

食道未分化癌の臨床病理学および免疫組織化学的検討

大阪市立大学第2外科

竹村 雅至 東野 正幸 大杉 治司
徳原 太豪 高田 信康 藤原 耕三
加藤 裕 井原 歳夫 木下 博明

食道未分化癌は比較的まれな疾患であり、早期にリンパ行性・血行性転移をきたし、予後不良な疾患である。今回、当科で経験した食道未分化癌6例を、臨床病理学および免疫組織化学的に扁平上皮癌128例と比較検討した。6例の内訳は男性5例・女性1例で、平均年齢64歳であった。5例に3領域リンパ節郭清を含む食道癌根治術を施行したが、1例は非治癒切除に終わった。病理組織検査では、4例が小細胞型、2例が非小細胞型と診断された。根治術施行5例全例にリンパ節転移を認めた。摘出リンパ節の転移度は12%であり、これは扁平上皮癌症例の8%と比較し高率であった。免疫組織化学染色では、NSEが6例中5例・EMAが5例中1例陽性であった。EMA陽性症例はNSE染色でも陽性であった。一方、CEA・Keratin染色は全例陰性であった。免疫組織化学染色の結果より未分化癌特小細胞型構成細胞が多方向分化能を有している可能性があるとと思われる。

Key words: undifferentiated carcinoma of the esophagus, immunohistochemical stain, treatment for undifferentiated carcinoma of the esophagus

はじめに

食道未分化癌は食道悪性腫瘍のうちでも比較的まれとされ、早期にリンパ行性・血行性転移をきたし、予後不良な疾患として知られている。また、術前確定診断の困難な症例も多く、化学療法が有効であった症例も報告されているが、その治療法ははまだ確立されていない。今回、当科で経験した食道未分化癌症例を、臨床病理学および免疫組織化学的に扁平上皮癌症例と比較検討し若干の知見を得たので文献的考察を加え報告する。

対象と方法

当科において1986年以降切除された食道癌症例のうち病理組織学的に未分化癌と診断された6例を対象とした。なお3領域リンパ節郭清を含む根治術が施行され、十分な病理学的検索がなされた深達度mp以上の扁平上皮癌128例を対象とした。免疫組織化学染色には、腫瘍マーカーである neuron specific enolase (以下、NSE), carcinoembryonic antigen (以下、CEA), 上皮性マーカーである epithelial membrane antigen (以下、EMA), Keratin 染色を行った。

手術所見・病理組織学的所見は食道癌取扱い規約第8版¹⁾によった。生存率の算出には、Kaplan-Meier法を用い、Log-rank検定を行った。また病理学的所見には χ^2 検定を行い、危険率(p) < 0.05を有意差ありとした。

結 果

1. 年齢・性別

未分化癌症例の男女比は5 : 1で、年齢は58歳から66歳(平均年齢64歳)であり(Table 1), 扁平上皮癌例(平均年齢60歳, 男女比10 : 3)と差がなかった。

2. 占居部位・肉眼的分類

未分化癌の占居部位は、Iu : 1例, Im : 3例, Ei : 1例, Ea : 2例で、扁平上皮癌症例と同様にImに多かった。肉眼的分類は、2型および3型が各2例、分類不能の5u型(Fig. 1a)が1例と食道粘膜表面には異常を認めず壁内をびまん性に浸潤している4s型が1例にみられ(Fig. 1b), 潰瘍型が多くみられた(Table 1)。

3. 治療

未分化癌6例中5例に対して3領域リンパ節郭清を含む食道切除術を施行した。再建は垂全胃管を後縦隔経路に挙上し、左頸部で吻合した。残りの1例は左主気管支に明らかな浸潤を認めたため、リンパ節郭清を

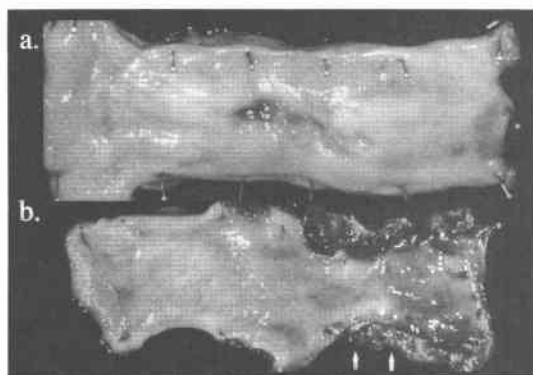
<1996年11月13日受理>別刷請求先: 竹村 雅至
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学第2外科

