症 例

術前化学療法が著効し長期生存しえた食道未分化癌 (non-small cell type) の1例

東京都立駒込病院外科

大 沼 忍 吉 田 操 葉 梨 智 子

症例は66歳の男性で、嚥下困難を主訴として入院した。透視、内視鏡上は中部食道を中心に長径15 cmの潰瘍性病変を有する食道癌で、生検組織診断で中分化型扁平上皮癌と診断された。腹部CT上、大動脈周囲のリンパ節腫脹が認められ転移と診断された。CDDP、5-FU、Leucovorinを用いた術前化学療法を2クール施行したところ、大動脈周囲のリンパ節腫脹は消失し手術を施行しえた。病理組織学的には食道未分化癌非小細胞型(non-small cell type)と診断された。現在、術後5年1カ月を経過しているが再発なく生存中である。食道未分化癌は頻度は少ないが悪性度が高く予後不良な疾患である。最近の報告で2年以上生存した症例はほとんどが手術、化学療法、放射線などを組み合わせた集学的治療を行っている。

索引用語：食道未分化癌、非小細胞型、術前化学療法

はじめに

食道原発の未分化癌は稀な疾患であり予後が極めて不良である。食道未分化癌は小細胞型と非小細胞型に分類されており、そのほとんどは小細胞型である。今回われわれは高度リンパ節転移を伴う非小細胞型食道未分化癌に対して術前化学療法後手術を行い、長期生存が得られた1例を経験したので、若干の文献的考察をくわえて報告する。

症 例

症例：66歳、男性。

主訴：嚥下困難。

既往歴：8年前より糖尿病を指摘されているが無治療でコントロールは良好。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好歴：たばこ30本/日×36年、アルコール1.5合/日。

現病歴：平成4年10月頃より嚥下困難を自覚し、11月に近医にて上部消化管内視鏡検査を行ったが特に異常なかった。しかし、12月末より嚥下困難が増悪するため平成5年1月14日、他院にて上部消化管内視鏡検査、食道造影検査を受け、食道癌の疑いがあるため2

月10日当院を紹介され受診した。

入院時現症：身長166 cm、体重61 kg、貧血、黄疸なし。胸腹部理学的所見に異常なく、表在リンパ節の腫脹なし。

入院時検査所見：腫瘍マーカーでSCCが1.9 ng/mlと高値を示した以外異常値認めず。

食道造影：ImEilu、長径15 cm、全周性の2型病変、軸偏位を認め、深達度はA3と診断した(Fig. 1 a)。

内視鏡：切歯列より29~40 cmに左壁~後壁を中心とした全周性の2型病変を認め、生検診断は中分化型扁平上皮癌であった(Fig. 1 b)。

胸部CT：病巣部の食道壁は著明に肥厚し、左主気管支および左房に浸潤が疑われた。縦隔リンパ節の腫大は認められなかった(Fig. 1 c)。

腹部CT：大動脈周囲に2 cm大の多発性リンパ節腫脹が認められ転移と診断された(Fig. 1 d)。

頸部エコー：両鎖骨上窩に最大1.4×1.2 cmのリンパ節腫脹を認め転移が強く疑われた。

気管支鏡：気管分岐部に左背側より圧排所見を認めたが、粘膜面に異常は認められなかった。

以上より病巣は食道癌取扱規程に従うとA3、N4、M0、Pl0進行度Stage IVと診断した。

この時点では根治切除不可能と考え術前化学療法を

Fig. 1 a. 入院時食道造影：ImEilu に長径 15 cm にわたる全周性の 2 型病変を認めた
 b. 入院時内視鏡：左壁から後壁を中心とした全周性の 2 型病変を認めた
 c. 入院時胸部 CT：左房，左主気管支に浸潤が疑われた（写真は左房）
 d. 入院時腹部 CT：大動脈周囲に 2 cm 大のリンパ節腫大を認めた

