

ペプロマイシン封入W/O/W型リピオドールエマ  
ルションによる食道癌リンパ節転移に対する  
ターゲッティング療法　－基礎実験－

氏名　　山　田　　明

ペプロマイシン封入W/O/W型リピオドールエマ  
ルションによる食道癌リンパ節転移に対する  
ターゲッティング療法 - 基礎実験 -

氏名 山田 明

【はじめに】

近年、drug delivery system についての研究の発展に供ない消化器癌へのターゲッティング療法が盛んに行われている。消化器癌のリンパ節転移に対するターゲッティング療法には、リンパ指向性が高く薬剤徐放作用を有するキャリアーとして、フットエマルション<sup>1)</sup>や微粒子活性炭の応用<sup>2)</sup>が報告されている。今回、リピオドールが臓器内停滞性および薬剤徐放効果を有すること、X線学的に臓器内停滞が確認できること、さらにリピオドールとエマルションがいずれもリンパ指向性に富むことに着目し、制癌剤のキャリアーとしてリピオドールのエマルション化を試みた。リピオドールの流動性を高め、リンパ指向性とリンパ節移行性を向上させるために W/O/W (water in oil in water) 型エマルションとした。さらに色素や抗癌剤を内水相に封入しそのリンパ指向性、リンパ節移行性、リンパ節内停滞性と薬剤徐放作用について実験的に証

明し、食道癌のリンパ節転移に対するターゲットイング療法としての応用が可能か否かを検討した。

#### 【実験方法】

1) W/O/W型リピオドールエマルジョンの調製  
W/O/W型リピオドールエマルジョン(以下LE)を、リピオドール(リピオドールウルトラフルイド、フランス Andre-Gelbe Laboratory製、小玉株式会社発売)と界面活性剤として頻用されている HCO-10と Tween80を用いて2段回乳化法で調製した。まず、リピオドール2.4mlに HCO-10 480mgを加えた後、内水相となる蒸留水0.6mlを加え1次乳化しW/O型エマルジョンとした後、この乳化液を1% Tween80水溶液7ml中に乳化させ総量10mlのLEを作製した(図1)。得られたLEの粒子径は、2-18 $\mu$ mであり平均8 $\mu$ mで、軟線撮影によりX線学的にLEの検出が可能である。

さらに、LEのリンパ管とリンパ節への移行を客観的に観察するため、LEの内水相に生体に害のない量の2.5%メチレンブルーを封入し青色の同粒子径のメチレンブルー封入LE(以下MB-LE)を調製した。

つぎに制癌剤として、ブレオマイシンに比し肺線維症などの副作用が少なく、扁平上皮癌に対する有効性が高く、また水溶性の高いペプロマイシン(ペブレオ、日本化薬株式会社製:以下PEP)を選択し、内水相にPEP20mgを封入したPEP封入LE(以下PEP-LE)を作製し、PEP-LEのPEP徐放作用の有無についても検討を加えた。

## 2) 実験動物と処置

実験動物には、体重10-12kgの雑種成犬を用いた。雑種成犬をネンブタール50mg/kg静脈注射により麻酔して気管内挿管を行い、筋弛緩薬パンクロニウムブロマイド0.1mg/kg静脈注射で処置後、人工呼吸下で開腹および開胸処

置し実験を行った。なお PEP 濃度は、*Bacillus Subtilis* PIC 219 を検体菌とした微生物学的検定法 (TCA法) によって測定した。なお、その定量限界は血清  $0.05 \mu\text{g/ml}$ , 臓器組織  $0.1-0.2 \mu\text{g/g}$  未満であった。

#### 【 結果 】

##### 1) MB-LEによるLEのリンパ指向性とリンパ節移行性

雑種成犬2頭を開腹し、胃漿膜下層に MB-LEを27G針を介してゆっくりと約1ml注入した。MB-LE注入部は2-3cmの範囲で青色に染まり膨隆するが、周囲には分散せず、速やかに数本のリンパ管が青く描出された。胃角前壁側への注入では、リンパ管が小弯、大弯側に向い数本描出されるとともに、胃小弯リンパ節に流入し、このリンパ節も青染された (図2)。しかしこのリンパ節からの流出リンパ管は描出されなかった。一方、腸間膜根部の

リンパ節に MB-LE を同様に注入すると、このリンパ節から数本の流出リンパ管が青く描出され、その 1 本のリンパ管が 2 次リンパ節に流入しリンパ節も青染された (図 3)。

つぎに、雑種成犬 4 頭に右第 5 肋骨床開胸を加え、直視下に胸部食道を露出した後、MB-LE を胸部食道の壁外より粘膜下層に胃と同様に注入すると、注入部は青く染まり膨隆するが、周囲への分散はあまりみられず、速やかに膨隆部周囲より複数のリンパ管が青く描出され、1 次リンパ節と思われる所属リンパ節に流入し、リンパ節の青染を認めた。上部胸部食道の右壁に MB-LE を注入したものでは、注入部周囲より青く食道の壁外リンパ管が描出され、左気管気管支リンパ節に流入している。また胃と同様に、リンパ節からの流出リンパ管は描出されなかった。他の部位への注入においても、同様に所属リンパ節への移行を認めた (図 4)。

以上、胃の漿膜下層と食道の粘膜下層への

注入実験から、MB-LEの良好なリンパ指向性とリンパ節移行性が証明され、またリンパ節内注入においても流出リンパ管および2次リンパ節が描出された。

## 2) MB-LEのリンパ節内停滞性

食道粘膜下層には、リンパ管が豊富なことより、粘膜下層へのMB-LEの注入によって、リンパ管、リンパ節に移行するかどうかを観察した。MB-LEを雑種成犬3頭の気管分岐部直下の胸部食道粘膜下層に内視鏡的に食道静脈瘤穿刺針(住友ベークライト社製)23Gを介して、2-3カ所計5-10ml注入した。注入2時間後に、右第5肋間開胸により胸腔内のMB-LEの移行状況を観察した。注入部外膜は、直視下注入と同様に青色に染まり膨隆し、その辺縁より青く壁外リンパ管が描出されるものの、開胸処置による直視下注入に比し不鮮明であった。また、胸腔内リンパ節を観察すると、気管分岐部リンパ節、気管気管支リンパ節の青



染を認め、リンパ節への移行も証明された（図5）。このことより、内視鏡的食道粘膜下注入は、開胸処置による直視下注入とほぼ同等に、LEのリンパ指向性、リンパ節移行性が得られることが判明した。

3) PEP-LEの内視鏡下食道粘膜下層への注入  
雑種成犬6頭を用いて、内視鏡下にPEP-LE 5-10ml（PEP量として10-20mg）を気管分岐部直下の食道粘膜下層に注入した後、右外頸静脈より上大静脈に挿入したカテーテルより経時的に採血し、PEPの血中濃度を測定した。また一週間後に屠殺解剖し胸腔内、腹腔内臓器と胸腔内リンパ節を摘出し、各々のPEP濃度を微生物学的検出法で測定するとともに、X線学的に軟線撮影装置を用いてPEP-LEの停滞の有無を判定した。対照には、雑種成犬3頭を用いて生理食塩水10mlにPEP20mgを溶解し、同様に食道粘膜下層に注入し一週間後に屠殺解剖し、各々のPEP濃度を測定した。

### (1) 血中 PEP 濃度

PEP の血中濃度を、注入前、1, 2, 3, 6, 12 時間後、および 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 日後に測定した。

PEP-LE 注入群では、注入 1 時間後に最高値  $0.70 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、注入 3 時間後にはほぼ定量限界以下となった。また対照群では、最高値は、1 時間後の  $1.75 \mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、その後漸減し 1 日後からは定量限界以下となった。しかし、両群とも 1 時間までの PEP 測定を行っていないため、この間の PEP 濃度の推移については不明である (図 6)。

### (2) PEP-LE 停滞臓器と臓器内 PEP 濃度

MB-LE 注入直後と PEP-LE 注入後 7 日後の摘出標本を X 線学的に軟線撮影で検出し比較した。MB-LE および PEP-LE の停滞が確認された臓器は、食道注入部およびその周囲と一部の胸腔内リンパ節であった。食道とリンパ節の停滞所見は近似しており、食道では濃染像として検出

され、リンパ節ではいずれにおいても輸入領域と思われるリンパ節の片側を中心に淡く検出された(図7)。

PEP-LE (PEP量として10-20mg) を注入し7日後に解剖したPEP-LE群6頭と、生理食塩水溶解PEP 20mgを注入し、7日後に解剖した対照群の3頭の胸腔内および腹腔内臓器と胸腔内リンパ節を摘出し、それぞれのPEP濃度を比較した。PEP-LE群の胸腔内および腹腔内臓器では、PEP-LEの停滞の認められた中部食道で、PEP濃度は $32.12 \pm 11.38 \mu\text{g/g}$ と最も高値を示した。他のPEP-LEの停滞を認めない臓器のPEP濃度は、低値を示した。胸部上部食道および下部食道では、それぞれ $0.08 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ および $2.30 \pm 2.06 \mu\text{g/g}$ で注入部に近い下部食道でやや高値を示したが、胃噴門部小弯、肝、脾、腎および肺においては、それぞれ $0.26 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ 、 $0.27 \pm 0.50 \mu\text{g/g}$ 、 $0.20 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$ 、 $0.09 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ および $0.13 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ といずれも低値であった(表1)。胸腔

