

大腸癌に対する制癌剤術中漿膜下投与に関する 実験的ならびに臨床的研究

順天堂大学第1外科

森 泰 則

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF OPERATIVE SUBSEROSAL ADMINISTRATION OF ANTI-CANCER DRUGS FOR COLO-RECTAL CANCER

Yasunori MORI

Juntendo University, School of Medicine, First Department of Surgery

大腸癌に対する制癌剤のリンパ系投与を目的として、もっとも効果的な術中補助化学療法を究明するために、高分子量制癌剤でかつ殺細胞効果を有する NCS を用い動物実験を行った。実験では他の投与方法に比べ漿膜下投与方法がもっとも胸管内移行が高く15分で7.6u/ml 150分まで1.0u/ml 以上であった。NCS は MMC に比べ高濃度を得、さらに NCS エマルジョンを用いることによりリンパ節内濃度を高めることができた。つぎに臨床例では実際に大腸癌近傍の漿膜下に術中10000u 注入を行ったところ、所属リンパ節内濃度は平均1.4u/g で第1群より第3群にいくにしたがい高濃度を示し転移リンパ節にも1.24u/g の NCS を検出しえた。現在までに水溶性制癌剤は局所注入ならびに全身投与ではリンパ行性には移行しえないと考えられてきたが、水溶性 NCS の漿膜下投与により十分な濃度のリンパ系への移行が認められた。

索引用語：リンパ系制癌剤投与方法、術中制癌剤漿膜下投与方法、高分子量制癌剤、制癌剤エマルジョン、ネオカルチノスタチン (NCS)

I. 緒 言

大腸癌の予後を左右する因子としてリンパ節転移の有無が重要であることは周知の事実である。さらに局所再発との関連をみると、リンパ節転移の多いものは局所再発が多く、またリンパ節転移がなくとも組織学的にリンパ節浸潤の認められるものほど局所再発が多くみられる傾向にある¹⁾²⁾。術中に血中遊離癌細胞に対する制癌処置としては、今永班らの示したマイトマイシン C (以下 MMC と略す) 大量静脈内投与が有効とされ、現在ではルーチンに用いられている。しかしリンパ系を主眼とした術中補助化学療法の報告は少ない。山口³⁾ は MMC を術中大腸漿膜下に注入することにより、リンパ行性転移、血行転移、吻合部再発などの3つの転移形式に有効であると報告している。著者はリンパ指向性を高める目的で MMC より高分子量を有し、濃度依存性で殺細胞効果するといわれるネオカルチノスタチン (以下 NCS と略す) を用い、雑種成犬を用いて実験を行った。また大腸癌症例の手術例に

ついて術中に本法を応用した。

II. 実験材料および実験方法

(1) 正常雑種成犬を用いた実験

体重10kg 前後の正常雑種成犬 (25頭) を用いて、ソムノベンチル静脈麻酔下に気管内挿管しルームエアーにて人工呼吸器を装着。ついで大腿静脈に切開を加え、カットダウンチューブを点滴静注および静脈採血のために留置し、生理食塩水を15ml/kg/h にて滴下。つぎに左頸部にて胸管を露出し、頭部、上肢からのリンパ管分枝の合流点より低位にカニューレションを行ない、胸管リンパ液をドレナージした。以上の操作のうち NCS 水溶液500u/kg (0.5mg/kg) を、(1) 結腸漿膜下投与、(2) 結腸動脈内投与、(3) 末梢静脈内投与、(4) 腹腔内投与、(5) 結腸管腔内投与の5つの投与方法を行った。以上おのおのの群にて NCS 投与後15分、30分、45分、60分、90分、120分、150分、180分に末梢静脈血各5 ml ずつを採血した。また胸管リンパ液は流出リンパ液を全量採液した。それぞれの採取液につい

て、間接血球凝集阻止反応を用いたイムノアッセイ法にて NCS 濃度を測定した。

漿膜下投与法は後腸間膜動脈を中心にした結腸壁に 27ゲージの注射針を用いて針が透見できる深さに保ちながら 3～4 個所に漿膜下注入を行った。MMC と比較検討するために同量(500u/kg)の水溶性 MMC を同方法にて漿膜下注入を 5 頭に施行した。また、胸管ドレナージ非施行時の NCS の血管系への移行をみるために、5 頭の胸管非ドレナージ群を設定した。結腸動脈内投与には後腸間膜動脈上行分枝の左結腸動脈にカニューレションして NCS 溶液を注入。末梢静脈内投与法は大腿静脈に留置したカットダウンチューブより NCS 溶液を注入した。腹腔内投与法は開腹後、下行結腸近傍に NCS 溶液を散布のち閉復した。結腸管腔内投与法は後腸間膜動脈支配大腸の上下 5 cm の部位を 3 号絹糸にて結紮し 10cm の腸管腔を作成し、NCS 溶液を注入したのち、3-0 絹糸にて注入口を埋没縫合した。

