

原 著

大腸癌低分化腺癌における臨床病理学的検討

東京女子医科大学 附属第二病院 外科 (指導：梶原哲郎教授)

イシバシケイイチロウ	カトウ	ヒロユキ	ヨシマツ	カズヒコ	ハシモト	マサヒコ
石橋敬一郎	加藤	博之	吉松	和彦	橋本	雅彦
ウメハラ	アリヒロ	ヨコミノ	ハジメ	コバヤシ	サトシ	ヨシダ
梅原	有弘	横溝	肇	小林	敏	吉田
フジモト	タカシ	イワサキ	キヨ	ハガ	シュンスケ	カジワラ
藤本	崇司	岩崎	清	芳賀	駿介	梶原
						哲郎

(受付 平成13年12月14日)

Clinicopathological Study on Poorly Differentiated Colorectal Adenocarcinoma

**Keiichiro ISHIBASHI, Hiroyuki KATO, Kazuhiko YOSHIMATSU,
Masahiko HASHIMOTO, Arihiro UMEHARA, Hajime YOKOMIZO,
Satoshi KOBAYASHI, Kiyohito YOSHIDA, Takashi FUJIMOTO,
Kiyo IWASAKI, Shunsuke HAGA and Tetsuro KAJIWARA**
Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University Daini Hospital

To elucidate clinical problems in the poorly differentiated colorectal cancer patients, we have studied both clinical as well as histological features in these patients. Among 752 colorectal cancer patients who have been operated in our department, we have experienced 42 patients (5.6%) with poorly differentiated adenocarcinoma. In analytical study of these patients, we have found that many of them tended to have tumor in the right-sided colon and presumably due the high prevalence of having the invasive lesion, their curability was classified into grade C. They also have a high prevalence of the recurrence resulted in a low cumulative survival rate. Their accurate diagnosis before the operation was 25.8%. A reason of this difficulty in the making an accurate diagnosis might be due to the presence of the inflammatory lesion as well as non-poorly-differentiated cancer cells on the surface of their tumor tissues. Regarding the effect of post-operative chemotherapy, we found that a prolongation of their survival rate was found in patients who had been treated with the combination of leucovorin (LV) and 5-fluorouracil in comparison with those with other post-operative chemotherapies. Thus, because of such poor prognosis in these patients, the establishments of the accurate diagnosis procedure as well as a new therapeutic strategy are urgently required in these patients.

はじめに

大腸癌の組織型の多くは高分化・中分化腺癌(高・中分化腺癌)であり, 低分化腺癌の頻度は比較的少ない。一般的に低分化腺癌は高・中分化腺癌と比べてその予後は不良であり^{1)~11)}, 低分化腺癌に対しては拡大郭清や化学療法を含めた集学的

治療が必要とされている⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾。そこでわれわれは低分化腺癌について, 高・中分化腺癌と臨床病理学的比較検討を行い, 低分化腺癌の特徴や問題点を明らかにし, 今後の診療に役立てることを目的とした。

表1 背景 (年齢, 性別, 症状, 病悩期間)

	低分化腺癌 n = 42	高・中分化腺癌 n = 671	p 値
年齢	66.3 ± 9.8 歳	64.5 ± 11.5 歳	n.s.
性別 (男性:女性)	20 : 22	371 : 300	n.s.
有症状の頻度	37 例 (88.1%)	524 例 (78.4%)	n.s.
有症状者の病悩期間	3.1 ± 3.4 カ月	4.8 ± 6.2 カ月	n.s.

