

症例報告

食道扁平上皮癌の放射線化学療法後、同部位に発生した “いわゆる癌肉腫”の1例

国立病院機構金沢医療センター外科, 同 臨床検査部*

佐々木省三 黒阪 慶幸 船木康二郎 道輪 良男
竹川 茂 桐山 正人 川島 篤弘* 小島 靖彦

患者は89歳の女性で、食後のつかえ感を主訴に近医を受診し、食道腫瘍を指摘され当科に紹介となった。生検を含む精査にてLt, 1pl, T2, N1, M0, IM0, Stage IIの食道扁平上皮癌と診断した。手術適応と考えたが同意が得られず、放射線化学療法(54Gy+low dose FP)を施行した。内視鏡検査所見上、腫瘍による隆起は消失したが組織学的判定はGrade2であり奏効度はPRと判定した。12か月後の内視鏡検査で腫瘍の増大を認め、組織学的に食道癌肉腫と診断された。肝、肺転移にて治療開始より14か月後に永眠され病理解剖を行った。原発巣は“いわゆる癌肉腫”であり、転移巣はすべて扁平上皮癌であった。本症例においては放射線化学療法後に扁平上皮癌細胞がmetaplasiaを起こして紡錘形化し、“いわゆる癌肉腫”になったものと推察された。

はじめに

食道癌肉腫の発生頻度は食道悪性腫瘍の1%以下といわれ、比較的まれな疾患である¹⁾。今回、我々は初回診断時に食道扁平上皮癌と診断され放射線化学療法にてPRが得られた後、同部位に食道癌肉腫の再発を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：89歳、女性

主訴：食後のつかえ感

既往歴：68歳、83歳時に左大腿骨骨折手術

現病歴：平成16年3月に食後のつかえ感を自覚した。近医で内視鏡検査を受け、食道腫瘍を指摘されたため当科に紹介となった。

嗜好歴：喫煙、飲酒ともになし。

身体所見：胸部、腹部ともに異常所見は認めなかった。

入院時検査所見：RBC $3.6 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 9.8g/dlと貧血を認めた。Naが133mEq/lと軽度低下、

BUNが28.6mg/dlと軽度上昇を示した。腫瘍マーカーはCEAが3.4ng/ml, squamous cell carcinoma antigen (SCC)が1.6ng/ml, cytokeratin fragment (CYFRA)が0.7ng/mlといずれも正常範囲内であった。

上部消化管造影検査所見：胸部下部食道に食道腫瘍による長径約3.5cmの狭窄を認めた。

上部消化管内視鏡検査所見：ECJの約3cm口側に1型隆起性病変と腫瘍による狭窄があり、その口側にびらん状の病変を認めた(Fig. 1A)。ルゴール撒布にてskip lesionは認めず、腫瘍の生検組織検査所見は中分化型扁平上皮癌であった(Fig. 1B)。

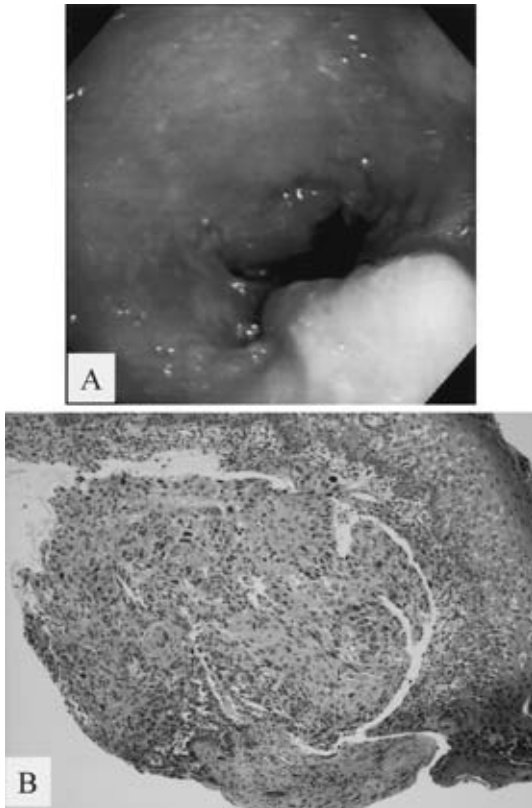
造影CT像：下部食道には腫瘍による壁肥厚を認めたが、周囲臓器への浸潤は認めなかった。胃小彎リンパ節が長径2cmと腫大しており転移と診断した(Fig. 2A)。肝臓、肺への転移は認めなかった。

