大腸癌発生増殖に及ぼす便流の影響に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 冨田, 冨士夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7887

金沢大学十全医学会雑誌　第95巻　第4号　635～653（1986）

大腸癌発生増殖に及ぼす便流の影響に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座（主任：宮崎逸夫教授）
冨　田　冨士夫

（昭和61年7月2日受付）

大腸癌発生増殖と糞便の因果関係を究明する目的で，N-メチル-N'ニトロ-N-ニトロソグアニジン（N-methyl-N'-nitoro-N-nitorosoguanidine, MNNG）誘発大腸癌において便流遮断の影響を検討するとともに，発癌物質MNNG注腸投与後の便流期間ならびに便流遮断期間の変化がその後の大腸癌発生増殖に如何なる影響を及ぼすかについて検討した．実験動物はウイスター系雄性ラットを用い，回盲部より2 cm肛門側で人工肛門を造設することによって同部より末梢側大腸癌の便流遮断を図り，便流遮断モデルとした．また，MNNG注腸投与後，経時的に人工肛門を造設し便流期間の影響を，更に，MNNG注腸投与直後に造設された人工肛門を経時的に閉鎖し便流の再開通を図り，MNNG投与後の便流遮断期間の影響を検索した．MNNGは0.25%水溶液1 mlを2週間連日（総量35 mg/匹）自然肛門より注腸投与し，実験開始30週目に全群屠殺剖検して得られた大腸腫瘍につき検討した．その結果，腫瘍，癌腫発生率は便流非遮断群のそれぞれ78.3%，58.3%に対し，便流遮断群では各々16.7%，11.9%と便流遮断により腫瘍，癌腫発生率はともに有意に低下（P<0.001）した．MNNG注腸投与後の便流期間と腫瘍，癌腫発生率の関係については，便流遮断群に比しMNNG注腸後10週間までの便流保持群では腫瘍および癌腫発生率に差異が認められなかったが15週間便流保持群では各々35.7%（P<0.025），28.6%（P<0.01），20週間の便流保持群では53.3%（P<0.001），40.0%（P<0.001）と，15週以上の便流保持で有意に増加し，漸次，便流非遮断群の腫瘍および癌腫発生率に近似する傾向を示した．MNNG注腸投与後の便流遮断期間の変化に伴う腫瘍および癌腫発生率は，便流非遮断群に比し，MNNG注腸後5週間の便流遮断群で各々56.0%（P<0.05），16.0%（P<0.025）と有意に低下し，以降腫瘍発生率は便流遮断期間の延長にともない漸次低下した．一方癌腫発生率は便流遮断期間が延長しても低下する傾向は認められなかった．以上より，便流の存在が大腸癌発生増に対し促進的内的環境を形成していることが判明した．また大腸癌発生増殖には発癌物質MNNGによる大腸粘膜に対するinitiation後少なくとも15週間以上の便流の保持が必要であり，しかも，initiation直後の5週間の便流の存在が以降の大腸癌発生増殖に対し極めて重要であることが証明された．

Key words　colon carcinoma, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, fecal stream

大腸癌は疫学的に年令，性別，地域，人種，遺伝など種々の要因によりその発生頻度が異なることが知られている[1)~6)]．このことは大腸癌発生において外的noxaのみならず，その個体のもつ内的要因が関与することを示唆している．すなわち，大腸癌の発生機構を解明するには外的noxaの追究もさることながら生体のもつ内的因子を究明することが極めて重要と言える．

ところで，大腸の主たる生理的機能は糞便の排泄にあるが，臨床的に腺腫や癌腫が人工肛門造設による大腸の空置によって縮小ないし消失したという報告[7)~9)]や，家族性大腸ポリポーシス患者に対する結腸全摘・

Abbreviations ; AOM, azoxymethane ; DMAB, 3, 2'-dimethyl-4-aminobiphenyl ; DMH, 1, 2-dimethylhydrazine ; MNNG, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine ; MAM, methyl-azoxymethanol acetate.

回腸直腸吻合術後に残存した直腸ポリープが退縮または消失したという事実[10)11)]は，大腸癌発生増殖に対し糞便が重要な役割を演じていることを示唆している．

このような大腸癌と糞便の存在との因果関係について Campbell ら[12)]はラットの上行結腸に人工肛門を造設し，アゾオキシメタン（azoxymethane, AOM）による発癌実験から無処置群に比べ便流遮断空置大腸群では有意に腫瘍発生率は低下したと述べ，片柳[13)]，小平ら[14)]も 1,2-ジメチルヒドラジン（1,2-dimethylhydrazine, DMH）誘発大腸発癌実験で横行結腸に作成した人工肛門造設に伴う便流遮断空置大腸では腫瘍発生率は明らかな低下を示したと報告している．更に，Navarrete ら[15)]，Spjut ら[16)]も 3,2'-ジメチル-4-アミノビフェニール（3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl, DMAB）誘発大腸発癌実験で便流遮断空置大腸には腫瘍は認められなかったとし，いずれの実験でも糞便が大腸発癌に対し co-carcinogenic な作用を有すると結論づけている．

しかし，これらの実験で用いられた AOM, DMH, DMAB の発癌物質は一部は血行性に大腸粘膜に作用するが[17)18)]，大部分は肝で代謝された後胆汁を介し糞便中に排泄され，初めて大腸粘膜に作用することから便流を遮断した空置大腸で腫瘍発生率の低下をみることは当然の帰結で便流と大腸癌の因果関係を立証する実験モデルとは言い難い．

このように大腸発癌と糞便との関係については幾多の実験的研究が試みられてきたが，未だその因果関係を明確にした報告はない．

そこで，1971 年 Narisawa ら[19)20)]によって確立された，酵素賦活を必要とせず大腸粘膜との接触作用のみによってヒト腸癌に類似したラット大腸癌を発生せしめる化学発癌物質 N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG）を用い，糞便と大腸発癌の因果関係を究明した．即ち，MNNG 誘発大腸癌において上行結腸部の人工肛門造設から便流遮断空置大腸を作成し，便流遮断が MNNG 誘発大腸癌発生率に及ぼす影響を検索するとともに，MNNG 投与後の経時的な人工肛門の造設並びに造設された人工肛門の経時的な閉鎖から MNNG 注腸投与後の便流期間および便流遮断期間の変化がその後の大腸癌発生増殖に如何なる影響を及ぼすかを検討したので報告する．

材料および方法

実験動物はオリエンタル固形飼料および水道水で飼育された 7 週齢，体重 200 g 前後のウイスター系雄性ラットを用いた．

実験モデルである人工肛門造設に伴う便流遮断空置大腸の作成方法は 24 時間絶食後，ペントバルビタール 50 mg/kg の腹腔内投与による麻酔下に下腹部正中線上に約 5 mm の切開を加え開腹した．この開腹創より上行結腸を引き出した後，回盲部より 2 cm の肛門側で結腸を切離した．切離された上行結腸の肛門側断端は 6-0（U.S.P 号数）絹糸，針型 U-1 の血管縫合針（日腸工業社製）を用いて縫合閉鎖し，同部より肛門側大腸の便流遮断を図った．一方，口側断端は人工肛門に供し，6-0 絹糸にて腹壁に一層連続縫合とする skin level colostomy とした（図 1）．

造設された人工肛門の閉鎖方法は上記麻酔下で，人工肛門を中心に下腹部正中線上に約 2 cm の切開創を加えて開腹し，人工肛門に供していた結腸口側端を腹壁より遊離すると同時に断端のデブリートマンを行い，また，腹腔内に空置されていた結腸肛門側端を周囲組織から剝離した後，吻合に備えその盲端部を約 3 mm 切除した．これらの操作によって遊離された上行結腸の口側端および肛門側端の両断端を 6-0 絹糸，針型 U-U で全層連続縫合によって端々吻合し，便流の再開通を図った（図 1）．

術後管理は術当日よりオリエンタル固形飼料および水道水を任意に与えたが，感染予防のため塩酸セフォチアム 50 mg 加生理食塩水 1 ml を術後 3 日間連日腹腔内に投与した．

なお，ラットの飼育条件は室温 25± 1 °C，湿度 55± 5 %に維持した．

実験群は MNNG 誘発大腸癌発生増殖に及ぼす便流遮断の影響を検索するため，無処置ラット＋

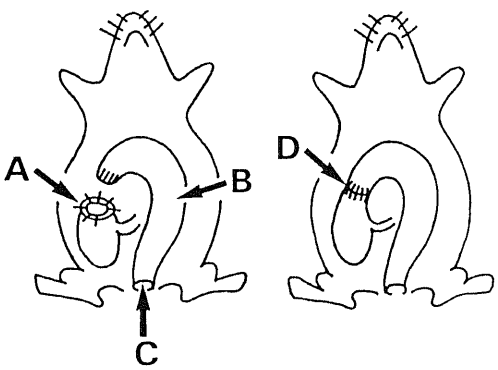

Fig. 1. Design of the experimental model. Primary skin level colostomy (arrow A) was performed approximately 2 cm distal to the cecum to produce a defunctionalized colon (arrow B), and MNNG were instilled via the anus (arrow C). Closure of the colostomy was performed with end to end anastomosis (arrow D).

