

泌尿器科領域におけるリンパ系撮影法の研究

第三編 リンパ系撮影法施行前後における血中腫瘍細胞の検討

岐阜県立医科大学泌尿器科教室（主任：後藤 薫教授）

伊 藤 鉦 二

STUDIES ON LYMPHOGRAPHY IN UROLOGY

PART III STUDIES ON APPEARANCE OF TUMOR CELLS IN THE
BLOOD BEFORE AND AFTER LYMPHOGRAPHY

Shoji Itoh

*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine**(Director : Prof. K. Gotoh)*

In fifteen in-patients with malignant tumor in the urogenital organs, lymphography was performed. An appearance of tumor cells in the blood before and after the procedure was discussed accompanied with findings of lymphangiogram and prognosis of diseases. The collection of tumor cells in the blood was done by fibrinogen method.

1) Tumor cells in the blood were found after the lymphography in 3 of the 4 patients with malignant tumor with metastasis. One of them showed presence of tumor cells in the blood even before the lymphography, and also developed a pulmonary metastasis one month after the procedure. In the other two, there was no reason making the reason of appearance of tumor cells in the blood being due to the procedure.

2) No tumor cells in the blood was found in both 2 patients with malignant tumor with possible metastasis and without metastasis until one week after the lymphography.

3) Lymphography was performed in 51 cases of malignant tumors in both out and in-patients from Mar. 1963 to Dec. 1964. It was not clearly noticed that the procedure accelerated new metastasis toward the central lymph nodes except for one patient who seemed to develop metastasis in other organs by the procedure.

4) Patients who noticed the extensive metastasis in regional lymph nodes on the lymphangiogram generally showed worse prognosis, but it was not clear whether or not there is a close relationship between the prognosis and finding of tumor cells in blood.

5) In patients with malignant tumor, the procedure of lymphography did not make cytosepsis, but there would be much possibility to make new metastasis to other various organs according to the quantity of contrast media and especially the speed of injection. Therefore the lymphography should be done with as small amount of contrast media as possible.

6) The intravenous use of chemotherapeutic agents before and after the procedure of lymphangiography could help for prevention of new metastasis following the procedure.

I 緒 言

悪性腫瘍疾患にリンパ系撮影を行なうと、造影剤およびリンパ管内圧の増加などによる機械的刺激により、転移リンパ節より腫瘍細胞が剝離され、これが他部リンパ節、さらに血中に移行して他臓器に転移を促進するのではないかと推定される。

また血中腫瘍細胞の陽性率と、血行性転移、リンパ行性転移については密接に関係しているといわれている。しかしリンパ系撮影による手術前の転移の判定と血中腫瘍細胞の陽性率と比較検討した報告は認められない。したがって悪性腫瘍患者にたいするリンパ系撮影施行前後に、肘静脈血を採取し Fibrinogen 法により腫瘍細胞を収集し、リンパ節転移および本撮影法の操作に関連した血中腫瘍細胞の動態について検索したので、その知見について報告する。

II 文献的考察

原発巣より悪性腫瘍細胞が脈管内に侵入することは、古くから研究されてきた^{(2) (5) (22) (29) (45) (54)}。さらに他臓器の脈管内に腫瘍性栓塞を起こすことも明らかである^{(2) (5) (19) (45) (54)}。したがって悪性腫瘍患者の流血中より腫瘍細胞が検出されても不合理ではなく、事実1869年 Ashworth⁽¹⁾ 以来、患者の血液塗抹標本より腫瘍細胞と思われる細胞を検出したという報告は多い。その後 Quensel⁽⁴³⁾ は50例の患者について右心房より多量の血液を採取し、その沈渣の検索を行ない6例に腫瘍細胞を検出した。しかしながら生存中の患者の流血中からの検出について初めて組織的に研究を行なったのは Pool & Dunlop (1934)⁽⁴⁰⁾ で、ここに流血中の腫瘍細胞の研究が拓けたがその後一時等閑にふされた。Cole ら (1954)⁽¹⁴⁾ の腫瘍領域血管の洗滌液中に腫瘍細胞を検出した報告や、Engell (1955)⁽²⁰⁾ の流血中の腫瘍細胞についての報告から多大な反響を呼び、以来今日まで血中の腫瘍細胞に関して多数の業績が報告されてきた。しかし(1)腫瘍細胞がどのような頻度で血中に現われ、原発臓器による陽性率に差があるか、(2)根治手術可能度との関係にどうか、(3)進展過程のどの時期に血中に現われ、診断や予後の判定との関係、(4)転移巣の有無との関係、さらに流血中の細胞が着床し転移の形成にどの程度あずかるか、(5)機械的操作で腫瘍組織から腫瘍細胞を散布する危険性の有無、(6)組織学的悪性度との関係、(7)化学療

法、放射線療法、輸血等で腫瘍細胞はどのような態度をとるか、等の多数の問題について議論がなされている。

(1) 腫瘍細胞の剝離に関する知見

腫瘍細胞は正常細胞に比較し、各細胞相互間の接着力は非常に弱く、容易に剝離するといわれている。Coman (1944)⁽¹⁸⁾ は口唇癌、子宮癌について Micro-manipulator を用いて、二つの癌細胞を引きはなすのに必要な力を計測し、正常細胞間のそれと比較検討を行なった結果癌細胞では細胞相互間接着力は著しく低下していることを立証した。また McCutcheon⁽³⁵⁾ と Coman (1947)⁽¹⁸⁾ は、人の腺癌の小塊を機械的に振盪した結果、正常組織ではほとんど剝離細胞が認められないのに反して、癌組織では著しく剝離癌細胞が増加することを指摘した。このような癌細胞間の接着力の低下の機構については Beebe (1904)⁽³⁾ や Clowes (1905)⁽¹¹⁾ は組織の Ca 含有量の低下に基因すると述べ、Scott (1943)^{(12) (49)} らは Ca のみならず Mg の低下もみられるという。さらに Brunschwig ら (1946)⁽⁸⁾ は胃癌や結腸癌組織では Ca 含有量は正常組織のその40%減であると述べている。Coman (1954)⁽¹⁷⁾ らはこのような Ca 低下の化学的機構を明らかにすべく、実験的検討を行なった結果、癌細胞ではその細胞膜組成において、Ca 結合に利用し得る Carboxyl 基や Phosphatide 基が欠陥していることを指摘し、癌細胞膜自身の化学的構造上の変化を重視している。

また腫瘍細胞相互間結合力の変化が細胞表面の負の荷電状態の変化に関係があることも寺山 (1960)⁽⁷⁷⁾、山田 (1962)⁽⁸²⁾ らによって明らかにされた。とにかく癌細胞は正常細胞にくらべて相互間接着力は著しく弱く容易に剝離する。しかもこのような性質は細胞膜自体の構造上の種々な変化に起因すると考えられている。

