

氏名	まきの しげと 牧野 成人
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第40号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Correlation between depth of invasion and nodal metastasis in mucosal and submucosal squamous cell carcinomas of the esophagus with a special reference to endoscopic mucosal resection (内視鏡的粘膜切除の適応基準からみた食道表在癌の深達度とリンパ節転移の関係)
論文審査委員	主査 教授 青柳 豊 副査 教授 畠山 勝義 副査 教授 内藤 眞

#### 博士論文の要旨

背景：食道癌は消化器癌の中で最も予後が悪い癌の一つであり、発見時すでに進行しておりリンパ節転移をきたしていることが多く、またそれらに対する根治手術は非常に侵襲が大きい治療法である。食道癌に対する内視鏡的粘膜切除(以下 EMR)は、外科的手術と比較して非常に侵襲の少ない治療法のため、最近では主にリンパ節転移の頻度が少ない早期の粘膜癌(m1,m2 癌)に用いられている。EMR における重要な問題点として、切除後、病理組織学的に粘膜筋板に達した癌(m3 癌)やわずかに粘膜下層に達した癌(sm1 癌)と診断された場合、リンパ節転移の可能性から外科的切除を追加すべきかどうかである。

目的：食道表在癌切除標本における微小転移を含めたリンパ節転移と他の組織化学的因子を比較、検討することにより、臨床的に EMR 材料から追加外科切除の適応になるかどうかを判断する基準、すなわちリンパ節転移陽性症例と陰性症例の間にはどのような組織化学的因子の違いがあるのかを明らかにし、追加外科切除を必要としない EMR のみの治療がどこまで可能かを明らかにするのが本研究の目的である。

対象と方法：系統的リンパ節郭清がなされた食道表在癌切除例 88 例が対象で、うち粘膜癌(以下 m 癌)21 例、粘膜下層癌(以下 sm 癌)67 例、全例扁平上皮癌とした。標本は最大深達度を定めるために追加切片を新たに作製し、また病理組織学的因子は分化度、細胞異型度、発育進展様式、簇出、リンパ管侵襲、静脈侵襲を検討項目とした。なおリンパ管侵襲は CD31, CD34 抗体による免疫組織化学的染色を、静脈侵襲は弾性線維染色を用い、H&E 染色を参考にして判定した。H&E 染色で転移のないリンパ節全てに対し、AE1/AE3 抗体を用いた免疫組織化学的染色で微小転移の有無を検索した。sm 癌は、EMR 材料の場合に相対的な深達度による検討ができないため、粘膜下層への垂直浸潤長(以下 Vsm:

$\mu\text{m}$ )を測定した。また深達度と原発巣の病理組織学的因子(リンパ管侵襲、脈管侵襲)の検討では、系統的リンパ節郭清が施行されていない食道表在癌切除例 188 例を含めた 276 例(m 癌 151 例、sm 癌 125 例)を対象とした。

結果：m 癌 21 例中 H&E 染色でのリンパ節転移陽性例はなく、微小転移のみ陽性であった症例が 1 例(4.8%)存在し、深達度 m3、高異型度、リンパ管侵襲陽性の症例であった。m1,m2 癌および低異型度癌は全例、脈管侵襲および微小転移を含むリンパ節転移が陰性であった。sm 癌 67 例中 H&E 染色でのリンパ節転移陽性例は 34 例(50.7%)存在し、微小転移のみ陽性であった症例は 5 例(7.5%)であった。また  $V_{sm} < 1000\mu\text{m}$  の症例は  $V_{sm} \geq 1000\mu\text{m}$  の症例に比べ、微小転移を含むリンパ節転移陽性例が有意に少なかった。さらに微小転移を含むリンパ節転移陽性例のうち  $V_{sm} \leq 200\mu\text{m}$  の sm 癌と m3 癌の 3 例は簇出、リンパ管侵襲、静脈侵襲のうちいずれかが陽性であったが、 $V_{sm} > 200\mu\text{m}$  ではいずれの因子も陰性でありながらリンパ節転移が陽性であった症例が存在した。

全 88 例中 8 例に再発を認め、うち 7 例は初回手術時に H&E 染色によるリンパ節転移を認めた症例であり、残りの 1 例は微小転移のみ陽性の症例であった。m 癌および  $V_{sm} \leq 200\mu\text{m}$  の sm 癌はリンパ節転移の有無にかかわらず再発は認めなかった。

考察：EMR 後、詳細な病理組織学的検索の結果、m1,m2 癌もしくは深達度にかかわらず低異型度癌であれば追加外科切除の必要はなく、m3 以深の m 癌および  $V_{sm} \leq 200\mu\text{m}$  の sm 癌であれば、簇出、リンパ管侵襲、静脈侵襲のいずれの因子も陰性の場合のみ追加外科切除の必要はないと考える。

## 審査結果の要旨

内視鏡的粘膜切除(以下 EMR)は、食道癌根治手術と比較して侵襲の少ない治療法のため、リンパ節転移の頻度が少ない早期の粘膜癌(m1,m2 癌)に用いられてきた。しかし、リンパ節転移の可能性から外科的追加切除を行うべきか否かがいまだ問題点としてあげられている。本研究では、追加外科切除の基準を明らかにすることを目的とした。

系統的リンパ節郭清がなされた食道表在癌切除例 88 例が対象で、病理組織学的因子は分化度、細胞異型度、発育進展様式、簇出、リンパ管侵襲、静脈侵襲を検討項目とした。リンパ管侵襲は CD31, CD34 抗体による免疫組織化学的染色を、静脈侵襲は弾性線維染色を用い、H&E 染色にて判定した。H&E 染色で転移のないリンパ節全てに対しては AE1/AE3 抗体を用いた免疫組織化学的染色で微小転移の有無を検索した。sm 癌は粘膜下層への垂直浸潤長(以下  $V_{sm}$ :  $\mu\text{m}$ )を測定した。

今回の検討の結果、m1,m2 癌、もしくは深達度にかかわらず低異型度癌であれば追加外科切除の必要はなく、m3 以深の m 癌および  $V_{sm} \leq 200\mu\text{m}$  の sm 癌は、簇出、リンパ管侵襲、静脈侵襲のいずれの因子も陰性の場合のみ追加外科切除の必要はないと考えられた。

以上本研究は食道癌 EMR 後の外科追加切除の基準を明らかにしたものであり、この点に学位論文としての価値を認めた。