

大腸 LST の歴史と今後

藤井 隆広*

要旨

1986年頃、工藤によりⅡcの存在が明らかになり、1990年には、Ⅱcの類似病変としてLST-NGが発見され、現在ではⅡcと同様にLSTも国際的に認知されるに至った。LSTは腺腫癌化説に基づくLST-GとⅡc類似の*de novo*様発育を示すLST-NGの二者に分類され、内視鏡治療指針として後者は一括切除によるESD、前者は分割EMRも許容される病変である。LST-NGは、Ⅱcと同様に発見困難な病変が多く、Japan Polyp Studyの結果からはinterval cancerの最重要病変に位置付けられた。今後、内視鏡の画像強調などの進歩により、LST-NGの発見は容易化していくものと期待される。また、LSTの病態解明に向けて、ESDにより一括切除された切除標本を用いたさまざまな研究や、拡大内視鏡による詳細な拡大観察などから発生・発育進展の解明など、われわれ、日本の内視鏡医の将来に向けた使命と感している。

Key words: 側方発育型腫瘍, 非顆粒型, 顆粒型, 偽陥凹型 LST-NG, スカート所見

はじめに

LST(側方発育型腫瘍, laterally spreading tumor)は、LST-NGという新病変の発見によって必要とされた呼称である。肉眼的に相似形でありながらも、病態を異にする結節集簇様病変と混同しないためにもLSTという一つのカテゴリーのなかで、LST-GとLST-NGの二者を分類したという経緯がある¹⁾。

現在、LSTという病名は国際的に広く認知され、学会、論文でも多く使用されるに至っている。しかし、これに至るまでの過程は簡単ではなく、

1990年代に秋田で開催されていた大腸Ⅱc研究会などをはじめとして、LSTという名称は発育進展を加味したニックネーミングにすぎず、肉眼型分類には適さないとする不要論や、その名称そのものの存在が否定される状況にあった。しかし、日本国内の議論を外に、国際学会では欧米よりLSTについての発表が数多く提示されるようになり、まさに逆輸入の形で日本でも学会・論文などを通してLSTの必要性が理解され、支持されるに至った。このような複雑な経過を辿りながらも、2013年7月に出版された第8版の『大腸癌取扱い規約』²⁾には、“肉眼型分類には含めない”という条件付きではあるが、初めてLSTという

*藤井隆広クリニック(〒104-0061 東京都中央区銀座4-13-11)

名称が掲載された。

I LSTの歴史

1. 結節集簇様病変

1979年、佐竹らは花壇様隆起³⁾を、その後、1986年には石川、牛尾ら⁴⁾が“病変の広がりには比し丈の高さが低く腸管壁に沿った側方への発育傾向を示し、平面上の大ききのわりに深部への浸潤が乏しい病変”を顆粒集簇様病変とすることを提唱した。この病変の特徴像として、通常みられる大腸腫瘍とは異なり villous tumor と同様の特異的な性質を有するものとして注目されてきた。この名称には、ほかにも平盤様隆起、carpet lesion、IIa 集簇様病変、creeping tumor などがある。これら多くの名称のなかから、顆粒集簇様病変という名称に焦点が絞られたが、顆粒(granule)という言葉がこの表面構造を表現するにはふさわしくないとし結節(nodule)という言葉に変更され、1992年の「胃と腸」誌では“大腸のいわゆる結節集簇様病変”として特集が組まれている。それ以降、結節集簇様病変という名称が一般的に使用されるようになった。

2. 側方発育型腫瘍(LST)

1990年当時、大腸陥凹型腫瘍(IIc)を数多く発見していた工藤らは、IIcと類似する形態でありながら、結節集簇様病変とは異なる表層拡大傾向を呈する新たな形態の腫瘍性病変に注目していた。図1は、IIcに続く新たな病変としての存在認識を決定づけた症例である¹⁾。症例は、60代男性。S状結腸に血管透見像の消失と淡い発赤、粘膜不整像などのわずかな粘膜異常所見から捉えられた病変である。そのころの内視鏡はファイバースコープの時代であり、画質も現在ほど鮮明ではなく、視野角も狭いため、病変全体を一視野で視認できないほどの腸管の半周以上に及ぶ平坦な病変であった。それまでには結節集簇様病変以外に、このような表層拡大型の大腸腫瘍性病変の存在認

