

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10612

研究課題名（和文）食道癌術中における、食道標本からの遊離癌細胞散布リスクの解明と散布予防策の確立

研究課題名（英文）Dissemination of free cancer cells during esophageal cancer surgery

研究代表者

加藤 寛章（Kato, Hiroaki）

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：30460900

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：食道癌術中の胸部操作終了後～標本摘出までの間に食道をカバーした袋内に貯留した液中の悪性細胞の有無を検討し、63例中3例（4.8%）で食道標本からの遊離癌細胞が陽性（2例：細胞診陽性、1例はセルブロックのみ陽性）であった。食道癌術中の胸部操作終了後～標本摘出までの間に食道から遊離癌細胞が漏出することをはじめて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、食道癌術中の胸部操作終了後～標本摘出までの間に食道から遊離癌細胞が漏出することをはじめて明らかにした。また食道標本にカバー袋をすることにより、胸腔内への散布が予防できることが明らかになった。食道カバーによる胸膜播種予防効果、予後改善効果は不明ではあるものの、漏出する症例があることが判明したことより、胸部操作終了時に食道にカバーをし、散布予防に努めるべきと考える。

研究成果の概要（英文）：Malignant cells in the fluid that accumulated in the bag covering the esophagus between the end of the chest operation and the removal of the specimen during esophageal cancer surgery were studied. In three of 63 cases (4.8%), free cancer cells from the esophageal specimen were positive (two cases: positive cytology, one case only positive cell block). For the first time, it was found that free cancer cells leak from the esophagus between the end of chest manipulation and specimen removal during esophageal cancer surgery.

研究分野：上部消化管外科

キーワード：食道癌 手術 遊離癌細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 現在、食道癌に対する治療は、手術・化学療法・放射線を組み合わせた集学的治療が標準である。集学的治療の中でも進行食道癌に対する根治治療における手術の役割は大きく、手術で腫瘍細胞の遺残なく切除できるかどうかはその後の長期予後を得られるかどうかに関わる。遊離癌細胞の存在は、手術による根治切除を不可能にする因子である。遊離癌細胞の有無の評価として、術中の胸腔内や腹腔内の洗浄細胞診は肺癌や胃癌に対し、一般的に行なわれている。胃癌において、腹腔内洗浄細胞診での遊離癌細胞陽性は進行度 Stage の予後不良因子であり、大部分は腹膜播種により死亡し、5年生存率は2~10%である。また、切除前は遊離癌細胞が陰性であったものが、手術操作により術後に陽性に転化することが肺癌、大腸癌、食道癌で報告されている。食道癌においては、開胸時の右胸腔内細胞診陽性率は1.3% (3/240)であったが、食道切除後には9.3% (22/237)と上昇し、また細胞診陽転化は予後不良因子であったと報告している。このように術中の手術操作などにより腫瘍細胞が胸腔や腹腔内に散布されるリスクが報告されている。さらに胃癌において、胃癌の摘出標本を体外にて生理食塩水で洗い、その洗浄液を細胞診したところ、13.2%の症例で癌細胞が陽性であったとの報告がある。つまり切除標本の漿膜露出のある癌からの直接の癌細胞遊離や、切除標本から出るリンパ液や血液中に癌細胞が存在することが示されている。食道癌においても切除標本からの癌細胞散布の可能性がある。

(2) 一般的な胸部食道癌手術の手順は、まず胸腔内操作で胸部食道を周囲リンパ節とともに周囲臓器から剥離し、遊離させるが、口側もしくは肛門側のいずれかのみを切離し、胸部操作終了時も食道を胸腔内に残し、引き続きの腹部もしくは頸部操作で体外に摘出するのが一般的であり、その間の数時間は、胸腔内は食道標本からの浸出液に曝されることとなる。摘出までの数時間での食道標本からの遊離癌細胞の胸腹腔内散布が懸念されるが、実際の遊離癌細胞の存在やリスクはこれまでに報告がなく不明である。

2. 研究の目的

本研究では、まず食道標本を滅菌ビニール袋で密閉カバーし、食道標本から漏出する液を採取し、液中の細胞診による遊離癌細胞の有無の評価を行い、癌細胞の遊離が陽性となる頻度や、及び陽性症例の臨床病理学的特徴、再発率、再発形式を検討する。さらに癌細胞の散布予防策を考案・確立し、その有用性を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 食道癌手術において、胸腔内操作終了前に食道標本に滅菌されたビニール製のカバーをつけ、密閉させる。腹腔内操作もしくは頸部操作時には密閉された袋内に食道標本からの漏出液が溜まる。標本を体外に摘出してから、体外にて袋を食道標本から外し、内部に溜まった液を採取する。採取した液から、細胞診を行ない、遊離癌細胞の有無の評価とする(図2)。最近では診断精度向上のためセルブロック法を追加し解析を行った

