

潰瘍性大腸炎患者における dysplasia の経過と発癌に関する検討
—厚生労働省研究班分類に基づく検討—¹東京女子医科大学消化器内科学²東京女子医科大学消化器内視鏡科³東京女子医科大学病理診断科ヨネザワ マリア イイツカ ブンエイ ナカムラ シンイチ ナガシマ ヨウジ トクシゲ カツトン
米澤麻利亜¹・飯塚 文瑛¹・中村 真一²・長嶋 洋治³・徳重 克年¹

(受理 平成29年5月8日)

**Clinical Course and Malignant Development of Dysplasia in Patients with Ulcerative Colitis:
Analysis by Classification of the Ministry of Health, Labour and Welfare Study Group****Maria YONEZAWA¹, Bunei IIZUKA¹, Shinichi NAKAMURA²,
Yoji NAGASHIMA³ and Katsutoshi TOKUSHIGE¹**¹Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University²Department of Endoscopy, Tokyo Women's Medical University³Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

Purpose: This study was undertaken to clarify the clinical significance of dysplasia graded according to the Ministry of Health, Labour and Welfare study group classification (none, UC-I, IIa, IIb, or III) in patients with ulcerative colitis (UC).

Subjects and Methods: We analyzed the clinical features, colonoscopy findings, incidence of malignancy, and risk factors for malignancy in 420 UC patients who underwent colonoscopy at our hospital. These patients were stratified by the histopathological grade of dysplasia at initial biopsy. We focused on the clinical course and the factors associated with malignancy in patients with UC-III dysplasia (severe dysplasia) during the observation period.

Results: The median observation period of the 420 patients was 7 years. Endoscopy generally showed a significant increase of elevated lesions as the grade of dysplasia increased. The incidence of malignancy increased along with the grade of dysplasia. Patients with UC-IIa or higher dysplasia had a significantly higher incidence of malignancy compared to those with UC-I or no dysplasia ($p < 0.05$). Juvenile onset of UC and inflammatory polyps were significantly associated with malignancy. During the observation period, UC-III dysplasia was detected in 29 patients. Among them, 8 patients (27.6 %) developed cancer, with the median period until detection of UC-IV being 2.5 months.

Conclusion: Careful follow-up by surveillance colonoscopy is required for patients with UC-IIa or higher dysplasia. Early detection of dysplasia (suggesting the presence of precancerous lesions), inflammatory polyps, and juvenile onset are useful for predicting a higher risk of colitis cancer.

Key Words: ulcerative colitis (UC), dysplasia, malignancy, UC-III

✉: 米澤麻利亜 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学消化器内科学

E-mail: yonezawa.ige@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.4_96

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

緒 言

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) 患者は増加傾向にあり¹⁾²⁾, 内科的治療の進歩により今後の長期経過観察例増加が予想される. 長期経過例の UC には炎症を背景とした大腸癌 (colitic cancer) が高率に発生することが知られており³⁾⁴⁾, 累積癌発生率は欧米では UC 発症 10 年で 2.1 %, 20 年で 8.5 %, 30 年で 17.8 % と長期罹病により発癌リスクが高くなる傾向がある⁵⁾. 癌の surveillance colonoscopy (SCS) を行った本邦 217 例の解析結果では, 発症 10 年で 0.5 %, 20 年で 4.1 %, 30 年で 6.1 %⁶⁾ と, 欧米に比べて低率であるが, 今後長期経過観察例の増加に伴い, colitic cancer も増加することが予想される. Colitic cancer は通常の大腸癌と比較して予後不良で, 発見時すでに進行癌である場合も多く, 定期的な SCS の必要性が指摘されている. 特に前癌病変とされている dysplasia は癌の近傍または離れた位置に存在することが多く, colitic cancer の早期発見において重要視されている⁷⁾⁸⁾. Riddell ら (1983 年)⁷⁾ は, dysplasia をその異型度により low-grade dysplasia (LGD) と high-grade dysplasia (HGD) に分類し (Riddell's classification), 発癌との関連性について報告した. 一方, 本邦では武藤ら⁹⁾ が 1994 年に厚生労働省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の病理組織学的分類による UC-dysplasia 分類を用いて UC-I から UC-IIa, IIb, III, IV に分類することを提唱した (Table 1). しかし, dysplasia の経過については不明な点が多い. 治療方針に関してもコンセンサスは得られず, 手術適応の判断が困難であることも多い. さらに, 厚生労働省研究班の UC-dysplasia 分類に基

づいた dysplasia の経過報告例は, まだ少数である. 今回, 我々は本邦の厚生労働省研究班が推奨した異型度分類を用いて, dysplasia の進展および colitic cancer の早期発見の可能性を検討した. 東京女子医科大学病院における UC 患者の臨床像, 下部消化管内視鏡所見とその後の経過を解析し, dysplasia の早期発見に有用な所見の解析, 特に前癌病変とされる UC-III に注目し, その経過および発癌について検討した.

対象および方法

1. 対象

当院消化器内科で p53 免疫染色や Ki-67 免疫染色を併用し, 厚生労働省研究班による病理組織学的分類がより可能となった 2005 年 7 月から 2012 年 6 月の間に下部消化管内視鏡検査を行い, 生検病理組織診断が複数回施行された UC 患者 420 例を対象とし, 後ろ向きに解析した. なお, 初回内視鏡検査時に colitic cancer と診断した症例は除外した.

2. 下部消化管内視鏡検査と生検方法

内視鏡機器はオリンパス社製電子内視鏡 PCF-Q240ZI, CF-H260AZI を用いた. 下部消化管内視鏡検査は日本消化器内視鏡学会専門医資格を有する医師が施行し, 所見を判定した. 下部消化管内視鏡検査は可及的に臨床的寛解期に行った. 病状の増悪がないと予想される症例には経口等張腸管洗浄液による前処置を行った. 生検は全大腸からの target biopsy に加え, dysplasia や colitic cancer の発生頻度が高いとされる S 状結腸, 直腸にインジゴカルミンを散布し, さらに周囲と異なる粘膜面や発赤部などの有所見部位の一部には拡大観察を併用し, 積極的

Table 1 Histological classifications of dysplasia in patients with ulcerative colitis

Classification proposed by the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease of the Japanese Ministry of Health and Welfare (references 9)		Riddell's classification (references 7)	Management
UC-I	Inflammatory changes	Negative	
UC-II	Changes suspected to be either inflammatory or neoplastic	Indefinite	Continue regular follow-up
UC-IIa	Changes that are more likely to be inflammatory	Probably negative	
UC-IIb	Changes that are more likely to be neoplastic	Unknown	
		Probably positive	Initiate short-interval follow-up
		Positive	
UC-III	Changes that are neoplastic, but not necessarily malignant	Low-grade dysplasia	Initiate short-interval follow-up or consider colectomy, especially with macroscopic lesion(s), after dysplasia is confirmed
UC-IV	Cancer	High-grade dysplasia	Consider colectomy after dysplasia is confirmed

に target biopsy を行った。なお、下部消化管内視鏡検査に際し、全例から書面によるインフォームドコンセントを得た。なお、内視鏡検査の頻度は、原則的に年1回の検査を基本としたが、患者の病状および要望によって異なった。本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：4069）。

