

食道癌発生に及ぼす逆流性食道炎の影響に関する研究

～特に十二指腸液逆流によるアルカリ性逆流性食道炎の実験から～

瀬戸 泰之

1

食道癌発生に及ぼす逆流性食道炎の影響

に関する研究～特に十二指腸液逆流による

アルカリ性逆流性食道炎の実験から～

瀬戸 泰之

目 次

第 1 章、緒 言

第 2 章、臨床症例における検討

1. 対象と方法

2. 結果

1) 臨床的検討

2) 逆流性食道炎の検討

3. 小括ならびに考察

図 1 ~ 3, 表 1 ~ 4

第 3 章、実験的研究

1. 実験材料と方法

1) 材料

2) 実験(I): アルカリ性逆流性食道炎の実験的 作成

3) 実験(II): 食道癌発生に及ぼすアルカリ性 逆流性食道炎の影響の検討

4) 組織学的検索法

5) 組織学的診断基準

6) 統計学的処理法

2. 結果

1) 有効匹数及び体重変化

2) 肉眼的所見

3) 組織学的所見

3. 小括ならびに考察

図 4 ~ 25, 表 5 ~ 7

第4章．総括ならびに考察

第5章．結語

1．臨床症例における検討から

2．実験的研究から

第1章. 緒言

食道癌は予後不良の悪性腫瘍¹⁾の一つであり、治療成績向上のためには早期癌の段階で発見し、治療することが必要である²⁾。近年、主として直視型細径ファイバースコープとヨード染色の発達と普及^{3) 4)}により、食道表在癌が増加している^{5) 6)}とはいえ、食道癌の早期発見例は限られた数にとどまっているのが現状である。その要因の一つとして、検査手技が煩雑である割に発生頻度が低く、検診体制の確立が困難であることが挙げられる。以上の点から、食道癌のハイリスク群の設定が必要であり、そのためには危険因子を探ることが特に重要であると考ええる。

食道癌発生に関する要因としては、喫煙^{7) - 9)}、アルコール^{7) - 9)}、低栄養^{10) 11)}、熱い飲食物¹²⁾、ニトロソアミンやその他のニトロソ化合物を混じた食餌^{13) 14)}、モリブデンや亜鉛の欠乏¹⁵⁾などが知られている。また、食道の慢性炎症^{11) 15)}、アカラシア¹⁶⁾等と食道癌発生に関する疫学的研究も散見される。逆流性食道炎に関しては、食道腺癌(バレット食道)との関連が知られている^{17) - 20)}。しかしながら、逆流性食道炎と食道扁平上皮癌との関連に関する知見は乏しく、この解明はハイリスク群設定の一助となり、また、食道癌の早期発見につながるものと考ええる。

本研究では、臨床症例において逆流性食道炎と食道癌の関連を、胃切除後食道癌の切除症例を用いて組織学的に検索した。また、胆汁及び膵液を含む十二指腸液食道内逆流による逆流性食道炎の実験モデルを作成し、発癌物質AMNを用いて、食道癌発生に及ぼす逆流性食道炎の影響を実験的に検討した。

第2章. 臨床症例における検討

1. 対象と方法

1977年より1991年までに、当科で切除された胃切除の既往を有する胃切除後食道癌21例及び、その対照として胃切除の既往のない食道癌169例の計190例について組織分類、年齢、性別、進行度及び発生部位を比較検討した。また、胃切除後食道癌21例及び、その対照として1990年より1991年に切除された胃切除の既往のない食道扁平上皮癌34例について組織学的に逆流性食道炎の有無を検索し、食道癌の発生部位、進行度及び多発病変との関連を検討した。さらに、胃切除後食道癌症例において、再建術式、胃切除から食道癌切除までの期間及び胃切除の原因疾患と逆流性食道炎の有無との関連を検討した。

逆流性食道炎の組織学的基準は、Ismail-Beigiら²¹⁾、Beharら²²⁾及びMorsonら²³⁾に従い、乳頭の延長（上皮の厚さの2/3以上）及び基底層の肥厚（上皮の厚さの15%以上）（図1）が、腫瘍より口側粘膜あるいは肛門側粘膜のいずれかに認められることとした。

統計学的有意差判定は、t検定、 χ^2 検定、及びFisherの直接確率計算法によった。

2. 結果

1) 臨床的検討

当科における胃切除後食道癌の頻度は11.1%(21/190)で、21例すべて扁平上皮癌であった。1例で扁平上皮癌に隣接して腺癌が発生していた。胃切除はすべて幽門側切除で、再建術式はBillroth I 法14例、Billroth II 法7例であった。胃切除の原因となった疾患は良

性13例，悪性5例，不明3例であった。胃切除から食道癌切除までの期間は，平均15.8年であった。対照群は169例で，扁平上皮癌165例，腺癌2例，小細胞癌1例，悪性黒色腫1例であった。

手術時年齢は，胃切除後食道癌，対照群それぞれ平均66.1歳，62.6歳で有意差は認められなかった。性別は胃切除後食道癌男性19例，女性2例，対照群男性140例，女性29例で有意差は認められなかった。組織学的病期進行度についても，有意差は認められなかった（表1）。

発生部位は，胃切除後食道癌が胸部上部3例，胸部中部7例，胸部下部11例，対照群が頸部2例，胸部上部17例，胸部中部95例，胸部下部55例であった（表2）。対照群が胸部中部（56.2%）に最も多く発生しているのに対し，胃切除後食道癌では胸部下部（52.4%）に最も多く発生していたが，有意差は認められなかった。

2) 逆流性食道炎の検討

組織学的検索を行なった対照群34例の食道癌発生部位は，胸部上部3例，胸部中部18例，胸部下部13例で，やはり胸部中部（52.9%）に最も多く発生していたが，胃切除後食道癌21例との間には有意差は認められなかった。胃切除後食道癌21例中9例（42.9%），対照群34例中5例（14.7%）に組織学的に逆流性食道炎が認められ，胃切除後食道癌症例で有意に高率に発生していた（表3）。腫瘍より口側粘膜にまで逆流性食道炎が認められたのは，胃切除後食道癌7例（33.3%），対照群2例（5.9%）で，胃切除後食道癌が逆流性食道炎の領域内に有意に多く発生していた（ $p<0.05$ ）。尚，逆流性食道炎が認められた14例は，いずれも術前放射線治療は施行されていなかった。

組織学的に逆流性食道炎の合併が認められた食道癌の発生部位は，胃切除後胸部上部2例，胸部中部2例，胸部下部5例，対照群で胸部上部1例，胸部中部3例，胸部下部1例で，いずれにおいても逆流性食道炎が認められなかった症例との間に有意差は認められなかった（表4）。また，組織学的進行度においても，胃切除後食道癌，

対照群いずれにおいても、逆流性食道炎の有無別で有意差は認められなかった。

胃切除後食道癌21例中、多発癌症例は1例、高度異型上皮(図2)を随伴した症例は2例で、いずれも逆流性食道炎が認められた症例であった。多発癌、高度異型上皮とも逆流性食道炎が認められた領域内に発生していた。高度異型上皮は、いずれも癌とは離れた部位に認められた。また、逆流性食道炎の領域内に、異型細胞が深層に向かって増殖している異型上皮(図3)も認められた。対照群34例では、多発癌症例は3例、高度異型上皮を随伴した症例は1例であった。高度異型上皮は腫瘍より口側で、逆流性食道炎の領域内に認められた。以上要約すると、組織学的検索を行なった食道癌55例において、逆流性食道炎が認められた14例中、高度異型上皮の随伴あるいは多発癌の多発病変が発生していたのは4例(28.6%)で、多発病変はすべて、逆流性食道炎の領域内に発生していた。逆流性食道炎が認められなかった41例で、多発病変が発生していたのは3例(7.3%)と低い頻度であったが、両者の間に有意差は認められなかった。

胃切除後食道癌症例で、再建術式別の逆流性食道炎の発生頻度は、Billroth I 法14例中6例、Billroth II 法7例中3例でともに42.9%であった。逆流性食道炎が認められた症例の、胃切除から食道癌切除までの期間は平均15.2年、逆流性食道炎が認められなかった症例では16.2年で、有意差は認められなかった。胃切除の理由が良性疾患である胃切除後食道癌13例中、逆流性食道炎が認められたのは5例(38.5%)、既往が悪性疾患である胃切除後食道癌5例中、逆流性食道炎が認められたのは3例(60%)であったが、有意差は認められなかった。

3. 小括ならびに考察

1970年、Shearmanら²⁴⁾は92例の食道扁平上皮癌中、8例(8.7%)に胃部分切除あるいは胃腸吻合の既往が認められたことを報告し、胃

手術と食道癌発生の関連を示唆している。その機序として、栄養障害、胃液あるいは十二指腸液の食道内逆流による可能性を指摘している。

ところで、食道癌は中部食道に最も多く発生することが知られている。1976年より1981年までの日本食道疾患研究会による全国集計によれば、全食道癌7367例中4067例(55.2%)が中部食道に、1111例(21.8%)が下部食道に発生している。当科においても、対照群食道癌では169例中95例(56.2%)が胸部中部食道に発生している。それに対して、胃切除後食道癌では21例中11例(52.4%)が胸部下部食道に発生しており、有意差は認められなかったが、胃切除後食道癌は下部食道に多く発生する傾向が認められた。

一方、Kuwanoら²⁵⁾は、胃切除後食道癌では24例中7例(29.2%)が、全食道癌では548例中123例(22.4%)が下部食道に発生しており、両者間に有意差は認められなかったと報告している。しかしながら、Shearmanら²⁴⁾の報告では、胃手術後食道癌8例中6例(75%)が、また、Maetaら²⁶⁾の報告では、胃切除後食道癌12例中6例(50%)が下部食道に発生している。Rossiら²⁷⁾も、胃切除後食道癌では52例中21例(40.4%)が、胃切除の既往のない食道癌では476例中104例(21.8%)が胸部下部食道に発生し、胃切除後食道癌で有意に($p<0.05$)多く胸部下部食道に発生していたと報告し、胃切除と食道癌発生の関連を指摘している。

