

1

早期癌・表在癌の病態

食道癌は消化器癌の中でも予後不良の癌の代表であったが診断および集学的治療の進歩により予後が向上してきた。特に早期癌の状態で見えれば、その予後は大いに期待できるのみならず、標準治療であるリンパ節郭清を伴う胸部食道切除に比し、身体への侵襲が極めて小さい内視鏡的治療により治癒せしめることが可能となった。しかしながら、同じ連続する上部消化管である胃とは癌の進展・進行が異なり、粘膜筋板に癌が侵入するとリンパ節への転移傾向は一挙に高まり様相は一変する。同じ早期癌と称されていても胃では粘膜下層まで浸潤を認めた癌であり、食道では壁深達度が粘膜内に留まる癌である。食道癌取扱い規約第10版の改訂時に早期癌の定義からリンパ節転移を認めないという項目が外れた¹⁾が、臨床的運用のために使いやすい定義をとということが目的であり、その本質的部分が変わったわけではなく、リンパ節転移の有無についても十分な注意を要する。本項では食道表在癌の病態について概説を述べる。

1 病 因

食道癌の病因としてはアルコールとタバコが非常に重要なリスクファクターとして知られている。Moritaらにより喫煙、飲酒ともにその量に従いOdds比が上昇することが示され、またその両者の併用による危険率は相乗的に上昇し、喫煙指数(本/日×年)1000以上、飲酒指数(合/週×年)700以上の場合50倍リスクが高まることを報告している²⁾。中でも近年「flasher」と呼ばれるアルコールにより皮膚の発赤を認めるヒトのリスクが高いことが知られている。これは日本人の約半数に求めるアルデヒド脱水素酵素(ALDH2)の遺伝子多型を認め、ヘテロの場合は血中にアルコールの代謝産物のアセトアルデヒドが分解されず濃度の上昇を認めるため惹起される。このアセトアルデヒドの上昇が食道癌を惹起するリスクファクターであると考えられている。近年、食道癌における遺伝子異常の検索も多く報告されており、癌抑制遺伝子p53の異常は1997年のCoggiらにより報告され³⁾、治療にも影響を与え重要な遺伝子異常であると考えられる。そのほか、EGFRをはじめとして数多く報告され分子標的治療のターゲットとして新たな治療の開発に研究が進んでいる。

一方、欧米にて多くを占める食道腺癌は逆流性食道炎によって生じるBarrett食道、上皮がそのリスクファクターとして知られている。逆流する胃酸のみならず、胆汁酸がその発癌に重要な影響を与えているという報告が多い。日本でも逆流性食道炎は増加してきているが、日本食道疾患研究会、日本食道学会の全国登録では2003年の最新の報告においてBarrett食道癌と食道腺癌は切除例において5.0%、他の治療法を含めた場合は3.0%であり⁴⁾、10年前の調査での2%前後に比し高い報告となっており、日本においても食道腺癌の増加傾向が漸く現れてきた可能性がある。

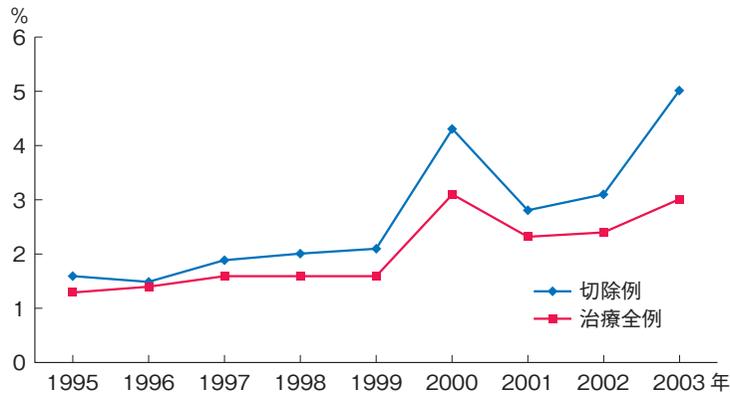


図1 食道腺癌（含 Barrett 食道癌）の頻度

（日本食道疾患研究会，日本食道学会全国登録より作成）

2 早期癌

食道癌取扱い規約第10版より食道癌における早期癌はT1aNxMxの癌と定義されている。しかしながら実際の臨床ではT1aであっても粘膜筋板に浸潤した癌は脈管侵襲を高率に認めるようになり、リンパ節転移も伴ってくる。食道の専門施設においてはT1-EP, LPMとT1-MM, SM1とSM2,3と3グループに分け治療方針を決定する。