(2) 機械的操作による腫瘍細胞の血中流出

一般に腫瘍の Massage により腫瘍組織より細胞の流出を促進するという事実は動物実験により確認されている^{(24) (27) (37) (50)}。

臨床上では Engell⁽²⁰⁾、Sandberg⁽⁴⁷⁾、Moore⁽³²⁾、庵原⁽⁶³⁾によると、腫瘍の操作前後によって領域静脈血中の平均陽性率にはあまり差は認められないが、個々の症例においては細胞数が多数増加する場合もあると述べている。または Robert⁽⁴⁴⁾ 手術操作による末梢腫瘍細胞の決定的増加を報告している。古江⁽¹¹⁾ は手術後数時間で増加を認めないが、実験的皮下腫瘍の Massage によって腫瘍細胞は増加し15～30分後にはその多くは流血中より消失するという。Robert も手術時の増加

は一過性であると述べている。

(3) 検出方法

血液より腫瘍細胞を集取する方法は Quensel 以来第1表のごとく多数の報告がある。検出方法に要求される諸点は、(1) 小数の腫瘍細胞を他の血液成分より可及的に選別収集すること。(2) 細胞の生理的狀態を損じないこと。(3) 操作過程に細胞の損失が少ないこと。(4) 簡易かつ安価であることである。すなわち溶血法では細胞への悪影響がさげがたく、赤沈法では細胞の損失が多く非定量的である。単純遠沈法は赤血球の混入が多いこと、汙過法はその前処置とともに汙過の過程が複雑となり、細胞の変型、高価等の欠点が挙げられる。

第1表 血中腫瘍細胞の分離収集法

I) 溶血法		
水	Quensel	1921
錯酸	Pool, Dunlop	1934
サポニン	Engell	1955
Streptolysin-O	Malmgren	1958
Streptolysin-S	佐藤	1962
II) 赤血球沈降法		
Fibrinogen	Sandberg, Moore, Roberts	1957
グルコース・アラビヤゴム	宗像	1958
Dextran	Alexander	1960
P. V. P.	山崎	1961
III) 比重法		
遠沈法	Fischer, Turnbull	1955
(ヘマトクリット法)	宇野, 永島	1958
アラビヤゴム	榎本, 清水	1958
Albumin	Roberts	1958
Silicon	Seai	1959
IV) 汙過法		
	Seal	1959
	Malmgren	1958
V) 鉄貪喰細胞磁力分離法		
	Kuper	1961

これらの方法の優劣は一概に下しえないが、同一臨床例での検出率の比較^{21) 40) 79) 80)}、実験的に動物腫瘍細胞や、組織培養細胞の一定数を一定量の正常人血に混じ、その回収率や回収細胞の変型や変性の有無の比較等が行なわれている^{31) 64) 68) 79)}。

竹内(1961)⁷⁶⁾はヘマトクリット法、赤血球沈降促進法、シリコン法で最も良かったものは、シリコン法による Millipor Filter 法であるが総合的には浮遊法が最も良いといっている。井川(1963)⁶⁴⁾は回収成績と検鏡上の難易および染色性の比較検討を行ない、回収成績では Streptolysin-O が最も良く、技術的ならびに経済的見知よりみて Fibrinogen 法が臨床的検索に最も適しているという。また小野(1961)^{68) 69)}は回収率はどの検査法でも大差を認めないといっているが、今日本邦では操作の簡易なこと、細胞への影響が少ないこと、回収率の点より Fibrinogen 法を採用している報告が多い。これらのことを考えると、いずれの検査法で行なうとも各自検者が工夫し、その方法に熟達し労力を惜まずに検査することが良い成績をおさめるとい^{68) 69)}

染色は Papanicolaou 染色, Wright 染色, May-Grünwald-Giemsa 染色を行なうものが多く、一部には Peroxidase 染色²⁸⁾, Mucicarmin および PAS 染色^{73) 74)}, Toluidin blue²¹⁾ 等の染色が行なわれている。また数種の染色を行ない欠点を補っているものもある。Haematoxylin-Eosin 染色は Giemsa 染色より細胞が20~30%も縮小するから血液成分の観察に劣るとされている⁶⁹⁾。

(4) 血中腫瘍細胞の判定

腔塗抹標本による Papanicolaou (1943)³⁸⁾ の偉大な業績で剥離細胞学が確立され、小数の細胞によっても悪性腫瘍と診断が可能となった。血中の腫瘍細胞の検索も本質的には剥離細胞学と基礎を同じくするものであるが、剥離細胞学と血液細胞学の両分野にまたがり、生理的範囲を含む正常血液細胞、すなわち種々の幼弱な正常細胞、さらに正常血液に認められないが腫瘍細胞でない細胞成分を含む広範な形態学的知識を必要とする。また腫瘍細胞は流血中に遊離の状態で存在し、しかも小数であるのでこの種の検査では個々の細胞がいかにか異型性を示しても、比較対照して総合的に判定することが困難である。したがって検索した細胞がたしかに腫瘍細胞であるという確証がつかめないという最大の弱点をもっている。

悪性腫瘍細胞の形態については Hauptmann²³⁾, Panico³⁹⁾, Papanicolaou³⁸⁾, 武田⁷⁵⁾, 湯川⁶⁷⁾, 綾部⁵⁹⁾の業績や、さらに血中腫瘍細胞の形態的特長を記載した Pool & Dunlop⁴⁰⁾, Engell²⁰⁾, Fischer & Tunbell²¹⁾, Sandberg & Moore⁴⁷⁾, Pruitt⁴¹⁾, 宇野^{79) 80)}, 田崎^{73) 74)}, 佐藤⁷²⁾, 小野^{67) 68) 69)}の報告があり、血中腫瘍細胞の判定基準について多くの努力が積重ねられているが、それでも尚 Papanicolaou³³⁾

の挙げた詳細な基準と特に異なる点はない。

腫瘍細胞の判定は、基準を多数にもつものを陽性とするが、Taylor ら (1958)⁵¹⁾ は血中に単一で証明される細胞がはたして腫瘍細胞であるかどうかという疑問をもっており、Baldus (1960)⁹⁾ はみなれない細胞で既知の細胞分類に属しめるに疑があるときには、これを腫瘍細胞であるとするのは正当でないとして述べている。したがってこの中には、判定基準の一部をもったもので腫瘍細胞に類似性があるが腫瘍細胞としては疑問のあるもの、腫瘍細胞にあまり類似性はないが一般血液細胞に類似点を求めにくい細胞が含まれる。すなわち通常血液または造血系に認められる細胞で腫瘍細胞と鑑別すべきものには、多形核巨大細胞（骨髄巨大細胞）、未分化リンパ球様細胞、赤芽球、骨髄芽球、骨髄球、大型前骨髄球、形質細胞、幼弱型形質細胞等がある。核細胞を収集してつくられた標本中には骨髄細胞その他の細胞が散見されるが、これらのものは成熟白血球のなかにあつて、染色性、大きさの点で注意をひくが、典型的なものは腫瘍細胞との鑑別が容易である。しかし多少とも異型性をおびたものは判定が困難となる。とくに体内に病変がある場合、そのために直接あるいは間接に修飾をうけた良性細胞が血中に現われるので、腫瘍細胞とも断定できないもので正常細胞ともまた異なる異型細胞が現われる。この点について Sandberg と Moor は良性疾患では11%良性腫瘍では17.5%、悪性腫瘍では19.2%に異型の細胞を検出している。また古江は悪性腫瘍13.5%、非癌患者12%で正常人では全く検出されなかったという。

