

食道癌の跳躍リンパ節転移の成立機転と 所属リンパ節への制癌剤分布

山口大学医学部外科学教室第2講座（指導：石上浩一教授）

川 村 明

〔原稿受付：昭和60年2月20日〕

Mechanism of Jumping Metastasis of Esophageal Cancer and Distribution of Bleomycin in Regional Lymphnodes

AKIRA KAWAMURA

The 2nd Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. KOICHI ISHIGAMI)

In order to elucidate the jumping metastasis of esophageal cancer, the author made a clinical study on 173 cases with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus.

The author made also some experimental studies on rabbits which had been inoculated the suspension of VX2 cancer into esophageal submucosa. Furthermore the concentration of Bleomycin (BLM) in regional lymphnodes with or without metastasis were measured.

On clinical study, the patients were classified into the preoperative irradiation and the non-preoperative irradiation groups, and both groups were compared to each other on the mode of lymphnode metastasis.

On experimental study, VX2 cancer was inoculated into the lower two thirds of the thoracic esophagus (ImEi). Rabbits were sacrificed in the third and fifth weeks.

BLM solution were administered with the following methods;

- (1) One shot intravenous injection
- (2) Continuous intravenous injection
- (3) Local injection into the esophageal wall.

And then, the relation between BLM concentration in regional lymphnodes and degree of metastasis of VX2 cancer in lymphnodes was investigated.

The following results were obtained.

(1) Clinical study

Key words: Jumping metastasis, Esophageal cancer, Bleomycin, VX2 cancer, Concentration of anticancer agent in lymphnodes.

索引語：跳躍転移，食道癌，ブレオマイシン，VX2癌，リンパ節内制癌剤濃度。

Present address: The 2nd Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube 755, Japan.

① The non-preoperative irradiation group.

The non-preoperative irradiation group consisted of 143 cases and the rate of lymphnode metastasis was 68% (99 of 143). The rate of jumping metastasis was 22% (23 of 96) and high occurrence was observed in cancer of the lower esophagus: the upper thoracic esophagus (Iu); 11% (1 of 9), the middle thoracic esophagus (Im); 21% (15 of 73), the lower thoracic esophagus (Ei); 41% (7 of 17).

The rate of jumping metastasis to abdominal lymphnodes was 91% (21 of 23).

② The preoperative irradiation group.

The preoperative irradiation group consisted of 30 cases and the rate of lymphnode metastasis was 67% (20 of 30). The rate of jumping metastasis was 40% (8 of 20).

③ The rate of jumping metastasis in the preoperative irradiation group was higher than that in the non-preoperative group ($P < 0.05$).

(2) Experimental study

① The occurrence of lymphnode metastasis in the third week was rare and that in the fifth week was 95% (19 of 20).

The rate of jumping metastasis in the fifth week was 10% (2 of 20). One example had jumping metastasis to the right deep cervical lymphnode. The obstruction of afferent lymphatic duct of the right deep cervical lymphnode by cancer cell was observed, and its lymphnode metastasis was not occurred.

② One shot intravenous injection

In the fifth week, BLM concentration in regional lymphnode had no relation to the degree of lymphnode metastasis.

③ Continuous intravenous injection

In the third and fifth weeks the relation between BLM concentration and the degree of lymphnode metastasis was not observed. Judging from the distribution of BLM to the total thoracic lymphnodes without regard to metastasis, BLM concentration in thoracic lymphnodes was decreased as time went by ($P < 0.01$), and increased as medicated BLM concentration went higher ($P < 0.01$).

④ Local injection into the esophageal wall

In the fifth week, BLM concentration in total thoracic lymphnodes of the inoculated group was unequivocally lower than that of the normal group ($P < 0.01$).

And then among the inoculated groups, BLM concentration of metastatic lymphnodes was lower than that of no-metastatic lymphnodes ($P < 0.01$).

はじめに

食道癌手術の予後を左右する重要因子の1つとして、食道癌のリンパ節転移の問題がある。そして食道癌のリンパ節転移には跳躍転移の頻度が高いのが特徴とされている。術前放射線照射が食道癌の治療として重要視されているが、これにより、遠隔転移が惹起されや

すいといわれている^{10,12,26)}。又、リンパ管侵襲の著明な例に跳躍転移が多いという報告もある¹¹⁾。われわれの教室で切除しえた原発性胸部食道癌のリンパ節転移、とくに跳躍転移の実態を検索した。

そして、ヒト胸部食道癌の跳躍リンパ節転移を検討したところ、①胸部中・下部食道のリンパ流の特異性、②術前放射線照射による食道リンパ管網の荒廃・破壊

などが要因として考えられた。この実験においては、家兎の移植腫瘍である V X 2 癌を食道に移植し、これをモデルとして、食道癌の跳躍リンパ節転移の成立機転の解明を企てた。V X 2 移植食道癌は、中村²²⁾、斎藤ら²³⁾により、ヒトの食道癌のモデルとして利用するとされている。また、移植食道癌における所属リンパ節への Bleomycin (以下 BLM と略す) の分布を検討した。

