

## 反回神経リンパ節の術中迅速病理診断に基づいた 胸部食道癌至適リンパ節郭清の検討

武本智樹<sup>1</sup> 安田卓司<sup>1</sup> 中森康浩<sup>1</sup> 西山厚子<sup>1</sup> 岩間 密<sup>1</sup>  
白石 治<sup>1</sup> 安田 篤<sup>1</sup> 彭 英峰<sup>1</sup> 新海政幸<sup>1</sup> 平井紀彦<sup>1</sup>  
今野元博<sup>1,2</sup> 今本治彦<sup>1</sup> 塩崎 均<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近畿大学医学部外科学教室 <sup>2</sup>近畿大学医学部付属病院通院治療センター

### 抄 録

反回神経リンパ節(106recLN)の転移診断に基づく胸部食道癌手術における頸部郭清の個別化戦略において、術中転移診断を迅速病理診断に因ることの妥当性を検討した。対象はCTおよびFDG-PETで頸部・上縦隔LN転移陰性の胸部中・下部(Mt/Lt)食道癌40例で、術中1~2個の106recLNを迅速病理診断し、転移陰性例は頸部郭清を省略して、その診断精度と根治性を検討した。術中迅速病理診断の結果、106recLN転移陽性は15例、陰性は25例で、陽性例で6例(40%)、陰性例で1例(4%)の頸部LN転移/再発を認めた。術中検索した106recLNの診断は術後病理と全例一致したが、陰性例で、頸部再発の1例を含む4例にて術中未検索のLNに転移を認めた。4例の転移巣は全て長径1mm以上で、検索していれば十分診断可能であった。術後病理診断によれば、頸部LN転移/再発は106recLN転移陽性群では19例中7例(36.8%)に対し、陰性群の21例では1例もなかった。5年生存率は3領域群:66.7%、2領域群:71.3%で有意差は無く、再発形式も同等であった。以上より、頸部・上縦隔LN転移陰性のMt/Lt食道癌における106recLNの術中転移診断による頸部郭清の個別化は、根治性の劣化も無く妥当であった。106recLNの術中転移診断は複数個で行うことが肝要で、診断は病理診断で十分と考えられた。

**Key words:** 胸部食道癌, 反回神経リンパ節, 至適リンパ節郭清, 術中迅速病理診断

### 緒 言

胸部食道扁平上皮癌の手術成績は、頸部郭清を追加した3領域リンパ節(LN)郭清の導入により飛躍的に向上した<sup>1-4</sup>。その要因は、転移・再発の好発部位である両側の反回神経周囲の頸胸境界部にわたる徹底郭清にある。以前は、左右共に頸部からと胸腔からのアプローチに分けて郭清していたが、現在、食道癌においては、両側反回神経周囲に関する頸胸境界部の連続郭清は不可欠と認識されている。したがって、2領域郭清においても、右反回神経周囲から右頸部食道傍リンパ節(101R及び106recR LN)は胸腔から頸部に向けて甲状腺右葉下極まで郭清し、左側は頸部吻合の際に小切開創より胸腔からでは困難な甲状腺左葉下極付近の反回神経の前後を追加郭清する(左食道傍リンパ節:101L LN)のが標準となっている。つまり、現在では3領域郭清は、

単に両側の中深頸および鎖骨上リンパ節(102mid/104)の郭清追加を意味する。一方、塩崎らは胸部中・下部食道癌(Mt/Lt)において、102mid/104LN転移または再発は、106recLN転移陽性例で51.6%、陰性例で11.6%で、106recLN転移陽性例でのみ3領域郭清による有意な予後の改善が認められたと報告しており、106recLNの転移の有無が頸部LNへの転移の指標になると述べている<sup>5</sup>。3領域郭清は、反回神経麻痺、誤嚥のリスク、残存する頸部皮膚感覚異常など術後QOLを損なう要素を併せ持っており、頸部郭清追加の意義のない症例を選別して省略する個別化が求められるところである。最近、106recLNの転移診断による郭清の個別化の研究が報告されているが、術中迅速病理診断による頸部郭清省略の有用性の報告<sup>6</sup>や術中遺伝子診断を用いた微小転移診断の必要性の報告などがある<sup>7,8</sup>

近年, multidetector computed tomography (CT)

や 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) が導入され、画像診断技術に関しては飛躍的に進歩し、LN 転移診断の精度も最新の PET/CT では95.1%にまで向上してきた<sup>9</sup>。食道癌においては、106recLN には転移が無くとも 104LN へ転移を認める症例は少なくなく<sup>10</sup>、106recLN が、いわゆる sentinel node (SN) ではないことを考えると、頸部郭清を省略可能な症例の選別は、様々の画像 modality を駆使した術前診断と術中の 106recLN の転移診断から総合的に行われるべきと考える。また、微小転移の臨床的意義は不詳であり、現時点でのエビデンスは 106recLN の病理診断学的転移陰性例では頸部 102mid/104LN 転移は極めて少ないという事実だけである。以上より、我々は、胸部食道癌症例における侵襲の軽減と術後 QOL の向上を目指し、術前の CT 及び FDG-PET/CT いずれにおいても 101, 102mid, 104, 106recLN に転移がないと診断された Mt/Lt 食道扁平上皮癌を対象に、106recLN の術中迅速病理診断により転移陰性例には頸部郭清を省略する prospective study を計画し、その妥当性と根治性を検討した。

