

Ⅰ 大腸絨毛状腫瘍の問題点 と研究の目的

Ⅰ はじめに

近年、日本においては大腸癌が増加しており⁵⁹⁾、大腸は臨床的および基礎的研究の両面で注目されている臓器の一つである。大腸には“ポリープ”とよばれる隆起性病変が好発するが、このうち腫瘍性病変として頻度が高く臨床病理学的に問題となるのが腺腫および腺癌であり、その中の一つに絨毛状腫瘍がある。

この絨毛状腫瘍は、腫瘍性上皮が著しく乳頭状増殖を示す肉眼的および組織学的特徴からそのように呼ばれており、それ自体はそれほど頻度の高い病変ではない。しかし、その本態に関しては必ずしも明らかではなく、それは大腸腺腫および腺癌との関連において病理学的あるいは臨床的に極めて重要な問題を含んでいる。本研究において病理組織形態学的立場から大腸絨毛状腫瘍の検討を試みるにあたり、まずその問題点を明らかにしたい。

2 歴史的概観

大腸絨毛状腫瘍は villous tumor^{17,23,26,44)}、villous adenoma^{20,40,63,65,64)}、villous papilloma⁴¹⁾、papillary adenoma^{21,37,66,75,77)}、villoma³⁶⁾、adenoma malignum³⁶⁾ など様々な名称で呼ばれ、これまで数多くの報告がなされている。

絨毛状腫瘍 villous tumor の“villous”という語は、1860年 Holmes が使用したのが最初とされており^{4,17,36)}、“shaggy”あるいは“covered with small projections”を意味するとされる³⁶⁾。彼はその中で、大腸の良性上皮性腫瘍を villous papilloma と adenomatous polyp の二つに分類した。その後、Quenu らは、“Des tumeurs villosus ou epitheliomas superficiels vegetants du rectum”として、裂溝状あるいは顆粒状の不規則な表面を有する有茎性あるいは広基性腫瘍の4症例の報告を行い、腺腫とは違う一

つの entity とした^{28,39)}。Dukes⁴⁾は、腺腫が腺窩部上皮の増殖によって形成されるのに対し、絨毛状腫瘍は表層上皮の増殖によって形成されるとして、両者の発育形態の差をシェーマで示している。

絨毛状腫瘍に関する病理形態学のおよび臨床的な記載は、Sunderland and Binkley (1948)⁷⁵⁾ および Ewing (1950)¹⁷⁾ によってはじめて詳細になされ、そこでは、その悪性化傾向の高いことが指摘された。Sunderland らは、絨毛状腫瘍は腺腫の growth variant であるが、悪性化率の高いという点で臨床的には良性腺腫と腺癌との中間に位置づけられるとした。また、Ewing は、絨毛状腫瘍の形態に関する詳細な記述の中で、その乳頭状の増殖形態は本質的には腺腫と変わらないが、悪性化しやすいという臨床的な意味でひとつの entity として扱う意義があるとした。同様に、Enterline¹⁶⁾ や Castleman⁹⁾ も絨毛状腫瘍は腺腫に比べ悪性化しやすいと報告している。

Morson⁴⁶⁾ は、絨毛状腫瘍を腺腫とし、それを含めた大腸腺腫を三つのカテゴリーに類別した。すなわち、腺腫 “adenoma” と絨毛状腺腫 “villous papilloma” との間には組織構造の上での中間型が多数存在するとして、それらを “papillary adenoma” とした。現在、WHO の腫瘍分類⁴⁷⁾ および日本の大腸癌研究会による大腸癌取扱い規約¹²⁾ では、Morson の考え方に基いて、大腸腺腫を “腺管腺腫 tubular adenoma”, “腺管絨毛腺腫 tubulo-villous adenoma”, “絨毛腺腫 villous adenoma” の三つに分類し、絨毛状腫瘍は腺腫のカテゴリーに包括されている。また、一般に tubular, tubulo-villous, villous adenoma の順で悪性化率が高くなるとされている^{48,53,61)}。

なお、絨毛状腫瘍の患者には、臨床的に大量の粘液分泌と電解質異常を伴う、いわゆる蛋白漏出 protein losing が報告されており、絨毛状腫瘍の機能的な特徴とされている^{13,18,43,72,73,76)}。

