

外科領域におけるリンパ管系の諸問題に関する実験的研究

第2編：癌とリンパ管系

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

谷川 允彦

〔原稿受付：昭和53年7月10日〕

Experimental Studies on Surgical Problems
Concerning Lymphatics

II. Lymphatic Vascular Changes in the
Development of Cancer

NOBUHIKO TANIGAWA

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

The development and growth of malignant tumors are associated with anatomical changes of the blood vessels, such as increase or decrease in number, and various abnormal patterns as dilatation, stretching and tortuosity. However, our knowledge of the morphological changes of the lymphatic vessels in the development of cancer has lagged far behind that of the blood vessels. To study that problem, an elucidation of the lymphatic vessels, wherein the tumor is developing, is required. Moreover, lymphatic vessels should be elucidated physiologically along with morphological study of lymphatic vessels during the growth of neoplasms.

Among fat-soluble dyes, Sudan Black B and Sudan Blue can enter the lymphatics of the small intestine from the lumen with long chain fatty acids. In this study, we have found that small intestinal and mesenteric lymphatics can be clearly delineated by use of a fat emulsion saturated with Sudan Black B and Sudan Blue. With this method we studied anatomical changes of the lymphatic vessels during the development of cancer.

After inoculation of VX2 tumor into the small intestinal wall of domestic rabbits, lymphatic vascular changes were studied by this method. Subserosal and mesenteric lymphatics of the small intestine appeared as blue lines. Lymphatic vessels were not be found in

Key words : Lymphatic change, VX2 tumor, Sudan Black B, Sudan Blue, Lymphatic supply.

Present address : The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

cancerous regions by this lymphangiographic procedure, even in the early stages of cancer. And it is possible to conclude that the lymphatic vessels are more easily damaged by the malignant growth than the blood vessels.

I. 緒 言

悪性腫瘍におけるリンパ流の動態の解明は、単に生物学的興味ばかりでなく、悪性疾患の治療に極めて重要な意味を持っている。例えば、悪性腫瘍のリンパ節転移に対して、制癌剤¹⁴⁾や放射性同位元素⁶⁾³⁴⁾などのリンパ管内注入が施行されることがあるが、それらが治療効果をあげるためには、リンパ流にのって腫瘍組織内に浸透しなければならない。換言すれば、腫瘍組織内のリンパ流の様相や、腫瘍周辺の末梢リンパ管の形態学的変化を明確にしておくことは、治療上大きな意味を持つと云える。

悪性腫瘍の発育・進展に伴って、血管系はその数の増減、壁の破壊、伸展、拡張、迂曲、蛇行など種々の形態学的変化をきたすことは広く認められている¹⁵⁾¹⁸⁾³⁵⁾³⁸⁾。しかしながら、その際の局所リンパ管系の変化は、未だ充分には明らかにされていない。これは、悪性腫瘍の進展局所のリンパ管像を適格に描出する方法が無かったことに起因する。しかも、こうした病的状態におけるリンパ管像を正確に評価するためには、その走行や内径・内圧全てが可及的生理的状态下において表現される必要がある³²⁾。

小腸の脂肪吸収に際しては、その分子量の大きさによって振り分けられ長鎖脂肪酸はリンパ管系へ、中鎖及び短鎖脂肪酸は門脈系に吸収輸送されることは周知のことである³⁾⁴⁾⁸⁾²⁸⁾。旧くより、ミルクやバターなどの脂肪食を投与し、小腸間膜リンパ管系を白色の乳糜によって、染出する方法が用いられてきた¹⁾²⁷⁾。しかしこの方法では鮮明度が低く、特に小腸壁内のリンパ管は識別不能である。本研究において、各種ある脂溶性色素の中で、ズダン黒B及びズダン青²⁶⁾がミセル形成した脂酸と共に小腸粘膜を通過して、リンパ管内の乳糜をよく染色することを見出した。斯くしてそれらの色素の飽和した油脂エマルジョンを消化管腔内に投与することによって、可及的に生理的状态下で、小腸リンパ管系を鮮明に描出することが可能となったので、本法を用いて、VX2 腫瘍を小腸壁内及び腸間膜に移植し、同腫瘍の発育・進展に際しての局所リンパ管が示

す動態及びリンパ節転移の形成過程を形態学的に追究した。

II. 実験材料および実験方法

試獣及び腫瘍；2.5乃至3.5kgの成熟家兔を試獣として選んだ。腫瘍としてはShope¹⁹⁾ ウイルス乳頭腫より発生したVX2腫瘍³⁰⁾を用いた。本腫瘍は、容易に家兔に継代・移植出来、移植腫瘍は確一的に発育・増大し、所属リンパ節転移をはじめとして肝転移、腹腔内播種転移など人癌に極めて類似した転移形態をとるものとされている⁶⁾²⁴⁾。大腿筋内に移植発育させた腫瘍を、移植後五週後にネプタール(25mg/kg)麻酔下に摘出し、VX2腫瘍特有の中心壊死物を除去し、それに隣接する腫瘍組織のみをとり出し、この腫瘍組織をハンクス氏液の中に浸し、鋭剪刀にて細切、四枚ガーゼで戸過した後、その戸液を800RPM 5分間の条件下で遠心分離器にかけ、生じた沈澱物が20%となるようにハンクス液で再び稀釈して、VX2細胞浮遊液を作製した³⁶⁾。この浮遊液中には、 10^6 個/mlのVX2細胞を認めた。

