日消外会誌　42（5）：449～454，2009年

原　　著

表在型 Barrett 食道腺癌 11 例の検討

恵佑会札幌病院外科，恵佑会臨床病理学研究所*

松永　明宏　　細川　正夫　　鈴木　康弘　　西田　靖仙
久須美貴哉　　中野　敢友　　田口　　大　　藤田　昌宏*

はじめに：欧米では食道癌の約半数を Barrett 食道由来と考えられる食道癌（以下，Barrett 食道腺癌）が占めるようになってきている．本邦では食道癌の大多数は扁平上皮癌である．しかし，食生活・体格の欧米化に伴い，今後 Barrett 食道腺癌が増えてくることが予想されている．現在のところ，Barrett 食道腺癌の報告例は多いとは言えず，その臨床病理組織学的特徴も明らかにされているとはいえない．**方法**：Barrett 食道腺癌の臨床病理組織学的特徴を明らかにするため，当院にて切除術を施行した表在型 Barrett 食道腺癌 11 例 16 病巣について検討を行った．**結果**：表在型 Barrett 食道腺癌では，通常の食道表在癌（扁平上皮癌）に比べて，女性の割合が多く（27.3% vs 9.1%；p＝0.0415），大酒家が相対的に少ないことが示された．また，癌の多発例が有意に多く認められた（45.5% vs 14.3%；p＝0.0162）．病理組織学的には，主病巣の組織型は 16 例中 14 例が高分化型腺癌と分化型が多く，squamocolumnar junction（SCJ）近傍発生例が 11 例を占めた．癌周囲の Barrett 上皮は特殊円柱上皮型を示すものが 12 例と多かった．**考察**：以上の結果は諸家の報告とおおむね一致したが，扁平上皮癌に比べ女性例が多いことや，大酒家が相対的に少ないことなどはこれまで明言されておらず，さらに症例を重ね検討を進めていきたい．

はじめに

欧米の最近の統計では食道癌の約半数を腺癌が占めるようになってきており，その多くが Barrett 食道腺癌であるとされている[1)～3)]．本邦では食道癌の 90% 以上は扁平上皮癌であり，腺癌は 1～2% を占めるに過ぎない[4)～6)]．しかし，食生活・体格の欧米化に伴い，今後 Barrett 食道腺癌が増えてくることが予想されている．現在のところ，Barrett 食道腺癌の報告例は多いとは言えず，1 施設からのまとまった報告例は少ない．今回，我々は表在型 Barrett 食道腺癌切除例 11 例を経験したので，その臨床病理組織学的特徴について若干の文献的考察を加えて報告する．表在癌に対象を絞った理由は，進行癌では癌と Barrett 上皮との関係が水平方向，上下方向ともわかりにくくなる場合が多く，Barrett 上皮由来かどうかの判別が困難なためである．表在型 Barrett 食道腺癌切除例 11 例について，表在型扁平上皮癌切除例との比較を交えながら検討を加え，Barrett 食道腺癌の臨床病理組織学的特徴を明らかにすることを目的とした．

対象と方法

1981 年～2003 年に当院にて切除術を行った食道癌症例 1,794 例のうち，表在型 Barrett 食道腺癌は 11 例，表在型扁平上皮癌は 517 例であった．各臨床病理組織学的因子について，表在型 Barrett 食道腺癌 11 例と表在型扁平上皮癌 517 例とを比較検討した．検討した臨床病理組織学的因子は次のとおりである．年齢，性別，腫瘍径，占居部位，肉眼型，分化度，単発か多発か，深達度，リンパ節転移，術式，飲酒（Alcohol Index），喫煙（Brinkman Index）．肉眼型については，0-I 型および 0-IIa 型を隆起型，0-III 型および 0-IIc 型を陥凹型，

＜2008 年 12 月 17 日受理＞別刷請求先：松永　明宏
〒003-0027　札幌市白石区本通 14 丁目北 1―1　恵佑会札幌病院外科

Table 1　Resected cases of superficial adenocarcinoma arising from the Barrett's esophagus