3 大腸絨毛状腫瘍の問題点と研究の目的

これまでの文献的報告の概観からわかるように、大腸絨毛状腫瘍に関しては、その形態の特殊性と悪性化傾向の高いことの二点が問題とされている。そ

して、これら二つの問題点は互いに密接に関連している。

絨毛状腫瘍の形態に関しては、まず、どのようなものを絨毛状腫瘍とするか、という定義の問題がある。典型的な絨毛状腫瘍は、肉眼的には、微細顆粒状の表面をもつピロード状の柔らかい腫瘍で、大腸粘膜を表層性に広がる低い隆起を呈し、また、組織学的には、腫瘍性上皮が細い間質を軸として粘膜筋板から直接垂直にのびる櫛状構造を呈する（図1，2）。しかし、これまでの文献では、肉眼的に広基性あるいは有茎性ポリープの形態をとるものでも、組織学的に上記の形態をとるものは絨毛状腫瘍に含まれている^{17,26,48)}。また、文献によって、肉眼形態と組織学的形態の両方で定義しているもの⁴⁾、組織学的形態のみで定義しているもの^{75,84)}、の両者がみられる。組織学的な定義のうち、たとえば Morson⁴⁸⁾は、組織学的に絨毛状構造が病巣の80%以上を占めるものを絨毛腺腫としているが、Schwabeら⁸⁾は、病巣の30%くらいに絨毛状構造があれば絨毛腺腫としており、絨毛状腫瘍の定義は必ずしも一定していない。このように絨毛状腫瘍の定義自体がかなり曖昧であるので、そこから、絨毛状腫瘍の絨毛状構造は腺管腺腫の腺管構造と本質的に違うのかどうか、という問題が生じてくる。

次に悪性化傾向についてであるが、絨毛状腫瘍の悪性化率が高いということはこれまで potentially malignant^{17,36)}、malignant potential が高い²⁸⁾、definite malignant potential をもつ⁶⁵⁾、early stage in the growth of the neoplasm to manifest cellular changes capable of leading to malignancy⁷⁴⁾、などと様々に表現されている。ここで、絨毛状腫瘍が悪性化するということは、それが良性腫瘍であることが前提となっている。そして、その良性であるとの診断は、現在、病理組織学的になされているから、その前提は絨毛状腫瘍の組織学的異型度がどのように捉えられているのかということに依存している。ここで問題となるのは、絨毛状腫瘍の良性悪性組織診断基準が個人によって異なっているということである。

絨毛状腫瘍は細胞異型度が軽度であることから、たとえその腫瘍が5cm以上と大きくとも、一般的には腺腫とされることが多い。そのために、絨毛状腫瘍の一部に明らかな癌が見い出された場合には、腺腫の悪性化とされている。しかし、その一方で、絨毛状腫瘍の細胞異型度が軽度であっても粘膜下組織へ

