
原 著

SSA/P 由来早期大腸癌の病理学的特徴の検討

河 久 順 志

新潟大学医歯学総合研究科消化器内科学分野

(指導：寺井崇二教授)

Study on the Pathological Characteristics of Early Colorectal Carcinoma Arising from SSA/P

Junji KOHISA

Division of Gastroenterology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Shuji TERAI)

要 旨

SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp) は鋸歯状管腔構造を特徴とする大腸の上皮性増殖性病変のひとつであり、MSI-H (microsatellite instability-high: マイクロサテライト不安定) 大腸癌の前駆病変として位置づけられるようになってきた (serrated neoplasia pathway: SNP)。しかし、SNP は SSA/P と MSI-H 大腸癌の分子病理学的プロファイルの類似性からの推定であり、実際の SSA/P 癌化例の病理学的側面からの裏付けは十分に得られてない。本研究では、外科切除および内視鏡的切除大腸 pTis (M) 癌 2,613 例と粘膜内病変が残存した pT1 (SM) 癌 559 例を対象として、早期大腸癌に占める SSA/P 由来癌の頻度、臨床病理学のおよび病理組織学的特徴、粘液形質発現についての総合的解析を行った。SSA/P 由来癌は pTis (M) 癌の 1.2%、pT1 (SM) 癌の 2.0% を占めたが、右側結腸ではそれぞれ 3.2%、4.4% を占めた。SSA/P 由来早期大腸癌は表面型の頻度が高く (pTis (M) 癌で 61.3%、pT1 (SM) 癌で 54.5%)、内視鏡的発見が困難な病変が存在する可能性があり、SSA/P 由来癌の割合は過小評価されていることが想定される。右側結腸では、SSA/P に由来する癌が少なくとも 5% 以上は占めることが推察された。SSA/P 由来大腸癌では、鋸歯状構造、篩状・融合腺管、小型腺管、小型円形核、低異型度癌、粘液癌、脱分化 (癌の低分化化) などの 7 つの特徴的組織所見を示すとされているが、本研究対象の粘膜内癌部では、鋸歯状構造 (68.3%) や篩状・融合腺管 (61.0%)、低異型度癌 (75.6%) の出現頻度が高く、SM 浸潤部では篩状・融合腺管 (54.6%) は保たれているものの、鋸歯状構造や低異型度癌の頻度は低く、粘液癌 (36.4%) や癌の脱分化

Reprint requests to: Junji KOHISA
Division of Gastroenterology,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

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 消化器内科学
河久順志

(低分化化) (25.5%) がみられた。これらのことから、癌の発育進展の観点からは、SSA/Pに由来する大腸癌は、粘膜内では中分化型と超高分化型の両者の性格が共存し、SM浸潤に伴い急激に脱分化し、粘液癌に移行する傾向があることが推定された。また、粘膜内癌部、SM浸潤部ともに70%以上で、上記7つの組織所見の2つ以上が認められた。粘液形質発現では、癌に併存するSSA/Pでは、MUC2 (100%)、MUC5AC (100%)、MUC6 (83.3%) が高発現していたが、癌化病巣でもそれらの粘液形質プロファイルは保持されており、粘膜内癌部、SM浸潤部ともにMUC2はほぼ全例(90.9%~97.6%)に発現し、MUC5ACも70%以上、MUC6も50%前後以上で発現がみられた。これらSSA/P癌化例の粘液形質プロファイルは粘液癌進行大腸癌のそれと類似しており、SSA/Pに由来する癌は粘液癌進行大腸癌へと進展することが推定された。本研究結果から得られたSSA/P由来癌に特徴的な組織所見と粘液形質発現の観点から、由来不明な粘膜病変脱落pT1 (SM) 癌、進行癌、そしてpT1 (SM) 純粋癌の解析を行うことが今後の課題であり、その結果によっては大腸癌に占めるSSA/P由来癌の割合は、本研究結果の5%以上を更に上回る可能性も想定され、大腸癌の組織発生におけるSNPの役割もより明確になるものと考えられた。

キーワード：SSA/P、鋸歯状病変、大腸癌、病理組織、粘液形質

緒 言

鋸歯状管腔構造を呈する大腸の良性上皮性増殖性病変は鋸歯状病変 (serrated lesions) と総称され、1) Hyperplastic polyp (HP)、2) Sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P)、3) Traditional serrated adenoma (TSA) の3つに亜分類されている¹⁾²⁾。HPは過形成 (非腫瘍性)、TSAは腺腫 (良性腫瘍) としての位置付けが明確になされているが、SSA/Pが腫瘍か非腫瘍かについてはコンセンサスがなく、本邦の大腸癌取扱い規約²⁾では「腫瘍様病変」の中に分類されている。SSA/PにはTSAにみられるような腫瘍性細胞異型はないものの、陰窩の拡張、不規則分岐、陰窩底部の水平方向への変形 (逆T字、L字型) などの構造異常¹⁾⁻⁴⁾や増殖帯の位置異常があり³⁾、形態学的には非腫瘍性とされるHPとは明らかに異なる病変である。

これまで、大腸癌の組織発生経路には、①腺腫の癌化 (adenoma-carcinoma sequence)⁵⁾⁶⁾、②正常粘膜から直接癌が発生 (de novo 発癌)⁷⁾⁻⁹⁾、③潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患に発生する特殊な粘膜内腫瘍である dysplasia を起点とするもの (inflammation-dysplasia-carcinoma sequence)¹⁰⁾¹¹⁾ が知られている。SSA/Pは、HPやTSA

に比べ、右側大腸に好発する³⁾¹²⁾ という臨床病理学的特徴を背景に、胃型粘液形質を発現すること¹²⁾¹³⁾、ミスマッチ修復遺伝子関連蛋白の発現消失があること¹⁴⁾¹⁵⁾、*BRAF* 遺伝子変異頻度が高いこと¹⁵⁾¹⁶⁾、CpG island methylationの蓄積があること¹⁶⁾、などミスマッチ修復遺伝子異常により発生するマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability high: MSI-H) 大腸癌 (MSI-H大腸癌) との共通性がある。これらのことから、SSA/PはMSI-H大腸癌の前駆病変として位置づけられ、大腸癌の第四の組織発生経路として、SSA/Pの癌化経路 (serrated neoplasia pathway: SNP) が確立されている¹⁾。

