

抗腫瘍剤のリンパ管内投与法に関する実験的並びに臨床的検討

大学院学生 吉 崎 聰

慶應義塾大学医学部外科学教室

(指導 島田信勝教授)

(昭和 38 年 2 月 9 日受付)

緒 言

悪性腫瘍の外科的治療に際し、手術操作が脈管経由遠隔転移を増加する危険のあることは実験的^{1,2)}にも、臨床的³⁾にも究明されているが、その防止法については、多くの方法が採られているにもかかわらず、決定的な解決は見出されていない。

外科療法の根治率を少しでも向上せしめようとする目的で、手術手技の上では多くの改良^{4~6)}が考案され、更には手術後全く再発の徵候を認めぬ悪性腫瘍患者でも、6カ月毎の定期的開腹術を行なつて転移巣の切除を出来るだけ早期に完全に行なう Second look procedure^{7~9)}等も試みられているが、著明な好成績を得られる程ではなく、おのずから術者の手技にのみ依存する方法の限界を感じる。

DENK¹⁰⁾, CRUZ¹¹⁾, DRUCKREY^{12~14)}等は、外科手術に抗腫瘍剤を併用することにより悪性腫瘍の治療成績が向上することを主張し、手術中よりの抗腫瘍剤投与を試みている。しかし如何に併用療法が有効であつても、現今の抗腫瘍剤が腫瘍細胞及び正常細胞に対して、作用機序の点で本質的差異^{15~17)}がなく、ただ両者の感受性の程度の差異のみを利用している限り、その投与方法如何によつては強い副作用によつて投薬中止を余儀なくせざるを得ない場合も少なくない。そこで私共は腹腔内悪性腫瘍の手術操作による遠隔転移防止法として、終局的に胸管リンパ液を経由する遊離悪性腫瘍細胞に高濃度の抗腫瘍剤を作用させ得ると考えられる新しい薬剤投与法として、直接リンパ管内投与法を試み、多少の知見を得た。

I. 実験的研究

A. 実験方法

1. 基礎実験

a. リンパ管拡張

体重約 12 kg の成犬に、局方ベントタールナトリウム溶液 25 mg/kg 静注による全身麻酔を施し、挿管鉗子にて胃ゾンデを挿入する。胃ゾンデの先端が胃内に存するのを確認した後、局方オリーブ油 30 cc を注入し、直ちに開腹をして、腸間膜リンパ管の太さを経時的に肉眼的観察した。麻酔及び胃ゾンデを同処置とした他の 2 頭

の犬の一方には、水 100 cc を、他方に水 100 cc とオリーブ油 30 cc を胃ゾンデより注入し、同様な観察を行なつた。

b. 胸管造影

i. 直接リンパ管内注入による方法

麻酔及び胃ゾンデの処置を a と同様とした成犬に局方オリーブ油 30 cc 及び水 100 cc を胃ゾンデより注入し、その 2~3 時間後開腹して、空腸間膜に於いて白濁した乳糜を内容とした腸間膜リンパ管よりリソフォグラフィ¹⁸⁾を行なつた。即ち 60% ウログラフィンを満した 20 g ロック注射器に、コネクター及び No. 27 ゲージ注射針を接続し、腸間膜リンパ管に針を刺し注射器を加温しつつ注入速度を 1 cc/min. 程度として、約 10 cc 注入した後、胸部及び腹部のレントゲン撮影を行なつた。

ii. 胃漿膜下注入による方法

麻酔及び前処置を a と同条件とした犬の胃小弯側幽門寄り漿膜下に 60% ウログラフィンを 1 cc/min. の注入速度で注入し、約 10 cc を注入してから、注入直後、10, 20, 30 分後に胸部及び腹部のレントゲン撮影を行なつた。

c. 頸部胸管剥離露出及び逆行性挿管法

麻酔を a と同様とした犬の左側頸部に約 5 cm の縦切開を開え、筋層を鈍的に剥離して左頸静脈角に至り、無名静脈を約 1 cm 中枢側に剥離すると、通常ほぼ透明なリンパ液を内容とした胸管が無名静脈の後内側より上行し、左頸静脈角に開口しているのがみられる。胸管を周囲結合織より剥離することにより、胸管開口部の解剖が明らかとなるため、6 頭の犬に於いて肉眼的観察を行なつた。又胸管開口部附近に於いて胸管に小切開を加え、No. 0 ポリエチレンチューブを胸腔に向かつてリンパ流と逆行性に挿入すると、リンパ液がチューブより滴下してくるので挿管の成功が確認される。

胸管リンパ液をヘパリン添加試験管に採取し、その性状を検査した。胸管に挿入せるポリエチレンチューブより 60% ウログラフィン 10 cc を注入し、胸管の逆行性造影を行なつた。

d. 胸管リンパ流速

麻酔と前処置を a と同様とし、胸管処理を c と同様と

した犬の胸管リンパ液の流出量を測定した。次に同犬の腸間膜リンパ管より 11% パテントブルー液 1cc を注入し、肉眼的に胸管リンパ液中に出現する迄の時間を測定した。

e. マイトマイシン C の適用

10 mcg/cc の濃度としたマイトマイシン C 0.1cc に、ヘパリンにて凝固阻止した胸管リンパ液 0.4cc を加え、0°C 30 分放置後 COOK 株を用いた鳥居氏の重層法培地に注入し、1昼夜氷室保存後、37°C に 18 時間留置してから阻止帯の長さを測定した。対照として pH 7.4 に調整した磷酸緩衝液 0.4cc、ヘパリンにて凝固阻止した全血 0.4cc 及び血清 0.4cc のそれぞれを胸管リンパ液の代りにマイトマイシン C 0.1cc づつと混合して、胸管リンパ液と同様の処理を加えて比較検討した。

2. 本実験（腸間膜リンパ管内投与法）

麻酔及び前処置を 1.a. と同じくし、胸管処理を 1.c. と同様とした成犬の腸間膜リンパ管より、10 μ c/cc の濃度とした RIHSA 1cc を、皮内注射針を接続した 2g 注射器にみたし、約 1 分間を要して全量を注入した。胸管リンパ液は、頸部胸管に挿入した No. 0 ポリエチレンチューブより、RIHSA 注入直前リンパ液、直後、3, 5, 15, 30, 45 分並びに 1 時間、3, 6, 12, 24 時間の 12 段階に分けて、各々 0.5cc づつヘパリン添加試験管に採液した。測定は RIHSA 注入後 30 時間を経て、Welltype シンチレーションカウンターを使用して行なった。

同様にして RIHSA の代りに 1 mg/cc の濃度としたマイトマイシン C 1cc を腸間膜リンパ管より注入し、RIHSA の場合と同じ間隔で胸管リンパ液を各々 0.5cc づつ採液した。測定は、溶連菌 COOK 株を用いた鳥居法及びブドー球菌寺島株を用いた川上法を試みた。

RIHSA 及びマイトマイシン C の注入は各々 3 頭づつの犬に施行した。RIHSA を投与した中の 2 頭に於いて、胸管採液を行なう毎に、前肢静脈血各 1cc づつをヘパリン添加試験管に採血し、各々より血清を分離してその 0.5cc づつを採取、同様にして濃度測定を行ない、胸管内濃度と静脈血中濃度を同時に観察して、その推移を比較した。

3. 投与法比較実験

a. 胃漿膜下投与法

胃小嚢側幽門寄り漿膜下に 10 μ c/cc の濃度とした RIHSA 1cc を、約 1 分間を要して全量注入した。胸管リンパ液及び静脈血の採取は 2 と全く同様に行ない、測定方法も同様とした。

RIHAS の代りに 1 mg/cc のマイトマイシン C 2cc を RIHSA と同様に注入し、胸管リンパ液の採取及び測

定を 2 と同様に行なつた。EIHSA 及びマイトマイシン C の投与は各々 2 頭の犬について実験した。

b. 静脈内投与法

前肢静脈内に 50 μ c/cc の RIHSA 1cc を急速に注入し、胸管リンパ液を 2 と同様に採取し、測定した。

RIHSA の代りに 2 mg/cc の濃度としたマイトマイシン C 1cc を静脈内投与し、胸管リンパ液中濃度を 2 と同様に測定した。RIHSA 及びマイトマイシン C の投与は各々 2 頭の犬について実験した。

4. 組織学的検索

a. 家兎の腸間膜リンパ管より 100 mcg/cc のマイトマイシン C 1cc を注入し、注入後 3, 5, 7 日に開腹して観察し、7 日目には、注入部リンパ管、所属リンパ節を切除して病理組織学的検索を行なつた。

b. 家兎の胃小嚢側幽門寄り漿膜下に 100 mcg/cc のマイトマイシン C 1cc を注入し、注入後は前記 a と同様に観察し、7 日目に注入部胃壁を全層切除して、病理組織学的検索を行なつた。

