

緩解期潰瘍性大腸炎の経過中に急速増大した S状結腸垂有茎性ポリープの1例

日本赤十字社和歌山医療センター 消化器内科部¹⁾
なかむら消化器科・内科²⁾

瀬田 剛史¹⁾, 山下 幸孝¹⁾, 池ノ内真衣子¹⁾, 梅村壮一郎¹⁾, 林 佑樹¹⁾,
石井 達也¹⁾, 中井 智己¹⁾, 益田 朋典¹⁾, 東 俊二郎¹⁾, 小川 智¹⁾,
多木 未央¹⁾, 松本 久和¹⁾, 藪内 洋平¹⁾, 岩上 裕吉¹⁾, 太田彩貴子¹⁾,
三長 孝輔¹⁾, 中谷 泰樹¹⁾, 幡丸 景一¹⁾, 赤松 拓司¹⁾, 浦井 俊二¹⁾,
上野山義人¹⁾, 中村 昌弘²⁾

索引用語：潰瘍性大腸炎，大腸ポリープ，管状腺腫，早期大腸癌，自然史

要 旨

症例は74歳男性。緩解期の潰瘍性大腸炎に対し、毎年下部消化管内視鏡検査を受けていた。平成19年の検査でS状結腸に数mmの無茎性ポリープが見つかったが、経過観察となった。翌年の検査でS状結腸に急成長した垂有茎型ポリープが見つかり、内視鏡的に切除した。組織学的には一部に中等度異型性管状腺腫を含んでいたものの、大半が高分化腺癌であった。ポリープの自然史で考えられてきた成長速度以上に急成長したポリープを経験し、ポリープ自然史を再考する機会を得た。

はじめに

一般的に微小大腸ポリープは成長速度が緩徐であるため、その自然史を考慮して発見時には原則切除せずに長期的フォローアップするものと理解されている¹⁾。今回我々は小扁平隆起であったが、その後急成長したと推定される25mm大の垂有茎性ポリープの症例を経験したのでここに報告する。

症例提示

症 例：74歳，男性。

主 訴：なし。

既往歴：56歳 潰瘍性大腸炎（左半結腸型）。

現病歴：

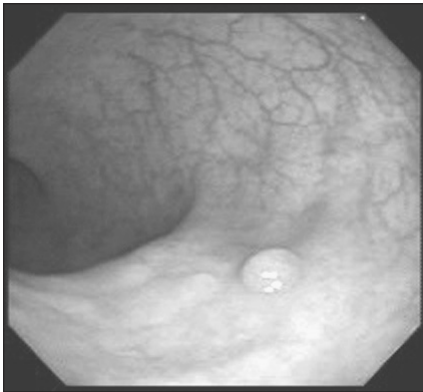
平成2年発症の左半結腸型潰瘍性大腸炎に対して、近医でSalazosulfapyridineの投薬を受けていた。近年は下痢や血便はなく、1年ごとの下部消化管内視鏡検査でも粘膜に異常は発見されなかった(Matts Grade 1)。日常生活では炭水化物や脂質摂取を可及的に控え、アルコールも機会飲酒であった。平成19年7月に下部消化管内視鏡検査を受けたところ、肛門縁より引き抜き20cmのS状結腸に数mmの無茎性ポリープとそれよりさらに丈の低い隆起が寄り添う形で存在していた。しかしながら、これら以外にポリープは大腸のいずれにも存在しなかった(Figure 1)。これらS状結腸の病変はいずれも小病変につ

(平成26年9月24日受付)(平成27年2月1日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
消化器内科部

瀬田 剛史

き、切除せずに経過観察とした。平成20年7月に下部消化管内視鏡検査を受けたところ、S状結腸に前年に存在しなかった垂有茎性ポリープが新たに見つかった。今回発見された垂有茎性ポリープの内視鏡的切除目的で同年8月に当科に入院した。なお経過中にNSAIDs常用歴はなく、排便回数は常時1日に1～2回の有形便で、腹痛もなかった。



【Figure 1】大腸内視鏡所見

S状結腸に無茎性ポリープがあり、その近傍に丈の低い隆起性病変が見られる。

入院時現症：

身長 167 cm，体重 74 kg，BMI 26.5，体温 35.9℃，脈拍 66 回/分，整，血圧 152/90 mmHg。頭部から四肢まで特記すべき身体所見はない。

