

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本大腸肛門病学会雑誌 (2002.10) 55巻10号:867～872.

【大腸sm癌の治療方針】  
大腸sm癌における癌浸潤度の評価  
—絶対分類と相対分類を中心に—

太田智之, 折居 裕, 村上雅則, 佐藤龍, 藤谷幹浩, 齊藤裕  
輔, 高後 裕

## 特集 主題 II: 大腸 sm 癌の治療方針

5. 大腸 sm 癌における癌浸潤度の評価  
—絶対分類と相対分類を中心に—

太田 智之<sup>1)</sup> 折居 裕 村上 雅則 佐藤 龍  
藤谷 幹浩<sup>2)</sup> 齊藤 裕輔 高後 裕  
旭川厚生病院消化器科<sup>1)</sup>, 旭川医科大学第3内科<sup>2)</sup>

現在, 大腸 sm 癌における癌浸潤度分類は相対分類と絶対分類が汎用されている. 相対分類における sm 1 と sm 2 以深との区別はリンパ節転移率に有意差を認め, 腸管切除例の評価においては有用性が高いが, 標本作成の仕方でも浸潤度が異なる可能性があることや内視鏡的治療後に追加治療を考慮する場合の評価において判定基準が曖昧となることが欠点である. 絶対分類は腸管切除症例, 内視鏡的治療例ともに客観的な浸潤度評価が可能であり, とくに内視鏡的治療切除後評価においては相対分類と比較して非常に有用である. しかし現状では大腸 sm 癌のリンパ節転移は浸潤距離のみではなく他の組織所見にも規定されるため, 内視鏡的治療の適応基準はいまだ定まっていない. また一部の隆起型病変には sm 浸潤距離が測定困難なものも存在する. 今後, 大腸 sm 癌は低侵襲治療, とくに内視鏡的治療の適応拡大の方向に進むと考えられ, そのためには追加切除が必要となる癌浸潤度分類の病理組織学的な基準を早急に決定し, それを臨床診断に反映するべく努力してゆくことが重要である.

索引用語: 大腸 sm 癌, 癌浸潤度分類, 絶対分類

## 1. はじめに

近年, 大腸 sm 癌の診断はさまざまな診断機器を駆使した詳細な検討により大きく進歩している<sup>1,2)</sup>. 我々臨床医の立場からは, 治療前により確実な腫瘍深達度を診断し, 患者に的確な治療を施行することが不可欠であり, また最近では低侵襲治療, 特に内視鏡的治療の拡大適応をめざした臨床所見や病理組織所見の見直しが行われている. 大腸 sm 癌におけるリンパ節転移のリスクファクターを規定する因子には様々なものがあるが, ここでは癌浸潤度診断という観点から現在用いられている分類を解説し, その有用性と問題点および今後の展望について述べる.

## 2. 癌浸潤度分類

sm 癌浸潤度分類には大きく分けて, 相対分類, レベル分類, 絶対分類がある. 相対分類は大腸壁における粘膜下層厚をほぼ等分して浸潤度を決定するものであり, 工藤分類<sup>3)</sup>がわが国では広く用いられてい

る. またレベル分類は Haggitt ら<sup>4)</sup>武藤ら<sup>5)</sup>の分類が該当するが, 特に欧米で用いられている. また絶対分類とは sm 浸潤部の腫瘍厚を直接マイクロメーターで計測し浸潤距離として判定するものである. ここでは本邦において汎用されている相対分類と絶対分類について解説する.

## (1) 相対分類

相対分類 (工藤分類) は粘膜下層を 3 等分して, 浸潤度の浅いものから sm1, sm2, sm3 とするものである. さらに浸潤部の水平方向への拡がりも加味し, 粘膜癌部の面に対しごく一部のもの (後にその比が 1/4 以下のものと定義) を a, 1/2 以上のものを c, その中間のものを b と規定している. 山野ら<sup>6)</sup>は sm1 a と脈管侵襲を伴わない sm1b までの症例にリンパ節転移はないと報告しており, 田村ら<sup>7)</sup>も同様の報告をしている. 実際のところ工藤分類において単純に粘膜下層を 3 等分し, sm1-3 に分ける方法は汎用されているが, 浸潤部の拡がりを加味した a-c の亜分類については複雑すぎるとの考えもあり<sup>8)</sup>, あまり用いられていない<sup>9,10)</sup>. 小平ら<sup>10)</sup>の大腸 sm 癌アン

