

## 生検標本からみた10mm以下の進行大腸癌とsm癌の進展度診断

尾 辻 真 人

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学

(旧鹿児島大学医学部内科学第二講座)

(主任；有馬暉勝教授)

(原稿受付日 平成15年4月8日)

### **Histopathological study of invasion depth diagnosis and lymph node metastasis of small advanced and submucosal invasive colorectal carcinomas less than 10mm in size —With special reference to the histological findings of biopsy sections—**

Masato OTSUJI

Second Department of Internal Medicine (Director: Prof. Terukatsu Arima, M.D.)

Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima 890-8520, Japan

#### **Abstract**

The aim of this study is to predict the invasion depth and lymph node metastasis of small (less than 10mm) advanced and submucosal invasive colorectal carcinomas through the histological findings of biopsy sections.

The objects of this study were 7 cases of advanced and 29 cases of submucosal invasive colorectal carcinomas. Direction and presence of mucosal muscle layer on biopsy section were microscopically analyzed. Histological findings including grade of cytologic atypia (low or high grade adenocarcinoma), differentiation of adenocarcinoma, presence of desmoplastic reaction, and vessel invasion were compared between the biopsy sections and resected specimens to estimate resected specimens' invasion depth.

Microscopic observation on the biopsy section revealed a vertical direction in 12 (33%) cases out of 36 and non-vertical direction in 24 (67%) cases. None of the mucosal muscle layer could be observed in 26 (72%) cases, but it was present in 10 (28%) cases. Both vertical direction and presence of mucosal muscle layer were observed in 8 (22%) cases.

With regard to difference of atypia between the biopsy and resected specimens, atypia of biopsy sections was lower than that of resected specimens in 9 (25%) cases, and showed the same grade of atypia in 27 (75%) cases.

In connection with a relation between grade of cytologic atypia and depth of invasion, frequency of high-grade cancer of the resected specimens increased from the sm1b&c -layer whereas that of the biopsy sections increased from the sm2&3 -layer.

Moderately differentiated carcinomas were apt to appear on resected specimens and biopsy sections as the cancer invaded deeper. This finding distinctively appeared on biopsy sections as the cancer invasion reached the sm2&3 layer or deeper.

Desmoplastic reaction was also observed both in resected specimens and in biopsy sections as the cancer invaded deeper. Severe desmoplastic reaction in biopsy sections indicated that the invasion was in the sm2&3 invasion or deeper.

An investigation of vessel invasion in relation to depth of invasion was performed. Although vessel invasion was found in resected specimens with deeply invasive carcinoma, it was difficult to detect vessel invasion in all biopsy sections.

A combination of histological findings of the biopsy section was evaluated in order to select sm1a lesions because they

were thought to be appropriate for endoscopic resection. However, the sm1a lesions were seen in 5 out of 8 cases (63%), which were obtained by the combination of the findings of low-grade cancer, well-differentiated adenocarcinoma, and absence of desmoplastic reaction.

To find the relationship between histological findings of biopsy section and lymph node metastasis, 6 cases were selected out of 36 cases, which had the combination of high-grade cancer, moderately differentiated adenocarcinoma, and severe desmoplastic reaction in the biopsy sections. As a result, all the cases of lymph node metastasis were able to be selected by this combination, although there were only 2 out of 36 cases.

In the histopathological diagnosis of invasion depth and lymph node metastasis of small advanced and submucosal invasive colorectal carcinomas less than 10mm in size, it was suggested that the histopathological findings of biopsy sections could be helpful, but would not be sufficient to provide an absolute index. So, it is believed that a comprehensive diagnosis, including all other criteria, is needed.

**Key words :** Colorectal neoplasms; Pathology; Biopsy.

## 緒 言

近年、大腸内視鏡機器の発達を主とする大腸疾患に対する診断学の進歩により、10mm以下の大腸癌が多数発見されるようになってきた。その一方で、治療方針という観点からみると、病変が既に粘膜下層に深に浸潤しているにもかかわらず、深達度診断が十分に行われぬまま安易な内視鏡的切除（Endoscopic Mucosal Resection; 以下EMR）がなされていることが多い<sup>1)</sup>。しかしながら10mm以下の小病変の中には、小さな進行大腸癌や粘膜下層浸潤癌（以下sm癌）も含まれ、これらの安易なEMRはリンパ節転移を主とする癌の遺残を引き起こす可能性が高い<sup>2-4)</sup>。

EMRのみで治療完結してよいとされる大腸浸潤癌の条件として、①癌の粘膜下層への浸潤が微小浸潤（300 $\mu$ m程度まで）に留まる ②脈管侵襲なし ③組織型が低分化腺癌あるいは未分化癌以外が掲げられるが<sup>5)</sup>、これらを内視鏡切除前に正確に診断することは現在でも容易ではない。本研究は、切除前に生検がなされた10mm以下の大腸進行癌およびsm癌を組織病理学的に検討し、進展度診断、特に深達度診断の指標を確立することを目的とした。

## 対象および方法

1989年から2002年までの13年間に鹿児島大学第2内科および関連病院において、内視鏡および外科的な切除が行われた10mm以下の大腸進行癌10例およびsm癌47例の計57例のうち、事前に生検が行われかつ生検組織上に癌の確認が可能であった10mm以下の大腸進行癌7例およびsm癌29例の計36例を対象とした。これら36例の治療の方法は内視鏡治療が9例、外科的切除がなされたものが27例であった。現在、癌組織診断基準の違いからその診

断にばらつきの多い粘膜内癌は対象から除外した。

この研究に当たっては、十分なインフォームドコンセントの下に行い、各関連病院の所属長ならびに倫理委員会、および鹿児島大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会の承認を受けた。（承認番号 58）

