

症例報告

腺管絨毛腺腫内に発生した直腸早期低分化腺癌の1例

東京慈恵会医科大学外科, 同 病理学教室*, 京都府立医科大学病理学教室**

飯野 年男 諏訪 勝仁 三浦英一朗 古川 良幸
高尾 良彦 穴澤 貞夫 山崎 洋次 矢永 勝彦
加藤 弘之* 柳澤 昭夫**

症例は42歳の男性で、主訴は便への血液の付着。注腸X線および内視鏡検査で直腸(Ra)に表面不整でひだの集中を伴う約20mm大のIspを認め、生検で低分化腺癌を認めた。対麻痺を有するため、ハルトマン手術を施行した。病理組織学的診断は腺管絨毛腺腫内低分化腺癌であり、深達度はsm2, 第1群リンパ節に転移を認めた。両端に腺管絨毛腺腫が存在し、その中央に低分化腺癌が位置する極めてまれな分布形態を示し、免疫染色では癌部にのみ一致したp53蛋白の過剰発現を認めた。K-ras 癌遺伝子の点突然変異は、腺管絨毛腺腫、癌部のいずれにも認めなかった。本症例は、組織像および分子生物学的検討より adenoma-carcinoma sequence を経由した低分化腺癌と考えられ、低分化腺癌の発生を考察するうえで貴重な症例であった。

はじめに

大腸の低分化腺癌は進行した状態で発見されることがほとんどであり、早期癌の症例は極めてまれである。今回、我々は腺管絨毛腺腫内に発生した直腸早期低分化腺癌を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：42歳、男性

主訴：便への血液の付着

既往歴：21歳時に脊髄腫瘍 (schwannoma) で他院にて手術が施行されている。現在まで再発は認められないが、その後の経過中に、1993年よりTh10以下のレベルで対麻痺となっている。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1996年10月より上記症状があり、1997年2月22日に当院を受診した。

入院時現症：身長175cm、体重50kg、体温36.5℃、血圧120/78mmHg、脈拍72/min。貧血、黄疸なし。腹部所見認めず。対麻痺 (Th10以下) の状態。

入院時検査成績：血液生化学検査、腫瘍マーカーはすべて正常範囲内。

注腸X線検査：直腸(Ra)に20mm大の隆起性病変を認めた (Fig. 1)。

大腸内視鏡検査：肛門縁より18cmの部位に、ひだの集中を伴うIsp型のポリープを認めた (Fig. 2)。腫瘍は緊満感を伴い表面は凹凸不整で、粘膜下層への浸潤が示唆された。生検で低分化腺癌の診断を得た。また、他の部位に、病変は認められなかった。

以上より、直腸癌(Ra)、深達度SMと診断し手術適応とした。術式は前方切除も可能であったが、患者の身体社会的要素 (対麻痺) を考慮し、1997年4月21日、ハルトマン手術 (D2) を施行した。また、下腹部の痛覚がないことを考慮し、同時に虫垂切除術を施行した。術後経過は良好であり、第23病日に退院となった。肉眼所見は、表面凹凸不整な24×18mm大のIspであった (Fig. 3)。

病理組織学的診断では、poorly differentiated adenocarcinoma with tubulo-villous adenoma, sm2, ly2, v0, n1 (1/15, No. 251) であり、stage IIIa であった。組織学的な癌と腺腫の分布は、病変の中央部に癌、その周囲に腺腫と腺腫が癌を取り囲

<2005年2月23日受理>別刷請求先：飯野 年男
〒105-8461 港区西新橋3-25-8 東京慈恵会医科大学
大学外科

Fig. 1 Barium enema study demonstrates an elevated lesion in the rectum.



Fig. 2 Colonoscopic examination reveals a polyp (I sp type) with fold convergence in the rectum.