今回用いた逆流性食道炎の診断基準に関しては、1970年、Ismail-Beigiら²¹⁾がヒト生検材料の検討から、逆流性食道炎の組織学的特徴として、扁平上皮基底層の増殖と乳頭の延長を指摘している。その後、その診断基準が臨床症状や内視鏡所見とよく一致することが報告され²²⁾²⁸⁾、一般に認められている²³⁾。生検組織では、垂直方向に切片を作成することが困難であることから、さらに付加えて、粘膜内への顆粒球の浸潤を重要視する報告もあるが²⁹⁾³⁰⁾、今回は対象が切除材料であることから、Ismail-Beigiらの基準²¹⁾を適用した。また、Beharら²²⁾は、内視鏡所見及び食道内 pH monitoring

等で逆流所見が認められない食道粘膜でも、生検組織では13%に基底層の増殖を、47%に乳頭の延長が認められたが、両所見が同時に認められた例は皆無であることを報告し、逆流性食道炎の診断には、基底層の増殖及び乳頭の延長が同時に認められることが重要であると指摘している。そこで、今回、両所見を認める症例のみ逆流性食道炎陽性と判定した。基底層の増殖は上皮の厚さの15%以上、乳頭の延長は上皮の厚さの2/3以上としたのは、Morsonらの基準²³⁾に従った。

胃切除後食道癌症例では、Kuwanoら²⁵⁾は、切除された13例中2例(15.4%)、前田ら³⁴⁾は、切除された5例中3例(60%)に組織学的に逆流性食道炎が認められたと報告している。当科胃切除後食道癌症例でも、21例中9例(42.9%)に逆流性食道炎が発生しており、対照群症例との間に有意差が認められた。

胃切除後の消化液の食道内への逆流頻度について、Windsor³¹⁾は透視下、残胃から食道へのバリウムの逆流によって、Billroth I 法再建後、50%、Billroth II 法再建後、27%と報告している。Domjanら³²⁾は、内視鏡所見及び生検組織から、胃切除後の逆流性食道炎の発生頻度は、Billroth I 法再建後22.3%、Billroth II 法再建後25.4%と報告している。渡辺ら³³⁾は、内視鏡所見による逆流性食道炎の発生頻度は、Billroth I 法再建後29%、Billroth II 法再建後25%であり、アンケート調査による有症状から判断した逆流頻度は、Billroth I 法再建後36.2%、Billroth II 法再建後37.5%であったと報告している。

当科症例においても、胃切除後逆流性食道炎の発生頻度は、再建術式別でBillroth I 法後42.9%、Billroth II 法後42.9%であり、諸家の報告同様、胃切除後（幽門側切除）には再建術式にかかわらず、高頻度で消化液が食道内に逆流しているものと考えられた。既往疾患が悪性である場合には、噴門リンパ節の郭清等切除術式において、既往疾患が良性である場合と差があると考えられたが、逆流性食道炎の発生頻度は、前者で高い傾向が認められたものの有意差は認め

られなかった。

胃切除後食道癌は下部食道に多く発生すること、胃切除後には再建術式にかかわらず、高頻度で逆流性食道炎が発生しており、胃切除後食道癌は高率に逆流性食道炎の領域内に発生していることから胃切除と食道癌発生との関連すなわち、逆流性食道炎と食道癌発生との関連が示唆された。また、逆流性食道炎の領域内では、高度異型上皮や扁平上皮癌が多発する傾向も示唆された。しかしながら、逆流性食道炎の有無別で食道癌の発生部位に差が認められず、また、胃切除後食道癌症例において、逆流性食道炎が認められた症例と認められなかった症例との間で、胃切除から食道癌切除までの期間に差が認められなかった。今回の検討では、食道癌切除標本において、組織学的に逆流所見が認められた症例を逆流性食道炎陽性と定義した。それが、可逆性または一過性の変化であれば、逆流性食道炎陰性と判定された症例の中にも、実際には逆流を有する症例が含まれる可能性があると考えられる。臨床症例において、逆流性食道炎と食道癌発生の関連を検討するに際しては、食道内 pH monitoring等の臨床検査結果も加味して判断しなければならないと考えられた。

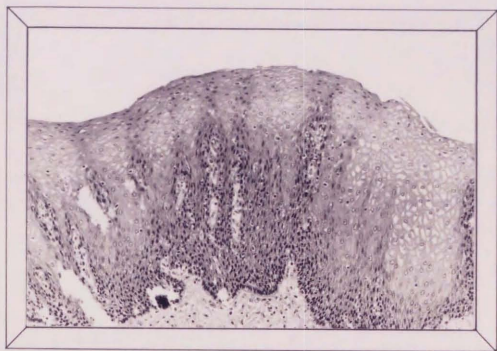


図1 逆流性食道炎 ×40. 乳頭の延長と基底層の肥厚が認められる。

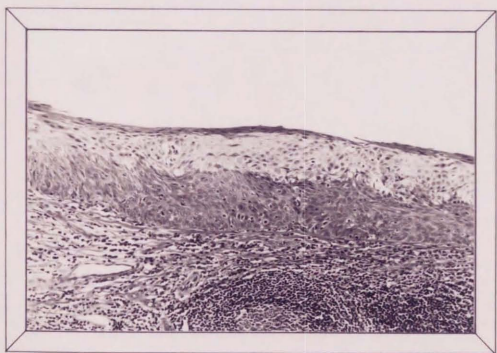


図2 高度異型上皮 ×40. 異型細胞の増殖が上皮の厚さの2/3以上に認められる。



図3 深層に向って増殖する異型上皮 ×40.

表 1 食道癌組織学的病期
進行度別症例数
(東大第一外科, 1977~1991)

| | stage | | | | |
|------|-------|---|----|-----|----|
| | 0 | I | II | III | IV |
| 胃切除後 | 3 | 1 | 1 | 10 | 6 |
| 対照群 | 29 | 5 | 19 | 58 | 58 |

χ^2 検定: N.S.

表 2 食道癌発生部位別症例数
(東大第一外科, 1977~1991)

| 発生部位 | 胃切除後 | | 対照群 | |
|------|-------|------|-------|------|
| | 食道癌症例 | % | 食道癌症例 | % |
| 頸部 | 0 | 0 | 2 | 1.2 |
| 胸部上部 | 3 | 14.3 | 17 | 10.1 |
| 胸部中部 | 7 | 33.3 | 95 | 56.2 |
| 胸部下部 | 11 | 52.4 | 55 | 32.5 |

χ^2 検定: N.S.

食道癌取扱規約におけるEa領域の癌は胸部下部に含む

表3 食道癌症例中逆流性
食道炎発生頻度

| | 逆流性食道炎 | |
|------|--------|-------|
| | 陽性症例数 | % |
| 胃切除後 | 9/21 | 42.9% |
| 対照群 | 5/34 | 14.7% |

Fisherの直接確率計算法： $p < 0.05$

対照群：東大第一外科，1990～1991

表 4 逆流性食道炎と腫瘍の発生部位

| 発生部位 | 胃切除後食道癌 ^a | | 対照群 ^b | |
|------|----------------------|-------|------------------|-------|
| | 逆食(+) | 逆食(-) | 逆食(+) | 逆食(-) |
| 胸部上部 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 胸部中部 | 2 | 5 | 3 | 15 |
| 胸部下部 | 5 | 6 | 1 | 12 |

^{a, b} χ^2 検定: N.S.

逆食(+): 組織学的逆流性食道炎陽性

逆食(-): // 陰性

対照群: 東大第一外科, 1990~1991

第3章. 実験的研究

1. 実験材料と方法

1) 材料

体重250g前後のウィスター系ラットWBN/kob及び、発癌物質として N-amyl-N-methylnitrosamine (岩井化学, 東京, 以下 AMNと略す) を使用した。同ラットは, 兄妹交配により得られた同系ラットでスイス, バゼール老人医学研究所及びドイツ共和国, ボン大学病理学研究所にて60年以上継代飼育され, 当教室に供与されたものである。飼料はオリエンタル酵母製固形飼料(ラット飼料用 MF), 飲料は水道水を自由に与えた。

2) 実験(I): アルカリ性逆流性食道炎の実験的作成

正常食道粘膜に及ぼす十二指腸液食道内逆流の影響を検討するため, 以下の実験を行なった。

ラット(n=28)に胃全摘術を施行した。十二指腸液が食道内に逆流するように, esophago-jejunosomyで再建した(図4-A)。手術前日は禁食とし, 手術は Nembutal 25mg/kg 腹腔内投与による全身麻酔下に行なった。食道空腸吻合は 5-0 デキソン(吸収糸), 6針, 結節縫合にて行ない, 十二指腸断端は 3-0 絹糸にて結紮閉鎖した。温生食水にて腹腔内を洗浄後, 閉腹し手術を終了した。術後2日間, ペントシリン(PIPC)50mg及び5%ブドウ糖液10mlを皮下注射した。術後24時間より飲水を, 48時間より食餌摂取を開始した。術後, 実験(II)と同じく 17週間観察し屠殺した(図5)。実験期間中, 1回/週, 体重を測定した。

3) 実験(Ⅱ): 食道癌発生に及ぼすアルカリ性逆流性食道炎の影響の検討

食道癌発生に及ぼすアルカリ性逆流性食道炎の影響を検討するため、発癌物質AMNを用いて、以下の実験を行なった。

ラットを3群に分け、1群及び2群には胃全摘術を施行した。1群(n=22)は実験(Ⅰ)同様、十二指腸液が食道内に逆流するように、esophago-jejunosomyで再建(図4-A)、2群(n=20)は十二指腸液が食道内に逆流しないように、Roux-Y法で再建した(図4-B)。確実に逆流を防ぐため、食道空腸吻合と空腸空腸吻合間に10cm以上の距離をおいた。空腸空腸吻合は食道空腸吻合と同様に、5-0デキソン、6針、結節縫合にて行なった。手術前後の処置は、実験(Ⅰ)のそれに準じた。両群とも術後4週目より、AMNの投与を開始した。AMNは8週間にわたり、12.5mg/kg、1回/週、皮下注射、計8回投与し、その後、6週間観察し屠殺した(図6)。3群(n=20)はcontrolとし、手術施行せず、AMNを上記2群と同様に投与し、やはりその後、6週間観察し屠殺した(図6)。実験期間中、1回/週、体重を測定した。

