

症例報告

転移リンパ節で非小細胞型未分化癌への脱分化を認めた 食道高分化型扁平上皮癌

和歌山県立医科大学第2外科, 同 臨床検査医学*

早田 啓治 岩橋 誠 中村 公紀 中森 幹人
中谷 佳弘 石田興一郎 中 禎二 飯田 武
森 一郎* 山上 裕機

症例は64歳の男性で、嚥下困難を主訴に当科を受診した。術前診断は胸部下部食道癌で生検では keratin pearl 形成を伴う扁平上皮癌と診断された。右開胸開腹食道重全摘、3領域リンパ節郭清を施行した。病理組織学的検査では原発巣は高分化型扁平上皮癌であり、リンパ節は#3, #7, #106recR, L, #101R, L, #104R, Lで転移陽性であった。胸腹部転移リンパ節は中分化型扁平上皮癌であり、頸部転移リンパ節は低分化型扁平上皮癌と非小細胞型未分化癌が混在していた。また、頸部転移リンパ節の免疫組織学的検査では AE1/3, EMA は陽性, chromogranin A, synaptophysin, NSE, vimentin はいずれも陰性であることから上皮細胞由来と考えられた。食道非小細胞型未分化癌は非常にまれであり、本例はその発生において扁平上皮癌の脱分化が関与することを示唆する極めて興味深い症例である。

はじめに

食道癌はそのほとんどは扁平上皮癌であり、食道原発の未分化癌は食道癌全体の0.05~7.6%¹⁾²⁾と比較的まれな疾患である。さらに、食道原発未分化癌の本邦報告例のほとんどは小細胞型であり、非小細胞型は現在までの本邦報告例は17例と非常にまれである。今回、我々は原発巣が分化型扁平上皮癌でリンパ節転移部位でのみ未分化癌(非小細胞型)への脱分化を認めた極めて興味深い症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：64歳、男性

主訴：嚥下困難

既往歴：特記事項なし。

家族歴：祖父、弟に食道癌。

現病歴：2か月前より、食物嚥下時のつかえ感が出現した。近医にて上部消化管内視鏡検査を施

行され、下部食道に狭窄を認めたため、当科に紹介された。

入院時現症：頸部リンパ節触知せず。ほか、特記事項はなかった。

入院時検査成績：Hb12.9g/dlと軽度貧血を認めたが、その他の一般検血、生化学検査に異常なく、squamous cell carcinoma (SCC), cytokeratin fragment (CYFRA), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA19-9)もすべて正常範囲内であった。

食道X線検査所見：下部食道から腹部食道にかけて約5cmのほぼ全周性の狭窄を認め、胃へのバリウムの流出は不良であった (Fig. 1a)。

上部消化管内視鏡検査：門歯より38cmの食道に腫瘍による全周性の狭窄あり、狭窄部より肛門側へのスコープの挿入は不可能であった。腫瘍は易出血性であり、ルゴールにて不染となった (Fig. 1b)。同部位からの生検では keratin pearl 形成を伴う扁平上皮癌を認めた。

頸胸腹部造影CT：下部食道の腫瘍は著明な食道壁の肥厚として描出したが、周囲臓器への明ら

<2005年10月19日受理>別刷請求先：岩橋 誠
〒641-8510 和歌山市紀三井寺811-1 和歌山県立医科大学第2外科

Fig. 1 a : Upper gastrointestinal radiography showed the stenosis at the lower thoracic esophagus (arrow), and passage of barium was extremely poor. b : Upper gastrointestinal endoscopy revealed the severe stenosis due to the tumor, and the scope could not pass through the tumor lesion. c : Chest CT scan showed that the tumor was recognized at the lower thoracic esophagus (arrow), and did not invade into the other organs. Swollen lymph nodes were not recognized at all.

