

宿題報告

食道癌の発生と治療に関する臨床的ならびに実験的研究

日本医科大学第1外科
山下 精彦

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON THE HISTOGENESIS
AND TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

Kiyohiko YAMASHITA

First Department of Surgery, Nippon Medical School

食道癌の発生と発育過程をヒト食道剖検例および切除例の325例とラットおよびビーグル犬に実験的に食道癌を作製し組織学的に検討した。ヒト、ラット、イヌの食道癌は異型上皮を前癌病変とし発生することが強く示唆され、さらに発癌の促進因子の一つに細菌の関与が示唆された。また、ヒト食道胃接合部の予備細胞増殖を伴う扁平上皮化生は癌発生母地の一つと考えられた。食道癌の補助療法として放射線療法(Linac)、化学療法(油性プレオマイシンの経口投与)と高圧酸素療法の三者併用は実験食道癌ばかりでなくヒト食道癌にも有効であった。

索引用語: 食道癌, N-メチル-N'-アミルニトロサミン, N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロログアニジン, 異型上皮, 油性プレオマイシン

はじめに

近年、食道癌の診断と治療は著しく進歩したとはいえ、治療成績はいまだ満足すべきものではなく、その最大因子は早期発見が困難で早期癌症例が少ないことにある¹⁾。そのため、初期病変とその発育過程に関する知見は極めて乏しい実情である。

そこで、ヒト剖検例と切除例および実験的食道癌を材料としてその発生と発育過程について研究するとともに補助療法がこれに及ぼす影響について研究したのでこれらの研究成績を述べる。

I. 食道癌の発生について

1. ヒト食道癌の発生母地について

(1) 剖検食道症例での検討

食道の扁平上皮癌の組織発生に着目し、比較的小さな癌の周囲粘膜、とくに異型上皮との関係を検討した。

材料とした食道は剖検例264, 切除例61の計325例(男子215例, 女子110例)である。

ヒト食道の切出し法はホルマリン固定後、食道胃接合部のみ縦割し、他は全食道を5 mm幅で全てをステップ・セクションとして標本を作製し、組織学的に

検索した。

写真1は異型上皮で角化細胞が有棘細胞層に多数存在し、基底層から傍基底層に異型細胞が認められ、中等度異型上皮の像である。

このような異型上皮の出現頻度を表1のごとく、各年齢別に男子155例, 女子96例の計251例について検討すると、異型上皮は高齢者ほど頻度が高く、しかも男子は女子より高率であった。また、これらのうち、とくに中~高度異型上皮をみると、40歳代以降にのみ存在し男子は女子より高頻度に出現した。

ところで、前癌病変の存在を精査するには進行癌でなく、微小な癌周囲の変化を知ることが重要で、全検索325症例中に1.0cm以下の微小癌は7例であった。

写真2は下部食道にみられた微小癌の組織像で、上段は弱拡大で異型上皮に囲まれていた。下段は強拡大で左半分は癌、右半分に異型上皮がみられ、両者は連続的に移行し明瞭な境界を見出すことはできなかった。ほぼ中央部に基底膜を破る微小浸潤突起を認め、1 mm以下の微小癌でもすでに浸潤していた。

図1は癌周囲の粘膜を詳細に検索した7例中の代表的な3例である。上段は前述の症例で下部食道に径1 mm以下の微小癌と周囲の異型上皮が認められる。中

表1
食道粘膜の異型上皮の年齢別頻度

年齢	検査症例			異型上皮			男性 (%)	女性 (%)	合計 (%)
	男性	女性	小計	男性	女性	小計			
0~30	12	8	20	1	0	1	8	0	5
31~40	8	11	19	1	1	2	13	9	11
41~50	17	13	30	3	1	4	18	8	13
51~60	31	22	53	9	3	12	29	14	23
61~70	49	23	72	20	6	26	41	26	36
71~80	35	18	53	14	6	20	40	33	38
81~	3	1	4	2	0	2	67	0	50
合計	155	96	251	50	17	67	32	18	27

食道粘膜の中～高度異型上皮の年齢別頻度

年齢	検査症例			中～高度の異型上皮			男性 (%)	女性 (%)	合計 (%)
	男性	女性	小計	男性	女性	小計			
0~30	12	8	20	0	0	0	0	0	0
31~40	8	11	19	0	0	0	0	0	0
41~50	17	13	30	1	0	1	6	0	3
51~60	31	22	53	3	0	3	10	0	6
61~70	49	23	72	12	1	13	24	4	18
71~80	35	18	53	7	2	9	20	11	17
81~	3	1	4	1	0	1	33	0	25
合計	155	96	251	24	3	27	15	3	11

段は広範な異型上皮を伴ない連続して中部食道に多発する癌巣が認められる。下段は癌巣と異型上皮とがはなれて存在している。

これらの7例をまとめると癌巣が異型上皮と接するもの3例、異型上皮と接しないものや存在しないもの各1例で2例は癌巣が粘膜固有層から粘膜下層に存在していた。

写真3の左は食道癌切除標本の固有食道腺導管上皮で高度の過形成と上皮細胞の核の大小不同の著明な異型上皮がみられる。右は径約1.0cmの微小食道癌で、粘膜固有層から粘膜下層に癌巣が存在し、正常上皮でおおわれている。左の例と考え合わせると右の例は導管上皮由来の癌であることを示唆している。

このような導管上皮の過形成は、全検索例の34%に存在するが年齢との一定の関係はなく、しかも異型性を示すものはわずかに3%であった。しかし、微小癌7例中2例に存在していた事実は固有食道腺導管上皮由来の扁平上皮癌も存在するものと思われた²⁾³⁾。

(2) 切除例の食道胃接合部についての検討

剖検例の食道胃接合部に子宮頸部に認める予備細胞増殖を伴う扁平上皮化生に類似した病変を見いだしたので、この点につき胃、食道癌の男子81例、女子29例の計110例の切除例について食道胃接合部を

I型：噴門腺が食道上皮下に存在しない。

II型：食道上皮下に連続的に噴門腺が存在する。

III型：固有食道腺が円柱上皮に開口している（バレット食道）。

の3型に分類し検討すると、表2のごとく、予備細胞増殖や扁平上皮化生は24%に存在したが年齢や男女差はみられなかった。さらに写真4は食道上皮から下のびる扁平上皮化生巣であるが、化生巣の上皮細胞は扁平化し結節性増殖や異型を示している。このような食道胃接合部の扁平上皮化生巣の異型化は、前述の予備細胞増殖を伴う扁平上皮化生巣からの扁平上皮癌の発生を強く示唆する所見と考えられる⁴⁾。

