

大腸粘液癌の臨床病理学的検討

国立がんセンター研究所病理部

弥政 晋輔 廣田 映五 板橋 正幸

同 病院外科

北條 慶一 森谷 宜皓 沢田 俊夫

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES OF MUCINOUS CARCINOMA OF THE LARGE BOWEL

Shinsuke IYOMASA, Teruyuki HIROTA and Masayuki ITABASHI

Pathology Division, National Cancer Center Research Institute

Keiichi HOJO, Yoshihiro MORIYA and Toshio SAWADA

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital

大腸粘液癌症例116例の臨床病理学的検討を行った。発生頻度は6.9%であり非粘液癌症例よりも若年発症であり ($p < 0.01$)、右側結腸における発生率が高い ($p < 0.025$)。またリンパ節転移、壁深達度ともに進行した症例が多く、腹膜播種陽性率も高いため治癒切除率は有意に低く ($p < 0.05$)、治癒切除例においても局所再発を中心とした再発率が高く、非粘液癌と比べて5生率は有意に低い ($p < 0.001$)。また粘液癌を腫瘍細胞型により分化型と印環型に亜分類して比較検討すると、印環型はより強く粘液癌の特徴を有していた。したがって生検で印環細胞が陽性であったり少しでも粘液癌が疑われる場合は広範なリンパ節郭清と主病巣の広範囲切除が必要と思われた。

索引用語：大腸粘液癌，大腸癌予後

I. はじめに

大腸粘液癌に関する臨床病理学的研究は主に欧米を中心にみられ^{1)~3)}、大腸癌全体の10%前後を占め、部位別頻度では他の組織型に比べ右側結腸に発生する率が高く、予後が悪いという特徴を有することでおおむね一致しているが、本邦ではいまだ多数症例の解析はなされていない。

今回われわれは、当センターで経験した大腸粘液癌症例116例を集計し、これら粘液癌の一般的特徴を有するか否か、また腫瘍細胞型からみた亜分類を行い、それぞれの生物学的態度および予後について比較検討を行ったので報告する。

II. 対象ならびに方法

国立がんセンター開設以来、1985年未までに当院外科で手術切除された大腸癌症例1,692例中、粘液癌と診断された116例を対象とした。なお粘液癌は多かれ少な

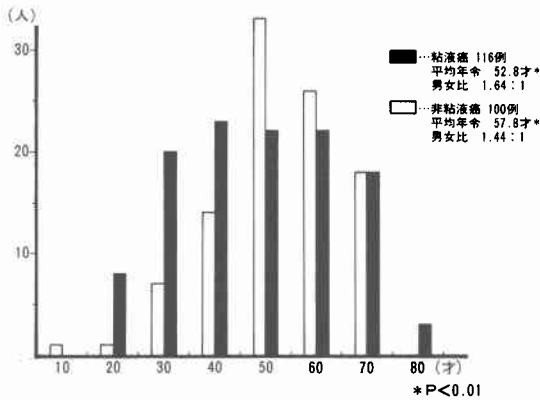
かれ粘液塊の表層あるいは周囲に種々の異なった組織型(腫瘍細胞型)を伴っており、最大割面で60%以上を粘液塊が占めたものを粘液癌としたが、その頻度は6.9%である。これら116例の粘液癌について臨床病理学的立場から、無作為抽出によって選ばれた非粘液癌100例との比較検討を行った。また粘液癌をその腫瘍細胞型から分化腺癌が主体をなすものを分化型、印環細胞が比較的多く存在するものを印環型と亜分類し、両者の間で生検診断一致率、リンパ節転移、深達度、予後などについても比較検討を行った。

III. 結果

1) 発症年齢および性別

平均発症年齢は非粘液癌の57.8±12.3(平均±SD)歳に対し、粘液癌では52.8±15.1(平均±SD)歳であり若年発症の傾向が見られた ($p < 0.01$)。各年代における分布を見たものが図1であるが、対照群に比べて粘液癌はどの年代にも比較的均等に見られたが、40歳未満の症例は粘液癌で28例、24.1%を占め、対照群の9%に比べ有意に多かった ($p < 0.005$)。