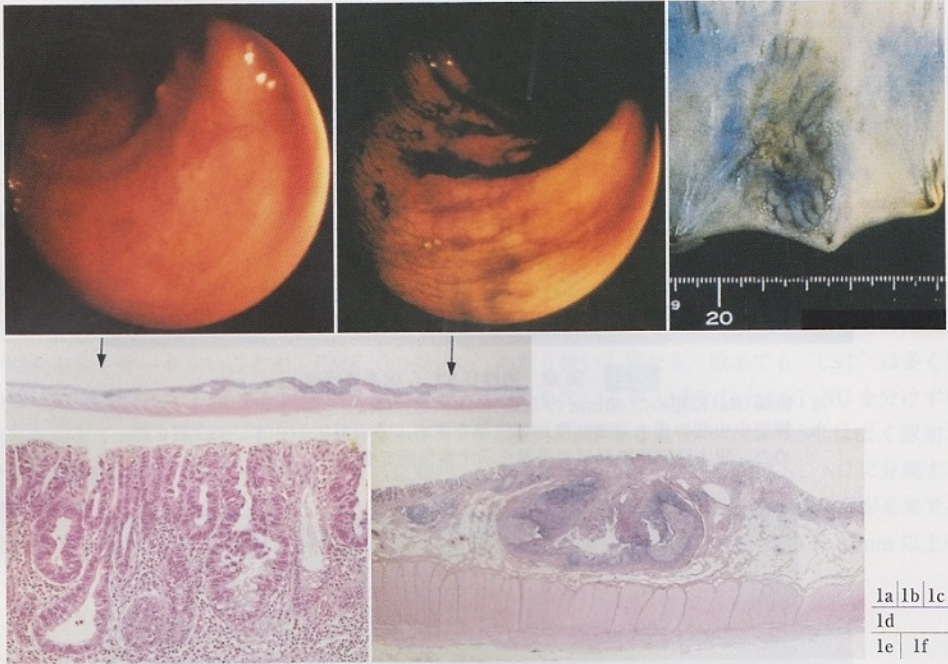
識はなかったため、表層拡大型早期胃癌に準ずる大腸病変を想定せざるをえなかった。組織生検により高分化腺癌が確認され外科的手術が行われた。切除標本では腫瘍径45×30mmのIIc様の平坦な病変で、SM3までの癌浸潤を示していた。この症例の発見を機に、このようなIIcに類似した新たな病変の存在を啓発する必要性から、工藤は顆粒集簇様病変も含めて側方発育型腫瘍(laterally spreading tumor; LST)と命名した¹⁾。

3. 表層拡大型との違い

この名称決定までには、表層拡大型腫瘍も候補に挙げられたが、表層拡大型という表現は、1942年に Stout⁵⁾が、大きさに比べ深部浸潤が少なく、粘膜内を側方進展する胃癌を“superficial spreading type of carcinoma of the stomach”と記載して以来、わが国でも表層拡大型という表現型は食道癌では5cm以上の0-II型表在型癌、胃癌では5×5cm以上の早期胃癌に用いられていた。大腸にもこれに準じた表記を考えたが、食道・胃ともに早期癌を対象としていることや、大腸では腺腫を主体とする結節集簇様病変も含まれること、1cm以上という食道・胃に比べ比較的小きな段階の病変を対象とすることで、表層拡大型腫瘍よりも、側方発育型腫瘍が大腸には適していると判断し命名された。側方発育型腫瘍の英語表記は当初、lateral spreading tumor¹⁾であったが、最終的に laterally spreading tumor(LST)²⁾という名称で、現在に至っている。

4. LSTの亜分類と随伴所見

このLSTは、顆粒集簇様病変を顆粒型(LST granular type; LST-G)とし、顆粒集簇様病変のような顆粒・結節を有さない表面平滑な病変を非顆粒型(LST non-granular type; LST-NG)に亜分類された。このLST-NGは、IIcが10mm以下の小病変の段階で深部浸潤の傾向をもつ病変であるのに対し、10mmを超えても粘膜内にとどまる病変が多いことから、工藤は、2005年の「胃



