

原 著

胸部食道粘膜下層癌の悪性度に関する臨床病理学的検討

久留米大学第1外科, 同 第2病理*

島 一郎 山名 秀明 藤田 博正 掛川 暉夫
笹栗 靖之* 入江 康司* 森松 稔*

食道粘膜下層癌(以下sm癌)の悪性度を, sm層への浸潤度, 発育浸潤形式, matrix metalloproteinase-2(MMP-2)の発現より検討した. 対象症例は31例で, 1) 浸潤度(sm1: 6例, sm2: 15例, sm3: 10例)では, sm3の80%が0-I型, sm1では癌肉腫を除き全例0-IIa型であった. また, sm3にn(+), ly+v, 再発が多かった. 2) 発育形式(下方発育型: 13例, 表層発育型: 8例, 混合型: 10例)では, 下方発育型に0-I型が, 表層発育型に0-IIa型が多かった. n(+)は下方発育型と混合型に, v(+)と再発は表層発育型に多かった. 浸潤形式(G1: 4例, G2: 12例, G3: 10例, G4C: 4例, G4D: 1例)では, G3以上に0-I型が多く, n(+)頻度も高かった. 3) MMP-2発現を9例(29%)に認め, ly(+)と再発が多かった. 以上より, 1) 0-I型は高度sm浸潤, 下方発育型, G3以上が多く, n(+), ly+vも高頻度で, 進行癌に準じた郭清が必要である. 2) sm2以下でも表層発育型やMMP-2発現例は再発が多く, 強力な合併療法と厳重な経過観察が必要である.

Key words: superficial esophageal carcinoma, matrix metalloproteinase-2, type IV collagenase

はじめに

食道粘膜下層浸潤癌¹⁾(以下sm癌と略す)は表在癌であるが, その予後は他の消化管癌と比較して不良であり^{2,3)}, 満足すべき結果は得られていない. そこでわれわれは, sm癌の生物学的悪性度をリンパ節転移, 脈管侵襲, 再発を指標として, 癌のsm層への浸潤度, 発育浸潤形式, さらに基底膜を破壊し, 癌の浸潤転移に関与するとされるmatrix metalloproteinase-2(以下MMP-2)の発現の有無より検討し, sm癌の病理組織学的見地からみた悪性度診断とともに, その外科的治療方針に関して考察したので報告する.

対象と方法

1980~1991年2月までに当科で切除した食道癌症例は401例で, sm癌は35例(9%)であった. このうち術前未治療で, 食道の全割病理組織の検索を施行した31例を対象とした(Table 1).

sm癌を, 1) sm層への浸潤度, 2) 発育浸潤形式, 3) MMP-2の発現より分類し, 癌腫の肉眼型と病理組織学的見地からみた生物学的悪性度(以下, 悪性度)について検討を行った. 食道癌の肉眼型は新分類案⁴⁾

Table 1 Clinical review of 31 patients with submucosal invasion of esophageal carcinoma

Sex	Men : Women = 28 : 3		
Age	60.4 ± 9.9 (38-86) yrs		
Site*		Histologic stage*	
lu	3	0	21
lm	16	II	3
Ei	11	III	5
Ea	1	IV	2
Total	31cases	Total	31cases

* Site and histologic type was based on the Guide Lines for Clinical and Pathologic Studies on carcinoma of the Esophagus.⁵⁾

に基づき, 悪性度の指標としては, リンパ節転移, 脈管侵襲, 再発の有無を用いた. なお, 脈管侵襲の有無はHE染色およびelastica-Van Gieson (EVG)染色標本を参考として判定した. 統計学的解析は χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

1) sm層への癌浸潤度: 粘膜下層(sm)を3等分し, 癌の浸潤が粘膜筋板を越えるがsmの上1/3にとどまるものをsm1, smの中1/3までにとどまるものをsm2, それ以上であるが固有筋層には浸潤していないものをsm3とした.

