

# 大腸 Hyperplastic Polyp 亜型分類の妥当性と臨床的意義についての臨床病理学的, 免疫組織学的検討

星 隆 洋

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野

(指導: 青柳 豊教授)

## Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of the Validity and Clinical Significance of the Subclassification of Hyperplastic Polyp of the Colorectum

Takahiro HOSHI

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University*

*Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*(Director: Prof. Yutaka AOYAGI)*

### 要 旨

近年, 腫瘍化のポテンシャルはないと考えられてきた過形成性ポリープ (hyperplastic polyp: HP) の病理診断や生物学的性格についての再検討がなされるようになってきた. 従来の病理診断では HP とされる病変の中で, 腺管構造や細胞増殖動態の異常を伴うものは, sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) と呼ばれ, MSI 大腸癌の前癌病変として, HP からは独立した病変単位として認識されている. 他方, HP は細胞質の性状や粘液量により MVHP (microvesicular HP), MPHP (mucin-poor HP), GCHP (goblet cell-rich HP) の 3 亜型に分類されるようになってきた. 本研究では内視鏡的摘除大腸 HP 420 病変と SSA/P 130 病変を対象に, HP3 亜型と SSA/P の臨床病理学的特徴, 粘液形質, HP の 3 亜型と SSA/P との組織発生的連続性について検討し, HP を亜型分類することの妥当性と臨床的意義について考察した. HP の亜型別頻度は MVHP 289/420 病変 (68.8%), MPHP 29/420 病変 (6.9%), GCHP 102/420 病変 (24.3%) であり, 3 亜型間で発生部位 (右側大腸/左側大腸), 最大径, 年齢, 性別, 肉眼型 (隆起型/表面型) に有意差はなかった. 粘液形質では, MVHP, MPHP は GCHP と比較して, 右側大腸では胃腺窩上皮型および幽門腺型粘液が高発現し, 左側大腸では胃腺窩上皮型粘液が高発現していた. MVHP と MPHP の組織学的差異は, 背景の慢性炎症細胞浸潤の程度の違いに起因し, 両者は一つのカテゴリーに一括される (広義の MVHP) と考えられた. 広義の MVHP と前癌病変である SSA/P は粘液形質が同質であり, 広義の MVHP は SSA/P の前駆病変であることが想定され, 広義の MVHP は臨床的治療や慎重な経過観察が必要になる可能性がある. 以上のことから, HP を 3 亜型ではなく, 広義の MVHP と GCHP の 2 亜型に細分類することには, 妥

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

印刷請求先: 〒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分野  
星 隆 洋

当性と臨床的意義があると考えられた。

キーワード：hyperplastic polyp, subclassification, SSA/P, mucin, immunohistochemistry, colon, rectum

## 緒 言

これまで、大腸の上皮性良性増殖性病変は管状、管状絨毛、絨毛状腺管構造を呈する腺腫 (adeno-ma: AD) と、鋸歯状管腔構造を特徴とする過形成性ポリープ (hyperplastic polyp: HP) とに大別されてきた<sup>1)</sup>。ADは良性腫瘍で癌化ポテンシャルを持つ<sup>2)3)</sup>のに対し、HPは非腫瘍で、腫瘍化および癌化のポテンシャルはない<sup>4)5)</sup>と考えられてきた。しかし、1990年に Longacre および Fenoglio-Preiser<sup>6)</sup>により HPと同様の鋸歯状管腔構造を呈する腺腫 (鋸歯状腺腫) (serrated adenoma: SA) の概念が提唱され、更に1996年に Torlakovic ら<sup>7)</sup>が、大腸過形成性ポリープ症の HPには腺管構造の異常を示すものが含まれていることを報告して以降、HPの病理診断や生物学的性格に対しての再検討が行われるようになってきた。

Torlakovic ら<sup>8)</sup>は、弧発性 HPの腺管構造と細胞増殖動態の検討を行い、大腸過形成性ポリープ症の HPにみられるものと同様の腺管構造の異常を示すものは、増殖帯位置異常を伴うことが多く、それらを従来の HPとは区別し、sessile serrated adenoma (SSA) と称することを提唱した。それまで、Torlakovic らの SSA と類似または同質の病変に対しては、atypical hyperplastic polyp<sup>9)</sup>、sessile serrated polyp<sup>10)</sup>、serrated polyp with abnormal proliferation<sup>11)</sup>などの名称が使われてきた。現在、欧米の WHO 腸腫瘍分類<sup>12)</sup>では Torlakovic らの SSA に対しては sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) の名称が用いられ、従来の HPとは別個の病理疾患単位としている。また、同分類では HPの細分類も行われている。HPは細胞質の性状と粘液量から、MVHP: microvesicular hyperplastic polyp, MPHP: mucin-poor hyperplastic polyp, GCHP: goblet cell-rich hyperplastic