これらの病変のHematoxylin-Eosin染色組織標本を鏡検し、深達度を決定した。sm癌の深達度については相対分類である工藤の分類<sup>6)</sup>に準拠し、粘膜筋板位置より固有筋層まででsm領域を3等分し、それぞれをsm1, sm2, sm3とし、更にsm1を粘膜筋板の浸潤範囲および粘膜下層の癌の横の拡がり（粘膜部の癌の拡がり）に対し、ごく一部のものをsm1a, 1/2以上のものをsm1c, その中間のものをsm1bとした。しかし、内視鏡治療の適応はsm1aのみとされているため、今回sm1bとsm1cを一括して分類した（以下sm1b&c）。また、現時点で内視鏡治療適応の拡大の可能性の低いsm2およびsm3も一括して検討を行った（以下sm2&3）。また進行癌も深達度の検討では一括した（mp: proper muscle layer, ss: subserosal layer, se: serosal layerを併せてmp&ss&seと表示した。以下mp&ss&se）

組織所見は、癌の異型度（高異型、低異型）については渡辺らの分類<sup>7)</sup>、池上<sup>8)</sup>らの分類を参考にして類別した。

大腸癌の分化度の分類については、大腸癌取扱い規約<sup>9)</sup>に示された組織像を元に振り分けを行ったが、特に高分化と中分化の振り分けについては僅かな構造異型所見、すなわち腺管の分岐と篩状構造を認める場合は中分化癌とした。

病変の表層の間質反応（強・弱・なし）、リンパ管侵襲の有無、静脈侵襲の有無を拾い上げ、深達度との関係を検討した。

生検組織所見についても、病変組織所見とほぼ同様に癌の異型度、癌の分化度、間質反応、リンパ管侵襲、静

脈侵襲を拾い上げ、深達度との関係をみた。

所属リンパ節に転移していた例は、36例中（ただし、外科的切除がなされたものはこのうち27例）2例でそれぞれの深達度はmpとssのいずれも小さな進行癌例であったが、この2例の切除標本および生検標本の組織所見についても検討を行った。

## 結 果

### 1. 対象病変の概要

対象となった36例の男女比は男性29例・女性7例で、平均年齢は男64.2歳、女60.57歳であった。病変の存在部位は、直腸7例、S状結腸21例、下行結腸2例、横行結腸4例、上行結腸及び盲腸2例で、直腸・S状結腸とそれ以外の深部大腸の比は28：8であった。病変の深達度はそれぞれsm1a 6例、sm1b&c 3例、sm2 19例、sm3 1例、mp 3例、ss 4例であった。

### 2. 生検標本の方向性

生検標本の断面の方向は、垂直に切れたものが12例（33%）、水平に切れたものが24例（67%）であった（Table 1）。生検の組織像の中に粘膜筋板が確認できたのは10例（28%）、粘膜筋板の存在が確認できなかった例が26例（72%）であった（Table 1）。また、垂直に切れかつ粘膜筋板が確認できたものは8例（22%）に過ぎなかった（Table 1）。

Table 1. Direction and detection rate of the mucosal muscle layer of the biopsy sections.

Vertical section		Non-Vertical section		Total
m.m. detected	m.m. undetected	m.m. detected	m.m. undetected	
8 (22%)	4 (11%)	2 (6%)	22 (61%)	36 (100%)
12 (33%)		24 (67%)		36 (100%)

m.m.;muscularis mucosae

### 3. 生検標本と切除標本の異型度の比較

生検標本と切除標本の異型度の比較では、それぞれの異型度がほぼ同じであったものが27例（75%）、切除標本の異型度が生検標本より高かったものが9例（25%）で、生検標本の方が切除標本の異型度より高い異型を示したものは1例もなかった（Table 2）。

Table 2. Difference of the histological atypia between resected specimen and biopsy section.

Biopsy sections lower than resected specimens	Biopsy sections same as resected specimens	Biopsy sections higher than resected specimens	Total
9 (25%)	27 (75%)	0 (0%)	36 (100%)

### 4. 深達度別にみた癌の異型度

#### a. 切除標本

sm1aでは高異型度1例（17%）低異型度5例（83%）、sm1b&cでは高異型度3例（100%）低異型度0例（0%）、sm2&3では高異型度19例（95%）低異型度1例（5%）、mp&ss&seでは高異型度7例（100%）低異型度0例（0%）であり、sm1aを除きほとんどが高異型度を示していた（Table 3a）。

Table 3a. Relationship between the histological atypia and the depth of invasion (resected specimens).

	Low grade cancer	High grade cancer	Total
sm1a	5	1	6
sm1b&c	0	3	3
sm2&3	1	19	20
mp&ss&se	0	7	7
Total	6	30	36

$\chi^2=23.16$   $\chi^2_0(3, 0.05)=7.81$   $\chi^2 > \chi^2_0$   $p < 0.001$   
sm1a, sm1b&c, sm2&3; invasion of submucosal layer by cancer (Kudo's classification).  
mp&ss&se; invasion of the proper muscle, subserosal and serosal layer by cancer.

#### b. 生検標本

sm1aでは高異型度1例（17%）低異型度5例（83%）、sm1b&cでは高異型度1例（33%）低異型度2例（67%）、sm2&3では高異型度19例（95%）低異型度1例（5%）、mp&ss&seでは高異型度7例（100%）低異型度0例（0%）であり、sm2&3より深達度が増すと高異型度がほとんどを占める傾向が得られた（Table 3b）。

Table 3b. Relationship between the histological atypia and the depth of invasion (biopsy sections).

	Low grade cancer	High grade cancer	Total
sm1a	5	1	6
sm1b&c	2	1	3
sm2&3	1	19	20
mp&ss&se	0	7	7
Total	6	30	36

$\chi^2=21.83$   $\chi^2_0(3, 0.05)=7.81$   $\chi^2 > \chi^2_0$   $p < 0.001$   
sm1a,sm1b&c , sm2&3; invasion of submucosal layer by cancer (Kudo's classification).  
mp&ss&se; invasion of the proper muscle, subserosal and serosal layer by cancer.

### 5. 深達度別にみた癌の分化度

#### a. 切除標本

sm1aでは中分化1例（17%）高分化5例（83%）、sm1b&cでは中分化1例（33%）高分化2例（67%）、sm2&3では中分化6例（30%）高分化14例（70%）、

mp&ss&seでは中分化3例(43%) 高分化4例(57%)であり、深達度が増すにつれて中分化の割合は増える傾向が得られた (Table 4a)。

Table 4a. Relationship between the histological differentiations of the adenocarcinoma and the depth of invasion (resected specimens).