図1 発症年齢



また男女比では粘液癌が1.64：1， 対照群が1.44：1であり， やや男性に多い傾向が見られた。

2) 発生部位別頻度

図2に示したように粘液癌は直腸に最も多く約60%を占め， その割合は対照群とほぼ同じであった。しかしS状結腸の占める割合は通常の半分以下であり， かわりに右側結腸に多く見られた。すなわち盲腸および上行結腸が26例， 22.4%を占め， 対照群の10%に比べて有意に右側結腸に発生する率が高かった (p<0.025)。

3) 最大腫瘍径

最大腫瘍径を示したものが図3である。粘液癌の平均最大腫瘍径は6.8±2.6 (平均±SD) cmであり， 対照群の5.3±1.9 (平均±SD) cm に比べ大きな病巣が多かった(p<0.001)。特に8cm以上の症例は粘液癌で30例， 25.9%を占め， 対照群， 4%の6倍以上に達した。

4) 肉眼型

肉眼型別頻度を表わしたものが表1である。粘液癌

図2 発生部位別頻度

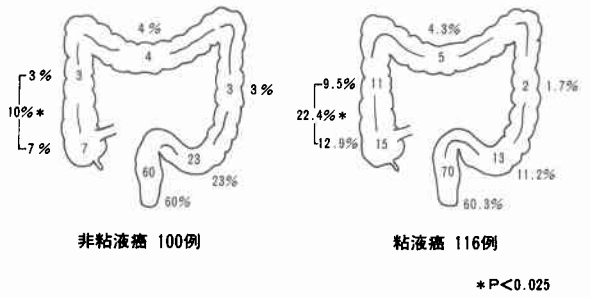


表1 肉眼型

	隆起型	限局潰瘍型	浸潤潰瘍型	びまん浸潤型	特殊型
粘液癌116例	15(13.8%)	78(67.2%)	13(11.2%)	6(5.2%)	3(2.6%)
非粘液癌100例	8(8%)	78(78%)	10(10%)	1(1.0%)	3(3.0%)

で最も多い肉眼型は， やはり限局潰瘍型の形態を示すもので， 他の組織型の場合と同様であった。この他， 対照群に比べて腫瘤型やびまん浸潤型の出現頻度が若干高いが， いずれも統計的有意差はなかった。

5) 粘液癌亜分類組織型別頻度と粘液癌正診率

前述したように粘液癌をその腫瘍細胞型により亜分類し， この亜分類組織型別頻度と粘液癌正診率， すなわち生検により粘液癌と診断しえたか否かを見たものが表2である。腫瘍細胞型で最も多いのは高分化型腺癌， あるいは中分化型腺癌で， これらをまとめて分化型としたが63例， 54.3%を占めた。また印環細胞が比較的多くその主体をなすもの， すなわち印環型は30例， 25.9%であった。それぞれの代表的な組織像を図4に示す。印環細胞を含むが量的に少なく， 他の組織型と混在しているものをまとめて混合型としたが13例，

