

は40 mL/kg/dayの輸液を投与する。アルブミン製剤は循環動態が安定し、低アルブミン血症に伴う症状が出現しなければ使用しない。輸血もヘモグロビン値が7 g/dL以上あれば行わない。

栄養管理：栄養管理は術前から開始する。手術5日前からインパクト®を3パック（750 mL）/日を摂取する。手術時に9 Frのジェジュノストミイカテーテル®で空腸瘻を造設する。経腸栄養を手術終了3時間後から1 kcal/mLの濃度で30 mL/hrの速度で開始する。体重50 kgの成人では第1病日に500 mL/日、第2～3病日に1,000 mL/日、第4～5病日には1,500 mL/日に増量する。第6病日以降は同量をハーモニックM®に変更する。第8病日に術後透視を行い、問題がなければ7分粥の6回食で経口摂取を開始する。食事摂取の状況がよければ経腸栄養剤の量を漸減する。

IITを施行した最近の連続43名の術後血糖値の経時的変化とインスリン投与量を示す（図1、2）。43名のうち糖尿病患者は2名であった。1名のみ乳糜胸のため完全静脈栄養を行った。当初の17名以後は目標血糖値を90～140 mg/dLで管理し、最近では80～130 mg/dLで管理している。血糖値の平均値の推移は、術当日126 mg/dL、第1病日128 mg/dL、第2病日129 mg/dL、第3病日は118 mg/dL、第4病日は127 mg/dL、第5病日は130 mg/dL、第6病日は129 mg/dLであった。図1の中で第4、5病日の5、6回目の血糖値の95%信頼区間が大きくなっている。これは血糖値が安定している場合、血糖チェックの回数を6回/日から4回/日に減らし5、6回目の測定値が欠損しているためである。この時期、血糖値が安定している場合には血糖測定で夜中に患者を起こさないため、

