

大腸癌研究会プロジェクト研究
「炎症性腸疾患合併消化管癌のデータベース作成と臨床病理学的研究」
第4回会議議事録

日時：令和3年7月1日 13:00 - 14:00

Zoom meeting：出席者 59 名

委員長：石原聡一郎（東京大学）

出席者（敬称略、50音順）：安西紘幸（東京大学）、池内浩基（兵庫医大）、石丸 啓（愛媛大学）、板橋道朗（女子医）、伊藤雅昭（国立がん研究センター中央病院）、岩谷 舞（信州大学）、上原 圭（名古屋）、上野剛平（京都）、内野 基（兵庫医大）、大北喜基（三重大学）、岡 志郎（広島大学、田中先生の代理）、岡本耕一（防衛医大）、荻野崇之（大阪大学）、梶原由規（防衛医大）、菊池麻亜子（久留米大学外科）、岸川純子（東京大学）、吉敷智和（杏林大学）、五井孝憲（福井大学）、河野 透（札幌東徳洲会病院）、小森康司（愛知県がんセンター）、小山 文一（奈良県立医大）、佐々木慎（日本赤十字医療センター）、佐藤 雄（東邦佐倉）、志田 大（東京大学医科学研究所）、篠崎 大（東京大学医科学研究所）、須藤 剛（山形県立中央病院）、須並英二（杏林大学）、清島 亮（慶應）、園田寛道（日本医科大学）、大東弘治（近畿大学）、高雄美里（駒込病院、山口達郎先生代理）、高橋賢一（東北労災病院）、田中正文（高野病院）、谷 公孝（東京女子医科大学）、津島辰也（東京大学）、問山裕二（三重大学）、都倉明美（浦添総合病院）、永原 央（大阪市大）、根津理一郎（大阪中央病院）、野口竜剛（東京大学）、花井恒一（藤田医科大学）、平能康充（埼玉医大国際医療センター）、二見喜太郎（福岡大学筑紫病院）、星野伸晃（京都大学）、升森宏次（藤田医科大学）、松田圭二（帝京大学）、三品拓也（名古屋）、水内祐介（九州大学）、水島 恒和（大阪警察病院）、溝口正子（医科歯科、代理）、山下 賢（広島大学）、山本 晃（三重大学）、山本聖一郎（東海大学）、山本 隆行（四日市羽津医療センター）、吉田真也（京都）、若井俊文（新潟大学）、渡谷祐介（広島大学）、渡辺和宏（東北大学病院）

○ **報告事項**

➤ データ集積状況（2021年7月1日現在）

- UC 関連大腸癌/dysplasia：1219 例（47 施設）
- CD 関連消化管癌：320 例（39 施設）

→今からでも提出いただける施設には提出をお願いします。データベースはその都度更新していきます。

○ **協議事項**

- 後ろ向きデータベース研究

- データ未提出施設：随時データを受け付ける予定。
- 論文化
 - 集計データの概要（UC 癌 vs. CD 癌）
 - ◇ Title：Intestinal cancers associated with ulcerative colitis and Crohn's disease differ in their clinical features and oncological outcomes: a large multicenter retrospective study in Japan
 - ◇ 著者：事務局、最多登録施設（2名）、登録症例数の順に各施設1名で雑誌が許す限り、研究グループ名
 - ◇ Acknowledgement：全施設
 - ◇ 投稿状況：NEJM、LANCET で reject。Lancet は open access がいくつかあり、transfer を示唆されたが、別の雑誌を検討中。

- 副次研究について
 - 統合データの共有（症例登録施設）
 - 副次解析一次募集→締め切り。いくつか提出をいただいたが重複したものを整理して、現在7テーマあり。

- 副次研究論文テーマ（今回は6件の報告、大阪大学は次回研究会での報告）
 - 施設名：帝京大学 外科
解析担当者名：松田圭二先生
テーマ：直腸に腫瘍を合併しやすい潰瘍性大腸炎（UC）の特徴を明らかにする

 - 施設名：東京女子医科大学
解析担当者名：谷 公孝先生、板橋道朗先生
テーマ：Colitic cancer 症例に対する腹腔鏡手術の有用性

 - 施設名：慶應義塾大学
解析担当者名：岡林剛史先生、清島亮先生
テーマ：IBD 関連癌に対する chemoprevention に関する検討

 - 施設名：三重大学大学院医学系研究科 消化管・小児外科学
解析担当者名：山本晃先生、奥川喜永先生、大北喜基先生、問山裕二先生
テーマ：Disease Behavior に着目したクローン病関連癌の腫瘍学的予後