A. 臨床編—胸部食道癌切除例のリンパ節転移、とくに跳躍転移の検索—

I. 検索対象および検索方法

昭和45年1月から昭和59年8月までの、山口大学第2外科学教室で切除した胸部食道癌173例を対象とした。組織学的に、これらはすべて扁平上皮癌であった。これらを術前放射線照射群(以下照射群と略す)と術前放射線非照射群(以下非照射群と略す)に分け、各々におけるリンパ節転移、とくに跳躍転移の実態を検討した。ここでいう跳躍転移とは、胸腔内、あるいは、1次および2次リンパ節に転移がなく、頸部あるいは腹部の遠隔リンパ節に転移を認めたものと定義する。また、癌腫の肉眼的、病理組織学的分類および所属リンパ節群の分類は、食道癌取扱い規約³²⁾によった。

II. 結 果

1. リンパ節転移について

ここでは、すべてリンパ節転移において、症例数に対する転移の割合である転移率で表わすこととする。表-1に示すように、胸部食道癌173例中非照射群は143例であり、リンパ節転移を認めたものは、そのうちの99例69%であった。照射群は30例あり、うち20例67%が転移陽性であった。胸部上部食道 Iu では非照射群で14例中9例64%、照射群で7例中6例86%であった。胸部中部食道 Im では、非照射群で100例中73例73%、照射群で19例中12例63%であった。胸部下部食道 Ei では非照射群で29例中17例59%、照射群で4例中2例50%であった。表-2に示すように、No. 105, 108, 110などの近傍リンパ節へ転移したものは、非照射群で76例中40例53%、No. 1, 2へは76例中31例41%、No. 7, 8, 9へは76例中17例22%であった。照射群ではそれぞれ20例中8例40%、20例中6例30%、20例中4例20%であった。照射により頸部へのリンパ節転移がやや増加していたが、照射群と非照射群との間ではほとんど差はみられなかった。

術前レ線の上の陰影欠損の長さと同リンパ節転移の関係を見ると、表-3に示すように、非照射群において陰影欠損の長さが10cm以上になると明らかに遠隔転移が増加した。

表-1 占居部位別リンパ節転移 (昭和45年～昭和59年)

	Iu	Im	Ei	Total
非照射群	9/14 (64)	73/100(73)	17/29 (59)	99/143 (69)
照射群	6/7 (86)	12/19 (63)	2/4 (50)	20/30 (67)

転移数/切除数 (転移率 %)

表-2 部位別リンパ節転移

	No. 105, 108, 110	No. 1, 2	No. 7, 8, 9	No. 101, 102			
照射群	跳躍転移	8/20(40)	4/8 (50)	6/20(30)	3/8 (38)	4/20(20)	2/8 (25)
	非跳躍転移						
非照射群	跳躍転移	31/76(41)	13/20(65)	17/76(22)	10/20(50)	7/96(7)	2/20(10)
	非跳躍転移						

リンパ節転移数/各症例数 (%)

表-3 非照射群, 術前レ線陰影欠損 (10 cm 以上) とリンパ節転移

n_0	5/47 (11)
$n_{1,2,3}$	15/53 (28)
n_4	7/15 (47)
10 cm 以上の症例数/各症例数 (%)	
$n_0 - n_{1,2,3}$	$\chi^2 = 3.8162 \quad p < 0.10$
$n_0 - n_4$	$\chi^2 = 7.2889 \quad p < 0.01$
$n_{1,2,3} - n_4$	$\chi^2 = 1.6016 \quad NS$

2. 跳躍転移について

表-4に示すように, 非照射群では跳躍転移が99例中23例23%にみられた。Iu では9例中1例11%, Im では73例中15例21%, Ei では17例中7例41%に跳躍転移がみられ, 占居部位が下部である程高頻度であった。一方, 照射群は20例あり, うち8例40%に跳躍転移がみられた。又, 表-5に示すように, Im において, 術前照射により, 跳躍転移が多く生じた ($p < 0.05$)。

次に腹部リンパ節に跳躍転移したものは, 表-6に示すように, Im において, 非照射群15例中14例93%であり, 照射群では6例中4例67%であった。胸部全体では, 非照射群23例中21例91%, 照射群8例中6例75%にみられた。頸部リンパ節に跳躍転移したものより圧倒的に多かった。No. 1, 2へ跳躍転移したものは, 表-2に示すように, 非照射群で20例中13例65%, No. 7, 8, 9へは, 20例中10例50%, No. 101, 102へは, 20例中2例10%であり, No. 1, 2の噴門部リンパ節への転移が多くみられた。照射群でも, 同様の傾向であり, 噴門部リンパ節へは8例中4例50%, No. 7, 8, 9へは, 8例中3例38%, No. 101, 102へは8例中2例25%であった。

胸部全体として非照射群の跳躍転移と外膜浸潤の関係を検討してみると, 表-7に示すように, a_0 (外膜に達しない) であれば, 跳躍転移は多い傾向にあった ($p < 0.10$)。

B. 実験編: VX2癌における跳躍リンパ節転移と所属リンパ節内 Bleomycin 濃度について

I. 移植食道癌のリンパ節転移形式について

1. 実験方法

1) 試験ならびに移植腫瘍

試験としては, 雄の白色家兎 (体重 2.5~3.0 kg) を使用し, 移植腫瘍としては VX2 癌²⁷⁾を使用した。家兎 VX2 癌は Shope's Papilloma から発生したといわれる未分化傾向の強い扁平上皮癌であり, リンパ行性転移傾向の強いものとされている。この VX2 癌を船橋農場から購入した。

