

# I 大腸Ⅱcへの思い

## —現在・過去・未来

藤井 隆広\*

### 要旨

大腸Ⅱcは、工藤進英らによって“幻の癌”から“実在の癌”へと、日本のみならず国際的にもその認識を変えた、その功績は大きい。しかし、それから30年以上過ぎた今でもⅡcの解明は進んでいない。その原因として、Ⅱcに比べ発見しやすいSSA/PやLST-NGは学会などで取り上げられるものの、発見数が少ないⅡcは最近では議題にも挙がらない状況である。Ⅱcの発見数が少ない要因には、Ⅱcを発見することが困難であるとともにⅡcは発育速度が速く、Ⅱcが深部浸潤した後の形態変化はⅡa+ⅡcやIs+Ⅱc、そして進行癌へとスピーディーに形を変えていく、そのためⅡcの形態を維持する期間は短く、発見するチャンスが少ないものとする。Ⅱcの発見率向上には、初回の大腸内視鏡検査数を増やすこと、そして、その検査も前処置良好でⅡcの存在を意識した質の高い内視鏡観察が必要と考える。しかしながら、近い将来には新たな内視鏡検査機器の開発によって大腸Ⅱcを誰もが発見できる時代が来るものと期待している。

**Key words:** 大腸Ⅱc, LST-NG, NBI

### はじめに

1997年、『早期大腸癌』の創刊から2009年には現在の『INTESTINE』に誌名を変え、今年で25巻という節目を迎える。本誌は、表面陥凹型(Ⅱc)早期癌に注目し、その発見方法や病態の解明、進行大腸癌との関連性などをテーマに展開してきたが、この20数年間を経過してⅡcの病態解明は進んでいるか？ 残念ながら、最近の学会や研究会では、専ら内視鏡的粘膜下層剝離術(ESD)やcold snare polypectomy(CSP)など、治

療に関する話題が主体となり、Ⅱcの症例報告や検討は少なくなり、若手内視鏡医におけるⅡcへの興味も希薄化しているように思える。本誌と関連の深い「大腸Ⅱc研究会」も、今年(2021年)で第30回を迎える。この研究会が発足した1990年代には内視鏡医が熱意をもってⅡcを発見し、数多くの症例報告とともに学習効果が高まり、全国でも少なからずⅡcが発見され、学会でも熱い討論が交わされた時期があった。しかし、最近ではⅡcはまれな病変とされ、学会での議論も少なくなり、大腸鋸歯状病変(SSA/P)やlaterally spreading tumor non-granular(LST-NG)が話題の中心

\*藤井隆広クリニック(〒104-0061 東京都中央区銀座4-13-11)





**図1** 1985年、工藤進英(上左)が初めて経験した記念すべき大腸Ⅱc 7mmのT1aで、近傍のポリープ切除時に偶然発見したとされる。

となっている。大腸癌の原因やメインルートは不明のままであり、その真実を追求するためにもⅡcの病態解明は、日本の大腸内視鏡医の使命であり、決して大腸Ⅱcを“幻の癌”で終わらせてはいけなく考える。そのためにも次世代の大腸内視鏡医に向け、今一度、大腸Ⅱcについて議論する環境づくりが必要と考える。

## I 大腸Ⅱcの軌跡

大腸Ⅱcの最初の報告は1977年刈谷らの家族性大腸腺腫症に認めた横行結腸の8mmのⅡc、粘膜内癌である。その後、工藤は1985年、内視鏡にて1例目のⅡc発見を皮切りに次々と数多く発見し、それまで“幻の癌”とされていた大腸Ⅱcが実在する癌であることを証明した<sup>1)</sup>(図1)。その当時の日本では、大腸Ⅱcは「秋田の風土病」と揶揄されていたが、日本全国から大腸Ⅱcを自ら発見したいという意欲をもった若手医師が工藤のもとで学び、それらの医師が各地方に戻り全国

にⅡcの実在を証明した。しかし、国際的には腺腫癌化説が圧倒的に支持されていたため、初期の日本と同様にⅡcは日本の風土病という認識であった。それを人種差のない国際的疾患であることを認めさせるに至ったのは、工藤を筆頭に門下生の努力によるものである。