 - 施設名：九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科
解析担当者名：水内祐介先生

テーマ： Colitic cancer における予後に対する癌局在部位の影響

○施設名：兵庫医科大学 消化器外科学講座 炎症性腸疾患外科

解析担当者名：内野 基先生、池内浩紀先生

テーマ：炎症性発癌における深達度と組織型の特徴

○施設名：大阪大学 消化器外科

解析担当者名：荻野崇之先生、関戸悠紀先生、水島恒和先生

テーマ：The different features between Crohn's disease associated cancer and sporadic colorectal cancer

● 各施設よりの解析結果の発表

① 帝京大学 松田圭二先生、橋口陽二郎先生：

テーマ：直腸（特に下部直腸と肛門管）に腫瘍を合併しやすい潰瘍性大腸炎（UC）の特徴を明らかにする

背景：近年の UC 適応のうち腫瘍の割合が増加、一方で肥満人口が増加。

UC の標準術式の IAA は肥満患者では難しく IACA に変更することもある。Ra より口側の腫瘍では IACA も選択し得る。

局在が明記されている 1216 例を対象

・主病変が Rb/P 277 例、主病変が他部位 27 例

・合計 Rb/P に腫瘍が存在：304 例（25%）vs Rb/P に腫瘍がない：912 例（75%）で臨床病理学的因子について検討

・単変量解析：

Clinical な深達度が浅いもの、clinical なリンパ節転移陽性、主病変左側大腸、癌の手術適応が RbP で有意に多かった。

・多変量解析：

Clinical な深達度が浅いもの、clinical なリンパ節転移陽性、主病変左側大腸が RbP で有意であった。

結論：術前の深達度が浅いもの、術前のリンパ節転移陽性、主病変が左側大腸のものは Rb/P に腫瘍が存在する有意なリスクであり、IACA を選択する際には慎重な術前精査が必要であろう。

池内先生：術前のリンパ節転移陽性の判断は CT からの評価でしょうか？

→データベースからのデータのため陽性か陰性かだけであり、詳しい内容は不明。

板橋先生：浅い深達度とリンパ節転移陽性とは相反する事象のように考えられるがどうい
うことなのでしょう？

→理由については定かではありませんが、Rb/P に腫瘍があるものは口側の腫瘍と比べて浅
い病変が多いのではないかと考えています。一方で Rb/P のものはリンパ節転移が多いとい
う結論でした。

石原：今回の研究の目的は？術前に知りうる情報から低位の直腸癌の存在を予想すること
が目的でしょうか？

→IACA は避ける症例をピックアップするための検討。あるいは術前によく直腸肛門をよく
調べる症例のピックアップのための検討。

石原：Rb/P に腫瘍が認識されていない場合も含まれているのでしょうか？

→RbP の腫瘍自体が浅く見つかりがちである。

石原：リンパ節転移陽性例が多いとの報告ですが、術前の深達度が過小評価されているなど
の意味合いはありますか？

→リンパ節転移に関してはリンパ節転移の頻度が病理学的にも多く、深達度も病理学的に
も浅かったです。

散発癌でも似たような傾向があるでしょう。リンパ流が多いので転移がしやすいのではな
いかと考えている。

水内先生：dysplasia も含まれるのでしょうか？

→含まれます。

水内先生：術前に認識しづらい dysplasia についても注意することができるので有意義な結
果であったと考えています。

石原：RbP 癌のリスクを探すよりは、RbP 癌の特徴を説明する、といった方向のほうがす
っきりとまとまるのではないのでしょうか？

→その方向ですすめようと思います。

② 女子医大 谷 公孝先生、板橋道朗先生：

テーマ：Colitic cancer 症例に対する腹腔鏡手術の有用性

目的：腹腔鏡下手術の開腹手術に対する非劣性を確認する。

最終的に 813 例を対象とした。

Lap 348 例 vs open 465 例

全例での比較（非劣性マージン HR 1.23）：Lap の open に対する cancer specific

survival(CSS)で非劣性を示すことができたが、Relapse free survival (RFS)では非劣性を示すことはできなかった。

pStage 0/1 症例に限った比較（非劣性マージン HR 1.23）：CSS で非劣性を示すことができた、RFS では示すことができなかった。

pStage 2/3 症例での比較（非劣性マージン HR 1.31）：CSS、RFS ともに非劣性を示すことはできなかった。

Propensity score matching を使用しての比較：

CSS と RFS に有意差は認めなかった。

結論：全症例と pStage 0/1 に限った比較では CSS で非劣性を示すことができたものの、RFS では示すことができなかった。

Propensity score matching を使用しての比較では両群で CSS と RFS に有意差は認めなかった。

水島先生：非劣性マージンの設定方法、Propensity score matching の時代背景（周術期の化学療法なども関係するため）の因子は入っているでしょうか？