MNNG注腸群，人工肛門造設ラット＋MNNG注腸群の2群を設定した．

次いで，MNNG注腸投与後の便流期間の変化がMNNG誘発大腸癌の発生増殖に及ぼす影響を検索する目的でMNNG注腸投与後，経時的に人工肛門を造設し，MNNG注腸直後人工肛門造設群，MNNG注腸後5週目人工肛門造設群，10週目人工肛門造設群，15週目人工肛門造設群，20週目人工肛門造設群の5群を設定した．

更に，MNNG注腸投与後に造設された人工肛門を経時的に閉鎖することによってMNNG注腸投与後の便流遮断期間の変化がMNNG誘発大腸癌発生増殖に及ぼす影響を究明するため，便流非遮断の無処置群を対照に，MNNG注腸後5週間便流遮断群，10週間便流遮断群，15週間便流遮断群，20週間便流遮断群，28週間便流遮断群の6群を設定した（図2）．

発癌物質MNNGの投与方法はMNNG（和光純薬社製）をラットに注腸投与する1時間前に遮光壜中で蒸留水に溶解し，作製された0.25%水溶液1mlを2週間連日（総量35mg/匹），自然肛門より注腸投与した．なお，MNNGの注腸投与には，ネラトンカテーテル（6フレンチサイズ，テルモ社製）を用い，同カテーテルを自然肛門より7cm挿入した状態で注入した．

I．大腸癌判定基準

MNNG投与開始後30週目に全群屠殺剖検し，摘出された大腸に於いて肉眼的に隆起性病変として観察し得たものを腫瘍とし，組織学的な癌の判定はヒト腸癌の判定に従った[21)22)]．

II．腫病発生率

実験開始30週目に屠殺剖検した時点におけるラット匹数を有効匹数とし，大腸に腫瘍を認めた匹数の割合を腫瘍発生率とした．癌腫発生率，腺腫発生率も同様の方法で判定した．

III．統計学的検定法

百分率の検定はx^2検定を，腫瘍発生匹数が5以下のものについてはFisher直接確率計算法を用い平均値の検定はStudentのt分布を用いて行い，5%未満の危険率をもって有意差とした．

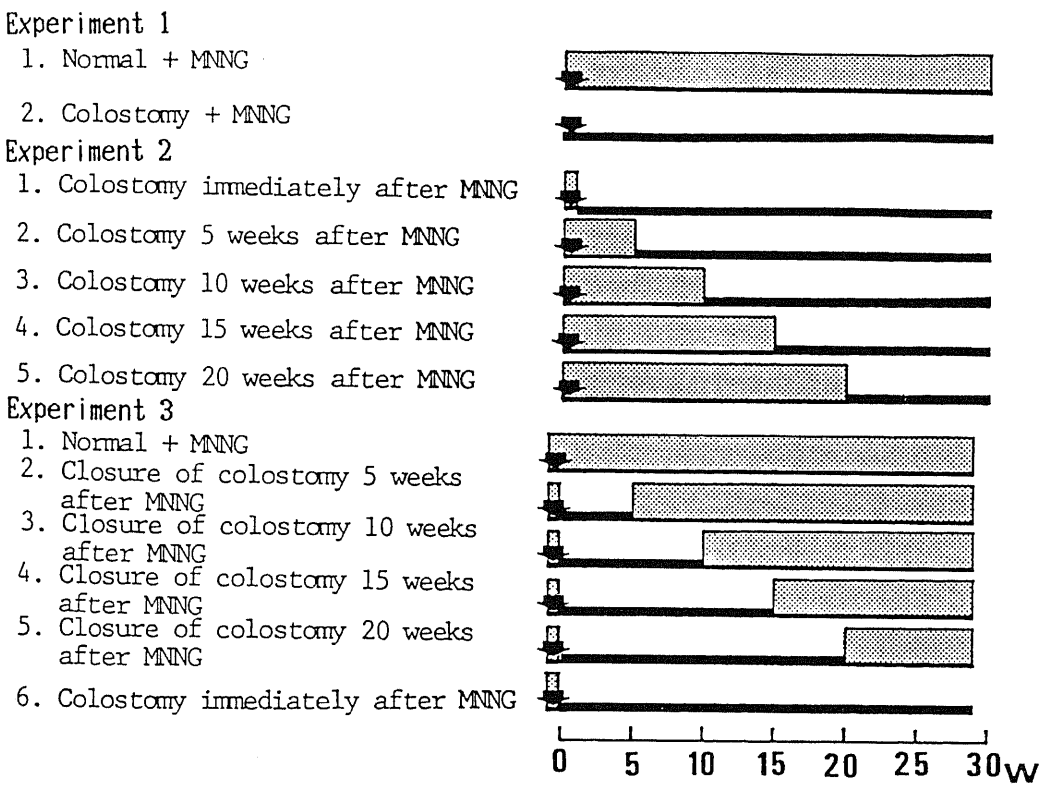

Fig. 2. Experimental design. ↓, period of instillation with MNNG; ▒, fecal stream; ▬, diversion of the fecal stream.

成 績

I．大腸腫病発生率

1．便流遮断による影響

MNNG誘発大腸腫瘍発生率は便流非遮断群である無処置群では60匹中47匹（78.3%）を示したのに対し，便流遮断群である人工肛門造設群では42匹中7匹（16.7%）と便流遮断群で有意の低下（$p<0.001$）を示した．得られた腫瘍を癌腫と腺腫に大別し，各々の発生率を検討すると，癌腫発生率は無処置群の60匹中35匹（58.3%）に対し，人工肛門造設群では42匹中5匹（11.9%）と，便流遮断により癌腫発生率は有意に低下（$p<0.001$）した．同様に，腺腫発生率も無処置群の60匹中30匹（50.0%）に対し，人工肛門造設群では42匹中2匹（4.8%）と，便流遮断の人工肛門造設群で有意の低下（$p<0.001$）を示した（表1）．

2．便流期間の影響

MNNG注腸投与後の便流期間と大腸腫瘍発生率の関係については，大腸腫瘍発生率はMNNG注腸直後人工肛門造設群では49匹中6匹（12.2%）を示したのに対し，MNNG注腸後5週目人工肛門造設群では28匹中4匹（14.3%），10週目人工肛門造設群では30匹中4匹（13.3%）とMNNG注腸後10週間の便流保持では大腸腫瘍発生率には有意の差は認められなかった．一方，MNNG注腸後15週目人工肛門造設群では28匹中10匹（35.7%）と（$p<0.025$），更に，20週目人工肛門造設群では30匹中16匹（53.3%）と有意に増加し（$p<0.001$），MNNG注腸後30週間便流保持した無処置群における大腸腫瘍発生率に近似する傾向を示した．

癌腫発生率も同様の傾向にあり，MNNG注腸直後人工肛門造設群の49匹中3匹（6.1%）に対し，MNNG注腸後5週目人工肛門造設群では28匹中2匹（7.1%），10週目人工肛門造設群では30匹中2匹（6.7%）とMNNG注腸後10週間の便流保持では癌腫発生率の増加は認められなかったが，15週目人工肛門造設群では28匹中8匹（28.6%）と有意の増加（$p<0.01$）を示し，20週目人工肛門造設群では30匹中12匹（40.0%）と更に著明な増加を示した（$p<0.001$）．

腺腫発生率も同様で，MNNG注腸直後人工肛門造設群では49匹中3匹（6.1%）を示したのに対し，MNNG注腸後5週目人工肛門造設群では28匹中2匹（7.1%），10週目人工肛門造設群では30匹中2匹（6.7%）と差異はみられず，15週目人工肛門造設群で

Table 1. Colon tumor incidence in rats instilled with MNNG

Group	No. of rats	No. (%) of rats with tumors	No. (%) of rats with carcinomas	No. (%) of rats with adenomas
1. Normal+MNNG	60	47(78.3)*	35(58.3)	30(50.0)
2. Colostomy+MNNG	42	7(16.7)▲▲▲	5(11.9)▲▲▲	2(4.8)▲▲▲
Colostomy				
1. immediately after MNNG	49	6(12.2)	3(6.1)	3(6.1)
2. 5 weeks after MNNG	28	4(14.3)	2(7.1)	2(7.1)
3. 10 weeks after MNNG	30	4(13.3)	2(6.7)	2(6.7)
4. 15 weeks after MNNG	28	10(35.7)■	8(28.6)■■	4(14.3)
5. 20 weeks after MNNG	30	16(53.3)■■■	12(40.0)■■■	6(20.0)
1. Normal+MNNG	60	47(78.3)	35(58.3)	30(50.0)
Clousure of colostomy				
2. 5 weeks after MNNG	25	14(56.0)▲	4(16.0)▲▲	12(48.0)
2. 10 weeks after MNNG	30	10(33.3)▲▲▲▲	3(10.0)▲▲▲	8(26.7)▲
4. 15 weeks after MNNG	35	10(28.5)▲▲▲▲	5(14.3)▲▲▲	6(17.1)▲▲
5. 20 weeks after MNNG	33	6(18.5)▲▲▲▲	2(6.0)▲▲▲▲	4(12.1)▲▲
6. Colostomy immediately after MNNG	49	6(12.2)▲▲▲▲	3(6.1)▲▲▲▲	3(6.1)▲▲▲▲

*per cent
▲$p<0.05$, ▲▲$p<0.0025$, ▲▲▲$p<0.005$, ▲▲▲▲$p<0.001$ vs. "Normal+MNNG".
■$p<0.025$, ■■$p<0.01$, ■■■$p<0.001$ vs. "Colostomy immediately after MNNG".

は28匹中4匹(14.3%)，20週目人工肛門造設群で30匹中6匹(20.0%)とMNNG注腸投与後15週間以上の便流の保持によって腺腫発生率も増加する傾向にあった（表1）.

3．便流遮断期間の影響

MNNG注腸投与後の便流遮断期間と大腸腫瘍発生率の関係は，便流非遮断群である無処置群における大腸腫瘍発生率が60匹中47匹（78.3%）を示したのに対し，MNNG注腸後5週間便流遮断群では25匹中14匹（56.0%）と有意に低下し（$p<0.05$），以降，10週間便流遮断群では30匹中10匹(33.3%)，15週間便流遮断群では35匹中10匹(28.5%)，20週間便流遮断群では33匹中6匹（18.5%），28週間便流遮断群では49匹中6匹（12.2%）と便流遮断期間の延長に伴い腫瘍発生率は漸次低下（$p<0.001$）する傾向を示した.

癌腫発生率は無処置群の60匹中35匹（58.3%）に対し，5週間便流遮断群では25匹中4匹(16.0%)と，5週間の便流遮断によって有意に低下し（$p<0.025$），以降，10週間便流遮断群では30匹中3匹（10.0%），15週間便流遮断群では35匹中5匹(14.3%)，20週間便流遮断群では33匹中2匹(6.0%)，28週間便流遮断群では49匹中3匹（6.1%）とMNNG注腸投与後5週間の便流遮断で低下した癌腫発生率は便流遮断期間が延長しても差異は認められなかった.

一方，腺腫発生率は無処置群の60匹中30匹(50.0%)に対し，5週間便流遮断群では25匹中12匹（48.0%）と差異はみられなかったが，10週間便流遮断群では30匹中8匹（26.7%）と有意に低下し（$p<0.05$），15週間便流遮断群では35匹中6匹（17.1%），20週間便流遮断群では33匹中4匹(12.1%)，28週間便流遮断群では49匹中3匹（6.1%）と，便流遮断期間と負の相関を示した（表1）.