B. 実験成績

1. 基礎実験成績

a. リンパ管拡張

水 100 cc のみ注入例では、腸間膜リンパ管は注入後約 1~2 時間、軽度の拡張を示した。

オリーブ油 30 cc 注入例では、注入後約 2~3 時間で白濁した乳糜を内容としたリンパ管をみたが、拡張は軽度であつた。

オリーブ油 30 cc と水 100 cc を注入した例では、注入後約 2~5 時間の間白濁した乳糜を内容としたリンパ管が、空腹時の約 2 倍程度に怒張した。

b. 胸管造影結果

写真 1 及び 2 に示す如く、直接リンパ管注入による方

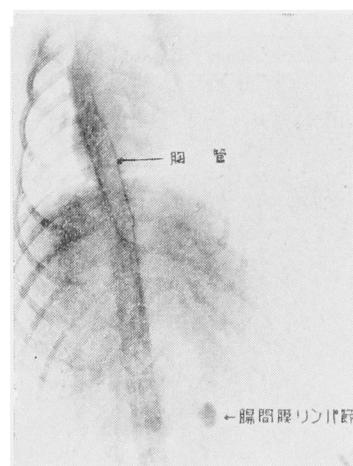


写真 1 腸間膜リンパ管よりの胸管造影（犬）

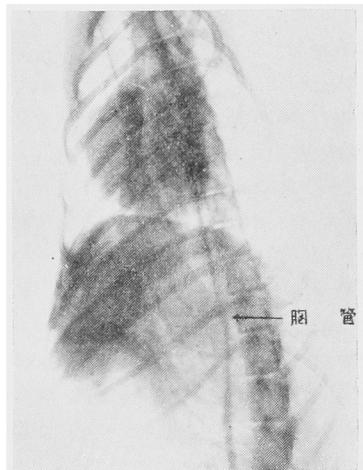


写真 2 腸間膜リンパ管よりの胸管造影(犬)

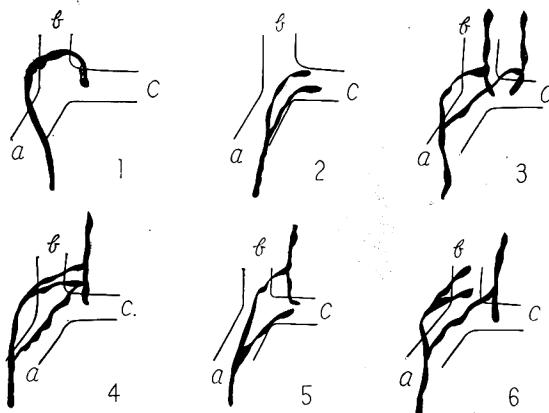
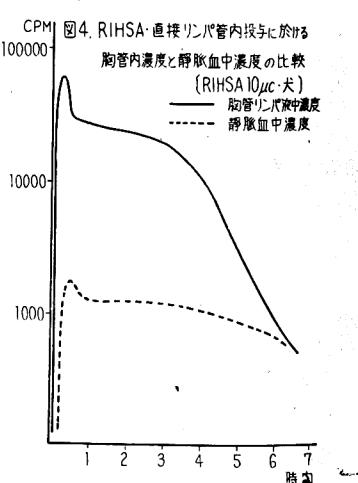
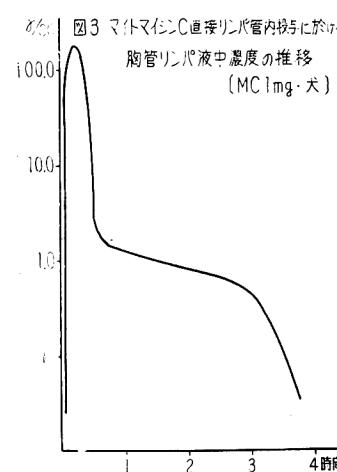
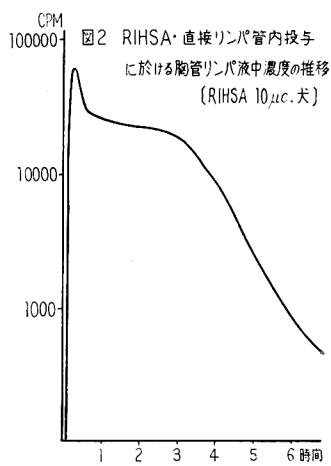


図1. 左頸静脈角に於ける胸管扇口部(犬)

Q:左無名靜脈 f:内頸靜脈
C:左鎖骨下靜脈



法では、腸間膜リンパ管、腸間膜根部リンパ節、胸管が造影され、腸間膜リンパ管に注入された薬剤の流域を示した。漿膜下に注入した方法では、注入局所に造影剤の残留がみられるのみで、他の部への明らかな流入像は得られず、注入後 30 分後の撮影では、注入部位に造影剤の残留はレ線写真上認めなかつた。

c. 頸部胸管の解剖と胸管リンパ液の性状

胸管開口部の解剖は図 1 に示す如く変化が多く、単管で開口するものより、多数に分岐しているものの方が多い。調査した 6 例中、明瞭に単管のまま開口したものは 1 例であつた。

胸管リンパ液はヘパリンにて凝固阻止され、その細胞成分は、リンパ球 800~2,000/cmm、赤血球 100~200/cmm であつた。

胸管の逆行造影の結果は、造影剤の注入部位に、造影剤の殆んどが貯留し、胸管の走行は造影されなかつた。

d. 胸管リンパ流速

胸管リンパ液の流量は 10 分間に平均 4.2 cc で、何等操作を加えなくても 10 分間に 1.5 cc から 6.9 cc 迄の流速の変動がみられた。

腸間膜リンパ管に注入された 11% パテントブルー液は、注入後約 1 分 15 秒で胸管リンパ液中に現われ、約 5 分後に最高濃度を示した。

e. マイトマイシン C の不活性化

磷酸緩衝液、血清及び胸管リンパ液中のマイトマイシン C は、阻止帯の長さに殆んど差異がなく、力値の低下がみられぬと判定し、全血中のマイトマイシン C による阻止帯は、明らかに前 3 者より短いことから、不活性化を認めると判定した。

2. 本実験成績(腸間膜リンパ管内投与法)

RIHSA に於いては、投与後約 3 分で胸管内に出現し、15 分後に最高値を示した。その値は 1 例では 6×10^4

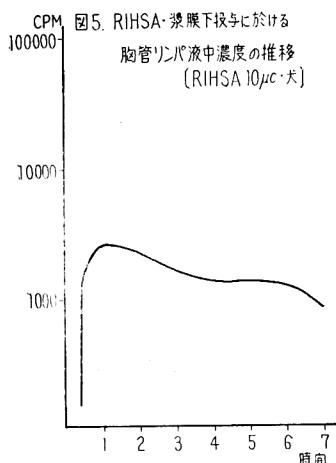


図5. RIHSA・漿膜下投与に於ける
胸管リンパ液中濃度の推移
(RIHSA 10 μ c・犬)

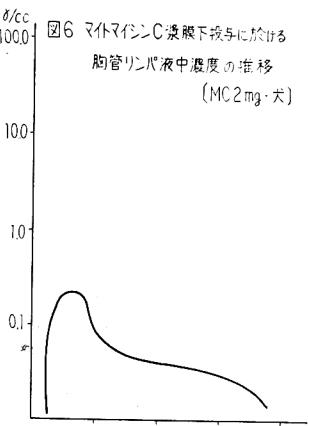


図6 マイトマイシンC漿膜下投与に於ける
胸管リンパ液中濃度の推移
(MC 2mg・犬)

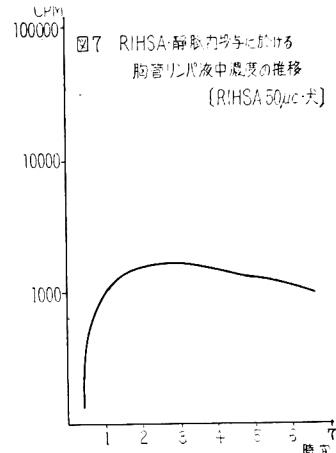


図7 RIHSA・静脈内投与に於ける
胸管リンパ液中濃度の推移
(RIHSA 50 μ c・犬)

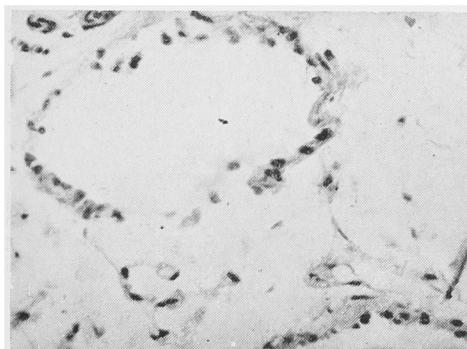


写真3 マイトマイシンC注入部のリンパ管
組織所見(家兎)

