

1992年7月から1997年6月の間に初回検査が行われた4945症例のうち、満40歳以上の患者で、1回以上の追跡TCSが施行され3年以上の経過が確認されている598症例である。なお、①大腸腸管切除の既往、②大腸上皮性腫瘍に対する内視鏡切除の既往のあるもの、③FAP, HNPCC, IBD症例、および初回発見病変が④3cm以上の広基性腫瘍、⑤sm以深大腸癌のもの、また、⑥TCSがなされていない症例などは除外基準とした。但し後述するIndex Lesion (以下IL) 発見症例については、経過観察期間に3年以上という制限を設けず、1回以上の追跡TCFが施行されている症例も対象に含めた。解析方法は、初回検査時の所見でA群: polyp無し(297例)、B群: 5mm以下のadenomaのみ認めるが切除の有無は問わない(166例)、C群: 6mm以上adenomaを認め5mm以下を除きすべて切除(97例)、D群: 内視鏡切除によりm癌と診断(38例)、以上の4群に分けて、各群におけるILの発生率頻度について解析を行った(表)。ILの定義は「10mm以上の上皮性腫瘍または、high grade dysplasiaまたはcancer」とした。なお、他臓器癌・家族歴・既往歴の有無は問わないものとした。

C. 研究結果

全対象患者の男女数は349/249人、平均年齢は57.4歳、平均検査回数4.1回、平均観察期間は1553日(4.3年)、IL発見率は17.0%、発見までの期間は715日だった。各群のIL発生頻度はA群: 9.1%(994日, 2.7年)、B群: 18.6%(798日, 2.2年)、C群: 21.7%(734日, 2.0年)、D群: 18.1%(682日, 1.9年)でA群はB, C, D群に対し有意に低率であった($P < 0.01$)。ILの内訳は総数108病変、このうちadvanced cancerは5例のみであった。IL

の肉眼形態をPG, NPG, advanced cancerの三つに分類すると、それぞれ90, 13, 5病変であり、腸間分布ではNPGは右側結腸に11病変、左側結腸に2病変と右側優位がみられたがPGについては40対50病変と偏位性は認められなかった。IL発見をeventとしたKaplan-Meier法で求めた累積発生率では、A群対B+C+D群の2群間では有意差が認められた($p < 0.0001$)。sm以遠の深達度を示すcancerをinvasive cancerとすると9病変(1.5%)を認めた。経時的発生率は1年後と3年後のILの発生率はそれぞれA群で0.7%、2.9%、非A群で7.5%、18.9%であった。このうちinvasive cancerが最初に発生したのはA群で1397日(3.8年)、非A群で367日(1.0年)であった。

D. 考察

本週及的検討検討からILは、NAD群では9.1%(観察期間中央値: 994日/2.7年)に発生してくるのに対し、その他の群では18.1-21.7%(観察期間中央値: 738日/2.0年)でより短期間に発生してくることを示した。ILの発生率に関して有ポリープ群間に有意差は認めず、prospective studyではPolyp(-)群 vs Polyp(+)群に大別し検討することが望ましいと考えられた。Polyp(-)群 vs Polyp(+)群に分けた場合、検査間隔を3年後に設定するとILの累積発生率は各々、5%、18.9%になることを示した。1993年にまとめられたNational polyp studyのRandomized controlled trialの結果では、Average risk patient(初回検査で1.ポリープがない患者、2.大腸癌と組織学的に確認された患者、3.3cm以上のポリープを有する患者を除外)の場合では、全ての腺腫を切除すること(clean colon)により、ILが1年後、3年後でと

