

食道癌切除例における転移リンパ節の診断に関する検討

—肉眼診断と組織診断との対比—

防衛医科大学校第2外科, 同 中検病理*

森崎 善久 島 伸吾 米川 甫
後藤 正幸 杉浦 芳章 吉住 豊
田中 勸 相田 真介* 玉井 誠一*

食道癌46例のリンパ節転移に関して、肉眼診断と組織診断とを対比し、その一致度および一致しない原因を検討し、以下の結果を得た。(1)リンパ節転移の肉眼的正診率は、高分化、中分化および低分化症例でそれぞれ95.3%、91.5%および83.2%であり、低分化症例で有意に低かった。(2)肉眼的リンパ節転移の判定は、micrometastasisの転移様式をとる場合と5mm以下の小さいリンパ節転移の場合が特に困難であり、低分化症例ではこれらの転移型体をとる場合が多い傾向がみられた。(3)偽陽性リンパ節17個の検討では、組織学的には全例反応性のリンパ節腫大と考えられ、大きさは10mm以上のものが12個と多かった。

Key words: lymph node metastasis of esophageal cancer, macroscopic diagnosis of the lymphnode, microscopic diagnosis of the lymphnode

1. はじめに

食道癌の外科治療において、リンパ節転移は直接予後に影響を与える因子の1つである。リンパ節転移の程度により手術適応や術式の決定がなされる場合が多い。近年、computed tomography(以下CT)、超音波検査(ultrasonography以下US)および内視鏡的超音波検査(endoscopic ultrasonography以下EUS)などが進歩し、術前のリンパ節転移の評価がかなり正確に行われるようになった²⁾。しかし、実際には術中の肉眼的診断により最終的な治療方針が決定されることが少なくない。一方、肉眼的に転移陽性と判定されたリンパ節個数に比べて予想以上に多くの組織学的リンパ節転移がみとめられる症例がしばしば経験されるのも事実である。われわれは、肉眼的にどの程度正しくリンパ節転移の有無を判定できるのか、また正しく判定できない理由を検討した。

2. 対象ならびに方法

防衛医科大学校第2外科において1984年から1989年の6年間に切除された食道癌は127例であった。そのうち摘出リンパ節の肉眼的診断に関して同一スタッフに

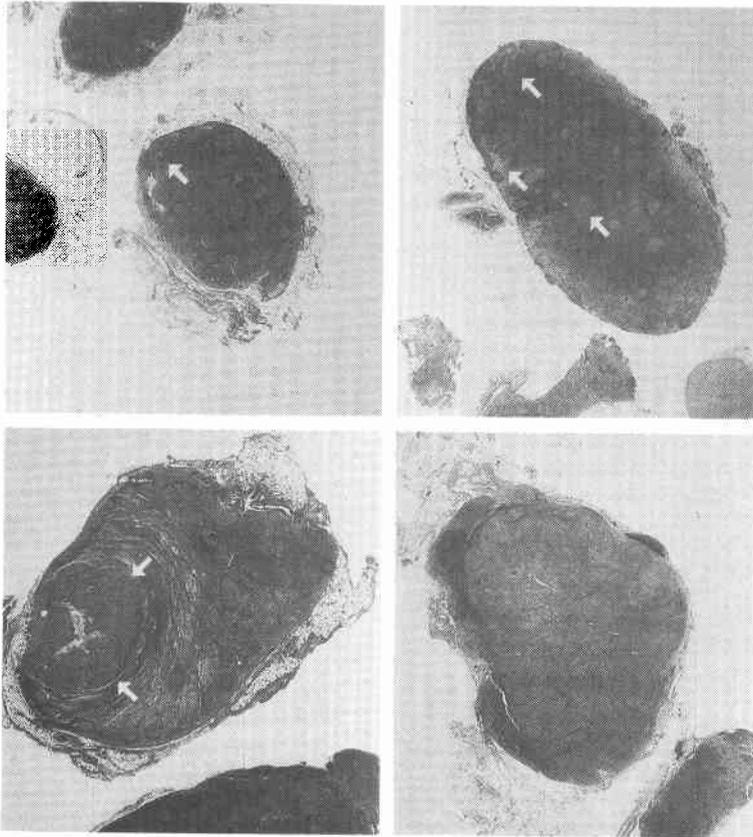
より詳細な検討がなされた食道扁平上皮癌46例(高分化24例、中分化11例、低分化11例)を対象とし、その摘出リンパ節1,234個(転移陽性リンパ節209個)に関して検討した。対象症例の年齢は47歳から80歳、平均61.2歳で、男女比は39:7であった。

