

大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討 - 粘液大腸癌との比較を中心として -

山田赤十字病院消化器科¹⁾ 病理²⁾ 外科³⁾

福家 博史¹⁾ 杉本 真也¹⁾ 山本 玲¹⁾ 山村 光弘¹⁾ 黒田 幹人¹⁾
 大山田 純¹⁾ 川口 真矢¹⁾ 亀井 昭¹⁾ 佐藤 兵衛¹⁾
 矢花 正²⁾ 村林 紘二³⁾

Clinicopathological Study of the Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Colon. - Mainly Comparing Mucinous Carcinoma and Poorly Differentiated Adenocarcinoma -

Hirofumi FUKE¹⁾, Shinya SUGIMOTO¹⁾, Rei YAMAMOTO¹⁾, Mitsuhiro, YAMAMURA¹⁾,
 Mikito KURODA¹⁾, Jun OOHAYAMADA¹⁾, Shinya KAWAGUTI¹⁾, Akira KAMEI²⁾,
 Hyoue SATOU²⁾, Tadashi YABANA²⁾, Kouji MURABAYASHI³⁾

Department of Gastroenterology, Yamada Red Cross Hospital¹⁾, Department of Pathology,
 Yamada Red Cross Hospital²⁾, Department of Surgery, Yamada Red Cross Hospital³⁾

Key words : 低分化型腺癌、粘液細胞癌、臨床病理、粘液染色

1. はじめに

大腸癌のほとんどが分化型腺癌であり、低分化腺癌は極めて少ない。本邦での低分化腺癌の頻度は安富ら¹⁾の全国集計では4.8%である。また粘液癌と同じく、右半結腸に多く、生物学的悪性度が分化型腺癌に比し高いとされている^{2) 3)}。

今回著者らは低分化腺癌を中心として主に、その比較対象を悪性度が高いとされる粘液癌に絞ってその臨床病理学的特徴、一部症例につき粘液染色を施行し比較検討した。

1) 対象と方法

対象は1977年1月から2007年12月までの31年間に外科的切除がなされた進行大腸癌1714病変(1674例)である。各組織型の症例数、低分化腺癌、粘液癌の臨床病理学的因子について検討した。発生部位については、横行結腸を含めて口側を右半結腸、肛門側を左半結腸とした。更に腫瘍の最大切片を無作為に粘液癌36例、低分化腺癌16例を抽出し以下の方法で染色した。使用

した抗体はHGM (Novocastra、希釈倍率1:50)、MUC2 (Novocastra、希釈倍率1:200)、CD10、(Novocastra、希釈倍率1:200)で、MUC2とCD10については抗原賦活化のため、クエン酸緩衝液100℃30分間マイクロウエーブ照射を行った。染色はDAKOキットを用いSAB法を行った⁴⁾。それぞれの染色性は全く染まらなかったもの、わずかに染色されたものを陰性、それ以上染色されたものを陽性とした。それらの染色性を比較検討し、統計学的にはx²検定、t検定を行い、5%未満を有意差ありとした。

分化型腺癌 (高分化、中分化)	1619 病変 (94.5%)
粘液癌	50 病変 (2.9%)
低分化腺癌	39 病変 (2.3%)
その他	6 病変 (0.4%)
計	1714 病変

図1 進行切除大腸癌の組織学的分類 (1977年~2007年)

表1 低分化腺癌と粘液癌の臨床病理学的背景

	低分化型腺癌	粘液癌	P 値
男 : 女 (例)	15 : 24	23 : 26	N.S.
平均年齢 (歳)	67.0±11.9	68.0±12.7	N.S.
大きさ (mm)	59.4±29.5	68.8±24.3	0.1
発生部位 左半 : 右半結腸	15 : 24	25 : 25	0.14
肉眼型 (病変数)			
1 型	0	8 (16.0%)	0.05
2 型	27(69.2%)	35(70.0%)	N.S.
3 型	9 (25.1%)	4 (8.0%)	0.01
4.5 型	3 (7.7%)	3 (6.0%)	N.S.
深達度 (病変数)			
MP	2 (5.1%)	2 (4.0%)	N.S.
S(A1)	15(38.5%)	20(40.0%)	N.S.
SE(A2)	11(28.2%)	18 (36.0%)	N.S.
SI(AI)	11(28.2%)	10(20.0%)	N.S.

