日消外会誌　28（4）：937～941，1995年

特集11

胸部食道癌に対する3領域郭清の功罪

慶應義塾大学外科
安藤　暢敏　小澤　壮治　辻塚　一幸　篠崎　浩治
池田　佳史　上田　政和　北島　政樹

1992年までに教室で切除した3領域郭清例3Fは92例で，その遠隔成績を背景因子をそろえた2領域郭清例2F 57例と対比しつつその功と罪を整理し，その結果をもとに3領域郭清の適応を検討した．郭清リンパ節個数からみると，3Fでは頸部郭清が追加されただけでなく，縦隔郭清の密度がより濃くなっていた．全例では3F・2Fに遠隔成績の差は認められなかったが，進行度別ではstage 0～III，転移リンパ節個数別では0～3個，転移領域数別では0～1領域，占居部位別ではImの症例で3Fの生存率が有意に良好であった．術後肺合併症や反回神経麻痺の発生率は2群間で大きな差はみられず，従って超進行癌を除き中期までの進行癌症例では3Fの郭清効果が期待できる．erb-Bがん遺伝子は高度リンパ節転移との強い相関がみられ，3Fの適応にはならない超進行癌を術前に予測しうる因子の1つになると考えられた．

Key words: esophageal cancer, 3-field dissection, c-erb

はじめに

胸部食道癌に対する頸部上縦隔重点郭清の導入による3領域郭清は，本邦では数年前より普及し始め，現在では標準郭清術式の1つになっている[1]．一方，本術式の手術侵襲は許容限界に近く，したがってその功罪を厳密に評価することにより，拡大リンパ節郭清の意義と問題点を検討しなければならない．教室では1984年よりまずIu症例に3領域郭清を導入し，86年からは定型的郭清術式としてきたが，自験例を中心に胸腹2領域郭清例と対比しつつその功と罪を整理し，その結果をもとに3領域郭清の適応を検討した．

I．3領域郭清の功罪に関する検討

対象および方法

1992年までの3領域郭清施行例（3F）は96例で，術前照射が行われた2例と頸胸境界部癌の2例を除き92例を対象とした．その占居部位はIu 16例，Im 53例，Ei 23例で，一般的な部位別分布と同様な傾向であった．71歳以上，予測深達度ep，mmのm癌，poor risk症例などは3領域郭清の適応から除外した．

対照とした2領域郭清例（2F）は，最上部リンパ節をルーチンに郭清するようになった1982年以降87年までの胸部食道癌143例のうち，3領域郭清例と条件を揃えるために以下の条件に該当する症例を除外した57例である．除外症例：71歳以上，深達度ep・mmのm癌，完全非治癒切除C-0例，非開胸抜去例，胸腔内吻合例．

3F，2F両群の組織学的stage分布は，stage 0は3F 6例（6.5%），2F 7例（12%），stage III，IVが3Fの73%，2Fの66%といずれも70%前後を占めていた．とくに$n_{3,4}$（＋）のstage IVが3Fでは41%で2F 16%の2倍以上を占め，3F群に病期の進行した症例が多かった．術前後補助療法を施行しなかった手術単独例は3F群では46%，2F群は23%であった．

これら3F，2F群を対象に以下の検討を行った．

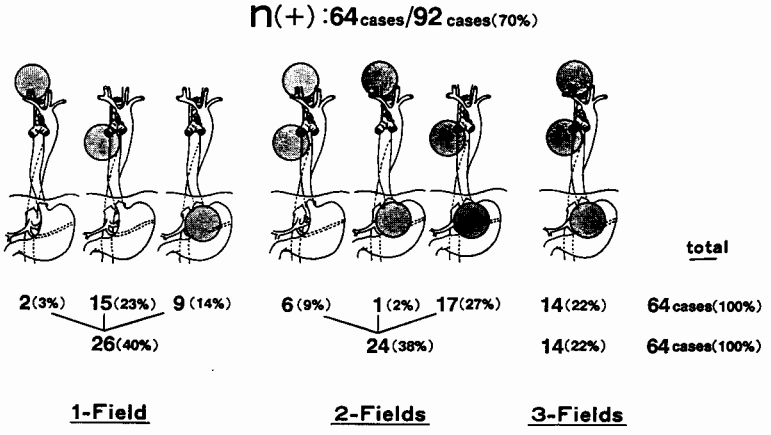
1. 郭清リンパ節個数
2. 胸部食道癌のリンパ節転移の実態
3. 生存率の比較：3F vs 2F
(1) 全例での比較
(2) リンパ節転移の有無別の比較
(3) stage別の比較
(4) 転移陽性リンパ節個数別の比較
(5) リンパ節転移領域数別の比較
(6) 占居部位別の比較

