

選択的経リンパ行性制癌剤投与方法に関する研究

第1篇 選択的経リンパ行性制癌剤投与方法の実験的研究

静岡市立静岡病院 胸部心臓血管外科

上野 陽一郎

指導 { 京都大学結核胸部疾患研究所 外科部門
寺松 孝
滋賀医科大学 外科学第2講座
教授 岡田 慶夫

(昭和59年2月6日受付)

目次

緒言	濃度
第1章 実験材料ならびに方法	第2節 各種剤型 BLM のリンパ管内注入後のリンパ節内濃度
第1節 実験動物および実験腫瘍株	第3節 PEP active C のリンパ管内注入後の組織内濃度
第2節 使用制癌剤	第4節 各種剤型 BLM のリンパ管内注入による転移リンパ節の組織学的変化
第3節 選択的リンパ管内注入手技	第3章 考案
第4節 BLM および PEP の組織内濃度測定法	総括ならびに結論
第5節 実験的リンパ節転移作成法	
第2章 実験結果	
第1節 各種投与方法における BLM の組織内	

緒言

リンパ行性転移は、血行性転移とともに悪性腫瘍の2大転移様式であって、周知のごとく、これに対する処置は悪性腫瘍治療上最も重要な課題の一つである。各種の臓器癌の中でも肺癌はとくにリンパ行性転移が旺盛な癌であって、肺癌の予後が不良であるのもこのような点に起因しているといっても過言ではない。

一方、肺癌のリンパ行性転移に対する治療法としては、外科的郭清、放射線療法、化学療法等の方法が試みられているが、いずれも一長一短がある。最も的確な方法である外科的郭清に

しても、反対側縦隔リンパ節の郭清は甚だ困難である。そこで著者らは、外科的療法を補助する目的で、肺癌手術の術中に経リンパ行性に選択的に制癌剤を投与方法の開発を試みた。

本篇では、その基礎的研究として行なった制癌剤の剤型に関する検討と、実験的リンパ節転移に対する経リンパ行性制癌剤投与方法の効果に関する検討とについて報告する。

第1章 実験材料ならびに方法

第1節 実験動物ならびに実験腫瘍株

実験に供した動物は、体重2kg前後のNew Zealand White系家兎140羽である。いずれも滋

賀医科大学動物実験施設で、恒温 (23°±2°C) かつ恒湿 (55±5%) のもとに1週間以上固型飼料 (日本クレア社製 CG-3) と水とで飼育された健全な動物である。

実験に用いた腫瘍は、可移植性の VX2 癌細胞である¹⁸⁾。すなわち、京都大学医学部微生物学教室 (主任、伊藤洋平教授) より譲与をうけ、当教室で New Zealand White 系家兔に累代移植した VX2 癌を後述のような方法で処理し使用した。

第2節 使用した制癌剤

本実験に使用した制癌剤は、表1に示したようなブレオマイシン (以下 BLM と略す) およびペプロマイシン (以下 PEP と略す) の各種製剤である。

ブレオマイシン W/O エマルジョンおよび S/O エマルジョンは、表2に示したような処方により調製し、超音波振動法を用いて乳化させたものを使用した⁶⁾。

微粉化活性炭末吸着ペプロマイシン (以下 PEP active C と略す) は、約 1 μ の大きさに微粉化させた活性炭末に PEP を吸着させ、これを生理的食塩水中に浮遊させたものである²²⁾。この剤型のものは、日本化薬 K.K. に調製を依

表2 W/O エマルジョンおよび S/O エマルジョンの組成

BLM W/O Emulsion	
Water phase	0.9 ml
BLM	30 mg
Distilled water	q. s.
Oil phase	
Sesame oil	1.95 ml
Span-80	0.15 ml
Total volume	3.0 ml
BLM S/O Emulsion	
Water phase	0.35 ml
BLM	23.5 mg
Gelatin	70 mg
Distilled water	q. s.
Oil phase	2.0 ml
Sesame oil	1.84 ml
SO-15	0.13 ml
HCO-60	0.03 ml
Total volume	2.35 ml

頼した。

第3節 選択的リンパ管内注入法の手技

著者らは、家兔においてリンパ管内へ薬剤や腫瘍細胞を注入し、各種実験操作を行なうために、以下のような新しい実験手技を開発した。すなわち、Somnopentyl 静脈麻酔下に家兔の鼠

表1 リンパ節内滞留性を検討した剤型

I) ブレオマイシン製剤
1) ブレオマイシン水溶液 塩酸ブレオマイシン水溶液 10mg (力価)/ml
2) Lipiodol-Bleo リピオドール・ウルトラフルイド, 硫酸ブレオマイシンの油性懸濁剤 15mg (力価)/ml
3) ブレオマイシン W/O エマルジョン 油中水滴型エマルジョン, 塩酸ブレオマイシン 10mg (力価)/ml
4) ブレオマイシン S/O エマルジョン 油中微粒子型エマルジョン, 塩酸ブレオマイシン 10mg (力価)/ml
II) ペプロマイシン製剤
1) ペプロマイシン水溶液 硫酸ペプロマイシン水溶液 10mg (力価)/ml
2) 微粉化活性炭末吸着ペプロマイシン 粒子径 1~2 μ の活性炭末に硫酸ペプロマイシンを吸着 15mg (力価)/ml

