

大腸癌の臨床動向とポリープの癌化機転

愛知医科大学第1外科

金光 泰石 鈴木 和義 吉田 恭一
鬼頭 正人 黒田 博文 加藤 健一
成瀬 隆吉 小池 明彦 山本 貞博

CLINICO-PATHOLOGICAL ANALYSIS ON THE COLORECTAL CANCER AND STUDY ON POLYP-CANCER CONSEQUENCE

Taiseki KANEMITSU, Kazuyoshi SUZUMURA, Kyoichi YOSHIDA
Masato KITO, Hirofumi KURODA, Kennichi KATO,
Takayoshi NARUSE, Akihiko KOIKE and Sadahiro YAMAMOTO
The First Department of Surgery, Aichi Medical University

1976年から10年間の単発大腸癌145症例を前期と後期に分け、その臨床病態の変化を検討した。大腸癌の症例数は前期に比べ後期では2.5倍と著明に経年的に増加した。発生部位も直腸癌の比率が減少し、S状結腸が増加した。術式面でも、結腸癌と異なり直腸癌では、直腸切断術が減少し前方切除などの肛門温存術式が増加した。

大腸ポリープの癌化に関する研究として、正常大腸粘膜、ポリープ、大腸癌の H³-thymidine 標識像による細胞増殖動態を比較検討したところ、ポリープでは正常粘膜にある増殖帯と機能帯との区分が消失し、組織異型度に相関して異常増殖像を生じ、ポリープ癌では癌の標識態度とほとんど差がなくなることを認めた。

索引用語：大腸ポリープ、ポリープ癌、大腸癌、オートラジオグラフィ

はじめに

大腸癌の頻度が増加しその発生部位、病理形態を始め臨床病態像も急速に欧米化を示しており、これに対する研究と対策¹⁾²⁾が重要な問題となっている。

大腸癌の発生要因として大腸ポリープとその癌化に関する研究はすでに臨床的、実験的に広範に展開されてきたが、その癌化を肯定するもの³⁾と否定するもの⁴⁾に分かれいまだ一定の見解が得られていない。

私どもは教室の過去10年間の大腸癌手術症例を検討してその臨床病態の変化を観察するとともに、ポリープの癌化に関して大腸正常粘膜、ポリープおよび大腸癌の細胞増殖動態を比較検討し、段階的癌化を肯定する知見を得たので報告する。

研究対象と方法

1976年から1985年までの10年間の教室における大腸癌手術症例は156例で、その構成は単発癌145例、多発癌10例(同時性8, 異時性2)、家族性大腸ポリポージス1例であった。

大腸癌の病態の変化は、単発癌145例に限定してこれを1976年から5年間の前期と1981年から5年間の後期に大別し、それぞれの症例頻度、病期期間、発生部位、進行程度および手術術式についてその年次別変化を比較検討した。なお家族性大腸ポリポージスを除く単発癌と多発癌の全例で、ポリープの併存率とその個数を比較検討した。

大腸ポリープと癌化機転は、手術または内視鏡で採取した4例の正常大腸粘膜を対象とし、ポリープは単純ポリープ5例、単発癌5例と多発癌4例の併存ポリープおよび家族性大腸ポリポージス1例の計15症例、大腸癌は17症例における新鮮材料の細胞増殖動態

<1986年10月15日受理> 別刷請求先：金光 泰石
〒480-11 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21
愛知医科大学第1外科

を比較検討した。

方法は各新鮮組織を約1mm³の組織片に細切し、H³-thymidineを3μ Ci/mlの濃度を含む10% fetal calf serum 加199培養液に入れ、37℃で45分間組織培養した。組織片は10%ホルマリンで固定後、パラフィンに包埋し3μの薄切標本を作成した。オートラジオグラムの作成は、これを脱パラフィンし、サクラ NRM₂で dipping 後冷蔵庫内で4週間露出し、Konidol および Konifix で現象、定着を行った後にヘマトキシリン・エオジン染色を行った。

標識細胞は顕微鏡下に、核内に5個以上の grain を認めるものとした。

標識率の算定は、正常粘膜では腺底部から最表層の標識細胞間の全細胞数に対する標識細胞数の比率とし、ポリープおよび癌では腺上皮の最両側端の間を一腸上皮片とし、その全細胞数に対する標識細胞数の比率を知るため、できるだけ多数の腸上皮片を用いて標識率を測定した。