SSA/Pからの癌化経路は、当初はSSA/PとMSI-H大腸癌との臨床病理学および分子病理学的特徴の共通性から想定されたものであった。しかし、両者の組織発生の連続性を証明するものとして、SSA/Pに由来する大腸癌 (SSA/P内癌、SSA/P併存癌) も確認されるようになり¹⁷⁾⁻²⁹⁾、その病理学的解析もなされるようになってきた。しかしこれまでの研究では、その大部分で対象としたSSA/P由来癌の症例数が10例前後と少数例であり、大腸癌に占めるSSA/P由来癌の頻度や臨床病理学および病理組織学的特徴、SSA/Pに特徴的とされる細胞形質 (粘液形質)

が癌化によりどのように変化するか、などについての総合的解析はなされていない。本研究では、これらの総合的解析を目的として、SSA/Pに由来する早期大腸癌42例を対象に、その病理学的特徴の検討を行った。

対象と方法

1. 対象

新潟大学臨床病理学分野（旧第一病理学教室）で病理診断された、外科切除および内視鏡的切除早期大腸癌3,172例から抽出されたSSA/P併存癌42例（pTis (M) 癌31例, pT1 (SM) 癌11例）を検討対象とした。本研究では、癌の由来病変の検討を行うため、pT1 (SM) 癌は粘膜病変が脱落せず残存しているもののみを選択した。pT1 (SM) 癌の粘膜内病変残存の有無については、既報の組織診断基準³⁰⁾に従って判定した。家族性大腸腺腫症、遺伝性非ポリポーシス大腸癌症例、炎症性腸疾患合併例は対象から除外した。

SSA/P、腺腫、癌の診断および肉眼型分類は大腸癌取扱規約第8版²⁾に準じた。表面型と隆起型との複合型の病変は、面積的優勢像をもってその肉眼型とした。LST（側方発育型腫瘍）は表面型に分類した。病変の局在は、盲腸から横行結腸までを右側結腸、下行結腸・S状結腸を左側結腸とした。

2. 方法

対象例のパラフィンブロックから3μm厚切片1枚、3μm厚切片4枚の連続切片を作成した。1枚目の3μm切片にはヘマトキシリン・エオジン染色（HE染色）を、2枚以降の3μm切片にはp53, MUC2, MUC5AC, MUC6に対する免疫染色を施行した。

組織学的検索

HE染色標本を用いて、SSA/P併存癌のSSA/P、粘膜内癌部、SM浸潤部のマッピングを行った。癌部については、粘膜内癌部、SM浸潤部別に、SSA/Pに併存する大腸癌に特徴的に出現すると報告されている以下の組織所見^{17) 18) 25) 31)}の有無

を検索した；鋸歯状構造、篩状・融合腺管、小型腺管、小型円形核、低異型度癌^{32) 33)}、粘液癌、脱分化（癌の低分化化）。これらの組織所見は、癌部の10%以上の領域で認められた場合に、出現有りとした。

免疫組織学的検索

SSA/P部、粘膜内癌部、SM浸潤部を対象に、腸杯細胞粘液のコア蛋白MUC2³⁴⁾、胃腺窩上皮粘液のコア蛋白MUC5AC³⁵⁾、胃幽門腺上皮粘膜のコア蛋白MUC6³⁵⁾に対する免疫染色を行った。それぞれの免疫染色の一次抗体にはMUC2（モノクローナル抗体Ccp58, Novocastra）、MUC5AC（モノクローナル抗体CLH2, Novocastra）、MUC6（モノクローナル抗体CLH5, Novocastra）を用い、MAX-PO（ニチレイバイオサイエンス社）法にて染色を行った。いずれの免疫染色でも、細胞質が陽性となる細胞が対象領域の5%以上を占めるものを陽性とした³⁶⁾。

3. 統計解析

chi-square test, Fisherの直接確率計算法, Mann-Whitney U testを用い、P値<0.05を有意差ありとした。多重比較検定の場合はBonferroniの方法で補正を行った。全ての統計はIBM SPSS 22を用いた。

結 果

1. 検討症例の臨床病理学的特徴

pTis (M) 癌は全体で2613例であり、SSA/P併存が31例（1.2%）、TSA併存が54例（2.1%）、管状または管状絨毛腺腫併存（TA/TVA）が2383（91.2%）、併存病変が無く病変全体が癌のみで構成されていたもの（純粹癌）が145（5.5%）であった（表1）。SSA/Pに併存した粘膜内癌は全例が管状腺癌高分化または中分化であった。SSA/P併存癌は、女性に多く（TA/TVA併存癌と純粹癌に対して有意差あり）、右側結腸に好発し（他の全ての癌に対して有意差あり）、表面型の頻度が高かった（TSA併存癌とTA/TVA併存癌に対して有意差あり）。年齢、病変の大きさは、各

群間で有意差はなかった。

pT1 (SM) 癌は全体で559例であり, SSA/P 併存が11例(2.0%), TSA 併存が5例(0.9%), TA/TVA 併存が318例(56.9%), 純粹癌が225例(40.3%)であった(表1)。SSA/Pに併存した癌は, 粘膜内癌部, SM浸潤部ともに全例が管状腺

癌高分化または中分化であった。SSA/P 併存癌は, 右側結腸に好発し(TA/TVA 併存癌と純粹癌に対して有意差あり), 表面型の頻度が高かったが(TA/TVA 併存癌に対して有意差あり), 年齢, 性別, 大きさは, 各群間で有意差はなかった。

早期大腸癌に占める各種併存癌の割合を深達度

表1 SSA/P 併存早期大腸癌の臨床病理学的特徴

1) pTis (M) 癌

併存粘膜内病変	n	年齢(歳) 中央値(範囲)	性別 (男性:女性)	局在		肉眼型		大きさ(mm) 中央値(範囲)
				右側結腸	左側結腸・直腸	表面型	隆起型	
SSA/P	31	77(40-87)	12:19 ^a	28(90.3%) ^c	3(9.7%)	19(61.3%) ^e	12(38.7%)	11(3-30)
TSA	54	70(47-94)	23:31	17(31.5%) ^d	37(68.5%)	16(29.6%) ^f	38(70.4%)	15(5-70)
TA/TVA	2383	69(26-97)	1693:690 ^b	763(32.0%) ^d	1620(68.0%)	498(20.9%) ^f	1885(79.1%)	12(2-105)
純粹癌	145	71(30-91)	94:51 ^b	70(48.3%) ^d	75(51.7%)	99(68.3%)	46(31.7%)	8(2-38)
	2613			878	1735	632	1981	