	Well differentiated	Moderately differentiated	Total
sm1a	5	1	6
sm1b&c	2	1	3
sm2&3	14	6	20
mp&ss&se	4	3	7
Total	26	10	36

$\chi^2=1.058$   $\chi^2_0(3, 0.05)=7.81$   $\chi^2 < \chi^2_0$   $p=0.7871$   
 sm1a, sm1b&c, sm2&3; invasion of submucosal layer by cancer (Kudo's classification).  
 mp&ss&se; invasion of the proper muscle, subserosal and serosal layer by cancer.

b. 生検標本

sm1aでは中分化0例(0%) 高分化6例(100%), sm1b&cでは中分化0例(0%) 高分化3例(100%), sm2&3では中分化6例(30%) 高分化14例(70%), mp&ss&seでは中分化3例(43%) 高分化4例(56%)であり、sm2&3より深達度が増すと中分化が出現する傾向が得られた (Table 4b)。

Table 4b. Relationship between the histological differentiations of adenocarcinoma and the depth of invasion (biopsy sections).

	Well differentiated	Moderately differentiated	Total
sm1a	6	0	6
sm1b&c	3	0	3
sm2&3	14	6	20
mp&ss&se	4	3	7
Total	27	9	36

$\chi^2=4.457$   $\chi^2_0(3, 0.05)=7.81$   $\chi^2 < \chi^2_0$   $p=0.2161$   
 sm1a, sm1b&c, sm2&3; invasion of submucosal layer by cancer (Kudo's classification).  
 mp&ss&se; invasion of the proper muscle, subserosal and serosal layer by cancer.

6. 深達度別にみた間質反応の有無

a. 切除標本

sm1aでは間質反応なし2例(33%) 間質反応弱3例(50%) 間質反応強1例(17%), sm1b&cでは間質反応なし1例(33%) 間質反応弱2例(67%) 間質反応強0例(0%), sm2&3では間質反応なし0例(0%) 間質反応弱7例(35%) 間質反応強13例(65%), mp&ss&seでは間質反応なし0例(0%) 間質反応弱1例(14%) 間質反応強6例(86%)であり、sm2&3以深で強い間質反応が出現していた (Table 5a)。

Table 5a. Relationship between the presence of desmoplastic reaction and the depth of invasion (resected specimens).

	D.R. none	D.R. mild	D.R. severe	Total
sm1a	2	3	1	6
sm1b&c	1	2	0	3
sm2&3	0	7	13	20
mp&ss&se	0	1	6	7
Total	3	13	20	36

$\chi^2=15.79$   $\chi^2_0(6, 0.05)=12.59$   $\chi^2 > \chi^2_0$   $p=0.0149$   
 sm1a, sm1b&c, sm2&3; invasion of submucosal layer by cancer (Kudo's classification).  
 mp&ss&se; invasion of the proper muscle, subserosal and serosal layer by cancer.  
 D.R. ; desmoplastic reaction

b. 生検標本

sm1aでは間質反応なし5例(83%) 間質反応弱1例(17%) 間質反応強0例(0%), sm1b&cでは間質反応なし2例(67%) 間質反応弱1例(33%) 間質反応強0例(0%), sm2&3では間質反応なし5例(25%) 間質反応弱5例(25%) 間質反応強10例(50%), mp&ss&seでは間質反応なし1例(14%) 間質反応弱2例(29%) 間質反応強4例(57%)であり、sm2&3以深で強い間質反応が出現していたが、切除標本の間質反応を完全には反映していなかった (Table 5b)。

Table 5b. Relationship between the presence of desmoplastic reaction and the depth of invasion (biopsy sections)

	D.R. none	D.R. mild	D.R. severe	Total
sm1a	5	1	0	6
sm1b&c	2	1	0	3
sm2&3	5	5	10	20
mp&ss&se	1	2	4	7
Total	13	9	14	36

$\chi^2=11.11$   $\chi^2_0(6, 0.05)=12.59$   $\chi^2 < \chi^2_0$   $p=0.0851$   
 sm1a, sm1b&c, sm2&3; invasion of submucosal layer by cancer (Kudo's classification).  
 mp&ss&se; invasion of the proper muscle, subserosal and serosal layer by cancer.  
 D.R. ; desmoplastic reaction

7. 深達度別にみた脈管侵襲

a. 切除標本

sm1aでは脈管侵襲陽性0例(0%) 脈管侵襲陰性6例(100%), sm1b&cでは脈管侵襲陽性1例(33%) 脈管侵襲陰性2例(67%), sm2&3では脈管侵襲陽性10例(50%) 脈管侵襲陰性10例(50%), mp&ss&seでは脈管侵襲陽性6例(86%) 脈管侵襲陰性1例(14%)であり、

sm1bから脈管侵襲が出現し、深達度が深くなるにつれてその頻度が増す傾向を示していた (Table 6a)。

Table 6a. Relationship between the vessel invasion and the depth of invasion (resected specimens).

	Vessel invasion negative	Vessel invasion positive	Total
sm1a	6	0	6
sm1b&c	2	1	3
sm2&3	10	10	20
mp&ss&se	1	6	7
Total	19	17	36

$\chi^2=9.824$   $\chi^2_0(3, 0.05)=7.81$   $\chi^2 > \chi^2_0$   $p=0.0201$   
 sm1a, sm1b&c, sm2&3; invasion of submucosal layer by cancer (Kudo's classification).  
 mp&ss&se; invasion of the proper muscle, subserosal and serosal layer by cancer.

b. 生検標本

sm1aでは脈管侵襲陽性0例(0%)脈管侵襲陰性6例(100%), sm1b&cでは脈管侵襲陽性0例(0%)脈管侵襲陰性3例(100%), sm2&3では脈管侵襲陽性0例(0%)脈管侵襲陰性20例(100%), mp&ss&seでは脈管侵襲陽性0例(0%)脈管侵襲陰性7例(100%)であり、深達度が増しても生検標本上で脈管侵襲を確認することは難しかった (Table 6b)。

Table 6b. Relationship between the vessel invasion and the depth of invasion (biopsy sections).

