

核 DNA 量からみた同時性大腸多発癌の臨床的特徴と その発生起源について

長崎大学医学部第1外科

石川 啓 中越 享 清水 輝久 平野 達雄
草野 裕幸 梶原 啓司 山口 広之 中崎 隆行
川副 直樹 林 宗栄 三浦 敏夫 富田 正雄

34例の同時性大腸多発癌について臨床病理学的検討を行い、さらに flow cytometer を用いて核 DNA 量を測定し以下の結果を得た。

多発癌の占居部位では34例中15例(44%)で同一領域内に発生しており、特に S 状結腸に多発していた。多発癌の第2癌は第1癌に比べ肉眼型で O 型、壁深達度で粘膜癌、粘膜下層癌、組織型で高分化腺癌が多かった。予後は単発癌の5年生存率が68%に対し、多発癌では75%であった。核 DNA 量を測定した14症例37病変中、DNA diploidy は27例、DNA aneuploidy は10例であったが、DNA ploidy pattern と肉眼型、組織型、壁深達度の間には有意差を認めなかった。各症例における DNA ploidy pattern の組合せは、DNA diploidy とうしが7例、DNA diploidy と DNA aneuploidy が4例、DNA aneuploidy とうしが3例であり、DNA aneuploidy とうしの組み合わせでは、その DI 値は異なっており、同時性大腸多発癌の各病変が独立した起源であることが示唆された。

Key words: colorectal cancer, multiple synchronous carcinoma, flow cytometry

はじめに

大腸は盲腸から直腸にいたる長い管腔臓器であり、その解剖学的特徴により多発癌の頻度が高いことが知られている。さらに、最近の大腸内視鏡検査をはじめとする診断技術の進歩により同時性多発癌の発見頻度は増加し、加えて大腸癌術後遠隔成績の向上により今後ますます異時性多発癌に対する治療機会が多くなるものと考えられる。

そこで今回、教室で経験した同時性大腸多発癌症例について、第1癌と第2癌の臨床病理学的事項の比較検討を行い、単発大腸癌と予後を比較することにより、その病態と治療指針についての考察を行った。さらに多発癌の各病変部の核 DNA 量を測定することにより、発生学的考察を加えたので報告する。

I. 対象症例と方法

1) 対象症例

1988年12月までに長崎大学第1外科において切除した大腸癌症例は586例であり、その中で同時性多発癌34

例(5.8%)を対象とした。年齢は21~78歳であり、その平均は 58.4 ± 15.0 歳で単発癌の 60.2 ± 12.3 歳に比べやや若年者に多い傾向であった。性別は男性21例(61.8%)、女性13例(38.2%)で単発癌における54.7%、45.3%に比べて男性に多い傾向であった。なお家族性ポリポージス症例は除外した。

2) 方法

臨床病理学的事項は、大腸癌取扱い規約¹⁾に準じて検討を行い、大腸管腔内に正常粘膜を介して癌が2つ以上認められる場合を多発癌と定義し、それらが1年以内に発見されたものを同時性として検討した。

また、病理組織学的検討により、深達度がより高度なものを第1癌、深達度が同一の場合腫瘍径が大きいものを第1癌と規定した。

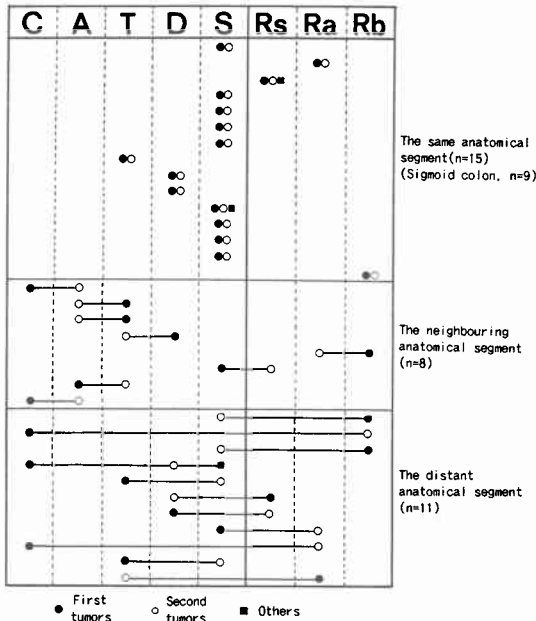
核 DNA 量は、われわれも詳細に報告しているように²⁾、パラフィン包埋ブロックから flow cytometer(以下 FCM と略す)を用いて測定した。すなわち DNA ヒストグラムより DNA index (DI) 値を求め、DI 値が1.0を DNA diploidy、それ以外を DNA aneuploidy と定義した。統計学的解析には χ^2 -test を用いて、危険率5%以下を有意差ありとした。

