

[総論]

大腸鋸歯状病変と腺腫・早期癌 —微小病変の取り扱い—

藤井 隆 広

要 旨

大腸鋸歯状病変の SSA/P, LHP は右半結腸に多く、右半結腸の鋸歯状病変は大きさにかかわらず内視鏡治療の適応と考えている。直腸～S 状結腸の過形成性ポリープ (HP) は、基本的に治療の対象外ではあるが、同部位に多くみられる TSA や MIX は大きさにかかわらず治療の適応と考えている。腺腫性病変では、部位、大きさにかかわらず治療の対象と考えており、特に直腸では他部位に比べ癌化率が高く、色素散布で初めて発見される非典型的な形状の微小腺腫も存在する。そのため、直腸では直腸内反転に加えインジゴカルミン散布などによる詳細な観察が必要である。5 mm 以下の微小腺腫は癌化率が低く、経過観察でよいとする考え方もあるが、偶発症の問題がほぼクリアされた cold polypectomy の普及により、コスト面を除けば治療のメリットがデメリットを上回ると考えている。微小腺腫の取り扱いについては、今後さまざまな根拠にもとづいた議論が必要である。

key words : 鋸歯状病変, 微小腺腫, 過形成性ポリープ

はじめに

大腸ポリープ切除の意義は、癌化する可能性のある良性ポリープを切除治療することで大腸癌罹患と死亡率の抑制効果を高めることにある。癌の前駆病変として高頻度に発見される病変の代表は、腺腫性ポリープと sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) である。これらすべてを内視鏡治療の対象とするかについてはさまざまな議論があり、特に 5 mm 以下の微小病変は意見の分かれるところである。

1. サイズからみた病変の取り扱い

表 1 は 2003 年 7 月から 2019 年 6 月までの 16 年間に当院で内視鏡治療した鋸歯状病変 [large hyperplastic polyp (LHP), SSA/P, traditional serrated adenoma (TSA), mixed hyperplastic and adenomatous polyp (MIX)] と腺腫・粘膜内癌の 11,469 病変について、大きさと悪性頻度を示したものである。SSA/P は 547 病変に認め、そのうち 5 mm 以下

は 51 病変 (9.3%) と少なく、6 ~ 10 mm が半数の 274 病変 (50%), 11 mm 以上は 222 病変 (40.6%) であった。SSA/P という病変には、さまざまな問題が残されている。例えば、①腫瘍か非腫瘍か？の結論と②病理学的診断基準が国際的に統一されていないこと。また③本邦の病理診断基準は、i) 陰窩の不規則な分岐の増加, ii) 拡張腺管, iii) 陰窩底部の不規則な変化、など細胞異型ではなく腺管の構造から診断するものであり、病理診断医間での一致性が問われている。11 mm 以上の大きさの LHP では、内視鏡的、病理組織学的に SSA/P との鑑別は困難であり¹⁾、LHP と SSA/P を同義とする考えがある。筆者らの検討では、11 mm 以上の鋸歯状病変では 280 病変中 222 病変 (79.2%) とほとんどが SSA/P であったことから、11 mm 以上の鋸歯状病変は内視鏡治療の適応性の高い病変と考えている。

TSA は²⁾、SSA/P と異なり鋸歯状腺腫という腺腫に分類される病変であり、腺腫と同様に大きさにかかわらず内視鏡治療の適応と考える。

MIX は、同一病変内に 2 つの異なる組織像がみられるものをいうが、ここでは鋸歯状病変と通常の腺腫が同一病変内に共存するものとした³⁾。本検討の

藤井隆広クリニック

[〒104-0061 東京都中央区銀座 4-13-11 銀座 M&S ビルディング 7F]

表1 大腸鋸歯状病変・腺腫・粘膜内癌と大きさ (1993年7月～2019年6月, TF Clinic)

	～5 mm	6～10 mm	11～20 mm	21 mm～	Total
LHP			56 <96.6%>	2 <3.4%>	58 <100%>
SSA/P	51 <9.3%>	274 (1) <50.1%>	210 (6) <38.4%>	12 <2.2%>	547 (7) <100%>
TSA	9 <18%>	25 (3) <50%>	15 (2) <30%>	1 <2%>	50 (5) <100%>
MIX		12 <63.2%>	6 (1) <31.6%>	1 <5.3%>	19 (1) <100%>
Adenoma ～ M	6,043 (26 : 0.4%) <56.0%>	3,978 (181 : 4.6%) <36.9%>	694 (187 : 26.9%) <6.4%>	80 (62 : 77.5%) <0.7%>	10,795 (456 : 4.2%) <100%>
Total	6,103	4,289	981	96	11,469

() : 粘膜内癌の数と頻度, < > : 大きさ別の頻度

表2 大腸鋸歯状病変・腺腫・粘膜内癌と部位 (1993年7月～2019年6月, TF Clinic)

	直腸	S状結腸	下行結腸	横行結腸	上行結腸	盲腸	Total
LHP	2 <3.4%>	12 <20.7%>	4 <6.9%>	15 <25.9%>	18 <31.0%>	7 <12.1%>	58 <100%>
SSA/P	6 <1.1%>	58 (1 : 1.7%) <10.6%>	16 <2.9%>	174 (2 : 1.1%) <31.8%>	164 (2 : 1.2%) <30%>	129 (2 : 1.6%) <23.6%>	547 (7 : 1.3%) <100%>
TSA	15 (3 : 20%) <30%>	14 (1 : 7.1%) <28%>	2 <4%>	7 <14%>	7 (1 : 2%) <14%>	5 <10%>	50 (5 : 10%) <100%>
MIX	5 <26.3%>	7 <36.8%>	2 <10.5%>	2 <10.5%>	3 <15.8%>	0	19 <100%>
Adenoma ～ M	526 (60 : 11.4%) <4.9%>	2,480 (205 : 8.3%) <23.0%>	909 (32 : 3.5%) <8.4%>	4,009 (82 : 2.0%) <37.1%>	1,996 (52 : 2.6%) <18.5%>	875 (25 : 2.9%) <8.1%>	10,795 (456 : 4.2%) <100%>
Total	554	2,571	933	4,207	2,188	1,016	11,469

