

大腸 villous tumor の増殖細胞分布を用いた臨床病理学的検討

佐藤 泰弘^{1,2} 池上 雅博²
鳥居 明¹ 小井戸 薫雄¹

¹東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

²東京慈恵会医科大学病理学講座

(受付 平成 15 年 6 月 14 日)

CLINICOPATHOLOGICAL EXAMINATION OF COLORECTAL VILLOUS TUMORS BY USING DISTRIBUTION OF PROLIFERATING CELLS

Yasuhiro SATOH^{1,2}, Masahiro Ikegami², Akira Torii¹, and Sigeo Koido¹

¹*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine*

²*Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine*

Although colorectal villous tumors (VTs) are generally considered to be high-grade malignancies, question remain about their pathogenesis. In this study, we examined the biologic characteristics of VTs, defined as epithelial lesions of which more than 25% showed a villous pattern characterized by “columnar epithelium attached to narrow interstitium showing minimal branching and projected into the lumen in a comb-like manner”. We investigated 77 VTs (4 adenomas with mild atypia, 32 adenomas with moderate atypia, and 41 adenomas with severe atypia or cancer). Immunohistochemical staining for the proliferation-associated antigen Ki-67 (MIB-1) was performed for all the lesions, and the MIB-1 labelling index and the distribution patterns of MIB-1 labeled cells were examined. As a control 1,000 tubular adenomas (16 with mild atypia, 420 with moderate atypia, and 564 with severe atypia or cancer) were also examined. We evaluated the relations among tumor size, depth, degree of atypia, cell type (according to the brightness of the cytoplasm), and MIB-1 labelling index in VTs. The diameters of VTs were significantly greater than those of conventional tubular adenomas in each histologic grade. In VTs MIB-1 labeled cells were located mostly in the lower third of epithelial lesions with low-grade atypia, but were observed in all layers of lesions with dark cytoplasm and high-grade atypia.

Therefore, those results suggest that biologic malignancy of VTs is less than that of tubular adenomas; however, lesions with dark cytoplasm and high-grade atypia may be more invasive.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003 ; 118 : 359-73)

Key words: villous tumors, proliferating cells, MIB-1 labelling index, biologic malignancy

I. 緒 言

大腸 villous tumor (以下 VT) の名称は、1860 年 Holmes が初めて提唱し¹⁾, その名称は Jackman & Beahrs のいうようにその特異な肉眼所見に由来する²⁾. すなわち, villous pattern を呈す

る腫瘍性病変を総称したのがはじまりである. しかし, VT の定義は各施設において必ずしも一致しておらず, 病態に関しての詳細な報告は少ない. VT の代表的な病変として絨毛腺腫がある. 絨毛腺腫は腺管腺腫と比較して大きい病変が多く³⁾⁻⁵⁾, また癌を合併する率も高いことから⁶⁾⁻¹³⁾,

従来より悪性度の高い病変と考えられてきた¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。さらに、villous patternを有する病変の中には、細胞異型の比較的低い病変にもかかわらず、粘膜下層(以下sm)以下に浸潤している病変もみられる¹⁷⁾¹⁸⁾。すなわち、villous patternを有する病変の中には、良性悪性の鑑別が困難な病変も

認められる。そのため、現在では絨毛腺腫という名称を使わずVTと呼称されるようになってきている。

今回、我々は組織学的にVTを明確に定義し、Ki-67を用いて粘膜内病変の増殖細胞分布を検討することにより、VTの悪性度を判定し、その発生

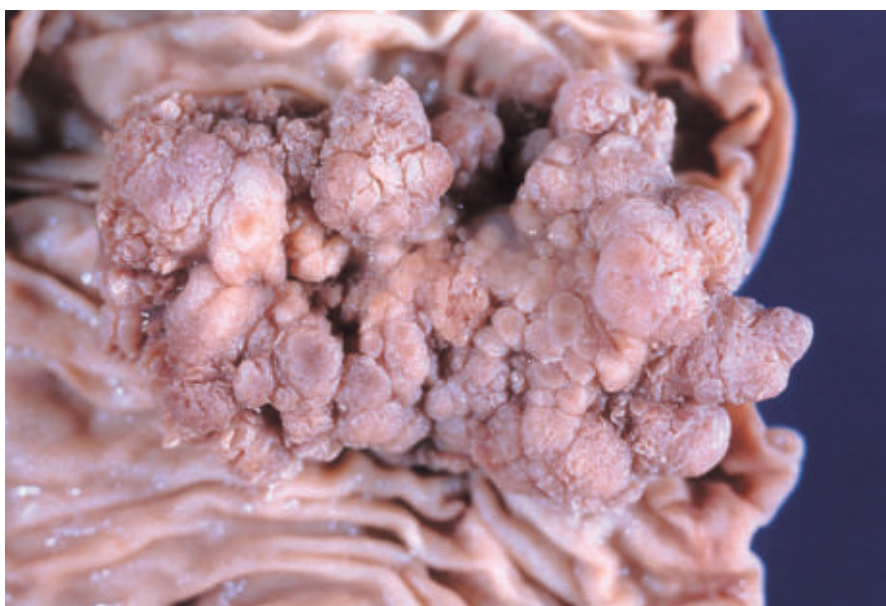


Fig. 1. Macroscopic picture of typical villous tumor

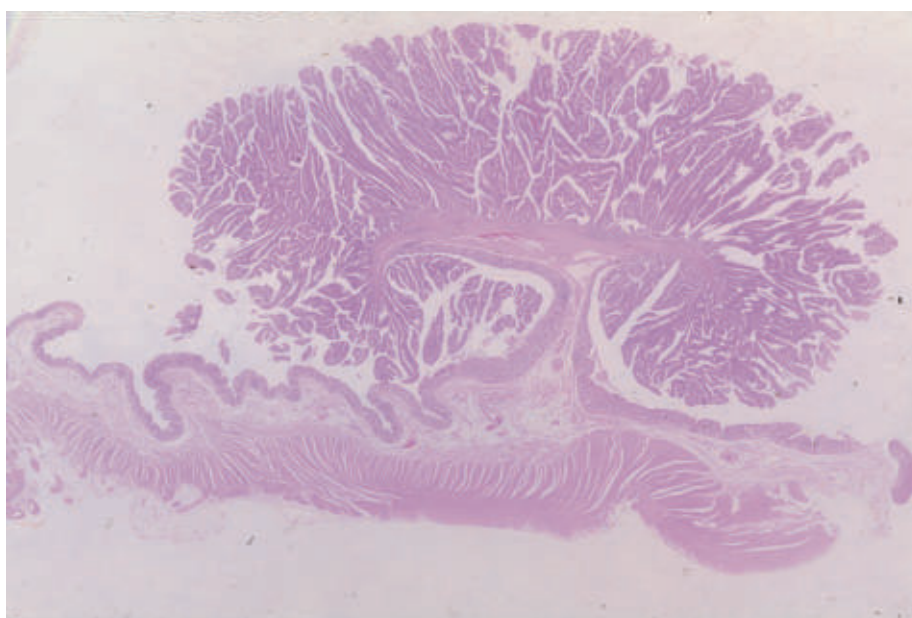


Fig. 2. Photomicrograph of typical villous tumor (×1)

について考察を加えた。

II. 対象と方法

過去 15 年間に当院およびその関連施設で内視鏡的あるいは外科的に切除され、病理学的検討がなされた大腸上皮性腫瘍性病変のうち、下記の定義に合致する 77 症例（内視鏡的切除 51 例、外科的切除 26 例）を抽出した。「組織学的に狭い間質を有し、その周囲に円柱上皮が付着し、分岐が乏しく粘膜筋板から腸管腔側に向かい櫛状に突出する所見」を villous pattern とし、病変の 25% 以上が villous pattern で占められるものを VT と定義した (Fig. 1, 2)。なお、乳頭状増生が著明に認められるが、間質の幅の広いもの、その間質内に腺管形成が著明なものは対象から除外した。各症例について、局在部位、肉眼型、深達度、異型度、細胞質の明・暗調度、そして増殖細胞分布について検討した。

