



Title	食道癌の放射線感受性
Author(s)	古沢, 英紀
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(2), p. 367-381
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18379
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

食道癌の放射線感受性

帝京大学医学部病理学教室第一講座（主任：瀬戸輝一教授）

古 沢 英 紀

（昭和60年11月7日受付特別掲載）

（昭和60年12月17日最終原稿受付）

Radiosensitivity of Carcinoma of Esophagus

Hidenori Furusawa

The 1st Department of Pathology, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan

(Chief: Prof. Terukazu Seto)

Research Code No. : 404.2

Key Words : Carcinoma of the esophagus, Radiosensitivity,
Histologic radiation effect

With a detailed graphic reconstruction of radiation effects shown in 11 operation materials of carcinoma of esophagus with preoperative irradiation, histologic analysis of the radiosensitivity was made. Furthermore, 9 autopsy cases of esophageal cancer manifesting recurrent lesion within the extent of irradiation were histologically reviewed in relation to the radiosensitivity. To collect supporting evidence of the histogenesis of esophageal cancer, the distribution of esophageal glands was examined with 54 autopsy cases of non-cancer. The following conclusions appeared justified:

1. Residual cancer lesions observed in 11 operation specimens contained adenocarcinoma elements on all occasions. The result indicated that carcinoma of esophagus belonged to mixed carcinoma (syn. metaplastic cancer). Radioresistant nature resulted from the remnant adenocarcinoma elements.

2. Protruded type (3 cases) showed about 60% of residual cancer after preoperative irradiation of 40 Gy (Lineac or ⁶⁰Co.). The residual cancer nests histologically revealed well-differentiated squamous cell carcinoma with a few signet-ring cells, compatible with mucoepidermoid carcinoma. In protruded type, the mixed carcinoma was composed of segmental, disproportioned zonal squamous metaplasia. As its histogenetic origin, a main duct of esophageal gland was suggested.

3. Ulcerative type was divided into 2 groups; a high rate of extensive metaplastic group (5 cases) and a little, localized metaplastic one (3 cases). The former indicated in preoperative irradiation, because of temporary noticeable response. Both groups showed partial lesion of adenocarcinoma elements including signet-ring cells and/or adenosquamous carcinoma (syn. mature mixed carcinoma). They might originate from duct branches of esophageal gland.

4. In 9 autopsy cases of esophageal cancer, recurrent lesion within the field of irradiation failed to respond to radiotherapy. In recurrent residual lesions, a higher proportion of adenocarcinoma elements was noticed. Therefore, the cancer part formed by a high rate of metaplasia was markedly responsive to irradiation, whereas increased residue of adenocarcinoma elements was enhanced the radioresistant property.

5. A majority of carcinoma of esophagus was to be regarded as metaplastic cancer which arised from the portion to be susceptible to physiologic squamous metaplasia. Thus, it was obliged for the duct system of esophageal glands to search for its histogenetic origin. To collect the supporting evidence of

the presumed origin, the distribution and density of esophageal glands according to age, sex and site were examined with 54 autopsy cases of non-cancer. In a middle thoracic esophagus (Im) corresponding to the commonest site of esophageal cancer, the distribution of esophageal glands was in a high density with a constant ratio of density in each age group particularly in male. In age groups with higher incidence of carcinoma of esophagus, esophageal glands markedly increased especially in male, in contrast with the indefinite number and density ratio in female cases. A high density of esophageal glands was noticed in the upper (Iu) and lower (Im) parts of the 2nd physiologic constriction, in proportion to the commonest site of carcinoma of esophagus.

結 言

食道癌にたいし治療が期待出来るような根治的照射が行われても、照射野に残存する扁平上皮癌に印環細胞や小管腔を認める頻度は極めて高い。印環細胞も小管腔も腺癌を意味するので、照射野内の残存癌は扁平上皮癌と腺癌とが共存する混成癌(syn.腺扁平上皮癌)に相当する。放射線抵抗性の子宮頸癌が混成癌であり、腺癌の含有量と放射線抵抗性の程度とが相関するのと同様に、食道癌の放射線抵抗性が混成癌中の腺癌量に左右されると考えて検索した成績が、放射線抵抗性食道癌の解明の糸口になり、食道癌の放射線治療成績が低率との批判にたいする反論の1つにもなると思ひ検索概要を報告する。

検索対象および方法

帝京大で昭和55年より5年間に第一病理が担当検索した食道癌手術材料23例より表在型(取扱い規約表層型)8例と非照射の4例を除いた術前照射施行の11例(隆起型3例、潰瘍型8例)につき、組織学的にgraphic reconstructionし照射効果の程度と組織像との関連を求めた。また昭和56年より4年間に第一病理で剖検された食道癌17例より、原発巣残存(病理学的局所再発)および術部領域内に再発を認めた照射野内再発の9例(放射線治療単独3例、術後照射6例)につき残存癌の組織型を検討した。転移巣のみを認めた8例(術後例6例、放治単独2例)は検索対象より除外した。⁶⁰Co.照射は他院治療例で、照射は10MV Lineac X-線または⁶⁰Co. gamma 線が用いられ、週5回、1回線量1.8-2Gyであった。食道癌の発生母地を再検討する目的で、50歳以上の非癌剖検例(54例)を選び食道腺の分布密度を年齢別、性別および部位別に検討した。

組織学的検索方法は切除食道材料全長をstep sectionにより全割し、剖検例の照射野内残存癌巣全域を細割して標本を作製した。主としてH.E.染色を用い、照射性修飾による腫瘍細胞の空腔変性と印環細胞との鑑別が必要な際には粘液染色(mucicarmine 染色, alcian blue 染色, およびPAS 染色)を併用した。

腫瘍への照射効果を判定する基準に大星分類¹⁾を具体的に修飾した瀬戸分類(Table 1)を用い、各切片で照射効果程度別の面積比を算出して総和を全切片数で割った平均値で示した。

腫瘍の組織型は扁平上皮癌、印環細胞、腺扁平上皮癌(adenosquamous carcinoma)および粘液類表皮癌(mucoepidermoid carcinoma)の構成比率で示した。扁平上皮癌+印環細胞は混成癌、印環細胞型(mixed carcinoma, signet-ring-cell type)と同一の組織像を意味し、癌真珠形成が明かな高分化扁平上皮癌に印環細胞を認める組織像に粘液類表皮癌を適用した。腺扁平上皮癌は取扱い規約の腺表皮癌(adenocarcinoma)に該当するが、adenocarcinomaは成熟扁平化生を伴う腺癌に使用されたり、腺癌と扁平上皮癌の共存像にも適用されるので、誤解を避けるため腺扁平上皮癌を用い成熟型混成癌(mature mixed carcinoma)と同意語とした。

検索成績

1. 隆起型食道癌の放射線感受性

隆起型(取扱い規約肉眼分類)食道癌3例は広基性、境界明瞭型で(Fig. 1参照)、照射効果は3例ともに再増殖可能な残存癌の量は約60%を占め、腫瘍壊死部分の肉芽化(Gr. IV-B radiochange), および瘢痕化(Gr. IV-C radiochange)の面積が残り40%で各症例ほぼ同程度の照射効果を示し、

