

## 食道壁層造影と同時併用制癌剤局注法

鹿児島大学医学部第1外科

田辺 元 稲津 一穂 馬場 政道  
吉中 平次 末永 博 門松 民夫  
小島 青志 福元 俊孝 松野 正宏  
愛甲 孝 末永 豊邦 加治佐 隆  
西 満正

### INTRAMURAL ESOPHAGOGRAPHY AND LOCAL INJECTION OF THE ANTICANCER DRUG

Gen TANABE, Kazuho INATSU, Masamichi BABA, Heiji YOSHINAKA,  
Hiroshi SUENAGA, Tamio KADOMATSU, Seishi KOJIMA, Toshitaka FUKUMOTO,  
Masahiro MATSUNO, Takashi AIKO, Toyokuni SUENAGA,  
Takashi KAJISA and Mitsumasa NISHI

1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University

食道癌の壁深達度およびリンパ節転移の術前予知を目的に、食道壁層造影を22例に行い21例を切除し、術前食道X線造影像および切除標本の超軟X線検索、病理組織学的検索を施行した。術前造影所見から食道壁層造影判定規準を3型(5亜型)に分類した。その結果深達度判定可能例は16例で、手術所見との一致例は11例(69%)であった。領域リンパ節の術前描出は不可能であったが、切除標本の超軟X線検索では造影度7.1%であった。

また、併用化学療法として食道癌12例の癌腫口側正常食道壁内に Bleomycin を同時注入した。切除領域リンパ節内 Bleomycin 平均濃度は $0.82\mu\text{g/g}$  (Bioassay 法) であり、リンパ節転移治療効果が期待される。

索引用語：食道壁層造影，制癌剤局注法，食道癌壁深達度術前予知，リンパ節内 Bleomycin 濃度，食道壁内 Bleomycin 注入

#### I. 結 言

食道癌治療の際に、癌腫の壁深達度(A,a 因子)およびリンパ節転移(N,n 因子)をより正確に把握することは、術前照射や制癌剤化学療法の採否、術式の選択、予後の推測などに重要な意義があり、かつ不可欠の条件である。

秋山ら<sup>1)</sup>は、食道X線造影像における食道軸の偏位により壁深達度のある程度予測できるとしている。また、Emil-Holubら<sup>2)</sup>は、経気管的気縦隔造影によって隣接臓器浸潤の有無の判定が可能であったと述べている。

1974年和田ら<sup>3)</sup>は食道粘膜下造影を初めて報告し、

食道粘膜下に造影剤を注入しA<sub>3</sub>についてある程度の予測ができたが、リンパ節陽性像をえることは困難であった。

一方、外科的郭清の困難な対側縦隔リンパ節や遠隔リンパ節の転移に対し、高橋ら<sup>4)</sup>は、制癌剤を emulsion として局所投与し、所属リンパ節およびリンパ管に高濃度の制癌剤が到達したと述べ、未郭清リンパ節への治療効果や転移予防効果があることを報告している。

今回われわれは、食道壁の病変をよりよく把握するため食道壁層造影を行い、食道癌の壁深達度の判定と所属リンパ節に関する情報をえようと試みた。また同

時に Bleomycin (以下 BLM と略す) を食道壁内に注入し、所属リンパ節に対する化学療法の可能性を検討した。

II. 基礎実験

教室の稲津は、犬の食道壁に Emulsion-Lipiodol (Lipiodol 2, Tween 80 0.15, Span 80 0.1, 水 1, の割合に混合し、5,000回転/分で10分間攪伴、粒子は2~3 μ) 2ml を経内視鏡的に注入し経時的に屠殺して食道およびその領域リンパ節の超軟X線検索と病理組織学的検索を行った。成犬44頭に施行しその結果は以下のごとくである。

- 1) 領域リンパ節の造影率は35/44 80%で、粘膜下層注入群と筋層注入群の間には差はなかった。
- 2) 食道壁内における造影剤は食道長軸に沿って刺入部位より口側および胃側へ移動したが、胃側へ向かう傾向が大きかった。この動きは4ないし7日でほぼ停止した。
- 3) リンパ節および食道壁のリンパ管内に、Lipiodol の存在が観察された。

