



Title	術前照射を行った食道癌の組織学的研究：とくにブレオマイシンとの併用効果について
Author(s)	田中, 敬正
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(9), p. 723-730
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16725
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

術前照射を行つた食道癌の組織学的研究

—とくにブレオマイシンとの併用効果について—

天理病院放射線科

田 中 敬 正

(昭和48年7月18日受付)

Histological Studies of Carcinoma of the Esophagus
with Preoperative Irradiation

—Combined Effects of Bleomycin and Radiation—

Y. Tanaka, M.D.

Tenri Hospital

Research Cord No.: 605

Key Words: *Carcinoma of the esophagus, Preoperative irradiation, Bleomycin*

The retrospective histological study of irradiated cancer tissue is very important for the assessment and improvement of radiotherapy. Forty nine cases of carcinoma of the esophagus with preoperative irradiation were selected for study. These cases were irradiated through two parallel opposing fields using 6 Mev Linac; weekly doses of 1,000 rads were delivered. Total tumor doses were 4,000–6,000 rads. Among those studied, 14 cases had received combined treatment with preoperative radiotherapy and Bleomycin at random trial, another 35 cases had irradiation alone.

The resected specimens were classified into 4 types according to the distributions of the remaining cancer cells. The relationships between capillaries and remaining tumor cord and the correlation of total doses and remaining cancer cells were also examined.

In the cases treated with X-irradiation alone, cancer cells were found to remain at the center of the lesion in 11% (3 cases) of cases; and cancer remained in 63% (22 cases) of cases at the edge of the lesion mainly. Cases of complete disappearance were found in only 3 patients (8.5%).

But in the group treated with a combination of Bleomycin and irradiation, distribution of cancer cells was completely different. Complete disappearance was noted in 43%, and cancer cells remaining at the distal end were only found in 3 cases (21%).

In this data, the radiosensitizing effect of Bleomycin was demonstrated. The remaining intact cancer cells are assumed to be hypoxic because these cells are surrounded by intensive fibrosis producing the tumor cords which are very radioresistant. Therefore, it is very necessary to use a radiosensitizer combined with radiotherapy.

1. 緒 言

最近来、超高压放射線治療により、良好な線量分布が得られる様になり、正常組織をそれ程損傷することなく、癌細胞を充分殺すと考えられる線量を比較的容易に与えることが出来る様になつた。しかし、外科的又は放射線治療の技術的進歩にもかかわらず、食道癌の治療成績は大変不満足なものであつて、5年生存率は極めて低い¹⁰⁾¹¹⁾。すなわち、致死線量を充分に与えても数カ月から1年以内に局所再発をおこすことが非常に多い⁵⁾⁶⁾¹⁴⁾。

中山らは⁵⁾⁸⁾、食道癌治療に術前照射と、手術を併用することにより、良好な結果を報告しており、又手術時の転移も照射により防止が可能であることを強調している。一方、ブレオマイシン（以後BLMと略）や、5-FU（5-Fluorouracil）は、放射線と併用すると放射線増感作用があることが報告されており¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、とくにBLMは、扁平上皮癌に著効を示すと云われている³⁾⁴⁾。

照射された部位を組織学的に検索することは、線量と効果との関係や、BLMと照射との増感作用を知る上ののみならず、放射線治療成績の向上のためにも極めて大切である。

この研究では、食道癌49例を選び、at randomに術前照射のみをおこなつた群と、BLMと術前照射を併用した群の2群に分け、摘出標本を組織学的に検索して、残存する癌細胞の分布を調べ、2群を比較した。又、術前照射についての最適の線量を、組織的障害の面から決定することを目的とした。

2. 研究方法

術前照射をおこなつた食道癌患者49例の摘出標本について検討をおこなつた。すなわち腫瘍と周辺組織を含めて、連続切片を作製し、HE染色をおこない、組織学的に見て残存している癌細胞の形態学的検索及びその分布状態を調べた。

照射は、6 MeV、リニアアクセラレータで対向2門照射で、1回病巣線量500radsで、週2回照射をおこなつた。照射野はX線写真上、癌浸潤部分の上下約3cmづつ余裕をもつて照射し、照射

Table 1. Relationship between total tumor doses and the number of cases

	Radiation alone	Radiation+BLM
5,000 ～ 6,000rads	21	7
4,000 ～ 4,999rads	7	5
3,000 ～ 3,999rads	7	2
Total	35	14

Table 2. The number of cases, length, the location of the lesions and the Types of X-ray findings.

