原 著

大腸粘液癌の臨床病理学的検討

勤医協中央病院外科

河 島 秀 昭 村 上 洋 平 鎌 田 英 紀 高 梨 節 二 石 後 岡 正 弘
原 隆 志 山 崎 左 雪 細 川 誉 至 雄 平 尾 雅 紀

大腸粘液癌24例を非粘液癌571例と臨床病理学的に比較した。粘液癌は、性差、年齢差はなく、最も多い部位は直腸であるが、粘液癌は、非粘液癌よりも高頻度に盲腸に発生し ($p<0.01$)、より病期の進んだ症例が多かった。粘液癌全体の5年、10年生存率は、それぞれ49.4%、44.4%であり、根治度 A の5年生存率は、74%であった。いずれも非粘液癌と有意差はなかった。直腸に発生した粘液癌の予後が、結腸と比べ有意に不良であった ($p<0.01$)。次に、粘液癌の組織学的特徴から、高分化型、中分化型、低分化型の3つに亜型分類して比較した。高分化型と中分化型の間には背景因子、病期、予後に差はなかった。高中分化型と較べて低分化型の予後は不良であった。

索引用語：粘液癌、大腸粘液癌、大腸粘液癌予後

緒 言

大腸癌は、高分化腺癌と中分化腺癌が大部分であり、その治療成績は、年々向上している¹⁾。これと比較すると、大腸粘液癌は、比較的まれであり、その予後は不良とする報告が多いが、良好であるとする報告もあり不明な点も多い。そこで、われわれは当院で経験した粘液癌症例を非粘液癌症例と比較検討し、さらに組織学的所見より粘液癌を3群の亜型に分類して臨床病理学的に検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

研究対象および方法

1975年6月開院以来1991年12月までの16年間に当院で手術を行った大腸癌679例のうち、多発癌、重複癌、再発癌を除き、大腸癌取扱い規約²⁾に従って診断された大腸粘液癌24例を対象として検討を加えた。また、これらを同時期の非粘液癌571例と比較検討した。更に粘液癌を組織所見より以下の3つの亜型に分類して同様に検討を行った。

1) 高分化型：粘液結節の壁を裏打ちするように癌細胞が配列するもの (Fig. 1)。

2) 中分化型：癌細胞が粘液結節の中に複数個集塊をなして小胞巣を形成し散在性に存在するもの (Fig. 2)。

3) 低分化型：胞体内に粘液を有する印環細胞が集塊を造らず粘液結節の中に散在性に浮遊するもの (Fig. 3)。

生存率はKaplan-Meier法を用いて算出し、統計学的有意差検定は、 χ^2 検定、Generalized Wilcoxon検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

成 績

粘液癌は4%を占め、男性12例、女性12例と性差はなく、平均年齢は63歳 (47~84) で非粘液癌の62歳 (10~89) と較べ年齢差はなかった。占居部位では、(Table 1)のように発生数においては、直腸6例、S状

Fig. 1 Well differentiated type of mucinous carcinoma of the large bowel (H.E. stain).

Fig. 2 Moderately differentiated type of mucinous carcinoma of the large bowel (H.E. stain).

Fig. 3 Poorly differentiated type of mucinous carcinoma of the large bowel (H.E. stain).

結腸 5 例, 盲腸 5 例, 横行結腸, 下行結腸各 3 例, 上行結腸 2 例であった。これを発生頻度でみると, 直腸 25%, 盲腸 21%, S 状結腸 20%, 横行結腸, 下行結腸が各々 12%, 上行結腸が 8% となる。結腸が 75% を占め, 非粘液癌の 58.8% と較べ有意差はなかった。なかでも盲腸が 21% で非粘液癌の 7.2% と較べて有意に発生頻度が高かった。右半結腸の頻度は粘液癌 41% で, 非粘液癌 26.9% より高かったが有意差はなかった。

腫瘍の壁深達度は, 粘液癌ではすべて ss, a1 以上で早期癌は見られていない。ss, a1 が 8 例 (33.3%), se, a2 が 9 例 (37.5%), si, ai が 7 例 (29.2%) であった。難粘液癌と較べより深達度の進んだ症例が多く, si, ai は, 非粘液癌の 8.8% と較べて有意に高い結果であった (Table 2)。

