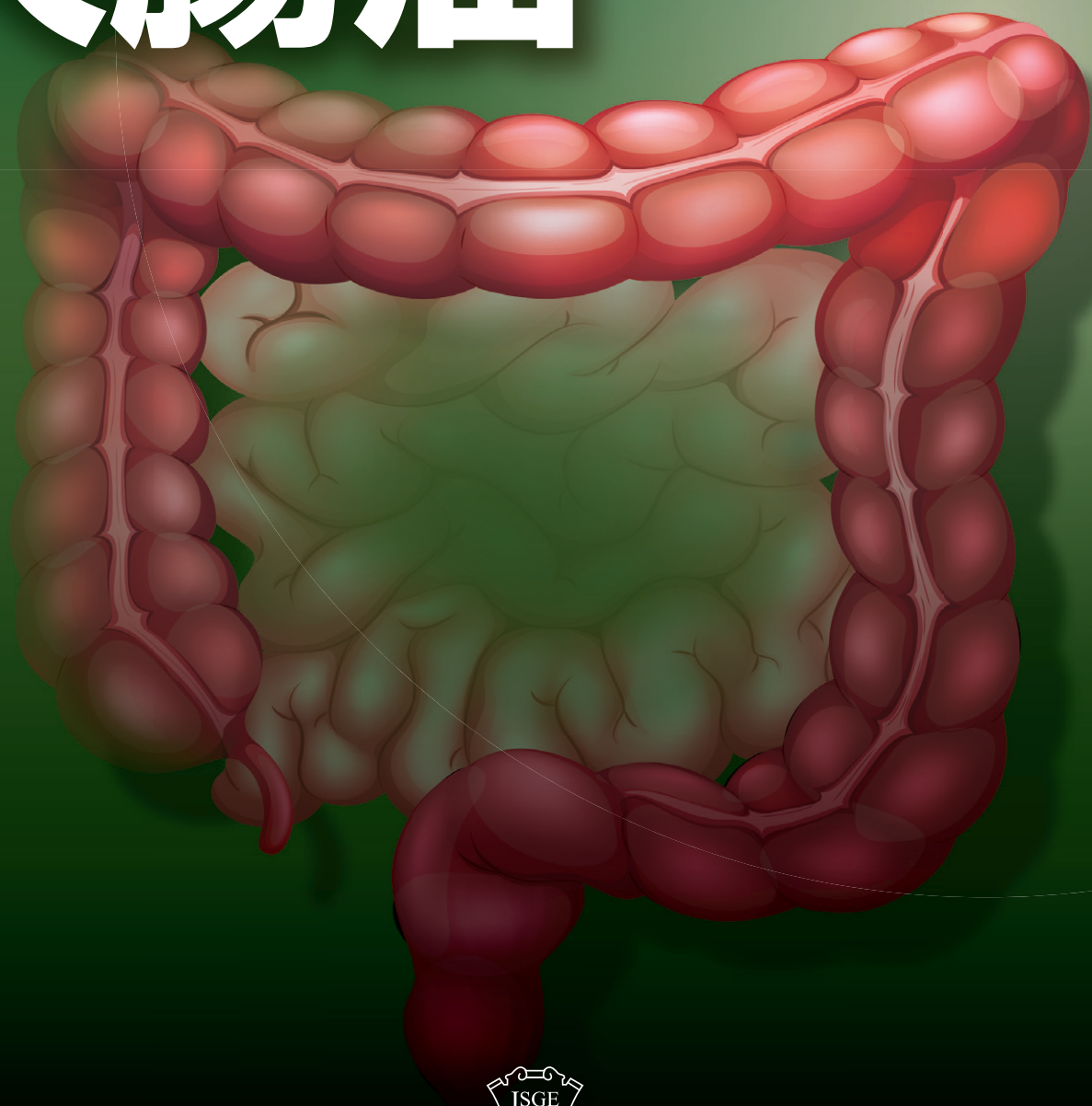


消化器難治癌シリーズ Ⅶ

予後不良な 大腸癌



〔編集〕 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

厚生労働省による令和6年の人口動態統計では死因の第一位は悪性新生物(384,111人)で、部位別では肺(19.7%)が1位であるが、2位以下は大腸(54,416人: 14.2%), 膵臓(41,235人: 10.7%), 胃(37,867人: 9.9%), 肝臓(22,465人: 5.8%), 胆道(17,232人: 4.5%)と消化器が続く。食道(10,638人: 2.8%)も加えると、消化器系の悪性新生物は全体の47.9%を占めており、その診療に最前線で携わっているのが消化器病専門医である。一般財団法人日本消化器病学会は2025年末で36,550人の会員、23,599人の専門医を擁するサブスペシャルティ領域で最大の医学会である。対象とする臓器は上部・下部消化管、肝臓、胆道、膵臓と多岐にわたり、大学病院、各都道府県の中核病院などに所属する消化器病専門医はこれらのうちいずれかの臓器を専門としている。しかし、大部分の消化器病専門医は、大学病院で専門としていた臓器以外の消化器疾患も診療せざるを得ないのが現状である。

『消化器難治癌シリーズ』は、専門医と資格取得前の会員に、専門とする臓器以外の難治癌に関して、最新の知見を提供する目的で刊行された。下瀬川徹理事長の時代に企画され、2019年に小池和彦理事長に交代後、難治癌対策委員会(担当理事: 海野倫明)が「膵癌」を刊行し、その後、「胆道癌」(2021年)、「食道癌」(2022年)、「神経内分泌腫瘍(NET, NEC)」(2023年)と続いた。2023年には委員会の構成員が交代し(担当理事: 七島篤志)、2024年以降は「肝細胞癌」、「GIST」を刊行している。そして2026年に刊行するのが「予後不良な大腸癌」である。

厚生労働省は2016年に癌と診断された患者の5年生存率を2026年1月5日に発表したが、大腸癌は67.8%であり、比較的予後が良好の癌と見なされている。下部消化管内視鏡検査を実施し、早期に発見すれば、大部分の症例で根治が可能である。しかし、一部には予後不良な大腸癌が存在する。進展は軽度であっても早期に再発し、多発性肝転移、腹膜播種をきたす症例がある。難治の要因としては組織型、腫瘍微小環境が重要であるが、最近では遺伝子変異などの分子バイオマーカーが予後予測に有用であることが明らかになってきた。一方、分子標的薬が次々と登場し、分子バイオマーカーに応じて治療法を選択する個別化医療も一般化してきている。このため消化病専門医には、一部の予後不良例を見逃すことなく、病理医、腫瘍内科医とも連携して適切な治療法を選択することが求められるようになった。これら予後不良な大腸癌の特殊性を、消化器病専門医および専門医取得前の会員の皆さんにご理解いただくために、本冊子を刊行する。現在、日本消化器病学会は「大腸ポリープ」と「炎症性腸疾患」のガイドラインを改訂しているが、これらを補完する冊子としてご利用いただきたい。

2026年4月

一般財団法人日本消化器病学会 理事長／
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

持田 智



消化器難治癌シリーズ Ⅶ

予後不良な 大腸癌

目次

巻頭言 持田 智	2
I 総論 病理・分子背景から個別化治療への展開 橋口 陽二郎	4
II 疫学	
①生物学的悪性度 松原 裕樹, 桑田 健	6
②術後再発リスク・遺伝子変異・部位・病期からみた検討 勝谷 俊介, 花岡 まりえ, 西山 優, 中田 美佳, 池田 晋太郎, 絹笠 祐介	8
III 検査・診断	
①内視鏡診断 平井 悠一郎, 斎藤 豊	10
②病理学的特徴 谷 優佑, 味岡 洋一	14
③大腸癌におけるコンパニオン診断の役割 小野寺 優奈, 山崎 健太郎	17
コラム① 炎症性腸疾患からの発癌 桑原 隆一, 池内 浩基	20
IV 治療	
①予後不良が予測される大腸癌に対する治療アルゴリズム 一切除不能な遠隔転移を伴うStage IV大腸癌— 上原 圭	21
②外科治療(ロボット手術含む) 森 至弘, 渡邊 純	24
③腹膜播種 高島 順平, 小林 宏寿	28
④化学療法 松原 裕樹, 坂東 英明, 吉野 孝之	31
⑤集学的治療戦略:TNT, conversion therapy 横山 雄一郎, 石原 聡一郎	34
⑥直腸癌局所再発に対する重粒子線治療 瀧山 博年	38
コラム② 遺伝性大腸癌 中島 健	40
おわりに 七島 篤志	42

