

大腸癌・腺腫の病理形態学的検討

—癌・腺腫の肉眼鑑別と癌の組織発生について—

新潟大学医学部第一病理学教室（主任：渡辺英伸教授）

味 岡 洋 一

Morphopathological Study for the Cancers and
Adenomas of the Colon and Rectum
—With the Special Reference to their Macroscopic Differential
Diagnosis and Histogenesis of the Cancer—

Yoichi AJIOKA

*First Department of Pathology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Hidenobu WATANABE)*

Macroscopic differential diagnosis between adenoma and carcinoma and histogenesis of carcinoma of the colon and rectum were studied on 2102 advanced carcinomas, early carcinomas and adenomas.

For the macroscopic differential diagnosis, size and gross configuration of lesions played important roles.

Any lesions more than 30mm in size, polypoid lesions more than 25mm, and depressed lesions more than 10mm were advanced carcinomas.

Excluding the advanced cancers, it would be reasonable to consider the following lesions as submucosal carcinomas, i.e. depressed or sessile lesions more than 15mm in size and the subpedunculated more than 20mm. Flat or pedunculated lesions had less possibility of being submucosal carcinomas, and they were intramucosal carcinomas, at the size of more than 10mm.

Submucosal carcinomas were well diagnose macroscopically by their characteristics of surface appearance at the accuracy of 73.1%.

For the histogenesis of the colorectal carcinomas, 75.9–85.3% of intramucosal carcinomas were estimated to originate from benign adenoma. The malignancy rate of adenomas were affected by their size. It showed rapid increase in proportion to size until 15mm, and reached the plateau at the size of more than 15mm.

Key words: colorectal cancers, early colorectal cancers, adenomas, adenoma-cancer sequence

大腸癌, 大腸早期癌, 腺腫, 腺腫の癌化

Reprint requests: Yoichi AJIOKA,
First Department of Pathology,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一病理 味岡洋一

緒 言

日本人の大腸癌患者数は増加の一途をたどっており、その早期発見・治療が急務となっている。一方大腸癌の治療方針にも時代と共に変化がみられ、粘膜内癌 (m 癌) のみならず粘膜下層まで浸潤した癌 (sm 癌) であっても、その肉眼形態、組織型および癌の sm 浸潤量によってはポリペクトミーで治療完了する方向に向かいつつある^{1)~3)}。大腸癌を早期に発見し的確に治療するために臨床診断学的には、前癌病変とされる腺腫、早期癌、進行癌がそれぞれ大きき別、肉眼型別にどれほどの頻度で出現するかを知ると共に、その深達度、癌の粘膜下層への浸潤量も併せて判定することが望まれてこよう。

大腸癌の組織発生に関しては大腸癌の大部分は腺腫を発生母地とするという仮説—adenoma-cancer sequence⁴⁾—がこれまで広く受け入れられてきており^{5)~7)}、臨床的にも腺腫は前癌病変であるとの前提で治療方針がとられてきた⁸⁾。しかし古くから大腸癌の大部分は腺腫を経ずして大腸粘膜から直接に発生する (ab initio 癌もしくは de novo 癌) という考え方もあり^{9)~12)}、最近ではその仮説が注目されるようになってきた¹³⁾。大腸癌の発生に関して相反する2つの仮説が成り立つ最大の理由は、癌と腺腫の組織学的判定基準が研究者により異なるということである¹⁴⁾。

組織学的判定基準の違いは大腸癌の組織発生の経路の仮説の他に、大腸癌の大きき別、肉眼型別の出現頻度にも影響を与える。そこで本研究では2種類の異なる組織学的判定基準を用い、大腸癌や臨床的早期発見のために (1) 病変の大きさや出現頻度と (2) sm 癌を示唆する肉眼所見、更に大腸癌の組織発生研究のために、(3) 腺腫を発生母地とする大腸癌の頻度、(4) 腺腫の癌化率、以上の4点について検討した。

1. 材 料

対象は昭和55年から62年までの8年間に当教室で検索した外科切除大腸に認められた、進行癌 1286病変、早期癌 144病変、腺腫 672病変である。絨毛・腺管絨毛腫瘍は肉眼形態や粘膜内での発育進展の点で特異な所見を示すため、対象から除外した¹⁵⁾¹⁶⁾。

2. 方 法

1) 肉眼形態について

病変の肉眼形態は全例切除ホルマリン固定材料で観察記述され、さらにカラー、白黒写真上で再検討された。腺腫および早期癌の肉眼型は次のように分類した (図 1)。すなわち、扁平 (flat); 早期胃癌分類の IIa 型までの

