

原

著

# 微小転移を含めたリンパ節転移率を基盤とした 表在型食道癌における内視鏡的粘膜下層剥離術後の追加治療の適応

牧 野 成 人

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
消化器・一般外科学分野（第一外科）  
（指導：若井俊文教授）

## Indication of Additional Treatment after Endoscopic Submucosal Dissection in Superficial Esophageal Carcinoma Based on the Frequency of Lymph Node Metastases Including Micrometastases

Shigeto MAKINO

*Division of Digestive and General Surgery,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences  
(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)*

### 要 旨

【諸言】表在型食道癌の中で、壁深達度が粘膜上皮（m1）もしくは粘膜固有層までの病変（m2）に対しては内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が施行されている。一方、ESD後の病理組織学的診断で粘膜下層（sm）への浸潤を認めた症例は、リンパ節転移率が高いために外科切除や放射線治療などの追加治療の適応とされている。しかしながら、壁深達度 m3 の症例や sm 浸潤がわずかな症例ではリンパ節転移を認めないとする報告もあり、追加治療の適応については議論の余地がある。

【目的】外科的に切除された表在型食道癌の病理組織学的所見を基盤として、壁深達度別に脈管侵襲や微小転移を含めたリンパ節転移率を評価し、ESD後の追加治療の適応を明らかにすることである。

【対象と方法】1984年から2002年までに当科で食道切除を施行した表在型食道癌276例を対象とし、腫瘍の壁深達度別に脈管侵襲を評価した。また276例のうち領域リンパ節郭清を施行した88例に対しては、原発腫瘍の壁深達度別にリンパ節転移率を評価した。リンパ節転移の同

Reprint requests to: Shigeto MAKINO  
Division of Digestive and General Surgery,  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences,  
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,  
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
消化器・一般外科学分野（第一外科） 牧野成人

定にはヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色と抗 AE1/AE3 モノクローナル抗体による免疫組織化学染色を用いた。

【結果】276 例中 151 例の腫瘍は粘膜内に局限していた。腫瘍の壁深達度が m1 または m2 であった 107 例ではリンパ管侵襲や静脈侵襲を認めなかった。壁深達度が m3 の 44 例のうち 4 例 (9.1 %) にリンパ管侵襲を、2 例 (4.5 %) に静脈侵襲を認めた。一方、276 例中 125 例の腫瘍は sm へ浸潤し、69 例 (55.2 %) にリンパ管侵襲を、56 例 (44.8 %) に静脈侵襲を認めた。領域リンパ節郭清を施行された 88 例の評価では、壁深達度 m3 の 11 例のうち 1 例 (9.1 %) に抗 AE1/AE3 抗体染色で微小リンパ節転移を認め、同症例のリンパ管侵襲は陽性であった。sm 浸潤を認めた 67 例中 35 例に HE 染色でリンパ節転移を認め、HE 染色で転移を認めなかった 32 例中 6 例に微小リンパ節転移を認めた。sm を 3 等分し浅層から sm1, sm2, sm3 と分類すると、微小転移を含めたリンパ節転移率はそれぞれ 54.5 %, 52.6 %, 67.6 % であった。また、sm 浸潤距離が 200  $\mu$ m 以下の 6 例のうち 2 例 (33.3 %) にリンパ節転移を認め、そのうち 1 例は微小転移であった。

【結語】表在型食道癌において、壁深達度 m1 や m2 の症例では脈管侵襲やリンパ節転移は認めず、ESD 後の追加治療の適応ではない。壁深達度 m3 でリンパ管侵襲を認める症例や、sm 浸潤を認める症例はリンパ節転移率が高いため、外科切除や放射線治療などの追加治療の適応である。

キーワード：表在型食道癌，内視鏡的粘膜下層剥離術，リンパ節転移，追加治療，抗サイトケラチン抗体

## 緒 言

食道癌に対する根治的食道切除後の 5 年生存率は 50 % 程度であり、予後不良な疾患である<sup>1)</sup>。しかしながら、腫瘍の壁深達度が粘膜内 (m1) または粘膜固有層 (m2) までの症例では、リンパ節転移率が 0 % から 5 % と極めて低く、予後は良好である<sup>2)3)</sup>。これらの病変に対する治療の低侵襲化を目的として内視鏡的治療が開発された。その中でも、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は広い病変でも一括切除できるため、腫瘍の完全切除率が高く、術後の局所再発が少ないという点で優れた治療法である<sup>4)</sup>。近年の色素内視鏡や画像強調内視鏡などの診断技術の進歩により、ESD の適応となる表在型食道癌症例が増加している<sup>5)6)</sup>。このため、ESD は食道癌に対する中心的な治療法の 1 つとなっている<sup>1)</sup>。

