

II [各 論]

(2) 直腸の腺腫～早期癌の特性
 ——とくに直腸 Rb

藤井 隆広*

要 旨

直腸癌は、近年減少傾向にあるものの、直腸の進行癌は未だに多く、その前癌病変についての詳細は不明である。今回、その前癌病変を明らかにすることを目的に検討を試みたが、直腸 Rb における前癌病変についての謎は深まるばかりである。直腸 Rb には過形成性結節、過形成性ポリープ、LST-G、carcinoid tumor などが多く認められるものの、*de novo* 発癌の表面型腫瘍、とくに陥凹型腫瘍や LST-NG は少ない。しかしながら、直腸と S 状結腸においては、他部位に比べて癌の浸潤スピードが早い傾向が認められた。直腸病変の見逃しを防ぐ意味で、直腸 Rb においては、Ra 領域の観察を意識した直腸内反転観察の必要性についても言及した。

Key words : 大腸癌, 直腸癌, 下部直腸

はじめに

直腸では浸潤癌が多く発見されるものの、その前癌病変として通常の腺腫や、陥凹型腫瘍などは他部位に比較して少ない傾向にある。大腸癌の発育進展ルートには、adenoma-carcinoma sequence, *de novo* 発癌に加え、近年、過形成性ポリープの一部が serrated adenoma や sessile serrated adenoma and polyp を介し大腸癌へ進展するとされる serrated pathway も注目されている。このことから、直腸に多く存在する過形成性ポリープや過形成性結節、aberrant crypt foci などが直腸癌の前駆病変という位置づけも考えら

れるが、現在までの報告では serrated adenoma の好発部位が直腸であるともいい難い。直腸(Rb)における前癌病変は何か？大腸癌の発育進展を解明するうえで、直腸(Rb)のミステリーにスポットを当てて検討した。

I 対象と方法(図1)

2003年7月から2010年6月までに当院で行われた全大腸内視鏡検査5,015症例(男性2,609,女性2,406例,平均年齢55.7歳),リピーターを含む大腸内視鏡件数は8,937件,これらを対象とした。5,015症例中,まったく異常所見を認めない(NAD; no abnormality detected)ものは

*藤井隆広クリニック(〒104-0061 東京都中央区銀座4-13-11)

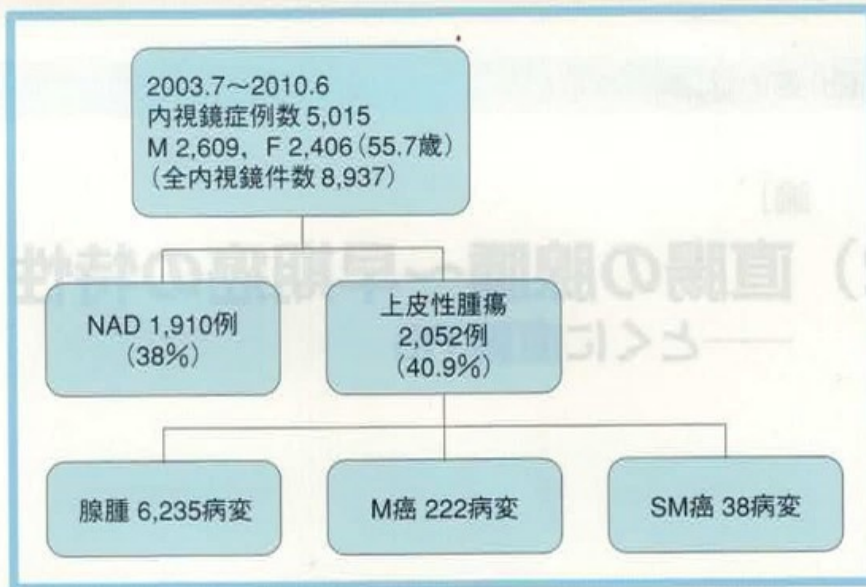


図1 当院での大腸内視鏡件数と上皮性腫瘍 (腺腫・M癌・SM癌)の頻度

1,910例(38%; 1,910/5,015)であり、腺腫から早期癌・進行癌の上皮性腫瘍は2,052例(40.9%; 2,052/5,015)であった。これらの対象群のうち、発見・治療された腺腫の総病変数は6,235病変、粘膜内癌(M癌)222病変、粘膜下層癌(SM癌)38病変の、進行癌を除く上皮性腫瘍総数は6,494病変であった。