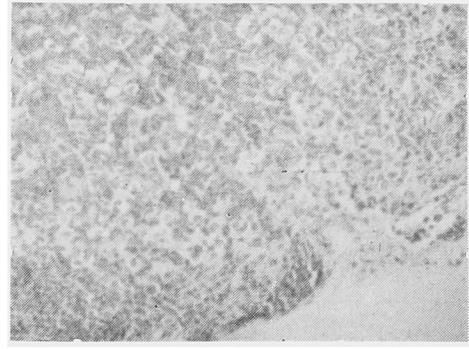


写真4 マイトマイシンC注入部所属リンパ
節(家兎)

cpm 以上に達した。以後急激な減少を示し、投与後 1 時間目頃より減少、速度は一時緩徐となるが、投与後約 5 時間頃より再び急激に減少する二相性の曲線を描き 6 時間後にはほぼ投与前に復した(図 2)。

マイトマイシンCに於ても RIHSA とほぼ相似の曲線で、注入後約 15 分後には最高値 120 mcg/cc に達し、45 分後 1.2 mcg/cc に下るが、以後減少速度は緩徐となり、3 時間後で 0.5 mcg/cc、4 時間以後は測定し得なかつた(図 3)。黄色ブドー球菌寺島株を使用した川上法では阻止帯が判然とせず、溶連菌 Cook 株を使用した鳥居法によつて測定した結果を記載した。

又胸管採液と同時に行なつた静脈血中の RIHSA 濃度の推移は、最高値に於いて約 15 分の遅れがあるが、曲線の形は胸管リンパ液中濃度の推移と相似した二相性の曲線を示した(図 4)。

3. 投与法比較実験成績

a. 胃腸膜下投与法

RIHSA は注入後約 30 分を経て胸管リンパ液中に現われ、1 時間後 2,125 cpm を最高値として以後ゆるやかな減少曲線を示し、投与後 12 時間で投与前に復した

(図 5)。

マイトマイシンC注入後 30 分で最高値 0.2 mcg/cc を示し、6 時間後 0.04 mcg/cc を示して以後消失した。最初に胸管に出現したのは注入後約 15 分で 0.1 mcg/cc であつた(図 6)。

b. 静脈内投与法

RIHSA 投与後約 45 分で胸管内に現われ、約 3 時間で最高値 1,720 cpm を示し、12 時間後、投与前に復した(図 7)。

マイトマイシンCに於いては、胸管リンパ液中に測定し得る範囲の薬剤の出現をみなかつた。

以上の 3 種の投与法の成績を一括して表 1 に掲げる。

4. 組織学的検索成績

a. 腸間膜リンパ管内投与法に於いては、写真 3、4 にみられる様に、リンパ管及びその周囲に著変なく、所属リンパ節にも明らかな変化は認めなかつた。

b. 胃腸膜下投与法では、写真 5 にみる如く、漿膜下、筋層、粘膜下に浮腫を伴う著明な出血と壞死がみられ、胃壁全層に及ぶ変性が認められた。写真 6 はその強拡大である。

表 1 投与法及び投与薬剤別

No.	前処置	麻酔	薬剤	投与量	投与方法	胸 管 内							
						注入前	注入直後	3分後	5分	15分	30分	45分	1時間
1	オリーブ油30cc 水100cc投与3 時間前注入	全麻	RIHSA	10 μc	リンパ管内	463	502	780	9,800	64,000	32,680	30,212	28,742
2	"	"	"	"	"	456	447	642	6,242	32,682	11,328	9,080	8,804
3	"	"	"	"	"	518	479	488	2,125	44,164	42,208	26,178	16,455
4	"	"	"	"	漿膜下	386	427	472	434	428	1,524	2,058	2,734
5	"	"	"	"	"	416	412	420	411	398	1,444	1,627	2,127
6	"	"	"	50 μc	静脈内	361	382	476	420	512	377	398	934
7	"	"	"	"	"	425	438	359	456	601	475	773	1,210
8	"	"	マイトマ イシンC	1 mg	リンパ管内	(-)	(-)	(-)	92	120	2	1.2	1.2
9	"	"	"	"	"	(-)	(-)	(-)	42	96	2.4	0.2	0.8
10	"	"	"	"	"	(-)	(-)	58	85	80	1.0	0.8	1.0
11	"	"	"	2 mg	漿膜下	(-)	(-)	(-)	(-)	0.08	0.1	0.1	0.08
12	"	"	"	"	"	(-)	(-)	(-)	(-)	0.1	0.2	0.2	0.08
13	"	"	"	"	静脈内	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
14	"	"	"	"	"	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

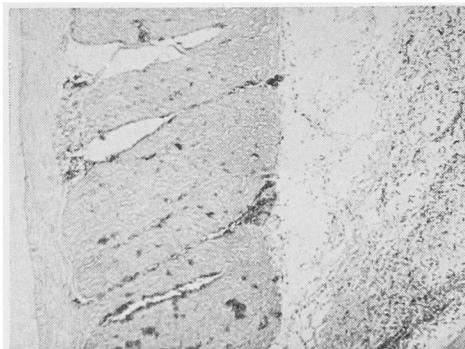


写真 5 胃漿膜下投与7日後の胃壁の組織所見(犬)

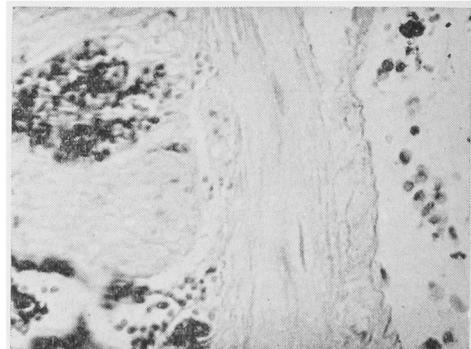


写真 6 写真5の強拡大像で出血及び壞死が認められる(犬)

胃壁の肉眼的変化は、マイトマイシン注入後3日目に漿膜の充血及び浮腫が胃体部に広汎に認められ、5日目には注入部は殆んど黒褐色となり、浮腫を認め、漿膜は全く光沢を失っていた。7日目には黒色に透見した漿膜下層は非常に脆弱となつていた。

II. 臨床的研究

A. 研究方法

1. 基礎的条件

a. 前処置

術前3時間に胃ゾンデより局方オリーブ油30~50cc、水100ccを注入した。

b. 麻酔

通常成人の場合、基礎麻酔として、術前3時間ラボナ錠100mg、術前2時間オピスタン70mg、硫酸アトロピン0.5mgを投与し、術前30分ラボナールにて導

入、エーテルにて維持することとした。

2. 臨床例

腹腔内悪性腫瘍患者10例に、リンパ管内投与及び漿膜下投与をそれぞれ5例づつ行なつたが、それを疾患別に分類すると表2の如くになる。

3. 腸間膜リンパ管内投与法

表2 臨床例

リンパ管内投与群(5例)	
胃癌	2例
胃癌再発	1
肝臓癌	1
脾臓癌	1
漿膜下投与群(5例)	
胃癌	4例
脾臓癌	1

実験成績一覧表

RIHSA 測定単位: Counts per minute, MC 測定単位: mcg/cc

濃度				静脈内濃度											
3時間	6時間	12時間	24時間	注入前	注入直後	3分	5分	15分	30分	45分	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
21,468	875	487	494	490	486	450	429	825	1,896	1,411	1,254	1,387	764	527	488
6,626	1,876	446	499	428	446	420	452	680	1,326	1,402	1,024	1,118	526	436	418
9,866	1,654	589	602												
1,717	1,459	468	432	408	426	485	462	511	438	776	976	892	756	464	428
1,428	1,600	476	422	428	402	400	422	438	432	660	828	804	628	434	450
1,680	1,448	560	486												
1,726	1,204	480	476												
0.5	(-)	(-)	(-)												
0.2	(-)	(-)	(-)												
(-)	(-)	(-)	(-)												
0.04	(-)	(-)	(-)												
0.04	(-)	(-)	(-)												
(-)	(-)	(-)	(-)												
(-)	(-)	(-)	(-)												

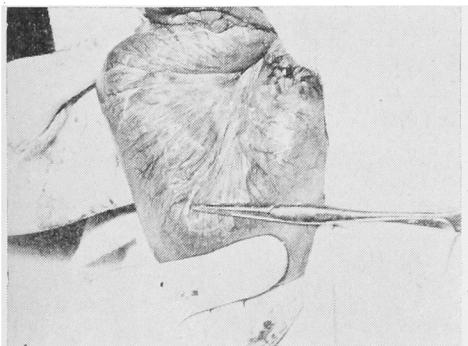


写真7 悪張せるリンパ管を止血鉗子の先端にて示す(人)

