

大腸癌の血行性転移における血中プロスタグランジン E₂の意義

秋田大学第1外科

日下 尚志 成澤 富雄 小棚木 均 高橋 政弘
丹羽 誠 小山 裕文 山崎好日児 小山 研二

SIGNIFICANCE OF BLOOD PROSTAGLANDIN E₂ LEVELS ON HEMATOGENOUS METASTASES OF COLO-RECTAL CANCER

Hisashi KUSAKA, Tomio NARISAWA, Hitoshi KOTANAGI,
Masahiro TAKAHASHI, Makoto NIWA, Hirobumi KOYAMA,
Yoshihiko YAMAZAKI and Kenji KOYAMA

Department of Surgery 1, Akita University School of Medicine

大腸癌31例の癌占居局所静脈血、末梢静脈血および癌組織のプロスタグランジン E₂ (PGE₂) を測定し、血行転移との関係を検討した。局所血 PGE₂ は対照とした早期胃癌10例の中結腸静脈血 PGE₂ に比べて有意に高値であり (905±179 : 82±11pg/ml)、癌腫径、深達度、癌組織 PGE₂ と相関した。末梢血 PGE₂ は対照例のそれより高値であり (45±8 : 21±3pg/ml)、局所血 PGE₂ と相関した。肝あるいは肺転移9例の末梢血 PGE₂ は非転移例に比べて有意に高値であった (96±23 : 38±10pg/ml)。癌腫内の多量産生に起因する局所血 PGE₂ 高値が血行転移を促進した可能性、また末梢血 PGE₂ 高値が血行転移の指標となりうることを示唆していた。

索引用語：大腸癌血行性転移、大腸癌組織プロスタグランジン E₂、大腸癌血中プロスタグランジン E₂

緒 言

近年、大腸癌が増加しているが、その治療成績は必ずしも満足できるものではない。この原因の1つは、肝転移、肺転移の合併と本転移による再発である。これらに対して術後化学療法や免疫療法が行われているが、必ずしも満足すべき効果をあげていない。この原因の1つは、転移の機序がまだ明確にされていないことである。すなわち、大腸癌患者の門脈血を検索しても、腫瘍細胞が検出されることは少ないといわれている。そこで、臨床病理学的研究^{1)~3)}の他に、担癌生体の免疫能の低下と血行性転移の成立という面からその機序の解明を試みる必要があるとする考えがある⁴⁾。各種のプロスタグランジン (以下 PG) は、すべての細胞ないし組織で産生、分泌され、多様な生理作用を有する局所ホルモンといわれているが、そのうちプロスタグランジン E₂ (以下 PGE₂) は、著明な免疫抑制作

用を発現する生理活性物質であることが知られている。そして、PGE₂ は癌細胞やマクロファージ、あるいは癌組織から多量に産生されることも明らかにされている。一方、インドメサシンをはじめとする PG 合成阻害剤が、癌の増殖と転移を抑制することも明らかにされている⁵⁾⁶⁾。そこでわれわれは、大腸癌症例について、その癌腫組織、癌腫からの還流静脈血、末梢静脈血の PGE₂ を測定し、これらの PGE₂ 値と血行性転移の関連性を検討した。その結果、PGE₂ 高値は血行性転移の指標になりうることを示唆する成績を得ることができた。

対象と方法

1. 対象

検索対象は最近1年間に当科に入院した大腸癌症例31例で、その内訳は結腸癌16例、直腸癌15例、性別では男性21例、女性10例、年齢は39歳から74歳におよび、平均年齢は62.3歳である。このうち、遠隔臓器転移合併例は9例 (肝転移5例、肺転移4例) である。対照症例として早期胃癌10例 (男性8例、女性2例、年齢

