

## 原著

## 大腸 sm 癌における PCNA, p 53 蛋白発現

金沢 義一 恩田 昌彦 田中 宣威 瀬谷 知子

日本医科大学外科学第 1 教室

## Proliferating Cell Nuclear Antigen and p 53 Protein Expression in Submucosal Invasive Colorectal Carcinoma

Yoshikazu Kanazawa, Masahiko Onda, Noritake Tanaka and Tomoko Seya

First Department of Surgery, Nippon Medical School

## Abstract

In some cases of early colorectal carcinoma, radical surgical resection might be required because of vessel invasion, distant metastasis, or inadequate surgical margin. To characterize submucosal invasive colorectal carcinoma, we investigated expression of PCNA and p 53 protein. Sixty-seven patients who underwent curative resection of submucosal invasive colorectal carcinoma participated in this study. The PCNA labeling index ( PCNA-LI ) is determined at the deepest lesion of carcinoma. The expression of PCNA and p 53 protein were analyzed according to clinicopathological factors. 1 )The PCNA-LI was correlated to histological grade, depth of invasion or vessel invasion in polypoid type. 2 ) The flat type had significantly higher PCNA-LI (  $65.1 \pm 8.2\%$  ) and p 53 protein expression ( 69.6% ) than the polypoid type. 3 ) The PCNA-LI was higher in cases with lymph node metastasis than in these without lymph node metastasis. 4 ) Overexpression of the p 53 protein was detected in all cases with liver metastasis. Our results suggest that in order to determine the treatment for the patients with submucosal invasive colorectal carcinoma, the expression of PCNA and p 53 protein may be a useful biologic marker ( J Nippon Med Sch 2000; 67: 242-249 )

Key words: submucosal invasive carcinoma, proliferating cell nuclear antigen ( PCNA ), p 53 protein, immunohistochemistry

## 緒言

近年, sm 癌に対して内視鏡的切除や局所切除が選択される症例が増加してきている. その結果切除標本における病理組織学的所見から追加切除が必要か否か, その後の治療方針を決定することが困難な場合がある. 一般に癌の予後は病理組織学的進行度とともに癌細胞自体の生物学的悪性度によって左右される. しかし, sm 癌の悪性度評価の指標については未だ議論

の多いところである<sup>1-5</sup>. Proliferating cell nuclear antigen ( PCNA ) は大腸癌の細胞動態および癌の進展様式を観察する上で重要とされている<sup>6</sup>. また, p 53 遺伝子異常は大腸癌発生の因子であるほか, 大腸癌の悪性度あるいは予後因子として注目されている<sup>7-9</sup>. そこで, 大腸 sm 癌における先進部組織像と PCNA 発現との関係, および p 53 蛋白発現からみた大腸 sm 癌の悪性度について検討したので報告する.

## 研究対象および方法

## (1) 対象

日本医科大学第 1 外科で外科的に切除された大腸 sm 癌 67 例 ( 隆起型 44 例, 表面型 23 例 ) を対象とし

Correspondence to Yoshikazu Kanazawa, First Department of Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan  
Journal Website ( <http://www.nms.ac.jp/jnms/> )

た。

(2) 方法

腫瘍は大腸癌取扱い規約<sup>10</sup> に準じて、肉眼型別に隆起型( polypoid type )と表面型( flat type )に分類した。

切除標本を 10% 中性緩衝ホルマリン液で 12 時間から 24 時間固定し、パラフィン包埋後、薄切し連続切片を作製した。組織学的染色は Hematoxylin Eosin( HE )染色を行い、腫瘍における優位組織型および先進部組織型を比較した。また、先進部組織型と腫瘍径、壁深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲およびリンパ節転移、肝転移など各因子との関連性を検討した。なお、深達度分類は工藤らの分類<sup>11</sup> を用いて sm 1~3 と 3 分し、さらに sm1 を sm-slight, sm2 および sm3 を sm-massive と 2 つに大別した。