表2 食道胃接合部領域の予備細胞増殖の年齢分布

年齢	検査症例	E.G.J.に予備細胞増殖を示す例 (%)
~40	8	2 (25)
41~50	16	4 (25)
51~60	23	8 (35)
61~70	38	6 (16)
71~	25	6 (24)
計	110	26 (24)
男性	81	20 (25)
女性	29	6 (21)

(3) ヒト食道癌の進展

進行癌に伴う上皮内癌の先進部と正常上皮および上皮内癌と基底膜との関係を超微形態学的に検討した。

方法は上皮内進展を伴う進行食道癌11例の切除標本を上皮内癌と正常上皮の移行部を電顕ブロックとして基底膜に垂直もしくは水平に超薄切した。

写真5は癌細胞と正常細胞の移行部で、左に正常扁平上皮細胞、右に扁平上皮癌細胞、中央部に間質系の細胞が認められる。このように両者の境界部の多くには間質系の細胞が存在している。しかし写真6のように、右は光顕像、左はその電顕像であるが、この両者の楕円型の細胞は同一の正常上皮細胞で癌細胞が間質系細胞を介せず直接接している像も少数例にみられる。

つぎに、癌細胞と基底膜との関係を直線的な基底膜を有する単純置換型と波状を呈する基底膜を有する粗造増殖型の2型に分けて検討した。

写真7は粗造増殖型の上皮内癌細胞で、極めて多数の細胞質の偽足突起が基底膜を破って粘膜固有層に出ており、上皮内癌といっても電顕的には基底膜が多数の破たんを来たしていることが判明した。右下方は癌細胞の偽足突起の拡大像で、基底膜は破壊され、基底

写真1 異型上皮 (Dann のケラトヒアリン染色, $\times 200$, 67歳, 男子, 肺癌症例)



写真2 (上段) 径 1 mm 以下の微小癌, (下段) 左方に上皮内癌, 右方に異型上皮, 中央右に微小浸潤突起 (H.E.染色, 上段 $\times 60$, 下段 $\times 180$, 70歳, 男子, 口腔癌症例)

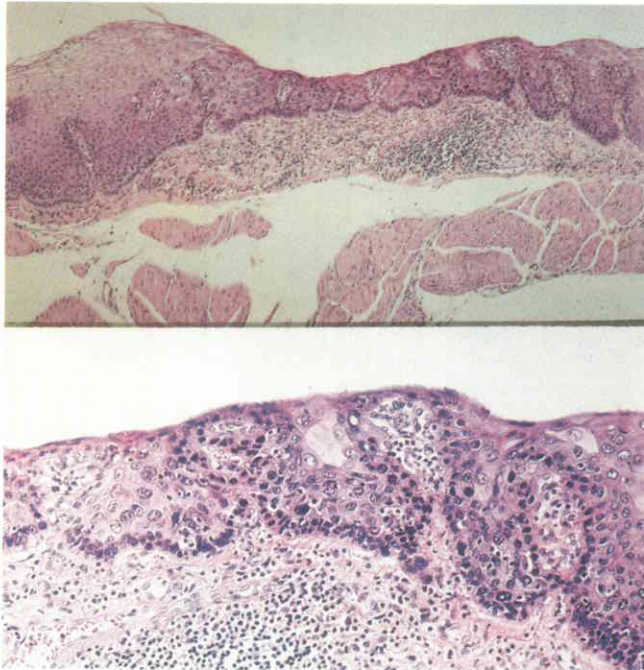


図1 ヒト食道病変のシェーマ
(上段) 70歳, 男子, 口腔癌 (中段) 67歳, 男子, 肺癌 (下段) 81歳, 男子, 胃癌

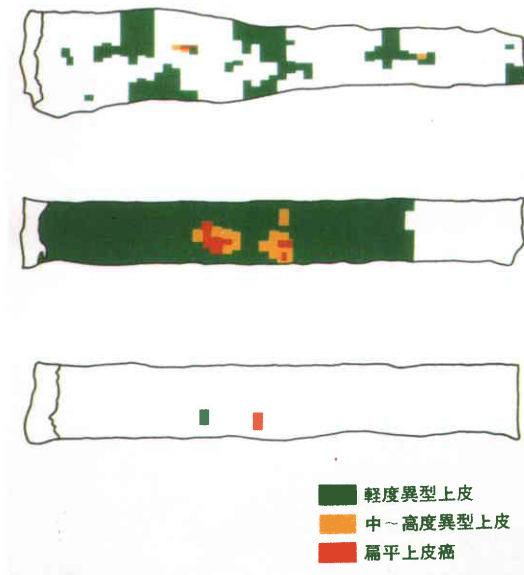


写真4 食道・胃接合の予備細胞増殖を伴う扁平上皮化と異型化 (H.E 染色×80)



写真8 MNANによるラット食道の各病変 (H.E.染色)