内視鏡的治療の問題点の 1 つに、外科切除や放射線治療などの追加治療の適応選択の難しさが挙げられる。切除後の病理組織診断で腫瘍の完全切除が確認された場合でも、粘膜下層 (sm) へ浸潤

した症例ではリンパ節転移率が 26.5 % から 47.6 % と高いため、追加治療の適応である<sup>2)3)</sup>。しかしながら、壁深達度 m3 や、sm 浸潤距離が 200  $\mu$ m 未満の症例ではリンパ節転移率は低いとする報告もあり、これらの病変に対する追加治療の適応については議論の余地がある<sup>3)</sup>。

微小リンパ節転移は、通常のヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) 下で腫瘍の転移を認めず、抗サイトケラチン抗体による免疫染色下で腫瘍細胞を認める場合と定義される<sup>7)–9)</sup>。ESD のような局所治療を施行した症例で、微小リンパ節転移巣の遺残が予後に影響するかどうかは不明である。このため、ESD の適応や切除後の追加治療の適応については、微小転移も含めたリンパ節転移率を基に検討されるべきである。

本研究の目的は、外科的に切除された表在型食道癌の病理組織学的所見を基盤として、壁深達度別に脈管侵襲や微小転移を含めたリンパ節転移率を評価し、ESD 後の追加治療の適応を明らかにすることである。

## 対象と方法

### 1. 対象症例

1984年から2002年までに新潟大学医歯学総合病院消化器・一般外科で食道切除を施行された276例を対象に原発腫瘍の深達度と脈管侵襲の評価を行った。原発腫瘍の組織型は全例が扁平上皮癌であった。術前に放射線治療や化学療法を施行した症例は除外した。276例の中で、UICCのTNM分類第5版に基づいて領域リンパ節郭清とR0切除が施行された88例（35.8%）については、原発腫瘍の壁深達度別にリンパ節転移率を評価した<sup>10)</sup>。手術術式は、食道切除と3領域リンパ

節郭清（頸胸腹部）が58例、食道切除と2領域リンパ節郭清（胸腹部）が30例であった。郭清したリンパ節個数の中央値は45個（範囲、4個～153個）であった。

### 2. 腫瘍深達度と脈管侵襲の評価

パラフィン包埋ブロックから薄切した3 $\mu$ m厚の切片を用い、HE染色下で組織学的な評価を行った。腫瘍の壁深達度については、粘膜上皮内に限局した腫瘍をm1、粘膜固有層へ浸潤した腫瘍をm2、粘膜筋板に接するか浸潤した腫瘍をm3、smの浅層1/3に浸潤した腫瘍をsm1、smの中層1/3に浸潤した腫瘍をsm2、smの深層1/3に浸

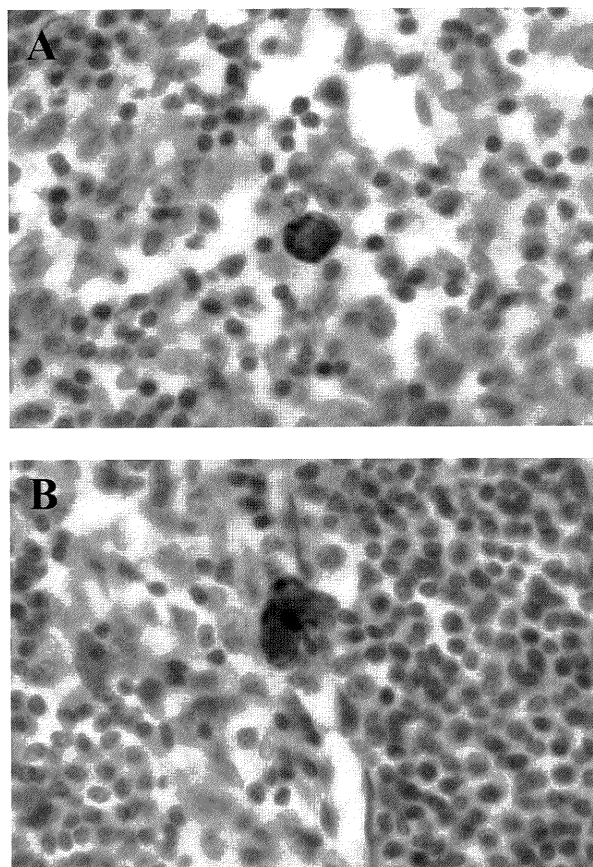


図1 抗AE1/AE3抗体染色で同定された表在型食道癌の微小リンパ節転移  
A：孤立性腫瘍細胞がリンパ節内に存在する（400倍）。  
B：2つの腫瘍細胞が集簇してリンパ節内に存在する（400倍）。

