

大腸粘液癌の検討

京都府立医科大学第2外科学教室

能見伸八郎 田中 承男 井口 公雄
稲葉征四郎 橋本 勇

A CLINICAL STUDY OF MUCINOUS CARCINOMA OF THE COLON AND RECTUM

Shinhachiro NOMI, Tsuguo TANAKA, Kimio IGUCHI,
Seishiro INABA and Isamu HASHIMOTO

Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

教室で過去19年間に経験した大腸癌は299例みられ、粘液癌は34例(11.4%)みられた。この34症例について、項目に分けて臨床的に検討を加え、粘液癌を含む大腸癌全症例と比較した。

その結果、粘液癌は若年者に多い傾向がみられ、占居部位では右結腸に有意に多発していた($p < 0.01$)。また、リンパ管侵襲が多く($p < 0.01$)、深達度は全例ss(a_1)以上であり、腹膜播種陽性例が多くみられた($p < 0.025$)。

5年生存率は、大腸癌 stage II 症例の71.7%に対して、stage II 粘液癌は39.0%と悪かった($p < 0.05$)。

索引用語：大腸粘液癌，大腸癌予後

I はじめに

大腸癌は分化度の高い腺癌が多く、診断技術の向上とあいまって、術後の生存率は良好な成績をおさめている。しかしながら、粘液癌は大腸癌の6.4¹⁾~15²⁾%をしめ、一般に予後不良と考えられているが³⁾、差がみられないとする意見や²⁾、逆に予後良好とする意見もみられ⁴⁾、臨床的にも不明な点が多い。

著者らは、教室で過去19年間に手術した大腸癌症例299例中34例の粘液癌を経験し、臨床的、病理組織学的に検討を加え、若干の知見を得たので報告する。

II 研究対象および方法

昭和38年より昭和56年までの19年間に、当教室で経験した大腸癌は299例である。このうち、大腸癌取扱い規約⁵⁾に従って、切除標本で組織学的に癌病巣の50%以上が粘液産生細胞でしめられ、粘液癌と診断された症例は34例であり、大腸癌手術症例の11.4%であった。

著者らは、この34例について、年齢、性別、腫瘍の占居部位、肉眼型、腸管環周にしめる割合、腫瘍の最大径、深達度、リンパ節転移、腹膜播種、肝転移、stage

分布、そして5年生存率について検討を加え、粘液癌を含む大腸癌全例の成績と対比しつつ、大腸粘液癌の特徴について明らかにした。なお、各項目毎にデータの不明な症例は除外して、データの明らかな症例数のみで検討したため、項目によって症例数はまちまちである。

III 成績

1) 性別および年齢

大腸粘液癌34例の性別は、男性17例、女性17例と等しいが、大腸癌全例の男女比は1.74:1と男性に多いことより、粘液癌は女性に多い傾向がみられる。平均年齢では、大腸癌全例で59.6±0.8(平均±SE)歳に対して、粘液癌34例では52.5±2.7(平均±SE)歳であり若い症例が多い($p < 0.01$)。さらに、粘液癌の男女別での平均年齢は、男性54.5±4.3歳に対して、女性50.2±3.5歳であり、女性に若い傾向がみられた(表1)。

2) 占居部位

粘液癌34例の占居部位をみると、表2に示したよう

表1 大腸粘液癌の年齢分布および性別

年齢	粘液癌		大腸癌全例
～19才	1 男	1 女 0	1
20～	4	1 3	7
30～	1	1 0	13
40～	11	4 7	34
50～	4	2 2	55
60～	7	3 4	80
70～	5	4 1	53
80～	1	1 0	5
計	34例	17例 17例	248例

表2 大腸粘液癌の占居部位

占居部位	粘液癌		大腸癌全症例	
C	8例	23.5%	22例	8.5%
A	6	17.6	22	8.5
T	4	11.8	21	8.1
D	1	2.9	13	5.0
S	3	8.8	67	25.9
Rs	0	0	15	5.8
Ra	4	11.8	36	13.9
Rb	5	14.7	57	22.0
P	3	8.8	6	2.3
計	34例	100%	259例	100%

