

14-11 大腸腫瘍性病変における腺口構造の診断学的意義の解明に関する研究

主任研究者 昭和大学横浜市北部病院 工藤進英

研究成果の要旨

この研究の目的は、各種大腸病変における腺口構造の特徴的な変化を実証的に解明するとともに、その診断学的な意義を明らかにし、国際的にも情報を発信することである。16年度の班会議で下記のような合意が得られた。1. 不整腺管構造をVI型とする、2. 明らかな無構造領域を有するものをVN型とする、3. sm癌の指標としての高度不整腺管群・scratch sign・invasive patternは付記してもよい。この結果、VN型の範囲が厳密となり、sm深部浸潤癌がほぼ100%を占めるようになった。17年度の班会議では、sm massive癌の可能性があるVI型pit patternを、「VI高度不整」と呼称することになり、既存のpit patternが破壊、荒廃したものと定義された。具体的には、内腔狭小・辺縁不整・輪郭不明瞭・stromal areaの染色性の低下・消失・scratch sign。(2) UCにおける拡大内視鏡所見を、Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) と Non-Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (nonNPUC) に分けて考えることを提案した。NPUCは、IV、III_L、VI、VN型で、不整・大小不同・pitの極性の消失・領域性・疎な腺管密度・大型円形を含む腺口開大・pitの癒合などが特徴である。一方、nonNPUCとしては、大小そろった大きさ・均一・pitの極性の保持といった点が上げられる。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
工藤進英	昭和大学横浜市北部病院 教授	大腸腫瘍性病変における腺口構造の解明と診断治療への応用
藤井隆広	* ¹ 国立がんセンター中央病院 医長 * ² 藤井隆広クリニック	大腸拡大内視鏡による腺口形態診断の標準化に関する研究
田中信治	広島大学医学部・歯学部附属病院 助教授	腺口構造解析による腫瘍の病態解明
藤盛孝博	* ³ 獨協医科大学病理学(人体分子) 教授	遺伝子異常からみた大腸腫瘍の表面構造と肉眼型の相関に関する研究
佐野寧	* ⁴ 国立がんセンター東病院 * ⁵ 国立がんセンター東病院 医長	拡大内視鏡を用いた腫瘍・非腫瘍性病変の鑑別と非腫瘍性病変からの腫瘍化の予測
西倉健	新潟大学医学部 講師	大腸腫瘍の腺口構造に関する病理学的解析
田村智	高知大学医学部 助教授	大腸腫瘍性病変の腺口形態と腺管の三次元構造に関する研究
鶴田修	* ⁶ 久留米大学第2内科 講師 * ⁷ 久留米大学第2内科 助教授	V型pit細分類の意義とその組織構築
小泉浩一 (班友)	* ⁸ 癌研究会附属病院 * ⁹ 東京都立駒込病院 医長	通常ならびにNBI内視鏡による腺口観察での内視鏡切除可能sm癌の診断能

*¹:平成14年4月1日～平成15年6月30日
 *²:平成15年7月1日～平成16年3月31日
 *³:平成14年4月1日～平成16年3月31日
 *⁴:平成14年4月1日～平成17年1月1日
 *⁵:平成17年1月1日～平成18年3月31日

*⁶:平成14年4月1日～平成16年7月31日
 *⁷:平成16年8月1日～平成18年3月31日
 *⁸:平成16年4月1日～平成16年6月30日
 *⁹:平成16年7月1日～平成17年3月31日

総合研究報告

1 研究目的

大腸粘膜表面の腺管開口部の形状や配列を腺口構造(ピットパターン)と名付け、これが病理組織像と相関することがこれまでの研究により報告されている。近年、拡大内視鏡を使えば、病変を生検することなく病理組織像を推測することが可能となった。しかし腺口構造の診断基準は未だ十分には統一化されておらず、一般医療の分野にまで広く普及するまでには至っていない。本研究の目的は、腺口構造の診断学を確立し、国際的にも通用する汎用的な分類を定めることである。これは内視鏡診断治療学を標準化することであり、医療の質の向上、さらには医療経済にも貢献できるものと考えられる。