	Vessel invasion negative	Vessel invasion positive	Total
sm1a	6	0	6
sm1b&c	3	0	3
sm2&3	20	0	20
mp&ss&se	7	0	7
Total	36	0	36

sm1a, sm1b&c, sm2&3; invasion of submucosal layer by cancer (Kudo's classification).  
 mp&ss&se; invasion of the proper muscle, subserosal and serosal layer by cancer.

8. 生検標本からみたEMR可能なsm1aの推定

生検標本の組織像で間質反応がないか弱いと判定されたものは22例で、深達度はsm1a 6例, sm1b&c 3例, sm2&3 10例, mp 2例, ss 1例であり、この中にsm1aは6例全例が含まれていたが、その比率は27%であった (Fig. 1a)。

間質反応が全くないと判定されたのは13例で、その深達度は、sm1a 5例, sm1b&c 2例, sm2&3 5例, ss 1例であり、sm1aの比率は39%であった (Fig. 1b)。

組織像で低異型と判定されたのは8例で、その深達度はsm1a 5例, sm1b&c 2例, sm2&3 1例であり、

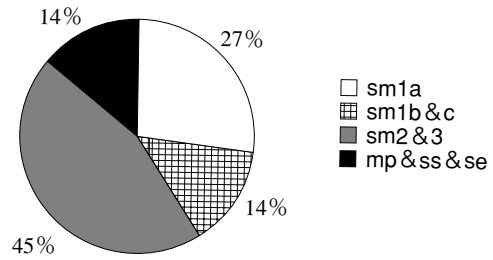


Fig. 1a. Depth of invasion in cases with the findings of the mild or none of desmoplastic reaction in the biopsy sections. (n=22)

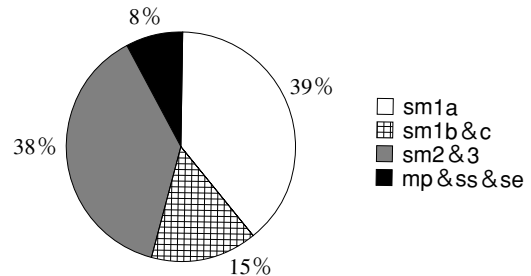


Fig. 1b. Depth of invasion in cases with the findings of none of desmoplastic reaction in the biopsy sections. (n=13)

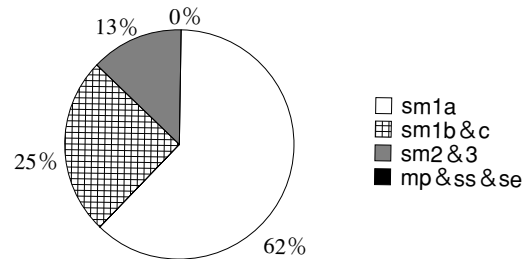


Fig. 1c. Depth of invasion in cases with the findings of the low grade cancer in the biopsy sections. (n=8)

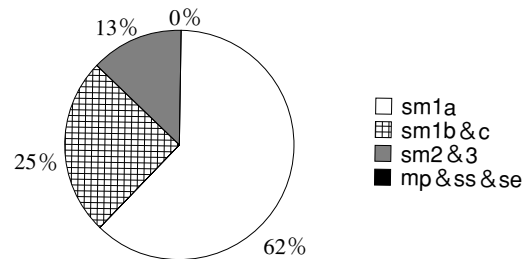


Fig. 1d. Depth of invasion in cases with the findings of the low grade cancer, well differentiated adenocarcinoma, and mild or none of desmoplastic reaction in the biopsy sections. (n=8)

sm1aの比率は62%であった (Fig. 1c)。

また分化度が高分化かつ異型度が低異型度かつ間質反応弱もしくはなしという条件を満たすものは36例中8例で、深達度はsm1a 5例, sm1b&c 2例, sm2&3 1例であり、進行癌においては1例もなく、sm1aの比率は62%であった (Fig. 1d)。

### 9. 生検標本からみたリンパ節転移の予測

生検標本の組織像で、分化度が中分化かつ異型度が高異型度かつ間質反応強という条件を満たすものは36例中6例であった (Fig. 2a)。一方検討対象とした36例のうち27例が外科的に治療され、9例は内視鏡治療のみで経過観察となっているが、この27例のうち所属リンパ節に転移していたのは2例に過ぎなかった。しかしながらこの2例はいずれも生検標本組織上悪性度が高いと判断した前記の6例に含まれていた (Fig. 2b)。

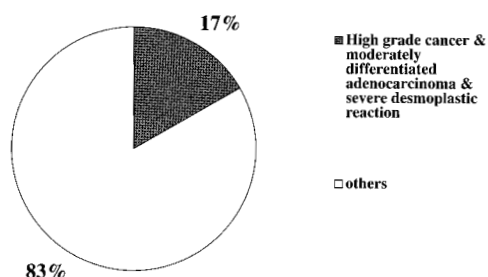


Fig. 2a. Frequency of the cases with the findings of the high grade cancer, moderately differentiated adenocarcinoma and severe desmoplastic reaction in the biopsy sections. (n=36)

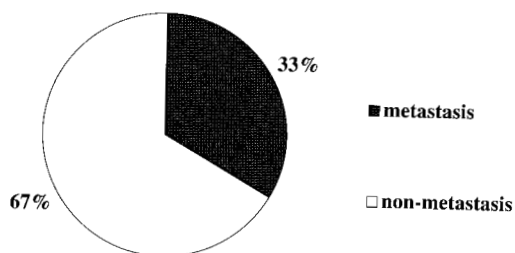


Fig. 2b. Frequency of regional lymph node metastasis in cases with the findings of the high grade cancer, moderately differentiated adenocarcinoma and severe desmoplastic reaction in the biopsy sections. (n=6)

## 考 察

X線診断や内視鏡機器の進歩による大腸癌診断学の発達に伴い、近年小さな大腸癌の拾い上げが可能になり、殊に10mm以下の小さな大腸癌の発見数が増してきている<sup>9)</sup>。また治療面においても内視鏡治療や鏡視下手術など低侵襲な治療法の開発・普及が著しく、早期診断に加え、適切な治療が施された早期大腸癌の予後は良好と言っていい。しかしながら、10mm以下の小さな大腸癌に対しては、それらの中に既に深部浸潤しているものが存在するにもかかわらず、詳細な質的診断がなされぬまま安易なポリペクトミーが先行し、その結果としての癌の遺残・再発を引き起こしている<sup>10)</sup>。