【図1】 60代, 男性(LST-NG 提唱の契機となった症例)

- a: S状結腸に血管透見像消失と淡い発赤, 粘膜不整で発見された病変である。
 b: 遠景から腫瘍の全体像を見ると腸管の約半周を占める平坦・陥凹様の腫瘍である。しかし, 病変中央部にわずかな結節状隆起が認められる。色素散布にて腫瘍の境界を見ても不明瞭である。ただし, 無名溝消失所見が腫瘍部で見られることから, ある程度の境界は判別できる。
 c: 切除標本の肉眼像。腫瘍径45×30mmのLST-NG pseudo-depressed typeの病変である。
 d: 組織ルーベ像では, ほとんどが平坦な拡がりを示し, 腫瘍辺縁部(矢印)においても正常粘膜との段差に乏しいⅡb様進展を示す病変である。
 e: 組織拡大像では構造異型を伴う高異型度の高分化管状腺癌である。
 f: 偽陥凹内にみられた結節状隆起は, SM3の癌浸潤によるものであった。本症例は, 1群(No.241)のリンパ節転移を認め, 数年後には肝転移再発を認めた。

〔工藤進英: 早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ¹⁾, p.178-179より転載〕

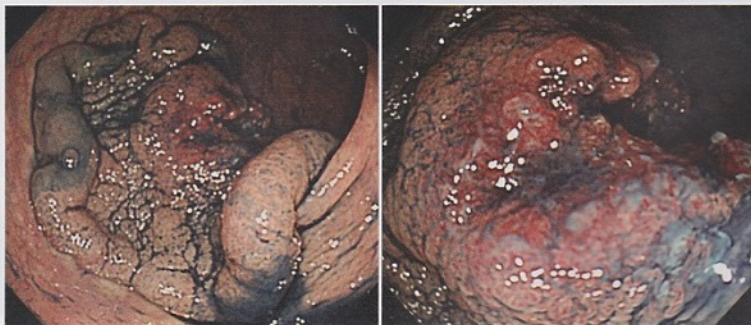
1a	1b	1c
1d		
1e	1f	

と腸⁶⁾で「腫瘍径10mm以上の, 腫瘍高と比較して腫瘍径が大きい病変, すなわち垂直方向よりも水平方向(側方)へと発育進展したと想定される大腸腫瘍群」と定義している。尾田は, これらの定義に加えて, 偽足様所見をLST-NGの随伴所見に加えている⁷⁾。

5. LSTの臨床的取扱い

さまざまな分子生物学的研究からもLST-Gは

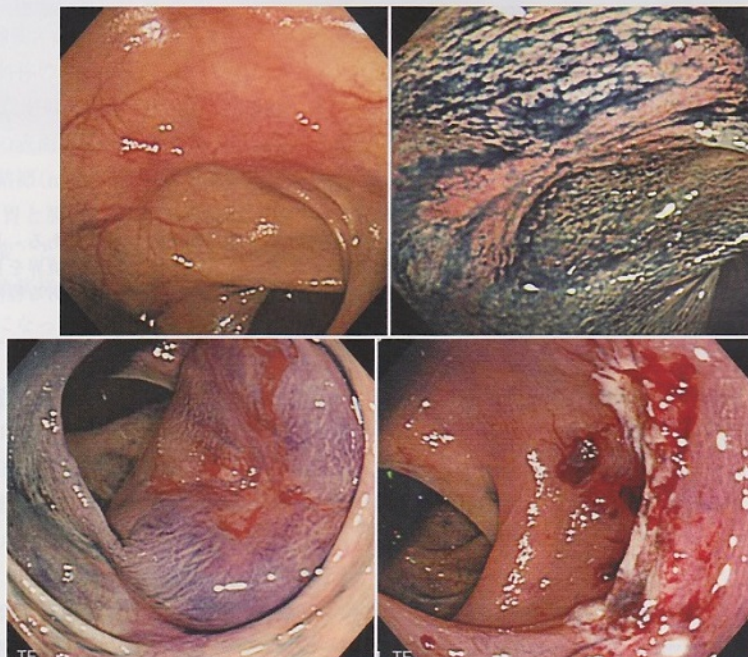
腺腫・癌化説に基づく病変であり, 粗大結節状隆起を伴う結節混在型では, 粗大結節部に癌化がみられ, SM浸潤を同部位にきたしやすい特徴がある(図2)。そのため拡大観察でV型pitを認めないことを確認のうえ, 粗大結節状隆起を確実に切除する計画的分割EMR(endoscopic mucosal resection)⁸⁾が容認されている。粗大結節部にV型pitを認める場合でも明らかなInvasive patternがなければ計画的分割EMR, さらにはESD(en-