2) 発育浸潤形式: 発育形式は, 腫瘍面積(T)とsm浸潤面積(Tsm)を算出してTsm/Tを求め, 0.2以上

を下方発育型, 0.2未満で腫瘍長径が3cmを越えるものを表層発育型, 上記以外を混合型と便宜上規定した。浸潤形成は山本・小浜の分類⁵⁾⁶⁾に準じ, 腫瘍境界が明瞭で, 膨張性に発育する G1, 境界がやや不明瞭となった G2, 境界が不明瞭で小型の癌胞巣を形成し浸潤する G3, 癌胞巣がさらに小型で索状に浸潤する G4C, 癌胞巣を形成せずびまん性に浸潤する G4D とした。

3) MMP-2の発現

パラフィン包埋切片を用い, ABC法⁷⁾にてMMP-2の免疫組織学的検索を行った。脱パラフィン後, 0.3% H₂O₂水溶液にて内因性ペルオキシダーゼ反応を阻害, さらにブロッキング用血清(ウサギ正常血清)で20分間反応させ, 非特異的反応を阻止した。抗ヒトMMP-2ポリクローナル抗体は, ヒトリウマチ滑膜細胞より抽出, 精製した proMMP-2をヒツジに免疫化して作成し⁸⁾, 磷酸緩衝液で400倍希釈後, 4℃にて一晩反応させた。次にビオチン化ウサギ抗ヒツジIgGと60分間, 続いてABC試薬(Vector社)と60分間反応させた。発色はDABにて行い, ヘマトキシリン液で核染色した。MMP-2の

発現は癌胞巣が明瞭に染色された場合を陽性と判定した。

結 果

リンパ節転移は10例(33%)に認められた(Table 2)。転移リンパ節は上縦隔と1群リンパ節に多く認められたが, なかでも右最上部リンパ節に4例, 左最上部リンパ節に1例と, 転移リンパ節の半数は反回神経沿線部への転移であった。術後再発は5例(16%)に認められ, リンパ節再発が3例, 他臓器再発は2例であった(Table 3)。なお, sm浸潤度, 発育浸潤形式, MMP-2発現と悪性度との間には統計学的に有意な相関は認められなかった。

1) sm浸潤度と肉眼型および悪性度

sm1は6例, sm2は15例, sm3は10例であった。sm浸潤度と肉眼型との関係を見ると, sm3では0-Ip型3例, 0-Ipl型4例, 0-Isep型1例で, 0-I型が80%を占めた。一方, sm1では, 癌肉腫の2例を除けばすべて0-IIa型であった。sm2では0-I型, 0-IIa型がほぼ半数ずつであった(Table 4)。

sm浸潤度とリンパ節転移との関係ではsm1のリンパ節転移は33%(2/6)であったが, sm3では50%(5/10)にリンパ節転移を認めた。脈管侵襲は, sm癌全体ではly(+)が55%, v(+)が45%であった。sm浸潤度別にみると, sm1ではly(+), v(+)はそれぞれ33%, 17%, sm2では47%, 40%, sm3では80%, 70%と, sm浸潤度が高度になるほど脈管侵襲は増加した。再発の3例はsm3で, sm1とsm2は1例ずつであった(Table 5)。

2) 発育浸潤形式と肉眼型および悪性度

下方発育型13例, 表層発育型8例, 混合型10例であった。肉眼型は下方発育の10例(77%)が0-I型であったのに対し, 表層発育型は全例0-IIa型であった。混合型

