

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3編 リンパ行性転移に対する外科的補助化学療法

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

III. Surgical Chemotherapy against Lymph
Node Metastases

NOBUHIKO TANIGAWA

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

The use of certain drugs in the form of an emulsion has been recently developed. The main advantage of this form of pharmaceutical preparation is that it gives a prolongation of pharmacological action as there is a slow release of the drug in its water soluble active form. In previous studies, one of our co-workers, M. Hashida has manufactured a gelatin-containing W/O(S/O) emulsion to be used as a delivery system for the anti-cancer agents.

This communication discusses the findings noted in recent laboratory studies with an anticancer agent in a S/O emulsion administered locally into lymphatic tissue and possibility of the pharmaceutical suppression of the spread of cancer in the lymphatic system.

In general, accompanied with surgical resection of the primary tumor, its drainage lymph nodes are usually taken away. However, all of the minute, regional lymph nodes cannot be identified and some may be left behind. If a certain anti-cancer agent in the form of such an emulsion is injected topically into lymph nodes, it may suppress the lymphatic metastases.

The domestic rabbits were used as the experimental animals, because transplantable VX2 tumors are available. The vermiform appendix was selected as a transplantation site because it is very rich of lymph follicles simulating lymph nodes and the way of lymph drainage is very simple. The drainage lymph node, which is located at the root of the

Key words: S/O emulsion, W/O emulsion, Sustained release, Bleomycin, Lymph node metastases, Surgical adjuvant chemotherapy.

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

appendix, was selected for study.

The rate of transfer of Bleomycin into lymph nodes and of sustained release of it from the nodes was extremely enhanced in the use of a S/O type emulsion, more than 2 times higher than in the use of a W/O emulsion.

Although prolongation of survival time did not take place in animals receiving the Bleomycin solution topically or intravenously, five of the seven rabbits receiving the local administration of Bleomycin as S/O or W/O emulsions, between which differences were not found in tumor effects, survived with complete reduction of the lymph node metastases.

I 緒 言

現今の外科療法では治療できない進展した悪性腫瘍に対して種々の補助療法が試みられて来た¹⁾²⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾²⁹⁾35). 癌化学療法の効果を増強する為には、高濃度の制癌剤を原発腫瘍及びその転移巣に充分に行き渡らせることが、必須の条件である。通常行なわれている経静脈的、或いは経口的な投与では、高濃度に腫瘍内に移行させんとすればするほど、消化器障害、粘膜皮膚症状及び、骨髓造血機能抑制に代表される制癌剤の持つ全身的副作用が表面に強く現われ積極的な癌化学療法を施行すればするほど時に癌体は腫瘍死をきたす前に薬物死に曝されることになる。こうした全身的副作用の出現を軽減しつつ、腫瘍内に高濃度の制癌剤を行き渡らせることは、腫瘍局所に薬物を投与することによって可能になるとして、各種の制癌剤局所動脈内注入療法³⁾¹⁶⁾²⁰⁾²⁵⁾³²⁾や、消化管腔内投与⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²³⁾²⁷⁾、腹腔、胸腔内投与などが行なわれて来た。悪性腫瘍の転移、再発形式は、漿膜腔内での播種性転移という形式もあるが、頻度から言えば、血行性転移とリンパ性転移に二大別出来る。本研究においては、悪性腫瘍のリンパ行性転移に着目し、エマルジョンを局所的に使用することによって、リンパ行性転移に対する補助化学療法の可能性を、実験的に匡した。通常、癌の手術療法では、局所リンパ節廓清術と称して、原発腫瘍の周辺のリンパ節群を清掃する術式が施行されて来た。しかし、全ての所属リンパ節を肉眼で識別し、これを取り除くことは、不可能である。従って、臨床的に屢々遭遇する局所再発の原因の多くは、こうしたとり残されたリンパ節転移巣にはじまることが多いと考えられる⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾²⁶⁾。そこで、外科手術に際して、原発腫瘍に近接する所謂第一群と称されるリンパ節内に、リンパ行性移行と、その組織内滞留が特徴的なエマルジ

ン¹⁰⁾¹¹⁾²¹⁾という剤型に修飾した制癌剤を投与すれば、外科操作においてとり残されたリンパ節転移巣も高濃度の制癌剤によって壊死、崩壊せしめることが可能と思われる。

