

表層拡大型腫瘍の臨床病理学および分子生物学的特徴
—大腸腫瘍の側方増殖型腫瘍—

長谷川博雅

松本歯科大学 口腔病理学講座

Clinicopathological and molecular biological characteristics of
superficial spreading type tumor
“Laterally spreading tumor of colorectum”

HIROMASA HASEGAWA

Department of Oral Pathology, Matsumoto Dental University School of Dentistry

Summary

Laterally spreading tumor (LST) of colon and rectum shows unique characteristics of horizontal-dominant intramucosal growth over 10 mm in diameter, although polypoid-type tumor reveals vertical dominant growth. It was divided into two subtypes such as granular and non-granular or flat types. The former shows small-granular surface consisting of granules, measuring 1.2 ± 0.3 mm, that are mostly less than 3 mm in diameter. So we prefer the name of granule aggregating tumor (GAT) to nodule aggregating tumor. While the latter has a strikingly unique margin, which protrudes outside like amoeba's pseudopodia, called as “pseudopodial-like appearance”. Interestingly, histological investigations seldom reveal carcinomatous components involving the submucosa of GATs even if it is more than 20 mm in size, in contrast to relatively frequent submucosal invasion in the non-granular or flat type.

Microsatellite instability (MSI) was detected in only one case of our LST series. More than 80% of LSTs over-expressed β -catenin protein, accompanied by p 53 expression that correlated with atypia. Considering mutations of many oncogenes and tumor suppressor genes investigated in polypoid-type tumors, results of β -catenin and p 53 expressions seem to be consistent with “adenoma-carcinoma sequence theory”.

The apoptosis index of the lower part of granule-aggregating tumors was significantly higher than that of the lower part (4.44 ± 1.81 vs. 1.21 ± 1.47 in TUNEL). Acceleration of apoptosis in cells of lower part of granule aggregating tumors may inhibit the vertical growth and result in its characteristic morphogenesis.

はじめに

腫瘍は、様々な細胞生物学的な性格を持つグループに分類できるが、増殖形態も臨床病理学的にきわめて重要な生物学的性格のひとつである。一般に良性腫瘍は拡張性に発育し、悪性腫瘍は浸潤性に発育することは、腫瘍学の最も基本的な知識のひとつである。しかし、実際には多くの腫瘍の中に、例外的な亜型が存在することも少なくない。例えば、口腔、膈、皮膚などで発生する代表的な腫瘍である squamous cell carcinoma (SCC) には、もっぱら外築性に発育し、予後良好な亜型である verrucous carcinoma (VC)^{1,2)}が知られている。この腫瘍は悪性腫瘍の特徴を欠くような性格を示すが、確実に進展して死を招く症例や悪性転化する症例が知られている³⁾。このような腫瘍性格は、SCCとVC間の明らかな分子生物学的な差異に起因していることが予想される。例えば、p 53遺伝子座として知られる17 p の loss of heterozygosity (LOH) は、VCが通常型SCCと比較して頻度が少なく⁴⁾、p 27, Ki-67, p 53などのタンパク発現にも差があることが知られている⁵⁾。

ところがFig.1で示したように、この疣状ないし外築性に発育するというよりは、むしろ側方への発育が優勢な症例が少なからず見られる。このような側方拡大型の腫瘍は、古くから胃や食道の「表層拡大型腫瘍」という概念で良く知られており^{6,7)}、肉眼形類の亜型として用いられている。しかし、我々外科病理医や臨床家にとって重要なことは、これらの亜型が本当に臨床病理学的に意味のある分類であるかという点にある。すなわち、病因や分子病理学的背景に違いがあれば、診断から治療に至るまで、様々なメリットがもたらされ

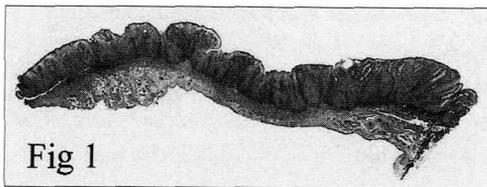


Fig.1 : Oral verrucous carcinoma, a variant of squamous cell carcinoma, infrequently showing laterally spreading development rather than vertically.

ることになる。

発癌機構の解明の中で、大腸腫瘍は極めて重要なモデルであることはあまりにも有名で、Morson等は“adenoma-carcinoma sequence”という概念を提唱した⁸⁻¹⁰⁾。この大腸腺腫から腺癌に進展して行く過程は、Vogelstainをはじめとした研究者によって、遺伝子異常の蓄積で起こる発癌機構、すなわち「多段階発癌」であることが証明され、広く認知されている。腺腫と異なり、腺癌では17 p の LOH が高頻度に出現していることがいち早く証明されていた¹¹⁾。このように大腸腫瘍は、腫瘍の進展や発癌モデルとして古くから知られ、多くの知識が蓄積されている事、さらに口腔同様、消化管は肉眼形態も内視鏡を用いて観察可能であり、形態の亜型を研究する上で興味深い対象である。以下、我々のグループの成果をまじえて述べる。