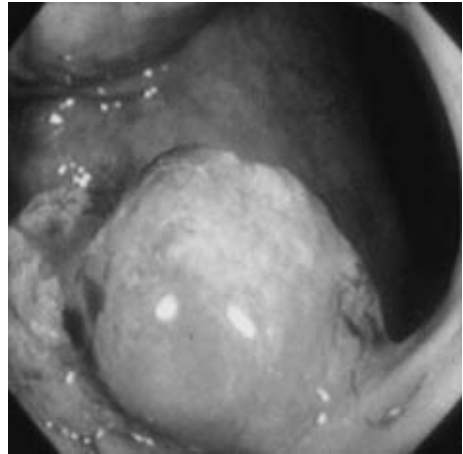
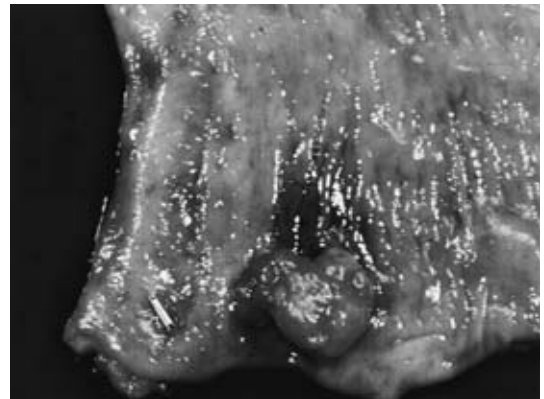


Fig. 3 Macroscopically, the polyp is I sp type with irregular surface.



む構造であった(Fig. 4, 5). 両者の間には腺腫から高分化癌, 中分化癌などの組織型の移行像はなく, 直接低分化腺癌が腺腫と接していた(Fig. 6). 免疫染色では癌部に一致した p53 蛋白の過剰発現を認めた (Fig. 7).

また, 癌部と腺管絨毛腺腫部における K-ras 癌遺伝子の点突然変異を検討した. 20 μ のパラフィン包埋切片より, 実体顕微鏡下に micro dissection 法にて癌腺管と腺管絨毛腺腫腺管を採取, DNA を抽出, Polymerase Chain Reaction (PCR) 施行後に, Dot Blot Hybridization 法にて codon 12 の mutation を検出した. 結果は腺管絨毛腺腫, 癌部のいずれにも, K-ras 癌遺伝子の点突然変異は認めなかった.

考 察

大腸癌の多くは組織学的に高分化または中分化腺癌であり, 低分化腺癌の頻度は低い¹⁾. 低分化腺癌の頻度は本邦では 1.9~7.7%^{2)~12)}, 欧米では 10~25% と報告されている^{13)~16)}. 両者の差異は, 病理学的な診断基準によるものと考えられている¹⁷⁾. 諸家の報告によると¹³⁾¹⁸⁾, 大腸癌では組織学的悪性

度と生物学的悪性度が強く相関しており, 一般に分化度が低いほど悪性度が高く, 予後は不良とされている. 低分化腺癌は壁進達度の深いものが多く, リンパ管, 静脈侵襲が高度で, リンパ節転移, 腹膜播種の頻度が高いとされている¹⁹⁾. 実際に発見される低分化腺癌のほとんどは, 進行癌症例である. 本邦における早期癌の報告は 1983 年から 2003 年までの医学中央雑誌にて<低分化>, <早期>, <大腸>をキーワードとして, また PubMedにて< poorly differentiated adenocarcinoma>, <colon>をキーワードとして検索した

Fig. 4 Photomicroscopic view, A : poorly differentiated adenocarcinoma invading the submucosal layer. (H.E. $\times 40$), B : (H.E. $\times 200$)