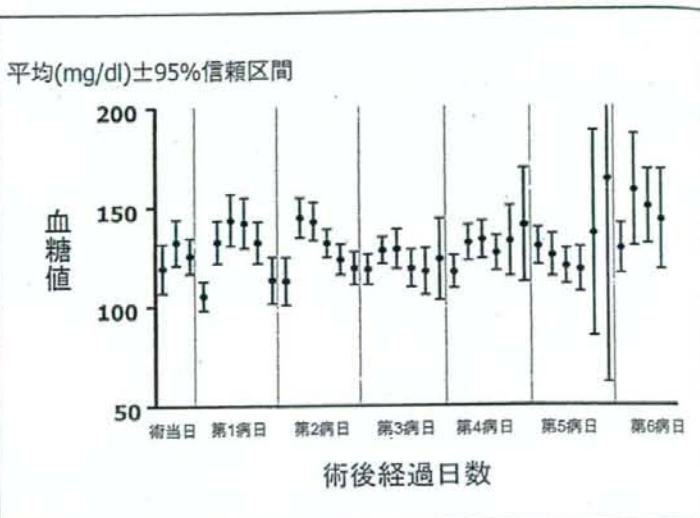


図1 術後血糖値の経時的変化

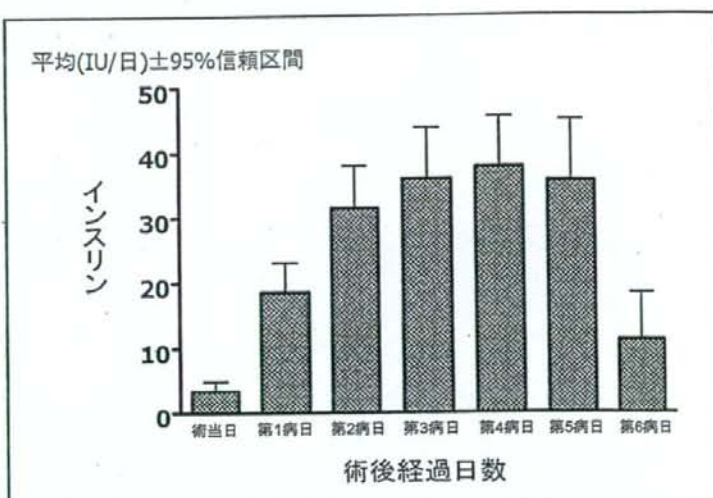


図2 術後インスリン投与量の推移

現実的な対応として測定回数を減らすようにしている。血糖値が50 mg/dL以下となる低血糖は2名にみられた。1名は糖尿病患者で術当日にインスリンを使用していない状態で35 mg/dLであった。もう1名はインスリン投与中第3病日に41 mg/dLとなった。いずれも低血糖による症状はみられなかった。インスリンの平均投与量は術当日3 IU、第1病日19 IU、第2病日31 IU、第3病日は36 IU、第4病日は38 IU、第5病日は36 IU、第6病日は11 IUであった（図2）。経腸栄養量が維持量となる第4病日で、インスリン投与量も最大となっていた。インスリン投与が不要であったものは1名であっ

た。術後合併症は感染を伴うものは43名のうち7名(16%)で、肺炎2名、縫合不全2名、臍胸1名、創感染2名であった。

## 4. 考察

われわれは食道癌の術後管理の一貫として2002年1月からIITによる血糖管理を取り入れてきた。周期管理としては術前栄養(インパクト750 mL×5日間)、術直前ステロイド投与、術直後高濃度酸素による創感染予防、術後早期からの経腸栄養、IITを行っている。これらの管理により、以前と比べて術後管理が格段に平易になっている印象を持っている。

IITは食道癌術後患者に非常に適している。心臓病患者は術後早期から食事摂取を開始するので、血糖値が摂取栄養量に左右されIITによる血糖管理が行いにくい。一方、食道癌患者では通常第7病日まで禁食である。その間、経静脈または経腸から一定の速度で栄養輸液管理が行われるため、血糖値が急激な変動をきたすことは少ないからである。

Finneyらは、IITによる術後管理において手術死亡率に影響を与える因子としてインスリンの投与量と血糖コントロールを比較した場合、血糖コ

ントロールがより重要であるとし、145 mg/dL以下に血糖を維持することが手術死亡率の低下につながったと述べている<sup>4)</sup>。また、Van den Bergheらは2つの臨床試験の解析を行い、手術死亡率は血糖値が110~150 mg/dLの患者群に比べて、150 mg/dL以上で高く、110 mg/dL以下で低いとしている<sup>5)</sup>。このように血糖値は低いほうがよいとされているが、どこまで下げるべきか現時点では分っていない。

糖尿病の有無に関係なく血糖値を80~130 mg/dLに維持するわれわれの方法は食道癌の術後患者に安全に実施可能であった。縫合不全があるため感染性合併症はなかなかゼロにはならないが、今後目標血糖値を80~110 mg/dLにした、より厳しい血糖管理を実施してみたいと考えている。

## 5. まとめ

われわれが2002年から現在までに行ってきたIITの実際について述べた。IITによる血糖管理にはICUの看護スタッフの協力が不可欠である。IITに関する基本を押さえておけば、IITの導入はさほど困難ではない。不安があれば、緩めの基準で開始すればよい。今後の術後血糖管理の参考にしていただければ幸いである。

### 参考文献

- 1) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367, 2001.
- 2) 波戸岡俊三、篠田雅幸、陶山元一、他. 食道癌周期におけるintensive insulin therapyの有用性に関する検討. *日消外会誌* 37: 1595-1602, 2004.
- 3) 波戸岡俊三、篠田雅幸. 食道癌手術、術中・術後輸液メニュー. 幕内博康編. 食道外科の要点と盲点. 1版. 文光堂、東京、2003、p304-306.
- 4) Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290: 2041-2047, 2003.
- 5) Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 55: 3151-3159, 2006.