II. 結 果

1) 同時性大腸多発癌の占居部位

大腸癌取り扱い規約¹⁾に準じて結腸を、盲腸(C), 上行結腸(A), 横行結腸(T), 下行結腸(D), S状結腸(S), 直腸を直腸S状結腸(Rs), 上部直腸(Ra), 下部直腸(Rb)に分けて同時性大腸多発癌の占居部位について検討した(Fig. 1). 34例中15例(44%)が同一領域内に発生しており, なかでも特にS状結腸が多く9例を

Fig. 1 Sites for multiple synchronous carcinomas



占めていた。隣接領域に発生したものは8例で, これら同一領域と隣接領域を合わせると, 23例(67%)に達していた。一方, 遠隔領域に発生したのも11例に認められた。

2) 同時性大腸多発癌における第1癌と第2癌の臨床病理

肉眼型では第1癌に比べ第2癌において有意にO型が多く, 特にIp型が多く認められた。壁深達度では, 第2癌において有意に粘膜癌(m癌), 粘膜下層癌(sm癌)を多く認めた。組織型においては第2癌で有意に高分化腺癌が多く, 第1癌と第2癌の分化度が同じであった症例が15例, 第2癌で分化度が高くなった症例が13例で, これら2つの組合せで90%を占めていた(Fig. 2)。

3) 同時性大腸多発癌の累積生存率

同時性大腸多発癌の累積生存率をKaplan-Meier法によって求め単発癌と比較した。単発癌の5年生存率が68%であったのに対し多発癌では75%であり有意差はないものの, 多発癌症例の生存率が良好な傾向であった(Fig. 3)。

4) 同時性多発癌における核DNA量

同時性多発癌における各病変の核DNA量を測定したのは14症例, 37病変である。DNA ploidy patternと肉眼型, 組織型, 壁深達度との関係では, 37病変中, DNA diploidyは27病変(73%)であり, DNA aneuploidyは10病変(27%)であった。肉眼型では, 早期癌9病変はいずれもDNA diploidyであり, 進行癌の2型でややDNA aneuploidyが多い傾向であった。組

Fig. 2 Gross type, depth of invasion and histologic type in first and second tumors of multiple synchronous colorectal carcinomas

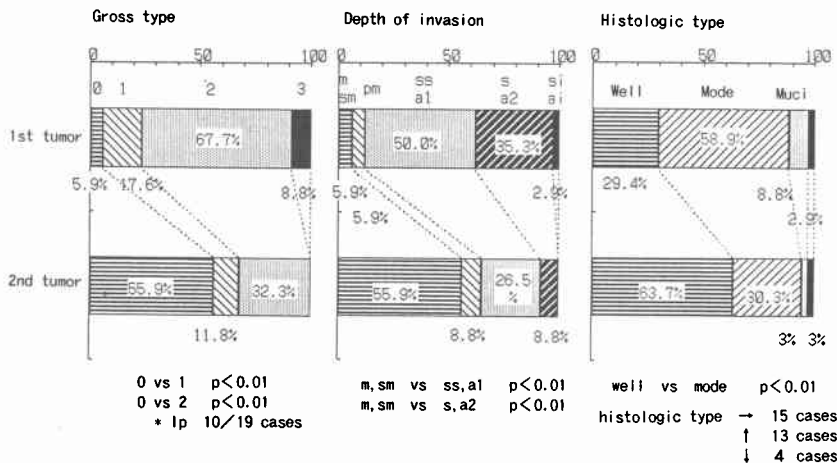
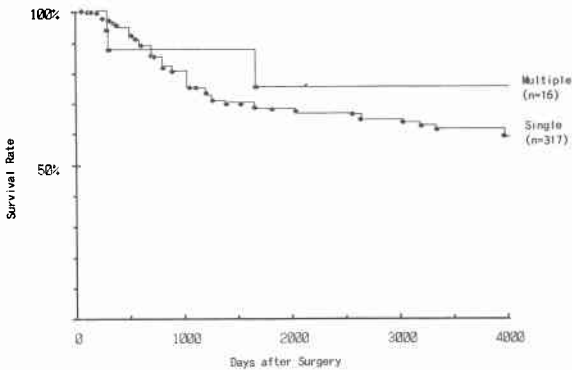


Fig. 3 Survival curves of patients with single and multiple synchronous carcinomas in the colon and rectum



織型とは有意差はなく、壁深達度においても m 癌, sm 癌の病変はすべて DNA diploidy であったが、有意差は認めなかった (Table 1).