なお、ここで用いる laterally spreading tumor (以下 LST) なる用語は、あくまでも表層拡大型あるいは側方発育型の特徴を持つ腫瘍群の総称ないしニックネームとして用いるもので、特定の独立疾患概念を示すものではない。

肉眼形態と臨床病理

大腸腺腫は、一般に隆起性あるいは茸状で、様々なポリープ状外観を呈する。Fig.2とFig.3はその代表的な症例の内視鏡像で、丘状に隆起した病変 (Fig.2) を Is、茎を持ったマッシュルーム状のもの (Fig.3) を Ip、そして中間型のもを Isp と称している。これらの腺腫は、“adenoma-carcinoma sequence” が示すように、大きさが増すにつれて腫瘍の一部に癌腫成分を持つようになる。すなわち唾液腺の多形性腺腫でも知られる

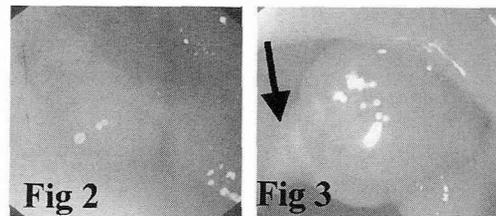


Fig.2 : Typical macroscopic, or endoscopic aspects of colorectal neoplasms called as Is.

Fig.3 : Pedunculated colorectal tumour designated as Ip having a long stalk (arrow).

“carcinoma in adenoma (腺腫内癌腫)”である。ポリープ状腫瘍は、腫瘍径が10mmを超えると癌腫成分を持つようになり、20mmを超えると粘膜下に浸潤するようになる^{12,13}。進展した腺癌は隆起型から潰瘍形成型腫瘍になり、進行癌は1から5型に分類される¹⁴。これらの腫瘍を内視鏡的に発見することは容易であり、大腸腫瘍のほとんどを占める型である。

一方、平坦な大腸腫瘍が存在することは、比較的以前から知られていた。馬場は早くからこのような腫瘍を“flat adenoma”と呼び、独立させて研究すべきと主張した¹⁵。その理由を、以下の様に述べている。

- 1) 他の型の腺腫と早期癌の大きさの解析を行う場合、むしろ除外した方が正しい data を得られる。
- 2) 広範囲の腺腫の中に多発する癌巣を認めることがある。
- 3) 胃に類似の病変が認められない。
- 4) 小さいものでは腺腫間のくぼみと、Ⅱa+Ⅱcの場合の陥凹との比較が重要な問題となる。
- 5) 絨毛腺腫の場合、側方進展などの局所切除の際、治療に直結させて考慮しなければならない点が多い。

その後、大腸内視鏡の発達と普及によって、少ないながらも次第にまとまった data の解析が進んだ。このような腫瘍は、creeping tumor¹⁶、carpet lesion¹⁷、Ⅱa 集簇様病変¹⁸、顆粒集簇様病変¹⁹、結節集簇様病変²⁰などと表現された。深部浸潤傾向が乏しく、表面が絨毛状を呈する vil-

lous adenoma は、特異な腫瘍として区別されている¹²。また、側方拡大型腫瘍の一部には、肉眼的に顆粒や結節を持たない病変も存在することが次第に明らかになり、工藤らはそれらを非顆粒型と呼称した。そして、非顆粒型の腫瘍と従来の顆粒・結節型を併せて、側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor, 以下 LST) と総称することを提唱し、その腫瘍径は10mm以上と定義した。さらに工藤らは、Fig.4で示したように多数の結節の集合からなる LST を顆粒型と Fig.5のような非顆粒型に大別した。顆粒型は、粗大結節の有無により、顆粒均一型と結節混在型に亜分類された²¹⁻²³。これらの腫瘍は、年齢が高く^{24,25}、長期間を経て増大するという特性を持ち、石川等¹⁹の長期観察例では、6年あるいは7年経過後に腫瘍径が数倍に増大したにもかかわらず、腺腫のままで悪性転化しなかった例がある。また、9年後に腫瘍のごく一部だけが癌化した症例も知られている。以上のような事実は、この種の腫瘍が、“adenoma-carcinoma sequence”説にしたがって増大・進展していることを示しており、且つ、その過程が極めて遅いことを意味している。

顆粒型と非顆粒 (平坦) 型腫瘍

味岡らは²⁶、工藤の10mm以上の腫瘍径という定義に加え、この顆粒状構築を以下のように説明した。すなわち、各々一個の顆粒様構造の大きさは3mm程度あるので、3個以上の顆粒から構成されていれば、この顆粒型の初期病変と認定できるというものである。我々のグループは、顆粒

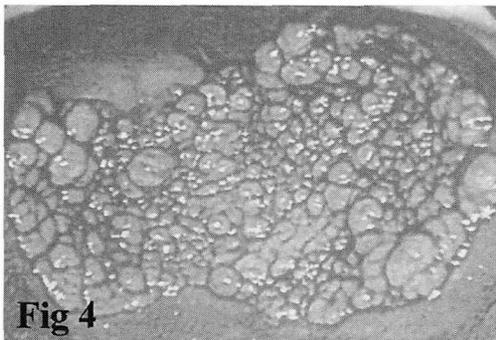


Fig 4

Fig. 4: The typical feature of granular type of LST consisting of small granules less than 3 mm in diameter, after dye spraying.

