特集 主題 I: 肛門部腫瘍性病変の診断と治療のすべて

VIII. 肛門部腫瘍性病変の特集のまとめ

松田 保秀

松田病院胃腸・肛門科

この特集には肛門周囲皮膚や肛門管の腫瘍性病変に対する診断と治療に関する貴重な論文が集められている。肛門周辺の腫瘍性病変には良性腫瘍と悪性腫瘍が存在するが、本邦ではこれらは何れも稀な疾患であって、1人の医師が数多く経験することは少ない。良性疾患ではBowen病、Paget病が良く知られているが、一定のバリアーを越えると悪性疾患となる。私どもの施設での肛門管悪性腫瘍の頻度は全大腸悪性疾患の2.2%を占めたが、これは丁度、大腸癌研究会の全国集計とぴったり一致していた。

疾患別に見ると、通常のがんが60%、扁平上皮癌が15%、痔瘻癌が15%と、大腸肛門病の専門施設の特徴を示していた。その他、Paget病・Pagetoid現象、悪性黒色腫などの存在に充分注意が必要である。論文には、本邦の全国的集計、臨床的経験、病理・解剖的観点、内視鏡的観点、化学療法結果を含めた内容、痔瘻癌、GISTなど間葉系細胞由来腫瘍の診断治療、最後に全体のまとめがある。この特集には最新の情報も盛り込まれているので、臨床現場で大いに活用できると思う。

索引用語: 肛門管癌、扁平上皮癌、Paget病、Pagetoid現象、悪性リンパ腫

はじめに

近年、大腸肛門疾患診療は極めてポピュラーな医療となり、どの診療科の医師も肛門診察が必要となり、少なくとも肛門の視診くらいは要求されるようになってきた。

しかしながら、一般医においては肛門部の病気になる痔疾患くらいしか思い浮かばない傾向がある。一方、内科・外科医にとっても肛門診察には不慣れで、痔核、裂肛、痔瘻の三大痔疾患の取り扱いが専門的とはいえない。最近の診療現場では便潜血陽性を主訴に来院する新患は極めて多く、血便、下血など肛門から血がでたら大腸肛門部の精査をすることが国民的なコンセンサスとなりつつある。

さて今回の特集だが、日頃、消化器疾患を扱っている臨床医にとって肛門部腫瘍性病変という言葉のイメージする時、真っ先に頭に浮かんでくるのは肛門管の解剖的・組織的特徴と、悪性腫瘍の内視鏡的・肉眼的映像である。端的にいうと肛門部の良性腫瘍性病変は極めて少ない。頻度の多い肛門管悪性腫瘍は各著者が述べているごとく、直腸型腺癌、肛門腺由来腺癌、扁平上皮癌がメインである。その他、

痔瘻癌、悪性黒色腫、Paget病、Bowen病などは興味深くかつ忘れた頃に遭遇する大切な疾患である。

本特集のまとめとして、当院のような大腸肛門疾患の専門施設における肛門管癌の経験と稀な疾患の状況を述べるとともに、各論についてコメントを加えたい。そして、結果的に肛門診察の重要性和増えつつある直腸肛門部癌の診断と治療、また稀だが、一度見ておくと一生忘れ得ない特殊な疾患を記憶していただけることを願う。

I 当院における肛門部悪性腫瘍の実態¹⁾

当院は胃腸・肛門科を掲げた胃腸疾患を主とする、ベッド数111床の大腸肛門病専門病院である。年間の新患数は6,000名弱であるが、半数は肛門疾患である。表1のように大腸悪性疾患はそのほとんどが大腸癌で、過去20年足らずで1,800例を優に越している。すべてが切除されたものではないが、これらの症例のほとんどは通常のがんが多い。そのうち肛門管癌悪性腫瘍は40例で全大腸悪性腫瘍の2.2%を占めた。組織型ではほとんどが腺癌であるが、中にはPaget病や肛門管の悪性リンパ腫など極めて珍しい貴重な症例が混入してきている。肛門管

