

第 1 章

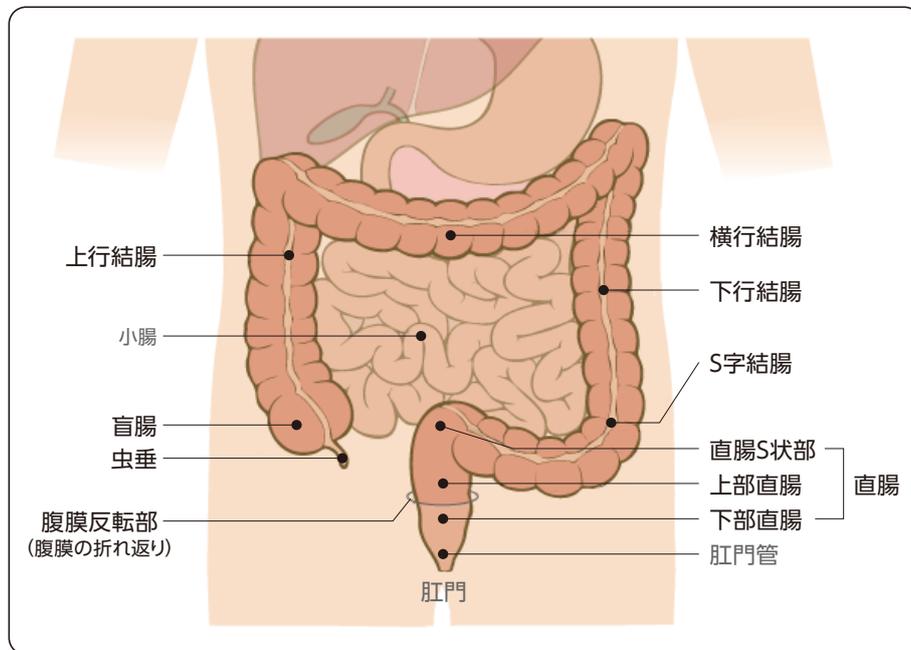
大腸がんの病態

## 1.1 大腸の解剖

大腸は盲腸から肛門に至る全長1.5～2mほどの管腔臓器で、体内にて主に水分の吸収と便の形成・排泄を行う。腸内細菌叢による内容物の発酵や粘液分泌による便の中和も行われる。

大腸は結腸と直腸に分けられ、結腸と直腸はさらに以下のように分類される(図1)<sup>1)</sup>。盲腸から横行結腸を「右側結腸」、下行結腸からS状結腸を「左側結腸」と分類することもある。

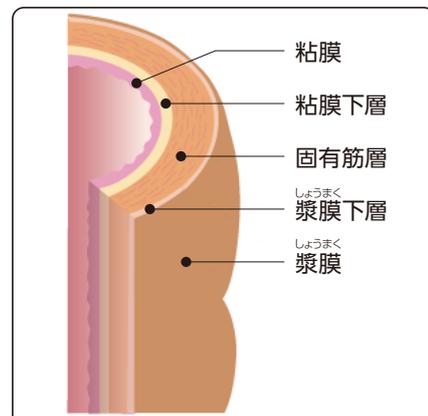
図1 大腸の解剖



国立がん研究センターがん情報サービスより抜粋

大腸の壁は、内腔側から順に粘膜(粘膜上皮, 粘膜固有層, 粘膜筋板)、粘膜下層、固有筋層(内輪筋, 外縦筋)、漿膜あるいは外膜から成っている(図2)<sup>1)</sup>。大腸がんの進行度においては、がんがこの層のうちどこまで浸潤しているかが重要な情報となる。

図2 大腸の壁の構造



大腸癌研究会編. 患者さんのための大腸癌治療ガイドライン2022年版. 2022年, 金原出版<sup>12)</sup>より作成

## 1.2 大腸がんの病態(定義・症状・肉眼型・病理)

大腸がん(注1)は大腸の粘膜上皮細胞から発生する悪性腫瘍と定義される<sup>1)</sup>。粘膜上皮細胞から発生した大腸癌は、次第に大腸壁を深く浸潤していく。進行する過程の中で大腸癌は転移をきたす。転移はリンパ行性転移、血行性転移、播種性転移に分けられ、リンパ節転移、他臓器転移、腹膜播種を引き起こす。

早期の段階では無症状のことがほとんどで、進行癌となって初めて症状を呈することが多い。代表的な症状として、血便、便通変化、腹痛、腹部膨満感などが挙げられる。癌が進行し、大腸管腔に狭窄を生じると、便の通過障害や腸閉塞が生じる。右側結腸癌では進行癌でも無症状のことがあり注意を要する。

