

## 食道癌の形態学的特徴とその意義について

桑野, 博行  
九州大学医学部外科学第二講座 : 助教授

<https://doi.org/10.15017/7236535>

---

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 89 (6), pp.159-165, 1998-06-25. 福岡医学会  
バージョン :  
権利関係 :



---

## 解 説

---

### 食道癌の形態学的特徴とその意義について

九州大学医学部外科学第二講座助教授

桑 野 博 行

#### は じ め に

従来、食道癌といえば一般に、予後がきわめて不良な癌で、組織像も単調な扁平上皮癌であり、多様性に乏しい腫瘍の一つと考えられていたようである。これは、食道癌の多くが発見時すでに高度に進行しており、また術前放射線治療も多く施行されており、病理の先生方も含め、食道癌の形態学、とくに組織像に対しては、他の消化管の癌、すなわち胃癌や大腸癌ほどには、その注目が払われなかったようである。

しかしながら、最近の診断技術の進歩とともに、比較的早期の食道癌症例が増加し<sup>8)</sup>、その形態学的所見も多彩であり、かつ食道癌に比較的特徴的と考えられる病像も次第に明らかになってきた。われわれは、必ずしも食道癌のみに特異的というほどではないにしろ、比較的特徴的と考えられる所見を糸口として、食道癌の発生、進展および悪性度に関する研究を重ねてきた。

本稿においては、1. いわゆる前癌病変としての異型上皮 (dysplasia) の存在、2. 多くは扁平上皮癌であるが、詳細に検討すると少なからず腺癌分化 (glandular differentiation) が混在していること、3. 浸潤癌に連続した上皮内癌 (いわゆる上皮内伸展) もしばしばみられること、4. 多発癌の存在もまれでないこと、5. リンパ管などへの脈管侵襲を癌深達度が比較的浅い段階から認め、リンパ節転移も高頻度で食道壁内転移もまれではないこと、および、6. 頭頸部癌や胃癌などの他臓器重複癌発生もまれでないこと、などの特徴を糸口として、食道癌発生と進展の研究を行い、その臨床的意義と診療への応用について検討した結果を供覧したい。

#### I. いわゆる前癌病変としての異型上皮 (dysplasia) の存在<sup>5)</sup>

異型上皮は「重層扁平上皮への分化傾向を示すが、異型核を有する細胞の異常増殖によりなる病変で、癌ほどの核異型や上皮・細胞・核の極性の喪失は認められないもの」と定義されている。実際の組織学診断にあたっては、異型細胞が上皮の全層を占める上皮内癌に対し dysplasia は、異型細胞が上皮層全体を占めるに至らず、その占居の程度により占居が1/3程度の mild dysplasia から1/2程度の moderate dysplasia、それ以上の severe dysplasia に分類されている。dysplasia の併存の頻度を主病変の深達度別にみると、主病変の深達度が浅いもののほど dysplasia を併存する頻度が高く、dysplasia がより早期の病変と密接に関連したものであることがうかがわれる (表1)。なお、dysplasia の主病変との連続性をその程度別にみると、その異型度が高度のものほど、連続性は高い傾向にあった。

次に dysplasia の増殖活性を検討するために、銀コロイド染色を行うことにより、核小体数を各病変で計測し、1核当たりの核小体数 AgNOR 数を算出した。核小体数は一般に蛋白合成能を反映し、細胞増殖能の指標となりうると言われている。AgNOR 数を正常上皮、dysplasia 部、上皮内癌部、浸潤癌部でみると、浸潤癌部では、他に

表 1. dysplasia の主病変深達度別頻度

| 主病変の深達度     | dysplasia 併存症例 |
|-------------|----------------|
| 上皮内 (n=3)   | 0              |
| 粘膜内 (n=12)  | 7 (58.3)       |
| 粘膜下層 (n=32) | 10 (31.3)      |
| 固有筋層 (n=24) | 5 (20.8)       |
| 外膜 (n=88)   | 10 (11.4)      |
| 計 (n=159)   | 32 (20.1)      |