総論

病理・分子背景から個別化治療への展開

大森赤十字病院 橋口 陽二郎

ポイント

- 予後不良大腸癌は、進行度に加え、腫瘍の生物学的悪性度を考慮した層別化が重要である。
- 低分化型、簇出、低分化胞巣、癌間質反応は、浸潤・転移能を反映する形態学的指標であり、日常病理診断で評価可能な予後因子である。
- RAS/BRAF変異、MSI/MMR状態は、予後のみならず分子標的治療や免疫療法の適応を規定する中核的因子である。

① はじめに

大腸癌は消化器癌の中でも治療成績が比較的良好な腫瘍と認識されてきたが、その一方で、標準治療では制御困難な「予後不良大腸癌」が存在する。近年の分子生物学的解析の進展により、これらは単なる進行癌ではなく、特定の病理学的・分子生物学的背景を有する“難治癌”として再定義されつつある¹⁾。

② 進行度と臨床的難治性

進行度は依然として最大の予後規定因子であり、とくにN2症例やStage IV症例は予後不良である。しかし近年注目されているのは、同一Stageであっても予後が大きく異なる臨床的不均一性である。多発肝転移、腹膜播種、原発巣切除不能例は典型的な難治病態であるが、一方で、早期再発をきたすStage II-III症例も、生物学的悪性度の高い「潜在的難治癌」と捉える必要がある。

③ 組織型と腫瘍微小環境

低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌は古典的な予後不良組織型である。一方、組織型ばかりでなく、腫瘍先進部における簇出(tumor budding)や低分化胞巣(poorly differentiated clusters)は、浸潤能・転移能を反映する形態学的指標であり、形態学的に評価可能な悪性度バイオマーカーとして重要である²⁾。さらに、腫瘍を取り巻く癌間質の形態学的評価も重要な予後因子であることが示されている³⁾。すなわち、癌の悪性度は、癌細胞の形態、浸潤先進部の構築、癌間質の量と反応性の三位一体によって、病理組織学的に精度の高い予後判定が可能である(図)。

④ 分子バイオマーカーによる再分類

RAS変異、BRAF V600E変異、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability : MSI)/ミスマッチ修復(mismatch repair : MMR)状態は、治療選択と予後を規定する中核的因子である⁴⁾。とくにBRAF V600E変異大腸癌は、右側結腸癌、高齢女性、低分化型と関連し、分子学的に独立した極めて予後不良なサブタイプ⁵⁾と考えられている。一方、MSI-High(高頻度マイクロサテライト不安定性)大腸癌は免疫原性は高いが、進行例では必ずしも良好な自然予後を示さず、治療介入が不可欠である。

⑤ 補助化学療法と「治療抵抗性」の問題

Stage IIIおよび高リスクStage II症例に対するオキサリプラチン併用補助化学療法は標準治療であるが、予後不良群では再発抑制効果が限定的な症例も多い。とくに低分化型や高度簇出例では、化学療法抵抗性を前提とした層別化治療戦略が求められる。

⑥ 分子標的治療の限界と進展

抗VEGF抗体および抗EGFR抗体は進行再発大腸癌治療の基盤であるが、RAS変異や右側結腸癌では抗EGFR抗体の効果は乏しい。BRAF V600E変異例に対するBRAF阻害薬を含む併用療法は、難治サブタイプに対する初めての分子標的治療として意義深い⁶⁾が、依然として長期制御には課題が残る。

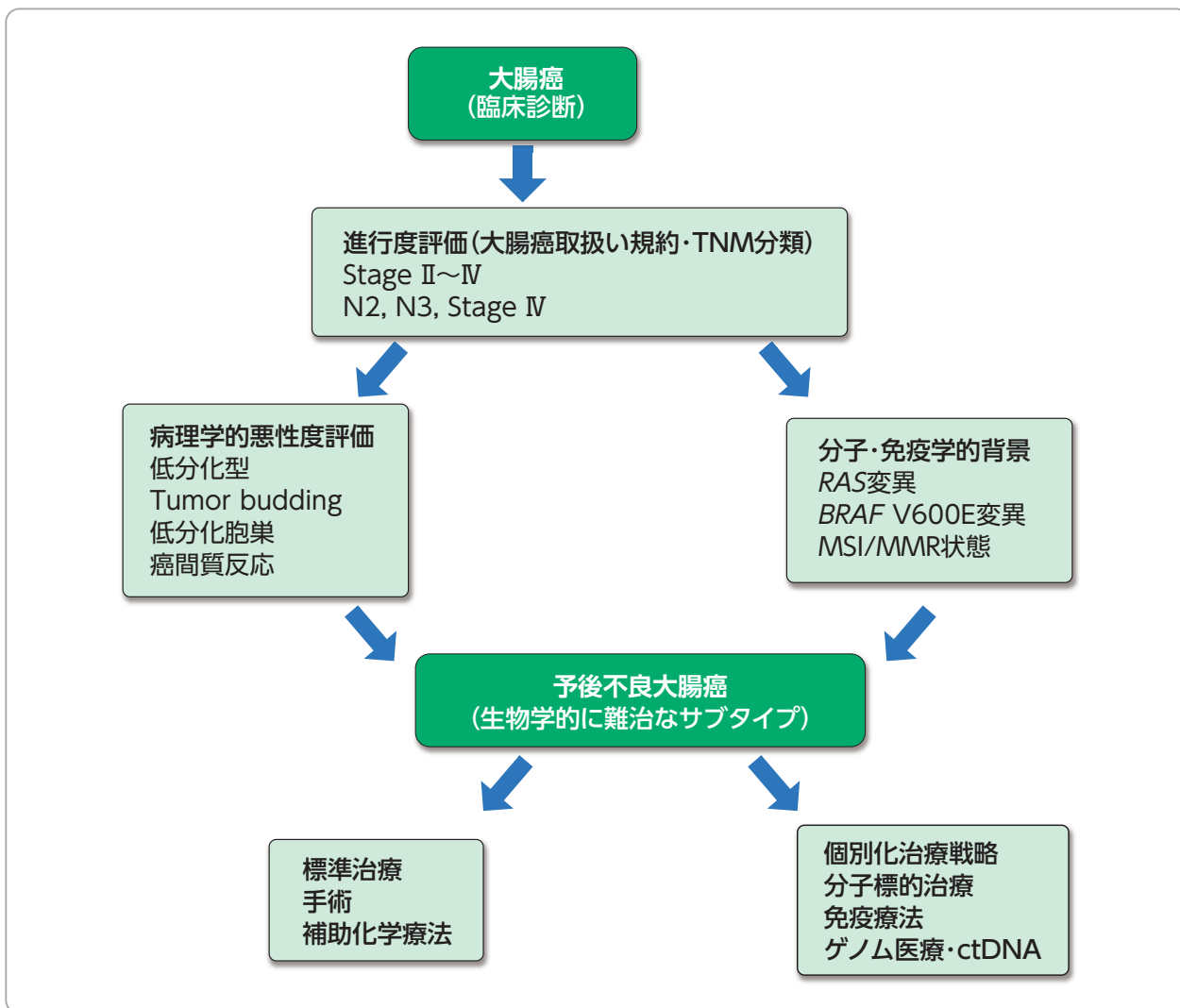


図 予後不良大腸癌の概念フローチャート

⑦ 免疫チェックポイント阻害薬と難治癌概念の変容

MSI-High大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は、従来「予後不良」とされていた一群を「治療可能な癌」へと転換させた⁶⁾。一方、マイクロサテライト安定性 (microsatellite stable : MSS) 大腸癌は依然として免疫療法抵抗性であり、新規併用療法の開発が必要である。