転移形式をみると, 腹膜転移は 24 例中 1 例 (4.2%),

Table 1 Clinical feature and tumor distribution for mucinous and non-mucinous carcinoma of the large bowel

	mucinous carcinoma	non-mucinous carcinoma
Male	12	304
Female	12	267
Mean Age	63	62
Tumor Site (%)		
Cecum	5 (21)	42 (7.2)
Ascending	2 (8)	74 (12.8)
Transverse	3 (12)	40 (6.9)
Descending	3 (12)	28 (4.7)
Sigmoid	5 (20)	142 (24.7)
Rectum	6 (25)	236 (41.2)
Total	24	571

Table 2 Depth of cancer invasion

	Mucinous cancer	Non-mucinous cancer
m	0 (0)	27 (4.7)
sm	0 (0)	59 (10.3)
mp	0 (0)	45 (7.9)
ss, a1	8 (33.3)	242 (42.4)
se, a2	9 (37.5)	148 (26.0)
si, ai	7 (29.2)	50 (8.8)
Total	24	571

(): %

Table 3 Histological stage of mucinous and non-mucinous carcinoma

Histological stage	Mucinous	Non-mucinous
0	0 (0.0)	27 (4.7)
I	0 (0.0)	81 (14.2)
II	7 (29.2)	184 (32.2)
IIIa	9 (37.5)	128 (22.5)
IIIb	2 (8.3)	39 (6.8)
IV	6 (25.0)	112 (19.6)
Total	24	571

(): %

肝転移は 3 例 (12.6%), リンパ節転移は 13 例 (54.2%) であった。非粘液癌の腹膜転移は 571 例中 53 例 (9.3%), 肝転移 74 例 (13.0%), リンパ節転移 200 例 (35.0%) であり, 粘液癌は, 非粘液癌と較べると有意差はないがリンパ節転移率は高く, 腹膜転移率, 肝転移率は高くなった。

病期分類をみると、粘液癌では、stage 0, I が 0 %, II が 7 例 (29.2%), IIIa が 9 例 (37.5%), IIIb が 2 例 (8.3%), IV が 6 例 (25%) であった。非粘液癌では、stage 0 が 27 例 (4.7%), I が 81 例 (14.2%), II が 184 例 (32.2%), IIIa が 128 例 (22.5%), IIIb が 39 例 (6.8%), IV が 12 例 (19.6%) であり、粘液癌は、より病期の進んでいる症例が多く、特に IIIa と IV で多かった (Table 3)。

治療成績では、術死は粘液癌 0 %, 非粘液癌 2.7%, 切除率は、粘液癌 100%, 非粘液癌 93.2%, 根治度 A の比率は、粘液癌 66.7%, 非粘液癌 72.3% と両群間に有意差はなかった (Table 4)。

遠隔成績を、全体の生存率で比較すると、5 年, 10 年生存率は、粘液癌が 49.4%, 44.4%, 非粘液癌が、62.9%, 45.2% と曲線間の有意差はなかったが、粘液

癌の生存率がやや低い結果であった (Fig. 4)。これは病期の進行程度に差があるため単純には比較できない。次に、手術で局所のコントロールができた根治度 A の症例について生存率を比較すると、5 年, 10 年生存率はそれぞれ、粘液癌が 74.0%, 66.6%, 非粘液癌が 75.9%, 56.9% で両群間に有意差はなかった (Fig. 5)。

Table 4 Results of surgical treatment

	Mucinous carcinoma	Non-mucinous carcinoma
mortality	0 (0)	15 (2.7)
resectability	24 (100)	552 (93.2)
curability	16 (66.7)	413 (72.3)

() : %

Fig. 4 Overall survival of mucinous carcinoma and non-mucinous carcinoma.

Fig. 5 Survival rate for curatively resected cases (cur A) according to mucinous and non-mucinous carcinoma.

Fig. 6 Survival rate for mucinous carcinomas according to these locations that were the colon or the rectum.