2 研究成果

1) pit pattern 診断および治療方針

工藤は pit pattern を、I 型：円形 pit、II 型：星芒状、III L 型：管状 pit、III s 型：I 型よりも小型の円形ないしは類円形 pit、IV 型：分枝状または脳回転様 pit、VI 型：配列の乱れ、大小不同、腺口の輪郭の厚みの不均一などがみられる不整な pit、VN 型：pit が消失し、無構造化したもの、に分類した。拡大内視鏡、実体顕微鏡で pit pattern を観察し、病理組織像と比較検討しえた 13025 病変を対象とした検討では、III L 型 pit pattern を呈する病変はほとんどが腺腫であった。III s 型、IV 型を呈する病変は、III L 型に比し癌の割合が増える傾向にあった。VI 型は m 癌が 42.8% を占め、VN 型は 69.7% が sm 癌で占められた。次に癌の sm 浸潤度と pit pattern の関係であるが、VI 型 pit pattern は 59.7% が sm 軽度浸潤癌 (sm1) であるのに対し、VN 型 pit pattern を呈する病変のうち 88.6% が sm 高度浸潤癌 (sm2, 3) であった。

2) 拡大内視鏡の有用性について

佐野は、2001 年 3 月から 2001 年 11 月までに大腸内視鏡検査を行った 10mm 以下の病変を有する患者 122 人において発見された病変に対し、通常内視鏡観察、色素内視鏡観察、拡大内視鏡観察を順次おこない、各時点での腫瘍・非腫瘍性病変の内視鏡診断と、病理最終診断と比較して、sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value について検討をおこなった。拡大内視鏡の sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value はそれぞれ 87.8%、98.1%、93.5%、96.3% で、腫瘍・非腫瘍の鑑別について、通常内視鏡、色素内視鏡のいずれよりも優

れていることが prospective study で示された。

3) V 型 pit pattern について

15 年度、西倉らは、V 型 pit pattern 判定の統一・基準化のための基礎データ集積を目的として、拡大内視鏡写真を研究班参加 13 施設に郵送し、以下の項目についてのアンケート調査を行った。① V 型亜分類 (VI 型、VN 型) の定義、② 対象 14 領域の pit pattern 判定、③ 同 14 領域の推定診断 (良悪性、深達度診断)。(結果) ① V 型 (VI と VN) の定義：VI 型は各施設とも、不整 pit または pit 不整構造と定義しており、その具体的内容は「pit 形態の乱れ・配列の乱れ・大小不同」を挙げているものが多かった。その他、「pit 輪郭の不鮮明さ」を不整 pit の条件とする施設が 3 施設あった。VN 型は pit が消失または数が減少した「無構造」を定義とする施設が大半を占めた。② pit pattern 判定と推定病理診断 (表 1)：II～IV 型と判定された領域の推定病理診断は全て粘膜内病変であった。VI もしくは VI+ α 型と判定された領域の推定病理診断は粘膜内病変、sm1, sm2, 3 まで広範囲にわたっていた。VI 型など他の pit pattern との複合型も含め、VN 型と判定された領域の推定病理診断は sm2, 3 以深であった。③ 診断者による乖離パターンと病理診断：VI 型と IV もしくは III 型に判定が別れた領域は粘膜内もしくは sm1 癌であった。VI+ α 型と VN 型とで判定が別れた領域には sm1 癌から mp 癌までであった。VI 型と VN 型とで判定が別れた領域は、全例が sm2, 3 以深癌であった。II～IV 型および VI、VN 型で判定が別れた領域は粘膜内癌もしくは sm1 癌であった。以下の問題点と今後の課題が考察される。VI 型判定の問題点は、「不整 pit」の不整さ判定の主観性にある。VN 型判定の問題点は、「無構造」の具体的所見や「無構造領域」と判定するための最小限の広さの認識が個人によって異なることにある。この点については、今後 pit pattern と病理組織所見との一対一対応の検討を集積し、施設間のコンセンサスを形成する必要があると考えられた。

16 年度の成果は、V 型ピットパターンの統一化を図ったことである。V 型ピットパターンの統一に向けて、基本理念として、(1) 簡便である (2) 理解しやすく、初学者や外国人も理解できる (3) 分類に意味があり、深達度診断や治療方針決定のための指標になる (4) 過去長年の研究に基づいた知見を反映させる、などを重視し、不整腺管構造を VI 型、明らかな無構造領域を有するものを VN 型と定義することとした。従来、DR 著明な完全に無構造なもの (狭義の VN 型) に加えて、高度不整腺管からなるものや、ピットの荒廃・破壊を認めるものも VN 型に含める (広義の VN 型) 立場があったが、今後は狭義の VN 型

のみを VN 型と呼ぶことにした。従来 sm 癌の指標として用いられてきた “invasive pattern” “高度不整腺管群” “scratch sign” などの用語は付記してよいものとした。

この結果、VN 型の範囲が厳密となり、sm 深部浸潤癌がほぼ 100% を占めるようになった。一方 VI 型には高度異型腺腫、m 癌、sm 癌があり、sm 深部浸潤癌も少なからず含まれるようになった。そのため、治療方針決定のために、VI 型 pit pattern の中で sm 深部浸潤癌を選別する指標の検討が必要となった。