これらの総病変を占居部位別に患者背景、肉眼形態、組織診断、腫瘍径などについて検討し、直腸、とくに直腸Rbの謎に迫ることを目的に検討を行った。

II 結 果

1. 患者背景

表1は、各部位別に腺腫・M癌・SM癌、それぞれの男女比、平均年齢を見たものである。本来は症例より男女比、平均年齢を算定するものであるが、傾向をとらえる意味で病変から算定を行った。各部位別の腺腫・M癌・SM癌においては、いずれにおいても男性優位であった。平均年齢は全体に60歳前後であり、部位別、腺腫からSM癌の組織診断別に明らかな傾向はみられなかった。

2. 肉眼形態

図2は、部位別に肉眼形態の頻度を示したものである。直腸RbではIpとIIa+IIc、IIcは認めず、LST-NG (laterally spreading tumor-non-granular type)も1例のみであった。この傾向は、直腸Raも同様であり、Ip、IIa+IIc、LST-NGは1病変のみであり、IIcは認めなかった。全大腸のなかで好発する肉眼形態を見てみると、S状結腸にはIp、Isp、Isの隆起型、横行結腸ではIIa・IIb、IIa+IIc、IIc、LST-NGなど表面型腫瘍をそれぞれに多く認めた。肉眼形態から部位別に特徴を見てみると、Ipは直腸と盲腸に少なく、S状結腸に多く、IsはS状結腸が最多であり、S状結腸より深部大腸に多く認められた。IIa・IIb、IIa+IIc、IIc、LST-NGの表面型腫瘍は、横行結腸>S状結腸がそのほとんどを占めていた。LST-G (LST-granular type)は上行結腸と盲腸、そして直腸、S状結腸に多く認めた。

3. 組織診断

図3は部位別に見る組織診断であるが、腺腫が下行結腸より深部大腸に多く認められるのに対し、M癌・SM癌の早期癌は直腸とS状結腸に、その頻度が高い傾向がみられた。

表1 部位別と組織診断別に見る腺腫・M・SM癌の平均年齢と性比

部位	腺腫		M癌		SM癌	
	平均年齢	男/女(比)	平均年齢	男/女(比)	平均年齢	男/女(比)
Rb(n=100)	60.2	54/38(1.4)	64.5	3/3(1.0)	62.5	1/1(1.0)
Ra(n=111)	60.0	73/27(2.7)	59.1	5/4(1.25)	56	2/0
RS(n=164)	57.6	100/48(2.1)	61.1	9/5(1.8)	67	2/0
S(n=1,686)	59.3	988/578(1.7)	57.3	80/29(2.8)	60.5	8/3(2.7)
D(n=469)	60.4	332/125(2.7)	60.3	10/1(10.0)	52	1/0
T(n=2,319)	61.8	1,646/623(2.6)	64.1	28/12(2.3)	59.8	7/3(2.3)
A(n=1,228)	62.3	830/369(2.2)	65.7	13/12(1.1)	59.5	2/2(1.0)
C(n=427)	62.4	260/154(1.7)	65.0	5/3(1.7)	71	0/5
合計(n=6,504)	61.0	4,283/1,962(2.2)	60.5	153/69(2.2)	61.6	23/14(1.6)