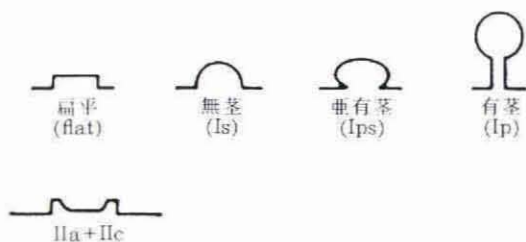


図 1 腺腫・早期癌の肉眼型分類

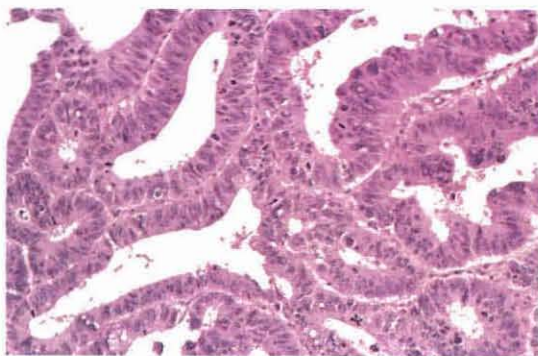


図 2

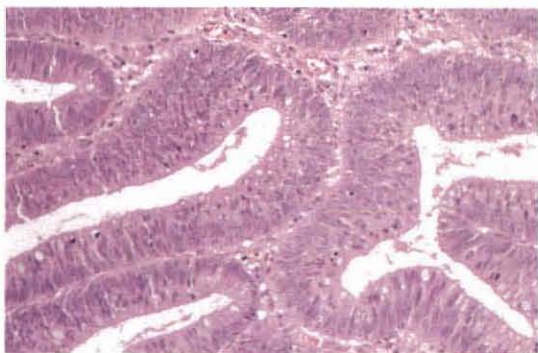


図 3

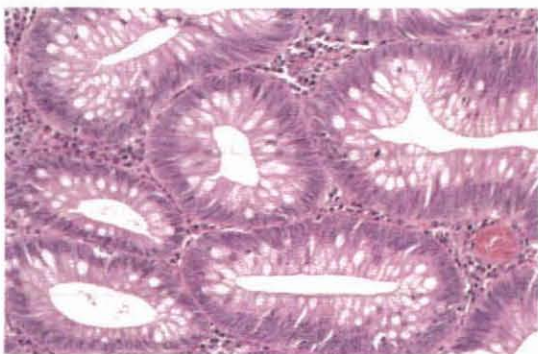


図 4

高さの隆起で、表面は平坦で半球状の盛り上がりを示さないもの、無茎性 (Is)；I 型隆起で、病変の立ち上がりにくびれも茎も持たないもの、垂有茎性 (Ips)；I 型隆起で立ち上がりにくびれを持つもの、有茎性 (Ip)；I 型隆起で非腫瘍性粘膜よりなる明かな茎を持つもの、および IIa+IIc 型；病変辺縁の隆起に対して段差の明瞭な一定の広さを持つ陥凹面を有するもの、進行癌の肉眼型は大腸癌取り扱い規約に則っており、1 型から 4 型に分けた¹⁷⁾。

病変の大きさはホルマリン固定材料上でその最大径を測定したものを用いた。腺腫内癌の場合、腺腫を含む大きさを癌の大きさとして扱った。

2) 組織学的診断基準について

組織学的検索は HE 標本上で行った。病変は組織異型によって、癌、高異型腺腫 (adenoma with high grade atypia・一般にいう adenoma with severe atypia)、低異型腺腫 (adenoma with low grade atypia・一般にいう adenoma with moderate/mild atypia) の 3 群に分けた¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾ (図 2, 3, 4)。良性・悪性境界領域病変の組織異型の判定は少数細胞や単一腺管では極めて難しい、本研究では異型度判定の最小組織単位を光顕下 10×40 倍視野で 1/2 領域とした。

癌、腺腫の組織学的診断基準は研究者により若干異なる。

特に本研究における高異型腺腫は施設によっては癌と診断される場合もある。従って本研究では高異型腺腫を腺腫 (以後本文中では H=AD と略す) とした場合と癌 (同じく H=CA と略す) とした場合の 2 種類の判定基準でデーターを求めた。

3) 癌の sm 浸潤の肉眼所見について

sm 浸潤癌の肉眼性状については陥凹の有無、胃癌の sm 浸潤癌の判定基準である“病変の表面の分葉状、脳回様もしくは小区模様の消失した表面性状”¹⁹⁾ (本文中では“無構造表面性状”とした)の有無の 2 点について、大腸 sm 癌での出現頻度を検討した。

なお頻度の差は検定は χ^2 乗検定を用いた。データ数が 5 以下の場合は Fisher の直接確率計算法を用いた。

3. 結 果

1) 腺腫・m 癌・sm 癌・進行癌の頻度

2 種類の診断基準による腺腫・m 癌・sm 癌・進行癌の大きさ別の頻度を表 1 に示した。診断基準を変えても sm 癌と進行癌の頻度は変わらない。sm 癌は全体の (69/2102) 3.3%，進行癌は (1286/2102) 61.2% を占めた。腺腫と m 癌の頻度は診断基準により異なる。腺腫の頻度は H=AD (高異型腺腫=腺腫) とした場合で (672/2102) 32.0%，H=CA (高異型腺腫=癌) とした場合で (548/2102) 26.1% であり、m 癌のそれら

表 1 腺腫・m 癌・sm 癌・進行癌の大きさ別出現頻度

大きさ(mm)	腺 腫		m 癌		sm 癌	進行癌	合 計
	H=AD	H=CA	H=AD	H=CA			
$X \leq 5$	420	377	3	46	1	0	424
$5 < X < 10$	176	127	24	73	15	0	215
$10 \leq X < 15$	59	36	25	48	9	4	97
$15 \leq X < 20$	11	4	12	19	17	26	66
$20 \leq X < 25$	4	2	7	9	18	32	61
$25 \leq X < 30$	2	2	2	2	2	70	76
$30 \leq X < 35$	0	0	0	0	4	93	97
$35 \leq X < 40$	0	0	0	0	1	156	157
$40 \leq X < 45$	0	0	0	0	0	129	129
$45 \leq X < 50$	0	0	1	1	0	168	169
$X \geq 50$	0	0	1	1	2	608	611
合 計	627	548	75	199	69	1286	2102

腺腫および m 癌の項目で、H=AD は高異型腺腫を腺腫、H=CA は高異型腺腫を癌とした場合

は (75/2102) 3.6%と (199/21.02) 9.5%であった。

2) 腺腫・m 癌・sm 癌・進行癌の肉眼形態

(a) 大きさ

各病変の出現頻度を大きさ別にみると (表 1), H=AD (高異型腺腫=腺腫) とした場合には, 5mm 以下の大きさでは腺腫が 99.1% (20/424) を占め, m 癌が 0.7% (3/424), sm 癌が 0.2% (1/424) を占めるに過ぎなかった。進行癌は 10mm 以上の大きさから見られた。教室で検索した症例中最小の sm 癌は 5mm, 進行癌は 13mm であった。15mm 未満までは腺腫が 60.8~99.1% (累積で (89.0%) 655/736) を占めたが, $15 \leq X < 20$ mm では 16.7% (11/66) と激減し, m 癌, sm 癌, 進行癌がそれぞれ 18.2% (12/66), 25.8% (17/66), 39.4% (26/66) を占めた。 $20 \leq X < 25$ mm からは進行癌が 52.5% (32/61) を占め, 30mm 以上からは腺腫はなく, 進行癌が 95.9~100% (累積で (99.2%) 1154/1163) を占めた。

一方 H=CA (高異型腺腫=癌) とした場合には, sm 癌および進行癌の割合は H=AD の場合と同じで, 腺腫と m 癌の割合のみが変化した。すなわち, 5mm 以下の大きさで m 癌は 10.8% (46/424) を占め, $10 \leq X < 15$ mm で腺腫は 37.1% (36/97) を占めるに過ぎず, m 癌が全体の 49.5% (48/97) を占めた。

(b) 30mm 未満の進行癌の大きさと肉眼型別の出現頻度

30mm 未満の大きさの病変を進行癌と非進行癌 (腺腫・m 癌・sm 癌) に分け, 大きさと肉眼型別の出現頻度を示した (表 2)。進行癌には IIa までの低い隆起で表面が平坦なもの (腺腫・早期癌の Flat) や非腫瘍

