

総説

大腸内視鏡による表面陥凹型腫瘍（Ⅱc）の拾い上げ診断とその臨床的意義

藤井隆広

藤井隆広クリニック

要 旨

大腸表面陥凹型腫瘍（Ⅱc）は1970年代に本邦で初めて報告され、発見困難かつ悪性度の高い病変として注目されてきた。Ⅱcは小型病変であっても粘膜下層への浸潤やリンパ節転移を来しやすく、さらに便潜血検査（fecal immunochemical test：FIT）で陰性となりやすいこと、加えて内視鏡観察においても発見困難で見逃されやすいことから、post-colonoscopy colorectal cancer（PCCRC）の原因病変の一つと考えられている。このため、Ⅱcの発見には大きな臨床的意義がある。歴史的には「幻の癌」と称されたが、色素内視鏡やnarrow-band imaging（NBI）などの画像強調観察技術の導入により、その存在診断は着実に進歩してきた。さらに近年ではAIによる検出支援の有用性が期待されているが、一方でAIへの過度な依存が術者の集中力低下を招く可能性も指摘されている。Ⅱc発見の向上には、FIT陰性例を含めた初回内視鏡検査の受診率向上を基盤とし、サーベイランスにおいてもⅡcを常に念頭に置いた質の高い内視鏡検査を実践することが求められる。その上で、Ⅱcの拾い上げ診断を可能とする教育および技術の体系化が今後の重要な課題である。

Key words 大腸内視鏡検査／表面陥凹型腫瘍（Ⅱc）／LST-NG／発癌経路／PCCRC／腺腫検出率（ADR）

I はじめに

大腸の表面陥凹型腫瘍（Ⅱc）は、約50年前に日本の内視鏡医によって初めて報告された病変であり、以来、日本を中心に研究が進められてきた。Ⅱcは隆起型腫瘍とは異なる多くの特徴を有している。すなわち、①発見が困難であること、②遺伝子学的に発癌経路が異なること、③10mm以下の小型病変であっても粘膜下層に浸潤しうる発育スピードが速いこと、④転移リスクが高いこと、⑤出血が少なく便潜血検査で陽性になりにくいこと、などが挙げられる。これらの特性により、Ⅱc

は臨床的に悪性度の高い病変と位置づけられる。したがって、Ⅱcを早期の段階で適切に発見することの意義は極めて大きく、本稿ではその発見および診断方法、ならびにⅡcの発見意義について概説する。

II 歴史的背景と現状

大腸発癌経路に関して、欧米諸国では隆起型腺腫を母地とした腺腫癌化説が主流であり、腺腫から癌への進展を経て進行癌に至る過程が想定されてきた。1988年にはVogelsteinらにより、遺伝子異常の蓄積に基づく多段階発癌説が提唱され、腺腫癌化説の根拠はさらに確立された¹⁾。

これに対し本邦では、腺腫癌化説とは異なる発癌経路の存在が早くから注目されていた。1983年には大腸癌研究会によりflat adenomaの存在が認められ、1985年にMutoらは10mm未満の「flat adenoma」を報告した²⁾。同病変は高頻度に高異型度腫瘍を伴う特徴を示し、従来の腺腫癌化説とは

Gastroenterological Endoscopy 2026 ; 68 : 193-203.

Takahiro FUJII

Endoscopic detection of superficial depressed colorectal tumors and their clinical significance.

別刷請求先：〒104-0061 東京都中央区銀座4-13-11 銀座M&Sビル7F
医療法人社団隆風会藤井隆広クリニック 藤井隆広

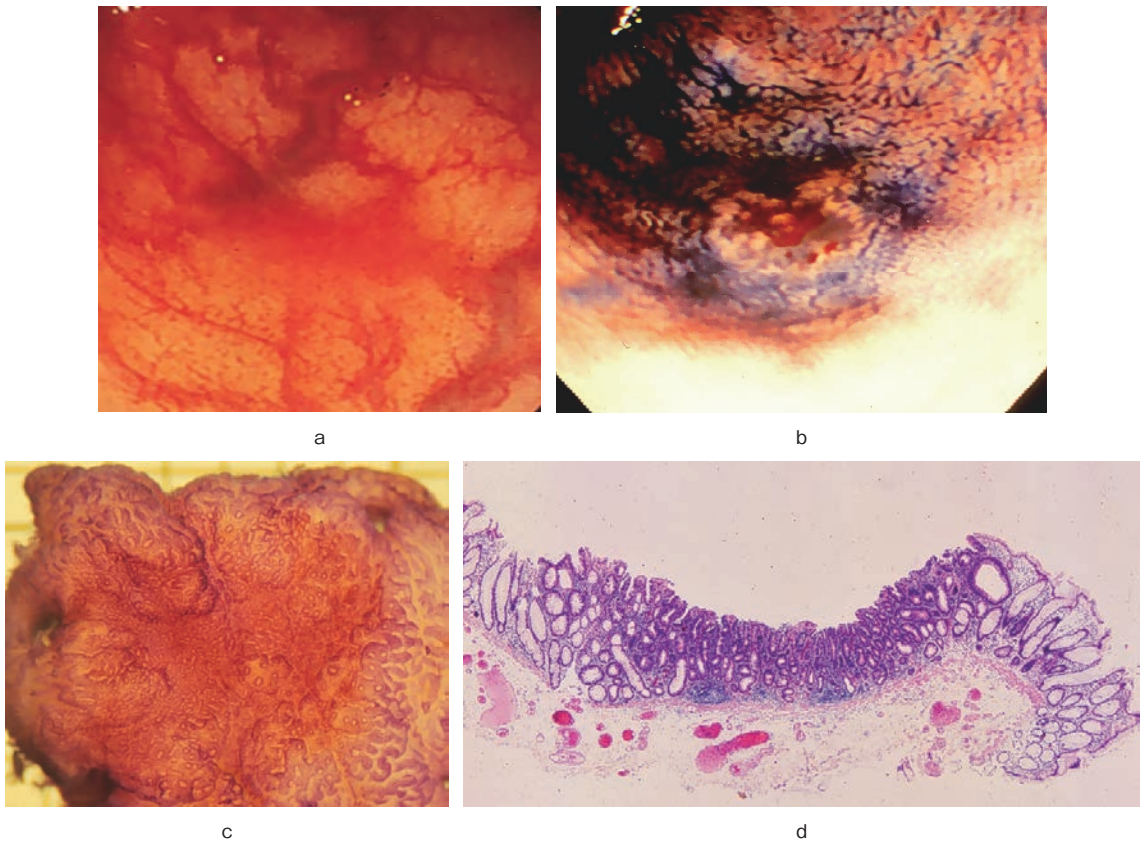


Figure 1 70歳代女性，英国で発見された直腸6mm大のIIc病変。
 a：WLI観察にて血管透見像の消失および淡い発赤を認め，病変が発見された。
 b：インジゴカルミン色素撒布後，陥凹面が明瞭化し，IIcと診断された。
 c：実体顕微鏡像では，陥凹面に工藤・鶴田分類のIII_s型およびIII_c型pitを認めた。
 d：病理組織学的に，focally severe dysplasiaを伴うtubular adenomaと診断された。

