

【背景】

大腸癌は世界で最も一般的な癌の 1 つであり、日本でも癌罹患数の部位別割合において男性では胃癌次いで第 2 位、女性でも乳癌に次いで第 2 位と近年増加傾向にある。大腸癌の病理組織型は、亜分類として管状腺癌、乳頭腺癌、低分化腺癌、粘液癌などがあるもののそのほとんどは腺癌であり、そのほかの組織型は稀である。Mäkinen らは、これらの分類以外に淡明もしくは好酸性の豊富な細胞質と粘液産生を伴い、かつ上皮の鋸歯状化を示す鋸歯状腺癌 (serrated adenocarcinoma : SAC) という新しい概念を提唱した。彼らによると鋸歯状腺癌は右側結腸に多く内視鏡的に発見が困難で予後が不良であったと報告されているが、進行度分類別の比較検討はなされておらず、その臨床病理学的特徴はいまだ明確ではない。

【目的】

明らかに予後が良好な Dukes A と予後が不良な Dukes C を除外した、Dukes B (癌が大腸壁を貫くがリンパ節転移は伴わない) において、鋸歯状腺癌の臨床病理学的特徴と予後について検討した。

【対象と方法】

2000 年 1 月から 2009 年 12 月までに大腸癌の診断で獨協医科大学病院において手術を施行された 1221 例の内、Dukes B と診断されて術後 5 年間の追跡調査が可能であった 64 症例を対象とした。ただし、研究の同意が得られない症例と術後 30 日以内に死亡した症例は除外した。

Dukes B 大腸癌 64 例を鋸歯状腺癌 (SAC) 11 例と非鋸歯状腺癌 (non serrated adenocarcinoma : nonSAC) 53 例に分類し、2 群の性別、年齢、分化度、深達度、腫瘍占拠部位、静脈侵襲、リンパ管侵襲について Mann-Whitney's U test もしくは、Fisher's exact probability test、 χ^2 test を用いて統計学的に解析した。

また SAC と nonSAC の全生存期間 (overall survival : OS) の比較検討を行った。生存曲線は Kaplan-Meier method を用いて作成し Logrank test で検定を行った。性別、年齢、分化度、深達度、腫瘍占拠部位、静脈侵襲、リンパ管侵襲、組織診断 (SAC vs. nonSAC) の各臨床病理学的因子において、予後との関連について単変量解析を行った。単変量解析により統計学的に有意差が認められた項目について、さらに Cox 比例ハザード回帰による多変量解析を行った。

全ての解析において $P < 0.05$ の場合に統計学的有意と判定した。

【結果】

SAC と nonSAC の 2 群間において性別 ($P=0.735$)、年齢 ($P=0.203$)、分化度 ($P=0.751$)、深達度 ($P=0.306$)、腫瘍占拠部位 ($P=0.622$)、静脈侵襲 ($P=1.000$)、リンパ管侵襲 ($P=1.000$) の各因子で有意差を認めなかった。

OS の比較検討では、SAC は nonSAC と比較して有意に予後不良であり ($P = 0.0396$)、5 年生存率は nonSAC で 79%、SAC で 54%であった。予後に影響する因子の候補とした、性別、年齢、分化度、深達度、腫瘍占拠部位、静脈侵襲、リンパ管侵襲、及び組織診断 (SAC

vs.nonSAC) の単変量解析の結果より、年齢 (≥ 70 vs. <70) ($P = 0.032$) と深達度 (SS vs. SI、SE) ($P = 0.000$) (SS : 癌が固有筋層を越えて浸潤しているが、漿膜表面に露出していない、SE : 癌が漿膜表面に露出している、SI : 癌が直接他臓器へ浸潤している)、組織診断 (SAC vs. nonSAC) ($P = 0.040$) において有意差が認められた。さらにこれらの多変量解析の結果、深達度 (SS vs. SI、SE) ($P = 0.001$)、組織診断 (SAC vs. nonSAC) ($P = 0.027$) が独立した予後因子と判定された。

【考察】

浸潤癌自体の腫瘍上皮が鋸歯状変化を含む特徴的な組織所見を呈する鋸歯状腺癌 (SAC) は、sessile serrated adenoma / polyp (SSA/P) から serrated neoplasia pathway という従来の adenoma-carcinoma sequence とは異なる新たな癌化経路を介して癌化した特徴的な癌の組織型であると考えられており、大腸癌全体の 10% 弱の頻度で認められるとされる。申請者らの検討では Dukes B 大腸癌 64 例中で SAC は 11 例 (17%) でありやや頻度が高かった。SSA/P は、過形成性ポリープ (hyperplastic polyp ; HP) と診断されていたものの中に増殖活性が高く癌化のリスクが高い病変が含まれており、現在は HP と区別して取り扱われるようになった鋸歯状病変である。大腸の HP は左側結腸や直腸に認められることが多いが、SSA/P は右側結腸に多いのが特徴とされる。本邦では食生活の欧米化が進んだことも一因となり大腸癌の罹患率は年々上昇しているが、最近の傾向として高齢者とりわけ女性の右側結腸の割合が多いと報告されている。この傾向の一因として、右側結腸に多いとされている SSA/P が影響している可能性も報告されているが、本研究では SAC 群と nonSAC 群で腫瘍占拠部位、年齢、性別に有意差は認められず、その関連は証明されなかった。

Dukes B の SAC 群と nonSAC 群の間で分化度、深達度、静脈侵襲、リンパ管侵襲に有意差を認めないにも関わらず、全生存期間 (OS) の解析において SAC が有意に予後不良であったことは興味深い。各臨床病理学的因子と予後についての単変量解析では、高齢 (≥ 70)、腫瘍の漿膜露出 (SI、SE)、SAC で有意に予後が不良であり、多変量解析により深達度 (SS vs. SI、SE) と組織診断 (SAC vs. nonSAC) が独立した予後に影響する因子であると考えられた。SAC は予後が不良であるとされているが、これまでの報告の生存率解析は進行度を分類することなく行われていた。本研究では進行度を Dukes B に限定した上で生存解析を行い、SAC が独立した予後不良因子と証明できたことは有意義な結果と思われる。

SAC について分子生物学的研究はいくつかの論文で検討されているが、SSA/P から SAC への経路や関与遺伝子の解析が不十分だけでなく、未だ SAC の組織診断の標準化自体もされておらず、現時点では確立されていない部分が多い。大腸癌の予後不良な特殊型として SAC の概念が確立するためには、今後更なる知見の集積が必要と思われる。

【結論】

大腸癌の病理組織において形態学的に診断される鋸歯状腺癌 (SAC) は、一つの独立した予後不良因子である可能性が示唆された。