

進展様式からみた食道表在癌症例の検討

富山県立中央病院外科, 同 臨床病理科*

木村 寛伸 小西 孝司 月岡 雄治
村岡 恵一 前田 基一 藪下 和久
黒田 吉隆 辻 政彦 三輪 淳夫*

食道表在癌44症例48病巣を対象に, 進展様式について検討した. 平均腫瘍径は全症例では3.3cm, ep癌で1.7cm (0.5~3.5), m癌で3.7cm (1.3~7.0), sm癌で4.1cm (1.2~15.5) とm癌 ($p < 0.05$), sm癌 ($p < 0.01$) はep癌に比べ有意に腫瘍が大きかった. 肉眼型と深達度との関係では, O-IおよびO-III型は深達度の深いものに, またO-II型はすべての深達度で認められた. リンパ節転移はm癌および2cm未満のsm癌では認められず, sm癌でも周在性が1/2周性以上の広がりを有するものに転移陽性が多い傾向にあった. 2症例に多発癌が認められ, そのうちの一方はm癌1病変, ep癌3病変の4多発癌であった. さらにm癌の2症例, sm癌の5症例に表層拡大型食道癌を認めた. 表層拡大型のep癌領域内に離れて点在する粘膜浸潤の存在や, ep癌とm癌が近接して混在する多発癌症例の発生を考え合わせると, 表層拡大型の発育進展は小病巣の多発に起因する可能性が示唆された.

Key words: superficial esophageal carcinoma, superficial spreading-type of esophageal carcinoma, multicentric-type of esophageal carcinoma

目 的

食道癌は多様な壁内進展を示すことがよく知られている¹⁾²⁾. また上皮内進展あるいは多中心性発癌の有無を検討することは, 治療方針の決定または手術の際, 口側食道の切除断端の癌遺残防止や切除線決定において重要である³⁾⁻⁶⁾.

粘膜癌が発生しどのくらいの年月で, 粘膜下層に浸潤するののかという点については, 癌の性格, 増殖能などのかね合いで, 必ずしも一定の傾向を示さない. また年余にわたって治療することなしに, 経過を観察することが一般にはまれなため, 食道癌の進展に関する研究は, 正確のところ不明の点も多い. 一方, 診断技術の進歩にともない, 多発癌や食道癌取扱い規約⁷⁾によるところの『目立った隆起や陥凹がなく, 長軸方向に5cm以上の広がりを示す表在癌』を満たす表層拡大型食道癌の存在など, 一口に表在癌といえども, 種々の様相を呈している.

そこで今回われわれは, 食道表在癌を対象に進展様式という見地から病理組織学的諸因子との関係について検討したので報告する.

対象と方法

対象は1973年4月から1996年3月までの24年間に当科にて切除された食道表在癌44例で, とくに表在癌であった多発癌2例を含め, 48病巣とした. 当科では開胸, 開腹による胸腹部2領域のリンパ節郭清, 後縦隔再建を基本術式としているが, 深達度および全身状態を鑑み, ep癌の1例, m癌の1例, sm癌の8例に非開胸食道切除術が施行されている. 切除標本は10%ホルマリン中にて固定し, hematoxylin & eosin (H.E.) 染色にて検討した. 肉眼型は, 食道癌取扱い規約⁷⁾に準じ, O-I, O-IIa, O-IIb, O-IIc, O-IIIの主病巣を基本型とした. 有意差検定は連続量にはStudentのt検定を, 離散量に対しては, χ^2 検定を用い, p値0.05未満を有意差ありとした.

なお『①深達度がep~sm癌までのもの, ②新鮮切除標本において長径が5cm以上のもの, ③病巣が全周あるいは4/5周以上の周在性を有するもの, ④肉眼型がO-II型で表現されるもの』⁸⁾を満たすものを表層拡大型表在食道癌として扱った.

結 果

1. 表在癌の頻度, 性別と年齢

表在癌の頻度は, 同時期の食道癌切除例261例中の16.9%にあたり, 44例中2症例に多発癌が認められた.

