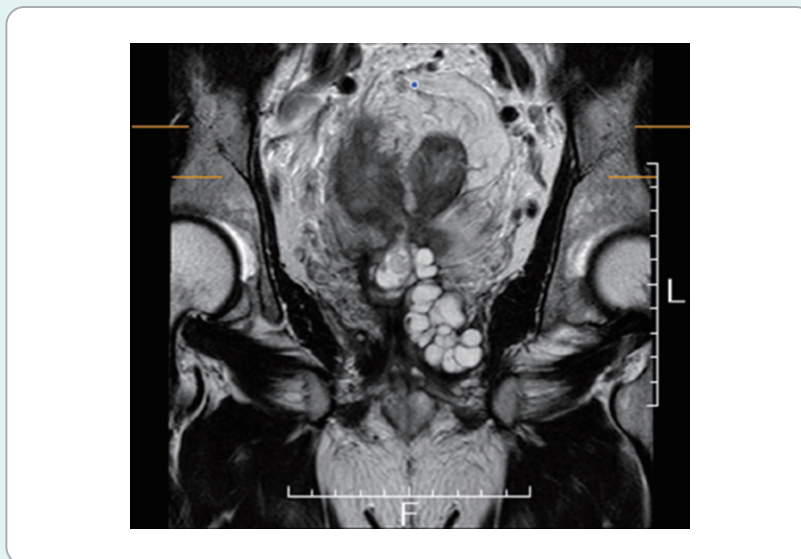


図 骨盤MRI (T2強調像, 横断像)
肛門周囲に多房性嚢胞状の高信号病変を認め、痔瘻癌に伴う粘液貯留を反映している。

IV 治療

日本医科大学付属病院消化器外科 上原 圭

① 予後不良が予測される大腸癌に対する治療アルゴリズム — 切除不能な遠隔転移を伴うStage IV大腸癌 —

ポイント

- Stage IV大腸癌において、切除不能な遠隔転移症例には迅速な薬物療法導入が重要である。
- 原発巣に症状を伴うか否かで治療アプローチは大きく異なる。
- 治療方針の決定には、遺伝子検査、症状、全身状態など多因子を評価し、個別対応する必要がある。

① はじめに

予後不良な大腸癌とは難しい定義であるが、誰もが厳しい予後を想定するのはStage IV大腸癌であろう。『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』(以下、ガイドライン)によれば、大腸癌研究会・全国大腸癌登録 2008～2013年症例における、全部位での累積5年生存率は、Stage IV全体では26.7%と不良である¹⁾。一方、根治切除が行われなかった場合の5年生存率は17.7%ときわめて不良であるのに対し、遠隔転移も合わせた根治切除(CurB)が達成できた場合には、5年生存率は49.2%と決して悪くはない(表1)。

本稿では、Stage IVの中でも治癒や長期生存がきわめて難しい、診断時に切除不能と判断された遠隔転移を伴う大腸癌を対象とし、治療の基本・アルゴリズムについて述べる。

表1 原発部位別、Stage IV症例累積5年生存率

部位	Stage IV	Stage IV CurB	Stage IV CurC
全部位	26.7%	49.2%	17.7%
盲腸	20.7%	40.0%	13.5%
上行結腸	23.6%	43.3%	16.2%
横行結腸	25.2%	49.8%	14.1%
下行結腸	26.3%	43.9%	21.0%
S状結腸	28.6%	52.6%	19.0%
直腸S状部	29.5%	56.0%	19.0%
上部直腸	24.7%	46.6%	16.5%
下部直腸	31.3%	52.0%	21.9%
肛門管	27.0%	33.3%	24.8%

大腸癌治療ガイドライン医師用 2024年版より改変

② 治療開始前に行うべきこと、考えるべきこと

Stage IVは非常に雑多な集団であり、型通りの治療方針に当てはめることは難しい。遠隔転移巣が切除不能と診断された場合、病勢コントロールのために可能な限りスピーディーな全身薬物療法の導入が求められるが、腫瘍の遺伝子情報、原発巣による随伴症状の有無、遠隔転移巣による生命危機のひっ迫程度、患者の人生観など、治療方針の決定には、非常に多様な要素を患者個々に評価し、治療方針を決定しなければならない。

1) 遺伝子検査の実施

切除不能な遠隔転移に対する、至適な薬物療法レジメン決定、予後の推測のために、遺伝子情報は必要不可欠であり、Stage IVと判明した場合、遺伝子検査を直ちに行わなければならない。がん遺伝子パネル検査を急ぐ必要まではないが、RASとBRAF V600E遺伝子変異、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)ステータス、ならびにHER2発現を治療開始前に把握しておくことが、至適な治療戦略を立てるうえで必要不可欠である。遺伝子ステータスに基づいた至適な薬物療法については、他稿を参照していただきたい。

2) 原発巣に伴う症状の有無

大腸癌では、閉塞・出血など原発巣に伴う症状の有無は大きな問題であり、全身薬物療法導入に先立って、この問題を解決しなければならないケースは少なくない。ガイドライン¹⁾では、個別の状況における推奨治療を提示しているため、そのポイントは後述する。

70歳女性

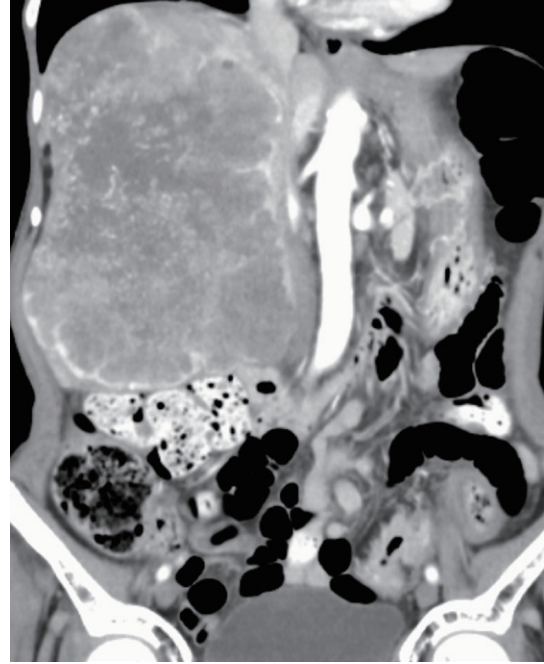
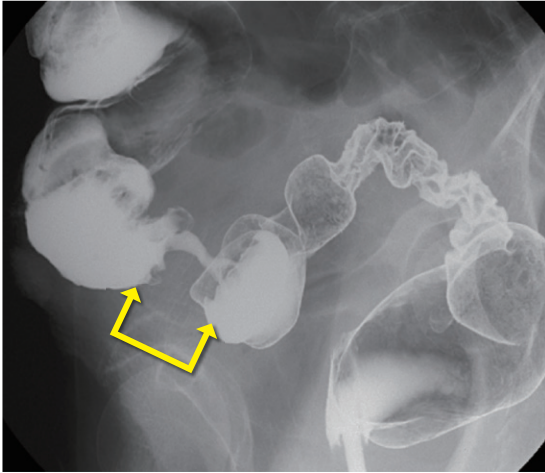


図1 全周性狭窄を伴うS状結腸癌+多発性肝転移

このような症例に原発巣切除を行えば、巨大な肝転移がさらに増大し、life-threateningとなることは目に見えている。緊急の薬物療法導入が望まれる。

表2 CQ 5：切除不能な遠隔転移を有するStage IV症例に対する原発巣切除は推奨されるか？

- ① 他の治療では制御困難な原発巣による症状があり、過大侵襲とならない切除であれば、原発巣を切除して全身薬物療法を行うことを強く推奨する。
(推奨度1・エビデンスレベルC)
- ② 原発巣による症状がない場合は、原発巣を切除せず全身薬物療法を行うことを弱く推奨する。
(推奨度2・エビデンスレベルB)

大腸癌治療ガイドライン医師用 2024年版より改変

3) 生命を脅かす遠隔転移

遠隔転移、とくに多発性肝転移が生命の危機を脅かすほど進行している患者に遭遇することもある。このような場合、薬物療法の緊急導入を要する(図1)。原発巣切除を優先させるなど余計な時間を費やせば、薬物療法を行うチャンスを逸し、長期生存の望みは絶たれる。症例に応じて、何が最も重要なことなのかを十分に考慮しなければならない。

③ 原発巣の症状の有無による実際の対応

1) 原発巣に伴う症状がある場合

全身薬物療法導入に先立ち、症状を緩和する目的で行われる原発巣切除を行う症例は少なくない。ガイドラインのCQ5：切除不能な遠隔転移を有するStage IV

症例に対する原発巣切除は推奨されるか？という問いに対しては、過大侵襲とならない切除であれば、原発巣を切除した後に、全身薬物療法を行うことを強く推奨している(表2)。

しかし、“過大侵襲とならない切除”とは、具体的にどの程度の侵襲を指すのか明確ではない。そして、代替治療としての人工肛門造設、バイパス術、大腸ステント(self-expanding metallic stent：SEMS)などとの使い分けに苦慮する場面も多い。

また、原発巣切除を行った場合も、腸管再建(吻合)を行うか否かは別問題である。縫合不全をきたしたが故に、術後に全身薬物療法が導入できなかった、大幅に遅れた、などの経験を持つ外科医は少なくないはずである。

他臓器浸潤を伴う大腸癌や局所進行直腸癌では、原発巣切除は必ずしも容易ではなく、手術の侵襲も大き

表3 CQ4：閉塞性大腸癌にステント治療は推奨されるか？

② 薬物療法の適応となる患者におけるステント治療は、行わないことを弱く推奨する。 (推奨度2・エビデンスレベルB)
③ 根治的外科的切除を前提とした術前の閉塞解除処置 (bridge to surgery : BTS) としてのステント治療は、行うことを弱く推奨する。 (推奨度2・エビデンスレベルB)

大腸癌治療ガイドライン(医師用) 2024年版より改変

くなる。手術侵襲が小さく、術後早期の全身薬物療法の導入が可能な人工肛門造設やバイパス術は、現在でも有効な手段の1つである。

一方近年、普及が進む大腸ステント治療という選択肢はいかがであろうか？こちらはガイドラインのCQ4：閉塞性大腸癌にステント治療は推奨されるか？の問いに対し、薬物療法の適応となる患者におけるステント治療は、行わないことを弱く推奨している(表3)¹⁾。薬物療法や放射線療法を予定している患者では、治療による腫瘍の縮小や組織壊死による穿孔・穿通の可能性があるため、ステント留置の適応は慎重に判断すべき、という立場である。とくに、ステントを留置したまま薬物療法を行う場合、穿孔のリスクが高まるとの報告があるベバシズマブの使用は避ける方が安全で²⁾、他の血管新生阻害薬もこれに準ずるべきである。

