

■第1回 大腸鋸齒状病変の内視鏡診断・ 治療の標準化に向けた研究会

第1回 大腸鋸歯状病変の内視鏡診断・治療の標準化に向けた研究会

会 期：2024年6月1日(土) 14:00 ~ 17:00
 会 場：グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール 第9会場 (旭光)
 代表世話人：佐野 寧 (佐野病院 消化器センター・関西医科大学)

2019年のWHO分類改訂により大腸鋸歯状病変 (colorectal serrated lesion: CSL) の分類と定義は大きく変更されました。CSLの診療方針の確立している欧米に比べ、本邦ではCSLの診断・治療についてのガイドラインが明確でなく、施設や施行医によって診断・治療の方針が定まっていないのが現状です。また、CSLの臨床研究において独自の用語と定義が使用されることが多く、学会等で検討や議論を行う上で、各定義の共通認識が必要な状況にもなっています。

上記背景より、① CSLの内視鏡所見用語を整理し、今後の医学研究や議論が行いやすい環境の整備、② CSLに対応するJNET分類type 1のUpdate、③ CSLの内視鏡診断および治療のストラテジー、治療後のサーベイランス等についてのコンセンサスの形成を目的として本研究会は設立されました。

第一回目は、大腸鋸歯状病変の疫学・内視鏡診断・治療とサーベイランス・病理診断と遺伝子解析の4部構成で進行し、各部の最後にコンセンサス形成のためのClinical Question (CQ) についての質疑を予定しています。本会を有意義な研究会とするため、皆様のご参加・活発なご意見を心よりお待ちしております。

研究会プログラム

開会の辞 本研究会の設立意義について

佐野病院 消化器センター・関西医科大学 佐野 寧

第一部：大腸鋸歯状病変の疫学

座長：藤井隆広クリニック 藤井 隆広

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 先端消化器内視鏡学分野 池松 弘朗

基調講演①：大腸鋸歯状病変の疫学

順天堂大学消化器内科 村上 敬

指定講演①：大腸鋸歯状病変の有病割合と危険因子

国立がん研究センター中央病院 内視鏡科, 検診センター 関口 正宇

研究紹介①：20mm以上の大腸鋸歯状病変における細胞異型併存病変及び粘膜下層浸潤癌の有病率とその内視鏡予測に関する多施設共同前向き観察研究 (ONE PIECE study)

静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科¹⁾,

昭和大学横浜市北部病院 消化器センター²⁾,

群馬大学大学院 消化器・肝臓内科学分野³⁾, 国内47施設⁴⁾

○奥村大志^{1),2)}, 今井健一郎¹⁾, 浦岡俊夫³⁾, SSL Working group⁴⁾

CQ (疫学) についての質疑

事務局：佐野病院 消化器センター 平田 大善

第二部：大腸鋸歯状病変に対する内視鏡診断

座長：近畿大学医学部内科学教室 消化器内科部門 樫田 博史

広島大学大学院 医系科学研究科 消化器内科学 岡 志郎

基調講演②：大腸鋸歯状病変に対する内視鏡診断

札幌医科大学医学部消化器内科学講座 山野 泰穂

指定講演②：過形成ポリープおよび sessile serrated lesion 診断における JNET 分類の課題

筑波大学 医学医療系 消化器内科¹⁾,

国立がん研究センター中央病院 内視鏡科²⁾

○坂本 琢¹⁾, 斎藤 豊²⁾, Japan NBI Expert Team

公募演題①：大腸癌研究会分類からWHO2019分類への改訂による大腸鋸歯状病変の診断への影響

札幌医科大学医学部消化器内科学講座

○吉井新二, 三宅高和, 山川 司, 山野泰穂, 仲瀬裕志

公募演題②：内視鏡所見による大腸鋸歯状ポリープの鑑別

とよしま内視鏡クリニック¹⁾, 国際医療福祉大学成田病院消化器内科²⁾

○豊島 治¹⁾, 西澤俊宏^{1),2)}, 吉田俊太郎¹⁾

公募演題③：Mucin rich型TSAの臨床病理学および内視鏡的特徴

順天堂大学 消化器内科¹⁾, 同 人体病理病態学講座²⁾

○樺 映志¹⁾, 村上 敬¹⁾, 八尾隆史²⁾, 永原章仁¹⁾

公募演題④：Sessile Serrated Lesionに対するNBI拡大内視鏡所見およびEndoBRAIN-Xの診断能
 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター¹⁾、同 臨床病理診断科²⁾
 ○小川悠史¹⁾、工藤進英¹⁾、三澤将史¹⁾、井手雄太郎¹⁾、加藤 駿¹⁾、
 峯岸洋介¹⁾、阿部正洋¹⁾、神山勇太¹⁾、桜井達也¹⁾、一政克朗¹⁾、
 林 武雅¹⁾、若村邦彦¹⁾、宮地英行¹⁾、馬場俊之¹⁾、澤田成彦¹⁾、
 石田文生¹⁾、根本哲生²⁾