また、同規約からDysplasiaがなくなり、上皮内腫瘍intraepithelial neoplasiaに分類され、炎症性の再生異型と明確に区別されるようになった。上皮内腫瘍はさらにlow gradeとhigh gradeに分類され、後者にcarcinoma in situが含まれることになっている。当分類の基となったWHO分類ではlow gradeとhigh gradeを腫瘍細胞が上皮内の1/2を超えるかどうかで区分しているが日本ではWHOのlow grade intraepithelial neoplasiaにもcarcinoma in situが存在する可能性に言及しており、WHOの分類とは異にしていることを認識しておく必要がある。規約上、carcinoma in situはhigh grade intraepithelial neoplasiaの部分に記載されているが大倉はWHOのlow grade intraepithelial neoplasiaに分類されるcarcinoma in situがどこに記載するべきか明確でないと指摘している⁵⁾。

病変の大きさはその深達度に関与する大きな因子の1つであり、5mmまでの病変はlow grade intraepithelial neoplasiaの場合、浸潤癌を認めることもなく、浸潤癌へ進展する証拠も認めていないので経過観察でよいとする報告が多い。板橋は10mmを超える病変についてはSM浸潤を認める癌が増加すると報告している⁶⁾。島田らによれば5~10mmの食道癌内視鏡治療症例68例のうち、13例がT1a-MM以深であった⁷⁾。肉眼型は重要であり、10mm以下の0-IIb病変ではT1a-LPMまでの病変であった。門馬らによる報告もほぼ同様であり、10mm以下93病変の検討において5mm以上の病変の21%がT1a-MM以深であり、0-IIb, 0-IIaは全例T1a-EPであったが0-IIc, 0-I病変は凹凸が明瞭になるに従い深達度が深くなると報告している⁸⁾。吉田らは早期食道癌

の初期像は0-IIbと報告しており、これまでの報告と合致するものであった⁹⁾。その時期について門馬らは2mm以下の病変においても0-IIa, 0-IIcが出現しており、たいへん小さい時期から形態変化が始まっているとしている。短期間で形態変化を起こした2例についても報告しているがいずれも0-IIc病変からの変化であった。二村らの報告でも0-I, 0-IIIにはT1a病変は認めず全病変T1bであり、0-IIbにはT1b病変を認めていないことを報告している¹⁰⁾。Inoueらにより粘膜上皮の毛細血管を拡大視することにより、粘膜筋板への浸潤に伴い血管異常が生じてくることが報告され¹¹⁾、現在NBIやFICEなど拡大内視鏡検査による診断技術が発展している。詳細は次項へ譲るが、より正確な術前診断が可能となり、適切な治療法選択に極めて有用な方法である。

食道癌診断・治療ガイドラインにおいてもT1a-EP, LPMのリンパ節転移はまれであり、完全切除された場合は追加治療の必要がないとグレードBの推奨度を呈示している¹²⁾。当科の青木らによる検討においてもT1a-LPMまでの病変は脈管侵襲、リンパ節転移を認めていない。T1a-MMではly(+)^{48.1%}, v(+)^{11.1%}と脈管侵襲を高率に認めるようになり、リンパ節転移も3.7%に認める¹³⁾。10%を超える報告もあり、T1a-EP, LPMと同じ早期癌に含まれるがその様相は一変するので治療には注意を要する。リンパ節転移の危険因子を壁深達度(EP, LPM/MM, SM1/SM2, SM3)、脈管侵襲(ly -/+ , v -/+), 形態(0-I/0-II/0-III), 大きさ(長径mm)別に分析したロジスティック回帰分析においても危険因子として有意に残ったものは壁深達度であった。T1a-MMに関しての治療は上述のごとくリンパ節転移を伴ってくるため、内視鏡的治療の絶対適応から外れており、これまで外科切除あるいは化学放射線治療が選択されてきた。一方でリンパ節転移を有しないものは相対的適応として、内視鏡的治療も積極的に行われてきた。幕内らはT1a-MM, SM1症例において肉眼病型が0-I, 0-III型, 0-IIc+IIa型, 脈管侵襲陽性, INF γ , 低分化型扁平上皮癌など因子を有する場合はリンパ節転移の可能性が22%であり、内視鏡治療が行われた場合の追加治療の必要性を述べている¹⁴⁾。当科の切除症例における検討ではT1a-MMのリンパ節転移は27.2%に認めており、早期癌ではない表在癌として治療すべき対象が含まれるので注意を要する。経過観察でよいのか、追加治療すべきか、追加治療はどの方法を選択するのかなど今後さらなる検討が待たれる病変である。

