The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The effect of neoadjuvant chemotherapy on lymph node micrometastases in squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus
Author(s)	松山, 仁
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48879
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【99】

氏　　名	松山　仁（まつやま　じん）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２３２２　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	The effect of neoadjuvant chemotherapy on lymph node micrometastases in squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus （胸部食道扁平上皮癌における術前化学療法のリンパ節微小転移に対する治療効果の検討）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　門田　守人 （副査） 教　授　野口眞三郎　　教　授　青笹　克之

論　文　内　容　の　要　旨

［目的］

食道扁平上皮癌は全身微小転移のため根治切除を行っても予後はしばしば不良である。術前化学療法（NACT）は微小転移を消滅させることにより予後を改善すると想定されているが、NACT による微小転移の消滅は、いまだ臨床材料で検証されていない。

食道癌はリンパ行性の進展をきたしやすい癌でリンパ節微小転移が予後に大きく影響する。サイトケラチン（CK）免疫染色はリンパ節微小転移を検出する有効かつ簡便な方法である。我々はリンパ節の CK 染色において死滅した癌細胞と考えられる好酸性、類円形の硝子化物を検出し、これを cytokeratin deposits（CD）と名づけた。NACT が奏効すると微小転移は CD となり、食道癌は全身疾患から局所疾患へと改善される可能性がある。本研究では食道癌のリンパ節の CK 染色を行い、NACT による微小転移の消滅を検証し、その臨床的意義を解明しようと試みた。

［方法］

進行食道癌（初診時診断 cT2,3 かつ cN1）にて根治切除施行した 107 例（未治療群：32 例、NACT 群：75 例）の全郭清リンパ節に対し、CK 免疫染色（抗体 AE1/AE3）と連続切片の HE 染色を行った。CK 染色陽性を示すものを、１）免疫染色による微小転移（IHM）：HE 染色では分からないが CK 染色で確認される微小転移、２）サイトケラチン硝子体（CD）：類円形の CK（陽性物質で HE 染色では核のない好酸性の硝子化物、のいずれかに分類した。なお、NACT は CDDP 70 mg/m^2、Doxorubicin 35 mg/m^{2}Day1、5-FU 1000 mg Day1-7 を 28 日ごとに２サイクル投与した。

［結果］

進行食道癌 107 症例（リンパ節合計 9,078 個）の中の 33 例（31%）に平均 5.8 個の IHM を、34 例（32%）に平均 2.8 個の CD を認めた。組織学的リンパ節転移、IHM、CD とも同じ解剖学的局在を示し、反回神経周囲、噴門部、胃小彎、傍食道の順で高頻度に存在した。未治療群と NACT 群の治療前の臨床病理学的背景に差を認めないが、IHM は未治療群で高頻度に認められ（未治療：NACT 47% vs 24% p＝0.019）、CD は逆に NACT 群で高頻度に認められた（未治療：NACT６% vs 43% p＜0.0001）。予後に対する影響を見ると、IHM 陽性は未治療群、NACT 群いずれにおいても予後不良因子であった。一方、CD 陽性は NACT 群において有意な予後良好因子であり、IHM と逆の傾

向を示した。

NACT 群で更に解析すると術前化学療法の奏功率（原発巣が 50%以上縮小を示す症例の割合）は全体で 60%であるが、CD 陽性群は陰性群より奏功率が高く（75% vs 49% p＝0.0319）、逆に IHM 陽性群では陰性群より奏功率が低い傾向（39% vs 67% p＝0.053）にあった。CD は死滅した微小転移と考えられることより、IHM と CD の組み合わせで微小転移に対する術前化学療法の効果を、IHM(－)/CD(＋)：微小転移死滅、IHM(＋)/CD(＋)：一部存続、IHM(＋)/CD(－)：化療無効、IHM(－)/CD(－)：効果判定不能に分類した。微小転移死滅、一部存続、化療無効の順で、化学療法の奏功率は低下し（78%、40%、30%）、切除標本における組織学的リンパ節転移個数は増加し（平均 1.3 個、4.2 個、6.8 個）、手術後の生存率は低下した（３生率 78%、18%、０%）。原発巣の奏功率は単変量解析では有意であるが多変量解析では有意な予後因子とならなかった。多変量解析において、IHM/CD の組み合わせ評価は組織学的リンパ節転移個数とともに独立予後因子であった。

［考察］

CD の起源には更なる基礎的検証を必要とするが、免疫組織学的特性、解剖学的局在、臨床病理因子特に術前治療との関係などより、CD は微小転移が死滅した残骸であることが示唆される。リンパ節の CK 免疫染色において、IHM と CD はその臨床的意義は全く異なるので、微小転移診断において両者を明確に区別することが必要である。CD を除外して正確に微小転移を診断したところ微小転移は有意な予後不良因子であった。

食道癌において術前化学療法は微小転移を消滅させて予後を改善すると想定されている。この現象は組織学的には微小転移（IHM）がその残骸（CD）へ変化することに対応しており、IHM と CD の組み合わせによる評価は、微小転移に対する術前化学療法の効果を適確に反映していた。予後因子の多変量解析において、主腫瘍の縮小率ではなく IHM/CD が独立予後因子であったということは、食道癌術前化学療法が微小転移を標的として予後を改善していることを示唆するものであろう。

［まとめ］

食道癌術前化学療法による微小転移の消滅の診断には、リンパ節におけるサイトケラチン免疫染色で IHM と CD を評価することが有効であった。食道癌術前化学療法は微小転移を制御することにより予後を改善すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

食道扁平上皮癌は全身微小転移のため根治切除を行っても予後はしばしば不良である。術前化学療法は微小転移を消滅させることにより予後を改善すると想定されているが、術前化学療法による微小転移の消滅は、いまだ臨床材料で検証されていない。我々はリンパ節のサイトケラチン染色において死滅した癌細胞と考えられる好酸性、類円形の硝子化物を検出し、これを cytokeratin deposits（CD）と名づけた。術前化学療法が奏効すると微小転移は CD となり、食道癌は全身疾患から局所疾患へと改善される可能性がある。本研究では食道癌のリンパ節のサイトケラチン染色を行い、術前化学療法による微小転移の消滅を検証し、その臨床的意義を解明した。微小転移の消失、CD の出現は術前化学療法による微小転移への治療効果を示唆している可能性がある。従来の術前化学療法では、主腫瘍の縮小率で微小転移に対する治療効果を推測していたが、リンパ節のサイトケラチン免疫染色で微小転移と CD の組み合わせで直接に微小転移に対する治療効果を評価することで、より正確に予後を予測できることが示された点で本研究は学位論文に値すると考える。