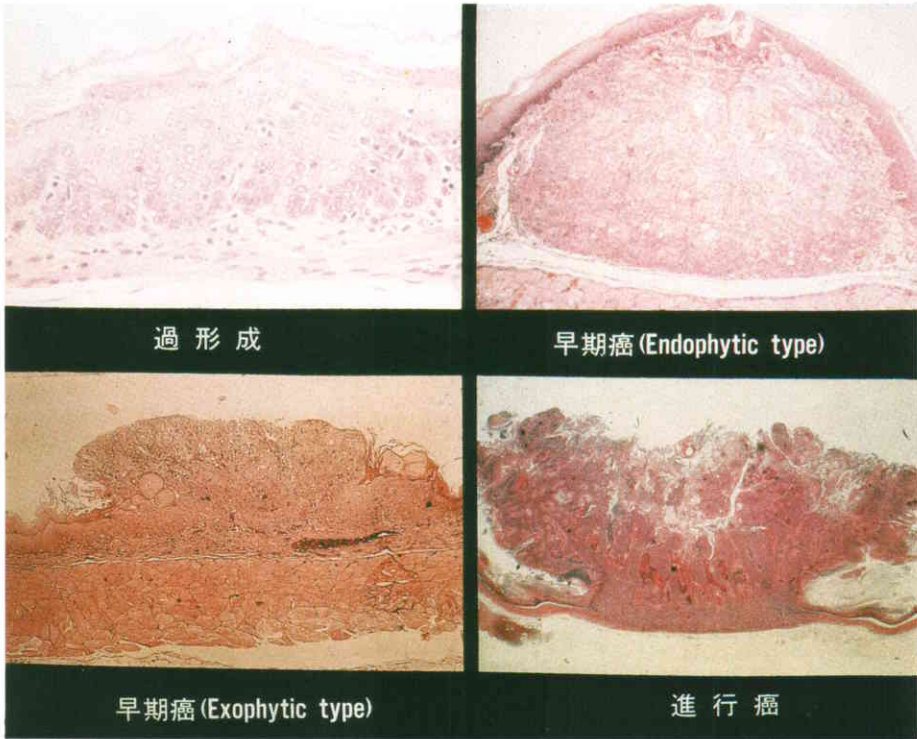


写真9 ラット食道癌の肉眼所見 (15週で屠殺剖検)



写真10 ラット食道の進行癌における各酵素の局在

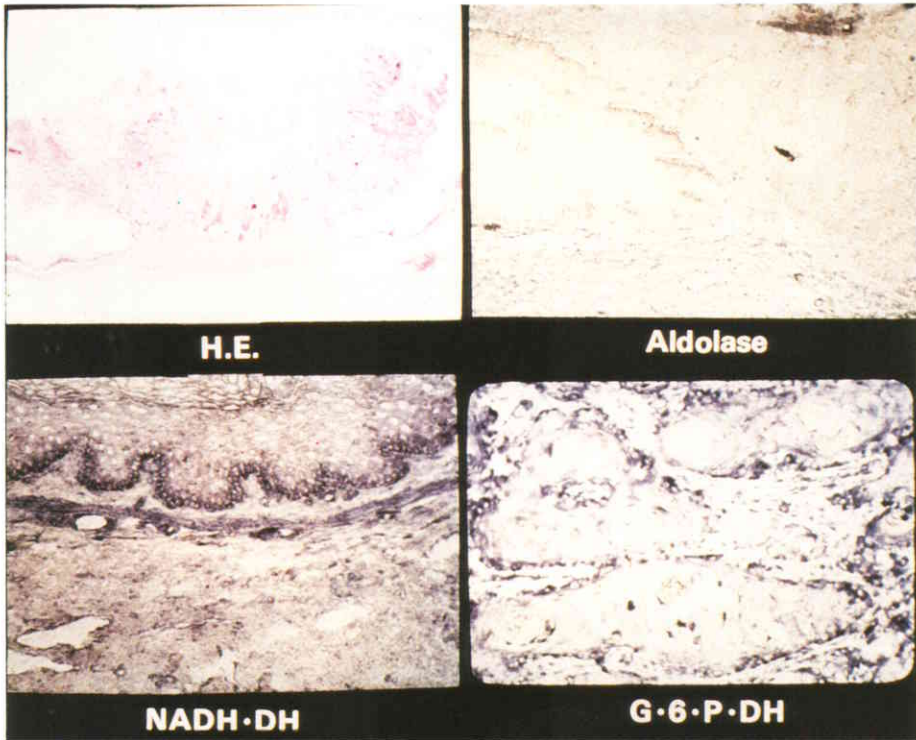


写真11 ビーグル犬食道に発生した異型上皮（左・実験開始8ヵ月）、癌（右・30ヵ月後）の内視鏡と生検組織像

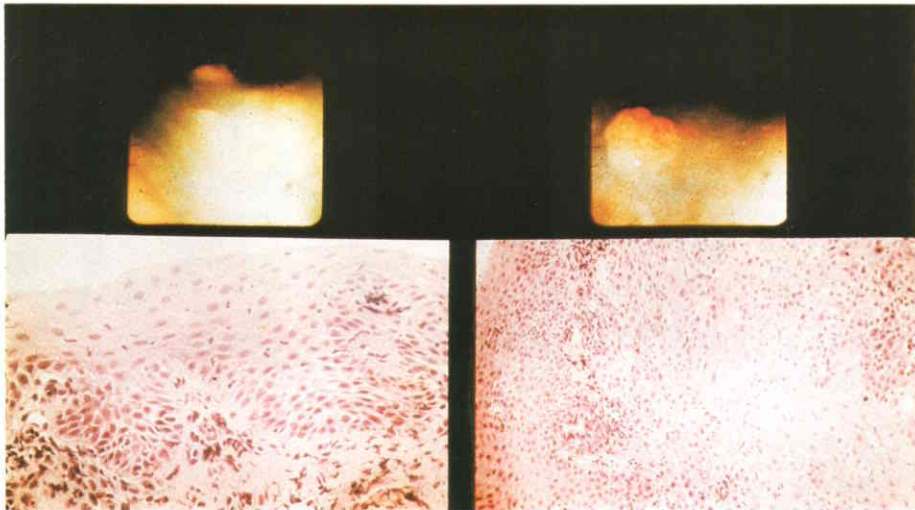


図2 イヌ食道病変のシェーマ

1例, 2例は ENNG 150 μ g/ml, 6カ月投与, ENNG 総量27g, 3例, 4例は ENNG 100 μ g/ml, 9カ月投与, ENNG 総量27g.

