

大腸低分化腺癌25例の臨床病理学的検討

国立福岡中央病院外科

宮原 栄治 池尻 公二 前川宗一郎
吉田 康洋 矢加部 茂 朔 元則

1979年1月から1989年12月までに経験した大腸低分化腺癌25例について臨床病理学的に検討した。低分化腺癌は大腸癌全体(600例)の4.2%であり、高分化腺癌と比較し右側結腸に発症する割合が多い傾向($p < 0.05$)があったが、右側および左側結腸癌症例において、生存率に有意の差を認めなかった。5年生存率は、低分化腺癌全体で18.6%で、高・中分化腺癌と比較し、有意に不良であった($p < 0.01$)。低分化腺癌では、大腸癌取扱い規約上、stage IV, V 症例が17例と高度進行例が多く、このため予後不良であると考えた。しかし、stage II, III の比較的早期の症例で5年生存率を比較してみても、低分化腺癌では22.6%であり、高・中分化腺癌と比較し予後の違いは明白であった($p < 0.01$)。つまり、大腸の低分化型腺癌では単に手術時すでに高度に進行している症例が多いということのみならず、その生物学的悪性度が予後に大きく関与していると考えられた。

Key words: poorly differentiated adenocarcinoma, colorectal cancer

I. はじめに

大腸癌は胃癌と異なり、そのほとんどが高・中分化腺癌であり、低分化腺癌はまれといわれている^{1)~4)}。今回、われわれは当科で経験した大腸低分化腺癌25例について、その臨床病理学的特徴を高・中分化腺癌と比較検討したので報告する。

II. 対象および方法

1979年1月から1989年12月までの11年間に、国立福岡中央病院外科で経験した全大腸癌手術症例600例のうち、大腸癌取扱い規約⁵⁾に従って、低分化腺癌と組織学的に診断された25症例(全大腸癌手術症例の4.2%)を検討対象とした。低分化腺癌の特徴をより明らかにする目的で、対象症例は印環細胞癌、未分化癌などを含まない低分化腺癌症例のみとし、性別、年齢、癌腫の臨床病理学的所見ならびに予後について検討し、同期間に経験した高分化腺癌334例、中分化腺癌205例と対比した(Table 1)。癌腫の分類、記載は前述の大腸癌取扱い規約に従い、生存率は他病死を除く累積生存率(生命保険数理法)で示した。また、累積生存率の標準誤差に基づき生存率の有意差を検定した。

III. 結 果

1. 年齢, 男女比

<1992年3月11日受理> 別刷請求先: 朔 元則
〒810 福岡市中央区城内2番2号 国立福岡中央病院外科

Table 1 Histological classification of resected colorectal cancer (1979. 1~1989. 12)

Adenocarcinoma	564 (94.0)
Well differentiated adenocarcinoma	334 (55.6)
Moderately differentiated adenocarcinoma	205 (34.2)
Poorly differentiated adenocarcinoma	25 (4.2)
Mucinous carcinoma	21 (3.5)
Signet-ring cell carcinoma	3 (0.5)
Squamous cell carcinoma	5 (0.8)
Undifferentiated carcinoma	3 (0.5)
Others	4 (0.7)
Total	600 (100.0)

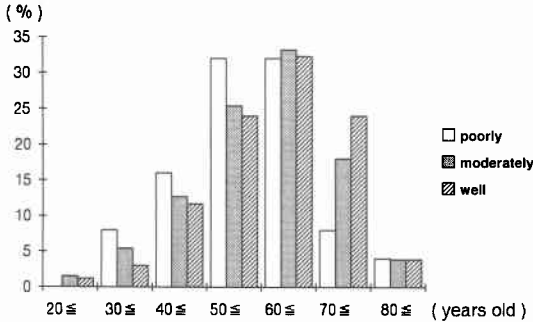
低分化腺癌25例では、男性16例(64.0%)、女性9例(36.0%)と男性にやや多い傾向を認めたが、中分化腺癌では、男性52.7%、女性47.3%、高分化腺癌では、男性44.0%、女性56.0%と分化度が進むにつれて女性の占める割合が増える傾向があった(Table 2)。発症年齢は、低分化腺癌症例の平均58.4歳に対し、高分化腺癌61.7歳、中分化腺癌60.0歳と、平均年齢にはほとんど差がみられなかった。しかし、組織別により各年齢層における頻度をみると、低分化腺癌症例では、30歳代が8%、40歳代が16%を占めており、高・中分化腺癌と比較し頻度が高い。逆に、70歳代においては、低分化腺癌症例は8%と頻度が低く、高・中分化腺癌症例はそれぞれ24%、18%と頻度が高い傾向があった(Fig. 1)。

