

大腸癌研究のための rat model, 腫瘍形成に関する cholestyramine の効果

A Rat Model for Studying Colonic Cancer: Effect of Cholestyramine on Induced Tumors: *Norman G. Nigro, Nagalingappa Bhadrachari and Chairat Chomchai (Dis. Col. Rect. 16: 438, 1973)*

体重100~150g の Sprague-Dawley 種オス rat を用いて2実験を施行。第1実験は3群に分け1, 2-dimethylhydrazine (以下DMHと略) 15mg/kg 週1回皮下投与群, azoxymethane (以下AMと略) 8mg/kg 週1回皮下投与群, 対照群とし, それぞれ24匹。全ratに普通飼料を与う。9カ月で屠殺し剖検。

この結果DMH群の20匹に91個の腸腫瘍が発生, AM群では全24匹に101個。rat1匹当りの平均腫瘍数はDMH群4.5, AM群5.5。その分布上DMH群では小腸・大腸ともにほぼ同数であったが, AM群では小腸により多く発生。ことに両群とも, また大腸・小腸とも近位側に顕著に好発。腫瘍の75%はpolyp様で, 他は無茎。後者の数個は潰瘍形成を伴う。大きさは2mm~5cm。腹水を伴う癌が腫瘍を有するratの15%に発生。1匹のみ肺へ転移。他の原発性腫瘍は肝2, 腎1, 耳4, 注射部位2。対照群に腫瘍なし。

第2実験は4群に分け, DMH 18mg/kg 投与群, AM 8mg/kg 投与群, methyl azoxymethanol (以下MAMと略) 6mg/kg 投与群, 対照群とし, それぞれ20匹。さらに各群10匹に普通飼料を与え, 他の10匹には2% cholestyramine (以下CSと略) を混入した飼料を与う。他は第

1実験と同様対処。

その結果, 普通飼料を与えたものは第1実験の結果と同様であったが, CSを与えたものは有意の差を示した。DMH群で非CS食の全腫瘍数48, CS食76。AM群, MAM群でもそれぞれ非CS食68, 14, CS食135, 40。その分布はCS食では顕著に大腸に好発し, ことに遠位側に著明。さらにCS食の腫瘍はより大きく, 多くは無茎で人の大腸癌と酷似。こうして上記の3物質がratで高度に有効な腸癌癌起物質であり, AMが最も有効。経口投与も有効。これらの発癌物質により腫瘍が小腸・大腸いずれでも近位側に発生する機序や, CS投与による大腸癌, 殊に遠位側での高率発生の機序はいまだ明らかでない。胆汁酸塩の増量と非消化性脂肪の存在による腸内細菌叢の変化が発癌物質を近型とするであろうし, CSが発癌物質自身の発癌性に直接効果があるとも思われる。

(東京医大内科 酒井義浩抄)

大腸癌の疫学的考察

Cancer of the Large Intestine Epidemiologic Findings: *William M. Mennel and Pelayos Correa (Dis. Col. Rect. 16: 371, 1973)*

疫学的に正確な把握には国際的比較が必要である。

死亡率比較研究により, 腸癌発生率に民族的相違のあることを確認。結腸癌は高発生率住民では左側, 低発生率住民では右側に発生。その性比は低発生率住民におけるS状結腸より深部の癌では低く, 高発生率住民のそれはほとんど同一である。直腸癌発生率は常に男性優位。中等度

発生率国では高齢者で全発生率上昇に伴って男性優位となる。低発生率国の全結腸癌に対する性と年齢の比は, 高発生率住民における盲腸と上行結腸癌にみられるものとほとんど一致し, 両者とも65歳以上の女性優位が明確。高発生率住民の結腸癌と直腸癌の年齢による比はほぼ類似。最近, 男性の癌発生が深部結腸に変位しつつある。

結腸癌発生は環境により変化する。ハワイの日本人の結腸癌は男性に著明である。結腸癌発生のモデルとして低発生状況では盲腸, 上行結腸に多く, 女性優位で50~55歳に多発。発生率増加は, まず55歳以上の男性の結腸癌増加として現われ, 次に女性結腸癌増加がくる。これは女性の発癌年齢が上であるため。疫学的事実がさらに追求され続けるなら今後盲腸, 結腸癌が男性に多くなるであろう。先行病変としての腺腫性ポリープの調査によると, 男女ともすべての年齢において, 腸癌高発生住民には腺腫性ポリープの高率発生がある。このことは両者の間に何らかの関連があることを示唆。この結果は国際的比較研究の続行が必要かつ重要であることを示している。

その追求が腸癌発生に関する情報を提供し, より特異な先行病変を正確に指摘できるかが残された問題のように思われる。

(東京医大内科 丸茂圭子抄)

胆石の消失した2例

Disappearing Gallstones: report of 2 cases: *R. Gray. (Brit. J. Surgery 61: 101~103, 1974)*

