
 原 著

大腸における micropapillary carcinoma の臨床病理学的意義 —低分化型腺癌との予後比較—

熊 木 大 輔

新潟大学医歯学総合研究科消化器内科学分野

(指導：寺井崇二教授)

Clinicopathological Characterization of Colorectal Micropapillary Carcinoma: Prognosis of Micropapillary Carcinoma in Comparison with Poorly Differentiated Adenocarcinoma

Daisuke KUMAKI

*Division of Gastroenterology,**Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences**(Director: Prof. Shuji TERAI)***要 旨**

大腸の micropapillary carcinoma (以下 MP) の生物学的悪性度, および低分化型腺癌との予後比較を行い, 大腸癌における独立した組織型としての MP の臨床病理学的意義について検討した. 外科切除大腸癌 516 例 (うち予後追跡調査が行われたものは 509 例) を対象とした. MP の病理組織診断は, HE 染色標本, D2-40 免疫染色標本, PAS 粘液染色標本で行い, HE 染色標本で空隙内に微小乳頭状の癌細胞巣が認められ, かつ癌のリンパ管侵襲や粘液結節内に存在する癌細胞巣であることが否定されたもののみを MP とした. 対物 40 倍 1 視野以上の領域で MP を認めた症例を MP 成分ありとした. 低分化型腺癌成分に関しても, 同様の基準でその有無を判定した. 大腸癌 516 例中 68 例 (13.2%) に MP 成分の併存を認めた. MP 成分併存癌 (MP 癌) は非併存癌 (non-MP 癌) に比べ, 脈管侵襲陽性率, リンパ節転移陽性率, 遠隔転移陽性率いずれも有意に高頻度で, TNM stage の病期進行度も Stage III-IV の頻度が有意に高かった. 予後比較でも, MP 癌は non-MP 癌に比べ有意に予後不良であった. 低分化型腺癌成分併存癌との予後比較では, MP 成分のみが存在する群, 低分化型腺癌成分のみが存在する群, 両成分が存在する群の間で予後に有意差はなかった. これらのことから, 大腸の MP は生物学的悪性度が高い癌の組織成分と考えられたが, 低分化型腺癌とは予後で代表される生物学的悪性度には差

Reprint requests to: Daisuke KUMAKI
Division of Gastroenterology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学
熊木大輔

がないことから、MPを大腸癌の独立した組織型として分類・診断することの臨床病理学的意義は乏しいと考えられた。

キーワード：大腸癌, micropapillary carcinoma, 病理組織診断, 免疫染色, 予後

緒 言

micropapillary carcinoma (以下、MPと表記)は乳腺、肺、膀胱、唾液腺等の様々な臓器で報告されている特殊な組織型の癌であり^{1)–5)}、組織学的には、空隙内に微小乳頭状の癌細胞巣が存在している事を特徴とする。MPは単独の組織型として存在することは稀であり、多くの場合、他の一般的な組織型の癌と併存していることが知られている。MPは発生臓器とは無関係に、リンパ節転移率が高く、予後不良であるという報告がなされている^{1)–5)}。

大腸ではこれまでMPに関する系統的研究は6件あり^{6)–11)}、そのうちの2報告⁸⁾¹¹⁾では多変量解析によりMPは独立した予後不良因子である事が示されているが、その生物学的悪性度については未だ不明な点も多い。大腸では一般に、低分化型腺癌は生物学的悪性度が高い組織型として知られている¹²⁾¹³⁾。MPは大腸癌取扱い規約¹⁴⁾では独立した組織型としては扱われておらず、現行の組織診断基準では低分化型腺癌に分類される。しかし、これまで大腸癌の低分化型腺癌とMPの生物学的悪性度を比較した報告はない。MPが低分化型腺癌と比較しても生物学的悪性度が高い場合は、独立した組織型として分類する必要があるが、低分化型腺癌と同等の生物学的悪性度を示す癌であれば、独立した組織型として診断する臨床病理学的意義は乏しい。他方、MPの組織診断自体にも問題がある。癌細胞周囲の空隙の存在がMPを特徴付ける組織所見^{1)–5)}とされているが、癌のリンパ管侵襲像および粘液結節内に存在する癌細胞も癌細胞周囲に空隙が認識され、それらとMPをHE染色標本のみで厳密に鑑別することは必ずしも容易ではない。

