

原 著

多発食道癌症例の臨床病理学的検討

国立がんセンター病院外科, 同 研究所病理部*, 同 内科**

溝渕 俊二 加藤 抱一 日月 裕司 渡辺 寛
板橋 正幸* 廣田 映五* 山口 肇**

最近5年間に切除された術前未治療の原発性食道癌239例中, 多発食道癌は45例(18.8%)であった。男女比は14.0:1と単発癌の5.5:1に比較して男性に多い傾向を示した。平均年齢は58.8歳であり単発癌63.2歳に比較して有意に低値であった。他臓器重複癌の内訳で多発癌症例に有意に咽頭癌が多かったこと, 喫煙者の割合と喫煙本数が多発癌症例に有意に高く, びまん性に高度の dysplasia が多発癌症例に多かったことなどから, 多発食道癌の発生は, 内因性より外因性機序がより強く関与していると考えられた。多発癌45例中42例に副癌巣として表在癌を認め, また副癌巣の46%が主癌巣の口側に位置した。副癌巣の75%が ep 癌であることから, 切除時癌遺残に注意を要すると考えられた。予後に関して, 4年生存率が多発癌39.3%, 単発癌40.1%とほぼ同値であったことから, 多発癌そのものは, 単発癌に比べて悪性度は高くはないことを示すものと考えられた。

Key words: carcinoma of the esophagus, multiple primary carcinoma of the esophagus, epithelial dysplasia, carcinogenesis of multiple carcinoma

はじめに

近年, panendoscope の普及とルゴール染色の施行による診断の進歩にともない, 多発食道癌が術前に的確に診断されるようになってきた。しかし術前指摘されずに, 摘出標本の広範な組織学的検索で初めて診断される症例もまだ少なくない。多発食道癌に関しては, 外科治療においては食道切除時の癌遺残が最も大きな問題であり, 多発食道癌の病態を明らかにすることがそれを防ぐ助けになると考えられる。また, 食道癌発生に喫煙と飲酒の関与がいわれているが, 多発食道癌の発生が内因性か外因性であるかに関してはいまだ報告が少ない。さらに前癌性病変として問題となっている dysplasia が, 多発食道癌の発生に関与している可能性があるとの報告¹⁾がある。そこで今回原発性食道癌切除症例について, 多発食道癌の臨床病理学的検討, 疫学的な背景因子と多発癌との関連性の検索および dysplasia の発生頻度について検討を行った。

対象と方法

1985年1月から1989年12月までの5年間に, 国立がんセンターで切除手術された術前未治療の原発性食道

癌症例239例を対象とした。年齢は35歳から86歳まで平均62.4歳, 男性206例, 女性33例であった。切除標本の病理組織診断の結果から多発癌症例と単発癌症例の2群に分け, 臨床病理学的に比較し, 多発癌の特徴を検討した。また, 多発食道癌と dysplasia との関係をみるために, 全割にて検索可能な症例で年齢と性と深達度を合わせた多発癌, 単発癌症例のおのおの35例について dysplasia の頻度を検討した。Mild dysplasia は大部分の症例に認められたため, 今回は moderate から severe dysplasia に関して検討を行った。

多発癌の定義は, 第26回食道疾患研究会の規約委員会(1979年5月)で決められた定義に従った。すなわち多発癌とは, 複数の病巣が互いにはなれて存在し, そのおのおので癌が食道内腔に十分露出し食道原発癌の形態を呈する場合を言う。この(注)として以下の①~④がある。①組織型を異にする衝突癌はこの限りではない。②分化度を含めた組織型の異同は問わない。③癌巣が食道内腔に露出する場合でもその増殖の主体が上皮下にある場合は転移巣として扱う。ただし腺様嚢胞癌などの特殊例はこの限りではない。④原発巣か転移巣か鑑別困難なものは不明として扱う。

