特集 IV

早期大腸癌の病理

—その時代的変遷—

東京大学第1外科

武藤 徹 一 郎

早期大腸癌の実態を歴史的にたどりその変遷を概説した。早期大腸癌の大多数は腺腫内癌の形態をとっている。外科切除材料の検索から、大きな腺腫ほど癌化率が高く、早期癌の発見率が高いことが明らかにされた。内視鏡的ポリペクトミーの普及によって、早期癌（腺腫内癌）の実数は1-2 cm のものが多く、1 cm 以下の腺腫にも約5%の割合で早期癌が存在すること、さらに、短茎性、無茎性の病変に早期癌が多いことが明らかにされた。さらに最近の内視鏡検査により、1 cm 以下の平坦腺腫（flat adenoma）の存在が明らかにされ、その中に高率に癌巢の併存することが報告された。またIIc, IIc+IIaなどの病変が存在することが確認され、これらの病変が腺腫由来であるのか、“*de novo*”癌であるのかが問題にされている。それぞれの病変の真の頻度は今後よく検討されなければならないと考えられる。

索引用語：早期大腸癌，腺腫内癌，平坦腺腫，*de novo* 癌

I. はじめに

大腸癌取り扱い規約が作られつつあった1970年代の初期においては、大腸の早期癌を話題にする病理学者はほとんどいなかった。早期大腸癌（大腸の早期癌と同意語として用いる）が余りにも少なかったため、その定義を決めようがなく、どのような形態の病変があるのか想像がつかなかったために、形態分類も行われなかった。分類しようにもその資料が皆無に近かったからである。ところが内視鏡検査、内視鏡的ポリペクトミーが日常診療の中に広く定着するようになった1980年代になって、早期大腸癌の様相は徐々に変化してきた。むしろ、現在も変化しつつあるといっていよいだろう。病理所見も10年前には想像もつかないものが出現し始め、大腸癌の組織発生を考える上で、まことに興味がつきない時代になった。

本稿では、早期大腸癌の10数年間の変貌の跡を追ってみることにしたい。

II. 内視鏡導入以前の早期大腸癌—大きな隆起性病変

内視鏡的ポリペクトミーが導入される以前、1970年代の早期大腸癌は、もっぱら経肛門的に切除された直腸の隆起性病変、切除標本上に合併したポリープ、摘除された

大きな結腸ポリープの中から発見されたものであった。この時期には早期大腸癌の定義はきめられていなかったが、わが国では早期胃癌の定義に準じてm癌、sm癌が早期癌とされることが多く、一方、欧米とくにイギリスではsm癌のみが早期癌と呼ばれていた。ちなみに早期大腸癌に対する関心は欧米では余り強くなく、わずかにMorson 1人がearly colorectal cancerについて述べているにすぎない²⁾。本稿では、1983年に大腸癌取り扱い規約でようやく決められた定義に従って、m癌・sm癌を早期癌として取り扱うことにする³⁾。上述した材料から選出された早期癌のほとんどすべては隆起性であり、良性腫瘍と考えられる腺腫組織が混在していた。すなわち、大多数の早期大腸癌は癌巢が腺腫の一部に存在する“腺腫内癌（carcinoma in adenoma）”の状態か、癌の一部に腺腫の遺残がみられる状態（adenoma in carcinoma）であり、腺腫が混在している頻度は癌の深達度が進むにつれて減少してくることが明らかにされた（図1，2，表1）。腺腫内に発生した癌はその母地である腺腫組織を破壊・置換しながら発育すると考えられ、腺腫にはmalignant potentialがあることが指摘された。Muto & Morson⁴⁾はロンドンのセント・マーク病院における2506個の隆起性病変の組織学的検索から、腺腫のmalignant potentialを左右する因子とし

図 1 腺腫の一部に病巣のみられる carcinoma in adenoma (m 癌)

図 2 癌の一部に腺腫の遺残がみられる adenoma in carcinoma (sm 癌)