対象と方法

1987年1月から2000年12月まで、東京女子医科大学附属第二病院外科で切除手術が施行された大腸癌752例を、大腸癌取り扱い規約¹²⁾に従って組織学的分類をした。その内訳は高・中分化腺癌671例(89.2%)、低分化腺癌42例(5.6%)、粘液癌36例(4.8%)、その他3例(0.4%)であった。多発癌症例は優勢病変で評価した⁴⁾。このうち低分化腺癌42例について高・中分化腺癌671例を対照に以下の項目について検討した。

1. 臨床的事項として年齢, 性別, 症状・病悩期間の検討

2. 病理学的事項として占居部位, 肉眼型, 最大径, 組織学的壁深達度, 組織学的リンパ節転移, 脈管侵襲(リンパ管侵襲, 静脈侵襲), 腹膜播種性転移, 肝転移, 遠隔転移, 組織学的病期, 組織学的根治度の検討

3. 術前診断として術前内視鏡下組織生検での組織型の正診率, また切除標本から組織学的再検討できた低分化腺癌40例について, 癌表層部の組織型から術前組織診で低分化腺癌と診断可能であったかの検討

4. 予後として再発率・再発形式, 累積生存率, また化学療法の効果として原発巣の組織型の明らかな低分化腺癌で初発手術時非治癒切除および再発症例の化学療法の成績について, 現在当科で第一選択化学療法としているLeucovorinまたは ℓ -Leucovorin (LV)・5-fluorouracil (5-FU)療法(LV・5-FU療法)を施行した10例と, LV・5-FU療法が第一選択となる以前にそれ以外の化学療法を施行した7例, 施行しなかった14例と化学療法開始後(未施行症例では手術日・再発確認日から)の予後, 奏効度についての比較検討

臨床および病理組織学的事項は大腸癌取り扱い規約¹²⁾に従って記載した。

統計学的検討は χ^2 検定を用い, 累積生存率はKaplan-Meier法で算出し, 生存率の差はlogrank検定を用いた。両者とも $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. 臨床的事項 (表1)

1) 年齢, 性別

平均年齢は低分化腺癌では 66.3 ± 9.8 歳, 高・中分化腺癌では 64.5 ± 11.5 歳と差はなかった。性別は低分化腺癌では, 男性20例, 女性22例であったのに対して, 高・中分化腺癌では男性371例, 女性300例と低分化腺癌で女性が多い傾向にあったが差はなかった。

2) 症状・病悩期間

来院の契機となった症状についてみると, 有症状者は低分化腺癌37例(88.1%), 高・中分化腺癌524例(78.4%)と差はなかった。この有症状者の病悩期間は各々 3.1 ± 3.4 カ月, 4.8 ± 6.2 カ月と差はなかった。

2. 病理学的事項 (表2)

1) 占居部位, 肉眼型, 最大径

盲腸, 上行結腸, 横行結腸を右側結腸, 下行結腸, S状結腸を左側結腸として占居部位をみると, 低分化腺癌では右側結腸21例(50.0%)であったのに対して, 高・中分化腺癌では右側結腸214例(31.9%)と, 低分化腺癌で右側結腸に多い傾向があったが差はなかった。

肉眼型についてみると, 低分化腺癌では2型26例(61.9%), 3型9例(21.4%), 4型2例(4.8%)認められた。高・中分化腺癌では2型467例(69.6%), 3型35例(5.2%), 4型4例(0.6%)と