4) 組織学的検索法

実験(Ⅰ)(Ⅱ) いずれにおいても、食道、胃(実験(Ⅱ)、3群)及び気管を摘出後肉眼的観察を行ない、10%ホルマリン溶液にて固定した。食道は上下に2等分し、2mm巾に切片を作成、パラフィン包埋した。4μの薄片をヘマトキシリン・エオジンにて染色したものを光学顕微鏡にて検索した。

5) 組織学的診断基準

逆流性食道炎:

ヒト同様、Ismail-Belgiら²¹⁾の診断基準が動物実験でも適用さ

れており³⁵⁾、扁平上皮基底層の増殖と乳頭の延長が認められた場合、逆流性食道炎と判定した(図7)。

乳頭腫：

食道内腔に向って、血管に富む結合組織を伴って乳頭状に發育し、上皮は肥厚しているが、その層構造は保たれており、異型細胞が認められないものを乳頭腫と判定した(図8)。

異型上皮：

細胞異型及び構造異型が認められ、正常上皮とは区別されるが、浸潤性に欠け、細胞の異型度からも癌と診断するに至らない病変を異型上皮と判定した。核の多形性、クロマチンに富んだ核、分裂像の増加が認められた場合、細胞異型陽性、上皮の層構造の乱れが認められた場合、構造異型陽性と判定した。炎症が存在する場合には、再生性変化(反応性幼若上皮)(図9)との鑑別が問題となるが、核の形(反応性幼若上皮では円～卵円形、異型上皮では紡錘形、長楕円)、層構造の極性の有無により判定した³⁶⁾³⁷⁾。

異型上皮を發育様式により、乳頭腫型、腫瘤型、平坦型及び下行型に分類した。乳頭腫型異型上皮は、乳頭状隆起性病変で上皮の肥厚、乳頭の切れ込みが認められ、明らかな異型性を示すものである(図10)。乳頭腫型異型上皮は乳頭腫と近似した形態を有するが、乳頭腫は大型のものでも異型性が乏しいことから区別される。腫瘤型異型上皮は、上皮の肥厚が認められるが乳頭の切れ込みが乏しく、異型細胞が上皮を押上げる様な像を呈するものである(図11)。平坦型異型上皮は、異型細胞の増殖により上皮の層構造に乱れが認められるが、隆起性病変は形成せず、平坦な病変である(図12)。下行型異型上皮は、上皮の肥厚が認められるが、隆起は認められず、異型細胞が上皮深層に向って乳頭状に増殖しているものである(図13)。異型の程度により、細胞異型が強く、上皮の層構造の乱れも高度で、異型細胞の増殖が上皮の厚さの2/3を越えるものを高度

異型上皮とした（図14，15）。

上皮内癌：

細胞異型，構造異型ともに高度で，上皮の層構造や細胞の極性は喪失し，上皮内角化を有するものの，その増殖が基底膜を越えていないものを上皮内癌と判定した³⁸⁾³⁹⁾（図16，17）。上皮内癌と浸潤癌の鑑別が困難な場合，下方突出像が著明で，不規則な構造を呈するものを浸潤癌と判定した⁴⁰⁾。

6) 統計学的処理法

統計学的有意差検定は，Mann-Whitney検定及びFisherの直接確率計算法によった。

2. 結果

1) 有効匹数及び体重変化

実験終了以前に，死亡したラットは検索の対象から除外した。死因は，肺炎あるいは縫合不全によると考えられる腹膜炎であった。

実験(I)：

26匹中6匹のラットが検索可能であった。実験終了時，手術時に比較すると，平均体重は23%減少していた。

実験(II)：

1群22匹中8匹，2群20匹中8匹，3群20匹中18匹のラットが検索可能であった。実験終了時，AMN投与開始時に比較すると，平均体重は，1群では20%減少，2群，3群ではそれぞれ17%，28%増加していた。

2) 肉眼的所見

実験(I):

すべてのラットにおいて肛門側の食道が口側に比較し、2倍程度拡張していた。肛門側食道の粘膜が、襞状、白色顆粒状に肥厚していた。その範囲は吻合部より口側へ向って平均2.9cmで、全長に対しては平均45%であった。全例で、その白色顆粒状に肥厚した領域内に不整形の陥凹が認められた(図18)。

実験(II):

1群:すべてのラットの食道が、実験(I)と同様の变化を呈していた。すなわち、肛門側食道が口側に比較し2倍程度拡張しており、襞状、白色顆粒状の粘膜肥厚像は、吻合部より口側に向って平均3.2cmに及び、全長に対しては平均47%であった。8匹中5匹で、上記の領域内に不整形の陥凹が認められた。径1.0-1.5mmの有茎性ポリープ計3個が2匹の食道上半、すなわち粘膜の顆粒状変化のない領域に認められた(図19)。

2群:吻合部近傍で食道の軽度拡張が認められたが、1群で見られたような粘膜の顆粒状変化は認められなかった。径1.0-3.0mmの有茎性ポリープ計13個が7匹に認められた(図20)。

3群:径1.0-4.0mmの有茎性ポリープ計18個が11匹に認められた。粘膜面に顆粒状変化は認められず、また胃にも異常所見は認められなかった(図21)。

いずれのラットにおいても、気管には異常所見は認められなかった。

3) 組織学的所見

実験(Ⅰ)及び実験(Ⅱ)における異型上皮の発生頻度を表5に、実験(Ⅱ)における高度異型上皮及び扁平上皮癌の発生頻度を表6に、実験(Ⅱ)における乳頭腫の発生頻度を表7にそれぞれ示す。

実験(Ⅰ):

白色顆粒状の粘膜肥厚部は、組織学的には逆流性食道炎の像を呈しており、すべてのラットにおいて逆流性食道炎が認められた。肉眼的に認められた陥凹は、びらんあるいは潰瘍(図22)であり、すべて逆流性食道炎の領域内に発生していた。また、6匹全例において、逆流性食道炎の領域内に計15病巣の下行型異型上皮(図23)が認められた。内4匹では多発しており、それぞれ2,3,4,4病巣観察された。乳頭腫、高度異型上皮及び癌は認められなかった。また、逆流の影響を受けない食道上半においては、異常所見は認められなかった。

実験(Ⅱ):

1群:白色顆粒状の粘膜肥厚部は、組織学的には逆流性食道炎の像を呈しており、すべてのラットにおいて逆流性食道炎が認められた。肉眼的に認められた陥凹は、びらんあるいは潰瘍であった。7匹にびらんあるいは潰瘍が認められ、それらはすべて、逆流性食道炎の領域内に発生していた。8匹全例に計16病巣の食道扁平上皮癌が認められた。上皮内癌9病巣、浸潤癌7病巣であった。観察された扁平上皮癌はすべて、逆流性食道炎の領域内に発生していた。浸潤癌(図24)は5匹に認められ、すべて下方へ浸潤増殖していた。4匹では扁平上皮癌が多発しているのが認められ、それぞれ2,2,4,4病巣発生していた。7匹の食道に計8病巣の高度異型上皮が発生していた。観察された高度異型上皮はすべて、逆流性食道炎の領域内に発生しており、1匹では2病巣発生していた。発育様式別では、平坦型高度異型上皮3病巣、下行型高度異型上皮5病巣であった。また、

逆流性食道炎の領域内には、8匹全例に、計33病巣の下行型異型上皮及び、計1病巣の腫瘤型異型上皮が認められた。逆流の影響を受けない食道上半においては、乳頭腫型異型上皮4病巣、腫瘤型異型上皮1病巣、平坦型異型上皮1病巣、下行型異型上皮6病巣の計12病巣の異型上皮が認められた。食道上半に観察された3個の有茎性ポリープは乳頭腫であった。実験(Ⅱ)1群ラット8匹の組織分布図を図25に示す。高度異型上皮1病巣、上皮内癌1病巣及び浸潤癌3病巣の計5病巣(図25中、No.1)、高度異型上皮1病巣、上皮内癌3病巣及び浸潤癌1病巣の計5病巣(No.8)の多発病変が、逆流性食道炎の領域内にモザイク状に発生している例も認められた。

2群：吻合部では上皮の軽度肥厚が認められたが、逆流性食道炎の所見は観察されなかった。8匹中6匹の食道に、乳頭腫型異型上皮3病巣、腫瘤型異型上皮1病巣、平坦型異型上皮2病巣、下行型異型上皮5病巣の計11病巣の異型上皮が認められた。観察された13個の有茎性ポリープはすべて乳頭腫であった。高度異型上皮及び扁平上皮癌は認められなかった。

3群：18匹中13匹の食道に、乳頭腫型異型上皮6病巣、腫瘤型異型上皮7病巣、平坦型異型上皮2病巣、下行型異型上皮10病巣の計25病巣の異型上皮が認められた。18個の有茎性ポリープはすべて乳頭腫であった。高度異型上皮及び扁平上皮癌は認められなかった。また、胃内にも病変は認められなかった。

いずれの群においても、気管に病変は認められず、またリンパ節転移や遠隔転移も観察されなかった。

異型上皮の発生匹数は、実験(Ⅰ)及び実験(Ⅱ)1, 2, 3群いずれの間にも有意差は認められなかった。また、逆流性食道炎領域内の異型上皮の発生病巣数/匹は、実験(Ⅰ)、実験(Ⅱ)1群において、そ

れぞれ2.5, 4.3であったが、有意差は認められなかった。実験(Ⅱ)において、異型上皮の発生病巣数/匹は1, 2, 3群それぞれ5.8, 1.4, 1.4で、1群と2群及び1群と3群間に有意差が認められた。実験(Ⅱ)において、高度異型上皮及び扁平上皮癌の発生匹数は、1群と2群及び1群と3群間に有意差が認められた。実験(Ⅱ)において、乳頭腫の発生匹数及び発生個数/匹は、1群と2群間に有意差が認められた。

