

山梨県の消化管手術材料に見られた日本住血吸虫症 の研究 (特に、消化器癌との関連性について)

III. 大腸・直腸の病理組織学的考察

天 野 皓 昭

(昭和56年9月16日 受領)

Key words: schistosomiasis japonica, colorectal carcinoma, carcinogenicity, polyp, ulcer

はじめに

今日、急性期の日本住血吸虫症（以下、日虫症）患者をみることは日本では稀であり、広島県片山地方や、福岡・佐賀の筑後川流域では、中間宿主の宮入貝 *Oncomelania nosophora hupensis* も消滅している。また、日本最大の浸淫地である山梨県甲府盆地内でも最近では、宮入貝は棲息しているものの、感染貝は発見されておらず1980年に設定された地方病撲滅7ヶ年計画の実施により、日虫症感染源の完全消滅が期待される。しかし、今日なお手術、剖検例の組織中に日本住血吸虫卵（以下、日虫卵）をしばしば認め、東原・畑（1980）は山梨県内の剖検例292例中97例（33.2%）に日虫卵陽性例を報告し、著者（1980）も同じく山梨県内の外科材料1458例中177例（12.1%）に日虫卵を確認しており、まだ相当数の日虫症感染者がいると思われる。著者の経験した日虫症患者の多くは、感染機会が不明であり、長年にわたり無自覚に経過しており、肝硬変等の典型的な慢性日虫症の臨床症状を呈したものはなかった。しかし、これら軽症感染日虫症が他の疾患の発生や増悪に関係していることは十分に考えられる。

大腸疾患に日虫卵を認めた報告は、日本では現在までに約140例あり、所・小金澤（1976）によりまとめられているが、ほとんどが少数例の集積であるため、癌等の疾患と日虫症の関連について十分な検討を加えたものは少ない。著者は今回、山梨県甲府盆地内の大腸・直腸外科手術材料中、日虫卵を認めた31例の病理組織所見を中心に、日虫症と発癌の関連性に検討を加えたので報告する。

材料と方法

前報（1980）と同様、1966年4月より1975年3月までの9年間、山梨県甲府盆地内の3病院（甲府宮川病院、甲府共立病院、巨摩共立病院）の大腸・直腸手術例173例を組織学的に検討した。悪性腫瘍103例中23例（うち、生検1例）、良性疾患70例中13例（うち、生検5例）に日虫卵を認めた。

今回は、日虫卵の見られた大腸・直腸悪性腫瘍23例と生検例を除く良性疾患8例の計31例を研究対象に病理組織像を中心に検討を加えた。

10%ホルマリンに固定された手術材料を型通り、厚さ4 μ のパラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色をほどこした。肉眼分類・組織学的分類は、大腸癌取扱い規約（大腸癌研究会編、1980）に基づいて行なった。

結 果

1) 大腸・直腸の悪性腫瘍

悪性腫瘍103例のうち、日虫卵のみられた症例は23例で、その性別内訳は男性14例、女性9例で男性例は女性例の1.6倍と多く、年齢別分布はTable 1に示すように、40歳代6例、50、60歳代各8例、70歳代1例であった。年齢別日虫卵陽性率は40歳代が33.3%と最も高かった。

23例の悪性腫瘍主病巣の部位は、Table 2に示すように直腸が13例と最も多く、次いで回盲部を含む盲腸3例、S状結腸2例などであった。横行結腸癌の1例は、横行結腸より直腸にかけ多数のポリープを伴った症例である。

Table 1 Age distribution of colorectal malignant cases with and without *S. japonicum* eggs

Age	Total cases(%)	No. of cases with eggs(%)	No. of cases without eggs(%)	Egg positive rate of age group
-39	12(11.7%)	0(0 %)	12(15.0%)	0 %
40-49	18(17.5%)	6(26.1%)	12(15.0%)	33.3%
50-59	28(27.2%)	8(34.8%)	20(25.0%)	28.6%
60-69	32(31.1%)	8(34.8%)	24(30.0%)	25.0%
70-	12(11.7%)	1(4.3%)	11(13.7%)	8.3%
Unknown	1(1.0%)	0(0 %)	1(1.3%)	0 %
Total	103(100 %)	23(100 %)	80(100 %)	

Table 2 Distribution of colorectal malignant cases with *S. japonicum* eggs

Organ	No. of cases
coecum	3
ascend. colon	1
trans. colon	1
descend. colon	0
sigmoid colon	2
rectum	13
unknown	3
Total	23

Table 3 Histological findings of colorectal malignant cases with *S. japonicum* eggs

Classification	No. of cases
adenocarcinoma papillotubulare	13
adenocarcinoma tubulare	5
poorly differentiated adenocarcinoma	2
squamous cell carcinoma	1
lymphosarcoma	1
reticulum cell sarcoma	1
Total	23

日虫卵のある悪性腫瘍の組織学的分類は、Table 3 に示すように、乳頭状腺癌13例、腺管腺癌5例と、高分化型腺癌が全体の78.3%を占めていた。リンパ肉腫、細網肉腫の各1例は、いずれも盲腸に発生しており、扁平上皮癌の1例は直腸肛門移行部に発生したものであった。

2例の悪性リンパ腫と1例の生検例を除く20例の大腸・直腸癌の肉眼分類は、Table 4 に示すように Borr-

Table 4 Macroscopic classification of colorectal carcinoma with *S. japonicum* eggs

Classification	No. of cases
Borrmann I	0
Borrmann II	17
Borrmann III	2
Borrmann IV	0
early carcinoma	1
Total	20

(One biopsy and 2 sarcoma cases were excluded.)

mann 2型が17例（85.0%）でその大半を占めていた。大腸早期癌の1例は Polypectomy のみ施行されていた。Borrmann 2型の癌病巣辺縁は堤防状に隆起し、腫瘍組織と隣接正常粘膜との境界は明瞭であった。

日虫卵のみられた大腸・直腸癌21例中、生検、Polypectomy 各1例を除く19例の癌病巣と日虫卵の位置関係は Table 5 に示すように、癌病巣内に日虫卵のみられる症例は14例（73.7%）であった。全例、癌病巣より5 mm 以上離れた部位にも日虫卵が見られた。癌病巣から離れた部位だけに日虫卵の見られた症例は2例（10.5%）のみであった。癌病巣内の日虫卵は大部分、癌巣辺縁近くに見られたが、比較的虫卵数の少ない症例が多かった。

生検、Polypectomy の各1例を除く21例の悪性腫瘍例の組織切片一枚中に見られる日虫卵数が50個以上算定された症例は14例（66.7%）、10個以上50個未満は6例（28.6%）で、10個以下は1例（4.8%）のみであった。

Table 6 に示すように、生検、Polypectomy を除く

19 例の癌組織標本のうち、日虫卵は粘膜下層で18 例(94.7%)と最も多く、以下、粘膜層16例(84.2%)、固有筋層内6 例(31.6%)、漿膜下組織内5 例(26.3%)であつた。

2) 良性疾患例

胃・十二指腸疾患と異なり、大腸では外科の対象となる良性疾患は虫垂炎を除くと少なく、今回検討した大腸の良性疾患手術例も生検15例を除くと55例で、そのうち

Table 5 A relationship between *S. japonicum* eggs and tumor focus in 19 colorectal carcinoma cases

Within tumor	Around tumor (< 5 mm.)	Away from tumor (≥ 5 mm.)	No.of cases
●	●	●	14(73.7%)
	●	●	3(15.8%)
		●	2(10.5%)
Total			19

(One biopsy, 1 polypectomy and 2 sarcoma cases were excluded.)