2) 移植方法

家兎の大腿筋肉内に移植発育させた VX2 癌より, 約 5×10^6 個/ml の腫瘍細胞浮遊液を作成した。この腫瘍細胞浮遊液の 0.2 ml を気管支ファイバー (OLYMPUS BF-1 T 10) を用いて, 家兎の門歯列から肛門側17 cm の胸部中・下部食道粘膜下層内に, 無麻酔下にて注入した。穿刺針は静脈穿刺針 (TOP 20 G) に 27 G の注射針をとりつけたものを使用した。食道粘膜下層内への注入は粘膜の膨隆することにより確認した。

3) 追跡期間

移植後3週, および5週の時点で, リンパ節転移形式を検討した。

2. 実験成績

1) リンパ節内転移形式について

表-8に示すように, 移植後3週では5羽中1羽20%にリンパ節転移を認めただけであり, 5週では20羽中19羽95%にリンパ節転移がみられた。この25羽のリンパ節転移部位, 転移リンパ節番号, 腫瘍の型, 外膜への浸潤度を検索した。なお, リンパ節番号, 外膜への浸潤度は食道癌取扱い規約³²⁾に準じて表示することと

表-4 跳 躍 転 移

	Iu	Im	Ei	Total
非照射群	1/9 (11)	15/73 (21)	7/17 (41)	23/99 (23)
照射群	1/6 (17)	6/12 (50)	1/2 (50)	8/20 (40)

跳躍転移数/リンパ節転移数 (%)

表-5 Im における跳躍転移と術前放射線照射

照射群	6/12 (50)
非照射群	13/68 (19)
跳躍転移数/Im の症例数 (%)	
$\chi^2=4.7317$	$p<0.05$

した。

表-9に示すように、リンパ節転移は胸部上部が25羽中19羽76%と最も多く、次いで胸部中・下部、頸部が25羽中11羽44%と同じであり、腹部が25羽中3羽12%と少なかった。転移リンパ節番号別では、表-10に示すように、No. 105 が25羽中15羽66%と最多であり、No. 106 が25羽中12羽48%と次いで多かった。No. 102へは、25羽中9羽36%であり、No. 1, 2, No. 7, 8, 9への転移率より多かった。腫瘍型は Borrmann II type が25羽中14羽56%と多かった(表-11)。外膜浸潤は a_0 と a_2 が25羽中8羽32%と多かった(表-12)。

2) 跳躍転移について

跳躍転移は、移植後3週ではみられず、5週経過した20羽中2羽10%にみられた(表-13)。ウサギ番号 No. 36 は胸部リンパ節に転移がなく、No. 102. Rt に跳躍転移したものであり、近傍リンパ節である No. 105 の輸入リンパ管が癌細胞により閉塞され、かつ、転移が形成されていない像を観察した(図-1)。ウサギ番号 No. 24 は、No. 1 に跳躍転移したものであるが、前者のように、近傍リンパ節の輸入リンパ管が癌細胞により閉塞している像は観察できなかった。

3) 小括

白色家兎の食道中・下部に VX 2 癌を移植し、3週と5週後に剖検し、下記の成績をえた。

① 3週ではほとんどリンパ節転移は起こさず、5週では20羽中19羽95%にリンパ節転移を起こした。

② 跳躍リンパ節転移は、移植後3週ではみられず、5週経過した20羽中2羽10%に認めた。そのうちの1

例において、近傍リンパ節の輸入リンパ管が癌細胞により閉塞し、かつ転移を形成していない像を観察した。

II. 移植食道癌の所属リンパ節への BLM の分布について

1. 実験方法

1) 試験、測定組織と BLM 濃度測定方法

I の1の1), 2)と同様に、雄の白色家兎と VX 2 癌を使用し、移植食道癌を作成した。移植後3週または5週経た家兎に BLM を3種類の方法で投与し、一定時間経過したのち脱血、屠殺して、直ちにリンパ節を摘出した。摘出リンパ節は、節門を通る長軸方向にて、2分割し、一方は、ヘマトキシリン・エオジン染色によりリンパ節への転移面積を調べ、転移なし、転移面積10%以下、10~90%、90%以上の4群に分けた。分割した他方から、BLM 濃度を PCI 219 (枯草菌)による Bioassay 法である帯培養法(大久保)²⁹⁾によって測定した。培地は Müller-Hinton 培地、最小阻止濃度は 0.08 mcg/ml であった。

2) BLM の種類と投与方法

BLM として、Lot No. 5800 AC 01 (力価 15.6 mg), Lot No. 5800 AC 05 (力価 5.2 mg), Lot No. 4900 AC 11 (力価 30.2 mg) を使用した。投与方法としては、次の3種類で行った。

① 静脈内 one shot 注入法

3 mg/kg を外耳静脈より one shot 注入して、30分後に脱血屠殺し、直ちにリンパ節を採取した。移植後5週の家兎を使用した。

② 静脈内持続注入法

外耳静脈より、BLM をそれぞれ i) 0.05 mg/kg/分, ii) 0.1 mg/kg/分, iii) 0.2 mg/kg/分の持続注入を1時間施行したのち、脱血屠殺し直ちにリンパ節を採取した。移植後3週および5週の家兎を使用した。

③ 食道壁内注入法

無麻酔下に、気管支ファイバーを用いて BLM をそ

表-6 跳躍転移 (腹部リンパ節)

	Iu	Im	Ei	Total
非照射群	1/1 (100)	14/15 (93)	6/7 (86)	21/23 (91)
照射群	1/1 (100)	4/6 (67)	1/1 (100)	6/8 (75)

