

# 大腸の癌とポリープ

## — 癌の形態発生とポリープの癌化について —

癌研究所病理部

中村 恭一 菅野 晴夫

癌研付属病院内科

丸山 雅一 佐々木 喬敏

同 外科

高橋 孝

### HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF CARCINOMA OF THE LARGE INTESTINE WITH REFERENCE TO MORPHOGENESIS

Kyoichi NAKAMURA\*, Haruo SUGANO\*, Masakazu MARUYAMA\*\*,  
Takatoshi SASAKI\*\* and Takashi TAKAHASHI\*\*\*

Department of Pathology\*, Cancer Institute, Department of Internal Medicine\*\* and  
Department of Surgery\*\*\*, Cancer Institute Hospital

#### I はじめに

大腸のいわゆる早期癌にはポリープ状の形態を示すものが多く、一方、大腸の腺腫性ポリープには組織学的に良性、悪性境界領域の所見を示すもの、および1つのポリープが異型度の一様でない上皮から構成されているものが稀れならず存在し、また、癌とポリープは同一腸管内に共存する場合が多い。これらのことから、ポリープの癌化ということが問題となる。この問題に関しては、多くの研究がなされているのであるが、腺腫性ポリープの癌化の頻度は低く大腸癌の多くは *de novo* に発生するとの Castleman (1962)<sup>2)</sup>、Ackerman (1963)<sup>1)</sup> に代表される主張に対して、大腸癌の半数は腺腫性ポリープ起源であり、ポリープの癌化の頻度は大腸の部位によつて異なるという Morson (1962, 1968)<sup>12) 13)</sup> の主張と、両極端の見解がある。このことは、癌を形態的手段でもつて認識する基準、およびポリープの癌化の病理組織学的な定義の相違に原因することは自明である。

腺腫性ポリープの癌化について論ずる場合には、その大前提として癌は粘膜の上皮から発生するということがある。そのつぎに、組織学的に癌か否かの認識が明確になされていること、および、腺腫性ポリープの癌化の組

織学的判定基準の中には時間的要素となり得るものが含まれている必要がある。腺腫性ポリープの癌化とは良性部分が先行して後に癌が発生するという因果関係であるからである。

本論文は、大腸癌の形態発生ならびに腺腫性ポリープと癌の関係についての病理組織学的な検討である。

#### II 検索対象ならびに2, 3の定義

検索対象：1954年から1974年3月の約20年間に癌研付属病院で切除あるいはポリペクトミーされた大腸癌は880例である。この中には家族性ポリポージスは除外してある。

最大径2 cm以下の癌の集合は1954年から1974年8月の約21年間に得られた63個である。

異型度分類：限局性上皮性の過形成巣ということで条件づけられた集合の中には、癌・腺腫・腺腫性ポリープ・再生性過形成上皮が含まれる。それらを異型性という点から統一的に眺めて、明らかな癌・明らかな良性およびそれら中間の良性・悪性境界領域の3つに類別した<sup>10)</sup>。明らかな癌とした所見は、ある大きさの広がりを持つた腺管単位の局面を有するもので、著明な核の大小不同と核配列の乱れ、あるいは腺管には *intraglandular*

budding and bridging の認められるものである<sup>5)</sup>。

腺腫性ポリープ：ポリープのうちで、癌・再生性過形成上皮からなるポリープを除外したものを腺腫性ポリープとした。すなわち上皮には異型性が認められ、その異型度は良性及び境界領域のものを含んでいる。

III 検索成績

1. 大腸癌およびポリープの概観

大腸癌 880例についての発生部位別頻度および年齢・性別頻度は、表1、2に示すように、好発部位は直腸・S状結腸で最も頻度が高く、ついで上行結腸・盲腸の順であった。年齢・性別頻度は男女とも50、60才台に最も頻度が高かった。男女差は男性にやや多くみられた。これらの傾向は、文献上にみられる外科切除材料の傾向と同じであった<sup>3)8)9)14)</sup>。

