

II 臨床診断の立場から

(1) 病変の発見，通常観察を中心に

藤井 隆広* 藤盛 孝博**

要旨

HPを含む大腸鋸歯状病変 2,261 病変のうち、SSA/Pは 199 病変(8.8%)に認められた。TSAを除く 10mm以上の鋸歯状病変 245 病変中、LHPは 95 病変(38.8%)、SSA/Pは 150 病変(61.2%)であり、JSCCRの組織診断基準に基づけば両者は同一のものではないと考えられる。しかしながら、両者の通常内視鏡による鑑別診断は困難であり、肉眼形態上IsまたはIs + IIaの形態が SSA/P > LHPとして認められる以外、明らかな違いは得られなかった。これら両者の存在診断においては、右半結腸の粘液を覆う病変に注目することが肝要であり、その一助として NBI 観察の有用性が示唆された。

Key words : SSA/P, LHP, 通常内視鏡, NBI, 存在診断

はじめに

— SSA/Pの歴史的背景と問題点

1994年 Warnerらによって、10mmを超える過形成ポリープについては direct に癌化する病変などから、large HP (large hyperplastic polyp ; 以下、LHP)の存在が報告された¹⁾。2002年には、Jassら²⁾によって鋸歯状構造をもつ病変を総称して serrated polyp という新しい疾患概念が提唱された。これは MSI (microsatellite instability)-high 大腸癌の前駆病変で、preneoplastic lesion という概念の病変である。また、これと同時期に混乱を防ぐ意味で serrated adenoma は traditional serrated adenoma (TSA) という名称に変更さ

れた。2004年には、バンクーバー病理国際会議で、TSA以外の serrated lesion は、sessile serrated adenoma (SSA/P) に統一されるに至った。しかしながら、この SSA/P についてはさまざまな問題点も存在する。

SSA/Pは TSA とは異なり、細胞異型を認めず腺管の構造異型のみを認める病変であり、その組織診断基準についても混沌としているのが現状である。細胞異型のない SSA/P を腫瘍性病変という認識で捉えるかどうかや、SSA/P という疾患概念そのものについての認知性の違いなどから、HPと SSA/Pの組織診断については病理医間、施設間差があるのが現状である。そのため、内視鏡医が SSA/P と診断しても、SSA/P を認知していない病理医には、ほとんどが HP と診断

*藤井隆広クリニック(〒104-0061 東京都中央区銀座4-13-11)

**獨協医科大学人体分子病理

表 1 SSA/P の診断基準

	Higuchi 分類	WHO 分類	JSCCR 分類
1. 構造異常	鋸歯状構造著明	鋸歯状構造著明	不規則分岐
2. 腺管・陰窩	多分岐, 水平方向	逆 T, L 字型, 錨型	水平方向(逆 T, L 字)
3. 陰窩	拡張	拡張(寸胴型)	拡張
その他	4. 上皮/間質比(50%以上) 5. 陰窩上部の核分裂像 6. 陰窩上部の細胞異型 7. 粘液産生の増加	MVHP(microvesicular hyperplastic polyp)成分が病変の50%以下で, これらの SSA/P の所見が連続する 2~3 陰窩にみられる場合は, SSA/P に分類することを薦める.	以上の3項目のうち, 2項目以上を病変の10%以上の領域に認められるもの.
	上記, 7項目のうち, 4項目以上を満たすもの.		

WHO : World Health Organization, JSCCR : Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

[藤盛孝博, 他: 消化器内科 2012; 55: 149-155¹⁵⁾より引用, 一部改変]