腹部リンパ節への跳躍転移陽性数/跳躍転移数 (%)

表-7 Iu・Im・Ei における非照射群の跳躍転移と外膜浸潤

a ₀	7/18 (39)
a ₁ ・a ₂ ・a ₃	15/76 (20)
跳躍転移数/各症例数 (%)	
x ² =2.977	p<0.10

表-8 リンパ節転移

3週	1/5 (20)
5週	19/20 (95)
リンパ節転移陽性数/各症例数 (%)	

表-9 部位別リンパ節転移

頸部	胸上部	胸中・下部	腹部
11/25 (44)	19/25 (76)	11/25 (44)	3/25 (12)
リンパ節転移陽性数/全症例数 (%)			

それぞれ, i) 1.5 mg/kg, ii) 3 mg/kg, iii) 6 mg/kg の3群に分けて, 移植食道癌の口側約 1 cm の食道壁内に注入した. 注入後30分にて, 脱血屠殺し, 直ちにリンパ節を採取した. 移植後5週の家兎を使用した.

2. 実験成績

BLM の Standard Curve を図-2に示した. この Standard Curve を各測定毎に作成し, 相関係数Rはおおむね0.990~0.999の範囲であった.

① 静脈内 one shot 注入法

雄の正常白色家兎の外耳静脈より BLM を 3 mg/kg one shot 投与したとき, BLM の中心静脈血中濃度は10~20分後に最高となり, あと徐々に下降した. 胸管リンパ内濃度は20~40分後に最高となり, あと徐々に下降した. BLM を 3 mg/kg の濃度で移植後5週の家兎5羽と正常家兎5羽の計10羽に行った. 正常家兎と移植家兎の間では差はみいだせなかった (表-14).

表-10 リンパ節番号別リンパ節転移

リンパ節番号	リンパ節転移陽性数/全症例数 (%)
102	9/25 (36)
104	4/25 (16)
105	15/25 (60)
106	12/25 (48)
前縦隔	8/25 (32)
108	8/25 (32)
1, 2	3/25 (12)
7, 8, 9	6/25 (24)

表-11 腫瘍の型

Borrmann I	9/25 (36)
Borrmann II	14/25 (56)
その他	2/25 (8)
各症例数/全症例数 (%)	

表-12 外膜浸潤

a ₀	8/25 (32)
a ₁	6/25 (24)
a ₂	8/25 (32)
a ₃	3/25 (12)
症例数/全症例数 (%)	

② 静脈内持続注入法

雄の正常白色家兎を用い, 0.1 mg/kg/分 の投与にて, BLM の中心静脈血中濃度は20分後で最高となり, 以後この濃度が維持された. 胸管リンパ内濃度は40分後に最高に達し, これが以後維持された. 移植後3週および5週において, V X 2 癌のリンパ節転移面積による, リンパ節内の BLM 濃度の変化はみられなかった. 転移面積に無関係に胸部リンパ節全体としてみると (表-15), リンパ節内濃度は, 時間の経過とともに

表-13 移植食道癌の跳躍リンパ節転移

ウサギ番号	跳躍リンパ節	外膜浸潤	型	大きさ (mm×mm)
No. 24	No. 1	a ₁	Borrmann I	36×15
No. 36	No. 102 Rt	a ₂	Borrmann II	9×8 (5×4)

