

大腸の低・未分化癌の臨床病理学的検討—分類および 内分泌細胞癌との関連について

東京慈恵会医科大学第1外科(指導: 桜井健司教授)

大塚 正彦

癌研究会癌研究所病理部

加藤 洋

1946~1988年の43年間に癌研病院で手術された大腸癌2,656例のうち、低分化腺癌あるいは未分化癌と診断されたのは64例であり、全切除大腸癌の2.4%である。平均年齢および男女比は通常の大腸癌と大差なかったが、発生部位別頻度は右側結腸29例、直腸24例、左側結腸10例、肛門管1例であり、通常の大腸癌に比べ右側結腸の頻度が高かった。この64例を癌間質が少ない順に medullary (med), intermediate (int), scirrhus (sci) に分類すると、med 群に比べて後2者でリンパ管侵襲、リンパ節転移、腹膜播種が多く、予後は有意に不良であった。int 群と sci 群の間に有意差は認めなかった。また、Grimelius 反応、NSE 染色さらに電顕により64例中6例(9.4%)に内分泌細胞癌が認められ、非常に予後不良であった。大腸の低・未分化癌は、①内分泌細胞癌(予後不良)、②内分泌細胞癌以外の med 群(予後良好)、③int 群+sci 群(予後不良)に分類することが可能で、臨床的に有意義であると思われる。

Key words: poorly differentiated adenocarcinoma of the colon and rectum, undifferentiated carcinoma of the colon and rectum, endocrine cell carcinoma of the colon and rectum

はじめに

大腸癌は胃癌と異なりその大部分が高・中分化型腺癌であり、低分化腺癌および未分化癌はまれである。このため、低・未分化癌はそれぞれ一括して論じられ、高・中分化腺癌との比較で検討されることが多く^{1)~4)}、これ以上に詳細な検討はほとんどなされていない。胃癌では低分化腺癌の髄様型と非髄様型とで予後が異なることが報告されている⁵⁾。また、最近になり大腸の低分化腺癌および未分化癌のなかに極めて予後不良な内分泌細胞癌が含まれることが注目されている^{6)~17)}。そこでわれわれは、今までそれぞれ一括して論じられてきた低・未分化癌を、癌巢の間質の多寡や内分泌細胞への分化の有無を基準にして亜分類することが可能かどうか、さらに、その分類が有用であるかを検討することとした。

対象ならびに方法

癌研究会附属病院外科において1946年より1988年ま

<1992年1月8日受理>別刷請求先: 大塚 正彦
〒105 港区西新橋3-25-8 東京慈恵会医科大学
第1外科

での間に切除された大腸癌手術例2,656例のうち、組織学的に hematoxylin-eosin 染色(以下 H.E. 染色)で低分化腺癌と診断された60例および未分化癌とされた4例の計64症例を研究対象とした(カルチノイドや粘液癌は除外)。しかし、これら低分化腺癌と未分化癌の間には移行型も多く、厳密に区別することは難しいため、今回はこれらを一括して扱い低・未分化癌と呼ぶことにした。この64症例について H.E. 染色所見と静脈侵襲を同時に観察できる victoria-blue-hematoxylin-eosin 染色¹⁸⁾(以下 V.B.H.E. 染色)を施行し、まず、H.E. 染色所見に関して胃癌取扱い規約¹⁹⁾の基準に従い癌巢の間質を検討した。すなわち、癌間質量が特に少ないものを髄様型 (medullary type: 以下 med) (Fig. 1)、間質量が特に多いものを硬性型 (scirrhus type: 以下 sci) (Fig. 2)、そして両者の中間にあるものを中間型 (intermediate type: 以下 int) に分類した。癌間質量による症例分布は med 47例、int 10例、sci 7例であり、以後これら3群間で諸因子の比較検討を行った (Table 1)。

比較検討項目は年齢、性、発生部位、最大径、深達

Fig. 1 Medullary type (med) of poorly differentiated carcinoma of the large intestine. Fibrous stroma is scarce.

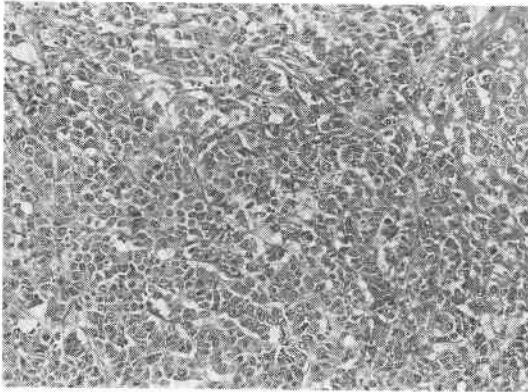


Fig. 2 Scirrhus type (sci) of poorly differentiated carcinoma of the large intestine. Fibrous stroma is abundant.