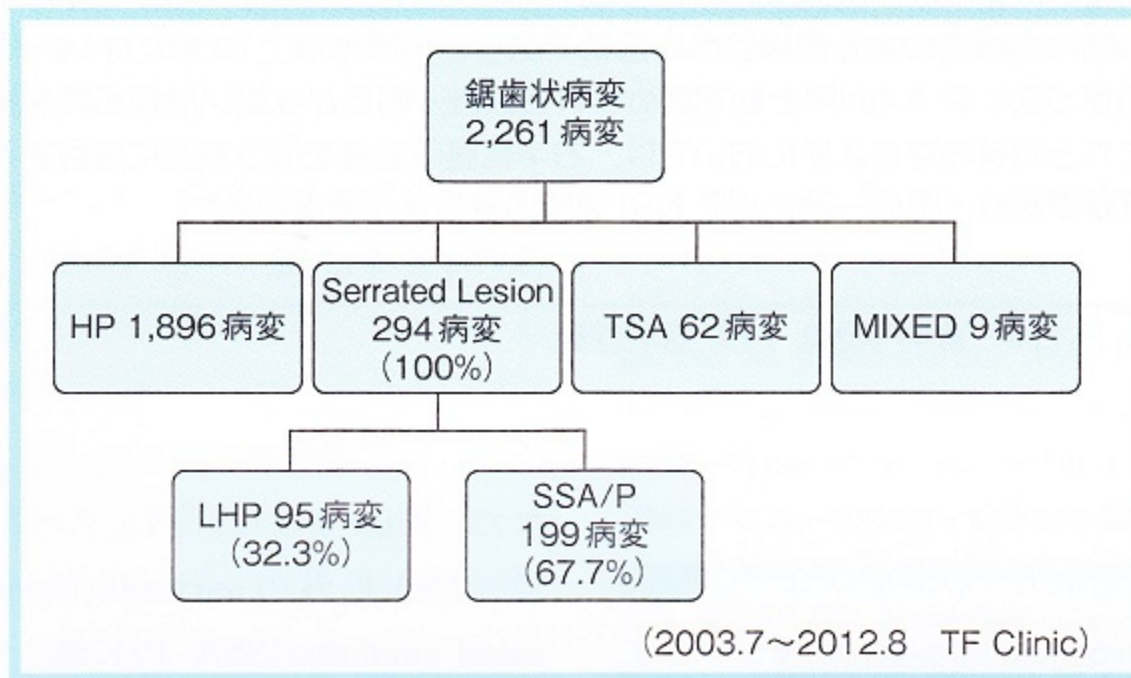


図 1 鋸歯状病変と組織診断

2003年7月~2012年8月までに内視鏡切除された鋸歯状病変と組織診断. SSA/Pは全鋸歯状病変の8.8% (199/2,261).

されてしまうことなど, SSA/Pの内視鏡診断学の発展にも影響が及ぶことは否めない. 近年, SSA/Pの組織学的診断基準の確立に向けた動きがみられる. 表1に示すようにSSA/Pの診断基準としてHiguchiら³⁾, WHO⁴⁾, そして大腸癌研究会プロジェクト研究(JSCCR)⁵⁾によるものがあるが, われわれはJSCCRを採用し, SSA/Pの診断に対する問題点を整理する方向にある. その第一段階として, JSCCRの診断基準を満足する明らかなSSA/PとHP, さらに両者の診断に迷う境界病変がincomplete SSA/Pとして分類され,

三者の特徴像が整理され, SSA/Pの実態解明に向けた検討がなされていくものと期待される.

I 大腸鋸歯状病変

1. SSA/Pの頻度(図1)

図1は, 2003年7月から2012年8月までに当院で内視鏡的に切除され, 病理組織学的に診断の得られた鋸歯状病変2,261病変である. それらのJSCCRに基づく組織診断の内訳は, HP 1,896病変(83.9%), LHP 95病変(4.2%), SSA/P 199病

表2 大腸鋸歯状病変の臨床病理学的背景

	病変数 (症例数)	性比 (男/女)	平均年齢	平均径	隆起/ 表面隆起	占居部位 (R/左/右)	悪性病変数
HP	1,896 (1,287)	719/568 (1.3)	58.5	4.6	367/1,529	436/684/776	None
LHP	95 (88)	57/31 (1.8)	58.5	11.2	32/63	2/23/70	None
SSA/P	199 (145)	76/69 (1.1)	57.5	11.1	88/109	6/35/158	M癌:5
TSA	62 (54)	29/25 (1.2)	59.2	10.2	55/7	17/21/24	M癌:4, 進行癌:1
MIXED	9 (9)	6/3 (2.0)	59.8	10.3	8/1	3/5/1	SM癌:1

大腸鋸歯状病変の臨床病理学的背景. LHP と SSA/P は右半結腸, TSA は左半結腸～直腸に好発.

(2008.11 ~ 2012.8, TF Clinic)

変(8.8%), TSA 62病変(2.7%), mixed polyp (MIXED)9病変(0.4%)であった.

2. 鋸歯状病変の臨床病理学的背景(表2)

図1の病変の, 臨床病理学的背景を示したものである. HPは, 平均径が4.6mmであり, 肉眼形態は隆起型よりも表面隆起のIIa型が多く80.6% (1,529/1,896)を占め, 占居部位では直腸/左半結腸/右半結腸が23%/36%/41%と右半結腸優位であった. 10mm以上のLHPでは, 他群に対し性比が1.8と圧倒的に男性優位であり, 平均径は11.2mm, 肉眼形態はIIa型が65.3% (62/95), 占居部位は右半結腸に73.7% (70/95)に認められた. SSA/Pについては, 性比が1.1, 平均径は11.1mmであり, 肉眼形態では隆起/表面隆起型, 89/110と, ほぼ半数であった. 占居部位は, 直腸に少なく右半結腸に79.4% (158/199)と優位に認めた. 一方, TSAとMIXEDは, HP・LHP・SSA/Pの群とは異なり, 隆起型が多く, 占居部位は直腸と左半結腸に多く認めた.

したがって, LHPとSSA/Pは, 性比, 平均年齢の差を認めるものの, 平均径や肉眼形態, 占居部位においては相似していた. この両者の鑑別は, 内視鏡による詳細な観察診断が求められる.