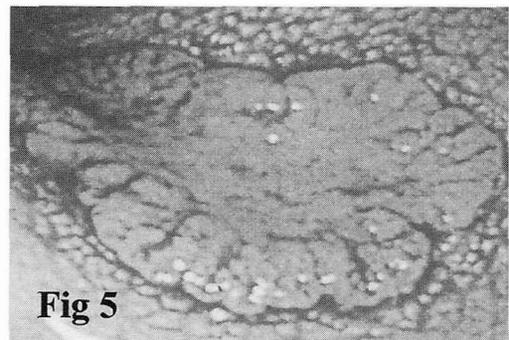


Fig 5

Fig. 5: Dye spraying endoscopy revealing the characteristic margin mimicking amoeba's pseudopodia.

型腫瘍の肉眼形態の客観的評価を試みた²⁷⁾。この研究では、粘膜面から突出する顆粒状構造の大きさは $1.2 \pm 0.3 \text{ mm}$ と、かなり小さいことを指摘した。明らかな顆粒型腫瘍の95%以上がこの小顆粒から構成され、3 mm以上の径を持つ結節と表現されるひとつの構造の平均は $5.8 \pm 3.5 \text{ mm}$ であった。このことから、「3 mm」という数値は客観性のある基準値として用いることができると思われる。我々は、漠然とした表現である「顆粒」と「結節」の定義を、3 mm未満と3 mm以上としている。このような肉眼的特徴を考慮して、我々はこの型の腫瘍を“granule aggregating tumor (GAT) 顆粒集簇型腫瘍”と呼んでいる。すなわち結節の集簇ではなく顆粒の集簇を特徴とする病変であることを、明確化する意図がある。

一方、LSTと呼ばれる病変のごく一部には、ほとんど顆粒状表面を持たないものがあることは、既に述べた。このような腫瘍の特徴を考慮して、敢えて顆粒という言葉を使用せず、「平坦型 flat type」と呼ばれることもあり²⁸⁾、やはり特徴的な形態を有している。ここで問題になるのが、早期大腸癌であるIIcあるいはIIc+IIaなどとの区別ある。しかし、LSTの範疇と考えられる病変の辺縁形態は、Fig 5でも明らかなように、いわゆる「偽足様の所見」が観察でき、病変が側方へアメラバ状に進展している様子が良くわかる^{29,30)}。この比較的平坦な病変の中にも、やや陥凹を伴う病変があり、pseudo-depressed type²²⁾として亜分類される。

表層拡大型腫瘍の担癌率

特有な形態を示しながら、緩慢に発育するこれらの腫瘍は担癌率が低く、腫瘍径が大きいたしても内視鏡切除が適応となる可能性が高い^{24, 28, 31)}。これは、患者のQOLを考慮すれば、臨床的に極めて重要なことである。一般に、腫瘍径が増大すると共に担癌率が高くなるとされているが²²⁻²⁵⁾、単純にこのような腫瘍が一様に悪性転化する訳ではない。

顆粒型のなかでも病変を構成する顆粒が均一なタイプは、腫瘍径が大きいても癌の深達度が粘膜内に留まることが多い。また顆粒に比較的大きな結節が混在するような場合には、腫瘍の表面性状の構造破壊(工藤らのpit pattern分類^{22, 23)})のV

Table 1 : Clinicopathological features of Laterally spreading tumors

	G-H	G-N	NG
Tumor size	27.1±9.8	28.6±13.1	16.2±2.9
Histopathology			
CIA+sm	1	10	5
Tubular AD	9	2	5
Tubulo-villous AD	2	9	0

CIA : carcinoma in situ, sm : submucosal invasion, AD : adenoma, G-N : granular/homogenous type, Gv-N : granular/nodular type, NG : non granular type

型)や陥凹部が認められる症例や粗大結節の径が11mm以上の腫瘍では癌の粘膜下浸潤が高頻度^{28, 29)}となる。しかし、これらの所見が認められなければ、腫瘍径が大きいても顆粒が均一なタイプと同様に、深達度は粘膜内に留まるようであるから、内視鏡所見の観察は詳細に行う必要がある。

一方、非顆粒型(平坦型)は、有意に悪性度が高いことが知られている。しかも、carcinoma in adenomaの癌部の深達度、すなわち粘膜から粘膜下組織や筋層方向への浸潤も深い傾向があることが解っている^{28, 29, 31)}。Table 1は、我々がこれまで検討した症例の一部で、非顆粒型の半数で粘膜下浸潤癌を伴うが、顆粒型は全例が高度異型腺腫であった³²⁾。このような傾向は、腫瘍径が20 mm以上で高くなると言われるが³²⁾、顆粒型と比較して腫瘍径が明らかに小さいにもかかわらず(20 mm以下)、粘膜下浸潤癌を高頻度に伴う事実は興味深い。この傾向は、とくに工藤らの非顆粒型を亜分類したpseudo-depressed type(腫瘍の表面性状が、局面をもたない不明瞭な陥凹を有するLST)の場合に顕著で、粘膜下浸潤が半数近くもある(42.9%)とされている^{22, 23, 30)}。しかし、外観の類似したde novoな腺癌であるIIc病変やIIc+IIa病変とは臨床病理学的に異なる。早期大腸癌であるDepressed carcinomaは辺縁に偽足様所見を欠き、腫瘍径が10 mm以下であっても14%以上の症例で粘膜下浸潤癌がある^{33, 34)}。表面に陥凹があるLSTも他のLSTよりは粘膜下浸潤癌の割合が高いが、25 mmを超えないと粘膜下には浸潤しないという特徴を示す³⁵⁾。