もに3.3%発生したことより follow-up 検査間隔は3年後でよいと結論している。NPSのIP発生率は本遡及的検討検討(18.9%)に比して著しく低頻度であるが、Polyp(-)群のIL発生頻率(5%)とは大差はないと考えられる。本遡及的検討検討ではPolyp(+)群の5mm以下のポリープの切除の有無は考慮されておらず、このことがILの発生率を高めた可能性が十分にあり、prospective studyではclean colonにすることを大前提にすることがIL発生率の抑制につながると考えられ3年後の倫理的安全性を高めると思われる。さらに3年後のPolyp(-)群、Polyp(+)群の手術切除が必要とされるinvasive cancer(sm2以深)の発生に関しては前者で0、後者で1症例(IIa+IIc, 20mm, sm2)のみであった。Invasive cancer発生に関しては異論のあるところだが、早期癌であること(根治可能)、発生頻度としては1/598(0.17%)であること、prospective studyではclean colonにすることを大前提にするのでその頻度はさらに低下すると考えられ倫理的安全性に関しては問題ない範囲であると考えられる。

発生ILの肉眼形態について、表面陥凹型腫瘍(non-polypoid growth type: NPG type)が約10%程度認められることを示した。NPSではNPG typeの腫瘍の記載はなくJPSを行っていく上でこれらの腫瘍の位置付けが明らかになると考えられる。

NPSではsample size決定において、文献的にadenomaは1年後に3%、3年後に7%に発生することより、相対危険度2.3、 $p < 0.05$ になるようにsample sizeの決定を行ったのち、死亡や脱落のため35%の減少を見越して最終的なsample sizeを決定している。JPSのsample sizeも同様に1 arm 約1000人、計2000人のentryが必要になると考えられる。

最後にNPSでは、ポリペクトミーが一般人口(the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute)や全ての腺腫を摘除しなかった過去の報告(Mayo Clinic in Rochester 1965-1970, St. Mark's Hospital in London 1957-1980)と比較して、76~90%の大腸癌累積罹患率の減少が期待できると報告している。JPSにおいても長期的なprospective study designを考慮することで、大腸癌抑制効果にポリペクトミーがどの程度寄与するか否かを確認する必要があると考えられる。

E. 結論

米国で行われたNational Polyp Studyに準じたprospective studyを日本でも同様に展開することへの倫理的安全性が確認された。

引用文献

1. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 1992 Sep 1;70(5 Suppl):1236-45
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993 Dec 30;329(27):1977-81
3. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993 Apr 1;328(13):901-6

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表：論文発表

1. Kato S, Sano Y et al. Assessment of colorectal lesion using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: Can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 33(4), 306-310, 2001
 2. Kuang I Fu, Sano Y et al. A new endoscopic Tattooing for identifying the location of colonic lesions laparoscopic surgery: A comparison with the conventional technique. *Endoscopy* 33, 687-91, 2001
 3. J Arao, Sano Y et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in serrated adenoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 44, 1319-23, 2001
 4. Naylor GM, Sano Y et al. A 0.8-mm depressed adenoma of the colon with high-grade dysplasia. *Endoscopy* 33, 891-93, 2001
 5. Sano Y, Maeda N. Early colon cancer in serrated adenoma. *Jpn J Clin Oncol* 32, pp1-2, 2002
 6. Tonooka T, Sano Y et al. Adenocarcinoma in solitary large hyperplastic polyp diagnosed by magnifying colonoscope. *Dis Colon Rectum*, 2002 (in press)
 7. 佐野寧、藤井隆広 他. IIc と LST 非顆粒型の相違点と類似点 ? Laterally spreading tumor (LST) non-granular type の臨床・分子病理学的特徴-. 早期大腸癌 4, 357-366, 2000
 8. 佐野寧、吉田茂昭 他. 峽帯化 RGB filter 内臓 narrow band imaging (NBI) の開発・臨床応用. 胃と腸, 36, 1665-9, 2001
 9. 佐野寧、日下利広 他. ポリープは全部とるの? -ポリープと大腸癌-. 消化器疾患のとりえかた. 東京, 文光堂, 2002
- 学会発表

1. 佐野寧、藤井隆広 他. Surveillance Colonoscopy で発見される Index Lesion に関する遡及的検討 Japanese Polyp Study (JPS) に向けて