2a|2b

図2 56歳, 男性(LST-G由来進行癌)

- a: 直腸(Ra)に認めた40mmのLST-G由来進行癌。
 b: 腫瘍中央部の粗大結節状隆起の決壊を認め、その部にMPまでの浸潤を認めた。粗大結節状隆起部で浸潤を示す典型例である。



3a|3b

3c|3d

図3 60歳, 女性(ひだ集中, non-lifting sign陽性のLST-NG, 粘膜内病変)

- a: 初回内視鏡検査の症例であり、生検は行われていない。横行結腸にひだ集中と偽足様所見を伴う大きさ20mmのLST-NGである。
 b: インジゴカルミン色素散布像。
 c: 拡大観察などから粘膜内病変と診断し、EMRを試みたが、粘膜下局注ではnon-lifting sign陽性。
 d: 多分割切除となった。病理診断ではM癌であった。本病変からも示唆されるように、20mmを超えるLST-NGで、ひだ集中像が顕著な病変ではESDが良い適応である。

oscopic submucosal dissection)の適応となる。

LST-NGは、IIcと類似する *de novo* 型発育に基づく病変であり、偽陥凹型のLST-NGではSM浸潤癌が高率であり、そのSM浸潤部は多中心性であることや、SM massive 浸潤の場合には、粘膜筋板が保持された状態でSM浸潤をきたすことがあり、表面構造においてV型高度不整pitを伴わず、III型やVI型軽度不整にとどまる場合がある。一方、本病変は、粘膜内病変であってもひだ集中像を伴いやすいことや、EMRでの局注の際にも non-lifting sign をきたすこともあり、粘膜内病変であってもSM癌との過大診断を招きやすい(図3)。すなわちLST-NG、とくに偽陥凹型病変では、深達度診断が困難なことがあり、通常観察における病変の空気変形や、Non-trau-

matic tube を用いて腫瘍の硬さなどを確認することなどから深達度診断情報を得ることも、拡大観察診断に加えて大切なことである。いずれにしても、20mmを超えるLST-NGでは、ESDによる *en bloc* resection の良い適応病変であることは間違いない。

このようにLST-GとLST-NGは、発育進展、浸潤形式、分子生物学的所見などさまざまな点で、生物学的態度は異なり、内視鏡治療を含めた臨床的取り扱いも異なる。欧米でも“LST”は多く使用されているが、LST-GとLST-NGを分けずに混同した使用も見受けられ、LSTは広く認知されているものの、LST-GとLST-NGに分類することの臨床的意義に注目した啓蒙活動が必要である。さらに、右半結腸に存在する10mm以上の



図4 40歳、男性(日帰り手術で分割EMRを施行したLST-G)

a~c: 直腸(Ra)の40mmのLST-Gであり、拡大観察を含め、総合的に粘膜内病変の診断のもと、分割EMRを施行した。
d: 切除後は日帰り手術のため巾着縫合術を施行している。病理診断は高度異型の腺管絨毛状腺腫であった。



5a | 5b

図5 72歳，男性(肉眼形態上でLST-GとLST-NGの判別困難例)

- a: 盲腸に大きさ13mmの偽足様所見を伴うLST-NGを認める。
 b: インジゴカルミン色素散布では，表面の性状として結節集簇様にも見えるが，分葉溝や腺腫様結節の集簇とは異なる。しかし，偽足の辺縁ではスカート所見(矢印)がみられ，LST-Gに似た病変である。

SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp) を LST-NG として紹介する報告も散見され，LST-NG の内視鏡的特徴像についても理解を求めていかなければならない。

II LSTの解明に向けて

1. Interval cancer

最新の研究結果で注目すべきは，Japan Polyp Study の検討結果では，初回大腸内視鏡検査から RCT 直前に行われた1年後の大腸内視鏡検査で発見された index lesion (10mm 以上の腺腫または高度異型腺腫～浸潤癌) の発見頻度は，右半結腸の LST-NG が高率であり，LST-NG は interval cancer (missed lesion または rapid growing cancer) に関連する最重要病変に位置付けられた。すなわち，LST-NG は見逃しやすい病変であることは，II c と同様であり，これらの平坦・陥凹型腫瘍性病変の見逃し対策としては，現在使用されている NBI (Narrow Band Imaging) や BLI (Blue Laser Imaging) などの画像強調診断の進歩が期待される。

2. 治療的観点から

20mm 以上の LST は，LST-G，LST-NG にかかわらず ESD が適用されている現状にある。LST-NG の，とくに偽陥凹型では前述したように *en bloc* resection が必要であり ESD の良い適応である。しかし，LST-G や LST-NG でも扁平隆起型では，20mm 以上のすべてを ESD の適応とするのではなく，30mm 以下であれば計画的分割 EMR も視野に入れた治療選択が必要と考える。図4は，40mm の LST-G に対する日帰りでの分割 EMR を施行した症例である。今後，内視鏡治療の二大偶発症である出血(動脈出血，後出血)と腸管穿孔に対して，簡便かつ確実な縫合処置具が開発されれば，大腸内視鏡治療は ESD を含めて，入院措置なく日帰り手術が可能となり，ひいては無床診療所でも 20mm 以上の LST-G に対する分割 EMR が一般化されることが期待される。

3. LSTの肉眼形態

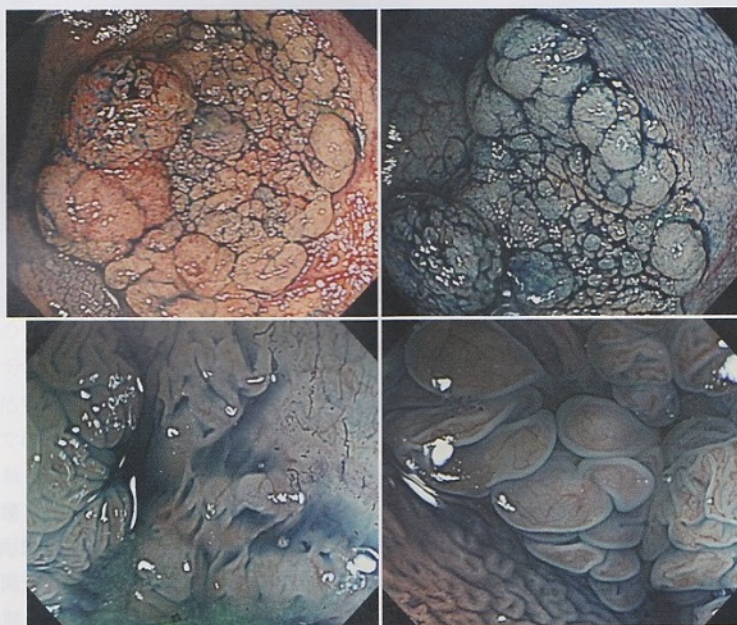
LST-G と LST-NG は肉眼形態上，両者の判別が困難な病変も存在する(図5)。通常観察からは，一見して LST-NG をイメージするような病変でも，インジゴカルミン色素散布後に表面が LST-G



6a|6b

図6 88歳，女性(LST-NGとLST-Gが共存している病変)

直腸(Rb)の43×32mmのI s+IIa(LST-G)の病変(a)。全体的にはLST-NGと思われるが，bのように腫瘍の口側にはIV型 pit pattern からなる結節集簇様所見を伴う，LST-NGとLST-Gが共存する病変。ESDが施行され，病理診断でも粘膜内癌であった。