また今回深達度が最も深い病巣, または深達度が同一の場合大きさがより大きい病巣を主癌巣とし, その

<1991年4月17日受理>別刷請求先: 溝渕 俊二

〒104 中央区築地5-1-1 国立がんセンター外科

他を副癌巣とした。

食道癌の深達度、占居部位、リンパ節群転移状況についての記載事項は、日本食道疾患研究会編の食道癌取扱い規約²⁾の内容に従った。

疫学的項目の情報収集はカルテの記載によった。また喫煙歴に関しては喫煙指数（1日の平均喫煙紙巻タバコの本数×喫煙年数）を用い、喫煙歴の指標とした。飲酒歴に関しては、酒の種類として日本酒、焼酎、ウイスキー、ビール、ワインなどがあり、タバコのように一律には計算しがたい。今回はアルコール分のグラム数の比較から日本酒のmlに換算して評価を行い、1日の平均日本酒飲用量ml×年数を酒指数と表現し飲酒歴の指標とした。

統計学的検定は χ^2 -test, T-testにより行い、生存率の計算および検定はKaplan-Meier法により行った。生存率の計算に際しては、術直死、合併症死、他病死は、除外していない。

結 果

1. 多発癌と単発癌の臨床病理学的所見

術前未治療の原発性食道癌切除症例239例中、多発癌症例は45例（18.8%）であった。またその45例中、主癌巣が表在癌の症例は16例（35.6%）、進行癌は29例（64.4%）、一方単発癌症例194例中表在癌は59例（30.4%）、進行癌は135例（69.6%）であり、表在癌と進行癌の比率に関しては、両群間に有意差を認めなかった。男女比に関しては、多発癌は45例中男性が43例で14.0：1、単発癌は194例中男性が164例で5.5：1と、多発癌により男性が多い傾向があった（ $p < 0.1$ ）。年齢は、多発癌が 58.8 ± 9.4 歳、単発癌が 63.2 ± 9.4 歳であり、有意に多発癌症例の年齢が低かった（ $p < 0.01$ ）。多発癌の主癌巣と単発癌の占居部位を比較すると、多発癌の主癌巣は、Im 53.3%、Ei 22.2%、Iu 17.8%、単発癌は、Im 50.0%、Ei 26.3%、Ce 13.4%でありその分布に両群間に差はなく、両群とも約半数の占居部位がImであった。副癌巣は68病巣認められ、その中で主癌巣の口側に位置した病巣が31病巣（45.6%）と約半数認められた（Table 1）。多発癌の主癌巣の組織型は、高分化型扁平上皮癌が15例（33.3%）、中分化型が18例（40.1%）であり、高分化型および中分化型扁平上皮癌で7割を占めた。単発癌も高分化型扁平上皮癌が77例（39.7%）、中分化型が82例（42.2%）と両者で8割を占め、組織型の分布についても両群間に有意な差は認められなかった。多発癌症例はそのほとんどが表在癌を含んでおり、表在癌を含まず進行癌

Table 1 Location of second lesions with regard to the main lesion

Location of second lesions	Type of main lesion		Total
	Superficial	Advanced	
Proximal	9	22	31 (45.6%)
Same level	2	1	3 (4.4%)
Distal	12	22	34 (50.0%)
Total	23	45	68 (100%)

Table 2 Multiple primary carcinoma in the esophagus

Depth of invasion	No. of cases
ep+ep	2
mm+ep	2
mm+ep+ep	1
mm+mm+mm+ep+ep	1
sm+ep	5
sm+ep+ep	1
sm+mm	1
sm+mm+ep	1
sm+sm	1
sm+sm+ep	1
Total 16	
mp+ep	4
mp+ep+ep	1
mp+mm	2
a(+)+ep	7
a(+)+ep+ep	4
a(+)+ep+ep+ep	2
a(+)+ep+ep+ep+ep	1
a(+)+mm	2
a(+)+mm+ep+ep	1
a(+)+mp	1
a(+)+mp+mm	1
a(+)+a(+)	2
a(+)+a(+)+ep	1
Total 29	