症例報告①：SSLおよびTSA成分を伴った0-Is+IIa型S状結腸早期大腸癌の1例
¹⁾がん研有明病院 下部消化管内科、²⁾同 病理部
 ○斎藤彰一¹⁾、河内 洋²⁾、鈴木桂悟¹⁾、十倉淳紀¹⁾、安江千尋¹⁾
 井出大資¹⁾、千野晶子¹⁾、中野 薫²⁾、菅原江美子²⁾

CQ（内視鏡診断）についての質疑

事務局：佐野病院 消化器センター 平田 大善

第三部 大腸鋸歯状病変の内視鏡治療とサーベイランス

座長：国立がん研究センター中央病院 内視鏡科 斎藤 豊
 群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 消化器・肝臓内科学分野 浦岡 俊夫

基調講演③：大腸鋸歯状病変の内視鏡治療とサーベイランス

東邦大学医療センター大森病院 消化器内科 松田 尚久

指定講演③：大腸鋸歯状病変の内視鏡治療 選択的治療の立場から

秋田赤十字病院 消化器病センター

○松下弘雄、吉川健二郎、加藤文一郎、萬 春花、高木 亮

指定講演④：大腸鋸歯状病変の内視鏡治療 積極派からの提言

静岡県立静岡がんセンター内視鏡科 堀田 欣一

研究紹介②：10-20mmの大腸鋸歯状病変に対するコールドスネアポリペクトミーの有用性を検証する非盲検化ランダム化比較試験（CONCISE試験）

岡山大学 消化器内科¹⁾、群馬大学 光学医療診療部²⁾

静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科³⁾、国内47施設⁴⁾

○豊澤惇希¹⁾、山崎泰史¹⁾、竹内洋司²⁾、今井健一郎³⁾、SSL Working Group⁴⁾

CQ（内視鏡治療とサーベイランス）についての質疑

事務局：佐野病院 消化器センター 平田 大善

第四部 大腸鋸歯状病変の病理診断と遺伝子解析

座長：札幌医科大学医学部分子生物学講座 鈴木 拓

基調講演④：大腸鋸歯状病変の病理診断の最近の考え方

総合南東北病院病理診断学センター 菅井 有

CQ（病理診断と遺伝子解析）についての質疑

事務局：佐野病院 消化器センター 平田 大善

閉会の辞

次回研究会の案内：次回以降の本研究会進行について

事務局：佐野病院 消化器センター 平田 大善

登録番号:FTH010. indd

第一部

大腸鋸歯状病変の疫学

基調講演①

順天堂大学消化器内科

○村上 敬

大腸癌の発生は adenoma-carcinoma sequence や de novo 経路に加え、鋸歯状経路(serrated pathway)を介して起こりうる。serrated pathway を介した大腸癌は散発性大腸癌の約 25% を占めると言われ、その頻度は決して低くない。World Health Organization は鋸歯状病変を hyperplastic polyp (HP)、traditional serrated adenoma (TSA) および sessile serrated lesion (SSL) に分類することを提案している。また SSL に dysplasia を伴うものは SSL with dysplasia (SSLD) と呼ばれる。HP は左側大腸に好発し、5mm 以下の平坦隆起型の形態を示すことが多い。TSA も左側大腸に好発し、大きさはさまざまに有茎性～亜有茎性の病変が多い。一方、SSL は右側大腸に好発し、10mm を超える広基性のものが多い。SSL は大きいものほど SSLD の割合は高くなるが、10mm 以下でも SSLD が認められることがある。HP の癌化のリスクは非常に低いと考えられている一方で、TSA と SSL は癌化のポテンシャルを有し、大腸癌の前駆病変となりうる。分子生物学的には、serrated pathway は RAS および RAF の変異、Wnt シグナル伝達経路の活性化、CpG アイランドのメチル化によって特徴づけられる。最近の疫学的研究では、鋸歯状病変の頻度は増加傾向にあり、性別や年齢による差異が見られる。特に女性や高齢者に多く見られ、癌化のリスクも高いとされている。また人種による差も見られ、SSL では白色人種に多いとされる。一方で、鋸歯状病変の発生にはライフスタイルも大きな影響を与える。肥満、喫煙やアルコールの摂取などが大腸鋸歯状病変の発生や進展に関与する可能性が指摘されている。本講演では、最新の文献より大腸鋸歯状病変の疫学について、その頻度や性差・年齢だけでなく、ライフスタイルの影響なども交えて紹介する。また、SSL および SSLD の臨床病理学的特徴について当院のデータを提示したい。

登録番号:FTH011. indd

第一部

大腸鋸歯状病変の有病割合と危険因子

指定講演①

国立がん研究センター中央病院 内視鏡科、検診センター

○関口 正宇

大腸癌の発生経路として Serrated pathway が注目され、大腸鋸歯状病変に関して様々な知見が報告されている。しかし、大腸鋸歯状病変は、内視鏡による発見や診断が容易でないという問題や、病理診断が病理医間で一致しないことがあるという問題があり、有病割合という基本的な事項に関しても理解が十分でない現状がある。その意味では、大腸鋸歯状病変の臨床的意義や危険因子についても、真の有病割合を把握したうえで検討は不十分であり、さらなる検証を要する。そこで、近年、我々のグループでは、アジア太平洋地域の多施設における大腸がん検診受診者を対象に、大腸鋸歯状病変の真の有病割合を把握したうえで、大腸鋸歯状病変のリスク因子を明らかにすべく、「大腸鋸歯状病変に関するアジア太平洋地域多施設共同前向き研究(AP-Colon SL study) (UMIN000042890)」を実施している。本研究における大腸内視鏡検査では、全例、色素内視鏡(インジゴカルミン撒布)による近位大腸の観察を必須としている。今回の発表では、大腸鋸歯状病変の疫学について、文献による知見の紹介に加え、AP-Colon SL study についても言及する。