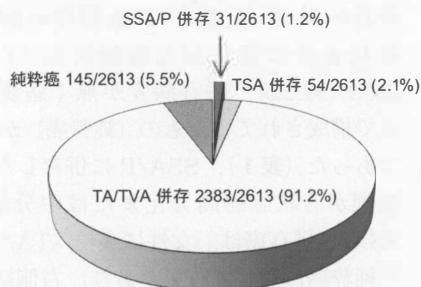
SSA/P: sessile serrated adenoma/polyp, TSA: traditional serrated adenoma, TA/TVA: tubular adenoma or tubulovillous adenoma
a vs. b, c vs. d, e vs. f: p<0.05

2) pT1 (SM) 癌

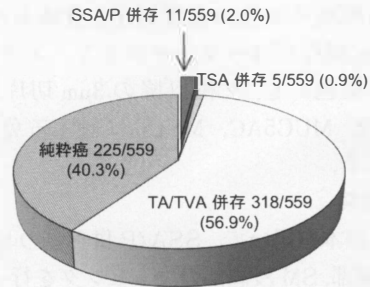
併存粘膜内病変	n	年齢(歳) 中央値(範囲)	性別 (男性:女性)	局在		肉眼型		大きさ(mm) 中央値(範囲)
				右側結腸	左側結腸・直腸	表面型	隆起型	
SSA/P	11	78(42-83)	5:6	8(72.7%) ^a	3(27.3%)	6(54.5%) ^c	5(45.5%)	12(7-30)
TSA	5	81(56-85)	1:4	2(40.0%)	3(60.0%)	2(40.0%)	3(60.0%)	23(16-31)
TA/TVA	318	69(24-95)	218:100	95(29.9%) ^b	223(66.7%)	65(20.4%) ^d	253(79.6%)	15(5-104)
純粹癌	225	71(36-94)	144:81	75(33.3%) ^b	150(66.4%)	120(53.3%)	105(46.7%)	13(3-55)
	559			180	379	193	366	

SSA/P: sessile serrated adenoma/polyp, TSA: traditional serrated adenoma, TA/TVA: tubular adenoma or tubulovillous adenoma
a vs. b, c vs. d: P<0.05

pTis (M)癌 (n: 2613)



pT1 (SM)癌 (n: 559)



SSA/P : sessile serrated adenoma/polyp, TSA: traditional serrated adenoma, TA/TVA: tubular adenoma or tubulovillous adenoma

図1 早期大腸癌に占める SSA/P 併存病変の割合

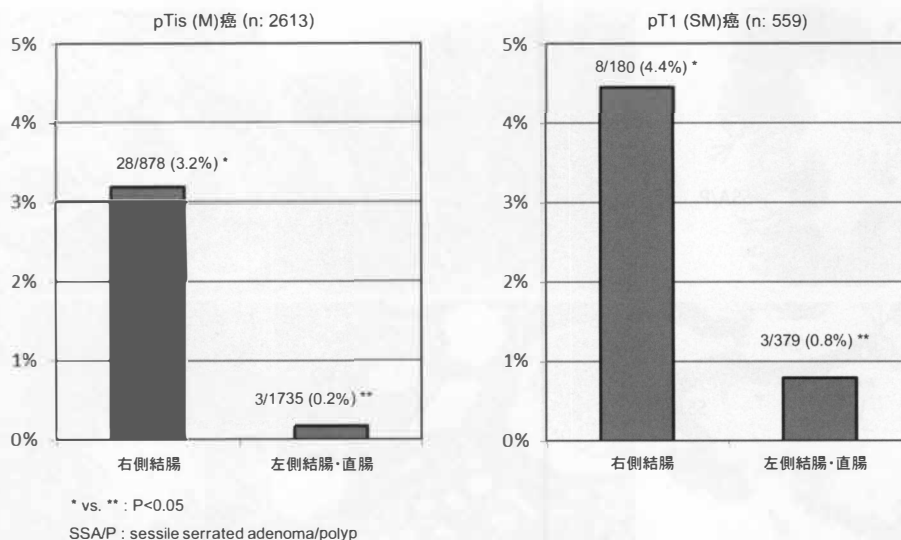


図2 発生部位別にみた SSA/P 併存早期大腸癌の割合

別に比較すると (図1), SSA/P 併存癌は pTis (M) 癌に比べ pT1 (SM) 癌に占める割合が高かった (1.2% vs. 2.0%). TA/TVA 併存癌は pTis (M) 癌の 91.2% を占めていたが, pT1 (SM) 癌での頻度は 56.9% に過ぎず, 逆に純粋癌は pTis (M) 癌の 5.5% であったが, pT1 (SM) 癌では 40.3% を占めていた.

発生部位別に, SSA/P 併存癌が早期大腸癌に占める割合をみると (図2), pTis (M) 癌, pT1 (SM) 癌いずれも, 右側結腸早期癌に占める割合が, 左側結腸・直腸早期癌に占める割合に比べ有意に高頻度であった. SSA/P 併存癌は, pTis (M) 癌では右側結腸早期癌の 3.2%, pT1 (SM) 癌では右側結腸早期癌の 4.4% を占めていた.

2. SSA/P 併存早期大腸癌の組織学的特徴

SSA/P 併存早期大腸癌の癌部を粘膜内部と SM 浸潤部とに分け, その組織学的特徴を検討した (表2). pT1 (SM) 癌 11 例中の 10 例では粘膜内癌部が残存していた. 従って, 対象となる粘膜内癌部は, pTis (M) 癌 31 例と粘膜内癌部残存 pT1 (SM) 癌 10 例の粘膜内癌部の合計 41 病変である.