一方、Lipiodol-BLM 0.5mg/kg を経内視鏡的に食道壁内に注入し、縦隔リンパ節の BLM 濃度を Bioassay 法により測定した。また全身投与として BLM 0.5 mg/kg を静注しリンパ節内 BLM 濃度を測定し、比較検討した (表1)。

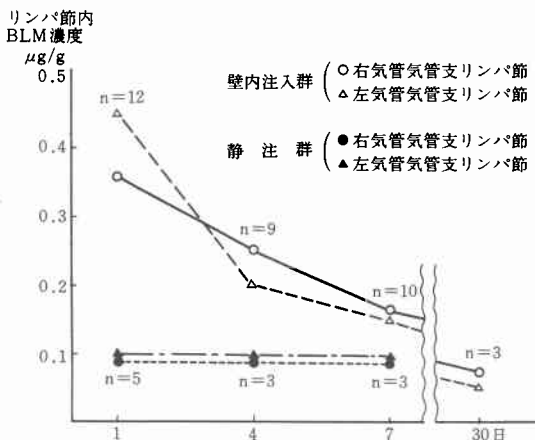
壁内注入群は静注群に比し高濃度の BLM をリンパ節内に長期間維持することができた。

また、重篤な合併症は認めなかった。

以上の実験結果より、食道壁内へ造影剤および

表1 縦隔リンパ節内 BLM 濃度 (犬)

食道壁内に Lipiodol-BLM 0.5mg/kg 注入し、経時的に屠殺後 Bioassay 法にて測定。



BLM を同時注入し、食道壁層造影、術前所属リンパ節転移の把握、およびリンパ節に対する制癌剤化学療法の可能性が示唆されたので、これを臨床に応用した。

III. 臨床研究

A. 対象および研究方法 (表2)

1. 対象：昭和55年2月より昭和56年2月まで鹿児島大学医学部第1外科へ入院した食道疾患患者22例を対象とした。このうち21例が食道癌で他の1例は平滑筋腫である。21例の食道癌のうち1例は遠隔転移(腹腔内)のため非切除であった。

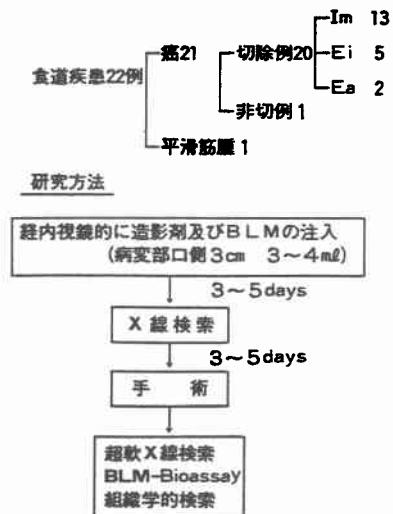
2. 研究方法

a) 経内視鏡的注入法：術前7~10日に食道内視鏡検査を行い、内視鏡注射針(Olympus NM-1K)にて病変部の口側正常食道壁内に3~4 ml の Emulsion-Lipiodol または Emulsion-Lipiodol-BLM を数カ所に分割局注した。食道内視鏡および注射針は、ヒビテン液にて30分間浸漬消毒後使用した。食道壁刺入部位は特に消毒は行っていない。

Emulsion-Lipiodol は稲津にしたがい作成し、Emulsion-Lipiodol-BLM は Lipiodol-BLM 15mg/ml- 2ml と Emulsion-Lipiodol 1~2ml を注射器内で混合し BLM 30mg/3~4ml とした。薬剤注入は5ml の注射器を用い、手押し1ml/30秒で注入した。

b) 食道X線造影および縦隔斜位断層撮影：薬剤の壁層注入後3ないし5日でバリウムによる食道透視を施行した。この際薬剤注入前の食道X線像および内視鏡像から最も壁深達度が深いと判断される部分を標

