日消外会誌　32（3）：800～804，1999年

原　著

食道表在癌と他臓器重複癌の検討

国立がんセンター中央病院内科，同　外科[1]，同　病理[2]
金本　彰　山口　肇　近藤　仁
後藤田卓志　小野　裕之　日月　裕司[1]
加藤　抱一[1]　渡辺　寛[1]　中西　幸浩[2]

1962年から1997年までに経験した359例の組織型が扁平上皮癌であった食道表在癌を対象とし，食道表在癌症例における他臓器重複癌140例（39%）について検討を加えた．

同時性2臓器重複癌は70例，異時性2臓器重複癌では食道癌先行が10例，他臓器癌先行が37例あり，3臓器以上の重複癌も23例に認めた．重複臓器としては胃が52例と最も多く，次に咽頭が45例と多かった．重複癌症例の5年生存率は67%で，非重複癌症例の77%に比べ，有意に予後不良であった．

治療成績向上のためには，重複癌の存在を念頭におき，両癌を根治可能な早期段階で診断しうるかが重要であると考えられた．

Key words： superficial esophageal carcinoma, multiple primary malignancies, esophageal carcinoma associated with other primary cancers, squamous cell carcinoma of the esophagus

はじめに

近年，癌に対する診断技術および治療方法の進歩による長期生存例の増加に伴い，重複癌症例を経験する機会が多くなっている．食道癌においても例外でなく[1)2)]，特に食道表在癌においてその発見例および根治例が増加している今日，異時性および同時性の他臓器重複癌を合併する症例の増加が問題となっている．

これまで，進行食道癌を中心とした食道癌と他臓器重複癌の検討は多くなされているが，表在癌という範疇の中での検討は少ない．進行食道癌の場合，狭窄により術前診断が不十分であったり，非切除例では，その臨床的意義から積極的に他臓器重複癌の検索がなされないこともあり，食道癌と他臓器重複癌の関係を検討する場合，根治性が高く十分な経過観察期間が見込まれる食道表在癌を対象とすることは意義があると考えられた．そこで過去36年間に当院で経験した食道表在癌症例における重複癌に対して検討を加えたので報告する．

対象および方法

当院が開設した1962年から1997年までに経験した食道表在癌のうち，術前未治療にて外科的切除もしくは内視鏡的粘膜切除（以下，EMR）により根治的切除がなされたものは386例で，そのうち組織型が扁平上皮癌であった359例を対象とした．外科的切除例は276例，EMR例は83例であった．重複癌の定義はWarrenら[3)]に従い，1）各種癌は，一定の悪性像を呈し，2）各腫瘍は互いに離れた部位を占め，3）一方の腫瘍が他の腫瘍の転移でないもの，とした．また，診断の間隔が1年未満のものを同時性，1年以上のものを異時性とした．なお，重複癌は臨床的に診断されたもののみを対象とし，生存期間については食道表在癌の治療後の期間で表した．

統計学的処理はχ^2-test，t-testにより行い，生存率の比較はKaplan-Meier法を用い検定はgeneralized Wilcoxon-testにより行った．ともに危険率5%未満（$p<0.05$）をもって有意とした．なお，臨床病理学的所見は食道癌取扱い規約[4)]に従った．

結　果

1．重複癌の頻度，内訳

組織型が扁平上皮癌であった食道表在癌359例中140例（39%）に重複癌を認めた．その内訳をみると同時性が74例（52%），異時性が66例（48%）とほぼ同率であった．また，2重複癌は117例（80%），3重複癌が22例（18%）そして4重複癌が1例（2%）であった（**Table 1**）．異時性2重複癌例のうち食道癌先行例は10例（21%），他臓器癌先行例は37例（79%）であった．

2．重複癌症例と非重複癌症例の比較

＜1998年11月13日受理＞別刷請求先：金本　彰
〒110-0024　東京都千代田区神田和泉町1　三井記念病院消化器外科

Table 1 Multiple primary cancers in superficial squamous cell carcinoma of the esophagus

	Pynchronous	Metachronous	Total (%)
Double primary cancer	70	47	117 (80%)
Triple primary cancer	4	18	22 (18%)
Fourth primary cancer	0	1	1 (2%)
Total (%)	74 (52%)	66 (48%)	140 (100%)

Table 2 Characteristics of patients of superficial esophageal carcinoma with and without multiple primary cancers

