

## State of the art

## 大腸癌取扱い規約 第9版

## [大腸癌取扱い規約 – 次期改訂に向けて]

上野秀樹, 味岡洋一, 池 秀之, 石原聡一郎, 伊藤雅昭, 猪股雅史

Hideki UENO

Yoichi AJIOKA

Hideyuki IKE

Soichiro ISHIIHARA

Masaaki ITO

Masafumi INOMATA

浦岡俊夫, 大植雅之, 岡島正純, 金光幸秀, 河内 洋, 絹笠祐介

Toshio URAOKA

Masayuki OHUE

Masazumi OKAJIMA

Yukihide KANEMITSU

Hiroshi KAWACHI

Yusuke KINUGASA

九嶋亮治, 幸田圭史, 小林宏寿, 斎藤 豊, 島田安博, 関根茂樹

Ryoji KUSHIMA

Keiji KODA

Hirotohi KOBAYASHI

Yutaka SAITO

Yasuhiro SHIMADA

Shigeki SEKINE

田中信治, 村田幸平, 八尾隆史, 山口研成, 山口茂樹, 山田一隆

Shinji TANAKA

Kohei MURATA

Takashi YAO

Kensei YAMAGUCHI

Shigeki YAMAGUCHI

Kazutaka YAMADA

規約委員長

岡本耕一, 富田尚裕, 橋口陽二郎, 固武健二郎, 杉原健一

Koichi OKAMOTO

Naohiro TOMITA

Yojiro HASHIGUCHI

Kenjiro KOTAKE

Kenichi SUGIHARA

大腸癌研究会大腸癌取扱い規約改訂委員会

## Summary

大腸癌の診断学・治療体系の発展の中心的役割を担ってきた大腸癌取扱い規約が扱う内容は多岐にわたるが、そのなかでも進行度分類は重要な柱である。本稿では、規約第9版の改訂過程を、特に進行度分類に焦点を当てて振り返りつつ、次期改訂に向けての取り組みと方向性を考察した。

本邦における大腸癌の診断と治療は多くの領域において独自の発展を遂げてきた。本邦での臨床や研究に役立つものであるべきとの大腸癌取扱い規約の一義的な役割を考えたとき、その改

訂にあたっては、本邦の診断学・治療法の発展の歴史や医療の現状に由来する規約の独自性(originality/identity)の価値には十分な重きを置くべきであろう。一方、時代とともに、世界標準であるUICC分類との整合性を図る重要性は増しており、独自性と国際基準との整合性のバランスには十分配慮する必要がある。さらには、今後は本邦で見いだされたエビデンスや、大腸癌取扱い規約に表現される独自性を海外に向かって発信する弛まぬ努力も必要と考える。

## Key words

➤ 大腸癌取扱い規約 ➤ UICC分類 ➤ 進行度分類 ➤ 大腸癌研究会

## はじめに

1973年に大腸癌研究会が設立された後、4年の歳月が費やされて1977年9月に大腸癌取扱い規約の初版が発刊

された。その後40年以上にわたり、本規約は日本における大腸癌の診断学、治療体系の中心的役割を担ってきた。

2018年に発刊された『大腸癌取扱い規約 第9版』(以下、規約第9版)は、「TNM分類 第8版(UICC)およびわ

が国で刊行されている他臓器の癌取り扱い規約との整合性を重視しながらも、世界に冠たるわが国の大腸癌治療成績のさらなる向上に資する独自のルールとしての規約の役割を堅持すること」を改訂の基本理念と謳った。今回の大きな改訂点の一つは、結腸・直腸癌の進行度分類においてUICC分類の枠組みに歩み寄ったことであり、もう1つは虫垂癌と肛門癌の進行度分類がUICC分類に完全に準拠したことである。進行度分類は言うまでもなく癌取り扱い規約の柱であり、大腸癌取り扱い規約における進行度分類の改訂過程の理解は、次期改訂の方向性を考える上で重要である。その観点から、規約第9版における進行度分類の改訂の過程を振り返りつつ、次期改訂に向けての取り組みについて考察したい。

## 結腸・直腸癌の進行度分類の改訂

規約第9版では、長年にわたって本邦で用いられてきた進行度分類が変更され、UICCがTNM分類第7版より採択した細分類法の枠組みに準拠する形となった(図1)。世界標準のTNM分類を日常臨床で利用できる利点は大きい。国際交流を図るうえで、共通の「物差し」を使用する意義は述べるまでもなく、わが国の研究成果を海外に発信するうえでも、また海外の臨床試験の結果を本邦の臨床に外挿してその意義を考察するうえでも、独自の進行度分類に拘る弊害は大きい。また、術後補助化学療法の適応を再発リスクの高低に応じて決定するという立場から、Stage III結腸・直腸癌において良好な予後分別能が示されている規約第9版の新進行度分類の有用性は高い<sup>1)</sup>。