しかるに数個の細胞よりなる集団は1つの群として考えられるので、個々の細胞の悪性としての徴候が積み重ねてとらえることができるので単一細胞より悪性の判定が比較的容易となる。単一腫瘍細胞の平均値は19 μ で、群細胞は2～8個の細胞よりなり、細胞相互間には大小不同、多染性がみられ個々の細胞は単一細胞より幾分小さいとされている⁶³⁾

その他腫瘍細胞に最もまぎらわしいものに正常でも検出される巨大核細胞がある。これは30～40 μ の大きな細胞で、一般に細胞質をかく裸核の状態で出現し、多少とも変性過程を思わせ、核構造は粗で微細構造は不明、核小体も不明か、明瞭でない場合が多く、2～数個が密着し好酸性をおびて染まりやすい。悪性腫瘍疾患>非腫瘍性疾患>正常の順に表われ悪性腫瘍では20～40%にも出現するという⁶³⁾⁶⁹⁾⁶⁹⁾ 小野⁶⁸⁾は従来諸家が挙げる腫瘍細胞陽性率の平均値がこの細胞の出現率に近いことは興味深く思われると述べている。

さらに通常血液または造血系に認められない細胞に

は内皮細胞、上皮性細胞、線維芽細胞、臓器や組織からの遊出細胞、その他があるが、このうちには事実腫瘍細胞が混入する危険性が存在する。なお核分裂像を示す細胞に関しては阪⁶⁵⁾、小野⁶⁸⁾⁶⁹⁾は非癌患者より検出しているので腫瘍細胞でないといわれている。

末梢流血中の腫瘍細胞の検出率は、高いものでは Gastpar 80%、宇野 60%、Moor 62%、低率のものは Engell 13%、Sandberg & Moore 8.8%、Alexander & Springgs 5%、Paker 1.3%、小野 1.6%、Baldus 1.6% が示されている。これらの成績を支配する因子として以下のものが挙げられている。

(1) 検者側の因子

- i) 検出方法（収集法、染色法）
- ii) 採血方法（1回採血量、採血回数）
- iii) 検者の判定能力

(2) 被検者側の因子

- i) 腫瘍の進展度
- ii) 原発性臓器の差
- iii) 腫瘍の悪性度の差
- iv) 治療の有無（手術操作、侵襲、放射線、化学療法、輸血等の全身療法）

上記のごとく極めて多様な因子を含くみ、検出率の高低のみでその優劣は論じられないといわれる⁶¹⁾⁷⁰⁾。いずれにしても検者の判定能力が最も重要なものとされる。

(5) リンパ系—静脈吻合とリンパ行性転移

Lymphatico-venous communication の存在することは今世紀の初めより動物により確認されている⁴⁾¹⁹⁾²⁵⁾⁵⁰⁾ また人体においても知られている事実である⁴²⁾⁵⁵⁾

Walter (1948)⁵⁴⁾ は門脈領域における腫瘍の血行性転移が所謂〔門脈型〕の経路をとる外に、原発巣からリンパ行性に所属リンパ節→胸管→静脈→心→肺→末梢血の経路をとる、所謂〔乳糜型〕のあることを剖検で確認した。Celis (1956)¹⁵⁾ は胸管結紮による動物実験と屍体における胸管撮影とその病理解剖の結果より、肺転移の経路として、血行性、リンパ行性、リンパ—血行性を指摘して、胸管閉塞後にはリンパ—静脈系吻合よりの転移を説明し、転移経路としての胸管の重要性を確認している。更に Wantne ら (1960)⁵²⁾ は胸管の canulation を行ない、リンパ液中の腫瘍細胞を検討した結果臨床例の23%、剖検例の16%にそれぞれ腫瘍細胞を発見している。鎖骨上窩リンパ節転移とリンパ中の腫瘍細胞との間には相関があり、胸管経由の転移の可能性を強調している。

リンパ系—静脈吻合をレ線的に確認したものは

Shambron (1959)⁴⁸⁾, Bron (1963)⁷⁾, Marrocu & Cossa (1964)³⁴⁾, 著者の1例⁶⁵⁾があるが、いずれも中枢部のリンパ系に通過障害のあるもので、油性造影剤を使用したものに限定されている。Bron⁷⁾はリンパ系撮影を行なった80例中38例に油性肺栓塞を認め、中枢部リンパ系に閉塞のあるもの程高率に認められることより、リンパ-静脈吻合より直接に造影剤が侵入すると述べている。しかし閉塞の認められないものでも肺栓塞を示すので総べてがこの経路によるものでないといわれる⁶⁵⁾⁶⁷⁾。したがって腫瘍細胞が胸管を介さずして静脈中に入るという明確な記載は認められていないが、この経路による腫瘍細胞の流入も考えられている。

次にリンパ行性転移の広がり方からみて採血源にわかりなく一次リンパ節群に止まるものより、二次リンパ節群以上に転移の証明されるものに腫瘍細胞の陽性率が高いことより、原発巣より直接、間接に腫瘍細胞が流入する頻度と相関があるとするものがあるが、この点について田崎、齊藤ら⁶⁸⁾は否定的である。

(6) 流血中の腫瘍細胞の意義

流血中に腫瘍細胞を認めたものは、血行性転移を証明するものが多いことは山崎⁶⁹⁾、篠井⁷⁰⁾らが述べているがさらに重要なことはリンパ節転移の広範囲陽性例は血行性転移例と同様に陽性率が高いことである。すなわち腫瘍細胞の管内性遊出は、リンパ行性でも血行性でも同義的に取扱って良いことであり、換言すればリンパ節転移例では同時に血行性転移が潜在するともいえる。このことは Sandberg, Moor, 石川らも述べている。

しかしこのような腫瘍細胞が直ちに転移形成に直結するものか否かについては、かならずしも意見の一致を認めていない、むしろ大部分は Host の抗癌力によって変性に陥るであろうが、少数は着床、増殖し転移の形成にあずかる可能性があると考えられている。Moor らは進行した悪性腫瘍患者のうちで、粟粒大の転移腫瘍の系統的撒布をみるのが殆んどないことより、血中腫瘍細胞の99.9%は生存しえず且つ転移を起こすことはないであろうと推定している。Baserga (1960)⁹⁾の実験的研究によれば、血中腫瘍細胞の1%は生存しており転移形成の可能性のあることが示されている。しかしこの問題は、腫瘍細胞の分離収集法の不完全なこと、Host の抗癌力と関連した腫瘍細胞の生存力、増殖力を決定する方法がない現在推定の域を越えず今後の課題とされている。

