

日本における最近の大腸疾患

入江 宏¹⁾・浅野 安信²⁾

1) 帝京短期大学 ライフケア学科 2) 帝京大学 医療技術学部

【抄録】

大腸の疾患は時代とともに変化する。現在の日本では約 30-40 年前には少ないとされ、欧米に多いとされた潰瘍性大腸炎やクローン病が増加した。これは欧米化した食事をはじめとする生活の変化と関係が深いとされる。また、内視鏡の進歩は大腸の polyp の観察を容易にし、polypectomy が汎用されるようになり、大腸ポリープの摘出も慢性炎症性腸疾患と同じように増加している。摘出された polyp の組織の詳細が研究され、ポリープの一部から癌が発生することが明らかになった。正常の上皮に刺激が加わり、遺伝子異常を生じると腺腫や癌が発生することが示唆され、従来、主に組織の形態から、腫瘍性や非腫瘍性と分けられていたポリープは遺伝子変異の検討から腫瘍との関係が検討され、ポリープに対する考え方に変化が生じている。Part 2 ではポリープにはどのようなものがあるか、また、ポリープに癌を併発する可能性があることが判明し、polypectomy が盛んになったが、polypectomy が行われても大腸の進行癌はそれほど減少していない。ポリープからの癌の発生は polyp が大きいほど高頻度となり、また、ポリープからの発癌には時間がかかることも明らかとなった。そのため、進行した大腸癌を減少させるにはポリープを経由せず正常の粘膜から生じる de-novo の癌の発見も重要であると考えられ、今後はポリープからの癌の発生ばかりを過剰に考えすぎないようにすることが重要で潰瘍性大腸炎やクローン病等を含めた慢性の炎症も前癌状態になる可能性も考え併せ治療を考える必要がある。

【キーワード】潰瘍性大腸炎、クローン病、腺腫、腺腫と癌の合併、de-novo 癌（新規に発生する癌）

I. 問題・目的

Figure 1 は腸チフスの小腸のパイエル板の病変の断面を示す。その形は進行癌の病変とよく似た形で、小腸病変の肉眼所見からは癌と勘違いする医者もいる。腸チフスは食物や飲み物に

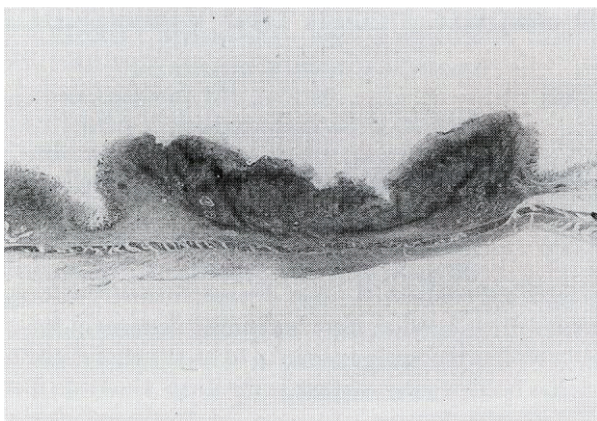


Figure 1. 腸チフスによる小腸の潰瘍病変
(ルーペ像)

混入したチフス菌が経口的に腸に至り、図にみられるような潰瘍を形成して血便や発熱といった症状を生じ、重篤な例では死亡する。医師でもこの病変を癌と勘違いをする理由はチフスといった疾患が最近の医者は見る機会が少なくなり、反対に大腸癌が多くなり、腸チフスの病変の肉眼的形態が大腸癌の癌病変と似ていることと感染性的大腸炎は減少し以前日本では珍しいとされた潰瘍性大腸炎やクローン病が近年は増加したことに等よる。

一方、内視鏡の進歩が大腸疾患の診断や治療に影響を与えた。大腸内の観察が容易かつ鮮明となり、生検による組織検査が一般的となり病理検査で臨床的にポリープとされる病変の組織学的特徴が明らかとなるにつれ、ポリープのうち腺腫に癌の合併することのあることが判明し、polypectomy が汎用されるようになった。しかしながら、進行した大腸癌の減少は顕著ではない。Part 2 ではそのことについてもふれる。

II. Part 1. 大腸の炎症性疾患

慢性炎症性腸疾患 (chronic inflammatory Bowel disease) (CIBD) という言葉は慢性経過の一般的な腸疾患を指す言葉であるが、現在 CIBD という言葉を使用する際には潰瘍性大腸炎やクローン病に限って使用することが多い。これはこうした特定の疾患が特に最近問題となっているためと思われる。ここではこの慢性炎症性腸疾患について述べ、また、最近問題となっている CIBD 以外の大腸疾患についても簡単に解説する。

潰瘍性大腸炎やクローン病は狭い意味でその疾患に特異的な変化が少なく、病変の大部分の変化は非特異的な炎症であるため、その疾患の診断に際しては患者の臨床症状、身体所見、X線所見、時には細菌や原虫等の感染の判定等も含めた総合的な情報が組織の顕微鏡的観察とともに重要である¹⁾。

顕微鏡で観察することは良悪性の判定のみではなく、炎症性疾患においても診断、病気の活動度、治療効果の判定をする際にも重要である。

サルモネラや赤痢等では疾患の治療に細菌培養が主要な役割を果たしたが、細菌感染による大腸炎は日本では減少し、大腸内視鏡が下痢や血便等を主訴にした炎症性腸疾患においても多くの患者で行われ、病変部の観察とその際生検で採取された組織は標本となり病理医により顕微鏡的に観察され臨床の所見を併せ総合的に診断がなされる。

1. 潰瘍性大腸炎

Figure 2a は約 30 年前に著者が大学でレントゲンの指導を受けていた時に、当時この疾患が珍しいということで見せられた血便の持続を主訴とした潰瘍性大腸炎患者 (27 才、女性) のレントゲンの写真である。写真では下行結腸から直腸にかけて粘膜部に無数の小さいバリウムの溜まりが見られるが、これは無数の潰瘍病変に入ったバリウムの陰影である。