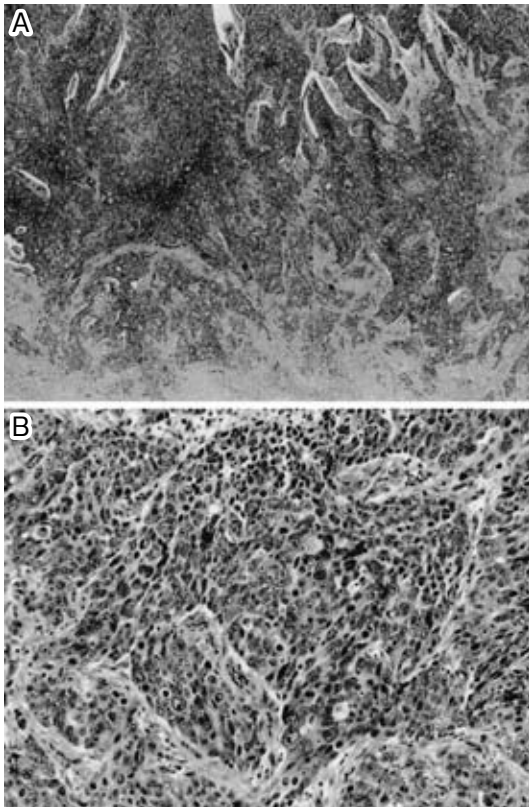


Fig. 5 The poorly differentiated adenocarcinoma is encircled by tubulo-villous adenomas. (H.E. $\times 2$)

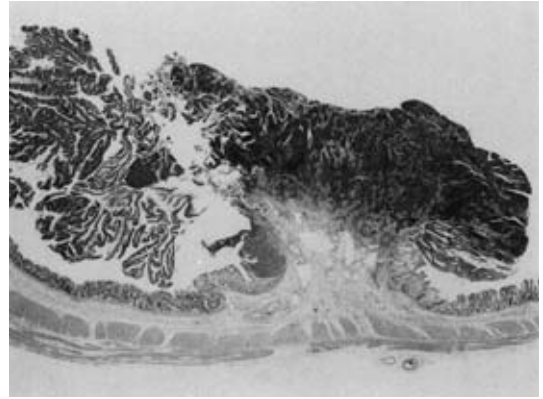
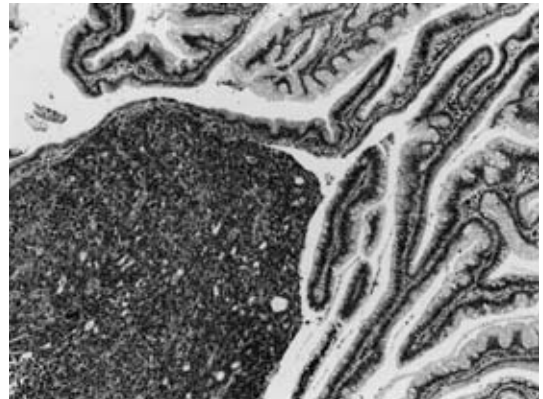


Fig. 6 Transitional figure is not seen between the poorly differentiated adenocarcinoma and tubulo-villous adenoma. (H.E. $\times 100$)



ところ(会議録は除く), 症例報告として報告されているものは本症例を含めて7例と極めてまれである^{20)~25)}.

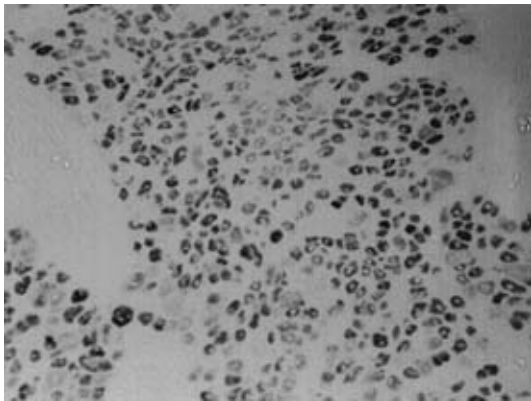
中村ら¹²⁾は低分化腺癌を充実型と非充実型に分類し, 非充実型はリンパ節転移, 肝転移が有意に高率であり, 独立した予後不良因子であると報告している. 本症例は低分化腺癌のみから構成され充実性であり, 比較的予後良好な充実型に分類される.

