

食道癌リンパ節転移についての実験的研究
——家兎 VX2 癌を用いてのリンパ節転移形式並びに照射, Bleomycin 投与の効果について——

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 日笠頼則教授)

井 上 一 正

(原稿受付: 昭和52年4月5日)

Experimental Studies of Metastases of Esophageal
Carcinoma to Lymph Nodes
——Mode of Metastases to Lymph Nodes and Effects
of Irradiation and Bleomycin VX2 Carcinoma——

KAZUMASA INOUE

Second Surgical Department, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Marked progress has been made in surgery for esophageal carcinoma, however, when compared to results of surgery for other carcinomas of the digestive tract, much research remains to be done. The author transplanted VX2 carcinoma, a transplantable tumor of the rabbit, to the esophagus in attempt to determine the mode of metastases of esophageal carcinoma to lymph nodes and also to observe the effect of chemotherapy (Bleomycin) and radiotherapy (Betatron).

The following results were attained.

- 1) Carcinoma of the cervical esophagus metastasized to the cervical lymph nodes and then to the paratracheal lymph nodes.
- 2) Carcinoma of the upper thoracic esophagus metastasized to the paratracheal lymph nodes and then to the cervical lymph nodes.
- 3) Carcinoma of the mid-thoracic esophagus metastasized to the intrathoracic lymph nodes and then to the intraperitoneal lymph nodes.
- 4) Carcinoma of the abdominal esophagus metastasized to the intraperitoneal lymph nodes and then to the intrathoracic lymph nodes.
- 5) Skipping metastasis was rarely observed.

Key words : Esophageal carcinoma, Lymphatic Metastasis, Bleomycin, Irradiation.

Present address : Second Surgical Department, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

- 6) Carcinoma of the thoracic esophagus with metastases of lymph nodes in the cervical or abdominal portion was considerably advanced, therefore it is considered that cleaning of the intrathoracic lymph nodes and simultaneous chemotherapy are required when such cases are encountered clinically.
- 7) Irradiation resulted in regression in the size of the tumor and metastases to lymph nodes and there was a decrease in metastases to the distant lymph nodes.
- 8) Effects of irradiation were similar on tumors and lymph nodes with positive metastases located within the field of irradiation.
- 9) Bleomycin medication resulted in regression in the size of tumor and metastases to lymph nodes.
- 10) Effects of Bleomycin medication were similar on tumors and lymph nodes with positive metastases.

I 緒 言

食道癌の手術は、欧米においては Terek²⁷⁾ (1913)、本邦においては瀬尾²⁸⁾大沢²⁹⁾ (1933) 以来、飛躍的な進歩を遂げてきた。最近は特殊な施設に限られることなく食道癌の手術は行えるようになってきたが、なおその手術成績は他の消化器癌に較べると劣っており、満足し得る成績とはいえない⁶⁾⁴⁴⁾。その原因の1つとして食道癌に際してのリンパ節転移の問題がある。又近年食道癌の治療に対して、手術療法と共に化学療法、放射線療法が重要視されてきた。

本実験では家兎の移植腫瘍である VX2 癌を食道に移植し、食道癌のモデルとして食道癌のリンパ節転移形式並びに化学療法、放射線療法の効果について実験的に匡し、今後の食道癌手術の成績向上に役立てたいと考えた。

II 食道移植腫瘍のリンパ節転移形式について

1. 実験方法

1) 試験並びに移植腫瘍

試験としては白色家兎(体重2~3kg)を使用し、移植腫瘍としては VX2 癌³⁰⁾を用いた。VX2 癌は Shope Popilloma 由来の扁平上皮癌で(図1)、特にリンパ行性転移傾向の強い移植腫瘍とされている。この VX2 癌を愛知県がんセンターから譲り受け(昭和48年12月)、家兎大腿筋肉内で継代移植を続け、Rous 以来288代から311代のものを本実験では使用した。

2) 移植方法

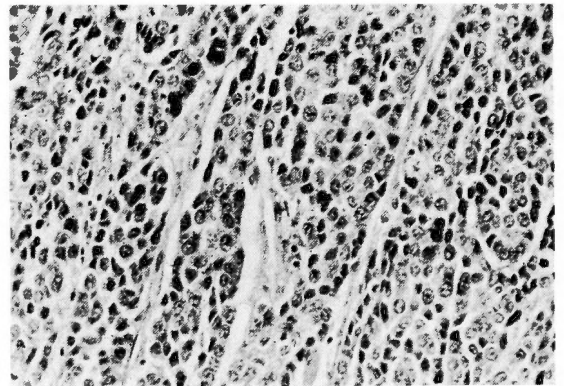


図1 VX2癌

分化度の低い扁平上皮癌で、角化あるいは癌真珠像はみられない。大きさの比較的良好な細胞群をみる。

家兎の大腿筋肉内に移植発育させた VX2 癌を4週間後に摘出し、壊死部を除去した上、その腫瘍組織を homogenize し、Hanks 液を加えて茶コシで濾過し、濾過液を遠心沈澱し(5分間、800回転/分)、沈澱した腫瘍細胞の容積比を Hanks 液で調節して20%とし、2枚ガーゼで濾過し、腫瘍細胞浮游液(1ml中約 5×10^6 個の腫瘍生細胞を含む)を作製した。

この腫瘍細胞浮游液の 0.05ml を我々の作製した家兎食道鏡、穿刺針(図2)を用いて直視下に家兎食道の各部位の前壁内に刺入した。家兎食道鏡は外径 6mm の金属管(アルミ又は真鍮)で先端にライト及び側孔を有し側孔より膨隆する食道壁を穿刺する。穿刺針としては長針(25cm)の先端にツベルクリン針を装置せしめて作製したものをを用いた。家兎の麻酔はネン

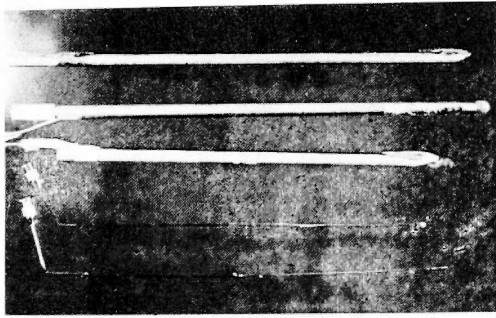


図2 家兎食道鏡

ブートルを 30mg/kg の割合で静注する事によって施した。

又食道各部位への刺入は上門歯列より 9cm (頸部食道), 13cm (上胸部食道), 17cm (中胸部食道), 21cm (腹部食道) の部位で夫々行った。

3) 追跡期間

食道移植後 5日~51日に亘り追跡し、剖検し検索した。

2. 実験成績

食道各部位 (頸部 4匹, 上胸部 5匹, 中胸部 13匹, 腹部 5匹) に VX 2 癌を移植後剖検し、腫瘍の大きさ、外膜への浸潤度、リンパ節への転移の状態を検索した (表 1, 2, 3, 4)。なお LN はリンパ節ナンバー、RN は家兎ナンバーを示し、リンパ節ナンバー、外膜への浸潤度は食道癌取扱い規約⁴²⁾に準じて表示する事にした。移植された VX 2 癌はほぼ経日的にその大きさを増大し、図 3 に示すような潰瘍形成を 27