表2 臨床病理学的検討

	低分化腺癌 n = 42 (%)	高・中分化腺癌 n = 671 (%)	p 値
占居部位			
右側結腸	21 (50.0)	214 (31.9)	
左側結腸	10 (23.8)	235 (35.0)	
直腸	11 (26.2)	222 (33.1)	n.s.
肉眼型			
0型	2 (4.8)	87 (13.0)	
1型	1 (2.4)	60 (8.9)	
2型	26 (61.9)	467 (69.6)	
3型	9 (21.4)	35 (5.2)	
4型	2 (4.8)	4 (0.6)	
5型	2 (4.8)	18 (2.7)	p = 0.0008
最大径 (mm)	71.2 ± 33.5	51.2 ± 22.9	p < 0.0001
壁深達度			
m	0 (0)	29 (4.3)	
sm	1 (2.4)	51 (7.6)	
mp	2 (4.8)	67 (10.0)	
ss・a1	13 (31.0)	323 (48.1)	
se・a2	17 (40.5)	163 (24.3)	
si・ai	9 (21.4)	38 (5.7)	201 (30.0) p < 0.0001
リンパ節転移			
n0	12 (28.7)	366 (54.5)	
n1	7 (16.7)	174 (25.9)	
n2	11 (26.2)	81 (12.1)	
n3	7 (16.7)	17 (2.5)	
n4	5 (11.9)	23 (3.4)	295 (44.0) p = 0.0007
脈管侵襲			
ly (-)	2 (4.8)	312 (46.5)	
ly (+)	40 (95.2)	355 (52.9)	p < 0.0001
v (-)	10 (23.8)	353 (52.6)	
v (+)	32 (76.2)	312 (46.5)	p = 0.0002
腹膜播種性転移			
P (-)	32 (76.2)	626 (93.3)	
P (+)	10 (23.8)	45 (6.7)	p < 0.0001
肝転移			
H (-)	35 (83.3)	579 (86.3)	
H (+)	7 (16.7)	92 (13.7)	n.s.
遠隔転移			
M (-)	40 (95.2)	651 (97.0)	
M (+)	2 (4.8)	20 (3.0)	n.s.
組織学的病期			
0	0 (0)	28 (4.2)	
I	0 (0)	94 (14.0)	
II	4 (9.5)	211 (31.4)	
IIIa	9 (21.4)	148 (22.1)	
IIIb	14 (33.3)	60 (8.7)	
IV	15 (35.7)	125 (18.6)	333 (49.4) p < 0.0001
組織学的根治度			
curA	22 (52.4)	528 (78.7)	
curB	9 (21.4)	41 (6.1)	
curC	11 (26.2)	99 (14.8)	p = 0.0004

右側結腸：盲腸，上行結腸，横行結腸，左側結腸：下行結腸，S状結腸，ly：リンパ管侵襲，v：静脈侵襲，n.s.：有意差なし。

低分化腺癌で3型，4型といった浸潤型が多かった (p=0.0008)。

最大径についてみると低分化腺癌では71.2±33.5mm，高・中分化腺癌では51.2±22.9mmと差を認めた (p<0.0001)。

2) 組織学的壁深達度，組織学的リンパ節転移

組織学的壁深達度についてみると低分化腺癌でse・a2以深が26例(61.9%)であったのに対して，高・中分化腺癌では201例(30.0%)と，低分化腺癌に進行している症例が多かった (p<0.0001)。

リンパ節転移も同様で低分化腺癌で転移陽性例が30例(71.4%)であったのに対して，高・中分

表3 術前診断と癌表層部の組織型

	低分化腺癌 n = 31 (%)	高・中分化腺癌 n = 395 (%)	p 値
分化度正診率	8/31 (25.8)	369/395 (93.4)	p < 0.0001
低分化腺癌の術前生検診断の内訳 n = 31 (%)			
低分化腺癌	8 (25.6)		
高・中分化腺癌	19 (61.3)		
正常粘膜	2 (6.5)		
慢性炎症	2 (6.5)		
低分化腺癌の癌表層部の組織型 n = 40 (%)			
低分化腺癌以外に高・中分化腺癌混在	20 (50.0)		
低分化腺癌以外に壊死・炎症変化混在	29 (72.5)		
低分化腺癌のみ	3 (7.5)		
低分化腺癌認めない	3 (7.5)		

化腺癌では 295 例 (44.0%) と、低分化腺癌にリンパ節転移が多かった ($p=0.0007$).

3) 脈管侵襲 (リンパ管侵襲, 静脈侵襲)

リンパ管侵襲は低分化腺癌で陽性例が 40 例 (95.2%) であったのに対して, 高・中分化腺癌では 355 例 (52.9%) と, 低分化腺癌にリンパ管侵襲陽性例が多かった ($p<0.0001$).

静脈侵襲は低分化腺癌で陽性例が 32 例 (76.2%) であったのに対して, 高・中分化腺癌では 312 例 (46.5%) と, 低分化腺癌に静脈侵襲陽性例が多かった ($p=0.0002$).

4) 腹膜播種性転移, 肝転移, 遠隔転移

腹膜播種性転移は低分化腺癌で転移陽性例が 10 例 (23.8%) であったのに対して, 高・中分化腺癌では 45 例 (6.7%) と, 低分化腺癌に腹膜播種性転移が多かった ($p<0.0001$).

