

内視鏡的摘除後大腸 pT1(SM)癌の治療方針に関する病理学的研究

佐藤 裕美

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)

Pathological Study of Colorectal pSM carcinoma in relation to Treatment Strategies after Endoscopic Resection

Hiromi SATO

Division of Gastroenterology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Shuji TERAJ)

キーワード：大腸 pSM 癌、内視鏡的摘除、治療方針、大腸癌治療ガイドライン、病理組織診断

別冊請求先：〒 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

佐藤 裕美

Reprint request to: Hiromi Sato

Division of Gastroenterology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

大腸癌治療ガイドラインにおける内視鏡的摘除後大腸 pT1 (SM) 癌の治療方針の妥当性について検討した。リンパ節郭清がなされた外科切除大腸 pT1(SM) 癌 702 例を対象に、大腸癌治療ガイドラインに準拠して、癌の主組織型、未分化型成分の有無、粘膜下層（以下 SM）浸潤距離、脈管侵襲（リンパ管侵襲と静脈侵襲）、簇出の程度、の病理組織学的検索を行い、病理組織学的因子およびそれらの組み合わせによるリンパ節転移陽性率を解析した。対象例のリンパ節転移陽性率は 9.3% (65/702) であった。未分化型成分の有無、SM 浸潤度（1,000 μ m 未満か以上か）、リンパ管侵襲の有無、脈管侵襲の有無、簇出の程度（Grade 1 か Grade 2/3 か）はリンパ節転移と有意な相関を示し、内視鏡的摘除後 pT1(SM) 癌の治療方針決定に有用な組織所見であることが確認された。他方、癌の主組織型とリンパ節転移には有意な相関はなく、未分化型成分の有無が有意な相関を示したことから、大腸癌治療ガイドラインにおける癌の組織型診断は、最も分化度の低い組織型をもって行われるべきと考えられた。次に、癌の組織型を未分化型成分の有無で判定し、病理組織学的因子の組み合わせによるリンパ節転移陽性率を解析した。大腸癌治療ガイドラインでは、SM 浸潤度 1,000 μ m 未満、癌の組織型が分化型（本研究では未分化型成分無しに対応）、脈管侵襲陰性、簇出 Grade 1 を経過観察基準としている。本研究でも、これらの基準を満たすもののリンパ節転移陽性率は 0% であり、大腸癌治療ガイドラインにおける内視鏡的 pT1(SM) 癌の経過観察基準は妥当なものと考えられた。他方、同ガイドラインでは癌の組織型が未分化型（本研究では未分化型成分有りに対応）、SM 浸潤度 1,000 μ m 以上、脈管侵襲陽性、簇出 Grade 2/3（以上病理組織学的リンパ節転移リスク因子：リスク因子）のいずれかを満たすものは郭清を伴う追加腸切除を考慮するとしている。本研究では、「SM 浸潤度 1,000 以上」以外にリスク因子がないもののリンパ節転移陽性率は 0.8%、リスク因子が一つ加わったもののリンパ節転移陽性率は 11.4%、リスク因子が二つ以上の追加されたもののリンパ節転移陽性率は 22.1~64.0% であった。これらのことから、大腸癌治療ガイドラインの追加腸切除考慮群の中で、「SM 浸潤度 1,000 μ m 以上」の他にリスク因子がないものは、内視鏡的摘除後の経過観察群に再分類できる可能性が示唆された。リスク因子が一つ以上加わったものは追加腸切除が妥当と考えられたが、追加リスク因子が一つだけのもののリンパ節転移陽性率は本研究で対象とした pT1(SM) 癌全体のリンパ節転移陽性率である 9.3% に対して 2% 程度の上乗せしかないため、同群のリンパ節転移リスクを絞り込むために更なる検討が必要と考えられた。

緒 言

内視鏡的に摘除された大腸粘膜下層浸潤癌（以下 pT1(SM)癌）は、断端陽性（不完全摘除）の場合は癌遺残の可能性があるため追加腸切除が選択されるが、断端陰性（完全摘除）の場合は、リンパ節転移リスクを考慮した治療法の選択が行われる。pT1(SM)癌の約 10% にはリンパ節転移があるため^{1, 2)}、それらに対してはリンパ節郭清を伴う追加腸切除が必要となるが、残りの約 90% は内視鏡的摘除での根治が期待される。内視鏡的摘除 pT1(SM)癌がそのいずれの群に属するかの推定には摘除標本の病理学組織学的検索が重要な役割を担っている。欧米では従来より癌の脈管内浸潤（リンパ管浸潤と静脈浸潤）と癌の組織型（低分化腺癌あるいは未分化型癌）が追加腸切除適応基準として挙げられてきた^{1, 3-7)}。他方、本邦では、癌の脈管内浸潤と組織型に加え、癌の粘膜下層（以下 SM）浸潤量が重視され^{8, 9, 10, 11)}、内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌の治療方針選択基準については、癌の SM 浸潤量（特に垂直浸潤量）を主軸とした検討が行われてきた。

本邦における内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌の治療方針について、大腸癌取扱い規約第 2 版（1980 年）⁸⁾では、追加腸切除の適応基準として①明らかな脈管内癌浸潤、②低分化腺癌あるいは未分化癌、その他、③断端近傍までの massive な癌浸潤を挙げている。同第 5 版（1994 年）¹²⁾では、「massive な癌浸潤」が「約 200～300 μ m を越えた程度」と具体的記述に改訂された。更に大腸癌研究会のプロジェクト研究からこの基準は 1,000 μ m にまで拡大することが可能であることが示された¹³⁾。その後、簇出(budding)¹⁴⁻¹⁶⁾が pT1(SM)癌のリンパ節転移リスクを予測する病理組織学的因子^{17, 18)}であることが明らかにされ、本邦の大腸癌治療ガイドラインでは 2009 年版以降¹⁹⁻²¹⁾、①垂直摘除断端、②癌組織型、③SM 浸潤度（垂直浸潤距離）、④脈管侵襲、⑤簇出の程度、の 5 つの病理組織学的因子を元にした、内視鏡的摘除後の pT1(SM)癌の治療選択が推奨されている。

