日消外会誌　28（3）：615～626，1995年

会長講演

食道癌の外科的治療―その基礎と臨床―

富山医科薬科大学第2外科
藤　巻　雅　夫

食道癌に対する基礎的研究として，食道癌の培養細胞を用いた，1）温熱実験，2）抗癌剤投与実験，3）温熱化学療法実験，4）TNFと温熱との併用実験，5）TNFとΔ^{12} prostaglandin J2との併用実験，6）線溶因子および線溶阻止因子の発現，7）食道癌培養細胞株の染色体解析と，8）Water in oil in water型リピオドールエマルジョンの作製などがあげられる．

食道癌治療の臨床については，私は，これまで食道癌手術の標準術式として，再建先行術式を採用してきた．本術式では，頸部，腹部の2チームで同時に手術を開始するので，それぞれの領域のリンパ節郭清がじっくり行えるという利点がある．1985年からは，この術式の利点を生かし，症例を厳選して，両側頸部および上縦隔徹底郭清を伴う3領域拡大郭清を採用してきた．病院開院以来の食道癌切除症例は242例であり，直接死亡率は2.5%，5年生存率は21.7%であった．

Key words: esophageal cancer, experimental study, culture of human esophageal cancer cell, hyperthermia, esophageal reconstruction prior to esophagectomy

1975年10月1日富山医科薬科大学が開設され，第2外科学教室はそれに伴い，1977年4月に開講した．その後，附属病院で診療が開始されるまでの2年半は教室の基礎的研究の準備期間として，少人数ながら温熱療法基礎実験や細胞培養の体勢作りを行ってきた．附属病院で食道癌第1例目の切除手術が施行されてからは，教室の臨床材料を用いた基礎的実験が始まり，その結果を臨床にフィードバックするということを目標に掲げた．

臨床的には高度に進行した症例が多かったため，それらに対し術前照射化学療法を行っていたが，1985年からはそれまでの培養細胞を用いた基礎的実験の知見を基に温熱療法を臨床に導入した．さらに，1988年からは高温域温熱療法を導入し，奏効率の大幅な向上が得られるようになった．

また，食道癌手術の標準術式として，私が新潟大学第1外科教室に在局中から提唱してきた再建先行術式を行ってきた．本術式では頸部・腹部の2チームで同時に開始するので，それぞれの領域のリンパ節郭清がじっくり行えるという利点がある．1985年よりは，この術式の利点を生かし，症例を厳選してではあるが，両側頸部および上縦隔徹底郭清を伴う3領域拡大郭清を取り入れてきた．

そして，食道癌手術においても術後のQOLが問題とされるようになってきた現在，下咽頭頸部食道癌症例に対して有茎胃腸管挙上に代わって，遊離腸管移植を応用した再建法を取り入れることにより，喉頭合併切除術後の音声獲得を目指すようになった．

以上に述べた流れに従って富山医科薬科大学第2外科教室開講以来の研究の一端を紹介したいと思う．

I．基礎的研究について

1980年，SGF-3を樹立して以来，これまでヒト食道癌培養細胞株6株を樹立することができた（**Table 1**）．これらの細胞株の性状を示す．奇しくも，最初のSGF-3は，14年前の本日（1994年7月22日）樹立されたもので，SGF-3の14歳の誕生日にあたる．最近のSGF-9は2年間培養したものである．組織型は，高分化型2株，中分化型3株，低分化型1株であり，原発巣由来のもの4株，リンパ節転移巣由来のもの2株である．まずこれらの細胞を用いた基礎的実験の結果について報告する．

1．ヒト食道癌培養細胞の温度に対する反応

（1）高温域における増殖能

温熱療法の基礎実験として行った，各温度における

第44回日消外学会総会
＜1994年11月9日受理＞別刷請求先：藤巻　雅夫
〒930-01　富山市杉谷2630　富山医科薬科大学第2外科

Table 1 Established cell lines of human esophageal carcinomas (SGF series). All original tumors are squamous cell carcinoma. SGF-8 and SGF-9 were established from xenografts transplanted into BALB/c, nu/nu mice. All other cell lines were established from surgically resected specimens

Cell line	Age	Sex	Starting date of culture	Origin	Histology (differentiation)	Doubling time (hours)	Production of tumor marker	Chromosome number (Mode)
SGF-3	44	M	Jul. 22 1980	primary tumor	moderately	33	None	hypodiploid～hypotriploid (52)
SGF-4	66	M	Feb. 17 1981	primary tumor	moderately	26	SCC, CEA, CA19-9	66～77 (71)
SGF-5	71	M	Dec. 13 1983	LN metastatic lesion	well	30	SCC	97～107 (103)
SGF-7	78	M	Apr. 14 1987	primary tumor	moderately	35	SCC	46～56 (48)
SGF-8	56	M	Jun. 9 1988	LN metastatic lesion	poorly	38.5	None	62～77 (64)
SGF-9	58	M	Jun. 13 1992	primary tumor	well	28	None	

ヒト食道癌培養細胞（SGF-3，SGF-4，SGF-5）の増殖態度を見ると，SGF-3は43°Cおよび42°Cでは明らかに生存細胞数が減少している．また，40°C領域でも緩やかではあるが，経時的に生存細胞数の減少が認められ，増殖許容限界温度は40°Cといえる．同様にSGF-4では41°Cが，SGF-5では42°Cが限界温度であった[1]（**Fig. 1**）．

（2）低温域における増殖能

一方，低温が培養細胞の増殖に与える影響をみると，SGF-3は31°Cまでは増殖傾向がみられ，SGF-5は29°Cまで増殖傾向がみられた．

（3）高温域での増殖能の回復

続いて高温域で一定時間培養した後，37°Cへ戻し，増殖能の回復について検討した．経時的に生細胞数を算定し，増殖能の回復を見たところ，SGF-3は41°C・48時間までの加温では増殖能の回復が認められたが，41°C・72時間および42°C・24時間以上の加温では，回復は認められなかった．SGF-4では42°C・24時間までの

Fig. 1 Effect of high temperature on the proliferation of human esophageal carcinoma cells