Fig. 7 Survival rate for the subtype of mucinous carcinoma. (well dif. type, moderately dif. type and poorly dif. type)

非粘液癌では直腸と結腸の間で5年生存率が結腸59.6%、直腸63.2%と有意差はなかったが、粘液癌では、(Fig. 6)のごとく、直腸の5年生存はなく、結腸の5年、10年生存率は各々66.2%、59.9%で危険率1%の有意差をもって、直腸が予後不良であった。

粘液癌を、前記の3つの亜型に分類すると、高分化型が13例(54%)と最も多く、次いで中分化型が7例(29%)、低分化型が4例(17%)であった。それぞれの亜型で、病期と根治度の内訳を見ると、高分化型と中分化型は病期、根治度とも両群間で差を認めなかった。低分化型は、stage IIIaが3例(75%)、IV 1例(25%)、根治度はA、Bがそれぞれ2例(50%)であった(Table 5)。

粘液癌の亜分類ごとに生存率を求めると、高分化型、中分化型は、類似した生存曲線を示し、それぞれ5年

Table 5 Histological stage and curability according to the subtype of mucinous carcinoma of the large bowel

	well dif.	moderately dif.	poorly dif.
stage II	5(39)	2(29)	0(0)
IIIa	4(31)	2(29)	3(75)
IIIb	1(8)	1(14)	0(0)
IV	3(23)	2(29)	1(25)
cur A	9(69)	5(71)	2(50)
B	1(8)	0(0)	2(50)
C	3(23)	2(29)	0(0)
Total	13(54)	7(29)	4(17)

(): %

生存率は、61.5%、53.6%。10年生存率は52.7%、53.6%であった。低分化型は、5年生存はなく50%生存期間

は1年であった(Fig. 7). 高分化型と低分化型の間と、高中分化型と低分化型の間に5%の危険率で統計学的に有意差を認めた。

考 察

大腸癌の組織型は大部分が高、中分化腺癌であり、われわれの施設では、両者で83.7%を占めている。大腸粘液癌は全体の4%に相当し、比較的まれであるが、本邦の報告では、3.5~11.4%^{3)~14)}で、欧米での8.2~19%^{15)~17)}と較べると少ない傾向が見られる。しかしその定義、診断基準が、同一ではなく、Symondsら¹⁶⁾、Umplebyら¹⁸⁾は最大断面で粘液塊が60%以上とし、大腸癌取り扱い規約では50%以上となっている。粘液癌は、若年者に多いという報告^{3)~7)}、性別では女性に多いとする報告⁴⁾⁶⁾や男性に多いとする報告⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁷⁾など様々である。自験例では、非粘液癌と較べて性差、年齢差は見られなかった。発生部位に関しては、諸家の報告⁴⁾¹⁰⁾²²⁾と同様に直腸に最も多く、発生頻度では、右半結腸に多かった。特に上行結腸に多いとの報告¹¹⁾¹²⁾が多いが、自験例では盲腸に多く、鈴木ら¹²⁾と同じであった。非粘液癌が、下部大腸に多いのに比し全結腸に発生しているのは最近の動向¹⁹⁾と一致する。壁深達度については諸家の報告³⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾を見るとmp以上の症例がほとんどである。自験例も全例ss, al以上であった。中村²⁰⁾は、粘液癌の発生過程において癌が粘膜内に存在する間は粘液は管腔内に排出されるため粘液結節は造らず、粘膜下層から筋層に達して初めて粘液結節を形成すると述べている。つまり粘液癌は癌が粘膜以外の場へ浸潤することによって生じた2次的な修飾型であるとしている。粘液結節が全体の50%を越えなければ粘液癌とよばないので大部分はmp以上で粘液癌は成立すると考えられる。丸山ら⁸⁾は、深達度smで肉眼型がIpとIIaの大腸粘液癌を2例報告しているが、文献的に調べ得た限りではsm癌はこの2例のみである。

粘液癌は、非粘液癌と比較するとリンパ節転移や局所浸潤傾向が強いが、その理由として、Trimpiら¹⁵⁾やWolfmanら¹⁷⁾は組織の機械的圧力で粘液と癌細胞が押し出されるためとしている。実際に組織標本を見ると非粘液癌と較べて粘膜下を進展する像や筋層を越えて膨張性に発育する像が多くみられる。このことより癌細胞が増殖する速度が同じであっても粘液が生成される分だけ腫瘍組織量の増加速度は大きくなり、機械的圧力説は容易に理解ができる。またSymondsら¹⁶⁾は粘液があるために局所免疫細胞に癌細胞が接触しに