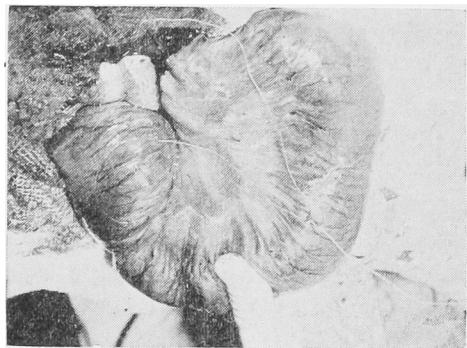


写真8 腸間膜リンパ管内にポリエチレンチューブを挿入したもの(人)

基礎的条件の項に記載した麻酔及び前処置のもとで開腹して、先ず主腫瘍の操作に先立ち、トライツ鞄帶より約40~50cm 肛門側の腸係蹄を選び、その腸間膜リンパ管より、2mg/1~2cc の濃度としたマイトイマイシンC 1cc と、30~200μc/cc のRIHSA 1cc を皮内注射針つき2g 注射器にみたし、約2分を要して注入した。なお肘静脈血を注入直前、直後、5、15、30分、1、3、6、12、24時間の10段階に分けて各1cc づつ採血し、血清を分離してその0.5cc づつを採取して注入後30時間を経てWell typeシンチレーショングランジャーにて、RIHSA の濃度のみ測定した。投与5例中1例に技術的に容易な例を認めたので、腸間膜リンパ管よりポリエチレンチューブを挿入し、これをインフュージョンポンプに接続して100cc に蒸溜水で溶解したマイトイマイシンC 2mg を1時間をして注入した。

4. 粘膜下投与法

麻酔及び前処置を3と同様とし、胃小弯側粘膜下に、2mg/cc のマイトイマイシンC 1cc と30~150μc/cc のRIHSA 1cc を注入し、肘静脈血を3と同様に採血し測定した。

5. 合併症の観察

a. 術前に注入するオリーブ油と水の影響を麻醉上及び腸蠕動の点から検討した。

b. 術後合併症で再開腹した症例に於いて、リンパ管内注入部位を観察した。

B. 臨床成績

1. 基礎的条件の検討

オリーブ油及び水を注入せしめると腸間膜リンパ管は拡張するが、最も著明な例を写真7、8に示す。鉗子にて指示している部が怒張したリンパ管である。なお麻酔

表 3 臨 床 成 績

症例番号	患者	年性 令別	病名	術 前 所 見			手 術 時 所 見	
				腹 部 所 見	全 身 ウイルス リソウ リンパ 節	そ の 他	腫	瘍
1		52 ♂	胃 癌	腫瘤触知, 小兒手拳大, 弹力性硬 肝: 3 横指触知	(+) 小豆大 (-) 1コ		前庭部後壁に手拳大, 粘膜, 脾臟に滲潤あり, 術式: 胃空腸吻合術	腹腫動脈周囲, 小脛, 大脛, 総胆管周囲に小豆大～鶏卵大迄 (摘出)
2		45 ♂	胃 癌	腫瘤触知	(-) (-)		幽門部に超手拳大粘膜滲潤あり 境界明瞭 術式: 胃切除 B II	小脛に拇指頭大のもの 2コ, 腸間膜に多数あり (残存)
3		40 ♂	胃 癌	腫瘤触知, 拇指頭大, 可動性なし 小指頭大可動性良の腫瘤	(-) (-)		前庭部小脛側 5 cm 位の腫瘤, 粘膜滲潤なし 結腸間膜とゆ着 術式: 胃切除 B II	左胃動脈後壁寄りに著明に膨張
4		51 ♀	胃 癌	11×4 cm の腫瘤, 可動性良, 弹力性硬	(-) (-)		小脛側幽門寄りに手拳大の腫瘤あり, 広汎な滲潤を認めた。 術式: 胃全摘出術	幽門上下リンパ節が小豆大～拇指頭大に数コ腫張
5		61 ♂	脾臓癌	腫瘤深在性鶏卵大, 凹凸不平, 可動性なし	(-) 1コ		腫瘍 術式: 胆管十二指腸吻合, 胃空腸吻合	特になし
6		68 ♀	肝 癌	抵抗性	(-) (-)		腫瘍 術式 胃切除 B II	(-)
7		32 ♂	胃 癌	腫瘍 3×6 cm	(-) (-)		小脛側後壁にあり, 粘膜滲潤あり 術式: 胃全摘出術, 脾・脾尾部合併切除	十二指腸上下脾門部に拇指頭大より小指頭大のもの数コ(摘出)
8		50 ♀	脾臓癌	弾力性硬, 可動性なし 弾力性硬, 圧痛あり	(-) (-)		脾臓頭部に手拳大硬, 凹凸不平, 体部 2/3 近滲潤	大網に多数
9		71 ♂	胃 癌	抵抗性	(-) (-)		前庭部前壁に直径 2.5 cm の潰瘍, 粘膜滲潤なし 術式: 胃切除	癒着の為不明確だが目立つたものは認めない
10		61 ♀	胃癌再発	超鶏卵大硬腫瘍 可動性なし 表面比較的平滑	(-) (-)		十二指腸断端に腫瘍あり 術式: 脾体部切除, 脾・十二指腸吻合	(-)

の影響は特に認めなかつた。

2. 腸間膜リンパ管投与法

臨床例では肘静脈血で RIHSA の測定を行なつたので、動物実験に於ける胸管内濃度の推移とは差異があるが、血中濃度の推移とは相似した成績を示した。即ち、注入 5 分後は静脈血中に出現しないが、15 分後より現われ、30 分後にはほぼ平均して最高値を示す。その後 1

時間頃迄ゆるやかな減少を示し以後は急激に減少する。約 6 時間後には注入前値に復した。マイトイシン C の測定及びインフュージョンポンプ使用の際の濃度の推移については、爾後の症例について追及中である。

3. 粘膜下投与法

粘膜下投与に於いては、注入後約 30 分より血中に現われる例が多く、1 時間後より 6 時間後迄は殆んど平ら

一覧表

RIHSA 測定単位 : Counts per minute

前処置	投与薬剤		投与方法	濃度測定	RIHSA 静脈血中濃度(血清 0.5 cc 中)										転帰		
	MC	RIHSA			注入直前	直後	5分	15分	30分	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間	転帰	遠隔転移	
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前2時間	2 mg/cc 1cc	150 μc/cc 1cc	漿膜下 清	血	472				583	961	944	933	1,033	980	1,081	生	(一)
オリーブ油 15cc 水 100cc 術前1時間	2 mg/cc 1cc	140 μc/cc 1cc	漿膜下 清	血	412	463	541		455	1,068	1,493	1,524	508	539	502	生	(一)
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前3時間	2 mg/cc 1cc	31.53 μc/cc 1cc	漿膜下 清	血	472		522		462	1,228	2,042	1,685	1,210	636	551	生	(一)
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前3時間	2 mg/cc 1cc	30 μc/cc 1cc	漿膜下 清	血	345	367	401		393	811	1,468	1,385	1,626			術後2週後横隔膜下膿瘍にて死亡	(一)
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前3時間	2 mg/cc 1cc	32 μc/cc 1cc	漿膜下 清	血	418	361	447		512	624	975	1,280			438	生	(一)
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前3時間	2 mg/cc 2cc	120 μc/cc 1cc	リンパ管内 清	血	532	560			3,109	4,362	3,876	3,241	806	507	562	術後8カ月生存	(一)
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前3時間	2 mg/cc 2cc	200 μc/cc 1cc	リンパ管内 清	血	520	472			5,322	5,000	4,926	1,748	1,328		1,316	術後7カ月半イレウス死亡	(一)
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前3時間	2 mg/cc 2cc	30 μc/cc 1cc	リンパ管内 清	血	458		422	4,210	2,860	2,798	1,076		588	438	494	生	(一)
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前3時間	2 mg/cc 1cc	30 μc/ 0.5cc 0.5cc	リンパ管内 清	血	386		352	3,183	5,236	3,042	1,118		539	427	486	生	(一)
オリーブ油 30cc 水 100cc 術前3時間	2 mg/cc 1cc	136 μc/cc 1cc	リンパ管内 清	血	471	446	491	1,966	6,812	4,238	4,075		548		521	術後2週間腹膜炎死	(一)

な上方凸の曲線で、最高値を示した時の平均時間は得られなかつた。12時間後には注入前値に復した(表3)。

4. 合併症

術前注入したオリーブ油及び水による悪影響は全く認められなかつた。麻酔導入中の嘔吐、術後の下痢等も全症例に認めなかつた。またリンパ管内投与を施行した症例で、術後7カ月半を経てイレウスで再開腹したが、注