以上の様に、表層拡大という共通の発育様式を

示す腫瘍群も、生物学的には異なる性格を有しているようである。さらに、特筆すべきは、これらのLST病変が同時性あるいは異時性の大腸癌や多臓器の悪性腫瘍(胃、乳腺、甲状腺、皮膚、卵巣、肺、食道など)を併発することが多いことである^{19,32)}。したがって、大腸のLST病変を認めたときには、全身的な精査の必要性も強調されるべき病変である。

高度異型腺腫の本邦における診断基準と欧米のそれとでは、取り扱いが異なる。しかし、粘膜下浸潤癌の有無は、外科的治療の選択に大きく影響することは疑問の余地はない。しかも、先に述べた高度異型腺腫を *in situ carcinoma* として扱うかどうかは別にして、内視鏡による形態的特徴と *biopsy* の結果を併せて考慮すれば、広範な外科処置を選択するのではなく、内視鏡を用いた外科的侵襲の少ない方法を用いた治療も可能である。手術法の選択に際しては、より客観的な科学的根拠があることが望ましい。

癌化の分子生物学的背景

大腸癌の発癌過程は、以下の2種類の遺伝子変異によって癌化に至るとされている³⁶⁾。すなわち“*adenoma-carcinoma sequence*”のモデル¹¹⁾に準じた種々の癌抑制遺伝子のヘテロ接合性の消失(*loss of heterozygosity*, 以下, LOH)を主体とした遺伝子変異によるLOH型と、遺伝性非ポリポーシス大腸癌³⁷⁾の原因遺伝子として同定されたミスマッチ修復遺伝子(*hMSH 2*, *hMLH 1*, *hPMS 1*, *hPMS 2*等)の不活化により、DNAの複製エラー(*replication error*, 以下 RER)が癌関連遺伝子の変異を引き起こす³⁸⁻⁴¹⁾とされるRER

型の2つである。一般の散発性大腸腺腫の *micro-satellite instability (MSI)* の頻度は0.0~1.8%^{41,42)}と低いが、遺伝性非ポリポーシスでは小さな大腸腺腫の段階で、高率にMSIが確認されている⁴⁴⁾。また、非家族性大腸癌のMSIの頻度は10~20%とされ⁴⁵⁾、とくに大腸多発癌や他臓器重複癌症例において、MSIの頻度は有意に高いと報告されている^{46,47)}。LST病変も多発癌、他臓器癌などの背景因子を認め²⁰⁾、我々のシリーズでも1/3以上の症例でこの背景因子を認めたことから³²⁾、腫瘍の進展にはMSIの関与を強く疑った。しかし、実際には結節の混在する顆粒型の1例でMSI-Lを認めたに過ぎなかったため、LSTの発癌過程においてMSIの関与は否定的である。多発癌の分子生物学的背景は不明だが、これまでの報告を考慮すれば、その発育の速度や悪性転化の様相からも、この腫瘍群(少なくとも顆粒型)は主にLOH型の発癌過程を辿ることが予想できる。

尾田によれば、顆粒型LSTのK-ras point mutationは60%で見られ、腫瘍径が増すほどに増加する通常型(隆起型ないしポリリーブ型)の腺腫と同じような結果を示すという³⁵⁾。我々のグループは、直接的にLOHの頻度は検出していないが、免疫組織学的にβ-カテニン(Fig 6)、p53タンパク質(Fig 7)の染色態度を検討した結果、β-カテニンは、顆粒型では結節の有無に関係なく80%以上の例で、核に強い集積を示した。すなわち、β-カテニンの過剰発現がこの腫瘍の発生と密接に関連しているおり、LOH型の発生を示すことを示唆している。この事実、結節の有無にかかわらず、二種類の亜型を含む顆粒型腫瘍は、

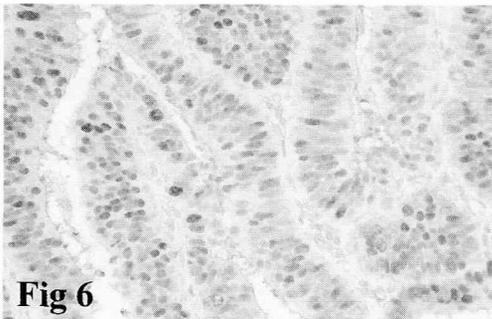


Fig 6

Fig. 6 : LSTs showing positive-nuclear staining for β-catenin protein.

