

大腸粘液癌の臨床病理学的検討

埼玉県立がんセンター腹部外科

鈴木 章一 関根 毅 須田 雍夫

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES OF MUCINOUS CARCINOMA OF THE COLON AND RECTUM

Shoichi SUZUKI, Takeshi SEKINE and Yasuo SUDA

Abdominal Surgery Clinic, Saitama Cancer Center Hospital

大腸粘液癌症例は大腸癌手術例482例中23例、4.8%にみられた。このうち、大腸粘液癌切除症例22例について臨床病理学的検討を分化型腺癌症例377例と対比し行った。粘液癌は若年者、女に多い傾向がみられ、占居部位では盲腸に有意に多く認められた ($p < 0.05$)。肉眼型では3型が多くみられた。stageは進行したものが多く、壁深達度はss(a₁)以上、リンパ節転移はn₃(+)、n₄(+)が多い傾向を示した。腹膜転移は18.2%に認められた。治癒切除率は60.9%で分化型腺癌に比べて低率であった。5年生存率は粘液癌切除例では53.4%で分化型腺癌に比べて不良であったが、治癒切除例では82.0%で分化型腺癌と同様であり、遠隔成績は良好であった。

索引用語：大腸粘液癌、大腸粘液癌治癒切除、大腸粘液癌術後遠隔成績

はじめに

近年、大腸癌に対する認識の高揚とともに診断技術の進歩により、早期癌をはじめとする比較的早期の癌も発見されるようになり、治療成績は向上しつつある。しかし、大腸癌の10%前後を占める特異な組織像を示す粘液癌は予後不良とされている¹⁾²⁾。今回、われわれは大腸粘液癌症例について、臨床病理学的検討を分化型腺癌と対比し行うとともに、併せて2、3の問題点について考察を加えて報告する。

I. 対象および方法

昭和50年11月から62年12月までの12年間に埼玉県立がんセンター腹部外科において経験した大腸癌手術症例は482例である。粘液癌は大腸癌取扱い規約³⁾に従って、切除標本の組織学的検索において癌巢の最大割面で50%以上が粘液結節で占められているものと規定した。大腸粘液癌症例は23例で、大腸癌手術例全体の4.8%を占めていた。そして、これらのうち、粘液癌切除症例22例(非切除例を除く)について、臨床病理学的成績と遠隔成績を中心に、高分化腺癌および中分化腺癌を一括した分化型腺癌症例377例(高分化202例、

中分化175例)と対比し検討した。なお、これらの検討にあたっての用語は大腸癌取扱い規約³⁾によった。また、統計学的な有意差検定には χ^2 検定、生存率の有意差検定にはGeneralized Wilcoxon法、Cox-Mantel法、Logrank法を用いた。

II. 成績

1. 症例の検討一年齢および性

年齢、性についてみると、大腸粘液癌22例の平均年齢は58.4歳(36~79歳)、男女比は1:1.1で、分化型腺癌377例の平均年齢60.4歳、男女比1:0.8に比べて若年者、女に多い傾向がみられたが、有意差は認められなかった。

2. 臨床病理学的検討

a. 占居部位

占居部位についてみると(表1)、粘液癌は結腸においては16例、直腸~肛門管においては6例にみられた。結腸癌では右側結腸(C~T)は10例、うち盲腸(C)5例、上行結腸(A)3例、横行結腸(T)2例で、左側結腸(D~S)は6例、うち下行結腸(D)2例、S状結腸(S)4例であった。一方、直腸癌では直腸S状部(Rs)、下部直腸(Rb)はそれぞれ2例、上部直腸(Ra)、肛門管(P)はそれぞれ1例であった。また、粘液癌と分化型腺癌を比べると盲腸(C)では有意差が認められ