登録番号:FTH012. indd

第一部

20mm 以上の大腸鋸歯状病変における細胞異型併存病変及び粘膜下層浸潤癌の有病率とその内視鏡予測に関する多施設共同前向き観察研究(ONE PIECE study)

研究紹介①

静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科¹、昭和大学横浜市北部病院 消化器センター²、群馬大学大学院 消化器・肝臓内科学分野³、国内 47 施設⁴○奥村 大志^{1,2)}、今井 健一郎¹⁾、浦岡 俊夫³⁾、SSL Working group⁴⁾

【背景】20mm以上のSSLには、異型細胞を伴い発癌過程の初期を示唆するSSL with dysplasia (以下、SSLD)や粘膜下層浸潤(T1)癌を併存する場合がある。SSLD/T1癌の有病割合に関する報告は多数例とはいえ、SSLD/T1癌の内視鏡所見は後方視的研究に限られ、SSLD診断能に関する前向き研究では多くを分割切除しており、病理学的評価は懐疑的である。以上より、20mm以上のSSLにおけるSSLD及びT1癌の有病割合とその内視鏡診断精度に関しては信頼性の高いデータに乏しい。さらにWHO分類(2019)改変後の診断基準を用いた大規模な前向き研究はない。

【目的】20mm以上の大腸鋸歯状病変を対象にSSLDとT1癌の有病割合、それらの内視鏡的診断能を検討すること

【試験デザイン】多施設単アーム前向きコホート研究(46施設)

【予定登録数】482例

【主要評価項目】SSL病変における粘膜下層浸潤癌の内視鏡的陰性の中率【副次評価項目】SL病変におけるSSLDの内視鏡的陰性の中率、内視鏡的結節・二段隆起・中心陥凹とSSLD/粘膜下層浸潤癌の局在の関係の有無など

【経過】現在、静岡がんセンターの探索研究IRBで一括審査中である。

【結語】本研究の結果、内視鏡でdysplasiaや浸潤癌の部位を正確に予測できることが明らかになれば、SSLの病態解明や内視鏡的診断・切除方法確立の一助となる可能性がある。

登録番号:FTH013. indd

第二部

大腸鋸歯状病変に対する内視鏡診断

基調講演②

札幌医科大学医学部消化器内科学講座

○山野 泰穂

一般に大腸病変の概念(炎症性疾患を除く)は腫瘍性・非腫瘍性、上皮性・非上皮性に分けて理解することが基本であるが、大腸鋸歯状病変ではHPは非腫瘍性であり、SSLやTSAは腫瘍性と考えられ、両者の移行も認められることから腫瘍・非腫瘍の境界領域に位置した病変群である。次に拡大内視鏡診断は上皮性腫瘍性病変に対して構築された診断学であるため大腸鋸歯状病変に対して単純に当てはめることはできない。そして大腸鋸歯状病変に対する病理診断基準は過渡期にある。以上から大腸鋸歯状病変は流動的で未だ確立した疾患概念ではないことを念頭におく必要がある。このような背景において筆者が考える大腸鋸歯状病変に対する内視鏡診断のポイントはpitおよび微細血管の成因を理解したうえで、①通常型の腺腫・癌との相違性、②肉眼形態および拡大内視鏡所見における均質性の有無、③不均質性の場合のmajor partとminor part、④粘液産生能、と考える。前職である秋田赤十字病院消化器病センターのデータ(JSCCR分類)では、病変全体が均一の開II型(type ILO)を示す病変では遺伝子背景も含めて単一病変群で9割がSSA/P(≠SSL)であった、特に右側結腸で顕著であった。均一な鋸歯IV型のみで構成された病変はほぼTSAと判断できた。一方、複合pitで構成された病変ではmajor partが開II型であればSSA/Pから派生したdysplasiaを伴った病変(現在はSSLD)であり、鋸歯IV型であればTSAへの分化、III様であれば腺腫様への分化が示唆された。またVI型を伴う病変であればCa in SSA/Pと確定診断できた。一方major partが鋸歯IV型であればminor partがいずれのII型系pitであってもTSAと診断することが可能であった。しかしこれらの知見は病理診断基準がWHO分類2019へ移行したことでHPも含めて再検証する必要がある。またTSAが持つ多彩な遺伝子背景と発育進展、新しいunclassified serrated lesion、Superficially serrated adenoma (SuSA)の診断と課題は多い。本邦ほど臨床現場において拡大内視鏡診断が広く普及し、病理組織診断と密接な対比が行え、さらに施設によっては遺伝子解析まで同時行える環境は世界に類を見ない。本付置研究を通じて我々の英知を集め、世界に魁けた大腸鋸歯状病変の解明を行えると信じる。