筆者の経験を述べさせていただくならば、1995年英国リーズ大学に日英共同研究の一環として、国立がんセンター(現 国立がん研究センター)故阿部 薫総長の“英国で大腸Ⅱcを自ら発見し、国際的疾患であることを証明しなさい”という指令をいただいた。英国で約4カ月間210例の大腸内視鏡検査を行い、2例のⅡcを見つけることができた<sup>2)</sup>。それらのⅡc発見時のエピソードを紹介する。

英国での大腸内視鏡検査は、前処置がきわめて不良であり表面型腫瘍を発見できる好条件にはなかった。図2に示す1例目は大腸癌術後で、直腸に淡い発赤、血管透見像消失を認め、表面型腫瘍を疑い、ある程度時間をかけて観察している間、



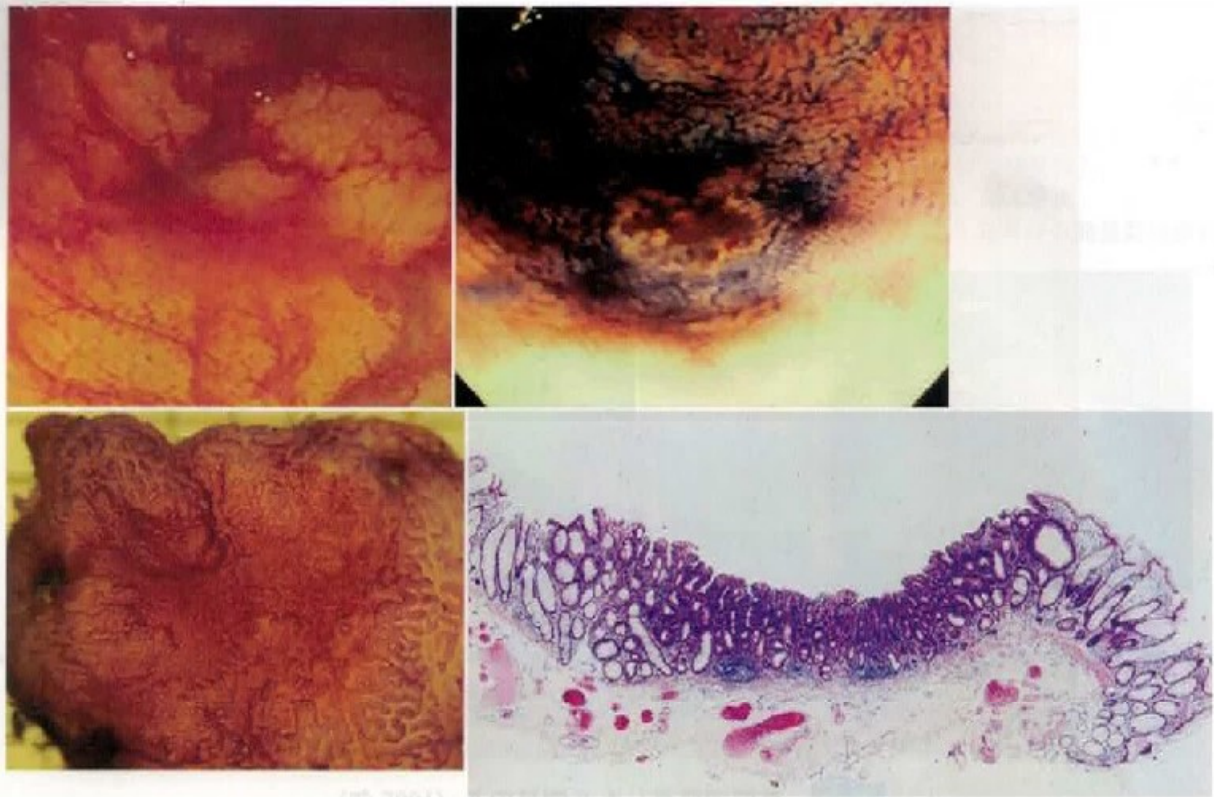


図2 英国で発見した直腸のⅡc(1995年)