Table 1 Clinical findings of undifferentiated carcinoma of the esophagus

| Case No. | Age | Sex | Location of the lesion | Gross classification | Initial recurrence | Outcome |
|----------|-----|-----|------------------------|----------------------|--------------------|---------|
| 1 | 64 | M | Ea | 2 | lymph node | 4Mo D |
| 2 | 58 | F | Im | 5 u | liver | 4Mo D |
| 3 | 65 | M | Im | 2 | lung | 6Mo D |
| 4 | 65 | M | Iu | 3 | bone | 20Mo A |
| 5 | 66 | M | Ei | 3 | — | 14Mo A |
| 6 | 66 | M | Im | 4 s | local recurrence | 11Mo D |

M: Male, F: Female, A: Alive, D: Dead, Mo: Month

Fig. 1 Resected specimen of case 2 and 6. The resected esophagus of case 2 showing small ulcerative lesion on middle esophagus (a). The resected specimen of case 6 showing no lesion on surface of esophageal mucosa (b). The tumor is diffusely infiltrating and scirrhous to esophageal wall.



行わず食道切除・頸部食道胃管吻合術のみに終わった。補助療法は、症例2に対しシスプラチン300mgと5FU 3,750mgの術前化学療法および術前リニアック照射36Gyを行い、2例に対してシスプラチン300mg+5FU 3,750mgの術後化学療法を施行した (**Table 2**)。症例2に対する術前療法の効果はGrade 1 (slightly effective)であった。

4. 肉眼的所見

食道癌取扱い規約による肉眼的進行度はStage IV: 5例・Stage III: 1例であった。肉眼的切除度は、左気管支に直接浸潤を認めた症例6が0度であった以外は全例III度であった。肉眼的根治度はIII度: 1例・I度: 4例・0度: 1例であった (**Table 3**)。

5. 病理組織学的所見

6例中4例は細胞質に乏しくクロマチンの増加した

Table 2 Treatment for the undifferentiated carcinoma of the esophagus

| Case No. | 3fields lymph-nodes dissection | Neoadjuvant therapy | Ajuvant therapy |
|----------|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1 | + | — | CDDP 300mg |
| 2 | + | CDDP 300mg 5FU 3,750mg 36Gy | CDDP 50mg 5FU 500mg (HAI) |
| 3 | + | — | — |
| 4 | + | — | CDDP 300mg 5FU 3,750mg |
| 5 | + | — | — |
| 6 | — | — | — |

CDDP: Cisplatinum, HAI: Hepatic artery infusion therapy

Table 3 Operative findings of the undifferentiated carcinoma of the esophagus

| Case No. | A | N | M | PI | Stage | R | C |
|----------|---|--------------------|---|----|-------|-----|-----|
| 1 | 2 | N ₂ (+) | 0 | 0 | IV | III | I |
| 2 | 0 | N ₁ (+) | 1 | 0 | IV | III | I |
| 3 | 1 | N ₂ (+) | 0 | 0 | III | III | III |
| 4 | 1 | N ₃ (+) | 0 | 0 | IV | III | I |
| 5 | 2 | N ₁ (+) | 0 | 0 | IV | III | I |
| 6 | 3 | N ₂ (+) | 0 | 0 | IV | 0 | 0 |

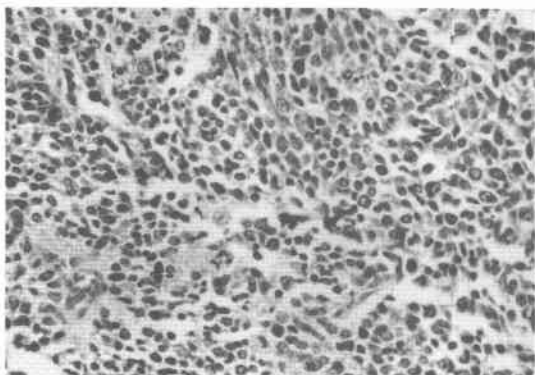
R: Resectability, C: Curability

大型の核を有する細胞が均一に認められ、小細胞型 (small cell type) と診断され、残りの2例は非小細胞型 (non small cell type) と診断された (**Fig. 2, 3**)。深達度は、mp: 1例・a₁: 1例・a₂: 3例・a₃: 1例であった。浸潤様式をみると、姑息切除に終わった1例が浸潤型 (γ)であったが、その他の5例は中間型 (β)であった。リンパ管侵襲はly₀: 2例・ly₁: 1例・ly₂: 3例であり、脈管侵襲はv₀: 4例・v₁: 1例・v₂: 1例であった (**Table 4**)。リンパ管侵襲には扁平上皮癌