免疫組織学的染色には、avidin-biotin peroxidase complex( ABC 法)を用いた。脱パラ後、内因性ペルオキシダーゼのブロックのため、30% 過酸化水素水 1.5 ml 加純メタノール溶液 150 ml に 30 分間インキュベートし、リン酸緩衝液( PBS )にて 5 分間、3 回洗浄後、10% ウサギ正常血清で処理した。続いて抗 PCNA モノクローナル抗体 ( PC-10 , DAKO , Glostrup , Denmark ) および抗 p 53 モノクローナル抗体 ( DO-7 , No-

vocastra Lavo., Newcastle Univ. )を滴下し 4 下で 24 時間反応させた。PBS にて洗浄後、ピチオン化 anti-mouse IgG で 20 分間反応させた。さらに PBS にて 5 分間 3 回洗浄後、peroxidase-conjugated streptavidin と反応させ、1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 加 diaminobenzine( DAB )にて発色させた。水洗後、Mayer-Hematoxylin にて核染色し、透徹後封入した。negative control には、一次抗体にかえて正常マウス IgG を用いたものを使用した。

PCNA 標識率( PCNA Labeling Index( PCNA-LI ) )は癌細胞 1,000 個における PCNA 染色陽性細胞数の比率( % )とし、腫瘍内の優位組織型部と先進部の 2 力所において比較検討した。また、p 53 蛋白の発現は腫瘍内において 30% 以上の陽性細胞を認める腫瘍を p 53 蛋白過剰発現陽性とし、PCNA-LI および p 53 過剰発現と転移危険因子との関連性を検討した。

統計学的処理は  $\chi^2$  検定および generalized Wilcoxon test 用い、p<0.05 を有意差ありとした。

結 果

1. 肉眼型による分類

大腸 sm 癌を肉眼型別に分類すると、隆起型は 44 例、表面型は 23 例で、男女比に差は認めなかったが、腫瘍最大径( mean  $\pm$  SD )は表面型( 16.7  $\pm$  6.8 mm )が隆起型( 25.3  $\pm$  15.5 mm )に比して有意に小さかった( p<0.001 )( Table 1 )。

2. 肉眼型と壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移および肝転移

肉眼型別に壁深達度をみると、隆起型では 44 例中 sm 1 が 31 例( 70.5% )であったが、表面型では逆に sm

Table 1 Clinical characteristics according to macroscopic classification

	Polypoid type	Flat type
No. of cases	44	23
Age	63.7 $\pm$ 12.7	68.1 $\pm$ 8.3
Sex( M : F )	30 : 14	14 : 9
Tumor size( mm )	25.3 $\pm$ 15.5	16.7 $\pm$ 6.8

\* p < 0.001

Table 2 Correlation of macroscopic type and depth, vessel invasion and metastasis

		Polypoid type (%)	Flat type (%)
Depth of invasion	sm-slight	sm1	31( 70.5 )
		sm2	4( 17.4 )
		sm3	9( 26.1 )
	sm-massive	sm2 + sm3	13( 56.5 )
		13( 29.5 )	19( 82.6 )
Vessel invasion	lymphatic invasion	ly( + )	8( 18.2 )
	vessel invasion	v( + )	5( 11.4 )
Lymph node metastasis	n( + )	2( 4.5 )	3( 13.1 )
Liver metastasis	H( + )	2( 4.5 )	2( 8.7 )

\* p < 0.001

3 が 13 例 ( 56.5% ) を占めた . sm 2 と sm 3 の sm-massive 症例は表面型が 82.6% を占め , 隆起型に比べて壁深達度の進んだ例が多く認められた (  $p < 0.001$  ) ( Table 2 ) .

脈管侵襲陽性例 , リンパ節転移陽性例および肝転移例では有意差はないが表面型で高い傾向が認められた .