### 対象と方法

#### 1) 対象

75歳以下で、臓器転移を伴わず、右開胸での根治切除術が可能な、組織学的に確定診断された胸部食道扁平上皮癌の内、頸部および上縦隔(101, 102mid, 104, 106rec) に CT で10 mm 以上の LN 腫大を認めない、または FDG-PET/CT にて集積を認めない (SUVmax < 2.5) 初回治療症例を対象とした。術前の進行度診断により化学放射線治療もしくは化学治療の適応と判断された術前治療症例は除外とし、糖尿病、活動性の悪性腫瘍の合併、重篤な臓器機能障害または精神障害を持つ症例も除外とした。2001年4月から2005年8月までに近畿大学医学部附属病院

外科で治療された食道癌患者の内、術前診断で遠隔転移のない根治切除可能胸部食道扁平上皮癌は178例で、Mt/Lt 症例は149例であった。この内、高度 LN 転移陽性または壁内転移陽性、あるいは局所進行例等の理由で術前治療が必要な34例、および食道抜去術の9例、重複癌の8例、その他上記除外規定に適合する29例を除いた69例が対象症例であった。頸部・上縦隔の LN 転移陽性と画像診断された症例は23例で、適格症例は46例であった。未説明で脱落となった1例を除き、全例、患者あるいは家族に十分に説明を行い、同意を得た43例が本研究に登録されたが、最終的には手術関連死亡の1例と予後追跡不能の2例を除いた40例で解析を行った。患者の背景因子における臨床病理学的因子は全て食道癌取り扱い規約第10版にしたがって記載した。

#### 2) 106recLN の術中迅速病理診断

右第4もしくは第5肋間の10 cm の小開胸から胸腔鏡補助下に縦隔操作を行った。106recR LN は胸腔内より甲状腺下極まで、106recL LN は大動脈弓下より胸管と交叉する付近までを郭清し、5 mm 以上で最大径の LN あるいは球形の形状をした LN を1~2個、術中迅速病理診断に提出した。提出した LN は最大径となる面で半割し、凍結切片を作成し Hematoxylin-Eosin (HE) 染色で転移検索を行った。転移陽性例には頸部 102mid/104LN 郭清を行い、転移陰性例に対しては同 LN 郭清を省略した。

#### 3) HE 染色および免疫組織染色

郭清した 101, 102mid, 104, 106recLN のホルマリン固定・パラフィン包埋組織を 3 μm で薄切し、まず、通常の HE 染色で転移検索を行った。又、微小転移検索は、抗サイトケラチン (抗 CK) 抗体を一次抗体として用いた ENVISION 法に基づく免疫組織染色にて行った。脱パラフィン親水後、0.01 M クエン酸緩衝液、pH 6.0 で microwave にて5分間加熱処理を計5回を行い、抗原を賦活化した。3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で

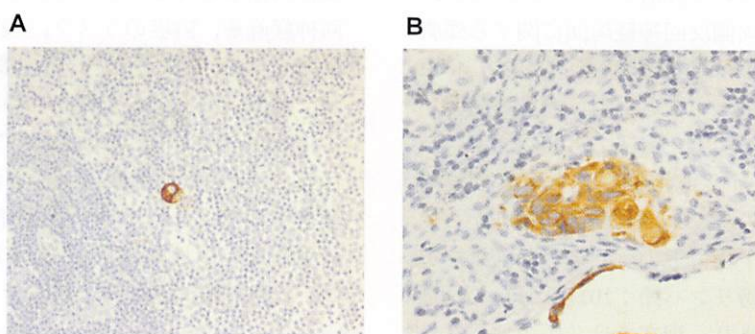


図1 抗 CK 抗体免疫組織染色による微小転移の検索

A. 単個の抗 CK 抗体陽性細胞 (×100)

B. 数個の細胞集塊を形成する抗 CK 抗体陽性細胞 (HE 染色では同定不能) (×200) 図1 Aは、症例21の 106recL LN に、図1 Bは、同症例の 106recR LN に認められた微小転移。

内因性 peroxidase をブロッキングした後に、抗 CK 抗体 AE1/AE3 monoclonal 抗体 (DAKO, USA) を 200 倍の希釈倍数で 4°C 下に overnight で反応させた。一次抗体反応後、DAKO 社製 peroxidase labeled polymer (ENVISION™) を室温にて 60 分間反応させた後、0.04% DAB にて 10 分間発色させ、Hematoxylin にて核染後、脱水、透徹、封入し、光学顕微鏡にて検鏡した<sup>11</sup>。

4) 微小転移の判定基準

食道癌における免疫組織染色によるリンパ節内微小転移の定義に一定した見解はない。本検討においては、HE 染色で明らかに同定できない抗 CK 抗体陽性細胞を単個 (図 1 A)、もしくは数個の細胞集塊 (図 1 B) として LN 内の辺縁洞や髄洞に認めるものを微小転移と診断すると定義し、抗 CK 抗体陽性細胞が LN 内の辺縁洞や髄洞の部分以外に認められる場合や周囲の組織と焦点が合わない場合は contamination と判定して除外した<sup>12</sup>。