() : 粘膜内癌の数と頻度, < > : 部位別の頻度

MIXは、鋸歯状病変、腺腫の特殊型であり、大きさにかかわらず内視鏡治療の適応と考えている。

通常の腺腫性病変については、粘膜内癌を含め切除治療は10,795病変、そのうち粘膜内癌は456病変であった。5 mm以下の微小腺腫の悪性頻度は0.4% (26/6,043) であるのに対し、6～10 mmでは4.6% (181/3,978), 11～20 mmが26.9% (187/694), 21 mm以上が77.5% (62/80) であった。大きさと悪性頻度には正の相関がみられており、6 mm以上の病変については経過観察よりも積極的内視鏡治療

の適応と考えている。微小腺腫の癌化率は、0.4%ときわめて低率である。このことから微小腺腫については、切除の対象とせず経過観察とする考え方もある。微小腺腫の経過観察か内視鏡治療か？という問題については、私見を後述する。

Ⅱ. 部位別にみた各病変の取り扱い

1. 部位別の頻度

表2は、各病変の部位別頻度をみたものである。LHPは、右半結腸に69% (40/58), SSA/Pも右半

結腸に85% (467/547) と、ともに右半結腸に多く認められることから、LHPとSSA/Pを同義とした場合、右半結腸はSSA/Pの発育進展に強い関連のある領域であることが示唆される。したがって右半結腸の鋸歯状病変は過形成性ポリープ (HP) を含め、大きさにかかわらず治療の対象と考えている。

TSAは、SSA/PやLHPとは異なり、直腸とS状結腸が58% (29/50) を占めている。MIXにおいても直腸とS状結腸で63% (12/19) と多く認められている。特にTSAでは、直腸の15病変中3病変に粘膜内癌を認めており、直腸ではTSAを見逃さない注意が必要である。そのためには広基性のHPを含めた鋸歯状病変については色素散布、拡大観察などを用いてTSAやMIXをHPから鑑別する詳細な観察が必要である。

粘膜内癌を含む腺腫の発生数を部位別にみると、横行結腸>S状結腸>上行結腸>下行結腸・盲腸>直腸と、直腸は全体の約5% (526/10,795) にすぎない。しかしながら担癌率をみると直腸が11.4% (60/526) と最も高率であり、次いでS状結腸8.3% (205/2,480)、その他の結腸は下行結腸3.5% (32/909)、横行結腸2.0% (82/4,009)、上行結腸2.6% (52/1,996)、盲腸2.7% (24/875) と、ほぼ同率であった。すなわち直腸は他の結腸に比べ病変の絶対数は少ないものの、腺腫癌化率が高い領域であることが示唆される。この結果からも直腸に存在する病変は、たとえ微小腺腫であっても治療の対象とすべきことが示唆される。

2. 直腸での対応

そこで直腸について考察する。直腸、特に下部直腸 (Rb) では、進行癌が多いにもかかわらず腺腫性病変が少なく、HPを多く認めるもののSSA/Pも少ない。すなわち進行癌の起源となる初期病変を推定するにはきわめてミステリアスな領域である⁴⁾。直腸は、HPが多発する領域であり、その多発するHPのなかにはHPと鑑別困難な微小腺腫やTSAが存在する (図1)。今回の検討では、直腸 (Rb~Ra) の微小腺腫129病変中22病変 (17%) に、内視鏡上HPと腺腫の鑑別が困難な病変を認めた (図2)。図2は、インジゴカルミン散布で発見したHPと鑑

別困難な直腸の微小腺腫2病変である。これらの病変の辺縁・境界はHPの特徴である花卉状所見を示したことからHPを疑ったが、病理組織診断は軽度異型腺腫であった。図3も図2と同様にインジゴカルミン散布で発見した直腸の微小腺腫2病変である。これらも辺縁の境界が不明瞭でHP、腺腫のどちらとも診断しがたくHPとの鑑別が困難な病変であったが、病理組織学的には軽度異型腺腫であった。図4もインジゴカルミン散布で発見した直腸 (Rb) のⅡb様微小腺腫2病変である。これもまたHP、腺腫のどちらとも診断しがたい病変であり、病変の境界は不明瞭で表面性状も健常粘膜と差異のないI型pit様の粘膜である。病理組織診断は軽度異型腺腫であった。

図5はnarrow band imaging (NBI) 観察で発見した病変で、JNET分類Type 2Aであることから腺腫を疑う直腸 (Rb) の3mm微小腺腫である。インジゴカルミン散布後の拡大観察では、明らかなⅢ_L型pitは認めず、Ⅱ型、Ⅲ_H型に相当する鋸歯状のpitで構成され、腺腫、HPやSSA/Pなど鑑別困難な病変である。病理組織学的には、軽度異型腺腫であった。

以上のように、直腸には通常観察では発見困難で、かつ典型的HPや腺腫とも異なる病変が存在する。この理由をあげるとするならば、直腸 (Rb~Ra) の粘膜は、便の貯留や排便時による粘膜刺激などからか、腫瘍性病変においても粘膜への刺激、炎症性変化などの修飾を受け、通常の腺腫やHPとは異なる形状を示す腫瘍性病変が存在するものと推測される。