⑧ バイオゲノム診断と個別化治療の未来

包括的ゲノムプロファイリングにより、HER2増幅、NTRK融合などの希少ドライバー異常が同定され、治療抵抗性大腸癌にも新たな選択肢が生まれている。さらにctDNAを用いた微小残存病変評価は、再発高リスク症例を早期に同定し、治療強度を個別化する手段として期待される^{7,8)}。

⑨ おわりに

予後不良大腸癌は、進行度のみならず病理・分子・免疫学的特性が複雑に絡み合った「消化器難治癌」である。今後は、分子異常に基づく精緻な再分類と治療反応性を見据えた動的な個別化治療が、難治性克服の鍵となる。

⚠️ ピットフォール

- 予後不良を進行度のみで判断すると、同一Stage内の生物学的不均一性を見落とす可能性がある。

●参考文献

- 1) Siegel RL, et al : CA Cancer J Clin. 2023 ; 73 : 17-48.
- 2) Ueno H, et al : Am J Surg Pathol. 2012 ; 36 : 193-201.
- 3) Ueno H, et al : Am J Surg Pathol. 2019 ; 43 : 1015-1022.
- 4) Guinney J, et al : Nat Med. 2015 ; 21 : 1350-1356.
- 5) Kopetz S, et al : N Engl J Med. 2019 ; 381 : 1632-1643.
- 6) André T, et al : N Engl J Med. 2020 ; 383 : 2207-2218.
- 7) Benson AB, et al : J Natl Compr Canc Netw. 2024 ; 22 : e240029.
- 8) Kinugasa Y, et al : Int J Clin Oncol. 2025 ; 30 : 2410-2463.

疫学 ①生物学的悪性度

国立がん研究センター東病院 松原 裕樹, 桑田 健

ポイント

- 病理組織学的悪性度は内視鏡治療後の追加切除の判断や、術後再発リスクの判断に重要である。
- 近年、*BRAF* V600E変異やdMMR/MSI-Hといった遺伝子異常が大腸癌の予後に関係することが知られ、治療選択にも影響を与えるようになった。

① はじめに

生物学的悪性度は、腫瘍の増殖能や浸潤・転移能を反映する指標であり、臨床的な予後に影響する重要な因子として認識されている。従来、多くの癌種で病理組織学的分類が生物学的悪性度の主な評価指標として用いられてきた。近年、大腸癌では*BRAF* V600E変異や高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability-high: MSI-H)といった遺伝子プロファイルが治療選択のみならず予後に大きな影響を及ぼす因子であることが明らかとなり、生物学的悪性度の指標として用いられる機会が増えてきている。

② 病理組織学的悪性度

生検が困難な症例を除けば、ほぼすべての大腸癌患者が病理診断を受けるため、病理組織学的悪性度は最も広く利用可能な予後指標である。大腸癌では、低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌が予後不良な組織型として広く知られている。それらは全大腸癌の5%程度とされており、右側結腸に好発し、進行した状態で見つかることが多い¹⁾。『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』

では、病理組織学的悪性度が内視鏡治療後の追加外科切除や術後補助化学療法の適応判断において治療方針決定の根拠とされている²⁾。具体的には、内視鏡切除されたpT1大腸癌における追加切除の判断(表1)、ならびにStage II 結腸癌における再発高リスク因子(表2)として位置づけられている。また、近年の研究により、低分化腺癌においてMSI-Hや*BRAF* V600E変異が高頻度に認められることが明らかとなっており、これらの分子異常が病理学的悪性度を補完あるいは置換する形で用いられる機会が増加している。

③ 遺伝子異常

1) *BRAF* V600E

*BRAF*は、MAPK経路上に位置するRAFファミリーの一員である。*BRAF*に活性型変異が生じると恒常的な活性化を引き起こし、腫瘍増殖を促進する。*RAS*変異とは相互排他的である。*BRAF*活性型変異は切除不能進行・再発大腸癌の5~10%に存在し、その多くは*BRAF*遺伝子の600番目バリンがグルタミン酸に変わる*BRAF* V600E病的バリエーションである³⁾。*BRAF* V600E病的バリエーションは高齢女性、右側結腸原発、低

表1 内視鏡的摘除後に外科的切除の追加を考慮する因子

(1) T1b (SM浸潤度 1,000 μm以上)
(2) 脈管侵襲陽性
(3) 低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌
(4) 浸潤先進部の簇出 (Tumor budding) Grade2/3

表2 Stage II 結腸癌の再発高リスク因子

• 郭清リンパ節個数12個未満
• T4
• 低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌症例
• 穿孔例
• 脈管侵襲
• 傍神経浸潤
• 断端陽性
• CEA高値
• 簇出 (Tumor budding)
• dMMR/MSI-H除く

分化型, 腹膜播種など, 特徴的な臨床病理的特徴と相関すること⁴⁾, また切除可能例・切除不能例を問わず, *BRAF* V600Eを有する症例は予後不良であることが知られている^{5, 6)}。とくに切除不能例では, *BRAF*変異に特化した治療開発が進んでいる。

注目すべきは, *BRAF*変異が後述するMSI-Hと重複して出現する場合がある点である⁵⁾。*BRAF* V600Eを有する症例のうち, MSI-Hを示す症例は, マイクロサテライト安定性 (microsatellite stable : MSS) 例と比較して予後が良好である⁶⁾。

2) dMMR/MSI-H

DNA複製過程では一定の頻度で誤った塩基対合 (DNAミスマッチ) が生じるが, これを修復するのがミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) 機構である。MLH1, MSH2, MSH6, PMS2などのMMR蛋白に機能欠損 (mismatch repair deficient MMR : dMMR) が生じると, DNA修復異常が蓄積し, マイクロサテライト領域の反復異常を伴うMSI-Hの状態となる。わが国におけるdMMR/MSI-H大腸癌は全体の10%であり, Stage IVに絞ると3.8%である^{7, 8)}。切除可能例ではpMMR/MSS症例に比べて再発リスクが半分程度と低く, 予後良好である。Stage IIでは術後補助化学療法の効果が乏しい一方, Stage IIIでは有効性が報告されており, 治療方針決定において重要な参考情報となる^{9, 10)}。切除不能例では, 従来の殺細胞性化学療法薬に対する反応性が低いものの, 腫瘍変異量の

多さから免疫チェックポイント阻害薬が著効する。現在はペムブロリズマブなどの免疫療法が標準治療として確立されており, 良好な治療成績が示されている。

3) RAS

RAS蛋白はMAPK経路上で*BRAF*の上流に位置し, EGFRなどの受容体からの刺激を介して下流シグナルを活性化する。大腸癌におけるRAS変異は, *KRAS*で約40%, *NRAS*で約5%の頻度で認められる。*RAS*変異症例では予後不良の傾向があり, 生物学的悪性度の指標となりうるが, *BRAF*変異ほど予後への影響は大きくない⁵⁾。

④ まとめ



このように, 従来の病理組織学的因子に加えて遺伝子プロファイルも生物学的因子として用いられるようになってきている。

●参考文献

- 1) 西村洋治, 他: 日本大腸肛門病学会誌. 2004; 57: 132-140.
- 2) Kinugasa Y, et al: Int J Clin Oncol. 2025; 30: 2410-2463.
- 3) Hall RD, et al: Cancer Control. 2014; 21: 221-230.
- 4) Smith CG, et al: Clin Cancer Res. 2013; 19: 4104-4113.
- 5) Richman SD, et al: J Clin Oncol. 2009; 27: 5931-5937.
- 6) Venderbosch S, et al: Clin Cancer Res. 2014; 20: 5322-5330.
- 7) Nakamura Y, et al: Nat Med. 2024; 30: 3272-3283.
- 8) Akagi K, et al: Cancer Sci. 2021; 112: 1105-1113.
- 9) Sargent DJ, et al: J Clin Oncol. 2010; 28: 3219-3226.
- 10) André T, et al: J Clin Oncol. 2015; 33: 4176-4187.