肝転移は低分化腺癌で転移陽性例が 7 例 (16.7%), 高・中分化腺癌では 92 例 (13.7%) と差はなかった. 遠隔転移に関しても同様に差はなかった.

5) 組織学的病期, 組織学的根治度

組織学的病期をみると低分化腺癌は stage III 以上が 38 例 (90.4%) であったのに対して, 高・中分化腺癌では 333 例 (49.4%) であり, 低分化腺癌に進行している症例が多かった ($p<0.0001$).

これらの結果を反映し組織学的根治度 C 症例は低分化腺癌で 11 例 (26.2%), 高・中分化腺癌では 99 例 (14.8%) と低分化腺癌が多かった ($p=0.0004$).

3. 術前診断

1) 術前組織生検の正診率

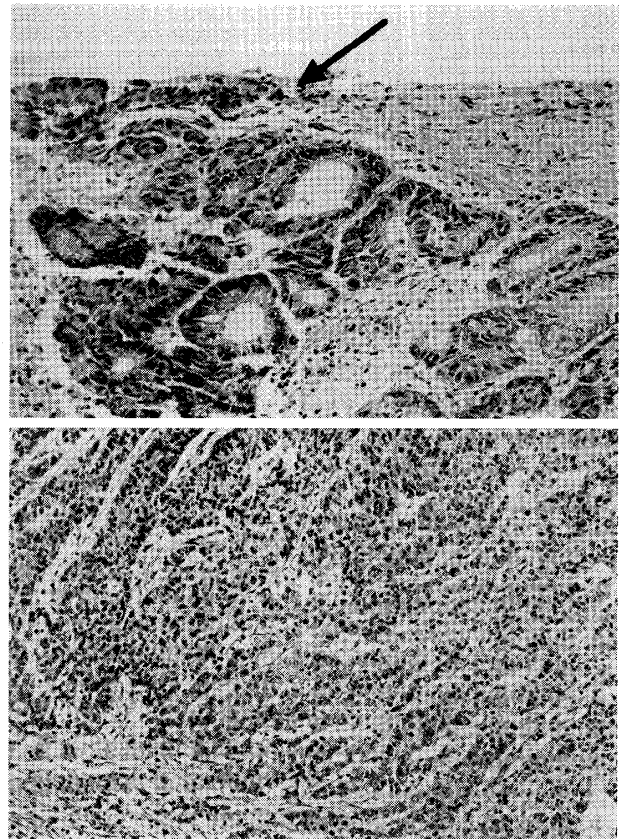


図1 術前生検で中分化腺癌と診断された症例の組織標本

上: 表層部に中分化腺癌の成分が混在していた. (HE, $\times 100$, \rightarrow)

下: 先進部は低分化腺癌であった. (HE, $\times 100$)

当科で術前に生検を行った低分化腺癌 31 例と高・中分化腺癌 395 例について, 分化度の正診率をみると, 低分化腺癌では 8 例 (25.8%), 高・中分化腺癌では 369 例 (93.4%) であり, 術前に低分化腺癌を診断することは困難であった ($p<$

表 4 再発形式

	低分化腺癌 n = 42 (%)	高・中分化腺癌 n = 671 (%)	p 値
再発あり	19 (45.2)	132 (19.7)	p < 0.0001
初発再発形式			
局所	7 (36.9)	28 (21.2)	
リンパ節	4 (21.1)	7 (5.3)	
腹膜	3 (15.8)	12 (9.1)	
肝	4 (21.1)	61 (46.2)	
肺	1 (5.3)	13 (9.8)	
その他	0 (0)	5 (3.8)	n.s.

0.0001).

術前に低分化腺癌と診断できなかった23例の術前診断の内訳は高・中分化腺癌19例(61.3%), 正常粘膜2例(6.5%), 慢性炎症2例(6.5%)であった(表3).