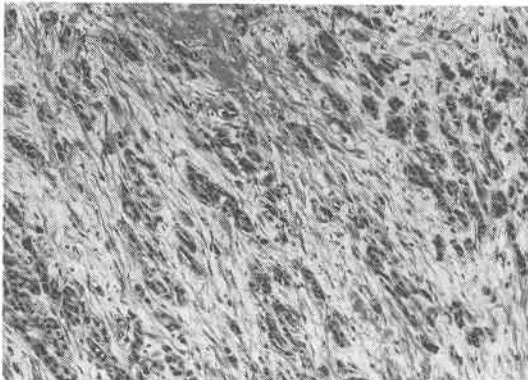


Table 1 Case distribution according to main histological type and amount of fibrous stroma.

Main histological type	Histological type according to amount of fibrous stroma			Total
	med	int	sci	
poorly differentiated	44	9	7	60
undifferentiated	3	1	0	4
Total	47	10	7	64

度, リンパ管侵襲(以下ly)の程度, 静脈侵襲(以下v)の程度, リンパ節転移, 肝転移, 腹膜播種そして予後であり, ly, vに関しては組織学的に明らかなもののみを陽性とし, これを全く認めないものは-, わずか

に認めるもの+, 著明に認めるもの++とした。リンパ節転移に関しては, 程度の差を検討するために, 転移の無いものを-, 検索したリンパ節が10個以上でこのうち5個以上に転移を認めるものあるいは10個以下であっても術中に著明なリンパ節転移を認めたものを++, これ以外で転移を認めたものを+として検討した。

また, 内分泌細胞癌の診断に関しては, 全例にGrimeilius法による好銀反応, NSEの免疫組織化学的染色を施行し, どちらか一方でも腫瘍全体のおおよそ20%以上の細胞が陽性になったもの, および両者とも陰性であってもH.E.染色にて内分泌細胞癌が疑われる症例に対してパラフィンブロックからの戻し電顕検索を施行し, membrane-bound granuleの存在を確認して最終診断を行った。なお, H.E.染色から内分泌細胞癌を疑う所見はNC比の高い弱好酸性細胞質と染色質に富み, 核小体の鮮明~不鮮明な, 小型から大型で円形から多角形の核と多数の分裂像を示す細胞が, 大結節状ないしシート状に増殖するものである。内分泌細胞癌を確定したあとに逆に内分泌細胞癌のH.E.染色での特徴を検討した。

なお, 年齢および腫瘍最大径は平均±標準偏差で示した。有意差検定には χ^2 検定を, 予後に関しては累積生存率の検討をKaplan-Meier法により施行した。

結 果

対象例64例は, 年齢は25歳から82歳(57.1±13.8歳), 男女比は34:30で若干男性に多かった。発生部位は盲腸8例, 上行結腸11例, 横行結腸10例, 下行結腸0, S状結腸10例, 直腸24例, 肛門管1例で, 右側結腸29例, 左側結腸10例, 直腸および肛門部に25例となり, 通常の大腸癌に比べ右側結腸の頻度が高かった。腫瘍の肉眼型は1型(腫瘍型)が2例, 2型(限局潰瘍型)29例, 3型(浸潤潰瘍型)27例, 4型(びまん浸潤型)4例, 5型2例であり, その大部分が2型と3型であり, 通常の大腸癌に比べ3型の頻度が高かった。また, 大腸癌では非常にまれとされている4型¹⁾²⁰⁾が4例見られた。また, 最大径は26mmから150mmにおよび(71.4±27.7mm)非常に大きなものも多く見られた。深達度は4例がpmでそのほかはすべてssあるいはa₁以深であった。これらの項目について, 3群間で差がみられるかどうかを検討したが, 肉眼型でsci群において3型, 4型の率がmed群に比べ有意に高かった以外は有意差は認められなかった(Table 2)。

脈管侵襲について検索すると, lyに関しては, med群において-, +, ++がそれぞれ13例, 19例, 15例とほ

Table 2 General features of poorly differentiated and undifferentiated carcinoma of the large intestine.

Age (years)		
Range		25-82
Mean		57
Sex (M:F)		34 : 30
Location		
Cecum		8
Ascending		11
Transverse		10
Descending		0
Sigmoid		10
Rectum		24
Anal canal		1
Gross type		
Type 1 (Protuberant type)		2
Type 2 (Localized-ulcerating type)		29
Type 3 (Infiltrating-ulcerating type)		27
Type 4 (Diffuse infiltrating type)		4
Type 5 (Special type)		2
Size (mm)		
Range		26-150
Mean		71

Table 3 Histological type* and lymphatic invasion (ly).