SSA/P に併存する大腸癌に特徴的に出現する

表2 SSA/P 併存早期大腸癌における特徴的組織所見の出現頻度

組織所見	粘膜内癌部 (n:41)	SM浸潤部 (n: 11)
鋸歯状構造	28 (68.3%)	1 (9.1%)
篩状・融合腺管	25 (61.0%)	6 (54.6%)
小型腺管	12 (29.3%)	2 (18.2%)
小型円形核	12 (29.3%)	2 (18.2%)
低異型度癌	31 (75.6%)	1 (9.1%)
粘液癌	0	4 (36.4%)
脱分化	0	6 (25.5%)

SSA/P : sessile serrated adenoma/polyp

とされる組織所見 (7 所見) は, 粘膜内癌部では 29.3% ~ 75.6%, SM 浸潤部では 9.1% ~ 54.6% に認められた. 粘膜内癌部の組織像を特徴付ける所見は, 鋸歯状構造 (68.3%), 篩状・融合腺管 (61.0%), 低異型度癌 (75.6%) であった (図3). 粘膜内癌部では, 粘液癌や脱分化 (癌の低分化化) は認めなかった. 他方, SM 浸潤部では, 篩状・融合腺管は粘膜内癌部と同様に高頻度 (54.6%) であったが, 鋸歯状構造や低異型度癌の出現頻度は低く (それぞれ 9.1%), 粘膜内癌部で認めな

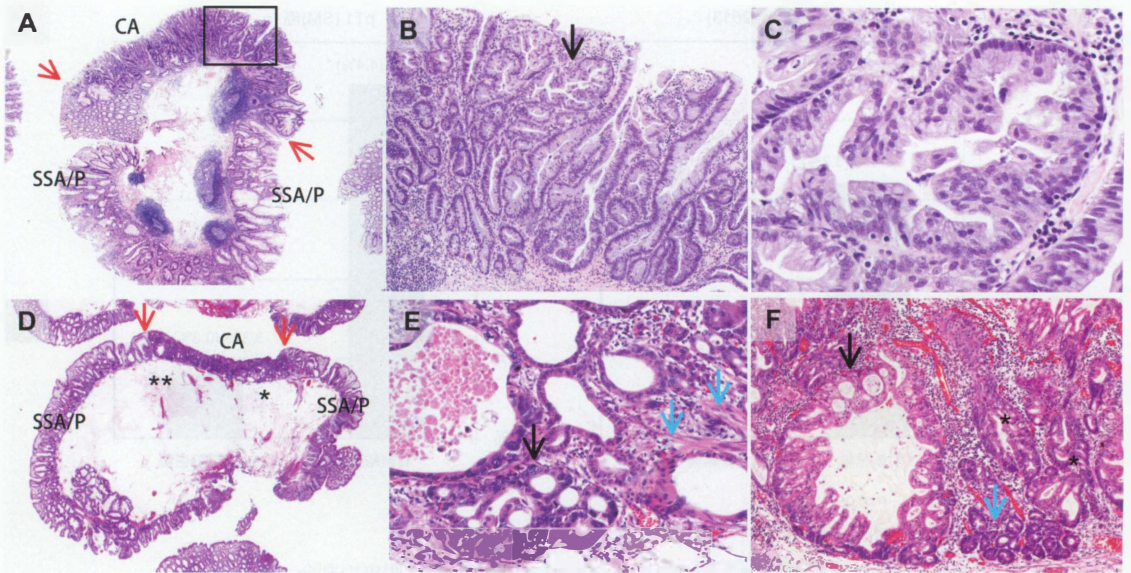


図3 SSA/P併存早期大腸癌の組織学的所見

A: SSA/P 併存 pTis (M) 癌のルーベ像. 癌部 (CA: 赤矢印の間) は SSA/P に囲まれて存在する. B: A の四角部分. 管状腺癌高分化. C: B の矢印部分. 鋸歯状管腔構造と小型円形核からなる低異型度癌. D: SSA/P 併存 pT1 (SM) 癌のルーベ像. 癌部 (CA: 赤矢印間) は SSA/P に囲まれて存在する. E: D の*部分. 融合した小型腺管 (黒矢印) が粘膜下層に微小浸潤している. 青矢印は粘膜筋板. F: D の**部分. 篩状構造を示す腺管 (黒矢印), 小型腺管 (青矢印), 融合腺管 (*) がみられる.

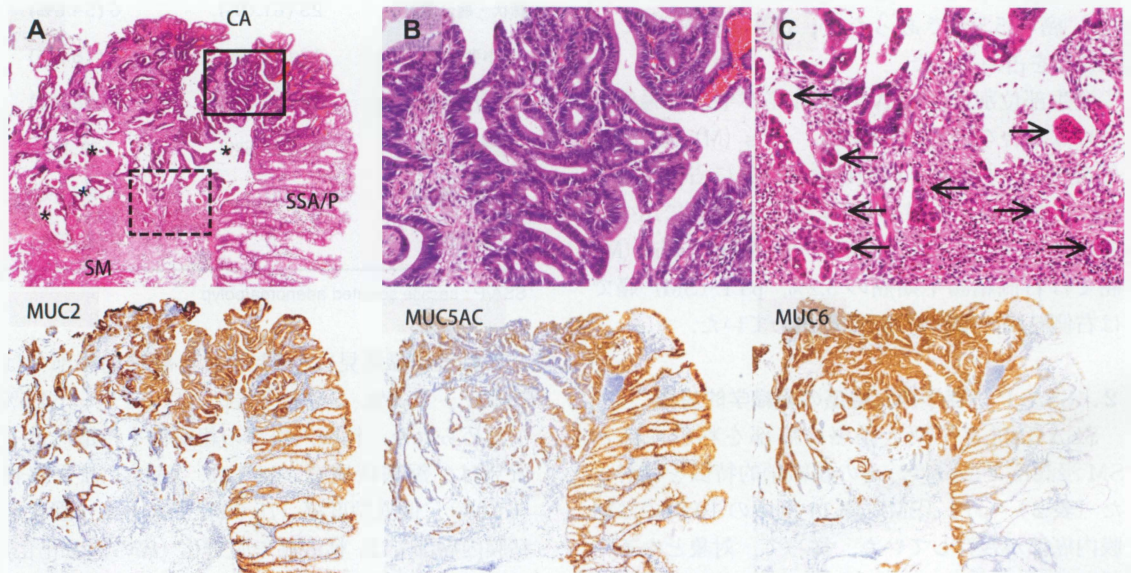


図4 SSA/P併存大腸pT1 (SM) 癌の組織学的所見と粘液形質発現

A: SSA/P 併存 pT1 (SM) 癌. 粘膜下層 (SM) 深部浸潤している. SM 浸潤部では粘液癌の所見を示す (*). B: SM 浸潤部直上の残存粘膜内部. 低異型度癌. C: 粘膜下層発育先進部では, 癌は低分化胞巣に脱分化している (矢印). 併存する SSA/P 部, 癌部ともに MUC2, MUC5AC, MUC6 陽性.