# 分子生物学を考慮した食道癌3領域郭清の適応

嶋田 裕

永井書店



## 分子生物学を考慮した食道癌3領域郭清の適応

*Indication of three fields lymph node dissection  
in esophageal cancer based on molecular biology*

嶋田 裕

SHIMADA Yutaka

食道癌の3領域郭清患者の選別について術中微小転移の検討から、以下の適応が考えられる。

① MfT患者の微小転移を含めた上縦隔LN転移陽性例は頸部郭清を行うべきである。② MfT患者の術中上縦隔LN転移陰性例では頸部郭清を省略できる。③ Ut患者は上縦隔LN転移の有無にかかわらず頸部郭清は必須である。微小転移検出をテクニシヤンのルーチン業務とすることにより臨床導入に至った。今後は、複数の検出マーカーとより迅速な微小転移の検出機器の導入で腹膜播種検出とともに一般化されることが必要である。

### はじめに

本邦では食道癌の3領域郭清はT1b以深の患者では標準術式とされてきた<sup>1)~4)</sup>。しかしながら、一律に3領域郭清をすべての患者に適用することに対しては批判があり、2領域郭清を標準とする施設も多く存在する。その原因としては、3領域郭清適応患者の選別のための適切な指標がないことがあげられてきた。われわれは3領域郭清適応患者の選別に微小転移の検出を応用し、臨床導入を図ってきたので、その中期成績を含めて概説する。

### I. 頸部転移と縦隔リンパ節転移

胸部食道癌における頸部転移頻度は16~43%であり<sup>1)~8)</sup>、われわれの微小転移を含めた検討でも32.6%(38/117)<sup>9)</sup>に認められている。従来から頸部リンパ節転移と106Recリンパ節の相関が報告

表1 反回神経周囲リンパ節転移と頸部転移の関係

	頸部LN転移(+)	頸部LN転移(-)	文献
106Rec(+)	10	13	10
106Rec(-)	7	56	
106Rec(+)	16	15	11
106Rec(-)	5	38	
106rec(+)	15(2*)	-	12
106rec(-)	1	-	
106rec(+)	21(5*)	30(4*)	9
106rec(-)	17	87	

\*微小転移

されてきたが、微小転移を含めた検討からさらに有意な相関が確認されている<sup>9)~12)</sup>(表1)。われわれは以前からMfT食道癌において106Recの術中迅速HE検査が陽性の場合には頸部郭清を行い、陰性の場合には頸部郭清を省く試みを行ってきた。その結果、頸部郭清の省略では5/69(7.2%)に頸

京都大学大学院医学研究科外科学 講師

Key words: 食道癌/3領域郭清/分子生物学

部再発をきたした。そこでretrospectiveな免疫染色を行ったところ、頸部再発の80%(4/5)に106Rec微小転移が認められた<sup>13)</sup>。したがって、微小転移を含めた解析により予測精度が向上すると考えられ、さらには免疫染色より感度が高い手法の導入により、微小転移検出の感度の向上を目指した。

## II. 分子生物学的手法による微小転移検出

われわれは微小転移の検出においてはSCCmRNAを標的としたnested RT-PCRがサイトケラチン染色に比し感度が高く、有用であることを示してきたが<sup>14)</sup>、術中迅速検査には検査時間が長時間かかりそのままでは活用できなかった。そこで、Light cyclerによるreal time RT-PCRの導入を行い、標本採取から結果判定まで平均2.5時間で行える体制を整えた<sup>15)</sup>。この術中診断法では胸部操作の始めに上縦隔郭清を行えば、胃管作成および腹部郭清中に結果が判明することになる。

## III. 微小転移検出による頸部郭清の検討

Yoshiokaらの検討では106Rec微小転移をRT-PCRレベルで検出し、遺伝子診断のみが陽性で頸部郭清を行った患者の2/6(33.3%)に病理検査で頸部リンパ節転移陽性であり、頸部郭清を省略した患者の2/9(22%)に頸部再発をきたしたと報告している<sup>16)</sup>。したがって106Rec転移陽性例では頸部郭清が望ましいが、106rec微小転移陰性患者での頸部郭清の必要性の判定には臨床試験が必要と考えられた。ターゲットを106Recだけに絞るかどうにかについては、①106Recは頸部転移のsentinel nodeであるかどうかについては検証がなされていない、②われわれのretrospectiveな検討では106Recの微小転移検出のみでは、予測できない患者も存在する<sup>13)</sup>、を考慮し106Recだけにターゲットを絞り込まないこととした。