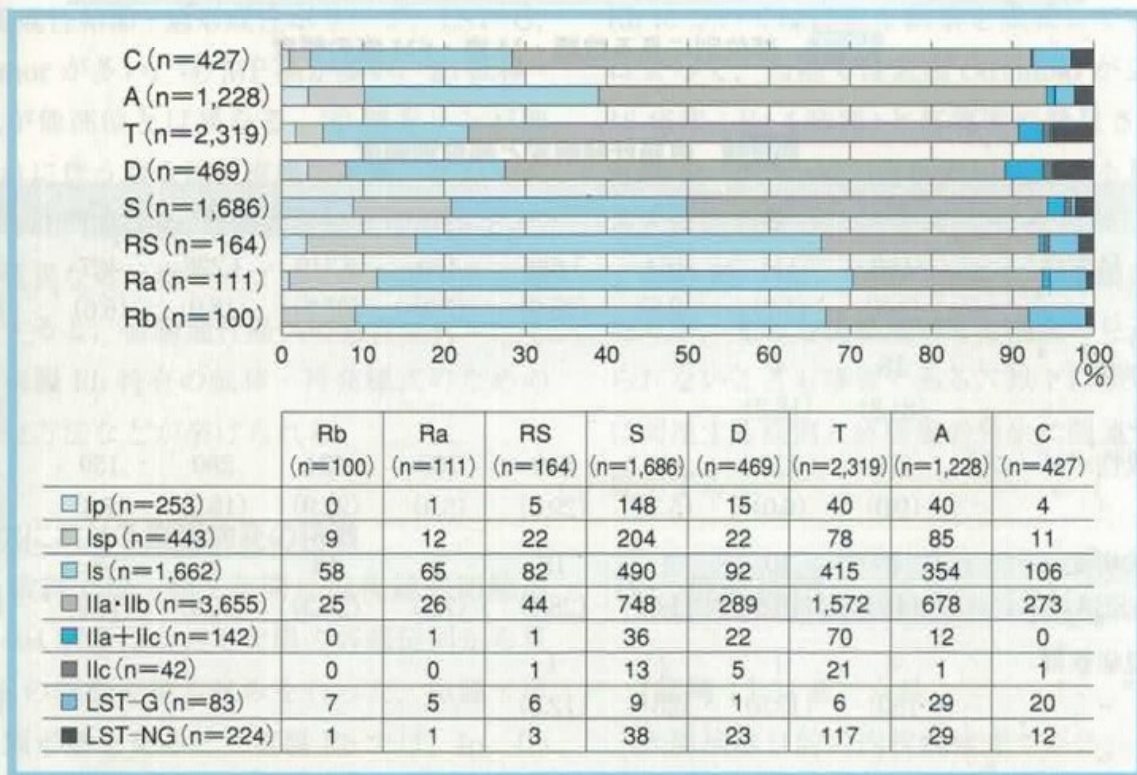


図2 部位別の肉眼形態の頻度

4. 各病変の部位別頻度

表2は、腺腫・早期癌と直腸に好発する病変を加えて、各部位別にその頻度を見たものである。腺腫・早期癌は、横行結腸>S状結腸>上行結腸の順にあり、直腸(Rb)はもっとも少ない傾向にあった。carcinoidは直腸Rbと直腸Raにのみ認められ、直腸Rbがそのほとんどを占めていた。過形成性ポリープは、S状結腸が最多であり、横行結腸と上行結腸がそれに次いで多い傾向にあった。鋸歯状病変の Traditional serrated ade-

noma(TSA)と sessile serrated adenoma and polyp(SSA/P)はS状結腸>横行結腸>直腸(Ra)の順に多い傾向にあった。