そのような直腸では、通常の腺腫性病変とは異なる形状の微小腫瘍性病変の存在を意識した観察が必要である。そのため、当院では直腸 (Rb) 病変の見逃しを防ぐ意味で、内視鏡の直腸内反転観察はもとより、必ずインジゴカルミン散布による直腸全体の観察を行っている。直腸においては、詳細な観察からわずかな粘膜異常をとらえ、それらが上皮性腫瘍を疑う場合には、cold polypectomyによる内視鏡治療を行っている。これは、直腸癌の解明に向けた研究としても意義のあるものと考えている⁴⁾。

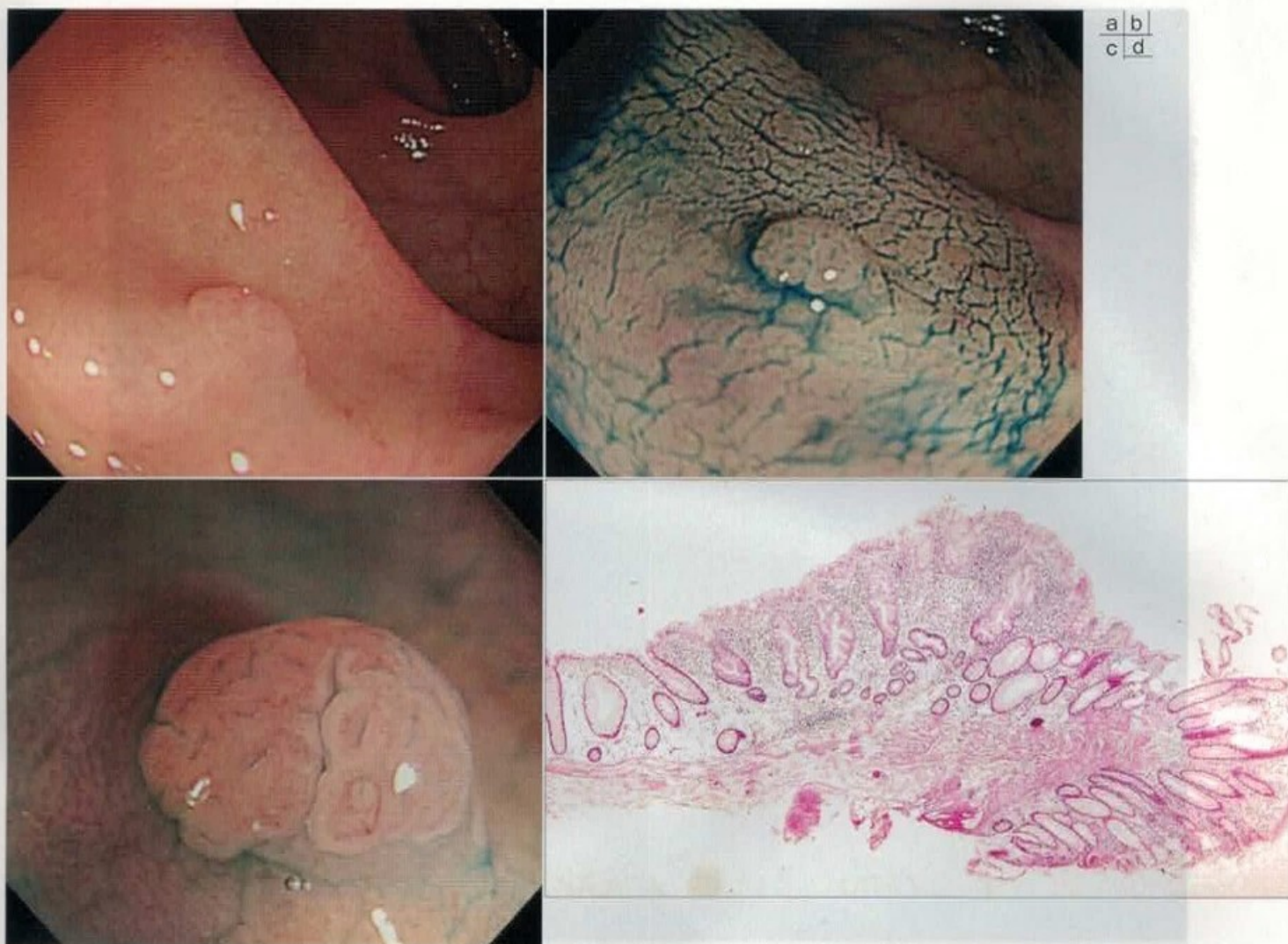


図1 52歳男性：直腸 (Rb), 5 mm の TSA

- a. 通常観察では HP にみえる Is 様隆起性病変
 b, c. インジゴカルミン散布像。拡大観察 (c) では松かさ様所見 (非典型的) を認め、TSA を疑い EMR (内視鏡的粘膜切除術) を施行
 d. 病理組織所見 (HE 染色)。病理組織学的にも TSA と診断

3. その他の部位での対応

一方右半結腸では、脾彎曲部の横行結腸～盲腸の右半結腸における HP を含めた鋸歯状病変については、微小病変を含め大きさにかかわらず治療の適応と考える。SSA/P の特徴的内視鏡的所見は mucous cap, 拡大観察では NBI による VMV (varicose microvascular vessel)⁵⁾ や DBVs (dilated and branching vessels)⁶⁾, 開Ⅱ型 pit⁷⁾, Ⅲ_H 型 pit⁸⁾ などである。しかし、これらの特徴的所見をもたない SSA/P も存在する。現時点ではこれらの内視鏡所見を重視するよりも、右半結腸の鋸歯状病変については SSA/P に関連する病変として、大きさにかかわらず治療の適応と考えている。一方、左半結腸～直腸の鋸歯状