潰瘍性大腸炎の病変は局在と広がり方により直腸型、直腸 - S 状結腸型、左結腸型、全長型等の亜型がある。一般には直腸に始まり S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸と広がり、治癒する際にはその逆方向で治癒し直腸の炎症が最後まで残るとされる。一般には 30 才—40 才台に多く。まれには 50 才を過ぎる例も見られ

る¹⁾。

Figure 2b は同じ症例の治癒した所見を示しているがバリウムの潰瘍部の溜まりは見られず、おおむね潰瘍は治癒している。大腸の左側に限局した病変から左結腸型とされる例と思われる²⁾。

潰瘍性大腸炎が日本で最初に報告された例は 1928 年稲田らによる 10 症例の報告とされ、1958 年には松永らにより 258 例が報告された。1975 年時点で 1000 人程度だったものが、2021 年には 25 万人まで増加している^{3) 4)}。

最近増加する原因は不明であるが、日本人の生活習慣、特に食生活が欧米に似てきたことが挙げられている。

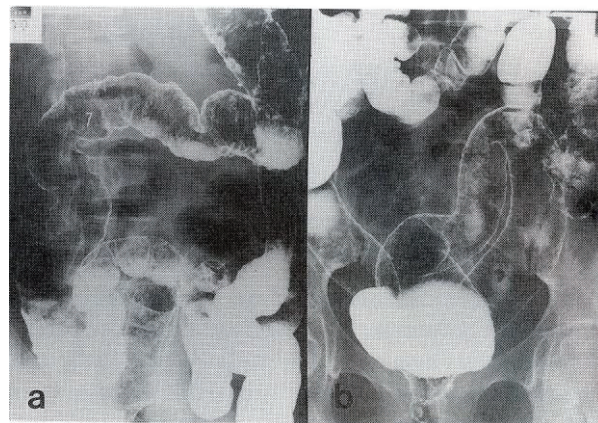


Figure 2. 注腸の X 線写真
(潰瘍性大腸炎, a: 活動期, b: 寛解期)

Figure 3 は潰瘍性大腸炎で切除された大腸で、この例では重症のため回盲部から直腸までの全大腸が切除された。特に S 状結腸から直腸にかけて出血が目立つ。この例のような重症例では術後患者は大腸切除により、人工肛門等の障害を生じることがあり、現在では一般には手術によらず、薬物療法が選択され、潰瘍性大腸炎の薬物治療としてサラゾピリンやペンタサなどの内服薬、プレドネマ、ペンタサの注腸製剤、さらに活動度が高い重症例の場合、ステロイドが使用される⁵⁾。しかしながら現在までのところ完全に治療しえる薬物がないため炎症を軽減させた寛解と言われる状態を目指し、且つそれを維持することが目的となるが、潰瘍性大腸炎の 1.6-2.0% 程度に大腸全体が障害され、急性の経過をとる例があり、toxic megacolon といわれ予後は悪く、外科手術が行なわれることもある。

また、薬物治療を行い10年程度経過した潰瘍性大腸炎の約10%程度に癌の合併が報告されており⁶⁾⁷⁾、患者は経時的に大腸の検査を受ける必要がある。

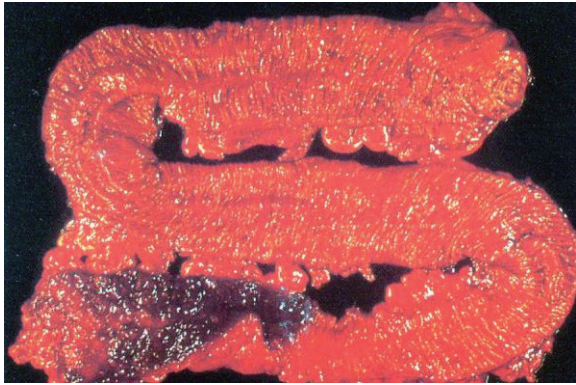


Figure 3. 潰瘍性大腸炎の切除大腸。
全腸にわたりびらんが見られ、S状結腸—直腸にかけて出血が目立つ。

2. クローン病

1932年にクローンにより regional enteritis と命名された疾患でその後、報告者の名をつけてクローン病とされ⁸⁾、本邦では1976年には130人程度であったものが2015年には39,799人となり2022年では約14万人の患者が報告されている³⁾⁴⁾。潰瘍性大腸炎と異なり、若年者に多く、病変は粘膜下を中心とし、大腸の回盲部や直腸に局限する例が多く、粘膜下から全層性に炎症が生じ、病状が進むと直腸狭窄や瘻孔を形成することが多い。臨床的にはクローン病で大切なことは肛門部の観察とされ、痔瘻、肛門周囲膿瘍、裂肛、肛門潰瘍等が特徴的で、Crohn's anusとも言われる概念すらある⁸⁾。慢性の出血性の下痢症状のある若い患者で直腸に痔の見られる場合クローン病を考えることは医師の常識の一つとされる。

また、大腸ばかりではなく、胃や十二指腸も傷害され、上部消化管内視鏡所見は竹の節状の外観を呈することが知られている⁹⁾。腸の病変は粘膜下が主体で腸の長軸方向に広がる。クローン病では肉芽腫を形成する炎症が特徴とされ、診断の根拠の一つともされる。難治性の跛行性の潰瘍を形成し全例ではないが、治癒時には単発または多発の狭窄を生じることがある (Figure 4)。直腸の潰瘍は穿通し、皮膚に至り痔瘻となることも多い。直腸の炎症は長期にわた

ると、痔瘻癌とされる癌の合併も知られている。また、クローン病は小腸や大腸を巻き込み、病変部と正常粘膜の部位が交錯して見られ、病変が多発する場合、治癒後 Figure 5a のような所見となり、これは Figure 5b に見られるイギリスの町の裏道路の敷石に似た肉眼所見を示し、cobble stone appearance と言われる。治療は根本的なものではなく、治療は潰瘍性大腸炎と似て寛解導入を目指すことが目的とされている。ステロイドや免疫調節の薬、最近では抗 TNF α 抗体なども使用されている⁵⁾。

