シンポジウム 3

重複癌の現況とその対策

食道・頭頸部重複癌の現況と対策

渡 辺 寛

Present Status and Management of Multiple Primary Esophageal Cancer
Associated with Head and Neck Cancer

Hiroshi Watanabe, M.D.

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo

Recently, the incidence of multiple primary esophageal cancer (MPEC) has increased. During the 5 years from 1992 to 1996, the percentage of MPECs which underwent resection at the National Cancer Center was 39.0%. The frequency of esophageal cancer associated with head and neck cancer has especially increased. For the early detection of second primary esophageal cancer, an endoscopic examination with Lugol stain should be made routinely after treatment for head and neck cancer.

Key words : 食道多重癌, 食道・頭頸部重複癌, 第二次癌, 癌予防策

I. 食道癌切除症例の重複癌発生状況

食道癌手術治療による治癒度はこの10年間で5生率は約15~20%の上昇が見られ、最近5年間の5生率は50%を超えつつある。この治癒成績向上のために長期生存者が増加したことから、ルゴール液塗布による内視鏡検査がほぼルーチン化され、早期癌の発見率の上昇がつづいていることから、食道重複癌の発生頻度は7~8年前より上昇しはじめた。しかも、その中でも食道癌と頭頸部癌の重複が目立っている。1969年から1996年までに国立がんセンター中央病院にて切除された食道癌症例の重複癌発生頻度は表1のごとくであり、1981年以降より発生頻度は増えはじめ1992年から1996年の5年間では39.0%の高頻度を示していた。そして

表1 年次別食道癌の重複癌発生頻度
(食道癌手術例から)

期間	切除例数	重複例数(%)
'69-'74	194	15(7.7)
'75-'80	237	12(15.1)
'81-'86	293	41(14.1)
'87-'91	284	87(30.6)
'92-'96	374	146(39.0)

1997. 9. NCC.

重複癌の中、高頻度の組み合わせを示す食道・頭頸部重複癌および食道・胃重複癌の発症時期を見ると図1のごとく、食道・頭頸部重複癌は60%が異時性重複癌（第一次癌治療後、1年以上経過した場合を異時とすると）であり、重複癌の重要な課題の一つである第二次原発癌の予防のtargetとして注目しなければならない重複癌といえる。

国立がんセンター中央病院外科
別刷請求：〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター外科 渡辺 寛

図1 年次別重複癌発症時期

II. 食道・頭頸部重複癌発生機構の要因

食道・頭頸部重複癌の急増に対して、5年前より厚生省がん研究助成金(7～24班長, 渡辺)の課題に取り上げ、第二次癌発生機構の解析を中心に研究をすすめてきた。すなわち、両癌は扁平粘膜上皮という共通の発生母地を有することもあり、両癌に共通な要因がある可能性を考え、主として第二次食道癌の発生要因を食道粘膜側と生体側の両面からその発生機構の解析を行った。以下のその検索内容の一部を記述する。

1. 食道異型粘膜上皮の検索

食道癌の前癌病変として考えられている異型粘膜上皮の存在頻度および分布状況に関して、重複癌と非重複癌の両群間に何らかの差があるかを切除標本の病理組織学的検索を行ったところ、表2のごとく存在頻度には差は見られなかったが、その分布状況では重複癌において主病巣の両側に異型粘膜上皮が存在する傾向が有意に多いことが判明した。すなわち重複癌の食道癌では異型粘膜上皮が多発しているということになる。次に異型粘膜上皮がはたして前癌病変であるかどうかに関しては多くの報告が見られるが^{2,4)}、われわれは、ヒト食道粘膜上皮をヌードマウス皮下に生着させた後、ヌードマウスに発癌物質 N-methyl-N-nitrosourea を投与する発癌実験を試みた。その結果表3のごとく、異型粘膜上皮の癌化を証明し得たが、対照とし

