

大腸表在癌と良性ポリープ

大阪府立成人病センター

神前五郎* 山本孝紀* 岩永剛*
内山節夫* 谷口春生**

EARLY CANCER AND BENIGNE POLYPS OF THE LARGE INTESTINE

Goro KOSAKI*, Takaki YAMAMOTO** Tsuyoshi IWANAGA**,
Setsuo UCHIYAMA** and Haruo TANIGUCHI***

The Center for Adult Diseases, Osaka

本邦における大腸癌の頻度は胃癌に比べて少なく、早期癌（あるいは表在癌という方がもつと適切な表現かも知れない）の例数も数える程しかない。しかしながら大腸ポリープの癌化によつて癌ができるのか、あるいはその様な癌が大腸癌全体のうちでどれ位を占めるのかという問題の解決には、進行大腸癌を扱うよりも大腸の早期癌を材料として検討した方がはるかに容易であるといえよう。こういう意味で大腸早期癌を中心に検討を加えた。また前癌性変化としての腺腫性ポリープより早期癌、さらに進行癌へと移行するものとして癌胎児抗原 (Carcinoembryonic Antigen: CEA) が果してどの時期より出現するものかを組織レベルで蛍光抗体法によつて検討した。

I 大腸ポリープと表在癌

1) 大腸表在癌および大腸ポリープの存在部位と臨床症状

大阪府立成人病センターにおいて昭和36年7月より昭和48年12月末までに手術を行った大腸の進行癌、表在癌およびポリープの症例のうちわけは表1の如くであつて総癌病変 233個である。このうち深達度 m, sm 迄のものを表在癌とすると17病変が表在癌となる、進行癌2症例に於て、それぞれ1個ならびに2個の表在癌の併存がみられたので、表在癌症例は13症例14病変となる。またポリープ（混乱をさけるため本稿においては上皮性の良性の小隆起性病変を指し、いわゆる adenomatous polyp と metaplastic polyp をさす）の症例は22例であつた。なお家族性大腸ポリポージスは含まれていない。

表在癌は直腸、S状結腸に見出されたものが殆んどで、この他下行結腸に1例見出されたに過ぎない。ポリープならびに癌と合併するポリープも直腸、S状結腸に圧倒的に多数見出されている。なおポリープのみの症例の数が少ないのは、癌に重点を置いた選択がかかつてい

* ; 外科 ** ; 病理

表1 大腸癌及びポリープの部位別頻度 (S. 36, 7~S. 48, 12)

部位	症例数	癌(病変数)			ポリープ(症例数)		
		表在癌	進行癌	計	癌と合併したポリープのみ	ポリープのみ	計
盲腸	0	14 (6.5)	14 (6.0)	0	0	0	
上行結腸	0	15 (6.9)	15 (6.4)	3	0	3 (5.2)	
右結腸曲	0	6 (2.8)	6 (2.6)	0	0	0	
横行結腸	0	8 (3.7)	8 (3.4)	1	0	1 (1.7)	
左結腸曲	0	7 (3.2)	7 (3.0)	0	0	0	
下行結腸	1 (5.9)	5 (2.3)	6 (2.6)	0	0	0	
S状結腸	7 (41.2)	56 (25.9)	63 (27.0)	14	6	20 (33.8)	
直腸	9 (52.9)	105 (48.6)	114 (48.9)	19	16	35 (59.3)	
計	17 (100)	216 (100)	233 (100)	37	22	59 (100)	

(%)

るためであろう。表2Aに示すように、ポリープのうち腺腫性ポリープが殆んどであつたが、過形成性ポリープもわずかであるが見られた。なお全ポリープ状病変のうちでそれぞれの病変の占める率を()内に示した。つぎに年令別に進行癌、表在癌、ポリープの症例の頻度をみると、大腸癌全症例では男女とも50才台にピークがみられるが、表在癌については男性では30才台より70才台まではほぼ同数の分布がみられ、女性では50才台の発見例が多いが、男女ともその症例数が少ないので進行癌への

表2 大腸表在癌及びポリープ (S. 36. 7~S. 48. 12)