Table 6 Oviposition of *S. japonicum* eggs in 19 colorectal carcinoma cases

Location	No. of cases
mucosa	16(82.2%)
submucosa	18(94.7%)
muscle layer	6(31.6%)
subserosa	5(26.3%)
Total	19

(One biopsy, 1 polypectomy and 2 sarcoma cases were excluded.)

Table 7 8 cases of non-malignant colorectal diseases with *S. japonicum* eggs

Case	Sex	Age	Clinical diagnosis	Histological diagnosis	Organ
1	M	74	Perforation of intestine	acute ulcer	rectum
2	M	76	Incarceration of inguinal hernia	intestinal necrosis	descend. colon
3	M	30	Diverticulitis	pseudodiverticulitis	ascend. colon
4	M	48	Colitis	acute phlegmonous enteritis	coecum
5	F	64	Colitis ulcerosa	colitis ulcerosa	sigmoid colon
6	F	75	Sigmoid cancer	chronic schistosomiasis	sigmoid colon
7	F	51	Rectal cancer	chronic schistosomiasis	rectum
8	F	61	Sigmoid cancer	adenomoutous polyp	sigmoid colon

日虫卵を見た症例は8 例(14.5%)である。

その内訳は、Table 7 に示すように、男女とも各4 例で、年齢別では70 歳代が3 例、ついで60 歳代の2 例、30・40・50歳代が各1 例であつた。

これら症例のうち、日虫症との関連で注目すべき症例は、術前に大腸癌と診断され、術後の組織検査で、慢性日虫症による大腸狭窄症と診断された2 症例と、腺腫性ポリープ1 例である。その他に、穿孔性腹膜炎で手術された大腸潰瘍1 例と、潰瘍性大腸炎で手術された1 例では、ともに潰瘍底に日虫卵がみられた。

3) 病理組織像

日虫卵のみられた症例の中から癌を含め原疾患と日虫卵の関連を検討する上で、重要と思われた症例を次に示す。

症例 1 (P-2086), 45歳, 女性

組織診断：直腸癌

肉眼像は、中央に大きな潰瘍を形成した辺縁隆起型の境界明瞭な Borrmann 2 型で、癌巣は漿膜下まで浸潤した進行直腸癌である。組織像は、主に絨毛腺腫構造をしており、クロマチンがはつきり見られる長円形の大きな核をもち、一部では多層化構造を示す高分化腺癌である。一部には粘液を産生した癌病巣も見られる。日虫卵は切除標本の各部位に多数見られ、虫卵の内部構造は比較的よく保たれているが、虫卵周囲は無反応である。癌病巣中の日虫卵は Photo. 1 のように、signet ring cell 周辺の結合織中に散在して見られるが病巣中央の潰瘍部よりも隆起した辺縁に多い。

症例 2 (P-3888), 67歳, 女性

組織診断：S 状結腸癌

肉眼像では、辺縁部の隆起は少なく、中央に浅い潰瘍のみられる Borrmann 2 型の癌であるが、腫瘍部の消

化管壁は著明に肥厚している。組織像は、核質が淡染性で核膜と核小体が濃染した小型の核よりなり、管腔形成のほとんどみられない低分化型腺癌である (Photo. 2)。日虫卵数は多く、消化管壁全層にみられ漿膜下には数百個の虫卵が虫卵結節を形成して群在している (Photo. 3)。癌の浸潤した固有筋層内にも日虫卵が見られるが、多くは卵殻内が空胞化したり、卵殻が壊れており、虫卵周辺も無反応である (Photo. 4)。

症例 3 (P-6079), 46歳, 女性

組織診断: 直腸癌

中央に小さな浅い潰瘍形成のみられる隆起の強い Borrmann 2 型の下部直腸癌である。癌病巣は固有筋層にまで達し、周辺への癌浸潤が粘膜固有層で特に目立つ高分化腺癌である。長円形をした核をもつ高円柱上皮性の癌細胞は絨毛様に配列しており、一部では多層化している。癌巣内の間質中に日虫卵は多数認められる (Photo. 5)。これら虫卵はいずれも古く、卵殻のみとなつたり、変性、石灰化している。

その他、日虫卵は粘膜全層に認められるが、特に粘膜下層に群在しており虫卵周辺には結合組織の増生・硝子化がみられ、粘膜下層は軽度肥厚しており、腫瘍巣辺縁の粘膜は萎縮している。

症例 4 (T-511), 56歳, 男性

組織診断: 横行結腸癌, 大腸ポリポージス

症例は、横行結腸から直腸にかけて多数の大きささまざまな有茎性ポリープ (Photo. 6) がある大腸ポリポージス例である。組織像では、これらポリープはいずれも良性の腺管絨毛腺腫であるが、直径 1 cm 以上の大きなポリープの先端部では、細胞配列は保たれているものの強い細胞異型が見られる (Photo. 7)。横行結腸には、中央に大きな不整形の潰瘍のある Borrmann 2 型の癌病巣があり、組織像は、管腔内へ乳頭状に突起した構造からなる高分化腺癌である。この癌病巣では正常粘膜細胞の腺構造が保たれている部分が各所に散在してみられる。日虫卵は切除された各所の粘膜固有層や粘膜下層にみられ、一カ所に観察される虫卵数は数十個と比較的少なく、び慢性に散在している。虫卵はいずれも古く、空胞化したり石灰化している。癌病巣の辺縁にも虫卵が少数見られ、その周辺は肉芽細胞、リンパ球を主とする炎症細胞の浸潤が見られる (Photo. 8)。多くの腺腫性ポリープの基部では、結合組織の増生した粘膜下組織内に日虫卵が認められるが、ポリープ先端の粘膜固有層には虫卵は見られない (Photo. 9)。

症例 5 (P-2031), 51歳, 女性

組織診断: S 状結腸癌

症例は広範囲の壊死層を伴う大きな潰瘍のある Borrmann 2 型の S 状結腸癌で、癌病巣は漿膜にまで浸潤している。組織像は、一部に腺管形成の少ない中分化腺癌像 (Photo. 11) を呈するところもみられるが、多くは腺管の明瞭な高円柱状の核よりなる高分化腺癌である。癌病巣内の中央壊死層には多数の日虫卵からなる虫卵結節が形成されており (Photo. 10) その他の癌病巣内にも散在性に虫卵がみられるが (Photo. 11)、虫卵はいずれも古く、卵殻内の構造も不明瞭で、周辺は無反応である。癌病巣周辺では、粘膜下組織を中心に多数の日虫卵が介在しており、一部では粘膜下組織の肥厚により広基性のポリープ像を呈している (Photo. 12)。