異なる発癌経路の存在を示唆するものであった。さらに1977年には狩谷らによりIIcが初めて報告³⁾されたが，IIcの発見頻度は極めて低く，「幻の癌」と称されていた。

しかし1986年前後から工藤らにより多数のIIcが報告され，IIcは実在する癌であるとの認識が広く浸透した⁴⁾。当初は「秋田の人々にのみ発見される風土病」と揶揄されることもあったが，工藤らの啓発および指導活動を契機として，日本各地でIIcの発見が相次ぎ，「存在していても診断されていなかった癌」として理解されるようになった。一方，欧米ではIIcの報告はほとんどなく，当初は日本人特有の発癌様式と考えられていた。

1995年，筆者は国立がん研究センターと英国との共同研究の一環としてLeeds General Infirmaryにおいて大腸内視鏡検査を実施し，208例中2例

(約1%，うち1例は粘膜下層浸潤癌)にIIcを発見した(Figure 1, 2)⁵⁾。その後，同施設においてRembackenらは1,000例の大腸内視鏡検査から4例(0.4%，うち2例はDukes' A)のIIcを報告している⁶⁾。さらに2001年にはSaitohらが北米で211例の大腸内視鏡検査を行い，平坦型腫瘍の有病率を22.7%(48/211)と報告し⁷⁾，Tsudaらはスウェーデンにおいて317例の大腸内視鏡検査を実施し，973病変を検出，そのうち66病変が平坦陥凹型腫瘍であり，5病変がT1癌であったことから，その悪性度の高さを報告している⁸⁾。

一方，1991年に欧米で行われた初期の研究では，Wolberらが平坦型腺腫の頻度は日本の報告に比べて低いことを報告していた⁹⁾。しかしその後，日本の内視鏡専門医による色素内視鏡検査の技術指導を契機として，欧米諸国における平坦型腫瘍

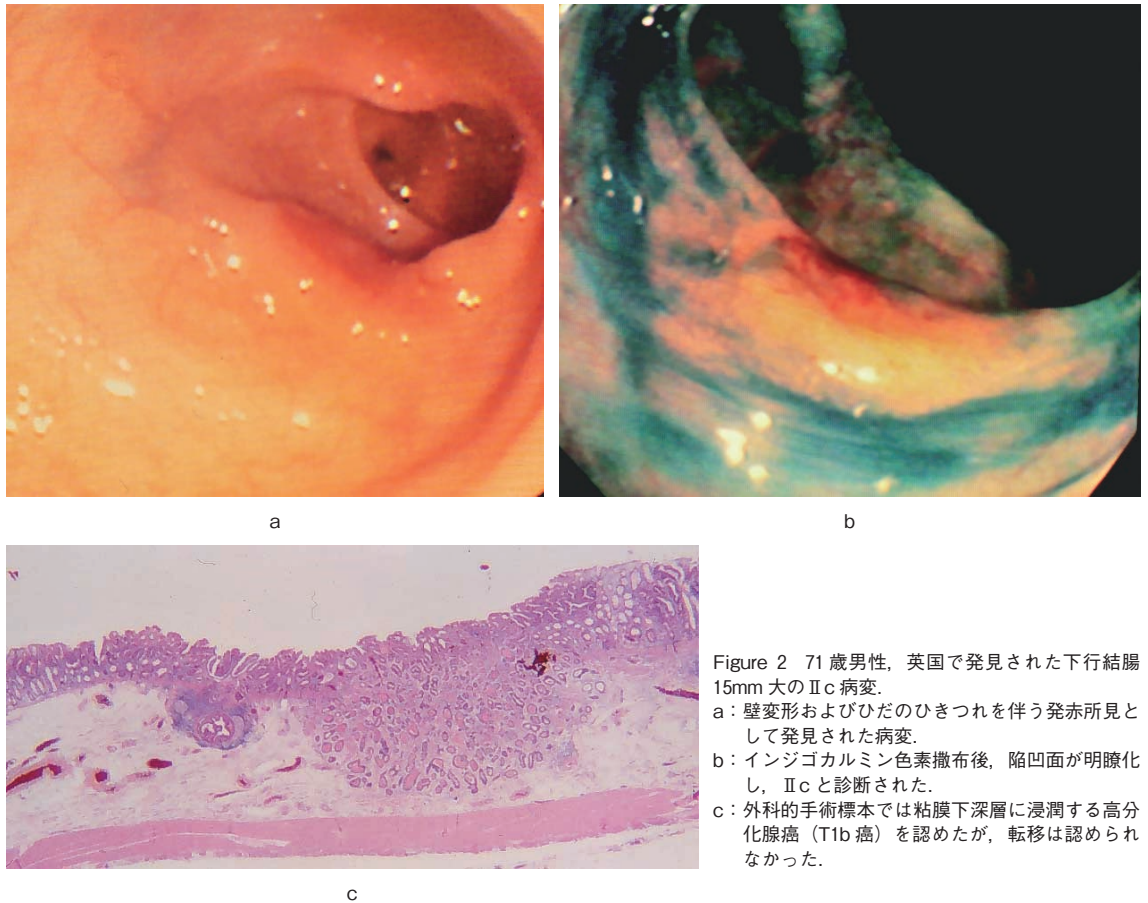


Figure 2 71歳男性, 英国で発見された下行結腸15mm大のIIc病変.

- a: 壁変形およびひだのひきつれを伴う発赤所見として発見された病変.
 b: インジゴカルミン色素撒布後, 陥凹面が明瞭化し, IIcと診断された.
 c: 外科的手術標本では粘膜下深層に浸潤する高分化腺癌 (T1b癌) を認めたと, 転移は認められなかった.