II．腫病個数

1．便流遮断の影響

得られた腫瘍発生個数は便流非遮断群である無処置群では60匹中93個，1匹あたり1.55個を示したのに対し，便流遮断群である人工肛門造設群では42匹中10個，1匹あたり0.24個と有意の減少（$p<0.001$）を示した．癌腫発生個数も無処置群の60匹中45個，1匹あたり0.75個に対し，人工肛門造設群では42匹中8個，1匹あたり0.19個，腺腫発生個数も無処置群の60匹中48個，1匹あたり0.81個に対し，人工肛門造設群では42匹中2個，1匹あたり0.05個といずれも便流遮断群で発生個数は有意に減少した（$p<0.001$）

Table 2. Number of tumors in rat instilled with MNNG

Group	No. of rats	No. (per rat) of tumors	No. (per rat) of carcinomas	No. (per rat) of adenomas
1. Normal+MNNG	60	93(1.55±0.17)*	45(0.75±0.10)	48(0.81±0.13)
2. Colostomy+MNNG	42	10(0.24±0.10)▲	8(0.19±0.09)▲	2(0.05±0.03)▲
Colostomy				
1. immediately after MNNG	49	7(0.14±0.06)	4(0.08±0.05)	3(0.06±0.04)
2. 5 weeks after MNNG	28	4(0.13±0.07)	2(0.07±0.05)	2(0.07±0.05)
3. 10 weeks after MNNG	30	4(0.13±0.06)	2(0.07±0.05)	2(0.07±0.05)
4. 15 weeks after MNNG	28	15(0.54±0.16)■	11(0.39±0.13)■	4(0.14±0.07)
5. 20 weeks after MNNG	30	27(0.90±0.20)■■■	21(0.70±0.20)■■	6(0.20±0.07)
1. Normal+MNNG	60	93(1.55±0.17)	45(0.75±0.10)	48(0.81±0.13)
Closure of colostomy				
2. 5 weeks after MNNG	25	18(0.72±0.14)▲	4(0.16±0.07)▲	14(0.56±0.13)▲
3. 10 weeks after MNNG	30	11(0.37±0.10)▲	3(0.10±0.06)▲	8(0.27±0.27)▲
4. 15 weeks after MNNG	35	13(0.37±0.11)▲	6(0.17±0.08)▲	7(0.20±0.08)▲
5. 20 weeks after MNNG	33	6(0.18±0.07)▲	2(0.06±0.04)▲	4(0.12±0.06)▲
6. Colostomy immediately after MNNG	49	7(0.14±0.06)▲	4(0.08±0.05)▲	3(0.06±0.04)▲

*Mean+S. E. M.
▲$p<0.001$ vs. "Normal+MNNG".
■$p<0.05$, ■■$p<0.01$, ■■■$p<0.001$ vs. "Colostomy immediately after MNNG".

（表２）.

２．便流期間の影響

MNNG 注腸投与後の便流期間と腫瘍発生個数については，MNNG 注腸直後人工肛門造設群の腫瘍発生個数が 49 匹中 7 個，1 匹あたり 0.14 個を示したのに対し，MNNG 注腸後 5 週目人工肛門造設群では 28 匹中 4 個，1 匹あたり 0.13 個，10 週目人工肛門造設群では 30 匹中 4 個，1 匹あたり 0.13 個と MNNG 注腸投与後 10 週間の便流保持では腫瘍発生個数に変化はみられなかったが，15 週目人工肛門造設群では 28 匹中 15 個，1 匹あたり 0.54 個と有意の増加（$p<0.05$）を示し，更に，20 週目人工肛門造設群では 30 匹中 27 個，1 匹あたり 0.90 個と更に増加し（$p<0.001$），MNNG 注腸投与後 15 週間以上の便流保持によって便流非遮断の無処置群における腫瘍発生個数に近似する傾向を示した．

癌腫発生個数も同様に，MNNG 注腸直後人工肛門造設群の 1 匹あたり 0.08 個に対し，5 週目人工肛門造設群では 0.07 個，10 週目人工肛門造設群では 0.07 個と，MNNG 注腸後 10 週間の便流保持では癌腫発生個数の変化は認められなかったが，15 週目人工肛門造設群では 0.39 個と有意に増加し（$p<0.05$），20 週目人工肛門造設群では 0.70 個と著明な増加（$p<0.01$）を示した．

腺腫発生個数についても，MNNG 注腸直後人工肛門造設群が 1 匹あたり 0.06 個を示したのに対し，5 週目人工肛門造設群では 0.07 個，10 週目人工肛門造設群では 0.07 個と MNNG 注腸直後 10 週間の便流保持では腺腫発生個数に変化はみられなかったが，15 週目人工肛門造設群では 0.14 個，20 週目人工肛門造設群では 0.20 個と MNNG 注腸後 15 週間以上の便流保持によって増加する傾向（$p<0.10$）を示した（表２）.

３．便流遮断期間の影響

MNNG 注腸投与後の便流遮断期間と腫瘍発生個数については，便流非遮断群である無処置群の 60 匹中 93 個，1 匹あたり 1.55 個に対し，MNNG 注腸後 5 週間便流遮断群では 25 匹中 18 個，1 匹あたり 0.72 個と，MNNG 注腸後 5 週間の便流遮断によって腫瘍発生個数は有意の低下（$p<0.001$）を示した．更に，10 週間便流遮断群では 30 匹中 11 匹，1 匹あたり 0.37 個，15 週間便流遮断群では 35 匹中 13 個，1 匹あたり 0.37 個，20 週間便流遮断群では 33 匹中 6 個，1 匹あたり 0.18 個，28 週間便流遮断群では 49 匹中 7 個，1 匹あたり 0.14 個と，便流遮断期間の延長に伴い腫瘍発生個数は漸次減少した．

癌腫発生個数は無処置群の 1 匹あたり 0.75 個に対し，MNNG 注腸後 5 週間便流遮断群では 0.16 個と，5 週間の便流遮断によって有意の減少（$p<0.001$）を示し，以降，10 週間便流遮断群では 0.10 個，15 週間便流遮断群では 0.17 個，20 週間便流遮断群では 0.06 個，28 週間便流遮断群では 0.08 個と，5 週間の便流遮断で得られた癌腫発生個数は便流遮断期間が延長しても変化する傾向は認められなかった．

一方，腺腫発生個数は，無処置群の 1 匹あたり 0.81 個に対し，MNNG 注腸後 5 週間便流遮断群では 0.56 個と MNNG 注腸後 5 週間の便流遮断で有意の減少（$p<0.001$）を示し，更に，10 週間便流遮断群では 0.27 個，15 週間便流遮断群では 0.20 個，20 週間便流遮断群では 0.12 個，28 週間便流遮断群では 0.06 個と便流遮断期間の延長に伴い腺腫発生個数は更に減少した（表２）.

Ⅲ．病理組織学的所見

１．摘出大腸の平均長

摘出された大腸の平均長は，無処置群の 20.9 cm に対し，人工肛門造設群では 14.5 cm と，人工肛門造設に伴う廃用性萎縮が認められた．

経時的に人工肛門を造設した実験群における摘出大腸の平均長については，MNNG 注腸直後人工肛門造設群では 13.4 cm，5 週目人工肛門造設群では 15.8 cm，10 週目人工肛門造設群では 16.0 cm，15 週目人工肛門造設群では 16.7 cm，20 週目人工肛門造設群では 16.5 cm と，無処置群に比しいずれの群でも摘出大腸の平均長が短縮する傾向が認められたが，便流期間による差異はみられなかった．

MNNG 注腸投与後に造設された人工肛門を経時的に閉鎖し，便流を再開通させた実験群における摘出大腸の平均長は，無処置群の 20.9 cm に対し，MNNG 注腸後 5 週間便流遮断群では 18.5 cm，10 週間便流遮断群では 19.7 cm，15 週間便流遮断群では 19.6 cm，20 週間便流遮断群では 20.0 cm，28 週間便流遮断群では 13.4 cm を示し，いずれの群でも無処置群に比し平均長は短い傾向にあったが，便流遮断期間による差異は認められなかった（図３）.

２．腫瘍の占居部位および分布状況

得られた腫瘍の占居部位は，便流非遮断群の無処置群では歯状線から 0.5－12.0 cm（平均 5.1 cm），便流遮断の人工肛門造設群では 4.0－13.0 cm（平均 7.4 cm）と，両群における腫瘍の占居部位には差異はみられず，いずれも下部大腸に均一な分布を示した（図４）.

経時的な人工肛門造設による便流期間との関係をみた実験群でも同様で，MNNG 注腸直後人工肛門造設群の 3.5－11.0 cm（平均 5.3 cm）に対し，5 週目人工肛門造設群では 5.5－9.5 cm（平均 7.8 cm），10 週目

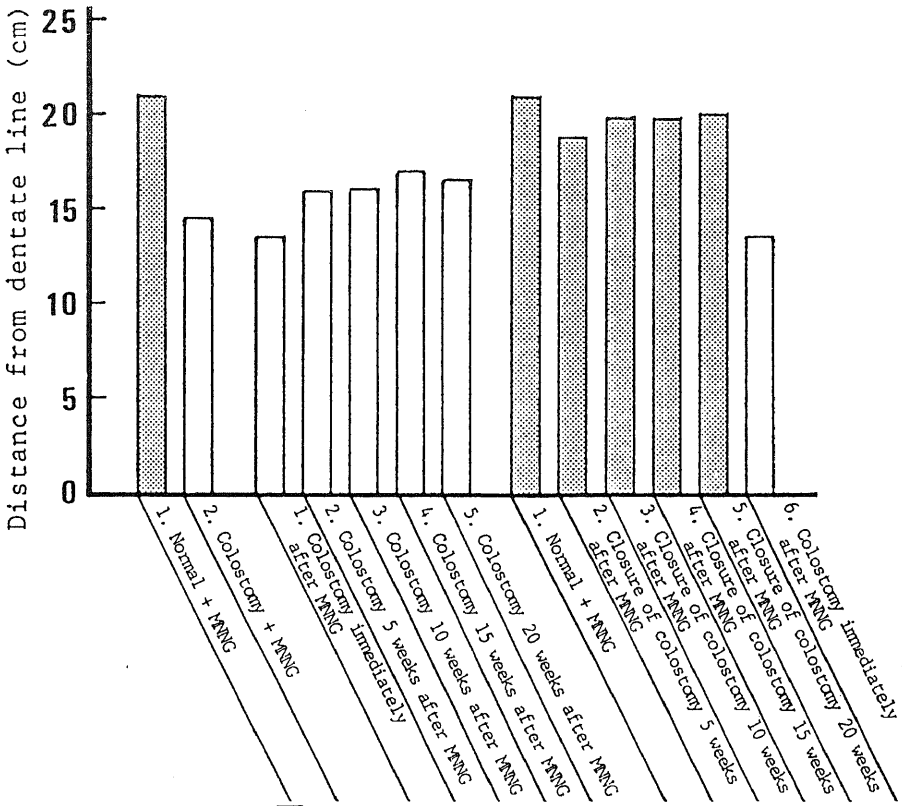

Fig. 3. Length of colon. ▒, mean length of the ascending colon to the rectum; □, mean length of the colostomy to the rectum.