Table 1 Location of carcinoma of the large bowel

Cecum	34 cases
Ascending colon	55
Hepatic flexure	16
Transverse colon	20
Lienal flexure	1
Descending colon	21
Sigmoid colon	160
Rectum	526
Anal canal	16
Total	849 cases*

\*excluding multiple cancer case

1954 - 1973  
Cancer Institute, Tokyo

Table 2 Age and sex distribution of carcinoma of the large bowel

	Age group						Total
	20-	30-	40-	50-	60-	70-	
Male	11	38	80	125	161	92	497 cases
Female	14	23	73	113	116	44	383
Total	25	61	153	238	277	126	880 cases

1954 - 1973  
Cancer Institute, Tokyo

ポリープの部位別頻度は直腸・S状結腸に圧倒的に多くみられた。このことは、対象の大部分が直腸・S状結腸であるから当然の結果であろう。ポリープの年齢・性別頻度は、60、70才台に多く、性別では男性に多く女性の約2倍みられた(表3)。

大腸癌 880例について、ポリープの随伴の有無についてみると、表4に示すように、ポリープを随伴している症例は163例(19%)であった。

Table 3 Age and sex distribution of adenomatous polyp of the large bowel

	Age group						Total
	20-	30-	40-	50-	60-	70-	
Male	1	9	19	21	36	45	131 foci
Female	3	1	16	14	21	5	60
Total	4	10	35	35	57	50	191 foci

1954 - 1973  
Cancer Institute, Tokyo

Table 4 Frequency of carcinoma with adenomatous polyp

Carcinoma without polyp	717 cases (81%)
Carcinoma with polyp	163 (19%)
Total	880 cases*

\*excluding familial polyposis

1954 - 1973  
Cancer Institute, Tokyo

2. 最大径4cm以下の癌とポリープについて

最大径4cm以下の癌について、癌の肉眼的形態を癌の中心部に潰瘍の形成を伴う型(Ulcerative type)と癌全体が隆起性で潰瘍性病変を伴わない型(Protruded type)の2型に類別し、それぞれを大きき別にみると、表5に示すように、最大径2cm以下では、Protruded typeが多く、最大径2cm以上ではUlcerative typeが圧倒的に多くを占め、癌の肉眼的形態の頻度は最大径2cmを境として逆転していた。

Table 5 Gross-appearance of carcinoma of the large bowel less than 4 cm in the greatest diameter

	Greatest diameter		Total
	<2 cm	≥4 cm	
Protruded	48	25	73 foci
Ulcerative	9	206	215
Total	57	231	288 foci

1954 - 1973  
Cancer Institute, Tokyo

Table 6 Size distribution of protruded carcinoma and adenomatous polyp of the large bowel less than 4 cm in the greatest diameter

	Greatest diameter		Total
	<2 cm	≥4 cm	
Protruded carcinoma	48	25	73 foci
Adenomatous polyp	184	7	191
Total	232	32	264 foci

1954 - 1973  
Cancer Institute, Tokyo

Protruded type の癌と腺腫性ポリープについて大きさ別にみると、表6に示すように、癌および腺腫性ポリープとも最大径2 cm以下に多く、その中でも腺腫性ポリープが圧倒的に多かつた。最大径2 cm以上の隆起性病変の中では、癌が多く認められた。

3. 最大径2 cm以下の癌の肉眼形態と深達度  
最大径2 cm以下の癌63個の形態を隆起型 (Protruded type) (図1, 2) と陥凹型 (Excavated type) (図3, 4) に類別して、その形態と大きさ別頻度をみると、

図1 隆起型の粘膜内癌。最大径約5 mm。癌周囲に腺腫性上皮は認められない。(0-3797)

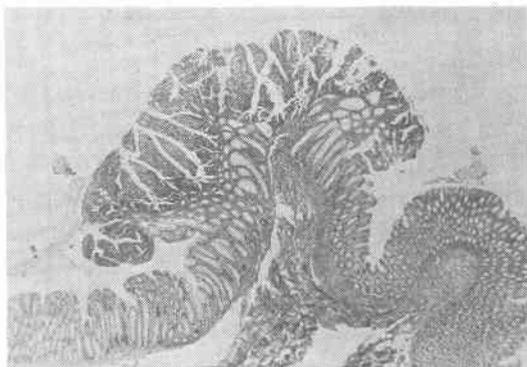


図2 図1の拡大。乳頭管状腺癌。



表7に示すように、Excavated type に比べて Protruded type が大部分を占めていて、大きさを最大径1 cmで2分してもそれぞれの大きさにおいて Protruded type が多かつた。