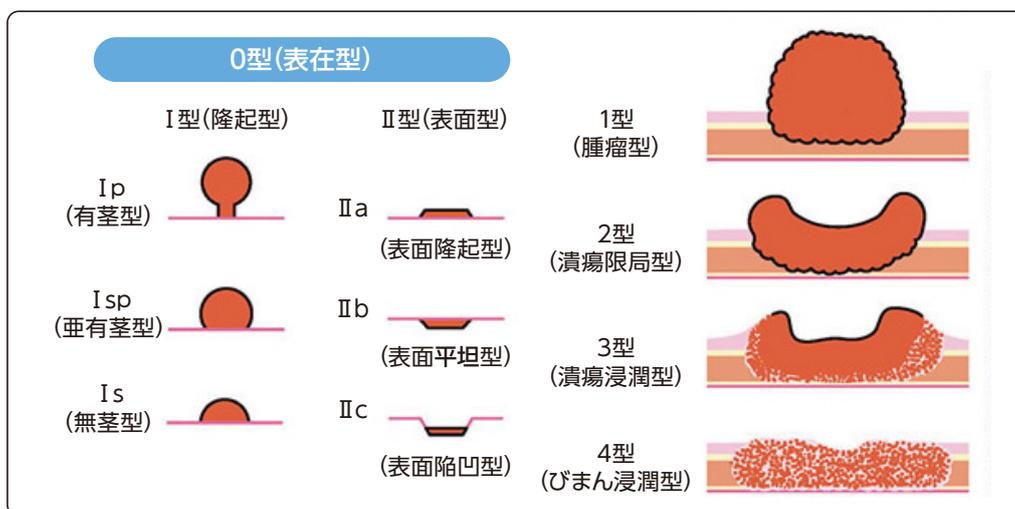
注1: 大腸癌と大腸がん

大腸がんの表記には2種類あります。「がん」は悪性腫瘍全体を指し、「癌」は粘膜上皮細胞から発生する悪性腫瘍に限って使うとされています。

大腸癌の肉眼型は、以下のように分類される(図3)<sup>1)</sup>。

- 表在型(0型)
  - ・ 0-I:隆起型
  - ・ 0-II:表面型
  - 0-Ip:有茎性
  - 0-IIa:表面隆起型
  - 0-Isp:垂有茎性
  - 0-IIb:表面平坦型
  - 0-Is:無茎性
  - 0-IIc:表面陥凹型
- 腫瘤型(1型)
- 潰瘍限局型(2型)
- 潰瘍浸潤型(3型)
- びまん浸潤型(4型)
- 分類不能(5型)

図3 大腸癌の肉眼分類



大腸癌研究会編、患者さんのための大腸癌治療ガイドライン2022年版、2022年、金原出版<sup>12)</sup>より作成

表在型(0型)は早期大腸癌に対して用いられ、さらに隆起型(0-I:0-Ip, Isp, Is)と表面型(0-II: 0-IIa, IIb, IIc)に分けられる。径10mm以上の、腸管壁に沿うように側方へ発育する腫瘍に対しては、側方発育型大腸腫瘍(Laterally spreading tumor: LST)という発育進展分類の概念が用いられることもある。LSTは形態からGranular type(顆粒均一型、結節混在型)とNon-granular type(扁平隆起型、偽陥凹型)に区分され

る。腫瘍型(1型)、潰瘍限局型(2型)、潰瘍浸潤型(3型)、びまん浸潤型(4型)、分類不能(5型)は進行大腸がんで使用されるが、潰瘍限局型(2型)が最も多い。

大腸がんの病理組織型としては、腺癌(乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌、髓様癌)、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌などが存在するが、腺癌、特に高～中分化管状腺癌が最も多い。

## 1.3 大腸がんの発がんメカニズム

散発性大腸癌の発生経路として、古典的経路 (adenoma-carcinoma sequence) と de novo pathway、ならびに鋸歯状経路 (serrated pathway) が挙げられる<sup>3-9)</sup>。

古典的経路 (adenoma-carcinoma sequence) では、大腸腺腫を前駆病変とし、「腫瘍が遺伝子異常を段階的に獲得して組織像を変えながら発癌に至る」という多段階発癌過程を経て大腸癌が発生する。最初は大腸粘膜の細胞が APC/CTNNB1 変異を獲得して腺腫となり、その後 KRAS 変異や TP53 変異、SMAD4 変異などを獲得して大腸癌に至ると考えられている。

de novo pathway とは、正常組織から前癌病変を介さず直接癌が発生する経路とされているが、その詳細な機序や頻度については明らかになっていない。

鋸歯状経路は、大腸鋸歯状病変を前駆病変とし発癌する経路であり、散発性大腸癌全体の約2~3割を占めると言われている。近年、大腸鋸歯状病変には複数の病変が含まれていることが明らかとなり、現在、主に、過形成性ポ

