

原 著

## 食道多発表在癌の臨床病理学的検討

国立がんセンター中央病院内科, 外科<sup>1)</sup>, 病理<sup>2)</sup>

金本 彰 山口 肇 近藤 仁  
後藤田卓志 小野 裕之 日月 裕司<sup>1)</sup>  
加藤 抱一<sup>1)</sup> 渡辺 寛<sup>1)</sup> 中西 幸浩<sup>2)</sup>

当院開設から1997年6月までの36年間, 術前未治療にて外科的切除もしくは内視鏡的粘膜切除された食道表在癌358例のうち扁平上皮癌334例を対象に多発表在癌と単発表在癌とを比較検討した。多発癌の頻度は28%で, 単発癌と比べ, ①男性優位, ②喫煙指数高値, ③咽頭癌の合併が高頻度, である点で有意であった。リンパ節転移率, 予後などに差を認めなかった。多発癌の副病巣は, ①1病巣が75%, ②O-Ic, O-IIbが90%, ③m癌が90%, ④腫瘍径(長径)1cm以内が65%, ⑤主病巣の口側もしくは肛門側3cm以内に67%が存在, といった特徴を有した。食道表在癌の診断, 治療, 経過観察において, 多発癌および他臓器重複癌の存在に留意することは極めて重要であると考えられた。

**Key words:** carcinoma of the esophagus, superficial carcinoma of the esophagus, multiple superficial carcinoma of the esophagus, squamous cell carcinoma of the esophagus

### はじめに

近年, 診断技術の進歩に伴い食道表在癌の発見例は急増し, 同時に表在癌同士の多発例に遭遇する機会も増加するようになった。また, 病態の解明も進み外科的手術成績が向上する一方で, 粘膜固有層にとどまる粘膜癌に対する内視鏡的粘膜切除(以下, EMR)の普及, 表在癌に対する放射線治療<sup>1)</sup>や, 放射線併用化学療法<sup>2)</sup>の試みなど, 治療法も多様化しつつある。Quality of life (QOL) に大きく寄与できる治療法の出現は望ましいことであるが, 同時にこれらの治療法では, 全食道は残存し異時性を含めた多発癌がより問題となることが予測される。過去, 食道多発癌に関しては多くの検討がなされているが表在癌という範疇の中での検討は少ない。今回, 我々は食道多発表在癌の臨床病理学的特徴を明らかにする目的で, 食道多発表在癌切除症例の疫学的背景因子, 臨床病理学的性状についての検討を行った。

### 対象と方法

当院開設から1997年6月までの36年間に外科的切除もしくはEMRされた食道表在癌358例のうち組織型が扁平上皮癌であった334例(93%)を対象とした。当

院は胸部食道表在癌に対して郭清を伴う食道亜全摘術を, 頸部食道表在癌に対しては部分切除術を施行してきた。食道抜去術は主に進行した重複癌合併例に対して施行された。また, 1990年より粘膜筋板への浸潤を認めないm癌に対して積極的にEMRを施行している。対象例の治療法の内訳は食道亜全摘術230例, 頸部食道部分切除術8例, 食道抜去術23例そしてEMRが73例であった。なお, 食道亜全摘術例中にはEMR後病理学的に粘膜筋板以深への浸潤が証明され外科的切除が追加された8例が含まれている。対象例の年齢は40歳から85歳までで平均61.6歳であった。性別では男性294例(88%), 女性40例(12%)であった。切除標本の病理組織診断の結果から多発表在癌症例と単発表在癌症例の2群に分け比較し, 多発表在癌の特徴を検討した。

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「多発病巣とは, 複数の病巣が互いに離れて存在し, 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。」である。そして今回は対象が表在癌であり互いの独立性を強調する目的で, 「互いの病巣が1cm以上離れ, とともに表在癌である。」という項目を上記定義に加え検討した。

また多発病巣においては, 深達度が最も深い病巣,

<1998年4月22日受理>別刷請求先: 金本 彰  
〒101-0024 東京都千代田区神田和泉町1 三井記念  
病院消化器外科

また深達度が同一の場合はより大きい病巣を主病巣とし、その他を副病巣として取り扱った。

食道癌の占居部位、肉眼型、深達度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り扱い規約<sup>3)</sup>の内容に従った。肉眼型において混合型は、主体となる肉眼型を代表として取り扱った。

疫学的項目の情報収集はカルテの記載によった。喫煙歴に関しては喫煙指数（1日の平均紙巻きタバコの本数×喫煙年数）を用い、喫煙歴の指標とした。飲酒歴に関しては、飲酒の習慣性の観点から、週5日以上の飲酒習慣を持つ患者数を比較検討した。