生存率の算出にはKaplan-Meier法を用い，Generalized-Wilcoxon検定にて$p<0.05$を有意差あ

＊第44回日消外会総会特別シンポ2・消化器癌の転移の予知とその対策

<1994年12月7日受理>別刷請求先：安藤　暢敏
〒160　新宿区信濃町35　慶應義塾大学医学部外科

Fig. 1　Patterns of positive fields in lymph node metastasis



りと判定した．

4．術後合併症発生率

結　果

1．郭清リンパ節個数

3F 1例あたりの郭清リンパ節個数は61±17個，そのうち頸部リンパ節の郭清個数は21±9個，それより下の胸部・腹部の郭清個数は40±13個であった．対照となった2F の胸腹部の郭清個数は30±13個であった．

2．胸部食道癌のリンパ節転移の実態

3F 92例中64例がn（＋）であったが，この中で20%以上の転移率を示した部位は縦隔最上部，107/109，108，1で，頸部リンパ節転移は23例(25%)にみられ，とくにIu例では16例中5例(31%)にみられた．Ei例では23例中4例（17%）にみられたが，うち3例は転移個数28個以上という高度転移例で，他の1例は唯一の頸腹2領域転移例という特殊例であった．転移領域の組合せで最も多かったものは胸腹2領域転移の17例（27%）で，次に胸部1領域転移の15例（23%），頸胸腹3領域転移の14例（22%）であった（**Fig. 1**）．

3．生存率の比較：3F vs 2F

(1) 全例での比較：over all の5生率は3F 38%・2F 32%で，両群間に有意差は認められなかった（**Fig. 2**）．

(2) リンパ節転移の有無別の比較：n（－）例では3Fの5生率は72%，2Fは41%で3Fは有意に良好であったが，n（＋）例では3F 21%・2F 24%で両群間に有意差は認められなかった．

(3) stage別の比較：stage 0～III では3Fの5生率は52%，2Fは33%で3Fは有意に良好で，M1 LYM を除いたM0でも3Fは43%，2Fは33%で3Fは2Fに比べ良好な傾向がみられた(0.1>p>0.05)．stage IV では3F 14%・2F 25%で，両群間に有意差は認められなかった（**Fig. 3**）．

Fig. 2　Survival rates following 3 fields dissection and 2 fields dissection

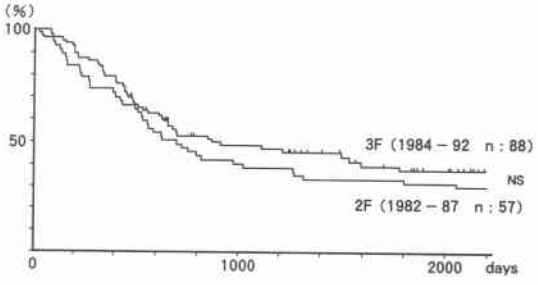
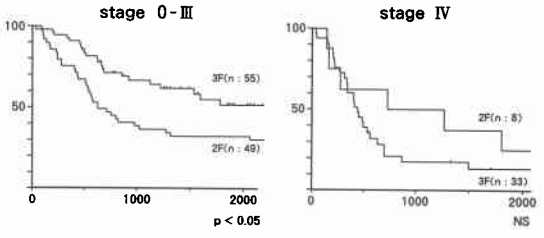


Fig. 3　Survival rates following 3F and 2F depending on stage



(4) 転移陽性リンパ節個数別の比較：転移リンパ節個数0～3個では3Fの生存率は2Fに比べ有意に良好であったが，4個以上では両群間に差は認められなかった（**Fig. 4**）．