<1989年5月8日受理>別刷請求先：日下 尚志
〒010 秋田市本道1-1-1 秋田大学医学部第1外科

45～72歳，平均60.7歳)を選択した，両症例群の性別，年齢に大きな差はない。

2. 方法

手術時に，癌占居区域からの還流局所静脈血（以下局所静脈血）と肘静脈から末梢静脈血を，開腹直後に採血した。ethylenediamin tetraacetic acid (EDTA)，インドメサシン添加試験管に血液5mlを採取し，遠心後，血清を -70°C で凍結保存した。局所静脈血は盲腸癌では回結腸静脈，上行結腸癌では右結腸静脈，横行結腸癌では中結腸静脈，下行結腸癌では左結腸静脈，S状結腸癌ではS状結腸静脈，直腸癌では上直腸静脈より採取した。早期胃癌例では中結腸静脈と末梢静脈から採血した。また，大腸切除後直ちに癌腫辺縁部と非癌部正常粘膜をそれぞれ約1g採取，dry ice上で凍結後 -70°C 下に保存し，組織内 PGE_2 の測定に供した。粘膜は癌腫と切除断端の中央部あるいは切除断端近傍から採取した。癌腫あるいは粘膜組織0.1gをインドメサシン溶解メタノール0.7ml中で破碎，その上清をFolch処理にて除蛋白，ヘキサン，酢酸エチル処理，silicaカラムを通して，非脂質成分，脂質成分を除去してPG抽出液とした。血清は2N HCl を加えてpH 3.5～4にした後，silicaカラムを通してPG抽出液とした⁷⁾。本抽出液中の PGE_2 を ^{125}I -RIAキット (E.I. du Pont de Nemours & Co, N. Billerica, MA, USA)を用いて，記載されている操作法にしたがって測定した。

局所静脈血，末梢静脈血中 PGE_2 の正常域上限をそれぞれ150pg/ml，60pg/ml（対照早期胃癌症例群のMean \pm 2SDから算出した仮基準値）とし，それ以上の値を示した例を PGE_2 高値例とした。統計学的検討は，Students t-testを用い， $p < 0.05$ 以下を有意な差と判定した。

結 果

1. 血中および癌組織 PGE_2

手術時に採血した24例の大腸癌症例における局所静脈血の PGE_2 は，48～4,000pg/mlと広範囲に分布していた(図1)。これに対し，対照例の早期胃癌10例では48～136pg/mlと低値であった。大腸癌は24例中22例(92%，結腸癌15例，直腸癌7例)は基準値150pg/ml以上の高値例であった。それぞれの平均値(Mean \pm SEM)をみると大腸癌群は905 \pm 179pg/mlであり，対照群の82 \pm 11pg/mlに比べて有意に高値である($p < 0.05$)。末梢静脈血の PGE_2 値は，大腸癌症例では2～100pg/ml，対照例では4～56pg/mlであり，前者の

図1 大腸癌症例と対照早期胃癌症例の血中 PGE_2

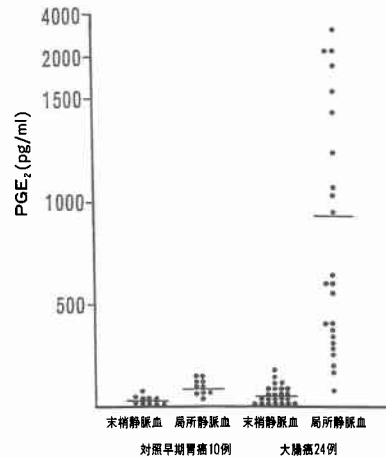
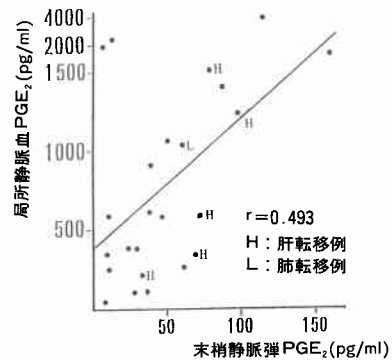
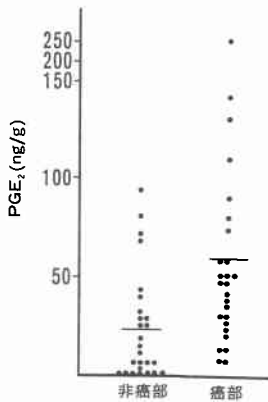
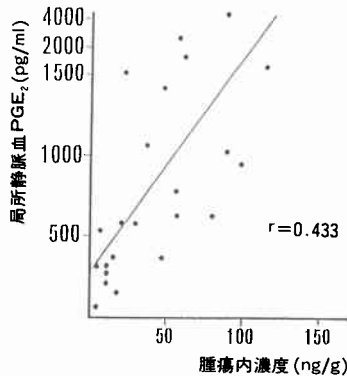