図3 最大腫瘍径

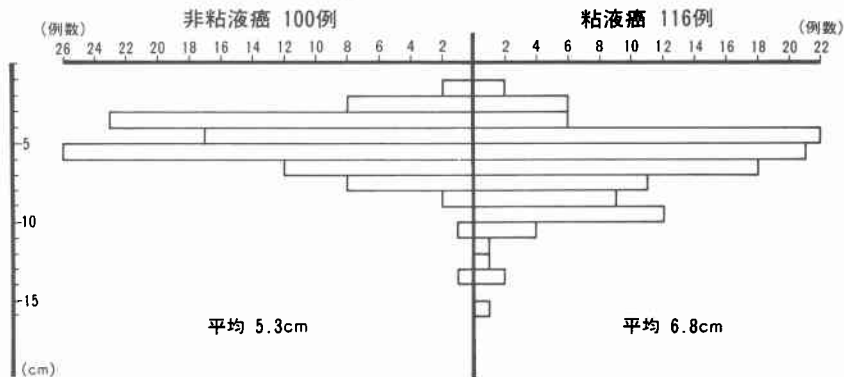


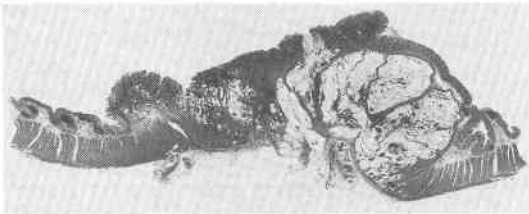
表2 粘液癌亜分類組織別頻度と粘液癌正診率

	症例数	生検施行例	粘液癌正診例	粘液癌正診率
分化型	高分化型腺癌	41	6	23.9%*
	中分化型腺癌	63 (54.3%)	17	
	低分化型腺癌	5	3	
印環型	30 (25.9%)	21	13	61.9%*
混合型	印環細胞+高分化	5	4	50%
	印環細胞+中分化	5	10	
	印環細胞+低分化	3	2	
その他	1	1	1	100%
不明	4	1	1	100%
計	116	82	32	39.0%

*P<0.005

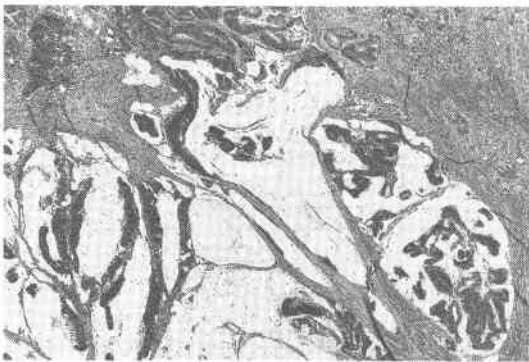
図4 亜分類組織像
a) 分化型

ルーベ像



弱拡大

粘液塊の周囲に中分化型腺癌細胞の配列をみる。

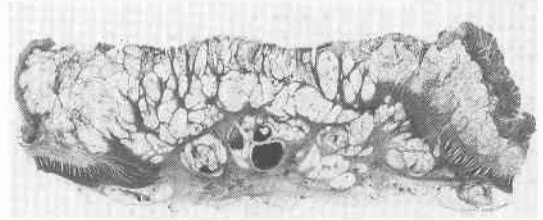


11.2%を占めた。

また82例の生検施行例では全例癌と診断しえたが、生検材料からその組織型を粘液癌と診断しえた症例は32例であり、39%の正診率にとどまった。さらに腫瘍細胞型別に細かく検討すると、分化型としたものが最も正診率が低く23.9%にとどまり、いずれも高分化型あるいは中分化型腺癌と診断されていた。最も正診率が高いのは印環型で61.9%に達し、部分的に印環細胞を含む混合型では、病例数は少ないが50%の正診率で

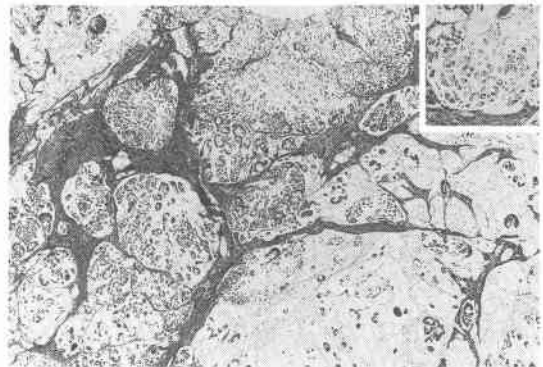
図4 b) 印環型

ルーベ像



弱拡大 (右上は強拡大)

粘液塊の中に浮遊する印環細胞をみる。



両者の中間を占めた。いずれにせよ印環型では分化型よりも粘液癌と診断しうる率は有意に高かった (p<0.005)。

6) リンパ節転移

表3a はリンパ節転移率を示したものである。粘液癌では116例中86例にリンパ節転移があり転移率は74.1%に達し、対照群の49%に比べ有意にリンパ節転移症例が多かった (p<0.001)。