MRI像：CT所見と同様、腫瘍の周囲臓器への浸潤は認めず、胃小彎リンパ節腫脹を認めた。

以上より、Lt, 1pl, T2, N1, M0, IM0, Stage II²⁾の食道扁平上皮癌と診断した。

<2006年7月26日受理>別刷請求先：佐々木省三
〒926-8605 七尾市富岡町94 恵寿総合病院消化器外科

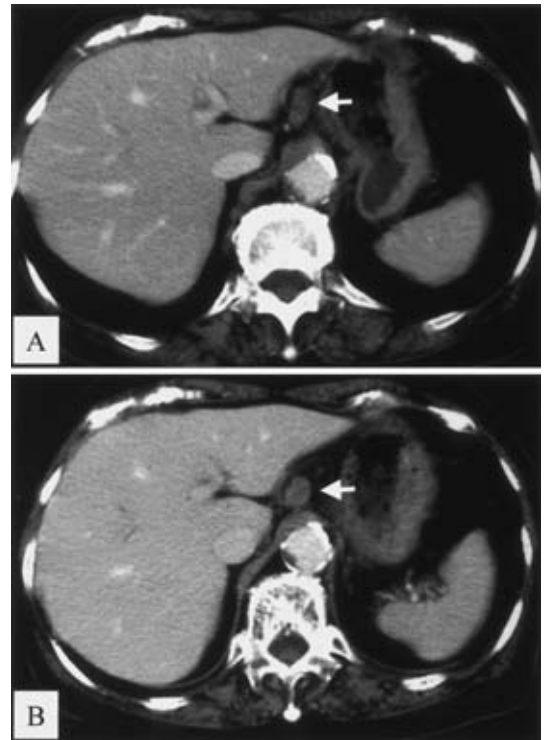
Fig. 1 Upper gastrointestinal endoscopy revealed type 1 tumor in the lower thoracic esophagus (A). Biopsy specimen showed moderately differentiated squamous cell carcinoma (B : HE, $\times 40$).



治療：手術を考慮したが、高齢を理由に同意が得られず放射線化学療法を施行した。放射線治療は1日1.8Gyを30回行い、計54Gy照射した。同時にシスプラチン5mgを静注、5-FU 250mgを24時間持続点滴にて5投2休で計25回投与した。なお、放射線照射野に胃小彎のリンパ節は含まなかった。

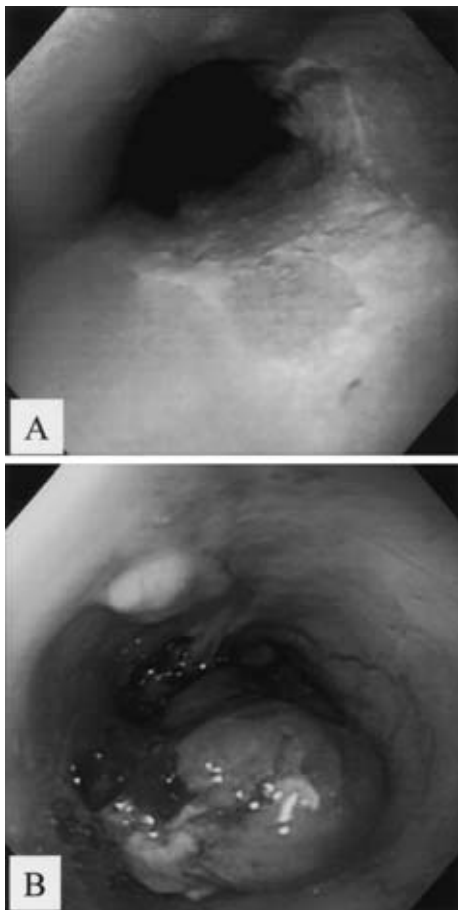
経過：放射線化学療法終了後の上部消化管内視鏡検査では、食道の隆起は消失し、病変部は白色びらんとして同定された(Fig. 3A)。内視鏡による奏効度判定はPartial Response(以下、PRと略記)とした。同部位の生検組織検査では、かろうじてviableな細胞が認められ、病理組織学的判定基準²⁾はGrade2と判定された。しかし、胃小彎リンパ節

Fig. 2 Enhanced CT showed the swelling of the right lymph node of cardia (A). After radiochemotherapy, the right lymph node of cardia did not reduce (B).