表2 研究対象および方法



的に、その部を側面像としてとらえるように努めた。また縦隔斜位断層像で縦隔リンパ節の検索をあわせて行った。

c) 切除標本超軟X線撮影およびBLM濃度測定；切除後の標本は超軟X線検索施行後、リンパ節内BLM濃度をBioassay法にて測定した。

d) 病理組織学的検索；食道およびリンパ節をオスミウム重クロム酸カリ固定後HE染色し検鏡観察した。

B. 結果

1. 食道壁層造影；壁層造影の所見を読影すると腫瘍上縁で造影剤が完全に中断するもの、外膜下層像が一部腫瘍辺縁まで下降するもの、腫瘍肛門側まで造影剤が下降するものなどの特徴的な所見をとらえることができた。これらは壁深達度を反映することが示唆されたのでわれわれは食道壁層造影判定規準を図1のごとく定めた。

a) I型(完全中断型)；この型は2つに分けられる。Iaは外膜下層像の開大が特徴的で $A_3 > A_2$ と疑われ $A_3 > A_2$ とした(図2)。Ibは粘膜下層像と外膜下層像とがほぼ同じレベルで中断されており、 $A_2 > A_3$ とした(図3)。

b) II型(不完全中断型)；この型は腫瘍の辺縁に沿い外膜下層像が一部下降し $A_1 > A_2$ とした(図4)。

c) III型(連続型)；この型も2つに分けられる。IIIaは粘膜下層像は腫瘍上縁で中断するが、外膜下層像は腫瘍肛門側まで連続しており、IIIbは粘膜下層像、外膜下層像ともに腫瘍肛門側まで造影剤が下降する。IIIa、IIIbともに $A_0$ とした(図5)。

この判定規準をもとに切除21例の壁深達度の判定結果を表3に示す。判定可能症例は16例で、うち造影所見と手術所見との一致は症例1から11までの11例で $11/16 = 69\%$ であった。