閉塞性大腸癌に対し、原発巣を切除した後に薬物療法導入を予定する場合、大腸ステントを挿入し、減圧後に原発巣切除を行うbridge to surgery (BTS) は治療選択肢の1つである。BTSでは緊急手術を回避し、待機的手術を可能にするとともに、内視鏡外科手術の増加、合併症率の低下などのメリットが得られる。英国で行われた左側閉塞性大腸癌に対する手術先行vs. BTSの無作為化比較試験 (CReST試験) では、再発率を上昇させることなく、人工肛門造設率を減少させた³⁾。この結果に基づき、『欧州消化器内視鏡学会ガイドライン』では、根治切除可能な左側閉塞性大腸癌に対し、緊急の原発巣切除に代わる治療として、BTSを考慮することを推奨することとなった⁴⁾。しかし、短期予後やQOL改善には有用なことに異論はないものの、ステント挿入から原発巣切除までの時間を要し、人工肛門造設と比較すれば薬物療法の導入が遅れる点を考慮すべきである。

2) 原発巣に伴う症状がない場合

ガイドラインでは、CQ5の②(表2)において、原発巣を切除せず全身薬物療法を行うことを弱く推奨して

いる。この推奨には、いまだ違和感を抱く消化器外科医も少なくないであろう。

わが国のJCOG大腸がんグループで施行された、無作為化第Ⅲ相比較試験 (JCOG1007) において、症状のない同時性切除不能遠隔転移を伴う大腸癌に対する原発巣切除の意義が検証された⁵⁾。165例が原発巣切除先行群および薬物療法導入群に割り付けられ、全生存率および無増悪生存率は両群で差は認めなかった。原発巣切除先行群では4%に癌の増大や術後合併症による在院死亡を認め、major complication率は21%であった。一方、薬物療法導入群の13%で原発症状による姑息的切除が必要となった。

この結果に基づきガイドラインでは、原発巣による症状がない場合、原発巣を切除せずに全身薬物療法を行うことを弱く推奨することになった。しかしながら、原発巣に伴う症状の有無を明確に定義することは不可能であり、原発巣の症状のみならず、転移の状態や全身状態、切除による症状緩和の効果予測なども含め、総合的な臨床判断をする必要がある。決して原発巣切除を否定するものではないことをご理解いただきたい。

④ おわりに

切除不能な遠隔転移を伴うStage IV大腸癌は、依然として予後不良な疾患である。しかし、遺伝子情報に基づいた至適な薬剤を早期に導入できれば、長期生存や治癒への望みが高まる。原発巣や転移巣の状況を的確に評価し、個々の患者において何を優先すべきかを慎重に見極めながら、治療戦略を構築していく必要がある。

●参考文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン(医師用)2024年版。金原出版、東京、2024。
- 2) Imbulgoda A, et al : Can J Surg 2015 ; 58 : 167-171.
- 3) CReST Collaborative Group : Br J Surg 2022 ; 109 : 1073-1080.
- 4) van Hoof JE, et al : Endoscopy 2020 ; 52 : 389-407.
- 5) Kanemitsu Y, et al : J Clin Oncol 2021 ; 39 : 1098-1107.

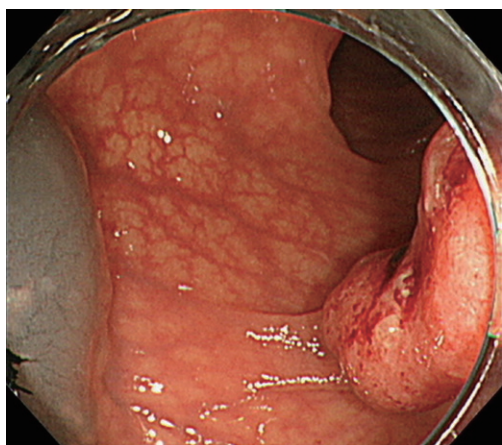
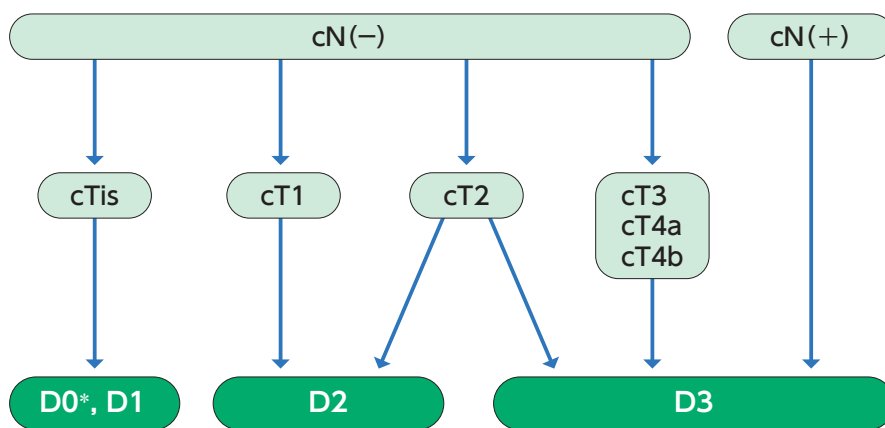


図2 点墨と術中所見

点墨を行うことで漿膜面の変化がないような腫瘍でも位置を同定可能となる。



*直腸癌では直腸局所切除を含む。

図3 cStage 0～cStageⅢ大腸癌の手術治療方針

大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版より引用

また、同時に点墨を行うことで術中に腫瘍の位置を同定する際に有用である(図2)。近年では術前の大腸内視鏡の際に生検検体で同時に遺伝子変異まで検査し、その結果も含めて治療方針を検討する場合もある。

③ 治療方針

諸検査によりcStageを決定した後に治療方針を決定する。内視鏡的に根治切除可能な早期の癌を除き、遠隔転移を伴わない大腸癌、切除可能な遠隔転移を伴う大腸癌に対しては基本的に手術を行うことになる。閉塞性大腸癌や他臓器浸潤を伴う大腸癌の場合は、先に人工肛門を造設し腸管減圧を行った後に手術を行う場合や、ステントや経肛門的減圧チューブで腸管減圧を行った後に手術を行う場合、化学療法や放射線療法を先行

した後に手術を行う場合もある。切除不能な遠隔転移を伴う大腸癌に対しては、原発巣による症状がない場合では、原発巣の切除を先行してから化学療法を行っても切除せずに化学療法を行っても予後の差がみられないため⁶⁾、必ずしも原発巣の切除は行わないが、原発巣による閉塞や出血などの症状を伴う場合は原発巣の切除を先行する。大腸癌の進行度に応じてリンパ節郭清の範囲を決定する(図3)。

④ 手術手技

大腸のうち、上行結腸、下行結腸、直腸は後腹膜に固定されているため、同部が切除範囲に含まれる場合は授動が必要になる。尿管、性腺動静脈、十二指腸および膵臓、自律神経などは温存しつつ大腸および腸間膜

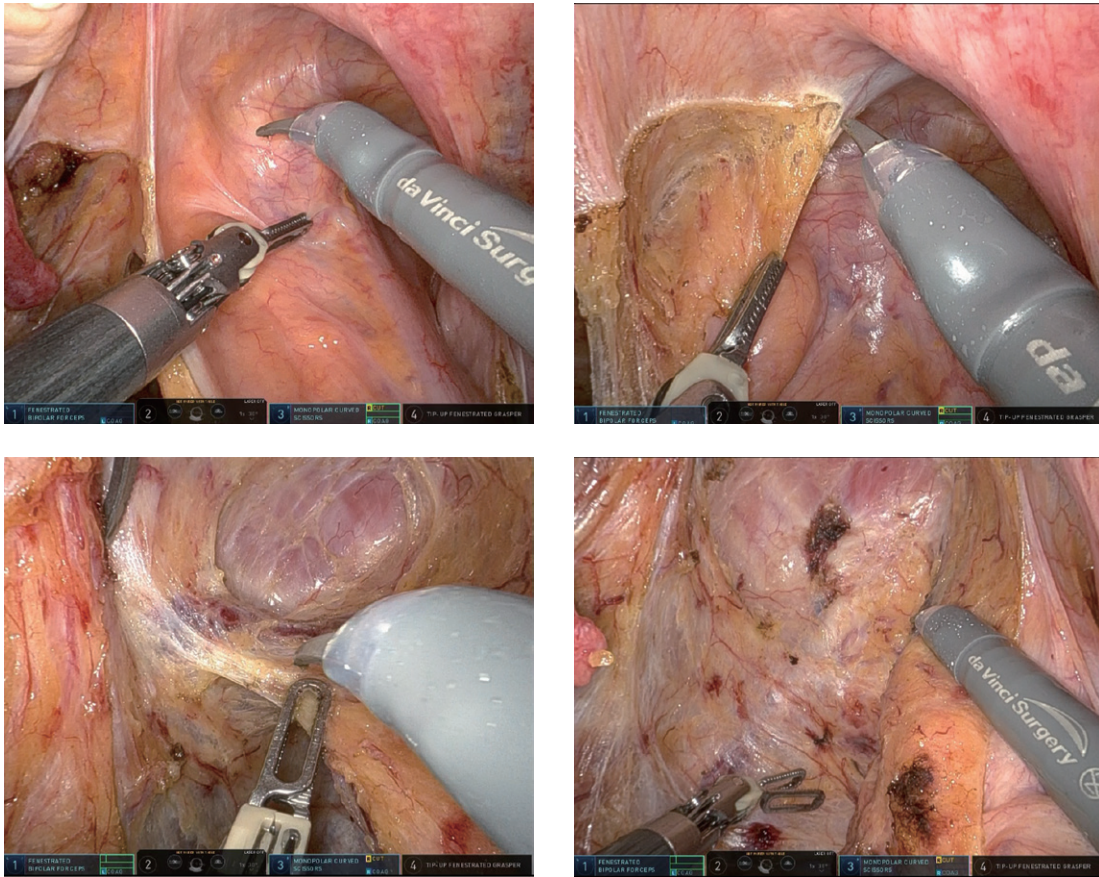


図4 ロボット直腸癌手術

骨盤内など限られた空間しかない術野においてロボット手術は有用である。

のみを剥離し、その後の切除に備える。それとともに、栄養血管を切離し、リンパ節を含む腸間膜ごと切除を行う。栄養血管を切離する位置はリンパ節郭清の範囲によって決定され、一般的にD3郭清を行う場合は栄養血管を根部で処理する。低位の直腸癌においては側方リンパ節も所属リンパ節に含まれ、転移が疑われる場合などには側方郭清を行う。原発巣から十分にマージンを取って腸管を切除し、基本的にはその前後で吻合を行う。肛門に近い低位の直腸癌などで肛門括約筋も切除範囲に含まれる場合は直腸切断術となり、永久的な人工肛門となる。

他臓器浸潤を伴う大腸癌の場合、浸潤臓器を合併切除することでR0切除が可能となる場合は積極的に他臓器合併切除を行う。膀胱合併切除の場合は回腸導管などによる再建が必要になる。仙骨合併切除や骨盤内臓全摘を伴う手術の場合などで会陰部の組織欠損が大きい場合は、筋皮弁などを用いた形成外科的な再建が必要になる場合もある。

消化管の切除、吻合を行うため、縫合不全の可能性は念頭に置く必要がある。直腸癌に対する手術、とくに吻合部が肛門に近い低位のものは一定の確率で縫合

不全が発症する。したがって、そのような症例では原発巣の切除、吻合を行う際に同時に吻合部の口側で一時的人工肛門を造設し、縫合不全がない、あるいは治療したのを確認した後に人工肛門を閉鎖する手術を行う場合もある。