70歳代、男性、大腸癌術後のサーベイランス、6mm、病理診断は severe dysplasia であった。

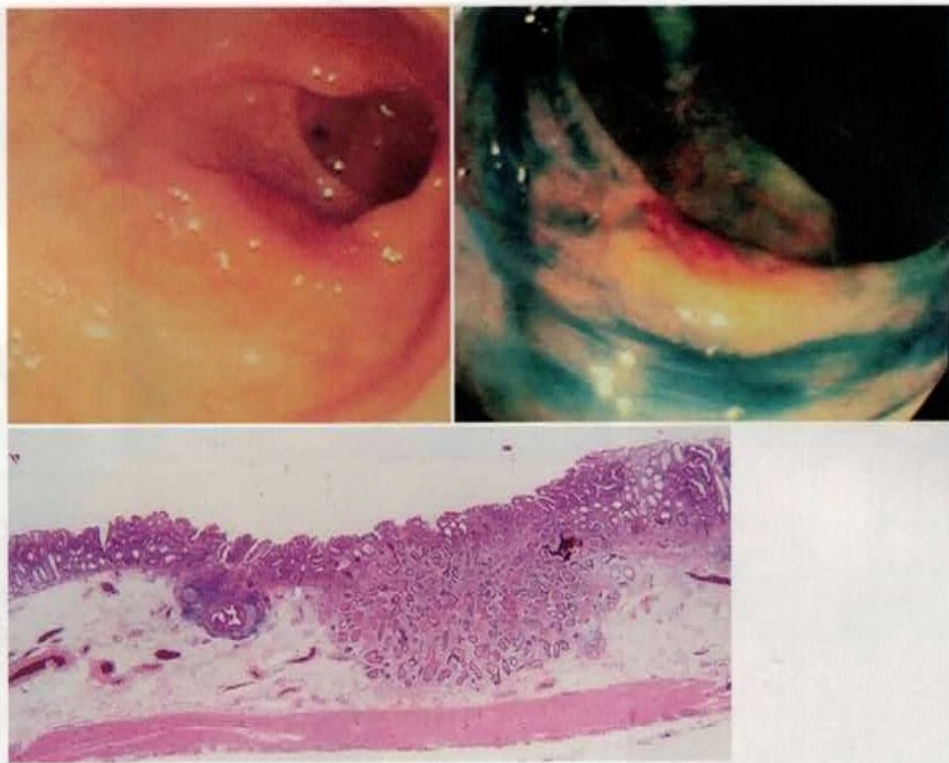
周りで見学していた医師からは、何故、正常の粘膜を執拗に観察しているのか？という質問があった。その後、日本から持参したインジゴカルミン色素を撒布し、Ⅱcを証明した。このときも英国人医師には、局所的炎症性粘膜の認識であった。英国では切除検体は病理医扱いとなるため、内視鏡医が実体顕微鏡や切り出しを行うことはできない環境にあった。しかし、病理検査室で病理学教授の許可のもと、実体顕微鏡撮影を行ったが、切り出しは教授。その切り出しの直前に、このⅡcは日本以外で世界初の1例、失敗は許せないことを伝えたところ、私に切り出しを任せてくれた。また、組織診断においても severe dysplasia という結果に内視鏡医も皆が驚いた。英国での severe dysplasia は、日本では粘膜内癌に相当するものであり、6mmの小型病変に診断されることはほとんどないことらしい。私も教授に確認したところ、「日本以外、世界初の大腸Ⅱcに敬意を表して診断した」と、粋な病理医 Dr. Dixon で

あった。

図3の2例目は、レジデントの抜去観察を指導していたところ、脾彎曲部のわずかな粘膜異常に気づかず看過したため、筆者が交代してS状結腸から下行結腸に再挿入して捉えた貴重な病変である。この病変はT1bの浸潤癌であり1例目の粘膜内病変である dysplasia だけでは大腸Ⅱcが浸潤するという悪性度を証明するには至らなかった。この2例目の発見により内視鏡教授の Dr. Axon や Dr. Rembacken ら<sup>3)</sup>が大腸Ⅱcの存在を世界各地で教示し、国際的に認知されるに至った。

国内では、1991年、秋田の田沢湖畔で第1回「大腸Ⅱc研究会」が開催された。秋田で研修した先生方が、自ら発見した大腸Ⅱcを提示し、各症例に深夜まで熱い議論が交わされた。この研究会は、今年(2021年)で30回目を迎えようとしている。この研究会の魅力は、時間制限なく議論が尽きるまで続いたため、深夜までエンドレスであった。イタリアから参加していた Dr. Antonello





**図3** 英国で発見した2例目のIIc(1995年)

70歳代, 男性, 下行結腸, 脾彎曲部, T1b, 15mm, 外科的手術.  
リンパ節転移なし, Dukes A.

