

## 4型(びまん浸潤型)大腸癌の臨床病理学的検討

国立大阪病院外科

黒川 幸典 吉川 宣輝 三嶋 秀行 藤谷 和正  
辛 栄成 沢村 敏郎 西庄 勇 蓮池 康德  
小林 研二 辻仲 利政

過去34年間に当科で切除された4型大腸癌15例の臨床病理学的特徴について、4型を除く全大腸癌2,912例と比較検討した。平均年齢は54.5歳、初発症状は便秘、腹痛が多かった。腫瘍最大径の平均値は9.5cmと一般大腸癌よりも有意に大きく、深達度は全例ss(al)以上で、また腹膜転移陽性は33.3%、リンパ節転移陽性は93.3%と、一般大腸癌よりもP, n因子の陽性率が有意に高く、低分化腺癌の割合も53.3%と有意に高かった。予後は極めて不良であり、術後8か月目で無再発生存中の1症例を除いた14例の3年生存率は7.1%、全例が4年以内に原病死した。吉川分類によるscirrhus typeの予後は他のtypeよりも有意に良好であり、Coxの比例ハザードモデルによる単変量・多変量解析でも吉川分類が有意な予後規定因子であった。

### はじめに

大腸癌の肉眼的分類は大腸癌取扱い規約<sup>1)</sup>によると6つに分けられ、びまん浸潤型は4型と表現される。従来linitis plasticaあるいはBorrmann IV型として報告されてきたもののほとんどがこれに含まれている。4型癌は、胃癌では全体の5~10%を占めるとされているが、大腸癌では非常にまれであり、大腸癌研究会<sup>2)</sup>による1990年の全国集計では5,689例中56例(1.0%)であった。今回我々は、1965年より1998年までの34年間に当科で切除された全大腸癌2,927例のうち、肉眼的に4型を呈した15例と4型を除く2,912例とを比較して、その臨床病理学的特徴について検討した。なお、臨床病理学的記述は大腸癌取扱い規約によった。

### 対象と方法

1965年より1998年までに当科で切除された大腸癌2,927例のうち、4型を呈した症例は15例存在した(Table 1)。これらの症例を一般大腸癌と対比するために4型を除く全2,912例を対照群として選び、 $\chi^2$ 検定もしくはt検定を用いて臨床病理学的事項を比較検討した。なお、対照群における各項目の集計は記録の完全なものを対象とした。また、吉川<sup>3)</sup>、笹井<sup>4)</sup>の4型大腸癌の分類(以下、吉川分類と略記)に従って3タイプに分類し、それぞれの累積生存率をKaplan-Meier法で

算出し、Logrank法を用いて有意差検定を行った。さらに、予後因子として重要と考えられる7因子を用いて、Coxの比例ハザードモデルによる単変量解析を行い、これで有意差が得られた因子もしくは境界領域の因子に関しては多変量解析を行った。いずれの検定においても危険率 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定し、統計解析ソフトはStatView-J 5.0を使用した。

### 結 果

4型大腸癌15例(type4 group)と対照群2,912例(control group)の比較検定の結果をTable 2に示した。この結果より、4型大腸癌の臨床病理学的特徴として次のように挙げられる。

#### 1. 年齢, 性別

年齢は23~69歳、平均54.5歳であり、対照群の平均年齢60.2歳に比べて5.7歳若いものの有意差を認めなかった。男女比は1.1:1であり、対照群(1.6:1)と有意差を認めなかった。

#### 2. 初発症状

便秘と腹痛がそれぞれ4例(26.7%)ずつで、下血が2例(13.3%)、頻度、下痢、肛門痛がそれぞれ1例(6.7%)ずつであった。

#### 3. 占居部位

主たる占居部位は、直腸6例(40.0%)、S状結腸5例(33.3%)、その他の部位4例(26.7%)であった。対照群は直腸46.6%、S状結腸24.3%、その他の部位29.1%であり、いずれも有意差を認めなかった。