表 1 当院で経験した肛門管悪性腫瘍

全大腸悪性腫瘍	1,837 例 (1989. 1 ~ 2008. 8)
肛門管悪性腫瘍	40 例 (全大腸悪性腫瘍の 2.2%) 男: 26 例 女: 14 例 平均年齢 72 歳 男: 67 歳 女: 78 歳
1) 通常腺癌 (全肛門管癌の 62.5%)	
直腸癌型	23 例 (全肛門管癌の 57.5%) 男: 14 例 女: 9 例 平均年齢 71 歳 男: 71 歳 女: 72 歳
肛門腺癌型	2 例 (5%) 男: 1 例 女: 1 例 平均年齢 87 歳 男: 88 歳 女: 87 歳
2) 扁平上皮癌	6 例 (15.0%) 男: 4 例 女: 2 例 平均年齢 77 歳 男: 72 歳 女: 87 歳
3) 痔瘻癌	6 例 (15.0%) 男: 6 例 女: 0 例 平均年齢 65 歳
4) その他 (極めて稀な疾患)	
Paget 病 (3 例) 悪性リンパ腫 (1 例: 男 57 歳)	
悪性神経鞘腫 (1 例 女: 89 歳) 悪性カルチノイド (1 例 男: 42 歳)	

表 2 扁平上皮癌の治療 (当院例)

男性 4 例 女性 2 例 (平均年齢 男性 72 歳 女性 87 歳)				
症例	年齢	性	治療	予後
1	76y	F	局切	死亡 (死因不明)
2	69y	M	APR	生存・治癒
3	97y	F	局切	老衰
4	79y	M	放射線	生存・治癒
5	61y	M	〃	生存・治療中
6	77y	M	〃	生存・治療中

悪性腫瘍の頻度は各著者や稲次論文の現況にもあるとおり、大腸癌研究会における定期的全国集計とほぼ同じ傾向を示している。

当院で経験した肛門部疾患の内訳は表 1 の如くであり、類基底細胞癌の経験は無いものの、ほぼ主な疾患を経験していることになる。肛門科診療を行っている専門施設では同じような傾向がある。疾患別に多少検討してみた。

1) 直腸型腺癌 23 例 (57.5%)、肛門腺由来腺癌 2 例 (5%)、扁平上皮癌 6 例 (15.0%) では全国大腸癌登録と同等、痔瘻癌は 6 例 (15%) と全国平均より高いのが特徴であった。

2) 扁平上皮癌は高齢者が多く最近の化学・放射線療法が低侵襲でかつ有効なことが当院でも証明されている (表 2)。

3) 痔瘻癌 当院は新患の約半数が肛門疾患で、年間 250 例の痔瘻手術がある。筋間痔瘻と坐骨直腸窩痔瘻のような複雑な痔瘻を呈する症例は半々であっ

た。発見動悸は複雑な 2 次口を有する硬化した痔瘻とゼリー状または血性分泌物の排出が精査のきっかけとなった。扁平上皮癌より 10 歳ほど若い世代に発生し、しかもすべて男性であった。術後成績は 6 例すべてが直腸切断術を受けているが、3 例 (50%) が治癒・生存している (表 3)。

4) Paget 病は極めて稀な疾患であるが 3 例あり、初発は肛囲湿疹とほとんど区別が付かないが、1 カ月たっても一向に治らないことや、掻痒感のある湿疹部が紅葉するように発赤することがあり、この変化を大切に生検を行えば見逃すことはない (表 4)。

5) Pagetoid 現象とは、肛門管に発生し、浸潤した腺癌のうち、表皮方向に浸潤する変化をいう (図 1)。当院症例は 4 例あり、初診では肛門周囲の湿疹程度の色調で、軟らかく、よく診ると肛門管に軽度の小さなポリープ様しこりが認められる程度の変化のものから、指診で直腸肛門部のはっきりした癌腫から肛囲皮膚に肥厚をとまった変化をきたすものまである。主症状は肛門部出血や疼痛で、色調の変化に乏しい。Pagetoid 現象の頻度は、当院の肛門管腺癌 23 例中 4 例 (17.4%) で、すべて sm 癌であった。これは特徴的な数字であり、全国レベルでの集計ができると興味深い。当院 4 例では 3 例が直腸切断術を受けているが、全員 10 カ月～2 年で癌死している。術前に肛囲皮膚生検を多数行ったことが、後に 4 名中 3 名を全身転移や急速な再発に進展させたのではないかという印象を持っている (表 5)。