表 1 腸管切除例での相対分類を用いた浸潤度分類と脈管侵襲, リンパ節転移の関係

	ly (%)	v (%)	n (%)
sm1 (n = 47)	7 (14.9%)	3 (6.4%)	0 (0%)*
sm2 (n = 84)	34 (40.5%)	38 (45.2%)	9 (10.7%)*
sm3 (n = 67)	33 (49.3%)	35 (52.2%)	14 (20.9%)*
Total (n = 198)	74 (37.4%)	76 (38.4%)	23 (11.6%)

\*: p &lt; 0.05 \* : p &lt; 0.01 病変数

ケート集計報告では sm1 のリンパ節転移率は 3.2% と報告されているが, 自験例ではリンパ節郭清を含めた腸管切除例において sm1 にはリンパ管侵襲は 15%, 静脈侵襲は 4% にあるもののリンパ節転移はなく sm2 以深のリンパ節転移率とは有意差を認めている (表 1)。つまり sm1 が内視鏡的治療 (もしくは局所切除) の適応とされてきたのは非常に理解しやすい。以上からも工藤分類は腸管切除症例では有用な分類といえる。しかし問題点として, (1) 標本作製の段階で標本の伸展具合により容易に粘膜下層の厚さが変化しうる, (2) 内視鏡切除後標本では固有筋層が含まれている症例を除き基準線が設定できない, ことがあげられる。内視鏡的治療後標本における判定基準としては藤崎ら<sup>14)</sup>が粘膜筋板から垂直切除断端までを 2 等分しその浅層 1/2 までを sm1, 切除断端陽性を sm3, その中間を sm2 と規定している。しかし粘膜下層がどの程度切除されるかは症例ごとに異なり, やはり曖昧となる可能性は否めない。

### (2) 絶対分類

『大腸癌取り扱い規約第 6 版』では, ごく浅い sm 浸潤の基準として '約 200~300 $\mu$ m' という浸潤距離が記載されている<sup>12)</sup>。岡部<sup>13)</sup>はこの垂直浸潤距離 (d-sm) に加えて水平方向の広がり (w-sm) を実測値として計測し, 脈管侵襲・リンパ節転移・再発の有無の相関性から sm 浸潤度を, grade-I: d-sm 500 $\mu$ m かつ w-sm が 2mm 以下, grade-III: d-sm 1,000 $\mu$ m または w-sm 4mm 以上, grade-II: その中間, と定義した。小林ら<sup>14)</sup>も d-sm と w-sm を用い, 垂直方向について sm1: d-sm  $\leq$  500 $\mu$ m, sm2: 500 < d-sm < 1,000 $\mu$ m, sm3: 1,000 $\mu$ m  $\leq$  d-sm とし, 水平方向について sma: w-sm  $\leq$  1mm, smb: 1 < w-sm < 3mm, smc: 3mm  $\leq$  w-sm, と細分類したうえで腸管切除適応病変を検討している。最近では小林ら<sup>15)</sup>が浸潤度分類の提唱を報告しているが, これは工藤分類や岡部分類

は sm 浸潤部の水平方向への広がりも加味しているのに対し, 垂直浸潤距離と水平浸潤距離は回帰分析により強い相関を認めていることから垂直浸潤距離のみで分類するというもので, d-sm 1,000 $\mu$ m 未満を sm-slight (sm-S) 癌とし, それ以上の sm-massive (sm-M) 癌とに分類している。

### 3. 絶対分類の実際

#### (1) sm 浸潤距離 (d-sm) の計測方法

絶対分類を行ううえで最も基本的な方法は粘膜筋板 (mm) を同定し, d-sm を計測する方法である。しかし常に標本上で mm が同定可能なわけではなく病変ごとにさまざまな様相を呈する。味岡ら<sup>16)</sup>は粘膜内癌部の残存状態による大腸 sm 癌の分類を提唱した。これらは mm の状態のみならず腺管の配列方向, 腺管密度, desmoplastic reaction の有無, 動脈や神経叢の有無などから sm 癌部を判定しており, 諸家の報告<sup>17,18)</sup>でも同様の判定法を用いている。このなかで池上ら<sup>17)</sup>は, 大腸 sm 癌における正確な sm 浸潤度分類は mm が病変部ほぼ全長にわたって保たれているもの, もしくは mm は一部断裂していてもその位置がほぼ正確に推定可能なもののみ行いうるとした。