の発見頻度は向上した. Roy は日本で指導を受けた内視鏡医の一人であり, 2008年に米国で1,819例の大腸内視鏡検査を行い, 18例(約1%)にIIcを発見し, IIcが他の形態に比べて小型で悪性度が高いことを報告している¹⁰⁾.

このように国際的にもIIcが悪性度の高い病変であることは認識されてきたものの, 大腸腫瘍に占めるIIcの割合は依然として低く, 稀少な病変として位置づけられている. そのため, 国際学会を含め, 国内外でIIcに関する議論は限られているのが現状である.

III 表面陥凹型腫瘍 (IIc) の存在診断

1) IIc 発見の基本と手技

大腸隆起型腫瘍は比較的容易に発見可能である一方, IIcの検出は困難である. IIcはわずかな粘膜変化として現れることが多く, 具体的には血管透見像の消失, 淡い発赤, 粘膜不整, 壁変形など

の所見として認められる. そのため, これらの微細所見に十分留意し, 粘膜を丁寧に観察することが必要である. IIcを効率的に発見するためには, 前処置の良好性, 内視鏡術者の熟練度, IIcの存在に対する意識, さらに発見に向けた体系的トレーニングが求められる.

Iwatateらは, IIcの臨床的意義の理解や, IIc画像を用いたトレーニングが発見率の向上に寄与すること, また, 平坦型腫瘍全般の発見においても, 粘膜変化を提示した教育的画像を用いた学習が有効であることが示されている. 特に非顆粒型-側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor non-granular type: LST-NG) や鋸歯状病変 (sessile serrated lesion: SSL) など, IIc以外の平坦型腫瘍においても有用性が確認されている¹¹⁾.

この臨床試験では, アジア13カ国の内視鏡経験10年未満の術者を対象に, 平坦型腫瘍の所見としてFIND (ひだの変形, 便・粘液の付着, 血管透

見像の消失、淡い発赤)の典型画像を用いた教育が実施された。その結果、教育群は非教育群と比較して平坦型腫瘍の発見率が有意に向上することが報告されている。これらの知見は、適切な指導者による教育、IIcを主題とした研究会への参加、豊富なIIc画像の観察経験など、系統的な教育がIIc発見率の向上に不可欠であることを示している。

2) 通常観察と色素内視鏡

従来、IIcの白色光内視鏡(white light imaging: WLI)による発見は、職人技的な要素が強く、限られた熟練内視鏡医にのみ可能とされてきた。1993年に工藤進英が著した『早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ』においても、腸管壁のわずかな変形や色調変化を捉える動的観察の重要性が強調されている。具体的には、血管透見像の消失、淡い発赤、褪色といった微細な変化を見逃さないことが求められ、これにはIIcに対する十分な経験に基づくパターン認識能力が必要とされる¹²⁾。

このような微細所見を捉えた際には、通常の撒布チューブを用いた広範な色素撒布ではなく、鉗子口からインジゴカルミンを局所的に撒布する簡便な方法が推奨される。この手技により、陥凹面と辺縁隆起とのコントラストが強調され、初めて病変として認識されることが多い。そのため、インジゴカルミンを用いた色素内視鏡はIIcの存在診断および質的診断において極めて重要な役割を担ってきた。

この原理を応用した試みとして、1995年に三戸岡らはカプセル色素法を報告している¹³⁾。これは、前処置として2.0Lのポリエチレングルコール(PEG)を服用した後、100mgのインジゴカルミン粉末をカプセルで経口投与するものであり、腸管全体を薄く色素で覆うことによって平坦・陥凹型腫瘍の発見率向上が期待されるとされた。しかしながら、色素貯留による病変の埋没や、前処置不良例での観察困難といった問題点があり、現時点では広く普及するには至っていない。

色素内視鏡は本来、WLIにおいて淡い発赤などの異常所見が疑われた際に、出血を避けつつ病変周囲へ局所的に色素を撒布し、陥凹面内への色素貯留と辺縁隆起とのコントラストを利用して病変

を明瞭化することを目的とする。これが色素内視鏡法の標準的使用法と位置づけられる。

一方、近年、後野、佐野らによって開発されたnarrow band imaging (NBI)の普及に伴い^{14), 15)}、色素内視鏡は手技の煩雑さ、コスト、さらに腸管内に滞留した色素による観察障害といった理由から使用頻度が少なくなりつつある。しかしながら、IIcの同定においてはNBIのみでは必ずしも十分とはいえず、色素撒布によるコントラスト法が陥凹面と辺縁隆起を的確に描出できる点は、依然としてIIc発見のための重要な補助手段となる(Figure 1)。

3) 画像強調観察

近年、大腸内視鏡機器は飛躍的に進歩しており、特に画像強調観察(image-enhanced endoscopy: IEE)は腺腫性ポリープの発見率向上に寄与することが報告されている。また、IIc、LST-NG、SSLといった平坦型腫瘍に対しても有用性が期待されている。IEEには、毛細血管や微細構造を強調するNBI、WLIに比して表面構造・色調・明るさをデジタル処理により強調するTexture and Color Enhancement Imaging (TXI)、レーザー光源を用いて微小血管および表面構造の観察に優れるBlue Light Imaging (BLI)、粘膜表面の微細な色調変化を増幅するLinked Color Imaging (LCI)、および撮影後にデジタル色処理を行うFlexible Spectral Imaging Color Enhancement (FICE)などが含まれる。これらのIEEは、WLIと比較して診断能の向上が期待されており、光源装置の明るさや内視鏡画質の改善と相まって、今後さらなる発展が見込まれる^{16), 17)}。

腺腫検出率(adenoma detection rate: ADR)に関しては、IEE使用による上乘せ効果が複数の報告で示されている。しかし、IIcにおけるIEEの有効性については十分な成績が得られていない。そのなかでもNBIは代表的モードとして期待が高く、筆者らもNBIがIIcを含む平坦・陥凹型腫瘍の発見に有効であることを報告してきた¹⁸⁾。第一世代NBI(LUCERA SPECTRUM 260シリーズ)では光量不足によりIIcの発見に十分な効果は得られなかったが、第二世代(LUCERA ELITE 290シリーズ)、さらに第三世代(EVIS X1シリーズ)では光量不足が解消され画質が改善したことで視