表1 大腸癌の占居部位

| 占居部位 | 分化型腺癌 | 粘液癌 |
|------|-------------------------|-------------------------|
| C | 26例(8.9 ¹⁾) | 5例(22.8 ²⁾) |
| A | 29 (7.7) | 3 (13.8) |
| T | 22 (5.8) | 2 (9.1) |
| D | 11 (2.9) | 2 (9.1) |
| S | 69 (18.3) | 4 (18.2) |
| Rs | 36 (9.6) | 2 (9.1) |
| Ra | 60 (15.9) | 1 (4.5) |
| Rb | 118 (31.3) | 2 (9.1) |
| P | 6 (1.6) | 1 (4.5) |
| 計 | 377例 | 22例 |

(): %
1) vs 2) p < 0.05

表2 大腸癌の組織型別肉眼型

| | 分化型腺癌 | 粘液癌 |
|----|------------|-----------|
| 0型 | 19例(5.0) | 0例(0) |
| 1 | 23 (6.1) | 2 (9.1) |
| 2 | 233 (61.8) | 10 (45.5) |
| 3 | 101 (26.8) | 9 (40.9) |
| 4 | 1 (0.3) | 1 (4.5) |
| 計 | 377例 | 22例 |

(): %

表3 大腸癌の組織型別壁深達度

| | 分化型腺癌 | 粘液癌 |
|---------------------|------------|----------|
| m | 14例(3.7) | 0例(0) |
| sm | 8 (2.1) | 0 (0) |
| pm | 38 (10.0) | 0 (0) |
| ss(a ₁) | 149 (39.5) | 9 (40.9) |
| s(a ₂) | 119 (31.7) | 7 (31.8) |
| si(ai) | 49 (13.0) | 6 (27.3) |
| 計 | 377例 | 22例 |

(): %

表4 大腸癌の組織型別リンパ節転移

| | 分化型腺癌 | 粘液癌 |
|--------------------|------------|-----------|
| n(-) | 208例(55.1) | 11例(50.0) |
| n ₁ (+) | 73 (19.4) | 3 (13.6) |
| n ₂ (+) | 68 (18.0) | 4 (18.2) |
| n ₃ (+) | 18 (4.8) | 2 (9.1) |
| n ₄ (+) | 10 (2.7) | 2 (9.1) |
| 計 | 377例 | 22例 |

(): %

た (p < 0.05).

b. 肉眼型

肉眼型についてみると(表2), 粘液癌では0型は1例もみられず, 1型は2例, 2型は10例, 3型は9例, 4型は1例であった。分化型腺癌の肉眼型と相対頻度別に比較すると, 分化型腺癌では2型は61.8%, 粘液癌では3型は40.9%と多く認められたが, 有意差はなかった。

c. 壁深達度

壁深達度についてみると(表3), 粘液癌では早期癌(m, sm)は1例もみられず, 全例, ss(a₁)以上の進行癌であった。すなわち, ss(a₁)は40.9%, s(a₂)は31.8%, si(ai)は27.3%にみられ, 粘液癌におけるsi(ai)の頻度は分化型腺癌13.0%の約2倍であったが, 有意差は認められなかった。

d. リンパ節転移

組織型別のリンパ節転移についてみると(表4), 粘液癌のリンパ節転移は50.0%で, 分化型腺癌の44.9%とほぼ同様であった。しかし, n₁(+)およびn₂(+)では粘液癌, 分化型腺癌のいずれでも同様の転移率を示したのに対して, n₃(+)およびn₄(+)では粘液癌

においてそれぞれ9.1%, 9.1%であり, 分化型腺癌のそれぞれ4.8%, 2.7%に比べてリンパ節転移は高率であった。しかし, リンパ節転移において, 粘液癌と分化型腺癌の間に有意差はみられなかった。

e. 肝転移および腹膜転移

肝転移および腹膜転移についてみると(表5), 粘液癌において肝転移は3例, 腹膜転移は4例に認められた。そして, 粘液癌と分化型腺癌との対比では肝転移はほぼ同様であったが, 腹膜転移は分化型腺癌の9.8%に対して粘液癌では18.2%にみられた。しかし, 肝転移および腹膜転移において粘液癌と分化型腺癌との間に有意差は認められなかった。

f. 脈管侵襲

リンパ管侵襲(ly)についてみると(表6), 粘液癌ではly₂ 40.9%, ly₃ 18.2%と分化型腺癌に比べてリンパ管侵襲の高度のものが多く認められた。しかし, 有意差はみられなかった。静脈侵襲(v)についてみると, 粘液癌, 分化型腺癌のいずれでもほぼ同様の傾向を示したが, 有意差は認められなかった。

g. 組織学的進行程度(stage)