工藤らは、sm massive 癌を示唆する VI 型 pit pattern の所見に関して検討を行った。VI 型 pit pattern を呈し、pit pattern の評価が充分可能であった、47 病変を検討の対象とした。pit pattern の評価は 0.05% クリスタルバイオレット染色下の拡大内視鏡写真で、最深部に対応すると思われる部位で行った。1. 辺縁不整 (pit の形態が非対称であるばかりでなく、辺縁がギザギザしていること)、2. 内腔狭小、3. 異常分岐 (1 個の pit から 3 箇所以上で分岐、あるいは 1 箇所の分岐点から 3 本以上の分岐が分岐)、4. 密在、の所見に関して検討を行った。sm slight 癌と sm massive 癌は、それぞれ、21 病変、26 病変であった。上記の所見の陽性率は、「異常分岐」に関しては、sm massive 癌での感度は高いものの、sm slight 癌での出現頻度も高く、特異度や陽性的中率が低いことが判明した。単変量解析による sm massive 癌に対する odds 比の検討では、「辺縁不整」と「内腔狭小」が、他の 2 項目に比して有意に高いという結果になった。そこで「辺縁不整」と「内腔狭小」の 2 項目のうち 1 項目以上陽性であれば VI 高度不整と診断することにした。VN 型 pit pattern および VI 高度不整を sm massive 癌の指標と仮定した場合、陽性的中率 93.8%、感度 93.8%、特異度 80.6%、overall accuracy 90.6% であった。VN 型 pit pattern および VI 高度不整を sm massive の指標と仮定した場合、VN 型 pit pattern のみを sm massive 癌の指標と仮定した場合に比較して、陽性的中率と特異度はやや低下したが、感度と overall accuracy は明らかに向上した。これを形態別に検討すると、隆起型では、感度 97.0%、特異度 66.7%、overall accuracy 87.5%、平坦型では、感度 83.9%、特異度 91.7%、overall accuracy 86.0%、陥凹型では、感度、特異度、overall accuracy すべて 100% という結果であった。

17 年度の班会議で、sm massive 癌の可能性があり慎重に扱うべき VI 型 pit pattern を、「VI 高度不整」と呼称することになり、討論の結果、以下のごとく定義された。

VI 高度不整の定義：既存の pit pattern が破壊、荒廃した

もの。具体的には

- ・内腔狭小
- ・辺縁不整
- ・輪郭不明瞭
- ・stromal area (表層被覆上皮) の染色性の低下・消失
- ・scratch sign

これによって VI 高度不整は、より具体性をもって sm 深部浸潤癌の指標の一つとなり、VI を細分類することによって深達度診断能が向上することが期待される。

4) 潰瘍性大腸炎合併大腸腫瘍におけるピットパターンの検討

潰瘍性大腸炎合併大腸癌は、早期発見が困難で予後不良であることより、以前から surveillance colonoscopy と random step biopsy が施行されてきた。しかし、より確実な診断方法の確立が望まれる。

14 年度、藤盛は、潰瘍性大腸炎に合併した dysplasia の表面構造についての検討を行った。切除標本における dysplasia は肉眼的に隆起型 (結節集族型、Is もしくは IIa) を呈する病変と平坦型 (IIb) 病変とがみられた。実体顕微鏡的には組織学的に炎症性変化である UC-I の表面構造は類円形あるいは棍棒状腺管開口部がやや疎に分布している病変と正常大腸粘膜と類似し円形あるいは類円形の腺管開口部が規則正しく配列している病変がみられた。腫瘍性異型 (UC-III) を示した病変では類円形、溝状、樹枝状腺管開口部が密に集族した表面構造を示す病変を多く認め、また villous な構造をもつ病変もみられた。癌である UC-IV の病変には UC-III と同様の表面構造を保ったまま深部浸潤している病変があり通常大腸癌と異なり表面構造からの深達度診断は困難と思われた。組織学的に炎症性異型と腫瘍性異型の鑑別が困難である UC-IIa, IIb は類円形、溝状を呈する腺管開口部が疎に分布していた。炎症性粘膜に発生した過形成変化による隆起性病変は溝状、樹枝状の腺管開口部を示したが腫瘍性異型病変に比べて腺管密度は疎であった。これら実体顕微鏡を用いた表面構造の検討から、腺管開口部の形状とその密度を観察することは腫瘍性異型と炎症性異型の鑑別に有用であると考えられた。拡大内視鏡を用いた表面構造の観察は dysplasia の内視鏡診断に有用であることが示唆された。