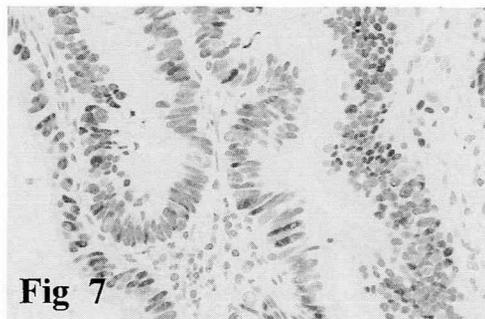


Fig 7

Fig. 7 : Over expression of p 53 oncoprotein correlated with atypia.

生物学的に同じカテゴリーに属すると考えている。また p53 タンパクの過剰発現については、通常型の腺腫と同様で、異型度と相関して発現し、“adenoma-carcinoma sequence” 型の腫瘍⁴⁸⁾と同様の結果を顆粒型 LST は示した。一方、非顆粒型（平坦型）の LST では、IIc 病変などと類似していることから³⁵⁾、形態的類似性に反して、分子生物学的には異なる腫瘍群である可能性があり、同じ範疇で扱うにはさらに詳細な検討が必要である。さらに β -カテニン、p53 蛋白の染色態度が、癌部のみならず腫瘍全体にびまん性に染色されたことから、高い悪性度と関連している背景因子である可能性もあるが、次項で述べる形態形成に関与する分子機構の相違を慎重に検討する必要がある。

形態形成の分子生物学的背景

生体の形態形成は、細胞の消失と増殖のバランスにより保たれており、アポトーシスは極めて重要な役割を演じる⁴⁹⁾。アポトーシスの調節に関与する bcl-2 遺伝子ファミリーの働きは重要で、アゴニストとしての Bax, Bak, Bad, Bik など、またアンタゴニストとしての Bcl-2, Bcl-x, Bcl-w, Mcl-1, Bfl-1 その他が関与する^{50,51)}。ここでは、アポトーシスの分子機構を概説することは目的から外れるので他書に譲るが、

bcl-2 ファミリーと発癌も極めて重要な関わりを持つことが知られている。大腸腫瘍では、Bcl-2 発現は発癌機構の早期の段階で起こり、通常は腺癌よりも腺腫で発現が強い。また発現の多い大腸腫瘍は予後が良い傾向もある⁵²⁾。顆粒型 LST では免疫組織学的にある特徴的な所見を示すが（投稿中）、これはアポトーシスの出現と密接な関係があると推測している。現在、追加実験を行っているところである。現段階では、アポトーシスと LST の関連について言及した研究は、我々のもの以外にはない。我々は、TUNEL 法と single-stranded DNA に対する抗体を用いて、二種類の方法で検討した。その結果、アポトーシスは主に腫瘍腺管の腺底部に局在していた（Fig 8 a & 8 b）。また統計学的な検討の結果では、顆粒型 LST の増殖病巣の下部では上部に比べて有意にアポトーシスの出現が多く（Table 2）、4 倍弱の差が認められた⁵³⁾。この特徴は、通常型腺腫とは明らかに異なり（投稿中）、極めて重要な生物学的特性と言える。LST の細胞増殖能につ

Table 2 : Apoptosis indices in colorectal GATs

	upper portion	lower portion
AI-TUNEL	1.22 ± 1.45	4.44 ± 1.81
AI-ssDNA	1.21 ± 1.47	4.54 ± 1.86

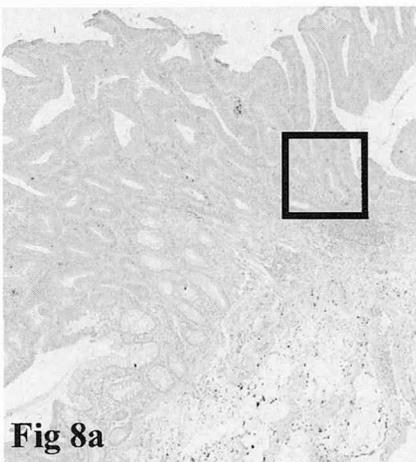


Fig 8a

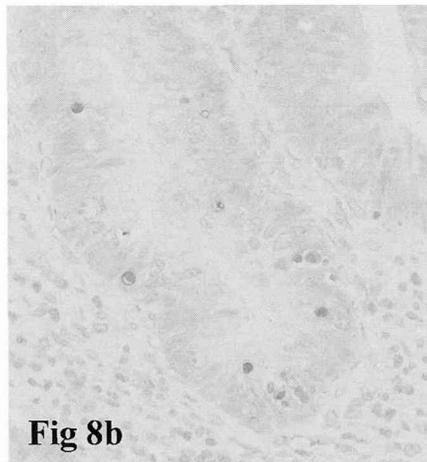


Fig 8b

Fig.8 a : Positive reactions for apoptosis predominantly scattering throughout the lower part.

Fig.8 b : High-power view of a rectangular area showing positive reactions in apoptotic and preapoptotic cells.