そこで、上縦隔LN微小転移陰性に対して頸部郭清の省略の是非を検討するrandomized studyを倫理委員会の承認を得て開始した。本試験の目的は、上縦隔LN転移(微小転移を含む)と頸部転移・再発の関係を検討することであり、3領域郭清の意義について検討する試験ではない。したがって、頸部転移を疑う患者に対しての頸部郭清のrandomized studyは倫理上問題があり、上縦隔LN転移陰性患者についてのみrandomizationを行った。

## IV. 頸部郭清選択の臨床試験

上記のごとく、臨床試験ではMtLtにおける106Recのみならず、105、106pre、106tbLを含めた上縦隔LNを頸部転移予測の対象とした。Ut患者では42%に頸部転移が認められること<sup>9)</sup>、食道を直接上行する経路や他のリンパ経路を経由する可能性も否定できないことから原則的に頸部郭清を行った。すなわち、①Ut患者や術前画像診断で頸部転移が疑われる患者には頸部郭清を行う、②MtLtにて上縦隔LN(106Rec、106pre、105)に通常迅速HEが陽性であるか、またはreal time RT-PCR陽性患者には頸部郭清を行う、③MtLtにて上縦隔LNに通常迅速HE陰性かつreal time RT-PCR陰性患者に対して頸部郭清の有無のrandomized studyを行うこととした。リンパ節はそれぞれ2分割し、1個は術中迅速病理検査、1個はRT-PCR検査を行い、適格患者をrandomizeした(図1)。

2001年から2004年の8月まで58人の胸部食道癌に対して臨床試験を行った。Follow upは17~57ヵ月。Ut患者では上縦隔LN転移が術中迅速HE検査で7/13、RT-PCRで8/13に転移を認めた。全例に頸部郭清を行い9/13(69.2%)に微小転移を含めた頸部転移が認められた。また頸部転移の認められた2人は術中迅速HEおよびRT-PCRともに陰性であった。Ut患者では食道壁を長軸方向に転移していく経路や106、105を経由しない頸部転移経路が示唆された。