表5 大腸癌の組織型別肝転移, 腹膜転移

| 肝 転 移 | | |
|-------|------------|-----------|
| | 分化型腺癌 | 粘 液 癌 |
| H(-) | 329例(87.3) | 19例(86.4) |
| H(+) | 48 (12.7) | 3 (13.6) |
| 計 | 377例 | 22例 |
| | (): % | |

| 腹膜転移 | | |
|------|------------|-----------|
| | 分化型腺癌 | 粘 液 癌 |
| P(-) | 340例(90.2) | 18例(81.8) |
| P(+) | 37 (9.8) | 4 (18.2) |
| 計 | 377例 | 22例 |
| | (): % | |

表6 大腸癌の組織型別脈管侵襲

| リンパ管侵襲 | | |
|-----------------|------------|----------|
| | 分化型腺癌 | 粘 液 癌 |
| ly ₀ | 102例(27.1) | 3例(13.6) |
| ly ₁ | 153 (40.6) | 6 (27.3) |
| ly ₂ | 93 (24.6) | 9 (40.9) |
| ly ₃ | 29 (7.7) | 4 (18.2) |
| 計 | 377例 | 22例 |
| | (): % | |

| 静 脈 侵 襲 | | |
|----------------|------------|----------|
| | 分化型腺癌 | 粘 液 癌 |
| V ₀ | 102例(27.1) | 5例(22.7) |
| V ₁ | 137 (36.3) | 7 (31.8) |
| V ₂ | 115 (30.5) | 8 (36.5) |
| V ₃ | 23 (6.1) | 2 (9.0) |
| 計 | 377例 | 22例 |
| | (): % | |

粘液癌における stage (表7) では, stage II は 31.8% (7例), stage III は 27.3% (6例), stage IV は 13.6% (3例), stage V は 27.3% (6例) であり, 分化型腺癌に比べて stage の進行した症例が多くみられる傾向を示した。しかし, 各 stage において粘液癌と分化型腺癌との間に有意差はみられなかった。また, stage I は 1例も認められなかった。

h. 手術別頻度

手術別頻度についてみると(表8), 粘液癌では治癒切除は60.9% (14例), 非治癒切除は34.8% (8例), 非切除は4.3% (1例) で, 治癒切除率60.9%は分化型腺癌の70.0%に比べて低率であった。また, 粘液癌の非治癒切除8例における非治癒因子は, 腹膜転移(P) 4例, 肝転移(H) 2例, 腹膜転移と肝転移の複合(P+H) など2例であり, これらのうち, 腹膜転移(P) が大部分を占めていた。

表7 大腸癌の組織型別 stage

| | 分化型腺癌 | 粘 液 癌 |
|---------|------------|----------|
| stage I | 58例(15.4) | 0例(0) |
| II | 123 (32.6) | 7 (31.8) |
| III | 75 (19.9) | 6 (27.3) |
| IV | 55 (14.6) | 3 (13.6) |
| V | 66 (17.5) | 6 (27.3) |
| 計 | 377例 | 22例 |
| | (): % | |

表8 大腸癌の手術別頻度

| | 分化型腺癌 | 粘 液 癌 |
|-------|------------|-----------|
| 治癒切除 | 279例(70.0) | 14例(60.9) |
| 非治癒切除 | 98 (24.5) | 8 (34.8) |
| 非 切 除 | 23 (5.5) | 1 (4.3) |
| 計 | 400例 | 23例 |
| | (): % | |