表 1 癌の深達度と腺腫一癌の共存関係

癌の深達度	癌の個数	癌と腺腫が共存している数	(%)
粘膜内	145	142	97.9
粘膜下	76	43	56.6
筋層	317	58	18.3
漿膜下	1,912	145	7.6
全 体	2,450	388	15.8

て、1) 大きさ (大>中>小)、2) 組織型 (絨毛腺腫>腺管絨毛線腫>腺管腺腫)、3) 異型度 (高度>中等度>軽度) が重要であることを明らかにし、いわゆる adeno-ma-carcinoma sequence の概念が確立された。この時のデータでは 1 cm 以下の腺腫の malignancy rate は 3% であり、小さな腺腫の malignant potential には、あまり注意が払われていなかった。これは検索材料が手術材料であって、主として大きな病変が対象になっていたためと考えられる。しかし、この手術材料を対象にした症例の中にも、小さくて (<1 cm) 異型の強い腺腫性線管のみからなる病変の存在がすでに指摘されており、腺腫の癌化の経過には、大きくなってから癌化するものと小さいうちに癌化するものの 2 通りがあると推測されていた⁵⁾。山田⁶⁾ は癌研病院外科手術材料の検索から、2 cm 以下の表面隆起性病変 4 例を見出しているが、当時は大きな病変にのみ注意が向けられていたので、この種の病変はほとんど注目されなかった。

後述するごとく、これらの隆起のわずかな小さな平坦病変が最近問題になっているが、その一端はすでに 1970 年代初期に観察されていたのである。

イギリスの手術材料を用いて行ったと同じ手法、基準で日本の隆起性病変を検索した結果、malignancy rate

はイギリス (16.8%)>日本 (10.4%) であるが、大きさに比較すると両国に大差はみられないことがわかった⁷⁾。そして、イギリスには大きな腺腫の頻度が高いことが、malignancy rate に差を生じた理由であると考えられ、この結果をもとに Hill ら⁸⁾ の仮説が提起されたのである (図 3)。この図からも明らかなように小さな腺腫を母地にした癌の発生はきわめて稀な事象として取り扱われている。しかし、武藤⁹⁾ は腺腫症の切除標本から得られた 4,427 個の 1 cm 以下の隆起性病変の組織学的検索から 26 個の腺腫内癌、2 個の sm 癌を見出し、小腺腫を母地に発生する癌が決して予想されているほど稀ではないことを指摘したが、臨床の場ではあまり注目されることはなかった (表 2)。

なおこの時代に、2 型進行癌と同様な形態をとりながら、深達度が粘膜下層に止っているために早期癌の範疇に属する症例が散見されているが、臨床的にはあまり重視されていなかった (図 4)。臨床病理学的には、早期大腸癌は隆起型 (I 型) と隆起潰瘍型 (IIa+IIc 型) とに 2 大別しておけば事足りていた¹⁾。

III. 内視鏡的ポリペクトミー導入後の早期大腸癌—小さな隆起性病変

ポリペクトミーの技術が普及し、従来とは比較にならないほど多数の標本が入手できるようになって、早期大腸癌の様相は一変してきた。サイズの大きい腺腫ほど malignancy rate が高いことは外科材料を対象にした検索結果と同じであるが、実数は 1~2 cm のものが最も多く、2 cm 以下の隆起型早期癌が全体の 75~85% を占め、1 cm 以下でも 5% の malignancy rate を呈することが判明した¹⁰⁾ (表 3、図 5)。つまり、従来考えられていたよりは小さな腺腫の malignant potential が高いことが判明したのである¹¹⁾。1 cm 以下の腺腫が、限局潰

図 3 正常粘膜から腺腫、癌の発生する機構 (Hill, Morson, Bussey 1978)