### 3 . 優位組織型と先進部組織型

同一腫瘍内において優位組織型と先進部組織型が同じである症例が 50 例 ( 75% ) , 異なる症例が 17 例 ( 25

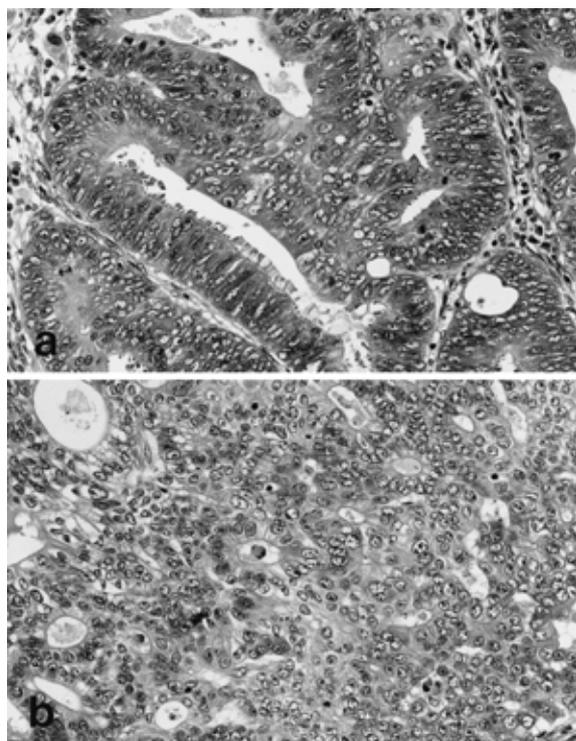


Fig . 1 a: H&E staining. Well differentiated carcinoma was seen in the dominant Lesion.  $\times 200$ . b: Moderately differentiated carcinoma was seen in the deepest lesion ( HGM type ) .  $\times 200$

% ) に認められた ( Fig. 1 ) . 先進部組織型が高分化腺癌 ( well ) である腫瘍を Low grade malignancy type ( LGM type ) とし , 先進部組織型が中分化腺癌 ( mod ) 以下の腫瘍を High grade malignancy type ( HGM type ) とすると , LGM type は 41 例 ( 61.3% ) , HGM type は 26 例 ( 39.7% ) であった ( Table 3 ) .

### 4 . 先進部組織型と病理組織学的所見 ( Table 4 )

#### ( 1 ) 先進部組織型と壁深達度

先進部組織型と壁深達度との関係を検討した ( Table 4 ) . LGM type 41 例中 sm-slight は 34 例 ( 82.9% ) , sm-massive は 7 例 ( 17.1% ) であるのに対し , HGM type 26 例では sm-slight は 1 例 ( 3.8% ) , sm-massive は 25 例 ( 96.2% ) と sm-massive がほとんどを占めた (  $p < 0.001$  ) .

#### ( 2 ) 先進部組織型と脈管侵襲 , リンパ節および肝転移

脈管侵襲 , リンパ節転移 , 肝転移ともに LGM type に比し HGM type において陽性頻度が高くなる傾向がみられた . また , LGM type においてリンパ節転移陽性であった 3 例中 2 例は壁深達度が sm-massive の症例であった .

#### ( 3 ) 先進部組織型と肉眼型

先進部組織型と肉眼型との関係を検討すると , 隆起型では LGM type が 33 例 ( 75.0% ) , HGM type が 11 例 ( 25.0% ) であった . 一方 , 表面型では LGM type が 8 例 ( 34.8% ) , HGM type が 15 例 ( 65.2% ) と隆起型とは逆に HGM type の頻度が有意に高率であった (  $p < 0.005$  ) .

### 5 . PCNA-LI

#### ( 1 ) 肉眼型と PCNA-LI

PCNA は免疫組織化学的に細胞の核が濃染される ( Fig. 2 ) . 大腸 sm 癌における PCNA-LI を肉眼型別に

Table 3 Histological grade and depth of invasion

Histological grade in deepest lesion	( Dominant lesion Deepest lesion )		No. of cases
	well	well	
Low grade malignancy type ( 41 )	well	well	41
High grade malignancy type ( 26 )	well	mod	11
		por	3
		muc	2
	mod	mod	8
		por	1
		por	1

well: well differentiated adenocarcinoma. mod: moderate differentiated adenocarcinoma. por: poorly differentiated adenocarcinoma. muc: mucinous carcinoma

Table 4 Correlation between histological grade in deepest lesion and histopathological factors

Histological grade in deepest lesion		LGM type (41 cases)	HGM type (26 cases)
Depth of invasion			
sm1	sm-slight	34(82.9%)	1(3.8%)
sm2	sm-massive	7(17.1%)	25(96.2%)
sm3			
Vessel invasion			
	ly(+)	7(17.1%)	10(38.5%)
	v(+)	4(9.8%)	7(26.9%)
Metastasis			
Lymph node metastasis	n(+)	3(7.3%)	2(7.7%)
Liver metastasis	h(+)	0	4(15.4%)
Macroscopic type			
	Polypoid type	33(75.0%)	11(25.0%)
	Flat type	8(34.8%)	15(65.2%)