さらに, 粘液癌を粘液結節内の腺癌部における分化度で高分化型粘液癌と中分化および低分化型粘液癌に分類し検討してみた。すなわち, 高分化型粘液癌では2例中2例に肝転移(H), 中分化および低分化型粘液癌では6例のうち, 腹膜転移(P)は4例, 腹膜転移と肝転移の複合(P+H)は2例にみられ, 前者は肝転移, 後者は腹膜転移が高率に認められた。

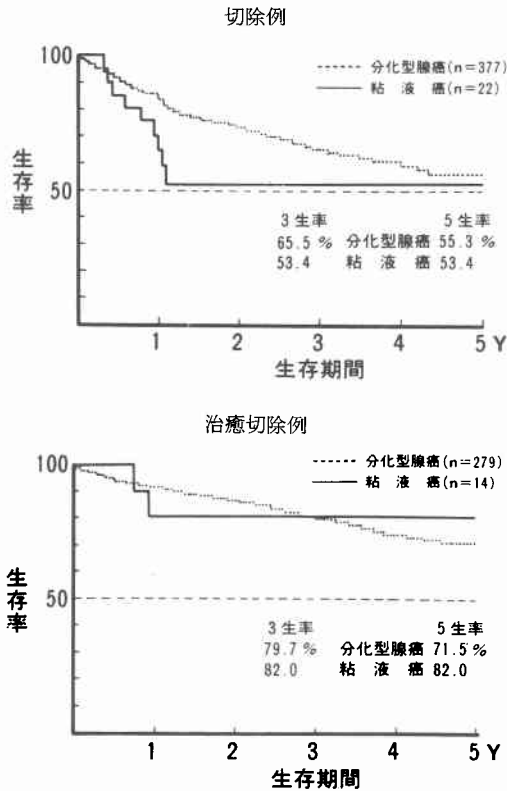
3. 遠隔成績

大腸癌切除例(耐術症例)(粘液癌22例, 分化型腺癌377例)における生存曲線についてみると(図1), 分化型腺癌の生存曲線はなだらかに下降し, 3および5生率はそれぞれ65.5%, 55.3%であったが, 粘液癌では術後1年間に生存曲線は急峻に下降し, 3生率は53.4%ですでに分化型腺癌の5生率より低率であった。しかし, 3および5生率において分化型腺癌と粘液癌の間に有意差はみられなかった。一方, 治癒切除例(分化型腺癌279例, 粘液癌14例)についてみると, 3および5生率は分化型腺癌ではそれぞれ79.7%, 71.5%, 粘液癌ではそれぞれ82.0%, 82.0%で, ほぼ同様の成績を示し, 両者の間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

大腸粘液癌は特異な組織像と臨床病理学的特徴を有し, 欧米では多数例の検討がなされている。しかし, わが国では弥政ら⁴⁾の報告をはじめ散見されるにすぎない。

図1 大腸癌切除例—生存曲線—
(Kaplan-Meier 法)



粘液癌の定義は報告者によって必ずしも一定していない。ちなみに、Symonds ら¹⁾、Umpleby ら⁵⁾、弥政 ら⁴⁾は切除標本の最大断面において特異な組織像を示す粘液塊が60%以上を占めるものとしている。われわれは大腸癌取扱い規約³⁾に従って、腺癌細胞の粘液産生が高度で、粘液は結節状を呈して貯溜(mucous nodule あるいは mucous lake)し、癌細胞は不完全な腺腔を形成して粘液中に浮遊するかあるいは粘液結節の辺縁に存在する組織像が癌全体の50%以上を占めたものを粘液癌とした。

大腸粘液癌の頻度はわが国では6.0~11.4%²⁾⁶⁾⁻⁸⁾、欧米では8.2~16.6%⁹⁾¹⁰⁾と10%前後の報告がなされているが、粘液癌の定義によっても異なるものと思われる。自験例の検討では大腸粘液癌の頻度は大腸癌手術例全体の4.8%であった。大腸粘液癌は性別では女、年齢では若年者に多いとされているが⁴⁾⁻⁶⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾、自験例でも同様の傾向であった。年齢についてみると、大腸粘液癌の平均年齢は能見ら⁸⁾52.5歳、Trimpi ら⁹⁾55.4歳、Wolfman ら¹⁰⁾57.6歳と報告しており、自験例