入院時検査所見 (Table 1)：

貧血や血沈亢進はなく、脂質異常や糖代謝異常も見られない。

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	7800/ μ l	TP	6.9 g/dl
RBC	552 x 10 ⁴ / μ l	Alb	4.31 g/dl
Hb	17.0 g/dl	ALP	389 IU/l
Ht	50.9%	AST	34 IU/l
Plt	20.2 x 10 ⁴ / μ l	ALT	25 IU/l
		BUN	15 mg/dl
		Cre	0.9 mg/dl
		T-CHO	217 mg/dl
		LDL-C	138 mg/dl
		TG	77 mg/dl
		Ca	9.9 mg/dl
		Glu	105 mg/dl
		HbA1c	5.6%
		CRP	0.03 mg/dl
		ESR	5 mm/hr

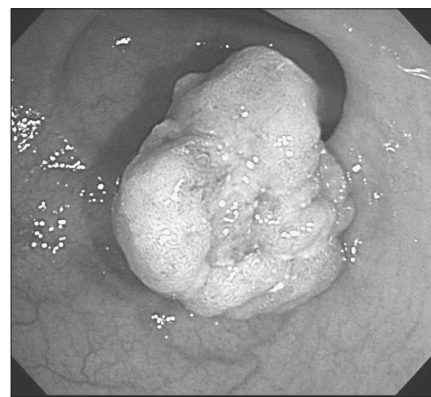
【Table 1】

下部消化管内視鏡検査 (Figure 1)：

平成19年7月実施。肛門縁より引き抜き20 cmのS状結腸に、数 mm 大の無茎性ポリープを認めた。その横にさらに丈の低い隆起があり、周囲の正常粘膜とその表面の毛細血管の構造が異なることが判別できた。なお直腸から盲腸までの粘膜は血管透見可能であった。

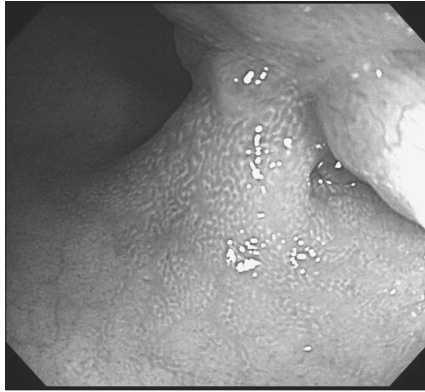
下部消化管内視鏡検査 (Figure 2)：

平成20年7月実施。肛門縁より引き抜き20 cmのS状結腸に、頭部の大きさ25 mmで、その表面にびらん面を有する柔らかい垂有茎性ポリープを認めた。直腸から盲腸までの粘膜は血管透見可能であった。粘膜下層に生理食塩水を局注し、短い茎部分で粘膜切除術を実施した。切離面を観察すると、前年に認めた無茎性ポリープがこの垂有茎性ポリープの裏に隠れていた。前年に見られた無茎性ポリープの近傍に存在した丈の低い隆起が急成長し、形態的に垂有茎性に変化したと最終判断した。なお垂有茎性ポリープの横に存在した無茎性ポリープも同時に内視鏡的に切除したが、標本を回収できず、残念ながら病理組織学的な評価が不可能であった。