は, “研究会のマラソン” と言い, 驚きとともに日本人の熱心さに呆れてもいたようである. とくに大腸癌のメインルートに対する議論は尽きなかった.

大腸癌のメインルートには, 1972年 Morsonらが提唱した腺腫癌化説を Vogelsteinらが遺伝子学的に多段階発癌モデルから科学的に証明したことで, この癌化説はあらためて国際的にも支持されるに至った. 一方, *de novo* 癌化説については, 国際的にも症例が少ないため, メインルートに関する考えは推測でしかなかった. そのような状況のなか, 下田らが提唱したPG・NPG(polypoid growth/non-polypoid growth)分類<sup>4)</sup>は, 進行癌を含めた深部浸潤癌の発生由来を隆起型か表面(陥凹)型かを推定する分類として注目された. しかしながら, 病理学的専門の立場からは粘膜内病変が残存していないものについては由来を評価できないということから, いつのまにかこの分類は使用されなくなり, 同時に大腸癌の発生由来の議論も途絶えてしまったように思える. 個人的にPG・NPG分類は, 大腸癌の発育進展, 由来を考

えるうえで, 大切な分類とと思っている. *De novo* 型由来の垂直浸潤癌では粘膜の残存なくSM浸潤をきたすことが多いため, これを判定対象外とすることには疑問であること, このようなPG・NPG分類を用いながら, 遺伝子学的にも由来を検討していくことは, 大腸癌の発生, 発育進展を解明する意味で大事なことと思われる.

残念ながら, 最近では, このような発生, 発育進展に関する議論はほとんどなく, 専らESDやcold polypectomyの手技, 画像強調の診断, 人工知能(AI)などであり, 最先端技術の進化を目指す考えに異論はないが, 大腸癌を解明するという基本が, 最近の学会では少なくなっているように思える.

## II 大腸IIcの現状

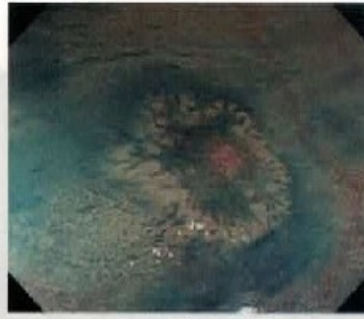
### 1. IIcとLST-NG

昨今の学会や研究会では, 前述したように大腸IIcについての議論はほとんどなく, 大腸病変の話題は, 大腸鋸歯状病変やLST-NGが主体であ



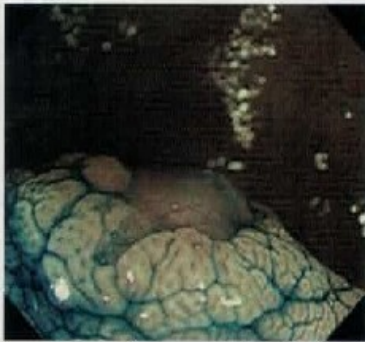
SM 浸潤後は増殖速度が速いため、内視鏡検査での T1a, IIc の発見はまれ。

IIc は垂直に深部浸潤していくため、純粋な IIc 形態を維持できない (IIa+IIc, Is+IIc に形態変化)  
→ IIc の T1b はまれ。



IIc

LST-NG は水平発育し、多中心性に SM 浸潤  
→ 緩徐な発育から発見数は多い。



Is+IIc

↓  
垂直浸潤

→  
水平発育



IIc (LST-NG)