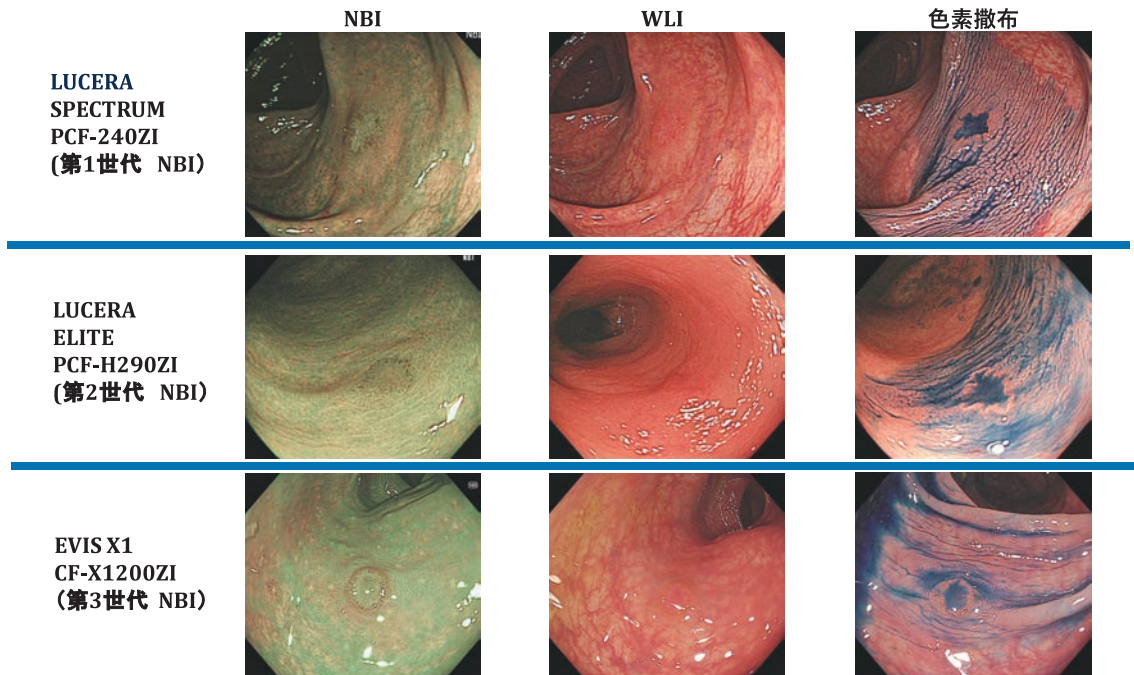


Figure 3 第1世代から第3世代NBI観察下のO-ring signで発見されたIIc病変。

第1世代NBIでは光量不足により描出能が限定的であったが、第2世代以降では光量の増加と画質の鮮明化により、WLIと比較してIIc病変の発見が容易となっている。

認性が向上し (Figure 3), WLIと比較してADRの上乗せ効果と、IIc発見率の向上が報告されている¹⁹⁾。

さらに、NBIにおけるIIcの特徴として、筆者はO-ring signを報告している (Figure 3, 4)²⁰⁾。IIcの陥凹面は、組織学的に腺管が密在するⅢs型pitを特徴とし、その腺管間には微細血管が分布する。このため、非拡大NBIでは陥凹面はBrownishではなく正色調から褪色調として描出される。一方、辺縁隆起では血流うっ滞に伴う血管拡張がみられ、Brownishが強調される。すなわち、陥凹面が非Brownish、辺縁隆起がBrownishとして描出されるコントラストがO-ring signとして認識され、NBI下でのIIc発見に有用な指標となる²¹⁾。

その他のIEEモードにおいても、WLIと比較してADR向上効果が報告されている。特にTXIは平坦型腫瘍の検出に有効とされてきたが、最近の多施設共同研究におけるTXIとWLIのADR比較試験では、両者に明らかな有意差は示されなかった。その要因として、使用された内視鏡システムが最新のEVIS X1システムであり、新型スコープ(1500シリーズ)、加えて90%の症例で4Kモニ

ターが使用されていたことにより、WLIの画質が従来より大幅に改善され、両者の差異が縮小したことが考えられる²²⁾。

今後は、NBIとTXIを組み合わせたNBI+TXIモードなど、新たな観察法の開発により、IIcの発見に対する機器的支援がさらに進展することが期待される。

4) 人工知能 (AI) による大腸IIcの存在診断

近年、人工知能 (artificial intelligence: AI) は医療画像診断、とりわけ消化器内視鏡検査において大きな効果が期待されている^{23), 24)}。コンピュータ支援検出および診断システム (computer-aided detection: CADe, computer-aided diagnosis: CADx) は、大腸腫瘍性病変の存在診断においてADRを約10%向上させることが報告されている^{25), 26)}。CADeの主たる利点は小型腺腫の検出にあり、10mm以上のadvanced adenomaの検出に関しては限定的な効果に留まることが示されている²⁷⁾。これらの報告は主として腺腫性ポリープを対象としており、IIc型病変を焦点とした研究はほとんど存在していない。