	Radiation alone	Radiation + BLM
Cases	35	14
Age	65	68
Length (cm)	4-11 (8.6)	6-12 (8.1)
Upper P.	8	3
Middle P.	23	7
Lower P.	5	4
Polypoid Type	3	3
Ulcerative Type	10	5
Infiltrative Type	22	6

野の幅は、奇静脉造影を参考にして決定したが、一般に6～7cmであつた。

総病巣線量としては、3,000～6,000radsを与えた。照射線量と症例数との関係は、Table 1に示す。手術は照射終了後7～25日におこなつてゐる。

BLMは15mgを週2回静脈内投与をおこない、総量は120～210mg（平均180mg）であつた。投与は原則として照射開始より初め、照射期間中及び終了後も1～2週間つけた症例もあつた。X線写真上病巣の長さ、部位及びX線診断上の病型を調べて、X線単独及びBLM併用の場合の症例数を調べた（Table 2）。全身状態のとくに悪い患者、肺機能の悪い場合には、BLM使用をさけ、又1～2回BLMを使用して、とくにつよい副作用のある場合には、BLMを中止した。両群は全くat randomに選んだが、Infiltrative Typeの%が両群の間に差が出たのは上記の理由かあるいは、

B L M使用例が比較的に少かつたためと思われる。

3. 研究結果

49例の食道癌の摘出標本の組織学的診断は、扁平上皮癌42例、腺癌3例、未分化癌4例であった。

(a) 癌組織に及ぼす放射線の影響

放射線の癌組織に及ぼす形態学的变化に関しては、既に多くの報告があるので簡単にとどめておく。すなわち、異常分裂像の出現、核及び細胞質の腫大、空胞形成、多核細胞及び巨細胞の出現、あるいは細胞質のエオジン濃染と核濃染が見られる(Fig. 1)。そして大多数は凝固の形をとることなく、融解、消失していく。この結果癌細胞巣は段々と虫喰い状となり遂に肉芽組織になっていく。

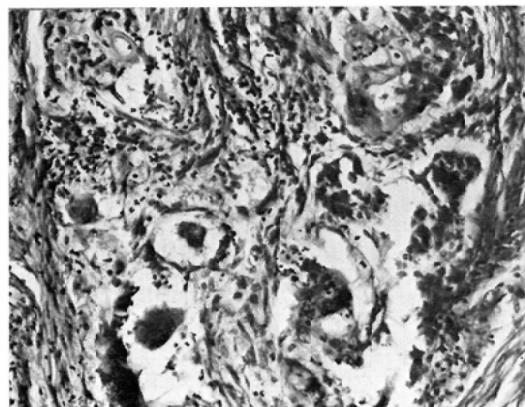


Fig. 1. Photomicrograph showing marked swelling and vacuolization of the cytoplasm. Nuclei show many giant forms. The lymphocytes infiltrated around the degenerated tumor cells. The tumor received 4,500 rads/30 days and operation was 10 days after radiotherapy.
($\times 400$)

遺残している癌細胞巣は、Tumor cords を形成して、強度の線維性組織に囲まれていることがわかる(Fig. 2)。この部の癌細胞は放射線では殆んど障害されずに残っているが、これらが再発にいたるか否かは全く不明である。この封じ込められた癌細胞巣周辺の毛細血管分布を調べてみた。すなわち癌細胞巣に接した幅 0.5mm の部の毛細血管