<1996年9月11日受理> 別刷請求先: 木村 寛伸
〒930 富山市西長江2-2-78 富山県立中央病院
外科

Table 1 Incidences of superficial carcinoma depending on the time of operation

Group	Years	No. of patients	Sex		Depth of invasion		
			Male	Female	ep	mm	sm
1	1973.4-1985	97	74	23	1(1.0%)	1(1.0%)	3(3.1%)
2	1986-1990	54	47	7	0(0%)	1(1.9%)	9(16.7%)
3	1991-1996.3	110	94	16	2(1.8%)	5(4.5%)	22(20.0%)
	Total	261	215	46	3(1.1%)	7(2.7%)	34(13.0%)
					44(16.9%)		

Table 2 Correlation between depth of invasion and tumor size of superficial carcinoma

Depth	No. of patients	Size(cm)
mm1 (ep)	7	1.7±1.3
mm2	6	3.7±2.7
mm3	1	3.8
sm1	5	3.3±2.3
sm2	12	5.2±3.8
sm3	17	3.6±2.2
Total	48	3.8(0.5-15.5)

*p<0.05 **p<0.01

Table 3 Correlation between depth of invasion and gross classification of superficial carcinoma

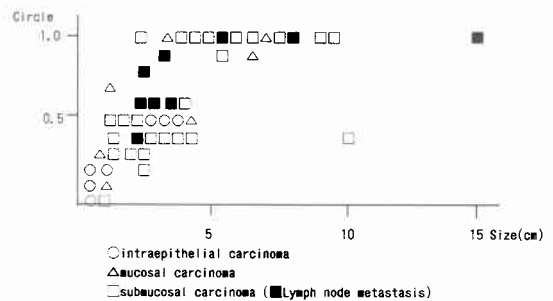
Depth	No. of patients	Gross classification				
		0-I	0-IIa	0-IIb	0-IIc	0-III
mm1 (ep)	7	1	0	4	2	0
mm2	6	0	3	1	2	0
mm3	1	0	1	0	0	0
sm1	5	0	3	1	1	0
sm2	12	0	2	0	8	1
sm3	17	6	2	1	6	3
Total	48	7	11	7	19	4

一方はm癌とep癌の多発で、もう一方はm癌1病変、ep癌3病変の4多発癌であった。年次別推移をみると、全切除例に占める表在癌の頻度は増加傾向にあった (Table 1)。性別は男性35人、女性9人で、年齢は45~82歳で、平均65.2歳であった。

2. 腫瘍径

48病巣の平均腫瘍径は、3.8cmであった。各種瘍径の平均はep癌で1.7cm (0.5~3.5)、m癌で3.7cm (1.3~7.0)、sm癌で4.1cm (1.2~15.5)とm癌 (p<0.05)、sm癌 (p<0.01) はep癌に比ベ有意に腫瘍径

Fig. 1 Relationship between size and circle of superficial esophageal carcinomas (including 10 cases operated by transhiatal esophagectomy)



が大きかった (Table 2)。また1cm以下の微小癌はep癌の3病変に認められたのみであった。腫瘍径を~1.9cm, 2.0~4.9cm, 5.0~8.9cm, 9.0cm~に分類し頻度を検討すると、ep癌ではそれぞれ57.1% (4/7)、42.9% (3/7)、0%、0%、m癌では28.6% (2/7)、42.9% (3/7)、28.6% (2/7)、0%、sm癌では8.8% (3/34)、61.8% (21/34)、23.5% (8/34)、5.9% (2/34)であった。

3. 深達度と肉眼型

肉眼型と深達度との関係では、O-I型はep癌の1例、sm₃癌の6例に認められた。またO-II型はep~sm₃癌のすべての深達度で認められ、全体の77.1% (27/48)を占めた。一方、O-III型はsm₂癌の1例、sm₃癌の4例のみに認められた (Table 3)。

4. リンパ節転移と腫瘍径

リンパ節転移はm癌には認められず、非開胸食道切除術を除くsm癌の34.6% (9/26)に認められた。リンパ節郭清が施行されたsm癌症例のみに限り検討すると、腫瘍径では~1.9cmが0% (0/2)、2.0~4.9cmが43.8% (7/16)、5.0~8.9cmが14.3% (1/7)、9.0cm~が100.0% (1/1)であった。このように腫瘍径が2cm