Table 2 Sex distribution of patients in poorly-, moderately- and well-differentiated adenocarcinoma

	Male	Female
Poorly differentiated adenocarcinoma	16(64.0)	9(36.0)
Moderately differentiated adenocarcinoma	108(52.7)	97(47.3)
Well differentiated adenocarcinoma	147(44.0)	187(56.0)

(%)

Fig. 1 Age distribution of patients



2. 手術所見

a) 癌占居部位

腫瘍の占居部位について検討すると、低分化腺癌では、右側結腸 (C・A・T)、左側結腸 (D・S) とともに 8 例 (32.0%) 認められたのに対し、高分化腺癌および中分化腺癌では、右側結腸症例はそれぞれ、20.1%、21.5%と少なく、低分化腺癌は高分化腺癌とくらべ右側結腸症例の占める割合が多い傾向 (χ^2 検定, $p < 0.05$) を認めた (Table 3).

b) 転移陽性例と肉眼的 Stage 分類

腹膜播種性転移 (P 因子) 陽性例は、低分化腺癌 7 例 (28.0%)、高分化腺癌 7 例 (2.3%)、中分化腺癌 17 例 (8.3%) であり、肝転移 (H 因子) 陽性例は、それぞれ、5 例 (20.0%)、29 例 (8.7%)、17 例 (8.3%) であった。転移のなかでも低分化腺癌では、特に P 因子陽性例が多い傾向がみられた。

したがって、肉眼的 Stage 分類によって分類しても Stage IV, V の高度に進行した症例は、低分化腺癌では 25 例中 16 例 (64.0%) と過半数を占めているのに対し、高分化腺癌では 66 例 (19.8%)、中分化腺癌では 69 例 (33.7%) であり、低分化腺癌では、手術時すでに高度に進行した症例が多く、Stage I 症例は 1 例もなかった (Table 3).

3. 病理組織学的所見

a) 肉眼形態分類

Table 3 Operative findings in poorly-, moderately- and well-differentiated adenocarcinoma

	Poorly	Moderately	Well
Location			
Cecum (C)	3(12.0)	9(4.4)	21(6.3)
Ascending colon (A)	3(12.0)	20(9.8)	23(6.9)
Transverse colon (T)	2(8.0)	15(7.3)	23(6.9)
Descending colon (D)	2(8.0)	11(5.4)	16(4.8)
Sigmoid colon (S)	6(24.0)	47(22.9)	93(27.8)
Rectum (R)	9(36.0)	103(50.2)	158(47.3)
Peritoneal dissemination			
P ₀	18(72.0)	188(91.7)	327(97.7)
P ₁	6(24.0)	13(6.3)	5(1.7)
P ₂	1(4.0)	2(1.0)	2(0.6)
P ₃	0	2(1.0)	0
Liver metastasis			
H ₀	20(80.0)	188(91.7)	305(91.3)
H ₁	1(4.0)	11(5.3)	16(4.8)
H ₂	1(4.0)	2(1.0)	7(2.1)
H ₃	3(12.0)	4(2.0)	6(1.8)
Stage			
I	0	12(5.8)	93(27.8)
II	4(16.0)	48(23.4)	74(22.2)
III	5(20.0)	76(37.1)	101(30.2)
IV	5(20.0)	32(15.8)	42(12.6)
V	11(44.0)	37(17.9)	24(7.2)