入部位に肉眼的変化を認めなかつた。なお漿膜下投与例で再開腹した例はなかつた。

III. 考 按

1. 胸管の歴史的考察

胸管はリンパ液の最大の流路であるが深在性であるが故に、日常の手術操作中胸管操作を要する事は稀である。GASPARO ASELLI¹⁹⁾が犬の腸間膜で乳糜管を認めた

のがリンパ系の初めての乳糜逆流の記載と考えられ、1647年PECQUET²⁰⁾によつて胸管の存在が確認されたが最初の記載は彼によつて1651年になされている。MA-SCAGNI²¹⁾はその構造について精査した結果を記載した。その後VIRCHOW²²⁾が腹腔内悪性腫瘍と左鎖骨上窩リンパ節との関係に着目し、その経路として胸管が重大な意義をもつ事を指摘した。その機能や生理に関しては、DRINKER and YOFFEY²³⁾の系統的研究があり、解剖学的には、最近JDANOV²⁴⁾が頸部、胸部、腹部の各リンパ管及びリンパ節と胸管の関係について、又胸管の頸静脉角に於ける開口部の走行等について詳細な記載をしている。

2. 胸管の解剖

末梢リンパ管よりリンパ節を経て流れる腹腔及び下肢のリンパ液は、乳糜槽に集つて後、2本の主幹となつて一方は左鎖骨下静脈と左内頸静脉の合流する頸静脉角に、他方は左に対向する右の頸静脉角に開口する。2本の主幹は一定した走行を示さず変化が多いが、一般に左側は太く、胸椎下部ではその右前方を上行し、第5~6胸椎の高さで脊椎の左側に変位しつつ左頸静脉角に至る。これが胸管で、この右側を胸管と互いに吻合をもちつつ右頸静脉角に注ぐのが右リンパ総管である。ROSS²⁵⁾によれば、胸管の閉塞又は損傷が第5~6胸椎より下に起れば右の乳糜胸、それより上なら左に乳糜胸が起り、解剖学的関係から診断的価値ありとしている。

3. 胸管の生理

胸管のリンパ流は次の様な要素によつて影響される^{26, 28)}。

- a. 腸蠕動によつて押し出されたリンパが末梢より中枢に向かつて押してゆく力。
- b. 乳糜槽を横隔膜の右脚で呼吸性に圧迫する力と吸気時の腹圧。
- c. 吸気時の胸腔内陰圧。
- d. 胸管自体の律動的収縮²⁷⁾。
- e. 静脈内の陰圧。

以上の他に、かつて瀬尾²⁸⁾は造影剤をリンパ節より注入して胸管のレ線映画撮影を行ない、乳糜槽の自律的収縮を認め、これを両棲類のLymphherzに相当すると主張した。しかし、MÁLEK²⁹⁾はimage intensifierを使用して鮮明な胸管映画撮影を実験的に行なつてゐるが、乳糜槽の律動的収縮についての記載はない。

胸管のリンパ流量は犬に於いて10分間に4.3cc(DRINKER)²⁸⁾、4.1cc(WATKINS)³⁰⁾、人間では10cc(PATON)³¹⁾、14~110cc/hour(SHAFIROFF and KAN)³²⁾、2,500cc/hour(WATNE)³³⁾等の報告があるが、私の実験では条件を一定とした時、犬で1.5~6.9cc/10min.、人

間では10~15cc/10min.であつた。胸管リンパ流は、これ等の他にも種々の物理的、化学的影響を受けるので、室温、食餌、麻酔等の条件は常に一定にする様心掛けなければならない。

胸管内細胞成分は主としてリンパ球と赤血球で、単球は正常ではみられず好酸球も殆どないという³³⁾。故に幼弱細胞が屢々現われる血液中に比して、リンパ液中には異型細胞があまり現われず、腫瘍細胞がみられる時は発見が比較的容易であるという³⁴⁾。

胸管内圧はSHAFIROFF and KAN³²⁾は人間で最高10~28cmH₂Oであるといい、KINMONTH²⁷⁾は20mmHgであつたと報告している。

4. 腹腔内悪性腫瘍と胸管経由転移の意義

COOPER³⁶⁾は胸管の閉塞3例を胸管と腫瘍転移の最初の報告として記載し、併せて胸管結紮の実験を行なつたという。しかし悪性腫瘍の転移に対して胸管が大きな役割を果していると主張し、胃癌と左鎖骨上窩リンパ節の関連性について着目したのは前述のVIRCHOWである。1880年WEIGERT³⁷⁾が直腸癌患者の腫瘍転移による胸管完全閉塞例を報告し、TROISIER³⁸⁾は胃癌及びその他の腹腔内悪性腫瘍と左鎖骨上窩リンパ節腫張の関係を報告した。WALDEYER³⁹⁾は腸管リンパ管に於ける逆行転移の存在を主張し、WINKLER⁴⁰⁾も悪性腫瘍に閉塞された管及びリンパ管よりの逆行転移を指摘している。SCHMIDT-MÜLHEIM⁴¹⁾は乳糜槽より逆行性に注射を行ない、リンパ管弁の不全を証明し、SCHWEDENBERG⁴²⁾は腹腔胸癌の肺転移は胸管が関与していると主張した。WASHBURN⁴³⁾は119例の癌患者を調査して4例の胸管転移を報告している。VIACAVA and PACK⁴⁴⁾によれば4,365例の癌患者中、左鎖骨上窩リンパ節転移を起したもののは2.8%にすぎぬとし、WILLIS⁴⁵⁾は腹腔内悪性腫瘍患者の4.3%に胸管の変化を認めており、YOUNG⁴⁶⁾は全癌患者の37%、リンパ腺腫の患者の71%に胸管の病変を認め、KAUSEL⁴⁷⁾は13例の解剖例で30%に認めたといつてゐる。田代³⁴⁾は左頸静脉角に於いて胸管より直接リンパ液を採取しているが、腫瘍細胞を主成分とした乳糜栓塞例を報告し、又腹腔動脈周囲のリンパ流が直接乳糜槽に入らず、食道周囲を上行して胸腔内で胸管に流入する事実を胸管造影上認めてゐる。又、HATIBOGLU³⁵⁾は実験的に胸管を結紮してCollateralbahnが胸管に注ぐ事実をみた。林⁴⁸⁾は34例の剖検例に色素を胸管より注入して、胸管と左鎖骨上窩リンパ節の関係を明らかにした。STRÄULI⁴⁹⁾は100例の癌患者の両側の鎖骨上窩リンパ節を全例洩れなく切除して、40例に癌転移を発見した。そのうち左側が20例、右側のみが6例、両側が14例で左側に多いのは、胸管の為であろうと推論し

ている。更にリンパ節の組織学的検索を行なつて、それ等のリンパ節が ZEIDMAN⁶⁰⁾ の説に従えば逆行転移でなく、順行性の転移所見であると主張している。

5. 胸管リンパ液中癌細胞の出現頻度

MARCAS⁶¹⁾ が血流中に異型巨細胞を発見し、POOL and DUNLOP⁶²⁾ によつて流血中の癌細胞の系統的研究がなされてから、多くの研究者^{53, 54)} がその発現頻度を報告しているが、胸管リンパ液中癌細胞に関しては報告が数少い。胸管に挿管して採液する方法については数人の報告^{25, 32, 33, 55)} があるが、腫瘍細胞をその成分より見出している研究者^{56~58)} は極く少数である。BRUNNER^{59, 60)} は 53 例の autopsy を胸管で行なつて 20% に悪性腫瘍細胞を発見している。WATNE³⁸⁾ 等は advanced cancer の 23% に胸管リンパ液中の癌細胞を発見した。同時に乳糜槽を穿刺して得たリンパ液中には 16% の出現率であったという。本邦では田代³⁴⁾ が悪性腫瘍をその進展度より I~IV 度に分類し、I, II 度のものには胸管リンパ液中癌細胞は全く認められないが、III, IV 度のものに於いては 14 例中 7 例、50% に陽性で、更にこの 14 例を切除不能例と可能例に分類すると不能例に於いては 7 例中 5 例、71.4%，可能例に於いては 7 例中 2 例、28.6% に陽性であつたと報告したが、手術操作中の出現率上升については認めなかつたといつている。

6. 実験成績についての考察

リンパ流は種々の条件に左右されるので、室温ほぼ一定の時間に実験を開始することとし、禁食とした犬に全身麻酔を施して実験を行なつた。腸間膜リンパ管は通常腸係帯より 2~3 cm 中枢側で、直径約 0.1~0.3 mm である。しかし内容が存する時は拡張するという特性を利用して、オリーブ油や水を与えることを考案した。その結果腸間膜リンパ管は 2~3 倍の直径となり、リンパ管注入操作を容易とした。