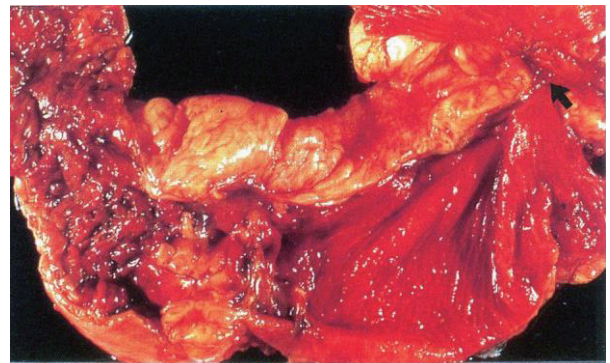


Figure 4. Crohn 病の大腸切除標本、
ほぼ炎症は寛解期に近いが、矢印の個所で単発の狭窄が見られる。

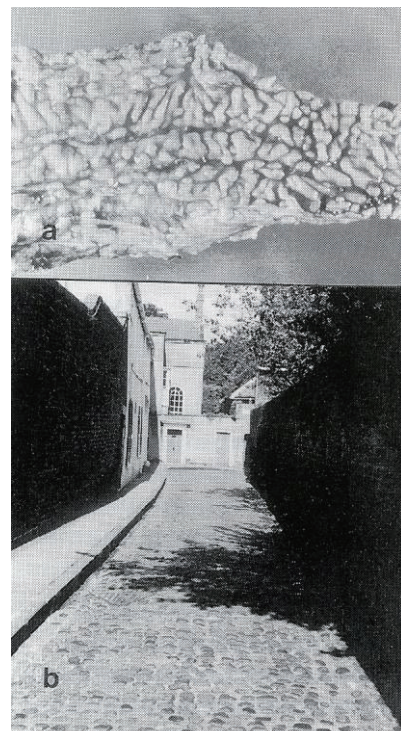


Figure 5. 上 (a) : Crohn の病変, 下 (b) : イングランドの道路の cobble stone

3. 潰瘍性大腸炎とクローン病の病態の差異

現在知られている潰瘍性大腸炎とクローン病の臨床的、病理学的特徴は Table 1 に示す通りである。

繰り返すが一般的には潰瘍性大腸炎は直腸に始まり proximal 側に連続性に広がる。クローンは不連続な限局した炎症であることや、炎症の深さの差とされる。潰瘍の深さが潰瘍性大腸炎ではクローン病より浅い。

潰瘍性大腸炎とクローン病の区別は難しい例もあり、組織学的には Figure 6a に示す如く、潰瘍性大腸炎は上皮の病変で、cryptitis や crypt abscess が見られるが、こうした所見は潰瘍性大腸炎に特異的な変化ではなく他の病気でもみられる。クローン病は粘膜下の炎症が主体の炎症で、肉芽腫が見られることが特徴的であるとされるが (Figure 6b)、肉芽腫は他の疾患でもみられることから、特異的とは言い難い。手術材料のような全体の見られる標本での鑑別が可能であるが、生検組織のような小片では両者の鑑別は難しいことが多い。

クローン病ではマクロファージや単核球の機能異常と関係があることが推察されており、その根拠は肉芽腫病変が、腸の病変部ばかりではなく大腸に接するリンパ節等にも見られるためであるとされる¹⁰⁾。しかしながら、この意見に

ついては反対の意見も多く、その意見では Crohn 病の異なるステージを観察したことによる拡がりの差による可能性が影響していると主張する¹¹⁾。

潰瘍性大腸炎とクローン病は約 80% 程度の例で区別されるといわれるが、20% の例では両者の区別が難しい場合があり inflammatory bowel

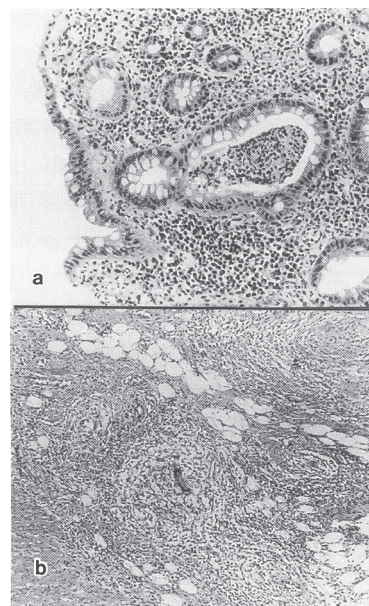


Figure 6. 上 (a) : 潰瘍性大腸炎の陰窩膿瘍を示す (HE, X100), 下 (b) : Crohn 病の肉芽腫を示す (HE, X100)

Table 1. 潰瘍性大腸炎とクローン病の大腸病変の比較

	潰瘍性大腸炎	Crohn 病
臨床経過	活動期と寛解期の繰り返し 約 50%	通常経過は遅い
	20-30%で劇症化	まれに劇症化
ステロイドの有効性	約 65%	まれ
病変の局在	連続性	不連続
直腸粘膜	ほぼすべての例で障害	50 %の例で正常
線維性狭窄	なし	あり
瘻孔形成	なし	あり
炎症性ポリープ症	広範にあり	なし又は少数例であり
炎症の深さ	浅い	深い
陰窩膿瘍	あり	なし
肉芽腫形成	まれにあり	60%の程度であり
悪性変化	長期にわたる例では5-10%に見られる。	まれにあり

disease unclassified (IBDU) とされ、手術例でも判定の難しい例は indeterminate colitis とされる例のあることから、同じような免疫反応が関与している可能性も推察されている。