エマルジョンとは互いに溶け合わない二種類の液体のうち、一方を乳化剤によって他方に安定な粒子状に分散させたものである。一般に、エマルジョンは食品や化粧品に利用され、また医学領域では、軟膏、脂肪輸液¹³⁾³⁴⁾などに応用されているが、体内に投与されるエマルジョンの材料としては、水相に対して溶けない、而も生体内で代謝、処理可能な油脂類を選ぶことが望ましい。乳化剤の種類によって、エマルジョンの型は、水中油滴 (O/W) 型エマルジョンと、油中水滴 (W/O) 型エマルジョンに別けられる²²⁾。一般の制癌剤のように、水溶性の高い薬物を水に溶解して、W/O 型のエマルジョンに調製し、それを組織に注入した場合、制癌剤は油相に包み込まれた水滴中に溶存しているので、その組織中での動きは、外相の油相の動行に左右されることになる。従って、制癌剤をその水相中に溶存せしめた場合、注入組織からの放出は持続化すると同時に血管とリンパ管の内皮細胞間隙の差により、リンパ管に選択的にとり込まれ、リンパ液中の濃度が高まる²⁸⁾。共同研究者の橋田らは、W/O 型エマルジョンを薬剤学的に更に安定にするために、内相の水滴中にゲラチンを溶解して、内相をゲル化した微粒子とした油中微粒子 (S/O) 型エマルジョンを調製開発¹⁰⁾¹¹⁾したが、本研究においては、この型の制癌剤エマルジョンを手術中に直接一群リンパ節内へ注入投与する事により、その流域にある、第二・三群リンパ節転移に対する局所療法の可能性、ひいては制癌剤による R₂, R₃ といった拡大根治手術の可能性を企図して、以下の研究を施行した。

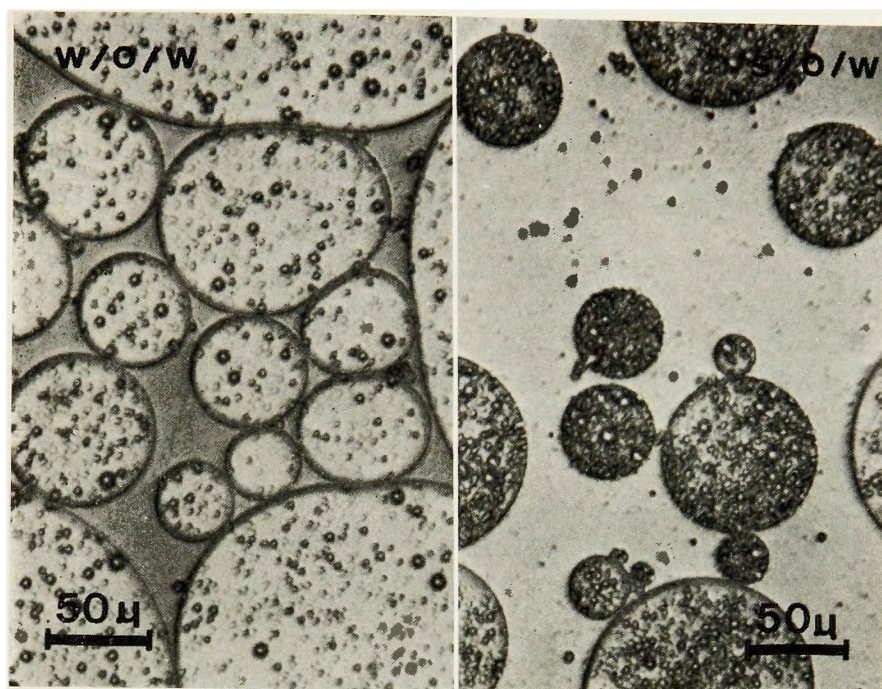


図1 W/O 型 (左) S/O 型 (右) の多相エマルジョン

Ⅱ 実験方法

エマルジョン調製：W/O 型エマルジョンは Bleomycin の水溶液を超音波振動法により、乳化剤 SO-15 (7%), HCO-60 (1.7%) を混和したゴマ油中に分散させて調製した。又、S/O 型エマルジョンは水相に 20%ゲラチンを溶存せしめて、以下同様の方法で調製した (図1)。

実験モデル；解剖学的にリンパ液のドレナージが簡単明瞭である家兎の虫垂及び、その根部リンパ節に着目し、試獣としては体重2.0～3.5kgの成熟家兎を、実験腫瘍としては VX2 腫瘍²⁶⁾を使用した。リンパ装置の発達した家兎虫垂を一群リンパ節、そしてその根部の所属リンパ節を二群リンパ節とみなして以下の実験を施行した。家兎の大腿皮下に移植発育させた VX2 腫瘍を移植後5週間で摘出し、腫瘍組織 1g につき Hanks 氏液 10ml を加えて、鋭剪刀にて細切、4枚ガーゼで濾過した後、遠沈器で 800RPM、5分間作動させ、その下澄みを利用して、腫瘍細胞の浮遊液を作製した。この VX2 細胞浮遊液には、1ml 中に約 10^6 個の腫瘍細胞を含んでいた。Nembutal 麻酔下に開腹し



図2 各種剤形の Bleomycin の局所注入療法

虫垂体部にその VX2 細胞浮遊液 0.3ml を注入移植した。予備実験にて、所属リンパ節転移形成は、確一的には約10日を要することが判明したので、10日後に再開腹術を施行して、腫瘍を含めて、虫垂の尾側半切除術を行なうと同時に、残存する中枢側虫垂壁内へ Bleomycin の各種剤形による局所療法を施行し、全身療法を施行した群も含めて、以下のように実験家兎を5群に別けた (図2)。

