



大腸癌の病理診断と治療戦略、最近の話題で思うこと

獨協医科大学 病理学 (人体分子)

藤盛 孝博

はじめに

W'Waves から執筆依頼がきた。日本癌病態治療研究会 (会長 竹之下誠一) の第22回当番世話人の松川正明先生からの依頼である。原稿については、いろいろな種類があり、選択が可能であることから気軽に引き受けることにした。だいぶ時間があつたがあつという間に締め切り前日になった。すぐに書けることは大腸癌の病理診断と治療戦略、最近の話題である。

テクノロジーの進歩と病理診断

テクノロジーの進歩は医学・医療のさまざまな領域に革新的な産物を生み出している。膨大な医学・医療情報の統合的な制御はコンピューターテクノロジーの進歩による最大の貢献であり、医学論文の投稿・閲覧は机の PC から瞬時に可能となった。

病理診断分野においても、乳癌における FISH 法を用いた *HER2* 遺伝子増幅解析や膀胱癌、肺癌における PCR 法を用いた *K-ras* 遺伝子異常解析が保険適応となるなど遺伝子テクノロジーの関与は目覚ましい。

テクノロジーの進歩は的確な治療方針決定のために、迅速な病理診断を可能にした。例えば、低分子量のアミノ酸ポリマーを介して結合させた酵素-二次抗体の複合体は、20分程度で検鏡可能な迅速免疫染色を可能とした。また、特殊な機器や試薬の開発によって PCR 法の所要時間は大幅に短縮され、迅速かつ高精度な病理診断を現実化している。通常ホルマリン固定から包埋作業も超音波を用いたウルトラ・ハイスピード自動固定包埋装置 (Histra-QS、常光) を用いれば約 1 時間でパラフィン浸透まで可能になった。

病理診断は画像診断の一分野である。しかし他の診断画像 (内視鏡、CT、MRI、PET など) と異なり、病理診断は顕微鏡による一時的な光学アナログ画像を対象としている。現実的には古典的な (従来の) HE 染色が日常診断の基本である。その中でいろいろな問題が生じる。大腸癌診断も同じである。

早期大腸癌の病理診断と治療戦略、最近の話題

A. 大腸早期癌深部浸潤の意味と臨床^{1,2)}

大腸癌治療ガイドライン医師用2005年版 (金原出版) で内視鏡切除 SM 癌の治療戦略の基準が示され、早期大腸癌は内視鏡治療が第一選択といわれる時代を迎えている。その中で、SM1 (SM 浸潤距離が $1000 \mu\text{m}$ 未満) か SM2 (SM 浸潤距離が $1000 \mu\text{m}$ 以上) が、SM 癌のリンパ節転移に危険群の層別化に重要であることが記述された。SM2では10~15%のリンパ節転移があることが示され、SM1と比較してリンパ節転移の危険率はあがる。その一方、SM2群全体での転移率は6.9~22.2%とその浸潤距離で転移率に有意さはなかった。つまり、SM2群でのリンパ節転移危険群の層別には浸潤距離以外の要素が必要である。その後、大腸癌研究会プロジェクト委員会からSM2かつ簇出が認められた場合は約30%以上にリンパ節転移があることが示された³⁾。これはSM massive (SM2) 癌のリンパ節転移高危険群の選別に簇出が重要な要因となることを示したものであった。表1で示すようにUICC-TNM分類と消化管の食道や胃の規約と大腸癌取り扱い規約とは異なる点がある。今後、解決していく問題点は多いが、いずれにしてもSM癌の層別化は内視鏡治療のリスクを考慮する上で重要な課題である⁴⁾。

しかし、早期大腸癌を内視鏡で治療するということが今後解決しなければいけない問題がある。前述のごとく、早期大腸癌は内視鏡治療が第一選択といわれる根拠の一つとして、外科手術症例の検討で、非有茎性SM1ではリンパ節転移がないことが挙げられる^{5,6)}。大腸癌治療ガイドラインでは、SM1で脈管内侵襲と簇出が陰性であれば経過観察可能であるとしている。その一方で、内視鏡治療されたSM1癌の経過観察例ではリンパ節転移や局所再発例の報告が稀であるがいろいろな施設から報告されている。その原因として病理医としては残念なことであるが、浸潤距離の測定ミス、脈管侵襲の診断精度が悪いことなどが挙げら