polyp の3亜型に分けられている<sup>12)</sup>。

従来の HP から SSA/P を分離独立させることは、分子病理学および臨床病理学的観点からも妥当であると考えられる。すなわち、SSA/Pにはミスマッチ修復遺伝子関連蛋白の発現消失<sup>8)13)–15)</sup>、BRAF 変異<sup>14)16)–19)</sup>、胃型粘液形質発現<sup>20)21)</sup>、右側大腸好発<sup>8)13)14)20)22)</sup>などマイクロサテライト不安定性大腸癌 (microsatellite instability: MSI) と共通した所見が報告され、MSI 大腸癌の前駆病変と推定されている<sup>8)12)–14)23)24)</sup>。SSA/Pに癌化ポテンシャルがあることは、SSA/Pを併存した大腸早期癌の症例報告<sup>15)25)</sup>があることから也确实視されており、SSA/Pに対する臨床的対応としては内視鏡的摘除や外科切除の考慮が推奨されている<sup>15)16)26)</sup>。しかし、HPを3亜型に細分類することの妥当性や臨床的意義については明確でなく、更に SSA/P と HP との組織発生学的連続性についても十分な検討はなされていない。本研究では、臨床病理学および粘液形質発現の観点から、これらのことを明らかにすることを目的とした。

## 材料と方法

### 1. 検討対象

2000年1月1日から2009年12月31日の間に、新潟大学教育研究院医歯学系分子・診断病理学分野で病理組織診断が行われた、腫瘍性細胞異型のない大腸鋸歯状病変内視鏡的摘除例488症例550病変を対象とした。臨床情報として病変発生部位や大きさの記載がないもの、家族性大腸腺腫症、遺伝性非ポリポーシス型大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC)、炎症性腸疾患合併症例は除外した。

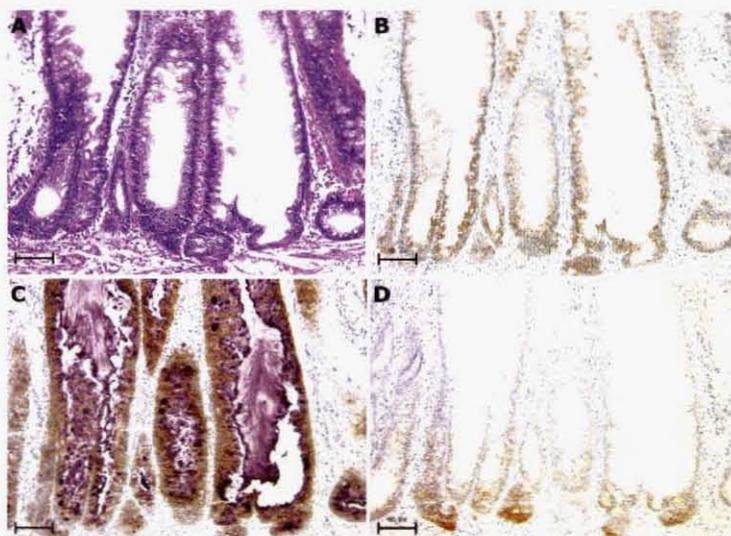


図1 SSA/P (A-D : 対物×10) (図中の横線は100 $\mu$ m)

- A : HE 染色. 上行結腸の大きさ12mmのIIa型病変. 陰窩多分岐, 陰窩拡張, 上皮/間質比の増加, 粘液産生の増加 (管腔内) を示す.  
 B : MUC2 染色. 陰窩全長にわたってびまん性に MUC2 が発現している (細胞質が茶褐色).  
 C : MUC5AC/HGM 二重染色. 陰窩全長にわたってびまん性に MUC5AC (細胞質が茶褐色) と HGM (同紫色) が発現している. HGM は管腔内粘液も陽性.  
 D : MUC6/M-GGMC-1 二重染色. 陰窩底部で MUC6 (細胞質が茶褐色) が発現している.

## 2. 方法

検討対象のホルマリン固定パラフィンブロックから3 $\mu$ m連続切片5枚を作成し, HE染色と免疫染色を施行した.

