

原 著

表在食道癌における epidermal growth factor および epidermal growth factor receptor の発現に関する研究

福岡大学第2外科

田中 幸一 左野 千秋 神代龍之介
山崎 繁通 城戸 和明 犬塚 貞光

表在食道癌の悪性度をよりの確に予測するために、パラフィン切片を用いた免疫組織学的方法で表在食道癌の epidermal growth factor (EGF) と epidermal growth factor receptor (EGF-R) を検討した。対象は術前未治療の表在食道癌36例で、進行食道癌32例をコントロールとした。表在癌では深達度が sm3が mm, sm2に比べ、またリンパ管侵襲陽性例が陰性例に比べ EGF の発現が有意に高率であった。EGF の発現の強いものは弱いものより有意に術後生存率が低かった。EGF の発現は表在癌と進行癌の間に差はなかった。EGF と EGF-R の両者とも発現する症例はリンパ管侵襲が有意に高率であり、術後生存率は有意に不良であった。再発症例の9例はすべて EGF の発現がみられた。

以上より、EGF, EGF-R は表在食道癌の初期より発現していると考えられ、とくに、EGF は表在食道癌の予後、再発を予測する重要な指針となる可能性のあることが示唆された。

Key words: superficial carcinoma of esophagus, immunohistochemical study, epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor

はじめに

近年、本邦における表在食道癌の症例は増加¹⁾してきている。ところが表在食道癌の術後再発死亡率は30~40%と報告²⁾されており、胃癌、大腸癌などの消化管早期癌に比べ予後不良である。表在食道癌の悪性度をよりの確に予測することができれば術式および術後補助療法を決定する上で非常に有用であるばかりでなく、表在食道癌に対する良好な術後成績が期待できると考えられる。

ところで、細胞増殖因子の1つである上皮成長因子 (epidermal growth factor : 以下、EGF と略記) は、1962年 Cohen ら³⁾によって雄マウス顎下腺より抽出されたポリペプチドである。EGF は v-erbB 癌遺伝子と類似した⁴⁾細胞膜の特異的なレセプター (epidermal growth factor receptor : 以下、EGF-R と略記) を介し細胞内の代謝回転や蛋白質合成を速め、さらに DNA 合成を促進して細胞の増殖をひき起こすと考えられており⁵⁾、binding assay 法による検索で食道癌で

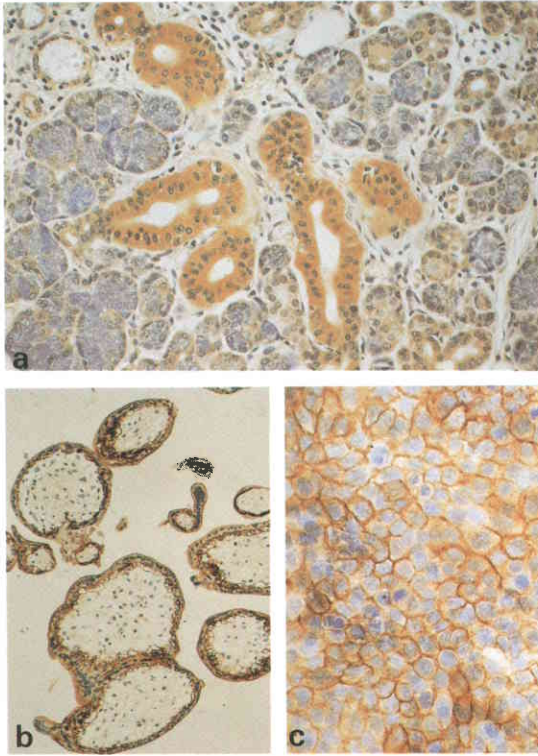
は EGF-R の高値例が多いことが報告されている⁶⁾⁷⁾。

しかし進行食道癌は進行度や郭清程度および術後療法などが症例によって著しく異なっていることが多く、進行食道癌で食道癌の悪性度と EGF, EGF-R との関連を検討しても、それらが癌の特性を的確に表現しているとは言い難いと思われる。そこでわれわれは、深達度が mm, sm の表在食道癌で EGF および EGF-R の免疫組織学的発現が悪性度を知る指標となりうるか否かを病理学的因子と比較して検討したので報告する。

材料と方法

対象は、福岡大学第1病理学教室および国立病院九州がんセンター消化器外科において1972年より1992年までに取り扱われ、術前に治療が行われていない36例の表在食道癌切除例と、11例の転移リンパ節である。また、同時期に福岡大学第1病理学教室において取り扱われ、術前に治療が行われていない進行食道癌32例をコントロールとした。術後観察期間は1か月から9年1か月までの平均2年3か月である。材料はすべて10%ホルマリンで固定後パラフィン包埋されたものを用いた。

Fig. 1 a: EGF is stained in the cytoplasm of the duct cells of submandibular gland. b: EGF-R is stained at syncytiotrophoblast of human placenta. c: EGF-R is stained at cell membrane of A431 cells.