表 1 頸部食道移植

RN	LN	101	102	104	100	106	大きさ (mm)	a	移植后日数
48						○	13×10	a ₂	14
49		○	○	○	○	○	17×10	a ₀	21
51		○				○	32×15	a ₂	28
100			○				15×10	a ₂	35

表 2 上胸部食道移植

RN	LN	106	107	109	112	101	104	大きさ (mm)	a	移植后日数
120							○	16×12	a ₂	14
80		○			○			17×12	a ₂	21
94		○	○		○	○		45×27	a ₂	27
101		○			○	○		45×28	a ₂	27
118		○	○					40×27	a ₂	51

表 3 中胸部食道移植

RN	LN	105	106	107	1	2	5	7	大きさ (mm)	a	移植后日数
115									2×1	a ₀	5
161									8×6	a ₀	12
86									4×3	a ₀	14
125			○	○					20×10	a ₂	14
62		○							17×8	a ₁	14
56			○						20×9	a ₂	17
58		○	○	○					30×19	a ₀	21
63		○	○						35×25	a ₂	21
61			○			○			35×24	a ₂	24
90		○	○	○	○			○	30×22	a ₂	24
54		○				○			39×23	a ₀	28
76			○				○		20×15	a ₂	28
92			○						25×15	a ₂	31

表 4 腹部食道移植

RN	LN	108	107	1	2	3	5	大きさ (mm)	a	移植后日数
141							○	7×4	a ₂	10
11		○		○	○			22×12	a ₂	17
2				○			○	30×13	a ₂	20
16		○	○	○	○			25×20	a ₂	29
17				○	○			25×20	a ₂	29

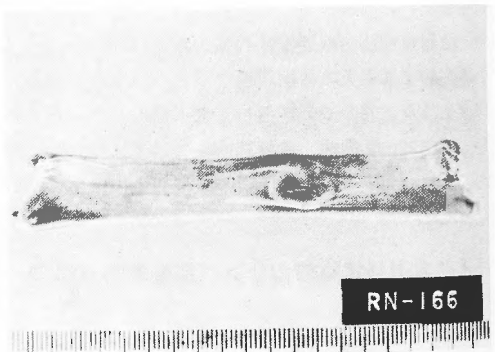


図 3 VX 2 癌 食道移植腫瘍

匹中 14 匹 (51%) に認めるに至った。大きさは 2×1 mm (長径×横径) より 45×28mm のものまであり、移植後 20 日前後において 20~30×10~20mm の大きさとなった。リンパ節転移は 27 匹中 24 匹に認められ、移植後 10 日頃から認められるようになり、経日的にその拡がりを増大した。外膜への浸潤は a₀ 6 匹, a₁ 1 匹, a₂ 20 匹, で腫瘍の大きさが長径 10mm 以下のもの 4 匹中 3 匹が a₀ で腫瘍の大きさと外膜への浸潤の程度と

は大体において一致した。しかし、a₀の中にも長径30mm以上に及ぶものが2匹みられた。

食道移植部位別にリンパ節転移形式を検討してみると、①頸部食道移植：4匹中1匹に胸部気管リンパ節への転移を認めただのみで、他は全て頸部リンパ節転移であり、中・下胸部及び腹腔内リンパ節には転移を全く認めなかった。②上胸部食道移植：気管周囲リンパ節に転移を多く認め、5匹中3匹では頸部リンパ節へも転移を認めた。なお1匹では胸腔内リンパ節に転移なく、頸部リンパ節にのみ転移を認めた。③中胸部食道移植：胸腔内リンパ節への転移は14日目以降に認められるようになる。腹腔内リンパ節への転移は13匹中4匹に認められ、いずれも24日目以降であった。又胸腔内リンパ節への転移が無く、腹腔内リンパ節への転移を来すといったものはなかった。又頸部リンパ節への転移も認められなかった。④腹部食道移植：胸腔内リンパ節への転移を5匹中2匹に認めたが、頸部リンパ節への転移は認めなかった。

なお肺転移、肝転移(表5)については、肺転移が5匹に、肝転移が4匹にそれぞれみられた。肺転移は中胸部以上の部位への移植例にみられ、肝転移は中胸部以下の部位への移植例にみられた。いずれにおいてもその転移形成は21日以降で、初発リンパ節転移形成に較べるとその時期が遅かった。

表5 肺・肝転移

移植部位	例数	肺 転 移	肝 転 移
頸 部	4	1	0
上 胸 部	5	1	0
中 胸 部	13	3	2
腹 部	5	0	2
計	27	5	4

3. 小括

白色家兎の食道各部位に VX 2 癌を移植し、5~51日後に剖検し、下記のような成績を得た。

1) 移植腫瘍の大きさは2×1mmより45×27mmのものまであり、経日的に増大し、51%に潰瘍形成を認めた。

2) リンパ節転移は27匹中24匹に認められ、移植後10日目以降に認められるようになり経日的に増大する傾向を示した。

3) 頸部食道移植においては胸部気管リンパ節への転移を4匹中1匹に認め、中胸部以下のリンパ節への転移は認めなかった。

4) 上胸部食道においては頸部リンパ節転移を5匹中3匹に認めたが、腹腔内リンパ節への転移は認めなかった。

5) 中胸部食道移植においては胸腔内リンパ節への転移形成に遅れて腹腔内リンパ節へも転移を認めるようになる。しかし、頸部リンパ節への転移は認めなかった。

6) 腹部食道移植においては胸腔内リンパ節への転移を5匹中2匹に認めたが、頸部リンパ節への転移は認めなかった。

7) 近傍リンパ節に転移がなく、遠隔リンパ節へ転移を認めたものは僅かに24匹中1匹のみであった。

8) 肺転移は中胸部以上の部位への移植例に限り、肝転移は中胸部以下の部位への移植例に限り認められた。その転移時期は初発リンパ節転移形成時期より遅かった。

Ⅲ 食道移植腫瘍に対する Betatron 電子線照射の効果について

1. 実験方法

1) 試獣並びに移植腫瘍

実験Ⅱと同様に、白色家兎並びに VX 2 癌を使用した。

2) 移植方法

実験Ⅱと同様に、白色家兎中胸部食道前壁に VX 2 癌の細胞浮游液を 0.05ml 注入、移植した。

3) 照射方法

中胸部食道癌移植後 18MeV Betatron 電子線にて1門照射した(図4)。照射野は4×3cm(縦径×横径)とし a) 腫瘍照射群と b) 上縦隔照射群とに別って夫々実験を行った(図5)。照射線量としては1回量1000 radsとし、1週1回照射とした。なお照射はネンブタ