Table 1 Clinicopathological characteristics of 15 resected cases of type 4( diffuse infiltrative type )colorectal cancer

case	age	sex	symptom	location	depth	Px	Hx	nx	stage	curability	histology	pathologic type*	prognosis
55	69	F	abdominal pain	A	se	0	0	2	IIIb	B	por	muconodular	dead (3M)
69	49	F	constipation	C	ss	0	0	1	IIIa	A	sig	scirrhous	dead (21M)
49	23	F	constipation	S	se	0	2	1	IV	C	mod	lymphangiosis	dead (5M)
23	64	M	unknown	T	se	0	0	2	IIIb	A	por	scirrhous	dead (44M)
64	55	M	abdominal pain	Rb	ai	0	0	3	IIIb	B	por	lymphangiosis	dead (8M)
55	65	M	hematochezia	S	si	2	0	3	IV	B	muc	muconodular	dead (30M)
65	38	M	anal pain	Rb	a2	1	0	3	IV	B	mod	lymphangiosis	dead (14M)
38	55	M	constipation	S	se	0	0	3	IIIb	A	por	scirrhous	dead (31M)
55	55	F	unknown	Rb	ai	0	0	0	IIIa	C	por	scirrhous	dead (19M)
55	57	M	abdominal pain	S	se	2	0	3	IV	C	por	scirrhous	dead (9M)
57	52	F	diarrhea	Rs	se	0	0	4	IV	C	mod	lymphangiosis	dead (6M)
52	68	F	abdominal pain	D	si	1	3	4	IV	C	por	lymphangiosis	dead (3M)
68	50	F	hematochezia	Rb	a1	0	0	4	IV	B	mod	lymphangiosis	dead (3M)
50	62	M	frequent bowel	S	si	1	0	3	IV	C	por	muconodular	dead (7M)
62		M	constipation	Rs	ss	0	1	3	IV	B	mod	lymphangiosis	alive (8M)

\* Kikkawa classification

4. 大きさ

腫瘍の最大径は2.5~18cm,平均9.5cmであり,対照群(平均4.5cm)に比べ有意に大きかった(p<0.0001).

5. 深達度

深達度 m~mp の症例はなく, se(a1)3例(20.0%), se(a2)7例(46.7%), si(ai)5例(33.3%)であった. 対照群は ss(a1)34.2%, se(a2)27.4%, si(ai)8.6%であり,2群間に有意差を認めた(p=0.0178).

5. P, H, n 因子

腹膜転移陽性が5例(33.3%),肝転移陽性が3例(20.0%),リンパ節転移陽性が14例(93.3%),なかでも3群以上のリンパ節転移陽性は10例(66.7%)存在した. 対照群は腹膜転移陽性5.7%,肝転移陽性13.4%,リンパ節転移陽性41.2%であり,P因子とN因子において2群間に有意差を認めた(それぞれp=0.0013,p<0.0001).

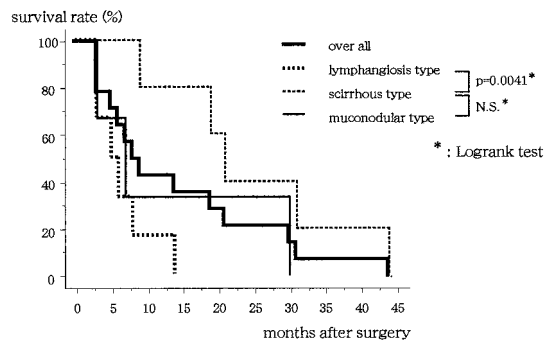
6. 進行度,根治度

stage I~II の症例はなく, stage IIIa が2例(13.3%), stage IIIb が4例(26.7%), stage IV が9例(60.0%),また根治度 A は3例(20.0%), B は6例(40.0%), C は6例(40.0%)であった. 対照群は stage IIIa が20.4%, stage IIIb が11.1%, stage IV が15.1%であり,進行度において2群間に有意差を認めた(p=0.0273).

7. 病理組織学的分類

中分化腺癌5例(33.3%),低分化腺癌8例(53.3%),粘液癌1例(6.7%),印環細胞癌1例(6.7%)であった.

Fig. 1 Cumulative survival curves of various pathological types in type 4 colorectal cancer (Kaplan-Meier method)



対照群は中分化腺癌40.9%,低分化腺癌3.3%,粘液癌5.0%,印環細胞癌0.2%であり,2群間に有意差を認めた(p<0.0001).また,吉川分類における lymphangiosis type は7例,scirrhous type は5例,muconodular type は3例であった.