A. 大腸ポリープおよびポリープ様病変(0.5cm以上)*

病変	病変個数(%)
表在癌	17 (44.7)
腺腫性ポリープ	20 (52.6)
過形成性ポリープ	1 (2.6)
計	38 (100)

B. 初発症状(重複を含む)

病変	出血	血便	腹痛	便通異常	その他(%)
表在癌(13例)	3	5	2	2	2
ポリープ(22例)	14	8	3	2	0

* 進行癌と合併せるポリープおよびポリープを除外

関連性について結論を出すわけにはいかない。ポリープについても表在癌と同様のことがいえるが、これら三者間の関連性を求め得る程のデータの集積はない。

つぎに表2Bに示すように、その初発症状について表在癌症例とポリープ症例とを比べてみると、表在癌、ポリープ共に出血、血便を主訴とするものが多く、症状上両者を区別することはできない。したがって隆起性病変については、診断上、症状および肉眼的所見では全く区別し得ないこともあり、細胞診、生検が必須と考えられる。

2) 大腸表在癌の術前診断について

表在癌17病変(15症例)について検討を加えた。表3に一括した如く、発生部位は先に述べたようにS状結腸、直腸が主で、下行結腸の1例を認めるのみである。その術前細胞診および生検結果についてみると、生検の陽性率が高いがなお100%に達しない。細胞診の成績はよろしくないが、生検組織片のスタンプ標本について行うのが最もよい様である。いずれにしても生検と細胞診

表3 大腸表在癌 (S. 36. 7~S. 48. 12)

No.	年性	部位	細胞診	生検	組織診断	術式	大きさ (cm)	深達度	リンパ節転移	予後
1	68 男	C	PcIV	GII	ad.ca.papill.	ポリープ切除	2.0x2.0	m	0	3Y 生
2	71 男	S	PcIV	*	ad.ca.tubull.	腸切除	0.7x0.5	sm	0	9Y8M*
3	66 男	S	PcII	*	ad.ca.papill.tub.	*	8.0x6.0	sm	0	8Y5M*
4	54 男	S	*	G.V	ad.ca.papill.	ポリープ切除	1.0x1.0	m	0	8Y5M*
5	66 男	S	PcIV	*	*	腸切除	1.9x1.2	sm	0	3Y8M*
6	73 男	S	PcII	*	ad.ca.papill.tub.	腸切除	2.5x2.0	sm	0	2Y7M*
7	35 男	S	PcIV	*	ad.ca.papill.	ポリープ切除	2.0x2.0	sm	0	1Y*
8	35 男	S	PcII	*	ad.ca.tubull.	*	1.0x0.7	m	0	9M*
9	61 男	R	*	*	ad.ca.papill.	直腸切断術	2.8x2.4	sm	0	5Y10M*
10	74 男	R	*	*	ad.ca.papill.	ポリープ切除	1.5x1.5	m	0	4Y6M*
11*	58 男	R	PcIV	G.V	ad.ca.tubull.(2)	直腸切断術	7.5x6.0	m/sm	0	3Y6M*
12	51 男	R	PcII	G.V	ad.ca.papill.tub.	ポリープ切除	0.7x1.0	m	0	4Y2M*
13	74 男	R	PcIV	*	ad.ca.papill.	*	0.7x0.5	m	0	3Y1M*
14	45 男	R	PcIV	G.V	ad.ca.papill.(2)	*	0.8x0.7x0.5	m/sm	0	10M*
15	53 男	R	*	*	ad.ca.tubull.	直腸切断術	1.0x1.0	sm	0	1Y6M*

*: 7はSの他部に, 11はSに進行癌を合併
 **: 生検組織判定は胃癌生検分類における概念を用いた(1)
 ***: 隆起性病変を周囲の正常粘膜をつけて切除
 ****: 他病死