局在部位、肉眼型、および深達度は、大腸癌取り扱い規約¹⁹⁾に準拠した。従来より VT は、腺腫様に異型の低い組織所見を保ちつつ浸潤する例がみられ、高度異型腺腫と高分化型腺癌との鑑別が困難な例が認められるため、異型度については今回独自に以下のごとく 3 段階に分類した。

異型度 1: 紡錘形から類円形の核が上皮基底部にほぼ一列に配列するもの (Fig. 3a)。これは大腸癌取り扱い規約の軽度異型腺腫に相当する。

異型度 2: 紡錘形の核が細胞質内の 1/2 程度にまで重層化したもの (Fig. 3b)。これは大腸癌取り扱い規約の中等度異型腺腫に相当する。

異型度 3: 粗なクロマチン構造を持つ紡錘形から円形の核が重層化して上皮の内腔側にまで突出するもの (Fig. 3c)。これは大腸癌取り扱い規約の高度異型腺腫あるいは高分化型腺癌に相当する。

同一病巣内に異なる異型度の部分がある場合には、量的に優位に占める異型度の方をその病巣の

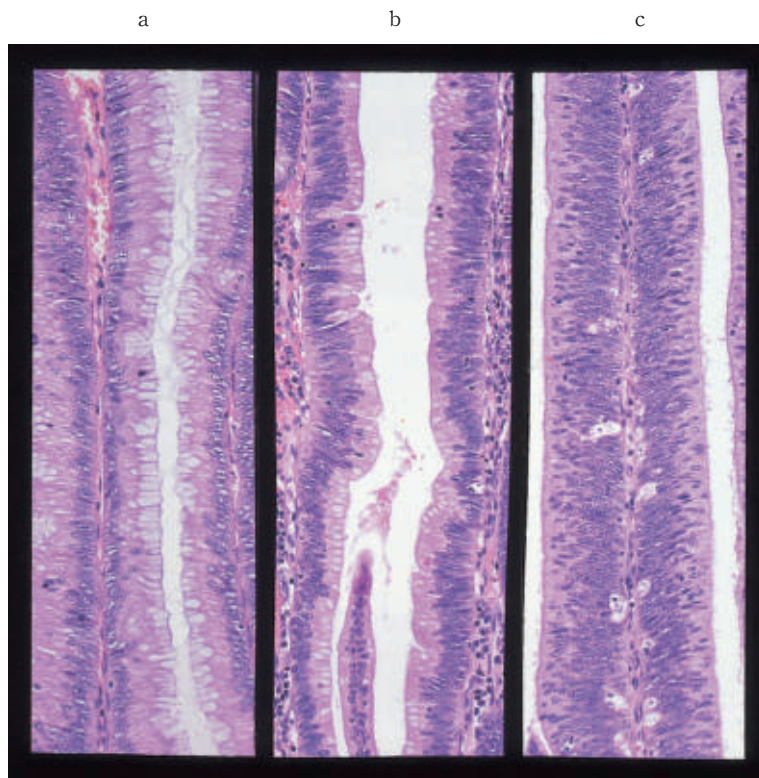


Fig. 3. Classification of villous tumor by difference of cellular atypia

- a) grade 1
- b) grade 2
- c) grade 3

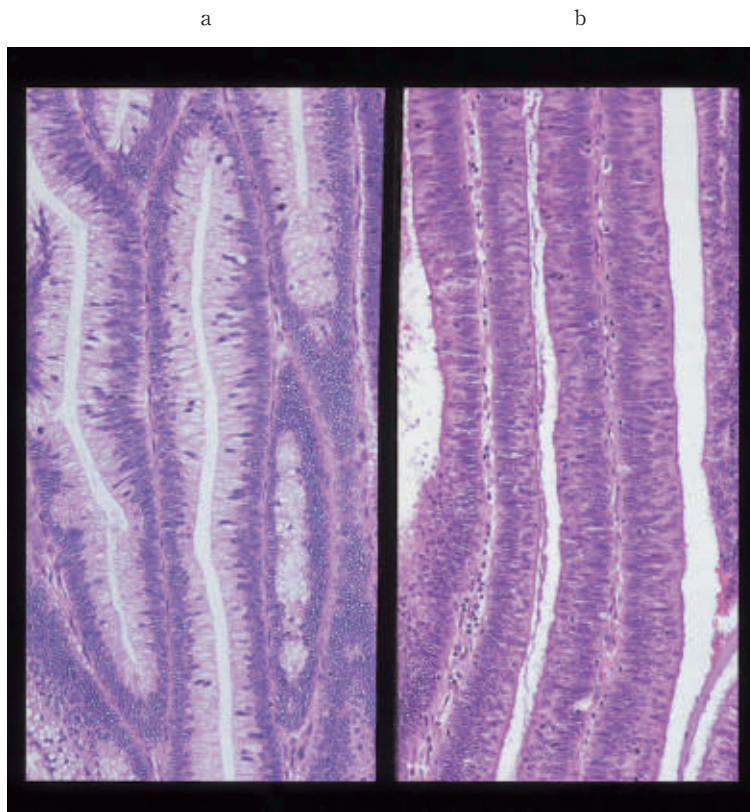


Fig. 4. Classification of villous tumor in brightness of cytoplasm of glandular mucosal cells

- a) clear type
- b) dark type

異型度とした。また、1つの腺管の中で異なる異型度が混在する場合も優位な方をその腺管の異型度として採用した。

組織型・深達度の検討に際し、VTの生物学的悪性度を判定するために、同時期に切除された大腸上皮性腫瘍性病変の中で、前述の villous pattern を含まない腺管腺腫 700例(軽度異型 16例, 中等度異型 420例, 高度異型 264例) および高分化型腺癌 300例(粘膜内癌 250例, smへの浸潤癌 50例)と比較検討した。

腫瘍細胞の細胞質の色調については、柳澤ら²⁰⁾の分類に従い、細胞質内に粘液を多量に含むものを明調型、そうでないものを暗調型とし(Fig. 4a, b), 各病変の表現型について粘膜内のそれぞれの占有率の違いにより4型(明調型, 明調優位型, 暗調優位型, 暗調型)に分類した。

増殖細胞の染色は、脱パラフィンした標本を95°C, 10 min, 0.01 M クエン酸緩衝液中でマイク

ロウエーブ照射にて処理後、増殖細胞抗体 MIB-1 (Ki-67, 50倍希釈 Immunotech SA, Marseilles, France) を1次抗体としてLSAB (Labelled Strept Avidin Biotin) 法による免疫組織化学的染色を行なった。増殖細胞の評価は、斎藤ら²¹⁾ 二村ら²²⁾の報告に準拠して行った。すなわち、腺管を粘膜の表層部, 中層部, 腺底部と3等分し、任意の視野において各領域別に1,000個以上の細胞をカウントした。そしてその陽性細胞数を全細胞数で除したものを百分率に換算し、MIB-1 indexとして増殖細胞の分布様式を検討した。1病変内には、異なる異型度・明暗調の腺管が混在するが、腺管ごとに異型度・明暗調を判定し、MIB-1 indexを算出した(Fig. 5a, b)。正常対照群としては外科的に切除された8例(盲腸1例, 上行結腸1例, 横行結腸2例, 下行結腸1例, S状結腸2例, 直腸1例)の正常粘膜部分を用いた。なお、これらの測定には、画像解析装置(OLYMPUS社, SP500.