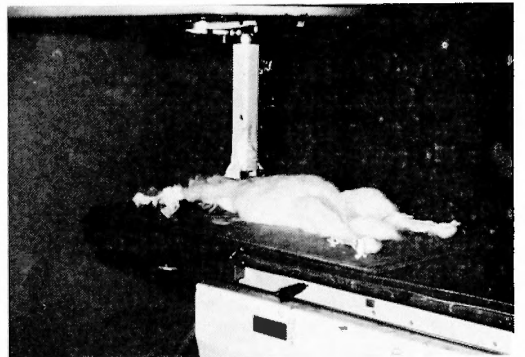


図4 照射方法

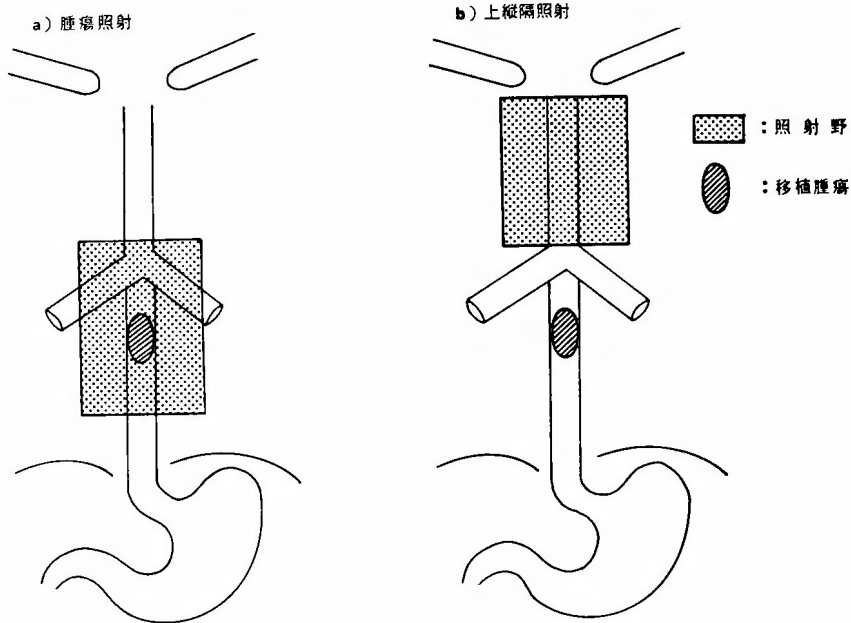


図5 照射野

ール (30mg/kg) による静脈麻酔下に施した.

4) 照射期間, 照射総線量並びに追跡期間

VX 2 癌を中胸部食道に移植した後 7~14日目より照射を開始し, 総線量を 2000~3000 rads とした. VX 2 癌移植後 21~32日目に剖検し, 検索を加えた.

5) 組織学的効果判定基準

食道腫瘍及び転移陽性リンパ節への照射の組織学的効果判定は滝沢³¹⁾, 大星³²⁾, 天野³³⁾らの報告, 更には食道癌取扱い規約⁴²⁾を参考にして, その効果判定基準を作り, それにより判定することとした (表6). 癌病巣の 2/3 以上に亘り組織学的変化が認められる時には効果ありと判定し, 同一切片又は同一照射野内において

効果の程度が異なる場合には, その範囲の広い方の効果を採用した. 効果 I (図6) はわずかに効果があるもの. 効果 II (図7) はかなりの効果があるもの. 効果 III (図9) は著しい効果があるもの. 効果 II_a は (図8) II と III の間の効果であるものをそれぞれ示したものを指す.

2. 実験成績

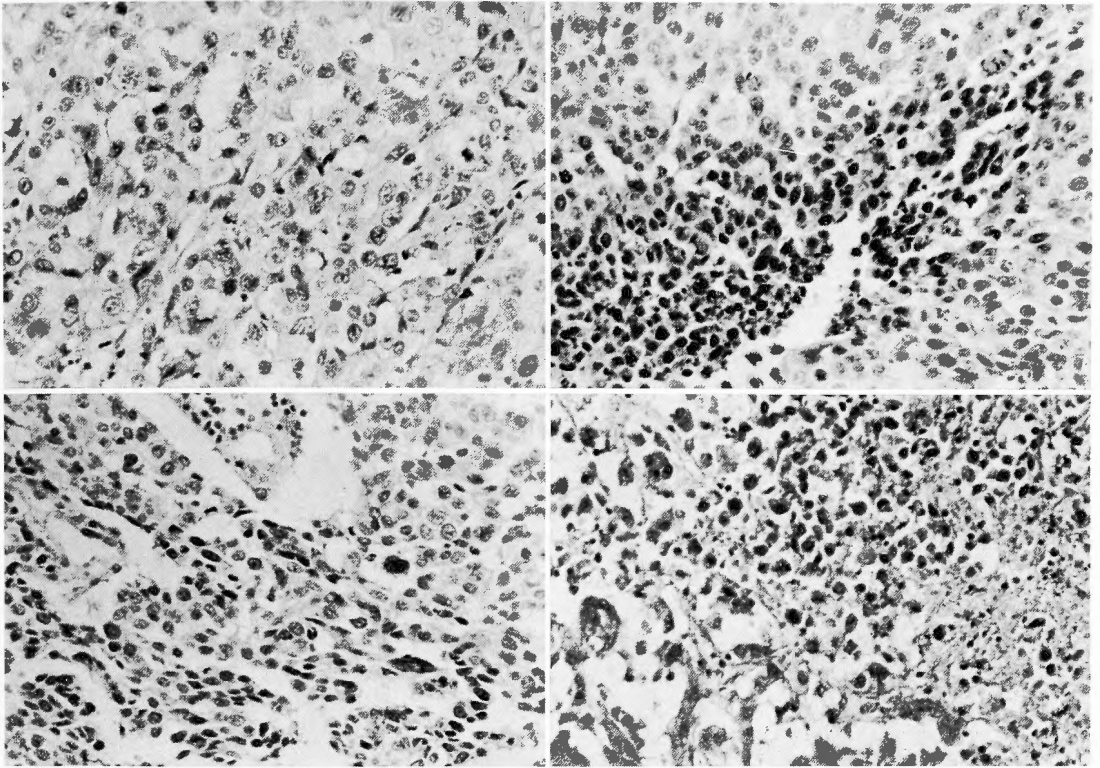
腫瘍照射を 4 匹, 上縦隔照射を 5 匹に対して夫々施行し, 腫瘍の大きさ, リンパ節への転移形式, 更には外膜への浸潤度に及ぼす影響を検討すると共に (表7, 8), 食道腫瘍並びに照射野内の転移陽性リンパ節に対する照射の組織学的効果の判定をも行なった (表9).

腫瘍照射群においては実験 II における無処置の中胸部食道移植例の同時期のもの (表3) に較べて, a₀ 例が 4 匹中 3 匹, n₀ 例が 4 匹中 2 匹といずれも増加し, 腫瘍の大きさにおいて明らかに小さく, 更に組織学的にも, 照射線量が多く, ために腫瘍の小なるものでは著しい効果が見られ, 照射は腫瘍自体の発育を明らかに抑制していた.