• P < 0.01

に、盲腸（8例，23.5%），上行結腸（6例，17.6%）に多発し，ついで下部直腸（5例，14.7%）の順であり，大腸の両端に多いことが示される。さらに，占居部位の明らかな大腸癌259例における盲腸，上行結腸癌の頻度は，それぞれ8.5%であり，盲腸および上行結腸癌44例における粘液癌は14例みられ，有意に盲腸上行結腸に粘液癌が多発している（ $p < 0.01$ ）。しかしながら，Ra, Rb, Pの直腸癌においては差がみられなかった。

さらに，右結腸の粘液癌と直腸の粘液癌の発生年齢を比較すると，盲腸，上行結腸14例の平均年齢は， 58.0 ± 4.3 歳に対して，直腸12例の平均年齢は， 47.3 ± 3.6 歳と若い傾向を示した。

3) 肉眼型

粘液癌の肉眼型は，表3に示したが，II型が13例と最も多くみられ，肉眼型の明らかな大腸癌220例においても，同様にII型が最も多く，肉眼型上の特徴はみられなかった。

表3 大腸粘液癌の肉眼型

肉眼型	粘液癌	大腸癌全例
I	3例	14例
II	13	177
III	2	29

4) 腫瘍の最大径

腫瘍の最大径は，表4に示したように，粘液癌では2cm以下の症例はなく，4～6cmの症例が28.1%と最も多く，8～10cmの症例が21.9%と多い。これに対して，最大径の明らかな大腸癌236例でも，4～6cm大の腫瘍が最も多く42.8%をしめているが，8～10cmの症例は5.9%と少なく，有意に大腸粘液癌が大きいことが示された（ $p < 0.05$ ）。

5) 腸管環周にしめる割合

粘液癌の腸管環周にしめる割合についてみると，表5のように，69.2%が全周性であり，3/4～1/2週の症例は15.4%，1/2周以下11.5%，1/4周以下3.8%と順次少なくなる。検討可能な大腸癌153例における全周性症例は63.3%であり，粘液癌の腸管環周にしめる割合には特徴がみられなかった。

6) 深達度

粘液癌34例の深達度をみると，表6のごとくpm以内の腫瘍はみられず，全例ss(a₁)以上であり，ss(a₁)

表4 腫瘍の最大径の比較

最大径	粘液癌		大腸癌全例	
2cm以下	0例	0%	7例	3.0%
～4	6	18.8	49	20.8
～6	9	28.1	101	42.8
～8	8	25.0	46	19.5
～10	7	21.9	14	5.8
10.1cm以上	2	6.3	19	8.1
計	32例	100%	236例	100%

(P < 0.05)

表5 腸管環周にしめる割合

	粘液癌		大腸癌全例	
1/4周以下	1例	3.8%	9例	4.5%
～1/2周	3	11.5	5	25.6
～3/4周	4	15.4	13	6.5
～全周	18	69.2	126	63.3
計	26例	99.2%	153例	99.9%

(n.s.)

表6 深達度の比較

深達度	粘 液 癌		大腸癌全例	
	例数	%	例数	%
pm 以内	0例	0%	29例	12.2%
SS, a ₁	12	35.5	54	22.7 [25.8%]
S, a ₂	17	53.1	126	52.9 [60.3]
Si, ai	5	9.4	29	12.2 [13.9]
	34例	100%	238例	100% [100%]

(n.s.)

35.5%, s(a₂) 53.1%, si(ai) 9.4%となった。大腸癌238例のss(a₁)以上の症例は、84.6%であるが、ss(a₁)以上の症例のみの分布をみると、ss(a₁) 25.8%, s(a₂) 60.3%, si(ai) 13.9%であり、s(a₂)症例が最も多く、粘液癌との差はみられなかった。

また、粘液癌症例の深達度と平均年齢との関係は、ss(a₁)60.3±4.6歳、s(a₂)52.7±4.1歳、si(ai)44.8±9.4歳と深達度が深くなる程若い傾向がみられ、若い症例は速く進行することを示唆している。

7) リンパ節転移

リンパ節転移は、表7に示したように、ss以上の症例のみのため、粘液癌のリンパ節転移と、ss以上の大腸癌全例のリンパ節転移とを比較した。粘液癌n₀56.7%, n₁以上43.3%に対して、ss以上の大腸癌185例ではn₀54.6%, n₁以上45.4%と全く差がみられなかった。さらに、早期癌をも含めた大腸癌全例においても、n₀56.9%, n₁以上43.1%であり、やはりリンパ節転移に差がみられなかった。