これらの事を踏まえ、本研究では免疫染色と粘

液染色を併用して大腸MP併存癌の病理組織学的検出を行い、MP併存癌と非併存癌の臨床病理学的特徴、生物学的悪性度の比較、および低分化型腺癌との予後比較を行い、大腸癌における独立した組織型としてのMPの臨床病理学的意義について検討した。

対象と方法

1. 対象

1971年から1991年までに新潟大学医歯学総合病院消化器外科で外科切除された大腸癌516例を対象として組織学的検索を行った。低分化型腺癌との予後比較は、予後追跡調査が行われた509例を対象とした。他病死例は除外した。なお、再発例、重複癌症例、家族性大腸腺腫症、炎症性腸疾患合併例、術前および術後に放射線または化学療法が施行されていたものは対象から除外した。予後比較対象例の術後経過観察期間は10–6,193日(中央値：1,716日)であった。癌の進行度分類(TNM stage)は大腸癌取扱い規約¹⁴⁾に従った。また、腫瘍の発生部位については、盲腸から横行結腸までを“右側”、下降結腸から直腸までを“左側”と定義した。

2. 方法

対象病変の最大断面HE染色標本を用い、大腸癌取扱い規約¹⁴⁾に準拠して癌の組織学的検索を行った。癌の組織型は面積的に優勢なものとし、乳頭腺癌、管状腺癌(高分化および中分化)を分化型腺癌に、低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌を低分化型腺癌に分類した。優勢像から分化型腺癌と診断されたものの中で、低分化型腺癌成分が対物40倍1視野以上の領域で認められるものを「低分化型腺癌あり」、同未満のものを「低分化型

腺癌なし」と定義した。MP成分は、空隙内に微小乳頭状癌細胞巣を認めるものとし（図1-A, B）、同成分が対物40倍1視野以上の領域認められるものを暫定的に「MP成分あり」、同未満のものを「MP成分なし」と定義した。暫定的に「MP成分あり」と診断された標本を対象に、癌のリンパ管侵襲との鑑別のためD2-40抗体（COVANC, SIGNET）を用いた免疫染色を、粘液結節内の癌細胞巣との鑑別のためPAS粘液染色を行った（図1-C, D）。HE染色標本で暫定的に「MP成分あり」と診断されたもので、癌細胞の空隙内腔がD2-40染色で陽性であるものはリンパ管侵襲として

MP成分から除外した。また、癌細胞の空隙がPAS陽性のものもMP成分から除外した。

3. 統計学的解析

統計学的解析はPASW Statistics 17.0（日本アイ・ビー・エム株式会社）を用いて行った。2群間の有意差検定には χ^2 検定を用いた。多変量解析は2項ロジスティック回帰分析で行った。累積生存率はKaplan-Meier法により算出し、log-rank検定を行い、多変量解析はCox比例ハザードモデルで行った。いずれの検討でも $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

