特集 主題 I : 肛門部腫瘍性病変の診断と治療のすべて

V. 肛門部上皮性悪性腫瘍と悪性黒色腫の診断・治療について
—外科の立場から—

鮫島 伸一

群馬県立がんセンター消化器外科

肛門管上皮は、腺上皮、移行上皮、扁平上皮にて構成され、多彩な悪性腫瘍が発生する。2003 年大腸癌研究会で、肛門部悪性腫瘍 1,540 例報告され、直腸由来肛門管腺癌 (52.1%)、肛門腺由来肛門管腺癌 (14.7%)、扁平上皮癌 (14.7%)、痔瘻癌 (6.9%)、悪性黒色腫 (3.9%)、類基底細胞癌 (1.6%)、腺扁平上皮癌 (1.0%) であった。肛門管腺癌の治療方針は、下部直腸癌に準じ、側方郭清または術前照射をとまなう腹会陰式直腸切断術 (abdominoperineal resection, 以下 APR) を行う。近年、肛門管浸潤症例に対し、肛門温存内肛門括約筋切除術も試みられている。肛門部扁平上皮癌は、本邦では APR 主体の治療であったが、欧米では 5-fluoruracil + Mitomycin C 併用放射線療法が標準治療である。悪性黒色腫は悪性度が極めて高く、早期に転移し、予後不良である。

索引用語：肛門管癌、粘液癌、扁平上皮癌、類基底細胞癌、腺扁平上皮癌

はじめに

恥骨直腸筋上縁から肛門縁までを肛門管 anal canal と呼び、肛門とはこの肛門管と肛門皮膚を指すことが多い。肛門管の上部は直腸から連続する粘膜で覆われ、肛門管の下部は扁平上皮で覆われている。直腸粘膜と扁平上皮の境界部位に歯状線 dentate line があり、この高さに移行帯上皮部が存在する。肛門管の上皮は、腺上皮、移行上皮、扁平上皮にて構成されるため、肛門特有の腫瘍を含め、多彩な上皮性腫瘍が発生する。

1981 年 (第 14 回)、2003 年 (第 59 回) の大腸癌研究会で肛門部悪性腫瘍のアンケート調査が行われた^{1,2)}。2003 年には、肛門部悪性腫瘍が 1,540 例報告された。肛門管悪性腫瘍のうち半数は、直腸由来の腺癌、粘液癌であり、肛門腺由来の腺癌、粘液癌、扁平上皮癌、痔瘻癌、悪性黒色腫、類基底細胞癌、腺扁平上皮癌の順であった (表 1)。本稿では痔瘻癌をのぞく肛門管の上皮性悪性腫瘍と悪性黒色腫について、主に外科的観点から述べる。

I. 肛門管腺癌

直腸粘膜から発生した腺癌や粘液癌の肛門管や肛

門皮膚への進展による直腸由来型癌が多い。肛門腺由来癌は病変の主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癌で³⁾、組織型では、粘液癌、低分化型腺癌の頻度が高い (図 1)⁴⁾。直腸由来型癌、肛門腺由来癌とも、症状は、血便、排便困難などであるが、肛門管への浸潤にともない、疼痛を訴える。腫瘍の一部が肛門外に脱出することもある。

治療は、直腸癌の治療に準じ、腹会陰式直腸切断術 (abdominoperineal resection, 以下 APR)、骨盤内臓全摘が行われる。外科的剥離面が陽性になりやすいため、手術操作は慎重を要する。肛門への浸潤

表 1 肛門管悪性腫瘍集計

	症例数 (%)
肛門管腺癌、粘液癌 (直腸型)	802 (52.1%)
肛門管腺癌、粘液癌 (肛門腺由来)	227 (14.7%)
肛門管扁平上皮癌	226 (14.7%)
痔瘻癌 (痔瘻に合併)	106 (6.9%)
悪性黒色腫	60 (3.9%)
類基底細胞癌	24 (1.6%)
腺扁平上皮癌	16 (1.0%)
その他	79 (5.1%)
計	1,540 (100%)

2003 年 (第 59 回) 大腸癌研究会、肛門部悪性腫瘍アンケート調査

図 1 肛門腺由来低分化腺癌

a: 切除標本 肛門管中心の 3 型病変. 側方リンパ節, 単径リンパ節転移陽性. b: 固定標本断面 肛門皮下への浸潤が強い. 直腸粘膜面への浸潤は軽度. c: 組織像 poorly differentiated adenocarcinoma, pSI, ly3, v2, pN3, M0.

