症例報告

巨大な胃壁内転移と4群リンパ節転移を伴った表層拡大型食道表在癌の1例

辺木 文平¹⁾ 奥村 浩¹⁾ 尾本 至¹⁾ 松本 正隆¹⁾
 内門 泰斗¹⁾ 瀬戸山徹郎¹⁾ 佐々木 健¹⁾ 大脇 哲洋¹⁾
 石神 純也¹⁾ 夏越 祥次¹⁾

¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学消化器・乳腺甲状腺外科学講座

症例は51歳の女性で、上腹部違和感を主訴に近医受診された。内視鏡検査で、胸部食道に長径12 cmの不染帯を指摘され、生検で扁平上皮癌と診断後当院へ紹介となった。精査の結果、胃壁浸潤を伴う右噴門リンパ節 (No. 1) 転移および総肝動脈幹前上部リンパ節 (No. 8a) 転移を有する表層拡大型食道癌と診断され、3領域郭清を伴う右開胸開腹食道亜全摘術を施行した。術前に右噴門リンパ節への転移と診断した病変は長径53 mmの巨大胃壁内転移であった。最終病理組織学的検査所見は深達度T1a-MMの低分化型扁平上皮癌で、遠隔リンパ節転移を伴う計10個のリンパ節転移を認めた。また、原発巣にリンパ管新生因子VEGF-Cの高発現が確認され、本症例の高いリンパ行性転移能を裏づける結果であった。術後補助化学療法施行したが、術後9か月目に腹部リンパ節再発を認め、術後29か月で死亡された。食道粘膜癌からの胃壁内転移は本邦報告4例目であった。

はじめに

食道癌では深達度が粘膜筋板に達するとリンパ節転移がみられはじめ、深達度T1a-MM食道癌のリンパ節転移頻度は10%前後で、転移個数は数個以内である¹⁾。一方、食道癌の壁内転移はリンパ行性転移の所見であり、その中でも胃壁内転移はまれである²⁾。今回、主病巣は深達度T1a-MMの表層拡大型食道表在癌であったが、巨大胃壁内転移および多数のリンパ節転移を認め、原発巣のリンパ管新生因子の高発現が確認された症例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳，女性

主訴：上腹部違和感

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙20本/日×30年，飲酒1～2合/日×30年。

現病歴：上記主訴にて近医受診され，上部消化管内視鏡検査で上部から中部食道にかけて長径12 cmの不染帯を指摘された。生検組織診断で扁平上皮癌と診断され，当科へ紹介となった。

入院時現症：身長162.8 cm，体重49.5 kg，胸部腹部所見に特記すべき所見なし。表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見：血液生化学検査値に異常所見なく，腫瘍マーカーではSCCは0.6 ng/mlで正常で，CEA

Fig. 1 Endoscopic findings. A circumferential irregular mucosa and flat or slightly depressed lesion with small granule is found in non-iodine stained areas (A). At the cardia of the stomach, there is a submucosal tumor without ulcer (B, arrow).

Fig. 2 An abdominal computed tomography scan shows circumscribed large tumor at the cardia of the stomach (A, arrow) and lymph node swelling along the common hepatic artery (B, arrow).

は 5.2 ng/ml と軽度上昇していた。

上部消化管内視鏡検査所見：切歯列より 18～30 cm の部位に、全周性の粘膜不整と小顆粒を伴う浅い陥凹性病変を認め、深達度 T1a-MM～SM1 と診断した (Fig. 1A)。胃内では噴門部直下小彎側に表面平滑な潰瘍を伴わない隆起性病変を認めた (Fig. 1B)。

上部消化管造影所見：胸骨上縁から 1.5 cm 肛門側より全周性に壁硬化像と粘膜の不整像、胃体上部小彎前壁に長径 5 cm の隆起性病変を認めた。

CT 所見：肝・肺転移や頸部、縦隔の有意なリンパ節腫大所見を認めなかった。腹腔内リンパ節で No. 1：50×40 mm, No. 8a：20×15 mm がリンパ節転移と診断され、No. 1 リンパ節は胃壁浸潤が疑われた (Fig. 2A, B)。以上の術前所見より T4 (No. 1 胃) N4, M0, Stage IVa と診断した。巨大な転移リンパ節に対する術前化療が奏効せずに切除不能となってしまうことを懸念し、切除先行、術後化療の方針とし、3 領域郭清を伴う右開胸開腹食道垂全摘術、胸骨後経路胃管再建頸部吻合術を施行した。