登録番号:FTH014.indd

登録番号:FTH016.indd

第一部 過形成ポリープおよび sessile serrated lesion 診断における JNET 分類の課題 指定講演②

筑波大学 医学医療系 消化器内科¹, 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科² ○坂本 琢¹, 斎藤 豊², Japan NBI Expert Team

内視鏡検査で narrow-band imaging(NBI)をはじめとした光デジタル法による画像強調観察が広く普及するなかで、The Japan NBI Expert Team (JNET)分類が提唱された。JNET分類は、種々の vessel および surface pattern について、推定される病理組織に対する診断精度を評価することで選択された所見が各分類項目の所見として採用されているため、その妥当性は担保されている。一方、内視鏡所見に対する判断の一致や安定性といった信頼性についての評価は不十分であった。そこで、分類作成に携わった熟練医を中心とした27名の医師を対象に、信頼性評価のための静止画像読影試験を行った。本試験では、静止画像内の読影対象とすべき関心領域を設定したうえで、その関心領域内に認められる分類内で規定されている各所見の有無の選択、最終的な分類判定および推定される病理組織診断についてオンライン調査を行った。対象症例は150例であり、そのうち hyperplastic polyp および sessile serrated lesion は11例であった。この11例における分類規定所見の有無について回答項目を詳細に検討した結果を以下に示す。それぞれの病変に対する分類判定は、症例9を除いて2つの診断が非常に多かった。しかし、vessel pattern の所見判断では Type2A に該当する regular caliber が選択されることが比較的多かった。熟練医では総合的な判断から最終的な臨床判断を誤ることは少ないと考えられるが、初学者における所見理解や拡大観察について不慣れな海外での JNET 分類普及の観点からは所見の再度の見直しを検討すべきかもしれない。

Table with 7 columns: Case, Invisibile, Vessel pattern (Regular caliber, Regular distribution), Surface pattern (Regular dark or white spots, Similar to surrounding normal mucosa, Regular surface pattern). Rows 1-11.

登録番号:FTH015.indd

登録番号:FTH017.indd

第一部 大腸癌研究会分類から WHO2019 分類への改訂による大腸鋸歯状病変の診断への影響 公募演題①

札幌医科大学医学部消化器内科学講座 ○吉井 新二, 三宅 高和, 山川 司, 山野 泰穂, 仲瀬 裕志

【目的】本邦では大腸癌研究会 (JSCCR) 分類が SSA/P の診断基準として用いられていたが、WHO 分類(2019)では sessile serrated lesion (SSL) とし、陰窩の構造異常の定義が変更となり、明らかな構造不整を示す鋸歯状陰窩が1つでもあれば SSL と診断することとなった。本検討の目的は WHO2019 への病理組織診断基準の変更が与える影響を明らかにすることである。

【対象と方法】当院にて拡大内視鏡で SSA/P と診断され、内視鏡切除された88例を対象とし、JSCCR 分類と WHO 分類 2019 の両方で病理組織診断の再評価ならびに検討を行った。

【結果】88例の背景は、右半結腸に多く腫瘍径10mm以上が55.7%を占めた。JSCCR 基準では88例中74例が SSA/P、14例が HP であった。JSCCR の SSA/P は WHO2019 基準では全て SSL の診断で、HP に変更となった例は認めなかった。その一方、JSCCR で HP であった14例中9例64.2%が SSL に診断変更となった。HP から SSL に変更となった理由は、腺底部の拡張100%、腺底部までの鋸歯状変化33%であった。2つの病理診断基準に基づいた拡大内視鏡の内視鏡診断能の違いを検討した結果、JSCCR 基準では正診率79.1%であったものが WHO2019 基準では87%、特異度は53.1%から73.9%に上昇した。

【考察】WHO2019 基準へ変更することで、SSL に関してはより拡大内視鏡診断との一致率が向上したが、拡大内視鏡診断で HP と判断した病変の検討が必要と考えられた。

【結語】WHO2019 への病理診断基準の変更による内視鏡診断への影響は少ないと考えられた。

第二部 内視鏡所見による大腸鋸歯状ポリープの鑑別 公募演題②

とよしま内視鏡クリニック¹, 国際医療福祉大学成田病院消化器内科² ○豊島 治¹, 西澤 俊宏^{1,2}, 吉田 俊太郎¹

【目的】過形成性ポリープ(hyperplastic polyp: HP)は、微小胞型 HP(microvesicular HP: MVHP)と杯細胞型 HP(goblet-cell rich HP: GCHP)に分類される。MVHP は Sessile serrated lesion (SSL) との形態学的・分子的類似性から、SSL の前駆病変である可能性が指摘されている。鋸歯状ポリープ(serrated polyp: SP)のうち、SSL、MVHP、GCHP は内視鏡的形態が類似しており、その差異についての報告は少ないため調査した。【方法】当院で内視鏡的に切除された、連続する、組織学的に SSL、MVHP、GCHP と診断された SP を対象とした。SP の部位、径、バリ分類、粘液付着、境界不明瞭、開 II 型 pit、異常血管、JNET 分類が及ぼす影響を、二項ロジスティック回帰モデルを用い多変量解析した。① SSL 系病変(SSL+MVHP)と GCHP の2群間、② HP におけるサブ解析として MVHP と GCHP の2群間、③ SSL 系病変におけるサブ解析として SSL と MVHP の2群間で比較した。