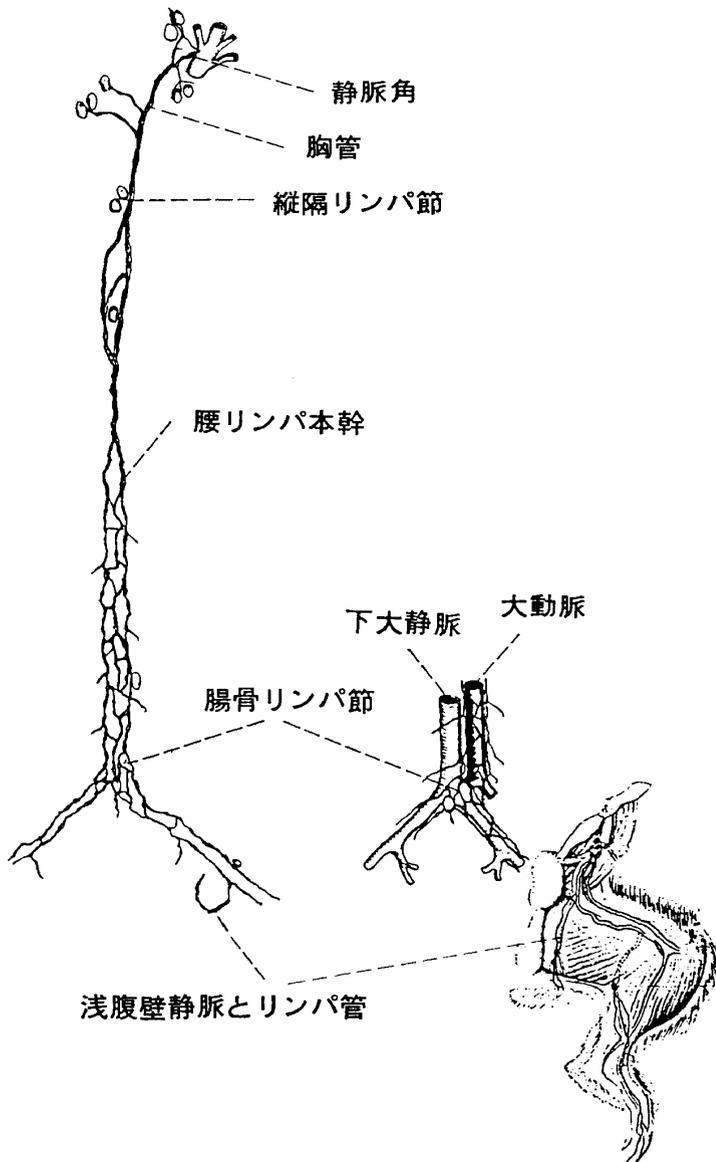


図1 家兎の浅腹壁リンパ管とその輸出リンパ管

蹠部に皮膚切開を加え、浅腹壁動静脈を露出すると、図1のように、これに伴走する直径1mm前後のリンパ管が観察される¹²⁾。この部位で薬剤等をリンパ管内へ直接注入すると、開腹することなく腸骨リンパ管をへて腸骨リンパ節および腰リンパ本幹に薬剤等を到達させることができる。

リンパ管への注入には、ビニール針を加熱し引伸ばして先端を細くしたもの、もしくは26 gage ツ反用皮内針を使用した。また、注入量は予備実験の結果にもとずき、リンパ管やリンパ節を過度に伸展、破壊しないよう0.1 ml/kg以下とした。

第4節 BLM および PEP の組織内濃度測定法

各種組織内および血清中における BLM および PEP の濃度測定には、Bacillus subtilis ACI 219 株を検定菌とする Bioassay 法を用いた。すなわち、薬剤投与後、一定時間経過後に実験動物を屠殺し、摘出した各種組織および血清に2倍量の7.5%トリクロール醋酸水溶液を加えて homogenize した。これを冷却下に 10,000 rpm 10分間遠心分離して得られた上清を被検液とした。測定に当っては被検液を PBS (pH 7.2) にて適宜稀釈し、Paper Disc 寒天平板拡散法により制癌剤の含有濃度を求めた。本法による最小検定濃度は、組織内で 0.1 mcg/g、血清中で 0.05 mcg/ml である。

第5節 実験的リンパ節転移作成法

累代移植した VX2 癌を無菌的に摘出した後、Rous の原法に準じて PBS (pH 7.2) による癌細胞浮遊液を作成した^{10,18)}。0.5% trypan blue 染色下に細胞数を計測して、 $50 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に浮遊液を調整し、これを 0.1 ml/kg の割合で前述の浅腹壁動静脈に伴ったリンパ管内へ注入した。この操作によれば、注入後5日目には腸骨リンパ節内に、数個の直径3mm前後の転移巣がほぼ確実に形成される。しかも、この時期には同部のリンパ管には塞栓等は見られず、よく開存しているから、同一径路を介して、くり返し腸骨リンパ節に各種の薬剤を注入することが可能である。

そこで、本実験では VX2 癌細胞浮遊液注入後5日目に、BLM 水溶液、W/O エマルジョンおよび S/O エマルジョンの3剤型を同一径路よりリンパ管内注入し、腸骨リンパ節内の転移病巣に対するこれら制癌剤の効果を組織学的に検索した。

第2章 実験結果

第1節 各種投与方法における BLM の組織内濃度

無処置健常家兎において、BLM 水溶液 1 mg/kg を右側耳介静脈より静注した場合の血中および各種臓器内の BLM 濃度は、表3に示した通りである。すなわち、血中濃度は1時間値 1.8 mcg/ml, 2時間値 0.2 mcg/ml と比較的高値を示したが、リンパ節内濃度は一般に低く、腸骨リンパ節で1時間値が 0.4 mcg/g を示し以外はすべて 0.1 mcg/g 以下であった。

一方、BLM 水溶液 1 mg/kg を前述の浅腹壁動静脈に沿ったリンパ管に直接注入した場合には、図2のように、腸骨リンパ節内濃度は1時間値 1.2 mcg/g, 2時間値 0.2 mcg/g と高値を示した。また、同一径路より Lipiodol-Bleo を注入した場合には、1時間値 6.3 mcg/g, 2時間値 3.0 mcg/g と高値を示し、3時間目に 0.8 mcg/g まで低下したが、以後6時間目まで測定可能であった。

リンパ系内での Lipiodol-Bleo の停留をX線的に観察する目的で、図3・a~d に示すように、注入直後、1時間後、3時間後、12時間後にX線撮影を行った。注入直後のX線像では、図3aのように、浅腹壁リンパ管から注入された Lipiodol-Bleo は腸管リンパ節に直接注ぎ、同リンパ節からさらに2~4個のリンパ節を介して数条のリンパ管よりなる腰リンパ本幹に注

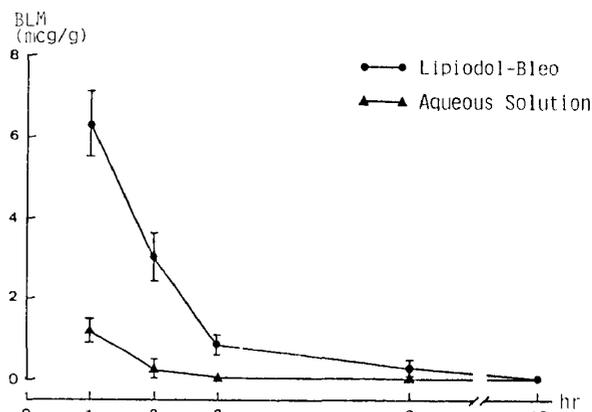


図2 BLM 水溶液および Lipiodol-Bleo 1 mg/kg リンパ管内注入後のリンパ節内濃度 Mean ± S.E. (n=4)

ぎ、最終的には胸管に注ぐ。1時間後の所見では、図3bのように、腸骨リンパ節の辺縁洞には大量の Lipiodol が停留しているが、浅腹壁リンパ管および腰リンパ本幹内には Lipiodol の遺残はほとんどみられない。3時間後でも図3cのように、腸骨リンパ節内の Lipiodol の分布はほとんど変わらないが、12時間後には図3dのように、少量の造影剤が島嶼状に残存しているだけである。