A 大腸癌取り扱い規約 第9版									
遠隔転移		M0				M1			
						M1a	M1b	M1c	
リンパ節転移		N0	N1 (N1a/N1b)	N2a	N2b, N3	Nに関係なく			
壁深達度	Tis	0							
	T1a・T1b	I	IIIa				IVa	IVb	IVc
	T2				IIIb				
	T3	IIa							
	T4a	IIb							
T4b	IIc								
				IIIc					

  

B UICC (TNM)分類 第8版									
M-category		M0				M1			
						M1a	M1b	M1c	
N-category		N0	N1 (N1a/N1b/N1c)	N2a	N2b	Any N			
T-category	Tis	0							
	T1	I	III A				IV A	IV B	IV C
	T2				III B				
	T3	II A							
	T4a	II B							
	T4b	II C							
				III C					

図1 | 結腸・直腸癌の進行度分類

(大腸癌取り扱い規約 第9版. 東京: 金原出版; 2018より引用)

一方、規約第9版に採用された進行度分類はUICC分類と同一ではない。両者を違えている要素が2つあることには日常臨床でも十分な配慮が必要であるが、ここには次期改訂の方向性を考える上で深く認識すべき重要な鍵が存在すると思われる。その相違の1つ目は、N3の取扱いである。規約第9版では、N3がN2bと同様にStage IIIの細分類を規定するカテゴリーとして進行度分類に組み込まれている。

### N3カテゴリーの意義

日本は、確固たる解剖学的なリンパ節郭清範囲が定められていなかった海外諸国に先立ち、D3郭清の概念を創出し、標準術式として郭清すべき最遠位のリンパ節領域を規定した歴史をもつ。大腸癌治療ガイドラインの発刊により加速を増したD3郭清の概念の浸透と定着は<sup>2)</sup>、日本の日常診療より進行大腸癌に対する不十分なリンパ節郭清を排除し、延いては外科治療成績を確実に向上させた。長年にわたり本邦の進行度分類の規定因子の一つとしてN3が存在することは、本邦の大腸外科医がD3郭清を外科治療の中心に位置付けてきた歴史を象徴するものでもある。

N3を特別視する本邦外科医のこだわりの理由は、その予後因子としての重みにもある<sup>3)</sup>。事実、TNM分類のN2bにN3を統合した場合の進行度分類の予後別能は、TNM分類を統計学的に凌駕する<sup>1)</sup>。深達度とリンパ節個数の2つの要素から構成されるUICCの進行度分類と比較すると、規約第9版には転移リンパ節の解剖学的部位という第3の要素が加わることによる複雑性がある。しかしながら規約改訂委員会における度重なる議論の結果、N3を進行度分類に組み込むことの利点は、それによる複雑性や国際標準との不一致がもたらす負の影響を凌駕すると結論された。

今後の規約改訂に際して、世界標準であるUICC分類との整合性を意識する重要性は上述のごとく論じるまでもないが、積み重ねた臨床経験と堅実な研究体系に則って得られたエビデンスは、本邦から世界に発信する努力も怠るべきではないであろう。結腸癌におけるcomplete mesocolic excision (CME)やD3郭清の概念の普及に伴い<sup>4)5)</sup>、これまで海外では顧みられることのなかった主リ

ンパ節郭清の意義が認識されつつある。今後、海外でも主リンパ節の郭清が標準治療に位置付けられるならば、進行度分類上でのN3の扱いが組上に載る日も来よう<sup>6)</sup>。N3の概念を外科治療の中心に位置づけて蓄積したわが国の臨床データと治療成績は他国に類を見ない貴重なものであり、グローバルな観点から今後その意義が増していくことが期待される。