Table 1 Criteria for radiation effect

Grade 0	: No effect. No remarkable changes in tumor cells	
Grade I	: Slight damage of tumor cells without any necrosis	
Grade II-A	: Slight liquefactive and/or coagulation necrosis of tumor cells without collapse of cell nests	High possibility of tumor re-growth
Grade II-B	: Moderate liquefactive and/or coagulation necrosis of tumor cells with collapse of cell nests	
Grade III	: Remnant non-viable tumor cells only	No capability of tumor re-growth
Grade IV-A	: Total liquefactive and/or coagulation necrosis of tumor nests	
Grade IV-B	: Healing stage of tumor necrosis with granulation	No cancer lesions
Grade IV-C	: Tumor scar	

Table 2 Summary of protruded type of esophageal cancer with preoperative irradiation

		case 1	case 2	case 3
Age		49	55	63
Sex		male	male	female
Localization		Im	Im	Ei
Type of X-p		spiral	tumorous	tumorous
Preoperative irradiation		Lineac : 40Gy	Lineac : 40Gy	Lineac : 40Gy
Radiation effect	Gr. 0-I	1% (58%)	6% (60%)	2% (58%)
	Gr. II	57	54	56
	Gr. III	2 (42%)	2 (40%)	1 (42%)
	Gr. IV	40	38	41
Histology	Squamous cell ca.	(well-diff.) 88%	(moderately) 72%	(well-diff.) 80%
	Signet-ring cells	0	13	a few
	Adenosquamous ca.	0	15	0
	Mucoepidermoid ca.	12	a few	20
	Infiltration depth	s ₁	pm	s ₁
Remarks		ductal extension	ductal extension	ductal extension

取扱い規約の治療効果判定 Ef 1 (無効乃至やや有効) に相当した (Table 2). 照射効果の程度別比率を見ると, 液状壊死を示す腫瘍部分 (Gr. II radiochange) は54—57%, non-viable tumor cells (Gr. III radiochange) は1—2%と両者の間に著しい数的な差を認めた. この数的な断続性は Gr. II radiochange の腫瘍が Gr. III radiochange (non-viable tumor cells) に移行しないことを意味しており, 照射に効くものは効く, 効かぬものは効か

ぬ2群に分かれることになり後述の病変再構築像も同様の結果を示した (Fig. 3参照).

照射性変化を全く示さぬか, あるいは極めて軽度の変性にとどまる Gr. 0-I radiochanges の残存癌, 即ち放射線抵抗性癌の組織像は扁平上皮癌が72—88%と優勢であるが, 常に少数の印環細胞が確認され (Fig. 2), 粘液類表皮癌に混成癌印環細胞型, さらに腺扁平上皮癌 (Table 2. case 2) が部分的に合併し, 残存癌量の12—28%を腺癌部



Fig. 1 Surgical specimen of protruded type illustrating effect of preoperative irradiation (Table 2, case 1)

The surface of the oval protuberant tumor is ulcerated and shaggy, due to radiation necrosis.

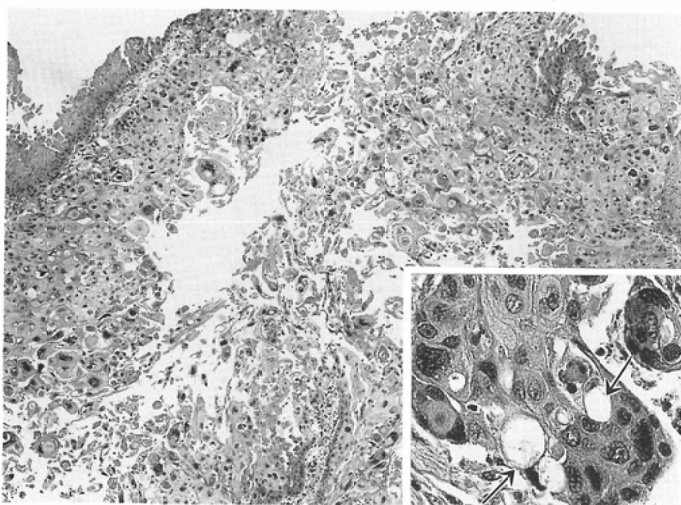


Fig. 2 The histologic appearance of residual cancer (from same case of Fig. 1)

The excrescent tumor shows well-differentiated squamous cell carcinoma with occasional Gr. I radiochange. In the deeper portion, a few signet-ring cells are aggregated marked by arrows in the photograph shown on the lower right-hand corner.

分が占めていた。

Step section の各切片に見られる照射効果を程度別に再構築すると (Fig. 3), 極めて放射線感受性良好な腫瘍部分と放射線抵抗性腫瘍域とは分画して認められ, 腫瘍 1 例の全層より他側表層へ斜

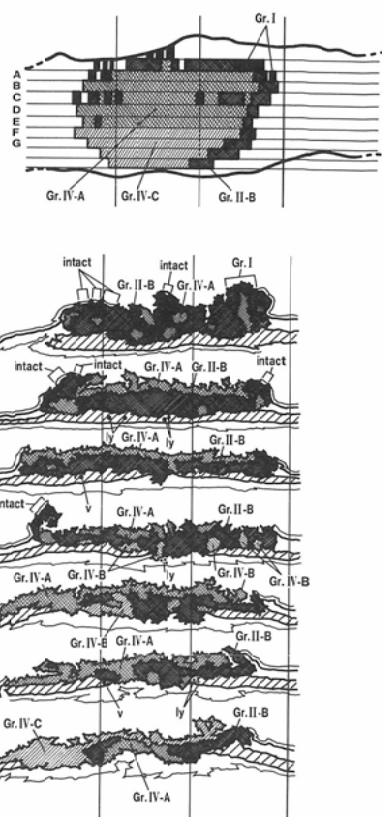


Fig. 3 Schematic presentation of radiation effects with graphic reconstruction (from same case of Fig. 1)

The degree of radioeffect varies considerably by segmental and zonal response to irradiation.

めに向う楔状域は Gr. IV radiochange を示して放射線感受性良好な腫瘍部分に相当した。

腫瘍表在部位で限局性成熟扁平化生の小部分があり, 扁平上皮癌が一線を画して密に接する組織像を全例 (3 例) に認めた (Fig. 4). この像は食

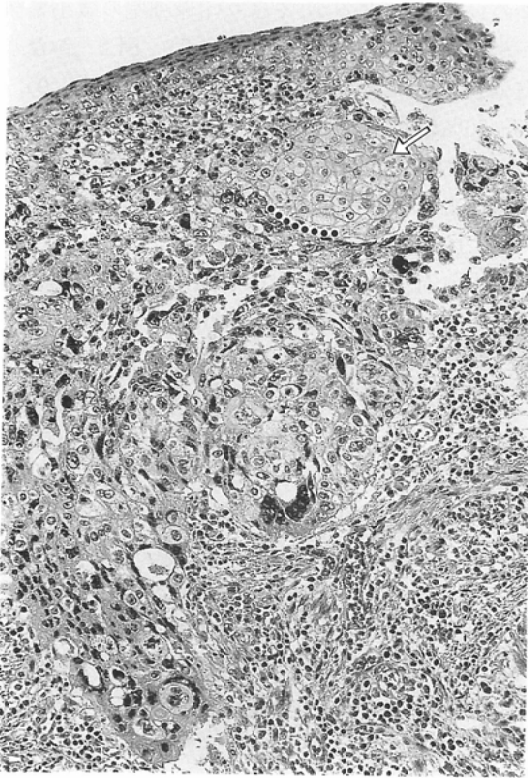


Fig. 4 The histologic picture of lateral invasion (Table 2, case 3)

The tumor extends upwards with sharply limited junction (dotted broken line) with the area of mature squamous metaplasia (arrow) in the main duct of a esophageal gland. The feature indicates lateral invasion of cancer because of signs of cell damage in adjacent portion to the border between them. Irregular-shaped slits in the tumor lesion are regarded as traces of ductal lumina which result from cancerous destruction of duct walls.