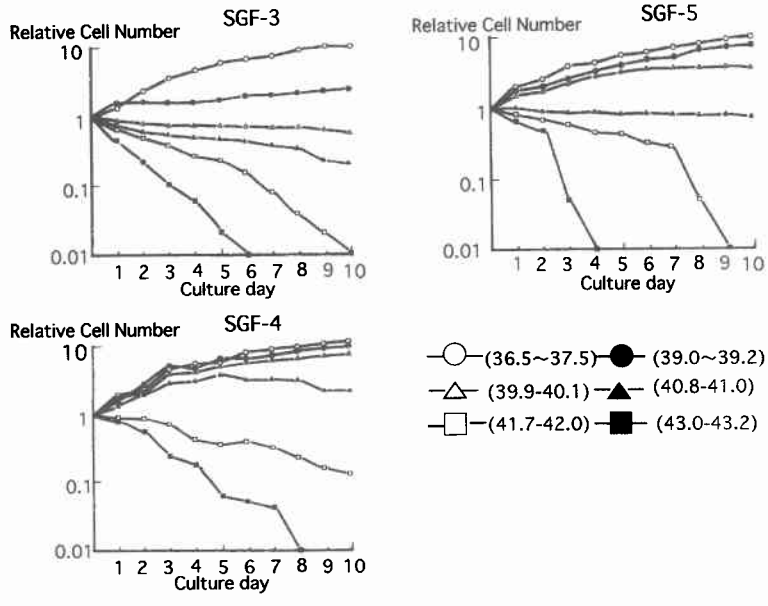
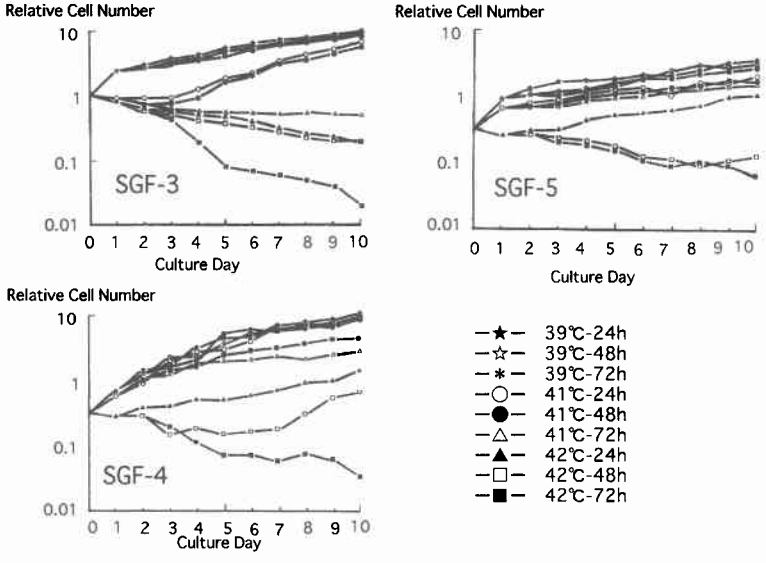


Fig. 2 Recovery of cell growth at normal temperature (37°C) after hyperthermic conditions, that is at 39°C for 24h, at 39°C for 48h, at 39°C for 72h, at 41°C for 24h, at 41°C for 48h, at 41°C for 72h, at 42°C for 24h, at 42°C for 48h, at 42°C for 72h.



加温では増殖能の回復を認めたが，42°C・72時間以上の加温では回復は認められなかった．SGF-5ではSGF-4とほぼ同様で，42°C・24時間までの加温では増殖能の回復を認めたが，42°C・72時間以上の加温では回復を認めなかった[2]（**Fig. 2**）．そこで3株中最も熱抵抗性を示したSGF-5を用いて，この細胞が増殖抑制を受ける温度である43°C・1時間の短時間加温を行った後に，37°Cに戻す実験を行ったところ，増殖能の回復が認められた．以上の実験結果から，臨床的には温熱療法単独では抗腫瘍効果や根治性という点で問題があると思われた．

2．培養細胞に対する抗癌剤投与実験（SGF-3，SGF-4，SGF-5）

培養細胞に対する抗癌剤投与実験として，Doxorubicin（ADR），Bleomycin（BLM），Cisplatin（CDDP），Fluorouracil（5-FU），およびMitomycin C（MMC）の5薬剤を単独で作用させたときの3株の細胞の増殖に及ぼす影響について検討した．臨床における通常投与量での最高血中濃度の1/10の濃度で薬剤を作用させた場合，ADRでは3株とも増殖傾向を示した．BLMでは最高血中濃度での結果ではあったが，SGF-3とSGF-4の2株は増殖傾向を示し，CDDPではSGF-3のみが，5-FUではSGF-5のみが増殖傾向を示した．

Table 2 Effect of chemotherapy on human esophageal cancer cells in vitro

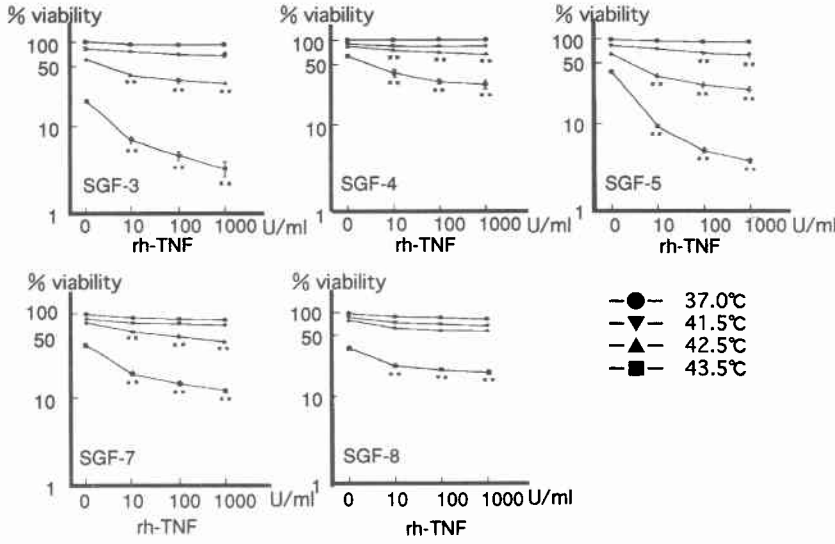
		7th Day Relative Cell Number (×105)		
		SGF-3	SGF-4	SGF-5
ADR (μg/ml)	0.04	1.07±0.21	1.05±0.15	1.61±0.71
	1	0.02±0.02	0.05±0.05	0.20±0.06
BLM (μg/ml)	1	1.20±1.02	1.11±0.14	0.94±0.18
	10	0.18±0.05	0.42±0.08	0.16±0.09
CDDP (μg/ml)	0.2	2.18±0.29	0.59±0.14	0.46±0.15
	1	0.07±0.05	0.05±0.02	0.10±0.06
5FU (μg/ml)	1	0.43±0.16	0.72±0.15	1.44±0.16
	10	0.04±0.05	0.19±0.10	0.25±0.09
MMC (μg/ml)	0.1	0.62±0.14	0.24±0.01	0.61±0.08
	1	0.08±0.03	0.08±0.05	0.31±0.08