早期癌は基本的に内視鏡的治療の適応であるが進展範囲が広い場合、周在性が2/3周を超える場合は一般的に化学放射線治療あるいは外科手術が選択される。癌の範囲が特定できない場合、まだら不染、多発病変など内視鏡的治療が施行しづらい治療法選択が悩ましい症例も、その病因にfield carcinogenesisという考え方が成り立つため、多く存在するのも事実である。このような症例で深達度がT1a-EP, LPMに関しては経裂孔食道切除も選択される術式である。広範なリンパ節郭清を行わないため、通常の開胸による食道切除に比し侵襲は小さく、食道温存はできないが身体への負担に関しては化学放射線治療より少ない可能性も否定できない。また、最近では粘膜切除の範囲が全周に及ぶ病変であってもステロイドの使用により、絶対的適応から外れる原因である狭窄を生じないあるいは軽減できると報告もあり、今後の臨床研究の成果が待たれる。



Field Carcinogenesis

食道癌はタバコ、アルコールなどリスクファクターの要因となる物質の暴露により生じると考えられる。その結果、発癌における field carcinogenesis という概念が知られている。Kuwano らにより 1987 年主腫瘍に隣接した上皮内癌が field carcinogenesis によるものであると提唱している (Cancer. 1987; 59: 783)。2000 年には p53 の発現により分子レベルからその根拠を示している (Br J Cancer. 2000; 83: 1033)。食道癌全国登録においても食道癌に合併する癌腫は 1 位が胃癌 (20.2%, 2003) であり、2 位が頭頸部癌 (17.5%) である。肺も 9.0% と高率である。胃に関しては上部消化管内視鏡を施行するのでスクリーニングが可能であるが、頭頸部癌の合併には注意を要し、耳鼻咽喉科、口腔外科と連携して早期発見に注意を向ける必要がある。

3 表在癌 (早期癌を除く)

食道癌取扱い規約では壁深達度が粘膜下層に及ぶ T1b 癌は 3 等分され、SM1, SM2, SM3 に亜分類される。内視鏡的切除標本においては粘膜筋板から 200 μm 以内の病変を SM1、これを超える病変を SM2 と分類している。胃癌では早期癌に分類される粘膜下層までの浸潤を認める癌が前述のごとく高率にリンパ節転移を伴うため、肉眼型の病型を 0 型、表在癌として分類されるようになった。しかしながら、前項での T1a-MM と SM1 は臨床上同じグループに区分けして、治療法が決定されることが多い。これは SM1 ではリンパ節転移が T1a-MM と同程度 15% 程度であるのに対し、SM2, SM3 では 30~40% 程度に上昇するためである。一方で SM1 のリンパ管侵襲は T1a-MM より高率であり、約 8 割に認めるようになる。しかしながら、当科の手術症例の検討でも T1a-MM と SM1 のリンパ節転移率は差がなく、諸家の報告においても大きな差を認めていない。SM2, SM3 ではリンパ節転移が高率になるため、通常の手術が選択される。近年、化学放射線治療の進歩によりその予後も向上し、食道温存が可能な治療法として選択される症例が増加している。Stage I に対する化学放射線治療の第 II 相試験である日本臨床腫瘍研究グループ JCOG9708 試験では 4 年生存率が 80% と良好な結果が得られており、現在、JCOG0502 試験として Stage I 食道癌に対する手術と化学放射線治療の多施設ランダム化比較試験が実施されている。非常に異なる治療の modality のため、ランダム化に参加する被験者は少なく、試験としては症例の集積に困難を感じている。この状況は計画段階より懸念されていたため、自分自身で治療法を選択した症例も同意を得て前向き試験とする非ランダム化の 2 群を置いている。Stage II, III を対象とした JCOG9906 の結果、食道癌を専門としている施設の生存率には劣ることが明らかになりつつあり、Stage I に関しても手術治療が標準治療である非劣性試験として行われている現時点では、この結果が明らかになるまでは安易に化学放射線治療を勧めるべきではない。きちんとしたインフォームドコンセントのもと、治療法が選択されるべきである。