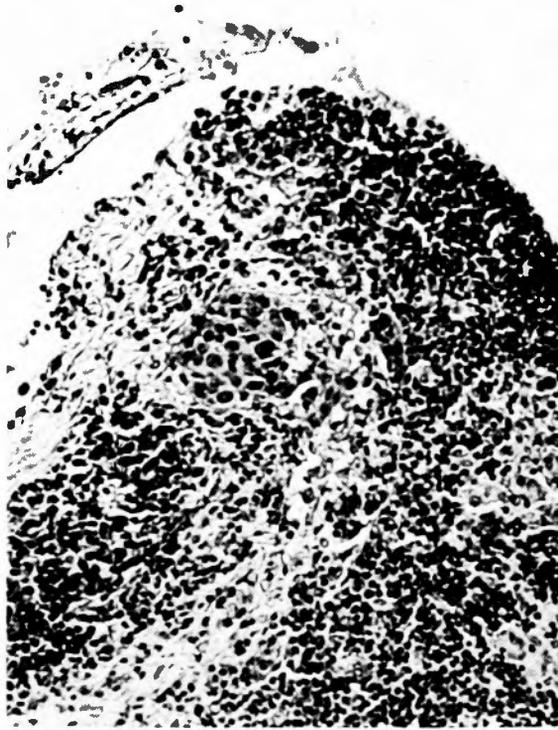


図-1 胸部上部傍食道リンパ節，輸入リンパ管の癌細胞による閉塞を認める

明らかに低下し ($p < 0.01$)，一方，また，投与 BLM 濃度の増加とともに明らかに増加した ($p < 0.01$)。

③ 食道壁内注入法

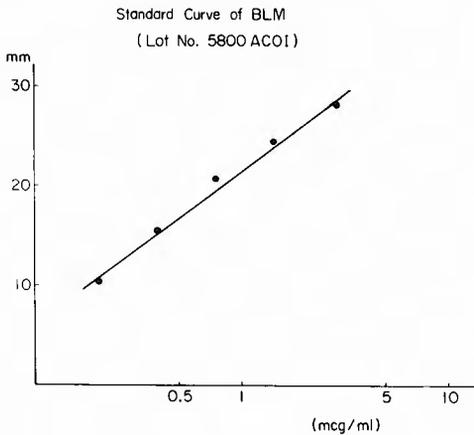


図-2 標準曲線

雄の正常白色家兎の胸部中部食道 1m の食道壁内へ BLM 3 mg/kg を局注したところ，中心静脈血中濃度は10～20分で最高に達し，その後次第に減少した。胸管リンパ内濃度は20～40分後に最高となり，その後次第に減少した。転移面積と無関係に胸部リンパ節全体としてみると(表-16)，リンパ節内濃度は，移植群の方が正常群に比して，明らかに低下していた ($p < 0.01$)。そして，移植群の中では，リンパ節転移が起ると(表-17)，明らかに BLM 濃度は低下した ($p < 0.01$)。しかし，転移面積が10%以下，10～90%，90%以上の

表-14 BLM 静脈内 one shot 注入法 (3 mg/kg)

正 常	移植転移陰性	移植転移陽性
0.57 ± 0.361, 10	0.44 ± 0.282, 7	0.36 ± 0.130, 8
value: mean ± SE, n. mcg/ml		

表-15 BLM 静脈内持続注入法

	投与量 (mcg/kg/min)		
	0.05	0.1	0.2
正 常	0.13±0.079, 3	0.50±0.068, 4	0.65±0.072, 4
3 週	0.14±0.061, 5	0.62±0.068, 4	0.47±0.065, 4 *
5 週	0.11±0.056, 6	0.20±0.048, 8	0.31±0.053, 8

value: mean±SE, n. mcg/ml

*: p<0.01

** : p<0.05

(分散分析による)

3群間では明らかな差はみられなかった。

低下した (p<0.01)。

3. 小 括

考 按

家兎に BLM を 3 種類の方法で投与し、所属リンパ節への BLM 分布について検討した。

食道癌のリンパ節転移は、食道リンパ系の解剖学的特異性と相まって、複雑となっている。特に跳躍リンパ節転移は食道癌の特徴となっているが、詳細な検討はあまりなされていなかった。森²⁰⁾、宮崎¹⁹⁾らによると、食道のリンパ流には 3 群の経路があるという。すなわち、1) 食道頸部からでるリンパ管は、左右の気管傍リンパ節、深頸リンパ節に注ぐ。2) 胸部からのリンパ管は、気管傍リンパ節、気管前リンパ節および後縦隔リンパ節に注ぐ。3) 食道腹部からのリンパ管は噴門リンパ節に注ぐ。ただし、食道胸部の上半部からのリンパ管は深頸リンパ管へ行くものもあり、同様に食道胸部下半部からのものは、下方に向かい噴門リンパ節

1) 静脈内 one shot 注入法においては、正常家兎と移植家兎の間で差はみられなかった。

2) 静脈内持続注入法においては、移植家兎の胸部リンパ節全体としてみると、移植後、3週、5週と時間が経るにつれて、リンパ節内 BLM 濃度は、明らかに低下し (p<0.01)、投与 BLM 濃度の増加とともに、明らかに増加した (p<0.01)。

3) 食道壁内注入法においては、胸部リンパ節全体としてみると、移植群の方が、正常群に比して、BLM 濃度が明らかに低下した (p<0.01)。そして、移植群の中で、リンパ節が転移陽性となれば、明らかに濃度は

表-16 BLM 食道壁内法入法

	投 与 量 (mg/kg)		
	1.5	3.0	6.0
正 常	1.03±0.626, 4	4.56±0.723, 3	8.13±0.703, 3
移 植	0.74±0.443, 8	1.41±0.453, 8	1.85±0.396, 10

value: mean±SE, n. mcg/ml

*: p<0.01

(分散分析による)

表-17 BLM 食道壁内注入法 (移植群内)

	投 与 量 (mg/kg)		
	1.5	3.0	6.0
転移陰性	1.44 ± 0.469, 2	3.58 ± 0.438, 2	4.49 ± 0.527, 2
転移陽性	0.50 ± 0.271, 6	0.69 ± 0.280, 6	1.91 ± 0.235, 8

value: mean ± SE, n. mcg/ml

*: p < 0.01

(分散分析による)

を経て乳糜槽に入るものもあるとしている。食道壁内では、粘膜の浅深2層の毛細リンパ管網の流れを受けて集合リンパ管が粘膜下を縦に長く走っている。また、貴志¹³⁾によれば、粘膜層におけるリンパの流れは一定せず、粘膜下層に至ってリンパの流れが一定し、粘膜下層をかなりの距離にわたり潜行したのち食道外に出るから、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達しようとしている。このようなリンパ管網の複雑性に加えて、Garlock³⁾のいう正常なリンパ路の腫瘍細胞による閉塞とそれによる逆行性リンパ路の形成も食道癌のリンパ節転移を複雑化せしめている。