内リンパ節は6頭中34個（1頭平均5.7個）が摘出されたが、PEP-LEの停滞を認めたものは8個（1頭平均1.3個）であった。その内訳は、傍気管リンパ節3個、気管分岐部リンパ節3個および中部傍食道リンパ節2個であった。これらPEP-LEの停滞したリンパ節のPEP濃度は、 $7.76 \pm 3.32 \mu\text{g/g}$ であり、X線学的にPEP-LEの停滞を認めなかったリンパ節26個のPEP濃度の $0.64 \pm 0.64 \mu\text{g/g}$ に比し有意（ $p < 0.01$ ）に高値を示した（表2）。

対照群のPEP濃度については、注入部の中部食道および近傍の下部食道では、いずれも測定限界以下で明らかに低値を示し、PEP-LE群との有意差（ $p < 0.01$ ）を認めたが、上部食道および胃噴門部では、それぞれ $0.07 \pm 0.06$ 、 $0.07 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$ と差は認めなかった。肝、脾、腎、肺においては、それぞれ $0.16 \pm 0.18$ 、 $0.09 \pm 0.16$ 、 $0.13 \pm 0.14$ 、 $0.03 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ といずれも低値を示し、PEP-LE群との差は認めなかった（表1）。胸腔内の17個（1頭平均5.7個）

のリンパ節においては、PEP濃度は $0.14 \pm 0.19 \mu\text{g/g}$ と低値であり、PEP-LE群のリンパ節内のPEP-LE停滞の有無に関わらず、有意 ( $p < 0.01$ ) に低値を示した (表2)。

#### 4) 病理組織学的所見

PEP-LE注入7日後のPEP-LEの停滞を認めた食道とリンパ節を病理組織学的に検索した。食道注入部では粘膜下層に多量に停滞したエマルションと思われる間隙を認め、その周囲では粘膜下層の著明な肥厚と多数のリピオドール油滴と思われる間隙を、粘膜下層を中心に粘膜固有層に認めた (図8a)。またリピオドール油滴周囲には、異物反応として組織球を中心とした細胞浸潤を認めた (図8b)。さらにリンパ管内には油滴を貪食したと思われる空胞を胞体内に認める組織球の存在が確認された (図8c)。また静脈内にも油滴を貪食した組織球の存在を認めた (図8d)。

PEP-LEの検出されたリンパ節においては、

油滴の存在を思わせる辺縁洞と濾胞間リンパ管の拡張を認め（図9 a）、その周囲の髄洞内には強い組織球浸潤浸潤を認めた（図9 b）。またズダンⅢによりリンパ節の新鮮凍結切片を染色し、リピオドールの存在部位を検索した。リピオドールは、拡張した辺縁洞、髄洞内に認められるとともに、髄質内にも微小な油滴としてその存在が確認された（図10）。

#### 【 考 案 】

食道癌に対する治療法の発達は、近年目ざましいものがある。しかし、その予後は現在もなお不良であり、今後も新しい治療法の開発が必須と思われる。切除した症例の予後はリンパ節転移との関連が深く、リンパ節転移を有する症例の予後は不良である。全国食道がん登録調査報告第10号<sup>3)</sup>では昭和54年より57年までに切除された3395例（n(-):1208例、n(+):1992例、不明195例）の不明例を除く

リンパ節転移率は62.25%と高率であり、またこれらの5年相対生存率をみると、n(-):43.90%、n1:26.71%、n2:19.11%、n3:9.87%、n4:6.48%とリンパ節転移陽性例の予後が非常に悪かった。われわれは、比較的早期と思われる食道s<sub>m</sub>癌においてもリンパ節転移やリンパ管侵襲の頻度が非常に高率であることや、深達度s<sub>m</sub>以上の癌においてはリンパ節転移が非常に高率で、さらに転移は胸部ばかりでなく頸部、腹部に及ぶ症例も少なくないことを報告してきた<sup>4, 5)</sup>。最近ではこのような状況にかんがみ頸部、胸部、腹部の3領域におよぶ拡大郭清術が多施設で行われるようになった。しかし、その評価に関しては未だ明確な結論は得られていない。掛川ら<sup>6)</sup>は、組織学的治癒切除例でのリンパ節再発は53.7%であり左右反回神経周囲は再発の好発部位と指摘し、またn(-)例においても14.0%に再発を認め、リンパ節再発は、いずれも頸部上縦隔リンパ節であったと報告しており、手術的治療の限界を

考えざるを得ない。

また、食道癌に対する術前、術中、術後の合併療法としては、一般的には照射を中心としたブレオマイシンやシスプラチンなどによる化学療法の合併療法が行われているが、その主病巣やリンパ節転移に対する効果は認められるものの、決して予後に反映した満足の結果を上げてはいないと思われる。さらに食道癌の手術による患者への手術侵襲は過大と言わざるを得ず、術後補助合併療法を十分に行えない症例も多く、より合理的で薬剤の副作用の軽減を図る治療法の開発が必要とされる。

そこで、食道癌リンパ節転移に対する1つの治療法として、リンパ指向性の高い担体を用いたターゲッティング療法の開発を試みた。キャリアーとしては、各種のエマルション、活性炭の応用が報告されているが、われわれは今野ら<sup>7)</sup>により肝癌に対する動注療法に応用されその有効性が報告され、また牧ら<sup>8)</sup>に



より診断学的にも肝癌病巣部に集積し、CTでの客観的な検索が容易であるというスマンクスに應用されたリピオドールを選択した。リピオドールとエマルションは、リンパ指向性のある薬剤として知られているが、リピオドールをエマルション化した薬剤を應用した癌のリンパ節転移に対するターゲッティング療法は、現在まで報告されていない。W/O型リピオドールエマルションの肝癌に対する動注療法の應用とその効果は、喜多村ら<sup>9)</sup>により動物実験で報告がなされているが、リピオドールの停滞と薬剤徐放作用は得られるものの、この剤型では粘性が高くリンパ指向性は得られない。そこでリンパ指向性を高めるため、W/O/W型のLEを作製し、LEの細粒化と流動性の増加を図った。

エマルションのリンパ指向性の獲得については、粒子径、注入圧の問題がある。注入圧については、手で食道粘膜下注入を行うため客観的なデータは得られていない。粒子径

に 関 して は、 L a v a l - J e a n t e t ら <sup>10)</sup> は、 粒 子 径  
の 相 違 した ヨ ー ド ラ ベ ル の 脂 肪 乳 剤 の ラ ッ ト  
へ の 経 静 脈 投 与 に よ り 平 均 0.7, 1.3  $\mu$  m の も の  
で は、 肝 細 網 内 皮 系 へ 取 り 込 ま れ、 7  $\mu$  m で は  
肺 の 毛 細 血 管、 肝 類 洞 で の 栓 塞 が 起 こ る と 報  
告 し て い る。 ま た 萩 原 ら <sup>2)</sup> に よ っ て、 動 物 実  
験 に お い て 平 均 直 径 167 n m の 微 粒 子 活 性 炭 の 優  
れ た リ ン パ 指 向 性 と 活 性 炭 吸 着 ペ プ ロ マ イ シ  
ン の 癌 リ ン パ 節 転 移 へ の 抗 腫 瘍 性 効 果 が 報 告  
さ れ て い る が、 リ ン パ 節 で の 活 性 炭 の 停 滞 は  
マ ク ロ フ ァ ー ジ 等 の 細 網 系 細 胞 の 貪 食 に よ り  
経 時 的 に 減 少 す る よ う で あ る。

以 上 の 報 告 を も と に、 わ れ わ れ は L E 粒 子 の  
局 所 で の 停 滞 を 図 り 転 移 巣 と の 接 触 を 遷 延 化  
す る た め、 L E の 粒 子 径 を 平 均 8  $\mu$  m (2-18  $\mu$  m) に  
調 製 し た。 M B - L E の 胸 部 食 道 粘 膜 下 注 入 に お い  
て は、 食 道 壁 よ り 壁 外 リ ン パ 管 が 速 や か に 描  
出 さ れ L E の リ ン パ 指 向 性 が 客 観 的 に 証 明 さ れ、  
所 属 リ ン パ 節 へ の 移 行 が 確 認 さ れ た。 さ ら に、  
L E の 停 滞 は、 X 線 学 的 検 索 に お い て 良 好 に 描

出され、また病理組織学的にLEのリンパ節内輸入領域でのLE停滞が証明されたことより、食道癌のリンパ節転移、特にリンパ管、リンパ洞の閉塞を伴わない微小転移巣に対するターゲッティング療法のキャリアーとして本LEが適するものと思われる。