潤した腫瘍を sm3 と分類した。また, sm 浸潤を認めた病変に対しては, 粘膜筋板下縁から浸潤最深部までの垂直距離を測定し sm 浸潤垂直距離とした。静脈侵襲の同定には CD31 抗体, CD34 抗体による免疫組織化学染色および Victoria Blue 染色を用いた。sm 浸潤垂直距離や脈管侵襲の診断を正確に行うために, 各検体 7 枚以上の連続切片を鏡した。

### 3. リンパ節転移の同定

摘出されたリンパ節のパラフィン包埋ブロックから, 5 枚の連続切片を薄切した。1 番目と 5 番目の 2 枚の切片は 3  $\mu$ m 厚で薄切し, HE 染色下で転移の有無を評価した。2 番目から 4 番目の 3 枚の切片は 10  $\mu$ m 厚で薄切し, 抗サイトケラチンモノクローナル抗体 (抗 AE1/AE3 抗体) による免疫組織化学染色下で微小転移の有無を評価した<sup>11)</sup>。免疫組織化学染色にはストレプトアビジン-ビオチン (SAB) ペルオキシダーゼ染色法を用いた。抗 AE1/AE3 抗体に反応させた切片を, 0.1 % 塩化カルシウム (pH 7.8) に 37  $^{\circ}$ C, 20 分間反応させた。ビオチン標識ウサギ抗マウス IgG 抗体を反応させた後に, ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを反応させた。発色基質には 3, 3'-ジァミ

ノベンジジン (DAB) を用い, 対比染色にはヘマトキシリンを用いた。AE1/AE3 染色の陽性コントロールには非腫瘍性食道粘膜と原発腫瘍組織を用いた。HE 染色で転移を認めないリンパ節に, 抗 AE1/AE3 抗体染色陽性の腫瘍細胞が孤立して存在するか, または 5 個以内の集簇を形成して存在している場合を微小リンパ節転移と定義した (図 1)。

### 4. 統計学的解析

腫瘍の壁深達度別の脈管侵襲やリンパ節転移率の比較には Fisher's exact test を用い, 有意水準を 5 % として検定を行った。全ての統計学的解析には PASW Statistics 17 software package (SPSS Japan, Tokyo, Japan) を用いた。

## 結 果

表在型食道癌 276 例中, 151 例の腫瘍は粘膜内に限局し, 壁深達度は m1, m2, m3 がそれぞれ 79 例, 28 例, 44 例であった。壁深達度 m1 と m2 の症例ではリンパ管侵襲や静脈侵襲を認めなかったが, m3 の症例では 4 例 (9.1 %) にリンパ管侵襲を, 2 例 (4.5 %) に静脈侵襲を認めた。276 例中,

表 1 表在型食道癌における壁深達度とリンパ管侵襲および静脈侵襲の関係 (n = 276)

壁深達度	リンパ管侵襲陽性	静脈侵襲陽性	リンパ管侵襲または 静脈侵襲陽性
m1 (n = 79)	0	0	0
m2 (n = 28)	0	0	0
m3 (n = 44)	4 (9.1%)	2 (4.5%)	5 (11.4%)
m 合計 (n = 151)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	5 (3.3%)
sm1 (n = 18)	4 (22.2%)	3 (16.7%)	6 (33.3%)
sm2 (n = 34)	15 (44.1%)	12 (35.3%)	19 (55.9%)
sm3 (n = 73)	50 (68.5%)	41 (56.2%)	59 (80.8%)
sm 合計 (n = 125)	69 (55.2%)	56 (44.8%)	84 (67.2%)

\* $p < 0.05$  (Fisher's exact test)

表2 腫瘍壁深達度と微小転移を含めたリンパ節転移の関係 (n = 88)

