

# 1 早期食道癌の病態

## エッセンス

- 早期食道癌の病態把握には、発癌、発育・進展、転移に至る一連の理解が重要である。
- 扁平上皮癌と腺癌の発癌には類似した環境因子、遺伝子異常が関わっているが、病態の違い、いまだ解明されていない課題も多い。
- 早期食道癌の転移は比較的少ないが、転移形成に至るまでの病理学的・生物学的異常はすでに始まっている。

## 1 早期食道癌とは

現行の食道癌取扱い規約では、早期食道癌は「原発巣の壁深達度が粘膜内にとどまる食道癌でリンパ節転移の有無を問わないもの」と定義されている<sup>1)</sup>。従来の規約の「リンパ節転移のないもの」から改訂された。これは癌腫が粘膜層内にとどまる癌ではリンパ節転移の頻度が非常に低いことに基づいている。また近年の内視鏡をはじめとする診断技術の進歩、早期病変の発見増加により、手術のみでなく、内視鏡的切除や放射線療法などの治療技術の急速な進歩がみられている。早期食道癌は深達度の深い病変に比較し、予後が非常に良好な病変である。

さらに食道癌には、異型上皮や Barrett 上皮など正常上皮から発癌に至る過程に前癌病変が存在すること、粘膜上皮から粘膜固有層、粘膜筋板に浸潤するにつれてリンパ管侵襲、脈管侵襲をきたし、リンパ節転移を起こしてくる癌への移行病変を含むことから、早期食道癌は実に興味深い病変といえる。

食道癌の病態には、いまだに解明されない多くの課題が残されているが、本稿ではこれまでの臨床病理学的研究成果、分子生物学の最新の知見を踏まえて概説する。

## 2 早期食道癌の病態

### a 食道の発癌

正常上皮から食道癌が発生する要因として喫煙や飲酒、食事などの環境因子のほか、扁平上皮癌が東アジア、中東、南アフリカで多いように地理的要因も深く関与している。一方、腺癌は逆流性食道炎を起因とする Barrett 食道から発生することが多い。いずれにしても遺伝子異常が大きく関わっており、異常をきたす遺伝子の種類や頻度にも類似点がみられる（表 1）。

本邦で組織型の 95 % を占める扁平上皮癌の発癌には、細胞周期調節因子（p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p16<sup>INK4a</sup>, p14<sup>ARF</sup>, cyclin D1, Rb）、EGFR, COX-2 などのさまざまな遺伝子の異常、DNA 修復遺伝子の欠失、さらにはアルコール代謝産物アセトアルデヒドの分解酵素であるアルデヒド脱水素酵素 2 の欠損などの関与が明らかにされている<sup>2)</sup>。特に p53 は遺伝子安定性や DNA 修復に働く癌抑制遺伝子としての役割を担っているが、食道癌においてはその遺伝子変異が約半数に認められる。p53 遺伝子の変異は食道癌の早期段階でも認められ、発癌およびその後の発育に大きく関与している。p53 の標的遺伝子である p21<sup>WAF1/CIP1</sup> や周辺遺伝子である MDM2, p14<sup>ARF</sup>, p16<sup>INK4a</sup>, cyclin D1 は細胞周期の中で、また Bax, p53AIP1 遺伝子はアポトーシスに関する標的遺伝子として報告されている。cyclin D1 は Rb のリン酸化に関与し、その過剰発現は発癌をもたらす。

一方、欧米に多い腺癌は Barrett 食道から発生していることが多い。この Barrett 食道は、① 円柱上皮粘膜領域内の食道固有腺、② 円柱上皮内の扁平上皮島、③ 粘膜筋板の二重構造で特徴づけられるが、非常に発癌ポテンシャルの高い前癌病変と認識されている。種々の動物を用いた実験では、胃酸や胆汁酸などの消化液の逆流による発癌が証明されている。臨床的には逆流症状や逆流性食道炎を伴う患者の 5 ~ 15 % に Barrett 食道がみられ、逆流症状の頻度、持続期間により Barrett 食道の頻度も増加するため、概して消化液の食道内逆流が Barrett 食道の発生と関連が深いとする

