

## 大腸 *de novo* 癌の臨床病理学的・分子病理学的特徴

田口貴博

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野

(指導：味岡洋一教授)

## Morphological and Molecular Pathological Characteristics of Colorectal *de novo* Carcinoma

Takahiro Taguchi

*Division of Molecular and Diagnostic Pathology,*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*(Director: Prof. Yoichi AJIOKA)*

**キーワード**：大腸 *de novo* 癌、組織発生、遺伝子変異、臨床病理、分子病理

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野

田口貴博

Reprint request to: Takahiro Taguchi

Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University Graduate  
School of Medical and Dental Sciences

## 要旨

大腸 *de novo* 癌 (以下 DN) を, “大きさ 10 mm 以下の小 pT1 (SM)癌で, 粘膜内部が全て癌からなる病変”と定義し, その臨床病理学的特徴と分子病理学的特徴を腺腫癌化例 (Adenoma-carcinoma sequence: ACS, 以下 ACS) と比較・検討した. これまで, DN は平坦・陥凹型病変がその肉眼的特徴とされてきたが, 本研究結果では DN の 52.4%は type 0-I (隆起型) であった. しかし, その粘膜内増殖様式は 57.1%が NPG type (辺縁過形成性粘膜と同等がそれより薄い: 肉眼型では 0-IIa, IIc, IIa+IIc に相当) であり, その頻度は S-ACS (small ACS: 大きさ 10 mm 以下の腺腫癌化例), L-ACS (large ACS: 大きさ 10 mm を超える腺腫癌化例) に比べ有意に高かった (20.0%, 0%) ( $P < 0.001$ ). このことから, DN はその発生初期段階では平坦・陥凹型として発生するものが多いと考えられたが, PG type も 42.9%存在したことから, 発生初期段階でも隆起型の肉眼形態を示すものも存在し, DN の肉眼型は平坦・陥凹型に限定されるものではないと考えられた. DN は悪性度が高い癌とされてきたが, 本研究結果では組織型, 脈管侵襲, 簇出などのリンパ節転移リスク因子の陽性率は ACS との間に有意差はなく, DN が ACS に比べ明らかに悪性度の高い癌とは言えなかった. 本研究では粘膜内部残存癌を対象としているため, *de novo* 発生であったとしても粘膜内部が潰瘍化して脱落した病変は検討対象から除外されている. DN の悪性度を正確に評価するためには, こうした病変の検討が今後の課題として残されている. RAS 変異は既報より検索範囲を拡げ *KRAS*・*NRAS* の codon 12, 13, 59, 61, 117, 146 を検索した. 結果は既報と同様であり, 変異率は 19%と低く, ACS とは有意差を認めた ( $P = 0.007$ ) が, DN の PG type でも同様に低い RAS 変異率であり (16.7%), ポリープ状を呈する DN が存在することを裏付ける結果と考えられた. 多くのヒト癌の発生に関与する *TP53* 変異は DN で 64.3%, S-ACS で 60.0%, L-ACS で 55.6%であり, 既報と同様に DN と ACS で有意差はなく, *TP53* 変異は *de novo* 発癌にも関与していると考えられた. *BRAF* 変異, CIMP-High, MSI-H の頻度は 4.8%, 7.1%, 2.4%と低く (ACS とは有意差なし), serrated neoplasia pathway に関わる遺伝子変異は *de novo* 発癌とは関連がないと考えられたが, DN の 1 例が *BRAF* 変異陽性, CIMP-High, MSI-H であり, 少数例ながら, 本研究で *de novo* 癌として選択した病変の中に, 初期病変として発生した鋸歯状病変の癌化例が含まれている可能性は残された.

## 緒言

非遺伝性の大腸癌の発生には、①adenoma-carcinoma sequence<sup>1, 2)</sup>、②serrated neoplasia pathway<sup>3, 4)</sup>、③炎症性発癌 (inflammatory carcinogenesis)<sup>5, 6)</sup>の3経路が広く受け入れられている。Adenoma-carcinoma sequenceは腺腫を前癌病変とした発癌経路であり、発癌に際してAPC、KRAS、TP53等の遺伝子変異が関連している<sup>7)</sup>。Serrated neoplasia pathwayは過形成性ポリープやSSA/P (sessile serrated adenoma/polyp) (WHO第5版ではsessile serrated lesion (SSL)に名称が変更)<sup>8)</sup>等の鋸歯状病変を前癌病変とした発癌経路で、BRAF変異、microsatellite instability (MSI)、CpG island methylator phenotype (CIMP)等が発癌に関与している<sup>9)</sup>。炎症性発癌は潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患に生じた粘膜内腫瘍であるdysplasiaを介した発癌経路で、発癌早期のTP53変異が特徴とされている<sup>10, 11)</sup>。

他方、腺腫、鋸歯状病変、dysplasia等の前癌病変を経ず、正常大腸粘膜から直接癌が発生する発癌経路も想定されており、*de novo*発癌と呼ばれている。大腸*de novo*癌の存在は、1960年代前後から欧米でも指摘されてきたが<sup>12, 13)</sup>、1980年代以降、日本の研究者らにより大腸癌の*de novo*発癌説が体系付けられて来た<sup>14-17)</sup>。その背景には、内視鏡機器および技術の進歩により、主に日本で小さな平坦・陥凹型病変が発見されるようになり、その多くが腺腫を併存しない病変として報告されてきた事がある。こうしたことから、小さな平坦・陥凹型病変が*de novo*癌に特徴的な肉眼形態として認識されるようになってきている<sup>15-17)</sup>。中村<sup>14)</sup>、Shimodaら<sup>17)</sup>は、大腸癌の70~80%は、平坦・陥凹型の*de novo*癌を前駆病変とするとしている。

大腸*de novo*癌は、臨床病理学的には小さい病変でも粘膜下層浸潤率が高く<sup>17-20)</sup>、脈管浸潤が多いとされ<sup>17, 19, 20)</sup>、分子病理学的には腺腫由来癌と比較してKRAS変異が少ないと報告されている<sup>21-29)</sup>。これらの研究では大腸*de novo*癌を、肉眼的に平坦もしくは陥凹を呈する病変に限定している傾向が強い。また、KRAS変異以外を検索した研究は必ずしも多くない。しかし、*de novo*癌とは、“腺腫等の先行病変を介さず正常大腸粘膜から直接発生する癌”がその定義であり、平坦・陥凹型という肉眼型はあくまで*de novo*癌の属性の一つであり、定義を構成する因子ではない。本研究では、肉眼型を平坦・陥凹型病変に限定せず、大腸*de novo*癌を“大きさ10 mm以下の小pT1 (SM)癌で、粘膜内部が癌のみからなるもの”と定義し、それらの臨床病理学的・分子病理学的特徴を検討した。