さらに粘液癌症例の中で、分化型63例と印環型30例についてリンパ節転移率をみると (表3b)、それぞれ61.9%、90%の転移率を示し、粘液癌の中でも特に印環型にリンパ節転移が高率であった (p<0.025)。

7) 深達度

粘液癌症例の深達度を見たものが表4aである。ss (a₁) あるいはs (a₂) 症例の占める比率は対照群と変わらないが、pmまでの症例が少なく、逆にsi (ai) 症例の占める割合が多くなった (p<0.025)。

また分化型と印環型との間で深達度比較を行ったものが表4bであるが、両者の間に有意差はなくほぼ同様の分布を示した。

8) Dukes分類

表3 リンパ節転移率

(a)

	n(+)
粘液癌 116例	86例 (74.1%)*
非粘液癌 100例	49例 (49 %)*

*P<0.001

(b)

粘液癌分類	n(+)
分化型 63例	39例 (61.9%)*
印環型 30例	27例 (90 %)*

*P<0.025

表4 深達度

(a)

	~pm	ss(a ₁)	s(a ₂)	si(a ₁)
粘液癌 116例	10(8.6%)	23(19.8%)	65(56.0%)	18(15.5%)*
非粘液癌 100例	18(18 %)	21(21 %)	56(56 %)	5(5 %)*

*P<0.025

(b)

粘液癌分類	~pm	ss(a ₁)	s(a ₂)	si(a ₁)
分化型 63例	6(9.5%)	15(23.8%)	32(50.8%)	10(15.9%)
印環型 30例	1(3.3%)	6(20 %)	20(66.7%)	3(10 %)

表5 Dukes 分類頻度

(a)

	A	B	C	D*
粘液癌 116例	4(3.4%)	22(19%)	54(46.6%)	36(31%)
非粘液癌 100例	13(13 %)	34(34%)	34(34 %)	19(19%)

(b)

粘液癌分類	A	B	C	D*
分化型 63例	2(3.2%)	19(30.2%)	23(36.5%)	19(30.2%)
印環型 30例	0(0 %)	2(6.7%)	18(60.0%)	10(33.2%)

*Tumblin¹⁾の定義により、遠隔転移、またはこれに連なる浸潤を持った症例をDとした。

粘液癌症例の Dukes 分類別頻度を表 5a に示した。粘液癌症例では対照群に比べ、Bukes 分類での C, D が多く、A および B に相当する症例は有意に少なかった (p<0.001)。

さらに分化型と印環型における Dukes 分類別頻度を比較したものが表 5b であるが、印環型では分化型に比べ、Bukes B 症例が少なく、その分だけ C に相当する症例が多くなった。

9) 治癒切除率と非治癒切除の内訳

表 6a に示すように粘液癌症例116例中、治癒切除の行われた症例は80例であり、69%の治癒切除率であった。これは対照群の治療切除率81%に比べ有意に低い値である (p<0.05)。非治癒切除となった理由を検討すると、対照群では肝転移と腹膜播種とがほぼ同数であるのに対し、粘液癌では腹膜播種が肝転移の2倍以上を占めた。すなわち、粘液癌症例では116例中、開腹

表6 治癒切除率と非治癒切除の内訳

(a)

	治癒切除率	非治癒切除の内訳				
		H(+)	P(+)	H(+),P(+)	局所	その他
粘液癌 116例	80(69%)*	7	20	3	3	3
非粘液癌 100例	81(81%)*	6	5	2	1	5

*P<0.05

(b)

粘液癌分類	治癒切除率	非治癒切除の内訳				
		H(+)	P(+)	H(+),P(+)	局所	その他
分化型 63例	43(68.3%)*	6	8	2	3	1
印環型 30例	20(66.7%)*	0	8	0	0	2

*P<0.05

表7 治癒切除例の再発様式

(a)

	再発率	再発様式				
		H(+)	P(+)	H(+),P(+)	局所	不明その他
粘液癌 77例*	37(48.1%)*	1	5	3	17	11
非粘液癌 80例**	23(28.8%)*	5	2	1	7	8