性粘膜よりなる茎を持つもの (同じく Ip) はない。茎を持たず, 表面に明かな段差のある広い陥凹面を持たない I 型の隆起 (腺腫, 早期癌の Is, Ips, 進行癌の I 型) では 15mm 未満で進行癌はなかったが, $15 \leq X < 20$ mm で I 型隆起全体の 13.0% (3/23) を占め, $25 \leq X < 30$ mm で 60.0% (6/10) であった。明かな陥凹面を持つ肉眼型 (早期癌の IIa+IIc 型, 進行癌の 2 型, 3 型) では $10 \leq X < 15$ mm から進行癌が出現し, その大きさで 57.1% (4/7) を占め, 15mm 以上の大きさでは 93.3% (23/25)~100% (64/64) が進行癌であった。

(c) 肉眼型と大きさ別の m 癌・sm 癌の出現頻度
30mm 未満の大きさの m 癌, sm 癌の出現頻度を, 肉眼型別にみた (表 3, 図 5-8)。

i) IIa+IIc 型

IIa+IIc 型は組織診断基準に関わらず全例早期癌であった。内訳は m 癌が 2 例, sm 癌が 9 例であり, sm 癌の頻度が高かった。大きさ別では, IIa+IIc 型 sm 癌は 5mm 以下より出現し, $5 < X < 15$ mm で sm 癌の頻度は 66.7% (4/6), 15mm 以上では全例 sm 癌であった。

ii) Flat, Is, Ips, Ip 型

Flat は大きさと増大と共に m 癌の頻度が増加した。H=AD とした場合は $10 \leq X < 15$ mm で 30.0% (3/10), 15mm 以上の大きさからは 62.5% (5/8)~66.7% (4/6) が m 癌であった。H=CA とした場合にも $5 < X < 10$ mm で 34.5% (10/29) が, 10mm 以上の大きさからは 60.0% (6/10)~75.0% (6/8) が m 癌であった。sm 癌は $5 < X < 10$ mm の大きさから出現した。その頻度は大きさの増大と共に増加

表 2 30mm 未満の大きさの進行癌の出現頻度

大きさ(mm)	Flat		Is・Ips・I型		Ip		IIa+IIc・2,3型	
	非進行癌	進行癌	非進行癌	進行癌	非進行癌	進行癌	非進行癌	進行癌
$X \leq 5$	81	0	301	0	41	0	1	0
$5 < X < 10$	29	0	117	0	65	0	3	0
$10 \leq X < 15$	10	0	39	0	44	0	3	4
$15 \leq X < 20$	6	0	20	3	12	0	2	23
$20 \leq X < 25$	8	0	12	4	7	0	2	28
$25 \leq X < 30$	0	0	4	6	2	0	0	64
合 計	134	0	493	13	171	0	11	119

非進行癌: 腺腫+m 癌+sm 癌

表 3 30mm未満のm癌・sm癌の出現頻度

1) IIa+IIc型

大きさ (mm)	腺 腫		m 癌		sm 癌	合 計
	H=AD	H=CA	H=AD	H=CA		
$X \leq 5$	0	0	0	1	1	1
$5 < X < 10$	0	0	1	2	3	3
$10 \leq X < 15$	0	0	1	2	3	3
$15 \leq X < 20$	0	0	0	2	2	2
$20 \leq X < 25$	0	0	0	2	2	2
$25 \leq X < 30$	0	0	0	0	0	0
合 計	0	0	2	2	9	11

2) Flat

大きさ (mm)	腺 腫		m 癌		sm 癌	合 計
	H=AD	H=CA	H=AD	H=CA		
$X \leq 5$	80	69	1	12	0	81
$5 < X < 10$	23	17	4	10	2	21
$10 \leq X < 15$	6	3	3	6	1	10
$15 \leq X < 20$	1	0	4	5	1	6
$20 \leq X < 25$	1	0	5	6	2	8
$25 \leq X < 30$	0	0	0	0	0	0
合 計	111	89	17	39	6	134

3) Is

大きさ (mm)	腺 腫		m 癌		sm 癌	合 計
	H=AD	H=CA	H=AD	H=CA		
$X \leq 5$	210	187	1	24	0	211
$5 < X < 10$	40	32	8	16	6	54
$10 \leq X < 15$	12	10	5	7	4	21
$15 \leq X < 20$	0	0	1	1	12	13
$20 \leq X < 25$	0	0	1	1	7	8
$25 \leq X < 30$	2	2	0	0	1	3
合 計	264	231	16	49	30	310

したが、どの大きさの区間でも m 癌の頻度を越えることはなく、最頻でも25% (2/8) ($20 \leq X < 25\text{mm}$) に留まった (図 5)。

Is は $10 \leq X < 15\text{mm}$ までは m 癌の頻度が増加し

4) Ips

大きさ (mm)	腺 腫		m 癌		sm 癌	合 計
	H=AD	H=CA	H=AD	H=CA		
$X \leq 5$	89	83	1	7	0	90
$5 < X < 10$	57	44	4	17	2	63
$10 \leq X < 15$	14	8	4	10	0	18
$15 \leq X < 20$	3	2	2	3	2	7
$20 \leq X < 25$	0	0	0	0	4	4
$25 \leq X < 30$	0	0	0	0	1	1
合 計	163	137	11	37	9	183

5) Ip

大きさ (mm)	腺 腫		m 癌		sm 癌	合 計
	H=AD	H=CA	H=AD	H=CA		
$X \leq 5$	41	38	0	3	0	41
$5 < X < 10$	56	34	7	29	2	65
$10 \leq X < 15$	27	15	12	24	2	41
$15 \leq X < 20$	7	2	5	10	0	12
$20 \leq X < 25$	3	2	1	2	3	7
$25 \leq X < 30$	0	0	2	2	0	2
合 計	134	91	27	70	7	168

腺腫および m 癌の項目で、H=AD は高異型腺腫を腺腫、H=CA は高異型腺腫を癌とした場合

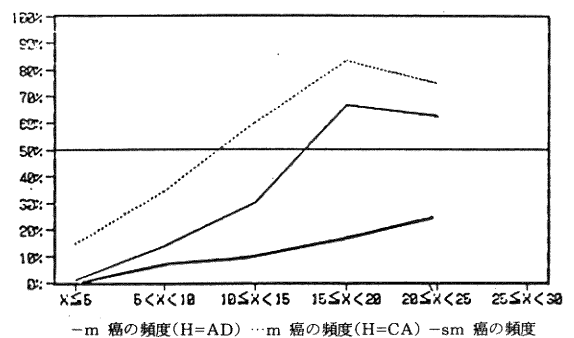


図 5 Flat の m 癌・sm 癌の頻度

たが、15mm 以上からは減少した。 $10 \leq X < 15\text{mm}$ の大きさで、H=AD とした場合で23.8% (12/21)、H=CA とした場合で33.3% (7/21) が m 癌であっ