大腸癌治療ガイドライン¹⁹⁻²¹⁾では、垂直断端陰性の内視鏡的摘除 pT1(SM)癌について、①癌組織型が乳頭腺癌か管状腺癌、②SM 浸潤度 1,000 μ m 未満、③脈管侵襲陰性、④簇出 Grade 1、の全てを満たすものは経過観察（内視鏡的摘除で根治が期待される）、①癌組織型が低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌のいずれか、②SM 浸潤度 1,000 μ m 以上、③脈管侵襲陽性、④簇出 Grade 2/3、のいずれかが認められた場合はリンパ節郭清を伴う追加の腸切除を考慮する、としている（**図 1**）。多施設共同研究からは、同ガイドラインの妥当性についての検討結果も報告されている²²⁾。しかし、同ガイドラインの治療方針には、癌組織型の判定と追加腸切除考慮群の判定基準に関して問題点が指摘されている^{23, 24)}。癌組織型の判定については、主組織型にするか、併存するより分化度の低い組織型にするかが、同ガイドラインでは明記されていない²³⁾。追加腸切除考慮群の判定基準については、リンパ節転移陽性率が層別化されていないため、リンパ節転移高リスク病変が十分には絞り込まれていない可能性がある²⁴⁾。

本研究では、大腸 pT1(SM)癌の病理組織学的因子およびそれらの組み合わせによるリンパ節転移陽性率を解析し、現行の大腸癌治療ガイドラインにおける内視鏡的摘除大腸 pT1(SM)癌の治療方針の妥当性について検討した。

対象と方法

1. 対象

リンパ節郭清がなされた外科切除ホルマリン固定大腸 pT1(SM)癌 702 例を対象とした。進行癌、pT1(SM)癌重複例、家族性大腸腺腫症、炎症性腸疾患合併例、術前に放射線または化学療法が施行されていたものは対象から除外した。病変の全割階段切片パラフィン包埋ブロックから HE 染色標本を作製し、病理組織学的検索を行った。

2. 検討項目

病変の発生部位、肉眼型は大腸癌取扱い規約²⁵⁾に従った。病変の大きさは、腺腫併存では腺腫部も含む大きさとして計測した。リンパ節転移は初回外科切除時に作製された HE 染色標本で判定した。

大腸癌取扱い規約²⁵⁾および大腸癌治療ガイドライン (2014 年版)²¹⁾に準拠し、以下の病理診断項目について判定した (表 1)。①主組織型：乳頭腺癌(pap)、管状腺癌(高分化：tub1, 中分化：tub2)、低分化腺癌(por)、印環細胞癌(sig)、粘液癌(muc)に分類した (図 2)。癌の組織型診断は SM 浸潤部を対象とした。乳頭腺癌と管状腺癌は分化型に、それら以外は未分化型とした。主組織型は、面積的に優勢な組織像とした²⁵⁾。②低分化腺癌成分、印環細胞癌成分、粘液癌成分：主組織型とは別に、癌の SM 浸潤部に、光顕下対物 40 倍 1 視野以上でこれらの組織型が存在する場合は「あり」と判定した (図 3-A, B)。粘液癌成分は、粘液結節 (間質の粘液貯留) で代表させた (図 3-C)。③SM 浸潤距離：光顕下マイクロメーターを用い、実測値 (μm) で測定した。粘膜筋板の走行が同定あるいは推定可能な病変は粘膜筋板下縁から、走行が同定・推定できない病変は病変最表層から測定した (図 4) (図 4-C, D は筋組織を同定するデスミン免疫染色。実際の判定は HE 染色標本のみで行った)。有茎性病変で粘膜筋板が錯綜するものは頭部と茎部の境界を基準とし、基準線から浸潤最深部までの距離を測定し、浸潤が頭部内に限局するのは浸潤距離 0μm (head invasion) とした。④脈管侵襲：リンパ管侵襲(ly)と静脈侵襲(v)の有無を判定した。ly、v のいずれかが認められるものを脈管侵襲有りとした。⑤簇出の程度：簇出を「癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または 5 個未満の構成細胞からなる癌胞巢」と定義し¹⁷⁾ (図 5)、HE 染色標本光顕下 20x10 倍視野で、Grade 1 (簇出数が 0~4 個)、Grade 2 (簇出数が 5~9 個)、Grade 3 (簇出数が 10 個以上) に分類した。これら①~⑤の病理組織学的因子、およびそれらの組み合わせとリンパ節転移陽性率との相関を検討した。

3. 統計解析

統計解析には Pearson のカイ二乗検定または Fisher の直接確立計算法を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。95%信頼区間の推定には、2 項分布を用いた母比率の信頼区間推定法(exact binomial test)を用いた。

結 果

1. 対象の臨床病理学的事項

対象例大腸 pT1(SM)癌の臨床病理学的事項を表 2 に示す。リンパ節転移陽性率は 9.3% (65/702)であった。

2. 癌の組織型

癌の組織型を、主組織型と未分化成分（低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌）の有無別に比較した。主組織型が分化型（乳頭腺癌、管状腺癌高分化、管状腺癌中分化）であったものは 680/702 (96.9%)、未分化型であったものは 22/702 (3.1%)であった（表 3）。なお、対象病変には純粋乳頭腺癌(pap)が主組織型であったものはなかった。乳頭腺癌の多くは管状腺癌高分化と連続的に移行しており、それらは乳頭－管状高分化腺癌（pap-tub1）として分類した。主組織型が分化型の病変の 158/680 (23.2%)は未分化型成分を併存していた（表 4）。主組織型が分化型の病変に占める未分化型成分の併存率は、por が 62/680 (9.1%)、sig が 4/680 (0.6%)、muc が 104/680 (15.3%) であり、muc の併存率が最も高かった。癌の組織型を未分化型成分の有無で判定すると、未分化型成分有りと判定されたものは、主組織型が未分化型の 22 例と未分化型が混在した分化型の 158 例を合わせた 180/702 (25.6%)であった。