施行することとなった。術前化学療法として CDDP 20 mg/day (div), 5 FU 500 mg/day (iv), Leucovorin 30 mg/day (iv) を連日 5 日間投与，これを 1 クールとし 3 週間休薬後さらに 1 クール追加し，合計 2 クール施行した。

効果判定：食道造影 (Fig. 2 a)，内視鏡検査上 (Fig. 2 b) は周堤が平坦化し腫瘍の縮小効果が認められ，縮小率は約 30% であったが，通過障害が高度となった。胸部 CT (Fig. 2 c) 上は左主気管支および左房への浸

潤は認められなくなり，腹部 CT (Fig. 2 d) 上も大動脈周囲のリンパ節腫脹は消失した。以上の局所所見の改善に加え，食道狭窄が進行し摂食不可能となったため手術適応と判断した。

手術：平成 5 年 6 月 1 日右開胸開腹，胸部食道亜全摘を施行。局所は A2 であったが，多数の腫大したリンパ節を認め，拡大郭清の適応はなしと判断，頸部郭清はせず，縦隔，腹部のみの 2 領域リンパ節郭清を施行した。明らかな腹部大動脈周囲リンパ節の腫脹は認

Fig. 2 a. 2クール後食道造影：腫瘍の縮小効果はみられず、縮小率は30%であった
 b. 2クール後内視鏡：周堤は消失し、1型の腫瘍のように隆起し通過障害をきたした
 c. 2クール後胸部CT：左房、左主気管支への浸潤所見は認められなくなった
 d. 2クール後腹部CT：大動脈周囲のリンパ節は消失した

められなかった。再建は胸骨後経路による食道胃吻合術を施行した。

手術所見はA2, N4, M0, Pl0, Stage IVであった。

切除標本 (Fig. 3 a)：大きさ8.0×8.5 cm, Imを主体とする3型の腫瘍で、口側では粘膜上皮に被覆された明瞭な周堤形成を認めるが、肛門側では崩れ非癌部

との境界は不明瞭となっていた。

病理組織所見 (Fig. 3 b)：隆起部分では、核小体の目立つ比較的均一な細胞が索状、敷石状に配列して medullary な発育を示していた。一部に軽度の角化を示す部分も認められた。浸潤部では間質への形質細胞浸潤が強く、潰瘍部では、一部を除いて腫瘍は消失し形質細胞浸潤を伴う瘢痕組織に置き換わっていた。化学療

Fig. 3 a. 肉眼：大きさ 8.5×8.0 cm で 1m を主体とする 3 型の腫瘍。口側で明瞭な周堤形成を認めるが、門側では崩れ境界不明瞭となっていた。
b. 顕微鏡：核小体の目立つ比較均一な細胞が索状、数石状に配列して medullary な発育を示していた。未分化癌 (non-small cell type) の診断を得た

法による効果と考えられた (Grade 1 a)。

特殊染色で腫瘍細胞は、synaptaphsin, Grimelius に陰性で、明らかな内分泌細胞への分化は認められず未分化癌 (non-small cell type) と診断された。

リンパ節転移は 0/68 であった。しかし、右反回神経周囲および胸管に硝子化したリンパ節を認め、化学療法で消失した腫瘍の痕跡をみているものと思われた。

術後経過：術後経過療法で 7 週目に術前と同じ化学療法を 1 クール施行し退院となった。術後 5 年 1 カ月を経過しているが再発なく生存中である。

考 察

食道未分化癌は 1952 年 Mckeown¹⁾ の食道燕麦細胞癌の報告が最初のものとされているが、その発生頻度は食道悪性腫瘍の 0.05~7.6% であり、本疾患は比較的稀な腫瘍であるといえる²³⁾。当院 20 年間で経験した食道癌 742 例のうち 98% が扁平上皮癌であり、未分化癌は 0.7% と少なかった。