Fig. 5 Typical picture of moderate effect of preoperative irradiation (ulcerative type) (Table 3, case 2)

Beneath the superficial wide zone of Gr. IV-C radiochange (scarring of tumor necrosis), there are a few foci of residual viable cancer nests which contain microtubules. In other areas, cribriform pattern is discernible as shown in the bottom right photograph.

道腺の導管主幹に生じた扁平化生部分への腫瘍側方浸潤像であり、また癌巢表在域に見られる不整空隙は食道腺導管壁が腫瘍浸潤により破壊され、導管腔の痕跡と解された。

以上の検索成績より、生理的にも扁平化生を生じ易い食道腺の導管主幹より発生した食道癌が隆起型となり、著るしく化生率が異なる2群の混成癌が楔状区域性に腫瘍を2分画して共存すると要約された。

2. 潰瘍型食道癌の放射線感受性

潰瘍型食道癌8例が示す術前照射40Gyの照射効果程度により、かなり有効(Ef 2)な5例と無効ないしやや有効(Ef 1)の3例に分かれた(Table 3)。

Ef 2 (かなり有効) 5例に含まれる著効(Ef 3)に近い照射効果の2例(case 1およびcase 2)で、照射性変化を殆んど示さぬ(Gr. O-I radiochanges)放射線抵抗性癌の残存量はわずか3%にすぎないが、それでも組織学的には扁平上皮のなかに印環細胞(case 1)や微小管腔(case 2)を認め(Fig. 5), 腺癌要素の含有が明かであった。食道上皮表層に瘢痕のみを示す潰瘍型(case 5)でも(Fig. 6), 放射線抵抗性の残存癌量は23%と隆起

型の1/2に減少するが、やはり印環細胞の微小集簇が組織学的に確認出来た(Fig. 7), Ef 2 (かなり有効)を示す通常の潰瘍型において(Fig. 9), 10-20%の残存量にとどまるGr. O-I radiochangesの放射線抵抗性癌は印環細胞および微小管腔が扁平上皮癌に共存する混成癌の組織像を示した(Fig. 10)。

かなり有効(Ef 2)な照射効果を示した潰瘍型食道癌のgraphic reconstruction像を通覧すると(Fig. 8およびFig. 11), 照射により壊死に陥った腫瘍全域が肉芽化より瘢痕化(Gr. IV-B-C radiochanges)しており、量的に極めて僅少な放射線抵抗性の混成癌が点在性に残存していた。従ってEf 2の潰瘍性食道癌は放射線感受性良好な腫瘍が主体で、僅少の放射線抵抗性癌を点在性を含む構成を示しており、高率な扁平化生が腫瘍全域に均等に生じ、ところどころ少数の微小部分のみ化生率が低率にとどまったと解され、隆起型における楔状区域分画性化生とは全く化生機転を異にしていた。また放射線抵抗性癌の残存位置と分布から、Ef 2の潰瘍型食道癌は食道腺導管支より発生すると考えられた。

Table 3 Summary of ulcerative type of esophageal cancer with preoperative irradiation

		case 1	case 2	case 3	case 4	case 5	case 6	case 7	case 8
Age		65	57	67	52	42	69	79	80
Sex		male	male	male	male	male	male	female	female
Localization		Iu	Im	Im	Ei	Im	Iu	EC	EC
Type of x-p		serrated	spiral	serrated	spiral	funnelled	spiral	spiral	spiral
Preoperative irradiation		⁶⁰ Co.: 40Gy	⁶⁰ Co.: 40Gy	⁶⁰ Co.: 40Gy	⁶⁰ Co.: 40Gy	⁶⁰ Co.: 40Gy	⁶⁰ Co.: 40Gy	Lineac 40Gy	Lineac 40Gy
Radiation effect	Gr. O-I	3% (3%)	3% (4%)	6% (10%)	15% (20%)	22% (23%)	2% (59%)	63% (84%)	24% (70%)
	Gr. II	0	1	4	5	1	57	21	46
	Gr. III	5 (97%)	0 (96%)	3 (90%)	1 (80%)	2 (77%)	0 (41%)	0 (16%)	4 (30%)
	Gr. IV	92	96	87	80	75	41	16	25
Histology	Squamous cell ca.	(moderately) 99%	(poorly) 98%	(moderately) 98%	(moderately) 98%	(poorly) 96%	(well-diff.) 82%	(poorly) 80%	(poorly) 58%
	Signet-ring cells	a few	2	2	2	4	a few	8	7
	Adenosquamous ca.	0	a few	a few	a few	0	0	12	30
	Mucoepidermoid ca.	0	0	0	0	0	18	0	5
Remarks		ly+	ly+	skip metastasis	skip metastasis	skip metastasis	ly+	ductal extension	ductal extension
Infiltration depth		pm	a ₁	a ₂	a ₂	a ₁	a ₂	a ₃	a ₂
Histologic evaluation of radiotherapy		Ef2-3			Ef2			Ef1	

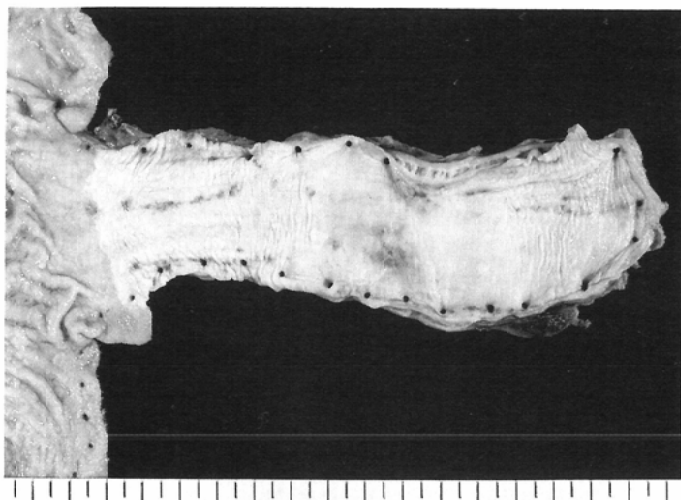


Fig. 6 The characteristic gross appearance of tumor scars of ulcerative type with preoperative irradiation (Table 3, case 5)
Grossly, the tumor is eliminated and the surface is replaced by smooth mucosa.