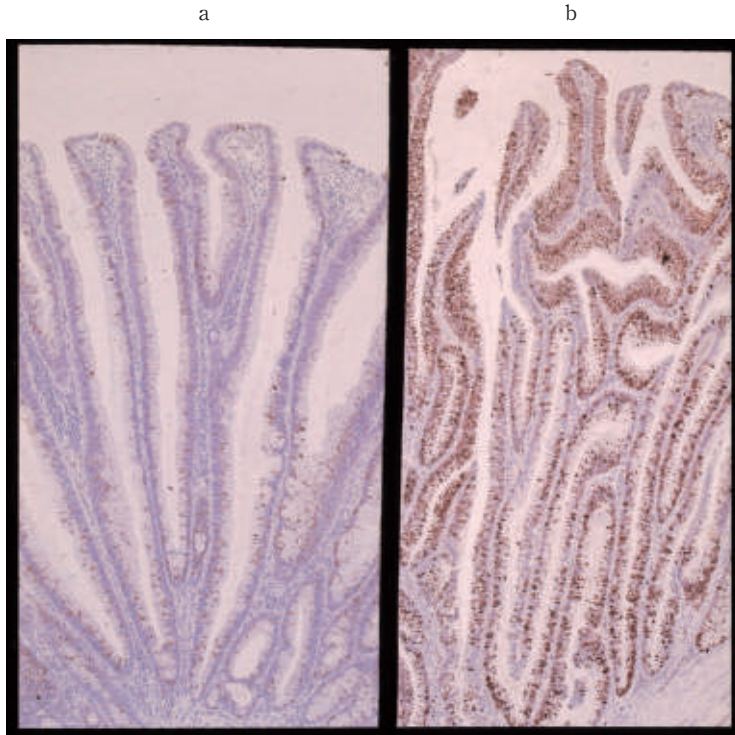


Fig. 5. Immunohistochemical staining of villous tumor with MIB-1 antibody
 a) MIB-1 positive cells are predominantly located in lower zone of crypts.
 b) MIB-1 positive cells are located throughout the crypts.

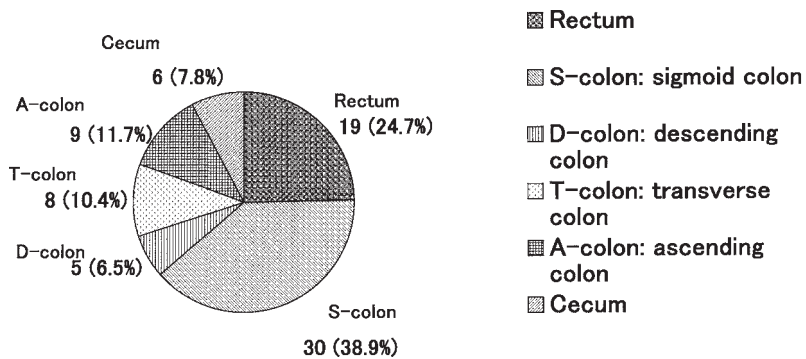


Fig. 6. The incidence of VT in the each location

Tokyo) を使用した。

統計学的処理については、分散分析にて有意差検定を行い、危険率5%以下を有意差ありとした。

また、VTの腺腫成分と比較するために、家族性大腸ポリポシス（以下FAP）5症例を用いて以下のように組織学的検討を行った。すなわち、総計2,025個のポリープについて tubular pattern

と villous pattern の占有率によって4型 (tubular, tubular>villous, villous>tubular, villous) に分類して腫瘍径ごとに集計した。

III. 結 果

1. 症例

前述のように設定した定義に従い VT として

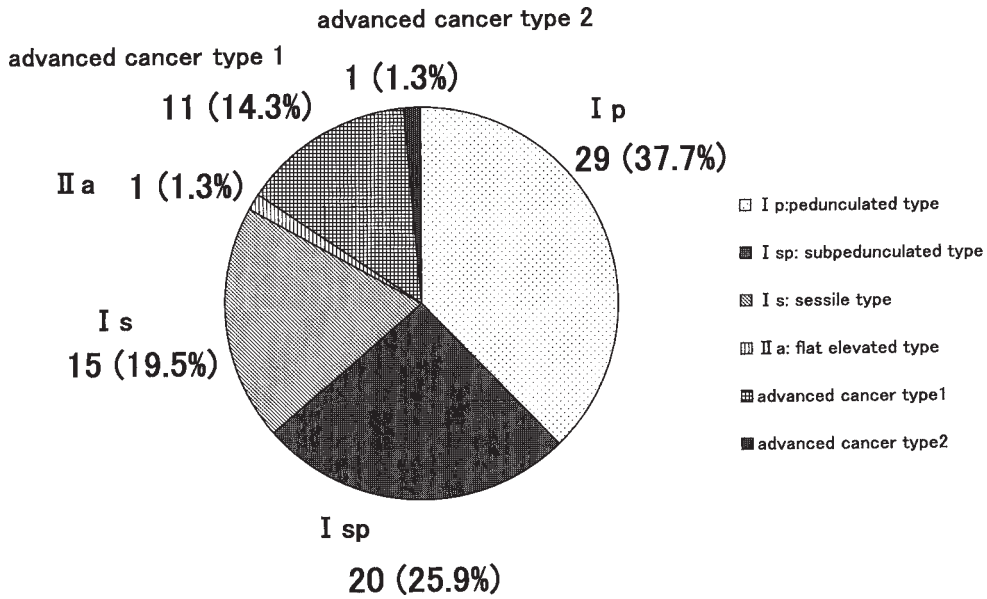


Fig. 7. Comparison of the macroscopic types in VT

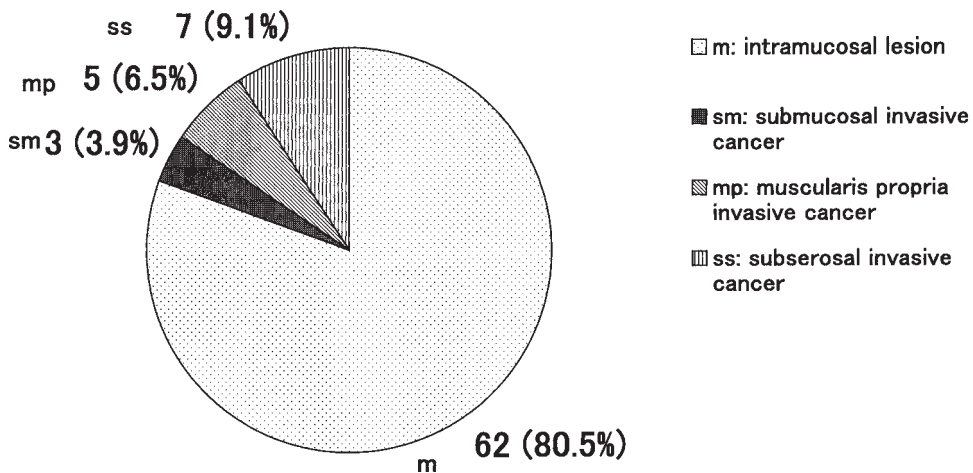


Fig. 8. Comparison of depth of VT

抽出された症例は、77例(内視鏡的切除51例、外科的切除26例)で、これらはそれぞれ同時期内視鏡的切除4,636例中の1.1%、外科的切除3,461例中の0.75%にあたる。