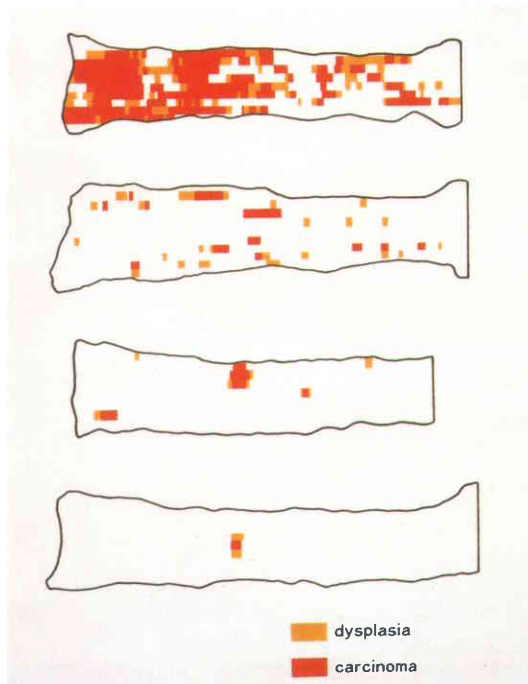


写真12 ビーグル犬食道の微小癌 (H.E 染色, $\times 50$) 左方の異型波と右方の癌が連続移行している。

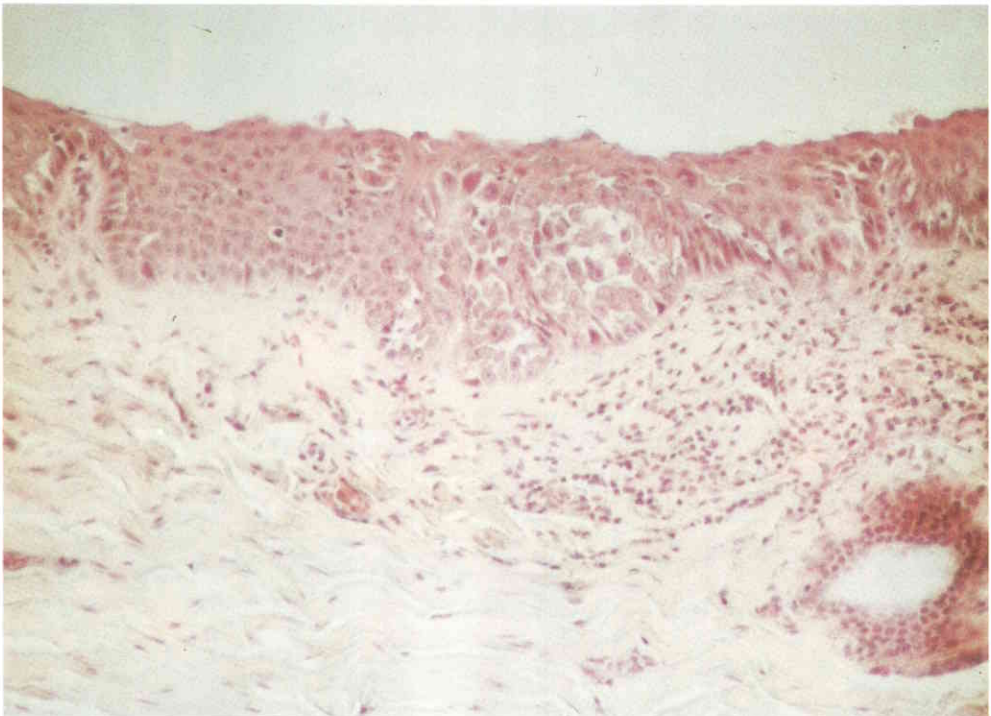


写真13 ラット食道癌に対する O-BLM (左) と三者併用療法 (右) の効果, 三者併用で癌細胞の変性, 壊死が強くみられる.

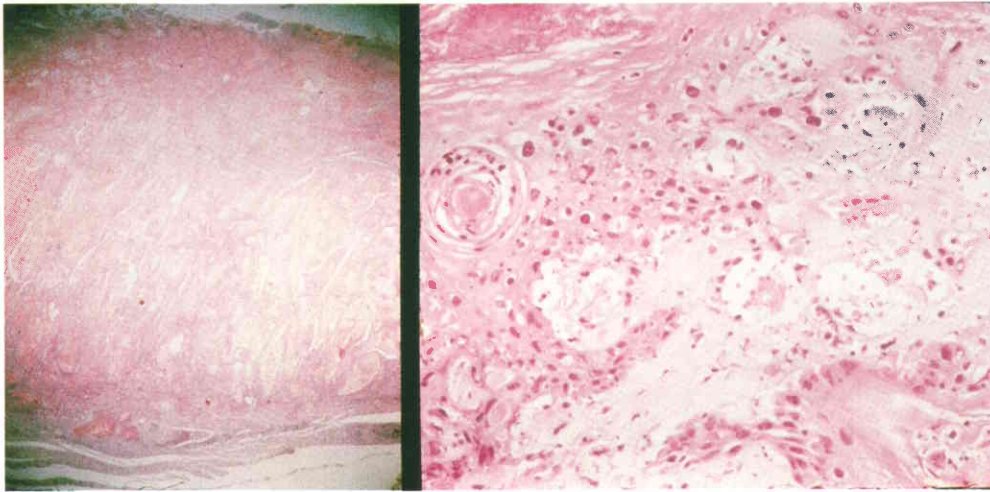


写真14 各補助療法群ラット食道の肉眼所見 (三者併用群で腫瘍の発生は著しく減少している.)

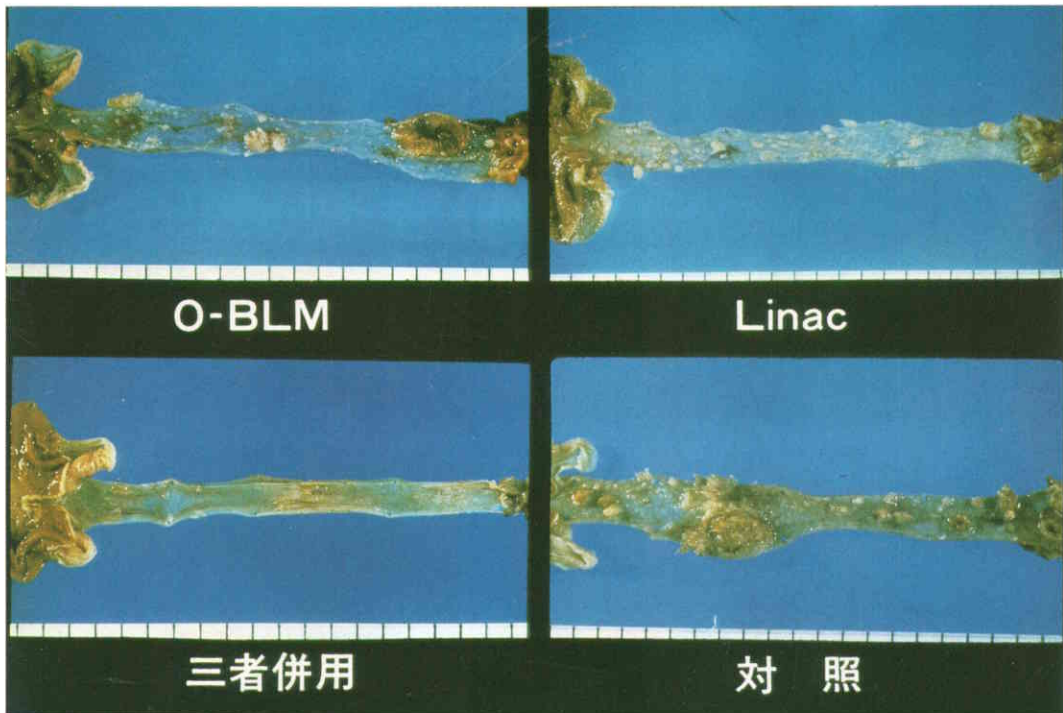


写真3 (左)固有食道腺導管上皮の過形成と異型化, 66歳, 男子, 食道癌。(右)導管上皮由来と思われる微小扁平上皮癌, 61歳, 女子, 食道癌。(H.E染色 左×200, 右×5)