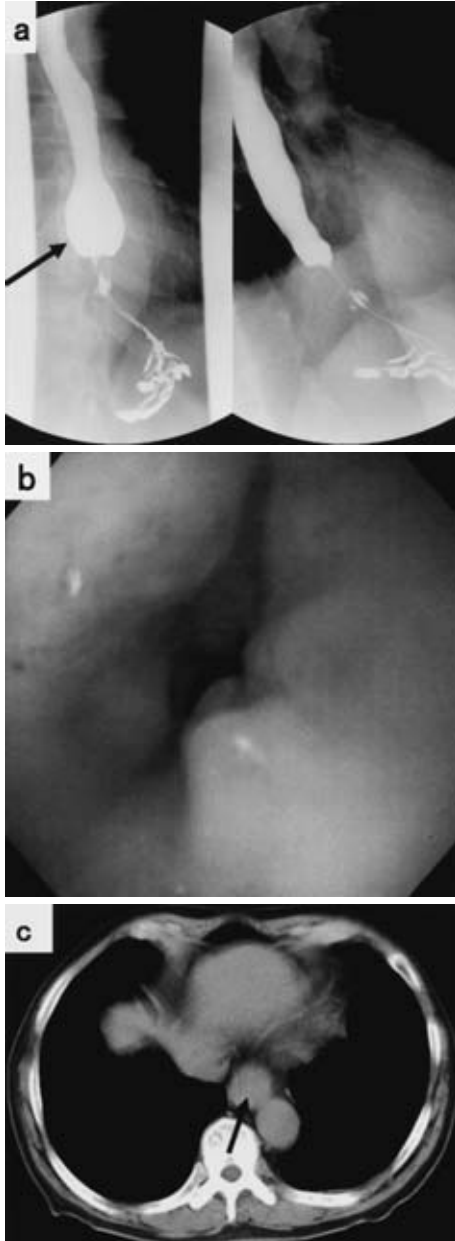


Fig. 2 Macroscopic findings of surgical specimen showed that type 5 tumor was located at the lower thoracic esophagus and the tumor size was 4cm (arrow).



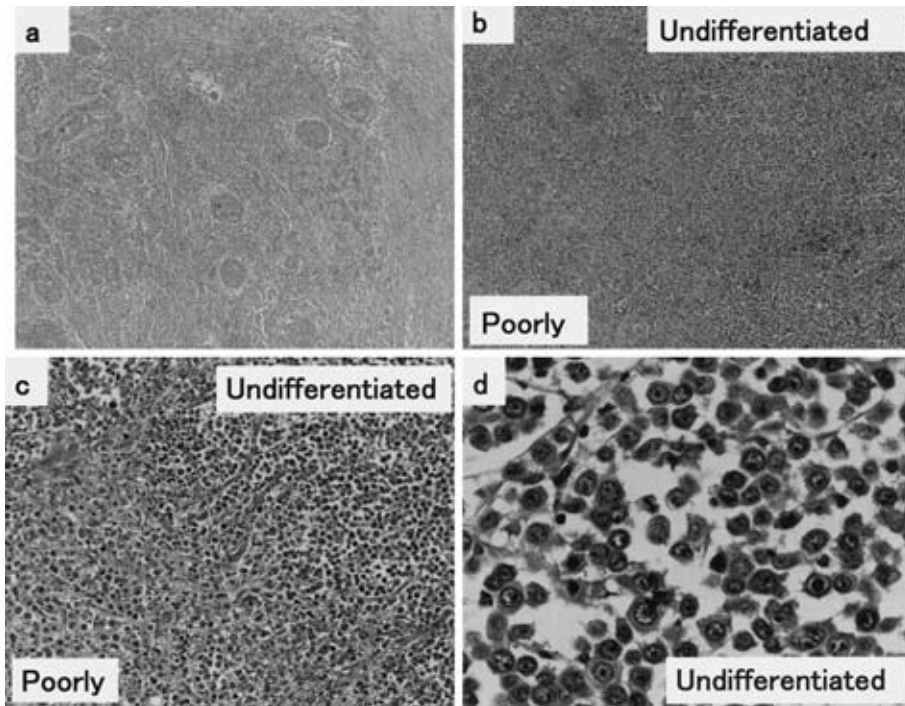
かな浸潤は認めなかった。その他、リンパ節の腫大、遠隔転移を疑う所見はなかった。また、肺、甲状腺にも異常を認めなかった (**Fig. 1c**)。