食道癌のリンパ節転移の頻度はおおむね 50~80%³⁾ であるが、著者例では非照射群143例中99例69%、照射群30例中20例67%に転移がみとめられ、両群間に差はみられなかった。跳躍リンパ節転移は藤巻²⁾によれば、40%にみられるとし、三戸¹⁸⁾によると、非照射群の43%にみられたという。著者例では、非照射群99例中23例23%、照射群20例中8例40%にみられた。非照射群では Iu 9例中1例11%、Im 73例中15例21%、Ei 17例中7例41%と占居部位が下部である程高頻度であった。胸部中部食道 Im においては、非照射群73例中15例21%、照射群12例中6例50%にみられ、術前照射により、跳躍転移が増加していた (p < 0.05)。術前照射例では、局所よりも遠隔へのリンパ節転移率が高いといわれ、また跳躍転移が増加する傾向にあるという報告がある^{12,26)}が、著者例では、さらにこれを認める結果がえられた。一方、小林¹⁴⁾は、照射群と非照射群の間で差はなかったとしている。術前照射の効果として、①癌巣を崩壊させ癌細胞を弱体化せしめる、②リンパ管の線維化・荒廃により転移を防止すると鍋

谷²³⁾は指摘している。しかし、あくまで局所療法にとどまる照射療法によって、既に遠隔部への転移があったものが、近傍リンパ節のみ照射の効果があり、遠隔リンパ節のみ転移が残存したのか、又、局所のリンパ節転移が抑制されて、リンパ管網の荒廃により、遠隔部へとリンパ節転移が促進されるのか、などと疑問の余地は多い。そして、金田¹¹⁾、呂²⁶⁾らの指摘する手術時期が術前照射を行う期間だけおくれるということは重要であり、照射期間中に照射野外転移リンパ節が増悪することが十分考えられる。したがってこの間に化学療法を施行することが必要であると思われる。

跳躍転移を起こしたリンパ節の部位としては、腹部リンパ節が圧倒的に多く、胸部食道全体としてみれば、非照射群で23例中21例91%、照射群で8例中6例75%であった。No. 1, 2へは、非照射群では20例中13例65%、照射群で8例中4例50%であった。No. 7, 8, 9へは、非照射群で20例中10例50%と高頻度であった。このように、No. 1, 2, No. 7, 8, 9などの2群のリンパ節転移が陽性であることが跳躍転移の特徴であるといっても過言ではない。No. 1, 2へは、食道壁内・外の縦軸方向に長いリンパ管を経て転移が形成され、この部を経てさらに No. 7, 8, 9へ到達するものと思われる。秋山¹⁷⁾は、n₂では No. 1, 2への転移が、n₄では No. 9への転移が大部分を占めているとしているが、著者の検索成績も同様の結果となっている。

術前レ線像の陰影欠損が 10 cm 以上になると、明らかに遠隔リンパ節転移の頻度が高くなっているが、呂²⁶⁾もこのことを指摘し、6 cm 以上になるとこの傾向を認めている。又、a₀にて跳躍転移が多い傾向となっていることは、貴志¹³⁾のいうところの、粘膜下層のリンパ管を経て遠隔部に癌細胞が早期に到達しうるこ

とを示しているものと思われる。

跳躍転移は、そう問題とならず、転移しやすい部位を確認しておけばよいとする意見¹⁾もあるけれども、占居部位が下方になる程高頻度となる点や、a₀で多い傾向にある点、また術前放射線照射の関与も考えられる点などが今回の検討で明らかとなった。今後は、腹部リンパ節の郭清、とくに、No. 7, 8, 9 の郭清を徹底的に行うこと、および再発リンパ節への治療、とくに後縦隔リンパ節、頸部リンパ節などのそれが問題となると思われる。

臨床例においてリンパ節転移を系統的に検索するのは困難であり、家兎 VX 2 移植食道癌をヒト食道癌のモデルとして、そのリンパ節転移を検索した。この実験においては、胸部リンパ節に転移がなく、遠隔リンパ節に転移をきたす、いわゆる跳躍リンパ節転移を25羽中2羽に認めた。その中の1例において、胸部上部傍食道リンパ節の輸入リンパ管が癌細胞によって閉塞している像を観察した。里村³⁰⁾らがVX 2 癌を家兎の小腸粘膜に移植し、リンパ管造影によって、第1次リンパ節を skip し、さらに遠位のリンパ節に直接流入するリンパ管を観察している。VX 2 移植腫瘍は、原発巣から、まず第1次所属リンパ節に転移巣を作るが、第1次リンパ節の分布配列は必ずしも、同心円状ではなく、ヒト消化器癌のリンパ節転移に関し改めて、その経路を検討する必要性を認めている。渡辺³⁶⁾は原発性食道癌は上部に少なく、中部および下部に発生することが大部分であるとし、著者臨床例においても、胸部中・下部食道癌は、胸部食道癌の87.9%を占めていた。そこで、この実験において、胸部中・下部食道に移植したVX 2 癌を検討した結果、跳躍転移例において、その原因の一つとして、近傍リンパ節の輸入リンパ管の閉塞が強く示唆された。リンパ行性転移が形成されるには、癌細胞の原発巣からの遊離、癌細胞のリンパ管内移動、癌細胞のリンパ節への定着、癌細胞のリンパ節での増殖という過程が考えられるが^{29), 33)}、リンパ節の輸入リンパ管の癌細胞による閉塞は、上記の癌細胞のリンパ管内移動と癌細胞のリンパ節への定着の中間に位置するものと考えられる。井上⁹⁾も同様のVX 2 移植食道癌において跳躍転移を認めており、臨床例における跳躍転移の重要性を強調している。

跳躍転移したリンパ節の部位は、右深頸リンパ節と、右噴門リンパ節であった。まず、右深頸リンパ節の部位については、忽那¹⁵⁾のいう気管リンパ節と右深頸リンパ節のより緊密な流通関係の存在を裏付けていると思