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 : なし
実用新案登録 : なし

分担研究課題：大腸上皮性腫瘍の診断基準ならびにその精度

下田忠和 国立がんセンター中央病院 臨床検査部

A. 研究目的

大腸ポリープ切除の大腸癌予防に関する多施設研究で最も重要なことは、切除された腫瘍の組織診断基準が施設間で一致していることである。しかし現状ではその基準が一致しているとは言えず、本班では中央診断が必要となる。そこで本年度はその診断基準を多数の切除大腸癌ならびに腺腫を組織学的に解析し、その診断基準を作成することを目標とした。

まず、本班では primary endpoint として clean colon 後の index lesion に含まれる癌腫の診断が重要となる。

従来、欧米では高度異型腺腫(あるいは高度異形成-high grade dysplasia)は非浸潤性腫瘍であるため癌として扱われてこなかった。しかし近年の研究成果により、日本での粘膜内癌と欧米での高度異型腺腫は同じ状態の腫瘍であると認識されるようになった (WHO、2000 年)。大腸癌のほとんどは腺管形成性腫瘍で、粘膜内浸潤の判定は極めて困難である。しかし腺腫と組織像が極めて類似していながら、粘膜下層に浸潤した癌があるため、なおのことその組織診断基準が重要になる。

B. 研究方法

本研究班では日本の概念に基づき腺腫を低異型度腺腫と高度異型腺腫、癌に分類した。この中で高度異型腺腫は癌とは確定診断ができない良悪境界領域病変と規定した。また癌は最近の研究により低

ならびに高異型度癌に分けられることが可能となってきたため、本班でもそのように分類する事とした。癌であることが確定できる sm 浸潤癌 100 例と明らかな腺腫 100 例についてその組織所見を検討した。

結果

1. 低異型度腺腫：腺腫は基本的に長紡錘形核を有した円柱上皮細胞からなる腺管形成を示す。核は腺管基底側に配列し、かつ軸性の消失はない。また核クロマチンは濃染するが、均一に分布している。
2. 高異型度腺腫：円柱状細胞から構成され、核型は卵円形から円形化を示し、その密度が高くかつ重積を示すが、基本的には基底側に配列している。しかし低異型度腺腫と異なり、腺管内腔側に位置するものも認めるようになる。
3. 低異型度癌：sm 浸潤した異型の低い癌をもとに、その粘膜内腫瘍からその診断基準を作成した。核は円形化を来たし、核・胞体比は 40%以上となる。またクロマチンは薄くなりかつ不規則な顆粒状となって、不均一に分布する。さらに大型の核小体が目立ち、時に複数個認める。さらに細胞中心に位置する核も多数認める。しかし核の異形性は軽度で、大小不同は認めない。
4. 高異型度癌：立方状細胞からなり、核の大小不同をはじめとした異形性が高度に認められる。核・胞体比は 60%

以上である。また軸性の消失は高度である。また構造異形も著明となる。

5. sm 浸潤癌と異型度の関係：早期大腸癌を粘膜内増殖形態から、polypoid growth(PG) type と non-polypoid(NPG) type に分類し、癌の異型度との関係を検討した。PG type は粘膜内隆起性増殖を示す癌で、その異型度は腫瘍径が 15mm 以下では低異型度癌が 50%以上を占めるのに対し、15mm 以上では高異型度癌の頻度が高くなっていた。これに対し表面型大腸腫瘍にほぼ一致する NPG type では腫瘍径が 10mm 以下でもその 80%が高異型度癌である。

D. 考察

以上から腺腫と低異型度癌の鑑別は可能である。それにより生検で正確な腫瘍の異型度診断がなされ、本研究での Index lesion を確定できる。また癌を低ならびに高異型度に分類することは、その後の癌の発育進展を予測する指標となり得る。すなわち隆起主体の癌と平坦陥凹の癌では初期から癌の異型度が異なっており、進行癌へ発育進展する可能性の高い病変と考えられる。しかし NPG type の sm 浸潤癌でも 20%に低異型度癌がみられたことは、その生検あるいは粘膜切除標本で正確に低異型度癌と診断することは、本班にとっては極めて重要なことである。

