

# 直腸癌の補助化学療法としての制癌剤 (5-Fu emulsion) の 局所投与に関する実験的研究

久留米大学第1外科 (主任: 掛川暉夫教授)

林 田 啓 介

## EXPERIMENTAL STUDY ON LOCAL ADMINISTRATION OF 5-FU EMULSION AS ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR RECTAL CANCER

Keisuke HAYASHIDA

The First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

(Director: Prof. Teruo Kakegawa)

直腸癌手術症例のうちリンパ節転移陽性例に予後不良例が多いことから、とくに郭清困難な側方経路のリンパ節転移を標的とした、5-Fu Emulsionの仙骨前腔投与を雑種成犬を用いて実験的に試みた。加えて、直腸管腔内投与および直腸粘膜下投与と比較検討した。その結果、5-Fuのリンパ節への移行は、左結腸リンパ節では粘膜下投与群が良好であったが、鼠径リンパ節や骨盤内リンパ節である内・外腸骨リンパ節への移行は、その濃度や経時的推移からみて仙骨前腔投与群が他群に比べて良好であった。このことから、仙骨前腔投与法は直腸癌手術の際郭清が不徹底となりやすい側方リンパ節転移に対する補助療法として有用であると考えられた。

索引用語: 直腸癌補助化学療法, 5-Fu Emulsion 仙骨前腔投与法

### I. 結 言

近年、食生活習慣の欧米化にともない大腸癌患者が増加しつつあるとされ、その死亡率も年次的に上昇傾向がみられる。なかんずく大腸癌のなかでも直腸癌が半数以上を占めており、その予後は結腸癌に比べて決して良好とはいえない<sup>1)2)</sup>。

直腸癌の代表的な手術々式として、まず腹会陰式直腸切断術があげられる。本法は1884年 Czerny<sup>3)</sup>によって初めて報告されたが、その後 Miles<sup>4)</sup>によって本術式にリンパ節郭清を含んだ、根治性を加味したいわゆる Milesの手術が唱えられて以来、広く標準術式として用いられ今日に至っている。他方、最近ではさらに術後の排便機能を考慮した肛門温存術式も広く行われているが、加えて拡大リンパ節郭清の重要性が唱えられ、その術式や適応も確立された感がある。しかし、それにもかかわらず直腸癌の予後は結腸癌に比べて術後の局所再発が多く、生存率も低いのが現状である。局所

再発の主因は切除断端癌遺残やリンパ節転移によるものが最も多く、このことは結腸癌に対して行う“no touch isolation technique”の手技が直腸の解剖学的位置から徹底されないことや、側方経路に代表されるリンパ流の複雑なことなどがその原因と考えられる。そこで直腸癌の治療効果を高め長期生存をはかるには効果的な補助療法が要求されることになる。ことに直腸癌の予後を大きく左右するリンパ節転移<sup>5)~8)</sup>に着眼し、なかでも郭清困難な側方経路のリンパ節を標的とした仙骨前腔への制癌剤投与を実験的に試みた。仙骨前腔を選んだ理由はこの部位が側方経路のリンパ節近傍に存在しており、加えて薬剤投与に必要な容量を持ち、投与が確実にできると考えられたため、他に直腸管腔内投与および直腸粘膜下投与を行い比較検討した。

### II. 対象と方法

#### 1. 対象と実験群の編成

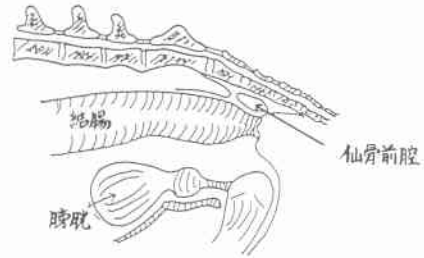
実験動物は体重10~15kgの雑種成犬を用いた。実験犬75頭を薬剤の投与経路別に仙骨前腔投与、直腸管腔内投与、直腸粘膜下投与の3群に分けた。各群の25頭

<1964年6月13日受理> 別刷請求先: 林田啓介  
〒830 福岡県久留米市旭町67 久留米大学医学部第1外科

表1 実験群の編成(実験犬)