成熟家兔を、ネプタール麻酔下に上腹部正中切開によって開腹し、30ゲージのマントー針を装着した0.25mlのツベルクリン注射筒によって小腸壁内及び小腸腸間膜内に、それぞれ0.1mlずつ、VX2細胞浮遊液を注入した。なお、予備実験により約 10^5 個のVX2細胞を含む0.1mlの浮遊液の注入移植によって、10日後には約1cm径の腫瘤にまで増大することが確認されたので、注入移植の後、7日より21日に亘って経日的に以下のような小腸リンパ管系造影法を施行した。

リンパ管造影手技；長鎖脂肪酸の中で、オレイン酸が最も吸収され易いことは、臨床において消化吸収試験の一つとして用いているところからも明らかである²⁾¹¹⁾³³⁾。そこで投与油脂として、このオレイン酸のトリグリセライドであるトリオレインを最も多く含有するオリーブ油を使用することにした。

トリオレインに対するズダン黒B及びズダン青の溶解度は、25°C、2日間の放置で夫々27.9mg/ml、10.1mg/mlであった。そこで、相当量の脂溶性色素を

PROCEDURES OF SMALL INTESTINAL LYMPHANGIOGRAPHY

1. Preparation of Oil Suspension
Saturated Olive Oil of Sudan Black B and Sudan Blue ; 1
pH 6.5 Buffer Solution with 2.5% Tween 80 ; 4
2. Sonication
3. Supplement of Bile
4. Intraduodenal Infusion of the Prepared Emulsion

図1 小腸リンパ管系造影法

混和したオリーブ油を更に吸収に便ならしめるため⁵⁾に水中油型のエマルジョン(図1)に調製した。即ち、ズダン黒B及びズダン青の飽和したオリーブ油が25%、pH 6.5 磷酸緩衝液が73%、界面活性剤であるTween 80 が2%の割合となるように混合したのち、50KHzの超音波振動を5分間に亘ってかけ、エマルジョンを調製した。次いで、ネンブタール麻酔下に他の成熟家兔から、胆嚢及び総胆管穿刺によって採取した胆汁を1.0ml/kgの割合でエマルジョンに添加して、注入油脂エマルジョンの調製を完了した。

中枢抑制のある全身性麻酔剤は、一般に、消化管の運動・吸収にも抑制的に働くため²²⁾²⁵⁾、VX2小腸内移植家兔を無麻酔下に、手術台に固定してその上腹部に小切開を加えて再開腹し、調整エマルジョンの10ml/kgを注射筒を用いて十二指腸腔内に穿刺注入したのち、2時間に亘って⁶⁾²⁶⁾、小腸からの油脂の吸収を促した。次いで、ネンブタール静麻下に、正中部大切開を加え、開腹すると、小腸全長に亘って、漿膜下及び腸間膜リンパ管、リンパ節は全て青く鮮明に窺え、これをmedical Nikkor®によって拡大撮影した。

Ⅲ. 実験成績

ズダン黒Bとズダン青によって染出されたリンパ液は、鮮やかにリンパ管を青色に描出した。

家兔においては、漿膜下リンパ管より腸間膜リンパ管へと中枢側に向かうほど鮮明になるが、リンパ管は静脈に伴走するような走行をとり、静脈系に比較して数が多く、また径が明らかに細いことが特徴的であった(図2)。腸間膜リンパ管は、漿膜下リンパ管に連続して腸間膜付着部より腸間膜根部のリンパ節の間を走るが、ここにおいてその数と内径の静脈系との差は

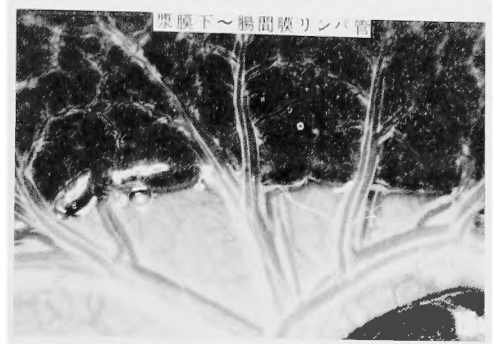


図2 白色の細い管がリンパ管



図3 腸間膜リンパ管像

更に明瞭となり、その走行は次第に血管系から離れる傾向を示す。加えて、特徴的なことは、リンパ管特有の強力な弁の存在によって、数珠状の像を呈することである(図3)。それらは腸間膜根部リンパ節への流入に際して、その直前で、三乃至五本の枝に別れて、リンパ節へ流入する。また腸間膜を隣接して走るリンパ管は、必ずしも同一のリンパ節に流入するとは限らず、あるものは最も近位のリンパ節を迂回して、それと並存する他のリンパ節に流入し、流入リンパ節は、輸入リンパ管の入口部を中心に、局所的に色鮮やかに染まっていた(図4)。