#### (2) 絶対分類の有用性

大腸 sm 癌に対する治療の今後を考えると sm 浸潤度を詳細に検討する理由は内視鏡的治療, 低侵襲手術の適応と限界を追求するためと言っても過言ではない。このような観点から我々も内視鏡的治療後標本においても客観的評価が可能な絶対分類を用いて sm 浸潤度分類を行っている。自験例では d-sm が計測できた大腸 sm 癌 251 病変のうち相対分類で sm1 とした病変の d-sm は平均 617  $\pm$  485 $\mu$ m (range 50~2,500 $\mu$ m), sm2 は 2,497  $\pm$  1,430 $\mu$ m (range 200~7,000 $\mu$ m), sm3 は 3,957  $\pm$  2,063 $\mu$ m (range 1,325~10,250 $\mu$ m) であり, sm1 と sm2, sm3 の間には有意差を認めた (p < 0.01)。なおリンパ節転移病変は 1,800 $\mu$ m の浸潤距離から認めている。また相対分類で sm2 であった 96 病変のうち, d-sm が 1,000 $\mu$ m 以内の病変が 13 病変 (sm2 のうちの 13.5%), 1,500 $\mu$ m 以内が 25 病変 (同 26%) 含まれており, sm1 とオーバーラップしていた病変が認められた (表 2)。すなわち実際には sm 浸潤距離が小さいにもかかわらず相対分類により sm2 と診断していたもの

が存在し、自験例でも絶対分類は相対分類と比較してより客観的評価が可能であった (図 1)。

(3) 内視鏡的治療の適応と限界

絶対分類を用いた内視鏡的治療適応病変の検討は

表 2 sm 浸潤距離 (d-sm) と相対分類の関係

d-sm (μm)	sm1	sm2	sm3
≤ 500	51	3	1
501-1,000	30	10	0
1,001-1,500	9	12	2
1,501-2,000	3	19	6
2,001-3,000	2	27	18
3,001-4,000	0	12	9
4,001-5,000	0	7	14
5,001 ≤	0	6	10
Total	95	96	60

(病変数)

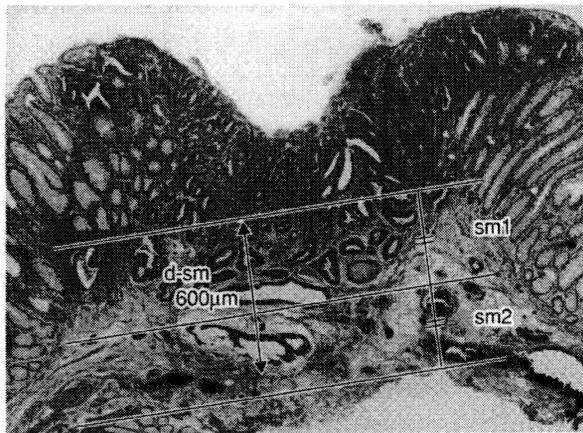


図 1 sm 絶対浸潤距離測定の実際

内視鏡切除標本において癌浸潤度を診断する場合、相対分類を用いると sm2 と判断されるが、sm 絶対浸潤距離は 600μm である。追加手術は施行されたが脈管侵襲、リンパ節転移は認めなかった。