ポイント

- 大腸癌診療において*BRAF*・*RAS*変異検査やミスマッチ修復機能評価, *HER2*検査は個別化治療に必須であり, 予後予測にも重要である。
- 大腸癌は原発巣の発生部位によって臨床像と腫瘍分子生物学的に違いがあることが示されている。
- 転移性大腸癌患者の生存期間は, 過去10年間で全身化学療法 of 進歩や局所治療の選択肢の拡大などに伴い大幅に改善した。

① はじめに

大腸癌は日本において罹患数および死亡数も上位を占め¹⁾, 近年では近年では50歳以下の若年発症例が増加している²⁾。ゲノムプロファイリングの臨床導入により, *BRAF*・*RAS*・*HER2*・*MSI*など遺伝子異常および原発部位が予後に与える影響が明らかになった。さらに, 手術・化学療法・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitors : ICIs) の進歩により, 転移性大腸癌の治療成績も改善してきている²⁾。本稿では, 予後不良とされる大腸癌の特徴を, 術後再発リスク因子, 遺伝子学的要因, 原発部位別予後, 転移性大腸癌の4項目から整理する。

② 術後再発リスク因子

局所進行大腸癌および直腸癌の手術後に, 再発あるいは遠隔転移をきたしやすい病理学的因子の特徴として,

T4腫瘍, N2病変, 不十分なリンパ節郭清 (12個未満), 神経周囲侵襲またはリンパ管・血管侵襲, tumor deposit の存在, 低分化型腺癌または印環細胞癌があげられる。さらに, 術後のctDNA陽性例は陰性例よりも再発までの期間が短く予後不良であることが示されており, 分子レベルの残存病変として臨床応用が進んでいる³⁾。

③ 遺伝子学的要因

切除不能大腸癌の初回全身療法の選択は, 分子学的・臨床学的因子によって決定される。代表的な遺伝子変異 (図) をあげながら, そのうち予後不良因子について述べる。

BRAF V600E変異は全大腸癌の約8~12%に認められ, とくに右側結腸癌に多い。この変異は強い予後不良因子であり, 進行例では全生存期間が著明に短縮する。

RAS (*KRAS*/*NRAS*) 遺伝子変異は約40%に存在し, 切除可能例においては再発リスクが高く, 切除不能例

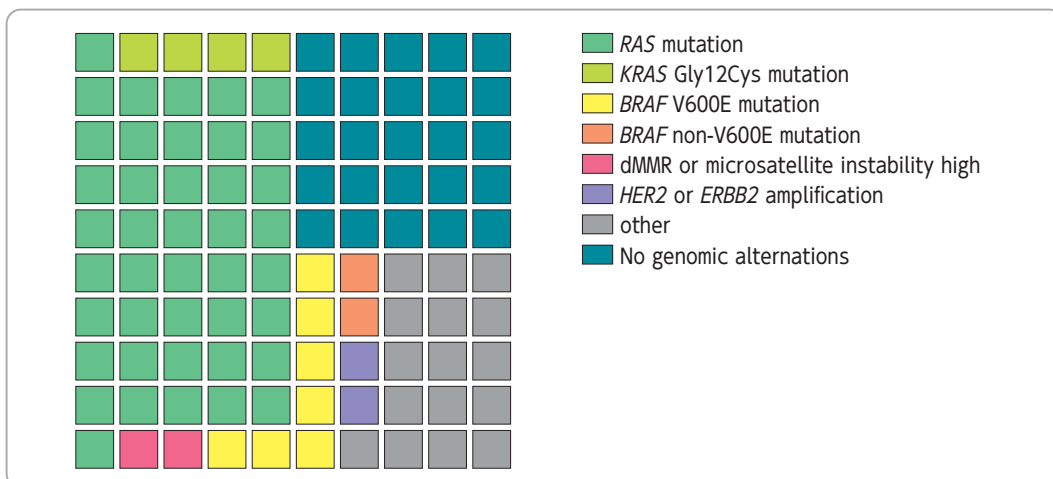


図 転移性大腸癌における遺伝子異常の分布

各ボックスは100人の患者あたりの変異の頻度を示す。

筆者作成

表 左右結腸癌の特徴

特徴	右側結腸癌(RCC)	左側結腸癌(LCC)
好発年齢・性別	高齢女性	中年～高齢男性
症状	貧血・腫瘍径大でも症状乏しい	閉塞・出血頻度高
発見時ステージ	進行例が多い	比較的早期
組織型	粘液癌・低分化	高分化～中分化
BRAF変異頻度	高	低
MSI-high頻度	高	低
RAS変異頻度	高	低
抗EGFR薬の有効性	効果が限定的	有効例が多い
予後	不良(とくに切除不能例で)	良好

Benedix F, et al : Dis Colon Rectum. 2010 ; 53 : 57-64. より作成

においてもセツキシマブやパニツムマブ等の抗EGFR抗体薬による治療の効果は得られないことが示され予後不良とされる¹⁾。わが国におけるKRAS Gly12Cys変異の頻度は本邦において3%弱と少数だが、予後不良因子である。

マイクロサテライト安定(microsatellite stable : MSS) もしくはマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability : MSI)-Low腫瘍は典型的なタイプである一方、高頻度のマイクロサテライト不安定性(MSI-high)あるいはミスマッチ修復機能欠損(mismatch repair deficient : dMMR)は本邦では大腸癌全体の6～7%に存在し、Stage II では予後良好因子である一方、切除不能例では予後不良と報告されている。切除可能大腸癌に対するICIを組み合わせた術前治療は期待されている治療の1つである。しかしBRAF V600E変異を伴い、予後が不良となる傾向がある。

大腸癌の約3～11%にHER2陽性大腸癌が存在し、RAS/BRAF野生型である左側大腸癌に多く、予後不良因子であることや、抗EGFR抗体薬抵抗性との関連が示されている。しかし近年は有望な分子標的薬を含め開発がさまざまに行われており、その治療効果に注目が集まっている。

NTRK融合陽性大腸癌はきわめてまれではあるが、一部で進行例に多く認められ、従来治療下では予後不良因子とされる。

④ 原発部位別予後

結腸癌においては、右側結腸癌(right-side colon cancer : RCC)は左側結腸癌(left-side colon cancer : LCC)よりも予後不良である。『JAMA Oncol』のメタ解析(n = 1,445,000)では、切除可能例・切除不能例を合わせた解析において、右側癌は左側癌に比べ死亡リスクが約20%高い(HR 0.81, 95% CI 0.79-0.83)ことが示された⁴⁾。また、切除不能例に限定してもRCCは予後

不良であることが明らかにされている⁵⁾。RCCでは粘液癌や低分化型の割合が多く、高齢女性に多く、より進行した病期で発見されやすい傾向がある(表)⁶⁾。このような分子学的背景(BRAF変異, MSI-highの頻度の高さ)および臨床像の差が、左右差における予後の違いを生じている⁴⁾。

⑤ 転移性大腸癌

過去10年間で、全身化学療法の進歩、適切な治療選択、局所治療の選択肢の拡大や新規薬剤の登場に伴い、転移性大腸癌患者の生存期間は大幅に延長し、現在の生存期間中央値はおおむね32～40ヵ月へと延長している²⁾。全身療法と局所治療を最適に組み合わせることで、一部の患者では治癒が期待でき、肝転移切除後の5年生存率は約35～65%と報告される²⁾。一方、外科的切除が不可能な遠隔転移例の5年生存率はおおむね16～20%にとどまり^{7,8)}、大幅な改善は限定的である。また腹膜転移は転移性大腸癌の約10～20%に認められ、他の臓器転移に比べて明確な予後不良が示されている⁹⁾。

⑥ おわりに

大腸癌の予後を規定する主因は、病期に加え原発巣の部位や、ゲノムサブタイプと各変異に最適薬を確実に投与する戦略に集約される。今後のさらなる治療開発および個別化治療が、予後不良な大腸癌の予後改善にも寄与すると考えられる。

●参考文献

- 公益財団法人がん研究振興財団：がんの統計2022, p14-18.
- Eng C, et al : Lancet. 2024 ; 404 : 294-310.
- Reinert T, et al : JAMA Oncol. 2019 ; 5 : 1124-1131.
- Petrelli F, et al : JAMA Oncol. 2017 ; 3 : 211-219.
- Arnold D, et al : Ann Oncol. 2017 ; 28 : 1713-1729.
- Benedix F, et al : Dis Colon Rectum. 2010 ; 53 : 57-64.
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Colorectal Cancer — Cancer Stat Facts. Bethesda, MD: NCI. アクセス日: 2025年10月13日.
- Nakagawa-Senda H, et al : BMC Cancer. 2019 ; 19 : 431.
- Franko J, et al : Lancet Oncol. 2016 ; 17 : 1709-1719.