本班では以上のことから班員の症例につき全例を統一された診断基準で中央診断し、病理学的 Index lesio を決定する。中央診断は 3 名の消化管を専門とする病理によって行い、診断が一致しないときは免疫染色により細胞増殖活性の程度ならびに p53 蛋白の発現を検索して総合的に判定する。なお中央診断に参加する病理医は国立がんセンター中央病院 臨床検査部、下田忠和医師、新潟大学病理学

教室、味岡洋一医師、獨協大学病理学教室、藤盛孝博医師である。

研究成果の刊行一覧

1. 下田忠和 Polypoid growth(PG)と non polypoid growth (NPG) type 大腸癌の病理。武藤徹一郎編集、大腸 sm がん今日の診断と治療。へん出版、2002, pp49-59
2. 下田忠和. 胃癌の発生と生物学的態度. 外科 3 : 292-300, 2002

雑誌一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤井隆広, 佐野寧, 尾田 恭, 村上 義孝, その他	大腸内視鏡における適正な検査間隔	消化器内視鏡	Vol.14 No.4	439~445	2002
Kato S, Sano Y et al.	Assessment of colorectal lesion using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: Can significant lesions be distinguished?	Endoscopy	33(4)	306-310	2001
Kuang I Fu, Sano Y et al.	A new endoscopic Tattooing for identifying the location of colonic lesions laparoscopic surgery: A comparison with the conventional technique.	Endoscopy	33	687-691	2001
J Arao, Sano Y et al.	Cyclooxygenase-2 is overexpressed in serrated adenoma of the colorectum.	Dis Colon Rectum	44	1319-1323	2001
Naylor GM, Sano Y et al.	A 0.8-mm depressed adenoma of the colon with high-grade dysplasia.	Endoscopy	33	891-893	2001
Sano Y, Maeda N.	Early colon cancer in serrated adenoma.	Jpn J Clin Oncol	32	1-1	2002
Tonooka T, Sano Y et al.	Adenocarcinoma in solitary large hyperplastic polyp diagnosed by magnifying colonoscope.	Dis Colon Rectum			2002 (in press)
佐野寧, 吉田茂昭 他	峽帯化RGB filter内臓narrow band imaging (NBI)の開発・臨床応用.	胃と腸	36	1665-1669	2001
Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E	Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view.	Endoscopy	33	367-373	2001
Kudo S, Tamegai Y, Yamano H, Imai Y, Kogure E, Kashida H	Endoscopic mucosal resection of the colon	Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America	11	519-535	2001
工藤進英, 坂下正典, 櫻田博史	大腸癌の内視鏡治療 IIc 型	治療学	36	45-49	2002

書籍一覧

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社 名	出版地	出版年	ページ
藤井隆広, 吉田茂明, 稲垣忠生	: Japanese polyp study - 多施設共同による遡及的検討から-	藤盛孝博 原芳雄	21世紀の消化管がんの内科治療-現況での問題点の総括と展望-	新興医学出版社	東京	2002	129-135
五十嵐正広, 小林清典, 勝又伴栄	内視鏡治療後のフォローアップと再発治療	小西文雄, 藤井隆広	大腸癌治療マニュアル	南江堂	東京	2001	224-231
佐野寧, 日下利広, 他	ポリープは全部とるの? -ポリープと大腸癌- 消化器疾患のとらえかた			文光堂	東京	2002	
樫田博史, 工藤進英	大腸がん 拡大観察, その展望	藤盛孝博, 星原芳雄 編, 長廻 紘 監修	21世紀の消化器がんの内科治療	新興医学出版社	東京	2001	157-160
下田忠和	Polypoid growth(PG)とnon polypoid growth (NPG) type大腸癌の病理	武藤徹一郎 編集	大腸smがん今日の診断と治療	ヘルス出版		2002	49-59