3. 病理診断

生検病理組織診断は炎症性腸疾患の病理診断をしている特定の1人の病理専門医を含む複数の病理専門医の診断にて決定した。Dysplasia 分類は厚生労働省研究班による病理組織学的分類を用いた。通常型腺腫との鑑別、および腫瘍性異型と再生性変化との鑑別のため、HE 染色標本で dysplasia が疑われる症例には、補助診断のため p53 免疫染色を併用し、必要により Ki-67 免疫染色も併用した。通常型腺腫との鑑別として、境界明瞭な有茎～亜有茎性病変で、他部位に dysplasia の併存がなく、免疫組織学的に p53 免疫染色陰性で Ki-67 免疫染色の細胞増殖帯が腺管表層～中層の場合に、通常型腺腫とした^{10)~14)}。

4. 検討項目

1) UC420 例の臨床像、内視鏡所見、その後の経過の検討

(1) 臨床像

年齢、UC 発症時年齢、性別、罹患期間、病型、最重症度、大腸癌家族歴、原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis) 合併、逆流性回腸炎 (backwash ileitis)、炎症性ポリープの有無、UC 治療歴 (UC 発症時から観察期間終了時まで) を検討した。

(2) 内視鏡所見

肉眼的形態の特徴を検討した。肉眼的形態の分類は難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の報告の dysplasia や colitic cancer の肉眼的形態¹⁵⁾を一部改変したものを用い、隆起性病変 (明らかな隆起性病変、丈の低い隆起性病変、結節集簇、絨毛腫瘍) と、非隆起性病変 (顆粒状粘膜、平坦発赤、粗造粘膜、びらん、潰瘍、管腔の狭小化) の2種類に分類した。その後の経過として、観察期間中(2005年7月以降)の初回生検の異型度別に異型度の推移と発癌率を分析した。なお、初回生検で複数個生検していた場合は、異型度の最も高いものを選択し、肉眼的形態としては一部にでも隆起があれば隆起性病変とした。

(3) その後の経過

観察期間中に癌が発生しなかった 408 例 (With-

out cancer 群) と癌が発生した 12 例 (Cancer 群) に群別化し、臨床像と初回生検時の内視鏡所見を比較検討した。

2) 観察期間中に UC-III が検出された UC 29 例の検討

観察期間中に UC-III が検出された UC 症例 29 例を、最終的に UC-III 以下であった 21 例 (Non-progression 群) と UC-IV が検出された 8 例 (Progression 群) に群別化し、臨床像と UC-III 検出時の内視鏡所見を比較検討した。

UC-III 検出後の経過として、発癌率を分析し、発癌因子について検討した。

5. 解析

結果は症例数もしくは中央値で表示した。統計学的処理は2群間の比較は Mann-Whitney 検定、 χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。1) 初回生検のデータからの発癌曲線、2) UC-III と診断された時点からの発癌曲線は Kaplan-Meier 曲線法 (K-M) を用いて算出し、Cox proportional hazard model による多変量解析も行った。統計プログラムは JMP Statistical Discovery (SAS, version 12.1, SAS Institute Japan Co.) を用いた。

結 果

1. UC420 例の臨床像、内視鏡所見、その後の経過

1) 臨床像

観察期間 (中央値) は 7 年で、年齢 (中央値) は 40 歳、UC 発症時年齢 (中央値) は 31 歳、性別は男性比率 51.4%、罹患期間 (中央値) は 7 年で、病型は全大腸炎型が 67.4%、最重症度は中等症が 55.0% と多く、大腸癌家族歴は 47 例 (11.2%)、原発性硬化性胆管炎合併は 4 例 (1.0%)、逆流性回腸炎は 55 例 (13.1%)、炎症性ポリープを有する症例は 104 例 (24.8%) であった。UC 治療歴としては、約 75% の症例が 5-aminosalicylic acid (5-ASA)、prednisolone (PSL)、azathioprine (AZA) などの単独治療であった。初回生検の結果で dysplasia なし、UC-I、UC-IIa、UC-IIb、UC-III の 5 群に分けて、臨床所見を Table 2 に示す。各 dysplasia 群別では、若年発症 (20 歳未満)、性別、罹患期間、大腸癌家族歴、原発性硬化性胆管炎合併、逆流性回腸炎、炎症性ポリープの有無には有意差を認めなかった。年齢、病型、最重症度は UC-IIb、III に進展するにつれ有意に上昇し、異型度が進展するにつれ高齢で ($p = 0.0049$)、全大腸炎型が多くなり ($p = 0.0251$)、最重症度は重症が多かった ($p = 0.0008$)。UC 治療歴としては IFX (infixi-

Table 2 Clinical features of patients stratified by initial biopsy grade

	None	UC-I	UC-IIa	UC-IIb	UC-III	Total	p value***
Number of patients	221	3	141	47	8	420	
Age (years)*	38 (15-81)	56 (41-67)	38 (18-76)	48 (17-74)	51 (35-75)	40 (15-81)	p = 0.0049
Age of UC onset (years)*	31 (10-77)	55 (34-60)	28 (11-75)	31 (14-71)	37.5 (20-59)	31 (10-77)	N.S.
< 20 years	28 (12.7 %)	0	21 (14.9 %)	5 (10.6 %)	0	54 (12.9 %)	N.S.
Male / Female	115 / 106 (52.0 %) (48.0 %)	1 / 2 (33.3 %) (66.7 %)	70 / 71 (49.6 %) (50.4 %)	23 / 24 (48.9 %) (51.1 %)	7 / 1 (87.5 %) (12.5 %)	216 / 204 (51.4 %) (48.6 %)	N.S.
Duration of UC (years)*	5 (0-33)	7 (0-8)	6 (0-43)	13 (0-31)	14 (4-30)	7 (0-43)	N.S.
Proctitis / Left-sided colitis / Pancolitis	26 / 61 / 134 (11.8 %) (27.6 %) (60.6 %)	0 / 1 / 2 (33.3 %) (66.7 %)	9 / 32 / 100 (6.4 %) (22.7 %) (70.9 %)	0 / 8 / 39 (17.0 %) (83.0 %)	0 / 0 / 8 (100 %)	35 / 102 / 283 (8.3 %) (24.3 %) (67.4 %)	p = 0.0251
Maximum severity (mild / moderate / severe)	69 / 106 / 46 (31.2 %) (48.0 %) (20.8 %)	0 / 3 / 0 (100 %)	20 / 85 / 36 (14.2 %) (60.3 %) (25.5 %)	3 / 33 / 11 (6.4 %) (70.2 %) (23.4 %)	1 / 4 / 3 (12.5 %) (50.0 %) (37.5 %)	93 / 231 / 96 (22.1 %) (55.0 %) (22.9 %)	p = 0.0008
Family history of colon cancer	23 (10.4 %)	0	15 (10.6 %)	7 (14.9 %)	2 (25.0 %)	47 (11.2 %)	N.S.
Primary sclerosing cholangitis	2 (0.9 %)	0	1 (0.7 %)	1 (4.3 %)	0	4 (1.0 %)	N.S.
Backwash ileitis	25 (11.3 %)	0	21 (14.9 %)	9 (19.1 %)	0	55 (13.1 %)	N.S.
Inflammatory polyp	44 (19.9 %)	1 (33.3 %)	41 (29.1 %)	15 (31.9 %)	3 (37.5 %)	104 (24.8 %)	N.S.
Follow-up period (months)*	78 (25-130)	44 (42-62)	87 (18-128)	110 (1-130)	118.5 (24-123)	84 (1-130)	p = 0.0009
Treatment** None	9 (4.1 %)	0	3 (2.1 %)	1 (4.3 %)	0	13 (3.1 %)	N.S.
5ASA only	99 (44.8 %)	0	37 (26.2 %)	10 (21.3 %)	2 (25.0 %)	148 (35.2 %)	p = 0.0005
PSL and/or AZA only	68 (30.8 %)	2 (66.7 %)	58 (41.1 %)	25 (53.2 %)	1 (12.5 %)	154 (36.7 %)	p = 0.0102
CAP	30 (13.6 %)	1 (33.3 %)	26 (18.4 %)	7 (14.9 %)	4 (50.0 %)	68 (16.2 %)	p = 0.0590
IFX and/or ADA	8 (3.6 %)	0	13 (9.2 %)	2 (4.3 %)	3 (37.5 %)	26 (6.2 %)	p = 0.0009
CsA and/or TAC	26 (11.8 %)	0	24 (17.0 %)	3 (6.4 %)	4 (50.0 %)	57 (13.6 %)	p = 0.0085

*median value.