このようなリンパ管造影像を踏まえて、VX2腫瘍の発育進展に際しての局所リンパ管の形態学的変化を追



図4 腸管膜リンパ管及び根部リンパ節

リンパ管は白色に、血管は黒色に描出されている。左上に輸入リンパ管の流入部が見える。

究した。図5に示した像は、腸間膜に移植した極小腫瘍と該部のリンパ管像である。VX2腫瘍の径が1.5mmに満たない極めて小さな腫瘍でも、既に同部を走るリンパ流は杜絶され、腫瘍内に青色のリンパ管を認めることが出来ない。こうした変化は図6において、より端的に示されている。即ち腸間膜被膜内に移植した腫瘍の増殖と、それに対する局所リンパ管の変化であるが、Aのように被膜内に留まっている時期には、該部の腸間膜リンパ管は腫瘍により機械的な圧迫を受けるものの、そのリンパ流は未だよく維持されているが、Bの如く、腫瘍が増大して被膜にまで浸潤すると、腸間膜リンパ管は、そこで完全に杜絶し、それより上流のリンパ管は流通障害によって拡張する。

次に小腸壁内に注入移植した腫瘍との関係を見ると、図7Aは粘膜下層に移植され、1cm径に发育した腫瘍であるが、組織学的に未だ漿膜層に浸潤していない時期である。漿膜下リンパ管は、走行、内径共に異常なく漿膜下リンパ流は保持されている。同腫瘍が、一旦漿膜層に浸潤すると、漿膜下リンパ管は、その腫瘍部において完全にリンパ流を遮られ、上流のリンパ管拡張像を伴って、腫瘍内へのリンパ液の移行は窺えない(図7B)。加えて、腫瘍周辺の組織は、腫瘍増大と共に、リンパ液と同色の青色に染め出されて来るが、それは腫瘍及びその周辺組織の代謝亢進、

血管壁の透過性亢進に関連したリンパ液産生増大に起因するものと解釈された¹⁶⁾。

リンパ節転移形成は、輸入リンパ管を通して流入した腫瘍細胞が辺縁洞にある繊細な線維網に捕えられて、そこに着床するものとされている²¹⁾⁴⁰⁾。本研究においては、健常なリンパ節は、輸入管より青色のリンパ液を受け、当初はリンパ節表面に数ヶ所ある輸入リンパ管の入口部を中心に漸進的に青色に染まり出し、更に時間を経過するとリンパ節全体が一様な青色に染出されるに至る。

リンパ節転移が形成されると(図8A)、同転移巣は健常な部分の色素充満像と異なって、白色の色素欠損部として認められるようになる。リンパ節内に着床した転移巣が更に发育増大してゆくと、次第にリンパ液の流入部を圧迫して、輸入リンパ管は通過障害を来とし著明に拡大するに至る(図8B)。

IV. 考 按

組織間に投与された色素・コロイド及びその他の高分子物質は、血管とリンパ管の内皮細胞間隙の差によって、リンパ管に選択的に吸収される。幾多の研究者が⁹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁷⁾²³⁾²⁹⁾³¹⁾³⁷⁾、リンパ管を描出するために、これらの物質を利用して来たし、著者も亦前回の研究³²⁾³⁷⁾において、インディア・インクを組織内注入色素