薬剤徐放に関して、上野ら<sup>11)</sup>はW/O型リピオドールエマルジョンによる高い制癌剤（アドリアマイシン）の徐放作用と、界面活性剤の量により薬剤の放出速度を制御する事が可能であると報告し、その有用性と応用を期待している。また、Yamasitaら<sup>12)</sup>はアドリアマイシンとリピオドールを水溶液、O/W型エマルジョンおよびW/O型エマルジョンに調製して、家兎VX2移植性肝癌の肝動脈内注入を行って腫瘍径と病理組織学的所見を比較し、W/O型エマルジョンの有効性を報告している。これらより、W/O型リピオドールエマルジョンの制癌剤徐放性による効果が示され、W/O/W型リピオドールエマルジョンにおいてもその応用が期待

される。Hagiwaraら<sup>13)</sup>は、雑種成犬に20nm粒子径の活性炭吸着PEP(PEP量として500 $\mu$ g/kg)の胃粘膜下注入を行い、胃や他臓器と左胃動脈、胃大網動脈周囲のリンパ節内PEP濃度を24時間後まで測定し、その徐放作用を実証し、胃局所と所属リンパ節の治療法としての有用性を報告している。今回の動物実験においては、血中PEP濃度については比較できないものの、PEP-LE注入部およびLEの停滞したリンパ節のPEP濃度は、1週間後においてもLEの停滞の無い臓器やリンパ節に比し高値を示した。抗腫瘍効果については検討中であるが、活性炭に劣らぬPEP-LEの優れた薬剤徐放作用が認められた。また対照群に比し、LEの停滞の無いリンパ節群においてもPEP濃度が有意( $p < 0.01$ )に高値を示したが、これはX線学的に検出不能な微量のPEP-LEによるものと思われた。

以上の結果より、PEP-LEの術中における食道粘膜下層注入は、食道癌のリンパ節転移に

対するターゲッティング療法の1つとなる可能性が示唆された。

【まとめ】

- 1) MB-LEによる客観的な胸部食道の壁外リンパ路の描出が可能である。
- 2) LEは、リンパ指向性およびリンパ節内停滞性が高い。
- 3) PEP-LEのPEP徐放作用が証明された。
- 4) 食道癌リンパ節転移に対するターゲッティング療法として、LEの応用が可能と思われた。

引用文献

1) Takahashi, T., Mizuno, M., Fujita, Y., Ueda, S., Nishioka, B. et al: Increased concentration of anticancer agents in lymph nodes by fat emulsions, with special reference to chemotherapy of metastasis. Gann 64: 345-350, 1973.

2) 萩原明於、高橋俊雄、上田忠、安達行、岩本昭彦. 他: 活性炭吸着ペプロマイシンの癌リンパ節転移に対する抗腫瘍性. 癌の臨床 34: 447-450, 1988.

3) 食道癌登録委員会編: 全国食道がん登録調査報告第10号. 国立がんセンター、東京、1989.

4) 山田明、島崎邦彦、小田切治世、坂本隆、唐木芳昭. 他: 早期、表在食道癌切除23例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 22: 2176-2182, 1990.

5) 藤巻雅夫: 胸部食道癌根治手術術式の選択  
— 再建先行術式の有用性について —. 日胸外  
会誌 38: 172-174, 1990.

6) 掛川暉夫、島一郎、山名秀明、藤田博正、  
白水玄山. 他: 胸部食道癌の再発形式とその  
対策. 消化器外科 12: 155-162, 1989.

7) 今野俊光、前田浩、横山育三、岩井顕、  
緒方賢治. 他: 原発性肝癌の治療法: 油性リ  
ンパ管造影剤リピオドールと親油性高分子制  
癌剤スマンクスの肝動脈内投与とその臨床成  
績. 癌と化学療法 9: 2005-2015, 1982.

8) 牧祥二郎、今野俊光、田代征記、岩井顕、  
前田浩: 油性造影剤可溶化制癌剤 (スマン  
クス) の動注による固形腫瘍の治療と診断—  
とくにCT像における診断の有用性. 医学のあ  
ゆみ 129: 699-702, 1984.

9) 喜多村陽一、鈴木博孝、安康晴博: 界面活  
性剤配合抗癌剤エマルジョンによる実験転移  
性肝癌の動注化学療法. 癌と化学療法 16:  
3615-3620, 1989.

10) Laval-Jeantet, A. M., Laval-Jeantet, M.,  
Bergot, C.: Effect of particle size on the  
tissue distribution of iodized  
emulsified fat following intravenous  
administration. *Investigative Radiology*  
17:617-620, 1982.

11) 上野雅晴、若松伸子、吉松清信、石塚安治、  
堀越 勇・他: アドリアマイシン / リピオド  
ールエマルジョンからの薬剤放出の制御およ  
び放出速度測定に関するコメント. *癌と化学  
療法* 13:3291-3293, 1986.

12) Yamashita, Y., Takahashi, M., Fukushima,  
S., Nishida, M., Nakano, M.: Experimental  
study of hepatic artery administration  
of various formulations of lipiodol with  
anticancer agents. *Kumamoto Med. J.* 40:53-  
65, 1987.



13) Hagiwara, A., Takahashi, T., Ueda, T.,  
Iwamoto, A., Torii, T.: Activated carbon  
particles as anti-cancer drug carrier  
into regional lymph nodes. Anti-Cancer  
Drug Design 1:313-321, 1987.

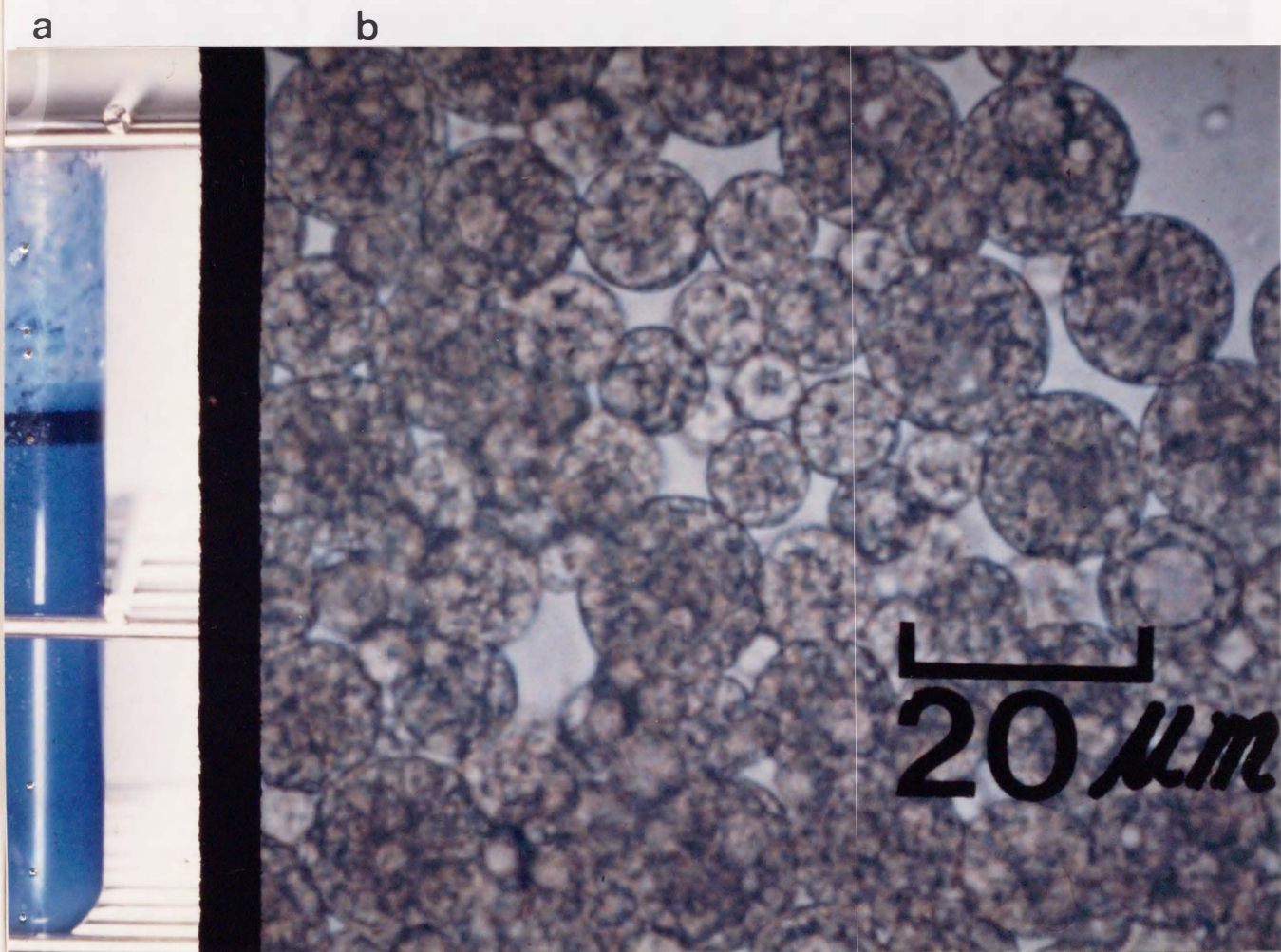


図 1 LE の 形 態

- a : MB-LE の 青 色 調 の 外 観 で あ る。
- b : リ ピ オ ド ー ル 粒 子 径 は  $2-18 \mu\text{m}$ 、  
平 均  $8 \mu\text{m}$  で あ る。