**some patients received multiple therapies.

***comparison among None, UC-I, UC-IIa, UC-IIb, and UC-III by the χ^2 test or Mann-Whitney test.

5ASA, 5-aminosalicylic acid; PSL, prednisolone; AZA, azathioprine; CAP, cytopheresis; IFX, infliximab; ADA, adalimumab; CsA, cyclosporine; TAC, tacrolimus; N.S., not significant.

mab) and/or ADA (adalimumab), CsA (cyclosporine) and/or TAC (tacrolimus) は UC-III 群が他の 4 群と比較し有意に高く (IFX and/or ADA : p = 0.0009, CsA and/or TAC : p = 0.0085), CAP (cytopheresis) は有意差はないものの UC-III 群が他の 4 群と比較し高い傾向にあった (p = 0.0590).

2) 内視鏡所見 (Table 3)

内視鏡所見の特徴としては、隆起性病変は dysplasia なし群 15.8 %, UC-I 群 0 %, UC-IIa 群 13.5 %, UC-IIb 群 21.3 %, UC-III 群 87.5 % に認められ、異型度が高くなるにつれ有意に隆起性病変が増加した (p < 0.0001). 逆に、非隆起性病変は dysplasia なし群 84.2 %, UC-I 群 100 %, UC-IIa 群 86.5 %, UC-IIb 群 78.7 %, UC-III 群 12.5 % に認められ、異型度が高くなるにつれ有意に低下した (p < 0.0001). その後の経過を Fig. 1 に示す. 初回 dysplasia 分類別に、観察期間中に最も異型度が高かった病理所見と最終観察時の病理所見を示した. 最終的に UC-IV を認めたのは 12 例 (2.9 %) で、内訳は初回生検で dysplasia なし群は 221 例中 2 例 (0.9 %), UC-I 群は 3 例中 0

例 (0 %), UC-IIa 群は 141 例中 6 例 (4.3 %), UC-IIb 群は 47 例中 3 例 (6.4 %), UC-III 群は 8 例中 1 例 (12.5 %) であり、異型度が高くなるにつれ、UC-IV の出現率は増加した.

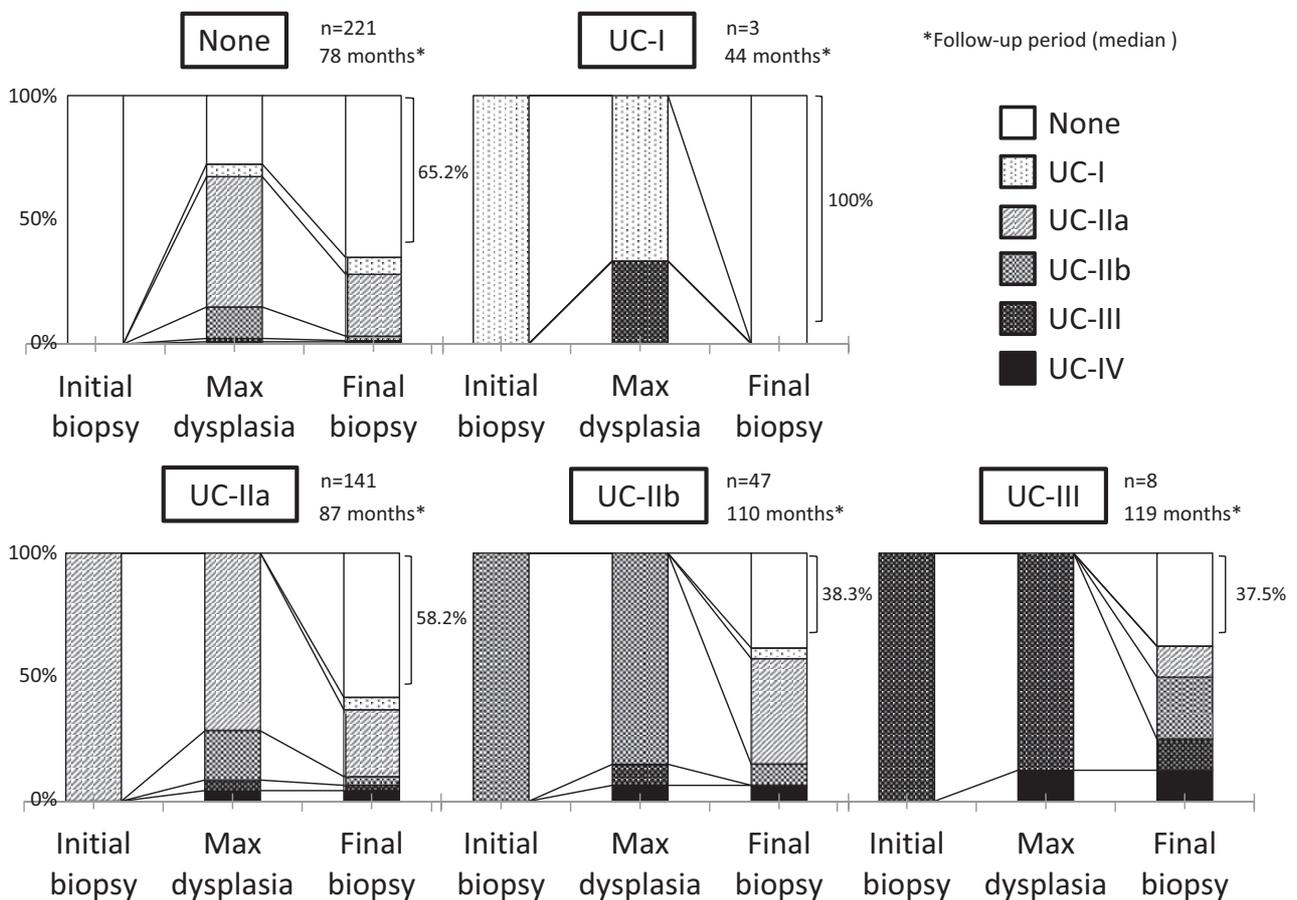
また、どの群においても最も異型度が高かった時期と比較して、最終観察時には自然に異型度が改善する症例も一定の割合で観察され、最終的に dysplasia が消失したのは 199 例中 106 例 (53.3 %) で、内訳は UC-I 群は 3 例中 3 例 (100 %), UC-IIa 群は 141 例中 82 例 (58.2 %), UC-IIb 群は 47 例中 18 例 (38.3 %), UC-III 群は 8 例中 3 例 (37.5 %) であった.

