

# 大腸ポリープと癌

鹿児島大学第1外科

西	満	正*	長	野	稔	一	大	塚	直	純
吉	井	紘	興	石	沢	隆	山	本	四	郎
黒	木	克	郎	大	山	満				

鹿児島大学第1病理

渡 辺 研 之

## POLYP AND CANCER OF LARGE BOWEL

**M. NISHI\*, T. NAGANO\*, N. OTSUKA\*, H. YOSHII\*, T. ISHIZAWA\*,  
S. YAMAMOTO\*, K. KUROKI\*, M. OYAMA\* and K. WATANABE\*\***

\*The First Department of Surgery (Director: Prof. M. NISHI, M.D.) Faculty of Medicine,  
Kagoshima University

\*\*The First Department of Pathology (Director: Prof. H. IZAKA, M.D.) Faculty of  
Medicine, Kagoshima University

大腸にはポリープが多い。しかも癌との区別が困難なもの、多発するものが多い。これらの処置については外科医がしばしば悩まされている。

大腸のポリープと癌には疫学や腫瘍発生学の面からも興味のつきない点が多々ある。今回われわれは入院手術症例、直腸鏡集検例、大腸ポリポーシス症例、ソテツ毒による大腸発癌実験例などについて検討した。

私はポリープの癌化率をうんぬんする前に、ポリープの種類をよく知ること、癌の判定基準を明らかにすること、何よりもポリープを慎重に取り扱うことを強調したい。

### はじめに

最近ポリープの癌化率がしばしば問題にされる。そして胃のポリープは癌化しないが、大腸のポリープは癌化するとよく云われる。この場合にポリープや癌化の定義、癌と非癌の判定基準などを可能なかぎり明確にする必要がある。

われわれは今回次の項目に分けて述べる

- 1) 教室における大腸癌、癌とポリープの併存例、及びポリープなどの入院手術症例。
- 2) 大腸の内視鏡集検 973例中発見されたポリープ87例 106個、及び癌6例。
- 3) ポリポーシス 5例の詳細な肉眼的及び組織学的検

\* 教授

討による癌との関係。

- 4) ラットに対するサイカシン投与 (第I群経口30匹, 第II群注腸33匹, 第III群外結腸瘻造設後注腸31匹) 発癌実験にみられた腸隆起性病変 (170個) の検討。  
以上の4点である。

### I 入院手術例について

昭和38年より49年6月までの約10年間の大腸肛門疾患外来患者は1820名であり、外来患者総数25,776名の7%にあたる。入院した 235例中、良性79例、悪性 156例である。

(i) 単発の良性隆起性病変は9例あり、fibroepithelial polyp, 潰瘍辺縁のpseudo polyp, papillary adenoma, 粘膜内糞石, juvenile polyp, proctitis を伴った pseudo

polyp 各1例のほか Adenomatous polyp 3例であり、血便を主訴として外来では癌を疑われて入院、手術 (polypectomy 6, partial resection 2, hemicolectomy 1) されたものである。

(ii) ポリポーシスを除く大腸肛門癌の polyp 併存は 156例中22例にみられたが、昭和48年以降では35例中10例でありそれ以前の 121例中12例より高頻度となっており手術標本の丁寧な観察が必要である (表1)。ポリープ併存癌は直腸 (11/81) S結腸 (5/32) に多い。また肉眼癌型別にポリープ併存率をみると Borrmann I型29% (7/24) II型17% (12/69) III型8% (3/37) IV型0% (0/2) で全症例の併存率15% (22/142) に比し Borrmann I型癌のポリープ併存率は高い。

表1 大腸・肛門癌の部位的頻度及 Polyp 併存例

部位	直腸	S結腸	下行結腸	横行結腸	上行結腸	盲腸	計	Polyp 併存	Polypes	
S36-47	9 (27)	6 (17)	25 (33)	5	8	3	10	12	3	
S48-49	2 (11)	20 (43)	6 (27)	1 (1)	1	2	2	35	10	2
計	11 (33)	26 (70)	31 (79)	6 (15)	9	5	12	156	22	5