5) 統計学的解析

すべての統計処理は SPSS II を用いて行った。生存曲線は Kaplan-Meier 法により算出し、検定は Logrank test を用いた。生存期間は、手術日を起点とし死亡日もしくは最終生存確認日までとした。また、対象患者の 2 群間での病理組織所見の比較や初発再発部位の統計学的検討は Mann-Whitney U 検定やカイの 2 乗検定を用いて行った。すべての統計学的検討は p 値が 0.05 以下を有意差ありと判定した。

結 果

1) 対象症例の臨床病理学的背景 (表 1)

検討対象症例数は 40 例で、平均年齢は 61.5 歳、男性 35 例、女性 5 例であった。占拠部位は、Mt: 28 例、Lt: 12 例で、扁平上皮癌の分化度は、高分化型 11 例、中分化型 17 例、低分化型 12 例であった。主腫瘍の壁深達度は全例切除可能な T3 以下であり、LN 転移は、cN0: 23 例、cN1: 13 例、cN2: 4 例で、全例が術前診断において頸部・上縦隔に LN 腫大を認めない症例であった。また、臨床病期は、cStage I: 6 例、cStage II: 21 例、cStage III: 13 例であった。全例が手術から 3 年以上経過しており、死亡または 2008 年 6 月までの follow up 期間は 3 カ月~59 カ月で、平均 31 カ月であった。

2) 106recLN 術中迅速病理診断による頸部郭清の個別化と頸部 LN 転移または再発 (図 2)

106recLN の術中迅速病理診断で、転移陰性は 25 例、転移陽性は 15 例であった。転移陰性の全例で頸部郭清を省略したが、術後に頸部 LN 再発を認めた

のは 1 例のみ (4.0%) であった。一方、転移陽性例では、気管浸潤による姑息切除と術中心電図異常のため 2 領域郭清のみに留めた 2 例を除き、13 例で 3 領域郭清を施行した。術後の病理診断で 4 例に頸部 LN 転移が認められ、3 領域郭清例の 1 例と姑息切除で 2 領域郭清とした 1 例で頸部に LN 再発を認めた。以上より、106recLN の術中迅速病理診断で陰性例では 25 例中 24 例 (96.0%) で頸部 LN 転移は認めず、陽性例では 15 例中 6 例 (40.0%) で頸部 LN 転

表 1 対象 40 例の臨床病理学的背景

臨床病理学的因子	症例数
年齢 (mean±SD)	61.5歳±8.6
性別	
男性	35
女性	5
占拠部位	
Mt	28
Lt	12
組織型 (扁平上皮癌)	
高分化型	11
中分化型	17
低分化型	12
壁深達度	
cT1b	6
cT2	13
cT3	21
リンパ節転移	
cN0	23
cN1	13
cN2	4
進行度	
cStage I	6
cStage II	21
cStage III	13

Mt: 胸部中部食道, Lt: 胸部下部食道

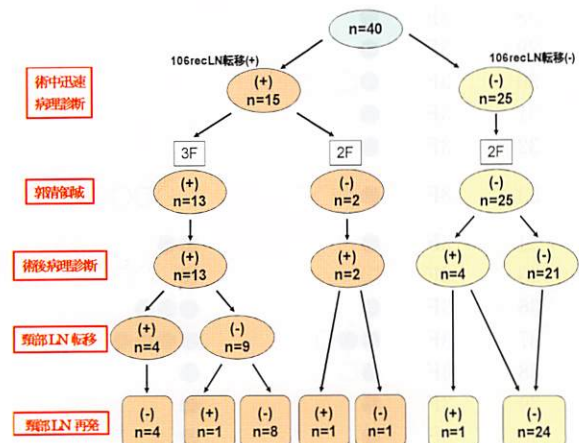


図 2 反回神経リンパ節の術中迅速病理診断による頸部郭清の個別化と臨床経過

移または再発が認められた。

度

3) 106recLN 転移に関する術中迅速病理診断の精

106recLN 術中迅速病理診断の結果と、同じ

表2 対象40症例の全郭清106recLNの転移状況および頸部LN転移/再発

A 術中迅速病理診断陰性症例

症例 No.	LN 郭清	106recR LN		106recL LN		頸部 LN 転移	頸部 LN 再発
		術中病理診断	術後病理診断	術中病理診断	術後病理診断		
1	2F	○	○		○○		—
2	2F	○○	○○		○○○		—
3	2F	○	○○○		○		—
4	2F	○	○○○○○				—
5	2F	○	○○○				—
6	2F	○			○		—
7	2F	○	○○○○		○		—
8	2F	○	○○○○○○○		○○		—
9	2F	○	○				—
10	2F	○○	○○		○○○○○		—
11	2F	○○					—
12	2F	○○	○○○○○○○		○○○○		—
13	2F	○	○○		○○		—
14	2F	○	○○○○○○○	○○○	○○		—
15	2F	○○	○○○○				—
16	2F	○	○○○○○○○				—
17	2F	○	○○○				—
18	2F	○○○○○○○	○				—
19	2F	○	○○○○				—
20	2F	○○	○○○		○○○○○		—
21	2F	○○	◎○○○	◎	○		—
22	2F	○	●○		○		—
23	2F	○	●○○		○○		104R and L
24	2F	○	○○○○○○○		●○○		—
25	2F	○○○○	○○○○○○○		●●○		—

