

大腸粘液癌の臨床病理学的検討

愛媛大学医学部第1外科

岩川 和秀 門多 健 清地 秀典
松田 良一 小林 展章

大腸粘液癌29症例を、その臨床病理学的特徴について分化型腺癌61例と比較検討した。粘液癌は分化型腺癌と比較して、発生頻度は右側結腸に多く、大きさも大きく ($p < 0.01$)、Dukes 分類において進行例が多く ($p < 0.05$)、リンパ節転移率 ($p < 0.05$) も高かった。また粘液癌を組織学的特徴により Papillotubular type (以下、PT 型と略記) 22例と Mucocellular type (以下、MC 型と略記) 7例に亜分類し比較検討した。

MC 型は PT 型に比較して若年者に多く、より深部へ浸潤し、リンパ管侵襲およびリンパ節転移を高率に認めた。また PT 型のみ半数に腺腫が併存し、絨毛腺腫が多くを占めた。以上により粘液癌は分化型腺癌より局所浸潤傾向が強くなり、中でも MC 型はその特徴を強く有していると思われる。したがって粘液癌の治療は組織学的亜分類を考慮に入れて、広範なリンパ節郭清と積極的な局所切除が必要であると思われる。

Key words: mucinous carcinoma of the large intestine, papillotubular type and mucocellular type, differentiated type adenocarcinoma

はじめに

大腸癌の大部分は分化型腺癌（高分化または中分化腺癌）が占めており、診断技術の向上に伴い治療成績も向上している。大腸粘液癌は大腸癌の5~15%を占め、大腸癌の大半を占める分化型腺癌に比べて比較的予後不良とされているが、多数症例での検索は少なく、いまだ不明な点も多い。

今回著者らは粘液癌について、臨床病理学的に分化型腺癌と比較検討するとともに、粘液癌を組織学的な特徴により2群に亜分類し¹⁾、それぞれについて臨床病理学的な検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象は昭和60年より平成2年までの7年間に愛媛大学医学部付属病院および関連病院にて切除された大腸粘液癌29例である。また同期間に切除された大腸分化型腺癌より病理学的検索が可能であった61例を抽出した。なお、粘液癌は大腸癌取扱い規約²⁾に従い、切除標本の組織学的検索において病巣の最大断面で50%以上が粘液塊で占められるものとした。さらに粘液癌を癌細胞が粘液結節周囲を裏打ちするように並ぶ Papillo-

tubular type (以下、PT 型と略記)、粘液結節内に癌細胞が散在性に浮遊する Mucocellular type (以下、MC 型と略記) に分類し (Fig. 1)、各臨床病理学的因子について比較検討した。結果の統計学的処理は χ^2 -test により有意差検定を行った。

結果

(1) 男女比および年齢分布

粘液癌29例のうち PT 型22例 (76%)、MC 型7例 (24%) で PT 型が多くを占めた。粘液癌の男女比は男17例 (58.6%)、女12例 (41.4%) で分化型腺癌と同様男女差はなかった。年齢分布は分化型腺癌症例が33歳より86歳、平均63.5歳、粘液癌症例が37歳より79歳、平均65.0歳と差はなかったが、MC 型は PT 型に比較して平均年齢が約14歳若かった (Table 1)。

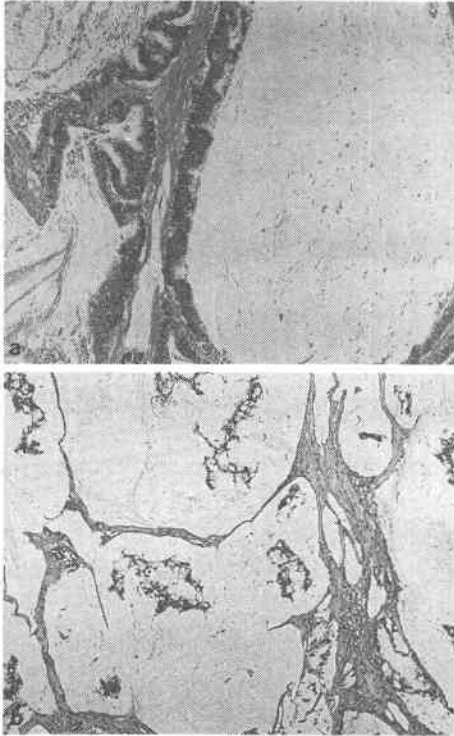
(2) 腫瘍占居部位

粘液癌の腫瘍の主たる占居部位は盲腸および上行結腸8例 (28%)、横行結腸3例 (10%)、下行結腸及びS状結腸5例 (17%)、直腸13例 (45%) であり、直腸に最も多く、分化型腺癌と比較すると盲腸および上行結腸に多い傾向が認められた。また症例数が少ないため PT 型と MC 型の比較は難しいが、MC 型は盲腸、上行結腸および直腸にのみ認められた (Table 2)。

(3) 大きさおよび Dukes 分類

<1994年3月2日受理>別刷請求先: 岩川 和秀
〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川 愛媛大学外科学第1講座

Fig. 1 a: Papillotubular type. Neoplastic mucous secreting cells are fixed to the wall of the mucous nodule (H & E, $\times 160$). b: Mucocellular type. Clusters of tumor cells are floating in the mucous nodule (H & E, $\times 200$).