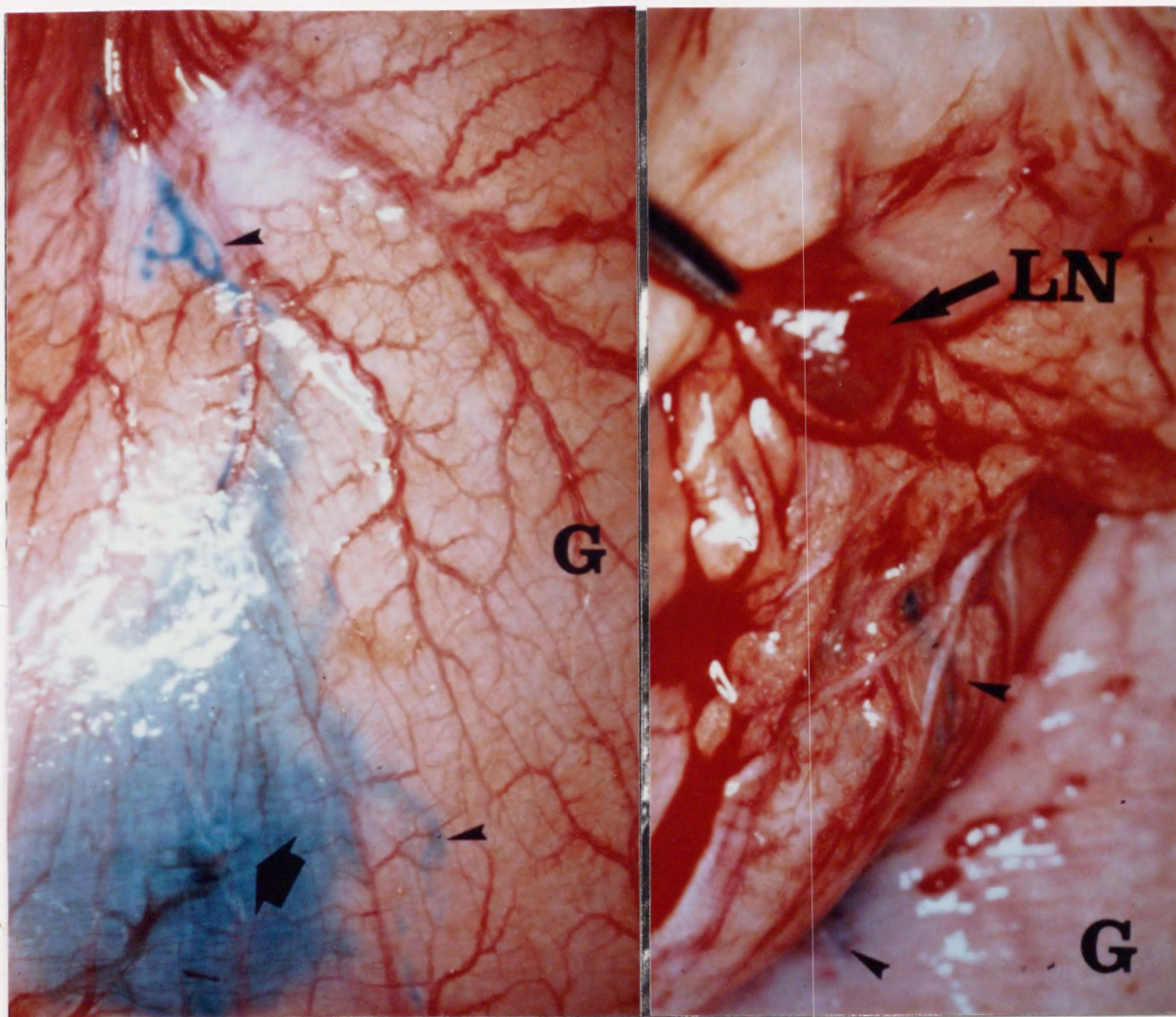


図 2 MB-LEの胃漿膜下層注入

胃角部前壁（G）への注入により、青くリンパ管（←）が描出されるとともに、胃小弯リンパ節（LN）へ移行する。

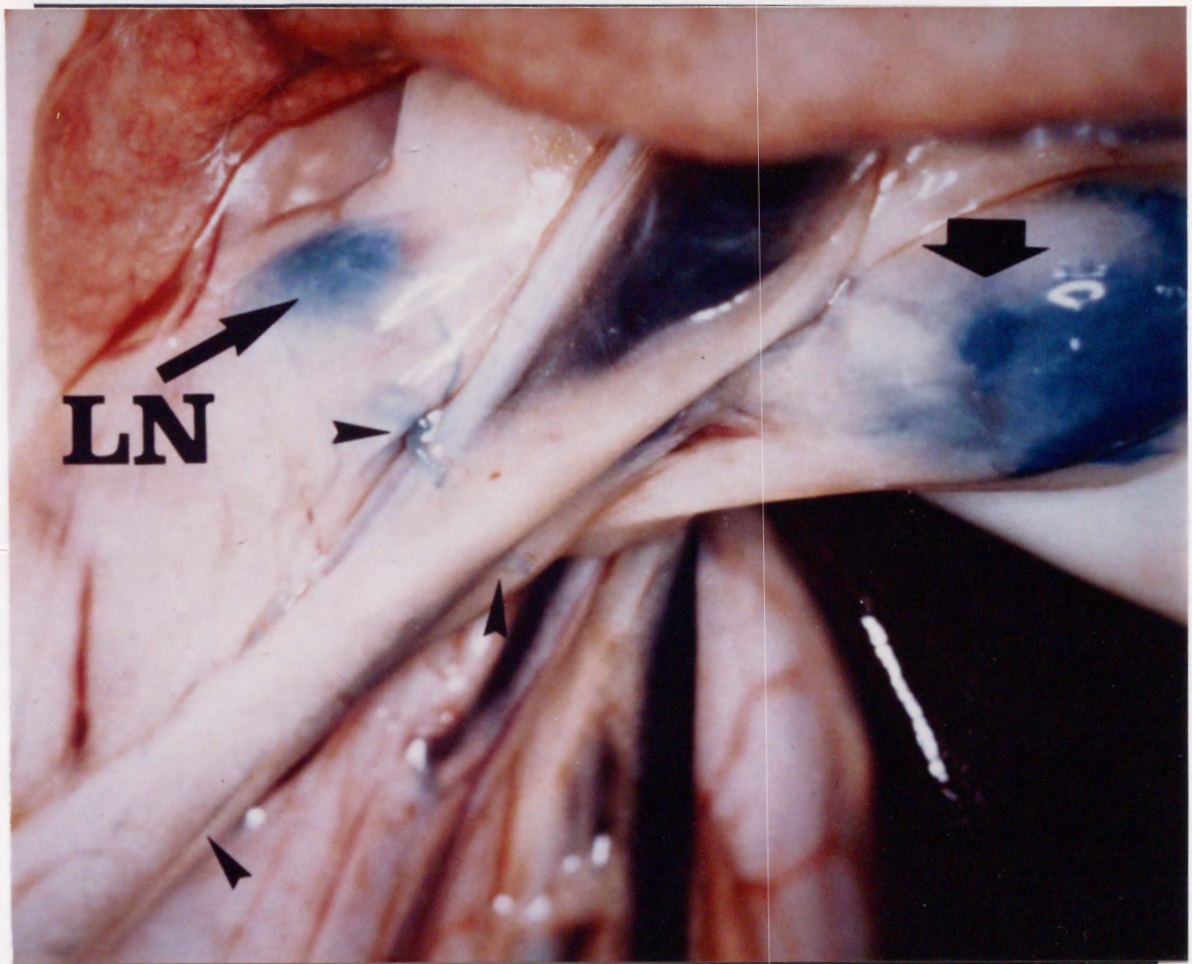




図 3 MB-LEのリンパ節内注入

腸管膜根部リンパ節 (  ) に注入すると、  
輸出リンパ管 (  ) が描出され、2次リンパ  