検査・診断 ①内視鏡診断

国立がん研究センター中央病院内視鏡科 平井 悠一郎, 斎藤 豊

ポイント

- 大腸癌の発育経路を理解するうえで、早期癌の特性を把握して「悪性度の高い早期癌」の存在や特徴を理解することが重要である。
- 肉眼的形態や発育進展分類は、腫瘍の生物学的悪性度や浸潤傾向を反映する指標である。
- 拡大内視鏡観察は肉眼所見を補完し、深達度診断に有用である。

①はじめに

予後不良な大腸癌を理解するためには、進行癌だけでなく、その前段階にある早期癌の特性にも目を向けることが重要である。早期癌の中には、小型ながらも浸潤傾向を示すものもあり、肉眼的形態の違いが生物学的悪性度を反映することがある。また、拡大内視鏡の進歩により、形態だけでなく、粘膜表層の微細な表面構造や血管構造を詳細に観察できるようになり、深達度診断の精度が向上した。

本稿では、内視鏡医の視点から早期癌を取り上げ、悪性度を考えるうえで役立つ肉眼的形態や発育様式、さらに拡大内視鏡で得られる所見について概説する。

②肉眼的形態分類と悪性度 (マクロ形態)

パリ分類、LST分類、PG/NPG分類はいずれも、肉眼的形態に基づき腫瘍の生物学的悪性度を推定するうえで、基本的指標である。

パリ分類、LST分類、PG/NPG分類はいずれも、肉眼的形態に基づき腫瘍の生物学的悪性度を推定するうえで、基本的指標である。

1) パリ分類

パリ分類は、消化管の表在型腫瘍(0型)の形態を整理した国際分類で、polypoid(0-I)とnon-polypoid(0-II a, II b, II c)に大別される¹⁾。このうち0-II c型(陥凹型)病変は、小型でも粘膜下層(SM)への深部浸潤を伴うことがあり、悪性度が高いとされる(図1)^{2,3)}。陥凹面の高さが周囲正常粘膜より低いものは0-II c, 0-II c+II a, 高いものは0-II a+II c, 0-Is+II cとされ、純粋な0-II cの発見頻度は少ないが、発見が難しく見逃しやすいため注意が必要である。こうした陥凹型の特徴は、低分化腺癌(粘液癌、印鑑細胞癌を含む)にも当てはまる。低分化腺癌は浸潤傾向が強く、発見時には進行例であることが多いが、早期の段階では陥凹型(粘膜下腫瘍様の形態を伴うこともある)が多いとされる⁴⁾。

2) LST分類

側方発育型腫瘍(lateral spreading tumor : LST)分類は、発育形態分類であり10mm以上の側方発育を特徴とする表面型腫瘍である。顆粒型(granular type : LST-G)と非顆粒型(non-granular type : LST-NG)に大別され、それぞれ顆粒均一型(homogenous

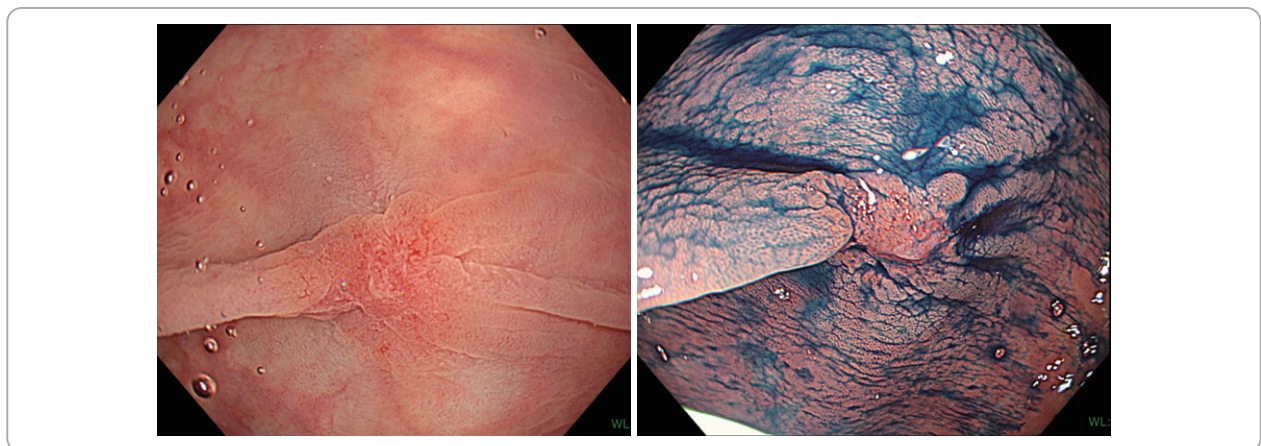


図1 0-II c型病変

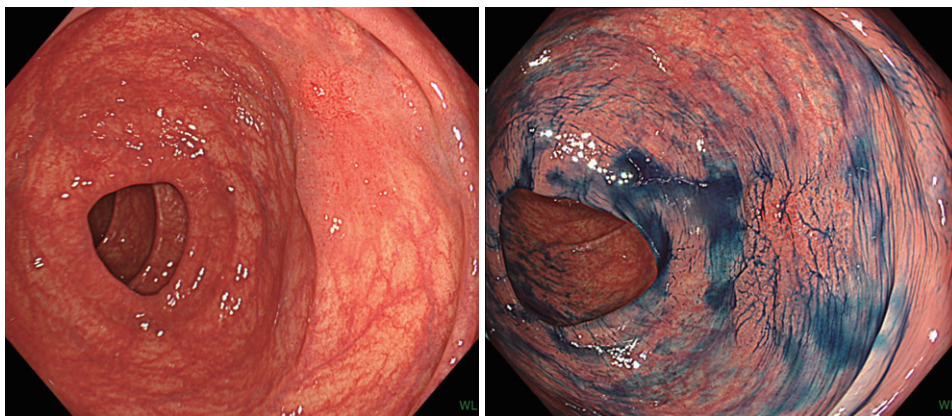


図2 LST-NG偽陥凹型(pseudo-depressed type)