の58.4歳とほぼ同様であった。しかし、Recalde ら¹¹⁾は35歳以下の大腸癌40例の検討において、粘液癌が12例、30%にみられたとしている。

大腸粘液癌の占居部位は結腸では盲腸(C)、S状結腸(S)、直腸では直腸S状部(Rs)、下部直腸(Rb)に多くみられ、自験例の検討では高ら¹²⁾の指摘する大腸の左右両端にみられたとする報告と同様であったが、とくに盲腸(C)において高率であり、分化型腺癌に比べて有意差が認められた(p<0.05)。肉眼型は浸潤潰瘍型が45.7%と多くみられたとする奥野ら¹³⁾の成績と同様であったが、決潰の少ない隆起を主体とする病変で、表面の性状が多結節性、細顆粒状を呈する場合には粘液癌を疑うべきであるとの報告¹⁴⁾もある。

組織学的進行程度(stage)では大腸粘液癌は分化型腺癌に比べて進行した症例が有意に多いとされている。粘液癌の壁深達度は自験例の検討ではm, sm, pmは1例もなく、全例、ss(a₁)以上の進行癌であった。また、si(ai)は分化型腺癌に比べて約2倍の頻度を示した。このことは粘液癌は管外性に粘液胞を形成することが多いために、症状発現が遅く進行した状態ではじめて発見されることが多いことを裏付けるものであろう。このことに関して、Trimpi ら⁹⁾は粘液癌の局所における浸潤機構として、粘液癌が水分を吸収、膨化することにより組織間隙が生じ、癌細胞の拡大を容易にする可能性を挙げている。粘液癌のリンパ節転移では、奥野ら¹³⁾は74.3%、Sundblad ら¹⁵⁾は43.0%と報告し、いずれも分化型腺癌に比べて高率であったとしている。自験例の検討ではリンパ節転移において粘液癌と分化型腺癌との間に有意差はみられなかったが、粘液癌におけるn₃(+)およびn₄(+)は分化型腺癌の2倍の頻度を示したことは注目される。粘液癌の肝転移は分化型腺癌と同様であったが、腹膜転移は2倍の頻度であった。このことは奥野ら¹³⁾、弥政ら⁴⁾の指摘するごとく、粘液癌の特徴として腹膜転移(P)陽性率が高いことを示すものであろう。また、大腸粘液癌症例において、前述のごとく、粘液癌を粘液結節内の腺癌部の分化度で高分化型粘液癌と中分化および低分化型粘液癌に亜分類し検討することも今後、重要なことと思われる⁴⁾⁷⁾。

一方、大腸粘液癌の遠隔成績についてみると、自験例の検討では切除例において術後1年間でその生存曲線は急峻に下降して、1生率は53.4%とすでに分化型腺癌の5生率よりも低率で、遠隔成績は不良であった。しかし、治癒切除例においては3および5生率は粘液

癌ではそれぞれ82.0%, 82.0%, 分化型腺癌ではそれぞれ79.7%, 71.5%で, 両者の間に有意差はみられなかったが, ほぼ同様の成績を示し, 遠隔成績は良好であった。粘液癌の予後については, 非粘液癌と比べて差がみられないとする報告⁹⁾や良好とする報告¹⁰⁾もあるが, 予後不良とする報告¹¹⁾¹²⁾¹³⁾が多い。ちなみに, 広田ら²⁾は治癒切除例における累積5, 10生率は分化型腺癌ではそれぞれ68.1%, 60.6%, 粘液癌では40.6%, 31.6%であり, 統計学的に有意差がみられたとしている。また, われわれは症例数が少ないために粘液癌症例を結腸癌と直腸癌に分けて検討しなかったが, とくに直腸粘液癌においては遠隔成績は不良とされている¹⁴⁾¹⁵⁾。このことに関して, Symondsら¹⁾は直腸粘液癌では局所再発が高率にみられたとしている。われわれは大腸粘液癌症例の遠隔成績の検討から, 手術に際しては, 広範なリンパ節郭清とともに, 可及的に合併切除を含む主病巣の広範囲切除により治癒切除を施行すべきである。また, 非治癒切除例においては, より有効な抗癌剤の選択, 投与が必要と思われる。