年齢は、32歳から83歳で平均 60.7 ± 11.5 歳であった。男女の比率は、男性が56例(72.3%)、女性が21例(27.3%)であった。

2. 局在部位, 肉眼型, 深達度

VTの局在部位は、直腸19例、S状結腸30例、

下行結腸5例、横行結腸8例、上行結腸9例、回盲部6例で、直腸とS状結腸で63.6%を占め、左側結腸に多かった(Fig. 6)。

肉眼型は、表在隆起型の有茎型(以下Ip)29例、亜有茎型(以下Isp)20例、無茎型(以下Is)15例、表面隆起型(以下IIa)1例、進行癌1型11例、進行癌2型1例で、ほとんどが隆起を呈する病変であり、とくに有茎性の病変が多く認められた(Fig. 7)。

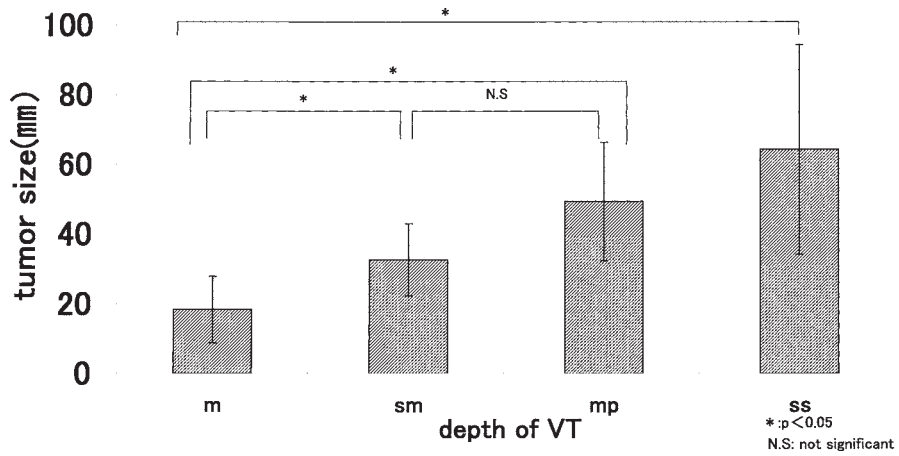


Fig. 9. Relationship between the tumor size and depth of VT

Table 1. Distribution of depth and size in VT

| | 10 ≥ mm | 11 ~ 20 mm | 21 ~ 30 mm | 31 ~ 40 mm | 41 ~ 50 mm | 51 ≤ mm | total |
|-------|---------|------------|------------|------------|------------|---------|-------|
| m | 15 | 26 | 13 | 8 | 0 | 0 | 62 |
| sm | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| mp | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| ss | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 4 | 7 |
| total | 15 | 26 | 15 | 12 | 3 | 6 | 77 |

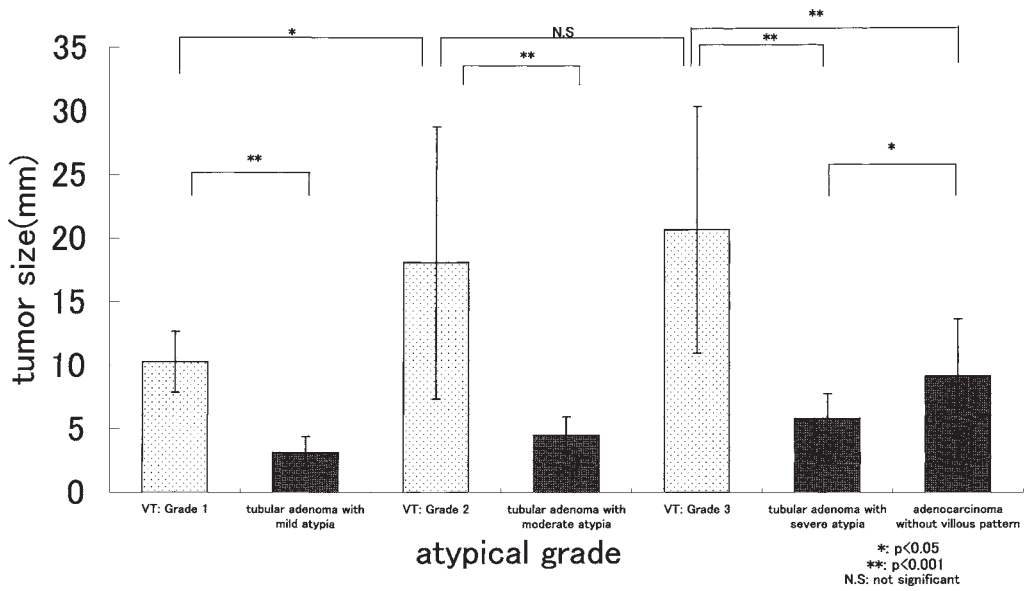


Fig. 10. Relationship between size and atypical grade of intramucosal VT and tubular adenoma (including adenocarcinoma)

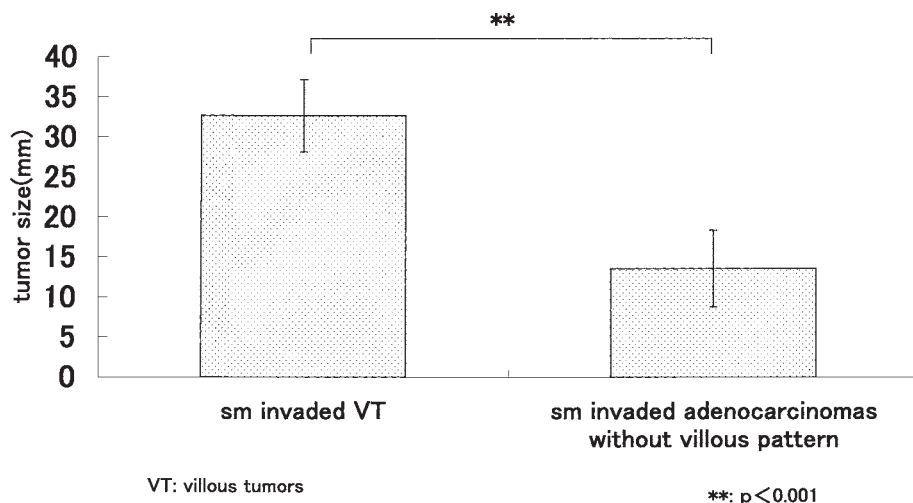


Fig. 11. Comparison of size of sm invaded tumors among VT and adenocarcinomas without villous pattern

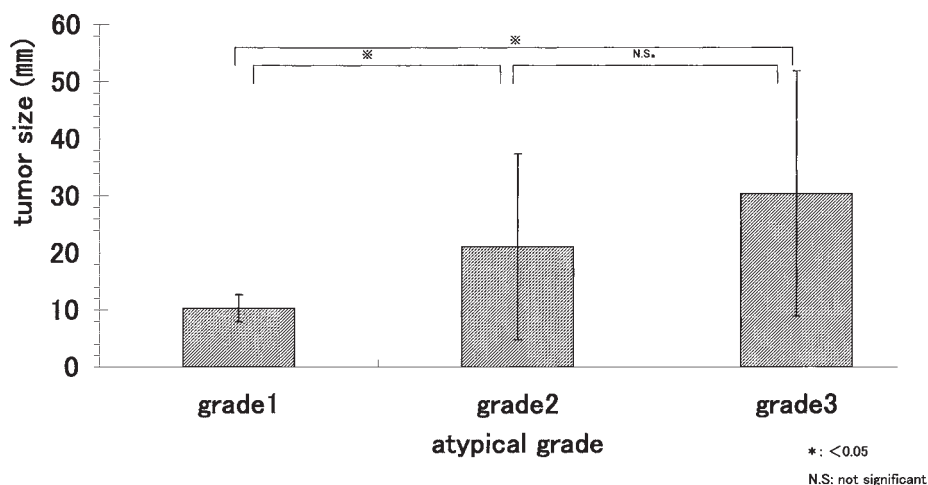


Fig. 12. Relationship between the tumor size and atypical grade of VT

病変の深達度については、粘膜内（以下 m）62 例，sm 3 例，固有筋層（以下 mp）5 例，漿膜（以下 ss）7 例で，84.4% が m あるいは sm にとどまっていた（Fig. 8）。深達度ごとの平均腫瘍径は，m が 18.4 ± 9.6 mm，sm が 32.7 ± 10.3 mm，mp が 49.4 ± 17.0 mm，ss が 64.3 ± 30.1 mm で，全体の平均腫瘍径は 25.2 ± 19.5 mm であった。sm 以下に浸潤した病変は，m 内の病変に比較して有意に平均腫瘍径が大きかった（ $p < 0.05$ ）（Fig. 9）。また，最小の病変は 6 mm 大の 2 例であり，5 mm 以下の病変は認めなかった。浸潤している病変では，13