Poorly; poorly differentiated adenocarcinoma (%)
 Moderately; moderately differentiated adenocarcinoma
 Well; well differentiated adenocarcinoma

低分化腺癌では、0 型は認められず、2 型 (限局潰瘍型) 16 例 (64%)、3 型 (浸潤潰瘍型) 6 例 (24.0%) であった。これに対し高分化腺癌、中分化腺癌では、0 型は低分化腺癌と同様にわずかであったものの、3 型は、それぞれ 19 例 (5.7%)、30 例 (14.6%) にすぎず、大半が 2 型であった (Table 4)。また、4 型 (びまん浸潤型) は、全症例を通じて 3 例と極めて低頻度であった。

b) 腫瘍最大径

癌腫の最大径の平均値は、低分化腺癌、高分化腺癌、中分化腺癌においてそれぞれ 5.3cm, 4.6cm, 5.5cm であり、低分化腺癌で特に大きいという傾向はみられなかった (Table 4)。

c) 組織学的壁深達度

s (a₂), si (a_i) の進行した症例は、低分化腺癌 20 例 (80.0%)、高分化腺癌 117 例 (35.0%)、中分化腺癌 116 例 (56.6%) と、分化度が低いほど深達度は高度であり、低分化腺癌で深達度が m, sm にとどまっていた症

Table 4 Histological findings in poorly-, moderately- and well-differentiated adenocarcinoma

	Poorly	Moderately	Well
Macroscopic type			
Borrmann 0	0	4(2.0)	66(19.7)
1	2(8.0)	9(4.4)	31(9.3)
2	16(64.0)	161(78.5)	217(65.0)
3	6(24.0)	30(14.6)	19(5.7)
4	1(4.0)	1(0.5)	1(0.3)
Tumor size (cm)			
Maximum	2.5~9.5	1.8~14.0	0.5~10.0
Mean	5.3	5.5	4.6
Histological depth of invasion			
m, sm	0	3(1.5)	53(15.9)
pm	2(8.0)	23(11.2)	55(16.5)
ss(a ₁)	3(12.0)	63(30.7)	109(32.6)
s(a ₂)	15(60.0)	70(34.1)	97(29.0)
si(ai)	5(20.0)	46(22.5)	20(6.0)
Lymphnode metastasis			
n ₀	7(28.0)	109(53.2)	242(72.5)
n ₁	5(20.0)	69(33.6)	65(19.5)
n ₂	9(36.0)	16(7.8)	24(7.1)
n ₃	2(8.0)	9(4.4)	3(0.9)
n ₄	2(8.0)	2(1.0)	0
Lymphvessel invasion			
ly ₀	2(8.0)	32(15.7)	156(46.7)
ly ₁	3(12.0)	63(30.7)	110(32.9)
ly ₂	10(40.0)	63(30.7)	52(15.6)
ly ₃	10(40.0)	47(22.9)	16(4.8)
Venous invasion			
v ₀	7(28.0)	67(32.7)	212(63.5)
v ₁	9(36.0)	74(36.1)	88(26.3)
v ₂	7(28.0)	48(23.4)	27(8.1)
v ₃	2(8.0)	16(7.8)	7(2.1)
stage			
I	1(4.0)	22(10.7)	97(29.0)
II	4(16.0)	47(22.9)	121(36.2)
III	3(12.0)	80(39.1)	69(20.7)
IV	6(24.0)	19(9.3)	22(6.6)
V	11(44.0)	37(18.0)	25(7.5)

Poorly; poorly differentiated adenocarcinoma (%)

Moderately; moderately differentiated adenocarcinoma

Well; well differentiated adenocarcinoma

例は1例もみられなかった (Table 4).

d) 組織学的リンパ節転移

低分化腺癌のリンパ節転移陽性率は72.0%であり、高分化腺癌の27.5%および中分化腺癌の46.8%に比較し高率であった。しかも n₃, n₄ とリンパ節転移が高度になるにつれて、低分化腺癌症例における割合が高・