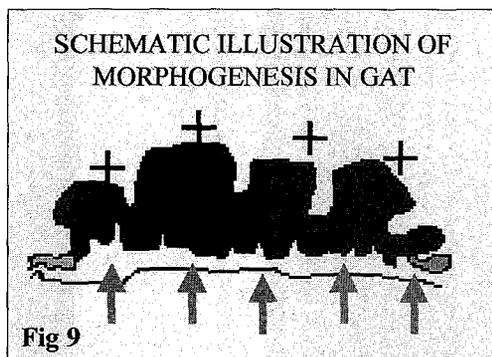


Fig.9 : Acceleration of apoptosis in cells of lower part of GAT inhibiting the vertical growth (arrows).

いては、有木の報告があり、増殖分布は腫瘍腺管上方への移行が認められている⁵⁴⁾。すなわち下部に優位なアポトーシスは、腫瘍腺管下部の細胞増殖を制御し、下部の成長は抑制される。その結果、大腸腺腫特有の隆起、特に茎の形成が起こりにくく、垂直方向の増殖は相対的に抑制される。増殖の局面がアポトーシスの出現率によってことなるので、表面から幾つかの小隆起の形成を招き、特有の顆粒（小隆起）の融合した形態形成に帰着すると推測している。結節の出現は、局所的にアポトーシスの出現が低下した部分で起こる現象であり、通常型の腺腫と同様な進展をとることになる。この仮説は、肉眼形態や臨床病理学的な特徴と矛盾しない。

おわりに

大腸腫瘍の中で、独立した疾患単位とされている serrated adenoma は、過形成ポリープから生じるとされている。この腺腫の特有な形態もアポトーシスと関連しており、Tateyama 等はその現象が CD 95 (Fas) によるものとしている⁵⁵⁾。現在のところ、顆粒型 LST の下部病巣におけるアポトーシス誘導の背景は、不明である。しかし、Bcl-2 を中心にした経路にその候補因子があるものと推測している。いずれにしても、アポトーシスの下層に優位な分布は、顆粒型 LST を生物学的な側面から定義する根拠と考えている⁵³⁾。顆粒型と非顆粒型の平坦な LST が臨床病理学的に異なる特徴をもつことから、側方発育を規定できる因子の異同を明らかにする必要もある。

平坦な腺腫 (Flat adenoma) あるいは平坦で陥凹のある病変 (depressed tumor) のほとんどが、わが国の内視鏡医によって発見され、疾患の概念が検討されてきた病変である。近年、欧米でも徐々に報告がされるようになり⁵⁶⁻⁵⁸⁾、世界的に Flat adenoma (neoplasm) の存在が認知されるようになってきている。今後、本邦においても、高齢者の増加とともにこの緩慢な発育をする顆粒型 LST は増加することも考えられる。また、さらに内視鏡技術が向上することで、発見が難しいと言われるこの病変の症例数も増加する可能性がある。しかし、いまだにその病巣の大きさ故に、開腹されて切除される例もある。局所の biopsy 小片で、その病態を推測可能にするためにも、側方発育を明確に定義づけできるマーカーを確立する必要がある。

文 献

- 1) Ackerman LV (1948) Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* **23** : 670-8.
- 2) Rosai J (1995) Ackerman's surgical pathology, 8th edition, 111-1327, Mosby, St. Louis.
- 3) Hasegawa, H, Shimizu, Y and Yamada T (1997) An autopsy case of oral verrucous carcinoma with anaplastic transformation. *Oral Med Pathol.* **2** : 29-32.
- 4) Poh CF, Zhang L, Lam WL, Zhang X, An D, Chau C, Priddy R, Epstein J and Rosin MP (2001) A high frequency of allelic loss in oral verrucous lesions may explain malignant risk. *Lab Invest* **81** : 629-34.
- 5) Saito T, Nakajima T and Mogi K (1999) Immunohistochemical analysis of cell cycle-associated proteins p 16, pRb, p 53, p 27 and Ki-67 in oral cancer and precancer with special reference to verrucous carcinomas. *J Oral Pathol Med* **28** : 226-32.
- 6) Staut AP (1942) Superficial spreading type of carcinoma of the stomach. *Arch Surg* **44** : 651-7.
- 7) 食道疾患研究会 編 (1992) 食道癌取り扱い規約, 金原出版, 東京.
- 8) Day DW and Morson BC (1978) The adenoma-carcinoma sequence. *Major Probl Pathol* **10** : 58-71.
- 9) Morson BC (1968) Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg* **55** : 726-31.