III 考 察

1. 2000年時の本誌テーマ「直腸癌の解明に向けて」より

直腸Rbの特徴を見出すための検討を行ったが、今回のテーマにあるように、直腸Rbは謎ば

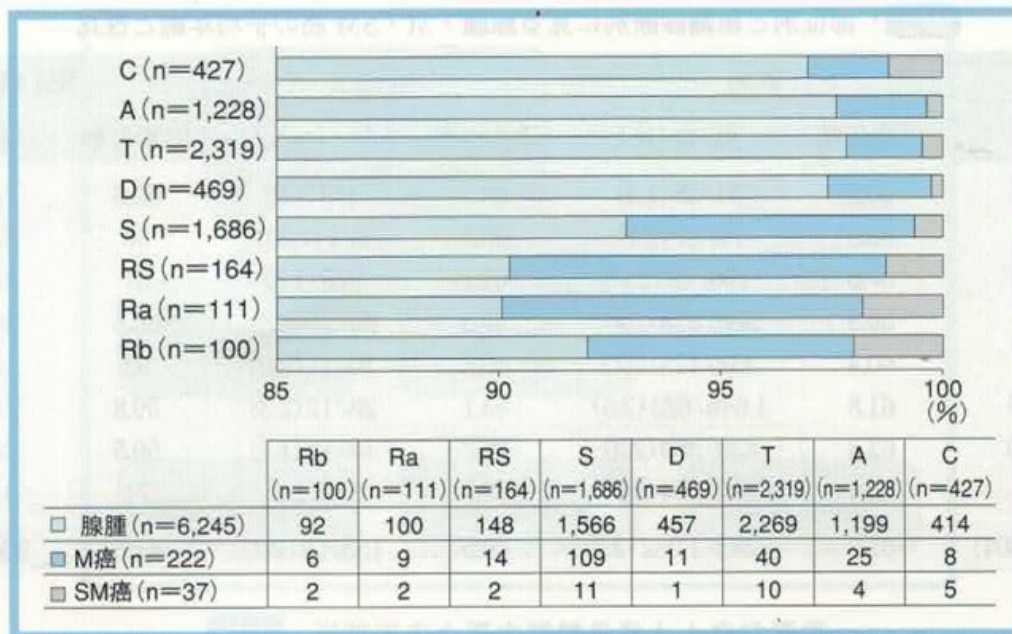


図3 部位別に見る腺腫・M癌・SM癌の頻度

表2 直腸好発病変と部位別頻度

	Rb	Ra	RS	S	D	T	A	C	合計
腺腫・早期癌	100 (1.5)	111 (1.7)	164 (2.5)	1,686 (25.9)	469 (7.2)	2,319 (35.7)	1,228 (18.9)	427 (6.6)	6,504 (100)
carcinoid	18 (81.8)	4 (18.2)							22 (100)
過形成性ポリープ*	170 (9.0)	113 (6.0)	101 (5.3)	549 (29.0)	100 (5.3)	434 (22.9)	289 (15.3)	139 (7.3)	1,895 (100)
鋸歯状病変 (TSA,SSA/P)	3 (4.7)	10 (15.6)	1 (1.6)	18 (28.1)	5 (7.8)	13 (20.3)	7 (10.9)	7 (10.9)	64 (100)
粘膜脱症候群	4 (50)	1 (12.5)	2 (25)	1 (12.5)					8 (100)
合計	295	239	268	2,254	574	2,766	1,524	573	8,493

* ; 過形成結節は除く

かりである。2000年、本誌の前身である「早期大腸癌」では、「直腸癌の解明に向けて—結腸癌の対比から」、というテーマが組まれている。そのなかで、小山¹⁾は大腸癌の部位別発生頻度の時代的変遷を述べており、日本人の大腸癌は死亡率・罹患率ともに上昇を続けているなかで、結腸癌が増加し、直腸癌が比較的減少傾向にあるとしている。また、結腸癌では、とくに上行結腸癌とS状結腸癌の増加が明らかであり、さらには、直

腸癌の減少は、Ra、Rb癌とくにRb癌の相対的減少が顕著であるとし、一方、RS癌は増加傾向にあるとしている。1974年～1995年の約20年間で、大腸癌の増加に並行し、直腸癌優位から結腸癌優位の欧米型に移行^{2)～6)}、右半結腸の早期癌が増加しているとしている。安富⁷⁾は、(2000年当時)40年前には1.5～2.0mの大腸のなかで、わずか15cmの直腸に大腸癌の60%以上が発生、直腸は癌の好発部位と考えられていたことを述べて

