原 著

食道癌化学療法後の病理組織学的効果に対応した肉眼型分類の試み

—陥凹性病変31症例の検討より—

神奈川県立がんセンター外科第1科

南 出 純 二 小 泉 博 義 青 山 法 夫
徳 永 誠 森 脇 良 太 挟間田 伸 介

同 検査第1科

亀 田 陽 一

同 内科第2科

玉 井 拙 夫

横浜市立大学第1外科

深 野 史 靖 小 沢 幸 弘 今 田 敏 夫

食道癌 neoadjuvant chemotherapy 施行例から、病理組織学的効果に対応した化学療法後の肉眼型分類を検討した。1991年9月から1993年8月までに cisplatin, 5-fluorouracil 併用療法による neoadjuvant chemotherapy を施行した進行食道癌33例中、陥凹性病変の31例を対象とした。

切除標本から残存腫瘍断面を4型に形態分類した。I. ほぼ原型を保つもの、II. 周堤の高さは減じているが陥凹面を認めるもの、III. 周堤は消失し陥凹面を認めないもの、IV. 小癌胞巣に分割されたもの、として病理組織学的効果と比較するとよく一致した。III型において、A. 隆起性病変となるもの、B. 平坦型となるもの、C. 粘膜下腫瘍型となるもの、の3型に亜分類されること、また周堤が高さを減ずるにしたがい周堤と共に挙上されていた粘膜が腫瘍表面を覆うこと、に留意して上記の6型を判別すれば、病理組織学的効果に対応した肉眼型分類とすることが出来た。

索引用語：食道癌化学療法、食道癌肉眼分類、食道癌陥凹性病変

はじめに

食道癌 neoadjuvant chemotherapy の施行例において、画像診断による効果判定と切除標本による病理組織学的効果判定を比較した。両者には一不致例が多く、現行の画像診断（陰影欠損の縮小率）による効果判定では、腫瘍組織が瘢痕組織に置き換わり、その狭窄度合を変えないか強めるものを評価することは困難であると考えられた¹⁾。新しい画像診断による効果判定法の基本として、病理組織学的効果に一致した化学療法後の肉眼型分類を検討した。

対 象

1991年9月より1993年8月までに、cisplatin, 5-fluorouracil 併用療法（以下、CDDP+5FU療法と略

記）による術前化学療法を施行した進行食道癌33例中、陥凹性病変の31例を対象とした。

方 法

1. 切除標本から、以下の診断根拠²⁾に基づき化学療法前の癌進展範囲を決定し、病理組織学的効果判定を行った。

a. 臨床的に癌組織が存在したと思われる一連の組織の中に、遺残癌胞巣、脱落核、異物巨細胞、キサントーマが存在すること—食道癌組織の存在。

b. 胃等と異なり食道壁の破壊を来す疾患（良性潰瘍等）が食道癌に付随することは稀であることから、粘膜筋板、筋層などが断裂、再生などを来していること—食道壁構造の破壊。

c. 食道癌組織が存在する部分や食道壁構造が破壊されている部分につながる瘢痕組織、周辺部において

1995年7月4日受付 1996年5月1日採用

図1 切除標本における残存腫瘍断面像の形態分類
I. ほぼ原型を保っているもの。II. 周堤が高さを減じているが、まだ陥凹が認められるもの。III. 周堤が完全に消失し、陥凹を認めないもの。IV. 腫瘍が分割され小癌胞巣となっているもの。

表1 形態分類と病理組織学的効果の比較

Type \ Grade	I	II	III	IV
Grade 0	3	5		
Grade 1a		5		
Grade 1b			9	
Grade 2			3	6

は食道癌が周囲に浸潤、破壊する形態と類似した、食道癌組織が置換されたと考えられる瘢痕組織が存在すること。

病理組織学的効果判定基準は食道癌取扱い規約³⁾に従った。

2. 各切除標本を病理組織学的効果(縮小率)に従って並べ、肉眼、ルーペ像、弱拡大組織像から、切除標本における残存腫瘍断面像を形態分類した。

3. 上記形態分類各型間の残存腫瘍周辺(腫瘍消失部位)の相連を観察することにより、化学療法の効果にともなう肉眼的な腫瘍形態の変化を検討した。

結 果

1. 病理組織学的効果判定

Grade 0が8例、Grade 1aが5例、Grade 1bが9例、Grade 2が9例であった。Grade 1b以上は18例(58%)であった。

2. 残存腫瘍断面による形態分類

- I. ほぼ原型を保っているもの
 - II. 周堤が高さを減じているが、まだ陥凹が認められるもの
 - III. 周堤が完全に消失し、陥凹を認めないもの
 - IV. 腫瘍が分割され小癌胞巣となっているもの
- の4型に分類し(図1)、病理組織学的効果と比較すると、I型はGrade 0が3例、II型はGrade 0が5例、