図1 食道壁層造影判定規準

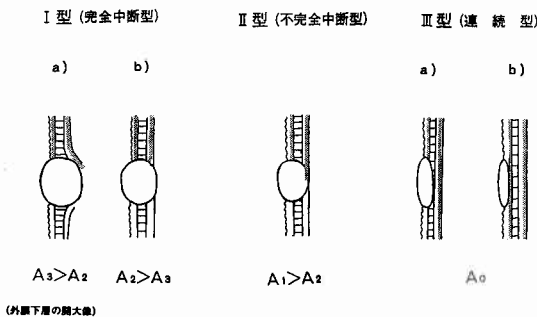


図2 I型(完全中断型) 外膜下層の開大像ありIa型。 $A_3$ と判定。

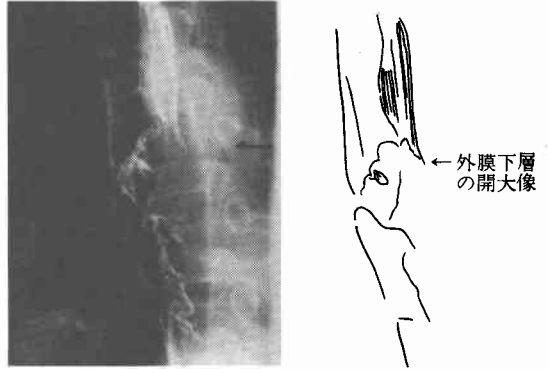


図3 I型(完全中断型) 粘膜下層および外膜下層の水平な中断像ありIb型。 $A_2$ と判定。

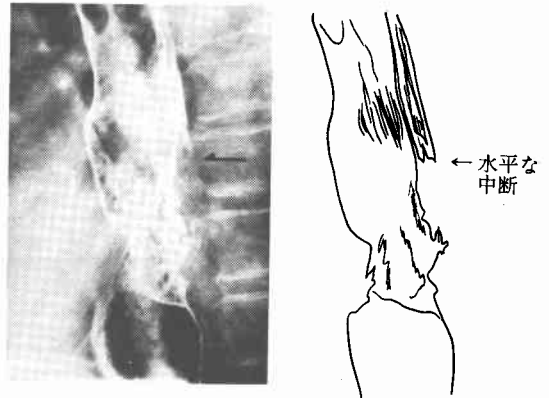


図4 II型(不完全中断型) 外膜下層のみが腫瘍の辺縁に沿い下降しII型。 $A_1$ と判定。

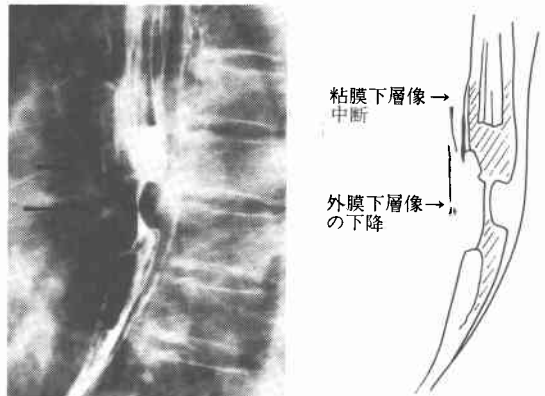
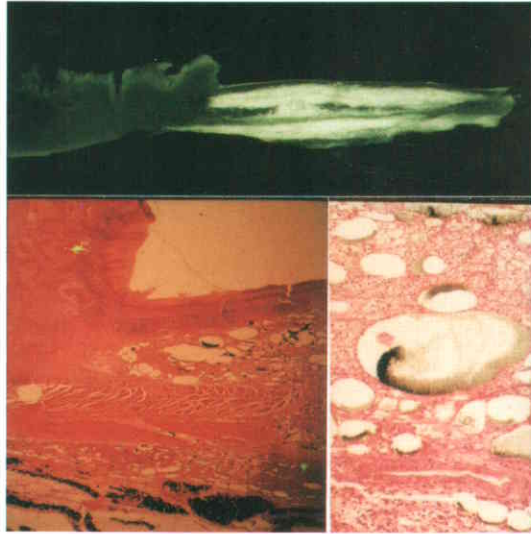


図7 切除標本超軟X線像と組織像(症例10)

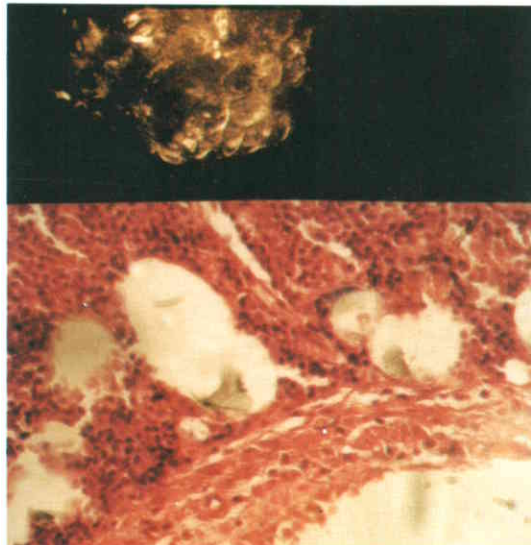


図上段は切除標本断面超軟X線像で粘膜下層及び外膜下層の造影剤が腫瘍口側辺縁で中断している，II型。

図下段左は，そのオスミウム重クロム酸カリ固定組織弱拡像で，粘膜下層および外膜下層に淡黒色の Lipiodol を認める。

下段右はその強拡像である。

図8. リンパ節超軟X線像と組織像



図上は，超軟X線にて造影が認められるリンパ節で，図下はそのオスミウム重クロム酸カリ固定組織像である。

辺縁洞に淡褐色の Lipiodol を認める。

表4 リンパ節造影度 造影リンパ節 摘出リンパ節 (超軟X線による)