(2) ウイスター系ラットを用いた実験

平均体重400gのウイスター系ラットを用い Bollmann らの方法にしたがい、経腹的に胸管ドレナージを施行した(図 1)。さらに左頸静脈にドレナージを行い、カットダウンチューブを留置した。以上の操作のち水溶性 NCS とエマルジョン NCS を用い水溶性 NCS 虫垂漿膜下投与、エマルジョン NCS 虫垂漿膜下投与法、およびエマルジョン NCS 腹腔内投与と 3 投与法をおおの 5 匹ずつに行った。投与後 30分、60分、90分、120分と 4 回採血を行い、さらに 120分における虫垂根部リンパ節内濃度を測定した。1 回採血量は 2 ml、また平均リンパ流出量は 1 ml/30分であった。30分ごとのリンパ液および静脈血の採取はラットに与える影響は大きいので採血のつどイヌと同量(15 ml/kg/h)の生理食塩水をカットダウンチューブより静注した。麻酔の導入はソムノペンチル腹腔内投与法を行い、実験途中での体動のたびに留置したカットダウンチューブよりソムノペンチルを適時静注した。また NCS 投与量はイヌと同じく 500u/kg とした。漿膜下投与法ではラットの結腸壁が非薄で困難なため虫垂漿膜下に注入を行った。エマルジョン漿膜下投与法は図 2 のごとく、WATER IN OIL TYPE のエマルジョンを作成し、油相には、トリオレイン酸をもっとも多く含有するオリーブ油を用い、5 分間、50KHz の超音波振動を与えた。エマルジョンの平均粒子径は鏡検下測定では 2.5～3 μ であった。エマルジョンはかなり

図 1 Method of cannulation of the thoracic duct.

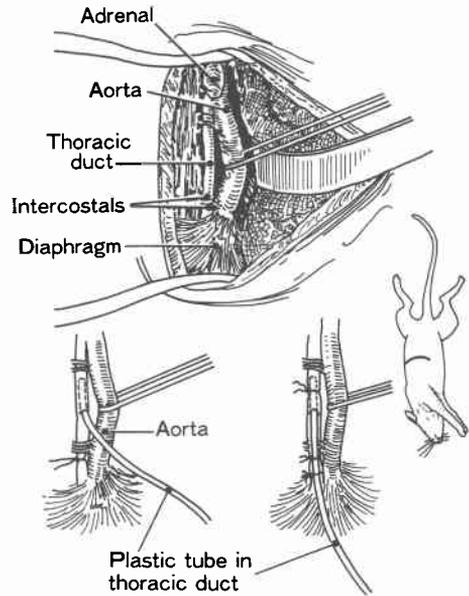


図 2 油中水滴型 (W/O) EMULSION

WATER PHASE	2ml
(NCS 2000u を含む)	
OIL PHASE	10ml
滅菌精製オリーブ油	9.2ml
SO-15	0.65ml
HCO-60	0.15ml
TOTAL VOLUME	12ml

粘調度が高いため、虫垂漿膜下投与には技術を要したが、他の投与法と同様 500u/kg の NCS エマルジョンを投与した。エマルジョン腹腔内投与法では 2 cm 長の開腹切開を行い 500u/kg の NCS エマルジョンを腹腔内に投与した。なおエマルジョン投与群については、投与後 2 時間における虫垂根部リンパ節内単位定量ごとの NCS 濃度を測定するとともに、組織学的にエマルジョンの移行をみるために固定切片についてオイルレッド脂肪染色を試みた。さらにエマルジョン腹腔内投与においては投与後、48 時間後の虫垂根部リンパ節内濃度と、オイルレッド脂肪染色を 5 匹のラットに施行した。

III. 実験成績

(1) 基礎研究 (図 3)

漿膜下投与法の際、雑種成犬 3 頭において脈管系および体温におよぼす変化をみたが、とくに制癌剤漿膜下投与に基因すると思われる血圧、脈拍、体温に変化はみられなかった。

図 3

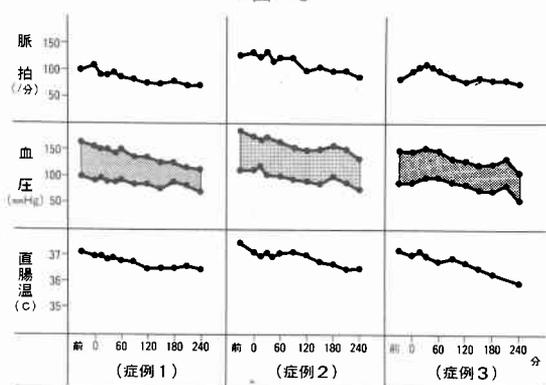
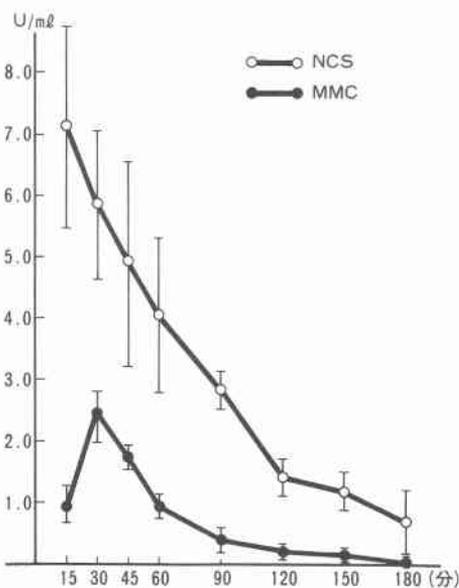