壁深達度	pN-HE 陰性		pN-HE 陽性	pN-HE 陽性または pN-CK 陽性
	pN-CK 陰性	pN-CK 陽性		
m1 (n = 4)	4 (100%)	0	0	0
m2 (n = 6)	6 (100%)	0	0	0
m3 (n = 11)	10 (91.0%)	1 (9.0%) <sup>a</sup>	0	1 (9.0%)
m 合計 (n = 21)	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)
sm1 (n = 11)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)
sm2 (n = 19)	9 (47.4%)	1 (5.3%)	9 (47.4%)	10 (52.6%)
sm3 (n = 37)	12 (32.4%)	2 (5.4%)	23 (62.2%)	25 (67.6%)
sm 合計 (n = 67)	26 (38.8%)	6 (9.0%)	35 (52.2%)	41 (61.2%)

pN-HE：ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色で同定されるリンパ節転移。

pN-CK：抗 AE1/AE3 抗体染色で同定される微小リンパ節転移。

<sup>a</sup>m3 の 11 例中 1 例に微小リンパ節転移を認め、同症例はリンパ管侵襲陽性であった。

表3 腫瘍の粘膜下層（sm）浸潤垂直距離と微小転移を含めたリンパ節転移の関係 (n = 67)

sm 浸潤垂直距離 <sup>a</sup>	pN-HE 陰性		pN-HE 陽性	pN-HE 陽性または pN-CK 陽性
	pN-CK 陰性	pN-CK 陽性		
200μm ≥ (n = 6)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)
200μm < (n = 61)	22 (36.1%)	5 (8.2%)	34 (55.7%)	39 (63.9%)

pN-HE：ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色で同定されるリンパ節転移。

pN-CK：抗 AE1/AE3 抗体染色で同定される微小リンパ節転移。

<sup>a</sup>粘膜筋板下縁から腫瘍の浸潤最深部までの垂直距離。

125 例の腫瘍は粘膜下層に浸潤し、壁深達度は sm1, sm2, sm3, がそれぞれ 18 例, 34 例, 73 例であった。125 例中 69 例 (55.2 %) にリンパ管侵襲を, 56 例 (44.8 %) に静脈侵襲を認め, sm1 から sm3 へと壁深達度が深くなるにつれて両者の陽性率は有意に上昇した (表 1)。

表在型食道癌 276 例のうち領域リンパ節郭清と癌遺残のない R0 手術が施行された 88 例について、壁深達度別にリンパ節転移率を評価した (表 2)。

壁深達度 m1 または m2 の症例では抗 AE1/AE3 抗体染色で同定される微小転移も含めリンパ節転移は認められなかった。しかしながら、壁深達度 m3 の症例では 11 例中 1 例 (9 %) に微小リンパ節転移を認め、同症例の原発腫瘍はリンパ管侵襲をきたしていた。原発腫瘍が粘膜下層へ浸潤していた症例ではリンパ節転移率が高く、微小転移も含めて 67 例中 41 例 (61.2 %) にリンパ節転移を認めた。壁深達度が最も浅い sm1 の症例でも 6 例

(54.5%) にリンパ節転移を認め、そのうち3例(27.3%) は微小リンパ節転移であった。一方、壁深達度 sm2, sm3 の症例ではそれぞれ10例(52.6%), 25例(67.6%) にリンパ節転移を認め、そのうち1例(10.0%), 2例(8.0%) は微小リンパ節転移であった。また、腫瘍の sm 浸潤垂直距離が 200  $\mu$ m 以下であった6例のうち2例(33.3%) にリンパ節転移を認め、1例は微小転移であった(表3)。

### 考 察

腫瘍の壁深達度が m1 または m2 までの表在型食道癌はリンパ節転移率が極めて低いため、ESD による局所治療で根治が可能である<sup>4)</sup>。切除後の病理組織診断で腫瘍がわずかでも sm へ浸潤している症例は、リンパ節転移率が高いため追加治療の適応とされている。しかしながら、壁深達度 m3 や sm 浸潤距離が 200  $\mu$ m 未満の症例ではリンパ節転移率は低いとする報告もあり、このような症例に対して追加治療が必要かどうかは議論が分かれている<sup>2)3)</sup>。これらの報告において、微小リンパ節転移を考慮に入れて ESD や切除後の追加治療の適応を検討している報告はない。今回我々は、当科で食道切除を施行された表在型食道癌症例に対し、壁深達度別のリンパ管侵襲、静脈侵襲、微小転移を含めたリンパ節転移率を評価して、ESD 後の追加治療の適応について検討した。

