食道癌の臨床病理学的検討 一特に併存病変を中心に一

広島大学原爆放射能医学研究所外科

 万代
 光一
 平井
 敏弘
 三好
 雪久

 大田垣
 純
 山下
 芳典
 向田
 秀則

 峠
 哲哉
 新本
 稔
 服部
 孝雄

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES OF ESOPHAGEAL CARCINOMAS WITH CONCOMITANT LESIONS

Koichi MANDAI, Toshihiro HIRAI, Yukihisa MIYOSHI, Sunao OTAGAKI, Yoshinori YAMASHITA, Hidenori MUKAIDA, Tetsuya TOGE, Minoru NIIMOTO and Takao HATTORI

Department of Surgery, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University

目的:食道癌の併存病変について、臨床病理学的検討を行い。その実態を明らかにすることを試みた。

方法:過去10年間に切除され、十分な組織学的検討が可能であった食道癌症例88例を対象とした。 切除食道の全体にわたり階段状組織切片を作製し、併存病変の発生頻度を検討した。併存病変は dysplasia、多発癌、壁内転移、上皮内伸展に大別した。さらに、dysplasia を mild, moderate, severe の3段階に grading を行った。

結果:多発癌の頻度は13.6%, severe dysplasia も含めた悪性異型病巣の出現頻度は21.6%であった

食道癌の多発異型病変の頻度は高く、食道癌の多中心性発生の可能性を支持しえた。

索引用語:食道癌,食道多発癌,食道 dysplasia

I. はじめに

食道癌は消化器悪性腫瘍の中でも特に予後不良の疾患である。その理由の一つとして、食道癌には、発見時すでにかなりの頻度で壁内転移が存在すること、また、主病巣に近接した上皮内あるいは主病巣より離れた位置に異型病変が多発する頻度もかなりあることがあげられている。これらの異型病変には、上皮内癌やdysplasia(癌とは断定できない異型上皮の増殖)が含まれ、その存在の有無は手術時の切除線の決定に関与し、患者の予後を左右する重要な事柄である。われわれはこれらの併存病変の臨床的意義を明らかにし、食道癌の組織発生との関わりについて検討するために、

<1987年6月8日受理>別刷請求先:万代 光一 〒734 広島市南区霞1−2−3 広島大学原医研外 科 切除食道の全体にわたり病理形態学的な検索を行っ た.

II. 研究対象

1976年 6 月より1986年12月までの10年間に外科的に 切除され、十分な病理組織学的検索が可能であった食 道癌症例88例を対象とした。これらの症例の性別は男性80例、女性 8 例(男女比10対 1)であり、平均年齢は60.5歳(36歳~78歳)であった。主病巣の主占居部位の内訳は Ce 6 例 (6.8%)、Iu 8 例 (9.1%)、Im 42 例 (47.7%)、Ei 24例 (27.3%)、Ea 8 例 (9.1%)であり、Im、Ei の中下部食道が多かった。

これらの対象群の術前の治療法をみると,放射線照射・温熱療法・免疫化学療法併用1例,放射線照射・免疫化学療法併用8例,放射線照射単独1例,温熱療法・免疫化学療法併用15例,温熱療法単独3例,免疫

化学療法単独49例, 未治療例11例であった。このうち, 術前の治療により, 切除時点に癌細胞の生存が組織学的に全く認められなかった症例(食道癌取扱い規約10に準拠すれば, Ef₈と判定される)が10例含まれており, これらの症例は, 当然, 主病巣の組織学的検索の対象からは除外されている。

III. 研究方法

新鮮切除標本は詳細な肉眼的観察の後、写真撮影を行い、元の長さに可及的に伸展し、10%ホルマリン液に固定した。固定標本において、食道全体にわたり肉眼的に微小病変を含むように3~5mm幅の階段状切片(いわゆる全割)を切り出し、Hematoxylin-Eosine(H. E.)染色を施し、組織学的検索を行った。なお、1984年10月より、新鮮標本および固定標本を0.005~0.01%ルゴール液にて染色し、微小病変の発見に努力している。ルゴール染色を施行しえた症例は27例であった。食道癌の病理分類は食道癌取扱い規約11に準拠した。