8) リンパ管侵襲および静脈侵襲

粘液癌34例のリンパ管侵襲をみると、ly+10例、ly++1例、ly+++2例であり、68.4%にリンパ管侵襲がみられた。これに対して、ly因子の明らかな大腸癌167例では、36.5%がly+であり、p<0.01の有意差をもって粘液癌のリンパ管侵襲が強かった。

また、粘液癌34例中、静脈侵襲のみられた症例はなく、大腸癌147例における4.8%より少ない傾向がみられた。

9) 腹膜播種

粘液癌34例中のP因子についてみると、P₀26例、P₁4例、P₂症例はなくP₃3例であり、P因子陽性例は21.2%であった。一方、P因子の明らかな大腸癌280例のP因子陽性例は7.5%であり、p<0.01の有意差で粘液癌にP因子陽性例が多くみられた(表9)。

また、粘液癌のP₀症例、P(+)例の平均年齢は、それぞれ55.5±3.2歳、43.1±5.8歳であり、若い症例にP(+)例が多い傾向がみられた。

10) 肝転移

表7 リンパ節転移の比較

	粘 液 癌		大腸癌全例	
	例数	%	例数	%
n(-)	17例	56.7%	101例	54.6%
n(+)	13	43.3	84	45.4
計	30例	100%	185例	100%

(n.s.)

表8 リンパ管侵襲の比較

	粘 液 癌		大腸癌全例	
	例数	%	例数	%
ly(-)	6例	31.6%	106例	63.5%
ly(+)	13	68.4	61	36.5
計	19例	100%	167例	100%

(P<0.01)

表9 腹膜播種の比較

	粘 液 癌		大腸癌全例	
	例数	%	例数	%
p(-)	26例	78.8%	259例	92.5%
p(+)	7	21.2	21	7.5
計	33例	100%	280例	100%

(P<0.01)

粘液癌34例中の肝転移症例は1例のみであり、2.7%であった。一方、H因子の明らかな大腸癌280例では、7.9%に肝転移がみられ、粘液癌に肝転移が少ない傾向がみられた。これは静脈侵襲が少ない結果とも良く合っている。

11) stage 分布

粘液癌34例のstage分類をみると、stage Iはなく、stage II 17例、stage III 6例、stage IV 2例、stage V 7例であった。この分布は、大腸癌全例のstage II以上の症例分布と差はみられなかった。

次にstage別に年齢分布をみると、各stageにおいて、粘液癌は若い症例に多い傾向がみられ、特にstage Vにおいては、大腸癌全例60.9±1.9歳に対して、粘液癌43.1±5.8歳であり、有意に粘液癌の平均年齢が低かった(p<0.01)。

12) 治癒、非治癒切除および非切除例

粘液癌34例中、治癒切除24例(70.6%)、非治癒切除5例(14.7%)、そして非切除3例であり、大腸癌全症

例における割合と全く差をみない。

粘液癌症例の平均年齢をみると、治癒切除56.5±3.0歳に対して、非治癒切除は43±7.1歳、非切除43.5±14.5歳であり、非切除例、非治癒切除例は年齢が若い傾向がみられた。

13) 粘液癌の予後の検討

粘液癌34例における切除例のうち、予後の判明した27例の5年生存率は26.3%と悪く、治癒切除例でも35.0%と不良であった。粘液癌の予後の明らかなstage II症例は14例みられるが、他のstageは症例数が少なく、粘液癌を含む大腸癌全例と粘液癌のstage II症例について5年生存率を比較した。図1に示したように、累積5年生存率は粘液癌39.0%に対して、大腸癌全例では71.7%であり、 $p < 0.05$ の有意差をもって、粘液癌の予後は大腸癌全例より不良であった。

なお、大腸癌全例のstage II症例と粘液癌のstage II症例の背景因子を、性別、年齢、肉眼型、腫瘍の最大径、腸管環周に占める割合、直腸または結腸癌症例数、術後補助化学療法の有無について χ^2 検定を行ったが、いずれの因子においても有意差はみられず、また両群はすべて治癒切除例のみであり、両者の比較は妥当性があるものと考えられる。