いる。欧米型として結腸癌が優位となり、直腸癌は相対的に減少しているとはいうものの、早期癌に対し進行癌が圧倒的に多い。

2. Rb の疑問点・特徴像(文献より)

今回のテーマでは直腸 Rb のみにフォーカスを絞りこむことで、直腸の特徴をより明らかにしようとするものである。さまざまな報告や文献などから Rb のさまざまな疑問点・特徴像を挙げると、①直腸(Rb)は全大腸の小範囲にすぎないが、進行癌の占める頻度が高い。②陥凹型早期癌(IIc)や LST-NG が少ない。③ aberrant crypt foci, 過形成性結節・過形成性ポリープ, LST-G, villous tumor が多い。④ MP 癌が多い。⑤ 転移・再発形式が他部位とは異なる。⑥ 側方リンパ節郭清やそれに伴う腹会陰式直腸切断術, またそれを回避する肛門温存術, 術前放射線化学療法など, 他部位とは異なる治療のアプローチを要する。以上を要約すると、直腸進行癌への発育進展ルートの解明と直腸 Rb 特有の転移・再発様式のための特殊な治療方法などが挙げられる。

3. 当院における直腸病変の特徴

当院の検討では、約7年間に内視鏡的切除治療した6,494病変について大腸の各部位別から見た直腸 Rb の特徴を探る試みを行った。腺腫・早期癌の肉眼形態を見ると、直腸 Rb では、Ip, IIa+IIc, IIc, LST-NG が少ないのに対し、Is と LST-G が多い傾向にあった。Ip については、直腸 Rb, Ra に少なく RS に比較的多く認められることから、Ip は蠕動運動という物理的要因によって茎を形成し Ip という有茎性病変が成立するという推測は十分納得できることである。また、Rs の領域は、結腸側の特徴を有していることから直腸を亜部位別に Rb, Ra, Rs に3分類していた時代から、2006年大腸癌取り扱い規約第7版以降、Rs は直腸から分離し、結腸側に含める概念とし Rs ではなく、RS という表記に変えられたこともうなずける。

4. 直腸病変は見逃されているのか?