病変においては、上記の特徴的所見を重視して、治療の適応を決めている。

Ⅲ. 組織学的にみた病変の取り扱い

1. HP

直腸～S 状結腸の典型的 HP は、基本的に切除の対象とはならない。しかし、HP でも一部に TSA の特徴である松かさ様所見やⅢ_H 型 pit⁸⁾ を疑わせる病変、NBI 観察で brownish が目立つ血管豊富な HP, Is 様の隆起が目立つ HP, SSA/P を疑わせる mucous cap を表面に伴う HP などでは切除を考慮している。それは、HP とはいえ通常の HP とは異なる発育を示唆しており、HP は癌化しないという定説とは

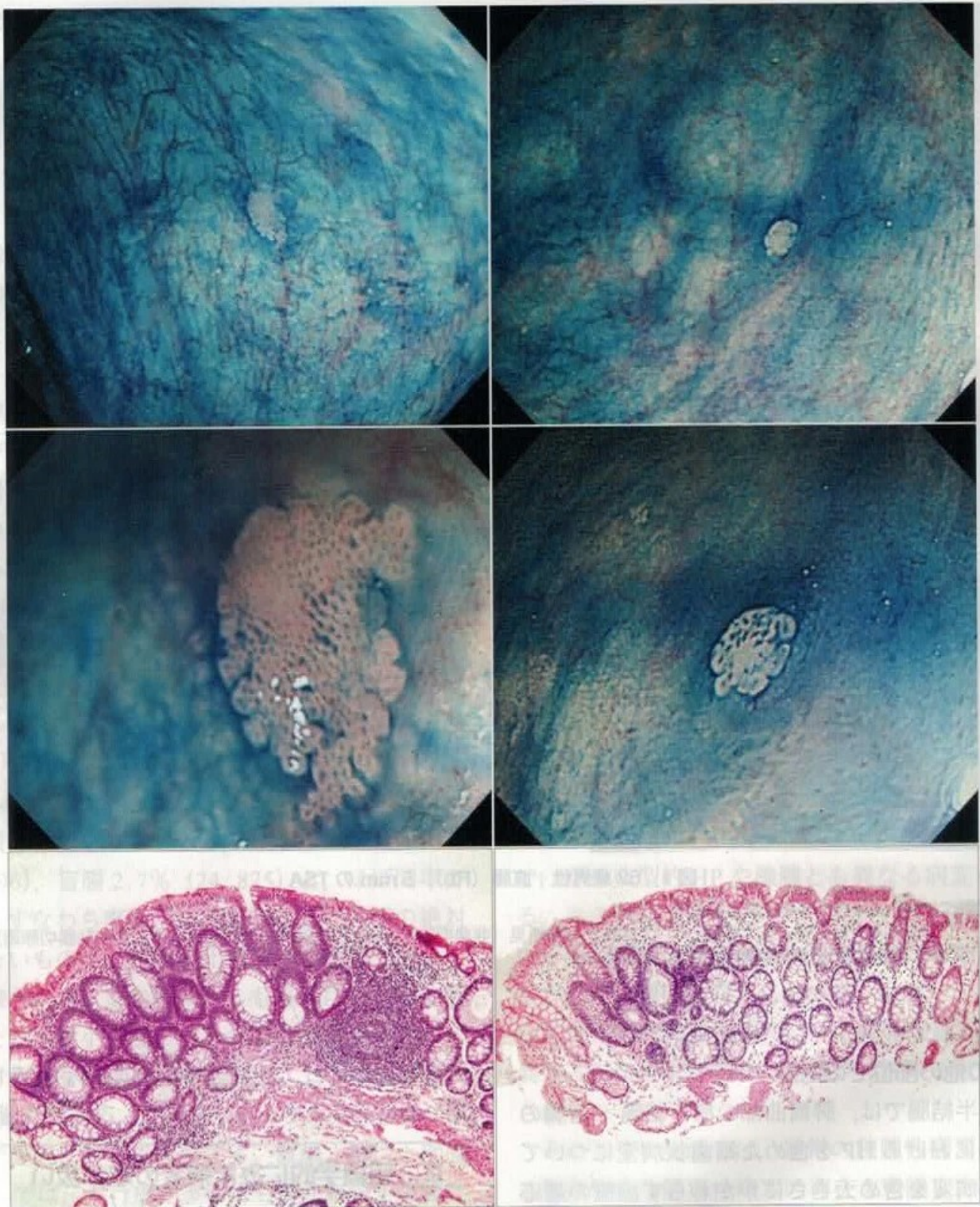


図2 インジゴカルミン散布で発見した、HP と鑑別困難な直腸の微小腺腫 2 病変

a～c. 直腸 (Rb), 5mm, 軽度異型腺腫

d～f. 直腸 (Ra), 3mm, 軽度異型腺腫

病変の辺縁・境界には HP の特徴である花弁状所見を示したが (a, b, d, e), 病理組織診断 (HE 染色) は軽度異型腺腫であった (c, f)。

異なる対応も必要と考えている。

2. SSA/P

SSA/P は前述したように、病理学的診断基準が確立されていないなか、内視鏡的にも HP との鑑別

が困難な病変である。右半結腸の鋸歯状病変は、大きさにかかわらず SSA/P の可能性が高く、内視鏡治療の適応病変と考える。左半結腸～直腸においては、内視鏡的に SSA/P の可能性が高い病変のみ、