だけの症例は、45例中3例（6.7%）であった。進行癌と表在癌の組合せが最も多く、26例（57.8%）を占めた。また病巣数は2病巣が最も多く29例（64.4%）、3病巣が11例（24.4%）であり、多発の数としては、5病巣が最高であった。副癌巣の深達度は、ep癌が51病巣（75.1%）と圧倒的に多く、次にmm癌が10例（14.7%）であった（Table 2）。またこれらのep癌とmm癌のほとんどが形態的に新肉眼分類³⁾の0～IIb型（表在平坦型の平坦型）や0～IIc型（表在平坦型の軽度陥凹型）を示し、はっきりとした隆起や陥凹が認められず、内視鏡による色調の変化やルゴール染色法でわかる病変であった。多発癌の主癌巣と単発癌の深達度を比較すると、a(+)の症例が多発癌では46.7%、単発癌では59.2%と単発癌が高値を示したが両群間には有意差は認められず、深達度に関しても同様の分布であった。リンパ節転移に関して、多発癌症例は主癌巣に対するリンパ節群で検討すると、多発癌はリンパ節転移なしが16例（35.6%）、以下n₁(+)が1例

(2.2%), n_2 (+) が13例 (28.8%), n_3 (+) が8例 (17.8%), n_4 (+) が7例 (15.6%) であり, 単発癌はリンパ節転移なしが72例 (37.2%), 以下 n_1 (+) が9例 (4.6%), n_2 (+) が41例 (21.1%), n_3 (+) が34例 (17.5%), n_4 (+) が38例 (19.6%) とリンパ節群転移に関しても両群間に有意差を認めなかった。

2. 重複癌と癌家族歴

他臓器重複癌は, 多発癌症例中には13例 (28.9%) に認められ, 2例は3重複癌であった。一方単発癌症例中では, 50例 (25.8%) に重複癌が認められ, 6例が3重複癌であった。したがって他臓器重複癌の発生頻度に関しては, 単発, 多発両群間に差は認められなかった。しかし重複癌の内訳では, 多発癌は咽頭癌が33.3%, 胃癌が26.7%, 単発癌は咽頭癌が10.7%, 胃癌が39.3%であり, 多発癌には咽頭癌重複の頻度が有意に高かった ($p < 0.05$, Table 3)。3親等内に癌患者を認めたのは多発癌症例では17例 (32.6%), 単発癌症例では80例 (41.2%) であり, 癌家族歴に関しては単発癌症例が高頻度であったが, 有意差は認められなかった。臓器別内訳は, 多発癌症例では, 胃癌7例 (26.9%), 子宮癌4例 (15.4%), 乳癌3例 (11.5%), 単発癌症例では, 胃癌42例 (38.9%), 食道癌11例 (10.2%), 子宮癌9例 (8.3%) の順であった。

3. 喫煙と飲酒

喫煙者は, 多発癌症例は45例中44例 (97.8%), 単発癌症例は194例中162例 (83.5%) であり, 喫煙者の割合に関しては両群間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。喫煙指数は, 多発癌症例 $1,002 \pm 584$, 単発癌症例 837 ± 658 であり, 多発癌症例は年齢が有意に若いにもかかわらず高値を示した。1日喫煙本数は, 多発癌症例 28.1 ± 19.5 本, 単発癌症例 22.8 ± 17.5 本であり多発癌症例が有意に高値であった ($p < 0.05$)。酒指数は, 多発癌症例 $13,800 \pm 12,700$, 単発癌症例 $14,600 \pm 15,900$, 1日

飲酒量は, 多発癌症例 433 ± 379 ml, 単発癌症例 397 ± 433 ml であり, 飲酒歴に関しては両群間に差は認められなかった (Table 4)。

4. dysplasia の頻度

Dysplasia は, 多発癌症例のうち30例, 単発癌症例のうち33例に認められ, びまん性に dysplasia が認められた症例は, 多発癌8例, 単発癌4例であったが, 統計学的有意差は認められなかった (Table 5)。びまん性症例を除いた1症例あたりの dysplasia の数は, 多発癌 5.3 ± 5.2 病巣, 単発癌 3.5 ± 2.7 病巣と多発癌が高値を示したが, 統計学的有意差は認められなかった。

5. 予後

多発癌と単発癌の生存曲線を Fig. 1 に示す。4年生

Table 4 Tobacco and alcohol consumption in the cases with multiple and single carcinoma of the esophagus

