
特集：おなかの病気 —最新の診断と治療—

大腸がんの最新の診断・治療

宮本 弘志

徳島大学病院消化器内科

(平成28年3月14日受付) (平成28年3月21日受理)

はじめに

大腸がんは日本における主要五大がんの一つであり、国をあげてがん対策に取り組んでいるところである。一方、大腸がんの診断や治療に関しても多くの進展がみられている。そこで、大腸がんの診断や治療に関する最新の知見について紹介する。

大腸がんの疫学

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」によると、大腸がんは、わが国におけるがんの死亡数で、男性で第3位、女性では第1位を占め、男女の合計では第3位のがんである(2013年)。また罹患数では男性で第4位、女性第2位、合計では第2位を占めるがんである(2011年)¹⁾。つまり、かかりやすく、死亡原因にもなることが多いがんであるといえる。

日本および徳島県の大腸がん検診とその現状

一般的に、大腸がんの症状としては下血が多くみられる。しかし、進行がんでも無症状のことがあり、大腸がんを早期に見つけるためには検診が重要である。わが国における検診では、便潜血検査が広く行われているが、陽性を示した際には、大腸内視鏡検査などの精密検査の実施が勧められる。精密検査で異常が発見された場合には、適切な治療に移行することになる。

一方、大腸がん検診の受診率(期間:2013年1年間、対象:40~69歳の男女)は全国平均で、男性では41.4%、女性では34.5%、合計で37.9%であった。徳島県においては、男性では35.6%(全国で44番目)、女性では31.4%(全国で39番目)、合計で33.5%(全国で41番目)であり、男女共に全国平均を大きく下回る検診受診率であった¹⁾。

大腸がんの診断における進歩

大腸内視鏡検査の実施には、腸管洗浄液を飲んで腸内の洗浄を行う必要がある。新しい腸管洗浄液として、2013年にナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤(モビプレップ[®]配合内用剤)が登場した。これまで一般的に用いられていた腸管洗浄液と比べ、腸管洗浄効果は同等で、洗浄時間は短く、水分として水、お茶や紅茶を飲むことも可能となっている²⁾。もちろん、使用にあたっては、脱水など注意すべき点もあるが、異なる特徴を持つ腸管洗浄液の登場で、前処置における選択肢が増えたことは喜ばしい。

また、内視鏡機器の進歩として、内視鏡に拡大観察機能が装備され、さらにはNarrow Band Imaging (NBI) 観察やBlue LASER Imaging (BLI) 観察などの画像強調観察が可能な内視鏡が普及してきている。これらの進歩により、大腸観察時に認めたポリープなどの表面を、その場で拡大観察や画像強調観察することで、良性か悪性か、悪性の場合ならその深達度などの情報をただちに

得ることができるようになってきた。もちろん、従来から行われている組織検査も併用するが、診断にとって不必要な組織検査は省略することも可能となってきている。

次に、大腸内視鏡検査に代わる検査方法もいくつか登場してきている。まず、CT コロノグラフィと呼ばれる検査法が2012年に保険適応となった。これは、マルチスライスCTによって得られた画像を処理し、大腸の三次元画像を構築し、大腸ポリープやがんの検出を目指すものである。次に、大腸カプセル内視鏡が2014年に保険適応となった。これは、経口的に服用したカプセル内視鏡が、大腸を通過する際に撮影した画像を体外に装着した記録装置に記録保存する。そして、得られた画像を解析することで、大腸の検査を行うものである。このように内視鏡検査以外にも、大腸を観察する手段が増えており、従来の内視鏡検査が困難であった症例や希望されない方にも、これら新しい検査法を用いた大腸検査を積極的に受けたいと考えている。

大腸がんの治療における進歩

治療における進歩としては、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が、大腸がんに対して2012年に保険適応となり普及してきている。適応としては、2014年の大腸がん治療ガイドラインにて粘膜または粘膜下層軽度浸潤がんで、内視鏡的に一括切除が可能な病変となった³⁾。

大腸がんの多くは、外科切除が適応となるが、転移や再発をきたしたものでは、化学療法（抗がん剤治療）が適応となる。2014年の大腸がん治療ガイドラインでも、一次治療から始まり、三次から五次治療までの治療選択肢について詳細に記載されている³⁾。

化学療法における最近の進歩としては、最初に分子標的薬剤の登場があげられる。分子標的薬剤とは、特定の分子構造のみを標的にして、その機能を制御するように作られた新種の抗がん剤である。大腸がんにおいては2種類の分子標的薬剤が臨床で使用されている。一つは、腫瘍増殖にともなう血管新生を抑えることで腫瘍の増殖