リンパ節群	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	N <sub>4</sub>	計	腹腔リンパ節造影個数
Im (5例)	1/15 (7%)	11/91 (12%)	0/43	2/24 (8%)	14/173 (8%)	6/14
Ei (4例)	2/11 (18%)	2/63 (3%)	5/53 (9%)	0/40	9/167 (5%)	0/9
Ea (2例)	2/24 (8%)	1/43 (2%)	0/10	5/43 (12%)	8/120 (7%)	3/8
計 (11例)	5/50 (10%)	14/197 (7%)	5/106 (5%)	7/107 (7%)	31/460 (7%)	9/31

定し、手術所見 A<sub>1</sub> 病理組織所見 a<sub>1</sub> と合致した症例である。超軟X線像ではII型を示し、オスミウム重クロム酸カリ固定による組織像では粘膜下層および外膜下層の Lipiodol が淡黒染されているのが認められる。

2. 縦隔リンパ節造影；造影剤注入後の食道透視像や縦隔斜位断層像において、縦隔リンパ節が造影された症例はなかった。今回使用した造影剤は emulsion 化した Lipiodol であった。

3. リンパ節超軟X線検索；切除リンパ節の超軟X線検索では11例31個に造影が認められそのリンパ節群別造影度は表4に示す。各群別造影度は5から10%と差は認められず、全体の造影度は7.1%であった。腹腔内リンパ節は9個造影され、そのうちI型（完全中断型）の症例でも造影を認めた。

造影されたリンパ節の転移の有無を調べると N<sub>1</sub> 1/5, N<sub>2</sub> 4/14, N<sub>3</sub> 0/5, N<sub>4</sub> 2/7計7/31 (22.5%) に転移を認め、それらの転移巣はいずれもリンパ節の一部を占めるに過ぎず、正常な辺縁洞にのみ Lipiodol を認めた。

図8は超軟X線像で造影されたリンパ節である。下段はそのオスミウム重クロム酸カリ固定組織像で、辺縁洞内に淡褐色に染め出された Lipiodol を認めることができる。

4. リンパ節内 BLM 濃度；BLM 濃度測定は、Bioassay 法により12例31個に施行した。リンパ節群別 BLM 濃度を表5に示す。各群別にとくに有意差はなく、N<sub>4</sub> 群まで高濃度に BLM が到達し、平均濃度は 0.82μg/g であった。また、固有食道動脈への BLM 30 mg 動注例における BLM 濃度は下段のごとくである。症例数が2例と少ないが、遠隔リンパ節内 BLM 濃度は、ほぼ同じ程度であった。

5. 転移リンパ節に対する組織効果；切除されたリンパ節中転移のあるリンパ節79個すべてを検索し、食

道癌取扱い規約にしたがい組織効果を検討した。その結果、術前4,000radの放射線照射と BLM 30mg 壁層注入を併施した症例のリンパ節1個に Ef<sub>2</sub> を認めたのみで、他はすべて Ef<sub>1</sub> であった。

6. 合併症；薬剤壁層注入後の合併症として、注入当日の38℃前後の一過性発熱が2例に、注入中あるいは注入直後の胸痛が4例に認められたが、いずれも抗生剤の投与により翌日には軽快した。また切除時に刺入部近傍の食道壁は浮腫状に肥厚し軽度の炎症が認められたが、手術に影響はなかった。

#### IV. 考 察

##### I. 食道壁層造影について

和田ら<sup>3)</sup>は、食道粘膜下造影と呼称し、経内視鏡的に Lipiodol を食道壁内に注入し、A<sub>3</sub> についてある程度の予測が可能であり、表在癌においても的確に予測できるとしている。またリンパ系造影はあくまでも間接的造影であり、陰影欠損像として16例中2例にリンパ節像を認めたが、陽性像を得ることは困難であったと述べている。また本法を利用した BLM 注入により壁内転移、壁内浸潤に対しある程度の抗浸潤効果をも期待し得るとしている。斉藤ら<sup>4)</sup>は、食道癌28例に施行し、外膜浸潤程度を5段階に区別し、切除17例中10例で術前判定と組織学的深達度が一致した。また5例の判定不能例は術前処置 (BLM および Lineac 照射) のため fibrosis が高度であったためとし、術前処置前に施行した方が良いと述べている。金ら<sup>5)</sup>は、初めて食道壁層造影 (intramural esophagography) と呼称し、2例の食道良性腫瘍の診断に有用であったと報告している。千葉ら<sup>6)</sup>は18例に施行したが、その判定は胸部4方向X線撮影および断層撮影のみにて行い、3型に分類した。