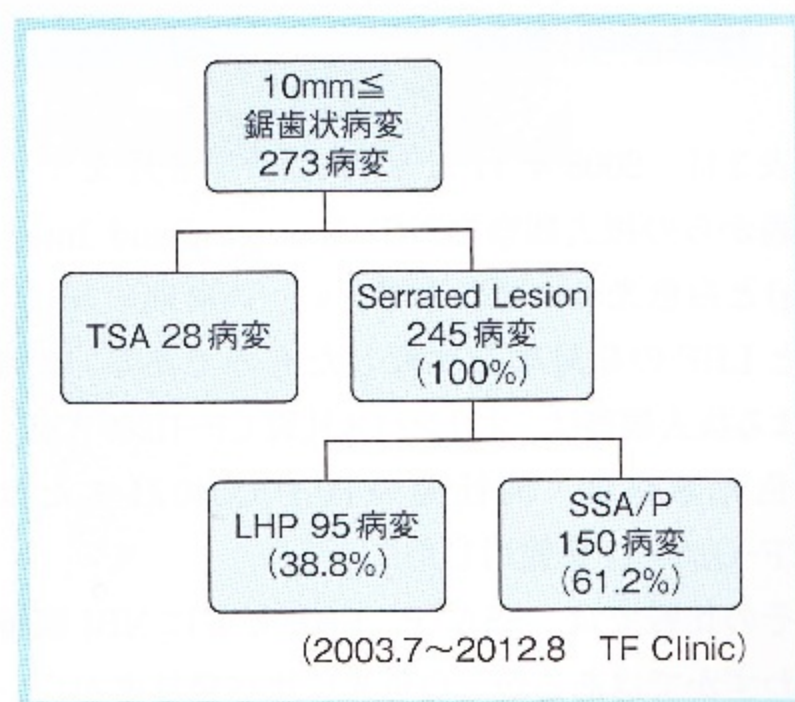


図2 10mm以上の鋸歯状病変と組織診断

LHPとSSA/Pは同一ではなく, 10mm以上のserrated lesionのうち, SSA/Pは61.2% (150/245)であった.

3. 10mm以上の鋸歯状病変と組織診断(図2)

LHPとSSA/Pの鑑別診断法を求めて, 図1, 表2の対象病変中10mm以上の鋸歯状病変に限定して検討した(図2). 10mm以上の鋸歯状病変273病変中, TSAを除く鋸歯状病変は245病変であり, LHPはそのうち95病変(38.8%; 95/245), SSA/Pは150病変(61.2%; 150/245)であった. すなわち, JSCCRの組織診断基準からは, 両者は異なる組織像でありLHPとSSA/Pは, 同一病変ではないとするのが現時点の考えで

表3 SSA/P・LHPの発見率—白色光 vs NBI

	内視鏡件数	SSA/P(全病変数)	SSA/P(症例数)	LHP
白色光	1,506 例	63(4.2%)	52(3.5%)	17(1.1%)
NBI	821 例	49(6.0%)	44(5.4%)	26(3.2%)

SSA/P と LHP 発見は、NBI 下観察の有効性が示唆される。

(2008.11 ~ 2012.8, TF Clinic)

ある^{6)~8)}。しかしながら、中尾らが述べているようにLHPとして診断された病変でも、切片の深切りなどによっては、SSA/Pの診断に変更される病変も少なくない⁹⁾。SSA/PとLHPの異同については、今後も更なる検討が必要であろう。

II 大腸内視鏡によるSSA/PとLHPの存在診断(表3)

表3は、2008年11月から2012年8月までに盲腸からの抜去観察をNBI(Narrow Band Imaging)と白色光のいずれかで行い、両群間のSSA/PとLHPの発見率を比較したものである。NBIによる抜去観察は、オリンパス社製CF-H260AZI、白色光観察は、同社製のPCF-Q240ZIまたはPCF-Q260AIを使用した。

その比較では、SSA/P、LHPともにNBI観察がわずかではあるが、白色光に比べ発見率が高い傾向を示した。この理由として、鋸歯状病変はTSAを含めSSA/P、LHPでは、粘液産生が豊富であるため病変表面の粘液付着が特徴の一つであり、NBI観察においては、その粘液、とくに胆汁(小腸液)による黄色調粘液が赤く認識される。そのNBIの特性によって、表面型のSSA/PやLHPの発見率が高くなることも一つの要因に挙げられる。

【症例1】 70歳代、男性(図3)

上行結腸において、NBI観察により赤色に認識する粘液付着によって発見された大きさ6mmのIIa様病変である。水洗による粘液除去後の白色光観察では、病変の存在診断が困難であり、イン