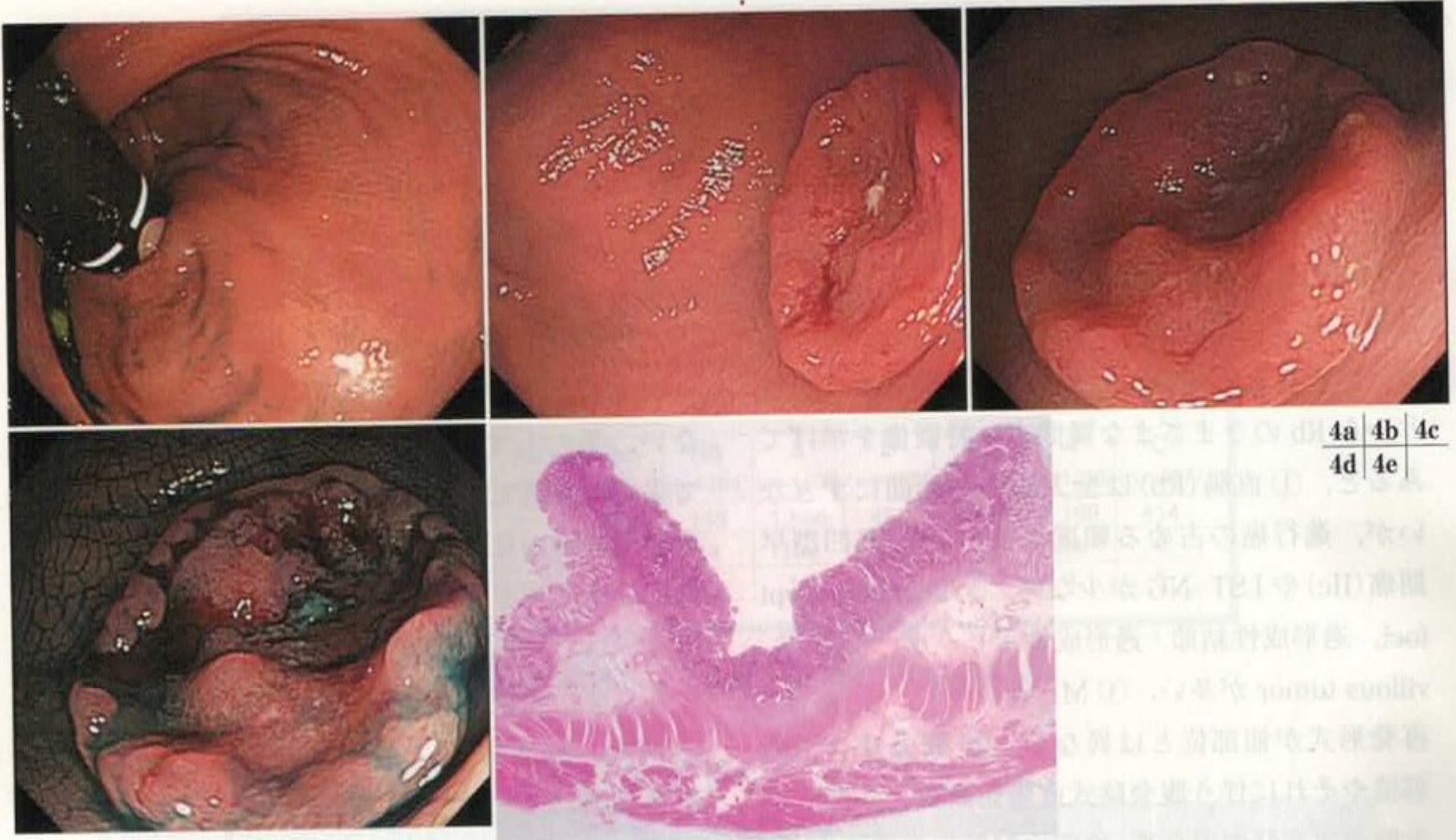
直腸 Rb の進行癌は前述したように相対的に少なくなったとはいえ、MP 癌を代表として進行癌は未だに多く、それに比しては早期癌は少ない。早期癌が多く見逃されるとすれば、隆起型の形態よりも、発見の難しい表面陥凹型癌や LST-NG などの肉眼形態が考えられる。今回の検討でも、表面型腫瘍(IIa+IIc, IIc, LST-NG)は直腸に少ない。果たして、このような病変を直腸に限って未だに見逃しているのだろうか? 当院では、表面型腫瘍の見逃しを防ぐ意味でも、全例に直腸内反転やインジゴカルミン色素撒布を行い、直腸 Rb については詳細な観察を徹底している。それによって、当院では直腸 carcinoid が22病変(Rb 18病変, Ra 4病変)と高頻度に発見されており、直腸 Rb において、表面型腫瘍だけを見逃しているとはいえない。

直腸 Rb では、直腸内反転による観察は必須であるが、その方法を用いても病変の見逃しは避けられないことも事実である。以下に病変の見逃しに関連する症例と直腸癌の発生に関連する症例を提示する。