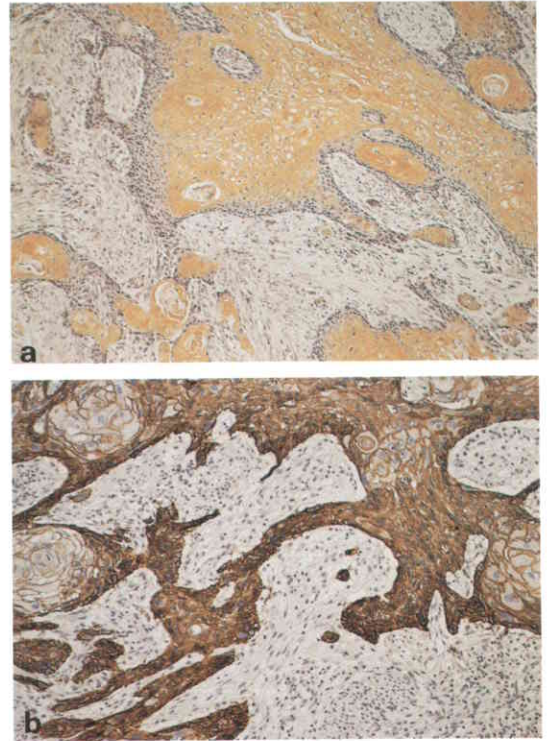


(1) 免疫染色法

ホルマリン固定パラフィン3 μ mの薄切片を作成し脱パラフィン後、EGF-R染色は、0.1%トリプシンを用い37°Cで40分間前処理を行い、EGF染色はトリプシンの前処理を行わなかった。次に3% H_2O_2 で内因性ペルオキシダーゼを阻止し、ウマ血清に20分間反応させた。1次抗体としてEGF-Rは、抗EGF-Rマウスモノクローナル抗体(極東製薬工業)を50倍に希釈し、EGFは抗EGFマウスモノクローナル抗体(湧水製薬)を15倍に希釈し、おのおの4°Cで15時間反応させた。ついで2次抗体(Vector社, BIOTINYLATED ANTI-MOUSE IgG)を200倍希釈で1時間反応させ、3次抗体(DAKO社, Peroxidase-conjugated avidin)を100倍希釈で1時間反応させた。発色は0.02% DAB $\cdot H_2O_2$ を用い、hematoxylinにて核染色後、脱水、透徹、封入し検鏡した。

(2) 陽性対照 (positive control)

Fig. 2 a: EGF is stained both in the cytoplasm and at the cell membrane of carcinoma cells. b: EGF-R is stained both at the cell membrane and in the cytoplasm of carcinoma cells.



免疫染色の positive controlとしてEGFではヒト顎下腺を、EGF-Rではヒト胎盤とヒト外陰部扁平上皮癌由来細胞株であるA431を用いた(Fig. 1)。食道組織内では、EGF-Rは基底層、傍基底層および食道腺内導管に染色性が認められ、EGFは有棘層、食道腺内導管に染色性が認められた。免疫染色時にこれらの染色性が確認できる切片のみを検討の対象とした。

(3) 染色の判定法

免疫染色によってわずかでも染色されるものを陽性とする報告⁸⁾もあるが、これらの中には厳密な意味では陽性に含まれないものを陽性と判定した可能性も否定できないと思われる。そこで、われわれは染色されたEGFの面積が癌組織全体の51%以上を占める発現の強いものを陽性と定義した。染色のパターンにより一様にびまん性に染色されるものを diffuse staining、濃く染まる部分と淡く染まる部分が混在しているものを mosaic staining と定義した。