著者らは今回、食道壁内に注入した造影剤が粘膜下層のみではなく外膜下層を主に移行すること、刺入深

度は粘膜下層でなく、できるだけ深く食道壁内に刺入した方が壁深達度の判定に有用であること、とくに外膜下層の造影が重要であることより、食道粘膜下造影と呼ぶより、食道壁層造影と称するのが妥当と考えた。

また Holub ら<sup>2)</sup>の経気管的縦隔造影などと比し、食道壁の病変をより直接的に反映するため、和田ら<sup>3)</sup>の指摘するように表在癌の予測も可能であり、食道壁層造影がより正確な壁深達度の判定に役立つものと考えられる。

われわれは食道癌における壁深達度の判定基準を3型に分類した。すなわち基本型をI型(完全中断型)、II型(不完全中断型)、III型(連続型)としIa, Ib, II, IIIa, IIIbの5亜型に分類した。この判定基準にしたがって壁深達度をより正確に把握するには、

① 腫瘍最深部の口側正常食道壁に造影剤を十分量注入すること(0.5~1.0ml)

② 造影剤の注入はできるだけ壁層深部におよぶこと

③ 壁層注入後、食道透視充満像で腫瘍最深部を側面像としてとらえること、

が重要である。また放射線照射例やBLM全身投与例でも十分造影された。

## 2. リンパ節造影について

和田ら<sup>3)</sup>は16例中2例にリンパ節像を認め、上尾ら<sup>9)</sup>は経気管、経甲状腺リンパ節造影を併施し、18例中リンパ節転移陽性4例を術前に予測することができたとしている。今回、われわれは、術前にリンパ節像を把握することはできなかったが、超軟X線による検索ではN<sub>1</sub>群からN<sub>4</sub>群まで造影が大差なく証明されており、今後リンパ節移行度のより優れた造影剤の開発やXerotomographyの応用などにより、間接的なLymphographyができることが期待される。

また、転移リンパ節は非転移リンパ節に比し造影されにくい傾向があった。これはリンパ管の閉塞や、リンパ節実質が癌腫により占居されているためと考えられた。

## 3. Bleomycin 食道壁内注入について

Bleomycin (BLM) は、全身投与(筋注ならびに静注)のほか種々の局所投与法が検討されている。猪口ら<sup>10)</sup>は、後縦隔内持続投与を行い、転移好発リンパ節に到達せしめ、有効であったとしている。食道壁内への局注の報告は散見され、赤坂<sup>11)</sup>は癌腫に直接注入し自覚症状の改善を認めたと述べている。

しかし、癌腫に直接注入した場合、脈管内への癌細

胞の押し出しの可能性を否定しきれない。

正常食道壁に注入したBLMは、リンパ流を介して所属リンパ節へ移行する。教室の稲津による基礎実験でも、BLM壁内注入群は静注群に比しリンパ節内濃度は高濃度で持続性が長い。またBLM投与時の肺内濃度は、静注群で高く、局注群で低いため、肺合併症予防の点からも有効である(石上ら<sup>12)</sup>)。

今回われわれは、リンパ流を介した所属リンパ節へのBLM取り込みを期待し、壁層造影と併用という形でLipiodol-BLMの癌腫口側正常食道壁への注入を12例に行った。リンパ節群別にはとくに差を認めず、N<sub>4</sub>群にも高濃度のBLMが検出された。教室松野ら<sup>13)</sup>の固有食道動脈BLM注入例と比較しても、その濃度には差はなかった。