本研究では抗サイトケラチンモノクローナル抗体である抗 AE1/AE3 抗体による免疫組織化学染色を用いて微小リンパ節転移を同定した<sup>11)</sup>。この手法は様々な癌における微小リンパ節転移の同定に用いられている<sup>12)–14)</sup>。抗 AE1/AE3 抗体染色は腫瘍細胞以外に、中皮細胞や細網細胞、ヒアンリン化したサイトケラチンの小粒子に陽性となる<sup>8)15)16)</sup>。本研究では、リンパ節に陽性細胞が見られた際には核の存在や形態を注意深く観察して、腫瘍細胞であることを確認した。食道癌における微小リンパ節転移の存在が食道切除後の予後因子となるか否かについては報告によって様々であり、一定の見解は得られていない<sup>7)8)</sup>。過去に

我々は、表在型食道癌を対象にして微小リンパ節転移の評価を行ったが、微小リンパ節転移の予後への影響は認められなかった<sup>9)</sup>。しかしながら、これらの研究ではリンパ節郭清を行った症例を対象としているため、微小リンパ節転移が遺残した場合の予後については不明である。よって、ESD のような局所治療の適応となる病変は、微小リンパ節転移を含めてリンパ節転移のない病変であることが望ましいと考えられる。このような観点から、本研究では微小リンパ節転移を含めたリンパ節転移率の評価から、ESD 後の追加治療の適応について検討した。

Tajima ら<sup>2)</sup> や Araki ら<sup>17)</sup> は、腫瘍の壁深達度が m1 または m2 の症例は、全例でリンパ管侵襲とリンパ節転移のいずれも認められなかったと報告している。本研究でも同様に、m1 または m2 の症例にはリンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節転移は認められず、微小リンパ節転移も認めなかった。Kodama ら<sup>3)</sup> は、壁深達度 m2 の 6.5% にリンパ管侵襲を、3.3% にリンパ節転移を認めたと報告している。しかし、粘膜内癌の食道切除後の5年生存率は81.8%であることを考えると、数%のリンパ節転移率は許容できると考えられる<sup>1)</sup>。以上から、壁深達度 m1 もしくは m2 の病変に対しては追加治療の適応はない。一方で、sm2 や sm3 といった粘膜下層に深く浸潤した症例のリンパ節転移率は22.2%から53.9%と報告されている。本研究でも、sm2 と sm3 の症例におけるリンパ節転移率は、微小転移を含めるとそれぞれ52.6%、67.6%と高率であった。これらの病変に対して ESD が適応外であることは本研究結果からも明らかである。切除後に壁深達度が sm2 や sm3 と診断された場合には追加治療を行わなければならない。

壁深達度 m3 の症例のリンパ管侵襲は18%から23%の症例に認められ、リンパ節転移率は0%から12.2%であると報告されている<sup>2)3)17)</sup>。Eguchi ら<sup>18)</sup> は、壁深達度が m3 の中でリンパ管侵襲を伴う症例のリンパ節転移率は41.7%と高く、このような症例に対しては内視鏡治療の適応はないと結論付けている。本研究では、壁深達度

m3 の 11 例の中で 1 例 (9 %) に微小リンパ節転移を認め、同症例はリンパ管侵襲陽性であった。ESD 後の病理診断で、壁深達度 m3 かつリンパ管侵襲を認めた症例に対しては追加治療を行うべきである。また、壁深達度 sm1 の症例について、本研究では 11 例中 3 例 (27.3 %) にリンパ節転移を認め、微小リンパ節転移 3 例を含めると 54.5 % と高率にリンパ節転移を認めた。sm1 症例のリンパ節転移率は 8.3 % から 53.1 % と報告に幅がある<sup>3)17)18)</sup>。一般的に sm1 は粘膜下層を 3 等分した最上層と定義されている。しかし、腫瘍の浸潤に伴う炎症や線維化によって粘膜下層の厚みは変化するため、sm1 と診断される腫瘍の浸潤距離は一定ではない。このことが、リンパ節転移率の報告に幅が生じる原因になっていると考えられる。Tajima ら<sup>2)</sup> は、より正確に sm 浸潤の程度を評価するために、粘膜筋板下縁から浸潤最深部までの垂直距離を計測し、sm 浸潤が 200  $\mu$ m 未満の症例ではリンパ節転移や脈管侵襲はみとめられなかったと報告している。本研究では、sm 浸潤垂直距離 200  $\mu$ m 以下の症例であっても、微小転移も含めたリンパ節転移を 33.3 % の症例に認めた。以上より、腫瘍がわずかでも sm へ浸潤している症例は追加治療の適応であると考えられる。