K-M で、さらに初回生検結果から UC-IV が出現した期間を検討した. 初回 dysplasia 分類別に初回生検時から UC-IV が出現するまでの K-M を Fig. 2 (a) に示す. 同様に異型度が高くなるにつれ発癌率は上昇した (発癌率 : dysplasia なし群 1.2 %/10 年, UC-I 群 0 %/10 年, UC-IIa 群 6.2 %/10 年, UC-IIb 群 10.7 %/10 年, UC-III 群 12.5 %/10 年). さらに、dysplasia なし + UC-I 群 (発癌率 : 1.2 %/10 年) と UC-IIa + IIb + III 群 (発癌率 : 8.0 %/10 年) で比較すると、p = 0.0281 で UC-IIa + IIb + III 群に発癌率が有

Table 3 Endoscopic findings of patients stratified by initial biopsy grade

	None	UC-I	UC-IIa	UC-IIb	UC-III	Total	p value*
Number of patients	221	3	141	47	8	420	
Protruding lesions							
Clearly protruding							
Slightly elevated	35 (15.8%)	0	19 (13.5%)	10 (21.3%)	7 (87.5%)	71 (16.9%)	p<0.0001
Nodular aggregation							
Villous tumor							
Non-protruding lesions							
Granular mucosa							
Flat reddening							
Rough mucosa	186 (84.2%)	3 (100.0%)	122 (86.5%)	37 (78.7%)	1 (12.5%)	349 (83.1%)	p<0.0001
Erosion							
Ulcer							
Luminal narrowing							

*comparison among None, UC-I, UC-IIa, UC-IIb, and UC-III by the χ^2 test.

**Fig. 1** Course of dysplasia

UC patients were classified by the grade of dysplasia at initial biopsy.

The maximum grade of dysplasia and the grade at final biopsy are shown.

意に高かった (Fig. 2 (b)).

3) その後の経過

観察期間中に癌が発生しなかった 408 例 (Without cancer 群) と癌が発生した 12 例 (Cancer 群) の

比較を Table 4 に示す。その結果、臨床像としては 20 歳未満の若年発症 ($p=0.0319$) と炎症性ポリープを有する症例 ($p=0.0007$) は、Cancer 群に有意に多かった。その他、全大腸炎型 ($p=0.0503$) が Cancer

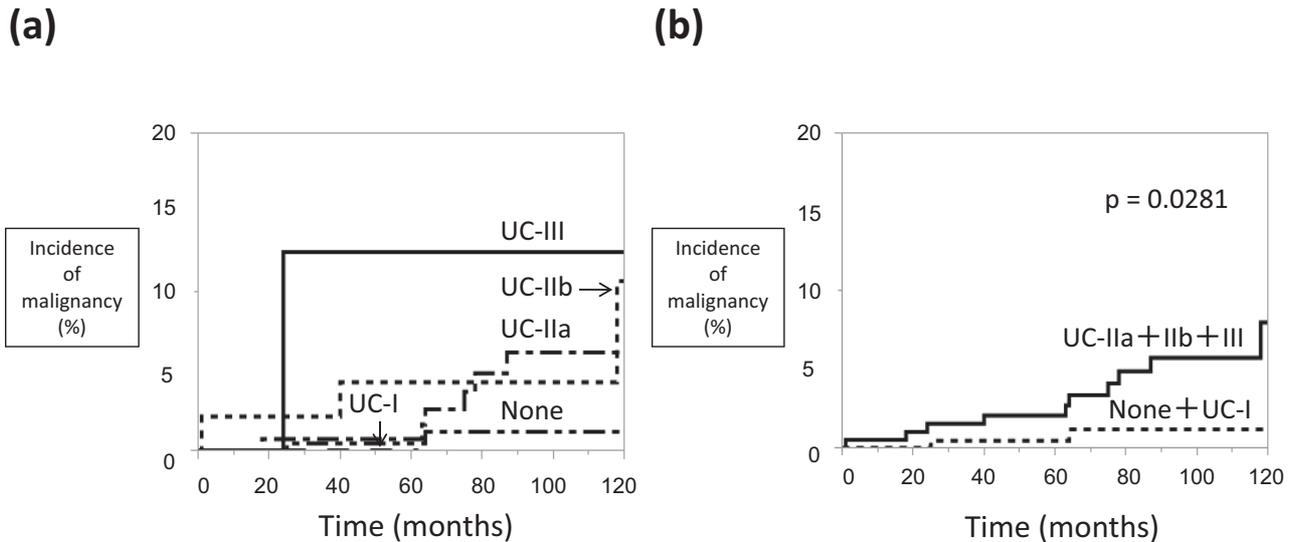


Fig. 2 Incidence of malignancy

(a) Incidence of malignancy for each grade of dysplasia at initial biopsy.

(b) Incidence of malignancy in patients with UC-IIa or higher grades of dysplasia versus UC-I or no dysplasia at initial biopsy.

Table 4 Comparison between patients with and without cancer at final biopsy

	Without cancer	Cancer	p value**
Number of patients	408	12	
Age (years)*	39.5 (15-81)	42.0 (20-74)	N.S.
Age of UC onset (years)*	31.0 (10-77)	27.0 (11-71)	N.S.
<20 years	50 (12.3 %)	4 (33.3 %)	p=0.0319
Male / Female	208 (51.0 %) / 200 (49.0 %)	8 (66.7 %) / 4 (33.3 %)	N.S.
Duration of UC (years)*	6.5 (0-43)	10.5 (0-24)	N.S.
≥10 years	158 (38.7 %)	6 (50.0 %)	N.S.
Proctitis / Left-sided colitis / Pancolitis	35 (8.6 %) / 102 (25.0 %) / 271 (66.4 %)	0 / 0 / 12 (100.0 %)	p=0.0503
Left-sided colitis or Pancolitis	373 (91.4 %)	12 (100.0 %)	N.S.
Maximum severity (mild / moderate / severe)	93 (22.8 %) / 223 (54.7 %) / 92 (22.5 %)	0 / 8 (66.7 %) / 4 (33.3 %)	N.S.
Severe activity history	92 (22.5 %)	4 (33.3 %)	N.S.
Family history of colon cancer	45 (11.0 %)	2 (16.7 %)	N.S.
Primary sclerosing cholangitis	4 (0.1 %)	0	N.S.
Backwash ileitis	53 (13.0 %)	2 (16.7 %)	N.S.
Inflammatory polyp	96 (23.5 %)	8 (66.7 %)	p=0.0007
Initial endoscopic findings			
Protruding lesions	67 (16.4 %)	4 (33.3 %)	N.S.
Non-protruding lesions	341 (83.6 %)	8 (66.7 %)	N.S.

*median value.

**comparison between without and with cancer by the χ^2 test or Mann-Whitney test.

N.S., not significant.