症例 6 (T-1565), 74歳, 男性

組織診断: 直腸潰瘍

原因不明の腹膜炎で緊急手術を行ない、直腸穿孔が確認された症例である。組織学的には直腸穿孔部に限局性の潰瘍があり、穿孔部漿膜側には強いフィブリンの析出と炎症細胞浸潤がみられる。辺縁に近い潰瘍底には、卵殻のみの日虫卵が数個みられる (Photo. 13)。このほか、切除腸管には広範にわたり、粘膜下組織、固有筋層、漿膜下組織に古い日虫卵が多数みられ、漿膜下組織には大きな癰痕化した虫卵結節がみられる (Photo. 14)。

症例 7 (P-1558), 64歳, 女性

組織診断: 潰瘍性大腸炎

一部固有筋層にまで達する深い潰瘍で、2 cm 幅でほぼ全周におよんでいる。リンパ球など炎症細胞の浸潤がある潰瘍底には、数十個の虫卵よりなる虫卵結節や散在した日虫卵がみられる。これら虫卵はいずれも古く、卵殻が石灰化したり、卵内が顆粒状に石灰化した像がみられる (Photos. 15, 16)。潰瘍辺縁の再生粘膜は粘膜筋板下に異所性腺管を形成し嚢胞状を呈したところもある。また、潰瘍辺縁の粘膜下組織内にも変性した日虫卵が見られ、粘膜下組織は肥厚しており、粘膜上皮は萎縮している。

症例 8 (P-5715), 75歳, 女性

組織診断: 慢性日虫性大腸狭窄症

S 状結腸癌の術前診断で手術されたが、切除標本の組織検索では癌病巣はなく、慢性日虫症による腸管狭窄と診断されたものである。日虫卵は消化管壁全層に見られ、特に粘膜下組織に多数群在している。虫卵の多くは変性石灰化したり、卵殻のみとなつている。虫卵周辺には結合組織の増生・硝子化があり、癰痕化しているため結節としての形態を止めず、びまん性にみられ、ポリープ状に

隆起した部も見られる (Photo. 17).

症例 9 (P-444), 61歳, 女性

組織診断: 腺管腺腫

Borrmann 1 型 S 状結腸癌と術前診断され, 外科的に切除された症例である. 直径 5 cm の大きな半球状腫瘍で, 基底部は幅広く, 2 ケ所に短かい茎が見られる. 組織学的に, 腺細胞の異型が見られるが, 基底部はよく保たれており, 良性の腺管腺腫である (Photos. 18, 19). 日虫卵は粘膜下組織を中心に, 固有筋層, 漿膜下組織にも認められる. 虫卵構造は不明となり, 卵殻も壊れたものが多く, 石灰化が強い. 粘膜下層の虫卵周辺は硝子化, 癭痕化が目立っている. 腺腫との関連で注目されることは, 腺腫茎内の粘膜下組織に多数の日虫卵が見られ, 虫卵周囲には腺維化, 硝子化が強い (Photo. 20). しかしポリープの粘膜層内には虫卵はみられない.

考 察

金森 (1898) が日虫症に合併した直腸破壊性腺腫例を初めて報告して以来, 日虫症に大腸癌, 胃癌, 肝癌を合併した症例の報告は多い. 国内では日虫症に合併した大腸 (直腸も含む) 癌の報告は今回の症例を含め約 130 例ある (所・小金澤 (1976), 内藤ら (1978)). 日虫症の大浸淫地である中国でも Tsou, Ying (1958) を始め Wu *et al.* (1960), Chen *et al.* (1965) の日虫症に合併した大腸癌の報告があり, 最近 Chen *et al.* (1980) は 457 例という多数例について大腸癌と日虫症との関連について報告している.

これら日虫症に合併した大腸癌の報告には, 日虫症と消化器癌との関連性について相反する二つの意見があり, 今日なお議論が続いている. その原因は, 大部分の報告が少数例を対象としたものであること, また, 癌の性格上, 癌発生の経過を追跡することが困難であるなどによると考えられる.

今回検討した日虫卵の沈着を伴う大腸悪性腫瘍は 23 例あり, その内訳は 21 例の大腸癌と 2 例の悪性リンパ腫例であった. 大腸の非上皮性悪性腫瘍例に日虫症を伴っていた報告は著者の知る限りでは今回の 2 例が最初で, 大変興味ある症例ではあるが, 今回は 21 例の大腸癌を中心に, 癌と日虫症との関連について考察を加える.

大腸癌の肉眼像では Borrmann 2 型が 85.0% (17/20 例) と最も多く, 組織学的分類では高分化腺癌が全体の 78.3% を占めている. 大腸癌の発生部位は, 直腸・S 状結腸などの下部大腸に 65.2% と好発しているが, この成績は中村ら (1979), 梶谷ら (1974) の大腸癌について

の報告と同様の結果であり, 日虫症を合併した大腸癌の病像, 発生部位に関して特異像は認められなかった. 塘ら (1971), 内藤ら (1978) は日虫症に合併した大腸癌に盲腸癌の頻度が高く, これを一つの特長にあげているが, 今回の検索ではそのような成績を得ることは出来なかった. しかし, 大腸癌症例の年齢別分布に関しては, 日虫症の非流行地域の成績と考えられる梶谷ら (1974) の報告に比して, 今回の成績は 40 歳代, 50 歳代の発症数が多く, 全体として発症年齢の若年化がみられ, 大腸癌についての年齢別日虫卵陽性率も 40 歳代が 33.3% と最高である. 猪口ら (1978) も同様の成績を筑後川流域の日虫症患者で認めており, 中国の Chen *et al.* (1980) も日虫症非合併例の大腸癌症例数が 40 歳代で多かったのに対し, 日虫症合併例の大腸癌症例数は 30 歳代が最も多く, 若年化傾向のある成績を報告し, これを日虫症が癌発生に関連している一つの根拠ともしている.

次に, 大腸癌病巣と日虫卵の存在部位との関連をみると 73.7% (14/19 例) の症例において癌病巣内に日虫卵がみられ, 前報 (1981) で報告した胃癌病巣内における日虫卵検出率 56.6% に比較して高率であった. さらに, 症例の多くが中央に潰瘍を形成している Borrmann 2 型で, 癌病巣と共に管腔内へ日虫卵が脱落したことも考えられ, 癌病巣内に日虫卵の認められなかった 5 例にもこの可能性は否定出来ない.