B 術中迅速病理診断陽性症例

症例 No.	LN 郭清	106recR LN		106recL LN		頸部 LN 転移	頸部 LN 再発
		術中病理診断	術後病理診断	術中病理診断	術後病理診断		
26	2F	●○	●○				—
27	2F	●○	○○○				104L
28	3F	●	○○○○		○	—	—
29	3F	●	○○○○			—	—
30	3F	●○			○	—	—
31	3F	●	○○			—	—
32	3F	●			○○○	—	—
33	3F	●○○○○	○○○○○○○○○		●●○○○○○ ○	—	—
34	3F	●	●●	●	●	—	—
35	3F	○	●○○○○○○○	●	○○○○○	—	—
36	3F	●	●●●		●○	102midL	—
37	3F	●●○	●●●○○○		●●●	104R and L	—
38	3F	●○	●	●		101R	—
39	3F	●	●			104R	—
40	3F	●	●○○			—	104L

2F：2領域郭清，3F：3領域郭清，●：HE染色で転移陽性のリンパ節，○：HE染色で転移陰性のリンパ節，◎：HE染色で転移陰性だが，抗CK抗体による免疫組織染色で微小転移陽性のリンパ節，—：転移/再発なし

106recLN の残りの半割標本を用いた HE 染色による術後病理診断の結果を比較した。いずれも術中診断と一致し、提出した LN に関する術中迅速病理診断の正診率は100%であった。

次に、106recLN 術中迅速病理診断の結果と郭清した全 106recLN の術後病理診断による 106recLN 領域としての転移診断とを比較した (表 2 および図 2)。後者に関しては 1 個でも 106recLN に転移を有する症例を陽性とした。表 2 は、全郭清 106recLN の転移状況を、左右別に、かつ術中迅速病理診断と迅速診断に提出しなかった残りの LN に関する術後病理診断の順に診断結果を示している。症例 22 から 25 の 4 例で、迅速病理診断は陰性も、術中未提出の LN に転移が指摘された術中迅速病理診断偽陰性を認めた。以上より、術中迅速病理診断による 106recLN 領域の転移診断の精度は、検索に提出する LN の選別の問題から 40 例中 36 例の 90% であった。

#### 4) 術中迅速病理診断偽陰性例の検討と術中診断精度の向上

術中迅速病理診断偽陰性例のうち、症例 23 の 1 例で術後 12 カ月において両側の 104LN に再発を認めた (表 2)。偽陰性の 4 例における転移病巣サイズは図 3 の如くで、LN 内に 2 ケ所の転移を認めた症例 22 と 24 は、 $0.6 \times 0.9 \text{ mm}$  と  $0.6 \times 1.0 \text{ mm}$ 、 $1.1 \times 1.4 \text{ mm}$  と  $1.1 \times 1.1 \text{ mm}$  で、残りの症例 23 と 25 は、各々  $1.4 \times 1.1 \text{ mm}$  と  $8.0 \times 3.6 \text{ mm}$  であり、検索に提出すればいずれも術中迅速病理診断で十分診断可能な大きさであった。ただ、4 例中 3 例は検索に提出した LN 個数は 1 個のみであった。転移を認めた LN のサイズは、各々  $13.0 \times 4.0 \text{ mm}$ 、 $8.0 \times 3.4 \text{ mm}$ 、 $6.0 \times 5.0 \text{ mm}$ 、 $11.0 \times 5.0 \text{ mm}$  で、いずれも 5 mm を越えるサイズで検索に値する LN であった。

106recLN 術中迅速診断の精度向上に、抗 CK 抗体を用いた免疫組織染色による微小転移検索の追加が寄与するか、術中迅速病理診断陰性の 25 例で検討した。症例 21 の 106recR と L の各々 1 個ずつの LN においてのみ微小転移が認められた (表 2、図 1 A および B)。この症例は、術後 19 カ月に縦隔 LN 再発で亡くなられたが、頸部 LN の再発は認めなかった。つまり、本研究において臨床的には免疫組織染色の追加は、102mid/104LN 転移予測を目的とした 106recLN の転移診断精度の向上にはつながらなかった。

実際、術中迅速病理診断に提出した 106recLN も含め、郭清した全 106recLN の術後病理診断をもとに、106recLN の転移の有無と頸部 LN 転移または再発との関係を見ると、106recLN 転移陽性の 19 例