(7) 化学療法と血中腫瘍細胞

動物実験において腫瘍の移植と同時に、あるいは前

後して抗癌剤を投与すると腫瘍の転移率が低下することは良く知られた事実である。Druckley は定量的腫瘍の手術が著明に転移を促進することを報告し、一方化学療法によって発生率を著しく減少せしめることを証明した。臨床的に Sandberg⁴⁷⁾, Moor³²⁾, 宇野⁷⁹⁾, 若狭⁸¹⁾, 山形⁸⁴⁾らは化学療法によって末梢血の腫瘍細胞が減少乃至消失してくることを報告している。根治手術後抗癌剤を投与し再発を防止せんとする報告は枚挙にいとまがなく、その場合の治癒率の高いことが報告されている。

Cruz¹⁸⁾は動物実験で腫瘍細胞が血中に流出しただけ着床しない時ほど有効であり、時期がたつほど効果がなくなるので投与は術後早期に開始した方が良いという。山本⁸⁵⁾らは実験的腫瘍動物に低体温麻酔下手術を行なうと、転移形成が著しく増強することを見出しその機序を検討した結果、腫瘍細胞間の接着力の低下に起因しているためであり、抗癌剤の投与は接着力の低下に阻止的に作用すると述べ、徳山は⁷⁸⁾ Nitromin, TEPA, Mitomycin の抗癌剤は腫瘍細胞の剥離阻止に働くことより、術前投与を行なうべきであるとしている。山田ら⁸²⁾は人癌の腫瘍摘除前後の領域静脈血の腫瘍細胞の増加は術前 Mitomycin 4mg の静注により抑圧されると報告している。しかし投与開始の時期、投与量についてはいろいろの要素を含み容易に決定されず議論の多いところである。

一方古江ら⁸¹⁾は末期悪性腫瘍患者に抗癌剤を投与し、その治療前後の血中腫瘍細胞の陽性率には差を認めなかった。さらに早田⁸²⁾は肺癌において使用前に陽性例のもので抗癌剤を20回位使用すると陰性化するものもあるが、また反対に使用前は陰性例で化学療法で陽性化するものがしばしばあり、10回の注射で33%、20回後では66%が陽性化したと述べ、抗癌剤の種類、使用方法別に検討したが特別な関係を認めなかったと報告している。

III 研究方法

i) リンパ系撮影法：経足背的リンパ管注入法を行ない、睾丸腫瘍にたいしては経精系的注入法を併用した。造影剤は Popiodol と Lipiodol Uetra-Fluid を使用し、注入量は経足背的には一側 7~10cc, 経精系的には一側一管の注入では 5cc とし、二管同時注入では 6cc とした。注入速度は経足背的には 1cc を 10分—15分とし、経精系的には 15~20分の割合で注入した(詳細は第 I 編参照)⁶⁵⁾

ii) 胸部 X 線撮影：リンパ系撮影施行前および終了後 48 時間以内に第 2 回の撮影を行なった。それ以後は

1～2カ月間に1回の割合で撮影を行ない経過を観察した。

iii) 採血法：静脈はいつも同じ部位とし、血管内皮細胞の混入や非生理的血流速度をさけるため注射器の吸引は徐々とした。採血はリンパ系撮影前に1回行ない、造影剤注入後は原則として6時間、24時間、48時間、72時間さらに1週後の5回にわたって行なった。また症例によっては必要に応じてその後も検索を行なった。この採血法は実験的に犬および人にたいして放射性¹³¹Iを造影剤とともに経足背的に注入し、血中および尿中への排出状態を検査した結果、6時間より24時間以内の排出量が最も多いという事実を指標とした。

iv) 収集法および染色：収集法はFibrinogen使用による赤血球沈降促進法を用いた。沈渣は平均10枚に塗抹し8枚をMay-Grünwald-Giemsa染色、2枚をPeroxidase（織内氏変法）染色した。50×22mmのカバーガラスをかけ、10×10倍で全視野をくまなくscreeningし疑をもった細胞はさらに高倍率で精査した。

v) 判定基準：血中腫瘍細胞の判定にはPapanicolaouの総括的基準を出るものではないが以下の基準項目を採用し、これらの項目を中心に綿密な検討を行ない著者自らの判定を下した。

a) 細胞の集団性、b) 細胞全体が巨大であること、c) 核・細胞質比の増大、d) クロマチンの増加および分布の不均衡、e) 核小体の肥大および増加、f) 核辺縁の不整、g) 多核、h) 細胞質が好塩基性で不透明、i) 細胞質内封入体、j) 細胞質内の異常空胞形成。

細胞の判定には陽性、疑陽性、陰性をもってした。陽性細胞とは上記基準を多数に具えた細胞で「ほぼ悪性腫瘍細胞として間違いのない細胞」である。疑陽性細胞とは基準の一部のみを具えた「類似性はあるが腫瘍細胞としては疑問のある細胞」ですなわち「腫瘍細胞にはあまり類似性はないが、一般血液成分に類似性を求めにくい細胞」を一括している、実際には次の2群のいずれかに属する。

1) 通常血液または造血巣に認められる細胞（このうち典型的なものは陰性となる）。

2) 通常血液または造血巣にみとめられない細胞（このうちには事実上腫瘍細胞が含まれることもある）。

したがって疑陽性細胞の中は著者の判定能力では、腫瘍細胞とも、他の細胞とも決めかねるものである。

巨大裸核については、腫瘍細胞由来のものも否定で

きないとされているが、健康人よりも検出されているので疑陽性より除外した。また核分裂像を示すものは疑陽性の中に入れた。

IV 研究対象一成績

本学泌尿器科に入院し、組織学的に証明された悪性腫瘍疾患患者で、これまでなら治療を受けなかった者13例、相当以前に治療を受けたもの2例、計15例の1,015標本について、同時に非腫瘍患者8例、84標本を資料として研究した。その内訳は第2表のごとくであり、成績は第3表に示した。

第2表 症 例

疾 患 名	例 数
非 悪 性 腫 瘍	8
辜 丸 悪 性 腫 瘍	5
前 立 腺 癌	3
膀 胱 癌	6
尿 道 腔 癌	1
計	23

初診時のリンパ系撮影により、所属リンパ節に転移像を認めたもの、15例中3例であり、症例4は6カ月後第2回のリンパ系撮影により転移像を証明した。

転移像を疑わしめる2例では、血中腫瘍細胞は陰性であり、転移像を認めなかった9例についても総べて陰性であった。

症例によっては所属リンパ節の剔除がなされなかったので組織学的検査の不明なものもある。検査前に治療を受けたもの（症例10,11）、検査後の治療も同時に記載した。

疑陽性細胞の検出については、症例数の少ないのと、頻回検査の研究のため、その出現を率として表わすのに不都合であるので標本数と疑陽性細胞数とで表わした。

リンパ系撮影により転移像を証明したもので、血中腫瘍細胞が陽性であった代表的症例についてその概要を述べる。

症例1：33才、左精上皮腫。

初診、38, 5, 7

左辜丸の無痛性腫脹を主訴として受診。左辜丸は驚卵大は腫脹し、幾分硬く副辜丸との区別不明。左精系系的注入法により Popiodol 5cc を 1cc 15分の割合で