標識態度は各腺上皮における標識細胞の分布状態と形態から評価した。なおポリープの組織異型度は北條ら⁵⁾の規準で判定した。

成 績

I. 大腸癌の臨床的動向

1. 単発大腸癌の発生頻度

単発大腸癌145例は図1のごとく男76, 女69であり、その発生頻度は1976年以降の前期5年間は41例, 1981年以降の後期5年間は104例で急増し、この間逐次増加を続けた。同期間における胃癌と大腸癌の年次別頻度の比較は遠からぬ将来両者の関係の逆転を示唆した。

2. 部位別発生頻度

発生部位について前期と後期で比較すると図2のごとく、前期では結腸癌が16例39%, 直腸癌25例61%と直腸癌が圧倒的に多かったが、後期104例では結腸癌が53例51%, 直腸癌51例49%でほぼ同率となった。

大腸癌取り扱い規約にもとづく部位別発生頻度(%)は前期と後期でそれぞれ、C (10:5), A (15:5), T (8:6), D (0:5), S (10:31), Rs (20:21), Ra (17:7), Rb (20:20)であり、C, A と Ra の減少の反面で S 状結腸癌の増加が著明であった。

3. 病悩期間

病悩期間を前, 後期別に比較すると表1のごとく、前期では1年以上の症例が53%あった。後期では3カ月未満例が41%とやや増加したとはいえ、なお1年以上が25%で、今後の問題点を提起した。

図1 単発大腸癌145症例の年次別発生頻度

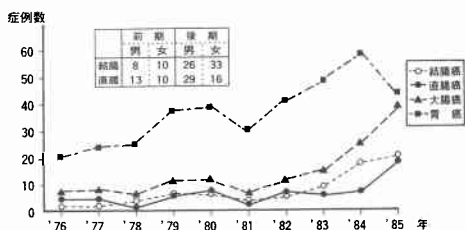


図2 単発癌の部位別発生頻度

	C	A	TDS	Rs	Ra	Rb	100%
前期 41例	10	15	8	10	20	17	20
後期 104例	5	5	5	31	21	7	20

表1 単発癌の病悩期間

	前 期	後 期	計
~3ヵ月	7 (17)	33 (32)	40 (28)
~6ヵ月	11 (27)	28 (27)	39 (27)
~1年	10 (24)	18 (17)	28 (19)
~2年	9 (22)	10 (10)	19 (13)
2年~	3 (7)	15 (14)	18 (13)
計	41	104	145

()%

表2 単発癌の組織学的 Stage 分類

Stage	前 期	後 期	計
I	10 (26)	13 (14)	23 (17)
II	10 (26)	21 (22)	31 (23)
III	6 (16)	27 (28)	33 (25)
IV	3 (8)	14 (15)	17 (13)
V	9 (24)	21 (22)	30 (22)
計	38	96	134

()%

4. Stage 別頻度

大腸癌取り扱い規約の病理組織学的 Stage 分類の記載が明らかな症例は表2のごとく145例中134例であった。

前, 後期の Stage 別頻度(%)は表2のごとくそれぞれ I : 26 (m 1例, sm 1例) と 13 (m 3例, sm 1例), II : 26 と 22, III : 16 と 28, IV : 8 と 15, V : 24 と 22で、ほとんど変化は認められなかった。

5. 手術術式

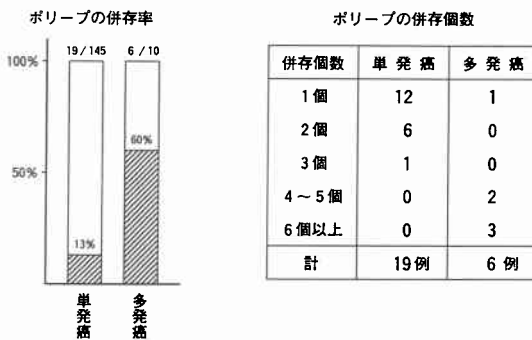
手術術式は、腫瘍の占拠部位や進行程度で異なるが、145例の内容は表3のごとく、前方切除が44例30.3%と最も多く、以下は直腸切断術, 右半結腸切除術, S 状結腸切除術の順であった。

結腸癌の術式は前期と後期でその差がほとんどなかった。しかし直腸癌では、直腸切断術が前期では25

表3 手術術式(単発癌145例)

術式	前期	後期	計
右半結腸切除	10	12	22
結腸部分切除	2	2	4
左半結腸切除	0	7	7
S状結腸切除	3	14	17
高位前方切除	9	22	31
低位	1	12	13
直腸切断術	11	16	27
ハルトマン法	4	7	11
York Mason	0	4	4
Kraske	0	1	1
大腸全摘	0	2	2
非切除	1	5	6
計	41	104	145