たが、15mm 以上では共にその頻度は7.7% (1/13) ~12.5% (1/8) と低値であった。sm 癌は $5 < X < 10$ mm の大きさから出現し、その頻度は大きさの増大と共に増加した。 $10 \leq X < 15$ mm までの sm 癌の頻度は11.1% (6/54) ~19.0% (4/21) であったが、15mm 以上の大きさからは87.5% (7/8) ~92.3% (12/13) であり、m 癌の頻度を大きく越えた (図 6)。なお、 $25 \leq X < 30$ mm の大きさの Is は3例ときわめて少数であった。

Ips は $H=AD$ とした場合、大きさの増大と共に m 癌の頻度は増加した。しかしその頻度は50%を越えることはなく、最頻で28.6% (2/7) ($15 \leq X < 20$ mm) に達するに留まった。 $H=CA$ とした場合は $5 < X < 10$ mm で27% (29/65) が、 $10 \leq X < 20$ mm では42.9% (3/7) ~55.6% (10/18) と半数前後が m 癌であった。sm 癌は $5 < X < 10$ mm 大きさから出現した。その頻度は15mm までは0 ~3.2% (2/63) と低頻度であったが、 $15 \leq X < 20$ mm で28.6% (2/7) に達し、20mm 以上では全例 m 癌であった (図 7)。

Ip は20mm までは大きさの増大と共に m 癌の頻度は増加した。 $H=AD$ とした場合、 $10 \leq X < 15$ mm で29.3% (12/41)、 $15 \leq X < 20$ mm で41.7% (5/12) を占めた。 $H=CA$ とした場合には、 $10 \leq X < 15$ mm で58.5% (24/41) であった。sm 癌は $5 < X < 10$ mm 大きさから出現した。しかしその頻度は、 $20 \leq X < 25$ mm の42.9% (3/7) を除き0 ~4.9% (2/41) と低値であり、どの大きさの区間でも m 癌の頻度を越えることはなかった (図 8)。

3) 大腸 sm 癌の肉眼所見

表面陥凹と無構造表面性状の2点から、sm 癌52病変の肉眼的特徴を検討した (表 4)。陥凹有りは、IIa+IIc では全例 (9/9)、Flat では60% (3/5)、Is と Ips では48.4% (15/31)、Ip では28.6% (2/7) にみられた。全体での陽性率は55.8% (29/52) であった。

無構造表面性状は Is と Ips で83.9% (26/31)、Flat で80.0% (4/5)、IIa+IIc で77.8% (7/9)、Ip で14.3% (1/7) にみられた。全体での陽性率は73.1% (38/52) であった。

4) 腺腫を発生母地とする大腸癌の頻度

(a) m 癌全体で、腺腫内癌が占める頻度

m 癌の中で腺腫内癌が占める割合を表 5 でみると、 $H=AD$ とした場合で腺腫内癌で m 癌全体の85.3% (64/75)、 $H=CA$ とした場合は75.9% (151/199) を占めた。両頻度の間に有意な差はなかった。

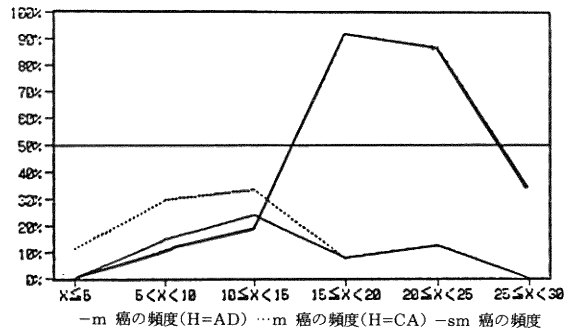


図 6 Is の m 癌・sm 癌の頻度

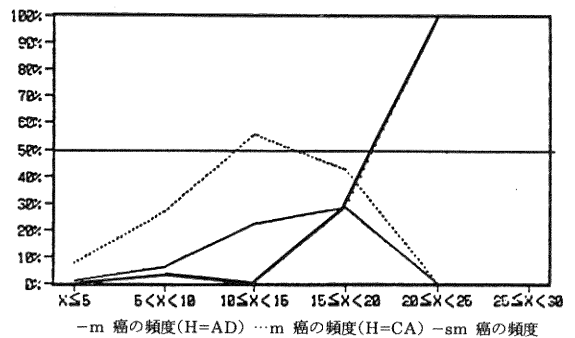


図 7 Ips の m 癌・sm 癌の頻度

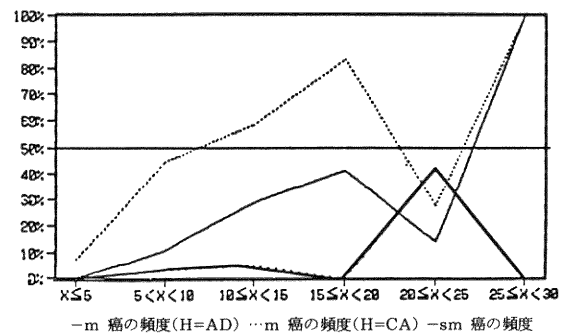


図 8 Ip の m 癌・sm 癌の頻度

表 4 sm 癌の肉眼所見

肉 眼 型	表面陥凹		無構造表面性状		合 計
	(+)	(-)	(+)	(-)	
Flat	3	2	4	1	5
Is, Ips	15	16	26	5	31
Ip	2	5	1	6	7
IIa + IIc	9	0	7	2	9
合 計	29	23	38	14	52

表 5 肉眼肉眼型別にみた, m 癌の中で
腺腫癌が占める頻度

肉眼型	腺 腫 内 癌		非腺腫内癌		合 計	
	H=AD	H=CA	H=AD	H=CA	H=AD	H=CA
Flat	14	23	5	18	19	41
Is	14	37	2	12	16	49
Ips	9	31	2	6	11	37
Ip	27	60	0	10	27	70
Ila+Ilc	0	0	2	2	2	2
合 計	64	151	11	48	75	199

腺腫内癌および非腺腫内癌の項目で, H=AD
は高異腺腫を腺腫, H=CA は癌とした場合

(b) 肉眼型ごとにみた腺腫内癌の頻度

同じく表 5 を用いて, 肉眼型間で腺腫内癌の頻度を比較した. H=AD とした場合の腺腫内癌の頻度は, Flat 73.7% (14/19), Is 87.5% (14/16), Ips 81.8% (9/11), Ip 100% (27/27) であった. Ila+Ilc は全例非腺腫内癌であった. Ila+Ilc が他の全ての肉眼型に対して, また Flat が Ip に対して有意に腺腫内癌である頻度が低かった ($p<0.01$ と $p<0.05$). H=CA とした場合の頻度は, Flat 56.1% (23/41), Is 75.5% (37/49), Ips 83.8% (31/37), Ip 85.7% (60/70) であった. Ila+Ilc は H=AD とした場合と同様に全例非腺腫内癌であった. Ila+Ilc が他の全ての肉眼型に対して, Flat が Ips と Ip に対して有意に腺腫内癌である頻度が低かった (共に $p<0.01$).

