

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	
	ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	HER2タンパク
	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	ERBB2コピー数異常
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	
	ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	HER2タンパク
	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	ERBB2コピー数異常
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.

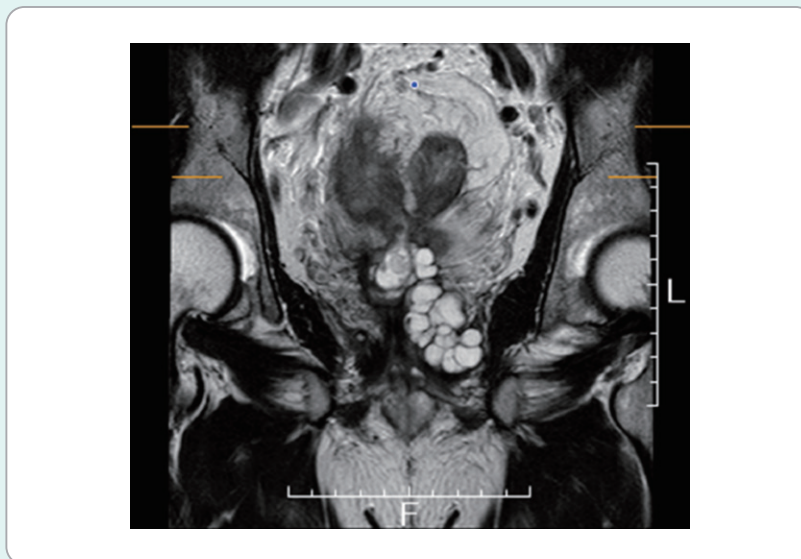


図 骨盤MRI (T2強調像, 横断像)
肛門周囲に多房性嚢胞状の高信号病変を認め、痔瘻癌に伴う粘液貯留を反映している。

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

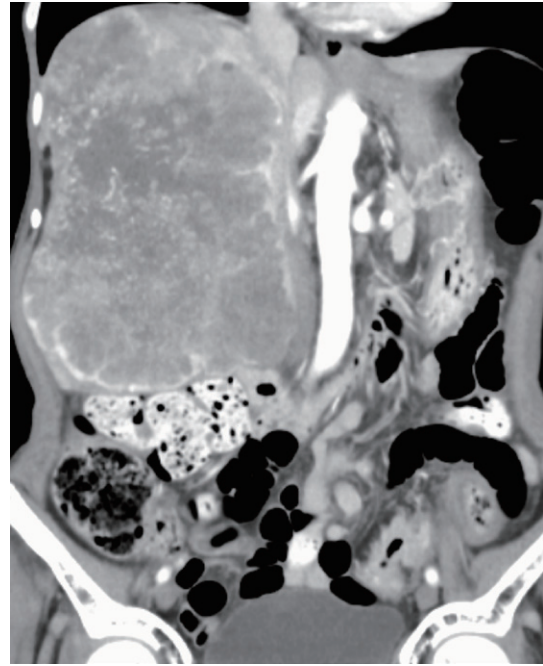
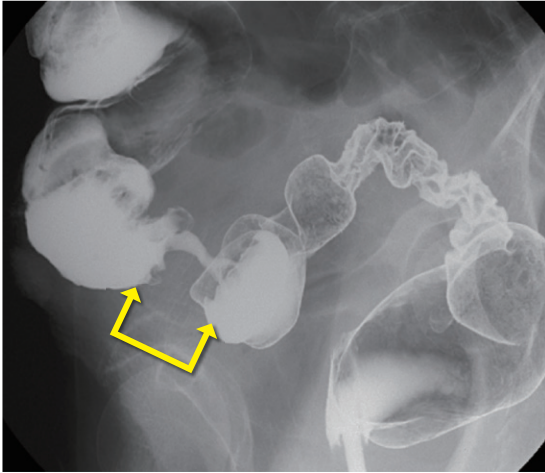


図1 全周性狭窄を伴うS状結腸癌+多発性肝転移

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.