## 対象と方法

### 対象

2006年～2021年に新潟大学医学部臨床病理学分野で病理診断がなされた外科的あるいは内視鏡的に切除された大腸粘膜下層浸潤癌（以下 pT1 (SM)癌）490例を母集団とし、*de novo* 癌を抽出した。*de novo* 癌 (DN) は、大きさ10 mm以下で粘膜内部が腺腫等の前癌病変を伴わず、全て癌からなる病変と定義した。抽出された病変は肉眼的に詳細な観察が記録され、全例が3～5 mm幅で全割されパラフィン包埋されていた。腺腫成分を併存する病変を腺腫癌化例 (adenoma-carcinoma sequence: ACS)とし、比較対象群とした。ACSのpT1 (SM)癌を無作為に抽出し、大きさ10 mm以下を small adenoma-carcinoma sequence 群（以下 S-ACS）(20病変)、大きさ10 mmを超えるものを large adenoma-carcinoma sequence 群（以下 L-ACS）(18病変)とした。DN, ACS病変いずれも、家族性大腸腺腫症、リンチ症候群が疑われる症例、炎症性腸疾患合併例は除外した。

### 方法

対象例のパラフィンブロックを薄切り、3 μm厚の連続切片3枚を作製した。1枚目の切片にはヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) を行い、2枚目以降の切片には特殊染色 (ビクトリア青弾性線維染色) と免疫染色を施行した。また遺伝子検索用にパラフィンブロックから10 μm厚の10枚の連続切片を作製した。

#### 1. 病理形態学的検索

肉眼分類、組織学的検索は大腸癌取扱い規約第9版に準拠した<sup>30)</sup>。組織型、粘膜内増殖様式、深達度、簇出はHE染色標本を用いて評価した。肉眼型はtype 0-I (隆起型)とtype 0-II (表面型)に大別し、両者の併存例はtype 0-Iとした。type 0-IIは、更に表面隆起型 (type 0-IIa)、表面陥凹型 (type 0-IIc)、陥凹を伴う表面隆起 (type 0-IIa+IIc) に細分した。組織型は主組織型を採用し、tub1 (管状腺癌高分化)、tub2 (管状腺癌中分化)、por (低分化腺癌)に分けた。粘膜内増殖様式は、Ikegami<sup>31)</sup>らの分類に従い、Polypoid growth type (PG type)とNon-polypoid growth type (NPG type)とに分類した。PG typeは粘膜内腫瘍部が辺縁粘膜より明らかに高いもの (肉眼型では0-Iに相当)、NPG typeは辺縁過形成性粘膜と同等かそれより薄いもの (肉眼型では0-IIa, IIc, IIa+IIcに相当)である。図1にDNのPG typeとNPG type, ACSの具体例を示す (図1)。リンパ管侵襲はD2-40免疫染色

(COVANCE) で、静脈侵襲はビクトリア青弾性染色で評価した。

## 2. DNA 抽出

対象症例のパラフィンブロックから 10 μm 厚の未染標本 10 枚を作製し、顕微鏡下に癌領域をマニュアルダイセクションし、QIAamp® FFPE Tissue Kit (QIAGEN) により DNA を抽出した。

## 3. KRAS, NRAS, BRAF, TP53 遺伝子解析

DNA サンプルを用いて KRAS, NRAS の exon2-4, BRAF の exon15, TP53 の exon5-8 についてサンガーシーケンス法による解析を行った。使用したプライマーを表 1 に示す (表 1)。それぞれの DNA サンプルは AmpliTaq Gold® (Thermo Fisher Scientific) を用いて増幅し、3.0%アガーロスゲル電気泳動を行い、目的の DNA バンドとして確認した。増幅した DNA サンプルは ExoSAP-IT™ (Thermo Fisher Scientific) で精製し、BigDye™ Terminator v1.1 (Thermo Fisher Scientific) を用いてサイクルシーケンスを行った。シーケンス産物は NucleoSEQ® (TAKRA BIO) を用いて精製し、Applied Biosystems™ 3500 genetic analyzer (Thermo Fisher Scientific) を用いてキャピラリーシーケンスを行った。

表 1

## 4. マイクロサテライト不安定性 (MSI) 解析

MSI に関するこれまでの既報から BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27 のモノヌクレオチドリピートからなる 5 つのパネルを用いて MSI 検査を行った。使用したプライマーは既報の通りである<sup>32)</sup>。DNA サンプルを Type-it™ Microsatellite PCR Kit (QIAGEN) を用いてマルチプレックス PCR により増幅し、Biosystems™ 3500 genetic analyzer (Thermo Fisher Scientific) を用いてキャピラリーシーケンスを行った。5 つのパネルのうち 2 つ以上で不安定性を認める場合を MSI-high (MSI-H), 1 つのみ不安定性を認める場合を MSI-low (MSI-L), いずれも不安定性を示さない場合を Microsatellite stable (MSS) とした。

## 5. CpG アイランドメチル化形質 (CpG island methylator phenotype: CIMP)

DNA サンプルから EpiTect® Bisulfite Kit (QIAGEN) を用いてバイサルファイト化した DNA を作製した。完全にメチル化されたコントロール DNA として EpiTect® control DNA (QIAGEN) を用意した。それぞれのサンプルから CACNA1G,

CDKN2A, CRABP1, IGF2, MLH1, NEUROG1, RUNX3, SOX1 の 8 つのマーカールと内在性コントロールとして ALU のそれぞれについて, EpiTect<sup>®</sup> Methylight PCR Kit (QIAGEN) を用い, LightCycler<sup>®</sup>96 (Roche) によるリアルタイム PCR を行った. 使用した各プライマーは既報と同様である<sup>33)</sup>. それぞれのサンプルから既報と同様に percentage of methylated reference (PMR) を算出した<sup>34)</sup>. PMR が 4 以上のサンプルを陽性とし, 8 つのマーカールのうち 6 つ以上で陽性の場合を CIMP-High とし, 全て陰性の場合を CIMP-0, それ以外を CIMP-Low とした<sup>34)</sup>.

### 統計解析

量的変数については Kruskal-Wallis 検定, Mann-Whitney の U 検定を使用した. 2 値データに関してはカイ二乗検定, Fisher の正確確率検定を使用した. 2 群比較における有意確率 (P 値) は 0.05 とし, 3 群比較については Bonferroni 補正を行い, P 値が 0.05/3 未満の場合を統計学的有意とした. 全ての統計解析は SPSS version 28 を用いて行った.