14) 組織学的所見

癌に対する細胞反応の様相を、田中らに従って、先端の腫瘍組織に相接して存在する細胞反応(直接型細胞反応)と、腫瘍先端部を囲むように分布するリンパ球集簇ないしは、リンパ濾胞構造(間接型細胞反応)とに分類し、同一癌病巣内の粘液癌の周囲と、それ以外の腺癌の部分において、癌の細胞反応を検討した。

組織学的に25例の検討が可能であったが、直接型および間接型細胞反応がともに(+)または(-)の症

表10 粘液癌における細胞反応

直接および間接型細胞反応	粘液産生部分	粘液非産生部分
ともに+	6例	6例
ともに-	9	1

($P < 0.05$)

例は、表10に示したごとくである。粘液癌の周囲は直接反応、間接反応ともに(-)の症例が多いのに対して、粘液癌を呈さない部分とはともに(+)の症例が多くみられた($p < 0.05$)。

次に、腫瘍の漿膜側への先進部をみると、25例中21例(84%)が粘液癌で占められているものの、上述のごとくリンパ球反応はみられなかった。

さらに、所属リンパ節転移陽性例中66.6%が、粘液産生細胞の転移であり、粘液産生細胞以外の転移巣は少なかった。

IV 考 察

著者らの症例における大腸粘液癌は、大腸癌症例の11.4%であったが、一般に6.4¹⁾~15%²⁾とされている。症例の頻度は粘液癌の定義によっても異なると思われるが、著者らは、大腸癌取扱い規約に従って50%以上粘液産生細胞で占められた症例を粘液癌とした。Symonds et al³⁾は、60%以上が粘液産生細胞で占められた症例を粘液癌としているが、その頻度は15%と高い。

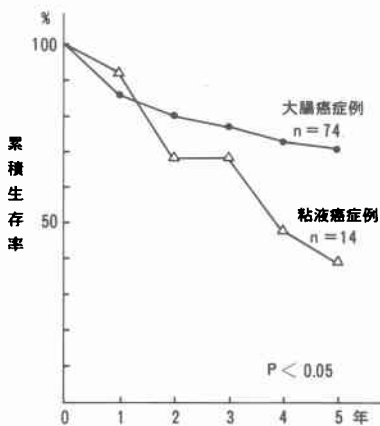
粘液癌の年齢は、19歳より83歳に分布し、平均52.5歳であり、高ら⁷⁾、Symonds et al³⁾そしてPihlら²⁾と同じである。これに対して、上谷ら¹⁾によると平均29歳と若く、これは印環細胞癌が5例含まれているためと考えられる。また、粘液癌は大腸癌全症例より若い傾向がみられ、しかも癌の進行した症例ほどこの傾向は強かった。

粘液癌の占居部位は、盲腸および上行結腸に多く発生しておりSymonds et alらの症例と全く同じである。高ら⁷⁾は、右結腸および直腸、すなわち大腸の左右両極に多いとしているが、著者らの症例では右結腸のみに、有意に粘液癌が多発していた。

腫瘍の大きさは、大腸癌全例より大きく深達度はss(a₁)以上のみで上谷らと同じである。

さらに、高らはリンパ節転移、リンパ管侵襲が全例にみられたとしているが、著者らの症例では、リンパ節転移は43.3%のみであり、ly(+)¹⁾症例は68.4%にみられた。これらは、癌の進行度にも左右されると思わ

図1 Stage II 症例の生存曲線



れるが、大腸癌全例ではly(+)症例が36.5%であり、ly因子はやはり高率である。

肝転移は、2.9%であったが、大腸癌全例では7.9%に肝転移陽性であり、粘液癌では肝転移は少なく、高率も8例中すべて肝転移がなかったとしている。この点は、静脈侵襲が低率であることとよく一致している。

つぎに、腹膜播種についてみると、大腸癌全例の7.5%にP因子が陽性であるのに対して、粘液癌では21.2%と高かった($p < 0.025$)。高率も8例中4例にP因子が陽性であったとし、P因子が高率にみられるのは粘液癌の特徴と考えられる。