3. 小括ならびに考察

Fergusonの実験以来⁴¹⁾、逆流性食道炎の病因に関して、数多くの実験が行なわれている。それらの中で、今回の実験で施行した胃全摘後、esophago-jejunosomyで再建する術式(図4-A)が、十二指腸液が食道内に直接逆流し、確実に逆流性食道炎を発生させるモデルとして知られている^{42)~46)}。今回の実験においても、実験(Ⅰ)で、すべてのラットに逆流性食道炎の発生が認められた。実験(Ⅱ)においても、十二指腸液が食道内に逆流する1群では、実験(Ⅰ)同様、すべてのラットに逆流性食道炎の発生が認められたが、Roux-Y法で再建された2群では、逆流性食道炎の発生が認められなかったことから、十二指腸液は逆流性食道炎の病因となることが確認された。十二指腸液逆流の影響はほぼ食道中央にまで及び、実験(Ⅰ)では6匹全例にびらんあるいは潰瘍が発生しており、十二指腸液は食道粘膜に対して強い障害作用を有するものと考えられた。

今回の実験では、有効匹数がそれぞれ実験(Ⅰ)6匹、実験(Ⅱ)1群8匹、2群8匹と少ないが、実験終了以前に死亡したラットいずれにも、癌死を示唆する所見は認められなかった。死亡数が多いのは、煩雑な手術手技に起因する縫合不全による腹膜炎、胃全摘という過大な侵襲及びAMNの強い毒性による肺炎が発生しやすいことのためと考えられる。

Druckreyが、投与方法にかかわらず、methyl-alkyl-nitrosamineが特異的に食道扁平上皮癌を発生させることを示して以来^{47)~48)}、

食道癌の発生を促進する因子として、多くの要因が実験的に検討されてきた。すなわち、NaCl⁴⁹⁾、性ホルモン⁵⁰⁾、モリブデンや亜鉛の欠乏⁵¹⁾⁻⁵³⁾、アルコール⁵³⁾、熱湯⁵⁴⁾、12-0-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA)⁵⁵⁾、Catechol⁵⁶⁾などである。しかしながら、食道癌発生に及ぼす逆流性食道炎の影響を検討した実験は数少ない。

東儀ら⁵⁷⁾は、ラット及び経口投与のAMNを用いた実験で、十二指腸液逆流によるアルカリ性逆流性食道炎が発生した食道では、93.5%発癌するのに対し、アルカリ性逆流性食道炎が認められない群の発癌率は、35.0-35.3%で、アルカリ性逆流性食道炎はpromotorとして作用していると報告している。一般に、発癌物質は細胞障害作用を伴うものであり、N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine による胃発癌においても、急性潰瘍やびらんが、発癌に先行することが示されている⁵⁸⁾。今回の様な潰瘍やびらんと伴った領域における発癌実験においては、発癌物質の作用が増強される可能性が充分考えられる。AMNが直接、潰瘍やびらん面に接触することを避けるため、今回の実験では、AMNを非経口、皮下投与とした。

実験(II)におけるAMN投与の開始は、逆流性食道炎の実験モデルにおいて、術後4週目以降は、潰瘍面積等の肉眼的所見は変化しないと報告されているので^{43) 59) 60)}、術後4週目からとした。

AMNの投与量は週1回、12.5mg/kg、計8回で総量100mg/kgとした。今回使用したAMNは、他のalkyl-nitrosamineより短期間で食道癌を発生させることから、その発癌モデルとして広く用いられている。オートラジオグラフィーを使用した実験で、静脈内に注射されたAMNが食道内に多く集積することが示されている⁶¹⁾。Bulayら⁶²⁾は、AMNをウィスターラットに週1回、腹腔内投与、12.5mg/kg、12回あるいは、25mg/kg、6回か12回の投与が食道癌発生モデルとして適切であり、投与開始後、12週目に最初の腫瘍が発生したと報告している。また、経口投与では、0.0015%あるいは0.003%の濃度で8週間の投与が、食道癌発生には必要であると報告されている⁶¹⁾。同様に、

AMNを8週間経口投与し、経時的に観察した研究において、投与開始後6週目から異型上皮が、13週目から食道扁平上皮癌の発生が認められている⁶³⁾。今回の実験では、食道癌に必要な最小量を投与することとし、総量100mg/kgの投与量を決定した。また、前述の実験にて投与開始後12～3週目より、腫瘍の発生を認めていることから、8週間の投与期間終了後、6週間観察し屠殺することとした。実験(I)では、実験(II)1,2群と同一の実験期間である17週間観察し屠殺することとした。

今回の実験(II)では、1群、すなわち逆流性食道炎が認められたラット食道で、すべてに扁平上皮癌が発生しており、8匹中4匹では多発していた。それに対し、逆流性食道炎が認められなかった2,3群ラットでは、いずれの食道にも扁平上皮癌は認められなかった。また、観察された扁平上皮癌はすべて、逆流性食道炎の領域内に認められたことから、十二指腸液逆流によるアルカリ性逆流性食道炎は、発癌物質AMNによる食道扁平上皮癌の発生を促すものと考えられた。

一般に、ヒトにおいて異型上皮は、その程度により軽度、中等度及び高度に分類されている。主として、上皮内における異型細胞の占める厚さにより、異型細胞が上皮の下1/3以下のみに認められるものを軽度異型上皮、2/3以下に認められるものを中等度異型上皮、2/3以上に及ぶものを高度異型上皮として分類されている^{36) 64) 65)}。しかしながら、癌においても基底層側にのみ癌細胞が存在するものがあることから、異型細胞の異型度や配列の乱れを基準として、軽度、中等度及び高度異型上皮に分類した報告⁶⁶⁾や、上皮内腫瘍病変をlow gradeと上皮内癌も含めてhigh gradeに分類した報告⁶⁷⁾も認められる。今回の実験では、逆流性食道炎の領域内の上皮は肥厚しており、十二指腸液逆流の影響を受けない領域の上皮とは、明らかにその厚さに差が認められた。よって、上皮内における異型細胞の占める厚さにより、異型上皮の程度を分類するのは不適切であると考えられた。今回は、異型細胞の異型度や配列の乱れが高度で、

異型細胞の増殖が上皮の厚さの2/3を越えるもののみを高度異型上皮として分類した。

今回の実験で高度異型上皮は、扁平上皮癌同様実験(Ⅱ)1群ラットにのみ認められ、すべて逆流性食道炎の領域内に発生していた。術式、実験期間が同一である実験(Ⅰ)ラットでは、逆流性食道炎は認められたものの高度異型上皮は認められなかった。また、AMN投与量、AMN投与後観察期間が同一である実験(Ⅱ)2,3群ラットにも、高度異型上皮は認められなかった。以上より、高度異型上皮の発生も、逆流性食道炎とAMN両者の作用に起因するものと考えられた。高度異型上皮の発育様式は平坦型あるいは下行型であった。観察された扁平上皮癌はすべて、上皮内癌あるいは下方への浸潤癌であり、発育様式は高度異型上皮のそれと相似していると考えられた。高度異型上皮は扁平上皮癌同様、実験(Ⅱ)1群にのみ認められたこと、また、それらの発育様式は相似していることから、今回の実験で認められた高度異型上皮は、前癌病変である可能性が示唆されると考えられた。岡崎⁶³⁾も、ラットにAMNを投与した経時的研究から、異型上皮から癌への進展の可能性を指摘している。また、種々の程度の異型上皮が食道癌と併存することから、前癌病変であることを示唆する実験も報告されている⁶⁸⁾⁻⁷⁰⁾。今回認められた高度異型上皮がすべて癌に発育するのか、可逆性の変化であるのか、あるいは渡辺ら³⁷⁾が指摘しているように、すでに癌としての性格を保持しているのかは、今後のDNA ploidy, Oncogene等の分子生物学的研究によって検討されるべき課題であると考えられる。

今回、異型上皮を発育様式により、乳頭腫型、腫瘤型、平坦型及び下行型に分類した。平坦型及び下行型異型上皮は、観察された高度異型上皮と発育様式が相似していることから、高度異型上皮の前癌病変であると考えられた。乳頭腫型及び腫瘤型では高度異型上皮は認められなかった。また、今回の実験では、隆起型の扁平上皮癌も認められなかった。食道発癌実験では、隆起型扁平上皮癌も発生しており⁶³⁾、Stinsonら⁷¹⁾も単純な食道発癌実験では、有茎性の乳

頭状扁平上皮癌と壁深層へ浸潤する扁平上皮癌の発生率は、ほぼ同程度であると報告している。今回認められた乳頭腫型及び腫瘍型の異型上皮が、高度異型上皮さらに隆起型扁平上皮癌へ進展していくのかは、実験期間を延長して観察していく必要があると考えられた。また、Napalkovら⁷²⁾は、食道発癌実験において乳頭腫が食道癌に進展すると報告しているが、今回の実験で認められた乳頭腫には異型性は観察されず、悪性腫瘍との関連性は認められなかった。

ところで、胃の発癌実験では、1984年以来、胆汁の胃内逆流が胃発癌を促進することが示されている⁷³⁾。また、発癌物質を投与しなくても、十二指腸液逆流はそれ自体、胃に対して発癌作用のあること⁷⁴⁾、さらに胆汁、膵液の分離逆流モデルにても、双方に胃に対しての発癌作用があることが認められている⁷⁵⁾⁷⁶⁾。食道の発癌実験では、十二指腸液あるいは胆汁、膵液の関与に関する知見は乏しく、今回の実験で、十二指腸液食道内逆流が発癌物質AMNによる食道発癌を促進することが認められた。しかしながら、今回の実験では十二指腸液自体に食道に対して発癌作用があるかどうかは明らかにされていない。最近、瀬川らは⁷⁷⁾ラットを用いた実験で、発癌物質を投与せず十二指腸液逆流のみで50週の観察後、食道及び前胃に扁平上皮癌が発生したことを報告しており、十二指腸液自体に食道に対して発癌作用があることが示唆されている。胆汁や膵液も胃に対して同様、食道に対して発癌作用を有するのかどうかは、今後さらに実験を積み重ねていくことが必要と考えられる。