2) 癌表層部の組織型

切除標本から組織学的再検討ができた低分化腺癌40例について, 癌表層部の組織型から術前内視鏡下生検で低分化腺癌と診断可能であったか検討した. 癌表層部の組織型をみると20例(50%)に低分化腺癌以外に高分化・中分化腺癌の成分が認められた. 図1は表層部に中分化腺癌の成分が混在した症例(図1上)で, 先進部が低分化腺癌(図1下)であった. この症例では術前の生検で中分化腺癌と診断されていた. また癌表層部に壊死組織・炎症性変化が混在している症例が29例(72.5%)に認められた. 低分化腺癌のみなのは3例(7.5%)のみであり, 逆に低分化腺癌が認められなかった症例は3例(7.5%)であった(表3).

4. 予後

1) 再発率・再発形式

再発率をみると低分化腺癌で19例(45.2%), 高・中分化腺癌で132例(19.7%)と, 低分化腺癌で再発症例が多かった(p<0.0001).

再発形式をみると低分化腺癌で局所再発7例(36.9%), リンパ節再発4例(21.1%), 腹膜播種性再発3例(15.8%)は, 高・中分化腺癌と比べて多かったが, 肝再発, 肺再発といった血行性再発は高・中分化腺癌と比べて少ない傾向があった(表4).

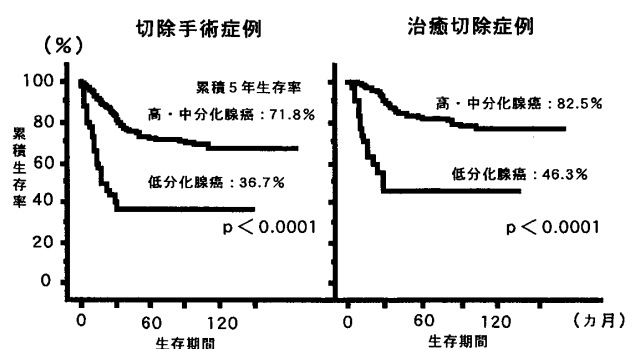


図2 低分化腺癌, 高・中分化腺癌の累積生存率 (Kaplan-Meier 法)

2) 累積生存率

当科では stage II 以上の症例に対して高齢者・全身状態の不良な症例を除き5-FUを中心とした補助化学療法を行っている. 他病死・他癌死を打ちきりとした累積5年生存率は低分化腺癌で36.7%, 高・中分化腺癌で71.8%と低分化腺癌で予後は不良であった. 治癒切除できた症例に限って累積5年生存率をみると, 低分化腺癌46.3% (31例), 高・中分化腺癌82.5% (569例)と同様に低分化腺癌で予後は不良であった(p<0.0001)(図2). 組織学的 stage 別にその累積5年生存率をみると stage II では低分化腺癌75.0% (4例), 高・中分化腺癌86.2% (211例)と差はなかったが, stage IIIa では各々54.7% (9例), 80.9% (148例), stage IIIb では35.7% (14例), 66.4% (60例)と同様に低分化腺癌で予後は不良であった(IIIa: p = 0.0269, IIIb: p = 0.0010).

3) 非治癒切除・再発症例に対する化学療法の成績

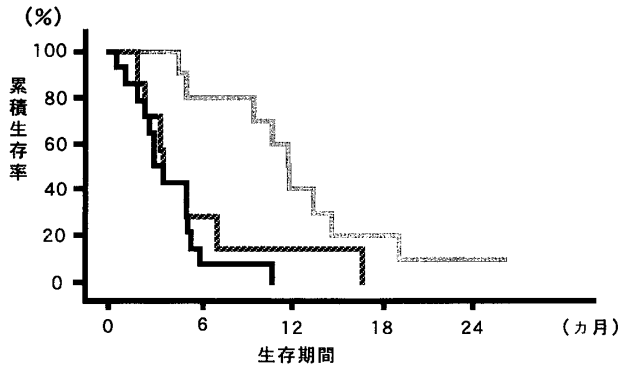


図3 非治癒切除・再発症例における化学療法別の累積生存率 (Kaplan-Meier 法)

— LV・5-FU 療法 MST 11.7 カ月
 — その他 3.5 カ月
 — 施行せず 3.1 カ月

MST: median survival time, * : $p = 0.0353$, ** : $p = 0.0006$.