核 DNA 量を測定した14症例の第 1 癌における DNA ploidy pattern は DNA diploidy 9 症例 (64.3%), DNA aneuploidy 5 症例 (35.7%) であった。

大腸多発癌の各病変の DI 値が異なる組合せであつ

Table 1 Clinicopathologic features and DNA ploidy patterns in 37 samples of multiple synchronous tumors.

	DNA diploidy (%)	DNA aneuploidy (%)
Number	27	10
Gross type		
I p	6 (22.2)	0
I s	1 (3.7)	0
II a	2 (7.4)	0
1	5 (18.5)	2 (20.0)
2	13 (48.2)	7 (70.0)
3	0	1 (10.0)
Histologic type		
well	11 (40.7)	4 (40.0)
mode	13 (48.2)	6 (60.0)
muci	3 (11.1)	0
Depth of invasion		
m	7 (25.9)	0
sm	2 (7.4)	0
pm	3 (11.1)	4 (40.0)
ss (a 1)	8 (29.7)	2 (20.0)
ss (a 2)	7 (25.9)	4 (40.0)

Table 2 Histologic features and DNA ploidy patterns in 7 cases of multiple synchronous tumors (Group A) Group A

Case	Gross type	Histologic type	Depth of invasion	DNA index
1	3	mode	s	1.73
	II a	well	m	1.00
2	2	mode	s	1.64
	2	mode	s	1.00
3	2	mode	a 2	1.00
	2	mode	pm	1.75
4	2	muci	s	1.00
	2	muci	s	1.00
	2	mode	s	1.00
	1	mode	ss	1.00
	1	mode	pm	1.00
	2	mode	pm	1.74
	I s	mode	sm	1.00
5	1	well	pm	1.71
	1	well	pm	1.14
6	2	mode	s	1.52
	2	mode	s	1.70
7	2	well	ss	1.62
	2	well	ss	1.90

Table 3 Histologic features and DNA ploidy patterns in 7 cases of multiple synchronous tumors (Group B) Group B

Case	Gross type	Histologic type	Depth of invasion	DNA index
8	2	mode	s	1.00
	2	well	ss	1.00
9	2	mode	ss	1.00
	2	mode	pm	1.00
10	2	muci	ss	1.00
	I p	well	m	1.00
11	1	mode	s	1.00
	I p	well	m	1.00
12	2	mode	ss	1.00
	I p	well	m	1.00
13	2	well	ss	1.00
	2	mode	ss	1.00
14	1	well	pm	1.00
	I p	well	ss	1.00
14	II a	well	m	1.00
	I p	well	m	1.00