MMCにおいては，3株とも増殖抑制傾向を示した．このように種々の濃度で薬剤を作用させた場合，3株の細胞の薬剤感受性には差が認められた（**Table 2**）．

3．SGF-5に対する温熱化学療法実験

加温との併用で効果を示す薬剤は3株間で多少異なったので，薬剤および加温による細胞動態の変化を考慮に入れたプロトコール，すなわち加温前の5-FUの有無，加温回数，加温後のBLMの投与の組み合わせをいろいろ変えて行った実験結果では，加温前5-FU

Fig. 3　Antitumor activity of rh-TNF with or without hyperthermia against SGF cell lines. After 24-hour preincubation, the cells were warmed at 37.0°C, 41.5°C, 42.5°C or 43.5°C for 60minutes in the presence of rh-TNF. Percent viability was determined by a dye uptake method after 24-hour incubation.
＊＊：synergistic effect ($p<0.01$)



を作用させない場合には増殖傾向を示したが，5-FUを作用させておくとその増殖は抑制されることが判明した．

4．Tumor necrosis factor (TNF) と hyperthermia の併用効果

食道癌治療におけるサイトカイン療法導入の可能性を模索する目的で，SGF 細胞株5株における TNF と温熱との併用効果を検討した[3]．**Fig. 3** は細胞を96穴マイクロカルチャープレートに播種し，24時間培養後，各濃度の TNF の存在下にて，それぞれ1時間の加温を行い，さらに72時間培養後の cell viability を dye uptake 法にてみたものである．図中＊＊は相乗効果を表しているが，hyperthermia の臨床加温温度である43.5°Cでは，SGF 細胞株すべてに，相乗効果が認められ，その腫瘍細胞障害性には著明なものがあった．

Table 3 は SGF 細胞株における細胞1個あたりの TNF receptor 数を Scatchard plot analysis にてみたものであるが，細胞株により TNF receptor 数は4,400～23,100と広範囲にわたったが，いずれも TNF 単独投与に対しては低感受性であり，TNF 感受性と TNF receptor 数との相関は認められなかった．TNF と温熱との併用により得られる相乗効果の大きさと細胞1個あたりの TNF receptor 数との間には，明らかな相関関係が認められた（**Fig. 4**）．TNF の臨床治験において，食道癌症例では TNF 療法に感受性を示した症例は報告されてはいないが，これは TNF receptor 数の多寡によるものでなく，腫瘍細胞の TNF 低感受性に起因するものと考えられる．実験結果はこのような TNF 低感受性食道癌細胞においても，TNF と hyperthermia との併用により TNF receptor 数依存性に大きな抗腫瘍効果が得られることを示しており，臨床的にも注目に値するものと思われた．

Table 3　TNF receptors on surface of tumor cells and cytotoxity

Cell lines	TNF receptors		% cytotoxity*(%)
	number/cell	kd($\times 10^{-10}$M)	
SGF-3	17,500	9.3	10.7
SGF-4	5,900	6.9	−1.3
SGF-5	23,100	7.1	7.4
SGF-7	10,800	14.2	17.3
SGF-8	4,400	5.6	13.0

*% cytotoxity against 1,000U/ml TNF alone determined by dye uptake assay. (%) cytotoxity＝100－% viability)

5．TNF と Δ^{12}-Prostaglandin J2（Δ^{12}-PG J2）との併用効果

Fig. 4 Relationship between synergistic Index and TNF receptor number in SGF cell lines in the combined therapy of rH-TNF and hyperthermia. Synergistic Index=predicted % biability/measured % viability

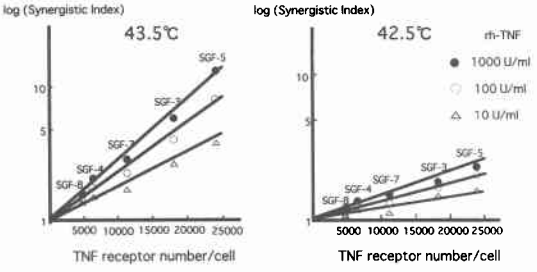
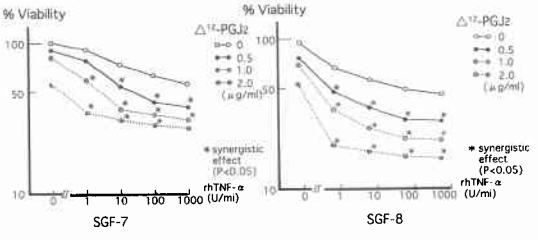


Fig. 5 In vitro antitumor activities of Δ^{12}Prostaglandin J_2 and/or rhTNF-α against SGF-7 and SGF-8 cell lines



最近，ある種のプロスタグランディン類は細胞増殖抑制作用を持つことが報告されている．中でもΔ^{12}-Prostaglandin J2（Δ^{12}-PG J2）は腫瘍細胞に対し強い増殖抑制効果を持つことが報告され注目されつつある．TNFとΔ^{12}-PG J2の併用効果をSGF-7，SGF-8の2株で検討すると，薬剤投与後72時間のMTT（3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide)assayにて，すべての併用群で相乗効果が認められた(**Fig. 5**)．この相乗効果については，我々は細胞内lysosomal enzymeの相乗的活性化に起因するものであることを確認しているが，hydroxy radicalのスカベンジャーであるDMSO(dimethyl sulfoxide)にて，この相乗効果が消失することから，活性酸素の関与も示唆され，今後さらに検索する予定である．

これまで食道癌治療においては外科的治療に加え，放射線療法，化学療法，温熱療法，免疫療法，などいわゆる集学的治療が行われ，治療効果の向上が図られてきた．しかしその治療効果はいまだ十分とは言いがたく，さらに新しい治療法の開発と導入が必要と考えられる．今後，基礎的治療実験結果の蓄積により更なる発展が可能となることを期待している．