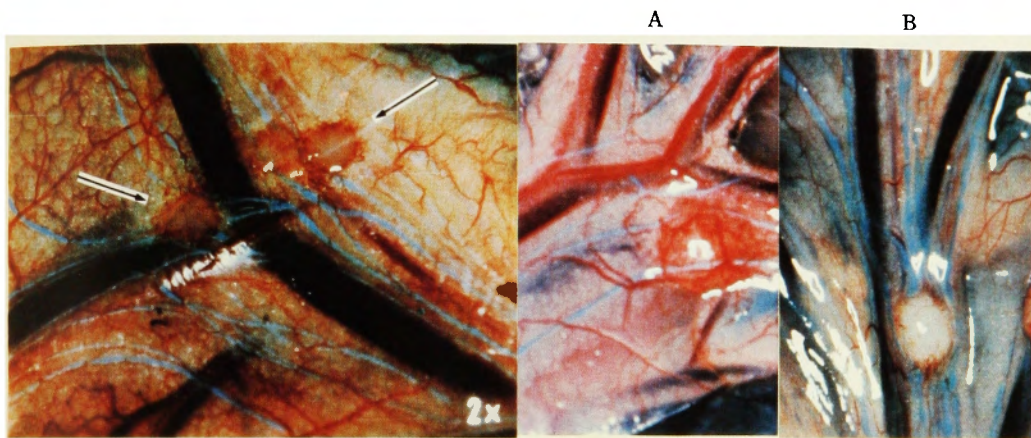


図5 腸間膜極小腫瘍と局所リンパ管
矢印：腸間膜腫瘍
青線が腸間膜リンパ管

図6 腸間膜腫瘍の増大と腸間膜リンパ管

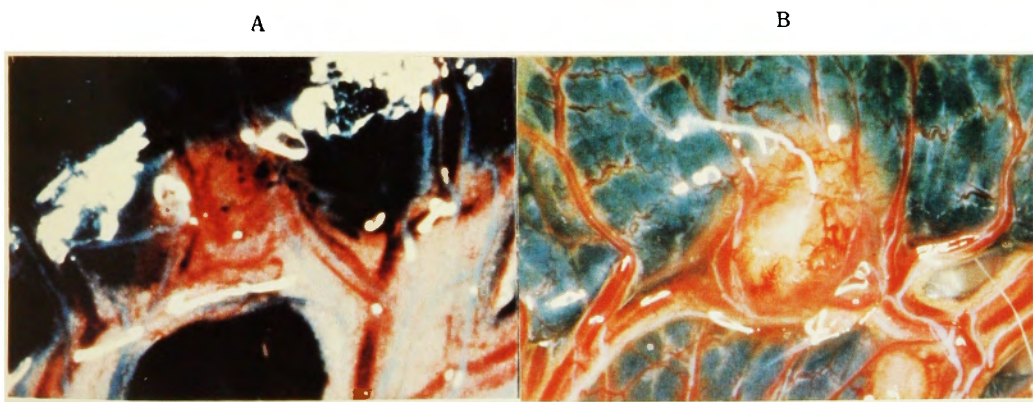


図7 小腸壁内腫瘍の増大と漿膜下リンパ管

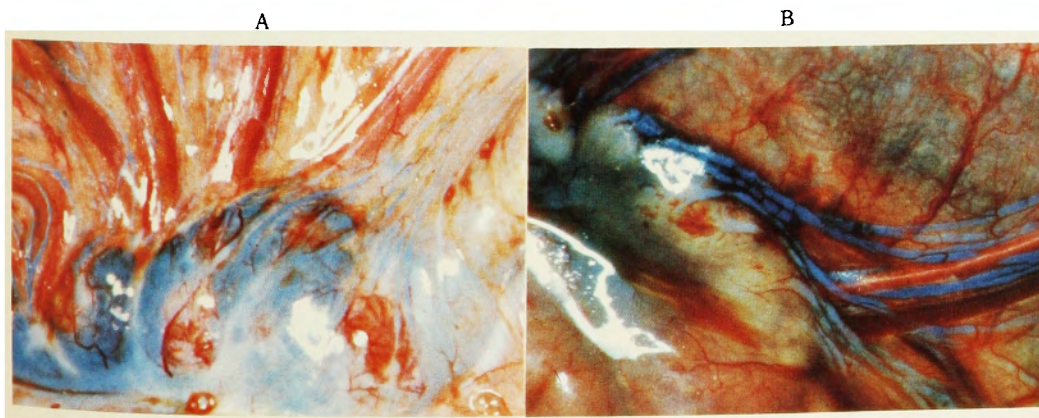


図8 リンパ節転移形成

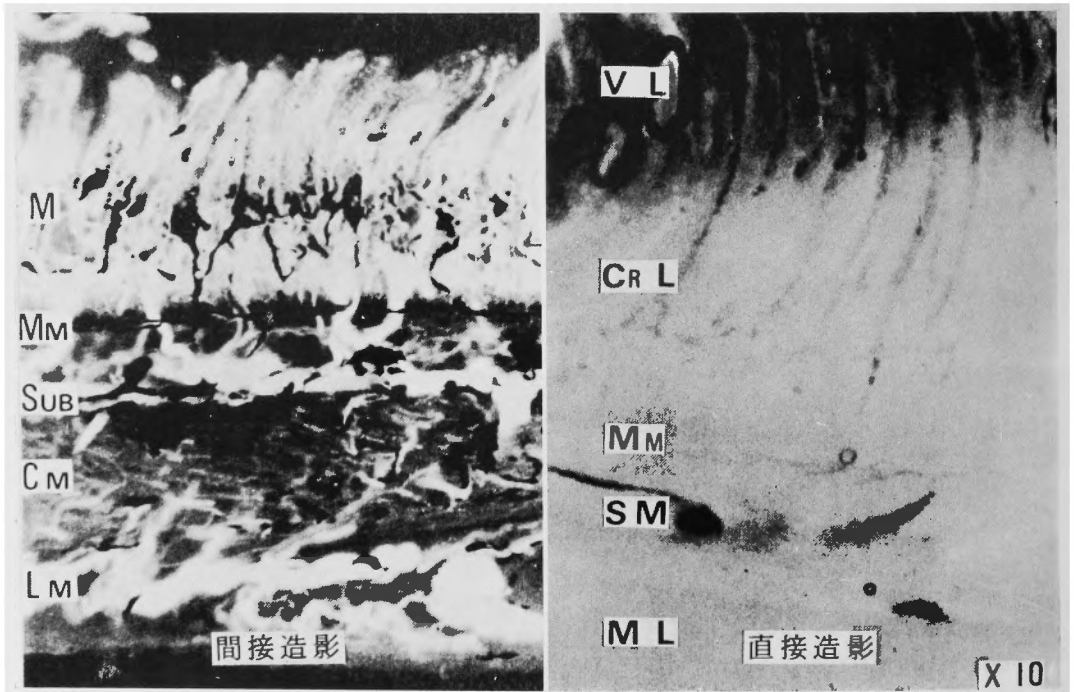
として利用し、消化管壁内リンパ管の再生様式について検討した。そうした色素などの組織間注入によってリンパ管を描出する方法は、リンパ管内への造影剤の注入による直接造影法に対して、間接造影法と呼ぶことができる。本研究のように、病的状態における局所リンパ管の動態を適格に評価するためには、まず、リンパ管を生理的に機能している状態下において描出しなければならない。ところが、間接造影法によって表現されたリンパ管像は、そうした面で、非生理的なものと云える。例えば、注入物質は注入された組織間において全ての局所リンパ管に移行するわけではなく、ために描出されたリンパ管像は、部分的なものとしてしか評価できないし、組織間注入の操作そのものは、組織間圧やリンパ管圧を上昇させ、そこにみられるリンパ管像は拡張したものとなり勝ちである。