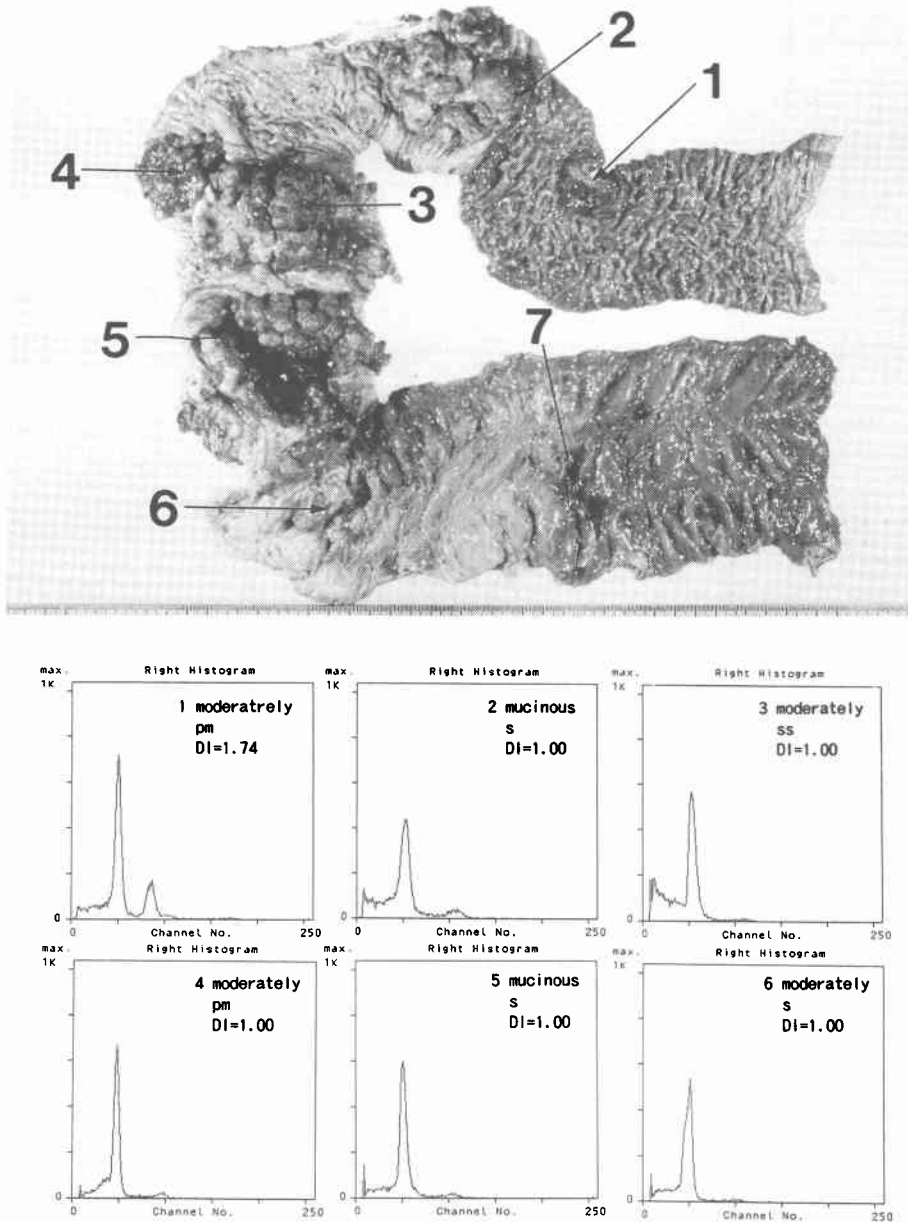
た症例は7例であり、Group Aとして肉眼型、組織型、壁深達度とDI値を示した。症例1から4まではDNA diploidyとDNA aneuploidyの組み合わせであり、症例5、6、7はいずれもDNA aneuploidyの組み合わせであったが、そのDI値はおおの異なっていた(Table 2)。

一方、各病変のDI値が同じであった症例は7例で

あり、Group Bとして示したが、いずれもDNA diploidyの組み合わせであり、DNA aneuploidyでかつDI値が一致した症例は認められなかった(Table 3)。

次に症例を提示する。症例4は78歳の男性で、全結腸に多発癌が認められたために結腸全摘術を施行した症例である。病変部①は中分化腺癌で壁深達度 pm, DI値は1.74であり、病変部②から⑥まではいずれも進行

Fig. 4 Case 4, 78y. male



癌でDI値は1.00のDNA diploidyであった(Fig. 4).