現在進行しつつある基礎的研究について2，3言及してみる．

6．樹立食道癌細胞株の線溶因子および線溶阻止因子の発現

食道癌の悪性度や転移のメカニズムを解明することは，治療法の選択や治療成績の改善に大きく貢献することとなると考えられる．ヒト食道癌培養細胞を用いた実験の発展として，各細胞株から採取した培養上清の線溶活性をSDS-PAGE fibrin zymographyで検討してみた．さらに培養細胞からtotal RNAを抽出し，Northern blot法にて各細胞株における線溶因子および線溶阻止因子の発現を確認した．**Table 4**は各細胞株の特徴と，おのおので発現している線溶およびその阻止因子をまとめて示したものである．Tissue type plasminogen activator (t-PA) は，SGF-3，SGF-5，SGF-8で発現が認められ，Urokinase type plasminogen activator (u-PA) はすべての培養細胞株に，さらにPlasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) はSGF-4，SGF-8で，Plasminogen activator inhibitor-

Table 4 Expression of tissue type plasminogen activator (t-PA), urokinase type plasminogen activator (u-PA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) on the cell lines of human esophageal carcinoma

Cell line	Origin	Histology	t-PA	u-PA	PAI-1	PAI-2
SGF-3	primary tumor	mod. diff.	+	+		
SGF-4	primary tumor	mod. diff.		+	+	+
SGF-5	metastatic LN	well. diff.	+	+		
SGF-7	primary tumor	mod. diff.		+		+
SGF-8	metastatic LN	por. diff.	+	+	+	
SGF-9	primary tumor	well. diff.		+		

2（PAI-2）はSGF-4，SGF-7で発現が認められた．おのおのの食道癌細胞株で発現している線溶因子，線溶阻止因子が異なっている理由は不明であるが，今回調べえたすべての食道癌培養細胞株でu-PAの発現がみられたことは近年線溶因子，特にu-PAが癌の転移，浸潤に関与しているといわれていることを考えると，注目すべき点と思われた．

7．ヒト食道癌培養細胞株における染色体解析

ところで，近年癌研究の領域でも染色体ないし遺伝子レベルでの研究が急速に発展してきている．染色体異常は，多くの癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の消失に関連することが明らかにされてきているが，食道癌では十分な解析がなされているとは言えないのが現状である．我々は食道癌の進展機序の解明や発癌の問題解決のための一助として，食道癌培養細胞を用いて染色体転座による分子遺伝学的な解析に着手した．これまでの若干の知見を述べたい．

Fig. 6 はSGF-4の染色体解析である．矢印は異常のある染色体を示す．3番，14番，X染色体などに異常が認められた．**Table 5** はSGF4，5，7，8の染色体解析結果である．この解析結果では，1，3，11，14，16，X染色体に異常が多く見られている．この中で14 q32領域の異常は2株に認められ，文献的にも転座が

Fig. 6 Representative G banded karyotype of SGF-4. Arrows indicate abnormal chromosomes.

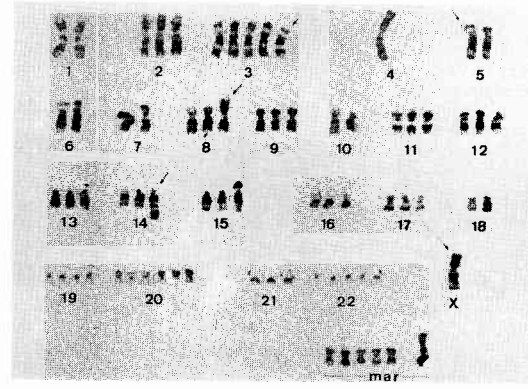
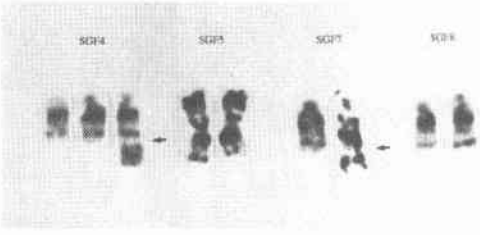


Table 5 Cytogenetic findings in esophageal cancer lines

Cell line	Histology	Modal chromosome no.	Chromosome abnormalities
SGF4	squamous	72	del(3)(p24), der(4)t(4；5)(p15；q12), der(5)t(5；?)(p12；?), der(15)t(15；?)(p11；?), der(8)t(8；?)(p12；?), der(14)t(14；?)(q32；?), der(X)t(X；?)(p22；?)
SGF5	squamous	102	del(1)(p32), der(2)(q23：HSR：q24), del(6)(p11), der(6)t(6；?)(q23；?), der(9)t(9；?)(q22；?) der(11)t(11；6)(q23；p11), der(11)t(11；?)(p15；?), del(11)(p13), del(13)(q31), der(14)t(14；?)(p12；?) del(16)(q21), der(19)t(19；?)(q12；?), der(X)t(X；?)(p22；?)
SGF7	squamous	47	del(1)(q32), del(1)(p12), del(3)(q25), der(12)t(4；12)(q11；p12), der(5)t(5；?)(p14；?), der(7)t(7；?)(p11；?), der(7)t(7；2)(q32；q21), der(9)t(9；?)(p23；?), del(9)(p13), der(10)t(10；2)(p13；q33), der(11)t(11；?)(q23；?), del(11)(q23), der(13)t(13；6)(q32；q14), inv dup(14)(pter→q32：q32→?), der(16)t(16；9)(p13；p13), der(21)t(21；?)(q22；?)
SGF8	squamous	64	der(1)(p32：HSR：p33), der(2)t(2；6)(q35；q15), del(3)(p12), der(6)t(6；3)(q25；p12), del(6)(q15), i(8q), der(11)t(11；1)(q23；p22), der(15)t(15；1)(q24；q22), der(16)t(16；?)(q24；?), del(16)(p12), der(20)t(20；?)(p13；?), del(21)(q11), der(21)t(21；?)(p11；?), del(X)(p22)

Fig. 7 Karyotypes of chromosome 14 found in esophageal cancer cell lines SGF-4, 5, 7, and 8. Arrows indicate breakpoints.