(%)

表 2. 核小体形成部位 (AgNOR) から  
みた食道各病変の増殖活性  
(術前無治療 22 症例)

| 病変        | 測定箇所数 | 1 核当りの平均 AgNOR 数 |          |
|-----------|-------|------------------|----------|
| 正常上皮      | (22)  | 1.77 ± 0.14      | P < 0.01 |
| dysplasia | (22)  |                  |          |
| 全層        |       | 2.16 ± 0.30      | P < 0.01 |
| 異型層のみ     |       | 2.60 ± 0.39      |          |
| 上皮内癌      | (17)  | 2.78 ± 0.51      | P < 0.01 |
| 浸潤癌       | (14)  | 3.67 ± 0.85      |          |

比し 3.67 と有意に高く、上皮内癌、dysplasia、正常上皮と段階的に低くなっていくが、dysplasia を異型細胞層のみで測定すると上皮内癌とほぼ同様の増殖活性を示しており、異型細胞に限って言えば dysplasia もその増殖能は上皮内癌に類似していることがうかがわれる (表 2)。

次に食道癌では約半数に陽性となる p 53 異常蛋白を dysplasia において免疫組織学的に検討を行った。p 53 陽性の病巣では異型の程度、すなわち異型細胞の上皮層の占居の程度にかかわらず、異型細胞層に一致して染色されていた。主病巣すなわち浸潤癌部では 54% が p 53 異常蛋白が陽性であったのに対し、上皮内癌部は 51%、連続する dysplasia で 56%、非連続性の dysplasia で 46% で、正常上皮ではその発現はみられなかった。また、dysplasia の程度別にはその発現率に差はみられなかった (図 1)。

さらに HLA-DR 抗原発現からみた dysplasia の癌との相同性の検討を行った。HLA-DR 抗原発現の意義としては、ある種の癌細胞は、腫瘍抗原を呈示しており、宿主の免疫反応は惹起することが知られており、MHC class II 分子である HLA-DR 分子は、腫瘍化した細胞、あるいはウイルス感染した細胞の蛋白に由来するペプチドを、非自己と認識し、免疫系を惹起する事より、腫瘍抗原の一つと考えられている<sup>7)</sup>。HLA-DR 抗原の発現を各病変ごとにみると、主病変すなわち浸潤癌部では、34.3% に発現がみられ、上皮内癌部では 60.5% に発現がみられる。このことは、上皮内癌部で発現している HLA-DR 抗原が陰性化するか、または上皮内癌の HLA-DR 抗原陰性の部分が宿主の免疫監視機構をくぐりぬけ、すなわち escape することにより浸潤してゆく mechanism が、癌浸潤の一

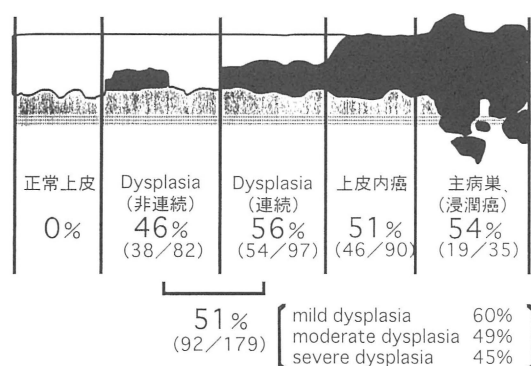


図 1. 食道各病変における p 53 蛋白の発現

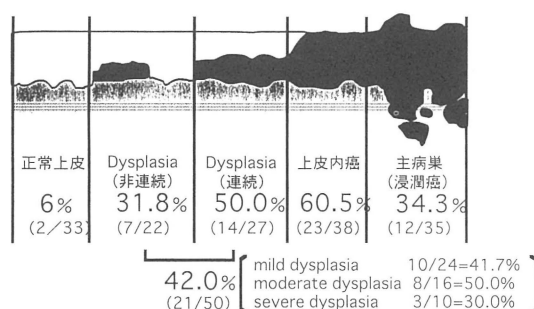


図 2. 食道各病変における HLA-DR 抗原の発現

つの機構と考えられる。そのような点からも上皮内癌における HLA-DR 抗原の発現がより高頻度であると考えられる。また癌巣に連続する dysplasia では 50%, 非連続の dysplasia では 31.8% であり, 正常上皮に発現はみられなかった (図 2)。