【結果】SSL、MVHP、GCHP がそれぞれ159、361、150例登録された。平均年齢59.0歳、男性44.8%であった。近位結腸が70.3%、平均径が6.42mm だった。① SSL+MVHP と GCHP の比較では粘液付着(偏回帰係数1.705)、開 II 型 pit(1.828)、異常血管(1.270)が SSL+MVHP に多く認められた。② MVHP と GCHP の比較では粘液付着(偏回帰係数1.564)、開 II 型 pit(1.802)、異常血管(1.288)が MVHP に多く認められた。③ SSL と MVHP の比較では近位結腸(偏回帰係数0.662)、大きい径(0.198)が SSL に多く認められた。

【結論】SSL 系病変(SSL+MVHP)は GCHP に比較して粘液付着、開 II 型 pit、異常血管を多く認め、内視鏡的に明確に異なる形態を呈した。MVHP と GCHP は分子学的に相違があり、臨床的にも区別して取り扱われるべきである。

第二部 Mucin rich 型 TSA の臨床病理学および内視鏡的特徴 公募演題③

順天堂大学 消化器内科¹, 同 人体病理病態学講座² ○樺 映志¹, 村上 敬¹, 八尾 隆史², 永原 章仁¹

【目的】近年 Traditional serrated adenoma(TSA)の亜型として Mucin rich TSA(MR-TSA)が提唱されている。病理組織学的には好酸性の吸収上皮細胞と比較して杯細胞が全体の50%以上を占めるものと定義される。MR-TSA は BRAF 変異を高頻度に認め、免疫組織学的には胃腸混合型粘液形質を示し、MLH1 発現は保持される。しかし、その臨床病理学および内視鏡的特徴は明らかではない。今回、MR-TSA の臨床病理学および内視鏡的特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】2011年~2023年に当院で病理組織学的に TSA と診断された病変を再評価し、MR-TSA と診断されるものを抽出した。そのうち内視鏡画像が評価できなかった症例を除外し、MR-TSA 49例を対象として臨床病理学、内視鏡的特徴を後方的に解析し、さらに免疫組織化学的および遺伝子学的解析を施行した。

【結果】男性32例/女性17例、平均年齢は67 ± 10歳であった。局在では左側結腸:直腸が38例(77%)で最も多く、大きさは平均9.5 ± 5.6mm、肉眼形態は0-Is型が23例(47%)が多かった。色調は弱発赤調が多く27例(55%)、続いて褪色调が10例(20%)であった。また、47例(95%)の症例で粘液付着を認めた。基部に過形成性変化を伴う症例は19例(39%)に認めた。また NBI 観察ができた症例のうち、80%の症例で腺管開口部の開大を認めた。免疫組織化学的および遺伝子学的解析では、CK7 陽性は18%と低く、一方で CK20 は全例陽性であった。粘液形質発現は MUC2 が全例で陽性、MUC5AC が55%で陽性、MUC6 と CD10 は全例陰性であった。β-catenin 核内発現を14%に認め、MLH1 発現は全例で保持されており、p53 過剰発現は全例認めなかった。KRAS 遺伝子変異を認めたのは12%で、一方 BRAF 遺伝子変異を75%に認めた。

【結論】MR-TSA は、左側結腸と直腸に多く、Is 型で粘液付着を伴い、弱発赤~褪色调の色調を示すことが多い。また BRAF 遺伝子変異を高頻度に認め、胃腸混合型の粘液形質を示すことが多い。今後、さらに症例数を増やし通常型 TSA も含めて比較検討する予定である。

附置研究会 3

登録番号: FTH018. indd

登録番号: FTH020. indd

第一部

Sessile Serrated Lesion に対する NBI 拡大内視鏡所見および EndoBRAIN-X の診断能

公募演題④

昭和大学横浜市北部病院 消化器センター¹⁾, 同 臨床病理診断科²⁾

○小川 悠史¹⁾, 工藤 進英¹⁾, 三澤 将史¹⁾, 井手 雄太郎¹⁾, 加藤 駿¹⁾, 峯岸 洋介¹⁾, 阿部 正洋¹⁾, 神山 勇太¹⁾, 桜井 達也¹⁾, 一政 克朗¹⁾, 林 武雅¹⁾, 若村 邦彦¹⁾, 宮地 英行¹⁾, 馬場 俊之¹⁾, 澤田 成彦¹⁾, 石田 文生¹⁾, 根本 哲生²⁾