患者に長く脱脂肪食をとらせ, 胆

石の消失をみた2例を報告している。実際には胆石の消失はもっとあるのだろう。それには3つの可能性がある。第1には、胆のう腸瘻による流出の可能性。第2には、石の溶解する可能性。第3には、ごく普通に胆道を石が通過する可能性である。ここにあげる2例には、手術時、胆のう腸瘻のなかったことは明確にされている。

第1例は、46歳女子で、74日間の厳しい脱脂食後の胆のう造影で、胆石を発見できなかった。第2例は29歳女子。2年間の脱脂食後胆摘、石発見できず。この両患者とも脱脂食投与中健康状態良好であった。いずれも胆のう摘出術を行なったが、その理由は、①胆石のある胆のうの感染の危険をさけるため、②胆のう管での石の突然の嵌入をさけるためであった。第1例で、石が盲腸中にあったのは、疝痛を起こさず胆道を通過したことを示す。第2例では、放射線透過性の石が、胆のう管を通過したか、溶解したのだから。

胆石が、胆のうから胆のう腸瘻を通過し、粪便中に現われることがよく書かれている。石の溶解については、インスリンの使用中に消失したり、胆汁酸塩とオリーブ油での治療後消失したり、あるいはまた Chenodeoxycholic 酸で治療中消失したりする。また特殊な治療なしで消失したとの報告もある。Childs は、1972年、脂肪の過食は、オッディ括約筋の痙攣を起こすので、逆に脱脂食は、オッディ筋弛緩させるのではないかと考えた。症例1で、74日の脱脂食後、1つの石は既に盲腸に達していた。総胆管にあった石は、胆のうから押出されたと思われる。さらに4～5カ月の脱脂食後手術さ

れたが、その時には石は全く見当らなかった。この間疝痛を経験することなく、すべての石は、胆のう、胆道を経て消失したと考えられる。手術時、オッディ筋の肥厚が認められたので、胆汁の流出をよくすべく、括約筋切開術が行なわれた。

以上のことから、X線写真で胆のうに小さな石を見つけた場合、まず脱脂食を与えて観察してはどうか。長期投与中にオッディの痙攣がとれて石が流出するかも知れない。そして3カ月ほどしたら胆のう造影を再度試みるべきだ。また患者が長く手術を待っている時、開腹の直前、もう一度胆のう造影をやってみると、小さな石は既に流出しているかもしれない。

(愛知県がんセンター第1内科
小林世美抄)

原発性肝癌：65例の臨床像、 血液型、血清酵素、治療お よび生存について

Primary Liver Cancer, A Review of the Clinical Features, Blood Groups, Serum Enzymes, Therapy, and Survival of 65 Cases : M. Al-Sarraf, T. S. Go, K. Kithier and V. K. Vaitkevicius (*Cancer* 33 (2): 574～582, 1974)

著者らは、12年間に65例の原発性肝癌を経験し、これらにつき Review を行なった。うち53例は肝細胞癌であり、9例が胆管癌、2例は両者の混合型、残る1例は肝の血管肉腫であった。年齢は多くは50歳から80歳の範囲で、男女比は、約3対1だった。人種的には、他の癌に比べて黒人の男子に多く認めた。血液型は肝細胞癌ではB型が優勢で、胆管癌はA型が過半数を占めた。

最も頻度の多い症状は上腹部痛、

次いで体重減少、腹部膨満等の順で、全く無症状のものが3例あった。肝腫は75%に見られ、腹水は30%に認められた。血清中では、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、LDH 等の上昇が認められた。肝硬変の合併は、肝細胞癌の66%が有しその大半はアルコール過飲の前歴があった。AFP は肝細胞癌19例中14例に陽性だったが、胆管癌の2例では陰性だった。Au-抗原は全例共陰性を示した。

治療では持続性の5-Fuの肝動脈注入が効果を示した。全身投与の場合に比べて、平均生存期間は、3倍以上と有意の差を示した。なかでも肝動脈投与に反応を示したものは、全身投与の場合より約5.5倍の生存期間をみている。剖検所見では、肝細胞癌と胆管癌の肺および骨転移の頻度の差が特徴的であった。すなわち、肝細胞癌の肺転移は57%、骨転移は20%だったが、一方胆管癌の肺転移は22%、骨転移は55%と対照的だった。

考案の項で、原発性肝癌の頻度に触れている。米国では余り多くない。剖検の約0.25%といわれる。一方、アフリカ、中近東、南米では1.3～5.7%位の頻度を示す。なかでも南アフリカの若いバンツ族の鉤夫におこる癌の86.8%が原発性肝癌といわれている。日本では剖検の2.36%との報告あり、治療面では著者らのシリーズでは肝の外科的切除が行われていないが、切除後5年以上生存する場合は若干報告されている。切除不可能な場合、化学療法剤の肝動脈への持続注入が試みられるべきであると強調している。

(愛知県がんセンター第1内科
小林世美抄)

直腸・大腸の若年性ポリープ

Juvenile Polyps of the Colon and Rectum: W. Patrick Mazier, Harold E. Bowman, Ken Ming Sun, James P. Muldoon (*Dis. Col. Rect.* 17: 523, 1974)