このような例を減少させるためには、治療前に正確な進展度診断がなされることが望まれるが、X線診断、内

視鏡診断、超音波内視鏡 (以下EUS) 診断、拡大内視鏡診断いずれも単独で確実な深達度診断は難しく、所属リンパ節への転移の可能性や遠隔転移との関係が密接な癌の深達度診断の明確な指標は確立したとは言い難い<sup>11-14)</sup>。特に10mm以下の小さな進行癌例についてはまとまった報告も少なく、深達度診断の指標となるそれらの臨床病理学的事項についてはその情報も多くない<sup>15)</sup>。併せて、これらの画像診断の主たる目的は、特にEUSにおいては直接病変のルーベ像や組織構築を類推することにあると云え、それらの画像診断に加え病変の組織像の一部である生検組織像を検討することは診断の精度を増すことに繋がるものと考えられる。著者は治療方針上問題となる10mm以下の小さな進行癌および微小浸潤を含むsm癌例の生検標本を検討することで深達度診断の指標について考察した。

深達度診断をする上で生検標本の剖面がどのように現れているかは重要であるが、生検標本の剖面の方向は、それが粘膜に対し垂直方向の剖面であり、かつ粘膜固有層の最深部を示す粘膜筋板の存在が明瞭であれば病変の成り立ちが推測しやすい。池上<sup>16)</sup>は、腫瘍発育の観点から、smに浸潤する大腸癌では、smに浸潤している直上あるいはその近傍の粘膜内で必ず粘膜内全層性増殖がみられ、このことは癌がsmに浸潤する必要条件と考えられると述べ、sm癌の病理的な診断を下す上で粘膜固有層全体の垂直方向の情報の重要性を報告している。

しかしながら著者の検討では、垂直に切れたものが33%、垂直に切れかつ粘膜筋板が確認されたものは22%と必ずしも生検標本の剖面の方向性は良好でない結果を示した。藤田<sup>17)</sup>は一般に癌の粘膜下層への浸潤は粘膜筋板を越えて癌の浸潤が認められた場合に確診されるが、生検標本においては粘膜筋板が確実に採取される保証はないと述べている。下田<sup>18)</sup>は胃の分化型腺癌でsm癌であった126例の生検標本を検討し、総生検数404個中粘膜筋板以下が確認されたのは140個 (35%) のみであったと報告している。また中村・喜納<sup>19)</sup>は生検標本について、生検標本は一般的に小さく、標本の作成過程において方向づけられた一定の面を標本上に出すことは困難で、一つの組織片からは多くの異なった面の出現する可能性があり、切除標本上で粘膜面に対して垂直方向の形態が生検標本上で常に現れるとは限らないため、生検標本を検鏡する場合には、組織標本は三次元である組織のある一断面 (二次元) を観察していることになるから、一次元高い形態を思考しながら標本の観察を行わねばならないと述べている。今回の検討もこれを裏付けるものとなり、標本の方向性の観点からは深達度の推測は必ずしも容易ではないものと考えられた。

生検標本と切除標本の異型度が同一であるのか、かな

りの乖離が見られるのかについては、病変の深達度を推定する上で重要である。10mm以下の病変に限定した今回の検討では、生検標本と切除標本の異型度の比較において、それぞれの異型度がほぼ同じであったものが75%、切除標本の異型度が生検標本より高かったものが25%で、生検標本の方が切除標本の異型度より高い異型を示したものは1例もないという結果が得られた。

岡部ら<sup>20)</sup>は、sm癌のみでしかも大きさを限定せず行った検討ではあるが、生検組織像と切除標本の粘膜内癌部の癌巣について異型度を比較すると、ほぼ同じ異型度であったものと、切除標本の異型度が生検標本の異型度より高かったものに大別されたと述べている。大倉は<sup>21)</sup>、大腸の生検標本と切除標本の対比において、生検標本より異型の低くなった切除標本例は5%未満であると報告している。したがって、生検標本の異型度から最終的な切除標本の異型度を推定する場合、その異型を基準として切除標本の異型が同一かそれを上回る可能性のみを念頭におき、病変の深達度あるいは組織構築を推測すべきであると考えられた。

大腸癌の異型度をいかに捉えるかについては、中村<sup>22)</sup>はそれを連続体であるため良悪性に分割すると必ず境界病変が出現するとしながらも、異型度係数の導入により得た癌組織判定基準から異型度の弱い癌が存在することに触れている。渡辺ら<sup>7)</sup>も、独自の組織診断基準を用い、大腸癌を高異型度癌と低異型度癌の2群に分類し、池上ら<sup>8)</sup>も高異型度癌と低異型度癌を定義している。著者も主に渡辺の分類に従い、生検標本と切除標本それぞれに深達度との関連を考察したが、切除標本では、EMR可能なsm1aとsm1b&c以深で異型度に差を認めた。しかし、実際の生検標本の検討では、sm1aとEMR不可とされるsm1b&cの間に差はなく、sm2&3から高異型度癌が多くを占める結果であった。大腸癌の組織像を低異型度と高異型度に分けて検討した試みは文献上多くはないが<sup>23)</sup>、片桐ら<sup>24)</sup>は進行大腸癌の検索から低異型度癌は高異型度癌に比べて転移率や脈管侵襲率が低かったと述べている。また、味岡ら<sup>25)</sup>もsm癌の同様な検討で低異型度癌と高異型度癌のリンパ管侵襲率が12.5%と30.4%、静脈侵襲率が0%と19.6%と報告している。著者の検討でも、sm癌の微妙な亜分類に寄与する結果は示さなかったが、深達度が増すにつれて高異型癌の頻度が上昇する傾向は得られ、10mm以下のsm癌および進行癌の治療方針を決定する際に情報を与えるものと考えられた。一方異型度の振り分けはその基準が表として示されており<sup>7)</sup>、実際高異型度癌と低異型度癌の診断は典型例では容易とはいえ、中間の異型を示すものをどう取り扱うかという点では問題点を残している。このため、さらに分化度からみた検討を行った。