Histological type*	No. of cases	ly		
		-	+	#
med	47	13	19	15
int	10	0	1	9
sci	7	0	0	7
Total	64	13	20	31

* according to amount of fibrous stroma
 † significant (p<0.01)

ほ同数にみられたが、int群、sci群ともにほとんどが+であり、med群とint群間、med群とsci群間にはそれぞれ有意差が認められたが、int群とsci群間には有意差はなかった(Table 3)。これに対し、vはこの3群間に有意差は認められなかった(Table 4)。

リンパ節転移は、ly同様、int群およびsci群ともにmed群より著明な転移例がみられた。しかし、int群、sci群間に差はなかった(Table 5)。これに対し、肝転移は64例中の12例(19%)に見られたが、v同様各群間に有意差はなかった(Table 6)。腹膜播腫は64例中7例(11%)に見られ、med群に比べsci群で有意にその率が高かった(Table 7)。

手術時の所見により手術根治度の違いについて検討した。肉眼的に腫瘍をすべて切除できたものを根治手術、取り残しのあるものを姑息手術とすると、64例のうち42例(66%)が根治手術、残りの22例(34%)が

Table 4 Histological type* and venous invasion (v).

Histological type*	No. of cases	v		
		-	+	#
med	47	12	27	8
int	10	4	3	3
sci	7	2	4	1
Total	64	18	34	12

* according to amount of fibrous stroma

Table 5 Histological type* and lymph node metastases.

Histological type*	No. of cases	lymph node metastases		
		-	+	#
med	47	15	16	16
int	9	1	1	7
sci	7	0	0	7
Total	63	16	17	30

* according to fibrous stroma
 † significant (p<0.01)

Table 6 Histological type* and liver metastases.

Histological type*	No. of cases	liver metastases	
		-	+
med	47	40	7
int	10	6	4
sci	7	6	1
Total	64	52	12

* according to amount of fibrous stroma

姑息手術であり、さらに、med群とsci群を比較すると、med群に比べsci群で有意に姑息手術の率が高かった(Table 8)。

予後は根治例、姑息例とも含めた全例に関しても根治例のみに限っても、med群がint群、sci群に対し有意に良好であった。なお、int群とsci群はほとんど同じような経過をとったので、根治例に限っての検討ではmed群と、int群とsci群を合わせたものとを比較した(Fig. 3)。これによるとmed群はint+sci群に比べ有意に生存率が良好であった。

Table 7 Histological type* and peritoneal dissemination.

Histological type*	No. of cases	peritoneal dissemination	
		-	+
med	47	45	2
int	10	8	2
sci	7	4	3
Total	64	57	7

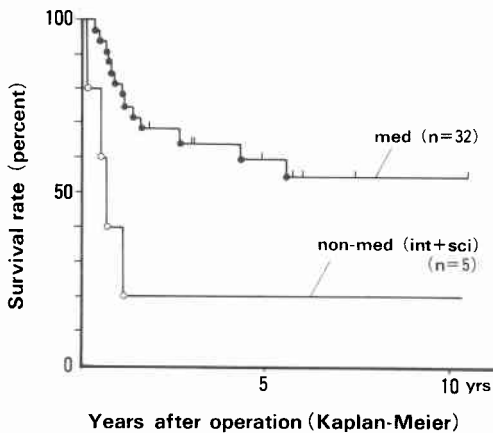
* according to amount of fibrous stroma
 † significant (p<0.05)

Table 8 Histological type* and operation method.

Histological type*	No. of cases	operation method	
		radical	palliative
med	47	35	12
int	10	5	5
sci	7	2	5
Total	64	42	22

* according to amount of fibrous stroma
 † significant (p<0.05)

Fig. 3 Survival rates for medullary (med) and non-medullary types (int+sci) of poorly differentiated carcinoma of the large intestine. The rate for med type is significantly higher than the other up to 5 years (p<0.05).



内分泌細胞癌の診断に関しては、64例中 Grimelius 反応陽性が4例、NSE染色陽性が5例に見られた。3例は両者陽性のため、少なくとも一方が陽性であった

Table 9 Clinicopathological features of cases of endocrine cell carcinoma.

No	Age (y.o.)	Sex	Site*	ly	v	lymph node metastasis	liver metastasis	Operation method†	Prognosis
1	66	F	A	-	-	-	-	R	4y3m dead
2	41	F	R	+	+	+	-	R	4m dead
3	57	F	A	+	+	+	-	R	8m dead
4	67	F	T	+	+	+	-	R	6m dead
5	61	M	R	+	+	+	+	P	5m dead
6	56	M	P	+	+	+	-	P	11m dead

*A: ascending colon T: transverse colon R: rectum P: anal canal
 †R: radical operation P: palliative operation

Table 10 Histological and electron microscopic characteristics of endocrine cell carcinomas.