節 ( LN ) に移行する。

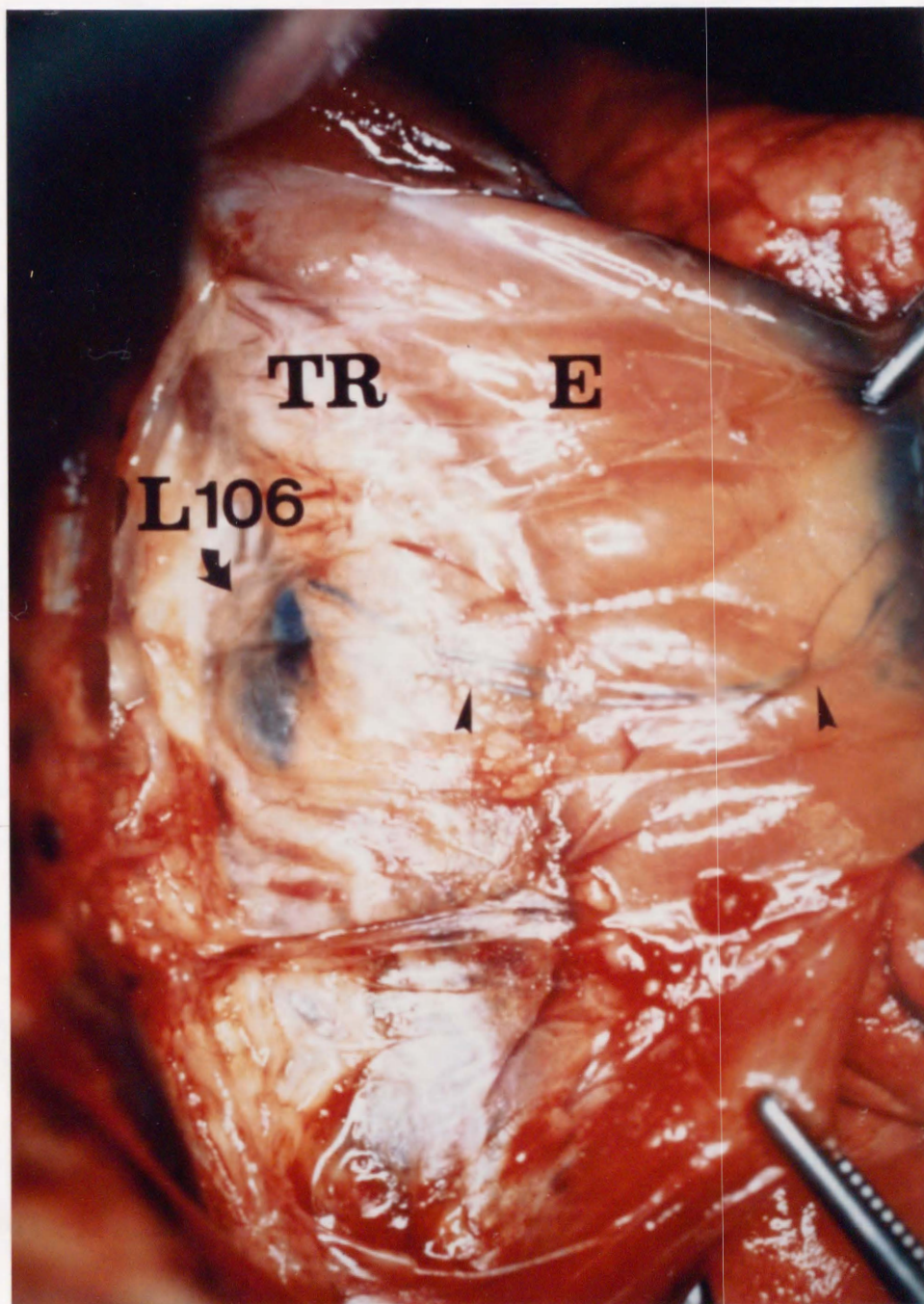


図 4 直視下による食道粘膜下層注入  
胸部上部食道への注入 (➡) により、食道  
壁外リンパ管 (◀) が描出され、左傍気管リ  
ンパ節 (L106) に移行する。 E:食道、 TR:気管

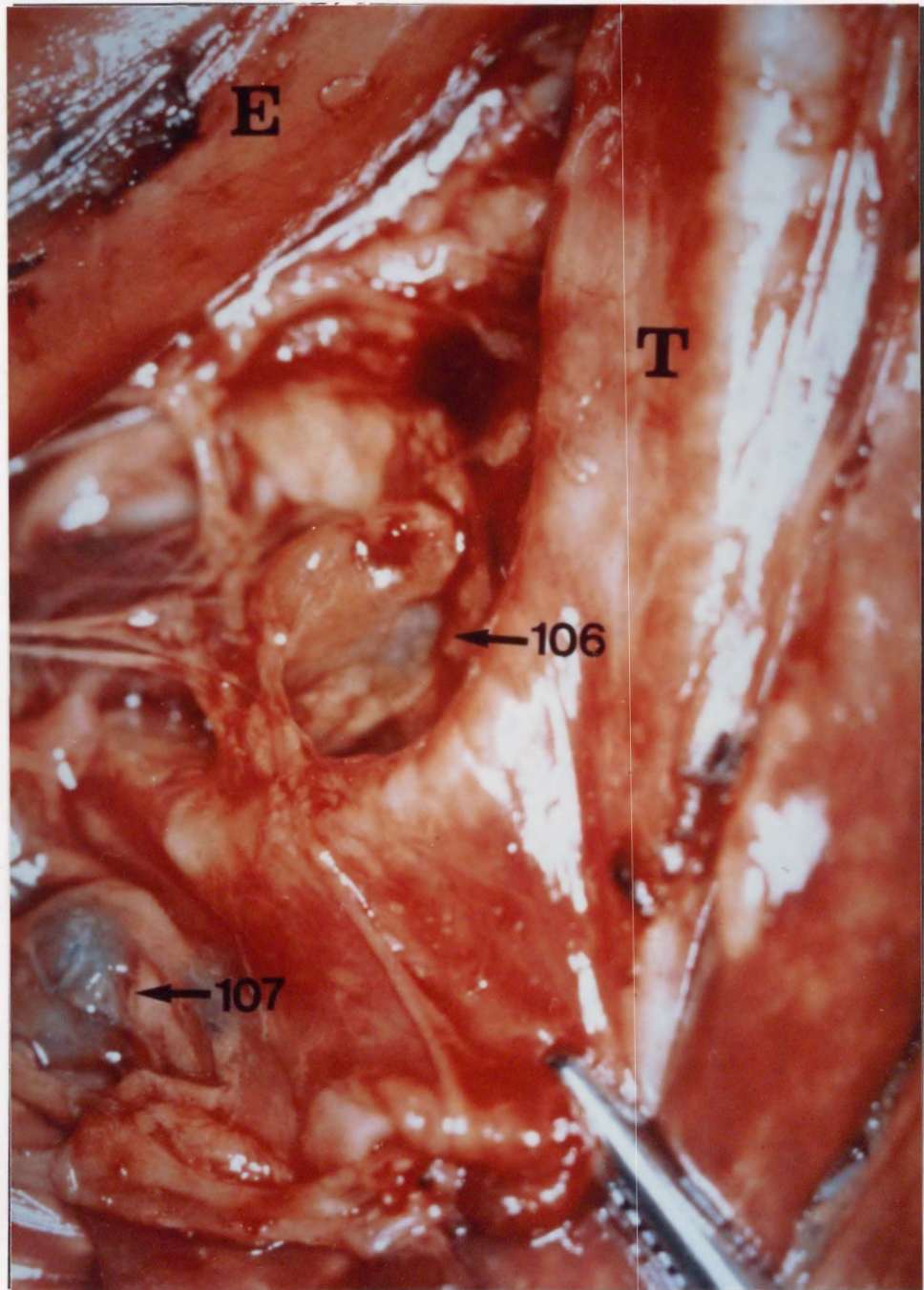
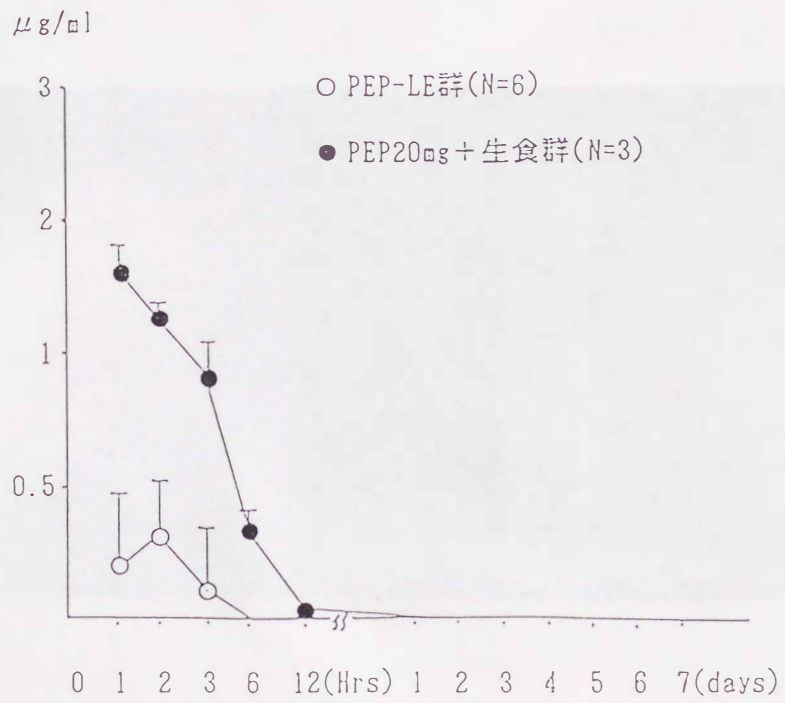