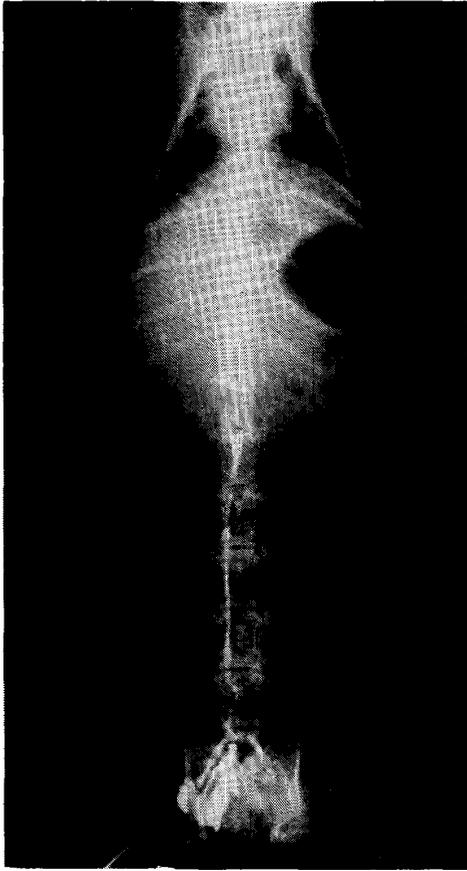
第3節 各種剤型 BLM リンパ管内注入後のリンパ節内濃度

リンパ行性に選択的に投与された薬剤のリンパ節内滞留性を比較検討するため、Lipiodol-Bleo, W/O エマルジョンおよび S/O エマルジョンの各種 BLM 製剤を前述の家兎リンパ管より注入し、図4のように、腸骨リンパ節における薬剤濃度を経時的に測定した。BLM の注入量は各群ともに 1 mg/kg である。

S/O エマルジョン群では、1時間値 130.0 ± 16.5 mcg/g, 2時間値 96.4 ± 15.9 mcg/g, 3時間値 78.2 ± 18.0 mcg/g と、W/O エマルジョンおよび Lipiodol-Bleo に比較して有意に高値を示した。しかも、24時間値 23.5 ± 7.2 mcg/g, 72時間値 9.0 ± 3.6 mcg/g と長期間に亘って高濃度を持続し、注入後7日目まで測定可能であった。一方、W/O エマルジョンおよび Lipiodol-Bleo 群ではともに24時間前後で 0.1 mcg/g 以下となり検出できなくなった。

表3 BLM 水溶液 1 mg/kg 静注後の組織内濃度 (mcg/g, mcg/ml)

	1hr	3hr	6hrs
iliac lymph node	0.4	<0.1	<0.1
mediastinal lymph node	<0.1	<0.1	<0.1
mesenteric lymph node	<0.1	<0.1	<0.1
lung	0.1	0.3	0.3
liver	<0.1	0.1	<0.1
kidney	1.4	0.8	0.4
spleen	0.8	0.4	0.3
serum	1.8	0.2	<0.1



a



b



c



d

図3 腸骨リンパ節造影

a: Lipiodol-Bleo 注入直後, b: 注入1時間後, c: 注入3時間後, d: 注入12時間後

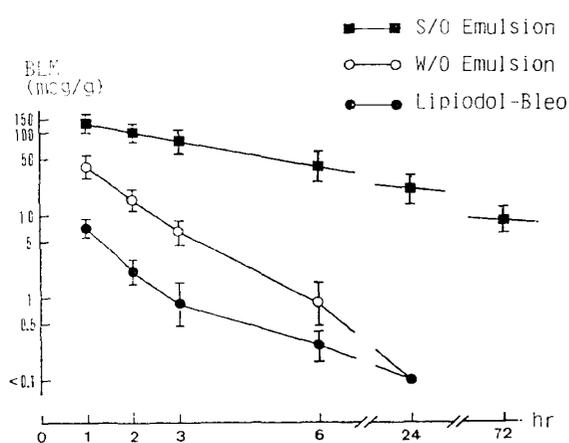


図4 各種剤型 BLM リンパ管内注入後のリンパ節内濃度 Mean ± S.E. (n=5)

次に、経リンパ行性に注入された S/O エマルジョンのリンパ節内における分布や、その組織傷害性を検討するために、摘出された腸骨リンパ節に Sudan III 染色および H-E 染色を施して観察した。

注入後1日目のリンパ節では、辺縁リンパ洞内に著しい油塊の充満がみられ、そのためにリンパ洞の拡大およびその周辺部にうっ血が認められた。また、油滴の一部は皮質のリンパ濾胞

および中間洞にも分布していた。注入後5日目のリンパ節では、大小不同の油滴が皮質から中間洞にかけてほぼびまん性に分布していた。これら油滴の周囲には、異物巨細胞をはじめとした組織球系細胞の反応性増生がみられた。また、図5のように、油滴と直に接する部位では、胞体の好酸性変性、核の融解、消失など高度の細胞壊死も認められた。

第3節 PEP active C リンパ管内注入後の組織内濃度

本剤についても前述の方法によりリンパ管内注入した後、経時的に腸骨リンパ節および各種臓器内の PEP 濃度を測定した。その結果は図6に示す通りである。すなわち、腸骨リンパ節内濃度は、1時間 137.0 mcg/g, 12時間値 13.8 mcg/g, 24時間値 6.0 mcg/g と比較的早期には急速に低下するが、その後は7日目 2.6 mcg/g, 14日目 1.6 mcg/g, 21日目 0.3 mcg/g と3週間に亘って測定可能な値に保たれる。