手術所見：右開胸開腹食道亜全摘、胃噴門側切除、胆摘、3領域リンパ節郭清を施行し、胸骨後経路にて胃管再建を行った。術中所見にて#106R, Lにリンパ節腫大を認め、迅速病理にて転移陽性であった。また、腹部では#3に、頸部では#104Rに明らかなリンパ節腫大を認めた。進行度は、食道癌取扱い規約によると T3, N4, M0, Stage IVaであった。

摘出標本肉眼所見：胸部下部食道に長径40mmの狭窄を主体とする5型の腫瘍を認めた (**Fig. 2**)。

病理組織学的検査所見：食道原発巣の病理組織は well differentiated squamous cell carcinoma, infβ, pT3, ie(-), pIM(-), ly1, v1であった (**Fig. 3a**)。多数切片にて検索したが原発巣に未分化癌の混在は認められなかった。また、リンパ節は#3 (2/8), #7 (1/2), #106recR (4/4), L (1/3), #101R (1/1), L (4/5), #104R (6/7), L (2/12)であり、病理組織学的進行度は pT3, pN4で pStage IVaであった。胸腹部リンパ節転移部 (#3, #7, #106recR, L)では角化傾向、細胞間橋を認め、原発巣より角化傾向弱く中分化癌に相当する状態であったが、頸部リンパ節転移部 (#101R, L, #104R, L)では、はっきりとした角化傾向はなく、細胞間橋をかりうじて認める低

Fig. 3 Microscopic finding showed that well differentiated squamous cell carcinoma with keratin formation was recognized in the primary tumor (a : HE, $\times 40$). Both poorly differentiated squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma were recognized in the lymph node of the neck (b : HE, $\times 40$, c : HE, $\times 100$, d : HE, $\times 400$).



分化扁平上皮癌の部分と細胞がばらばらで細胞間橋は全くなく、また粘液産生や腺腔形成など扁平上皮や腺細胞への分化が認められない未分化癌の部分とが混在していた (Fig. 3b, c)。また、未分化な腫瘍細胞はロゼット形成など神経内分泌系細胞への分化傾向なく、中型の核を有していることから非小細胞型未分化癌と診断した (Fig. 3d)。免疫組織学的には AE1/3, epithelial membranous antigen (EMA) は陽性で、chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase (NSE), vimentin はいずれも陰性であることから上皮細胞由来と考えられ、非小細胞型未分化癌を示唆する所見であった (Fig. 4a~f)。