Table 4 Clinical data and pathology of the lesion in 7 patients with superficial spreading-type carcinoma

Case	Age/Sex	Depth of invasion	Longitudinal length (cm)	Type	Circle	Lymph node metastasis	Follow-up
1	48/F	mm2	7	II b	1	-	Alive at 9 months
2	68/M	mm2	7	II c	0.9	-	Alive at 3 months
3	72/M	sm2	8	II c	1	-	Died at 2 months (due to other disease)
4	60/M	sm2	5.5	II c	1	-	Alive at 15 months
5	68/M	sm2	8	II c	1	-	Alive at 13 months*
6	66/M	sm1	7.2	IIa+IIb	1	+	Alive at 10 months
7	75/M	sm3	5.3	IIc+IIb	1	-	Alive at 5 months

*Transhiatal esophagectomy

Table 5 Lymph node metastasis and vessel involvement in 34 submucosal esophageal carcinomas

	Lymphatic invasion	Vascular invasion	Lymph node metastasis
Superficial spreading-type	40.0% (2/5)	0% (0/5)	25.0% (1/4)
Not superficial spreading-type	34.5% (10/29)	17.2% (5/29)	36.4% (8/22)

未満の sm 癌ではリンパ節転移は認められなかった。またリンパ節転移陽性例は、周在性において 1 例を除き 8 例はすべて 1/2 周性以上の広がりをも有するものであった (Fig. 1)。

5. 表層拡大型表在癌

m 癌の 2 症例, sm 癌の 5 症例に表層拡大型食道癌を認めた。長軸方向の進展は 5.3~8.0cm で、平均 6.9 cm であった (Table 4)。最近の症例が多く、観察期間も短い。他病死の 1 例を除き 6 例は再発の兆候もなく現在生存中である。また sm 癌に限ってみても、表層拡大型食道癌は他の表在癌に比べリンパ節転移率 (非開胸食道切除を除く)、脈管侵襲率ともに有意差はなく予後不良因子は認められなかった (Table 5)。

次に表層拡大型食道癌 7 症例の全割標本のシェーマを示す (Fig. 2)。大部分の症例は腫瘍の中心部の深達度が最も深い。Case 1 のように ep 癌領域内に点在する粘膜浸潤や Case 5 のように離れて存在する粘膜あるいは粘膜下浸潤が認められた。

考 察

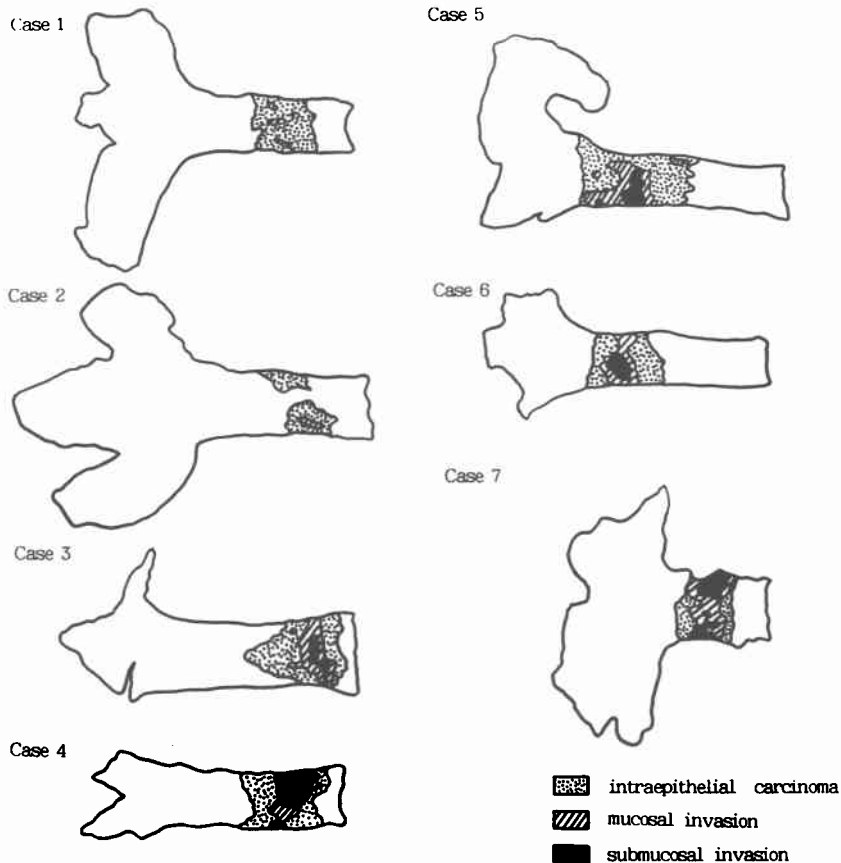
診断技術の向上に従い、食道表在癌の発見数は全国的にも急速に増加している⁹⁾。当科においても期間を 1973 年 4 月~1985 年、1986 年~1990 年、1991 年~1996 年 3 月の 3 グループに分けてみると、それぞれの期間の表在癌の頻度は 5.2% (5/97)、18.5% (10/54)、26.4% (29/110) と食道癌手術症例に占める表在癌の頻度は近年増加している。