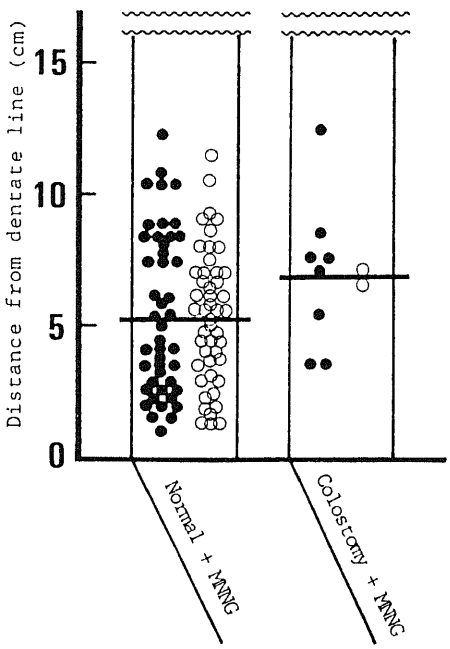

Fig. 4. Lecation of carcinomas and adenomas in normal rats and colostomized rats instilled with MNNG. ●, carcinoma; ○, adenoma; ▬, mean distance of the tumors from the dentate line.

人工肛門造設群では 4.8−9.0 cm（平均 6.9 cm），15 週目人工肛門造設群では 1.0−8.0 cm（平均 4.4 cm），20 週目人工肛門造設群では 1.0−8.5 cm（平均 4.6 cm）と，いずれの群でも下部大腸に好発する傾向にあった（図 5）.

MNNG 注腸直後に造設された人工肛門を経時的に閉鎖し，便流遮断期間との関係をみた実験群でも，無処置群の 0.5−12.0 cm（平均 5.1 cm）に対し，MNNG 注腸後 5 週間便流遮断群では 1.6−13.5 cm（平均 6.0 cm），10 週間便流遮断群では 1.5−7.2 cm（平均 4.7 cm），15 週間便流遮断群では 4.8−10.0 cm（平均 6.7 cm），20 週間便流遮断群では 5.0−7.8 cm（平均 6.5 cm），28 週間便流遮断群では 3.5−11.0 cm（平均 5.3 cm）と，いずれの群においても下部大腸を占居し，各群間に差異は認められなかった（図 6）.

また，癌腫および腺腫占居部位についてもこれらの全ての群で差はみられず下行結腸から直腸にかけての下部大腸に均一な分布を示した.

3．肉眼形態

得られた大腸腫瘍の肉眼形態を癌腫は大腸癌取り扱い規約に従い[22]，腺腫は胃ポリープの山田分類[23]に準じ検討した.

癌腫の肉眼型は，便流非遮断の無処置群では Ip 型が 9 個（20%），Is 型が 26 個（58%），II a 型が 4 個（16%），Borrmann 1 型が 3 個（7%）を示したのに対し，便流遮断の人工肛門造設群では，Ip 型が 1 個（13%），Is 型が 3 個（38%），II a 型が 4 個（50%）と無処置群で Is 型が多い傾向が認められた.

便流期間の影響をみた実験群では，MNNG 注腸直後人工肛門造設群では Is 型が 1 個（25%），II a 型が 3 個（75%），5 週目人工肛門造設群では Is 型が 2 個（100%），10 週目人工肛門造設群では Borrmann 1 型が 2 個（100%），15 週目人工肛門造設群では Is 型が 9 個（82%），II a 型が 2 個（18%），20 週目人工肛門造設群では Ip 型が 2 個（10%），Is 型が 10 個（48%），II a 型が 7 個（33%），Borrmann 1 型が 2 個（10%）を示し，MNNG 注腸後の便流期間と得られた癌腫の肉眼型には一定の傾向は認められなかった.

便流遮断期間の影響をみた実験群では，便流非遮断群である無処置群の Ip 型が 9 個（20%），Is 型が 26 個（57%），II a 型が 7 個（16%），Borrmann 1 型が 3 個（7%）を示したのに対し，MNNG 注腸後 5 週間便流遮断群では Is 型が 3 個（75%），II a 型が 1 個（25%），10 週間便流遮断群では Ip 型が 1 個（33%），Is 型が 1 個（33%），II a 型が 1 個（33%），15 週間便流遮断群では Ip 型が 2 個（33%），Is 型が 1 個（17%），II a 型が 1 個（17%），Borrmann 1 型が 2 個（33%），20 週間便流遮断群では Is 型が 1 個（50%），II a 型が 1 個（50%），28 週間便流遮断群では Is 型が 1 個（25%），II a 型が 3 個（75%），を示し，いずれの群でも Is 型，II a 型を示す癌腫が大半を占め，MNNG 注腸後の便流遮断期間と癌腫肉眼型との間には一定の傾向はみられなかった.

腺腫の肉眼形態については，便流非遮断群である無処置群の山田 I 型が 5 個（10%），II 型が 31 個（65%），

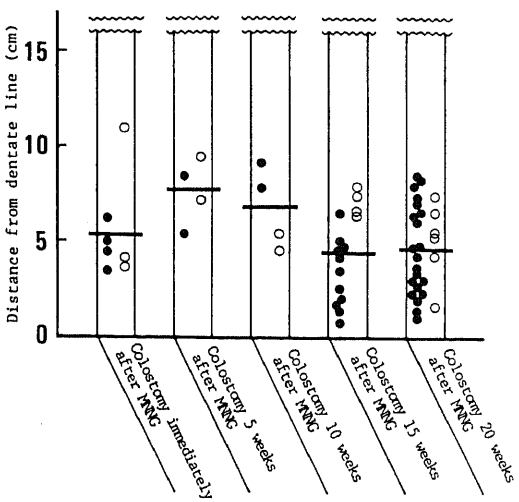

Fig. 5. Location of carcinomas and adenomas in rats with colostomy instilled with MNNG. ●, carcinoma ; ○, adenoma ; ▬, mean distance of the tumors from the dentate line.

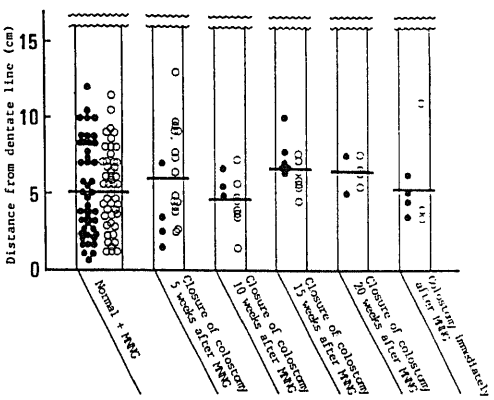

Fig. 6. Location of carcinomas and adenomas in rats with colosure of the colostomy instilled with MNNG. ●, carcinoma ; ○, adenoma ; ▬, mean distance of tumors from the dentate line.

III型が10個（21%），IV型が2個（4%）に対し便流遮断群である人工肛門造群では，山田III型が2個のみで，無処置群で多彩な肉眼形態を示した．

便流期間の影響をみた実験群では，MNNG注腸直後人工肛門造設群では，山田II型が2個(67%)，III型が1個(33%)，5週目人工肛門造設群ではII型が2個(100%)，10週目人工肛門造設群ではII型が2個(100%)，15週目人工肛門造設群ではI型が1個(25%)，II型が1個(17%)，III型が4個(67%)，IV型が1個(17%)，を示し，便流期間が長く保持された群で肉眼形態は多彩となる傾向を示した．

便流遮断期間の影響をみた実験群では無処置群の山田I型が5個(10%)，II型が31個(65%)，III型が10個(21%)，IV型が2個（4%）に対し，MNNG注腸後5週間便流遮断群ではI型が1個(7%)，II型が7個(50%)，III型が6個(43%)，10週間便流遮断群ではII型が7個(87%)，III型が1個(13%)，15週間便流遮断群ではII型が6個(83%)，IV型が1個(17%)，20週間便流遮断群ではII型が3個(75%)，III型が1個(25%)，28週間便流遮断群ではII型が2個(67%)，III型が1個(33%)を示し，MNNG注腸投与後の便流遮断期間と得られた腺腫の肉眼型には一定の傾向は認められなかった（表3）．

4．腫瘍径

癌腫の長径は便流非遮断の無処置群では5mm未満16個(36%)，5－10mm 16個(36%)，10mm以上13個(28%)，を示したのに対し，便流遮断の人工肛門造設群で5mm未満5個(63%)，5－10mm，2個(25%)，10mm以上1個(13%)と便流遮断群で長径の小さい癌腫の多い傾向がみられた．

便流期間の影響をみた実験群では，MNNG注腸直後人工肛門造設群の癌腫長径が5mm未満2個(50%)，5－10mm 1個(25%)，10mm以上1個(25%)，5週目人工肛門造設群では5mm未満2個(100%)，10週目人工肛門造設群では10mm以上2個(100%)，15週目人工肛門造設群では5mm未満1個(9%)，5－10mm 9個(82%)，10mm以上1個(9%)，20週目人工肛門造設群では5mm未満5個(24%)，5－10mm 9個(43%)，10mm以上7個(33%)とMNNG注腸投与後の便流期間が長く保持されるにつれ長径の大きい癌腫が増加する傾向を示した．