図2 切除標本：高さを減じた周堤を、周堤と共に持ち上げられていた粘膜が覆っている。粘膜欠損部に陥凹面が認められる(形態分類II型)。

図3 切除標本：周堤が完全に消失している。周堤と共に持ち上げられていた粘膜が脱落している(形態分類III型)。

Grade 1aが5例、III型はGrade 1bが9例、Grade 2が3例、IV型はGrade 2が6例であった(表1)。

3. 形態分類I型とII型の比較

1) II型のうちGrade 1aの5例では、瘢痕組織が残存腫瘍の周囲全体(外膜側も含む)にほぼ均一な厚みで存在していた。

2) II型の周堤部分に瘢痕組織はなく、周堤の一部または全体を粘膜が覆っていた(図2)。2例では粘膜が陥凹面上に張り出していた。

4. 形態分類II型とIII型の比較

1) III型では、残存腫瘍の周囲により厚く瘢痕組織を認めたが、II型同様厚みに偏りを認めなかった。

2) III型では、10例で粘膜が瘢痕組織および腫瘍の一部を覆っていた。2例で瘢痕および腫瘍が露出していた(図3)。

3) III型では、肉眼的に陥凹性病変とは言えず、

図4 化学療法による腫瘍の縮小経過：→印のように腫瘍は周囲から縮小し，白ヌキ部に残存腫瘍が存在，斜線部の腫瘍は脱落または瘢痕組織に置き換わっていた。二重矢印のように挙上されていた粘膜が残存腫瘍を覆ってきていた。

- A. 隆起性病変となっているもの
- B. 平坦性病変となっているもの
- C. 表面が正常粘膜で覆われ，粘膜下に残存腫瘍が存在するもの

以上の3型に変化しており，それぞれ2例，9例，1例であった。

5. 形態分類 III 型と IV 型の比較

1) IV型では，5例が表面を正常粘膜で覆われていた。このうち1例では，比較的広い上皮内伸展が化学療法前と同様の形態のまま残存した。

2) IV型では，4例で遺残癌胞巣が化学療法前腫瘍進展範囲の中央に散在していたが，中央は薄い瘢痕組織と粘膜で構成されその周囲にドーナツ状に癌胞巣が散在しているものが2例あった。

考 察

残存腫瘍の断面像による形態分類と病理組織学的効果はよく一致していた。この形態分類を読み取ることが出来れば，そのまま病理組織学的効果に一致した肉眼型分類として良いと考えられた。

残存腫瘍の周囲の瘢痕組織に厚みの偏りがないことから，CDDP+5FU 療法の効果も食道壁内ではほぼ均一にもたらされるものと考えられた。周堤部分には癌組織から置換された瘢痕組織を認めないが，これは癌組織が腔内へ脱落したため消失したものと考えられた。

III型のA型2例は，化学療法前の画像診断において隆起成分が強く，陥凹底が粘膜の高さより高い（いわゆる plus in minus）病変であり，C型の1例は陥凹底が深い病変であった。またIV型のドーナツ型に腫瘍が残存した2例も，化学療法前の画像診断において陥凹底が深い病変であった。いずれも腫瘍が周囲より均一に消失していく過程と考えて矛盾しないものと思われる。

た。

III型の腫瘍が露出した2例は，化学療法前の画像診断において周堤とともに挙上された粘膜にルゴール不染が確認されていた。癌が挙上された粘膜に浸潤しており粘膜は周堤とともに脱落したものと考えられた。

病理組織学的効果にしたがって並べられた症例は，化学療法（CDDP+5FU 療法）による腫瘍の縮小経過に類似していると考えられ，以下を推定できた（図4）。

1. 腫瘍はまず周堤が脱落し，高さを減じてくる。周囲からもわずかに縮小が始まる。
2. 周堤が高さを減じるにしたがい，周堤とともに挙上されていた粘膜が，腫瘍表面を覆ってくる。粘膜に浸潤があると周堤と共に脱落する場合もある。
3. 周囲より縮小が進み，周堤が完全に脱落し，陥凹面が消失する。陥凹底部が残存する傾向にあり，化学療法前の陥凹底部の高さにより3型に分かれる（図5）。
4. 小癌胞巣に分割される。

以上を総合すると，化学療法前の画像診断において，陥凹の深さ，高さ，周堤と共に挙上されている粘膜の性状，上皮内伸展の形態などに留意しておけば，陥凹性病変において，形態分類のIII型をさらに亜分類した以下の6型に肉眼型分類することができた。

I型：化学療法前と周堤の高さが変わらず，ほとんど形態を変えていないもの。—Grade 0とすることができる。

II型：化学療法前より周堤が高さを減じているが，陥凹面が認められるもの。周堤と共に挙上されていた粘膜が腫瘍の一部を覆っていることが多い（図6）。—Grade 1a以下とすることができる。