投与経路	採取時間					計
	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間	
(A) 仙骨前腔投与	5頭	5	5	5	5	25
(B) 直腸腔内投与	5	5	5	5	5	25
(C) 直腸粘膜下投与	5	5	5	5	5	25
計	15	15	15	15	15	75

図1 仙骨前腔(実験犬)



は検体の採取時間ごとに5段階に分け、各時間群はそれぞれ5頭とした(表1)。なお実験犬の選択はすべてat randomに行った。

## 2. 実験方法

① 麻酔: thiobarbiturate sodium 25mg/kgを静注して行った。

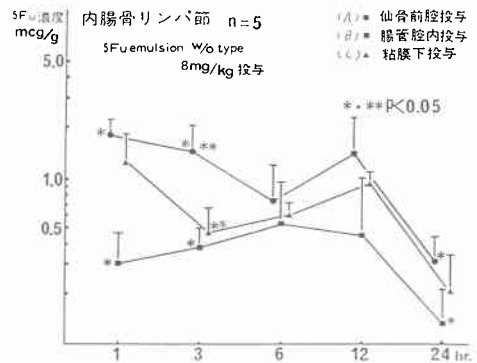
② 投与薬剤: 制癌剤は腺癌に有効で比較的局所の組織障害が少ない5-Fu注射液を用い、リンパ指向性を高めるためにEmulsion typeとした。

③ 薬剤(5-Fu Emulsion)の作成: 投与容量を少なくするために市販の5-Fu注射液をエバポレーターを用いて100mg/mlに濃縮した。本水溶液を30%, ゴマ油65%, Tween 80 5%の割合で混合し超音波処理を行い油中水滴型(W/O type) Emulsionを作成した。

④ 投与量および投与方法: 投与量は1頭あたり5-Fu濃度8mg/kgを投与した。投与方法は仙骨前腔投与(A群), 直腸腔内投与(B群), 直腸粘膜下投与(C群)の3群に分けた(以下A, B, C群と略す)。なお仙骨前腔投与については実験動物がイヌである関係上, 解剖学的に仙骨前腔の存在が不明確なため, あらかじめ仙骨前面に鈍的に小腔を作成し, この部を仙骨前腔と仮定して投与した(図1)。直腸腔内への投与は直腸内に長時間薬剤を停滞させることが困難なため, 直腸内注入後肛門を縫合閉鎖し, 2時間後に開放した。粘膜下投与は肛門縁から1~3cmの直腸粘膜下に注射針を穿刺してほぼ全周にわたり注入した。投与は全例麻酔下に行った。

⑤ 検体の採取: a) 末梢血: 肘静脈から採血した。薬剤投与後30分, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24時間の各時間ごとに同一犬から採取し, 採取後直ちに血清を分離して凍結保存した。b) リンパ節: 麻酔下に開腹し内腸骨および外腸骨リンパ節, 結腸リンパ節, 単径リンパ節の4カ所のリンパ節を採取した。採取時間は投与後1, 3, 6, 12, 24時間に行った。c) 肝臓および脾臓: リンパ節採取と同時間に行った。d) 腸

図2 内腸骨リンパ節内5-Fu濃度



壁: 肛門縁から約10cm口側の腸管全層を採取し, 採取時間は前者と同様に行った。

⑥ 5-Fu濃度の測定: Chemical assay法に従って行った<sup>9)</sup>。

## III. 実験成績

横軸に採取時間を縦軸に各組織の5-Fu濃度を対数で表わし, 濃度の変化をグラフに示した。各群間(A, B, C群)における5-Fu濃度の経時変化について比較検討を行ったが, 統計処理はt検定を用いた。