G. Aselli の歴史的論文以来、バターやクリーム、ミルクなどの脂肪食投与によって小腸のリンパ管系を乳糜の白色によって識別する方法がとられて来た¹⁾²⁷⁾。この方法は、脂肪の吸収路を生理的によく表現しているわけであるが、諸種病変におけるリンパ管像を把握

するには、余りにも不鮮明であるという一大欠点を有している。

本研究において、脂溶性色素の中で、ズダン黒Bおよびズダン青が、小腸の脂肪吸収に際して、脂肪に伴なってよくリンパ管系へ移行し得ることを見出した。しかしながら、それらの色素全てが、リンパ管系へ移行するわけではなく、その吸収に際しての門脈及びリンパ管への移行を量的にみると、大部分は短鎖・中鎖脂肪酸と共に門脈系に移行し、一部がリンパ流にのる²⁶⁾。ところが、リンパ流は、門脈血流に比較して極端に遅いため、単位容量当りの色素量についてみると逆にリンパ液の方が多くなり、色素造影が可能となるわけである。

小腸の脂肪吸収は、脂酸と胆汁酸によるミセル形成によって粘膜上皮を通過することによって行なわれるが、その際のリンパ移行と門脈移行はその分子量によって規制されており、短鎖及び中鎖脂肪酸は門脈系へ、一部の中鎖脂肪酸と長鎖脂肪酸は選択的にリンパ管系へ移行するとされている³⁾⁸⁾²⁸⁾。多数の長鎖脂肪酸の中で、最も吸収され易いものは、オレイン酸である²⁾。従っ



A

B

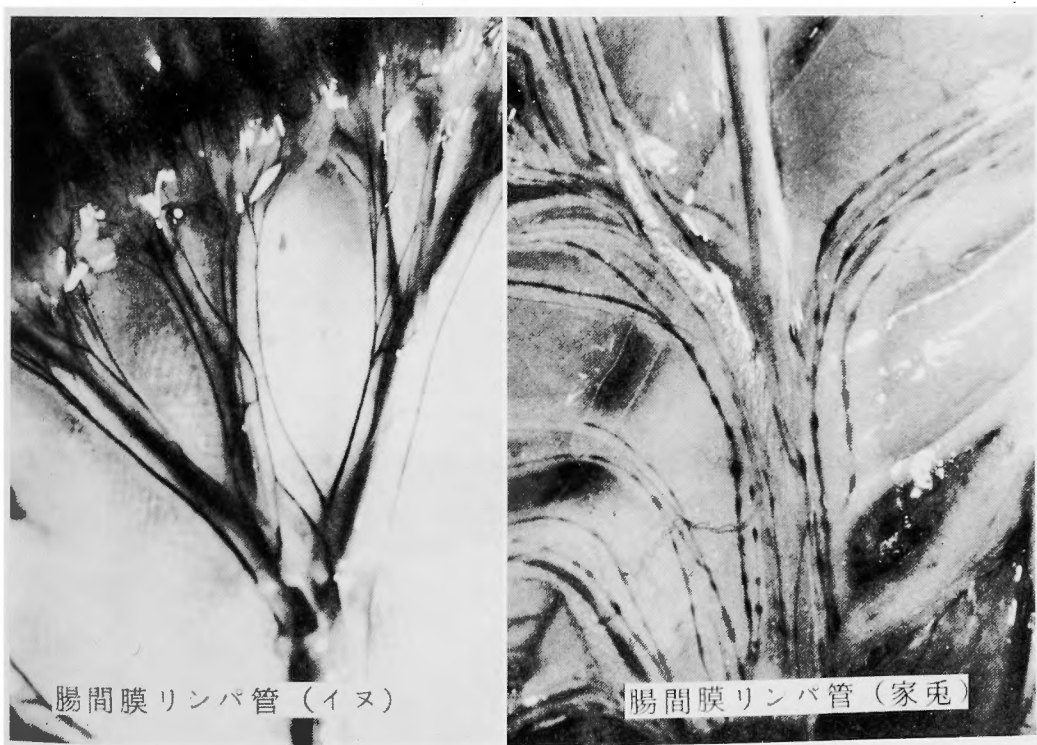
図9 小腸壁内リンパ管像

て、本研究においては、このオレイン酸を最も多く含有するオリーブ油を投与油脂として使用したわけである。油脂を胃内に投与すると、小腸より GIP が分泌され、胃の運動は抑制され、胃内容物の輸送が遅れる⁵⁾。従って、油脂の胃腔内投与では、小腸への移行が遅延し、移行量に個体差が生ずる為、本研究では胃機能を代行する意味で、投与油脂をエマルジョン化して、それを直接十二指腸内へ注入投与した。注入油脂量はエマルジョンとして 10ml/kg、オリーブ油として 2ml/kg であるが、これはヒトの脂肪吸収試験の脂肪投与量に匹敵する量である⁵⁾¹¹⁾。草食動物である家兎にとっては、過量投与であり、ために胆汁を添加したわけであるが、この量は、予備実験において、油脂注入量を種々変更してリンパ管造影像を検索し、試行錯誤的に到達した最も鮮明にリンパ管を描出する量である。