IV. 併存病変の病理組織学的基準

食道にみられる多発上皮性病変の中には、良性悪性境界病変が存在し、それらが、炎症であるのか、dysplasia であるのか、あるいは癌といってよいのかは極めて問題になるところである。ことに、dysplasia と食道癌の組織発生を論ずる場合や外科切除範囲の決定にあたって、それらの病変の良悪性の鑑別は重要である。Dysplasia とは元来、癌とは断定できない"腫瘍性病変"と定義されているので、炎症性変化とは厳密に区別されるべきものであるが、炎症性再生上皮と異型の少ない dysplasia との鑑別は実際問題として困難なことが少なくない。また、異型の強い dysplasia と上皮内癌との鑑別についてもいまだ客観的基準は打ち出されていない。ここでは、主病巣と1cm 以上離れた孤立病変を対象とし、渡辺らの組織学的判定基準2に準拠して、下記のごとく併存病変を分類した。

A. Dysplasia

- (1) Mild dysplasia:未分化異型細胞が上皮の下1/3以下を占める場合(図1)。
- (2) Moderate dysplasia:未分化異型細胞が上皮の下1/3~2/3未満を占める場合(図2).
- (3) Severe dysplasia:未分化異型細胞が上皮の下 2/3以上を占める場合 (図3).

Dysplasia においては、これらの未分化異型細胞層の上方には、有棘層や角質層への分化があり、層状構造が比較的良く保たれているものである。なお、mild dysplasia の判定にあたっては、可及的に反応性再生

図 1 Mild dysplasia: hyperchromatic な紡錘型の 異型核を有する未分化異型細胞が粘膜上皮の下1/3 の高さまで増生している (H-E 染色, ×200).

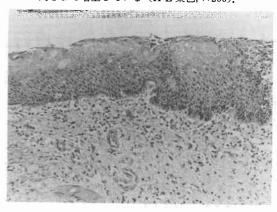


図 2 Moderate dysplasia: 未分化異型細胞が粘膜 上皮の下2/3の高さに及んでいる. 炎症細胞浸潤は軽 度である(H-E 染色, ×200).



図3 Severe dysplasia:未分化異型細胞は粘膜上皮の全層を占拠し,脚釘は鋸歯状に延長している。側 方境界は比較的明瞭である(H-E 染色,×200)。

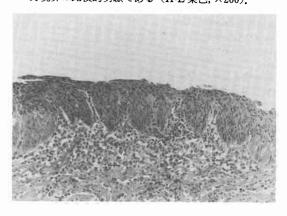


図4 食道炎:粘膜上皮は dysplastic となっているが、好中球、リンパ球の強い浸潤を伴い、層構造および細胞の分化は比較的良く保たれている(H-E染色、×400)

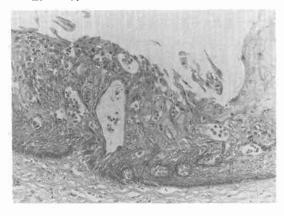


図5 上皮内癌:多形性に富む癌細胞の粘膜内増殖が 認められる. 核の大小不同や核分裂像がみられ, abrupt transition は明瞭である (H-E 染色, ×400).



上皮と考えられるものを除外した(図4).

B. 癌

未分化異型細胞が上皮の全層を占め、側方部へ向かって癌部と非癌部との境界(lateral invasion, abrupt transition)が明瞭であり、核の多形、大小不同、走行異常などの細胞・構造異型の強いものとした。これらの上皮内癌に加えて、上皮下に浸潤増殖した癌も含めて検討した(図5,6)。

C. 食道内癌転移

経脈管性に,主病巣と離れた食道壁あるいは胃壁内 に転移し,着床したとみなされる病変をいう。

V. 結 果

1. 食道癌の病理分類

図 6 粘膜内癌: 異型核を有する癌細胞が上皮下に癌 胞巣を形成している (H-E 染色, ×200).



表1 組織型と脈管内侵襲および上皮内伸展

組織型	ly(+)	v(+)	ie(+)
高分化型* (n=28)	24 (85.7)	20 (71.4)	13 (46.4)
中分化型* (n=34)	30 (88.2)	14 (41.2)	22. (64.7)
低分化型* (n=11)	8 (72.7)	6 (54.5)	6 (54.5)
未分化癌 (n= 1)	0	1	0
腺表皮癌 (n= 2)	2	2	2
腺癌 (n= 2)	2	1	0
計	66 (75)	44 (50)	43 (48.9)

*扁平上皮癌

():%

主病巣の組織型別内訳は中分化型扁平上皮癌34例 (38.6%), 高分化型扁平上皮癌28例(31.9%), 低分化型扁平上皮癌11例 (12.5%), 腺表皮癌2例(2.3%), 腺癌2例(2.3%), 未分化癌1例(1.1%) であった. リンパ管侵襲は66例(75%) に陽性であり, 静脈侵襲陽性は44例(50%), 上皮内伸展(ie)陽性は43例(49%)であった(表1).