8. 予後

術後8か月目の現在,無再発生存中の1例(Table 1の症例⑮)を用いた14例の1年生存率は42.9%,3年生存率は7.1%であり,4年以上生存した例はなかった.吉川分類別の生存期間中央値は,lymphangiosis type が6か月,scirrhous type が21か月,muconodular type が7か月であった.scirrhous type の予後と lymphangiosis type の予後との間には有意差を認めた(p=

Table 2 Comparison of patient characteristics between type 4 group and control group

	type 4 group	control group	p value
number	15	2912	
age ( y.o. )	54.5 ± 11.9	60.2 ± 11.5	N.S.*
male/female	1.1/1	1.6/1	N.S.**
location			N.S.**
rectum	6 ( 40.0% )	1,296 ( 46.6% )	
sigmoid colon	5 ( 33.3% )	676 ( 24.3% )	
other colons	4 ( 26.7% )	809 ( 29.1% )	
tumor size ( cm )	9.5 ± 4.5	4.5 ± 2.1	p<0.0001*
depth of invasion			p=0.0178**
ss ( a1 )	3 ( 20.0% )	917 ( 34.2% )	
se ( a2 )	7 ( 46.7% )	735 ( 27.4% )	
si ( ai )	5 ( 33.3% )	231 ( 8.6% )	
peritoneal dissemination			p=0.0013**
P ( - )	10 ( 66.7% )	2,083 ( 94.3% )	
P ( + )	5 ( 33.3% )	127 ( 5.7% )	
hepatic metastasis			N.S.**
H ( - )	12 ( 80.0% )	1,896 ( 86.6% )	
H ( + )	3 ( 20.0% )	294 ( 13.4% )	
lymph node metastasis			p<0.0001**
n ( - )	1 ( 6.7% )	1,523 ( 58.8% )	
n1 ( + ) , n2 ( + )	4 ( 26.7% )	918 ( 35.5% )	
n3 ( + ) , n4 ( + )	10 ( 66.7% )	147 ( 5.7% )	
stage			p=0.0273**
IIIa	2 ( 13.3% )	565 ( 20.4% )	
IIIb	4 ( 26.7% )	308 ( 11.1% )	
IV	9 ( 60.0% )	416 ( 15.1% )	
histopathology			p<0.0001**
mod	5 ( 33.3% )	1,103 ( 40.9% )	
por	8 ( 53.3% )	89 ( 3.3% )	
muc, sig	2 ( 13.3% )	140 ( 5.2% )	

\*: t-test \*\* :  $\chi^2$  test

0.0041 ( Fig . 1 ) .

また、重要な予後因子と考えられる7因子を用いて単変量解析を行ったところ、吉川分類での scirrhous type に対する lymphangiosis type+muconodular type の p 値は0.0299と有意差を認めた。さらに、肝転移陰性に対する肝転移陽性の p 値は0.0565と境界領域を示した( Table 3 ) .そこでこの2因子を用いて多変量解析を行ったところ、吉川分類での scirrhous type に対する lymphangiosis type+muconodular type の p 値は0.0473と有意であり、ハザード比は4.087であった( Table 4 ) . 以上より4型大腸癌の独立した予後因子として、病理組織学的進展形式(吉川分類 Fig. 2)が最も

重要な因子であった。

## 考 察

4型(びまん浸潤型)大腸癌は1951年 Laufman ら<sup>5)</sup>によって「linitis plastica」として初めて報告され、本邦では1976年山本ら<sup>6)</sup>の報告以来、興味ある症例として諸家により報告されている<sup>7)-9)</sup>。また、吉川らは4型大腸癌を病理組織学的所見により3タイプに分類している。すなわち、分化型腺癌の周囲へ広範に癌性リンパ管炎がみられるものを lymphangiosis type、低分化腺癌や印環細胞癌が間質の強い線維化を伴いながら浸潤するものを scirrhous type、粘液癌が結節を作りながら周囲に浸潤しリンパ管炎や間質の線維化を伴わないもの