癌の大きさと癌深達度をみると、表8に示すように、最大径1 cmまでの癌の大部分は粘膜内に局限していたが、最大径が1 cm以上では約半数が粘膜下組織あるいは

図3 陥凹型の癌。最大径約8 mm。癌周囲に腺腫性上皮は認められない。粘膜下組織への癌浸潤がみられる。(0-2639)

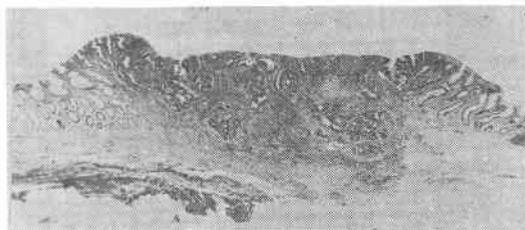


図4 図3の拡大。乳頭管状腺癌。

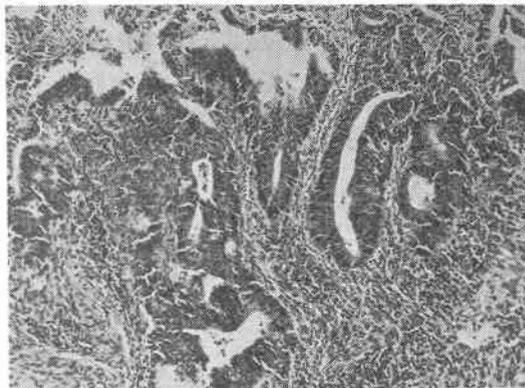


Table 7 Gross-appearance of carcinoma of the large intestine less than 2cm in the greatest diameter

	Greatest diameter		Total
	-1 cm	-2 cm	
Protruded	19	34	53 foci
Excavated	3	7	10
Total	22	41	63 foci

1954 - August 1974  
Cancer Institute, Tokyo

Table 8 Invasion depth and size of carcinoma of the large intestine less than 2 cm in the greatest diameter

Invasion depth	Greatest diameter		Total
	-1 cm	-2 cm	
Limited in the mucosa	21	11	32 foci
Submucosa	1	23	24
Muscle layer	0	3	3
Penetrating the muscle	0	4	4
Total	22	41	63 foci

1954 - August 1974  
Cancer Institute, Tokyo

Table 9 Gross-appearance, invasion depth and size of carcinoma of the large intestine less than 2 cm in the greatest diameter

Invasion depth	Protruded type		Excavated type		Total
	<1cm	≥2cm	<1cm	≥2cm	
Limited in the mucosa	19	11	2	0	32 foci
Submucosa	0	21	1	2	24
Muscle layer	0	2	0	1	3
Penetrating the muscle	0	0	0	4	4
Total	19	34	3	7	63 foci

1954 - August 1974  
Cancer Institute, Tokyo

それよりも深層に浸潤を示していた。それを形態別にみると、表9のように、最大径1cm以上の Excavated type では、全例が粘膜下組織あるいはそれよりも深層に浸潤を示していて、最大径1cm以上の Protruded type では約2/3が粘膜下組織へ浸潤を示していた。

4. 最大径2cm以下の癌の組織学的所見

最大径2cm以下の Protruded type の癌は、表10に示すように、組織学的に異型度の異なる2種以上の上皮から構成されているものが多かつた。一方、Excavated type の癌は病巣数が少ないのであるが、癌上皮のみから構成されているものが多かつた。

Table 10 Histological finding of carcinoma of the large intestine less than 2 cm in the greatest diameter

	Carcinoma only	Carcinoma with adenomatous epithelium	Total
Protruded	15	38	53 foci
Excavated	8	2	10
Total	23	40	63 foci