表 1 食道癌の発癌に関連する主な要因

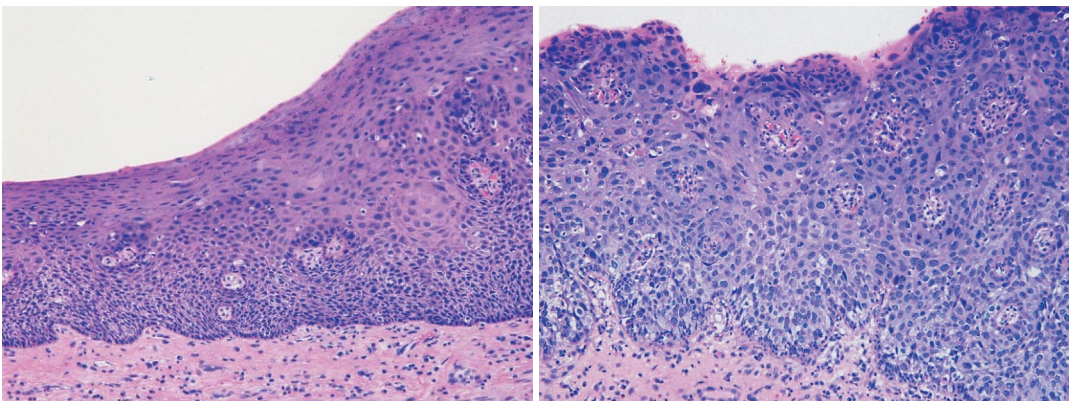
	扁平上皮癌	腺癌
環境因子	飲酒、喫煙 高温の食事 放射線	逆流性食道炎 肥満 喫煙
遺伝子異常	c-myc p53, p21, p14, mdm2 Rb, cyclin D1, p16 EGFR COX-2 E-cadherin FHIT ADH2 iNOS	c-myc, K-ras p53, p21, p14, mdm2 Rb, cyclin D1, p16 EGFR COX-2 E-cadherin Fas, FasL Cdx-2 iNOS

報告が多い。また食道裂孔ヘルニアを有する症例での Barrett 食道癌との関連も報告されている。一方、逆流性食道炎を伴わない Barrett 食道の存在や食道固有粘液腺、異所性胃粘膜など Barrett 食道以外の腺癌もまれにみられること、*H.pylori* 感染の有無による影響、さらには喫煙などの嗜好品、肥満などの環境因子の関与を示唆する報告もあり、完全な解明には至っていない。

## b 早期食道癌の発育、進展

食道における発癌から発育、進展には、形態学的に正常上皮から異型上皮、異型上皮から粘膜癌への過程を経ることが明らかになってきている。食道癌取扱い規約 第 10 版では異型上皮、異形成 (dysplasia) は低異型度上皮内腫瘍 (low grade intraepithelial neoplasia)、高異型度上皮内腫瘍 (high grade intraepithelial neoplasia) に分類され、後者には上皮内癌 (carcinoma in situ) が含まれ、臨床的には治療対象となるのが一般的である<sup>1)</sup>。low grade intraepithelial neoplasia は基底層や傍基底層の細胞に類似した腫瘍細胞が上皮内の深層 1/2 までにとどまり、high grade intraepithelial neoplasia はそれ以上を占めるものと定義されている (図 1)。いずれの病変も全層型の粘膜上皮癌に至る一連の過程と考えられる。

