

[別紙1]

論文の内容の要旨

論文題目：高齢者大腸癌の臨床的特徴の検討

氏名：岡本 真

緒言

大腸癌は、欧米のみならず、日本でも、頻度が高く、もっとも重要な悪性腫瘍のひとつである。また、欧米や日本では社会の高齢化を迎えている。今後、患者が増加して重要性を増すと考えられる高齢者大腸癌の臨床的特徴を明らかにすることは、重要な課題である。

目的

大腸内視鏡検査を行った多数の症例を対象に、内視鏡で発見された大腸癌の局在と年齢との関連について検討し、高齢者大腸癌の臨床的特徴を明らかにする。

さらに大腸癌を、進行癌、隆起型早期癌、表面型早期癌に分けて、年齢や局在という点から比較して、高齢者の表面型早期癌の臨床的特徴や意義を明らかにする。

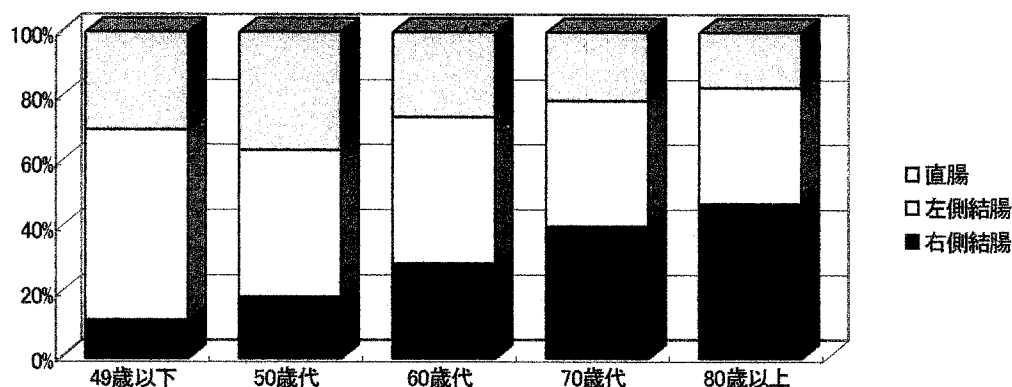
対象と方法

1995年9月から約9年間に大腸内視鏡を行った全症例 10,529 例（男性 6,801、女性 3,728、平均年齢 60.5 歳）の中から発見された大腸癌を対象にした。これら症例は大腸癌手術やポリープ切除の既往、あるいは炎症性腸疾患のない初回検査例である。病変の部位は、右側結腸(盲腸、上行結腸、横行結腸)・左側結腸(下行結腸、S 状結腸)・直腸に分類した。まず各年齢階層別で大腸癌の局在分布の違いを検討した。比較のために、同時期に診断された大腸腺腫も検討した。さらに大腸癌を進行癌・表面型早期癌・隆起型早期癌に分類して、それぞれで年齢階層別の分布の違いを検討した。

結果

(1) 年齢階層別にみた大腸癌の分布

全体で 935 例 1,031 病変の大腸癌を認めた。49 歳以下 60 病変、50 歳代 207 病変、60 歳代 345 病変、70 歳代 290 病変、80 歳以上 129 病変。年齢階層別にみた大腸癌の分布を検討すると、右側結腸の占める割合は、49 歳以下で 11.7%(7/60)、50 歳代で 18.8%(39/207)、60 歳代で 29.0%(100/345)、70 歳代で 40.3%(117/290)、80 歳以上で 47.3%(61/129)であり、高齢になるほど、その割合は有意に増加した($p<0.001$, Cochran-Armitage test)。



一方、大腸腺腫 7,754 病変についても同様に検討すると、右側結腸の占める割合は、49 歳以下 39.6%(238/601)、50 歳代 44.4%(949/2136)、60 歳代 50.0%(1393/2787)、70 歳代 55.6%(1014/1825)、80 歳以上 57.3%(232/405)であり、高齢者に右側結腸の占める割合は増加するものの ($p<0.001$)、大腸癌と比較して年齢による差異は顕著でなかった。