### 1) HE染色標本による組織形態学的検索

HE染色標本を用い, 対象病変をSSA/PとHPに大別した. Torlakovicらの報告<sup>8)</sup>を元に作成されたHiguchiらの基準<sup>20)</sup>に準じ, ①陰窩下部での著明な鋸歯状構造と粘膜表層の絨毛状または乳頭状構造, ②陰窩の多分岐や水平方向配列, ③陰窩の拡張, ④上皮/間質比の増加(50%以上), ⑤陰窩上部での核分裂像, ⑥陰窩上部における細胞異型(明瞭な核小体を有し, 空胞状クロマチンを伴う腫大核), ⑦粘液産生の増加(管腔内), の7項目中4項目以上を認めるものをSSA/P(図1), 3項目以下のものをHPとした. HPはWHO腸腫瘍分類<sup>12)</sup>に準じ, 細胞質の性状と粘液の量から次

の3亜型に細分類した(図2, 3, 4). MVHP(micro-vesicular hyperplastic polyp): 上皮内に小泡沫状の粘液を有し, 杯細胞がないか, 点在していて, 鋸歯状構造が目立つ病変, MPHP(mucin-poor hyperplastic polyp): 粘液がほとんどなく, 著明な鋸歯状構造を持ち, 再生性と思われる核異型を呈する病変, GCHP(goblet cell-rich hyperplastic polyp): 豊富な杯細胞により構成され, 鋸歯状管腔構造はわずかに認められる程度の病変. また, HPの間質の慢性炎症細胞(リンパ球・形質細胞)浸潤の程度を, 背景正常粘膜と同程度, 軽度(背景正常粘膜より軽度増加), 中等度(同, 中等度増加), 高度(同, 高度増加)に分類した.

病変の肉眼型分類は大腸癌取り扱い規約<sup>27)</sup>に準じ, 病変の発生部位, 最大径は臨床の病理診断依頼用紙の記載とした.

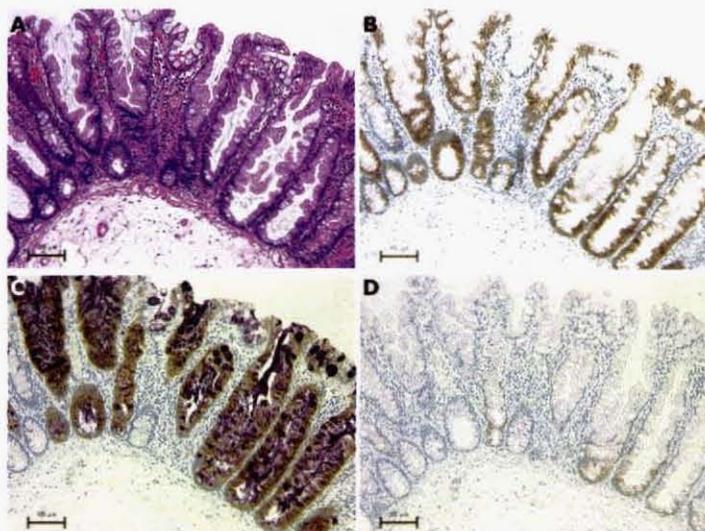


図2 MVHP (microvesicular HP) (A-D : 対物×10) (図中の横線は100 $\mu$ m)

- A : HE 染色. 横行結腸の大きさ5mmのIIa型病変. 小泡沫状粘液を持つ細胞や杯細胞の点在がみられ, 鋸歯状構造が目立つ.
- B : MUC2 染色. 陰窩全長にわたってびまん性に MUC2 が発現している.
- C : MUC5AC/HGM 二重染色. 陰窩全長にわたってびまん性に MUC5AC と HGM が発現している.
- D : MUC6/M-GGMC-1 二重染色. 陰窩底部でわずかに MUC6 の発現がある.

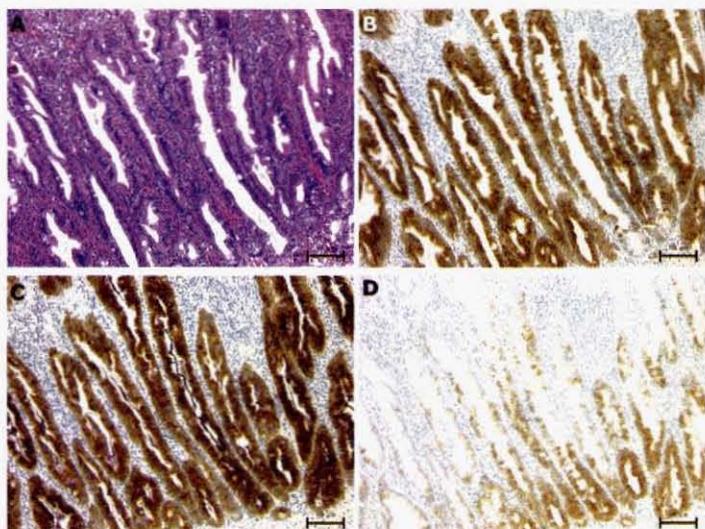


図3 MPHP (mucin-poor HP) (A-D : 対物×10) (図中の横線は100 $\mu$ m)