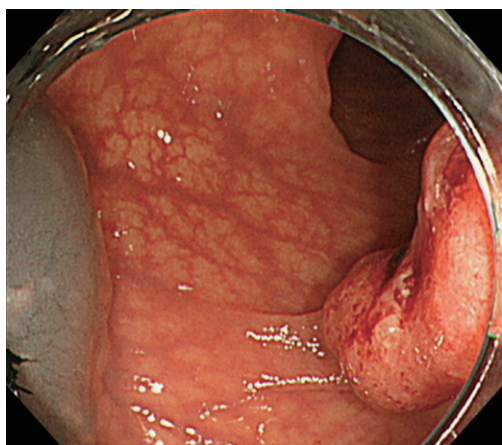
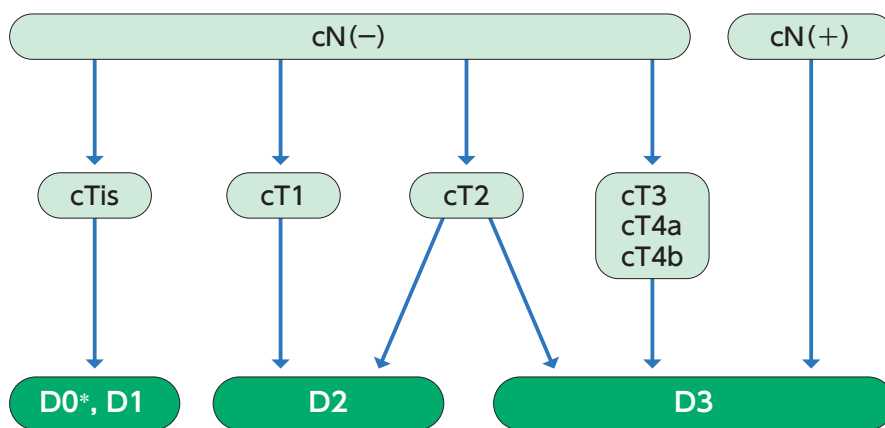