症例5は74歳の男性で、S状結腸に1型の高分化腺癌(いずれも壁深達度 pm)を2個認めたため、S状結腸切除術を施行した。DNA ヒストグラムでは肛門側

Fig. 5 Case 5, 74y. male

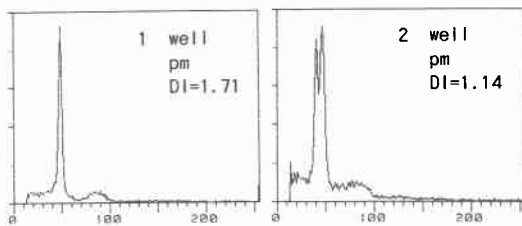
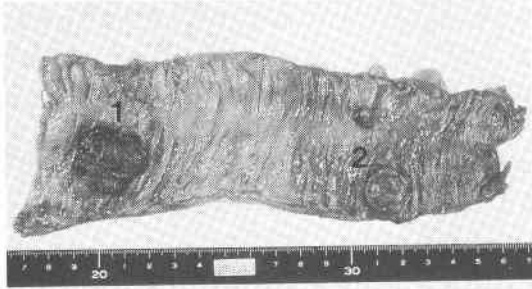
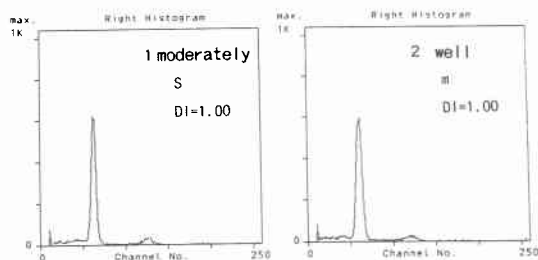
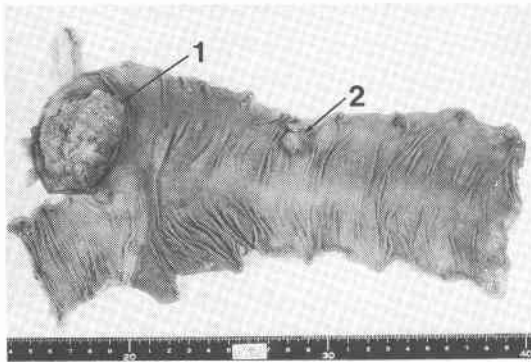


Fig. 6 Case 8, 76y. male



の病変部①はDI値1.71, 口側の病変部②はDI値1.14のDNA aneuploidyであった(Fig. 5).

症例11は76歳の男性で、C領域に1型の中分化腺癌(深達度 S)とA領域にIp型の高分化腺癌(深達度 m)を認めたため右半結腸切除術を施行した症例である。DNA ヒストグラムはいずれもDI値1.00のDNA diploidyであった(Fig. 6).

III. 考 察

多発癌は同一臓器に発生した重複癌として認識することが可能であり、従ってその判定基準としては、Warren ら³⁾の提唱した定義が一般的に使われている。しかしながら、大腸の多発癌においては従来より管腔内転移の可能性についても言及されており、臨床的、病理組織学的にも一方の病変が他方よりの転移であるか否かの判定は必ずしも容易ではない。そこで多発大腸癌については Moertel ら⁴⁾の定義、すなわち、①おのおのの病巣が組織学的に悪性である、②同時性癌では相互に正常粘膜が介在する、③異時性では吻合部との間に正常粘膜を有する、の criteria が採用されている。また同時性と異時性の定義については、1年以内の発生を同時性として取り扱われている報告が多く、今回の検討においても同様に規定した。一方、金澤ら⁵⁾は大腸癌の原発巣の doubling time が約130日から600日くらいであることより、1個の癌細胞が発生して、それが3mmの癌になるまでに要する時間を計算すると約7年から33年であり、したがって初回術後5～6年で発見された癌は初回手術時にすでに存在していたが見逃されていた同時性癌である可能性が高いと述べている。しかしながら癌細胞の doubling time は宿主の環境に左右されることも事実であり、術後の免疫能の低下した宿主においては doubling time が短くなることも考慮する必要があると考えられた。

大腸多発癌の発生頻度は、Warren ら³⁾は3.14%、北條ら⁶⁾は5.6%、第16回大腸癌研究会アンケート調査⁷⁾では4.5%と報告され、今回の検討では同時性で5.8%であった。一般に欧米の報告に比べ本邦では高率であるが、これは対象症例の違いによるものであり、欧米においては carcinoma in situ を含めていないためであろうと考えられた。

同時性多発癌の第1癌と第2癌の占居部位については、同一領域または隣接領域に発生するとの報告が多く⁸⁾⁻¹⁰⁾、自験例においても34例中15例(44%)は同一領域内に発生しており、なかでもS状結腸が9例と大部分を占めていた。このことは臨床的注意を喚起して

いるばかりでなく、大腸癌の発癌との関連からも興味深い点である。富田ら¹⁴⁾は大腸癌に合併したポリープ症例について検討し、単発癌におけるポリープ合併率18.5%に対し多発癌では、33.3%であったと述べ、さらに原発巣より10cm以内にポリープが多発したと報告している。