Factor	Group A (219 cases)	Group B (140 cases)	P value
Age (mean ± S.D.)	61.6 ± 9.1	62.1 ± 8.6	0.63
Sex (M/F)	184/35	133/7	0.03
Depth of invasion			0.08
ep	19%	22%	
mm	21%	29%	
sm	60%	49%	
Histological grading			0.38
W/D	33%	40%	
M/D	54%	48%	
P/D	13%	12%	
Lymph node metastasis	21%	25%	0.36
*Multiple SCC	22%	35%	0.006

Group A : Patients without multiple primary cancers
Group B : Patients with multiple primary cancers
*Multiple Squamous Cell Carcinoma of the esophagus

男女比は重複癌症例が19：1，非重複癌症例が5：1と重複癌症例に有意に男性が多かった(p<0.05)．平均年齢はそれぞれ62.1±8.6歳，61.6±9.1歳と有意な差を認めなかった．それぞれの食道表在癌の臨床病理学的因子をみると，深達度では非重複癌症例のsm癌の頻度が60%であり重複癌症例の49%に対し高頻度であったが有意なものではなかった．組織学的分化度，リンパ節転移率に関しては両群に差を認めなかった．しかし，食道内多発癌合併率は重複癌症例35%，非重複癌症例22%と有意に重複癌症例が高頻度であった（p<0.05)(**Table 2**)．

3．予後と転帰

非重複癌症例の5年生存率，10年生存率はそれぞれ77.1%, 59.4%であるのに対し重複癌症例ではおのおの66.9%，37.5%と有意に低かった(**Fig. 1**)．非重複癌症例において57例の死亡症例を認めたがそのうち食道癌関連死が23例(40%)，他病死が24例(42%)であった．一方，重複癌死亡症例においては47例中，食道癌関連死が10例（21%），他病死が7例（15%）そして他癌死が23例（49%）であった（**Table 3**)．

Fig. 1 Survival curves in patients with superficial carcinoma of the esophagus subdivided by with and without multiple primary cancers

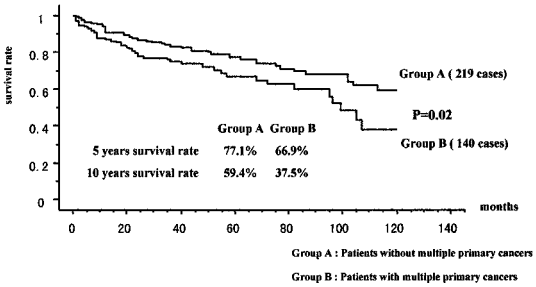

Table 3 Cause of death in the patients with or without multiple primary cancers

Gause	Group A	Group B
Esophageal cancer	23 (40%)	10 (21%)
Other cancers	0 (0%)	23 (49%)
Other diseases	24 (42%)	7 (15%)
Postoperative death	7 (12%)	6 (13%)
Unknown	3 (6%)	1 (2%)
Total	57 (100%)	47 (100%)

Group A : Patients without multiple primary cancers
Group B : Patients with multiple primary cancers

4．臓器別頻度

臓器別では胃癌との合併が同時性35例，異時性17例の計52例と最も多く，次に，咽頭癌の同時性32例，異時性13例の計45例が多く，以下，大腸癌，舌癌，口腔底癌の順であった（**Table 4**)．

5．多重複癌

3重複癌以上の他臓器重複癌（多重複癌）は23例で重複癌全体の20%であり，うち1例が4重複癌であった．また，同時性，異時性の観点からみると，同時性の3重複癌は4例であった．異時性の19例のうち，食道癌が単独で第1癌として出現したものはなく，第2癌として診断治療されるものが大部分であった．このうち2重複癌としても高頻度であった胃癌が9例，咽頭癌が10例含まれており，胃癌と咽頭癌をともに重複した症例も2例認められた（**Table 5**)．また，多重複癌の5年生存率は64.7%であり，2重複癌の67.1%とほぼ同率であった．