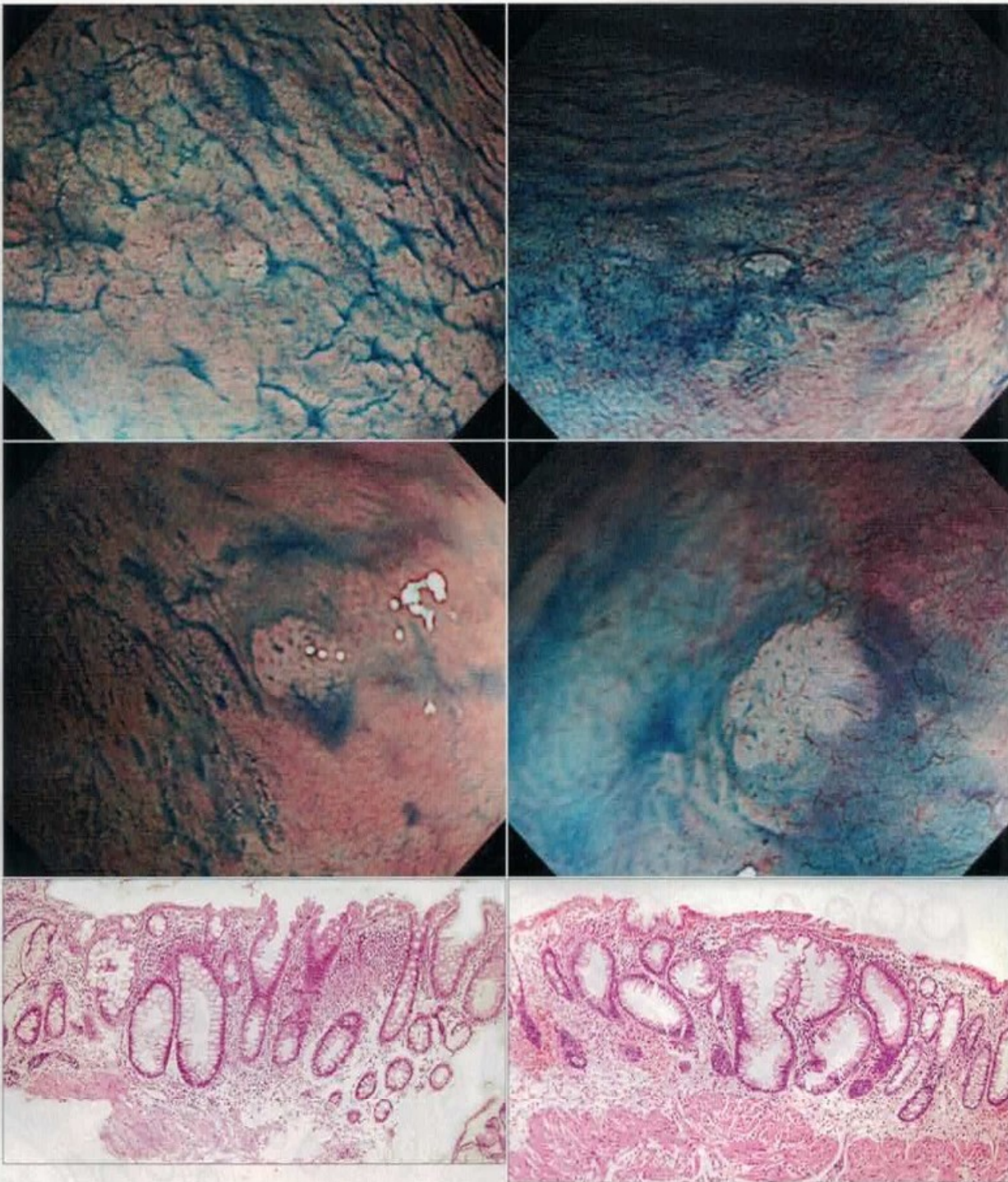


図3 インジゴカルミン散布で発見した、HPと鑑別困難な微小腺腫2病変

a～c. 直腸 (Ra), 3 mm, 軽度異型腺腫 (1)

d～f. 直腸 (Ra), 3 mm, 軽度異型腺腫 (2)