No	Histological type	Grimelius reaction	NSE staining	microscopic findings on tumor cell nucleus			EM findings granules in tumor cells
				hyper-chromatism	chromatin	nucleolus	
1	por med	-	+	+	fine, even	prominent	a few
2	por med	-	+	+~	fine, even~coarse	not prominent	a few
3	por med	+	+	+~	fine~coarse	not prominent	a few
4	por med	+	+	+	fine, even	prominent	many
5	und med	+	+	+	fine, even	not prominent	many
6	und med	+	-	+	fine, even	not prominent	many

のが6例であった。これらに H.E. 染色で内分泌細胞癌が疑われた2例、H.E. 染色で内分泌細胞癌が否定的な陰性コントロールの6例を加えた合計14例に対し、パラフィンブロックからの戻し電顕検索を施行した結果、6例に内分泌顆粒を証明できた。これらは Grimelius 反応か NSE 染色の少なくともどちらか一方が陽性を示した6例と一致しており、これら6例を内分泌細胞癌と診断することが出来た。

これら6例を詳細に検討すると、低分化腺癌に属するもの4例で未分化癌に属するものは2例であったが、全例 med 群に属していた。未分化癌の2例は全未分化癌(4例)の50%に相当した。また、1例目の4年3か月生存した症例以外は極端に予後が不良であった。さらに、内分泌細胞癌の細胞の特徴を核について検討したが、それらは、核は概してまろく(くびれない)揃っていて、ヘマトキシリンで過染色性(hyperchromatic)であり、さらに核のクロマチンは fine で均等に分布していることが多かった (Table 9, 10)。

ここで典型的な内分泌細胞癌を示すが、H.E. 染色では、間質がほとんどなく med に属し、核は過染色性でク

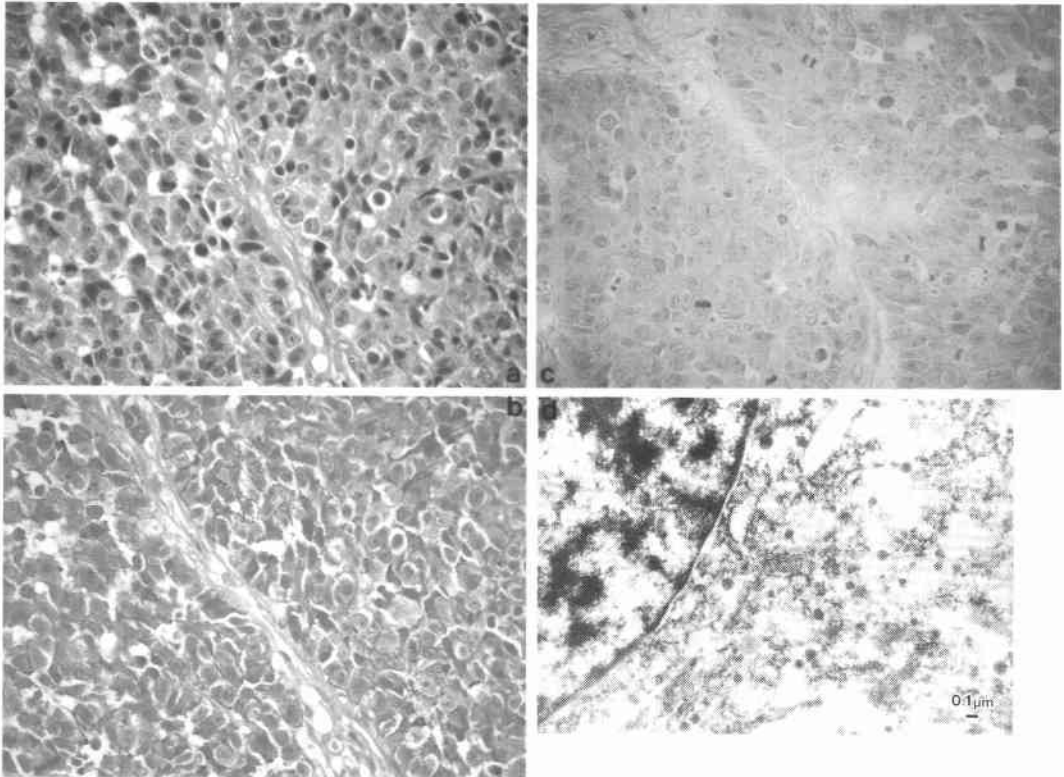
Fig. 4 Endocrine cell carcinoma. (Case No. 3 in Table 9)

a—H & E staining ($\times 400$). Because of scarce fibrous stroma, the tumor is classified as medullary type (med) at H & E level. Nucleus is hyperchromatic and chromatin is fine and evenly distributed. Nucleolus is not so prominent as in Fig. 5 from non-endocrine medullary carcinoma.

b—Grimelius reaction ($\times 400$). Many argyrophilic granules exist in most of tumor cells.

c—Immunohistochemical staining for NSE. Weak but definitely positive (brownish) stain is visible.

d—Electron microscopic figure prepared from paraffin embedded block. Small round granules ($100\sim 150m\mu$) are scattered in the cytoplasm.