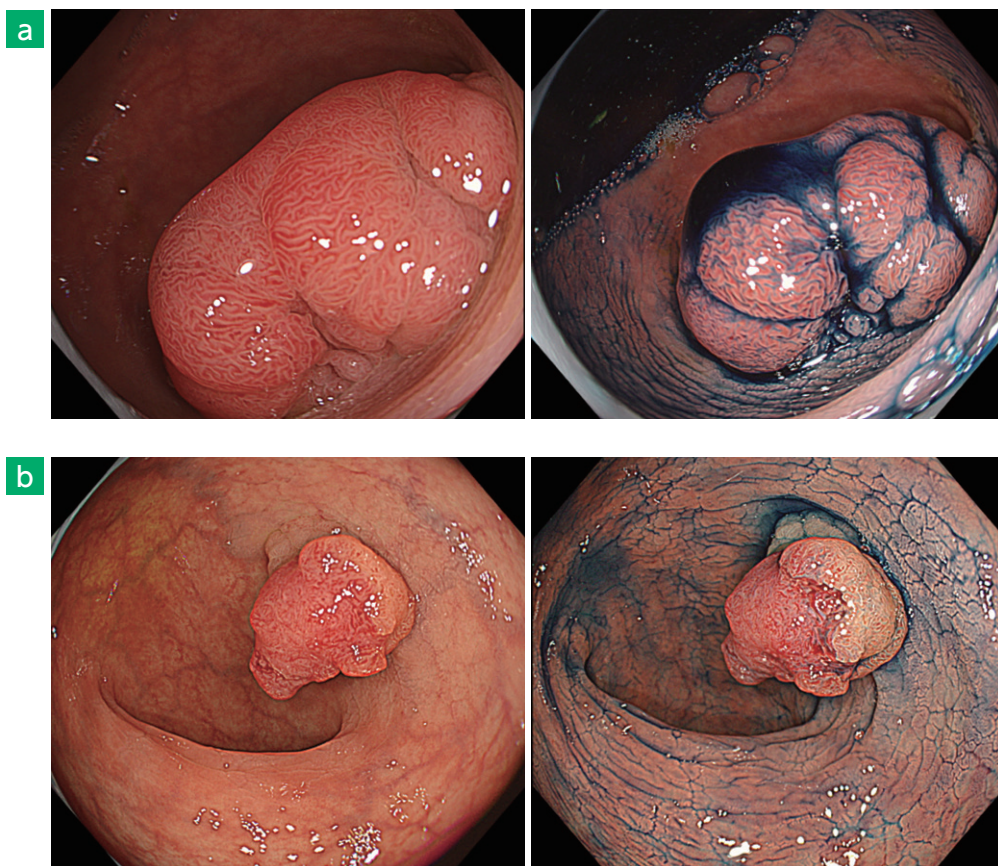


図3 PG癌とNPG癌

type)と結節混在型(nodular mixed type), 平坦隆起型(flat elevated type)と偽陥凹型(pseudo-depressed type)に細分類される^{2, 3)}。形態により悪性度が異なり, LST-NG偽陥凹型がSM深部浸潤の頻度が最も高く, 多発浸潤する傾向も指摘されている(図2)⁵⁾。また, LST-NGは内視鏡後発見大腸癌(post-colonoscopy colorectal cancer : PCCRC)の多くを占め⁶⁾, 平坦で視認しにくく見逃されやすい。

3) PG/NPG分類

腫瘍の発育様式に基づくpolypoid growth (PG)/

non-polypoid growth (NPG)分類⁷⁾は, もともと病理学的観点から提唱されたが, 内視鏡的にも有用である。この分類は, 腫瘍の粘膜内での増殖様式に着目しており, PGは腫瘍部の粘膜が周囲正常粘膜より高く隆起するものを指す(図3a)。一方, NPGは腫瘍部粘膜の厚みが周囲の正常あるいは過形成性粘膜と同等か, むしろ薄く見えるものである(図3b)。

PG癌は, 10mm以下の小型病変ではSMへ浸潤を示すことが少なく, 多くは20mm以上で浸潤する傾向がある。一方, NPG癌は, 5mm程度でもすでにSM浸潤を認めることがあり, 平坦あるいは陥凹型病変から早

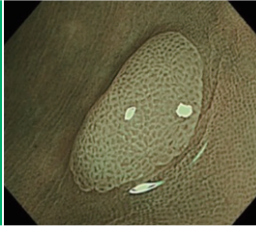
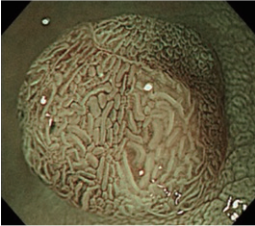
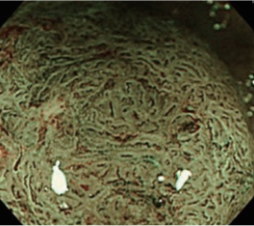
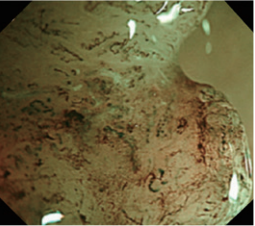
	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	認識不可 (認識可能な場合、周囲の粘膜と同一径)	・口径整 ・均一な分布 (網目・らせん状)	・口径不同 ・不均一な分布	・疎血管野領域 ・太い血管の途絶
Surface pattern	・規則的な黒色または白色点 ・周囲の性状粘膜と類似	整 (管状・樹枝状・乳頭状)	不整または不明瞭	無構造領域
Most likely histology	過形成性ポリープ	腺腫～低異型度癌 (Tis)	高異型度癌 (Tis/T1a)	高異型度癌 (T1b以深)
Endoscopic image				

図4 JNET分類

Saito Y, et al: Dig Endosc. 2024; 36: 591-599. より引用, 一部改変

期に深部へ浸潤するタイプが多い。

③ 拡大内視鏡観察による評価 (ミクロ形態)

拡大内視鏡は形態観察を補完し、病変の深達度診断に有用である。

1) JNET分類

Narrow band imaging (NBI, オリンパス社) / Blue laser imaging (BLI, 富士フイルム社) は、短波長光を用いた狭帯域光観察技術で、粘膜表層の毛細血管と微細模様の観察が可能となる。JNET分類はNBI拡大観察を用い、血管構造 (vessel pattern) と表面構造 (surface pattern) から Type 1～3 に分類し、組織型・深達度を予測する (図4)⁸⁾。腺腫主体の粘膜内病変では、拡張した血管構造が均一に分布して表面構造も整っている (Type 2A)。異型度が増すと、拡張血管の屈曲・蛇行、形状の不均一、血管口径の大小不同や不整な表面構造がみられるようになる (Type 2B)。さらに進行して太い血管の途絶や表面構造の消失がみられる場合はSM深部への浸潤が疑われる (Type 3)。Type 2B病変にはSM高度浸潤癌が含まれることがあり、後述する pit pattern 分類と併用して深達度診断を行うことが望ましい。

2) Pit pattern分類

Pit pattern分類は、色素 (インジゴカルミン/クリスタルバイオレット) 拡大観察を用いて粘膜表面の腺口

構造 (pit) を観察し、I～V型に分類する方法である (図5)⁹⁾。I型は正常ないし炎症性、II型は過形成、III_s型、III_l型、IV型は腺腫である。V型は癌を示唆する所見であるが、さらに3つに分類される。V_i軽度不整型は、大小不動、左右非対称などの不整腺管構造を有するもので、粘膜内癌からSM軽度浸潤癌の指標である。既存の腺開口部が破壊・荒廃したものをV_i高度不整型とし、腺管を認めず、無構造であるV_N型とともにSM高度浸潤癌の指標とされる。一方、V_i高度不整型の中でも領域性を加味してinvasive/non-invasive patternに分類して、深達度を評価する考え方がある¹⁰⁾。すなわち、V_i高度不整型pitがある領域性 (PG typeは6mm以上、NPG typeは3mm以上) に一致して認められる場合のみをinvasive patternとし、SM高度浸潤癌の指標とするものである。

Pit patternは、腫瘍の腺管構造や細胞の増殖様式を反映し、腺腫のIII型から癌にみられるV_i型・V_N型へと連続的に変化する。また、粘膜筋板の破壊や間質の線維化反応 (desmoplastic reaction) の有無により、V_i型の輪郭が明瞭または不明瞭となり、V_N型では被覆上皮の変性・脱落を反映する。

※クリスタルバイオレット (ピオクタン) は、2019年に同等品である「ゲンチアナバイオレット」でカナダにおいて動物実験データをもとに発癌リスクが認定されたことから、安全性に関する注意が喚起されている。臨床での発癌報告はないが、安全性は確立しておらず、日本消化器内視鏡学会では、使用は患者の利益が不利益を上回る場合に限り、必要最小限とすることが望ましいとされている。

	I	II	III _s	III _L
Pitの特徴	円形ないしは類円形	星芒状構造	正常より小型の管状・類円形 陥凹型病変に特徴的	正常より大型の管状・類円形 隆起型病変に特徴的
Most likely histology	正常ないしは炎症性	過形成性ポリープ	腺腫	腺腫
Endoscopic image				
	IV	VI ₁ (軽度不整)	VI ₂ (高度不整)	VN
Pitの特徴	樹枝状、脳回状	星芒状構造	Pit patternが破壊・荒廃 [内腔狭小、辺縁不整、輪郭不明瞭、表層上皮の染色性低下・消失、scratch sign]のいずれかを認める場合	正常より大型の管状・類円形 隆起型病変に特徴的
Most likely histology	管状腺腫・絨毛状腺腫	高異型度癌 (Tis/T1a)	高異型度癌 (T1b)	高異型度癌 (T1b以深)
Endoscopic image				