リープ (hyperplastic polyp:HP)、sessile serrated lesion (SSL)、鋸歯状腺腫 (traditional serrated adenoma:TSA) に分類される。鋸歯状病変に共通する遺伝子異常は BRAF 変異または KRAS 変異である。さらに、WNT 経路の活性化、ミスマッチ修復異常、CpG island methylator phenotype (CIMP) などが関与するとされる。

その他には潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を背景に大腸癌 (colitis-associated cancer, colitic cancer) が発生する経路がある。

大腸癌のうちの約30%は遺伝性素因のある大腸癌とされる<sup>10)</sup>。遺伝性大腸癌 (生殖細胞系列において原因遺伝子の病的バリエーションが検出されていれば、家族集積性に関係なく遺伝性大腸癌と定義される) は全大腸癌の約5%を占める。原因遺伝子が同定されている代表的な遺伝性大腸癌として家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis:FAP) やリンチ症候群があげられる。

## 1.4 大腸がんの病期分類と予後

大腸癌の進行度の分類法として、本邦の「大腸癌取扱い規約」による分類と、国際的に用いられる「TNM分類」が存在する。この2つに共通点は多く、ここでは「大腸癌取扱い規約(第9版)」に基づいて病期分類を説明する<sup>1)</sup>。

大腸癌の病期は、壁深達度(T因子)、リンパ節転移(N因子)、遠隔転移(M因子)に基づいて分類される。

壁深達度(T因子)は癌浸潤の最深部に応じて以下のように分けられる(図4)。T1(粘膜下層)までが早期癌、T2(固有筋層)以深が進行癌と定義される。この定義において転移の有無は問わず、早期癌でも、粘膜下層深部への癌浸潤がみられるT1b癌はリンパ節転移のリスクを有する。

TX 壁深達度の評価ができない

T0 癌を認めない

Tis 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない

T1 癌が粘膜下層までにとどまり、固有筋層に及んでいない

T1a 癌が粘膜下層までにとどまり、浸潤距離が1000 $\mu$ m未満である

T1b 癌が粘膜下層までにとどまり、浸潤距離が1000 $\mu$ m以上であるが固有筋層に及んでいない

T2 癌が固有筋層まで浸潤し、これを越えていない

T3 癌が固有筋層を越えて浸潤している

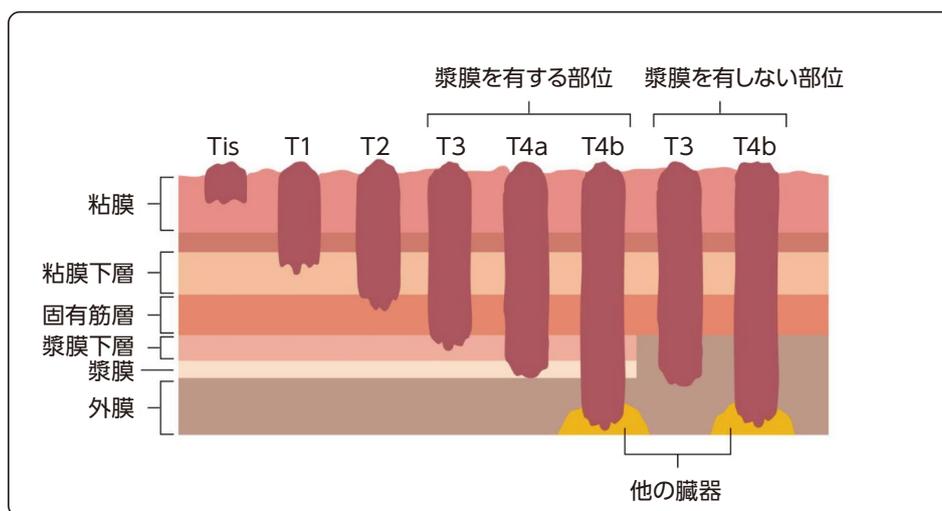
漿膜を有する部位では癌が漿膜下層までにとどまる

漿膜を有しない部位では癌が外膜までにとどまる

T4a 癌が漿膜表面に接しているか、またはこれを破って腹腔に露出している

T4b 癌が直接他臓器に浸潤している

図4 大腸癌の壁深達度

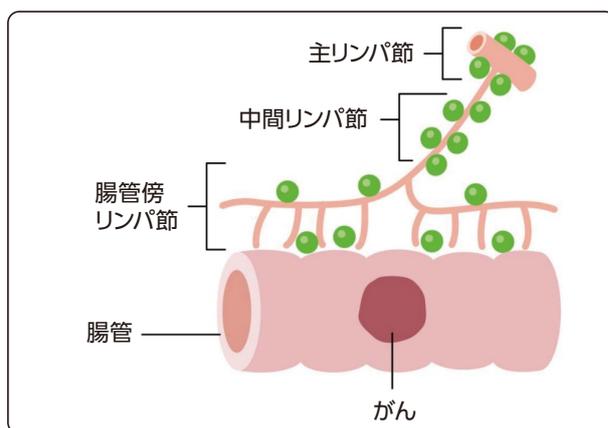


Copyright © National Cancer Center All Rights Reserved.