多く報告されている領域でもあることから，14番染色体に注目して染色体地図による解析をはじめた．**Fig. 7** は4つの培養細胞の14番染色体を示す．SGF-4, SGF-7に同じ14q32領域において染色体転座が認められている．分子レベルで本領域の転座を狭い範囲に特定し，その頻度を確認するため，fluorescence in situ hybridization 法，即ちFISH法を行ってみた．**Fig. 8** はFISH法による14番染色体である．4系統のSGFシリーズの解析の結果，2系統で分子レベルで同じ14q32.3領域の異常を確認した．さらに，東北大学　西平，京都大学　島田らのご協力により調べえた20系統の食道癌培養細胞の分子レベルでの解析では，約50%に14q32領域の転座を認めた．この領域は大腸癌において転移に関連している遺伝子が言及されている領域でもあり，食道癌においても更なる検討が必要と考えている．富山大学　磯部らとの共同研究により作成した14番染色体地図を応用した今後の展開として，切除標本における14q32領域転座の確認，restriction fragment length polymorphism（RFLP）解析による欠失領域の特定，進行度との関連などについて研究を進めているところである（**Fig. 9**）．

8．メチレンブルー封入エマルジョン

胸部食道のリンパ流の解析の研究の一つとして行った，イヌを用いた実験による結果を紹介する[4]．本実験にはリンパ指向性の高いメチレンブルーを内水相に封入した，青色のWater in oil in water（W.O.W）型リピオドールエマルジョンを担体として用い（**Fig. 10**），これを食道粘膜下層に注入し，胸部食道のリンパ流およびリンパ節への移行を直視下に観察した．この実験ではヒト食道癌のリンパ節転移状況にきわめて近似した結果が得られた．イヌの胸部上部食道への本剤の注入では，上行性リンパ流，側方性リンパ流に乗った両側傍気管リンパ節，腕頭動脈周囲リンパ節などへのエマルジョンの移行を認めた．これらの実験結果から，本エマルジョンを担体としたDrug Delivery System への応用を目的として，抗癌剤を封入したエマルジョンの術前注入を試みている．

II．食道癌治療の臨床について

1．食道粘膜下造影法

食道癌の外科的治療にあたっては，術式選択のために術前の進行度診断が重要であるが，その中でも深達度診断が大きな比重を占めるものと思われる．食道粘

Fig. 8 Fluorescence in situ hybridization on metaphase spreads of esophageal cancer cell line

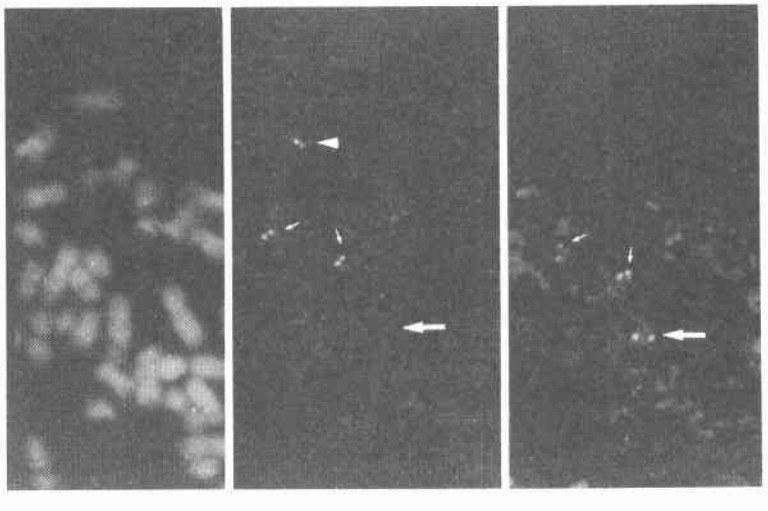


Fig. 9 Summary of localization of 101 cosmid clones on chromosome 14

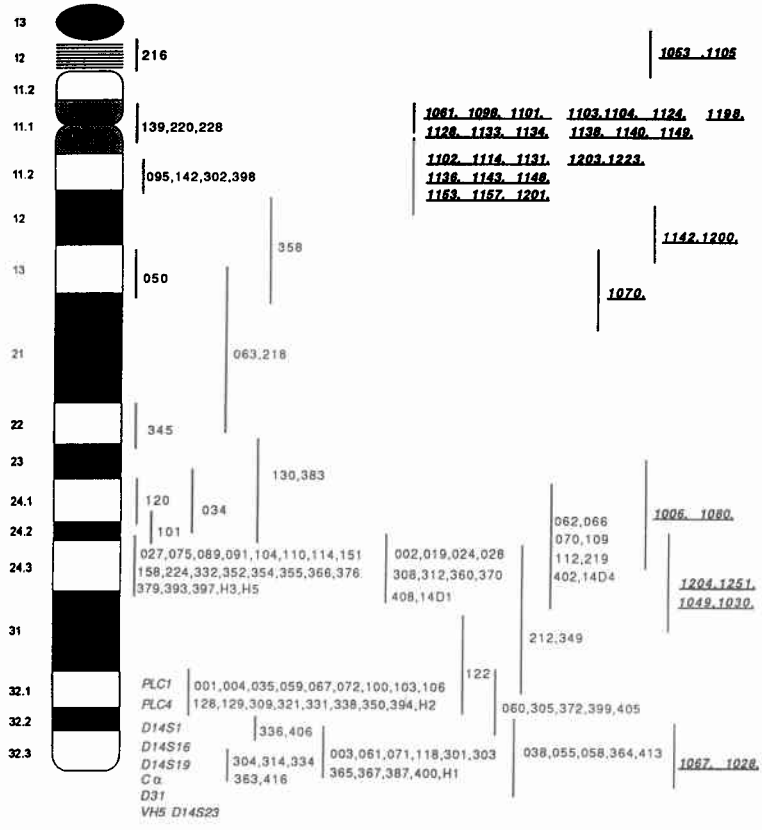
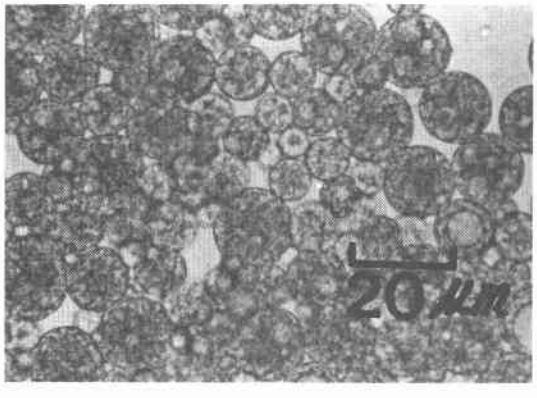