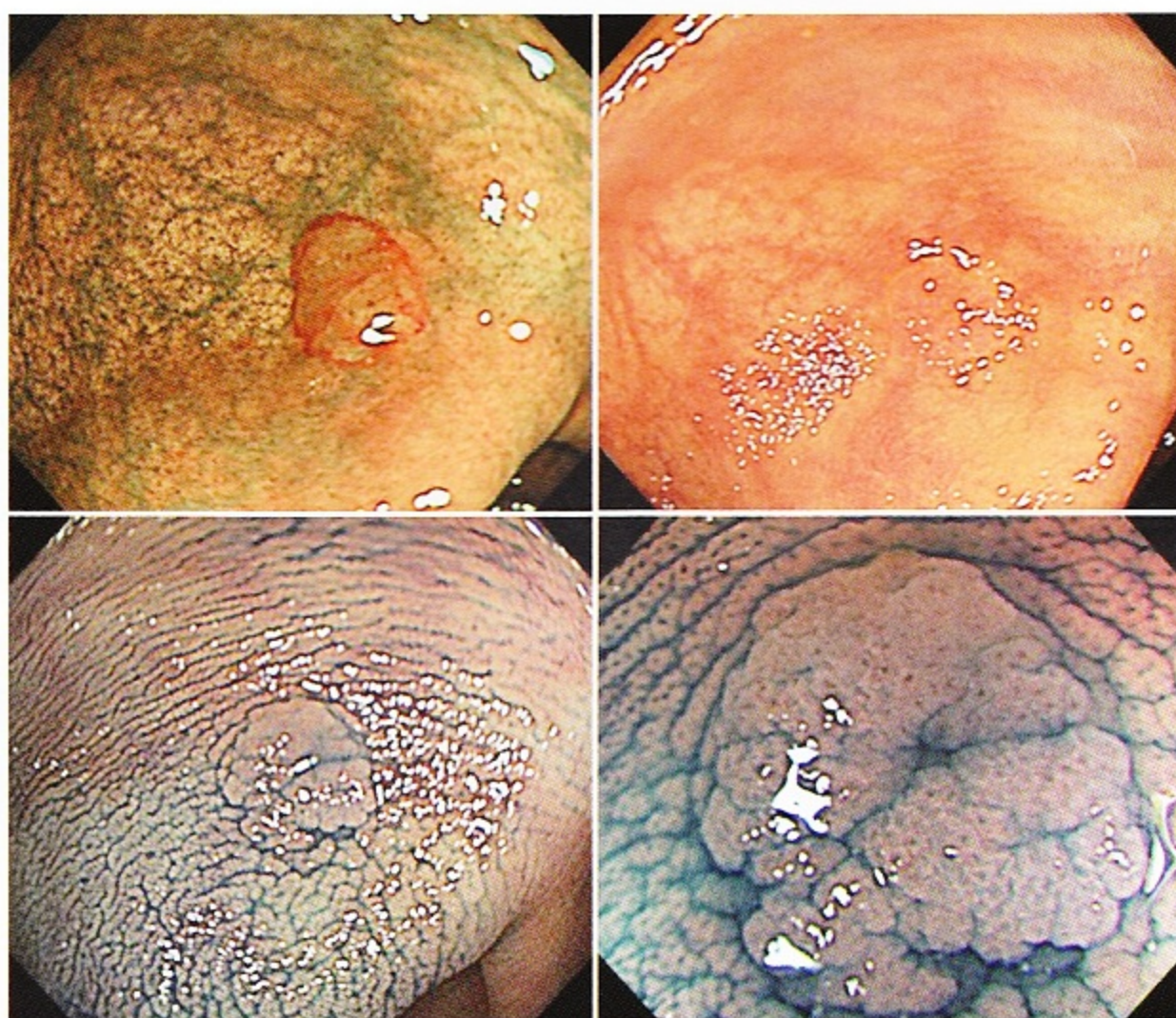
ジゴカルミン散布によって病変が明瞭化されている。拡大観察では、SSA/Pで特徴とされるIII_H型pit^{10)~13)}や開II型pit¹⁴⁾は認めず、II型pitで構成される病変であり、拡大観察ではHPを疑う病変である。しかし、病変の表面は分葉溝もみられ、通常のHPとは異なり、SSA/Pを疑う病変と診断。hot biopsyによる内視鏡切除を行い、病理結果は、リンパ濾胞を伴う病変で陰窩の拡張とL字型を認め、SSA/Pと診断された。SSA/Pの存在診断にNBI観察が有効と思われた症例である。

III 大腸内視鏡の通常観察によるLHPとSSA/Pの鑑別診断(表4)

表2では、隆起型(I型)と表面隆起型(IIa型)の比は、LHPでは0.51(32/63)、SSA/Pでは0.81(88/109)とSSA/PがLHPに比べ、隆起型が多い傾向にあることを述べた。その肉眼形態の詳細を見たのが、表4である。IIa型の頻度はLHP66.3%(63/95)とSSA/P54.8%(109/199)であり、Is+IIa型はLHPが3.2%(3/95)に比べ、SSA/Pが11.6%(23/199)と多い傾向にあった。したがって、肉眼形態のみでは、両者の鑑別は難しいが、Is+IIa型の形態を呈する鋸歯状病変は、SSA/Pの可能性が高いことがうかがえる。

【症例2】 40歳代、男性(図4)

上行結腸に存在する10mmのIs様病変。症例1と同様に表面に粘液付着を有し、NBI観察下で発見された病変である。通常内視鏡下観察では、全体にIIa様隆起の病変と診断されるが、表4で示す詳細な肉眼形態では、Is+IIa様と診断した。