われる。一方、山崎³⁷⁾、西²⁴⁾らは Rapid Sequence Lymphoscintigraphy (RSL) などの所見から左側頸部のリンパ節の郭清を強調している。また、山崎³⁸⁾によれば、リンパ管造影などから胸部食道癌跳躍転移における胸管の役割が重要だと主張していることも興味深い。

広範囲に、複雑にリンパ節転移をみる食道癌症例においては、手術時に、広範囲なリンパ節郭清が望まれるが、開胸反対側のリンパ節や頸部リンパ節の郭清は十分とはいえない。その結果、食道癌術後における照射療法および補助化学療法の開発が強調され、多くの施設でこれらが行われている。また、食道癌術後におけるリンパ節転移への対策として、BLM-emulsion の後縦隔注入法⁴⁸⁾ などいろいろの方法が開発され効果をあげている。教室柴田³⁵⁾は所属リンパ節内濃度および肺内濃度を考慮して、BLM の投与方法としては、局注、静注、選択的動注の3者の中で、食道壁内注入の際に最も所属リンパ節内濃度が高く、肺内濃度が低値を示していたとし、肺合併症を予防する点から局注投与が有利であると述べた。又、教室村上²¹⁾は、胸管内へ順行性または逆行性にBLMを注入し食道所属リンパ節には多量のBLMが移入したが、肺内濃度は極めて微量であった点から、食道癌術後の補助化学療法として有用であると述べている。しかし、実際に食道癌が発生した状況では、所属リンパ節の転移が陽性となれば、BLM はどの程度の分布を示すのかは問題の多いところである。そこで、リンパ節転移を起こしやすいが、その反面BLMの組織親和性が少ないといわれる家兎VX 2 食道癌を選択し、リンパ節転移の程度とそのリンパ節へのBLM分布を検討した。

静脈内 one shot 注入法にては、井上⁹⁾と同様で正常家兎と移植家兎の間では差はみられなかった。又、移植家兎の中でリンパ節転移陽性と陰性の間でも差はなかった。静脈内持続注入法においては、リンパ節転移面積の変化によって、リンパ節内BLM濃度の変化はみられなかったが、胸部リンパ節全体としてみると、リンパ節内濃度は、時間の経過とともに明らかに低下し ($p < 0.01$)、投与BLM濃度の増加とともに、明らかに増加した ($p < 0.01$)。BLMを3kg/kgの割合で、静脈内に one shot で注入したものと、食道壁内に直接注入したものとを比較すると、正常家兎のリンパ節内分布においては、one shot 静注で、 0.57 ± 0.361 mcg/ml に対して、壁内注入で 4.56 ± 0.723 mcg/ml となり、壁内注入の方が高かった。また、移植家兎の

転移陰性リンパ節内 BLM 分布は, one shot 静注で, 0.44 ± 0.282 mcg/ml に対して, 壁内注入で, 3.58 ± 0.438 mcg/ml であり, 壁内注入の方が高かった. 転移陽性リンパ節においては, one shot 静注で, 0.36 ± 0.130 mcg/ml に対して, 壁内注入では, 0.69 ± 0.280 mcg/ml であり, いずれにおいても壁内注入の方が高く, 転移陽性リンパ節においても高い濃度の分布を示した. そして, 食道壁内注入において, 胸部リンパ節全体としてみると, 移植群は, 正常群に比して, 明らかに BLM 分布は低くなった ($p < 0.01$). また, 移植群の中で, リンパ節転移が陽性になると, BLM 濃度は低下した ($p < 0.05$).

BLM は, ヒト扁平上皮食道癌には親和性が高いけれども, 家兎 VX 2 癌に対しては親和性が低く, このままヒト扁平上皮食道癌にあてはまらないと考えられるが, BLM を食道壁内に注入することにより, BLM がリンパ流によってリンパ節に分布する際, リンパ節転移陽性によって, BLM のリンパ節分布量が減じていた. この結果は, 今後の補助化学療法を論じる際に参考になるものと思われる.

ま と め

1. 胸部食道癌173例中非照射群は143例であり, うち99例69%にリンパ節転移を認めた.
2. 非照射群では, 跳躍転移は99例中23例23%に認められた. Iu では9例中1例11%, Im では73例中15例21%, Ei では17例中7例41%に跳躍転移を認め, 占居部位が下部である程高頻度であった. 腹部リンパ節へ跳躍転移したものは23例中21例91%にみられた.
3. 照射群は30例あり, うち20例67%にリンパ節転移がみられ, 8例40%に跳躍転移がみられた. Im において, 術前照射により跳躍転移が多く生じた ($p < 0.05$).
4. 跳躍転移の成立機転として, 1)胸部中・下部食道のリンパ流の特異性, 2)術前放射線照射による食道リンパ管網の荒廃と破壊, 3)近傍リンパ節の輸入リンパ管の癌細胞による閉塞が要因として考えられた.
5. 家兎 VX 2 移植食道癌の胸部リンパ節内 BLM 濃度は, 1)静脈内持続注入法においては, 転移割合に無関係であり, また時間の経過とともに低下し, 投与 BLM 濃度の増加とともに増加した. 2)食道壁内注入法において, 転移陽性になれば, 明らかに BLM 濃度は低下した. また, 投与 BLM 濃度の増加とともに, 転移陰性に比して低下した.