Table 3 Univariate analysis of prognosis in type 4 colorectal cancer by Cox's proportional hazard model

prognostic factors	category	p value
peritoneal dissemination	-	0.6260
	+	
liver metastasis	-	0.0565
	+	
lymph node metastasis	-	0.8803
	+	
stage	IIIa, IIIb	0.0950
	IV	
curability	A, B	0.0863
	C	
histopathology	mod	0.0921
	por, sig, muc	
Kikkawa classification*	scir	0.0299
	lymp, muco	

\*scir : scirrhus type

lymp : lymphangiosis type

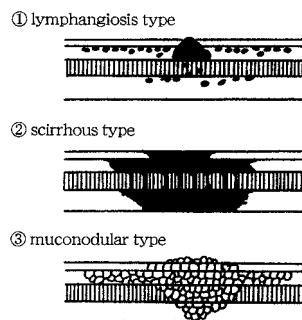
muco: muconodular type

Table 4 Multivariate analysis of two prognostic factors in type 4 colorectal cancer by Cox's proportional hazard model

prognostic factors	category	p value	hazard ratio
liver metastasis	-	0.1333	4.558
	+		
Kikkawa classification	scir	0.0473	4.087
	lymp, muco		

を muconodular type としている (Fig. 2). 国立大阪病院での 4 型大腸癌の頻度は 2,927 例中 15 例 0.5% であり, また, 小池ら<sup>10)</sup>による都立駒込病院の統計でも, 935 例中 7 例 0.7% と大腸癌の中では非常にまれな肉眼型である. 今回の臨床病理学的検討結果をまとめると, 4 型大腸癌は一般大腸癌よりもやや若年発症で, 初発症状としては便秘・腹痛が多く下血・血便はまれであった. これは 4 型大腸癌が潰瘍形成をほとんど伴わず腫瘍出血が起こらないためと考えられた. 腫瘍最大径は一般大腸癌よりも有意に大きく, 深達度も全例が ss (a1) 以上で, si (ai) の割合が有意に高かった. 4 型大腸癌の深達度が進んでいる理由としては, 下血, 血便といった腫瘍出血による臨床症状が現れにくいこと, 健康診断などのスクリーニング検査では発見できずに

Fig. 2 Schematic illustration of three pathologic types of type 4 colorectal cancer according to the Kikkawa classification



診断が遅れるためであろう. また, 4 型大腸癌は一般大腸癌よりも P 因子と N 因子の陽性率が有意に高く, stage IV の割合も有意に高かった. 病理組織学的分類でも低分化腺癌の割合が 53.3% と一般大腸癌 (3.3%) に比べて有意に高いことから, 4 型大腸癌の悪性度が非常に高いことが理解できる.

Bonello ら<sup>11)</sup>の報告にもあるように, 4 型大腸癌の予後は極めて悪い. 自験例での最長生存期間は 3 年 8 か月であり, 諸家の報告でも, 長期生存した症例はほとんど無い. これは明らかに手術施行時にかなり進行した状態であるために手術の根治性が低くなるからである. しかしその中でも, 吉川分類における scirrhus type は他の 2 type よりも良好な予後が得られており, 単変量および多変量解析でも有意差が認められた. scirrhus type は, 間質の強い線維化を伴うために最も早く狭窄症状が現れる. したがって, 他の 2 type と比べると手術時の進行度は低く, より根治的な手術を行えることが多かったと思われる. 一方, lymphangiosis type や muconodular type は, 高度なリンパ管侵襲を伴った分化型の癌や粘液癌が粘膜下層をはうように広く浸潤するなど, 特殊な進展形式をとった結果として肉眼的に 4 型を呈したものがほとんどである. したがって, 狭窄症状が現れるのが非常に遅くなり, 多くの症例が非根治的手術に終わってしまう. また, その他の予後因子における単変量解析の結果をみると, 肝転移, 根治度, 病理組織学的分化度, 進行度の 4 因子は p 値が 0.1 未満であり, 総数が 15 と少ないことから考えるとこれらの因子は予後に影響を与えていると考えられる. 一方, 腹膜転移とリンパ節転移に関しては予後にほとんど関与していないという結果であった.