術中所見：No. 1 リンパ節転移と診断した病変は巨大胃壁内転移であり、切除時に横隔膜脚も合併切除した。また、No. 8a リンパ節は術中迅速組織診で食道癌の転移と診断された。

切除標本所見：上部食道に長径 88 mm の全周性の 0-IIc+0-IIb 病変を認め、胃内噴門部直下小彎側に表面平滑な 53×44 mm の隆起性病変を認めた (Fig. 3A, B)。

病理組織学的検査所見：食道病変は上部食道中心 (UtMt)、大きさ 93×60 mm、一部粘膜筋板内に浸潤を

Fig. 3 The gross appearance of the resected surgical specimen shows a circumferential superficial flat or slightly depressed lesion which measured 88 mm in length from the upper to middle of the esophagus. The mapping of the depth of tumor on the iodine stained specimen was indicated (A). A large gastric submucosal tumor which measured 53×44 mm is seen (A, B arrow; B: cutting surface).

Fig. 4 The poor differentiated squamous cell carcinoma in the MM layer (A). Lymphatic vessel invasions are detected with D2-40 staining (B).

認め、深達度 T1a-MM の表層拡大型の低分化型扁平上皮癌と診断された (Fig. 4A)。念のため全ての切片において深切りを行い観察したが、粘膜下層浸潤は認められなかった。胃の正常上皮下に 53×50 mm の胃壁内転移巣を認めた。静脈侵襲は認められなかったが、リンパ管侵襲が著明で、D2-40 染色を施行し、主病変より肛門側のリンパ管内に癌細胞を認めた (Fig. 4B)。また、免疫化学染色法によるリンパ管新生因子 VEGF-C およびその受容体である VEGFR-3 蛋白発現の検討では、原発巣で高発現が確認された (Fig. 5)。リンパ節総転移個数は 10 個であった (No. 1 : 6/6, No. 3 : 1/7, No. 7 : 1/7, No. 8a : 1/1, No. 104L : 1/15)。最終病理組織学的診断は pT1a-MM, ly3, v0, pN4 (No. 8a) pM1, IM1-St, Stage IVb であった。

術後経過：術後 1 か月目から、Docetaxel+CDDP+5-FU による補助化学療法を 3 コース施行した。術後 7 か月目に、腹部リンパ節再発を認め、CDDP+5-FU+Radiation (60 Gy) の治療を行ったが、最終的には胸椎に転移がみられ、術後 29 か月で死亡された。

考 察

食道癌の壁内転移は、癌がリンパ行性に粘膜上皮下のリンパ管内を非連続性に縦軸方向へ進展するリンパ行性転移の所見である³⁾。1933年にWatson⁴⁾によってはじめて報告され、本邦では7~17%の症例で認められたと報告されている⁵⁾。壁内転移には食道壁内、胃壁内への転移があるが、胃壁内転移はまれで、その頻度は1.0~2.7%である¹⁾。

転移形成の機序は、食道壁内のリンパ管が粘膜固有層の浅網、深網および粘膜下層の排導リンパ管で構成され、深網リンパ管から流れを受けた縦走する排導リンパ管により縦軸方向への伸展経路が形成されることによると考えられている⁶⁾。胃壁内転移は噴門部に多く、大きさについては原発巣に対してかなり大きい傾向がある⁷⁾。これは腫瘍発育の場の違い、すなわち粘膜表面では細胞喪失が大きいものに対し、深層では細胞喪失が少ないことと、食道と胃の血流の違いにより成長速度に差が生じていることが原因と考えられている⁸⁾⁹⁾。

胃壁内への転移がリンパ管を通して生じるため、組織学的リンパ管侵襲は重要な因子であると考えられている¹⁰⁾。本症例も著明なリンパ管侵襲 (ly3) が認められ、胃壁内転移や高度リンパ節転移を形成したと考えられる。腫瘍の特性を調べるために、リンパ管新生因子 VEGF-C およびその受容体である VEGFR-3 蛋白の発現を、免疫組織化学染色法を用いて検討した結果、原発巣で高発現が認められた。VEGF-C と VEGFR-3 経路を介したリンパ管新生は腫瘍の進展、転移にとって重要な役割を果たすことが知られており、これらの蛋白の発現はさまざまな癌腫においてリンパ管侵襲、リンパ節転移などの臨床病理学的因子と関連深いことが報告されている¹¹⁾。当科のデータでは、SM 癌で VEGF-C : 51%¹¹⁾、VEGFR-3 : 29%の発現率で、VEGF-C 発現とリンパ節転移には関連が認められたが、VEGFR-3 発現とは認められなかった。ただし、両者の共発現している 22 症例中 19 例にリンパ節転移陽性が陽性で、有意に予後不良であった (現在投稿中)。本症例のように深達度の浅い表在癌の時期であっても腫瘍細胞自ら VEGF-C および VEGFR-3 を発現することで、リンパ管新生を促し、胃壁内転移と広汎なリンパ節転移を来す可能性があると考えられ、これらの蛋白の高発現は本症例の病態を特徴づける極めて重要な因子であると考えられる。