統計学的検定は $\chi^2$ -test, T-testにより行い生存率の算出は、Kaplan-Meier法を用い生存率の検定はWilcoxon検定によって行った。生存率の計算に際しては、術直死、合併症死、他病死も除外しないこととした。

## 結 果

### 1. 多発表在癌の頻度、内訳、治療

術前未治療かつ組織型が扁平上皮癌であった食道表在癌334例中、多発表在癌（以下、多発群）は94例（28.1%）であった。1年以上の観察期間後の発見をもって異時性とした場合、多発群において同時性が89例、異時性が5例であった。同時性例の治療内訳は食道亜全摘術69例、食道抜去術9例、そしてEMR 11例であった。異時性例の先行治療をみると、食道亜全摘術が1例、EMR例が4例であった。単発表在癌（以下、単発群）に対しては食道亜全摘術160例、頸部食道部分切除術8例、食道抜去術14例そしてEMR 58例であった。

### 2. 年齢、性別、疫学因子

平均年齢は多発群が60.7±8.4歳、単発群が61.9±9.1歳と両群間に有意差を認めなかった。男女比に関しては、多発群は94例中93例が男性で93：1、単発群では240例中201例が男性で5：1と、多発群に有意に男性が高頻度であった（ $p<0.0001$ ）。喫煙指数は多発群が924.6±712.8、単発群が704.8±603.9であり、多発群は有意に高値を示した（ $p<0.005$ ）。週5日以上の飲酒の習慣性を持つ患者数は多発群が80例（85%）、単発群が186例（77%）と両群間に差を認めなかった（Table 1）。

### 3. 重複癌

他臓器重複癌は、多発群中には46例（48.9%）に認められ、単発群中には89例（37.1%）であり、多発群は有意に他臓器重複癌を合併した（ $p<0.05$ ）。のべ数

で見た重複癌の内訳をみると、多発群は頭頸部癌の頻度が高く（ $p<0.01$ ）、これは咽頭癌の合併率が有意に高いことを反映したものであった（ $p<0.01$ ）。他の頭頸部癌の頻度は同程度であった。

食道表在癌全体においては、胃癌は48症例（14.3%）と重複癌のうち最も高頻度であったが、多発群での頻度は15%、単発群での頻度が14%とほぼ同程度であった。その他の重複癌においても、両群間ではほぼ同程度であった（Table 1, 2）。

### 4. 臨床病理学的所見

多発表在癌の主病巣と単発表在癌の占居部位を比較すると、両群ともIm, Ei, Iuの順で頻度が高く、また分布の比率にも有意差を認めなかった。肉眼型では両群ともO-IIcが過半数を占め、以下O-I, O-IIaと続いた。深達度はともに約55%がsm癌で45%がm癌であった。組織学的分化度をみると両群とも約50%が中分化扁平上皮癌であり、高分化型、低分化型がそれに続いた。静脈侵襲陽性率、リンパ管侵襲陽性率は多発

**Table 1** Characteristics of patients with multiple and single superficial carcinoma of the esophagus

	Multiple (94cases)	Single (240cases)	P value
Age (mean±S.D.)	60.7±8.4	61.9±9.1	0.26
Sex (M/F)	93/1	201/39	0.0001
Brinkman Index (Mean±S.D.)	924.6±712.8	704.8±603.9	0.0047
Alcohol Index*	80/94 (85%)	186/240 (77%)	0.12
Multiple Primary malignancies	46/94 (48.9%)	89/240 (37.1%)	0.047

\*intensity of the drinking habit

**Table 2** Incidence of multifocal tumors in cases with multiple and single superficial carcinoma of the esophagus

Site of multifocal Lesions	Multiple 94cases	Single 240cases	P value
Head and Neck	33(35.5%)	42(17.5%)	0.0006
Pharynx	25(27%)	20(8.3%)	0.0001
Tongue	3(3.2%)	6(2.5%)	0.72
Oral cavity	2(2.1%)	6(2.5%)	0.84
Larynx	1(1.1%)	6(2.5%)	0.40
Thyroid	2(2.1%)	4(1.7%)	0.77
Stomach	14(15%)	34(14%)	0.86
Lung	2(2.1%)	7(2.9%)	0.68
Colon/Rectum	5(5.3%)	10(4.2%)	0.64
Others	5(5.3%)	9(3.7%)	0.51