扁平上皮癌の分化度と脈管内侵襲あるいは上皮内伸 展の頻度との間に一定の関係は認められなかった.

占居部位と組織型との関係を表2に示す. Im および Ei には,中分化型扁平上皮癌が多いが, Ce と Ea では, 高分化型扁平上皮癌の方が多くなっていた.

2. 併存病変について

Mild dysplasia, moderate dysplasia, severe dysplasia, 多発癌および壁内転移の出現頻度を術前治療別にまとめると表3のごとくである。表に示した数

値は該当する病変を有する症例の数であり、病巣数を示しているわけではない。また、同一症例で2種以上の病変を有する場合は重複して計上した。

併存病変の出現頻度は mild dysplasia 25%, moderate dysplasia 17%, severe dysplasia 12.5%, 癌 13.6%, 壁内転移17%であった.

術前治療と併存病変の出現頻度をみると,放射線治療群には,severe dysplasia や癌の多発は認められなかった。Severe dysplasia は化学療法単独群や温熱療法群に認められた。しかし,癌の多発の頻度は治療の有無とは無関係であった。

Severe dysplasia と上皮内癌とは明確に区別しえず,両者はともに臨床的に悪性の病変として取り扱うべきとの観点から,severe dysplasia か癌のどちらか,あるいは両者が多発していた症例をみると19例あり,全体の21.6%にあたった.

表2 占居部位と組織型

占居部位 組織型	Ce	Iu	Im	Ei	Ea	ī†
高分化型*	3	1	12	6	6	28
中分化型*	1	4	16	12	1	34
低分化型*	1	1	6	3	0	11
未分化癌	0	0	1	0	0	1
腺表皮癌	0	1	1	0	0	2
腺癌	0	0	0	1	1	2
Ef3	1	1	6	2	0	10
計	6	8	42	24	8	88

*:扁平上皮癌

Severe dysplasia あるいは癌が多発していた症例の臨床病理学的背景を表4に示した。これらの主病巣の深達度をみると、sm までの表在癌が3例含まれており、今回の検討対象となった表在癌14例の21.4%に相当した。主病巣の組織型や肉眼型との間にはとくに関連は認められなかった。

これらの併存病変と主病巣との位置関係を図7に示した。併存病変は主病巣がIuの場合は肛門側に、Ei、Eaの場合は口側に、Imの場合は、口側、肛門側にほば均等に分布していた。

3. 壁内転移について

壁内転移陽性は、15例(17%)、34病巣に認められた (表5)。この内2例は胃壁内に転移していた。壁内転 移病巣は、主病巣の占居部位におけるリンパ流を反映

図7 主癌巣の占居部位別にみた主癌巣と併存病変と の位置関係(●: cancer, 22病巣,○: severe dysplasia, 17病巣).

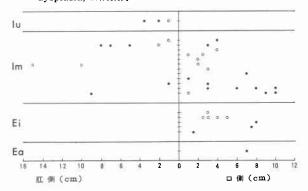


表 3 併存病変と術前治療

併存病変 術前治療*	Mild Dysplasia	Moderate Dysplasia	Severe Dysplasia	癌	壁内転移	なし
R + HT + C $(n = 1)$	(100)	(100)	0	0	0	0
R+C $(n=8)$	(12.5)	0	0	0	(37.5)	(50)
R only (n = 1)	0	0	0	0	0	(100)
HT+C (n=15)	(20)	(20)	(6.7)	$\begin{pmatrix} 1 \\ (6.7) \end{pmatrix}$	(6.7)	(73.3)
HT only $(n=3)$	(66.7)	0	(66.7)	0	0	(33.3)
C only (n = 49)	11 (22.4)	9 (18.4)	8 (16.3)	9 (18.4)	10 (20.4)	22 (44.9)
せず (n=11)	(36.4)	(18.2)	0	(18.2)	(9.1)	5 (44.5)
計 88例	22 (25)	15 (17)	11 (12.5)	12 (13.6)	15 (17)	44 (50)