境界不明瞭な結節性病変で、HPとも腺腫とも診断しがたい病変 (a, b, d, e)。病理組織診断 (HE 染色) は軽度異型腺腫であった (c, f)。

内視鏡治療の適応と考えている。

3. MIX, TSA, 腺腫

MIX, TSA, 腺腫は、部位、大きさにかかわらず内視鏡治療の適応と考える。

IV. 微小病変の取り扱い

1. 2つの考え方

- ① 5 mm 以下の微小腺腫は、陥凹型腫瘍を除き、切除せずに経過観察とする (経過観察)。

a	d
b	e
c	f

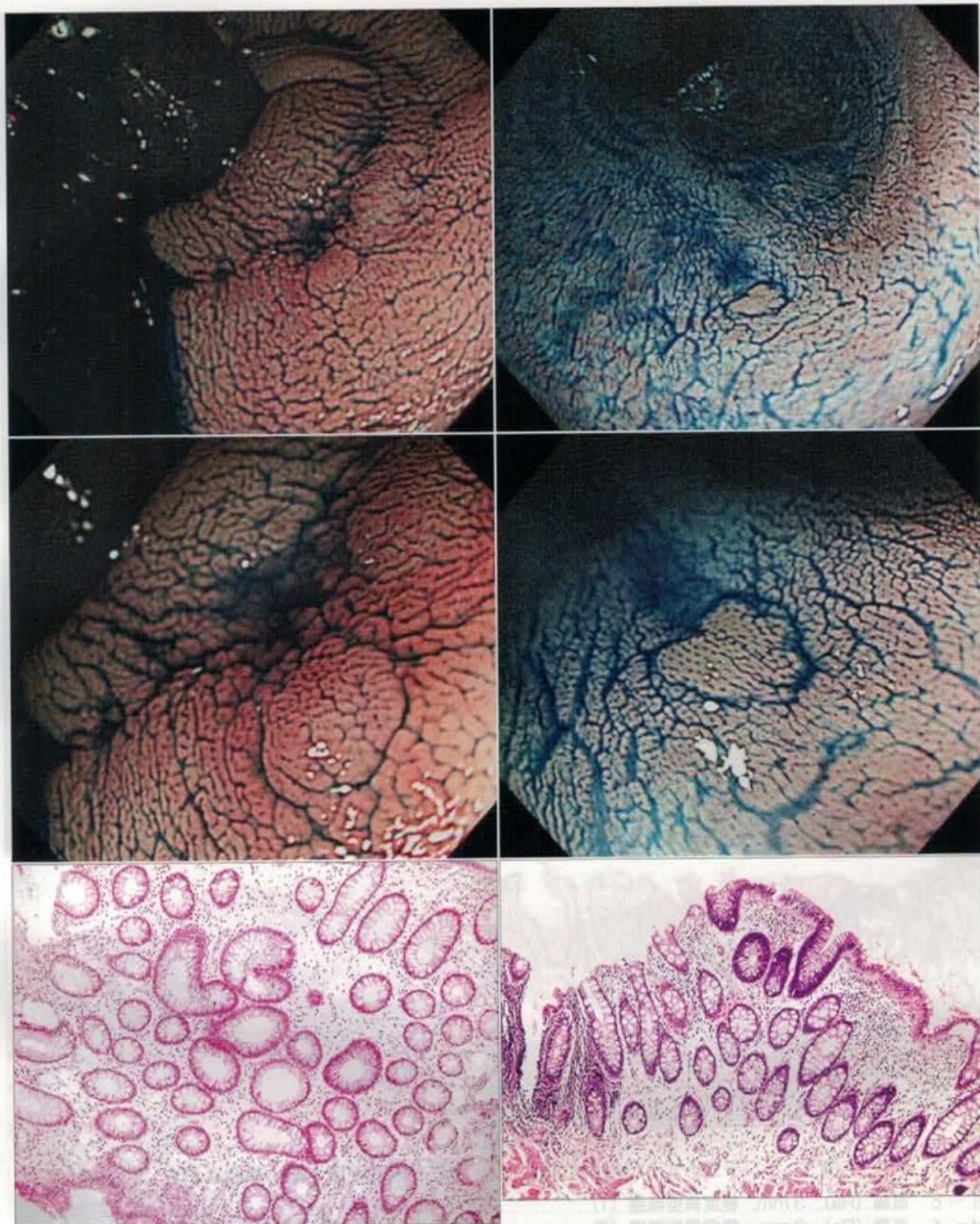


図4 インジゴカルミン散布で発見した、直腸 (Rb) のIIb様微小腺腫の2病変

a ~ c, 4 mm, 軽度異型腺腫

d ~ f, 3 mm, 軽度異型腺腫

HPや腺腫とも異なる病変であり、境界不明瞭でI型pit様の粘膜病変である (a, b, d, e)。最終病理診断 (HE染色) は軽度異型腺腫であった (c, f)。