Fig. 2 Small cell type of undifferentiated carcinoma of the esophagus (case 1). The small round tumor cells have hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm. (H.E. $\times 100$)



Fig. 3 Non small cell type of undifferentiated carcinoma of the esophagus (case 5) (H.E. $\times 100$)



症例との差を認めたが ($p < 0.05$), 脈管侵襲には差がなかった (Table 5).

6. リンパ節転移

3領域リンパ節郭清を含む根治術の施した5例全例にリンパ節転移を認め、その程度は n_2 : 4例・ n_4 : 1例であった (Table 4). n_2 症例のうち2例は1群リンパ節には転移がなく、2群リンパ節にのみ転移を認めた。5例の平均郭清リンパ節個数は70個で、平均転移個数は8個であり、その平均転移度は12%と高率であった。一方、扁平上皮癌症例の平均リンパ節郭清個数は61個で、平均転移度は8%であった。

7. 免疫組織化学染色

神経分泌細胞を染色するNSEは6例中5例(83%)と高率に陽性であった。またEMAは5例中1例での

Table 4 Histopathological findings of the undifferentiated carcinoma of the esophagus

| Case No. | depth of invasion | inf | ly | v | n | Subtype of undifferentiated carcinoma |
|----------|-------------------|----------|----|---|----------|---------------------------------------|
| 1 | a_2 | β | 2 | 1 | $n_2(+)$ | small cell type |
| 2 | a_2 | β | 1 | 0 | $n_1(+)$ | non small cell type |
| 3 | mp | β | 2 | 2 | $n_1(+)$ | small cell type |
| 4 | a_1 | β | 2 | 0 | $n_2(+)$ | small cell type |
| 5 | a_2 | β | 0 | 0 | $n_2(+)$ | non small cell type |
| 6 | a_3 | γ | 0 | 0 | — | small cell type |

み陽性であった。このEMA陽性症例はNSE染色も陽性であった (Fig. 4a, b). CEA染色を5例に、Keratin染色を6例に施行したが、全例陰性であった。また、扁平上皮癌症例のうち12例でNSE・EMA・CEA染色を行ったところ、NSEでは全例陰性、EMAは全例陽性でCEA染色は12例中1例のみ陽性であった。NSE染色とEMA染色には両腫瘍に統計学的な有意差を認めた (Table 6).

8. 予後

現在のところ、3領域リンパ節郭清施行症例のうち2例が術後612日と435日生存中であるが、3例が128日・206日・342日にそれぞれリンパ節再発・肝転移・肺転移で死亡した。一方、扁平上皮癌症例の生存率は2年: 42%, 5年: 27%であり未分化癌症例と差がなかった (Fig. 5a)。また扁平上皮癌分化度別2年生存率は高分化型: 39%, 中分化型: 49%, 低分化型: 44%で、未分化癌症例の生存率と扁平上皮癌症例の分化度別生存率にも差がなかった (Fig. 5b).

考 察

食道未分化癌は食道悪性腫瘍のなかでは比較的まれな疾患であり、1~2%を占めるとされている^{2)~4)}。当科の症例では1986年以降経験した食道癌症例300例中6例(2%)であった。本腫瘍の起源は現在のところ明らかではないが、食道壁に存在する神経内分泌細胞(Argyrophil cell)より発生すると考えられており⁵⁾⁶⁾、近年の電子顕微鏡による検索では、神経分泌顆粒が認められ、その頻度はBasharら⁷⁾によると70%と集計されている。また食道未分化癌組織中には、腺様分化や扁平上皮様分化を示す部分が確認されており、多方向分化能を有する未分化な細胞が起源であるとする報告もある⁸⁾。一方、未分化癌に対する治療法は確立されておらず、化学療法・手術療法などの集学的治療が施行されているが、早期にリンパ行性・血行性転移をきた