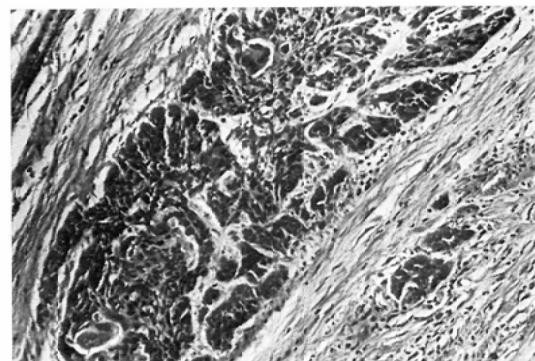


Fig. 2. Large cords of tumor cells are surrounded with intensive fibrosis. These tumor cells almost are not damaged by radiations.
($\times 100$)

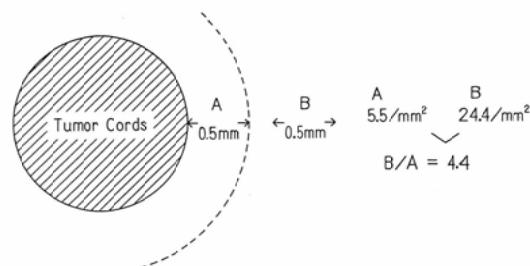


Fig. 3. The number of capillaries; The portion immediately adjacent to the tumor cord having 0.5mm diameter named A and another portion named B. B portion has 4.4 times more capillaries than A portion.

の数と、この近くの癌細胞のない部の毛細血管の数を比較すると、Fig. 3 に見る如く、前者が後者に比べて約 $1/4.4$ に減少していることがわかつた。これより癌細胞巣内は強い Hypoxic の状態にあることが想定される。すなわち、この部の癌細胞巣は非常に radioresistant でこれ以上照射をつづけても死滅さすることは無理であろう。

(b) 遺残している癌細胞の分布状態による分類

照射後残存している癌組織の連續切片を作り、注意深く調べると、その上面から見た分布状態によつて次の 4 つの型に分けることが出来る。

i) Type I

この型では、照射後にも潰瘍面及びその周辺に

すべてに癌細胞が遺残しているものである。

症例1. 67才男子

食道のX線診断では、食道下部7cmに陰影欠損を認めた。30日間に4,500rads照射後もなお辺縁が不整で軽度の狭窄及び壁硬化を示していた。放射線治療終了後10日で手術をおこない、潰瘍を中心に連続切片を作り障害されていない癌細胞が残っている部分を調べた。Fig. 4の如く黒くぬつた部分に癌細胞の残存を認め、潰瘍面を中心に一面に広く残っていることがわかる。この様な残存状態を示したものをType Iとした。

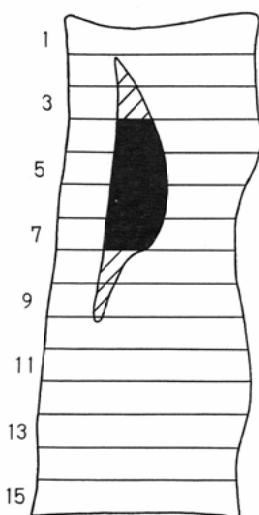


Fig. 4. This shows schematically upper view of resected specimens of Case 1. Black shading represent remaining cancer cells.

ii) Type II

この型は潰瘍端に主として癌細胞巣の遺残が認められたものである。

症例2. 58才、男子

X線上では潰瘍をともなった陰影欠損が食道中部（気管分岐部下方）に約6cmに認められた。39日間に6,000rads照射をおこない、これらの潰瘍は縮少し、短少化し食道壁は平滑になってきていたのが見られた。照射後14日に手術をしたが、癌細胞は主として潰瘍端に残つており、潰瘍部分にはわずかに散在的に見られた。上面から見た模式

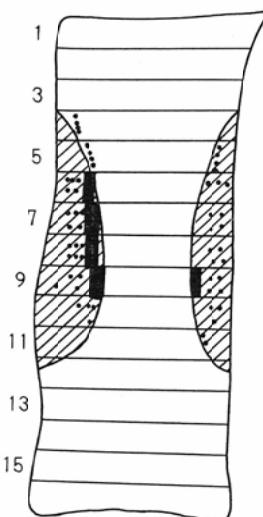


Fig. 5. This shows schematically upper view of resected specimens of Case 2. Hatched bar represents ulcer and black shading shows remaining cancer cells.