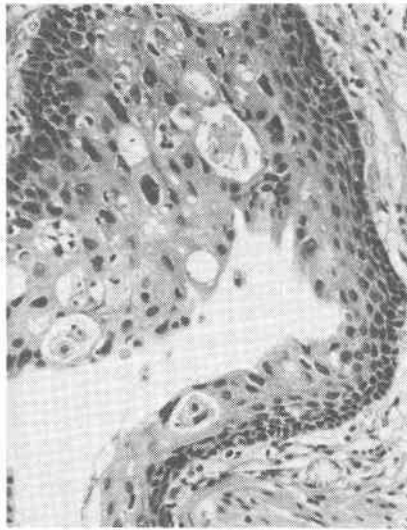


写真5 癌, 正常上皮両細胞移行部

右に癌細胞, 左に正常粘膜上皮細胞で両者は中央の間質系細胞を介して存在した。(×3,000)

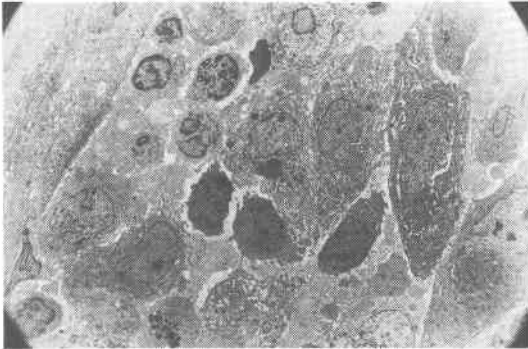


写真6 癌, 正常上皮両細胞移行部の組織像

(左) 電顕像(×4,000)

(右) 同部光顕像(トルイジンブルー染色, ×400)



膜の存在する部にはヘミデスマゾームを認めるにもかかわらず, 偽足突起には認められなかった。これに対し, 単純置換型では偽足突起はほとんど認められなかった。

すなわち, 癌細胞は多数の偽足突起を出して基底膜を破壊して深部に進展していくことが示唆された。

2. 実験的食道癌

(1) ラット食道癌

ウイスター系雄ラットにN-メチル-N-アミルニトロサミン(MNAN), 濃度0.003%を飲料水として8週間経口投与し, 毎週3頭づつ屠殺剖検して25週まで食道

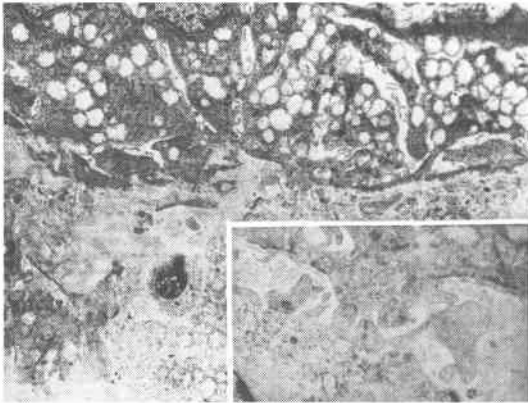
の経時的変化を検討した。

(a) 組織学的検討

投与後5週で初めて過形成がみられ, 25週まで連続して認められた。過形成には異型はみられず配列の変化もなく, 上皮の各層, とくに基底, 傍基底細胞の増殖がみられた(写真8左上)。

異型上皮は過形成のなかで細胞の異型と配列に乱れ

写真7 電顕像基底膜を破壊する癌細胞の偽足細胞質突起 (×3,000挿入×6,000)



があるもので、6週より見られ基底、傍基底細胞の異型と各層の細胞に配列の乱れがみられた。部位的には差はなく、とくに過形成の顕著なものに多くみられた。

乳頭腫は7週目からみられ、10週以後はほぼ全例にみられた。食道の管腔内に向って有茎性ポリープ状に发育し多発性であり、上皮の過形成、過角化を伴うが細胞異型は軽度で実験終了時にも癌病巣はみられなかった。

早期の扁平上皮癌が13週で初めてみられた。写真8右上は粘膜下に发育した endophytic type の過形成の上皮に被われた小癌病巣で、中央の陥凹より癌化して粘膜下に侵入し巣状の病巣を作っており、すべて高分化型であった。

写真8左下は、管腔内に向って发育する exophytic type の早期癌で、過形成から突如として巣状に癌化し分化度は前者より低く、両者とも長径は1mm以下であった。

写真9は、15週の食道肉眼所見で入口部から中部まで乳頭腫、早期癌が、下部には進行癌が発生している。

進行癌は15週で初めてみられ長径3mm以上で樹枝状に发育し高分化型で角化が強く筋層をこえて外膜にまで浸潤し、また、辺縁に過形成がみられた(写真8右下)。

腫瘍の経時的発生頻度を5週ごとにみると、表3のごとく、5週までは腫瘍の発生はみられなかったが、6~10週では乳頭腫が40%、11~15週では86.7%と増加し16~25週ではほぼ全例にみられた。早期癌は11~15週で13.3%、16~20週で33.3%、21~25週で53.3%にみられ、進行癌は15週で初めてみられ、16~20

表3 ラット食道癌の5週毎の腫瘍発生頭数

成績 週	検査頭数	乳頭腫 (%)	扁平上皮癌		
			発生頭数 (%)	早期 (%)	進行 (%)
1~5	15	0	0	0	0
6~10	15	6(40.0)	0	0	0
11~15	15	13(86.7)	3(20.0)	2(13.3)	1(6.7)
16~20	15	14(93.3)	6(40.0)	5(33.3)	2(13.3)
21~25	15	14(93.3)	9(60.0)	8(53.3)	7(46.7)