- A : HE 染色. 直腸の大きさ7mmのIIa型病変. 細胞内粘液がほとんどなく, ごくわずかに杯細胞がみられる. 間質には高度の慢性炎症細胞浸潤がある.
- B : MUC2 染色. 陰窩全長にわたってびまん性に MUC2 が発現している.
- C : MUC5AC/HGM 二重染色. 陰窩全長にわたってびまん性に MUC5AC が発現している.
- D : MUC6/M-GGMC-1 二重染色. 陰窩深部から中層にかけて高度の MUC6 発現がある.

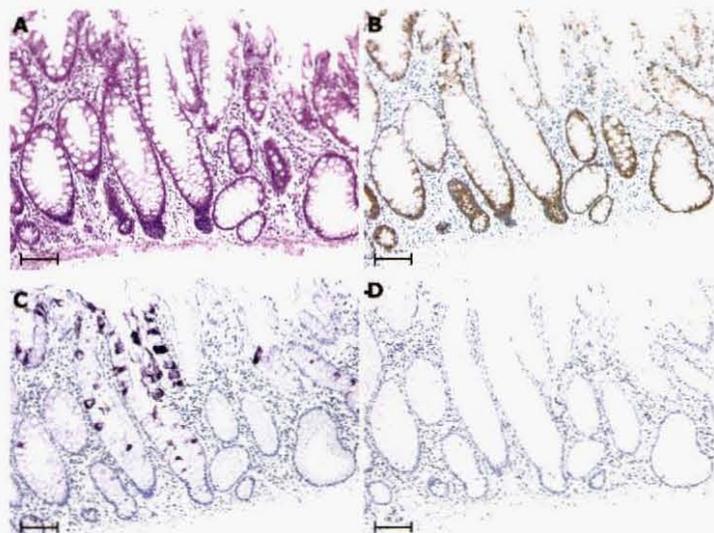


図4 GCHP (goblet cell-rich HP) (A-D: 対物×10) (図中の横線は 100 $\mu$ m)

- A: HE 染色. S 状結腸の大きさ 7mm の Is 型病変. 構成細胞のほとんどが杯細胞. 鋸歯状構造は粘膜表層部でわずかにみられる程度.  
 B: MUC2 染色. 陰窩全長にわたってほぼびまん性に MUC2 が発現している.  
 C: MUC5AC/HGM 二重染色. HGM を発現する (細胞質粘液が紫色) 杯細胞が少数散在する.  
 D: MUC6/M-GGMC-1 二重染色. 発現細胞は認めない.

## 2) 免疫組織化学的検索

HP 180 病変, SSA/P 73 病変を対象として, 粘液形質の免疫組織学的検索を行った. HE 染色標本の連続切片を用い, 以下のモノクローナル抗体による免疫染色を行った. MUC2 (Ccp58, Novocastra), MUC5AC (CLH2, Novocastra), HGM (45M1, Novocastra), MUC6 (CLH5, Novocastra), M-GGMC-1 (HIK1083, Kanto Chem). MUC2 は杯細胞<sup>28)</sup>, MUC5AC は胃腺窩上皮細胞<sup>29)</sup>, MUC6 は胃幽門腺上皮細胞<sup>29)</sup> が産生する粘液のコア蛋白, HGM は MUC5AC にコードされる粘液糖蛋白<sup>29)</sup>, M-GGMC-1 は幽門腺粘液糖蛋白の  $\alpha$ -結合 N-acetylglucosamin (GlcNAc) 残基<sup>30)</sup> である. MUC5AC と HGM, MUC6 と M-GGMC-1 は二重染色とした. 本研究では, MUC2 を杯細胞マーカー, MUC5AC と HGM を胃腺窩上皮マーカー, MUC6 と M-GGMC-1 を幽門腺上皮マーカーとし, いずれの染色も陽性細胞が 5% 以上の場合を発現陽性とした. MUC6/M-GGMC-1 二

重染色については, 陽性細胞が 5% 未満であっても陰窩底部に集簇するものは発現陽性とした<sup>31)</sup>. 免疫染色はポリマー法 (シンプルステイン MAX-PO (MULTI) kit, Nichirei) で行い, 発色剤は MUC2, MUC5AC, MUC6 染色に対しては DAB (Wako) (褐色) を, HGM, M-GGMC-1 に対しては Vector VIP (Vector) (紫色) を用いた.