本症例は長径 93 mm の表層拡大型表在癌である。表層拡大型食道癌は全表在癌の 15% を占めると報告されている¹²⁾。食道癌は粘膜内の基底層に始まり、粘膜の全層を置換し、肥厚するとともに粘膜下に浸潤する¹³⁾¹⁴⁾。表層拡大型病変は monofocal に発生し基底膜を広く側方に進展していく可能性を指摘する説がある一方で、multifocal に癌化した病変が存在し、それぞれが水平方向に広がり融合して広い範囲の病巣を

Table 1 Reported cases of intramucosal esophageal carcinoma with intramural metastasis to the stomach

Author (Year)	Age/ Sex	Primary esophageal cancer								Intramural metastasis to the stomach	
		Location	Size (mm)	Type	Depth of invasion	Lymph node metastasis	Lymphatic invasion	Venous invasion	Histologic type	Location	Size (mm)
Yoshida ²²⁾ 1989	64/M	MtLt	20×16	0-III	MM	N3	ly (+)	v (-)	mod.	C	70×50
Ebihara ²⁶⁾ 2002	45/M	Lt	45×40	0-IIc+ 0-IIb	LPM	N2	ly3	v0	well	C	65×60
Nishimura ²⁹⁾ 2008	79/M	Ae	20×15	0-IIc	MM	NX	ly1	v0	well	U	90
Our case	51/F	UtMt	93×60	0-IIc+ 0-IIb	MM	N4	ly3	v0	por	C	53×50

Por.: poorly differentiated SCC, mod.: moderately differentiated SCC, well: well differentiated SCC, C: Cardia, U: Upper third of the stomach

作った可能性も指摘されている¹²⁾¹⁵⁾。表層拡大型食道癌は脈管侵襲やリンパ節転移の頻度が比較的高く、予後不良と考えられている。その理由は、深達度の大部分がEPからLPM程度の浅い病巣と診断されても、部分的にMMからSM1病変が存在する場合があるからである。これを正確に術前診断することは困難であるため、実際には深達度を一段深く読んで治療方針を立てる必要がある¹⁶⁾。本症例は、内視鏡所見では最深部MM～SM1と診断され、最終病理組織学的検査ではMM癌であった。また、通常の0-II型に比べ、表層拡大型では、p53の遺伝子異常の頻度が高く、分子生物学的にも浅い病変でも悪性度が高いことが報告されている¹⁷⁾。

医学中央雑誌にて、「食道表在癌」、「胃壁内転移」をキーワードに1983年から2011年5月までで文献検索したところ、学会抄録を除いて19件検索できた。そのうち「症例報告」は17件であったが、術前化学療法を行った症例を除き、その詳細を検討すると粘膜癌は3件存在し、本症例が本邦4例目の胃壁内転移を伴う食道粘膜癌の報告であった^{5)7)10)18)～31)}。いずれの症例もリンパ管侵襲、N2以上の広汎なリンパ節転移、5 cm以上の巨大胃壁内転移巣を有していた。今回の症例で、粘膜癌でも高リンパ節転移能を有する症例が分子生物学的に確認されたことで、食道表在癌においては、粘膜癌であっても胃上部腫瘍を合併している症例では胃壁内転移を疑う必要があり、また巨大な胃上部腫瘍を有する症例では食道表在癌の存在を考慮して検査を行う必要がある (Table 1)。

本症例は3領域郭清を行った後、補助化学療法を施行したが、術後9か月目に腹部リンパ節再発を認め化学療法および化学放射線療法による治療の末、術後29か月で死亡された。胃壁内転移を伴う食道癌は予後不良であり、今後集学的治療法の確立が重要であると考ええる。