Table 5 Pathological findings of the esophageal carcinoma

| | Number of cases | Lymphitic invasion | | | Blood vessel invasion | | | Lymph node metastasis | | |
|----------------------------|-----------------|--------------------|----|---------|-----------------------|----|---------|-----------------------|----|---------|
| | | + | - | Unclear | + | - | Unclear | + | - | Unclear |
| Undifferentiated carcinoma | 5 | 4 | 1 | 0 | 2 | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Squamous cell carcinoma | | | | | | | | | | |
| poorly | 39 | 4 | 35 | 0 | 21 | 18 | 0 | 28 | 11 | 0 |
| moderately | 71 | 22 | 48 | 1 | 43 | 27 | 1 | 53 | 18 | 0 |
| well | 18 | 3 | 12 | 3 | 10 | 6 | 2 | 13 | 5 | 0 |
| | | | | p<0.05 | | | N.S. | | | N.S. |

Fig. 4 Immunohistochemical stain for case 4. Epithelial membrane antigen (a) and neuron specific enolase (b) stained for same specimen. (×200)

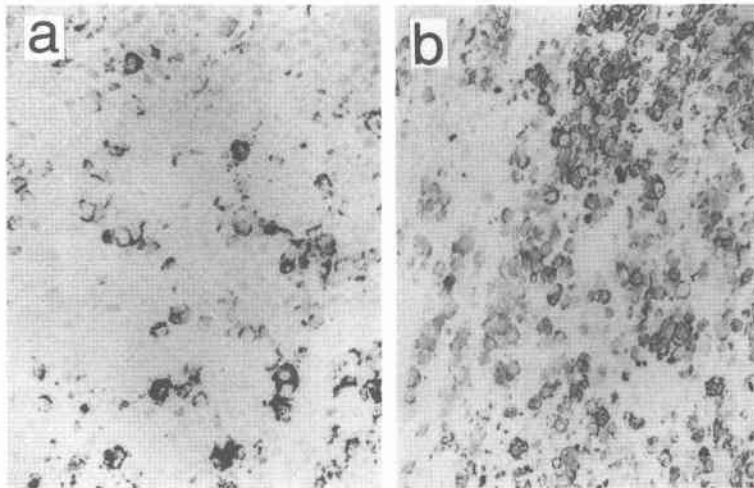


Table 6 Result of immunohistochemical stain

| | | undifferentiated carcinoma | squamous cell carcinoma | p |
|-----|----------|----------------------------|-------------------------|--------|
| NSE | Positive | 5 | 0 | <0.001 |
| | Negative | 1 | 12 | |
| EMA | Positive | 1 | 12 | <0.005 |
| | Negative | 4 | 0 | |
| CEA | Positive | 0 | 1 | N.S. |
| | Negative | 5 | 11 | |

し有効なものはないとされている。

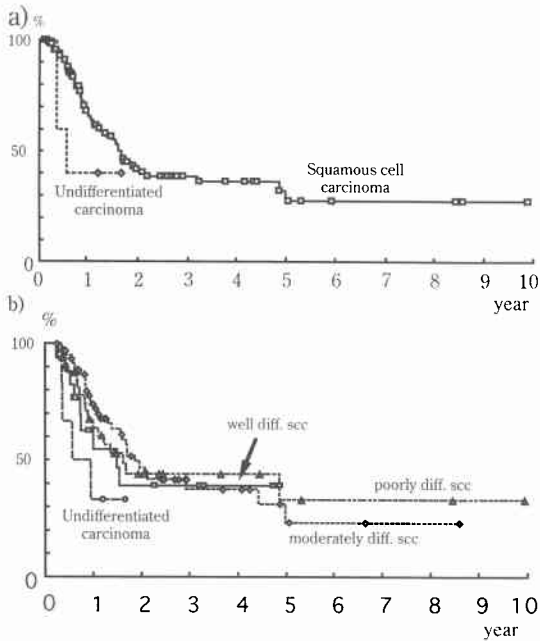
当科で経験した食道未分化癌6例を臨床病理学的検討すると、発症年齢は、諸家の報告⁹⁾¹⁰⁾と差がなく、腫瘍の存在部位では6例中5例が中下部にみられた。このことは、これまでの報告例でも中下部食道に多いとされていることと同様な傾向であった³⁾⁷⁾、これは Ar-

gyrophil cell が下部食道に存在することによると推測されている。腫瘍の肉眼型は、報告例では潰瘍型・隆起型がほぼ同数を占めると集計されている¹¹⁾¹²⁾が、当科の6例では2型および3型の潰瘍型が多く、分類不能の5u型と壁内にびまん性に浸潤する4sがそれぞれ1例にみられた。