	Multiple	Single	p value
Smokers	44/45 (97.8%)	162/194 (83.5%)	<0.05
Tobacco index	1,002±584	837±658	NS
Cigarettes/day	28.1±19.5	22.8±17.5	<0.05
Drinkers	37/45 (82.2%)	152/194 (78.4%)	NS
Alcohol index	13,800±12,700	14,600±15,900	NS
Amount of drinking(ml/day)	433±379	397±433	NS

NS: not significant

Table 5 Incidence of dysplasia in cases with multiple and single carcinoma of the esophagus

	Multiple (35 cases)	Single (35 cases)	p value
Average age (yr)	59.3±9.9	60.0±9.2	NS
Male/Female	33/2	33/2	NS
With dysplasia	30 (85.7%)	33 (94.3%)	NS
Diffuse dysplasia	8 (22.9%)	4 (11.4%)	NS
No. of lesions/case	5.4±5.3	3.5±2.9	NS

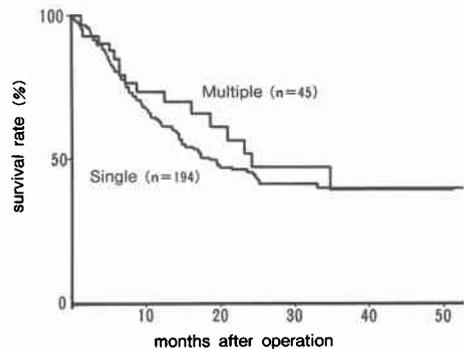
NS: not significant

Table 3 Incidence of synchronous or metachronous multifocal tumors in cases with multiple and single carcinoma of the esophagus

Site of multifocal lesions	Esophageal carcinoma		p value
	Multiple	Single	
Oral cavity	1 (6.7)	4 (7.1)	NS
Pharynx	5 (33.3)	6 (10.7)	<0.05
Larynx	1 (6.7)	4 (7.1)	NS
Stomach	4 (26.7)	22 (39.3)	NS
Lung	1 (6.7)	7 (12.5)	NS
Colon/rectum	1 (6.7)	7 (12.5)	NS
Others	2 (13.3)	6 (10.7)	NS
Total	15 (100%)	56 (100%)	

NS: not significant

Fig. 1 Survival curves for the cases with multiple and single carcinoma of the esophagus



存率は多発癌は39.3%、単発癌は40.1%とほぼ同値であり、統計学上両生存曲線に有意差は認められなかった。

考 察

多発癌の病態、頻度を知るためには、術前未治療の症例で検討することが望ましい。今回、術前未治療の原発性食道癌切除例について検討を行った結果、18.8%に多発食道癌が認められた。多発食道癌に関しては、第44回食道疾患研究会に主題として取り上げられた。その際、多発癌の頻度は5.1%~36.0%と施設によって異なった値が報告され、また対象症例に術前放射線治療を受けた症例が含まれている施設もあった。術前未治療症例を対象として検討された多発食道癌の頻度は、佐藤ら⁹⁾は、24症例中16.7%、桑野ら⁹⁾は、43症例中25.6%と報告しており著者らの報告とほぼ一致する。胃癌での多発癌の頻度は5.6~9.7%と報告されているが^{9)~8)}、食道癌では胃癌に比べると多中心性に発生する傾向が強いと思われる。

田中⁹⁾は多発食道癌の主癌巣に低分化型扁平上皮癌症例の占める割合が高いと述べているが、自験例では、多発癌における主癌巣の分化度別の割合は単発癌のそれとほぼ同じ割合であり、多発癌主癌巣の分化度に関する特徴像は得られなかった。また所属リンパ節は多発癌の場合は主癌巣の癌占居部位に対するリンパ節群で検討したにもかかわらず、単発癌と比較してリンパ節転移状況に差が認められなかったことは、リンパ節転移をほとんど認めないep癌またはmm癌¹⁰⁾が副癌巣の大部分を占めていたためと考えられる。また副癌巣が壁内転移の症例では、リンパ節転移頻度および程度が高くなるといわれているが¹¹⁾、多発癌に関しては、主癌巣、副癌巣それぞれを同じ深達度の単発癌としてリンパ節転移頻度および程度を評価すればよいものと思われた。