日虫卵は粘膜固有層 (84.2%), 粘膜下組織 (94.7%) に多く, 前報 (1981) の胃組織所見と比較し, 筋層 (31.6%), 漿膜下層 (26.3%) など消化管全層で, 日虫卵が見られる症例が多かった. 経験した 2 例の大腸狭窄例は, 長期間に多数の日虫卵が腸管壁の全層に産卵され, その周辺の線維化, 硝子化が腸管を肥厚させたことにより, 狭窄をおこしたと考えられる. 同様の症例を内藤ら (1978) は 13 例報告しており, 癌との鑑別も含め注目される疾患である.

癌病巣内に日虫卵がみられたり, 粘膜固有層・粘膜下組織に多く虫卵が見られることにより, 大腸癌の発生に日虫卵が関与していると安易に結論づける論者もあるが, 大腸癌症例の非癌部や非癌症例の大腸粘膜にも多数の日虫卵の介在を見ることも多く, これらの所見のみで日虫症と発癌とを関連づけることは困難である.

ヒト発癌機序がいまだ解明されていない現在, 前癌病変についても多くの議論がある. 臓器特異性のある潰瘍やポリープについてみても, 発生部位, 性状なども充分考慮すべきで, 一概にすべてを癌化への間接所見とみなすことは適当ではない. しかし日虫症と大腸癌の発癌と

の関連性を論ずる上には潰瘍、ポリープを検討することは重要と思われる。

住血吸虫成虫は極めて長期間、門脈系に棲息することが知られており、大島 (1981) は30年以前にのみ感染機会のあつた日虫症に併発した大腸癌患者 (中国人) の癌組織標本内に、ミラシジウム構造の保存された、通常生卵に顕著にみられる PAS 陽性物質 (横山ら, 1974) を含む日虫卵を認めている。このように長期に棲息する成虫が繰返し産卵すれば、虫卵の沈着する消化管壁に炎症が長期間にわたり繰返されることになる。

今回、2例 (症例6, 7) の日虫症に合併した大腸潰瘍例で、潰瘍底に古い日虫卵が見られた。これら症例の潰瘍周辺の粘膜には、いずれも萎縮性変化が見られ、症例7では潰瘍縁の粘膜が粘膜筋板下に異所性に再生していた。川村・風間 (1921) は家兎の日虫症感染実験で腸管上皮のヘテロトピーを認めており、Chen *et al.* (1980) も日虫症を合併する大腸癌では異所性腺管を認める例が多数あつたと報告している。潰瘍性大腸炎例の異所性腺管形成は、潰瘍性大腸炎と大腸癌との関連で論じられることが多い (後述)。

次に、大腸ポリープは前癌性病変となり得るとする意見は多く、またポリープが大きいほどポリープ内に癌病巣を見ることが多い。他方、住血吸虫症がポリープ形成に関与しているとする意見もある。Dimmette *et al.* (1956) はエジプトで直腸・S状結腸のポリープ症例を検討し、良性ポリープ237例中225例はマンソン住血吸虫症患者であり、組織像では腺腫を伴なつたものと伴なわないものが約半数づつであつたと報告して、ポリープ形成と住血吸虫症の関連を指摘している。井内ら (1972) は山梨県内の日虫症患者では非日虫症患者に比して直腸ポリープが高頻度に見られることより、日虫症と大腸ポリープとの関連を指摘している。Chen *et al.* (1980) も日虫症と関連ある大腸癌265例の癌周辺粘膜組織に検討を加え、115例にポリープを認め、日虫症と関連のない大腸癌に比らば Diminutive polyp 45例 (17.0%), Pseudopolyp 21例 (7.9%), inflammatory polyp 16例 (6.0%) が多く、adenomatous polyp 14例 (5.3%), papillary polyp 3例 (1.1%) が少ない結果を得ている。

今回検討した中にも、ポリープを形成したものが数例みられた。症例5は、癌病巣とは離れた場所の粘膜下組織に多数の古い日虫卵がみられ、その周辺は線維硝子化しており、粘膜下組織は肥厚してポリープ像を呈し、粘膜は萎縮性変化をおこしている。症例4の横行結腸癌を合併したポリポーシス例では、これら有茎性の腺管腺腫

の茎に近い粘膜下組織に散在性に古い日虫卵がみられる。1cm以上の大きさの腺管腺腫では、粘膜上皮は細胞配列を保つてはいるものの各所で細胞異型をおこしている。症例9の直径5cmの大きさの腺管腺腫には、ポリープ2カ所の茎の粘膜下組織に多数の古い日虫卵が見られ、ポリープの粘膜上皮の細胞配列はよく保たれてはいるが、細胞異型は強い。症例3の、中央に小さな潰瘍のある隆起の強い Borrmann 2型の高分化腺癌例では癌巣の間質中にも多数の古い日虫卵が見られる。これら日虫卵は、いずれも古く、卵殻のみとなつたり石灰化したものが多く、虫卵の周辺も線維化や硝子化をおこしており、ポリープ形成や癌化後に同部に日虫卵が沈着したと考えるよりは、これら変化の発生前に虫卵が沈着したと考えられる。

今回経験した大腸癌の多くは Borrmann 2型で粘膜層の正常粘膜への移行部は、非隆起部に見られた。この組織像は、Borrmann 2型病変は粘膜下層を中心に癌増殖がおこり、その二次的变化として癌病巣が隆起したのではなく、最初から癌が管腔内へむかつて隆起し、中央部が潰瘍したことを示唆している。

潰瘍性大腸炎の症例のなかには癌化する例があり、報告者により頻度差はあるが、平均3~5%の潰瘍性大腸炎患者に癌化がおこるとされておりこの頻度は一般人の約20~30倍にも達する (吉井: 1978)。Edwards, Truelone (1964) は、潰瘍性大腸炎の癌化率は発病後の5年間は0.33%なのに対して20年以上経過した症例では5.51%と高く、病症期間とも関連する成績や、一般大腸癌に比らば若年で癌化のおこる成績を得ている。潰瘍性大腸炎の癌化に関する組織学的検討は、古くは Dawson *et al.* (1959) により詳細に行なわれている。彼らは、潰瘍性大腸炎患者では、潰瘍と共に Pseudopolyp や adenomatous polyp、さらにはこの移行型を認めており、潰瘍治癒時の再生粘膜が過形成となつてこのような Polyp を形成したとしており、このような Pseudopolyp が adenomatous Polyp、さらには癌化へと進むとしている。最近 Fuson *et al.* (1980) は Polyp の形成よりも、再生腸管粘膜上皮の dysplasia が潰瘍性大腸炎の癌化にとって重要であると述べている。

今回の日虫症に合併した大腸癌の検討により、日虫症と大腸癌の関連性は、潰瘍性大腸炎と大腸癌の関連性に類似したものであることが推測された。潰瘍性大腸炎患者の大腸癌発生年齢は、一般の大腸患者のそれに比して若年化すると言われるが、前述したように今回の結果を含め、日虫症に合併した大腸癌症例に関するいくつかの

報告も同じく若年化する結果を得ている。これは、10歳代またはそれ以前の若い年代に日本住血吸虫に感染し、その後長期間にわたり大腸壁に出来る潰瘍性病変が大腸癌発生にとつて、一つの重要な因子となることを示唆している。