⑤ 開腹手術, 腹腔鏡手術, ロボット手術

従来は大腸癌に対して開腹で手術が行われてきた。時代とともにより低侵襲な手術が求められるようになり、まず腹腔鏡手術が行われるようになった。腹腔鏡下大腸手術は2002年に保険適用となっており、現在に至るまでは広く行われている。手術成績においてもJCOG0404試験において大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡手術の比較が行われ、同等のOSが示されている⁷⁾。

腹腔鏡手術は開腹手術と比較し創長が短くなること、内視鏡の拡大視効果により血管、神経や膜構造の視認が容易になることなどの利点があるものの、直線的な鉗子を使用することによる可動制限などの欠点もある。近年ではその欠点を補い得るロボット手術が登

場している。多関節を持ち可動性が高い鉗子が使用可能であり、また手ブレも補正されるため、腹腔鏡と比較してもさらに精緻な手術が可能となっている。執刀医が座って遠隔操作で手術を行うため、執刀医の負担軽減にも有用である。

わが国において大腸癌に対するロボット手術は2018年4月に直腸癌、2022年4月に結腸癌に対して保険適用となっており、それ以来、徐々に行われるようになってきている。狭骨盤での直腸癌手術など困難症例においてとくにロボット手術の特性が発揮でき、有用である(図4)。大腸癌に対するロボット手術は腹腔鏡手術を比べても術中出血量や術後合併症の低減に有用であることを示す報告もある。とくに直腸癌に対するREAL trialでは、ロボット手術においてCRM(circumferencial resection margin:剥離面から腫瘍までの距離)陰性率や出血量、術中合併症発生率など短期成績が良好であるだけでなく、局所再発が有意に少なく、3年無再発生存率が有意に良好であるなど長期成績も良好な結果を示した。欠点としては一般的に手術時間が延長するとされており、またコストが高いという問題がある^{8~10)}。

⑥ 術前治療後の手術

一部の大腸癌、とくに直腸癌においては初診時の所見によって化学療法や放射線療法を先行してから手術を行う場合もある。術前治療を行った場合でもR0切除を目指して手術を行う点では同様であるが、組織の浮腫、線維化により手術操作が困難になることが多い。術前のCTで周囲の組織との関係性、切除ラインを十分に検討した上で、通常の手術以上に細心の注意を払って手術を行うことが必要となる。

●参考文献

- 1) Taieb J, et al: Ann Oncol 2023; 34: 1025-1034.
- 2) Taieb J, et al: J Natl Cancer Inst 2016; 109: djw272.
- 3) Tan Y, et al: PLoS One 2015; 10: e0121944.
- 4) Wolpin BM, et al: CA Cancer J Clin 2007; 57: 168-185.
- 5) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版. 金原出版, 東京, 2024.
- 6) Kanemitsu Y, et al: J Clin Oncol 2021; 39: 1098-1107.
- 7) Kitano S, et al: Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 261-268.
- 8) Trastulli S, et al: PLoS One 2015; 10: e0134062.
- 9) Feng Q, et al: Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7: 991-1004.
- 10) Feng Q, et al: JAMA 2025; 334: 136-148.

IV 治療 ③ 腹膜播種

帝京大学医学部附属溝口病院外科 高島 順平, 小林 宏寿

ポイント

- 『大腸癌取扱い規約 第9版』における現行の腹膜播種分類は簡便だが、主観的要素が含まれる。今後、より客観的な新分類に改訂される予定である。
- P1・P2症例では、過度な侵襲にならない場合、切除が推奨される。
- 切除不能な腹膜播種では、全身化学療法が推奨される。

① はじめに

遠隔転移を伴う大腸癌の予後は改善傾向にあるものの、5年生存率は17%と低い¹⁾。中でも腹膜播種は生存期間中央値が11.0～17.9ヵ月ととくに予後不良である。腹膜播種の頻度は4.5%と肝転移に次いで多く、治癒切除後の初発再発臓器としても2.0%と肝転移・肺転移に次ぐ3番目に多い重要な再発形式である²⁾。

治療としては切除不能大腸癌として全身化学療法が施行されることが多い。しかし全身化学療法は腹膜病変への薬剤到達性が低く、効果は限定的とされる。大腸癌の薬物療法が進歩した現在でも腹膜播種は予後不良な病態であり、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』においてM1c(腹膜転移)と他の遠隔転移と区別し分類されている。

本稿では大腸癌腹膜播種における分類、治療について概説する。

② 分類

わが国では腹膜播種の広がりに応じてP0～P3に分類する腹膜播種分類が用いられている(表1)。全国大腸癌登録データ(1984～1999年、症例数3,075例)の検討において3年生存率はP1 28.5%, P2 15.6%, P3

7.6%と報告された³⁾。また大腸癌研究会による多施設共同後方視的観察研究(1991～2007年、症例数564例)でも、5年生存率はP1 19.3%, P2 13.7%, P3 5.8%と報告され⁴⁾、腹膜播種が高度であるほど生存率が低下していた。このように現行の腹膜播種分類は簡便かつ有用な分類法である一方、客観性および再現性に乏しいとの指摘もある。

海外では腹膜播種の指標としてperitoneal cancer index (PCI) が用いられる(図)。PCIは腹腔内を13領域に分け、各区画内の腹膜転移の大きさに応じてスコア0～3を付与し、その合計(0～39)で腫瘍量を評価する方法である⁵⁾。PCIは計測が煩雑であるが、客観的であり予後予測にも有用とされる。近年、日韓共同観察研究(2014～2021年、症例数166例)ではPCI≤6ではR0切除率がほぼ100%であり、OS中央値も5年近い良好な結果が報告された⁶⁾。またオーストラリアの多施設共同研究(2013～2022年、症例数89例)ではPCI<10では5年生存率60%と良好であったのに対し、PCI≥10では23%にとどまることが報告された⁷⁾。このようにPCIが低いほど切除率や生存率は高く、PCIが高いほど予後不良とされる。

これらの結果をうけて、大腸癌研究会は多施設共同前向き観察研究(2012～2016年、150例)において従来の腹膜播種分類を踏襲しつつも、より客観的な腹膜播種の新分類を提唱した(表2)。遠隔腹膜転移の個数(10以下か11以上か)および腫瘍径(3cm超か否か)によってP2とP3を再定義することで、切除可能性および予後予測の精度向上が報告された。新分類におけるP1, P2, P3それぞれの3年生存率は約49%, 33%, 20%であり、従来の腹膜播種分類よりも予後分別能に優れていた⁸⁾。わが国における腹膜播種分類とPCI双方の利点を兼ね備えた新分類の活用により、腹膜播種症例の

表1 大腸癌取扱い規約 第9版における腹膜転移のP分類

P0	腹膜転移を認めない
P1	近接腹膜にのみ播種性転移を認める
P2	遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める
P3	遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める

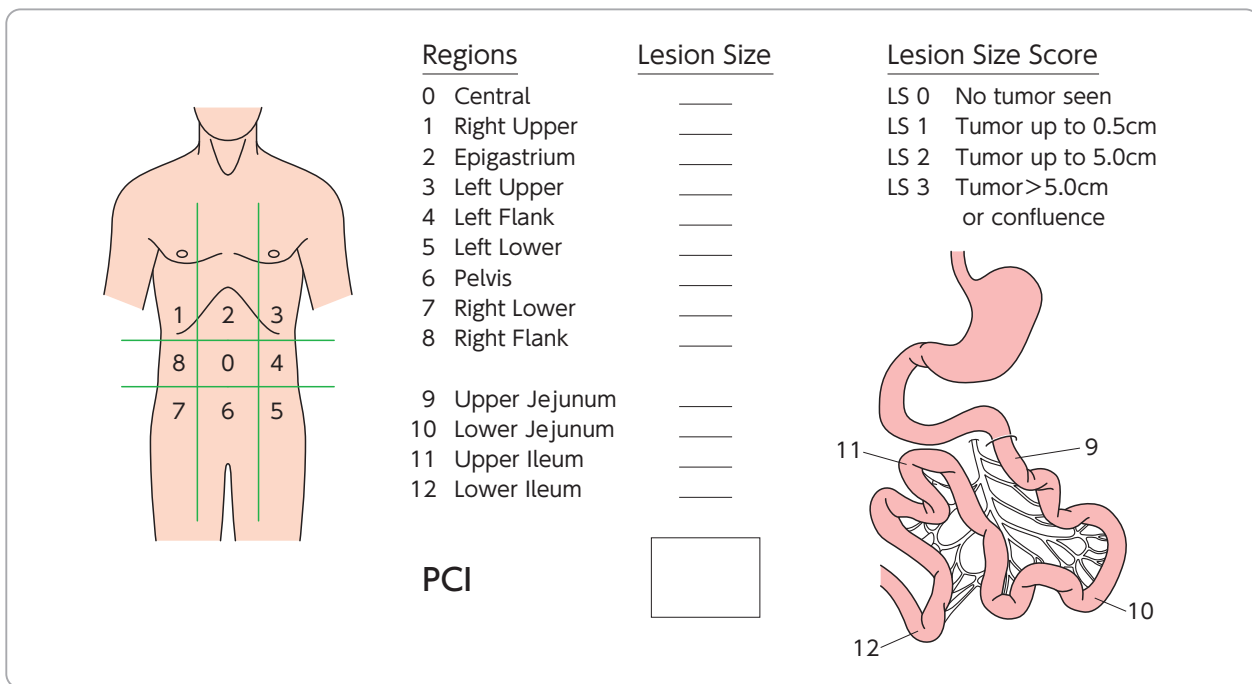


図 peritoneal cancer index

表2 腹膜播種の新分類

P0	腹膜転移なし
P1	近接腹膜 (PCIで2領域以内) に限局する転移
P2	遠隔腹膜への転移で、転移個数 ≤ 10個かつ腫瘍径 ≤ 3 cm
P3	遠隔腹膜への転移で、転移個数 ≥ 11個または腫瘍径 > 3 cm
P3a	遠隔腹膜の転移で、転移個数 ≥ 11個かつ腫瘍径 ≤ 3 cm, または転移個数 ≤ 10個かつ腫瘍径 > 3 cm
P3b	遠隔腹膜への転移で、転移個数 ≥ 11個かつ腫瘍径 > 3 cm

予後予測精度が向上し、治療戦略の最適化につながる事が期待される。

③ 治療

1) 限局性転移 (P1, P2) に対する手術

『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』¹⁾では「限局性転移 (P1, P2) で過大侵襲とならない切除であれば、原発巣と同時に腹膜転移を切除することを強く推奨する」と明記されている。5年生存率がR0手術群で32.4%に対して非R0手術群が4.7%であり、R0手術例で有意に予後良好であることが報告された⁴⁾。R0手術に関連する因子としては、P1, P2や低PCIの限局性転移や血行性転移を伴わないことがあげられる。こういった症例では積極的な播種病変の切除が推奨される。また術後補助化学療法は『腹膜播種診療ガイドライン2021年版』では行うことが弱く推奨されている²⁾。