図3 単発癌と多発癌のポリープ併存率と併存個数



例中11例44%と多かったのに、後期では51例中16例31.4%に減少し、逆に前方切除術は前期で9例36%、後期で21例41.5%と増加した。さらに後期ではYork MasonやKraske法に準ずる局所切除術がそれぞれ4例および1例に施行され、機能保全、自然肛門温存の傾向を示した。

6. 併存ポリープ

大腸癌に併存するポリープの頻度は図3のごとく、単発癌の145例中19例13%に比べ多発癌10例中では6例60%と高率であった。

ポリープの数は、単発癌中19例では1個が12例63%と最も多く、2個が6例、3個が1例であった。しかし多発癌中の6例では1個が1例にすぎず、4から5個が2例、6個以上の症例が3例で、ポリープの多発傾向を示した。

これらの併存率および数が多発癌に高率であったことはポリープの癌化機転と密接な関連を示唆した。

II. ポリープの癌化と細胞増殖動態

正常大腸粘膜のオートラジオグラムは図4のごとく、増殖帯と機能帯とが明確に区分され、H³-thymidineの標識細胞は腸腺上皮の下部3/5以下に限局す

図4 正常大腸粘膜の標識像(H.E. ×100)。標識細胞は腸腺上皮下部の増殖帯にみられる。

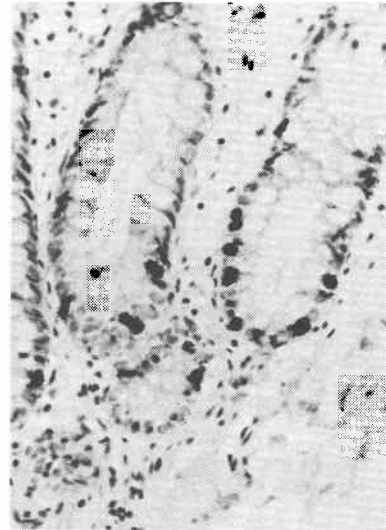
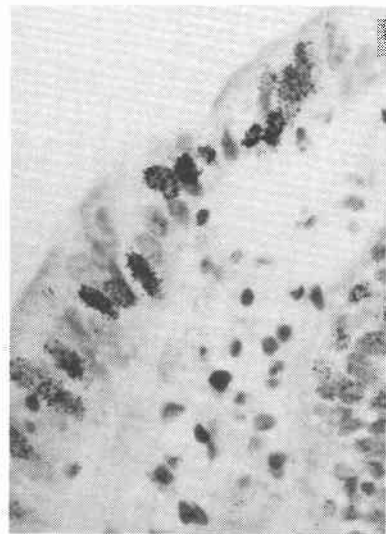


図5 異型度の軽いポリープの標識像(H.E. ×200)。標識細胞は腺上皮の全域にみられる。



る増殖帯のみに認められ、標識率は11.7%であったが、上部の機能帯は標識されなかった。

ポリープの標識像は図5のごとく正常と異なり増殖帯と機能帯との区分が消失し、異型度の軽いポリープでもすでに標識細胞が腸腺上皮の全域に観察され、さらに組織異型度Vでは図6のごとく、標識細胞の密集、重層化、管腔内への膨出やbridging像を高頻度に認められた。

図6 異型度Vのポリープの標識像(H.E. ×400). 標識細胞の重層, 密集および Budding 像がみられる.

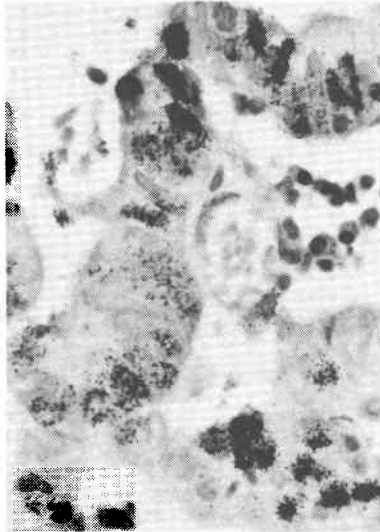


表4 ポリープの組織異型度と標識率

組織異型度	標 識 率
I	
II	15.2±8.1 (n=5)
III	18.7±6.1 (n=47)
IV	24.7±8.2 (n=38)
V	30.1±9.9 (n=19)
大腸癌	23.3±9.6 (n=83)

n = 標上皮片数

図8 大腸癌の標識像(H.E. ×200). 標識細胞の重層, 密集, Budding 像が著明にみられる.