3. 病理組織学的因子とリンパ節転移との相関

癌の組織型を主組織型と未分化型成分の有無別に分け、検討項目とした病理組織学的因子とリンパ節転移との相関を検討した（表 5）。癌の主組織型とリンパ節転移との間には有意な相関はなかったが、未分化型成分あり、SM 浸潤度 1,000 μ m 以上、リンパ管侵襲陽性、静脈侵襲陽性、簇出 Grade 2/3、はリンパ節転移と有意に相関しており（いずれも $p < 0.05$ ）、これらの病理組織学的所見はリンパ節転移リスク因子と考えられた。

4. 病理組織学的リンパ節転移リスク因子の組み合わせによるリンパ節転移陽性率

SM 浸潤度を 1,000 μ m 未満と 1,000 μ m 以上とに分け、それぞれで他の病理組織学的リンパ節転移リスク因子（以下リスク因子）を組み合わせた場合のリンパ節転移陽性率を検討した（表 5）。上記の検討から癌の主組織型はリンパ節転移と相関せず、未分化型成分の有無が有意な相関を示したことから、癌の組織型は未分化型成分の有無で代表させた。

SM 浸潤度 1,000 μ m 未満では、他のリスク因子も陰性の場合にはリンパ節転移陽性率は 0% (0/82) (95%信頼区間で 0-4.4%) であった。他に 1 リスク因子（①未分化型成分あり、②脈管侵襲陽性）が加わってもリンパ節転移は認めなかったが、対象数が少数であり、リンパ節転移陽性率の 95%信頼区間は上限が 33.6% (①) と 84.1% (②) であった。SM 浸潤度 1,000 μ m 以上では、他のリスク因子が陰性の場合のリンパ節転移陽性率は 0.8% (2/246) (95%信頼区間で 0-2.9%) であったが、他に 1 リスク因子が加わった場合は 8.3-14.0% (全体で 11.4%)、

2 リスク因子が加わった場合は 0-30.2% (全体で 22.1%)、3 リスク因子 (全てのリスク因子) が加わった場合は 45.2% (14/31) のリンパ節転移陽性率を示し、それぞれの群間で有意差を認めた。

考 察

大腸 pT1(SM)癌は外科的治療と内科的治療 (内視鏡的治療) の狭間に位置する病変である。進行大腸癌では固有筋層浸潤癌の 23%、固有筋層を越えて浸潤した癌の 43.9~63.0% にリンパ節転移が認められている²⁶⁾。従って進行大腸癌では、リンパ節郭清を伴う外科切除が治療の第一選択となる²¹⁾。他方、粘膜内癌ではこれまでにリンパ節転移の報告はなく、経験的に内視鏡的治療で根治が期待できるとされている^{19-21, 26)}。免疫組織学的に同定されるリンパ節微小転移 (isolated tumor cells: ITCs) の有無を検討した松澤ら²⁷⁾の研究でも、粘膜内癌では ITC すら存在しないことが報告されている。それに対し pT1(SM)癌 (粘膜下層浸潤癌) では約 10% 前後にリンパ節転移があるため^{1, 2)}、内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌に対してリンパ節郭清を伴う追加腸切除を行うか否かについては重要な臨床的課題とされてきた。内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌を経過観察とすると 10% 前後のリスクでリンパ節再発の可能性があり、一方その全てに追加腸切除を施行すると 90% 前後は結果的過剰治療 (over surgery) となる可能性があるからである。

本邦の大腸癌治療ガイドラインでは、内視鏡的摘除後 pT1(SM)の治療方針について、①癌組織型、②SM 浸潤度 (垂直浸潤距離)、③脈管侵襲、④簇出、の 4 つの病理組織学的因子を元にした選択が推奨されている¹⁹⁻²¹⁾ (図 1)。これらの病理組織学的因子の中で、SM 浸潤度と簇出が採用されている海外の治療ガイドラインはない²¹⁾。特に本邦では、SM 浸潤度を主軸として、内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌の治療方針が検討されてきた⁸⁻¹³⁾。これまでの SM 浸潤距離とリンパ節転移との相関に関する研究では^{10, 11, 13)}、SM 浸潤距離 1,000 μ m 未満ではリンパ節転移陽性率は極めて低い (0~5.7%) ことから、SM 浸潤距離 1,000 μ m が内視鏡的摘除 pT1(SM)癌に対して追加腸切除を施行するかどうかの判別に最重要視されている。

大腸癌治療ガイドラインによる内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌の治療方針については、大きく 2 つの問題点が指摘されている。第一は、癌組織型を主組織型とするか、併存するより分化度の低い組織型にするかが明記されていないことである²³⁾。大腸癌取り扱い規約²⁵⁾では、「種々の組織型が混在するときは、組織標本上で面積的に最も優勢な (predominant) 組織型をもってその腫瘍の組織型とする」としている。しかし、より分化度の低い組織型が優勢な組織型に併存している場合、それがリンパ節転移の有無を決定している可能性もあり、いずれを癌の組織型として診断すべきか苦慮せざるを得ない。WHO 分類²⁸⁾ではより分化度の低い組織型で癌の grading を行うとしており、これまでの pT1(SM)癌のリンパ節転移を検討した欧米の研究も、より分化度の低い組織型を採用している^{1, 3-7)}。第二は、現行の大腸癌治療ガイドラインにおける追加腸切

除考慮群の判定基準では、リンパ節転移高リスク病変が十分に絞り込まれていない可能性があることである。大腸癌研究会簇出検討プロジェクトのデータをもとにした味岡ら²⁴⁾の解析では、対象とした外科切除大腸 pT1(SM)癌全体のリンパ節転移陽性率が 12.0% (97/806)であったのに対し、大腸癌治療ガイドラインで追加腸切除考慮群と判定される pT1(SM)癌のリンパ節転移陽性率は 14.0% (96/684)であり、リンパ節転移リスクの上乗せは 2%に過ぎない。すなわち、同ガイドラインに準拠しても、追加腸切除された 84%の病変には依然として結果的過剰治療 (over surgery)が施行される可能性が残されている。