III-A型：陥凹性病変が隆起性病変に変化している

図5 陥凹底の高さと残存腫瘍の位置関係

A. 陥凹底が粘膜面より高く斜線部が残存すると隆起性病変となる。B. 陥凹底が粘膜面の高さと同等で斜線部が残存すると平坦型の病変となる。C. 陥凹底が深く斜線部が残存すると粘膜下腫瘍様となる。陥凹底が薄いと縦線部が残存しドーナツ状になる。

もの。粘膜下の癒痕組織により周囲の粘膜がやや白く見えることが多い(図7)。—Grade 1b以上とすることができる。

III-B型：腫瘍面が平坦または凸レンズ状に隆起しているもの。周堤と共に挙上されていた粘膜または再生粘膜にて腫瘍面が部分的に覆われることが多い(図8)。—Grade 1b以上とすることができる。

III-C型：表面がほぼ正常粘膜で覆われ粘膜下腫瘍

図6 切除標本：周堤はかなり消失しているが陥凹面は認められる。周堤と共に持ち上げられていた粘膜が腫瘍の一部を覆っている(II型)。

図7 切除標本：隆起性病変が残存し周囲は正常粘膜で覆われている。粘膜下の癒痕組織のため周囲の粘膜がやや白く見える(III-A型)。

図8 切除標本：腫瘍面は平坦で粘膜面の高さ変わらない。再生粘膜が腫瘍面を部分的に覆っている(III-B型)。

様の部分を認めるもの。—Grade 1b以上とすることができる。

図9 切除標本：表面は完全に正常粘膜で覆われている。ルゴール染色で不染を認めない。粘膜下腫瘍様の部分を認めない (IV型)。

IV型：表面がほぼ正常粘膜で覆われ、粘膜下腫瘍様の部分を認めないもの (図9)。—Grade 2以上とすることができる。

なお組織切片上における腫瘍の縮小率の算定に長径比を用いており、食道癌取り扱い規約の“制癌剤の治療効果の組織学的判定基準”にしたがえば、Grade 1b(生残し得る癌細胞が2/3未満)はPR(一方向で30%以上

の縮小)に相当する¹⁾。いいかえれば、陥凹性病変の陥凹面が消失すれば化学療法は有効と考えられた。

画像診断 (特に内視鏡) において、腫瘍面が観察可能であれば、この肉眼型分類から化学療法の効果判定が可能と考えられる。

ま と め

食道癌化学療法の画像診断による効果判定法の改善を目指し、化学療法後の肉眼型分類を試みた。症例を追加しさらに検討を加えていきたい。

本論文の要旨は第94回日本外科学会総会(1994年3月, 東京)にて発表した。

文 献

- 1) 南出純二, 小泉博義, 青山法夫他：食道癌集学的治療における術前 Cisplatin, 5-Fluorouracil 併用化学療法の安全性と直接効果に関する検討。日消外会誌 27: 2384—2390, 1994
- 2) 南出純二, 小泉博義, 青山法夫他：食道癌 Neoadjuvant Chemotherapy の病理組織学的効果判定法—2 症例を比較して—。癌と化学療法 21: 2065—2068, 1994
- 3) 食道疾患研究会編：臨床・病理。食道癌取り扱い規約, 第8版, 金原出版, 東京, 1992

A TRIAL OF GROSS TYPE CLASSIFICATION IN RESPONSE TO HISTOPATHOLOGICAL EFFECTS AFTER CHEMOTHERAPY IN CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS —FROM 31 CASES WITH DEPRESSED LESIONS—

Junji MINAMIDE, Hiroyoshi KOIZUMI, Norio AOYAMA, Makoto TOKUNAGA,
Ryouta MORIWAKI, Shinsuke HASAMADA, Youichi KAMEDA*,
Setsuo TAMAI**, Fumiyasu FUKANO***, Yukihiro OZAWA***
and Toshio IMADA***

First Division of Surgery, *First Division of Clinical Laboratory and **Second
Division of Internal Medicine, Kanagawa Cancer Center ***First
Department of Surgery, Yokohama City University

We examined gross type classification after chemotherapy in response to histopathological effects in patients who received neoadjuvant chemotherapy. Out of 33 cases subjected to neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil from September 1991 to August 1993, 31 cases with depressed lesions were enrolled in the present study.

The cross sections of residual tumors from resected preparations were morphologically classified into the following 4 types:

- I. Those which maintain the original form almost completely.
- II. Those of which rand walls decrease in height, but with depressed surface.
- III. Those of which rand walls are lost completely, without depressed surface.
- IV. Those which are divided into small cancer foci.

The above types were well correlated with histopathological responses. Considering that type III lesions are subdivided into (A) elevated lesions, (B) flat lesions, and (C) submucosal tumor lesions, and that the mucous membrane raised with the rand wall covers the tumor surface as the rand wall height decreases, gross types of our classification were well correlated with histopathological effects.