図 4 NCS-MMC 漿膜下投与時胸管内濃度経時変化 (イヌ)



(2) 制癌剤別漿膜下投与時の胸管濃度経時変化 (図 4)

NCS と MMC を漿膜下投与した際の胸管内濃度の経時変化では、有意差をもって NCS が MMC より高値を示していた。NCS は注入後15分でピークに達し、150分までの全経過を通じ1.0u/ml 以上の濃度を示した。一方、MMC は注入後30分に2.5u/ml とピークを有するが、経時的減衰を示し60分を過ぎると1.0u/ml 以下であった。

(3) NCS 投与法別胸管内濃度経時変化 (図 5)

各投与法別胸管内濃度の経時変化をみると、漿膜下

図 5 NCS 投与法別胸管内濃度経時変化 (イヌ)

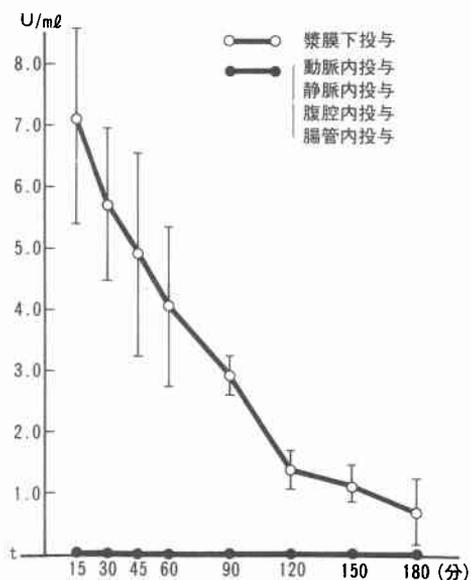
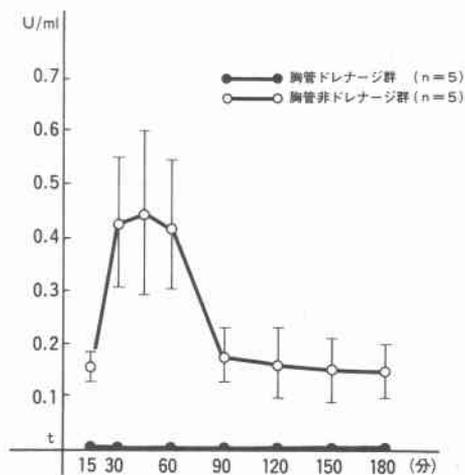


図 6 NCS 漿膜下投与時末梢静脈内濃度経時変化 (イヌ)

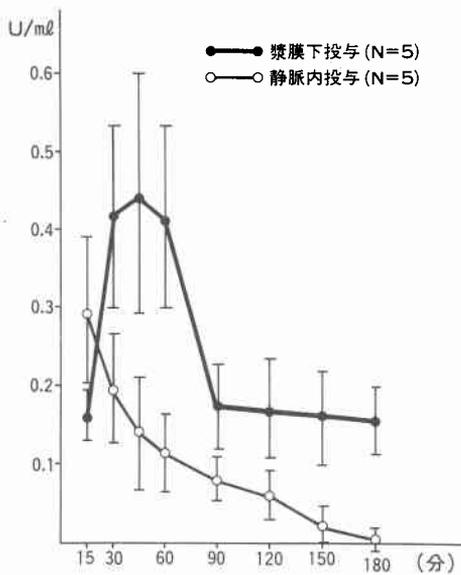


投与方法では経時的減衰を示したが、投与後150分まで1.0u/ml 以上の高値を示した。これに対し他の投与方法では180分までの全経過を通じて測定限界値以下であった。

(4) 胸管ドレナージの有無による末梢静脈内濃度経時変化 (図 6)

胸管をドレナージの後、漿膜下投与を行うと NCS は大部分が胸管に移行し血管内濃度は測定限界値以下であった。そこで NCS 漿膜下投与時における胸管非

図7 NCS末梢静脈内濃度経時変化 (イヌ)



ドレナージ群における末梢静脈内濃度経時変化を比較すると、胸管非ドレナージ群においては、注入後45分にピークを有し、低濃度ではあるが180分までの全経過を通じNCSを検出しえた。

