

Serrated adenoma の多発を認めた若年者大腸癌の 1 例

広島大学医学部第 2 外科

中原 雅浩 岡島 正純 有田 道典 小林理一郎
正岡 良之 小島 康知 豊田 和広 川堀 勝史
浅原 利正 土肥 雪彦

今回、我々は serrated adenoma の多発を認めた若年者大腸癌の 1 例を経験したので報告する。症例は 29 歳の女性。腹部腫瘤の自覚で近医を受診。精査にて横行結腸に局限潰瘍型の腺癌と S 状結腸から横行結腸にかけてポリープの多発を認めた。結腸右半切除術・D3 のリンパ節郭清を施行した。病理組織学的所見では局限潰瘍型病変は高分化腺癌 (壁深達度 se, 脈管侵襲 ly_1, v_1) であった。切除標本上の多数の小隆起性病変は hyperplastic polyp と serrated adenoma であった。正常部・腫瘍部に対し遺伝子不安定性を検討したが replication error は認めなかった。補助化学療法はテガフルーワラシル配合剤 300mg/day の経口投与を施行している。術後経過良好にて軽快退院し、術後 18 か月の現在、癌の転移・再発、第 2 癌の発癌は認めていない。

Key words: colon cancer, serrated adenoma

はじめに

近年になり腺腫の混在したポリープ (mixed hyperplastic adenomatous polyp, serrated adenoma) の存在が確認され、またその癌化も報告されており¹⁾、hyperplastic polyp の adenoma-carcinoma sequence との関わりの有無とともにポリープの取り扱いが見直されている。今回、我々は serrated adenoma の多発を認めた若年者大腸癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：29 歳、女性

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：平成 6 年 6 月頃より右側腹部に疝痛を認めていた。平成 7 年 1 月、頻回の嘔吐が出現し腹部腫瘤を自覚したため近医を受診した。大腸内視鏡検査にて横行結腸肝彎曲部に全周性の腫瘍性病変と S 状結腸から横行結腸にかけて Is から IIa の隆起性病変の多発を認めたため、3 月 15 日精査加療目的にて当科に紹介入院となった。

理学的所見：血圧・脈拍数・体温は正常であった。腹部は平坦・軟で腹部腫瘤は触知しなかった。

血液生化学検査所見：軽度の貧血を認めた。腫瘍マーカーは CEA=81.1ng/ml, CA19-9=76.8u/ml と高値であった。

注腸造影検査所見：横行結腸肝彎曲部に全周性の腫瘍性病変を認めた。高度の狭窄のため造影剤は腫瘍部位より口側へ流入しなかった。

大腸内視鏡検査所見：横行結腸肝彎曲部に全周性の腫瘍性病変を認めた (Fig. 1a)。横行結腸から S 状結腸にかけて Is から IIa 様の隆起性病変が多発していた (Fig. 1b)。

入院後 IVH 管理とし、3 月 30 日手術を施行した。開腹所見では肝転移、腹膜転移はなかった。腫瘍は横行結腸に存在し明らかに漿膜に浸潤していた。所属リンパ節 (No221) は腫大し転移を認めた。結腸右半切除術・D3 のリンパ節郭清を施行した。

摘出標本肉眼所見：横行結腸に 3.8×4.2cm 大の局限潰瘍型病変を全周性に認めた。また切除した大腸に Is から IIa 様の数 mm 大の小隆起性病変を多数認めた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：病理組織学的には局限潰瘍型病変は高分化腺癌で壁深達度は se, 脈管侵襲は (ly_1, v_1) であった (Fig. 3a)²⁾。また高分化腺癌の近傍には化生性変化と中等度の核異型を示す serrated adenoma の部分を認めた (Fig. 3b)。No221 のリンパ節に転移を認めた。切除標本上にみられた多数の数 mm 大の小隆起

Fig. 1 a: Endoscopic picture of the transverse colon showed ulcerative lesion. b: multiple polyps (Is and/or IIa) in the distal colon.