表2 低分化腺癌と粘液癌の病理学的因子

	低分化腺癌	粘液癌	P 値
腹膜転移	7.7%	16.0%	N.S
肝転移	12.8%	8.0%	N.S.
リンパ節転移			
N 0,1 : N 2,3,4	25: 14	29: 21	N.S
脈管侵襲			
ly 0,1 : ly 2,3	9: 29	18: 28	N.S
v 0,1 : v 2,3	14: 25	36: 10	0.01
Stage I	2	1	N.S
II	8	11	N.S
IIIa	9	15	N.S
IIIb	7	11	N.S
IV	13	12	N.S

2. 結果

1) 頻度 (図1)

低分化腺癌は39病変で早期癌はなく、全切除進行大腸癌1714病変の2.3%、粘液癌は50病変で2.9%であった。分化型腺癌は1619病変、94.5%を占めた。

2) 臨床病理学的特徴 (表1、2)

性別をみると、低分化腺癌は男15例、女24例、粘液癌では、男22例、女26例で共に女性が多かったが有意ではなかった。

年齢をみると前者は28～90歳、平均67歳、後者は28歳～93歳平均68歳であり両者に有意差はな

かった。

病変の最大径の平均は前者が、59.4mm、後者は68.8mmと粘液癌が大きい傾向にあったが、有意ではなかった。発生部位では低分化腺癌で右半結腸に多い傾向にあったが有意ではなかった。肉眼型では3型が低分化癌で有意に多く、逆に1型は有意に少なかった。深達度別に両者を比較したが明らかな差異はなかった。(表1)

また腹膜転移、肝転移、リンパ節転移、リンパ管侵襲は差がなかったが、静脈侵襲は、低分化腺癌が有意にv2,3の高度侵襲が高かった。Stage別にみても両群に差異はなかった。(表2)

3) 低分化型腺癌と粘液癌の粘液染色

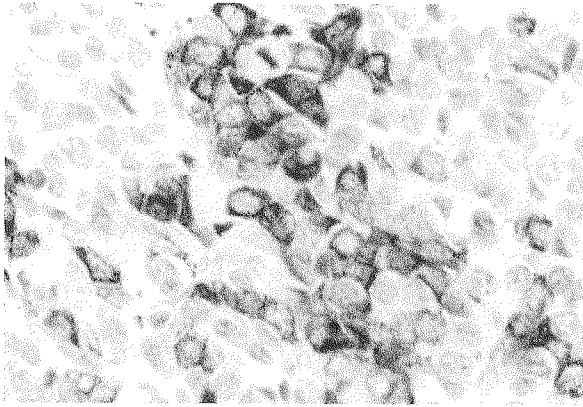


図2 MUC2陽性低分化腺癌の粘液染色組織像(×400)
核周辺の腫瘍細胞質に強陽性に染まっている。

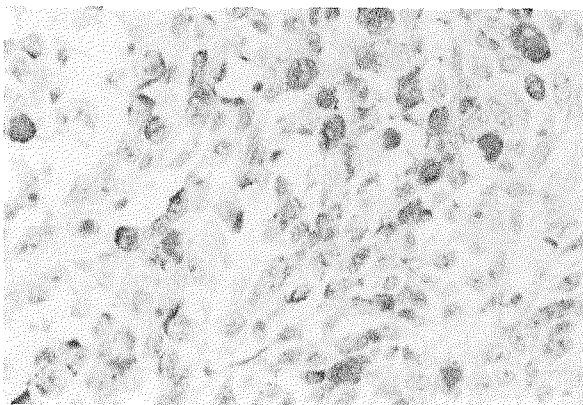


図3 HGM染色陽性の低分化腺癌組織像(×400)
一部の腫瘍細胞質内に陽性に染まっている。

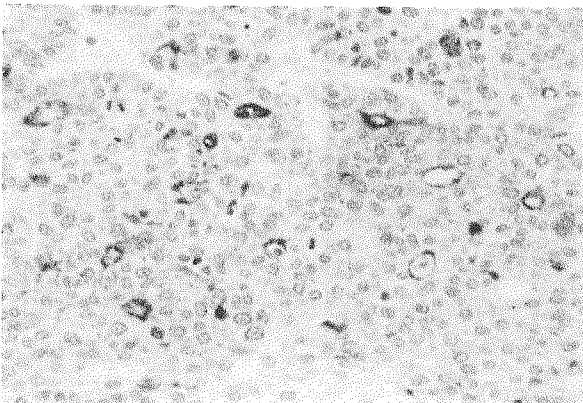


図4 CD10染色陽性の低分化腺癌組織像(×100)
一部の腫瘍細胞膜と細胞質に陽性に染まっている。

腸の杯細胞の core protein を認識する MUC2 の陽性率は低分化型腺癌が 62.5%、粘液癌が 100% と有意に粘液癌が高かった。図2は核周辺に強く染色された MUC2 陽性低分化腺癌の組織像である。胃の腺窩上皮に特異性のある粘液の

