

## 大腸癌原発巣における組織型の混在とリンパ節転移の関連

秋田大学医学部第1外科

小棚木 均 吉岡 年明 相沢 修  
斉藤 由理 武藤 理 小山 研二

進行大腸癌330例を対象に、原発巣にどのような組織型が混在した場合にリンパ節転移頻度が高いのかを求め、また、組織型個々のリンパ節転移頻度を原発巣でのその組織型の多寡に応じて求めることから、組織型の混在がリンパ節転移頻度に及ぼす影響を解析した。組織型の組み合わせ別リンパ節転移頻度は、従組織型として低分化腺癌が混在した場合にのみ、組織多様性のない癌より有意に高率だった(73%vs. 48%;  $p < 0.05$ )。しかし、低分化腺癌や粘液癌が従組織型の場合、それら組織型をリンパ節内に認める頻度は23%、16%と低く、他の従組織型や主組織型を多く認めた。従組織型として低分化腺癌が混在するような原発巣の環境がリンパ節転移促進に重要であり、今後、原発巣の酸素濃度、pH、周囲組織の影響など低分化腺癌が混在する環境の具体的解析が重要と思われた。

**Key words:** colorectal cancer, lymph node metastasis, histomorphological heterogeneity

### はじめに

大腸癌の原発巣に、複数の組織型を認める(組織多様性(+))癌ではそれを認めない(組織多様性(-))癌よりリンパ節転移頻度が高いとされる<sup>1)2)</sup>。白水<sup>3)</sup>は、その原因は組織多様性(+))癌に混在した低分化腺癌や粘液癌細胞が、たとえ量的に少なくとも転移を来すためと推測している。また、Carr<sup>4)</sup>は原発巣のinvasive frontにある低分化腺癌がリンパ節転移に関与すると述べている。しかし、低分化腺癌や粘液癌が混在した場合に、それらが混在しない場合よりどの程度リンパ節転移頻度が高いのかについての報告はないようである。そこで、我々は低分化腺癌や粘液癌の混在を含めて、大腸癌の原発巣にどのような組織型が混在した場合に、リンパ節転移頻度が上昇するのかを検討した。

また、我々<sup>5)</sup>はリンパ節に転移した組織型がリンパ節内で組織型を変えることはなく、リンパ節転移巣の組織型はいずれも原発巣から転移したものと考えられることを報告した。それゆえ、原発巣に混在する組織型と同じ組織型をリンパ節転移巣に認める頻度から個々の組織型のリンパ節転移頻度が求まると推定した。そこで、原発巣の各組織型が量的に少ない場合にどの程度リンパ節転移するのかを知る目的で、原発巣

に占める割合に応じた個々の組織型のリンパ節転移頻度を求めて比較した。そして、それらの結果より、原発巣における組織型の混在がリンパ節転移頻度に及ぼす影響を解析した。

### 対象と方法

1978年から1990年までに当科で切除されたDukes' A症例を除く進行大腸癌330例を対象にした。

組織型混在(多様性)の判定は、大腸癌原発巣および転移リンパ節の最大割面で作成されたHematoxylin-eosin染色切片を鏡検し、優勢を占める組織像(主組織型)に比べて細胞学的あるいは構造的に異なる組織像(従組織型)が40倍視野の全体を占めた場合に組織多様性(+)と判定した<sup>2)</sup>。従組織型がなかったり、あるいは、あっても前述の広がりがない場合には組織多様性(-)とした。組織型をはじめとする臨床病理学的所見の判定は、大腸癌取扱規約<sup>6)</sup>に従った。

以上の判定方法にて、①原発巣の主組織型と従組織型の組み合わせによるリンパ節転移頻度(リンパ節に癌を認める頻度で、その組織型は問わない)を求めて、組織多様性(-)癌よりリンパ節転移頻度が有意に上昇する組織型の組み合わせを検討した。なお、従組織型が複数の例では、各従組織型と主組織型の組み合わせを1例として重複させて検討した。さらに、②原発巣と同じ組織型を転移リンパ節に認める頻度を組織多様性(-)癌、多様性(+)癌では主従組織型の別に求めて、個々の組織型が従組織型の場合のリンパ節転