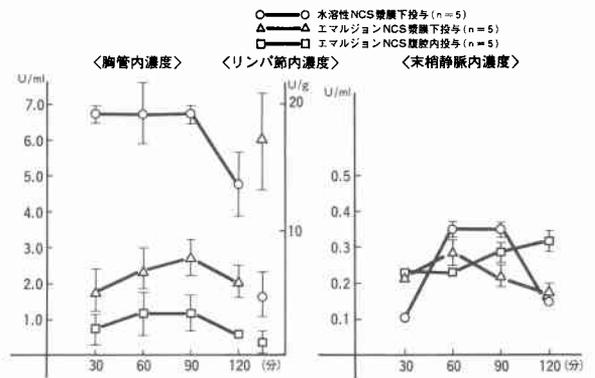
(5) 漿膜下投与時と末梢静脈内投与時の末梢静脈内濃度経時変化 (図7)

さらに胸管非ドレナージの際に、漿膜下投与時および末梢静脈内投与時における、末梢静脈内濃度経時変化を比較してみると、末梢静脈内投与では、注入後15分にピークを示し漿膜下投与より高濃度であるが、30分を過ぎると有意差をもって漿膜下投与の方が高濃度を示した。

(6) 水溶性およびエマルジョンNCSの漿膜下および腹腔内投与時の脈管内と所属リンパ節内濃度の比較 (図8)

胸管内濃度の経時変化をみると120分までは水溶性NCS漿膜下投与群がエマルジョン投与群より有意に高値を示していた。また、エマルジョン群について比較すると、同じく120分までの経過では漿膜下投与の方が腹腔内投与より高値を示していた。各投与法間においては末梢静脈内濃度は有意差はないが、120分においてはエマルジョン腹腔内投与群が他に比べ高濃度を示していた。投与後2時間における虫垂根部リンパ節内濃度をみると、エマルジョン漿膜下投与が他に比べて有意に高濃度を示していた。写真1は漿膜下投与後2時間における虫垂根部リンパ節をオイルレッド脂肪染

図8 NCS漿膜下及び腹腔内投与時 (RAT)



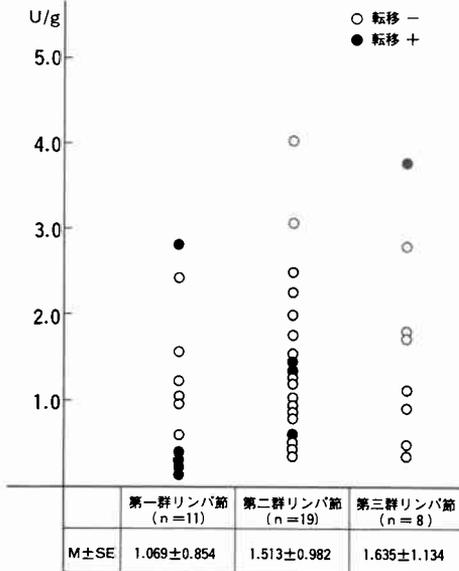
色でみたものであるが、辺縁洞より髄質に至るまで均一なエマルジョンの沈着がみられた。写真2はエマルジョン腹腔内投与後2時間における虫垂根部リンパ節を同染色でみたものであるが、漿膜下投与とは異なり辺縁洞のみに脂肪滴がみられた。しかしエマルジョン腹腔内投与後48時間においては、リンパ節内濃度は0.36u/gの値を示しており、同部のオイルレッド脂肪染色では写真3に示すようにエマルジョン漿膜下投与2時間後の組織像と同様に、辺縁洞より髄質に至る均一な脂肪滴が観察された。

IV. 術中NCS漿膜下投与法の臨床的研究

(1) 対象および投与方法

昭和54年8月より昭和57年7月までの順天堂大学第1外科に入院した大腸癌患者のうち治癒切除可能の10名に対し、水溶性NCS術中漿膜下投与を行った。年齢は32歳から77歳までで、性別は男性6名、女性4名であった。部位別分布では、上行結腸癌2例、横行結腸癌1例、下行結腸癌1例、S状結腸癌3例、直腸癌3例でいずれも治癒切除例である。開腹後、切除操作に先立ち水溶性NCS (10000u/10ml) を癌腫より5cmずつ離れた大腸壁の上下2カ所の漿膜下に注入した。腹膜翻転部より下部の直腸癌 (Rb) については、腹膜翻転部周囲とそれより口側の2カ所に漿膜下投与を行った。上下の切除断端は刺入部より5cm以上離れて切除し、平均切除時間は45分であった。切除後は直ちに所属リンパ節を摘出して病理学的検索とNCS濃度用とに2分割し、一方は10%ホルマリン溶液に、他方はアセトンドライアイスにて凍結乾燥し、動物実験と同様にイムノアッセイ法にてNCS濃度を測定した。濃度測定の際、重量500mg以下のリンパ節は測定困難なため除外した。