### EXとtumor depositの進行度分類上の取扱い

規約第9版がUICC基準の進行度分類をそのまま採用しなかったもう1つの理由は、EX/tumor depositの扱いにある。UICC基準におけるtumor depositの診断基準は必ずしも明瞭とはいえず<sup>7)</sup>、また進行度分類上の扱いはTNM分類が改訂されるごとに変更されてきた。すなわち、TNM分類第5版ではサイズ・ルールが、TNM分類第6版では辺縁ルールが採用され、これらに基づきtumor depositの進行度分類上の扱い(T因子、N因子の別)が定められてきた。TNM分類第7版ではすべてのtumor depositはN因子として扱うことが規定され、これに伴いN1cという新しいカテゴリーが設けられた。TNM分類第8版はN1cの規定については第7版の内容を踏襲したものの、tumor depositそのものの定義を変更した。すなわち「リンパ節構造のない腫瘍結節」というUICC第7版までのtumor depositの定義は、UICC第8版において、「リンパ節構造がなく、脈管侵襲や神経侵襲の所見を伴わない腫瘍結節」と変更された。TNM分類におけるこれまでのtumor depositの定義・分類法の変更の理由は明らかにされておらず、変更の臨床的意義を裏付けるデータは乏しいと言わざるを得ない。翻って本邦での状況をみるに、大腸癌研究会では2007年にプロジェクト研究が企画され、該当の病巣の定義と病期分類上の取扱いを明らかにすることを目的とした多施設研究が行われた。約4,000例の大腸癌症例の病理標本においてEXが詳細に検討され、その解析結果に基づいてEXの評価基準が設けられるとともに、脈管・神経侵襲として限局した病巣以外の腫瘍結節(tumor nodule; ND)は、リンパ節転移と同様に進行度分類に反映することが規定された<sup>7)9)</sup>。NDをリンパ節転移と同等に扱うという独自の分類法は、これがN1c基準

を設ける UICC 分類よりも予後分別能に優れるとの科学的根拠に基づくものであり、これに賛同する病理医は西欧にも存在し<sup>10)</sup>、UICC 分類における tumor deposit の扱いに関する変遷過程に疑問を呈する声もある<sup>11)12)</sup>。このような状況を鑑み、現時点では本邦の進行度分類に UICC 分類をそのまま外挿することは妥当ではないと結論された。

このように、規約第9版において独自の進行度分類が決定された背景には、「国際基準との整合性」と、わが国の歴史や国内研究で得られたエビデンスに培われた「独自性」の双方への深い配慮があった。この姿勢は次の改訂時にも踏襲されるべきものであり、進行度分類のみならず規約全般の内容において、両者のいずれかを選択する必要がある場合には議論を尽くして結論を得る必要があろう(SIDE MEMOを参照)。

また、UICC 分類と大腸癌取扱い規約に乖離がある内容は、海外の医師・研究者にも理解を求めたいポイントでもある。両者の立場や意義を吟味する過程は、TNM 分類がより高質な国際標準に成熟することに貢献すると考えられる。

その観点からも、2019年4月に発刊された、『大腸癌取扱い規約 第9版』の英語版である Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma (Third English Edition) に期待される役割は大きく、各領域においてこれが有効に活用されることを願いたい。

## 虫垂癌と肛門癌の進行度分類の新設

規約第9版では、これまで規定されていなかった虫垂癌と肛門管癌(扁平上皮癌、痔瘻癌、肛門腺癌)の進行度分類を設けることとなった。これらの癌腫はわが国では罹患率が低く、本研究会の全国登録データベースにおいても集積が乏しい。本邦における独自の進行度分類が存在しない現状を鑑み、大腸癌研究会の規約改訂委員会・規約委員会で議論を経て、国際基準である UICC 分類第8版の内容が全面的に採用された。

一方、この UICC 分類も上述の tumor deposit の取扱いと同様、確固たるエビデンス、十分な国際的議論に基づ

## SIDE MEMO

### 国際基準との整合性 vs. 本邦の独自性 (originality/identity)

本文中には本邦の独自性を重視して決定された結腸・直腸癌の進行度分類と、本邦には存在せず UICC 分類をそのまま外挿した虫垂・肛門管癌の進行度分類を紹介した。一方、本邦にて長年用いてきた規定を UICC 分類の規定に完全に変更した改訂項目もあり、その一例として、多発癌、重複癌、多重癌における「同時性、異時性の定義」を取り上げたい。

規約第8版まではこの区別には1年という期間が設定されていた。今回の改訂により、同時性を「2 ヶ月未満の期間に診断」、異時性は「2 ヶ月以上の期間に診断」に変更された。癌の自然史や発育速度からすると「2 ヶ月」というのはあまりに短く、異時性の発生というよりも、2 ヶ月前の見逃しと考える方が妥当とも考えられる。

この改訂の背景には平成25年(2013)に成立した「がん登録等の推進に関する法律」がある。この法律は全国がん登録の実施やこれらの情報の利用および提供、保護などについて定めるとともに、院内がん登録等の推進に関する事項等を定めており、平成28年(2016)1月から施行されている。法制化されたがん登録では UICC TNM 分類で記録することが規定されており、国際基準における多重癌の判定ルールには下記の SEER のルールが採用されている。

Rules for determining multiple primary cancers :