群に多い傾向を認めた。内視鏡所見としては、特に有意差を認めなかったが、初回生検で隆起性病変を有していた症例は発癌率が高い傾向にあった（隆起性病変所有率：Cancer 群 33.3%，Without cancer 群 16.4%）。Without cancer 群と Cancer 群を、癌発生までの期間を考慮し、年齢、若年発症、性別、罹

患期間、病型、最重症度、大腸癌家族歴、原発性硬化性胆管炎合併、逆流性回腸炎、炎症性ポリープの因子で Cox proportional hazard model による多変量解析も行った結果、炎症性ポリープは p=0.045, hazard ratio 4.162 (95.0%信頼区間 1.033-16.776) で Cancer 群に有意に多く、全大腸炎型は p=0.088,

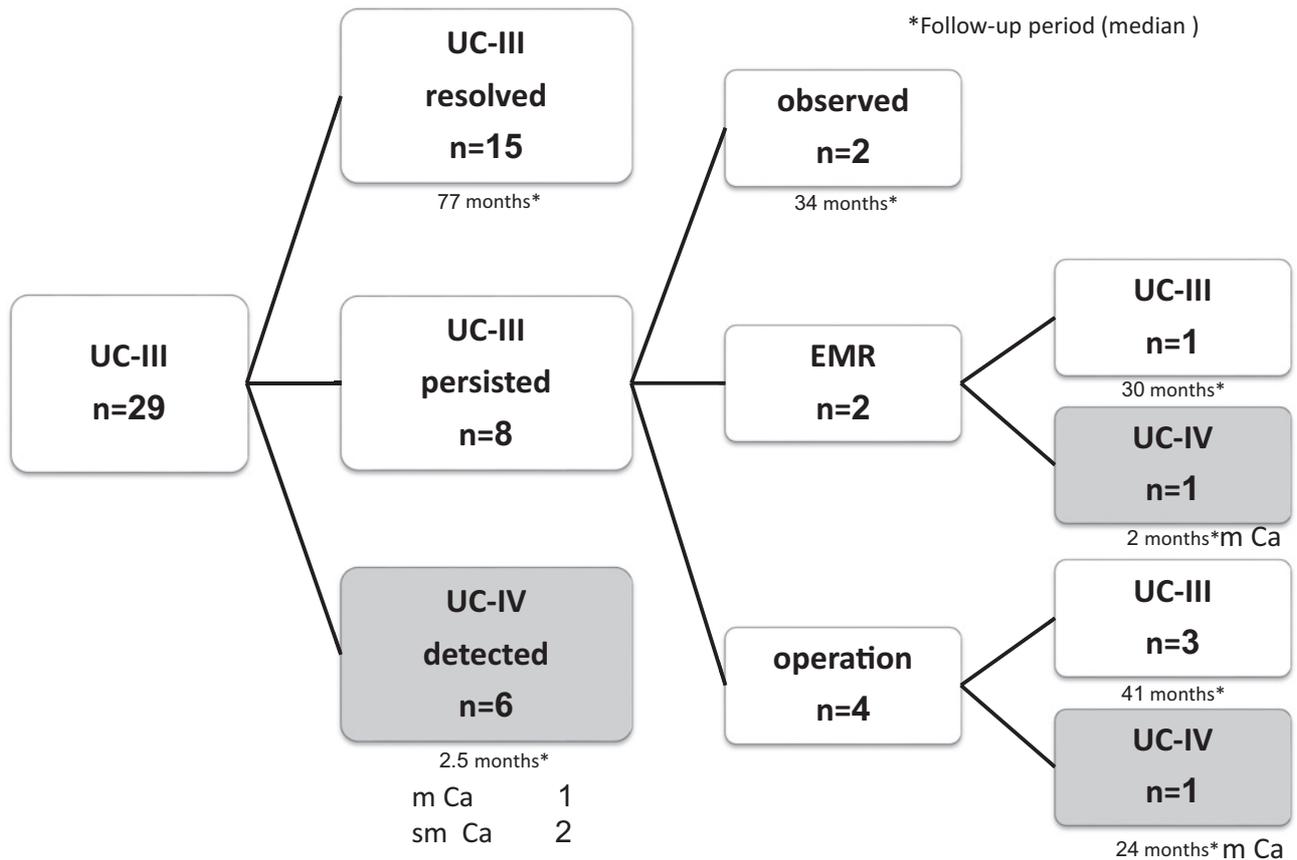


Fig. 3 Clinical course of UC-III patients

Among 29 patients with UC-III dysplasia, 8 progressed to UC-IV.

m Ca, mucosal carcinoma; sm Ca, submucosal carcinoma; EMR, endoscopic mucosal resection.

hazard ratio 2.160 (95.0%信頼区間 0.892-5.231) で Cancer 群に多い傾向を認めた。

また, Cancer 群 12 例中, 発癌部位が初回生検部位と一致している症例は 2 例, 別部位は 6 例, 判断不可が 4 例であった。

2. 観察期間中に UC-III が検出された UC29 例の臨床像, 内視鏡所見, 経過

初回生検を含めて観察期間中に 1 度でも UC-III が検出されたのは 29 例であった。UC-III 検出後, 約 2~6 か月後に再検査を行い, 29 例のうち 15 例が UC-III 消失, 8 例が UC-III 再度検出, 6 例に UC-IV が検出された (Fig. 3)。UC-III が再度検出された 8 例のうち 6 例が UC-IV との鑑別が困難であったため, 2 例に内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection: EMR), 4 例に外科手術を行い, 切除標本の病理学的検索の結果, うち 2 例に UC-IV が確認された。以上の結果より, 最終的に発癌したのは 29 例中 8 例 (27.6%) であった。なお, 発癌例の UC-III 検出時から癌確診までの観察期間 (中央値) は 2.5

か月であった。さらに観察期間中 UC-III 以下に留まった 21 例 (Non-progression 群) と UC-IV が検出された 8 例 (Progression 群) の比較を Table 5 に示す。2 群間に臨床像, 内視鏡所見に有意差を認めなかった。Non-progression 群と Progression 群を, 癌発生までの期間を考慮し, 年齢, 若年発症, 性別, 罹患期間, 病型, 大腸癌家族歴, 原発性硬化性胆管炎合併, 逆流性回腸炎, 炎症性ポリープ, 隆起性病変の因子で Cox proportional hazard model による多変量解析も行ったが, 発癌に関する有意因子は認めなかった。

また, Progression 群 8 例の全例が, 発癌部位と UC-III 生検部位が一致していた。

UC-III 検出後の発癌率を K-M で調べると, UC-III が検出された時点からの発癌率は 31.4%/5 年であった。さらに UC-III のうち, 臨床像として UC 発症時年齢 20 歳未満の若年発症群と 20 歳以上の非若年発症群, 炎症性ポリープを有する群と有さない群の発癌曲線を示す (Fig. 4 (a), (b))。症例数が少

Table 5 Comparison between patients with progression (UC-III → IV) or without progression

	Non-progression	Progression	p value**
Number of patients	21	8	
Age (years)*	52 (25-75)	42 (20-74)	N.S.
Age of UC onset (years)*	35 (18-62)	27 (17-71)	N.S.
<20 years	1 (4.8 %)	2 (25.0 %)	N.S.
Male / Female	16 (76.2 %) / 5 (23.8 %)	6 (75.0 %) / 2 (25.0 %)	N.S.
Duration of UC (years)*	14 (0-33)	8.5 (0-24)	N.S.
≥10 years	13 (61.9 %)	4 (50.0 %)	N.S.
Proctitis / Left-sided colitis / Pancolitis	0 / 1 (4.8 %) / 20 (95.2 %)	0 / 0 / 8 (100.0 %)	N.S.
Left-sided colitis or Pancolitis	21 (100 %)	8 (100.0 %)	N.S.
Maximum severity (mild / moderate / severe)	2 (9.5 %) / 12 (57.2 %) / 7 (33.3 %)	0 / 6 (75.0 %) / 2 (25.0 %)	N.S.
Severe activity history	7 (33.3 %)	2 (25.0 %)	N.S.
Family history of colon cancer	3 (14.3 %)	2 (25.0 %)	N.S.
Primary sclerosing cholangitis	0	0	(-)
Backwash ileitis	1 (4.8 %)	1 (12.5 %)	N.S.
Inflammatory polyp	9 (42.9 %)	5 (62.5 %)	N.S.
Endoscopic findings			
Protruding lesions	17 (81.0 %)	7 (87.5 %)	N.S.
Non-protruding lesions	4 (19.0 %)	1 (12.5 %)	N.S.