図 2 大腿薄筋有茎筋皮弁による会陰再建

が高度の場合, 会陰形成に筋皮弁を必要とする (図 2). 肛門管癌は, 下部直腸癌同様, 骨盤側方リンパ節への転移もみられるため, T3 または N1 以上の進行度では, 側方郭清ないし術前照射を行う. 肛門管癌の単径リンパ節への転移は 7.1~42% と報告されている⁵⁾. 単径リンパ節郭清, 照射の適応となる.

表 2 肛門扁平上皮癌の stage 別治療法

stage	局所切除 (+放射線)	APR (+放射線)	放射線	その他
0, I	20 (10)	30 (5)	4	0
II	3 (1)	36 (10)	2	0
III	4 (2)	77 (27)	8	1
IV	1 (0)	7 (5)	2	2
計	28 (13)	150 (47)	16	3

APR: 腹会陰式直腸切断術

単径リンパ節の予防的郭清が, 生存に寄与するエビデンスはない. 近年, 肛門管浸潤症例に対しても, 根治性を保ちつつ自然肛門を温存する, 肛門温存内肛門括約筋切除術 (intersphincteric resection 以下 ISR) が試みられている^{6,7)}. ①外括約筋への浸潤がない, ②肛門側断端距離が十分に確保できる, ③術前の肛門機能が保たれている, ④低分化癌, 未分化癌などの特殊な組織型をのぞく, 症例が ISR の適応と考えられる. 術前照射後の症例では, 術後肛門機能低下をきたすことが多いといわれている. ISR の適

図3 肛門扁平上皮癌

a:内視鏡像 肛門管に3型病変を認める. b:組織像 角化傾向をわずかに示す中分化型 squamous cell carcinoma. 放射線化学療法にて complete response となり, 5年生存を得た.

図4 肛門扁平上皮癌 stage 別生存曲線 (Kaplan-Meier 法), 2003 年 (第 59 回) 大腸癌研究会, 肛門部悪性腫瘍アンケート調査から

応と術式について, 現時点では標準術式とはいえない.

肛門管癌は狭窄, 肛門痛等の深刻な症状を有することが多いため, 高度進行癌, 他臓器転移例でも, 可能であれば原発病変切除を行う. 切除不能の場合, 人工肛門造設後, 放射線化学療法 (chemoradiation therapy 以下 CRT) を施行する.

II. 扁平上皮癌

肛門部扁平上皮癌は欧米では増加しており, hu-

man papilloma virus (HPV), HIV 感染, 肛門性交, 喫煙が関係しているといわれている. Dalin らの報告によれば, HPV は 88% で陽性で, HPV 16 陽性が 73%, HPV 18 陽性が 6.9% であった⁸⁾. 扁平上皮癌の症状は, 腫瘍, 肛門痛, 出血などである. 第 59 回大腸癌研究会のアンケート²⁾によると, 扁平上皮癌は, 腺癌に比べると 2 型の頻度は低く, 最大腫瘍径は 5.7 cm と進行してから発見される症例が多い. 組織学的には, 高分化腺癌 25.2%, 中分化腺癌 50.4%, 低分化腺癌 24.4% であった. リンパ節転移は 47.6% に認

図5 腺扁平上皮癌. a: 内視鏡像, 不整な周堤をともなう 2 型病変. b: 固定標本 下部直腸から歯状腺にかけての 2 型病変. c: 組織像 索状, 充実性, 篩状構造を示す分化の低い adenocarcinoma に扁平上皮への分化が見られる.

図6 悪性黒色腫. a: 内視鏡像, daughter nodule をともなう黒色の隆起性腫瘍 b: 組織像 melanin 顆粒を含む melanoma 細胞 c: S-100 免疫染色 d: HMB-45 免疫染色

め, 単径リンパ節転移も 25.1% にみられた.

本邦では全症例の 77% で APR が施行されていた (表 2). APR を含む治療群と APR を含まない放射線治療群の生存率に有意差はなかった. 5 年生存率は, pM/SM で 100%, pMP, N0 で 83.6%, stage II で 71.8%, stage III で 42.4%, stage IV で 15.1% であった (図 4).