表2 食道重複癌の食道異型粘膜上皮—重複癌 vs. 非重複癌—

(手術標本)		() : %	
	重複癌 [N=26]	非重複癌 [N=26]	P value
頻 度	13 (50)	24 (66.7)	NS
分布状況			
口側	3 (23)	12 (50)	NS
肛門側	3 (23)	8 (33.3)	NS
両側	7 (53.8)	4 (16.7)	P<0.05

1994.12. NCC

た担癌正常粘膜上皮も同様な率にて発癌した結果を示し、異型粘膜上皮が特に癌化率が高いとは言えなかった。今後、非担癌正常粘膜上皮との比較検討をすすめる必要があることを示唆している。

2. 食道・頭頸部重複癌の遺伝子変化

生体に多数の癌が発生する場合、その個体の遺伝子変化は濃厚に発現するのではないかとという発想からこれまでに多くの報告が見られる^{3,4)}。渡辺班でも P53 の amplification, cyclin D1 の amplification, P16 の mutation etc. について研究班員が検索をしたが、表4のごとく重複癌に特徴的な遺伝子状況をつかむことはできなかった。しかし、担癌および非担癌の異型粘膜上皮と正常粘膜上皮の P53 蛋白の異常発現率

表3 ノードマウス生着—食道粘膜上皮の発癌

粘膜上皮	発癌物質投与後, 組織生着状況			癌化率(%)
	1ヵ月目	3ヵ月目	6ヵ月目	
正常上皮 (N=18)	18/18	-(4)→ 12/18 (3)	4/18	2 (11.1)
異型上皮-(3)→ (N=16)	13/16	————→ 10/16 (3)	3/16	2 (12.5)

NS

1996.11. 5 NCC

表4 食道・頭頸部重複癌の遺伝子変化

[手術材料]	全—食道癌 (%)	重複癌 (%)	報告施設
p53, amplification	56/105(53.3)	6/10(60)	阪大
Cyclin D 1 amplification	37/ 67(32.9)	5/15(33.3) (3 : H&N 2 : Stomach)	広島原研
pl6, mutation	2/ 15(13.3) (cell line : 12/13(93))	0/ 4(0)	NCC
RER*(+)	2/ 66(3.0)	H&N—1/20(5.0) H&N 以外—0/14(0)	阪大

*RER=replication error

1994.12

表5 食道粘膜上皮の p53蛋白, 異常発現

は表5のごとく、担癌の異型粘膜上皮は主病巣のP53蛋白が異常発現を示している場合には、64.3%のP53蛋白異常発現を示していたこと、そして担癌の正常粘膜上皮も78.0%と高率であることが塩崎均班員（大阪大学第二外科）より報告された。また非担癌（生体材料）では異型粘膜上皮は、87.5%のP53蛋白異常発現を示し、正常粘膜上皮の13.0%に比べ、高い発現を呈し

ていたことが清水秀昭班員（栃木県立がんセンター外科）より報告された。これらの報告は、異型粘膜上皮が前癌病変であることを示唆する重要なデータと言える。

以上のほかに発生機構を解析した研究には、食道癌に特有な細菌の発見(NCC 研究所, 佐々木博己班員), アルデヒド脱水素酵素2ヘテロ欠損遺伝子型の食道癌および食道・頭頸部重複癌

表 6 無症状症例の精査結果－1993. 1～1993.12の 1 年間

()%				
精査症例	癌	異型上皮 (食道)		良性病変
頭頸部癌 [N =105]	32(30.5)	食道：28(26.6)	16(15.2)	15(14.3)*
		[25→表在癌]		
		胃：4(3.8)		
食道癌 [N =104]	17(16.3)	頭頸：12(11.5)	0	3(2.9)
		胃：5(4.8)		
		*良性病変：Barrett 上皮, 食道炎, papilloma		

への関与(国立療養所久里浜病院, 横山頭班員)など, 極めて独創的な研究成果が報告された。これらの報告は真の第二次癌対策の基盤となるものであり, 今後の研究成果に期待するところ大である。