Table 2 Clinicopathological findings of 10 patients with lymphnode metastasis

Case	Site ^{a)}	Histologic type ^{a)}	Vascular invasion ^{a)}	Submucosal invasion ^{b)}	Growth pattern ^{b)}	Mode of invasion ^{a)}	Expression of MMP-2
1	lm	carcinosarcoma	ly(+)(v(-))	sm1	Comb	G2	-
2	lm	mode	ly(-)(v(-))	sm1	Down	G2	-
3	lm	mode	ly(+)(v(+))	sm2	Super	G1	+
4	lm	mode	ly(-)(v(-))	sm2	Comb	G2	-
5	Ea	mode	ly(+)(v(-))	sm2	Comb	G4c	-
6	lm	mode	ly(+)(v(-))	sm3	Comb	G2	-
7	lm	well	ly(+)(v(+))	sm3	Down	G3	+
8	lu	mode	ly(+)(v(-))	sm3	Down	G3	+
9	lm	well	ly(+)(v(+))	sm3	Comb	G3	-
10	lu	poor	ly(+)(v(+))	sm3	Down	G4c	-

well : well differentiated squamous cell carcinoma(SCC) ; mode : moderately differentiated SCC ; poor : poorly differentiated SCC ; Down : Down growth type ; Super : Superficial spreading type ; Comb : Combined type

a) Site, histologic type, and vascular invasion were based on the Guide Lines for Clinical and Pathologic Studies on carcinoma of the Esophagus¹⁾

b) Submucosal invasion and growth pattern were described in Materials and Methods

c) mode of invasion according to criteria of Yamamoto and Kohama²⁾

Table 3 Clinicopathological findings of 5 patients with post-operative recurrence

Case	Site ^{a)}	Histologic type ^{a)}	Lymph node metastases ^{a)}	Vascular invasion ^{a)}	Submucosal invasion ^{b)}	Growth pattern ^{b)}	Mode of invasion ^{a)}	Expersion of MMP-2	Recurrence
1	lm	well	-	ly(-)(v(+))	sm1	Super	G1	-	lymph nodes
2	lm	mode	-	ly(+)(v(+))	sm2	Super	G3	+	lymph nodes
3	lm	mode	+	ly(+)(v(+))	sm3	Comb	G2	-	lymph nodes
4	Ei	mode	-	ly(+)(v(+))	sm3	Down	G4c	+	Lung, Bone
5	lu	mode	-	ly(+)(v(+))	sm3	Super	G3	+	Lung, Bone, Liver

well : well differentiated squamous cell carcinoma (SCC) ; mode : moderately differentiated SCC ; poor : poor SCC ; Down : Down growth type ; Super : Superficial spreading type ; Comb : Combined type

a) Site, histologic type, lymph node metastasis and vascular invasion were based on the Guide Lines for Clinical and Pathoc Studies on carcinoma of the Esophagus¹⁾

b) Submucosal invasion and growth pattern were described in Materials and Methods.

c) mode of invasion according to criteria of Yamamoto and Kohama²⁾

Table 4 Relationship between the degree of submucosal invasion and the gross type

Submucosal invasion	No. of cases	Vascular invasion (%)			Recurrence
		n(+)	ly(+)	v(+)	
sm1	6	2 (33)	2 (33)	1 (17)	1 (17)
sm2	15	3 (20)	7 (47)	6 (40)	1 (7)
sm3	10	5 (50)	8 (80)	7 (70)	3 (30)
Total	31	10 (32)	17 (55)	14 (45)	5 (16)

■ Submucosal invasion was described in Materials and Methods.

Table 5 Relationship between the submucosal invasion and malignant parameters

Gross Type	Growth pattern		
	Down(%)	Super(%)	Combined(%)
0-Ip	2 (14)	0 (0)	5 (50)
0-Ipl	7 (54)	1 (12)	0 (0)
0-Isep	1 (8)	0 (0)	1 (10)
0-IIa	1 (8)	7 (88)	3 (30)
0-IIb	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0-IIc	1 (8)	0 (0)	1 (10)
0-III	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Total	13	8	10

Down: Down growth type ; Super : Superficial spreading type ; Comb : Combined type
 ■ New macroscopic classification superficial esophageal carcinoma (draft) in Japan (1987. 8)