った粘液癌や脱分化がそれぞれ36.4%と25.5%に認められた(図4)。

上記7つの組織所見の累積出現頻度を粘膜内癌部, SM浸潤部別に算出した(図5)。粘膜内癌部では, 7所見中1例もみられなかったものは2/41(4.9%)に過ぎず, 40/41(97.6%)が1所見以上を, 31/41(75.6%)が2所見以上を示していた。SM浸潤部でも8/11(72.7%)が1所見もしくは2所見以上を示していた。

3. SSA/P 併存早期大腸癌の粘液形質

各種免疫染色の結果を表3に示す。SSA/P部では, MUC2とMUC5ACの発現率が100%であ

り, MUC6も83.3%といずれも高頻度であった。MUC2とMUC5ACはSSA/P腺管のほぼ全長にわたって発現していたが, MUC6は陰窩底部に限局して発現しているものが大部分であった(図6)。癌部では, MUC2はSSA/P部と同様にほぼ全例(90.9%~97.6%)で発現がみられた。MUC5AC, MUC6は, SSA/Pに比べ発現頻度が減弱する傾向があったが, MUC5ACは70%以上(粘膜内癌部で85.4%, SM浸潤部で72.7%)に, MUC6発現も50%前後以上(粘膜内癌部で61.0%, SM浸潤部で45.5%)に発現が認められた(図4, 6)。

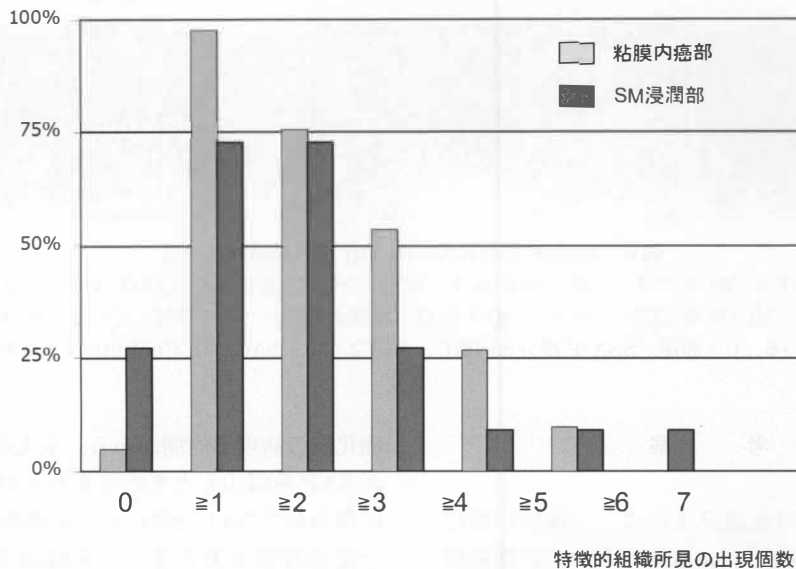


図5 SSA/P 併存早期大腸癌における特徴的組織所見の累積出現頻度

表3 SSA/P 併存早期大腸癌の粘液形質

	MUC2 (+)	MUC5AC (+)	MUC6 (+)
SSA/P部 (n:42)	42 (100%)	42 (100%)	35 (83.3%)
粘膜内癌部 (n:41)	40 (97.6%)	35 (85.4%)	25 (61.0%)
SM浸潤部 (n:11)	10 (90.9%)	8 (72.7%)	5 (45.5%)

SSA/P : sessile serrated adenoma/polyp

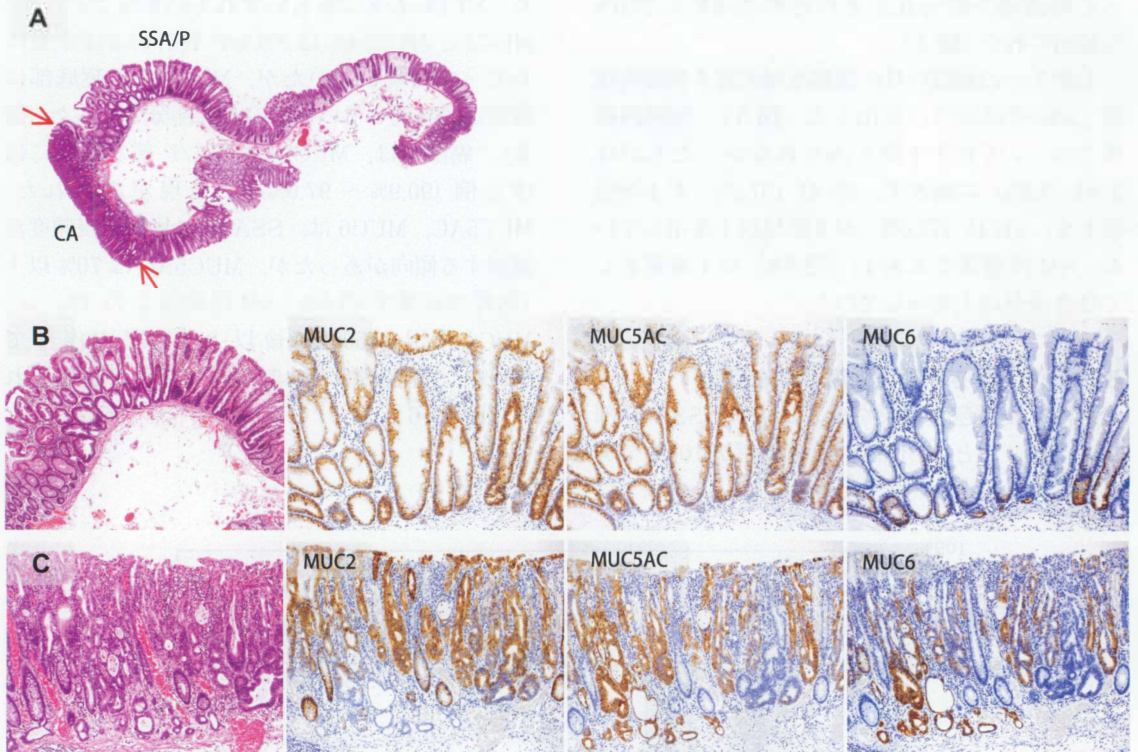


図6 SSA/P 併存大腸 pTis (M) 癌の粘液形質発現

A : SSA/P 併存 pTis (M) 癌のルーベ像。癌部 (CA : 赤矢印の間) と連続して SSA/P がある。B : SSA/P 部分。MUC2, MUC5AC, MUC6 染色陽性。MUC2, MUC5AC は腺管全長にわたって発現している。MUC6 は腺管底部に限局して発現している。C : 癌部。SSA/P 部分と同様に、MUC2, MUC5AC, MUC6 染色いずれも陽性。