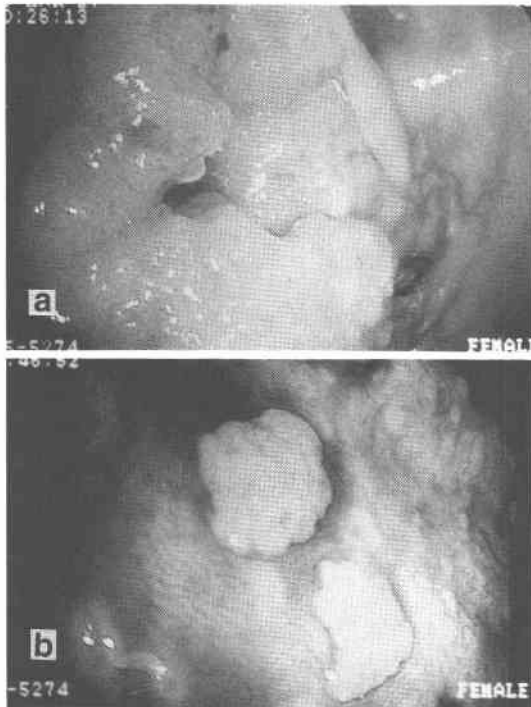
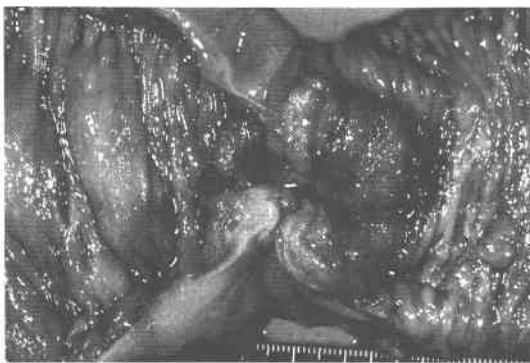


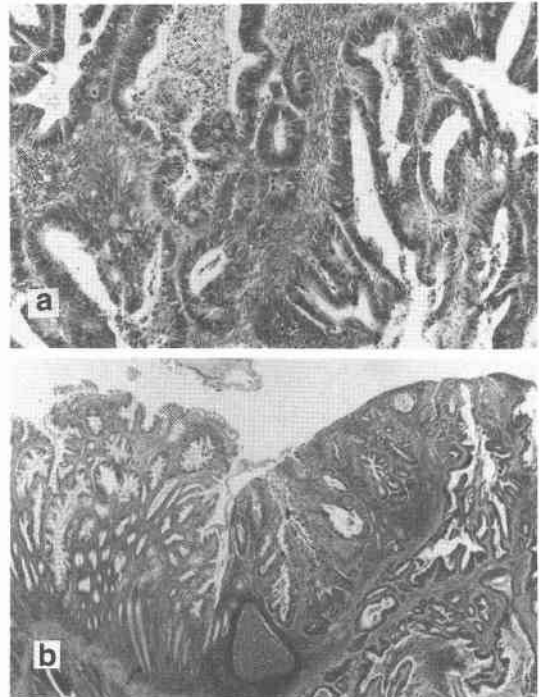
Fig. 2 Macroscopic finding of the resected specimen showed type II colon carcinoma, measuring 3.8×4.2cm, and multiple small polypoid lesions.



性病変は腺管が拡張し鋸歯状変化を示し、また粘膜下部中心に腺管に軽度から中等度の核異型がある serrated adenoma を認めた (Fig. 4)。p53免疫染色は高分化腺癌の部分で p53免疫活性は強陽性を示したが、serrated adenoma の部分は弱陽性であった。

Fig. 3 Histological findings.

a: type II carcinoma was well differentiated adenocarcinoma with invasion to the serosa (se, H. E, ×25). b: hyperplasia and adenomatous component was showed near the carcinoma (H.E, ×10).