に関しては、CT上明らかな縮小はみられなかった(Fig. 2B)。5か月後の内視鏡検査では、隆起消失部に1p型腫瘍が認められ、12か月後の内視鏡検査では1p型腫瘍はさらに増大し内腔に突出していた(Fig. 3B)。生検を行うと、HE染色では多形性に富む紡錘形細胞を認め、上皮様細胞も認められた。免疫染色では紡錘形細胞は間葉系マーカーであるvimentinが陽性、筋系マーカーの α -smooth muscle actin(以下、 α -SMAと略記)が軽度陽性、desminがわずかに陽性であり、上皮系マーカーであるCytokeratin 5/6とkeratinは陰性であった。免疫染色で上皮系マーカーは陰性であったが、形態学上の上皮様細胞の存在を考慮して癌肉腫と診断された。外来にてlow dose FP療法を行ったが、縦隔と、噴門から胃小彎のリンパ節転移、多発肝転移、肺転移を認め、転移の進行

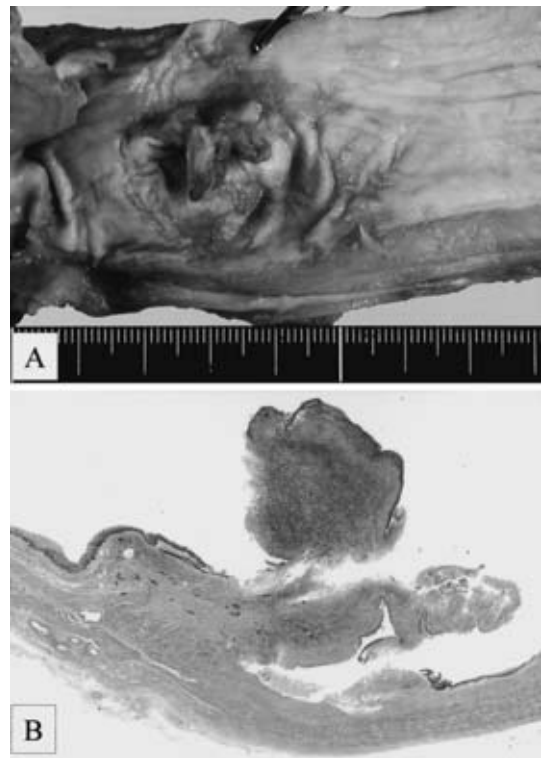
Fig. 3 After radiochemotherapy the tumor almost disappeared (A). Twelve months after chemoradiotherapy type 1p tumor was recurred (B).



により治療開始より14か月後に永眠された。ご家族の同意を得て病理解剖を行った。

病理解剖組織学的検査所見：食道腫瘍原発巣は1p型， 1.8×1.8 cm (Fig. 4A, B)で変性壊死を伴う紡錘形細胞のみから成り (Fig. 5A)，免疫染色にてvimentin (Fig. 6A)， α -SMA (Fig. 6B)に加えて，keratinが陽性 (Fig. 6C)，Cytokeratin 5/6も弱陽性であった (Fig. 6D)。以上から，明らかな上皮性成分と間葉型成分の移行像は認めなかったが，“いわゆる癌肉腫”と診断した。一方で，胃小彎リンパ節，肝臓，肺の転移巣はいずれも角化を伴う扁平上皮癌の転移であり，明らかな肉腫成分は認め

Fig. 4 Macroscopic finding (A) and scanning power view (B) showed the type 1p tumor 1.8cm in diameter.