1) Bleomycin 3mg/kg を S/O 型エマルジョンとし

て残存虫垂壁内へ注入した群。

2) 同量の Bleomycin を W/O 型エマルジョンとして残存虫垂壁内へ注入した群。

3) 同量の Bleomycin を水溶液として、残存虫垂壁内へ注入した群。

4) 同量の Bleomycin を水溶液として、耳静脈内へ注入した群。

5) 無治療群。

各群において、治療後、5, 30分, 1, 3, 24時間及び74時間と経時的に残存虫垂及び所属リンパ節を摘出すると共に、末梢静脈血についても枯草菌, PCI 219 株を用いた Bioassay 法により、それぞれの Bleomycin 濃度を測定した。

次に各群2匹をそれぞれ治療後1, 2, 3, 4, 5週目に再開腹して、所属リンパ節を摘出し、リンパ節転移巣の変化を組織学的に検討した。又、一群・二群併わせて7匹、及び三, 四, 五群のそれぞれ3匹を生期間の比較の為に追跡調査に供した。

Ⅲ 実験成績

—薬剤の分配・リンパ節内滞留—

Bleomycin 3mg/kg を、それぞれ水溶液, W/O型エマルジョン及びS/O型エマルジョンとして残存虫垂壁内に注入する一方、同量の Bleomycin の水溶液の末梢静脈内投与例も併せて、経時的に所属リンパ節への移行量及び、節内滞留の模様を検索した。末梢静脈内投与においては、投与量後5分においてリンパ節内で $0.78\mu\text{g/g}$ と微量に検出された他はいずれの時期にも虫垂壁内及びリンパ節内に測定できなかった。一方、局所投与例については、残存虫垂壁内の Bleomycin の停滞濃度は投与後5分で、S/O型・W/O型エマルジョン及び水溶液群は、それぞれ $482.7\mu\text{g/g}$, $184.1\mu\text{g/g}$, $61.05\mu\text{g/g}$, 30分で39.1, 21.5, 0.7以下となり、図3に示すように注入局所の滞留は、S/O型, W/O型エマルジョン, 水溶液の順に前者程長く認められたが、それら全ての型において、注入後30分では既に93%以上の Bleomycin が虫垂壁内より消失していた。又、それらの局所投与における所属リンパ節への移行及び節内滞留を検索すると、Bleomycin 水溶液の局所注入時には、投与後30分で既に $2.69\mu\text{g/g}$ と低下しており、水溶液投与後では静注群も併せて、所属リンパ節内での薬剤の高濃度の滞留は認められなかった。

一方 S/O型及び W/O型エマルジョンとして虫垂壁内に注入した群においては、投与後24時間でもなお、

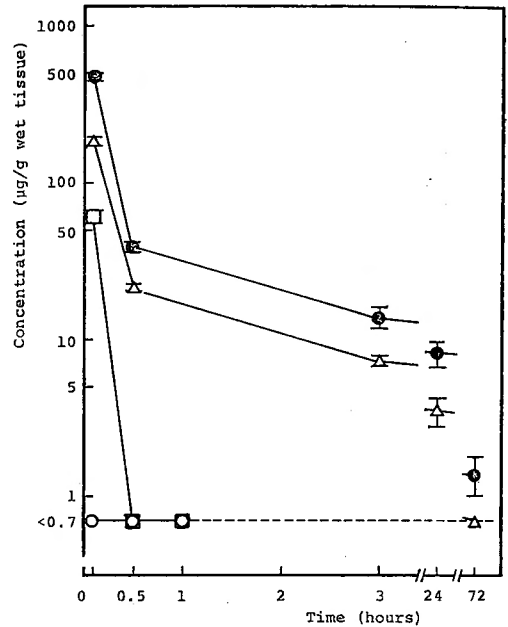


図3 各種剤型による投与後の Bleomycin の虫垂内滞留濃度

●—● S/O エマルジョン, 局所
△—△ W/O エマルジョン, 局所
□—□ 水溶液, 局所
○—○ 水溶液, 静注

それぞれ $45.0\mu\text{g/g}$, $16.3\mu\text{g/g}$ のリンパ節内濃度を維持しており、中でも、S/O型エマルジョンでは投与後72時間においても $20.5\mu\text{g/g}$ の高濃度に検出できた。これら Bleomycin の所属リンパ節への移行及び節内滞留は、S/O型エマルジョンが W/O型エマルジョンに比較して有意に優り、リンパ節内において前者は、後者の約2倍以上の高濃度を維持・延長していた(図4)。

因みに、諸種治療における血漿中の Bleomycin 濃度を経時的に測定したところ、各群において、治療後1時間を経過すると、微量にしか検出できなかった(図5)。以上により、S/O型, W/O型を問わずエマルジョンとして虫垂壁内に投与された Bleomycin は、その殆んどが直接リンパ毛細管内に流入するか、或いは間接的にリンパ管内に吸収されるかして、その所属リンパ節に速やかに移行することが明らかになると共に、リンパ節内においては、W/O型に比較して S/O型エマルジョンがより安定に長時間滞留することがまた証明された。