( ) は Polyp 併存例

鹿大-外 S49.6

併存ポリープの数は、1ヶ12例、2ヶ3例、3ヶ4例、4ヶ1例、5ヶ以上2例である。

(iii) 最近経験した下行結腸の拇指頭大有茎性の乳頭状腺腫性ポリープ癌の一例は大部分が良性腺腫であるが一部に境界領域病変と2ヶの独立した癌巣があり1ヶの癌巣は大腸の正常粘膜に接したポリープ茎部にあつた。

近年大腸の早期癌に関する研究が進歩し、polypectomy を含めて小さな手術が施行される傾向があるが、境界領域や深達度の判定には十分な組織切片と正確な判断能力が必要であり、安易に polypectomy を行つてはならないと思う。

II 集検発見例について

関連病院の人間ドック入院患者に対し、直腸鏡の集検をおこなつた結果 973例中87例に 106個の隆起性病変を発見し生検した。過半数が40才~59才で膨大部にあり米粒大~小豆大の adenomatous あるいは hyperplastic の polyp であつた。境界領域1例、腺癌6例 (そのうちカルチノイド2例) もあつた。(図1)

これら6例は小豆大~示指頭大の小さなもので表2の如く5例は無茎性であつた。

polyp も癌も左壁 (3時方向) にやや多かつた。小さな polyp の生検には十分な polypectomy と、ていねいな固定、多数の切片作成、熟練した病理学者の判定、責

図1 集検発見の Polypoid 癌

症例	年齢	性別	肛門縁からの距離 cm	polypoid 癌	茎	polyp の性状	表面の性状	病理診断
木○	43	♂	8	示指頭大	無	隆起 陥凹+	発赤(-) 表面平滑	S m 腺癌 (加チノイド)
川○	48	♂	18	小指頭大	-	隆起 陥凹+	発赤(+)	m 腺癌 (高分化)
瀬○	70	♀	5	小豆大	-	隆起	発赤(+) やい黄色 平滑	S m 腺癌 (加チノイド)
守○	49	♂	9	大豆大	-	隆起	発赤(+) 顆粒状	m 腺癌 (高分化)
上○瀬	51	♂	11	-	-	隆起	発赤(-) 平滑	m? sm? 腺癌 (中分化)
須○	62	♂	12	小豆大	有	隆起	villous 様	m 腺癌 (高分化)

鹿大-外 S46.10 ~ 49.6

任のある follow up が必要なのは当然である。

正確な記載を欠く不十分な polypectomy や、いい加減な組織検査はむしろ有害であるといつてよい。

III 大腸ポリポーシスについて

教室におけるビマン性大腸ポリープ症は10例である。このうち大腸ポリポーシス7例、Peutz-Jeghers症候群3例である。

Peutz-Jeghers症候群3例の確認されたポリープはそれぞれ4個、6個、2個であり、このうち摘出したポリープは症例8の4個、症例9の5個である。悪性所見は認めなかつた。

1) 大腸ポリポーシス7例について

年齢は19才より67才まで広範囲にわたつて分布し、年齢に特徴を見いだせない。男女比は3:4で特に性差を認めない。

肉眼的にみた進行癌との併存症例は、症例1, 2, 6, 7で、症例1は上行結腸に3cm×2cm、症例2はS字結腸に6cm×7cm、症例6は下行結腸に2cm×2cm、S字結腸に5cm×6cm、症例7は盲腸に8cm×7cm、直腸に4cm×9cmの癌をそれぞれ認めた。切除標本のポリープ数 (再手術症例では初回手術時のもの) は症例7では疎な分布を示すが、残りの6症例は2,150個より5,401個迄であつた。

2) ポリープ癌について

(i) 異型度分類。大腸ポリポーシスのポリープを異型度により3群に分類した。I群。正常ないし軽い異型増殖群。II群。境界領域群癌か疑われるが確証のないもの。III群。明らかな癌である。今回われわれが癌としたのは、①明らかな back to back を認めるもの、②基底膜を破つてはいないが増殖せる異型度の強い細胞群