Table 6 Relationship between the growth patterns and the gross type

Gross type	Submucosal invasion		
	sm1(%)	sm2(%)	sm3(%)
0-Ip	2*(33)	2 (13)	3 (30)
0-Ipl	0 (0)	4 (27)	4 (40)
0-Isep	0 (0)	1** (7)	1 (10)
0-IIa	4 (67)	6 (40)	1 (10)
0-IIb	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0-IIc	0 (0)	2 (13)	0 (0)
0-III	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Total	6	15	10

* carcinosarcoma ** undifferentiated carcinoma
 ■ New macroscopic classification superficial esophageal carcinoma(draft) in Japan (1987. 6)

は0-I型 6例, 0-IIa型 3例, 0-IIc型が1例であり, 0-I型と0-II型が約半数にみられた(Table 6)。リンパ節転移は混合型では5例(50%), 下方発育型では4例(31%)にみられたが, 表層発育型ではわずか1例(13%)のみであった。ly (+)は下方発育型, 表層発育型, 混合型のいずれにおいてもその頻度は50~60%であった。一方, v (+)は下方発育型, 混合型が40%前後であったのに対し, 表層発育型では63%と若干高値を示した。また, 再発は, 表層発育型が8例中3例(38%)と高頻度に認められた(Table 7)。

浸潤形式ではG1が4例, G2が12例, G3が10例, G4

Table 7 Relationship between the growth patterns and malignant parameters

Growth pattern	No. of cases	Vascular invasion (%)			Recurrence
		n(+)	ly(+)	v(+)	
Down	13	4 (31)	7 (54)	5 (38)	1 (8)
Super	8	1 (13)	4 (50)	5 (63)	3 (38)
Combined	10	5 (50)	6 (60)	4 (40)	1 (10)

Down : Down growth type ; Super : Superficial growth type ; Comb : Combined type

Table 8 Relationship between the mode of invasion and the gross type

Gross type ^{a)}	Mode of invasion ^{b)}				
	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4c (%)	G4d (%)
0-Ip	1 (25)	3 (25)	2 (20)	1 (25)	0 (0)
0-Ipl	0 (0)	3 (25)	3 (30)	1 (25)	1 (100)
0-Isep	0 (0)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	0 (0)
0-IIa	3 (75)	4 (33)	3 (30)	1 (25)	0 (0)
0-IIb	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0-IIc	0 (0)	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0-III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
Total	4	12	10	4	1

G1 : well defined borderline ; G2 : less, marked borderline
 G3 : no distinct borderline ; G4c : diffuse invasion of cord-like type
 G4d : diffuse invasion of scirrhous type
 a) New macroscopic classification superficial esophageal carcinoma (draft) in Japan (1987. 8)
 b) mode of invasion according to Yamamoto and Kohama*

Table 9 Relationship between the mode of invasion and malignant parameters

Mode of invasion	No. of cases	Vascular invasion (%)			Recurrence
		n(+)	ly(+)	V(+)	
G1	4	1 (25)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
G2	12	3 (25)	5 (42)	5 (42)	1 (8)
G3	10	4 (40)	6 (60)	4 (40)	2 (20)
G4c	4	1 (25)	4 (100)	3 (75)	1 (25)
G4d	1	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)

G1 : well defined borderline ; G2 : less, marked borderline ; G3 : no distinct borderline ;
 G4c : diffuse invasion of cord-like type ; G4d : diffuse invasion of scirrhous type

Cが4例, G4Dが1例であった。肉眼型をみるとG1では0-IIa型が多く, G2では0-I型と0-IIa型が約半数ずつ, G3以上では大半が0-I型であった(Table 8)。リンパ節転移は, 非浸潤型であるG1, G2にそれぞれ25%の頻度で認めたが, 浸潤型であるG3以上の症例では40%(6/15)にリンパ節転移を認めた。ly, vに関しては浸潤形式による差はなく, 再発はG3以上が3例(20%)とやや多くみられた(Table 9)。