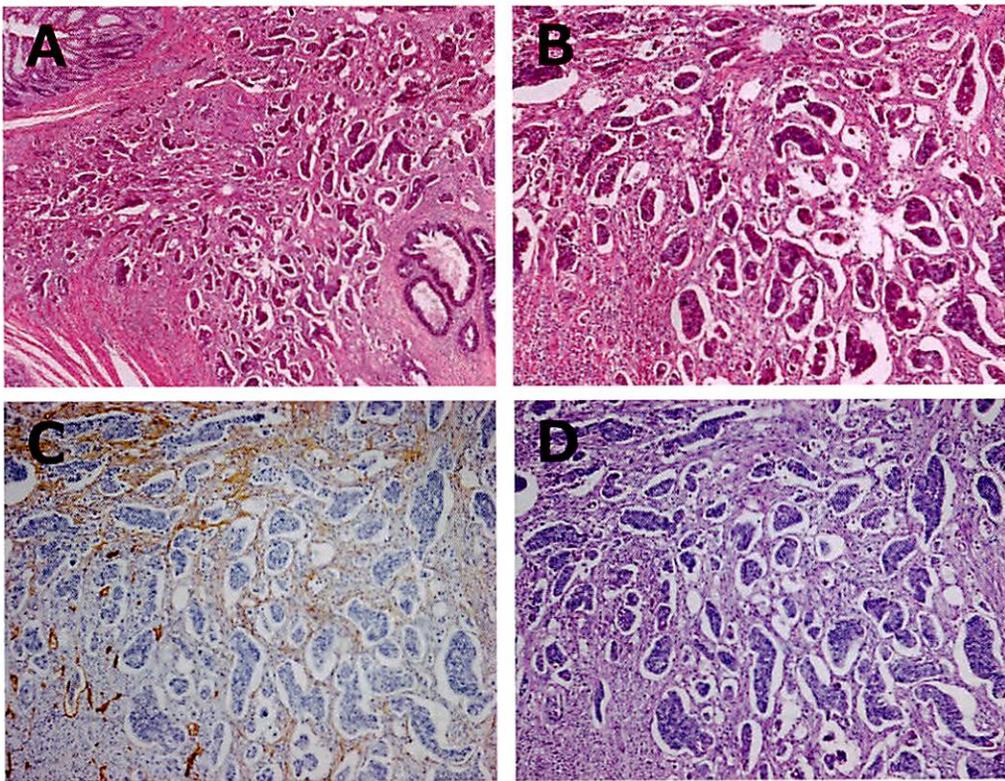


図1 micropapillary carcinoma (MP) の組織像

- A：分化型腺癌に併存するMP成分（HE染色：×40）
- B：AのMP部分の拡大像（HE染色：×100）。癌の周囲には空隙が認められる。
- C：Bと同部位のD2-40染色（×100）。空隙はリンパ管ではない事が確認される。
- D：Bと同部位のPAS染色（×100）。空隙内にPAS陽性の粘液成分は認められない。

結 果

1. MP 併存大腸癌の臨床病理学的特徴

対象 516 例中, 68 例 (13.2%) に MP 成分の併存を認めた. MP 成分が組織型優勢像であった症例はなく, MP 成分が腫瘍最大割面に対する面積比が 20%未満のものが, MP 併存例の 94%を占めた. MP 成分の局在は, 16 例 (23.5%) が癌発育先進部, 39 例 (57.4%) が癌領域内部, 13 例

(19.1%) が癌発育先進部と癌領域内部であった.

MP 併存例を MP 癌, 非併存例を non-MP 癌として, 両者の臨床病理学的特徴を比較した (表 1). なお, 年齢, 腫瘍径の中央値がそれぞれ 61 歳と 50mm であったため, 両項目についてはそれぞれの値を閾値とした. 年齢 (61 歳未満か以上か), 性別, 発生部位 (右側か左側か), 腫瘍径 (50mm 未満か以上か), 低分化型腺癌成分の有無, 癌の壁深達度には両者間で有意差はなかった. 脈管侵襲

表 1 MP 癌, non-MP 癌の臨床病理学的特徴

	症例数 (%)		p 値		症例数 (%)		p 値
	MP 癌	non-MP 癌			MP 癌	non-MP 癌	
年齢 (歳)			0.279	深達度			0.261
< 61	28 (41.2)	216 (48.2)		T1-T2	8 (11.8)	77 (17.2)	
≥ 61	40 (58.8)	232 (51.2)		T3-T4	60 (88.2)	371 (82.8)	
性別			0.398	脈管侵襲			<0.001
男性	37 (54.4)	268 (59.8)		陽性	41 (60.3)	129 (28.8)	
女性	31 (45.6)	180 (40.2)		陰性	27 (39.7)	319 (71.2)	
発生部位			0.288	リンパ節転移			<0.001
右側	12 (17.6)	105 (23.4)		陽性	45 (66.2)	184 (41.1)	
左側	56 (82.4)	343 (76.6)		陰性	23 (33.8)	264 (58.9)	
腫瘍径 (mm)			0.818	遠隔転移			<0.001
< 50	30 (44.1)	191 (42.6)		陽性	19 (27.9)	50 (11.2)	
≥ 50	38 (55.9)	257 (57.4)		陰性	49 (72.1)	398 (88.8)	
低分化型腺癌成分			0.378	TNM stage			<0.001
なし	52 (76.5)	363 (81.0)		I-II	19 (27.9)	246 (54.9)	
あり	16 (23.5)	85 (19.0)		III-IV	49 (72.1)	202 (45.1)	
組織型 (優勢像)			0.744				
分化型	65 (95.6)	424 (94.6)					
低分化型	3 (4.4)	24 (5.4)					