くいため局所免疫が働きにくいとする説をあげ、Pihlら²¹⁾、能見ら¹¹⁾もその説を示唆する所見をあげている。

治療成績については、術死、切除率、治癒切除率のいずれも非粘液癌と差は見られなかった。文献的には粘液癌の治癒切除率は低かったとする報告³⁾⁶⁾⁷⁾¹²⁾が多いが、自験例では、腹膜転移率が高くなかったためか非粘液癌と同様の治癒切除率であった。

遠隔成績の検討をすると、粘液癌全体では、非粘液癌と較べると病期の進行程度に差があるためか有意差はないが粘液癌の予後が若干不良であった(Fig. 4)。ところが、病期をそろえたものと、根治度をそろえたもので両群を比較してみると、両者は、極めて類似する生存曲線を示した(Fig. 6)。従って粘液癌が予後の不良なのは、局所進展し、病期の進んだ癌が多いからであって、完全な切除が行われれば、非粘液癌と変わらない予後が期待できると考えられる。

文献的にみると、5年生存率26.3~70%^{3)~7)10)~12)16)17)22)}、10年生存率は、25.8~62%⁷⁾¹⁰⁾²²⁾、治癒切除のできたものでは、5年生存率35~92.0%^{6)7)10)~14)22)}、10年生存率31.6~81%⁷⁾¹⁰⁾¹⁵⁾²²⁾と報告によってばらつきが大きい。発生部位別では、直腸が有意に予後不良であったが、佐々ら⁴⁾、Greenら²³⁾、Symondsら¹⁶⁾も同様の結果を報告している。従って、粘液癌は右半結腸に多く発見が遅れるために予後不良であるとする説⁹⁾¹²⁾は成り立たない。粘液癌の亜型分類については大腸癌取り扱い規約でも、高分化型と低分化型の記載があるが、以前より組織形態をいくつかの亜型に分類して予後との関連をみた報告^{3)~5)8)15)17)}が散見される。亜型によって予後が異なるとする報告³⁾⁸⁾²²⁾が多いが、変わらないとするもの¹⁷⁾もあり、また分類は報告者により異なっている。佐々、喜納の分類⁴⁾は構造異型度に従い高分化、中分化、低分化の3つに分類しており、われわれの分類はこれと同一であった。一方、中村²⁰⁾は胃の粘液癌を組織発生観点から分化型と未分化型にわけている。また、Trimpi¹⁵⁾も大腸粘液癌を分化型と未分化型の2つにわけているが、分泌された粘液の存在部位が細胞外か、細胞内かで分類されている。Wolfmanら¹⁷⁾も同様に、extracellularとintracellularに、弥政は³⁾は分化型と印環型、丸山ら⁸⁾は、papillotubularとmucocellularに分類している。2つの亜型に分類しているものは、いずれも前者が佐々ら⁴⁾の高中分化型に相当し、後者が低分化型に相当する。三枝ら⁵⁾の分類は、Fixedが高分化、Mixedは中分化で、Floatingは中低分化が混在し

ていると思われる。中村²⁰⁾は、粘液癌の組織型は、粘膜層での粘液結節移行部の癌の分化度が反映していると述べている。自験例においても、粘液癌の表層部、あるいは辺縁部に通常分化型の腺癌が存在し、低分化型粘液癌の場合、その移行部では分化度が低下している所見が見られた。佐々⁴⁾は、垂型ごとに予後に差があったとしているが、自験例では、高分化、中分化のあいだに背景因子、予後ともに差はみられず、弥政³⁾、丸山⁸⁾の分類の様にこれらを一括したほうが妥当と考えられた。低分化型の予後は、諸家の報告³⁾⁵⁾⁸⁾²²⁾²³⁾では、予後不良とするものが多かった。自験例では、低分化型は4例と数が少ないが、いずれも予後は不良であり ($p < 0.05$)、高中分化型と較べて悪性度が異なる可能性が示唆された。

結 語

大腸粘液癌は、全大腸癌の4%を占め、結腸に多く発生し、病期の進んだ症例が多かった。粘液癌の、5年、10年生存率は、それぞれ49.4%、44.4%であった。完全切除ができれば、非粘液癌と同様の予後が期待できると思われた。直腸に発生した粘液癌の予後は不良であった。粘液癌を、垂型に分類すると高分化型と中分化型で予後に差は見られなかった。また低分化型の予後は不良であった。