考 察

近年、大腸癌の組織発生には、①腺腫の癌化 (adenoma-carcinoma sequence)⁵⁾⁶⁾、②正常粘膜から直接癌が発生 (de novo 発癌)^{7)~9)}、③潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患に発生する特殊な粘膜内腫瘍である dysplasia を起点とするもの (inflammation-dysplasia-carcinoma sequence)¹⁰⁾に加え、第四の組織発生経路として SSA/P の癌化経路 (serrated neoplasia pathway: SNP) が確立されている¹⁾。SNP は、全大腸癌の 20-30% を占めると推定されている MSI-H 大腸癌への経路と考えられている³⁷⁾。しかし、これは SSA/P と MSI-H 大腸癌の分子病理学的プロファイルの類似性からの推定であり、実際の SSA/P

癌化例の病理学的側面から、全大腸癌の 20-30% が SNP を経出したものであるとの裏付けは十分に得られてない。SNP が、大腸癌の組織発生に一定の役割を果たすことを確認するためには、SSA/P に癌化ポテンシャルがあることと、大腸癌の一定数が SSA/P に由来することを示す必要がある。

SSA/P の癌化ポテンシャル (癌化率) については、2.7% ~ 18% までと報告者により幅がある^{21) 22) 24) 26) 27)}。これは、癌化率を算定するための母集団 (SSA/P 数) の多寡に影響されるためと思われる。SSA/P は、従来は内視鏡的にも病理組織学的にも HP として診断されてきた病変であり^{4) 38)}、その全てが内視鏡的に摘除され、あるいは病理学的に検索されてきたとは言えない。検索

母集団 (SSA/P 数) が大きくなればなるほど、その癌化率は低下することが予想される。既報の中で検索母集団数が最大 (内視鏡的摘除例 2416 例) であった Lash ら²²⁾ の報告では、癌化率は 2.7% であった。今後 SSA/P の内視鏡的摘除例が増加するに伴い、その癌化率はより低く算定されることが推定される。SSA/P に癌化ポテンシャルがあることは SSA/P 癌化例の存在から確実とは言えるが、そのリスクはかなり低いものと考えられる。

SSA/P に由来する大腸癌の割合は、SNP が大腸癌の組織発生にどの程度の割合を占めるかを推定する上で、癌化率よりも有用な情報である。SSA/P に由来する大腸癌の割合を推定するためには、pTis (M) 癌か、粘膜内部が残存する pT1 (SM) 癌を対象とする必要がある。進行大腸癌では、その大部分で粘膜内病変が潰瘍化・脱落しているため、その由来病変を推定することは不可能となるからである。上述の条件を満たした早期大腸癌 3,172 例を対象とした本研究では、SSA/P 由来癌の割合は pTis (M) 癌で 1.2%、pT1 (SM) 癌で 2.0% であり、更に右側結腸では左側結腸・直腸に比べ SSA/P 由来癌が占める割合が有意に高く、pTis (M) 癌の 3.2%、pT1 (SM) 癌の 4.4% を占めていた。他方、SSA/P 由来癌は純粋癌を除き、他の癌に比べ表面型の割合が高い (pTis (M) 癌で 61.3%、pT1 (SM) 癌で 54.5%)。このことから、SSA/P 由来癌の中には内視鏡的発見が困難な病変が存在する可能性があり、早期癌に占める SSA/P 由来癌の割合は過小評価されていることが想定される。早期癌を対象とした検討はこれまでに幾つか散見されるが^{20) - 23) 26)}、本研究のように厳密な条件下で pTis (M) 癌と pT1 (SM) 癌とを選択した検討は、江頭ら²⁰⁾ のものがあるのみである。江頭らは、pTis (M) 癌 300 例と pT1 (SM) 癌 (粘膜内部残存例) 304 例を検討した結果、SSA/P 由来癌は全て右側結腸発生であり、右側結腸癌に占める割合が pTis (M) 癌で 4.9% (6/123)、pT1 (SM) 癌で 3.4% (3/88) としている。本研究結果も江頭らのものと類似しているが、SSA/P 由来癌の内視鏡的発見が困難な

可能性を考慮すると、右側結腸では SSA/P に由来する癌が少なくとも 5% 以上は占めることが推察される。SSA/P の癌化リスクはかなり低いと考えられるものの、SSA/P に由来する癌が早期癌に占める割合は必ずしも低くないことから、右側結腸に発生した SSA/P に対しては、積極的な内視鏡的治療を行うべきことが示唆される。