便流遮断期間の影響をみた実験群では，無処置群の5mm未満16個(36%)，5－10mm 16個(36%)，10

Table 3. Morphological type of colon tumors in rats instilled with MNNG

Group	No. of carcinomas	No.(%) of carcinomas showing type* of				No. of adenoma	No.(%) of adenoma showing type** of			
		Ip	Is	IIa	Borrmann 1		I	II	III	IV
1. Normal+MNNG	45	9(20)	26(58)	7(16)	3(7)	48	5(10)	31(65)	10(21)	2(4)
2. Clostomy+MNNG	8	1(13)	3(38)	4(50)		2			2(100)	
Colostomy										
1. immediately after MNNG	4		1(25)	3(75)		3		2(67)	1(33)	
2. 5 weeks after MNNG	2		2(100)			2		2(100)		
3. 10 weeks after MNNG	2				2(100)	2		2(100)		
4. 15 weeks after MNNG	11		9(82)	2(18)		4	1(25)	1(25)	2(50)	
5. 20 weeks after MNNG	21	2(10)	10(48)	7(33)	2(10)	6		1(17)	4(67)	1(17)
1. Normal+MNNG	45	9(20)	27(60)	7(16)	2(4)	48	5(10)	31(65)	10(21)	2(4)
Closure of colostomy										
2. 5 weeks after MNNG	4		3(75)	1(25)		14	1(7)	7(50)	6(43)	
3. 10 weeks after MNNG	3	1(33)	1(33)	1(33)		8		7(87)	1(13)	
4. 15 weeks after MNNG	6	2(33)	1(17)	1(17)	2(33)	7		6(83)		1(17)
5. 20weeks after MNNG	2		1(50)	1(50)		4		3(75)	1(25)	
6. Colostomy immediately after MNNG	4		1(25)	3(75)		3		2(67)	1(33)	

*: Morphological classification of colon carcinomas was performed by the General Rules of Japanese Reserch Society for Cancer of Colon and Rectum.
**: Morphological classification of adenomas was performed by the description of YAMADA.

mm 以上 13 個 (28%) に対し，いずれの群でも癌腫の発生個数が少なく，一定の傾向はみられなかった．

腺腫の長径については，便流非遮断の無処置群の 5 mm 未満 37 個 (77%)，5 −10 mm 10 個 (21%)，10 mm 以上 1 個 (2%) に対し，便流遮断の人工肛門造設群では 5 mm 未満 1 個 (50%)，10 mm 以上 1 個 (50%)，を示し，両者間に明らかな差異はみられなかった．

便流期間の影響をみた実験群では，MNNG 注腸直後人工肛門造設群，5 週目人工肛門造設群および 10 週目人工肛門造設群のいずれの群においても 5 mm 以上の腺腫はみられなかったが，15 週目人工肛門造設群では 5 mm 未満 2 個 (50%)，5 −10 mm 2 個 (50%)，20 週目人工肛門造設群では 5 mm 未満 3 個 (50%)，5 −10 mm 2 個 (33%)，10 mm 以上 1 個 (17%) と便流期間が長く保持された群に長径の大きな腺腫が発生する傾向を示した．

便流遮断期間の影響をみた実験群では，無処置群の 5 mm 未満 37 個 (77%)，5 −10 mm 10 個 (21%)，10 mm 以上 1 個 (2%) に対し，全群で得られた腺腫の 36 個中 34 個 (94%) までが長径 5 mm 未満のもので，5 mm 以上の腺腫は MNNG 注腸後 5 週間便流遮断群，15 週間便流遮断群の各群でそれぞれ 1 個ずつみられたにすぎなかった (表 4)．

5．壁深達度

癌腫の壁深達度は便流非遮断の無処置群では m 癌 33 個 (73%)，sm 癌 9 個 (20%)，ss 癌 3 個 (7%)，を示したのに対し，便流遮断の人工肛門造設群では m 癌 8 個 (100%) のみと，便流遮断群で壁深達度の浅い癌が多い傾向がみられた (表 5，6)．

一方，便流期間および便流遮断期間の影響をみた実験群では癌腫個数が少なく各実験群間に一定の傾向はみられなかった (表 5，7 −15)．

また，壁深達度と組織型の関係については，高分化腺癌では m 癌 82，sm 癌 12 個，pm 癌 2 個，ss 癌 5 個に対し，中分化腺癌では m 癌 1 個，sm 癌 2 個，pm 癌 1 個，印環細胞癌では sm 癌，pm 癌，ss 癌がそれぞれ 1 個と高分化腺癌に比し，中分化腺癌，印環細胞癌で壁深達度が高度なものが多い傾向がみられた (表 16)．

6．組織型

癌腫の組織型については便流非遮断の無処置群では高分化腺癌 43 個 (96%) に対し，中分化腺癌 2 個 (4%)，便流遮断の人工肛門造設群では高分化腺癌 8 個 (100%) のみで両群とも高分化腺癌が大半を占めた (表 5，6)．

便流期間の影響をみた実験群では MNNG 注腸直後人工肛門造設群での高分化腺癌 2 個 (50%)，印環細胞癌 2 個 (50%) に対し，5 週目人工肛門造設群では

Table 4. Size of colon tumors in rat with MNNG

Group	No. of carcinoma	No.(%) of carcinomas showing size(mm)			No. of adenomas	No.(%) of adenomas showing size (mm)		
		< 5	5-10	>10		< 5	5-10	>10
1. Normal±MNNG	45	16(36)	16(36)	13(28)	48	37(77)	10(21)	1(2)
2. Colostomy+MNNG	8	5(63)	2(25)	1(13)	2	1(50)		1(50)
Colostomy								
1. immediately after MNNG	4	2(50)	1(25)	1(25)	3	3(100)		
2. 5 weeks after MNNG	2	2(100)			2	2(100)		
3. 10 weeks after MNNG	2			2(100)	2	2(100)		
4. 15 weeks after MNNG	11	1(9)	9(82)	1(9)	4	2(50)	2(50)	
5. 20 weeks after MNNG	21	5(24)	9(43)	7(33)	6	3(50)	2(33)	1(17)
1. Normal+MNNG	45	16(36)	16(36)	13(28)	48	37(77)	10(21)	1(2)
Closure of colostomy								
2. 5 weeks after MNNG	4	2(50)	2(50)		14	13(93)	1(7)	
3. 10 weeks after MNNG	3	1(33)	1(33)	1(33)	8	8(100)		
4. 15 weeks after MNNG	6	2(33)	2(33)	2(33)	7	6(86)	1(14)	
5. 20 weeks after MNNG	2	1(50)	1(50)		4	4(100)		
6. Colostomy immediately after MNNG	4	2(50)	1(25)	1(25)	3	3(100)		

Table 5. Histological types of colon carcinomas in the group of "Normal+MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Well	m	—
2	1	Well	m	—
3	1	Well	m	—
4	1	Well	m	—
5	1	Well	m	—
6	1	Well	m	—
7	1	Well	m	—
8	1	Mod.	m	—
9	1	Well	m	—
10	1	Well	m	adenoma
11	1	Well	m	adenoma
12	1	Well	m	adenoma
13	1	Well	m	adenoma
14	1	Well	m	adenoma
15	1	Well	m	adenoma
16	1	Well	m	adenoma
17	1	Well	m	adenoma
18	1	Well	m	adenoma
19	1	Well	m	adenoma
20	1	Well	sm	—
21	1	Mod.	sm	—
22	1	Well	sm	—
23	1	Well	sm	adenoma
24	1	Well	sm	adenoma
25	1	Well	sm	adenoma
26	1	Well	ss	—
27	1	Well	ss	adenoma
28	2	Well	m	—
		Well	m	
29	2	Well	m	adenoma
		Well	m	
30	2	Well	m	adenoma
		Well	m	
31	2	Well	m	adenoma
		Well	m	
32	2	Well	sm	adenoma
		Well	m	
33	2	Well	m	adenoma
		Well	ss	
34	3	Well	m	—
		Well	m	
		Well	m	
35	3	Well	sm	adenoma
		Well	m	
		Well	m	

Abbreviations of histological types of carcinomas are as follows: Well, well differentiated adenocarcinoma: Mod., moderately differetiated adenocarcinoma. Abbreviations of depth of invasion are as follows: m, mucosal layer; sm, submucosal layer; pm, proper muscular layer; ss, subserosal layer.

Table 6. Histological types of colon carcinomas in the group of "Colostomy+MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Well	m	—
2	1	Well	m	—
3	1	Well	m	—
4	2	Well	m	—
		Well	m	
5	3	Well	m	—
		Well	m	
		Well	m	

Abbreviations of histological types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.

Table 7. Histological types of colon carcinomas in the group of "Colostomy immediately after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Signet	sm	—
2	1	Signet	sm	—
3	2	Well	m	—
		Well	pm	

Abbreviations of Abbreviations types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.
Abbreviations of histological types of carcinomas are as follows: Signet, signet-ring cell carcinoma.

Table 8. Histological types of colon carcinomas in the group of "Colostomy 5 weeks after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth invasion	Complicated tumor
1	1	Well	m	—
2	1	Well	m	—

Abbreviations of histological types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.

高分化腺癌2個（100%），10週目人工肛門造設群では高分化腺癌1個（50%），印環細胞癌1個（50%），15週目人工肛門造設群では高分化腺癌11個(100%)，20週目人工肛門造設群では高分化腺癌21個（100%）を示し，各群間に組織型の差異はみられなかった(表7－11).

便流遮断期間の影響をみた実験群でも，無処置群の高分化腺癌43個（96%），中分化腺癌2個（4%）に対し，MNNG注腸後5週間便流遮断群では高分化腺癌4個（100%），10週間便流遮断群では高分化腺癌2個（67%），中分化腺癌1個（33%），15週間便流遮断群では高分化腺癌5個(83%)，中分化腺癌1個(17%)，20週間便流遮断群では高分化腺癌2個(100%)，28週間便流遮断群では高分化腺癌2個(50%)，印環細胞癌2個（50%）といずれの群でも高分化腺癌大半を占め各群間に差異は認められなかった(表5，7，12－15).

7．腺腫の合併

担癌ラットにおける腺腫の合併は，便流非遮断の無処置群では35匹中20匹（57%）を示したのに対し，便流遮断の人工肛門造設群では腺腫の合併例はみられなかった（表5，6）.

Table 9. Histological types of colon carcinomas in the group of "Colostomy 10 weeks after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Signet	s	—
2	1	Well	ss	—

Abbreviations of histological types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5 and 7.

Table 10. Histological types of colon carcinomas in the group of "Colostomy 15 weeks after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Well	m	—
2	1	Well	m	—
3	1	Well	m	—
4	1	Well	m	—
5	1	Well	m	adenoma
6	2	Well	m	—
		Well	m	
7	2	Well	m	—
		Well	m	
8	2	Well	m	adenoma
		Well	m	

Abbreviations of histological types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.