一般には、腫瘍径の増大につれて、ep 癌、m 癌の頻度は減少すると報告されている¹⁰⁾。今回の検討では、48 病巣の平均腫瘍径は 3.8cm であり、ep 癌で 1.7cm、m 癌で 3.7cm (mm₂: 3.7cm, mm₃: 3.8cm)、sm 癌で 4.1 cm (sm₁: 3.3cm, sm₂: 5.2cm, sm₃: 3.6cm) と m 癌、sm 癌は ep 癌に比べ有意に腫瘍径が大きかったが、m 癌、sm 癌のあいだには有意差は認められなかった。1cm 以下の微小癌は ep 癌の 3 病変に認められたのみで、2cm 未満で区切ると ep 癌、m 癌、sm 癌の頻度はそれぞれ、57.1% (4/7)、28.6% (2/7)、8.8% (3/34) であった。3cm 未満でみると、ep 癌では 85.7%、m 癌でも 42.9% と表層拡大型の特殊例を除くと、粘膜癌の大部分は 3cm 未満に集中していたことになる。また sm 癌では 2~5cm でピークを認めるものの、広い範囲で分布していた。

肉眼型と深達度との関係では、O-I および O-III 型は sm 癌の深達度が深いものに多い傾向があった。一方、O-II 型はすべての深達度で認められた。つまり多くの報告例のように¹⁰⁾¹¹⁾、隆起型、陥凹型は一般には深達度が深く、平坦型は前述のようにすべての深達度に認められた。

今回の検討では、リンパ節転移は m 癌には認められず、非開胸食道切除術を除く sm 癌の 34.6% にリンパ節転移が認められた。しかし細分類された sm 癌の深達度とリンパ節転移率とのあいだには明らかな関連性は認められなかった。一般には、m 癌でも mm₃ の深達

Fig. 2 Schematic presentation of superficial spreading-type esophageal carcinomas.



度からリンパ転移陽性例が報告されている^{10)~12)}。今回の検討ではmm₃症例はわずかに1例のみであり、本症例は胸腹部2領域リンパ節郭清が施行されたがリンパ節転移陰性であった。腫瘍径の大きいものにリンパ節転移が多い傾向にあるものの、リンパ節転移と腫瘍径のあいだには明らかな統計学的有意差は得られなかった。しかし腫瘍径が2cm未満のsm癌ではリンパ節転移は認められず、またリンパ節転移陽性例の88.9%(8/9)は、周在性が1/2周以上のものであった。つまり腫瘍径が2cm以上、周在性が1/2周性以上のsm癌はリンパ節転移の可能性を十分考慮する必要があると考えられた。

1992年の食道癌取扱規約(第8版)⁷⁾によれば表層拡大型食道癌は、『目立った隆起や陥凹がなく、長軸方向に5cm以上の拡がりを示す表在癌』と定義されている。加来ら⁸⁾は、さらに明確に、①深達度がep~sm癌までのもの、②新鮮切除標本において長径が5cm以上