(4) 病理組織学的検索方法

病理組織学的検索は食道癌取扱い規約⁹⁾に従い、染色は Hematoxylin・Eosin 染色および Victoria blue H・E 染色¹⁰⁾にて行った。また、深達度は sm にわずかに浸潤するものを sm1, mp 層を圧排するような浸潤を sm3, その中間を sm2 と分類した。また、高分化扁平上皮癌と中分化扁平上皮癌を分化型扁平上皮癌として検討した。

(5) 推計学的処理方法

術後生存率の検定は Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定は generalized Wilcoxon 法にて行った。また、病理学的所見の有意差検定は χ^2 検定を使用した。危険率 5% 以下を有意差ありと判定した。

結 果

表在癌と進行癌の間には性、年齢および腫瘍の占居部位に差を認めなかった (Table 1)。EGF は positive

Table 1 Patients subjected to the study

	Superficial carcinoma	Advanced carcinoma
Number of cases	36	32
Sex		
Male	33	30
Female	3	2
Age	42~80yrs	52~88yrs
mean age	64.7yrs	61.7yrs
Location		
Ce	0	1
Iu	4	1
Im	24	23
Ei	5	7
Ea	3	0

control として用いたヒト顎下腺では、介在部、線条部、導管が強く染色され、正常食道では有棘層および

Table 2 Relationship between EGF, EGF-R staining and pathologic findings in 36 superficial carcinoma of esophagus

Pathologic findings	No. of cases	EGF staining positive (n=21)	EGF-R staining positive (n=13)
Histologic classification			
Well	4	2(50.0%)	2(50.0%)
Moderate	22	13(59.1%)	6(27.3%)
Poorly	7	4(57.1%)	2(28.6%)
Adenosquamous ca	3	2(66.7%)	3(100.0%)
Depth of invasion			
mm	3	0(0.0%)	1(33.3%)
sm1	2	1(50.0%)	0(0.0%)
sm2	21	11(52.4%)	8(38.1%)
sm3	10	9(90.0%)	4(40.0%)
Lymph node metastasis			
n0	21	10(47.6%)	5(23.8%)
n1	0	0(0.0%)	0(0.0%)
n2	8	5(62.5%)	6(75.0%)
n3	6	5(83.3%)	2(33.3%)
n4	1	1(100.0%)	0(0.0%)
Lymphatic invasion			
ly (-)	12	2(16.7%)	2(16.7%)
ly (+)	24	19(79.2%)	11(45.8%)
Blood vessel invasion			
v (-)	16	8(50.0%)	6(37.5%)
v (+)	20	13(65.0%)	7(35.0%)
Infiltrative growth pattern			
inf α	23	12(52.2%)	7(30.4%)
inf β	13	9(69.2%)	6(46.1%)
inf γ	0	0(0.0%)	0(0.0%)
Intraepithelial spread			
ie (-)	12	6(50.0%)	4(33.3%)
ie (+)	24	15(62.5%)	9(37.5%)

*p<0.05 **p<0.005 ***p<0.001

導管が染色された。EGF-Rはpositive controlの胎盤ではsyncytiotrophoblastが、また培養細胞株A431では細胞膜および細胞質の一部が、正常食道では、基底層と傍基底層と導管が陽性であった(Fig. 1a, b, c)。

1. 表在食道癌

(1) EGFの染色性と臨床病理所見および術後生存率との関係

EGFは、食道癌原発巣において主に細胞質に均一に染色され特に癌真珠が強く染色された(Fig. 2a)。表在食道癌36例でEGFが陽性であるのは21例(58.3%)であった。深達度別にみると、mm 3例はすべて陰性、sm1は2例中1例(50.0%)、sm2は21例中11例(52.4%)、sm3は10例中9例(90.0%)がEGFが陽性であり、sm3とmm($p < 0.005$)、sm3とsm2の間($p < 0.05$)に有意の差を認めた。また、リンパ管侵襲は24例にみられたがそのうち19例(79.2%)が陽性であり有意に高率であった($p < 0.001$)(Table 2)。lyの程度別にみると、EGFが陽性であったのはly0は2例(16.7%)、ly1は7例(58.8%)、ly2は10例(100.0%)、ly3は2例(100.0%)であった。

他病死および他癌死を除いた28例の術後生存率をみると4年生存率はEGF陽性群が40.0%、EGF陰性群が100.0%とEGF陽性群の生存率が有意に低かった($p < 0.05$)(Fig. 3a)。