表 2 大腸腺腫症における小さな腺腫内癌

大腸腺腫症	<1 cm			≥ 1 cm				計
	良性腺腫	focal carcinoma	浸潤癌	良性腺腫	focal carcinoma	浸潤癌	進行癌	
1. H.K. 54歳男	32	2	0	9	4	1 + (2)	1	51
2. I.T. 27歳男	59	0	0	0	0	0	0	59
3. M.K. 28歳男	50	0	0	0	1	0	0	51
4. K.K. 55歳男	27	4	1	0	2	0	1	35
5. M.T. 41歳男	80	0	0	0	0	0	2	82
6. K.K. 26歳男	167	3	(1)	19	8	0	1	199
7. C.K. 60歳女	482	2	0	5	4	(1)	2	496
8. K.K. 47歳男	894	11	0	5	0	0	2	915
9. M.M. 28歳女	2,608	4	0	2	0	0	1	2,616
	4,399	26	2	40	19	4	10	4,500

() : ポリープ状癌

(1977.10)

瘍型の早期癌あるいは進行癌に変化することは少数例ながら観察されており¹²⁾、内視鏡が導入される以前には、これらの小病変は見落されていたと考えられる。ポリープの形態を長茎、短茎、扁平に分けると、早期癌の頻度は短茎、無茎が多く、malignancy rate は短茎+無茎が20.9%、長茎が15.2%、扁平が14.3%であった。すなわち、茎の長い病変よりは、茎が目立たない病変の発見が早期癌診断には大切であると考えられた¹³⁾。丸山ら¹⁴⁾は逆に長茎性病変を大腸癌の母地として重視したが、牛尾ら¹⁵⁾の retrospective な経時的観察ではやはり無茎

性、扁平性病変が母地として重要であることが指摘された。

小腺腫にも線腫内癌が予想以上にみられるという新しい事実、欧米諸国のポリペクトミー材料の検索結果においても同様の傾向がみられており、わが国のみに特有な現象ではないようである (表4)。

ポリペクトミー材料から選別されたm癌の組織学的検索の結果、腺腫成分と癌成分が共存しているもの (carcinoma in adenoma, adenoma in carcinoma) が95%を占めており、残り5%は全体が癌であった¹³⁾。この

図 4 2型進行癌に類似した sm 癌. 分類上はⅡa + Ⅱc と呼ばれるが, 最近発見されている小さなⅡa + Ⅱc とは形態が異っている.

図 5 ポクベクトミーによって発見された 7 mm の腺腫内癌

表 3 ポリープの大きさと異型度

大きさ (mm)	異 型 度					癌化率 (%)
	軽度	中等度	m癌	sm癌	総数	
<10	480	50	22	5	557	4.9
10~19	142	42	52	14	250	26.4
≥20	11	9	24	8	52	61.5
総 数	633	101	98	27	859	14.6

(TUH 1972~1985)

polypoid carcinoma の半数が腺腫由来, 半数が “*de novo*” 癌であると仮定すると, 大腸癌の97.5%が腺腫由来であると推定されることになる。後述する平坦病変, 陥凹病変がこの時期には, ほとんど発見されていなかったのので, 診断された早期癌 (m癌) を分析した限りでは, この様な結論が導き出されたのである。

IV. 内視鏡による新しい早期大腸癌の発見—平坦病変, 陥凹病変

最近になって, 従来ほとんどその存在が知られていなかった病変が発見されはじめた。その第1は内視鏡的に “flat elevation” と呼ばれる病変である¹⁶⁾ (図6)。これはわずかな平坦な発赤した隆起で, ときに中心隆凹を伴っていて, 大多数が1 cm 以下の小病変であるため, 内視鏡でも余程注意深く観察しないと見逃されやすい。組織学的には80%以上が腺管腺腫であるが, 20%位に粘膜内癌が認められる (図7, 8)。稀には化生性ポリープであることもある。内視鏡的にこの病変の良悪性を鑑別することは困難なので, 臨床的には “flat elevation” と呼んでおき, 組織診断がついた時点で flat adenoma (平坦腺腫), Ⅱa などと呼べばよいと考えている。外国向けにはm癌も含めて flat adenoma と呼んでおくのがもっとも理解されやすい¹⁷⁾。腺腫の高さは周囲粘膜の2倍を越えず, 腺腫は側方に進展する傾向がある。粘膜筋板は薄く, ほとんど周囲粘膜のそれと変わりがない。腺