^{*:} R; radiation, HT; hyperthermia, C; chemotherapy. (): %

症例	年齢	性	占居 部位	肉眼型	組織型	深達度	ly	v	ie	壁内 転移	Mild Dysplasia	Moderate Dysplasia		癌	リンパ節 転移(n)
1	60	М	Iu	隆起型	腺表皮癌	a2	+	+	+	0	0	0	1	2	0
2	48	M	Im	隆起型	低分化型*	mp	+	+	+	1	0	0	1	3	2
3	63	F	Im	表在隆起	低分化型*	sm	+		+	0	0	1	1	1	0
4	56	M	Im	表在平坦	中分化型*	sm	+	- 1	+	0	0	0	1	4	4
5	57	M	Im	潰瘍型	低分化型*	mp	-	+	+	0	0	0	1	0	0
6	61	M	Im	隆起型	中分化型*	al	+	+	+	0	4	1	2	0	0
7	71	M	Im	隆起型	中分化型*	a2	+	+	+	2	0	2	1	0	4
8	54	M	Im	隆起型	中分化型*	a2	+	+	+	1	0	0	3	0	3
9	52	M	Im	Ef3	/	/	/	/	/	0	3	0	1	0	0
10	69	M	Ei	潰瘍型	中分化型*	a2	+	+		0	1	0	1	0	1
11	66	M	Ei	潰瘍型	高分化型*	a1	+	+	+	0	10	5	4	0	0
12	61	M	Im	潰瘍型	中分化型*	al	+		_	0	1	0	0	1	0
13	57	M	Im	隆起型	高分化型*	a2	+	+	_	0	1	1	0	1	2
14	68	M	Im	隆起型	中分化型*	a2	+	+	+	0	0	0	0	2	0
15	69	M	Im	隆起型	中分化型*	a2	+	-	+	0	3	3	0	4	4
16	60	M	Ei	隆起型	低分化型*	mp	+	_	+	1	0	0	0	1	4
17	67	M	Ei	表在隆起	中分化型*	sm	_	_	+	0	1	0	0	1	0
18	57	M	Ei	Ef3	/	/	/	1	1	0	0	0	0	1	2

表 4 多発病変 (Severe dysplasia と癌) 症例の一覧表

19

71 M Ea

潰瘍型

高分化型*

症例	年齢	性	占居部位	肉眼型	組織型	深達度	ly	v	ie	壁内転移	部位	n
1	57	M	Im	隆起型	高分化型	a2	+	+	+	1	口側	2
2	54	M	Im	潰瘍型	中分化型	a2	+		+	1	口側	2
3	64	M	Im	Ef3	/	/	/	1	/	1	肛側	3
4	53	M	Im	Ef3	/	/	/	/	/	2	口側	0
5	61	M	Im	潰瘍型	中分化型	mp	+	+	+	1	肛側	0
6	48	M	Im	隆起型	低分化型*	mp	+	+	+	1	口側	2
7	73	M	Im	隆起型	腺表皮癌	sm	+	+	+	1	口側	0
8	71	M	Im	隆起型	中分化型	a 2	+	+	+	2	肛側	4
9	54	M	Im	隆起型	中分化型	a 2	+	+	+	1	肛側	3
10	60	M	Ei	隆起型	低分化型	mp	+	-	+	1	肛側	4
11	62	M	Ei	潰瘍型	中分化型**	mp	+	+	+	1	肛側	1
12	73	M	Ei	潰瘍型	中分化型*	a 2	+	-	+	1	肛側	4
13	62	M	Ei	潰瘍型	高分化型*	a2	+	+	_	1	肛側	1
14	62	M	Ei	潰瘍型	腺癌	al	+	-	_	18	口側	4
15	58	M	Ea	隆起型	高分化型	a2	+	+	_	1	肛化	2

表 5 壁内転移症例の一覧表

し、下部食道に原発したものでは肛門側に多い傾向が 認められた。また、第2群以上の遠隔リンパ節転移症 例は10例(66.7%)と高頻度に認められた。

4. 併存病変を有する症例の予後

Severe dysplasia あるいは癌が多発した19症例の予後を調べると、術後3カ月以内の腫瘍死3例、3~12カ月の腫瘍死2例、15カ月の腫瘍死1例、他病死4例、生存7例、不明2例であった。今回検討した多発病巣

症例の症例数は少ないため,多発病巣陰性例との累積 生存率の比較はできなかった.死亡例の剖検結果では, 肺,肝,傍大動脈・後腹膜・鎖骨上・傍気管リンパ節 などへの転移が認められた.