図をFig. 5に示すが黒くぬつた部分が癌細胞の残存を示した部分である。

iii) Type III

この型は生存している癌細胞が潰瘍の中心部及び潰瘍端に偏在せずに散在的に見られるものである。

症例3

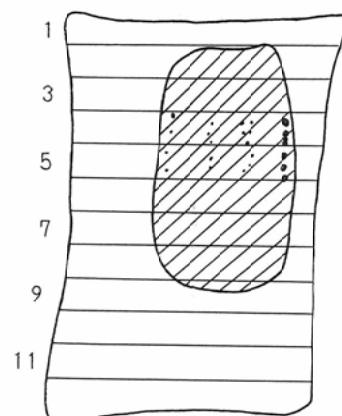


Fig. 6. This shows schematically upper view of resected specimens of Case 3. Operation was performed 25 days after irradiation(5,000rads). Black spots represent remaining cancer cells.

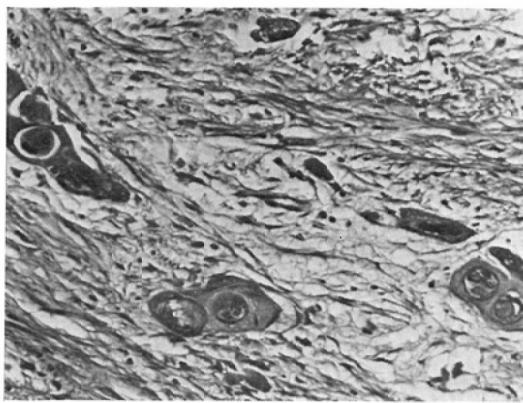


Fig. 7. Histological section shows proliferating fibrous tissue, among them a few remaining tumor cells are scattered.(Case 3).($\times 400$)

X線所見では、食道の下部 5 cm にわたって隆起性病変が見られた。5,000rads 照射後この病変は消失し、ごくわずか辺縁の硬さをのこすのみで殆んど正常化した。Fig. 6 に見る如く、癌細胞は潰瘍中心部にわざか散在的に分布しているにすぎなかつた。この部の組織像を Fig. 7 に示すが、細胞質の空胞変性や巨細胞が見られ、夫々の癌細胞が孤立化してその周囲が強度の線維化につつまれているのがわかる。

iv) Type IV

これは摘出標本の連続切片で、癌細胞が全くあるいは殆んど認められなかつた症例である。

症例 4. 45才、女性

この症例は40日間に 5,500rads を照射し、同時に BLM を総量 180mg 投与した（週2回、1回 15mg）。照射前のX線像では約 6 cm にわたって潰瘍が見られ、その周辺の粘膜像は varix 様の像を呈していた。照射と BLM の併用により、内腔は狭小化したが辺縁は平滑化し、壁硬化も消失し、又、varix 様陰影も見られなくなつた。3,000rads 照射後の生検では腫瘍は陰性であつた。摘出標本では不規則な潰瘍が見られたが、連続切片では毛細血管の拡張や血管の周辺にリンパ球の浸潤のみで殆んど癌細胞は証明されなかつた (Fig. 8)。

術前照射をおこなつた49例を組織学的に検討した結果をまとめたものが、Table 3 であり、これ

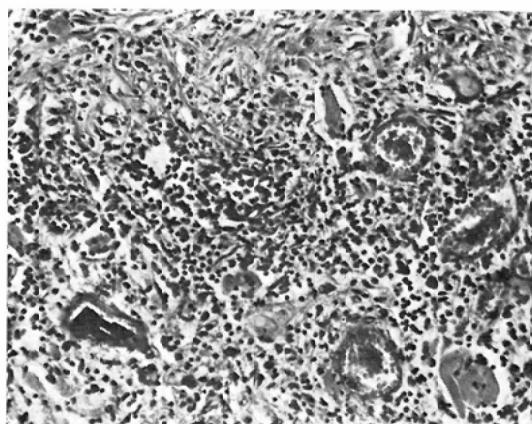


Fig. 8. Microscopic appearance shows only dilatation of the capillaries, infiltration of lymphocyte around the vessels and no cancer cell remaining. ($\times 400$)

Table 3. This Table illustrates the relationship between Type I-IV and the number of cases and comparison between irradiation alone and combined group.