- 10) Morson BC (1974) The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* **67** : 451-7.
- 11) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM and Bos JL (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* **319** : 525-32.
- 12) Muto T, Kamiya J, Sawada T, Kusama S, Itai Y, Ikenaga T, Yamashiro M, Hino Y and Yamaguchi S (1980) Colonoscopic polypectomy in diagnosis and treatment of early carcinoma of the large intestine. *Dis Colon Rectum* **23** : 68-75.
- 13) T, Kamiya J, Sawada T and Morioka Y (1982) Morphogenesis of human colonic cancer. *Dis Colon Rectum* **26** : 257-62.
- 14) 大腸癌研究会編 (1998) 大腸癌取扱い規約 第6版 金原出版, 東京.
- 15) 馬場正三 (1981) 大腸早期癌の概念. *日本臨床* **39** : 2075-82.
- 16) Strekalvosky VP (1983) Results of endoscopic removal of villous tumours of the colon. *Endoscopy* **15** : 49-52.
- 17) Rubesin SE, Saul SH, Laufer I and Levine MS (1985) Carpet lesions of the colon. *Radiographics* **5** : 537-52.
- 18) 門馬久美子, 田島 強, 岡部 聡, 森 武生 (1989) 4年間経過観察した直腸のⅡa集簇様病変の1例. *胃と腸* **24** : 197-202.
- 19) 石川 勉, 牛尾恭輔, 笹川道三, 山田達哉, 吉田茂昭, 小黒八七郎, 森谷宜皓, 北條慶一, 小山靖夫, 板橋正幸, 廣田映五 (1986) 顆粒集簇を主体とした大腸隆起性病変の4症例 X線像による経過を中心に. *胃と腸* **21** : 1373-80.
- 20) 石川 勉, 牛尾恭輔, 宮川国久, 水口昌伸, 水口安則, 山田達哉, 横田敏弘, 廣田映五, 板橋正幸 (1992) “結節集簇様大腸病変”の画像診断とその経過. *胃と腸* **27** : 389-98.
- 21) Kudo S (1993) Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* **25** : 455-61.
- 22) 工藤進英 (1998) 側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor; LST) について. *早期大腸癌* **2** : 477-81.
- 23) 石川恵子, 工藤進英, 山野泰穂, 為我井芳郎, 今井 靖, 木暮悦子, 松田知己 (2000) ⅡcとLST非顆粒型の相違点と類似点(3) 陥凹性状の成り立ちを考える. *早期大腸癌* **4** : 335-42.
- 24) 田上洋一, 多田修治, 藤本貴久, 今村治男, 池田和隆, 廣田和彦, 瀬上一誠, 原口 修, 志垣信行, 神尾多喜浩, 須古修二, 大門秀光, 宇土俊一, 前田浩子, 須古博信, 飯田三雄 (1996) 側方進展型大腸腫瘍 (lateral spreading tumor) の内視鏡所見と病理組織所見-結節型と非結節型の比較-. *Gastroenterological Endoscopy* **38** : 2161-6.
- 25) 岡本傳男, 田中信治, 春間 賢, 平賀裕子, 国弘真己, 五石宏和, 谷本達郎, 隅井雅晴, 吉原正治, 隅井浩治, 梶山梧朗, 嶋本文雄 (1996) 側方発育型大腸腫瘍 (laterally spreading tumor, LST) の臨床病理学的検討. *日消誌* **93** : 83-9.
- 26) 味岡洋一, 渡辺英伸 (1992) 結節集簇様病変-私の意見. *胃と腸* **27** : 427.
- 27) Yamada H, Hasegawa H, Iino H, Eguchi H, Fugii H and Matsumoto Y (2002) Clinicopathological characteristics in large non-polypoid colorectal adenomas with granule-aggregating appearance. *J Int Med Res* **30** : 126-30.
- 28) 田中信治, 春間 賢, 谷本達郎, 木村敏久, 弘田祐一, 平吉原正治, 賀 裕子, 隅井雅晴, 梶山梧朗, 嶋本文雄 (1998) LSTの臨床的意義「(2) Laterally spreading tumor (LST) の臨床的意義と問題点. *早期大腸癌* **2** : 495-504.
- 29) 藤井隆広, 倉橋利徳, 加藤茂治, 傳 光義, 木庭郁朗, 吉田茂昭, 尾田 恭 (1998) LSTの臨床的意義(1) 他の肉眼型との比較から. *早期大腸癌* **2** : 483-94.
- 30) 寺井 毅, 阿部哲史, 坂本直人, 小林 修, 柏倉浩一, 浪久晶弘, 山田俊夫, 永原章仁, 三輪洋人, 荻原達雄, 平井 周, 佐藤信紘 (2000) ⅡcとLST非顆粒型の相違点と類似点(2) 盆状陥凹型のLST非顆粒型に注目して. *早期大腸癌* **4** : 325-33.
- 31) 工藤進英, 田村 智, 中嶋孝司, 廣田 茂, 日下尚志, 山野泰穂, 佐野 寧, 福岡岳美, 三岡博, 芹沢 大 (1995) 早期大腸癌の内視鏡診断-新しい概念; LSTを含んで. *消化器外科* **18** : 719-29.
- 32) 山田治樹, 飯野 弥, 藤井秀樹, 江口英雄, 長谷川博雅, 松本由朗 (2002) 大腸側方発育型腫瘍の臨床病理学的特徴と発癌過程に関する検討. *日消外誌* **35** : 135-43.
- 33) Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Hirota S, Asano M, Ito O and Kusaka H (1995) Depressed type of colorectal cancer. *Endoscopy* **27** : 54-7.
- 34) Kudo S, Tamura S, Hirota S, Sano Y, Yamamoto H, Serizawa M, Fukuoka T, Mit-suoka H, Nakajima T and Kusaka H (1995) The problem of de novo colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* **31** : 1118-20.
- 35) 尾田 恭 (1996) 表面型大腸腫瘍にみられる“偽足様所見”の診断学的, 腫瘍生物学的検討. *Gastroenterological Endoscopy* **38** : 2815-25.
- 36) Allen JI (1995) Molecular biology of colorectal