図 5 内視鏡的食道粘膜下注入

注入 2 時間後の観察で、左傍気管リンパ節 (106)、気管分岐部リンパ節 (107) の青染が観察された。 E:食道、 T:気管

図6 経時的血中PEP濃度



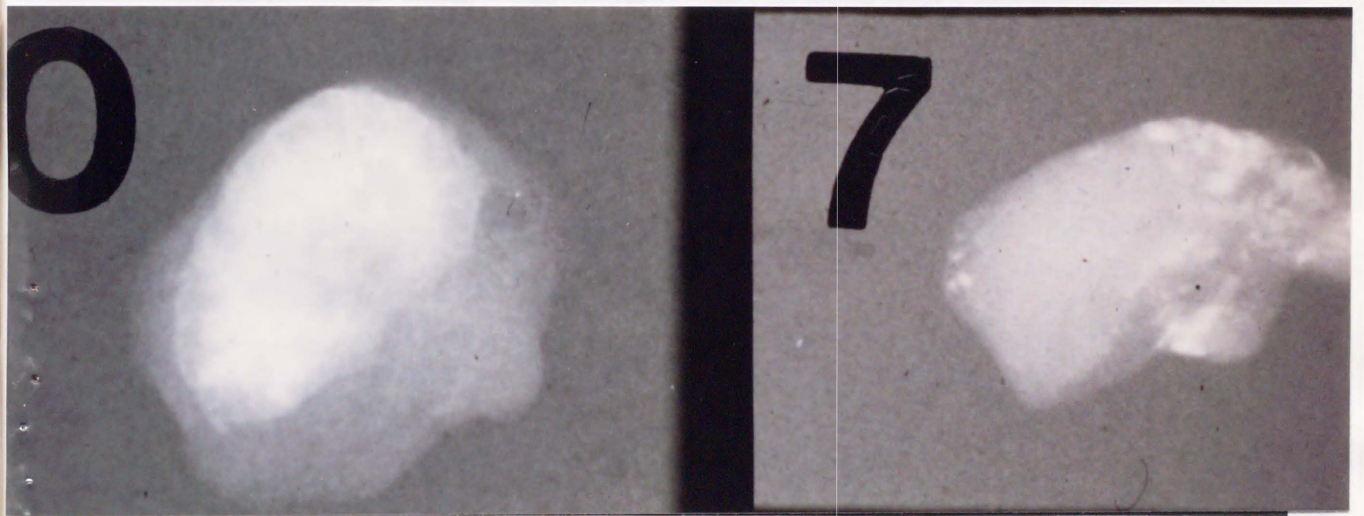


図 7 軟線撮影によるリンパ節内のLE停滞  
LEはリンパ節内の輸入領域に淡染像として  
描出される。

0: MB-LE移行直後のリンパ節

7: PEP-LE注入7日後のリンパ節



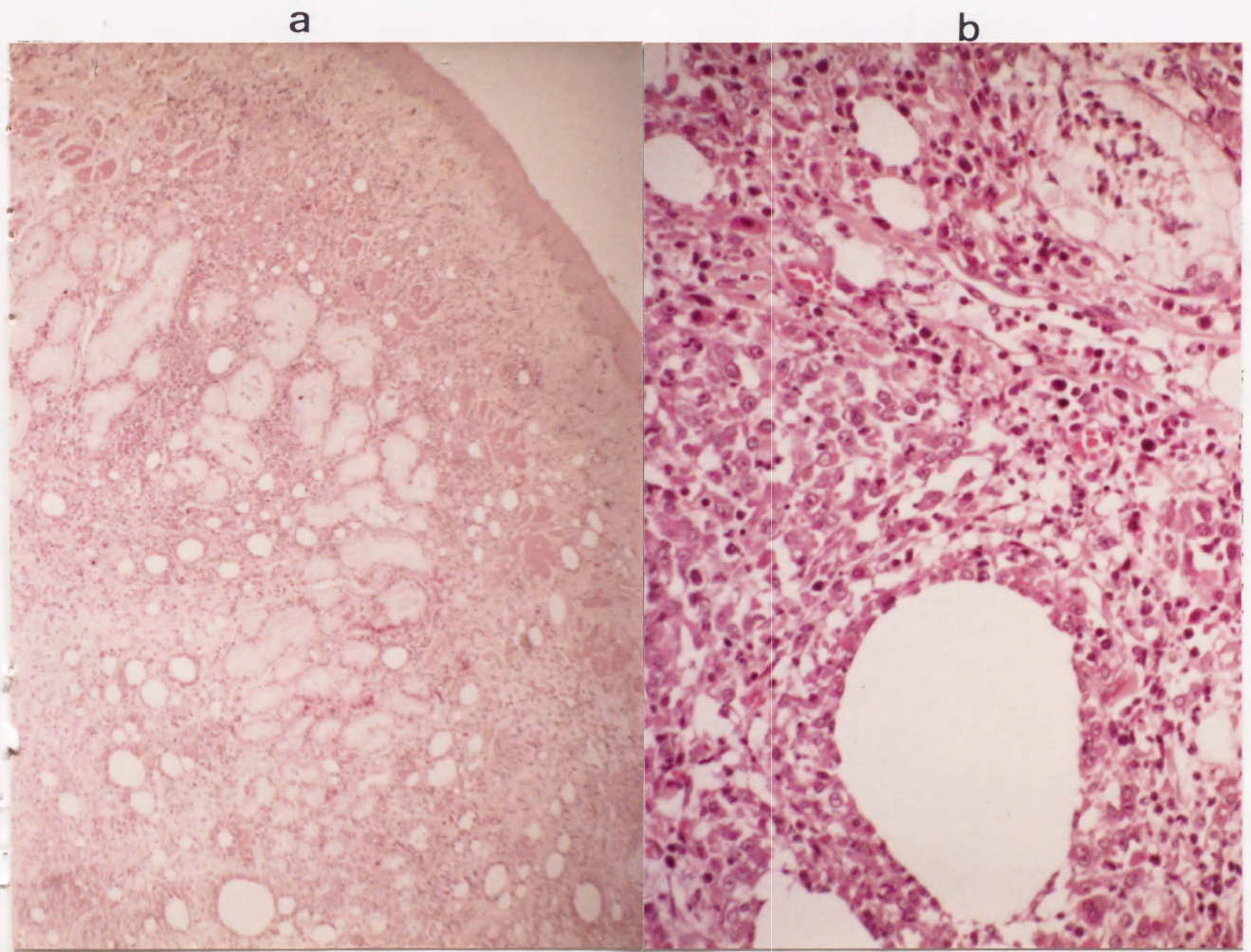


図 8 食道の病理組織像

a: 注入部周囲の食道粘膜固有層および粘膜下層にリピオドール油滴と思われる間隙を多数認める（HE染色10倍像）。

b: 油滴周囲には組織球浸潤を認める（HE染色25倍像）。

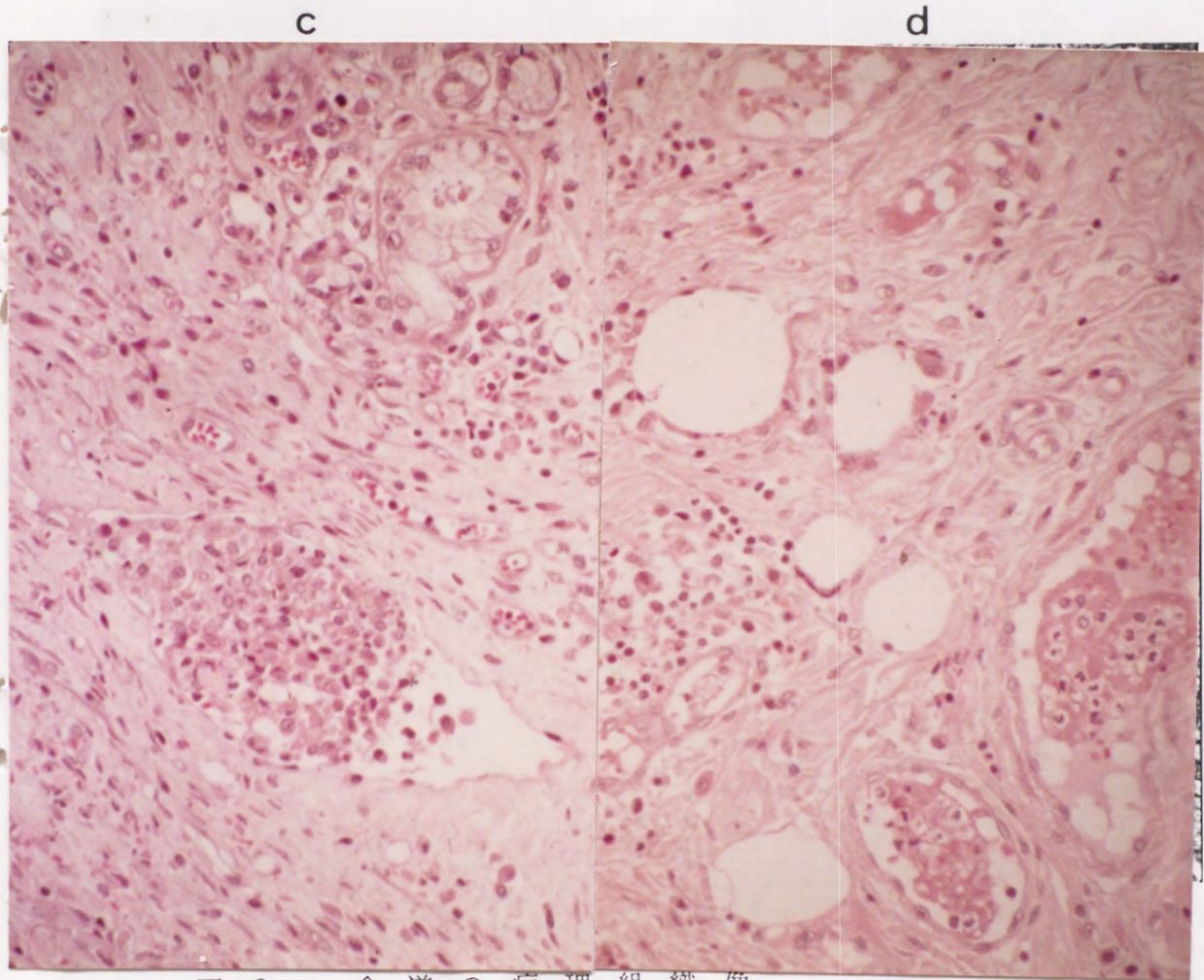
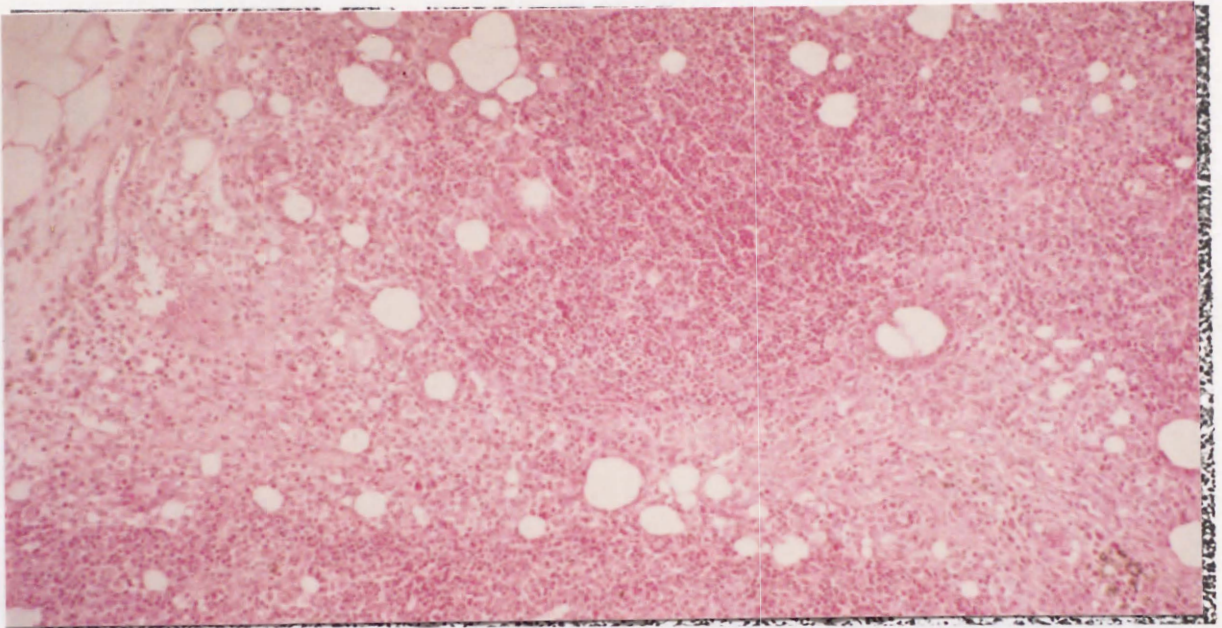