図4 IIc の発育進展予測

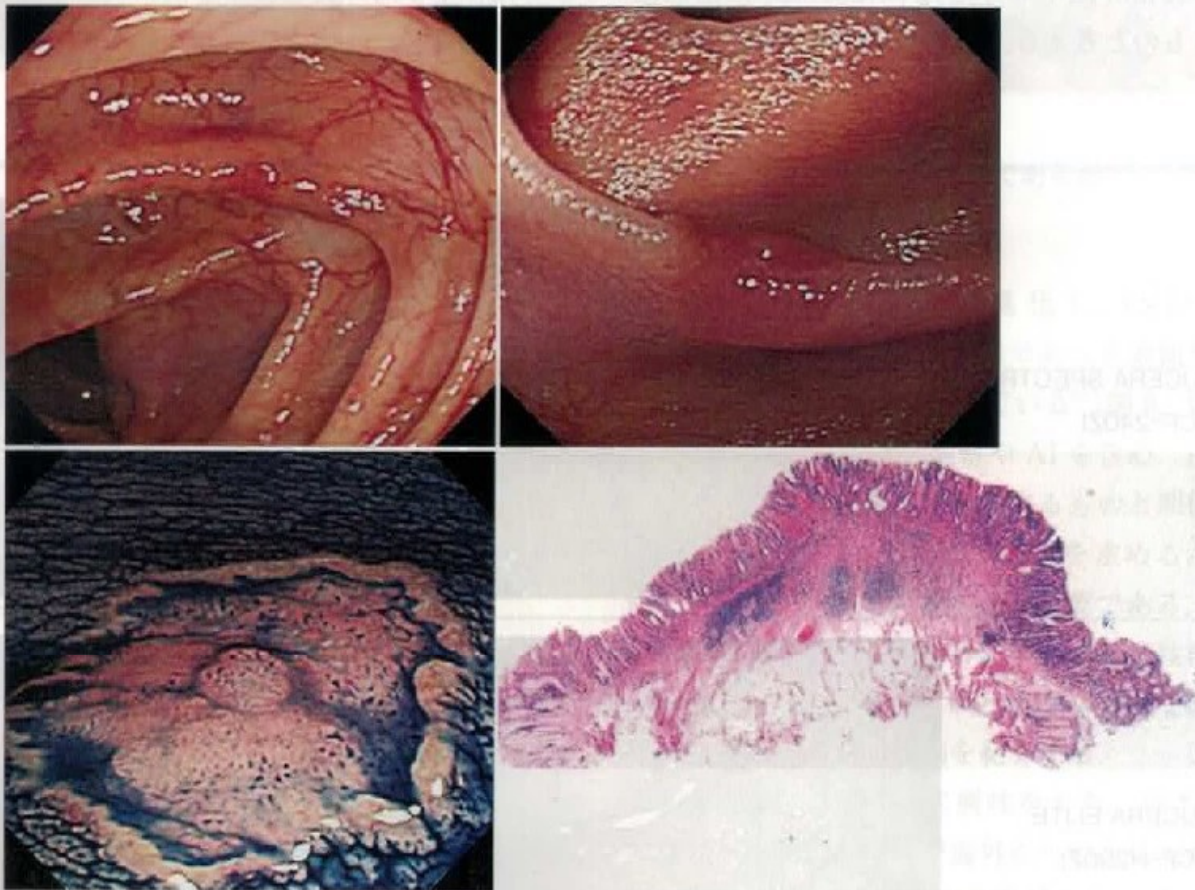


図5 白色光で発見困難であった IIc

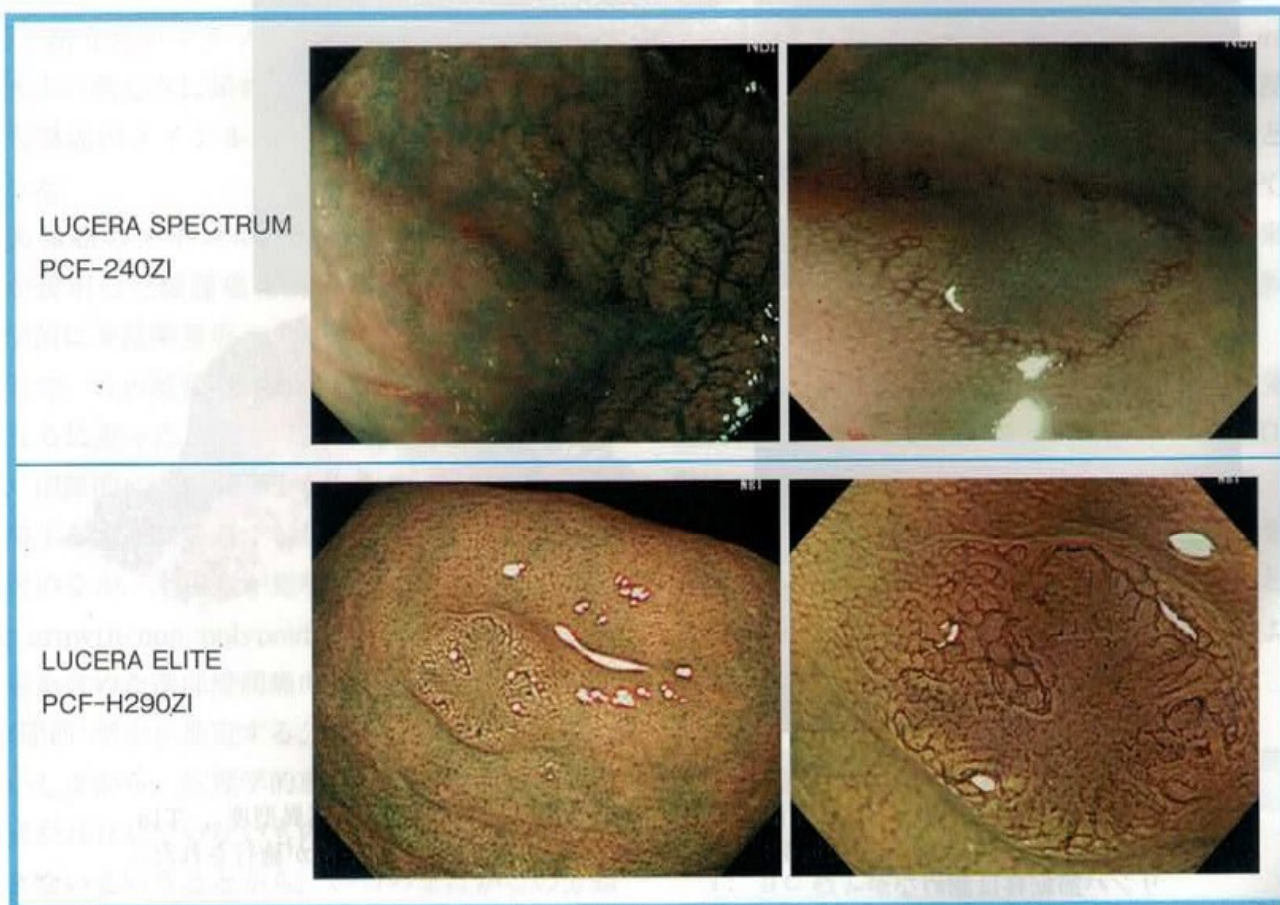
70 歳代, 男性, 横行結腸, 7mm, IIc, 高分化腺癌 (低異型度から高異型度), T1a (100 μm), Ly0, V0, SM 先進部は低分化腺癌であったため外科的手術が施行された。リンパ節転移は認めなかった。



る。post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) に関連する話題として、見逃し癌が注目され、国際的にはその筆頭に鋸歯状病変の SSA/P (SSL) が PCCRC の責任病変とされている。日本では、Japan Polyp Study の成績から、松田らは LST-NG を PCCRC の key lesion に位置付けている。

LST-NG は、工藤らが IIc 発見の試みのなかで付随的に発見した病変であり、腺腫癌化説とは異なる *de novo* 発癌経路を有する病変であることは遺伝子学的にも証明されている。図 4 に示すように、IIc と LST-NG の両者は発生・発癌過程は同様でありながら発育進展になんらかの違いが存在するようであり、LST-NG は 10mm を超えながら、多中心性の SM 浸潤をきたすのに対し、IIc は 10mm 以下の小さな段階で SM に垂直浸潤するものとする。両者の SM 癌発見頻度は、

明らかに LST-NG > IIc である。その理由を考察すると、IIc の形態を維持した SM 癌はまれであり、スピーディーに SM 微小浸潤から深部浸潤に進展し、その形態は IIa + IIc や Is + IIc、そして進行癌に形態変化するものと推測する。すなわち IIc の形態を保持した SM 癌は短期間しか存在しないのに対し、緩徐に発育する LST-NG は長期間存在する。したがって LST-NG の発見率は高いが、IIc の SM 癌は低いということになる。大腸癌発生のメインルートを導き出す際に、病変数から導き出されていることや、SSA/P (SSL) が PCCRC の責任病変という考えには同意できない。大腸癌発生のメインルートについては、これらの癌の発育スピードなども加味することや、進行癌から遺伝子学的に発生由来を検証することなどから、議論していく必要があると考える。