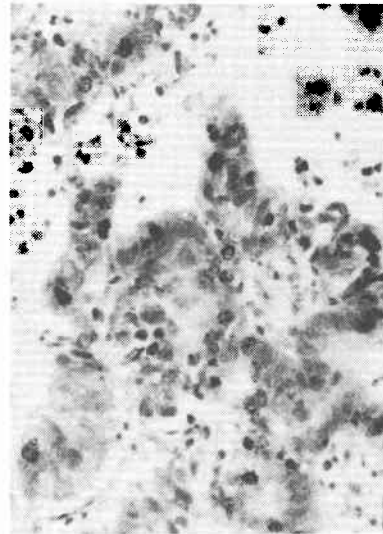
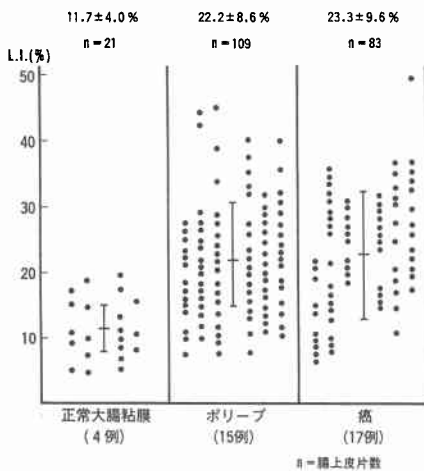


図7 正常大腸粘膜, ポリープおよび癌の標準率



ポリープの標識率は図7のごとく、7.2%から45.2%まで広範に分布し、平均は22.2%と高かった。

ポリープの標識率と組織異型度の関係は表4のごとく、異型度IIは15.2%と正常粘膜に近似したが、III, IVの標識率はそれぞれ18.7%, 24.7%と異型度とともに上昇し、Vでは30.1%に達した。

大腸癌では図8のごとく、標識細胞の密集、重層化、膨出や Bridging 像などの異常な増殖像が著明で、その標識態度は異型度Vのポリープと基本的な差はなく、標識率は23.3%でポリープとほとんど変わらなかった。

この結果は、ポリープでは正常粘膜の増殖帯と機能帯との区分が失われて活発な増殖能を示し、その異型度の進行とともに異常増殖が高まって、ついには癌化する所見を示すものであり、ポリープの癌化説を支持した。

考 察

近年、わが国の大腸癌の発生頻度は日常生活の欧米化にともなって急速な増加が指摘され、教室の過去10年間の単発大腸癌145例の年次別頻度を見ても諸家の報告¹⁾²⁾と同様にその傾向が明らかで、在来の典型的な消化器癌であった胃癌の頻度と対比するとその傾向はより鮮明であった。

大腸癌の中でも、在来は直腸癌が圧倒的多数を占めたが、最近では発生部位にも変化が指摘され、高橋¹⁾や森谷ら²⁾はS状結腸癌をはじめとする左側結腸癌が増加し、相対的に直腸癌や右側結腸癌が減少したと報告し、自験例でも10年間を前期、後期に分けて比較すると、直腸癌の減少および特にS状結腸癌を主とする左側結腸癌が約3倍におよぶ増加が認められた。

大腸癌の増加にもかかわらず、その病期期間や進行程度に関してはほとんど変化がみられないことが指摘されており、私どもの症例でも前期5年間と後期5年間の比較にほとんど差がなかった。病期期間が6カ月以上をこえる症例やStageがIV以上の進行症例の頻度が全体の40%もあった事実は、診断治療上大きな問題であり、今後さらに大腸癌に対する関心を高める努力が必要である。

大腸癌に対する術式の選択では、結腸癌は前期と後期を比較しても、その解剖的、機能的特徴⁶⁾のためか切除と再建法に差は見なかった。しかし直腸癌では、直腸切断術が前期の主流であり、後期でも進行癌に適應されているが、その後の郭清手技、吻合手技や機械とくに自動吻合器の進歩、普及⁷⁾⁸⁾にともなって自然肛門および肛門括約筋を温存する前方切除術あるいは経仙骨的切除が行われるようになった。