VI. 考察

食道癌には、上皮内癌をはじめ dysplasia、乳頭腫などの異型粘膜病変がかなりの頻度で随伴していることが知られている^{3)~7)}.このことは、外科治療上、切除範

^{*:}扁平上皮癌

^{*:}扁平上皮癌

囲の決定や残存食道の癌の遺残に関わる重要な事柄で あり、また、食道癌の組織発生や増殖浸潤様式の理解 にあたって極めて興味ある事柄である。 これらの異型 病変のうち, 臨床的に問題となる病変は主病巣と離れ た上皮内癌, これと鑑別困難な dysplastic lesion そし てリンパ行性あるいは血行性経路による壁内転移であ る。また、食道癌にはしばしばこれと連続性に異型上 皮の伸展がみられ、食道癌取扱い規約1)では"ie"として 取り上げられている。特に、癌とは断定できない dysplasia の取扱いについては、良性悪性境界病変と して、病理組織学的にもいまだ定まった見解は打ちだ されておらず、必然的にそれらの生物学的態度に及ん だ研究は少ない、Dysplasia とは、本来、細胞の胞体と 核の成熟度や形、大きさに異型を示す異常形成を指し ており、この中には、良性も悪性の変化も含まれてい る. したがって, 随伴する異型病巣といってもその意 図する病変および名称に確固たる基準を示しておかな ければ、その出現頻度は容易に変動してしまうであろ う. これらの理由により、本研究では渡辺らの示した 病理組織学的基準2)により、反応性幼若上皮(炎症性) と dysplasia を鑑別し、さらに、dysplasia を mild、 moderate, severe の 3 段階に分類した. Severe dysplasia と上皮内癌との鑑別は困難とされており、 本研究でも両者を臨床的に悪性な病変として取扱っ た.

今回の検討では、多発癌の出現頻度は13.6%、severe dysplasia も含めるとその出現頻度は88例中19例 (21.6%)にも達した。1985年発行の全国食道癌登録調査報告(第6号)によると、多発癌の頻度は3.8%、carcinomatous lesionの頻度は6.1%と集計されている。多発病巣の出現頻度については、内田ら894.2%、三戸ら998.6%、田中ら10014.7%、吉川710.6%との報告がみられる。一方、表在癌に限ってみると、林ら110は18%、板橋ら120は34例中9例(26.4%)に多発癌が認められたとしている。これらの頻度のばらつきは、検索方法の精度、検索病変の病理組織学的診断基準の相違によるところが大きいと思われる。

主癌巣と連続した上皮内伸展の頻度は、本研究では 48.9%であった。従来の報告でも4¹~6¹⁹10¹その頻度は高く、吉川¹⁹は45.1%と報告している。これらの上皮内伸展部には明らかに癌と診断されるものから dysplasia といえるものまで含まれていた。

食道癌の組織発生における dysplasia の位置付けについては、いまだ定説はないようである。古くより、

carcinoma in situ や上皮内癌が浸潤癌の付随病変として認められており^{3)~5}, 広範な dysplasia を伴う上皮内癌¹³⁾ も報告されている。そして、Mandard ら¹⁴⁾ や佐藤ら¹⁵⁾は dysplasia の癌化による食道癌の発生を示唆している。一方、中村ら¹⁶⁾は、食道癌手術材料や剖検標本で異型上皮巣の頻度が低いとし、この考え方に反対している。われわれの検討では、約半数の症例に上皮内伸展が認められた。また、約20%の頻度で悪性とみなされる多発病変の存在を認めたことは、食道癌の多中心性発生を示唆する重要な所見と考えられた。しかし、dysplasia と上皮内癌との生物学的態度に及んだ研究が少ない現在、dysplasia が直接癌化するかどうかについては慎重でなければならない。

壁内転移の頻度は17%であった。井手ら¹⁷8.4%,吉川⁷⁷.7%などの報告に比べると高頻度であった。壁内転移症例15例中10例(67%),が ie (+) であり,これがリンパ管や静脈侵襲の機会を増加させている要因の一つと考えられた。同時に,2群以上の遠隔リンパ節転移頻度も67%と高く,井手ら¹⁷⁾の報告と一致していた