このリンパ管造影法は、家兎ばかりでなく、イヌ、ネコ、ラットなど他の試獣にも同様に適用できるものである。図 9 A, B にイヌの小腸壁内リンパ管像を示

した。A は前回のインディア・インク組織内注入、毛細血管造影法併用による間接造影像^{3), 37)}であり、B は本造影法による壁内リンパ管像である。中心乳糜腔より粘膜筋板直上のリンパ管系に特有な二次元の叢構造が、同様に描出されている。図 10 A, B は本造影法による腸間膜リンパ管像であり、A がイヌの、そして B が家兎のそれである。密な弁の存在による数珠状のリンパ管像が、双方共等しく明瞭に描出されているが、組織間注入による間接的造影法と異なり、周囲の全ての小腸リンパ管系がよく窺えることが特徴である。

VX2 腫瘍と局所リンパ管の関係を検討した結果、早期の極小腫瘍の時期において、既に腫瘍部にはリンパ管の存在は認められなかった。図 11 に示したのは、肉眼では容易に識別できず、組織学的にはじめて認められた VX2 腫瘍細胞の集団である。赤血球は、その腫瘍細胞集団の中に見えるが、ここにおいてもリンパ液を示す色素は、周辺のみ認められ、腫瘍内には窺えない。腫瘍、特に癌腫の中にリンパ管が存在しないことは、直接リンパ管内へ炭素¹⁰⁾や Au^{198, 48)}などを注



腸間膜リンパ管 (イヌ)

腸間膜リンパ管 (家兎)

A

B

図10 腸間膜リンパ管像

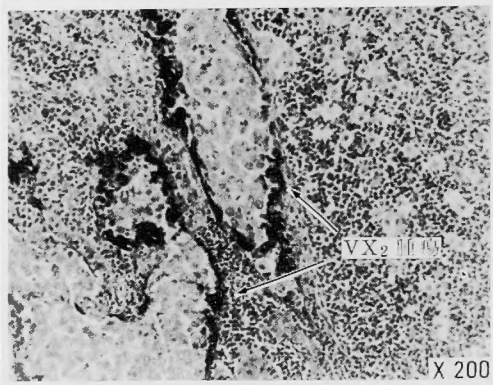


図11 VX2 腫瘍組織像 HE 染色

入する研究や、組織間に色素³⁹⁾を注入する間接造影法によって論じられて来たが、本研究のような、生理的なリンパ管造影法によっても明瞭に証明された。

VX2 腫瘍の進展における局所血管系の変化を、リンパ管系のそれと対比して検討するために、毛細血管造影を施行したが、その手技の詳細は既に他誌に述べたので此処では省略する³²⁾³⁷⁾。長径 1cm 以下の極小腫瘍においては、腫瘍中心部に僅かに blank space を認めるが、その周囲は却って血管系が豊富となり、拡張像をも伴っている (図12A)。因みに、この時期においては、腫瘍組織全体が、無リンパ管領域とも称されるべきリンパ流の杜絶した部になっている。更に腫瘍が発育増殖すると、腫瘍組織が血管をも圧迫し、また血管壁を浸潤・破壊して、腫瘍中心部への血流阻害を招く。そして遂には、腫瘍は血管系に乏しい領域と化するのである (図12B)。金沢¹⁸⁾はこうした血管系の変

化が、ヒトの消化器癌におけるそれと酷似していることを、明らかにしたが、以上の所見より、脈管系を構成する血管系とリンパ管系は、腫瘍に対する態度が著るしく異なり、リンパ管は悪性腫瘍、特に癌の増殖に対して容易に浸潤、破壊を受け易く、腫瘍部は極く早期からリンパ流が欠如した状態になっていることが判明した。

輸入リンパ管内に直接、腫瘍細胞を注入した種々の研究によって⁷⁾⁴⁰⁾⁴²⁾、リンパ節は腫瘍細胞に対して、有効なフィルターとしての役割を果し、節内リンパ洞に発達した線維網にとり込まれることが明らかにされている。しかし、腫瘍細胞のとり込みとリンパ節転移形成とは、同意語ではない。Ludwig²⁰⁾²¹⁾の Walker-256 carcinosarcoma の輸入リンパ管内への直接注入実験によれば、注入後、24時間には既に辺縁洞はもとより、髄質内リンパ洞にまで腫瘍細胞を認めるが、節転移形成には最底三日間を要し、初発は辺縁洞での着床であることが明確にされている。この時期には、本造影法によれば、瀰漫性に青色に染色されたリンパ節内に、限局した色素欠損領域として認められる。輸入管は、リンパ節へ流入する直前に3乃至5本の小管に分枝して、リンパ節内に入るが、リンパ節転移巣が次第に増殖・拡大・融合して行くと、それら小管の流入部が浸潤を受け、遂には輸入リンパ管を通したリンパ液の流入が完全に遮られ、輸入リンパ管の拡張へと移行する像が明瞭に造影された。この時期には、そうした転移リンパ節へは、いかなる薬剤も、リンパ行性には到達出来ないものと云える。