If a new cancer of the same histology as an earlier one is diagnosed in the same site within two months, consider this to be the same primary cancer. If a new cancer of the same histology is diagnosed in the same site after two months, consider this new cancer a separate primary unless stated to be recurrent or metastatic. (The SEER Program Code Manual (Revised Edition, June 1992) より抜粋)

『がん登録等の推進に関する法律』は、結果として「取扱い規約と UICC TNM 分類の整合性」に関する認識を高めるものであった。多発癌、重複癌、多重癌における同時性、異時性の定義については、「大腸癌取扱い規約が独自のルールを堅持することのデメリットがそのメリットを上回る」との判断より、国際基準(SEERのルール)が採用されたわけである。癌取扱い規約における改訂は、その内容が実臨床に与える影響に十分に配慮して決定する必要があるとともに、国際基準との整合性と本邦の独自性のバランスを十分に検討する必要がある。

いて確立されたものとは言い難く、その規定の論理性に疑問を感じる側面もある。例えば虫垂癌の進行度分類をみると、そのカテゴリー因子にはT, N, Mに加えてG(組織グレード)が含まれる(図2)。従来、進行度分類(Staging)は解剖学的な進展程度をあらわすものである。癌の悪性度や発生母地との形態学的な類似性をあらわす組織グレード(Grading)と対を成して個々の癌を表現する方法であり<sup>13)</sup>、StagingにGradingを含有する方法論は他の癌腫には類例が乏しい。

同様に、肛門癌に関しても今後の議論は不可欠である。UICC基準が実臨床・臨床研究において最適な進行度分類であるかを議論する機会はこれまで限られていた。図3はUICC基準における肛門癌のT分類である。2cm/5cmルールで特徴づけられるこの国際基準が対象とする肛門癌には、扁平上皮癌、痔瘻癌、肛門腺由来の腺癌といった異なる発生母地に起源する癌腫が含まれる。これらの癌腫において、2cm/5cmルールが予後転帰への影響の観点で同

一の意義を有するかを明らかにした研究データはない。

希少疾患ともいえるこれらの癌腫の検討において、高質な多施設研究が必要であることは論を俟たない。このような背景下に、大腸癌研究会において「虫垂癌の臨床病理学的研究」と「肛門管癌の病態解明とStagingに関する研究」が開始された。現在、これらのプロジェクト研究ではそれぞれの癌腫の多施設データベースの構築が行われており、今後はこれらの解析に基づき、現進行度分類の検証と上述した問題点の解決が図られるものと期待される。

### 規約改訂の根拠となる確固たるエビデンスの創出

癌取扱い規約は、個々の癌の特徴や治療内容を記録するための方法を規定した、いわば定義集(definitions)であるが、改訂後の臨床現場における定着度には改訂内容の根拠となるエビデンスの強さと臨床的有用性が深く関与する。その観点から、大腸癌研究会の各種委員会・プロジェ

M-遠隔転移		M0			M1a	M1b	M1b	M1c	
N-領域リンパ節 G-組織グレード		N0	N1	N2	Nに関係なく	Nに関係なく G1	Nに関係なく G2/G3/GX	N・Gに関係なく	
T-原発腫瘍	Tis・Tis (LAMN)	0							
	T1	I	ⅢA						
	T2		ⅢC	ⅣA		ⅣB		ⅣC	
	T3	ⅡA							
	T4a	ⅡB							
	T4b	ⅡC							

図2 | 虫垂癌の進行度分類

(TNM悪性腫瘍の分類 第8版. 東京: 金原出版; 2017より引用, 表は同書より作成)

#### T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌, ポーエン病, 高度扁平上皮内病変(HSIL), 肛門上皮内新生物Ⅱ-Ⅲ(AIN Ⅱ-Ⅲ)

T1: 最大径が2cm以下の腫瘍

T2: 最大径が2cmを超えるが5cm以下の腫瘍

T3: 最大径が5cmを超える腫瘍

T4: 大きさに関係なく隣接臓器に浸潤する腫瘍。例えば、膣, 尿道, 膀胱への浸潤\*

図3 | UICC TNM分類における肛門管癌のT分類

\*直腸壁, 肛門周囲皮膚, 皮下組織, または肛門括約筋のみへの浸潤はT4に分類しない。

表1 | 次期改訂への寄与が期待される現在進行中の大腸癌研究会プロジェクト研究

1. 結腸癌の至適腸管切離長に関する前向き研究
2. 直腸癌手術における適切な肛門側切離端までの距離と外科剥離面までの距離に関する多施設前向き観察研究
3. 大腸癌腹膜播種のGrading
4. 虫垂癌の臨床病理学的研究
5. 肛門管癌の病態解明とStagingに関する研究
6. 卵巣転移・鼠径リンパ節転移の取扱い
7. 右側結腸癌のリンパ節郭清に関する研究
8. pT1大腸癌のリンパ節転移の国際共同研究
9. 直腸癌治療における側方郭清に関する前向き研究