表在癌主病巣においてそれぞれ、29.7%、8.5%であり、単発表在癌例では25.8%、6.6%と両群に差を認めなかった (Table 3)。外科的切除された多発群、単発群のリンパ節転移率はそれぞれ36.7%、29.1%と多発群が若干高い傾向を示したが有意なものではなかった (Table 4)。

5. 予後

多発群の5年生存率は71.6%、単発群は73.5%とはほぼ同値であり、Wilcoxon 検定において両群の生存率に有意差を認めなかった。

6. 多発表在癌の副病巣

**Table 3** Clinicopathologic features of multiple and single superficial carcinoma of the esophagus

Characteristics	Multiple* (94cases)	Single (240cases)	P value
Size(cm)	3.26±0.26	3.01±0.19	0.47
Location			0.14
Ce	0(0%)	8(3%)	
Iu	14(15%)	19(8%)	
Im	48(51%)	135(56%)	
Ei	30(32%)	72(30%)	
Ea	2(2%)	6(3%)	
Macroscopic type			0.70
0-I	23(24%)	46(20%)	
0-IIa	12(13%)	35(15%)	
0-IIb	4(5%)	7(3%)	
0-IIc	53(56%)	48(60%)	
0-III	1(1%)	5(2%)	
Depth of invasion			0.50
ep	17(18%)	54(22%)	
mm	26(27%)	54(22%)	
sm	51(55%)	132(56%)	
Microscopic type			0.84
W/D	35(37%)	86(36%)	
M/D	46(49%)	125(52%)	
P/D	13(14%)	29(12%)	
Vascular invasion			0.46
ly+	28(29.7%)	62(25.8%)	
-	66(70.3%)	178(74.2%)	
v+	8(8.5%)	16(6.6%)	
-	86(91.5%)	224(93.4%)	0.55

\*main lesion of multiple carcinoma

**Table 4** Incidence of lymph node metastasis in surgical cases

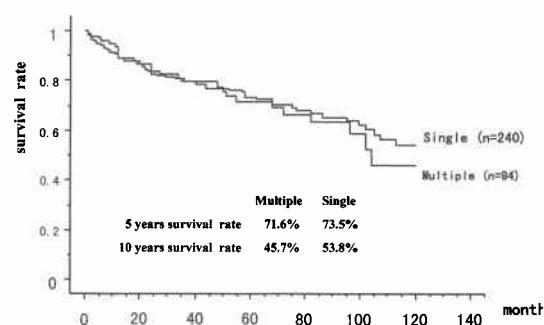
	Multiple (79cases)	Single (182cases)	P value
n(+)	29(36.7%)	53(29.1%)	0.28
(-)	50(63.3%)	129(70.9%)	

多発表在癌の病巣数は2病巣が最も多く70例(74.5%)、3病巣が15例(15.9%)で、3病巣までが90%を占めた。最大は8病巣であった。副病巣は140病巣認められその肉眼型はO-IIcが95病巣(67%)、O-IIbが33病巣(23.5%)、O-IIaが9病巣(6.4%)、O-Iが3病巣(3.1%)であった。大きさは1cm以下のものが91病巣(65%)と大半を占めたが、残り35%は多岐にわたり最大ではO-IIcの5cmであった。深達度はep癌が89病巣(63.6%)、mm癌が37病巣(26.4%)、sm癌が14病巣(10%)と、m癌が90%を占めた。副病巣と主病巣の位置関係についてみると、口側に認められた症例は55例(58.5%)、肛門側が31例(33.1%)、両側に認められたものが8例(8.4%)であり、口側に存在する場合が多かった。また副病巣の主病巣からの距離をみると、主病巣に対し口側もしくは肛門側の3cm以内に67%が存在し、残りは最大17cm離れるなど、多岐にわたった (Table 5)。

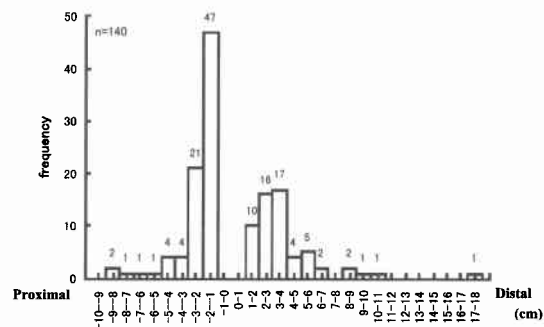
考 察

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については、溝渕ら<sup>4)</sup>は239例中18.8%、桑野ら<sup>5)</sup>は食道扁平上皮癌289例中16.3%と報告している。今

