

原 著

同時性食道多発癌の臨床像

恵佑会札幌病院外科, 恵佑会札幌病院病理*

妻鹿 成治 細川 正夫 久須美貴哉 安部 達也
草野 真暢 西田 靖仙 藤田 昌宏*

目的: 同時性食道多発癌と非多発癌とを比較し, 臨床病理学的に検討した。**方法:** 1995年~2001年までの術前未治療であった食道癌切除例 574例を対象に, 同時性食道多発癌 116例(19.7%)と非多発癌 458例とを比較, 検討した。多発癌症例はすべて3領域リンパ節郭清を伴う根治術がなされた。**結果:** 同時性多発癌の頻度は19.7%で, 非多発癌と比べ, ①咽頭癌の併存が高頻度, ②累積5年粗生存率において予後不良, である点で有意であった。性差, 喫煙, アルコール摂取など疫学的因子やリンパ節転移陽性率などでは有意差は得られなかった。多発癌の副病巣について, ①すべて表在癌でM癌が83.6%, ②0-Ib, 0-Icが89.7%, ③腫瘍径1cm以下が58.8%, ④主病巣の口側もしくは肛側3cm以内に73.3%が存在, といった特徴を有した。**結語:** 食道多発癌は近年, 内視鏡検査の精度向上に伴い発見率が増加しつつあり, 内視鏡的粘膜切除(endoscopic mucosal resection)や外科的根治術, 放射線化学療法などの治療法の選択, フォローアップの上で重要となると考えられた。

緒 言

食道癌は多中心性の発生が示唆されており, 異時性を含め多発癌の発生や, upper aerodigestive tract(以下, UADTと略記)癌などの重複癌を認めることが少なくない。近年, 診断技術の進歩に伴い早期での発見例は増加傾向を認め, 内視鏡的粘膜切除(endoscopic mucosal resection)の普及や放射線治療, 放射線併用化学療法など治療法も多様化しつつある。Quality of lifeの向上が期待できる治療法の出現は望ましいことであるが, 全食道が残存するような治療法の場合, 異時性を含めた多発癌の発生が問題となってくる。今回我々は, 同時性食道多発癌の臨床病理学的特徴を, 非多発癌と比較し, 疫学的因子から予後に至るまで検討した。

対象と方法

1995年1月から2001年12月までに恵佑会札幌病院で施行した術前未治療の食道癌切除例 574

<2003年12月19日受理> 別刷請求先: 妻鹿 成治
〒060 8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学腫瘍外科

例(41~84歳)を対象とした。

同時性食道多発癌の定義については, 食道癌取り扱い規約¹⁾に従い『食道内に同時に2つ以上の原発巣が明らかに離れて発生している癌』とし, より詳細に独立性を強調する目的で『外科的切除標本を伸展固定, 5mm幅の全割標本とし, 病巣間に1cm以上の距離があり壁内転移を除く病理組織学的に連続性を認めず, おのおのが原発癌の形態を呈するもの』と定義した。また, 多発病巣において深達度が最も深い病巣を, 深達度が同一の場合は径がより大きい病巣を主病巣とし, 他を副病巣とした。リンパ節転移については主病巣の占居部位のリンパ節群に従った。

多発癌症例は術後病理結果で判明したものも含め, 全例3領域リンパ節郭清を伴う根治術が成された。

食道癌の占居部位, 肉眼型, 深達度についての記載事項は, 食道癌取り扱い規約の内容に従った。

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(Brinkman Index)が不確かな症例が散見されたため, 習慣的な