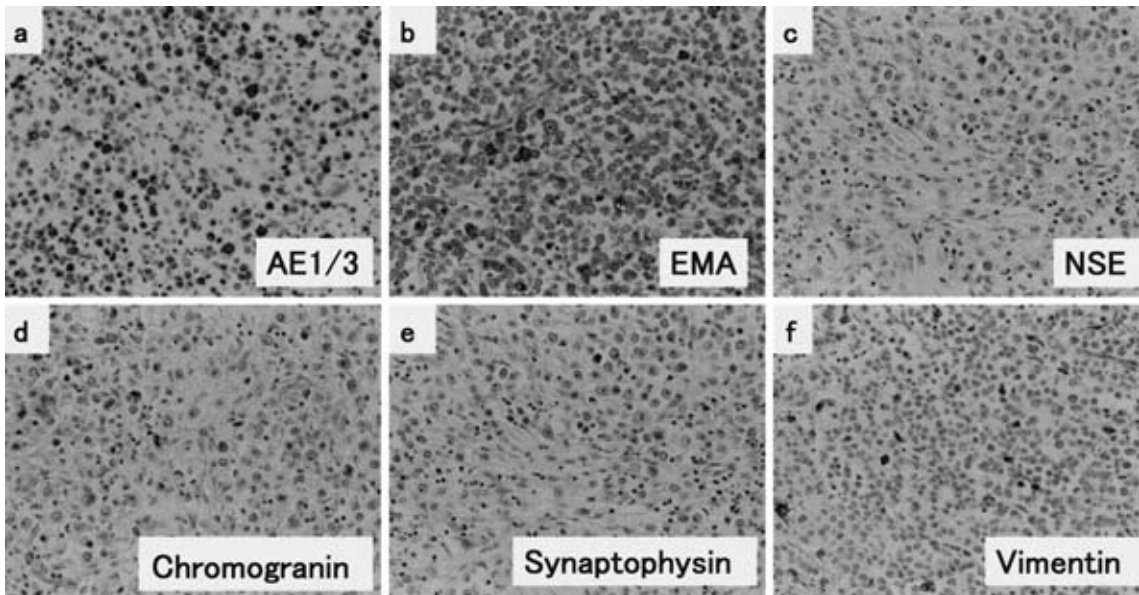
術後経過：術後一過性の嘔声を認めたがその他は特に問題なく、術後化学補助療法として術後 28 日目からシスプラチン (以下, CDDP) 80mg/m² (day1), 5-FU800mg/m² (day1~5) の regimen

で 2 コースの全身化学療法を施行した。術後 4 か月目に両側側頸部に硬い有痛性リンパ節腫大を認めるようになったため、頸部リンパ節生検 (#102 midR, #100spFL) を施行した。病理学組織的には低分化型扁平上皮癌、未分化癌であり、前回手術時で頸部リンパ節転移部に認めるものと同様の形態をとっていた。Histoculture drug response assay (HDRA) 法による抗癌剤感受性試験を施行し、抑制率が 5-FU 61.1%, CDDP 30.1%, タキソテール (TXT) 53.7% であったため、フトラフル系および TXT 中心の化学療法施行予定である。

考 察

食道未分化癌 (undifferentiated carcinoma) は角化傾向、細胞間橋、粘液産生、腺管形成など組織学的に扁平上皮や腺細胞への分化傾向の見られないものと定義され、食道癌取扱い規約³⁾では小細

Fig. 4 Immunohistochemical examination of the metastatic lymph nodes of the neck showed that AE1/3 and EMA were positive, and that NSE, chromograninA, synaptophysin, vimentin were negative. (a : AE1/3, b : EMA, c : NSE, d : chromograninA, e : synaptophysin, f : vimentin, ×200)



胞型 (small cell type) と非小細胞型 (non-small cell type) の2つの亜型に分類されている。一方, WHO分類⁴⁾では小細胞癌 (small cell carcinoma) とそれ以外の未分化癌 (undifferentiated carcinoma) と別項に分類されている。小細胞型は肺小細胞癌と類似し, 小型でN/C比高く, 類円形ないし紡錘形の核と乏しい細胞質を有する。細胞境界は不鮮明で, びまん性あるいは充実性に胞巣を形成して増殖する。電子顕微鏡では神経内分泌顆粒を有することがある。一方, 非小細胞型は中～大型核で, 核質が粗く核形も凹凸不整なものである。

未分化癌は1952年にMckeown⁵⁾の食道燕麦細胞癌 (oat cell carcinoma) によって初めて報告され, その発生頻度は0.05%～7.6%とまれな疾患である。これまでの報告例の多くは小細胞型 (小細胞癌) であり, 本症例で認めた非小細胞型の本邦報告例は現在までわずか17例とまれな組織型である (医学中央雑誌: 1983～2005年5月, 会議録除く。キーワード: 食道癌, 未分化癌で検索した95例のうち非小細胞癌の記載のある症例を検