組織学的観察によれば、注入後1時間目の腸骨リンパ節では、辺縁洞や中心洞に多量の炭末の沈着が認められ、一部は周囲の脂肪組織にま

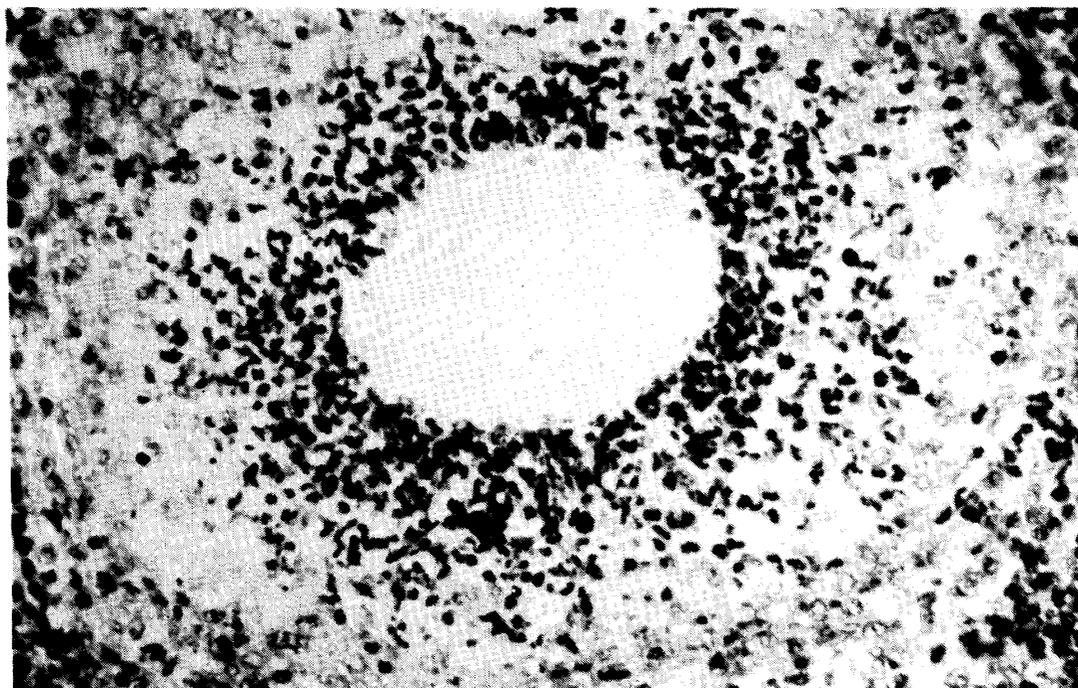


図5 S/O エマルジョン注入5日目の腸骨リンパ節
油滴周囲の組織には胞体の好酸性変性、核の融解消失などの細胞壊死を生じていた。

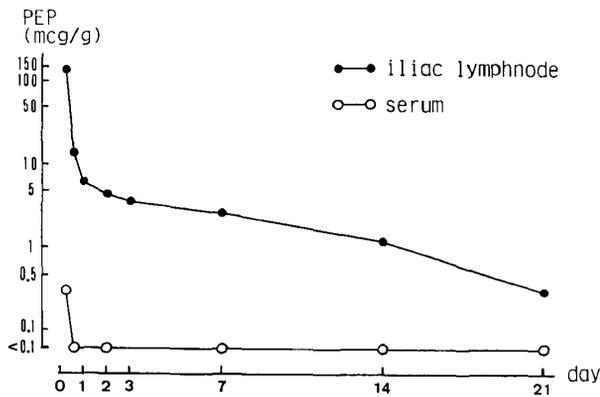


図6 PEP active C 1mg/kg リンパ管内注入後の組織内濃度

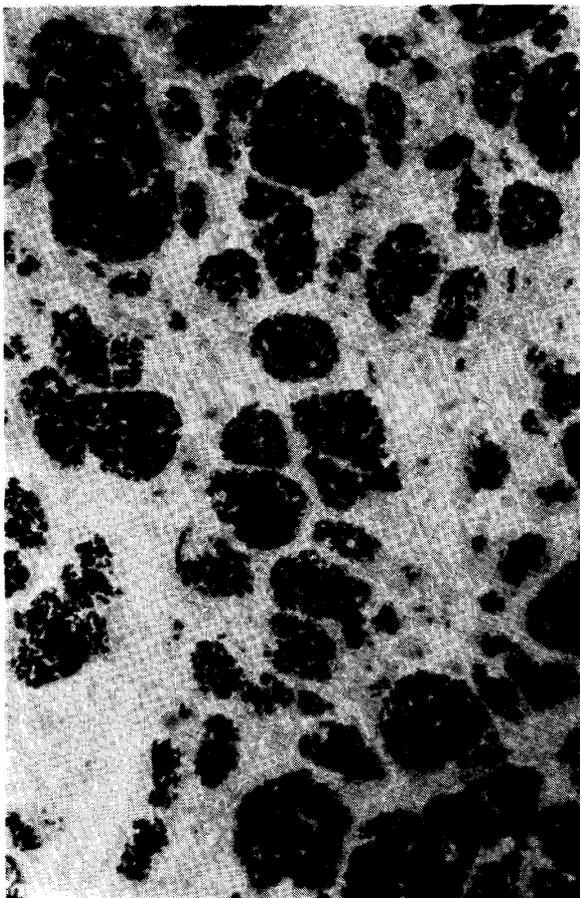
て及ぶ。1週間後の同リンパ節では図7のように、炭末の大部分は組織球に貧食されており、その周囲のリンパ球分布は粗となっていた。また、髄質部において線維芽細胞の増生も認められた。注入後2週間目および3週間目には、リ

ンパ濾胞内の炭末は次第に減少する傾向がみられ、それにつれて線維芽細胞および膠原線維の増加がみられた。

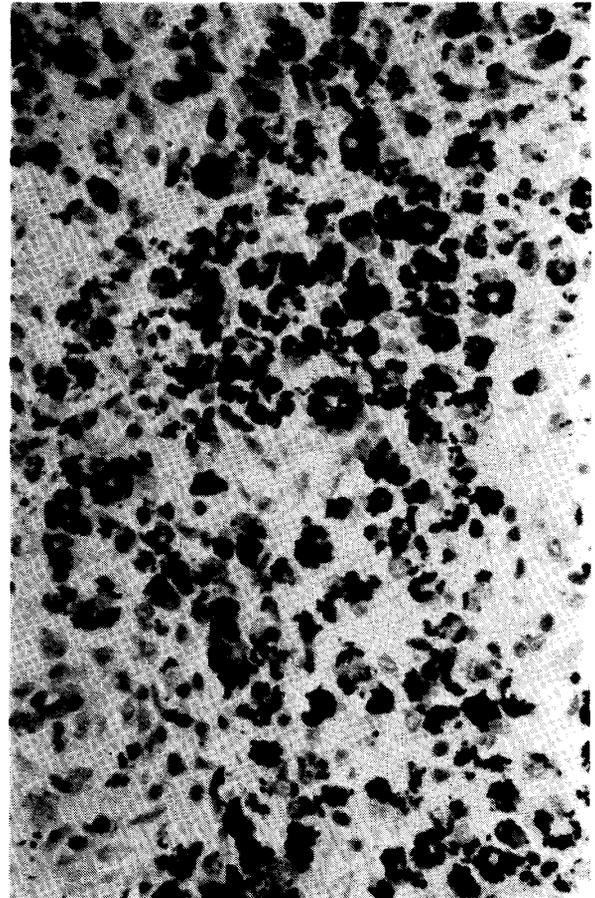
第4節 各種剤型 BLM のリンパ管内注入による転移リンパ節の組織学的変化

前述のように、家兎の左側浅腹壁リンパ管を介して VX2 癌細胞浮遊液 0.1 ml/kg を経リンパ行性に注入すると、5日目には直径 5 mm 内外に腫大した腸骨リンパ節内に 1 ないし数個の転移巣が形成される。転移巣は乳白色を呈し、組織学的には図8のように、辺縁洞から皮質内にかけて圧排性増殖を呈する直径数 mm の腫瘍組織として観察される。個々の腫瘍細胞は類円形で、軽度の大小不同性がみられる。細胞の配列は不規則であるが、相互に密に接しており間質に乏しい。