図9 大腸癌術中漿膜下投与時リンパ節内濃度（臨床例10例）



(2) 成績

術中漿膜下投与を行った10例について、抽出しえたリンパ節38個すべてにNCSを検出し、その平均濃度は1.41u/gであった。38個のうち9個に転移をみたが、転移リンパ節内のNCS平均濃度は1.24u/gで、転移をみないリンパ節の平均濃度(1.46u/g)と著明な差は認めなかった。第1群、第2群、第3群の所属リンパ節群別にリンパ節内濃度を比較してみると、第1群に比べて第2群、第3群でむしろNCSの高濃度のとり込みを示していた(図9)。

V. 考 察

物質が組織内に注入された場合、リンパ系への吸収に関する研究はこれまでかなり行われている。Ballard⁵⁾によれば多くの水溶性物質が間質中に投与されると血管系へ移行し、Lascellesら⁶⁾はFat Emulsionが、Yoffeyら⁷⁾は脂質がリンパ管内に吸収されると報告している。毛細血管は形態学的に相互に密着した内皮細胞よりなり、ともに連続した一層の基底膜をもつ⁸⁾。また、物質の移行は直径約40Åの間隙孔を介して行われると考えられている。これに対して毛細リンパ管は毛細血管壁より大きい一層の内皮細胞よりなり基底膜を欠き、かつ内皮細胞間隙も広い⁹⁾¹⁰⁾。したがって毛細リンパ管壁はこの間隙を介して、水や低分子量物質のみならず、高分子量物質や巨大粒子までも通過が可能である。このような両脈管系の微細構造の違い

によりポリペプチドなどの高分子物質はリンパ系に特異的に吸収される。これに対して、水、アミノ酸、ブドウ糖などの低分子物質は両経路で吸収されるが両脈管系の流量はリンパ流の方が少ないので実際にはほぼ全量が血管系に移行しうると考えられている¹¹⁾。現在、臨床で用いられている制癌剤の大部分は水溶性で、低分子量であるものが多い。したがって、これらの低分子量の制癌剤を注入しても上記の機構でリンパ系には吸収されずに大部分が血管系に吸収されると考えられる。本研究において、NCSは10708と高分子量蛋白なため、血管系には吸収されずに、より大きな内皮細胞間隙を有するリンパ系有意に移行しうると推察される。さらに、漿膜下投与時、胸管ドレナージ群と非ドレナージ群における末梢静脈内濃度変化では、胸管非ドレナージ群は45分でピークを有し180分までNCSを検出しえたのに対し、胸管ドレナージ群では測定限界値以下であった。このことは末梢静脈内に検出されたNCSは、注入層である漿膜下組織より血管系へ移行したのではなく、一度毛細リンパ管より本流である胸管に入り、静脈角を経てから末梢血中に出現したものと推察される。またNCS漿膜下投与時と、末梢静脈内投与時においては、末梢静脈内濃度は漿膜下投与の方がより高濃度でより長時間に渡り高濃度を保つことが可能であった。以上よりNCSのような高分子制癌剤は、one shotで静注するよりはむしろ漿膜下投与の方が、リンパ系への移行が高まると考えられる。臨床で主として用いられている主な制癌剤の分子量は、5-FU 130, MMC 334, ADM 580, BLM 1400であるのに対し、NCSは10708ときわめて高分子である。その他にもMacromomycin, Auromomycin, Sporamycinなど高分子量制癌剤が開発されつつあり、将来これらのリンパ指向性投与方法が期待される場所である。河村ら¹²⁾は術後の癌患者25例に対し、Tespamin, Endoxan, MMC, Chromomycinなどの水溶液を直接足背部のリンパ管に注入し、その効果を検討している。この方法では正常リンパ節の変化が著しく、また下肢のリンパ管に沿って難治性潰瘍を生ずることがあり、薬剤の選択にも十分留意することが肝要であると述べている。しかし著者の施行した術中漿膜下投与方法では、注入後45分と短時間操作であり、しかも注入部位は切除範囲内にあるため安全な方法であり、制癌剤注入によると思われる合併症は認めていない。一般に術中腫瘍を触知しながら操作することによって腫瘍から腫瘍細胞の流出が促進され血行性転移が増加し、また臨床