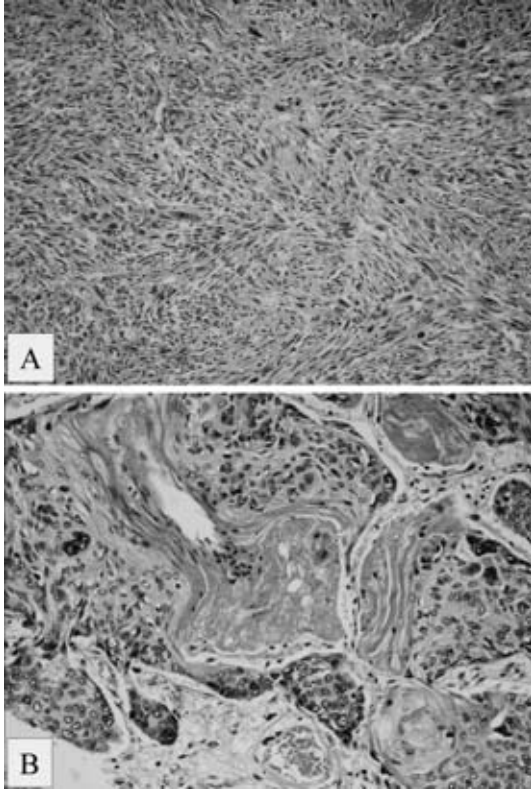
られなかった (Fig. 5B)。

考 察

食道癌肉腫とは上皮性癌腫成分と腫瘍性，あるいは腫瘍類似の像を呈する間葉系成分の両者からなる腫瘍の総称であり²⁾，好発年齢は50～60歳代，8割以上が男性，胸部中部食道に多く肉眼形態は9割がポリープ状の腫瘤である³⁾。癌肉腫はa)いわゆる癌肉腫，b)偽肉腫，c)真性癌肉腫に分類される²⁾。“いわゆる癌肉腫”は扁平上皮癌がmetaplasiaを起こして上皮性を失い紡錘形化したものと考えられており，上皮性部分と間葉系部分との間に移行像がみられること，間葉系細胞に上皮系マーカーの存在が証明されることにより診断されている²⁾。

しかし，板橋ら⁴⁾は食道癌肉腫20例の経験と文献的考察をふまえて，ほとんどの癌肉腫には扁平

Fig. 5 Microscopic finding of HE staining revealed that the esophageal lesion was composed of only the spindle cells (A : HE, $\times 100$) and the metastasized tissue of the lung consisted of squamous cell carcinoma (B : HE, $\times 200$).



上皮癌との移行像が見られること、肉腫像が優勢の部分にも散在性に癌細胞が存在し移行像を認めること、あるいは紡錘形肉腫細胞に vimentin と keratin の両方が陽性である症例があることから、癌肉腫のほとんどが癌取扱い規約²⁾の“いわゆる癌肉腫”に相当し、真性癌肉腫、偽肉腫についてはその存在が疑問視されるとしている。また、その組織発生については上皮一元説であるとしている。

本症例は初回生検時に中分化型扁平上皮癌と診断され放射線化学療法を施行し、原発巣に関しては Complete Response (CR) に近い PR を得ることができた。しかし、同部位に、肉眼的に明らかに初回病変とは異なる lp 型腫瘍が再発した。生

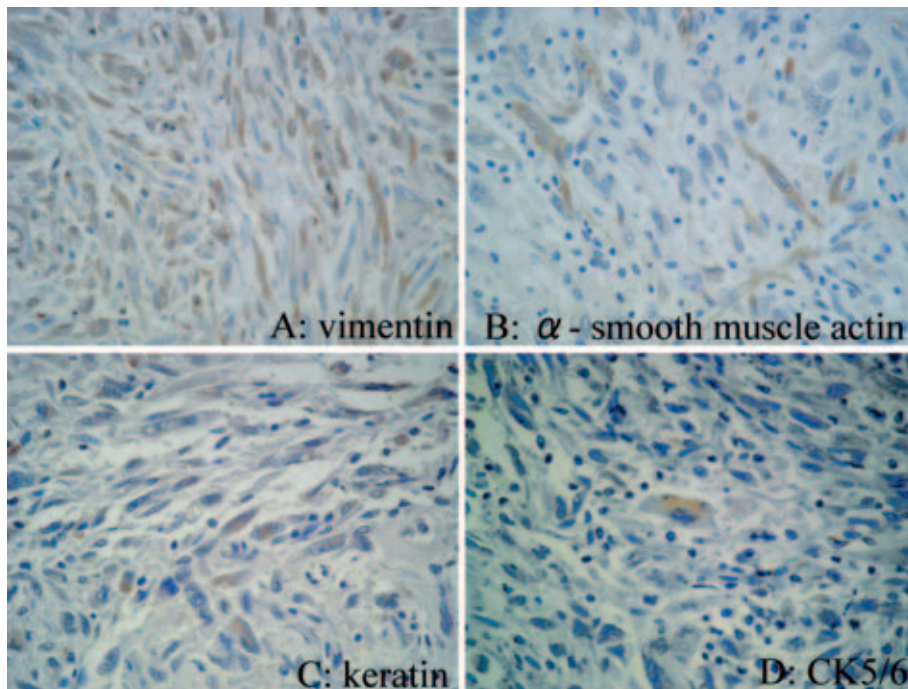
検組織検査、病理解剖の結果、明らかな上皮性成分と間葉型成分の移行像は認めなかったが、紡錘形細胞が間葉系、上皮系両方のマーカーに染まることから“いわゆる癌肉腫”と診断された。放射線化学療法の関与により扁平上皮癌細胞が metaplasia を起こし、紡錘形化したものと推察され、上皮一元説⁴⁾を支持するものであると考えられた。また、Uchiyama ら⁵⁾が食道扁平上皮癌の上皮内進展部から発生した食道癌肉腫を報告しており、これも上皮一元説⁴⁾を支持する症例と考えられた。他方、はじめから微少な癌肉腫が存在し、放射線化学療法後も生存し増殖してきた可能性も考えられる。しかし、放射線化学療法に関してはほとんど報告はないものの、三宅ら⁶⁾が縮小率 94% の症例を報告しており、癌肉腫に対してもある程度の効果があると考えられるため微少な癌肉腫が遺残したと考えるのには疑問が残る。