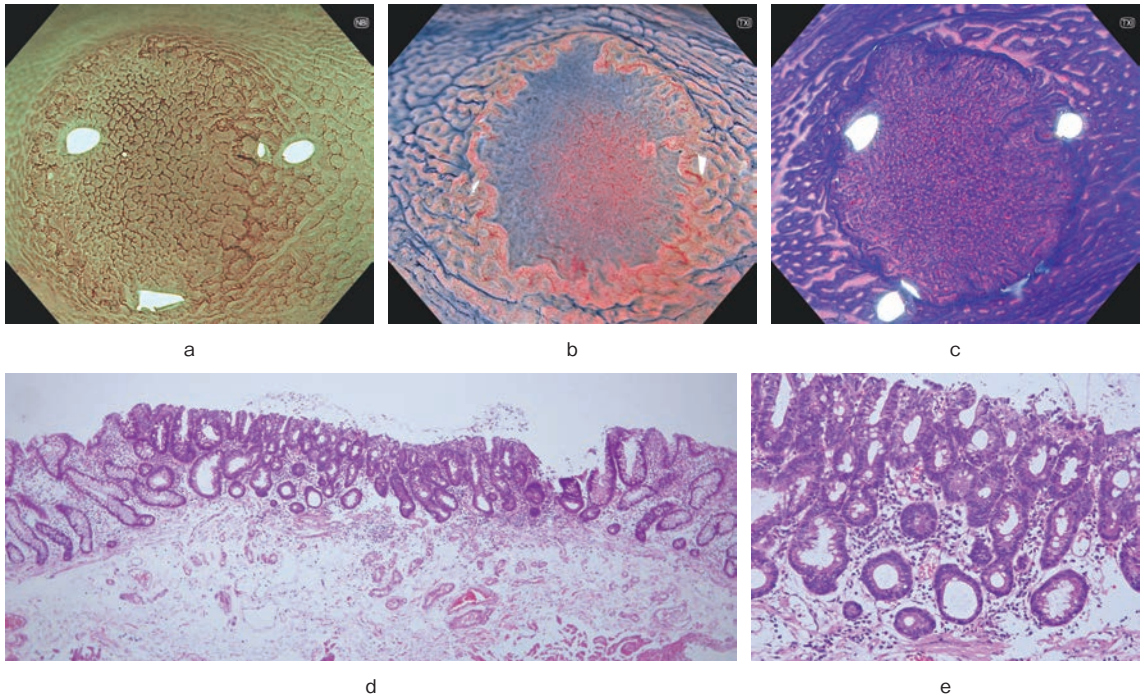


Figure 4 Figure 3 最下段病変の内視鏡像および病理組織像。

a: NBI 拡大観察において、陥凹面の所見は JNET 分類 type 2A に相当し、良性腫瘍を強く示唆した。

b: インジゴカルミン色素拡大観察では、陥凹面に IIIc 型および IIIs 型 pit の密在を認めた。

c: クリスタルバイオレット染色による拡大観察により IIIs 型 pit が一層明瞭化し、これらの pit の密在が確認された。これら一連の拡大観察所見に基づき、病変は粘膜内に限局する腫瘍性病変と確実に診断し得た。

d: EMR 切除標本では、粘膜内に留まる腫瘍腺管が観察され、e: 病理組織診断として低異型度腺腫と診断された。

しかしながら、ディープラーニング技術の登場により、AI 技術の普及と大腸内視鏡検査用 AI システムの迅速な開発が進展し、IIc の存在診断における応用への期待は高まりつつある。実際に、IIc に対する AI 応用に関する症例報告もみられ^{28), 29)}、多数の IIc 画像を学習させることにより、将来的には AI による IIc 検出能の向上が期待される。

一方で、AI 導入に伴う負の側面も指摘されている。国際共同研究（ポーランドを含む多施設共同研究）では、約 1,443 例を対象とした解析において、AI への依存により内視鏡医の意欲・注意力・責任感が低下し、結果として ADR が低下する可能性が報告された³⁰⁾。同研究には 8～39 年の経験を有する 19 名の内視鏡医が参加し、AI 導入前 3 カ月間に施行された 795 例における ADR は 28.4% であった。これに対し、AI 導入後 3 カ月間の AI を使用しない 648 例では 22.4% と有意に低下した。さらに、研究期間中に 10 例以上を担当した 15 名の内視鏡医のうち 11 名で ADR 低下が確認されており、この結果から AI は非熟練医において有効

性を示す一方で、熟練医においてはむしろ逆効果となる可能性が示唆された。すなわち、隆起型腺腫においてすら AI 依存が集中力低下を招き ADR の低下につながることから、IIc 発見においても集中力の欠如は致命的であると考えられる。

加えて、IIc の発見における AI の有効性を論じる際には、AI が病変を検出したとしても、術者がそれを IIc として正しく認識できなければ偽陽性として扱われ、結果的に無視される可能性がある点にも考慮すべきである。したがって、IIc 診断においては AI 支援のみに依存することは適切ではなく、術者自身による IIc への知識、学習、観察への意欲および集中力が不可欠である。これらが十分に備わって初めて IIc の発見が可能となり、AI はあくまで補助的役割を果たすに留めるべきである。

IV Post Colonoscopy Colorectal Cancer (PCCRC)

2010 年に post-colonoscopy colorectal cancer

(PCCRC) の概念が提唱されて以降³¹⁾, PCCRC は大腸内視鏡検査後 6 カ月から 3 年以内に診断される大腸癌と定義されている³²⁾. その成因としては, 見逃し癌が半数以上を占め, 不完全切除がこれに次ぎ, 新規発生癌は稀であるとされている. PCCRC の責任病変としては, 右側結腸に好発する sessile serrated lesion (SSL) や非ポリープ型腫瘍 (Non-polypoid neoplasms) が多いことが指摘されている³³⁾.

Japan Polyp Study (JPS) は, 米国の National Polyp Study (NPS) をモデルとして実施された無作為化比較試験であるが, NPS と大きく異なる点は, IIc や LST-NG など平坦・陥凹型腫瘍に焦点を当てた臨床試験であったことである. その結果, 松田らは PCCRC の責任病変として LST-NG が最も重要であると報告している³⁴⁾. しかしながら, 2024 年に佐野らが報告した JPS コホート研究では, 無作為化後の 2 回の surveillance colonoscopy に続き, 3 年間隔で 9 年間追跡した成績が示され, 追跡期間中に T1 以深癌 4 例 (IIc, LST-NG, Type 2 進行癌 2 例) が PCCRC として発見された³⁵⁾. この結果は, PCCRC に平坦・陥凹型癌が深く関与している可能性を示すものである.

さらに, Hsu らは, 台湾の大腸癌スクリーニングプログラムにおいて, 便潜血検査 (fecal immunochemical test : FIT) を受検した 50~74 歳の約 300 万人を対象とする大規模コホート研究を実施した³⁶⁾. その結果, FIT 陰性後 2 年以内に診断された interval cancer (Post-FIT interval CRC) が 2,782 例, FIT 陽性後の大腸内視鏡検査で癌を認めなかった後に診断された interval cancer (Post-colonoscopy interval CRC) が 1,236 例同定された. さらに, Post-colonoscopy interval CRC については, 施設ごとの adenoma detection rate (ADR) に基づき, 高 (65%以上), 中 (40~65%未満), 低 (40%以下) の 3 群に分類し, 群間比較が行われた.

その結果, 高 ADR 群における interval cancer の発生頻度は著しく低かったものの, 同群で発生した症例は中・低 ADR 群と比較して予後不良例が多く認められ, これらは Post-FIT interval CRC と同程度の生存率を示した. この所見は, FIT 陰性癌の背景に FIT で検出されにくい平坦・陥凹型癌が存在する可能性を示唆するとともに³⁷⁾, ADR

が 65%以上の施設における Post-colonoscopy interval CRC には, 発見困難かつ悪性度の高い IIc 病変が関与している可能性を強く示すものである.