欧米では, 治療成績は手術と同等, 肛門温存が可能, salvage 手術が可能ということで, 根治的 CRT

が一次治療である. 5-fluoruracil (5-FU) + Mitomycin C (MMC) 併用放射線療法が化学放射線療法の標準治療レジメンとして確立されている⁹⁾. 米国で, 5-FU+MMC 併用 CRT と 5-FU+cisplatin (CDDP) 併用 CRT を比較する多施設共同ランダム化比較試験 (RTOG 9811) が施行された. 5-FU+CDDP は 5-FU+MMC に比べ, 無病生存期間の向上は得られず, 有意に人工肛門造設割合が高かった¹⁰⁾. 本邦でも, 今後 APR 主体の治療から CRT を中心にした治

療に移行すると思われる。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) による「肛門扁平上皮癌に対する S-1+MMC 併用 CRT の臨床第 I/II 相多施設共同研究」が計画されている。

III. 腺扁平上皮癌

腺癌に一定の扁平上皮成分を含むものを腺扁平上皮癌とする (図 5)。腫瘍径の大きく、リンパ節転移の頻度の高い進行癌症例が多い。腺癌に比べ予後は不良である¹¹⁾。治療は腺癌に準じるが、扁平上皮成分を含むため CRT が期待できる可能性もある。

IV. 類基底細胞癌

肛門部に発生する皮膚の基底細胞癌と組織学的に類似したまれな腫瘍である^{12,13)}。一部に角化をともなうことが多く、扁平上皮癌の亜型と見なされている¹⁴⁾。松田らは本邦の類基底細胞癌 43 例を集計し報告している¹⁵⁾。女性に多く (8:35)、出血、疼痛を主訴とするものが多かった。34 例で APR が施行されていた。欧米では、類基底細胞癌は CRT によく反応するとされ、扁平上皮癌に準じた CRT が施行されている^{16,17)}。

V. 悪性黒色腫

悪性黒色腫は、肛門管直腸肛門移行部のメラノサイトより発生する悪性度の高い腫瘍で、女性に多い。肛門出血、腫瘍、疼痛を主訴とする。肛門管から直腸粘膜にかけて、黒色ないし灰白色の隆起性腫瘍を形成し、時に周囲に daughter nodule をともなう (図 6)。約 10% はメラニン色素を持たない amelanotic melanoma である。免疫組織学的に S-100 蛋白、melanoma 抗原である HMB-45、melanoma-expressed protein Melan A でメラノーマと診断できる¹⁸⁾。黒色調から痔核血栓と間違われ切除され、病理組織検査ではじめて melanoma と判明することもある。悪性黒色腫は悪性度が極めて高く、早期に血行性、リンパ行性に転移することが多い。生検が血行性転移を促すとの説もあり、生検後は速やかに治療を開始する。

治療は APR を行うが、予後は不良で、多くは遠隔転移にて死亡する。5 年生存率は欧米で 17%、本邦では 4.6% と報告されている^{19,20)}。一方、APR と局所切除において予後に差はないとの報告もある^{21,22)}。悪

性黒色腫に本邦で認可されている抗癌剤は、dacarbazine のみで、奏効率は約 20% である。現時点では、予後を優位に改善する化学療法はない。

VI. その他の癌

(1) 肛門 Paget 病

肛門 Paget 病は表皮内に限局する腺癌で、乳房外 Paget 病の一種とされる。本邦では、1999~2003 年の間に 31 例文献報告されている⁴⁾。境界明瞭で不整形の浸潤した紅斑やびらんを認め、出血、かゆみ、疼痛をともなう²³⁾。生検にて Paget 細胞の増殖を認めれば、診断が確定する。最近では CK7 (cytokeratin) と MUC1 の組み合わせが、有用なマーカーとして利用されている^{24,25)}。アポクリン汗腺由来と考えられていたが、multipotential germ cell の悪性化によるともいわれている²⁶⁾。治療は、肛門管への進展が歯状線以下であれば広範囲局所切除を行う²⁷⁾。皮膚再建を要する時は、植皮、皮弁形成を行う^{28,29)}。予後は比較的良好であるが、局所再発も多い。