また、潰瘍性大腸炎とクローン病は完全な治癒はしえないが、抗生物質で改善する例があり、潰瘍性大腸炎やクローン病が既知の菌の感染と関係のあることも推察されている。クローン病や潰瘍性大腸炎の患者では嫌気性菌の *spreptococcus magnus* の増殖が正常人よりも目立つことが観察され、この菌との関係も示唆されている¹²⁾。また、agglutinin の高値が腸管のバリアを菌の侵入に対して容易にしている可能性も推察されている¹³⁾。インテグリン $\alpha V\beta 6$ というタンパク質に対する自己抗体が潰瘍病変が多発する場合、瘍性大腸炎患者の約 90% に認められることが報告され、細菌に対する IgG4 抗体の出現も言われている。

また、遺伝的な背景によるとする説もあり、HLA と関係する免疫反応が影響すると考える説もある。その正確なことは不明であるが、家族歴が CIBD の患者の 15-40% 程度に見られることはこの疾患に環境や遺伝の影響のあることを意味している^{14, 15)}。

Shorter らによると潰瘍性大腸炎やクローン病は同じ原型の疾患で抗原や細菌、ウイルス、食事等に対する免疫反応の差から異なる病型を生じるとしている。おそらくはすべての人は取り込んだ菌の抗原に感作されるが、個々人の遺伝的な免疫反応の差がのちに異なる inflammatory bowel disease の発症に対する risk 要因となるものとしている¹⁶⁾。

本論文では UC と Crohn 病を中心に述べたが、他に現在日常で問題となる腸の炎症性疾患のいくつかについて紹介する。

4. 虚血性大腸炎

1963 年、Boley は腸管の主動脈の閉塞のない虚血性の腸疾患について報告をした。Morson も又乏血による腸疾患について報告している。一般には 50 才以上の男女に見られ、症状は腹痛、下痢、タール便である。原因は循環障害で hypertension、動脈硬化、糖尿病との関係が深い。大腸で小腸よりも多く見られるが、その理由は小腸よりも血流が少ないためである。大腸の左側特に脾彎曲部に多いとされる。重症度は乏血

の持続時間に影響があり、粘膜の浮腫から壊死にいたるまで様々で、致死的な症例もある¹⁷⁾。

Figure 7a は ischemic colitis を示す。この症例では DIC (播種性血管内凝固症候群) が乏血の原因と考えられた。一般に大腸炎で壊死があり患者が高齢である場合は虚血が原因であることが多ことを頭に入れておくことが重要とされる。

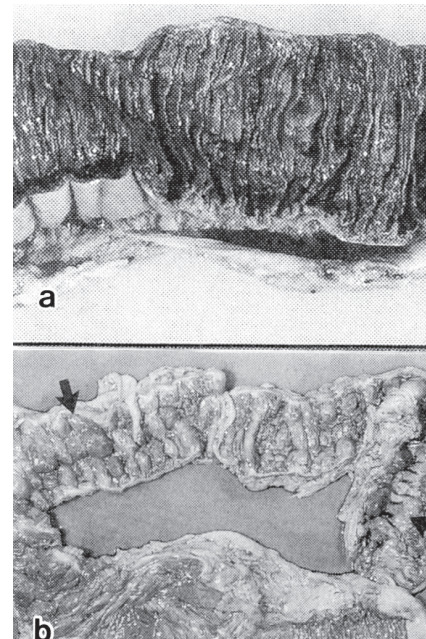


Figure 7. 上 (a) : 虚血性大腸炎, 下 (b) : 偽膜性大腸炎 (↓は偽膜の一部を示す)。

5. 偽膜性腸炎

Figure 7b の矢印に示すような黄緑色の偽膜が大腸の粘膜表面を覆う腸の病変を解剖例で時にみることがある。偽膜性腸炎として知られる病変で重篤な例は致命的である。この偽膜は境界明瞭で壊死した粘膜上皮、粘液、フィブリン、主に好中球からなる浸出物からなり、粘膜上皮を覆う偽膜とされる。この病変を発症した多くの患者は心臓血管系の手術や外科手術の際に以前から感染予防のため抗生剤治療を投与されている例が多く抗生剤との関係があるとされる。偽膜性腸炎で抗生剤抵抗性の化膿菌の存在がこの腸疾患にはたす役割が重要とされる。リンコマイシンとその analogue の clindamycine に抵抗性の *Clostridium difficile* により産生された enterotoxin がこの Type の腸炎を生じることが広く知られている^{19, 20)}。これらの菌により産生される毒素は循環障害を起こし、結果、偽膜性の腸炎を生じ、toxic なショックを生じることが医

学関係の試験問題にも良く出される事項として有名である。偽膜性腸炎の原因が toxic なショックのための循環障害による虚血にあることが判明しているが抗生物質が細菌にどのような影響を与え、末梢循環に影響するかの詳細は十分明らかにはなっていない¹⁹⁾。また、この疾患は抗生剤が出現する以前から知られており、抗生剤以外にも原因があることが判明している。

6. 薬剤性腸炎

薬剤による腸炎には2型が知られる。出血性大腸炎と偽膜性腸炎である。出血性腸炎は主に合成ペニシリンである ampicillin が原因の関係が深いことが判明している。症状は下痢、腹痛、テネスマス（裏急後重）が7日から数週間続く。偽膜やびらんが腸表面に見られそれは薬の服用に限られていることが偽膜性腸炎と一線を画している²¹⁾。

ここで述べた、虚血性腸炎、偽膜性腸炎や薬剤性大腸炎等は overlap した例も多く見られ、大腸の虚血性壊死は DIC や Schwartzman 反応と関係のあることも報告されている。こうした例では其々の大腸炎の診断の鑑別は難しい²²⁾。