V 大腸 II c の質的診断

1) 通常観察 (非拡大観察)

質的診断とは, 腫瘍性病変と非腫瘍性病変の鑑別を指す. 非拡大観察による質的診断は, WLI および NBI による存在診断の後に実施される. 上皮性腫瘍か否かの判定については, 2009 年に NBI 非拡大観察所見に基づく NBI 国際分類 (NBI International Colorectal Endoscopic classification : NICE 分類) が提唱され, 臨床的に広く応用されている³⁸⁾. さらに, NBI 非拡大観察に加え, インジゴカルミン色素内視鏡観察の併用が推奨されている.

比較的大きな 10mm 以上の陥凹性病変においては, 非拡大観察でも質的診断は比較的容易である. 一方, 5 mm 以下の微小陥凹性病変では診断能に限界がある. Ikematsu らは 2015 年に, 10mm 以下の 100 病変 (腺腫 76 例, 過形成ポリープ 24 例) を対象として, 非拡大観察と拡大観察における質的診断能を比較検討した³⁹⁾. その結果, 5 mm 以下の 72 病変の診断能では high-confidence predict value は非拡大 WLI で 61.1%, 非拡大 NBI で 73.6%, 拡大 NBI で 91.7%であり, 拡大 NBI が質的診断能において最も優れていることが明らかとなった.

これらの知見から, 微小病変を含めた正確な質的診断には拡大観察が不可欠であり, 特に 10mm 以下の小型病変が大部分を占める IIc を疑う病変の質的診断においては, 拡大観察の活用が極めて重要であると考えられる (Figure 4).

2) 拡大観察

非拡大観察による質的診断の限界を克服するため, 拡大内視鏡を用いた微細血管および表面構造の詳細な評価が導入されている. なかでも 2014 年に提唱された Japan NBI Expert Team (JNET) 分類⁴⁰⁾ は, 拡大 NBI 所見に基づき腫瘍・非腫瘍の鑑別に加え, 腫瘍の異型度や浸潤リスクの推定を可能とする分類として広く普及している. 同分類は NICE 分類を発展させた体系であり, 非拡大観察から拡大観察へとシームレスに移行可能な診断

アルゴリズムを提供する点で有用である。

拡大観察では、病変表面の微細構造を明瞭に描出することが正確な診断に不可欠であり、そのためには高精細かつ安定した画像の取得が求められる。補助具として用いられる Non-traumatic catheter (NT カテーテル)⁴¹⁾ は、病変周囲の粘膜を軽く押さえることで病変を静止化させるとともに、先端を球状に加工することで粘膜損傷を回避する工夫がなされている。さらにカテーテル先端の開口部からは洗浄水やインジゴカルミン、クリスタルバイオレット (crystal violet : CV) 染色液の撒布が可能であり、粘液除去やひだ裏病変の正面視、内視鏡抜去時の見逃し防止など多様な場面で活用されている⁴²⁾。

診断手順としては、まず WLI または NBI による存在診断を行い、その後拡大観察を加えて JNET 分類を適用する。JNET 分類において Type 1 は非腫瘍 (SSL を含む) の可能性を示し、Type 2A 以上であれば腫瘍性病変が疑われる。さらに Type 2B 以上では癌の可能性が高く、深達度診断が必要となる。この際、色素撒布を併用した拡大観察により pit pattern 診断を追加することが推奨される。NBI 拡大観察および色素拡大観察の双方で上皮性腫瘍と診断された場合には、IIc の可能性を考慮し、cold polypectomy ではなく内視鏡的粘膜切除術 (EMR) が推奨される。

特に、NBI で Type 2B 以上と評価された病変では、深達度診断の精度向上を目的に CV 染色を施行し、V 型 pit の有無を確認する。V_I 型軽度不整 pit、V_I 型高度不整 pit、あるいは V_N 型無構造 pit の所見に基づき診断を進め、特に陥凹面に一致して V_I 型高度不整 pit または V_N 型無構造 pit を認めた場合には、invasive pattern として T1b 以深癌を示唆する信頼性の高い所見となる^{43), 44)}。

なお、CV 染色法は発癌性の懸念から適応を限定すべきであるが、内視鏡治療と外科手術の選択に難渋する症例においては、治療方針決定に極めて有用な情報を提供することから、慎重な適用のもとで臨床的に容認される診断手法と考えられる。

VI IIc の発育進展

大腸癌の発育進展に関しては、従来の腺腫癌化説や de novo 発生に加え、近年では鋸歯状病変由来の発癌経路も報告されており、その病態は複雑

化している。発癌経路の一つとして、下田らが 1989 年に提唱した PG・NPG (polypoid growth・non-polypoid growth) 分類がある⁴⁵⁾。本分類は早期癌の発育形態を組織学的特徴から推測するものであり、PG は粘膜内での増殖様式を、NPG は粘膜下層へ早期に浸潤増殖する様式とした。これに基づけば、大腸癌の約 80% は NPG 由来とされ、小型腫瘍径の段階で浸潤癌へと進展する病態が強調された。しかしながら、本分類は粘膜筋板や粘膜上皮の残存が確認できる症例に限定して適用すべきとされ、その後は、本分類の使用は少なくなり、形態学的観点からの発癌経路に関する検討、研究も減少している。

分子学的検討としては、1994 年に藤盛らが、大腸平坦型腫瘍では隆起型腫瘍に比して KRAS 変異陰性例が多いことを報告した⁴⁶⁾。さらに 2008 年、Karapetis らは分子標的治療薬 EGFR 阻害薬セツキシマブが RAS 遺伝子変異を有する進行大腸癌には無効であることを明らかにし、奏効例は KRAS 変異陰性例に多いことを示した⁴⁷⁾。これらは間接的に、平坦・陥凹型癌の発生由来を推測する知見とも解釈される。また、KRAS 変異は進行癌のなかで 42% に認めたとされており、腺腫癌化説以外の発癌経路は約半数近くに存在することが示されたことになる。