5) 腺腫の癌化率

(a) 腺腫全体での癌化率

表 6 肉眼型別, 大きさ別の腺腫の癌化率

1) 高異型腺腫を腺腫とした場合 (H=AD)

大きさ (mm)	Flat		Is		Ips		Ip		合 計	
	腺 腫	腺腫内癌	腺 腫	腺腫内癌	腺 腫	腺腫内癌	腺 腫	腺腫内癌	腺 腫	腺腫内癌
$X \leq 5$	80	1	210	1	89	1	41	0	420	3
$5 < X < 10$	23	2	40	7	57	3	56	7	176	19
$10 \leq X < 15$	6	2	12	4	14	3	27	12	59	21
$15 \leq X < 20$	1	2	0	1	3	2	7	5	11	10
$20 \leq X < 25$	1	5	0	1	0	0	3	1	4	7
$25 \leq X < 30$	0	0	2	0	0	0	0	2	2	2
合 計	111	12	264	14	163	9	134	27	672	62

2) 高異型腺腫を癌とした場合 (H=CA)

大きさ (mm)	Flat		Is		Ips		Ip		合 計	
	腺 腫	腺腫内癌	腺 腫	腺腫内癌	腺 腫	腺腫内癌	腺 腫	腺腫内癌	腺 腫	腺腫内癌
$X \leq 5$	69	10	187	22	83	7	38	3	377	42
$5 < X < 10$	17	5	32	10	44	15	34	25	127	55
$10 \leq X < 15$	3	2	10	3	8	6	15	20	36	31
$15 \leq X < 20$	0	1	0	1	2	3	2	9	4	14
$20 \leq X < 25$	0	5	0	1	0	0	2	2	2	8
$25 \leq X < 30$	0	0	2	0	0	0	0	1	2	1
合 計	89	23	231	37	137	31	91	60	548	151

腺腫内癌を腺腫の癌化例とし、腺腫の癌化率を腺腫内癌／(腺腫内癌＋腺腫) で求めた。腺腫の癌化率は $H=AD$ とした場合で 8.4% (62/734), $H=CA$ とした場合では 21.6% (151/699) であった (表 6)。

(b) 大きさ別の癌化率

大きさ別に腺腫の癌化率を比較した (表 6, 図 9)。 $H=AD$ とした場合の腺腫の癌化率は、15mm の大きさまではほぼ直線的に増加し、 $X \leq 5\text{mm}$ (0.7%) と $5 < X < 10\text{mm}$ (9.7%) の間および $5 < X < 10\text{mm}$ (9.7%) と $10 \leq X < 15\text{mm}$ (26.3%) の間には有意差 ($p < 0.01$) が見られた。しかし 15mm 以上の大きさでは 5mm 区間で区切った大きさの各群でそれぞれ 47.6% (10/21), 63.6% (7/11), 50.0% (2/4) とほぼプラトーに達し、各群間に差は見られなかった。

$H=CA$ とした場合にも腺腫の癌化率は $X \leq 5\text{mm}$ (10.0%) と $5 < X < 10\text{mm}$ (30.2%), $5 < X < 10\text{mm}$ (30.2%) と $10 \leq X < 15\text{mm}$ (46.3%) の間には有意差 (それぞれ $p < 0.01, 0.05$) が見られた。15mm 以上の大きさの、5mm 区間で区切った各群の癌化率はそれぞれ 77.8% (14/18), 80.0% (8/10), 33.3% (1/3) と $25 \leq X < 30\text{mm}$ の値が低値であったが、 $H=AD$ とした場合と同様に各群間に有意差は見られなかった。

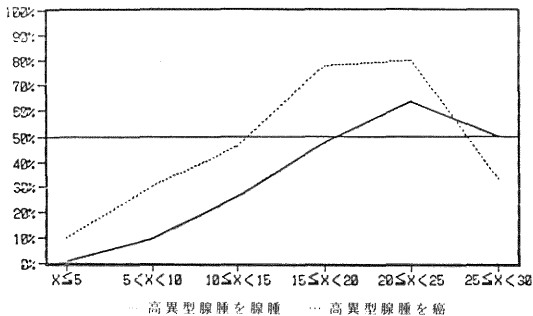


図 9 腺腫の癌化率

(c) 肉眼型と大きさ別の癌化率

同じく表 6 を用いて、腺腫の癌化率を肉眼型別に比較した。 $H=AD$ とした場合の癌化率を合計数で比較すると、Flat で 9.8% (12/123), Is で 5.0% (14/278), Ips で 5.2% (9/172), Ip で 16.8% (27/161) であり、Ip が Is と Ips より有意に ($p < 0.01$) 高い値を示した。しかし大きさを 5mm 区間で区切ってそれぞれ比較してみると、全ての大きさの区間で、肉眼型間に癌化率で差はなかった。

$H=CA$ とした場合の腺腫の癌化率を同じく合計数で比較すると、Flat で 20.5% (23/112), Is で 13.8% (37/268), Ips で 18.5% (31/168), Ip で 39.7% (60/151) であり、Ip が他の全ての肉眼型に比べ有意に ($p < 0.01$) 高い値を示した。しかし大きさを 5mm 区間で区切ってそれぞれで比較すると、 $H=AD$ とした場合と同様に、どの大きさの区間でも肉眼型間に癌化率で差はなかった。

4. 考 按

1. 大腸癌の早期発見のための知見について

大腸癌の組織学的判定基準は研究者により若干異なる。特に本研究で高異型腺腫と診断した病変に対し、癌と診断する施設もあると考えられる。組織学的判定基準の相違は粘膜下層に深に浸潤した癌の頻度には変化はもたらさない。しかし、腺腫と m 癌の出現頻度には変化をもたらす可能性がある。従って大腸癌の早期発見のための知見として、腺腫と m 癌の出現頻度は 2 つ異なる組織学的判定基準ごとに求めた。