Table 11. Histological types of colon carcinomas in the group of "Colostomy 20 weeks after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Well	m	—
2	1	Well	m	—
3	1	Well	m	—
4	1	Well	m	—
5	1	Well	m	adenoma
6	1	Well	sm	—
7	1	Well	pm	adenoma
8	2	Well	m	—
		Well	m	
9	2	Well	m	—
		Well	m	
10	3	Well	m	—
		Well	m	
		Well	m	
11	3	Well	m	—
		Well	m	
		Well	m	
12	4	Well	m	—
		Well	m	
		Well	m	
		Well	m	

Abbreviations of histological types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.

Table 12. Histological types of colon carcinomas in the group of "Closure of colostomy 5 weeks after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Well	m	—
2	1	Well	m	—
3	1	Well	m	adenoma
4	1	Well	m	adenoma

Abbreviations of histological types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.

便流期間との関係では，MNNG 注腸直後人工肛門造設群，5 週および 10 週目人工肛門造設群では腺腫の合併例はみられず，15 週目人工肛門造設群では 8 匹中 2 匹 (25%)，20 週目人工肛門造設群では 12 匹中 2 匹 (17%) と MNNG 注腸後 15 週間以上の便流が保持された群で腺腫の合併がみられた（表 7 －11).

便流遮断期間との関係では，無処置群の 35 匹中 20 匹 (57%) に対し，MNNG 注腸後 5 週間便流遮断群では 4 匹中 2 匹 (50%)，10 週間便流遮断群では 3 匹中 1 匹 (33%)，15 週間便流遮断群では 5 匹中 1 匹 (20%)，20 週間および 28 週間便流遮断群では腺腫の合併はみられず，便流遮断期間が 15 週間以下の群でのみ腺腫の合併が認められた（表 5，7，12－15).

8．癌腫の多発性

癌腫の多発性については便流非遮断の無処置群では 35 匹中 8 匹 (23%) に対し，便流遮断の人工肛門造設群では 5 匹中 2 匹 (40%) を示し両群間に差異は認められなかった（表 5，6).

便流減間との関係では，MNNG 注腸直後人工肛門造設群の 3 匹中 1 匹 (33%) に対し，5 週および 10 週目人工肛門造設群では多発例は認められず，15 週目人工肛門造設群では 8 匹中 3 匹 (38%)，20 週目人工肛門造設群では 12 匹中 5 匹 (42%) を示し，MNNG 注腸後 15 週間以上の便流保持群で癌腫多発例がやや増加する傾向がみられた（表 7 －11).

便流遮断期間との関係では，無処置群の 35 匹中 8 匹 (23%) に対し，各群とも癌腫発生個数が少なく，15 週間便流遮断群および 28 週間便流遮断群にそれぞれ 1 匹ずつ癌腫多発例が認められたにすぎず，便流遮断期間と癌腫の多発性について検索は不可能であった（表 5，7，12－15).

Table 13. Histological types of colon carcinomas in the group of "Closure of colostomy 10 weeks after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Well	m	—
2	1	Well	m	adenoma
3	1	Mod.	sm	—

Abbreviations of histological types of carcinomas ahd depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.

Table 14. Histological types of colon carcinomas in the group of "Closure of colostomy 15 weeks after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Well	m	—
2	1	Well	m	adenoma
3	2	Well	m	—
		Well	sm	
4	1	Mod.	pm	—
5	1	Well	ss	—

Abbreviations of histological types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.

Table 15. Histological types of colon carcinomas in the group of "Closure of colostomy 20 weeks after MNNG"

Case	No. of carcinomas	Histo-logical type	Depth of invasion	Complicated tumor
1	1	Well	sm	—
2	1	Well	sm	—

Abbreviations of histological types of carcinomas and depth of invasion are showen in footnotes of Table 5.

Table 16. Number of colon carcinomas in relation to histological types and depth of invasion in rats instilled with MNNG

Histological type	No. of carcinomas	No. of carcinomas with depth of invasion into ;			
		m	sm	pm	ss
Well diff. ad. ca.	101	82	12	2	5
Mod. diff. ad. ca.	4	1	2	1	—
Signet-ring cell ca.	3	—	1	1	1

Abbreviation of histological types and depth of invasion of carcinomas are showen in footnotes of Table 6.

考 察

近年，本邦において大腸癌の発生頻度は漸次増加する傾向にあるが，その発生要因として種々の疫学的研究より環境要因，ことに食餌性要因の重要性が指摘されている[1)~4),24)25)].

1979年Bruceら[26)]は生体内において強力な発癌作用を有するニトロソ化合物が生成されることを証明した．即ち，胃内の酸性環境では食物中の亜硝酸塩とタンパク分解産物である二級アミンから非酵素的に，また，大腸のような中性環境では腸内細菌によりニトロソ化合物の生成されることを報告している．また，大腸癌の発生頻度の高い民族では糞便中にAmes testでmutagenisityのある物質が高率にかつ高濃度に検出され，この物質がニトロソ化合物である可能性が指摘されている[27~29)].

一方，Wynderら[1)]は疫学的調査から脂肪の摂取量と大腸癌発生率のあいだに明らかな相関が認められたとし，本邦における大腸癌発生率の増大要因として食生活の殴米化に基づく脂肪摂取量の増加を挙げている，高脂肪食の摂取は腸内嫌気性菌の増加あるいは糞便中の胆汁酸量の増加を惹起し，これらが大腸癌発生に促進的内的環境を形成したものと考えられている[19)].

このように，大腸癌といえども食餌内容にもとずく外的Noxa（initiator）と内的環境因子（promotor）の相互の関連の上で成立するものと推察される．

ところで，大腸の生理学的機能は糞便の排泄にあるが，臨床的にDaland[8)]は生検により腺癌と確断されたS状結腸癌が人工肛門造設術後9週間目の手術時に消失した症例を経験し，同時にDumnphyら[7)]も直腸癌が人工肛門造設10週間後に消失した1例を報告している．また，Localio[10)]は家族性大腸腺腫症患者に結腸全摘・回腸直腸吻合術を施行したところ18週間後に残存した直腸のポリープが消失した1例を報告し，Coleら[11)]も同様に残存した直腸ポリープが次第に縮少あるいは消失した症例を経時的に観察している．これらの報告は，糞便の存在並びにその性状が大腸癌や腺腫の発生増殖に対し重要な役割を演じていることを示唆している．

この大腸癌と糞便の存在との因果関係について実験的に，Navarreteら[15)]，Spjutら[16)]はDMAB誘発ラット大腸癌において下行結腸に造設された人工肛門により空置された大腸には腫瘍の発生はみられなかったとし，また，Campbellら[12)]はAOM誘発ラット大腸癌において便流非遮断の無処置ラットに比べ，上行結腸に造設された人工肛門により便流の遮断された空置大腸では大腸癌の発生は有意に少なく，かつ発生した腫瘍の長径も有意に小さかったと述べている．更に，Wittig[17)]，片柳[13)]，小平ら[14)]もDMH誘発ラット大腸癌における便流遮断の影響を検討し，便流の遮断された空置大腸では大腸癌の発生率は有意に低下したと報告している，また，Matsubaraら[30)]のMAM誘発ラット大腸癌においても空置大腸では腫瘍発生率が低下したことが認められている．

しかし，これらの実験で用いられた発癌物質DMH, AOM, DMAB,MAMの作用機序は，Filaら[31)]の指摘のごとく一部は血行性に大腸壁に達し発癌性を示すものの大部分は肝において代謝された後胆汁中に排泄され，大腸粘膜と接触し，初めてその発癌作用を発揮するとされている．このことから，便流を遮断された空置大腸では発癌物質との接触がなく，大腸腫瘍発生率が低下するのは当然の帰結であり，便流と大腸発癌との因果関係を究明するには適切な実験モデルとは言い難い，

このように大腸癌と糞便の因果関係については従来より幾多の研究が重ねられてきたが，未だその関連性を明確にした報告のみられないのが現状である．

1971年Narisawaら[20)]は発癌物質MNNGの水溶液をラットに注腸投与することにより大腸に癌腫及び腺腫を高率に発生させることに成功した．この化学発癌物質MNNGはalkylnitrosamideに属し，酵素賦活を必要としないdirect-actingの化学発癌物質であり，その発癌作用は接触した大腸粘膜にのみ発揮され，血行を介しての発癌性はないとされている．

そこで著者は，この化学発癌物質MNNGを用い，大腸癌発生増殖に対し糞便の存在が如何なる影響を及ぼすか究明した．即ち，ラット上行結腸に人工肛門を造設し，これによって作製された便流遮断空置大腸におけるMNNG誘発大腸癌の発生率を検索した．

その結果，便流非遮断の無処置群の大腸腫瘍発生率が60匹中47匹（78.3%）を示したのに対し，便流遮断の人工肛門造設群では42匹中7匹（16.7%）と便流遮断により大腸腫瘍発生率は有意に低下（$P<0.001$）を示した．癌腫および腺腫発生率も便流非遮断群の各々58.3%，50.0%に対し，便流遮断群ではそれぞれ11.9%，4.8%，と有意の低下（$P<0.001$）を示した．また，得られた腫瘍個数も1匹あたり便流非遮断群の1.55個に対し，便流遮断群では0.24個と便流遮断により有意に減少（$P<0.001$）し，癌腫および腺腫発生個数も同様に，便流非遮断群の各々0.75個，0.81個に対し，人工肛門造設群ではそれぞれ0.19個，0.05個と有意の減少（$P<0.001$）を示した．

この結果は，糞便と存在が大腸癌の発生に対し促進

的な内的環境を形成していることを示している．

大腸癌発生に対する糞便のかかる cocarcinogenic 作用については，Kanazawa ら[32]はラット上行結腸を切離し，その肛門側端を人工肛門造設に，口側端を下行結腸と端側吻合した実験モデルから MNNG 誘発大腸腫瘍発生の発生状況を検討し，人工肛門から吻合部までの便流通過のない空置大腸には癌腫がみられなかったのに対し，糞便と大腸粘膜が接触する吻合部近傍では癌腫及び腺腫が密に認められたとし，糞便が癌腫発生の promotor として強く作用したものと結論づけている．

ところで，この糞便の promotion 作用が発揮される過程において発癌物質による大腸粘膜の initiation 後の便流期間は注目されるところである．

そこで著者はラット大腸癌発生過程における便流減間の変化が及ぼす影響を検討するため，MNNG 注腸投与後，経時的に人工肛門を造設し便流期間の変化に伴う大腸腫瘍発生率を検討した．