さらに、2015 年、Guinney らは 4,151 例の大腸癌の遺伝子発現プロファイルを解析し、Consensus Molecular Subtypes (CMS1~CMS4) を提唱した⁴⁸⁾。これらは予後予測や化学療法選択に有用とされ、CMS1 はマイクロサテライト不安定性を特徴とし BRAF 変異を特徴とする免疫型 (14%)、CMS2 は予後良好な典型型 (37%)、CMS3 は KRAS 変異を伴う代謝型 (13%)、CMS4 は予後不良の間葉系型 (23%) とされた。これを発癌経路と関連づけると、CMS3 は KRAS 変異陽性例に相当し腺腫癌化説由来、CMS1 は BRAF 変異陽性例に相当し SSL 由来、CMS4 は stage III-IV の進行癌に多く、平坦・陥凹型癌由来の進行癌が含まれる可能性が示唆される。この点を裏付ける研究として、Mochizuki らは平坦・陥凹型癌を含む T2 癌 55 例に CMS 分類を適用し、形態学的特徴との関連を検討した⁴⁹⁾。その結果、陥凹型 T2 癌の約半数が CMS4 に分類された一方、隆起型 T2 癌の大部分 (88%) は CMS2 または CMS3 に分類され、CMS4

に分類される例は認められなかった。この成績は、陥凹型大腸癌が隆起型と異なり CMS4 に属する傾向が強く、分子学的に予後不良群に位置づけられる可能性を支持するものである。

以上より、大腸癌の発癌経路には、KRAS 変異陽性の腺腫癌化説由来、KRAS 変異陰性の平坦・陥凹型由来、BRAF 変異陽性の SSL 由来といった複数の経路が存在し、それぞれ化学療法に対する奏効性が異なることが明らかになってきた。したがって、大腸癌の発育進展経路を分子学的側面のみならず内視鏡形態学的観点からも明確にすることは、今後の治療戦略の個別化において極めて重要である。

Ⅶ まとめ・考察

大腸 IIc 由来の進行癌の存在割合を明らかにすることは、大腸癌の病態解明のみならず、大腸癌に対する化学療法戦略の検討においても重要な意義を有する。内視鏡的観察における IIc 病変の発見頻度は約 1% であるのに対し、IIa を含む隆起型腺腫の発見頻度 (ADR) は約 50% であり、両者の間にはおよそ 50 倍の差が存在する。

遺伝子学的解析に基づく進行癌の発癌経路推定では、KRAS 変異や BRAF 変異などが重要な指標とされる。セツキシマブ治療が無効とされる KRAS 変異陽性進行癌は全体の約 42% を占め、CMS 分類においては腺腫癌化説に基づく進行癌が CMS3 (13%) および CMS2 (37%) に多く含まれると考えられ、合計で約 50% となる。このことから、KRAS 変異陰性進行癌は BRAF 変異を含め約半数近くを占めると推測され、IIc 由来進行癌と隆起型腺腫由来進行癌の間に存在する「50 倍の差」は必ずしも成立しないと考えられる。

IIc 病変の発育進展を考察すると、多くの IIc は見逃されるか、早期癌の段階で発見される機会が極めて少ないことが示唆される。特に後者を要因として、IIc は速やかに浸潤癌へと進展し、IIa+IIc や Is+IIc といった混合型形態に移行するため、純粋な IIc 形態を維持する期間は非常に短いと推測される。これに対し、隆起型腺腫は成長が緩徐 (slow growing) で、発見機会も多く ADR は高率であるものの、進行癌へ移行する割合は限定的であると考えられる。

さらに、IIc は便潜血検査 (FIT) で陽性とな

りにくいいため、精密検査である大腸内視鏡検査に導入される機会が少ない。そのため、FIT 陰性例も含めて初回大腸内視鏡検査の実施回数を増やし、発見機会を最大限確保することが必要である。加えて、サーベイランスコロノスコーピーでは、特に大腸癌ハイリスク群を対象として、画像強調観察 (IEE) など先端技術を積極的に活用し、IIc の見逃しを最小限に抑える高い診断意識が求められる。

しかしながら、大腸内視鏡検査には「天上 (ceiling)」すなわち診断能の限界が存在することも認識しなければならない。近年、内視鏡的粘膜下層剝離術 (ESD) をはじめとする治療内視鏡のトレーニングやハンズオンセミナーが注目されているが、IIc の拾い上げや診断に特化した教育なしにこの“天上”を突破することは困難である。そのため、前処置法の工夫、軸保持短縮挿入法によるループ形成の回避、抜去・観察技術の向上といった基本手技の再評価に加え、IIc に特化した体系的教育プログラムの確立が不可欠である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

1. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 525-32.
2. 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* 1985 ; 28 : 847-51.
3. Kariya A. A case of early colonic cancer type IIc associated with familial polyposis coli. *Stomach and Intestine* 1977 ; 12 : 1359-64.
4. 工藤進英, 武藤輝一. 大腸 IIc 型早期癌の検討. *Gastroenterol Endosc* 1986 ; 28 : 2811-3.
5. Fujii T, Rembacken BJ, Dixon MF et al. Flat adenomas in the United Kingdom: are treatable cancers being missed? *Endoscopy* 1998 ; 30 : 437-43.
6. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000 ; 355 : 1211-4.
7. Saito Y, Waxman I, West AB et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1657-65.
8. Tsuda S, Veress B, Toth E et al. Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut* 2002 ; 51 : 550-5.