胸管造影については造影剤として、油性のものと水性のものがあり、一般にリンパ管造影では油性のものが良いとされているが、私の研究方法に於いては、比較的高濃度の造影剤が短時間に胸管経由で静脈系に流入することが想像されたので、脂肪栓塞の危険を考慮して、60% ウログラフィン⁶¹⁾ を用いて良好な結果を得た。

リンパ液及び血液中の薬剤濃度測定の indicator として、私は RIHSA を選び、治療薬剤としてマイトマイシン C を選択した。RIHSA は放射性無機ヨードに人の血清アルブミンが結合したもので、生体内で吸収される場合には主としてリンパ系により摂取され、リンパ管内を流動中、管壁より漏出することも少ないとされ、測定も比較的容易である。マイトマイシン C は、田坂⁶²⁾ 等の報告によると、赤血球に吸着され不活性化されるが、人血

清によつては不活性化されず、更に臓器では肝臓によつて高度に不活性化されるという。私の実験でも血液中では力価が低下するが、リンパ液中では血清中と殆んど変らず、力価の低下をみなかつた。胸管リンパ液は本質的には血清でもあり、又肝臓を通過しない投与法であるという点でも、マイトマイシン C はこの投与法に適していると考えて使用した。

抗腫瘍剤の測定方法には PAS 陽性物質の出現を利用する方法⁶³⁾、鶏胚を使う方法⁶⁴⁾、植物の発育阻止を利用する方法⁶⁵⁾、鶏血白血球を用いる方法⁶⁶⁾、腫瘍組織の組織培養を行なつてその抑制効果で判定する方法⁶⁶⁾、化学的定量法⁶⁶⁾、薄層カッピング法^{67, 68)}、重層法^{62, 69)}、in vitro in vivo system⁷⁰⁾ 等枚挙にいとまがない程であるが、私は重層法を試み、寺島株を用いた川上法及び COOK 株を用いた鳥居法を比較検討し、阻止帶が明瞭で最少阻止濃度 0.02 mcg/cc 迄測定可能であつた鳥居法を用いることとした。

抗腫瘍剤の投与方法には未だ未解決の点が多く、手術に関連して術前投与法^{71~73)}、術中投与法^{74~77)}、術後投与法^{78, 79)} 及びその組合せによるものがあり、又全身的投与法及び局所投与法⁸⁰⁾、更にこれを細分すれば、経口投与法⁸¹⁾、静脈内投与法等の全身的投与法と、腫瘍内投与法⁸²⁾、湿布法、腹腔内投与法^{83, 84)}、心嚢内投与法⁸⁵⁾ 等の局所的投与法、その他経脈管的局所投与とも言うべき動脈内投与^{86~88)}、臓器バーフュージョン^{89, 90)}、漿膜下投与^{91, 92)}、そして極く最近では intraluminal injection^{93~95)} 等が挙げられる。陣内^{71, 72)} 等は術前マイトマイシン C を連日 10 mg 4 日間使用し、術中摘出したリンパ節に組織学的变化を認めてこの方法を推奨し、今永⁷⁴⁾ は実験的に手術単独群、マイトマイシン C 術前 4 日使用群、術後 4 日使用群、術中投与開始群に分けてその成績を検討し、術中投与群に高い治癒率を認めている。私共の行なつた投与法はこの分類からは術中投与の範囲であり、投与経路からみると限られた特殊な目的を持つてゐる。そこでリンパ管内投与法と他の投与法を胸管内濃度という点で比較してみた。即ち漿膜下投与法は比較的相似した目的と方法を持つという理由から、又静脈内投与法は日常行なわれている投与法であるという理由で比較実験を行なつた。

漿膜下投与との比較では、同量の RIHSA を使用して比較すると、図 2 及び 5 の如くリンパ管内投与では 10 ~ 15 分で胸管内濃度は最高値を示し、続いて急激な下降をみせるが 30 分 ~ 3 時間は下降曲線が一時的に緩徐となつてゐる。漿膜下投与では胸管内出現が遅れて、注入後約 30 分で現われ、ゆるやかな上方凸の曲線を示すが、最高値はリンパ管内投与の約 1/10 ~ 1/100 であつ

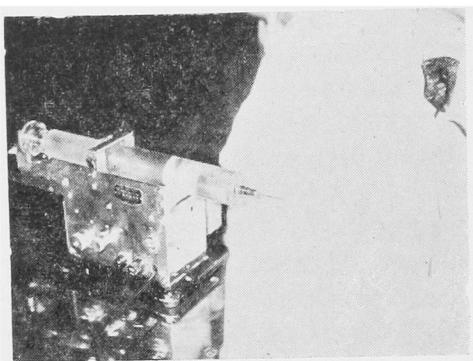


写真 9 2 mg/100 cc のマイトイシンCを
インフュージョンポンプにてリンパ
管内投与中（犬）

た。リンパ管内にポリエチレンチューブを挿入し、インフュージョンポンプに接続して徐々に薄剤を注入する方法も試みているが（写真 9）、薬剤の濃度を考慮すれば、胸管リンパ液中に高濃度を維持することも可能であると考える。

静脈内投与に於いては リンパ管内投与法の 5 倍量の RIHSA を投与したが、曲線及び最高値は図 7 に示す如く、漿膜下投与法に近かつた。

マイトイシンCの濃度に於いて比較すると、リンパ管内投与は RIHSA とほぼ同様な曲線を示し、二相性である。静脈内投与の血中濃度が下方凸の急激な下降曲線を描くのと異つてるので、恐らくこれがリンパ管内投与の特性を示すものではないかと考えている。マイトイシンCの最高値は 120 mcg/cc に達したが、漿膜下投与では 0.2 mcg/cc が最高値で、殊に静脈内投与に於いては、胸管内に測定し得る濃度に達しなかつた事実からも、リンパ管内投与法がリンパ行性遠隔転移防止に最も適していると考える。腫瘍細胞に対する有効濃度については、河村等^{96,97)}がマイトイシンCに於いては最少有効濃度を 2 mcg/cc、発育停止には 500 mcg/cc であると報告したが、固形腫瘍より遊離細胞は強く抗腫瘍剤の影響を受ける事実⁹⁸⁾から、私の実験結果に於いても有効濃度に達しているのではないかと推論した。

これを臨床的に応用して 10 例の悪性腫瘍患者にマイトイシンC 各 2 mg づつをリンパ管内投与 5 例、漿膜下投与 5 例に使用した。この時前処置として行なつたオリーブ油及び水の投与は、臨床的にもリンパ管内投与を技術的に容易にする為の処置として有用であることを認めた。胸管の剥離露出は 1 例に於いて施行したが、胸鎖乳突筋の鎖骨脚を切断することにより操作が容易となつたので次の段階として研究を続けている。臨床例が血中濃度の測定のみ行なつたのは動物実験で胸管内濃度の推移と静脈血中濃度の推移が、時間的ずれと濃度の高さに

差異こそあるが、推移に関してはほぼ併行関係を持つことが証明されたからである。

以上の知見を基礎として、私共が試みた方法の成績は遠隔成績にまたねばならないが、前述の 10 例は投与後現在迄最高 10 カ月、最低 4 カ月を経ているが、最初からウイルヒョウ氏淋巴節を触れたもの以外は臨床的に遠隔転移を認めていない。なお本法は根治手術時の遠隔転移防止法としての抗腫瘍剤投与法として採用しているものであつて、術後とり残された癌病巣への抗癌効果を期待するものではない。後者のような術後投与法として抗腫瘍剤の効果を望むならば、勿論リンパの逆流を利用して胸管内より抗腫瘍剤を投与すべきであり、私もその基礎実験として逆行性の胸管造影を試みたのであるが、リンパ管弁の抵抗のため充分逆流せしめることができないので、目下のところ左鎖骨上窩に於いて胸管を把挾し、腸間膜リンパ管に投与された抗腫瘍剤のうつ帶をはかる方法を試みている。しかしこれも胸管の頸静脉角への開口部が実験動物に於いても人間に於いても全く一様でなく、多数に分岐している場合が多く、色々な問題を含んでいるが、その詳細については後日改めて報告することにする。

IV. 結 論

1. オリーブ油 30~50 cc、水 100 cc を手術操作前 3 時間に与えることにより、腸間膜リンパ管を怒張せしめ、腸間膜リンパ管より薬剤を注入する手技を比較的容易なものとなし得た。又この方法により胸管リンパ液の採液を容易とし、更に実験条件を一定とせしめた。

2. 犬の腸間膜リンパ管よりリンフォグラフィを行ない、腸間膜リンパ管、腸間膜根部リンパ節、胸管に至る迄を造影し、腸間膜リンパ管より注入した薬剤の流入領域を確認した。