肉眼的診断の判定基準は、触診上リンパ節が硬いと判定されたもの、および最大径が5mm以上に腫大したリンパ節はその断面で色調の変化が見られたものを陽性とした。しかし、この判定は主観的要素によるところが多いため、複数の外科医と病理医により行われるホルマリン固定後の標本切り出し時の判定を用いた。さらに、対象症例は外科医、病理医とも同一スタッフにより詳細に検討された症例のみとした。組織学的診断は、摘出した全リンパ節についてプレパラート上で大きさを計測し、顕微鏡下に転移の有無および転移様式を観察した。なお、リンパ節はHilusを含む長軸方向の1切片の作製とした。以上の方法により、分化度、リンパ節の大きさおよび転移様式別に肉眼診断と組織診断との一致度を検討した。また、転移様式は以下の4型に分類した(Fig. 1)。すなわち、1型(微小孤立型):腫瘍転移巣が孤立性にみられ、しかもリンパ節切断面に対する面積比が20%未満のもの。2型(微小散在型):面積比10%未満の小転移巣が散在性にみられ

Fig. 1 Mode of lymphnode metastasis

- Type 1: minute solitary type
 - Type 2: minute multiple type
 - Type 3: localized nodular type
 - Type 4: massive nodular type
- Arrows indicate metastatic lesions.

Type 1	Type 2
Type 3	Type 4



るもの。3型(限局腫瘤型):腫瘍の転移が限局してみられ、その面積比が20%以上50%未満のもの。4型(広範腫瘤型):面積比50%以上を占める広範な転移巣を形成するもの。と定義した。リンパ節の大きさの検討では、リンパ節の最大径を5mm 未満, 5mm 以上10mm 未満および10mm 以上の3群に分類して検討した。なお、有意差検定は χ^2 乗検定により行った。

3. 結 果

(1) 全リンパ節のうちわけ

扁平上皮癌の分化度別の対象リンパ節個数は高分化659個(24例), 中分化283個(11例)および低分化292個(11例)であった。また、肉眼的にリンパ節転移陽性と判定したもののうち組織学的に転移がみとめられたものを真陽性、転移がみとめられなかったものを疑

Table 1 Number of examined lymphnodes related to histological differentiation

Differentiation	True positive	False positive	False negative	True negative	Total
Well	36	20	11	592	659
Mod.	24	7	17	235	283
Por.	73	1	48	170	292
Total	133	28	76	997	1234

陽性とし、一方肉眼的に転移陰性と判定したもののうち組織学的に転移がみとめられなかったものを真陰性、転移がみとめられたものを疑陰性とする、対象全リンパ節1,234個は真陽性133個(10.8%), 疑陽性28

Table 2 Correlation of sensitivity, specificity and accuracy of macroscopic diagnosis with histological differentiation

Differentiation	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
Well	76.6	96.7	95.3
Mod.	58.5	97.1	91.5
Por.	60.3	99.4	83.2

* p<0.05, ** p<0.01

Table 3 Relationship between mode of lymphnode metastasis and histological differentiation

Mode	Differentiation			Total
	Well	Mod.	Por.	
Type 1	7 (14.9)	5 (12.2)	14 (11.6)	26 (12.4%)
Type 2	0 (0)	2 (4.8)	17 (14.0)	19 (9.1%)
Type 3	9 (19.1)	7 (17.1)	8 (6.6)	24 (11.5%)
Type 4	31 (86.0)	27 (65.9)	82 (67.8)	140 (87.0%)
Total	47 (100)	41 (100)	121 (100)	209 (100%)

個 (2.3%), 疑陰性76個 (6.2%) および真陰性997個 (80.8%) に分類された (Table 1).

(2) 肉眼判定の分化度別の感度 (sensitivity), 特異性 (specificity) および正診率 (accuracy)

感度, 特異性とも分化度との間に有意な差はなかった。しかし, 正診率は高分化95.3%, 中分化91.5%およびおよび低分化83.2%で高分化と中分化間に p<0.05, 高分化と低分化および中分化と低分化間に p<0.01の有意差をみとめた (Table 2).

(3) 転移様式と分化度

組織学的転移陽性のリンパ節209個のうち, 転移様式 1型26個 (12.4%), 2型19個 (9.1%), 3型24個 (11.5%), 4型140個 (67.0%) であり, 4型が圧倒的多数を占めた。これを分化度別にみるとあらゆる群間において有意差はみとめられなかった。しかし, 最も頻度の低い2型においては19個のうち17個を低分化症例が占めており, 2型の転移様式をとるものは低分化症例に多い傾向がみられた (Table 3).