### A. リンパ節内濃度

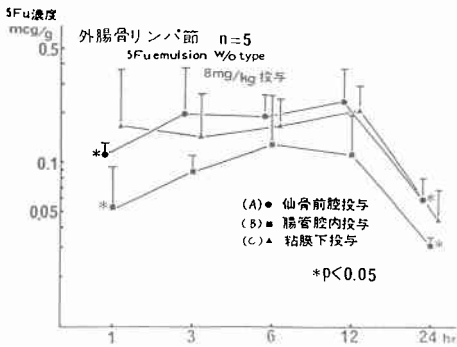
#### (1) 内腸骨リンパ節

各群のリンパ節内5-Fu濃度の推移をみるとA群では1時間値で最高の $1.83 \pm 0.42 \text{ mcg/g}$ を示し, 以後減少するが12時間値で再度上昇し, 24時間値は最低となった。B群は1時間値から漸次上昇し, 6時間値は最高の $0.52 \pm 0.44 \text{ mcg/g}$ となったあと減少した。C群はA, B群の中間で, A群とはほぼ同じような推移を示した。A群は他のB, C群に比べて高値で推移したが, なかでも投与後1, 3, 24時間値で有意差が認められた(図2)。

#### (2) 外腸骨リンパ節

外腸骨リンパ節は内腸骨リンパ節より遠隔部に位置

図3 外腸骨リンパ節内5-Fu濃度



し、内腸骨リンパ節から流入するリンパ管も認められる。A, B, C群の各経時的濃度を内腸骨リンパ節濃度と比べると、全群ともに低値を示した。時間的推移をみると、A群では1時間値から3時間値にかけて上昇し、3, 6, 12時間値では比較的濃度が保たれ、24時間値で減少した。一方、B群は6時間値でピークを示し、24時間でもっとも低値となった。C群は12時間値でピークを示し、24時間でもっとも低値となり、BおよびC群ともに内腸骨リンパ節内濃度とはほぼ同じ傾向で推移した。各群間の濃度を比較すると、A, B群の間ではA群が全経過を通して高い値で推移したが、1, 24時間値のみ有意差がみられた。また、A, C群間では24時間値で有意差を認めたが、他は有意差を認めなかった(図3)。

(3) 単径リンパ節

単径リンパ節内5-Fu濃度をみると、A群は6, 12時間値で高い濃度を示し、6時間値でB, C群との有意差が認められた。B, Cの両群はA群と異なりほぼ同程度の濃度で経時的に推移した。なお、各群の濃度はA群の6, 12時間値を除いて、外腸骨リンパ節濃度より低く推移した(図4)。

(4) 左結腸リンパ節

各群の時間的推移をみると、A群では3, 12時間値で高値の二峰性を示し、B, C群は1時間値でピークを示した後に、B群は漸次減少したが、C群は他のA, B群に比べ高値が得られ、経時的にもほぼ同様に高値を示した。とくにA, B群に比べ1, 6, 12, 24時間値で有意差が認められた。A, B群と比較すると1時間値ではB群が高かったが以後逆転し、24時間値では有意にA群が高かった(図5)。

B. 腸管壁内濃度

A群の腸管壁内5-Fu濃度は3時間値で最高を示し

図4 単径リンパ節内5-Fu濃度

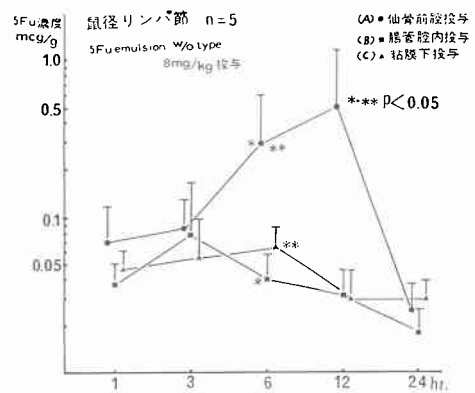
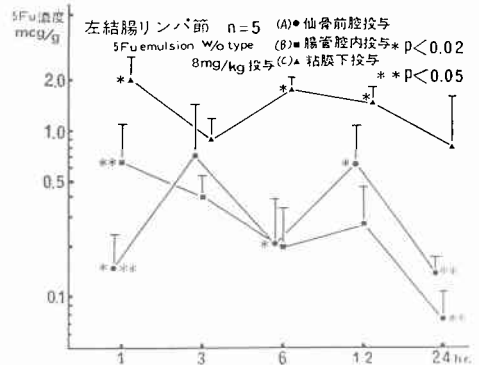