2) 非限局性転移 (P3) に対する手術

播種が広範なP3症例では、腫瘍を肉眼的に完全切

除することは困難であり、通常の手術でR0達成は望めない。『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』でもP3症例に対する腹膜播種切除は推奨されていない¹⁾。欧米の一部専門施設では、広範な腹膜播種に対し腫瘍減量手術 (cytoreductive surgery : CRS) と腹腔内温熱化学療法 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy : HIPEC) を組み合わせた治療が行われており、選択症例では生存予後の改善が報告されている⁹⁾。しかしわが国での治療実績は乏しく、保険適用外の治療法である。『腹膜播種診療ガイドライン2021年版』でも現時点でCRS+HIPECは明確に推奨できないとされており²⁾、広範な腹膜播種例では外科的切除ではなく、全身化学療法が第一選択となる。

3) 全身化学療法

切除不能な腹膜播種に対する標準治療は全身化学療法である。『腹膜播種診療ガイドライン2021年版』²⁾では「腹膜播種を有さない切除不能大腸癌と同様、全身化学療法を行うことを強く推奨する。また、腹膜播種を有さない切除不能大腸癌と同様の治療レジメン選択

を強く推奨する。」と記載されている。ただし腹膜播種を有する患者では消化管通過障害や腹水貯留により経口摂取不良となることも多く、化学療法の施行には注意を要する。イリノテカン⁹は腸閉塞をきたすような症例では投与しづらく、血管新生阻害薬には消化管穿孔という重篤な有害事象があり慎重な投与が望まれるなど、病態に応じた治療レジメンの選択が必要である。一般的にイリノテカンは消化管通過障害をきたす前に先行投与が考慮される。

4) CRS+HIPEC

CRSでは腹膜転移の完全切除を目的に壁側腹膜を切除し、臓側腹膜上の腫瘍も必要に応じて臓器ごと合併切除する。CC分類 (completeness of cytoreduction score) においてCC-0 (残存腫瘍なし) もしくはCC-1 (残存腫瘍が2.5mm未満) が得られたうえで、HIPECが施行される (抗癌剤を混注した生理食塩水を41~43℃に加温し、30~90分間腹腔内を灌流する)。欧米の専門施設を中心にCRS+HIPECの有用性が報告されるが、わが国では治療実績が少ないのが現状である。メタ解析でCRS+HIPEC群の対照群に対する予後改善効果が報告されているが⁹⁾、第Ⅲ相試験であるPRODIGE7試験¹⁰⁾ではCRS+HIPEC群とCRS群の比較においてHIPECの上乗せ効果は示されず、HIPEC施行群において術後合併症率が増加していた。一方、サブ解析ではPCI 11~15の中等度腹膜播種例ではHIPECが有効である可能性が示された。PRODIGE7試験における5年生存率は両群とも40%に迫る良好な成績であること、HIPECにおける使用薬剤がオキサリプラチンであった点には注意を要する。わが国でのHIPEC施行について

はさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

④ おわりに

大腸癌腹膜播種は依然として予後不良な病態である。しかし、R0切除を目指す治療戦略により、長期生存が得られる症例も少なくない。P1、P2症例では外科的切除が有用とされる。一方で、P3など広範な播種症例においては外科的切除の意義は乏しく、全身化学療法が治療の中心となる。

⚠️ ピットフォール

- P3症例では、切除よりも全身化学療法が推奨される。
- 腹膜播種症例に対する薬物療法では、重篤な有害事象として消化管穿孔に注意を要する。病態に応じた薬剤選択が求められる。
- 欧米の専門施設では、選択された症例において完全減量切除+腹腔内温熱化学療法が行われているが、わが国では保険未承認である。

●参考文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版。金原出版、東京、2024。
- 2) 日本腹膜播種研究会編：腹膜播種診療ガイドライン2021年版。金原出版、東京、2021。
- 3) Kobayashi H, et al : Dig Surg. 2010 ; 27 : 473-480.
- 4) Kobayashi H, et al : J Gastroenterol. 2014 ; 49 : 646-654.
- 5) Harmon RL, et al : Int Semin Surg Oncol. 2005 ; 2 : 3.
- 6) Kitaguchi D, et al : Int J Surg. 2024 ; 110 : 45-52.
- 7) Guirgis M, et al : Gastrointest Disord. 2025 ; 7 : 57.
- 8) Kobayashi H, et al : Ann Gastroenterol Surg. 2023 ; 7 : 765-771.
- 9) Huang CQ, et al : Oncotarget. 2017 ; 8 : 55657-55683.
- 10) Quénet F, et al : Lancet Oncology. 2021 ; 22 : 256-266.

IV 治療 ④化学療法

国立がん研究センター東病院 松原 裕樹, 坂東 英明, 吉野 孝之

ポイント

- BRAF変異型大腸癌において、BRAF阻害薬併用療法の治療開発が進んできた。
- 一次治療においてFOLFOX+エンコラフェニブ+セツキシマブが標準治療となり、化学療法の忍容性がない場合はエンコラフェニブ+セツキシマブも考慮される。
- BRAF阻害薬の投与歴がない場合は、二次治療においてはエンコラフェニブ(±ビニメチニブ)+セツキシマブが標準治療である。

① はじめに

本稿では、予後不良な大腸癌の筆頭であるBRAF V600E変異型切除不能大腸癌に対する化学療法に関して述べる^{1,2)}。

② BRAF V600E変異型大腸癌におけるシグナルパスウェイ

BRAF遺伝子に変異があると、MAPK経路が常に活性化状態となり、癌の発症や増殖を引き起こす。そこでBRAF変異タンパク質を直接阻害するBRAF阻害薬の利用が検討された。BRAF阻害薬単剤よりもMEK阻害

薬を併用することでMAPKのシグナルパスウェイをより強力に遮断することができ、すでに同様にBRAF変異を認める悪性黒色腫では、BRAF阻害薬+MEK阻害薬の治療開発が進み、標準治療となっていた³⁾。大腸癌においても、同様にBRAF阻害薬+MEK阻害薬の治療開発が進められたが、十分な抗腫瘍効果が得られなかった。大腸癌においてはBRAF阻害薬(+MEK阻害薬)ではMAPK経路の上流に位置するEGFRが代償的に活性化し、結果的にMAPK経路のシグナル伝達が増強し、下流のERKが活性化することが基礎的に示されている(図1)⁴⁾。そこで、BRAF阻害薬に抗EGFR抗体薬の併用が必要と考えられBRAF阻害薬(+MEK阻害薬)+抗EGFR抗体薬の治療開発が進んだ。

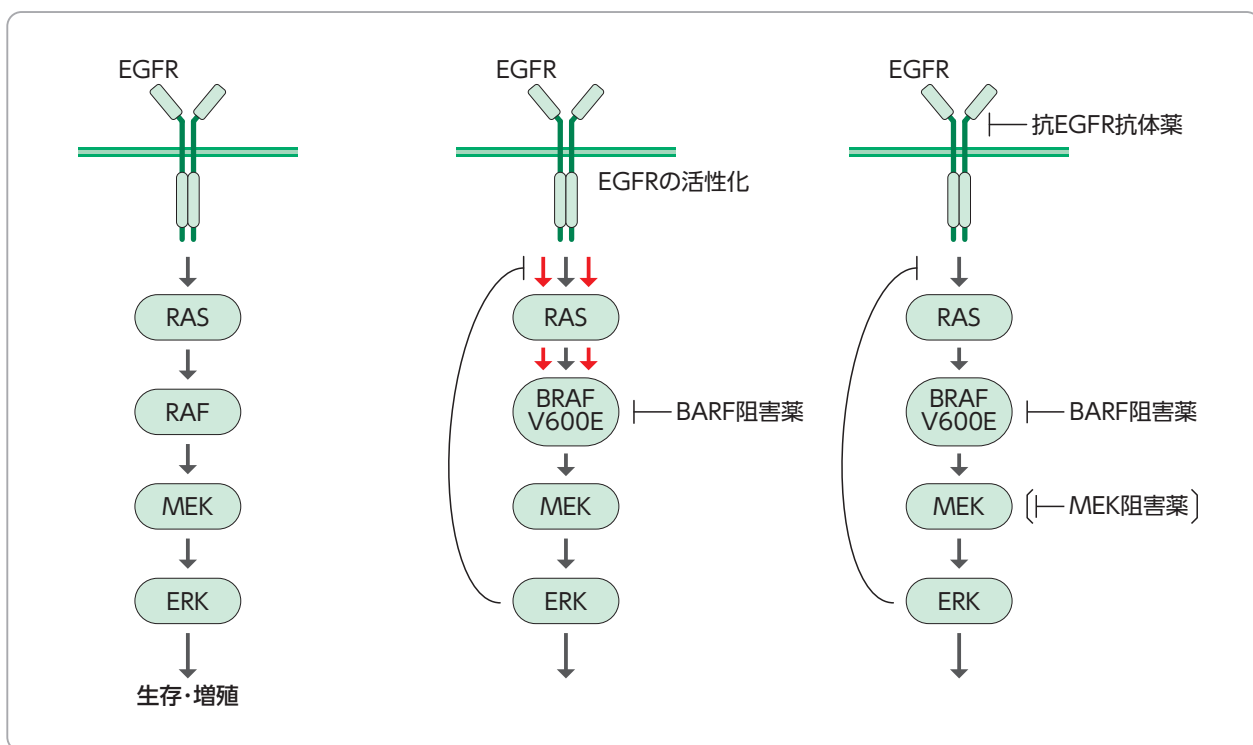


図1 BRAF V600E変異型大腸癌におけるMAPK経路の活性化状況

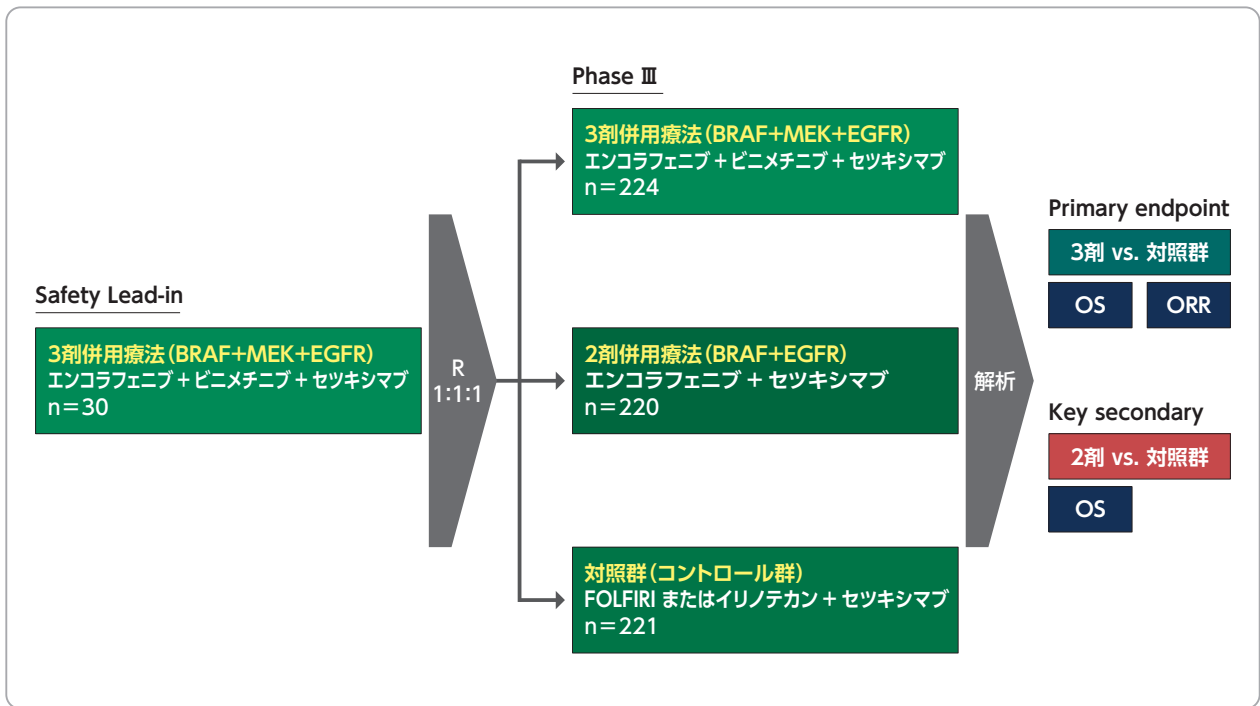


図2 1,2レジメンの治療歴を有するBRF V600E変異型切除不能大腸癌に対するエンコラフェニブ(±ビニメチニブ)+セツキシマブを検証する国際共同第Ⅲ相試験(BEACON-CRC試験)