ロマチンは微細で核小体は余り目立たない(**Fig. 4a**), Grimelius 反応では好銀性顆粒を証明でき(**Fig. 4b**), NSE 染色では陽性所見が得られた(**Fig. 4c**)。電顕像では多数の内分泌顆粒を証明することが出来た(**Fig. 4d**)。次に、内分泌細胞癌以外の med 群の 1 例を示すが、**Fig. 4a** と同様に間質がほとんどない配列を示しているが、核の大小不同が目立ち、核の過染性はなく、クロマチンは粗であり、好銀性顆粒も NSE も証明できなかった。また、電顕的にも内分泌顆粒を証明することは出来なかった(**Fig. 5**)。

このように予後の悪い内分泌細胞癌はすべて med 群に属しているため、①内分泌細胞癌以外の med 群、

②内分泌細胞癌、そして、③ int+sci 群の 3 つのグループ別に累積生存率を比較検討したが、①の内分泌細胞癌以外の med 群の生存率は他の 2 者②③の生存率に比べ有意に良好であり、さらに **Fig. 3** に示した med 群(内分泌細胞癌を含む)のそれより良好になった(**Fig. 6**)。

考 察

大腸の低分化腺癌および未分化癌は極めてまれであり、それらの頻度は 1988 年の大腸癌研究会の全国集計によればそれぞれ 3.8%、0.4% に過ぎない。われわれが今回扱った例については、それぞれ 2.3%、0.2% であり全国集計に比べやや頻度が低い。しかし、低分化

Fig. 5 Non-endocrine medullary type carcinoma.

(The most common feature of medullary carcinoma of the large intestine.) Chromatin is coarse and irregularly distributed so that the nucleus appears clear or vesicular and nucleolus prominent.

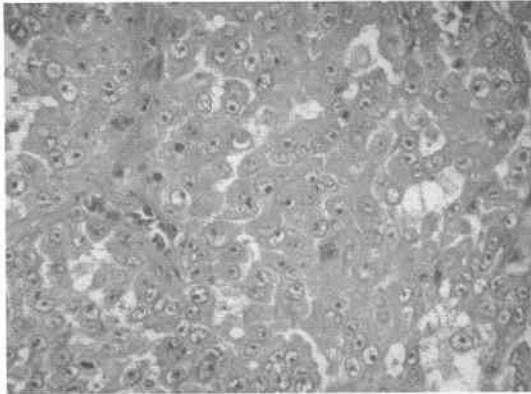
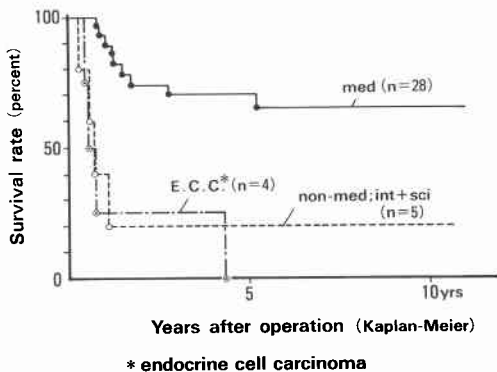


Fig. 6 Survival rates for three subtypes of poorly differentiated/undifferentiated carcinoma of the large intestine. The rate for medullary type (med) is significantly higher than those for other two subtypes.



腺癌と未分化癌は移行型も多くこれらを区別するのは必ずしも容易ではない。すなわち、胃癌の場合もそうであるが、ほとんどの場合、全く未分化癌のように見えても一部に腺癌の要素が含まれるからである。このような場合これを低分化腺癌とみるか、未分化癌として扱うかは研究者により意見が異なる。したがって、頻度は両者を合わせたものの方が個々の頻度より信頼性があるということになるが、本邦では両者を合わせたものは4%前後ということになるだろうか。