大きさ(腫瘍の最大径)は分化型腺癌の平均が50mmであったのに対し、粘液癌は71mmと大きく($p < 0.01$)、Dukes分類においては粘液癌はより進行した症例が多くを占めた($p < 0.05$)。PT型とMC型の間では大きな差はなかった(**Table 3**)。

(4) 壁深達度

壁深達度は分化型癌と粘液癌との間に差はなかった(**Table 3**)。

Table 1 Sex and average age of mucinous carcinoma of large intestine

	N	Male	Female	Average age
Diff. type adenoca.	61	39(63.9)	22(36.1)	63.5
Muc. ca.	29	17(58.6)	12(41.4)	65.0
PT type	22	14(63.6)	8(36.4)	68.4
MC type	7	3(42.9)	4(57.1)	54.4

Diff. type adenoca.: well or moderately differentiated adenocarcinoma

Mucinous ca.: mucinous carcinoma

PT type: Papillotubular type

MC type: Mucocellular type

(): %

(5) リンパ節転移

粘液癌はリンパ節転移陽性例が18例(62%)と過半数を占め、分化型癌と比較して有意に高率であった($p < 0.05$)。またMC型はPT型と比較してリンパ節転移陽性が86%と高率であった(**Table 3**)。

(6) リンパ管および静脈侵襲

リンパ管侵襲は分化型癌で31例(51%)、粘液癌で20例(69%)と粘液癌で高率であった。またMC型はPT型に比べて高率であったが、いずれも有意差は認めなかった。

静脈侵襲は粘液癌は分化型腺癌と比較して差を認めなかった。またPT型とMC型の間でも大きな差は認めなかった(**Table 3**)。

(7) 腺腫併存

PT型22例のうち11例(50%)に腺腫が併存しており、そのうち8例はvillous adenomaであり、3例はtubular adenomaであった(**Fig. 2**)。MC型に腺腫成分が並存している例は認められなかった(**Table 4**)。

(8) その他

子宮癌に対し放射線照射13年後に発生した粘液癌を1例認めた。

Table 2 Location of mucinous carcinoma of large intestine

	Cecum, Ascending	Transverse	Descending, Sigmoid	Rectum
Diff. type adenoca.	10(16)	6(10)	21(34)	24(39)
Mucinous ca.	8(28)	3(10)	5(17)	13(45)
PT type	5(23)	3(14)	5(23)	9(41)
MC type	3(43)	0(0)	0(0)	4(57)

(): %

Table 3 Clinicopathological features of mucinous carcinoma of large intestine

	Mucinous carcinoma	Differentiated type adenocarcinoma	PT type	MC type
Tumor size (mm)	p < 0.01			
30~60	9 (31)	37 (74)	8 (36)	1 (14)
60~90	16 (55)	11 (22)	12 (55)	4 (57)
90~	4 (14)	2 (4)	2 (9)	2 (29)
mean	71	50	67	85
Dukes' classification	p < 0.05			
Dukes A	1 (3)	8 (13)	1 (5)	0 (0)
Dukes B	11 (38)	33 (54)	9 (41)	2 (29)
Dukes C	17 (59)	20 (33)	12 (54)	5 (71)
Tumor depth	p < 0.05			
pm	2 (7)	8 (13)	2 (9)	0 (0)
ss	16 (55)	21 (34)	12 (55)	4 (57)
a (a1)	9 (31)	27 (44)	7 (32)	2 (29)
s1 (s1)	2 (7)	5 (8)	1 (4)	1 (14)
Lymphnode metastasis	p < 0.05			
n (-)	11 (38)	40 (66)	10 (45)	1 (14)
n (+)	18 (62)	21 (34)	12 (55)	6 (86)
Lymph vessel invasion				
ly (-)	9 (31)	30 (49)	8 (36)	1 (14)
ly (+)	20 (69)	31 (51)	14 (64)	6 (86)
Vein invasion				
v (-)	24 (83)	54 (89)	19 (86)	5 (71)
v (+)	5 (17)	7 (11)	3 (14)	2 (29)

() : %

Fig. 2 PT type mucinous carcinoma arising at the base of a villous adenoma (H & E, ×80).