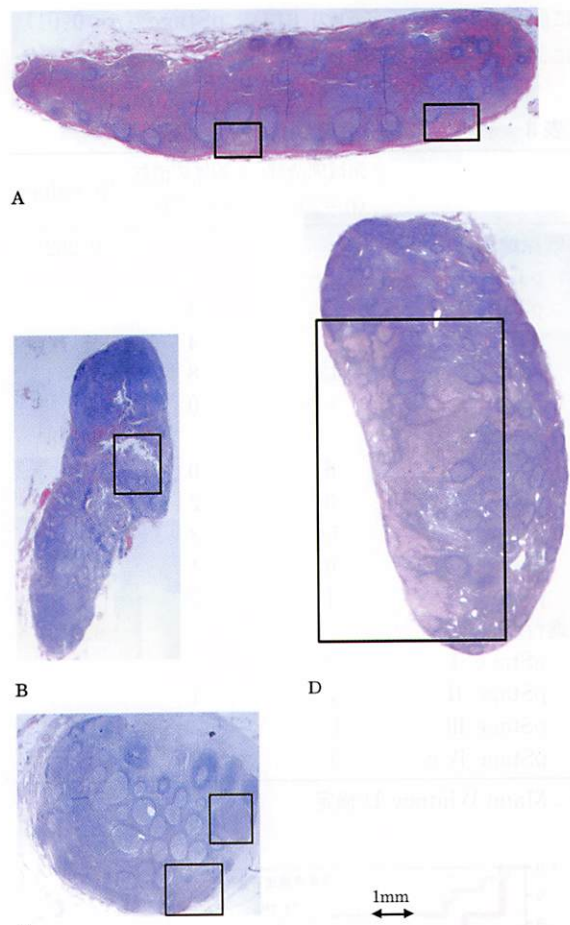


図 3 術中迅速診断偽陰性となった 4 例の転移陽性リンパ節の病理写真と各転移巣のサイズ (HE 染色  $\times 100$ )

- A. 症例 22  $0.6 \text{ mm} \times 0.9 \text{ mm}$  と  $0.6 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm}$
- B. 症例 23  $1.4 \text{ mm} \times 1.1 \text{ mm}$
- C. 症例 24  $1.1 \text{ mm} \times 1.4 \text{ mm}$  と  $1.1 \text{ mm} \times 1.1 \text{ mm}$
- D. 症例 25  $8.0 \text{ mm} \times 3.6 \text{ mm}$

中 7 例 (36.8%) に頸部 LN 転移または再発を認めたが、転移陰性の 21 例では 1 例も認めなかった (表 2 および図 2)。以上より、複数個の 106recLN による術中転移診断の精度向上の必要性が示唆されたが、その精度は術後病理診断レベルで十分と考えられた。

#### 5) 106recLN 術中迅速病理診断による頸部郭清の個別化と遠隔成績および初再発形式

106recLN 術中迅速転移診断に基づいた頸部郭清の省略が根治性に与える影響について検討した。106recLN 転移陽性群で術中合併症と姑息切除のために 2 領域郭清に留めた 2 例を除き、3 領域郭清群は 13 例、2 領域郭清群は 25 例で検討した。両群の術後病理学的進行度は、T 因子では有意差はなかったが、2 領域郭清群では当然のことながら pN0 を 8 例

に認め、pN 因子 ( $p=0.018$ ), pStage ( $p=0.01$ ) において有意に 2 領域郭清群の進行度が浅かった

表 3 郭清領域別の病理学的進行度比較

	2 領域郭清群 (n=25)	3 領域郭清群 (n=13)	p-value
壁深達度			0.292*
pT1a	3	0	
pT1b	5	1	
pT2	4	4	
pT3	13	8	
pT4	0	0	
リンパ節転移			0.018*
pN0	8	0	
pN1	3	2	
pN2	13	8	
pN3	0	1	
pN4	1	2	
進行度			0.010*
pStage I	5	0	
pStage II	7	1	
pStage III	12	10	
pStage IV a	1	2	

\*: Mann-Whitney U 検定

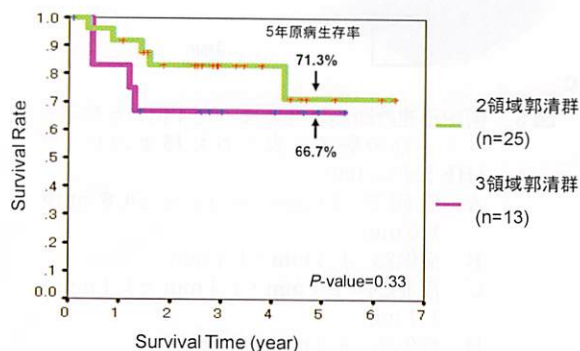


図 4 2 領域郭清群25例と 3 領域郭清群13例の原病生存率の比較

表 4 郭清領域別の初再発部位の比較

初再発部位	2 領域郭清群 (n=25)	3 領域郭清群 (n=13)	p-value
局所	1	0	0.465*
リンパ節	4	3	0.372*
頸部 LN のみ	0	1	
縦隔/腹部 LN	4	2	
遠隔臓器	5	3	0.188*
肺	0	1	
肝	0	1	
骨	1	1	
同時多発	4	0	
総計	10 (40.0%)	6 (46.2%)	0.715*

\*: カイ 2 乗検定

(表 3). 3 年, 5 年原病生存率は, 3 領域郭清群では 66.7%, 66.7%, 2 領域郭清群では 83.2%, 71.3% で (図 4), 両群に有意差はなく ( $p=0.33$ ), 頸部郭清省略による予後の劣化は認めなかった. また, 再発形式の比較においても, 局所・LN・遠隔臓器に関して初再発部位に両群に有意差を認めなかった (表 4).