*median value.

**comparison between no progression and progression by the χ^2 test or Mann-Whitney test.

N.S., not significant.

なく有意差は認めなかったが、若年発症（発癌率：若年発症群 66.7%/5年，非若年発症群 24.0%/5年）や炎症性ポリープを有する症例（発癌率：炎症性ポリープ群 42.3%/5年，非炎症性ポリープ群 20.0%/5年）に発癌が多い傾向を示した。内視鏡所見として隆起性病変を有する群と有さない群の発癌曲線を示す(Fig. 4(c))。有意差は認めなかったが、隆起性病変を有する症例に発癌が多い傾向を示した（発癌率：隆起性病変群 32.8%/5年，非隆起性病変群 20.0%/5年）。

考 察

今回、厚生労働省研究班の dysplasia 分類に基づいて臨床像，内視鏡所見，経過，発癌について分析した。古くから欧米で使用される dysplasia 分類では，異型度から Negative（非腫瘍），Indefinite（腫瘍か非腫瘍か判定困難），Positive（腫瘍）に3分され，Positive はさらに LGD と HGD に分類される⁷⁾。欧米と日本では dysplasia の分類が異なり，UC-I は Negative に，UC-IIa は Indefinite の probably negative に，UC-IIb は Indefinite の probably positive に，UC-III は Positive の LGD に，UC-IV は cancer と定義され，Riddell の分類では Positive の LGD および HGD に対応させて理解する必要がある⁷⁾⁹⁾ (Table 1)。本邦では厚生労働省研究班の dysplasia 分類が推奨されている。従来，再生異型と dysplasia の鑑

別が困難とされていたが，近年 p53 免疫染色を用いることにより，より鑑別が容易となった。さらに Ki-67 免疫染色も併用することにより，通常型腺腫との鑑別も可能となり，より厳密な病理診断が可能となった^{10)~14)}。今回我々は厚生労働省研究班の dysplasia 分類に基づき分析した。この分類に基づく経過観察の報告例は極めて少ない。

臨床像に関しては，異型度が高くなるにつれ年齢，病型，最重症度が有意に上昇したが，最終的な発癌に関しては年齢，病型，最重症度に有意差は認めず，若年発症で炎症性ポリープを有する症例に有意差を認めた。これは癌発生までに中等症以上の炎症が持続していたことが関与していると推定された。Colitic cancer の危険因子として，今までの報告例では，①長期の罹患期間，②広範な病変範囲，③原発性硬化性胆管炎の合併，④逆流性回腸炎，⑤大腸癌家族歴などがある^{5)16)~19)}。我々の検討では，発癌群では罹患期間が長く（罹患期間（中央値）：発癌群 10.5年，非発癌群 6.5年， $p=0.2249$ ），病変範囲も広範（全大腸炎型率：発癌群 100%，非発癌群 66.4%， $p=0.0503$ ）である傾向にあったが有意差を認めず，原発性硬化性胆管炎合併，逆流性回腸炎，大腸癌家族歴に関しては，合併率が低いため差がなかった可能性が挙げられる。ちなみに，本邦では原発性硬化性胆管炎自体の頻度が低いうえに原発性硬化性胆管炎に

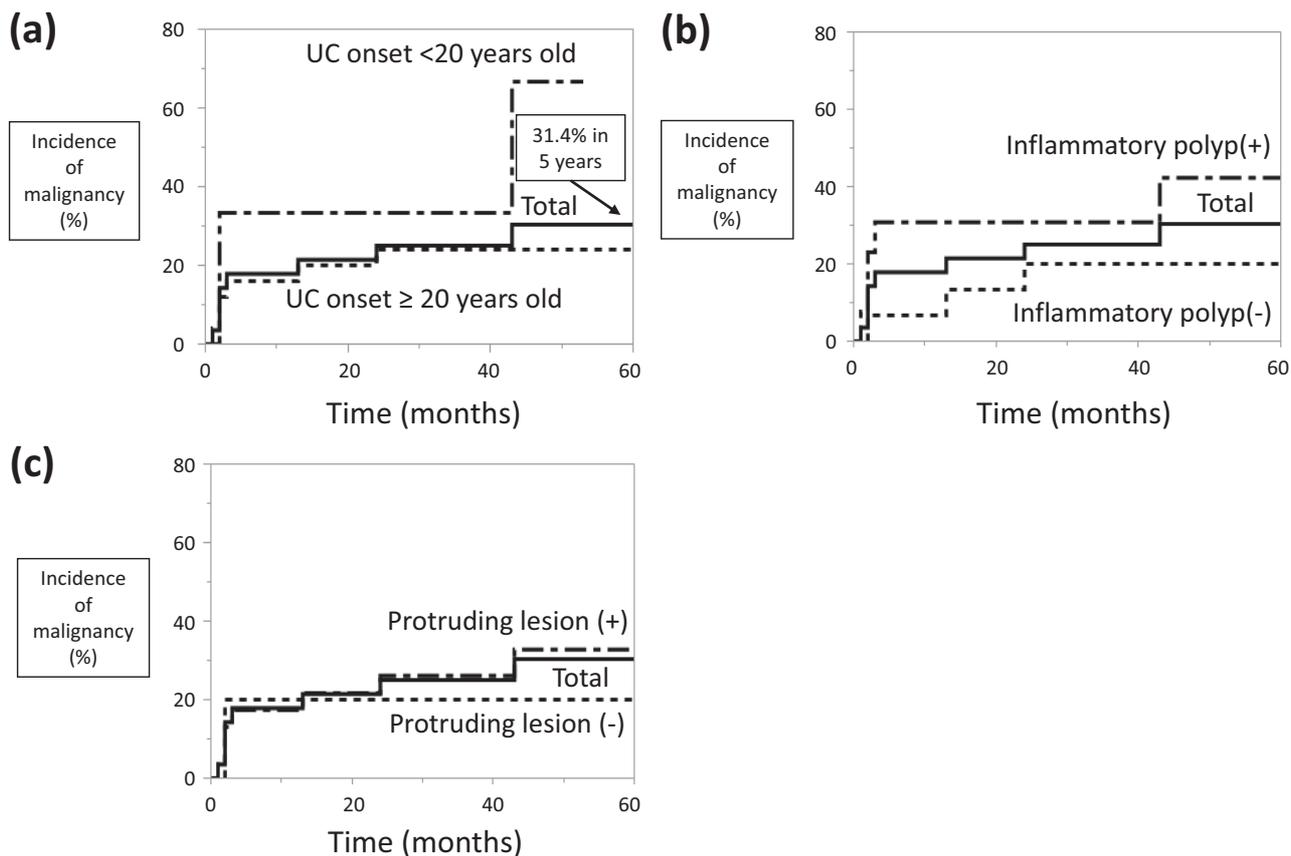


Fig. 4 Incidence of malignancy in UC-III patients

- (a) Incidence of malignancy in UC-III patients with age of UC onset <20 years or ≥20 years old.
 (b) Incidence of malignancy in UC-III patients with or without inflammatory polyps.
 (c) Incidence of malignancy in UC-III patients with or without protruding lesions.