	低分化腺癌	粘液癌	P 値
MUC2 陽性率	10 / 16 (62.5%)	36 / 36 (100.0%)	0.001
HGM 陽性率	8 / 16 (50.0%)	23 / 36 (63.9%)	N.S
CD10 陽性率	3 / 16 (18.8%)	1 / 36 (2.8%)	0.1

図5 低分化腺癌と粘液癌の粘液染色

core protein である HGM は前者が 50%、後者は 63.9% と両者に差異はなかった。図3は一部の腫瘍細胞質内に HGM 染色された低分化腺癌である。小腸の刷子縁(パネート細胞に相当)にあたる CD10 では、前者が 3 例(18.8%)、後者が 1 例(2.8%) と数は少なかったが、低分化腺癌が高い傾向を示した。図4は一部の腫瘍細胞膜と細胞質に染色された CD10 陽性例である。(図5)

3) 粘液形質による分類比較(図6、7)

Yao らの分類⁴⁾に従い各染色の陽性、陰性により小腸型、大腸型、胃型、混合型、分類不能型の 5 型に分類した。(図6)

低分化型腺癌では胃型から分類不能型まで全て存在し混合型が 37.5% と最も多かった。粘液癌では大腸型 36.1%、混合型 63.9% の 2 型のみであり、胃型、小腸型、分類不能型はみられなかった。また分化型腺癌では胃型 6.1%、大腸型 37.5%、混合型 37.5%、分類不能型 18.2% であった。これらの事より、腸上皮化生を示す粘液染色から、粘液癌は明らかに異なる性格のものであった。(図7)

4) 低分化腺癌の臨床病理と HGM 染色(図8)

HGM 陽性率と低分化型腺癌の臨床病理学的因子の関係を検討したが、女性、右半結腸に有意に陽性率が高い以外、その他の因子には明らかな差を示す因子は見られなかった。表に示してはいないが MUC2 も同様に女性が有意に高い以外明かな差はなかった。

3. 考 察

大腸の低分化腺癌と分化型腺癌(高分化型、中分化型腺癌)の比較検討は多くの報告文献がある^{2) 3) 5)}。低分化腺癌が女性、右側結腸に多く、各病理学的因子の比較で概ね、予後が悪いとされている。当院の検討でも同様であった。しか

し頻度の少ない低分化腺癌と粘液癌の比較検討は、きわめて稀であり^{2) 3)}、今回臨床病理学的検討と共に粘液染色を加えて比較した。

低分化腺癌と粘液癌の臨床病理学的比較検討では、低分化腺癌が粘液癌に比し、有意に3型が多く1型が少なく、静脈侵襲が高かった。更に平均径が小さく、右半結腸の割合が高い傾向にあ

ったがいずれも有意ではなかった。その他の因子には何ら大きな差はなかった。当院の分化型腺癌1619病変との比較では、両者共に生物学的悪性度は、今回表には示していないが、分化型腺癌に比し高い結果であった。更に著者らは検索していないが、治癒切除率、5年生存率など低分化腺癌が低率との報告も散見される^{5) 6)}。静脈侵襲が高い事は、肝転移のリスクファクターと考えられるが、当院の分化型腺癌の比較でも差異はなく、久保ら⁷⁾によれば、大腸癌のうち基底膜を形成するものは70%に肝転移を起こすとされている。低分化腺癌は基底膜形成の癌が分化型に比し少ないとされている。また低分化腺癌は上腸管膜動脈の支配領域である右半結腸例が多く、下腸間膜動脈の支配領域である左半結腸の発癌とは生物学的特性が異なる可能性を指摘している⁸⁾。

		HGM(+)	HGM(-)
CD10(+)	MUC2(+)	混合型	小腸型
	MUC2(-)	混合型	小腸型
CD10(-)	MUC2(+)	胃大腸型	大腸型
	MUC2(-)	胃型	分類不能型

図6 粘液形質による分類

	低分化腺癌		粘液癌		P 値
胃型 (例)	2	(12.5%)	0		N.S.
小腸型	3	(18.8%)	0		N.S.
大腸型	2	(12.5%)	13	(36.1%)	N.S.
混合型	6	(37.5%)	23	(63.9%)	0.08
分類不能型	3	(18.8%)	0		N.S.

図7 組織型と粘液形質

	低分化型腺癌	P 値
男:女 (例)	0 / 5 : 8 / 11	0.05
部位 (左側半 : 右半)	2 / 7 : 6 / 9	0.05
深達度 (MP,S:SE,SI)	2 / 8 : 6 / 8	N.S.
リンパ節転移 (N0,N1 : N2,N3,N4)	5 / 8 : 3 / 8	N.S.
リンパ管侵襲 (ly,2 : ly,3)	2 / 3 : 6 / 13	N.S.
静脈侵襲 (v0,1 : v2,3)	2 / 3 : 6 / 13	N.S.
Stage 分類 (II,IIIa : IIIb,IV)	5 / 7 : 3 / 9	N.S.