**図 6** NBI 観察で発見した表面陥凹型腫瘍 (O-ring sign) — 第一世代 NBI vs 第二世代 NBI  
290 スコープを使用した LUCERA ELITE (下段) は、240 スコープの LUCERA SPECTRUM (上段) に比べ光量、画質、ともに優れている。





図7 下行結腸の6mmのIIc

50歳代、男性、第二世代NBI、PCF-H290ZIの抜去観察で発見したIIcであるが、白色光(WLI)では発見困難。組織学的には高異型度腺腫であった。

## 2. IIcの存在診断

当初のIIcの存在診断は、白色光による粘膜不整、淡い発赤、血管透見消失などによるわずかな粘膜の異常所見から捉えるものであった。そのため、IIcを発見するには、その存在認識のもとに高い集中力が必要であり、誰もが発見できるものではなかった。

2000年頃、筆者が国立がんセンター勤務時代に発見した印象深いIIcを紹介する(図5)。半月ひだのわずかな粘膜不整に気づき、その部に領域性の淡い発赤からIIcを疑い、インジゴカルミン色素撒布で明らかとなった病変である。拡大観察でM~SM1の診断のもとEMRを行い、病理結果は、SM1(100 $\mu$ m)でSM先進部が低分化腺癌であったため、外科的追加手術が行われたが転移は認めなかった。本症例からも、SM癌であっても白色光ではIIcの発見は困難なことが理解できる。

2006年より登場したNBI(Narrow Band Imaging)画像強調観察は、第一世代から第二世代の

EVIS LUCERA ELITEに進化し、LST-NGやIIcなど、従来では発見困難であった表面型腫瘍の発見に有用性が示唆されている<sup>5)</sup>(図6, 7)。将来、これらの画像強調観察やAIを含め、内視鏡機器の進化がIIc発見に寄与するものと期待される。しかし、AIなど機器の進化を求めるためには、IIcの多くの画像データは必要である。現状でIIcを多く発見するためには、内視鏡技術のみならずIIcを発見する意欲と熱意は必要である。それを物語っている事例を紹介する。

2000年頃、大腸IIcに興味をもち、日本でIIcの発見・診断法を学んだ海外からの先生方が、母国に戻りIIcやLST-NGを発見したいいくつかの症例を提示する。1例目は、現在、英国ノッチングラム大学病院教授を務めるDr. Adolfo Parra-Blancoの症例である。彼は1999年にスペインで7mmのIIcを発見し、SM massiveの診断から外科的手術を推奨した。しかし、生検結果がtubular adenoma with high grade dysplasiaであった





図8 海外の医師が母国で発見した病変(1)

70歳代、男性。主訴、貧血。初回内視鏡で盲腸に7mmのⅡcを発見、SM深部浸潤癌を疑い手術を推奨。生検結果が高度異型腺腫であったため経過観察となり、18ヵ月後の内視鏡検査で20mmの進行癌に進展。(T2, N0, M0)

ため手術せず、18ヵ月後の内視鏡で20mm、MP浸潤の進行癌(T2, N0, M0)で粘液癌を伴う中分化腺癌に進展していた(図8)。

図9は、英国のDr. Paul Hurlstoneと米国のDr. Roy Soetiknoが発見したⅡcである(各先生方より写真掲載の許諾を得ています)。

このように、今から20年前は、日本だけではなく国際的にもⅡcが発見され注目されていた時代であった。そのときと比べ現在は、Ⅱcの話題性も少なく、明らかに発見数が減少してきている。今一度、Ⅱc発見率向上のため、内視鏡医のⅡc発見に対する意識が高まることを期待したい。