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



**Table 5** Distance from the main lesion



回、術前未治療かつ組織型が扁平上皮癌であった食道表在癌を対象とした食道多発表在癌の頻度は334例中28.1%であり上記諸家らの報告例より高頻度であった。また、早期胃癌での多発癌の頻度は10~20%と報告されており<sup>6)7)</sup>、食道癌は胃癌に比べ、多中心性に発生する傾向が強いと思われる。幕内ら<sup>8)</sup>が、多発病巣は進行するにつれ癒合する可能性を指摘しているが、多中心性に発生した食道多発癌が発育進展する過程において一部に癒合し進行癌へと進展するルートを想定すると、上記結果のごとく進行癌と進むにつれ多発癌の頻度は低くなる可能性があると考えられる。多発表在癌の副病巣が主病巣から3cm以内という近傍に過半数以上存在し、2病巣以下のものが多いという結果もその可能性を示唆したとも考えられる。

単発表在癌との比較において、多発表在癌は溝淵ら<sup>4)</sup>の報告と同様、①男性優位、②喫煙指数高値、③頭頸部癌、中でも咽頭癌の合併が高頻度、である点で有意であった。外因の刺激にさらされやすい咽頭に重複癌が多く heavy smoker が多いことより、食道多発癌の発生においては、喫煙がイニシエーターとして働いている可能性が報告されているが<sup>9)10)</sup>、今回の食道表在癌の検討においても同様の結果となった。

単発表在癌と比較して、リンパ節転移率や予後に差を認めなかったのは、多発表在癌主病巣と単発表在癌の深達度がsm癌55%、m癌45%とほぼ同様の比率であり、また多発表在癌の副病巣の90%がm癌であったためと考えられる。

本検討において、外科的切除例は261例でありそのうち3例(1.1%)が異時性に頸部食道に多発癌として発見された。そのうち1例は表在癌で発見された。一方、EMR例は73例でそのうち4例(5.4%)に異時性多発癌を認めた。これらの比率は幕内ら<sup>11)</sup>の報告とほぼ同様であり、EMRでは発癌母地である食道はそのまま残存しているため、2次原発癌の発生してくる可能性はより高いと言わざるをえない。同様に、放射線治療においても全食道は温存されるので、治療が施行された部位とは異なる部位に新たに出現する多発癌が問題になることが予測される。

食道多発癌の副病巣を検討した報告例をみると、副病巣は主病巣の口側に多く存在するという報告が多い<sup>4)12)13)</sup>。著者らの検討でも副病巣の58.8%が口側に存在した。これを多発表在癌主病巣の占居部位がImであった例でみると、口側が47.9%、肛門側が39.5%、両側が12.6%であり、Eiでは、口側が76.6%、肛門側

が13.3%、両側が10.1%であった。もともと食道癌の占居部位はIm次いでEiの順に多く、食道多発表在癌主病巣においてもIm(51%)、Ei(32%)と同様であった。つまり副病巣が口側に多いのは、主病巣がIm、Eiに多く特に口側の距離がより長いEiの頻度の高さが影響していると考えられた。

次に主病巣からの距離に目をむけると、主病巣から3cmないし4cm以内に大部分存在するという報告が多い<sup>12)13)</sup>。本検討でも主病巣の口側ないし肛門側3cm以内に67%が存在した。主病巣の近傍に過半数以上副病巣が存在するという事実は、各々の進展する過程において癒合し進行する可能性が多発癌にはありうることを示唆すると考えられた。また、報告例では副病巣の大部分は表在癌であり、1cm以内のものが多い<sup>4)5)13)14)</sup>。本検討は表在癌を対象としたものであるが、副病巣の90%はm癌でありsm癌は10%、大きさは1cm以内が65%であった。肉眼型についての報告は少なく、本検討においてはO-IIc、O-IIbが90%と内視鏡による色調変化やルゴール染色にて認識される病変が圧倒的に多く、その診断には慎重な態度を要すと考えられた。

まとめると、食道多発表在癌の副病巣には、①1病巣が74.5%、②O-IIc、O-IIbが90%、③1cm以下のものが65%、④m癌が90%、⑤主病巣に対し口側もしくは肛門側3cm以内に67%存在する、といった特徴を認めた。