6) 肛門管悪性リンパ腫 (図 2): 56 歳男性 外国人 2 カ月前から肛門痛、軽度出血 肛門上皮脱落

表 3 痔瘻瘻集計（当院例）

症例	年齢	性	痔瘻型	治療	予後
1	62 歳	男	II Lc（前方）	APR	本病死
2	68 歳	男	II Lc（後方）	〃	治癒・生存
3	57 歳	男	III Bc（後方）	〃	治癒・生存
4	65 歳	男	〃	〃	本病死
5	61 歳	男	〃	〃	〃
6	75 歳	男	II Lc（後方）	〃	治癒・生存

表 4 Paget 病集計（当院例）

症例	年齢	性	型	原病巣	治療法	予後
1)	61 歳	女	肛門湿疹	肛門管上皮	皮膚切除 会陰殿部 形成術	乳癌で死亡
2)	38 歳	男	肛門湿疹	〃	APR	再発→癌死
3)	63 歳	男	肛門湿疹	肛門管 ポリープ癌	〃	〃

表 5 Pagetoid 現象症例（当院例 1989. 1～2003. 10）

肛門管腺癌総数 23 例
男性 15 例 女性 8 例
年齢 41～92 歳（平均 61.7 歳）
術式 APR 17 例 局所切除 6 例
Paget 現象 4 例（全肛門管腺癌の 17.4%）
男 4 例 女 0 例
年齢 38～80 歳（平均 63.3 歳）
深達度 すべて sm 癌
組織型 粘液癌 1 例 高分化腺癌 3 例
予後 癌死 3 例 他病死 1

の状態で来院。既往歴には特別なことなし。初診時、肛門後方に深い潰瘍があり、強度の肛門全周のびらんをとまっていた。全身状態は良好で食欲もよく、仕事をしていて、肛門潰瘍の治療としてステロイド入り軟膏を投与していたが、徐々に肛門管上皮が溶けるようになり、全周の大きな欠損を形成した。この頃診断が悪性リンパ腫と確定し、化学療法に入る直前に大量下血し、他病院に入院し、病態が悪化して DIC で死亡した。

II 各論文へのコメント

（1）稲次論文は本邦における肛門部悪性腫瘍の頻度を、第 14 回と 59 回の大腸癌研究会のデータにつ

いて、2007 年の小川 仁の集計を引用して肛門管癌の概要を述べている。また、扁平上皮癌の治療が直腸切断術一辺倒から、放射線・化学療法へと変化していることを数字をもって述べている。それでも全国的にはまだまだ扁平上皮癌の治療が標準化されているとはいいがたい。

（2）佐原論文は肛門周囲皮膚の腫瘍性病変についてである。この疾患も肛門科領域の専門医にとっては昔から稀に遭遇してきたものであるが、注意深い肛門診察と、肉眼的特徴を知識として持っていなければ見逃してしまうことがある。著者の施設は総合病院として全科が揃っており、特に皮膚科との密な連携ができる環境にある。従って、大腸肛門専門医にとって、肛門周囲の基底細胞癌や Bowen 病は基本的な疾患の扱いができていた点で貴重なレクチャーとなった。特に基底細胞癌と Bowen 病は基本的には良性疾患であり、Bowen 病が浸潤がんになったら扁平上皮癌として扱い、その扁平上皮癌も Bowen 病も HPV16 の感染と密接な関係があるという点は、頭の整理ができてスッキリした感がある。そうすると比較的頻度が多い Bowenoid papulosis は扁平上皮癌の前駆的变化ではないか？と考えたくなる。Paget 病も最近報告が散見され、少しずつ病態が明らかになりつつあり、著者の切除基準は明快である。