③ BRAF V600E変異型大腸癌における BRAF阻害薬+抗EGFR抗体薬

BRAF V600E変異型大腸癌の治療を大きく変えたのが、国際共同第Ⅲ相試験であるBEACON-CRC試験である。一次または二次治療後に進行したBRF V600E変異を有する切除不能大腸癌症例を対象として、セツキシマブ(抗EGFR抗体薬)+エンコラフェニブ(BRAF阻害薬)+ビニメチニブ(MEK阻害薬)(3剤併用療法)またはエンコラフェニブ+セツキシマブ(2剤併用療法)の、FOLFIRI+セツキシマブまたはイリノテカン+セツキシマブ(対照群)に対する有効性および安全性を比較検証した(図2)⁵⁾。Safety-Lead inの後、PhaseⅢパートが行われ、主要評価項目は3剤併用療法群vs. 対照群の全生存期間(overall survival: OS)および奏効割合(objective response rate: ORR)であり、中間解析でOSの中央値は、3剤併用療法で9.0ヵ月、2剤併用療法で8.4ヵ月、対照群で5.4ヵ月であった。主要評価項目である3剤併用療法と対照群のOSの比較において、OSを有意に延長した[ハザード比(hazard ratio: HR): 0.52, 95%CI: 0.39-0.70, p<0.001]。なお、副次評価項目であったが、OSにおいて2剤併用療法もHR: 0.60, 95%CI: 0.45-0.79, p<0.001と良好な結果であった。ORRでも3剤併用療法で26%、2剤併用療法で20%、対照群で2%であり、3剤併用療法は対照群と比較して有意に良好であった(p<0.0001)。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は、3剤併用療法で58%、2剤併用療法で50%、対照群で61%に認められた。BRAF阻害薬による特徴的な副作用として、皮膚悪性腫瘍、手掌・足底発赤知覚不全症候群、眼障害、腫瘍崩壊症候群があげられ、MEK阻害薬では、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、高血圧、出血、腫瘍崩壊症候群があげられる。その他、悪心、食欲不振といった消化器症状や併用する抗EGFR抗体薬による皮膚障害、低マグネシウム血症に注意する必要がある。

米国および欧州では、3剤併用療法と2剤併用療法でOS、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)で大きな差を認めなかったことより、2剤併用療法のみが承認となった。

一方、わが国では前治療のあるBRF V600E変異を有する切除不能大腸癌に対して、2剤併用療法、3剤併用療法がともに保険適用となった。承認時に大腸癌研究会よりガイドライン委員会のコメントが発出され、わが国においても、まずは2剤併用療法の適否を検討すべきであるとされた。しかし、2剤併用療法よりも3剤併用療法の方がORRおよび奏効の深さ(標的病変の腫瘍径和の縮小率)が良好な傾向を示しており、さらに2剤vs. 3剤のサブグループ解析では、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG PS)が1、転移臓器3個以上、血清CRP高値(>1mg/dL)、原発巣切除歴なし、のグループでは2剤併用療法よりも3剤

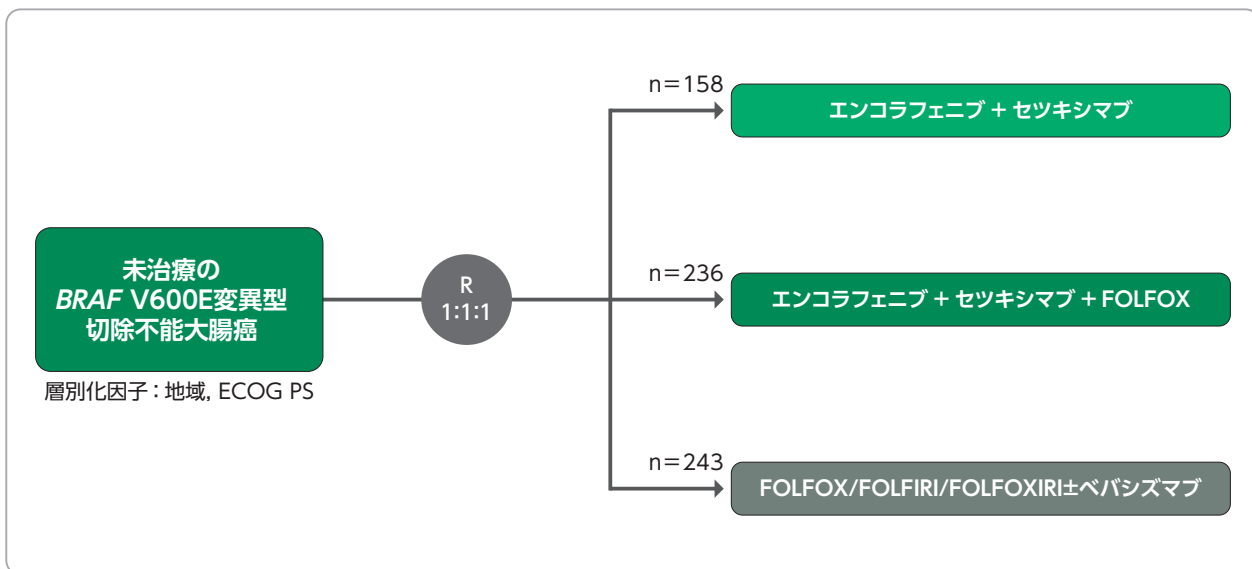


図3 未治療のBRAF V600E変異型切除不能大腸癌に対するFOLFOX+エンコラフェニブ+セツキシマブ(EC)と標準治療(SOC)を比較検証する第Ⅲ相試験(BREAKWATER試験)

併用療法の死亡リスクが低い傾向にあったことより、これら比較的腫瘍量が多いと考えられる患者集団では3剤併用療法がより考慮される⁶⁾。

④ BRAF V600E変異型大腸癌における一次治療の開発

その後、一次治療におけるBRAF阻害薬の開発が進められた。BREAKWATER試験は未治療のBRAF V600E変異型切除不能大腸癌に対するFOLFOX+エンコラフェニブ+セツキシマブ(FOLFOX+EC)と標準治療(FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI ± ベバシズマブ)を比較検証した国際共同第Ⅲ相試験である(図3)⁷⁾。主要評価項目であるPFSにおいて、FOLFOX+EC群で中央値 12.8ヵ月、標準治療群で中央値 7.1ヵ月とFOLFOX+EC群で優位に良好であった(HR 0.53, 95%CI 0.41-0.68, $p < 0.001$)。OSにおいても、FOLFOX+EC群で中央値 30.3ヵ月、標準治療群で中央値 15.1ヵ月とFOLFOX+ECで優位に良好であった(HR 0.49, 95%CI 0.38-0.63, $p < 0.001$)⁸⁾。本試験ではエンコラフェニブ+セツキシマブ(EC)による治療群も設けられ、PFS中央値 6.8ヵ月、OS中央値 19.5ヵ月と分子標的薬のみでも良好な予後が示された。奏効割合に関してはFOLFOX+EC 65.7%、標準治療37.4%とFOLFOX+ECで良好で、ECでは45.6%であった。FOLFOX+ECにおいて食欲不振、関節痛、皮疹、無力症、発熱といったECによる有害事象がFOLFOXに上乗せされ、Grade3以上の治療関連有害事象はFOLFOX+EC群で82%、標準治療群で67%、EC群で

43%であった。このようにFOLFOX+ECが切除不能BRAF V600E変異大腸癌における一次治療の標準治療となった。

一方で、ECは重篤な有害事象が少なくFOLFOX併用が困難な症例では、一次治療として考慮される結果であった。2025年11月にエンコラフェニブが一次治療へ適応拡大となり、本邦でもFOLFOX+ECが選択可能となった。なお、BREAKWATER試験はMSSのBRAF V600E変異型大腸癌を対象としており、MSI-HかつBRAF V600E変異型大腸癌に対しては免疫チェックポイント阻害薬が標準治療である。

⑤ まとめ

予後不良なBRAF V600E変異型大腸癌においてBRAF阻害薬の治療開発が進んできた。一次治療においてはFOLFOX+エンコラフェニブ+セツキシマブが標準治療となったが、化学療法の忍容性がない場合はエンコラフェニブ+セツキシマブも選択肢となる。一方で、BRAF阻害薬の投与歴がない場合は二次治療以降でエンコラフェニブ(±ビニメチニブ)+セツキシマブが選択可能である。

●参考文献

- 1) Richman SD, et al : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 5931-5937.
- 2) Venderbosch S, et al : Clin Cancer Res. 2014 ; 20 : 5322-5330.
- 3) Flaherty KT, et al : N Engl J Med. 2012 ; 367 : 107.
- 4) Corcoran RB, et al : Cancer Discov. 2012 ; 2 : 227-235.
- 5) Kopetz S, et al : N Engl J Med. 2019 ; 381 : 1632-1643.
- 6) Tabernero J, et al : J Clin Oncol. 2021 ; 39 : 273-284.
- 7) Kopetz S, et al : Nat Med. 2025 ; 31 : 901-908.
- 8) Elez E, et al : N Engl J Med. 2025 ; 392 : 2425-2437.

ポイント

- Total neoadjuvant therapy (TNT)は、慎重に適応を判断する必要がある。
- Non-operative management (NOM)は、安易に行うべき治療ではない。
- Conversion therapyを行う際には、多職種で適応を判断する必要がある。

① Total neoadjuvant therapy (TNT)について

1) はじめに

下部進行直腸癌に対する治療戦略は、日本と欧米とは異なる。欧米ではいくつかの臨床試験で術前の化学放射線療法(chemoradiotherapy：CRT)が、局所再発の制御に有用であることが報告されて以来、下部進行直腸癌に対する標準治療は、術前CRT後の全直腸間膜切除(total mesorectal excision：TME)である。一方、日本では放射線療法よりも手術療法に重きがおかれており、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』でも下部進行直腸癌に対する標準治療は、TME+両側側方郭清(lateral lymph node dissection：LLND)である。

しかし、近年、欧米で急速にTNTとCRTあるいはTNT後に手術を行わずに経過観察するNOMが普及してきた。この影響から、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』でもTNTとNOMについてのClinical Questionが設けられた。

まずTNTが登場した背景であるCRTのメリット・デメリットについて解説したうえで、TNTとNOMについて概説する。

2) CRTのメリット・デメリット

CRTの意義は局所再発の抑制である。腹膜翻転部より口側の直腸では、直腸間膜を越えた周囲組織との血管やリンパ管の交通はほとんどなく、間膜を越えての周囲への微小転移は起こりにくい。しかし、腹膜翻転部より肛門側の下部直腸では、直腸間膜を貫通する内腸骨系の動静脈やリンパ管が存在し、直腸間膜外へ容易に癌の微小転移が起こり得る。このような症例にTMEのみを行った場合、取り残した微小転移から局所再発が生じる。術前CRTはこのような微小転移を消失

させることで局所再発を抑制する。日本で施行された、側方転移が疑われないT3/T4a症例に対し、TMEとTME+両側LLNDを比較したJCOG0212試験では、LLND群において、有意に局所再発率は低下したが、側方領域以外のcentral pelvisの再発は減少しなかった¹⁾。これも先の微小転移のメカニズムを考えれば当然の結果である。

しかし、このCRTにも限界がある。1つは、腫瘍の大きさと浸潤度によりCRTの効果が限定的となる点である。当科でのCRT症例とフォローアップ研究会のデータを解析した報告では、cT3/T4a症例ではCRTにより局所再発率が有意に減少したものの、cT4b症例では、CRT群23.5%、手術単独群16%と局所再発率の減少を認めなかった²⁾。また、CRTでは遠隔転移再発を抑制できないことも問題である。今までのCRTの臨床試験で、CRTによる遠隔転移の抑制や予後改善効果を示した報告はない。CRT後の予後改善のためには、術後オキサリプラチンを併用した術後補助化学療法の施行が推奨されるが、臨床試験でもCRT後のオキサリプラチン併用術後補助化学療法の減量なしの完遂率は半分以上に留まり、このこともCRTによる長期成績の改善が認められない原因となっていると考えられる。

3) TNTの日本での位置づけ

TNTは、CRTに術前化学療法を加えることで、局所制御率の向上、化学療法を先行させることによる全身微小転移の抑制とそれに伴う長期予後の改善を目的に導入された。CRT前に化学療法を追加するinduction therapyと、CRT後、根治術前に化学療法を追加するconsolidation therapyの2種類の投与方法がある(図1)。

これまで、CRTとTNTを比較した4つの第Ⅲ相試験が報告されている³⁻⁹⁾(表1)。POLISH II試験は、542例のcT3/4直腸癌に対して、オキサリプラチン併用の

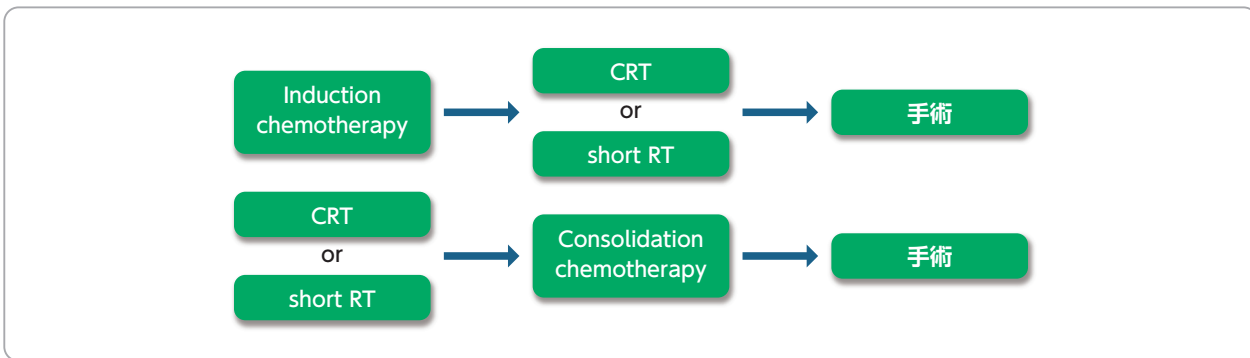


図1 TNTにおけるinduction therapyとconsolidation therapy

表1 TNTの有用性を検証した臨床試験

試験名	Induction/ Consolidation	併用化学療法	照射方法	pCR rate	局所再発率	遠隔転移再発率	全生存率
POLISH II	Consolidation	FOLFOX 3kur	Short	TNT16% vs CRT12%	TNT35% vs CRT32% (8年)	TNT36% vs CRT34% (8年)	TNT49% vs CRT49% (8年)
RAPIDO	Consolidation	Capox or FOLFOX 18week	Short	*TNT28.4% vs CRT14.3%	TNT11.7% vs CRT8.1% (5年)	*TNT23.0% vs CRT30.4% (5年)	TNT81.7% vs CRT80.2% (5年)
PRODIGE 23	Induction	FOLFIRINOX 12week	Long	*TNT27.5% vs CRT11.7%	TNT5.3% vs CRT8.1% (7年)	*TNT20.8% vs CRT27.7% (7年)	*TNT81.9% vs CRT76.1% (7年)
STELLAR	Consolidation	Capox 4kur	Short	*TNT22.5% vs CRT12.6%	TNT8.4% vs CRT11.0% (3年)	TNT22.9% vs CRT24.7% (3年)	*TNT86.5% vs CRT75.1% (3年)

*有意差あり

長期CRTを対照群として設定している。RAPIDO試験は、912例のT4、N2、EMVI+、CRM+、側方リンパ節転移+の高リスクな直腸癌を対象に、PRODIGE 23試験は、461例のT3/4、anyNの直腸癌を対象に、STELLAR試験は、599例のT3/4、anyNの直腸癌を対象におのおのカペシタビン併用の長期CRTを対照群としてTNTの有用性を検討している。以上の試験の結果をみると、pCR率に関しては、3つの試験でTNT群で有意に高く、また遠隔転移再発率も2つの試験で有意にTNT群で低かった。一方、局所再発率に関しては、両群間で差がないものの、RAPIDO試験の長期フォローの結果では、TNT群でやや高い傾向にあった。これは、TNT群でTME完遂率が低かったことが影響している可能性があり、TNT後にはTMEの難易度が上昇する可能性も示唆している。全生存率に関しては、PRODIGE23試験とSTELLAR試験でTNT群での延長が示された。しかし、STELLAR試験では、CRT群での全生存率(overall survival: OS)が他の試験と比較するとやや不良であり、他の2つの試験ではOSの延長を認めないことから、結果の解釈は慎重にすべきである。

以上より、TNTはたしかに病理学的完全奏効

(pathological complete response: pCR)率に関して優れている可能性があるものの、遠隔転移再発率の減少やOSの延長に寄与するかどうかは慎重に判断する必要がある。また、試験ごとに放射線照射方法、併用化学療法も異なり、その至適なレジメンについても一定の見解が得られていない。加えて、診断から治療の完了まで、術後補助化学療法を併用すると1年近くかかり、患者への精神的・肉体的負担も計り知れず、すべての患者に一律にTNTを行うのは過剰医療となる可能性がある。上記を踏まえたうえで、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』では、「TNTは行わないことを弱く推奨する」というstatementとなっている。

4) TNTとNOM

CRT後根治手術前にpCRが予想される患者に対して、手術を行わずに経過観察するNOMが、欧米では急速に普及している。とくにTNTのpCR率の高さから、TNT後にNOMを行う治療戦略も海外では積極的に検討されている。

TNT後にNOMを行う場合、induction therapyがよいのかconsolidation therapyがよいのかに関して

表2 TNTにおけるinduction therapyとconsolidation therapyの比較

試験名	CRTレジメン	併用化学療法	pCR rate	TME free survival	局所再発率	遠隔転移再発率	全生存率
CAO/ARO/AIO-12	Long CRT + オキサリプラチン	FOLFOX 3kur	*Con25% vs Ind17%	—	Con5.9% vs Ind6.9% (5年)	Con23.76% vs Ind21.7% (5年)	Con84.2% vs Ind85.8% (5年)
OPRA	Long CRT	FOLFOX 8kur or Capox 5kur	—	*Con54% vs Ind39% (5年)	Con10% vs Ind6% (5年)	Con22% vs Ind20% (5年)	Con85% vs Ind88% (5年)

Con : Consolidation therapy, Ind : Induction therapy *有意差あり

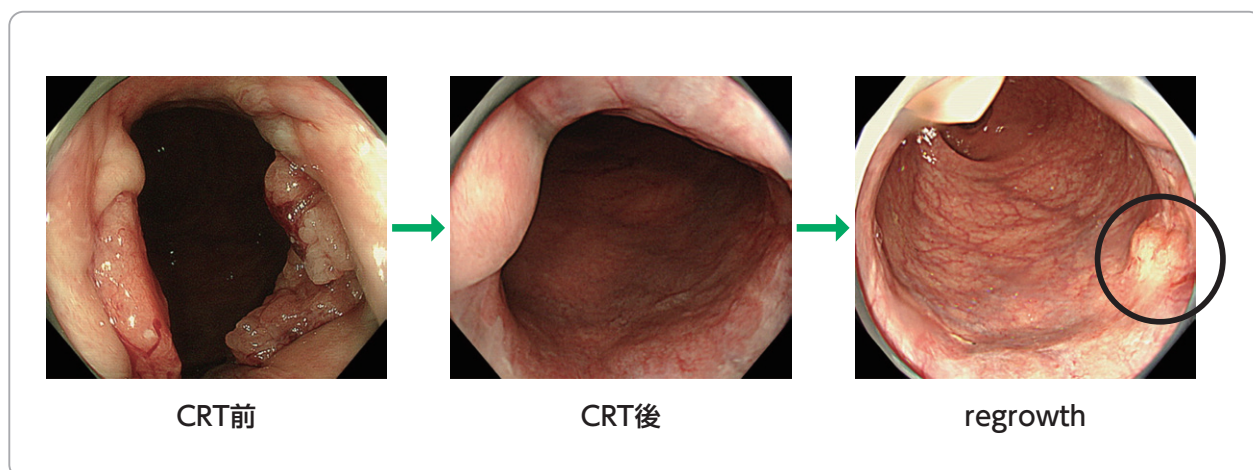


図2 当科で経験したregrowth症例

は、2つの前向き第Ⅱ相試験が報告されている^{10~13)}(表2)。CAO/ARO/AIO-12試験は、311例のStageⅡ/Ⅲの直腸癌に対して、primary endpointをpCR率としてinduction therapyとconsolidation therapyを比較したランダム化試験である。OPRA試験は、324例のStageⅡ/Ⅲの直腸癌に対してNOMも治療戦略に取り入れたinduction therapyとconsolidation therapyを比較したランダム化試験である。Primary endpointはDFS, secondary endpointは、「ランダム化からTME実施または死亡までの期間」と定義されたTME free survivalである。いずれの試験でも、局所再発率や遠隔転移再発率、全生存率には差を認めないものの、CAO/ARO/AIO-12試験ではpCR率はconsolidation群で有意に高く、またOPRA試験でもTME free survivalはconsolidation群で有意に高かった。以上より、NOMを考慮してTNTを行うのであれば、consolidation therapyが有利であることが分かる。