\* p < 0.0001 \*\* p < 0.005

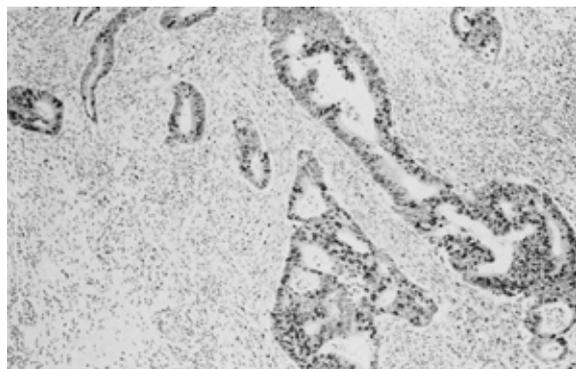


Fig. 2 Immunohistochemical staining of PCNA using a monoclonal antibody PC-10 in the deepest lesion of submucosal carcinoma.

優位組織型部と先進部で比較検討した .PCNA-LI は隆起型, 表面型ともに優位組織型部よりも先進部において, さらに先進部では隆起型よりも表面型において有意に高率であった (p<0.0001 p<0.05 〓 Table 5).

(2) 各組織学的因子と PCNA-LI との関係 (Table 6)

壁深達度別に PCNA-LI をみると隆起型では sm 1: 55.2 ± 10.1%, sm 2: 66.7 ± 8.8%, sm 3: 67.0 ± 9.1% と, sm-massive の例で有意に PCNA-LI が高率であった (p<0.01, p<0.05). 一方, 表面型では壁深達度別に差は認められなかったが, いずれの深達度でも隆起型の sm-massive と同様の標識率であった.

先進部組織型別では隆起型において mod が well に比し有意に高かったが (p<0.05), 表面型では各組織型間で差はなくいずれも隆起型の well における PCNA-

LI よりも高い傾向が認められた.

この傾向は脈管侵襲においても同様であった.

(3) リンパ節転移および肝転移と PCNA-LI

リンパ節転移および肝転移の有無における PCNA-LI は隆起型, 表面型ともにリンパ節転移陽性例で陰性例より PCNA-LI が高くなる傾向が認められた. しかし, 肝転移の有無との関係において差は認められなかった (Table 7).

6. p 53 蛋白過剰発現

p 53 蛋白の発現は癌細胞の核に一致してみられ, 腫瘍における発現部位は優位組織型, 先進部組織型に関係なく認められた (Fig. 3).

(1) 肉眼型と p 53 蛋白過剰発現

p 53 蛋白の過剰発現は sm 癌 67 例中 24 例 (35.8%) に認められ, 肉眼型別に隆起型では 44 例中 8 例 (18.2%), 表面型では 23 例中 16 例 (69.6%) で, 表面型における過剰発現が隆起型に比して有意に高率であった (p<0.001 〓 Table 5).

(2) 各組織学的因子と p 53 蛋白過剰発現

隆起型, 表面型ともに壁深達度, 先進部組織型, 脈管侵襲など組織学的因子と p 53 蛋白過剰発現の間に相関は認められなかったが, 隆起型に比し表面型で発現が高かった (Table 8).

(3) リンパ節転移および肝転移

隆起型, 表面型とも症例が少ないため有意差はないものの, リンパ節転移陽性例では隆起型で 50%, 表面型で 100% と p 53 蛋白過剰発現の頻度が高かった. また, 肝転移症例において隆起型, 表面型とも p 53 蛋白

Table 5 PCNA labeling index and p53 protein overexpression according to macroscopic classification

Macroscopic type	No. of cases	PCNA-LI(%)		p53 protein overexpression (%)
		Dominant mean $\pm$ SD (%)	Deepest mean $\pm$ SD (%)	
Polypoid type	44	43.6 $\pm$ 13.4	58.7 $\pm$ 11.0	8 (18.2%)
Flat type	23	43.8 $\pm$ 13.5	64.6 $\pm$ 7.7	16 (69.6%)

\* p < 0.0001, \*\* p < 0.05

Table 6 Correlation between PCNA-LI and histopathological findings in polypoid and flat type