図 1 肛門 pagetoid spreading

図 2 悪性リンパ腫（肛門管）：発症から 1 カ月で肛門全周に上皮欠損をおこし拡大していった。痛みは軽度で弾性軟、後に大量出血をおこした。（治療前）

一方、Pagetoid 現象はまだ概念として広く認識されているとは言いがたい。本稿の著者の説明では、Paget 病が表皮基底膜を破って芯皮内に浸潤した場合は浸潤がんであり、Paget がんとなって全身転移をきたすという。それでは Paget 現症では近隣の腺癌が表皮内だけを伝ってくるのか？もっと深いルートはないのか？疑問が出てくる。私の経験例でも Paget 現症をきたした症例は極めて予後が悪く、急速で異常な進展様式を辿ったから、Paget がんと同じ病態ではないだろうか。

(3) 黒川論文では肛門管の定義と組織解剖を明瞭に説明している。肛門診療にはまずこの基本点を抑えておくことが大切である。著者は多くの肛門部悪

性病変の症例を経験している。そこから肛門腺由来癌の項で、「肛門腺は粘液産性能を有する立方～円柱細胞からなる独特の上皮であって、組織型は腺癌で粘液癌の形態をとる。肛門腺は加齢とともに扁平上皮化を生じ、扁平上皮癌の発生もある。したがって肛門腺から発生した癌は粘液が長く貯留して弾力性のあるコロイド物質となる」という記述は、理論的であり一般臨床家には極めてわかりやすい。しかし著者もいう通り、なぜ早期の痔瘻癌に遭遇しないのか？非定型的痔瘻を組織検査に出してもまず悪性変化はない、しかしコロイド物質を発見したときは、すでに直腸切断術の対象になる。この落差が埋められない。同様に悪性黒色腫の初期段階での診断例がほとんどない。これも謎の一つだ。もう一つ、扁平上皮癌の発生原因が女性に多いことから、子宮癌の組織発生と同様に HPV (human papilloma virus) 感染との関連性がありそうだとの報告もあり興味深い。

(4) 五十嵐の論文は、肛門管癌の特徴を内視鏡的観点からビジュアルにわかりやすくまとめられたものである。これら肛門部疾患は特に内視鏡の反転法によって、精緻な診断ができることを症例提示して解説されている。日常の内視鏡検査における反転法の重要性を再認識した。さらに新たに内視鏡的診断ツールとして NBI (narrow band imaging) 診断が普及し拡大観察と併用して、今では先端診療には必須の手技となってきた。食道癌における粘膜内早期がんの診断的手法が肛門管病変の診断にも適応されているのをみて、近い将来への癌診断能力のさらなる進歩を予感した。

(5) 鮫島論文は 2003 年の大腸癌研究会の全国集計のデータを中心に疾患および頻度を述べて、外科治療、化学療法の解説をしている。特に肛門管腺癌の特徴として、病変の首座が肛門管壁内にあり、粘膜に癌組織がほとんど認められない稀な癌で、組織型では粘液癌、低分化型腺癌の頻度が高い。症状は血便と排便困難と述べている。これらは本邦のコンセンサスであろう。著者の施設が高度の治療を行うがんセンターということもあって、先端の診療が行われている。扁平上皮癌は患者が増加しており、HPV (HPV16 : 73% 陽性, HPV18 : 6.9% 陽性), HIV 感染, 肛門性交, 喫煙が関係しているという。黒川の論文と同様の観点から述べられているが、今後重要な疾患になると考える。治療は本法では 77% で直腸切断術が行われていたが、欧米では肛門温存が一般的で、根治的 CRT (chemoradiation therapy) が一次治療という。5-FU+MMC+併用放射線療法が標準的レジメンとなっている。肛門管癌では原発病変の浸潤が高度でも、可能な限り 1 次病変は切除し、会陰形成術など技術を駆使して治療している。鼠径リンパ節転移、側方リンパ節転移陽性例でも側方廓清・術前照射も積極的に行っている。

(6) 杉田論文では痔瘻癌の成因として、肛門腺や痔瘻内の上皮成分を発生母地とするもの、直腸の重複腸管からの発生などが従来からいわれているが、S 状結腸癌、直腸癌の痔瘻管内への癌細胞迷入という、転移性痔瘻癌の存在が目新しい。