図2 大腸癌24例の局所静脈血 PGE_2 と末梢静脈血 PGE_2 の関係



うち8例(33%，結腸癌4例，直腸癌4例)が基準値60pg/ml以上の高値例であった。それぞれの平均値は大腸癌群45 \pm 8pg/ml，対照群21 \pm 3pg/mlであり，その差は有意差ではないが，前者は後者の2倍の高値である。両静脈血の PGE_2 値の関連性をみると，末梢静脈血では2pg/ml，6pg/mlと低値であるにもかかわらず，局所静脈血が2,000pg/ml，2,052pg/mlであった2例があったが，図2に示すごとく，両者には正の相関関係が成立している。

採取した26例の癌腫組織の PGE_2 値は6～250ng/gに分布し，その平均値は55 \pm 10ng/gである(図3)。切除大腸の非癌部粘膜の PGE_2 はそれぞれ1～90ng/g，22 \pm 5ng/gであった。癌腫組織の PGE_2 は，正常粘膜のそれに比べて有意に高値である($p < 0.01$)。各症例における癌腫組織の PGE_2 は正常粘膜よりも高値であっ

図3 大腸癌患者の癌腫組織 PGE₂図4 大腸癌23例の癌腫組織 PGE₂と局所静脈血 PGE₂の関係

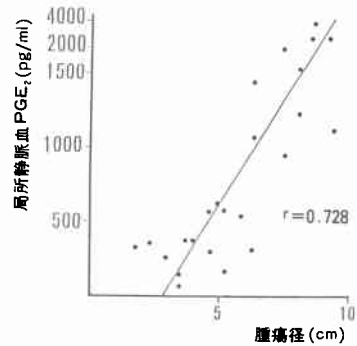
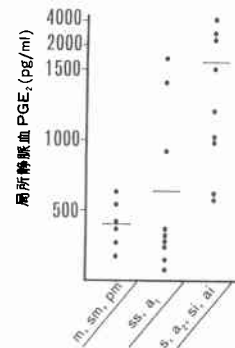
たが、5例では正常粘膜の方が高値を示していた。正常粘膜 PGE₂最高値の2例はこれに該当していた。

癌腫組織と局所静脈血の PGE₂の関連を両者を測定しえた23例についてみると、図4に示すごとく、正の相関関係が認められた。正常粘膜と両静脈血の PGE₂には相関は認められなかった。

以上の結果は、癌組織が多量の PGE₂を産生し、それにしたがって局所静脈血、さらには末梢静脈血の PGE₂が高値となることを示唆している。

2. 癌の局在と PGE₂

脾屈曲部を境界として分けた右側結腸癌6例と左側結腸癌7例、および直腸癌群11例について、各群の PGE₂値を比較した。局所静脈血 PGE₂は、右側結腸癌では140~2,052pg/ml、左側結腸癌では48~1,400pg/ml、直腸癌では160~4,000pg/mlに分布していたが、各群間に有意の差はない。同様に末梢静脈血においても各群間に差は認められなかった。また、癌腫組織

図5 大腸癌24例の腫瘍径と局所静脈血 PGE₂の関係図6 大腸癌24例の組織学的深達度と局所静脈血 PGE₂の関係

PGE₂は、右側結腸癌3~135ng/g、左側結腸癌6~70ng/g、直腸癌11~250ng/gであったが、各群間に有意の差はなく、正常粘膜 PGE₂についても差は認められない。すなわち、癌の局在しないは大腸の部位によって、各 PGE₂値に大きな差異はないことを示していた。

3. 大腸癌の病理所見と PGE₂

検索しえた24症例の癌腫の最大径と局所静脈血 PGE₂値は明瞭な正の相関関係を示した(図5)。大腸癌取扱い規約⁹⁾にしたがって分類した壁深達度との関係を見ると、組織学的深達度が高度になるにしたがって局所静脈血 PGE₂は高値となった。すなわち m, sm, pm の6例は160~600pg/ml, ss, a₁の9例は140~1,800pg/ml, s, a₂, si, aiの9例は560~4,000pg/mlに分布しており(図6)、それぞれの平均値は 379±68pg/ml, 678±195pg/ml, 1,142±162pg/mlであり、s~ai群のそれはm~pm群よりも有意に高値である(p<0.05)。しかし、同規約にしたがって分類したその他の病理学的所見、すなわち組織型、脈管侵襲度、リンパ節転移度、stageの間には一定の傾向は見出