肛門管癌の肛門表皮内への浸潤により、Paget 病様の病態を示すことがあり、pagetoid spread と呼ばれる³⁰⁾。治療は直腸癌に準じる。肛門 Paget 病と鑑別が困難な場合も多い。

(2) 肛門部 Bowen 病

肛門部 Bowen 病は肛門の上皮内に限局する扁平上皮癌である³¹⁾。本邦では、1999~2003 年の間に 7 例報告されている⁴⁾。HPV 16, 18 の関与が報告されている。赤褐色の不整形隆起を呈する湿疹様の腫瘍病変である³²⁾。愁訴は、腫瘍触知、皮疹、掻痒感、疼痛等である。治療は主に広範囲切除が行われている³³⁾。予後は良好であるが、局所再発は多い。

終わりに

肛門部悪性腫瘍では、主訴が、疼痛、出血などのいわゆる痔症状を呈することが多く、確定診断が遅れることが多い。肛門診察時に必ず悪性腫瘍の可能性を念頭において、診療を行う必要がある。肛門部悪性腫瘍の治療法は、従来の APR 主体の治療から、放射線 (化学) 療法の併用や、ISR の適応拡大などへ移りつつある。病期診断、病理診断を的確に行い、放射線医、皮膚科医、形成外科医と協調しながら、最良の治療を行うことが必要である。

文 献

- 1) 隅越幸男: 肛門癌に関するアンケート調査報告. 日本大腸肛門病学会誌 35: 92-97, 1982
- 2) 鯨島伸一, 沢田俊夫, 長廻 紘: 本邦における肛門扁平上皮癌, 痔瘻癌の現況, 第 59 回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病学会雑誌 58: 415-421, 2005
- 3) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約 第 7 版. 金原出版, 東京, 2006
- 4) 松田圭二, 安達実樹, 小平 進ほか: 直腸肛門部病変の鑑別診断 日本における肛門部腫瘍の集計. 胃と腸 38: 1303-1309, 2003
- 5) Damin DC, Rosito MA, Schwartzmann G: Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. Eur J Surg Oncol 32: 247-252, 2006
- 6) Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, et al: Incidence and patterns of recurrence after intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. J Am Coll Surg 205: 642-647, 2007
- 7) 山田一隆, 辻 順行, 高野正博ほか: 直腸癌に対する新しい治療 内肛門括約筋切除肛門温存術一標準治療となり得るか. 外科治療 95: 29-37, 2006
- 8) Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al: Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer 101: 270-280, 2004
- 9) Flam M, John M, Pajak TF, et al: Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 14: 2527-2539, 1996
- 10) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al: Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. Jama 299: 1914-1921, 2008
- 11) Cagır B, Nagy MW, Topham A, et al: Adenosquamous carcinoma of the colon, rectum, and anus: epidemiology, distribution, and survival characteristics. Dis Colon Rectum 42: 258-263, 1999
- 12) Wittoesch JH, Woolner LB, Jackman RJ: Basal cell epithelioma and basaloid lesions of the anus. Surg Gynecol Obstet 104: 75-80, 1957
- 13) Pang LS, Morson BC: Basaloid carcinoma of the anal canal. J Clin Pathol 20: 128-135, 1967
- 14) 中田一郎, 喜納 勇, 加藤 洋ほか: 肛門部悪性腫瘍の検討—特に basaloid carcinoma についての考察—. 胃と腸 13: 1141-1147, 1978
- 15) 松田圭二, 安達実樹, 小平 進ほか: 直腸肛門部病変の鑑別診断 直腸肛門部の巨大 basaloid carcinoma の 1 例. 胃と腸 38: 1326-1331, 2003
- 16) Longo WE, Vernava AM 3rd, Wade TP, et al: Rare anal canal cancers in the U.S. veteran: patterns of disease and results of treatment. Am Surg 61: 495-500, 1995
- 17) Doci R, Zucali R, Bombelli L, et al: Combined chemoradiation therapy for anal cancer. A report of 56 cases. Ann Surg 215: 150-156, 1992
- 18) Heyn J, Placzek M, Ozimek A, et al: Malignant melanoma of the anal region. Clin Exp Dermatol 32: 603-607, 2007
- 19) Brady MS, Kavolius JP, Quan SH: Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Dis Colon Rectum 38: 146-151, 1995
- 20) 嶋田 県, 五十嵐渉, 堀野 豊ほか: 消化管悪性黒色腫瘍が国報告例の検討. 外科治療. 日本 (JPN), 1999, p1213-1222
- 21) Ward MW, Romano G, Nicholls RJ: The surgical treatment of anorectal malignant melanoma. Br J Surg 73: 68-69, 1986
- 22) Antoniuk PM, Tjandra JJ, Webb BW, et al: Anorectal malignant melanoma has a poor prognosis. Int J Colorectal Dis 8: 81-86, 1993
- 23) 神崎雅樹, 小西文雄, 河村 裕ほか: 直腸肛門部病変の鑑別診断 癌以外の肛門部の悪性腫瘍 メラノーマ, Paget 病, Bowen 病. 胃と腸 38: 1297-1302, 2003
- 24) Battles OE, Page DL, Johnson JE: Cytokeratins, CEA, and mucin histochemistry in the diagnosis and characterization of extramammary Paget's disease. Am J Clin Pathol 108: 6-12, 1997
- 25) Liegl B, Leibl S, Gogg-Kamerer M, et al: Mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical study of 83 cases. Histopathology 50: 439-447, 2007
- 26) Regauer S: Extramammary Paget's disease—a proliferation of adnexal origin? Histopathology 48: 723-729, 2006
- 27) 八田尚人: Melanoma and Non-melanoma Skin Cancers メラノーマ・皮膚癌 乳房外パジェット病の診断と治療. 癌と化学療法 35: 596-598, 2008
- 28) 須山孝雪, 竹之内辰也, 瀧井康公ほか: 上皮系腫瘍 両側 V-Y 皮弁により再建した肛門部 Paget 癌の 1 例. 皮膚科の臨床 46: 419-421, 2004
- 29) 中村泰大, 石塚洋典, 細谷なぎさほか: 肛門管再建を行い肛門機能を温存した外陰部肛門周囲 Paget 病—肛門管および皮膚再建法の検討を加えて. 皮膚科の臨床 46: 1939-1943, 2004
- 30) Amin R: Perianal Paget's disease. Br J Radiol 72: 610-612, 1999
- 31) Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ, et al: Perianal Bowen's disease and anal intraepithelial neoplasia: review of the literature. Dis Colon Rectum 42: 945-951, 1999
- 32) 前田耕太郎, 花井恒一, 升森宏次ほか: 腫瘍外科治療の最前線 D. 大腸・肛門の腫瘍性疾患 43. 稀な組織型の肛門腫瘍. 外科治療 96: 550-554, 2007
- 33) Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ, et al: Treatment options for perianal Bowen's disease: survey of American Society of Colon and Rectal Surgeons Members. Am Surg 66: 686-688, 2000