3. 犬の腸間膜リンパ管より RIHSA 及びマイトイシンCを注入し、左頸静脉角に於ける胸管開口部に於いて胸管リンパ液を経時に採取し、その濃度の推移を検討した。

4. 犬の胃漿膜下及び静脈内にそれぞれ RIHSA 及びマイトイシンCを注入し、同様の方法で胸管リンパ液中濃度の推移を検討し、リンパ管内投与と比較した。その結果リンパ管内投与法は他の投与法より、胸管内濃度に於いては、10~100 倍の値を示し、組織学的にも何等の副作用を認めなかつた。

5. 臨床的に 10 例の癌患者のうち、5 例にリンパ管内投与を、5 例に漿膜下投与をそれぞれ RIHSA 及びマイトイシンCにて行ない、実験結果とはほぼ併行する結果を得た。

6. 本法はあくまで根治手術時の癌細胞遠隔転移の防

止法としての抗腫瘍剤投与法であり、術後残存癌病巣への投与法としては更に改良せねばならない問題が多い。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻をいたいた石井良治講師に深甚なる謝意を捧げると共に、本研究に御助力をいたいた石引久弥学士、馬場正三学士に感謝する。

なお本論文の要旨は、第 10 回日本化学療法学会総会に於いて発表した。

References

- 1) KNOX, L. C.: The relationship of massage to metastasis in malignant tumors. Ann. Surg., 75 : 129, 1922.
- 2) 田崎勇三, 古江尚, 高月英夫, 富永仁示, 淵上弥, 太田邦夫: 癌患者の末梢流血中の癌細胞, 癌の臨床 6 : 472, 1960.
- 3) FISHER, E. R.: The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colo-rectal carcinoma. S. G. O., 100 : 102, 1955.
- 4) 梶谷環, 星野智雄: 胃癌の外科療法の進歩, 癌治療の進歩, 第 2 集 261, 医学書院, 1960.
- 5) 陣内伝之助: 胃癌に対する拡大根治手術 (Extended radical operation), 特に淋巴節廓清法, 外科診療 3 : 556, 1961.
- 6) ZDENĚK, S., DVOŘÁČEK, C.: Evaluation of splenectomy as an aid in improving the radicality and results of abdominothoracic operations for cancer of the stomach. Ann. Surg., 151 : 29, 1960.
- 7) WANGENSTEEN, O. H., MCLEAN, L. D., LEWIS, F. J., ARHELGER, S. W., MULLER, J. J.: An interim report upon the "Second look procedure for cancer of the stomach, colon and rectum and for limited intraperitoneal carcinosis". S. G. O., 99 : 257, 1954.
- 8) WANGENSTEEN, O. H., ARHELGER, S. W.: Current status of the second-look procedure in the management of cancer of the gastrointestinal tract. The thir. nat. canc. conf. proc.: 760, 1956.
- 9) 石井良治, 大槻道夫, 馬場正三, 榎本耕治, 東条慧: 腹部悪性腫瘍再開腹例の検討, 日本癌学会記事 XXI : 256, 1962.
- 10) DENK, W., KARRER, K.: Combined surgery and chemotherapy in the treatment of malignant tumors. Cancer 14/6 : 1197, 1961.
- 11) CRUZ, E. P., McDONALD, G. O., COLE, W. H.: Prophylactic treatment of cancer; the use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastasis. Surg., 40 : 291, 1956.
- 12) DRUCKREY, H., KUK, B. T., SCHMÄHL, D., STEINHOFF, D.: Kombination von Operation und Chemotherapie beim Krebs Modellversuche an einem resistenten Tumor der Ratte. Münch. med. Wchnsh., 100 : 1913, 1958.
- 13) DRUCKREY, H.: Chemotherapie des Krebs experimentelle grundlagen. Klin. Wchnsh., 33 : 784, 1955.
- 14) DRUCKREY, H.: Möglichkeiten und grenzen der Therapie des Krebses von Standpunkt der experimentellen Forschung. Deutsche med. Wchnsh., 79 : 1667, 1954.
- 15) 真下啓明: 悪性腫瘍の化学療法, 最新医学 13 (下) : 2796, 1958.
- 16) DIPAOLO, J. A., MOORE, G. E.: A assay technique for testing cancer therapeutic agents for clinical use. Surg. Forum., 603, 1958.
- 17) DIPAOLO, J. A.: Evaluation of inhibition of human tumor tissue by cancer chemotherapeutic drugs with an *in vitro* test. J. Nat. Canc. Inst., 27 : 807, 1961.
- 18) KINMONTH, J. B., TAYLOR, G. W., HARPER, R. K.: Lymphography. A technique for its clinical use in the lower limb. Brit. Med. J., 16 : 940, 1955.
- 19) ASELLI, G.: 25) ROSS より引用.
- 20) PECQUET.: ACTA Chir. Scand., 85 : 99, 1941.
- 21) MASCAGNI, P.: ACTA Chir. Scand., 85 : 99, 1941.
- 22) VIRCHOW, R.: Zur Diagnose der Krebse in Unterliebe. 46) YOUNG より引用.
- 23) DRINKER, C. K., YOFFER, J. M.: Lymphatics, lymph, lymphoid tissue. Harvard Univ. Press., Cambridge, Mass., 1941.
- 24) JDANOV, D. A.: Anatomie du canal thoracique et des principaux collecteurs lymphatiques du tronc chez l'homme. ACTA anatomica, 37 : 20, 1959.
- 25) ROSS, J. K.: The surgery of the thoracic duct. Thorax, 16 : 12, 1961.
- 26) 藤浪修一: リンパの流動, 日外全書 9 : 166, 昭 30.
- 27) KINMONTH, J. B., TAYLOR, G. W.: Spontaneous rhythmic contractility in human lymphatics. J. Physiol., 133 : 3 p, 1956.
- 28) 濑尾貞信: 淋巴管のレ線映画, 日外会誌 41 : 1264, 昭 15.
- 29) MÁLEK, P., BELÁN, A., KOLC, J.: Der Ductus thoracicus in der Röntgenkinematographie. Experimental Studie. Fortshir. auf. d. geb. Röntstr., Bd. 93 : 723, 1960.
- 30) WATKINS, A. L., FULTON, M. N.: The effect of fluids given intraperitoneally, intravenously and by mouth on the volume of thoracic duct lymph in dogs. Amer. J. Physiol., 122 : 281, 1938.
- 31) PATON, D. N.: Observations on the composition and flow of chyle from the thoracic duct in man. J. Physiol., 11 109, 1890.
- 32) SHAFIROFF, B. G. P., KAN, Q. Y.: Cannulation of the human thoracic lymph duct. Surg., 45 : 814, 1959.