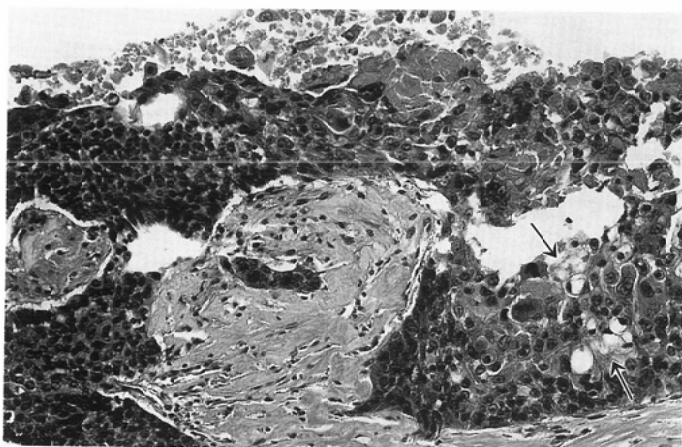


Fig. 7 The histologic appearance of residual cancer nests (from same case of Fig. 6)

After histologic examination of step sections, tiny foci of residual cancer nests are mainly noticed within the field of ulcer scar (UL-IIS). The remnant viable nests contain a few signet-ring cells (arrows), indicating mixed carcinoma, signet-ring-cell type.

Ef 2 (かなり有効)な潰瘍型食道癌における残存癌の量が少量なことだけからすれば、放射線感受性良好な食道癌と判定されるが、後述剖検例の検査成績を参照すると、Ef 2の潰瘍型が示す術前照射の良好な近接効果は一過性で、最終的には放

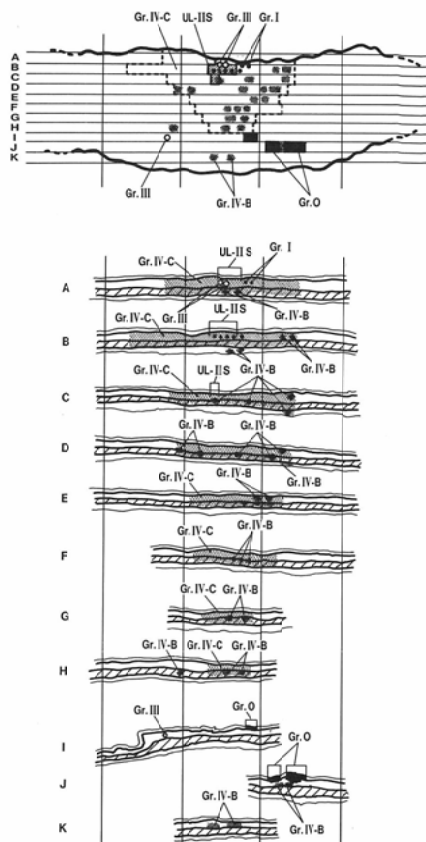


Fig. 8 Schematic presentation of radiation effects with graphic reconstruction (from same case of Fig. 6)

Tumor scars (Gr. IV-C radio-change) are widely found throughout the wall. Beneath the ulcer scar (UL-IIS), there are a few tiny foci of remnant cancer nests. Skip metastasis is also noticed.

射線抵抗性とみなされ、混成癌の残存量と照射野内再発との関係は今後の検討課題に思われた。

潰瘍型食道癌で照射効果は無効ないしやや有効 (Ef 1) を示した例は (Fig. 12), 照射野内に残存する放射線抵抗性の腫瘍量は59—84%と多く、残

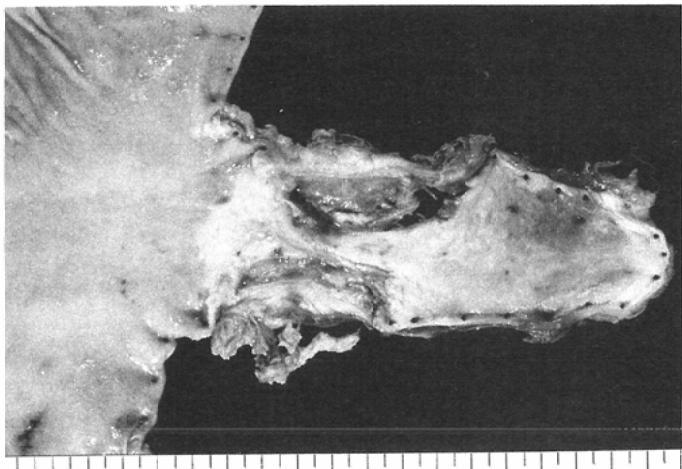


Fig. 9 Gross appearance of ulcerative type with moderate effect (Ef 2) of preoperative irradiation (Table 3. case 4)

The deep carcinomatous ulcer has relatively rather regular and slightly raised border.

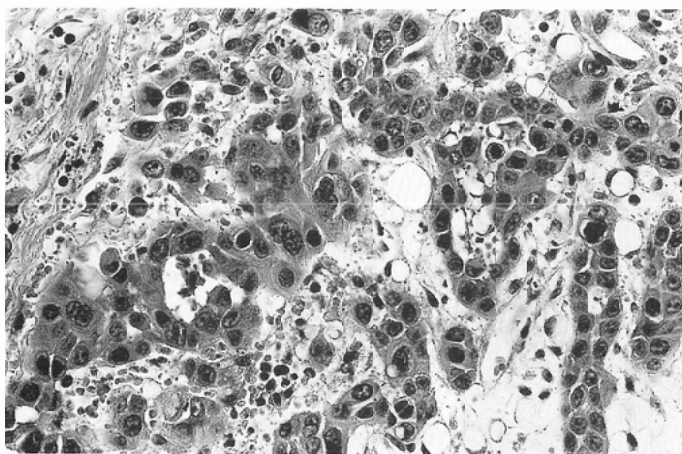


Fig. 10 The histologic characteristic of residual cancer (from same case of Fig. 9)

Remnant cancer nests contain a small part composed of adenocarcinoma elements showing mature mixed carcinoma (syn. adeno-squamous carcinoma) and obvious signet-ring cells.

存癌における混成癌の組織学的構成比率は18—42%を示した。特に微小管腔を認める成熟混成癌 (syn. 腺扁平上皮癌) の組成率が高い症例 (case 7 & 8) では、照射性変化を全く認めぬか、あるいは極めて軽度の変性にとどまり (Gr. O-I radiochanges) 再増殖可能な放射線抵抗性の腫瘍量が24—63%と多く、放射線抵抗性の程度と残存

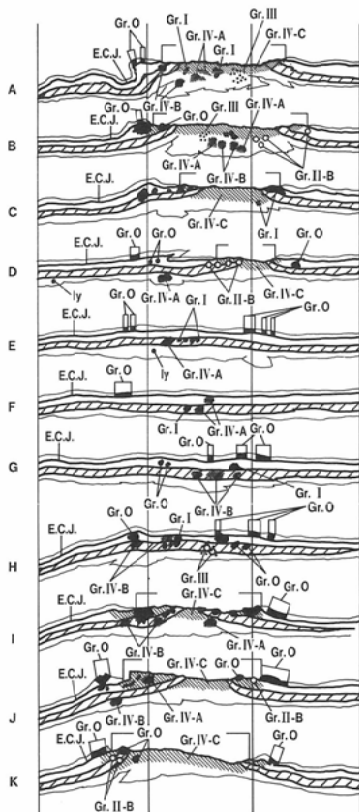
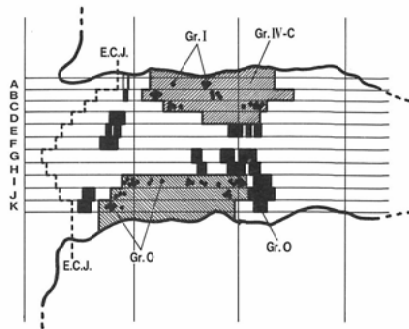


Fig. 11 Schematic demonstration of radiation effects with graphic reconstruction (from same case of Fig. 9)

Remnant radioresistant cancer nests scatter mainly in ulcer base (UL-IV, open) of Gr. IV-C radiochange and its surrounding areas. Tiny foci of viable cancer nests are also noticed even beneath the intact surface epithelium. The residual volume of radioresistant cancer is 20%. Skip metastases are discernible.