図 8 食道の病理組織像

c: リンパ管内にリポイドを貪食したと思われる組織球を認める (HE染色 25倍像)。

d: 静脈内にリポイドを貪食したと思われる組織球を認める (HE染色 25倍像)。

a



b

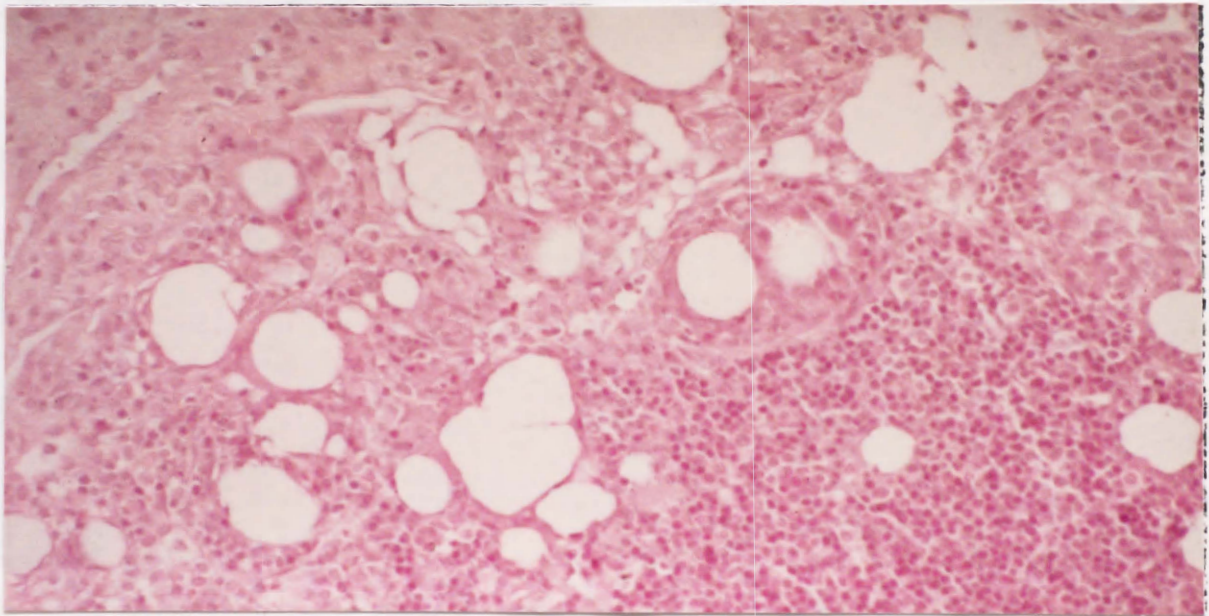


図 9 リンパ節の病理組織像

a: PEP-LE 停滞リンパ節の辺縁洞、濾胞間リンパ管の拡張を認める (HE染色10倍像)。

b: リンパ管周囲の組織球浸潤を認める (HE染色25倍像)。

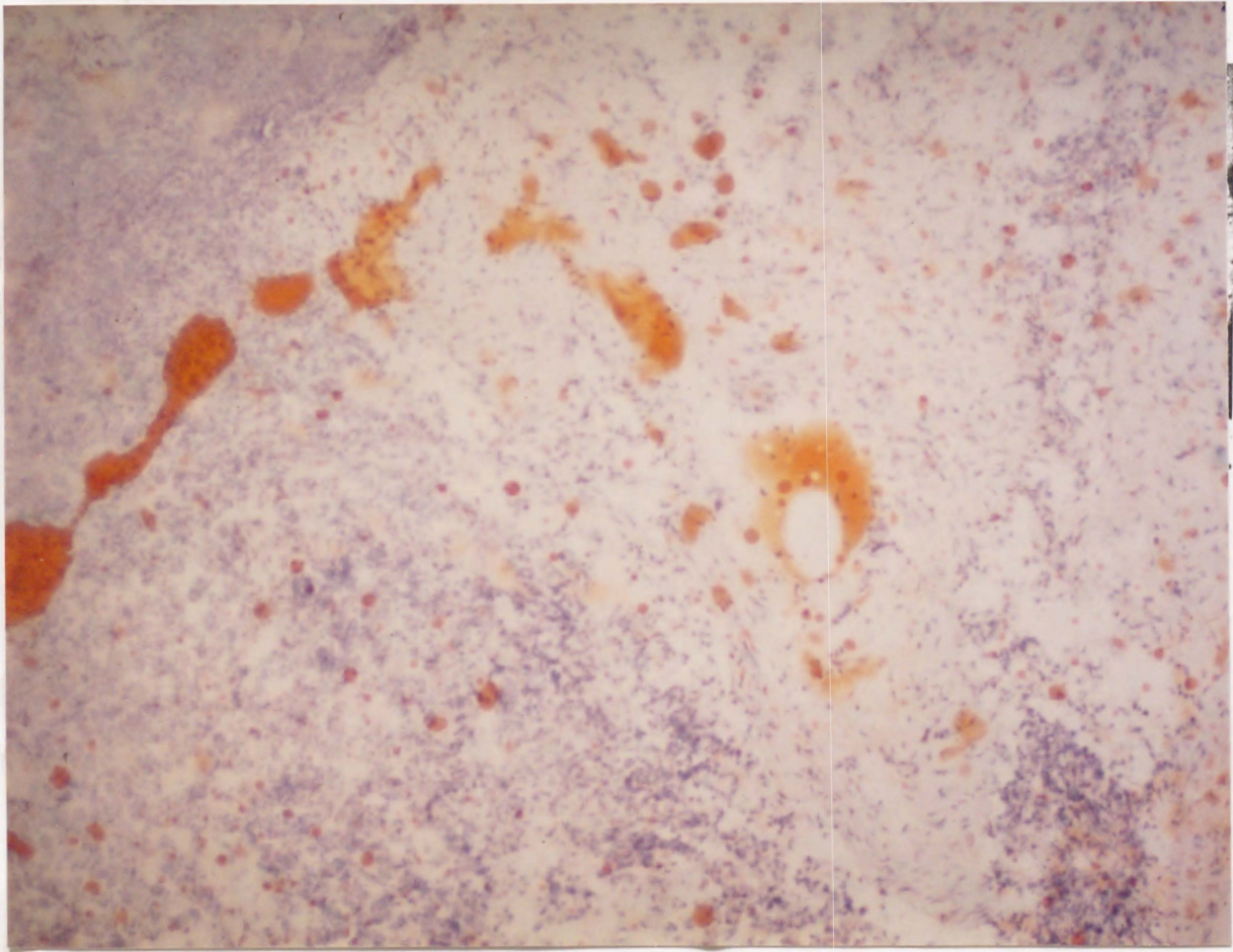


図 1 0    LE 停 滞 リ ン パ 節 ( ズ ダ ン III 染 色  
10 倍 像 )

リピオドールは拡張した辺縁洞、髄洞に認められるとともに、髄質内にも小さな油滴として認められる。

表1 臓器内PEP濃度

臓器内濃度( $\mu\text{g/g}$ )	上部食道	中部食道	下部食道	胃
PEP-LE(N=6)	0.08 $\pm$ 0.04	32.12 $\pm$ 11.38	2.30 $\pm$ 2.06	0.26 $\pm$ 0.35
PEP 20mg + 生食10ml(N=3)	0.07 $\pm$ 0.06	n.d.	n.d.	0.07 $\pm$ 0.12