*治癒切除80例中術直死3例を除く
**治癒切除81例中術直死1例を除く
***P<0.05

(b)

粘液癌分類	再発率	再発様式				
		H(+)	P(+)	H(+),P(+)	局所	不明その他
分化型 42例*	15(35.7%)*	1	0	1	8	5
印環型 19例**	14(73.7%)*	0	3	2	2	7

*治癒切除43例中術直死1例を除く
**治癒切除20例中術直死1例を除く
***P<0.025

時すでに腹膜播種転移の存在した症例は23例、19.8%を占め、対照群の7%に比べ有意に腹膜播種が多いといえる (p<0.01)。

また分化型と印環型との間で治癒切除率を比較すると表 6b のごとく、それぞれ68.3%、66.7%となり有意差はなかった。非治癒切除となった理由では、分化型では肝転移、腹膜播種がほぼ同数となり、印環型では主に腹膜播種がその理由となっていた。

10) 治癒切除例の再発様式

治癒切除症例中、術直死例を除いたものを母数として再発率および再発様式を検討したものが表 7a である。粘液癌症例の再発率は48.1%であり、対照群の28.8%と比べ有意に高かった (p<0.05)。再発様式では局所再発が最も多く17例、45.9%を占め、次いで腹膜播種、肝転移の順であった。

分化型と印環型との比較では、表 7b のごとく分化型の再発率35.7%に比べ、印環型は73.7%に達し2倍以上の再発率を示した(p<0.025)。再発様式では症例数が少ないが、分化型で局所再発が多く、印環型で腹膜播種が多い傾向にあった。

図5 a) 累積5年生存率

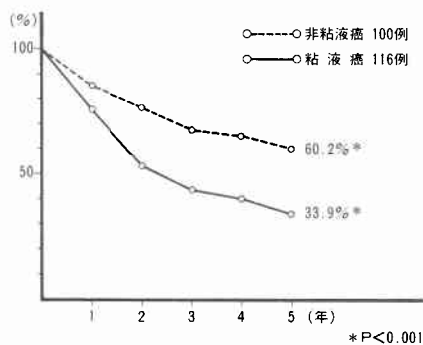


図5 b) Dukes 別累積5年生存率

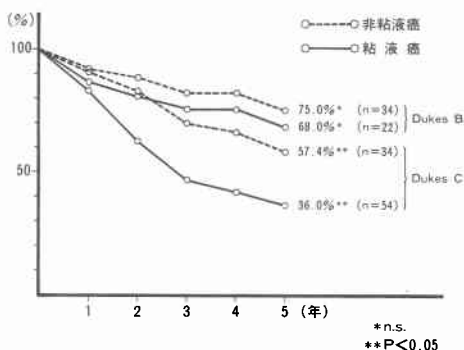
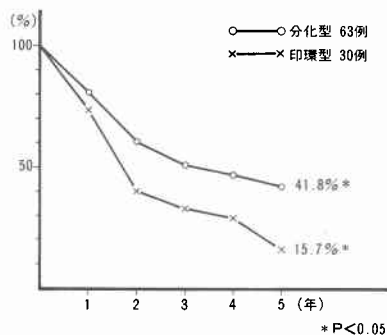


図5 c) 粘液癌亜分類別累積5年生存率



11) 累積5年生存率

粘液癌症例116例の全体の累積5年生存率と、症例数の比較的そろったDukes BおよびC両stage別の累積5年生存率とを図5a, bに示した。全体の5年生存率は粘液癌症例では33.9%にとどまり、対照群の60.2%に比べ有意に低い値となった ($p < 0.001$)。Dukes Bに相当する症例では、全体に粘液癌症例の方が低い値となったが有意差は得られなかったのに対し、Dukes Cでは粘液癌症例の方が対照群に比べ有意

に予後不良であった ($p < 0.05$)。

また分化型と印環型との比較では、図5cに示すように分化型の5年生存率41.8%に対し、印環型では15.7%に過ぎず、きわめて予後不良であった ($p < 0.05$)。