本研究では、pT1(SM)癌の組織型を主組織型と未分化型成分（低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌）の有無に分けて検討した（表 3、4）。その結果、pT1(SM)癌の大部分（96.9%）は主組織型が分化型（乳頭腺癌、管状腺癌）であったが、主組織型も含め未分化型成分が存在するものは 180/702 (25.6%)を占めた。後述するように、リンパ節転移は主組織型ではなく未分化型成分の有無に相関している。従って、pT1(SM)癌の病理組織学的検索を行う際には、小領域であっても未分化型成分、特に粘液結節（分化型に併存する未分化型成分の中で最頻を占める）の存在を見逃さないよう注意する必要がある。病理組織学的因子の中では、SM 浸潤度、脈管侵襲（リンパ管侵襲、静脈侵襲）、簇出の程度はリンパ節転移と有意に相関しており（表 5）、これらは内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌の治療方針決定に有用な組織所見であることが確認された。他方、癌の組織型を主組織型とした場合はリンパ節転移との相関はなく、未分化型成分の有無が有意な相関を示したことから、大腸癌治療ガイドラインにおける癌の組織型診断は、WHO 分類²⁸⁾と同様に最も分化度の低い組織型をもって行われるべきと考えられた。

本邦における内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌の治療方針の検討は、これまで SM 浸潤度を主軸として行われてきた⁸⁻¹³⁾。このことを踏まえ、本研究でも、病理組織学的因子の組み合わせによるリンパ節転移陽性率を検討する際には、SM 浸潤度を第一基準とした解析を行った。病理組織学的因子の組み合わせによるリンパ節転移陽性率の検討では（表 6）、SM 浸潤度 1,000 μ m 未満で、他の病理組織学的リンパ節転移リスク因子（リスク因子）がない場合のリンパ節転移陽性率は 0% (95%信頼区間で 0-4.4%)であり、大腸癌治療ガイドラインにおける内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌の経過観察基準は妥当なものと考えられた。他方、SM 浸潤度 1,000 μ m 以上の病変では、リンパ節転移陽性率は追加リスク因子の数により層別化が可能であった。追加リスク因子がない場合はリンパ節転移は 0.8%に過ぎず（95%信頼区間で 0-2.9%）、これら pT1(SM)癌も内視鏡的摘除で根治が期待できる病変と推定された。リスク因子が一つ追加された場合のリンパ節転移陽性率は 8.3-14.0% (全体で 11.4%)であり、追加腸切除の考慮が妥当と考えられるが、同リンパ節転移陽性率は本研究で対象とした pT1(SM)癌全体のリンパ節転移陽性率である 9.3% (65/702)に対して 2%程度の上乗せしかなく、同群のリンパ節転移リスクを絞り込むために更なる検討が必要と考えられる。リスク因子が二つ以上追加されるとリンパ節転移陽性率は 22.1~64.0%まで増加した。これらリンパ節転移陽性率は、進行癌の 23%（固有筋層浸潤癌）や 43.9~64%（固有筋層を越えて浸潤した癌）²⁶⁾とほぼ同程度であり、SM 浸潤度 1,000 μ m

以上に二つ以上のリスク因子が加わった病変は、積極的なリンパ節郭清を伴う追加腸切除が必要と考えられた。

結 論

内視鏡的摘除後 pT1(SM)癌の治療方針に関して、現行の大腸癌治療ガイドラインの妥当性を検討した。癌の組織型診断に関しては、主組織型ではなく未分化型成分の有無で判定すべきと考えられた。同ガイドラインの経過観察群の基準は妥当なものと考えられた。リンパ節郭清を伴う追加腸切除考慮群については、「SM 浸潤度 1,000 μ m 以上」の他に病理組織学的リンパ節転移リスク因子がないものは、内視鏡的摘除後の経過観察群に再分類できる可能性が示唆された。同リスク因子が一つ以上加わったものは追加腸切除が妥当と考えられたが、追加リスク因子が一つだけのもののについては、リンパ節転移リスクを絞り込むために更なる検討が必要と考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜り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 青柳 豊前教授（現名誉教授）、同 分子・診断病理学分野、味岡洋一教授、新潟大学 青柳 豊名誉教授、に深謝いたします。また、本研究に関して協力を頂きました新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野職員（山口尚之、佐藤彩子、小林和恵）に深謝いたします。

文 献

- 1) Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP: Colorectal adeomas containing invasive carcinoma: pathologic assessment of lymph node metastatic potential. Cancer 64:1937-1947, 1989.
- 2) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一: sm癌細分類からみた転移陽性大腸 sm 癌の実態－アンケート調査集計報告, 胃と腸 29:1137-1142, 1994.

- 3) Shatney CH, Lober PH, Gillbertsen VA, Sobin H: The treatment of pedunculated adenomatous colorectal polyps with focal cancer. *Surg Gynecol Obstet* 139:845-850, 1974.
- 4) Wolff WI, Shinya H: Definite treatment of "malignant" polyps of the colon. *Ann Surg* 182:516-524, 1975.
- 5) Christie JP: Malignant colon polyps-cure by colonoscopy or colectomy? *Am J Gastroenterol* 79:543-547, 1984.
- 6) Craney JP, Petras RE, Carey WD, Paradis K, Sivak MV: When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 91:419-427, 1986.
- 7) Netzer P, Forster C, Biral R, Ruchti C, Neuweiler J, Stauffer E, Schoenegg R, Maure C, Huesler J, Halter F, Schmassmann A: Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut* 43:669-674, 1998.
- 8) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約第2版. 金原出版, 東京, 1980.
- 9) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡, 山本睦生, 小山 真, 武藤輝一: 大腸s m癌のs m浸潤の分析と治療方針 – s m浸潤度分類について. *胃と腸* 19: 1349-1355, 1984.
- 10) 岡部 聡: 大腸s m癌の転移のリスクファクターに関する検討. *大腸肛門誌* 47:534-575, 1994.
- 11) 味岡洋一、渡辺英伸、小林正明、前尾征吾、吉田光宏、齋藤英俊、佐々木正貴: 大腸s m癌の細分類（浸潤度分類）とその問題点. *胃と腸* 29: 1117-1125, 1994.
- 12) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約第5版. 金原出版, 東京, 1994.
- 13) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K: Correlation between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 36: 534-543, 2001.
- 14) 今井 環: 人体癌腫発育状況の形態学的考察. *福岡医誌* 45: 72-102, 1954.
- 15) Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M: Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 36:627-635, 1993.
- 16) Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC: Tumor "budding" as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 40:127-132, 2002.
- 17) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekke S: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127: 385-394, 2004.