考 察

粘液癌は colloid carcinoma あるいは adenocarcinoma muconodulare などとも呼称され、大量に産生された粘液が細胞外に結節を形成し、癌細胞は粘液結節の辺縁に存在するか、粘液中に浮遊する組織像を呈するが、その混在あるいは移行型が認められることもまれではない。Trimpi ら³⁾は粘液癌、印環細胞癌に相当する症例を包括し muroid carcinoma として報告したが、Sundblad ら⁴⁾は印環細胞癌を除いて mucinous carcinoma として報告している。また Simonds ら⁵⁾、Umpleby ら⁶⁾はその特徴的な組織像が標本の60%以上を占める場合にのみ mucinous carcinoma として扱っており、粘液癌の定義は必ずしも一定していない。今回著者らは大腸癌取扱い規約に従って、粘液成分が50%以上を占める場合を粘液癌としたが、Sadahiro ら⁷⁾は粘液成分の面積比率は切片によりかなりばらつきがあるため、従来の最大剖面でのみ判定する方法以外に一定の算定方法で計算し、通常の分化型腺癌と分類された中でも粘液癌が存在し、またその逆も多いことを指摘している。

Table 4 Summary of cases associated with adenomatous component

No.	Age	Sex	Location	Histological type	Dukes	Size (mm)	Depth	n	Adenomatous component
1	68	M	Cecum	PT	A	30	pm	-	villous
2	65	F	Ascending	PT	B	60	s	-	villous
3	63	M	Transverse	PT	B	60	ss	-	villous
4	79	F	Sigmoid	PT	B	80	ss	-	villous
5	64	F	Sigmoid	PT	C	125	ss	+	villous
6	53	F	Sigmoid	PT	C	65	s	+	villous
7	52	M	Rectum	PT	B	60	a1	-	villous
8	71	M	Rectum	PT	C	40	ss	+	villous
9	62	M	Rectum	PT	C	35	a1	+	tubular
10	63	F	Rectum	PT	C	70	s	+	tubular
11	60	M	Rectum	PT	C	80	pm	+	tubular

また粘液癌を組織学的な特徴により弥政ら⁸⁾は分化型と印環型に、三枝奈ら⁹⁾は Fix 型 (FX) と Floating (FL) 型に、Wolfmann¹⁰⁾は extracellular type と intracellular type に分類している。今回著者らは丸山ら¹¹⁾の分類に従ったが、それぞれ前者は PT 型に、後者は MC 型にほぼ相当する。

粘液癌は若年者に多いとされているが⁸⁾¹¹⁾、自験例でも同様の結果であり、中でも MC 型で特に若年者に多い傾向があった。

占居部位では、粘液癌は分化癌腺癌に比較して右側結腸での発生率が高いとされている⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。自験例でも分化型腺癌に比較して右側での頻度が高く、特に MC 型では、大腸の両端にのみ発生しており、相対的にも右側に多かった。

壁深達度では、自験例では m, sm 癌はなく、pm 癌はわずか 2 例で、残り全例が ss 以上であり、大きさも分化型腺癌に比較して約 2cm 大きいことから、粘液癌が速やかに漿膜側に浸潤する傾向が強いことを示している。

粘液癌のリンパ節転移について Sundblad ら⁴⁾は、非粘液癌に比較して有意に高率であったと報告しているが、自験例でも粘液癌の転移陽性率 62% は分化型腺癌の 34% と比較して有意に高率であった。また粘液癌の中でも MC 型の転移陽性率 86% は PT 型の 55% と比較して高率であった。またリンパ管侵襲もほぼ同様の傾向を示したが、静脈侵襲陽性率は 17% と低率であった。

壁深達度とリンパ節転移の両者を反映する Dukes 分類で比較すると、粘液癌は Dukes A は 1 例のみで、Dukes C が 59% を占め、分化型腺癌に比較して有意に

病期の進行した症例が主体を占め、粘液癌の中でも MC 型で Dukes C が多くなっており、諸家の報告と一致する⁸⁾。粘液癌が以上のように局所浸潤傾向が強い理由として、Trimpi³⁾は粘液塊が組織間隙を開き癌細胞の広がりを容易にする可能性を述べ、能見ら¹¹⁾、Pihl ら¹²⁾は粘液が癌細胞と免疫担当細胞との間に介在し、局所の免疫学的宿主抵抗性を減弱させるためであると述べている。