の両者を重複して行うことが必要と考えられる。両検査法とも、検査材料の採取方法および採取部位の選択に関して充分注意を払い、しかも熟練することが必要である。

3) 治療術式と予後

これら表在癌症例に対して行なつた治療術式は表3に示す如くポリープ切除(隆起性病変を周囲の正常粘膜をつけて切除), 腸切除あるいは直腸切断術が行われたが, 原則として深達度m迄のものにはポリープ切除, smまでのものには腸切除(2例はポリープ切除に終つた)を行っている。この腸切除症例のリンパ節転移についてしらべると、全例転移陰性であつた。

なおポリープ症例についてその手術術式をみると、ポリープの大きさ、個数に応じて、主としてポリープ切除、ときに単純腸切除が行われた。

表在癌症例の予後をみると、1例の他病死を除き最長9年6カ月現在すべて再発なく生存中である。

4) 表在癌の肉眼的所見と深達度

つぎに表在癌17病変の肉眼的所見および深達度について検討を加えた。表4に示す如く、1個を除き他はすべて有茎または亜有茎のポリープ状であり、明らかに茎の認められるもの10個、亜有茎(広基性)のもの6個であ

表4 表在癌の形

No.	深達度	形
1	m	
2	sm	
3	sm	
4	m	
5	sm	
6	sm	
7	sm	
8	m	
9	sm	
10	m	
11	m/sm	
12	m	
13	sm	
14	m/sm	
15	sm	

☐ 癌組織で占められていた部位
 ■ 腺腫様組織を認めた部位

り、他に1個胃癌のⅡaに近い形のを認めた。

有茎例中癌病変が茎の部分にまで及んでいたものは深達度 sm の1個のみであつた。大きさはⅡa型に近いもの1個(8.0×6.0cm)と他の1個を除きすべて2cm以下であつた。17病変の組織型はすべて乳頭又は腺管腺癌であつた。これら表在癌中癌病変に接して腺腫様構造を認めたもの(いわゆる“focal carcinoma”)は2病変であつた。つぎに粘膜筋板の走行であるがⅡa型に近いもの1個を除き他はすべて粘膜側に向つて箱型に隆起していたが、噴水状に突出したものは認められなかつた。

因みに大腸腺腫性ポリープの粘膜筋板の形を見ると、箱型の隆起が46%で、隆起を示さない水平型が37%、噴水型が17%であつた¹¹⁾。北条²⁾は大腸粘膜癌をⅠ型(ポリープ、ポリポイド型)、Ⅱ型(平板隆起ポリポイド型)、Ⅲ型(表在皿状隆起型)、Ⅳ型(陥凹型)に分けているが、われわれの症例では、Ⅰ型が15個、Ⅱ型が1個(No. 9)、Ⅲ型が1個(No. 3)であつた。癌が隆起性病変のうちどの部分を占めるかについてしらべると、腺腫と共存した2例以外は隆起部分(茎の部分は除く)の粘膜固有層はすべて癌によつて占められていた。

すなわち腺腫性ポリープの癌化を比較的強く考へうるものは腺腫と接して共存した focal carcinoma の2個(北条のⅠ型の有茎1個、亜有茎1個)すなわち^{2/17}個にすぎず、他(^{15/17})はその証拠に乏しく、de novo の癌も考慮する必要がある。とくに8.0×6.0cmの大きさでしかも sm に止つた病変はポリープの癌化というよりも、広い範囲に起つた de novo の癌であつたという可能性が高い様に思われる。なお北条のⅠ型15個のうち、腺腫と接して共存した2個をのぞく13個のうち有茎は8個、亜有茎は5個であつた。

上記の平盤様隆起型とも呼ぶべき胃のいわゆるⅡa型に近いもの1例について少し詳しく述べると、この病変はS状結腸に認められ、病変の大きさは8.0×6.0cmであり、深達度 sm の乳頭腺管腺癌であつた。発見された sm までの表在癌中最大のものであつた。切除標本およびその断面は写真1、2に示す如く、組織所見でも癌は粘膜下層にとどまり、固有筋層には達しておらず、又検索されたリンパ節には転移を認めず、術後8年5ヵ月現在、再発の徴なく健康である。

5) 表在癌およびポリープの治療方針について
すでに述べたように大腸のポリープ様病変が良性のポリープであるか、癌であるか診断のつけ難いことがある。術前肉眼的に診断し得ないことは周知の如くである