その結果，腫瘍発生率は MNNG 注腸直後に人工肛門が造設された便流完全遮断群では 49 匹中 6 匹 (12.2%) を示したのに対し，MNNG 注腸後 5 週間および 10 週間の便流保持群ではそれぞれ 28 匹中 4 匹 (14.3%)，30 匹中 4 匹 (13.3%) と腫瘍発生率の増加は認められなかったが，15 週間の便流保持群では 28 匹中 10 匹(35.7%)，($P<0.05$)，20 週間の便流保持群では 30 匹中 16 匹 (53.3%) と有意の増加 ($P<0.01$) を示した．癌腫および腺腫発生率も同様に，便流完全遮断群では各々6.1%，6.1%を示したのに対し，5 週間及び 10 週間の便流保持群では差異は認められず，15 週間以上の便流保持群で明らかな増加を示した．得られた腫瘍及び癌腫発生個数の便流期間による変化も，腫瘍及び癌腫発生率と同様の結果を示した．

これらの結果から大腸癌発生増殖には，MNNG で initiate された後少なくとも 15 週間の便流の保持が必要であることが示唆された．

ところで，Rainey ら[33]は回腸末端 33%の切除や回盲部のバイパスによる便流の変化が AOM 誘発ラット大腸癌発生に及ぼす影響について検討し，実験開始 20 週目の屠殺では腫瘍発生率は無処置の対照群に比し回腸切除群で，25 週目屠殺では対照群に比し切除群・バイパス群ともに有意の増加を示したのに対し，30 週目屠殺では対照群・切除群・バイパス群の 3 群間には腫瘍発生率の差異は認められなかったとし，回腸末端 33%切除群における promotion 作用は発癌物質による initiation から腫瘍が肉眼的に観察可能となるまでの期間を単に短縮したためと述べている．

著者の実験においても屠殺時期が 30 週目と限られており，便流期間の変化による腫瘍発生率の差異は MNNG で initiate された大腸粘膜から突然変異や核酸代謝異常として癌の芽が発生する時期に糞便が促進的に作用し大腸癌発生率を助長したものか，あるいは単に Rainey ら[33]の指摘のごとく腫瘍増殖速度を促進させたための結果であるのかは興味あるところである．

著者の行った便流遮断群と非遮断群における得られた癌腫の病理組織学的対比から便流非遮断群では便流遮断群に比べ腫瘍の発生率や発生個数だけでなく癌腫の長径も大きく，且つ，壁深達度も高度な傾向が認められており，糞便の存在が腫瘍の発育増殖を促進している可能性は推定に難くない．しかし，得られた結果が単に腫瘍の発育速度に起因するか否かは問題である．

一般に MNNG の発癌機序としては MNNG が DNA と反応して 7-メチルグアニンのようなメチル化からの突然変異，あるいはヒストン，チトクローム C, DMA ポリメラーゼ等の塩基性タンパクと結合しニトロアミジン化からの分化の異常を引き起こすためとされている[34]．また，MNNG 投与後の粘膜の細胞動態に関して斉藤ら[34]は MNNG 経口投与ラットの胃癌発生過程の経時的な病理組織学的検索から，MNNG 投与 3 日目に多発生の浅いびらんが，3－5 週間目に深い限局性のびらんの辺縁に不規則な腺管増生が，10 週目に regenerative glandural hyperplasia とよばれる旺盛な腺管の増生が，20 週目以降に invasive carcinoma が認められたとし，また，早川ら[35]は MNNG 誘発ラット大腸癌の経時的な屠殺剖検結果から MNNG 注腸後 2－3 週目に大腸癌粘膜にびらん，潰瘍がみられたがその後消失し，10 週目以降に隆起性病変が，20 週目以降に腺腫が，36 週目以降に癌腫が認められたと報告している．

糞便の存在がこのような MNNG 投与後の細胞動態の如何なる時期に作用するかを究明することは糞便の大腸癌に対する作用機序を解明する一端として極めて重要と言える．

かかる観点から MNNG で initiate された大腸粘膜に対しどの時期の糞便の存在が以後の大腸癌発生に有意義であるかを検索するため，MNNG 注腸直後に造設された人工肛門経時的に閉鎖し便流を再開通させることによって便流遮断期間の変化に伴う大腸腫瘍発生率を検討した．

その結果，便流非遮断の無処置群では腫瘍及び癌腫発生率は各々78.3%，58.3%を示したのに対し，MNNG 注腸後 5 週間の便流遮断群ではそれぞれ 56.0% ($P<0.001$)，16.0% ($P<0.025$) と，腫瘍及び

癌腫発生率は5週間の便流遮断によってともに有意の低下を示し，以降，腫瘍発生率は便流遮断期間の延長とともに漸次低下し便流完全遮断群の12.2%に近似したが癌腫発生率は便流遮断期間が延長しても変化は認められなかった．同様に，得られた腫瘍ならびに癌腫発生個数も1匹あたり無処置群の各々1.55個，0.75個に対し，MNNG注腸後5週間便流遮断群ではそれぞれ0.72個，0.16個と，5週間の便流遮断群により有意に（P<0.001）減少し，以降，便流遮断期間が延長するにつれ腫瘍発生個数は漸次減少したが，癌腫発生個数には変化は認められなかった．

以上の結果から，大腸癌発生過程においてMNNGでinitiationされた直後から5週間までの便流の存在が以後の大腸癌発生増殖に最も重要であることが証明された．即ち，糞便の存在は大腸癌の発生過程において発癌物質でinitiateされた大腸粘膜が過形成をきたす早期に，癌化に向かって促進的に作用するものと考えられる．

ところで，大腸粘膜上皮の増殖能の亢進は突然変異を引き起こす危険のある細胞数を増加させることより発癌に強く関与していることが知られている[36)37)]．空置大腸の粘膜の増殖能についてDelvauxら[38)]は横行結腸切離後直ちに再吻合した群を対照に，横行結腸に人工肛門を造設した群の空置大腸粘駕の細胞動態を検討した結果，空置大腸ではトリチウムチミジンと取り込み，核分裂指数，腺窩あたりの細胞数は手術後3週目で有意に減少したと述べ，また，Terpstraら[39)]も空置大腸壁の蛋白量，DNA量，RNA量の測定から，人工肛門閉鎖による便流再開通過後には，これらのパラメーターはいずれも1週間以内で回復するものの，空置後4週目では53−58%に減少したと報告している．

これらの事実と著者の実験結果を考え併せるとMNNG投与後5週間の便流遮断によって得られた結果は，MNNGによる大腸粘膜の異常増殖時期に大腸粘膜の増殖能の低下をきたすために，MNNG投与と便流遮断による作用が互いに相殺しあい発癌過程を抑制したものと結論した．

以上より便流の存在は大腸粘膜の増殖能を活発に維持し，MNNGによるinitiationに伴う異常増殖と合俟って発癌を促進し，しかも，糞便による発育増殖の促進作用が重なって大腸癌発生率を増大せしめたと結論した．

結　　論

大腸癌発生増殖と糞便の因果関係を究明する目的でMNNG誘発ラット大腸癌における便流遮断の影響を検討するとともに，MNNG誘発ラット大腸癌発生過程における便流期間並びに便流遮断期間の影響を検討し以下の結論を得た．

1．MNNG誘発ラット大腸腫瘍発生率ならびに癌腫及び腺腫発生率は便流非遮断の無処置群ではそれぞれ78.3%，58.3%50.0%を示したのに対し，便流遮断の人工肛門造設群ではそれぞれ16.7%，11.9%，4.8%といずれも便流遮断群で有意の低下（P<0.001）を示した．

2．得られた腫瘍の発生個数ならびに癌腫および腺腫発生個数は，便流非遮断の無処置群では1匹あたりそれぞれ1.55個，0.75個，0.81個を示したものに対し，便流遮断の人工肛門造設群ではそれぞれ0.24個，0.19個，0.05個と便流遮断群で有意に減少（P<0.001）した．

3．MNNG注腸後の便流期間の影響については腫瘍ならびに癌腫発生率はMNNG注腸直後人工肛門造設群の各々12.2%，6.1%1に対し，MNNG注腸後5週および10週目人工肛門造設群では差異は認められなかったが，15週目人工肛門造設群ではそれぞれ35.7%（P<0.025），28.6%（P<0.01），20週目人工肛門造設群では53.3%（P<0.001），40.0%（P<0.001），とMNNG注腸後15週間以上の便流保持群で腫瘍及び癌腫発生率は有意の増加を示した．

4．便流期間に伴う腫瘍ならびに癌腫発生個数は，MNNG注腸直後人工肛門造設群では1匹あたりそれぞれ0.14個，0.08個を示したのに対し，5週および10週目人工肛門造設群では差異は認められなかったが，15週目人工肛門造設群では各々0.54個（P<0.05），0.39個（P<0.05），20週目人工肛門造設群では0.90個（P<0.001），0.70個（P<0.01）個を示しMNNG注腸後15週間以上の刈流保持群で腫瘍および癌腫発生個数は有意に増加した．

5．MNNG注腸投与後の便流遮断期間と大腸腫瘍ならびに癌腫発生率は，便流非遮断の無処置群ではそれぞれ78.3%，58.3%を示したものに対し，MNNG注腸後5週間便流遮断群ではそれぞれ56.0%（P<0.05），16.0%（P<0.025）と，5週間の便流遮断により腫瘍および癌腫発生率は有意に低下し，以後，10週間，15週間，20週間，28週間の各便流遮断群では腫瘍発生率は漸次低下したが，癌腫発生率は便流遮断期間が延長しても低下はみられなかった．

6．便流遮断期間に伴う腫瘍ならびに癌腫発生個数は，便流非遮断の無処置群の1匹あたりそれぞれ1.55個，0.75個に対し，MNNG注腸投与後5週間便流遮断群では0.72個，（P<0.001），0.16個（P<0.001）とMNNG注腸投与後5週間の便流遮断で腫瘍および癌腫発生個数は有意に減少し，以降，10週間，15週

間，20週間，28週間の各便流遮断群では腫瘍発生個数は漸次減少したが，癌腫発生個数は便流遮断期間が延長しても減少はみられなかった．

7．得られた大腸腫瘍の病理組織学的検索では，腫瘍占居部位，腫瘍形態には便流非遮断群と便流遮断群の間には差異は認められなかったが，腫瘍径，深達度は便流非遮断群に比し便流遮断群で癌腫径は小さく壁深達度も軽度な傾向がみられた．癌腫組織型は印環細胞癌3個を認めた以外すべて腺癌を示し，しかも，得られた癌腫の108個中101個（94%）までが高分化腺癌で実験群間の差はみられなかった．腺腫合併は便流非遮断群の57%に対し便流遮断群では合併例はみられず，また，15週間以上の便流保持群で合併率が増大する傾向が認められた．なお癌腫の多発性については便流の影響は認められなかった．

以上より，便流の存在が大腸癌発生増殖に対し促進的に作用することが判明した．また，大腸癌発生増殖には発癌物質MNNGによるinitiation後少なくとも15週間以上の便流の保持が必要であり，しかも，initiation直後の5週間の便流の存在が以後の大腸癌発生増殖に対し極めて重要であることが証明された．

謝　　辞

稿を終わるに臨み，終始ご懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に衷心から感謝の意を捧げます．又，終始御助言，御支援をいただいた金沢医科大学一般消化器外科高島茂樹助教授に，また病理学的検索に御教示を仰ぎました本学第2病理野々村昭孝助教授，ならびに御協力いただいた教室員各位に深甚の謝意を表します．

本論文の要旨は第44回日本癌学会において発表した．

文　　献

1) **Wynder, E. L.**: The epidemiology of large bowel cancer. Cancer Res., **35**, 3388-3394 (1975).