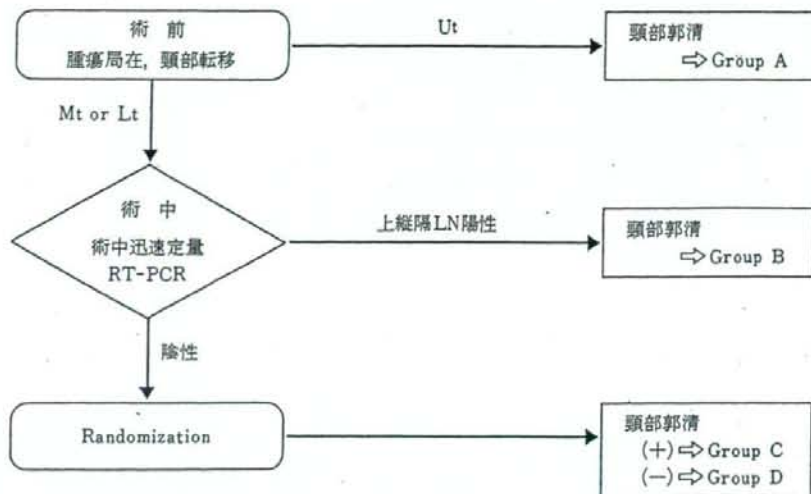


図1 頸部郭清選択の臨床試験プロトコル

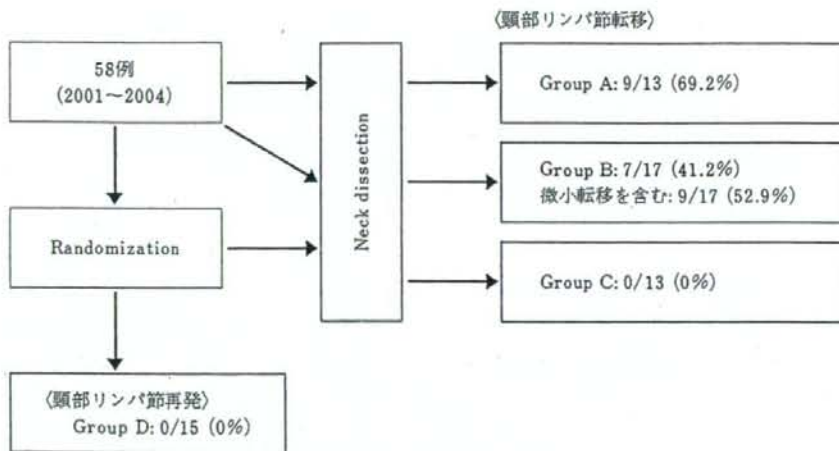


図2 頸部郭清臨床試験の結果

Ut 症例と MtLt で上縦隔リンパ節転移陽性患者は頸部郭清をすべきで、MtLt で上縦隔リンパ節転移が陰性である患者は頸部郭清が省略可能である。

MtLt の術中迅速陽性患者17人に頸部郭清を行い9/17(52.9%)に微小転移を含む頸部転移を認めた。頸部転移のうち5人は術中 RT-PCR のみが陽性であった。術中検査陰性症例(迅速検査および RT-PCR)28人に randomized study を行い、15人が頸部非郭清、13人が郭清群に振り分けられた。頸部郭清群での頸部転移および頸部非郭清群での頸部再発は全例認められず、頸部非郭清の不利は認められなかった<sup>17)</sup>。

以上の結果をまとめると、Ut 患者および MtLt 患者の術中上縦隔 LN 転移陽性例では頸部郭清をすべきで、MtLt 患者の術中上縦隔 LN 転移陰性例では頸部郭清を省略できることが示唆された(図2)。

## V. 微小転移による頸部郭清患者選択の妥当性の検証

頸部郭清臨床試験の短期(3年以内)予後では予後向上が認められ、頸部郭清効果によるものと推測された<sup>17)</sup>。さらにテクニシャンによる微小転移検出頸部郭清患者選択による9患者(2004年9月~4月)、および除外項目で上縦隔LN微小転移陽性またはUtでありながら頸部郭清が行われなかった4患者(2001~2004年)について妥当性を検討した。

2004年9月以降の頸部郭清の選択基準で頸部郭清を行わなかった患者の頸部再発は認められていない(図3)。しかしながら、2004年以前の肝硬変により頸部郭清を控えた患者とRT-PCR陽性

でありながら再建胃管虚血のために頸部郭清を控えた患者で頸部再発をきたした。腹部リンパ節転移優位で頸部郭清を控えた患者は腹部リンパ節再発をきたし、頸部郭清省略の不利益は認められなかった<sup>18)</sup>(表2)。

したがって、われわれの微小転移検出に基づく頸部郭清患者の選択は頸部転移の観点からは妥当であると考えられる。さらに患者背景により安易に頸部郭清を控えると頸部再発をきたすことから、安易な頸部郭清の手控えはすべきではない。