表 2 原発巣に関する予後危険因子 (多変量解析)

	Hazard 比	95% C.I.	p 値
年齢 (歳): ≥ 61	1.377	1.013-1.872	0.041
性別: 女性	0.788	0.573-1.083	0.141
発生部位: 左側	1.108	0.748-1.642	0.609
腫瘍径 (mm): ≥ 50	1.042	0.755-1.436	0.804
低分化型腺癌成分: あり	1.829	1.304-2.566	<0.001
深達度: T3-T4	3.445	1.728-6.869	<0.001
脈管侵襲: 陽性	1.880	1.372-2.577	<0.001
MP 成分: あり	1.816	1.245-2.648	0.002

陽性率 (60.3 % vs 39.7 %), リンパ節転移陽性率 (66.2 % vs 33.8 %), 遠隔転移陽性率 (60.3 % vs 39.7 %) はいずれも MP 癌が non-MP 癌に比べ有意に高頻度であった ($p < 0.001$). また, TNM stage の病期進行度は MP が non-MP に比べ stage III-IV の頻度が有意に高かった (27.9 % vs 72.1 % ; $p < 0.001$).

2. MP 癌の予後

1) non-MP 癌との比較

予後追跡調査が行われた 509 例を対象に, MP 癌と non-MP 癌の予後を比較した (図 2). Kaplan-Meier 法による生存曲線の解析では, MP 癌は non-MP 癌に比べ, 有意に予後不良であった.

MP 成分の有無を含む原発巣の臨床病理学的因子と術後 5 年生存率との相関について解析した (表 2). 多変量解析で予後危険因子として有意に

抽出されたものは, 年齢 (61 歳以上) (Hazard 比 1.377, $p = 0.041$), 低分化型癌成分 (あり) (Hazard 比 1.829, $p < 0.001$), 癌の壁深達度 (T3-T4) (Hazard 比 3.445, $p < 0.001$), 脈管侵襲 (陽性) (Hazard 比 1.880, $p < 0.001$) および MP 成分 (あり) (Hazard 比 1.816, $p = 0.002$) であり, MP 成分は独立した予後危険因子であった.

2) 低分化型癌成分併存癌との比較

対象 509 例を, MP 成分と低分化型癌成分の有無により 4 群に分類し (表 3), それぞれの群で 5 年生存率について比較した. A 群: MP 成分, 低分化型腺癌成分ともになし, B 群: MP 成分なし, 低分化型腺癌成分あり, C 群: MP 成分あり, 低分化型腺癌成分なし, D 群: MP 成分, 低分化型腺癌成分ともあり. 各群の 5 年生存率は, A 群が 71 %, B 群が 47 %, C 群が 49 %, D 群が