リンパ節への転移は 4 匹中 2 匹に, また腹腔内リンパ節への転移は 4 匹中 1 匹と無処置群に比べると共に減少していた. 殊に移植後 7 日目に照射を開始し, 照射線量 3000 rads を施したものではリンパ節転移は全

表6 組織学的効果判定基準

効果	核	細胞質	癌病巣
I	膨化	空胞化	形態を保つ
II	濃縮	異常染色性 空胞化著明	解離 異型巨細胞
II _a	濃縮	一部に 異常角化傾向	一部に 融解
III	融解 消失	異常染色性著明 異常角化傾向	融解 消失線維化



- 左上図 6 効果 I 効果は軽度であるが、一部癌細胞の核および細胞質の膨化、空胞変性を認める。癌腫増殖傾向は残存する。
- 左下図 7 効果 II 効果が比較的明らかに認められるもので、細胞の膨化が著明で、一部に核濃縮、崩壊をみる。細胞質は空胞化が著明で、好酸性の染色性を示す多型性を示す巨細胞の出現をみる。
- 右上図 8 効果 IIa 効果が II より更に著しく認められ、核濃縮、崩壊も著しく、細胞質は好酸性を増し一部に異常角化もみられ癌細胞巢の融解壊死傾向を認める。
- 右下図 9 効果 III 最も効果の著しいもので、核の著明な膨化、濃縮、崩壊がみられ、細胞質の異常角化傾向及び空胞化も高度で崩壊消失をみとめる。癌細胞巢は融解壊死が著明で、組織修復機転としての線維化がみられる。

表 7 中胸部食道移植 (腫瘍照射)

RN	LN	108	105	112	2	大きさ (mm)	a	照射量 (移植后日数)	移植后剖検迄の日数
166			○			12 × 11	a ₀	1000 × 2 (14)	21
124		○	○	○	○	30 × 20	a ₂	1000 × 2 (10)	24
128						2 × 2	a ₀	1000 × 3 (7)	24
142						4 × 3	a ₀	1000 × 3 (7)	31

表 8 中胸部食道移植 (上縦隔照射)

RN	LN	106	7	大きさ (mm)	a	照射量 (移植后日数)	移植后剖検迄の日数
123				13 × 6	a ₀	1000 × 3 (10)	28
102		○		35 × 21	a ₂	1000 × 2 (14)	29
110		○		15 × 10	a ₀	1000 × 3 (7)	30
147		○	○	30 × 15	a ₂	1000 × 3 (7)	31
162		○		20 × 8	a ₀	1000 × 3 (14)	32

表9 照射による組織学的効果判定

a) 腫瘍照射 (中胸部食道移植)

RN	照射量 (移植后日数)	食道腫瘍	リンパ節
124	1000×2 (10)	II	II
166	1000×2 (14)	II	II
128	1000×3 (7)	III	—
142	1000×3 (7)	III	—

b) 上縦隔照射 (中胸部食道移植)

RN	照射量 (移植后日数)	食道腫瘍	リンパ節
102	1000×2 (14)	II	III
110	1000×3 (7)	I	III
123	1000×3 (10)	I	—
147	1000×3 (7)	I	II
162	1000×3 (14)	II	II

く認められなかった。照射野内の転移性リンパ節についての組織学的検索を行ってみると、腫瘍における同じ程度の効果が認められ、照射はリンパ節転移形成を抑制し、照射野内転移陽性リンパ節に対しても有効的に作用するものと判定された。

腫瘍自体への照射をさけ、上縦隔に対してのみ照射を行ったものでは、腫瘍の大きさは実験Ⅱの無処置群に較べても僅かに小さく、組織学的効果判定においても照射の影響が僅かに認められたにすぎなかったし、リンパ節への転移も5匹中4匹にみられ無処置群と較べ大した差異はなく、照射野内の胸腔リンパ節への転

移も認められ、腫瘍自体に対する照射量が少なければリンパ節を専ら照射していても近傍リンパ節への転移は防止できないものと思われる。しかし腹腔内リンパ節への転移は5匹中1匹であり、頸部リンパ節への転移はなかった。従って遠隔リンパ節への転移は明らかに抑制されるようである。

3. 小括

家兎中胸部食道に VX 2 癌を移植し、Betatron 電子線の照射を行って次のような成績を得た。

1) 腫瘍照射は腫瘍の発育を抑制し、リンパ節への転移形成をも抑制する。

2) 照射野内転移陽性リンパ節における組織学的効果は腫瘍におけると同程度に認められた。

3) 照射時期が腫瘍移植後早期で而も照射総線量が多いもの程その組織学的効果は大であった。

4) 腫瘍そのものに対する照射量が少ないと、リンパ節だけたとえ照射していても、近傍リンパ節への転移を防止する事は出来ない。しかし遠隔リンパ節への転移は抑制されるようである。

Ⅳ Bleomycin の組織内濃度について

1. 実験方法

1) 試験並びに測定組織

試験としては白色家兎 (体重 2~3kg) を使用した。Bleomycin (以後 BLM と略す) の濃度測定は血中、リンパ節、食道粘膜について夫々行ったが、そのうちリンパ節では更に正常リンパ節と VX 2 癌による転移陽性リンパ節の両者について測定を行った。