低分化腺癌と腺管絨毛腺腫との関連を示唆する報告としては, 浅部ら²⁶⁾が大腸結核癥痕部に低分化腺癌, 腺管絨毛腺腫および腺管状腺腫の3病変を認めた症例を報告している. この症例では大腸結核癥痕部にそれぞれの病変が独立した形で存在しているが, これまでに低分化腺癌と腺管絨毛腺

腫が同一病変内に共存している症例は, 1983年から2003年まで医学中央雑誌にて<低分化腺癌>と<腺管絨毛腺腫>をキーワードとして, またPubMedにて<poorly differentiated adenocarcinoma>, <tubulovillous adenoma>をキーワードとして検索したところ, 本邦における報告はない.

現在, 大腸癌の組織発生には, 大腸腺腫が癌化する adenoma-carcinoma sequence によるものと, 大腸粘膜から直接癌が発生する *de novo* type の2つのルートがあると考えられている. 前者では APC, K-ras, DCC, p53 などの遺伝子異常がその発生・進展に深く関わっているが, 後者では K-

Fig. 7 Immunohistochemically, the poorly differentiated adenocarcinoma shows diffusely positive staining for p53 protein.



ras癌遺伝子はあまり関与していないと考えられている。adenoma-carcinoma sequence においてその根拠の一つが、癌とともに腺腫が混在し、腺腫が遺残していると考えられる所見である。低分化腺癌には腺腫成分の併存を認めることがほとんどないため、一般に*de novo*発生と考えられている¹⁹⁾。本症例は隆起型を呈し、病理組織学的に低分化腺癌と腺管絨毛腺腫のあいだに移行像は認められず、両者は直接接していた。この癌と腺腫の組織像の分布形態から、低分化腺癌が腺腫より直接発生し、この癌の発生に腺腫が強く関与したことが示唆された。また、この癌が*de novo*として発生したとすると両者が同時に、または低分化腺癌が先に発生したことが考えられる。しかし、一般的に腺腫と癌の発育速度は後者のほうが速いとされている。したがって、癌が腺腫に囲まれる構造をとることはほとんどありえない。腺腫と癌の発育速度は、前者のほうが速い可能性は完全には否定できないが、非常にまれであると考えられる。よって、本症例では腺管絨毛腺腫から低分化腺癌が発生した可能性が極めて高いと考えられる。また、分子生物学的にも低分化腺癌と腺管絨毛腺腫に異なったK-ras癌遺伝子のpoint mutationは認められず、いずれも陰性であり両者は同一起源の可能性であるとしても矛盾のない結果であった。

以上より、本症例は極めてまれな早期低分化腺

癌であることに加え、組織像および分子生物学的検討より adenoma-carcinoma sequence を経由した低分化腺癌と考えられ、低分化腺癌の発生を考察するうえで貴重な症例であった。

文 献

- 1) 安富正幸, 松田泰次, 肥田仁一ほか: 大腸癌分類規約と疫学. 日臨 46: 356—365, 1988
- 2) 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
- 3) 山崎繁通, 神代龍之介, 三尾寿樹ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 福岡大医紀 16: 293—296, 1989
- 4) 奥隅淳一, 萩原明於, 清水孝祐ほか: 低分化および未分化大腸癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 22: 2404—2407, 1989
- 5) 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
- 6) 裏川公章, 山口俊昌, 中本光春ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病会誌 44: 111—115, 1991
- 7) 宮原英治, 池尻公二, 前川宗一郎ほか: 大腸低分化腺癌の25例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 25: 1984—1988, 1992
- 8) 出江洋介, 川崎恒雄, 丸山祥司ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 日臨外医会誌 55: 1385—1391, 1994
- 9) 福島 亘, 小西孝司, 佐原博之ほか: 大腸低分化腺癌症例の検討. 日消外会誌 26: 1013—1017, 1993
- 10) 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
- 11) 佐藤美信, 丸田守人, 前田耕太郎ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 日臨外会誌 59: 1214—1221, 1998
- 12) 中村隆俊, 大谷剛正, 三富弘之ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討: 充実型, 非充実型 低分化腺癌の分類法の予後因子としての重要性. 日本大腸肛門病会誌 55: 16—21, 2002
- 13) Dukes CE, Bussey HJR: The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Br J Cancer 12: 309—320, 1958
- 14) Copeland EM, Miller LD, Jones RS: Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg 116: 875—881, 1968
- 15) Cass AW, Million RR, Pfaff WW: Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of colon and rectum. Cancer 37: 2861—2865, 1976
- 16) Chung CK, Zaino RJ, Stryker JA: Colorectal carcinoma: evaluation of histologic grade and factors influencing prognosis. J Surg Oncol 21: 143—