図2 教室に於ける大腸ポリポージス 1

症例 性別(年齢)	癌と切除範囲	ポリ プ7種	再手術の 切除範囲	術式と予後
1 29才 男 約4500		上行結腸癌		直腸 回腸端々吻合 術後6年9カ月肝転移で 死亡
2 33才 女 + 4310		S 字結腸癌		①直腸 回腸端々吻合 術後6カ月直腸に悪性所見 を認む ②直腸切断術 回腸瘻 術後2年局所浸潤 死亡
3 57才 男 + 2150		生検あり リンパ管癌		①直腸 回腸端々吻合 術後4年3カ月直腸に悪性 所見認む ②直腸切断術 回腸瘻 術後9日目に死亡 肝転移(中)
4 33才 男 5401				①直腸 回腸端々吻合 術後3年 直腸に悪性所見 を認む ②直腸切断術 回腸瘻 術後約1カ月 経過観察中
5 49才 女 + 5000				非手術 病理解剖
6 45才 女 4326		下行結腸癌		回腸 肛門吻合 術後4カ月半 経過観察中

農大一外 S49.10

が正常細胞をはね上げている像、③ 浸潤像を呈するものである。この考えで以前われわれが癌としたポリプを再検討した結果、一部のポリプはⅡ群に再分類された。

上記の分類でポリプ癌とされたポリプは図2に記載してある。症例7は約300個のポリプのある症例であるが目下検討中のため除外した。肉眼的に進行癌を認めない症例3, 4, 5においてポリプ癌が認められることは大腸ポリポージスのポリプが肉眼的に明らかな癌でなくても組織学的に悪性であるものが多い。

(ii) 長径別、各症例の異型度の比率(表2) 癌は検索せるポリプ4095個中63個(1.5%)でその頻度は少ない。しかし10mm以上では106個中47個(43.9%)と高い。症例別にみると4.9mm以下では、他の症例には認めな

表2 各症例の癌の長径別による比率

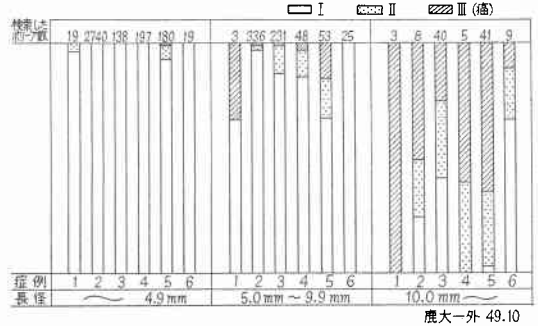
症例 長径	29才 No.1 4500	32才 No.2 4310	57才 No.3 2150	33才 No.4 5401	49才 No.5 5000	45才 No.6 4326	計	%
~ 4.9 mm	0	0	0	0	1	0	1	0.03
5.0~9.9 mm	1	3	2	1	8	0	15	2.16
10.0~ mm	3	4	10	3	26	1	47	44.34
計	4	7	12	4	35	1	63	1.54
%	16.0	0.2	2.9	1.6	12.8	1.9		

農大一外 49.10

いが症例5は1個のポリプ癌があり5mm~9.9mmでは15.4%、全体では他症例が3%にも満たないのに12.8%を示し、他症例と比較してポリプ癌が多く、とくに長径の短いポリプ癌のあることが特徴である。

境界領域としたⅡ群も癌と同様に長径が長くなればなるほどその比率は増加し、症例4のようにⅡ群と癌を合わせると10mm以上では100%を示す症例もあつた(図3)。

図3 長径別各症例の異型度の比率



各症例とも長径が長くなれば異型度が強くなり10mm以上のポリプには充分注意する必要がある。尚ポリプは組織学的には全部腺腫性ポリプであつた。症例1は約4500個のポリプがみられる症例であるが、検索個数が少ないので癌の比率が高くなつている。

3) 術式・予後

大腸ポリポージス7例のうち、剖検発見1例のほか、結腸全摘出術直腸回腸吻合は4例、右半結腸切除+直腸切断術1例、大腸全摘出回腸肛門吻合は1例である。直腸を残存した4例は術後6年9カ月肝転移死亡の症例1のほか術後6カ月、4年3カ月、3年でいずれも直腸癌のため直腸切断術を施行されている。