低・未分化癌の一般的事項であるが、年齢については高分化腺癌症例に比べ若干若い傾向にある。しかし、性別についてはほとんど差は無い。部位別では直腸に最も多く、結腸では右側結腸に多い。肉眼型では3型が2型とほぼ同数にみられ、さらに4型も若干見られるなど、大部分が2型を示す中・高分化腺癌とは異なっている。また、リンパ節転移は極めて高率であり(75%)、肝転移(19%)や腹膜播腫(11%)も中・高分化腺癌に比べて高い傾向にある。肝転移が見られなかったとする報告²³⁾もあるが、これら臨床病理学的特徴は、概して諸家の報告と一致している。なお、以上の事項のうち部位と組織型については、高分化腺癌のほとんど(80%)が直腸やS状結腸に集中していることを考慮すると、右側結腸においては低・未分化癌の発生傾向が特に強いと考えられる。なお、今回の分析では med, int および sci の間で発生部位の差異はみられなかったが、重松によれば彼が分類した4型の低分化型大腸癌のうち、充実胞巣型とカルチノイド類似型は右側結腸に発生しやすいとしている²¹⁾。一方、発癌剤による実験大腸癌においても低・未分化癌は口側結腸に多く見られるとの報告がある²²⁾²³⁾。このように部位により発生する大腸癌の組織型が異なる傾向があるが、その理由は不明である。大腸の内容容や粘膜上皮の粘液の性質が右側結腸と左側結腸で若干異なっていることが報告されている²⁴⁾が、このようなことが関係している可能性も考えられる。

分類に関しては、重松は大腸の低分化腺癌を、a) 充実胞巣型、b) カルチノイド類似型、c) 低分化腺癌型、d) 粘液細胞癌型に分類しており、予後はa)が最も良好、次いでb), d), c)の順に不良となったということで、亜分類の必要性を述べている²¹⁾。われわれは、胃癌取扱い規約に示されているように¹⁹⁾癌の間質量の多寡により、med, int および sci に分類し、さらに、medの中から内分泌細胞癌を独立させることが、次に述べるような理由で有用であることを示した。すなわち、int および sci は med に比べ、あきらかにリンパ管侵襲およびリンパ節転移の程度が強く、また腹膜播腫の頻度が高く、さらに、これらに関連して sci は根治手術の頻度が有意に低く、予後不良であるからである。また、内分泌細胞癌は、頻度は低いが極めて悪性度が高いからである。重松の分類との対比では、彼の、a) 充実胞巣型はほぼ med に相当、c) 低分化腺癌型は int および sci に相当すると思われる。また、d) 粘液細胞癌型は頻度の低い型であり、われわれが扱った症例に

関しては、粘液細胞癌を含む症例が3例あったがすべて部分像であり、腫瘍全体がこの組織型から成るものではなかった。また、b) カルチノイド類似型は、写真を見る限り、われわれの内分泌細胞癌に類似しているが、彼はこの型は予後良好としており、われわれの見解と異なっている。今回の分析では、古典的カルチノイドを除外し、肺の小細胞癌に類似するものを内分泌細胞癌としたが、重松のカルチノイド類似型とわれわれの内分泌細胞癌の診断基準に差異があるのかも知れない。いずれにしても、頻度が最も高いa)、c)について、同様の結果が得られた意義は大きいと考える。

なお、癌の間質反応には細胞性間質反応と線維性間質反応が存在し、前者は癌細胞の周囲に小型リンパ球が非常に多数集合している状態であり、後者では線維性結合織の増生を来すものである。どちらについても生体の癌細胞に対する防御反応とする考えと、そうではないとする意見とがある。大腸癌においては、細胞性間質反応は抗腫瘍性に働くためこの反応が強いほど予後良好とする報告が多い^{25)~27)}。しかし、今回の検討では胃癌で見るとような細胞性間質反応が著しい低分化腺癌 (medullary carcinoma with lymphoid stroma) は1例もなく、他の研究者の報告にも同様例は見ない。一方、線維性間質については胃の硬性腺癌では、これが癌細胞に由来するのか、間質の線維芽細胞に由来するのか、あるいは両者に由来するのか議論されているが²⁸⁾²⁹⁾、大腸癌ではほとんど研究が成されておらず、その生物学的意義については全く不明である。今回の研究からは、間質が多くなることによりリンパ管侵襲、リンパ節転移がより著明となり、予後不良となることが分かったが、少なくとも線維性間質が癌細胞の進展に対し抑制的に働くとは考えにくい。

大腸の低・未分化癌については、内分泌細胞癌を考慮する必要がある。消化管における内分泌細胞癌はH.E.染色標本上、ほとんどが低・未分化癌の形態をとるからである。頻度に関しては今回の研究において低・未分化癌中の9.4%(6/64)に内分泌細胞癌がみられた。これは同時期における全切除大腸癌2,656例の0.2%に相当した。診断に関してはH.E.染色である程度予測できることはすでに方法のところ述べた通りであるが、最終的には電顕的検索が必要である。すなわち、電顕的に膜に囲まれた、100~500m μ の内分泌顆粒を証明する必要がある¹⁷⁾。H.E.染色レベルでは核の所見が重要であり、核の大きさ・形が比較的揃っており、過染色性でクロマチンが微細で均等に分布するという