写真1 漿膜下投与时虫垂根部リンパ節組織像（オイルレッド脂肪染色，2時間後）
辺縁洞より髓質に至るまで均一なエマルジョンの沈着がみられた。

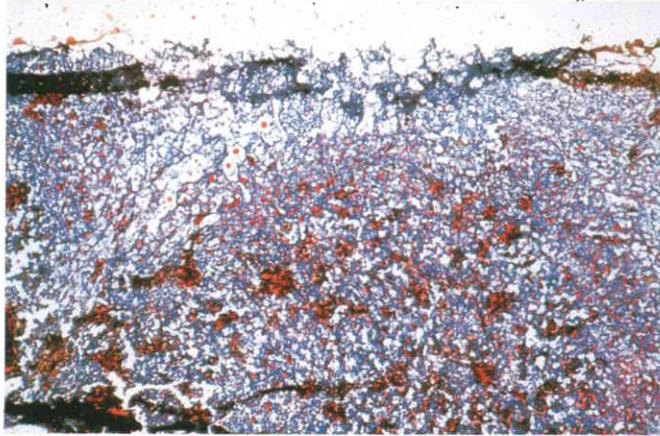
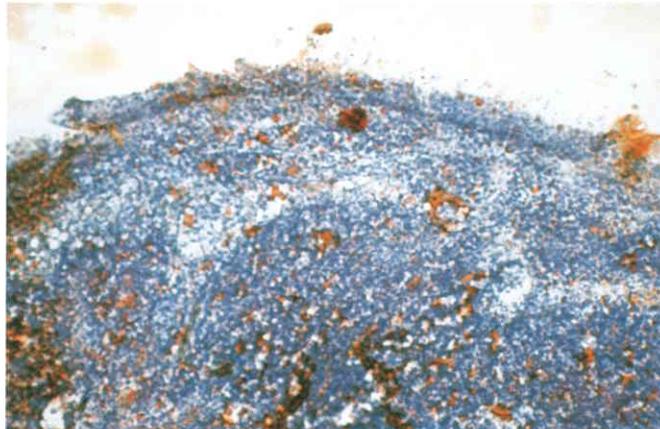


写真2 腹腔内投与时虫垂根部リンパ節組織像（オイルレッド脂肪染色，2時間後）
漿膜下投与とは異なり辺縁洞のみにエマルジョンの沈着がみられた。



写真3 腹腔内投与时虫垂根部リンパ節組織像（オイルレッド脂肪染色，48時間後）漿
膜下投与2時間後と同様に辺縁洞より髓質に至る均一なエマルジョンがみられた。



上、手術操作後に突然遠隔転移や腫瘍による栓塞症がおこることは、古くから多くの臨床家により証明されている¹³⁾¹⁴⁾。Roberts¹⁵⁾、楨¹⁶⁾などは手術操作により血中癌細胞陽性率が增加することを報告している。さらに胸管リンパ液中腫瘍細胞と手術操作との関係について Gray¹⁷⁾は、リンパ行性転移を促す因子としてリンパ管の浸透性および虚弱性リンパ流量の増加をあげ、腫瘍の操作や切開が細胞のリンパ管内侵入を増加させ、リンパ流量の著明な増加をきたすことを論じている。さらに楨ら¹⁶⁾は胃癌手術中においてリンパ節転移が高度であればあるほど、腹腔内遊離癌細胞陽性率が高率に起こりうると述べている。そこで術中における血中遊離癌細胞のみを主眼とする制癌処置としては、MMCは低分子量であり血管系のみに移行することから、MMCの大量静脈内投与が有効であり、現在でも広く用いられている方法である。しかしリンパ行性転移に対しては、いまだもっとも有効だとされる術中補助化学療法の結論はでていない。著者の示したNCS漿膜下投与時の胸管内濃度および胸管非ドレナージ群末梢静脈内濃度から明かなように、NCS漿膜下投与法は血中およびリンパ管内遊離癌細胞の両面に有効と考えられる。組織間隙中よりリンパ管に選択的に取り込まれる物質としてポリプタイドなど高分子物質以外にインクなどの色素粒子や油脂滴などがあり、これらをキャリアーとして利用することにより制癌剤にリンパ指向性を与えることが可能になると考えられている。高橋ら¹⁸⁾はFat Emulsionを開発し基礎的研究のもとに胃癌に対する臨床応用を研究し、エマルジョン化された制癌剤は高濃度に所属リンパ節に到達すると述べている。また貝原¹⁹⁾はイヌに5-FUドライエマルジョンを経口投与した結果、胸管リンパ液中に高濃度の5-FUを検出し本剤のリンパ指向性が認められたと報告している。著者のラットを用いた実験において漿膜下投与を行うと、水溶性では虫垂根部リンパ節に留まらずにより早期に胸管に移行する傾向がみられた。一方エマルジョンではリンパ節に高濃度をもって留まり、胸管への移行が水溶性よりも低いことが示唆された。諸家の報告によると胸管を通過して静脈角より血行性に入る転移形式も報告されており²⁰⁾²¹⁾、術中リンパ管内遊離癌細胞および血中遊離癌細胞に対する制癌処置としては水溶性漿膜下投与法が有効で、またリンパ節のみを主眼とする制癌剤処置としてはエマルジョンタイプの漿膜下投与法が優れていると推察される。エマルジョン腹腔内投与においては、漿膜下投与と異なり、