原発巣の組織型の明らかな低分化腺癌で非治癒切除・再発症例となった31例における化学療法について検討した。奏効度をみるとLV・5-FU療法症例ではNC (no change) 1例, PD (progressive disease) 9例, その他の化学療法症例ではNC 1例, PD 6例とともにCR (complete response), PR (partial response) 症例はなかった。生存率ではLV・5-FU療法症例10例の50%生存期間 (median survival time: MST) は11.7カ月, その他の化学療法症例7例のMSTは3.5カ月, 施行しなかった14例のMSTは3.1カ月とLV・5-FU療法症例の予後は他の群と比べて良好であった (図3)。

考 察

大腸癌の組織型はほとんどが高分化腺癌・中分化腺癌であり, 低分化腺癌の頻度は1.7~9.6%と報告されている^{1)~11)13)~21)}。安富ら²⁰⁾は全国登録からその頻度は5,802例中278例, 4.8%と報告している。われわれの検討でも5.6%と他家の報告とほぼ同様の結果であった。欧米では低分化腺癌の頻度は10~25%と本邦と比べて高頻度であり, このことは欧米との診断基準の違いに起因するとも考えられる^{22)~25)}。

占居部位では右側結腸に多いという報告が多くみられる^{1)~11)13)14)21)}。自験例においても差はなかつ

たが, 右側結腸に多い傾向があった。年齢に関しては若年者大腸癌で低分化腺癌が高率との報告もあるが⁴⁾⁷⁾²⁶⁾²⁷⁾, 自験例も含めて他家の多くの報告では年齢に差はなかった^{1)~3)5)7)~11)14)}。

肉眼型をみるとほとんどの報告で3型 (潰瘍浸潤型), 4型 (びまん浸潤型) の浸潤型が多いとされ^{1)2)4)~9)13)14)21)}, 自験例においても低分化腺癌で3型21.4%, 4型4.8%, 高・中分化腺癌で3型5.2%, 4型0.6%と同様に低分化腺癌に浸潤型が多かった。

組織学的壁深達度, 組織学的リンパ節転移も他家の報告とほぼ同様に進行している症例が多く^{1)~12)14)18)21)}, 脈管侵襲 (リンパ管侵襲, 静脈侵襲) についても陽性率が高かった。肝転移, 遠隔転移は差はなかったが, 腹膜播種性転移は高・中分化腺癌に比べ多く認められた。これらのことは組織学的病期, 組織学的根治度に反映し, 進行症例, 根治度C症例が高・中分化腺癌に比べると多くなっていた。したがって低分化腺癌の予後は高・中分化腺癌に比べ圧倒的に予後不良であった^{1)3)4)6)~11)}。

そこで症状の有無や病悩期間について検討してみたが, 有症状者は低分化腺癌で88.1%, 高・中分化腺癌で78.4%と差はなく, この有症状者の病悩期間にも差はなかった。したがって仮に症状のた時間での腫瘍量がほぼ一定であると仮定するならば低分化腺癌は細胞増殖速度が速く, 生物学的悪性度も高いことが示唆される。

再発は低分化腺癌で多く, その再発形式は高・中分化腺癌が肝・肺といった血行性再発が多かったのに対して, 低分化腺癌では局所再発が多かった。これは低分化腺癌にリンパ節転移, リンパ管侵襲が多く浸潤傾向が強いためと考えられる。

治癒切除に限ると神野ら²⁾は治癒切除例での累積5年生存率は低分化腺癌67.5%, 高・中分化腺癌81.5%, 田中ら⁵⁾は各々59.6%, 75.1%, 奥野ら²¹⁾は各々67.5%, 78.6%と治癒切除できれば高・中分化腺癌と予後は変わらないと報告しているが, 自験例においては治癒切除できても低分化腺癌でやはり予後不良であり, 低分化腺癌は生物学的悪性度が高いと考えられる。このことから低分化腺