(2) EGF-Rの染色性と臨床病理所見および術後生存率との関係

EGF-Rは食道癌原発巣では主に癌細胞の細胞膜に陽性であり、癌真珠部には陰性であった(Fig. 2b)。深達度をmmおよびsm1の群とsm2およびsm3の群の2群に分けるとEGF-Rが陽性であるのは前者では5例中1例(20.0%)であるが、後者では31例中12例(38.7%)を占め、深達度が進むほどEGF-Rが陽性を示す傾向にあった。また、リンパ節転移陽性例でEGF-Rが陽性であるのは53.3%(8/15)であり、リンパ節陰性例のそれは23.8%(5/21)であり、リンパ節転移陽性例のほうがリンパ節転移陰性例に比べてEGF-Rの発現が高率である傾向にあった(Table 2)。

他病死、他癌死を除いた28例の5年生存率はEGF-R陽性群が63.2%、EGF-R陰性群が69.1%であり、有意の差を認めなかった(Fig. 3b)。

(3) EGFとEGF-Rの染色性と臨床病理所見および術後生存率との関係

EGF、EGF-Rのいずれも陽性のもの、一方だけ陽性のもの、いずれも陰性のものの3群に分けると、い

Fig. 3a Comparison of Kaplan-Meier survival curves in the superficial carcinoma of the esophagus by EGF staining. A: EGF staining is positive. B: EGF staining is negative.

Fig. 3b Comparison of Kaplan-Meier survival curves in the superficial carcinoma of the esophagus by EGF-R staining. A: EGF-R staining is positive. B: EGF-R staining is negative.

Fig. 3c Comparison of Kaplan-Meier survival curves in the superficial carcinoma of the esophagus by the following classification. A: both EGF and EGF-R staining are positive. B: either EGF or EGF-R staining is positive. C: neither EGF nor EGF-R staining is positive.

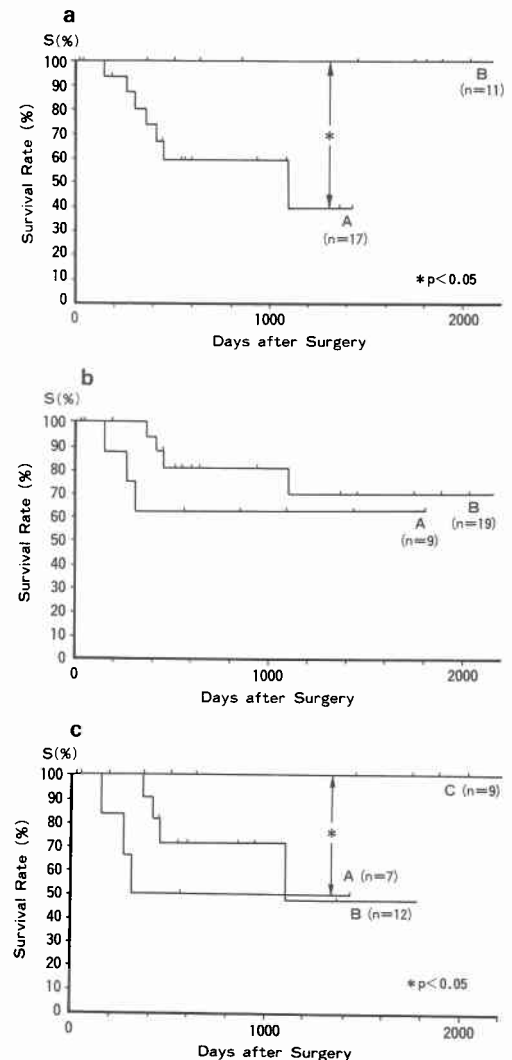


Table 3 Relationship between EGF, EGF-R staining and pathologic findings in 36 superficial carcinoma of esophagus