<1995年9月13日受理>別刷請求先:小棚木 均  
〒010 秋田市本道1-1-1 秋田大学医学部第1外科

**Table 1** Number of patients with regard to the histologic types both in primary cancer and metastatic nodes

Histologic type of primary cancer ; (subpopulation)		Histologic type in metastatic nodes
Major	Minor	
well (101)	— (50) mod (14) por (2) muc (28) mod + por (2) mod + muc (3) por + muc (1) mod + por + muc (1)	well (17) well (1), mod (3), well + mod (2) — well (4), well + muc (1) well (1), mod (1) mod (1), mod + muc (2) — well + muc (1)
mod (186)	— (115) well (34) por (8) muc (9) well + por (4) well + muc (13) well + por + muc (2) por + muc (1)	mod (57) well (1), mod (14), well + mod (5) mod (5), por (2), mod + por (2) mod (3), muc (1), mod + muc (2) well (1), well + mod (1) well (1), mod (3), well + mod (1), well + muc (3) mod + por (1) por (1)
por (18)	— (8) well (1) mod (6) muc (1) mod + muc (1) muc + sig (1)	por (6) — por (2), mod + por (2) por (1) mod + por (1) por (1)
muc (25)	— (8) well (12) mod (2) sig (2) por + sig (1)	muc (6) muc (4), well + muc (1) muc (1), mod + muc (1) sig (2) muc + sig (1)

( ) : number of cases

**Table 2** Lymph node metastatic rate with regard to the histologic types within primary cancer

Major histologic type	Cases of one histologic type	Cases of mixed histologic types ; minor histologic type				
		well	mod	por	muc	sig
well	17/50 (34)	—	12/20 (60)	3/6 (50)	9/33 (27)	0/0
mod	57/115 (50) <sup>a</sup>	31/53 (58)	—	12/15 (80) <sup>b</sup>	16/25 (64)	0/0
por	6/8 (75)	0/1 (0)	5/7 (71)	—	3/3 (100)	1/1 (100)
muc	6/8 (75)	5/12 (33)	2/2 (100)	1/1 (100)	—	3/3 (100)
sig	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	—
Total	86/181 (48) <sup>b</sup>	36/66 (55)	19/29 (66)	16/22 (73) <sup>b</sup>	28/61 (46)	4/4 (100)

cases with nodal metastasis/cases (%) ; a-a, b-b : p &lt; 0.05

移頻度を検討した。

リンパ節転移頻度の差の統計学的有意差検定は  $\chi^2$  検定で行い、危険率 5% 以下を有意差ありとした。

### 結 果

対象の330例中149例 (45%) の原発巣が組織多様性 (+) だった (Table 1)。また、リンパ節転移例は166例 (50%) だった。組織多様性の有無別リンパ節転移頻度は、多様性 (-) 癌181例中86例 (48%)、多様性 (+) 癌149例中80例 (53%) と多様性 (+) 癌で高率

だったが、有意差はなかった。

1. 混在する組織型の組み合わせ別リンパ節転移頻度

原発巣の組織型の組み合わせ別リンパ節転移頻度を検討した結果、高分化腺癌が主組織型の場合、組織多様性 (-) 例のリンパ節転移頻度は50例中17例34%だったが、従組織型として中分化腺癌が混在した場合、リンパ節にどちらかの癌を認める頻度は20例中12例60%だった (Table 2)。同様に、低分化腺癌が混在した場

**Table 3** The coincidence rate of histologic type between primary cancer and nodal metastatic lesion with regard to the volume within primary cancer

Histologic type	Cases of one histologic type	Cases of mixed histologic types		p-value
		Subpopulation of histologic type		
		major	minor	
well	17/50(34)	10/51(20)	14/66(21)	N.S.
mod	57/115(50)	37/71(52)	13/29(45)	N.S.
por	6/8(75)	7/10(70)*	5/22(23)*	<0.05
muc	6/8(75)	8/17(47)*	10/61(16)*	<0.05

cases where histologic type is coincident/cases(%)

合の転移頻度は50%だった。リンパ節転移頻度は、多様性(-)例より中分化腺癌や低分化腺癌が混在した場合に上昇したが、有意差はなかった。粘液癌の混在による転移頻度の上昇はなかった。中分化腺癌が主組織型の例では、多様性(-)例のリンパ節転移頻度50%に比べて従組織型として低分化腺癌が混在した場合の転移頻度が80%と有意に上昇した( $p < 0.05$ )。中分化腺癌に高分化腺癌や粘液癌が混在した場合の転移頻度は多様性(-)例のそれより高率だったが有意差はなかった。低分化腺癌や粘液癌が主組織型の例では、例数が少ないために検定できなかったが、総じてリンパ節転移頻度が高率であるものの組織多様性の有無や従組織型の違いによる差はなかった。印環細胞癌が主組織型の例は今回の対象になかった。主組織型を考慮しない従組織型ごとのリンパ節転移頻度をみると、組織多様性(-)例の48%に比べて、低分化腺癌が従組織型の場合にのみ22例中16例73%と有意に上昇した( $p < 0.05$ )。