## 結果

### 1. 臨床病理学的特徴 (表 2, 図 2)

表 2

DN, ACS 全体, S-ACS, L-ACS それぞれの臨床病理学的データを表 2 に示す (表 2). 肉眼型はいずれの群でも type 0-I (隆起型)が最頻であったが (52.4%, 76.3%, 70.0%, 83.3%), DN は ACS 全体と比較して type 0-II (表面型)が多く, 両者の間には有意差が見られた (47.6% vs. 23.7%) (P=0.026). DN, S-ACS, L-ACS の 3 群比較では DN は type 0-II の頻度が高い傾向があった (P=0.059). 粘膜内増殖様式は, DN は ACS 全体と比較して有意に NPG type が多く (57.1% vs. 10.5%) (P<0.001), DN, S-ACS, L-ACS の 3 群比較でも DN は有意に NPG type が多かった (57.1%, 20.0%, 0%) (P<0.001). ACS で NPG type であったものは, S-ACS の 4 例のみであった. その他, SM 浸潤度, 組織型, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 簇出のいずれも DN と ACS 全体での比較, DN, S-ACS, L-ACS の 3 群の比較で有意差はなかった.

図 2

DN と ACS 群における肉眼型と粘膜内増殖様式との関係を図 2 に示す (図 2). DN では, 0-I 型の 14/22 (63.6%)が PG type, 8/22 (36.4%)が NPG type, 0-II 型の 4/20 (20.0%)が PG type, 16/20 (80.0%)が NPG type であった. ACS では, 肉眼

型を問わず粘膜内増殖様式は PG type が主体であり, NPG type は S-ACS の 0-I 型の 1 例と, 0-II 型の 3 例のみであった。

## 2. 分子病理学的特徴 (表 3, 4)

### 1) *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *TP53* 変異解析結果

表 3

*KRAS*, *NRAS* の解析で検出された変異は DN, ACS を問わず全て塩基置換で, codon 12, 13, 117, 146 のいずれかであった (表 3)。*KRAS* 変異は, DN, S-ACS, L-ACS いずれも codon 12 が最頻であった (14.3 %, 30.0%, 27.8%) が, DN は S-ACS, L-ACS の 3 群比較で有意に *KRAS* 変異が少なかった (19.0%, 50.0%, 50.0%) ( $P=0.014$ ) (表 3)。*NRAS* 変異は L-ACS の 1 例で codon 12 に変異が見られたのみであった。*KRAS* と *NRAS* とを合わせた *RAS* 変異の合計で見ても DN はその他の群と比較して有意に *RAS* 変異が低頻度であった ( $P=0.007$ ) (表 3)。S-ACS と L-ACS の間には *RAS* 変異に有意差は見られなかった ( $P=0.732$ ) (データ非表示)。

表 4

DN, ACS の粘膜内増殖様式と *RAS* 変異との関係では (表 4), PG type の変異率は DN が ACS に比べ有意に低かった (16.7% vs. 62.5%, 55.6%) ( $P=0.013$ )。NPG type では DN と S-ACS 間で有意差はなかった (20.8% vs. 0%) ( $P=0.432$ )。

*BRAF* 変異は DN で 2 例認められ, いずれも c.1799T>A (V600E) の塩基置換であった。ACS では変異は見られなかったが, DN と ACS の間で有意差はなかった ( $P=1.000$ ) (表 3)。

*TP53* 変異は DN で 64.3% (27/42), S-ACS で 60.0% (12/20), L-ACS で 55.5% (10/18) であり, 3 群間に有意差はなかった ( $P=0.810$ ) (表 3)。DN と L-ACS ではそれぞれ 1 例で異なる 2 箇所の重複変異が見られた。最も多い変異は塩基置換であり DN の 26/28 例, ACS の全変異が塩基置換であった。DN の残りの 2 変異はいずれも欠失であり, フレームシフトを伴うランケーション変異であった。塩基置換による変異のうち DN の 5 例, S-ACS の 1 例, L-ACS の 1 例はナンセンス変異であり, その他の変異はいずれもミスセンス変異であった。変異の種類による比較では 3 群に有意差はなかった ( $P=0.763$ , Fisher の正確確率検定)。DN と ACS の粘膜内増殖様式と *TP53* 変異との関係は, PG type, NPG type いずれも有意差はなかった ( $P=0.815, 0.237$ ) (表 4)。

### 2) MSI, CIMP 解析結果

DN では MSI-H が 1/42 例 (2.4%), ACS では MSI-L が 1/38 例 (2.6%) に見られ

たが、その他は全て MSS であり、DN, S-ACS, L-ACS の 3 群間で有意差はなかった ( $P=0.550$ )。CIMP-High は DN の 3/42 例 (7.1%) に認め、ACS では認めなかったが、DN, S-ACS, L-ACS の 3 群間で CIMP-High の頻度に有意差はなかった ( $P=0.161$ )。DN の CIMP-High の 2/3 例は *BRAF* 変異陽性、*RAS* 変異陰性、*TP53* 変異陰性であり、うち 1 例は MSI-H であった。残りの CIMP-High 1 例は *BRAF* 変異陰性、*RAS* 変異陽性、*TP53* 変異陽性、MSS であった。

### 考察

*de novo* 癌とは、腺腫などの先行病変を介さず、“臓器固有の正常組織から直接発生する癌”と定義されるが、厳密には、病理形態学的に *de novo* 癌を診断することはできない。顕微鏡下で捉えられる癌は、既に発生し形態学的認識可能な大きさまで生長したものであり、発癌当初からの経過を観察することは不可能である。観察時に病変全体が純粋に癌のみで構成されていても、その発生初期に微小な腺腫等の先行病変が存在し、癌の生長に伴いそれが駆逐された可能性を否定することはできないからである<sup>18)</sup>。こうしたことから、現時点では、大腸 *de novo* 癌は、できるだけ大きさが小さく、腺腫や鋸歯状病変などの前癌病変とされるものを併存していない（純粋に癌のみから構成される）癌と規定せざるをえない。先行研究では、*de novo* 癌を暫定的に大きさが 10 mm 以下と規定しているものが多い<sup>20, 23, 35-38)</sup>。本研究でも、先行研究データとの比較も考慮し、*de novo* 癌の大きさを 10 mm 以下とした。肉眼形態については、これまでの大腸 *de novo* 癌の研究の多くが肉眼的に平坦または陥凹を呈する病変を研究対象としてきている<sup>15, 16, 20, 22, 27, 29)</sup>。本研究では *de novo* 癌を肉眼形態を限定せずに定義した。その理由は、発生初期の癌が平坦または陥凹を呈していたとしても、粘膜下層浸潤による癌塊により病変が押し上げられ、肉眼的には隆起を呈する可能性があるからである<sup>39, 40)</sup>。肉眼的に隆起を呈する病変であってもその初期病変が平坦・陥凹型であったかどうかを確認するため、本研究では Ikegami<sup>31)</sup>らの分類に従い、粘膜内増殖様式を PG type（粘膜内腫瘍部が辺縁粘膜より明らかに高いもの：肉眼型では 0-I に相当）と NPG type（粘膜内腫瘍部が辺縁過形成粘膜と同等かそれより薄いもの：肉眼型では 0-IIa, IIc, IIa+IIc に相当）とに分類し検討した。