数多く報告されている。もちろん大腸 sm 癌は d-sm のみでリンパ節転移は規定されているわけではなく癌組織型 (特に癌先進部)、脈管侵襲、簇出がその他の予後規定因子としてあげられている<sup>19-24)</sup>。d-sm についての報告をみると、まず大腸癌取り扱い規約第 6 版では微少な粘膜下浸潤 (約 200~300μm) で脈管侵襲陰性、組織型が低分化あるいは未分化型以外であれば内視鏡的治療で根治可能であることが示唆された記載となっている。sm 癌であればリンパ節郭清を含めた腸管切除が必要とする慎重論<sup>25)</sup>が存在する一方、一定条件のもとでは 1,000~1,500μm までの sm 癌でもリンパ節転移はなく内視鏡的治療で根治が可能とする報告<sup>7,12-15,21,26)</sup>もある。以上のようにいまだ一定のコンセンサスは得られていないのが現状であるが、我々は田中ら<sup>21)</sup>と同様に d-sm 1,500μm 以内かつ癌先進部組織型が低分化でないもの (簇出を認めないもの) に内視鏡的治療適応を拡大できる可能性があると考えている。しかし肉眼型により d-sm が 2,000~3,000μm と大きくても相対分類では sm1 ととどまる病変も認められており、今後は肉眼型を加味した sm 浸潤距離の測定基準を設けることも必要と考えられる。現在大腸癌研究会を中心に多施設の集計をもとに至適浸潤距離を検討中でありその結果が待たれる。

(4) 絶対分類の問題点

我々も味岡らの分類を参考に d-sm の計測を行っているが、問題点も感じている。自験例で組織学的評価が可能であった大腸 sm 癌は 296 病変 (内視鏡的治療および外科手術例を含む) であり、これらを絶対分類と相対分類と比較したものが表 3 である。このなかで d-sm 測定可能であったものは 251 病変 (84.8%) で、45 病変の測定困難病変が存在しており、

表 3 大腸 sm 癌における d-sm 測定可能、困難病変と相対分類との関係

	sm1	sm2	sm3	Total
d-sm 測定可能	95	96	60	251
mm が同定可能	81	30	4	115
mm は同定困難だが粘膜内癌部が推定可能	14	32	8	54
粘膜内癌部は消失し sm 癌部が露出	0	34	48	82
d-sm 測定困難	13	25	7	45
粘膜内癌部と sm 浸潤部が区別難	2	15	6	23
mm が交錯	11	10	1	22
Total	108	121	67	296

(病変数)

表 4 d-sm 測定可能, 困難病変と肉眼型の関係

	隆起型			表面型			NAG	Total
	Ip	Isp	Is	IIa	IIa + IIc	IIc		
d-sm 測定可能								
mm が同定可能	17	19	23	17	13	9	17	115
mm は同定困難だが粘膜内癌部が推定可能	9	8	19	4	9	1	4	54
粘膜内癌部は消失し sm 癌部が露出	3	3	33	10	28	3	2	82
d-sm 測定困難								
粘膜内癌部と sm 浸潤部が区別難	3	12	6	0	0	0	2	23
mm が交錯	12	7	2	0	0	0	1	22
Total	44	49	83	31	50	13	26	296

NAG: 結節集簇型 (病変数)

腸管切除例における相対分類のように全例に用いることが困難な点である。測定困難病変の組織上の特徴としては、(1) 粘膜内癌部と sm 癌部が一体化しておりその区別が困難なもの、(2) mm が樹枝状に交錯しており測定基準となる mm が同定困難な病変、に分けられた。また肉眼型ごとの検討では、表 4 に示すとおり表面型では全例に d-sm が測定可能であったのに対し測定困難例はほとんどが隆起型であった。特に (1) においては多くが sm 高度浸潤例であり、治療方針決定にはさほど問題とならない病変が多いが、(2) においては相対分類を用いると sm I である病変が半数含まれており、これらには (亜) 有茎性隆起型病変が多い特徴がある。このように隆起型病変の一部では絶対分類が困難であるという問題点があり今後の病理組織学的な解決が課題といえる。現在、大腸癌研究会が中心となりこれらの諸問題を検討している途中であり近い将来に新しい大腸癌取り扱い規約に記載される予定であるが、現状では相対分類との相補的な判断が必要であろう。

#### (5) 今後の展望

相対分類をもちいた浸潤度診断については内視鏡、注腸 X 線、超音波内視鏡所見による報告が過去に多数みられている(詳細は他稿にゆずる)。絶対分類をもちいた浸潤度診断については従来の通常内視鏡観察や注腸 X 線所見のみによる診断学では術前の d-sm 計測は困難と考えられるが、最近では超音波高周波細径プローブによる直接的な d-sm の計測や拡大観察における  $V_N$  pit が占める面積で d-sm を推測する試み<sup>27)</sup>などが報告され、今後の検討が期待される。