例は 31 mm 以上の大きい病変であったが，2 例のみ 21~30 mm 大の sm であった（Table 1）。Villous pattern を伴わない高分化型腺癌で sm に浸潤した 50 例の平均腫瘍径は 13.6 ± 4.8 mm であり，VT の sm 浸潤例の方が有意に大きかった（ $p < 0.001$ ）（Fig. 10）。

深達度 m 62 例，sm 3 例，mp 5 例，ss 7 例の内，sm から ss までの例はすべて粘膜内で癌（異型度 3）を伴った病変である。一方，m 病変中では，純粋な腺腫のみの病変と癌を伴った病変が混在していることになる。その内訳は異型度 1 が 4 例

Table 2. Distribution of the size and atypical grade of VT

| | 10≧mm | 11~20 mm | 21~30 mm | 31~40 mm | 41~50 mm | 51≦mm | total |
|---------|-------|----------|----------|----------|----------|-------|-------|
| Grade 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Grade 2 | 8 | 13 | 7 | 3 | 0 | 1 | 32 |
| Grade 3 | 5 | 11 | 8 | 9 | 3 | 5 | 41 |

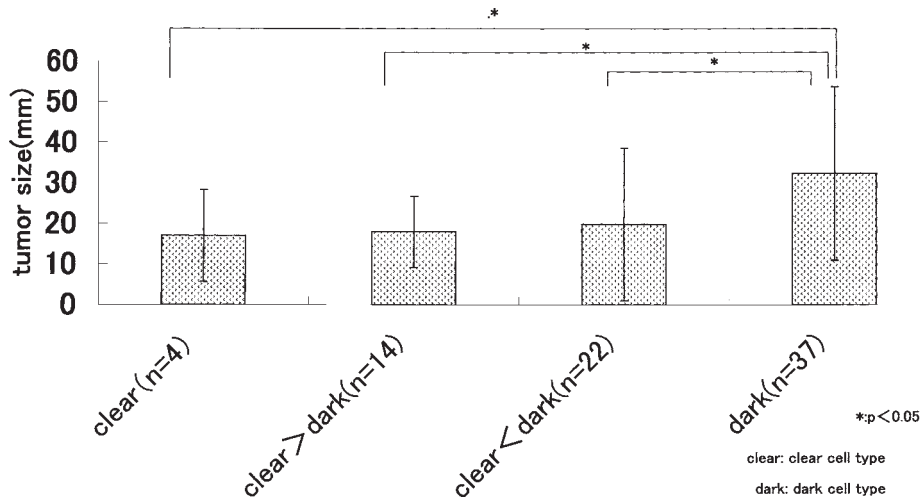


Fig. 13. Relationship between the tumor size and cell type of VT

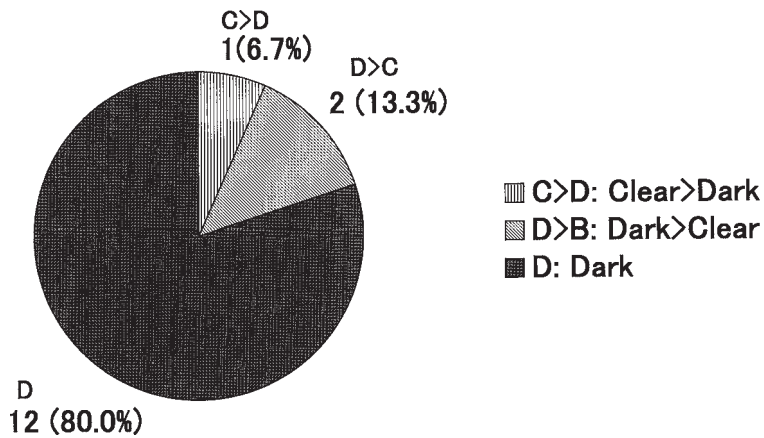


Fig. 14. Ratio of intramucosal cell type in invasive VT

(6.4%) で平均腫瘍径 10.3 ± 2.4 mm, 異型度 2 が 29 例 (46.8%) で 18.1 ± 10.7 mm, 異型度 3 が 29 例 (46.8%) で 20.7 ± 9.7 mm であった。腺管腺腫, および villous pattern を伴わない m 内にとどまる高分化型腺癌の平均腫瘍径は, 軽度異型腺腫 (16 例) が 3.1 ± 1.3 mm, 中等度異型腺腫 (420 例) が

4.5 ± 1.5 mm, 高度異型腺腫 (264 例) が 5.8 ± 1.9 mm, 高分化型腺癌 (250 例) が 9.2 ± 4.5 mm で, 異型度が同程度の場合を比較すると, VT の方が有意に大きかった ($p < 0.001$) (Fig. 11).