3a 3b
3c 3d
3e

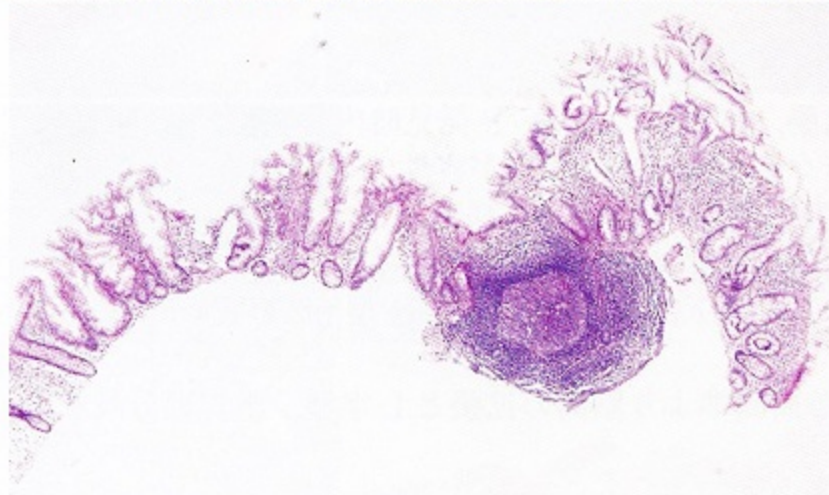


図3 症例1：70歳代，男性

- a：NBI観察下で発見された上行結腸，6mmのIIa様病変。
- b：白色光観察では，病変は正色調であり，発見の困難性がうかがえる。
- c：インジゴカルミン色素散布により病変が明瞭となり，表面はわずかに分葉所見を伴う。
- d：拡大観察ではII型 pit で構成されていたが，表面の分葉所見から SSA/P と HP の診断に迷う病変と考えた。
- e：組織像では，JSCCR の基準から陰窩の拡張と L 字型がみられ，SSA/P と診断。

表4 LHP と SSA/P の肉眼形態

	Ip	Isp	Is	Is + IIa	IIa	Inverted HP	Total
LHP	1(1.1%)	4(4.2%)	24(25.3%)	3(3.2%)	63(66.3%)		95(100%)
SSA/P	5(2.5%)	4(2.0%)	56(28.1%)	23(11.6%)	109(54.8%)	2(1.0%)	199(100%)
Total	6(2.0%)	8(2.7%)	80(27.2%)	26(8.8%)	172(58.5%)	2(0.7%)	294(100%)

SSA/P と LHP の鑑別診断上，Is + IIa 型は SSA/P 診断の一助と考えられる。

(2003.7 ~ 2012.8, TF Clinic)