諸家の報告では、食道粘膜上皮の基底層付近より発生した初期の癌巣は、粘膜上皮の全層を置換しながら、粘膜上皮の上方、下方、側方へ発育、進展していくものと推察される (図 2)<sup>3-5)</sup>。基底層付近からの癌細胞はそのまま側方へ発育すると表面平坦型 (0-IIb 型) となり、全層性、肥厚性に発育しながら浅い陥凹を形成すると表面陥凹型 (0-IIc 型)、全層置換しながら上方へ発育すると表面隆起型 (0-IIa 型) となる。ただ肥厚性に発育した上皮内癌の大部分は 0-IIc 型、一部が 0-IIa 型になるものと考えられる。また全層置換に先んじて基底層型から 0-IIc 型に発育する癌、0-IIc 型から隆起を形成してくる癌、0-IIa 型から 0-IIc 型へと進展する病変もみられ、その多くに粘膜下層への浸潤がみられる。早期食道癌はさらに進行し、粘膜下層に発育・進展してくると、頻度は少ないが、表在陥凹型 (0-III 型) となるもの、また 0-IIa + IIc 型などの複合型、潰瘍を形づくるもの (2, 3 型)、隆起を形成するもの (1 型) など多彩な肉眼型を呈してくる。表層拡大型については、



低異型度上皮内腫瘍  
(low grade intraepithelial neoplasia)

高異型度上皮内腫瘍/上皮内癌  
(high grade intraepithelial neoplasia/carcinoma in situ)

図 1 上皮内腫瘍 (intraepithelial neoplasia)

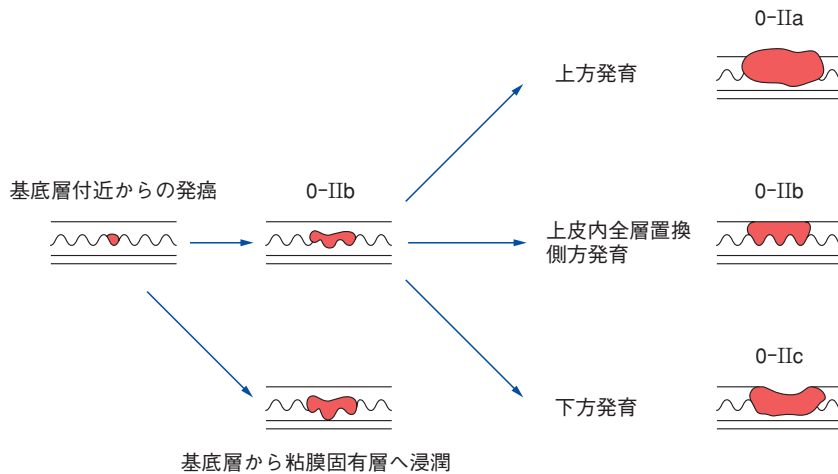


図2 早期食道癌の発育・進展様式

0-IIb 型の側方発育・進展によるもの、多中心性に発生した癌が癒合して形成されるものが考えられている。

分子生物学的には、matrix metalloproteinase 7 の発現増加や細胞接着分子である E-cadherin の発現低下が報告されている。E-cadherin は細胞膜貫通性蛋白であるが、 $\alpha$ -catenin や  $\beta$ -catenin とともに細胞骨格を形成している。そのためこれらの機能が減弱ないし消失すると細胞は接着性を失い、癌の浸潤や転移を生じやすい状態となる。近年は epithelial-mesenchymal transition (EMT) の重要分子としても知られ、slug, snail, twist などとともに注目されている。

## C 転移, 特にリンパ節転移

上皮内癌 (EP 癌) および粘膜固有層にとどまる癌 (LPM 癌) にほとんどリンパ節転移がみられないのに対して、粘膜筋板に達する癌 (MM 癌) では 7 ~ 10 % 程度のリンパ節転移がみられる。組織学的には粘膜固有層は弾性線維を含む密な結合組織よりなり、多くのリンパ管や脈管が発達している。このようなリンパ管や脈管の発達はほかの消化管の粘膜固有層には少ない。さらに粘膜層から粘膜下層に達すると、比較的疎な結合組織からなり、粘膜固有層と同様にリンパ管などの脈管が豊富に発達している。粘膜下層に達すると一段とリンパ節転移の危険性が増加するのは、リンパ管の存在とともにさまざまな要因が関与しているものと考えられる。