1954 - August 1974  
Cancer Institute, Tokyo

Protruded type で異型性の異なる2種以上の上皮から構成されているもの38病巣について病巣の剖面上でそれらの占める割合をみると、表11に示すように、明らかに癌と見做される局面が異型性上皮の局面に比べて極めて小さいものは38個中14病巣と約1/3を占めていた(図5, 6)。残りの24個は癌と異型上皮の局面がほぼ同じであるかまたは癌の局面が異型上皮のそれに比べて大きいものであつた。ポリープの大きさ別にそれらの局面の比をみると、1cm以上のもので癌の局面が異型上皮の局面よりも広いものが一番多かつた。

異型上皮の中における小さな癌巣の存在する14病巣について、異型上皮の異型度を良性・悪性境界領域(borderline)と良性(benign)の2段階に類別してみると、

Table 11 Rate of malignant area and adenomatous area in carcinoma with adenomatous epithelium less than 2 cm in the greatest diameter

	Greatest diameter		Total
	<1 cm	≥2 cm	
Carcinoma < Adenomatous epithelium	7	7	14 foci
Carcinoma ≥ Adenomatous epithelium	7	17	24
Total	14	24	38 foci

1954 - August 1974  
Cancer Institute, Tokyo

図5 S状結腸の大きさ約17×16mmの有茎性ポリープ。(0-12952)



図6 図5の模式図。組織学的にポリープの大部分は異型度中等度～軽度の腺腫性上皮であるが(点の面)、一部に微小癌が認められた(黒い面)。

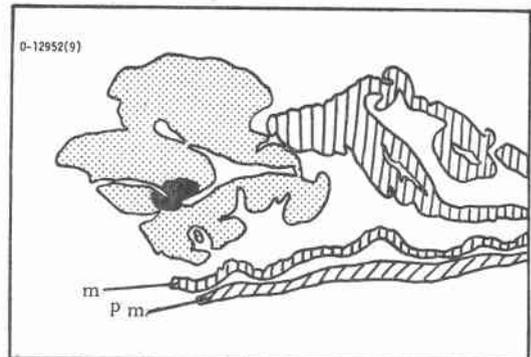


表12に示すように、borderline のものが4個、benign のもの10個(図7, 8)であつた。benign とした異型度を中等度と軽度に分けてみると、異型度軽度としたものは1個のみで、9個は異型度中等度であつた。

Table 12 Atypicality of adenomatous epithelium in polyp with focal carcinoma

	Greatest diameter		Total
	-1 cm	-2 cm	
Borderline	2	2	4 foci
Benign	5	5	10
Total	7	7	14 foci

1954 - August 1974  
Cancer Institute, Tokyo

図7 図6の癌の拡大. 乳頭管状腺癌.

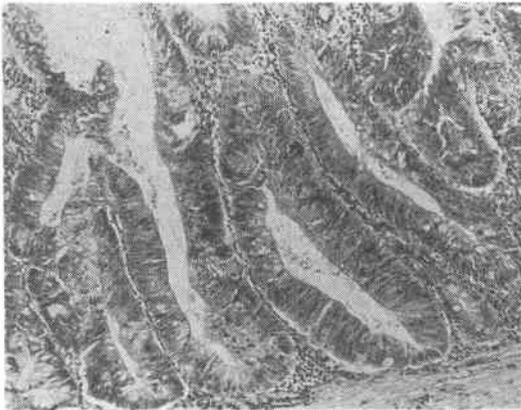
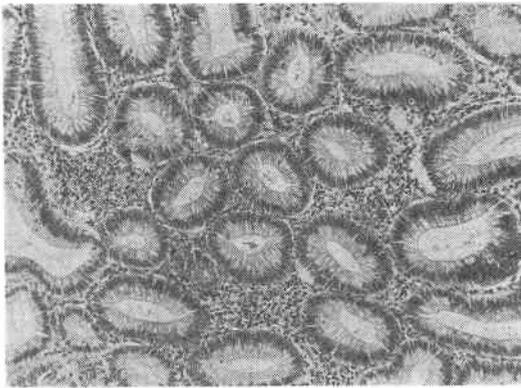


図8 図6の腺腫性上皮の拡大. 異型性は軽度.