→非劣性マージンは90%に対して10%の非劣性を容認する形で設定しています。

Propensity score matching については、year of surgery、adjuvant CTx も入って検討しています。

板橋先生；非劣性を示せるほどの症例数はなかったことと、症例の背景が様々なので、Propensity score matching したら有意差がなかった、という方向でまとめるのがよいのではないかと考えています。

石原：colitic cancer の開腹と腹腔鏡の比較については今までどれだけ調べているのでしょうか？

→いままで大きなデータでの検討はないです。Dysplasia の点だけ海外とのすり合わせが必要ですが、Stage もわけてマッチングしているので対応できると考えております。

石原：同じテーマを別の施設からもご提案いただいています。症例数から女子医大にご発表いただきました。今回の発表を聞いていただいて追加の解析などありましたらご連絡ください。

板橋先生：CD の解析が間に合いませんでした、CD のほうは追加で解析させてください。UC と CD と合わせて出そうかはこれから CD の解析結果を出して検討しようと考えております。

→今回の解析の結果の方向で進めていくこととした。

③ 慶應義塾大学 清島 亮先生、岡林剛史先生：

テーマ：IBD 関連癌に対する chemoprevention に関する検討

目的：バイオ製剤の使用頻度が増加している現状における、各種 IBD 治療薬が発がんに与える影響を明らかにする。

方法：癌診断1年以内に使用したステロイド、5ASA、免疫調整薬、バイオ製剤で4つにわけて、癌の Stage、組織型などの腫瘍学的因子を患者背景とともに評価を行った。

・ UC：

ステロイド、5ASA 内服症例、免疫調整薬、バイオ製剤症例のいずれにおいても、非使用群と比較して Stage II 以上が有意に少なかった（早期に診断される症例が多い）。

1次解析でサーベイランスでの発見症例において早期に見つかることも踏まえて、サーベイランス症例により層別化しての解析を行った。

ステロイド、免疫調整薬はサーベイランスで見つかった症例はでは Stage に有意差を認めず、非サーベイランス症例では使用群で Stage II 以上の症例が有意に少なかった(限定的ではあるが chemoprevention 効果あり)。

5ASA、バイオ製剤症例はサーベイランスあり、なしにかかわらず使用例で早期に癌が見つかる症例が有意に多かった（発見契機によらず chemoprevention 効果あり）。

・ CD：薬剤により差なし。Chemoprevention 効果は薄いと考えられる。

結論；UC 発がんにおいては 5-ASA とバイオ製剤は発見契機によらず chemoprevention 効果が認められた。ステロイドと免疫調整薬に関しては非サーベイランス発見症例でのみ効果が認められた。CD 発癌においては、いずれの薬剤にも明らかな chemoprevention 効果は認められなかった。

石原：このような解析は今までありましたか？

→メタ解析のような論文はいくつかあり。5ASA については UC について chemoprevention があるとコンセンサスがある、CD においては全く検討はなかった。バイオはまだ新しいので報告はあまりなし。

石原：薬剤が入ったか入っていないかのみであり、量が不明のため、そこが limitation になる可能性はあり。

UC と CD の両方をまとめて解析をすすめてこの方向で論文を進める方針とする。
CD については診断のプロセスが複雑なので本検討のみでは説明つかないこともあるでしょう。

④ 三重大学 山本 晃先生、奥川喜永先生、大北喜基先生、問山裕二先生：
テーマ； Disease Behavior に着目したクローン病関連癌の腫瘍学的予後

背景：CD における behavior の検討。B1 症例は B2 (stricturing), B3 (penetrating) に移行することが多く、B2, B3 が慢性炎症の結果と考えられる。それぞれ異なる表現型であり、異なる disease behavior を持つ癌は異なる特徴のある癌になるのではないか。

Stricturing は OS, DFS に影響しないが、Penetrating は OS、DFS に関して poor outcome であった。

Penetrating は T 因子、リンパ管侵襲、肺転移等に関連する。Penetrating は T 因子、組織型に関連する。再発形式は stricturing で播種再発、penetrating で 局所再発が有意に多かった。

Cox 多変量解析では penetrating は OS、DFS の独立因子として抽出される。

まとめ：

Stricturing の有無は予後と関連はなし、penetrating は poor OS, DFS。臨床病理学的因子、再発形式で両者は異なる特徴を示す。多変量解析で penetrating は OS、DFS と関連する独立した因子であった。

