臨床研究セミナー記録

日本臨床外科学会・日本外科学会共催（第77回日本臨床外科学会総会開催時）

第15回臨床研究セミナー

第3部 外科臨床研究の実践

2. 消化器外科領域の臨床研究—微小転移診断と臨床応用—

鹿児島大学消化器・乳腺甲状腺外科

夏越 祥次

(2015年11月28日受付)

キーワード 消化器癌, リンパ節微小転移, Sentinel node navigation surgery, 血中遊離癌細胞

I. はじめに

癌細胞が原発巣から遊離し、リンパ管や血管内に侵入、リンパ節や標的となる臓器に到達後に着床・増殖することにより転移が形成される。通常の組織標本では、原発巣やリンパ節の代表切片による診断が行われるため、おおまかな腫瘍の進行度は把握できるが、詳細な診断は困難である。原発巣からリンパ節や臓器に至る結合組織内リンパ管、血管内の遊離癌細胞やリンパ節微小転移の存在は、転移形成や予後に重要な情報を与えると考えられる。これまでに教室で行ってきた上部消化器癌の微小転移診断と臨床応用について述べる。

II. リンパ節微小転移とその対策

リンパ節転移の有無は代表一切片で診断される場合が多く、連続切片で調べることにより、微小転移が見つかることを報告してきた¹⁾。リンパ節を

摘出後に残った結合組織内を調べると、2mm以下の小さいリンパ節への転移、結合組織内のリンパ管や脈管侵襲、節外浸潤の形態で癌浸潤がみられる。食道進行癌39例中20例(51.3%)でこのような所見が認められた。また、陽性20例中11例(55.0%)に再発がみられ、en block手術や術後補助療法の必要性が示された²⁾。

リンパ節微小転移の検出に、上皮マーカーを用いた免疫組織学染色やRT-PCR法が開発され、簡便に検査が可能となった。微小転移の臨床的意義については多くの論文で報告されているが、予後に相関するものとそうでないものがみられる³⁾。進行度を含めた対象症例の違い、郭清術式の統一、微小転移の判定方法などの問題が解決されるべきである。微小転移巣の癌細胞に関して、増殖活性の有無をKi67により検討した結果、0.2mm以上の転移巣では90%以上に、さらに0.2mm以下の転移巣でも33%に増殖活性がみられた⁴⁾。現時点では消化器癌の微小転移巣に対しては、増殖能が

CLINICAL RESEARCH IN GASTROENTEROLOGICAL SURGERY – DIAGNOSIS AND CLINICAL APPLICATION OF MICROMETASTASIS—

Shoji Natsugoe

Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

あることから何らかの治療が必要と考えられる。

進行食道癌で化学療法後に手術をした群（化療群）と、手術単独群のリンパ節微小転移について免疫組織学的に検討した。化療群では single cell で存在する転移は有意に減少していたが、cluster を形成する転移巣の頻度は同等であった。また、術前に化学放射線療法を施行後に手術を施行した群（放化群）と、手術単独群のリンパ節微小転移についても同様に検討した。放化群では cluster を形成する転移や single cell の転移ともに明らかに手術単独群と比較して減少していた。リンパ節微小転移に対しては、化学療法より化学放射線療法が有効と考えられた⁵⁾。

III. Sentinel node navigation surgery (SNNS)

近年、乳癌や悪性黒色腫では、SNNS が臨床応用されている。胃癌でも検証が進んでいるが、臨床応用の際にはリンパ節微小転移診断が必要と考えられる。臨床診断で T1, N0 の胃癌 218 例で検討した結果、平均 sentinel node (SN) 個数は 4.1 個、転出率は 97.2% (212/218) であった。転移検出感度は微小転移を含め、94.0% (17/18) で正診率は 99.0% であった⁶⁾。臨床応用に関しては、自動免疫染色装置や迅速 RT-PCR の機器を用いることにより、術中に微小転移診断が可能となっている。今後、内視鏡的粘膜下層剥離術や腹腔鏡・内視鏡合同手術などの縮小手術が盛んに行われることが推測されるが、SN の微小転移を含めた正確な診断に基づいた治療をすることが必要と考えられる。