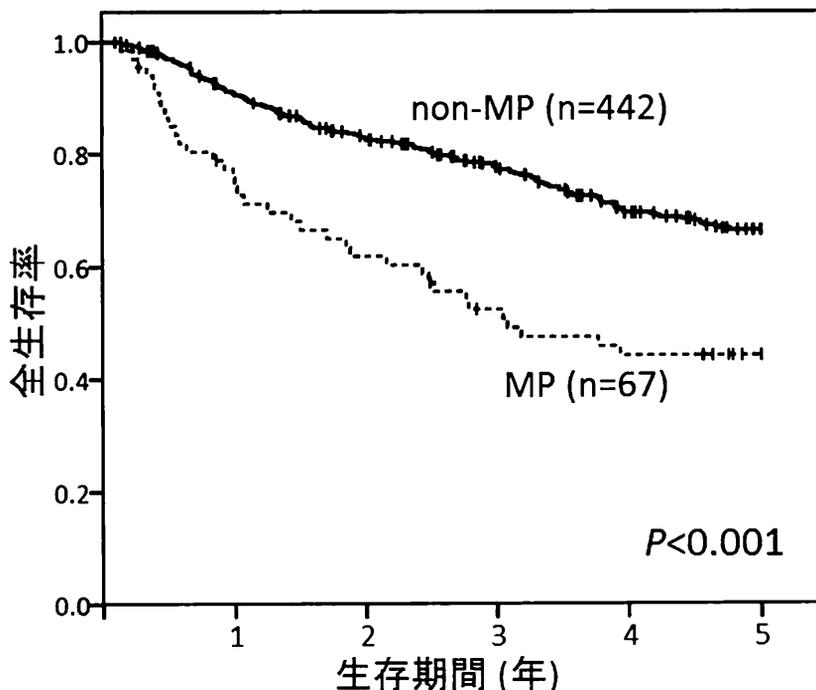


図 2 MP 癌と non-MP 癌の Kaplan-Meier 生存曲線 (log-rank 検定)
MP 癌 (生存期間中央値, 34 ヶ月; 5 年生存率, 44 %) は, non-MP 癌 (生存期間中央値, 61 ヶ月; 5 年生存率, 66 %) に比較して有意に予後不良であった ($p < 0.001$).

表3 MP成分および低分化型成分の有無による Group 分類と生存率の関係

Group	MP成分	低分化型腺癌成分	生存期間中央値(月)	5年生存率
A (335例)	-	-	61	71%
B (87例)	-	+	37	47%
C (52例)	+	-	38	49%
D (15例)	+	+	12	32%

MP成分、低分化型腺癌成分いずれも、対物40倍で一視野以上の領域が認められる場合をあり (+) とする。

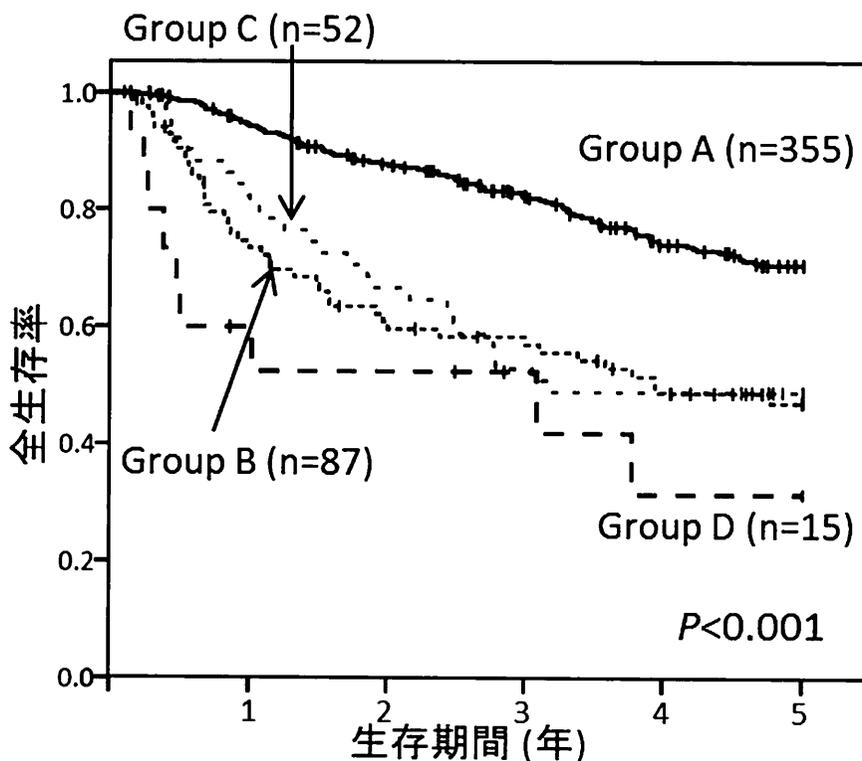


図3 MP成分と低分化型腺癌成分の有無で分類した4群のKaplan-Meier生存曲線(log-rank検定)
A～Dの4群は5年生存率において統計学的有意差を認めた($p < 0.001$)。また、Group Aは他の3群に比べ有意に予後良好であった(各々 $p < 0.001$)。一方、Group B、Group C、Group Dでは予後に統計学的有意差を認めなかった(Group B vs C; $p = 0.756$, Group B, C vs Group D; $p = 0.168$)。