腹腔を介しての吸収のために吸収速度が遅くその脈管内濃度は低い。しかし、胸管内濃度、血管内濃度においてもさらには48時間後のリンパ節内濃度においても下山ら²²⁾のいう平均致死濃度以上のNCSが検出されており、低濃度ではあるが持続性があり、術中のみならず術前、術後にも反復して投与できる制癌剤処置と考えられる。とくに腹膜播腫防止を目的とした効果が期待されうると考えられる。以上の正常雑種成犬およびウイスター系ラットを用いた基礎実験にもとずき大腸癌患者10名に術中漿膜下投与を行い濃度測定を行った。下山ら²³⁾の報告によるとNCSは時間依存性を示さず、あくまで濃度依存性に作用する制癌剤としてType Iaに分類されている。またin vitroにおけるL-1210白血病細胞を用いた平均致死濃度は30分作用で $8.9 \times 10^{-2} \text{u/ml}$ 、2時間作用で $8.1 \times 10^{-2} \text{u/ml}$ の濃度で効果があつたと報告している。また西川²⁴⁾はNCSのHeLa細胞の増殖抑制のための最小濃度は $0.75 \sim 0.075 \text{u/ml}$ の間にあると報告している。in vivoでのリンパ管内および血中遊離癌細胞がはたして何u/mlで死滅するかを研究した報告はいまのところみられていない。しかし術中漿膜下投与時の平均所属リンパ節内濃度は 1.41u/g であり、また転移リンパ節も 1.24u/g と下山らのいう平均致死濃度の10~15倍のNCSが検出されたことより、制癌効果は十分期待できるものと考えられる。菊地は²⁵⁾は術中胃漿膜下に水溶性NCSを10mg注入し、その所属リンパ節内濃度を検討している。胃流出静脈結紮群と非結紮群とに分けて検討し、静脈結紮群リンパ節内により高濃度のMMCが検出され、その濃度は正常リンパ節で 0.52u/g 、転移リンパ節で 0.23u/g であつたと報告している。また狩野²⁶⁾はラットを用いてMMC 20mg/kgの静脈内投与を行い、門脈遮断下においては、血管外漏出を引き起こすためリンパ指向性が増し、その結果腸間膜リンパ節内濃度が高まると述べ、その濃度は $0.40 \pm 0.08 \text{u/g}$ であつたと報告している。山口⁹⁾は臨床例で大腸癌患者にMMC 10mgの術中漿膜下投与を行い所属リンパ節内濃度を測定検討している。その平均濃度は 0.59u/g であるが、全くMMCを検出しないリンパ節も含まれている。以上より、低分子量制癌剤であるMMCを用いては、流出静脈を結紮したり、門脈遮断など投与方法に工夫をこらしてもリンパ行性には限界があると推察された。高倉ら²⁷⁾はMMCにデキストランを共有結合させて高分子化をはかりその結果リンパ指向性が増すと述べている。NCSを用いた著者の

データでは、転移リンパ節でも1.24u/gと高濃度のNCSを検出した。しかし、リンパ節が腫瘍細胞でおきかわったような高度転移リンパ節に対しての制癌効果は期待薄である。このような腫大した転移リンパ節は手術等に摘出を見逃がされることはない。転移で輸入リンパ管が完全に閉塞している際には、著者のデータでも3群リンパ節が最も高濃度であったことから明らかなように、NCSはこのリンパ節を迂回してさらに遠隔のリンパ節に流入するので、手術で見逃がされやすい初期の小転移巣および組織学的にリンパ管浸潤のみられるly(+)の症例に、NCS漿膜下投与法が有効と推察される。NCS漿膜下投与法により胸管内濃度を上げることにより、胸管より静脈角を通り血中に出現しうる遊離癌細胞に対する制癌効果も期待できると考えられる。またNCS術中漿膜下投与法は、大腸癌のみならず胃癌手術時にも広く応用できる方法であろう。

IV. 結 語

大腸癌に対するもっとも効果的な術中補助化学療法を究明するために、NCSを用い本研究を行った。その結果、

1) 漿膜下投与法がもっともリンパ系への取り込みがよく、静注法、動注法、腹腔内投与法、腸管内投与法などではリンパ系への取り込みがほとんどみられなかった。

2) 漿膜下投与時における末梢静脈内濃度をみると胸管非ドレナージ群では、ドレナージ群より有意に高かった。すなわち、非ドレナージ群ではリンパ系のみならず、胸管より静脈角を経て血管系へも制癌剤は移行する。

3) 末梢静脈内投与時と漿膜下投与時における末梢静脈内濃度経時変化では、漿膜下投与の方が15分を過ぎると有意に高く、高濃度が持続した。すなわち、one shot 静脈内投与より以上の血管内濃度を漿膜下投与法で得ることができた。

4) MMCと比較するとNCSではより高いリンパ指向が得られた。すなわちリンパ指向性を高めるためには低分子量の制癌剤よりも、より高分子量の制癌剤を使用すべきであると考えられる。

5) NCSをエマルジョン化することにより、より高いリンパ節内濃度を得た。しかし、リンパ管内遊離癌細胞に対しては、胸管内濃度を高めてやることが重要で、そのためにはエマルジョンよりもむしろ水溶性の漿膜下投与法が効果的であると考えられる。