3) MMP-2の発現と肉眼型および悪性度

非癌部食道上皮のMMP-2発現は, 陰性もしくは基底層から傍基底層がわずかに染色される程度であった。一方, 癌部では腫瘍発育先進部あるいは癌胞巣周囲においてMMP-2が明瞭に染色された(Fig. 1)。全症例におけるMMP-2発現頻度は29%(9/31)であっ

Fig. 1 The specimens obtained from resected esophageal carcinoma embedded in paraffin. The paraffin sections were stained with monospecific antibody against human matrix metalloproteinase-2 using ABC method. A, normal esophageal epithelium was negative or faintly positive ($\times 100$). B, esophageal carcinoma with negative ($\times 100$). C, esophageal carcinoma with moderately positive ($\times 100$). D, esophageal carcinoma with strongly positive ($\times 100$).

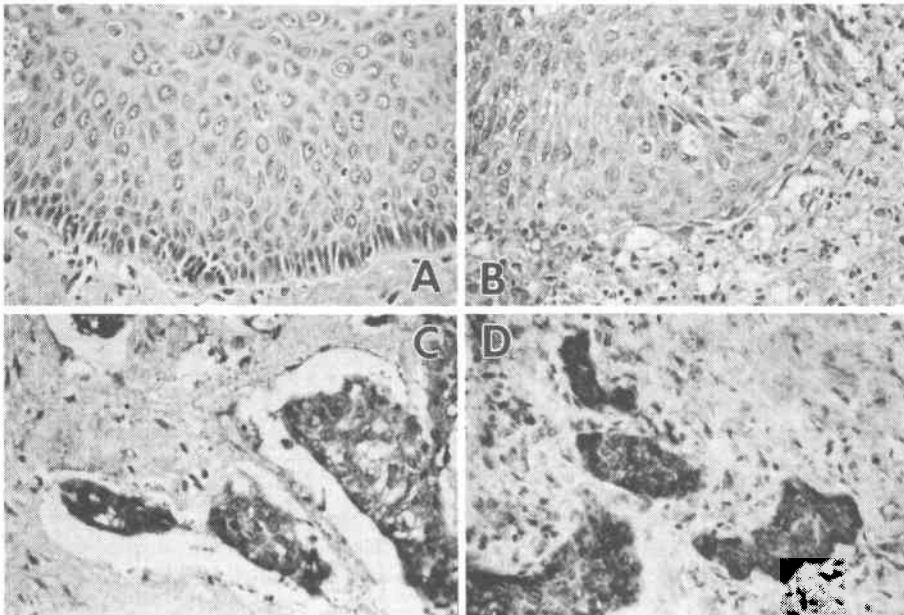


Table 10 Relationship between the expression of MMP-2 and the gross type

Gross* type	Expression of MMP-2	
	Negative (%)	Positive (%)
0-Ip	6 (27)	1 (11)
0-Ipi	6 (27)	2 (22)
0-Isep	2 (9.5)	0 (0)
0-IIa	6 (27)	5 (56)
0-IIb	0 (0)	0 (0)
0-IIc	2 (9.5)	0 (0)
0-III	0 (0)	1 (11)
Total	22	9

* New macroscopic classification superficial esophageal carcinoma (draft) in Japan (1987, 6)

た。肉眼型は0-I型 3例, 0-IIa型 5例, 0-III型 1例で, MMP-2の発現と肉眼型との間には一定の関係はみられなかった (Table 10)。MMP-2発現例のリンパ節転移, ly (+), v (+) はそれぞれ33%, 78%, 56%で, ly (+) の頻度が高度であった。再発は3例 (33%) に認められたが, その内2例は他臓器再発であった (Table 11)。

Table 11 Relationship between the expression of MMP-2 and malignant parameters

Expression of MMP-2	No. of cases	Vascular invasion (%)			Recurrence
		n (+)	ly (+)	v (+)	
Negative	22	7 (32)	10 (45)	10 (45)	2 (9)
Positive	9	3 (33)	7 (78)	5 (56)	3 (33)