(4) 転移様式と感度

1型と2型および3型と4型の間には感度に有意差はみられなかった。しかし, その他の間すなわち1型と3型, 1型と4型, 2型と3型, および2型と4型との間には有意差 (p<0.01) がみられた。すなわち,

Table 4 Sensitivity of macroscopic diagnosis according to histological differentiation and mode of lymphnode metastasis

Mode	Differentiation			Total
	Well	Mod.	Por.	
Type 1	0/7 (0)	0/5 (0)	2/14 (14.3)	2/26 (7.7%)
Type 2	0/0 (0)	0/2 (0)	1/17 (5.9)	1/19 (5.3%)
Type 3	7/9 (77.8)	3/7 (42.9)	2/8 (25.0)	12/24 (50.0%)
Type 4	29/31 (93.5)	21/27 (77.8)	68/82 (82.9)	118/140 (84.3%)

** p<0.05, *** p<0.01

Table 5 Incidence of lymphnode metastasis according to their size

Size (mm)	No. of total lymphnodes	No. of positive lymphnodes	Positive rate
5>	382	26	6.8%
5≤ <10	545	73	13.4%
10≤	307	110	35.8%

* p<0.05, ** p<0.05

1型, 2型は3型, 4型に比べ有意に判定が困難であった。また, 分化度別では, 3型の高分化と低分化との間にのみ有意差 (p<0.05) がみられたが, 他の群間には有意差はなかった (Table 4).

(5) リンパ節の大きさと転移率

対象リンパ節1,234個を大きさ別にみると, 最大径が5mm未満のものが382個 (31.0%), 5mm以上10mm未満のものが545個 (44.2%), 10mm以上ものが307個 (24.9%)であった。これらの組織学的転移率はそれぞれ6.8%, 13.4%および35.8%であり, 大きいリンパ節ほど転移率が有意 (p<0.01) に高かった (Table 5).

(6) 転移リンパ節の大きさ (最大径) と分化度

組織学的転移陽性リンパ節209個のうち, 最大径が5mm未満のものは26個 (12.4%), 5mm以上10mm未満のものは73個 (34.9%), 10mm以上のものは110個 (52.6%)であった。分化度別にみると, あらゆる群間に有意差はみられなかった。しかし, 5mm未満のものは頻度は低い, その中で低分化症例が26個中21個を占めていた。すなわち, 5mm未満の小さい転移リンパ節は低分化症例に多い傾向がみられた (Table 6).

(7) 転移リンパ節の大きさ (最大径) および分化度と感度

Table 6 Incidences of positive lymphnodes according to their size and histological differentiation

Differentiation Size(mm)	Well	Mod.	Por.	Total
5>	4 (8.5)	1 (2.4)	21 (17.4)	26 (12.4%)
5≤ <10	17 (36.2)	16 (39.0)	40 (33.0)	73 (34.9%)
10≤	26 (55.3)	24 (58.5)	60 (49.8)	110 (52.6%)
Total	47 (100)	41 (100)	121 (100)	209 (100%)

Table 7 Sensitivity of macroscopic diagnosis according to histological differentiation and size of positive lymphnodes

Differentiation Size(mm)	Well	Mod.	Por.	Total
5>	1/4 (25.0)	0/1 (0)	2/21 (9.5)	3/26 (11.5%)
5≤ <10	12/17 (71.6)	5/16 (31.3)	24/40 (60.0)	41/73 (56.2%)
10≤	23/26 (88.5)	19/24 (79.2)	47/60 (78.3)	89/110 (80.9%)

*: p<0.05.

Table 8 Pathological findings of "False negative lymphnodes"

No.	Pathological findings			
	Follicular hyperplasia	Sinus histiocytosis	Hemorrhage	Anthracosis
1	-	+	+	+
2	+	+	+	-
3	+	-	-	-
4	+	-	-	-
5	+	+	-	-
6	+	+	-	-
7	+	+	-	-
8	+	+	-	-
9	+	+	+	-
10	-	+	-	+
11	-	+	+	-
12	+	+	-	-
13	+	+	-	-
14	+	+	-	-
15	+	+	-	-
16	+	+	+	-
17	-	+	-	-

感度は大きさ(最大径)5mm未満のものが11.5%, 5mm以上10mm未満のものが56.2%, 10mm以上のものが80.9%と小さいものほど有意に判定が困難であった(p<0.01). また, 分化度別では, 最大径5mm以上10mm未満のリンパ節において高分化と中分化との間のみには有意差(p<0.05)がみられたが, 他の群間には有意差はなかった(**Table 7**).