週で13.3%、21~25週で46.7%と経時的に増加した。また、発生部位は乳頭腫、早期癌では差はなく、進行癌でやや中部に多く発生する傾向がみられた¹⁵⁾。

つぎに、食道癌発生に対する細菌性因子の影響を追求するために、無菌ラットを用い前述と同様の方法で実験し検討した。

表4のごとく、無菌ラット14頭での腫瘍発生頭数8例、57.1%、このうち6頭に乳頭腫、2頭に癌腫の発生をみるのみで、すべて単発で前述普通ラットに較べて腫瘍発生頻度、腫瘍個数も減少していた。長径は乳頭腫は7mm、癌腫は4mm以下で深達度は筋層まで、いずれも下部にのみ発生し、普通ラットに較べて著しくその趣を異にしていた。

以上の成績は、細菌性因子が食道癌の発生に少な

表4 MNAN投与による普通ラットと無菌ラットの腫瘍発生頻度

成績 群	有効頭数	腫瘍発生 の頭数	腫瘍	
			乳頭腫	癌腫
無菌ラット	14	8(57.1%)	6/6	2/2
普通ラット	15	14(93.3%)	36/14	18/9

らず関与していることを示すものと思われた⁶⁾。

(b) 酵素組織化学的ならびにオートラジオグラフィ法による検討

食道の正常上皮と癌の生化学的、酵素組織化学的な特徴はほとんど知られていない。そこで、糖代謝に関するアルドラーゼ(阿部、清水法)、グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-P-DH, Rudolph, Klein法)、還元型ニコチンアミドダイヌクレオチド脱水素酵素(NADH-DH, Burstone法)を組織化学的に検討した。また、³H-thymidine(³H-TdR), 2μCi/gを腹腔内投与し、2時間後に屠殺してオートラジオグラフィ法による

細胞動態をも併せ検討した。

表5のごとく、過形成、乳頭腫は組織化学的には正常上皮と同じ反応態度を示し、アルドラーゼ、NADH-DHは基底層に、G-6-P-DHは表層近くに活性がみられた。また、上皮内、上皮下にとどまる早期癌では、アルドラーゼ活性が増強し、ほかの酵素活性は減弱、消失していた。

写真10は進行癌で、左上はHE染色、右上はアルド

表5 ラット食道および病変の酵素組織化学的検索

酵素	正常上皮		乳頭腫	扁平上皮癌	
	基底層	表層		早期	進行
アルドラーゼ	+	-	+	++	-
G-6-P-DH	-	+	+	+	++
NADH-DH	+	-	+	-	-

— 活性無し、+ 弱、++ 強

ラーゼで癌組織には全く活性がなく、右下のG-6-P-DHは癌真珠の周囲の癌組織に強い活性がみられた。

すなわち、過形成、乳頭腫は正常上皮と同様の酵素活性を示すがアルドラーゼ活性は早期癌で高く、進行癌では消失、G-6-P-DHは進行癌で高い活性を示し、癌の発育にともないこれら酵素活性の消失、増強などの変化がみられた。

一方、³H-TdRの取り込みは、正常上皮では基底層に限局し、Labeling Index (L.I.)は7.8%にみられた。過形成では基底層だけでなく上方にまで延長しており、L.I.は21.6%、乳頭腫は基底層と第2層が高率に標識され、L.I.は35.8%と増加するが、癌組織では不規則に標識細胞がみられL.I.は16%にみられた。

即ち、過形成では細胞増殖帯の延長、癌組織は不規則な取り込みが特徴であった⁷⁾。

(2) イヌ食道癌

表6のごとく、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG)を種々の濃度および期間でビーグル犬21頭に飲料水として経口投与し、異型上皮、微小癌

表6 イヌ食道癌の作製

発癌剤：N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG)
動物：米國産、雄、ビーグル犬、齢6~12ヶ月、体重10~15kg

群	ENNG濃度(μg/ml)	投与期間(月)	ENNG総量(g)	実験頭数
I	100	6	18	3
		8	24	2
		9	27	3
II	150	5	22.5	3
		6	27	3
III	250	4	30	7
IV	対照(水道水)	-	-	2
計				23

さらに遠隔転移を伴う進行癌を作成し、その発生過程を内視鏡、レントゲン検査で観察し、さらに異型上皮と癌との関係を微小癌について検討した。

進行癌を作製するには表7上段のごとく、100μg/ml、9カ月、150μg/ml、6カ月投与、ともにENNG総量27gが適当と思われた。150μg/ml、6カ月投与群ではa₃で肺、肝転移を伴うもの、a₂で肺転移やリンパ節転移がみられた。また、組織型は大多数は高分化型扁平上皮癌で一部、中分化型で低分化型癌は発生しなかった。

しかし、ヒトによく似た陥凹性癌を作製できたが、病変が多く同時に胃癌を発生するなどの点から微小癌を作ることを検討した。

表7下段のごとく、100μg/ml、8カ月投与、ENNG総量24gでは2頭中1頭に微小癌を、同濃度で6カ月投与、総量18gでは3頭中2頭に異型上皮のみが発生した⁹⁾、ところが、250μg/ml、4カ月間、総量30g投与し12カ月で屠殺すると異型上皮は発生せず微小癌のみ7頭中4頭に発生した⁹⁾。

写真11は微小癌で経過を観察できた100μg/ml、8カ月投与イヌで、左上は投与24カ月後の内視鏡所見で、周囲に目印のため色素で青く染めた粘膜面に扁平隆起

表7

ビーグル犬に進行癌を作製する条件

群	濃度(μg/ml)	投与期間(月)	ENNG総量(g)	実験番号	生存期間(月)	病変	深達度	転移
I	100	9	27	6	21	扁平上皮癌	a ₁	リンパ節
				7	16	*扁平上皮癌	mp	
				8	38	*扁平上皮癌	sm	
				12	20	扁平上皮癌	a ₂	肺・肝
II	150	6	27	13	34	扁平上皮癌	a ₂	肺
				14	40	*扁平上皮癌	a ₂	リンパ節
				22	12	-	-	-
IV	対照(水道水)	-	-	23	12	-	-	-