SSA/P に由来する大腸癌は、特異的ではないものの、鋸歯状構造、篩状・融合腺管、小型腺管、小型円形核、低異型度癌^{32) 33)}、粘液癌、脱分化 (癌の低分化化) などの 7 つの特徴的な組織所見^{17) 18) 25) 31)} を示すことが報告されている。しかし、早期癌を粘膜内癌部と SM 浸潤部とに分けて、それらの出現頻度や累積出現頻度を網羅的に解析した研究はない。本研究結果では、粘膜内癌部では鋸歯状構造 (68.3%) や篩状・融合腺管 (61.0%)、低異型度癌 (75.6%) の出現頻度が高く、SM 浸潤部では篩状・融合腺管 (54.6%) は保たれているものの、鋸歯状構造や低異型度癌の頻度は低く、粘液癌 (36.4%) や癌の脱分化 (低分化化) (25.5%) がみられた。鋸歯状構造は由来する SSA/P の腺管構造を模倣したものと考えられるが、篩状・融合腺管は一般大腸癌では管状腺癌中分化に出現する所見¹⁾ であり、逆に低異型度癌は管状腺癌高分化の中でもより分化度の高い群 (超高分化) に分類される^{32) 33)}。これらのことから、癌の発育進展の観点からは、SSA/P に由来する大腸癌は、粘膜内では中分化型と超高分化型の両者の性格が共存し、SM 浸潤に伴い急激に脱分化し、粘液癌に移行する傾向があることが推定される。こうした特徴的組織所見は、内視鏡生検で SSA/P 由来癌を診断する際にも、また由来が確定できない早期大腸癌の由来を推定する際にも有用と考えられる。SSA/P 由来早期癌で粘膜内部、SM 浸潤部に関わらずその 70% 以上で上記 7 つの組織所見の 2 つ以上を示していたことから、SSA/P 由来を直接裏付ける鋸歯状構造が存在しなくとも、その他の特徴的所見を見いだすことで SSA/P 由来であることを診断・推定することが可能である。

SSA/P は胃型粘液形質を発現していることが知られている^{12) 13)}。本研究結果でも、SSA/P で

は、胃腺窩上皮粘液のコア蛋白である MUC5AC³⁵⁾ と胃幽門腺型粘液のコア蛋白である MUC6³⁵⁾ の発現がいずれも高頻度 (100% と 83.3%) に認められた。これらのことから、SSA/P は胃粘膜への形質転換を来した病変と考えることができるが、大腸上皮杯細胞粘液のコア蛋白である MUC2³⁴⁾ も 100% 発現していることから、SSA/P は胃粘膜への完全な形質転換を来した細胞ではなく、腸上皮と胃上皮のハイブリッド細胞からなる病変と考えることが妥当である。こうしたハイブリッド細胞の出現は潰瘍性大腸炎に発生した大腸癌でも認められる³⁹⁾ ことから、両者の発生の背景には共通した分子メカニズムが存在する可能性もあり、今後の検討が必要である。

SSA/P の粘液形質の特徴はその癌化病巣でも保持され、粘膜内癌部、SM 浸潤部ともに MUC2 はほぼ全例 (90.9% ~ 97.6%) に発現し、MUC5AC も 70% 以上、MUC6 も 50% 前後以上で発現がみられた。進行大腸癌における MUC2、MUC5AC、MUC6 発現は、非粘液癌ではそれぞれ 11%、35%、27%、粘液癌ではそれぞれ 96%、100%、53% と報告されている⁴⁰⁾。SSA/P 癌化例の粘液形質プロファイルは粘液癌進行大腸癌のそれと類似しており、SSA/P に由来する癌は粘液癌進行大腸癌へと進展することが推定されるが、このことは、SSA/P 由来癌の SM 浸潤部の 36.4% が粘液癌の所見を示していたこととも合致すると言えよう。

SSA/P 由来早期大腸癌の病理学的解析を行った本研究結果は、粘膜内部が脱落し SM 浸潤部のみからなる pT1 (SM) 癌や進行癌など、由来不明とされる癌の由来を推定する上でも有用な情報と考えられる。SM 以深浸潤部に、SSA/P 由来癌に特徴的とされる組織所見を 2 つ以上認めた場合や、同部の粘液形質が MUC2、MUC5AC、MUC6 陽性の場合、SSA/P に由来する癌と推定することができよう。更に、本研究の pT1 (SM) 癌の 40% を占めた純粋癌の病理組織学的再検討も必要と考えられる。純粋癌は粘膜内部に腺腫や SSA/P などの併存病変がなく、病巣全体が癌で構成されていることから、de novo 発生⁷⁻⁹⁾ と考

えられてきた。しかしそれらの中には、SSA/P 由来であってもそれが癌の進展とともに駆逐されたものが含まれている可能性もある。SSA/P 由来癌に特徴的な組織所見と粘液形質発現の観点から、由来不明な粘膜内病変脱落 pT1 (SM) 癌、進行癌、そして pT1 (SM) 純粋癌の解析を行うことが今後の課題であり、その結果によっては大腸癌に占める SSA/P 由来癌の割合は、本研究結果の 5% 以上を更に上回る可能性も想定され、大腸癌の組織発生における SNP の役割もより明確になるものと考えられる。

結 論

SSA/P 由来早期大腸癌の臨床病理学的、病理組織学的、免疫組織学的検索結果から、右側早期大腸癌の 5% 以上が SSA/P 由来であること、SSA/P 由来癌には特徴的な組織所見と粘液形質発現があることを明らかにした。SSA/P 由来癌に特徴的な組織所見と粘液形質発現は、由来不明な早期癌や進行癌の由来推定や純粋癌の再検討に有用であり、それらの解析が今後の課題であるが、その結果によっては SSA/P に由来する大腸癌の割合もより高値になることが想定され、大腸癌の組織発生における SNP の役割もより明確になるものと考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導頂きました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野 寺井崇二教授、同分子・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、などで協力いただきました新潟大学医学部臨床病理学分野職員 (山口尚之、小林和恵) に深謝いたします。

文 献

- 1) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND ed.: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2010.
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第 8 版, 金原出版, 東京, 2013.