本研究結果では、大腸 *de novo* 癌 (DN) の肉眼型は、腺腫癌化例 (ACS) に比べ type 0-II (表面型) の頻度が高いものの、最頻は type 0-I (隆起型) であった (52.4%) (表 2)。しかし、粘膜内増殖様式は、DN の 57.1% が NPG type であり、その割合は ACS, S-ACS (大きさ 10 mm 以下の腺腫癌化例)、L-ACS (大きさ 10 mm を超える



腺腫癌化例)に比べ有意に高かった ( $P < 0.001$ ). type 0-Iでも, その約 1/3 (36.4%)は NPG type であり, それらは type 0-II の粘膜内癌として発生し, 癌の粘膜下層浸潤に伴い肉眼形態を type 0-I に変化させた可能性が考えられる. これらのことから, DN はその発生初期段階では平坦・陥凹型の肉眼形態を呈するものが多いと推定されるが, 少なくとも 10 mm 以下の大きさの範囲では PG type も存在することから, 既報のように必ずしもその肉眼型は平坦・陥凹型に限られるものではないと考えられる.

DN は小さい病変でも粘膜下層浸潤率が多く<sup>17-20)</sup>, 脈管浸潤が多い<sup>17, 19, 20)</sup>とされてきた. 本研究は pT1(SM)浸潤癌のみを対象としており, 粘膜下層浸潤率を算定するための pTis (M)癌の母数を算定していませんため, DN が ACS に比べ粘膜下層浸潤率が高いかどうかは評価できない. しかし, 組織型, 脈管侵襲, 簇出などのリンパ節転移リスク因子の陽性率は DN と ACS との間に有意差はなく, DN が ACS に比べ明らかに悪性度の高い癌とは言えなかった. 本研究結果と既報との違いは, DN の定義の違いに起因する可能性がある. 既報では, (本研究とは異なり) DN の肉眼形態は平坦・陥凹型としており, 更に pT1 癌の粘膜内部残存の有無については規定していない. 癌の粘膜下層浸潤により粘膜内部の癌が脱落・潰瘍化した病変では陥凹を呈することが多いが, そうした病変では癌発生の初期像である粘膜内病変が存在しないため, その組織発生を推定することはできない. DN を平坦・陥凹型としている既報では粘膜内部非残存例を除外したかどうか明記されておらず, “腺腫等の前駆病変が存在しても粘膜内部の潰瘍化によりそれが駆逐された病変”も含まれている可能性も否定できない. 逆に, 粘膜内部残存を *de novo* 癌の定義の一つとした本研究にも問題点がある. *de novo* 発生であっても, 上述したように粘膜内部が潰瘍化して脱落した病変が検討対象から除外されている可能性があることである. 粘膜内部非残存 pT1 癌の検討が, 今後の課題として残されている.

DN の遺伝子解析については RAS 変異についての報告が多い<sup>21-29)</sup>. 既報の DN の RAS 変異率は 0-28%で, いずれの報告でも腺腫併存例 (36-68%) に比べ低いとしている<sup>21, 25-29)</sup>. しかし, これまでの研究は KRAS codon 12, 13 もしくは 61 のみを対象としており, 更に DN の肉眼形態は平坦・陥凹型としている. 本研究では RAS 変異についてより詳細に検索するため, 検索対象を KRAS・NRAS の codon 12, 13, 59, 61, 117, 146 まで広げたが, 既報と同様に DN の変異率は ACS に比べ有意に低かった ( $P = 0.007$ ) (表 3). DN ではこれまで未報であった KRAS codon 117 にも 1 例変異が認められたが, NRAS 変異はなかった. 最も頻度が高い変異は KRAS

codon 12 (14.3%, 6/42)であり、*RAS*全体でも変異率は8/42 (19.0%)で既報の範囲内であった。対照としたACSでは*NRAS* codon 12に1例変異を認めしたが、*RAS*全体で変異率はS-ACSで50% (10/20), L-ACSで55.6% (10/18)であり、既報の範囲内であった。本研究で特筆すべきことは、DNでPG typeとされたものも、NPG typeと同様に*RAS*変異率が低値であったことである(16.7%, 20.8%)。これまでの研究では、DNは平坦・陥凹型(NPG type)で*RAS*変異率が低く、ACSは隆起型(PG type)で*RAS*変異率が高い<sup>21, 25-29)</sup>とされてきた。本研究結果は、*RAS*変異の点からも、DNは必ずしも隆起型(PG type)に限定されるものではないことを示したものである。Stolteら<sup>35)</sup>はDNは肉眼的にpolypoidな病変が多かったとしている。彼らは、粘膜内病変の詳細な検討や分子病理学的な検討は行っていないが、本研究結果は粘膜内病変の増殖形態や*KRAS*変異の観点からも、ポリープ様の形態を呈するDNの存在を裏付けるものと考察される。

大腸腺腫の癌化<sup>2)</sup>や炎症性発癌<sup>6)</sup>をはじめ多くのヒト癌の発生に関与している*TP53*変異<sup>41, 42)</sup>、大腸の*serrated neoplasia pathway*<sup>9)</sup>に関与している*BRAF*変異、CIMP, MSIについては、DNとACSで有意差は認めなかった。既報の*TP53*変異はhot spotであるexon 5-8を解析しているが、DNで40-68%、ACSで44-56%であり、腺腫内癌と有意差はなかったと報告されている<sup>19, 22, 28, 43)</sup>。本研究も既報と同様にhot spotの検索を行ったが、変異率はDNで64.3%、S-ACSで60.0%、L-ACSで55.5%であり、有意差はなく(P=0.810)、PG typeとNPG typeに分けた検討でも有意差は認めなかった(P=0.815, 0.237)。 *TP53*遺伝子異常は、腺腫の癌化と同様に、*de novo*発癌にも関わる遺伝子異常と考えられる。他方、*BRAF*変異、CIMP, MSIについてはこれまでに十分な検討はなされていない。*BRAF*変異はDNで5%前後で、ACSとは有意差なし<sup>19, 20)</sup>、MSIは2.9-16%がMSI-Hで、ACSとは有意差なし<sup>27, 28, 38)</sup>、という報告が散見されるのみであり、CIMPについては検討されていない。本研究でも、DNの*BRAF*変異は4.8% (2/42)、CIMP-Highは7.1% (3/42)、MSI-Hは2.4% (1/42)と低値であり、ACSとは有意差はなく(ACSではいずれも0%) (P=1.000, 0.161, 0.550)、*serrated neoplasia pathway*に関わる遺伝子変異は*de novo*発癌とは関連がないと考えられた。しかし、DNの1例が*BRAF*陽性、CIMP-High, MSI-Hであり、少数例ながら、本研究で*de novo*癌として選択した病変の中に、初期病変として発生した鋸歯状病変の癌化例が含まれている可能性は残された。