IV 症例提示

【症例1】54歳、女性

大腸検診目的の内視鏡検査である。直腸 Rb に大きさ20mmの2型進行癌を発見した。本症例は、直腸から通常抜去する際には、この病変を発見できず、直腸内反転ではじめて発見できた病変である。反転のときも、最初は発見できず、内視鏡を少し押し込んで発見することができた病変である。図4aは病変発見の1年8カ月前に行われたときの直腸内反転像であり、この時点で病変が存在していたかどうかは不明であるが、病変は捉えられていない。本病変は Rb と Ra の境界に存在しており、この領域の病変は直腸内反転を行う際に、内視鏡を少し押し込んだ状態での観察が必要である。直腸では通常に抜去しながらの観察と反転観察、ともに慎重な観察を必要とする。ま



4a	4b	4c
4d	4e	

図4 症例1；54歳，女性

- a：癌病変が発見される1年8カ月前の直腸内反転像である。この時点では病変は捉えられていない。
- b：癌発見時の内視鏡像。内視鏡を少し押し込んだ直腸内反転で発見した時の内視鏡像。
- c：2型進行癌の全体像。
- d：陥凹型由来と思われるインジゴカルミン撒布下の内視鏡像。
- e：組織ルーベ像。高分化腺癌で固有筋層までの浸潤を認める。癌・非癌部ではflatな境界であり，NPG様発育を示している。

た，本病変は，内視鏡観察像，組織ルーベ像から，NPG(non polypoid growth)型，とくに陥凹型由来を思わせる所見である。このことも，直腸Rbの癌の発育進展を考えるうえで興味深い病変である。

【症例2】66歳，男性

直腸Rbの7mmのIIa病変であるが，表面は凹凸不整で中央部には拡大観察でIIIs型pitが確認できる。また，病変の辺縁では，腫瘍IIIc型pitと非腫瘍境界が不明瞭であり，通常の腺腫性病変とは異なる印象である(図5)。本病変も症例1と同様に，直腸内反転では病変を捉えることができなかった。通常抜去時の観察で，画面一部に粘膜の不整で気付いた病変である。病変は中等度異型腺腫であるが，隆起が目立つところにびらん

を呈し，MPS(直腸粘膜脱症候群)様のfibrosisが目立っている。

症例1，2からは，直腸Rb領域においては，直腸内反転を必須とするが，その反転観察の際には，通常観察では見落としやすい歯状線を含むRb・Pの肛門領域にのみ注意した観察を行うのではなく，Raの領域まで意識した観察も必要である。さらに，直腸内反転をすればRbを網羅できるとはいえないことも事実であり，反転のみではなく，通常の直視観察でも再度，十分に注意した観察が必要である。

【症例3】48歳，男性

直腸Rbに大きさ4mmのIIa病変を認め，内視鏡診断では，腺腫性病変の診断のもと，hot biopsyによる内視鏡切除を行った。病理結果

は、一部に高分化腺癌を伴う中等度異型腺腫であった(図6)。癌の存在を疑う所見を確認する意味で、内視鏡像の見直しを行ったが、明らかな悪性を示唆する所見は認めない。強いて悪性を疑う所見をとるならば病変中央にわずかな陥凹様所見がみられ、IIa+depressionの偽陥凹がみられる程度である。

本病変からは、直腸、とくにRbでは内視鏡的に通常の腺腫とされる病変が、結腸病変とは異なり、悪性所見を伴わない通常の良性腺腫が、組織学的には異型の高い病変として存在することも、直腸Rbの謎ときの鍵になるのではないかと考えられる。

直腸Rbは、腺腫・早期癌に比べ進行癌が多い



図5 症例2；66歳，男性

- a：直腸内反転では発見できず，通常の抜去観察でモニター上，右端上にわずかな粘膜不整で発見した病変。
- b：インジゴカルミン撒布後の写真，拡大観察上，腫瘍・非腫瘍境界が不明瞭な病変である。病理組織学的には，通常の中度異型腺腫であるが，隆起の目立つところがびらんを呈し，MPS様のfibrosisが目立つ所見であった。