Fig. 10 Water in oil in water (W.O.W) lipiodol emulsion



膜下造影は，私が新潟大学第1外科に在局中，同じ教室の和田，斎藤[5]ならびに当時，横浜市立大学第1外科の小泉[6]らによって考案・報告されたもので，深達度診断に大きく貢献してきたのは周知の事実である．富山に来てからも，超音波内視鏡検査を最近導入する前までは，本法を積極的に行ってきた．**Fig. 11** に粘膜下造影による深達度診断基準を示しておく．左から右に向かって深達度が深くなっているが，粘膜下層ならびに外膜外層の造影剤の拡散の程度から深達度判定を行うわけである．超音波内視鏡検査と比較した粘膜下造影法の深達度診断能の比較でも，ほぼ同等の成績が得られており，現在でも有用な方法の1つと考えている[7]．

2．教室症例の臨床成績

(1) 進行度別（Stage）成績

教室ならびに関連病院における切除例をStage別にみるとStage 3，Stage 4症例の占める割合が約60%と半数以上を占め，高齢，ハイリスクなどの理由で非開胸食道切除術を施行したためStage不明とした症例も約20%を占めている（**Table 6**）．

(2) 腫瘍占居部位別症例数および手術直接死亡率

切除例の腫瘍占居部位をみると（**Table 6**），われわ

Fig. 11 Submucosal Esophagography

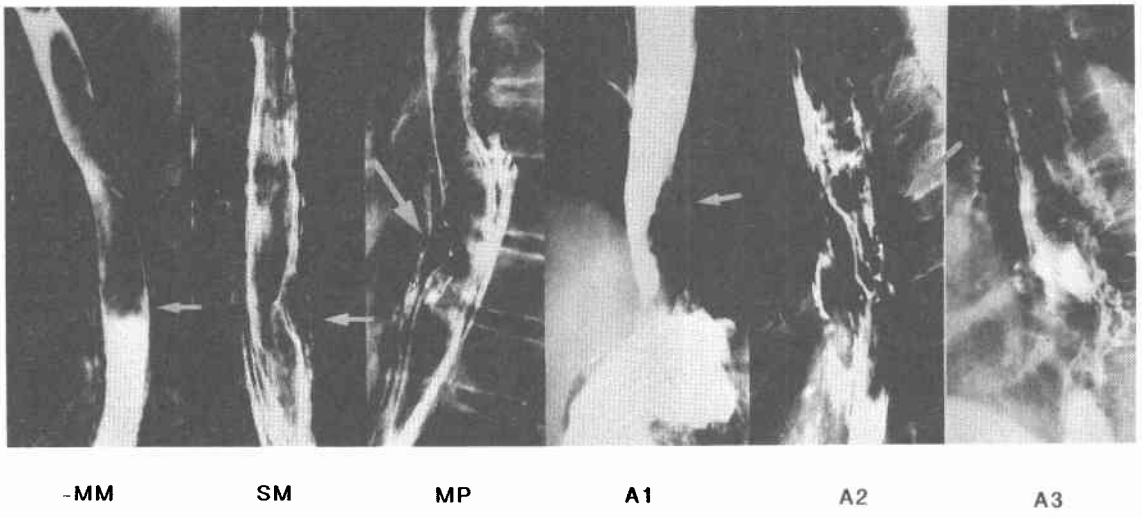


Table 6 Number of cases with esophageal carcinoma according to clinical stage and tumor localization

Oct. 1979～March 1994

Stage	Toyama Med. & Pharm. Univ.	affiliated hospitals	total(%)
I	15	13	28(11.6)
II	8	6	14(5.8)
III	34	14	48(19.8)
IV	80	19	99(40.9)
unknown	20	33	53(21.9)
total	157	85	242(100)
localization (number of mortality)			
Ph-Ce	27(1)	0(0)	27(1)
Iu	11(0)	4(0)	15(0)
Im	73(4)	50(0)	123(4)
Ei	37(1)	21(0)	58(1)
Ea	9(0)	10(0)	19(0)
total	157(6)	85(0)	242(6)
rate of mortality	3.8%	0%	2.5%

れの症例では，下咽頭頸部食道癌症例の占める割合が多いのが特徴で，後述する遊離回盲部移植による再建を採用するに至った．手術直接死亡率は242例中6例で2.5%であった．

(3) 術式別一覧

進行癌症例の占める割合が多いのと，下咽頭頸部食道癌が多いという中で，いろいろな術式で対処してきた（**Table 7**）．高齢者やハイリスク患者に対しても積極的に手術を行ってきた結果，非開胸食道切除術を施行した症例が多くなっているのが特徴と思われる．**Fig. 12** にこれら全症例の手術直接死亡例も含めての術後生存曲線を示す．消息判明率は100%で，5年生存率は21.7%であった．

3. 温熱療法

以上のごとく，手術成績はいまだ満足すべきものではない．ここで，集学的治療の1つとして，基礎的実験の結果を考慮に入れつつ行ってきた，温熱療法の臨床成績について述べたい[8]．温熱療法を行う場合は，放射線・化学療法との併用のもとに，6回の施行を目標とする．化学療法としては，最近はCDDP少量頻回投与と5FUの持続投与を行う症例が増加してきているので，そのプロトコールを示した（**Fig. 13**）．照射線量が総量30Gyとなったところで，治療効果を判定し，その後の治療方針を再度検討する．**Fig. 14** は，われわれが使用している温熱療法の器械で，Japan Crescent社製RF腔内加温装置IH-500T（周波数：13.56MHz，最大出力：200w）である．右には食道腔内に挿入するアプリケーターを示した．われわれの腔内誘電加温では，食道腔内アプリケーターとそれを挟むようにして装着する体外アプリケーターにより温熱を発生させる．加温開始後速やかに45°C以上の高温域に達し，数十ワットの比較的低出力で維持可能である．最近は45°C以上の温度を30分間以上保つ，高温域温熱療法を行ってい

Table 7 Number of cases according to operative procedure

Oct. 1979～March 1994

operative procedure	TMPU	affiliated hospitals	total
thoracic esophagectomy with right thoracotomy and laparotomy, cervical anastomosis	84	36	120(49.6)
transhiatal esophagectomy without thoracotomy	42	45	87(36.0)
left thoracotomy	3	3	6(2.5)
laparotomy	2	1	3(1.2)
hypopharyngo-laryngo-cervical esophagectomy without thoracic esophagectomy	9	0	9(3.7)
hypopharyngo-laryngo-cervical esophagectomy with free intestinal graft	6	0	6(2.5)
hypopharyngo-laryngo-cervical esophagectomy with transhiatal esophagectomy	11	0	11(4.5)

TMPU : Toyama medical and pharmaceutical university ( ) : %

Fig. 12 Cumulative survival rate of all the resected cases using Kaplan-Meier method.