## VI. Sentinel node navigation surgery の可能性

近年, sentinel node navigation surgery が消化器癌でも導入されており, 早期胃癌では有用な

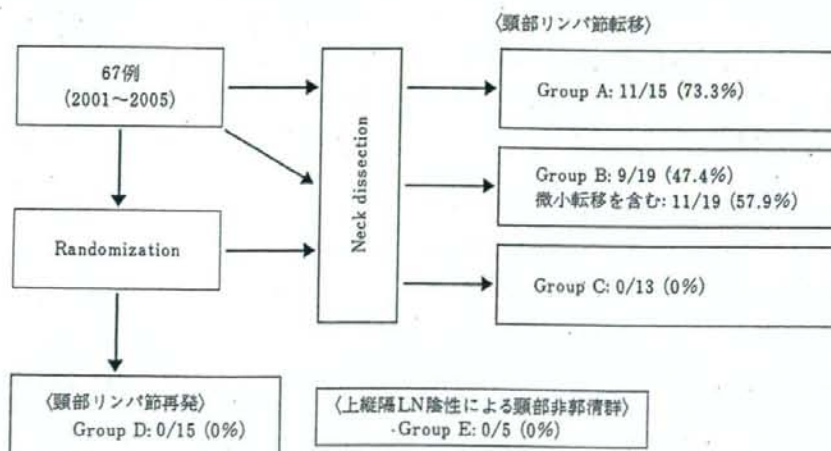


図3 頸部郭清臨床試験中期結果

継続した患者集積でも上縦隔リンパ節転移が陰性である患者では頸部再発は認められていない。

表2 頸部非郭清だが術中RT-PCRを行い得た患者の経過

患者	局在	pT	pN	pM	pTNMStage	迅速PCR	頸部郭清除外理由	再発	再発後治療	予後
1	Ut	1a*	0	0	1	陰性	肝硬変	1Y後右104	頸部郭清, 照射	2Y死
2	Mt	1b	1	0	2b	陽性	胸腔内吻合	なし		4Y4M生
3	Lt	3	0	0	2a	陽性	胃管血流不良 右102, 左102	3Y4M後	頸部郭清, 照射	4Y2M生 (担癌)
4	Mt	4	1	0	3	陽性	腹部リンパ節優位	No8, 血行性転移	化学療法	1Y3M死

\*術前1b診断

方法として認識されつつある。しかしながら Sentinel node concept が食道癌で適応できるかどうかはまだ controversial である。Kato らは 92% (23/25) に sentinel node が検出可能であったと報告しているが<sup>18)</sup>, sentinel node 偽陰性 2 人で免疫染色で微小転移が確認され、現時点では sentinel node だけの術中微小転移の検出で頸部郭清を決定するには、リスクが大きいと考えられる。

## VII. 今後の問題点と展望

問題点として、リンパ節を2分割することから術中迅速 HE 陽性であるが RT-PCR 陰性例である症例が存在することがあげられる。リンパ節全体をすべて RT-PCR に供すれば検出されるものと考えられるが、現時点では行っていない。SCC mRNA を標的とした RT-PCR 単独より CEA および CK もターゲットとした複数の RT-PCR を行うことにより検出漏れを防げるとする報告もあり<sup>19)</sup>, 今後検討を要する。また 2 時間半の検出時間は食道癌手術以外には術中検査としては長すぎる。最近、TRC (transcription reverse transcription concerted reaction) や LAMP (loop mediated isothermal amplification) 法が微小転移検出に応用され始めており、今後の早期

の導入に期待したい<sup>20)</sup>。

また、われわれはマイクロアレイにより食道癌リンパ節転移責任遺伝子を同定し、ANN (artificial neural network) を用いてリンパ節転移予測を行った。その結果、全例では 24/28 (86%), test 患者では 10/13 (77%) の予測率が得られ、test 患者のうち 2 患者で微小リンパ節転移の予測が可能であった<sup>21)</sup>。患者集積を重ねないと、まだ郭清範囲の決定に応用できる精度ではないが、将来はマイクロアレイも組み合わせてより精度の高い患者個別化治療ができるものと考えている。

## おわりに

いくつかの施設で、同じような結果が得られており、コンセプトは正しいと考えているが、3領域郭清患者の個別化の意義は予後に反映されて初めて受け入れられるものと考えられる。われわれの短期予後は良好であるが、長期予後は観察期間が短くまだ評価できていない<sup>15)</sup>。また、検討症例数も十分でないと考えている。したがって、今後も継続して症例を積み重ね、検証していかなくてはならない。