- 148, 1982
- 17) 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
- 18) Rankin FW, Brorders AC：Factors influencing prognosis in carcinoma of the rectum. Surg Gynecol Obstet 46：660—667, 1928
- 19) 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。日本大腸肛門病会誌 45：244—247, 1992
- 20) 小沢俊文, 奥山裕子, 奥村浩二ほか：特異な形態を呈した低分化型早期大腸癌の1例。Gastroenterol Endosc 40：1301—1306, 1998
- 21) 桐山正人, 藤田秀人, 伊藤 博ほか：大腸内視鏡にて発見された盲腸早期低分化腺癌の1例。Gastroenterol Endosc 43：291—294, 2001
- 22) 三宅直人, 日下利広, 安藤正夫ほか：興味ある形態, pit pattern を呈した大腸低分化腺癌の1例。早期大腸癌 7：363—368, 2003
- 23) Yao K, Sakurai T, Iwashita A et al：Superficial depressed type of poorly differentiated adenocarcinoma in the transverse colon. Dig Endosc 12：61—67, 2000
- 24) 西森武雄, 奥野匡宥, 池原照幸ほか：低分化腺癌を示した下行結腸早期癌の1例。癌の臨 36：854—856, 1990
- 25) 夏井清人, 村島義男, 今村哲理：低分化型早期大腸癌の1例。臨消内科 10：823—827, 1995
- 26) 浅部浩史, 朔 元則, 村中 光ほか：大腸結核瘻痕部に低分化腺癌, 腺管絨毛腺腫および腺管状腺腫の3病変を認めた1例。癌の臨 37：789—796, 1991

A Case of Poorly Differentiated Early Rectal Adenocarcinoma with Tubulo-Villous Adenoma

Toshio Iino, Katsuhito Suwa, Eiichirou Miura, Yoshiyuki Furukawa,
Yoshihiko Takao, Sadao Anazawa, Yoji Yamazaki, Katsuhiko Yanaga,
Hiroyuki Kato* and Akio Yanagisawa**

Department of Surgery and Department of Pathology*, The Jikei University School of Medicine
Department of Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine**

A 42-year-old man with bloody stool was found in barium enema and colonoscopy to have a polypoid lesion 20 mm with an irregular surface and fold convergence in the rectum. Biopsies were consistent with poorly differentiated adenocarcinoma. Given the patient's disability, we conducted Hartmann's operation. Histological examination showed poorly differentiated adenocarcinoma invading the submucosal layer with lymph node metastasis. The poorly differentiated adenocarcinoma was encircled by tubulovillous adenoma. No point mutation of the K-ras gene was observed in the poorly differentiated adenocarcinoma or tubulovillous adenoma. Immunohistochemically, only the poorly differentiated adenocarcinoma showed diffuse positive staining for p53 protein. Based on the pathological figure and molecular biological analysis, this case was definitively diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma following a pathway included in the adenoma-carcinoma sequence.

Key words : poorly differentiated adenocarcinoma, tubulovillous adenoma, early colon cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 1390—1394, 2005]

Reprint requests : Toshio Iino Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, 105-8461 JAPAN

Accepted : February 23, 2005