- A) 原発巣が胸部中部食道(Mt)、胸部下部食道(Lt)、腹部食道(Ae)に存在する場合は、胸部上部食道で直線自動縫合機を用いて食道を切離し、食道標本をビニール性カバーで密閉して、腹部操作時に採取する。
- B) 原発巣が胸部上部食道(Ut)に存在する場合は、胸部下部食道で直線自動縫合機を用いて食道を切離し、食道標本をビニール性カバーで密閉して、頸部操作時に採取する。

袋内に溜まった液と、容器内で食道標本を洗った生理食塩水を、食道標本から漏出した液として扱う。図1が食道カバー袋の装着と、食道標本摘出の流れであり、実際の術中写真が図2(図2a:腹部からの標本摘出、図2b:頸部からの標本摘出)である。袋内に血性の液が貯留している。

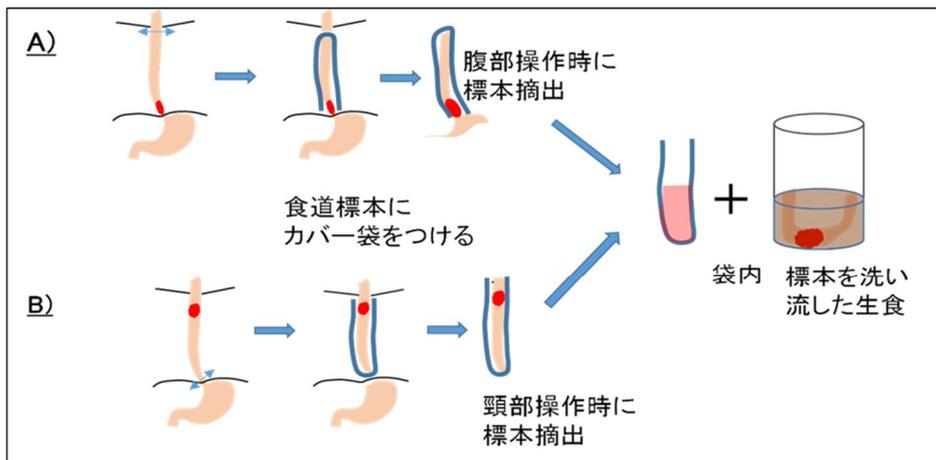


図1. 食道カバー袋の装着と、食道標本摘出 A)上部食道で切離の場合、
B)下部食道で切離の場合。

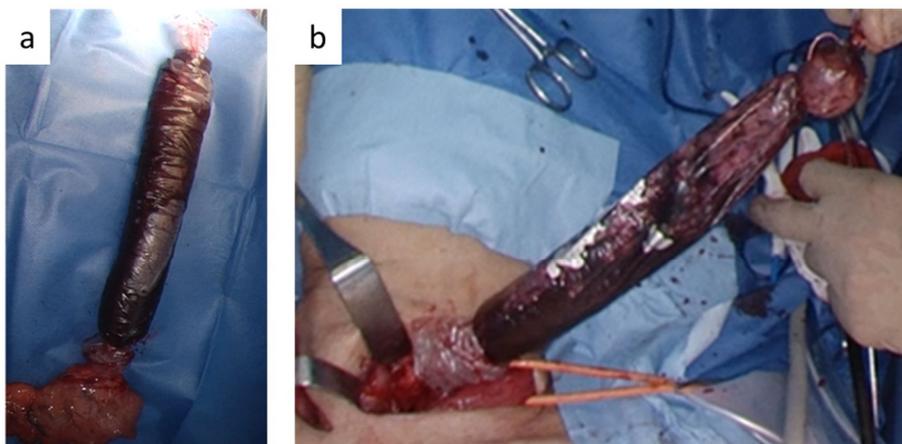


図2. 食道標本摘出の術中写真。図2a:腹部からの摘出、図2b:頸部からの摘出。

(2)また、手術開始時(開胸直後)の胸腔内洗浄細胞診と、腹部操作終了時(標本摘出と同時)の胸腔内洗浄細胞診も調べる。カバー袋内の遊離癌細胞が陽性で、腹部操作終了時の胸腔内遊離癌細胞が陰性であれば、カバー袋で胸腔内への散布を阻止できていることになる。