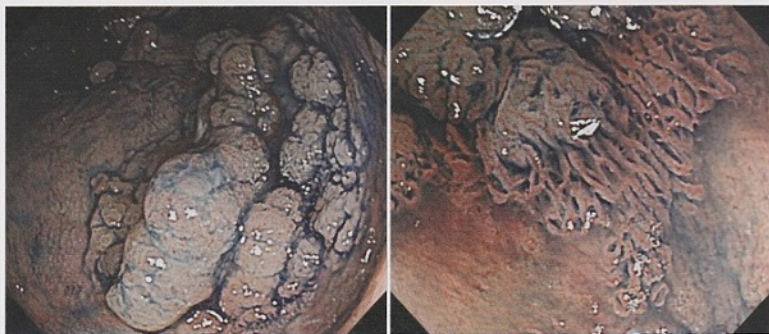
7a|7b
7c|7d

図7 66歳，女性(スカート所見，TSAを伴うLST-G)

a：直腸(Ra)に42mmのI s+IIa(LST-G)を認めた。
b：腫瘍辺縁にはcに示すスカート所見と，腫瘍の一部にdに示す松毬様所見を認めた。ESDでの切除標本上，病理組織学的にはTSAを一部に伴う粘膜内癌であった。

に似た模様を呈することがあり，肉眼型診断に迷う病変も存在する。その逆として，LST-Gが

LST-NGに類似する形態を示す病変も存在する。さらには，一つの病変内に両者が共存するような



8a | 8b

図8 78歳，男性(スカート所見を伴うLST-G)

a: 直腸(Rb)に大きさ30mmのIs+IIa(LST-G)を認め、計画的分割EMRを行った。病理学的には粘膜内癌であった。
b: 腫瘍辺縁部にはスカート所見を認める。



9a | 9b

図9 80歳，女性(LST-Gの前駆状態を思わせる粘膜異常)

盲腸にIIa様の結節を散在性に認め、LST-Gの初期像の可能性が。結節間は、aの写真では健常粘膜にも見えるが、bの色素を加えた写真では背景粘膜にも小顆粒性変化がみられている。この結節は病理学的には腺腫であった。

病変も経験する(図6)。これら特異な病変を集積して、臨床病理学的ならびに分子生物学的特徴の検討もLSTの病態解明には大切なことと考える。

4. LSTの発育進展の解明

LST-GとLST-NGは、それぞれに好発部位が異なる。LST-Gは直腸～S状結腸と盲腸～上行結腸の2領域に好発する。LST-NGは横行結腸から盲腸の右半結腸に多く認められる。

IIcも右半結腸に多く認められるが、LST-NGは、IIcと分子生物学的に類似しており、異なる

点はLST-NGはある程度、側方に発育進展した状態でSM浸潤がみられるのに対し、IIcは10mm以下の小さな段階で垂直浸潤をきたすこと、LST-NGの辺縁隆起部では、腫瘍腺管が健常腺管に乗り上がる二層構造をとる組織形態を示すのに対し、IIcでは、全層性の腫瘍腺管と健常腺管が一線を画する発育形態をとることなどが挙げられ、これらの違いについての検討は、粘膜下層への癌浸潤過程や、腫瘍発育過程を解明する一助になるものと思われる。

また、LST-Gの発生や発育進展においては、

背景粘膜がすでに LST-G 発生の関与をうかがわせる粘膜模様として池松らが提唱する辺縁粘膜における“スカート所見”⁹⁾(図 7, 8)や、通常の腺腫様結節が島状に散在性に認められ LST-G の前駆状態を思わせる粘膜異常(図 9)、さらには traditional serrated adenoma(TSA)由来を思われる松茸様所見を伴う LST-G(図 7)などが挙げられる。LST の発生、発育進展の解明を意識した内視鏡観察として、わずかな粘膜異常所見を捉えるためにも拡大内視鏡による詳細な観察が大切である。