大腸の 4 型癌は胃の 4 型癌と比べて, 病理組織学的

に異なった特徴を有しているものの、予後が極めて不良という点では類似している。諸家の報告によると、4型大腸癌では遠隔転移よりもむしろ癌性腹膜炎や後腹膜浸潤による腎不全などで死亡することが多い。5FUが比較的有効であったという報告<sup>12)</sup>もわずかながらあるものの、術後の補助療法として有効とされる治療法は現在のところほとんど報告されていない。しかし、過去の経験からも標準的な術後補助化学療法では不十分なことは明らかであり、より強力な補助療法を追加すべきと考えられた。

#### 文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約 第6版 金原出版，東京，1998
- 2) 大腸癌研究会：全国大腸癌登録調査報告第16号，1990年度症例。大腸癌研究会事務局，大阪，1998，p7
- 3) 吉川宣輝，河原 勉，倉田明彦ほか：肉眼的分類からみた胃癌と大腸癌の比較。癌の臨 34：773 776，1988
- 4) 笹井 平，吉川宣輝，元村和由ほか：びまん浸潤型大腸癌の病理学的検討。日本大腸肛門病会誌 38：129 135，1985
- 5) Laufman H, Saphir O：Primary linitis plastica type of carcinoma of the colon. Arch Surg 62：79 91，1951
- 6) 山本恵一，宮下 徹，深谷月泉ほか：壁内浸潤様式よりみた特異性。直腸(大腸)のいわゆる linitis plastica について。日本大腸肛門病会誌 29：235，1976
- 7) 宮田知幸，林 勝知，林 昌俊ほか：びまん浸潤型大腸癌の5例。日本大腸肛門病会誌 46：895 899，1993
- 8) 保田尚邦，渋谷三喜，角田明良ほか：原発性びまん浸潤型大腸癌の6例。日臨外会誌 60：469 472，1999
- 9) 山元隆文，松元 淳，吉田愛知ほか：特異なリンパ管侵襲を認めた上行結腸原発びまん浸潤型大腸癌の1例。日消病会誌 96：846 850，1999
- 10) 小池盛雄，滝沢登一郎，船田顕信ほか：びまん浸潤型大腸癌の病理。胃と腸 23：609 615，1988
- 11) Bonello JC, Quan SHQ, Sternberg SS：Primary linitis plastica of the rectum. Dis Colon Rectum 22：337 342，1980
- 12) Sizer JS, Frederick PL, Osborne MP：Primary linitis plastica of the colon：report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 10：339 343，1967

### Clinicopathological Study of Type 4 ( Diffuse Infiltrative Type ) Colorectal Cancer

Yukinori Kurokawa, Nobuteru Kikkawa, Hideyuki Mishima, Kazumasa Fujitani,  
Eisei Shin, Toshiro Sawamura, Isamu Nishisho, Yasunori Hasuiki,  
Kenji Kobayashi and Toshimasa Tsujinaka  
Department of Surgery, Osaka National Hospital

Clinicopathological characteristics of type 4( diffuse infiltrative type )colorectal cancer( n=15 )were compared to those of other types of colorectal cancer ( n=2,912 ) resected during the last 34 years. The mean age of type 4 cancer patients was 54.5 year-old, and the most common first symptoms were constipation and abdominal pain. The average diameter of type 4 tumors was 9.5cm, that was significantly larger than that in other types. The depth of type 4 tumors unexceptionally reached to the subserosa or deeper layer. The rates of peritoneal dissemination, lymph node metastasis and poorly differentiated type were 33.3% ,93.3% and 53.3 % respectively, those were significantly higher than those in other types. The prognosis of type 4 cancer was extremely poor, because the 3 year survival rate of 14 cases except the last case was 7.1% , and all 14 cases died of original disease within 4 years. The cases of scirrhous type had the best prognosis among the 3 types according to the Kikkawa classification. When univariate and multivariate analyses were carried out, the Kikkawa classification was the significant prognostic factor of type 4 cancer.

Key words：diffuse infiltrative colorectal cancer, primary linitis plastica type, scirrhous type

[ Jpn J Gastroenterol Surg 33：176 180, 2000 ]

Reprint requests：Yukinori Kurokawa Department of Surgery, Osaka National Hospital  
2 1 14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka, 540 0006 JAPAN