### III 大腸Ⅱcの将来展望

日本では大腸がん一次検診でのFIT(免疫法便潜血検査)陽性から、精密検査として大腸内視鏡検査が勧められているが、大腸ⅡcはFITに反

応しにくい特徴がある。米国では糞便中の大腸上皮細胞の変異DNAとヘモグロビンの存在検出を組み合わせたCologuard<sup>®6)</sup>という大腸がん検診が承認されており、当院でも米国でCologuard陽性となった症例に大腸内視鏡検査を施行したところ、S状結腸にⅡa+Ⅱcを発見した(図10)。大腸がんの一次検診としてのFITはgold standardではあるが、将来においては、費用の問題もあるがCologuardなど遺伝子学的なレベルや、Asia-Pacific Working Group on CRCが提唱するAPCSスコア<sup>6)</sup>の活用などから大腸癌のハイリスクを抽出する検診方法も一つのモダリティーにあげておきたい。このようなさまざまな一次検診から初めて受ける大腸内視鏡検査数を増やし、質の高い検査によってⅡc発見数が増えるものと考え

また、大腸内視鏡検査でⅡcを発見する手段として、従来のWLIではなく、NBIなどの画像強





Paul Huristone



Roy Soetikno



図9 海外の医師が母国で発見した病変(2)  
上段はⅡc(LST-NG), 下段はⅡc.



図10 米国のCologuradで陽性判定の病変  
当院大腸内視鏡でS状結腸にⅡa+Ⅱcを発見.

調やAIによる誰もが発見できる新たな機器の進化も併せて望むことである。

文献

1) 工藤進英: 早期大腸癌—平坦陥凹型へのアプローチ, 1993, 医学書院, 東京

2) Fujii T, Rembacken BJ, Dixon MF, et al : Flat adenomas in the United Kingdom : Are treatable cancers being missed? Endoscopy 1998 ; 30 : 437-443  
3) 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 : 1211-1214

- 4) Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, et al : Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. Cancer 1989 ; 64 : 1138-1146
- 5) 藤井隆広 : 大腸表面型腫瘍に対する NBI 観察の有用性. 日本臨牀 2011 ; 69 : 277-283
- 6) Loktionov A, O'Neill IK, Silvester KR : Quantitation of DNA from exfoliated colonocytes isolated from human stool surface as a novel non-invasive screening test for colorectal cancer. Clin Cancer Res 1998 ; 4 : 337-342

### Summary

#### Evolving thoughts on depressed type colorectal cancer (IIc) : past, present, and future

Takahiro Fujii\*

The work of Prof. Shin-ei Kudo and his colleagues played a major role in changing the status of colorectal IIc lesions from "illusory" to "actual" neoplastic lesions in Japan and the world at large. In the 30 years that followed, however, these lesions have remained poorly characterized. One possible reason is that while sessile serrated adenomas/pol-

yps (SSA/Ps) or non-granular type laterally spreading tumors (LST-NGs) are readily detectable and provide material for discussion at congress meetings, colorectal IIc lesions are far less detectable and less likely to be the subject of discussion. Colorectal IIc lesions remain poorly detectable because they inherently grow slowly and undergo rapid morphological changes after achieving deep submucosal invasion, from IIa+IIc to Is+IIc to advanced cancer, while retaining morphological characteristic of IIc lesions for a brief duration in which they remain unlikely to be recognized. To improve the rate of IIc lesion detection, therefore, the number of patients who undergo initial colonoscopies needs to increase, and these examinations must be substantiated by high-quality colonoscopic observations focused on IIc lesion detection. In the near future, I expect to see the advent of an age in which novel colonoscopy devices will be made available to enable all endoscopists to easily detect IIc lesions.

\* TF Clinic, 4-13-11 Ginza, Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan

**Key words** : depressed type colorectal cancer, laterally spreading tumor-nongranular type (LST-NG), Narrow Band Imaging (NBI)

### Legends to Figures

- Fig. 1 The first colorectal IIc lesion detected by Dr. Shin-ei Kudo in 1985
- Fig. 2 The first IIc lesion detected in the UK (rectum)
- Fig. 3 The second IIc lesion detected in the UK (descending colon)
- Fig. 4 Prediction of developmental process of colorectal IIc lesion
- Fig. 5 A colorectal IIc lesion which was difficult to detect with white light imaging
- Fig. 6 Colorectal IIc lesions detected with

first/second generations of NBI system (O-ring signs)

- Fig. 7 A colorectal IIc lesion which was difficult to detect with white light imaging
- Fig. 8 Colorectal depressed lesion found by overseas doctor in his own country
- Fig. 9 Colorectal depressed lesions found by overseas doctors in their own countries
- Fig. 10 A colorectal lesion with a positive Colo-guard test result