- 18) 河内 洋, 小池盛雄: 大腸癌における簇出診断の意義 (2) 大腸癌研究会簇出検討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 NOW 2007、日本メディカルセンター, 東京, pp87-92, 2007.
- 19) 大腸癌研究会 (編), 大腸癌治療ガイドライン, 医師用, 2009 年版. 金原出版, 2009.
- 20) 大腸癌研究会 (編), 大腸癌治療ガイドライン, 医師用, 2012 年版. 金原出版, 2012.
- 21) 大腸癌研究会 (編), 大腸癌治療ガイドライン, 医師用, 2014 年版. 金原出版, 2014.
- 22) Matsuda T, Fukuzawa M, Uraoka T, Nishi M, Yamaguchi Y, Kobayashi N, Ikematsu H, Saito Y, Nakaijima T, Fujii T, Murakami Y, Shimoda T, Kushima R, Fujimori T: Risk of lymph node metastasis in patients with pedunculated type early invasive colorectal cancer: A retrospective multicentri study. Cancer Sci 102: 1639-1697, 2011.
- 23) 味岡洋一: 4. 早期大腸癌の病理 2) pSM 癌の治療方針 (大腸癌治療ガイドライン 2005/2009). 胃と腸 45: 379-688, 2010.
- 24) 味岡洋一、河内 洋、田中信治: 大腸 pSM 癌に対する内視鏡的根治基準の拡大. 根治基準拡大に向けて解決すべき病理学的問題点 – SM 浸潤距離. 胃と腸 46: 1453-1458, 2011.
- 25) 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.
- 26) 大腸癌研究会 (編), 大腸癌治療ガイドライン, 医師用, 2005 年版. 金原出版, 2005.
- 27) 松澤岳晃: 大腸粘膜内癌のリンパ節 ITC (isolated tumor cell) の免疫組織学的検討. 新潟医学会誌 122: 619-625, 2008.
- 28) Bosman FT, Carneiro F, Hruban FH, Theise ND (eds). World Health Organization Classification of Tumours of Digestive System. IARC Press, Lyon, 2010.

図の説明

図1 内視鏡的摘除後の pT1(SM)癌の治療方針 (垂直断端陰性例)

垂直断端陰性例では、摘除標本の組織学的検索で、①乳頭腺癌、管状腺癌、②SM 浸潤度 1,000 未満、③脈管侵襲陰性、④簇出 Grade 1、の全てが満たされた場合は経過観察、これらの一因子でも認めれば、追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除が考慮される (大腸癌治療ガイドライン 2014 年版²¹⁾より、引用一部改変)。

図2 癌の組織型分類

A: 乳頭腺癌、B: 管状腺癌 (高分化)、C: 管状腺癌 (中分化)、D: 低分化腺癌、E: 印環細胞癌、F: 粘液癌。

図3 未分化型成分の有無の判定と粘液癌の定義

対物 40 倍一視野 (A の円の大きさに相当する) 以上の領域で未分化型成分 (B: 低分化腺癌) が存在した場合、未分化型成分ありと判定する。粘液結節が存在する場合は (C の矢印と D。D は対物 20 倍) 粘液癌成分ありとする。

図4 SM 浸潤距離の測定

粘膜筋板の走行が同定もしくは推定できない病変では、浸潤距離は病変最表層から測定する (A, B)。デスミン染色 (C, D) でも SM 浸潤領域の粘膜筋板は圧排・変形しており、粘膜筋板の走行は推定できない。

図5 簇出

癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または 5 個未満の構成細胞からなる癌胞巢 (矢印)。
* 部分や図左上の円内の癌胞巢は 5 個以上の細胞から構成されるため簇出とはせず、低分化腺癌成分と判定する。

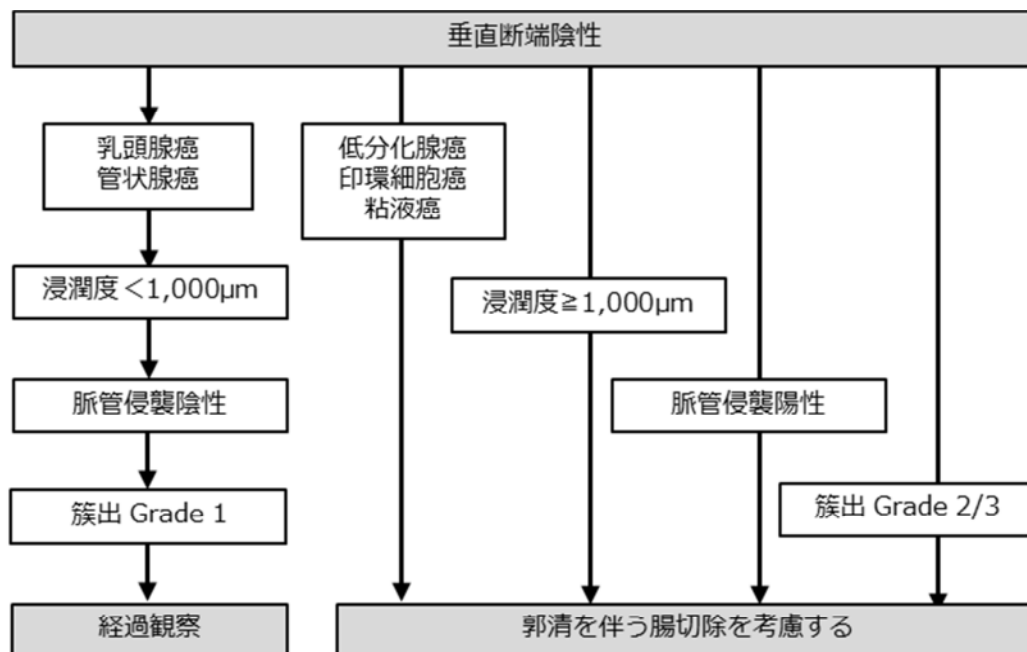


図1 内視鏡的摘除後のpSM癌の治療方針（垂直断端陰性例）

垂直断端陰性例では、摘除標本の組織学的検索で、①乳頭腺癌、管状腺癌、②SM浸潤度1,000未満、③脈管侵襲陰性、④簇出Grade 1、の全てが満たされた場合は経過観察、これらの一因子でも認めれば、追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除が考慮される（大腸癌治療ガイドライン2014年版²¹⁾より、引用一部改変）。