以上より食道表在癌の診断、治療、経過観察には、多発癌および重複癌の存在に留意することが極めて重要と考えられた。

#### 文 献

- 1) 伊藤善之, 菊池雄三, 不和信和ほか: 食道表在癌に対する放射線治療の臨床的検討. 日放線腫瘍会誌 8: 51-56, 1996
- 2) 厚生省がん研究助成金「固形がんの集学的治療の研究」班(主任研究者: 下山正徳) 食道がんグループ(代表: 安藤暢敏) および厚生省がん研究助成金「食道がん治療法の縮小に関する研究」班(主任研究者: 加藤抱一)による共同研究 JCOG9708第II相試験: Stage I (T1N0M0) 食道癌に対する放射線と抗癌剤(CDDP/5-FU)同時併用療法(呼称: St I 食道 放+化) 研究事務局 加藤抱一, 国立がんセンター中央病院 計画書案第5稿, 1997年10月21日: 8-20
- 3) 食道疾患研究会: 食道癌取扱い規約. 第8版. 金原出版, 東京, 1992
- 4) 溝淵俊二, 加藤抱一, 日月裕司ほか: 多発食道癌症

- 例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 24: 2320-2325, 1991
- 5) 桑野博行, 馬場鉄也, 北村 薫ほか: 食道多発癌からみた食道癌発生形式に関する検討. 消癌の発生と進展 3: 465-467, 1991
- 6) 磨伊正義, 源 利成, 伊藤 透ほか: 多発早期胃癌の臨床病理学的検討—外科的立場から. 胃と腸 29: 691-700, 1994
- 7) 保谷芳行, 又井一雄, 平林 剛ほか: 多発早期胃癌の治療法の選択. 日臨外医会誌 58: 280-283, 1997
- 8) 幕内博康, 町村貴郎, 島田英雄ほか: 表層拡大型食道表在癌の内視鏡診断. 胃と腸 30: 1021-1032, 1995
- 9) 多幾山涉, 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. 癌の臨 33: 892-897, 1987
- 10) Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC: Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. Cancer 40: 1872-1878, 1977
- 11) 幕内博康, 島田英雄, 水谷郷一ほか: 内視鏡的粘膜切除術後長期経過例の検討—異時性多発癌を中心に. 胃と腸 31: 1223-1233, 1996
- 12) 田中乙雄: 壁内進展型式の特性からみた食道癌の臨床病理学的検討. 日胸外会誌 27: 1132-1143, 1979
- 13) Maeta M, Kondo A, Shibata S et al: Esophageal cancer associated with multiple cancerous lesions: clinicopathologic comparisons between multiple primary and intramural metastatic lesions. Gastroenterol Jpn 28: 187-192, 1993
- 14) 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

#### A Clinicopathological Study of Multiple Superficial Carcinoma of the Esophagus

Akira Kanamoto, Hajime Yamaguchi, Hitoshi Kondo, Takuji Gotoda,  
Hiroyuki Ono, Yuji Tachimori<sup>1)</sup>, Hoichi Kato<sup>1)</sup>,  
Hiroshi Watanabe<sup>1)</sup> and Yukihiro Nakanishi<sup>2)</sup>

Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital

<sup>1)</sup>Department of Surgery, National Cancer Center Hospital

<sup>2)</sup>Pathology Division, National Cancer Center Hospital

A retrospective evaluation of 334 patients with superficial squamous cell carcinoma of the esophagus, who underwent esophagectomy or endoscopic mucosal resection without pre-operative treatment from 1962 to June 1997, revealed 94 cases (28.1%) of multiple superficial carcinoma of the esophagus. The male-to-female ratio within this group was 93:1, *versus* 5:1 for single superficial carcinoma of the esophagus ( $p < 0.0001$ ). The Brinkman index was significantly higher in patients with multiple carcinoma than in those with single carcinoma ( $p < 0.05$ ). The incidence of pharyngeal malignancy was also significantly higher in the patients with multiple carcinomas ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between those groups with regard to extent of lymph node metastasis or prognosis. We evaluated the characteristics of 140 secondary lesions in 94 patients with multiple carcinoma, with the following results: 1) 74.5% of the patients with multiple primary tumors had only one second lesion. 2) Endoscopic type 0-IIc or 0-IIb lesions were found in 90%. 3) Mucosal cancer was found in 90%. 4) The maximum length of a lesion was less than 1 cm in 65%. 5) The distance between the main tumor and the second lesion was less than 3 cm in 67%. It is important to keep multiple tumors and multifocal tumors in mind for diagnosis, treatment and follow-up of superficial carcinoma of the esophagus.

**Reprint requests:** Akira Kanamoto Department of Gastroenterological Surgery, Mitsui Memorial Hospital

1 Kandaizumichyo, Chiyoda, Tokyo, 101-0024, JAPAN