	Polypoid type		Flat type	
	No.	PCNA-LI(%)	No.	PCNA-LI(%)
Depth of invasion				
sm1	31	55.2 $\pm$ 10.1	4	60.9 $\pm$ 11.8
sm2	7	66.7 $\pm$ 8.8	6	64.8 $\pm$ 3.9
sm3	6	67.0 $\pm$ 9.1	13	65.6 $\pm$ 7.9
Histological type in deepest lesion				
well	33	56.8 $\pm$ 10.8	8	61.4 $\pm$ 9.3
mod	6	66.3 $\pm$ 8.0	13	67.1 $\pm$ 5.7
por	3	65.8 $\pm$ 13.2	2	61.5 $\pm$ 11.2
muc	2	55.9 $\pm$ 13.4		
Lymphatic invasion				
ly(-)	36	56.6 $\pm$ 10.3	14	63.0 $\pm$ 7.4
ly(+)	8	68.1 $\pm$ 9.6	9	67.1 $\pm$ 8.0
Vessel invasion				
v(-)	39	57.8 $\pm$ 11.3	17	64.3 $\pm$ 7.7
v(+)	5	65.8 $\pm$ 4.8	6	65.5 $\pm$ 8.5

\* p < 0.01, \*\* p < 0.05

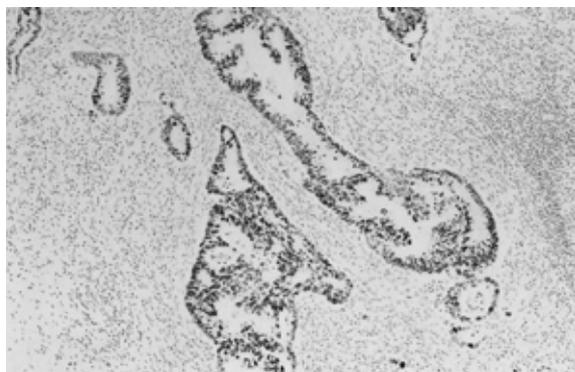


Fig. 3 Overexpression of p53 protein using a monoclonal antibody DO-7 in the deepest lesion of submucosal carcinoma. Nuclear staining is positive in almost all cancer cells.

の発現頻度は100%であった (Table 7)。

### 考 察

大腸内視鏡あるいは超音波内視鏡などによる診断、治療の技術の進歩にともない、大腸早期癌は内視鏡的切除や局所切除が施行される例が増加してきた。大腸sm癌のなかにはリンパ節転移や肝転移をきたす症例もあり、転移陽性sm癌の頻度は約10%と報告され<sup>1-5</sup>、リンパ節郭清を含めた腸切除術が追加選択される場合もある。一般に、転移陽性sm癌の病理組織学的危険因子は、断端陽性、脈管侵襲陽性、壁深達度(sm2,3)および組織型では低・中分化癌があげられている<sup>5</sup>。組織型の診断は大腸癌取扱い規約<sup>10</sup>に従ってその

Table 7 Correlation between PCNA-LI, p53 protein overexpression and Lymph node, liver metastasis

macroscopic type	No. of cases	PCNA-LI (mean $\pm$ SD%)	p53 protein overexpression( % )
polypoid type			
LN meta( - )	42	58.0 $\pm$ 10.8	7( 16.7 )
meta( + )	2	72.8 $\pm$ 4.5	1( 50.0 )
Liver meta( - )	42	58.4 $\pm$ 10.8	6( 14.3 )
meta( + )	2	64.1 $\pm$ 18.2	2( 100 )
flat type			
LN meta( - )	20	63.9 $\pm$ 7.6	13( 65.0 )
meta( + )	3	70.0 $\pm$ 7.5	3( 100 )
Liver meta( - )	21	65.0 $\pm$ 7.7	14( 66.7 )
meta( + )	2	60.2 $\pm$ 9.4	2( 100 )

Table 8 Correlation between p53 protein overexpression and histopathological findings in polypoid and flat type

	Polypoid type		Flat type	
	No.	p53 protein overexpression( % )	No.	p53 protein overexpression( % )
Depth of invasion				
sm1	31	4( 12.9 )	4	3( 75.0 )
sm2	7	2( 28.6 )	6	5( 83.3 )
sm3	6	5( 15.2 )	13	8( 61.5 )
Histological type in deepest lesion				
well	33	5( 15.2 )	8	6( 75.0 )
mod	6	1( 16.7 )	13	10( 76.9 )
por	3	2( 66.7 )	2	0
muc	2	0		
Lymphatic invasion				
ly( - )	36	5( 13.9 )	14	10( 71.4 )
ly( + )	8	3( 37.5 )	9	6( 66.7 )
Vessel invasion				
v( - )	39	7( 17.9 )	17	12( 70.6 )
v( + )	5	1( 20.0 )	6	4( 66.7 )