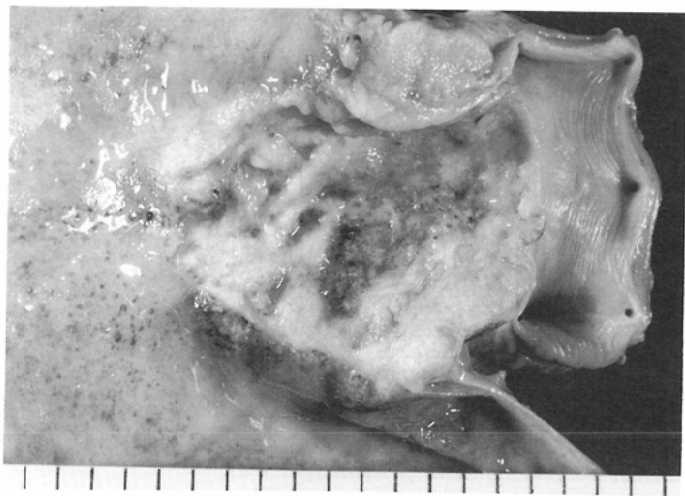


Fig. 12 Gross appearance of ulcerative type without remarkable effect (Ef 1) of preoperative irradiation (Table 3, case 7)
The carcinomatous ulcer shows uneven shaggy base. The ulcer margin is irregular and slightly overhanging in part.

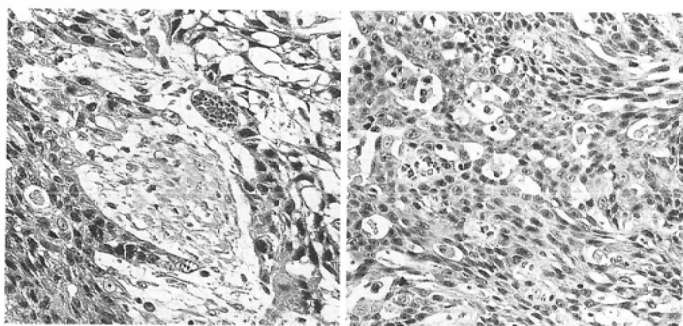


Fig. 13 The characteristic histologic appearance of residual tumor (from same case of Fig. 12)

Parallel with the increased volume (84%) of remnant cancer, adenocarcinoma elements are enhanced. The main feature is a prominent transition from poorly differentiated squamous cell carcinoma to mature mixed carcinoma (syn. adeno-squamous carcinoma) (the right photograph). Also, dominant aggregates of signetring cells with hypersecretion of mucin are included among areas of poorly differentiated squamous cell carcinoma (the left photograph).

の混成癌量とは相関した (Fig. 13).

Ef 1 (無効ないしやや有効) の潰瘍型食道癌について、step section の各切片に認めた照射効果の程度別で腫瘍を再構築すると (Fig. 14), 大部分を占める放射線抵抗性の残存癌のなかに、Gr. IV radiochange を示す放射線感受性良好な腫瘍部分

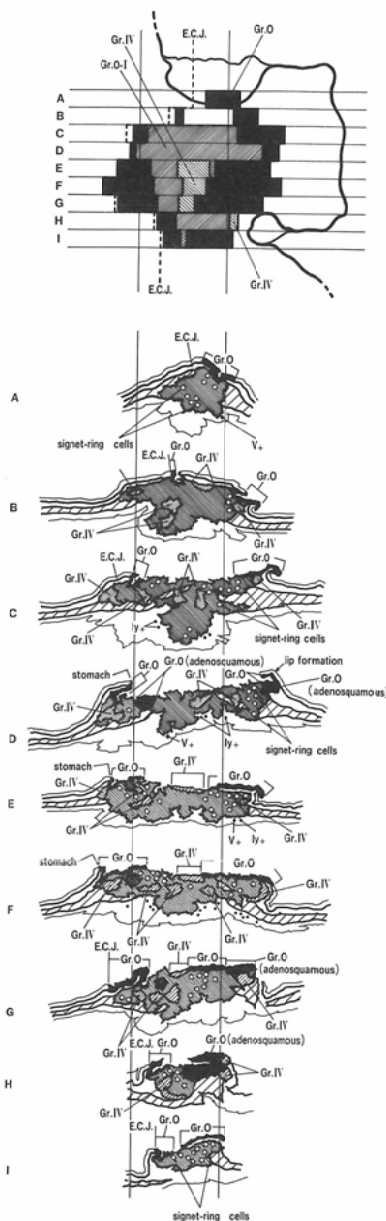


Fig. 14 Fig. 14 Schematic presentation of radiation effects with graphic reconstruction (from same case of Fig. 12)

Small islets of tumor necrosis (Gr. IV radiochange) are found embedded in remnant cancer lesion. Well-delineated superficial area of zonal tumor necrosis is formed within the center region of carcinomatous ulcer.

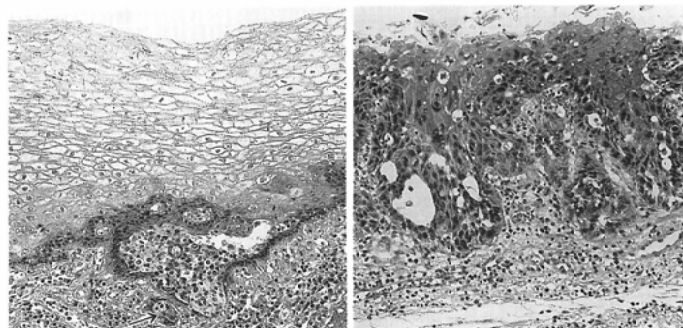


Fig. 15 The histologic appearance of ductal extension (Table 3, case 7 (left), case 8 (right))

As shown in the left photograph, the tumor encroachment by intraductal spreading is noticed in the basal portion of the intact epithelium. The lumen of a branch belonged to the main duct is filled with tumor mass (arrow).

Another case (the left photograph) presents remarkable intraductal extension of tumor at the marginal region around main lesion. They form tubules in various degree and accompany a few signet-ring cells.