Symonds⁵⁾は粘液癌の 31% に癌に隣接して絨毛腺腫の併存を認め、粘液癌と絨毛腺腫の関連性を指摘し、Sundblad ら⁴⁾は粘液癌の 25% に絨毛腺腫または腺管腺腫の併存を認め、粘液癌と腺腫の関連性を報告している。自験例においても 11 例 (38%) に腺腫の併存を認めており、しかも併存例すべてが PT 型であったことから、粘液癌の中でも特に PT 型が腺腫と密接な関連性を有すると思われる。しかし奥野ら¹³⁾は、粘液癌は漿膜側へ伸展しやすいために、分化型腺癌に比較して癌に隣接した腺腫がより残存しやすい可能性があるとして述べており、分化型腺癌と比較して特に関連性が強いかな否かは今後の検討を要すると思われる。また Castro ら¹⁴⁾は子宮および付属器への放射線照射後発生した大腸癌のうち 58% が粘液癌であったと報告し、Symonds ら⁵⁾は粘液癌 132 例中 5 例に放射線治療の既往を指摘している。自験例においても子宮癌に対して放射線照射 13 年後に発生した粘液癌症例を認めたことから、放射線照射と粘液癌の関連性が示唆される。

以上のように粘液癌は分化型腺癌に比較して、臨床病理学的に局所浸潤傾向が強く、したがって予後も不良であるが¹⁵⁾、組織学的な特徴により臨床病理学的、細胞生物学的にそれぞれ異なった特徴を有しており、予

後を予測するうえで粘液癌亜分類は有用であることが示された。つまりPT型は分化型腺癌に近い性格を有し、MC型はより粘液癌の特徴を強く有していると思われる。

治療法としては、術前に粘液の細胞診を含めできる限り組織診断に努め、組織学的な特徴も考慮に入れて広範なリンパ節郭清と合併切除を含めた積極的な局所の切除が望ましく、局所再発を念頭においた術後の厳重な観察が必要である。

なお、本論文の要旨は第40回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 丸山道生, 森 武生, 高橋 孝ほか: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. 消外 12: 1593-1597, 1989
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第4版, 金原出版, 東京, 1986
- 3) Trimpi HD, Bacon HE: Mucoid carcinoma of the rectum. Cancer 4597-609, 1951
- 4) Sundblad AS, Paz RA: Mucinous carcinoma of the colon and rectum and their relation to polyps. Cancer 50: 2504-2509, 1982
- 5) Symonds DA, Vickery AL: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. Cancer 42: 846-852, 1957
- 6) Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RCN: Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. Br J Surg 72: 715-718, 1985
- 7) Sadahiro S, Ohmura T, Saito T et al: An assessment of the mucinous component in carcinoma of the colon and rectum. Cancer 64: 1113-1116, 1989
- 8) 弥正晋輔, 廣田映吾, 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
- 9) 三枝奈芳紀, 更科広実, 齊藤典男ほか: 大腸粘液癌症例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 26: 847-852, 1993
- 10) Wolfmann EF, Astler VB, Coller FA et al: Mucoid adeno-carcinoma of the colon and rectum. Surgery 42: 846-852, 1957
- 11) 能見伸八郎, 田中承男, 井口公男ほか: 大腸粘液癌の検討. 日消外会誌 15: 1376-1380, 1982
- 12) Pihl E, Nairn RC, Hughes ESR et al: **Mucinous colorectal carcinoma. Immunopathology and prognosis.** Pathology 12: 439-447, 1980
- 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) Castro EB, Rosen PP, Quan SHQ: Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus. Cancer 31: 45-52, 1973
- 15) 廣田映吾, 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

Clinicopathological Study of Mucinous Carcinomas of the Large Intestine

Kazuhide Iwakawa, Takeshi Kadota, Hidenori Kiyochi, Ryoichi Matsuda and Nobuaki Kobayashi
First Department of Surgery, Ehime University School of Medicine

The clinicopathological features of 29 mucinous carcinoma cases of the large intestine were compared with those of 61 cases of differentiated type adenocarcinoma. The incidence of mucinous carcinoma was relatively higher in the right colon than in the left colon and rectum. Mucinous carcinomas were more likely to invade the surrounding tissue. The mean tumor size ($p<0.01$), Duke's classification ($p<0.05$) and lymph node involvement ($p<0.05$) were significantly different between mucinous carcinomas and differentiated type adenocarcinomas. The mucinous carcinomas were classified into two groups, papillotubular (PT) type and mucocellular (MC) type, according to their histological characteristics. Twenty two cases of the MC type were more common in younger patients, and it was characterized by deep invasion, lymph node metastasis and lymphatic vessel invasion. One-half of the PT type carcinomas were associated with adenomas, especially villous type adenomas. These results suggest that wide lymph node dissection and aggressive local resection for mucinous carcinomas, particularly of the MC type, are necessary, and that special attention should be paid to the histological subtype.

Reprint requests: Kazuhide Iwakawa First Department of Surgery, Ehime University School of Medicine
Shitsukawa, Onsegun, Ehime, 791-02 JAPAN