【背景】WHO 分類改訂により, SSA/P は Sessile serrated lesion (SSL) として定義が変更された。SSA/P の NBI 拡大内視鏡所見として腺管開口部の開大 (Dilated crypts) や拡張分岐血管 (Dilated vessels) が診断に有用であるとの報告があるが, SSL に関する報告は少ない。近年 NBI で撮影された画像を AI が解析することで病理結果を予測する EndoBRAIN-X[®] (EB-X) が上市された。今回, SSL に対する NBI 拡大所見の診断能および EB-X の診断能について検討した。

【方法】2023 年 1 月から 9 月までに, 当院で内視鏡的摘除を行い病理学的に HP, SSL と診断された病変のうち NBI 拡大観察像および EB-X の診断結果を取得した SSL 99 病変, HP 26 病変を対象とした。これらの臨床病理学的因子・NBI 拡大内視鏡所見・EB-X 診断について検討した。

【結果】NBI 拡大所見は SSL, HP いずれも JNET Type1 であり, 付随する所見として Dilated crypts は SSL 48 病変 (48%), HP 4 病変 (15%) に認め, Dilated vessels は SSL 9 病変 (9%), HP 1 病変 (4%) と, いずれも SSL に有意に認めた。SSL に関して右側と左側結腸で検討すると, Dilated crypt は右側 45 病変 (45%), 左側 3 病変 (20%) に認め, Dilated vessels は右側 9 病変 (11%), 左側 0 病変 (0%) に認めた。EB-X の SSL に対する鑑別能は感度 82%, 特異度 42%, 正診率 74% であった。右側 SSL で感度 82%, 特異度 58%, 正診率 74%, 左側 SSL で感度 80%, 特異度 20%, 正診率 58% と, 左側で精度が低かった。

【結論】左側と右側結腸の SSL では, NBI 内視鏡所見・EB-X の診断が異なることが示唆された。

登録番号: FTH019. indd

第一部

SSL および TSA 成分を伴った 0-Is+IIa 型 S 状結腸早期大腸癌の 1 例

症例報告①

がん研有明病院 下部消化器内科¹⁾, 同 病理部²⁾

○斎藤 彰一¹⁾, 河内 洋²⁾, 鈴木 桂悟¹⁾, 十倉 淳紀¹⁾, 安江 千尋¹⁾, 井出 大資¹⁾, 千野 晶子¹⁾, 中野 薫²⁾, 菅原 江美子²⁾

【症例】40 歳代, 女性

【現病歴】近医の大腸内視鏡検査で, S 状結腸に病変を指摘された。当院での下部消化管内視鏡検査でも同部に約 20mm 大の表面隆起型病変を認め, 内視鏡的粘膜切除術 (EMR) の方針になった。

【既往歴】なし。

【内視鏡所見】S 状結腸近位側に淡発赤調絨毛状構造を呈する結節隆起を一部に伴う, 約 20mm 大の白色調表面平坦型病変を認めた。隆起部周囲の平坦部では NBI 拡大観察で JNET type1 で明らかな拡張血管は認めず, 星芒状の開口部が間接的に観察できた。一方, 隆起部では拡張した血管が屈曲蛇行して走行, 明らかな不整性はなく Type 2A とした。また表面の絨毛状構造も規則性を伴っていた。クリスタルバイオレット染色による pit pattern 観察では周囲粘膜は II 型 pit で開大した開口部は見られず, 隆起部では IV 型 pit 主体で V 型 pit は認められなかった。以上より過形成性ポリープから発育増殖した TSA (Traditional serrated adenoma) を疑い, 内視鏡的治療を行った。

【病理組織学的所見】径 17mm 大の表面隆起型病変で, 隆起部周囲の表面平坦部では SSL (Sessile serrated adenoma) および flat TSA が観察された。隆起部は protuberant TSA からなり, 一部では細胞異型度・構造異型度が高くなっており, 中～高分化腺癌の成分と診断した。腫瘍は粘膜内に限局し脈管侵襲は陰性, 癌の断端は陰性であったが, flat TSA 成分の一部で断端陽性であった。免疫組織化学染色ではすべての組織成分にて BRAF VE1(+), MLH1 retained, p53 wild-type pattern であった。

【考察】内視鏡的には過形成腺癌の拡がりや結節隆起部で腫瘍性変化をきたした TSA と術前診断できた。しかし組織学的には, TSA の構築を示しつつ異型度が増した所見がみられ, 癌と診断された。きわめて貴重な症例と考えられたため, 報告する。