おわりに

工藤により大腸にも胃と同様に IIc が存在することが明らかにされ、それとほぼ同時期に LST-NG という病変の存在が明らかにされたことは、大腸癌の解明のみならず国際的にも大腸癌死亡率抑制に大きく貢献していることは間違いない。また、ESD の普及においても、LST-NG の存在は多大である。LST という言葉は国際的に認知され、広く使用されているが、未だ LST-G、LST-NG とともに、その発育進展を含めた病態解明は満足できるものではない。従来の分割 EMR で対応してきた多分割標本とは異なり、ESD によって得られる一括切除標本は、これらの病態を研究していくうえで、すべてが貴重である。日本から国際的に発信した LST の病態解明は、日本の内視鏡医の責務であり、さらに言うならば ESD の切除標本を用いたさまざまな研究に期待したい。

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) 大腸癌研究会 編：大腸癌取扱い規約(第 8 版)。2013, 金原出版, 東京
- 3) 佐竹儀治, 藤田力也, 川瀬定夫, 他：花壇様隆起を示した大腸腺管腺腫の 1 例。胃と腸 1979; 14 : 1557-1561
- 4) 石川 勉, 牛尾恭輔, 笹川道三, 他：顆粒集簇

を主体とした大腸隆起性病変の 4 症例—X 線像による経過を中心に。胃と腸 1986; 21 : 1373-1380

- 5) Stout AP : Superficial spreading type of carcinoma of the stomach. Arch Surg 1942; 44 : 8651-8657
- 6) 工藤進英, 下田 良, 榎田博史, 他：いわゆる側方発育型腫瘍の定義と歴史。胃と腸 2005; 40 : 1721-1725
- 7) 尾田 恭：表面型大腸腫瘍にみられる“偽足様所見”の診断学的、腫瘍生物学的検討。Gastroenterol Endosc 1996; 38 : 2815-2825
- 8) 藤井隆広, 住吉徹哉, 傅 光儀, 他：大きな大腸病変に対する計画的分割切除。消化器内視鏡 2002; 14 : 1784-1789
- 9) Miyamoto H, Ikematsu H, Fujii S, et al : Clinicopathological differences of laterally spreading tumors arising in the colon and rectum. Int J Colorectal Dis 2014; 29 : 1069-1075

Summary

Laterally spreading tumors (LST) of the colon : Past, present and future

Takahiro Fujii*

In 1986 colonic depressed lesions (Type IIc) were first identified by Kudo et al. Laterally spreading tumors of the non-granular type (LST-NG) were first identified in 1990 as IIc-like lesions. These lesions have come to be as well recognized globally as IIc lesions. LSTs are now classified into the LST granular type (LST-G) which are thought to arise from the “adenoma-carcinoma sequence” and the LST-NG type as IIc-like lesions which are thought to arise *de novo*. Therapeutically, “*en bloc*” endoscopic submucosal dissection (ESD) is indicated for the latter, while “piecemeal” endoscopic mucosal resection (EMR) is also indicated for the former. As with colonic IIc lesions, LST-NG lesions are often difficult to identify and have come to be positioned as the most important of all interval cancers, as observed in the Japan Polyp Study (JPS). LST-NGs are expected to lend themselves more readily to accurate diagnosis in the years to come with advances in endoscopic imaging such as en-

hanced imaging. It remains our current and future mission, as Japanese endoscopists, to contribute to further elucidation of LSTs by conducting wide-ranging research using "en bloc" specimens obtained with ESD or magnifying endoscopy-based detailed observation of LSTs as they develop, and progress to malignancy.

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

Key words : laterally spreading tumor (LST), LST-NG, LST-G, pseudo-depressed LST-NG, skirt

Legends to Figures

- Fig. 1* First case of LST-NG with SM massive invasion
- Fig. 2* Advanced cancer originated from LST-G
- Fig. 3* LST-NG with converging fold, and non-lifting sign
- Fig. 4* Piecemeal EMR is available for giant LST-G.

- Fig. 5* Difficult lesion for differential diagnosis between LST-NG and LST-G
- Fig. 6* Combined lesion of LST-G and LST-NG
- Fig. 7* LST-G with skirt and pine cone appearance
- Fig. 8* LST-G with skirt
- Fig. 9* Precursor lesion of LST-G
-