## 2. 原発巣の組織型を転移リンパ節に認める頻度

原発巣と同じ組織型をリンパ節転移巣に認める頻度を、組織多様性(-)例と多様性(+)例では主従組織型の別に求めた(Table 3)。高分化腺癌が原発巣に多様性(-)として存在した場合、リンパ節転移巣に高分化腺癌を認める頻度は50例中17例34%だった。高分化腺癌が多様性(+)の主組織型と従組織型の場合、リンパ節転移巣に高分化腺癌を認める頻度は20%、21%と同率であり、多様性(-)例の頻度より低率だったが有意差はなかった。中分化腺癌では、組織多様性(-)例、多様性(+)例の主組織型および従組織型のおおのおおの場合、リンパ節転移巣に中分化腺癌を認め

る頻度は50%、52%、45%であり、3群間に有意差はなかった。これに対して、低分化腺癌や粘液癌では、それらが組織多様性(+)で従組織型の場合、リンパ節に低分化腺癌や粘液癌を認める頻度はそれらが主組織型である場合に比べて有意に低かった。すなわち、組織型別のリンパ節転移頻度は高分化腺癌や中分化腺癌では原発巣での多寡によらずほぼ一定だが、低分化腺癌や粘液癌では原発巣に占める割合が少ないとリンパ節転移頻度は低下した。なお、印環細胞癌が従組織型の4例中、リンパ節転移巣に印環細胞癌を認めた例は3例だった。

## 考 察

大腸癌の原発巣に低分化腺癌や粘液癌が混在すると、それが混在しない場合よりリンパ節転移頻度が上昇すると言われてきたがこれを証明する報告は見当たらない。ただ、Carrら<sup>3)</sup>は、morphometricな研究手段を用いてinvasive frontにある低分化腺癌がはじめにリンパ節のsubcapsular sinusに転移して、それから臨床的に認められる転移巣を形成するとしている。また、白水ら<sup>1)</sup>も、粘液癌や印環細胞癌が従組織型ながらリンパ節転移した2例を呈示し、分化度の低い癌では浸潤性が高く、既存の間質を破壊しながら発育するために、たとえ従組織型であってもリンパ節転移しやすいと推測している。しかし、原発巣では、高分化腺癌が深達度を増し、進展してから低分化腺癌が認められてくるものが多く<sup>7)</sup>、また、リンパ節転移巣に高分化腺癌のみを認めることも多い。彼らが述べるように、低分化腺癌が転移した後にリンパ節内で高分化腺癌が形成されることがあるのか、あるとしてもその頻度が高いのかなどの検討を要すると思われる。

今回我々は、原発巣にどのような組織型が混在した場合にリンパ節転移頻度が高いのかを検討し、さらに、組織型別のリンパ節転移頻度を原発巣での多寡に応じて求めて、組織型の混在がリンパ節転移頻度に及ぼす影響を解析した。原発巣での各組織型の組み合わせ別リンパ節転移頻度を求めた結果、従組織型として低分化腺癌が混在した場合にのみリンパ節に癌の転移を認める頻度が、多様性(-)癌より有意に高かった。しかし、このときリンパ節に低分化腺癌を認める頻度は低く、他の組織型の転移が多かった。一般的に、低分化腺癌は浸潤性が高く、リンパ管侵襲や破壊を起こしやすいとされる。このリンパ管破壊部より低分化腺癌のみならず他の組織型もリンパ管侵入するが、細胞表面接着因子などの関連で他の組織型、特に中分化腺癌

がより多くリンパ節で着床、増殖するために今回の結果となったのではないかと推測される。いずれにせよ、原発巣に従組織型として低分化腺癌が混在することが他の組織型のリンパ節転移を促すと推測された。組織多様性は、癌細胞の phenotype が酸素分圧や pH, その他の微小環境の変化で修飾を受けて発現し、癌の発育と進行につれて増幅あるいは選択されて組織学的に認められると考えられる<sup>8)~11)</sup>。しかし、いかなる要因や修飾が個々の組織型の発現と進展に関与するかの検討はない。今後、低分化腺癌の発現に関与する要因を求めることが重要な研究課題になると思われる。