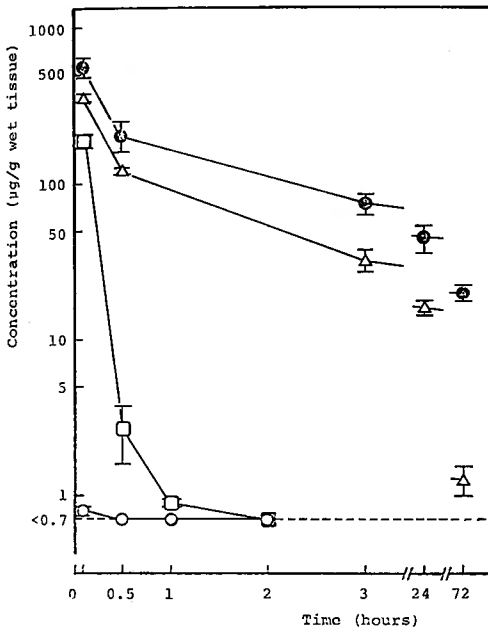


図4 各種剤型による投与後の Bleomycin の所属リンパ節内濃度

- S/O エマルジョン, 局所
- △—△ W/O エマルジョン, 局所
- 水溶液, 局所
- 水溶液, 静注

—抗腫瘍効果—

Bleomycin の VX2 腫瘍に対する抗腫瘍効果を、各治療群において組織学的及び組織化学的に検索した。虫垂壁内への VX2 腫瘍細胞浮遊液の注入移植後10日において、既に所属リンパ節は肥大し、リンパ節転移を生じていることを肉眼的及び組織学的に確認した(図6)後、まず諸種剤型の Bleomycin のリンパ節転移巣における抗腫瘍効果を組織化学的に評価せんと、エステラーゼ、アルカリフォスファターゼ、酸フォスファターゼ、ATP アーゼ、ヘキソース・グルコカイネース、及び G6PDH と6つの酵素染色を施行して検討したが、それらの中に VX2 腫瘍の Key Enzyme を見出せず、組織化学的效果判定はできなかった。そこで、Bleomycin の抗腫瘍効果を、治療後の生存期間の比較によって検討すると共に、普通染色により所属リンパ節転移巣の組織学的変遷を検索した。

剖検により腫瘍死と確認し得た症例によって、各群の生存期間を比較検討すると、対照の無治療群3匹の

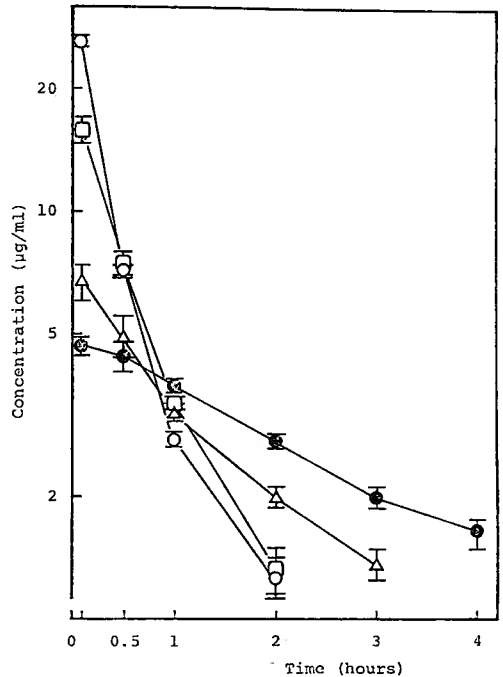


図5 各種剤型による投与後の Bleomycin の血漿中濃度

- S/O エマルジョン, 局所
- △—△ W/O エマルジョン, 局所
- 水溶液, 局所
- 水溶液, 静注

平均生存期間は7.8週であり、Bleomycin 水溶液静注群3匹のそれは、8.3週、Bleomycin 水溶液局所注入群3匹では7.8週であり、それらの間に有意の差を認めなかった。又、S/O型エマルジョンとW/O型エマルジョンによる局所注入例においては、その両者の間に差を見出せなかったが、両者を併せたエマルジョン群としては、7例中5例(71%)にリンパ節転移巣の消失と共に、完全寛快をきたしていた。これは、エマルジョン群が他の治療群に比較して、統計学的に有意に延命の効果ありと判定できるものである($p < 0.010$)(図7)。

各群の所属リンパ節転移巣の組織学的変化は、自から延命効果と並行するもので、Bleomycin 水溶液局所注入例に代表される無効例においては、所属リンパ節は次第にその径が増大してゆき、比較的大型で円形のクロマチンに富んだ核を有する VX2 腫瘍細胞が、辺縁洞より髄質に向けて浸潤性に拡大増殖してゆき、最終的にはリンパ節全体が腫瘍細胞の集団によって置換