多発癌発生に関与する因子に関しては、内因性と外因性が考えられる。他臓器重複癌と癌家族歴発生頻度は、多発癌症例、単発癌症例の両群間に有意差は認められず、家族の癌患者の臓器別内訳をみても多発癌症例の家族に食道癌、咽頭癌の発生頻度は高くはなく、内因性を推測させる所見は得られなかった。一方他臓器重複癌の内訳で、多発癌症例の場合、咽頭癌を重複する割合が単発癌症例に比較して、有意に高値であった。外因性の刺激にさらされやすい咽頭に重複癌が多かったことから、多発癌の発生に対して外因性機序の関与がより強く示唆された。そこで外因の主要因子と

考えられる喫煙と飲酒について検討を行った。頭頸部悪性腫瘍や食道癌の発生に喫煙と飲酒の関与がいわれており¹²⁾¹³⁾、また Schottenfeld ら¹⁴⁾は頭頸部癌症例733例の prospective study において、頭頸部、肺および食道癌の他臓器重複癌が発生した症例は、初発癌発生までの飲酒と喫煙量が単発癌症例に比較して有意に高値であったと述べている。

今回の検討では多発癌症例に喫煙者の割合が有意に高く、喫煙指数に関しては多発癌症例で年齢が有意に若いにもかかわらず高値を示し、1日喫煙本数では有意差を認めた。これらを総合して考えると、多発癌発生においては喫煙がイニシエーターとして働いている可能性が示唆された。アルコールに関しては、多発癌症例の飲酒量が単発癌に比較して多いとの報告もある¹⁵⁾が、今回の検討では両群間に差は認められなかった。以上の喫煙歴、重複癌の検討より、heavy smoker の食道癌症例では多発癌である可能性が高く、また多発癌症例では、単発癌に比較して咽頭癌を重複する頻度が有意に高いので、術前術後注意を要するものと思われた。

Dysplasia が前癌性病変であるかどうかは、いまだ議論のあるところである。笹野¹⁵⁾や佐藤ら¹⁶⁾は、dysplasia が前癌性病変として重要であると述べている。今回の検討では、単発癌症例にも dysplasia は高頻度で認められたが、中等度ないし高度の dysplasia をびまん性に認めた症例は多発癌に多く、1症例当りの dysplasia の数も多発癌に多かった。多発癌症例により多くの、また高度の dysplasia が認められたことから、dysplasia が前癌性病変であるか否かは別として、dysplasia の発生と多発癌の発生が同一機序であることが推測された。

以上の検討より、多発癌発生の high risk group として男性、低年齢、heavy smoker、咽頭癌重複症例、そして高度 dysplasia を有する症例が挙げられる。

多発癌症例の、主癌巣に対する副癌巣の位置関係をみると、副癌巣の約半数が口側に認められ、それらの大半が ep 癌と mm 癌で占められていた。これらの ep 癌、mm 癌は、新肉眼分類⁹⁾上 0~IIb 型または 0~IIc 型を示し、内視鏡による色調の変化やルゴール染色法でわかる病変である。したがって、術前の内視鏡では主病変以外の粘膜面の詳細な観察とルゴール染色が必要であり、手術時も切除断端決定においては注意を要すると考えられた。特に多発癌 high risk group においては、一層の注意が必要である。

予後に関して、多発癌と単発癌に差が認められなかったことは、多発癌そのものは単発癌に比べて悪性度が高くないことを示すものと考えられる。予後に関与してくる因子としての癌遺残を防止するためには、診断の困難な副癌巣、特に主癌巣に対する口側の副癌巣を術前、術中十分にチェックすることが肝要であり、われわれがこれまで行ってきた内視鏡ルゴール染色法、術中切除断端部のルゴール染色の意義は大きかったと考える。