これまで臨床的に大腸癌のリンパ節転移頻度を論じる場合、原発巣の組織多様性やリンパ節転移巣の組織型を考慮することなく、たとえ従組織型がリンパ節転移巣に認められても主組織型のリンパ節転移として論じられていた。低分化腺癌や粘液癌のリンパ節転移頻度が、その他の組織型に比べて高率であったり、同率であったりと報告によりばらつきがある<sup>7)2)~17)</sup>。このような組織型では原発巣に占める割合に応じてリンパ節転移頻度が異なるとの今回の結果は、上記のばらつきを説明すると思われる。今後、大腸癌では、原発巣に占める各組織型の割合を考慮したリンパ節転移頻度の検討が望まれる。

以上、大腸癌原発巣における組織多様性の有無や組織型の組み合わせ、さらに各組織型の多寡を求めることは、大腸癌のリンパ節転移の検討に必須と考えられた。

#### 文 献

- 1) 白水和雄, 磯本浩晴, 諸富立寿ほか: 大腸癌における組織形態学的多様性の意義. 日本大腸肛門病学会誌 45: 855-862, 1992
- 2) Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y et al: The clinical significance of regional variations in histologic differentiation within carcinoma of the colorectum. Surg Today 23: 407-411, 1993
- 3) Carr I, Levy MB, Watson P: The invasive edge: invasion in colorectal cancer. Clin Exp Metastasis 4: 129-139, 1986
- 4) Watson PH, Carr I: A morphometric study of invasion and metastasis in human colorectal carcinoma. Clin Exp Metastasis 5: 311-319, 1987
- 5) 小棚木均, 成澤富雄: 大腸癌リンパ節転移巣の組織型多様性の意義. 消化器癌 5: 51-55, 1995
- 6) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1994
- 7) 平井一郎, 池田栄一, 飯澤 肇ほか: 大腸低分化腺癌, 印環細胞癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 28: 805-812, 1995
- 8) Calabresi P, Dexter DL, Heppner GH: Clinical and pharmacological implications of cancer cell differentiation and heterogeneity. Biochem Pharmacol 28: 1933-1941, 1979
- 9) Hart IR, Fidler IJ: The implications of tumor heterogeneity for studies on the biology and therapy of cancer metastasis. Biochem Biophys Acta 651: 37-50, 1981
- 10) Woodruff MFA: Cellular heterogeneity in tumors. Br J Cancer 47: 589-594, 1983
- 11) Heppner GH: Tumor heterogeneity. Cancer Res 44: 2259-2265, 1984
- 12) 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
- 13) 弥政晋輔, 廣田英五, 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
- 14) 鈴木章一, 関根 毅, 須田雍夫ほか: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 22: 2666-2670, 1989
- 15) 裏川公章, 山口俊昌, 中本光春ほか: 大腸低分化型癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病学会誌 44: 111-115, 1991
- 16) 神野正博, 坂本浩也, 月岡雄治ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病学会誌 45: 244-247, 1992
- 17) 金川泰一朗, 岡島邦雄, 水谷 均ほか: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病学会誌 45: 837-842, 1992

**The Influence of Mixed Histologic Type within a Primary Colorectal  
Cancer on Lymph Node Metastasis**

Hitoshi Katanagi, Toshiaki Yoshioka, Osamu Aizawa, Yuri Saito,  
Osamu Muto and Kenji Koyama  
First Department of Surgery, Akita University School of Medicine

This study, which included 330 cases of advanced colorectal cancer, assessed the effects of mixed histologic types within primary cancer on the lymph node metastatic rate. We investigated the histologic type contained in primary cancer with a high lymph node metastatic rate, and the nodal metastatic rates of each histologic type depending on their volume within primary cancer. Cancer which contained a poorly differentiated histologic type as a minor subpopulation within the primary cancer (73%) had a significantly higher nodal metastatic rate than cancer without mixed histologic types (48%) ( $p < 0.05$ ). When primary cancer contained the poorly differentiated or mucinous histologic type as a minor subpopulation, the nodal metastatic lesion usually contained the histologic type of a major subpopulation and seldom contained the poorly differentiated (23%) or mucinous (16%) histologic type. From these results, it was considered that the condition which promotes the development of the poorly differentiated histologic type within a primary cancer is important in lymph node metastasis in cancer with mixed histologic types.

**Reprint requests:** Hitoshi Katanagi First Department of Surgery, Akita University School of Medicine  
1-1-1 Hondo, Akita, 010 JAPAN

---