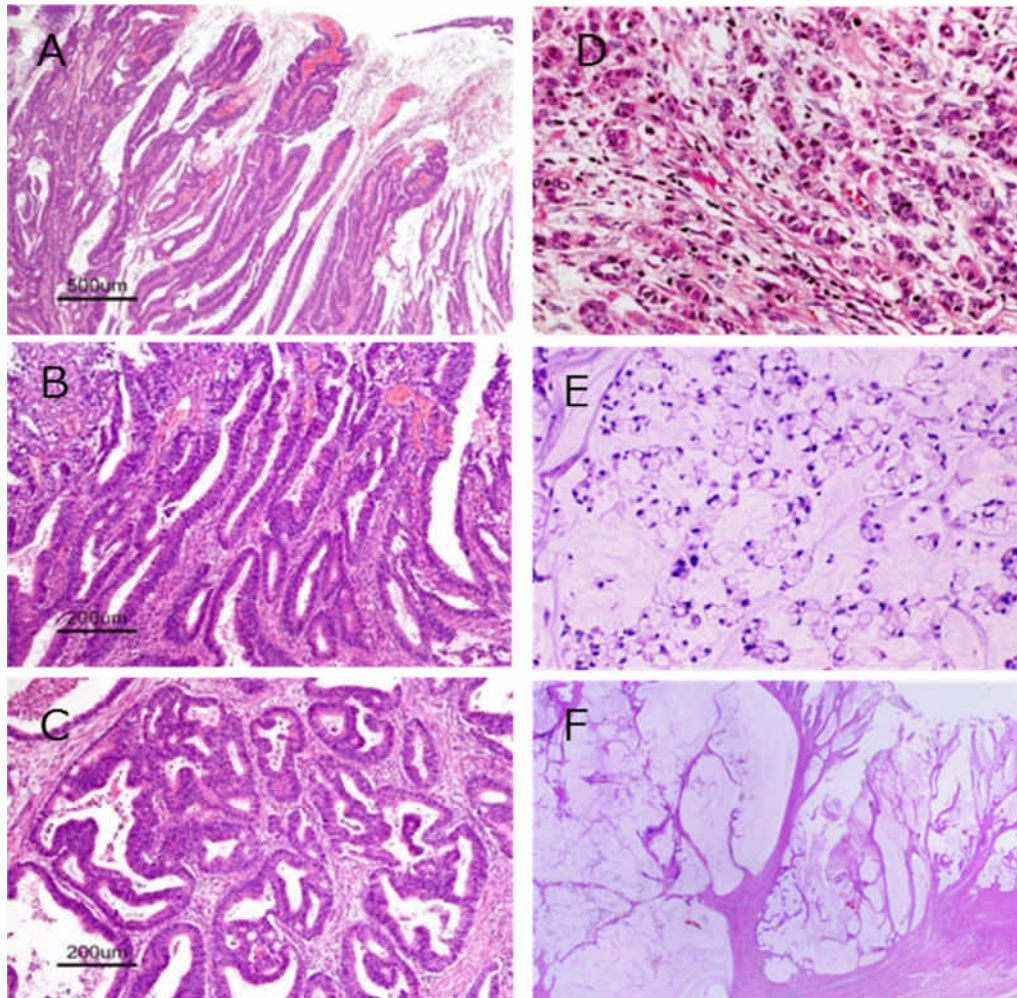


図2 癌の組織型分類

A: 乳頭腺癌、B: 管状腺癌（高分化）、C: 管状腺癌（中分化）、D: 低分化腺癌、E: 印環細胞癌、F: 粘液癌。

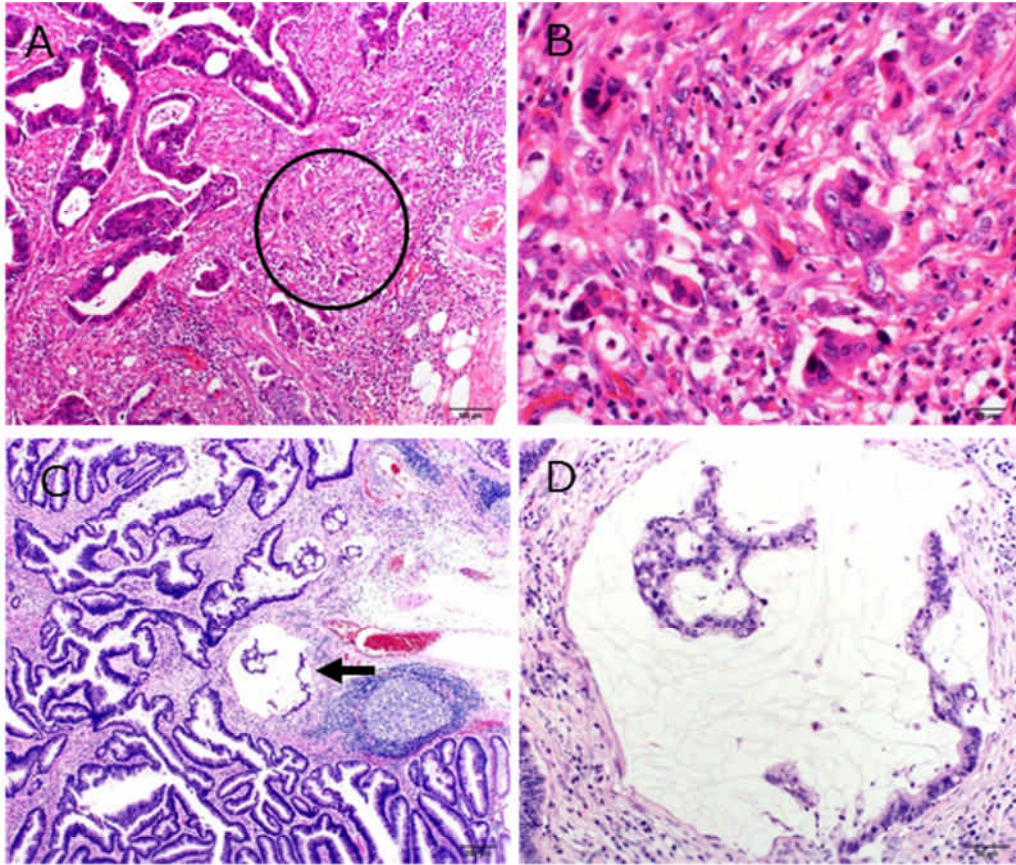


図3 未分化型成分の有無の判定と粘液癌の定義

対物40倍一視野（Aの円の大きさに相当する）以上の領域で未分化型成分(B: 低分化腺癌)が存在した場合、未分化型成分ありと判定する。粘液結節が存在する場合は（Cの矢印とD。Dは対物20倍）粘液癌成分ありとする。