考 察

食道 sm 癌は胃や大腸の sm 癌とは異なり, リンパ節転移率は約30%にみられ, その治療成績はきわめて不良である^{9)~11)}。そこで食道の sm 癌は進行癌として取り扱われるようになり, 拡大郭清が施行されるようになってきた¹²⁾。しかし, 食道癌患者は高齢者が多く, 術前の全身状態は他の消化器癌に比べると比較的不良であり, 手術侵襲もきわめて高度であることから, sm に浸潤した症例のすべてを対象とし, 進行癌に準じた拡大郭清を行うことは, 若干の問題があると思われる。そこでわれわれは, リンパ節転移, 脈管侵襲, 再発を癌の生物学的悪性度の指標¹³⁾¹⁴⁾とし, 量的, 質的因子よ

り sm 癌の特性について検討してみた。すなわち、量的因子として sm 層への癌浸潤度を、質的因子として発育浸潤形式を、さらに機能的因子として癌の浸潤転移に關与する proteinase の一つで、type IV collagenase と呼ばれている MMP-2^{15)~17)}の発現について検索した。

sm 層への癌浸潤度が高度になるほどリンパ節転移や ly (+)・v (+) の頻度は増加し、術後再発の頻度をみても sm1 は 1 例のみで、4 例は sm2 以上であった。胃癌では sm 浸潤程度が高度になるほどリンパ節転移や脈管侵襲頻度が高くなり、10 年生存率も低下したとの報告¹⁸⁾¹⁹⁾もあり、食道癌においても sm 浸潤度は重要な悪性度推定因子の一つと考えられた。また、肉眼型でみると、sm1 では 0-IIa 型が、sm3 では 0-I 型が大半を占め、肉眼新分類は sm 浸潤度を良く反映しているものと考えられた。

次に発育浸潤形式より検討した。われわれ Ohno ら²⁰⁾の分類 (down growth type, spreading growth type, unclassified type) に準じて腫瘍面積と sm 浸潤面積の比を求め、垂直方向への発育が優位な下方発育型、水平方向への発育が優位な表層発育型 (Ohno らは腫瘍径を 2cm 以上としているがわれわれは、腫瘍径が 3cm 以上とした)、両者の混合型の 3 型に分類した。深部浸潤型は 0-I 型が多く、表層発育型は 0-IIa 型を呈するものが多くみられた。悪性度との関係を見ると混合型、下方発育型ではリンパ節転移と ly (+) が多くみられた。表層発育型はリンパ節転移は少なかったが、v (+) と再発を多く認めた。Ohno らは、down growth type は隆起型が多く、リンパ節転移、脈管侵襲が高度で予後は不良であったが、spreading growth type と unclassified type はリンパ節転移、脈管侵襲が少なく比較的予後が良好であったと報告している。われわれの結果では、下方発育型は Ohno らと同様の傾向を認めたにもかかわらず、表層発育型ではリンパ節転移は少なかったものの v (+) と再発の頻度は高く、彼らの報告とは異なる結果を得た。この原因の一つとして、設定条件の相違によることもあげられるが、Soga ら²¹⁾は表層進展型は比較的初期の病変でありながら予後不良で、しかも血行性再発が多かったと報告しており、表層型に関しては今後さらに検討が必要であろう。

浸潤形式は山本・小浜の分類⁶⁾に準じた。これは食道癌取扱い規約¹⁾の増殖様式と INF を合わせたものと考えられ、G1: 膨張型で、INF α 、G2: 中間型で、INF β 、G3 以上は浸潤型で、G3: INF β 、G4C: INF γ 、

G4D: 硬癌、に相当するものと考えられる。山本ら⁶⁾は、本分類は口腔の扁平上皮癌において転移形成率や手術成績と密接な関連があったと報告している。今回検索した食道 sm 癌では、G3 以上になると 0-I 型が多く、また、リンパ節転移頻度が増加する傾向がみられたが、有意なものではなかった。