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

	Multiple	Single	P value
• Cases	n=116 (19.7%)	n=458 (80.3%)	
• Age (mean \pm SD)	61.5 \pm 8.2	62.5 \pm 8.6	0.096
• Sex (M : F)	108 : 8 (13.5 : 1)	403 : 55 (7.1 : 1)	0.159
• smoking index *1	98/116 (84.5%)	372/458 (81.2%)	0.858
• alcohol index *2	96/116 (82.8%)	352/458 (76.9%)	0.689
• Histology	squamous cell ca(all)	squamous cell ca(434) adeno ca(17) small cell ca(1) other(6)	
• Location (main lesion)			0.573
Ce	3 (2.6%)	13 (2.8%)	
Ut	11 (9.5%)	31 (6.8%)	
Mt	57 (49.1%)	262 (57.2%)	
Lt	36 (31.0%)	123 (26.9%)	
Ae	9 (7.8%)	29 (6.3%)	
Total	116 (100.0%)	458 (100.0%)	
Depth of invasion			0.141
~ SM	47 (40.5%)	223 (48.7%)	
MP ~	69 (59.5%)	235 (51.3%)	
• pStage			0.016
pStage 0	15 (12.9%)	125 (27.3%)	
pStage I	15 (12.9%)	54 (11.8%)	
pStage II	24 (20.7%)	68 (14.8%)	
pStage III	44 (37.9%)	130 (28.4%)	
pStage IV	18 (15.5%)	81 (17.7%)	
Total	116 (100.0%)	458 (100.0%)	
• incidence of lymph node metastasis	72/116 (62.1%)	230/458 (50.2%)	0.293

*1 : intensity of the smoking inhabit *2 : intensity of the drinking inhabit

喫煙歴の有無を指標とした。また、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で比較検討した。

統計学的検定は χ^2 検定,t検定にて行い,生存率の算出はKaplan-Meier法,生命保険数理法を用い,生存率の検定はロングランク検定にて行った。累積粗生存率の算出では術直死,合併症死,他病死を除外しないこととした。

結 果

1) 頻度,年齢,性

術前未治療の食道癌切除例574例中,同時性多発癌は116例(19.7%),非多発癌は458例であった。年齢の中央値はそれぞれ61.5歳,62.5歳で,男女比は多発癌が13.5:1に対し,非多発癌は7.1:1であったが,いずれも両群間に有意差は認めなかった。

2) アルコール,喫煙との関係

アルコール,喫煙はUADT癌の危険因子とする報告が多い²⁾。

喫煙者は多発群では84.5%,非多発群では81.2%であった。アルコール摂取について,週5日以上の飲酒習慣をもつものは,多発群では82.8%,非多発群では76.9%であったが,いずれも両群間に有意差は認めなかった。

3) 臨床病理学的特徴

多発癌の主病巣と非多発癌の占居部位の比較では,両群ともMt,Lt,Utの順で頻度が高く,分布の比率にも有意差は認めなかった。病期分類においても両群特に大きな違いを認めず,有意差も認めなかった(Table 1)。

また多発癌において,主病巣の深達度別リンパ節転移の状況については,深達度に伴いリンパ節

Table 2 Lymph node metastasis of the multiple cases

	pN0	pN1	pN2	pN3	pN4	Total	pN (+)
pT1a	15					15	0/15 (0%)
pT1b	15	2	8	4	3	32	17/32 (53.1%)
pT2	4		3	7	2	16	12/16 (75.0%)
pT3	10	4	13	13	8	48	38/48 (79.2%)
pT4			1	2	2	5	5/5 (100%)
Total	44 (37.9%)	6 (5.2%)	25 (21.6%)	26 (22.4%)	15 (12.9%)	116	72/116 (62.1%)
【reference】							
• Single cases	228 (49.8%)	24 (5.2%)	86 (18.8%)	59 (12.9%)	61 (13.3%)	458	230/458 (50.2%) LN meta(+) p=0.161

Table 3 Incidence of multifocal tumors in cases with multiple and single carcinoma of the esophagus

	Multiple (n=116)			Single (n=458)		
	same time	before	after	same time	before	after
1. UADT	n=21 (18.1%)	n=6 (5.2%)	n=2 (1.7%)	n=50 (10.9%)	n=36 (8.0%)	n=5 (1.1%)
Tongue				1	1	1
Oral cavity	2	1	1	4	3	
Pharynx	8	1	2 p < 0.0001	3		
Larynx				4	7	1
Lung				5	1	2
Sub Total 1	10 (47.6%)	2 (33.3%)	3 (100%)	17 (34.0%)	12 (33.3%)	3 (60%)
2. Except UADT						
Stomach	8	4	2 p=0.0892	14	16	1
Colon	4	2	p=0.6752	14	6	2
Sub Total 2	12 (57.1%)	6 (100%)	2 (100%)	28 (56.0%)	22 (61.1%)	2 (40%)
3. Other	2	1		5	6	
4. Overlap	3	3	3	2	4	1
Total	21	6	2	50	36	5