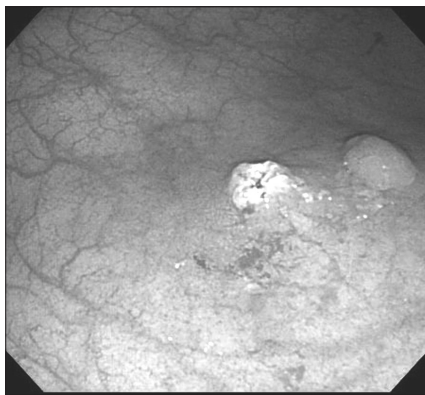
【Figure 2 a】大腸内視鏡所見

ポリープ通常観察像。頭部表面にびらん面を有し柔らかい垂有茎性ポリープを認めた。表面の形態は小結節の集合であるが、絨毛状ではなかった。



【Figure 2 b】大腸内視鏡所見

ポリープ基部を観察。丈の短い、裾野状の茎が観察できる。

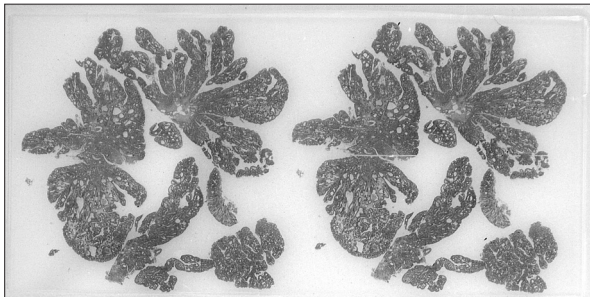


【Figure 2 C】大腸内視鏡所見

内視鏡的にポリープを切除すると、その近傍に無茎性ポリープが現れた。

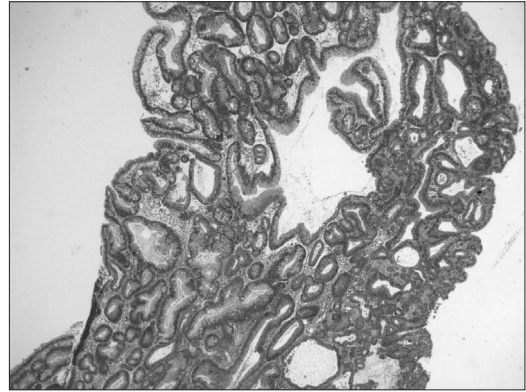
病理組織学的所見 (Figure 3) :

ポリープ頭部の一部に中等度異型性管状腺腫を含んでいたものの、大半が高分化腺癌であった。絨毛腺腫構造の存在や粘液の貯留は見られなかった。



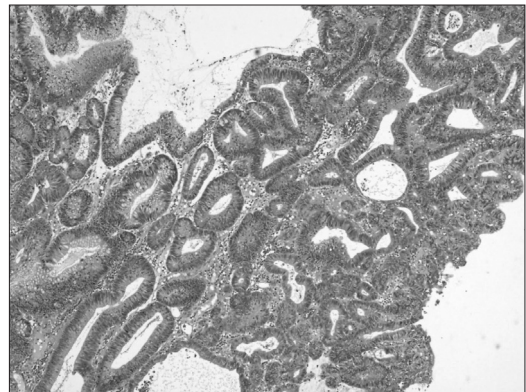
【Figure 3 a】病理組織所見

ルーベ像



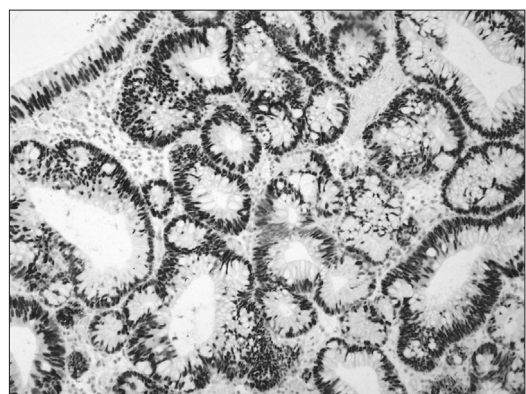
【Figure 3 b】弱拡大像(4倍)

中等度異型性を示す管状腺腫で、その一部に高分化腺癌を含むが、絨毛腺腫構造の存在や粘液の貯留は見られない。



【Figure 3 c】強拡大像(10倍)

中等度異型性を示す管状腺腫で、その一部に高分化腺癌を含むが、絨毛腺腫構造の存在や粘液の貯留は見られない。



【Figure 3 d】p53による免疫染色(4倍)

軽度異型腺管領域には陰性から一部陽性、中等度異型領域では半数以上に陽性、高分化腺癌領域では大部分陽性であった。

考 察

今回、我々は臨床的および内視鏡的には緩解で、かつ顕微鏡的にはごく軽度の炎症細胞浸潤を伴う潰瘍性大腸炎患者に、急速に発達した垂有茎性ポリープの1例を経験した。このポリープを内視鏡的に切除したが、切除1年前の下部消化管内視鏡検査ではこの急成長したポリープを認めず、さらにこのポリープの一部に高分化腺癌を含んでいたことから、ポリープの自然史を再考する上で貴重な症例と思われた。