痔瘻癌の特徴を抽出してみる。

1) 瘻管からのコロイド分泌は 37.3% に見られる。2) ステージは II~III が 86% を占める。3) 予後が不良。4) 粘液癌が 60% と多い。5) FDG-PET での診断は粘液癌が多いため有用性が低い。6) 診断はしつこい生検が重要などである。また、切除写真にあるクローン病に合併した痔瘻癌は最近報告例が増えてきて注目されているが、発生メカニズムが通常の痔瘻癌と同じなのか不明な点が多いが、今後クローン病患者の高齢化でさらに増加してくることが予想されるので、サーベイランスの方法など重要な問題だ。

(7) 赤木論文は肛門管や殿部に発生する腫瘍について解説している。当然ながら肛門管悪性腫瘍とは

違った観点からの疾患が出てくる。中でも間葉系(中胚葉)由来の支持組織、筋組織、脈管系、リンパ組織から発生する腫瘍が対象となっている。病名としては平滑筋腫瘍、脂肪腫、脈管性腫瘍、粘膜下腫瘍が代表的である。これらの診断には免疫染色が有用で直腸肛門の間葉系腫瘍には GIST92%, 平滑筋肉腫 6%, 平滑筋腫 2% が分類される。特に最近 GIST の研究が多く施設で行われ、新しい考え方で、イマチニブなどの薬物療法の有効性が注目されている。直腸の悪性リンパ腫は極めて少ないが、組織的には非ホジキンリンパ腫が多く、病型はびまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫が最も多い。当院における例示肛門管悪性リンパ腫も同様の病理所見であった。治療は緊急例では外科的手術だが、CHOP をはじめとする化学療法剤の効果が有用なので、リツキシマブや放射線療法が一般的である。しかし化学療法の進歩で内科的治療が多くなる傾向にあるという。

終わりに

肛門管腫瘍はその発生母地の多様さゆえに多彩な疾患の発生する場所である。したがって、日常診療においては常に、珍しくて頻度の少ない疾患であっても、その特徴的な肉眼像を知識と視覚から記憶しておくべきである。これらの疾患を一人の医師が一生の診療の中で遭遇することは皆無に等しい。しかし、「種は群れを呼ぶ」の格言の如く、圧倒的に多い肛門管癌の中で時に宝石のような貴重な症例が埋まっていることがあって、診療で見たことがあるか、書物で読んだことがあるか、何らかの機会にその存在を認識しているかどうかで、その宝を掘り当てることができるのである。今回の特集は極めて貴重で大切な内容を、各著者がコンパクトにまとめたので、肛門管の腫瘍についての体系ができあがった気がする。さらに多くの文献を集めて各自が豊富な知識を持っていただけならば、肛門診察がスリリングで楽しい業務になるものと信じる。

文 献

- 1) 松田保秀：その他の肛門疾患診療の実際—悪性腫瘍、岩垂純一編著。肛門疾患診療プラクティス。改定第 2 版。永井書店、大阪、2007, p145-182

Special Feature: All of the neoplasm for the diagnosis and treatment of anal canal and perianal skin—Summary—

Yasuhide Matsuda

Special medical corporation, Matsuda Hospital, Hamamatsu, Japan

In this special issue, eight valuable papers have been collected on the diagnosis and treatment of neoplasm at the perianal and anal canal.

There are two categories of lesions, benign tumors and malignant tumors, but both of them are very rare diseases in Japan. In benign tumors, Bowen's disease is well known. In our institute, the frequency of malignant anal canal tumors is 2.2% of all colorectal malignant tumors, which is the average rate in Japan.

Although these diseases are mainly ordinary adenocarcinoma (approximately 60%), we have occasionally encountered squamous cell carcinoma (15%) and carcinoma associated with fistula-ani (7%). Of these rare diseases, we should focus more attention on malignant melanoma, Paget's disease and Pagetoid spread.

Each author describes various aspects, such as statistical data for the whole of Japan, clinical experience, pathological anatomical points, endoscopic view, results of chemoradiation, carcinoma associated with fistula-ani, and interstitial tumors of the anal canal or buttocks. I also provide a summary of these papers.

(依頼原稿)