参 考 文 献

- 1) 秋山 洋, 檜山 護, 他: 食道癌のリンパ節転移および悪性度類型について. 外科 36: 1435-1445, 1974.
- 2) 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.
- 3) Garlock JH and Klein SH: The surgical treatment of carcinoma of the esophagus and cardia, analysis of 457 cases. Ann Surg 139: 19-34, 1954.
- 4) 橋本憲三: 食道癌の縦隔リンパ節転移に対する Emulsion 型制癌剤の持続的局所投与に関する研究—とくに腫大転移リンパ節への効果について. 久留米医誌 40: 1303-1317, 1977.
- 5) 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—. 日医師会誌 61: 487-497, 1969.
- 6) 井手博子, 遠藤光夫, 他: 手術所見および予後からみた食道 m-sm 癌の治療方針. 外科診療 22: 17-44, 1980.
- 7) 稲津一穂, 門松民夫, 他: 食道リンパ流に関する実験的検討. リンパ学 4: 125, 1981.
- 8) 猪口嘉三, 岩本元一: 食道癌の転移リンパ節に対するブレオマイシンの後縦隔経路投与—手術の Adjuvant Therapy として—. 胸部外科 29: 735-740, 1976.
- 9) 井上一正: 食道癌リンパ節転移についての実験的研究—家兎 VX 2 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—. 日外宝 46: 434-447, 1977.
- 10) 石上浩一, 柴田眼治, 他: 食道癌のリンパ行性転移と手術合併療法としての制癌剤療法. 臨床と研究 51: 170-179, 1974.
- 11) 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.
- 12) 川口正樹: 食道癌の臨床病理学的研究. 日胸外会誌 21: 575-586, 1973.
- 13) 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式に就いての2・3の考察. 日外宝 12: 862-877, 1935.
- 14) 小林誠一郎: 胸部上中部食道癌術前照射に関する研究, 特に2000~3000 r/10日~14日照射例に就いて. 日胸外会誌 12: 625-677, 1964.
- 15) 忽那将愛: リンパ本幹に関する解剖学的研究. 日医師会誌 57: 6-15, 1966.
- 16) McCort JJ: Radiographic identification of lymph node metastases from carcinoma of esophagus. Radiol 59: 694-711, 1952.
- 17) Miller C: Carcinoma of thoracic esophagus and cardia. Brit J Surg 49: 507-522, 1962.
- 18) 三戸康郎, 平塚隆三, 他: 胸部食道癌のリンパ節転移並びに廓清に対する一考察. 外科治療 43: 123-132, 1980.

- 19) Miyazaki H: Die feinere Verteilung der Lymphgefäße in dem Oesophagus des Menschen. *Fol Anat Jap* **11**: 229-240, 1933.
- 20) 森 堅志: 気管及び食道のリンパ管. *日気食会報* **9**: 85-98, 1968.
- 21) Murakami M: Studies on the postoperative local adjuvant chemotherapy for esophageal carcinoma, especially the infusion of Bleomycin into the thoracic duct. *Arch Jpn Chir* **48**: 3-20, 1979.
- 22) 中村輝久, 嶺 博之, 他: 移植癌による食道癌リンパ節転移の研究. *日胸外会誌* **26**: 656-662, 1977.
- 23) 鍋谷欣市: 食道癌の術前, 術後照射. *外科治療* **12**: 1195-1202, 1970.
- 24) 西 満正, 愛甲 孝: 消化管のリンパ流と癌の転要: *リンパ学* **7**: 1-11, 1984.
- 25) 大久保況, 岡本緩子: 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.
- 26) 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.
- 27) Rous P, Kidd G, et al: Experiments on the cancer of the rabbit carcinoma derived from virus-induced papillomas. Loss by the VX 2 carcinoma of the power to immunize host against the papilloma virus. *J Exptl Med* **96**: 159-174, 1952.
- 28) 斎藤信雄: 食道癌の実験的研究. 第1編 家兎 VX 2 癌による食道癌モデルの作成とその観察. *日外宝* **53**: 157-170, 1984.
- 29) Sato H: Experimental studies on the mechanism of metastasis formation. *Acta Path Jpn* **9**: 685-706, 1959.
- 30) 里村紀作, 谷川允彦: リンパ管観察法. *リンパ学* **5**: 1-6, 1982.
- 31) Shibata G: Studies on supplementary chemotherapy combined with surgical treatment of carcinoma of the esophagus. *Arch Jap Chir* **44**: 169-198, 1976.
- 32) 食道疾患研究会編: 臨床・病理食道癌取扱い規約, 第5版, 1976, 金原出版株式会社.
- 33) 高橋俊雄: リンパ行性転移形成の機序とその対策. *癌の臨床* **20**: 739-745, 1974.
- 34) Umezawa H, Sohara Y, et al: New antibiotics, bleomycin A and B. *J Antibiotics* **19**: 210-215, 1966.
- 35) Umezawa H, Ishizuka M, et al: Studies on bleomycin. *Cancer* **20**: 891-895, 1967.
- 36) 渡辺寛: 食道癌の臨床病理学的研究. *日胸外会誌* **14**: 197-212, 1966.
- 37) 山崎繁, 船越千郷, 他: 食道のリンパ流—Rapid Sequence Lymphoscintigraphy (RSL) による検討—. *リンパ学* **6**: 67-71, 1983.
- 38) 山崎繁, 吉野邦英, 他: 胸部食道癌跳躍転移における胸管の役割: *リンパ学* **7**: 77-80, 1984.