なお、本論文の要旨は第44回食道疾患研究会(1990年、千葉)において発表した。

文 献

- 1) 多幾山渉, 森脇昭介, 柴田 洋ほか: 食道の異型上皮, 微小癌および多重癌に関する検討—切除49例と剖検242例について—, 癌の臨 33: 892—897, 1987
- 2) 食道疾患研究会: 食道癌取扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 1984
- 3) 板橋正幸, 廣田映五: 肉眼分類の解説(1)表在型食道癌, 胃と腸 24: 471—475, 1989
- 4) Sato E, Tokunaga M, Sakae K et al: Epithelial dysplasia in cancerous and noncancerous esophagi. *Tohoku J Exp Med* 124: 43—54, 1978
- 5) Kuwano H, Ohno S, Matsuda H et al: Serial histologic evaluation of multiple primary squamous cell carcinomas of the esophagus. *Cancer* 61: 1635—1638, 1988
- 6) 山田哲司, 金平永二, 佐々木正寿ほか: 多発胃癌の

臨床病理学的検討, 日消外会誌 20: 2712—2717, 1987

- 7) 東 昇, 鎌野俊紀, 榊原 宣ほか: 多発早期胃癌の検討, 日臨外医会誌 49: 431—437, 1988
- 8) 岩淵三哉, 渡辺英伸: 多発胃癌, 城 仿監修, 胃癌の臨床, へるす出版, 東京, 1984, p121—139
- 9) 田中乙雄: 壁内進展型式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
- 10) 加藤抱一, 日月裕司, 渡辺 寛ほか: 食道癌のリンパ節転移と治療成績, 日消外会誌 22: 1729—1737, 1989
- 11) 渡辺 寛, 飯塚紀文, 平田克治: 壁内飛石転移を有する食道癌の検討, 外科診療 21: 1095—1100, 1979
- 12) 平山 雄: 食道癌の疫学, 臨成人病 13: 711—722, 1983
- 13) 宮原 裕: 頭頸部悪性腫瘍の発癌要因(第1報)—喫煙, 飲酒の影響に関する臨床的検討—, 日耳鼻会報 84: 47—53, 1981
- 14) Schottenfeld D, Gantt RC, Wynder EL: The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx and lung: A prospective study. *Prev Med* 3: 277—293, 1974
- 15) 笹野伸昭, 佐藤栄一: 食道癌(ヒト), 太田邦夫, 山本 正, 杉村 隆, 菅野晴夫編, 癌の科学, 第4巻, 南江堂, 東京, 1979, p70—86
- 16) 佐藤栄一: 食道の腫瘍, 現代病理学大系, 12A, 中山書店, 東京, 1984, p251—277

A Clinicopathological Study of Multiple Primary Carcinoma of the Esophagus

Shunji Mizobuchi, Hoichi Kato, Yuji Tachimori and Hiroshi Watanabe

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital

Masayuki Itabashi and Teruyuki Hirota

Pathology Division, National Cancer Center Research Institute

Hajime Yamaguchi

Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital

A retrospective evaluation of 239 patients with primary carcinoma of the esophagus who underwent esophagectomy without preoperative treatment from 1985 to 1989 revealed 45 cases (18.8%) of multiple primary esophageal carcinoma. The male/female ratio within this group was 14.0:1 versus 5.5:1 for single primary carcinoma ($p < 0.1$). The average age was 58.8 and 63.2 years for those with multiple and single primary esophageal carcinoma, respectively ($p < 0.01$). The incidence of association with pharyngeal malignancy was significantly higher in patients with multiple tumors than in those with a single lesion ($p < 0.05$). The number of smokers and the daily cigarette consumption were also significantly higher ($p < 0.05$), and diffuse, severe dysplasia of the esophageal mucosa was also more frequent in the patients with multiple carcinomas. External factors were, therefore, considered to be more deeply involved in the development of multiple esophageal carcinoma than internal factors. Forty-two of the patients with multiple primary tumors had superficial-type carcinoma as a secondary lesion. Forty-six percent of the secondary lesions were located proximal to the main lesion, and 75% were histologically

intraepithelial, thus requiring particular care at the time of surgical resection to ensure complete removal of the whole area of tumor involvement. As for the prognosis, the similarity in the 4-year survival rates of the two groups (39.3% for multiple and 40.1% for single primary carcinoma) indicates that the ratio of the degree of malignancy of multiple primary carcinoma of the esophagus to that of single primary carcinoma is not as high as commonly believed.

Reprint requests: Shunji Mizobuchi Department of Surgery, National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104 JAPAN