結 語

大腸粘液癌切除症例22例について, 臨床病理学的検討を分化型腺癌症例377例と対比し行い, 以下の結論を得た。

1) 大腸粘液癌は23例で, 大腸癌手術例全体の4.8%を占め, このうち切除症例は22例であった。平均年齢は58.4歳, 男女比は1:1.1で, 若年者, 女に多い傾向がみられた。

2) 占居部位は結腸では盲腸, S状結腸, 上行結腸に, 直腸では直腸S状部, 下部直腸に多くみられた。とくに分化型腺癌に比べて盲腸では有意差が認められた($p < 0.05$)。

3) 肉眼型は分化型腺癌に比べて3型が多くみられた。

4) 組織学的進行程度(stage)は進行したものが多く, 構成因子別にみると, 壁深度はss(a_1)以上, リンパ節転移は $n_3(+)$ および $n_4(+)$ が多い傾向を示し, 腹膜転移は18.2%に認められた。

5) 脈管侵襲は分化型腺癌に比べてリンパ管侵襲では高度(ly_2, ly_3)のものが多く, 静脈侵襲でも同様の傾向であったが, いずれも有意差は認められなかった。

6) 治癒切除率は60.9%で分化型腺癌に比べて低率であった。非治癒因子では腹膜転移が大部分を占めていた。

7) 遠隔成績において, 粘液癌切除例では3および5

年生存率はそれぞれ53.4%, 53.4%で分化型腺癌に比べて不良であった。しかし, 治癒切除例では3および5年生存率はそれぞれ82.0%, 82.0%で分化型腺癌とほぼ同様であり, 両者の間に有意差は認められなかったが, 遠隔成績は良好であった。

文 献

- 1) Symonds DA, Vickery AL: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37: 1891-1900, 1976
- 2) 広田映五, 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
- 3) 大腸癌研究会編: 臨床・病理 大腸癌取扱規程, 改訂第4版, 金原出版, 東京, 1985
- 4) 弥政晋輔, 広田映五, 板橋正幸ほか: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. *日消外会誌* 21: 75-81, 1988
- 5) Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RCN: Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 72: 715-718, 1985
- 6) 喜納 勇, 甲田安二郎: 大腸癌の病理 臨床病理. 西 満正 監修. 大腸癌の臨床, へるす出版, 東京, 1984, p144-155
- 7) 佐々英達, 喜納 勇: 胃粘液癌と大腸粘液癌との比較研究. 第1編 臨床病理学的研究. *日消病会誌* 76: 659-667, 1979
- 8) 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
- 9) Trimpi HD, Bacon HE: Mucoïd carcinoma of the rectum. *Cancer* 4: 597-609, 1951
- 10) Wolfman EF, Astler VB, Coller FA: Mucoïd adenocarcinomas of the colon and rectum. *Surgery* 42: 846-852, 1957
- 11) Recalde M, Holyoke ED, Elias EG: Carcinoma of the colon, rectum, and anal canal in young patients. *Surg Gynecol Obstet* 139: 909-913, 1974
- 12) 高 相進, 金子慶虎, 竹村克二ほか: 大腸の粘液癌および印環細胞癌, 8例の検討. *日本大腸肛門病会誌* 34: 396, 1981
- 13) 奥野匡宥, 池原照幸, 長山正義ほか: 大腸粘液癌の臨床病理学的特徴. *日臨外医会誌* 48: 609-614, 1987
- 14) 三浦かおる, 吉田茂昭, 斉藤大三ほか: 大腸粘液癌の内視鏡的特徴像について. *Prog Dig Endosc* 29: 171-175, 1986
- 15) Sundblad AS, Paz RA: Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. *Cancer* 50: 2504-2509, 1982
- 16) 磯野可一, 斉藤登喜男, 佐藤裕俊: 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