のもの、③病巣が全周あるいは4/5周以上の周在性を有するもの、④肉眼型がO-II型で表現されるものを表層拡大型表在食道癌として扱っている。今回呈示した表層拡大型表在食道癌7症例は、上記の定義をすべて満たすものであった。しかし、表層拡大型表在食道癌の発育および進展様式については、多中心性に発生した表在癌の癒合によるものなのか、単中心性に発生した病変の上皮内進展によるものなのか、さらにその垂直方向への浸潤形式についてもほとんど解明されていないのが現状である。

幕内ら¹³⁾は、表層拡大型食道癌の発育進展過程を次のように仮説している。“ある一定の範囲に癌化が始まり、小病巣が多発してくる。これが次第に増大し、側方進展するとともに癒合してくる。粘膜固有層へ浸潤が進むにつれて表面は陥凹を示し、食道固有腺の導管内伸展が始まる。粘膜筋板に浸潤してくると病巣も厚さを増し、一部に隆起を形成してくる。更に進行する

と目立った隆起や陥凹が中央部付近に出現する。導管伸展から粘膜下層へ直接浸潤する形態と考えられる”というものである。

また、上皮内進展自体を多発癌と同様、食道癌の多中心性発生の一表現に過ぎないとする意見もある¹²⁾。今回われわれが呈示した表層拡大型粘膜癌の1例(Case 1)は、全周性で長軸方向の進展が7cmであった。全割標本では、ep癌領域内に点在する粘膜浸潤を認めた。一方、多発癌の1例に近接して存在するm癌1病変、ep癌3病変の4多発癌を認めた。表層拡大型のep癌領域内に離れて点在する粘膜浸潤の存在や、ep癌とm癌が近接して混在する多発癌症例の発生を考え合わせると、表層拡大型の発育進展は小病巣の多発に起因する可能性が示唆され、幕内ら¹³⁾の仮説を支持するものと考えられた。

表層拡大型表在癌では病巣が広範囲に及ぶため、それだけ粘膜固有層あるいは粘膜下層の血管やリンパ管に癌が接する面積が大きくなることから、脈管侵襲の頻度が高率となり、その結果、リンパ節転移も高頻度となり予後も不良となることが予想される。しかしながら、第31回食道色素研究会集計報告¹⁴⁾による表層拡大型食道癌167例の検討では、他病死を含めた5年生存率は87.2%であり(m癌:96.3%, sm癌:81.7%), 予後は比較的良好とされている。今回の検討では、最近の症例が多く、観察期間も短い、他病死の1例を除き6例は再発の兆候もなく現在生存中である。またsm癌に限ってみても、表層拡大型食道癌は他の表在癌に比べリンパ節転移率、脈管侵襲率ともに有意差はなく予後不良因子は認められなかった。またシェーマに示したように、表層拡大型食道癌は、主病巣自体が浅く広範な拡がりをも有する食道癌が対象となっており、より深く浸潤する癌巣の量的相違によって、sm癌のリンパ節転移率も影響されるものと考えられた。

近年、従来の組織型や組織化学的所見の変化に加え、癌細胞の増殖因子¹⁰⁾¹⁵⁾や癌遺伝子の発現¹⁶⁾などが比較的容易に調べられるようになり、その生物学的悪性度から腫瘍の増殖形態を検討する報告例も散見されるようになってきた。今後、さらにこれら諸因子を駆使し、食道表在癌の増殖形態が多角的に検討され、その生物学的ふるまいが明らかにされるものと思われる。

文 献

1) Suckow EE, Yokoo H, Brock DR: Intraepithelial carcinoma concomitant with esophageal carcinoma. *Cancer* 15: 733-740, 1962