Pathologic finding	No. of cases	Both EGF and EGF-R were stained (n=10)	Either EGF or EGF-R was stained (n=14)	Neither EGF nor EGF-R was stained (n=12)
Histologic classification				
Well	4	1(25.0%)	2(50.0%)	1(25.0%)
Moderate	22	5(22.7%)	9(40.9%)	8(36.4%)
Poorly	7	2(28.6%)	2(28.6%)	3(42.8%)
Adenosquamous ca	3	2(66.6%)	1(33.3%)	0(0.0%)
Depth of invasion				
mm	3	0(0.0%)	1(33.3%)	2(66.9%)
sm1	2	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)
sm2	21	6(28.6%)	7(33.3%)	8(38.1%)
sm3	10	4(40.0%)	5(50.0%)	1(10.0%)
Lymph node metastasis				
n0	21	3(14.3%)	9(42.9%)	9(42.9%)
n1	0	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
n2	8	5(62.5%)	1(12.5%)	2(25.0%)
n3	6	2(33.3%)	3(50.0%)	1(16.7%)
n4	1	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)
Lymphatic invasion				
ly (-)	12	0(0.0%)	4(33.3%)	8(66.7%)
ly (+)	24	10(41.7%)	10(41.7%)	4(16.6%)
Blood vessel invasion				
v (-)	16	4(25.0%)	6(37.5%)	6(37.5%)
v (+)	20	6(30.0%)	8(40.0%)	6(30.0%)
Infiltrative growth pattern				
inf α	23	5(21.7%)	9(39.1%)	9(39.1%)
inf β	13	5(38.5%)	5(38.5%)	3(23.0%)
inf γ	0	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Intraepithelial spread				
ie (-)	12	2(16.7%)	6(50.0%)	4(33.3%)
ie (+)	24	8(33.3%)	8(33.3%)	8(33.3%)

**p<0.005

れも陽性のものはいずれも陰性のものに比べて有意にリンパ管侵襲が高率であった (p<0.005) (Table 3).

また、他病死、他癌死を除いた28例の術後生存率はいずれも陽性のものはいずれも陰性のものに比べて術後生存率は有意に不良であった (p<0.05) (Fig. 3c).

しかしながら、EGF と EGF-R の相関関係を検討すると、両者間に推計学的な関連はみられなかった。

(4) 再発との関係

表在食道癌36例中9例 (25.0%) に再発が確認され、その9例の原発巣はすべてEGF陽性であった。転移形式は、リンパ節転移が5例、血行性転移が4例であった。また、EGF と EGF-R の染色形態は diffuse staining と mosaic staining の両方が混在しており、再発と免疫染色形態との間に有意な相関はなかった (Table

4).

(5) 食道癌原発巣と転移リンパ節の関係

転移リンパ節の染色率は、EGF が54.5% (6/11)、EGF-R が18.2% (2/11) でいずれも原発巣のほうが染色された。また、原発巣と転移リンパ節の染色性の関係をみると、その一致率はEGFでは63.4% (7/11)、EGF-Rでは36.4% (4/11) であった (Table 5).

2. 表在食道癌と進行食道癌との比較

(1) 染色陽性率

EGF が陽性であるのは、表在癌では58.3% (21/36)、進行癌では59.4% (19/32) であり、両者に差はみられなかった。EGF-R が陽性であるのは表在癌は36.1% (13/36)、進行癌は59.4% (19/32) であり、進行癌のほうがより高率であった (Table 6).

Table 4 Recurrent cases in superficial carcinoma of esophagus

No	Location	Recurrent sites	Term of recurrent	Staining		Histologic findings						Size
				EGF	EGF-R							
1.	Ea	Bone	6M	+(D)	+(M)	n0	sm2	mode	v0	ly0	infβ	4.0cm
2.	Iu	Lymph node	11M	+(M)	+(D)	n0	sm2	mode	v0	ly0	infα	2.0cm
3.	Im	Lymph node	19M	+(D)	-	n0	sm3	mode	v3	ly2	infα	1.8cm
4.	Im	Lymph node	9M	+(M)	-(M)	n3	sm2	mode	v1	ly2	infβ	6.8cm
5.	Im	Liver	3M	+(D)	+(D)	n3	sm3	well	v3	ly1	infα	10.0cm
6.	Im	Lymph node	22M	+(D)	+(M)	n0	sm2	mode	v1	ly0	infα	4.7cm
7.	Im	Lymph node	9M	+(M)	-(M)	n0	sm3	mode	v2	ly2	infα	2.5cm
8.	Im	Lung	7M	+(M)	+(M)	n0	sm2	poor	v0	ly2	infα	2.8cm
9.	Im	Lung	11M	+(M)	-(D)	n3	sm2	poor	v1	ly2	infβ	3.5cm

D: diffuse staining M: mosaic staining

Table 5 EGF and EGF-R staining between primary tumor and its 11 metastatic lymph nodes in superficial carcinoma of esophagus

Immunoreactivity		EGF	EGF-R
primary tumor	metastatic lymph node		
positive	positive	5	0
positive	negative	3	5
negative	positive	1	2
negative	negative	2	4

Table 6 Relationship between depth of invasion and EGF, EGF-R staining in 68 esophageal carcinoma

Depth of invasion	Number of cases	Immunoreactivity	
		EGF	EGF-R
mm~sm	36	21(58.3%)	13(36.1%)
mp~a3	32	19(59.4%)	19(59.4%)

(2) EGF の染色性と臨床病理所見における差

分化型症例, リンパ節転移陽性例, リンパ管侵襲陽性例, 静脈侵襲陽性例においては, 表在癌と進行癌の間に EGF 染色性に差はみられなかった (Table 7).