#### IV 考 按

##### 1. 大腸癌の形態発生について

大腸癌の大部分は、肉眼的に限局性の発育を示し、中心部に潰瘍性病変を有する形態を呈している。一方、所謂早期状態と見做される小さな癌では、逆に隆起型が多い(表5)。このような所見からは、① 癌の多くは小さいうちには隆起型(Protruded type)を示し、癌が大きくなるにつれて潰瘍化する、② 潰瘍型(Ulcerative type)

の小さい癌は臨床的に発見しにくい、および③ 癌の大部分は良性ポリープの癌化による、との3つの見方が成り立つ。②の点については、大腸癌の大部分は直腸・S状結腸に存在するものであり、それらの部位における微小な癌以外は癌の形態の違いによる臨床診断の難易さはほぼ同じであることを考慮するならば、②の見方は棄却できよう。したがって、大腸癌は de novo に発生あるいは良性ポリープの癌化によるものであるにせよ、大腸癌は小さいうちには隆起性の発育を示し、時間の経過とともに潰瘍性変化を受けて、Ulcerative type となるといえる<sup>19)</sup>。潰瘍型に移行する癌の大きさについては、最大径2 cm以下の癌の肉眼形態を最大径1 cmで2分してそれぞれの大きさについてみても、Protruded type が Excavated type よりも多いことから(表7)、癌は最大径2 cm前後を境として潰瘍化すると見做されよう。

癌の大きさと粘膜下組織への浸潤については、最大径1 cmを境として粘膜下組織あるいはそれよりも深層への浸潤の率が高くなっている(表8)。とくに、陥凹型の癌では粘膜内癌は少なく、大部分が粘膜下組織あるいはそれよりも深層に浸潤を示している<sup>19)</sup>(表9)。

これらのことから、大腸癌の形態発生については、最大径約2 cmまでは隆起性の発育を示し、粘膜下組織への浸潤は最大径約1 cm位の大きさで生ずる傾向があるといえよう。

##### 2. 良性ポリープの癌化について

腺腫性ポリープも上皮から構成されているから、癌化する可能性があることは確実である。ただ、その癌化する確率が正常粘膜の癌化の確率よりも高いか、あるいは同じか?ということが問題となる。このポリープの癌化の確率あるいは、全癌に占めるポリープ癌の頻度を知るためには、まず第一に、ポリープを切除した時点で、腺腫性ポリープが先行してそこに癌が発生したことを意味する組織学的判定基準が必要であり、この判定基準の中には時間の要素が含まれていなければならない。すなわち、ポリープの癌化とは、ポリープが先行してその一部に癌が発生するという因果関係であるからである。

ポリープは肉眼的に無茎性あるいは有茎性を呈し、組織学的には上皮、粘膜筋板・粘膜下組織から構成されている。ポリープの全体的な組織構築様式には、ポリープの癌化の時間的要素はない。上皮成分が癌であつても腺腫性であつても同様の形態を示しているからである。粘膜筋板のみに注目した場合もまたその様な所見は認められない。つまりポリープの粘膜筋板の形態は、極端に単

純化するならば、組織標本上で本質的に単純な線分と樹形の2型に類別できる。そして、このような図形には、ポリープの発育形式とポリープ発生後の全経過時間をある程度示唆するものであろうけれども、ポリープの癌化を示唆する所見とはなりえない。時間の要素、つまりポリープが先行して後に癌が発生したことを示す所見は、ポリープの腺腫性成分中における小さな癌の存在であろう。しかも癌が小さければ小さいほど、云いかえるならば、癌/腺腫性上皮の量的比が小さいほど、ポリープの癌化の可能性が高くなる(図6)。

このように、ポリープの切除時点でポリープの癌化と云える所見は、“ポリープ中の微小な癌の存在”である。

これは思考上で、癌の量にかかわらず、癌の認識が確実になしえらるる前提のもとに導かれるものである。しかしながら実際には、癌を形態的に認識する場合には、癌が小さくなればなるほど癌である確らしさが減少してくる。Castlemanは、ポリープの癌化を論ずる場合には癌の同定に注意せねばならないと述べている。このことはポリープの癌化を論ずる場合の大前提となることは云うまでもないが、形態的な認識には限界があるから形態的な癌の診断の基準は一般的に癌と認められるものを癌とする以外に方法はないであろう。