## (謝 辞)

臨床研究部分は永谷史朗、角田 茂、東山元臣、伊丹 淳、渡辺 剛の協力により行われ臨床導入された。

## 文 献

- 1) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al: Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 220: 364-372, 1994.
- 2) Udagawa H, Akiyama H, Surgical treatment of esophageal cancer: Tokyo experience of the three-field technique. *Dis Esophagus* 14: 110-114, 2001.
- 3) Igaki H, Kato H, Tachimori Y, et al: Cervical lymph node metastasis in patients with submucosal carcinoma of the thoracic esophagus. *J Surg Oncol* 75: 37-41, 2000.
- 4) Tabira Y, Kitamura N, Yoshioka M, et al: Significance of three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus based on depth of tumor infiltration, lymph nodal involvement and survival rate. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 40: 737-740, 1999.
- 5) Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, et al: Patterns of lymphatic spread in thoracic esophageal cancer. *Cancer* 74: 4-11, 1994.
- 6) Sharma S, Fujita H, Yamana H, et al: Patterns of lymph node metastasis in 3-field dissection for carcinoma in the thoracic esophagus. *Surg Today* 24: 410-414, 1994.
- 7) Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, et al: Lymph node metastasis in thoracic esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 48: 106-111, 1991.
- 8) Isono K, Sato H, Nakayama K: Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 48: 411-420, 1991.
- 9) Sato F, Shimada Y, Li Z, et al: Paratracheal lymph node metastasis is associated with cervical lymph node metastasis in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 9: 65-70, 2002.
- 10) Tabira Y, Yasunaga M, Tanaka M, et al: Recurrent nerve nodal involvement is associated with cervical nodal metastasis in thoracic esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 191: 232-237, 2000.
- 11) Shiozaki H, Yano M, Tsujinaka T, et al: Lymph node metastasis along the recurrent nerve chain is an indica-



- tion for cervical lymph node dissection in thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus* 14: 191-196, 2001.
- 12) Qubain SW, Natsugoe S, Matsumoto M, et al: Micrometastases in the cervical lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 14: 143-148, 2001.
  - 13) Shimada Y, Sato F, Maeda M, et al: Validity of intraoperative pathological diagnosis of paratracheal lymph node as a strategy for selection of patients for cervical lymph node dissection during esophagectomy. *Dis Esophagus* 16: 246-251, 2003.
  - 14) Kano M, Shimada Y, Kaganoi J, et al: Detection of lymph node metastasis of esophageal cancer by RT-nested PCR for SCC antigen gene mRNA. *Br J Cancer* 82: 429-435, 2000.
  - 15) Nagatani S, Shimada Y, Li Z, et al: Validation of intraoperative detection of paratracheal lymph node metastasis using real-time RT-PCR targeting esophageal squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 33: 549-555, 2003.
  - 16) Yoshioka S, Fujiwara Y, Sugita Y, et al: Real-time rapid reverse transcriptase-polymerase chain reaction for intraoperative diagnosis of lymph node micrometastasis: clinical application for cervical lymph node dissection in esophageal cancers. *Surgery* 132: 34-40, 2002.
  - 17) Nagatani S, Shimada Y, Kondo M, et al: A strategy for determining which thoracic esophageal cancer patients should undergo cervical lymph node dissection. *Ann Thorac Surg* 80: 1881-1996, 2005.
  - 18) Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al: Sentinel lymph nodes with technetium-99m colloidal rhenium sulfide in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 98: 932-939, 2003.
  - 19) 嶋田 裕, 永谷史朗, 近藤正人ほか: 食道癌微小転移による頸部郭清患者選択の妥当性の検証 第60回日本食道学会(東京)(2006.7.1)
  - 20) 藤原義之, 宮田博志, 滝口修司ほか: 術中迅速リンパ節転移診断法の新展開 臨床外科 59: 593-599, 2004.
  - 21) Kan T, Shimada Y, Sato F, et al: Prediction of lymph node metastasis with use of artificial neural networks based on gene expression profiles in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 11: 1070-1078, 2004.

## 外科治療 第95巻・第3号

定価 2,625 円(本体 2,500 円+税 5%) (〒116 円)  
 予約購読料 1年 37,600 円(税込)  
 (増刊号を含む 13 冊/送料弊社負担)

発行日 — 平成 18 年 9 月 1 日

編集兼  
発行人 — 松 浦 三 男

印刷所 — 日本写真印刷株式会社

発行所 — 株式会社 永 井 書 店

〒553-0003 大阪市福島区福島 8 丁目 21 番 15 号  
 電話 06(6452)1881(代表)/FAX 06(6452)1882  
 振替口座 00980-7-121482  
 E-mail: geka@nagaishoten.co.jp  
 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-10-6

本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上巻権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、株式会社永井書店が保有します。  
 JCS (株)日本著作出版権管理システム委託出版物  
 本誌の無断複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。本誌を複製される場合は、そのつど事前に  
 株日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670/FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

永井書店ホームページ

<http://www.nagaishoten.co.jp>