表1 UICC と各取扱い規約の比較

	食道		胃		大腸	
	UICC	規約	UICC	規約	UICC	規約
Tis	上皮内癌／高度異形成	T1a-EP (M)	上皮内癌		上皮内癌または粘膜固有層に浸潤	M
T1	M / SM	M / SM	M / SM	M / SM	SM 粘膜下層に浸潤	SM
T1a	粘膜固有層または粘膜筋板に浸潤する腫瘍	T1a-LPM (M2) or T1a-MM (M3)	粘膜固有層または粘膜筋板に浸潤する腫瘍	M	T1a / b の区別なし	
T1b	粘膜下層に浸潤する腫瘍	T1b 粘膜下層に浸潤する腫瘍 SM1 SM2 SM3 (SM1 ≤ 0.2mm)	粘膜下層に浸潤する腫瘍	SM T1b1 < 0.5mm T1b2 ≥ 0.5mm		

れている。Fidler ら⁷⁾によれば転移のスタートは脈管新生と侵襲であるとしている。従って、転移する可能性のある SM 癌の病理診断においては、その脈管侵襲の有無の診断精度をあげる必要があることが大切であるという認識は必要である。弾性繊維の特殊染色のみならず、リンパ管内皮を認識する D2-40 と弾性繊維を染める victoria-blue との重染色や血管内皮を認識する CD34 の免疫染色をルーチン化することが推奨されている所以であるが、その診断は難しい。これらの診断が現状では、転移予測に結びつかない症例もあるという事実を病理医として謙虚に受け止めなければならないが、局所再発、転移診断の問題点は本当にそれだけであろうか？ 大腸癌研究会では多施設からアンケートをとったところ、905 例の大腸癌手術例のうち、直接連続的壁浸潤と非連続的壁内外浸潤や脈管侵襲（この定義は食道癌取り扱い規約にある）の違いがあった症例が 19 例あり、うち早期癌は 5 例で、MP、SS の非連続（離れたところ）浸潤があった。UICC-TNM の記載⁸⁾では SM 癌で離れた固有筋層に非連続的脈管侵襲があった場合は T1 with MP vessels invasion とあり、この記載では、日本に合わせると、早期癌に入れるようになる。しかし、日本の規約では食道癌取り扱い規約も胃癌取り扱い規約も MP としている。ところが、大腸癌取り扱い規約には適切な記載がない。T1 with MP vessels invasion の記述を踏襲すると、T1 の内視鏡治療は常にこのリスクを含んでいることになる。

今後、早期大腸癌を内視鏡的に切除する際にその切除標本外にあるかもしれない非連続浸潤の問題を解決しないで適応病変の拡大は危険であると思われる。国内外での多施設における検討結果が待たれる。

B. Group 分類改訂と病理診断⁹⁾

鉗子生検や癌の内視鏡による完全切除が行われ、その材料が病理診断の対象になったのは数十年前からである。擦過および吸引細胞診が消化管で用いられたのは 1960 年前であり、鉗子生検やスネアによるポリープ切除はさらにその後である。ストリップバイオプシーが 1980 年初めに登場し、2000 年からは内視鏡粘膜切除（内視鏡的粘膜下層剥離術）が一般化し、これらの技術が隆盛期を迎えることになる。胃疾患ではヘリコバクターピロリ菌、マルトリンパ腫、大腸では IBD の増加とその癌化、陥凹型癌の発見、分子生物学では PCR の登場とその進歩が 1980 年から 2000 年の出来事である。病理診断の技法や対象疾患が激動した時代ともいえる。

a) Group 分類の変遷¹⁰⁾

胃鉗子生検の病理診断を行うための基準として、1971 年 Group 分類が登場した。Group I から Group V までの 5 段階でパバニコロ分類に準じたものであった。大腸生検に登場したのが 1977 年である。胃は I ~ V、大腸は 1 ~ 5 であった。2009 年から 2010 年にかけて胃と大腸を同じ基準、同じ表示で行うことになった。ローマ数字がすべて算用数字で統一され、診断の内容も同じ記述になった。Group 1（正常／非腫瘍）、Group 2（判断が困難；炎症、良性腫瘍、癌のいずれもが含まれる可能性がある）、Group 3（腺腫）、Group 4（癌 > 腺腫）、Group 5（癌）の 5 段階である。問題は同じ記述にもかかわらず胃と大腸では取り扱いが異なる Group があることである。

Group 2 という用語は同じでも臨床的意義は胃

表 2 鋸歯状病変の分類

	Feature	Architecture	Dysplasia
HP Group	Hyperplastic polyp (HP)	Normal	None
	Sessile Serrated polyp (also called Sessile serrated adenoma/polyp: SSA/P)	Abnormal	None (but have an extended proliferative zone)
Neoplastic Group	Traditional Serrated Adenoma (TSA)	Abnormal (hyperserrated)	Present – eosinophilic cytoplasm
	Serrated adenocarcinoma (SAC)	Abnormal	Yes + invasion