以上のような良性ポリープの癌化の判定基準および癌の診断基準を満足するものは、最大径2cm以下の早期の状態と見なされる癌63個のうち14個であつた(表11)。

一方、これら14個の腺腫性上皮の異型性に注目すると、4個の腺腫性上皮は著明な異型性のものである(表12)。

このようなものは、全体が癌であることを、完全に否定しえないから除外せねばならない。したがって2cm以下の癌のうちポリープ起源のものは10個16%ということになる(図5~8)。これを良性ポリープの癌化率という点から眺めてみると、仮りに、良性ポリープの数を表6に示されている191個を採用してポリープの癌化率を計算すると約5%となる。

この癌化率は原(1973)<sup>9)</sup>による剖検例の腺腫性ポリープの癌化率0.7~1.0%よりも高いがポリープの癌化率のための分母は191個よりも多いから5%よりも少なくなることは確実である。したがって、良性ポリープの癌化率は多くとも5%以下であり、Castleman, Ackermanらの主張するように、ポリープの癌化は極めて少ないであろう。

ひるがえつて Morson は臨床的な立場から、また、粘膜内癌の組織学的判定は主観的であるとの立場から、粘膜下組織への浸潤所見をもつて、大腸における癌の定義としている<sup>11)</sup>。このような癌の定義からは、大腸には粘膜内癌は存在しないことになる。また、異型性を有する上皮の隆起性病変でその上皮の一部が粘膜下組織に異所性腺管として認められれば<sup>10)</sup>、異型性の異なる上皮巢が空間的な重なりのある所見の有無とは無関係に、ポリープの癌化によるポリープ癌ということになる。

確かに、粘膜下組織への浸潤所見は、癌の定義としては客観的であり、また、ポリープ癌の組織学的判定基準に必要な時間的要素となりうるものであるが、癌は粘膜から発生するとの前提があるから、これを無視して、治療の立場から癌を異型上皮が粘膜筋板を通過した瞬間に癌となるとの異所性のみをもつて定義づけて、ポリープの癌化を論ずることは論理的ではない。

このポリープ癌の定義を最大径2cm以下の癌に適用すると、表10から Protruded type でしかも粘膜下組織以下へ浸潤している23個がポリープ起源の癌ということになり、2cm以下の癌で粘膜下層に浸潤している癌31個中23個で74%となる。

ポリープの大きさや癌化については、文献上ではポリープが大きいほど癌化している頻度が高くなるということ、ほぼ一致している<sup>4)6)7)15)18)</sup>。このことはポリープには、ある一定の癌化率があるということは、ある一定の体積についてのことであるから、そのポリープの体積が増加すれば癌化する頻度が高くなることは当然のことであろう。

ポリープは癌化するとのことの傍証として、ポリープと癌との発生年齢が一致していること、および、ポリープと癌とはかなりの率で併存していることを挙げている<sup>4)11)17)</sup>。

しかし、このことはポリープの癌化の傍証となる一方、癌と良性ポリープは好発年齢が同じであつて、癌の発生する場合はポリープもまた発生しやすいとの見方もできるのであつて、それらのいづれをも肯定も否定もできない。さらに、ポリープの癌化の傍証として、癌とポリープの好発部位の一致を挙げている<sup>17)</sup>。外科切除材料では好発部位が一致しているが、原<sup>9)</sup>によれば、剖検例ではポリープの分布は、右半分やや多いがほぼ均等に分布していると述べている。また、佐々木<sup>16)</sup>らは、X線によるポリープの分布は剖検例と外科切除例との中間的な分布を示していると述べている。

これらのことは、ポリープの検索方法と対象の違いによるものであり、剖検例の検索による結果がポリープの真の発生分布に近いものを示していると考えられる。この考え方からは先に述べた癌とポリープの併存はポリープは癌化すると傍証よりも、癌の発生した場合はポリープもまた発生しやすいとの見方ができよう。