日虫症と大腸癌の関連性について、風間 (1921)、宮川・小宮山 (1962) らは、長年反復された住血吸虫感染で粘膜および粘膜下層に多くの虫卵が沈着し、この虫卵の慢性刺激により癌化がおこるとしているが、今回の検討の結果は日虫卵の消化管への排泄による潰瘍性病変が発癌の母地となると推測される。即ち、粘膜固有層内の成熟虫卵が周辺壊死組織と共に消化管腔へ排泄される時、粘膜上皮の一部も剝離され浅い潰瘍が形成される。また粘膜下組織内の成熟虫卵は周辺壊死組織と共に消化管腔へ排泄され、粘膜下組織にまで達する潰瘍を形成する。その後、これら潰瘍の大部分は潰瘍縁の正常粘膜で修復されるが、長年にわたり潰瘍が繰返されると潰瘍縁において、上皮細胞の過形成が生じ、間質組織の増殖をともなつて Pseudopolyp が形成されたり、粘膜下組織に再生粘膜の異所性腺管が形成されると考えられる。Chen *et al.* (1981) は大腸癌を合併しない日虫症例でも、大腸粘膜に細胞異型が多くみられる結果を得ており、これを裏づけている。これら粘膜上皮の変化が前癌状態として存在し、この中のあるものが癌化すると考えられる。また Pseudopolyp のあるものは引き続いて腺管の過形成をつづけ腺管腺腫になり、その一部が癌化することも考えられる。これら日虫症の際に見られる大腸粘膜の変化が癌化するにあつては、他の因子の関与も十分考慮される必要はあるが、今回の検討では不明であつた。我が国では、今後新たな住血吸虫感染は消滅すると思われるが、長期にわたる住血吸虫感染が大腸癌の発生に関与することは否定出来ず、今後とも引き続き慢性日虫症患者の追跡が必要と考える。

ま と め

1966年4月より1975年3月までの9年間、山梨県甲府盆地内にある3病院の大腸手術材料173例（うち、生検25例）の病理組織像を中心に検討を加えた。

1) 173例の内訳は、大腸悪性腫瘍103例（うち、生検10例）と大腸良性疾患70例（うち、生検15例）であつた。このうち、日虫卵は大腸悪性腫瘍で23例（うち、生検1例）、大腸良性疾患で13例（うち、生検5例）に見られた。

2) 大腸悪性腫瘍例の内訳は、大腸癌21例、malig-

nant lymphoma 2例であつた。大腸良性疾患8例の内訳は、狭窄2例、ポリープ1例、潰瘍2例、その他3例であつた。

3) 大腸癌の主病巣は直腸13例、S状結腸2例と大腸下部に多かつた。

4) 大腸癌19例（生検1例、polypectomy 1例を除く）の肉眼分類では Borrmann 2型が17例（85.0%）と最も多く、組織学的分類では高分化型腺癌が78.3%と多かつた。

5) 19例の大腸癌のうち、癌病巣内に日虫卵を見たものは14例（73.7%）あり、癌病巣より5mm以上離れたところにのみ虫卵をみるものは、わずかに2例であつた。

6) 大腸癌の虫卵沈着部位は、粘膜固有層（84.2%）粘膜下組織（94.7%）に多かつたが、固有筋層（31.6%）漿膜下組織（26.3%）にも比較的多くみられ、一組織切片中にみられる日虫卵数も50個以上のものが66.7%あつた。

7) 日虫症有病地の年齢層別の大腸悪性腫瘍発生率は、無病地に比し若年化の傾向があり、その日虫卵陽性率も40歳代が33.3%と最も高いことより、長期間の大腸の日虫症病変の存在が悪性腫瘍の発生を促進したと思われる。

8) 日虫卵のみられる大腸癌の組織学的検討の結果、大腸において、日虫症が癌発生に関連あるとすれば虫卵そのものによる刺激よりも虫卵排泄の際に出来る慢性潰瘍がより大きく関与すると考えられる。即ち、日虫卵が周辺壊死組織と共に消化管腔へ排泄されるときに出来る潰瘍が長期間繰返されると、その結果一部再生上皮の過形成や異所性形成がおこる。さらにその後におこる異型化が癌へと進展し得ると考えられる。

謝 辞

信州大学医学部第一病理学教室在籍中に本研究の糸口を与えて頂いた故河合博正教授、川原一祐助教授（現、松本歯科大学教授）に、又材料の提供を頂いた宮川外科病院・宮川勝馬病院長、巨摩共立病院・千須和美太郎前病院長、甲府共立病院病理部・畑日出夫部長に、又本研究を行なうにあたり直接御指導を頂き本論文の御校閲を賜わった当教室大島智夫教授に深謝致します。