(3) EGF-R の染色性と臨床病理所見における差

進行癌が表在癌に比べて, リンパ管侵襲陽性例や静脈侵襲陽性例においてやや高率であったが, リンパ節転移陽性例では差がみられなかった (Table 8).

考 察

表在食道癌の生物学的悪性度を的確に判定できれば, 過大な手術侵襲を避け, 病状に合った手術術式を選択できるばかりでなく, 術後の適切な化学療法を早

Table 7 Comparison between superficial carcinoma and advanced carcinoma of esophagus with EGF staining

	EGF immunoreactivity	
	Superficial ca	Advanced ca
differentiated	15/26(57.7%)	18/28(64.3%)
n(+)	8/15(53.8%)	14/24(58.3%)
ly(+)	19/24(79.3%)	18/29(62.1%)
v(+)	13/20(65.0%)	16/25(64.0%)

differentiated: well & moderately differentiated squamous cell ca

Table 8 Comparison between superficial carcinoma and advanced carcinoma of esophagus with EGF-R staining

	EGF-R immunoreactivity	
	Superficial ca	Advanced ca
differentiated	8/26(30.3%)	18/28(64.3%)
n(+)	8/15(53.8%)	14/24(58.3%)
ly(+)	11/24(45.8%)	17/29(58.7%)
v(+)	7/20(35.0%)	14/25(56.0%)

differentiated: well & moderately differentiated squamous cell ca

期に決定でき, 患者の予後を判定するうえで非常に有益であると考えられる. このような観点からわれわれは表在食道癌に対して EGF, EGF-R の免疫染色を行い, 従来から行われている病理学的因子と比較し, EGF, EGF-R の発現が表在食道癌の悪性度を知る指標となるか否かについて検討した.

EGF は, in vivo では皮膚, 角膜, 口腔粘膜の肥大や角化を促し, in vitro では上皮系, 間葉系をとわず多

くの株細胞の増殖や肝細胞、腎尿管上皮細胞、皮膚ケラチノサイトなどの初代培養細胞にも強い増殖促進作用を示す¹¹⁾。

一方、EGF-Rは1977年に外陰部扁平上皮癌由来のA431細胞において過剰産生¹²⁾がはじめて見いだされた分子量17万の糖蛋白であり、口腔や食道などの扁平上皮癌を始め、グリオーマ、乳癌、膀胱癌、胃癌などに高頻度に発現していることが報告されている。

Mukaidaら⁸⁾は表在癌、進行癌を併せた80例の食道癌について免疫染色を行い、EGF陽性群は陰性群より術後生存率が不良であったと報告している。われわれの症例では表在癌においてはEGF陽性群は陰性群より術後生存率が不良であったが、進行癌では生存率との関連は認めなかった。進行癌ではEGF、EGF-R以外の他の増殖因子や別の因子の関与が考えられるうに癌の進行度、郭清の程度、術後療法がまちまちであるため、EGFが食道癌にどのように関与しているかを適正に評価することは困難と考えられた。したがってわれわれは、本研究の対象を深達度がある程度限られた表在癌と限定した。

EGFは本研究の表在食道癌においては、深達度およびリンパ管侵襲と推計学的関連がみられたが、リンパ節転移とは相関がみられなかった。EGFは進行食道癌においては、病理学的諸因子との相関はみられなかった。

以上よりEGFは表在食道癌が粘膜から粘膜下に進展するときや、リンパ管侵襲をおこすときの比較的初期に発現するものであり、その後の病期の進行によって増加するものではないことが考えられた。

EGFと表在食道癌の再発との関連について述べたものは少ないがわれわれの9例の再発症例はすべてEGF陽性であった。再発症例の病理学的因子をみると、リンパ節転移陰性例を6例、脈管侵襲陰性例を4例含み、EGFがこれまでの病理学的因子とは異なった面から悪性度をとらえている可能性のあることが示唆された。換言すれば、EGFは表在癌のなかに存在する悪性度の高い癌に関与し、その生存率に影響をおよぼしている可能性があることが示唆された。