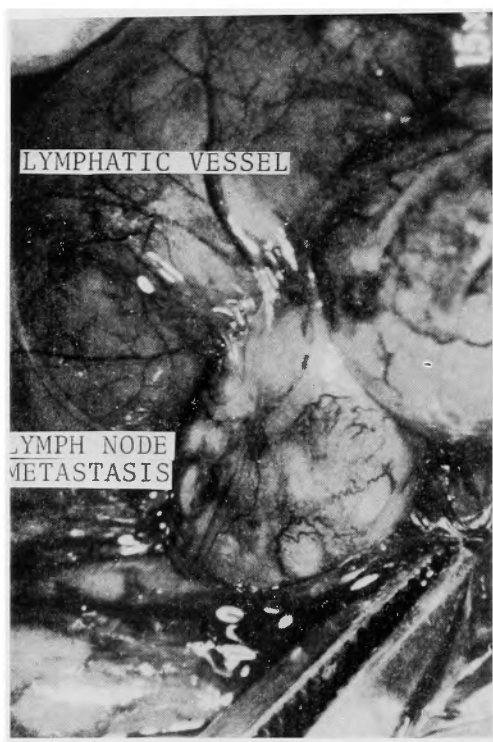


図6 所属リンパ節転移形成像

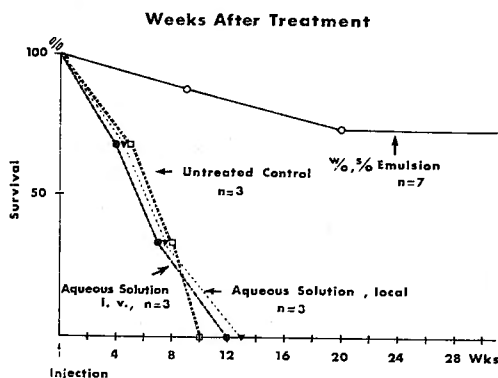
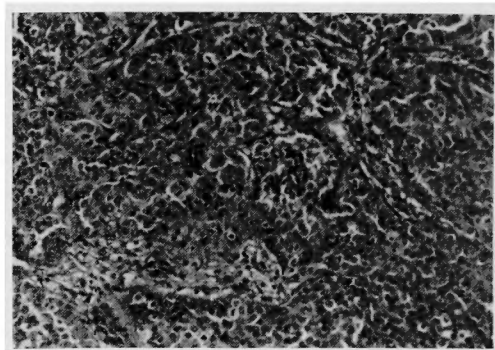
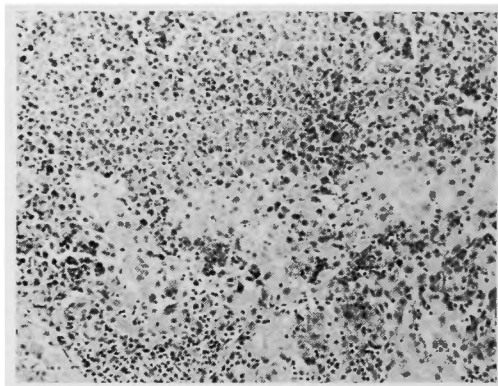
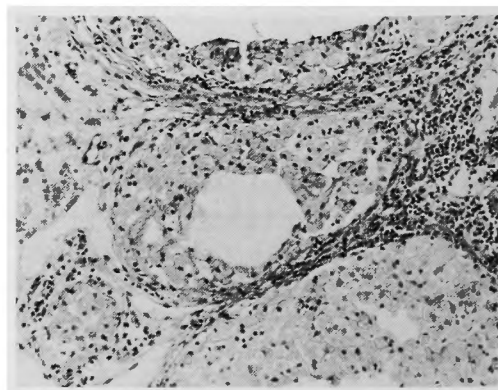


図 7

されるに至る (図8)。

そして、その時期には、更に遠位のリンパ節をはじめ、肝、肺、腹膜・筋膜などの遠隔臓器にも転移病巣が認められた。一方、エマルジョン群において効果を認めた例では、当初辺縁洞に着床した VX2 腫瘍細胞は、異物巨細胞をはじめとした組織球系細胞の遊出、リンパ球を主体とした白血球浸潤、線維芽細胞・

図8 VX2 腫瘍リンパ節転移像
H-E 染色×200図9 エマルジョン局所療法によるリンパ節内転移巣の変性像
H-E 染色×200図10 Bleomycin を含まない S/O 型エマルジョンによるリンパ節内組織変化像
H-E 染色×200