が微小斑状に少数埋没しており、Ef 1を示す潰瘍型食道癌は放射線感受性良好な腫瘍小部分少数を含む放射線抵抗性癌を主体として構成され、Ef 2の潰瘍型の放射線感受性組成と全く逆の関係を示した。

従って Ef 1を示す潰瘍型食道癌での扁平化生率は極めて低率で、少数の限局性化生高率部分を伴い、同じ潰瘍型でも化生の面から放射線感受性の観点から、Ef 1群と Ef 2群とは同一に取扱えず両者は全く異なる食道癌と考えられた。また放射線感受性良好な Gr. IV radiochange 部分の位置と分布から、Ef 1の潰瘍型食道癌は食道腺導管支でも Ef 2の潰瘍型の発生母地よりさらに末梢の導管支より発生すると解された。

Ef 1群の潰瘍型食道癌の主病巣近傍および辺縁に見られる食道腺の導管主幹に腫瘍の上行性管内伸展を認めるので (Fig. 15), 食道壁深域より腫瘍が発生しなければ導管内伸展は生ぜず、Ef 2群潰瘍型食道癌の発生母地が前述のように食道腺導管支末梢域である推定を裏付け、また腫瘍の管内伸展が癌巣縁を不整にする原因と考えられた。

3. 食道癌剖検例の示す放射線感受性

放射線治療単独が施行され照射野内に残存癌を

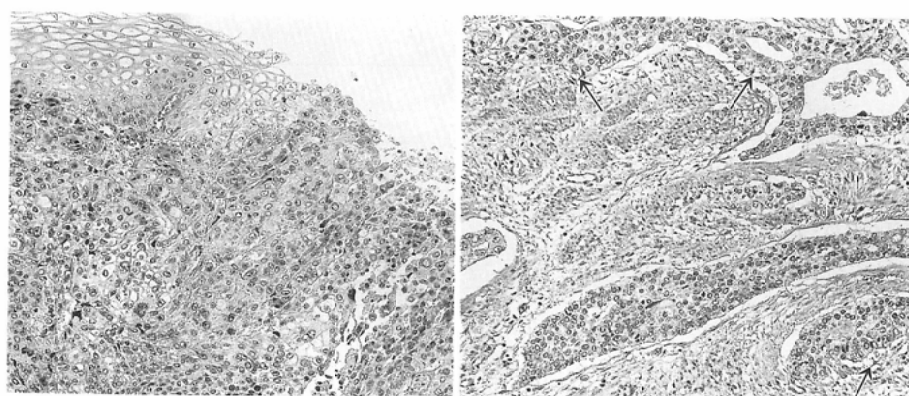
認めた3剖検例を通覧すると (Table 4), 残存原発巣は照射性変化を殆んど示さぬ Gr. O-I radiochanges を呈し、放射線抵抗性腫瘍の残存量は67—94%と多量であった。生検と剖検時の組織像を比較すると、混成癌印環細胞型や腺扁平上皮癌の構成比率は生検時数%であったのが、剖検時には4—14%と著増し、特に腺扁平上皮癌 (syn. 成熟混成癌) の構成率が高まり (Fig. 16), 照射により放射線感受性良好な扁平上皮癌のみが消失して、放射線抵抗性の混成癌が相対的に増量したためと解された。

術後照射の剖検例 (吻合部残存1例、術部領域内の残存5例) で認めた照射野内の残存癌量は (Table 5), 34—95%と多量ながら不定で明かな放射線抵抗性を示す Gr. O-I radiochanges の腫瘍量も23—87%の巾が見られた。組織学的に腫瘍を構成する混成癌の含有率は手術時と剖検時とで差が著るしく、相異の程度に残存癌の量是对応しており両者に相関性が認められた。また術後照射の剖検例の3/6例 (case 1, 5および6) は術前照射40 Gyで Ef 2 (かなり有効) を示した症例であり、Ef 2の効果は一過性と解された。

4. 食道腺の生理的分布

Table 4 Summary of autopsy cases of esophageal cancer treated with radiotherapy alone

		case 1	case 2	case 3
Age		62	82	66
Sex		male	female	female
Course		4m	1y11m	1y7m
Localization		Im	Ce	Im
Type of X-p		serrated	spiral	serrated
Recurrent lesion within the field of irradiation		local	local	local
Radiotherapy alone (primary lesion)		Lineac : 48Gy	⁶⁰ Co. : 80Gy	Lineac : 70Gy
Radiation effect on recurrent lesion	Gr. 0-I	37% (94%)	62% (67%)	87% (87%)
	Gr. II	57	5	0
	Gr. III	6 (6%)	0 (23%)	0 (18%)
	Gr. IV	0	23	18
Recurrent lesion	Squamous cell ca.	(poorly) 97%	(poorly) 86%	(moderately) 88%
	Signet-ring cells	a few	3	8
	Adenosquamous ca.	3	11	4
	Mucoepidermoid ca.	0	0	0
Biopsy	Squamous cell ca.	(poorly) 100%	(moderately) 100%	(moderately) 98%
	Signet-ring cells	a few	a few	a few
	Adenosquamous ca.	0	0	2
	Mucoepidermoid ca.	0	a few	0

**Fig. 16** The common histologic characteristic of recurrent lesion within the field of irradiation in autopsy case (Table 4, case 2)

Within the field of irradiation, local recurrent cancer lesion is clearly demonstrated in the esophagus. The histologic appearance represents moderately differentiated squamous cell carcinoma without any apparent radiation effect (the left photograph). In the deeper portion, the element of mature mixed carcinoma (syn. adenosquamous carcinoma) with a few signet-ring cells (arrows) is obviously discernible (the right photograph).

Table 5 Summary of autopsy cases of postoperative cancer of esophagus

		case 1	case 2	case 3	case 4	case 5	case 6
Age		68	67	66	72	55	45
Sex		male	male	male	male	male	male
Course		11m	2y	1y3m	8m	7m	2y10m
Localization		Im	Iu	EC	Iu	Ei	Im
Type of X-p		serrated	serrated	serrated	serrated	spiral	funnelled
Macroscopic type		ulcerative	ulcerative	ulcerative	ulcerative	ulcerative	ulcerative
Recurrent lesion within the field of irradiation		stump	regional	regional	regional	regional	regional
Preoperative irradiation		⁶⁰ Co.: 40Gy	⁶⁰ Co.: 70Gy	0	0	⁶⁰ Co.: 40Gy	⁶⁰ Co.: 40Gy
Postoperative irradiation		⁶⁰ Co.: 40Gy	0	⁶⁰ Co.: 40Gy	Lineac: 80Gy	Lineac: 40Gy	Lineac: 30Gy
Radiation effect on Recurrent lesion	Gr. 0-I	58% (83%)	83% (83%)	74% (92%)	30% (34%)	23% (38%)	87% (95%)
	Gr. II	25	0	18	4	15	8
	Gr. III	0 (17%)	0 (17%)	0 (8%)	0 (66%)	0 (62%)	0 (5%)
	Gr. IV	17	17	8	66	62	5
Recurrent lesion	Squamous cell ca.	(poorly) 91%	(well-diff.) 83%	(well-diff.) 81%	(poorly) 95%	(poorly) 78%	(poorly) 94%
	Signet-ring cells	6	8	6	3	7	5
	Adenosquamous ca.	3	2	2	2	15	1
	Mucoepidermoid ca.	0	7	11	0	0	0
		(moderately) 98%	(well-diff.) 96%	(well-diff.) 94%	(moderately) 95%	(moderately) 98%	(poorly) 96%
Operation specimen	Squamous cell ca.						
	Signet-ring cells	2	3	5	5	2	4
	Adenosquamous ca.	a few	1	1	0	a few	0
	Mucoepidermoid ca.	0	a few	a few	0	0	0
Remarks		Table 3: case 3			Table 3: case 4		Table 3: case 5

放射線抵抗性食道癌が混成癌を含み、混成癌は生理的に扁平化を生ずる場より発生するので、放射線抵抗性食道癌の発生母地に食道腺管系を考え、導管の分布と密度の代りに食道腺の分布と密度の生理的状态をしらべた。食道癌の好発年齢を考慮に入れ50歳以上の非癌剖検例(男29例、女25例)を用い、総食道腺数(食道固有腺および食道噴門腺)を症例数で除した平均値を年齢別、性別および部位別で比較検討した(Fig. 17および18)。食道癌の発生部位として最も高率なIM域の食道腺密度は男子各年齢層で25—90%と一定であり、食道癌好発年齢層で食道腺数も増加するが、女子では年齢別にも部位別にも食道腺数や分布密度は不定であった。従って発癌因子に暴露する頻度と程

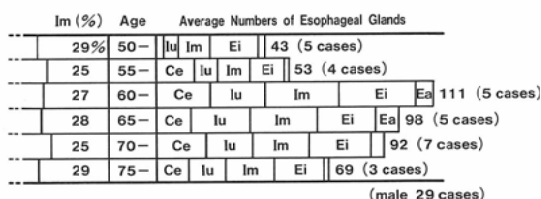


Fig. 17 Distribution of esophageal glands according to age and site (male autopsy cases)

Esophageal glands markedly increase in age groups with higher incidence of carcinoma of esophagus. The density of esophageal glands in Im shows a constant ratio in each age group.