正常食道ではEGF-Rは基底層に染色された。基底層は細胞更新のための増殖細胞帯と考えられており¹³⁾、EGF-Rの発現異常が扁平上皮の増殖能と関連していることを強く示唆している¹⁴⁾との報告がある。植田¹⁵⁾は子宮頸癌について免疫組織学的検討を行いEGF-Rの発現率は初期癌形成過程で増加し浸潤癌で

は逆に低下したと報告している。食道癌についてMukaida⁸⁾、Ozawaら⁶⁾は凍結標本にI¹²⁵-EGF binding assayを行いEGF-R高値群は低値群より術後成績が不良であったと述べている。また、Yanoら¹⁶⁾は凍結切片における38例の食道癌について免疫組織学的に検討し、発現強度が強いものは弱いものより、また発現形式がmosaic typeはdiffuse typeより術後成績が不良であったと述べている。島ら¹⁷⁾は、逆に食道癌の術後成績はEGF-R陽性群のほうが陰性群より良好であったと報告しており、その理由として細胞膜に構造異常が生じEGF-Rを持たない状態で癌が進展するという仮説をたてている。自験例では、深達度が深い表在癌とリンパ節転移のある表在癌にEGF-Rがより染色される傾向がみられたが有意差はみられなかった。表在食道癌の術後生存率はEGF-R陽性群と陰性群の間に有意の差を認めなかった。

EGF、EGF-Rの染色パターンと病理学的諸因子および術後成績の関係について検討したが、mosaic stainingとdiffuse stainingの間に有意の差は見られなかった。われわれの結果がYanoら¹⁶⁾、島ら¹⁷⁾の免疫組織学的検討と一致をしなかったのは、使用している抗体が異なっていることがその一因と思われた。抗EGF-R抗体には血液関連糖鎖を抗原決定基とする抗体があるとの報告がある¹⁸⁾。われわれの使用した抗体¹⁹⁾はEGFのEGF-Rへの結合を阻害しEGF-Rの非糖鎖部位を確認する中和抗体で、血液型に関連することがなく、またretrospective studyの可能なホルマリン固定パラフィン切片を使えることから非常に有益であると考えられた。いずれにしてもEGF-Rについては方法、用いた抗体により報告に差がみられるのでさらに検討の必要があると考えられた。

EGFとEGF-Rの相互関係をみると、両者がいずれも陽性であるものはリンパ管侵襲と相関し、かつその予後は不良であり、autocrine機構の可能性も示唆された。胃癌においてはSugiyamaら²⁰⁾はEGFとEGF-Rの同時発現例はより増殖・浸潤傾向が強いとしてautocrineの関与を示唆している。

原発巣と転移リンパ節の比較では、転移巣で陽性率が高いという報告²¹⁾と原発巣で高率であるという報告²²⁾があるがわれわれの結果ではEGF、EGF-Rのいずれも原発巣のほうが高率に染色された。また、原発巣とリンパ節転移巣の染色性は必ずしも同じではなかった。このことは、転移には、1つの増殖因子だけでなく、別の多くのメカニズムが関与しているため

はないかと推測された。

以上の結果より、EGF、EGF-R は表在食道癌の初期の増殖、進展に関与していると推察された。表在癌における EGF、EGF-R の検索によって単に切除後の遠隔成績の予測だけでなく、biopsy に組み入れることによって悪性度の高い表在癌の術前鑑別ができる可能性があると考えられた。また、表在癌のなかで将来再発が懸念される症例を予測し、適切な合併療法を施行するうえでは EGF は有力な治療の指針になると考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて下さいました福岡大学第1病理学講座、菊池昌弘教授、村山 寛助教授に深謝致します。また、終始、研究にご協力頂いた杉原みどり嬢ならびに第1病理学教室の各位に心より感謝致します。