- 2) 田中乙雄: 壁内進展様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
- 3) Kuwano H, Matsuda H, Matsuoka H et al: Intra-epithelial carcinoma concomitant with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 59: 783-787, 1987
- 4) Kuwano H, Nagamatsu M, Ohno S et al: Coexistence of intraepithelial carcinoma and glandular differentiation in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 62: 1568-1572, 1988
- 5) Kuwano H, Ohno S, Matsuda H et al: Serial histologic evaluation of multiple primary squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 61: 1635-1638, 1988
- 6) Sugimachi K, Tsutsui S, Kitamura K et al: Lugol stain for intraoperative determination of the proximal surgical margin of the esophagus. *J Surg Oncol* 46: 226-229, 1991
- 7) 食道疾患研究会編: 臨床・病理. 食道癌取り扱い規約. 第8版 金原出版, 東京, 1992
- 8) 加来幸生, 馬場保昌, 武本憲重ほか: 表層拡大型食道表在癌の臨床病理学的検討およびX線診断. *胃と腸* 30: 985-999, 1995.
- 9) 遠藤光夫: 早期食道癌: 全国集計の分析. *Gastroenterol Endosc* 32: 2466-2470, 1990
- 10) Kawamura T, Geseki N, Koike M et al: Acceleration of proliferative activity of esophageal squamous cell carcinoma with invasion beyond the mucosa. *Cancer* 77: 843-849, 1996
- 11) 吉田 操: 食道癌の内視鏡診断と治療. *消外* 18: 1401-1409, 1995
- 12) 中村正徳, 永井 鑑, 河野辰幸ほか: 食道癌治療上の問題点—診断はどこまで可能か—深達度(内視鏡, EUS)—表在癌の細分類診断を中心に—. *外科診療* 37: 649-657, 1995
- 13) 幕内博康, 野町貴郎, 島田英雄ほか: 表層拡大型食道表在癌の内視鏡診断, 診断のコツと発育過程への考察. *胃と腸* 30: 1021-1032, 1995
- 14) 松本克彦, 内田雄三: アンケート調査からみた表層拡大型食道表在癌の実態. 第31回食道色素研究会集計報告. *胃と腸* 30: 1041-1048, 1995
- 15) 小澤荘治, 安藤暢敏, 池田桂史ほか: 食道癌治療上の問題点—診断はどこまで可能か—生物学的悪性度からみた遠隔臓器転移診断. *外科診療* 37: 667-672, 1995
- 16) Wang DU, Xiang YY, Tanaka M et al: High prevalence of p53 protein overexpression in patients with esophageal cancer in Linxian, China and its relationship to progression and prognosis. *Cancer* 74: 2218-2223, 1994

A Study of Superficial Esophageal Cancers from the Standpoint of Growth Pattern

Hironobu Kimura, Kohji Konishi, Yuji Tsukioka, Keiichi Muraoka, Kiichi Maeda,
Kazuhisa Yabushita, Yoshitaka Kuroda, Masahiko Tsuji and Atsuo Miwa*
Departments of Surgery and *Pathology, Toyama Prefectural Central Hospital

For a clinicopathological study of superficial esophageal carcinomas from the standpoint of their growth pattern, 48 lesions of 44 patients were analyzed. The mean diameter of all carcinomas was 3.8 cm. Submucosal tumors (4.1 cm, $p < 0.01$) and mucosal tumors (3.7 cm, $p < 0.05$) were significantly larger than intraepithelial tumors (1.7 cm). Macroscopically 0-I and 0-III types of carcinoma were predominantly submucosal carcinomas (mostly sm₃), whereas the 0-II type was dominant in the depth of invasion variants. Lymph nodal involvement, which was not found with mucosal tumors or with submucosal tumors less than 2.0 cm, was more frequent when the tumor spread a distance equal to more than half of its circumference. There were two cases of multicentric-type superficial carcinoma. In one of them there were four cancerous lesions including one mucosal carcinoma and three intraepithelial carcinomas. Two cases of mucosal and five of submucosal superficial spreading-type carcinomas were experienced. In regard to the growth and progress of an extensively spreading type of superficial esophageal carcinoma, if the multiple cancerous lesions extend widely, they might yield a spreading-type carcinoma.

Reprint requests: Hironobu Kimura Department of Surgery, Toyama Prefectural Central Hospital
2-2-78, Nishinagae, Toyama, 930 JAPAN