UADT : upper aerodigestive tract

転移陽性の傾向を示したが、多発群と非多発群の間に有意差は認めなかった(Table 2). また、リンパ節転移陽性率は多発群では 62.1% , 外科的切除された非多発群では 50.2% であり、両群間に有意差は認めなかった .

4) 重複癌について

重複癌については Warren and Gates の定義³⁾に従い、1 年未満の発生のものを同時性、1 年以上を異時性とし、他癌先行例、食道癌先行例について検討した .

多発癌、非多発癌における重複癌の状況については、UADT はそれぞれ 15 例 (12.9%) , 32 例 (7.0%) で、中でも同時性多発群に咽頭癌の同時発

生が 8 例 (6.9%) に認められ、有意差を認めた ($p < 0.0001$) . UADT 以外(胃癌、結腸癌) の癌ではそれぞれ 23 例 (19.8%) , 60 例 (13.1%) であり、特に有意差は認めなかった . 他癌先行はそれぞれ 6 例 (5.2%) , 36 例 (8.0%) 同時性は 21 例 (18.1%) , 50 例 (10.9%) , 食道癌先行は 2 例 (1.7%) , 5 例 (1.1%) であり、いずれも有意差は認めなかった (Table 3) .

5) 多発癌の副病巣について

副病巣数が 1 病巣、2 病巣以上、びまん性群に分類し、主病巣の深達度と副病巣の個数に関係があるのか、また副病巣数と予後、およびリンパ節転移に関係があるのかを検討した . しかし、いずれ

Table 4 The number of secondary lesions by the depth of invasion of main tumor

	number of the secondary lesions		
	1 lesion	over 2 lesions	diffuse
pT1a	4	10	1
pT1b	14	14	4
pT2	6	9	1
pT3	23	23	2
pT4	4	1	
Total	51 (44.0%)	57 (49.1%)	8 (6.9%)
Survival days (mean) (POD)	1,051.7	1,144.8	1,323.3

p=0.409

についても有意差は得られなかった (Table 4).

副病巣はすべて表在癌であり,そのうち M 癌が 83.6% を占めた.

肉眼型は 0-IIb, 0-IIc が, 89.7% を占めており, 最大径 1cm 以下が 60.4% であった. 主病巣から副病巣までの距離は口側, 肛側 3cm 以内が 73.3% で, うち口側 3cm 以内が 58.8% を占めた. また, 主病巣から 5cm 以上離れていたものが, 10.3% に認められ, 最大 16cm 離れた症例も認められた (Table 5).

6) 予後

多発癌, 非多発癌の 5 年生存率は cause specific survival rate での 54.2%, 64.7% で有意差を認めなかった (p=0.0711) が, 累積 5 年粗生存率では 46.0%, 57.3% で有意差 (p=0.0439) を認め, 多発癌の方が予後不良であった (Fig. 1).

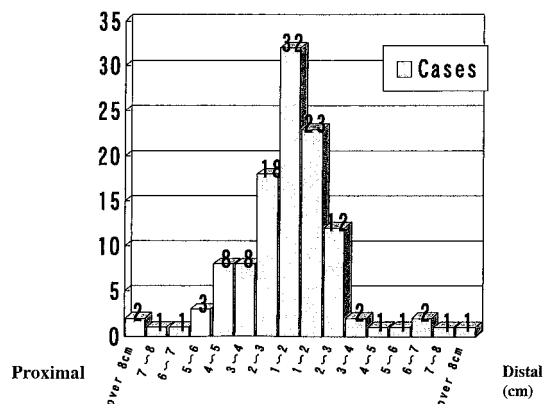
考 察

食道癌は手術方法や放射線治療, 化学療法との集学的治療により, 以前に比べ治療成績が向上してきているものの, 依然として予後不良の疾患の 1 つである. 近年内視鏡検査をはじめ診断法の飛躍的な向上に伴い, 早期での発見例が増加しつつあり, それに伴い同時性食道多発癌について, 臨床上遭遇する機会が増加しつつある. 今回我々は同時性食道多発癌に着目し, 非多発群と臨床病理学的に比較し, 予後不良の一因となりえるかを検討した.