図5 Pit pattern分類

工藤 進英, 他:胃と腸. 2007; 42: 898-904. より引用, 一部改変

④ おわりに

早期癌の形態学的特徴と拡大内視鏡所見を概説し

早期癌の形態学的特徴と拡大内視鏡所見を概説し

た。予後不良な大腸癌の多くは、早期段階から浸潤傾向を有する病変に由来すると考えられ、早期発見、適切な診断・治療が重要である。

⚠️ ピットフォール

- 大腸癌の発育経路として、古典的な adenoma-carcinoma sequence がよく知られているが、sessile serrated lesion (SSL) を起点とする鋸歯状経路も全体の約20~30%を占めるとされる。
- SSLは細胞異形を伴う (SSL with dysplasia) と、急速に癌化する可能性も指摘されている。SSLは主にBRAF変異を伴う高度のmicrosatellite instability (MSI-high) を示す大腸癌へと進展するが、一部にはBRAF変異陽性の microsatellite stable (MSS) 型大腸癌へと進展し、悪性度が高いことが報告されている¹¹⁾。
- 昨今、AIによる内視鏡診断支援の進歩が著しいが、最終的な診断責任は医師にあり、診断学の基本的理解のもとでの活用が望まれる。

●参考文献

- 1) Endoscopic Classification Review Group : Endoscopy. 2005 ; 37 : 570-578.
- 2) 工藤進英: 早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ. 医学書院, 東京, 1993.
- 3) 工藤進英, 他: 胃と腸. 2005 ; 40 : 1721-1725.
- 4) 坂本琢, 他: 胃と腸. 2010 ; 45 : 1750-1756.
- 5) Yamada M, et al : Endoscopy. 2016 ; 48 : 456-464.
- 6) Matsuda T, et al : Gut. 2020 ; 70 : 1469-1478.
- 7) 池上雅博, 他: 胃と腸. 2019 ; 54 : 810-818.
- 8) Saito Y, et al : Dig Endosc. 2024 ; 36 : 591-599.
- 9) 工藤 進英, 他: 胃と腸. 2007 ; 42 : 898-904.
- 10) Matsuda T, et al : Am J Gastroenterol. 2008 ; 103 : 2700-2706.
- 11) Utsumi T, et al : J Gastroenterol. 2023 ; 58 : 705-717.

検査・診断 ②病理学的特徴

新潟大学医学部臨床病理学分野 谷 優佑, 味岡 洋一

ポイント

- 大腸癌の病理診断報告書には、TNM分類以外にも多くの予後因子について記載されている。
- 粘液癌や印環細胞癌は予後不良因子、髄様癌は予後良好因子である。
- 脈管侵襲や神経侵襲が存在すること、簇出が高度であることは予後不良因子である。

① はじめに

大腸癌は5年相対生存率が約71%と、他臓器癌と比較してとくに予後が悪いわけではない。しかしながら、部位別がん罹患数では男女とも第2位、部位別がん死亡数は男性で第2位、女性で第1位の臓器であり、大腸癌による死亡はわが国におけるがん死において非常に重要な位置を占めている¹⁾。同じ大腸癌の中でも、粘膜切除のみで完治する例から、リンパ節転移、遠隔転移をきたして死亡に至る例までさまざまであり、大腸癌の予後予測因子を理解することはきわめて重要である。

大腸癌の予後因子として最も重要な要素はTNM分類に基づいたステージ分類であるが、その解説は他に譲ることとし、本稿ではその他の病理組織学的因子について概説する。これらは病理診断報告書に記載される項目であり、消化器外科医・内科医にとって最も身近な予後因子であるといえよう。ゲノム医療が発展してきている今日においても、形態学に基づいた病理診断が果たす役割は依然として大きいため、ぜひこれらの事項についての理解を深めていただきたい。

② 組織型

1) 粘液癌(muc) (図1a)

粘液癌は主として細胞外に多量の粘液を生産し、粘液の結節を形成する癌である。粘液癌は大腸癌の組織型の1つであるが、癌細胞そのものの形態ではなく癌細胞外に存在する粘液によって規定される。そのため、粘液癌は癌そのものが乳頭腺癌や管状腺癌である高分化型粘液癌と、低分化腺癌や印環細胞癌である低分化型粘液癌に大別される²⁾。

粘液癌は全大腸癌の5～15%程度を占め、漿膜面への露呈や不完全切除のリスクが高く、リンパ節転移のリスクが高い³⁾。

2) 印環細胞癌(sig) (図1b)

印環細胞癌は細胞内に粘液が貯留し、癌細胞が印環状を呈したものである。胃癌と異なり大腸癌では全体の0.2～0.7%ときわめてまれな組織型であり、純粋な印環細胞癌はさらにまれで粘液癌の形態を取ることが多い。リンパ節転移や腹膜播種を示す症例が多く、予