3. 食道・頭頸部重複癌の発症に対する対策 (1) 第二次食道癌の早期発見

臨床の場に直結する対策としては, いかに初期の第二次原発食道癌を発見するかにある。現在初期癌(粘膜内癌の時期)であれば, 内視鏡粘膜切除 (EMR) で治癒できる可能性は極めて高いからである。われわれは1993年の 1 年間, 頭頸部癌治療後の症例にルゴール散布食道鏡検査を励行, 食道癌治療後の症例には定期的な頭頸部領域の診察を行った。その結果, 表 6 のごとく, 頭頸部癌105例から食道癌が28例 (26.6%), 胃癌が4 例 (3.8%) が発見され, しかも食道癌28例中25例が表在癌であった。この結果をふまえて, 当院では食道癌と頭頸部癌の患者さんは同一病棟で入院・管理とするシステムを取り入れている。事実, 1996年度の重複食道癌の食道癌に対する治療内容を見ると, 表 7 のごとく, 同時性では18例中 6 例(33.3%), 異時性

表 7 重複癌－食道癌に対する治療(1996年度)

	内視鏡下粘膜 切除術(EMR)	手術治療	計
同時重複癌	6例	12例	18
異時重複癌	5	11	16
	11(32.4%)	23	34

では16例中 5 例 (31.3%), 計34例中11例 (32.8%) の症例が EMR の治療を受けている。

(2) 予防策

食道癌に対する癌予防策はいまだ具体化されているものは一つもない。しかし, 著者は食道癌手術症例に新鮮緑黄野菜の摂取状況を患者さん本人と患者さんの伴侶の両者にアンケートを取ったところ表 8 のごとく, 生野菜の嫌いな人が80%近くを占め, しかも重複癌症例はこの生野菜が嫌いな人からのみ発症していた事実をつかんでいる。この調査にもとづき, 最近では50歳代, 60歳代前半の患者さんには退院時に積極的に生野菜摂取をすすめ, タバコ, お酒を控えるよう話すことを励行している。

要するに, 重複癌の対処として臨床の場で実行する事項をまとめると, 表 9 のごとくとなる。

表 8 食道癌患者の新鮮緑黄野菜摂取状況

摂取状況	例数 (%)	重複癌例数	アルコール依存症
好き	1/33 (3.0)	0	0
普通	6/33 (18.2)	0	0
嫌い	26/33 (78.9)	8	3 (重複癌：1)
		頭頸部：4	
		胃：2	
		肺：1	
		大腸：1	

(NCC)

表9 結論－臨床の場で実行に移す事項

-
1. 治療前の励行〔同時重複癌チェック〕
 - 食道癌 → 頭頸科の受診
 - 頭頸部癌 → 食道鏡検査
 2. 治療後の励行〔異時重複癌チェック〕
 - 食道癌（異形上皮（＋））→ 頭頸科受診
 - 頭頸部癌 → 食道鏡下ルゴール不染状況の
検索（生検，遺伝子解析）
 - Follow up：2～3回／年
 3. 予防策（risk 症例を中心に）
 - たばこ，お酒を控えめに
 - 生野菜，果物摂取のすすめ
 - 予防薬の臨床治験の具体化（high risk 症例）
-

すべての事項が明日からでも実現し得る事項ばかりであり，第二次癌発生が急増しているので，食道癌専門医と頭頸部癌専門医の積極的な協同戦略が推進されることを要望したい。

本論文の一部は厚生省がん研究助成金（7-24）の援助を受けた。

文 献

- 1) 渡辺 寛：食道癌と頭頸部癌，外科，57：1261-1264, 1995.
- 2) Qiu, S.L., and Yang, G.R. : Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk populations in Henan province. China. Cancer (Phila.), 62 : 551-557, 1998.
- 3) Hollstein, M.C., Pevl, L., Mandard, A.M., et al. : Genetic analysis of human esophageal tumor from high incidence geographic areas : frequent P53 base substitutions and absence of ras mutations. Cancer Res., 51 : 4102-4106, 1991.
- 4) Bennwtt, W.P., Hollstein, M.C., Metcalf, R. A., et al. : P53 mutations in preneoplastic lesions of human esophagus. Ann. Assoc. Cancer Res., 33 : 385, 1992.