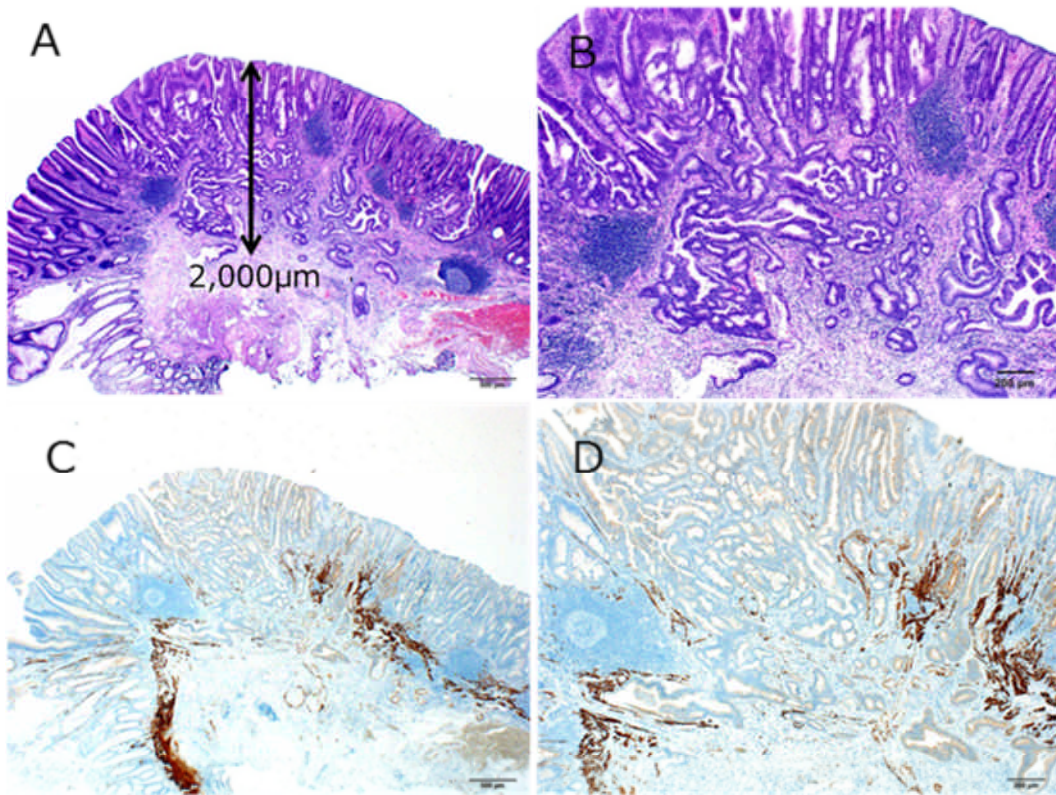


図4 SM浸潤距離の測定

粘膜筋板の走行が同定もしくは推定できない病変では、浸潤距離は病変最表層から測定する (A, B)。デスミン染色 (C, D)でもSM浸潤領域の粘膜筋板は圧排・変形しており、粘膜筋板の走行は推定できない。

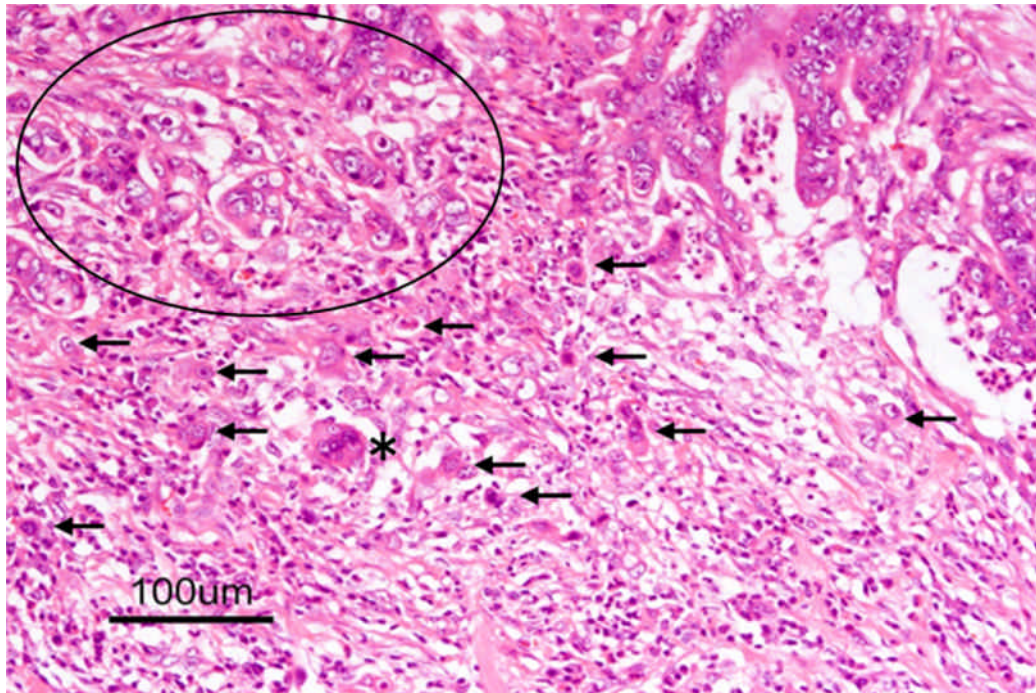


図5 簇出

癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巢（矢印）。*部分や図左上の円内の癌胞巢は5個以上の細胞から構成されるため簇出とはせず、低分化腺癌成分と判定する。