## 考 察

胸部食道癌における頸部 LN 転移は, Mt 症例で 30%弱, Lt 症例で 15%前後<sup>13-16</sup> と報告され, 3 領域郭清術の必要性が提唱されている. しかし, 残りの 70%強, あるいは 85%近い症例にとっては不要な侵襲を受け, 術後の嚥声や肺炎のリスクおよび嚥下機能障害のリスクを被ることになる. したがって, 頸部 LN 転移のない症例を正確に診断し, 郭清を省略する個別化は, 根治性を維持した術後 QOL 改善のための治療戦略として我々に課せられた急務の課題である.

現在, 我が国においては, 101/106recLN 郭清は必須とされ, 3 領域郭清は単に 102mid/104LN の郭清追加を意味する. この 102mid/104LN の転移予測に関しては, 106recLN の転移の有無が指標になるという報告が多い. 緒言で述べた塩崎らの報告の他, 同様に Mt/Lt 食道癌では 106recLN の転移陽性の時の 102mid/104LN 転移率は 54.5% または 56.5% で, 転移陰性では 14.3% または 12.2% という報告がある<sup>6,17</sup>. 以上の知見より, 近年, 術中の 106recLN 転移診断を基に頸部郭清追加の個別化を検討する報告が散見される. いずれも Ut を除く Mt/Lt 胸部食道扁平上皮癌で, 術前診断で明らかな頸部および反回神経周囲 LN に転移を認めない症例を対象とし, 術中の 106recLN の転移診断に基づき, 陽性なら頸部郭清を追加し, 陰性なら省略する臨床研究である. 違いは, 106recLN に関する術中の転移診断方法である. 通常術中迅速病理診断を用いた検討では, 上田らは, 106recLN 転移陰性の 31 例では頸部 LN 再発は 1 例もなかったとしてその有用性と十分性を報告している<sup>6</sup>. 一方, 嶋田らは 106recLN 陰性 69 例で 5 例 (7%) に頸部 LN 再発を認めたとし, その 5 例中 4 例は術後の HE 染色または抗 CK 抗体による免疫組織染色により転移が確認されたとして, 術中診断精度の向上が必要と述べている<sup>18</sup>. 最も早くから検討を加えてきた宮田らの豊富な症例での報告では, 術中診断は Lightcycler を用いた定量的 real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 診断で行っている<sup>8</sup>. SCC 抗原, carcinoembryonic antigen (CEA), MAGE-3 と 3

種類のマーカーを用いた術中遺伝子診断で個別化を行い、106recLN 転移陰性の56例で頸部 LN 再発は1例(1.8%)のみであったとしている。同時に施行した術中迅速病理診断陰性/遺伝子診断陽性の11例では4例の頸部 LN 転移/再発が確認されたことから、遺伝子診断の有用性を述べている。また、嶋田らも、SCC 抗原をマーカーとした RT-PCR による術中遺伝子診断を導入し、106recLN 遺伝子診断陰性の19例では頸部 LN 再発は1例も無かったとしている<sup>19</sup>。しかし、上田らの報告同様に我々の検討でも、術中迅速病理診断で106recLN 転移陰性の25例において頸部 LN 再発は1例のみしかなく、遺伝子診断に比し遜色のない結果である。

いずれの報告も術前診断における頸部・上縦隔 LN 転移陰性 Mt/Lt 胸部食道扁平上皮癌に対する106recLN 転移診断に基づく頸部郭清の個別化に関しては妥当であるとして一致しており、問題は106recLN の術中転移診断法である。遺伝子診断の導入は、106recLN の微小転移診断の精度向上が102mid/104LN 転移予測の向上に繋がるという前提に基づいている。しかし、ここで重要な点は、106recLN は102mid/104LN への SN ではないということである。3領域郭清例における LN 転移状況の解析でも、106recLN に転移を伴わない頸部 LN 転移症例は約10%前後に認められ<sup>6,16</sup>、食道癌における跳躍転移の存在は良く知られた事実である。また、食道癌における SN の研究でも Mt の食道癌で104LN が SN であることは少なくないと報告されている<sup>10</sup>。したがって、106recLN の転移診断精度の向上だけでは102mid/104LN 転移予測で偽陰性を完全に回避することはできないと考える。

現在、multidetector CT では、5 mm 以下の LN も十分指摘可能となっている。しかし、FDG-PET は6 mm 以下の転移 LN は偽陰性になりやすく<sup>20</sup>、sensitivity も30例以上の検討で見ると22~81% (中央値:43.5%)とそれ程よくはない<sup>21,22</sup>。しかし、頸部・上縦隔に限れば sensitivity:79.8%, specificity:100%, accuracy:93.8%という報告や<sup>20</sup>、局所の所属 LN に対する positive predictive value:60~100% (中央値:82.5%)という報告<sup>23</sup>、更に近年では PET/CT によりその診断精度は95.1%にまで向上したといわれており<sup>9</sup>、術前画像診断で102mid/104LN 転移陽性症例を十分に除外できると考えられた。

以上より、我々は、術前画像診断において102mid/104LN および106recLN に転移を認めない Mt/Lt 症例の選択を重視した。全例に multidetector CT と FDG-PET/CT を施行し、まず、可能な限り本研