なお、本論文の要旨は第49回日本大腸肛門病学会総会において報告した。

文 献

- 1) Hojo K, Koyama Y, Moriya Y: Lymphatic spread and prognostic value in patient with rectal cancer. *Am J Surg* 144: 350—354, 1982
- 2) 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
- 3) 弥政晋輔, 廣田映五, 板橋正幸他: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. *日消外会誌* 21: 75—81, 1988
- 4) 佐々英達, 喜納 勇: 胃粘液癌と大腸粘液癌との比較研究. *日消病会誌* 76: 659—667, 1979
- 5) 三枝奈芳紀, 更科廣實, 斉藤典男他: 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
- 6) 佐々木一見, 筒井 完, 秋山守文他: 大腸粘液癌の検討. *日消外会誌* 22: 814—818, 1989
- 7) 奥野匡宥, 池原照幸, 長山正義他: 大腸粘液癌の臨床病理学的特徴. *日臨外医会誌* 48: 609—614,

1987

- 8) 丸山道生, 森 武生, 高橋 孝他: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. *消外* 12: 1593—1597, 1989
- 9) 豊田和広, 岡島正純, 浅原利正他: 大腸粘液癌の検討. *日本大腸肛門病会誌* 47: 324—330, 1994
- 10) 金川泰一朗, 岡島邦雄, 水谷 均他: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 45: 837—842, 1992
- 11) 能見伸八郎, 田中承男, 井口公雄他: 大腸粘液癌の検討. *日消外会誌* 15: 1376—1380, 1982
- 12) 鈴木章一, 関根 毅, 須田雍夫他: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. *日消外会誌* 22: 2666—2670, 1989
- 13) 廣田映五, 岡田俊夫, 板橋正幸他: 大腸癌の組織型と予後. *日臨* 39: 2108—2116, 1981
- 14) 島田悦司, 裏川公章, 植松 清他: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 46: 761—767, 1993
- 15) Trimpi HD, Bacon HE: Mucoid carcinoma of the rectum. *Cancer* 12: 597—609, 1951
- 16) Symonds DA, Vickery AL: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37: 1891—1900, 1976
- 17) Wolfman EF, Astler VB, Collier FA, et al: Mucoid adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surgery* 42: 846—852, 1957
- 18) Umpleby HC, Williamson RC: Carcinoma of the large bowel in the first four decades. *Br J Surg* 71: 272—277, 1984
- 19) 金澤暁太郎: わが国の悪性腫瘍. 外科的見地から. *外科* 55: 1305—1311, 1993
- 20) 中村恭一: 胃癌の構造. 医学書院, 東京, 1982, p7—30
- 21) Pihl E, Nairn RC, Hughes ESR, et al: Mucinous colorectal carcinoma. Immunopathology and prognosis. *Pathology* 12: 439—447, 1980
- 22) 岩川和秀, 門多 健, 清地秀典他: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. *日消外会誌* 27: 1949—1953, 1994
- 23) Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, et al: Mucinous carcinoma—just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 36: 49—54, 1993

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES OF COLORECTAL MUCINOUS CARCINOMAS

Hideaki KAWASHIMA, Yohei MURAKAMI, Hideki KAMADA, Setsuji TAKANASHI,
Masahiro ISHIGOOKA, Takashi HARA, Sayuki YAMAZAKI,
Yoshio HOSOKAWA and Masanori HIRAO
Department of Surgery, Kin-Ikyo Chuo Hospital

Clinicopathological features of 24 mucinous carcinomas of the large intestine were compared with those of 571 non-mucinous carcinomas. Mucinous carcinomas had an equal number of sex and its mean age almost matched of controls. The rectum was the most common site, but mucinous carcinoma occurred at the cecum more frequently than non-mucinous carcinoma ($p < 0.01$). The histological stage of mucinous carcinomas was more progressed than that of non-mucinous carcinomas. Over all 5-year and 10-year survival rates in mucinous carcinomas were 49.4% and 44.4%, respectively. The 5-year survival rate for curatively resected (cur A) cases was 74.0%. There was no significant difference in survival between mucinous and non-mucinous carcinomas. Mucinous carcinomas of the rectum had worse prognosis than those of the colon ($p < 0.01$). We classified mucinous carcinomas according to three histopathological types namely, well, moderately and poorly differentiated types, and compared with each other. No significant difference was found in clinical feature, histological stage and survival between well and moderately differentiated types. Otherwise poorly differentiated type had a significantly worse prognosis ($p < 0.05$) than the other 2 types.