を抑制する血管新生阻害剤である。これは血管新生因子である VEGF に対する抗 VEGF 抗体薬（ベバシズマブ）である。

もう一つは、大腸がん細胞の表面に存在し、がん細胞の増殖に関わる信号を出す EGF レセプター（EGFR）をブロックする抗 EGFR 抗体薬（セツキシマブ、パニツムマブ）がある。大腸がん細胞では、通常 EGFR にリガンドが結合し、細胞内で MAPK などのリン酸化が起こることでがん細胞が増殖する。しかし、抗 EGFR 抗体薬の存在下では、リガンドが EGFR に結合できなくなり、リン酸化シグナルが伝達されずがん細胞の増殖が抑制される。これら分子標的薬剤は従来の抗がん剤と併用や単独で使うことで腫瘍抑制効果があることが多数の臨床試験から示された。

また、抗 EGFR 抗体薬の検討から、がん遺伝子である RAS 遺伝子に変異がある場合には、遺伝子変異がない場合に比べ、抗 EGFR 抗体薬の効果が乏しいことがわかった。このことから、RAS 遺伝子変異の有無が、抗 EGFR 抗体薬の効果予測因子（バイオマーカー）になることが証明され、2015年4月からは、すべての RAS 遺伝子変異を調べることが保険適応となった。そのため、抗 EGFR 抗体薬の使用にあたっては RAS 遺伝子変異を前もって調べるのが推奨されている⁴⁾。

最後に、最近登場した新規薬剤について紹介する。まず、2013年に保険収載となったマルチキナーゼ阻害剤のレゴラフェニブがある。レゴラフェニブは、血管新生など多くのリン酸化酵素であるキナーゼを阻害し、腫瘍増殖を抑制する。標準治療を施行した症例に使用し生存期間の延長を初めて示した薬剤である⁵⁾。次に、2014年に保険収載されたヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤である TAS-102 がある。TAS-102 は体内でトリフルリジン（FTD）となり、チミンの代わりに DNA に取り込まれ機能障害を起こす薬剤である。レゴラフェニブと同じく、生存期間の延長を示した⁶⁾。これらの抗がん剤を使い切ることで、切除不能進行再発大腸がんの予後は最近では、約30ヶ月に伸ばすことが可能となってきた。

ま と め

大腸がんに対する診断において、内視鏡装置の開発、CTを用いた大腸検査やカプセル内視鏡などが実用化され、技術的な進歩が著しい。治療においては、ESD療法により侵襲の少ない内視鏡治療が広く普及してきている。また、分子標的薬をはじめとする新規薬剤の登場により、薬物治療も年々進歩がみられており、今後さらなる生存期間の延長が見込まれている。しかし、徳島県における検診受診率が低いことを自覚し、早期発見のためにも検診を積極的に受けることが重要である。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html
- 2) 味の素製薬株式会社：社内資料（大腸内視鏡検査前処置薬としての有効性，安全性の検討第Ⅲ相臨床試験）
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版．金原出版株式会社，東京，2014
- 4) 大腸がん患者におけるRAS遺伝子（KRAS/NRAS遺伝子）変異の測定に関するガイダンス第2版 v1.0. 日本臨床腫瘍学会，2014
- 5) Grothey, A., Van Cutsem, E., Sobrero, A., Siena, S., *et al.* : *Lancet*, 381 : 303-312, 2013
- 6) Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., *et al.* : *N. Engl. J. Med.*, 372 : 1909-1919, 2015

Progress of diagnosis and treatment for colorectal cancer

Hiroshi Miyamoto

Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Colorectal cancer has the third mortality in 2013 and the second morbidity in 2011 of all cancers in Japan. Therefore, it is very important to know the newest information about colorectal cancer. The latest endoscopy has been equipped with not also magnifying function but image enhancing function, such as narrow band imaging and blue laser imaging. These functions enable us to know distinguish benign from malignancy of colorectal polyps without a biopsy. As a therapeutic progress, endoscopic submucosal dissection for the early colorectal cancer has been spread due to approval by the Japanese health insurance system in 2012. Drug therapy for the colorectal cancer has progressed due to the new drug and regimen. Above all, the molecular target drug has improved the prognosis of stage IV colorectal cancer with or without other chemotherapy. The molecular target drugs for colorectal cancer are currently anti VEGF antibody (bevacizumab) and anti EGFR antibody (cetuximab, panitumumab) in clinical use. Moreover, regorafenib and TAS-102 showed efficacy for the colorectal cancer and have been in clinical use. As a result, overall survival rate of stage IV colorectal cancer has reached more than 30 months in case of use up all these drugs.

Key words : colorectal cancer, diagnosis, treatment, endoscopic submucosal dissection, molecular target drug