#### 4. おわりに

現在用いられている大腸 sm 癌における癌浸潤度分類について概説した。それぞれの分類に有用性と問題点があり、臨床医としての確かな診断を行うためにそれらを十分把握したうえで活用することが重要である。しかし低侵襲治療、特に内視鏡治療適応の拡大をめざす観点からは sm 癌浸潤度診断は絶対分類を用いるべきであると我々は考えており、そのためには d-sm を含め、いまだ定まっていない大腸 sm 癌におけるリンパ節転移の危険因子を確立し、絶対分類での問題点を克服したうえで、その臨床診断をより確実にを行う努力が必要であると思われる。

#### 文 献

- 1) Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al: Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 44: 8-14, 1996
- 2) Saitoh Y, Obara T, Einami K, et al: The usefulness and problems of high-frequency ultrasonic probe for pre-operative staging of invasion depth in flat and depressed type colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 44: 34-39, 1996
- 3) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡ほか: 大腸 sm 癌の sm 浸潤度の分析と治療方針—sm 浸潤度分類について. *胃と腸* 19: 1349-1356, 1984
- 4) Haggitt RC, Clotzbach RE, Soffer EE, et al: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 89: 328-336, 1985
- 5) 武藤徹一郎, 西澤 謙, 小平 進ほか: 大腸 sm 癌アンケート集計報告—sm 癌の転移リスクファクターを求めて. *胃と腸* 26: 911-918, 1991
- 6) 山野泰穂, 工藤進英, 為我井芳郎ほか: sm 浸潤度分類からみた大腸 sm 癌の内視鏡治療の適応と限界. *胃と腸* 34: 769-774, 1999

- 7) 田村 智, 宮崎純一, 矢野哲也ほか: 大腸 sm 癌の浸潤度と浸潤様式から見た内視鏡的治療の限界に関する検討. *Gastroenterol Endosc* 41: 933-939, 1999
- 8) 小西文雄, 富樫一智: sm 浸潤度の判定方法とその問題点. *早期大腸癌* 4: 125-130, 2000
- 9) 池田栄一: リンパ節転移陽性大腸 sm 癌の臨床病理学的特徴. *胃と腸* 26: 868-870, 1991
- 10) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一ほか: sm 癌細分類からみた転移陽性大腸 sm 癌の実態アンケート調査集計報告. *胃と腸* 29: 1137-1142, 1994
- 11) 藤崎一浩, 鶴田 修, 有馬信之ほか: 大腸腫瘍に対する内視鏡的摘除術 (ER) の検討—大きさの限界と摘除後の再発—. *消化器内視鏡* 6: 1437-1444, 1994
- 12) 大腸癌研究会編: 大腸取り扱い規約第6版. 金原出版, 東京, 1998, p34
- 13) 岡部 聡: 大腸 sm 癌の転移のリスクファクターに関する検討. *日本大腸肛門病学会誌* 47: 564-575, 1994
- 14) 小林正明, 渡辺英伸, 前尾征吾ほか: 大腸 sm 癌の新しい sm 浸潤度分類からみた組織異型度・発育先進部簇出蔵を脈管侵襲・リンパ節転移との相関. *胃と腸* 29: 1151-1160, 1994
- 15) 小林清典, 勝又伴栄, 五十嵐政広ほか: 大腸 sm 癌—新しい sm 浸潤度分類の提唱と臨床的有用性—. *日本大腸肛門誌* 54: 24-35, 2001
- 16) 味岡洋一, 渡辺英伸, 小林正明ほか: 大腸 sm 癌の細分類 (浸潤度分類) とその問題点. *胃と腸* 29: 1117-1125, 1994
- 17) 池上雅博, 江藤哲哉, 安田武史ほか: sm 癌診断における粘膜筋板の判定方法—大腸 sm 癌の sm 浸潤度診断における組織学的問題点—. *早期大腸癌* 4: 155-162, 2000
- 18) 尾石樹泰, 岩下明德: 大腸 sm 癌診断における粘膜筋板の判定方法—特殊例を含めた大腸 sm 癌の判定法について—. *早期大腸癌* 4: 163-169, 2000
- 19) 石黒伸吾, 下村哲也, 植原啓之ほか: 大腸 sm 癌内視鏡的切除後の外科的追加切除の適応に関する検討. *胃と腸* 34: 780-784, 1999
- 20) 平田一郎, 栗栖義賢, 浜本順博ほか: 内視鏡的切除適応拡大のための大腸 sm 癌深達度診断の検討. *胃と腸* 34: 737-746, 1999
- 21) 田中信治, 春間 賢, 大江啓常ほか: 深達度からみた大腸 sm 癌の内視鏡治療拡大適応の可能性—内視鏡治療施行大腸 sm 癌症例の検討から—. *胃と腸* 34: 757-764, 1999
- 22) 望月英隆, 長谷和生, 柳生利彦: 大腸 sm 癌における先進部組織異型度とリンパ節・遠隔転移. *胃と腸* 29: 1143-1150, 1994
- 23) 一之瀬紀子, 池上雅博, 松島雅人ほか: 大腸 sm 癌におけるリンパ節・肝転移の危険因子に関する臨床病理学的検討. *Gastroenterol Endosc* 41: 1163-1174, 1999
- 24) 笹富輝男, 白水和雄, 荒木靖三ほか: 大腸 sm 癌の簇出—とくに脈管侵襲・リンパ節転移との関係について—. *早期大腸癌* 5: 465-469, 2001
- 25) 八尾隆史, 大屋正文, 上月俊夫ほか: 病理学的見地からみた大腸 sm 癌に対する治療方針—内視鏡治療の危険性—. *胃と腸* 34: 775-779
- 26) 井上雄志, 鈴木 衛, 吉田勝俊ほか: 大腸 sm 癌の sm 浸潤に関する検討—sm 癌浸潤の絶対的評価と相対的評価との対比から—. *日本大腸肛門病学会誌* 52: 1-7, 1999
- 27) 田中信治, 永田信二, 茶山一彰: pit pattern 診断の新たな展開—V<sub>N</sub>型 pit pattern の面積計測による大腸 sm 癌の浸潤度診断の試み—. *早期大腸癌* 5: 578-582, 2001