#### V まとめ

大腸癌の形態発生ならびに癌とポリープの因果関係について病理組織学的に検討した。

1) 大腸癌は、早期状態と見做される最大径2 cm以下の場合には隆起型の頻度が陥凹型のそれよりも高く、最大径2 cm以上になると潰瘍を伴う陥凹型(胃癌に例えるならば Borrmann II, III型)が圧倒的に多くなる。癌の深達度と大きさについては、最大径2 cm以下の癌の深達度をみると最大径1 cm以下では粘膜内癌が殆んどを占め、最大径1~2 cmの癌では41個中31個が粘膜下組織あるいはそれよりも深層への浸潤を示していた。これらのことから、大腸癌は早期のうちには一般的に隆起性の発育を示し、大きくなるにしたがって潰瘍化を受けて陥凹型になるものと見做される。そして最大径1 cm以上の癌では粘膜下組織へ浸潤している率が高くなる。

2) 最大径2 cm以下の癌63個のうち、肉眼的に隆起型であるものは38個あり、そのうち10個が腺腫性ポリープの癌化によるポリープ癌(Polypogenic carcinoma)と見做された。最大径2 cm以下の癌63個にポリープ癌10個の占める割合は約16%となる。

#### 文 献

- 1) Ackerman, L.V. and Splatt, J.S.: Do adenomatous polyp become cancer? *Gastroenterology* 44: 905—908, 1963.
- 2) Castleman, B. and Krickstein, H.I.: Do adenomatous polyps of the colon become malignant. *New Engl. J. Med.* 267: 469—475, 1962.
- 3) 遠城寺宗知他: 大腸腺腫並びに大腸癌の病理統計的観察, *鹿大医学雑誌*, 22: 253—263, 1970.
- 4) 原 宏介: 高令者剖検例における腸管の隆起性

病変—とくに大腸腺腫性ポリープの癌化の問題を中心として. *日外会誌*, 74: 18—32, 1973.

- 5) Helwig, E.B.: Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum. *Dis. Colon and Rectum* 2: 5—17, 1959.
- 6) 北条慶一, 広田映五: 大腸のポリープと癌, *胃と腸*, 5: 1369—1379, 1970.
- 7) Lescher, T.C. et al.: Histopathology of the larger colonic polyp. *Dis. Colon and Rectum* 10: 118—124, 1967.
- 8) 間島 進他: 結腸癌 193例の臨床的ならびに病理学的観察—とくに症状および病理所見. 癌の臨床, 13: 861—867, 1967.
- 9) 間島 進他: 直腸癌 326例の臨床的ならびに病理学的観察—とくに症状および病理所見. 癌の臨床, 13: 1088—1092, 1967.
- 10) 丸山雅一他: 大腸腫瘍および有茎性ポリープの生検標本と全標本の組織学的対応について. *胃と腸*, 9: 187—201, 1974.
- 11) Morson, B.C. and Dawson, I.M.P.: *Gastrointestinal pathology*, Blackwell, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1972.
- 12) Morson, B.C.: Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Brit. J. Surg.* 55: 725—731, 1968.
- 13) Morson, B.C.: Some peculiarities in the histology of intestinal polyps. *Dis. Colon and Rectum* 5: 337—344, 1962.
- 14) 中村恭一, 菅野晴夫: 大腸腫瘍の病理学的研究, *日病会誌*, 57: 164, 1968.
- 15) Pagtalunan, R.J.G. et al.: The histopathology of diminutive polyps of the large intestine. *S.G.O.* 120: 1259—1265, 1965.
- 16) 佐々木喬敏他: 大腸ポリープのX線診断. —ジャイロ式万能X線テレビ装置を用いて. 臨放, 印刷中.
- 17) Jackman, R.J. and Mayo, C.W.: The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *S.G.O.* 93: 327—330, 1951.
- 18) Wychulis, A.R. et al.: Histopathology of small polyps of the large intestine. *S.G.O.* 124: 87—92, 1967.
- 19) 山田 隼: 大腸早期癌. 癌の臨床, 16: 1151—1160, 1970.