大腸腺癌の分化度については、一般に癌の浸潤に伴いその分化度が低くなる傾向がある。江頭ら<sup>26)</sup>は、sm癌44例の検討で大腸癌では深達度が深くなるほど中分化腺癌が増加する傾向があり、また浸潤部に中分化腺癌がみられた症例は全例粘膜内にも中分化腺癌がみられたとしている。池上ら<sup>27)</sup>もsm癌141例を検索し、sm浸潤度が深くなるにつれ、中分化腺癌を混在した病変が多くなるとともに、癌巣内に占める中分化腺癌の割合も増加する傾向があると述べている。著者の検討では、中分化の成分はsm1b&cより深い深達度ではほぼ一定の割合で現れる傾向であったが、生検標本ではsm2&3以深の例で認められた。近年この中分化の意義づけを癌浸潤の先進部において捉え、所属リンパ節への転移の指標とする報告は増えつつあるが<sup>28-30)</sup>、生検標本上で深達度との関係のみをみた報告は少ない。岡部ら<sup>31)</sup>は、sm癌の検討で癌先進部の分化度の低下を転移・再発の重要なリスクファクターと報告しているが、池上ら<sup>27)</sup>は必ずしも指標とはならないと述べ、未だその評価は定まったとはいえない。しかしながら、いずれの報告も深達度との関係は認めており、生検標本上の中分化腺癌の存在は、10mm以下の病変という限定した対象であっても深部浸潤を警告する指標と考えられた。

大腸癌が間質に浸潤した際の反応は、線維芽細胞の活性化及びその増殖と繊維化であり、*desmoplastic reaction*（以下間質反応）と呼ばれ、欧米では癌の診断基準の重要な診断項目となっている<sup>32) 33)</sup>。Nishigamiら<sup>34)</sup>は、大腸sm癌137例の切除標本の検索を行い、間質反応はsm1では一例も認められず、間質反応陽性であったのはすべてsm2以深の例であったと報告している。またNakadaら<sup>35)</sup>も同様に大腸sm癌25例の検討で間質反応を認めたのはすべてsm2以深の例であったと述べている。これらの報告は実際の生検標本ではなく、切除標本の病巣の表層の病理組織診断を行いsm1では間質反応がみられないとしているが、その一方で粘膜内癌から進行癌までの大腸癌を対象に実際の生検標本を観察した池上ら<sup>8)</sup>は、sm1で間質反応陽性例を25.0%、sm2&3で58.5%とかなり高く報告している。対象は異なるが著者の実際の生検標本での検討では池上らの報告に近い結果となり、さらに藤田ら<sup>17)</sup>や斎藤<sup>36)</sup>が述べているように生検標本上の間質反応の存在をもって浸潤癌の可能性を判断すべきものと思われたが、深達度診断の観点からはその他の因子と同様に間質反応のみでsm1aとそれ以外の鑑別は困難と考えられた。

大腸癌取扱い規約において、大腸癌の内視鏡摘除後に切除標本上明らかな脈管内癌浸潤を認めれば追加腸切除の条件にあてはまるとされている<sup>5)</sup>。しかし、一見絶対的ともいえそうなこの基準は実際の鏡下での判定時に

は苦慮する事が多く、明らかな脈管侵襲を呈している例の判定は一致する一方で、各判定医間でバラツキがあることも報告されている<sup>37)</sup>。大腸sm癌の脈管侵襲については、田村ら<sup>38)</sup>は、sm癌164例の検討で癌の浸潤が深部に及ぶほど脈管侵襲の割合が増していると報告しており、井上ら<sup>39)</sup>もsm癌86例の検討で同様に報告し、為我井らも10mm以下と対象を限定したsm癌53病変の検討で同傾向であったと述べている。著者の検討でも切除標本上はsm1bから脈管侵襲が出現し、深達度が深くなるにつれてその頻度が増す傾向を示していた。しかしながら生検標本上での脈管侵襲を検討した報告はなく、今回の検討でも生検標本上での脈管侵襲は全く判定できないという結果であった。脈管侵襲は、特にリンパ管侵襲については腫瘍辺縁部の粘膜筋板の直下で判定されることが多いとはいえ、生検で粘膜下層の組織がほとんど得られないことを考慮に入れると妥当な結果と思われ、生検での脈管侵襲の判定はやはり困難と考えられた。

今回の検討で生検標本上の個々の組織所見を検索したが、深達度診断およびsm1aの鑑別に対しいずれの所見も単独では十分な情報を与えるものとは言い難く、このためさらにこれらの所見の組み合わせによる検討を加えた。深部浸潤の指標を求め、早期の大腸癌で生検標本と切除標本の対比を行った報告は少なく、岡部らや池上らの報告がみられるに過ぎない。この中で岡部ら<sup>20)</sup>は20mm以下の大腸sm癌という著者の検討例とは異なる対象であるが、生検上の間質反応の重要性について述べ、また池上ら<sup>8)</sup>も大きさを限定しないsm癌の検討でやはり間質反応、高異型度癌に言及している。10mm以下の小さな大腸癌という著者の検討でもこの傾向は得られ、いずれも深部浸潤の指標となりうるものが示されたが、その一方で生検上の癌の分化度が高いことに加え、低異型度かつ間質反応が認められないことがEMR可能なsm1a病変の抽出にも指標を与えていた。しかしながら、深達度診断に対してはすべての組み合わせを用いても絶対的な指標とは成り得ず、生検所見単独での深達度の推定は困難と考えられた。

大腸sm癌の所属リンパ節への転移率については小平ら<sup>1)</sup>が、多施設からの大腸sm癌1806例の集計を行い、sm癌全体で8.5%、深達度別にsm1:3.2%、sm2:11.0%、sm3:12.0%と深達度が深くなるにつれ転移の頻度が高くなると報告しており、内視鏡治療を行う上で常に考慮に入れておかなければ成らない問題である。実際今回の10mm以下の病変でも2例の所属リンパ節への転移例が認められている。しかしながらどのようなsm癌が転移し易いのかについての指標は既報告が癌の深部浸潤、脈管侵襲陽性、癌の分化度が低もしくは中分化、そして切除標本上での癌の先進部のbuddingもしくはsproutingなど