(2) 表面型早期癌と隆起型早期癌の臨床的特徴の比較検討

大腸癌 1,031 病変を進行度や形態別にみると、進行癌は 489 病変、表面型早期癌 112 病変、隆起型早期癌 430 病変であった。

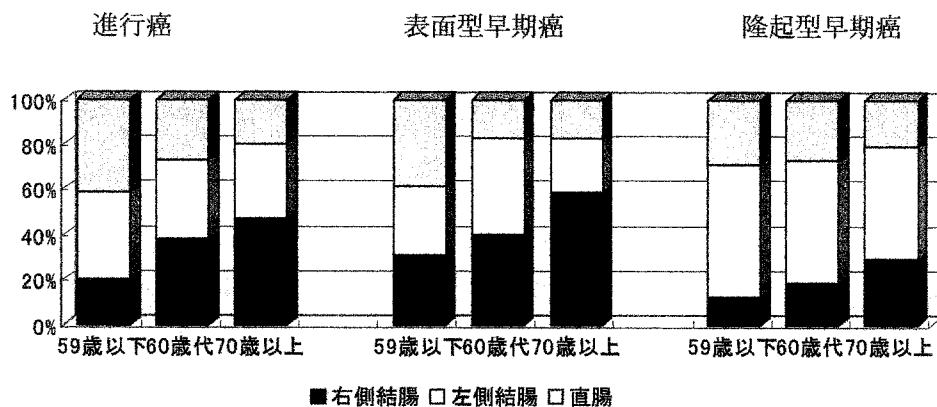
表面型と隆起型早期癌の臨床的特徴を比較検討した。症例の平均年齢では、表面型 67.6 歳、隆起型 64.1 歳であり、表面型が有意に高齢であった($p<0.01$)。70 歳以上の症例の割合も、表面型 41%(46/112)、隆起型 32%(139/430)と、表面型で有意に多かった($p<0.01$)。病変の右側結腸に局在するものの割合は、表面型 45%(51/112)、隆起型 19%(85/430)であり、表面型で有意に多かった($p<0.01$)。すなわち、表面型早期癌は、高齢者に多く、右側結腸に多く局在していた。

また、表面型早期癌は隆起型と比較して、病変の大きさの平均が小さく(13.3mm, vs. 隆起型 17.9mm, $p<0.01$)、粘膜下層に浸潤した病変が多く(47%, vs. 隆起型 26%, $p<0.01$)、腺腫成分を伴う病変が少なかった(21%, vs. 隆起型 93%, $p<0.01$)。

(3) 進行度・形態別に分類しての大腸癌の年齢階層別分布

大腸癌を進行度・形態別に分類し、進行癌 489 病変、隆起型早期癌 430 病変、表面型早期癌 122 病変のそれぞれにおける年齢階層別にみた分布を検討した。

進行癌において右側結腸の占める割合は、59歳以下で19.8%(22/111)、60歳代で38.2%(55/144)、70歳以上で47.4%(111/234)であり、高齢になるほど、その割合は有意に増加した($p < 0.01$)。表面型早期癌ではそれぞれ、59歳以下30.8%(8/26)、60歳代40.0%(16/40)、70歳以上58.7%(27/46)であり、進行癌と同様に高齢になるほど、その割合は有意に増加した($p < 0.01$)。それに対して隆起型早期癌ではそれぞれ、59歳以下12.3%(16/130)、60歳代18.0%(29/161)、70歳以上28.8%(40/139)であり、高齢になるほど増加する傾向を認めるものの($p < 0.01$)、表面型早期癌や進行癌ほどの顕著な増加傾向は認めなかった。