32%であった。Kaplan-Meier法による生存曲線の解析では(図3)、4群は5年生存率で有意差を認めた($p < 0.001$)。各群の比較では、A群は他の3群に比べ有意に予後良好(それぞれの群に対して $p < 0.001$)であったが、他の3群はそれぞれで予後に有意差はなかった(Group B vs C; $p = 0.756$, Group B, C vs Group D; $P = 0.168$)。

考 察

micropapillary carcinoma (MP)は、組織学的に空隙内に微小乳頭状の癌細胞巣が存在している事の特徴としている^{1)~5)}。しかし、癌細胞周囲の空隙は癌のリンパ管侵襲および癌周囲の粘液貯留(粘液結節内に存在する癌細胞)との鑑別がHE染色標本のみでは困難なこともあり、癌のリンパ管侵襲や粘液結節内に存在する癌細胞がMPと誤診される可能性がある。大腸癌ではこれまでMPに関しての系統的研究が6件報告されている^{6)~11)}が、そのいずれもMPの診断はHE染色標本のみで行われている。本研究では、MP成分の有無を厳密に診断するため、HE染色標本でMP成分の存在が疑われた標本に対しては、追加でリンパ管を認識するD2-40免疫染色と、粘液を認識するPAS染色を追加し、癌周囲の空隙がリンパ管や粘液成分の可能性が否定できないものはMP成分の判定から除外した。その結果、MP成分を伴う大腸癌の頻度は13.2%(68/516)であった。HE染色標本のみを対象とした既報^{6)~11)}でのMPの頻度は9.4~19.1%と幅があるが、本研究における頻度がより実際を反映しているものと考えられる。

MPは発生臓器とは無関係に、生物学的悪性度が高い組織型であると報告されている^{1)~11)}。

本研究結果でも、MP成分併存癌(MP癌)は非併存癌(non-MP癌)に比べ有意に脈管侵襲陽性率、リンパ節転移陽性率、遠隔転移陽性率が高く、TNM stageでも病期がより進んだ症例(Stage III-IV)の頻度が高かった。多変量解析でも独立した予後危険因子であり、non-MPに比べ予後は有意に不良であった。これらのことは、

大腸のMPの生物学的悪性度を検討したこれまでの報告^{6)~11)}と合致しており^{6)~11)}、MPは生物学的悪性度が高い癌の組織成分であると考えられる。

他方で、大腸癌の中では低分化型腺癌が一般に生物学的悪性度が高い組織型として知られている¹²⁾¹³⁾。しかしこれまで、大腸の低分化型腺癌とMPとの予後を比較した研究はなく、MPが生物学的悪性度が高い低分化型腺癌の一表現型なのか、低分化型腺癌とは独立した組織型としての臨床病理学的意義があるのか、については十分な検討はなされていない。本邦の大腸癌取扱い規約¹⁴⁾にはMPは独立した組織型としては記載されておらず、現行の組織診断基準ではMPは低分化型腺癌と診断される。癌の組織型分類は、生物学的悪性度が反映されてはじめてその存在意義がある。生物学的悪性度が同質の癌を、その組織所見から詳細に亜分類することは、病理組織診断を煩雑なものにするだけに過ぎない。本研究では、MP癌の診断と同一の診断基準で低分化腺癌成分の有無を規定し(対物40倍で1視野以上の領域を占めること)、MP成分と低分化型成分の有無で大腸癌を分類して予後比較を行うことで、MPが低分化型腺癌に比べより予後不良因子となるかどうかについて検討した。その結果、低分化型腺癌成分のみが単独で存在する群(MP成分なし)(Group B)と、MP成分のみが単独で存在する群(低分化型腺癌成分なし)(Group C)との間には予後に有意差はなく、更にGroup B, C両群は、MP成分と低分化型腺癌成分の両者が存在する群(Group D)と比較しても予後に有意差はなかった。このことは、MPと低分化型腺癌とで生物学的悪性度には差がないことを示唆しており、MPを大腸癌の独立した組織型として分類・診断することの臨床病理学的意義は乏しいと考えられる。