7. 腸管型ベーチェット病

ベーチェット病は1991年には全国で1万8,300人の患者数があつたが、以降減少して、2015年の時点での患者数は約1.5万人程度となっている³⁾。

ベーチェット病の主な症状は、口内炎、外性器の潰瘍、皮膚炎、眼の炎症で、副症状として、関節炎、副睾丸炎、血管炎、消化器症状、神経症状がある。腸管型ベーチェット病は、特徴的な症状に乏しく、軽症の場合は、症状が無いこともある。回盲部が好発部位とされ、ベーチェット病の約20%に消化管病変や消化器症状を伴うとされるが腸の病変が軽いこともあり、大腸粘膜検査の生検の申込書にベーチェット病の有無について記載してほしいと病理検査の際に希望してくることが良く見られるが、大腸の病理組織検査でベーチェット病が診断されることは少ない。

他に血管系に由来する腸疾患には結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa) などがある。

8. 顕微鏡的大腸炎

大腸の組織標本を顕微鏡で観察して初めて

診断される疾患である。膠原線維性大腸炎 (collagenous colitis) とリンパ球浸性大腸炎の2つに分類される。長期にわたり水様下痢の再燃と寛解を繰り返して患者の生活の質を低下させる。詳細な原因は不明であるが、発症にプロトンポンプ阻害薬や非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) の投与が関与していることがあるとされる。顕微鏡で上皮下に抗原線維の集積が観察されるのが特徴的な膠原線維性大腸炎とその見られないリンパ球の浸潤のみのリンパ球性大腸炎がある。

9. その他の腸炎

この論文では近年の日本における比較的良好に見かける大腸炎に関して述べているため、近年の日本では少なくなった感染症等について慢性炎症性腸疾患に似た所見を呈する疾患については極く簡単に言及するにとどめる。

肉芽腫を形成する疾患ということで腸結核がある。現在でも油断のならない疾患で、癌の治療患者等で思わぬ時に観察することがある。

最近ではアメーバは東南アジアに旅行した人ばかりではなく散発性にも認められることから血便を主訴とする患者の回盲部の潰瘍や直腸の潰瘍性病変を診断する際には注意を要する。

Ⅲ. Part 2 大腸のポリープとポリープ症

大腸ファイバー・スコープが進歩し医療で一般的に使用されるようになり、大腸ポリープの発見や切除が容易に行われるようになり、病院で病理を専門とする医師にとり、大腸 polyp を診断すること機会が増加した。ポリープという言葉は粘膜の隆起性病変を指す臨床的な言葉で、ポリープという言葉自体に良悪性を示す意味はない。つまりポリープには良性のものも悪性のものも含まれる。

大腸ポリープの分類の概要は Table 2 に示す通りである。

ポリープはまた腫瘍性と非腫瘍性に分類される。腫瘍性のうち、悪性であるものは癌がポリープ内に見られるものである。良性の大腸ポリープは陰窩 (crypt) の増生する adenoma (腺腫) があり、非腫瘍性のものには従来分類では上皮細胞の過形成である hyperplastic polyp と炎症性 polyp, 過誤腫性 polyp 等がある。

Table 2. ポリープとポリポーシスの比較

ポリープ病変の型	単発例	多発例（ポリープ症）
腫瘍性	SSL：（過形成ポリープ，絨毛管状腺腫， SSA/P，鋸歯状管状腺腫） TA（腺腫）	家族性腺腫症
奇形腫	若年性 polyp, Peutz-Jeghers polyp	Juvenile polyposis, Peutz-Jeghers syndrome
炎症性	良性リンパ性ポリープ	炎症性ポリープ症 （仮性ポリープ症）
分類不能	過形成ポリープ	多発性化過形成ポリープ症

1. Adenoma（腺腫）.

一般に正常の大腸粘膜に APC 遺伝子等の異常が生じて腺腫になると考えられている。腺腫はその形態から比較的丸い管状腺腫とされるものと、一部が絨毛状に増殖する絨毛管状腺腫、また、全体が絨毛状となる絨毛腺腫がある。腺腫は正常の陰窩と比較しての構造的な差（構造異型）と核や細胞の形態的な差（細胞異型）というが、腺腫とされる polyp の中には正常の陰窩と比較して著しく異型の強い high grade とされるものがあり癌と区別の難しい異型のみられる例もある。一般に正常の大腸の粘膜の上皮細胞に様々の因子が働き、DNA のメチル化の異常や癌化にブレーキをかける APC 遺伝子に異常等を生じた上皮にさらに KRAS 遺伝子の異常等が加わり、腺腫の芽が生じて (Figure 8a)，増殖し腺腫となり (Figure 8b)，さらに、クロモゾーム 12q や p53 等の癌化の抑制遺伝子等に異常がおけると、発癌することが家族性の大腸腺腫症の研究等から示唆されてしている。

腺腫の芽は正常粘膜の遺伝子変異を起こす直接の原因となるものは先天的に遺伝子自体に問題があり自然に生じる例を除けば化学物質，ウイルス，細菌や毒素等の作用により誘導されることが想定されており，ホリープが一般に便の貯留する部分である直腸，S 状結腸，盲腸に多いことから食事やその内容に関係している可能性が示唆されている。

この polyp に癌が発生する adenoma-carcinoma sequence という事実は Morson により 1968 年に発表されたとされ^{22) 23)}，一般に大腸の polyp を切

除後，顕微鏡で組織を観察する際に時に見られる病変である。adenoma-carcinoma sequence の事実から腺腫が大腸癌の発生の機序の一つとして母地となることや，また進行した大腸癌の一部に腺腫の成分の見られる例もあることから腺腫が大腸癌の発生の機序の一つであることも判明している (Figure 9)。

一般に癌は既に述べたように簡単には発生せずさまざまな遺伝子異常の相乗効果により生じると考えられており，腺腫が大きくなればなるほど癌の合併する頻度が上昇することや腺腫に癌が合併するには 10 年程度かかるとされることから領ける。