Types	Irradiation alone	Irradiation Bleomycin	Total
I remained in all around of the ulcers	6	1	7
II remained in the edge of the ulcers	22	3	5
III remained sporadically in the center of the ulcers	4	4	8
IV completely disappeared	3	6	9
Total cases	35	14	49

を模式的に示したものが Fig. 9 である。すなわち、この図は摘出標本を上面より眺めたもので、黒くぬりつぶしたのが癌細胞の遺残している部分である。図に見る如く照射のみの症例においては、主として潰瘍端に癌細胞巣の遺残を示す Type II が最も多く 22 例 (63%) に見られた。しかし BLM と併用した場合には、Type II は 14 例中 3 例 (21%) に於いてのみしか見られなかつた。癌細胞が殆んど或いは全く消失し、局所的には治癒したと考えられる Type III, IV は、X線照射のみ

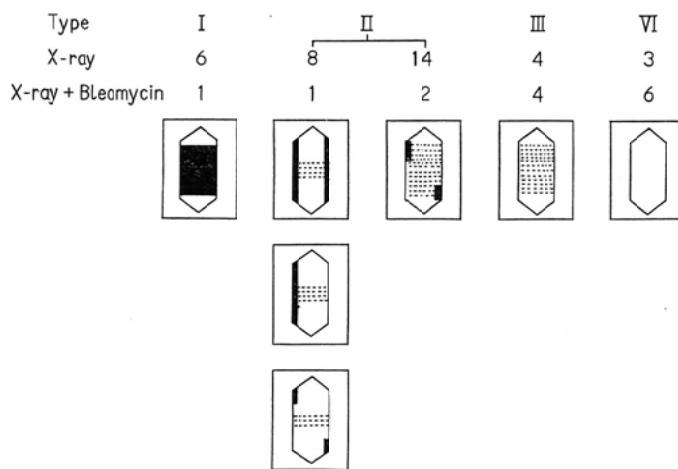


Fig. 9. This shows schematically the upper view of the resected specimens in all cases. Black shading shows remaining cancer cells.

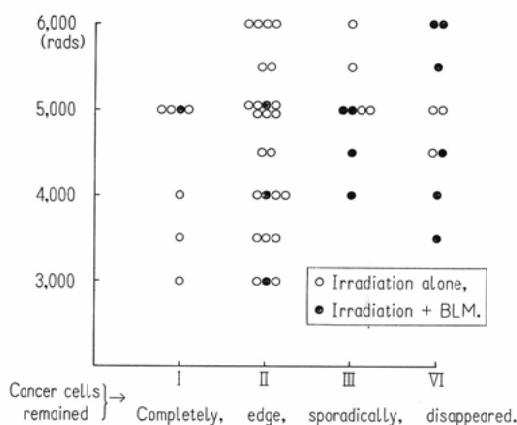


Fig. 10. This shows the relationship between irradiated dosis and the degree of remained cancer cells (Type I-IV).

の場合には35例中7例(20%)であつたが、BLMを併用すると10例(71%)に増加を見ている。又、潰瘍面に広く癌細胞が見られたType IはX線のみの場合では、6例(17%)であつたが、BLM併用例では1例(7%)であつた。以上より癌細胞の遺残状態には2群の間に相当大きな開きがあり、BLMを併用することにより、癌細胞のsterilizationに大きな役割を演ずると考えられる。

照射線量と残った癌細胞の分布状態の間の関係

を見たのが Fig. 10である。4,000～6,000 rads の間では組織的効果に対してはつきりした差が見られなかつたが、4,000 rads 以下になるとやはり、Type I, II すなわち癌細胞が多く遺残する傾向が見られる。組織型と効果との関係は大部分が扁平上皮癌であるためにはつきりしたことはわからないが、照射効果及び癌細胞の遺残状態の差異については扁平上皮癌、腺癌、未分化癌の間に大きな差は見られなかつた。