を掲げているが未だ確実なものを同定し得ていない<sup>30) 31)</sup>。今回の検討では小さな病変の深達度診断に生検標本の組織像がある程度寄与することを示したが、生検上、高異型癌かつ中分化癌かつ間質反応強と判定したのは6例であり、転移陽性の2例はいずれもこの条件を満たしていた。完全切除された標本でも指標の確立に苦慮している現況からはこの所見は確実と言いがたいが、生検のみが行われた段階で治療方針に対し注意を喚起するという点では指標となりうるものと考えられた。

以上の検討からは10mm以下のsm癌および進行癌の深達度および進展度診断において、その他多くのsm癌と同じく生検標本の組織所見を参考にすることで正確な治療方針を立て得るものと思われたが、単一では絶対的な指標とは成り得ず現時点ではその他の画像診断を含めた総合的な評価をなすべきであると考えられた。

## 結 語

1. 10mm以下の小さな大腸進行癌7例および10mm以下のsm癌29例、計36例の生検標本と切除標本を比較検討し以下の結果を得た。
2. 生検標本の断面の方向性の検討では、垂直方向の断面が得られていた例が33%、垂直方向でかつ組織所見の中に粘膜筋板が認められた例は22%と深達度診断を行う上で必ずしも良好と云えなかった。
3. 生検標本と切除標本の異型度の差異については両者の異型がほぼ同一であった例が75%、切除標本の異型度が生検標本より高い例が25%、切除標本の異型が生検標本の異型を下回った例は0%であり、生検標本の異型は切除標本の異型をほぼ反映していた。
4. 生検標本と切除標本の組織像を高異型度癌と低異型度癌に振り分け、深達度との関係を見ると、いずれも深達度が深くなるにつれて低異型度癌の頻度が減り高異型度癌の頻度が増していた。しかしながら、切除標本ではすでにsm1b&cから高異型度癌の比率が増す一方、生検標本ではsm2まで浸潤しないと高異型度癌の比率に変化がなく、切除標本との間に乖離がみられた。
5. 生検標本と切除標本の組織像を分化度で高分化癌と中分化癌に振り分け、深達度との関係を見ると、特に生検標本ではsm2&3で深で中分化の要素が得られており、深部浸潤の指標になるものと考えられた。
6. 切除標本の組織像で間質反応と深達度との関係を見ると、いずれも深達度が深くなるにつれて間質反応が強くなり、生検標本でも同様の傾向で深部浸潤の指標になるものと考えられた。
7. 切除標本の組織像で脈管侵襲と深達度との関係のみ



ると、深達度が深くなるにつれて脈管侵襲の出現頻度が増していたが、生検標本上での確認は難しかった。

8. EMR可能なsm1aを抽出するために、生検標本上、癌の異型度・分化度・間質反応を用いて検討したが、低異型度かつ高分化かつ間質反応なしという条件でもsm1aの比率は63%であった。
9. 今回の対象36例中所属リンパ節転移陽性であったのは2例であったが、生検標本上、高異型度癌かつ中分化腺癌かつ間質反応強であった6例の中に2例とも含まれていた。
10. 10mm以下のsm癌および進行癌の深達度および進展度診断において、生検標本の組織所見もその一助となりうる可能性が示されたが、単一では絶対的な指標とは成り得ず現時点ではその他の画像診断を含めた総合的な評価をなすべきであると考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、ご指導、ご校閲を賜りました恩師有馬暉勝教授に深謝致します。病理学のご指導を賜りました東京医科歯科大学前教授中村恭一博士に感謝致します。また本研究を指導して下さいました鹿児島大学第2内科前講師美園俊明博士に感謝致します。さらに本研究にご協力いただきました南風病院西俣寛人博士および南風病院消化器病センターの先生方、鹿児島大学第2内科消化器研究グループの先生方に厚く御礼申し上げます。

本研究の一部は第48回消化器内視鏡学会総会シンポジウムにおいて発表した。

## 文 献

- 1) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一, 渡辺英伸, 丸山雅一, 牛尾恭輔 他. 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 1994; 29: 1137-42.
- 2) 為我井芳郎, 工藤進英, 池原伸直, 木暮悦子, 原栄志, 大塚和郎 他. 大腸sm massive癌(大きさ10mm以下)の内視鏡診断. 胃と腸 2001; 36: 1391-1401.
- 3) 新原 亨, 西俣寛人, 美園俊明, 徳元 攻, 藤林圭一, 尾辻真人 他. 遡及的検討が可能であった小さなS状結腸pm癌の一例. 胃と腸 1993; 28: 1217-23.
- 4) 美園俊明, 西俣寛人, 西俣嘉人, 新原 亨, 尾辻真人, 中村勇一 他. 経過観察された表面型起源の小さな大腸進行癌の一例. 胃と腸 1995; 30: 213-18.
- 5) 大腸癌研究会(編). 大腸癌取扱い規約, 改訂第6版. 東京, 金原出版, 1998: 31-36.
- 6) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡, 山本睦生, 小山真, 武藤輝一. 大腸sm癌のsm浸潤の分析と治療方針—sm浸潤度分類について—. 胃と腸 1984; 19: 1349-55.
- 7) 渡辺英伸, 味岡洋一. 大腸良悪性境界病変の病理. 病理と臨床 1988; 11: 1280-92.
- 8) 池上雅博, 江藤哲哉, 諏訪勝仁, 山下伸子, 牛込新一郎. 大腸腫瘍の生検診断. 病理と臨床 1999; 17: 1163-72.
- 9) 山地 裕, 光島 徹: どう扱うか, 小さなポリープ(3) 人間ドックにて発見された大腸ポリープの分析 早期大腸癌 2000; 3: 263-70.
- 10) Maruyama M The Indications for Colonic Polypectomy, as Determined by the Histological Appearances of the Polypectomy Site; Review of Clinical Research in Gastroenterology Igaku-Shoin 1988: 145-64.
- 11) 菊池陽介, 津田純郎, 頼岡 誠, 佐藤 茂, 帆足俊男, 八尾建史 他. sm massive 以深に浸潤した10mm以下の大腸癌の超音波内視鏡診断. 胃と腸 2001; 36: 1417-26.
- 12) 河野弘志, 鶴田 修, 豊永 純. 早期大腸癌の深達度診断, 飯田三雄(編), 図説消化器病シリーズ8 大腸癌, 大腸ポリープ. 東京: MEDICAL VIEW, 2001: 55-57.
- 13) 渡 二郎, 齊藤裕輔, 藤谷幹浩, 太田智之, 前本篤男, 藤城貴教 他. 大腸腫瘍に対するEUSの実際(4) 早期大腸癌の深達度診断におけるEUSの有用性—注腸X線検査との比較から. 早期大腸癌 1999; 3: 265-74.
- 14) 今井 裕, 杉野吉則, 湯浅祐二, 栗林幸夫, 渡邊昌彦, 北島正樹 他. 大腸癌の深達度診断 4) MRIからみた直腸癌の深達度診断. 胃と腸 2001; 36: 403-11.
- 15) 永田信二, 田中信治, 春間 賢, 日山 亨, 北台靖彦, 吉原正治 他. 最大径10mm以下の小進行大腸癌の特徴に関する臨床病理学的検討. Gastroenterological Endoscopy 1999; 41: 2358-67.
- 16) 池上雅博, 劉 鉄成, 斎藤彰一, 鈴木俊雄, 佐藤泰弘, 一ノ瀬万紀子 他. 大腸sm癌からみた大腸癌の自然史. 胃と腸 1996; 31: 1617-25.
- 17) 藤田 浩, 大倉康男, 八巻悟郎. 深達度診断における生検診断の意義. 胃と腸 2001; 36: 269-75.