表1 遠隔臓器転移例の病理所見と各 PGE₂ 値

症 例	占居部位	転移巣	腫瘍径 (cm)	深達度	局所静脈血 (pg/ml)	末梢静脈血 (pg/ml)	癌腫組織 (ng/g)
1. 59y ♂	Rb	H3	7	a ₂	1500	76	—
2. 74y ♂	S	H1	7.5	a ₂	1200	100	45
3. 59y ♀	Rb	L1	5	a ₂	1040	62	35
4. 54y ♂	S	H1	7	a ₂	560	68	22
5. 70y ♀	A	H1	6	a ₁	300	66	38
6. 54y ♂	Rs	H3	6	a ₁	240	24	22
7. 63y ♀	A	L3	—	—	—	280	—
8. 77y ♀	Rb	L2	—	—	—	108	—
9. 73y ♂	T	L1	—	—	—	82	—

L1, L2, L3はそれぞれ孤立性肺転移, 一側肺多発転移, 両側肺多発転移を示す。

せなかった。また、末梢静脈血 PGE₂ と上記の各病理所見の間には相関関係は認められなかった。

4. 遠隔臓器転移と PGE₂

手術時に肝転移を合併していた5例、肺転移を合併していた4例の遠隔転移症例9例について検討した(表1)。これらのうち6例で各 PGE₂ を測定することができた。他の3例では末梢静脈血のみを測定した。局所静脈血 PGE₂ は6例全例が基準値以上の高値を示し、3例は1,000pg/ml以上の高度高値例であった。これは局所静脈血 PGE₂ が1,000pg/ml以上であった全症例9例の33%に相当する。しかし、これらの症例は腫瘍径が5cm以上で、a₁、a₂の高度進行例であるのかかわらず、癌腫組織における PGE₂ は22~45ng/gに分布して、中等度の組織内濃度を示していた。末梢静脈血 PGE₂ は1例を除いた8例が基準値以上の高値例である。末梢静脈血 PGE₂ を測定しえた全症例27例のうち、60pg/ml以上の高値を示したものは11例あり、そのうちの8例(73%)が転移例であることになる。転移例9例の末梢静脈血 PGE₂ の平均値は96±23pg/mlであり、これは非転移例18例のその38±42pg/mlに比べて有意に高値(p<0.01)であった。しかし、局所静脈血 PGE₂ の平均値は、測定しえた転移例6例では807±192pg/ml、非転移例18例では730±642pg/mlであり、両群間に差はみられない。肺転移4例についてみると、孤立性転移、一側肺多発転移、両側肺多発転移の順に、程度が高度になるにしたがって、末梢静脈血 PGE₂ が高値になることが特徴的であった。しかし、肝転移例ではこのような傾向はみられなかった。以上から、血行性遠隔臓器転移例では末梢静脈血 PGE₂ が高値であることが注目された。

考 察

PGE₂ が癌の増殖、転移に及ぼす影響についてこれまで多数の報告が見られる⁹⁾が、人癌における PGE₂ の役割を明らかにしたものは少ない。Bennett ら¹⁰⁾は、ヒト乳癌組織中の PGE₂ 量は正常乳腺組織の5~6倍に及び、骨転移例では特に高値であることを報告している。また、甲状腺髄様癌では末梢血のみならず、癌腫からの還流静脈血で、PGE₂ が高値であることが指摘されている¹¹⁾。大腸癌組織においても、一般に、PGE₂ の産生量の多いことが報告されている¹²⁾。しかし、これまでの報告では腫瘍内濃度、血中の PGE₂ 濃度と大腸癌の病理組織学的因子との比較、検討はなされていなかった。われわれは大腸癌症例の癌腫組織、局所静脈血および末梢静脈血の PGE₂ を測定し、臨床病理学的因子との関係を検討してきた。局所静脈血は癌占居部位からの還流静脈血であり、癌腫における PGE₂ の産生状態を最もよく反映していると考えられる。すなわち、局所静脈血 PGE₂ 値は組織学的深達度、腫瘍径、癌腫組織 PGE₂ 値と正の相関を示した。このことから局所静脈血 PGE₂ 値は、癌腫組織における PGE₂ 産生能と癌腫の体積に依存していると結論することができる。癌腫組織から血中への移行については、静脈侵襲の有無が重要と考えられたが、われわれの検討では明かな関係を見いだすことはできなかった。局所静脈血 PGE₂ 値には、癌細胞のほかに癌腫辺縁に多いといわれているマクロファージが産生する PGE₂ の量も大いに関与していると考えられている。癌占居部位別に癌腫組織と局所静脈血の PGE₂ を比較したが、特異的な差はなかった。このことは、局所静脈血の PGE₂ 値は癌腫の性状によってのみ左右されることを示している。また、癌腫とともに切除された非癌部粘膜の PGE₂ も、