リンパ節転移 (N因子) は転移の有無、領域、数により以下のように分類される。領域リンパ節 (腸管傍・中間・主リンパ節) (図5) 以外のリンパ節への転移は遠隔転移 (M1) と診断される。

- NX リンパ節転移の程度が不明である
- N0 リンパ節転移を認めない
- N1 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 3個以下
  - N1a 転移個数が1個
  - N1b 転移個数が2から3個
- N2 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 4 個以上
  - N2a 転移個数が4から6個
  - N2b 転移個数が7個以上
- N3 主リンパ節に転移を認める。下部直腸癌では主リンパ節および/または側方リンパ節に転移を認める。

図5 大腸周辺の領域リンパ節



Copyright © National Cancer Center All Rights Reserved.

遠隔転移 (M因子) は以下のように分類される。

- M0 遠隔転移を認めない
- M1 遠隔転移を認める
  - M1a 1臓器に遠隔転移を認める (腹膜転移は除く)
  - M1b 2臓器以上に遠隔転移を認める (腹膜転移は除く)
  - M1c 腹膜転移を認める
    - M1c1 腹膜転移のみを認める
    - M1c2 腹膜転移およびその他の遠隔転移を認める

(文献1より転載)

以上のT、N、M因子に基づいて大腸癌の病期は図6のように分類される。

ステージ0～IVを簡単にまとめると以下になる。

- ステージ0 癌が大腸粘膜内に留まるもの (転移は認めない)
- ステージ I 癌が固有筋層までに留まるもの (転移は認めない)
- ステージ II (a,b,c) 癌が固有筋層を超えて浸潤するもの (転移は認めない)
- ステージ III (a,b,c) 癌浸潤の深さに関わらず、リンパ節への転移を認めるもの (他臓器転移は認めない)
- ステージ IV (a,b,c) 癌浸潤の深さやリンパ節転移に関わらず、他臓器への転移を認めるもの

図6 大腸癌の病期分類

遠隔転移		M0				M1			
		N0	N1 N1a/N1b	N2a	N2b,N3	M1a	M1b	M1c	
壁深達度	Tis	0							
	T1a-T1b	I	Ⅲa			Ⅳa	Ⅳb	Ⅳc	
	T2		Ⅲb						
	T3	Ⅱa							
	T4a	Ⅱb	Ⅲc						
	T4b	Ⅱc							
		N1に関係なく							

(文献1より転載)

大腸癌の予後について、「大腸癌取扱い規約(第9版)」に基づく病期毎の累積5年生存率は表1の通りである<sup>11)</sup>。

表1 大腸癌のステージ毎の累積5年生存率

ステージ 部位	I	II			III			I~III All	IV		
		IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc		CurB	CurC	All
全大腸	93.1%	88.3%	78.3%	76.4%	91.5%	80.6%	65.8%	86.0%	49.2%	17.7%	26.7%
結腸 (C~S)	93.3%	88.5%	77.6%	78.2%	91.3%	81.4%	65.4%	86.1%	47.9%	17.1%	25.7%
直腸 (Ra・Rb)	92.7%	88.1%	75.0%	74.6%	91.0%	79.4%	64.5%	85.9%	49.3%	18.9%	27.8%

大腸癌研究会・全国登録 2008~2013年症例<sup>11)</sup>

CurC(根治度C)は明らかな手術後に明らかな癌遺残がある場合、CurB(根治度B)はCurA(根治度A:遠隔転移がなく、かつ切離端・剥離面がいずれも陰性)、CurCに該当しない場合を指す。

## 参考文献

### 1章 大腸がんの病態

- 大腸癌研究会編. 大腸癌取扱い規約第9版. 金原出版. 2018年.
- 日本消化器内視鏡学会編. 消化器内視鏡用語集第5版. 医学図書出版. 2023年.
- Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975;36(6):2251-2270.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525-532.
- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2088-2100.
- IJspeert JE, Vermeulen L, Meijer GA, Dekker E. Serrated neoplasia—role in colorectal carcinogenesis and clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(7):401-405.
- East JE, Atkin WS, Bateman AC, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017;66(7):1181-1196.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. International Agency for Research on Cancer WHO classification of tumours of the digestive system, 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
- 橋本大輝, 関根茂樹. 大腸鋸歯状病変の分子異常. *消化器内視鏡* 2022;34(5):893-900.
- 大腸癌研究会編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版. 金原出版. 2020年.
- 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024年版. 金原出版. 2024年.
- 大腸癌研究会編. 患者さんのための大腸癌治療ガイドライン2022年版. 金原出版. 2022年.