表在癌におけるリンパ節転移の拡がりであるが、胸部食道癌では上部、中部に占居部位がある場合は頸部・胸部・腹部の 3 領域にリンパ節転移は拡がり、3 領域リンパ節郭清が必要となる。胸部下部食道癌において当科の検討では頸部リンパ節転移を表在癌では認めておらず、MP 以深の癌と異

なり頸部郭清の省略が可能であると考えている。Takeuchiらは食道癌においてもT1N0, T2N0症例ではセンチネルリンパ節として描出されたリンパ節に約90%の頻度で転移を認めており¹⁵⁾、センチネルリンパ節理論は食道癌でも成り立つと考えられる。しかしながら、治療に関して考えると転移が高率のため食道癌における郭清範囲の縮小は難しい可能性もあり、さらなる検討が必要である。当科の手術例の検討ではSM3まで浸潤した症例ではリンパ節転移個数は多くなり、転移陽性例での個数はSM2で平均1.6個、SM3で5.5個であった。それに伴いSM2における原病5年生存率が90%であったのに対し、SM3では71.1%と極めて不良であった。リンパ節転移の頻度ではSM2, SM3の間に差を認めない報告が多いが転移個数に関してはこのように差を認める可能性もあり、治療には極めて注意を要する。

食道癌では神経周囲浸潤もその特徴的な進展形式の1つである。腺癌ほど高率ではないがTakuboはその頻度を23%と報告している¹⁶⁾。その頻度は深達度に関係しており、T1bまでの癌においては神経周囲浸潤を認めないとしている。

化学放射線治療における照射野についても議論はあるが、JCOG9708試験において予防照射は行っておらず良好な結果が得られているため、前述のJCOG0502試験においてはリンパ節に関する予防照射は行わない計画となっている。この研究での照射野外リンパ節再発の検討についても今後たいへん貴重なデータとなると考えられる。

おわりに

食道における早期癌・表在癌はそのわずかな浸潤の差によりたいへん異なった様相を呈するため、診断が極めて重要となる。内視鏡的治療の発達により、手術治療あるいは化学放射線治療を必要としない場合の身体への侵襲はたいへん少なくてすむ。現状ではT1a-MM, SM1の治療が分岐点となっている。この領域での症例の分離が今後の課題の1つであろう。



發育速度

食道癌は消化器癌でも悪性度が高いと考えられているがその發育速度の研究は多くない。その發育進展速度は1988年鍋谷らによりダブリングタイムが0.54~25.4カ月、平均6.3カ月と報告された(胃と腸. 1988; 23: 1208)。幕内らの2000年の報告によると0-IIbのT1a-EP癌が発見されてからEPのままている期間は平均2年9カ月としている。EPからLPM, MMまで浸潤する期間は平均3年1カ月、両者を合計すると早期癌である粘膜癌の期間が5年10カ月と報告している。MM癌からSMへは平均4カ月と極めて早くなり、さらにSM癌から進行癌へは平均9.3カ月としている(胃と腸. 2000; 35: 527)。自然経過を観察できる症例は偶発の産物であるため今後も症例の蓄積による解析が必要である。

文献

- 1) 日本食道学会, 編. 臨床・病理 食道癌取扱い規約 (第10版). 東京: 金原出版; 2008. p.13.
- 2) Morita M, Saeki H, Mori M, et al. Risk factors for esophageal cancer and the multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract. *Surgey*. 2002; 131: S1-6.
- 3) Coggi G, Bosari S, Roncalli M, et al. p53 protein accumulation and p53 gene mutation in esophageal