Table 4　Organs of associated malignancies

Organ	No. of cases	Synchronous	Metachronous	Sex (M/F)	Mean age
Head and Neck	77	48	29	77/0	58.2
Pharynx	45	32	13	45/0	60.3
Tongue	10	6	4	10/0	54.8
Oral cavity	8	2	6	8/0	52.0
Larynx	7	2	5	7/0	61.0
Thyroid gland	7	6	1	7/0	57.5
Stomach	52	35	17	50/2	63.9
Colon and Rectom	14	3	11	11/3	61.7
Lung	6	2	4	5/1	69.1
Breast	3	0	3	0/3	53.7
Liver	3	1	2	1/2	69.7
Prostata	2	0	2	2/0	74.0
Kidney	2	1	1	2/0	61.0
Malignant lymphoma	1	1	0	1/0	64.0
Pancreas	1	1	0	1/0	64.0
Gall bladder	1	0	1	1/0	58.0
Urinary bladder	1	0	1	1/0	72.0
Seminoma	1	0	1	1/0	54.0

Table 5　More than triple primary cancers

	1st primary	2nd primary	3rd primary	4th primary
1	(Esophagus,	Stomach,	Colon)	
2	(Esophagus,	Stomach,	Colon)	
3	(Esophagus,	Stomach,	Thyroid)	
4	(Esophagus,	Stomach,	Malignant Lymphoma)	
5	(Esophagus,	Stomach)	Larynx	
6	(Esophagus,	Stomach)	Lung	
7	Stomach,	Esophagus,	Pharynx	
8	(Stomach,	Pharynx)	Esophagus	
9	Seminoma,	(Esophagus,	Stomach)	
10	Oral cavity,	(Esophagus,	Pharynx)	
11	Oral cavity,	(Esophagus,	Pharynx)	
12	Tongue,	(Esophagus,	Pharynx)	
13	Larynx,	(Esophagus,	Pharynx)	
14	Urinary Bladder	(Esophagus,	Pharynx)	
15	Colon,	(Esophagus,	Pharynx)	
16	Pharynx,	Esophagus,	Prostata	
17	Pharynx,	(Esophagus,	Thyroid)	
18	Breast,	Esophagus,	Liver	
19	Breast,	Esophagus,	Colon	
20	Rectum,	Esophagus,	Liver	
21	Colon,	(Esophagus,	Lung)	
22	Oral cavity,	Esophagus,	Toungue	
23	Rectum,	Kidney,	(Esophagus, Pancreas)	

( ) : synchronous cancers

6．胃癌合併例と咽頭癌合併例の比較

今回の検討において重複した17臓器のうち重複例数は，胃が52例そして咽頭が45例と他臓器に比べ多かった．胃と咽頭はともに食道の隣接臓器であるが，それぞれの合併症例に臨床病理学的に差があるかを知る目的で胃癌合併症例（以下，胃癌例）と咽頭癌合併症例（以下，咽頭癌例）を比較検討した（**Table 6**）．なお比較検討においては胃癌と咽頭癌が重複した2例は除外した．

咽頭癌例は胃癌例に比べ平均年齢が有意に若かった（$p<0.05$）．また，喫煙者，飲酒習慣をもつ者も有意に多く（$p<0.05$），Brinkman Index や週5日以上の飲酒習慣をもつ率も有意に高値であった（$p<0.05$）．男女比には差を認めなかった．食道表在癌の占居部位，深達度には差を認めなかった．組織学的分化度において低分化型扁平上皮癌の率が咽頭癌例16%と胃癌例の4%に比べ高率であったが有意なものではなかった（$p=0.12$）．食道多発癌合併率は咽頭癌例が53%と高率で，胃癌例の28%に比べ有意に高率であった（$p<0.05$）．

考　察

食道重複癌の頻度については，阿保ら[5]の全国集計（1980年）によれば11,732例中425例（3.6%）と報告しているが，1990年代になり，篠田ら[2]や山代ら[6]は食道重複癌症例は以前の2から3倍にまで増加していると報告している．当科においても渡辺[1]が食道癌における重複癌の頻度は1980年まで6.2%であったものが1987年から1992年では27%と急増したと報告している．今回，食道表在癌を対象とした重複癌の頻度は359例中

Table 6 Characteristics of patients of superficial esophageal carcinoma associated with gastric cancer and pharyngeal cancer