以上のように dysplasia の多くは, 増殖活性の面からも, また, p 53 異常蛋白や HLA-DR 抗原発現などの質的な面からも上皮内癌にきわめて相同性を有する病変と考えられる。このようにこれらの検討から dysplasia は上皮内癌に準じた治療方針が必要と考えられ, 可能であれば内視鏡的粘膜切除 (EMR) を行ったり, 切除例ではこれらも含めて切除を行うことが必要と考えられる。

## II. 食道扁平上皮癌における腺構分化 (glandular differentiation) の混在<sup>4)</sup>

この検討からは, 病変が胃粘膜に及んだものや Barrett 上皮からの癌の可能性はあるものは除外して検討した。glandular differentiation の組織像はその特徴から, 主に一層の癌細胞が管腔を形成している glandular type, cribriform の像を呈し adenoid cystic carcinoma に類似する cribriform type, および粘液細胞が混在し, mucoepidermoid carcinoma に類似する mucoepidermoid type に分類が可能であった。これら glandular differentiation は癌巣を詳細に検討すると約 16% に認められ, その組織像にかかわらず, その主な局在は, 粘膜固有層および粘膜下層であった (表 3)。一般に食道壁の組織学的構築は表層の上皮層に被覆上皮である扁平上皮層があり, 粘膜下層に存在する食道固有腺が, 粘膜固有層を貫く導管を介して内腔に開口している。この腺構分化を併存する扁平上皮癌の検討結果から考察すると, 1. 食道扁平上皮癌を詳細に検討するとその組織像は必ずしも単一の扁平上皮癌ではなく, 少なからず腺構分化が存在しており, 2. その局在は, 元来食道固有腺とその導管が存在する粘膜下層および粘膜固有層に多いこと, および, 3. その組織像が, 発生学的に食道固有腺と同一の起源といわれる頭頸部領域の唾

表 3. 腺構分化 (glandular differentiation) の頻度と局在

|           | glandular differentiation |            |
|-----------|---------------------------|------------|
|           | positive                  | negative   |
| Frequency | 50 (16.1)                 | 260 (63.9) |

| Location      | histologic type |            |                | Total    |
|---------------|-----------------|------------|----------------|----------|
|               | glandular       | cribriform | mucoepidermoid |          |
| mucosal layer | 13              | 3          | 4              | 20 (40)  |
| submucosa     | 11              | 7          | 3              | 21 (42)  |
| proper muscle | 4               | 4          | 1              | 9 (18)   |
| Total         | 28              | 14         | 8              | 50 (100) |

(%)

表 4. 食道癌の術前照射の有無別および  
主病変の深達度別連続性上皮内癌  
併存の頻度

|              | 症例数 | 連続性上皮内癌   |
|--------------|-----|-----------|
| 術前照射 (+)     | 233 | 38 (16.3) |
| (-)          | 72  | 48 (66.7) |
| 主病変の深達度      |     | 6 (85.7)  |
| 粘膜内(m)癌      | 7   | 20 (58.8) |
| 粘膜下層(sm)癌    | 34  | 11 (26.2) |
| 固有筋層(pm)癌    | 42  | 26 (20.6) |
| 外膜浸潤(a1,a2)癌 | 126 | 22 (23.4) |
| 他臓器浸潤(a3)癌   | 94  |           |
| 計            | 305 | 86 (28.2) |

(%)

液腺に発生する腫瘍に類似していることなどがその特徴であり、このことから、腺構分化の多くは、食道固有腺およびその導管に由来するものと考えられ、さらに扁平上皮癌も混在していることから、これらの発生形式として、被覆上皮および食道固有腺も含めたある範囲の上皮における発癌形式が考えられ、ここに私共は食道癌発生形式の一つとして癌領域発生 (field carcinogenesis) の可能性を考えてきた。