度が特に男子好発年齢層で高まり安定化すると考えられ、下手な鉄砲数射てば当たる方式に発癌因子の当りはづれ即ち適中率が高くなるのが男子に

Im (%)	Age	Average Numbers of Esophageal Glands						
27	50—	Ce	Iu	Im	Ei	Ea	71	(5 cases)
35	55—	Ce	Iu	Im			36	(4 cases)
42	60—	Ce	Iu	Im	Ei		81	(5 cases)
16	65—	Ce	Iu	Im	Ei		38	(4 cases)
35	70—	Ce	Iu	Im	Ei		66	(4 cases)
38	75—	Ce	Iu	Im	Ei		63	(3 cases)

(Female 25 cases)

Fig. 18 Distribution of esophageal glands according to age and site (female autopsy cases)

In female cases, indefinite number and density ratio in Im of esophageal glands are shown, in contrast with those of male group.

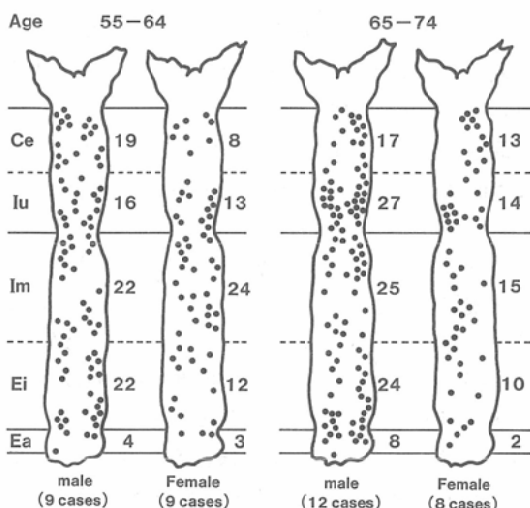


Fig. 19 Distribution of esophageal glands in age groups with higher incidence of carcinoma of esophagus

Esophageal glands are distributed in a high density in the upper (Iu) and lower (Im) parts of the 2nd physiologic constriction in proportion to the commonest site of carcinoma of esophagus.

食道癌が多い説明の1つになるように思われた。

食道癌好発年齢の55—64歳と65—74歳の2群に分けて、食道腺の分布密度を性別、部位別に比較すると (Fig. 19), 生理的第2狭窄部の上下 (IuおよびIm域) に食道腺の密度が数的に不定な女子例でも高く、食道癌の好発部位と一致しており、放射線抵抗性食道癌の発生母地に食道腺導管系を推定する妥当性を支持した。

考 案

放射線抵抗性食道癌には混成癌が含まれ、混成

癌は癌化過程もしくは癌化後腺癌に扁平化生機転が生じ、その化生率が常に100%とは限らぬため腺癌と扁平上皮癌とが種々の割合に共存して成立する²⁾。従って混成癌の放射線感受性は扁平化生率と相関し、非化生の腺癌量が放射線抵抗性を規定している。混成癌は不完全型の化生癌 (metaplastic cancer) であり、生理的に扁平化生を生じ易い場より発生し、因みに放射線治療の3大対象である副鼻腔癌然り、肺癌然り、子宮頸癌然りで、近年喉頭癌も混成癌ないし化生癌の観点より再検討されている。

一般に食道腫瘍の発生母地を2大別して扁平上皮癌は表層上皮より、腺癌系腫瘍は食道腺より発生するとし、両者を接続する食道腺の導管系は全く無視されている。放射線抵抗性食道癌が混成癌に属し、生理的に扁平化生を生じ易い食道腺の導管系より放射線抵抗性食道癌が発生すると推論する思考過程に何ら不合理な点は見当らない。

食道癌の放射線感受性を検討する際、腫瘍組織型を基準にすることが多いが、形態学的組織型は優勢な組織像をもっても量的に処理され随伴組織像を除外する基準で分類されている。この画一的組織型を放射線感受性のような腫瘍の性状や質を解析する基準とするのは不適と考える理由は、比喻でたとえば色調を論ずるに形態をもってすると同断で、色の白黒を問題としているのに、白い色の形は丸だ三角だと頭を悩ます非論理的なお話しと云える。常に丸は白で三角は黒とは限らないし、黒い丸もあれば白い丸に黒の斑点を見ることがあろう。色は色、形は形と別々に論ずるのは当然と誰しも考えるが、放射線感受性と云う腫瘍の性質を解析するのに、腫瘍を構成する組織像の量的多寡で分類する組織型を基準とする矛盾は案外気づかれぬ盲点となっている。そのため食道癌組織型と照射効果、あるいは放射線治療成績など検討されても、各人各様まちまちな検討成績となるのも当然の結果を示すに過ぎない。扁平上皮癌の分化度別および再化有無別による生存率に差を認めぬ³⁾とされ、一方高分化型に照射無効例が多い⁴⁾とし、逆に低分化扁平上皮癌の再発期間が短く速か⁵⁾と報じられたりして、一体どれを信用す

べきか五里霧中になりかねない。

従前は食道癌の大部分が扁平上皮癌であり、従って放射線感受性が良好な腫瘍の筈なのに、放射線治療成績が芳んばしくないのは、食道には疎な結合織である外膜のみで natural barrier を欠くため腫瘍の浸潤波及は容易に広範囲に及び、食道癌好発部位と隣接臓器との解剖学的位置関係から照射による局所の control が困難な症例が多いことなどで説明されて来た。近年装置や照射方法などが著るしく改善されたが治療成績にさほどの向上⁶⁾が得られず、食道癌の放射線感受性自体が疑問視される傾向も否定出来ない。放射線抵抗性食道癌の本態は混成癌であることから、放射線抵抗性の程度を左右する腺癌(量)の治療を考慮する必要があると思われ、放射線治療との併用化学療法に扁平上皮癌に効果が期待される Bleomycin⁷⁾よりは、むしろ抗腺癌製剤を試みるのも1法かと考えている。

食道癌の予後を左右する因子は腫瘍の大きさではなく、浸潤深達度と転移にあると池田⁸⁾は指摘するが、腫瘍の量的因子より質的因子を重視する見解には全く同感で、さらに放射線抵抗性の程度が1枚加われば可成り高い信頼度で食道癌の予後推定が可能になるが、残された課題は照射後残存する混成癌量が何%以下なら照射野内に再発しないかにある(後述)。