しかし、NOMに関しては、『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』では行わないことを弱く推奨するとの記載となっている。その詳細な理由は紙面の都合で割愛するが、NOMに関しては、長期的な治療データがまだ十分ではない。また、regrowthが25~30%に生じるとされるため、綿密なサーベイランスが必要

となるが、そのサーベイランス方法も確立されているとはいいがたい(図2)。また、regrowth症例では遠隔転移割合も高くなることが報告されており、予後を悪化させる可能性もある。加えて、NOM後の救済手術を行った場合の機能的予後も含めた検討も不十分である。以上より、現段階でNOMに関してはプロトコルをしっかりと定めたいうえで、十分に経験のある施設でのみ行われるべきだと考えられる。

② Conversion therapy について

1) はじめに

大腸癌では診断時にStageⅣである症例は18.8%に認められ、その内75~90%は切除不能であると報告されている。切除不能大腸癌の治療は、化学療法となるが、近年の化学療法の進歩から、腫瘍が縮小もしくは消失し、根治術に移行できる場合があり、これをconversion therapyと呼ぶ。しかし、conversion therapyに関しては、おのおのの臨床試験において、切除不能の基準やRAS/BRAFなどのmutation statusを含めた患者背景、アウトカムの設定などが大きく異なり、解釈を複雑にしている。ここではconversion therapyについて、最近の知見を踏まえて解説する。

2) 切除不能大腸癌におけるconversion therapyの実際

切除不能大腸癌に化学療法を行うことで、どの程度の症例が切除可能となるかどうか (conversion rate : CR) に関しては、わが国で行われた切除不能大腸癌における原発巣切除の意義を検証したJCOG1007試験が参考となる。本試験では、原発巣を切除後に化学療法を施行した群のCRIは3%、化学療法を施行した群のCRIは6%であったと報告している¹⁴⁾。他の臨床試験をみても、実際のCRは10%未満と考えられる。

後ろ向き解析で、conversion therapyを行った群は、非切除群と比較して予後が良好であったとの報告は散見されるが、背景因子の不均一性を考慮すると、各臨床試験においてCRが、OSに結びつくかどうかを検討することが重要である。Chrabaszczらは、2003年以降に発表された化学療法のレジメンの効果を比較した30のRCTを横断的に解析して、CRがOSに結びつくかを検証した¹⁵⁾。その結果、CRの中央値は7.3%であり、同一試験内でのCRの差が2%未満の試験ではOSの差は0.8ヵ月、3%以上では1.6ヵ月であったとしており、CRの増加は、OSの改善と相関していたと報告している (P=0.021)。また奏効率が高いレジメンほど、CRも高かったとしている。以上より、conversion therapyは予後の延長に結びつく可能性が高く、conversion therapyを狙うには、より奏効率の高いレジメンを選択すべきであると考えられる。

3) 切除不能肝転移に対するconversion therapy

Conversion therapyに関する報告が最も多いのが肝転移である。非切除の肝転移の5年OSが8%である一方で、切除不能であったものの化学療法により切除可能となった肝転移の5年OSは33%と報告されており、colorectal cancer liver-only metastases (CRLM) に対する切除は強い予後改善効果があると考えられる。

Conversion therapyの際には抗腫瘍効果を高めるためdoublet/triplet + 抗EGFR/抗VEGF抗体薬を用いるのが一般的と考えられる。Bolhuis らはCRLMに対して、conversion therapyにむけた最適なレジメンやその切除率、長期成績を明らかにすべく、2008年以降に発表された第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験のうち、切除不能CRLM症例を対象とした7件の報告と、切除不能大腸癌の中でCRLMのサブグループ解析を行った13件の報告をレビューしている¹⁶⁾。その結果CRは、前者では27~69%、後者では22~37%であった。ただ、多くの論文で切除不能基準が明記されておらず、患者の選択基準も論文間で大きく異なっていた。また、多くの研究で

治療反応性、CR、R0切除率などが主目的となっており、長期成績の違いまでは明らかにできなかった。以上のことから、現段階でconversion therapyにおいて有効な治療戦略に関しては、エビデンスのある報告は存在しないが、RAS/BRAFの変異の有無やMSIの有無を踏まえて、奏効率の高いレジメンを選択していくことが重要と考えられる。また、薬物治療奏効例に対して、切除を行うタイミングに関しても定まったものはない。しかし、化学療法を行う期間が長くなるほど、薬剤性肝障害のリスクも上昇することから、腫瘍内科医・肝胆膵外科医・大腸外科医が連携をとりつつ、切除可能となったタイミングで切除を検討することが妥当と考えられる。

4) 切除不能肝外転移に対するconversion therapy

肝転移以外の遠隔転移に対するconversion therapyに関しては、文献的な報告も少なく、明確なエビデンスは存在しない。個々の症例において、大腸外科医、腫瘍内科医、肝胆膵外科医、呼吸器外科医、放射線科医などの多職種で連携して治療方針を決定していくことが重要であると考えられる。

③ おわりに

大腸癌に対するTNTとconversion therapyについて解説した。いずれの治療戦略も、患者個々の背景も加味したうえで、多職種が連携したmultidisciplinary teamで適応を判断していく必要があると考えられる。

⚠️ ピットフォール

- 集学的治療の適応は、多職種が連携したmultidisciplinary teamで判断しなくてはならない。

●参考文献

- 1) Fujita S, et al : Ann Surg. 2017 ; 266 : 201-207.
- 2) Ozaki K, et al : Int J Colorectal Dis. 2021 ; 36 : 1525-1534.
- 3) Bujko K, et al : Ann Oncol. 2016 ; 27 : 834-842.
- 4) Bujko K, et al : Ann Oncol. 2024 ; 35 : 873-883.
- 5) Bahadoer RR, et al : Lancet Oncol. 2021 ; 22 : 29-42.
- 6) Dijkstra EA, et al : Ann Surg. 2023 ; 278 : e766-e772.
- 7) Conroy T, et al : Lancet Oncol. 2021 ; 22 : 702-715.
- 8) Conroy T, et al : Ann Oncol. 2024 ; 35 : 873-881.
- 9) Jin J, et al : J Clin Oncol. 2022 ; 40 : 1681-1692.
- 10) Fokas E, et al : J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 3212-3222.
- 11) Fokas E, et al : JAMA Oncol. 2022 ; 8 : e215445.
- 12) Garcia-Aguilar J, et al : J Clin Oncol. 2022 ; 40 : 2546-2556.
- 13) Verheij FS, et al : J Clin Oncol. 2024 ; 42 : 500-506.
- 14) Kanemitsu Y, et al : J Clin Oncol. 2021 ; 39 : 1098-1107.
- 15) Chrabaszcz S, et al : Am J Clin Oncol. 2022 ; 45 : 366-372.
- 16) Bolhuis K, et al : Eur J Cancer. 2020 ; 141 : 225-238.

ポイント

- 2022年より大腸癌術後の局所再発に対して重粒子線治療が保険適用となった。
- 骨盤内に限局した局所再発症例が適応であり、X線治療後の再照射も可能。
- 有害事象は少なく、治療効果は外科的切除に匹敵する。

① はじめに： 直腸癌局所再発治療の現状

直腸癌術後の局所再発(主に骨盤内の再発を指す)に対する治療原則は外科的な再切除であるが、根治的切除が困難な症例であっても放射線治療により長期制御や根治が得られる可能性があり、その選択肢の1つとして2022年以降に保険適用となった粒子線治療、とくに重粒子線治療(図1)が注目されている¹⁾。

② 重粒子線(炭素イオン線)の特性

一般的に放射線治療に用いられるX線と異なり、粒子線の持つ最大の特徴はきわめて高い線量集中性により、目的とする腫瘍周囲に対して限局したピンポイント治療が可能となる点である(図2)。正常組織への影響を最小限に抑えることで従来のX線治療の線量限界を大幅に超える高線量を処方することが可能となり、腫瘍の長期制御が得られるようになった。また、DNAの2本鎖を直接切断する重粒子線治療の作用により高い殺細胞

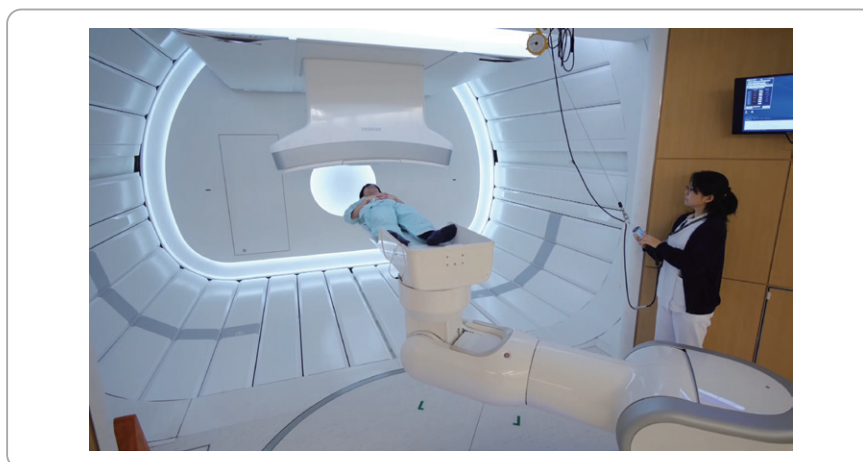


図1 重粒子線治療室

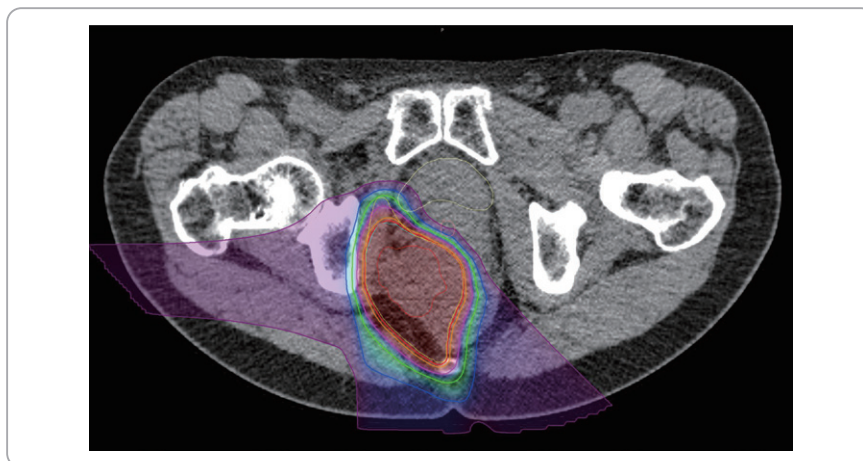


図2 線量分布例

胞効果を発揮し、とくに従来放射線抵抗性とされてきた腺癌や低酸素環境下にある腫瘍に対しても有効性が認められており、根治も期待できる治療である。

③ 治療体制と適応

国内では量子科学技術研究開発機構(QST)をはじめとする7カ所の重粒子線治療施設が、互いに連携して診療と情報共有が行われている。大腸癌(直腸癌ならびに結腸癌)術後の局所再発に対する主な治療適応は、以下の通りである。

- 画像上で確認可能な局所再発病変であること。
- 消化管や膀胱に腫瘍が接していないこと。
- 原則として遠隔転移がないこと。

消化管への浸潤が疑われる場合や吻合部の再発などは、穿孔などのリスクが高いため原則として適応外となる。治療は週4回、全16回(約4週間)で行われ、1回あたりの治療時間は準備を含めて20分程度と短く、通院での治療も可能であるため、社会生活を維持しながら治療を受けられる点が大きなメリットである。