(Riddell RH: Classification, criteria, rationale, and implications of the diagnosis of colorectal serrated polyps. 大腸疾患 NOW2008. 2008, p.73-79より引用し本項にあわせて改変した)

表 3 SSA/P 診断基準

	Higuchi 分類	WHO 分類	JSCCR 分類
1. 構造異常	鋸歯状構造著明	鋸歯状構造著明	不規則分岐
2. 腺管・陰窩	多分岐, 水平方向	逆 T, L 字型, 錨型	水平方向 (逆 T, L 字)
3. 陰窩	拡張	拡張 (寸胴型)	拡張
その他	4. 上皮/間質比 (50%以上) 5. 陰窩上部の核分裂像 6. 陰窩上部の細胞異型 7. 粘液産生の増加	MVHP (microvesicular hyperplastic polyp) 成分が病変の50%以下で、これらの SSA/P の所見が連続する 2~3 陰窩に見られる場合は、SSA/P に分類することを薦める。	以上の 3 項目の内、2 項目以上を病変の10%以上の領域に認められるもの。
	上記、7 項目の内、4 項目以上を満たすもの。		

WHO: World Health Organization JSCCR: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (消化器内科55 (2): 149-155より引用、一部改変)

と大腸ではまったく異なる。胃では癌、腸では形態診断が難しい前癌病変を意識する必要がある。

b) 大腸 Group 2 (SSA/P)¹¹⁾

大腸生検は従来のジャンボ鉗子生検に加え、スネアを用いた (高周波を用いない) 切除が日常的に行われ、比較的大きな標本が提出される。その結果、従来見逃されていた過形成性ポリープの中に異なる病変が指摘されるようになった。それが SSA/P である。

i) SSA/P の歴史

HP の中に癌を合併する亜型に注目したのは Torlakovic と Snover である。これらの鋸歯状病変が癌を合併することから過形成と区別する意味で SSA という名称を提案したとされている。日本では SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp) はその名称から誤解され認識されていたこともあった。SSA の名称は広基性鋸歯状腺腫と日本語で訳されることから、従来の好酸性細胞質を有し、腺腫様の形態をとる鋸歯状腺腫 (traditional serrated adenoma; TSA) の広基性を呈するものと考えられていた。名称

は似ているが SSA/P は TSA とはまったく異なる遺伝子変化を有する病変であり、形態的には過形成性ポリープ (hyperplastic polyp; HP) の亜型である。

ii) 診断基準

表 2 で示すように SSA/P は従来の腫瘍の異型は有さないが、構造異型と増殖能が高い病変として分類される。表 3 で示すように、従来いろいろな分類があったが、現在は簡便な JSCCR 分類が提唱され、一般化されつつある。

iii) 診断基準の正当性¹²⁾

JSCCR の診断は簡便ではあるが Riddell の指摘する増殖能や分化が HP と異なることを示す必要がある。簡単に結果だけを示すと、文献であるように JSCCR の診断基準による SSA/P は明らかに HP とは異なる増殖と分化異常 (compartmentalization の異常) がみられた。

iv) SSA/P の癌化と治療戦略

実際の SSA/P の癌化率は不明であるが、おおよそ 5% 程度とされている。欧米では SSA/P 担病者は他の部位に腺腫や癌を合併するとされている。日本では消化器病学会のシンポジウ

ムで9%という結果があるが、藤井ら¹³⁾は右半結腸では10mmを超えるSSA/Pと、直腸S状結腸の20mmを超えるTSAは粘膜切除の対象としている。

v) 高齢者の増加と大腸癌¹⁴⁾

結腸癌と直腸癌にわけると、結腸癌、特に右側結腸癌の増加が著しい。ある期間の登録で見ると結腸癌1万5千、直腸癌1万例である。特に60歳以上の女性の右側結腸癌、なかでも50歳で左側大腸癌を手術して70歳で再び右側の癌が発見されるいわゆる interval cancer が増加しているといわれている。見逃しか高齢者発症かは別にして、低い平坦な病変、あるいは結節集簇、Laterally spreading tumor を背景にした癌が多いとされる。その一つが、K-ras 遺伝子野生型で CpG island メチル化形質 (CIMP) と共存する BRAF 遺伝子異常の癌である、いわゆる serrated neoplasia pathway からの癌化であり、SSA/P は右側大腸癌の臨床病理学的特徴を解析する上で、重要な鍵となる病変である。