これまで報告されたポリープの自然史に関する知見を考察する。ポリープの自然史に関する先行研究は数少ない。一般にポリープの成長速度は様々で直線性でなく、多くのポリープで年間平均0.5 mm程度と報告されている²⁾。またポリープを有する患者を経過観察した前向き研究では、最も成長の速い管状腺腫でも年間2-4 mmの増大であった³⁾。別のX線や内視鏡による前向き研究では、微小腺腫が増大する可能性は極めて低いと報告されている^{1,4-6)}。藤谷ら⁴⁾は平均3.3年の経過観察で形態変化は観察全体の0.4%であったと、中嶋ら⁵⁾は平均18ヶ月の観察で95%が1 mmまでの変化であったと、鈴木ら^{1,6)}は平均4-5年の観察で微小腺腫の20%が1 mm以上の増大であったと報告している。さらにポリープと癌との関係では、一般にポリープ径10 mmを越えると、癌リスクが上昇するとされるが⁷⁾、腺腫から癌化するのに数年から10年を要すると理解されている⁸⁾。これらは通常の内視鏡検査間隔で私たちが実感するポリープ成長速度に矛盾しない数値である。さらに微小ポリープのフォローアップについての報告でも、理論的には診断後4-5年後に形態変化のチェックをする方針で十分と報告されている¹⁾。しかしながら今回経験したケースは少なくとも1年前の下部消化管内視鏡検査では認めなかった垂有茎性ポリープであり、これまでの先行研究と比較してポリープの成長が著しく、さらに腺腫内癌であったことは特筆

すべきことである。以上より我々が想像しているよりも急速に成長する大腸ポリープの存在を認識せねばならないと思われる。

次にポリープに対する一般的な内視鏡的アプローチ法について考察する。今回の病変の近傍に形態的に変化していない無茎性ポリープがあり、この存在により丈の低い病変が今回急成長したと推測できた。ところでAdenoma-carcinoma sequence説⁹⁾に基づき、かつて腺腫はすべて前癌病変として、すべて切除すべきであると考えられていた。しかしながら大腸ポリープの自然史より、ポリープに対するアプローチに変化が現れた。例えば5 mm以下のポリープの担癌率についていくつかの報告がある。斉藤ら¹⁰⁾はこの径のポリープでは隆起型で1.1%、表面隆起型で2.2%の担癌率を有すると報告している。また河野ら¹¹⁾はこの径ならば全体で1.4%、隆起型で0.4%、表面隆起型で3.6%の担癌率と報告している。また佐竹ら¹²⁾もこのサイズでは担癌率0.2%と報告している。これらの知見から、私たちは日常的に小ポリープへのアプローチについて多少のバリエーションはあるにしても小ポリープには基本的に初回は放置している¹⁾。その一方でサイズが増大すると担癌率が増すため、サイズ増大時には内視鏡的切除を積極的に実施している。小腺腫の中には低頻度ながら癌化するものもある一方で、そのほとんどで急にサイズ増大や癌化はしないため、それらを考慮して年単位で観察している。しかしながら今回のように小病変の中には短期間に成長するものも存在する可能性が示されたため、スクリーニング内視鏡検査間隔について再考しなければならないかも知れない。

潰瘍性大腸炎と大腸癌の関係について、さらにポリープが急速増大した背景について考察する。潰瘍性大腸炎の存在が大腸癌(Colitic cancer)の危険因子であることは、これまでの多くの質の高い研究の蓄積で疑いの余地はなく、癌リスクは病期期間と炎症の程度に依存するとされる¹³⁾。左半結腸型潰瘍性大腸炎では発症後

15年から20年で癌リスクが増大し¹⁴⁾、同型では一般人口と比較して癌リスクは3倍と報告されている¹⁵⁾。また炎症粘膜領域に癌が好発するとされる¹⁶⁾。本症例では発症後18年経過しており、癌リスクは高い状態であったが、背景粘膜に炎症は見られず、本症例は特異な症例と思われた。病理組織学的検討では異型性そのものは中等度が大半で、高分化腺癌は極僅かにとどまっていた。p53染色ではポリープ内の異型度に相関して陽性となった。すなわち軽度異型腺管には陰性から一部陽性、中等度異型では半数以上に陽性、高分化腺癌では大部分陽性であった。p53は免疫組織化学的検討によって癌には高率陽性となることは知られているが、腺腫においても種々の割合で陽性となり^{17,18)}、これらの報告と矛盾しない病理組織像であった。本症例は潰瘍性大腸炎が存在したが、内視鏡的組織的に活動性がほとんどないと評価されていた。