右側結腸, 左側結腸および直腸ではほぼ同値であった。このことから, われわれは, 早期胃癌症例の中結腸静脈から採取した静脈血のPGE₂を, 局所静脈血のPGE₂値の対照として利用したが, 妥当な方法であると考えている。

血行性転移は, 原発巣から腫瘍細胞が血管内に侵入(intravasation), 血中を循環(circulation), 血管内皮に付着(lodgement), 血管外へ遊出(extravasation), そこで増殖して転移巣を形成すると考えられている¹³⁾。洲之内ら¹⁴⁾は, 大腸癌患者の癌腫部位からの還流静脈血(V)と同部への流入動脈血(A)のPGE₂濃度を測定し, そのV/A比が肝転移例において有意に高いこと, そしてV/A比は癌腫辺縁の炎症性細胞の浸潤程度と負の相関を示すことから, 肝転移の発生機序には局所免疫能の低下が関与していると結論している。また, 進行大腸癌患者では, 末梢静脈血中のNK活性, LAK活性などの非特異的細胞性免疫能が低下していることが報告されている¹⁵⁾。われわれの検討した転移症例は, 癌腫組織内PGE₂濃度は中等度であったが, いずれも腫瘍体積が大であり, その結果として局所静脈血のPGE₂が高値になったものと考えているが, 薬理学的濃度に達したPGE₂が血管系に作動して, 肝あるいは肺における癌細胞のextravasationを助長し, しかもその局所の細胞性免疫能をさらに抑制して, 転移巣の成立に関与していたと推測している。今後この面からの検索も必要であると考えている。すなわち, 局所静脈血PGE₂が500pg/mlあるいは1,000pg/mlの高度高値例(図2参照)については, 今後の経過の観察の結果が解答を与えてくれるであろう。

最近, 大腸癌の腫瘍マーカーとしていろいろな物質が知られているが, 奈良ら¹⁶⁾は, 大腸癌患者の73%において末梢静脈血PGE₂が陽性(60pg/ml以上)であったとし, 免疫学的パラメーターとしての意義を述べている。われわれの測定結果では, 末梢静脈血PGE₂の陽性率は41%と低く, したがって, これを大腸癌のスクリーニングに用いることは不適當である。しかし, われわれの検討症例のうち末梢静脈血のPGE₂が高値であったものは8例あり, そのうち6例は遠隔転移例であった。これに対し, 遠隔転移症例のうち正常値を示したものは1例のみであった。さらに, 転移例のその平均値は非転移例に比べて有意に高値を示していた。PGは1回の肺循環でそのほとんどが15-PG脱水素酵素によって代謝されることが明らかにされている¹⁷⁾。したがって, 肺転移例では, 転移巣で多量に産生された

PGE₂が, 末梢静脈血のPGE₂の高値の原因であると考えられる。すなわち, 肺転移高度例ほど高値を示している。しかし, 肝転移例では, 転移度とは関係しないことから, 主として肝転移巣においてきわめて多量のPGE₂が産生されたか, 肺におけるPGE₂代謝が低下していた可能性が考えられる。さらには, 臨床的には同定不可能な肺転移が成立している可能性もある。すなわち, 末梢静脈血PGE₂高値の非転移例(図2)の今後の経過については, 特に興味を持たれるところである。事実, 末梢静脈血PGE₂高値例の1例では, その10か月後に肺転移が発見されている。洲之内ら¹⁴⁾は, PGE₂のV/A比の高値は肝転移予測の指標となる可能性があるとして述べている。われわれは, 今回の結果から, 末梢静脈血PGE₂高値が血行性の遠隔臓器転移の存在と将来の発生, すなわち再発を示唆する指標となると考えている。しかし, その的中率ないし信頼度については, いまだ不明であり, 今後, 症例の追加と追跡調査を十分に行いながら検討を重ねていく必要があると考えている。

結 論

当科における手術大腸癌症例31例について, 癌腫組織, 癌腫占居部位の局所静脈血および末梢静脈血のPGE₂を測定し, それぞれの測定値と大腸癌の病理所見および遠隔臓器転移の関連を検討した。