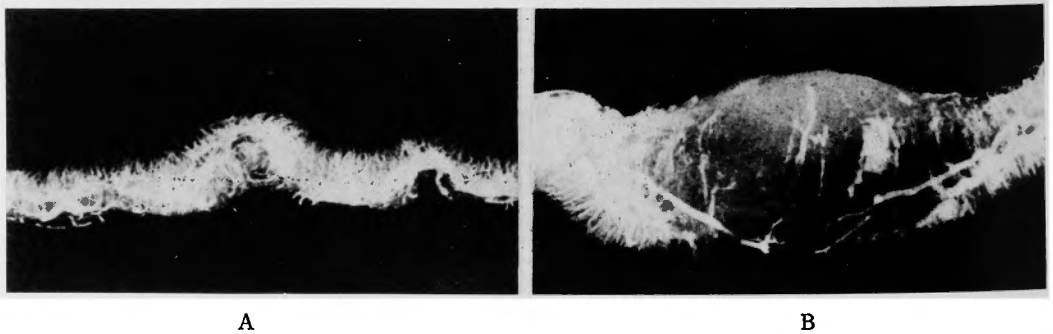


図12 VX2 腫瘍毛細血管造影像

V. 結 語

悪性腫瘍の発育・進展にリンパ流がどのように関与しているかを解明することは、悪性疾患の治療に極めて重要な意味を持つ。

そうした病態におけるリンパ管像を正しく評価するためには、生理的に機能している状態下で、リンパ管を描出する必要がある。

本研究においては、各種ある脂溶性色素の中で、ズダン黒Bおよびズダン青が、ミセル形成した脂酸と共に小腸粘膜を通過してリンパ管内の乳糜を染色することを見出し、それら色素の飽和したオリーブ油エマルジョンを消化管腔内に投与することにより、小腸リンパ管系を機能的に鮮明に表わすことが可能となった。本造影法によれば、動物の種類を問わず青色に染まった乳糜が、小腸全長に亘って鮮やかにリンパ管系を染出する。

家兎 VX2 腫瘍は、人消化器癌に極めて類似した血管の形態学的変化をきたす。そこで、本造影法を用いて、VX2 腫瘍の発育進展に際しての局所リンパ管系の変化を、実験的に追究した。

腫瘍部においては、血管系は早期には、その数が増加して腫瘍組織内に入り込んでおり、それが腫瘍の増大と共に圧迫され、あるいは壁の破壊を生じて無血管領域へと移行してゆくのに対して、リンパ管系は極く早期より既にリンパ管の欠如した無リンパ管領域となっていることが明らかとなった。即ち腫瘍組織による脈管系の破壊はリンパ管系が先行すると云える。また腫瘍の進展・増大と共にその周辺組織は、次第に瀰漫性に青色に染出されてくるが、これは同部のリンパ液産生増大の像と解釈された。

リンパ節転移は、当初その輸出入リンパ管は侵襲を受けることなく、腫瘍の着床した部位の色素欠損像として認められるが、転移結節の増大と共に輸入リンパ管の閉塞を惹起するに至ることが明らかとなった。

本論文の要旨は第17回日本脈管学会（東京、1976）及び第77回日本外科学会総会（東京、1977）に於いて発表した。稿を終るに臨み、御指導御校閲を賜りました恩師日笠頼則教授、里村紀作助教授に深甚なる謝意を表します。また実験にご協力いただきました薬学部薬剤学教室橋田充修士をはじめ諸先生に厚くお礼申し上げます。

参 考 文 献

1) Aselli G : De Lactibus Sive Lacteis Veins, Quarto Vasorum Mesarai corum Geneve novo

- invento. Milan JB Bidellium Mediolani 1627.
- 2) Bergstrom S, Blomstrand R et al : Route of absorption and distribution of oleic and triolein in the rat. *Biochem J* 58 : 600-604, 1954.
 - 3) Bloom B, Chaikoff IL et al : Intestinal lymph as pathway for transport of absorbed fatty acids of different chain lengths. *Amer J Physiol* 166: 451-455, 1951.
 - 4) Borgstrom B and Laurell CB: Studies on lymph and lymph proteins during absorption of fat and saline by rats. *Acta Physiol Scand* 29: 264-280, 1953.
 - 5) Borgstrom B, Dahlqvist GL et al : Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *Acta Physiol Scand* 40: 1521-1536, 1957.
 - 6) Edwards JM: Malignant melanoma. Treatment by endolymphatic radio-isotope infusion. *Ann R Coll Surg* 44: 237-245, 1969.
 - 7) Engeset A: An experimental study of the lymph node barrier: Injection of Walker Carcinoma 256 in the lymph vessels. *Acta Un Int Cancer* 15: 879-883, 1959.
 - 8) Garlick DG and Renkin EM : Transport of large molecules from plasma to intestinal fluid and lymph in dogs. *Amer J Physiol* 219: 1595-1605, 1970.
 - 9) Gerota D: Zur Technik der Lymphgefässinjektion. *Anat. Anzeiger* 12: 216-228, 1896.
 - 10) Gilchrist RK : Surgical management of advanced cancer of the breast. *Arch Surg* 61: 913-929, 1950.
 - 11) 細田四郎・吉川邦生 : トリオレインおよびオレイン酸による消化吸収試験. *核医学* 3 : 99-100, 1966.
 - 12) Hudack S and McMaster PD: The lymphatic participation in human cutaneous phenomena. *J Exper Med* 57: 571-585, 1933.
 - 13) Hultborn KA and Jonson LI : The use of colloidal Au for the detection of lymph nodes in radical excision of the breast. *Acta Radiol* 43: 132-145, 1955.
 - 14) 池田達夫, 田中陽一, 他 : 進行性尿路癌に対する Adriamycin (ADM) の使用経験. *日癌治誌* 12: 287, 1977.
 - 15) 石井良治 : 胃癌の血管構築. *脈管学* 9: 23-25, 1969.
 - 16) Jdanov DA and Krylova NV: Macromicroscopic studies on vascular system of malignant tumors. *Arkh Anat* 43: 27-50, 1962.
 - 17) Kamei Y: The distribution and relative locations of lymphatic and blood vessels in the mucosa of the rabbit colon. *Nagoya Med J* 15: 223-238, 1969.