*癌と異型上皮が隣接

ビーグル犬に微小癌を作製する条件

群	濃度(μg/ml)	投与期間(月)	ENNG総量(g)	実験番号	生存期間(月)	病変	深達度
I	100	6	18	1	37	異型上皮	-
				2	31	異型上皮	-
				3	13	-	-
				4	49	-	-
				5	48	*扁平上皮癌	ep
II	150	5	22.5	9	31	*扁平上皮癌	ep
				10	34	異型上皮	-
				11	37	異型上皮	-
III	250	4	30	15	12	扁平上皮癌	mm
				16	12	扁平上皮癌	mm
				17	12	-	-
				18	12	扁平上皮癌	mm
				19	12	扁平上皮癌	mm
				20	12	-	-
				21	12	-	-

*癌と異型上皮が隣接

があり表面は平坦で少し発赤のある所見が認められ、左下の生検所見では上皮の基底層から傍基底層に異型細胞が認められ異型上皮と診断された。右上は、さらに30ヵ月後の同一病変の内視鏡所見で、扁平隆起は増大し表面が凹凸不整で軽度の発赤がみられ、右下の生検所見では角化傾向の乏しい扁平上皮癌であった。投与後の剖検での組織所見は中分化型の上皮内扁平上皮癌で、異型上皮と隣接し明瞭に両者は区別できた。また、同時に微小隆起癌、ビラン性癌も発生し微小癌の形態はヒト早期食道癌とよく類似していた。

図2は剖検食道をすべて5mm幅で全割し、発生した癌と異型上皮との関係を検討したシエーマで、最上段は進行癌を作製する条件の150 μ g/ml, ENNG 27g投与、20ヵ月で屠殺した食道で上部から下部にかけて赤で示す癌と黄色で示す異型上皮が多数認められ、同じ条件の2列目の食道も同様の病変がみられる。下の2列に示すように同じ27gでも100 μ g/mlと低濃度にするると癌、異型上皮ともに発生数は著しく減少している。また、150 μ g/ml, 22gとすると癌と異型上皮の散在、さらに18gと投与量を少くすると異型上皮のみの散在と、ENNG濃度と総量のちがいで進行癌から異型上皮のみのものまで作製することができた。

写真12は低濃度投与イヌに認められた極めて微小な扁平上皮癌で、左に異型上皮を認め、右の癌と連続している。

そこで、癌と異型上皮との位置的關係を微小癌について検討した。

表8のごとく、20病変中癌の両端が異型上皮に連続隣接するもの4個、どちらかの一端が連続隣接するもの7個、このうち3mm以下の9個、3~5mmの4個の計13病変中7病変が両端あるいは一端が異型上皮に連続隣接していた。

この事実はイヌの実験食道癌の発生は異型上皮と密

表8 イヌ食道癌と異型上皮との関係

癌腫の長径 (mm)	癌腫の数	異型上皮		関係なし
		両側	片側	
~3	9	2	4	3
3~5	4	0	1	3
5~	7	2	2	3
計	20	4	7	9

接なる関係の存することを強く示唆するものと考えられた⁸⁾。

II. 食道癌の補助療法の検討

1. 補助療法の臨床的検討

教室での食道癌症例は昭和57年6月迄の過去8年間に119例が入院し、切除57例、切除率47.9%、術死1例、術死亡率1.7%である。進行癌が多く¹⁰⁾、種々なる補助療法を行っているが、単開胸となったA₃症例にバナ化薬配合オイルブレオマイシン(O-BLM)を経口投与し、著効を得て2年後の現在、通過障害もなく日常生活を営んでいる症例を経験して以来、局所に吸収されるO-BLMの効果を考慮し術前併用療法の一手段としている。このバナ化薬配合O-BLMの停滞時間は狭窄の程度により時間は異なるが、少なくとも2時間は局所に停滞し、各組織内濃度も正常上皮の平均0.25 μ g/mlより癌腫は平均0.45 μ g/mlと高く、リンパ節にも平均0.31 μ g/mlと取り込みがみられた。

ところで、高圧酸素療法により組織酸素分圧をあげると放射線感受性が高まること¹¹⁾、その直接抗腫瘍効果と放射線、抗癌剤との併用があること¹²⁾などが知られているので、現在教室では、肺線維症の少ないとされるO-BLM経口投与に高圧酸素療法、放射線療法の三者併用を行っている。

表9は切除症例の術前併用療法の組織効果であるが、Ef₂は照射のみ38.5%、照射+BLMは25%、照射+O-BLMは33.3%、三者併用群は57.1%である。各群の組織効果の明瞭な統計的有意差は症例数が少なくないが、三者併用は補助療法の一手段として有効と思われる、今後症例を重ねて検討していきたい。

表9 術前併用療法の組織に対する治療効果

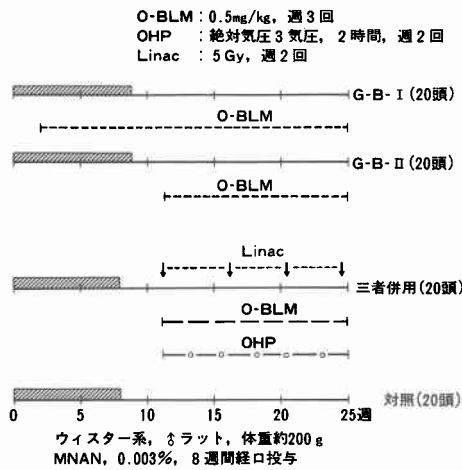
治療法	Ef 1	Ef 2	Ef 3	計
Radiation	15 (57.7%)	10 (38.5%)	1 (3.8%)	26
Rad.+BLM	3 (75.0%)	1 (25.0%)	-	4
Rad.+oil-BLM	4 (66.7%)	2 (33.3%)	-	6
Rad.+oil-BLM+OHP	3 (42.9%)	4 (57.1%)	-	7
計	26 (60.5%)	16 (37.2%)	1 (2.3%)	43

2. 補助療法が実験的食道癌の発生と発育過程に及ぼす影響について

1. 化学療法 (O-BLM)

実験は前述のラット食道癌作製法に順じた。図3のごとく、I群はMNAN投与開始2週よりO-BLM, 0.5mg/kg, 週3回を24週まで経口投与し、II群は早期癌の発生する前の11週から投与した。MNANのみ投与したものを対照群とした。

図3 ラット食道癌に対する補助療法の効果



食道癌発生に対する効果は表10のごとくで、対照群57.9%に対し、I群は47%、II群は26.3%とその発生率は明らかに抑制されており、とくに進行癌は対照群に較べて有意に減少していた。