Diagnosis and Treatment of Epidermoid Anal Canal Carcinoma and Malignant Melanoma

Shinichi Sameshima

Department of Surgery, Gunma Cancer Center

Anal canal shows variety of epidermoid malignant tumors. In 2003, 1,540 cases of anal canal malignancies were reported at the meeting of Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. They were rectal type adenocarcinoma or mucinous carcinoma (52.1%), adenocarcinoma or mucinous carcinoma originated from anal gland (14.7%), squamous cell carcinoma (14.7%), carcinoma associated with anal fistula (6.9%), malignant melanoma (3.9%), basaloid carcinoma (1.6%), and adenosquamous cell carcinoma (1.0%). Adenocarcinoma originated from anal gland are located mainly at the anal canal and show few infiltration to the rectal mucosa. Treatments of anal canal adenocarcinomas or mucinous carcinomas are basically abdominoperineal resections (APRs), similar to those of rectal carcinomas. Intersphincteric resections are applied to the anal canal carcinomas in some facilities recently.

Chemoradiation therapy (CRT) with 5-fluoruracil and mitomycin C for the patients with squamous cell carcinoma of anal canal has been established as the standard treatment in western countries. They have been treated mainly by APRs in Japan. The strategy for anal squamous cell carcinoma is shifting from APR to CRT also in Japan.

Anal malignant melanomas show highly malignant potential and very poor prognosis.

（依頼原稿）