前述のごとく、瀬川らは⁷⁷⁾十二指腸液逆流のみで、50週の観察後、食道癌の発生を報告している。一方、今回の十二指腸液逆流のみの影響を検討した実験(I)では、17週の観察後、逆流性食道炎と異型上皮の発生が認められたが、食道癌は認められなかった。実験(I)でも、実験期間を延長すれば食道癌の発生が認められる可能性はあると考えられるが、そのためには、いずれかの時点で逆流性食道炎の領域内の細胞が、悪性の性質を獲得しなければならない。逆流性食道炎から食道癌への変化を細胞レベルで明らかにするために

は、さらに細かな実験期間の設定と、DNA ploidy, Oncogene等の細胞自体の性質の変化をみていく必要があると考えられる。



図 4. 細胞周期の模式図

1. G₁期 (細胞の成長とDNAの複製)

2. S期 (DNAの複製)

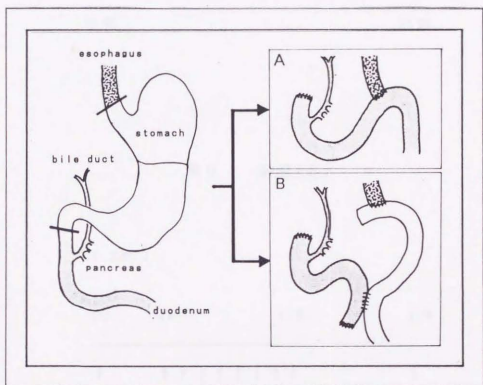


图 4 胃全摘後，再建術式

A: esophago-jejunostomy (逆流 +)

B: Roux-Y (逆流 -)

圖 5 實驗(I)

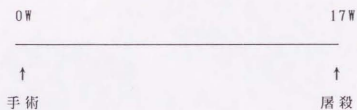
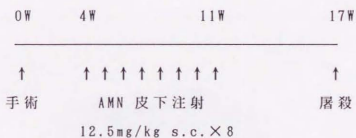
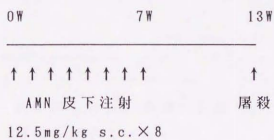


圖 6 實驗(II)

1,2群:



3群:



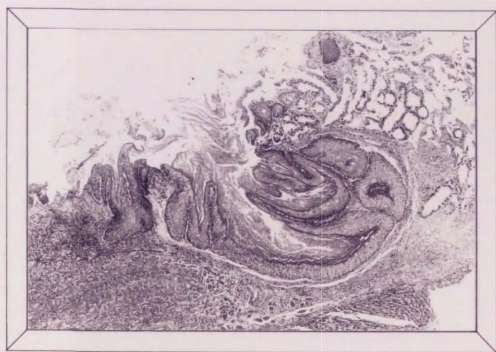


図7 逆流性食道炎 ×16. 上皮全体が肥厚し，
基底層の肥厚及び乳頭の延長が認められる。
一部，潰瘍も認められる。

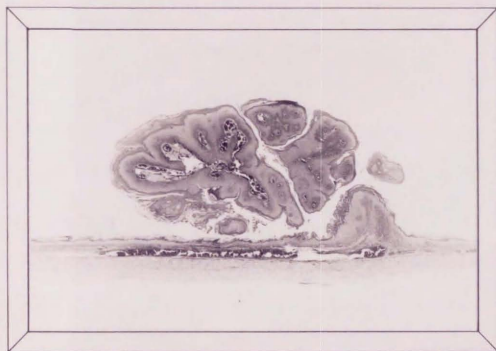


図8 乳頭腫 ×10. 層構造は保たれており，異
型性は認められない。

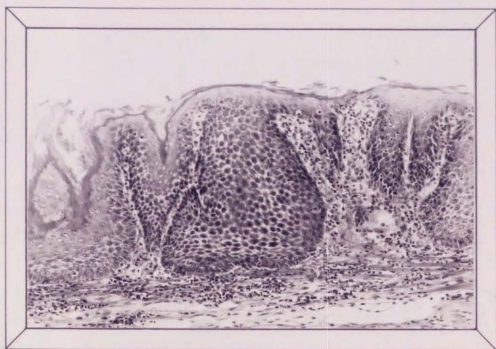


図 9 反応性幼若上皮 ×40. 核は円～卵円形で、
層構造の極性は保たれている。



図 10 乳頭腫型異型上皮 ×40. 上皮の肥厚、
乳頭の切れ込み及び細胞異型が認められ
る。

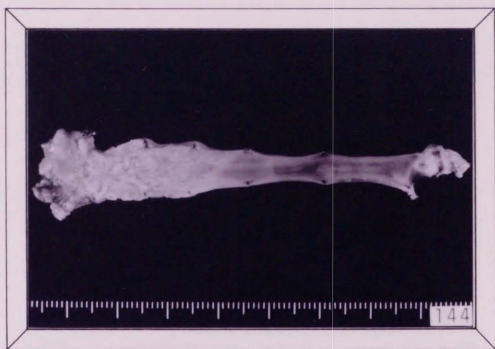


図 18 実験(I)ラット食道。肛門側食道が拡張し，粘膜の顆粒状変化が認められる。



図 19 実験(II)1群ラット食道。実験(I)同様，肛門側食道の拡張，粘膜の顆粒状変化が認められる。(図25, No.1に組織分布図)

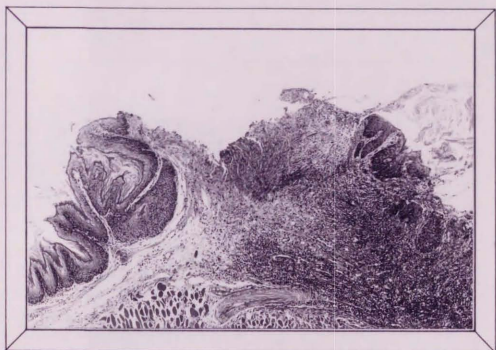


図 2 2 逆流性食道炎領域内に認められた潰瘍 ×16.

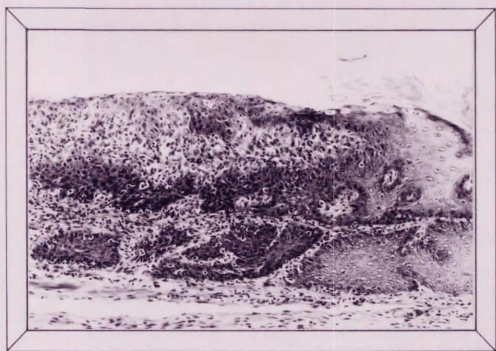


図 2 3 実験(Ⅰ)ラットに認められた下行型異型上皮 ×40.

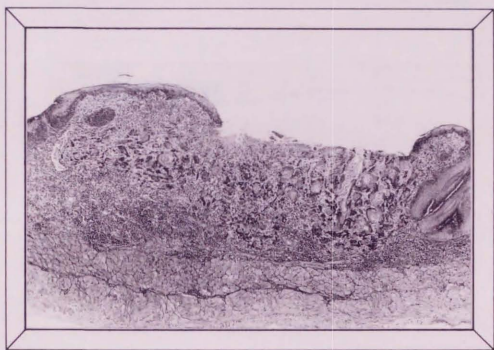


図 2 4 固有筋層まで達する浸潤癌 $\times 13.2$.

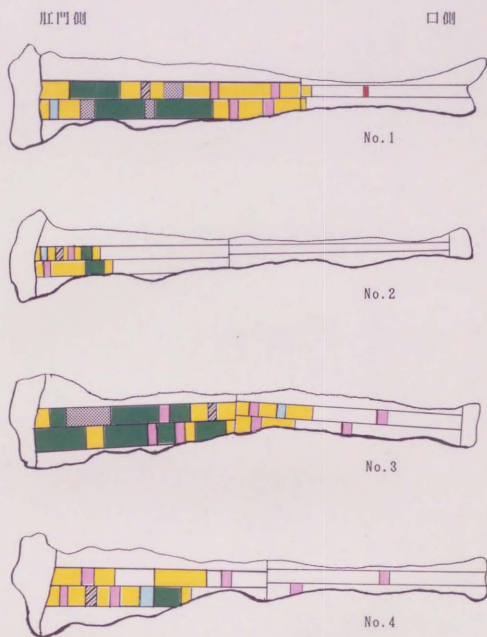
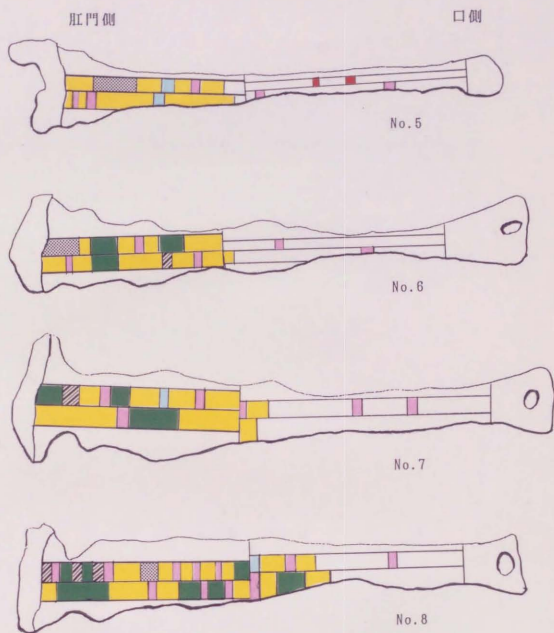