1年前の病変が以前存在した潰瘍性大腸炎の粘膜内に存在し、丈の低い顆粒状病変が潰瘍性大腸炎に合併するColitic cancer（もしくはDysplasia）としても矛盾しないと思われる。病理組織学的にも高度異型を示す腺管を含む病変であるため、潰瘍性大腸炎ではColitic cancerと考えられ、急成長した理由にもなりえる。以上より、たとえ目に見えない慢性炎症が存在したとしても、これによりポリープ急成長や癌化しやすい状態を作り出し、急成長して癌になりえること、その結果、p53染色陽性として示された可能性が十分にある。

潰瘍性大腸炎患者にポリープが見つかった時の対応と内視鏡サーベイランス論について述べる。潰瘍性大腸炎患者における腺腫形成リスクは、前述のとおり一般人口での散発発生リスクと同様と考えられている。しかしながら高度異型病変を探し求めることは、潰瘍性大腸炎関連の大腸癌の早期発見につながり、それは関連死の危険性を下げ、費用対効果でも優れていることが示されている¹⁹⁾。これらの事実により、例えばAmerican Society for Gastrointestinal

Endoscopy(ASGE)では、潰瘍性大腸炎の患者に対しては、1年から3年ごとの内視鏡検査を勧告している。さらに散発される腺腫と内視鏡的にも組織学的にも同様の形態を示すことがあるため、ポリープが発見された時にはポリペクトミーを行うのみならず、ポリープ周囲の十分な生検が推奨されている¹⁹⁾。今回の症例では急成長したポリープ近傍に別のポリープがあったにも拘らず、重要な病理組織検査の機会を逃してしまった。今後のフォローアップのためにポリペクトミー部位近傍に点墨を追加し、観察しやすく工夫した。次回のサーベイランスでポリペクトミー部位は容易に特定できるが、今回切除時に入念に病変周囲の生検も行わずに「単なるポリペクトミー」となったことが反省点である。

最後に最近の知見でポリープの形成とBody mass indexや栄養摂取との関係を散見する。無症状患者を追跡したり、患者群と相違しないコントロール群をマッチングさせた研究で、肥満や高index BMIと腺腫形成や腺腫成長との関連が示されている²⁰⁻²⁴⁾。またカルシウム摂取がポリープ成長に関わるという報告も存在する²⁵⁾。今回この件で患者背景を検討してみたが、本症例のBMIは26.5で軽度の肥満傾向であった。しかしながら著しい肥満でなく、また潰瘍性大腸炎の存在で食事摂取にも十分に配慮されていた。このことからこれまでの多くの先行研究では説明できないプロモーターの存在がポリープの成長の影に存在することが推測された。

結 論

今回、潰瘍性大腸炎患者に発生した、急成長した高分化型管状腺癌の症例を経験した。今回のケースは、潰瘍性大腸炎患者における癌の自然史を再考する機会となった症例であった。