9. Wolber RA, Owen D. Flat adenomas of the colon. *Hum Pathol* 1991 ; 22 : 70-4.
10. Sortino RM, Kaltenbach T, Rouse RV et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008 ; 299 : 1027-35.
11. Iwatate M, Hirata D, Francisco CPD et al. Efficacy of international web-based educational intervention in the detection of high-risk flat and depressed colorectal lesions (CATCH project) with a video : a randomized trial. *Dig Endosc* 2022 ; 34 : 1166-75.
12. Kudo S. Early Colorectal Cancer : Approach to Flat and Depressed Lesions. 医学書院, 東京, 1993.
13. Mitooka H, Fujimori T, Maeda S et al. Minute flat depressed neoplastic lesions of the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule. *Gastrointest Endosc* 1995 ; 41 : 453-9.
14. Gono K, Obi T, Yamaguchi M et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004 ; 9 : 568-77.
15. Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y et al. New diagnostic method based on color imaging using Narrow Band Imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 2001 ; 53 : AB125.
16. Ikematsu H, Murano T, Shinmura K. Detection of colorectal lesions during colonoscopy. *DEN Open* 2022 ; 2 : e68. doi : 10.1002/deo2.68.
17. Yoshida N, Hisabe T, Ikematsu H et al. Comparison between linked color imaging and blue laser imaging for improving the visibility of flat colorectal polyps : a multicenter pilot study. *Dig Dis Sci* 2020 ; 65 : 2054-62.
18. Fujii T. Usefulness of NBI observation for colorectal superficial neoplasms. *Nihon Rinsho* 2011 ; 69 : 277-83.
19. Minamide T, Sashiyama H, Muramatsu Y et al. Second-generation narrow-band imaging to detect colorectal adenomas : a prospective study including community hospitals. *J Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 36 : 3084-91.
20. Fujii T. Screening of colorectal superficial neoplasms by NBI. *Stomach and Intestine* 2017 ; 52 : 1210-4.
21. Nakamura H, Ikematsu H, Osera S et al. Visual assessment of colorectal flat and depressed lesions by using narrow band imaging. *Endosc Int Open* 2017 ; 5 : E1284-8.
22. Toyoshima N, Sakamoto T, Shinmura K et al. The efficacy of texture and color enhancement imaging in the detection of colorectal lesions : a multicenter, randomized controlled trial (deTXIon Study). *Gastroenterology* 2025 ; 169 : 337-45.
23. Misawa M, Kudo SE, Mori Y et al. Artificial intelligence-assisted polyp detection for colonoscopy : initial experience. *Gastroenterology* 2018 ; 154 : 2027-9.e3.
24. Yamada M, Saito Y, Imaoka H et al. Development of a real-time endoscopic image diagnosis support system using deep learning technology in colonoscopy. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 230-6.e2.
25. Wang P, Liu X, Berzin TM et al. Effect of a deep-learning computer-aided detection system on adenoma detection during colonoscopy (CADe-DB trial) : a double-blind randomised study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 343-51.
26. Barua I, Vinsard DG, Jodal HC et al. Artificial intelligence for polyp detection during colonoscopy : a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2021 ; 53 : 277-84.
27. Deliwala SS, Hamid K, Barbarawi M et al. Artificial intelligence (AI) real-time detection vs. routine colonoscopy for colorectal neoplasia : a meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Colorectal Dis* 2021 ; 36 : 2493-505.
28. Kudo SE, Misawa M, Mori Y et al. Identification of a small, depressed type of colorectal invasive cancer by an artificial intelligence-assisted detection system. *Endoscopy* 2022 ; 54 : E592-3.
29. Toyoshima N, Saito Y, Yamada M et al. Early colorectal lesion (depressed type) detected using artificial intelligence. *Endoscopy* 2022 ; 54 : E648-9.
30. Budzyń K, Romańczyk M, Kitala D et al. Endoscopist deskilling risk after exposure to artificial intelligence in colonoscopy : a multicentre, observational study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025 ; 10 : 896-903.
31. Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 858-64.
32. Rutter MD, Beintaris I, Valori R et al. World Endoscopy Organization consensus statements on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer. *Gastroenterology* 2018 ; 155 : 909-25.e3.
33. Bogie RMM, le Clercq CMC, Voorham QJM et al. Molecular pathways in post-colonoscopy versus detected colorectal cancers : results from a nested case-control study. *Br J Cancer* 2022 ; 126 : 865-73.
34. Matsuda T, Fujii T, Sano Y et al. Randomised comparison of postpolypectomy surveillance intervals following a two-round baseline colonoscopy : the Japan Polyp Study Workgroup. *Gut* 2020 ; 70 : 1469-78.
35. Sano Y, Hotta K, Matsuda T et al. Endoscopic removal of premalignant lesions reduces long-term colorectal cancer risk : results from the Japan Polyp Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024 ; 22 : 542-51.
36. Hsu WF, Ladabaum U, Su CW et al. Interval colorectal cancers in a fecal immunochemical test-based screening program. *JAMA Netw Open Gastroenterol Hepatol* 2025 ; 8 : e2523441.
37. Chiu HM, Lin JT, Chen CC et al. Prevalence and characteristics of nonpolypoid colorectal neoplasm in an asymptomatic and average-risk Chinese population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 463-70.
38. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 599-607.e1.

39. Ikematsu H, Matsuda T, Osera S et al. Usefulness of narrow-band imaging with dual-focus magnification for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Surg Endosc* 2015 ; 29 : 844-50.
40. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumor proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc* 2016 ; 28 : 526-33.
41. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y et al. Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001 ; 33 : 1036-41.
42. Fujii T. Tips for magnifying chromoendoscopy : mainly the use of the non-traumatic tube (NT-tube). *Gastrointest Endosc (Japan)* 2016 ; 28 : 1471-4.
43. Fujii T, Matsuda T, Kozu T et al. Clinical significance of V pit pattern classification by magnifying endoscopy : criteria for invasive pattern diagnosis. *Early Colorectal Cancer* 2001 ; 5 : 541-8.
44. Matsuda T, Fujii T, Saito Y et al. Efficacy of the invasive/noninvasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 2700-6.
45. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J et al. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 1989 ; 64 : 1138-46.
46. Fujimori T, Satonaka K, Yamamoto T et al. Genetic alterations in colorectal carcinomas with special reference to K-ras and p53 mutations. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 457-65.
47. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1757-65.
48. Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1350-6.
49. Mochizuki K, Kudo S, Katohizuka K et al. Molecular and clinicopathological differences between depressed and protruded T2 colorectal cancer. *PLoS One* 2022 ; 17 : e0273566.

論文受付 2025年9月27日

同 受理 2025年11月26日

ENDOSCOPIC DETECTION OF SUPERFICIAL DEPRESSED COLORECTAL TUMORS AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

Takahiro FUJII

Takahiro Fujii Clinic.

Superficial depressed-type colorectal neoplasms (IIc), first reported in Japan in 1977, have since attracted attention owing to their challenging detection and high malignant potential. Regardless of size, IIc lesions are prone to submucosal invasion and lymph node metastasis. Moreover, they often yield negative results in fecal immunochemical tests (FIT) and are easily overlooked during colonoscopic examinations, rendering them presumed causative lesions of post-colonoscopy colorectal cancer. Therefore, the reliable detection of IIc has substantial clinical significance. Historically termed “phantom cancers”, their recognition has gradually improved with the advent of indigo-carmin dye-based chromoendoscopy and image-enhanced endoscopy, such as narrow-band imaging. Recently, the use of AI assisted detection has been anticipated; however, concerns have been raised regarding operator overreliance on AI, which may lead to diminished vigilance during procedures. To ensure accurate detection, it is essential to improve participation in initial colonoscopy, including among FIT-negative individuals, and maintain high-quality endoscopic practice with constant awareness of IIc during surveillance. Furthermore, establishing systematic training and educational programs to facilitate the recognition and diagnosis of IIc is warranted.