1992 年に改訂された食道癌取扱規約では食道未分化癌を 2 つの亜型に分類している⁴⁾。ひとつは肺の小細胞癌と極めて類似しているタイプ (小細胞型 small cell type) で小型の類円形あるいは燕麦状 (oat cell type) の核を有しているものと、一方は小細胞癌に類似していない型 (非小細胞型 non-small cell type) で、多くは中~大型核で、核質が粗く核形も凹凸不正なものである。本症例は未分化癌のうち非小細胞型 (non-small cell type) を示した。本症例は術前の生検で中分化型扁平上皮癌と診断されていたが、術後の病理組織学的所見で未分化癌と診断された。扁平上皮癌への分化を示す所もあるが、未分化癌が優位なため上記診断とした。

これまでに報告されている食道未分化癌は、さまざまな亜型分類や用語にて記載されており、現在の分類と厳密に関連づけることは困難である。しかしこれまでに小細胞型の報告が 100 例以上あるのに対し非小細胞型は、検索した範囲では 1993 年と 1997 年に 1 例ずつ症例報告があるのみである⁵⁾⁶⁾。

食道未分化癌は、早期に遠隔転移をきたし、急速に発育する予後不良な腫瘍で、診断あるいは治療後 1 年以内に死亡することが多いとされている⁷⁾⁸⁾。しかし 2 年以上の生存が得られた例も少数ながら報告されている。検索可能であったそれら本邦の報告によると、その特徴はいずれも遠隔転移を有さず、リンパ節転移も n1 までの症例であった⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。さらにそれらの症例はほとんどが手術に加え、術前、術後の化学療法、放射線などを組み合わせた集学的治療となっていた。最近では、Muto ら¹²⁾ が 74 歳の男性に対し、手術と CDDP 単独の術前術後化学療法を併用し、9 年間再発なく生存している症例を報告している。

海外の報告では、Craig ら¹³⁾ は食道未分化癌 16 例中 7 例に手術を行い、手術の他に化学療法や放射線療法を組み合わせることによって、平均 20 カ月の生存期間を示した。中には、根治術後化学療法を行い、8 年間再発なく生存している症例も含まれていた。一方、発見時すでに遠隔転移があり手術ができなかった残りの 9 例は化学療法や放射線療法を行っても平均 4.8 カ月の生存期間しか示さなかった。手術可能なものについては積極的に手術を行い、これに加え化学療法、放射線療法を併用することで長期生存が得られると報告している。また Law ら¹⁴⁾ は、発見された時点で遠隔転移が高頻度にみられるということで、食道未分化癌を Systemic Disease としてとらえており、化学療法の重要性

を唱えている。手術の有無に関わらず化学療法を行った群と行わなかった群では、生存期間が前者で16.7カ月、後者で2.2カ月であったと報告している。この報告のなかでも手術＋化学療法により6年生存した症例を示している。食道未分化癌は潜在的な遠隔転移のため、外科的治療はすべきでなく化学療法や放射線療法を行うべきであるという考えもある⁷⁾¹⁵⁾。実際 Nichols¹⁶⁾は食道未分化癌8例に化学療法を行い奏効率63% (CR 25%, PR 38%) としている。また Isolauri¹⁷⁾らは手術側より化学療法施行側で長期生存が得られると報告している。

食道未分化癌の治療に関しては、化学療法の占める役割が重要であるが、手術可能なものについては根治手術を行い、化学療法や放射線療法を併用する集学的治療が望ましいと考える。

本症例は、遠隔臓器転移は認められなかったが高度リンパ節転移が疑われたため化学療法を先行した。その結果リンパ節転移は消失、局所も切除可能となり手術を施行しえた。後の病理組織学的検索によりリンパ節転移は認められず、結果として化学療法が著効したために長期生存が得られたと考えられる。

おわりに

食道未分化癌非小細胞型 (non-small cell type) という稀な疾患に対して、術前化学療法後、手術を行い5年1カ月という長期生存が得られた1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) McKeown F : Oat cell carcinoma of the esophagus. *J Pathol Bacteriol* 64 : 889—891, 1952
- 2) Tateishi R, Taniguchi K, Horai T, et al : Argrophil cell carcinoma (apudoma) of the esophagus. A histopathologic entity. *Virchows Arch* 371 : 283—294, 1976
- 3) Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M, et al : Anaplastic carcinoma of the esophagus. Report of three cases and their histogenetic consideration.