今回の研究では食道癌切除材料における併存病変の 病理組織学的診断基準,ならびにそれらの出現頻度に ついて検討した。併存病変の発見頻度は診断学の向上 と切除材料の検索精度により,まだ増加する可能性が あろう。今後,ルゴール染色をはじめとする色素内視 鏡など診断学の開発,進歩が望まれる。また,癌遺伝 子産物や腫瘍増殖因子の役割など腫瘍生物学的な面か らも,食道の異型病変の疾患概念が統一されることが 望まれる。

VII. まとめ

- 1. 過去10年間に経験された食道癌切除材料のうち88例を対象に、病理組織学的検討を行った。
- 2. 食道癌の併存病変のうち dysplasia, 多発癌, 壁内転移および上皮内伸展について発生頻度を検討した. Dysplasia は mild, moderate, severe の 3 段階に分類した.
- 3. 多発癌の発生頻度は13.6%であり、severe dysplasia も含めるとその頻度は21.6%に及んだ。上皮内伸展は48.9%に認められた。これらのことは、食道癌の多中心性発生を示唆するとともに、食道癌の生物学的予後を左右する重大な事実である。
- 4. 壁内転移は、17%に認められ、遠隔リンパ節転移を高頻度に伴っていた。
 - 5. 食道癌には、多彩な併存病変が高頻度に存在し、

それに応じた各種の集学的治療法の工夫, 改善が望まれる.

文 前

- 1) 食道疾患研究会編:食道癌取扱い規約,第6版,東京,金原出版,1984
- 渡辺英伸,岩渕三哉,井手博子:表在食道癌の病理 組織診断における問題点.胃と腸 20: 1285-1292, 1985
- O'Gara RW, Horn RC: Intramucosal carcinoma of the esophagus. Arch Pathol 60: 95-98, 1955
- Suckow EE, Yokoo H, Brock DR: Intraepithelial carcinoma concomitant with esophageal carcinoma. Cancer 15: 733-740, 1962
- 5) 秋山 洋, 牛山孝樹, 木暮 喬:食道癌にみられる上皮内癌。外科 31:1287-1297, 1969
- 6) 磯野可一,鍋谷欣市,吉川正宏ほか:食道癌に於ける粘膜上皮組織の異型増殖,外科診療 12:875-880,1970
- 7) 吉川時弘:食道癌の随伴病変に関する臨床病理学 的検討―その実態と臨床的意義を中心に―。日消 外会誌 19:2010―2019, 1986
- 8) 内田雄三, 南 寛行, 一万田充俊ほか: 多発食道癌 に関する検討. 臨と研 57:132-139, 1980
- 9) 三戸康郎, 井口 潔, 中村輝久ほか: 食道癌の壁内

- 伸展。とくに上皮内癌の診断とその組織像について。日外会誌 74:1143-1146, 1973
- 10) 田中乙雄:壁内伸展形式の特性からみた食道癌の 臨床病理学的検討。日胸外会誌 27:1132-1144, 1979
- 11) 林 恒夫, 遠藤光夫, 井手博子ほか: 表在癌および dysplasia の内視鏡的検討. Prog Dig Endosc 19: 11-15, 1981
- 12) 板橋正幸, 廣田映五, 森浦滋明ほか: 表在食道癌の 病理学的診断、胃と腸 20:1293-1302, 1985
- 13) Ushigome S, Spjut HJ, Noon GP: Extensive dysplasia and carcinoma in situ of esophageal epithelium. Cancer 20:1023—1029, 1967
- 14) Mandard AM, Marnay J, GIgnoux M et al: Cancer of the esophagus and associated lesions. Human pathol 15: 660—669, 1984
- 15) Sato E, Tokunaga M, Sakae K et al: Epithelial dysplasia in cancerous and noncancerous esophagi. Tohoku J Exp Med 124: 117—128, 1978
- 16) 中村恭一, 西沢 護, 牧野哲也ほか: 早期食道癌の 病理組織学的所見, 胃と腸 20:1275-1284, 1985
- 17) 井手博子, 萩野知己, 吉田克己ほか:食道癌壁内転移に関する臨床病理学的検討。日消外会誌 13:781-789, 1980