6a | 6b
6c

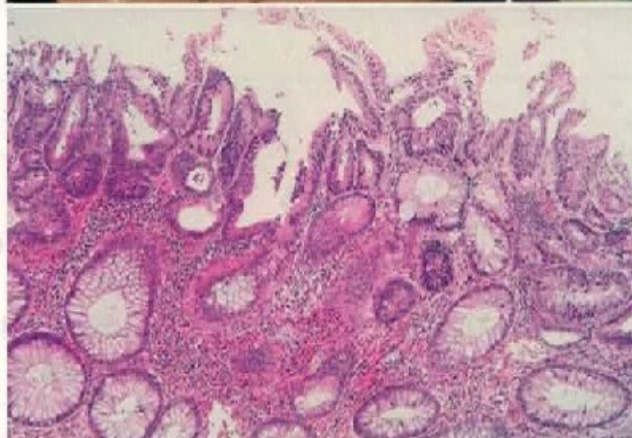


図6 症例3；48歳，男性

直腸Rbの4mm大のIIa様隆起。通常の腺腫性病変と診断し，hot biopsyによる内視鏡切除を行った。

病理結果；中等度異型腺腫内に一部高分化管状腺癌を認めた。

ことから、他部位とは異なる特異的な粘膜背景や、癌の発生発育進展のスピードが異なることなど、特異的な部位であることはほぼ間違いないものと考えられる。

おわりに

大腸癌の発育進展として腺腫・癌化説以外に、*de novo* 発癌、serrated pathway、炎症癌化説など、多くの解明がなされてきているが、“直腸 Rb 癌の謎”として、さまざまな癌化説を当てはめてみようとしても、それらに相当する結果は得られない。直腸 Rb の謎は深まるばかりである。直腸 Rb は他の部位とは何かが違う。その何かを探るのが今後の課題である。

文献

- 1) 小山靖夫：直腸癌の時代的変遷。早期大腸癌 2000；4：425-433
- 2) Howe HL, Wu X, Ries LA, et al : Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. Cancer 2006；107：1711-1742
- 3) Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS : Incidence of colorectal carcinoma in the U.S. : an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. Cancer 1999；85：1670-1676
- 4) Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, et al : The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. Cancer 1996；78：918-926
- 5) Thorn M, Bergstrom R, Kressner U, et al : Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. Cancer Causes Control 1998；9：145-152

- 6) Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, et al : Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. Dis Colon Rectum 1983；26：658-660
- 7) 安富正幸：Editorial—結腸癌と直腸癌は同じものか。早期大腸癌 2000；4：421-422

Summary

Features of adenoma and early cancer in the lower rectum

Takahiro Fujii*

Although rectal cancer has been decreasing in relation to colorectal cancer, a high number of rectal cancers are still detected. It is unclear how to define pre-cancerous lesion in the lower rectum. The aim of this study is to try to clarify the definition of pre-cancerous lesions in the lower rectum. However, the elucidation of these conditions has not yet been performed. There are many types of hyperplastic nodules or polyps, granular tumors, laterally spreading tumors, and carcinoid tumors which occur in the lower rectum. On the other hand, depressed type cancer and non-granular laterally spreading tumors are less common. These tumors tend to exhibit rapid malignant growth when located in the sigmoid colon and rectum as compared to other locations. Methods to observe the rectum with the U-turn technique are described. It is considered important to observe the middle rectum with this U-turn technique, to prevent overlooking lesions in the lower rectum.

*Fujii Takahiro Clinic, 4-13-11 Ginza, Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan

Key words : colon cancer, rectal cancer, lower rectum

Legends to Figures and Tables

- Fig. 1 The number of colonoscopy and the incidence of neoplastic lesion in TF clinic
- Fig. 2 The frequency of macroscopic type in each location
- Fig. 3 The incidence of neoplastic lesion in each location
- Fig. 4 Case 1 54 y.o. female

Fig. 5 Case 2 66 y.o. male

Fig. 6 Case 3 48 y.o. male

Table 1 The sex ratio and mean age of neoplastic lesion in each location

Table 2 The incidence of lesion which is high frequently detected in rectum