第二部

大腸鋸歯状病変の内視鏡治療とサーベイランス

基調講演③

東邦大学医療センター大森病院 消化器内科

○松田 尚久

大腸鋸歯状病変は, hyperplastic polyp (HP), sessile serrated lesion (SSL), SSL with dysplasia (SSLD), traditional serrated adenoma (TSA), unclassified serrated adenoma に大別され (WHO 分類 第 5 版, 2019 年), 最近では, 本邦から superficially serrated adenoma (SuSA) の概念も提唱されている。また, 近年の大腸がんの遺伝子解析から, 鋸歯状病変由来の癌化症例が最大で 20~30% との報告があり, SSL や TSA は malignant potential を有する病変として認識されている。そのため, 米国では直腸・S 状結腸の微小病変 (径 5mm 以下) を除くすべての鋸歯状病変の切除が勧められている。一方, 日本の JGES ガイドライン (大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドライン, 2020 年) では, 「すべての鋸歯状病変を一律に切除することは推奨せず, 10mm 以上の SSL, dysplasia の併存を疑う SSL, TSA については切除することを提案する」という記載に留まっているものの, 6mm 以上の鋸歯状病変では SSL の頻度および cytological dysplasia の併発率が増加するという報告もあり, 本邦では, 鋸歯状病変の治療適応基準に関して十分なコンセンサスは得られていないというのが実情である。また, 鋸歯状病変に対する内視鏡治療後のサーベイランス間隔については, 米国のガイドラインでは, その推奨インターバルが病変径, 個数, 病理組織所見により詳細に設定されているが (Gupta S, et al. Gastroenterology 2020), JGES ガイドラインでは, 病変径や個数に関わらず, dysplasia の有無により 3~5 年後のサーベイランス内視鏡が提案されている。本講演では, 大腸鋸歯状病変に対する内視鏡治療の意義とサーベイランス間隔について, Japan Polyp Study (JPS) のデータにも触れながら考えてみたい。

登録番号: FTH021. indd

第二部

大腸鋸歯状病変の内視鏡治療 選択的治療の立場から

指定講演③

秋田赤十字病院 消化器病センター

○松下 弘雄, 吉川 健二郎, 加藤 文一朗, 萬 春花, 高木 亮

今日, 鋸歯状病変の中でも SSL, SSLD (以下 SSL 群) の臨床的取り扱いについては様々な意見がある。我々は以前より SSL 群の癌化について報告してきたが, 同時に癌の可能性がある。または高リスクと判断した病変のみを治療適応としていることも報告してきた。すなわち内視鏡所見により, 悪性化のポテンシャルをもつ, または粘膜内癌程度の SSLD までの段階で診断し, 内視鏡治療にて根治切除を施行することを目指している。

そもそも SSL 群はどの程度危険な病変なのだろうか。当院での検討では, ある期間において SSL 群と診断した病変において, 実際切除した病変は約 6% であった。その切除例の約 3% が癌の診断であり, 計算上は SSL 群の癌化率は約 0.2% であった。由来が不明である癌も多く存在し, 発見が困難な微小な病変も多数存在することも考慮すると真の癌化率を解明することは非常に困難であるが, SSL 群の癌化率は高くはないと考えている。

では内視鏡所見で, どの程度危険な病変を見分けることが可能だろうか。我々は過去の検討において, 発赤, 隆起, 複合 pit pattern の所見に着目することで要治療の SSL 群を区別可能と考えている。特に複合 pit pattern の出現は重要な所見であり, 通常観察のみではなく拡大観察を施行することが重要と考えている。

一方, 表面構造が均一な SSL の中には非常に発見が困難な病変もあり, 1 回の検査で見逃しなく発見・治療することは不可能と考えている。それ故に被検者に病変の特性を説明し, 定期的に検査を受けていただくよう啓蒙している。

SSL 群の癌化率は高くはないこと, 要治療の SSL 群への変化は内視鏡所見にて診断可能であること, 一方で非常に発見困難な病変も存在することより, 経時的に経過観察が可能な場合は詳細に観察することを優先し, 必要な病変のみ治療する方法も選択肢の一つと考えている。

登録番号: FTH022. indd

登録番号: FTH024. indd

第三部

大腸鋸歯状病変の内視鏡治療 積極派からの提言

指定講演④

静岡県立静岡がんセンター内視鏡科

○堀田 欣一

大腸鋸歯状病変は Serrated neoplasia pathway を介する大腸癌の発癌ルートのひとつとして認識されている。内視鏡治療に論ずる際に、大腸鋸歯状病変に対する内視鏡診断の精度に関する評価が欠かせない。Sessile serrated lesion (SSL) は切除するのが望ましいという共通認識はある程度コンセンサスを得ている。その際に重要なのは Hyperplastic polyp (HP) 特 Microvesicular type (MVHP) との鑑別である。十分な診断精度が達成できないのであれば、鋸歯状病変の全切除というストラテジーが成り立つ。その際に、部位や大きさの要素を加味するかどうかを鋸歯状病変における SSL の頻度を考慮して検討する。十分な診断精度 (閾値をどうするかについても要検討) が得られるのであれば、SSL と診断された病変のみを切除するというストラテジーが成り立つ。

もうひとつの重要な論点として、SSL と SSL with dysplasia (SSLD) の鑑別が挙げられる。Cold snare polypectomy は粘膜筋板レベルの切除となることが知られており、粘膜全層性に発育する病変に対して適応した場合に垂直断端の評価が不十分となる可能性があり、SSLD の治療としては不十分と考えられる。SSLD と SSL without dysplasia について高い診断精度が得られれば、SSLD と診断された病変のみ一括切除を企図した通電切除法を適用するというストラテジーが成り立つ。