Table 5 Characteristics of the secondary lesion

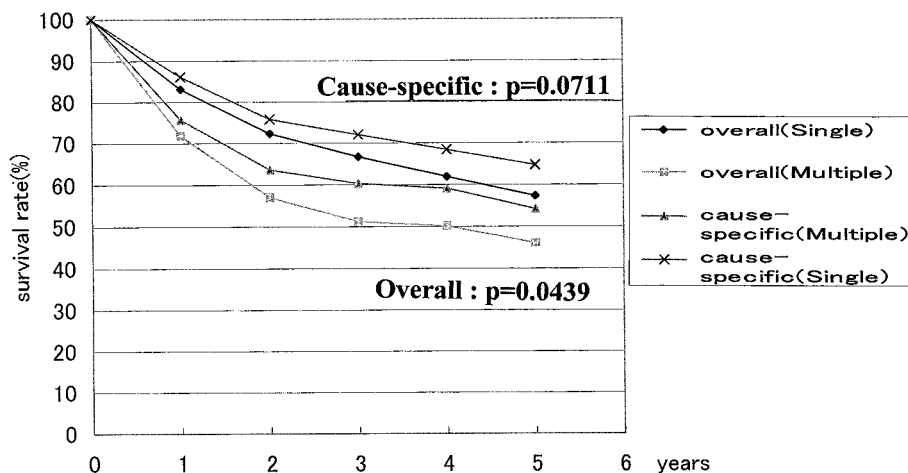
• Macroscopic type	• Depth of invasion
0-I : 5 (4.3%)	M : 97/116 (83.6%)
0-IIa : 7 (6.0%)	SM : 19/116 (11.4%)
0-IIb : 31 (26.7%)	
0-IIc : 73 (63.0%)	
0-III : 0	
• Size (maximum length=Max.)	• Number of the lesion
Max. ≤ 1cm : 70 (60.4%)	1 : 51 (44.0%)
1cm < Max. ≤ 2cm : 15 (12.9%)	2 : 22 (19.0%)
2cm < Max. ≤ 3cm : 15 (12.9%)	3 : 16 (13.8%)
3cm < Max. : 16 (13.8%)	4 : 6 (5.1%)
	5 ~ : 13 (11.2%)
	diffuse : 8 (6.9%)

Distance from the main lesion



過去の報告において, 術前未治療を対象として検討された同時性食道多発癌の頻度について, 溝淵ら⁴⁾は 239 例中 18.8%, 桑野ら⁵⁾は食道扁平上皮癌 289 例中 16.3% と報告しており, 国立がんセンターのかつての報告では進行食道癌 169 例中 17.1% とされている. 今回我々の行った検討では, 同時性多発癌の頻度は 19.7% であり, 上記諸家らの報告とほぼ同頻度であった. また疫学的な背景について, アルコール大量摂取者, heavy smoker では UADT 癌発生のハイリスクグループであるとする報告が多く, 喫煙などが何らかのイニシエーターとして働いている可能性が考えられる. 金本ら⁶⁾の食道多発表在癌における報告では①男性優位, ②喫煙指数高値, ③咽頭癌の合併が高頻度という点で有意であり, 咽頭癌合併が高頻度という点では我々と同様であった. しかし, 実際臨床の現場での印象としては, heavy smoker, 高濃