いずれにしても、扁平上皮癌の放射線療法、放射線化学療法後に癌肉腫が発生したという報告は MEDLINE にて「esophageal carcinosarcoma」をキーワードとして、医学中央雑誌にて「食道癌肉腫」、「放射線化学（化学放射線）療法」、「放射線療法」をキーワードとして検索した 1983 年～2006 年の文献検索ではみられず、食道癌肉腫の発生を考えるうえで興味深い症例である。

放射線療法後、その照射野に悪性腫瘍が発生することはよく知られている。肉腫に関しては、その発生率は 0.03%～0.8% と低いが⁷⁾、食道に関しても食道扁平上皮癌に対する放射線療法の 9 年後に扁平上皮癌とは異なる部位に肉腫が発生した報告が認められており⁸⁾、発生頻度は低いものの、放射線療法が肉腫発生に関与している可能性が示唆される。また、肉腫発生までには平均 12 年を要しており⁷⁾、本症例は扁平上皮癌と同一部位にわずかに 1 年後に癌肉腫の発生を認めたことから、新たに発生したものではなく、扁平上皮癌細胞が metaplasia したと考えてよいものと思われた。

癌肉腫診断における問題点は多く指摘されており、今回診断の決め手となった免疫染色に関しても、明らかに上皮由来といえる肉腫様成分がサイトケラチンなどの上皮性マーカーに染まらないこ

Fig. 6 In the immunohistochemical examination, positive staining of the markers of stromal cells, vimentin (A: $\times 200$) and α -smooth muscle actin (B: $\times 200$) were detected. Staining of the markers of epithelial cells, keratin (C: $\times 200$) and CK5/6 (D: $\times 200$) were also positive.



とがあり、また vimentin が未分化・低分化癌で陽性になることがあるといわれている³⁾。現時点では癌肉腫はまとめて扱い、特徴的所見を付記するのがよいと考えられる³⁾。

本症例は病理解剖組織所見から、原発巣は紡錘形細胞のみから成り、転移巣は扁平上皮癌のみから成っており、新たに発育した“いわゆる癌肉腫”が転移したものではなかった。癌肉腫成分の発育は早く、癌肉腫成分が転移組織に認められる症例では、急激な進行、再燃が報告されている⁹⁾。逆に、癌肉腫成分が急速に増大することで、早期に通過障害などの症状が出現し深達度が浅いうちに発見される可能性も考えられ、局所での増大の早さは予後に関連しないとの考えもあるが¹⁰⁾、治療の際にはその成長速度を考慮すべきである。