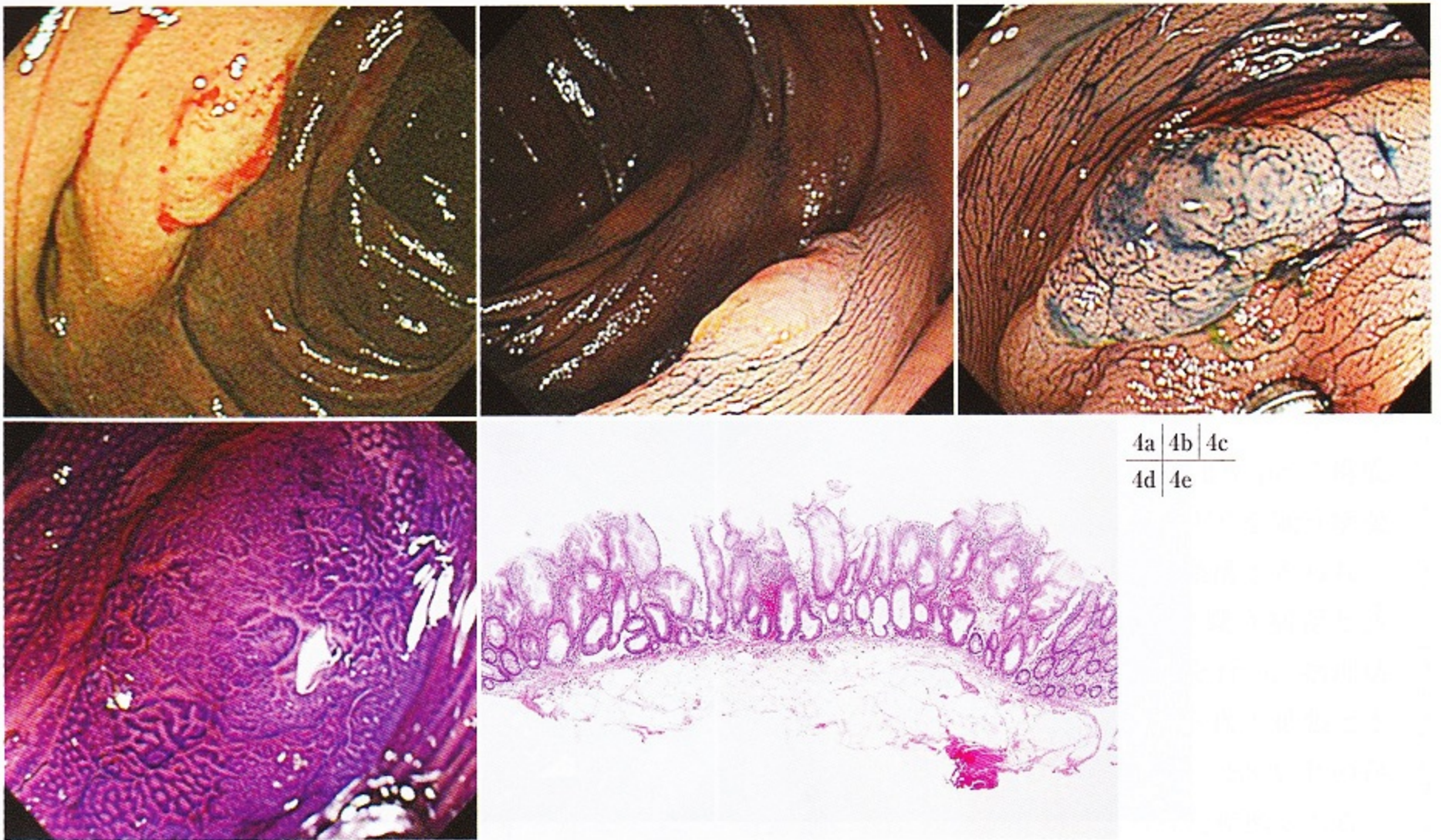


図4 症例2：40歳代，男性

- a：NBI観察による上行結腸，10mmのSSA/P発見時内視鏡像。SSA/P表面に付着した粘液が赤く見えるため，発見が容易。
 b：全体にはIIa様であるが，詳細にはIs+IIa様形態とする。
 c：インジゴカルミン色素散布下では隆起表面の凹凸不整。
 d：クリスタルバイオレット染色下拡大観察では，III_H型pitを認め，SSA/Pと診断。
 e：組織像ではJSCCRの診断基準より陰窩の拡張とL字型，不規則分岐を認め，SSA/Pと診断。

インジゴカルミン散布後の正面像では，病変の表面は凹凸不整で分葉所見もみられる。クリスタルバイオレット染色下拡大観察では，III_H型pitを認め，SSA/Pと診断した。病理診断でも陰窩の拡張とL字型，不規則分岐を認め，内視鏡診断同様にSSA/Pと診断された。

IV 大腸鋸歯状病変に対する通常内視鏡と拡大内視鏡の使用別に見た内視鏡正診率(表5)

内視鏡正診率を検討するために，通常内視鏡(PCF-Q260 AI使用)と拡大内視鏡(PCF-Q240 ZIとCF-H260 AZI)を使用した症例別に分けて，そ

れらの正診率を比較した。拡大観察による各病変型のpit形態は，TSAでは松毬様の乳頭状隆起に鋸歯状所見を伴うIV_H型pitを，HPは工藤分類II型pitを，SSA/Pでは工藤分類III_L型pitに鋸歯状所見を伴うIII_H型pitと，II型pitが開大する開II型pitを各病変の特徴所見としている。TSAでは通常内視鏡による正診率が70.0%(14/20)に対し，拡大内視鏡では34/36(94.4%)と高い正診率が得られている。LHPでは通常内視鏡81.8%(27/33) > 拡大内視鏡51.6%(32/62)，SSA/Pでは通常内視鏡45.6%(26/57)，拡大内視鏡96/148(64.9%)と，LHP，SSA/Pともに内視鏡による正診率は低く，拡大内視鏡を使用しても十分な正診率は得られない結果であった。

表5 大腸鋸歯状病変内視鏡正診率—通常 vs 拡大

	通常内視鏡	拡大内視鏡
TSA	14/20(70.0%)	34/36 (94.4%)
LHP	27/33(81.8%)	32/62 (51.6%)
SSA/P	26/57(45.6%)	96/148(64.9%)

診断のポイント：

TSA：左半結腸，松毳様所見 + IV_H 型 pit

SSA/P：右半結腸，sessile lesion(表面粘液)，
開II型 pit またはIII_H 型 pit

通常内視鏡と拡大内視鏡の使用別に見た鋸歯状病変の正診率。TSAは通常観察による松毳様所見と拡大観察によるIV_H型 pit が診断に有用である。LHPは、通常観察>拡大観察であり、SSA/Pについては拡大観察>通常観察であったが、ともに内視鏡による正診率は不十分な成績である。(2003.7 ~ 2012.8, TF Clinic)