文 献

- 1) 天野皓昭 (1980) : 山梨県の消化管手術材料にみられた日本住血吸虫症の研究。I. 統計的考察、

- 寄生虫誌, 29, 305-312.
- 2) 天野皓昭 (1981): 山梨県の消化管手術材料にみられた日本住血吸虫症の研究. II. 胃, 十二指腸の病理組織学的考察, 寄生虫誌, 30, 135-149.
 - 3) Chen, M.C., Hu, J.C., Chang, P.Y., Chuang, C.Y., Tsao, P.F., Chang, S.H., Wang, F.P., Chen, T.L. and Chou, S.C., (1965): Pathogenesis of carcinoma of the colon and rectum in schistosomiasis japonica, Chinese Med. J., 84, 513-525.
 - 4) Chen, M. C., Chuang, C. Y., Chang, P. Y., and Hu, J. C., (1980): Evolution of colorectal cancer in schistosomiasis, Cancer, 46, 1661-1675.
 - 5) Chen, M. C., Chang, P. Y., Chuang C. Y., Chen Y.J., Wang, F. P., Tang, Y. C., and Chou. S. C., (1981): Colorectal cancer and schistosomiasis, Lancet, 1, 971-973.
 - 6) 大腸癌研究会編 (1980): 臨床, 病理大腸癌取扱い規約 (改定第2版), 金原出版, 東京.
 - 7) Dawson, I. M. P. and Preyse-Davis, J., (1959): The development of carcinoma of the large intestine in ulcerative colitis, Brit. J. Surg., 47, 113-128.
 - 8) Dimmette, R. M., Elwi, A. M. and Sproat, H. F., (1956): Relationship of schistosomiasis to polyposis and adenocarcinoma of large intestine, Am. J. Clin. Patho., 26, 266-276.
 - 9) Edwards, F.C. and Truelone, S.C., (1964): The course and prognosis of ulcerative colitis. IV. Carcinoma of colon, Gut, 5, 15-22.
 - 10) Fuson, J. A., Farmer, R. G. Hawk, W. A., and Sullivan, B. H., (1980): Endoscopic surveillance for cancer in chronic ulcerative colitis, Am. J. Gastroenterol., 73, 120-126.
 - 11) 猪口嘉三・足達 剛・山内 胖・磯本浩晴・高森邦明・篠原 誠 (1978): 原発性大腸癌と日本住血吸虫症との関係, 医学研究, 48, 93-96.
 - 12) 井内正彦・平賀良彦・早川操子 (1972): 慢性日本住血吸虫症における直腸病変について, 内科, 30, 916-919.
 - 13) 梶谷 銀・高橋 孝 (1974): 腸癌, 日本臨床, 32, 2276-2291.
 - 14) 金森辰次郎 (1898): 腫瘍の原因追求, 東京医学会誌, 12, 32-45.
 - 15) 川村麟也・風間美顕 (1921): 日本住血吸虫寄生に因する家兎の腸管上皮細胞のヘテロトピーに就て, 日病会誌, 11, 510-513.
 - 16) 風間美顕 (1921): 日本住血吸虫症に於ける腸癌に就て並に其れの発生と虫卵との原因的関係について, 癌, 15, 159-228.
 - 17) 宮川勝馬・小宮山知己 (1962): 外科的対象となった消化器日本住血吸虫症の諸相, 外科, 24, 1492-1498.
 - 18) 内藤寿則・神代正道・坂本和義・猪狩民生・中島敏郎・中山和道 (1978): 日本住血吸虫症における肝臓, 消化管病変, 胃と腸, 13, 1717-1726.
 - 19) 中村恭一・加藤洋・菅野晴夫 (1979): ヒトの癌と実験モデル, 大腸癌 (第一版), 144-168, 南江堂, 東京.
 - 20) 大島智夫 (1981): 寄生現象の謎, 日本医事新報, 2969, 126-127.
 - 21) 所 安夫, 小金澤滋 (1976): 癌を随伴した大腸の日本住血吸虫症に関する計測病理組織学的研究, 日消誌, 73, 972-985.
 - 22) Tsou, H. W. and Ying, Y. Y., (1958): A pathologic study of intestinal schistosomiasis associated with cancer, Chinese Med. J., 77, 244-253.
 - 23) 塘 普・小篠俊文・松永正行・伊藤俊雄・二宮藤之・二宮建二 (1971): 日本住血吸虫症と大腸癌・肝臓との関連性について, 久留米医誌, 34, 319-328.
 - 24) 東原 進・畑日出夫 (1980): 甲府盆地における日本住血吸虫症と消化管癌の関係について (抄), 日病会誌, 69, 246.
 - 25) Wu, T.T., Chen, T.H. and Chu, C., (1960): The relationship of schistosomiasis to carcinoma of large intestine, Chinese Med. J., 80, 231-242.
 - 26) 横山 宏・仲田けい子・小宮山進 (1974): 組織内日本住血吸虫卵の染色性について, 寄生虫誌, 23 (増), 80.
 - 27) 吉井隆博 (1978): 潰瘍性大腸炎および Crohn 病と大腸癌, 内科シリーズ No. 30, 大腸癌のすべて, 101-113, 南江堂, 東京.

Abstract

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES ON THE GASTRO-INTESTINAL
SCHISTOSOMIASIS IN THE ENDEMIC AREA OF YAMANASHI
PREFECTURE WITH SPECIAL REFERENCE TO THE
CARCINOGENICITY OF SCHISTOSOME INFECTION
III. HISTOPATHOLOGICAL STUDIES ON THE COLORECTAL LESIONS
WITH SCHISTOSOME EGGS

TERUAKI AMANO

*(Department of Parasitology, School of Medicine, Yokohama City
University, Yokohama, Japan)*

From 1966 to 1975 the author studied 173 cases (including 25 biopsy cases) of surgically operated colorectal diseases in an endemic area of schistosomiasis japonica in Kofu basin, Yamanashi Prefecture and observed histopathologically.

The results were as followed.

1) Out of 173 cases, 103 (including 10 biopsy cases) were colorectal malignant tumors and 70 (15 biopsy cases) were non-malignant colorectal lesions. Out of those cases, schistosome eggs were found in 23 malignant tumors (1 biopsy cases) and 13 non-malignant lesions (5 biopsy cases).

2) Out of 23 malignant cases, 21 were colorectal carcinoma and two were malignant lymphoma. Out of 8 non-malignant cases, 2 were colorectal stenosis and 2 colorectal ulcer and one adenomatous polyp.

3) Colorectal carcinoma with schistosome eggs were mainly found in the lower large intestine (rectum 13 and sigmoid colon 2).

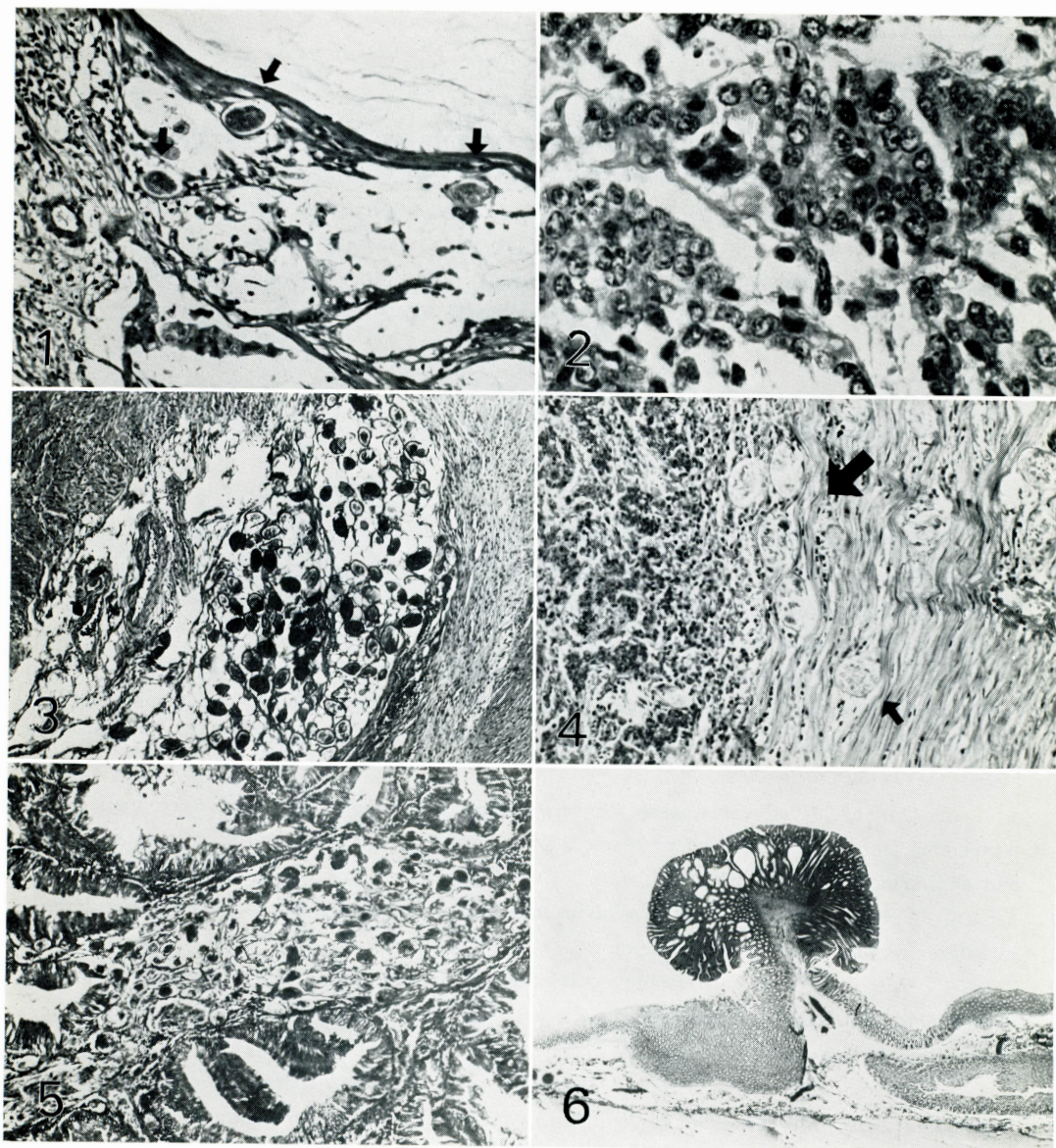
4) Out of 19 colorectal carcinoma, 17 were Borrmann 2 on the macroscopic findings (85.0%) and out of 23 malignant cases, 18 were well differentiated adenocarcinoma on the histological findings (78.3%).