以上のようにして腸骨リンパ節に腫瘍細胞を

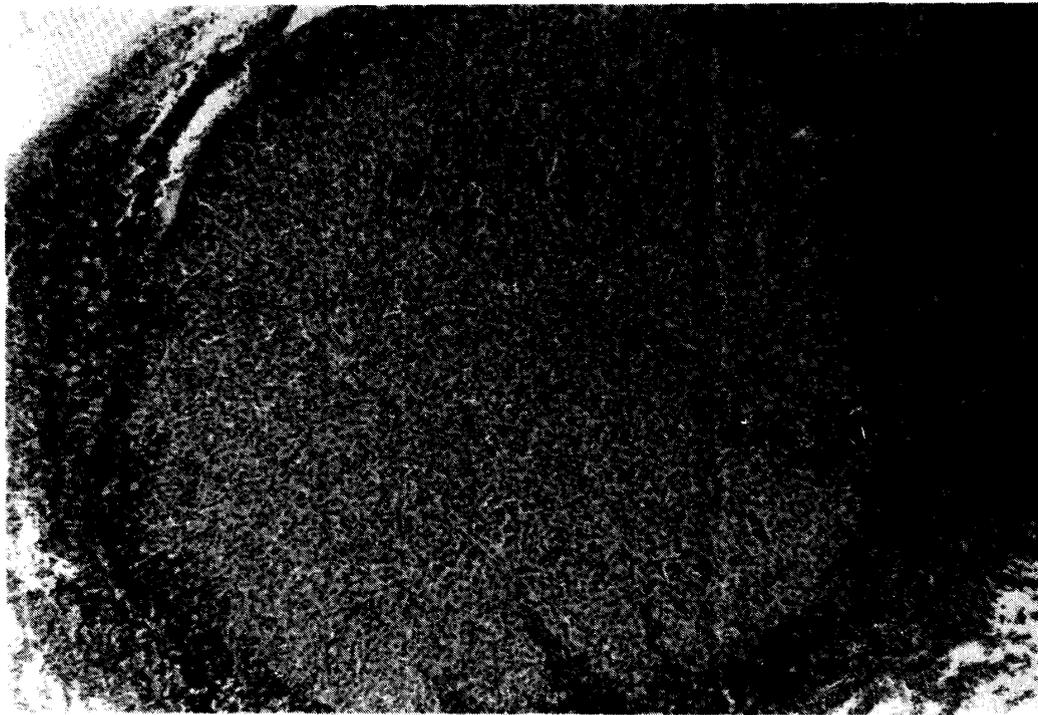


(×40)



(×200)

図7 PEP active C 注入1週間後の腸骨リンパ節
活性炭末はすべて、組織球に貧食されておりそれがリンパ節内で集塊をなしている。



(×40)

図8 VX2 癌細胞浮遊液注入5日目の腸骨リンパ節
 辺縁洞より皮質にかけて周囲組織の圧排するように増殖する直径
 3mm 前後の転移巣がみられる。

注入して5日目に、同一径路を介して水溶液、W/O エマルジョンおよびS/O エマルジョンの形でBLMを注入し、その後5日目すなわち腫瘍細胞注入後10日目に腸骨リンパ節を摘出してBLMの効果を検討した。なお、各群ともに5羽ずつ使用した。

これらの結果をまとめたものが表4である。水溶液の形で投与した群では、転移巣は直径5~7mmの大きさで、リンパ組織の大部分は腫瘍組織で占められている。腫瘍細胞は充実性胞巣構造をとって密に配列し、その中には多く

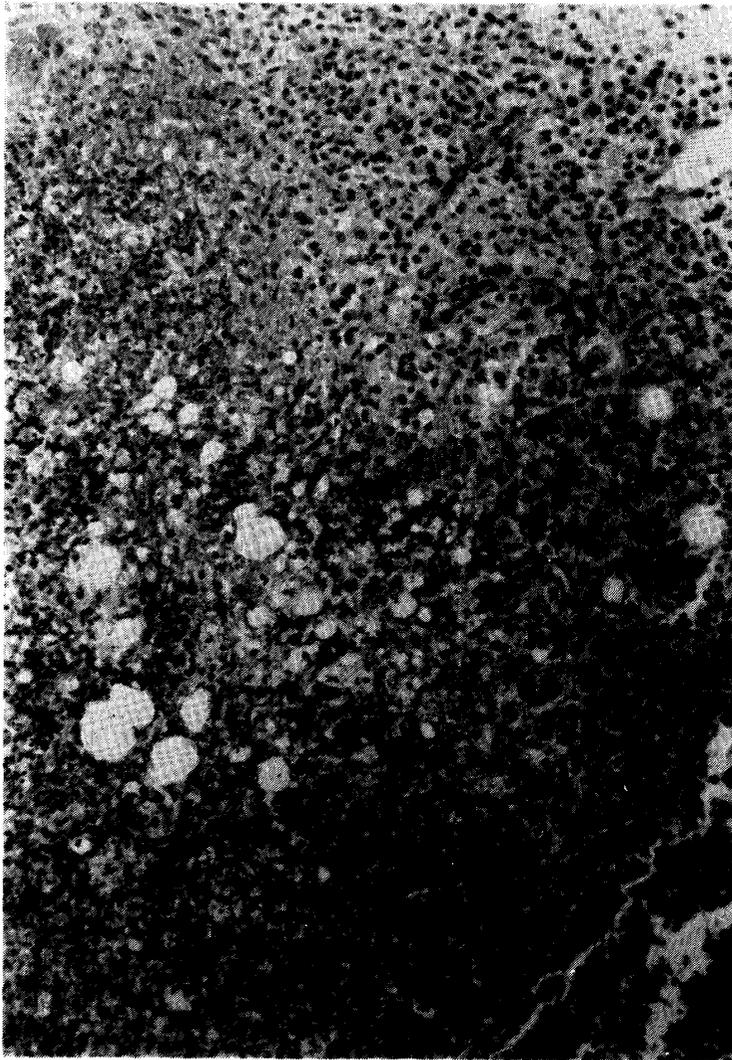
の核分裂像が認められた。BLM投与の影響と推定される所見はほとんど認められず、髄質部に軽度の線維芽細胞の増生がみられたにすぎない。

W/O エマルジョンの形で投与した群では、転移巣周辺のリンパ組織内および部分的には転移巣の辺縁部にも、小油滴が散在性に見出された。これら油滴に接する腫瘍細胞やリンパ組織の細胞には、核の変性融解像等の細胞傷害を示唆する所見を呈するものが少なからず見出された(図9)。

表4 経リンパ行性投与方法による各種剤型 BLM の効果

効 果		水 溶 液	W/Oエマルジョン	S/Oエマルジョン
腫瘍組織	壊死巣	-	+	++
	細胞変性	-	+	++
	線維増生	+	+	+
リンパ組織	洞	-	+	++
	髄質部	-	-	++

BLM の効果、- : 変化なし, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度



(×100)