リンパ節転移の形成には、① 原発巣からの癌細胞の遊離、② 血管あるいはリンパ管への癌細胞の流入と循環、③ 転移巣への癌細胞の生着と増殖の過程を経る (図 3)。最新の研究では、リンパ節転移にリンパ管新生 (lymphangiogenesis) が重要な役割をはたしていることが知られており、多くの腫瘍で vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) や VEGF-D の発現がみられている。またリンパ管新生に影響を与える増殖因子やマクロファージ、細胞外マトリクスなど癌微小環境の役割についても少しずつ解明されてきている。早期癌でもリンパ管侵襲、脈管侵襲がみられることがあるが、転移形成前のリンパ節でもリンパ管新生が生じており、癌微小環境の変化を含めて早期

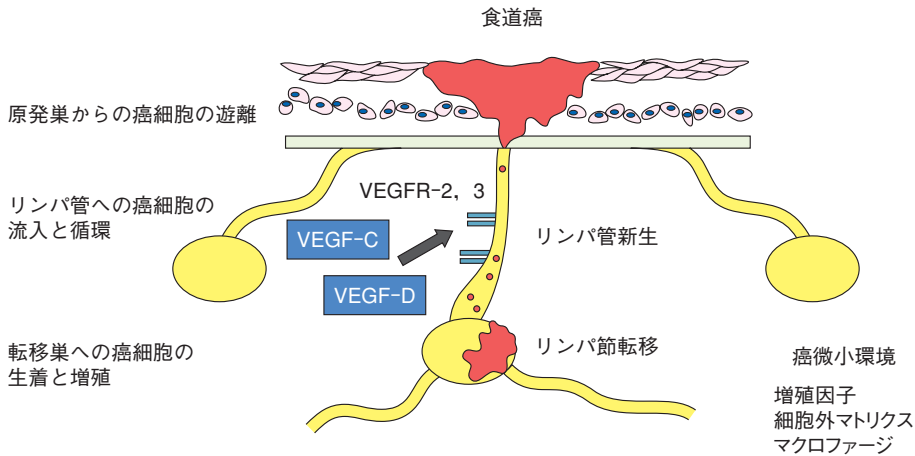


図3 食道癌のリンパ節転移の概略

癌は転移形成に至る準備段階ともいえる。

### 3 「早期食道癌」の臨床病理学的位置づけ

食道表在癌のなかでも早期癌は、リンパ節転移の頻度、生物学的悪性度、治療選択肢の多さ、根治性の高さなどの観点から浸潤型としての粘膜下層癌と区別されているといえる。粘膜固有層までの癌ではほとんどリンパ節転移は認められず、治療選択肢として内視鏡的切除のほか、化学放射線療法でも高率に根治が望める。

一方、粘膜筋板に達する癌は数%にリンパ節転移を認めるものの、転移のない症例の大部分は内視鏡的な局所切除の適応となり得るが、粘膜下層癌との鑑別が必要となるため、超音波内視鏡検査などによる正確な術前深達度、リンパ節転移診断が重要となる。一般的に粘膜固有層までの早期癌（EP/LPM 癌）や粘膜下深層癌（SM2-3 癌）に対する深達度診断の正診率は高いが、粘膜筋板から粘膜下浅層の範囲に占める癌、いわゆる MM/SM1 癌の正診率は相対的に低い。通常内視鏡所見、色素内視鏡、超音波内視鏡のほか、最近では NBI、AFI、FICE などの拡大視による内視鏡診断も有用と考えられる。

診断技術の進歩、正診率の向上に伴い、早期食道癌は内視鏡的切除のほか、食道を温存した化学療法や放射線療法などの非手術でも根治が期待される病変である。外科的には sentinel node navigation を応用した縮小手術も試みられている。

#### おわりに

早期食道癌の病態、いわゆる発癌、発育、進展に関する最新の知見は、蓄積された臨床病理データの詳細な解析や内視鏡をはじめとする高度診断機器の開発、分子生物学的研究の進歩によるところが大きい。このような病態の解析により、増殖、浸潤、転移メカニズムの解明と、より低侵襲な癌治療の開発へつながることが期待される。