Age	Gender	Tumor location	Tumor depth	Histological type	Solitary or multiple	Length of Barrett's mucosa	Lymph node metastasis	Surgical treatment	Prognosis
66	M	Ae	pT1b	wel	solitary	10cm	N2	lower esophagectomy	dead of other disease
59	F	Ae	pT1b	wel	solitary	3cm	N0	lower esophagectomy	dead of other disease
65	M	Ae, Lt	pT1a	wel×2	multiple (2)	2.0cm	N0	subtotal esophagectomy	alive
74	M	Lt	pT1a	wel	solitary	6cm	N0	lower esophagectomy	alive
67	M	Lt	pT1b	wel	solitary	3cm	N0	lower esophagectomy	alive
58	F	Ae, Ae	pT1b	wel×2	multiple (2)	3.5cm	N1	subtotal esophagectomy	alive
75	M	Ae, Ae	pT1a	wel×2	multiple (2)	5.0cm	N0	mucosal resection	alive
61	M	Ae, Lt	pT1a	wel×2	multiple (2)	1.3cm	N0	lower esophagectomy	alive
46	M	Lt	pT1b	wel	solitary	3cm	N0	subtotal esophagectomy	alive
64	F	Lt	pT1a	wel	solitary	7cm	N0	subtotal esophagectomy	alive
53	M	Mt, Lt	pT1b	mod, por	multiple (2)	12cm	N0	subtotal esophagectomy	alive

wel：well differentiated adenocarcinoma　mod：moderately differentiated adenocarcinoma　por：poorly differentiated adenocarcinoma

隆起型と陥凹型との混在型および 0-IIb 型を混合型とした．さらに，表在型 Barrett 食道腺癌症例は，背景 Barrett 上皮と癌との関係について組織学的に検討した．なお，Barrett 上皮ならびに Barrett 食道腺癌の診断基準は，食道癌取扱い規約第 10 版にしたがい，内視鏡検査所見あるいは病理組織学的検査所見で，Barrett 粘膜が観察され，Barrett 粘膜内に腺癌が認められることとした．今回，調査した Barrett 上皮長は内視鏡での測定であり，この際，食道胃接合部の判定は，すう壁の消失部位，色調差，下部食道の柵状血管下端などをもって総合的に判定した．

統計学的検定は，両側 t-検定，2×2χ 二乗検定を用いて行い，p 値<0.05 をもって有意とした．

文献検索は，1985 年～2007 年の期間で，キーワード「Barrett 食道癌」「Barrett 食道」に対し，医学中央雑誌および Pub Med を用いて行った．

Alcohol Index，Brinkman Index は以下の計算式で算出した．Alcohol Index：1 日の平均飲酒量に含まれるアルコール含有量 (g) ×飲酒期間 (年) Brinkman Index：1 日の喫煙量（本）×喫煙期間 (年)．

結　果

表在型 Barrett 食道腺癌 11 例の内訳は，年齢 46～75（平均 62.6）歳，男性 8 例，女性 3 例であった．Barrett 上皮長は 1.5～12cm（平均 5.2cm）であり，long segment Barrett esophagus（LSBE）9 例，short segment Barrett esophagus（SSBE）2 例であった．深達度は pT1a が 5 例，pT1b が 6 例であった．リンパ節転移は pT1b 6 例中 2 例（33%）に認められ，pT1a 症例にはみられなかった．主占居部位は，Ae が 6 例，Lt が 5 例であった．食道の切除範囲は癌病巣を含め，原則として Barrett 食道はすべて切除する方針とした．術式は 8 例が下部食道・噴門部胃切除，2 例が食道亜全摘・噴門部胃切除，1 例は粘膜切除であった．多発例を 5 例に認め，それぞれ 2 病巣を有していた．これらを含め 11 例 16 病変を検討対象病変とした．腫瘍の肉眼型は陥凹型 3 例，隆起型 4 例，混合型 9 例．腫瘍径は 0～2.0cm 7 例，2.0～4.0cm 8 例，4.0cm～ 1 例（平均 2.1cm）であった．組織型は 14 例（87.5%）が高分化型腺癌であり，高い分化度を示す傾向がみられた（**Table 1**）．

一方，対象群となる表在型扁平上皮癌 517 例は，年齢 47～83（平均 63.7）歳，男性 470 例，女性 47 例であった．深達度は pT1a が 200 例，pT1b が 317 例であった．リンパ節転移は pT1a 200 例中 8 例（4.0%），pT1b 317 例中 112 例（35.3%）に認め

Table 2 Clinicopathological parameters of superficial Barrett's adenocarcinoma and esophageal superficial SCC