サーベイランスについては腺種と比べるとエビデンスの不足は否めない。現状での欧米ならびに本邦のガイドラインでは SSL または SSLD 切除後のサーベイランス間隔は 3 年が推奨されている。いずれも対象病変をすべて内視鏡切除した場合の検査間隔であり、切除しなかった場合には適用できない。一方 Serrated polyposis syndrome については 1 年間隔が推奨されている。本邦のガイドラインでは粘膜内癌切除後のサーベイランス間隔は 1 年後が推奨されている。サーベイランスを考慮する上で、欧米の SSLD と本邦の粘膜内癌の異同についても認識する必要がある。鋸歯状病変切除後の大腸癌発症の長期成績が不明であり、サーベイランスの効果が腺腫性ポリープ同様に期待できるのかどうかは現時点では不明である。

本講演では大腸鋸歯状病変の内視鏡治療とサーベイランスについて現状のエビデンスと今後の検討事項について発表する。

登録番号: FTH023. indd

第三部

10-20mm の大腸鋸歯状病変に対するコールドスネアポリペクトミーの有用性を検証する非盲検化ランダム化比較試験 (CONCISE 試験)

研究紹介②

岡山大学 消化器内科¹⁾、群馬大学 光学医療診療部²⁾、静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科³⁾、国内 47 施設⁴⁾○豊澤 惇希¹⁾、山崎 泰史¹⁾、竹内 洋司²⁾、今井 健一郎³⁾、SSL Working Group⁴⁾

【背景】 CSP はその簡便さと安全性から適応拡大が期待されるが、非通電により切除能力が限定されるため、対象病変の担癌割合と遺残・再発割合が考慮されなければならない。中型 (10mm 以上 20mm 未満) の大腸鋸歯状病変 (SSL) における異型を伴う SSL (SSLD) の割合は 1.2-3.7%、浸潤癌の割合は 0-1% 未満と報告されており、CSP が適応されている 10mm 未満の腺腫性ポリープの担癌割合 (3.3~4.4%) と遜色ない。また、画像強調観察により 95% 以上の陰性的中割合で SSLD の鑑別が可能とされており、中型 SSL は CSP の適応拡大病変となりうる。中型病変への CSP は分割切除になることが多く、遺残・再発割合が高くなるのが危惧されるが、中型 SSL に対する CSP の遺残・再発割合の報告は 0-6% であり、通電切除法の遺残・再発割合 (3.5%) と比較して遜色ない。ただ、同対象に対する CSP と通電切除法を直接比較した報告はない。

【目的】 中型 SSL に対して CSP が通電切除法 (EMR, HSP, UEMR, tip-in EMR) と比較して劣らない根治性を有することを検証する。

【試験デザイン】 多施設共同 RCT 非劣性試験 (42 施設)

【予定患者数とサンプルサイズ】 980 例 (CSP : 490 例, 通電切除法 : 490 例)

通電切除法の遺残・再発割合を 3%、CSP の遺残・再発割合を 3% と見積もり、非劣性マージンを 3%、片側有意水準を 2.5%、検出力 70% として、症例数を各 490 例と算出した。

【主要評価項目】 全登録病変の 12 か月後における累積遺残・再発割合

【経過】 2023 年 4 月に岡山大学倫理委員会の一括審査でプロトコルが承認され、2023 年 6 月に試験情報を公開した (JRCT1062230020)。2023 年 7 月に 1 例目が登録され、2023 年 12 月で 100 例を超える症例が登録されている。

【結語】 本試験により中型 SSL に対する有用な内視鏡切除法を検証し得る。

第四部

大腸鋸歯状病変の病理診断の最近の考え方

基調講演④

総合南東北病院病理診断学センター

○菅井 有

鋸歯状病変は大きく過形成性ポリープ (HP)、鋸歯状腺腫 (TSA)、sessile serrated lesion (SSL)、SSL with dysplasia (SSLD) に分類される。HP は microvesicular variant と goblet cell rich variant に亜分類されるが、前者は BRAF 変異で、後者は KRAS 変異で特徴づけられる。TSA は前駆病変の違いに基づいて BRAF 型と KRAS 型に亜分類される。TSA の組織像はこれまで問題視されていなかったが、確立された診断基準がまだ提示されておらず診断基準の提示が望まれる。Sessile serrated adenoma/polyp (SSAP) は 2019 年に改訂された WHO では SSL に名称が変更された。本邦で診断されていた SSAP と SSL が全く同じ病変ではない可能性があることに注意が必要である。SSLD の組織像は一樣ではなく、種々の組織像を包含している病変である。即ち本邦の基準で診断した場合、腺腫型と癌型に 2 分類され得る。最近 Sekine らによって報告された superficial serrated adenoma (SuSA) は上記の分類に加えられ可能性のある病変である。本疾患の増殖領域は陰窩の中央部分に限局されていることが多く、KRAS 変異を示すとされる。さらに PTPRK/RSP03 の癒合遺伝子が本疾患を特徴づけており、その出現率は 90% 程度とされる。しかしながら SuSA の腫瘍発生における体系的な位置付けは今後の課題である。鋸歯状病変はその概念の輪郭は明瞭になってきているが、SuSA などの新しい疾患概念の提唱もされており、今後の更なる検討が必要である。