図5 左結腸リンパ節内5-Fu濃度



以後ゆるやかに減少した。C群は1時間値で最高を示し、A群と比べ比較的急速に減少する傾向がみられた。全経過を通してB群は他群に比べ有意に高い濃度が得られた。B群の濃度の時間的推移をみると、1時間値で最高を示し、その後6時間値までゆるやかに減少するが、以後24時間値までは急速に減少した(図6)。

C. 肝臓および脾臓内濃度

肝臓内5-Fu濃度はA群では3時間値で最高を、B群は6時間値、C群は1時間値で最高値を示し、その後経過とともに漸減した。C群は24時間値で12時間値よりやや高値を示したが有意差は無かった。各群間ではA群が他の2群に比べて低く推移した(図7)。

脾臓内の5-Fu濃度は1時間値でA, C, B群の順に高値を示しているが、3時間以後は各群ともに同様に推移した(図8)。また、肝、脾ともに同程度の濃度であった。

D. 末梢血濃度

A, B, C群ともに30分での末梢血濃度は高い値を示

図6 腸管壁内5-Fu濃度

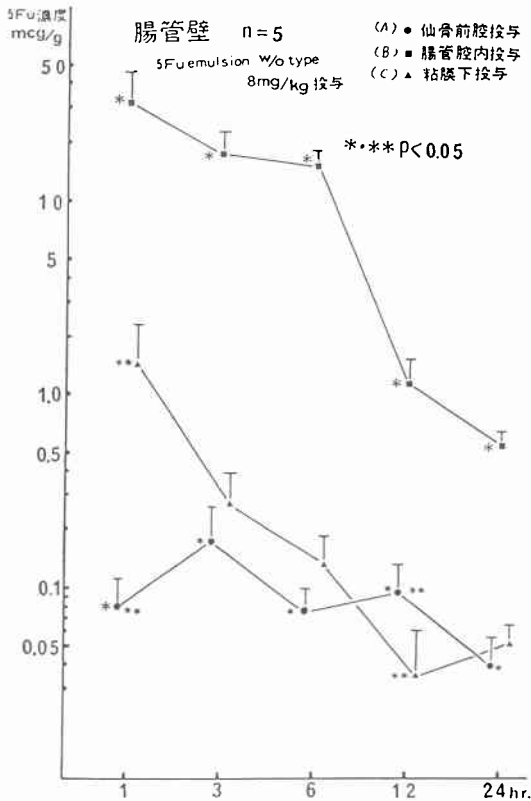


図8 脾臓内5-Fu濃度

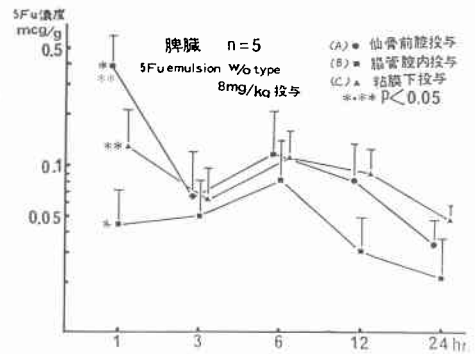


図9 末梢血内5-Fu濃度

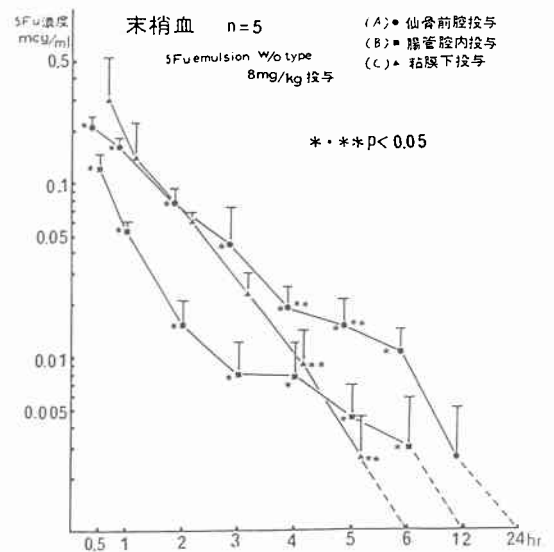
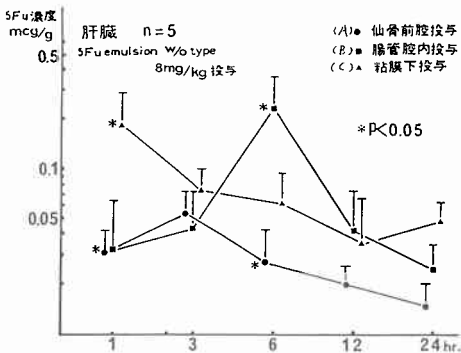


図7 肝臓内5-Fu濃度



し、以後経時的に漸減し3時間値以後は0.05mcg/ml以下であった。このうちB群は他の2群に比べて3時間値まで低い傾向を示したが、4時間値以後はC群の差がなかった。なお、測定可能な濃度を維持したのは、C群5時間、B群6時間、A群、12時間とA群が他の2群に比べ血中停滞時間が長かった。A、B群を比較すると各時間を通してA群はB群より有意に高い傾向を

示した。A、C群では投与後3時間までは有意差なく、他はA群の方が有意に高かった(図9)。

IV. 考 察