第4表 疑陽性細胞検出数 ()内は標本数

症 例 番 号	悪 性 腫 瘍		非悪性腫瘍
	撮 影 前	撮 影 後	
1	1 (13)	5 (48)	(10)
2	(10)	(50)	(14)
3	2 (12)	6 (65)	(10)
4	(20)	2 (80)	(9)
5	2 (24)	4 (62)	(11)
6	(10)	(40)	(10)
7	(10)	(75)	2 (11)
8	(14)	3 (53)	(9)
9	(8)	(80)	
10	(12)	(35)	
11	3 (10)	8 (50)	
12	(9)	(28)	
13	(20)	(44)	
14	(9)	(47)	
15	(9)	(68)	
	8 (190)	28 (825)	2 (84)

注入したが、第3腰椎の高さで後膜腔に造影剤の溢流像が認められる。したがって経足背的に各8ccずつのPopiodolを注入した。睾丸リンパ系の所属リンパ節である左腎外腎盂内側外縁に、著者分類によるL₅型に属する節群、L₅型に属するもの1個を認め、典型的な転移像を示している(第1図) 初診時胸部X線撮影には異常所見を認めなかった。除癌術を施行後退院した。約6ヵ月後左側腰痛を訴えて来診。排泄性腎盂撮影では左側の腎盂像を認めない。したがって患側のみの経足背的リンパ系撮影と逆行性腎盂撮影の併用を行なった。左側は中等度の水腎を示し、尿管起始部のリンパ節は大きく腫大し陰影欠損像が著明でL₅型に属する転移像を認める。この節以上のリンパ系の描出は不能であった。

第1回リンパ系撮影後1~2ヵ月間毎に、胸部X線撮影を行なったが異常所見を認めなかった。また第1回、第2回のリンパ系撮影前後における血中腫瘍細胞の検討を行ったが資料中に腫瘍細胞を認めない。39年1月10日転移リンパ節の試験切除を行なった。転移像を示したリンパ節は鶏卵大に腫大し、尿管起始部に硬く癒着し尿管を圧迫している。切除リンパ節は殆んど

完全に腫瘍細胞で置換され、皮質の一部にわずか構造を残すのみである。この術後14日の資料に細胞質が比較的乏しく、輪郭やや不整、中等度好塩基性、不透明であり、核は大きくて優性、クロマチン分布の不均等な細胞群4個を証明した(第2図) 以後8,200レントゲンの照射、Endoxan, Toyomycin, COPPの併用療法を行なった。この期間中3回にわたり腫瘍細胞の検討を行なったがいずれも陰性であった。また胸部X線撮影にも異常はなく。臨床的転移も証明されなかった。3月14日に退院し、5月頃より悪液質になり7月16日死亡した。

症例2:74才, ♂, 前立腺癌。

初診. 38, 12, 18.

4~5年来排尿困難があり最近症状の増悪があり受診。触診により小鶏卵大、硬く、表面やや不整、左側境界不明で骨盤壁に続いている。胸部X線撮影、骨盤骨、脊椎骨にも異常所見を認めない。リンパ系撮影前の血中腫瘍細胞の検査で、細胞質の比較的少ない、淡青色、巨大細胞、大きな核で異型性の強い単一細胞を資料中に6個を認めた(第3図) 39年1月30日経足背的にPopiodol 8cc ずつ注入した。24時間後像では左外腸骨リンパ節内側群のものに、辺縁やや不整、内部構造は粗大化、点状で陰影欠損を示し、まだリンパ管遺残像を示す転移像を認める(第4図) 注入2日後の胸部撮影で左鎖骨窩リンパ節が描出されていたが、肺野の微粒散布像は認められない。2月28日の胸部撮影では鎖骨窩リンパ節像は消失しているが、左肺上部に大豆大の転移像が認められた。

リンパ系撮影後6時間の資料中に腫瘍細胞を認めなかったが24時間後のものに3個、48時間後のものに単一陽性細胞2個を認めた。以後Honvan, Hexronの連続投与により2年後も生存している。

症例3:58才, ♂, 膀胱癌。

初診. 39, 9, 22.

3年前より時々血尿があり受診。膀胱鏡検査では、膀胱左側より後壁にかけて小鶏卵大、やや乳頭状、表面の一部壊死性の腫瘍を認める。膀胱容量280ccで多少の伸展性の減弱があり、膀胱撮影では左側に中等度の陰影欠損がある。胸部X線撮影では異常所見を認めない。Popiodolを経足背的に各8cc ずつ注入し、24時間後の撮影のものに、両側外腸骨リンパ節は殆んど内部構造に粗大化、点状化を認め、2~3の節は皮質部の一部のみが造影される欠損像を示す。注入直後ではリンパ管の異常走行、中絶があり造影剤の逆流により左睾丸系リンパ管もL₂横突起の近くまで描出されている。さらに骨盤腔下部において両側よりの逆流に

より微細なリンパ管の吻合が認められるという定型的な転移像を示す(第5図)。注入直後の胸部X線撮影には異常所見を認めなかった。また撮影前後の腫瘍細胞は陰性であった。しかし約1カ月後の資料中に腫瘍細胞3個を証明した(第6図)

X線照射, TUR Bt 4回施行, Toyomycin, Endoxan 併用療法により4カ月後膀胱腫瘍は認められなくなり40年3月退院した。9月初旬膀胱出血著明となり来院。排泄性腎盂撮影では右腎機能は消失し, 左腎は中等度の水腎を示している。血中残余窒素 68 mg/dl であったので両側尿皮膚移植術を行なった。総腸骨動脈分岐部以下は放射線治療による瘢痕化が著明で不明であるが, それ以上のリンパ節は硬く, 腫大を示す。切除組織標本では, 腫瘍細胞により殆んど置換している。40年12月悪液質により死亡した。

V 考 按

血中腫瘍細胞の収集法については各種の方法があるが, そのいずれもこれを定量的に収集するという事は困難である。井川⁶⁴⁾によるエールリッヒ腹水癌細胞のFibrinogen法による実験的回収をみても, 数cc中の血中腫瘍細胞は500個で1標中10~15個, 100個で1標中1~3個である。したがって本法によって検出可能な限界値は1cc 25~50個の細胞が必要であると述べている。さらに血中に流出した細胞は大量の全身循環血液により稀釈されるので, 多数の腫瘍細胞が血中に流出してこなければならぬ。すなわちリンパ系撮影の機械的操作により, 転移リンパ節より剥離した腫瘍細胞の血行撒布状態が, 腫瘍細胞敗血症あるいは, 腫瘍細胞血症とも呼ばれる状態をとれば本法によつても判定が容易となる。さらに実際検鏡上大きな細胞を対象として検索する点, 小さな腫瘍細胞は見逃され易いことになることと, 腫瘍細胞の判定の困難なことも考慮されなければならない。