図25 実験(Ⅱ)1群ラット組織分布図



逆流性食道炎：黄色 びらん，潰瘍：緑色 乳頭腫：赤色 異型上皮：ピンク色
 高度異型上皮：水色 上皮内癌：白 浸潤癌：斜線 浸潤癌：格子

図25 実験(Ⅱ)1群ラット組織分布図



図 1 1 腫瘍型異型上皮 ×40, 異型細胞が上皮を押し上げている様な像を呈している。

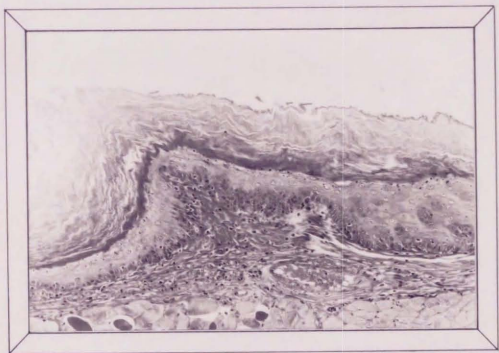


図 1 2 平坦型異型上皮 ×40, 上皮の層構造に乱れが認められるが, 平坦な病変である。

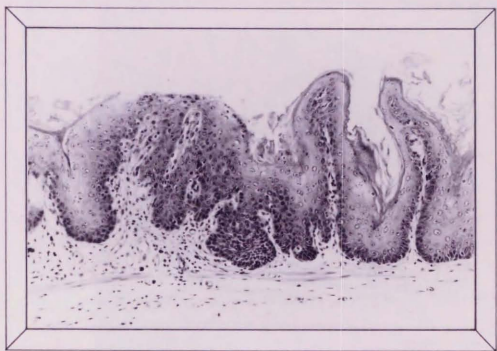


図 13 下行型異型上皮 ×40, 異型細胞が上皮深層に向って乳頭状に増殖している。

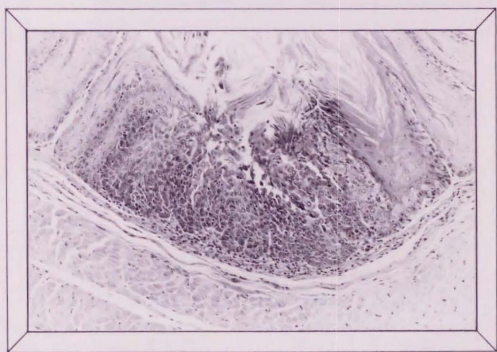


図 14 高度異型上皮(平坦型) ×40, 異型の強い細胞が上皮全層にわたって増殖しているが, 乳頭状発育は認められない。

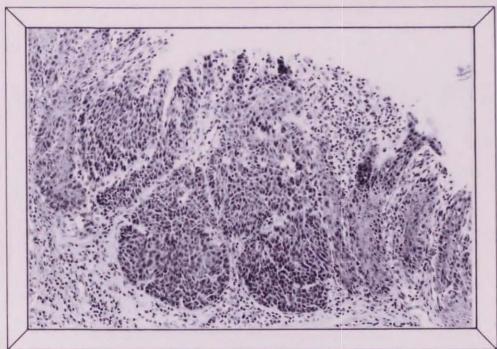


図 1 5 高度異型上皮（下行型） ×40，異型の強い細胞が上皮深層に向って乳頭状に発育しているが，基底膜は保たれている。

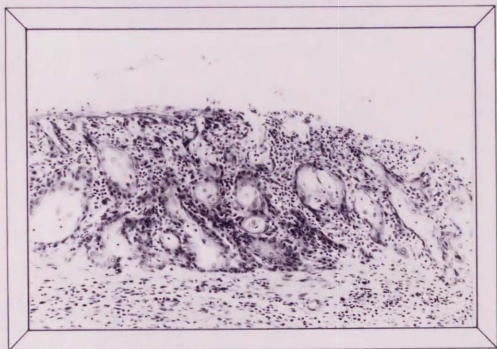


図 1 6 上皮内癌 ×40，上皮の層構造や細胞の極性は喪失し，上皮内角化が認められるが，異型細胞の増殖は基底膜を越えていない。

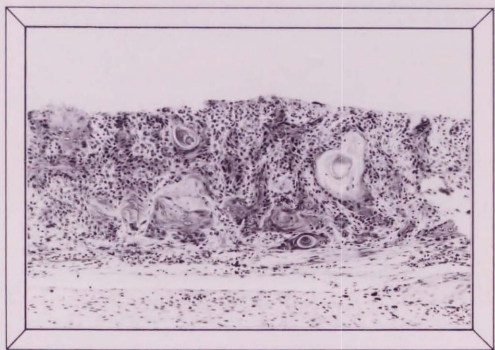


図 1 7 上皮内癌 ×40. 上皮内層構造は喪失し、
角化が認められる。

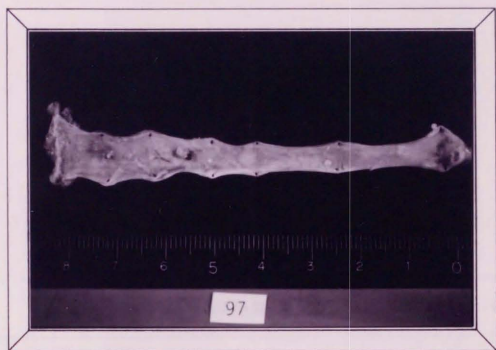


図 2 0 実験(Ⅱ)2群ラット食道，吻合部近傍の食道が軽度拡張しているが，粘膜変化は認められない。有茎性ポリープが発生している。



図 2 1 実験(Ⅱ)3群ラット食道，有茎性ポリープの発生以外，変化は認められない。

表5 実験(I)(II):異型上皮発生病巣数

| | 乳頭腫型 | 腫瘍型 | 平坦型 | 下行型 | 発生匹数 | 病巣数/匹 |
|----------|------|----------------|-----|-----------------|-------|---------------------|
| 実験(I) | 0 | 0 | 0 | 15 ^a | 6/6 | 2.5 |
| 実験(II)1群 | 4 | 2 ^b | 1 | 39 ^c | 8/8 | 5.8 ^{d, e} |
| 実験(II)2群 | 3 | 1 | 2 | 5 | 6/8 | 1.4 |
| 実験(II)3群 | 6 | 7 | 2 | 10 | 13/18 | 1.4 |

^a すべて逆流性食道炎領域内に発生

^b 1病巣が逆流性食道炎領域内に発生

^c 33病巣が逆流性食道炎領域内に発生

^d Mann-Whitney 検定: 1群 vs 2群, $p < 0.001$

^e Mann-Whitney 検定: 1群 vs 3群, $p < 0.0001$

表6 実験(Ⅱ)：高度異型上皮及び扁平上皮癌発生頻度

| | 検索匹数 | 高度異型上皮 | | 扁平上皮癌 | |
|----|------|----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | | 病巣数 | 発生匹数 | 病巣数 | 発生匹数 |
| 1群 | 8 | 8 ^a | 7 ^{b, c} | 16 ^d | 8 ^{e, f} |
| 2群 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3群 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 |

^a 平坦型3病巣，下行型5病巣

^b Fisherの直接確率計算法：1群 vs 2群， $p < 0.005$

^c Fisherの直接確率計算法：1群 vs 3群， $p < 0.0001$

^d 上皮内癌9病巣，浸潤癌7病巣

^e Fisherの直接確率計算法：1群 vs 2群， $p < 0.001$

^f Fisherの直接確率計算法：1群 vs 3群， $p < 0.0001$

表7 実験(Ⅱ)：乳頭腫発生頻度

| | 発生個数 | 発生匹数 | 発生個数/匹 |
|----|----------------|------------------|------------------|
| 1群 | 3 ^a | 2/8 ^b | 0.4 ^c |
| 2群 | 13 | 7/8 | 1.6 |
| 3群 | 18 | 11/18 | 1.0 |

^a すべて逆流性食道炎領域外に発生

^b Fisherの直接確率計算法：1群 vs 2群， $p < 0.05$

^c Mann-Whitney 検定：1群 vs 2群， $p < 0.05$

第4章. 総括ならびに考察

臨床的に逆流性食道炎と食道癌の関連性としては、食道腺癌（バレット食道）の発生が知られている^{17)~20)}。また、胃食道逆流と咽喉頭癌発生の関連が示唆されている^{78)~80)}。しかしながら、食道扁平上皮癌との関連については、Kuylenstiernaら⁸¹⁾が、下部食道癌症例の25%に逆流性食道炎の併存が認められたのに対し、上部食道癌症例では、その併存が認められなかったことから、逆流性食道炎と食道扁平上皮癌の関連を示唆しているのみで、Hoganら⁸²⁾は、いまだ、その関連は明らかにされていないと述べている。

しかしながら今回の研究では、まず、臨床症例における検討で、胃切除後食道癌は下部食道に多く発生すること、また、胃切除後には再建術式にかかわらず高頻度で逆流性食道炎が発生しており、胃切除後食道癌は高率に逆流性食道炎の領域内に発生していることから、逆流性食道炎と食道癌発生の関連が示唆された。また、これまで逆流性食道炎と食道癌の関連に関する実験は数少なかったが、今回の実験的研究では、十二指腸液逆流によるアルカリ性逆流性食道炎は、明らかに食道扁平上皮癌の発生を促進しており、実験的にも逆流性食道炎と食道癌発生は関連があると考えられた。ところで、今回、実験で用いた逆流性食道炎モデルは胃液を除外しており、胃酸及びペプシンの影響が考慮されていない。臨床症例において検討した胃切除後の逆流性食道炎も、通常の逆流性食道炎と比較すると酸度が低下している可能性があると考えられる。胃切除後食道癌で逆流性食道炎に囲まれた領域に発生する頻度が高いのは、その酸度の影響によるものかもしれない。ただし、日常臨床の場において遭遇する逆流性食道炎においては、今回の実験モデルとは異なり、胃液が関与しているものと考えられる。逆流性食道炎と食道癌発生の関連をより明確にするためには、胃液を含んだ消化液逆流モデルによる検討も必要であると考えられた。