IV. 考 察

大腸粘液癌はその独特な病理組織像に加え、さまざまな臨床的特徴を有し、主に欧米を中心に多数症例の集積がなされている。Symonds ら¹⁾は切除標本の最大割面上、60%以上の粘液を有する粘液癌症例132例を集計しているが、その頻度は15%と高く、Sundblad ら²⁾は13.6%、Umpleby ら³⁾は11%と報告している。これらに比べて本邦では、喜納ら⁴⁾の6%、池田ら⁵⁾の5%という報告に見られるように一般に頻度は低く、今回の集計の6.9%とほぼ同様の値を示している。

大腸粘液癌症例の平均発症年齢は、能見ら⁶⁾によれば52.5歳であり、全大腸癌症例の59.6歳と比べ有意に若年発症例が多い。またUmpleby ら³⁾は、50歳以下の症例の占める割合が非粘液癌症例では7%であるのに対し、粘液癌症例では19%と有意に高いことを述べている。今回の集計でもこれらと同様の結果が得られたが、年齢分布では30歳台から70歳台まではほぼ均等の症例数という独特の分布を示し、80歳台の高齢発症も3例認められた。また性比については諸家の報告はまちまちで一定の傾向は見られないが、われわれの症例ではやや男性に多かった。

発症部位に関しては、文献上右側結腸における発症率が高いということと一致している。すなわちSymonds ら¹⁾は、盲腸および上行結腸における癌発生頻度は全大腸癌で20.8%、粘液癌では31.8%であると述べ、Sundblad ら²⁾は非粘液癌で15%、粘液癌で32%と報告している。今回の検討では、最も粘液癌発生の頻度が高いのは直腸で、60.3%と非粘液癌と同様の値を示したが、次いで盲腸および上行結腸の右側結腸が22.4%を占め、第3番目にS状結腸の11.2%となっている。非粘液癌と比べるとS状結腸と右側結腸の比率が逆転しており、粘液癌では他の組織型に比べ、右側結腸における発症率が高いといえる。

次に粘液癌の亜分類と診断について検討を加えた。粘液癌では、粘液塊の表層あるいは周囲を腫瘍細胞型である種々の組織型が被っている場合が多く、術前に生検材料から粘液癌と組織診断しえた率は39%に過ぎない。特に分化型と亜分類したもの、すなわち腫瘍細胞型が分化型腺癌であるものが、症例数では最も多い

が粘液癌正診率は低く23.9%にとどまる。これは分化型のルーベ像から明らかなように、粘液塊の表層を被う分化型腺癌の部分が比較的厚く、生検でこの部分のみ採取される場合が多いことによると思われる。一方、印環型と亜分類したもの、すなわち切除標本上、印環細胞を多く含むものほど術前に粘液癌と診断されていた率は高く、この場合は分化型と異なり、病巣表層近くに粘液塊が露出している部分が多いことも一因であろう。いずれにせよ、粘液癌の診断をより正確に行うためには、その肉眼所見の特徴、生検の方法などについて今後の検討が必要と思われる。

次に粘液癌症例と非粘液癌症例のDukes分類について比較検討すると、粘液癌症例では明らかに病期の進行した症例が多いことで諸家の報告と一致している。これは壁深達度においても、またリンパ節転移率においても粘液癌症例は有意に進行度が高く、両者の要素を反映したものであるといえる。また粘液癌症例の中でも分化型と印環型との比較では、印環型でDukes Bに相当する症例が少なく、Dukes Cの症例が多くなっているが、これは印環型におけるリンパ節転移率の圧倒的高さを表わしたものである。