以上より、下方発育型や G3 以上の浸潤形式をとるのは 0-I 型が多く、これらはリンパ節転移頻度が高値を示した。一方、表層拡大型は 0-IIa 型が多く、v (+) や再発をきたす頻度が高いため、強力かつ有効な合併療法の必要性が示唆された。

最後に MMP-2 との関係について考察してみる。MMP-2 とは type IV collagenase と呼ばれ、基底膜の主要構成成分である type IV collagen を分解し、癌の浸潤転移に關与することが知られている²²⁾²³⁾。そこでポリクローナル抗体を用いて MMP-2 の発現を免疫組織化学的に検索してみた。MMP-2 の発現と悪性度との間には有意な相関関係はみられなかったが、MMP-2 発現例では ly (+) を 78% に認めた。また、再発率は MMP-2 非発現例では 9% であったのに対し、発現例のそれは 33% と高く、MMP-2 は脈管侵襲や再発の推定因子となりうる可能性があるものと考えられた。

以上より、いわゆる悪性度が高い sm 癌とは、肉眼型では 0-I 型を呈し、組織学的には sm 浸潤度が高度で、下方発育型あるいは混合型の発育をし、G3 以上の浸潤形式を示す type であり、このような症例ではリンパ節転移や脈管侵襲の頻度が高く、進行癌に準じた切除郭清術が必要であると考ええる。また、0-IIa 型で sm 浸潤度が比較的浅くとも、表層発育型や MMP-2 発現例では術後の血行性再発率が高く、有効な合併療法を加味する必要があるものと考えられる。一方、sm1 はリンパ節転移や脈管侵襲、さらには再発も少なく、比較的悪性度の低い腫瘍と考えられた。今後の術前診断技術や機器の向上により、リンパ節転移の有無や、sm1 と sm2 以上との鑑別が確実に判定されるようになれば、sm1 に対しては縮小手術が適応となる可能性も十分にあり、より合理的な外科的治療が施行されるものと考えられる。