さて、大腸癌の発生機転、特に大腸ポリープと発癌の問題は、両者の好発部位や年齢、併存率やポリープ内癌の比較検討⁹⁾から、ポリープの癌化をめぐる多くの議論がある。

大腸の多発癌ではポリープの併存率がきわめて高く、そのポリープの異型性が強く悪性化の傾向をとらえやすいことから、ポリープとその癌化の関連性が指摘され¹⁰⁾、自験例でも同様であった。

本研究では正常大腸粘膜4例ポリープ15例と大腸癌17例の *in vitro* autoradiogram による細胞増殖動態の比較からポリープと大腸癌の関連を検討したのである。

正常大腸粘膜では Lipkin ら¹¹⁾は *in vivo* 法により、増殖帯は腸腺上皮の下部に局限し、その標識率は15%程度としており、また *in vitro* 法では Bleiberg ら¹²⁾は腸腺上皮の腺底部から中部にある増殖帯の標識率は7.5~15%とし、私どもの結果もこれらの成績とほぼ一致した。

ポリープでは、Cole ら¹³⁾は *in vivo* 法により増殖帯が表層部に存在することを知り、この増殖帯の逆転現象がポリープの異常増殖の原因と推定し、Deshner ら¹⁴⁾は *in vitro* 法によって、標識される増殖帯は腸腺上皮全域に分布し、特に表層部の標識が最も著明であるため、このような異常増殖からポリープが癌化するとしている。

私どもの検討ではこれらの報告と異なり、ポリープでは腸腺上皮の全域が標識されるようになり、増殖帯と機能帯の構造分化が失われ、特にポリープの組織異

型度に相関して標識率が上昇し、標識形態も異常と多彩性が高まることが知られた。異型度Vのポリープに至っては細胞増殖動態に癌との差異を認めなかったのである。

これらの結果はポリープの段階的癌化説を支持する所見であったが、ポリープの発癌機転の解明には組織異型性を支配する因子をはじめなお多くの課題が残り、今後の解明が待たれている。

まとめ

1. 大腸癌はその発生頻度の経年的増加傾向とともに発生部位も変化し、直腸癌の減少とS状結腸癌を主とする結腸癌の増加傾向が著明であった。
2. 結腸癌に対する手術術式は特に変化がないが、直腸癌では肛門温存術式の適應の拡大傾向が著明であった。病期期間やStage別頻度には経年時変化がみられなかった。
3. 併存ポリープの発生頻度と個数は単発癌に比べ多発癌に有意に高かった。
4. ポリープの標識率と標識態度はその組織異型度に相関して正常粘膜からの逸脱度が高かった。ポリープ癌と進行癌ではその標識形態に差はなく、ポリープの癌化が示唆された。

文 献

- 1) 高橋 孝：大腸癌の最近の動向。岩手医誌 35：769—774, 1983
- 2) 森谷亘皓，小山靖夫：高齢者大腸癌—臨床病理学的特徴と外科治療上の問題点について。老人科診療 4：275—281, 1983
- 3) Helwig EE：Adenoma and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2：5—17, 1919
- 4) Castleman B, Krickstein HI：Do adenomatous polyps of the colon become malignant? N Engl J Med 267：467—475, 1962
- 5) 北條慶一，広田映五：大腸のポリープと癌。胃と腸 5：1369—1380, 1970
- 6) 高橋 孝，太田博俊，中越 亨ほか：大腸癌。癌の臨 27：857—862, 1981
- 7) 小平 進，北條慶一，小山靖夫：直腸，肛門管癌のリンパ節転移様式と予後。日本大腸肛門病会誌 28：314—321, 1975
- 8) 北條慶一：大腸癌治療の現状と将来。外科治療 48：601—609, 1983
- 9) Muto T, Bussey H Jr, Morson BC：The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 36：2251—2270, 1973
- 10) Lee TK, Barringer M, Myers RT et al：Multi-

- ple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. *Ann Surg* 195 : 501—507, 1982
- 11) Lipkin M, Bell B, Sherlock P: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man I cell renewal in colon and rectum. *J Clin Invest* 42 : 767—776, 1963
 - 12) Bleiberg H, Mainfutt P, Gland P et al: Cell renewal in the human rectum. In vitro autoradiographic study on active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 58 : 851—855, 1970
 - 13) Cole JW, Anne M: Studies of human morphogenesis of adenomatous polyps in the human colon. *Cancer* 8 : 998—1002, 1963
 - 14) Dешner EE, Lipkin M, Solomon C: Study of human rectal epithelial cells in vitro. II. H³-thymidine incorporation into polyps and adjacent mucosa. *J Natl Cancer Inst* 36 : 849—855, 1966
-