- Cancer 37 : 1352—1358, 1976
- 4) 食道疾患研究会編 : 臨床・病理. 食道癌取扱規約, 第8版, 金原出版, 東京, 1992
- 5) 森本 卓, 板橋正幸, 廣田映五他 : 著明なリンパ球浸潤を伴った食道大細胞性未分化癌の1例. *日消外会誌* 26 : 859—863, 1993
- 6) 神吉和重, 吉住 豊, 森崎善久他 : Lymphoid stroma を伴った食道非小細胞型未分化癌の1例. *日消外会誌* 30 : 754—758, 1997
- 7) 込谷淳一, 宮本幸男, 泉雄 勝他 : 食道原発の小細胞性未分化癌の1例. *癌の臨* 33 : 822—828, 1987
- 8) Kelsen DP, Weston E, Kurtz R, et al : Small-cell carcinoma of the esophagus : Treatment by chemotherapy alone. *Cancer* 45 : 1558—1561, 1980
- 9) 膳所憲二, 中島公洋, 井餘田直慶他 : 食道燕麦細胞癌の2例. *日臨外医会誌* 47 : 1588—1594, 1986
- 10) 豊野 充, 安達和仁, 星川 匡他 : 食道に発生した小細胞癌の1例. *癌の臨* 34 : 1013—1018, 1988
- 11) 佐藤幸作, 本原敏司, 奥芝俊一他 : 長期生存した食道未分化癌の2切除例. *日臨外医会誌* 56 : 1373—1376, 1995
- 12) Muto I, Nishimaki T, Aizawa K, et al : Primary Small Cell Carcinoma of the Esophagus : Report of a Case. *Surg Today* 25 : 830—833, 1995
- 13) Craig SR, Carey FA, Walker WS : Primary small-cell cancer of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109 : 284—288, 1995
- 14) Law SY, Fok M, Lam KY : Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73 : 2894—2899, 1994
- 15) Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ, et al : Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm : Sites of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 67 : 607—612, 1981
- 16) Nichols GL, Kelsen DP : Small cell carcinoma of the esophagus : the memorial hospital experience 1970—1987. *Cancer* 64 : 1531—1533, 1989
- 17) Isolauri J, Mattila J, Kallioniemi OP : Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 46 : 174—177, 1991

A CASE OF UNDIFFERENTIATED CARCINOMA (NON-SMALL-CELL TYPE)
OF THE ESOPHAGUS SUCCESSFULLY TREATED
WITH PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY

Shinobu OHNUMA, Misao YOSHIDA and Tomoko HANASHI

Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

A 66-year-old man was admitted because of dysphagia. Barium esophagography and esophagoscopy revealed an ulcerated tumor, approximately 15 cm in length at the middle third of the esophagus. Histologic study of biopsy specimens from the tumor showed moderately differentiated squamous cell carcinoma. Computed tomography (CT) revealed paraaortic lymphnode metastasis.

As neoadjuvant chemotherapy this patient received 2 cycles of combination chemotherapy consisting of cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin.

The para-aortic lymphadenopathy disappeared and the resection of the esophagus was performed. Resected specimen showed undifferentiated carcinoma of the esophagus (non-small-cell type) without lymphnode metastasis.

This patient is doing well, without recurrence of disease, 61 months after the operation.

Undifferentiated carcinoma of the esophagus is rare, and has a poor prognosis.

In other recent report, most survivors of more than 2 years received combined therapies consisting of operation, chemotherapy and/or irradiation.