悪性腫瘍疾患15例について行なった血中腫瘍細胞とリンパ系撮影法の関係を見ると, 典型的なリンパ節転移像を認める症例でも, 1週間後までの血中腫瘍細胞は陰性であるものが多い。またリンパ系撮影による転移の診断には限界があり, 早期診断は絶対に不可能であるとする立場にある点よりみて, 撮影像により転移の疑わしい症例, 転移を認めないとした症例の中には

早期転移のものが混在していることは当然であると考えられる。これらの症例は総べて腫瘍細胞は陰性であったことよりリンパ系撮影により多量の腫瘍細胞は血中に流出しないと考えられる。さらに各症例で検出した疑陽性細胞を腫瘍細胞であると看做してもその数は少数であるので腫瘍細胞血症のごとき状態には致らないといえる。流出した腫瘍細胞が転移を惹起して予後を左右するという事は不明であるが, 成績ではリンパ節転移広範例において予後は悪いが, 腫瘍細胞陽性例との間には確かな関係が認められない。一般に転移陰性例では腫瘍細胞も検出されず予後が良いことがわかる。Walter⁵⁴⁾の所謂乳癌型転移に関する知見, Wantne⁵²⁾の胸管リンパ中の腫瘍細胞と鎖骨窩リンパ節転移の相関よりみて, リンパ系撮影が転移リンパ節を刺激し, 上部に存在するリンパ系に腫瘍細胞を流入せしめることは同意される。この点についてはBron⁵²⁾のリンパ系撮影による腫瘍細胞の拡散, 転移形成促進の推定以来多くの人に膾炙されている事実であり, 六田⁷⁰⁾も転移単自体の描出も不明瞭であるので臨床的意義について懐疑的な立場をとっている。転移の促進は体外よりふれ得る鎖骨窩リンパ節, 頸部リンパ節, その他の部位, さらに臨床的諸検査によって発見可能なものではリンパ系撮影によるもの判断も可能となるが, とくに鎖骨窩リンパ節以下のリンパ系にのみ腫瘍細胞が止まるのみであるとすれば, リンパ系撮影による腫瘍細胞の血中流出と転移の促進を意義づけんとすることはできない。

しかるにCelis¹⁵⁾の実験的研究やBron⁷⁾のいう造影剤の血中流入はリンパ-静脈系吻合を介してなされると考えれば, この経路による腫瘍細胞の血中流入も当然起こり得ると思われる。しかし著者の造影剤代謝に関する実験的研究より見ると上部に通過障害のない場合は造影剤のほとんどは胸管を通過して血中に入るので, 腫瘍細胞の流入もこの経路によるものがほとんどであると推定する。この点に関しては稲葉⁶⁶⁾も同意見である。したがって臨床的に判定不能である上部リンパ節のみに腫瘍細胞が止ま

り転移を形成するということが総べてではないと考える。

これまでに報告されたリンパ系撮影法によると推定される他部への転移促進例は酒徳⁵⁸⁾、阿世知⁵⁹⁾、著者の4例に過ぎないようである。阿世知の症例では、左鼠径部に転移のある陰茎癌と左精上皮腫で旁大動脈リンパ節に転移のある2例で、施行後18日と1カ月後に両鎖骨リンパ節に転移を惹起している。この症例について考えると、すなわちリンパの流れは節で1時ブロックされ、さらにもう一つは逆流を防ぐために1~2cmの間隔で弁が存在するのでここでもリンパ流の速度がおちる。したがってリンパの逆流は2~3個の弁の間で存在する以外はないと考えられる。しかし胸管弓部位では終末弁が多数にあり、ここではリンパ流の速度が非常にゆるくなり、逆行性に鎖骨窩および頸部リンパ系に流入しやすいというリンパ系解剖ならびに生理学的理由によって惹起されてくると考えられる。このことはリンパ系撮影後の胸部X線撮影により鎖骨窩リンパ節が描出されてくることよりさらに同意される。著者も15例中3例にこれを認めている。したがって逆流した腫瘍細胞はこの部のリンパ節に定着された転移の形成を促進したものであると思われる。よってリンパ系撮影に起因する転移の好発部の1つになるといっても良い。

腫瘍細胞の血中流入経路が乳糜型あるいは、リンパ静脈系吻合路のいずれを通るにしても、腫瘍細胞が末梢血に現われるには、少なくとも肺毛細管を一時的に通過するか、肺に転移巣をつくり二次的に流入するかである。肺の濾過作用は単に腫瘍細胞と肺毛細管の機械的直径のみの差で定まるものでなく、肺毛細管床の血流速度の遅延、内皮細胞の貪喰作用、腫瘍細胞の粘着性の増加等の多様な因子が関連しているが、血中に流入した腫瘍細胞は肺に定着増殖してくるものが多いと考えられ、事実悪性腫瘍疾患では、血行性肺転移率の高いことを証明している。したがって末梢血による腫瘍細胞陽性例では、臨床的転移の有無にかかわらず実際には肺になんらかの転移があるのではないかと考え、

リンパ系撮影後の肺への場を強調したい。

肺転移像を示した症例2では、リンパ系撮影により左鎖骨窩リンパ節の描出が認められたが、この部への転移形成はなかった。リンパ系撮影に起因すると推定された転移促進例は少数例であるが、撮影により転移を起こしたものは2~3週間のうちに相当増殖して臨床的に確認できるようになるものと考えても良からう。

これまでにリンパ系撮影を行なった悪性腫瘍疾患51例のうち転移を促進したと思われるものは症例2に挙げた1例のみであった。よって臨床的に診断、治療面の広範囲にわたるリンパ系撮影法は有意義なものであるといえる。転移促進におよぼす因子としては種々なものがあるが、注入量、とくに速度が多くの影響をおよぼすと思われる。したがって悪性腫瘍疾患にたいするリンパ系撮影では、リンパ節描出に必要な最低量を使用し、注入速度、注入圧もできる限り少くしなければならぬ。リンパ系撮影による転移の予防措置として、リンパ管内に直接抗癌剤、放射性物質の注入を行なうものもあるが、その成績については明らかでない。著者も少数例に抗癌剤の直接注入を行なったが、油性造影剤に溶解するものがないこと、飽和溶液とするにも3~4ccの水溶液が必要であるので撮影像に影響があると見て中止した。

Endoxan を tritium でラベルしたものの静脈内投与における各主要臓器への移行率を検索した Bolt¹⁰⁾ の報告では、転移リンパ節、リンパ節への移行量が大きいこと、さらにこれら製剤は剥離細胞への効果が高いこと、腫瘍細胞の離脱阻止に働く点より、リンパ系撮影の前後に静脈内投与の方法で使用すれば、転移の予防に役立つと考えられる。