Ushigomeら⁸³⁾が、食道切除標本の連続切片の検索から異型上皮が前癌病変であるとして以来、一般的に高度異型上皮は前癌病変であると考えられている^{13) 64) 66) 84) - 88)}。その中でMukadaら⁶⁴⁾、Ushigomeら⁸³⁾は上皮内癌に高度異型上皮が隣接あるいは併存し、しかもそれが多発し、広範囲にわたることから、高度異型上皮は前癌病変であることを示唆している。Satoら⁸⁴⁾、Takuboら⁸⁵⁾、Sogaら⁸⁷⁾は上皮内癌の辺縁で徐々に高度異型上皮に移行する所見がしばしば認められることから、前癌病変の可能性を指摘している。多幾山ら⁶⁶⁾は高度異型上皮症例の年齢が食道癌症例の年齢より若く、またその分布が食道癌の分布に近似していることから、前癌病変の性格が強いと報告している。Yangら¹³⁾、Munozら⁸⁶⁾はイラン及び中国で行なった生検あるいは細胞診によるprospective studyで、異型上皮と診断した症例から食道癌が発生していることを報告し、異型上皮から癌への経路を想定している。その中で、高度異型上皮の変化は可逆性であることも示唆されている。

今回の実験では、上皮内癌に高度異型上皮が隣接している所見や、上皮内癌の辺縁で徐々に高度異型上皮に移行する所見は認められず、観察された高度異型上皮はすべて、癌とは離れた部位に認められた。しかしながら、高度異型上皮が扁平上皮癌同様、実験(Ⅱ)1群にのみ認められたこと、また、それらの発育様式が相似していることから、高度異型上皮は前癌病変であることが示唆されると考えられた。また、発育様式が相似していることから、高度異型上皮の前病変と考えられる異型上皮も認められた。臨床症例における検討では、高度異型上皮が前癌病変であることを支持する所見は得られなかった。しかしながら、臨床症例においても、逆流性食道炎の領域内に高度異型上皮及び下方に向かって増殖する異型上皮が認められ、逆流性食道炎と異型上皮の関連が示唆された。

第5章. 結語

1. 臨床症例における検討から

- ・胃切除後（幽門側切除）には，再建術式にかかわらず，高頻度で逆流性食道炎が発生していると考えられた。
- ・胃切除後食道癌は下部食道に多く発生しており，有意に高率に逆流性食道炎の領域内に発生していることから，逆流性食道炎と食道癌発生の関連が示唆された。

2. 実験的研究から

- ・十二指腸液の食道内逆流は，食道粘膜に対し強い障害作用を有し，逆流性食道炎を発生させると考えられた。
- ・アルカリ性逆流性食道炎は，発癌物質AMNによる食道扁平上皮癌の発生を促進するものと考えられた。
- ・今回の実験で認められた平坦型及び下行型高度異型上皮は前癌病変である可能性が示唆された。

文献

- 1)井手 博子. 食道上皮性腫瘍. pp22-40. 森岡 恭彦, 森 亘編.
消化器外科病理学. 医学書院. 東京, 1989
- 2)幕内 博康, 町村 貴郎, 杉原 隆, 佐々木 哲二, 三富 利夫,
椎名 泰文, 三輪 剛, 板倉 勝, 松崎 松平, 重田 廣昌, 大
森 泰, 熊谷 義也. 食道粘膜癌の内視鏡診断と治療. 消化器
内視鏡. 2, 447-452, 1990
- 3)Sugimachi K, Ohno S, Matsuda H, Mori M, Kuwano H. Lugol-
combined endoscopic detection of minute malignant lesions
of the thoracic esophagus. Ann. Surg. 208, 179-183, 1988
- 4)大森 泰, 幕内 博康, 菊永 裕行, 三好 博, 重田 廣昌, 山
崎 栄龍. 集検におけるヨード染色と食道粘膜癌. 消化器内視鏡.
2, 461-468, 1990
- 5)第37回食道疾患研究会アンケート調査“いわゆる早期食道癌”の
治療. 1984
- 6)遠藤 光夫. 早期食道癌-全国集計の分析-. Gastroente-
logical Endoscopy. 32, 2466-2470, 1990
- 7)Tuyns AJ, Pequignot G, Gignoux M, Valla A. Cancers of the
digestive tract, alcohol and tobacco. Int. J. Cancer 30,
9-11, 1982
- 8)Victora CG, Munoz N, Day NE, Barcelos LB, Peccin DA, Braga

- NM. Hot beverages and esophageal cancer in southern Brazil: a case-control study. *Int. J. Cancer* 39, 710-716, 1987
- 9) Yu MC, Garabrant DH, Peters JM, Mack TM. Tobacco, alcohol, diet, occupation, and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res.* 48, 3843-3848, 1988
- 10) van Rensburg SJ. Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 67, 243-251, 1981
- 11) Chang-Claude JC, Wahrendorf J, Liang QS, Rei YG, Munoz N, Crepsi M, Raedsch R, Thurnham DI, Correa P. An epidemiological study of precursor lesions of esophageal cancer among young persons in a high-risk population in Huixian, China. *Cancer Res.* 50, 2268-2274, 1990
- 12) Vassallo A, Correa P, Stefani ED, Cendan M, Zavala D, Chen V, Carzoglio J, Deneo-Pellegrini H. Esophageal cancer in Uruguay: a case-control study. *J. Nat. Cancer Inst.* 75, 1005-1009, 1985
- 13) Yang CS. Research on esophageal cancer in China: a review. *Cancer Res.* 40, 2633-2644, 1980
- 14) Lu SH, Camus AM, Tomatis L, Bartsch H. Mutagenicity of extracts of pickled vegetables collected in Linhsien country, a high-incidence area for esophageal cancer in northern China. *J. Nat. Cancer Inst.* 66, 33-36, 1981

- 15)Munoz N, Crepsi M. Precanc reous lesions of the oesophagus and their risk factors. Gann monograph on Cancer Res. 31, 27-33, 1986
- 16)Carter R, Brewer LA. Achalasia and esophageal carcinoma. Am. J. Surg. 130, 114-127, 1975
- 17)Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: An acquired lesion with malignant predisposition. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70, 826-835, 1975
- 18)Berardi RS, Devaiah KA. : Barrett's esophagus. Surg. Gynecol. Obstet. 156, 521-538, 1983
- 19)Van der veen AH, Dees J, Blankensteijn JD, Van blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an overrated risk. Gut. 30, 14-18, 1989
- 20)Streitz JM, Ellis FH, Gibb SP, Balogh K, Watkins E. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Ann. Surg. 213, 122-125, 1991
- 21)Ismail-Belgi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. Gastroenterology. 58, 163-174, 1970
- 22)Behar J, Sheahan DC. Histologic abnormalities in reflux esophagitis. Arch. Pathol. 99, 387-391, 1975

- 23) Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Williams GT. Oesophagitis. pp42-52. Morson & Dawson's gastrointestinal pathology. Blackwell scientific publications. London, 1990
- 24) Shearman DJC, Finlayson NDC, Arnott SJ, Pearson JG. Carcinoma of the esophagus after gastric surgery. Lancet 1, 581-582, 1970
- 25) Kuwano H, Matsuda H, Nagamatsu M, Inoue T, Ohno S, Mori M, Sugimachi K. Occurrence of esophageal carcinoma after gastrectomy. J. Surg. Oncology 41, 77-80, 1989
- 26) Maeta M, Koga S, Andachi H, Yoshioka H, Wakatsuki T. Esophageal cancer developed after gastrectomy. Surgery 99, 87-91, 1986
- 27) Rossi M, Arcona E, Finco C, Peracchia A. Esophageal cancer and previous partial gastrectomy. INT. Surg. 69, 369-370, 1984
- 28) Weinstein WM, Bogoch ER, Bowes KL. The normal human esophageal mucosa : a histological reappraisal. Gastroenterology. 68, 40-44, 1975
- 29) Seefeld U, Krejs GJ, Siebenmann RE, Blum AL. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Am. J. Dig. Dis. 22, 956-964, 1977
- 30) Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan J,

Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 83, 818-823, 1982

31) Windsor CWO. Gastro-oesophageal reflux after partial gastrectomy. *Br. Med. J.* 2, 1233-1234, 1964

32) Domjan J, Simon L. Alkaline reflux esophagitis in gastro-resected patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 19 (suppl 92), 245-249, 1984

33) 渡辺 正敏, 西成 尚人, 中村 隆二, 近藤 宋廉, 阿部 正, 旭 博史, 佐藤 雅夫, 杉村 好彦, 菊池 充, 森 昌造. 各種胃切除後の逆流性食道炎の発生と対策. *日消外会誌*. 19, 2142-2145, 1986

34) 前田 迪郎, 古賀 成昌, 金山 博友, 浜副 隆一, 小田 正之, 村上 篤信. 胃切除後の食道癌. *手術*. 38, 1419-1424, 1984

35) Salmon R, Hem B. Bile reflux esophagitis, a critical study of two models in the rat. *Digestion*. 22, 73-79, 1981

36) 渡辺 英伸, 岩淵 三哉, 井手 博子. 表在食道癌の病理組織診断における問題点. *胃と腸*. 20, 1285-1292, 1985

37) 渡辺 英伸, 多田 哲也, 岩淵 三哉, 味岡 洋一, 本山 梯一, 石原 法子, 衛藤 薫. 食道 "dysplasia" の存在意義はあるのか. *胃と腸*. 26, 133-140, 1991

- 38) 中村 恭一, 西沢 護, 牧野 哲也, 細井 薫三, 松本 文和,
大倉 康男. 早期食道癌の病理組織学的所見, その診断と発育,
進展について. 胃と腸. 20, 1275-1284, 1985
- 39) 加藤 洋, 矢ヶ崎 喜三郎, 柳沢 昭夫. 食道における癌と
dysplasiaの鑑別の基準. 胃と腸. 20, 1303-1309, 1985
- 40) 板橋 正幸, 廣田 映五, 森浦 滋明, 飯塚 紀文, 渡辺 寛,
加藤 抱一, 山口 肇, 平嶋 登志夫. 表在食道癌の病理学的
診断, 肉眼のおよび組織学的診断と問題点. 胃と腸. 20, 1293-
1302, 1985
- 41) Feguson DJ, Sanchez-Palomela E, Sako Y, Clatworthy HW,
Toon RW, Wangenstein OH. Studies on experimental esopha-
gitis. Surgery. 28, 1022-1039, 1950
- 42) Cross FS, Wangenstein OH. Role of bile and pancreatic
juice in production of esophageal erosions and anemia.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77, 862-866, 1951
- 43) Levrat M, Lambert R, Kirshbaum G. Esophagitis produced
by reflux of duodenal contents in rats. Am. J. Dig. Dis.
7, 564-573, 1962
- 44) Kivilaakso E, Fromm D, Silen W. Effect of bile salts and
related compounds on isolated esophageal mucosa. Surgery.
87, 280-285, 1980
- 45) Mud HJ, Kranendonk SE, Westbroek DL. Active trypsin and
reflux esophagitis: an experimental study in rats. Br. J.