- 18) 下田忠和. 大腸癌診断に必要な病理. 飯田三雄 (編), 図説消化器病シリーズ8 大腸癌, 大腸ポリープ. 東京: MEDICAL VIEW, 2001: 8-21.
- 19) 中村恭一, 喜納 勇. 消化管の病理と生検診断. 東京: 医学書院, 1980: 24-29.
- 20) 岡部 聡, 村瀬尚哉, 椿 昌裕, 遠藤光夫. 大腸sm癌における中分化腺癌成分の予後因子としての意義. 消化器内視鏡 1996; 8: 937-44.
- 21) 大倉康男 小さなポリープの摘除にまつわる問題点 (2)病理診断における諸問題 早期大腸癌 2000; 4: 279-86.
- 22) 中村恭一: 大腸癌の構造. 東京: 医学書院, 1989.
- 23) 石黒信吾, 下村哲也, 宮崎守成, 藤井恭子, 辻 直子, 眞能正幸 他. 10mm以下のsm癌深部浸潤癌の病理学的特徴. 胃と腸 1994; 36: 1346-52.
- 24) 片桐耕吾, 渡辺英伸, 味岡洋一, 吉田光宏, 酒井義浩. 高分化型進行大腸癌の高・低異型度による生物学的悪性度の差について. 胃と腸 1994; 29: 841-49.
- 25) 味岡洋一, 渡辺英伸, 片桐耕吾, 小林正明, 前尾征吾, 吉田光宏 他. 異型度と進展様式からみた早期大腸癌. 消化器外科. 1992; 15: 1321-28.
- 26) 江頭由太郎, 平田一郎, 勝 健一. 大腸sm癌における癌の分化度と悪性度の関係. 消化器内視鏡 1996; 8: 915-21.
- 27) 池上雅博, 野尻卓也, 鈴木俊雄, 一ノ瀬万紀子, 佐藤泰弘, 足利 建. 大腸sm癌の病理—とくにPG型癌, NPG型癌と癌組織型との関係. 消化器内視鏡 1996; 8: 953-61.
- 28) 西村元一, 宮崎逸夫, 神野正博. 大腸中分化腺癌症例の検討—先細り指数による補助診断—. 消化器内視鏡 1996; 8: 931-36.
- 29) Haggitt RC, Clotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas. Gastroenterology 1985; 89: 328-36.
- 30) Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR, Tasuta S, Ohtsu N, Hiraga Y et al. Endoscopic treatment of invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. Gastroenterology 1995; 30: 710-17.
- 31) 岡部 聡. 大腸sm癌の転移のリスクファクターに関する検討. 日本大腸肛門病学会雑誌 1994; 47: 564-75.
- 32) Helwig EB. Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 1959; 2: 5-17.
- 33) 三富弘之, 三上哲夫, 岡安 勲. sm癌診断における desmoplastic reactionの意義 (2)大腸粘膜下浸潤癌診断における desmoplastic reactionの意義. 早期大腸癌 2000; 4: 177-85.
- 34) Nishigami T, Yamada M, Nakasho K, Mizogami Y, Yamamura M, Satomi M et al. Assessment Biopsy of Submucosal Invasive Colorectal Cancer and Treatment Selection Acta Med Hyogo 1996; 21: 31-37.
- 35) Nakada I, Tazaki T, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y, Sato S, et al. Desmoplastic Response in Biopsy Specimens of Early Colorectal Carcinoma is Predictive of Deep Submucosal invasion. Dis Colon Rectum, 1998; 41: 896-900.
- 36) 齊藤 建. 大腸生検の組織診断(4). 病理と臨床 1988; 6: 803-807.
- 37) 大倉康男, 池上雅博, 鶴田 修. 大腸sm癌における脈管侵襲の判定—病理医間で判定に違いはないのか? 早期大腸癌 2001; 5: 486-500.
- 38) 田村 智, 宮崎純一, 矢野哲也, 上田祐二, 中城一男, 大川内孝治 他. 大腸sm癌の浸潤度と浸潤様式から見た内視鏡的治療の限界に関する検討. Gastroenterological Endoscopy 1999; 41: 933-39.
- 39) 井上雄志, 鈴木 衛, 吉田勝俊, 手塚 徹, 高崎 健. 大腸sm癌のsm癌浸潤に関する検討—sm癌浸潤の絶対的評価と相対的評価との対比から—. 日本大腸肛門病会誌 1999; 52: 1-7.