中分化腺癌における割合より大である傾向があった (Table 4).

e) リンパ管侵襲, 静脈侵襲

ly₂, ly₃ の症例は、低分化腺癌20例 (80.0%), 高分化腺癌68例 (20.4%), 中分化腺癌110例 (53.6%) であり、また、v₂, v₃ の症例は、低分化腺癌9例 (36.0%), 高分化腺癌34例 (10.2%), 中分化腺癌64例 (31.2%) であった。組織学的に分化度が低くなるほど、組織学的脈管侵襲の程度が高度である傾向が認められた (Table 4).

f) 組織学的 stage 分類と治癒切除率

stage IV, V の高度に進行した症例は、低分化腺癌17例 (68.0%), 高分化腺癌47例 (14.1%), 中分化腺癌56例 (27.3%) と、低分化腺癌では、肉眼的 Stage 分類と多少の相違は認められたものの、組織学的にも進行した症例を多く認めた (Table 4)。その結果、組織学的治癒切除率は、低分化腺癌では52.0%にとどまっており、高分化腺癌の88.6%, 中分化腺癌の78.5%に比較し、極めて低率であった。

4. 生存率

5年生存率は、低分化腺癌全症例で18.6%であり、高分化腺癌の73.1%, 中分化腺癌の49.5%に対しその予後は有意に不良であった (p<0.01, Fig. 2)。

比較的早期の症例として stage II, III 症例において5年生存率を比較しても、低分化腺癌22.6%, 中分化腺癌63.9%, 高分化腺癌75.4%となり、分化度が低いほど有意に (p<0.01) 低率であった (Fig. 3)。

しかし、高度進行癌である stage IV, V 症例においては分化度による誤差は認められず、すべて同様に予後不良であった (Fig. 4)。

また、右側および左側結腸癌症例において、生存率

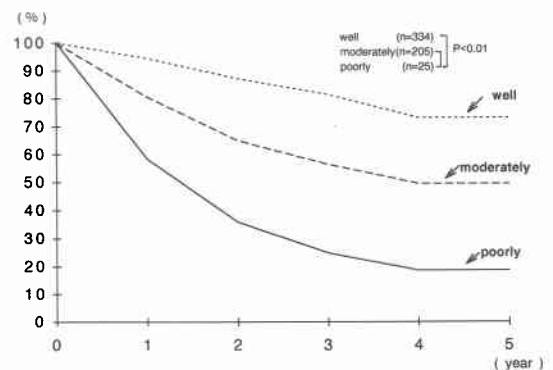
Fig. 2 Cumulative survival rate according to histological type

Fig. 3 Cumulative survival rate for patients in stage II and III

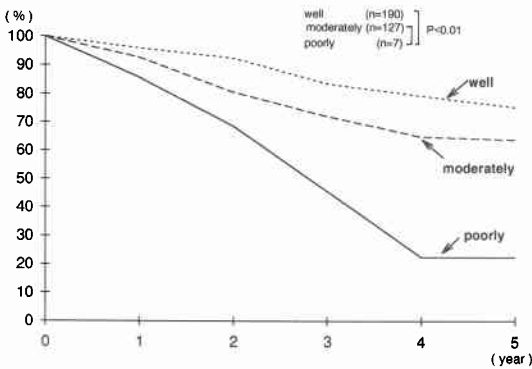
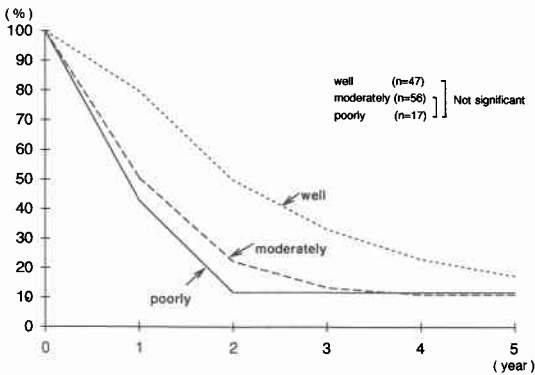