線維細胞の増生の像に置換しており、一部に残存する VX2 細胞は、核濃縮を来して変性に陥っていた (図9)。

エマルジョンは Freund²⁴⁾ 以来アジュバントとして抗腫瘍作用の可能性が論じられて来た。そこで、Bleomycin を含まない S/O 型エマルジョンを調製し、同様に虫垂壁内に局所投与してリンパ節の組織学的変化を追究したが、投与後一週目においては、多核白血球・リンパ球主体の白血球浸潤がリンパ洞周辺に生じ、四週目に至るとリンパ洞周辺は、白血球浸潤が消褪しつつあり、一方組織球系細胞の増生が目立ち、所謂 Sinus Histiocytosis の像を呈していた。本研究においては、Bleomycin を含まない S/O 型エマルジョン単独例では VX2 腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められず、これらのリンパ節内の組織学的変化は、非特異的な単なる異物反応と解釈された (図 10)。

IV 考 按

制癌剤を油脂エマルジョンの剤型にして、リンパ組織内に局所投与した場合、その排導リンパ管への移行量が昂まり、加えて流域リンパ節内での滞留時間が延長した。一般に、組織間に注入された場合、油脂エマルジョンは、注入操作の間に生じた血管壁損傷による血管系への僅かの流入はあっても、他の大部分は、注入局所に長時間に亘って留まる¹⁹⁾²¹⁾²²⁾²⁴⁾。そして、そのうちの一部分が血管系と比べてより拡大しやすいリンパ毛細管の内皮細胞間隙を通して、リンパ行性にドレナージされる²⁸⁾。橋田らは、5FU の W/O 型及び S/O 型エマルジョンをラット胃壁内に注入した際の 5FU の移行を検索し、リンパ移行及びリンパ節内滞留の面で、S/O 型エマルジョンが有意に W/O 型のそれに優ることを見出している¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、そうした組織間投与の際の薬物のリンパ移行は、S/O 型エマルジョンにおいてさえ、全注入量の数%に過ぎず、それ以外は、注入局所の組織内に留まり、また一部の薬物がエマルジョンから遊離して長時間を要して血行性に全身に移行する。そこで、本研究においては制癌剤の腫瘍局所のリンパ管系への移行を更に昂め、ひいてはリンパ節転移巣における腫瘍内濃度を上昇させんとし、制癌剤の投与部位をリンパ組織内に求めた¹²⁾。家兎虫垂は、リンパ洞胞が密集しており、組織学的にリンパ節に近似している。

通常リンパ系組織とはリンパ節、胸腺、脾の他に、リンパ・上皮性リンパ組織と総称される虫垂、扁桃腺、パイエル板などがある²³⁾。中でリンパ液の豊富なものはリンパ節と虫垂に代表されるリンパ上皮性リンパ組織であり、共に発達した輸出リンパ管を備えてい

る。従って、虫垂に注入された薬物は、リンパ節内に注入されたものと同じようにリンパ流にのり、排導リンパ管へ流入移行しやすいのである。本研究において、残存虫垂壁内に S/O 型エマルジョンとして注入された Bleomycin の 20% が 5 分後には既に所属リンパ節へ流入移行していることが解ったが、これは組織間投与の際のリンパ節移行量に比較して、格段に多い。そこで虫垂を外科手術の原発腫瘍に最も近い、第一群リンパ節、そしてその流域リンパ節である虫垂根部の所属リンパ節を第二群リンパ節とみなして、手術補助化学療法として、第一群リンパ節内に制癌剤を S/O 型エマルジョンとして注入した際の第二群リンパ節転移巣に対する局所化学療法の試みを実験的に検討したのである。水溶液として Bleomycin を全身的に静脈内投与した群においては、投与後 5 分に所属リンパ節で $0.78\mu\text{g}$ と微量に検出されるのみで、転移巣における高濃度の滞留は望めず、従って組織学的にも生存期間においても、治療効果を認めなかった。水溶液、S/O 型及び W/O 型エマルジョンとして残存虫垂壁内に局所投与したそれぞれの群を検討すると、虫垂壁内滞留や、所属リンパ節内移行、節内滞留の全ての点において、S/O 型エマルジョンは W/O 型エマルジョン、水溶液に較べて有意に優れていた。S/O 型エマルジョンとして投与された Bleomycin は安定に虫垂壁内より流域リンパ節内に排導されると共に、節内に於て、72 時間以上に亘って持続的に高濃度を維持することが判明した。

本研究において、抗腫瘍効果の評価法の 1 つに転移巣の組織学的検討と、治療後の各群の平均生存期間の比較を用いたが、今回用いた VX2 腫瘍の転移経路はリンパ組織中に移植したものとはいえ、必ずしもリンパ行性ばかりでなく、血行性転移も充分になし得ると考えられる。

リンパ節転移形成直後を指標に移植後 10 日目に原腫瘍の切除と、各種化学療法を施行したが、その際肉眼的には、肝、腹膜、腸間膜などに転移を生じているものは認めなかった。しかし、それら腹部臓器や肺その他遠隔臓器に血行性或いは播種性転移を来していないとは断定出来るものではない。従って本研究の様にリンパ行性転移のみに対して特異的治療法を施した各群を、生存期間で比較することには問題はあがあるが、図 7 のごとく、エマルジョン群において、有為の延命効果が認められ得た。W/O 型及び S/O 型の 2 種のエマルジョンについて薬剤濃度測定により比較検討する