量的優位性に基づいてなされるが、大腸癌における腫瘍内の組織多様性について、その頻度は32%との報告もあり<sup>12,13</sup>、腫瘍先進部におけるより低分化な組織の混在や、buddingなどの微細な所見と共に転移や再発に密接に関連するといわれている<sup>14-16</sup>。そこで、大腸sm癌において腫瘍先進部の病理組織学的所見とPCNA、p53蛋白発現との関連を検討した。

大腸早期癌は形態学的に表面型、隆起型および陥凹型に大きく分類される<sup>10</sup>。このうち表面型は隆起型に比して粘膜下層にmassiveに浸潤し、急速に進展する傾向が強く、またリンパ節転移を有する可能性が高く悪性度の高い腫瘍とされている<sup>4,17,18</sup>。我々の結果でも表面型は隆起型に比して腫瘍径は小さく、また壁深達

度がsm-massiveであり、先進部組織型がHGM typeである例が有意に多く認められた。また、脈管侵襲陽性例が表面型でより多い傾向が認められ、隆起型に比して病理組織学的に悪性度の高い腫瘍であると考えられた。

大腸sm癌67例における先進部組織型は、その優位組織型と同等か、より低分化の組織型であるかによってLGM typeとHGM typeに大別した。HGM typeはLGM typeに比し壁深達度がsm-massiveである症例がほとんどを占め、脈管侵襲陽性例の頻度が高かった。腫瘍先進部の組織型の重要性に関して、滝沢ら<sup>19</sup>は高分化腺癌の先進部で他の組織型が混在しているか否かで高分化腺癌を二分し、先進部組織型が低分化で

あるものは、高分化であるものに比してリンパ節転移が高率であり予後不良であると述べている。同様のことは望月ら<sup>15</sup>、石井ら<sup>16</sup>も報告しており、腫瘍先進部におけるより低分化な組織学的所見はリンパ節転移、遠隔転移あるいは再発の危険因子となることを指摘している。本研究におけるリンパ節転移陽性例をみると HGM type, LGM type で症例が少ないこともあり有意差は認められなかったが、LGM type の 3 例中 2 例は深達度が sm-massive の症例であり、また肝転移は HGM type にのみ認められたことより、HGM type は LGM type に比して悪性度が高い可能性が示唆され、先進部組織型を大別することは有用であると考えられた。

悪性腫瘍の発育は細胞が DNA 合成を盛んに行い、細胞分裂によって cell loss を上回る過剰な細胞数を増加させることにより成長を遂げることにある<sup>6</sup>。PCNA はリーディング鎖合成における DNA polymerase  $\delta$  の補助因子として機能し<sup>20</sup>、一般に細胞周期の G1 後期より S 期にかけて細胞核内に蓄積するといわれている<sup>21</sup>。そこで PCNA-LI を増殖 marker として、優位組織型部、腫瘍先進部の 2 箇所における PCNA-LI を検討し、肉眼型別に組織学的因子と比較検討した。

消化器癌と PCNA-LI との相関性の報告は多く、胃癌において Yonemura ら<sup>22</sup> は PCNA-LI と腫瘍径、漿膜浸潤、リンパ節転移および腹膜転移の有無との関連性を、また Mori ら<sup>23</sup> も腫瘍径、肉眼型、深達度、リンパ節転移、脈管侵襲、stage、根治度および予後に有意な相関があると報告している。さらに Nakae ら<sup>24</sup> は大腸癌においてリンパ管侵襲、腹膜転移、肝転移、および Dukes 分類に相関すると述べている。

我々の結果では隆起型、表面型ともに PCNA-LI は先進部において有意に高率であった。肉眼型別でみると隆起型においては massive な浸潤を示すもの、HGM type であるものにおいて PCNA-LI が高率であった。また、脈管侵襲ではリンパ管、静脈侵襲陽性例で PCNA-LI が有意に高率であった。一方、表面型においては sm-massive およびリンパ管侵襲陽性例で高い傾向が認められたが、先進部組織型および静脈侵襲などの組織学的因子と PCNA-LI との間に相関は認められなかった。しかし、腫瘍全体でみると表面型では隆起型に比し PCNA-LI が高率で増殖性が高く、隆起型と表面型の間には癌の発生機転および進展、あるいは生物学的悪性度の相違が示唆された。リンパ節転移陽性例では有意差は認められないものの PCNA-LI が高率であり、PCNA-LI はリンパ節転移を予測する上でも有