索)。また, これまでの報告例では原発巣での扁平上皮癌と未分化癌の混在は報告されているが, 本例のように原発巣が分化型扁平上皮癌でリンパ節転移部でのみ非小細胞型未分化癌への脱分化を認めた症例は文献的に例がない。未分化癌の組織学的発生については諸説があり, 食道扁平上皮の基底部に存在するneural crest由来の好銀性内分泌細胞であるKultschitzky細胞であるとする説¹⁾, 扁平上皮癌の亜型とする説⁶⁾⁷⁾, 多分化能を有する細胞 (totipotent primitive cell⁸⁾, multipotent stem cell⁹⁾) 由来とする説などが報告されているが, 未分化癌の約50%に他の癌腫成分 (扁平上皮癌, 腺癌など) とが同一腫瘍内に併存することが報告されており²⁾, 多分化能を有する細胞由来とする説が主流となってきている。しかし, これらは小細胞型 (小細胞癌) を中心に論じられており, 非小細胞型に限ると食道扁平上皮由来, 扁平上皮癌の亜型とする報告が多い⁶⁾⁷⁾。また, 免疫組織的には小細胞型ではNSE, synaptophysin, chromogranin A陽性であるのに対し, 非小細胞型はケラチン, EMA陽性²⁾¹⁰⁾である。実際, 本症例では原発

巢では高分化型扁平上皮癌のみで未分化癌の併存は認めず、リンパ節転移部位で分化型から低分化型扁平上皮癌へ、さらに未分化癌へと脱分化を示唆する所見を認めており、非小細胞型未分化癌は扁平上皮癌の脱分化により発生するものと推察される。

食道未分化癌は早期より血行性・リンパ行性転移を来し、遠隔転移のある例が多く、平均生存期間は6か月で、1年生存率は10%程度と予後不良であるとされている。しかし、これは主に小細胞型についての報告であり、非小細胞型についての予後の検討はほとんどなされていない。これまでの報告例では、2年以上生存しているものが約半数を占めるため小細胞型に比べ予後は良いように考えられる。未分化癌の標準的治療法は確立されておらず、小細胞型ではLawら¹¹⁾は潜在的遠隔転移が多いため、外科的治療の適応は低く、化学療法、放射線療法を行うべきという考えもある。Casasら¹²⁾は199例を検討した結果、遠隔転移のない症例では、手術療法+化学療法、手術療法単独による平均生存期間は前者で20か月、後者で5か月であったと報告し、化学療法の重要性が示唆される。化学療法の内容はCPT-11, VP16, 5-FU, CDDPなど肺小細胞癌で使用される薬剤が使用されることが多い⁶⁾¹³⁾。一方、非小細胞型のこれまでの報告例では化学療法は約半数に施行されており、通常食道扁平上皮癌に対して施行されるCDDP, 5-FUが主に用いられており、白金製剤がKey drugとされている¹⁴⁾。本症例では原発巣は分化型扁平上皮癌で転移リンパ節の一部のみに未分化癌(非小細胞型)を認めたものであるため、通常の食道癌のレジメンに従い、術後化学療法(CDDP+5FU)を行ったが、頸部リンパ節再発を来したため、抗癌剤感受性試験を施行した。結果、CDDPに対する感受性が低いことが明らかとなった。このことは、これまでに補助化学療法として施行したFP療法が無効であったのか、CDDP非感受性細胞が結果的に増幅し、再発に至ったのか明らかではないが、今後非小細胞型未分化癌の化学療法を考えるうえで非常に重要な問題である。

今回、我々は食道原発高分化型扁平上皮癌で転移リンパ節の一部に未分化癌(非小細胞型)を認めた症例を経験した。本症の病理所見は食道非小細胞型未分化癌の発生機序を明らかにするうえで重要な意味を持つと考えられた。また、本例の化学療法の効果、予後について今後の経過の追跡が必要である。

