

食道癌の予後と性差の関連について

大阪大学医学部第2外科

塩崎 均 小川 嘉誉 小林 研二
矢野外喜治 井上 雅智 窪田 剛
今本 治彦 山田 毅 森 武貞

SEXUAL DIFFERENCE ON PROGNOSIS OF ESOPHAGEAL CANCER

Hitoshi SHIOZAKI, Yoshitaka OGAWA, Kenji KOBAYASHI,
Tokiharu YANO, Masashi INOUE, Tsuyoshi KUBOTA,
Haruhiko IMAMOTO, Tsuyoshi YAMADA and Takesada MORI
Second Department of Surgery, Osaka University Medical School

食道癌には発生率ばかりでなく術後の予後にも性差がみられる。この差を生じさせている要因につき検討した。対象は昭和44年から57年までに大阪大学第2外科で切除された食道癌194例（男151例，女43例）である。性別の累積5年生存率（以下5生率）は男21.7%，女49.3%である。stage別に5生率をみるとstage IIIで男20.5%，女82.6%と最も大きな性差を生じていた。a, n, ly因子別にみても， a_{1+2} , n_2 , ly_1 と，ある程度進行した状態で5生率に最も大きな性差がみられた。また， a_2 , n_2 , ly_1 の症例では癌先進部リンパ球浸潤の非常に多い症例が女性に多く，生存率に性差を生じさせている要因として，癌に対する生体反応が男女で異なることが考えられた。

索引用語：食道癌の性差，食道癌の根治度別予後，食道癌のリンパ節転移度別予後，食道癌腫瘍長径と予後，食道癌腫瘍先進部リンパ球浸潤

はじめに

食道癌の予後は，早期発見・術前術後管理の進歩・各種合併療法の開発などにもとない年々向上している。しかしながら5年生存率は未だ20%台にとどまり，ほかの消化器癌に比べ低値であり，予後不良と言わざるをえない。その原因として，早期癌が少ないこと，十分なリンパ節郭清の困難なこと，高齢者が多いことなどがあげられてきた。

一方，食道癌においては，その発生率のみならず術後の予後にも性による差がみられる。女性は発生率も少なく，その予後も男性に比べ非常に良好である。したがって，この差を生じさせる要因を検索することが，食道癌の予後を改善させる一つの手がかりとなるものと考えられる。

今回，食道癌の進行度，予後を規定する各種因子別

に，男女の予後を比較するとともに，食道癌の予後を修飾する一因子である癌先進部リンパ球浸潤について検討したので報告する。

対象および方法

昭和44年1月から昭和57年9月までに大阪大学第2外科で切除された食道癌は210例である。そのうち直死例16例（7.6%）を除く194例を対象とした。なお，病理組織学的諸因子ごとの累積生存率の検討においては，早期癌16例を除外した178例を対象とし，これら諸因子の記載は食道癌取り扱い規約¹⁾に従った。最終予後判定の時期は昭和58年12月とした。

結 果

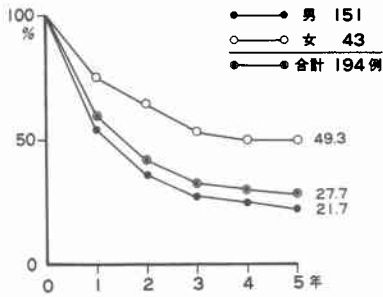
1. 性別累積生存率

対象例194例の内訳は男151例，女43例であり，男女比は3.5対1であった。これら男女の生存率をみると，累積1年生存率（以下1生率）では，男54.3%対女75.3%，2生率：35.8%対63.7%，3生率：26.6%対53.4%，4生率24.4%対49.3%，5生率21.7%対49.3%

<1985年5月15日受理> 別刷請求先：塩崎 均

〒553 大阪市福島区福島1-1-50 大阪大学医学部第2外科

図1 性別累積生存率 (S. 44~S. 57直死例を除く)