統計検定には  $\chi^2$  乗検定, Fisher の直接確率計算法, Mann-Whitney U-test, Kruskal Wallis H-test を用い,  $p < 0.05$  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.

## 結 果

### 1. HP, SSA/P の頻度と臨床病理学的特徴

腫瘍性細胞異型のない大腸鋸歯状病変中, HP が 420/550 (76.4%), SSA/P が 130/550 (23.6%)

表1 HP, SSA/Pの頻度と臨床病理学的特徴

臨床病理学的特徴	HP (n:420)	SSA/P (n:130)
年齢 (歳, 平均±SD)	63.3±12.2	65.1±11.4
性別 (男/女)	329/91	90/40
発生部位 (右側大腸/左側大腸)	153/267 *	82/48 **
最大径 (mm, 平均±SD)	5.70±2.38*	9.12±4.18**
肉眼型 (隆起型/表面型/不明)	141/267/12	49/80/1

HP:hyperplastic polyp, SSA/P:sessile serrated adenoma/polyp

右側大腸:盲腸~脾彎曲、左側大腸:下行結腸~直腸

隆起型:Ip, Isp, Is、表面型:IIa, (LST)

χ<sup>2</sup>乗検定、Mann-Whitney U-test:\* vs \*\*; P<0.001

であった(表1)。両群間で、年齢、性別、肉眼型に有意差はなかった。SSA/PはHPに比べ、右側大腸に有意に好発し(82/130, 63.1% vs. 153/420, 36.4%)、最大径も有意に大きかった(9.12 ± 4.18mm vs. 5.70 ± 2.38mm)。

## 2. 亜型別にみたHPの頻度と臨床病理学的特徴

HPの亜型別頻度は、MVHP 289/420 (68.8%)、MPHP 29/420 (6.9%)、GCHP 102/420 (24.3%)であった(表2)。3亜型間では、年齢、性別、発生部位、最大径、肉眼型のいずれも有意差はなかった。

## 3. SSA/Pと亜型別にみたHPの粘液形質

正常大腸粘膜(病変に隣接した反応性移行帯粘膜を除く)では、MUC5AC, HGM, MUC6, M-GGMC-1のいずれも陽性細胞を認めなかった。SSA/PとHP3亜型の粘液形質発現を表3に示す。MUC2はSSA/P, HPの3亜型全てで発現がみられた。

左右大腸ともに、SSA/P, MVHP, MPHP間で粘液形質に有意差はなかった。3病変ともMUC5AC/HGMはほぼ100%に発現し、MUC6/M-GGMC-1は右側大腸で72.2~100%、左側大腸で15.4~20.7%に発現がみられた。一方GCHPではMUC5AC/HGM発現は右側大腸で72.0%、左側大腸で64.0%と他の3病変に比べいずれも有意に低く、MUC6/M-GGMC-1発現は左右側大腸ともに4.0%に過ぎず、右側大腸では他の3病変と有意差があった。

MUC2はいずれの病変でも陰窩全長にわたって高密度に発現がみられた。MUC5AC/HGMは、SSA/P, MVHP, MPHPではMUC2と同様に陰窩全長にわたって高密度に発現していたが、GCHPでは発現陽性細胞は散在性であった。MUC6/M-GGMC-1は陰窩底部に発現が局局する傾向があった。

## 4. 亜型別にみたHPの間質の慢性炎症細胞浸潤

慢性炎症細胞浸潤の程度は3亜型で異なってい

表 2 HP3 亜型の臨床病理学的特徴

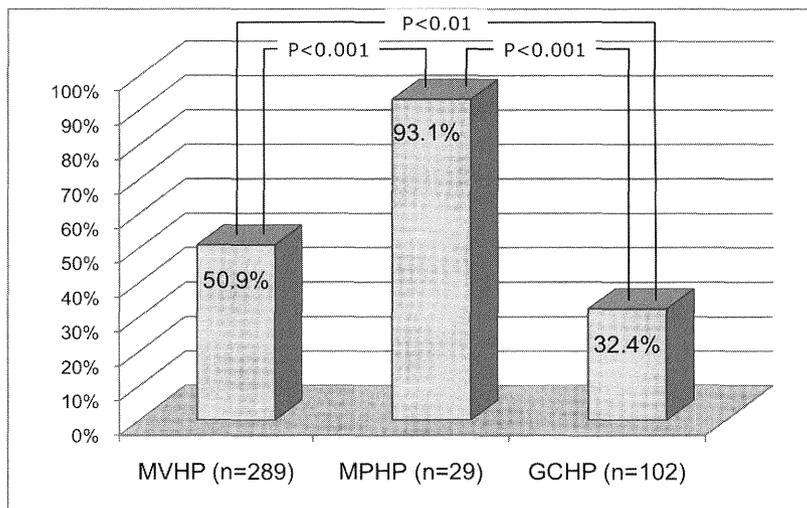
臨床病理学的特徴	MVHP (n:289)	MPHP (n:29)	GCHP (n:102)
年齢 (歳, 平均±SD)	62.4±12.1	67.2±12.8	64.6±12.2
性別 (男/女)	223/66	21/8	85/17
発生部位 (右側大腸/左側大腸)	101/188	13/16	39/63
最大径 (mm, 平均±SD)	5.63±2.20	6.48±2.52	5.69±2.77
肉眼型 (隆起型/表面型/不明)	101/183/5	9/20/0	31/64/7