本論分の要旨は第61回食道色素研究会 (2009年6月27日、横浜市)にて発表した。

利益相反：なし

文献

- 1) 斉藤 礼次郎, 阿保 七三郎, 北村 道彦, 橋本 正治, 泉 啓一, 四釜 俊夫, ほか. 胃壁内転移を認めた食道癌6例の検討. 日本消化器外科学会雑誌. 1996;29(1):75-9.
- 2) Saito T, Iizuka T, Kato H, Watanabe H. Esophageal carcinoma metastatic to the stomach: a clinicopathological study of 35 cases. Cancer. 1985 Nov;56(9):2235-41.
- 3) 井出 博子, 萩野 知巳, 吉田 克己, 村田 洋子, 茂木 茂登子, 林 恒男, ほか. 食道癌壁内転移に関する臨床病理学的検討. 日本消化器外科学会雑誌. 1980;13(7):781-9.
- 4) Watson WL. Carcinoma of the esophagus. Surg Gynecol Obstet. 1933;56:884-97.
- 5) 上原 正弘, 間中 大, 松谷 泰男, 王子 裕東, 竹村 一徳, 清水 正樹, ほか. 食道癌胃壁内転移の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2008;41(1):41-5.
- 6) 森 堅志. 気道及び食道のリンパ管. 日本気管食道科学会会報. 1968;19(2):85-98.

- 7) 堤 浩二, 森崎 善久, 吉住 豊, 秦 美暢, 杉浦 芳章, 田中 勤, ほか. 巨大な胃壁内転移を有する食道癌の1治験例. 日本臨床外科医学会雑誌. 1995;56(6):1161-6.
- 8) 藤田 哲也. 細胞動態からみた胃癌の発生と進展. 日本病理学会雑誌. 1981;70:23-54.
- 9) 白石 淳, 高田 治, 赤松 尚明, 佐藤 俊之, 中川 千明, 米田 祐介, ほか. 胃扁平上皮癌の1例. 外科. 2000;62(6):716-20.
- 10) 畑 啓昭, 大谷 哲之, 小木曾 聡, 山口 高史, 坂井 義治, 小泉 欣也. 巨大な胃壁内転移を伴った食道表在癌の1切除例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68(12):3010-4.
- 11) Matsumoto M, Natsugoe S, Okumura H, Arima H, Yanagita S, Uchikado Y, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor-C correlates with lymph node micrometastasis in submucosal esophageal cancer. J Gastrointest Surg. 2006 Jul-Aug;10(7):1016-22.
- 12) 桑野 博行, 萬田 緑平, 加藤 広行. 多発食道癌, いわゆる「まだら食道」, 表層拡大型食道表在癌. 消化器外科. 2002;25(13):1993-2005.
- 13) 安藤 伸浩, 後藤 秀実, 丹羽 康正. 表層拡大型食道癌 EMR 後の長期経過. 消化器科. 2002;35(6):591-5.
- 14) 八尾 隆史, 平川 克哉, 大屋 正文, 岩下 明德, 恒吉 正澄. 食道癌の組織構築と発育進展様式の関連—upward, downward, lateral growthを中心に. 胃と腸. 2000;35(4):495-502.
- 15) 幕内 博康, 町村 貴郎, 島田 英雄, 水谷 郷一, 菅野 公司, 千野 修, ほか. 表層拡大型食道表在癌の内視鏡診断—診断のコツと発育過程への考察. 胃と腸. 1995;30(8):1021-32.
- 16) 松本 克彦, 内田 雄三. アンケート調査からみた表層拡大型食道表在癌の実態—第31回食道色素研究会集計報告. 胃と腸. 1995;30(8):1041-8.
- 17) Natsugoe S, Nakashima S, Kijima F, Shimada M, Kusano C, Yoshinaka H, et al. Analysis of macroscopic appearance and p53 expression in superficial esophageal carcinoma. Hepatogastroenterology. 1999 Jul-Aug;46(28):2398-404.
- 18) 茂木 茂登子, 井手 博子, 吉田 操, 林 恒男, 荻野 知己, 吉田 克己, ほか. 食道・胃に広範な壁内転移を認めた表在食道癌の1例. 外科診療. 1980;90(10):1286-90.
- 19) 田近 正洋, 加藤 則廣, 松下 知路, 内藤 智雄, 永木 正仁, 加藤 昌彦, ほか. 巨大な胃壁内転移をきたした食道表在癌の1例. 日本消化器病学会雑誌. 1999;96(3):280-5.
- 20) 吉住 豊, 島 伸吾, 杉浦 芳章, 米川 甫, 尾形 利郎. 胃壁内転移巣により発見された表在食道癌の1例. 癌の臨床. 1985;31(10):1327-31.
- 21) 木戸 潔, 中谷 勝紀, 宮城 信行, 杉崎 俊照, 渡辺 明彦, 白鳥 常男. 診断に苦慮した, 表在食道癌の胃壁内転移の1例. 日本臨床外科医学会雑誌. 1986;47(10):1293-7.
- 22) 吉田 一成, 井手 博子, 村田 洋子, 小林 中, 羽生 富士夫, 山田 明義. 巨大な胃壁内転移をもった食道 mm 癌の1例. 日本胸部外科学会雑誌. 1989;37(7):1430-5.
- 23) 高野 淑美, 小山 捷平, 横田 光, 中原 朗, 福富 久之, 大菅 俊明, ほか. 急速な増大・自壊を示した胃壁内転移病巣を伴った表在食道癌の1例. 癌の臨床. 1989;35(8):948-54.
- 24) 寺崎 充洋, 大患 匡俊, 小菅 貴彦, 佐藤 友信, 渡辺 喜一郎, 安近 健太郎, ほか. 胃壁内転移巣により発見された食道 sm 癌の1例. 洛和会病院医学雑誌. 1996;6-7:35-7.
- 25) 新谷 康, 坂本 知三郎, 水野 均, 荻野 信夫, 坂本 嗣郎. 巨大な胃壁内転移を伴った食道腺扁平上皮癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2001;34(2):95-9.
- 26) 海老原 裕磨, 久須美 貴哉, 小林 正彦, 細川 正夫, 加藤 紘之. 巨大な胃壁内転移を伴った食道 m2 癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2002;63(9):2159-63.
- 27) 谷木 利勝, 福井 康雄, 福島 慎也, 吉田 卓弘, 山川 卓, 野村 長久, ほか. 食道表在癌の胃転移の1例. 高知市医師会医学雑誌. 2003;8(1):159-62.
- 28) 小俣 秀雄, 河野 浩二, 須貝 英光, 熊本 浩志, 藤井 秀樹. 胃癌を併存した食道癌同時性胃壁内転移, 副腎転移の1例. 日本臨床外科医学会雑誌. 2005;66(11):2870-6.
- 29) 西村 公男, 谷木 利勝, 渋谷 裕一, 中村 敏夫, 後藤 正和, 福井 康雄. 食道表在癌胃壁内転移の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69(9):2219-23.
- 30) 中村 真之, 村上 卓夫, 城野 憲史, 林 弘人, 内迫 博幸, 草薙 洋, ほか. 胃壁内転移を伴った食道癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 1991;24(8):2201-5.
- 31) 森崎 善久, 島 伸吾, 吉住 豊, 米川 甫, 後藤 正幸, 竹島 茂人, ほか. 胃幽門部まで広範に進展した下部食道表在癌の1例. 埼玉県医学会雑誌. 1990;24(6):1243-6.