2) **Reddy, B. S., Hedges, A. R., Laakso, K. & Wynder, E. L.**: Metabolic epidemiology of large bowel cancer. Cancer, **42**, 2832-2838 (1978).

3) **Burkitt, D. P.**: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer, **28**, 3-13 (1971).

4) **Haenszel, W., Berg, J. W., Segi, M., Kurihara, M. & Locke, F. B.**: Large-bowel cancer in Hawaiian Japanese. J. Natl. Cancer Inst., **51**, 1765-1779 (1973).

5) **Buell, P. & Dunn, J. E.**: Cancer motality among Japanese Issei and Nisei of California. Cancer. **18**, 656-664 (1965).

6) **Staszewski, J., Mccall, M. G. & Stenhouse, N. S.**: Cancer mortality in 1962-66 among Polish migrants to Australia. Br. J. Cancer, **25**, 599-610 (1972).

7) **Dunpy, J. E., Patterson, W. B. & Legg, M. A.**: Etiologic factors in poliposis and carcinoma of the colon. Ann. Surg., **150**, 488-498 (1959).

8) **Daland, E.**: Case report of Massachusetts General Hospital No. 40412: N. Engl. J.Med., **251**, 664-669 (1954).

9) **Fergeson, J. O. & Black, B. M.**: Disappearance, probably spontaneous, of locally inoperable carcinoma of the descending colon. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., **29**, 407-410 (1954).

10) **Localio, S. A.**: Spontaneoun disappearance of rectal polyps following subtotal colectomy for polyposis of colon. Am. J, Surg., **103**, 81-82 (1962).

11) **Cole, J. W. & Holden, W. D.**: Postcolectomy regression of adenomatous polyps of rectum. Arch. Surg., **79**, 385-392 (1959).

12) **Campbell, R. L., Singh, D. V. & Nigro, N. D.**: Importance of the fecal stream on the induction of colon tumors by azoxymethane in rats. Cancer Res., **35**, 1369-1371 (1975).

13) **片柳照雄**：実験大腸癌．最新医学，**32**, 2414-2419 (1977).

14) **小平　進・小山晴夫・広田映五・大森敬子・池田英一**：大腸粘膜の環境とDMH　誘発大腸癌．大腸肛門誌，**31**, 578-585 (1978).

15) **Navarrete, A. & Spjut, H. J.**: Effect of colostomy on experimentally produced neoplasms of the colon in rats. Cancer, **20**, 1466-1472 (1967).

16) **Spjut, H. J. & Noall, M. W.**: Experimental induction of tumors of the large bowel of the rats. Cancer, **28**, 29-37 (1971).

17) **Wittig, V. G., Wildner, G. P. & Ziebarth, D.**: Der Einfluβ der Ingesta auf die Kanzersierung des Rattendarms durch Dimethylhydrazin. Arch. Geschwulstforsh. **37**, 105-115 (1971).

18) **Gennoro, A. R., Villanueva, R., Sukonthaman, Y., Vathanophas, V. & Rosemond, G. P.**: Chemical carcinogenesis in transposed intestinal segment. Cancer Res., 536-541 (1973).

19) **成沢富雄**：ヒトの癌と動物モデル（太田・山本・杉村・菅野編），169-184頁，南公堂，東京．

20) **Narisawa, T., Sato, T., Hayakawa, M., Sakuma, A. & Nakano, H.**: Carcinoma of the colon and rectum of the rats by rectal infusion of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. GANN, **62**,

231-234 (1971).

21) **菅野晴夫・中村恭一**：腸癌の病理学的診断・癌の臨床別冊・消化器癌の診断と治療，190-198 頁，医歯薬出版，東京．1972.

22) **大腸癌研究会編**：臨床・病理大腸癌取り扱い規約，第 3 版，金原出版，東京．1983.

23) **山田達哉・福富久之**：胃隆起性病変，胃と腸，**1**, 145-150 (1966).

24) **Graham, S., Dayal, H., Swanson, B. A., Mittelman, A. & Willkinson, G.**: Diet in the epidemiology of cancer. of the colon and rectum. J. Natl. Cancer Inst., **61**, 709-714 (1978).

25) **Reddy, B. S., Sharma, C. Darby, L., Laaks, K. & Wynder, E. L.**: Metabolic epidemiology of large bowel cancer. . Mutation Res., **72**, 511-522 (1980).

26) **Bruce, W. R., Varghese, A. J., Wang, S. & Dion P.**: The endogenous production of nitroso compound in the colon cancer at that site. Jap. Soc. Press Toayo, 221-228 (1979).

27) **Ehrich, M., Aswell, J. E., Tassel, R. L. & Tracy, D. W.**: Mutagens in the feces of 3 South-African populations at different level of risk for colon cancer. Mutation Res., **64**, 231-240 (1979).

28) **Kuhulein, U., Bergstron, D. & Kuhnlein, H.**: Mutagens in feces from vegitarians. and non-vegitarians. Mutation Res., **85**, 1-12 (1978).

29) **Mower, H. F., Ichinotubo, D., Wang, L. W., Mandel, M., Stemmermann, G., Nomura, A. & Heibun L.**: Fecal mutagens in two Japanese populations with different colon cancer risk.Cancer Res., **42**, 1164-1169 (1982).

30) **Matsubara N., Mori, H. & Hirano, I.**: Effect of colostomy on intestinal carcinogenesis by methylazoxymethanol acetate in rats. J. Natl. Cancer Inst., **61**, 1161-1163 (1978).

31) **Fila, E. S.**: Investigation into the metabolism and mode of action of the colon carcinogens 1, 2-dimethylhydrazine and azoxymethane. Cancer, **40**, 2436-2445 (1977).

32) **Kanazawa, K., Yamamoto, T. & Sato, S.**: Experimental induction of colonic carcinomas in rats. Japan J. Exp. Med., **45**, 439-456 (1975).

33) **Rainey J. B., Davies, P. B., Davies, P. W. & Williamson R. C. N.**: Relative effect of ilial resection and bypass on intestinal adaptation and carcinogenesis. Br. J. surg., **71**, 197-202 (1984).

34) **斉藤貴生・杉村　隆**：ニトロソグアニジンによる実験胃癌研究の進歩．癌の臨床，**16**, 503-512 (1970).

35) **早川　勝・佐藤千城・小野寺紘一・渡辺忠信**：大腸の隆起性病変と大腸癌．手術，**27**, 571-576 (1983).

36) **Cohen, B. I., Raicht, R. F., Deshner, E. E., Takahashi, M., Sarwal, A. N. & Fazzini, E.**: Effect of cholic acid feeding on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosourea induced colon tumors and cell kinetics in rat. JNCI, **64**, 573-578 (1980).

37) **Oscarson, J. E. A., Veen, H. I., Ross, J. S., & Malt, R. A.**: Ilial resection potentiates 1, 2-dimethylhydrazine induced colonic carcinogenesis. Ann. Surg., **89**, 503-508 (1979).

38) **Delvaux, G. C., Cases F. & Willems G.**: Influenceof a epitherial cell proliferation in the colon of rats. Eur, surg. Res., **15**, 223-229 (1983).

39) **Terpstra O. T., Dahl, E. P. Williamson R. C. N., Ross, J. S.& Malt, R. A.**: Colostomy colsure promotes cell proliferation and dimethylhydrazine induced carcinogenesis in rat distal colon. Gastro-enterology, **81**, 475-480 (1981).

The Effect of Fecal Stream on Colon Carcinogenesis in Rats Fujio Tomita, Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **95**, 635～653 (1986)

Key words : colon carcinogenesis, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, fecal stream

Abstract

The purpose of this study was to investigate the effect of fecal stream on colon carcinogenesis. Colostomies were performed approximately 2 cm distal to the cecum in male Wistar rats to produce a segment of nonfunctional colon. A carcinogenic agent, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG), was instilled every day into the nonfunctional colon via the anus for 14 days (total dose 35 mg/rat). Rats without colostomies served as conrols. All rats were sacrificed at the end of 30 weeks. The incidence of rate bearing tumors or carcinomas were significantly decreased in rats with colostomies (16.7% and 11.9%, respectively), when compared with contorols (78.3% and 58.3%, respectively) ($p<0.001$). The relation between the duration of fecal stream after MNNG administration and colon carcinogenesis was studied. Although the incidence of tumors and carcinomas in rats which had undergone colostomies after continuation of fecal stream for less than 10 weeks was not different from that of the complete fecal diversion group, the incidence of them was significantly increased in rats which had undergone colostomies more than 15 weeks later. The effect of the duration of fecal stream diversion immediately after MNNG adminisration on colon carcinogenesis was also investigated. The incidence of rats bearing tumors or carcinomas was significantly decreased in rats with fecal diversion for 5 weeks (56.3% and 16.0%, respectively), when compared with controls (78.3% and 58.3%, respectively) ($p<0.001$ and $p<0.025$, respectively). These findings suggest that the fecal stream is a strong promotor of colon carcinogenesis and that more than 15 weeks' fecal stream is necessary for the developmemt of colon tumors. Furthermore, 5 weeks' fecal stream immediately after MNNG administration seems to play a critical role in colon carcinogenesis.