表1 病理診断項目と判定内容

病理診断項目	判定内容
主組織型	乳頭腺癌 (pap)、管状腺癌 (高分化 : tub1, 中分化 : tub2) (分化型) 低分化腺癌 (por)、印環細胞癌 (sig)、粘液癌 (muc) (未分化型)
低分化腺癌成分 (por)	
印環細胞癌成分 (sig)	なし、あり (対物40倍1視野以上の領域)
粘液癌成分 (粘液結節) (muc)	
SM浸潤距離 (μm)	実測値を測定 ①粘膜筋板の走行が同定あるいは推定可能な病変は粘膜筋板下縁から測定。②粘膜筋板の走行が同定・推定できない病変は、病変表層から測定。③有茎性粘膜筋板錯綜例では、頭部と茎部の境界を基準線とし、基準線から浸潤最深部までの距離を測定。④有茎性粘膜筋板錯綜例で、浸潤が頭部内に限局するものは浸潤距離0μm (head invasion)とする。
リンパ管侵襲 (ly)	
静脈侵襲 (v)	なし、あり (HE染色標本で判定)
簇出の程度	HE染色標本、20x10倍視野で判定 Grade 1: 簇出数が0～4個 Grade 2: 簇出数が5～9個 Grade 3: 簇出数が10個以上

表2 対象の臨床病理学的事項

年齢 (mean±sd)	68.1±10.3
性別 (M: F)	409 : 293
発生部位	
右側結腸 (C, A, T)	251 (35.8%)
左側結腸 (D, S)	196 (27.9%)
直腸	255 (36.3%)
最大径 (mm) (mean±sd)	23.4±13.2
肉眼型	
Ip	64 (9.1%)
Is	360 (51.3%)
IIa	108 (15.4%)
IIa+IIc	82 (11.7%)
IIc+IIa	75 (10.7%)
IIc	13 (1.9%)
リンパ節転移	
なし	637 (90.7%)
あり	65 (9.3%)

表 3 主組織型別の頻度 (n: 702)

主組織型		n (%)
pap-tub1	36 (5.1%)	680 (96.9%)
tub1	457 (65.2%)	
tub2	187 (26.6%)	
por	19 (2.7%)	22 (3.1%)
sig	1 (0.1%)	
muc	2 (0.2%)	

pap-tub1: 乳頭－管状腺癌高分化、tub1:管状腺癌高分化、
 tub2: 管状腺癌中分化、por: 低分化腺癌、sig: 印環細胞癌、
 muc: 粘液癌

表4 主組織型分化型癌における未分化型成分の併存

主組織型	n	未分化型成分の併存			
		por	muc	sig	未分化型 (+)
pap-tub1	36	3	12	1	15 (41.7%)
tub1	457	23	67	2	83 (18.2%)
tub2	187	36	25	1	60 (32.1%)
	680	62	104	4	158 (23.2%)

pap-tub1: 乳頭－管状腺癌高分化、tub1:管状腺癌高分化、tub2: 管状腺癌中分化、
por: 低分化腺癌、sig: 印環細胞癌、muc: 粘液癌

表5 病理組織学的因子とリンパ節転移との相関

病理組織学的因子	n	pN (-) (%)	pN (+) (%)	p 値
主組織型				
分化型	680	620 (91.2)	61 (9.0)	n.s
未分化型	22	18 (81.8)	4 (18.2)	
未分化型成分の有無				
なし	522	487 (93.3)	36 (6.9)	p=0.0003
あり	180	151 (83.9)	29 (16.1)	
SM浸潤度				
<1000μm	93	93 (100)	0 (0)	p=0.0001
≥1000μm	609	545 (89.5)	65 (10.6)	
リンパ管侵襲				
なし	539	521 (96.7)	19 (3.5)	p<0.0001
あり	163	117 (71.8)	46 (28.2)	
静脈侵襲				
なし	618	571 (92.4)	48 (7.8)	p=0.0002
あり	84	67 (79.8)	17 (20.2)	
簇出				
Grade 1	532	532 (94.8)	30 (5.6)	p<0.0001
Grade 2/3	106	106 (75.2)	35 (24.8)	

pN (-): リンパ節転移陰性、pN (+): リンパ節転移陽性

表6 病理組織学的因子の組み合わせによるリンパ節転移陽性率

A. SM浸潤度<1000 μ m

追加リスク因子	n	pN (+)	pN (+) %	95 % CI	
なし	82	0	0.0%	0.0%	4.4%
1 因子 ①	2	0	0.0%	0.0%	33.6%
②	9	0	0.0%	0.0%	84.1%
③	0	-	-	-	-
2 因子 ①+②	0	-	-	-	-
①+③	0	-	-	-	-
②+③	0	-	-	-	-
3 因子 ①+②+③	0	-	-	-	-
93					

n.s

B. SM浸潤度 \geq 1000 μ m

追加リスク因子	n	pN (+)	pN (+) %	95 % CI	
なし	246	2	0.8%	0.0%	2.9%
1 因子 ①	96	8	8.3%	3.7%	15.8%
②	93	13	14.0%	7.7%	22.7%
③	39	5	12.8%	4.3%	27.4%
2 因子 ①+②	33	7	21.2%	9.0%	38.9%
①+③	18	0	0.0%	0.0%	18.5%
②+③	53	16	30.2%	18.3%	44.3%
3 因子 ①+②+③	31	14	45.2%	27.3%	64.0%
609					
		65	10.7%	11.5%	14.4%

a

b

c

d

pN (-): リンパ節転移陰性、pN (+): リンパ節転移陽性

①未分化型成分あり、②脈管侵襲陽性、③簇出 Grade 2/3

n.s: not significant, a vs b, c, d: $p < 0.0001$, b vs c: $p = 0.011$, b vs d: $p < 0.0001$,c vs d: $p = 0.011$