- 33) WATNE, A. L., HATIBOGLU, I., MOORE, G. E.: A clinical and autopsy study of tumor cells in the thoracic duct lymph. S.G.O., 110 : 339, 1960.
- 34) 田代勝州, 山田栄吉, 日比英世, 竹田和夫, 山口恒夫, 小山正, 大石克己, 井上弘明, 岸本英正: 胃癌の胸管内癌細胞について, 日外会誌 62(下) : 1472, 昭 36.
- 35) HATIBOGLU, I., MOORE, G. E.: Thoracic duct ligation. Surg., 46 : 521, 1959.
- 36) COOPER, A.: Three instances of obstruction of the thoracic duct with some experiments showing the effects of tying that vessel. 46) YOUNG より引用.
- 37) WEIGERT, C.: Krebs des Ductus thoracicus. Virch. Arch. Path. Anat., 79 : 387, 1880.
- 38) TROISIER, E.: L'adénopathie susclaviculaire dans le cancer de l'abdomen. Arch. gén. méd., 1 : 129, 1889.
- 39) WALDEYER, H. W. G.: Die Entwicklung der carcinome. Virch. Arch. Path. Anat., 41 : 470, 1867.
- 40) WINKLER, K.: Ueber die Beteiligung des Lymphgefäßsystems an der Verschleppung bösartiger Geschwülste. Virch. Arch. Path. Anat., 151 (Suppl.) : 195, 1898.
- 41) SCHMIDT-MÜLHEIM, A.: Gelangt das verdaute Eiweiss durch den Brustgang in's Blut. Arch. Physiol., 1 : 549, 1877.
- 42) SCHWEDENBERG, T.: Über die Karzinose des Ductus thoracicus. Virch. Arch. Path. Anat., 181 : 295, 1905.
- 43) WASHBURN, R. N.: Pathologic considerations of the thoracic duct. Amer. J. Med. Sci., 196 : 572, 1938.
- 44) VIACAVA, E. P., PACK, G. T.: Significance of supraclavicular sentinel node in patients with abdominal and thoracic cancer. Arch. Surg., 48 : 109, 1944.
- 45) WILLIS, R. A.: The spread of tumors in the human body. Butterworth, London, 1952.
- 46) YOUNG, J. M.: Thoracic duct in malignant disease. Amer. J. Path., 32 : 253, 1956.
- 47) KAUSEL, H. W., REEVE, T. S., STEIN, A. A., ALLEY, R. D., SCHANAHAN, A.: Anatomic and pathologic studies of the thoracic duct. J. Thoracic Surg., 34 : 631, 1957.
- 48) 林義之: ウイルヒョウ氏淋巴節について, 日外病誌 19 : 378, 昭 17.
- 49) STRÄULI, P.: Die supraclavikulären Lymphknoten als Zeutrum der lymphogenen Krebsmetastasierung. Schw. Med. Wschr., 90(I) . 529, 1960.
- 50) ZEIDMAN, I., BUSS, J. M.: Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. Cancer Res., 14 : 403, 1954.
- 51) MARCUS, H.: Krebszellen im strömenden Blut ? Ztschr. Krbsforsch., 16 : 217, 1917.
- 52) POOL, E. H., DUNLOP, G. R.: Cancer cells in the blood stream. Amer. J. Cancer., 21 : 99, 1934.
- 53) 石川義信: 血中癌細胞による癌治療効果の判定, 特に手術及び化学療法との関係, 弘前医学 13 : 2, 1962.
- 54) ROBERT, S., WATNE, A., MCGRATH, R., MC GREW, COLE, W. H.: Technique and results of isolation of cancer cells from the circulating blood. Arch. Surg., 76 : 334, 1958.
- 55) BYRON, R. L., BIERMAN, H. R., CRONCILLER, P. D.: Thoracic duct drainage in uremic status in man. S. G. O., 109 : 355, 1959.
- 56) LUDWIG, J.: Tumor cells in blood and lymph. Oncologia, 14/3 : 174, 1961.
- 57) CELIS, A.: The importance of the thoracic duct in the spread of malignant disease. ACTA radiol. Stockh., 45 : 169, 1956.
- 58) STEVENS, W. M.: The dissemination of intra-abdominal malignant disease by means of the lymphatics and thoracic duct. Brit. Med. J., 1 : 306, 1907.
- 59) BRUNNER, U.: The significance of the thoracic duct as the route of metastases from abdominal tumours. Schweiz. med. Wschr., 90/21 : 554, 1960.
- 60) BRUNNER, U.: The development of lymphogenic metastases in the thoracic duct. Virch. Arch. Path. Anat., 333 : 241, 1960.
- 61) 島田信勝, 石井良治, 馬場正三, 吉崎聰, 加藤俊男: リンフォグラフィの実験的並びに臨床的研究, 日外会誌 62(下) 1402, 昭 36.
- 62) 田坂定孝, 真下啓明, 黒田善男, 原田敏雄, 清水喜八郎, 大河内一雄, 島山正己, 国井乙彦: マイトイマイシンCに関する基礎的並びに臨床的研究, マイトイマイシン文献集 No. 1 : 57, 1959.
- 63) 佐藤春郎, 野内文雄, 吉田富三, 石館守三: 吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究 (XVI), 癌 48 : 403, 1957.
- 64) LETTRÉ, H. O.: Some investigations on cell behavior under various conditions. Cancer Res., 12 : 847, 1952.
- 65) 白羽弥右衛門, 南又一郎, 高須淳: NMO の体液内濃度測定法に関する研究, Chemotherapy 4 : 210, 1956.
- 66) BIESELE, J. J.: Unsubstituted purine and its riboside as toxic antimetabolites in mouse tissue cultures. Cancer Res., 8 : 87, 1955.
- 67) 原田雄次郎, 熊部潔, 宇津慶三, 香川恒雄: 薄層法によるマイトイマイシンCの微量定量法, マイトイマイシン文献集 No. 2 : 120, 1960.
- 68) 宮村定男, 庭山清八郎, 重野直也: マイトイマイシンCの体液内濃度測定, J. Antibiotics, 14 : 251, 1961.
- 69) 清水健太郎, 草間悟, 永井吉造, 浅野哲, 新井正美, 吉田耕, 宇多小路正, 佐藤文明, 宮城島明男: マイトイマイシンCの臨床的効果及び血中

- 濃度と尿排泄量の測定、マイトイシン文献集 No. 1 : 41, 1959.
- 70) 石館守三：吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究 (V), 癌 45 : 484, 1954.
- 71) 順前 博, 国土忠男, 楠原 宣：マイトイシン C 手術前使用の胃癌転移リンパ節に及ぼす影響, 癌の臨床 5 : 387, 1959.
- 72) 岬内伝之助：制癌剤の術前投与法について, 日化会誌 10 : 291, 1962.
- 73) 徳山英太郎, 德岡 淳：癌の外科的療法の限界ならびにその後の処置, 日本臨床 15 : 1967, 1957.
- 74) 今永 一：外科領域に於ける制癌剤の応用, 外科治療 6 : 553, 1962.
- 75) 上村良一：癌の再発防止について, 臨床と研究 38(上) : 213, 昭 36.
- 76) SHIKIN, M. B.: Adjuvant use of chemotherapy in surgical treatment of cancer : Plan of cooperative study. J. A. M. A., 167 : 1710, 1958.
- 77) MORALES, F.: Prophylactic treatment of cancer at time of operation. Ann. Surg., 146 : 588, 1957.
- 78) McDONALD, G. O., LIVINGSTON, C., BOYLES, C. F., COLE, W. H.: The prophylactic treatment of malignant disease with Nitrogen Mustard and Triethylenethiophosphoramide. Ann. Surg., 145 : 624, 1957.
- 79) 芝 茂, 田口鉄男：術後のマイトイシン療法に関する臨床的ならびに実験的研究, 日化会誌 10 : 293, 1962.
- 80) HENSCHKE, U. K., COLE, D. R.: Local cancer chemotherapy. Int. Abstr. Surg., 112 : 513, 1961.
- 81) 徳山英太郎：NMO の経口投与の制癌効果, 癌の臨床 4 : 301, 1958.
- 82) 鋤柄賢一, 武石輝夫：各種抗癌剤の吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響, 癌 48 : 417, 1957.
- 83) 常松 匠, 德岡淳一：悪性腫瘍に対する制癌剤の腹腔内連続投与法, 日化会誌 9 : 401, 1961.
- 84) 徳山英太郎：腹部悪性腫瘍に対する制癌剤の腹腔内連続投与療法, 癌の臨床 8 : 18, 1962.
- 85) WEISBERGER, A. S., LEVINE, B., STRAASLI, J. P.: Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. J. A. M. A., 159 : 1704, 1955.
- 86) 白羽弥右衛門：抗癌剤の動脈内挿管投与, 癌の臨床 2 : 534, 1956.
- 87) 白羽弥右衛門：マイトイシン C の抗腫瘍性に関する研究, マイトイシン文献集 No. 1 : 22, 1959.
- 88) CLARKSON, B., LAWRENCE, W.: Perfusion and infusion technique in cancer chemotherapy. Med. Clin. North Amer., 45 (I) : 689, 1961.
- 89) BIERMAN, H. R.: Therapy of inoperable visceral and regional metastasis by intraarterial catheterization in man. Cancer Res., 11 : 236, 1951.
- 90) 橋本義雄, 楠原欣作：体外循環装置による抗癌剤の局所投与法, 日化会誌 10 : 297, 1962.
- 91) 河村謙二, 橋本 勇：淋巴管内注入法（特に胃癌に対して）, 日化会誌 10 : 302, 1962.
- 92) 河村謙二, 服部修三, 滝淵 浩：抗癌物質の経脈管的応用に関する研究, 癌の臨床 3 : 19, 1957.
- 93) ROUSSELOT, L. M., COLE, D. R.: Intraluminal injection of nitrogen mustard as adjuvant chemotherapy in treatment of cancer of colon-rectum. S. G. O., 114 : 409, 1962.
- 94) ROUSSELOT, L. M., COLE, D. R.: Intraluminal visceral perfusion as adjuvant chemotherapy to surgery for gastric cancer. Surg., 52 : 232, 1962.
- 95) ROUSSELOT, L. M., COLE, D. R.: Absorption patterns of intraluminal injected NMO in the isolated right colon of the dog. J. Surg. Res., 2 : 201, 1962.
- 96) 河村謙二, 北川司良, 岡本良平, 西村耕治, 河村章治, 四方統男, 佐藤 透, 中島正温, 海老瀬尚文, 後藤幸生, 藤村直樹：癌細胞の増殖阻止に関する局所条件の検討, 日外会誌 62 (下) : 1524, 昭 36.
- 97) 河村謙治, 北川司良, 岡本良平, 西村耕治, 河村章治, 海老瀬尚文, 中島正温：制癌剤の有効濃度に関する組織培養ならびに電子顕微鏡学的研究, 日化会誌 10 : 313, 1962.
- 98) MOORE, G. E., SANDBERG, A. A.: Spread of cancer cells and its relationship to chemotherapy. J. A. M. A., 172 : 1729, 1960.