図9 W/Oエマルジョン注入5日目の人工転移リンパ節
BLM W/O エマルジョン油滴と接するリンパ節組織および腫瘍細胞には高度の変性がみられる。

S/O エマルジョン投与群では、油滴に接する組織に著明な細胞変性像が認められ、とくに油滴が密に分布している部位では図10のように、広範な壊死巣が認められた。このような細胞変性は正常リンパ節組織にも軽度ながら見出されたが、腫瘍細胞にはるかに高度に認められ、BLM に対する感受性が両者間で明らかに相違することがうかがわれた。

第3章 考 案

悪性腫瘍のリンパ節転移に対する診断法として、1952年 Kinmonth は足背のリンパ管を介して造影剤を経リンパ行性に注入し、骨盤腔や

後腹膜のリンパ節を造影する方法を考案した¹¹⁾。Wallace らは、この方法を応用してリンパ管内に制癌剤を直接注入する、いわゆる intralymphatic chemotherapy を始めて試みた⁴⁾。その後、Jackson は同様の方法を用いて9症例に各種制癌剤の投与を行ない、1例にのみ効果が得られたことを報じている³⁾。また、Ariel らは4例の悪性リンパ腫および癌のリンパ節転移例に対し同様の方法で Methotrexate を投与したがほとんど効果はみられなかったと報告している⁵⁾。

本邦では、石井らおよび松原らが、BLM 油性リンパ系造影剤を用いた lymphangiography を試み、同法によって癌転移を防止ないし治療できるであろうと述べている¹⁴⁾。

また、これらと同様の発想で ¹⁹⁸Au-colloid, ¹³¹I-Lipiodol, ³²P-Lipiodol などの radioisotope を用いた intralymphatic radiotherapy の試みも数多く行なわれ、悪性リンパ腫および悪性腫瘍のリンパ節転移に対する治療法として有用であることが報告されている^{5,19)}。

一方、経リンパ行性制癌剤投与法に関する実験的研究も若干の人々によって行なわれている。たとえば、安住はラットの胃所属リンパ節に吉田肉腫の

転移巣を作成し、その3～4日後に各種制癌剤をリンパ管内に直接注入してその制癌効果を検討している¹⁷⁾。それによれば、同法では皮下注射による投与に比べて明らかに強い制癌効果と延命効果とがみられたとのことである。大本も Walker 癌を用いて同様の実験を行い、同様な結果が得られたと報告している¹³⁾。また堂原は、家兎の VX2 癌のリンパ節転移巣にリンパ行性に油性 BLM を注入したところ、転移癌組織に強い細胞変性や壊死がみられたと報告している²⁰⁾。

BLM は、dose dependent であるとともに、time dependent な制癌剤とされている。した

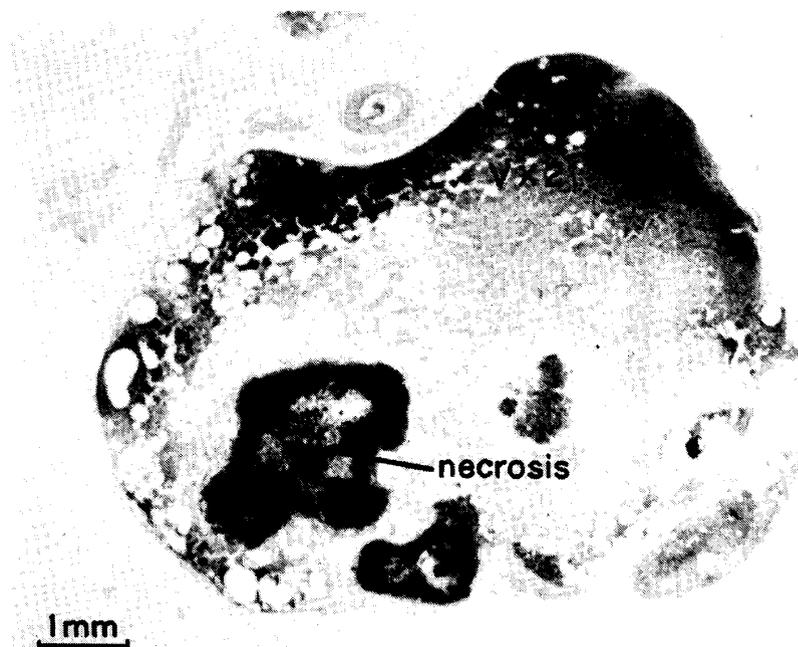


図10 S/O エマルジョン注入5日目の人工転移リンパ節
BLM S/O エマルジョンの油滴で取り囲まれた部位では広範な壊死巣をみる。

がって、その抗腫瘍効果を増強させるには、腫瘍内におけるその濃度を上昇させるとともに、その組織内滞留性を延長させることが必要である。ところが、水溶液の形で投与された場合には、BLM はリンパ節内にごく短期間しか滞留しない。このことは、前述のわれわれの実験でも明らかである。

石井らが始めて用いた Lipiodol-Bleo は、油性リンパ系造影剤に BLM を添加したものである¹⁴⁾。このものは、X線撮影における造影能を保ち、一方ではリンパ行性転移を防止し、あるいはリンパ系の悪性腫瘍を治療する目的も兼ねて作成されたものである。本剤は、本来油に不溶性である BLM を微粉末の形でケシ油中に分散させた Depot 型油性制癌剤である。われわれの実験でも、そのすぐれたリンパ節内滞留性が証明されたが、BLM のリンパ節内濃度とX線学に観察される Lipiodol の量とはかならずしも平行しなかった。この理由としては以下の二つが考えられる。すなわち、(1)リンパ節内で BLM と Lipiodol とが離解する。(2)リンパ節内に存在する分解酵素により BLM が不活化される。

以上のような若干の問題は残るにしても、本剤は、従来の Lipiodol Ultra Fluid とほぼ同様の粘性を有し、容易にリンパ管内に注入されるので、リンパ系の造影と悪性腫瘍に対するリンパ行性治療との目的を兼ねて用いるのには適当な剤型であるといえる。

油脂やリヒッドの多くがリンパ系から吸収されることに着目して、リンパ節転移に対する化学療法にエマルジョン化した制癌剤を用いる試みがなされてきた^{1,7,8,9)}。現在までに試作されたエマルジョンの剤型としては、油中水滴 (W/O) 型、水中油滴 (O/W) 型、水中油中水滴 (W/O/W) 型等があるが、用いられる制癌剤、界面活性剤、油脂等が異なるにしたがって製剤の安定性、リンパ移行性、その他の性状が異なる。エマルジョンの形にすると、高濃度の制癌剤を選択的にリンパ系に移行させることができるが、安定なエマルジョンを作ることは必ずしも容易でない。そこで、村西らはエマルジョンの安定性を高めるために油中微粒子 (S/O) 型エマルジョンを開発した⁶⁾。これは単純な水の代りにゼラチンを用いることによって、W/O エマルジョンの水滴部をゲル化したもので、1週間以