	Barrett's adenocarcinoma	SCC	P-value
Median age（year）	62.6±8.1	63.7±8.4	0.656
Male/Female（male ratio, %）	8/3（72.7%）	470/47（90.9%）	0.042＊
Brinkman Index ≧ 600	4/11（36.4%）	259/454（57.0%）	0.289
Alcohol Index ≧ 1,000	2/11（18.2%）	345/465（74.2%）	＜ 0.001＊
Lymph node metastasis（pT1b）	2/6（33.3%）	112/317（35.3%）	0.818
Multiple carcinomas	5/11（45.5%）	52/363（14.3%）	0.016＊

＊statisticaly sugnificant（p-value ＜ 0.05）

Table 3 Histological type of esophageal carcinoma

	Total cases	SCC	Adenocarcinoma	Barrett's adenocarcinoma
Our Hospital ＊	2,521	2,448（97.1%）	36（ 1.4%）	17（0.7%）
Japanese data ＊＊	1,883	1,702（90.4%）	29（ 1.5%）	9（0.5%）
USA data ＊＊＊	5,256	2,617（56.0%）	2,013（43.1%）	unknown

＊ Resected cases in our hospital（1981－2003）
＊＊ Japanese Society for Esophageal Disease：Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan[6]
＊＊＊ Daly JM et al：National cancer Data Base report on esophageal carcinoma[3]

られた．主占居部位は，Ae 21 例，Lt 92 例，Mt 342 例，Ut 58 例，Ce 4 例であった．

腫瘍の肉眼型は陥凹型 255 例，隆起型 50 例，混合型 212 例．腫瘍径は 0～2.0cm 134 例，2.0～4.0 cm 269 例，4.0cm～ 114 例であった．組織型は，高分化型 147 例，中分化型 352 例，低分化型 18 例であった．なお，多発率については，1997 年食道色素研究会全国集計データと比較検討した．

上記 2 群を比較すると，男女比，Alcohol index，多発率において 2 群間に有意差がみられた．すなわち，表在型 Barrett 食道腺癌では女性例が多く（27.3% vs 9.1%；p＝0.0415），多発癌（病巣 2 個が 5 例）が多かった（45.5% vs 14.3%；p＝0.0162）．Alcohol index については，表在型扁平上皮癌の 74.1% が 1,000 以上であったのに対し，表在型 Barrett 食道腺癌では 1,000 以上は 18.2% にすぎなかった（p＝0.000152）．年齢，リンパ節転移率，腫瘍径においては有意差を認めなかった（**Table 2**）．

背景 Barrett 上皮のどこに食道腺癌が発生したかを調べたところ，扁平上皮円柱上皮境界領域（squamocolumnar junction；以下，SCJ）に発生した例が 16 病巣中 11 病巣を占めた．5 病巣は SCJ から 3cm 以内の円柱上皮内に発生していた．

また，癌周囲の Barrett 上皮は特殊円柱上皮型 12 例，移行型 2 例，胃底腺型 2 例であり，特殊円柱上皮型を示すものが多かった（75%）．

考　察

本邦では食道癌の 90% 以上が扁平上皮癌であり，腺癌は数%に過ぎない．一方，欧米では食道癌の約半数を腺癌が占めるようになってきている（**Table 3**）．我々は，1981 年～2003 年の 23 年間に，11 例の表在型 Barrett 食道癌を切除したが，このうち 9 例が最近 10 年間の症例であった．食道癌切除総数に占める表在型 Barrett 食道腺癌切除例の割合は，1984 年～1993 年が 0.34%（2/589），1994 年～2003 年が 0.77%（9/1166）で，増加傾向にあるようにみえるが統計学的に有意差はなかった（p＝0.28）．食道腺癌の発生母地としては，固有食道腺，食道噴門腺，異所性胃粘膜島，胎生期上皮の遺残，Barrett 上皮などが挙げられるが Barrett 上皮の占める割合が最も多いとされている．一方，Barrett 食道における腺癌の発生頻度は報告によって差があり，数%～40% とされているが，全体的には 8% 前後の報告が多い[7]．臨床上，Barrett 食道腺癌の条件としては，Barrett 上皮に囲まれている（definite case），Barrett 上皮に接している（indefinite case）が必要とされる．今回，検討した

11 例 16 病巣では，5 病巣が definite case，11 病巣が indifinite case であった．

Barrett 食道腺癌は扁平上皮癌に比べやや発症年齢が若いという報告もある[8]．しかしながら，自験例では表在型 Barrett 食道腺癌の切除時年齢は 46～75 歳（平均 62.6 歳）であり，表在型扁平上皮癌の 47～83 歳（平均 63.7 歳）との間に有意差はみられなかった．