と、S/O型エマルジョンによって局所投与された Bleomycin は W/O型エマルジョンの場合に比較して、2倍以上の濃度を持続的に維持し得ることを知ったが、それら二群の間の抗腫瘍効果には差は認めなかった。これは、投与された Bleomycin の総量が2者の効果の比較には多過ぎた為と解釈され、それぞれの Bleomycin 投与量を減量させることにより、効果の差が現われるものと推察される。

エマルジョンは一種の不完全アジュバントとされて居り、Carter⁵⁾³⁰⁾ らは、エマルジョンが刺激性のリンパ管炎をおこし、マクロファージの遊走及びリンパ球細胞増生を促し腫瘍抑制効果の可能性のあることを論じているが、本研究においては、Bleomycin を含まない S/O型エマルジョンの局所療法も併せて試みたが、延命効果は認められなかった。しかし、試験の数に制限があるところより、この点に関しては、更に検討を要するものと思われる。

著者は一連のリンパ管系の研究において、独自の腸管リンパ管系造影法を案出することによって、癌細胞巣の中には、リンパ管が欠如している事を明らかにした³¹⁾が、それは、リンパ節転移巣においても同様である。リンパ節転移形成の過程は、リンパ節辺縁洞に着床した癌細胞巣が節全体に浸潤性に拡大すると共に、その輸出入管を閉塞してゆく。従って転移リンパ節への輸入リンパ管が閉塞すれば、その上流リンパ節内にいかに制癌剤をエマルジョンとして投与しても、転移巣への流入は不可能となる。従って、本療法は、輸尿管に未だ癌性浸潤が及んでいないリンパ節転移巣に対して、はじめて応用出来るものと云える。

図10に示す如く S/O型エマルジョン局所投与時のリンパ節像は、非特異的な異物反応に過ぎず、特記すべき組織損傷は認められなかった。また実験家兎に全身衰弱、体重減少、食欲不振といった顕著な全身的副作用も何等認めなかった。

家兎においては、エマルジョンの大量投与によって生ずる可能性のある delayed hypersensitivity が弱いことや、VX2 腫瘍と人の癌の世代時間に大きな差があることも考慮しなければならないが、原発腫瘍の近傍のリンパ節内に制癌剤を安定なS/O型エマルジョンとして注入投与した場合、外科的手術操作で取り残されたリンパ節転移巣に対して、根治的に作用する可能性のあることを、実験的に証明した。

V 結 語

リンパ液のドレナージが簡明である家兎虫垂及びその所属リンパ節を用いて、リンパ行性転移に対する外科的補助化学療法の可能性を実験的に検討した。

S/O型及び W/O型エマルジョンの剤型で局所投与された Bleomycin はそれが水溶液として局所或いは全身性に投与された場合に比べて、極めて高濃度に所属リンパ節へ移行し、また節内滞留時間も延長することが判明した。中でも S/O型エマルジョンは、薬剂的に安定であり、W/O型のそれに比して約2倍の高濃度を維持することを知った。

家兎 VX2 腫瘍に対する抗腫瘍効果を、延命効果とリンパ節転移巣の組織学的検索で評価したが、Bleomycin 3mg/kg を水溶液として全身又は局所に投与した例では全て無効であったのに対して、エマルジョン群では寛快例を高率に認めた。なお、本研究においては、S/O型と W/O型エマルジョンの間には腫瘍増殖抑制効果に差を見出せなかったが、bleomycin の投与量を減少させることにより、Bioassay の差にみあう効果の差を見出し得るものと思われる。

本論文の要旨は、第10回日本消化器外科学会総会（神戸，1977），第15回日本癌治療学会総会（福岡，1977）において発表した。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲の労を賜った恩師日笠頼則教授に深甚なる謝意を表するとともに、本研究にあたり直接御指導賜った里村紀作助教授に深謝する。また終始変らぬ御温情・御鞭撻を賜った京都大学薬学部薬理学教室瀬崎仁教授、村西昌三助教授、橋田充修士に深甚の謝意を表する。

参 考 文 献

- 1) 阿部光幸：癌の放射線治療法改善における努力とその成果——大量照射と分割照射—— 日本臨床 30：2010-2013, 1972.
- 2) Abe M, Yabumoto E et al: Intraoperative radiotherapy of gastric cancer. Cancer 34 2031-2041, 1974.
- 3) Ansfield FJ, Ramirez G et al: Intrahepatic arterial infusion with 5-fluorouracil. Cancer 28: 1147-1151, 1971.
- 4) Black MM, Freeman C et al: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional nodes. Cancer (Philad) 27: 703-711, 1971.
- 5) Carter RL: Histological changes evoked in mice by Freund's complete adjuvant. J Pathol 97: 503-512, 1969.