Fig. 4 Cumulative survival rate for patients in stage IV and V



に有意の差を認めなかった。

IV. 考 察

大腸癌は、組織学的に高分化腺癌がほとんどで、低分化腺癌ないし未分化腺癌は少なく、本邦での低分化腺癌の頻度は2.2~7%と報告されている^{1)~4)6)~9)}。われわれの経験でも大腸癌手術症例600例のうち低分化腺癌は25例、4.2%で他家の報告とほぼ同様の頻度であった。大腸低分化腺癌は、このように低頻度にしか認められないため、いまだその生物学的特徴はほとんど明らかにされていないようである。われわれの大腸低分化腺癌症例の特徴をあえて一口で述べれば、手術時すでに高度に進行した症例が多かったということであろう。このため治癒切除が可能であった症例は13例、52%にすぎず、中、高分化腺癌の治癒切除率と比較して著しく低率であった。諸家の報告をみると、山崎ら²⁾は低分化腺癌の治癒切除率33%とわれわれと同様その低率を指摘しているが、奥野ら⁴⁾は14例の低分化腺癌

症例を検討して治癒切除率78.6%と中、高分化腺癌の治癒切除率と差を認めなかった、と報告している。

治癒切除率が低ければ、生存率が低くなるのは当然であり、低分化腺癌の術後5年生存率は諸家の報告をみても極めて低く、重松¹⁾は34.1%、山崎ら²⁾は0%、と報告している。われわれの症例でも5年生存率18.6%で、高分化腺癌症例の73.1%と比較し極めて予後不良であった。しかし、奥野ら⁴⁾の報告によれば5年生存率51.3%と中、高分化腺癌よりやや低値という程度であり、これには治癒切除率が影響していると考えられる。

そこで、治癒切除可能な stage II・III 症例の生存率をみても、比較的病期の早い stage II・III の症例でも、低分化腺癌の5年生存率は22.6%と極めて予後不良であり、低分化腺癌では、生物学的悪性度が高いと考えられた。Rankin ら¹⁰⁾、Dukes ら¹¹⁾も、大腸癌においては組織学的悪性度と生物学的悪性度がよく相関すると述べているが、低分化腺癌は高分化腺癌に比較し、かならずしも予後不良であるとはいえないという報告もあり¹¹⁾⁴⁾⁹⁾¹²⁾、組織型による予後を比較するにはさらに症例を重ね検討する必要がある。

癌腫の占居部位については、自験例では低分化腺癌が右側結腸に発症する頻度が高い傾向がみられたが、同様の成績は重松¹⁾、奥隅ら³⁾、奥野ら⁴⁾、及川ら¹³⁾によっても報告されている。大腸癌の発生には食物の中の発癌物質あるいは発癌プロモーターの関与が重要視されており、大腸癌多発国における近年の右側結腸癌の増加はこれらの要因が関与しているといわれている¹⁴⁾¹⁵⁾。したがって、その組織型によって部位別の癌発生頻度が異なることが明らかになれば発症のメカニズムを考える上からも、はなはだ興味深いことといえよう。また、最近、大腸癌の悪性度と DNA ploidy pattern の間に相関を認めたり^{16)~18)}、癌遺伝子が予後を反映する¹⁹⁾という報告もあり、今後、大腸低分化腺癌の DNA パターンの分析、癌遺伝子についても検討し、その生物学的特性を明らかにしていきたいと考えている。