写真1 症例 No. 3 (平盤様隆起型) の切除新鮮標本の肉眼的所見

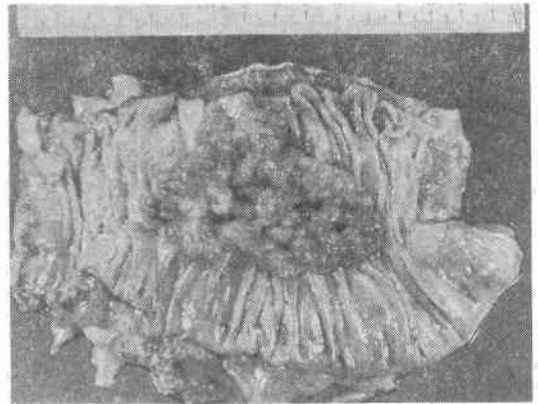


写真2 症例 No. 3 の切除固定標本の断面の肉眼的所見



が細胞診又内視鏡下の生検でも採取部位の適切か否かによつて結果が必ずしも診断に通じないことがある。

したがつて極く一部の部分的切除である生検よりも現在の進歩した内視鏡的ポリープ切除、あるいは経肛門的ポリープ切除を行つて全体を検索しとくにその深達度を詳しくしらべる方がより好ましいと考えられる。たとえ良性と判定されても多発性の場合には腸切除を要することもある、また広基性でその大きさが2cm以上であり癌化が疑えるようなものに対しては、リンパ節転移のことも考えて、はじめから腸切除が望ましい。いずれにしても癌の深達度 m までのものであればポリープ切除で充分であるが、sm のものであれば原則として腸切除を行うべきであると考えている。私達の症例においては sm までの表在癌症例でもリンパ節転移陽性例は認められなかつたが、諸家の報告によれば2cm以下の sm までの表在癌でもリンパ節転移をみた例があり⁹⁾、ポリープ切除のみでは不充分となる恐れがあることによる。またポリー

ブ切除の場合はその癌の拡がりを切除断端についても充分にしらべ、もし断端に癌細胞陽性所見を認めたならば手術によつて粘膜のみの楔状切除を行うべきである。もしsmに達しているときは腸切除を行う方がよい、なお再手術のことを考えてポリープ切除のときに病変部位に接して墨汁で目印をつけておくことが望ましい。また直腸病変に対しては経肛門的に到達することが困難な場合は、6時の位置で肛門括約筋を切開しさらに上方に切離を拡げて病変に到達している、術後に括約筋の不全を訴えることはない。私達の症例についてみれば、先きに述べたようにmのものにはポリープ切除、smのものには腸切除が原則として行われたのであるが現在1例の再発例も認めていない。

II 表在癌とCEAについて

1965年 Gold らは大腸癌に見られる癌特異抗原が胎生25週までの胎児の腸管に含まれる物質と共通抗原性をもつことを知り、これを癌胎児抗原 (Carcinoembryonic Antigen: CEA) と名付けた⁴⁾。その後、このCEAは大腸癌のみでなく各種の消化器癌に広く含まれることが明らかとなつたが、私達はこのCEAが果して腺腫性ポリープや表在癌に認められるか否かについて検討を行つた。

CEAは胃癌の肝転移巣から Krupcy ら⁵⁾の方法で抽出し、Gold より提供された抗CEA血清によつてCEA活性をしらべながら純化したものをさらに私達の方法⁶⁾にしたがつて Concanavalin A に結合する分画だけを集めて精製CEAとした。