考察

今回の検討では、大腸癌のうち右側結腸癌の占める割合は、70歳代で40%、80歳以上で47%であり、49歳以下の12%や50-59歳の19%とは顕著な相違を示していた。高齢になるほど右側結腸癌が増加するという報告は、過去に欧米からなされているが、それらは地域癌登録や手術記録などに基づいている。それらによると右側結腸の割合は、70歳以上で約30-40%と報告されており、今回の検討でもそれとほぼ一致する結果であった。しかし従来の報告と異なって、今回の検討は大腸疾患の診断に最も有効な内視鏡検査で診断された症例をベースにしており、大腸癌の全体像をより正確に反映しているものと考えられる。また今回のような内視鏡検査に基づいた報告は過去にない。一方、大腸腺腫については、年齢による分布の差が少なかった。癌と腺腫とで分布が異なるということは、癌には腺腫とは異なった機序で発生するものがあることが示唆される。特に年齢と関連の強い右側結腸癌は、年齢と関連の少ない腺腫とは異なった機序で発生してくることが示唆された。

欧米では大腸癌スクリーニングとしてS状結腸内視鏡が行われているが、右側結腸癌が増加する高齢者には不適切な検査であると考えられる。大腸癌スクリーニングとしては、特に70歳以上の高齢者を対象にして全大腸内視鏡検査を導入してもよいのかもしれない。

一方、武藤らが最初に報告した大腸の表面型腫瘍は、近年、日本のみならず欧米でも報告が増えているが、その年齢や局在についての報告は少なく、隆起型や進行癌と比較した報告もない。今回の検討の結果、表面型早期癌は高齢者の右側結腸に多いことが明らかにされ、それは進行癌と同様の傾向であった。従って、表面型早期癌は、特に高齢者において、右側結腸の進行癌の発

育進展過程における重要な初期病変である可能性が示唆された。

高齢になるほど右側結腸癌が増加する原因については、加齢に伴う身体的あるいは遺伝子学的な変化に起因することが想定されている。大腸癌の発生に関する遺伝子変異としては、Vogelstein らの提唱する Adenoma-Carcinoma sequence に従った多段階発癌モデルがよく知られている。すなわち、APC、k-ras、p53 などの癌抑制遺伝子や癌遺伝子の変異が段階的に積み重なって、腺腫から大腸癌が発生するというモデルである。一方、右側結腸癌の一部においては、それとは異なった遺伝子変異が関与する発癌過程が知られるようになった。それは hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) に認められる発癌過程であり、DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常に起因し、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)が認められ、標的遺伝子である TGF- β receptor type 2 (RII) 遺伝子や BAX 遺伝子の変異をきたし、発癌に関与するとする発癌過程である。この発癌過程は、HNPCC のみならず、遺伝的背景のない散发性大腸癌の一部にも認められる。MSI 陽性の大腸癌は、右側結腸に多いことが報告されているが、更に、高齢者に多いことを我々は報告している。MSI の関与した発癌が増えるため、高齢者の右側結腸癌が増加することが示唆される。

表面型大腸腫瘍については、隆起型腫瘍と比較して、癌遺伝子である k-ras 遺伝子の変異が少ないとされている。この結果は、進行大腸癌への進展過程において、表面型腫瘍と隆起型腫瘍とは異なることを、遺伝子学的に示唆している。一方、ポリープ状腺腫には、MSI 陽性の病変がなく、標的遺伝子の RII 遺伝子にも変異がないことを我々は報告している。また、粘膜下層に浸潤した表面型早期癌における MSI の検討でも、表面型 7 病変中 2 病変が MSI 陽性を示し、2 病変とも右側結腸に局在したのに対し、隆起型 17 病変では MSI 陽性の病変は全くなかった。

今後更に多数例を用いて、早期癌の形態と局在のみならず、患者の年齢も併せてマイクロサテライト不安定性との関連について検討が必要である。また高齢化社会を迎え、今後、日常の臨床においても高齢者の右側結腸に注目することが重要である。

まとめ

- (1) 高齢になるほど右側結腸癌が増える。
- (2) 進行度別・形態別の検討では、表面型早期癌は、高齢になるほど右側結腸に増えていくが、それは進行癌と同様の傾向であった。一方、隆起型早期癌はその傾向が弱かった。高齢者の右側結腸においては、表面型を母地とした発癌過程が重要である可能性が示唆された。
- (3) 高齢化社会を迎え、今後、高齢者の右側結腸に注目した診療や研究を行うことが重要である。