癌に対しては治癒切除後も効果的な補助化学療法が必要と考えられる。

このように低分化腺癌は悪性度が高いものであり、術前に診断可能であれば他家の報告のとおり拡大手術が必要であると考え⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾。したがって術前に低分化腺癌と診断されていることが重要になる。自験例では術前内視鏡下生検がなされた症例で、その正診率は高・中分化腺癌では93.4%であったのに対して、低分化腺癌では25.8%しか正診できず、61.3%が高・中分化腺癌と診断されていた。その原因をみるために低分化腺癌の癌表層部の組織型を再検討してみると50.0%の症例に低分化腺癌以外に高分化・中分化腺癌成分の混在が認められ、壊死組織・炎症性変化も72.5%の症例に混在していた。低分化腺癌のみのものは7.5%のみにすぎなかった。癌表層部には低分化腺癌以外の成分が存在するため生検部位に低分化腺癌が認められなければ術前に低分化腺癌と診断するのは困難で、腫瘍径が大きく、肉眼型が浸潤型で低分化腺癌を疑うような症例では生検部位や生検個数を増やすなどの工夫が今後必要と考える。

現在当科では進行・再発大腸癌に対して第一選択化学療法としてLV・5-FU療法を施行している。そこで非治癒切除あるいは再発した低分化腺癌31例のうちLV・5-FU療法を施行した10例、それ以前にその他の化学療法を施行した7例、化学療法を施行しなかった14例を比較するとLV・5-FU療法の施行例でも奏効例は認めなかったもののMSTは11.7カ月であり、その他の化学療法を施行した7例のMST3.5カ月、施行しなかった14例のMST3.1カ月と比べて良好であった。進行大腸癌に対するLV・5-FU療法の成績は、奏効率で11.1~48%、MSTは11.3~13.8カ月と報告されている^{28)~34)}。分化度別の化学療法の成績についての報告はなく、今回われわれが施行したLV・5-FU療法は、それ以前に行われていた化学療法と比べて有用な結果を得た。今後治癒切除に対する補助療法として施行すれば低分化腺癌全体の予後の向上にも寄与するのではと考えられる。

大腸低分化腺癌はその悪性度が高く手術療法・化学療法に限界があるのも事実である。しかし、

最近では、thymidilate synthase や DPD 活性などから5-FUの効果予測が可能となってきている³⁵⁾。またさらに癌の分子標的療法の面からいろいろな創薬がなされており大腸低分化腺癌においても分子生物学的検索を行うことにより個々の症例に応じた治療法を選択することが可能となってくるであろう。そうすることで今後大腸低分化腺癌の予後の改善が期待される。

結 語

大腸癌低分化腺癌は高・中分化腺癌と比べて進行症例が多く、予後も不良であった。術前に低分化腺癌と診断するのは困難であり、低分化腺癌を疑うような症例では生検部位や生検個数を増やすなどの工夫が必要と考える。また、その悪性度から現在のところ手術療法・化学療法に限界があるが、LV・5-FU療法において、それ以外の療法と比べると良好な成績を得ることができた。さらなる予後の向上のためには、今後分子生物学的検索などにより、大腸低分化腺癌の新たな治療法の確立が期待される。

文 献

- 1) 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
- 2) 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研究. 日本大腸肛門病会誌 45: 244-247, 1992
- 3) 宮原栄治, 池尻公二, 前川宗一郎ほか: 大腸低分化腺癌 25 例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 25: 1984-1988, 1992
- 4) 三澤一仁, 佐藤裕二, 佐治 裕ほか: 大腸低分化型癌ならび粘液癌の臨床病理学的検討. 日臨外医会誌 53: 309-312, 1992
- 5) 田中千凱, 木下裕夫, 深田代造: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 日臨外医会誌 53: 313-317, 1992
- 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) 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
- 8) 増田英樹, 谷口利尚, 林 成興ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 癌と臨 38: 553-557, 1992
- 9) 関根 毅, 柿沼臣一: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討. 癌と臨 39: 485-490, 1993