次いで予後に関して検討を加えた。廣田ら⁷⁾は、1980年までの当院における大腸癌治癒切除症例657例について組織型別予後を検討し、分化型腺癌の5生率68.1%に対し、粘液癌では40.6%であり30%近く低い値であると述べている。またUmplebyら⁸⁾は、粘液癌をその粘液量の占める割合により80%以上をhigh mucin group、60~80%をmoderate mucin groupに分けて検討しているが、前者の5生率は18%に過ぎず後者の37%に比べ明らかに低く、病巣に含まれる粘液量が多いほど予後が悪いと報告している。今回の集計でも、粘液癌全体の5生率は33.9%であり非粘液癌の60.2%に比べ有意に予後不良であるが、この理由としていくつかの要素が挙げられる。すなわち粘液癌症例では主病巣が大きな場合が多く、開腹時すでに腹膜播種転移を有する率が有意に高いこと、従って治癒切除率が明らかに低いこと、また治癒切除例においてもリンパ節転移を有するDukes C症例間の比較では、明らかに粘液癌の予後が悪くなること、さらに治癒切除例の再発率は粘液癌が48.1%と高く、半数近くが局所再発で占められていることなどである。これらのことは、粘液癌の早期発見の重要性は言うまでもないが、治癒切除可能な粘液癌症例においては、広範なリンパ節郭清と局所の広範囲切除が必要であることを示唆するも

のである。

また粘液癌の中でも、分化型と印環型における予後比較では、分化型の5生率41.8%に対し、印環型ではさらに悪く15.7%に過ぎない。これは印環型ではリンパ節転移率がより高いこと、さらに両者の治癒切除率はそれぞれ68.3%、66.7%と差はないが、治癒切除例の再発率では分化型の35.7%に比べ印環型では73.7%にもおよび、これらが予後に大きく影響しているものと思われる。換言すれば、印環型は粘液癌の特徴をより強く有していると言うことができる。このように、予後の悪い粘液癌の中でも印環型がさらに予後不良の傾向を示すが、前述したように術前生検によって粘液癌と診断する率は、幸い印環型が最も高い。したがって術前生検で印環細胞が陽性であったり、少しでも粘液癌が疑われる場合には、広範なリンパ節郭清と主病巣をなるべく大きく切除する、より積極的な外科的治療が粘液癌症例の予後を向上させる最も重要な対策のひとつであろうと推察される。

V. おわりに

大腸粘液癌症例116例の臨床病理学的検討を行い、以下の結論を得た。

- 1) 大腸粘液癌の頻度は6.9%であり、若年発症の傾向がみられた ($p < 0.01$)。
- 2) 粘液癌は他の組織型に比べ、有意に右側結腸に発生する率が高い ($p < 0.025$)。
- 3) 粘液癌ではリンパ節転移率、壁深達度ともに進行した症例が多く、腹膜播種陽性率も高いため治癒切除率は有意に低い ($p < 0.05$)。
- 4) さらに治癒切除例においても局所再発を中心とした再発率が高く、他の組織型と比べて5生率は明らかに低い ($p < 0.001$)。
- 5) 粘液癌の中でも印環型は、分化型と比べリンパ節転移率、治癒切除例の再発率ともに有意に高く ($p < 0.025$)、特に予後不良である。
- 6) 術前生検で少しでも粘液癌が疑われる場合には、広範なリンパ節郭清と主病巣をなるべく大きく切除する積極的外科治療が望まれる。

文 献

- 1) Symonds DA, Vickery AL: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37: 1891—1900, 1976
- 2) Sundblad AS, Paz RA: Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. *Cancer* 50: 2504—2509, 1982
- 3) Umpleby HC, Ramson DL, Williamson RCN:

Peculiarities of mucinons colorectal carcinoma.
Br J Surg 72 : 715—718, 1985

- 4) 喜納 勇, 甲田安二郎: 臨床病理. 西 満正編, 大腸癌の臨床, へるす出版, 東京, 1984, p144—155
 - 5) 池田孝明, 池 秀之, 堀 雅晴ほか: 大腸癌の臨床病理学的変遷. 日本大腸肛門病会誌 37 : 597—602, 1984
 - 6) 能見伸八郎, 田中承男, 井口公雄ほか: 大腸粘液癌の検討. 日消外会誌 15 : 1376—1380, 1982
 - 7) 廣田映五, 岡田俊夫, 板橋正幸ほか: 大腸癌の組織型と予後. 日臨 39 : 2108—2116, 1981
 - 8) Turnbull R B Jr, Kyle K, Watson FR et al : Cancer of the colon: The influence of the no-touch isolation technic on survival rates. Ann Surg 166 : 420—427, 1967
-