各病理組織学的所見はリンパ節転移度・リンパ管侵襲を除き扁平上皮癌症例と特に差がなく、未分化癌に特徴的なものは認めなかった。しかし未分化癌の生物学的特性に関する報告では扁平上皮癌と比較して増殖期にある細胞が多く、またDNA量の変異が大きいとされており¹³⁾¹⁴⁾、今後遺伝子学的な検討も行うことも必要であると思われる。

免疫組織化学染色の結果をみると、神経系特異蛋白の1つであるNSEは6例中5例(83%)と高率に染色された。また上皮性抗原マーカーであるEMAは5例

Fig. 5 Survival curves of undifferentiated and squamous cell carcinoma of the esophagus. There is no significant difference between the survival curves.



中1例のみ陽性であった。このEMA陽性症例はNSE染色でも陽性を示し、食道未分化癌（特に小細胞型）を構成する細胞は上皮性抗原を有する細胞と肺小細胞癌と同様に神経内分泌機能を有する細胞が混在している可能性があると思われた。またこのことは未分化癌（小細胞型）構成細胞がさまざまな組織へ分化しうる細胞より発生している可能性があり、さらにNSE染色・EMA染色では明らかに扁平上皮癌と差を認め、扁平上皮癌組織とは明らかに異なる細胞よりなることが示された (Table 6)。

多数の未分化癌症例で診断時すでに遠隔転移をきたしていることが多いため、有効な治療法はないとされている。事実、その予後は極めて不良であり、Kevinら⁹⁾の集計では平均生存は5.3か月で、主病巣の長径が4.0cmを越した場合は4.2か月であり、腫瘍の大きさあるいは年齢によって差がみられたとしている。しかし肺小細胞癌と同様に多剤併用化学療法が食道未分化癌（小細胞型）に対しても有効で原発巣の縮小効果が得られたとの報告があり、さまざまな組み合わせが考案されている^{15)~17)}。また手術療法はMcFaddenら¹⁰⁾の報告にあるように長期生存をうるに有用な治療であ

るが、佐藤ら¹⁹⁾の報告のごとく2年以上生存した切除例でも結局癌死している。したがって手術療法単独では局所コントロールは可能でも遠隔転移再発をきたす症例が多く、予後の改善は認められない。Kelsenら¹⁸⁾は、小細胞性未分化癌には手術治療が無効であり、多剤併用化学療法・放射線治療を行うべきであると結論している。当科の症例では、扁平上皮癌に準じる3領域郭清を含む根治術を行ったところ補助療法を施行しなかった1例（非小細胞型）と、術後シスプラチンによる化学療法を施行した1例（小細胞型）が生存中であり、手術療法も有効な症例がまれではあるが存在すると思われる。したがって、現在のところ食道原発性未分化癌に対する治療法としては、肺小細胞癌に準じたシスプラチンを含む多剤併用の化学療法を中心に手術可能症例には扁平上皮癌に準じた根治術を行うことが最善であると思われる。しかし、術後化学療法を施行した症例でもすべてに再発がみられており、今後併用薬剤の選択など集学的治療の見直しが必要であろう。

以上、未分化癌に施した免疫組織化学染色の結果より未分化癌とくに小細胞性未分化癌構成細胞の多方向分化能がしめされた。また、現在のところ未分化癌に対する治療法は確立されていないが、扁平上皮癌根治術に準じたリンパ節郭清を含む根治術に化学療法などの合併療法を行うことが必要であると思われた。