## 結 論

表在型食道癌において腫瘍の壁深達度が m1 や m2 の症例は、微小転移を含めリンパ節転移は認められないため、ESD 後の追加治療の適応はない。切除後の病理診断で、壁深達度 m3 かつリンパ管侵襲を認める症例や、sm 浸潤を認める症例は、微小転移を含めたリンパ節転移率が高いため、追加治療の適応である。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野、若井俊文教授、同分子診断病理学分野、味岡洋一教授に深謝いたします。また、本研究に関して標本作製の指導を頂きました職員（山口尚之、佐藤彩子、小林和恵）の皆様

に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Ozawa S, Tachimori Y, Baba H, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Takeuchi H, Teshima T, Udagawa H, Uno T and Barron JP: Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2004. *Esophagus* 9: 75-98, 2012.
- 2) Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A, Tachimori Y, Kato H, Watanabe H, Yamaguchi H, Yoshimura K, Kusano M and Shimoda T: Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors. *Cancer* 88: 1285-1293, 2000.
- 3) Kodama M and Kakegawa T: Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 123: 432-439, 1998.
- 4) Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N and Omata M: Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc* 70: 860-866, 2009.
- 5) Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, Barbuti R, Chinzon D and Moraes-Filho JPP: Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 100: 275-282, 2005.
- 6) Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H and Saito D: Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28: 1566-1572, 2010.
- 7) Vazquez-Sequeiros E, Wang L, Burgart L, Harmsen W, Zinsmeister A, Allen M, Jondal M and Wiersema M: Occult lymph node metastases

- as a predictor of tumor relapse in patients with node - negative esophageal carcinoma. *Gastro - enterology* 122: 1815 - 1821, 2002.
- 8) Doki Y, Ishikawa O, Mano M, Hiratsuka M, Sasaki Y, Kameyama M, Ohigashi H, Murata K, Yamada T, Miyashiro I, Yokoyama S, Ishiguro S and Imaoka S: Cytokeratin deposits in lymph nodes show distinct clinical significance from lymph node micrometastasis in human esophageal cancers. *J Surg Res* 107: 75 - 81, 2002.
  - 9) Tanabe T, Nishimaki T, Watanabe H, Ajioka Y, Akazawa K, Komukai S and Hatakeyama K: Immunohistochemically detected micrometastasis in lymph nodes from superficial esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 82: 153 - 159, 2003.
  - 10) Sobin LH and Wittenkind C (eds) : UICC TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997.
  - 11) Woodcock - Mitchell J, Eichner R, Nelson WG and Sun TT: Immunolocalization of keratin polypeptides in human epidermis using monoclonal antibodies. *J Cell Biol* 95: 580 - 588, 1982.
  - 12) Nakajo A, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Nakashima S, Hokita S, Baba M, Takao S and Aikou T: Detection and prediction of micrometastasis in the lymph nodes of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 8: 158 - 162, 2001.
  - 13) Gu C - D, Osaki T, Oyama T, Inoue M, Kodate M, Dobashi K, Oka T and Yasumoto K: Detection of Micrometastatic Tumor Cells in pN0 Lymph Nodes of Patients With Completely Resected Nonsmall Cell Lung Cancer. *Ann Surg* 235: 133 - 139, 2002.
  - 14) Palma RT, Waisberg J, Bromberg SH, Simão AB and Godoy AC: Micrometastasis in regional lymph nodes of extirpated colorectal carcinoma: immunohistochemical study using anti - cytokeratin antibodies AE1/AE3. *Colorectal Dis* 5: 164 - 168, 2003.
  - 15) Gould VE, Bloom KJ, Franke WW, Warren WH and Moll R: Increased numbers of cytokeratin - positive interstitial reticulum cells (CIRC) in reactive, inflammatory and neoplastic lymphadenopathies: hyperplasia or induced expression? *Virchows Arch* 425: 617 - 629, 1995.
  - 16) Brooks JS, LiVolsi VA and Pietra GG: Mesothelial cell inclusions in mediastinal lymph nodes mimicking metastatic carcinoma. *Am J Clin Pathol* 93: 741 - 748, 1990.
  - 17) Araki K, Ohno S, Egashira A, Saeki H, Kawaguchi H and Sugimachi K: Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer* 94: 570 - 575, 2002.
  - 18) Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, Iwasaki M, Igaki H, Tachimori Y, Kato H, Yamaguchi H, Saito D and Umemura S: Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 19: 475 - 480, 2006.

(平成26年1月31日受付)