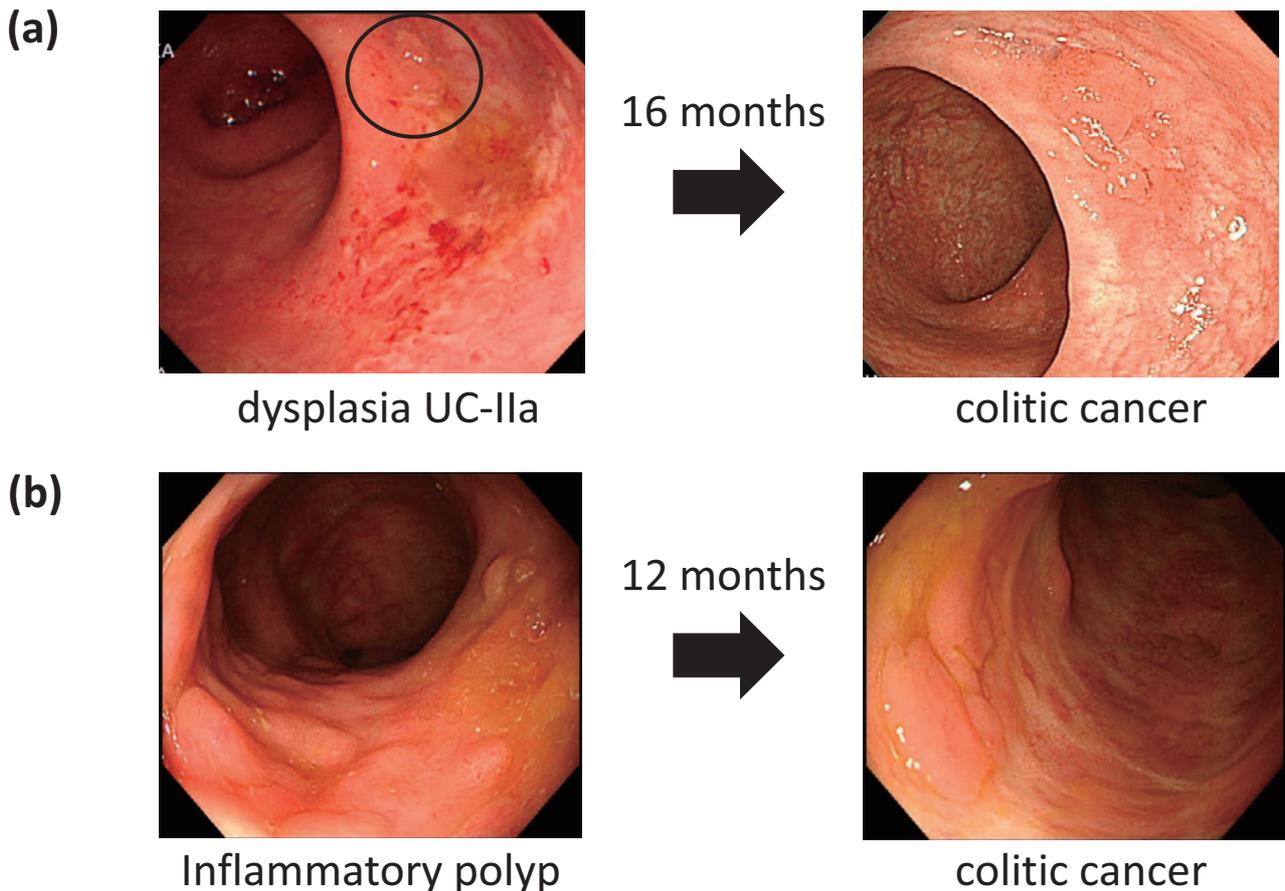
UCが合併する頻度も低く²⁰⁾²¹⁾、逆流性回腸炎も治療法が進歩した近年では参考所見とはなりにくいと考えられる。

内視鏡所見に関しては、隆起性病変は異型度が高くなるにつれて有意に上昇したが、最終的な発癌に関しては有意差は認めなかった。しかし隆起性病変を有する症例は発癌率が高い傾向にあり、これは隆起性病変を有する症例は今後UC-IVが発生する可能性、もしくはすでに病変部または別部位にUC-IVを有している可能性がある (Supplementary Fig. 1 (a), (b))。隆起型の dysplasia (dysplasia-associated lesion or mass : DALM) は平坦型と比べ、高率に粘膜下層以深に浸潤する癌を合併していることが多く、DALMを伴う症例の約43%にすでに癌が存在しているという報告もある²²⁾。

UC症例の経過としては、初回生検の異型度が高いほど発癌率は増加し、特にUC-IIa以上が検出された症例は発癌率が有意に高いという結果であった。

従来の分類に従うとUC-IIb以上の症例が将来癌化することが示唆されるが、今回の検討ではUC-IIa以上で癌化の確率が上昇し、UC-IIaとUC-IIbの発癌率はほぼ同等であった。UC-IIaは炎症性変化がより疑われるものと定義されるが、UC-II全体の定義としては炎症性か腫瘍性か判定に迷う変化であり、UC-IIaからも発癌例が一定の割合で出ることが明らかとなった。その背景としては、全例が必ずしも寛解期に生検を施行しているとは限らず、炎症性変化による多少の修飾が加わり、時にUC-IIaとUC-IIbの鑑別が困難となっていることが予想された。

逆に異型度が低いほど dysplasia の消失率は増加し、経過観察中に59.5%の dysplasia が消失した。このことより、初回生検でUC-I以下が検出された症例は通常の年1回のSCSで充分であると思われるが、UC-IIa以上が検出された場合、特に前述したように若年発症で炎症性ポリープや隆起性病変を有する症例では発癌のリスクが高いと考えられ、SCS



Supplementary Fig. 1 Typical endoscopic features of colitic cancer

(a) UC-IIa was detected. After 16 months, colitic cancer developed.

(b) An inflammatory polyp was detected. After 12 months, colitic cancer was observed.

の間隔を通常の年1回よりも短縮する必要があると考えられた。

今回さらに検出後の治療方針が議論されている UC-III に注目した。我々は全経過中に一度でも UC-III を認めた 29 例に関して解析した。UC-III 検出後の経過としては、観察期間 5 年で 31.4% に UC-IV が検出された。さらに UC-IV が検出された症例の観察期間の中央値が 2.5 か月であることも考慮すると、生検で UC-III が検出された場合は、今後は必ず 2~3 か月後に再生検する必要がある。また、病変が消失せず複数回 UC-III を認めた症例に対し、EMR 2 例、外科手術 4 例施行しており、うち 2 例に UC-IV を認めた。今回の検討で UC-III から UC-IV が検出された症例は、短期間で UC-IV が検出された症例と、病変が残存してその後 UC-IV が検出された症例であった。短期間で UC-IV が検出された症例は、すでに病変部や別部位に癌が存在している可能性も高いと考えられる。病変が残存してその後 UC-IV が検出された症例は、複数回の生検にて UC-III が消失せ