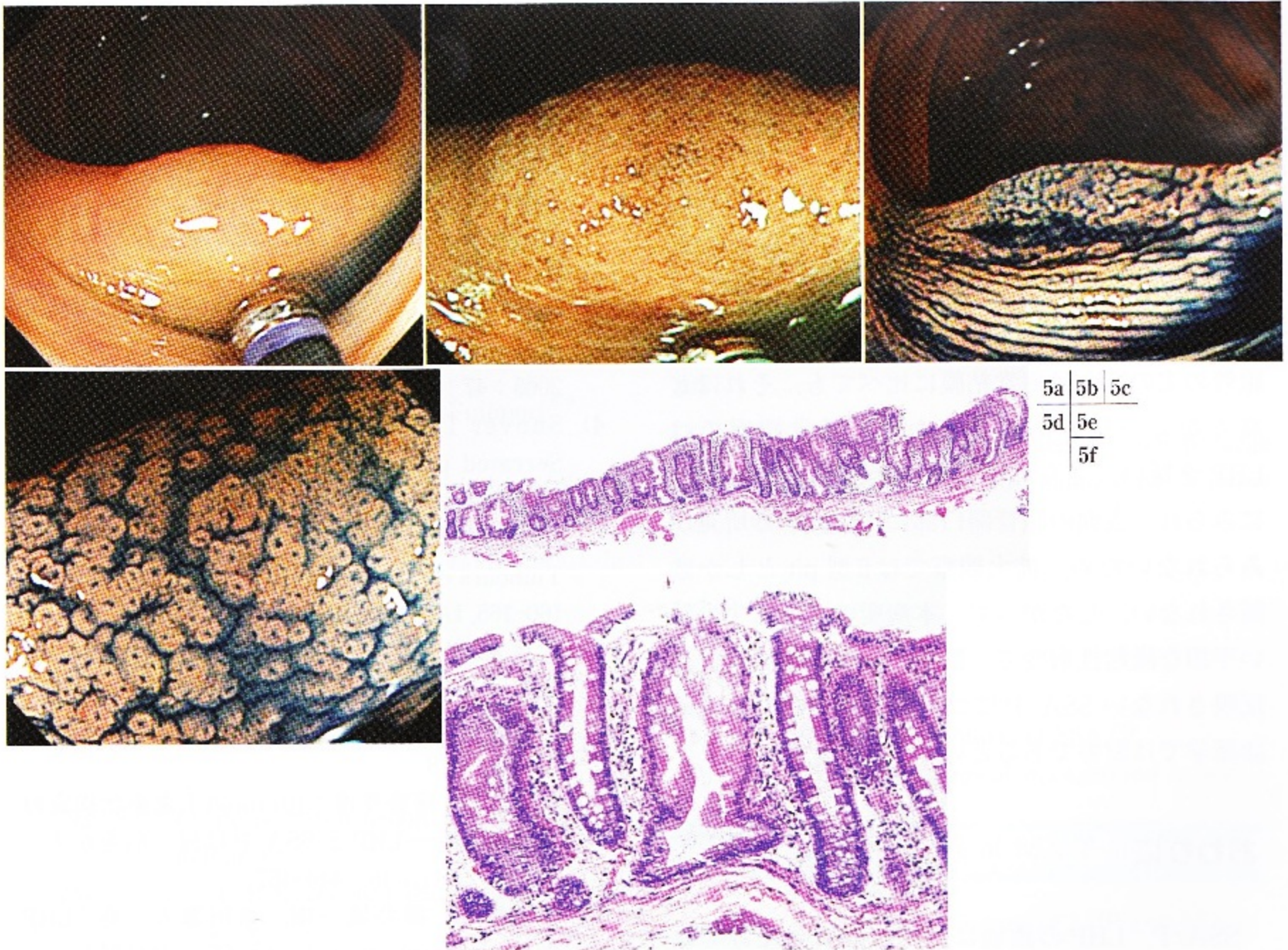


図5 症例3：60歳代，女性

上行結腸のLHPとSSA/Pの鑑別困難例。

- a：正色調で表面平滑な境界不明瞭の10mmのIIa型病変。
- b：NBI観察では佐野分類I型。
- c：インジゴカルミン色素散布でも病変の境界辺縁は不明瞭で表面は平滑。
- d：拡大観察では，典型的II型 pit。総合的にLHPと診断した。
- e, f：JSCCRの診断基準に基づき，陰窩の拡張と逆T字型が病変の10%以上にみられ，SSA/Pと診断。

この結果を反映する症例を提示する。

【症例3】 60歳代，女性(図5)

上行結腸に粘液の付着を伴った大きさ10mmの表面隆起性病変を認めた。

NBI観察では，微小血管構築(vessel)も明瞭ではなく，佐野分類I型に相当する。インジゴカルミン色素散布下観察では，表面平滑で平坦な病変で病変の境界も不明瞭であり，内視鏡的には腫瘍性病変とする所見には乏しく，さらに拡大観察では，SSA/Pの特徴とみなされるⅢ_H型 pit や開Ⅱ型 pit は認めず，ほとんどは典型的Ⅱ型 pit で構成されており，LHPと診断した。しかしながら，病理組織所見は，JSCCRのSSA/P診断基準である陰窩の拡張と水平方向への変形(逆T字)が病変の10%以上に認められ，SSA/Pと診断された。本病変が内視鏡(通常+拡大観察)でSSA/Pの診断が困難であった理由について考察すると，腺管の丈の高さは健常粘膜に比べても，それほど高くなく一様であることから，通常観察ではLHPを疑い，さらに陰窩の拡張は粘膜深部のみにもみられ，表面の腺管開口部には開大する所見がみられないため，拡大観察ではⅡ型 pit としか診断されない。したがって，本病変のように丈の低い平坦な隆起性病変で，陰窩の拡張が表面構造に反映されないSSA/Pについては，現状の内視鏡診断学では限界であるといわざるをえない。

おわりに

SSA/P, LHPの鑑別は，内視鏡所見だけでは困難といわざるをえない。この両者の異同については今後の課題として，これら両者の serrated pathway への関与は明らかであり，大切な key lesion であるのは間違いない。未だに謎に包まれた両病変ではあるが，大腸癌の組織発生，発育進展の解明においては欠かせない病変である。右半結腸の10mmを超える鋸歯状病変については，LHP, SSA/Pのいずれであるかにかかわらず，