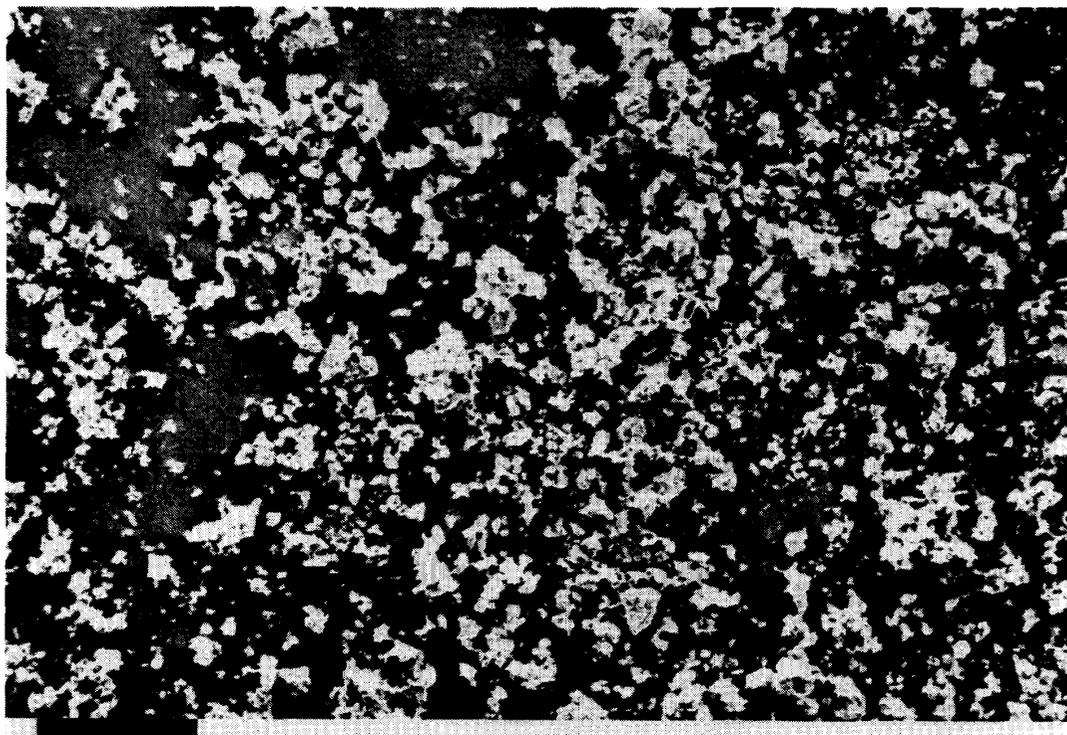
(100 μ)

図11 PEP active C の走査電顕像

上にわたって安定性を保つといわれている。

われわれの実験でもみられたように、各種剤型の中で S/O エマルジョンはリンパ節内滞留性に最もすぐれており、リンパ節内濃度は1週間にわたって高濃度に保たれていた。ただし、長期に亘って高濃度の制癌剤が滞留する場合には、正常リンパ組織に対する傷害性も避けられないようである。高濃度の制癌剤を健常組織内に予防的に長期に亘って滞留させる場合には、この点に関する考慮も必要であろう。また、局所的副作用を軽減させる為に薬剤の種類や剤型に関する工夫も今後の課題として残されている。

PEP-active C は、長浜らによって開発された剤型であり、活性炭 FS-K をスターラー法により図11のように粒子径 1~2 μ に微粉化し、これに PEP を吸着させて生理的食塩水中に浮遊させたものである²⁾。本剤は黒色微粒子であるため、肉眼的ならびに組織学的にその所在を容易に知ることができる便がある。本剤型では活性炭末が強力に PEP を吸着しており、組織内における炭末の分布と PEP の濃度との間にいちじるしい離解は認められなかった。組織学

的検索によると、1週間目以降には炭末はすべて網内系細胞に捕食されており、リンパ節のほか肝や脾等の網内系がよく発達した組織にも比較的多くの炭末が見出された。しかも、これら炭末の分布と組織内 PEP 濃度との間には明らかに平行関係がみられた。以上の所見から PEP active C もリンパ行性投与に適した薬剤であるといえる。ただし、人体の肺門リンパ節の病変から類推しても、高濃度の炭末がリンパ節内に長期に停留した場合には組織傷害の招来が予想される。この点に関する今後の検討と使用に当たっての配慮が必要であろう。

本研究にあたって、われわれはリンパ行性制癌剤投与方法の効果を実験的に比較検討する目的で、実験的リンパ節転移の新しい作成法を考案した。すなわち、VX2 癌の浮遊液を浅腹壁リンパ管から注入し、腸骨リンパ節に転移を形成させる方法である。現在までに行なわれている VX2 癌のリンパ節転移の実験モデルはすべて自然転移、すなわち移植部位から2次的に形成される転移である²⁾。したがって、われわれの考案した方法はリンパ節人工転移モデルとして

は最初のものであろう。実験的転移モデルとして人工転移がすぐれている点は定量的に取扱えることであり、投与細胞数なども調整可能である。

われわれの実験手技によれば、 5×10^7 個/kg の VX2 癌細胞浮遊液を前述の径路から投与すれば、5日後には腸骨リンパ節内に直径 3 mm 内外の転移巣 1～3 個を確実に形成させることができる。さらに、時を異にして同じ径路からくり返し制癌剤等を追加投与できることもこの実験系のすぐれた点であろう。

すでに転移で侵されているリンパ節内に薬剤が流入することについては従来から疑問視されてきた¹⁾。しかし、夏田は実験的リンパ節転移巣について検索し、リンパ管の開存さえあれば、かなり高度の転移が招来されたリンパ節内へも薬剤の移行は可能であると報告している⁹⁾。われわれの研究でも、リンパ路さえ遺残しておれば転移の大小にかかわらずリンパ節内に薬剤が流入し、抗腫瘍効果が発揮されることが確認された。

リンパ行性に投与された制癌剤がリンパ節内で癌転移に作用する機序は、他の投与方法の場合と大差ないと考えられるが、組織学的にみると局所効果は顕著である。すなわち、制癌剤の局在部位に接する癌組織は高度の変性に陥り、また、制癌剤で囲まれた領域の癌組織はとくに強い中心壊死を呈する。これらの所見から、臨床的にも経リンパ行性制癌剤投与は強い局所効果をあげうるものと期待される。

リンパ系内における制癌剤の停留性を高めるには、特殊な剤型に調製することが必要であることはすでにのべた通りである。これらの特殊な剤型、とくに油性製剤を直接リンパ管内に注入する場合には種々の副作用の発来を考慮する必要がある。そのうちでも最も重要なものとして、従来から肺塞栓症の招来や機械的圧入による腫瘍細胞遊出の危険性が指摘されている¹⁰⁾。