究の適応症例を選別した。術前の LN 転移診断による選別で、102mid/104LN のみの転移の3例を含む23例が除外された。最終的に106recLN 転移陰性で102mid/104LN 再発をきたした症例はなく、CT と PET/CT による対象症例の選別は効果的かつ十分と考えられた。

今回の検討において、術中転移陰性の25例中、術後の病理診断で4例が転移陽性と追加診断され、そのうちの1例で頸部 LN 再発をみているが、免疫染色による微小転移の指摘は1例のみで、頸部 LN 再発も認めなかった。免疫染色による106recLN の微小転移のみの症例では頸部 LN 転移はなかったとの報告もあり<sup>24</sup>、微小転移の臨床的意義も未確定の今、更に遺伝子診断導入等による検出感度の向上のみの追及で解決できる問題ではないと考えられる。それ以上に、術中に検索する106rec LN の選別が大きく診断精度を左右すると考えられた。実際、我々の検討では術中に検索した LN の転移診断は術後の診断でも一致しており、術後に指摘された106recLN 転移陽性例はいずれも術中検索に提出しなかった残りの LN に、しかも HE 染色で十分診断可能な長径約1 mm 以上の転移を認めたものであった。LN 全体の大きさは全て長径5 mm 以上で検索個数にこだわらずに術中検索に提出していれば全例診断可能と考えられた。食道癌の LN 転移は5 mm 以下の大きさでも転移を有することは多く<sup>25</sup>、また、2検体以上の LN を術中検索に提出した場合の転移検出率が40%であったのに対し、1検体では、16.7%の検出率であったとの報告もある<sup>7</sup>。遺伝子診断の検出率はその高い診断技術によることは言うまでもないが、半割した複数個の LN から RNA を抽出して検索していることもその要因である。今回の結果からいえば、積極的にサイズにこだわらずに複数個の106recLN を術中検索に提出すれば、迅速病理診断でほぼ正確な106recLN 領域の転移診断は可能と考える。

現在においても転移診断の gold standard はやはり病理診断である。したがって、如何に遺伝子診断の精度が向上しても、LN を半割し、残りを病理診断に供することになる以上、半割の残りに転移病巣があれば偽陰性は免れない。

我々は今回の結果から、術中に複数個の106recLN を検索することで、術中迅速病理診断精度を術後病理診断に近づけることができると考えている。その術後病理診断に基づいた頸部郭清の省略では1例も頸部再発をみしていないという結果は、更に診断精度の追求を示唆するものではなく、十分性を示唆するものと考えられた。

本臨床研究の妥当性であるが、106recLN の転移診断を指標に 102mid/104LN 郭清を省略したが、同部の術後 LN 再発は 3 領域群で 2 例(13.3%)、2 領域群で 1 例 (4%) であり、全体で LN 再発や遠隔臓器再発の形式に有意差は認めなかった。3 年原病生存率は、3 領域郭清群: 66.7%、2 領域郭清群: 83.2% で有意差はなく ( $p=0.33$ )、塩崎らの 106recLN 転移陰性例に対する 3 領域郭清の 3 年原病生存率: 57.7% に比しても遜色のないものであった<sup>5</sup>。また、宮田らの遺伝子診断による 89 例の成績における 3 領域群: 50.5%、2 領域群: 74.4% と比しても同等以上であり<sup>8</sup>、術前 CT および FDG-PET で頸部・上縦隔 LN 転移陰性の Mt/Lt 胸部食道扁平上皮癌に対する 106recLN の術中迅速転移診断による頸部郭清の個別化はその診断精度および根治性のいずれの点からも妥当であると考えられた。

外科治療は患者から組織を摘出することのみが治療で、その操作一つ一つ全てが侵襲的であることを認識し、今後は癌細胞を含む組織を正確に診断し、最小限、かつ必要十分な範囲を切除する努力が必要である。この意味で、今回の我々の手術治療戦略は、正確性、簡便性、根治性、いずれの点からも十分に臨床応用可能であり、その意義は大きいと考えられた。

以上より、術前の CT および FDG-PET/CT いずれにおいても 101, 102mid, 104, 106recLN に転移がないと診断された Mt/Lt 胸部食道扁平上皮癌症例に対し、106recLN の術中転移診断を迅速病理診断で行い、転移陰性例には頸部郭清を省略する個別化治療戦略は、その再発形式および根治性の点でも標準治療とされる 3 領域郭清例と同等であり、妥当であると考えられた。

106recLN 転移診断は術中複数個の LN を検索に提出することが肝要で、診断は病理診断で十分と考えられた。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご指導ならびにご校閲を賜りました近畿大学医学部外科学教室の諸先生方に深謝申し上げます。また、本研究にご協力頂いた近畿大学医学部外科学教室実験助手の鎌田史子女士に深謝の念を捧げます。

本論文の要旨は 2007 年 6 月、第 61 回日本食道学会学術集会で発表した。

#### 文 献

- Isono K, Sato H, Nakayama K (1991) Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 48: 411-420
- Kato H, Watanabe H, Tachimori Y, Iizuka T (1991) Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic

- esophageal carcinoma. *Ann thorac surg* 51: 931-935
- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa h, Kajiyama Y (1994) Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 220 364-372
- Tsurumaru M, Kajiyama Y, Udagawa H, Akiyama H (2001) Outcomes of extended lymph node dissection for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 7: 325-329
- Shiozaki H, Yano M, Tsujinaka T, Inoue M, Tamura S, Doki Y, Yasuda T, Fujiwara Y, Monden M (2001) Lymph node metastasis along the recurrent nerve chain is an indication for cervical lymph node dissection in thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus* 14: 191-196
- Ueda Y, Shiozaki A, Itoi H, Okamoto K, Fujiwara H, Ichikawa D, Kikuchi S, Fuji N, Itoh T, Ochiai T, Komatsu S, Yamagishi H (2006) Intraoperative pathological investigation of recurrent nerve nodal metastasis can guide the decision whether to perform cervical lymph node dissection in thoracic esophageal cancer. *Oncol Rep* 16: 1061-1066
- Nagatani S, Shimada Y, Li Z, Kaganoi J, Kan T, Maeda M, Watanabe G, Imamura M (2003) Validation of intra-operative detection of paratracheal lymph node metastasis using real-time RT-PCR targeting esophageal squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 33: 549-555
- Miyata H, Yano M, Doki Y, Yasuda T, Yoshioka S, Sugita Y, Takiguchi S, Fujiwara Y, Monden M (2006) A prospective trial for avoiding cervical lymph node dissection for thoracic esophageal cancers, based on intra-operative genetic diagnosis of micrometastasis in recurrent laryngeal nerve chain nodes. *J Surg Oncol* 93: 477-484
- Kato H, Kimura H, Nakajima M, Sakai M, Sano A, Tanaka N, Inose T, Faried A, Saito K, Ieta K, Sohda M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Fukuchi M, Ojima H, Tsukada K, Oriuchi N, Endo K, Kuwano H (2008) The additional value of integrated PET/CT over PET in initial lymph node staging of esophageal cancer. *Oncol Rep* 20: 857-62
- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, Ohgami M, Otani Y, Ozawa S, Hasegawa H, Fukukawa T, Kumai K, Ikeda T, Nakahara T, Kubo A, Kitajima M (2000) The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 80: 1799-1809
- 小川佳史, 今野元博, 塩崎 均, 大柳治正 (2005) 進行胃癌に対する術前短期化学療法の有用性の検討. *日消外会誌* 38: 385-393
- 小向慎太郎, 西巻 正, 渡邊英伸, 佐々木正貴, 横山直行, 田辺 匡, 味岡洋一, 鈴木 力, 畠山勝義 (2001) 微小リンパ節転移の免疫学的検出法. *Surg Fronti* 8: 8-12
- Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Iizuka T, Terui S, Itabashi M, Hirota T (1991) Lymph node metastasis in thoracic esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 48: 106-111



14. Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Hatakeyama K, Muto T (1994) Clinical implications of cervical lymph node metastasis patterns in thoracic esophageal cancer. *Ann Surg* 220: 775-781
15. Altorki NK, Skinner DB (1997) Occult cervical nodal metastases in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 540-544
16. Lerut T, Coosemans W, Leyn PD, Deneffe G, Topal B, Ven CVD, Raemdonck DV (1999) Reflections on three field lymphadenectomy in carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Hepatogastroenterology* 46: 717-725
17. Tabira Y, Yasunaga M, Tanaka M, Nakano K, Sakaguchi T, Nagamoto N, Ogi S, Kitamura N (2000) Recurrent nerve nodal involvement is associated with cervical nodal metastasis in thoracic esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 191: 232-237
18. Shimada Y, Sato F, Maeda M, Watanabe G, Nagatani S, Kaganoi J, Hashimoto Y, Kan T, Li Z, Imamura M (2003) Validity of intraoperative pathological diagnosis of paratracheal lymph node as a strategy for selection of patients for cervical lymph node dissection during esophagectomy. *Dis Esophagus* 16: 246-251
19. Nagatani S, Shimada Y, Kondo M, Kaganoi J, Maeda M, Watanabe G, Imamura M (2005) A strategy for determining which thoracic esophageal cancer patients should undergo cervical lymph node dissection. *Ann Thorac Surg* 80: 1881-1886
20. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K, Oriuchi N, Inoue T, Endo K (2002) Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 94: 921-928
21. Flamen P, Lerut A, Cutsem VCE, Wever DW, Peeters M, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Hiele M, Leyn DP, Raemdonck VD, Coosemans W, Ectors N, Haustermans K, Mortelmans L (2000) Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 3202-3210
22. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Kimura H, Faried A, Sohda M, Fukai Y, Masuda N, Fukuchi M, Manda R, Ojima H, Tsukada K, Kuwano H, Oriuchi N, Endo K (2005) The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer* 103: 148-156
23. Westreenen VHL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, Lanschot VJJ, Groen H, Plukker JT (2004) Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 22: 3805-3812
24. Qubain SW, Natsugoe S, Matsumoto M, Nakashima S, BaBa M, Takao S, Aikou T (2001) Micrometastases in the cervical lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 14: 143-148
25. Funai T, Osugi H, Higashino M, Kinoshita H (2000) Estimation of lymph node metastasis by size in patients with intrathoracic esophageal cancer. *Br J Surg* 87: 1234-1239