用な marker となりうる可能性が示唆された。

mutant-p 53 は発癌のみならず予後とも関連すると報告され<sup>8,9</sup>、大腸癌では血行性転移を有する症例のほとんどに 17p と 18q の対立遺伝子欠失がみられ、欠失が認められなかった症例に比して予後が不良であったとする報告がある<sup>25</sup>。免疫組織化学的染色による p 53 蛋白過剰発現は、p 53 遺伝子異常と相関する<sup>7,26</sup>。

p 53 蛋白過剰発現は隆起型および表面型ともに深達度、先進部組織型および脈管侵襲など各組織学的危険因子と相関はみられなかった。しかし、その過剰発現症例の陽性率は肉眼型別に隆起型では 18.2% であるのに対し、表面型では 64.6% と明らかに高率であった。このことは mutant-p 53 は癌細胞の異型度およびその進展には関与せず、Vogelstein ら<sup>27</sup> が報告した Adenocarcinoma sequence とは異なった癌の発生過程、すなわち de novo 癌の発癌過程があることを示唆しているものと考えられる。リンパ節転移陽性例における p 53 蛋白過剰発現陽性率は、隆起型で 50%、表面型で 100%、非転移例ではそれぞれ 16.7%、14.3% であった。同様に肝転移例における発現率は隆起型、表面型ともに 100% であった。以上より p 53 蛋白過剰発現は大腸 sm 癌における転移の予測に有用な marker となり得る可能性が示唆された。

## 結 論

外科的に切除された大腸 sm 癌 67 例の悪性度を検討にあたり、先進部組織型に着目し HGM type と LGM type に大別し、臨床病理学的、PCNA-LI および p 53 蛋白過剰発現を免疫組織学的に検討した。

1) 肉眼的に表面型は隆起型に比して先進部組織型、深達度、脈管侵襲などの転移陽性となる危険因子を有する頻度は高率であった。

2) HGM type の場合、深達度が深いか脈管侵襲陽性であることが多かった。

3) 癌先進部の PCNA-LI は隆起型において各組織学的因子との相関性を認めたが、表面型では先進部組織型、深達度とは無関係に PCNA-LI は高率で増殖能の相違が考えられた。

4) p 53 蛋白過剰発現は隆起型、表面型ともに組織学的悪性度とは相関性はなかったが、肝転移例においては 100% の発現率であった。

以上より大腸 sm 癌を評価するうえで先進部組織型を HGM type、または LGM type と大別することは有用であり、PCNA 標識率および p 53 蛋白過剰発現は腫瘍組織の悪性度の marker となりうる可能性が示唆さ