表 4 早期癌の実数と大きさ別の癌化率 (ポリベクトミー例)

		~1 cm	1~2 cm	2 cm~	計
Frumorgen	(1973) n=179	1(1.0)	6(11.5)	7(26.9)	14(7.8)
Shinya	(1979) n=6942	103(5.0)	549(16.9)	535(32.9)	1187(17.1)
Sulser	(1979) n=581	1(0.3)	10(8.6)	19(26.0)	30(5.2)
Bergoz	(1980)* n=262	6(5.1)	22(22.9)	16(33.3)	44(16.8)
Konishi	(1980)* n=1240	38(4.4)	76(23.2)	18(31.0)	132(10.6)
Cronseedt	(1981) n=104	4(8.2)	9(25.0)	7(36.8)	20(19.2)
舟田	(1978) n=181	3(3.4)	23(30.3)	8(47.1)	34(18.8)
武藤	(1981) n=448	16(5.6)	37(28.7)	22(65.6)	75(16.7)
小林(アンケート)	(1986) n=2366	80*	163**	53***	296(12.5)

(): 癌化率(%)

*: ≤1 cm, **: >1 cm : ≤2 cm, ***: >2 cm

図 6 Small “flat elevation” の内視鏡像. わずかな発赤を示す隆起で、中心陥凹を伴うこともある. a, b, は同一症例. 空気量で形態が変化する.

図 7 平坦腺腫 (flat adenoma). 腺腫は側方へ向って発育しており、周囲粘膜より2倍以下の高さである.

図 8 平坦腺腫内の腺腫内癌 (矢印)

腫の一部に癌がみられたり、全体が癌である病変が全体の20%にもみられ、4 mm 以下の病変でもその頻度が9%にも達する¹⁸⁾ (表5). この malignancy rate は異常に高率で、より多くの良性腺腫が見落とされている可能性を考慮すると、真の率はより低いと推定されるが、それでもこの病変は、大腸癌の従来注意されていなかった、新しい母地として重要な病変であると考えられる. 粘膜筋板が薄いために、癌浸潤に対して何ら barrier としての働きはないものと推測していたが、最近、この flat adenoma を母地にして発生したと考えられる sm 癌も発見されるようになった (図9). 粘膜下層に癌が massive に浸潤しているが、辺縁の腺管の進展の仕方、粘膜筋板の名残りを追ってゆくと、その前段階に flat adenoma が存在した可能性がきわめて強い. これらの病

変は、通常小さな扁平隆起性病変として発見され、ポリペクトミーされることが少なくない. いわゆる “*de novo*” 癌が大腸にも存在するならば、この様な平坦な病変の中にこそ潜んでいるのであって、一部で主張されているように、一度発生した癌が polypoid になってから潰れて IIa+IIc 型になるという過程を推定することは難しい. Flat adenoma と呼ばれている病変の中に真の “*de novo*” が含まれている可能性があることを指摘しておくと同時に、図11に示されたような sm 癌が “*de novo*” に発生したのか、あるいは真の flat adenoma を母地に発生したのかは、今後解明しなければならない重要な課題であることも指摘しておきたい.

第2の病変は、IIc, IIc+IIa などの形態を示す陥凹型早期癌の存在である¹⁹⁾ (図10, 11, 12). かつては幻

表 5 Flat adenoma の大きさと異型度

大きさ(mm)	異型度					Malignancy rate(%)
	Mild	Moderate	Mucosal carcinoma	Submucosal carcinoma		
2～ 4	283	3	3	0	34	9.1
5～ 6	17	5	3	1	26	15.4
7～ 8	7	4		6	19	42.1
9～10	3	1	4	1	9	55.6
総 数	55	13	16	4	88	22.7
平均サイズ	4.9	5.6	7.1	7.3	5.5

図 9 Flat adenoma を母地に発生したと考えられる sm 癌。辺縁の腺腫の発育パターン(黒矢印)。粘膜筋枝の残存のパターンから(白矢印)、前段階の病変として flat adenoma が存在した可能性が強い。