- 6) Cole DR, Rousselot LM et al : Absorption patterns of intraluminal 5-fluorouracil in the isolated right colon of the dog. *Surgery* **55**: 256-257, 1964.
- 7) Donaldson RC : Methotrexate plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) and isoniazid in the treatment of cancer of the head and neck. *Am J Surg* **124**: 527-534, 1972.
- 8) Foley EJ : Antigenic properties of methylcholanthrene tumors in mice of the strain of origin. *Cancer Res* **32**: 795-803, 1972.
- 9) Frei E III: Combination cancer chemotherapy. (Presidential address) *Cancer Res* **32**: 2593-2607, 1972.
- 10) Hashida M, Egawa M et al: Role of intramuscular administration of water-in-oil emulsions as a method for increasing the delivery of anticancer agents to regional lymphatics. *J Pharmacokin. Biopharm* **5**: 225-239, 1977.
- 11) Hashida M, Muranishi S et al: Evaluation of water-in-oil and microsphere-in-oil emulsions as a specific delivery system of 5-fluorouracil into lymphatics. *Chem Pharm Bull* **25**: 2410-2418, 1977.
- 12) Hashida M, Muranishi S et al : Increased lymphatic delivery of bleomycin by microsphere-in-oil emulsion and its effect on lymph node metastasis. *Int J Pharm in Press* 1978.
- 13) Hikasa Y, Shirotani H et al : Parenteral administration of fats. I. Fat metabolism in vivo, studied with fat emulsion. *Arch jap Chir* **27**: 396-414, 1958.
- 14) 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.
- 15) 草間悟 : 胃癌の再発時期を左右する諸因子について. *胃と腸* **12**: 61-72, 1977.
- 16) Klopp CT, Bateman J et al: Fractionated regional cancer chemotherapy. *Cancer Res* **10**: 229-239, 1950.
- 17) 児玉好史, 副島一彦, 他 : 胃癌根治手術におけるリンパ節廓清の予後におよぼす効果 *日癌治誌* **13**: 274, 1978.
- 18) Lahiri SR, Boileau G et al : Treatment of metastatic colorectal carcinoma with 5-fluorouracil by mouth. *Cancer* **28**: 902-906, 1971.
- 19) Leffall LD : Adjuvant chemotherapy program in colorectal cancer. **131**: 259, 1976.
- 20) Massey WH, Fletch Amer J Surger WS et al: Hepatic artery infusion for metastatic malignancy using percutaneously placed catheters. *Amer J Surg* **121**: 160-164, 1971.
- 21) 村西昌三, 橋田充, 他 : リンパ指向性を目的とした制癌剤新剤形の開発——油中微粒子型乳剤. *医学のあゆみ* **99**: 745-747, 1976.
- 22) 村西昌三 : 癌化学療法剤の生物薬理学 (5). *薬局* **29**: 341-346, 1978.
- 23) Rousselot LM, Cloe DR et al : Intraluminal visceral perfusion as adjuvant chemotherapy to surgery for gastrointestinal cancer. *Surgery* **55**: 252-257, 1962.
- 24) 瀬尾洋介, 古沢元之助, 他 : フロイントアジュバントにより惹起されるリンパ系組織の炎症性反応及び細胞障害性反応. *日癌治誌* **13**: 260-265, 1978.
- 25) Sullivan RD, Miller E et al : Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy. *Cancer* **12**: 1248-1262, 1959.
- 26) 干野宗之進 : 流血中および胸管リンパ液中腫瘍細胞の検索. *日外会誌* **70**: 1615-1648, 1969.
- 27) Nadler SH: Oral administration of fluorouracil a preliminary trial. *Arch Surg* **97**: 654-656, 1968.
- 28) Takahashi T, Mizuno M et al: Increased concentration of anti-cancer agents in regional lymph nodes by fat emulsion, with special reference to chemotherapy of metastasis. *Gann* **64**: 345-350, 1973.
- 29) Takahashi T, Ueda S et al: Attempt at local administration of anticancer agents in the form of fat emulsion. *Cancer* **38**: 1507-1514, 1976.
- 30) Taub RN: The effect of localized injection of adjuvant material on the draining lymph node. *Immunology Lond* **18**: 171-186, 1970.
- 31) 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II編 癌とリンパ管系. *日外宝* **47**: 575-584, 1978.
- 32) Wirtanen GW, Bernhardt LG et al : Hepatic artery and celiac axis infusion for the treatment of upper abdominal malignant lesions. *Ann Surg* **168**: 137-141, 1968.
- 33) Wretling A: The pharmacological basis for the use of fat emulsions in intravenous nutrition. *Acta Chir Scand Suppl* 325-342, 1964.
- 34) Yoffey JM and Courtice FC : Lymphatics, lymph and the lymphomyeloid complex. Academic Press. London and New York 1970.
- 35) Zubrod CG: The basis for progress in chemotherapy. *Cancer* **30**: 1474-1479, 1972.