(8) 疑陽性リンパ節の組織所見

疑陽性リンパ節28個のうちプレパラート上で特定できた17個の組織所見を検討すると, sinus histiocytosisを呈したものが4個, follicular hyperplasiaを呈したものが2個, これら両者が混在する所見を呈したものが11個であり, 全例いわゆる反応性のリンパ節腫大と考えられるものであった. さらに6個にはリンパ節内に部分的な出血や炭粉沈着がみられた. この場合の炭粉沈着は限局性のもので顕微鏡下ではじめて炭粉沈着の存在を確認できるものであった(**Table 8**).

4. 考 察

食道癌治療において, リンパ節転移の程度は直接予後を規定する因子の1つである. 藤田ら¹⁾は転移リンパ節個数が6個以上の症例は予後が非常に悪いと報告している. われわれも, これとほぼ同様の結果を得ており³⁾, 転移リンパ節個数の明らかに多い症例は厳密な郭清を行ってもその効果が上がらないことは明らかである. 一方, 西平ら⁴⁾は術後強力化学療法の有効性を報告している. これらを考えると, 術中に明らかに多くの転移リンパ節がみとめられた場合には, 多大な侵襲となる拡大郭清は避け, 可及的早期に術後合併療法に移行すべきと考えられる. 近年, CT, USおよびEUSなどの進歩により術前のリンパ節転移の評価はかなり正確となった²⁾. しかし, いずれの診断法においても小さいリンパ節転移の評価はまだまだ困難であり^{2,5)}, 術中に術式が最終決定されることが少なくない. さらに, 術前診断だけでなく術中にも転移リンパ節個数が少ないと判断し良好な予後を期待した症例でも, 病理学的には予想以上に多くの転移リンパ節がみとめられ, 郭清効果の得られなかったものもある. われわれは, 肉眼的にどの程度正しくリンパ節転移の有無を判定できているかを認識し, さらに不正確となる因子を検討することは, 今後合理的リンパ節郭清をめざす上で非常に有用と考えた.

肉眼的転移リンパ節の正診率は, 平均で91.6%であり, 高分化, 中分化, 低分化の順に95.3%, 91.5%, 83.2%と有意に低下するという結果を得た. 今回のわ

われわれの肉眼診断は、標本切り出し時の判定としているため、実際に手術中の判定となるとさらに低率となると考えられる。すなわち、われわれ外科医が術中に行うリンパ節転移の判定は最大限90%前後の正診率と考えられる。また、今回の検討では分化度により正診率に差があることがわかった訳であるが、低分化症例で特に肉眼診断が不正確であることは、われわれが日頃から実感しているところである。その原因に関して、リンパ節の転移様式と大きさに関係するのではないかと考え、これらに関して検討した。

転移様式別の検討では1型と2型のいわゆる micrometastasis の転移様式をとった場合に分化度にかかわらず有意に判定困難となることがわかった。村田ら⁹⁾は、EUSによるリンパ節診断において微小転移の判定が困難であることを指摘しているが、肉眼診断の場合も同様の結果である。

リンパ節の大きさに関しては、リンパ節の最大径が5mm未満のものは分化度にかかわらず特に判定が困難であった。5mm未満のリンパ節は術中にはリンパ節として認識されないものが多く、切除標本のリンパ節摘出の段階で周囲脂肪組織と一塊に摘出された中によりやくみつかれる程度である。術前診断においても、CTではたとえ描出されてもその質的判定には全く無力といえ、小さいリンパ節の描出に優れるとされるEUSでさえも5mm未満のものにたいしてはまだまだ診断率は低いのが現状である。5mm未満のリンパ節に転移がみられることは非常に少なく、またあったとしても頻度は低く、臨床的に問題は少ないとの意見もある²⁾。しかし、今回の検討では小さいリンパ節は有意に転移率が低いとはいえ、転移リンパ節209個中26個(12.4%)が5mm未満のものであった。文献的にも有我⁷⁾は46個中8個、蔵本ら⁸⁾は32個中3個、さらに川口ら⁹⁾は186個中77個が5mm未満の転移リンパ節であったとの報告があり、この頻度は必ずしも無視できないと考えられる。よって、リンパ節郭清はこのような小さいリンパ節も確実に郭清するような en-block なものでなくてはならない。また、今後は術中に施行でき、しかも小さい転移リンパ節も正しく判定されるような方法を開発する必要がある。Takaseら¹⁰⁾は、術前にEosin Yellowを投与すると、術中に摘出リンパ節にレーザー照射することにより転移の判定ができるとの有用な方法を報告しているが、さらに簡便化が望まれるところである。