この精製CEAを用いて家兎ならびに山羊を免疫し、

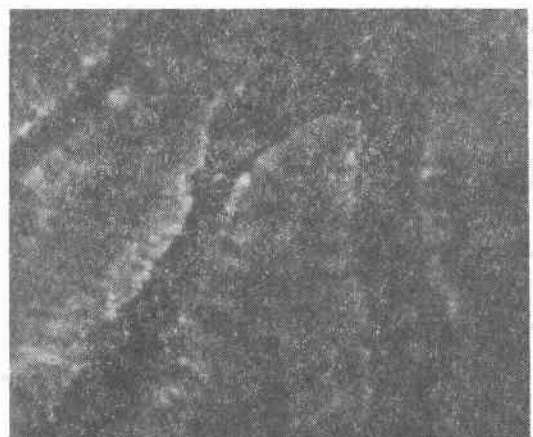
家兎抗血清を用いて間接蛍光抗体法を行い、山羊抗CEA抗血清を用いて患者血清の2抗体法によるradioimmunoassayを行つた。

1) 蛍光抗体法による組織内CEAについて

蛍光抗体法には、手術により剔出された、それぞれの組織の一部を95%冷エタノールで固定、一部はホルマリン固定を行つた。なおホルマリン固定標本でもCEAの抗原性が保たれ蛍光抗体法による検索が充分なしうことは最近われわれが明らかにしたところである。その後共にパラフィン包埋を行い、4~6μの厚さの連続切片を作製した。隣接切片の1枚にH-E染色を行い、他の1枚を蛍光抗体法による染色標本として対比した。蛍光抗体法は間接法で行つた。組織切片の蛍光の観察には千代田光学製干渉フィルターを用いた。進行癌組織でのCEAの分布をみると癌の部分に蛍光が強くみられ、ことに癌細胞の細胞膜の全周にわたつて蛍光が認められ、基底膜に接する部も同様に強い蛍光がみられたが、一部腺腔内には特別に強い蛍光がみられた。つぎに腺腫性ポリープについて同様に蛍光抗体法にて染色してみると、1972年 Burtin が報告した如く⁷⁾蛍光色素をとる部分があることが判つた。しかしその染色性は癌の場合とやや異なり、蛍光は一般に弱く、また腺を形成する細胞のapicalの部分、あるいは腺腔に面したところだけ染つて来ることが判つた。癌組織でみられたような基底膜に接した部分までは染色されない(写真3)。

つぎに私達の表在癌症例の中で、約1cm径のポリープ状病変の一部に癌と腺腫が相接して存在する症例があり(写真4)この症例の蛍光抗体によるCEAの検出を

写真3. 腺腫組織にみられるCEA 家兎抗CEA抗血清を用い、蛍光抗体間接法による所見。
左: H-E 染色, 右: 蛍光抗体法 (× 200)



行つてみると、癌の部分では apical のところから基底膜に接するところまで、主として細胞膜に一樣に蛍光が認められたが、腺腫の部分では上述の如く apical portion にのみ蛍光が認められた。一方この同一表在癌の正常粘膜との境界部について検討すると、癌巣に特異的に強い蛍光が認められるが、癌に接して殆んど正常と思われる腺腔構造の部位で腺腫にみられたのと同様に apical portion のみに蛍光をみとめるところもあつた。しかし癌組織より少し隔つた正常部分においては蛍光は全く認められなかつた(写真5)。

以上の如く腺腫性ポリープでは Burtin が指摘したように、腺腫部分の細胞は確かに抗 C E A 抗体で染まつてくるが、癌細胞と異なりほぼ apical portion のみ染色さ

写真4 症例 No. 8 の組織像。表在癌と合併する腺腫性ポリープ。□は写真5の蛍光抗体法で示した部位(ルーペ拡大)