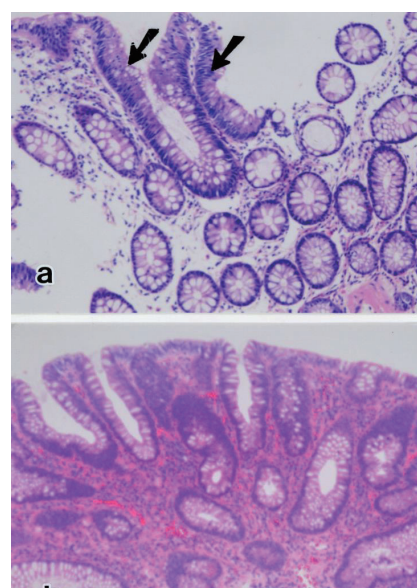


Figure 8. 上 (a) : Di-cryptal adenoma (矢印) (HE, x100), 下 (b) : Tubular adenoma (HE, x100)

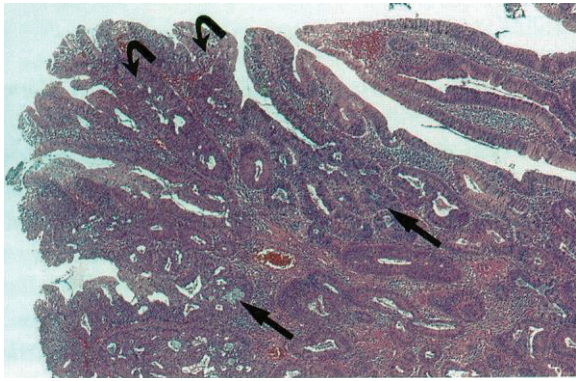


Figure 9. Adenoma-carcinoma sequence (HE, x100). 全体は腺腫だが、一部に癌が見られる (矢印)。

2. 過形成ポリープ

過形成ポリープは腺管の上皮の鋸歯状変化を伴う過形成性増殖からなるポリープである。S-状結腸や直腸に多く見られる。

この鋸歯状変化のある過形成の上皮も腺腫と同様に1陰窩の上皮に変化が生じ、上皮が鋸歯状のなった陰窩 (Figure 10a) が、増加し過形成ポリープを形成する (Figure 10b)。過形成ポリープは左側結腸に多く盲腸、上行結腸等には見られることは少ないことは Morson の Text にも記載がある。しかしながら、盲腸、上行結腸、横行結腸にも過形成ポリープに似た病変が見られることは以前から知られていた。こうした例では陰窩の底部の拡張や陰窩の分岐異常の見られる点で区別され、sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) (Figure 11a) と新たな名称がつけられた。また、腺腫に似た病変で上皮に鋸歯状の変化のある鋸歯状腺腫とされるポリープが区別され (Figure 11b)、従来の腺腫と過形成ポリープに対する考え方は最近変化し、鋸歯状の上皮変化の見られるポリープは純粋な腺腫に比較して頻度は低いものの癌化する性格があることから、国際的には前記の3種のポリープ、hyperplastic polyp は sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) や traditional serrated adenoma を併せて SSL (sessile serrated lesion) と名称に変更された^{24) 25) 26) 27)}。

胃にも似たような過形成 polyp があり、時に癌や異型上皮を合併することが発癌の芽となることを考えると同様な機序が働いていることがあり、今後名称が改まる可能性もあるかと思われる。

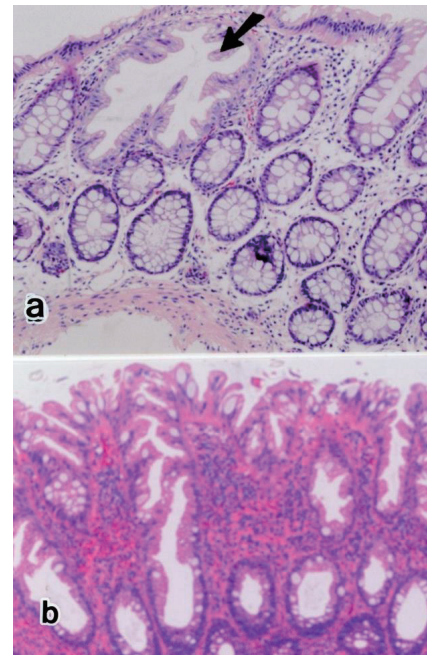


Figure 10. 上 (a) : Unicryptal hyperplastic epithelial change (矢印) (HE x100), 下 (b) : hyperplastic polyp (HE, x100)

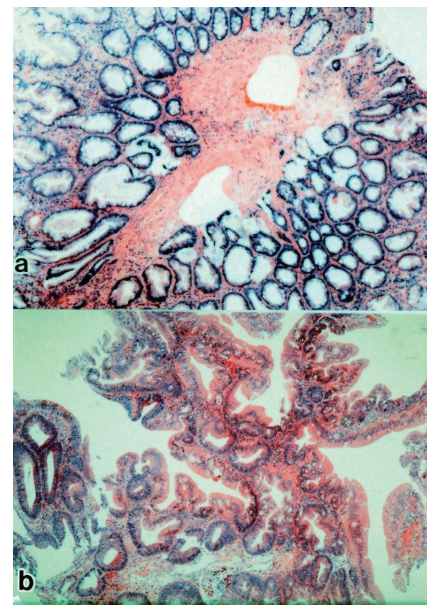


Figure 11. 上 (a) : sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) 陰窩は底部で水平方向に拡張するものや分岐異常が見られる。下 (b) : 鋸歯状腺腫は腺腫に似た所見だが ectopic crypt が見られることや crypt の上皮に鋸歯状変化があることから区別される (HS, x100)。