図8 低分化腺癌の臨床病理とHGM陽性率

粘液癌を高分化型と低分化型に分け、生物学的悪性度を比較検討した結果、高分化型は高分化型腺癌に近く、低分化型は更に悪性度が高いとの報告^{9) 10)}が多い。同様に諏訪ら⁶⁾は低分化腺癌を、腫瘍と周囲組織に明瞭な境界があり膨張性に発育する solid type と、間質量が多く癌の小巣状に浸潤増生し周囲組織の境界が不明瞭な non solid type に分け病理学的に比較検討した。前者は高分化腺癌に類似した生物学的性状を有し、後者は前者に比し生物学的悪性度が高いとされている。著者らは今回この検討はしていないが、今後病理学的評価を受け、更に細分化されていくことを期待する。

腸上皮化生の指標とされる MUC2、HGM、CD10 の免疫学的粘液染色にてその陽性率を比較したが、粘液癌が全例 MUC2 が強陽性に染まり、低分化癌と有意差をもって高かった。著者らの検討では分化型腺癌で MUC2 陽性癌は生物学的悪性度が低い傾向を示したが、この結果を粘液癌と、低分化癌で当てはめる事は無理がある。粘液癌が全例 MUC2 陽性との報告^{4) 11)} は多い。

HGM、CD10 では差がなかったが、低分化腺癌で CD10 陽性率がやや高い傾向にあった。また低分化型腺癌の CD10 陽性の 3 例は、2 例が Stage IV であり、もう 1 例は Stage III b と悪性度の高いものであった。共に陽性率も低く一概には言えないが、CD10 は低分化型大腸癌の進行度と関係がある可能性が示唆された。さらに低分化腺癌の HGM 陽性率と臨床病理学的因子について関係をみたが、生物学的悪性度の指標とはなり得なかった。

腸上皮化生から見た、低分化腺癌と粘液癌では、前者が胃型からそれぞれの分類が存在するのに対し、粘液癌では混合型、大腸型のみであり、明らかに異なった性格を示した。分化型腺癌では小腸型以外、低分化腺癌に近似した性格を備えており、低分化癌が分化型腺癌より Translocation する可能性も示唆された。

4. 結 語

- 1) 低分化腺癌は、早期癌はなく切除進行大腸癌の 2.3% であった。
- 2) 低分化腺癌は粘液癌に比し、有意に浸潤傾向を示す 3 型が多く、静脈侵襲の程度が高かった。その他の病理学的因子で明かな差異は認めなかった。

3) 粘液染色では、粘液癌が低分化腺癌に比し MUC2 が有意に陽性率が高かった。CD10 は低分化腺癌が高い傾向にあり、陽性例はいずれも生物学的悪性度が高かった。

4) 粘液染色からみた低分化腺癌と粘液癌は明らかに異なっており、前者は分化型腺癌に Translocation する可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 安富正幸、松田泰次他：大腸癌分類規約と疫学；日臨、46、356～365、1988.
- 2) 富永春海、小関萬里他：大腸低分化腺癌、粘液癌の臨床病理学的検討—高、中分化腺癌と比較して—；広島医学、55 (2)、82～86、2002
- 3) 三澤一仁、佐藤裕二他：大腸低分化腺癌ならびに粘液癌の臨床病理学的検討—分化型癌と対比して—日臨外医会誌；53 (2)、309～312、1992
- 4) Takashi Yao, Schunichi Tsutsumi et al : Phenotypic Expression of Colorectal Adenocarcinoma with Reference to Tumor Development and Biological Behavior: cancer Res、92、755～761、2001
- 5) 池永雅一、吉川宣輝他：大腸低分化腺癌 76 例の検討；日本大腸肛門病会誌、50、469～476、1977
- 6) 諏訪勝仁、池上雅弘他：大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討；慈恵医大誌、116、447～459、2001
- 7) 久保隆一、喜多岡雅典他：基底膜形成癌と肝転移；日消外会誌、26、2488～2493、1993
- 8) 竹下浩明、石川啓他：大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討；佐世保病紀 21：29～36、1995
- 9) 岩川和秀、門多健他：大腸粘液癌の臨床病理学的検討；日消外会誌、28 (8)、1949～1953、1994
- 10) 池川隆一郎、中江史郎他：分化度による亜分類からみた大腸粘液癌の臨床病理学的検討；日本大腸肛門病会誌、52、98～106、1999.
- 11) Belma Kocer, Atilla Solan et al: Clinical Value of MUC2 Expression in Colorectal Carcinoma ; Nagoya Med, J 45, 75～87, 2001.