3. 異型度と腫瘍径

平均腫瘍径は, 異型度 1 において 10.3 ± 2.4

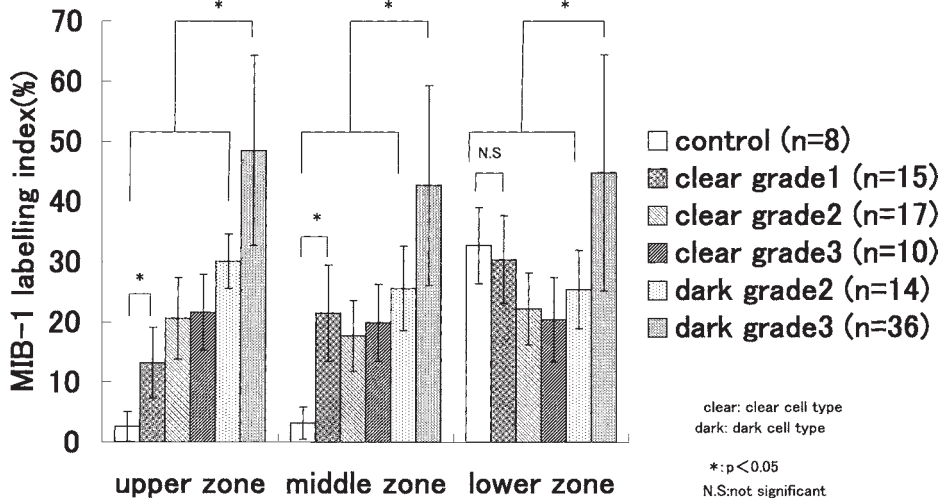


Fig. 15. MIB-1 labelling index of VT

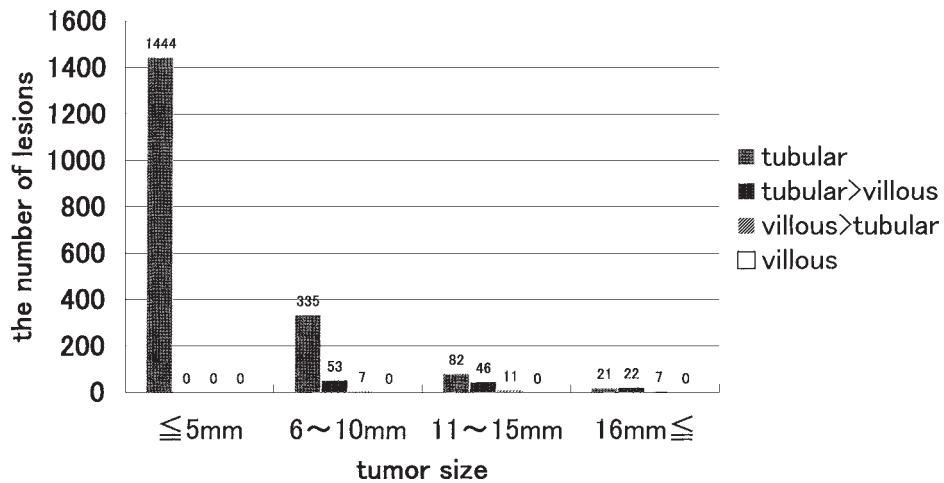


Fig. 16. The number of lesions in each component of tubular and villous pattern in different tumor size of FAP

mm, 異型度 2 において 21.2 ± 16.3 mm, 異型度 3 において 30.4 ± 21.5 mm と異型度が高くなるにつれて平均腫瘍径が大きくなっていった (Fig. 12). また, 異型度 3 は病変が小さい病変から大きい病変まで幅広く分布していることが特徴的であった (Table 2).

4. 細胞質色調

腫瘍径の平均は明調型が 4 例で 12.5 ± 6.0 mm, 明調優位型が 4 例で 18.0 ± 8.7 mm, 暗調優位型が 22 例で 19.8 ± 18.8 mm, 暗調型が 37 例で 32.4 ± 21.4 mm であった. 暗調型は他の 3 型に比べて有

意に平均腫瘍径が大きかった ($p > 0.05$) (Fig. 13).

また, sm 以下への浸潤癌 15 例に限定すると, 明調優位型 1 例, 暗調優位型 2 例, 暗調型 12 例で, 暗調型が 80% を占めた (Fig. 14).

5. 増殖細胞の分布

各型の MIB-1 index は, 正常大腸粘膜では表層部 (以下 U) $2.6 \pm 2.5\%$, 中層部 (以下 M) $3.2 \pm 2.7\%$, 腺底部 (以下 L) $32.7 \pm 6.3\%$ で腺底部に増殖帯が分布していた. VT において, 明調型腺管の異型度 1 (15 腺管) では U $13.2 \pm 5.9\%$, M $21.5 \pm 8.0\%$, L $30.4 \pm 7.3\%$, 異型度 2 (17 腺管) が U

20.6±6.8%, M 17.7±5.9%, L 22.2±6.0%, 異型度 3 (10 腺管) が U 21.6±6.3%, M 19.9±6.4%, L 20.4±7.0% であった。明調型腺管で異型度 1 程度のもは、正常大腸粘膜と同様に増殖細胞の分布は腺底部優位であるが、表層部の増殖活性も正常大腸粘膜よりは高値であった。一方、VT の暗調型腺管では、異型度 1 の腺管はなく、異型度 2 (14 腺管) が U 30.1±4.5%, M 25.6±7.0%, L 25.4±6.5%, 異型度 3 (36 腺管) が U 48.5±15.8%, M 42.7±16.6%, L 44.8±19.6% であった (Fig. 15)。異型度が高く細胞質の色調が暗調となると、増殖活性が高値になった。とくに、暗調型で異型度 3 の腺管は、他の型に比して U, M, L どの層でも有意に高値であった ($p < 0.05$)。

6. 家族性大腸ポリポーシス (FAP) の腺腫性病変の検討

5 mm 以下のポリープ 1,441 個はすべて tubular pattern のみから成っていた。6~10 mm は、tubular pattern 335 個、tubular > villous pattern が 53 個、villous > tubular pattern が 7 個、以下 11~15 mm がそれぞれ 82, 46, 11 個、16 mm 以上が 21, 22, 7 個であった。すなわち、大きくなるにつれて villous pattern を有する病変の頻度が高くなっていった。すべて villous pattern のみで構成されるポリープは認めなかった (Fig. 16)。

IV. 考 察

VT の定義にはいまだ確立されたものはない。臨床の場では、おもに Ewing¹⁶⁾ のように肉眼的所見を重視して診断することが多い。Wolf のいう X 線診断の特徴的所見²³⁾、すなわち fine lacework pattern, irregular splotchy appearance, finely nodular appearance, reticulated pattern も Jackman & Beahrs のいうその特異な形態に由来している。一方で、Jackman らは VT の組織学的特徴として、① 中心に結合組織の芯を有し、上皮で覆われた細長い指の様な突起 (finger-like projection) から成る腺腫である、② 典型的な goblet cell から成り、腺管構造要素は比較的乏しい、③ 上皮内癌 (carcinoma *in situ*) の病巣がしばしば見られるが、構造異型は乏しい、④ 病変は粘膜下層に浸潤することは少なく、多くは粘膜固有層に限局する、といった 4 つを挙げて

いる²⁾。柳澤ら、廣田ら、岩下らも肉眼的、組織学的に総合して定義し、検討を行なっている⁶⁾²⁴⁾²⁵⁾。すなわち、VT の定義は、その特異な肉眼形態とそれを反映する組織所見をもって定義されている。VT の名称は、その特異な肉眼型からつけられたもので、その考え方を尊重すると肉眼所見上からその腫瘍を診断できる定義でなくてはならないが、今回は組織学的特徴を重視し、基本的に Jackman の定義に準拠して検討した。しかし一方で、1 病変内における villous pattern の含有率の規定については、過去の報告では、組織学的に絨毛成分の割合が 33% から 90% 以上と定義されており⁶⁾⁷⁾²⁶⁾²⁷⁾、一定した見解はない。

今回、われわれは VT の定義を組織学的に前述の villous pattern が 25% 以上の病巣としたが、これは過去の報告より低占有率である。これは、肉眼写真と組織所見を詳細につけ合わせた結果、病巣全体の 25% 以上あれば肉眼的にも十分 VT と判定可能と判断したことによる。

また、従来 VT は、腺腫様の異型の低い組織所見を保ちつつ浸潤する例が見られ、高度異型腺腫と高分化型腺癌との鑑別が組織学的に困難なものも認められる³⁾⁴⁾。そこで今回、腺管の異型度については、高度異型腺腫と高分化型腺癌をまとめて独自に 3 段階に分類して検討を行った。

本邦の VT の頻度は、大腸腫瘍性病変の 0.7% から 5.6%⁶⁾⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾ と報告されている。今回の検討では、内視鏡的切除例 1.1%、外科的切除例 0.75% であるが、当然のごとくその定義により頻度には差が出てくる。欧米での頻度は 8.97% から 9.7% と報告されており、本邦より高頻度である³⁰⁾³¹⁾。年齢は、60 歳前後が多いと報告されており¹⁵⁾²⁵⁾³²⁾、今回の調査と一致する。性差はないという報告が多いが⁶⁾¹⁵⁾²⁷⁾³³⁾、今回の検討では男性が 72.3% と多かった。今回の採取検体には職域検診を中心とする関連施設より得られた病変も含まれており、このことが男女比に影響している可能性が考えられた。部位は、直腸・S 状結腸に好発するという報告が多く³⁾⁷⁾¹⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾、今回も 63.6% と同様であった。肉眼型は有茎性病変が多かったが、松川ら⁷⁾ も有茎性病変が過半数を占めると報告している。しかし、無茎性病変が多いとする過去の報告⁶⁾¹⁵⁾²⁷⁾²⁹⁾³²⁾ もみられる。