3. De-novo cancer (新規に発生する癌)

しかしながら、外科手術で摘出される進んだ癌すなわち進行癌に腺腫の合併する頻度は極端

に低くまた、adenoma等のポリープに癌が見られる頻度は約2%程度で、polypectomyが一般的に行われるようになって進行癌の発生する頻度に大きい変化のないことから、一般に見られる大腸癌の多くが腺腫由来とするには不十分で、進行癌の多くは正常の粘膜に直接癌の芽が生じる所謂、de-novo cancer由来と考えられている。このde-novoの癌は発生初期から急速に粘膜下に浸潤し、またリンパ管や静脈に浸潤する傾向が強い (Figure 12, 矢印)。Polypectomyが普及しても進行癌が顕著に減少しないことから、Ackerman や Sprattは大腸癌の多くはこのde-novo cancerからの発生を強調している^{28) 29)}。今後このde-novoの癌の発見の手法の進歩が大腸癌の減少に重要となろう。また、慢性炎症性疾患に癌が併発することも考えて炎症と発癌についても人の眼と頭脳による判断力の限界を広げるために内視鏡の画像の判定の際にAI (artificial intelligence) 等を使用することも考えられる。

4. 炎症性ポリープ

一般に潰瘍性大腸炎やクローン病のような炎症性腸疾患が先行してポリープが生じることがあり炎症性ポリープといわれる。多発することが特徴的である。粘膜の上皮の不完全な再生により、colitis polyposaとされる不可逆的な粘膜変化となる (Figure 13)。その病変の上皮は再生性で腫瘍性の変化は見られず、偽ポリポーシスという名称が適当であるとされている。リンパ濾胞の形成が目立ちそのため隆起して見えるポリープは良性のリンパ濾胞性ポリープとされ炎症性の隆起腫瘍と考えられている。また、単発の炎症性ポリープは外科切除断端見られ、これは切除部位の修復過程で生じるとされ、異形成や悪性変化は見られない。

5. 過誤腫性ポリープ

Juvenile polyp や Peutz-Jeghers type polyp (PJS) がこの範疇に入る。いずれも過誤腫に分類される、過誤腫とは特定の細胞が臓器内で過剰に増殖した状態。腫瘍と奇形の間間的な存在で、一般には腸の粘膜レベルでの奇形とされ、若年者で見つかることが多い。癌の合併は一般には見られないとされる。

過誤腫性ポリポーシスには Peutz-Jeghers 症候群 (PJS)、若年性ポリポーシス症候群、Cowden

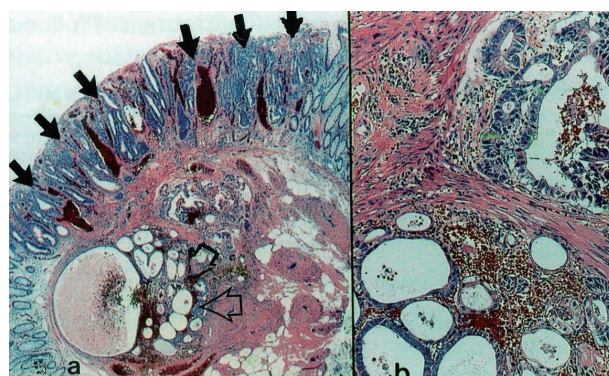


Figure 12. 左 (a) : de-novo の癌, 矢印部分は癌を示す。(HE,x100), 右 (b) : (a) の一部の拡大, 上皮下に癌が浸潤でしている個所を示す。(HE, x200)。

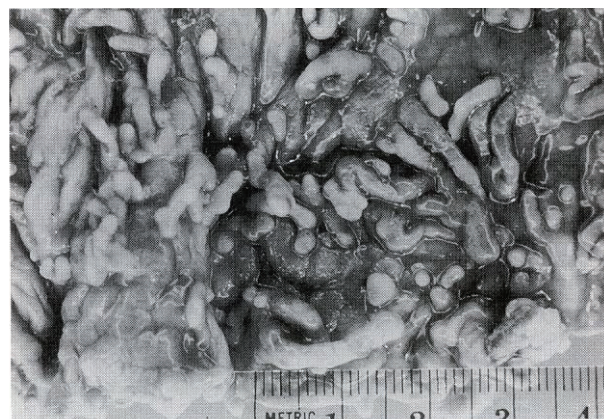


Figure 13. 潰瘍性大腸炎症後の炎症性ポリープ症

症候群, 結節性硬化症がある。その中で PJS は口唇, 口腔, 指趾の色素沈着と小腸ポリープ, 重積や慢性貧血を特徴とする。過誤腫性ポリポーシスは消化管のみならず消化管外の悪性腫瘍合併リスクが高いため, 消化管の検索をするのと同時に, 定期的な全身のサーベイランスすることが必須であることを考えると何らかの潜在性の遺伝子変異が関係している可能性が疑われる。先天性であれ後天的であれ遺伝子変異が癌化のもととなる可能性は今後の検討する問題である。

IV. おわりに

大腸の疾患は時代とともに変化する。潰瘍性大腸炎やクローン病は発展途上の国にはあまり見られないとされる。この理由は急性の感染症等が多いことや食事の習慣や抗生物質等の薬の使用が潰瘍性大腸炎やクローン病等の発生に影響

を与えているものと考えられる。

ポリープもまた同じような傾向にあり世界的に増加しているが国により注目されることには差がある。たとえば、無菌動物では有菌の通常動物より polyp が多発することが知られており、有菌にすると polyp が消えることが実験的には証明されていることから、消化管のバクテリアが polyp の発生を抑えていることが報告されている²⁹⁾。このことからわかるように抗生物質の汎用が現代人に polyp の多いこととも関係のあることが推察されている。今後人智を働かせ AI 等の機械を活用し各々のポリープの癌化の原因や、ポリープ等のない正常の粘膜の癌化のもととなる原因がさらに調べられることを期待したい。