- 18) 金沢利定: 癌化学療法の基礎的, 臨床的研究.
(I) 実験的移植癌, VX2 腫瘍における微細血管構造の変化と, ヒト癌との比較. 日外宝 47: 459-466, 1978.
- 19) Kidd JG and Rous P: A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. *J Exper Med* 71: 813-838, 1940.
- 20) Ludwig J: Über kurzschlusswege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogenen Krebsmetastasierung. *Path Microbiol* 25: 329-334, 1962.
- 21) Luding J and Titus JL: Experimental tumor cell emboli in lymph nodes. *Arch Path* 84: 304-411, 1967.
- 22) Marshal FM: Effects of halothane on gastro intestinal motility. *Anesthesiology* 22: 363-370, 1961.
- 23) McMaster PD and Hudack S: I. The permeability of the wall of the lymphatic capillary. *J Exper Med* 56: 223-238, 1932.
- 24) Muckle DS and Dickson JA: Hyperthermia (42°C) as an adjuvant to radiotherapy and chemotherapy in the treatment of the allogeneic VX2 carcinoma in the rabbit. *Br J Cancer* 27: 307-314, 1973.
- 25) 並木昭義: 静脈麻酔薬の研究. 麻酔 XXV: 445-477, 1976.
- 26) Noguchi T, Jinguji Y et al: Mechanism of the intestinal absorption of drugs from Oil-in-Water emulsions. VII, Role of bile in the lymphatic transport of lipid-soluble compounds triolein emulsions. *Chem Pharm Bull* 23: 782-786, 1975.
- 27) Penesis, MG, Danese, CA et al: Studies of the effects of blockade of intestinal lymphatics. II. Metabolic considerations. *Amer J Gastroenterology* 58: 15-21, 1972.
- 28) Raper HS: Fat absorption and some of its problems. *Brit Med J* 1: 4630-4635, 1949.
- 29) Rhoads JE Jr: Intraoperative demonstrations of the mesenteric lymphchannels. *Surg Gynec Obstet* 140: 951-957, 1975.
- 30) Rous P, Kidd JG et al: Experiments on cause of rabbit carcinomas derived from virus-induced papillomas. Loss by VX2 carcinoma of power to immunize hosts against papilloma virus. *J Exp Med* 96: 159-170, 1952.
- 31) Sabir FR: The origin and development of the lymphatic system. *Johns Hopkins Hosp Rep* 17: 347-359, 1916.
- 32) Seife R: Radioactive inert-indicator method for intestinal absorption utilizing differential counting. *J Lab & Clin Med* 59: 513-519, 1962.
- 33) Sherman AI, Bonebrake M et al: The application of radioactive colloidal gold in the treatment of pelvic cancer. *Am J Roentgenol* 66: 624-637, 1951.
- 34) Spjut HJ, Margulis AR and Mcalister WH: Microangiographic study of gastrointestinal lesions. *Am J Roentgenol* 92: 1173-1187, 1964.
- 35) Stoker TAM: The effect of cortisone therapy and limb exercise on the dissemination of cancer via the lymphatic system. *Brit J Cancer* 19: 132-135, 1969.
- 36) 谷川允彦: 外科領域におけるリンパ管系の諸問題に関する実験的研究: 第1編: 消化管吻合とリンパ管再生 日外宝 47: 563-574 1978.
- 37) 上垣恵二, 森岡恭彦, 他: 消化管の微小循環. 医学のあゆみ 57: 332-340, 1966.
- 38) Satomura K, Tanigawa N et al: Microlymphangiographic study of lymphatic regeneration following intestinal anastomosis. *Surg Gynec Obstet* 146: 415-418, 1978.
- 39) Zeidman I and Buss JM: Experimental studies on the spread of cancer of the lymphatic system; I. Effectiveness of the lymph node as a barrier to the passage of embolic tumor cells. *Cancer Res* 14: 403-405, 1954.
- 40) Zeidman I, Copeland B et al: Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. II. Absence of a lymphatic supply in carcinoma. *Cancer* 8: 123-127, 1955.
- 41) Zeidman I: Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. III. Tumor emboli in thoracic duct. The pathogenesis of Virchow's node. *Cancer Res* 15: 719-721, 1955.