文 献

- 食道疾患研究会編：臨床病理学食道癌取扱い規約、第8版。金原出版、東京、1992
- Gwen LN, Cavid PK: Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 64: 1531-1533, 1989
- Simon Ying-Kit L, Manson F, King-Yin L et al: Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73: 2894-2899, 1994
- 今村 弘, 馬場政道, 田辺 元ほか: 食道未分化癌の3例。臨外 44: 1223-1228, 1989
- Tateishi R, Taniguchi K, Horai T et al: Argyrophil cell carcinoma (Apudoma) of the esophagus. *Virchows Arch* 371: 283-294, 1976
- Tateishi R, Taniguchi H, Wada A et al: Argyrophil cells and melanocytes in esophageal mucosa. *Arch Pathol* 98: 87-89, 1974
- Basher MA, Hulya L, Hwajalee R: Small cell carcinoma of the esophagus report of three cases and review of the literature. *Dig Dis Sci* 35: 145-152, 1990
- Kang-Jey H, Guillermo AH, Jones JM et al: Small cell carcinoma of the esophagus: evi-

- dence for a unfined histogenesis. *Hum Pathol* 15 : 460—468, 1984
- 9) Kevin LB, John BM, Alberto AD et al: Primary small-cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 13 : 135—141, 1991
 - 10) David WM, Marek R, Mark AT: Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 47 : 477—480, 1989
 - 11) Linda DM, Geoffrey AG, Douglas AW: Primary small cell carcinoma of the esophagus: Case presentation and a review of the literature. *Gastrointest Radiol* 16 : 5—10, 1991
 - 12) 木戸川秀生, 碓 秀樹, 中村 徹ほか: 小細胞型食道未分化癌の手術例ならびに本邦報告例の検討. *外科* 55 : 1052—1055, 1993
 - 13) 島 一郎, 富田裕輔, 藤 勇二ほか: 食道原発性未分化癌の生物学的特性に関する検討. *日胸外会誌* 40 : 36—42, 1992
 - 14) Jouko I, Jorma M, Olli-Pekka K: Primary Undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus: clinicopathological and flow cytometric evaluation of eight cases. *J Surg Oncol* 46 : 174—177, 1991
 - 15) 飯石浩康, 竜田正晴, 佐野元哉ほか: 食道小細胞型未分化癌の内視鏡診断と化学療法の試み. *Gastroenterol Endosc* 26 : 1662—1669, 1984
 - 16) 清水哲郎, 加藤 博, 山下 巖ほか: 集学的治療が有効であった切除不能の食道小細胞型未分化癌の1例. *日消外会誌* 23 : 753—757, 1990
 - 17) Atif MH, Lynn GF, Kasi SS et al: Combination chemotherapy and radiotherapy for small cell carcinoma of the esophagus. *AmJ Clin Oncol* 13 : 369—373, 1990
 - 18) Kelsen DP, Weston E, Kuruz R et al: Small cell carcinoma of the esophagus treatment by chemotherapy alone. *Cancer* 45 : 1558—1561, 1980
 - 19) 佐藤幸作, 本原敏次, 奥芝俊一ほか: 長期生存した食道未分化癌の2切除例. *日臨外医会誌* 56 : 1373—1376, 1995

Clinicopathological and Immunohistochemical Evaluation of Undifferentiated Carcinoma of the Esophagus

Masashi Takemura, Masayuki Higashino, Harushi Osugi, Taigo Tokuhara,
Nobuyasu Takada, Kozo Fujiwara, Hiroshi Kato,
Toshio Ihara and Hiroaki Kinoshita
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Undifferentiated carcinoma of the esophagus is rare among esophageal malignancies and has a poor prognosis because of excessive lymphatic and hemogenous metastasis at the early stage. We present six cases of undifferentiated carcinoma of the esophagus, and compared them with 128 cases of squamous cell carcinoma of the esophagus clinicopathologically and immunohistochemically. The mean age of the patients (five male and one female) was 64 years. Five patients had intrathoracic esophagectomy with 3-field lymph node dissection and the other one patient had palliative esophagectomy because of tumor invasion into the left main bronchus. Histological examination revealed that the tumor in 4 patients were small cell type and in the other 2 patients were non small cell type. Lymph node metastasis was found histologically in all 5 patients who had lymphadenectomy. Twelve percent of the dissected lymph nodes had metastatic lesion in patients with undifferentiated carcinoma, which was higher than that in patients with squamous cell carcinoma (7%). Immunohistochemically, specimens of 5 patients stained for Neuron specific enolase. The specimen from one of the small cell type lesions stained for Epithelial membrane antigen as well. Carcinoembryonic antigen and keratin were not stained in these samples. In conclusion, the results suggest that the cells which composed undifferentiated carcinoma of the esophagus may have multipotential of differentiation.

Reprint requests: Masashi Takemura Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka, 545 JAPAN