【謝辞】

稿を終わるにあたりご助言を頂いた帝京短期大学、柔道整復学科、郡佳子先生、橋本泰央先生に感謝します。

【文献】

- 1) 深山正久, 森永正二郎 (編集主幹). (2018) 外科病理学 文光堂
- 2) Rosai and Ackermann (2004) 10th ed. Surgical Pathology 736-743. Elsevier Mossby
- 3) Matsunaga F, Ulcerative colitis in Japan. (1958) Nihon Naika Gatsukai Zatsui 47: 295-322.
- 4) 厚生労働省, 難治性疾患政策研究班 ホームページ (令和 5 年 8 月)
- 5) 門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹 (監修). (2011) 診療ガイドライン up-to date メディカルレビュー社 東京
- 6) Goligher JC, Dambal ET, Watts JM. (1968) Cancer and colitis. In Ulcerative colitis, Bailliere Tindall and Cassell, London p.175-188.
- 7) Morson BC. (1980) Pathology in ulcerative colitis. In Inflammatory bowel diseases. Kirsner J B, Shorter RG (eds) Lea and Febiger, Philadelphia.
- 8) 平田一郎. (2009) 炎症性腸疾患と鑑別疾患 日本内科学会雑誌 98: 44-53.
- 9) 横田 欽一, 横田 欽一, 野村好紀他. (2016) 上部消化管内視鏡を用いたクローン病診断における「竹の節状外観」の臨床的意義 日消誌 ; 113: 1208—1215
- 10) Guilliou PJ, Bernan TG, Giles GR. (1973) Lymphocyte transformation in mesenteric lymph nodes of patients with Crohn's disease. Gut 14: 20-24.
- 11) Kirsner JB, Shorter RG. (1982) Recent Developments in non-specific inflammatory bowel disease. New England J Med. 306: 837-848.
- 12) Bull DM, Ignaczak TF. (1973) Enterobacterial common antigen induced lymphocyte reactivity in inflammatory bowel disease, Gastroenterology. 64: 43-50.
- 13) Trnka YM, LaMont JT. (1981) Association of Clostridium difficile toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 80: 693-696,
- 14) Asquith P, Strokes PL, Mackintosh P, Holmes GKT, Cooke WT. (1974) Histocompatibility antigen in patients with inflammatory bowel disease. Lancet i: 113-115.
- 15) Hiwatari N, Kikuchi T, Masamune O, Ouchi E, Watanabe H, Goto Y. (1980) HLA antigens in inflammatory bowel disease. Tohoku J Exp Med 131: 381-385.
- 16) Shorter PR, Huizenga KA, Spencer R J. (1972) A working hypothesis for the etiology and pathogenesis of nonspecific inflammatory bowel disease. Am J Dig Dis 17: 1024-1-32.
- 17) Boley SJ, Schwartz S, Lash J. (1963) Reversible vascular occlusion of the colon. Surg Gynec Obstet 16: 53-60.
- 18) Gould PC, Khawaji FI, Rosenthal WS. (1982) Antibiotic associated hemorrhagic colitis, Am J Gastroenterol. 77: 491-493.
- 19) Moskovitz M, Bbartatt J G, (1981) Recurrence pseudomembranous colitis unassociated with antibiotic therapy. Archiv Intern Mod 141: 663-665.
- 20) Muto T. (1986) Spectrum of inflammatory Bowel disease. Igaku-shoin, Tokyo.
- 21) Gould PC, Khawaji FI, Rosenthal WS. (1982) Antibiotic associated hemorrhagic colitis Am J Gastroenterology 77: 491-493.
- 22) Morson B. (1974) The polyp-cancer sequence in the large Bowel. Proc Roy Soc Med 67: 13-15.
- 23) Morson BC. (1983) The large intestine. In systemic pathology. 2nd ed. Symmers WSC (eds)

Churchill libeigston London, pp. 1009-1150.

- 24) Crohott SD, Nagtegal I, (2019) Terminology, Molecular Festures, Epdermiology, and Management of Serrated Neoplasm. Gastroenterology 157: 945-966.
- 25) 菅井 有, 山野泰穂, 大村友昭 他. (2011) 大腸鋸齒状病変の臨床病理学的特徴と分子病理学的意義, 胃と腸 46: 373-383.
- 26) Yashiro M, Caretherns J M, Laghil L et al: (2001) Genetic pathology in the evolution of monophologically distinct colorectal neoplasm. Cancer Res. 61:2076-2083
- 27) 菅西 有, 山本英一郎, 木村友昭 他. (2015) 大腸鋸齒状病変の臨床病理と分子異常. 日消誌 112: 661-668
- 28) Ackermann LV and Spratt JS. (1963) Do adenomatous polyps become cancer?. Gastroenterology 44: 905-908.
- 29) Ozaki A, Morishita Y, Itagaki T et al. (1998) Inhibition of polyposis in the small intestine of BALB/c mice by intestinal bacteria. Cancer Lett 131:153-156.

Colon Diseases in Recent Years in Japan.

Hiroshi IRIE¹⁾ • Anshin ASANO²⁾

1) Department of Life Care, Teikyo Junior College

2) Teikyo University, School of medicine

【abstract】

As the cancer of one diseases becomes clear and specific therapies for it are established, other diseases formerly of lesser importance become serious problems. Ulcerative colitis and Crohn's disease, which were unfamiliar diseases in Japan about 30-40 years ago, are on the increase. The cause remains unclear, but the tendency seems to be the Euro-American diet and life style.

Part 1 of this paper outlines the recent development of colonic inflammatory diseases (ulcerative colitis and Crohn disease) in Japan as seen by pathologist. The endoscope has enabled remarkable clinical progress, and colonoscopic examinations are performed readily in most patients who complain of intestinal problems.

In Part 2 the polyps which are classified by pathohistological characteristics are explained. The adenoma-carcinoma sequence theory was proposed by Morson in 1968, but most adenomas do not generate cancer over the long term, and the wide utilization of polypectomy has not decreased the colon cancer rate.

There is some doubt as to whether all colon cancers develop from adenoma. In recent years, practitioners have discovered very small elevated, flat or depressed colon carcinomas that have no polyp (adenoma) component. There are known as de novo cancers. However, neither the adenoma-carcinoma sequence nor de novo cancer give a complete account for the carcinogenesis of colon cancer yet. Further investigation is required the carcinogenesis. Part2 of this paper explores the pathohistological relation between adenoma and carcinoma.

【Key words】 ulcerative colitis, Crohn's disease, adenoma-carcinoma sequence, de-novo cancer