- 10) 池永雅一, 吉川宣輝, 三嶋秀行ほか: 大腸低分化腺癌 76 例の検討. 日本大腸肛門病会誌 **50**: 469-475, 1997
- 11) 菅野圭一, 大和田進, 森下靖雄: 大腸低分化腺癌・印環細胞癌症例の検討. 日臨外医学会誌 **56**: 1806-1810, 1995
- 12) 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)
- 13) 大塚正彦, 加藤 洋: 大腸の低・未分化癌の臨床病理学的検討—分類および内分泌細胞癌との関連について. 日消外会誌 **25**: 1248-1256, 1992
- 14) 出江洋介, 川崎恒雄, 丸山祥司ほか: 大腸低分化型癌の臨床病理学的検討. 日臨外医学会誌 **55**: 1385-1391, 1994
- 15) 軽部秀明, 増田英樹, 佐藤史井ほか: 大腸低分化腺癌の臨床病理学的検討—充実型と非充実型の比較について—. 日大医誌 **58**: 370-376, 1999
- 16) 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
- 17) 味木徹夫, 石田常之, 奥村修一ほか: 大腸中分化腺癌の臨床病理学的特性. 消内視鏡 **8**: 969-972, 1996
- 18) 石川 啓, 三根義和, 吉田一也ほか: 大腸低分化腺癌における予後因子の検討. 日外科系連会誌 **23**: 920-923, 1998
- 19) 小棚木均, 吉岡年明, 相沢 修ほか: 大腸癌原発巣における組織型の混在とリンパ節転移の関連. 日消外会誌 **29**: 53-57, 1996
- 20) 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
- 21) 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. 日臨外医学会誌 **50**: 1307-1312, 1989
- 22) Chung CK, Zaino RJ, Stryker JA: Colorectal carcinoma: Evaluation of histologic grade and factors influencing prognosis. J Surg Oncol **21**: 143-148, 1982
- 23) Cass AW, Million RR, Pfaff WW: Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer **37**: 2861-2865, 1973
- 24) Copeland EM, Miller LD, Jones RS: Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg **116**: 875-881, 1968
- 25) Dukes CS, Bussey HJR: The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Br J Cancer **12**: 309-320, 1958
- 26) Scarpa FJ, Hartmann WH, Sawyers JL: Adenocarcinoma of the colon and rectum in young adults. South Med J **69**: 24-27, 1976
- 27) Martin EW, Joyce S, Locus J et al: Colorectal carcinoma in patients less than 40 years of age: Pathology and prognosis. Dis Colon Rectum **24**: 25-28, 1981
- 28) O'connell MJ: A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. Cancer **63**: 1026-1030, 1989
- 29) Poon MA, O'connell MJ, Wieand HS et al: Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol **9**: 1967-1972, 1991
- 30) Petrelli N, Herrera L, Rustum Y et al: A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methorexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol **5**: 1559-1565, 1987
- 31) Petrelli N, Douglass HO, Herrera L et al: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol **7**: 1419-1426, 1989
- 32) 菅野康吉, 太田和雄, 田口鐵男ほか: 多施設共同研究による *l*-leucovorin・5-FU 併用療法の進行結腸・直腸癌に対する前期第 II 相試験. 癌と化療 **22**: 627-637, 1995
- 33) 吉野正曠, 太田和雄, 栗原 稔ほか: 多施設共同研究による大量 *l*-leucovorin・5-FU 併用療法の進行結腸・直腸癌に対する後期第 II 相試験 (東日本グループ). 癌と化療 **22**: 785-791, 1995
- 34) 小西孝司, 藪下和久, 田口鐵男ほか: 多施設共同研究による *l*-Leucovorin・5-FU 併用療法の進行結腸・直腸癌に対する後期第 II 相試験. 癌と化療 **22**: 925-931, 1995
- 35) Umehara A, Yoshimatsu K, Endo S et al: The correlation between the intratumoral thymidylate synthase levels and clinicopathological factors in colorectal cancer patients. 東女医大誌 **70**: 621-629, 2000