Fig. 4 Survivals following 3F and 2F depending on number of positive nodes

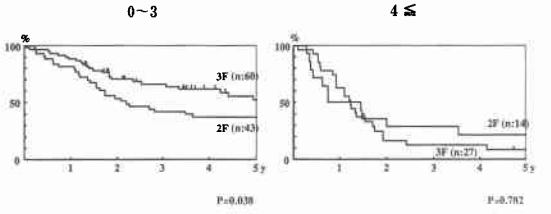
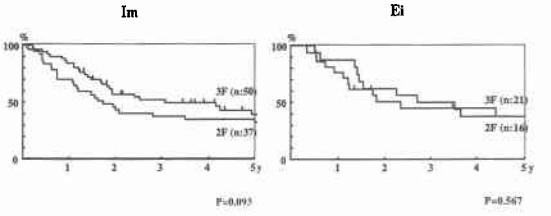


Fig. 5 Survival rates following 3F and 2F depending on locaation of the tumor



(5) リンパ節転移領域数別の比較：n(－)例および1領域のみのn(＋)例では，3Fの生存率は2Fに比べ有意に良好であったが，2領域あるいは3領域にわたるn(＋)例では両群間に差は認められなかった．

(6) 占居部位別の比較：Imでは3Fの生存率は2Fに比べ良好な傾向がみられたが，Eiでは両群間に差は認められなかった．ImのstageO～IIIでは3Fの生存率は2Fに比べ有意に良好であったが，ImのstageIVでは両群間に差は認められなかった（**Fig. 5**）．

4．術後合併症発生率

術後肺合併症は3Fで19例（21%），2Fでは8例(14%)に発生したが両群に有意差はなく，術後反回神経麻痺は3Fでは16例(17%うち両側麻痺7例，一側麻痺9例)，2Fでは14例(22%，うち両側麻痺3例，一側麻痺11例)に発生し，それぞれ両側麻痺のうち3Fの6例，2Fの2例に気管切開を必要としたが，これも両群間に有意差は認められなかった．

考　察

胸部食道癌のリンパ節転移や再発の実態が解明されるにつれ，リンパ経路の解剖学的検討からも，転移頻度の解析からも，頸胸境界部とくに縦隔最上部をふくめた反回神経周囲リンパ節郭清の重要性に対する認識が高まった．したがって3Fは従来の2Fに頸部郭清を上乗せしたものではなく，縦隔郭清のなかでもとくに上縦隔郭清の質が異なる．すなわち両側反回神経の反回部，右は腕頭動脈から右鎖骨下動脈，左は大動脈弓から上行する反回神経に沿った領域の郭清密度が濃くなった．自験3F 1例あたりの平均郭清リンパ節個数は61個で，うち頸部を除く胸腹部の郭清個数は40個であった．一方，2Fの郭清個数は30個であったので，郭清個数からも縦隔郭清の密度が濃くなったことが伺われる．3F対2Fの検討は，頸部郭清の上乗せ効果の検討ではなく，むしろ上縦隔重点郭清効果の検討ということになろう．

3Fによりリンパ節転移の実態を比較的正確に把握できるようになり，胸部食道癌ではいかに広範にリンパ節転移を来しやすいかが明らかとなった．しかしリンパ節郭清はあくまでも治療手段であり，最終的には遠隔成績の向上をもたらすものでなければならない．自験例ではover allで3F・2Fの5生率を比較検討すると有意差は認められなかったが，3Fは生存率の改善に寄与していたとの報告[1)2)]も一方ではみられる．3Fの効果に関する最初の大規模な研究は，第42回食道疾患研究会の全国調査である．この集計では3F 1,740例を2F 2,671例と比較し，3Fの生存率が有意に良好であったと報告している[3)]．しかしこの調査は全国96施設からの集計であり，3F施設と2F施設とでは前述したような縦隔郭清の密度の違いもあり，施設間較差が大きく，両群の背景因子の相違は無視しえないものと考えられる．