### Ⅲ. 浸潤癌に連続して存在する上皮内癌、いわゆる上皮内伸展<sup>1)</sup>

主病変の深達度別に上皮内伸展の存在する頻度をみると、深達度が進むほど、その頻度は小さくなっていく(表4)。なお上皮内伸展が主病変の両側に存在する頻度も深達度が浅いものほど高い傾向にあった。これらの事実、すなわち病変の深達度が浅いものほど、上皮内癌を多く伴い、また両側に存在する場合が多いことから考察すると、むしろ癌発生の早期から癌が上皮内のある範囲で発生し、それらの一部から次第に浸潤がおこってゆくと考えた方が妥当のように思われ、この点からも前述した field carcinogenesis の可能性が考えられた(図3)。いずれにしても

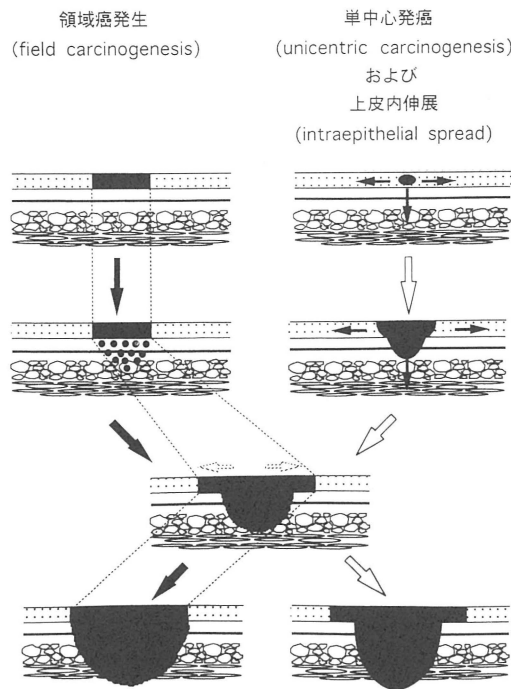


図3. 食道癌の発生および発育に関する概念

表5. 食道内多発癌, 重複癌の頻度

| 症例数   | 同時性食道内<br>多発癌                            | 同時性重複癌                                 |
|-------|------------------------------------------|----------------------------------------|
| 629 例 | 81<br>(12.9%)<br>うち 3 個以上<br>34 例 (5.4%) | 58<br>(9.2%)<br>うち 3 重複癌<br>4 例 (0.6%) |

癌の切除線決定に際しては, 上皮内癌併存の可能性も考えルゴール染色による癌の広がり判定が肝要である。

#### IV. 食道多発癌<sup>3)</sup>

次の特徴として多発癌もまれではない点である。食道癌切除例 629 例の検討では, 約 13% に食道内多発を認め, また同時性他臓器重複癌も 9.2% にみられた (表 5)。いずれにしても上皮内癌の併存や多発癌の存在は食道癌切除に際し十分な注意を払われるべきで, その多くは術中に外膜側からは触知不能な場合がほとんどであり, われわれは術前の色素内視鏡下に clipping を行いその clip を指標に切除線の決定を行っている。

#### V. 壁内転移<sup>6)</sup>

次に壁内転移 (intramural metastasis, IM) の問題である。壁内転移を有する例の予後は, それ以外の例に比べ有意に不良であり, これを術前無治療例に限ってみても有意に予後不良であり, このような例では強力な合併療法が必要と思われる (図 4)。

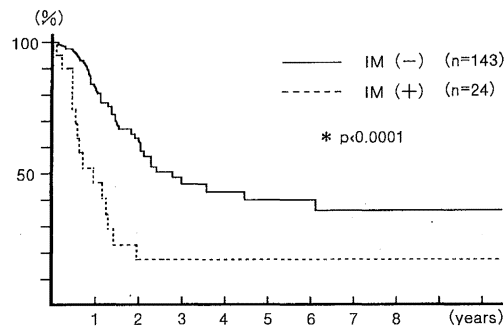


図4. 食道癌壁内転移の有無別予後  
(術前無治療食道癌切除例)