写真3左はO-BLM投与群に発生した進行癌の組織像で、好酸性に染る角化部分が著明に増加しており、下方の癌の部分は腫瘍細胞の変性はみられるが壊死に致る細胞はあまり顕著ではない。

また、癌の面積に占める角化の割合をみるとO-BLM投与群では、対照群に較べて早期癌、進行癌とも極めて角化の増加がみられた。深達度と組織型では角化率50%以上のものが早期癌、進行癌では27%にみられ、高分化型扁平上皮癌にとくに効果がみられた。

2. 高圧酸素療法 (OHP)

食道癌発生に対する効果は対照群57.9%に対し、OHP単独群とOHP+O-BLM群ともに55.6%と抑制効果はみられず高圧酸素の抗腫瘍効果、併用効果は今回の実験では差異はなかった。しかし肺線維症の懸念はなかった。

3. 放射線療法 (Linac)

10~15週までの早期癌発生時 (I群) と進行癌とな

る20週より剖検前の24週 (II群) までの時期にLinacを総量30Gy照射した。

食道癌発生に対する効果は、I群では25%で早期癌、進行癌ともに対照群よりその発生率は低く、II群でも早期癌が多く進行癌が少なく放射線の効果があった。

また、癌組織の変性壊死効果もII群では効果(-)53.3%, (+)26.7%, (++)20%と半数近くにみられた。しかしながら線量を30Gy以上照射しても治療効果の上昇はみられなかった。

4. 三者併用療法

図3のごとく、三者併用を検討すると、表10のごとく食道癌の発生は16頭中5頭、31.3%で、しかも進行癌が1例もなく組織効果も写真13右のごとく、表層部は角化が高度で、癌細胞もほとんど凝固壊死に陥って、癌真珠の周囲にごく少数の生存する腫瘍細胞がみられ顕著な治療効果が認められた。

写真14は、各補助療法群の剖検時の食道標本であるが、対照群に較べて補助療法群は明らかに腫瘍発生を抑制しており、とくに三者併用は著明な抑制効果がみられる。

むすび

以上、食道癌の発生と治療に関して、我々の研究成績の一端を述べたのであるが、これを一括すると、大要次のごとくである。

- I. 1. ヒト、イヌ、ラットの食道癌は異型上皮を前癌病変として発生することが示唆された。
2. ヒト食道胃接合部の予備細胞増殖を伴う扁平上皮化生は癌発生母地の1つとして示唆された。
3. ヒト食道癌の上皮内進展部には間質系細胞が介在し、基底膜は偽足突起によって破壊され、深部に進展していくことが示唆された。
4. 発癌の促進因子の一つとして細菌の関与が示唆された。
5. 癌の発生に伴い、アルドラーゼ、G-6-P-DH、NADH-DHなどの酵素活性の消失、増強が組織化学的にみられた。

II. 1. O-BLM, Linac照射は実験食道癌の発生、とくに進行癌を有意に抑制させた。また、癌組織に対し、O-BLMは角化を促進し、Linac照射は変性、壊死を来たした。

2. 三者併用療法は実験食道癌ばかりでなく、ヒト食道癌の補助療法として有効であった。

3. ラットおよびイヌ実験食道癌はヒト食道癌実験モデルとして治療法の開発に有用である。

表10 補助療法のラット食道癌発生に対する効果

群	成績	有効頭数	腫瘍発生頭数	扁平上皮癌		計
				早期	進行	
G-B-I		17	17	4	4	8 (47%)
G-B-II		19	18	3	2	5 (26.3%)
三者併用		16	16	5	0	5 (31.3%)
対 照		19	19	2	9	11 (57.9%)

この宿題報告を終るにあたり、直接御指導、御鞭達下され、さらに講演の機会を御与え下さいました本総会々長、恩師代田明郎教授に深甚なる謝意を表すとともに、日夜研究に没頭してくれた、笹島耕二、田久保海蒼、松倉則夫、岡崎滋樹、森野一英、谷口善郎、小島範子、無菌生物研究室、高圧酸素治療室、また、御協力いただいた本学放射線科、恵畑欣一教授、埼玉がんセンター病院、藤田吉四郎副院長に謝意を表します。

文 献

- 1) 鍋谷欣市, 入村哲也, 伊達 靖: 早期食道癌, 臨胸外 1: 579—588, 1981
- 2) Takubo K, Tsuchiya S, Shiota A, et al: Dysplasia and reserve cell hyperplasia-like changes in human esophagus. Acta Pathol Jpn 31: 999—1013, 1981
- 3) 山下精彦, 田久保海蒼, 笹島耕二ほか: 食道癌の発生母地について. 日外会誌 81 (臨時増刊号): 163, 1980
- 4) Takubo K: Squamous metaplasia with reserve cell hyperplasia in esophagogastric junction zone. Acta Pathol Jpn 31: 349—359, 1981
- 5) 岡崎滋樹: N-メチル-N-アミルニトロサミンによる実験食道癌の発生の経時的研究. 日消病会誌 78: 1889—1895, 1981
- 6) Sasajima K, Taniguchi Y, Adachi K, et al:

Sequential studies on esophageal carcinoma induced in conventional and germfree rats by N-methyl-N-amyl nitrosamine, Recent Advances in Germfree Research, Tokai University Press, 1981, p657—660

- 7) 谷口善郎, 笹島耕二, 山下精彦ほか: 実験食道癌の組織化学法ならびにオートラジオグラフ法による研究. 第71回日本病理学会, 1982
- 8) 森野一英: N-エチル-N'-ニトロソグアニジン (ENNG)によるイヌ食道癌実験系の検討. 日消病会誌 79: 765—771, 1982
- 9) Takubo K, Shisa H, Sasajima K, et al: Early changes of dog esophageal mucosa induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Gann 72: 880—885, 1981
- 10) 山下精彦, 谷口善郎, 笹島耕二ほか: 食道癌における早期診断の困難性について. 日医大誌 48: 891, 1981
- 11) Gray LH, Conger AD, Ebert M, et al: The concentrative of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. Brit J Radiol 26: 638—698, 1953
- 12) Mori K: Study on adjuvant therapies in cancer chemotherapy. Especially on the combination of hyperthermia and hyperbaric oxygenation. Nagoya J Med Sci 29: 275—316, 1967