MVHP:microvesicular hyperplastic polyp, MPHP:mucin-poor hyperplastic polyp,  
GCHP:goblet cell-rich hyperplastic polyp

右側大腸：盲腸～脾彎曲、左側大腸：下行結腸～直腸

隆起型:Ip, Isp, Is、表面型:IIa, (LST)

χ<sup>2</sup>乗検定、Mann-Whitney U-test、Kruskal Wallis H-test + Bonferroniの方法:有意差なし



MVHP:microvesicular hyperplastic polyp,MPHP:mucin-poor hyperplastic polyp,GCHP:goblet cell-rich hyperplastic polyp  
χ<sup>2</sup>乗検定、Fisherの直接確率計算法 + Bonferroniの方法

図 5 HP の 3 亜型別にみた, 間質の慢性炎症細胞浸潤 (中等度と高度) の比較

表3 HP3亜型とSSA/Pの粘液形質

粘液形質	右側大腸				左側大腸			
	SSA/P (n:47)	MVHP (n:54)	MPHP (n:8)	GCHP (n:25)	SSA/P (n:26)	MVHP (n:58)	MPHP (n:10)	GCHP (n:25)
MUC2	47 (100%)	54 (100%)	8 (100%)	25 (100%)	26 (100%)	58 (100%)	10 (100%)	25 (100%)
MUC5AC/HGM	47 (100%)*	54 (100%)*	8 (100%)*	18 (72.0%)**	26 (100%)*	58 (100%)*	9 (90.0%)*	16 (64.0%)**
MUC6/M-GGMC-1	43 (91.5%)*	39 (72.2%)*	8 (100%)*	1 (4.0%)**	4 (15.4%)	12 (20.7%)	2 (20.0%)	1 (4.0%)

MVHP: microvesicular hyperplastic polyp, MPHP: mucin-poor hyperplastic polyp, GCHP: goblet cell-rich hyperplastic polyp

右側大腸: 盲腸~脾彎曲、左側大腸: 下行結腸~直腸

χ<sup>2</sup>二乗検定、Fisherの直接確率計算法 + Bonferroniの方法: \* vs \*\*; P<0.001

た、moderate から severe と判定された病変の頻度は MVHP (50.9%), MPHP (93.1%), GCHP (32.4%) であり、MPHP と他 2 亜型間、MVHP と GCHP 間で有意差がみられた ( $p < 0.001$  と  $p < 0.01$ ) (図 5)。

## 考 察

WHO 腸腫瘍分類 2010<sup>12)</sup> では、鋸歯状管腔構造を呈する大腸上皮性増殖性病変を 1) 腫瘍性細胞異型も腺管構造の異常も伴わない HP, 2) 腫瘍性細胞異型はないが、腺管構造の異常を伴う SSA/P, 3) 腫瘍性細胞異型を伴う TSA (traditional serrated adenoma), の 3 つのカテゴリーに分類し、HP を細胞質の性状と粘液量から MVHP, MPHP, GCHP の 3 亜型に細分類している。TSA は 1990 年に Longacre および Fenoglio-Preiser ら<sup>6)</sup> により提唱された鋸歯状腺腫 (serrated adenoma) と同義である。

SSA/P は従来の病理診断では HP とされてきたものであるが、陰窩の構造異常 (多分岐, 水平配列, 拡張など) や増殖細胞の位置異常 (増殖帯の左右非対称, 陰窩上部の核分裂像, 細胞異型) などを示す<sup>8)20)24)</sup> ことから、それらを示さない HP とは独立した病変単位として認識されている。SSA/P が非腫瘍か腫瘍かについてはいまだコンセンサスは得られていないが、その分子病理学的特徴<sup>8)13)14)16) - 18)20)21)</sup> から、MSI 大腸癌の前駆病変として注目されている<sup>8)13)23)</sup>。これらのことから臨床的に SSA/P に対しては内視鏡的完全切