国際食道疾患会議ISDEのTNM Research Committeeが行った，積極的に3Fを施行している国内33施設の1988～89年症例の集計では，両郭清術式間で生存率に有意差は認められなかった．厚生省がん研究助成金の計画研究では，10施設から登録された3F 705例の予後を，同時期に同施設で施行された2F 159例と比較検討したが，ここでも両群間に有意差は認められなかった[4)]．これらの施設では術前画像診断にて頸部リンパ節転移の疑いなしとされた症例には2Fが行われた場合もあり，その逆に高度進行例や高齢者で3Fの適応なしとされた症例にも2Fが行われているので，前述の集計にはいずれも両郭清群の背景因子に大きな偏りがあると想像された．

つぎに自験例でリンパ節転移の有無別に生存率を検討したところ，n(＋)例では両群間に差はみられなかったが，n(－)例では差が認められた．対照となった2Fのn(－)例の生存率が低い感は禁じえないが，リンパ節転移に対する治療手段としての3Fの意義に矛盾を感ぜざるをえない．しかし同じn(＋)の中にも

程度の差があり，これらを一括した対象では3Fの治療効果も薄らぐことも考えられる．そこでstage別に検討したところ，stage 0～IIIでは3Fは2Fに比べ良好な傾向がみられたが，stage IVでは両群間に有意差は認められなかった．すなわち中期進行癌では3Fの生存率は2Fに比べ良好であったが，超進行癌では差が認められなかった．重要な予後因子である転移陽性リンパ節個数についても同様であった．転移個数3個以下では3Fは2Fに比べ良好であったが，4個以上では差が認められなかった．転移領域数についても同様で，4個以上の転移はすべて2領域以上にまたがっているので，2領域以上の転移では両群間で差はみられなかった．

以上より3Fの，あるいは上縦隔重点郭清の郭清効果を発揮できる症例は，n(－)か転移があってもせいぜい3個以内，あるいは1領域以内の中期進行癌までで，超進行癌には効果をあげにくいものと考えられた．占居部位に関しては，Iuに対する3Fの必要性はほぼ異論のないところなので，Im，Eiについて同様に検討した．Imでは3Fは2Fに比べ良好な傾向がみられたが，Eiでは両群間に有意差は認められず，しかもEiで頸部転移を認めた症例は特殊例であった．したがってIu，Imは3Fの適応となるが，Eiはその適応にはならないと考えられた．

3領域郭清の有効性についてはいまだ結論が得られていない．客観的に説得力のある結論を得るためには，prospectiveな無作為比較形式の研究が必要である．

“罪”を評価するために術後肺合併症，反回神経麻痺の発生率を検討したが，両群の間に明らかな差はみられず，したがって3領域郭清による大侵襲のために術後合併症の発生率が増加したわけではない．

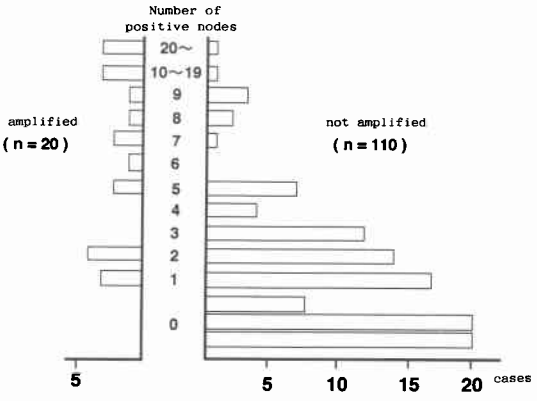
II．3領域郭清の適応の術前判定

Iで述べてきたように3Fが治療効果をあげ得る症例は中期進行癌までと考えているが，その進行度を，とくに転移リンパ節個数や転移領域数などのリンパ節転移程度を術前に予測することは，画像診断所見などの従来のパラメーターを用いては困難である．そこで生物学的悪性度の新しい因子であるがん遺伝子のなかで，リンパ節転移との関連[5]が認められているerb-Bを用い，リンパ節転移程度の術前予測の可能性を検討した．