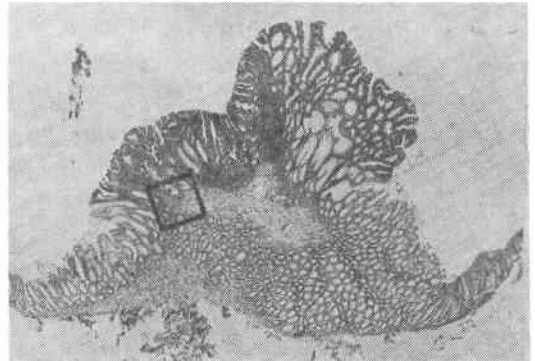
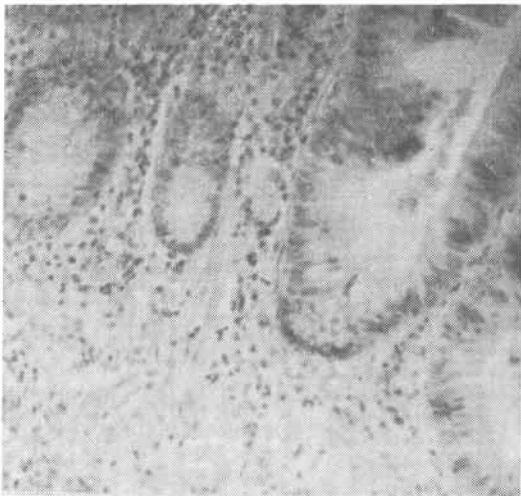


写真5 症例 No. 8 の癌、非癌部(写真4の□の部)の C E A の蛍光抗体法による所見、左: H-E 染色, 右: 蛍光抗体法(× 200)



れる。すなわち癌細胞との区別は可能であろうと考えられる。正常粘膜は勿論染まらず、表在癌でも進行癌と同様に蛍光抗体法によつて C E A の存在することが判り、C E A による蛍光抗体法が補助診断法として有用であろうと考えられる。

色々の組織でしらべた蛍光抗体法の結果をまとめると表5の如く、結腸、直腸の癌は全例 C E A 陽性であるが、胃癌では陽性の頻度が下り、陰性例も認められた。大腸の腺腫性ポリープは2例とも陽性と判定されたが前述のように癌と少し様相が異なることを含んでおかねばならない。肝癌、肺癌にも陽性例が認められた。

2) 組織内 C E A, 血清 C E A

他方、組織中の C E A を過塩素酸で抽出した extract

表5 組織内 C E A

組 織	C E A (陽性数/症例数)	
	蛍光抗体法	Ouchterlony法
大腸癌	9/9	6/8
直腸癌	4/4	5/8
胃癌	2/4	1/10
肝癌	1/2	—
肺癌	1/1	—
乳癌	—	0/2
胃癌肝転移	—	1/1
食道癌肝転移	—	0/1
大腸腺腫性ポリープ	2/2	—
計	19/22	13/30

について Ouchterlony 法によつて C E A の存在の有無を検討してみると、表5のように蛍光抗体法での検出に比べて陽性率が下がり、結腸、直腸の癌組織でもその陽性

率は75%~60%であつた。さらに私達のところで血清中のCEAをradioimmunoassay法で測定してみると、正常範囲を2.0ng/ml以下とすると大腸癌では55%が陽性と認められたにすぎない。私達の成績でもまた他の報告例においても血清中のCEA陽性率はDukes分類のAでは陽性になることは少なく、B、Cと病期の進展に伴つて陽性率が高くなることが認められており、またpolyp状の早期癌では血中CEA値が正常値であつたという報告もあり、大腸表在癌を血中CEAの測定によつて検出することは不可能に近いと考えられる。しかし早期癌と腺腫性ポリープとの組織学的な鑑別診断に蛍光抗体法を導入してみることも可能ではなからうか。

III 考 案

Castleman⁹⁾, Ackerman⁹⁾らは、大腸のポリープは癌化しないと述べ、Morson¹⁰⁾らは大腸の癌は大腸の腺腫より癌化したものが多いと述べている。これら両意見は組織学的な検索をいくら精細に行つても、最終的に決定的な結論を下すことは極めて困難であらう。しかし、われわれの表在癌17個中2個において腺腫の中に癌病巣を認めたことから、腸の腺腫が癌に変化する可能性を否定し去るわけには行かない。今回のわれわれの組織切片上におけるCEAの証明が、癌と密接な対応を示すものとするれば腺腫性ポリープが前癌性病変であるとする説に1つの支持を与えるものとも解されるが、今回は結論を控えたい。

つぎに表在癌の治療方針として、武藤¹²⁾はmの癌は内視鏡的なexcisional biopsyでよいと述べている。確かに、mの癌ではリンパ節転移があつた報告がなく、ポリープ切除のみで癌再発を来した症例もないことより、ポリープ切除のみでよいと考える。しかし病的状態の腸粘膜では粘膜筋板の附近に拡張リンパ管が証明されるという報告もあり、リンパ節転移がないということは絶対ではなからう。しかし実際的には此の方針でよいものと考えたい。

smの癌とわかれば、原則として近接リンパ節廓清を伴つた腸切除を行うべきである。

平盤状のIIa型に近いもの、あるいは長径が2.0cmに近い平盤様隆起型病変では、はじめからsmに深達している可能性が高いから腸切除を行うべきであらう。

次いで、良性のポリープは内視鏡的なポリープ切除(周辺粘膜を含めての)でよいと考えている。ただしポリープあるいは癌の多発例が相当数にみられることから、剔出部についての観察とともに、ポリープないしは

癌の新生を含めて慎重なfollow upはやはり必要であらう。

要 約

大腸癌 233病変のうち17個が表在癌(癌の深達度がsmまでのもの)であつた。そのほとんどが直腸とS状結腸に見出された。このうち10個が有茎、6個が亜有茎、1個が長径8cmにおよぶ平盤状のIIaに近い病変であつた。17病変のうち腺腫と共存した、いわゆる“focal carcinoma”は2個で他はいずれも隆起部粘膜は全部癌によつて占められていた。

治療は原則としてmの癌に対して周辺の正常粘膜をつけたポリープ切除を行い、smの癌に対しては近接するリンパ節廓清を伴つた腸切除を行い、今のところ再発例を見ていない。

CEA(Carcinoembryonic Antigen)を蛍光抗体法によつて検したところ、表在癌においても進行癌と同様にCEAを認め、その局在は主として細胞膜に一致し、apical portionのみならず基底膜に接する部分にまで、ほぼ同じ強さに認められた。しかし腺腫性ポリープでは弱いCEAがapical portionに認められたにすぎない。正常粘膜ではCEAをみとめなかつたが、例外的に癌に近接する腺において腺腫に似た像がみとめられた。

文 献

- 1) 神前五郎, 青木行俊, 山本孝紀, 竹政順三郎, 谷口春生, 田村 宏: 結腸・直腸癌の生検および細胞診. 癌の臨床別冊, 消化器癌の診断と治療, 138, 1972.
- 2) 北条慶一: 大腸の早期癌. 内科, 28: 1070, 1971.
- 3) 山田 庸: 大腸早期癌. 癌の臨床, 16: 1151, 1970.
- 4) Gold, P. & Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. J. Exp. Med., 122, 467, 1965.
- 5) Krupey, J., Wilson, T., Freedman, S.O. and Gold, P.: The preparation of purified carcinoembryonic antigen of the human digestive system from large quantities of tumor tissue. Immunochemistry 9, 617, 1972.
- 6) Kosaki, G. & Yamamoto, T.: Heterogeneity of carcinoembryonic antigen (CEA), I concanavalin A-reactive and non-reactive CEA. Proc. New York Acad. Sci. in press.
- 7) Burtin, P., Martin, E., Sabine, M.C. & von Kleist, S.: Immunological study of polyps of the colon. J. Nat. Cancer Inst. 48, 25, 1972.
- 8) Castleman, B.: Do adenomatous polyps of the

- colon become malignant?, *New Eng. J. Med.*, 267, 469, 1962.
- 9) Spratt, J.S. & Ackerman, L.V.: Small primary adenocarcinomas of the colon and rectum. *J.A.M.A.*, 179, 337, 1962.
- 10) Morson, B.C.: Precancerous lesions of the colon and rectum. *J.A.M.A.*, 179, 316, 1962.
- 11) 岩永 剛, 神前五郎, 山本孝紀, 岡本信洋, 古河 洋, 大谷 透, 谷口春生: 大腸表在癌の病理組織所見. 第1回大腸癌研究会発表, 1974.
- 12) 武藤徹一郎: 大腸直腸ポリープの治療方針に関する一考察. *臨床外科*, 28: 1243, 1973.
-