高橋<sup>14)</sup>は、制癌剤emulsionの組織間隙内投与は標的リンパ節に高濃度の薬剤が到達するが、転移高度例では到達せず、初期のmicrometastasisや外科的郭清困難な遠隔リンパ節転移や、リンパ管内癌細胞に対し外科手術の補助療法として有効であると述べている。今回われわれの検索でもBLM壁層注入例の転移リンパ節に対する組織効果はE<sub>f</sub>以上は認められなかったが、リンパ節内BLM濃度は高く、リンパ節転移予防効果は期待しうらと思われた。今後、剤型の改良により、より強力な補助療法として用いられるものと考えられる。

## V. 結 語

食道壁層造影を22例(食道癌21例、食道平滑筋腫1例)に行い、21例を切除した。そのうち食道癌12例に同時併用化学療法としてBleomycinを食道壁内に注入し、以下のごとき結論を得た。

1. 食道壁層造影施行21例中、深達度判定可能例は16例で、われわれの診断基準によれば、手術所見との一致例は11例(69%)であった。

2. 診断率向上のためには、粘膜下層のみでなく、筋層、外膜下層への注入が重要である。

3. リンパ節は術前X線検索では描出しえなかったが、術後の超軟X線による検索では造影度7.1%であり、リンパ節群別造影度ではとくに差は認めなかった。

4. Bleomycin壁層注入例のリンパ節内Bleomycin濃度検索は、12症例31リンパ節に行った。平均濃度は0.82 $\mu$ g/gであり、リンパ節転移予防効果が期待できる。

(本論文の要旨は、昭和54年11月食道、胃接合部がんの治療成績を向上させる新しい術式の開発に関する研究—服部孝雄班— 班会議および第17回日本消化器外科学会総会に

て発表した。

なお本研究の一部は厚生省がん研究助成金，54—20 服部班 の援助を受けた。）

#### 文 献

- 1) 秋山 洋, 木暮 喬: 食道癌の手術適応と X 線上の食道軸について. 外科 32: 673—683, 1970
- 2) Emil Holub and Cyril Simecek: Pneumomediastinography in carcinoma of the oesophagus. Thorax 23: 77—82, 1968
- 3) 和田寛治, 斉藤寿一, 小林清男ほか: 食道粘膜下造影法について (第 1 報). 外科診療 16: 679—685, 1974
- 4) 高橋俊雄: リンパ節指向性制癌剤 Emulsion によるリンパ節転移の化学療法. 日外会誌 73: 1465—1467, 1972
- 5) 高橋俊雄, 河野研一, 山口俊晴: リンパ系における癌細胞の消長と転移に対する対策. リンパ学 1: 37—40, 1978
- 6) 斉藤寿一, 小林清男, 田中乙雄ほか: 食道癌における食道粘膜下造影法について. 外科診療 17: 595—600, 1975
- 7) 金 正出, 鈴木元久, 城島標雄ほか: 食道粘膜下腫瘍に対する診断法—食道壁層造影法の試み一. 胃と腸 12: 663—669, 1977
- 8) 千葉 惇, 坪井正碩, 芳賀甚市ほか: 食道癌手術適応に関する食道粘膜下造影の意義. 日外会誌 78: 509—517, 1977
- 9) 上尾裕昭, 杉町圭蔵, 奥平恭之ほか: 食道癌に対する術前リンパ節造影法. 手術 19: 203—211, 1980
- 10) 猪口嘉三, 岩本元一: 食道癌の転移リンパ節に対するプレオマイシンの後縦隔経路持続投与. 胸部外科 29: 735—740, 1975
- 11) 赤坂裕三, 川井啓市, 西家 進ほか: 内視鏡的直視下局注法の試み. 京都医大誌 81: 365—381, 1972
- 12) 石上浩一, 柴田眼治, 鈴木惟正ほか: 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
- 13) 加治佐隆, 松野正宏, 末永豊邦ほか: 局所化学療法とくに食道動脈注入療法について. 癌と化学療法 6: 975—984, 1979
- 14) 高橋俊雄, 水野光邦, 渡辺信介ほか: 転移性リンパ節に対する化学療法. 外科診療 15: 1064—1069, 1973