今回はポリープ合併については検討を加えていないが、大腸癌の risk factor としてポリープが注目され、adenoma-carcinoma sequence が支持され、また大腸多発癌に合併するポリープは neoplastic polyp であり異型、悪性の傾向が強いことを考慮すると、大腸多発癌が同一領域および隣接領域に多く発生する要因の1つとしてポリープの存在が重要であると考えられた。一方、教室の中越らは大腸癌における糖鎖抗原 sialyl Tn の発現を検討し、背景正常粘膜での発現率が3.3%であるのに対して、癌近傍正常粘膜では70.9%、癌組織での発現率は75.8%であったことより、癌近傍正常粘膜腺窩杯細胞の粘液組成の変化がより癌細胞に類似したと報告している。また、Ngoi ら¹²⁾は37例の大腸癌の病変部より2, 5, 10cm離れた正常粘膜より細胞を採取しFCMを用いてDNA ploidy patternとS期分画を測定したところ、病変部でDNA aneuploidyを示した23例中11例(48%)に正常粘膜にもDNA aneuploidyを認め、かつそのS期分画は $21.2 \pm 2.1\%$ であり、病変部での $21.1 \pm 2.0\%$ と同程度であったと述べ、大腸癌近傍の正常粘膜細胞における genetic な変化と細胞動態の変化を指摘している。このように大腸多発癌が同一領域または近接して発生する理論的根拠として、ポリープの存在、癌近傍粘膜の抗原性の変化やDNA aneuploidyの存在、S期細胞の増加などが報告されているが、そのほかにもリンパ球、マクロファージなどの抗腫瘍免疫担当細胞の機能についても、今後の検討が待たれるところである。

大腸多発癌の予後については、欧米では単発癌に比べて不良とする報告が多いが、本邦では逆に良好とする報告が多い。奥野ら¹³⁾は、単発癌の5年生存率が切除例で60.3%に対し同時性多発癌では68.5%であり、治癒切除例ではおのおの76.1%、92.3%で有意に同時性多発癌の予後が良好であったと述べている。自験例においても、治癒切除例の5年生存率が単発癌で68%に対し、同時性多発癌では75%と良好であった。同時性多発癌症例の予後が良好である理由については明らかではないが、今西らは同時性多発癌症例では治療成績の良いS状結腸癌が多いためであろうと述べている。

一方、自験例について単発大腸癌と大腸多発癌の第1癌における臨床病理学的な比較検討を行うと、多発癌は有意に結腸に多かったが、根治度、肉眼型、組織型、壁深達度、P因子、H因子、Dukes stageでは有意差を認めなかった。しかしながらDNA ploidy patternに注目すると、単発大腸癌ではDNA diploidy 41.1%、DNA aneuploidy 58.9%²⁾であったのに対して、大腸多発癌の第1癌ではDNA diploidy 64.3%、DNA aneuploidy 35.7%とDNA diploidyが有意に多かったのも大腸多発癌の予後が良好である一因であると考えられた。

さて、近年FCMの発達により迅速かつ客観的な癌細胞核DNA測定が可能となり、その細胞生物学的意義について研究されてきた。臨床的には腫瘍の悪性度、とりわけ予後との関係について注目され、著者ら²⁾も多変量解析を用いて大腸癌核DNA量の予後因子としての有用性を報告している。また教室の中越ら¹⁴⁾は、大腸・胃重複癌における核DNA量を検討し、大腸癌原発巣と肝転移巣のDI値は71.4%の症例で一致していたのに対して、大腸・胃重複癌では80%の症例でおのおのDI値が異なっていたと述べ、重複癌におけるFCMによる核DNA測定が転移かどうかの鑑別の有力な補助手段となり得る可能性を報告している。Schwarz ら¹⁵⁾も大腸多発癌の核DNA量をFCMを用いて測定し、10例中3例においてDNA aneuploidyでかつDI値が一致したことにより、おのおの病変が共通のoriginであり、大腸多発癌の発生におけるtransluminal metastasisの可能性を報告している。今回の検討においては、DNA aneuploidyでかつDI値が一致した症例はなく、14例中7例はDNA diploidyの組み合わせ、4例はDNA diploidyとaneuploidyの組み合わせであり、残る3例はDNA aneuploidyの組み合わせであったが、各病巣のDI値は異なっており、したがってFCMによる核DNA量の検討からは積極的にtransluminal metastasisの可能性を支持する結果は得られなかった。

