

宿題報告

食道癌治療に関するわれわれの研究

山口大学第2外科

石 上 浩 一

STUDIES ON TREATMENT OF CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS

Koichi ISHIGAMI, M.D., F.C.C.P.

The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

食道癌治療に当っては、術後2大合併症である縫合不全および肺合併症への対策を行って手術直接死亡率を低下せしめ、かつ術後後遺症の予防に努めるとともに、制癌剤療法を手術に併用して術後遠隔成績を向上せしめることが必要である。われわれがこのような観点から現在までに行ってきた、胸部上・中部食道癌切除後胸壁前食道胃吻合部縫合不全および食道癌術後肺合併症への対策、食道再建用胃管の遠隔時機能障害の対策としての迷走神経胃管壁内埋込み胸腔内食道胃吻合術、有茎結腸管による食道再建後に発生する逆流性結腸炎の予防、手術補助制癌剤療法の検討と開発、さらに食道癌患者の免疫応答と病巣の細胞動態などに関する研究成果を一括発表した。

索引用語: 胸壁前食道胃吻合部縫合不全, 食道癌術後肺合併症, 迷走神経胃管壁内埋込み胸腔内食道胃吻合術, 術後逆流性結腸炎, 食道癌手術補助制癌剤療法

I. はじめに

1969年11月に山口大学第2外科に着任し、翌年2月12日に初めて Ei 食道癌手術を経験して以来、教室の食道疾患入院症例は479例、食道癌症例は329例 (Ce 33, Iu 18, Im 140, Ei 39, Ea 6, EC または CE 93) に達した。教室では食道癌に対する手術術式としては、Ce の病変に対しては頸部食道および喉頭全摘・有茎結腸管による胸壁前食道再建術、Iu, Im, Ei の病変に対しては右開胸開腹・胸部食道亜全摘・胸壁前食道胃吻合術、Ea, EC, CE の病変に対しては左開胸開腹・下部食道噴門切除・左胸腔内食道胃吻合術をもっとも多く行ってきた。

II. 胸壁前食道胃吻合術の縫合不全への対策に関する研究¹⁾

胸部上・中部食道癌に対して胸部食道亜全摘後、Kirschner・中山式胃管によって一期的胸壁前食道胃吻合術を施行すると、症例の46.6~91%に縫合不全をきたすのであり、胸骨後、胸腔内および腹腔内吻合に比べると著しく高率である。イヌを用いて Kirschner・中山式胃管

を作成し、水素ガスクリアランス式組織血流計を用いて胃管粘膜・粘膜下層の血流量を、また超音波血流計を用いて右胃大網動脈の血流量を測定してみると、胃管先端部粘膜・粘膜下層では49.8%、右胃大網動脈では36.1%の減少がみられた²⁾³⁾ (図1)。しかも³²P 標識赤血球を用いた測定において、正常部の70%以下の血流量を示した胃管先端部では低酸素症によって胃壁の組織自解酵素カテプシンが賦活されて、壊死を発生することが組織化学的に確認された⁴⁾。これに反して食道では正常部の20%以下の血流量を示した部位でも壊死を発生しなかったのであり、これは食道ではカテプシン含有量や酸素消費量が著しく少ないためであると理解される⁵⁾⁶⁾。Kirschner・中山式胃管を作成すると両側迷走神経が切離されるが、胃管の栄養動脈である右胃動脈や右胃大網動脈に沿う交感神経線維は残存するため、胃管の血管運動神経の緊張異常をきたし、胃管の血流量が減少する。³²P 標識赤血球を用いた実験によると、胃管先端部の血流量は両側迷走切のみによって26.4%も減少し、左胃血管系切離や食道胃連続性離断よりも著明な減少をきたした⁷⁾

図1 水素ガスクリアランス式組織血流計による Kirschner・中山式胃管粘膜・粘膜下層血流量の測定

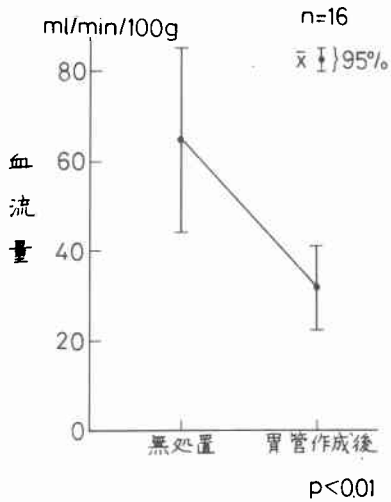


表1 Kirschner・中山式胃管作成時における胃管先端部相当部位の血流量に及ぼす各手術操作の影響 (^{32}P 標識赤血球使用)

番号	手術操作	血流減少率
1	無操作	0%
2	両側迷走神経切離	26.4%
3	両側迷走神経切離 左胃血管系切離	21.3%
4	両側迷走神経切離 左胃血管系切離 胃連続性離断	10.0%
5	両側迷走神経切離 左胃血管系切離 胃連続性離断 肝胃間膜・胃結腸間膜切離	18.0%

両側迷走神経切離の影響が最も著明

(表1). イヌ胃管について, Falck-Hillarp 法によって右胃大網動脈のカテコールアミン染色を行ってみると, 動脈中膜外側および外膜のなかを走っているアドレナリン作動神経による蛍光が著しく増加していた²⁾. 瞬間凍結墨汁法 (DMW 法) によって胃壁の微小循環動態を観察してみると, 胃管では正常胃に比して粘膜への墨汁注入不良, 血流遅滞, sludging などが認められた²⁾. さらに迷切後に大腿動脈血と胃還流静脈血の酸素分圧較差を測定してみると, 47.7mmHg から37.4mmHg へと減少したのであり, 両側迷切による血流量の減少に加えて, 胃粘膜下層における A-V shunt の開大が胃管先端部粘膜

表2 胸壁前食道胃吻合術の際の吻合部縫合不全への対策

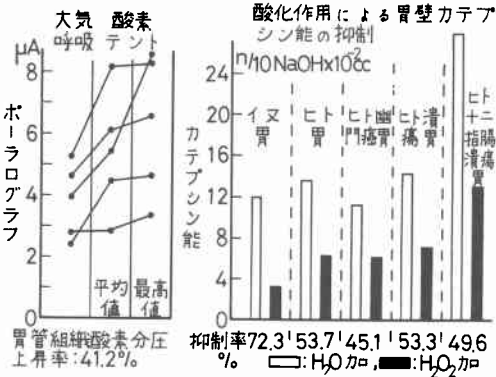
- 1) 左鎖骨内側2/3前面, 胸骨剣状突起および胃管腹壁貫通部腹壁の切除
- 2) 大弯側2/3形成胃管の作成
- 3) 胃管と共に挙上した脾静脈と左内頸静脈との吻合
- 4) 血管縫合糸を用いた食道胃逐層縫合
- 5) 胃管先端部前壁の胸鎖乳突筋への縫着・固定
- 6) レスピレーターおよび酸素テントによる酸素療法
- 7) チトクロームC・ニコチン酸アマイド・FADの投与
- 8) 胸壁前挙上胃管内容の吸引・除去

層の血行障害を増強せしめることが明らかとなった²⁾. 次いで胃管を胸壁前に挙上すると, 栄養血管の圧迫によって胃管先端部に連絡する脾静脈の内圧は176.1mm H₂O から212.4mm H₂O に上昇し, この部の壊筋量には術後6日間以上持続する浮腫が出現した.

われわれが現在胸壁前食道胃吻合術の縫合不全に対して行っている対策は表2に示すとおりである. まず胃管への圧迫を除くために, 左鎖骨内側2/3の前面, 胸骨剣状突起, 胃管貫通部腹壁を切除する. 胃管作成の際には, 脾動・静脈と左胃大網動・静脈や短胃動・静脈との連続性を保存し, また壁内血管網の交通を温存するように, 内山式弯曲 Petz 金属縫合器を用いて, 大弯側2/3を残した形成胃管(丸山)を作成している. この操作によって逆行性リンパ節転移を除去した長い胃管を作成できるばかりでなく, 右胃大網動脈の栄養領域が小となって, 胃管先端部の血行が良好となる. その理論的裏付けとして, われわれは単位空腸動静脈によって栄養される空腸管先端部の血流量が, 空腸分節の一部切除で増加することを実証した³⁾. 次に胃管とともに胸壁前に挙上した脾静脈を井口式血管吻合器を用いて左内頸静脈に端々吻合する. 左内頸静脈に吻合するのは, Poiseuille の法則からも理解されるように, 太い静脈に吻合すると, 静脈吻合部における圧勾配が大となって, 血栓形成の危険が少なくなるからである. 電磁流量計による測定では, 静脈吻合の追加は動脈吻合部をとる流入動脈血流量を増加せしめた³⁾. また胃管先端部の組織酸素分圧の測定によると, 静脈吻合のみの追加では血行改善効果は劣っていたが, 流量毎分12lの酸素テント内に収容すると, 酸素分圧値は76%も上昇し, 動・静脈吻合をともに施行し, 酸素療法を行わない場合よりも著明な効果がえられた³⁾.

またわれわれは食道胃吻合の前壁縫合は血管縫合糸を

図2 胃管組織酸素分圧および胃壁カテプシン能に及ぼす酸素療法の影響



用いた逐層2列縫合で行い、胃管先端部前壁を左胸鎖乳突筋胸部および鎖骨部に縫着し、前壁吻合部に及ぶ緊張を除き、この部を胃管漿膜でおおっている。次いで術直後に下気管切開創からカフ付き気管チューブを挿入し、48時間40%酸素混入の bird respirator で呼吸を管理し、その後7日間流量毎分15l の酸素テント内に収容している。胃管先端部の組織酸素分圧値は酸素テント内収容中には室内空気による自発呼吸中に比して約40%も上昇し、また酸化作用は胃壁カテプシン能を著明に抑制したのである¹⁾(図2)。食道癌患者の術翌日の Pao₂ 値をみると、室内空気による自発呼吸中には77mmHg、酸素テント内収容中には102mmHg、bird respirator 使用中には252mmHg の平均値を示した。一方イヌではレスピレーター使用中には胃管先端部に追加された静脈吻合部頭側の内圧が著明に変動し、吻合部の早期血栓形成が軽減された¹⁰⁾。またわれわれはチトクロームCの投与が Roux 式空腸管の血行障害の影響を軽減し、さらに脱水素酵素や黄色酵素の補酵素であるニコチン酸アミドと FAD を併用した場合にはとくに効果が大きいことを実証したので、これらの薬剤を1.5mg/kg ずつ術後7日間投与している⁶⁾。一方われわれは胃管の血行障害を改善するために、胃管を支配する残存交感神経を遮断する方法について検討した。総肝動脈周囲交感神経切除を行っても血行は改善されなかったが、右胃動脈および右胃大網動脈の動脈周囲交感神経切除を行うと、胃管先端部の血行は著しく改善され、その効果は6日間以上持続した⁷⁾。とくに胸部食道亜全摘の開胸側である右側第5～第10胸部交感神経切除を行うと、胃管先端部粘膜・粘膜下層血流量は32.2%増加し(図3)、また右胃大網動脈

血流量は67.9%増加し、右胃大網動脈のカテコールアミン蛍光はほとんど消失し、胃壁微少循環障害はみられなくなり、しかも著明な全身血圧の低下は認められなかった²³⁾。今後この胸部交感神経切除術の臨床応用を重ねたいと考えている。

われわれの胸部上・中部食道癌症例における一期的胸壁前食道胃吻合術の成績をみると、静脈吻合の追加、酸素テントやレスピレーターの使用、前壁逐層縫合、胃管前壁の胸鎖乳突筋への縫着などによって成績は向上し、

図3 Kirschner・中山式胃管先端部粘膜・粘膜下層血流量に及ぼす右第5～第10胸部交感神経切除の影響

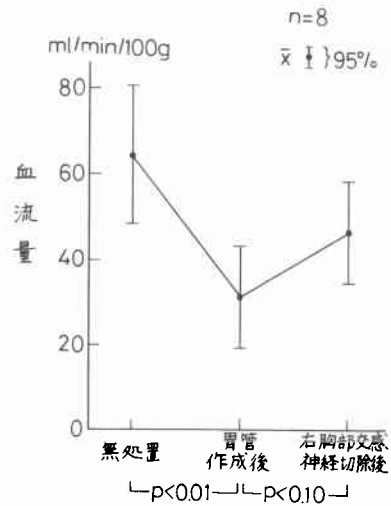


表3 Kirschner・中山式胃管による一期的胸壁前食道胃吻合術の成功率

酸素テントまたは細小血管吻合	症例総数	一期治癒		吻合成功		
		数	%	数	%	
なし	5	0	0	0	0	
酸素テント	23	6	26.1	17	73.9	
動・静脈吻合	1	0	0	0	0	
酸素テント・動脈吻合	1	0	0	1	100	
酸素テント・静脈吻合	レスピレーター(-)	19	10	52.6	18	94.7
	レスピレーター(+)	99	72	72.8	91	91.9
酸素テント・動・静脈吻合	レスピレーター(-)	10	6	60	10	100
	レスピレーター(+)	1	1	100	1	100
昭和51年以降						
静脈吻合・逐層縫合・減張固定テント・レスピレーター	58	42	72.4	53	91.4	

表4 食道癌術後合併症

合併症	山口大2外科		京都大2外科	
	1970.6~1976.8		1953~1963.2	
	例数	発生率	例数	発生率
肺合併症	32	23.7%	20	22.5%
肺水腫	3		6	
気管支肺炎	20		8	
無気肺	9		6	
吻合部縫合不全	27	20.0%	37	41.6%
縦隔炎	5		2	
膿胸	4		10	
腹膜炎	4		5	
吻合部哆開	2		5	
小さな漏れ	12		15	
胸膜腔合併症	13	9.6%	12	13.5%
気胸	1		5	
水血胸	10		4	
膿胸, 縫合不全なし	2		3	
心臓合併症	3	2.2%	4	4.5%
うっ血性心不全	3		3	
心房細動	0		1	
ショック, 乏尿	8	5.9%	2	2.2%
調査例数	135		89	

最近4年間では minor leakage を含めない一期治療率は72.4%, 吻合成功率は91.4%となっている(表3).

III. 食道癌術後肺合併症に関する研究¹¹⁾

山口大学第2外科における1970年6月から6年間に経

表5 食道癌術後肺合併症の予防・対策

- 1) 術前の禁煙, 喀痰排出の励行, 呼吸訓練
- 2) 術前のストマイなどの投与
- 3) 術中頻回の肺加圧・膨脹
- 4) 肺癒着の愛護的剥離
- 5) 術中・術後の気道分泌物吸引
- 6) 術直後気管切開
- 7) 術後24~48時間40%酸素混入 bird respirator による呼吸管理
- 8) 流量毎分15ℓの酸素テント内への7日間収容
- 9) 体位変換とネプライザーの使用
- 10) 過剰輸液の回避
- 11) 再建胃腸管内容の吸引・除去
- 12) 術後胸部X線写真と血液ガス所見の頻回検討

験した食道癌171例, 切除例135例における術後合併症としては肺合併症や縫合不全が多く, 肺合併症は32例, 23.7%に発生していた¹²⁾. この集計を著者が京都大学第2外科在任中に行った初期のころのそれと比較してみると, 縫合不全や循環不全は発生頻度, 致死率ともに著明に低下しているが, 手術適応およびリンパ節郭清範囲の拡大などに伴って, 肺合併症はなお高率に発生していた¹³⁾(表4). われわれは肺合併症の予防として表5に示すような点に留意してきた. このような適当な管理を行ったにもかかわらず術後肺合併症を発生し, 直死した7例を精査してみると, 主癌病巣が Iu, Im, とくに気管分岐部近くの前壁を中心に局在し, 深達度が a₂ ないし a₃ で, 全例に No. 105, 106, 107, 109などのリンパ節の郭清が行われており, 6例は FEV_{1.0}/m² が1,400ml 以下の肺機能障害例であった¹²⁾(表6). この検討成績から, 癌病巣摘出やリンパ節郭清の際の後肺神経叢を初

表6 食道癌術後肺合併症による直接死亡例の検討

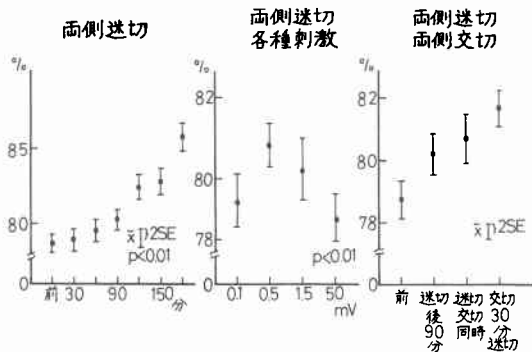
症例	年齢性	病巣部位	%VC (%)	%FEV _{1.0} (%)	型	VC/m ² (ml)	FEV _{1.0} /m ² (ml)	周在性	深達度	リンパ節転移	進行度	肺合併症
1	68男	Im Iu	79	79	拘束	2083	1386	全周	a ₂	107(+)	Ⅲ	無気肺
2	68男	Im Ei	98	77	正常	2099	1591	後壁	a ₂	107(-) 109(-)	Ⅲ	肺炎
3	65女	Im	101	54	閉塞	1996	1039	全周	a ₂	107(+)	Ⅲ	肺水腫
4	67女	Im	91	66	閉塞	1788	1179	全周	a ₂	105(+) 107(-)	Ⅲ	肺炎
5	67男	Im Ei	94	64	閉塞	2206	1379	前壁	a ₃	107(+)	Ⅳ	肺炎
6	53女	Iu Im	82	66	閉塞	1303	868	全周	a ₃	105(+)	Ⅳ	肺炎
7	65男	Im	111	71	正常	1807	1195	全周	a ₃	105(+)	Ⅳ	肺水腫

食道癌取扱い規約による

めとする迷走神経損傷や肺リンパ系破壊が食道癌術後肺合併症発生の要因であることが推定された。

モルモットに無麻酔下に両側頸部迷切を行うと、次第に吸気性努力呼吸を呈し、90分後より鼻腔や口腔より泡沫液を出し、3～4時間後に死亡した。反回神経麻痺の影響を除外するために、あらかじめ気管切開を施行しておく、吸気性努力呼吸は軽度となったが、2時間後より気管内挿入チューブより泡沫液が流出し、4～5時間後に死亡した。摘出肺の組織像をみると、迷切群では60分後より毛細管拡張、出血、好中球などの浸潤、肺胞壁肥厚、肺胞内漏出などを認めた¹⁴⁾¹⁵⁾。Eatonで摘出肺水分量を測定してみると、両側迷切90分後より増加し、150分後には急激に上昇し、無処置群の79.98%に比して、83.69%と増加した。一側を迷切し、他側を電気刺激すると、90分後には肺水分量は出力の上昇とともに増加した。両側交感神経切離後30分に両側迷切を行うと、肺水分量はとくに著明に増加した¹⁵⁾(図4)。迷切後、

図4 モルモットにおける両側頸部迷切と肺水分量(Eaton法)との関係



頸静脈より体重100g当たり1mlの10% FITC-dextranを注入し、15分後に肺を摘出し、蛍光組織学的に検索してみると、蛍光は無処置群では肺胞壁血管内に局限していたが、迷切群では60分後より肺胞壁や肺胞腔内に漏出する像が認められた¹⁵⁾。迷切後、頸静脈より体重100g当たり1mlの低分子dextranを注入し、15分後にAnthrone法でdextran量を測定してみると、肺胞壁や肺胞腔内へ漏出したdextran量は迷切群では90分後には無処置群の24.48mg/gに比して、69.56mg/gと有意に増加していた¹⁵⁾。両側迷切後Pao₂は30分後にはすでに86.28mmHgから44.28mmHgに低下したが、Paco₂は有意の上昇を示さなかった¹⁵⁾。この肺合併症の発生にはむしろ交感神経遮断剤が抑制効果を示した¹⁴⁾。

両側迷切後には肺静脈および肺毛細管はいずれも収縮するが、とくに肺静脈の収縮が強いため、肺毛細管圧が上昇する。われわれは食道癌術後肺合併症の発生には後肺神経叢を初めとする迷走神経損傷が1つの要因であり、それには迷切による肺毛細管透過性や肺胞内陰圧の亢進、肺毛細管圧の上昇、肺胞・気道内貯留液の排出不全などが関与していると考えている¹⁴⁾。これらの点を考慮して、われわれは最近気管分岐部近くの手術操作の際に、neurostain染色を応用して後肺神経叢や迷走神経細枝の不必要な損傷をさけているが、肺合併症の予防に良好な成績を得ている。

IV. 迷走神経胃管壁内埋込み胸腔内食道胃吻合術に関する研究

下部食道噴門切除や食道再建用Kirschner・中山式胃管作成の際には両側迷切が伴われ、胃管の遠隔時機能が障害される。イヌのKirschner・中山式胃管の迷走神経末梢側切離端に中枢側端を吻合すると、非吻合例ではHollanderインスリン試験は術後3年でも陰性であったのに反して、吻合例では術後3～4カ月には陽性例がみられるようになり、open-tipped methodによる測定によると、術後6カ月には吻合群では非吻合群に比して胃体内圧は高値を示し、幽門部内圧は低値を示した¹⁶⁾(図5)。吻合後10カ月のイヌではバリウム服用後2時間には胃内停滞を認めなかったのに反して、非吻合例では胃内バリウム排泄が遅延した¹⁶⁾。しかし胃管小弯上部にはしばしばリンパ節転移がみられ、またこの部の胸腔内挙上は制限されるため、この神経吻合術式の臨床応用は困難であった。

そこでわれわれは下部食道噴門切除の際に両側迷走神経幹をなるべく尾側から剝離し、胃管前壁筋層内に埋込む新術式を案出し¹⁷⁾¹⁸⁾、現在までにCEまたはEC41例、Ea Ei 7例、Im 1例、合計49例の臨床例にこの術式を施行した。症例ごとの埋込み総数は1本8例、2本33例、3本8例であった。次に迷走神経幹と食道神経叢との解剖学的関係をみると、大多数が単一の第1次神経幹がそれぞれ前および後神経叢を作り、再び1本または2本以上の第2次神経幹をつくるChamberlin and Winshipの分類の基本型あるいは中間型に分類され、さらに横隔膜の頭側6cmの範囲内では各神経幹が独立して走っているBradleyらの分類の第3群に分類されたのであり、いずれも埋込みの手術操作が容易な型に属していた¹⁹⁾(図6)。次に埋込みの手術手技を供覧すると、胸腔内食道胃吻合が完了してから、遊離された迷走神経

図5 Kirschner・中山式胃管への迷走神経吻合追加による胃管遠隔時分泌および運動機能の改善

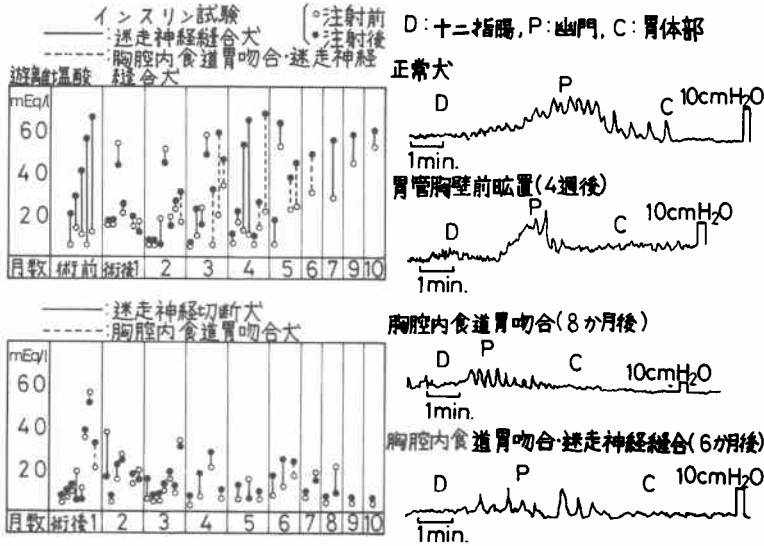
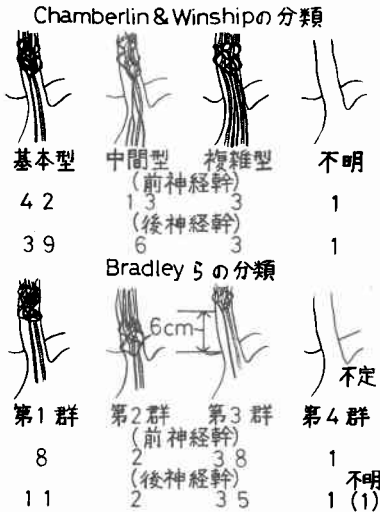


図6 迷走神経幹と食道神経叢との解剖学的関係



幹の先端に4号絹糸を連結し、埋込み予定部の神経線維に1, 2カ所横割を加え、彎曲をとった大きな角針に絹糸を接続して、胃管前壁筋層内を幽門側に向かって刺通し、これを途中で胃管壁外へ刺出し、刺出孔から再び刺入して、なるべく幽門側の胃管壁外へ刺出し、神経幹先端近くの神経外鞘を細い血管縫合糸で刺出孔の漿筋層に縫着したのち、神経幹最先端部を埋込み用絹糸とともに切除し、埋込みを完了する¹⁷⁾¹⁸⁾。

新術式を施行した臨床例では被検21例の33%に術後3~6ヵ月からHollanderインスリン試験陽性例がみられたのに対して、対照例は術後3年でも全例陰性に止まった。しかし症例15の成績にみられるように、術後100日ごろには神経線維の再生が少なかったためか、陽性例はすべてRoss and Kayの基準によるlate positiveの型式を示した。術後6ヵ月を経過すると、迷走神経線維の約90%は知覚線維であるためか、埋込み例では術後食欲が良好であり、^{99m}Tc-sulfur colloidを加えた試験食摂取後のscintiscanningにおける半減値から判定しても、胃管の運動機能は良好であり、逆流性食道炎の症状も発生せず、術後3ヵ月の¹³¹I-Trioleinによる脂肪の消化吸収試験では血中吸収率、糞便中排泄率ともに対照例に比べて大幅に改善されていた(図7)。次に迷走神経埋込み9ヵ月後のイヌにおける胃壁内神経再生状態をBodian鍍銀染色標本でみると、胃壁漿膜下に埋込まれた迷走神経線維束から伸びたsproutingが認められ、また胃壁筋層内の多少ノイローム気味となった神経線維断端から再生線維が伸びている所見が観察された¹⁹⁾。

V. 有茎結腸管による食道再建術後の逆流性結腸炎に関する研究²⁰⁾

われわれは過去11年間に143例の胸壁前食道再建術を施行したが、有茎結腸管を用いたものは42例である。使用した有茎結腸管の型式は順蠕動性結腸右半が8例、逆

図7 迷走神経胃管壁内埋込み胸腔内食道胃吻合術施行例の術後機能

○¹³¹I-Triolein 試験による脂肪消化吸收 (術後3ヵ月)

血中吸収率: 8.49±6.91% (4時間値)

糞便中排泄率: 3.86±9.92%

○^{99m}Tc-sulfur colloid 含有試験食を用いた scintiscanning による胃内容排泄速度

T_{1/2} 29±11分

Gastroscintigram

1分後



10分後



蠕動性結腸左半が5例, 横行結腸の大部分を含めた順蠕動性結腸左半が29例であり, それらの長さの平均はそれぞれ39.2cm, 44.0cm および41.7cm であった. 食道補填に有茎結腸管がすぐれているのは, 血行の良好な十分な長さの代用食道がえられるほかに, 結腸粘膜が酸ペプシン性消化に抵抗性が大きいと考えられている. しかしわれわれのイヌにおける実験成績によると, 消化管各部位精製粘膜蛋白質の酸ペプシン性消化に対する比抵抗性は食道1, 胃47.5, 小腸11.5, 大腸1.69の割合となり, 大腸のそれは食道に次いで著しく低値であった²¹⁾. われわれは咽頭頸部食道癌切除後に, 順蠕動性結腸左半による胸壁前食道再建術を受けた51歳女子において, 術後1年の剖検において, 胃幽門洞部における結腸胃吻合部よりやや口側に穿通性潰瘍を認めた.

そこでわれわれはまずイヌにおいて粘液分泌に密接に関係する結腸血流量を, 腹部全迷切前後に ³²P 標識赤血球を用いて測定した. 全迷切後結腸右半の血流量は著明に減少したが, 結腸左半のそれはほとんど変化せず, しかも結腸血流量は迷切後4~6週には正常値に戻っていた¹⁾. 次に酸ペプシン性消化に対する抵抗性を与える粘液の成分であるヘキソサミンの結腸粘膜内含有量を Boas 変法で測定した. 結腸ヘキソサミン含有量は全迷切後3週目には右結腸では41.6%, 左結腸では27.8%減少したが, 4週後にはいずれも術前値に戻った²²⁾. 次にイヌにおいて, 中結腸動静脈によって栄養される右結腸分節を他端を盲嚢として, 胃体部, 幽門洞部または幽門輪部に吻合し, イヌの一群には全迷切を行い, 他の群は非迷切群とした. 術後21日目から5日間体重毎 kg 2 mg

表7 イヌ移植結腸分節における逆流性結腸炎の発生頻度

	移植部位	例数	剖検所見*			潰瘍性病変(%)		炎症性病変(%)		
			(-)	1度	2度	3度				
非迷切	胃体部	5	3	1	1	0	1	20.0	2	40.0
	幽門洞部	8	0	2	3	3	6	75.0	8	100.0
	幽門輪	4	0	1	1	2	3	75.0	4	100.0
迷切	胃体部	5	3	0	0	2	2	40.0	2	40.0
	幽門洞部	4	2	0	1	1	2	50.0	2	50.0
順蠕動性		12	5	3	3	1	4	33.3	7	58.3
逆蠕動性		14	3	1	3	7	10	71.4	11	78.5

* 1度: 浮腫, 発赤, 2度: びらん, 3度: 潰瘍

の油性ヒスタミンを毎日筋注し、術後30日目に剖検した。逆流性結腸炎の発生率は迷切群では44.5%、非迷切群では76.9%であった。また迷切群では胃への吻合部の差異によって発生率は異なっていなかったが、非迷切群では幽門洞部に吻合したイスにおいて高率に発生した。一方順蠕動性吻合では58.3%の頻度で発生したのに対して、逆蠕動性吻合では78.5%という高率で発生した²²⁾(表7)。したがって臨床例においては、食道再建用有茎結腸管は高位胃体部前壁に順蠕動方向に吻合すべきであり、このことはとくに迷切を伴わない頸部食道癌手術や bypass 手術の際に留意すべきであると考えられる。

VI. 食道癌手術補助制癌剤療法に関する研究

食道リンパ系の特異性に基づいて、食道癌は飛び石状壁内転移や頸胸腹部にわたる広範なリンパ節転移をきたし、手術の根治性を妨げている。われわれが食道扁平上皮癌47例について検討した成績によると、リンパ節転移率は癌深達度別には mp 群の方が a₁ ないし a₃ 群よりむしろ高率であり、癌浸潤が粘膜下層に及ぶとリンパ節転移が多発することを示している²³⁾。また術前照射群では非照射群に比べて n₃, n₄ などのリンパ節転移がみかけの上から増加していた²³⁾。したがって食道癌手術の成績を向上するためには手術補助制癌剤療法を開発することが必要である。

Bleomycin (BLM) や Peplomycin (PEP) の制癌作用はそれらの濃度と作用時間に依存している。われわれはまず帯培養法(大久保)を用いて、イス、ラット、ヒトなどに BLM などを投与して、各種の体液や臓器内の制癌剤濃度を測定した。食道および所属リンパ節内の BLM 濃度は食道壁内局注、静注、左胃動脈上行枝内への動注の順に高く、一方肺内濃度は局注、選択的動注、静注の順に低くなっていた²⁴⁾(図8)。次にイスを用いて、BLM 1mg/kg 1回大量筋注群と1回0.33mg/kg、6時間毎3回分割筋注群に分けて、血中 BLM 濃度を測定したところ、分割投与群の方が低値を示した²⁵⁾。一方 BLM 投与2時間後の臓器内濃度は食道粘膜では両群ほぼ同じ値を示したが、肺では分割投与群の方が低値を示した²⁵⁾(表8)。次に BNUR を投与したラットに29週目より、大量衝撃投与群では BLM 1回 5mg/kg、週1回6週間筋注し、小量分割投与群では BLM 1回 1mg/kg、週5回6週間筋注し、両群を比較したところ、ポリープ発生数、腫瘤を含めた食道および胃の重量ともに小量分割投与群の方が低値を示した²⁵⁾。次に BLM の食道内残

図8 各種投与型式における食道および肺の BLM 濃度

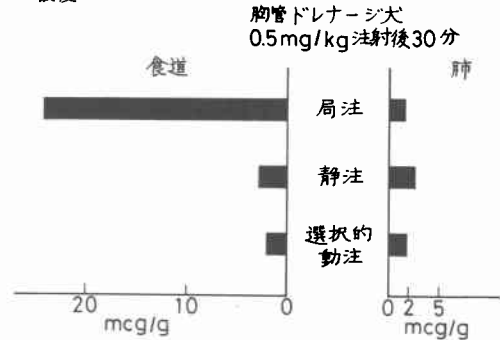


表8 BLM 投与2時間後の各種臓器内濃度

臓器	BLM 1mg/kg 1回大量投与群	BLM 0.33mg/kg 3回分割投与群
食道	6.2	6.0
肺	3.4	2.3
肝	2.4	1.9
胃	0	0

(p<0.01)

留時間を検討したところ、筋注では0.5, 1, 2mg/kg の各投与量において27時間後にも大体同一濃度が残留しており、また BLM 15mg を Ce に局注した際には7日後にも食道に BLM が残留していた²⁴⁾。次に食道癌臨床例に術前 BLM を7.5, 10, 15mg の各量で one shot で静注し、末梢血および摘出食道の BLM 濃度を測定した。術前照射群、非照射群ともに癌病巣部の方が正常食道部より高濃度で分布していたが、必ずしも投与量には平行していなかった。しかも両群を比較すると、非照射群に BLM の高値のものが多くみられた²⁴⁾(表9)。長期術前照射後の BLM 投与では脈管系の荒廃によって食道への薬剤分布は少ないため、BLM 投与は照射前か、照射中に行うのが合理的であると考えられる。

次に ³H-thymidine を labeled precursor とする INAS 法を用いて、切除食道癌病巣およびリンパ節転移巣の BLM 感受性を測定した²⁵⁾。食道癌39症例中25例、64.1%に BLM に対する感受性を認め、X線型別にみると、表在型および腫瘤型は鋸歯型、漏斗型およびらせん型に比べて高い感受性を示した。組織型別にみると、高分化型扁平上皮癌は中分化型および低分化型扁平上皮癌や腺癌に比べて高い感受性を示した(表10)。同一症例

表9 食道癌臨床例における食道内 BLM 濃度

症 例	BLM (i.v. mg)	ベータトロン 術前照射	食道正常部 (mcg/g)		癌腫部 (mcg/g)	リンパ節 (mcg/g)
			粘膜層	筋層		
1 55 ♂	7.5	2700R	0	0	2.16	3.18
2 58 ♀		3300R	0	0	1.92	—
3 59 ♂	10	—	2.55	0	3.0	3.0
4 65 ♀		—	1.59	0	1.72	—
5 69 ♀		—	1.86	0	1.93	—
6 50 ♀		—	0	0	+1.89	—
7 72 ♀		—	0	0	+2.88	—
8 61 ♂		—	—	1.68		—
9 61 ♀	15	—	1.8	0	1.89	1.78
10 64 ♂		3600R	2.2		—	—
11 68 ♂		3000R	1.7		2.01	1.71
12 69 ♂		3000R	0	0	1.1	1.1

十印：腺癌

表10 食道癌組織型別 BLM 感受性試験の成績

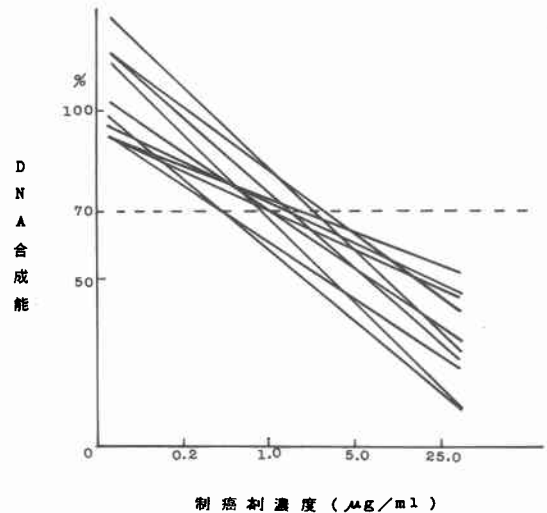
感受性 組織型	感受性		症例数
	あり	なし	
高分化型	18	3	21
中分化型	3	6	9
低分化型	3	2	5
腺 癌	1	3	4
合 計	25	14	39

p = 0.01

でもリンパ節転移巣は主癌病巣より、また腫瘍の辺縁部は中心部より高い感受性を示した。次に同一症例について組織培養の最初の1時間を42℃で温熱処理した組織と無処理の組織について BLM 感受性を比較してみると、温熱処理を加えた方が感受性が高く、hyperthermic chemotherapy の有用性を示唆していた。図9は感受性症例の感受性曲線を示しているが、感受性ありとするための DNA 合成能抑制の基準を70%以上とした場合、BLM 必要濃度は0.8~4μg/ml である。食道癌臨床例における BLM 7.5, 10, 15mg 各静注後の癌病巣内濃度から判定すると、この範囲内の投与量によって、ほぼ必要な病巣内濃度がえられるものと思われる。

さて胸部食道癌手術症例において、開胸術癌腫部の口側および肛門側を結紮し、その間の食道内腔内に

図9 BLM に感受性を認めた症例の試験成績



BLM 15mg 溶液20ml を注入し、約40分後に摘出組織の BLM 濃度を測定してみると、BLM は正常食道粘膜、癌病巣および所属リンパ節に、静注後に比して勝るとも劣らない高濃度で分布していた。この点に着目して、教室では特殊な double balloon catheter を経口的に食道内に挿入し、癌病巣の口側および肛門側において balloon をふくらまし、その間の食道内腔内に BLM 溶液を投与している (図10)。この方法によってイヌの

図10 Double balloon catheter による食道内腔内 BLM 投与法

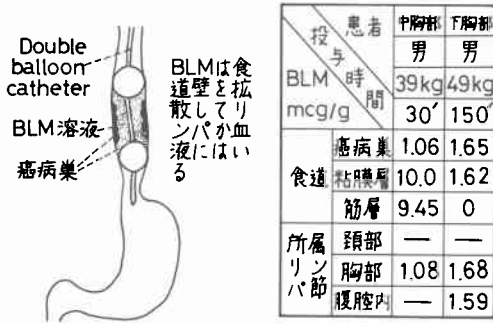
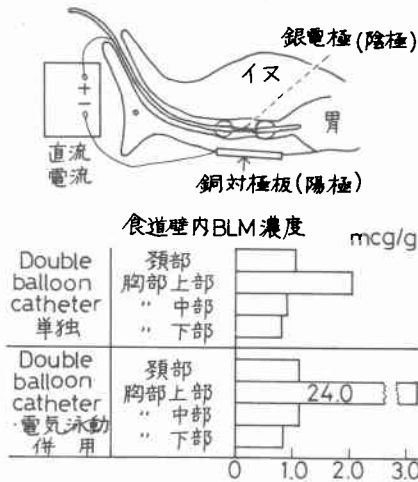
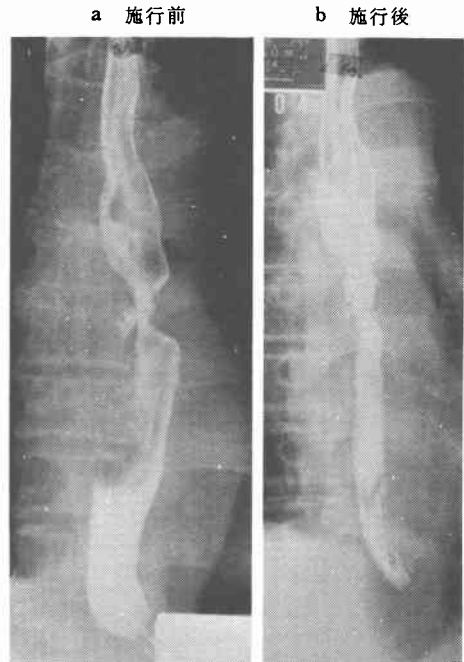


図11 Double balloon catheter および電気泳動併用による食道内腔内 BLM 投与法



Ei 食道内腔内に BLM 溶液を投与すると、BLM は正常食道粘膜よりはほとんど吸収されなかったが、この部の食道粘膜に欠損を作成すると、その大きさに比例して BLM の吸収が促進された²⁶⁾。BLM 分子は糖ペプチドであり、その生食水溶液を加えた寒天培地に10mA、30分間直流電流を通じると、BLM のピークは1cm 陰極側に移動した。次にイヌの Iu 食道内に挿入した double balloon 間に陽極をおき、背部の銅板を陰極として、BLM 生食水溶液注入後、5mA、4volt、30分間通電したところ、投与局所食道の BLM 濃度は単なる内腔内投与に比して、24 μ g/g と12倍に及ぶ高値を示し、所属リンパ節にも BLM を検出した²⁶⁾ (図11)。Double balloon catheter と電気泳動を併用する食道内腔内 BLM 投与法は病変部の内径が5mm 以上ある症例が適応となるが、その際 balloon 内圧は20~35mmHg、溶媒はpH 4.5生

図12 Double balloon catheter および電気泳動併用による食道内腔内 BLM 投与法を行った胸部中・下部食道癌症例の食道X線像



食水、BLM 投与量は15~45mg/20ml、直流電流は5mA以下、実施時間は30分以内、実施回数は週2~3回が適当であると思われた。この方法を食道癌患者14例に施行し、6例において3~4回の施行で通過状態の改善と食餌摂取量の増加を認めた²⁶⁾。症例1、58歳男子、Ce の高分化型扁平上皮癌、betatron 3,000rads 照射後に catheter の通過が可能となり、BLM 30mg を4回内腔内投与後、病変部は縮少して平坦となり、左側頸部リンパ節も拇指頭大からあずき大に縮少し、組織学的に Ef₁ と判定された。症例2、42歳男子、Im Ei 食道癌、長さ約13cm の漏斗型陰影欠損があり、電気泳動を併用した食道内腔内 BLM 投与を3回行ったところ、病変部は平坦となり、嚥下困難も改善された(図12)。さてイヌにおいて左頸部胸管内へ挿入した catheter から BLM 2mg/kg の生食水溶液10ml を0.094ml/min の速度で逆行性に持続注入し、2時間後に所属リンパ節や肺などを採取して BLM 濃度を測定し、一方対照として左頸部から気管分岐部付近の後縦隔内に挿管し、同量の BLM 溶液を持続注入した。所属リンパ節内の BLM 濃度は逆行性胸管内注入群においてやや高い傾向を示し、No. 107においては後縦隔内注入群の1.21 μ g/g に比して、2.55 μ g/g

図13 順行性および逆行性胸管内 BLM 持続注入群における臓器内 BLM 濃度

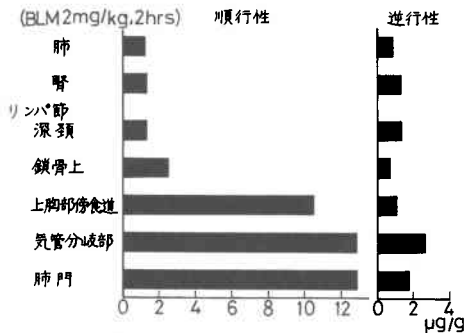
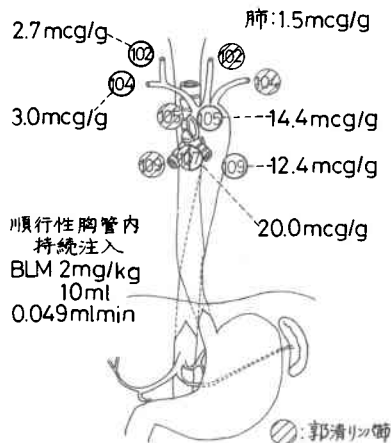


図14 順行性胸管内 BLM 持続注入後の手術反対側リンパ節内 BLM 濃度



と高値を示したが、肺内濃度はともに低値にとどまっていた²⁷⁾。次に胸管を左鎖骨上窩および横隔膜上部で結紮し、これらのあいだの胸管内へ Evans blue albumin complex を混じた BLM 2mg/kg の生食水溶液 5ml を 0.047ml/min の速度で順行性に持続注入すると、摘出した上縦隔リンパ節の蛍光組織学的観察では Evans blue による赤い蛍光がリンパ節の周辺洞から直角に皮質を貫き、中間洞に達していた。2時間後に屠殺し、所属リンパ節内の BLM を測定したところ、No. 105, 107, 109 などに、さきの2種の投与群と比較すると、破格的に高濃度に分布していたが、肺内濃度は低値に止まっていた²⁷⁾ (図13)。次になるべく実際の術後の状態で検討するために、No. 107の右1/2および右側の No. 109のリンパ節を郭清したのち、同様の方法で順行性に胸管内に持続注入したが、残存する No. 107の左1/2、左側の No. 109でも高値の BLM 濃度が検出された²⁷⁾ (図14)。次

にウサギに VX₂ 胸部食道癌を作成し、1m 食道壁内に BLM 2mg/kg の生食水溶液を局注したところ、No. 105 のリンパ節における転移面積が 1/3 に止まる際には BLM は 3.72µg/g と高濃度に検出されたのに対して、転移面積が 2/3 となった際には BLM の分布は 2.61µg/g と減少し、さらにリンパ節がすべて癌で占められた際には BLM は全く検出されなかった。この成績は胸管のような食道所属リンパ節の輸出路をへて行う術後制癌剤療法の合理性を示している。

VII. 食道癌患者の免疫応答と主癌病巣および所属リンパ節における細胞動態に関する研究²⁸⁾

食道癌患者においては早期から免疫能が低下することが報告されている。そこでわれわれはまず免疫能のパラメーターとして、SK-SD, candida, PHA, PPD の4種の皮内反応と PHA リンパ球幼若化率を食道癌患者と対照の健康人について比較・検討した。食道癌患者では4種の皮内反応のうち、SK-SD, candida, PHA において明瞭な反応の低下を認めた²⁸⁾ (表11)。4種の皮内反応の

表11 食道癌患者と皮内反応

群	反応	SK-SD ⁺	Candida ⁺	PHA ⁺⁺	PPD
対 照		7/14 (50%)	12/14 (86%)	14/14 (100%)	11/14 (78%)
食道癌患者		4/19 (21%)	6/19 (32%)	9/19 (47%)	6/19 (32%)

+ : p < 0.05, ++ : p < 0.01

うち、3種以上が陽性であったものは健康人では100%を占めたのに反して、食道癌患者ではわずかに15%であり、4種総合判定の方が有用であると思われた²⁸⁾。PHA リンパ球幼若化率は鈴木らによる全血微量培養法によって測定した。PHA を加えた場合の液シン値において、10,000cpm 以上が健康人では78%であったのに対して、食道癌患者では10%にすぎず、明らかに免疫能が低下していた²⁸⁾。

次に癌に対する宿主側の免疫反応として報告されている食道主癌病巣周囲におけるリンパ球および形質細胞の浸潤度と食道所属リンパ節における follicular hyperplasia (FH) および sinus histiocytosis (SH) について表12 に示すように scores をつけて、それぞれと予後との関係を検討した。対象は切除可能であり、予後が追求できた術前治療群12例と非術前治療群34例であり、予後は1年未満再発死亡例と1年以上生存例に分けて検討した²⁸⁾。術前治療群については、a 因子, n 因子, stage な

表12 癌に対する宿主側免疫反応に関係する組織学的反応の scores

リンパ球浸潤

score	浸潤度
0	(-)
1	(+)
2	(++)
3	(+++)

形質細胞浸潤 80 倍拡大下の数

score	浸潤度
0	0
1	0.5~ 2
2	3~10
3	10~

洞組織球増生度 F. H.

score	胚芽中心
0	ま れ
1	皮 質 内
2	皮質・髄質内
3	リンパ節全体

濾胞増生度 S. H.

score	リンパ節内濾胞
0	0
1	0~1/4
2	1/4~1/2
3	1/2~

どの各因子と予後との間に明瞭な相関を認めなかったが、リンパ球および形質細胞の浸潤度の scores の合計の悪いものほど1年以内に再発のため死亡していた。FH に関しては、score の悪いものが短期に再発死亡する傾向を認めた。SH に関しては、sinus の面積がリンパ節全体の面積の 1/2 以上を占めるものが明らかに1年以上生存しており、予後と最もよく相関していた(表13)。次に非術前治療群のうちの stage II および III の16例について検討したが、a 因子、n 因子および細胞浸潤度と予後との間には明瞭な関係を認めなかった。FH に関しては、1年以上生存例においても score 1 が5例もあったが、1年未満死亡例は全例が score 1 であり、FH

表13 術前治療群における組織学的反応と予後との関係

細胞浸潤度 $p < 0.01$

scores	生存年	
	1 <	1 ≥
0~2	3	0
3~4	2	0
5~6	1	6

S. H. $p < 0.01$

scores	生存年	
	1 <	1 ≥
0~1	6	0
2	0	2
3	0	4

F. H. $p < 0.25$

scores	生存年	
	1 <	1 ≥
0~1	3	0
2	2	5
3	1	1

表14 非術前治療群における組織学的反応と予後との関係

細胞浸潤度 N. S.

scores	生存年	
	1 <	1 ≥
0~2	9	3
3~4	8	6
5~6	2	5

S. H. $p < 0.05$

scores	生存年	
	1 <	1 ≥
0~1	14	4
2	4	3
3	1	7

F. H. N. S.

scores	生存年	
	1 <	1 ≥
0~1	12	6
2	4	5
3	3	3

の score が悪い場合には1年以内に死亡する可能性があると考えられた。SH に関しては、1年未満死亡群6例中5例が score 1であり、一方1年以上生存群10例中9例が score 2 または3となり、予後との間に最も明瞭な相関を認めた。さらに非術前治療群全体について、細胞浸潤度、FH および SH に関して検討したところ、やはり SH と予後との間に明瞭な相関を認めた²⁹⁾(表14)、以上の成績より、食道癌患者の予後を考える際には、従来いわれた a 因子、n 因子、さらに進行度、手術の根治度に加えて、宿主との関連をも考慮すべきことを強調したいのである。

VIII. おわりに

以上、食道癌治療に関して多少とも originality があると考えたわれわれの研究成果について発表した。今後さらに食道癌治療成績の向上に努力する所存である。

この宿題報告を終るに当って、司会の労をとって下さった私の学外恩師中山恒明先生、恩師青柳安誠先生ならびに故木村忠司先生、さらにこの講演の機会を与えて下さった会長土屋涼一教授に対して心から御礼を申し上げる次第である。

以上報告した研究成果は、京都大学第2外科在任中の共同研究者、間嶋正徳、高槻春樹、松尾裕、木村正也、鈴木博、杉浦伸雄、古川浩、松本達郎、西嶋義信、平松忠、白羽誠などの諸氏、さらに山口大学第2外科へ転任後の共同研究者、鈴木惟正、今井泰雄、柴田眼治、長島正明、根木逸郎、村上卓夫、安本忠道、村上通治、水田英司、三井俊明、岡正朗、正木康史などの諸氏およびその他医局員各位のご協力によるものである。

文 献

- 1) 石上浩一：消化管縫合不全。木本誠二監修，現代外科学大系年刊追補1976—C，東京，中山書店，1976，p. 81—108.
- 2) 三井俊明，石上浩一，山時 脩ほか：食道再建用胃管の自律神経支配とその循環動態および血行改善策としての胸部交感神経切除，日外会誌，81（臨時増刊）：166，1980.
- 3) 三井俊明，石上浩一：食道再建用胃管の血行改善策としての胸部交感神経切除術に関するその後の研究，とくに左右別効果の比較，日消外会誌，14：407，1981.
- 4) 間嶋正徳：胸郭前食道・胃または食道・空腸吻合創の治癒機転の研究，とくに胸郭前移植胃・空腸管に発生する壊死機転について，日本外科学会誌，28：1766—1783，1959.
- 5) Matsuo, Y.: Experimental studies on the causes of reflux esophagitis, with especial emphasis on the significance of esophageal catheptase, bile and bacterial infection. Arch. Jpn. Chir., 28: 2002—2027, 1959.
- 6) Furukawa, H.: Some problems in esophageal reconstruction regarding the tissue respiration of the digestive tract. Arch. Jpn. Chir., 36: 565—587, 1967.
- 7) Sugiura, N.: Impaired blood circulation in the gastric tube utilized for esophageal reconstruction as a sequel to vagotomy, with special reference to sympathectomy as a countermeasure. Arch. Jpn. Chir., 35: 1—23, 1966.
- 8) Suzuki, H.: Experimental studies on antethoracic esophageal reconstruction by the utilization of the jejunal loop transplanted into the pectoral muscle with especial reference to blood circulation in the loop. Arch. Jpn. Chir., 29: 93—124, 1960.
- 9) Matsumoto, T.: Studies on esophageal reconstruction by means of the pedunculated gastric tube with additional micro-vascular anastomosis. Arch. Jpn. Chir., 34: 1118—1136, 1965.
- 10) Imai, Y.: Studies on the prophylactic care for postoperative complications following resective surgery for carcinoma of the esophagus. Part I. Effect of postoperative respirator treatment on the results of the esophago-gastric anastomosis. Arch. Jpn. Chir., 43: 35—60, 1974.
- 11) 石上浩一，村上卓夫，水田英司ほか：食道手術後の合併症と対策，消化器外科セミナー3，東京，へるす出版，1981，p. 123—146.
- 12) Murakami, T.: Studies on postoperative pulmonary complications after surgery for esophageal cancer: Especially the relationship between the vagus nerve and the pulmonary complication. Part 1: Clinical observation. Arch. Jpn. Chir., 47: 413—426, 1978.
- 13) 石上浩一，松尾 裕，鈴木 博ほか：胸部手術における心肺性危機への対策—食道外科の立場から—，胸部疾患，7：830—844，1963.
- 14) 木村正也：急性肺水腫の発生と迷走神経切断との関係に関する実験的研究，日本外科学会誌，28: 2204—2221，1959.
- 15) Murakami, T.: Studies on postoperative pulmonary complications after surgery for esophageal cancer: Especially the relationship between the vagus nerve and the pulmonary complication. Part 2: Experimental investigation. Arch. Jpn. Chir., 48: 135—159, 1979.

- 16) Nishijima, Y.: Effects of additional vagal anastomosis on the functions of the Kirschner-Nakayama type of gastric tube for esophageal reconstruction. *Arch. Jpn. Chir.*, **38**: 394—423, 1969.
- 17) 石上浩一, 瀧本 惲, 山時 脩ほか: 食道噴門癌の手術. *日外会誌*, **79**: 1222—1227, 1978.
- 18) 石上浩一: 下部食道噴門癌の手術. *消化器外科*, **3**: 1772—1783, 1980.
- 19) 石上浩一, 村上卓夫: 食道手術と自律神経. 木本誠二監修, 現代外科学大系年刊追補 1979—C, 東京, 中山書店, 1979, p. 37—57.
- 20) 石上浩一, 瀧本 惲, 松木 清ほか: 食道再建術後の食道と結腸の逆流性炎症. *日消外会誌*, **10**: 331—337, 1977.
- 21) 高槻春樹: 逆流性食道炎の成因に関する実験的研究, とくに食道粘膜のペプシンおよびトリプシン消化に対する抵抗性について. *日本外科宝函*, **28**: 2087—2107, 1959.
- 22) Imai, Y.: Studies on the prophylactic care for postoperative complications following resective surgery for carcinoma of the esophagus. Part II. Reconstruction of the esophagus with pedunculated colonic segment and postoperative reflux colitis. *Arch. Jpn. Chir.*, **43**: 179—194, 1974.
- 23) 石上浩一, 柴田眼治, 鈴木椎正ほか: 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.
- 24) Shibata, G.: Studies on supplementary chemotherapy combined with surgical treatment of carcinoma of the esophagus. *Arch. Jpn. Chir.*, **44**: 169—198, 1975.
- 25) 正木康史, 石上浩一, 安本忠道ほか: 食道癌の制癌剤感受性と手術補助制癌剤投与法の検討. *日外会誌*, **82** (臨時増刊): 231, 1981.
- 26) Yasumoto, T.: Studies on surgical adjuvant chemotherapy for cancer of the esophagus, especially the administration of Bleomycin into the lumen of the esophagus using double balloon catheter and iontophoresis. *Arch. Jpn. Chir.*, **47**: 135—155, 1978.
- 27) 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.
- 28) Oka, M.: Immunological studies on esophageal cancer—Cellular immunocompetence and histological responses in main tumor and regional lymph nodes in esophageal cancer patients—. *Arch. Jpn. Chir.*, **50**: 29—44, 1981.