疑陽性リンパ節の検討では、反応性に腫大したリン

パ節を肉眼的転移陽性と判定する機会が多いことがわかる。また、6個のリンパ節に部分的な出血や炭粉沈着がみられたが、これらがリンパ節の硬度や剖面所見に影響を与え、肉眼判定をより難しくしている可能性もある。さらに大きさが最大径10mm以上のものが17個中12個と多かった。このことは、大きく腫大したリンパ節の場合、転移陽性と判定しがちとなるからかもしれない。自験例では経験はないが、三好ら¹¹⁾はサルコイド反応による広範なリンパ節腫大を来した症例に対して術中迅速病理診断を行うことでリンパ節転移でないことを確認し、根治術を行ったと報告している。われわれも術式に直接影響を与える場合は積極的に術中迅速病理検査によって確認すべきと考えている。

本研究に御指導をいただきました自衛隊札幌病院病理石井良文博士に謝意を表します。

本論文の要旨は第36回日本消化器外科学会総会にて報告した。

文 献

- 1) 藤田博正, 掛川暉夫, 安藤暢敏ほか: 食道癌切除例のリンパ節転移に関する定量的および定性的解析. 日外会誌 86: 424-434, 1985
- 2) 山田達哉, 神津照雄, 竜 崇正ほか: 消化器疾患とUS・CT 食道その3. 胃と腸 24: 467-470, 1989
- 3) 島 伸吾, 米川 甫, 吉住 豊ほか: 食道癌の合理的リンパ節郭清に対する一考察. 防衛医大誌 13: 80-89, 1988
- 4) 西平哲郎, 平山 克, 大森典夫ほか: リンパ節転移度による胸部食道癌術後合併療法—その反省と新しい試み. 日消外会誌 18: 594-598, 1985
- 5) 鈴木正行, 高島 力, 伊藤 広ほか: 食道癌N因子のCT診断—リンパ節機断面表示を中心に—. 画像診断 17: 1273-1279, 1987
- 6) 村田洋子, 秋本 伸, 久米川啓ほか: 診断と治療への応用. 消化器疾患—食道(食道癌を中心に). Medicina 22: 2322-2325, 1985
- 7) 有我隆光: 磁気共鳴画像診断法(MRI)を用いた食道癌リンパ節診断に関する研究. 日外会誌 91: 796-807, 1990
- 8) 藤本純一, 広崎昇雄, 西平哲郎ほか: 胸部食道癌のための新しい術前検査—経食道的縦隔超音波断面法(食道エコー法)による縦隔リンパ節転移の診断—. 臨外 38: 1065-1071, 1983
- 9) 川口正樹: 食道癌の臨床病理学的研究—とくにリンパ節転移を中心に—. 日胸外会誌 21: 575-586, 1973
- 10) Takase Y, Shibuya S, Ozaki A et al: Fluorescence of metastasized lymph nodes in esophageal cancer following the administration of

intravenous eosin yellow using a laser beam.

Jpn J Surg 18 : 415-418, 1988

11) 三好秀幸, 辻仲利政, 小川道雄ほか: 広範なリンパ

節にサルコイド反応を併発した胸部食道癌の 1 切

除例. 臨外 45 : 1295-1299, 1990

Lymphnode Metastasis of the Esophageal Cancer —Comparative Study on the Diagnosis between Gross Findings and Histopathology—

Yoshihisa Morisaki, Shingo Shima, Hajime Yonekawa, Masayuki Goto, Yoshiaki Sugiura,
Yutaka Yoshizumi, Susumu Tanaka, Shinsuke Aida* and Seiichi Tamai*

Second Department of Surgery, *Department of Laboratory Medicine, National Defence Medical College

The difference between macroscopic and microscopic diagnoses of the lymph nodes of 46 patients with esophageal squamous cell carcinoma was assessed. The results obtained can be summarized as follows: (1) The accuracy of macroscopic diagnosis of lymph node metastasis of well, moderately, and poorly-differentiated squamous cell carcinoma were 95.3%, 91.5% and 83.2%. That of poorly differentiated one was significantly lower than those of well or moderately one. (2) The specificity of macroscopic diagnosis was lower in lymph nodes in which the metastatic node was micrometastasis and in nodes whose diameter was less than 5 mm. The incidence of such lymph nodes was higher in cases of poorly differentiated squamous cell carcinoma. (3) Microscopically, all false positive lymph nodes were diagnosed as reactive lymphadenitis. The majority of these lymph nodes were larger than 10 mm in diameter.

Reprint requests: Yoshihisa Morisaki Second Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN