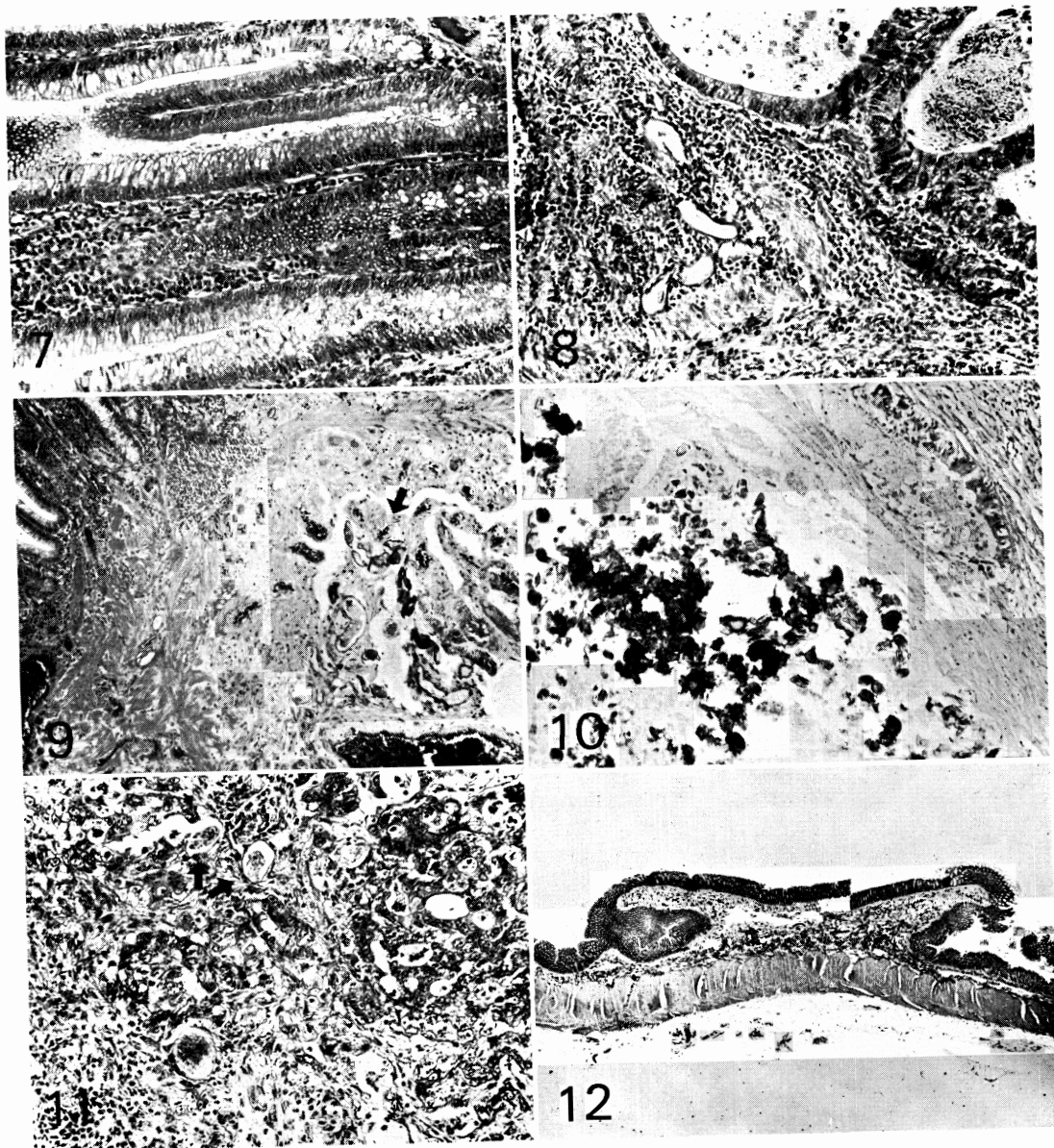
5) Out of 19 cases of colorectal carcinoma, 14 showed schistosome eggs within the tumor focus. On the other hand, in only 2 cases were those eggs seen away from the tumor.

