

論文の内容の要旨

論文題目: 潰瘍性大腸炎に合併する dysplasia・大腸癌に対する早期発見
方法および治療方針に関する検討

指導教官 名川 弘一教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 畑 啓介

背景

潰瘍性大腸炎では大腸癌の発生率が高く、内視鏡下生検を行い大腸癌の監視を行ういわゆる内視鏡的サーベイランスが勧められている。内視鏡的サーベイランスの有用性は欧米では一般的に受け入れられているものの現行の方法は問題点も指摘されている。そこで以下の3点を目的として検討を行った。

1. 東京大学腫瘍外科にて施行した潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌サーベイランスプログラムにおける dysplasia・浸潤癌の累積発生率およびサーベイランス内視鏡の意義を明らかにする。
2. 潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌に対する新たなサーベイランスの方法として注目されている拡大内視鏡および pit pattern 診断の有用性を明らかにする。
3. 潰瘍性大腸炎に合併する腺腫様 dysplasia に対する内視鏡的ポリープ摘除の是非を明らかにする。

第1章 サーベイランス内視鏡による潰瘍性大腸炎合併大腸癌早期発見プログラムに関する検討

対象と方法

1979年1月より2003年12月までの25年間に東京大学腫瘍外科にてサーベイランス内視鏡を施行した潰瘍性大腸炎症例236症例を対象とした。サーベイランス内視鏡を施行した集団におけるdysplasiaおよび浸潤癌の累積発生率をKaplan-Meier法を用いて推定した。また、サーベイランス内視鏡により見つかった浸潤癌症例をサーベイランス群、同期間にサーベイランス内視鏡を経ずに症状により浸潤癌が発見されて他院より紹介された症例を非サーベイランス群とし、2群に分けて進行度、生存期間に関し検討した。

結果

累積dysplasia発生率は10年で3.3%、20年で9.7%、30年で19.2%であった。累積浸潤癌発生率は10年で0.5%、20年で4.2%、30年で9.6%であった。深達度、Dukes分類で比較すると非サーベイランス群に比べサーベイランス群で有意に早期発見がなされていた。生存期間に関してはサーベイランス群で発見された浸潤癌症例は7症例で平均96ヶ月の経過観察で全例が生存し、再発の徴候は認めていない。一方で、非サーベイランス群の浸潤癌症例は4症例で内3症例が死亡している。

考察

本検討の潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌の頻度は欧米の報告とほぼ同等であり、サーベイランス内視鏡が本邦でも重要であることがアジア人種において初めて示唆された。

第2章 潰瘍性大腸炎におけるpit patternと病理組織像の相関に関する検討

対象と方法

潰瘍性大腸炎症例のうち、色素内視鏡写真にて腺口形態(Pit pattern)の判定が可能であった24症例、132部位を対象として検討を行った。Pit patternの判定はKiesslichらの報告に従い非腫瘍性pit(KudoのI、II型)と腫瘍性pit(KudoのIII、IV、V型)の2群に分類した。病理組織像はRiddellらの分類に従い、high-grade dysplasiaおよびlow-grade dysplasiaを腫瘍性病変、negative for dysplasiaを非腫瘍性病変とした。

結果

内視鏡における pit pattern 分類と病理組織所見の間には統計学的に有意な相関を認めた (P<0.0001)。潰瘍性大腸炎における pit pattern 診断の dysplasia に対する sensitivity は 100%、specificity は 80.0%であった。

Pit pattern	腫瘍性病変	非腫瘍性病変	p 値
腫瘍性 pit	17	23	
非腫瘍性 pit	0	92	<0.0001

考察

内視鏡における pit pattern は病理組織所見と有意に相関し、潰瘍性大腸炎のサーベイランス内視鏡の効率化を図る上で有用であると考えられた。

第 3 章 潰瘍性大腸炎に合併する腺腫様 dysplasia に対する内視鏡的ポリープ摘除の可能性に関する検討

定義

潰瘍性大腸炎に合併した dysplasia を腺腫様 dysplasia と狭義の dysplasia の 2 つに分類した。腺腫様 dysplasia の定義は、周囲との境界が明瞭な病変で、周囲の生検からは dysplasia を認めない dysplasia とした。同様の形態でも周囲の生検から dysplasia を認めた病変に加え、結節集簇型や表面型の病変は狭義の dysplasia と定義した。

対象と方法

1979 年 1 月から 2003 年 12 月までに東京大学腫瘍外科で内視鏡検査を行った潰瘍性大腸炎患者 490 症例のうち、dysplasia の認められた 46 症例を対象とした。腺腫様 dysplasia が 26 症例に認められ、内視鏡的ポリープ摘除を行った。一方で狭義の dysplasia 症例は 20 症例に認められた。腺腫様 dysplasia 症例および狭義の dysplasia 症例の性別、潰瘍性大腸炎罹患範囲、年齢、潰瘍性大腸炎罹患期間を比較した。

腺腫様 dysplasia に対し内視鏡的ポリープ摘除を行った症例に対し、内視鏡的経過観察を行った。その後の腺腫様 dysplasia、狭義の dysplasia および浸潤癌の発生に関して検討した。また、腺腫様 dysplasia 症例および狭義の dysplasia 症例で浸潤癌を認めた症例数を検討した。

結果

潰瘍性大腸炎の罹患範囲、罹患年数、年齢において2群間に有意差を認めた。性別に関しては2群間に有意差は認められなかった。

	腺腫様 dysplasia	狭義の dysplasia	p 値
罹患範囲			0.0067**
全大腸炎型	14	18	
左側大腸炎型	7	2	
直腸炎型	5	0	
平均年齢	56.2	46.4	0.019**
平均罹患年数	8.5	14.2	0.012**

腺腫様 dysplasia 26 症例中、21 症例に対し経過観察目的に計 99 回の内視鏡を施行した。そのうち 1 症例に狭義の dysplasia を認めた。6 症例に新たに腺腫様 dysplasia が発見され、内視鏡的ポリープ摘除を行った。また、1 症例は大腸全摘を施行した際に腺腫様 dysplasia が認められた。腺腫様 dysplasia 症例のその後の経過で浸潤癌を合併した症例はなかった。一方で、狭義の dysplasia 症例は 20 症例中 17 症例で経過観察が可能であり、浸潤癌を合併した症例は 8 症例であり、腺腫様 dysplasia 症例と比べると有意に多かった ($P=0.0005$)。

考察

腺腫様 dysplasia は狭義の dysplasia とは臨床病理学的因子が異なり、別の疾患概念である可能性が考えられた。腺腫様 dysplasia 症例で内視鏡的ポリープ摘除後に浸潤癌を認めた症例がないことから、厳重な経過観察のもと内視鏡的ポリープ摘除で治療が可能であると考えられた。

結論

1. アジアにおいてはじめて、潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌の累積発生率およびサーベイランス内視鏡の意義が明らかとなった。
2. 拡大内視鏡および Pit pattern 診断は潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌に対するサーベイランス内視鏡に有用であることが明らかとなった。
3. 潰瘍性大腸炎に合併する腺腫様 dysplasia は、厳重な経過観察のもと、内視鏡的ポリープ摘除で治療することが可能であると考えられた。