2025年時点では大腸癌原発巣に対する重粒子線治療は行われていない。

④ 治療成績と安全性

重粒子線治療の線量は73.6Gyまたは70.4Gy(1回2GyのX線換算で約88Gy相当)が設定されている。また、特筆すべき点として、骨盤内にX線治療の既往がある症例に対する再照射の有効性があげられる。原発巣に対する術前CRTの普及に伴い、このようなX線照射の既往がある再発症例はここ数年で増加傾向にある。一般的には正常臓器へのリスクの観点からX線による再治療は行えないことが多いため、再照射は重粒子線治療の良い適応である。

QST病院で行われた473例の重粒子線治療症例の解析²⁾では、X線治療の既往の有無に関わらず5年局所制御率70%程度、5年生存率50%程度という成績が得られた。この成績は、切除可能な局所再発例に対する根治的切除の成績に匹敵すると考えられている³⁾。有害事

象について、初回照射例ではGrade3以上の晩期有害事象(主に坐骨神経障害による疼痛や痺れ、消化管の潰瘍や骨盤内の感染など)が5.9%のみであったのに対して、再照射例では26.5%と高率に発生しており、注意深い管理が必要である²⁾。

これらの治療成績に基づき、昨今はがん診療拠点病院での多職種カンファレンスなどを経て、重粒子線治療の可能性について紹介される機会が徐々に増加傾向にある。とくに骨盤内の局所病変のみを標的として化学療法が実施されているような症例では、化学療法の休薬・離脱や、レジメンの温存といった観点から局所療法の適応が再評価されるようになってきている。

⑤ 今後の展望

重粒子線治療施設は設備や維持費用も高額であることから、今後すぐに施設数が増加することは想定されていない。したがって、ある程度遠方から来院する患者のニーズにあわせて相談窓口(地域拠点の放射線治療科など)の拡充や治療の短期間化が検討課題の1つである。ここ数年は外科的切除と重粒子線治療を併用した複合的治療戦略に関しても臨床試験の範囲ですすめられており、少しでも多くの症例で根治や長期生存が得られるよう、治療の可能性がさらに広がっていくことが期待される。

⚠️ ピットフォール

- 消化管が接している症例は治療適応外である。
- 再照射例では有害事象が少なくない。
- 近隣施設がない場合は、放射線治療科経由のご相談を。

●参考文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版。金原出版、東京、2024。
- 2) Takiyama H, et al : Int J Radiation Oncol Biol Phys 2024 ; 118 : 734-742.
- 3) Jeans EB, et al : Cancers 2023 ; 15 : 3057.

遺伝性大腸癌

大阪国際がんセンター遺伝子診療部遺伝性腫瘍診療科 中島 健

①はじめに

大腸癌のうち、遺伝的な素因があるもの、とくに特徴的な表現型(ポリポーシス)や生殖細胞系列での病的バリエーション(疾患と関連がある変化)があるものを遺伝性大腸癌と呼ぶ¹⁾。

②遺伝性の大腸ポリポーシスの診断

大腸ポリポーシスの代表例は、家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis : FAP)で、原因遺伝子はAPCで常染色体顕性(優性)遺伝形式をとり大腸に腺腫性ポリープが多発する。古典型FAP(密生型、または非密生型)の場合でも、FAPの家族歴がない例や、APCの病的バリエーション同定率は100%ではないことが報告されている。FAPを含めたポリポーシスの鑑別診断の一覧を示す(表1)。

③非ポリポーシスの遺伝性大腸腫瘍

代表例はLynch症候群(Lynch syndrome : LS)で、

生殖細胞系列のミスマッチ修復遺伝子を原因とする常染色体顕性(優性)遺伝疾患である。腫瘍検体でのマイクロサテライト不安定性検査はスクリーニング検査として保険収載されている。原因遺伝子別の腫瘍発生リスクを示す(表2)。確定診断後は、特化したサーベイランスが推奨される。

④遺伝性腫瘍のMGPTについて

遺伝性腫瘍の遺伝学的検査は、従来は可能性の高い遺伝子から順に実施する傾向が強かったが、大腸癌患者の7.8~16.0%に遺伝性腫瘍の病的バリエーションありとの報告もあり^{2~4)}、多遺伝子パネル検査(multi-gene panel testing : MGPT)で一括判定の方法が費用対効果も高い。大腸癌関連遺伝子としてはTP53, FLCN, MUTYH(片アレル), BLM, CHEKなどもある⁵⁾。わが国でも自費診療として実施可能で、とくに濃厚な既往歴・家族歴症例や若年症例はMGPT検討の時代となってきている。

表1 腺腫性ポリープと過誤腫性ポリープからのポリポーシス鑑別診断一覧²⁾

大腸ポリープの種類と個数	病的バリエーションの遺伝子	疾患名
腺腫性ポリープが10個以上	APC	古典型FAP(家族性大腸腺腫症)
		非典型FAP(減弱型FAP : AFAP)
	MUTYH(両アレル)	MUTYH関連ポリポーシス(MAP)
	POLE/POLD1	Polymerase proofreading-associated polyposis : PPAP
	MSH3	MSH3-associated polyposis (MSH3-AP)
	NTHL1	NTHL1-associated polyposis (NTHL1-AP)
同定できない		原因不明の大腸腺腫性ポリポーシス(CPUE)*
過誤腫性ポリープが2個以上	STK11	ポイツ・ジェガース症候群(PJS)
	SMAD4/BMPR1A	若年性ポリポーシス症候群(JPS)
	PTEN	カウデン症候群(CS) / PTEN過誤腫腫瘍症候群(PHTS)

* CPUE : colonic adenomatous polyposis of unknown etiology

表2 Lynch症候群：原因遺伝子別癌リスク比較²⁾

部位	一般集団 (生涯) [#]	MLH1		MSH2/EPCAM		MSH6		PMS2	
		平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク
大腸 (結腸・直腸)	4.1%	44歳	46~61%	44歳	33~52%	42~69歳	10~44%	61~66歳	8.7~20%
子宮体部 (子宮内膜)	3.1%	49歳	34~54%	47~48歳	21~57%	53~55歳	16~49%	49~50歳	13~26%
卵巣	1.1%	46歳	4~20%	43歳	8~38%	46歳	≤1~13%	—	—
腎盂・尿管	—	59~60歳	0.2~5%	54~61歳	2.2~28%	65~69歳	0.7~5.5%	—	—
膀胱	2.3%	59歳	2~7%	59歳	4.4~12.8%	71歳	1.0~8.2%	—	—
胃*	0.8%	52歳	5~7%	52歳	0.2~9.0%	45歳と 81歳に 2例	≤1~7.9%	—	—
小腸	0.3%	47歳	0.4~11%	48歳	1.1~10%	54歳	≤1~4%	—	—
膵臓	1.7%	データ なし	6.2%	データ なし	0.5~1.6%	データ なし	1.4~1.6%	—	—
胆道 (胆道系)	—	50歳	1.9~3.7%	57歳	0.02~ 1.7%	データ なし	0.2~≤1%	—	—
前立腺	12.6%	63歳	4.4~ 13.8%	59~63歳	3.9~ 23.8%	63歳	2.5~ 11.6%	—	—
脳	0.5%	データ なし	0.7~1.7%	データ なし	2.5~7.7%	43~54歳	0.8~1.8%	—	—

注釈 ※乳癌、皮膚癌のデータは省略。#わが国でのデータではない
*ヘリコバクター・ピロリ菌感染率の高いわが国ではリスクが高くなる可能性あり

●参考文献

- 1) 大腸癌研究会編：遺伝性大腸癌診療ガイドライン医師用2024年版。金原出版、東京、2024。
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), Genetic/Familial High-Risk Assessment : Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 1. 2025.
- 3) Jiang W, et al : J Med Genet. 2022 ; 59 : 370-376.
- 4) Uson PLS Jr, et al : Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 ; 20 : e508-e528.
- 5) 日本遺伝性腫瘍学会／令和6年度厚労科研 がん対策推進総合研究事業 平沢班編：遺伝性腫瘍症候群に関する多遺伝子パネル検査 (MGPT) の手引き2025年版。金原出版、東京、2025。

おわりに

本特集「消化器難治癌シリーズⅦー予後不良な大腸癌」は、われわれ臨床医が日々向き合う“治しきれないがん”の現実を、改めて見つめ直す機会となりました。大腸癌は、近年の診断技術や手術手技の進歩、薬物療法の発展によって、多くの患者さんの命が救われるようになりました。しかしその一方で、再発を繰り返したり、腹膜や肝臓に転移したりして、思うように治療効果が得られないケースも少なくありません。こうした「予後不良」と呼ばれる症例こそ、私たち医療者が真剣に考え、力を合わせて取り組むべき課題だと感じます。

本号では、疫学や生物学的悪性度といった基礎的な視点から、画像・内視鏡・病理診断、さらには分子標的治療や遺伝子解析を活用した“コンパニオン診断”まで、幅広い内容がわかりやすくまとめられています。

これらの研究や報告は、がんの性格をより深く理解し、患者さん一人ひとりに合った治療を選ぶための大切な手がかりとなります。とくに炎症性腸疾患や遺伝性大腸癌など、背景疾患をもつ方に対して、どのように早期発見・予防を進めていくかという点は、今後の臨床現場でもますます重要になってくるでしょう。

治療の章では、外科手術や化学療法、重粒子線治療、さらにはTNTやconversion therapyといった新しい戦略まで、実に多様なアプローチが紹介されています。ロボット手術をはじめとした技術革新も目覚ましく、手術の安全性や術後の生活の質(QOL)を高めるための工夫が積み重ねられています。これらの進歩は、“根治が難しい”とされた症例に対しても、希望をもって治療を続けるための大きな支えとなっています。

今回の特集では、多くの先生方がそれぞれの立場から貴重な知見と経験を寄せてくださいました。最新の治療戦略だけでなく、日常診療に役立つ実的な視点も数多く盛り込まれています。大腸癌を専門としない先生方にも、ぜひご一読いただき、今後の診療や患者説明の一助としていただければ幸いです。

消化器難治癌シリーズ — 予後不良な大腸癌

2026年4月

発行：一般財団法人 日本消化器病学会
編集：日本消化器病学会 難治癌対策委員会[予後不良な大腸癌]
担当理事：七島 篤志 宮崎大学医学部附属病院肝胆膵外科学分野
委員：石原 立 大阪国際がんセンター消化管内科
(五十音順) 稲森 正彦 横浜市立大学医学教育学・臨床研修センター
江崎 幹宏 佐賀大学医学部附属病院消化器内科
大塚 隆生 鹿児島大学病院消化器外科
勝田絵里子 東京科学大学病院肝胆膵外科
川嶋 啓揮 名古屋大学医学部附属病院消化器内科
上村 修司 鹿児島市立病院消化器内科
小無田美菜 国際医療福祉大学成田病院病理診断科
武藤 学 京都大学医学部附属病院腫瘍内科学講座
山口 直之 長崎大学病院消化器内科

制作協力：株式会社 協和企画