4. 考 按

摘出標本を組織学的に検索すると完全に癌細胞が消失しているものから、変性のあまり見られない生きている癌細胞が潰瘍面に広く残存している症例迄、放射線の効果に色々の程度のものが見られる。

個々の腫瘍の放射線感受性に相異があるのは当然であるが、総線量のみならず照射終了と手術迄の期間により組織の所見に違いが生じてくるわけである。我々の場合、照射終了後7～25日の間に手術をおこなっているが、この間ではほぼ一定した組織変化が見られると考えられる。

照射後の早期の所見としては、今迄も色々と報告されている²⁾。細胞は腫大し、核質は核膜に凝集し、核や細胞質内に空胞を認める様になる。多

核巨細胞の出現が見られ、更に線量がますと空胞化した細胞の融解像が目だつ様になる。癌細胞巣は虫喰い状になり、更に胞巣全体が空隙化する。細胞質がエオジンで濃染し不整形の核も出現する。

扁平上皮癌の様に種々の分化度の細胞から癌細胞が構成されている場合には、残存した角化物質は異物として宿主の反応細胞によつて処置される。この際、異物巨細胞の出現を見ることが多い。

X線照射群とB L M併用群との間の組織学的変化は両者に質的な差異があるとは考えられない。差があるとすれば、癌細胞の消失状態又は残存状態にあると思われる。

X線照射のみの場合には、癌の近位端か遠位側の一端に癌細胞が残存していた症例 (Type II) が非常に多くて35例中22例 (63%) に見られた。照射野は充分であると考えられるので、栄養動脈が癌の遠位端から入るか、近位端から入るか、つまり動脈の腫瘍内入口部と関聯があるかもしれない。この事実は下里¹²⁾¹³⁾によつても報告されていることであるが、食道癌で癌細胞が内腔側に面して一端にのこるのはこの部位は腫瘍の栄養血管にとつてもつとも遠位側に位置しており、Hypoxic になつていると考えられる。しかし、B L MとX線の併用群に於ては癌の週辺にのこる症例は (Type II) 非常に少くなり、癌細胞が殆んど死滅したⅢ、Ⅳ型が多く見られた。線量を更にましてもX線照射のみでは癌細胞の消滅には限度があることは、Fig. 10を見ても明らかであり、B L Mと併用することにより、癌細胞の壊死効果に強力に働いたものと思われる。

しかし、食道癌に対して両療法を併用した報告は少なく¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、併用療法がどの程度期待しうるかまだ不明である。B L M併用例には変性におち入つた癌細胞が強力な線維化に被包された Type Ⅲの型が多く見られた。これは一つには、B L Mの作用である Polymerase 阻止反応の結果 Acid mucopolysaccharide が蓄積しておこる線維化が関与していると考えられ、これが癌細胞巣を囲むため

であろう¹⁷⁾。

浅川は¹⁸⁾、X線写真上より見てB L MとX線との併用により、腫瘍の縮少速度は早くかつ大となつた。これは5-FUよりもすぐれていると述べている。又、放射線治療単独の5,000radsとB L M 100mg + 放射線3,000radsがほぼ等価な効果を与える様に思われると述べているが、我々の場合はつきりした線量効果と比較することは不可能であつた。しかしB L Mが癌細胞の死滅に更に相乘的に有効であつたこと、X線照射のみでは癌の両方の遠位端にのこるのが多かつたのが、B L M併用で非常に少くなつたことが証明されたが、前述の如くこれが栄養血管分布と関係するのであれば、B L Mは一面 Hypoxic cell にも有効であるということがいえるのではなかろうか。

残存した癌細胞は死滅せず、しかも増殖もしないわゆる冬眠細胞となつてつよい線維性被包の中に潜伏し、Tumor cords を形成する。この線維化は腫瘍組織自身の破壊やその部の毛細血管、リンパ管を中心とする間質細胞の破壊と線維素の沈着にもとづいて生じたものである。この線維化は腫瘍組織を封じ込め、腫瘍の拡大防止に役立つていていると考えられている。すなわち、封じ込められた癌細胞は冬眠細胞の状態にあり、これがどの様にして再発にいたるかという機序に関してはほとんどわかつていない。ただ線維化の程度がよわくて封じ込められた癌細胞集団が多い場合には、再発率と再発に至る迄の期間が早いものと想定される。