## Histological Classifications of Colorectal Submucosal Carcinomas —Review of the Literature, Including Comparison of Classification by Relative and Absolute Value—

T. Ohta<sup>1)</sup>, Y. Orii, M. Murakami, R. Satoh, M. Fujiya<sup>2)</sup>, Y. Saitoh, and Y. Kohgo

Department of Gastroenterology, Asahikawa Kosei Hospital<sup>1)</sup>  
Third Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College<sup>2)</sup>

There are two popular invasion depth classification systems in Japan in the evaluation of colorectal submucosal carcinomas. One is the classification by relative value, and the other is by the absolute value of the amount of submucosal invasion. Using the former classification, submucosal carcinomas are divided into sm1 (cancer limited the within the upper third of the submucosal layer), sm2 (cancer limited to within the middle third of the submucosal layer) and sm3 (cancer invasion to the lower third of the submucosal layer). The relative value classification is useful in the evaluation of surgically resected specimens, because the risk of lymph node metastasis is significantly higher in sm2 and 3 cancers compared with sm1 cancers. However, it has disadvantages that evaluation of invasion depth is insufficient in endoscopic mucosal resection (EMR) specimens, and the thickness of the submucosal layer is variable in each part of submucosal cancers resulted in incorrect evaluation of submucosal invasion classification. Absolute value classification, which measures the vertical submucosal invasion distance, is useful because it can be applied for both surgically resected and EMR specimens. According to previous reports, the definitive submucosal invasion distance for curative endoscopic resection (ER) is still unclear. Additionally, it is sometimes difficult in the measurement of submucosal invasion distance in polypoid-type submucosal cancers, because the muscularis mucosa is sometimes unclearly determined in those lesions. For extension of the indication for ER for sm2-3 carcinomas as minimum invasive therapy, it is important to establish histological criteria of an absolute value invasion grading system using the invasion distance in colorectal submucosal carcinomas.

(依頼原稿)