われわれの研究では、薬剤注入量をすべて 0.1 ml/kg に統一して行なったが、この程度の注入量では症状やX線学的検索でみるかぎり肺塞栓の症候は認められなかった。

リンパ管造影法の操作による腫瘍細胞遊出促進の事実について、庵原らは進行癌にリンパ系造影法を行なったところ胸管リンパ液中に癌細胞の著しい増加を認めたと報告している¹⁶⁾。このような所見にもとずき、彼等は早期癌や中等度進行癌においても同様の危険性があるので、操作に細心の注意をはらい、他の療法を同時に併用することの必要性を説いている。一方、Schaffer らはリンパ管造影後の血中の腫瘍細胞数を測定し、造影前後で著明な差はみられなかったと報告している²²⁾。一般にリンパ管造影剤を緩徐に適量を注入するかぎり腫瘍細胞播種の危険性は少ないと考えている者が多い。

総括ならびに結論

われわれは、悪性腫瘍とくに肺癌に対する外科療法を補助する手段として選択的経リンパ行性制癌剤投与方法の開発を試みている。本編では、同法の基礎的研究として行なった動物実験の結果を報告した。得られた結果を要約すると以下の通りである。

(1) 経リンパ行性制癌剤投与方法の動物実験モデルとして、家兎の腸骨リンパ節を用いる新しい方法を開発した。本法は定量的に悪性腫瘍のリンパ節転移を作成する方法としてもすぐれている。

(2) 選択的経リンパ行性注入療法によれば、全身投与方法に比較して所属リンパ節内の薬剤濃度を顕著に上昇させることができる。又、適当な剤型として投与すれば、その薬剤を長期にわたりリンパ節内に滞留させることも可能である。

(3) Lipiodol-Bleo, W/O エマルジョン, S/O エマルジョン等は水溶液に比してリンパ節内滞留性がすぐれており、とりわけ S/O エマルジョンは長期間滞留する。

(4) PEP active C もまた持効性の剤型である。本剤は網内系に捕食されやすく、リンパ節、肝、脾などの網内系の発達した臓器には長期間滞留する。

(5) 長期滞留性の制癌剤を経リンパ行性に投与することにより、リンパ節内に人工的に招来せしめた転移巣に著明な抗腫瘍効果がみられた。

このことは、本法がリンパ節転移に対しても適応できることを示唆している。

(6) 経リンパ行性制癌剤投与に関連して、局所的にも全身的にも特筆すべき副作用は認められなかった。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った京大結核胸部疾患研究所外科、寺松 孝教授に深甚なる謝意を捧げると共に、終始直接御指導をいただいた滋賀医科大学第2外科、岡田慶夫教授に心から感謝の意を表します。なお、本論文の要旨は第82回日本外科学会総会、第23回日本肺癌学会総会等で発表した。

文 献

- 1) Tanigawa, N., et al.: Surgical chemotherapy against lymph node metastases: An experimental study. *Surgery* 87: 147, 1980.
- 2) 螺良英郎, 他: 癌細胞の転移の新しい研究. 代謝 18: 891, 1981.
- 3) Jakson, L., et al.: Chemotherapy by intralymphatic infusion. *Cancer* 15: 955, 1962.
- 4) Wallace, S., et al.: Lymphangiograms: Their diagnostic and therapeutic potential. *Radiology* 76: 179, 1961.
- 5) Ariel, I., et al.: The intralymphatic administration of radioactive isotopes and cancer chemotherapeutic drugs. *Surgery* 55: 355, 1964.
- 6) 村西昌三: 癌化学療法剤の生物薬剤学(5). 薬局 29: 341, 1978.
- 7) 高橋俊雄: リンパ行性転移の機序とその対策. 癌の臨床 20: 739, 1974.
- 8) Parker, R., et al.: Lymphatic absorption and tissue disposition of liposome-entrapped ¹⁴C Adriamycin following intraperitoneal administration to rats. *Cancer Research* 41: 1311, 1981.
- 9) 夏田康則: 胸部食道癌における術中経リンパ節的制癌剤投与方法の実験的研究. 日外会誌 83: 264, 1982.
- 10) 安藤龍男: 上顎洞癌の増殖態度に関する実験的研究. 九州歯会誌 25: 183, 1971.
- 11) Kinmonth, J.: Lymphangiography in man: method of autographing lymphatic trunks at operation. *Clin. Scill.* 13: 11, 1952.
- 12) 西田邦彦: 家兎のリンパ系に就いて. 熊本医学誌 28: 295, 1954.
- 13) 大本 昭: Walker 癌に対する制癌剤のリンパ管注射に関する研究. 京府医大誌 65: 117, 1960.
- 14) 石井義昭, 他: BLM 油性リンパ系造影剤の試作について. 病院薬学 1: 14, 1975.
- 15) 河村謙二, 他: 制癌剤のリンパ系注入. 最新医学 19: 2345, 1964.
- 16) 庵原昭一, 他: リンパ液の細胞診. 癌の臨床 13: 757, 1967.
- 17) 安住修三: 抗癌剤のリンパ管注射に関する実験的並びに臨床的研究. 京府医大誌 63: 1019, 1958.
- 18) Kreider, J. et al: The Shope papilloma-carcinoma complex of rabbits: A model system of neoplastic progression and spontaneous regression, *Advances in cancer research* 35: 81, Academic Press, New York, 1981.
- 19) Jantet, G. H.: Direct intralymphatic injections of radioactive gold in treatment of malignant disease, *Brit. J. Radiol.* 35: 692, 1962.
- 20) 堂原義美: 家兎リンパ管に対する油性 Belomycin リンパ管内直接注入の影響に関する研究. 鹿児島大学医学雑誌 29: 43, 1977.
- 21) Schaffer, B., et al: A critical evaluation of lymphangiography. *Radiology* 80: 917, 1963.
- 22) 長浜文雄, 他: 活性炭吸着制癌剤 (Peplomycin) による化学療法効果について. 肺癌 21: 254, 1981.

AN EXPERIMENTAL STUDY ON INTRALYMPHATIC
ANTI CANCER CHEMOTHERAPY

Yoichiro UENO

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shizuoka City Hospital

As a means of determining the reliability of intralymphatic anticancer therapy, we designed an experimental study performed on XV2 tumor in the rabbit. VX2 tumor suspension was injected into the epigastric lymphatics to develop microscopic lymph node metastases. After a 5-day interval, S/O emulsion containing 1 mg/kg bleomycin was injected into the same lymphatics.

The anti-tumor responses were evaluated by histological examination of the drainage lymph nodes at 10 days after tumor transplantation. The VX2 tumor cells growing in the marginal sinus were all degenerated and numerous micronecroses throughout the lymph node and tumor were observed.

With this experimental method it was demonstrated that our intralymphatic administration of anticancer agents with sustained pharmacological action had sufficient effects on the metastatic lymph nodes.