除が推奨され、特に MSI 大腸癌が好発する右側大腸発生の SSA/P に対しては細胞異型の有無や患者の状態に応じて外科切除も考慮するとされている<sup>15)16)26)</sup>。本研究では、腫瘍性細胞異型を示さない大腸鋸歯状病変の 130/550 病変 (23.6%) が SSA/P であった。SSA/P は HP に比べ、右側大腸に好発し、最大径が有意に大きかったが (表 1)、これらの所見は既報<sup>8)12)</sup> の SSA/P の臨床病理学的特徴と一致していた。本研究が、内視鏡的摘除例という臨床的に発見が容易な病変を対象としていたことを考慮すると、治療対象となり得る SSA/P の多くが、臨床的には見逃されている可能性も否定できない。

HP の 3 亜型については分子病理学的に違いがあるとの報告も散見されるが<sup>11)</sup>、亜型分類の妥当性や意義、SSA/P との組織発生の連続性については十分な検討はなされていない。本研究では、HP の 3 亜型別頻度は MVHP 68.8% (289/420)、MPHP 6.9% (29/420)、GCHP 24.3% (102/420) であり、3 亜型間で年齢、性別、発生部位、最大径、肉眼型ともに有意な違いは認めず (表 2)、臨床病理学的観点からは、HP を 3 つの亜型に分類することの妥当性は見いだせなかった。しかし、免疫組織学的に検索した粘液形質の観点からは、MVHP/MPHP と GCHP との間には明瞭な違いが認められた (表 3)。

MVHP/MPHP の 2 亜型は左右大腸でほぼ全例 (90.0 ~ 100%) が胃腺窩上皮型粘液のマーカーである MUC5AC<sup>29)</sup>/HGM<sup>29)</sup> を発現し、発現細胞は陰窩全体にほぼびまん性にみられた (図 2, 3)。

また，右側大腸では更に胃幽門腺型粘液のマーカ－である MUC6<sup>29)</sup>/M-GGMC-1<sup>30)</sup> も高発現していた (MVHP: 72.2%，MPHP: 100%)。それに対し GCHP の MUC5AC/HGM 発現頻度は他の 2 亜型に比べ有意に低く (右側で 72.0%，左側で 64.0%)，発現細胞も散在性に過ぎなかった (図 4)。右側大腸では MUC6/M-GGMC-1 の発現頻度も有意に低かった (4.0%)。すなわち，MVHP/MPHP の 2 亜型はその構成細胞の大部分が胃腺窩上皮への細胞系列転換をきたした病変であり，右側大腸では更に幽門腺への細胞分化もきたしていると考えられる。それに対し GCHP は，胃上皮細胞への分化に乏しい，大腸固有の杯細胞の増殖性病変と規定することができる。MVHP と MPHP の組織学的差異は，背景にある慢性炎症の程度の違いにより生じたものと推定される。MPHP は細胞粘液量が極めて乏しいことを組織学的特徴とするが<sup>12)</sup>，本研究結果では，MPHP は他の 2 亜型に比べ間質の炎症細胞浸潤の程度が強いものが多く (図 5)，このことが MPHP の細胞内粘液量の減少を惹起していると推定される。MVHP に高度の慢性炎症が加わったものが MPHP であり，構成細胞の細胞系列からみて両者は同一のカテゴリーに一括される病変と考えられる。これらことから，HP を 3 亜型ではなく MVHP に MPHP を含めた広義の MVHP と GCHP の 2 亜型に細分類することは妥当と思われる。

SSA/P の粘液形質は広義の MVHP とほぼ同質であり，SSA/P の全例が胃腺窩上皮型粘液形質を発現し，右側大腸では 91.5% が胃幽門腺型粘液形質も発現していた (表 3) (図 1)。SSA/P，HP が共通して胃型粘液形質を発現することはこれまでに報告されてきたが<sup>20)21)31)</sup>，本研究結果から，粘液形質の共通性は SSA/P と広義の MVHP にみられる現象であり，SSA/P と GCHP との間に共通性は乏しいと考えられる。細胞粘液形質からみて，SSA/P と広義の MVHP とは同系列の細胞で構成されることが想定され，MVHP は組織発生的に SSA/P の前駆病変である可能性が高い。

以上のことより，HP を 3 つの亜型に分類するのではなく，広義の MVHP (MVHP と MPHP)