上述したように大腸ポリポージスは、その遺伝歴の有無にかかわらず癌化率が高いし、予後は不良であつた。

IV 大腸発癌実験

日本人の在米二世、三世に胃癌が減少し、大腸癌が増加しているという現象は興味深い。

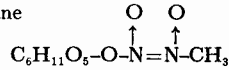
また大腸ポリプの癌化過程や大腸癌がどうして直腸やS状結腸に多いのかなどを知るために大腸の発癌実験は大いに参考となる。

われわれは、ソテツ毒を径口、注腸、外結腸瘻造設後注腸の3群に分けて実験を行つた。

1) ソテツ毒について

奄美大島産ソテツ *Cycas revoluta* Thunb 種子に毒性

成分の含まれていることは古くより知られており、西田ら(1955)によつて単離および構造の決定がなされ  
Cycasin glucosyl-oxyazoxymethane



と名付けられた。一方、Laqueurらはグアム島産ソテツ *Cycas circinalis* L に発癌性のあることを発見し、その本態が Cycasin であることを報告した。(1963) 渡辺は Sprague-Dawley系(以下 S-D) ラットを用いた実験で Cycasin の投与方法、即ち投与量と投与期間を操作することにより、その発癌標的臓器(肝、腎、腸管等)が限定されることを報告した。(1970, 1972) それによると腸管腫瘍の発生には中等量頻回投与即ち Cycasin 50 mg/kg, 12回投与が最適と考えられる。

2) 実験材料及び方法

実験動物には生後50日の S-D系ラット、両性を使用した(動物は22±5℃に保たれた動物室で飼育、飼料はオルエンタルMF固型飼料を制限なく投与) 実験期間を通じて週2回体重測定を行い、体重減少や著しい重篤所見を認めた場合は屠殺、或いは自然死せるものの剖検により腫瘍を発見した。また発癌物質として使用したソテツ抽出液はガスクロマトグラフィーで定量の結果 Cycasin 16.6mg/ccであった。実験群は次の3群に分けたが、いづれの群も Cycasin 50mg/kg, 即ちソテツ抽出液 3 cc/kg を週1回、計12回与えた。

第I群 雌10匹、雄20匹にソテツ抽出液を経口投与

第II群 雌10匹、雄23匹に Cycasin を長さ5 cmのカテーテルを用いて肛門より注腸。

第III群 雌11匹、雄20匹に対し生後45日目に上行結腸に外腸瘻造設、術後7日目よりソテツ抽出液をカテーテルを用いて肛門より注腸。

3) 実験結果

(i) 腫瘍の発生頻度及び発生迄の日数(表3) Cycasin による腸管腫瘍の発生頻度は有効動物を6カ月

表3 ソテツ毒による腸管腫瘍の発生

実験群	性別	有効動物数	腸管腫瘍			その他の腫瘍
			動物数	腫瘍数	発生までの日数	
I	♀	8	7	41	340.2±20.4 (306~362)	腎腫瘍3 356 362
	♂	16	16	71	237.0±36.8 (171~322)	-
II	♀	7	5	12	355.1±120.7 (179~534)	腎腫瘍1 402
	♂	12	11	35	445.1±120.4 (149~534)	-
III	♀	6	3	4	457, 545 545, 457	-
	♂	12	4	7	405.8 (310~545)	-

以上生存したものとすると、I群では雌<sup>7/8</sup>(87.5%)に41個、雄16匹全例に71個、II群では雌<sup>5/7</sup>(71.4%)に12個、雄<sup>11/12</sup>(91.7%)に35個、III群では雌<sup>3/6</sup>(50%)に4個、雄<sup>4/12</sup>(33.3%)に7個で一般に雄性に頻度が高い。発生までの日数は最も短いものは149日で、両性共にI群>II群>III群の順に発生頻度は高く、また発生までの日数も短い。とくにIII群における頻度の著明な低下及び発生までの期間の遅延は外腸瘻形成後の肛門側を内容が通らぬことにより、Cycasin の分解活性化に必要な腸内細菌の減少、粘膜萎縮により活性化された Methylazoxymethanol (以下MAM) の吸収の低下によると考えられる。