#### VI. 他臓器重複癌<sup>2)</sup>

最後に他臓器重複癌の問題であるが、食道癌では特に頭頸部癌と胃癌との同時性および異時性の重複癌が多くみられ、その sequence をみてみると胃癌の場合、多くが胃癌先行か同時性かで、食道癌手術時の精査がよくなされている結果と考えられるが、最近、食道癌の予後も改善し、食道癌手術後の胃管癌の報告も見られるようになってきた。一方、頭頸部癌はその発生の多くが異時性であり、その術前の精査および術後の follow の重要性が改めて痛感される。頭頸部癌、および胃癌合併例は、いずれにしても食道内多発癌例が多い傾向にあった。このように食道癌の特徴の1つとして upper aero-digestive tract に癌が重複して発生する点、すなわち多臓器にわたる視点、および食道内多発癌の発生、すなわち同一臓器内における視点、さらにある領域の細胞群がほぼ同時に発癌する細胞レベルの視点から field carcinogenesis の可能性が考えられた。

### 結 語

以上をまとめると、1. 食道異型上皮 (dysplasia) の多くはその増殖活性および質的变化から癌との相同性を有し、上皮内癌に準じた対処が必要と考えられ、2. 食道癌に混在する腺癌分化の検討から、その発生形式として field carcinogenesis の可能性が示唆された。また、3. 食道癌の主病変に連続する上皮内癌や多発癌の頻度も少なくなく、とくに表在癌症例の切除線決定には術前内視鏡下の clipping が有用であった。さらに、4. 食道壁内転移を有する症例の予後はきわめて不良で強力な合併療法が必要で、5. 頭頸部癌、胃癌などの同時性、異時性の合併も多く、術前の十分な検索と二次癌発生を念頭においた follow up が肝要であると考えられた。このように食道癌はその病理学的特徴が多形で、これらの特徴を念頭においたきめ細やかな治療の重要性を強調したいと考える。

### 文 献

- 1) Kuwano H, Matsuda H, Matsuoka H, Kai H, Okudaira Y and Sugimachi K: Intra-epithelial carcinoma concomitant with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 59: 783-787, 1987.
- 2) Kuwano H, Morita M, Tsutsui S, Kido Y, Mori M and Sugimachi K: Comparison of characteristics of esophageal squamous cell carcinoma associated with head and neck cancer and those with gastric cancer. *J Surg Oncol* 46: 107-109, 1991.
- 3) Kuwano H, Ohno S, Matsuda H, Mori M and Sugimachi K: Serial histologic evaluation of multiple primary squamous cell carcinomas of the esophagus. *Cancer* 61: 1635-1638, 1988.
- 4) Kuwano H, Ueo H, Sugimachi K, Inokuchi K, Toyoshima S and Enjoji M: Glandular of mucus-secreting components in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 56: 514-518, 1985.
- 5) Kuwano H, Watanabe M, Sadanaga N, Ikeda M, Mori M and Sugimachi K: Squamous epithelial dysplasia associated with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Lett* 72: 141-147, 1993.

- 6) Kuwano H, Watanabe M, Sadanaga N, Kamakura T, Nozoe T, Yasuda M, Mimori K, Mori M and Sugimachi K : Univariate and multivariate analyses of the prognostic significance of discontinuous intramural metastasis in patients with esophageal cancer. J Surg Oncol 57 : 17-21, 1994.
- 7) Sadanaga N, Kuwano H, Watanabe M, Maekawa S, Mori M and Sugimachi K : Local immune response to tumor invasion in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 74 : 586-591, 1994.
- 8) Sugimachi K, Ohno S, Matsuda H, Mori M and Kuwano H : Lugol-combined endoscopic detection of minute malignant lesions of the thoracic esophagus. Ann Surg 208 : 179-183, 1988.