検索対象に秋山ら⁹⁾の唱える肉眼分類腫瘍型(低悪性度)およびこれに相当すると思われる御厨ら¹⁰⁾のレ線分類狭基性腫瘍型が含まれなかったもので、全く類推の域を脱しないが、この腫瘍型がもし表層上皮由来の真性扁平上皮癌であれば、放射線感受性良好と予想され、発現頻度が1.7%¹⁰⁾から3.4%⁹⁾までとされているので、食道癌の大部分は放射線抵抗性癌と見なされるとともに放射線治療成績の数値と相関するようと思われる。

広基性隆起型の表在域は術前照射40Gyにより潰瘍化するため、肉眼的には一見不整潰瘍型(高周堤)に似てくるが、明瞭な境界を示す隆起型腫瘍縁で健常上皮が腫瘍表面を被覆し、潰瘍型腫瘍縁は直腸癌と同様に lip formation が見られ(Fig. 14参照)、隆起型の癌性潰瘍では筋層の粘膜面挙上

を示さぬこと、および扁平化生様式が隆起型潰瘍型とて相異なる3点が主要鑑別項目で肉眼的にも両者の鑑別は困難でない。

潰瘍型は高率広汎化生型と低率化生型の2つに分けられるが、山田ら¹¹⁾がレ線の病型分類の潰瘍型にA群とB群の亜型を主張する妥当性を支持する成績を示している。山田らのA、B群亜型分類の診断価値は生検組織診より高く、潰瘍型の高率広汎化生型が潰瘍型A群にはほぼ相当し、術前照射の絶対適応と思われる。問題は術前照射後混成癌の残存量が何%以下なら術部領域内に再発しないかにあり、また照射前生検で何れの潰瘍型かの組織学的鑑別は今後の病理側の課題で、その点山田らのレ線の分類の方が先んじている。

低率化生型の潰瘍型に粘液類表皮癌1例(Table 3, case 6)を見たが、レ線像で spiral type か serrated type か鑑別困難な症例に該当するようである。粘液類表皮癌は角化著明で、角化部分は腫瘍の分化成熟の果を意味し、皮膚表皮の垢と同様に腫瘍の自然死の表現でもある。角化による腫瘍の自発的壊死のため潰瘍を生じ、癌進展につれ潰瘍は一層著明となり、肉眼的に隆起型とも潰瘍型とも判別し難くなるので、レ線像にも反映して serrated type と spiral type との区別が不明確となる原因の1つに考えられる。

結 語

術前照射施行の食道癌標本11例に照射効果の程度別に腫瘍再構築を試み、組織像と対比して食道癌の放射線感受性を検討した。また放射線治療単独、および術後照射後に照射野内に残存癌を認め、放射線抵抗性を示した食道癌剖検例(9例)につき放射線感受性をそれら構成組織像より解析した。

食道癌発生母地として食道腺導管系が考えられたので、間接的傍証の目的で非癌剖検例(54例)の食道腺分布を検索し、食道癌の好発部位および好発年齢との相関性を求めた。

1. 術前照射施行の手術例11例の全例に見られた残存癌は常に腺癌要素を含有しており、放射線抵抗性食道癌は混成癌に属し、放射線抵抗性は残存腺癌要素に起因した。

2. 肉眼的分類の隆起型食道癌(3例)は約60%の残存癌量を示して放射線抵抗性を呈した。組織像は高分化扁平上皮癌に印環細胞僅少を随伴する粘液類表皮癌が主体で、粘液染色によるこれら腺癌要素の検出は不可欠と考えられた。また隆起型食道癌は楔状区域分画性化生を特長とする混成癌で、食道腺導管主幹よりの発生が示唆された。

3. 潰瘍型食道癌は扁平化生高率広汎性の5例と化生低率性の3例に分けられ、両者ともに放射線抵抗性を示した。前者は術前照射適応例と見做され、その照射近接効果は一過性ながら良好であった。何れの組織像も印環細胞型および成熟混成癌(腺扁平上皮癌)を含むが、低率化生型での含有量はより高度であった。これら潰瘍型の発生母地に食道腺の導管支域が考えられた。

4. 剖検例における食道癌の照射野内再発巣に照射効果を認め難い部分が手術例に比して多く、腺癌要素の含有率は一層高率となり、特に成熟混成癌(腺扁平上皮癌)の部分が全例の再発巣に見られた。従って扁平化生高率な部分は照射により減少する一方、腺癌系要素が残存し増殖するため一層放射線抵抗性が強まる結果を示した。

5. 放射線抵抗性食道癌は混成癌に属し、その混成癌は生理的にも扁平化生を生じ易い場より発生するので、放射線抵抗性食道癌の発生母地は食道腺導管系と考えられ、その傍証を得るために50歳以上の非癌剖検例(54例)より食道腺分布を検し、食道癌好発部位Im域における食道腺の分布密度比は男子各年齢層で一定しており癌好発年齢で食道腺数は著るしく増加するが、女子では全く不定であった。また食道癌好発年齢における食道腺分布を部位別にplotするとIuおよびImにかけてその密度は高まり、食道癌好発部位と相関する傾

向を示した。

種々の御助言を賜わった慶応大放射線科橋本省三教授、東二放射線科土器屋卓志医長に心より謝意を表する。また本論文要旨の一部を瀬戸が第41回日本医学放射線学会の教育講演で発表した。

文 献

- 1) 大星章一：癌放射線療法の病理学。現代外科学大系、第14巻、初版、pp. 163—170、中山書店、東京、1971。
- 2) 瀬戸輝一、近江和夫：放射線治療の病理—混成癌系腫瘍の放射線感受性。癌の臨床別冊(癌・放射線療法)、pp. 16—20、1978
- 3) 山田章吾、浅川 洋：食道癌に対する放射線とブレオマイシンとの併用療法の評価—とくに予後因子の解析—。日本医放会誌、43：1183—1193、1983
- 4) 西川 清、鈴宮淳司、古賀健治、住吉昭信、楠原敏幸、渡辺克司：食道癌の放射線治療—術前照射例及び剖検例の組織学的検討—。日本医放会誌、44：1160—1165、1984
- 5) 渡辺 寛、飯塚紀文、平田克治、加藤抱一、平嶋登志夫、広田映吾：食道癌の病型分類と治療方針。日外会誌、81：1031—1033、1980
- 6) 木暮 喬、赤池 陽、平川 賢、小山和行、秋根康之、林 三進、小田 彦、板井悠二、赤沼篤夫：食道癌の放射線治療成績。日本医放会誌、42：1088—1099、1982
- 7) 陣之内正史、古賀健治、西川 清、木原 康、楠原敏幸、渡辺克司：食道癌に対する放射線と制癌剤の併用療法。日本医放会誌、43：1278—1283、1983
- 8) 池田道雄：食道(放射線療法の臨床。各論)。癌の臨床別冊(癌・放射線療法)、pp. 208—213、1978
- 9) 秋山 洋、宮園 光、鶴丸昌彦、川村 武：食道癌の悪性度と肉眼型の相関について。日外会誌、81：1044—1047、1980
- 10) 御厨修一、梅垣洋一郎、瀬戸輝一：胸部食道癌の放射線治療。日本医放会誌、36：403—416、1976
- 11) 山田章吾、浅川 洋、小田和浩一、石井正博：食道癌に対する放射線とブレオマイシンとの併用療法—X線所見と予後—。癌の臨床、26：14—18、1980