食道癌肉腫の診断時壁深達度はSMまでが70～80%と多く¹⁾、そのために標準治療は食道切除とリンパ節郭清とされている。結果として、比

較的リンパ節転移は多いが、深達度別の予後では扁平上皮癌と比べて大きな差はない¹¹⁾。ただし、進行癌では治療切除後でも比較的早期に再燃する例もみられる¹²⁾。本例では放射線化学療法後に再燃を来し、その後は外来にて low dose FP 療法を行ったが、治療効果はなく14か月後に死亡した。三宅ら⁶⁾の放射線化学療法有効例の報告があるものの、癌肉腫では手術を含めた集学的加療の確立が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 市川和人, 曾我俊彦, 村田哲也ほか: 食道癌肉腫の1例 本邦147報告例の臨床病理学的検討. 三重医 37: 485—489, 1993
- 2) 日本食道疾患研究会編: 臨床・病理. 食道癌取り扱い規約. 第9版. 金原出版, 東京, 1999
- 3) 大倉康男: 食道原発癌肉腫の臨床と病理—その細分類の問題点. 病理と臨 20: 489—495, 2002
- 4) 板橋正幸, 王 卓, 廣田映五ほか: 食道の“癌肉腫”の病理学的所見と組織発生. 病理と臨 14: 1125—1131, 1996

- 5) Uchiyama S, Imai S, Hoshino A et al : Rapid-growing carcinosarcoma of the esophagus arising from intraepithelial squamous cell carcinoma : report of a case. *Surg Today* **30** : 173—176, 2000
- 6) 三宅基隆, 丸田 力, 神山久信ほか : 放射線化学療法が有効であった食道癌肉腫の1例. *癌の臨* **49** : 127—131, 2003
- 7) Mark RJ, Poen J, Tran LM et al : Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature. *Cancer* **73** : 2653—2662, 1994
- 8) Miller PR, Jackson SL, Pineau BC et al : Radiation-induced gastrointestinal stromal sarcoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* **70** : 660—662, 2000
- 9) 岸本弘之, 斎藤博昭, 堅野国幸ほか : 食道のいわゆる癌肉腫の1例. *外科* **64** : 713—716, 2002
- 10) 高林直記, 風間伸介, 小助川雅巳ほか : 急速に増大し大部分が壊死していた食道の“いわゆる癌肉腫”の1例. *癌の臨* **50** : 315—319, 2004
- 11) Iyomasa S, Kato H, Tachimori Y et al : Carcinosarcoma of the esophagus : a twenty-case study. *Jpn J Clin Oncol* **20** : 99—106, 1990
- 12) 岡崎 靖, 宮崎信一, 青木泰斗ほか : 食道のいわゆる癌肉腫の1例. *胃と腸* **40** : 389—392, 2005

A Case of Esophageal So-called Carcinosarcoma, which Proliferated after Radiochemotherapy Against Squamous Cell Carcinoma

Shozo Sasaki, Yoshiyuki Kurosaka, Kohziro Funaki, Yoshio Michiwa,

Shigeru Takegawa, Masato Kiriya, Atsuhiko Kawashima* and Yasuhiko Kojima

Department of Surgery and Department of Clinical Laboratory*, Kanazawa Medical Center

A 89-year-old woman undergoing fibroptic esophagoscopy elsewhere for dysphagia was found to have an esophageal tumor and was referred to our hospital. Upper gastrointestinal endoscopy showed a type 1 esophageal tumor about 3cm in diameter in the lower thoracic esophagus pathologically diagnosed as moderately differentiated squamous cell carcinoma from the biopsy specimen. CT and MRI showed metastasis in the right lymph node of cardia. Although we advised an esophagectomy, she did not agree to it due to her high age, so we treated her with radiochemotherapy. She underwent radiotherapy (54Gy) and chemotherapy (cisplatin and 5-FU) concurrently. It was effective and the tumor almost disappeared and the biopsy specimen showed few viable cells. After 12 months, the tumor recurred and the pathological diagnosis was so-called carcinosarcoma. She died 14 months after treatment and pathological autopsy showed the tumor of the esophagus to be so-called carcinosarcoma, but metastasized tissue consisted of squamous cell carcinoma and did not have a sarcoma component. We concluded that metaplastic change of squamous carcinoma cells into spindle cells, occurred due to radiochemotherapy and the tumor recurred as so-called carcinosarcoma.

Key words : carcinosarcoma, esophageal carcinoma, radiochemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 253—258, 2007]

Reprint requests : Shozo Sasaki Department of Gastroenterological Surgery, Keiju Medical Center
94 Tomioka-cho, Nanao, 926-8605 JAPAN

Accepted : July 26, 2006