文 献

- 吉中平次, 島津久明, 福本俊孝ほか: 食道表在癌の検討. 日消外会誌 22: 1959-1965, 1989
- 井手博子: 食道表在癌の治療. 臨胸外 11: 191-197, 1991
- Cohen S: Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incision eruption and eyelid opening in the newborn animal. J Biol Chem 237: 1555-1562, 1962
- Downward J, Yarden Y, Mayes E et al: Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erbB oncogene protein sequence. Nature 307: 521-527, 1984.
- 伊東文昭: EGF: Epidermal growth factor. 医のあゆみ 133: 993-998, 1985
- Ozawa S, Ueda M, Ando N et al: Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in esophageal squamous cell carcinomas. Cancer 63: 2169-2173, 1989
- 向田秀則, 平井敏弘, 戸井雅和ほか: 食道癌における EGF-Receptor の発現. 癌の臨 35: 1399-1406, 1989
- Mukaida H, Toi M, Hirai T et al: Clinical significance of the expression of epidermal growth factor and its receptor in esophageal cancer. Cancer 68: 142-148, 1991
- 食道疾患研究会編: 食道癌取扱い規約. 第8版, 金原出版, 東京, 1992
- 横川和子, 仁木しのぶ, 加藤 洋: 癌の静脈侵襲観察のための染色. 検と技 17: 1497-1499, 1989
- 黒木登志夫: 発がんとかん細胞. 東京大学出版会, 東京, 1991, p75-79
- Fabricant RN, De Larco JE, Todaro GJ: Nerve growth factor receptor on human melanomas cells in culture. Proc Natl Acad Sci USA 74: 565-569, 1977
- Fukuda M, Okamura K, Fujita S et al: The different stem cell populations in mouse epidermis and lingual epithelium. Pathol Res Pract 163: 205-227, 1978
- Ozawa S, Ueda M, Ando N et al: High incidence of EGF receptor hyperproduction in esophageal squamous cell carcinomas. Int J Cancer 39: 333-337, 1987
- 植田政嗣, 柳川泰彦, 岡本吉明ほか: 子宮頸癌発生過程における EGF 受容体の発現に関する免疫組織学的研究. 日産婦会誌 41: 1401-1408, 1989
- Yano H, Siozaki H, Kobayashi K et al: Immunohistologic detection of the epidermal growth factor receptor in human esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 67: 91-98, 1991
- 島 一郎, 富田祐輔, 藤 勇二ほか: 食道原発未分化癌の生物学的特性に関する検討. 日胸外会誌 40: 36-41, 1992
- Child RA, Gregoriou M, Scudder SJ et al: Blood group active carbohydrate chains on the receptor of A431 cells. EMBO J 3: 2227-2233, 1984
- 古江美保, 岡本哲治, 明見能成ほか: 口腔領域悪性腫瘍組織における上皮成長因子受容体の発現. 日口腔外会誌 37: 9-15, 1991
- Sugiyama K, Yonemura Y, Miyazaki I: Immunohistochemical study of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma. Cancer 63: 1557-1561, 1989
- Battaglia F, Scambia G, Rossi S, et al: Epidermal growth factor receptor in human breast cancer: Correlation with steroid hormone receptors and axillary lymph node involvement. Eur J Cancer Clin Oncol 24: 1685-1690, 1988
- 吉川恵造, 加藤道夫, 斉藤洋一ほか: 胃癌における epidermal growth factor receptor の免疫組織化学的研究. 日外会誌 89: 973, 1988

An Immunohistochemical Study on the Expression of the Epidermal Growth Factor and Its Receptor in the Superficial Carcinoma of Esophagus

Koichi Tanaka, Chiaki Sano, Ryunosuke Kumashiro, Shigemichi Yamasaki,
Kazuaki Kido and Sadamitsu Inutsuka

The Second Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

An immunohistochemical study on the expression of epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGF-R) was performed on 36 cases of superficial carcinoma of the esophagus and 32 advanced cases. Immunoreactivity was classified into 2 groups according to the extent of the stained area in cancer tissue. A significant correlation was observed between depth of invasion, lymphatic invasion and EGF staining ($p < 0.05$, $p < 0.001$). The survival rate of patients with positive EGF staining was lower than that of those with negative staining ($p < 0.05$). Both EGF and EGF-R positive staining were correlated with lymphatic invasion ($p < 0.005$), and poor prognosis. EGF staining of recurrent carcinoma was positive in all cases. These data suggested that the expression of EGF and EGF-R was already present in superficial carcinoma of the esophagus, and EGF expression was of greater prognostic significance in superficial carcinoma of the esophagus.

Reprint requests: Koichi Tanaka Second Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University
7-45-1 Nanakuma, Jyounan-ku, Fukuoka, 814-01 JAPAN