1950年より1972年までの22年間に切除した3,139個の polyp の内 174 個を若年性 polyp と診断、詳細に検討した。本症はいかなる年齢、性にも出現するが、大多数は 20 歳以前であり、60歳以上は 5 例。最も多い症状は出血であり、147 例に認められ、84.4%を占めるが、生命の危険となる出血はない。次いで prolapse を 27 例に認めたが、腸閉塞を来した例はない。腹痛、組織排出は期待に反して少数であった。53例に症状の起始を明確にしえなかったが、大多数は 2, 3 週から 6, 7 カ月の症状を有す。34例に多発し、2例10個以上、3例5～9個。大きさは直径 1 cm 以下から 5 cm にわたるが、大部分直径 1～2 cm。71%が有茎で長さ 1 cm 以下から 5 cm に及ぶ。88%は肛門縁から 20 cm 以内にあり直腸鏡で容易に診断しえたが、25 cm 以上深部の 17 例は注腸 X 線検査で診断。切除方法は大部分を経肛門的に生検鉗子または snare により切除したが、21例に開腹して大腸切除または polyp 切除を施行、62% は 6 カ月から 10 年経過観察し、11例に新たに他部位に polyp を認めて切除、死亡例なし。組織学的には数個のみ辺縁が単層立方上皮で被われていたが、他の多くはビラン性であった。浮腫状の間質には多数の多形核好中球、好酸球が浸潤。粘液分泌性円柱上皮を有する多数の拡張した腺管が散在し、一部は上皮細胞を欠いて粘

液物質を充満。鏡検しなくても染色した組織標をみただけで本症を予言することは容易であり、組織学的には腺腫性 polyp、絨毛腺腫、Peutz-Jeghers 症候群、Gardner 症候群、過形成性 polyp とは明らかに異っていることを確認。最近の10年間は大部分正診しているが、それ以前の174個中 75 個を誤診。1例のみ腺腫を合併。従って小児にみられる polyp は本症であり、小児に本症を診断した時、切除のために開腹術を施行する必要はない。但し、経過追求は必要であり、両親への助言を忘れてはならない。多分 polyp は直径 2 cm を越える時、感染または外傷または両者により自然脱落する。

(東京医大内科 酒井義浩抄)

結腸・直腸がんの卵巣転移

Ovarian Metases from Colorectal Carcinoma: L. F. Knoepp, Jr., J. E. Ray, I. Overby. (*Dis. Col. Rect.* 16: 305～311, 1973)

卵巣は、いろいろな臓器に原発するがんの転移巣となる。胃、大腸、乳房、子宮等がよくみられる原発巣だ。卵巣の転移巣は通常小さいが、時には原発性卵巣腫瘍かの如く大きくなる。臨床家が、大きな転移巣をしばしば“Krukenberg”腫瘍とよぶが、多くは Krukenberg の記載にあてはまらない。Krukenberg の原著によれば、(1) 卵巣にあること、(2) 細胞内粘液産生の証拠を示す印環細胞を有すること、(3) 肉腫様の間質を有すること、の 3 条件が必要である。多くは、胃がん由来するが、胆のう、大腸または卵巣自身のがんが起源であってもよい。著者らは、結腸、直腸がんからの卵巣転移

例を検索し、真の Krukenberg 腫瘍の有無並びにそれらの予後、更には予防的な卵巣剔除術について考察している。12年間の経験で、大腸より卵巣への転移を認めたものは 10 例だった。4 例は卵巣転移が臨床的に判明し、手術されたが、残りの 6 例は、大腸がんの手術時認めたもの、あるいは剖検で認めたものであった。組織学的には 1 例を除き、大腸がんと同じ腺構造をもったがんであり、盲腸がんからの 1 例が印環細胞がんだったが、肉腫様間質を欠いていた。従ってこの 10 例中には“Krukenberg”腫瘍は認められなかった。そこで著者らは、組織学的に言って、大腸がんは“Krukenberg”腫瘍の起源として極めて稀なもので、やはり胃がんが最も可能性のある原発巣だとしている。卵巣転移のある患者の予後は不良で、殆んどがん死亡である。大腸がん切除した患者が、後に大きな腹部腫瘍を持つようになったら、卵巣転移と考えられる。卵巣剔除術で著明な改善が期待される。原発巣の手術時に予防的に卵巣剔除をすすめる人々がある。ある報告では、63人の近位リンパ節転移のあった群のうち、2人が卵巣剔除により 5 年生存したと述べている。従って大腸がんの婦人では、卵巣を調べ、大きくなっていたり、結節状だったら切除するべきだ。予防的卵巣剔除術は、閉経後の患者では問題ないが、閉経前の場合は、慎重であって欲しい。手術時に明らかな卵巣腫瘍をもつ場合、大腸がんによる広汎な漿膜侵襲のある場合、あるいは近位リンパ節に広汎に転移を認める場合等が適応となる。

(愛知県がんセンター第 1 内科

小林世美抄)