対象および方法

教室で切除された食道扁平上皮癌130例を対象に，パラフィンブロックから抽出したDNAを用いerb-Bの増幅をslot blot hybridization法[6]により検討した．これら対象例の手術時のリンパ節転移個数を，erb-Bの増幅，非増幅別に検討した．

Fig. 6　c-erbB and number of positive nodes



結　果

130例中20例（15%）において，erb-Bの増幅が認められた．erb-B増幅例にはn(－)はみられず全例n(＋)で，転移リンパ節個数は12.3±13.3個であった．非増幅例110例ではn(－)は47例で，転移リンパ節個数は2.5±3.9個であった．転移個数0～3個と4個以上に分けると，増幅例20例ではそれぞれ7例/13例，非増幅例110例では89例/21例で，増幅例には4個以上が多く，非増幅例には3個以下が多いことが明らかであった（**Fig. 6**）．

考　察

筆者らは以前よりerb-Bがん遺伝子が食道扁平上皮癌のリンパ節転移と関連があることに注目してきたが，今回の転移リンパ節個数との検討でもerb-B増幅例には高度リンパ節転移例が多く，一方，非増幅例にはn(－)かあるいはn(＋)でも3個以下の軽度転移例が多いことが判明した．しかもerb-Bはホルマリン固定パラフィン標本と新鮮凍結標本からのデータとが同様の傾向を示し，内視鏡下の生検材料からも検索が可能である．したがって術前にこれを用いて転移リンパ節個数やリンパ節転移領域数などのリンパ節転移程度を，予測することがある程度可能であり，3領域郭清の適応判定の因子になりえる．

文　献

1) 掛川暉夫，阿保七三郎：食道癌治療：この10年間の動向と治療成績．日外会誌　**94**：898－900，1993
2) Kato H, Watanabe H, Tachimori Y et al:

Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. Ann Thorac Surg 51：931—935, 1991
3) Isono K, Sato H, Nakayama K: Results of a nationwide study on the threefield lymph node dissection of esophageal cancer. Oncology 48：411—420, 1991
4) 掛川暉夫：食道リンパ流の特性に基づいた胸部食道癌の合理的手術方法の研究．厚生省がん研究助成金による研究報告集，平成2年度，国立がんセンター，東京，1991，p285—288
5) 上田政和，菊池　潔，安藤暢敏ほか：消化器癌における分子生物学的パラメーターの予後因子としての有用性．日消外会誌　26：2494—2498，1993
6) Kitagawa Y, Ueda M, Ando N et al: Significance of int-2/hst-1 coamplification as a prognostic factor in the patients with esophageal squamous carcinoma. Cancer Res 51：1504—1508, 1991

Merits and Demerits due to 3-Field Dissection for Cancer of the Thoracic Esophagus

Nobutoshi Ando, Soji Ozawa, Kazuyuki Tsujizuka, Hiroharu Shinozaki, Yoshifumi Ikeda, Kazumasa Ueda and Masaki Kitajima
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Ninety-two patients with cancer of the thoracic esophagus who underwent 3-field dissection (3F) from 1986 to 1992 were compared with 57 patients who underwent conventional 2-field dissection (2F) from 1982 to 1987 from the viewpoints of survival rates and postoperative complications. Analyzing the number of dissected nodes revealed that the degree of mediastinal dissection in 3F was more developed. No significant differences in overall survival rates were observed between 3F and 2F. However in the following cases, significant differences in survival rates were observed between 3F and 2F: cases of stage 0-III, cases in which the number of positive nodes was three or fewer, cases in which positive fields with lymph node netastasis were one or none and cases in which tumor location was the middle thoracic esophagus. That is to say, 3F was effective for moderately advanced cases, but not effective for far advanced cases. No significan differences in the incidence of postoperative complications, namely pulmonary complications and recurrent laryngeal nerve palsy, were observed between 3F and 2F. A satisfactory correlation was observed between c-erbB oncogene amplification and the number of positive nodes. Therefore, it would be possible to differentiate between moderately advanced and far advanced cases by preoperative estimation of lymph node metastasis. C-erbB oncogene would be useful for determining the indication for 3-field dissection.

Reprint requests: Nobutoshi Ando Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160 JAPAN