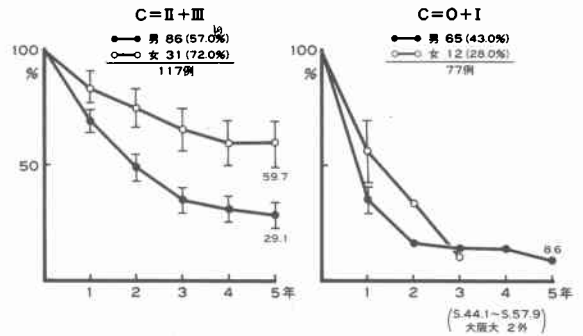


と有意 (p<0.05) に女性の術後の予後が良好であった。また男女を合わせた全症例の5生率は27.7%であった(図1)。

2. 根治度別・性別累積生存率

根治度別に5生率をみると、絶対治癒切除(CIII: 85例) 45.5%, 相対治癒切除(CII: 32例) 18.9%, 相対非治癒切除(CI: 38例) 0%, 絶対非治癒切除(CO: 39例) 11%であった。これらをいわゆる治癒切除(CIII+CII)と非治癒切除(CI+CO)に分けて男女別に検討した。治癒切除は男性の86例(57.0%), 女性の31例(72.0%)に行なわれており、非治癒切除は男性の65例(43.0%), 女性の12例(28.0%)に行なわれていた。この結果から、女性に治癒切除率が高く予後の良好なことが考えられた。そこで、治癒切除および非治癒切除の両群における男女の生存率をみた。治癒切除における1生率は男68.7%対女82.8%, 2生率: 49.1%対74.5%, 3生率: 35.3%対64.9%, 4生率: 31.3%対59.7%, 5生率29.1%対59.7%と治癒切除例では女性の予後が良好であった。一方、非治癒切除では1生率: 男35.3%対女56.5%, 2生率: 16.8%対

図2 根治度別, 性別累積5年生存率



33.9%と術後2年までは女性に良好な結果が得られたが、3生率では男14.4%対女11.3%と差がみられなくなっていた。以上のことから、根治度を同等にしても、治癒切除例においては女性の予後が良く、また非治癒切除例においても術後2年までは女性が良好であった(図2)。

3. 組織学的所見と性別累積生存率

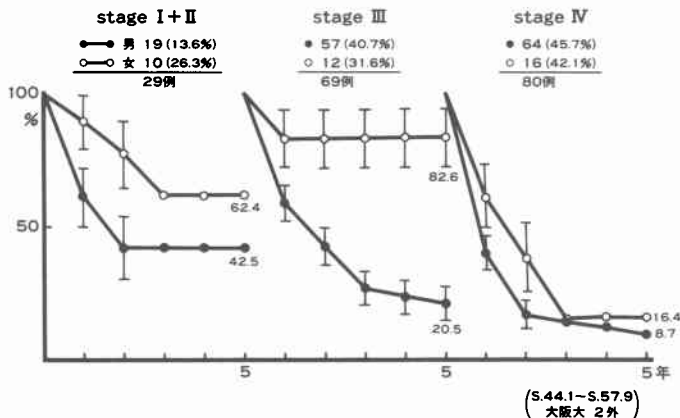
以下では、早期癌16例(男11例, 女5例)を除いた178例につき検討した。

(1) stage別累積生存率

進行度(stage)と性の関係をみると、stage I+IIは、男19例(13.6%), 女10例(26.3%)に、stage IIIは男57例(40.7%), 女12例(31.6%)に、stage IVは男64例(45.7%), 女16例(42.1%)であり、女性にややstageの早いものが多い傾向があった。

さて、これらstage別に性別の累積生存率をみると、stage I+II群では5生率が男性42.5%に対し女性62.4%であった。この群の1, 2年率では、女性の予後

図3 stage別, 性別累積5年生存率



が良好であったが、3年以後の生存率ではほとんど差がみられなかった。これに対し、stage III群では男性の5生率20.5%、女性が82.6%であり、有意($p < 0.05$)に女性の子後が良好であった。また、stage IVでは5生率は男性8.7%、女性16.4%と有意差はみられなかった(図3)。

(2) a 因子別累積生存率

stageを修飾する因子である外膜浸潤度(a)についてみると、 a_0 は男30例(21.4%)、女9例(23.7%)； a_{1+2} では男82例(58.6%)、女19例(50.0%)； a_3 では男28例(20.0%)、女10例(26.3%)であり、外膜浸潤の程度には特に男女差はみられなかった。しかし、a因子の程度別に性別の累積生存率をみると、 a_0 では5生率は男27.6%に対し女68.6%、 a_{1+2} では男19.0%に対し女60.3%と、ともに女性が有意($p < 0.05$)に良好であった。この傾向は a_3 症例においてもみられた(図4)。

(3) n 因子別累積生存率

stageを修飾するもう一方の因子であるリンパ節転移(n)についてみると、 n_0 は男49例(35.0%)、女19例(50.0%)； n_1 では男9例(6.4%)、女0例； n_2 では

男41例(29.3%)、女11例(28.9%)； n_{3+4} では男41例(29.3%)、女8例(21.1%)であり、女性にn因子の低いものが多い傾向がみられた。n因子の程度別に性別の5生率をみると、 n_0 では男32.5%に対し女64.4%、 n_2 では男5.2%に対し女57.3%であり、有意($p < 0.05$)に女性の子後が良好であった。特に n_2 においては、その差が著しかった。しかしながら n_{3+4} においては男女間に差がみられなかった(図5)。

(4) ly 別累積生存率

リンパ管侵襲(ly)の程度を胃癌取り扱い規約²⁾に準じ4段階に分類検討した。 ly_0 は男35例(27.8%)、女12例(36.4%)に、 ly_1 は男56例(44.4%)、女14例(42.4%)に、 ly_{2+3} は男35例(27.8%)、女7例(21.2%)であり、lyの程度には男女間にあまり差がみられなかった。lyの程度別に性別の5生率をみると、 ly_0 では男21.2%、女33.9%； ly_{2+3} では男15.6%、女20.4%と有意差がみられないのに対し、 ly_1 では男13.7%に対し女68.7%であり、明らかに($p < 0.05$)女性の子後が良好であった。また女性においては、 ly_0 より ly_1 の方が予後が良好であった(図6)。

(5) INF 別累積生存率

浸潤度(INF)別にみると、 α 型は男41例(37.6%)、女7例(29.2%)であり、 β 型は男45例(41.3%)、女15例(62.5%)、 γ 型では男23例(21.1%)、女2例(8.3%)であった。浸潤傾向の強い γ 型が男性に多く、 α, β 型は女性に多い傾向がみられた。各型ごとに性別の5生率をみると、 α 型では、男24.3%に対し女51.9%、 β 型では男12.5%対女50.0%であり女性の子後が良好であった。 γ 型については女性の症例が少なく比較できなかった(図7)。

(6) 組織分化度別累積生存率

組織型の明らかな188例(男147例、女41例)についてみると、高分化型では男58例(39.4%)、女16例

図4 a 因子別、性別累積5年生存率

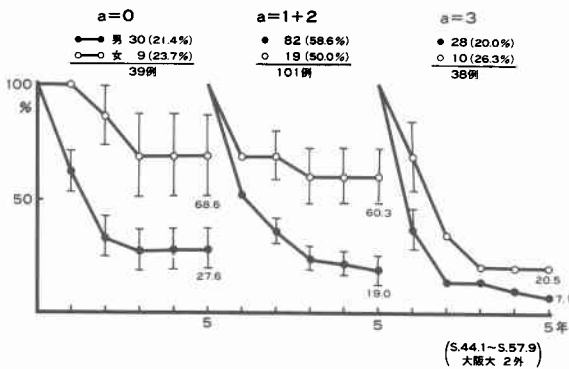


図5 n 因子別、性別累積5年生存率

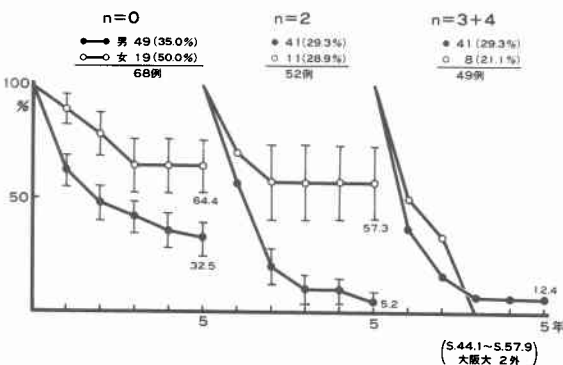


図6 ly 別、性別累積5年生存率

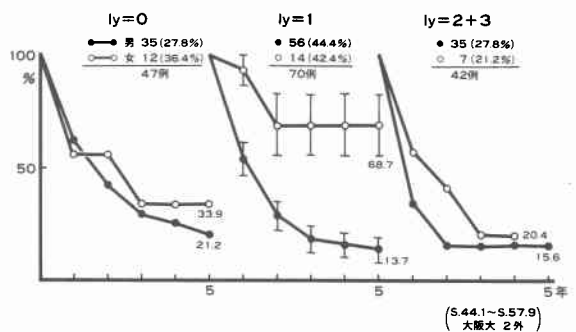
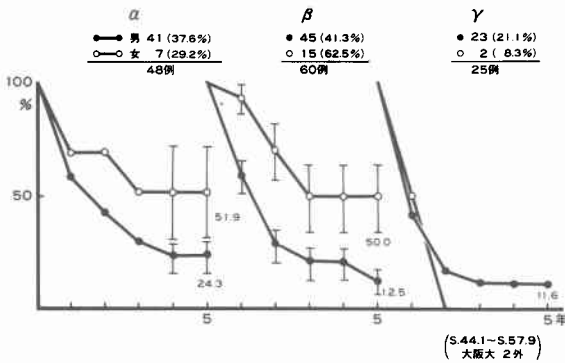


図7 INF別, 性別累積5年生存率



(39.0%)であり、中分化型は男53例(36.1%),女13例(31.7%),低分化型は男31例(21.1%),女12例(29.3%)となっており、分化度には男女差が認められなかった。

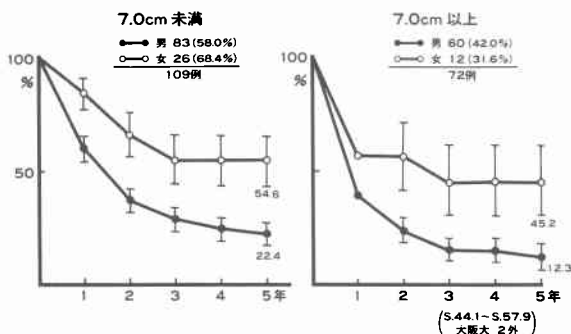
4. 腫瘍長径と性別累積生存率

X線上の腫瘍長径を測定し、7.0cm未満と7.0cm以上に分けて検討した。7.0cm未満は男83例(58.0%),女26例(68.4%)にみられ7.0cm以上は男60例(42.0%),女12例(31.6%)にみられた。一方、性別の5年率をみると、長径7.0cm未満では男22.4%に対し、女54.6%と女性の予後が良好で、また7.0cm以上でも5年率は男12.3%に対し、女45.2%と女性が良好であった。すなわち、腫瘍長径のいかんにかかわらず女性の予後は非常に良好であった(図8)。

5. 癌先進部リンパ球浸潤と性差

食道癌先進部のリンパ球浸潤の程度を±~卍の4段階に分類し検討すると、その程度が予後と相関しており、浸潤の多いものほど予後が良好なこと、また女性に癌先進部リンパ球浸潤の多い症例が多く、これらの点からも女性の予後が良好なことが考えられ、報告¹³⁾してきた。今回はa, n, lyと性別癌先進部リンパ球浸

図8 腫瘍長径, 性別累積5年生存率

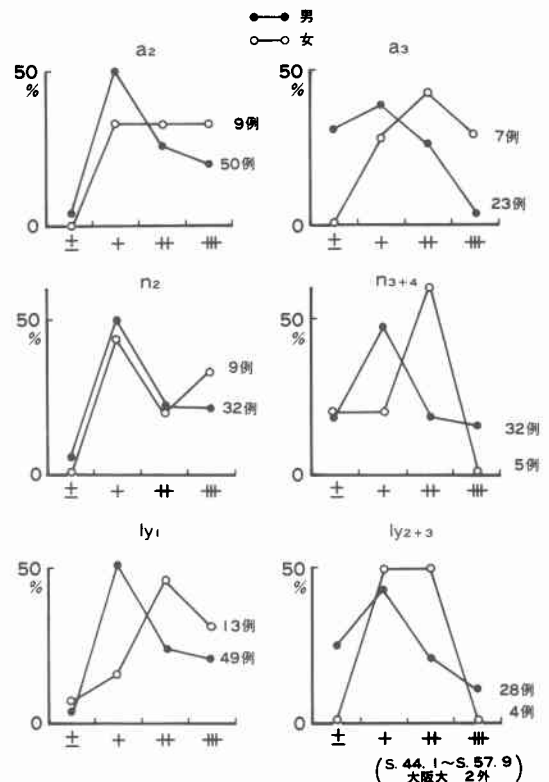


潤度について検討した。先にstageを構成するa, n因子別、またlyについて男女の予後をみてきたが、 a_{1+2} , n_2 , ly_1 においてその差が著しく、 a_3 , n_{3+4} , ly_{2+3} においては、予後に性による差があまりみられなかった。そこで、これら諸因子別に癌先進部リンパ球浸潤度を性別にみた。リンパ球浸潤の非常に多い卍群についてみると、 a_2 では男20%,女33.3%に、 n_2 では男21.9%,女33.3%, ly_1 では男20.4%,女30.8%とすべて女性に卍群が多かった。一方、 a_3 では男4.3%,女28.6%と女性に卍群が多かったが、 n_{3+4} では男15.6%,女0%, ly_{2+3} では男10.7%,女0%と女性に卍群が1例もみられなかった。これに対して、リンパ球浸潤のほとんどみられない±群についてみると、 a_2 , n_2 , ly_1 では男女ともにほとんどみられないのに、 a_3 , n_{3+4} , ly_{2+3} では±群が比較的多くみられた(図9)。

考 察

食道癌の発生率には性差がみられる。昭和55年度の本邦における食道癌による死亡率の男女比(人口10万対)は7.9対2.1、すなわち男性の食道癌による死亡が女性の3.76倍ということになる³⁾。このような差はた

図9 a, n, lyと性別癌先進部リンパ球浸潤度



たとえば飲酒、喫煙、食餌、生活習慣などの生活環境因子によるものであると考えられてきた^{5)~7)}。しかしながら近年、食道癌の手術症例が増加するにつれ、術後の予後も女性をはるかに良好であることが報告されるようになってきた^{8)~11)}。われわれもこの点に注目し報告¹²⁾してきたが、本稿では、臨床的・病理組織学的に、このような性差を生じさせている背景因子につき検討した。

Kinoshita ら⁸⁾の1946年から1976年までの1,329例の食道癌術後症例の報告によると、相対生存率は5年で男性の15.3%に対し女性は28.8%、10年では男性8.7%対女性22.2%、20年では男性4.5%対女性14.6%となっている。また J.G. Andel ら⁹⁾によると81例の食道癌の累積5年生存率は男性12%に対し女性は42%と女性が良好であった。彼らは、術後3カ月以内の死亡率も男性28%に対し女性は7.4%にすぎず、この点が女性の予後を良好にする大きな要因となっていると述べている。磯野¹⁰⁾らは、女性の予後を良くしている因子として、女性には stage I・II の比較的早期のものが男性に比べて多いことをあげている。一方、渡辺ら¹¹⁾は、男性234例、女性57例について、5年生存率は16.6%対40.2% ($p < 0.01$) と女性が良好であり、リンパ節転移のみられない n_0 症例が女性の56.3%にみられるのに対し、男性では26.4% ($p < 0.03$) にすぎず、女性には限局型の食道癌が、男性には進展型の食道癌が多いのではないかと述べている。今回のわれわれの検討でも、確かに女性に stage I・II の症例が多く (男性13.6%、女性26.3%)、 n_0 症例もまた女性に多い (男性35.0%、女性50%) 傾向がみられ、女性の予後を良好にしている要因と考えられた。しかしながら、stage, 根治度, a, n, ly, INF, 腫瘍長径を同等にしても、女性の予後が良好であり、特に a_2, n_2 等の stage III 症例において生存率に最も大きな性差を生じていた。しかし、 a_3, n_{3+4}, ly_{2+3} 等の stage IV 症例では予後に性差は認められなかった。一方、組織分化度を性別に検討したが、明らかな性差による分化度の違いは認められず、このことより腫瘍自身の性質の差というよりも、むしろ生体の側の腫瘍に対する反応の違いが、このような性差を生じている原因となっていることが考えられた。

この観点に立ち、局所性免疫反応の一種と考えられる癌周辺にみられるリンパ球浸潤に注目してみた。これらのリンパ球浸潤は癌に対する特異的反応と非特異的反応が混在したものと考えられる。われわれは、炎症性反応の最も少ないと思われる癌先進部 (外膜方向

に最も深い部分) のリンパ球浸潤について検討してきた。リンパ球浸潤の程度をⅠ~Ⅳの4段階に分類し、術前合併療法有効 ($Ef_2 \sim Ef_3$) 症例、直死例を除く食道癌治療切除例87例につき検討したが、リンパ球浸潤の多いⅢ群の5生率は57.3%であり、以下Ⅱ群43.3%、Ⅰ群27.8%、Ⅳ群0%となっており、癌先進部のリンパ球浸潤が5生率とよく相関していた。また、非治療切除例を加えた149例 (男118例、女31例) を性別にみると、Ⅱ群は男性の23.7%にみられるのに対し女性では35.5%にみられ、Ⅲ群では男性18.6%、女性35.5%と女性にⅡ、Ⅲ群のリンパ球浸潤の強い症例が多く、この点からも女性の予後が良好なことが示唆され報告¹³⁾してきた。今回は、a, n, ly 因子別にリンパ球浸潤を性別に検討したが、予後に著しい性差を生じていた a_2, n_2, ly_1 においても、女性にⅢ群が多く男性に少ないという結果が得られ、組織学的因子を同等に並べてみても、やはり女性にリンパ球浸潤の高度のものが多く、女性の方が癌に対する生体反応が強いことが示唆された。このような癌周囲へのリンパ球浸潤が注目されたのは古く、1908年 Russel ら¹⁴⁾による。彼らはこれを“stroma reaction”と名付け、癌浸潤に対する生体の一防御反応として注目した。その後、Murphy¹⁵⁾が免疫反応の一形態であると報告し、それ以後、多くの著者が“stroma reaction”と予後について研究し報告してきた。しかし食道癌に関してはこの種の研究¹⁶⁾は少ない。Ioachim ら¹⁷⁾は、肺・舌・食道・子宮頸部・肛門・皮フ等の扁平上皮癌には癌の周辺にリンパ球、特に形質細胞の浸潤が非常に多いことを報告し、扁平上皮癌の分化の程度や腫瘍細胞から形成されるケラチンと何らかの関係があるのではないかと述べている。一方、Löning ら¹⁸⁾は、口腔内扁平上皮癌および前癌病変を検討した結果、浸潤細胞に占める形質細胞の比率は扁平上皮癌の分化度が高くなるにつれて高値となり、異型上皮に関しては、異型の程度が強くなるほど高値となる傾向がみられ、特に IgG 形質細胞が有意に多く出現することを報告している。われわれも食道癌において、形質細胞に注目し、その分布状況を報告¹⁹⁾²⁰⁾してきた。最近では、各種リンパ球に対する特異的な抗体が発見され、浸潤リンパ球の詳細な分類が可能となりつつあり、これらリンパ球浸潤の意義についても明らかにされる日が近いと思われる。

一方、われわれは食道癌の発癌・進展に性ホルモンがいかなる影響をおよぼすかを検討している。Wistar ラットを使用した発癌実験において男性ホルモン

(testosterone)は発癌を促進的に、女性ホルモン(estradiol)は抑制的に働らくことが明らかとなり、単に環境因子ばかりでなく性ホルモンもまた食道癌の発癌に関与していることが考えられた²¹⁾。

以上、述べてきた様に、食道癌では発癌率のみならず術後の予後にも明らかな性差がみられた。この要因として、腫瘍それ自体の性質が男女で異なるのではなく、むしろ担癌生体側での腫瘍に対する反応の違いによることが強く考えられた。

まとめ

食道癌切除例194例(男性151例, 女性43例)につき検討した。

1. 性別の累積5年生存率は男性21.7%, 女性49.3%と女性の予後が良好であった。
2. 根治度別に累積5年生存率をみると、治癒切除例では男性29.1%, 女性59.7%と女性の予後が良好であったが、非治癒切除例では差がみられなかった。
3. stage別, a, n, ly別の累積5年生存率をみるとstage III, a₁₊₂, n₂, ly₁で最も大きな性差がみられた。
4. 腫瘍長径を7.0cm未満と7.0cm以上に分けて性別の累積5年生存率をみたが、腫瘍長径のいかにかわらず女性の予後が良好であった。
5. 癌先進部リンパ球浸潤度に関しても、a₂, n₂, ly₁の症例では女性に浸潤の多い例が多く、腫瘍に対する生体反応にも性による違いのあることが示唆された。

本論文の要旨は第21回日本消化器外科学会において発表された。また、本研究の一部は厚生省がん研究助成金58-33の援助によった。

文 献

- 1) 食道疾患研究会編：食道癌取り扱い規約。金原出版、1979
- 2) 胃癌研究会編：胃癌取り扱い規約。金原出版、1979
- 3) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。厚生指針 29：61-65, 1982
- 4) 青木国雄, 岡田 啓, 佐々木隆一郎：食道癌の疫学。外科Mook 24：1-10, 1982
- 5) Wynder EL, Seddy BS, McCoy GD et al：Diet and gastrointestinal cancer. Clin Gastroenterol 5：463-482, 1976
- 6) Gilder SS：Carcinoma of the esophagus. Ann Int Med 87：494-495, 1977
- 7) Newborne PM, Rogers AE：Nutritional modulation of carcinogenesis fundamentals in cancer prevention. Baltimore University Park Press, 1976, p15-40
- 8) Kinoshita Y, Endo M, Nakayama K et al：Clinical evaluation of ten-year survival cases after operation for upper and mid-thoracic esophageal cancer. Int Surg 62：153-161, 1982
- 9) Andel JG, Dees J, Dijkhuis CM et al：Carcinoma of the esophagus. Ann Surg 190：684-689, 1979
- 10) 磯野可一, 佐藤 博, 佐藤裕俊ほか：食道癌治療の現況-予後一。外科診療 20：1223-1227, 1978
- 11) 渡辺 寛, 飯塚紀文, 平田克治ほか：食道癌の病型分類と治療方針。日外会誌 81：1031-1034, 1980
- 12) 塩崎 均, 岡川和弘, 水谷澄夫ほか：食道癌の予後を修飾する因子の検討。外科治療 51：696-700, 1984
- 13) 塩崎 均, 水谷澄夫, 岡川和弘ほか：食道癌の癌先進部におけるリンパ球浸潤の臨床的検討。日消外会誌 16：1615-1621, 1983
- 14) Russel BR：The nature of resistance to the inoculation of cancer. Third Scientific report of the imperial cancer research found. 3：341-358, 1908
- 15) Murphy JB, Nakahara W, Strm E：Studies on lymphoid activity. Relation between the time and extent of lymphoid stimulation induced by physical agents and the degree of resistance to cancer in mice. J Exp Med 33：423-428, 1921
- 16) Takahashi K：Squamous cell carcinoma of the esophagus. Stromal inflammatory cell infiltration as a prognostic factor. Cancer 14：921-933, 1961
- 17) Joachim HL：The stromal reaction of tumors：An expression of immune surveillance. J Natl Cancer Inst 57：465-475, 1976
- 18) Löning T, Burkhard A：Plasma cell and immunoglobulin synthesis in oral precancer and cancer. Virchows Arch (Pathol Anat) 384：109-120, 1979
- 19) 塩崎 均, 岡川和弘, 水谷澄夫ほか：食道癌に随伴したリンパ球浸潤の検討(第1報)-免疫グロブリン産生形質細胞について-。日消外会誌 15：989, 1982
- 20) 塩崎 均, 岡川和弘, 小川嘉善ほか：食道癌に随伴したリンパ球浸潤の検討(第2報)-性差に関する検討-。日消外会誌 16：1220, 1983
- 21) 小林研二, 塩崎 均, 岡川和弘ほか：実験食道癌における性ホルモンの影響。医のあゆみ 121：409-410, 1982