6) 漿膜下投与時のリンパ節内濃度は転移の有無により取り込みの差はみられたものの転移リンパ節にも殺細胞効果を有する濃度以上の量を検出した。

現在まで、水溶性制癌剤は局所注入ならびに全身投与ではリンパ行性には移行しないと考えられてきたが、今まで述べたように水溶性NCSの漿膜下投与により十分な濃度のリンパ系への移行が認められた。これらの事実からすれば、水溶性NCSの術中漿膜下投与法は、術中癌のリンパ行性転移に有効な投与法であり、さらに血行性転移にも期待もてる投与法であると考えられる。現在まで教室ではこの投与法をルチーンに施行しており、昭和57年10月まで、大腸癌患者20名に術中漿膜下投与法を行っている。

なお、本論文の要旨は第16回日本癌治療学会、第40回、第41回日本癌学会総会、第18回大腸癌研究会にて発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を頂きました城所 功教授に深甚なる謝意を表します。また終始御指導、御鞭撻頂きました長浜 徹講師に深謝致しますとともに、御協力下さいました研究室諸兄に謝意を表します。

文 献

- 1) 北条慶一, 小山靖夫, 伊藤一二: 大腸癌の術後再発と対策. 外科 34: 1025-1035, 1972
- 2) 加藤王千, 加藤知行, 今永 一ほか: 大腸癌の補助化学療法. 日外会誌 79: 1126-1130, 1970
- 3) 山口一敏: 大腸癌に対する術中補助化学療法の検討. 日本大腸肛門病会誌 33: 201-209, 1980
- 4) Bollmann JL, Cain JC, Grindlay JH: J Lab Clin Med 33: 1349-1350, 1948
- 5) Ballard BE: Biopharmaceutical considerations in subcutaneous and intramuscular drug administration. J Pharm Sci 57: 357-378, 1968
- 6) Lascelles AK, Morris B: The removal of unesterified fatty acids bound to albumin from the peritoneal cavity of the rat. Aust J Exp Biol Med Sci 38: 473-478, 1960
- 7) Yoffey JM, Courtice FC: Lymph and the lymphomyeloid complex. London Academic Press Inc, 1970, 74-75
- 8) Bruns RR, Palade GE: Studies on blood capillaries. J Cell Biol 37: 244-276, 1968
- 9) Leak LV: Studies on the permeability of lymphatic capillaries. J Cell Biol 50: 300-323, 1971
- 10) Leak LV: The structure of lymphatic capillaries in lymph formation. Fed Proc 35: 1863-1871, 1976
- 11) Gosselin RE, Audino LF: Muscle blood flow and functional capillary density evaluated by

- isotope clearance. *Pflügers Arch* 322 : 197—216, 1971
- 12) 河村謙二, 橋本 勇: 制癌剤のリンパ管系注入, *最新医* 19 : 2345—2352, 1964
- 13) Long L.: Cancer cell in the blood stream. *Arch Surg* 80 : 634—645, 1960
- 14) West JT, Malmgren RA, Chu EW: An unsuccessful attempt to demonstration diurnal patterns of cell embolization. *Surg Gynecol Obstet* 119 : 83—91, 1964
- 15) Roberts S: Relationship of cancer cells in the circulating blood to operation. *Cancer* 15 : 232—249, 1962
- 16) 榎 哲男, 間島 進, 山口金吾ほか: 胃癌における手術時癌細胞の撒布について. *外科治療* 7 : 277—284, 1962
- 17) Gray JH: The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Surg* 26 : 462—495, 1938
- 18) 高橋俊雄, 渡辺信介, 間島 進ほか: 転移に対する新しい試みとしての制癌剤エマルジョンによるリンパ節転移の化学療法. *癌と化療* 1 : 381—387, 1974
- 19) 貝原信明: 5-Fu エマルジョン経口投与による5-Fuのリンパ指向性の増強. *癌と化療* 4 : 131—134, 1977
- 20) Joung JM: The thoracic duct in malignant disease. *Am J Pathol* 32 : 253—269, 1956
- 21) 森 亘: 悪性腫瘍剖検例755例の解析—その転移に関する統計的研究. *癌の臨* 9 : 351—374, 1963
- 22) 下山正徳, 木村禮代二: 各種抗癌剤の *in vitro* における殺細胞効果について. *最近医* 28 : 1024—1040, 1973
- 23) 下山正徳: 抗白血病剤の cell-killing kinetics の立場から, 抗白血病剤の投与はいかにあるべきか. *日血会誌* 37 : 107—118, 1974
- 24) 西川泰右: NCS の Sarcoma180細胞および HeLa細胞に対する作用の細胞学的検討. *弘前医* 17 : 421—434, 1965
- 25) 菊地金男, 姉齒安正, 太田 潤ほか: 胃癌リンパ節転移の治療と防止に関する臨床的研究. *日癌治療会誌* 11 : 519—527, 1976
- 26) 狩野 嶺: 門脈遮断下制癌剤投与法の腸間膜リンパ節に対する効果増強に関する実験的研究. *日外会誌* 80 : 798—811, 1979
- 27) 高倉喜信, 橋田 充, 木村聡城郎ほか: 高分子化修飾による MMC のリンパ移行性改善. *日癌会41回総会記* : 252, 1982