CASE REPORT

A Case of Upper Thoracic Superficial Esophageal Carcinoma with Intramural Metastasis to the Stomach and Lymph Node Metastasis along the Common Hepatic Artery

Bunpei Nabeki¹⁾, Hiroshi Okumura¹⁾, Itaru Omoto¹⁾, Masataka Matsumoto¹⁾,
Yasuto Uchikado¹⁾, Tetsuro Setoyama¹⁾, Ken Sasaki¹⁾, Tetsuhiro Owaki¹⁾,
Sumiya Ishigami¹⁾ and Shoji Natsugoe¹⁾

¹⁾Department of Digestive Surgery, Breast and Thyroid Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Science

A 51-year-old woman admitted for abdominal discomfort was found to have a 12 cm superficial esophageal squamous cell carcinoma and a submucosal cardiac tumor by esophago-gastrointestinal endoscopy. We diagnosed the submucosal tumor as a huge metastasis of right cardiac lymph node. She then underwent total thoracic esophagectomy with 3 field lymphadenectomy. The huge stomach tumor was diagnosed as an intramural metastasis to the stomach 53×44 mm. Final pathological findings were superficial esophageal carcinoma with tumor depth of muscularis mucosae with an intramural metastasis to the stomach and 10 lymph node metastases including the common hepatic arterial node. Immunohistochemical analysis revealed that high expression of the lymphangiogenic factor was observed in the primary tumor. She had abdominal lymph node recurrence 9 months postoperatively although postoperative adjuvant chemotherapy had been administered. She received chemotherapy and chemoradiotherapy for the recurrent disease; however she died 29 months after the operation. To the best of our knowledge, there are only 3 reported cases of mucosal esophageal carcinoma with an intramural metastasis to the stomach.

Key Words: superficial esophageal cancer, intramural metastasis VEGF-C

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(10):1005-1011]

Reprint requests: Hiroshi Okumura Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted: April 25, 2012