結 論

大腸のmicropapillary carcinoma (MP)は生物学的悪性度が高い癌の組織成分と考えられたが、低分化型腺癌とは予後に有意差はなく、生物学的悪性度にも差がないことから、MPを大腸癌の独

立した組織型として分類・診断することの臨床病理学的意義は乏しいと考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野、寺井崇二教授、同 吉柳 豊前教授(現新潟大学名誉教授)、同 分子・診断病理学分野、味岡洋一教授、同 消化器外科学分野 若井俊文教授、に深謝いたします。また、本研究に関して協力を頂きました新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野職員(山口尚之、佐藤彩子、小林和志)に深謝いたします。

文 献

- 1) Zekioglu O, Erhan Y, Çiris M, Bayramoglu H and Özdemiir N: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 44: 18 - 23, 2004.
- 2) Walsh MM and Bleiweiss IJ: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 32: 583 - 589, 2001.
- 3) Tsutsumida H, Nomoto M, Goto M, Kitajima S, Kubota I, Hirotsu Y, Wakimoto J, Hollingsworth MA and Yonezawa S: A micropapillary pattern is predictive of a poor prognosis in lung adenocarcinoma, and reduced surfactant apoprotein A expression in the micropapillary pattern is an excellent indicator of a poor prognosis. *Mod Pathol* 20: 638 - 647, 2007.
- 4) Perepletchikov AM and Parwani AV: Micropapillary urothelial carcinoma: Clinico-pathologic review. *Pathology - Research and Practice* 205: 807 - 810, 2009.
- 5) Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, Kay PA, Minato H, Serizawa H and Lewis JE: Invasive Micropapillary salivary duct carcinoma - A distinct histologic variant with biologic significance. *Am J Surg Pathol* 28: 319 - 326, 2004.
- 6) Kim MJ, Hong SM, Jang SJ, Yu E, Kim JS, Kim KR, Gong G and Ro JY: Invasive colorectal micropapillary carcinoma: an aggressive variant of adenocarcinoma. *Hum Pathol* 37: 809 - 815, 2006.
- 7) Haupt B, Ro JY, Schwartz MR and Shen SS: Colorectal adenocarcinoma with micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Mod Pathol* 20: 729 - 733, 2007.
- 8) Xu F, Xu J, Lou Z, Di M, Wang F, Hu H and Lai M: Micropapillary component in colorectal carcinoma is associated with lymph node metastasis in T1 and T2 stages and decreased survival time in TNM stages I and II. *Am J Surg Pathol* 33: 1287 - 1292, 2009.
- 9) Verdu M, Roman R, Calvo M, Rodon N, Garcia B, Gonzalez M, Vidal A and Puig X: Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Mod Pathol* 24: 729 - 738, 2011.
- 10) Lino - Silva LS, Salcedo - Hernandez RA and Caro - Sanchez: Colonic micropapillary carcinoma, a recently recognized subtype associated with histological adverse factors: clinicopathological analysis of 15 cases. *Colorectal Disease* 14: e567 - e572, 2012.
- 11) Lee HJ, Eom DW, Kang GH, Han SH, Cheon GJ, Oh HS, Han KH, Ahn HJ, Jang HJ and Han MS: Colorectal micropapillary carcinomas are associated with poor prognosis and enriched in markers of stem cells. *Mod Pathol* 26: 1123 - 1131, 2013.
- 12) Ueno H, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, Shinto E, Shimazaki H, Kurihara H, Mochizuki H and Hase K: Proposed objective criteria for "Grade 3" in early invasive colorectal cancer. *Am J Clin Pathol* 134: 312 - 322, 2010.
- 13) Takeuchi K, Kuwano H, Tsuzuki Y, Ando T, Sekihara M, Hara T and Asao T: Clinicopathological characteristics of poorly differentiated adenocarcinoma of the colon and rectum. *Hepato - Gastroenterology* 51: 1698 - 1702, 2004.
- 14) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第8版, 金原出版, 東京, 2013.

(平成27年1月20日受付)