大腸粘液癌の予後について、著者らの症例は、stage IIの大腸癌症例と粘液癌のみを比較検討した。両者の背景因子には全く差がみられなかったが、5年生存率においては、 $p < 0.05$ の有意差をもって粘液癌の予後が悪かった。これに対して、磯野ら⁴⁾は、直腸癌の予後について、粘液産生の著明な症例の5年生存率は71.4%、粘液産生のない症例は44.2%であったとし、粘液産生例の方が良好な生存率であり、著者らの結果と相反している。Symonds et al³⁾は、大腸の各部において、粘液産生癌と非産生癌に分けて検討し、いずれの部位においても粘液癌の予後は悪く、直腸において $p < 0.005$ の有意差がみられたとしている。さらに、Pihl²⁾らはDuke's AおよびCにおける症例で、粘液癌の占める割合が50%以上の症例は予後不良であったとしている。田中らも、回盲部癌では高分化腺癌に比べ、低分化腺癌と粘液癌の予後が不良であったとしており、粘液癌の予後は、著者らの結果と同様に不良とする報告が大部分と思われる。

主病巣内の粘液癌の部分は、田中らの述べているリンパ球の直接反応、間接反応ともに弱く、Symonds et al³⁾と同じ結果を得ている。さらに漿膜側への浸潤の先進部は、ほとんどが粘液癌であり、P因子の陽性率も高く、所属リンパ節への転移組織型も、ほとんどが粘液癌であった。したがって、粘液癌の進行には、局所の細胞反応の低下が示唆される。この点について、Symonds et al³⁾はmucopolysaccharideにより腫瘍がとり囲まれ、抗原性が低下するためであろうとしている。さらにPihl et al²⁾は、大腸粘液癌の所属リンパ節におけるparacortical responseが有意に低く、また腫瘍周囲のperivascular lymphocyte cuffingが少ないとしている。

粘液癌の深達度は、すべてss(a₁)以上であり、癌

の進展が速いと思われるが、ムチンが水分を吸い込み、膨化することにより、組織間が開き癌細胞が入り込む可能性が考えられている。

大腸粘液癌と、villous adenomaの関連性について、Symonds et al³⁾らは、31%に両者の共存をあげているが、著者らの症例でも26例中11例にvillous adenomaの共存をみた。しかしながら、この両者の関係については、さらに検討を要する。

V 結 論

大腸粘液癌34例を、粘液癌を含む大腸癌全例と比較検討し、次の結論を得た。

- 1) 粘液癌は、粘液非産生癌より若年者に多い傾向がみられ、癌の進行した症例、特にstage IVにおいては有意に低年齢であった($p < 0.01$)。
- 2) 粘液癌の占居部位は、右結腸および直腸に多く、右結腸では有意に粘液癌が多発している($p < 0.01$)。
- 3) 粘液癌症例は、全例ss(a₁)以上の症例であり、P因子陽性例が多く、大腸癌全例に対して有意差がみられた($p < 0.025$)。
- 4) stage II症例について5年生存率を検討すると、大腸癌症例の71.7%に対して、粘液癌は39.0%と悪かった($p < 0.05$)。
- 5) 粘液癌の予後が悪い理由として、局所の細胞反応が弱いことが示唆された。

文 献

- 1) 上谷潤二郎, 武藤徹一郎, 沢田俊夫ほか: 大腸の印環細胞癌の組織発生—実験癌と臨床例の検討—。日本大腸肛門病会誌 32: 375, 1979
- 2) Pihl E., Nairn R. C., Hughen E. S. R. et al: Mucinous colorectal carcinoma: immunopathology and prognosis. Pathology 12: 439—447, 1980
- 3) Symonds D.A., Vickery A.L.: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. Cancer 37: 1891—1900, 1976
- 4) 磯野可一, 齊藤登喜男, 佐藤裕俊ほか: 直腸癌の予後に関する病理組織学的検討—とくに胃癌との比較において—。癌の臨 21: 905—909, 1975
- 5) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約。東京, 金原出版, 1980, p1—40
- 6) 田中貞夫, 中村敬夫, 佐藤栄一: 回盲部癌とS状結腸癌の病理学的比較研究。癌の臨 27: 1349—1354, 1981
- 7) 高相 進, 金子慶虎, 竹村克二ほか: 大腸の粘液癌及び印環細胞癌—8例の検討。日本大腸肛門病会誌 34: 396, 1981