文 献

- 1) Tateishi R, Taniguchi K, Horai T et al : Argrophil cell carcinoma (Apudoma) of the esophagus. A histopathologic entity. *Virchows Arch* **371** : 283—294, 1976
- 2) 幕内博康, 鬼島 宏 : 食道原発未分化癌の診断と治療. *病理と臨* **20** : 479—488, 2002
- 3) 食道疾患研究会 : 臨床病理食道癌取り扱い規約. 第9版. 金原出版, 東京, 2000
- 4) Watanabe H, Jass JR, Sobin LH : World health organization histological typing of esophageal and gastric tumours. Second edition. Springer-Verlag, Berlin, 1990
- 5) McKeown F : Oat cell carcinoma of the esophagus. *J Pathol Bacteriol* **64** : 889—891, 1952
- 6) Sato T, Mukai M, Ando N et al : Small cell carcinoma (non-oat cell type) of concomitant with invasive squamous cell carcinoma and carcinoma in situ. A case report. *Cancer* **57** : 328—332, 1986
- 7) Kishida H, Sademoto Y, Ushigome S et al : Non-oat cell small carcinoma of the esophagus. Report of a case with ultrastructural observation. *Acta pathol Jpn* **33** : 403—413, 1983
- 8) Ho KJ, Herrera GA, Jones JM et al : Small cell carcinoma of the esophagus. Evidence for unified histogenesis. *Hum Pathol* **15** : 460—468, 1984
- 9) Mori M, Matsumura A, Adachi Y et al : Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* **60** : 564, 1989
- 10) 竹村雅至, 東野正幸, 大杉治司ほか : 食道未分化癌の臨床病理的および免疫組織化学的検討. *日消外会誌* **30** : 694—699, 1997
- 11) Law SY, Fok M, Lam KY et al : Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* **73** : 2894—2899, 1994
- 12) Casas F, Ferrer F, Farrus B et al : Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* **80** : 1366—1372, 1997
- 13) 小村泰夫, 上村直実, 岡本志朗ほか : 塩酸イリノテカンを用いた化学療法を施行した食道小細胞型未分化癌の1例. *日消病会誌* **98** : 25—30, 2001
- 14) 齋藤 心, 細谷好則, 荒井 渉ほか : 食道原発非小細胞型未分化癌の1例. *日消外会誌* **38** : 19—24, 2005

Well Differentiated Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus Showing Dedifferentiation to Undifferentiated Carcinoma at Metastatic Lymph Nodes

Keiji Hayata, Makoto Iwahashi, Masaki Nakamura, Mikihiro Nakamori,
Yoshihiro Nakatani, Koichiro Ishida, Teiji Naka, Takeshi Iida,
Ichiro Mori* and Hiroki Yamaue

Second Department of Surgery and Division of Pathology, Department of Laboratory Medicine*,
Wakayama Medical University, School of Medicine

A 64-year-old man admitted for dysphagia was found in gastrointestinal endoscopy to have circular stenosis due to esophageal carcinoma, with biopsy squamous cell carcinoma with keratin pearl formation, necessitating subtotal esophagectomy and 3-field lymph node dissection. Pathological examination showed well-differentiated squamous cell carcinoma (SCC) at the primary lesion with lymph node metastasis (#3, #7, #106recR, L, #101R, L, #104R, L). Poorly differentiated SCC and undifferentiated non-small-cell carcinoma were mixed in metastatic lymph nodes of the neck. Tumor cells of this type were confirmed to be derived from epithelial cells because immunohistochemical staining findings were positive for AE1/3 and EMA but negative for chromogranin A, synaptophysin, NSE, and vimentin. Undifferentiated non-small-cell carcinoma may result from dedifferentiation of squamous cell carcinoma.

Key words : esophageal cancer, non-small-cell type, undifferentiated carcinoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 283—288, 2006]

Reprint requests : Makoto Iwahashi Second Department of Surgery, Wakayama Medical University, School of Medicine
811-1 Kimiidera, Wakayama, 641-8510 JAPAN

Accepted : October 19, 2005