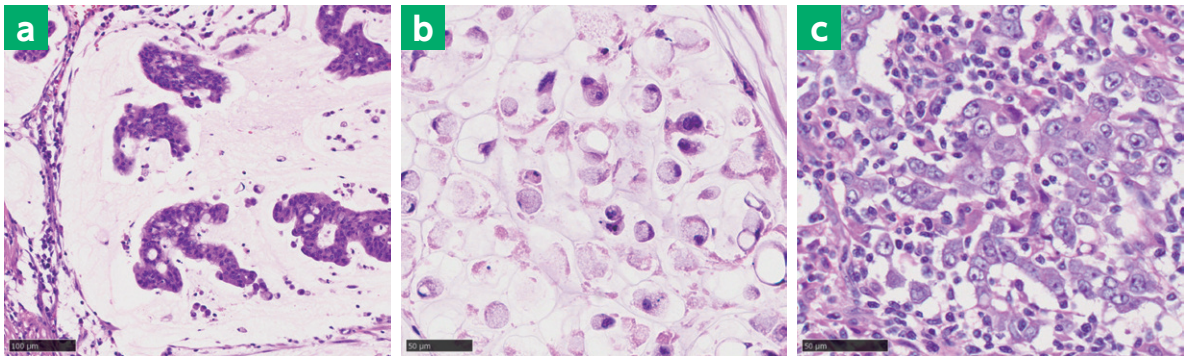


図1 組織型

a: 粘液癌 b: 印環細胞癌 c: 髄様癌

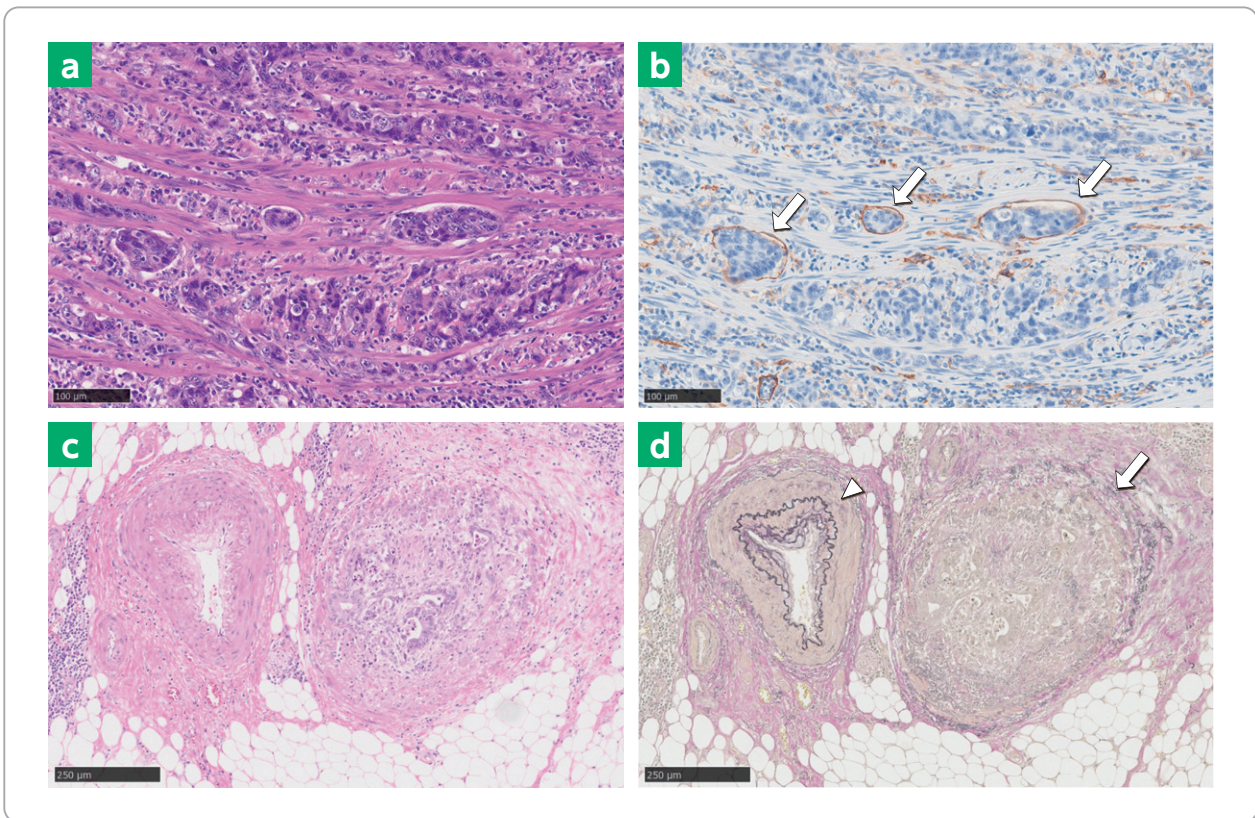


図2 脈管侵襲

- a : リンパ管侵襲 (HE染色)
- b : リンパ管侵襲 (D2-40 免疫染色) : リンパ管内皮が茶色に染色されている (矢印)。
- c : 静脈侵襲 (HE 染色)
- d : 静脈侵襲 (Elastica van Gieson 染色) : 静脈壁の弾性線維が黒色に染色されている (矢印)。動脈が伴走している (矢頭)。

後はきわめて不良である。

3) 髄様癌 (med) (図1c)

著明なリンパ球浸潤を伴い、好酸性細胞質と明瞭な核小体を有する腫瘍細胞がシート状や索状に配列した腫瘍である。全大腸癌の2.7%を占め、ミスマッチ修復遺伝子欠損率やBRAFV600E変異率が高い⁴⁾。髄様癌は腺管形成に乏しく低分化腺癌に類似した組織像を呈するが、予後良好因子と考えられており、低分化腺癌よりもリンパ節転移率が低く、全生存率も良好である。

③ 組織因子

1) 脈管侵襲 (Ly, V)

リンパ管や静脈内に癌組織が侵入した状態であり、リンパ節転移や他臓器転移のリスク因子であるが、リンパ節転移や他臓器転移のない大腸癌であっても、脈管侵襲がある症例では全生存期間や無病生存期間が悪化することが報告されている⁵⁾。

組織学的には、リンパ管侵襲は拡張したリンパ管内に癌細胞集塊が浮遊した像 (図2a, b)、静脈侵襲は動脈に伴走した静脈腔内に癌組織が浸潤・充填した像 (図

2c, d) が典型である。免疫染色や特殊染色を用いて脈管侵襲を評価した場合、病理診断報告書に使用した染色を記載する²⁾。たとえば、弾性線維を黒色に染色するElastica van Gieson (EVG) 染色を用いて静脈壁の弾性線維を強調することで静脈侵襲を発見した場合、病理診断報告書には「V1a (EVG)」のように記載されることとなる。脈管侵襲の判定は病理医ごとの観察者間誤差の大きい項目であり、免疫染色や特殊染色を用いることでより客観的な判定が可能となることは確かである。

一方で、現在コンセンサスの得られている脈管侵襲の予後への影響や治療方針の決定の多くはHE染色標本を用いての検討がエビデンスとなっており、免疫染色・特殊染色の併用による過剰診断には注意が必要である。

2) 神経侵襲 (Pn)

癌細胞が末梢神経の周囲や内部に浸潤した状態 (図3a) であり、『大腸癌取扱い規約 第9版』では壁内 (固有筋層まで) の神経侵襲は「Pn1a」、壁外の神経侵襲は「Pn1b」と記載される²⁾。神経侵襲は大腸癌の18.2%に認められ、局所再発の増加や5年生存率の低下と関

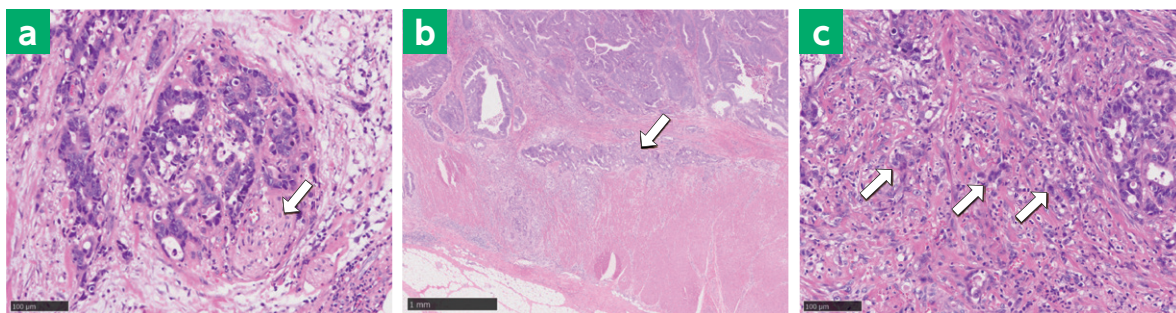


図3 神経侵襲, 簇出

a: 神経侵襲 (矢印は末梢神経) b: 筋間神経叢 (Auerbach神経叢) に沿った癌の進展 (矢印) c: 簇出 (矢印)

連している⁶⁾。大腸癌においては固有筋層の筋間神経叢 (Auerbach 神経叢) に沿って癌が進展する像 (図 3b) が特徴的であるが、1枚のHE標本では神経叢内で癌細胞に接する神経線維や神経節組織を観察できないことが多い。このため、『大腸癌取り扱い規約 第9版』では神経叢を置換するように癌が進展している場合は、神経浸潤所見が確認できなくても壁内神経侵襲陽性とする事となっている²⁾。

3) 簇出 (BD)

簇出とは、癌発育先進部の間質にみられる5個未満の構成細胞からなる癌胞巣である (図 3c)。簇出が最も高度な部位を対物20倍で観察し、一視野内に存在する簇出の個数によって簇出グレード (BD) を決定する (BD1: 0~4個, BD2: 5~9個, BD3: 10個以上)。他の病理診断項目と異なり、「BD0」は存在せず「BD1」が最低グレードである点に注意されたい。

簇出は大腸癌の約37%で見られ、リンパ節転移、再発、5年癌関連死亡率の増加との関連が報告されている⁷⁾。とくに早期癌において予後への影響が大きく、わが国の『大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版』では、内視鏡切除されたpT1癌において簇出が高度 (BD2/3) な場合、リンパ節郭清を伴う追加腸切除が推奨される⁸⁾。

簇出と予後との関連についてのエビデンスはHE染色を用いて検討されたものが多いため、簇出を評価する際はHE染色のみを用いるべきである⁹⁾。サイトケラチンなどの免疫染色によって癌細胞をより明瞭に識別することはできるが、過剰診断を避けるため炎症などのために簇出の評価が困難な症例に限定し、確認のために用いるのみにとどめるべきである。

⚠️ ピットフォール

- 髄様癌は低分化腺癌に類似した組織像を呈するが、予後良好因子である。
- 脈管侵襲の判定に免疫染色や特殊染色を用いる場合、過剰診断に注意が必要である。
- 簇出の評価は原則的にHE染色標本のみを用いて行う。

●参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス がん種別統計情報 大腸 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/67_colorectal.html
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌取り扱い規約 第9版。金原出版，東京，2018。
- 3) Hugen N, et al: Nature Reviews Clinical Oncology. 2016; 13: 361-369.
- 4) Pyo JS, et al: Human Pathology. 2016; 53: 91-96.
- 5) Yuan H, et al: Oncotarget. 2017; 8: 46565-46579.
- 6) Knijn N, et al: The American Journal of Surgical Pathology. 2016; 40: 103-112.
- 7) Rogers AC, et al: British Journal of Cancer. 2016; 115: 831-840.
- 8) 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，東京，2024。
- 9) Lugli A, et al: Modern Pathology. 2017; 30: 1299-1311.