積極的な内視鏡治療の適応と考えるのが妥当である。両病変の内視鏡による存在診断は，右半結腸の表面に粘液を有するポリープ様病変を意識して発見し，質的診断として拡大観察を含めた詳細な観察・記録を行い，可能なかぎり内視鏡による完全摘除が望ましい。今後，そのような症例の保存集積により内視鏡・病理・分子生物学的にSSA/P, LHPの病態が解明されるものと期待する。

文献

- 1) Warner AS, Glick ME, Fogt F, et al: Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 123-125
- 2) Jass JR, Whitehall VL, Young J, et al: Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; 123: 862-876
- 3) Higuchi T, Sugihara K, Jass JR, et al: Demographic and pathological characteristics of serrated polyp of colorectum. *Histopathology* 2005; 47: 32-40
- 4) Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, et al: Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al(eds): *WHO Classification of Tumours of the Digestive System* (4th ed). 2010, 160-165, IARC Press, Lyon
- 5) 八尾隆史, 菅井有, 岩下明德, 他: 大腸SSA/Pの病理組織学的特徴と診断基準—大腸癌研究会プロジェクト研究から. *胃と腸* 2011; 46: 442-448
- 6) 藤井隆広, 藤盛孝博: 10mm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* 2011; 46: 449-457
- 7) 浦岡俊夫, 堀井城一郎, 原田馨太, 他: LHP (large hyperplastic polyp)とSSA/Pは同じか—通常観察から(色素内視鏡, 拡大内視鏡を中心に). *消化器内視鏡* 2012; 24: 1129-1127
- 8) 志田陽介, 山口岳史, 加藤広行, 他: LHP (large hyperplastic polyp)とSSA/Pは同じか—増殖能からみて. *消化器内視鏡* 2012; 24: 1147-1152
- 9) 中尾裕, 斎藤彰一, 井出大資, 他: LHP (large hyperplastic polyp)とSSA/Pは同じか—NBIの所見から. *消化器内視鏡* 2012; 24: 1139-1146
- 10) 藤井隆広, 大中治, 木庭郁朗, 他: 大腸

serrated adenoma の内視鏡像と臨床病理学的検討. *Gastroenterol Endosc* 1995; 37: 166

- 11) 藤井隆広: 大腸 Serrated Adenoma と過形成性ポリープの比較検討. *東邦医学会雑誌* 1997; 44(3・4): 279-287
- 12) 藤井隆広, 永田和弘, 斉藤 豊, 他: 大腸拡大内視鏡診断はどこまで病理診断に近づいたか. *胃と腸* 1999; 34: 1653-1664
- 13) 藤井隆広, 斎藤 豊, 佐野 寧, 他: 大腸 serrated adenoma の由来と発育進展—過形成性ポリープ・絨毛状腫瘍との対比から. *早期大腸癌* 2000; 4: 443-451
- 14) 木村友昭, 山野泰穂, 菅井 有, 他: 大腸鋸歯状病変の内視鏡診断 pit pattern 所見を中心に. *胃と腸* 2011; 46: 418-126
- 15) 藤盛孝博, 他: 病理からみた鋸歯状病変診断の問題点. *消化器内科* 2012; 55: 149-155

Summary

Detection and diagnosis of SSA/P using standard colonoscopy

Takahiro Fujii* and Takahiro Fujimori**

Of the 2261 serrated lesions including hyperplastic polyps (HPPs) examined, sessile serrated adenomas/polyps (SSA/Ps) were found in 199 lesions (8.8%). In

addition, of the 245 serrated lesions measuring 10 mm or greater examined, excluding traditional serrated adenomas (TSAs), large hyperplastic polyps (LHPs) and SSA/Ps were found in 95 (38.8%) as well as 150 (61.2%) lesions, respectively. This suggests that LHPs and SSA/Ps may constitute identical pathological entities based on the JSCCR criteria for histological diagnosis of serrated lesions. However, LHPs and SSA/Ps do not lend themselves to differential diagnosis with conventional colonoscopy. This suggests they do not differ greatly in macroscopic terms, while Is or Is + IIa are more frequently associated with SSA/Ps than with LHPs. It is therefore suggested that it is critically important to focus attention on lesions covering the mucus in the right colon. Narrow-band imaging (NBI)-based observation may be useful in the detection and differentiation of these lesions.

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

** *Department of Pathology, Dokkyo Medical University*

Key words : sessile serrated adenoma/polyp, large hyperplastic polyp, standard colonoscopy, Narrow Band Imaging

Legends to Figures and Tables

- Fig. 1* Serrated lesion and histological diagnosis
Fig. 2 Large serrated lesion and histological diagnosis
Fig. 3 SSA/P detection during NBI colonoscopy
Fig. 4 Endoscopic diagnosis of SSA/P
Fig. 5 Difficult case of differential diagnosis between LHP and SSA/P

- Table 1* Histological criteria of SSA/P
Table 2 Clinicopathological background in serrated lesion
Table 3 Detection rate of SSA/P and LHP — WLI vs NBI
Table 4 Macroscopic feature of LHP and SSA/P
Table 5 Accuracy rate of Serrated lesion — ordinal view vs magnifying view