(ii) 腸管腫瘍の発生部位は図4の如くI群においては十二指腸より直腸に至る全腸管にみられ、結腸中央部に最も多い。II群では全て結腸に発生しており、とくに肛門側に圧倒的に多く Cycasin の直接作用を思わせる。III群では回腸の1個を除いては全て結腸にみられたが、外腸瘻より口側6、肛門側4で、とくに雌性では全て外腸瘻口に発生したもので口側3、肛門側1であった。Cycasin の腸管腫瘍の発生機序に関し、① 投与された Cycasin が腸内細菌によつてMAMに分解され、そ

図4 腸管腫瘍の分布

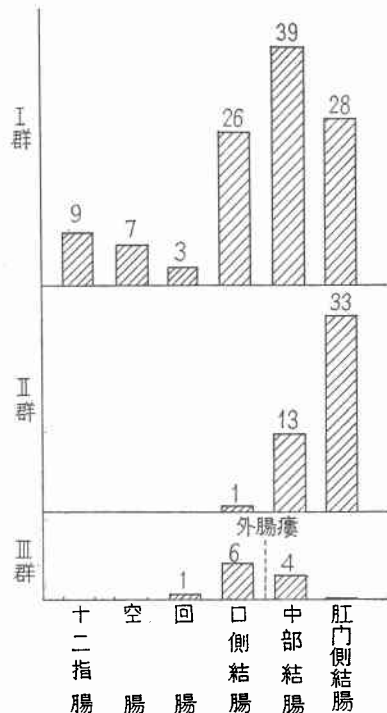
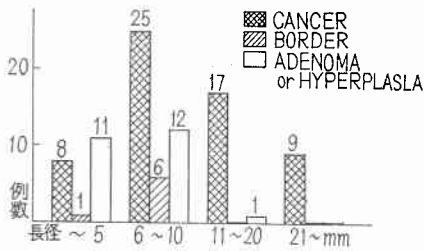


図5 実験大腸腫瘍の大きさと良悪性の関係



のMAMが直接腸管粘膜に作用する。② MAMまたはその代謝産物が胆汁中に分泌され、腸管に作用する。③ MAMにより肝に機能的な障害がおり、胆汁成分に異常を来し、これが腸管腫瘍発生につながる。の三点が考えられてきたが、①を主、②を従の発癌機構が証明された。また腸管内容の流通すなわち、便通が腸管腫瘍発生に影響することも充分考えられよう。

(iii) 大腸腫瘍の肉眼的観察。I, II群において発生した大腸腫瘍について検討を加えたが、大きさは6~10mmのものもつとも多い。

また腫瘍の肉眼的形態を有茎型 (polyp type), 亜有茎型 (polypoid type), 半球型 (hemispheric type), 平盤隆起型 (elevated type), 潰瘍形成外側浸潤型 (ulcerated type) の5つの型に分類すると有茎型が最も多い。腫瘍形態と発生部位との関係は潰瘍形成型が中央部結腸に多い。

(iv) 組織学的検索。組織学的には腫瘍は全て上皮性で、種々の異型を示す腺腫及び腺癌の像を示す。これらを①異型性の少ない良性腺腫と思われるもの、②異型性が強く明らかに腺癌とみられるもの、③その中間にあるものの三つに大別した。それによると5個の粘液結節性腺癌、或いは単純癌を含んで腺管腺癌69個 (56.9%), 良性腺腫42個 (34.2%) 境界領域11個 (8.9%) であつた。肉眼的形態との関係は有茎型は良性が多く、腺腔内への増殖傾向が弱いもの程、悪性の傾向が強まり、潰瘍形成外側浸潤型では全て悪性であつた。またI群の大腸腫瘍90例において大きさととの関係は5mm以下のものでも<sup>20</sup>/<sub>20</sub> (40%) が悪性で大きさを増すにつれ悪性を増し、21mm以上では全例悪性であつた (図5)。実験の大腸癌では比較的転移をみることは少ないがI群において6例の領域リンパ節、1例の肺への転移を認めた。