図10 IIc+IIa 型早期癌の内視鏡像

の病変と思われていた陥凹型早期大腸癌が、今や続々と発見されるようになってきた。とはいえ、隆起性早期癌に比べればまだまだ稀であり、1例見つければ症例報告

に値するが、数年前と比べればその増加のスピードは驚くばかりである。印環細胞癌はきわめて稀で²⁰⁾、大多数は高分化腺癌であり、辺縁に多少の隆起がみられるので純粋なIIcは少なく、厳密には、IIc+IIa と呼んだ方が正しいのかもしれない。いずれも sm 癌であり、腺腫

図11 IIc+IIa 型早期癌の肉眼所見。過進展気味なので IIc にみえる。(=図12)

図12 IIc+IIa 型早期癌の組織像 (=図13) 高分化腺癌で一部でわずかに sm に浸潤している。

図13 IIb型早期癌の肉眼所見. 術前には気付いていなかった.

図14 IIb型早期癌の組織像. 高分化型でm癌である.

の遺残がみられることはほとんどないので、これこそ“*de novo*”癌と考える研究者が多いが、この前身であるm癌がどんな状態であったのか、flat adenomaを母地としている可能性はないのかという疑問に対する確実な解答は未だ出されていない。

第3の病変はIIb型の病変である²¹⁾(図13, 14). 腺腫症の平坦粘膜にはこれに似た、まったく隆起のない病変(腺腫, 癌)が稀に観察されることはあるが、単独病変としては今までに1例しか報告されていない。しかし、IIb型の腺腫が存在することを考慮すると、実際には、もっと多くの例がヴェールの後に隠れているのかもしれない。IIb型早期癌が“*de novo*”癌なのか、IIb型腺腫を母地に発生するののかの問題、さらに Oohara ら²²⁾の記載した microscopic adenoma との関係などは、今後、検討すべき重要な研究課題である。また、IIc, IIc

+IIa 期癌の母地として、IIb 型腺腫の存在も考慮に入れておかねばならないと思われる²¹⁾。

IV. むすび

以上提示してきたように、早期大腸癌にはI型のみならず、IIa, IIc, IIa+IIc, IIc+IIa, IIb などの平坦病変も存在することが明らかになった。未だその頻度は微々たるものであるが、今後、その数は上昇してゆくに違いない。これらの病変が大腸癌の母地として何%を占めるかを現時点で確定するには、症例あまりにも少なく時期尚早であろう。いわゆる“*de novo*”癌はこれら平坦病変の中に存在する可能性は高いが、I型早期癌の中に多数存在するとは考えられない。これらの新しい早期癌の真の組織発生がどうであれ、臨床的には発見しにくく、sm癌へ移行しやすい病変であることを考慮して“*de novo*”癌と同様に取り扱ってよいと思われる。少なくとも日常診療においては、隆起性病変のみに注目せず、粘膜の発赤、わずかな平坦隆起、陥凹に注意しなければならないことだけは確実であろう。これら平坦早期癌がどのような進行癌へと進展するかは、今後数年の間にわが国の消化器専門家の手によって次々と解明されてゆくことが期待される。それにつけても、早期胃癌の肉眼分類に準じて早期大腸癌を分類するという、大腸癌取り扱い規約の決定は、結果的に正しかったといえよう。

文 献

- 1) 武藤徹一郎, 上谷潤二郎: 早期大腸癌の病理. 癌の臨 25: 461-467, 1979
- 2) Morson BC, Dawson IMP: Gastrointestinal Pathology. 2nd ed, Blackwell Sci Publ, Oxford, 1979, p 654-655
- 3) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約. 第3版, 金原出版, 東京, 1983
- 4) Muto T, Bussey HJR, Morson BC: The evolution of cancer of colon and rectum. Cancer 36: 2251-2270, 1975
- 5) 武藤徹一郎: 大腸ポリープその分類と臨床的取り扱い方について. 日本大腸肛門病会誌 26: 265-274, 1973
- 6) 山田 肅: 大腸早期癌の臨床と病理. 胃と腸 5: 1359-1367, 1970
- 7) 武藤徹一郎, 石川浩一, 喜納 勇ほか: 日本と英国の大腸腺腫に関する組織学的研究 —とくに Malignant Potential を中心に—. 癌の臨 23: 465-468, 1977
- 8) Hill MJ, Morson BC, Bussey HJR: Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. Lancet I: 245-247, 1978
- 9) 武藤徹一郎: 大腸ポリープその病理と臨床—, 南江堂, 東京, 1979, p 51-55
- 10) 武藤徹一郎, 杉原健一, 森田博義ほか: 大腸ポ