IV. 血中遊離癌細胞の意義と臨床応用

血中に存在する遊離癌細胞 (CTC) が検出可能となり、臨床的意義について検討されている。教室では食道癌と胃癌で、CellSearch system を用いて CTC の存在と意義を検討した。食道癌では 90 例中 25 例 (27.8%) に CTC が検出された。そのうち術前化学療法または化学放射線療法が施行された 36 例では 7 例 (19.4%) に、切除不能の 54

例では 18 例 (33.3%) に CTC が認められた。予後に関しては CTC 陽性例では有意に不良であった。治療前後ともに陰性、治療前陽性で治療後に陰性、治療前後ともに陽性の 3 群で比較すると、治療前後ともに陽性群は極めて予後が不良であった⁷⁾。予後の予測と同時に、治療効果を調べるうえでも CTC の検出は有用であると考えられる。

胃癌に関しても同様に 251 例で調べた結果、78 例 (31.0%) が陽性であり、そのうち切除例では 148 例中 16 例 (10.8%)、切除不能・再発例では 103 例中 62 例 (60.2%) で陽性であった。陽性例の予後は陰性例に比較し有意に不良であった⁸⁾。化学療法前後で CTC の検出を検討すると、partial response 例では全例で陰性化または検出個数が減少しており、stable disease あるいは progressive disease では変化がみられないか、あるいは CTC 個数が増加していた。胃癌でも予後の推測とともに化学療法の効果判定に有用であることが示唆された。

V. おわりに

微小転移に関して、どのくらいの個数あるいは大きさになると着床能力があるのか、あるいは個数に関わらず転移細胞が上皮間葉移行や幹細胞の性格を有すると着床・増殖するのか、など調べる必要がある。また、リンパ管や血管の中の遊離癌細胞がリンパ節や標的臓器で免疫担当細胞とどのような応答を呈しているか、どのような微小環境が着床や増殖に関与しているかについても検討を要する。手術とともに化学療法、化学放射線療法、分子標的治療、免疫療法など多彩な集学的治療が行われているが、微小転移の臨床的意義に関して解明することが治療を行う上で重要と考えられる。

文 献

- 1) Natsugoe S, Aiko T, Shimazu H: A detailed histological study on occult metastasis of the lymph nodes. Jpn J Surg, 21: 528-532, 1991.
- 2) Natsugoe S, Mueller J, Kijima F, et al.: Extranodal connective tissue invasion and the expression of desmosomal glycoprotein 1 in squamous cell carcinoma of the oesophagus. Br J Cancer,

- 75 : 892-897, 1997.
- 3) Natsugoe S, Arigami T, Uenosono Y, et al. : Lymph node micrometastasis in gastrointestinal tract cancer--a clinical aspect. *Int J Clin Oncol*, 18 : 752-761, 2013.
 - 4) Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. : Sentinel node micrometastases have high proliferative potential in gastric cancer. *J Surg Res*, 145 : 238-243, 2008.
 - 5) Natsugoe S, Matsumoto M, Nakashima S, et al. : Effect of neoadjuvant chemotherapy for lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in the patients with esophageal carcinoma. *Cancer Lett*, 159 : 119-125, 2000.
 - 6) Uenosono Y, Natsugoe S, Ehi K, et al. : Detection of sentinel nodes and micrometastases using radioisotope navigation and immunohistochemistry in patients with gastric cancer. *Br J Surg*, 92 : 886-889, 2005.
 - 7) Matsushita D, Uenosono Y, Arigami T, et al. : Clinical Significance of Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 22 : 3674-3680, 2015.
 - 8) Uenosono Y, Arigami T, Kozono T, et al. : Clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer. *Cancer*, 119 : 3984-3991, 2013.

利益相反

寄付講座：中外製薬株式会社