なお本稿の要旨は第82回日本消化器内視鏡学会近畿地方会において発表した。

参考文献

- 1) 鈴木裕, 竹内学, 東谷正来ほか. 小さな大腸腺腫の治療適応と follow-up 一腺腫の自然史の立場から一. 消化器科 2004 ; 39 : 264-70.
- 2) Dennis JA, Finlay AM, Paul R et al. Approach to the patient with colonic polyps. UpToDate, ver 16.2.
- 3) Bersentes K, Fennerty MB, Sampliner RE et al. Lack of spontaneous regression of tubular adenomas in two year of follow-up. Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 1117-20.
- 4) 藤谷幹浩, 富松久信, 浜本順博ほか. 5 mm 以下の大腸微腺腫の見つけ出しと取り扱い. 胃と腸 1995 ; 30 : 1507-12.
- 5) 中嶋孝司, 工藤進英, 田村智ほか. 大腸腺腫の経過例の検討. 胃と腸 1996 ; 31 : 1607-15.
- 6) 鈴木裕, 本間照, 小林正明ほか. 小さなポリープの発育進展(2) プロスペクティブスタディーからみた大腸腺腫の発育進展. 早期大腸癌 2000 ; 4 : 235-244.
- 7) Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med 1992 ; 326 : 658-62.
- 8) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening : clinical guideline and rationale. Gastroenterol 1997 ; 112 : 594-642.
- 9) Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of colon and rectum. Cancer 1975 ; 36 : 2251-70.
- 10) 斉藤裕輔, 渡二郎, 野村昌史ほか. 5 mm 以下の大腸微小腺腫の診断と取り扱い. 胃と腸 1995 ; 30 : 1477-1484.
- 11) 河野弘志, 鶴田修, 辻雄一郎ほか. どう扱うか, 小さなポリープ 10 mm 以下の大腸腫瘍性病変の取扱い. 早期大腸癌 2000 ; 4 : 245-251.
- 12) 佐竹儀治, 片倉重弘, 坪水義夫ほか. 5 mm 以下の大腸微小腺腫の診断と取扱い. 胃と腸 1995 ; 30 : 1513-1517.
- 13) Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease : a population-based study from Olmsted country, Minnesota. Gastroenterol 2006 ; 130 : 1039-46.
- 14) Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in unicursal and left-sided ulcerative colitis : Factors determining risk. Gastroenterol 1979 ; 77 : 290-4.
- 15) Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 1990 ; 336 : 357-9.
- 16) Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ, et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. Gastroenterol 1993 ; 105 : 418-24.
- 17) 味岡洋一, 渡辺英伸, 西倉健ほか. 形態計測と p53 蛋白, Ki-67 免疫染色からみた大腸腺腫と腺癌. 病理と臨床 1998 ; 16 : 37-43.
- 18) Ohue M, Tomita N, Monden T, et al. A frequent alteration of p53 gene in carcinoma in adenoma of colon. Cancer Research 1994 ; 54 : 4798-4804.
- 19) Peppercom MA, Rutgeerts P, Bonis PAL. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease. UpToDate, ver 16.2.
- 20) Kim SE, Shim KN, Jung SA, et al. An association between obesity and

- the prevalence of colonic adenoma according to age and gender. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 616-23.
- 21) Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up In Situ for 3 years? *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2238-46.
- 22) Wallace K, Baron JA, Karagas MR, et al. The association of physical activity and body mass index with the risk of large bowel polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 2082-6.
- 23) Shinci K, Kono S, Honjo S, et al. Obesity and adenomatous polyps of the sigmoid colon. *Jpn J Cancer Res* 1994 ; 85 : 479-84.
- 24) Kim JH, Lim YJ, Kim YH, et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 ; 16 : 1543-6.
- 25) Kleibeuker JH, Welberg JMW, Mulder NH, et al. Epithelial cell proliferation in the sigmoid colon of patients with adenomatous polyps increases during oral calcium supplementation. *Br J Cancer* 1993 ; 67 : 500-3.

Key words ; Ulcerative colitis, Colon polyps, Tubular adenoma, Early colon cancer, Natural History

A CASE REPORT OF RAPIDLY GROWN I sp TYPE TUBULAR ADENOMA IN THE SIGMOID COLON WITH REMISSION STATE OF ULCERATIVE COLITIS

Takeshi SETA, M.D.¹⁾, Yukitaka YAMASHITA, M.D.¹⁾, Maiko IKENOUCI, M.D.¹⁾,
Souichiro UMEMURA, M.D.¹⁾, Yuuki HAYASHI, M.D.¹⁾, Tatsuya ISHII, M.D.¹⁾,
Tomoki NAKAI, M.D.¹⁾, Tomonori MASUDA, M.D.¹⁾, Shunjiro AZUMA, M.D.¹⁾,
Satoshi OGAWA, M.D.¹⁾, Mio TAKI, M.D.¹⁾, Hisakazu MATSUMOTO, M.D.¹⁾,
Youhei YABUUCHI, M.D.¹⁾, Hiroyoshi IWAGAMI, M.D.¹⁾, Sakiko Ota, M.D.¹⁾,
Kousuke MINAGA, M.D.¹⁾, Yasuki NAKATANI, M.D.¹⁾, Keiichi HATAMARU, M.D.¹⁾,
Takuji AKAMATSU, M.D.¹⁾, Shunji URAI, M.D.¹⁾, Yoshihito UENOYAMA, M.D.¹⁾,
AND Masahiro NAKAMURA, M.D.²⁾

1) Division of Gastroenterology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center.

2) Nakamura Clinic

A 74-year-old man, who clinically and endoscopically had remission state of ulcerative colitis, was received a colonoscopic examination every year. He was admitted to our hospital to remove a rapidly grown I sp type polyp in the sigmoid colon. This polyp histologically showed a tubular adenoma with moderate atypia including a few of well differentiated adenocarcinoma lesion.