Fig. 1 Cause-specific and overall survival rate



度アルコール摂取者に食道多発癌，まだら様食道粘膜変化を多く伴う印象を持っており，今回の検討の結果では有意差を認めなかったが，今後症例数の増加および詳細な問診によりこれら疫学的因子に有意差が得られる可能性が考えられる．

一方，多発癌の副病巣の検討においては，幕内ら⁷⁾は進行するにつれ癒合する可能性を指摘しており，主病巣近傍に副病巣が多発していることからその可能性は十分考えられる．しかし，今回の検討では，副病巣が5cm以上離れて存在したのも10.3%に認められ，留意しなければならない．今回の検討では副病巣すべてが表在癌であったことから，cause-specific survival rateにおいて，非多発群と有意差を認めなかった結果になったと考えられ，こうした結果から，食道多発癌自体が単発癌と比較して予後不良であるとは言い切れない．予後はおのおのの病期により決まると考える．しかし，粗生存率では5年生存率に有意差を認めており，その理由として，有意であった咽頭癌などの重複癌の影響もしくは，循環器疾患などの他病死の危険性が非多発群より高かったためではないかと推測する．

以上をまとめると，同時性食道多発癌の特徴として，①咽頭癌の合併が高頻度，②累積5年粗生存率において予後不良，である点で有意であり，性差，喫煙，アルコール摂取など疫学的因子やり

ンパ節転移陽性率などでは有意差は認めなかった．多発癌の副病巣についての特徴は，①すべて表在癌でM癌が約84%，②0-IIb，0-IIcが約90%，③腫瘍径1cm以下が約60%，④主病巣の口側もしくは肛側3cm以内に約73%が存在，といった特徴を有した．

以上より食道癌発見時，常に多発癌の存在を念頭において検査を進め，重複癌についても見逃さないよう十分な検査を行った上で治療法を選択すべきである．また，術後のfollow upにおいても，異時性多発癌および重複癌の発生時期には特徴的なことはなく，UADTの長期的な観察が重要であると考えられる．

文 献

- 1) 日本食道疾患研究会：食道癌取り扱い規約．第9版．金原出版，東京，1999
- 2) 幕内博康，田仲 曜，島田英雄ほか：食道癌と重複腫瘍．癌の臨 24：1 7, 1997
- 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) 溝淵俊二，加藤抱一，日月祐司ほか：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) 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

食道表在癌の内視鏡診断 . 胃と腸 30 : 1021

7) 幕内博康, 町村貴郎, 島田英雄ほか : 表層拡大型

1032, 1995

A Clinical Study of Multiple Carcinoma of the Esophagus

Seiji Mega, Masao Hosokawa, Takaya Kusumi, Tatsuya Abe, Masanobu Kusano,
Yasunobu Nishida and Masahiro Fujita*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Keiyuukai Sapporo Hospital

Purpose : We clinicopathologically evaluated multiple carcinoma of the esophagus. Methods : Among 574 patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy or endoscopic mucosal resection(EMR)without preoperative treatment at Keiyuukai Sapporo Hospital between 1995 and 2001, 116 (19.7%) had multiple carcinoma of the esophagus. All such patients underwent esophagectomy with 3 field lymph node resection. Results : Multiple carcinoma of the esophagus is characterized by ① an incidence of pharyngeal malignancy significantly higher in patients with multiple carcinoma ($P < 0.001$); ② a statistically significant difference in overall 5-year survival rate ; ③ no significant difference between groups in the extent of lymph node metastasis or alcohol and smoking index or male-to-female ratio. Secondary lesions were characterized by ① Mucosal cancer in 83.6% ; ② Endoscopic type 0-IIb or 0-IIc lesions in 89.7% ; ③ a maximum lesion length of < 1 cm in 58.8% ; ④ a distance between the main tumor and the secondary lesion of < 3 cm in 73.3%. Conclusions : Multiple and multifocal tumors should be considered in the diagnosis, treatment, and follow-up of cancer of the esophagus.

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

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 627 632, 2004]

Reprint requests : Seiji Mega Second Department of Surgery, School of Medicine, Hokkaido University
N 15, W 7, Kita-ku, Sapporo, 060 8638 JAPAN