- cancer : A clinicians view. *Perspect Colon Rectal Surg* **8** : 181-202.
- 37) Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, Smyrk T, Watson P, Lynch JF, Lynch PM, Cristofaro G, Bufo P and Tauro AV (1993) Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer : an updated review. *Gastroenterology* **104** : 1535-49.
 - 38) Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvien H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, Peterson GM, Kinzler KW, Vogelstein B and de la Chapelle A (1993) Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* **260** : 812-6.
 - 39) Thibodeau SN, Bren G and Schaid D (1993) Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* **260** : 816-9.
 - 40) Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, Peltomaki P, Sistonen P, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Guan XY, Zhang J, Meltzer PS, Yu JW, Kao FT, Chen DJ, Cerosaletti KM, Keith Fournier RE, Todd S, Lewis T, Leach RJ, Naylor SL, Weissenbach J, Mecklin JP, Järvinen H, Petersen GM, Hamilton SR, Green J, Jass J, Watson P, Watson P, Lynch HT, Trent JM, de la Chapelle A, Kinzler KW and Vogelstein B (1993) Mutation of mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* **75** : 1215-25.
 - 41) Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M and Kolodner R (1993) The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* **75** : 1027-38.
 - 42) Young J, Leggett B, Gustafson C, Ward M, Searle J, Thomas L, Buttenshaw R and Chenevix-Trench G (1993) Genomic instability occurs in colorectal carcinomas but not in adenomas. *Hum Mutat* **2** : 351-4.
 - 43) Samowitz WS, Slattery ML (1997) Transforming growth factor-beta receptor type 2 mutations and microsatellite instability in sporadic colorectal adenomas and carcinomas. *Am J Pathol* **151** : 33-5.
 - 44) Iino H, Simms L, Young J, Arnold J, Winship IM, Webb SI, Furlong KL, Leggett BL and Jass JR (2000) DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* **47** : 37-42.
 - 45) Senba S, Konishi F, Okamoto T, Kashiwagi H, Kanazawa K, Miyaki M, Konishi M and Tsukamoto T (1998) Clinicopathologic and genetic features of nonfamilial colorectal carcinomas with DNA replication errors. *Cancer* **82** : 279-85.
 - 46) Sengupta SB, Yiu CY, Boulos PB, De Silva M, Sams VR and Delhanty JD (1997) Genetic instability in patients with metachronous colorectal cancers. *Br J Surg* **84** : 996-1000.
 - 47) Horii A, Han HJ, Shimada M, Yanagisawa A, Kato Y, Ohta H, Yasui W, Tahara E and Nakamura Y (1994) Frequent replication errors at microsatellite loci in tumors of patients with multiple primary cancers. *Cancer Res* **54** : 3373-5.
 - 48) Ohue M, Tomita N, Monden T, Fujii M, Fukunaga M, Takami K, Yana I, Ohnishi T, Enomoto T, Inoue M, Shimano T and Mori T (1994) A frequent alteration of p 53 gene in carcinoma in adenoma of colon. *Cancer* **54** : 4798-604.
 - 49) Jacobson MD, Weil M and Raff MC (1997) Programmed cell death in animal development. *Cell* **88** : 347-54.
 - 50) Kroemer G (1997) The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nat Med* **3** : 614-19.
 - 51) Oltvai ZN, Milliman CL and Korsmeyer SJ (1993) Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* **74** : 609-20.
 - 52) Saleh HA, Jackson H, Khatib G and Banerjee M (1999) Correlation of bcl-2 oncoprotein immunohistochemical expression with proliferation index and histologic parameter in colorectal neoplasia. *Pathology Oncology Research* **5** : 273-9.
 - 53) Yamada H, Hasegawa H, Iino H, Eguchi H, Fujii H and Matsumoto Y (2001) Evaluation of apoptosis as a factor affecting the growth of non-polypoid colorectal adenomas. *J Int Med Res* **29** : 516-22.
 - 54) 有木寿史 (1998) 大腸側方発育型腫瘍における免疫組織化学的検討. *東邦医会誌* **45** : 61-71.
 - 55) Tateyama H, Lie W, Takahashi E, Miura Y, Sugiura H and Eimoto T (2002) Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum. *Am J Surg Pathol* **26** : 249-56.
 - 56) Wolber RC and Owen DA (1991) Flat adenoma of colon. *Hum Pathol* **22** : 70-4.
 - 57) Hart AR, Kudo S, Mackay EH, Mayberry JF and Atkin WS (1998) Flat adenomas exist in asymptomatic people : important implication

- for colorectal cancer screening programmes.
Gut **43** : 229-31.
- 58) Rembacken BJ, Fujii T, Dixon MF, Yoshida S
Chalmers DM and Axon ATR (2000) Flat and
depressed colonic neoplasms : a prospective
study of 1000 colonoscopies in the UK. Lan-
cet **355** : 1211-4.