と GCHP の 2 亜型に分類することは両者の粘液形質の違いからみて妥当であり，前者が前癌病変とされる SSA/P の前駆病変の可能性あることから，広義の MVHP と GCHP を区別して診断することには臨床的意義があると考えられる。生検で MVHP と診断される HP に対しては，内視鏡的摘除や慎重な経過観察が必要となる可能性がある。

## 結 論

HP を広義の MVHP (MVHP と MPHP) と GCHP の 2 亜型に分類することは，粘液形質および前癌病変とされる SSA/P との組織発生的連続性の観点から妥当かつ臨床的意義があると考えられた。HP の中でも広義の MVHP は臨床的治療または慎重な経過観察の対象とすべきことが示唆された。

## 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 青柳 豊教授，同分子・診断病理学分野 味岡洋一教授，標本作成・免疫染色の技術指導を頂きました分子・診断病理学分野の職員 (山口尚之，佐藤彩子，小林和恵，種村直美) の皆様に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF and Williams GT: Morson & Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4 th ed, Blackwell Science Ltd, pp551 - 609, 2003.
- 2) Morson BC: The polyp - cancer sequence in the large bowel. Proc Roy Soc Med 67: 451 - 457, 1974.
- 3) Muto T, Bussey HJR and Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 36: 2251 - 2270, 1975.
- 4) Goldman H, Ming SC and Hickok DF: Nature and significance of hyperplastic polyps of the human

- colon. *Arch Pathol* 89: 349 - 354, 1970.
- 5) Fenoglio CM and Pascal RR: Colorectal adenomas and cancer. Pathologic relationships. *Cancer* 50: 2601 - 2608, 1982.
  - 6) Longacre TA and Fenoglio - Preiser CM: Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 14: 524 - 537, 1990.
  - 7) Torlakovic E and Snover DC: Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 110: 748 - 755, 1996.
  - 8) 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.
  - 9) Ajioka Y, Watanabe H, Jass JR, Yokota Y, Kobayashi M and Nishikura K: Infrequent K - ras codon 12 mutation in serrated adenoma of human colorectum. *Gut* 42: 680 - 684, 1998.
  - 10) Jass JR: Hyperplastic - like polyps as precursors of microsatellite unstable colorectal cancer. *Am J Clin Pathol* 119: 773 - 775, 2003.
  - 11) O'Brien MJ, Yang S, Clebanoff JL, Mulcahy E, Farraye FA, Amoroso M and Swan N: Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum. Relationship of CpG island methylator phenotype and K - ras mutation to location and histologic subtype. *Am J Surg Pathol* 28: 423 - 434, 2004.
  - 12) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2010.
  - 13) Goldstein NS, Bhanot P, Odish E and Hunter S: Hyperplastic - like colon polyps that preceded microsatellite - unstable adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 119: 778 - 796, 2003.
  - 14) Higuchi T and Jass JR: My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 57: 682 - 686, 2004.
  - 15) 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. *Am J Clin Pathol* 126: 564 - 571, 2006.
  - 16) 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.
  - 17) 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 Leggett BA: BRAF mutations is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancer of the colorectum. *Gut* 53: 1137 - 1144, 2004.
  - 18) O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, Amoroso M and Farraye 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, 2006.
  - 19) Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VLJ, Pike T, Simms LA, Young J, James M, Montgomery GW, Appleyard M, Hewett D, Togashi K, Jass JR and Leggett BA: High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy *Gastroenterology* 131: 1400 - 1407, 2006.
  - 20) Higuchi T, Sugihara K and Jass JR: Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 47: 32 - 40, 2005.
  - 21) 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.
  - 22) Sandmeier D, Seelentag W and Bouzourene H: Serrated polyps of the colorectum: is sessile serrated adenoma distinguishable from hyperplastic polyp in a daily practice? *Virchows Arch* 450: 613 - 618, 2007.
  - 23) Makinen MJ: Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 50: 131 - 150, 2007.

- 24) Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T and Snover DC: Sessile Serrated Adenoma (SSA) vs. Traditional Serrated Adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 32: 21 - 29, 2008.
- 25) Goldstein NS: Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high - grade epithelial dysplasia in sessile serrated adenoma polypectomy specimens. *Am J Clin Pathol* 125: 132 - 145, 2006.
- 26) Bauer VP and Papaconstantinou HT: Management of serrated adenomas and hyperplastic polyps. *Clin Colon Rectal Surg.* 21: 273 - 279, 2008.
- 27) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第7版補訂版, 金原出版, 東京, 2009.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Hotta K, Goto K and Kato Y: Human gastric glycoproteins corresponding to paradoxical concanavalin A staining. *Histochemistry* 76: 107 - 112, 1982.
- 31) 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.

(平成 24 年 1 月 17 日受付)