## 結論

大腸 *de novo* 癌を, “大きさ 10 mm 以下の小 pT1(SM)癌で残存粘膜内部が癌のみからなるもの”と定義し, その臨床病理学的・分子病理学的特徴を腺腫癌化例と比較した. *de novo* 癌はその初期病変は平坦・陥凹型病変として発生するものが多いが, 隆起型の肉眼形態を示すものも存在し, 腺腫癌化例に比べ必ずしも悪性度が高い癌とは判断できなかった. 遺伝子変異については, 既報と同様に, 腺腫癌化例に比べ *RAS* 変異率が有意に低かったが, 粘膜内増殖様式が PG type (肉眼型では 0-I に相当)の *RAS* 変異率も有意に低く, *de novo* 癌の中には初期病変が隆起であるものも存在すると考えられた. *TP53* 変異, *BRAF* 変異, *CIMP-High*, *MSI-H* の頻度は, DN と ACS で有意差はなく, DN に特徴的な遺伝子変異は認めなかったが, *BRAF* 変異陽性, *CIMP-High*, *MSI-H* の病変が 1 例存在し, 本研究で定義した *de novo* 癌の中に, 鋸歯状病変として初期発生した癌が含まれている可能性も残された.

## 謝辞

稿を終えるにあたり, 研究の御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野, 味岡洋一教授に深謝いたします. また, 標本作製, 免疫染色, 遺伝子解析で技術的な協力をいただきました同分野職員 (山口尚之, 佐藤彩子, 小林和恵, 圓山理子) をはじめ同教室の皆様に深謝いたします.

## 文献

- 1) Morson BC: Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg* 55: 725-731, 1968.
- 2) Muto T, Bussey HJ, Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 36: 2251-2270, 1975.
- 3) Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP: Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 124: 380-391, 2005.
- 4) Leggett B, Whitehall V: Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 138: 2088-2100, 2010.
- 5) Itzkowitz SH and Yio X: Inflammation and Cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287: G7-G17, 2004.

- 6) Vieth M and Neumann: Current issues in inflammatory bowel disease neoplasia. *Histopathology* 66: 37-48, 2015.
- 7) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319: 525-532, 1988.
- 8) WHO Classification of Tumours Editorial Board: Digestive System Tumours. 5th ed, International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp163-169, 2019.
- 9) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. International Agency for Research on Cancer: Lyon, pp160-165, 2010.
- 10) Lashner BA, Shapiro BD, Husain A, Goldblum JR: Evaluation of the usefulness of testing for p53 mutations in colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 94: 456-462, 1999.
- 11) Takaku H, Ajioka Y, Watanabe H, Hashidate H, Yamada S, Yokoyama J, Kazama S, Suda T, Hatakeyama K: Mutations of p53 in morphologically non-neoplastic mucosa of long-standing ulcerative colitis. *Jpn J Cancer Res* 92: 119-126, 2001.
- 12) Spratt JS Jr, Ackerman LV, Moyer CA: Relationship of polyps of the colon to colonic cancer. *Ann Surg* 148: 682-698, 1958.
- 13) Castleman B, Krickstein HI. Do adenomatous polyps of the colon become malignant?. *N Engl J Med* 267: 469-475, 1962.
- 14) 中村恭一: 大腸癌の構造. 医学書院, 東京, pp73-112, 1989.
- 15) Kuramoto S, Oohara T: Flat early cancers of the large intestine. *Cancer* 64: 950-955, 1989.
- 16) Kudo S, Tamura S, Hirota S, Sano Y, Yamano H, Serizawa M, Fukuoka T, Mitsuoka H, Nakajima T, Kusaka H: The problem of de novo colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 31: 1118-1120, 1995.
- 17) Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E: Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 64: 1138-1146, 1989.
- 18) Ajioka Y, Watanabe H, Kazama S, Hashidate H, Yokoyama J, Yamada S, Takaku H, Nishikura K: Early colorectal cancer with special reference to the

superficial nonpolypoid type from a histopathologic point of view. *World J Surg* 24: 1075-1080, 2000.

19) Kudo SE, Kouyama Y, Ogawa Y, Ichimasa K, Hamada T, Kato K, Kudo K, Masuda T, Otsu H, Misawa M, Mori Y, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Miyachi H, Sawada N, Sato T, Shibata T, Hamatani S, Nemoto T, Ishida F, Niida A, Miyano S, Oshima M, Ogino S, Mimori K: Depressed Colorectal Cancer: A New Paradigm in Early Colorectal Cancer. *Clin Transl Gastroenterol* 11: e00269, 2020.

20) Koga Y, Hirahashi M, Ohishi Y, Oda Y. Clinicopathological features and phenotypic classification of de novo-type colorectal carcinomas differ from those of colorectal carcinomas derived from flat adenomas: *Pathol Int* 69: 331-340, 2019.

21) Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, Validire P, Melot T, Mosseri V, Salmon RJ, Thomas G: Association of Ki-ras mutation with differentiation and tumor-formation pathways in colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 49: 220-223, 1991.

22) Aoki T, Takeda S, Yanagisawa A, Kato Y, Ajioka Y, Watanabe H, Kudo S, Nakamura Y: APC and p53 mutations in de novo colorectal adenocarcinomas. *Hum Mutat* 3: 342-346, 1994.

23) Fujimori T, Satonaka K, Yamamura-Idei Y, Nagasako K, Maeda S: Non-involvement of ras mutations in flat colorectal adenomas and carcinomas. *Int J Cancer* 57: 51-55, 1994.

24) Minamoto T, Sawaguchi K, Mai M, Yamashita N, Sugimura T, Esumi H: Infrequent K-ras activation in superficial-type (flat) colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Cancer Res* 54: 2841-2844, 1994.

25) Kaneko K, Fujii T, Kato S, Boku N, Oda Y, Koba I, Ohtsu A, Hosokawa K, Ono M, Shimoda T, Yoshida S: Growth patterns and genetic changes of colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 28: 196-201, 1998.

26) Umetani N, Sasaki S, Masaki T, Watanabe T, Matsuda K, Muto T: Involvement of APC and K-ras mutation in non-polypoid colorectal tumorigenesis. *Br J Cancer* 82: 9-15, 2000.