所見は内分泌細胞癌を疑わせる重要な所見とみたい。今回の分析に関する限り、核が過染色性でクロマチンが微細であった例はすべて内分泌細胞癌であった。また、核分裂像が多く、脈管侵襲の頻度が高いことも本症に特徴的と考える。一方、古典的カルチノイドとの鑑別が問題となるが、カルチノイドは一般に核は小型で、分裂像はないかあっても少ない¹⁶⁾。今回の検討には含まれていないが、古典的カルチノイドに類似しながら分裂像や脈管侵襲の目だつものがあり、古典的カルチノイドより予後不良のものがあることも知られている。これを古典的カルチノイドとして扱うか、内分泌細胞癌として扱うかは問題のあるところである。肺腫瘍分類(WHO)では若干異型の強いカルチノイドを非定型カルチノイドと呼び³⁰⁾、小細胞癌と区別している。消化管では両者が混同あるいは同義語として用いられている嫌いがあるが、われわれは内分泌細胞癌は肺の小細胞癌に類似するものに限って用いることを推奨したい。いずれにしても、内分泌細胞癌への分化を示す癌は極めて悪性度の高い癌であり、これが、今回の研究から明らかなように、低・未分化癌のなかでは予後良好とされるmed群のなかに含まれることは問題である。すなわち、med群の中から内分泌細胞癌を区別する必要がある。さらに、内分泌細胞癌を除いたmed群の予後が一般の分化型腺癌に匹敵する位に良好であることは興味深い。かつて、Cleryら³¹⁾、Gibbsら³²⁾が報告した予後のよい未分化癌は、この内分泌細胞癌を除いたmed群に相当するものと考えられる。

以上から、大腸の低・未分化癌は、①内分泌細胞癌(予後不良)、②内分泌細胞癌以外のmed群(予後良好)、③int群+sci群(予後不良)の3つに分類することが可能であり、臨床的にも、内分泌細胞癌は化学療法が効果的との報告¹⁴⁾¹⁹⁾もあり、治療方針を立てる上にも、予後判定をするためにもこの分類は有意義であると思われる。

稿を終えるにあたり、電顕検索で御協力いただいた三井記念病院・山崎家春氏に感謝致します。

本文の要旨は第50回日本癌学会総会において発表した。

文 献

- 1) 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 39：112-120, 1981
- 2) 奥野匡宥、他原照幸、長山正義ほか：大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討。日臨外医会誌 50：1307-1312, 1989
- 3) 奥隅淳一、萩原明於、清水孝佑ほか：低分化および未分化型大腸癌の臨床病理学的検討。日消外会誌