術前照射の適切な総線量については、色々と議論のあるところであり、又問題点も多い。我々のデーターからは、Fig. 10に示した如くX線照射のみの場合、3,000～4,000radsでは、I, II Type すなわち、癌細胞の遺残する傾向が多く見られるが、4,000～6,000radsでは線量の増加にともなつてとくに癌細胞が著明に消失する傾向は見られない。すなわち術前照射の目的として手術不能のものを可能にすることを主眼とするならば4,000radsで充分であると考えられる。しかし、術中の転移の問題等、術前照射の目的によつては照射線

量もおのづと変わるのである、将来の重要な課題の一つである。

この論文で我々の取り上げた問題は主として局所の治癒についてであつた。しかしながら、B.L.M投与に際しての肺線維症等の副作用は放射線と併用することによって増し、更に局所の穿孔や出血の増加にもむすびづくか否かについても充分に考慮されねばならないと考えられる。今後はB.L.Mの投与方法について放射線との組合せを如何にするのが最適であるかを局所の組織的検索、遠隔成績を追求して検討を加えたいと考えている。

文 献

- 1) 浅川 洋、小田和浩一、渡会二郎：食道癌の放射線治療およびブレオマイシンの併用療法併用効果と副作用一、癌の臨床、18 (1972), 311—316.
- 2) Doctor, V.M. and Sivsat, M.V.: A histopathologic study of preoperative radiated carcinoma of the esophagus, Clinical Radiol., 18 (1967), 422—427.
- 3) 藤巻雅夫、曾我淳、川口正樹、前田政克、和田寛治、田沢賢次、大森幸夫：食道癌に対するブレオマイシンの使用経験について、外科、33 (1970), 921—930.
- 4) 藤巻雅夫：食道癌とブレオマイシン、診断と治療、58 (1970), 167—176.
- 5) Guernsey, J.M., Doggett, R.L.S., Mason, G.R., Kohatsu, S. and Oberhelman, H.A.: Combined treatment of cancer of the esophagus, Amer. J. Surgery, 117 (1969), 157—161.
- 6) Goodner, J.T.: Surgical and radiation treatment of cancer of the thoracic esophagus, Amer. J. Roentgenol., 10 (1969), 523—528.
- 7) Millburn, L., Faber, L.P. and Hendrickson, F.R.: Curative treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus, Amer. J. Roentgenol., 103 (1968), 291—299.
- 8) Nakayama, K.: Preoperative irradiation in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus and of some other sites, Clinical Radiol., 1 (1964), 232—241.
- 9) 大橋成一：新制癌剤ブレオマイシン、臨床制癌効果の発見まで、10. 病理学の立場から、日癌治、4 (1969), 47—48.
- 10) Petrov, B.A.: Resection of the thoracic esophagus for cancer, Cancer, 20 (1967), 789—792.
- 11) Rider, W.D. and Mendoza, R.D.: Some opinions on treatment of cancer of the esophagus, Amer. J. Roentgenol., 105 (1969), 514—517.
- 12) 下里幸雄：病理学的に見た癌の放射線治療；特に肺ならびに食道の扁平上皮癌について、癌の臨床、15 (1969), 261—265.
- 13) 下里幸雄：放射線治療の病理、癌・放射線療法（癌の臨床別冊）(1969), 22—26.
- 14) Watson, T.A.: Radiotherapy in the treatment of cancer of the esophagus, Radiol. Clin. Biol., 36 (1967), 1—14.
- 15) 山下久雄、長瀬徹也：悪性腫瘍に対する放射線とブレオマイシンの併用効果、日癌治、6 (1971), 392.
- 16) 横山 正、古江 尚、小泉博人、大橋泰彦、金孟 和、原島三郎：食道癌のブレオマイシンと放射線（Linac）併用療法、日癌治、6 (1971), 395.