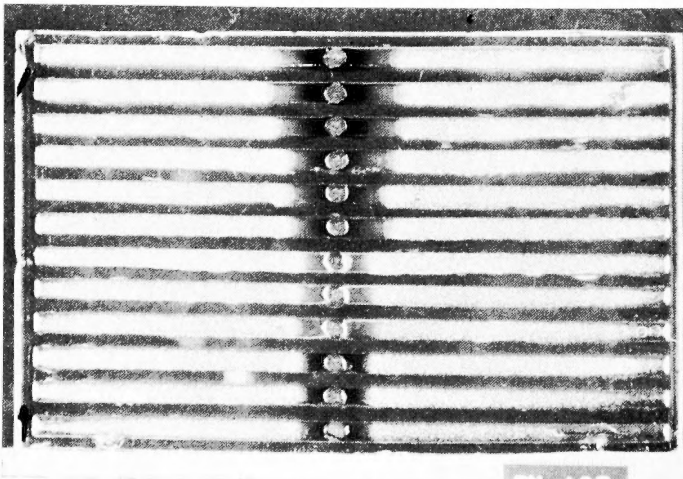


図10 帯培養法

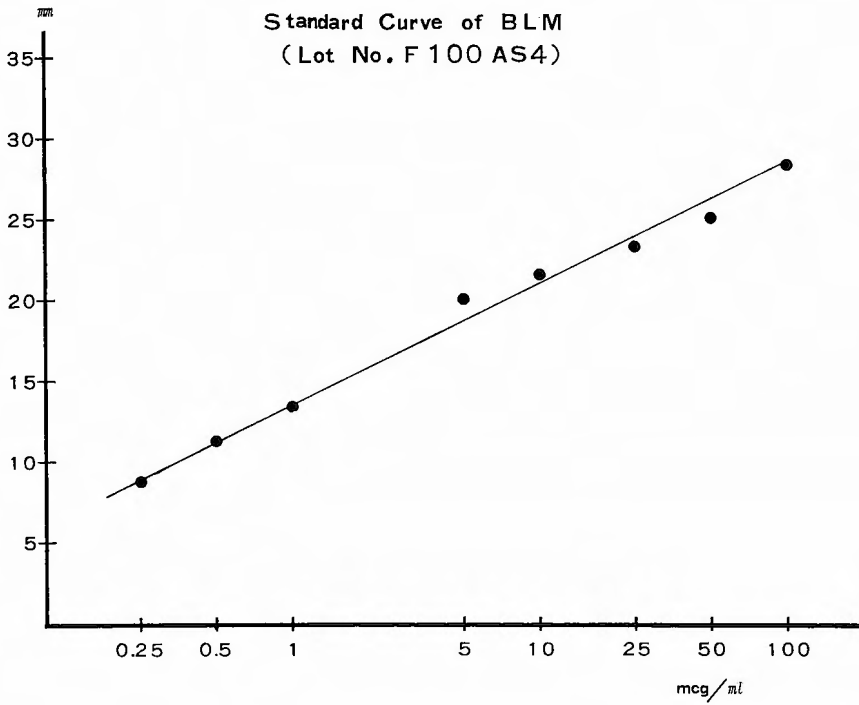


図 11

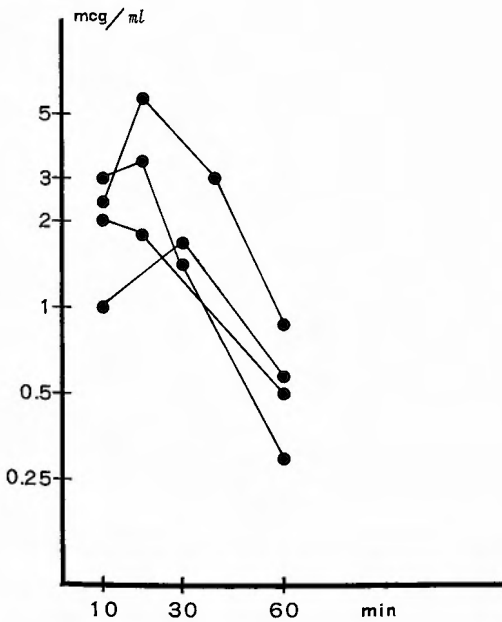


図12 BLM 血中濃度 (静注)

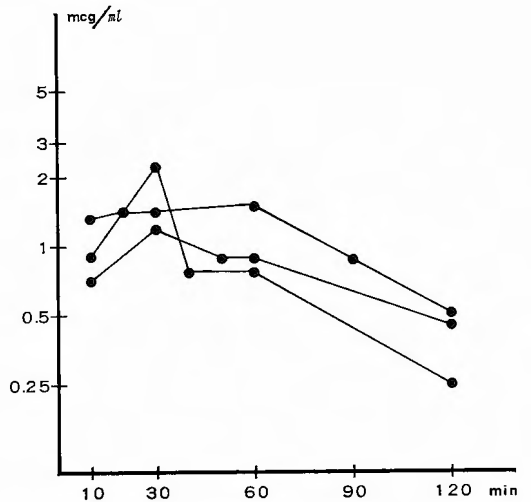


図13 BLM 血中濃度 (筋注)

2) BLMの種類並びに投与方法

BLMとしては Lot No. F100AS4 を日本化薬K.K. の御好意により提供をうけ使用した。投与方法としてはその 3 mg/kgを静注(耳静脈)又は筋注(大腿筋)により投与した。

3) BLM 濃度測定方法

PCL 219 (枯草菌) による生物学的測定法, 即ち大久保³⁴⁾により開発された帯培養法(図10)により測定した。

2. 実験成績

BLM の Standard Curve を図11に示す。BLM 血中濃度は(図12, 13), 静注では10~30分後(1.7~5.1mcg/ml) 筋注では30~60分後(1.2~2.4mcg/ml) に夫々 Peak を示す。食道粘膜内濃度は(図14) 0.25~1.7mcg/ml であった。部位別リンパ節の BLM 濃度については(図15) 食道周囲リンパ節の濃度と他部位リンパ節のそれとの間に差異を認めず, 又 VX 2 癌の転移陽性リンパ節のそれと陰性リンパ節のそれとの間にも差異を認めなかった(図16)。又その濃度は何れも 0.25~1.8mcg/ml であり, 食道粘膜内濃度とリンパ節内濃度とはほぼ同じであった。

3. 小括

家兎に BLM 3 mg/kg (静注, 筋注) を投与し, 各組織内の BLM 濃度の測定を行い次のような成績を得た。

1) BLM 血中濃度は静注では 10~30分後に (1.7~5.1mcg/ml), 筋注では 30~60分後に (1.2~2.4mcg/ml) 夫々 Peak を示した。

2) BLM のリンパ節内濃度は 0.25~1.8 mcg/ml で, 部位別にみても, 又転移の有無についてみても, BLM 濃度に差異は全く認められなかった。

3) BLM の食道粘膜内濃度は 0.25~1.7 mcg/ml で, リンパ節内のそれとはほぼ同じであった。

V 食道移植腫瘍に対する BLM 投与の効果について

1. 実験方法

1) 試獣並びに移植腫瘍

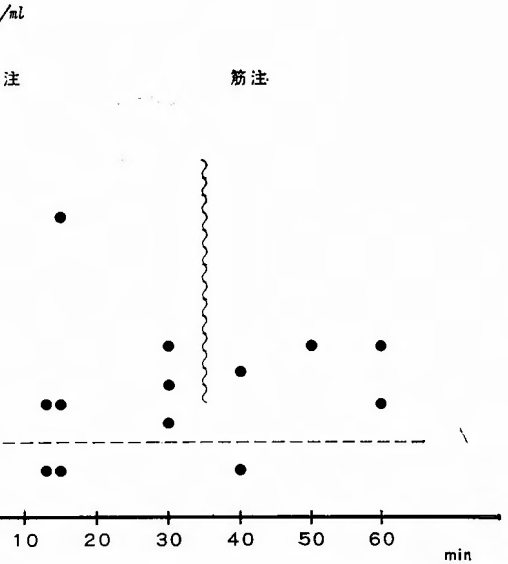


図14 BLM 食道粘膜内濃度

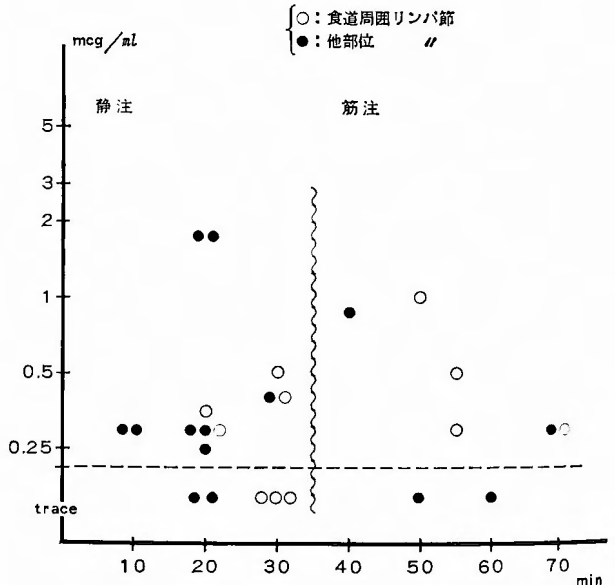


図15 BLM リンパ節内濃度 (部位別)