図2 点墨と術中所見

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

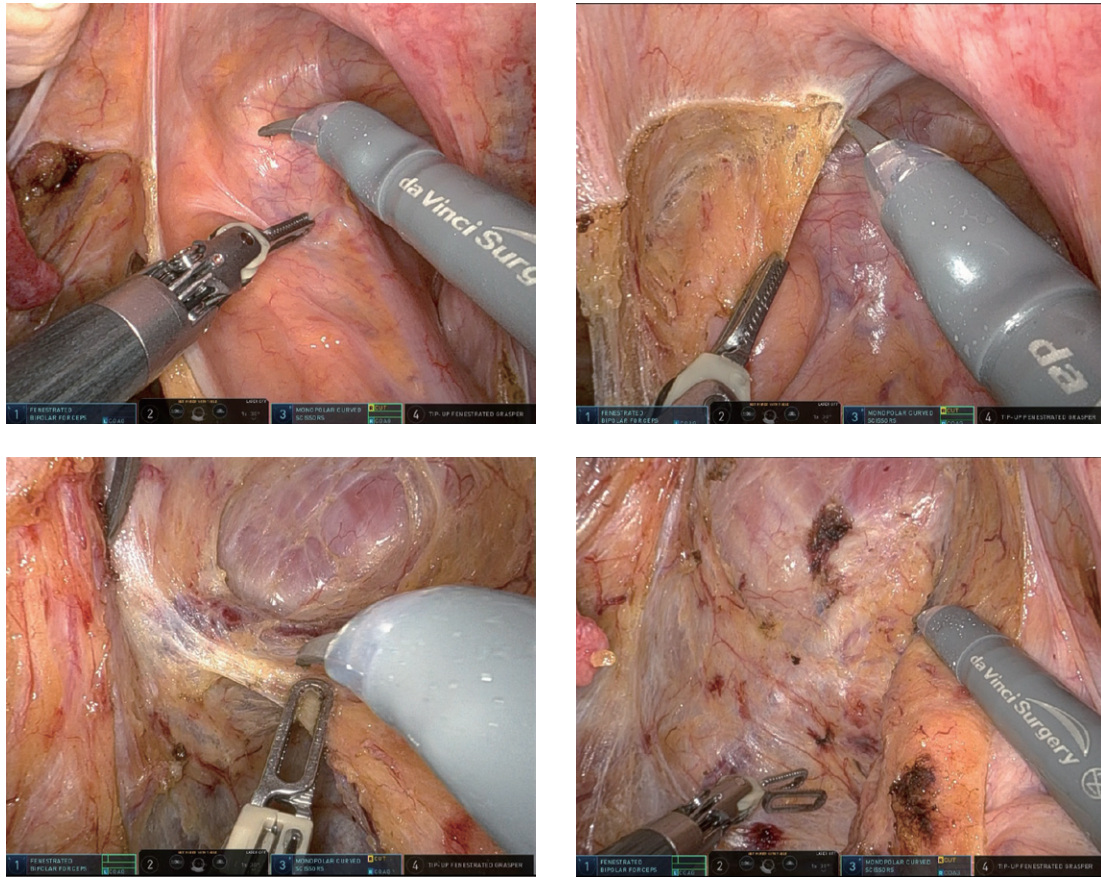


図4 ロボット直腸癌手術

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

- 『大腸癌取り扱い規約 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 大腸癌取り扱い規約 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

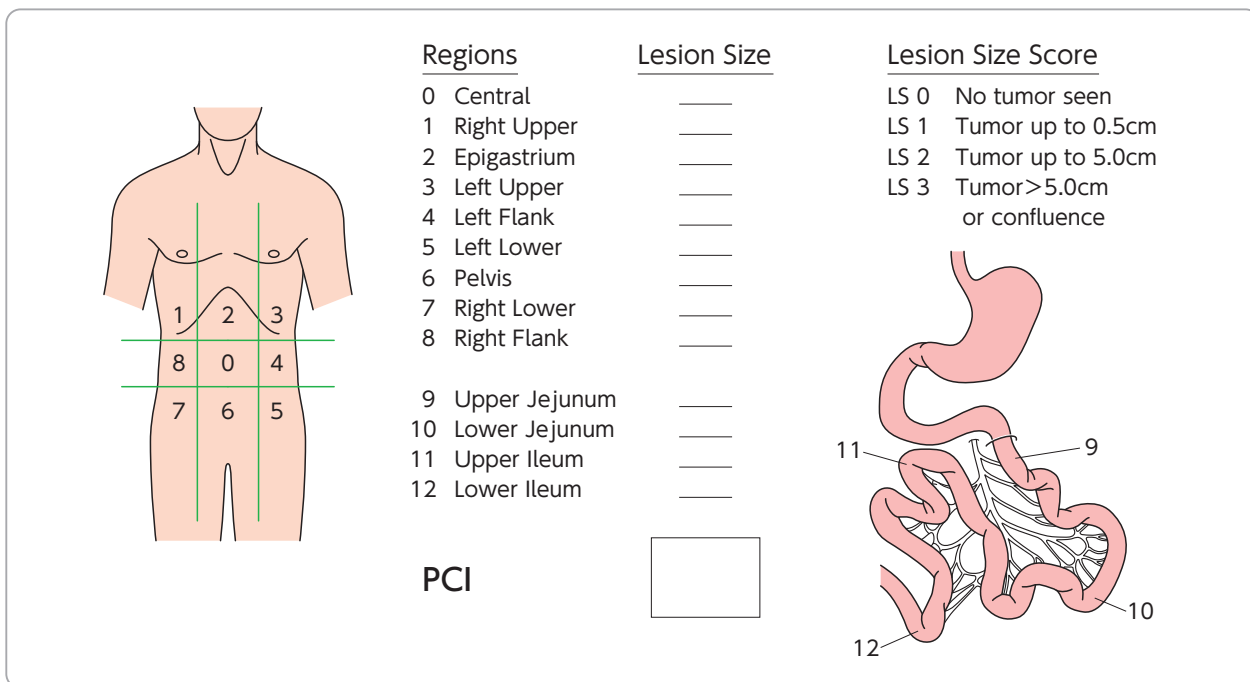


図 peritoneal cancer index

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.