- 22: 2404—2407, 1989
- 4) 飯田 明: 大腸癌の組織型と治療成績, とくに高分化腺癌と中分化腺癌の生存率の違いについて. 日本大腸肛門病会誌 43: 533—541, 1990
 - 5) 広瀬和郎, 向 仁一, 松本俊彦ほか: 間質結合織の程度からみた胃の低分化腺癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 20: 849—855, 1987
 - 6) Gould VE, Chejfec G: Neuroendocrine carcinoma of the colon. *Am J Surg Pathol* 2: 31—38, 1978
 - 7) Petrelli M, Tetangco E, Reid JD: Carcinoma of the colon with undifferentiated, carcinoid and squamous cell features. *Am J Pathol* 75: 581—584, 1981
 - 8) Mills SE, Allen MS, Cohen AR: Small-cell undifferentiated carcinoma of the colon. A clinicopathological study of five cases and their association with colonic adenomas. *Am J Surg Pathol* 7: 643—651, 1983
 - 9) Damjanov I, Amenta PS, Bosman FT: Undifferentiated carcinoma of the colon containing exocrine, neuroendocrine and squamous cells. *Virchows Arch* 401: 57—66, 1983
 - 10) Gould VE, Jao W, Chejfec G: Neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal tract. *Sem Diagn Pathol* 1: 13—18, 1984
 - 11) Shimoda T, Ishikawa E, Sano T et al: Histopathological and immunohistochemical study of neuroendocrine tumors of the rectum. *Acta Pathol Jpn* 34: 1059—1077, 1984
 - 12) Schwartz AM, Orenstain JM: Small-cell undifferentiated carcinoma of the rectosigmoid colon. *Arch Pathol Lab Med* 109: 629—632, 1985
 - 13) Redman BG, Pazdur R: Colonic small cell undifferentiated carcinoma: A distinct pathological diagnosis with therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 82: 382—385, 1987
 - 14) Molas G, Bougis-de-Brux MA, Potet F: Carcinoma neuroendocrine anaplastique a petites cellules du rectum. *Gastroenterol Clin Biol* 11: 904—907, 1987
 - 15) Staren ED, Gould VE, Warren WH et al: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: A clinicopathologic evaluation. *Surg* 104: 1080—1089, 1988
 - 16) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 野田 裕ほか: 腸カルチノイドの病理. 胃と腸 24: 869—882, 1989
 - 17) 大塚正彦, 加藤 洋, 吉田正一ほか: きわめて予後不良な肛門管内分泌細胞癌 (endocrine cell carcinoma) の1例. 病理と臨 8: 963—968, 1990
 - 18) 横川和子, 大橋ひろみ, 加藤 洋: ビクトリアブルー・H・E染色. 臨検 27: 571—572, 1983
 - 19) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂11版. 金原出版, 東京, 1985
 - 20) 小池盛雄, 滝沢登一郎, 船田顯信ほか: びまん浸潤型大腸癌の病理. 胃と腸 23: 609—615, 1988
 - 21) 重松明博: 低分化型大腸癌の臨床病理学的検討. 病理と臨 3: 1239—1249, 1985
 - 22) 成沢富雄: 大腸癌(動物). 太田邦夫, 山本 正, 杉村 隆ほか編. 癌の科学. 第4巻, ヒトの癌と動物モデル. 南江堂, 東京, 1979, p169—184
 - 23) 清水 豊, 中澤三郎: DMH誘発ラット大腸癌発生に及ぼす食餌性因子及び糞便中胆汁酸発生の影響. 日消病会誌 82: 2554—2561, 1985
 - 24) 小野謙三: 大腸の正常粘膜および上皮性腫瘍における粘液の組織化学的研究. 信州医誌 30: 110—139, 1982
 - 25) 松野正孝: 大腸癌の予後を左右する因子に関する研究, 特に間質反応について. 日本大腸肛門病会誌 29: 277—292, 1976
 - 26) 櫻井 剛: 分化型大腸腺癌における滲出性反応に関する病理組織学的並びに免疫組織化学的研究. 福岡医誌 76: 382—398, 1985
 - 27) 八田昌樹, 泉本源太郎, 久保隆一ほか: 癌の病理組織学的性状と組織反応からみた大腸癌のリンパ節転移に関する研究. 日本大腸肛門病会誌 40: 1—7, 1987
 - 28) Sakakibara K, Suzuki T, Motoyama T et al: Biosynthesis of an interstitial type of collagen by cloned human gastric carcinoma cells. *Cancer Res* 42: 2019—2027, 1982
 - 29) 内藤恭久, 喜納 勇, 堀内健太郎ほか: 双子培養法を用いた胃癌細胞による線維芽細胞のコラーゲン産生促進効果. 医のあゆみ 125: 1015—1017, 1983
 - 30) Kreyberg L, Liebow AA, Uehlinger EA et al: International histological classification of tumours. No 1. Histological typing of lung tumours. WHO Geneva, 1967
 - 31) Clery AP, Dockerty MB, Waugh JM: Small-cell carcinoma of the colon and rectum. *Arch Surg* 83: 22—30, 1961
 - 32) Gibbs NM: Undifferentiated carcinoma of the large intestine. *Histopathology* 1: 77—84, 1977

**Clinicopathological Study of Poorly Differentiated and Undifferentiated Carcinoma
of the Large Intestine —Classification and Special
Reference to the Endocrine Cell Carcinoma—**

Masahiko Otsuka and Yo Kato*

First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

*Department of Pathology, Cancer Institute

The characteristics of poorly-differentiated and undifferentiated carcinoma of the large intestine were investigated on the basis of 64 resected cases at the Cancer Institute Hospital, Tokyo, during the period 1946-1988, corresponding to 2.4% of all carcinoma of the large intestine resected during the same period. Although mean age and male to female ratio did not differ much from the corresponding parameters in well- or moderately-differentiated adenocarcinoma, the proportion of tumors located in the right side of the colon was higher than in the latter. The tumors were classified into medullary (med), intermediate (int) or scirrhous (sci) type depending on the amount of fibrous stroma in the tumor tissue. Med tumors were accompanied by significantly less lymphatic invasion, less lymph node metastasis and less peritoneal dissemination than non-med (int + sci) tumors. There was also a significant difference in survival rates between patients with med and non-med tumors. Endocrine cell carcinoma was detected in 6 cases (9.4%) by means of the Grimelius reaction, immunohistochemical staining for NSE and electron microscopy. These tumors were of the med type and five of them were associated with a poor outcome (death within one year after surgery). Based on these data, it seems reasonable and clinically useful to classify poorly-differentiated and undifferentiated carcinoma of the large intestine into three subtypes: ① endocrine cell carcinoma (poor prognosis) ② medullary carcinoma exclusive of endocrine cell carcinoma (relatively good prognosis) and ③ non-medullary carcinoma (poor prognosis).

Reprint requests: Masahiko Otsuka First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105 JAPAN