VT の malignant potential については、癌を併存する病変が腺管腺腫より多いことから、Morson³³⁾ や Enterline ら¹⁵⁾ のように、悪性度が高く癌に近い病変であると従来は考えられてきた。一方で柳澤らは、絨毛腺腫と腺管腺腫の大きさを揃えてそれぞれの大きさに対する腺腫内癌合併率を検討した結果、その率は前者の方が低く、むしろ本来の生物学的悪性度は低いのではないかと主張している²⁴⁾。また、局所切除例の手術成績は根治的手術施行例と変わらず、生物学的悪性度は低く予後は良好とも報告されている³⁴⁾。また一方では、細胞増殖とアポトーシスの検討からも悪性度は低いと報告されている³⁵⁾。

今回の検討において VT は、腫瘍径の増大に伴いその異型度が増加し、sm 以下への浸潤癌も増加する傾向にあった。その点では、腺管腺腫と類似した性格を示した³⁶⁾。m 病変での検討では、腫瘍径が 10 mm を超えた段階で悪性化が起きる可能性が高く、さらに sm 病変の検討では腫瘍径が 30 mm を超えた段階で sm への浸潤が起き始める可能性が高いと考えられた。腺管腺腫は、今回の検討でも平均腫瘍径から 10 mm を超えると悪性化を考えなければならないと思われ、過去の報告をほぼ裏づけている³⁶⁾。それに対して VT の場合、異型度 3 は腺管腺腫の高度異型腺腫と高分化型腺癌にあたる病変が混在しているにもかかわらず、villous pattern を有しない高分化型腺癌と比較しても有意に大きく、かなり大きくならないと悪性化しないものと考えられた。また、今回検索した全 77 病変中 m 病変は 62 病変、80.5% と高頻度であり、sm に浸潤する腫瘍径も villous pattern を含まない高分化型腺癌と比較して大きく、31~50 mm ときわめて大きい病変にもかかわらず、腺腫、癌を含めて非浸潤性の病変がみられる点も特徴的であった。すなわち、VT はきわめて大きくなっても、癌を伴わない腺腫がみられたり、異型度が高く癌化を有する病変でも浸潤しにくい病変であり、この点が腺管腺腫と比較して大きく異なる点と考えられた。

増殖細胞の同定については、³H-thymidine³⁷⁾、BrdU (bromodeoxyuridine)³⁸⁾ 等を用いた報告があるが、手技が煩雑で、結果も不安定であるなどの欠点があった。今回用いた抗 MIB-1 抗体は、

核内 Ki-67 抗原を同定する抗体で、細胞増殖期の G1 後期から G2+M 期にある細胞核を同定する³⁹⁾。MIB-1 抗体は、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片で非常に安定して増殖細胞を同定できる⁴⁰⁾⁴¹⁾。大腸正常粘膜の増殖細胞動態についての基礎的研究では、増殖細胞が腺管深層部に局在し、深層部から表層部へと細胞更新が行われていることが明らかになっている⁴²⁾⁴⁵⁾。また、腺腫では、増殖細胞が腺管表層部に分布し、さらに癌になると増殖細胞は腺管全長にわたり分布するようになるといわれている²²⁾。このように大腸では、正常腺管および腫瘍腺管で増殖細胞の分布様式が一定しており、増殖細胞の分布評価が比較的容易な臓器であるといえる。一方、VT は、とくに生検診断のような小さな限られた標本では、悪性度評価に難渋する。そこで、今回われわれはどのような病変がより悪性度が高いかを明らかにする目的で、柳澤らの分類²⁰⁾ に従い、VT の細胞質の色調を明調型、明調優位型、暗調優位型そして暗調型の 4 型に分類し、増殖細胞分布を加味して検討を行った。明調型とは、細胞質内に粘液が豊富に貯えられている細胞で、これは正常大腸円柱上皮の有する粘液産生能が保たれている細胞であり、正常大腸円柱上皮に機能的に分化している細胞である。一方、暗調型は、粘液産生能がなく、機能的に未分化な細胞といえる。上記のように分類した結果、暗調型では異型度 1 の腺管は見られなかった。また、暗調型の病変は他の型に比較して有意に大きい病変が多く、かつ浸潤癌で多くみられた。

さらに、明調・暗調型腺管について各異型度別に MIB-1 index を算出した。MIB-1 index は、明調・暗調を問わず異型度が高くなるに従い高くなる傾向が見られた。色調別に比較すると、異型度 2 の暗調型腺管はすべての異型度の明調型腺管より U, M, L 各層で高い MIB-1 index 値を示した。さらに異型度 3 の暗調型腺管は、異型度 2 の暗調型腺管よりも有意に高い MIB-1 index 値を示していた。以上より、暗調型腺管は、明調型腺管に比してその増殖活性が高く、より悪性度が高いことが示唆された。すなわち、VT を生検し、病理標本にて暗調型腺管を認めた場合には、悪性の性質を強く疑わなければならないと考えられた。VT は大きい病変が多く、通常は 1 病変中に異なる異

型度や色調の腺管が混在して存在している。その病変の悪性度を知るためには、異型度が高い暗調型の腺管がどの程度含まれているのかを評価しなければならないと考えられる。VT を認めた場合には、生検で可能な限り複数の切片を採取し、組織学的に評価した上で治療法を選択する必要があると考えられた。

一方、VT の起源については、Dukes らの腺管腺腫と腫瘍起源が異なるという説⁴⁶⁾、Morson らの腺管腺腫との腫瘍起源は同一で両者の差異は単に組織構築の差に過ぎないという説⁴⁷⁾がある。今回の検討において、全体がすべて villous pattern で占められている病変はなく全例様々な割合で tubular pattern を有していたこと、VT の最小の病変は 6 mm 大であったこと、FAP の中でも 5 mm 以下の VT は認めなかったことより、VT は腺管腺腫を基盤にし、その大きさの増大に伴って形成されてくるものと推察された。

V. 結 語

1. 従来癌化率の高い病変と考えられていた VT が、腺管腺腫に比して生物学的悪性度は低いものと考えられた。

2. 暗調腺管を有する病変は、悪性度が高いものと考えて治療法を選択する必要があると考えられた。

3. VT は腺管腺腫を基盤にして発生してくるものと推察された。

本論文の要旨は、第 86 回日本病理学会総会(札幌)、第 84 回日本消化器病学会総会(横浜)にて発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科戸田剛太郎教授に深謝いたします。また、本研究にあたりご協力いただきました病理学講座の教室員ならびに技師の方々に感謝申し上げます。