なお、本文の要旨は第 44 回日本胸部外科学会総会 (京都) にて発表した。

文 献

- 1) 食道疾患研究会編：臨床・病理。食道癌取扱い規約。金原出版、東京、1989
- 2) 遠藤光夫、山田明義、井手博子：食道における早期

- 癌治療の問題点. 日外会誌 86 : 1075—1078, 1985
- 3) 三富利夫, 幕内博康, 生越番二ほか : 早期食道癌の治療. 外科治療 53 : 587—591, 1985
 - 4) 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
 - 5) Jacobson PA, Eneroth GM, Killander D et al : Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol 12 : 1—7, 1973
 - 6) Yamamoto E, Kohama G, Sunakawa H et al : Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51 : 2175—2180, 1983
 - 7) Hsu SM, Raine L, Fanger H : The use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique : A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J Histochem Cytochem 29 : 577—580, 1981
 - 8) Okada Y, Nagase H, Harris ED Jr : A metalloproteinase from rheumatoid synovial fibroblast that digests connective tissue matrix components. Purification and characterization. J Biol Chem 26 : 1425—14255, 1986
 - 9) 五関謹秀, 小池盛雄, 滝澤登一郎ほか : 現行の早期食道癌定義上の問題点. 食道表在癌といわゆる早期胃癌及び pm 胃癌との病理組織学的比較検討. 胃と腸 22 : 14429—1436, 1987
 - 10) 吉野肇一, 平畑 忍, 片井 均ほか : 早期胃癌に対する縮小手術の妥当性. 一手術成績, 再発形式, 診断能力などからみて一. 日外会誌 89 : 1509—1512, 1988
 - 11) 松本好市, 石島直人, 菅谷義範ほか : 直腸粘膜下層癌の臨床病理学的検討. 一固有筋まで浸潤した癌と比較して一. 日消外会誌 22 : 1127—1132, 1989
 - 12) Kato H, Tachimori Y, Watanabe H et al : Superficial esophageal carcinoma. Surgical treatment and the results. Cancer 66 : 2319—2323, 1990
 - 13) 井出博子, 遠藤光夫, 木下裕宏ほか : 手術所見及び予後からみた食道癌 m, sm 癌の治療方針. 外科診療 22 : 1659—1666, 1980
 - 14) 鍋谷欣市 : 食道癌をめぐる臨床的考察. 日消外会誌 1 : 769—778, 1988
 - 15) Liotta LA, Rao CN, Barksy SH ; Tumor invasion and the extracellular matrix. Lab Invest 49 : 636—649, 1983
 - 16) Liotta LA : Tumor invasion and metastasis. —Role of extracellular matrix—. Cancer Res 46 : 1—7, 1986
 - 17) Yamagata S, Ito Y, Tanaka R et al : Gelatinases of metastatic cell lines of murine colonic carcinoma as detected by substrate-gel electrophoresis. Biochem Biophys Res Commun 151 : 158—162, 1988
 - 18) 坂本啓介, 秋山 洋, 豊島範夫ほか : 早期胃癌の予後を左右する因子—特に粘膜下浸潤と予後の関係について—. 手術 26 : 267—273, 1972
 - 19) 宮本幸男, 大和田進, 棚橋美文ほか : 粘膜下層 (sm) 浸潤胃癌の臨床病理学的検討. 日臨外医会誌 48 : 584—588, 1987
 - 20) Ohno S, Mori M, Tsutsui S et al : Growth patterns and prognosis of submucosal carcinoma of the esophagus. A pathological study. Cancer 68 : 335—340, 1991
 - 21) Soga J, Tanaka O, Sasaki K et al : Superficial spreading carcinoma of the esophagus. Cancer 50 : 1641—1645, 1982
 - 22) Liotta LA, Thorgeirsson UP, Garbisa S : Role of collagenases in tumor cell invasion. Cancer Metastasis Rev 1 : 277—288, 1982
 - 23) Salo T, Liotta LA, Tryggvason K : Purification and characterization of murine basement membrane collagen-degrading enzymes secreted by metastatic tumor cells. J Biol Chem 258 : 2058—2062, 1983

Clinicopathological Analysis of Esophageal Carcinoma with Submucosal Invasion

Ichiro Shima, Hideaki Yamana, Hiromasa Fujita, Teruo Kakegawa, Yasuyuki Sasaguri*,
Koji Irie* and Minoru Morimatsu*

The First Department of Surgery and Second Department of Pathology*,
Kurume University School of Medicine

Thirteen-one cases of esophageal carcinoma invading the submucosal were analyzed regarding the degree of submucosal invasion, the growth patterns, the mode of invasion, and the expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). For the degree of submucosal invasion, the deeply invading type (sm3: 10 cases) was characterized by a tendency toward the superficial and protruding type (type 0-I), a high incidence of lymph node metastasis, vascular invasion, and post-operative recurrence. In contrast, the slightly invading type (sm1: 6 cases) was characterized by

the slightly elevated type (type 0-IIa), a low incidence of lymph node metastasis, vascular invasion, and recurrence. For the growth patterns, the majority of down growth type (13 cases) was in type 0-I, and this type was associated with lymph node metastasis, while, almost all of the superficial spreading type (8 cases) was in type 0-IIa, which was associated with blood vessel invasion and recurrence. On the other hand, in the mode of invasion, the group with diffuse invasion (G3, G4C, and G4D) had lymph node metastasis more frequently than the group with non-diffuse invasion (G1 and G2). In immunohistochemical staining, the expression of MMP-2 was detected in 9 (29%) cases. Its expression, however, was not detected in non-cancerous esophageal epithelia. A good correlation was found among the expression of MMP-2, lymphatic invasion, and post-operative recurrence.

Reprint requests: Ichiro Shima The First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
67 Asahimachi, Kurume, 830 JAPAN