白色家兎 (体重 2~3 kg) 並びに VX 2 癌を使用した。

2) 移植部位並びに移植方法

食道並びに大腿に VX 2 癌を移植した。食道移植方法は実験 II と同様に中胸部食道移植を行い, 大腿移植は大腿筋肉内に VX 2 癌細胞浮游液を 0.25 ml 刺入し

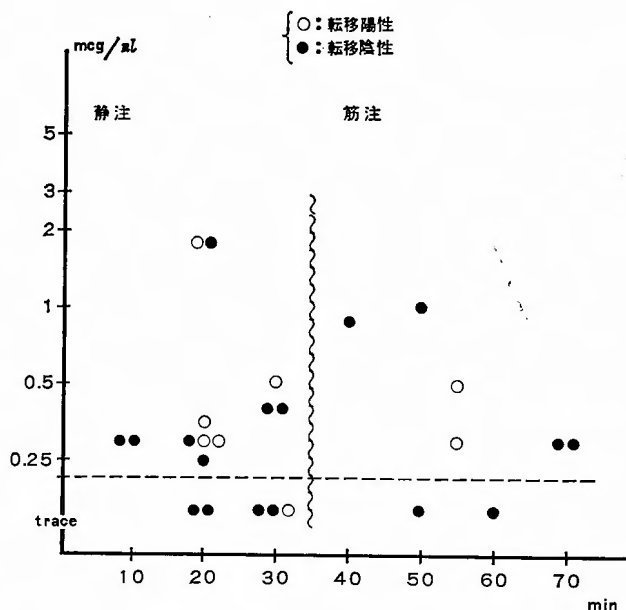


図16 BLM リンパ節内濃度 (転移別)

もの(表3)に較べて小さく、 a_0 例は4匹中3匹と増加し、リンパ節転移例は4匹中2匹と減少し、腹腔内リンパ節や頸部リンパ節への転移は認められず、BLM投与は腫瘍の発育を抑制し、リンパ節転移の形成を明らかに抑制した。

次に、中胸部食道並びに大腿筋にVX2癌を移植した上、BLMの投与を行い、BLMが腫瘍並びに転移陽性リンパ節に対して組織学的にどの程度の効果を及ぼすものであるかを判定した(表11)。

食道移植例においても、大腿移植例においても、主腫瘍並びに転移リンパ節に対して、組織学的効果は同程度(効果II~III)にみられ、BLM投与は主腫瘍、転移リンパ節の何れに対しても同程度の効果を招来するものと思われた。しかしBLMの投与回数による組織学的効果に差異が認められなかった。主腫瘍に対する組織学的効果に

た。

3) BLM投与方法

食道、大腿にVX2癌移植後、7~14日目より、BLM(Lot No. F 100AS4)3mg/kgを週2回、筋注投与した。なお大腿移植例に対しては腫瘍移植反対側の大腿筋内にBLM投与を行った。

4) 追跡期間

VX2癌移植後28日目に剖検、検索した。

5) 組織学的効果判定基準

BLMを投与した際の癌病巣の組織学的変化も実験IIIにおける組織学的効果判定基準(表6)により判定した。

2. 実験成績

VX2癌を中胸部食道に移植した後BLMの投与を行い、腫瘍の大きさ、外膜への浸潤度、リンパ節転移に及ぼす影響を夫々検索した(表10)。

腫瘍の大きさは無処置の中胸部食道移植の同時期の

表11 BLMによる組織学的効果判定

中胸部食道移植				
RN	BLM投与回数(移植後日数)		主病巣リンパ節	
190	2	(14)	II	II
129	3	(7)	II	—
169	4	(14)	I	—
170	4	(14)	II	II
大腿筋移植				
RN	BLM投与回数(移植後日数)		主病巣リンパ節	
190	2	(14)	II	II _a
191	2	(14)	III	II
26	3	(14)	II _a	—
194	3	(7)	II	I
160	4	(14)	II	II
168	4	(14)	III	III

表10 中胸部食道移植 (BLM投与)

RN	LN			大きさ(mm)	a	BLM投与回数(移植後日数)		移植後剖検迄の日数
	105	106	107					
190	○		○	25 × 9	a_1	2	(14)	28
129				15 × 13	a_0	3	(7)	28
169				2 × 2	a_0	4	(14)	28
170		○		25 × 9	a_0	4	(14)	28

において、食道腫瘍例に較べ大腿腫瘍例の方に僅かながら効果が大なる傾向がみられた。リンパ節の部位による効果の差異はみられなかった。

3. 小括

家兎の中胸部食道、大腿筋に VX2 癌を夫々移植した上、BLM の投与を行い以下のような成績を得た。

1) BLM の投与は腫瘍の発育、リンパ節転移の形成を抑制する。

2) 腫瘍並びに転移リンパ節に対する BLM 投与の組織学的効果は共に同程度に認められ、有効であった。

3) BLM 投与量の如何による効果の差異は認められなかった。

4) 大腿腫瘍例の方が、食道腫瘍例の場合より組織学的効果において僅かに大なる傾向がみられた。

5) 転移リンパ節の部位による組織学的効果の差異は認められなかった。

VI 総括並びに考按

1. 食道癌リンパ節転移形式について

食道癌の臨床例におけるリンパ節転移の研究は数多くなされてあり¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、又癌のリンパ行性転移についての実験的研究⁷⁾⁸⁾⁹⁾も行われている。

しかし、臨床における食道癌のリンパ節転移についての研究は、手術時における廓清リンパ節の検討並びに剖検時におけるリンパ節転移の検索以外に、1つの症例において食道癌のリンパ節転移形式を系統的に時間を追って検討することは困難である。

本実験では食道癌のリンパ節転移の時間的推移を検討する為にか家兎の食道に VX2 癌を移植し、食道癌のモデルとしてそのリンパ節転移形式を検索した。

人体の食道のリンパの流れについては、森¹⁰⁾、宮崎¹¹⁾らの報告によると、食道粘膜固有層は浅網並びに深網の2層のリンパ管網を有し、浅網と深網は夫々網の目の如く分布し両者は多数のリンパ管で互いに連絡を有しているという。又粘膜下組織では表層に太いリンパ管が網目の大きいリンパ管網を作っている。ここから出た排導リンパ管は粘膜下組織をかなり長い範囲に亘り走った後に食道筋層を貫いて食道の外に出る。そして食道筋層にはリンパ管網はないとしている。そして食道頸部から出るリンパ管は深頸リンパ節、気管傍リンパ節に注ぎ、胸部から出たリンパ管は気管傍リンパ節、気管前リンパ節及び後縦隔リンパ節に注ぎ、食道腹部から出たリンパ管は噴門リンパ節に注ぐものとされている。なお食道胸部上半部から起るリンパ管は

深頸リンパ節に行く場合があり、食道胸部の下部から起るリンパ管は噴門リンパ節に注ぐこともあるとされている。

又貴志¹²⁾は粘膜層におけるリンパの流れの方向は一定せず、粘膜下に至ってリンパの流れは一定し、粘膜下をかなりの距離にわたり潜行した後食道外に出ることから、食道癌のリンパ節転移は近傍リンパ節だけでなく、遠隔リンパ節にも早期に転移し得るものとしている。