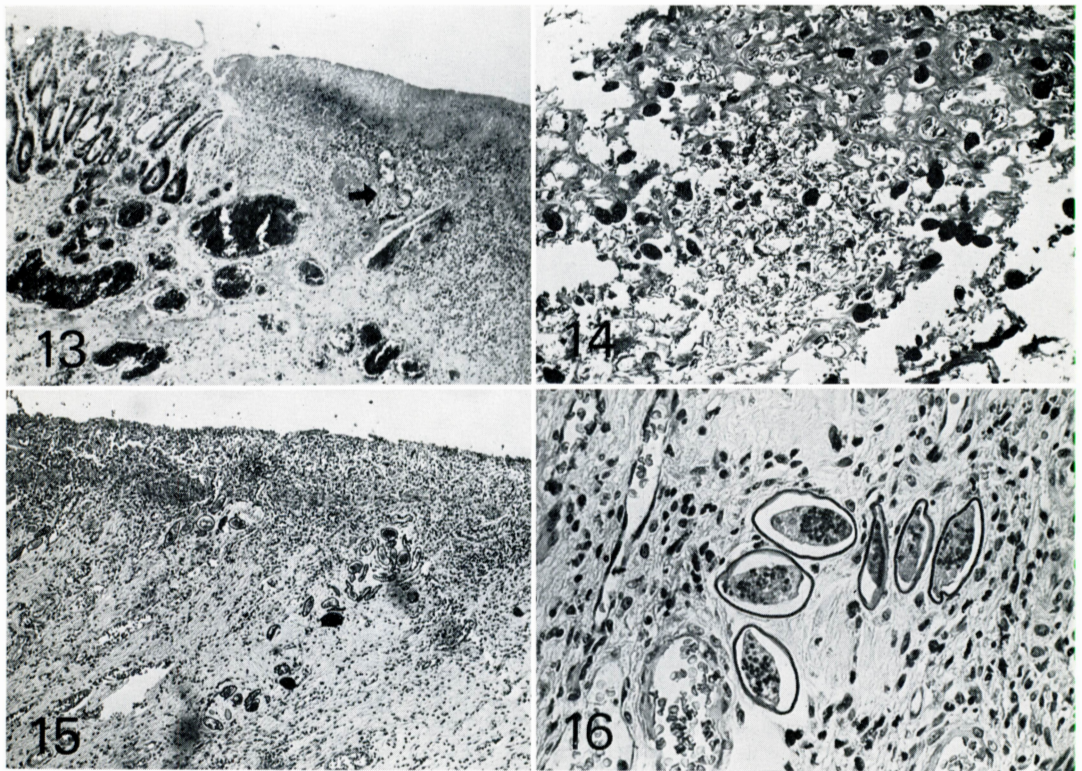
6) The most of schistosome eggs were found in the submucosa (94.7%) and then in the mucosa (84.2%), the muscle layer (31.6%), and the subserosa (26.3%).

7) Malignant colorectal tumors in endemic area were found in more younger generation comparing with those of non-endemic area and the schistosome eggs positive rate in the colorectal carcinoma were highest in the age group from 40 to 49 years old patients (33.3%).

8) From the studies of the colorectal lesions with schistosomiasis, the possibility of carcinogenicity could be suggested as follows; Because of repeated bouts of mucosal and submucosal destruction with migration of schistosome eggs in long term, the regenerated intestinal epithelial cells at the edges of schistosome ulcer transform into hyperplasia and ectopic submucosal glands. Thereafter some of those changes transform into anaplasia as precancerous status and develop into carcinoma.







Explanation of Photographs

Photo. 1 : Case 1

The schistosome eggs in the mucinous adenocarcinoma. $\times 100$

Photos. 2-4 : Case 2

2 Poorly digenerated adenocarcinoma. $\times 400$

3 Multiple schistosome eggs in the subserosa. $\times 40$

4 The schistosome eggs in the muscularis beneath the tumor focus. $\times 100$

Photo. 5 : Case 3

Multiple calcified schistosome eggs in the tumor focus of papillary adenocarcinoma. $\times 40$

Photos. 6-9 : Case 4

6 Pedunculated adenomatous polyp. $\times 3$

7 On the top of adenomatous polyp, the epithelial cells are atypical cellular form, but normal arrangement. $\times 100$

8 Inflammatory cells are present around the schistosome eggs in the tumor focus. $\times 100$

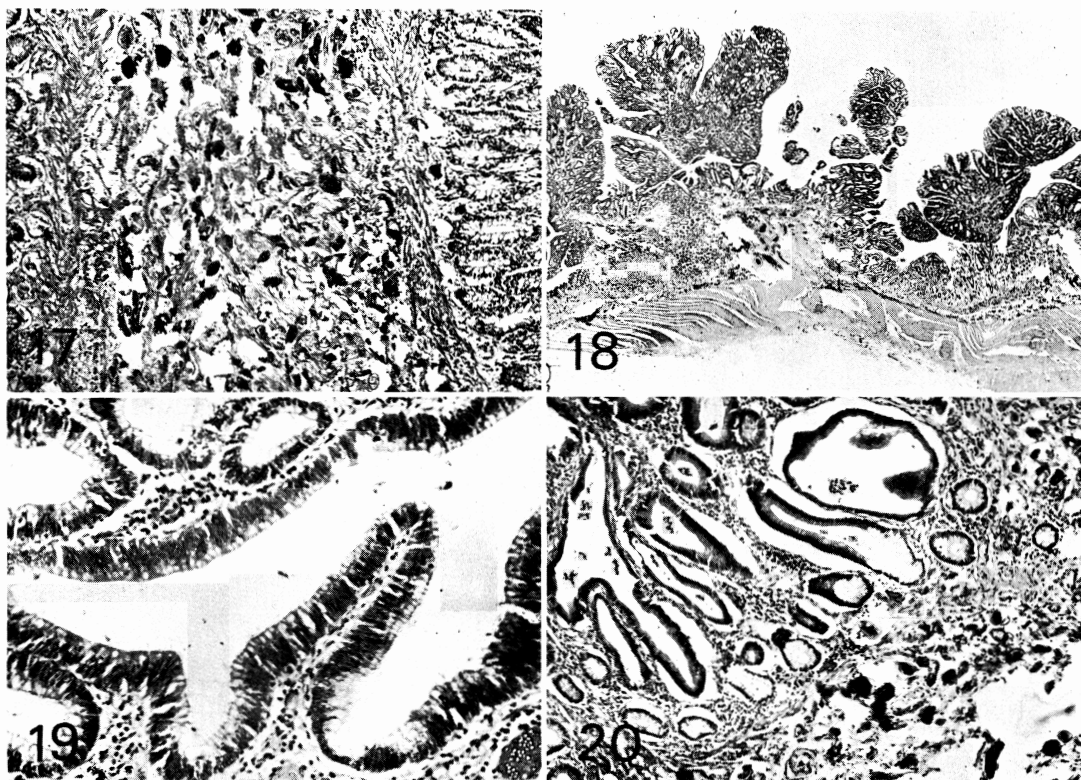
9 The schistosome eggs are present in the submucosa at the base of pedunculated polyp. $\times 40$

Photos. 10-12 : Case 5

10 Multiple calcified schistosome eggs are present in the central necrosis of the tumor focus. $\times 40$

11 The inflammatory cells are present around the schistosome eggs (arrow) in the periphery of the tumor focus. $\times 100$

12 Pseudopolyp is associated with the fibrous tissue around multiple schistosome eggs in submucosa. $\times 3$



Photos. 13, 14 : Case 6

13 The schistosome eggs in the ulcer. $\times 40$

14 Multiple schistosome eggs are present in the subserosa. $\times 40$

Photos. 15, 16 : Case 7

15 The schistosome eggs in the ulcer. $\times 40$

16 The calcified granules in the eggs are seen clearly. $\times 200$

Photo. 17 : Case 8

Multiple schistosome eggs are present in the submucosa. $\times 40$

Photos. 18-20 : Case 9

18 A large adenomatous polyp. $\times 2.5$

19 The epithelial cells of the polyp are atypical cell form, but normal arrangement. $\times 40$

20 Multiple schistosome eggs and fibrous tissue around those eggs are present in the submucosa of polyp. $\times 40$