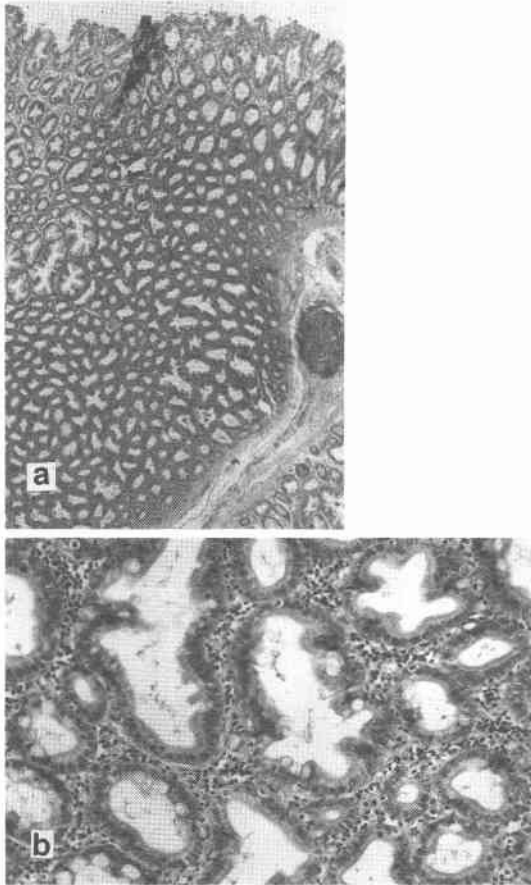
分子生物学的検討：切除標本パラフィン切片の normal colonic mucosa・hyperplasia・serrated adenoma・carcinoma の部位から DNA を抽出しマイクロサテライト法により遺伝子不安定性を検討した。検討したマイクロサテライト領域は D5S505, D7S486, D17S855の CA-dinucleotide repeat と BAT26, BAT40の A-mononucleotide repeat の 5 領域である。結果はいずれの部位でも replication error (RER) は認めなかった。

術後補助化学療法はテガフルーウラシル配合剤 300mg/day の経口投与を施行中である。術後18か月の現在、癌の転移・再発・第2癌の発癌は認めていない。

考 察

従来、hyperplastic polyp は非腫瘍性病変で上皮細胞の異型性がなく tumorigenesis に無関係とされていた³⁾⁴⁾。しかし、最近になり hyperplastic polyp に癌が合併、あるいは hyperplastic polyp の一部に adenomatous component が認められた症例が報告が

Fig. 4 Histological finding showed mixed hyperplastic adenomatous polyp (serrated adenoma). (a; H.E, $\times 10$, b; H.E, $\times 50$)



されている⁵⁾⁶⁾。また、Urbanski ら¹¹⁾は、腺腫成分の混在した hyperplastic polyp (mixed hyperplastic adenomatous polyp; MHAP) に癌が合併していた症例の報告をしている。本邦においても癌の合併した hyperplastic polyp や MHAP の報告が散見される^{7)~10)}。Serrated adenoma という名称は1990年に Longacre¹¹⁾が MHAP の中で明らかな腫瘍性変化がみられるものに対して呼称するように提唱したものである。Serrated adenoma の組織学的特徴は腹腔内腔側の鋸歯状構造を有し、かつその鋸歯状部位に核異型と核の重層化などの腫瘍性変化がみられる。MHAP との組織上の鑑別としては、1) presense of goblet cell immaturity, 2) upper zone mitosis, 3) prominense of nuclei, 4) the absense of a thickened collagen table を挙げている。以上より hyperplastic

polyp と serrated adenoma の関係および serrated adenoma の発癌の機序が注目されている。Serrated adenoma の tumorigenesis については、十分な分子生物学的検討がなされておらず詳細は不明である。しかし、免疫組織学的検討より、serrated adenoma では一般の adenoma と異なり、腺管下部に強い細胞増殖を認めること、あるいは p53免疫活性を高頻度に認めることがわかってきた¹²⁾¹³⁾。よって serrated adenoma では tubular adenoma とは異なった tumorigenesis の pathway が考えられる。自験例は、数 mm 大の serrated adenoma が多発していたこと、大腸癌近傍には中等度異型の serrated adenoma がみられたこと、p53免疫染色では弱陽性を示したことから、この大腸癌は serrated adenoma が癌化した可能性が考えられる。発癌機序を明らかにするためには、今後 p53・APC 遺伝子等の変異の検討も必要である。自験例は若年者発癌の右側結腸癌であったため遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) の発端者を考慮しマイクロサテライト法により遺伝子不安定性を検討したが、いずれの部位においても RER は認めなかった。