一般に食道のリンパの流れに関する実験⁴⁾¹³⁾や、諸家²⁾³⁾⁴⁾の食道癌臨床例におけるリンパ節転移の検索においては、ほゞ上記の生理的な食道のリンパの流れに沿った転移形式を何れも示唆しており、貴志¹²⁾、若林³⁵⁾らのいう非合理性リンパ流道、逆行性リンパ路が癌発生に併い生じ、生理的リンパ路にある程度の変更を生ぜしめても、主として頸部の癌は頸部リンパ節、気管周囲リンパ節に、上胸部の癌は気管周囲リンパ節、頸部リンパ節に、下胸部の癌は気管周囲リンパ節、噴門リンパ節に、腹部食道の癌は噴門リンパ節に多く転移を来すものと考えられる。

ここに行った食道各部位への VX2 癌の移植実験でも、そのリンパ節転移は臨床例と殆んど同じ結果を示した。次にその時間的推移を検討し、頸部食道癌は、頸部リンパ節→気管周囲リンパ節、上胸部食道癌は気管周囲リンパ節→頸部リンパ節、中胸部食道癌は気管周囲リンパ節→噴門リンパ節、腹部食道癌は噴門リンパ節→胸腔内リンパ節へと近傍リンパ節より順次、食道のリンパの流れに沿って遠隔のリンパ節へと転移していくことを知ったのである。

所属リンパ節に転移がなく、遠隔リンパ節に転移を来す所謂跳躍転移と考えられるものは、本実験では僅かに24匹中1匹にみられたにすぎなかったが、やはり臨床例においても食道癌の場合にはこの跳躍転移なる現象は大いに配慮する必要のある事が示唆された。

又腹腔内リンパ節あるいは頸部リンパ節に転移を持つ胸部食道癌は既に高率に胸腔内リンパ節転移を有するかなりの進行癌と考えられるべきで、臨床例においてこのような胸部食道癌に遭遇した際には、術中十分な胸腔内リンパ節廓清を行なうと共に更には化学療法のように合併療法を行うことが望ましいものと考えられる。

2. 食道移植腫瘍に対する Betatron 電子線照射の効果について

食道癌に対する放射線療法は Clifton¹⁵⁾により始ま

ったが、放射線単独療法の成績は芳しくなく¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾、本邦においては中山¹⁶⁾らにより主に食道癌例に対しては術前照射が推奨されてきた。

術前照射の方法としては、1)単純分割法、2)短期濃縮法、3)広範囲(縦隔、両鎖骨上窩)照射法などがあり、術前照射の検討は数多くなされ¹⁴⁾²¹⁾²²⁾³⁷⁾、その有効性が報告されている。

金田³⁶⁾は術前照射の利点として、1)癌組織の活力を減退せしめ手術時の転移を防止する。2)リンパ管を荒廃せしめ転移を防止する。3)癌の浸潤範囲を減少せしめ、切除不能の癌を切除可能にする。4)照射野外に癌再発に対する防禦力をつける。などの点を挙げ、術前照射の有用性を説いている。

放射線療法はあくまでも腫瘍に対する局所療法であり、腫瘍に対する照射効果については数多くの研究があり、その有効性が認められているが、照射野外である遠隔リンパ節に与える影響について検討した研究は少いように思われる。

呂²¹⁾は、食道癌術前照射例を検討し、照射例は非照射例に比して、遠隔リンパ節転移が増加することを指摘したのに対して、小林¹⁴⁾は照射例と非照射例との間に差異はなかったとしている。呂は照射例において遠隔リンパ節の転移が増加した原因を、1)照射による局所リンパ節転移への効果、2)手術時期の遅れによる影響、3)照射により非切除癌が切除可能になったこと、4)照射による組織破壊などが転移を促進する可能性などを挙げている。

本実験においては、腫瘍照射、上縦隔照射は明らかに、腫瘍の縮小、リンパ節転移形成の減少を招来し、遠隔リンパ節転移の減少をも招いた。又照射野内転移陽性リンパ節における照射の組織学的効果も、腫瘍自体におけるそれと同程度に認められ、照射の照射野内転移陽性リンパ節に対する有効性が確かめられた。

金田、呂らの指摘する手術時期が術前照射を行なう期間だけ遅れるということは、非常に重要で考慮すべき問題であり、照射期間中に照射野外転移リンパ節が増悪することは十分考えられ、この間全身療法として化学療法を併せ行なうことは極めて必要なことであるように思われる。

3. BLM 組織内濃度並びに BLM 投与の効果について

BLM は梅沢²³⁾²⁴⁾により発見され、市川²⁵⁾²⁶⁾らにより臨床的にその効果が確かめられ、特に扁平上皮癌に効果を示す所から食道癌にも使用され、その有効性が

確認されている³⁹⁾⁴⁰⁾。

BLM の腫瘍に対する効果については実験的にも確かめられているが⁴⁵⁾⁴⁶⁾、転移リンパ節に対する効果に関しては報告が少ない。

市川²⁶⁾らによると、BLM の転移リンパ節に対する効果は腫瘍効果より劣るとしたが、他方天野³³⁾による食道癌における検討では、腫瘍におけると同程度の効果が転移リンパ節に対しても認められ得るといふ。

本実験では家兎に VX2 癌を移植した後 BLM 投与を行ったが、食道腫瘍における同等の組織学的効果を転移リンパ節にも認め、又 BLM 濃度測定において、食道粘膜とリンパ節の濃度がほぼ同じであることを認め、BLM が、転移リンパ節に対しても、腫瘍と同じ程度に有効であることを確かめ得た。又同時に BLM がリンパ節転移形成を抑制することをも確かめ得た。

食道癌のリンパ節転移が、その解剖学的特殊性により非常に広汎に及び、手術療法、放射線療法などの局所療法の限界が考えられる時、全身療法としての BLM 投与がリンパ節転移を抑制し、転移リンパ節に対して腫瘍と同じ程度に有効な組織学的効果を挙げ得ることは、今後の食道癌治療に際しての有用な手段になり得るものと考えられる。

Ⅶ 結 語

VX2 癌を家兎の食道に移植することによって、食道癌のモデル実験を行い、その際の食道癌のリンパ節転移形式、照射並びに BLM 投与の効果につき総合的に検討し、下記のような成績を得た。

1. 頸部食道癌のリンパ節転移は、頸部リンパ節から気管周囲リンパ節へと及ぶ。
2. 上胸部食道癌のリンパ節転移は、気管周囲リンパ節から頸部リンパ節へと及ぶ。
3. 中胸部食道癌のリンパ節転移は、胸腔内リンパ節から腹腔内リンパ節へと及ぶ。
4. 腹部食道癌のリンパ節転移は、腹腔内リンパ節から胸腔内リンパ節へと及ぶ。
5. 所謂跳躍転移は非常に稀であったが、やはり食道癌では十分に配慮する必要がある。
6. 腹腔内リンパ節又は頸部リンパ節に転移を持つ胸部食道癌はかなりの進行癌と考えるべきで、臨床的にこのような症例に際しては、術中の胸腔内リンパ節廓清と化学療法との合併治療が望ましい。