VI 結 語

本学泌尿器科に入院した悪性腫瘍疾患15例についてリンパ系撮影を行ない、撮影前後における血中腫瘍細胞とリンパ系撮影像ならびに予後について検討した。

腫瘍細胞の収集には、Fibrinogen 使用による赤血球沈降促進法を用い、判定の資料とする

ために非悪性腫瘍疾患 8 例について検討した。

1) リンパ系撮影による転移陽性例は 4 例で撮影後血中腫瘍細胞陽性例は 3 例であるが、1 例は撮影前に陽性であった。この症例は 1 カ月後に肺転移像を示した。他の腫瘍細胞陽性例はリンパ系撮影と無関係であると思われる。

2) 転移を疑わしめる 2 例、転移を認めない 9 例については、撮影前および撮影後 1 週までの検査では腫瘍細胞を証明しなかった。

3) これまでにリンパ系撮影を施行した悪性腫瘍疾患は 51 例であるが、中枢部リンパ節への転移の促進は不明であるが、その他の部位へ転移を促進したと推定されるものは 1 例のみであった。

4) リンパ系撮影で所属リンパ節に広範な転移を認めたものは予後がわるいが、血中腫瘍細胞との関係は不明である。

5) 悪性腫瘍疾患におけるリンパ系撮影の施行によって、腫瘍細胞敗血症のごとき、腫瘍細胞の多量撒布を認めなかった。しかし他臓器へ転移を起こす可能性は充分にあり、その重要な因子として注入量、注入速度が挙げられる。したがってこれは出来る限り少くする必要がある。

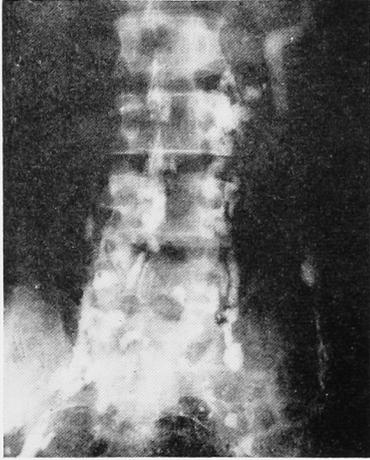
6) リンパ系撮影前後における制癌剤の静脈内使用は転移形成阻止に有効であると考えられる。

稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜った恩師後藤薫教授に衷心より感謝を捧げるとともに尾関信彦講師、教室各位の御協力に深謝いたします。さらに腫瘍細胞判定に関する千葉医大第二外科庵原昭一博士、東大分院外科阪達博士の実地の御指導にたいし厚く感謝します。(本論文の要旨は第 52 回日本泌尿器科学会総会、第 2 回日本癌治療学会において発表した。)

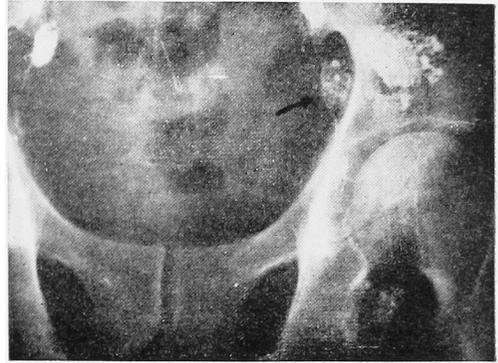
VII 文 献

- 1) Aschworth, J. A. R. : Australian M. J., **14** : 146, 1869. (Cited by Roberts 23))
- 2) Abrams, H. L., Spiro, P., & Goldomstein, N.V. : Cancer, **3** : 74, 1950.
- 3) Beebe, S. P. : Am. J. Physiol., **12** : 167, 1904.
- 4) Blalock, A., Robinson, C. S., Cunningham, R. S., & Gray, M. E. : Arch. Surg., **343** : 1049, 1937.
- 5) Brown, C. E., & Warren, S. : Surg. Gynec. & Obst., **66** : 611, 1938.
- 6) Brunschwig, A. et al. : Cancer Res., **6** : 230, 1946.
- 7) Bron, M.K., Baum, S., & Abraams, L. H. : Radiology, **80** : 94, 1963.
- 8) Baldus, F. : Klin. Wschr., **38** : 845, 1960.
- 9) Basegra, R. et al. : Cancer Res., **20** : 910, 1956.
- 10) Bolt, W., Ritzel, F., & Nahrman, H. : Nuclear. Med., **2** : 251, 1962.
- 11) Clowes, G. H. et al. : Am. J. Physiol., **14** : 173, 1905.
- 12) Carruthers, C. et al. : Science, **99** : 245, 1944.
- 13) Coman, D. R. : Cancer Res., **7** : 386, 1947.
- 14) Cole, W. H., Packard, D., & Southwick, H. W. : J. A. M. A., **155** : 1549, 1954.
- 15) Celis, A., & Kuthy, J. : Acta radiol., **38** : 461, 1952.
- 16) Celis, A., Kuthy, J., & Castillo, E. : Acta radiol., **45** : 169, 1956.
- 17) Coman, D. R. : Cancer Res., **20** : 1202, 1960.
- 18) Curz, E. P. et al. : Surg., **40** : 291, 1956.
- 19) Drinkier, C. K. : The Lymphatic System, Stamford Univ. Press, 1942.
- 20) Engell, H. C. : Acta Chir. Scand., Suppl., **201** : 1, 1955.
- 21) Fischer, E. R., & Turnbell, R. B. : Surg. Gynec., & Obst., **100** : 102, 1955.
- 22) Grinnel, R. S. : Cancer, **3** : 641, 1950.
- 23) Hauptman, E. : Am. J. Path., **24** : 1199, 1948.
- 24) Ide, A. G. et al. : Arch. path., **28** : 851, 1934.
- 25) Job, T. T. : Am. J. Anat., **24** : 467, 1918.
- 26) Jonescu, P. : Z. Krebs., **33** : 264, 1922.
- 27) Knox, L. C. : Ann. Surg., **75** : 129, 1922.
- 28) Long, L. R., Roberts, S., McGrath, R., & McGrew. : J. A. M. A., **170** : 1785, 1959.