転移巣はいずれも粘液産生細胞像を呈するが、原発腫瘍は3例において4個の粘液結節性腺癌がみられ1例は単純癌、2例は腺管腺癌であつた。

以上ソテツ毒によるラットに対する大腸発癌実験ではかなり高率に癌がみられ (5mm以下でも40%が癌) 始めから癌として発生するものもあると思われる。また肝を経由する間接作用のほか直接的な大腸粘膜への発癌作用も充分に考えられた。

### むすび

大腸ポリープには異型上皮と癌との判定が困難なものがある。今回われわれは、明らかな良性病変と癌の中間に、癌が疑われるが確証のない group を境界領域病変とした。

入院手術症例、内視鏡集検症例、ポリポージス症例、動物実験の四項目において検討した結果は次の通りである。

1. 最近10年間に入院した大腸ポリープ9例、ポリープと癌の併存22例、及び大腸癌 132例についてみると、ポリープ併存癌は Borrmann I型が多く、直腸及びS状結腸の癌に多かつた。

2. 大腸の内視鏡集検 973例中に発見されたポリープ106個 (87例) の大部分は過形成性あるいは腺腫性ポリープであつた。腺癌は6例 (カルチノイド2例含む) で5例は無茎性であつた。

3. 教室の多発性大腸ポリープ症10例のうち Peutz-Jeghers 症候群3例に癌はない。ポリポージス7例のうち6例のポリープ4095個について詳細な組織学的検査をおこなつた。長径1cm以上では44%に癌化がみられている。

ビマン性ポリポージスの中には症例によつて癌化率の高い症例がある。直腸を残存せしめた症例にはすべて直腸癌が発生している。

4. Cycasin によるラット発癌実験では、経口、注腸、外結腸瘻造設後注腸の3群ともかなり高率に大腸の polyp と癌がみられた。

以上大腸のポリープと癌との関係について入院手術症例、直腸鏡集検例、ポリポージス症例などを対象とした臨床病理学的検討と、ラットに対するソテツ毒による大腸発癌実験の結果を述べた。

臨床例、動物実験を通じて大腸のポリープは癌化しやすいかも知れないが、始めから癌 (de' neuveu) のものもあると思われる。ポリープの癌化率に関しては大腸には良性ポリープが多く、境界領域病変も少なくないので、分母のとり方、組織学的判定規準に注意が必要である。

要旨にも述べたように大腸ポリープの癌化率をうんぬんする前に、ポリープの種類を良く知ること、癌の判定

規準を明らかにすること、何よりもポリープとくにポリープ癌を診断治療の両面において慎重に取り扱うべきことを強調したい。

#### 文 献

- 1) Nishida, K. Kobayashi, A. & Nagahama, T.: Cycasin, a new toxic glycoside of *Cycas revoluta* Thunb. I. Isolation and structure of cycasin. *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan.* 19: 77—84, 1955.
- 2) 佐藤八郎ほか: Cycasin の発癌機構に関する研究 (第1報) —奄美大島産ソテツ *Cycas revoluta* 種子の発癌性について. *医学のあゆみ*, 65: 525—531, 1968.
- 3) 渡辺研之: Cycasin による腫瘍発生, 投与方法による標的臓器の変動とその病理学的研究. *鹿大医誌*, 22: 199, 1970.
- 4) 西 満正ほか: 結腸外科の問題点, 結腸癌について. *外科診療*, 14: 644, 1972.
- 5) 川路清高ほか: Cycasin 注腸投与による腸管腫瘍の発生について, 第32回日本癌学会総会記事. 186, 1973.
- 6) 西 満正ほか: 腸の腫瘍. 診断と治療, 61: 118—124, 1973.
- 7) 柚木一雄ほか: サイカシンによる実験大腸癌, *医学のあゆみ*, 88, 13, 685—691, 1974.
- 8) 西 満正ほか: 結腸・直腸癌の診断と治療. *臨床と研究*, 51: 1306—1312, 1974.