- 3) Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G and Nesland JM: Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 27: 65-81, 2003.
- 4) Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser CM and Batts K: Serrated polyps of the large intestine. A morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 124: 380-391, 2005.
- 5) Morson BC: Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg* 55: 725-731, 1968.
- 6) Muto T, Bussey HJR and Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 36: 2251-2270, 1975.
- 7) Spjut HJ, Frankel NB and Appel MF: The small carcinomas of the large intestine. *Am J Surg Pathol* 3: 39-46, 1979.
- 8) Crawford BE and Stromeyer FW: Small nonpolypoid carcinomas of the large intestine. *Cancer* 51: 1760-1763, 1983.
- 9) Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S and Ishikawa E: Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 64: 1138-1146, 1989.
- 10) Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, Ahren C, Correa P, Hamilton SR, Morson BC, Sommers SC and Yardely JH: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Human Pathol* 14: 931-968, 1983.
- 11) 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.
- 12) Higuchi T, Sugihara K and Jass JR: Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 47: 32-40, 2005.
- 13) Owens SR, Chiosea SI and Kuan S-F: Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyp aids morphological diagnosis of serrated polyps. *Modern Pathol* 21: 660-669, 2008.
- 14) Goldstein NS, Bhanot P, Odish E and Hunter S: Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol*, 119: 778-796, 2003.
- 15) Kambara T, Simms LA, Whitehall VLJ, Spring KJ, Wynter CV, Walsh MD, Barker MA, Arnold S, McGivern A, Matsubara N, Tanaka N, Higuchi T, Young J, Jass JR and Legett BA: BRAF mutations is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancer of the colorectum. *Gut* 53: 1137-1144, 2004.
- 16) O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, Amoroso M and Farrar FA: Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 30: 1491-1501, 2003.
- 17) Makinen MJ, George SMC, Jemvall P, Makela J, Vihko P and Karttunen TJ: Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma-prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 193: 286-294, 2001.
- 18) Tuppurainen K, Makinen JM, Junttila O, Liakka A, Kyllonen AP, Touminen H, Karttunen T and Makinen MJ: Morphology and microsatellite instability in sporadic serrated and non-serrated colorectal cancer. *J Pathol* 207: 285-294, 2005.
- 19) Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, Burkart AL, Iacobuzio-Donahue CA, Frankel WL and Montgomery E: Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions "caught in the act". *Am J Clin Pathol* 126: 564-671, 2006.
- 20) 江頭由太郎, 茶川 寛, 枝川 豪, 藤根基嗣, 川上 研, 阿部洋介, 村野美之, 樋口和秀: 大腸癌の発育進展における大腸鋸歯状病変の意義. *胃と腸* 43: 1911-1923, 2008.
- 21) 樫田博史, 池原伸直, 工藤進英, 浜谷茂治: 大腸鋸歯状病変における発育進展・癌化. *胃と腸*

- 43: 1897-1910, 2008.
- 22) Lash RH, Genta RM, and Shuler CM: Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol* 63: 681-686, 2010.
- 23) 岡 宏充: 大腸 sessile serrated adenoma (SSA) の臨床病理学的・免疫組織学的研究. *新潟医学会誌* 124: 276-286, 2010.
- 24) Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T, Hirahashi M, Gushima M, Kishimoto J, Nishiyama K, Taguchi T, Yao T and Oda Y: Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study. *Am J Surg Pathol* 35: 295-304, 2011.
- 25) 三富弘之, 五十嵐誠治, 伴 慎一, 九嶋亮治, 藤田恒平, 平橋美奈子, 大城由美, 林 大久生, 八尾隆史: 癌併存大腸広基性鋸歯状腺腫/ポリープの臨床病理学的特徴. *胃と腸* 46: 384-393, 2011.
- 26) 川崎啓祐, 小林広幸, 蔵原晃一, 大城由美, 石橋英樹, 米湊 健, 河内修司, 船田摩央, 岡本康治, 坂 暁子, 永田 豊, 堺 勇二, 八尾隆史, 淵上忠彦: 大腸鋸歯状病変の臨床病理学的検討. *日消誌* 109: 1546-1555, 2012
- 27) 千野晶子, 岸原輝仁, 浦上尚之, 為我井芳郎, 五十嵐正広, 元井紀子, 山本智理子, 加藤 洋: 大腸鋸歯状病変における担癌例の検討. *消化器内科* 55: 185-193, 2012.
- 28) Xu S, Wang L, Yang G, Li L, Wang J, Xu C and Ge C: Clinicopathological observations of colorectal serrated lesions associated with invasive carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasm. *Exp Ther Med* 6: 1113-1120, 2013.
- 29) Ban S, Mitomi H, Horiguchi H, Sato H and Shimizu M: Adenocarcinoma arising in small sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) of the colon: clinicopathological study of eight lesions. *Pathol Int* 64: 123-132, 2014.
- 30) 味岡洋一, 渡辺英伸, 小林正明, 吉田光宏, 齋藤英俊, 佐々木正貴: 大腸 sm 癌細分類(浸潤度分類)とその問題点. *胃と腸* 29: 1117-1125, 1994.
- 31) Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B and Whitehall V: The serrated pathway fo colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 62: 367-386, 2013.
- 32) 渡辺英伸, 味岡洋一, 山口正康, 野田 裕, 本間 照, 本山悌一: 大腸腺腫と癌の関係—私の診断基準. *胃と腸* 24: 253-259, 1989.
- 33) Maeo S, Ajioka Y, Watanabe H, Kobayashi M and Kobayashi M: The proliferating cell nuclear antigen (PCNA) index correlates with the grade of cytologic atypia in well-differentiated early adenocarcinomas of the large intestine: *Pathology Int* 45: 359-365, 1995.
- 34) Chang S-K, Dohrman AF, Basbaum CB, Ho SB, Tsuda T, Toribara NW, Gum JR and Kim YS: Localization of mucin (MUC2 and MUC3) messenger RNA and peptide expression in human normal intestine and colon cancer. *Gastroenterology* 107: 28-36, 1994.
- 35) Machado JC, Nogueira AMMF, Carneiro F, Reis CA and Sobrinho-Simoes M: Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) . *J Pathol* 190: 437-443, 2000.
- 36) Hirono H, Ajioka Y, Watanabe H, Baba Y, Tozawa E, Nishikura K, Mukai G, Honma T and Aoyagi Y: Bidirectional gastric differentiation in cellular mucin phenotype (foveolar and pyloric) in serrated adenoma and hyperplastic polyp of the colorectum. *Pathology Int* 54: 401-407, 2004.
- 37) Snover DC: Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 42: 1-10, 2011.
- 38) Torlakovic E and Snover DC: Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 110: 748-755, 1996.
- 39) Kano T, Ajioka Y, Watanabe H and Hatakeyama K: MUC1, MUC2, and MUC5AC mucin core protein expression in ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma. *Acta Med et Biol* 52: 21-27, 2004.
- 40) Walsh MD, Clendenning M, Williamson E, Pearson S-A, Walters RJ, Nagler B, Packenas

D, Win AK, Hopper JL, Jenkins MA, Haydon AM, Rosty C, English DR, Giles GG, McGuckin MA, Young JP and Buchanan DD: Expression of MUC2, MUC5AC, MUC5B, and MUC6 mucins

in colorectal cancers and their association with the CpG island methylator phenotype. *Mod Pathol* 26: 1642-1656, 2013.