(順不同)

クトにおける研究成果への期待は大きく、得られた研究成果の吟味と取扱い規約への適切な反映は、規約改訂にかかわる委員に課せられた重要な任務である。前述の虫垂癌、肛門管癌の進行度分類に関する研究を含め、研究成果が規約第10版に反映されることが期待されている大腸癌研究会のプロジェクト研究を表1に示す。

プロジェクト研究のみならず、各種委員会での活動にも期待が大きい。例えば、規約第9版において採用された結腸・直腸癌の進行度分類の妥当性の評価はリンパ節委員会に、薬物治療・放射線治療の組織学的効果判定基準の見直しや、病理報告書の統一フォーマットの作成などは病理委員会に対応が期待されよう。各種委員会やプロジェクト研究での成果を最適形で取扱い規約に記載する準備を進めることは、次期改訂に向けての重要な要素である。

## おわりに

癌取扱い規約のもっとも重要な柱である進行度分類に焦点を当てて、大腸癌取扱い規約の次期改訂の方向性を考察した。本規約が扱う内容は進行度分類のみならず多岐にわたり、まず規約第9版の問題点を網羅的に拾い上げる必要がある。上述のごとく、大腸癌研究会の各種プロジェクト研究には次期改訂に直結する研究成果が期待されており、これらは他の国内外の新規研究成果とともに、十分な吟味を行った上で適切に規約に記載されることとなる。規約第10版の発刊はUICC TNM分類の次期改訂後になることが見込まれるが、その際には新UICC分類との整合性や翻訳可能性を改めて検討し、その内容を適切に規約に反映す

る必要がある。

本邦における大腸癌の診断と治療は、複数の領域において独自の発展を遂げてきた。本邦での臨床や研究に役立つものであるべきとの大腸癌取扱い規約の一義的な役割を考えたとき、改訂にあたっては、本邦のこれまでの歴史や臨床の現状に則った独自性の価値には十分に重きを置くべきであろう。国際基準に同調することによる益とのバランスを十分に考慮するとともに、さらに今後は本邦で見い出されたエビデンスや、大腸癌取扱い規約に表現される独自性を海外に向かって発信する弛まぬ努力も必要と考える。

## ● 文献

- 1) Shinto E, Hida JI, Ike H, et al. A New N Staging System for Colorectal Cancer in the Era of Extended Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2018 ; **25** : 3891-7.
- 2) Ishiguro M, Higashi T, Watanabe T, et al. Changes in colorectal cancer care in japan before and after guideline publication : a nationwide survey about D3 lymph node dissection and adjuvant chemotherapy. *J Am Coll Surg*. 2014 ; **218** : 969-77. e1.
- 3) Shinto E, Hida JI, Kobayashi H, et al. Prominent Information of jN3 Positive in Stage III Colorectal Cancer Removed by D3 Dissection : Retrospective Analysis of 6866 Patients From a Multi-institutional Database in Japan. *Dis Colon Rectum*. 2018 ; **61** : 447-53.
- 4) Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery : a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 ; **16** : 161-8.
- 5) West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery : comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol*. 2012 ; **30** : 1763-9.
- 6) Kim CH, Huh JW, Kim HR, et al. Prognostic comparison

- between number and distribution of lymph node metastases in patients with right-sided colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 ; **21** : 1361-8.
- 7) Ueno H, Mochizuki H, Akagi Y, et al. Optimal colorectal cancer staging criteria in TNM classification. *J Clin Oncol*. 2012 ; **30** : 1519-26.
  - 8) Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et al. Actual status of distribution and prognostic impact of extramural discontinuous cancer spread in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 ; **29** : 2550-6.
  - 9) Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et al. Multicenter study for optimal categorization of extramural tumor deposits for colorectal cancer staging. *Ann Surg*. 2012 ; **255** : 739-46.
  - 10) Nagtegaal ID, Krijn N, Hugen N, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer : Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 ; **35** : 1119-27.
  - 11) Quirke P, Williams GT, Ectors N, et al. The future of the TNM staging system in colorectal cancer : time for a debate? *Lancet Oncol*. 2007 ; **8** : 651-7.
  - 12) Quirke P, Cuvelier C, Ensari A, et al. Evidence-based medicine : the time has come to set standards for staging. *J Pathol*. 2010 ; **221** : 357-60.
  - 13) Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2002 ; **2** : 442-54.