内野先生：Location の問題か？ stricturing においては小腸癌・結腸癌の割合が多く、penetrating では直腸肛門管癌の割合が多いことが、再発形式に関係しているのではないか？

→その可能性は高いと考えられる。P 因子に引張られた可能性は高いと考えられる。

石原：anorectal だけに限って検討する方法も検討するのはどうでしょうか。

Curability には差があったでしょうか？

→Stricturing の方が curability 低かった（手術適応が癌じゃない症例が多かったためではないかと考えられる）。

池内先生：stricturing と penetrating の定義がもともと初回手術時の所見で定義するところであるが、登録している症例が stricturing, penetrating の定義があいまいになっているのではないのでしょうか。

石原：データベースをもとにしている検討ではあるので、登録の際に定義があいまいになっ

ているところではあると思います。Limitation に含めるべき内容であると思います。

同様の検討は過去にはなかったでしょうか？

→文献検索を行ったところ、あまり見受けられない検討であると考えています。

→本検討の内容で進める方針とした。

⑤ 九州大学 水内祐介先生、永吉絹子先生、佐田政史先生、田村公二先生、中村雅史先生：
テーマ：Colitis associated cancer における予後に対する癌局在部位の影響

背景：CAC の発生部位による予後の違いは明らかではない。Sporadic CRC では局在部位により予後の違いがある。CAC における発生部位による予後の違いを明らかにする。

多発大腸癌を除き右側、左側、直腸で分けた、根治手術で腸切除を行ったもの。

617 例を解析症例→結腸 376 例 vs 直腸 241 例→右側 116 例 vs 左側 260 例

結腸 vs 直腸の比較

吻合方法、術後の再発、adjuvant CTx の有無、pN2、脈管侵襲の有無で差を認めた。

5 年の OS、RFS は直腸で優位に予後が悪い。癌の進行度が影響しているのではないか？

多変量解析では、T4、N2 は独立した予後因子として残るが、腫瘍局在は独立した因子として残らなかった。

Propensity score matching 後には OS、RFS は差がなし。

右側 vs 左側の比較

明らかな臨床病理学的因子での有意差なし。OS、RFS も変わらず。

まとめ

直腸は結腸と比較して高度リンパ節転移、脈管侵襲陽性症例が多かった。

直腸のほうが OS、RFS とともに有意に予後が悪かったが、多変量解析、propensity score matching を行うと結腸と直腸の予後に差は認めなかった。左右結腸では進行度、生存率ともに明らかな差は認めなかった。

石原：同様の解析は散発癌ではよく行われるが、colitis associated cancer では珍しいでしょうか？

→直腸と結腸での差はあるとの報告はあるようですが、結腸においては右側左側での違いは今回の解析ではなかったです。

石原：散発の大腸癌との解析における違いは？

→高度リンパ節転移の確立が高いのではないかと感じました。

T 因子については直腸と結腸で差はなかったですが、直腸はN因子は有意に高かったです。

→この検討の方向で論文化を進めていただく。

⑥ 兵庫医大 内野 基先生、池内浩紀先生：

テーマ：炎症性発癌における深達度と組織型の特徴

背景：colitis-associated cancer は表面と深部癌先進部での組織型が異なり、深部浸潤するほど未分化癌や粘液癌が増加する可能性がある。

UC 1054 例：深達度が上がるについて未分化癌 (por, sig, muc) の割合が増えている。

CD 316 例：深達度が上がるについて未分化癌 (por, sig, muc) の割合が増えている。

今後、sporadic との比較が必要である。

大腸癌研究会でのデータ使用は可能か？何年分か？（今回のデータは 1983-2020）、年齢、性別、深達度で propensity score matching 必要か？

石原：この現象は sporadic ではないのではないかと考えます。IBD 癌の特徴であると考えます。こういった所見の理由は为什么呢？

→はっきりとはわかりません。浸潤形式が sporadic と違うということは言われているが、しっかり証明はされていない。

大腸癌研究会のデータは申請すると使用できます。現在大阪大学のほうでも申請を出しておりますのでデータの使用の仕方を調整させてください。

また、2017 年まで程度のデータしか使えません。

➤ 今回の発表結果を踏まえての副次解析の提案など、随時受付させていただきます。

●前向きデータベース研究について

本プロジェクト研究の研究期間（予定）：2019 年～2024 年（5 年間）

直近は UC 癌 90 例/年、CD 癌 25 例/年

研究会毎に集積（本研究会より提出受付）

→一定期間経過後に予後情報を収集

➤ データ集積状況（2021 年 7 月 1 日現在）

・ UC 関連大腸癌/dysplasia：15 例（6 施設）

・ CD 関連消化管癌：4 例（3 施設）