Surg. 69, 269-272, 1982

- 46) Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Alkaline esophagitis: a comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. Gastroenterology. 85, 621-628, 1983
- 47) Druckrey H, Pressmann R, Schmahl D. Carcinogene Wirkung von N-Methyl-N-Nitrosoanilin. Naturwissenschaften 48, 722-723, 1961
- 48) Druckrey H. Organospecific carcinogenesis in the digestive tract. pp.73-103. in Nakahara W, Takayama S, Sugimura T. (eds.) Chemical carcinogenesis. University Park Press, Baltimore, 1972
- 49) Konishi N, Kitahara Y, Shimoyama T, Takahashi M, Hiasa Y. Effects of sodium chloride and alcohol on experimental esophageal carcinogenesis induced by n-nitrosopiperidine in rats. Jpn. J. Cancer Res. 77, 446-451, 1986
- 50) 小林 研二. 実験食道癌の発生に及ぼす性ホルモンの影響. 日外会誌 86, 280-289, 1985
- 51) Luo XM, Wei HJ, Yang SP. Inhibitory effects of molybdenum on esophageal and forestomach carcinogenesis in rats. J. Nat. Cancer Inst. 71, 75-80, 1983
- 52) Fong LYY, Lee JSK, Chan WC, Newberne PM. Zinc deficiency and the development of esophageal and forestomach tumors

- in Sprague-Dawley rats fed precursors of n-nitroso-n-benzylmethylamine. J. Nat. Cancer Inst. 72, 419-425, 1984
- 53) Gabriel GN, Schrager TF, Newberne PM. Zinc deficiency, alcohol, and a retinoid ; association with esophageal cancer in rats. J. Nat. Cancer Inst. 68, 785-789, 1982
- 54) Yioris N, Ivankovic S, Lehnert T. Effect of thermal injury and oral administration of N-Methyl-N'-Nitro-N-nitrosoguanidine on the development of esophageal tumors in wistar rats. Oncology 41, 36-38, 1984
- 55) Matsufuji H, Ueo H, Mori M, Kuwano H, Sugimachi K. Enhancement of esophageal carcinogenesis induced in rats by N-amylnitrosamine in the presence of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate. J. Natl. Cancer Inst. 79, 1123-1129, 1987
- 56) Mirvish SS, Salmasi S, Lawson TA, Pour P, Sutherland D. Test of catechol, tannic acid, Bidens pilosa, croton oil, and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-n-amylnitrosamine. J. Natl. Cancer Inst. 74, 1283-1290, 1985
- 57) 東儀 公哲. 実験食道癌の発生に及ぼすアルカリ性逆流性食道炎の影響. 日消外会誌 22, 1977-1986, 1989
- 58) Kobori O. Analytical study of precancerous lesions in rat stomach mucosa induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Gann monograph on Cancer Res. 25, 141-150,

1980

59) Mud HJ, Kranendonk SE, Van Houten H, Westbroek DL. Mural collagen in experimental reflux esophagitis in rats. J. Surg. Res. 38, 97-104, 1985

60) 上安 功明, 栗田 浩, 井尻 章悟, 土居 晃, 大廻 長茂, 桶川 忠夫, 川崎 晃義, 四宮 啓祐, 田中 雅治, 鈴木 祥郎, 佐々木 蔵, 松野正紀. FOY-305 の逆流性食道炎に対する作用 (第 1 報), 日薬理誌. 97, 241-249, 1991

61) Iizuka T, Ichimura S, Kawachi T. Esophageal carcinoma in rats induced by N-amylnitrosamine. Gann. 71, 94-99, 1980

62) Bulay O, Mirvish SS. Carcinogenesis in rat esophagus by intraperitoneal injection of different doses of methyl-n-aminonitrosamine. Cancer Res. 39, 3644-3646, 1979

63) 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発生の経時的研究. 日消会誌. 78, 1889-1895, 1981

64) Mukada T, Sato E, Sasano N. Comparative studies on dysplasia of esophageal epithelium in four prefectures of Japan (Miyagi, Nara, Wakayama and Aomori) with reference to risk of carcinoma. Tohoku J. exp. Med. 119, 51-63, 1976

65) Mandard AM, Marnay J, Gignoux M, Segol P, Blanc L, Ollivier JM, Borel B, Mandard JC. Cancer of the esophagus and

associated lesions : detailed pathologic study of 100 esophagectomy specimens. Hum. Pathol. 15, 660-669, 1984

66)多幾山 涉, 高嶋 成光, 土井原 博義, 万代 光一, 森脇 昭介. 食道の異型上皮に関する検討－異型上皮は前癌性病変か?. 癌と化学療法. 16, 1645-1649, 1989

67)Rubio CA, Liu F, Zhao H. Histological classification of intraepithelial neoplasias and microinvasive squamous carcinoma of the esophagus. Am. J. Surg. Pathol. 13, 685-690, 1989

68)Reuber MD. Histopathology of preneoplastic and neoplastic lesions of the esophagus in BUF rats ingesting diethylnitrosamine. J. Natl. Cancer Inst. 58, 313-321, 1977

69)Adamson RH, Krolikowski FJ, Correa P, Sieber SM, Dalgard DW. Carcinogenicity of 1-methyl-1-nitrosourea in nonhuman primates. J. Natl. Cancer Inst. 59, 415-422, 1977

70)Rubio CA. Epithelial lesions antedating oesophageal carcinoma. Path. Res. Pract. 176, 269-275, 1983

71)Stinson SF, Squire RA, Sporn MB. Pathology of esophageal neoplasms and associated proliferative lesions induced in rats by N-methyl-N-benzyl nitrosamine. J. Natl. Cancer Inst. 61, 1471-1475, 1978

72)Nunokawa W, Pithonakus KM. J. Natl. Cancer Inst. 42, 923-940, 1969

- 73) Kobori O, Shimizu T, Maeda M, Atomi Y, Watanabe J, Shoji M, Morioka Y. Enhancing effect of bile and bile acid on stomach tumorigenesis induced by N-methyl-N'-nitrosoguanidine in wistar rats. J. Natl. Cancer. Inst. 73, 853-861, 1984
- 74) Kondo K, Suzuki H, Magayo T. The influence of gastro-jejunal anastomosis on gastric carcinogenesis in rats. Gann 75, 362-369, 1984
- 75) Mason RC, Taylor PR, Filipe MI. Pancreaticoduodenal sections and the genesis of gastric stump carcinoma in rats. Gut 29, 830-834, 1988
- 76) 藤村隆, 三輪晃一, 長谷川啓. ラット胃癌発生における十二指腸液胃逆流の影響—胆汁, 膵液の分離逆流モデルによる検討—. 消化器癌の発生と進展 1, 83-86, 1989
- 77) 瀬川 正孝, 三輪 晃一, 松本 尚, 津川 浩一郎, 高野 靖, 伏田 幸夫, 米村 豊, 宮崎 逸夫, 服部 隆則. ラットの十二指腸液逆流による食道癌の発生. 日消外誌. 25, 336, 1992
- 78) Olson NR. Effects of stomach acid on the larynx. Proc. Am. Laryngol. Assoc. 104, 108-112, 1983
- 79) Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. Laryngoscope 98, 1195-1199, 1988
- 80) Price JC, Jansen CJ, Johns ME. Esophageal reflux and

- secondary malignant neoplasia at laryngoesophagectomy.
Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 116, 163-164, 1990
- 81)Kuylenstierna R, Munck-Wikland E. Esophagitis and cancer
of the esophagus. Cancer 56, 837-839, 1985
- 82)Hogan WJ, Dodds WJ. Gastroesophageal reflux disease.
pp594-619. in Sleisenger MH, Fordtran JS. (eds.) Gastro-
intestinal disease. W.B.Saunders Com. Philadelphia, 1989
- 83)Ushigome S, Spjut HJ, Noon GP. Extensive dysplasia and
carcinoma in situ of esophageal epithelium. Cancer 20,
1023-1029, 1967
- 84)Sato E, Tokunaga M, Sakae K, Mukada T, Sasano N.
Epithelial dysplasia in cancerous and noncancerous
esophagi. Tohoku J. exp. Med. 124, 117-128, 1978
- 85)Takubo K, Tsuchiya S, Fukushi K, Shiota A, Mitomo Y.
Dysplasia and reserve cell hyperplasia-like change in
human esophagus. Acta Pathol. Jpn. 31, 999-1013, 1981
- 86)Munoz N, Crepsi M, Grassi A, Qing WG, Qing S, Cai LZ.
Precursur lesions of oesophageal cancer in high-risk popu-
lation in Iran and China. Lancet i, April 17, 876-879
1982
- 87)Soga J, Tanaka O, Sasaki K, Kawaguchi M, Muto T. Super-
ficial spreading carcinoma of the esophagus. Cancer. 50,
1641-1645, 1982

88)Goran DA, Shields HM, Bates ML, Zuckerman GR,
Deschryverkecskemeti K. Esophageal dysplasia.
Gastroenterology. 86, 39-50, 1984