27) Yashiro M, Carethers JM, Laghi L, Saito K, Slezak P, Jaramillo E, Rubio C,

- Koizumi K, Hirakawa K, Boland CR: Genetic pathways in the evolution of morphologically distinct colorectal neoplasms. *Cancer Res* 61: 2676-2683, 2001.
- 28) Kaneko K, Kurahashi T, Makino R, Konishi K, Ito H, Katagiri A, Kumekawa Y, Hirayama Y, Yoneyama K, Kushima M, Kusano M, Tajiri H, Rembacken BJ, Mitamura K, Imawari M: Pathological features and genetic alterations in colorectal carcinomas with characteristics of nonpolypoid growth. *Br J Cancer* 91: 312-318, 2004.
- 29) Hirata I, Wang FY, Murano M, Inoue T, Toshina K, Nishikawa T, Maemura K: Histopathological and genetic differences between polypoid and non-polypoid submucosal colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 13: 2048-2052, 2007.
- 30) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 第9版, 金原出版, 東京, pp6-92, 2018.
- 31) Ikegami M: A pathological study on colorectal cancer. From de novo carcinoma to advanced carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 37: 21-37, 1987.
- 32) Søreide K, Slewa A, Stokkeland PJ, van Diermen B, Janssen EA, Søreide JA, Baak JP, Kørner H: Microsatellite instability and DNA ploidy in colorectal cancer: potential implications for patients undergoing systematic surveillance after resection. *Cancer* 115: 271-282, 2009.
- 33) Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW: CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 38: 787-793, 2006.
- 34) Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Kraft P, Loda M, Fuchs CS: Evaluation of markers for CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer by a large population-based sample. *J Mol Diagn* 9: 305-314, 2007.
- 35) Stolte M, Bethke B: Colorectal mini-de novo carcinoma: a reality in Germany too. *Endoscopy* 27: 286-290, 1995.
- 36) Blank M, Klusmann E, Kruger-Krasagakes, Schmitt-Graff A, Stolte M, Bornhoeft G, Stein H, Xing P-X, McKenzie IFC, Verstjnen C PHJ, Riecken EO,

Hanski C: Expression of MUC2-mucin in colorectal adenomas and carcinomas of different histologic types. *Int J Cancer* 59: 301-306, 1994.

37) Mueller JD, Mueller E, Hoepner I, Jutting J, Bethke B, Stolge M, Hofler H: Expression of bcl-2 and p53 in de novo and ex-adenoma colon carcinoma: A comparative immunohistochemical study. *J Pathol* 180: 259-265, 1996.

38) Mueller JD, Haegle N, Keller G, Mueller E, Saretzky G, Bethke B, Stolte M, Hofler H: Loss of heterozygosity and microsatellite instability in de novo versus ex-adenoma carcinomas of the colorectum. *Am J Pathol* 153: 1977-1984, 1998.

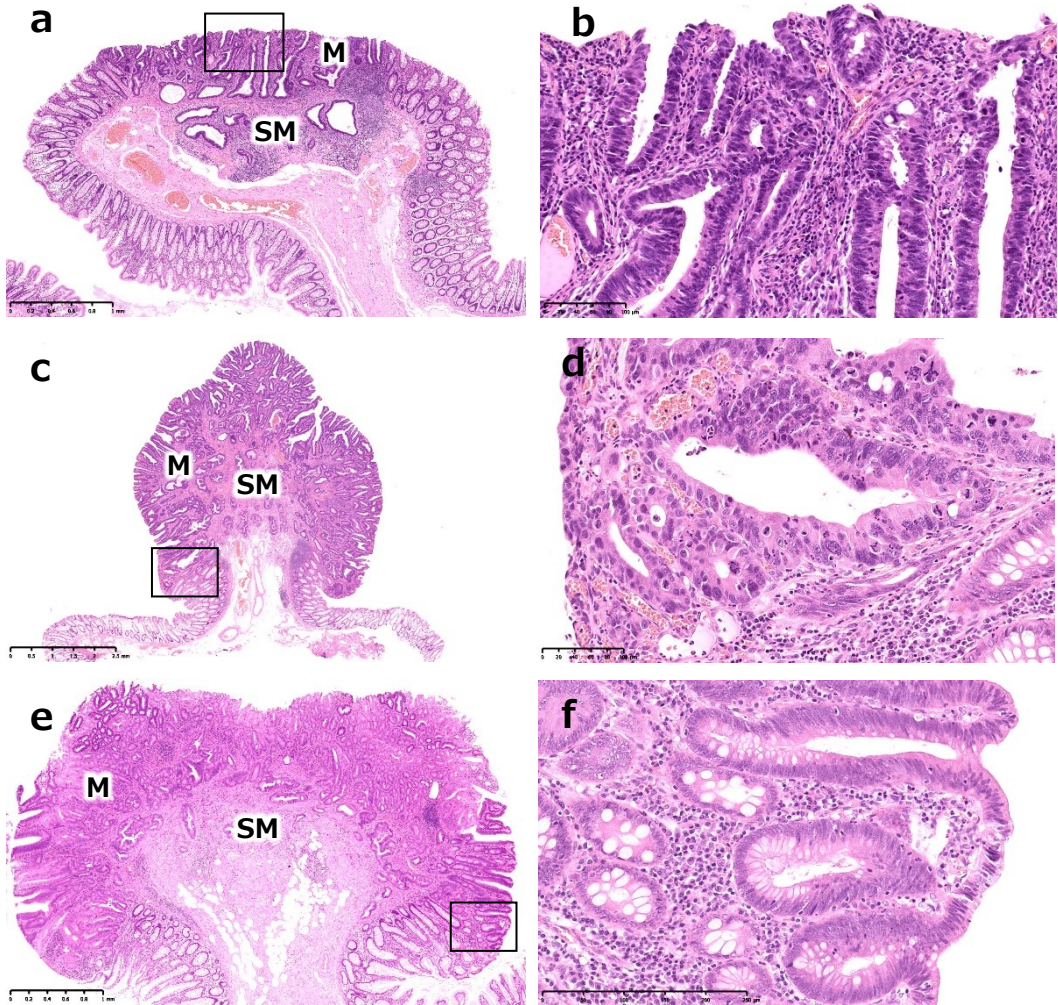
39) 味岡 洋一, 渡辺 英伸, 小林 正明, 吉田 光宏, 齊藤 英俊, 佐々木 正貴: 表面型起源大腸 sm 癌の形態学的特徴 粘膜内部残存 sm 癌を用いた検討. *胃と腸* 30: 149-164, 1995.

40) 味岡 洋一, 渡辺 英伸: 病理形態面からみた大腸癌の発育進展の考え方と問題点. *胃と腸* 28: 1083-1087, 2003.

41) Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hosteller R, Cleary K, Signer SH, Davidson N, Baylin S, Devilee P, Glover T, Collins FS, Weslon A, Modali R, Harris CC and Vogelstein B: Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 342: 705-708, 1989.

42) Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B and Harris CC: p53 mutations in human cancers. *Science* 253: 49-53, 1991.

43) Hasegawa H, Ueda M, Furukawa K, Watanabe M, Teramoto T, Mukai M, Kitajima M: p53 gene mutations in early colorectal carcinoma. De novo vs. adenoma-carcinoma sequence. *Int J Cancer* 64: 47-51, 1995.