1) 病変の大きさや肉眼形態からみた腺腫・早期癌・進行癌の出現頻度と肉眼診断

(a) 進行癌の頻度と肉眼診断

大腸の上皮性腫瘍性病変の診断には大きさの要因が大きな重みを持つ。本研究での検索対象 2102 病変中、10mm 未満の大きさで進行癌はなく、30mm 以上の大きさでは 95.9%～100% が進行癌であった。本研究で対象とした病変は全外切除大腸であり、大腸上皮性腫瘍性病変の実際の発生頻度を表しているとはいえない。しかし注腸症例を対象とした松川らの報告²⁰⁾でも、10mm 以下の病変に進行癌はなく、30mm より大の病変の 98.8% (本研究で 30mm 以上の病変が進行癌である頻度は累積で 99.2%) は進行癌であったと述べており、本研究と一致していた。10mm から 30mm までの病変では進行癌、早期癌、腺腫全ての可能性があり、大きさだけではそれらを区別することは難しい。しかし大きさの他に肉眼型を考慮することによって進行癌の鑑別はある程度可能となる。すなわち、進行癌には早期癌・腺腫の Flat, Ip に相当する肉眼型の病変はなく、I 型の隆起では 15mm 未満に進行癌はなく、25mm 以上からは 60.0% 以上が進行癌であった。明かな、広い陥凹面持つ肉眼型では $10 \leq X < 15\text{mm}$ から進行癌は出現し、その大きさの区間で 57.1% と過半数を占め、15mm 以上の大きさでは大部分 (93.3%～100%) が進行癌であった。

従って、30mm 未満の大きさの病変では、I 型隆

起なら 15mm 以上から進行癌を疑い、25mm 以上では60%以上の確率で進行癌を考える必要がある。また明かな、広い陥凹面を持つ肉眼型の場合には 10mm 以上からは約60%以上の確率で進行癌を考え、15mm 以上の大きさでは進行癌とみなして間違いないといえる。

(b) 早期癌と腺腫の頻度・肉眼診断

明かな広い陥凹面を持つ肉眼型（腺腫・早期癌の IIa+IIc 型）では 10mm 未満で、また I 型隆起の肉眼型（同じく Is, Ips, Ip）および平坦な肉眼型（同じく Flat）を有する病変では 25mm 未満で、早期癌と腺腫を肉眼的に鑑別する必要がある。しかし肉眼的特徴から腺腫と早期癌の鑑別を論じた研究は少なく¹⁸⁾ 21)、両者の鑑別所見について十分な知見はこれまでに得られていない。そこで本研究では、大きさと肉眼形態の2つの視点で、m 癌と sm 癌の出現頻度をどれだけ推定できるか検討したい。

10mm 未満の IIa+IIc 型は組織診断基準に関わらず全例早期癌であった。深達度別に見ると m 癌が 25.0% (1/4), sm 癌が 75.0% (3/4) であり、陥凹面を持つ 10mm 未満の病変は sm 癌を考えるべきであると思われた。陥凹型の大腸癌に関しては最近報告例が増加し²²⁾、その中にはかなりの頻度で m 癌が含まれている。本研究での結果も症例数の増加に伴い変更が必要となる可能性もある。しかし渡辺も述べているように²³⁾、検査の方法によっては扁平な病変が陥凹型として認識される可能性もあり、報告されている陥凹型 m 癌の中にはかなりの頻度で本研究では Flat 型と分類したものが含まれていると思われる。

Flat と Ip は sm 癌である頻度が低かった。すなわち、Flat の sm 癌の頻度は 6.9%~25.0%, Ip は $20 \leq X < 25\text{mm}$ の 42.9% (3/7) を除き 0~4.9% であるに過ぎなかった。それに対して m 癌である頻度は高く、Flat では $H=AD$ とした場合は 15mm 以上から、 $H=CA$ とした場合には 10mm 以上から m 癌の頻度が 50% を越えた。Ip は $H=AD$ とした場合は 15mm 以上から、 $H=CA$ とした場合には 10mm 以上から 50% 近くが m 癌であった。従って、Flat と Ip の2つの肉眼型は大きさにかかわらず sm 癌の頻度は低く、組織診断基準の差を考慮して、10mm 以上からは m 癌を念頭におけばよいことになる。

Is は 15mm を境にして m 癌の頻度と sm 癌の頻度が逆転した。すなわち 15mm 未満では sm 癌の頻度は 20% 以下と m 癌より低値であったが、15mm

以上の大きさでは 90% 前後が sm 癌であった。従って、Is の肉眼型では 15mm を境としてそれ未満では m 癌か腺腫を、以上では sm 癌を考えればよいことになる。

Ips は Flat, Ip と Is の中間の傾向を示した。すなわち、15mm 未満では Flat, Ip と同様に m 癌の頻度が高く、20mm を境として m 癌と sm 癌の頻度が逆転した。組織診断基準の差を考慮して、 $10 < X < 20\text{mm}$ では m 癌 ($H=CA$ とした場合 $10 \leq X < 15\text{mm}$ で 50% 以上が m 癌) を念頭に置く必要があると思われたが、20mm 以上では全例が sm 癌であった。従って、Ips の肉眼型では 10mm から 20mm 未満までは m 癌を念頭に置き、20mm 以上からは sm 癌を考えればよいことになる。

2) sm 癌を示唆する肉眼所見

大腸 m 癌の肉眼（内視鏡）的直接所見は今だ確立されていないが⁸⁾、sm 癌に関しては、陥凹の存在が重視されてきた²³⁾²⁴⁾。しかし胃癌では、肉眼的 sm 癌判定の基準として既に癌 sm 露呈部の肉眼所見—病変の表面の分葉状、脳回様もしくは小区模様の消失した無構造な表面性状（本文中では“無構造表面性状”とした）—が有用であることが確立されている¹⁹⁾。従って本研究では表面陥凹と無構造表面性状が sm 癌で見られる陽性率を求め、その有用性について比較検討した。