4. 研究成果

(1) 63例の背景は、組織型は扁平上皮癌:59例、腺癌:1例、腺扁平上皮癌:1例、類基底細胞癌:1例、癌肉腫:1例。術前治療あり/なし:52(化学療法49、CRT3)/11例。開胸/胸腔鏡下:51/12例。pStage0/ / / / :5/17/23/15/3、pT0/1/2/3/4:6/23/7/25/2、pN0/1/2/3:32/20/7/4、pM0/1:60/3例であった(表1)。

		n=63
年齢 (y), (median)		70
性 (M / F)		52/11
腫瘍部位 (Ut/ Mt /Lt)		10/31/23
組織型 (扁平上皮癌/ 腺癌/ その他)		59/1/3
術前治療 (none / CT / CRT)		11/49/3
手術 (開胸/ 胸腔鏡下)		51/12
pT (0/1 / 2 / 3 / 4)		6/23/7/25/2
pN (0/ 1 / 2 / 3)		32/20/7/4
pM (0 / 1)		60/3
pStage (0/ I / II / III / IV)		5/17/23/15/3

表 1.全症例の背景

(2) 63 例中 3 例 (4.8%) で食道標本からの遊離癌細胞が陽性 (2 例: 細胞診陽性、1 例はセルブブロックのみ陽性) であった。陽性 3 例はいずれも SCC で術前化学療法症例であり (表 2), pStage : 3 例、pT3/4 : 2/1 例、pN1/2 : 1/2 例、脈管侵襲は 3 例中 2 例で Iy、v とともに陽性であった。3 例中 2 例で再発を認め、いずれも多発遠隔転移であった。1 例には胸膜播種を認めた (表 3)。

	細胞診	セルブブロック	腫瘍部位	組織型	cT	cN	cM	cStage	術前治療	手術
症例1	陽性		Mt	SCC	3	1	0	III A	化学療法	開胸
症例2	陰性	陽性	Mt	SCC	3	2	0	III A	化学療法	開胸
症例3	陽性		Ut	SCC	3	2	0	III B	化学療法	開胸

表 2.カバー袋内の遊離癌細胞陽性症例の背景

	pT	pN	pM	pStage	Iy	v	再発	再発部位	胸膜播種	予後
症例1	3	1	0	III A	1	1	あり	肺、リンパ節		死亡
症例2	3	2	0	III B	0	0	なし			生存
症例3	4	2	0	III C	2	1	あり	胸膜、リンパ節	あり	死亡

表 3.カバー袋内の遊離癌細胞陽性症例の病理学的所見と予後

(3) また、陽性症例 3 例は、手術開始時 (開胸直後)、胸部操作終了時、腹部操作終了時 (標本摘出と同時に) の胸腔内洗浄細胞診はいずれも陰性であった。

(4) 本研究で、食道癌術中の胸部操作終了後 ~ 標本摘出までの間に食道から遊離癌細胞が漏出することをはじめて明らかにした。また食道標本にカバー袋をすることにより、胸腔内への散布が予防できることが明らかになった。食道カバーによる胸膜播種予防効果、予後改善効果は不明ではあるものの、漏出する症例があることが判明したことより、胸部操作終了時に食道にカバーをし、散布予防に努めるべきと考える。

< 引用文献 >

Vogel P, et al. Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination: comparison between colon and gastric cancer. Dis Colon Rectum 2000;43:92-100.

Higashiyama M, et al. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy and

before closure of the thoracic cavity for lung cancer without pleural effusion and dissemination: clinicopathologic and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:409-15.

Hase K, et al. Intraperitoneal exfoliated cancer cells in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1134-40.

Doki, Y, et al, Does pleural lavage cytology before thoracic closure predict both patient's prognosis and site of cancer recurrence after resection of esophageal cancer?. *Surgery*. 2001;130:792-797.

Han TS, et al. Dissemination of free cancer cells from the gastric lumen and from perigastric lymphovascular pedicles during radical gastric cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2011 Oct;18(10):2818-25.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤 寛章
2. 発表標題 食道癌術中における、食道からの遊離癌細胞散布リスクの検討
3. 学会等名 第77回消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安田 卓司 (YASUDA Takushi) (10324782)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	今本 治彦 (IMAMOTO Haruhiko) (80351609)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	今野 元博 (IMANO Motohiro) (00278681)	近畿大学・大学病院・教授 (34419)	
研究分担者	木村 豊 (KIMURA Yutaka) (80716994)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新海 政幸 (SHINKAI Masayuki) (80340793)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	安田 篤 (YASUDA Atsushi) (60351615)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	白石 治 (SHIRAIISHI Osamu) (70388536)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	岩間 密 (IWAMA Mitsuru) (20548648)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	平木 洋子 (HIRAKI Yoko) (10709661)	近畿大学・大学病院・助教 (34419)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関