本論文の要旨は第38回日本消化器外科学会総会(1991年7月12日東京)で発表した。

文 献

- 1) 重松明博：低分化型大腸癌の臨床病理学的研究。病理と臨 3：1239—1249, 1985
- 2) 山崎繁通, 神代龍之介, 三尾寿樹ほか：大腸低分化型腺癌の臨床病理学的検討。福岡大医紀 16：293—296, 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) 奥野匡宥, 池原照幸, 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
- 5) 大腸癌研究会編: 臨床・病理. 大腸癌取扱い規約. 改訂第4版. 金原出版, 東京, 1985
- 6) 小林宣昭: 直腸癌の病理組織学的研究. 日本大腸肛門病会誌 30: 307-318, 1977
- 7) 中村恭一, 喜納 勇: 消化管の病理と生検組織診断. 中村恭一編. 医学書院, 東京, 1986, p271-275
- 8) 廣田映五, 滝澤隆史, 板橋正幸: 病理形態発生-早期癌と癌腫. 西 満正編. 大腸癌の臨床. へるす出版, 東京, 1984, p128-143
- 9) 喜納 勇, 甲田安二郎: 大腸癌の病理-臨床病理. 西 満正編. 大腸癌の臨床. へるす出版, 東京, 1986, p144-157
- 10) Rankin FW, Broders AC: Factors influencing prognosis in carcinoma of the rectum. Surg Gynecol Obstet 46: 660-667, 1928
- 11) Dukes CE, Bussey JR: The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Br j Cancer 12: 309-320, 1958
- 12) 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
- 13) 及川隆司, 工藤正純, 後藤洋一ほか: 右側結腸癌の臨床病理学的検討. 消外 10: 999-1004, 1987
- 14) Haenszel W, Correa P: Cancer of the colon and rectum and adenomatous polyps: A review of epidemiologic findings. Cancer 28: 14-28, 1971
- 15) Cady B, Persson AV, Monso DO et al: Changing patterns of colorectal carcinoma. Cancer 33: 422-426, 1974
- 16) 安藤善郎: DNA flow cytometry からみた大腸癌の予後に関する検討. 日外会誌 91: 1700-1709, 1990
- 17) 富田正雄, 下山孝俊, 宮下光世ほか: 大腸癌の悪性度に関する検討-とくに, 癌細胞 DNA, RNA 量と臨床進行度について-. 日本大腸肛門病会誌 41: 135-148, 1988
- 18) 西森武雄, 奥野匡宥, 長山正義ほか: DNA polymerase α を用いた大腸癌増殖能の検討-とくに DNA ploidy pattern との関連-. 日消外会誌 23: 2314, 1990
- 19) 元島幸一, 中郷俊五, 角田 司ほか: 癌遺伝子と外科診療. 日外会誌 91: 1264-1267, 1990

A Clinicopathological Studies on 25 Patients with Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Colon and Rectum

Eiji Miyahara, Koji Ikejiri, Soichirou Maekawa, Yasuhiro Yoshida,
Shigeru Yakabe and Motonori Saku
Department of Surgery, National Fukuoka Central Hospital

During the past 11 years, 600 patients with colorectal carcinoma were treated in our surgical department. Twenty-five of the cancers, which accounted for 4.2% of our series, were diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma. The clinicopathological features of these poorly differentiated adenocarcinoma were investigated. The poorly differentiated adenocarcinomas had a stronger tendency to deeply invade the bowel wall, submucosal venulae and lymph ducts, than the well- and moderately differentiated adenocarcinomas. The cumulative 5-year survival rate for patients with poorly differentiated adenocarcinoma was 18.6%, which compared unfavorably with the rates of 73.1% and 49.5% for well- and moderately differentiated adenocarcinoma respectively. Furthermore, the 5-year survival rates for patients with stages II and III of poorly differentiated adenocarcinoma were significantly lower than for those with well- and moderately differentiated adenocarcinoma. These lower survival rates for patients with poorly differentiated adenocarcinoma were believed to be caused by not only the severely advanced clinical stage at the time of the operation but also by the biological and cytological malignancy in itself.

Reprint requests: Eiji Miyahara Department of Surgery, Research Institute for Nucleor Medicine, and Biology
1-2-3 Kasumi-cho, Minami-ku, Hiroshima, 734 JAPAN