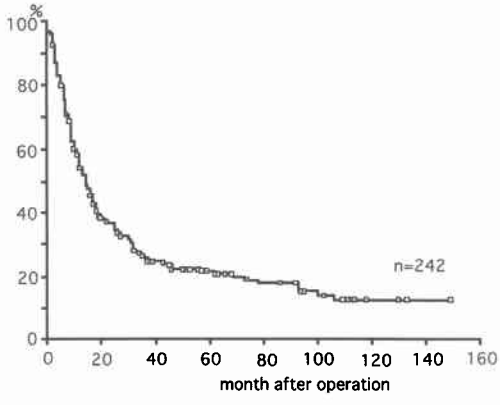
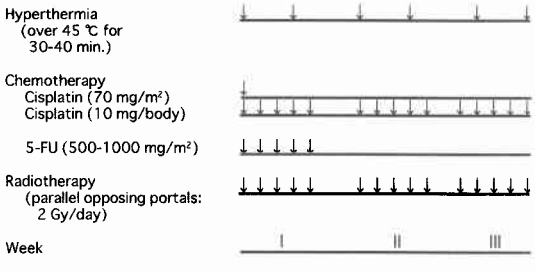


Fig. 13 Protocol of radio-chemotherapy combined with hyperthermia



る(**Fig. 15**). **Fig. 16** は温熱療法併用による著効例である．左は治療前，右は治療後であるが，癌は肉眼的，生検組織学的に認められなくなった．この患者は合併

Fig. 14 Equipment for hyperthermia (IH-500T, Japan Crescent corp., RF 13.56MHz) and intraluminary appricatos of various size

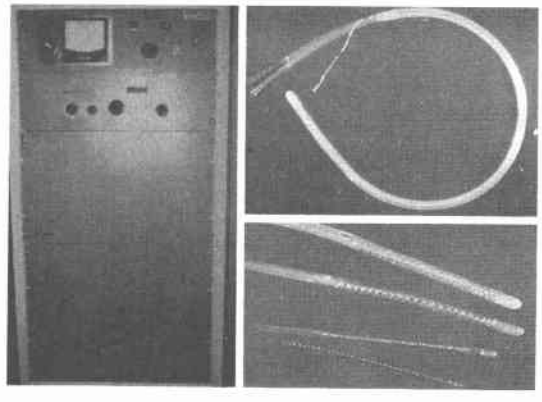


Fig. 15 Time course of temperature during hyperthermia

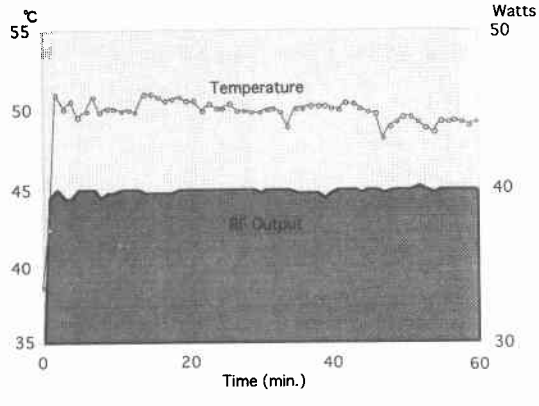


Fig. 16 Endoscopic findings of an effective case. left : before treatment, right : after treatment

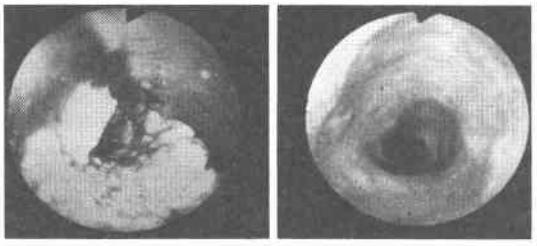


Table 8 Clinical and histological effects of hyperthemia

clinical effects	High HT	Conv. HT	HT(−)
CR	1	1	0
PR	6	5	7
NC	0	3	10
PD	0	0	0
response rate(%) +(CR+PR)	100*	66.7	43.8*
histologic effects			
Grade 3	3	1	2
Grade 2	3	3	5
Grade 1	1	5	10
Grade 0	0	0	0
response rate(%) (Gr. 2+3)	85.7	44.4	41.2

High HT : high range hyperthermia over 45°C, Conv. HT : conventional hyperthermia around 43°C, HT(−) : radiochemotherapy withput hyperthermia. * : $p<0.05$

症を有していたため，手術は行わずに温熱療法を併用した治療を繰り返し行ったが，約3年後に癌再発で死亡した．温熱療法併用の手応えを感じると共に，進行癌に対する保存的療法の限界を感じた症例でもあった．

温熱療法併用例の成績については，まず，奏効率を見ると，非切除例も含んでいるが，腫瘍表面温度45°C以上で持続時間30分間以上の条件をみたす温熱治療が3回以上行われたものを高温域温熱療法施行群とすると，その奏効率は92.9%であり，それに対し通常の温熱療法が行われた症例の奏効率は72.2%あった．温熱療法を併用しなかった症例での奏効率は42.3%であり，高温域温熱療法施行群では，温熱療法非併用群と比較して有意に奏効率は高値を示した．また切除例での組織学的効果をみると，症例数はまだ少数であるが，やはり高温域温熱療法でGrade 3，2を示すものが多くみられた（**Table 8**）．やはり症例数は少ないのであるが，高温域温熱療法，通常の温熱療法，温熱療法非施行の3群の術後生存を比較してみると，historical study ではあるが，高温域温熱療法群でやや良好な傾向がみられた．しかし，温熱療法の併用により臨床効果のみならず，組織学的にも奏効率の向上が認められたものの，一般的には遠隔成績は未だ不良であり，今後は遠隔転移やリンパ節再発防止のための対策や治療法のさらなる研究が必要と考えられる[9]．