文 献

- Holmes T. Villous tumors of the rectum. *Trnas Path Soc* 1861; 12: 120-1.
- Jackman RJ, Beahrs OH. Tumors of the large bowel. Philadelphia: WB Saunders; 1968. p. 131-45.
- 喜納 勇, 中村真一. 大腸絨毛腫瘍: 絨毛腺腫の
- 実体と特徴. 医のあゆみ 1982; 122: 519-26.
- 4) 岩下明德, 飯田三郎, 岩下俊光, 森 正樹, 村山寛. 大腸 villous tumor の病理診断. 胃と腸 1986; 21: 1303-16.
- 5) 松川正明, 根来 孝, 碓井芳樹, 山田 聡, 韓 東植, 白壁彦夫 ほか. 大腸の villous tumor. 胃と腸 1986; 21: 1317-24.
- 6) Muto T, Kamiya J, Sawada T, Morioka Y. Morphogenesis of human colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 257-62.
- 7) Sunderland DA, Birkley GE. Papillary adenomas of the large intestine: a clinical and morphological study of forty-eight cases. *Cancer* 1948; 1: 184-207.
- 8) Oslon RO Jr., Davis WC. Villous adenomas of the colon, benign or malignant? *Arch Surg* 1969; 98: 487-92.
- 9) McCabe JC, McSherry CK, Sussman EB, Gray CF. Villous tumors of the large bowel. *Am J Surg* 1973; 126: 336-42.
- 10) Wheat MW Jr., Ackerman LV. Villous adenomas of the large intestine: clinicopathologic evaluation of 50 cases of villous adenomas with emphasis on treatment. *Ann Surg* 1958; 147: 476-87.
- 11) Jahadi MR, Bailey W. Papillary adenomas of the colon and rectum: a twelve-year review. *Dis Colon Rectum* 1975; 1249-53.
- 12) Quan SH, Castro ELB. Papillary adenomas (villous tumors): a review of 215 cases. *Dis Colon Rectum* 1971; 14: 267-80.
- 13) 佐々木喬敏, 王本文彦, 丸山雅一, 杉山憲義, 横山善文, 竹腰隆男 ほか. 大腸 villous adenoma 37 例の検討. 胃と腸 1982; 17: 1151-60.
- 14) Ewing MR. Villous tumours of the rectum. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1950; 6: 413-41.
- 15) Enterline HT, Evans GW, Mercado-Lugo R, Miller L, Fitts WT. Malignant potential of adenomas of colon and rectum. *JAMA* 1962; 179: 322-30.
- 16) Hines MO, Hanley PH, Schramel R. Villous tumors of the colon: clinical experienrience with 37 cases. *South Med J* 1955; 48: 891-7.
- 17) 原岡誠司, 岩下明德, 八尾隆史. 大腸 villous tumor: 定義と問題点. 早期大腸癌 2001; 5: 9-22.
- 18) 伴 慎一, 大倉康男, 中村恭一. 大腸 villous tumor の病理組織学的特徴と組織診断. 早期大腸癌 2001; 5: 81-93.
- 19) 大腸癌研究会. 大腸癌取扱い規約. 第 6 版. 東京:

- 金原書店; 1998. p. 60-90.
- 20) 柳澤昭夫, 加藤 洋, 菅野春夫. 大腸癌の発生: 腺腫の明調細胞型・暗調細胞型との関係. 医のあゆみ 1982; 122: 428-35.
 - 21) 斎藤彰一, 池上雅博, 小野雅史, 佐藤泰弘, 一之瀬方紀子, 佐々木知也 ほか. Serrated adenoma および mixed hyperplastic adenomatous polyp の臨床病理学的検討. Gastroenterol Endosc 1998; 40: 12-21.
 - 22) 二村 聡, 池上雅博. 大腸原発各種ポリープの増殖細胞分布とその組織病理学的意義. 慈恵医大誌 2000; 115: 57-72.
 - 23) Wolf SB. Roentgen diagnosis of the villous tumors of the colon. AJR 1960; 84: 1093-104.
 - 24) 柳澤昭夫, 菅野春夫, 加藤 洋. villous adenoma: その臨床病理学的特徴と malignant potential について. 臨床医 1983; 9: 231-9.
 - 25) 廣田映五, 花城清史, 滝沢千晶, 板橋正幸, 北条慶一, 森谷宣皓 ほか. 大腸 villous tumor の病理診断. 胃と腸 1986; 21: 1295-302.
 - 26) 味岡洋一, 内田克之, 田口夕美子, 野田 裕, 渡辺英伸 ほか. 大腸 villous tumor 50 例の臨床病理学的検討. 胃と腸 1986; 21: 1285-93.
 - 27) 飯田三雄, 岩下明德, 八尾恒良, 桑野恭行, 興梠憲男, 松井敏幸 ほか. 大腸 villous tumor の診断: 組織所見と切除標本肉眼所見, X 線および内視鏡所見との比較を中心に. 胃と腸 1986; 21: 1343-55.
 - 28) 大久保恭子, 松永厚生, 野村美樹子, 内海 潔, 平澤 大, 鈴木 敬 ほか. villous tumor の内視鏡診断 特徴的臨床像. 早期大腸癌 2001; 5: 23-8.
 - 29) 長谷川かをり, 屋代庫人, 長廻 勉. 大腸絨毛腫瘍 (腺腫・早期癌) の内視鏡的検討. 胃と腸 1986; 21: 1325-33.
 - 30) Muto T, Icikawa K, Kino I, Nakagawa K, Sugano H, Bussey HJR, Morson BC. Comparative histologic study of adenomas of the large intestine in Japan and England, with special reference to malignant potential. Dis Colon Rectum 1977; 20: 11-6.
 - 31) Shinya H, Wolff W. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. Ann Surg 1979; 190: 679-83.
 - 32) 芳野純治, 中澤三郎, 小池光正, 福井 明. 大腸絨毛腺腫 (腺管絨毛腺腫) の形態的検討 特に小病変について. 胃と腸 1986; 21: 1335-41.
 - 33) Morson BC. Precancerous and early malignant lesion of the large intestine. Br J Surg 1968; 55: 725-31.
 - 34) Pollard SG, Macfarlane R, Everett WG. Villous tumors of the bowel. Br J Surg 1988; 130: 910-2.
 - 35) Ikenaga M, Takano Y, Ohtani Y, Tsukamoto H, Hiki Y, Kakita A, et al. Low levels of apoptosis and proliferative activity in colorectal villous tumors: comparison with tubular tumors. Pathol Int 1998; 48: 453-9.
 - 36) 池上雅博, 劉 鉄成, 斎藤彰一, 鈴木俊雅, 佐藤泰弘, 一之瀬方紀子 ほか. 大腸 sm 癌からみた大腸癌の自然史. 胃と腸 1996; 31: 1617-25.
 - 37) Caro LG, Van Tubergen RP, Kolb J. High resolution autoradiography. J Cell Biol 1962; 15: 173-88.
 - 38) Gratzner HG. Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: a new reagent for detection of DNA replication. Science 1982; 218: 474-5.
 - 39) Gerdes J, Lemke H, Baisch H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. J Immunol 1984; 133: 1710-5.
 - 40) Cattoretti G, Becker MH, Key G. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. J Pathol 1992; 168: 357-63.
 - 41) 渋谷 誠, 宇都宮洋才, 長村義之. MIB-1 抗体を用いた増殖期細胞の免疫組織学的同定法: パラフィン切片における抗原賦活法の検討. 病理と臨 1993; 11: 373-7.
 - 42) Mac Donald WC, Trier JS, Everett NB. Cell proliferation and migration in the stomach, duodenum, and rectum of man. radiographic studies. Gastroenterology 1964; 46: 405-17.
 - 43) 服部隆則, 有菌直樹. 大腸粘膜の細胞動態. 病理と臨 1988; 6: 874-80.
 - 44) Goodlad RA, Wright NA. Epithelial kinetics; control and consequences of alteration in disease. In: Whitehead R, editor. Gastrointestinal and oesophageal pathology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 97-115.
 - 45) Biasco G, Paganelli GM, Barbara L. Cell proliferation and kinetics of the gastrointestinal epithelium. In: Ming S, Goldman H, editors. Pathology of the gastrointestinal tract. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 155-65.

- 46) Dukes CE. An explanation of the difference between a papilloma and an adenoma of the rectum. Proc R Soc Med 1947; 40: 829-30.
- 47) Morson BC. The evolution of colorectal carcinoma. Clin Radiol 1984; 34: 425-31.