Characteristics	Stomach ** (50 cases)	Pharynx *** (43 cases)	P value
Sex (M/F)	48/2	43/0	0.21
Age (mean ± S.D.)	63.9 ± 7.8	60.3 ± 9.7	0.03
Smoker	73%	93%	0.006
Brinkman Index (mean ± S.D.)	611.4 ± 450.6	917.4 ± 678.1	0.04
Drinker	80%	97%	0.01
Drinking habit (more than 5days/w)	78%	97%	0.01
Location			0.37
Ce	1	0	
Iu	3	6	
Im	27	17	
Ei	18	19	
Ea	1	1	
Depht of invasion			0.76
ep	13 (26%)	11 (25%)	
mm	23 (26%)	14 (32%)	
sm	24 (48%)	18 (43%)	
Microscopic type			0.12
W/D	23 (46%)	19 (44%)	
M/D	25 (50%)	17 (40%)	
P/D	2 (4%)	7 (16%)	
MEC *	14 (28%)	23 (53%)	0.01

* Multiple Esophageal Carcinoma
** Patients of SEC associated with gastric cancer
*** Patients of SEC associated with pharyngeal cancer

140例（39%）であり上記諸家らの報告例より高頻度であった．この理由として診断技術の進歩に伴い，他癌の術前精査中もしくは術後経過観察中に食道表在癌が発見される機会が増加していることがまず考えられる．本検討において重複癌の約半数が同時性例であり，また，異時性例の大部分において食道表在癌が第2癌として発見されていることもそれを示唆していると考えられる．次に，癌治療の進歩に伴い，他癌そして食道表在癌の根治性が増していることが考えられる．その理由として，本検討における多重複癌の頻度は20%と，篠田ら[2]の8.5%，山本ら[7]の9.8%そして鶴丸ら[8]の11.3%と比べても高頻度であり，また，多重複癌と2重複癌との予後に差を認めなかったことがあげられる．

重複癌の組み合わせでみると，胃が52例（37%）と最も多く従来の報告[5)~10)]においても同様であった．胃癌との重複が多い理由に日本人の胃癌の罹患率が高く癌による死因のうち約三分の一が男女とも胃癌であるという人種的背景があり[2]かつ食道癌切除後の再建臓器として胃管が最も頻用されるため厳重な注意が払われていることも理由の1つと考えられる．

次に多かったのは咽頭癌45例（32%）であった．Cook[11]は文献的に4,271例の重複癌の臓器の組み合わせを検討し，食道癌は口腔領域，舌，咽頭と有意に高い相関性があり field carcinogenesis という概念で説明している．頭頸部領域と食道のように上皮が連続している場合や，消化器系といった同一系統の臓器に重複癌の頻度が高いのは，各種の発癌因子の臓器指向性と同一系統の組織に及ぼす均等な作用が原因であると推定している．近年，本邦においても食道癌と頭頸部癌の重複率が増加していると報告されている[1)2)]．本検討においても頭頸部癌という範疇でみると77例（55%）あり胃癌よりも多かった．

本検討において，咽頭癌合併例は胃癌合併例に比べ，飲酒や喫煙の程度が強くかつ食道多発癌の合併率が有意に高かった．鶴丸ら[8]は食道多発癌に頭頸部癌の合併が有意に高いと報告している．我々の検討[12]においても食道多発表在癌に頭頸部癌，中でも咽頭癌の合併が有意に高頻度であった．頭頸部癌，特に咽頭癌は，食道とは一連の臓器でしかも同じ扁平上皮からなり，アルコールや喫煙などの発癌危険因子の関与が大きいため[13)14)]，重複癌よりは多発癌としての要素が強い可能性がある．一方，胃癌との重複に関しては，欧米との重複臓器の差異（Goodner ら[15]：0.3%，Souqet ら[16]：1.4%）からみれば，日本人特有の上部消化管に共通する発癌因子が存在する可能性を示唆しているともいえる．

重複癌の予後は対象となる癌の原発部位，病期，同時性，異時性などさまざまな要素が関与するため分析することは困難であるが，過去に報告された食道癌と重複癌の検討においては，食道重複癌例は非重複癌例に比べ予後不良[3)5)]もしくは予後に差を認めないという報告[2)8)~10)]がほとんどであり，そして食道重複癌の予後は食道癌の予後に左右されていると結論されている．しかし，食道表在癌を対象とした本検討においては，重複癌例の5年生存率は66.9%と非重複癌の77.1%に比べ統計学的有意差をもって予後不良であり，その死因の50%は重複した癌が原因であった．食道表在癌の多くに根治が期待できるようになった今日，当然の結果とも考えられる．しかし，重複癌例の66.9%という5年生存率は，過去の進行癌を主体とした報告における