Fig. 17 Schema of anastomoses

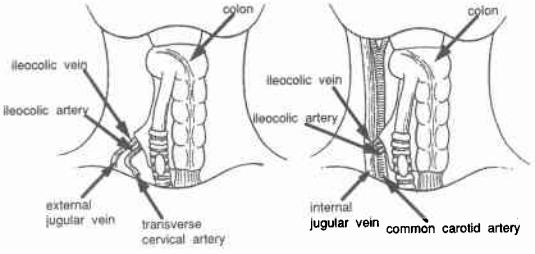
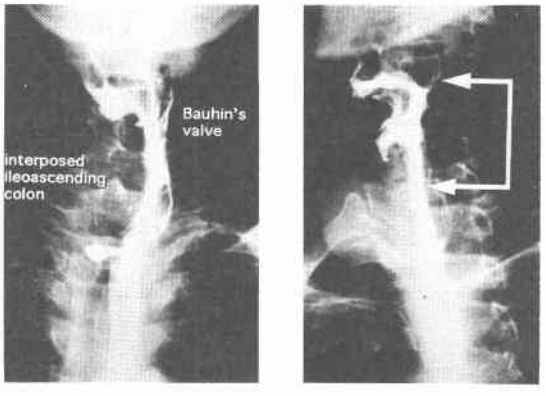


Fig. 18 Radiologic features of interposed ileocolon



4．遊離回盲部移植術

遊離回盲部移植術について若干紹介する．この術式は，下咽頭頸部食道・喉頭全摘後に消化管再建と共に，音声再獲得を目的として，1989年川原らが雑誌『手術』に発表したものである．川原ら[10]は回盲弁に強力な逆流防止作用があることに注目し，本術式を考案した．われわれも，胃全摘術あるいは噴門側胃切除術後に回盲部上行結腸間置術を積極的に行い，逆流性食道炎の発生が皆無であったことから，喉頭合併切除の対象となる症例に，本術式を採用してきた．**Fig. 17** に本術式の吻合完成時のシェーマを示す．この術式では血管吻合を最後に行っている．血管吻合は頸横動脈，外頸静

脈を利用した端端吻合か，総頸動脈，内頸静脈を利用した端側吻合を行っている．術後のバリウムによる経口造影では，咽頭結腸吻合部直下にバウヒン弁が軽度に突出しているのが見られ，回腸内へのバリウムの逆流は認められない（**Fig. 18**）．内視鏡で回盲弁を見ると，生理的位置にある場合とほぼ同様の形態を保っており，回腸気管吻合部もきれいにつながり，これまでこの部の縫合不全は経験していない．発生時には，永久気管口を指で塞いで呼気を回盲弁に送り込む．回腸内を呼気がスムーズに通過するかが問題となるが，低音ではあるものの，十分聞き取れる発声が可能となる[11)12)]．

教室の歴史は浅く，基礎的研究，臨床ともにまだ食道癌克服のための途についたばかりである．食道癌の治療成績向上のためさらに努力を続けていきたいと考えている．

文　献

1) 真保　俊，加藤　博，斉藤光和ほか：ヒト食道癌培養株を用いた温熱療法の基礎的検討とその臨床応用．癌と化療　16：1899—1904，1989
2) Saito M, Shinbo T, Saito T et al: Temperature sensitivity on proliferation and morphologic alteration of human esophageal carcinoma cells in culture. In Vitro Dev Biol 26：181—186，1990
3) Saito T, Kato H, Saito M et al: TNF receptor number-dependent cytotoxicity to TNF-resistant human esophageal cancer cell lines by combination with recombinant human necrosis factor and hyperthermia. Human Cell 7：55—61，1994
4) 山田　明，藤巻雅夫，上野雅晴：ペプロマイシン注入W/O/W型リピオドールエマルジョンによる食道癌リンパ節転移に対するtargeting療法．Drug Delivery System 6：89—96，1991
5) Saito J: Submucosal esophagography. Jpn J Surg 9：37—48，1979
6) Koizumi H: Periesophageal mediastinography, a method to know esophagus cancer infiltration to the adjacent organs. Gastroenterol Surg 9：157—168，1975
7) 黒木嘉人，山田　明，榊原年宏ほか：超音波内視鏡と食道粘膜下造影法による食道癌深達度診断の比較検討．日消外会誌　25：2061—2068，1992
8) Fujimaki M, Katoh H, Tazawa K: Adjuvant hyperthermia in nonresectable esophageal carcinoma. Edited by Ferguson MK, Little AG, Skinner DB. Disease of the esophagus. vol. I. Malignant diseases. Futra Publishing Company Inc., New York, 1990, p317—322
9) 清水哲朗，加藤　博，岡本政広ほか：高度進行食道癌に対する高温域温熱併用療法の臨床病理学的検討．癌と化療　20：1614—1617，1993
10) Kawahara H, Shiraishi T, Yasugawa H et al: A new surgical technique for voice resoration after laryngopharyngo esophagectomy with a free ileocolic graft: Preliminary report. Surgery 111：569—575，1992
11) 坂本　隆，藤巻雅夫，山田　明ほか：頸部食道癌．外科診療　68：742—746，1993
12) 坂本　隆，山田　明，清水哲朗ほか：食道癌と遊離回盲部移植．手術　48：9—14，1994

Surgical Treatment of Esophageal Cancer: Preclinical and Clinical Aspects

Masao Fujimaki
Second Department of Surgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Preclinical research approaches to esophageal cancer using cultured human esophageal cancer cells include 1) hyperthermia experiments, 2) chemotherapy experiments, 3) chemo-hyperthermia experiments, 4) combining TNF with hyperthermia, 5) combining TNF with Δ^{12} prostaglandin J2, 6) appearance of fibrinolytic factor and fibrinolysis inhibitor factor, 7) chromosome analysis of esophageal carcinoma cultured cell lines and 8) production of water in oil in water-type lipiodol emulsion. In the clinical treatment of esophageal cancer, I employed esophageal reconstruction prior to esophagectomy as a standard surgical procedure. In this procedure, two separate teams perform the operation in the cervical and abdominal regions simultaneously, and thorough lymph node dissection is performed in each area. From 1985, taking advantage of this surgical procedure, we have employed three-field dissections in carefully selected cases. Since the founding of our institute, we have performed 242 esophagectomies with an operative death rate of 2.5% and 5-uyear-survival rate of 21.7%.

Reprint requests: Masao Fujimaki　Second Department of Surgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University
2630 Sugitani, Toyama, 930-01 JAPAN