れた。

### 文 献

1. 板橋正幸, 井垣弘康, 廣田映五, 半田 豊, 牛尾恭輔, 山田達哉, 小黒八七男, 北條慶一, 森谷宣皓, 杉原健一, 赤須孝之: 転移陽性大腸 sm 癌の病理形態学的特徴. 胃と腸 1991; 26: 905 910.
2. Coverlizza S, Risao M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM: Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. Cancer 1989; 64: 1937 1947.
3. Kyzer S, Begin LR, Gordon PH, Mitmaker B: The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma. Cancer 1992; 70: 2044 2050.
4. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E: Early colorectal carcinoma with special reference to its developmen de novo. Cancer 1989; 64: 1138 1146.
5. 武藤徹一郎, 西澤 護, 小平 進, 下田忠和, 多田正大: 大腸 sm 癌アンケート集計報告; sm 癌の転移リスクファクターを求めて. 胃と腸 1991; 26: 911 918.
6. Paspatis GA, Karamanolis DG, Vasilakaki T, Zizi A, Xourgias V, Elemenoglou I, Hadziyannis SJ: Proliferative activity in colonic adenomas as a predictor of metachronous adenomas as assessed by proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry. Am J Gastroenterol 1995; 90: 597 602.
7. Cunningham J, Lust JA, Schaid DJ, Bren GD, Carpenter HA, Rizza E, Kovach JS, Thibodeau SN: Expression of p 53 and 17 p allelic loss in colorectal carcinoma. Cancer Res 1992; 52: 1974 1980.
8. Yamaguchi A, Nakagawara G, Kurosaka Y, Nishimura G, Yonemura Y, Miyazaki I: p 53 immunoreaction in endoscopic biopsy specimens of colorectal cancer and its prognostic significance. Br J Cancer 1993; 68: 399 402.
9. Nathanson SD, Linden MD, Tender P, Zarbo RJ, Jacobsen G, Nelson LT: Relationship among p 53, stage, and prognosis of large bowel cancer. Dis Colon Rectum 1994; 37: 527 534.
10. 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版 1994; 金原出版, 東京.
11. 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聡, 山本睦生, 小山 真, 武藤輝一: 大腸 sm 癌の sm 浸潤の分析と治療方針; sm 浸潤度分類について. 胃と腸 1984; 19: 1349 1356.
12. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, Dozois RR, Wolff BG, Pemberton JH, Beart RW Jr, Jacques LF: The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1991; 34: 323 328.
13. 白水和雄, 磯本浩晴, 諸富立寿, 荒木靖三, 笹富輝男, 赤木由人, 掛川暉夫: 大腸癌における組織形態学的多様性の意義. 日本大腸肛門病会誌 1992; 45: 855 862.
14. 長谷和生: 直腸癌先進部の biological attitude を示す組織学的所見の予後規定因子としての意義に関する研究. 日外会誌 1993; 94: 1022 1032.
15. 望月英隆, 長谷和生, 柳生利彦: 大腸 sm 癌における先進部組織異型度とリンパ節・遠隔転移. 胃と腸 1994; 29: 1143 1150.
16. 石井慶太, 岡部 聡, 中島和美, 安藤昌之, 若山 宏, 高相 進, 金子慶虎, 竹村克二, 遠藤光夫: 大腸の早期癌の検討. 日消外会誌 1986; 19: 2050 2056.
17. Kuramoto S, Oohara T: Flat early cancers of the large intestine. Cancer 1989; 64: 950 955.
18. Minamoto T, Mai M, Ogino T, Sawaguchi K, Ohta T, Fujimoto T, Takahashi Y: Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1035 1039.
19. 滝沢 健: 直腸癌の予後因子に関する病理組織学的研究: 組織型と細胞性間質反応を中心に. 日本大腸肛門病会誌 1989; 42: 190 201.
20. Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonal-Bravo H: Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase- $\delta$ . Nature 1987; 326: 515 517.
21. Zuber M, Tan EM, Ryoji M: Involvement of proliferating cell nuclear antigen (cyclin) in DNA replication in living cells. Mol Cell Biol 1989; 9: 57 66.
22. Yonemura Y, Kimura H, Fushida S, Tagawa K, Nakai Y, Kaji M, Fonseca L, Yamaguchi A, Miyazaki I: Analysis of proliferative activity using anti-proliferating cell nuclear antigen antibody in gastric cancer tissue specimens obtained by endoscopic biopsy. Cancer 1993; 71: 2448 2453.
23. Mori M, Kakeji Y, Adachi Y, Moriguchi S, Maehara Y, Sugimachi K, Jessup JM, Chen LB, Steele GD Jr: The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen in clinical gastric cancer. Surgery 1993; 113: 683 690.
24. Nakae S, Nakamura T, Shirono J, Yoshioka H, Ikegawa R, Miyamura K, Kawasaki K, Saitoh Y, Tabuchi Y: Analysis of proliferative activity using antiproliferating cell nuclear antigen antibody in colorectal cancer. J Sur Oncology 1995; 60: 149 153.
25. Kern SE, Fearon ER, Tersmette KW, Enterlinr JP, Leppert M, Nakamura Y, White R, Vogelstein B, Hamilton SR: Allelic loss in colorectal carcinoma. JAMA 1989; 261: 3099 3103.
26. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Paraskeva C, Markowitz S, Willson JK, Hamilton S, Vogelstein B: p 53 gene mutations occur in combination with 17 p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. Cancer Res 1990; 50: 7717 7722.
27. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL: Genetic alterations during colorectal tumor development. N Eng J Med 1988; 319: 525 532.

( 受付 : 2000 年 4 月 6 日 )

( 受付 : 2000 年 5 月 11 日 )