十分な表面性状の観察が可能であった sm 癌 52 病変で検討した結果、表面陥凹所見の陽性率は 55.8%、無構造表面性状の陽性率は 73.1% であった。肉眼型別に比較しても、sm 癌である頻度が高い Is と Ips での無構造表面性状の陽性率が 83.9% と、表面陥凹のそれ (48.4%) に比べ断然高かった。著者は以前に 10mm 未満の小さな sm 癌の深達度診断について検討を行い同様の所見を得ており²⁵⁾、本研究の結果は病変の大きさには左右されないと考えられる。従って sm 癌の肉眼診断に際しては従来重要視されてきた表面陥凹所見より、胃癌の場合と同様に無構造表面性状の所見の方が有用であり、内視鏡的にその所見に注目することでより多くの sm 癌の発見が可能になると期待される。無構造表面性状の所見で拾い上げが困難な病変は Ip 型の sm 癌（陽性率 14.3%）であったが、これは Ip 型 sm 癌の癌 sm 浸潤量が他の肉眼型に比べて低いことが原因と考えられた¹⁸⁾。

2. 大腸癌の組織発生について

大腸癌の組織発生に関しては、その大部分 (95~100%) が腺腫を発生母地とする考え方—adenoma-cancer

sequence⁴⁾—が受け入れられてきた^{5)–7)}。臨床的にも腺腫を前癌病変とみなした治療方針が採られてきた⁸⁾。しかし古くから大腸癌は正常の大腸粘膜から直接に発生するもの (ab initio 癌, de novo 癌) のほうが多いとする考え方もある^{9)–12)}。最近では中村らが癌の組織異型の数値化を試み、大腸癌の70%は腺腫を経ずして ab initio もしくは de novo に発生してくると結論している^{13)–26)}。この様に大腸癌の組織発生の主経路は何かという問題には未だ統一的な見解が得られていない。その最も重要な問題点として癌の組織学的判定基準が研究者により異なるということがある¹⁴⁾。

本研究における高異型腺腫は武藤の adenoma with moderate dysplasia に相当し²⁷⁾、中村らは癌と診断していると思われる²⁸⁾。そこで本研究では高異型腺腫を腺腫とした場合 (H=AD) と癌とした場合 (H=CA) の2種類の組織学的判定基準を用いて、腺腫を発生母地とする癌の頻度、腺腫の癌化率の2点に関して大腸癌の組織発生を検討した。

1) 腺腫を発生母地とする大腸癌の頻度

腺腫を発生母地とする癌の判定基準として“同一病変内に癌と腺腫が併存すること (腺腫内癌であること)”が一般的に用いられている^{29)–31)}。本研究でもその立場を採った。すなわち、腺腫を発生母地とする大腸癌の頻度は腺腫内癌/大腸癌で求められる。しかし進行した癌はたとえ腺腫を発生母地としても腺腫部分を駆逐してしまった可能性を否定できない³²⁾。従って本研究では分母として m 癌を採用した。

m 癌で腺腫内癌が占める割合は、H=AD とした場合で 85.3%、H=CA とした場合で 75.9%であった。両者の間には有意差はなく、診断基準の違いを考慮しても m 癌の 75.9~85.3%は腺腫を発生母地とする結果であった。これは武藤らの結果と一致し³²⁾、従来の adenoma-cancer sequence を支持するものであり、中村らの結果 (大腸癌の70%は de novo 癌) とは大きく食い違った¹³⁾。中村らの組織診断基準では本研究での高異型腺腫は癌と診断されると思われる。それにもかかわらず m 癌で腺腫内癌が占める頻度が大きく異なった理由としては、癌と高異型腺腫が併存する場合の両者の組織学的フロントの有無の判定、異型度判定の最小組織単位をどれほどとするか (本研究では光顕下10×40倍視野で 1/2 領域とした) の規定の違い等があると推察され、今後それらの分析が必要と考えられた。

肉眼型ごとに、腺腫を発生母地とする m 癌 (腺腫内癌) の頻度を比較すると、組織学的判定基準に関わらず

IIa+IIc は全例非腺腫内癌であった。Flat は腺腫内癌である頻度が 56.1 (H=CA)–73.7% (H=AD) であり、Is, Ips, Ip に比べ低い値を示した。従って m 癌の中でも IIa+IIc と Flat の病変には腺腫を発生母地としないものが他の肉眼型に比べ高頻度で含まれている可能性が示唆された。

2) 腺腫の癌化率

腺腫の癌化率は、腺腫内癌/(腺腫内癌+腺腫)で求めた。H=AD とした場合の癌化率は 8.4%、H=CA とした場合は 21.6%であった。

villous adenoma を除く腺腫の癌化率は報告者により 1.7~17.0%までとかなりの幅が見られるが³³⁾、この原因には検索材料の差とともに、本研究での高異型腺腫を癌としたか、腺腫としたかの組織学的判定基準の差も関係すると思われた。

腺腫の癌化率を大きさとの関係で見ると、組織学的判定基準にかかわらず腺腫の癌化率は 15mm までは急激に上昇し、15mm 以上でプラトーに達した (H=AD で 47.6~63.6%、H=CA で 77.8~80.0%)。Muto らは 10mm 以下の Flat な肉眼型の病変は他の肉眼型に比べ高い癌化率を示したと報告しているが³⁴⁾、本研究の結果では同じ大きさ区間での腺腫の癌化率は肉眼型間で差を示さなかった。すなわち、腺腫の癌化のポテンシャルは大きさに左右されるが、肉眼型は無関係であると思われた。

結 語

1. 大腸癌の早期発見とその深達度診断には病変の肉眼的特徴を知ることが重要である。
2. 30mm 以上の大きさの病変、25mm 以上の I 型の隆起、および 10mm 以上の陥凹型の病変の大部分は進行癌と見なし得る。
3. 進行癌を除外した病変で、肉眼型別の深達度は、IIa+IIc, 15mm 以上の Is, 20mm 以上の Ips で sm 癌を、10mm 以上の Flat, Ip および 10mm から 20mm 未満の Ips で m 癌を積極的に疑うべきである。
4. sm 癌の肉眼診断に際しては、無構造表面性状の所見が有用で、sm 癌の 8 割近くがその所見により診断可能である。
5. 癌の組織学的判定基準の違いを考慮しても大腸癌の大部分 (75.9~85.3%) は腺腫を発生母地とすると考えられ、従来の adenoma-cancer sequence を支持する結果であった。

6. 腺腫の癌化率は大きさの要因に左右され、15mmの大きさまでは急増し、15mm 以上からはプラトー（ $H=AD$ の場合で 47.6～63.6%， $H=CA$ の場合で 77.8～80%）に達した。