②上皮性腫瘍性病変は、大きさにかかわらずすべてを切除治療する (クリーンコロン)。微小病変に対する内視鏡治療の適応については、

①, ②の2つの考え方がある⁹⁾。それぞれの根拠について、私見を述べてみたい。

①の経過観察とする根拠は、陥凹型腫瘍を除くこ

a	b
c	d
e	f
	g

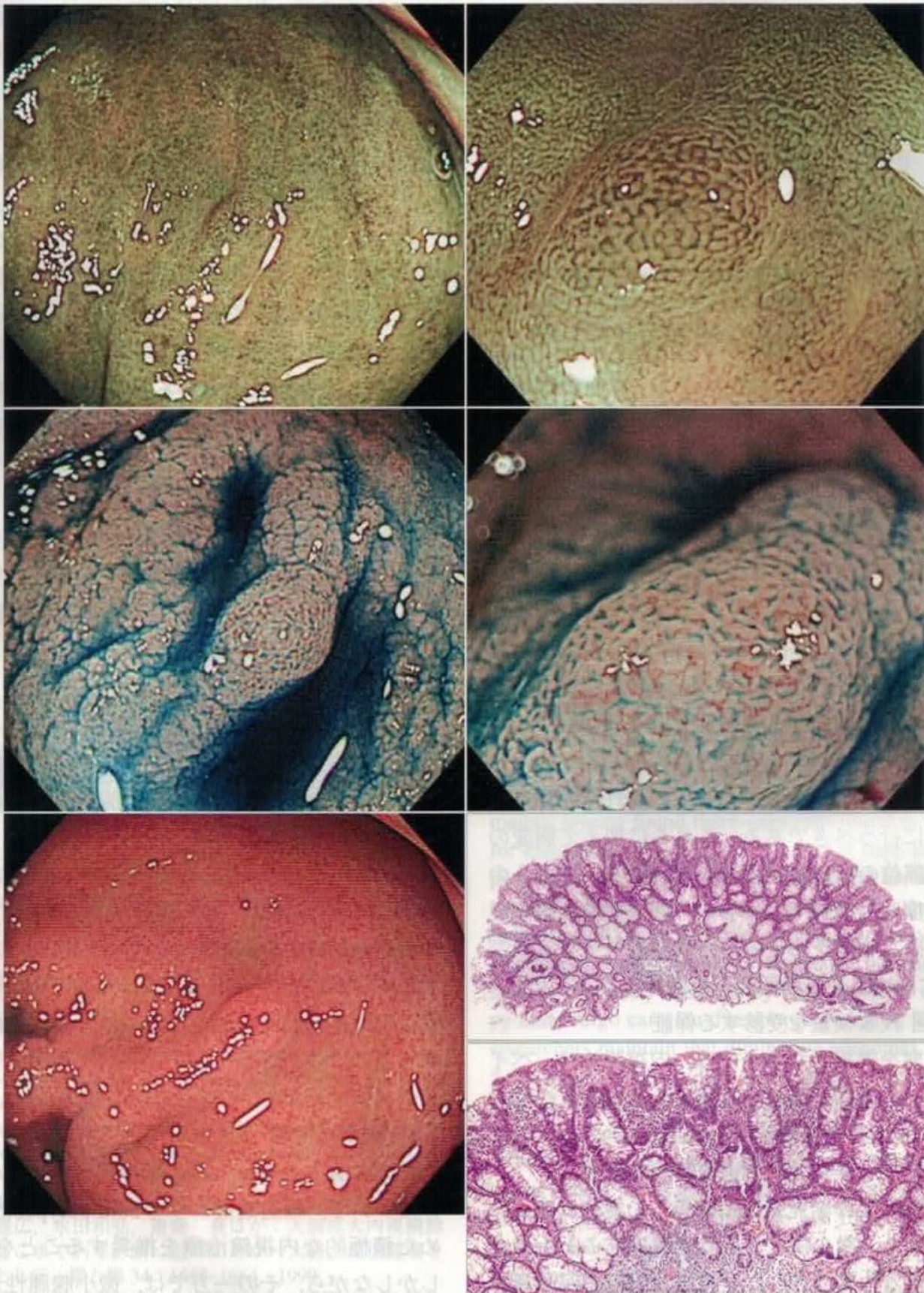


図5 直腸 (Rb), 3 mm の微小腺腫

- a, b. NBI 観察で発見した病変。JNET 分類 Type 2A であることから腺腫を疑った。
 c, d. インジゴカルミン散布後の拡大観察。明らかなⅢ_L型 pit は認めず、Ⅱ型、Ⅲ_H型に相当する鋸歯状の pit で構成され、腺腫、HP や SSA/P など鑑別困難な病変と考えた。
 e. 白色光では病変の認識が困難
 f, g. 病理組織学的には、粘膜表層部分から腺腫性腺管によって形成される軽度異型腺腫であった (HE 染色)。

とを前提として、微小病変における悪性頻度はきわめて低率〔当院データ 0.4% (26/6,043)〕(表 1)であること、ポリープの自然史を検討した観察研究や週及的検討においても病変の増大率はきわめて低いこと⁹⁾、の 2 点である。これらから陥凹型腫瘍以外の病変は治療を不要として、経過観察でよいとする考え方である。そのメリットは、検査と治療時間の短縮と治療費の削減、治療による過剰医療や偶発症の回避が考えられる。

一方、②のクリーンコロンを目指すことは、5 mm 以下の微小腺腫でも消失することなく数年単位で成長する可能性のほうが大きいのであれば積極的治療がよい、とする考え方である。

2. 経過観察とした場合の問題点

A. 詳細な観察の必要性

微小病変発見時の全大腸内視鏡 (TCS) において、病変を経過観察するという判断には病変の詳細な観察が必要である。例えば、通常観察→NBI 観察→NBI 拡大観察→色素観察→色素拡大観察という手順で良性の腺腫性病変であることを確認し、経過観察を選択する。かなり詳細な観察となるが、経過観察という措置をとるのであれば、これらの観察はルーチンに行うべきである。これらに加えて病変の大きさ、部位の同定は必要不可欠である。これらの観察は治療時も同様ではあるが、経過観察に際してはより正確な判断を必要とし、次のサーベイランス TCS に向けた必要最低限の情報である。

B. 次回 TCS 検査を受診する保証

経過観察を選択した場合には、内視鏡的サーベイランスが必須条件である。しかし、それらすべての患者が TCS を再検するという保証はない。

C. 次回 TCS 検査での経過観察病変の同定

経過観察病変の発見までと発見後の観察に時間を要する。また、微小病変であれば見逃すことも考慮しなければならず、さらに発見時と内視鏡医が異なることや、他施設を受診すれば微小病変の同定に難渋することも想定しておかなければならない。

D. 患者への説明

微小ポリープを残したが、「大きくなったら次回に取りましょう」という説明では、患者に対し不安を

与えるだけである。微小ポリープといえ、内視鏡医はそのほとんどは良性病変であり問題ないと考えるが、患者には 5 mm 以下でも大きいととらえる人もいる。ポリープは癌化するという一般的概念だけが先行し、経過観察中には微小ポリープが癌化していないかという不安がストレスとなることもある。

ある自験例を紹介する。前医の TCS で直腸に 2 mm の HP を指摘されたが、良性であり切除しなくてよいとの説明を受けた。患者は 2 mm を 2 cm と勘違いし不安で来院。この場合、2 mm の HP についての説明は不要である。同患者に実際に TCS を行って、直腸には多発する微小 HP を認めたものの癌化する病変ではないことを詳しく説明し、初めて安心を得た症例である。