a

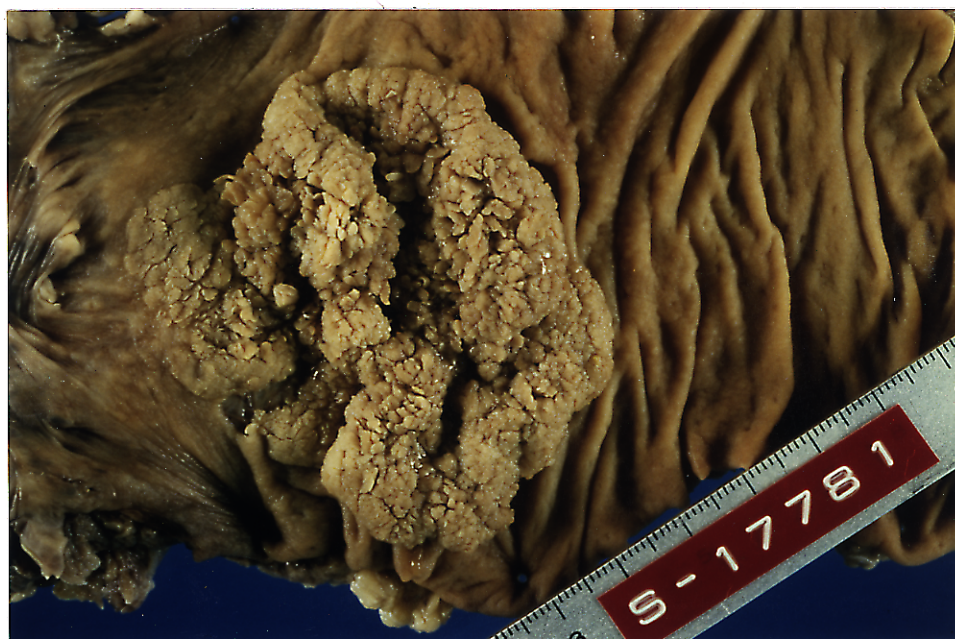


図1 直腸の Anorectal junction に接する，大きさ6.5×6.4 cmの典型的な絨毛状腫瘍。（筑波大学病院 S-17781）

b

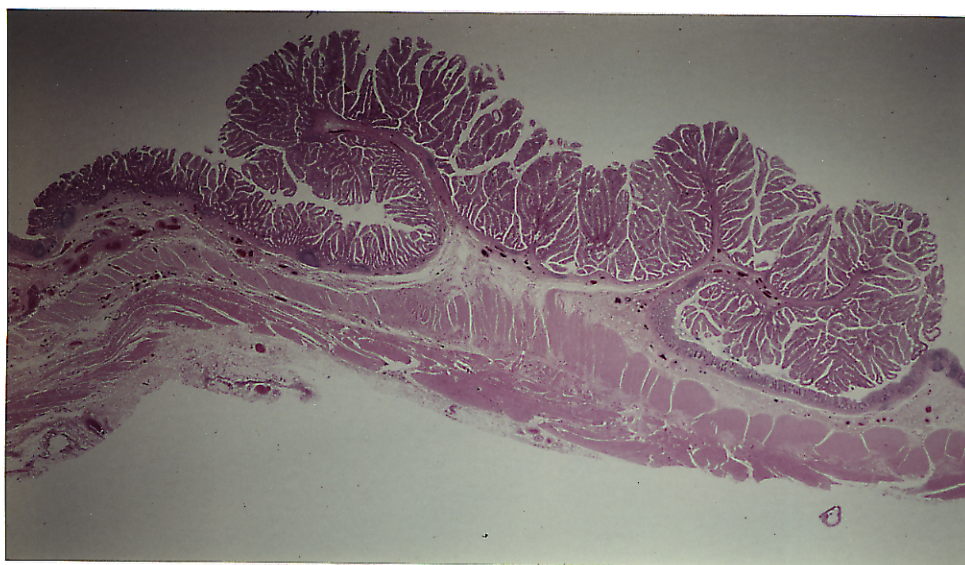


図2 図1の最大断面のルーベ像。

の浸潤が認められた場合には癌とされる。したがって、中村⁵⁷⁾が指摘するように、悪性化率が非常に高いということは絨毛状腫瘍ははじめから全体が癌であって、その発育途上で組織学的に癌であると認識しうる部分が認められるようになった、とする見方も成り立つ。つまり、絨毛状腫瘍は悪性化しやすいのか、または、それははじめから悪性であって、組織学的な良性悪性パターン認識に問題があるのか、ということである。もし絨毛状腫瘍の組織学的パターン認識に問題があるならば、絨毛状腫瘍の悪性化という概念は変わってしまう。したがって、絨毛状腫瘍の悪性化の問題は、その良性悪性組織診断がどのようであらねばならないか、という問題でもある。

これらのことから、絨毛状腫瘍の問題点とは、絨毛状構造と腺管構造との異同の問題をも含めて、その異型度をどのように認識するか、より実際的にいえばその組織学的な良性悪性診断をどのようにするか、ということである。

以上のようなことから、本研究の目的は、絨毛状腫瘍の ① 臨床病理学的および病理組織形態学的特徴の検討、 ② 組織形態計測による異型度の数値化、 ③ 免疫染色による増殖細胞の頻度と分布の検討、によってその良性悪性組織診断基準および発育・進展を明らかにすることにある。さらに、それらをもとに ④ 絨毛状腫瘍の生検組織診断上のより実際的な問題点について検討する。