謝 辞

稿を終わるに当たり、御指導いただきました渡辺英伸教授に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 小西文雄, 武藤徹一郎, 沢田俊夫, 安達実樹, 久保田芳郎, 森岡恭彦: 大腸早期癌の治療方針. 外科治療, 53: 619～626, 1985.
- 2) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡, 山本睦生, 小山真, 武藤輝一: 大腸 sm 癌の sm 浸潤の分析と治療方針. 胃と腸, 19: 1349～1355, 1984.
- 3) 第20回大腸癌研究会抄録: 大腸肛門誌, 38: 60～85, 1983.
- 4) Morson, B.C. and Dawson, I.M.P.: Gastro-intestinal Pathology. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1972.
- 5) Muto, T., Bussey, H.J.R. and Morson, B.C.: Evolution of cancer of the colon and rectum, Cancer, 36: 2251～2270, 1975.
- 6) Fenglio, M.C. and Pascal, R.R.: Colorectal adenomas and cancer, Cancer, 50: 2601～2608, 1982.
- 7) 武藤徹一郎: 大腸ポリープその臨床と病理. 南山堂, 1979.
- 8) 長廻 紘, 長谷川かおり, 飯塚文瑛, 屋代倉人, 野口友義: 大腸腺腫・早期癌診断における内視鏡の立場. 胃と腸, 21: 259～269, 1986.
- 9) Spratt, J.S.Jr., Ackerman, L.V. and Moyer C.A.: Relationship of polyps of the colon to colonic cancer, Ann Surg, 148: 682～696, 1958.
- 10) Castleman, B. and Krickstein, H.I.: Do adenomatous polyps of the colon become malignant? N Engl J Med, 267: 469～474, 1962.
- 11) Byron, E. Craford and F. Wayne Stromeyer: Small nonpolypoid carcinomas of the large intestine, Cancer, 51: 1760～1763, 1983.
- 12) Harlan, J.S. and Norman, B.F.: The small carcinoma of the large bowel. Am J Surg Pathol, 3: 39～46, 1979.
- 13) 中村恭一: 大腸癌の構造—異型度係数から導かれる大腸癌の組織発生とその発育進展—(第77回日本病理学会宿題報告). 日本病理学会誌, 77 (補冊): 23～25, 1988.
- 14) 味岡洋一, 渡辺英伸, 野田 裕, 本間 照, 山口正康, 千田 匡: 大腸癌の組織発生. 病理と臨床, 6: 1035～1042, 1988.
- 15) 味岡洋一, 内田克己, 田口夕美子, 野田 裕, 渡辺英伸: 大腸 villous tumor 50例の臨床病理学的検討. 胃と腸, 21: 1285～1293, 1986.
- 16) 佐々木喬敏, 王本文彦, 丸山雅一, 杉山憲義, 横山善文, 竹腰隆男, 村上義史, 馬場保昌, 中村正樹, 二宮 健, 権藤守男, 大崎康世, 大橋計彦, 高橋孝, 太田俊博, 加藤 洋, 中村恭一: 大腸の villous adenoma 37例の検討. 胃と腸, 17: 1151～1160, 1982.
- 17) 大腸癌研究会 (編). 大腸癌取扱規約. 第4版, 金原出版, 1986.
- 18) 味岡洋一, 渡辺英伸, 若林泰文: 大腸癌とポリープ—病理形態学の立場から—, 外科治療, 57: 151～160, 1987.
- 19) 渡辺英伸: 胃癌の肉眼的見方とその臨床応用. 新潟医師会報, 126: 2～6, 1981.
- 20) 松川正明, 根来 孝, 碓井芳樹, 大橋泰之, 梁承茂, 韓東植, 山田 聡, 小林茂雄, 白壁彦夫, 池延東男: 大腸早期癌診断におけるX線診断の実態. 胃と腸, 21: 57～63, 1986.
- 21) 工藤進英, 武藤輝一, 山本睦生, 下田 聡, 畠山勝義, 小山 真, 須田武保, 曾我 淳: 大腸の腺腫と早期癌の形態推移. 胃と腸, 20: 903～928, 1985.
- 22) 特集 陥凹型早期大腸癌. 胃と腸, 22: 1987.
- 23) Thompson, J.J. and Enterline, H.T.: The macroscopic appearance of colorectal polyps, Cancer, 48: 151～160, 1981.
- 24) 丸山雅一, 佐々木喬敏, 横山善文, 権藤守男, 馬場保昌, 二宮 健, 田尻久雄, 大橋計彦, 杉山憲義, 竹腰隆男, 高橋 孝, 加藤 洋, 舟田 彰: 大腸早期癌の診断に関する知見補遺. 胃と腸, 15: 375～390, 1980.
- 25) 味岡洋一, 渡辺英伸, 若林泰文, 内田克之, 山口正康: 10mm 未満の大腸癌—その肉眼的特徴と深達度判定法. 胃と腸, 22: 421～430, 1987.
- 26) 大倉康男, 中村恭一: 大腸ポリープ, (2) 大腸ポ

- リープと癌—特に de novo 癌について—臨床科学, 24: 303~317, 1988.
- 27) 武藤徹一郎: 大腸腺腫と癌の関係に関する臨床病理学的研究. 日消外会誌, 8: 239~245, 1975.
- 28) 大倉康男, 中村恭一: 10mm 未満の大腸癌の病理組織学的特徴—組織発生の観点から—胃と腸, 22: 431~441, 1987.
- 29) 武藤徹一郎, 松丸 清, 神谷直治, 堀江良秋, 石川浩一: 大腸の腺腫と早期癌. 大腸肛門誌, 28: 339~344, 1975.
- 30) 山際裕史, 石原明德: 大腸腺腫とその癌化. 癌と臨床, 25: 664~668, 1979.
- 31) 中村恭一, 渋谷 進, 西沢 護, 牧野哲也: 大腸癌の組織発生とその早期における発育過程. 胃と腸, 20: 877~888, 1985.
- 32) 武藤徹一郎, 上谷潤二郎, 沢田俊夫, 小西文雄, 杉原健一, 富山次郎, 草間 悟: 大腸癌の前癌状態—とくに腺腫の形態について—, 癌の臨床, 27: 961~969, 1981.
- 33) 草間 悟, 武藤徹一郎, 原 宏介: 大腸ポリープと大腸癌の統計的観察, 外科治療, 18: 16~22, 1976.
- 34) T. Muto, M.D., J. Kamiya, M.D., T. Sawada, M.D., F. Konishi, M.D., K. Sugihara, M.D., Y. Kubota, M.D., M. Adachi, M.D., S. Agawa, M.D., Y. Saito, M.D., Y. Morioka, M.D., T. Tanprayoon, M.D.: Small "Flat Adenoma" of the Large Bowel with special Reference to its Clinicopathological Features, Dis. Col. and Rect., 28: 847~851, 1985.

(平成元年3月6日受付)