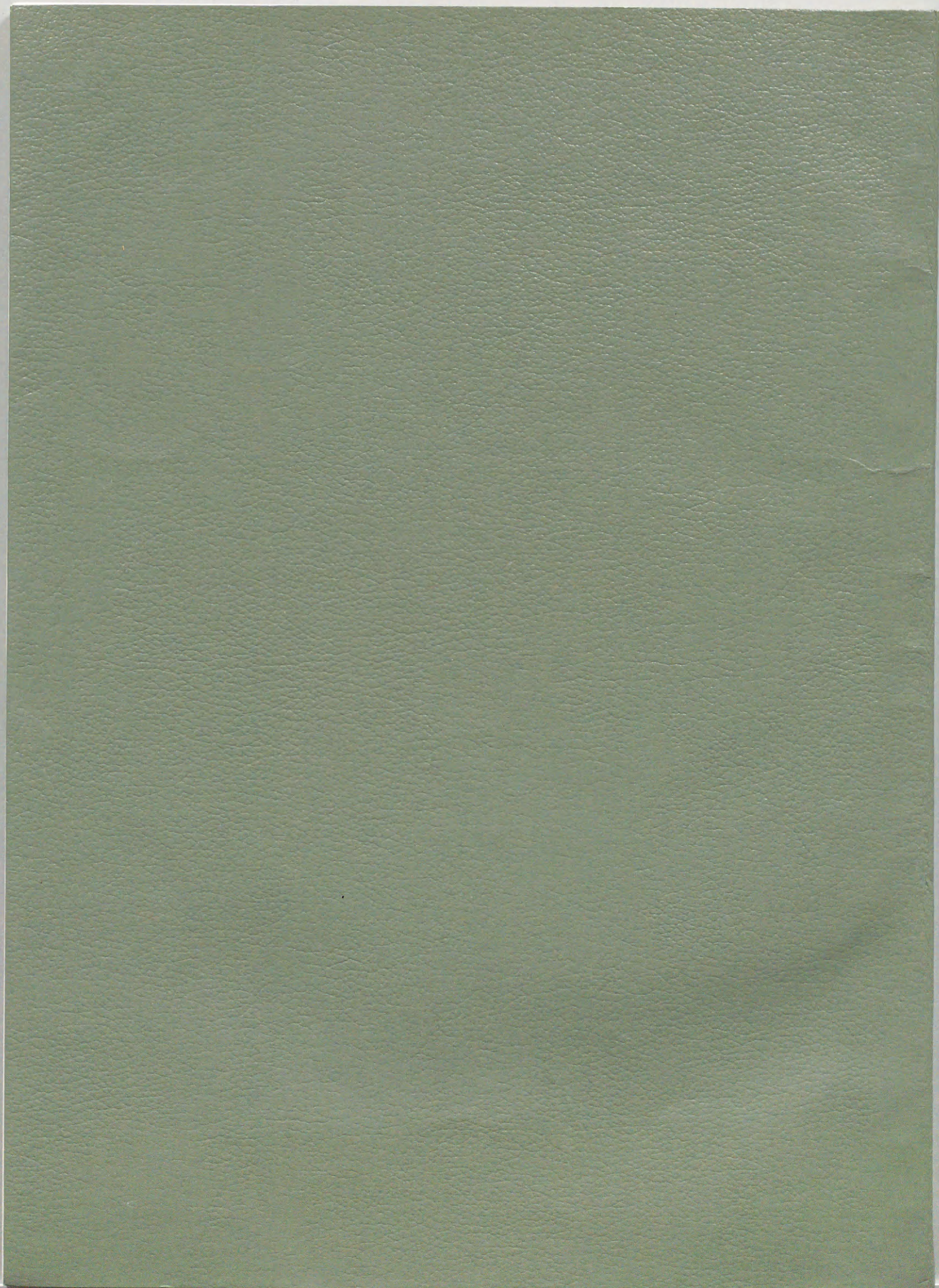
臓器内濃度( $\mu\text{g/g}$ )	肝	脾	腎	肺
PEP-LE(N=6)	0.27 $\pm$ 0.50	0.20 $\pm$ 0.15	0.09 $\pm$ 0.07	0.13 $\pm$ 0.07
PEP 20mg + 生食10ml(N=3)	0.16 $\pm$ 0.18	0.09 $\pm$ 0.16	0.13 $\pm$ 0.14	0.03 $\pm$ 0.06

\* Means  $\pm$  SD      p<0.01

表2 胸腔内リンパ節PEP濃度

投与薬剤	PEP $\mu\text{g/g}$ (Means $\pm$ SD)
LE停滞有(N=8)	7.76 $\pm$ 3.32
PEP-LE	
LE停滞無(N=26)	0.64 $\pm$ 0.64
PEP 20mg + 生食 (N=17)	0.14 $\pm$ 0.19

\* p<0.01

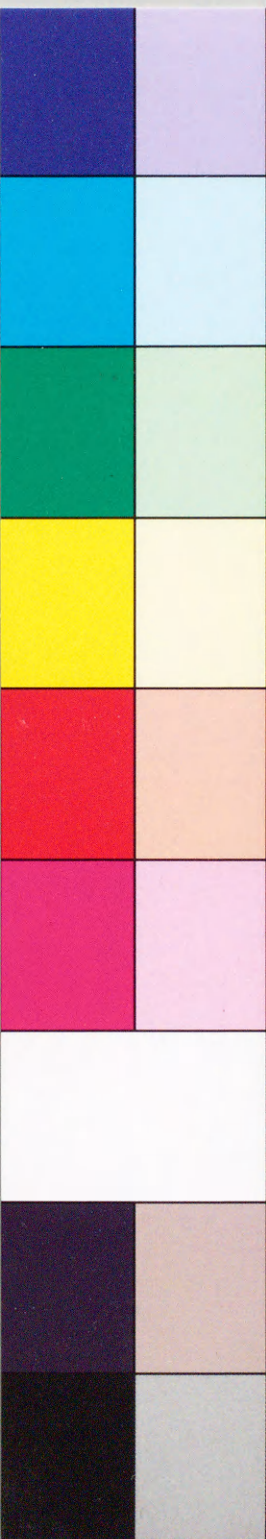


Inches 1 2 3 4 5 6 7 8  
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black



# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