本症例は残存大腸に serrated adenoma が多発しており、さらに RER は認めず、家族歴にも遺伝性大腸癌を示唆する所見はないが、若年者発癌であり HNPCC の発端者の可能性もなお否定できない。したがって異時性大腸癌発生の risk が高いものと考えられ、大腸内視鏡検査などによる厳重な follow up が必要であると考える。

文 献

- 1) Urbanski SJ, Marcon N, Kossakowska AE et al: Mixed hyperplastic adenomatous polyps—An underdiagnosed entity. *Am J Surg Pathol* 8: 551—555, 1984
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1994
- 3) Morson BC: Some peculiarities in the histology of intestinal polyps. *Dis Colon Rectum* 5: 337—344, 1962
- 4) Lane N, Kaplan H, Pascal RR: Minute adenomatous and hyperplastic polyps of the colon: Divergent patterns of epithelial growth with specific associated mesenchymal changes. *Gastroenterology* 60: 537—551, 1971
- 5) Cooper HS, Patchefsky AS, Marks G: Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colon epithelium. *Dis Colon Rectum* 22: 152—156, 1979
- 6) Estrada RG, Spjut HJ: Hyperplastic polyps of

- the large bowel. *Am J Surg Pathol* 4 : 127—133, 1980
- 7) 山田直行, 福地創太郎, 小川高伴ほか: 腺腫内癌を合併した大腸多発性化生性ポリープの 1 例: 胃と腸 18 : 523—530, 1983
- 8) 山際裕史, 吉村 平, 富山浩基ほか: 早期癌をともなった大腸 metaplastic (hyperplastic) polyposis の 1 例: 外科治療 52 : 236—239, 1985
- 9) 三谷健一郎, 長澤 豊, 北村信次ほか: 癌が併存した Serrated adenoma の 2 症例: *Gastroenterol Endosc* 36 : 2025—2028, 1994
- 10) 土田研司, 金森俊成, 奥村文美典ほか: 大腸多発性化生性ポリープの 3 個に早期癌を認めた 1 症例: *Gastroenterol Endosc* 37 : 2460—2467, 1995
- 11) Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM: Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. *Am J Surg Pathol* 14 : 524—537, 1990
- 12) Rubio CA, Rodensjo M: Flat serrated adenomas and tubular adenomas of the colorectal mucosa: Differences in the pattern of cell proliferation: *Jpn J Cancer Res* 86 : 756—760, 1995
- 13) Rubio CA, Rodensjo M: p53 overexpression in flat serrated adenomas and flat tubular adenomas of the colorectal mucosa. *J Cancer Res Clin Oncol* 21 : 571—576, 1995

Colon Carcinoma with Multiple Serrated Adenomas, Report of a Case

Masahiro Nakahara, Masazumi Okajima, Michinori Arita, Riichiro Kobayashi,
Yoshiyuki Masaoka, Yasutomo Ojima, Kazuhiro Toyota, Katufumi Kawahori,
Toshimasa Asahara and Kiyohiko Dohi

Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

A 29-year-old female who had an abdominal mass of abdomen was seen at the hospital. Barium enema radiography and colonoscopy showed a carcinoma (ulcerative lesion, advanced) of transverse colon and multiple polyps. Right hemicolectomy (D3 lymph node dissection) was carried out. Histopathologically, the ulcerative lesion proved to be well differentiated adenocarcinoma with invasion to the serosa and paracolon lymph node metastasis was found. Multiple sessile and pedunculated polyps were shown to be hyperplastic polyps and serrated adenomas. Genetic instability was investigated at 5 microsatellite loci, however replication error was not detected in neoplastic site, including serrated adenoma.

Reprint requests: Masahiro Nakahara Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551 JAPAN