他にも、5 mm 以下の微小腺腫だから経過観察でよいといわれ、前例と同様に不安をかかえ来院する患者も少なくない。患者の立場になれば、悪性への移行が少なからずあるのであれば、経過観察よりも完全切除によって安心を得ることも大切なことである。

E. 経過観察にメリットはあるか

経過観察のメリットとして、治療による偶発症はなく安心である。もし、出血や腸穿孔という偶発症リスクが大とするならば、患者自身が切除を望まないこともある。Hot biopsy が全盛期であったころは、後出血が 0.26% に、また遅発性穿孔が 0.01% に認められたという多施設のアンケート調査¹⁰⁾がある。

しかし現在では cold polypectomy が普及し、偶発症はほとんど認められなくなっている¹¹⁾。偶発症に関しては、微小ポリープを切除せず経過観察することのメリットは少なくなったといえる。

3. 現状と将来

前項の A～E では、微小腺腫性ポリープの取り扱いについて、経過観察よりも cold polypectomy を含めた積極的な内視鏡治療を推奨することを述べた。しかしながら、その一方では、微小腺腫性ポリープのなかで癌化するのはきわめて稀であり、癌化しない病変を含め、すべてを無秩序に切除することは非科学的であるとの反対的意见 (経過観察派) もある。

現状の NBI 観察、色素・拡大・超拡大内視鏡観察の診断学、さらには人工知能 (artificial intelligence :

おわりに

HPを含めた鋸歯状病変と腺腫性病変に焦点を当て、それらの取り扱いについて私見を述べた。特に微小病変については、治療と経過観察で意見の分かれるところではあるが、cold polypectomy が普及してきている現状から、経過観察よりも治療を選択するほうが得策と考える。しかし、将来のAIによる画像診断や超拡大内視鏡を含めた画像診断技術の進歩によって、微小病変に対しても容易に治療の必要性をみきわめることのできる時代が来ることを期待している。

文 献

- 藤井隆広, 藤盛孝博: 10 mm 以上鋸歯状病変の内視鏡診断—LHP と SSA/P は同一病変か? 胃と腸 46: 449-457, 2011
- 大腸癌研究会 (編): 大腸癌取扱い規約第 9 版. 金原出版, 東京, 2018
- 菅井 有, 山野泰穂, 木村友昭ほか: 大腸鋸歯状病変の臨床病理学的特徴および分子病理学的意義. 胃と腸 46: 373-383, 2011
- 藤井隆広: 直腸の腺腫～早期癌の特性—とくに直腸 Rb. Intestine 14: 601-608, 2010
- 浦岡俊夫, 東 玲治, 大原信哉ほか: 大腸鋸歯状病変の内視鏡診断—pit pattern 所見を中心に. 胃と腸 46: 406-416, 2011
- Yamada M, Sakamoto T, Otake Y et al: Investigating endoscopic features of sessile serrated adenomas/polyps by using narrow-band imaging with optical magnification. Gastrointest Endosc 82: 108-117, 2015
- Kimura T, Yamamoto E, Yamano H et al: A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. Am J Gastroenterol 107: 460-469, 2012
- 藤井隆広, 永田和弘, 斎藤 豊ほか: 大腸拡大内視鏡診断はどこまで病理診断に近づいたか—大腸上皮性腫瘍を対象として. 胃と腸 34: 1653-1664, 1999
- 大竹陽介, 松本美野里, 角川康夫ほか: 処置・治療 微小腺腫性ポリープ, 経過観察か治療か? Intestine 18: 241-246, 2014

- Oka S, Tanaka S, Kanao H et al: Current status in the occurrence of postoperative bleeding, perforation and residual/local recurrence during colonoscopic treatment in Japan. Dig Endosc 22: 376-380, 2010
- Uraoka T, Matsuda T, Sano Y et al: Polypectomy using jumbo biopsy forceps for small colorectal polyps: a multi-center prospective trial. Gastrointest Endosc 77 (Suppl): AB564, 2013

Serrated Lesion, Adenoma, and Intramucosal Cancer in the Large Bowel: Treatment for Diminutive Lesion

Takahiro FUJII

TF Clinic, Tokyo, Japan

Of all serrated lesions of the colon, sessile serrated adenomas/polyps (SSA/P) and large hyperplastic polyps (LHP) tend to be located in the right-sided colon and are an indication for endoscopic resection, irrespective of their size. While hyperplastic polyps (HP) located in the rectum and sigmoid colon are not an indication for endoscopic resection, HP call for close observation with special attention given to the presence of traditional serrated adenomas (TSA) and mixed hyperplastic and adenomatous polyps (MIX) that are also commonly found in these sites, where any lesions suspected as TSA or MIX—or typically any adenomatous lesions found there—are considered an indication for endoscopic resection, irrespective of their size. This is particular true of lesions in the rectum that are more likely to become malignant than those in other sites and that tend to be atypical diminutive adenomas that are only amenable to detection by dye spraying, suggesting that these lesions need to be closely observed by using retroflex colonoscopy and indigo carmine dye spraying. Again, while some researchers maintain that diminutive adenomas measuring 5 mm or less are less likely to become malignant and need only to be followed up, cold polypectomy, which is now associated with very few procedural complications and is in widespread use, appears to offer more benefits than demerits except for its cost. Last, determining how to handle diminutive adenomas appears to call for a wide-ranging, evidence-based debate.

key words : serrated lesion, diminutive adenoma, hyperplastic polyp