同時性大腸多発癌の診断と治療に際しては主病巣近傍の詳細な観察はもちろんのこと、全大腸の検索が必要であり、単発癌と比較して術後成績も良好なことより、各病変部に対する単発癌に準じた術式の選択が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第4版。金原出版、東京、1985

- 2) 石川 啓, 田川 泰, 中越 享ほか: 多変量解析による大腸癌核 DNA 量の予後因子としての評価. 日消外会誌 22: 1806-1810, 1989
- 3) Warren S, Gate O: Multiple primary malignant tumors: Survey of literature and statistical study. Am J Cancer 16: 1358-1414, 1932
- 4) Moertel CG, Barga JA, Dockerty MB: Multiple carcinoma of the large intestine. Gastroenterology 34: 85-98, 1958
- 5) 金澤暁太郎: 大腸多発癌の現況. 外科 48: 1363-1368, 1986
- 6) 北條慶一, 小山靖夫, 伊藤一二: 大腸重複癌. 外科 33: 1255-1261, 1971
- 7) 第16回大腸癌研究会: 大腸多発癌のすべて. 日本大腸肛門病会誌 36: 54-94, 1983
- 8) 近藤秀則, 朝倉 晃, 岡村進介ほか: 大腸多発癌の臨床病理学的検討. 消外 6: 1977-1881, 1983
- 9) 高橋日出雄, 下田忠和, 池上雅博ほか: 同時性大腸多発癌の臨床と病理. 癌の臨 29: 817-822, 1983
- 10) 宮崎逸夫, 山口明夫: 大腸多発癌の検討. 消外 8: 1558-1562, 1985
- 11) 富田正雄, 田淵純宏, 原田達郎ほか: 大腸癌に合併したポリープ症例の検討. 外科治療 54: 269-272, 1986
- 12) Ngoi SS, Coico LS, Godwin TA et al: Abnormal DNA ploidy and proliferative patterns in superficial colonic epithelium adjacent to colorectal cancer. Cancer 66: 953-959, 1990
- 13) 奥野匡宥, 池原照幸, 長山正義ほか: 大腸多発癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 21: 2584-2590, 1988
- 14) 中越 享, 石川 啓, 宮下光世ほか: 大腸・胃重複癌における核 DNA 量の検討. 医のあゆみ 152: 201-202, 1990
- 15) Schwarz D, Banner BF, Roseman DL et al: Origin of multiple "Primary" colon carcinomas, A retrospective flow cytometric study. Cancer 58: 2082-2088, 1986

Clinical Feature and Pathogenesis of Multiple Synchronous Carcinoma in the Colon and Rectum in Terms of Nuclear DNA Content

Hiroshi Ishikawa, Toru Nakagoe, Teruhisa Shimizu, Tatsuo Hirano, Hiroyuki Kusano,
Keiji Kajiwara, Hiroyuki Yamaguchi, Takayuki Nakasaki, Naoki Kawazoe,
Souei Lin, Toshio Miura and Masao Tomita
First Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

A clinicopathological study and flow cytometric measurements on DNA ploidy pattern were carried out in 34 cases with multiple synchronous carcinomas of colon and rectum. In 44% of the patient, the carcinomas were situated in a single segment (especially sigmoid colon). The incidence of early carcinoma (m, sm) and well differentiated adenocarcinoma was high in 2nd cancer compared to 1st cancer. The 5-year survival rate was improved in patient with multiple carcinomas (75%) compared with single carcinomas (68%). As for DNA pattern, 27 carcinomas were DNA diploidy, and the other 10 were DNA aneuploidy in 37 carcinomas from 14 patients. There was no relationship between DNA ploidy pattern and gross type, histologic type, depth of invasion. In 7 of the 14 cases, all tumors within each colon and rectum were diploidy, in 4 cases the tumors differed with respect to DNA ploidy; and in 3 cases all tumors were aneuploidy, but DI from the tumors were different each other. These findings suggest that multiple synchronous carcinoma of colon and rectum may arise as multiple origin.

Reprint requests: Hiroshi Ishikawa First Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine
7-1 Sakamoto-cho, Nagasaki, 852 JAPAN