- リープの治療方針. 外科治療 57: 177-186, 1987
- 11) Muto T, Kamiya J, Sawada T, et al: Colonoscopic polypectomy in diagnosis and treatment of early carcinoma of the large intestine. *Dis Colon Rectum* 23: 68-75, 1980
 - 12) 武藤徹一郎, 上谷潤二郎, 沢田俊夫ほか: 臨床的に大腸ポリープ (腺腫) から癌への変化が観察された症例の報告. *日消病会誌* 76: 1851-1856, 1981
 - 13) 武藤徹一郎, 上谷潤二郎, 沢田俊夫ほか: 大腸癌の前癌状態—とくに腺腫の形態について. *癌の臨* 27: 961-969, 1981
 - 14) 丸山雅一, 横山善文: 大腸癌の発育進展に関する考察序説. *Prog Dig Endosc* 15: 31-36, 1979
 - 15) 牛尾恭輔, 石川 勉, 笹川道三ほか: 大腸癌, 大腸腺腫の発育経過; X線像による遡及的・時間的検討. *消外* 6: 1362-1376, 1983
 - 16) 武藤徹一郎, 上谷潤二郎, 沢田俊夫ほか: 大腸の小さな扁平隆起性病変 (small flat elevation) の臨床病理学的検討. *胃と腸* 19: 1359-1364, 1984
 - 17) Muto T, Kamiya J, Sawada T, et al: Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 88: 847-851, 1986
 - 18) 武藤徹一郎, 安達実樹, 沢田俊夫ほか: 大腸小早期癌の内視鏡的ならびに組織学的特徴—特に "flat elevation" とⅡaとの関連について. *胃と腸* 22: 397-406, 1987
 - 19) 安達実樹, 武藤徹一郎, 斉藤幸夫ほか: Ⅱc+Ⅱa型早期大腸癌の一例. *胃と腸* 22: 899-905, 1987
 - 20) 上谷潤二郎, 上原健一, 面川正夫ほか: 平坦に近いⅡa+Ⅱc型を呈した直腸早期印環細胞の1例. *Therapeutic Research* 8(suppl 1): 274-279, 1988
 - 21) Adachi M, Muto T, Morioka Y, et al: Flat adenoma and flat mucosal carcinoma (Ⅱb type)—A new precursor of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 31: 236-243, 1988
 - 22) Oohara T, Ogino A, Tohma H, et al: Microscopic adenoma in nonpolyposis coli. *Dis Colon Rectum* 24: 120-126, 1981

Early Carcinoma of the Large Bowel —A Historical Review—

T. Muto

Department of Surgery, University of Tokyo, Tokyo

Fractures of colorectal early carcinoma were historically reviewed. From histological examination of surgically resected specimens it was found that early carcinoma was present in larger adenomas, the larger the adenoma the higher the chance of having carcinoma. After introduction of colonoscopic polypectomy a large number of smaller adenomas were collected for histological examination which had shown that the largest number of early carcinomas belonged to the medium size (1~2cm) and even adenoma under 1cm in diameter had malignant potential around 5%. It became also clear that adenomas with short stalk or broad base had much higher malignant potential than adenomas with long stalk.

Moreover, recent colonoscopy discovered small flat adenomas under 1cm in diameter which contained focal carcinoma quite frequently, and even Ⅱc or Ⅱc+Ⅱa type of early carcinomas were found to exist in the large bowel.

Features of colorectal early carcinoma are variable from polypoid to non-polypoid, even flat lesions, however, true frequency of each lesions is still to be investigated.