拡大内視鏡の発達やピットパターン診断の普及により、肉眼的に癌や dysplasia の疑わしい部位を同定し、そこを狙った target biopsy によって、より確実に潰瘍性大腸炎合併大腸癌を発見する方法も期待される。15 年度の成果としては、high grade dysplasia や cancer では、ピットの増大や不規則化、消失などの所見が認められるが、

low grade dysplasia ではピット間隔の増大の傾向はあるが、非腫瘍性炎症性粘膜との鑑別は困難であることが判明した。従来のピットパターン分類と比較すると、dysplasia や cancer では、III L や IV 型に類似した腺口構造を、緩解期粘膜は II 型に類似した表面模様を呈していたが、活動性炎症部位ではピットパターン同定が困難であった。また、ほとんどの症例で粘膜病変を残したまま深部浸潤しており、間質反応が評価できないため、ピットパターンによる深達度診断は現時点では困難であった。

16-7年度には班員以外も含めた多施設からの集計を行い、LGD 22例、HGD 4例、m 癌 6例、sm 以深癌 8例の計 40例を検討した。うち 20例は IV 型 pit pattern を呈していた。さらにそのうち 60% は villous な pattern を示していた。個々の内視鏡像を検討した結果、我々は、UCにおける拡大内視鏡所見の特徴を次のように分けて考えることを提案した。すなわち、Neoplasitic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) と Non-Neoplasitic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (nonNPUC) である。この NPUC の pit pattern は、IV、III L、VI、VN型で、nonNPUC との鑑別点として、IV 型 pit pattern では不整が目立ち、III L 型では大小不同・pit の極性の消失・領域性・疎な腺管密度・大型円形を含む腺口開大・pit の癒合といった点があげられる。一方、nonNPUC としては IV-like でも整であり、III L-like では大小そろった大きさ・均一・pit の極性の保持といった点が上げられる。NPUC と nonNPUC の鑑別ができれば、生検を減らし偽陽性を減らすことができると考えられる。

4) 新しい診断手法と従来の pit pattern 診断の比較検討

佐野らは、新しい内視鏡システム Narrow band imaging (NBI) を利用した腫瘍/非腫瘍の鑑別能を検討した。92人 150病変を対象とし、発見病変は Meshed brown capillary vessel (MC) の有無により MC(+)/(-) の 2群に、病理組織結果は腫瘍と非腫瘍の 2群に分類した。NBI 観察にて MC(+) 110例、MC(-) 40例、また病理組織結果は腫瘍 111例、非腫瘍 39例であり、NBI で MC(+) を腫瘍と仮定した場合の accuracy rate は 95.3%、sensitivity 96.4%、specificity 92.3% であった。MC vessel は大腸腫瘍・非腫瘍の鑑別に非常に有用であった。従って、NBI colonoscopy は色素を使用せず腫瘍・非腫瘍の鑑別が可能であり screening colonoscopy の効率化に寄与する事が示された。内視鏡技術の向上、内視鏡の高画素化や色素内視鏡の普及により多くの大腸病変が見つかるようになってきたが、腫瘍か非腫瘍の鑑別は、治療する必要の有無を決める上で必須な内視鏡診断である。大腸の非腫瘍性病変はほとんどが

過形成性ポリープであり、頻度的には全ポリープの約 10-30% を占めている。さらに、5mm 以下のポリープでは過形成性ポリープの割合が 40-60% に達するとする報告もある。NBI 観察は従来使用されている色素を散布する必要がなく、大腸病変切除の効率化に寄与する可能性がある。

田中らも、NBI 観察による大腸病変に対する pit pattern 診断能について検討した。拡大観察による病変の色調は毛細血管密度を反映していると考えられた。また、病変の毛細血管性状 (太さ/走行) と組織型/深達度は有意に関連しており、大腸腫瘍の異型度や深達度診断に有用である可能性が示唆された。次に NBI による大腸腫瘍の色調と病変表層の毛細血管性状について解析し、その臨床的有用性について検討した。大腸病変における表層部の毛細血管密度 (micro vessel density: MVD) ・血管性状は深達度に関連しており、拡大観察でそれを判定することは質的診断に有用であると考えられた。

3 倫理面への配慮

倫理面への配慮については、一般の大腸内視鏡検査と同様に、予め口頭および文書で説明してインフォームド・コンセントを得た。結果に関しては、個人が特定できないように、プライバシーの保護に配慮した。遺伝子の解析については、施設倫理委員会の承認を得て実施している。また個人情報 は全て研究者施設で厳重に保管・管理され、班員間での患者情報は一切秘守されている。