ず、このような症例は今後病変部や別部位に癌が発生する可能性があると考えられる。複数回の生検にて UC-III が消失しない場合は、診断的治療目的の EMR、あるいは症例の臨床的背景もふまえて、外科手術も考慮すべきと思われる。Warren ら²³⁾は、colitic cancer の周囲、または離れた部位に、dysplasia が伴っていると報告しており、これは dysplasia 自体は癌病変ではなかったとしても、dysplasia が認められた場合は、その他の部位に癌が存在している可能性があることを示唆している。

一方、今回の我々の検討では観察期間中央値 77 か月で 51.7% の症例が UC-III 消失しており、うち 80% が病変も消失した。このような症例は、通常の年 1 回の SCS で対応可能と思われた。Dysplasia は再現性が乏しく、経過中消失してしまうことも度々ある。Dysplasia が消失する原因としては、①粘膜が生え変わって脱落した、②生検によって粘膜が脱落し消失した、③生検部位が前回と同一部位ではない、などの可能性が挙げられる。特に平坦型の dysplasia

は再現性に乏しく同一視が困難であり、体位などでも容易に形態が変化するため、点墨などの目印がない限り、同一部位より生検することは困難である。そして、UC-III 検出後は今回の検討では2~6か月に1回生検を施行しているため、その度に dysplasia 粘膜が削り取られているため消失した可能性もあると考えられた。

今回の我々の検討では、UC-III からの発癌危険因子として、症例数が少なく有意差は認めないが、若年発症、炎症性ポリープの関与が示唆された。このことより、UC-III が検出された場合は詳細に発症時期を問診し、さらに内視鏡施行時は病変部位だけではなく、可能な限り全大腸内視鏡検査を施行し、炎症性ポリープの有無などを詳細に観察することが重要と思われた。また、有意差は認めないが隆起性病変を有する症例も UC-III の発癌危険因子となる可能性が考えられ、このような病変を有する症例も SCS の検査間隔の短縮、および EMR または手術の考慮が必要と思われた。

Dysplasia の治療方針として、海外では HGD が認められた場合には手術適応、LGD で DALM であれば手術適応、LGD で平坦粘膜であれば短期間内の follow up とされている²⁴⁾。Rutter ら²⁵⁾は、LGD を手術せずに経過観察を行った場合、19.4%に大腸癌を認めたとしている。一方、LGD を経過観察しても、癌発症のリスクとはならないとの報告もあり²⁶⁾、LGD の経過には様々な報告がある。今回の結果から、UC-III が認められた場合は、まず2~3か月後に必ず再生検し、隆起性病変でかつ UC-III が再度検出されれば EMR または外科手術を検討すべきと思われる。一方、非隆起性病変であれば2~3か月毎にくり返し生検を行い、複数回 UC-III が検出された場合は、やはり EMR または外科手術を考慮することを提案したい。

また、本研究では観察開始前の生検病理組織診断は考慮していないため、罹患期間が長い症例は初回生検前にすでに dysplasia を有していた可能性があり、dysplasia 進展の期間に影響を受けた可能性がある。したがって、今後前向きに UC 発症時から生検病理組織診断の経過を追う検討が必要である。なお、Without cancer 群と Cancer 群で、「罹患期間」+「観察期間」(全罹病期間)も比較検討したが、有意差は認めなかった。その他、寛解期間が長期であると発癌率が低下することも予想されるが、本研究では前医の内視鏡検査および生検病理組織データを収集お

よび評価することが困難であったことと、症例によっては内視鏡検査の施行頻度のばらつきもあったことより、正確な寛解期間を判断することが困難であった。したがって今回は検討していない。今後前向きに寛解期間を含めて dysplasia の進展および発癌の関連の検討が必要である。

結 論

若年発症や炎症性ポリープを有する症例、UC-IIa 以上の dysplasia は発癌率が有意に高かった。UC-IIa 以上、特に UC-III が認められた症例は、頻回な SCS による嚴重な経過観察が必要である。近年、UC の長期経過観察例増加により、colitic cancer 症例は今後増加する可能性があり、colitic cancer の前癌病変として有用な所見である、UC-IIa 以上の隆起性病変を有する dysplasia を早期発見することが colitic cancer の早期診断につながると思われる。

謝 辞

本稿で示した病理診断に関して、ご指導をいただきました当院病理診断科 山本智子先生に深謝申し上げます。

この論文に開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N et al: Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol* **44**: 659-665, 2009
- 2) Watanabe T, Nagawa H: Epidemiology of ulcerative colitis-comparison between Japan and western countries. *Nihon Rinsho* **63**: 750-756, 2005
- 3) Mowat C, Cole A, Windsor A et al: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* **60**: 571-607, 2011
- 4) Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B et al: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *J Crohns and Colitis* **7**: 1-33, 2013
- 5) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* **48**: 526-535, 2001
- 6) Hata K, Watanabe T, Kazama S et al: Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population. *Br J Cancer* **89**: 1232-1236, 2003
- 7) Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical application. *Hum Pathol* **14**: 931-968, 1983
- 8) Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH et al: Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) de-

- ected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* **80**: 366–374, 1981
- 9) **Konishi F, Wakasa H, Kino I et al**: Histological classification of the neoplastic changes arising in ulcerative colitis: a new proposal in Japan. *J Gastroenterol* **30** (Suppl. 8): 20–24, 1995
 - 10) **Odze RD**: Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* **94**: 1746–1750, 1999
 - 11) **Takaku H, Ajioka Y, Watanabe H et al**: Mutations of p53 in morphologically non-neoplastic mucosa of long-standing ulcerative colitis. *Jpn J Cancer Res* **92**: 119–126, 2001
 - 12) **Ajioka Y, Watanabe H, Matsuda K**: Overexpression of p53 protein in neoplastic changes in ulcerative colitis: immunohistochemical study. *J Gastroenterol* **30** (Suppl. 8): 33–35, 1995
 - 13) **Taylor HW, Boyle M, Smith SC et al**: Expression of p53 in colorectal cancer and dysplasia complicating ulcerative colitis. *Br J Surg* **80**: 442–444, 1993
 - 14) **Harpaz N, Peck AL, Yin J et al**: p53 protein expression in ulcerative colitis-associated colorectal dysplasia and carcinoma. *Hum Pathol* **25**: 1069–1074, 1994
 - 15) **Matsumoto T, Iwao Y, Igarashi M et al**: Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* **14**: 259–264, 2008
 - 16) **Ekbom A, Helmick C, Zack M et al**: Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* **323**: 1228–1233, 1990
 - 17) **Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS et al**: Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* **110**: 331–338, 1996
 - 18) **Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al**: Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **120**: 841–847, 2001
 - 19) **Askling J, Dickman PW, Karlén P et al**: Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **120**: 1356–1362, 2001
 - 20) **Takikawa H, Manabe T**: Primary sclerosing cholangitis in Japan-analysis of 192 cases. *J Gastroenterol* **32**: 134–137, 1997
 - 21) **Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A et al**: Analysis of 338 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* **29**: 153–159, 2004
 - 22) **Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM**: Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* **343**: 71–74, 1994
 - 23) **Warren S, Sommers SC**: Pathogenesis of ulcerative colitis. *Am J Pathol* **25**: 657–679, 1949
 - 24) **Kiran RP, Ali UA, Nisar PJ et al**: Risk and location of cancer in patients with preoperative colitis-associated dysplasia undergoing proctocolectomy. *Ann Surg* **259**: 302–309, 2014
 - 25) **Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al**: Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **130**: 1030–1038, 2006
 - 26) **Lim CH, Dixon MF, Vail A et al**: Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* **52**: 1127–1132, 2003