**図1. *de novo* 癌と腺腫由来癌の組織像**

- a: NGP typeのDN, b: aの四角部分の拡大像. 管状腺癌高分化.  
 c: PG typeのDN. d: cの四角部分の拡大像. 管状腺癌高分化～中分化  
 e: PG typeのACS. f: eの四角部分. 低異型腺腫を併存.  
 M: 残存粘膜内病変, SM: 癌の粘膜下層浸潤



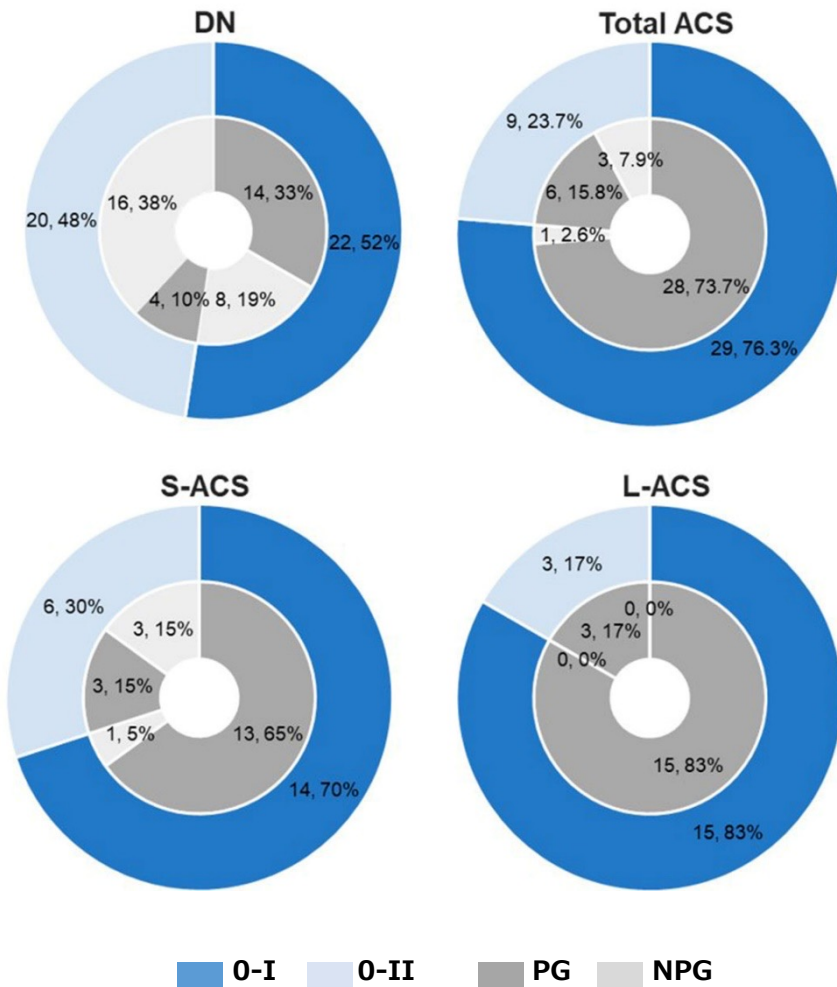


図2. DNとACSにおける肉眼型と粘膜内増殖様式  
 数値は度数, 全体に占める%で示す。

表1. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *TP53* 解析に用いたプライマー

Gene	Forward	Reverse	PCR product size
<i>KRAS</i>			
exon 2	5'-gcc tgc tga aaa tga ctg aa-3'	5'-aga atg gtc ctg cac cag taa-3'	167 bp
exon 3	5'-ttc cta cag gaa gca agt ag-3'	5'-cac aaa gaa agc cct ccc ca-3'	128 bp
exon 4	5'-gga ctc tga aga tgt acc tat gg-3'	5'-tca gtg tta ctt acc tgt ctt gt-3'	153 bp
<i>NRAS</i>			
exon 2	5'-cag gtt ctt gct ggt gtg aa-3'	5'-ctc acc tct atg gtg gga tca-3'	136 bp
exon 3	5'-cac acc ccc agg att ctt ac-3'	5'-tcg cct gtc ctc atg tat tg-3'	125 bp
exon 4	5'-gac tcg gat gat gta cct atg g-3'	5'-ctt gca caa atg ctg aaa gc-3'	168 bp
<i>BRAF</i> exon 15	5'-tgt ttt cct tta ctt act aca cct ca-3'	5'-aat cag tgg aaa aat agc ctc aa-3'	176 bp
<i>TP53</i>			
exon 5-1	5'-gac ttt caa ctc tgt ctc ctt c-3'	5'- tga ctg ctt gta gat ggc ca-3'	157 bp
exon 5-2	5'-cct gtg cag ctg tgg gtt gat t-3'	5'-cag ctg ctc acc atc gct atc t-3'	147 bp
exon 6-1	5'-cca ggc ctc tga ttc ctc act gat-3'	5'-gct cat agg gca cca cca cac tat-3'	138 bp
exon 6-2	5'-tct ggc ccc tcc tca gca tct tat-3'	5'-tcc cag aga ccc cag ttg caa a-3'	140 bp
exon 7-1	5'-tgg cct cat ctt ggg cct gtg tta-3'	5'-cca gtg tga tga tgg tga gga-3'	132 bp
exon 7-2	5'-act gta cca cca tcc act ac-3'	5'-ctt gcc acc ctg cac act-3'	129 bp
exon 8-1	5'-act gcc tct tgc ttc tct ttt c-3'	5'-agg ctc ccc ttt ctt gcg gag att-3'	138 bp
exon 8-2	5'-acg gaa cag ctt tga ggt gcg t-3'	5'-ttg gtc tcc tcc acc gct tct t-3'	159 bp