重複癌の5年生存率（22.1%—42.1%）[2)8)~10)]に比べれば非常に良好であり，これは逆に頭頸部癌や胃癌といった他癌診断時における注意深い食道癌スクリーニングによって，早期段階での食道癌発見率の向上，しいては食道癌症例の予後向上がもたらされているという事実の現われであることを見逃してはならない．

頭頸部癌，胃癌といった他癌診断時における食道癌の早期診断が普及しつつある今日，食道癌における重複癌症例をより根治しうるかは，いかにこの頻度の高い重複癌を早期の段階で発見しうるかが問題であり，重複癌予測因子の確立が望まれる．今後，分子生物学あるいは遺伝子レベルの基礎的研究を含めた更なる検討が必要であると考えられる．

文　献

1）渡辺　寛：食道癌と頭頸部癌．外科　**57**：1261—1264, 1995
2）篠田雅幸, 高木　巌, 國島和夫：食道癌と他臓器重複癌症例の検討．日臨外医会誌　**51**：2371—2376, 1990
3）Warren S, Gates O：Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer **16**：1358—1414, 1932
4）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
5）阿保七三郎, 三浦秀男, 工藤　保ほか：日本における食道と他臓器の重複癌について．日消外会誌　**13**：377—381, 1980
6）山代　寛, 前田迪郎, 柴田俊輔ほか：食道癌症例における重複癌の検討．外科　**53**：853—857, 1991
7）山本雅一, 吉田　操, 村田洋子ほか：食道癌症例における重複癌症例の検討．日消外会誌　**23**：2723—2727, 1990
8）鶴丸昌彦, 宇田川晴司, 梶山美明ほか：食道癌との重複癌．外科治療　**67**：401—407, 1992
9）片柳憲雄, 武藤輝一, 田中乙雄ほか：食道と他臓器重複癌症例の検討．日消外会誌　**24**：968—976, 1991
10）柳川錬平, 森崎善久, 後藤正幸ほか：食道重複癌40例の検討．日臨外医会誌　**56**：11—15, 1995
11）Cook GB：A comparison of single and multiple primary cancers. Cancer **19**：959—966, 1966
12）金本　彰, 山口　肇, 近藤　仁ほか：食道多発表在癌の臨床病理学的検討．日消外会誌　**31**：1833—1837, 1998
13）Goldstein HM, Zornoza J：Association of squamous cell carcinoma of the head and neck with cancer of the esophagus. Am J Roentgenol **131**：791—794, 1978
14）Cahan WG, Castro EB, Rosen PP et al：Separate primary carcinomas of the esophagus and head and neck region in the same patient. Cancer **37**：85—89, 1976
15）Goodner JT, Watson WL：Cancer of the esophagus：Its association with other primary cancers. Cancer **9**：1248—1252, 1956
16）Souqet JC, Berger F, Bonvoisin S et al：Esophageal squamous cell carcinoma associated with gastric adenocarcinoma. Cancer **63**：768—790, 1989

A Study of Superficial Esophageal Carcinoma Associated with Other Primary Malignancies

Akira Kanamoto, Hajime Yamaguchi, Hitoshi Kondo, Takuji Gotoda, Hiroyuki Ono, Yuji Tachimori[1)], Hoichi Kato[1)], Hiroshi Watanabe[1)] and Yukihiro Nakanishi[2)]
Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital
[1)]Department of Surgery, National Cancer Center Hospital
[2)]Pathology Division, National Cancer Resurch Institute

In a series of 359 patients with superficial squamous cell carcinoma of the esophagus treated at the National Cancer Center Hospital from 1962 to 1997, 140 (39%) had other primary malignancies involving various organs. Of the 140 patients, 70 had synchronous double cancers, 47 had metachronous double cancers and 23 had involvement of three or more organs. In patients with metachronous double cancers, the esophageal cancer was detected earlier than the other malignancies in 10 cases, while the associated cancer was detected before the esophageal cancer in the remaining 37. The most common site of the secondary cancer was the stomach (52 cases), followed by the pharynx (45 cases). The overall 5-year survival rate of patients with multiple primary malignancies was 67%, which is significantly worse than the 5-year survival rate of patients with solitary esophageal cancer, 77%. In dealing with patients with superficial squamous cell carcinoma of the esophagus associated with other primary cancers, early detection of both cancers is essential to improving their outcomes.

Reprint requests：Akira Kanamoto　Department of Gastroenterological Surgery, Mitsui Memorial Hospital
1 Kandaizumichyo, Chiyoda, Tokyo, 110-0024 JAPAN