1. 癌腫組織は非癌部粘膜に比べて有意に多量のPGE₂を産生していた。局所静脈血PGE₂濃度は, 対照とした10例の早期胃癌症例の中結腸静脈血のそれに比べて有意に高値であり, 癌腫の体積, 癌腫内PGE₂濃度に相関した。また, 末梢静脈血PGE₂濃度は局所静脈血PGE₂濃度に相関していた。

2. 血行性遠隔臓器転移(肝・肺転移)例では, 局所静脈血PGE₂, 末梢静脈血PGE₂高値例が高頻度に認められ, 特に末梢静脈血PGE₂値は, 遠隔臓器転移の存在, さらに予測のための指標となる可能性が示唆された。

3. 局所静脈血PGE₂高値が, その過剰な生理活性作用によって, 血行性転移と増殖を促進した可能性を考察した。今後, 多数例での検索とこれらの症例の追跡調査の成績から, さらに詳細な検討が必要であると考えている。

本論文の要旨は第32回日本消化器外科学会総会(昭和63年7月, 金沢市)で発表した。PGE₂測定に協力した深浦洋子嬢に感謝します。

文 献

- 1) 志田晴彦, 久保琢自, 坂本昌義ほか: 大腸癌の漿膜下侵襲と肝転移に関する臨床病理学的研究. 日外会誌 81: 277-281, 1980
- 2) 進藤勝久, 森 武貞, 奥田 博ほか: 大腸癌患者の血中 CEA 値と肝転移に関する病理組織学的研究. 日外会誌 84: 774-777, 1983
- 3) 多淵芳樹, 出口浩之, 今西 築ほか: 大腸癌における血中 CEA 上昇関連因子に関する臨床病理学的研究—門脈血ならびに末梢血中 CEA 測定結果からの検討. 日外会誌 87: 1540-1547, 1986
- 4) 洲之内広紀, 久保田芳郎, 武藤徹一郎ほか: 大腸癌患者における免疫能と転移との関係. 消と免疫 18: 219-222, 1987
- 5) 成澤富雄, 高橋政弘, 升田鉄三ほか: プロスタグランジン合成阻害剤による癌治療のモデル研究. 癌と化療 13: 1329-1335, 1986
- 6) 高橋政弘, 成澤富雄, 升田鉄三ほか: プロスタグランジン合成阻害剤インドメサシンによるマウス移植大腸癌の増殖抑制. 癌と化療 14: 2334-2340, 1987
- 7) Shaw JE, Ramwell PW: Separation, identification and estimation of prostagrandin. Methods Biochem Anal 17: 325-371, 1969
- 8) 大腸癌研究会編: 臨床病理. 大腸癌取扱い規約, 改訂第4版. 金原出版, 東京, 1985
- 9) Trevisani A, Ferretti E, Capuzzo A et al: Elevated levels of prostagrandin E₂ in Yoshida hepatoma and the inhibition of tumor growth by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Cancer 41: 341-347, 1980
- 10) Bennett A, Carroll MA, Stanford OF et al: Prostagrandins and human lung carcinomas. Br J Cancer 46: 888-893, 1982
- 11) Williams ED, Karim SMM, Sandler M: Prostagrandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. Lancet 1: 22, 1968
- 12) Bennett A, Del Tacca M, Stamford IF et al: Prostagrandins from tumors of human large bowel. Br J Cancer 35: 881-884, 1977
- 13) de Gaetano G: Blood platelets and experimental metastases. Platelets: A Multidisciplinary Approach. Raven Press, New York, 1978, p457-466
- 14) 洲之内広紀, 久保田芳郎, 武藤徹一郎ほか: 大腸癌患者における局所免疫能とプロスタグランジン. 消と免疫 20: 211-225, 1988
- 15) 松永勇人, 桑原由孝, 楠神和男ほか: 大腸癌患者における免疫応答能. 消と免疫 20: 244-247, 1988
- 16) 奈良桂二, 佐々木睦男, 今 充ほか: 担癌患者単球の anti-tumor cytotoxin および prostagrandin E₂ 産生能. 消と免疫 16: 244-247, 1986
- 17) 室田誠逸: プロスタグランジンの生化学—基礎と実験. 東京化学同人社, 東京, 1985, p10-25