表2. DN、ACSの臨床病理学的特徴

	DN (n=42)	ACS全体 (n=38)	P値 <sup>b</sup>	S-ACS (n=20)	L-ACS (n=18)	P値 <sup>c</sup>
大きさ (mm) <sup>a</sup>	8.0 (7.0-10.0)	10.0 (9.3-22.8)	-	9.5 (8.0-10.0)	23.5 (20.3-29.5)	-
年齢 (年) <sup>a</sup>	70.5 (61.3-77.8)	71.0 (64.5-76.0)	0.750 <sup>d</sup>	70.0 (66.3-75.3)	73.5 (63.8-77.5)	0.727 <sup>e</sup>
性別						
男性	32 (76.2)	28 (73.7)		17 (85.0)	11 (61.1)	
女性	10 (23.8)	10 (26.3)	0.796 <sup>f</sup>	3 (15.0)	7 (38.9)	0.264 <sup>g</sup>
部位 <sup>h</sup>						
右側	12 (28.6)	16 (42.1)		7 (35.0)	9 (50.0)	
左側	30 (71.4)	22 (57.9)	0.205 <sup>f</sup>	13 (65.0)	9 (50.0)	0.280 <sup>f</sup>
肉眼型						
type 0-I	22 (52.4)	29 (76.3)		14 (70.0)	15 (83.3)	
type 0-II	20 (47.6)	9 (23.7)	0.026 <sup>f</sup> *	6 (30.0)	3 (16.7)	0.059 <sup>f</sup>
type 0-IIa	12 (28.6)	7 (18.4)		5 (25.0)	2 (11.1)	
type 0-IIa+IIc	5 (11.9)	2 (5.3)		1 (5.0)	1 (5.6)	
type 0-IIc	3 (7.1)	0		0	0	
粘膜内増殖様式						
PG type	18 (42.9)	34 (89.5)		16 (80.0)	18 (100)	
NPG type	24 (57.1)	4 (10.5)	< 0.001 <sup>f</sup> *	4 (20.0)	0	< 0.001 <sup>f</sup> *
SM浸潤度						
< 1000 μm	7 (16.7)	6 (15.8)		4 (20.0)	2 (11.1)	
1000 μm ≤	35 (83.3)	32 (84.2)	0.915 <sup>f</sup>	16 (80.0)	16 (88.9)	0.789 <sup>g</sup>
組織型						
tub1	35 (83.3)	27 (71.1)		16 (80.0)	11 (61.1)	
tub2	6 (14.3)	11 (28.9)	0.170 <sup>g</sup>	4 (20.0)	7 (38.9)	0.200 <sup>g</sup>
por	1 (2.4)	0		0	0	
脈管侵襲						
リンパ管 (Ly)	5 (11.9)	1 (2.6)	0.125 <sup>g</sup>	0	1 (5.6)	0.292 <sup>g</sup>
静脈 (V)	6 (14.3)	2 (5.3)	0.167 <sup>g</sup>	0	2 (11.1)	0.257 <sup>g</sup>
簇出						
Grade 1	41 (97.6)	38 (100)		20 (100)	18 (100)	
Grade 2-3	1 (2.4)	0	0.525 <sup>g</sup>	0	0	1.000 <sup>g</sup>

DN: *de novo* 癌, ACS: Adenoma carcinoma sequence 腺腫由来癌, S-ACS: Small ACS, Large ACS: Large ACS,

PG: Polypoid growth, NPG: Non-polypoid growth

a: 中央値 (四分位範囲)、その他のデータは度数 (%)。

b: 2群比較 (DN vs. 全ACS), 有意確率 0.05. c: 3群比較 (DN, S-ACS, L-ACS), 有意確率 0.05/3.

d: Mann-Whitney's U test. e: Kruskal-Wallis test. f: Chi-square test. g: Fisher's exact test.

h: 右側: 盲腸から横行結腸, 左側: 下行結腸から直腸. \*: 有意差あり

表 3. DN、ACSにおける遺伝子変異解析結果

遺伝子変異 <sup>a</sup>	DN (n=42)	ACS			P値 <sup>b</sup>
		Total (n=38)	S-ACS (n=20)	L-ACS (n=18)	
<b>KRAS 変異</b>					
codon 12	6 (14.3)	11 (28.9)	6 (30.0)	5 (27.8)	
codon 13	1 (2.4)	6 (15.8)	3 (15.0)	3 (16.7)	
codon 59	0	0	0	0	
codon 61	0	0	0	0	
codon 117	1 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (5.6)	
codon 146	0	1 (2.6)	1 (5.0)	0	
合計	8 (19.0)	19 (50.0)	10 (50.0)	9 (50.0)	0.014 <sup>c</sup> *
<b>NRAS 変異</b>					
codon 12	0	1 (2.6)	0	1 (5.6)	
codon 13	0	0	0	0	
codon 59	0	0	0	0	
codon 61	0	0	0	0	
codon 117	0	0	0	0	
codon 146	0	0	0	0	
合計	0	1 (2.6)	0	1 (5.6)	0.225 <sup>d</sup>
<b>RAS 変異合計</b>	8 (19.0)	20 (52.6)	10 (50.0)	10 (55.6)	0.007 <sup>c</sup> *
<b>BRAF 変異</b>					
exon 15	2 (4.8)	0	0	0	1.000 <sup>d</sup>
<b>TP53 変異</b>					
exon 5	12 (28.6)	5 (13.2)	2 (10.0)	3 (16.7)	
exon 6	8 (19.0)	2 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.6)	
exon 7	3 (7.1)	7 (18.4)	5 (25.0)	2 (11.1)	
exon 8	5 (11.9)	9 (23.7)	4 (20.0)	5 (27.8)	
合計 <sup>e</sup>	27 (64.3)	23 (60.5)	12 (60.0)	10 (55.6)	0.810 <sup>c</sup>
<b>CIMP 解析</b>					
0	9 (21.4)	7 (18.4)	2 (10.0)	5 (27.8)	0.161 <sup>d</sup>
Low	30 (71.4)	31 (81.6)	18 (90.0)	13 (72.2)	
High	3 (7.1)	0	0	0	
<b>MSI 解析</b>					
MSS	41 (97.6)	37 (97.4)	19 (95.0)	18 (100)	0.550 <sup>d</sup>
MSI-L	0	1 (2.6)	1 (5.0)	0	
MSI-H	1 (2.4)	0	0	0	

DN: *de novo* 癌, ACS: Adenoma carcinoma sequence 腺腫由来癌。

L-ACS: Large ACS, S-ACS: Small ACS.

a: データは 変異数 (%) で表す。 b: 3群比較 (DN, L-ACS, S-ACS), 有意確率 0.05/3.

c: Chi-square test. d: Fisher's exact test. e: DNの1例, L-ACSの1例に重複変異あり。 \*: 有意差あり。

表 4. 粘膜内増殖様式別に見たRAS、TP53変異比較

粘膜内増殖様式	分類	RAS 変異 <sup>a</sup>		P値	TP53 変異 <sup>a</sup>		P値
		陽性	陰性		陽性	陰性	
PG type	DN (n=18)	3 (16.7)	15 (83.3)	0.013 <sup>b</sup> *	11 (61.1)	7 (38.9)	0.815 <sup>b</sup>
	S-ACS (n=16)	10 (62.5)	6 (37.5)		8 (50.0)	8 (50.0)	
	L-ACS (n=18)	10 (55.6)	8 (44.4)		10 (55.6)	8 (44.4)	
NPG type	DN (n=24)	5 (20.8)	19 (79.2)	0.432 <sup>c</sup>	16 (66.7)	8 (33.3)	0.237 <sup>c</sup>
	S-ACS (n=4)	0	4 (100)		4 (100)	0	
	L-ACS (n=0)	-	-		-	-	

DN: de novo 癌, S-ACS: Small ACS, L-ACS: Large ACS. PG: Polypoid growth, NPG: Non-polypoid growth.

a: データは 変異数 (%) で表す. b: カイ二乗検定による3群比較 (DN, L-ACS, S-ACS), 有意確率 0.05/3.

c: Fisherの正確確率検定による2群比較 (DN, S-ACS), 有意確率 0.05. \*: 有意差あり.