その他、誌面の関係で省略したが、IBD cancer に伴う dysplasia の多様な組織像もまた大腸 Group 2 の課題である¹⁵⁾。GIST や NET についても病理診断上の問題点が指摘されている¹⁶⁾。

おわりに

早期大腸癌の病理診断について概略した。前述のごとく、われわれ団塊世代は1970年の初めに医師となり、それぞれの分野で40年以上経験してきたことになる。その間、テクノロジーの進歩についていくのが大変であったような気がする。その反面、大腸では鉗子生検、ポリバクトミー、癌の内視鏡治療、幻の IIC、IBD の増加、分子生物学の驚異的な進歩、また、分野は違うがヘリコバクターピロリ菌と胃癌、悪性リンパ腫など、飽きることのないテーマが次々発表された。われわれも弱小病理学教室で数名のスタッフではあったが、在籍した10数年で学内誌を除いて、英文業績は教科書や症例報告を含む300以上が掲載され、和文は総説や教科書が主体であったが1,000以上、他大学も含めて教室プロパーで作成された学位論文が70以上と、実によくやっとなつた、この原稿の場をお借りして、過去と現在の教室スタッフ、大学院生、大学院研究生、研究生に尊敬と感謝の意を表したい。

癌が時代とともに変わるように病理診断もまた時代

とともに変遷してきた。定年を前にして本当に面白い時代であったと思う。これからもまた消化管病理学が消化管を専門とする医師にとって面白い分野であることを祈念したい。

文献

- 1) 大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版, 2010, 金原出版, 東京.
- 2) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, Second English Edition, 2009, Kanehara & Co., Ltd., Tokyo.
- 3) 河内 洋, 小池盛雄: 大腸癌研究会簇出検診プロジェクトの結果. 武藤徹一郎 監, 杉原健一, 多田正大, 藤盛孝博, 五十嵐正広 編: 大腸疾患 NOW2007, 2007, 87-92, 日本メディカルセンター, 東京.
- 4) Matsuda T, Fukuzawa M, Uraoka T, et al: Risk of lymph node metastasis in patients with pedunculated type early invasive colorectal cancer: a retrospective multicenter study, Cancer Sci 2011; 102: 1693-1697.
- 5) 渡辺英伸: 大腸 sm 癌の深達度診断—垂直浸潤1,000 μ m, 胃と腸, 2004, 39(10): 1325-1328.
- 6) 工藤進英, 石田文生, 池原伸直: 陥凹型早期大腸癌の総括, 武藤徹一郎 監, 藤盛孝博 責任編集: 大腸疾患 NOW2010特別号, 2010, 33-42, 日本メディカルセンター, 東京.
- 7) Fidler IJ: Criyal factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G.H.A Clowes memorial award lecture, Cancer Res 1990; 50: 6130-6138.
- 8) Union for International Cancer Control: TNM Supplement A Commentary of Uniform Use, Fourth Edition, 2012, Wiley-Blackwell, UK.
- 9) 改訂された胃生検 Group 分類の現状: 胃と腸, 2012, 47(2).
- 10) 大腸癌研究会 編: 大腸癌取扱い規約 第7版補訂版, 金原出版, 2009, 東京.
- 11) 三富弘之, 五十嵐誠治, 伴 慎一ほか: 大腸広基性鋸歯状腺腫/ポリープ併存癌の臨床病理学的特徴, 胃と腸, 2011, 46: 384-393.
- 12) Fujimori Y, Fujimori T, Imura J, et al: An assessment of the diagnostic criteria for sessile serrated adenoma/polyps: SSA/ps using image processing software analysis for Ki67 immunohistochemistry, Diag Pathol 2012; 7: 59.
- 13) 藤井隆広, 九嶋亮治: 大腸鋸歯状病変の癌化を考える, 消化器内視鏡, 2012, 24(7): 1199-1201.
- 14) 藤盛孝博, 長廻 紘: 右側大腸腫瘍の臨床病理学的特徴, 胃と腸, 2012, 47(13): 1915-1918.
- 15) 田中宏幸, 藤盛孝博, 安田是和: IBD dysplasia/cancer, 八尾隆史, 藤盛孝博 編: 腫瘍病理鑑別診断 アトラス大腸癌, 2011, 148-155, 文光堂, 東京.
- 16) Yamaguchi T, Fujimori T, Tomita S, et al: Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence, Diag Pathol 2013; 8: 65 in press.