7. Betatron 照射により、腫瘍の縮小、リンパ節転移の減少を認め、遠隔リンパ節転移も減少する。
8. 照射野内転移陽性リンパ節にも、照射腫瘍と同程度の有効性が認められた。
9. BLM 投与により腫瘍の縮小、リンパ節転移の減少を期待し得る。
10. BLM の投与は転移陽性リンパ節にも、腫瘍と同じ程度の組織学的効果を及ぼす。

稿を終るに臨み、VX 2 癌を患与賜った京都大学医学部微生物学教室伊藤洋平教授、並びに照射実験につき種々御助言を戴いた京都大学放射線医学教室阿部光幸講師に深甚なる謝意を表する。

なお本論文の要旨は第116回近畿外科学会(昭和49年12月、兵庫)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 立花孝史：胸部食道癌のリンパ節転移に関する臨床的並びに病理組織学的研究。日外会誌 72：891～903, 1971.
- 2) 渡辺寛：食道癌の臨床病理学的研究。日胸外会誌 14：197～212, 1966.
- 3) 藤巻雅夫：食道癌の病理と手術適応—そのリンパ節転移を中心として—。外科 35：472～479, 1973.
- 4) 井手博子，ほか：胸部食道癌のリンパ節転移。手術 28：1355～1364, 1974.
- 5) 末生徹：食道癌剔出標本の臨床病理学的研究。特に其の生存期間を左右する因子に就て。東北医誌 56：670～688, 1957.
- 6) J. H. Garlock et al.: The surgical treatment of carcinoma of the esophagus and cardia. Ann Surg 139: 19～34, 1954.
- 7) I. Zeidman et al.: Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. I. Effectiveness of the lymph node as a barrier to the passage of embolic tumor cells. Cancer Res 14: 403～405, 1954.
- 8) 菅野孝一：リンパ行性転移の成立に関する実験。福島医学雑誌 10：473～487, 1960.
- 9) J. Ludwig, et al.: Experimental tumor cell emboli in lymph nodes. Arch Path 84 304～311, 1967.
- 10) 森堅志：気管及び食道のリンパ管。日本気食会報 9：85～98, 1968.
- 11) Miyazaki H.: Die feinere Verteilung der Lymphgefäße in dem Oesophagus des Menschen. Fol Anat Jap 11：229～240, 1933.
- 12) 貴志周一郎：人食道、胃噴門部、区画性淋巴結節並に悪性腫瘍転移形成に就いての2・3の考察。日外宝12：862～877, 1935.
- 13) 津崎孝道：実験用動物解剖学。兎編，金原出版1972.
- 14) 小林誠一郎：胸部上中部食道癌術前照射射に関する研究。特に2000～3000r/10日～14日照射例に就いて。日胸外会誌 12：625～677, 1964.
- 15) Clifton E. E. et al.: The treatment of carcinoma of the esophagus by radiation therapy and surgery, Case report. Surgery 33：748～753, 1953.
- 16) 中山恒明，ほか：食道癌の術前照射(特に適応拡大，2年生存率の諸問題)。日医放会誌 21：435～436, 1961.
- 17) Buschke F.: Surgical and radiological results in the treatment of esophageal carcinoma. Amer J Reontgen 71：9～24, 1954.
- 18) J. Nielsen et al.: Indikation für Bewegungsbestrahlung, Strahlentherapie 95：41～48, 1954.
- 19) 塚本憲甫：悪性腫瘍の放射線療法に関する経験。日医放会誌 17：435～465, 1957.
- 20) 寛 弘毅，ほか：胸部上中部食道癌の放射線治療。癌の臨床 11：677～685, 1965.
- 21) 呂 俊彦：術前照射を行った食道癌のリンパ節転移に関する臨床病理学的研究。日外会誌 71：835～847, 1970.
- 22) 保坂陽一：胸部食道癌に対する術前照射の臨床病理学的研究。日外会誌 68：510～526, 1967.
- 23) H. Umezawa et al.: New antibiotics, bleomycin A and B. J Antibiotics 19 210～215, 1966.
- 24) H. Umezawa et al.: Studies on bleomycin. Cancer 20：891～895, 1967.
- 25) 市川篤二：ブレオマイシン(BLM)の紹介。癌の臨床 14：295～296, 1968.
- 26) 市川篤二：新しい制癌剤ブレオマイシン—その扁平上皮癌に対する特効について—。日本医師会雑誌 61：487～497, 1969.
- 27) Torek F.: The first successful case of resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma. S G O 16：614～617, 1913.
- 28) 瀬尾貞信：食道外科。日外会誌 33(11)：1461～1505, 1933.
- 29) 大沢達：食道外科。日外会誌 34：1319～1590, 1933.
- 30) Rous P. et al.: The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papilloma (Shope). J exp Med, 62: 523～548, 1935.
- 31) 滝沢延次郎：病理学から見た癌の治療の問題。日本医事新報 1928：3～12, 1961.
- 32) 大星章一，ほか：癌放射線療法の問題。医学のあゆみ 61：618～625, 655～671, 1967.
- 33) 天野富薫：食道癌に対するブレオマイシンの効果—術前投与例の病理組織学的所見を中心とし

- て一. 日外会誌 72: 803~816, 1971.
- 34) 大久保滉: 体液中抗生物質濃度の測定—其意義と実際. 内科宝函 2: 906~912, 1955.
- 35) 若林衛夫: 食道噴門癌の臨床病理学的研究. 東北医誌 48: 116~125, 1953.
- 36) 金田 弘: 癌の放射線治療としての前照射について. 日本臨床 14: 1482~1492, 1956.
- 37) 後藤忠司: 食道癌術前照射に関する臨床的並びに病理組織学的研究. 日外会誌 67: 2094~2111, 1966.
- 38) 磯野可一, ほか: 予後からみた食道癌術前照射. 外科治療 30: 245~248, 1974.
- 39) 藤巻雅夫, ほか: 食道癌とプレオマイシン. 診断と治療 58: 167~176, 1970.
- 40) 岡本 堯, ほか: 食道癌に対するプレオマイシンの使用経験. 外科 30: 1647~1651, 1968.
- 41) Shiraha S.: Experimental studies on the lymphatics of the esophagus from the surgical point of view. Arch Jap Chir 38: 543~564, 1969.
- 42) 食道疾患研究会, 食道癌取扱い規約, 金原出版 1973.
- 43) 佐藤 博, ほか: 胸部食道癌のリンパ節転移に関する 2~3 の検討. 胸部外科 19: 682~686, 1966.
- 44) 赤倉一郎, ほか: 胸部食道癌の治療. 手術 24: 525~533, 1970.
- 45) Suzuki H. et al.: Mechanism of action of bleomycin, studies with the growing culture of bacterial and tumor cells. J Antibiotics 21: 379~386, 1968.
- 46) M. Takeuchi et al. Effects of bleomycin on mouse transplantable tumors. The J Antibiotics 21: 631~637, 1968.