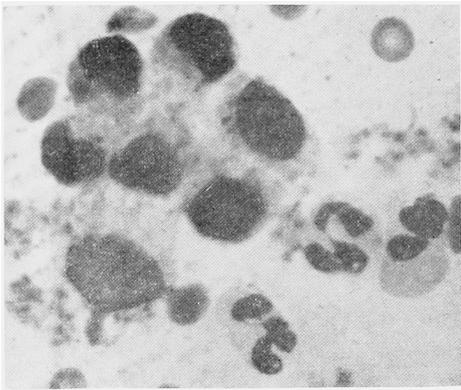
- 29) Meissner, W. A. : J. Nat. Cancer Inst., 10 : 533, 1949.
- 30) Moor, G. E., Sandberg, A., & Schuberg, J. R. : Ann. Surg., 146 : 580, 1957.
- 31) Malmgren, R. E., Pruitt, C., Veechio, P. R. V., & Potter, J. F. : J. Nat. Cancer Inst., 20 : 123, 1958.
- 32) Moor, G. E., Sandberg, A., & Vante, A. L. : Cancer, 13 : 111, 1960.
- 33) Melamd, M. R., Clifton, E., & Seal, S. H. : Am. J. Clinic. Pathol., 37 : 381, 1962.
- 34) Marroco, F., & Cossu, F. : Acta radiol., 2 : 205, 1964.
- 35) Mc Cutcheon, M. et al. : Cancer, 1 : 460, 1948.
- 36) May, R. E., & Bogash, M. : J. Urol., 87 : 208, 1962.
- 37) Nather, N. : Arch. Klin. Chirur., 119 : 64, 1922.
- 38) Papanicolaou, G. N. : Atlas of Exfoliative Cytology, Cambridge Mass. Harvard Univ. Press. 1954.
- 39) Panico, F. G. : Surg, Gynec., & Obst., 97 : 233, 1953.
- 40) Pool, E. H., & Dunlop, G. R. : Am. J. Cancer, 21 : 99, 1934.
- 41) Pruitt, J. C., Hibberg, A. W., & Reiser, R. F. : New Engl. J. Med., 14 : 1161, 1958.
- 42) Pressman, J. J., & Simon, M. B. : Surgery, 113 : 537, 1961.
- 43) Quensel, U. : Upsala Läk. Fören. Förh., 26 : 1, 1921.
- 44) Roberts, S., et al. : Arch. Surg., 76 : 334, 1958.
- 45) Seefold, P. H., & Bargen, J. A. : Ann. Surg., 118 : 76, 1943.
- 46) Seal, S. H. : Cancer, 12 : 590, 1959.
- 47) Sandberg, A. A., Moore, G. E., & Schuberg, J. R. : J. Nat. Cancer Inst., 22 : 555, 1959.
- 48) Schambron, E., & Zeutlin, N. : Arch. Int. Med., 104 : 589, 1959.
- 49) Scott, G. H. : Biol. Symposia., 10 : 277, 1943.
- 50) Tadenuma, K., et al. : Z. Krebsf., 21 : 172, 1942.
- 51) Taylor, F. W., & Vellios, F., Surgery, 44 : 453, 1958.
- 52) Wantne, A. L., Hatiboglu, I., & Moore, E. : Surg. Gynec., & Obst., 110 : 339, 1960.
- 53) Wallace, S., Jackson, L., & Kramers : Radiology, 76 : 179, 1961.
- 54) Walter, H. F. : Krebsmetastasen., Ben-noschwabe Co. Basel. 1948.
- 55) Yoffey, J. M., & Couptice, F. C. : Cambridge, Mass. Harvard Univ. Press., 24 ed. 1956.
- 56) Yamada, T. : Zeitschrift. f. Krebsforsch., 65 : 75, 1962.
- 57) Zeideman, I., & Buss, J. M. : Cancer Res., 12 : 731, 1952.
- 58) 阿世知節夫. 他 : 皮と泌, 26 : 17, 1964.
- 59) 綾部正大 : 胃癌の細胞学的型態. 医学書院. 東京. 1957.
- 60) 浜口栄祐. 他 : 外科診療, 1 : 41, 1959.
- 61) 古江 尚 : 日本臨床, 20 : 2103, 1962.
- 62) 早田義博 : 癌の臨床, 9 : 109, 1963.
- 63) 庵原昭一 : 千葉医会誌, 37 : 117, 1961.
- 64) 井川欣市 : 日泌尿会誌, 54 : 1, 1963.
- 65) 伊藤鉦二 : 泌尿紀要, 11 : 1039, 1965.
- 66) 稻葉 穂 : 日泌尿会誌, 56 : 1172, 1965.
- 67) 小野三郎. 他 : 癌の臨床, 6 : 471, 1960.
- 68) 小野三郎. 他 : 最新医学, 15 : 166, 1960.
- 69) 小野三郎. 他 : 綜合医学, 18 : 443, 1961.
- 70) 篠井金吾. 他 : 綜合臨床, 14 : 57, 1960.
- 71) 大田黒和夫 : 日泌尿会誌, 55 : 743, 1964.
- 72) 佐藤春郎 : 癌の臨床, 6 : 3, 1960.
- 73) 田崎勇三. 他 : 内科, 5 : 729, 1960.
- 74) 田崎勇三. 他 : 綜合臨床, 9 : 189, 1960.
- 75) 武田 進 : 腫瘍細胞. 永井書店. 大阪. 1956.
- 76) 竹内正七. 他. : 最新医学, 15 : 1358, 1960.
- 77) 寺山 広 : 癌の臨床, 6 : 459, 1960.
- 78) 徳山英太郎 : 最新医学, 17 : 117, 1962.
- 79) 宇野広治 : 最新医学, 13 : 2641, 1958.
- 80) 宇野広治 : 最新医学, 15 : 131, 1960.
- 81) 若狭一夫 : 癌, 53 : 2581, 1961.
- 82) 山田 欽. 他 : 臨床と研究, 37 : 698, 1960.
- 83) 山崎 武 : 千葉医会誌, 37 : 142, 1961.
- 84) 山形敏一. 他. : 癌の臨床, 73 : 633, 1961.
- 85) 山本政勝. 他. : 外科, 27 : 17, 1965.
- 86) 坂 達 : 日消会誌, 56 : 895, 1959.
- 87) 湯川永祥 : 日本臨床, 14 : 1019, 1956.
- 88) 酒徳治三郎 : 日泌尿会誌, 55 : 742, 1964.



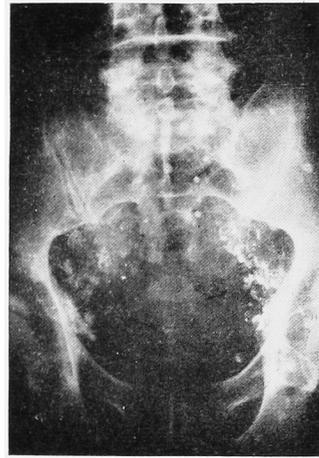
第1図 症 例 1



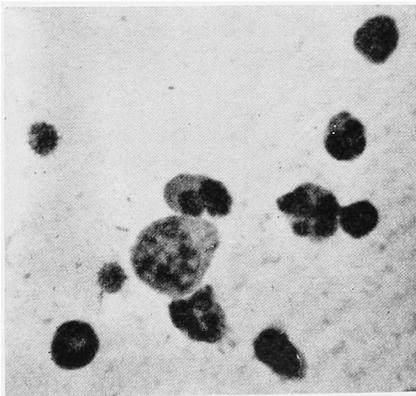
第4図 症 例 2



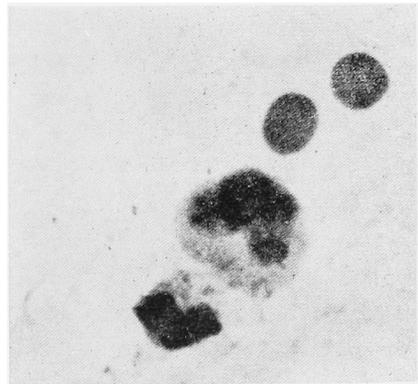
第2図 症 例 1



第5図 症 例 3



第3図 症 例 2



第6図 症 例 3