男女比については扁平上皮癌と同様男性に多いことが報告されている[9]．自験例でも 11 例中 8 例が男性であった．しかしながら，女性の比率は表在型 Barrett 腺癌 27%，表在型扁平上皮癌 9.1% であり，有意差が認められた（p＝0.0415）．表在型扁平上皮癌に比較して Barrett 食道腺癌に女性が多いとの報告は今回検索した範囲内ではみられなかった．自験例の女性 3 例は，いずれも BMI 25% 以上の肥満例であり，このことが逆流性食道炎，Barrett 食道，Barrett 食道腺癌の発生に関与した可能性がある．

組織型（分化度）では 14 病巣（87.5%）が高分化型であり，高い分化度を示す傾向がみられた．これは諸家の報告と一致した．また，11 例中 5 例（45.5%）が多発癌であった．富松ら[10]も，Barrett 食道腺癌の多発傾向を指摘している．また，癌の周囲に adenomatous dysplasia が高頻度に観察されることも数多く報告されている．なお，severe dysplasia と carcinoma との鑑別は困難を要し，本邦と欧米との間では診断基準の違いもみられる[11]．

Barrett 食道癌の主占居部位は下部食道（Ae，Lt）が多く，自験例でも Ae が 6 例，Lt が 5 例であった．Barrett 食道腺癌の進展形式，リンパ節転移は，扁平上皮癌の場合と大差ないとされている[12]．当院の食道癌の手術方針では，Lt 症例で病変が Lt の 1/2 より口側になく，かつ術前診断で上縦隔にリンパ節転移のないもの，および Ae 症例は頸部郭清を省いている．この方針に従い内視鏡的粘膜切除の 1 例を除いて 2 領域郭清としたが，今回対象症例では現在まで転移・再発は認められず，この治療方針は妥当であると思われた．

病理組織学的検査結果では，pT1b 6 例中 2 例（33.3%）にリンパ節転移を認めた．このうち，1 例は Ae 症例で，#1 と #111 に転移を認めた．もう 1 例も Ae 症例で #1 に転移を認めた．表在型扁平上皮癌 pT1b でのリンパ節陽性率は 35.3%（112/317）であり，Barrett 表在癌との間に有意差はみられなかった．

Barrett 上皮は組織学的に，特殊円柱上皮型，胃底腺型，移行型の 3 型に分けられる．癌の周囲には特殊円柱上皮型が多いとされ，これが metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence の根拠の一つとされている．自験例でも 16 病巣中 12 病巣の背景 Barrett 上皮が特殊円柱上皮型であった．また，特殊円柱上皮を背景にした表在型 Barrett 腺癌はすべて高分化型であり，上記癌化理論を支持する結果となった．

表在型 Barrett 腺癌の Barrett 上皮内における存在位置では，扁平上皮円柱上皮境界領域（SCJ）に発生した例が 16 病巣中 11 病巣を占めた．Kato ら[13]は，Barrett 上皮として歴史が浅い口側粘膜に癌が好発する現象を，波打ち際現象 seashore phenomenon と呼んで報告している．自験例でもこの傾向がみられた．なお，SCJ から離れた肛門側 Barrett 上皮内に発生した 5 病巣のうち 4 病巣は，背景が特殊円柱上皮であり，すべて分化型腺癌であった．

Alcohol Index について，表在型扁平上皮癌の 74.1% が 1,000 以上であったのに対し，表在型 Barrett 食道腺癌では 1,000 以上は 18% にすぎなかった（p＝0.000152）．Barrett 食道癌では扁平上皮癌ほどアルコールとの関係が密でないことが示唆されるが，この件については報告も少なく今後さらに検討を進めていきたい．喫煙については両群間に有意差はみられなかった．

Barrett 食道腺癌の予後は，文献的には扁平上皮癌より良好ともいわれるが，これは早期発見例が多く含まれるためとされている[14]．今回は表在癌のみの検討ではあるが，2 例が他病死した以外，9 例はすべて無再発生存中である．

文　献

1）Devesa SS, Blot WJ, Fraumeri JF：Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric

carcinoma in the United States. Cancer **83**：2049—2053, 1998
2) Prach AT, Macdonald TA, Hopwood DA et al：Increasing incidence of Barrett's esophagus：education, enthusiasm, or epidemiology? Lancet **350**：933, 1997
3) Daly JM, Karnell LH, Menck HR：National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. Cancer **78**：1820—1828, 1996
4) Hongo M, Shoji T：Epidemiology of reflux disease and CLE in east Asia. J Gastroenterol **38**：25—30, 2003
5) 細川正夫，本間義崇，福田直也ほか：特殊組織型の食道癌—治療の立場から．胃と腸 **40**：363—370, 2005
6) The Japanese Society for Esophageal Disease：Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan. Second edition. 日本食道疾患研究会，千葉，1977
7) Haggitt RC, Dean PJ：Adenocarcinoma in Barrett's epithelium. Edited by Spechler SJ, Goyl RK. Barrett's Esophagus. Elsevier, New York, 1985, p 153—166
8) 藤澤貴史，前田光雄，西上隆之ほか：長径 10mm 未満の Barrett 上皮に発生した早期食道腺癌の 1 例．胃と腸 **34**：207—214, 1999
9) 河野浩二，須貝英光，藤井秀樹：Barrett 食道の治療．(2)外科的治療の適応と方法．臨消内科 **22**：99—104, 2007
10) 富松久信，加藤 洋，坂井雄三ほか：Barrett 食道癌の病理学的検討—臨床病理学的事項と前癌状態の解析．消化器科 **28**：42—50, 1999
11) Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M：Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries：proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. J Gastroenterol Hepatol **15**：C52—C60, 2000
12) 宇田川晴司，堤 謙二，鶴丸昌彦ほか：Barrett 食道癌の治療—扁平上皮癌との比較—．日外会誌 **100**：261—264, 1999
13) Kato Y, Tomimatsu H, Yanagisawa A et al：Barrett carcinoma and esophagus：Experience in Japan, an area of low incidence. Edited by Imamura M. Superficial esophageal neoplasm. Springer-Verlag, Tokyo, 2002, p37—44
14) Lerut T, Coosemans W, Raemdonck DV et al：Surgical treatment of Barrett's carcinoma. Correlations between morphologic findings and prognosis. J Thorac Cardiovasc Surg **107**：1059—1066, 1994

A Clinicopathological Study on 11 Cases of Superficial Adenocarcinoma in the Barrett Esophagus

Akihiro Matsunaga, Masao Hosokawa, Yasuhiro Suzuki, Yasunori Nishida,
Takaya Kusumi, Kanyu Nakano, Dai Taguchi and Masahiro Fujita*
Department of Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital
Keiyukai Institute of Clinical & Surgical Pathology*

Background and Purpose：Esophageal carcinoma arising from Barrett's esophagus, Barrett's adenocarcinoma, accounts for roughly half of esophageal cancer occurring in European and American patients. The majority of esophageal cancer histology in Japanese patients is currently squamous cell carcinoma（SCC）, but the prevalence of Barrett's adenocarcinoma is expected to increase as the traditional Japanese diet and physical constitution become "Westernized". We clarified clinicopathological features of Barrett's esophageal adenocarcinoma in Japanese patients. **Methods**：Clinicopathological features of 11 patients and 16 lesion with Barrett's superficial adenocarcinoma who had undergone esophagectomy were compared to those of 517 esophageal cancer patients with superficial squamous cell carcinoma（SCC）. **Results**：Women predominanted in Barrett's superficial adenocarcinoma（27.3%）over those with superficial SCC（9.1%）($p=0.042$). The percentage of heavy drinkers was relatively lower in Barrett's superficial adenocarcinoma than in superficial SCC. The incidence of multiple cancer development was higher in Barrett's superficial adenocarcinoma（45.5%）than in superficial SCC（14.3%）($p=0.016$). Well-differentiated adenocarcinoma was seen in 14 of 16 lesion（87.5%）of Barrett's superficial adenocarcinoma, and 11（68.7%）close to the squamocolomunar junction. Histological analysis of Barrett's mucosa around adenocarcinoma showed a specialized columnar type in 12 lesion（75%）. **Discussion and Conclusions**：Our results are roughly consistent with previous reports, but the high incidence of women and multiple cancer development in Barrett's adenocarcinoma has not been well determined. Further study in thus are required to verify these features of Barrett's adenocarcinoma.

Key words：Barrett's esophagus, esophageal carcinoma

〔Jpn J Gastroenterol Surg 42：449—454, 2009〕

Reprint requests：Akihiro Matsunaga　Department of Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital
1-1 Kita, Hondori 14 Shiroishi-ku, Sapporo, 003-0027 JAPAN

Accepted：December 17, 2008

©2009 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/