大腸癌に対する治療法のうちで薬物を用いた局所の補助療法に関する研究では、1964年 Coleら<sup>10)</sup>がイヌの腸管内に5-Fu投与を試み、その有用性について報告している。その後5-Fuを用いた動物実験としては Yamadaら<sup>11)</sup>、田中<sup>12)</sup>の研究が散見される。1972年高橋<sup>13)</sup>によって開発されたリンパ指向性の高い5-Fu Emulsionを用いたものとしては間島ら<sup>14)</sup>、中尾<sup>15)</sup>、上田<sup>16)</sup>の一連の研究報告がある。これらの研究ではラットを用いて5-Fu水溶液群と5-Fu Emulsion群の異なる製剤投与による組織内5-Fu濃度の比較や、直腸管腔内投与、粘膜下投与と静注群との投与経路別による比

較がなされており、Emulsion 群の組織親和性、吸着性、停滞性等の特徴からとくにリンパ節転移に対する有用性が強調されている。また、投与方法については粘膜下投与がリンパ節への移行は良好であると報告している<sup>15)</sup>。しかし前述のように投与方法は腸管内、粘膜下、静脈内投与が主で仙骨前腔への投与に関する報告はなく、教室の永松<sup>17)</sup>の研究報告をみるにすぎない。

そこで著者は諸家<sup>14)~16)</sup>の研究報告から Emulsion の特性を利用して、各投与方法での5-Fu 組織内濃度を比較検討した。

今回の A, B, C 群の各投与方法の実験的試みで主目的としたのはリンパ節の5-Fu 濃度である。ところでイヌの内腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、単径リンパ節、左結腸リンパ節がヒトのリンパ系ではどこに位置するか、そのリンパ流から相違をみると、イヌの内腸骨リンパ節の場合、輸入リンパ管は大腿部、骨盤、骨盤腔内臓器、尾、腰部の一部からくるとされ、輸出リンパ管は仙骨リンパ節に注いでいる。ヒトの内腸骨リンパ節の輸入リンパ管は骨盤腔内臓器(膀胱、子宮、前立腺、直腸)からのリンパ管を受け、外腸骨リンパ節、総腸骨リンパ節へ注ぎ、一部は仙骨リンパ節、大動脈分枝下リンパ節へ注ぐとされており、この内腸骨リンパ節は骨盤内臓器からのリンパ管を受ける点でヒトと同じリンパ系に相当すると考える。外腸骨リンパ節はイヌの場合、腹部の背側の半分、骨盤、後肢のすべての部分からくると輸入リンパ管を受け、さらに深・浅単径、左結腸、仙骨および内腸骨の各リンパ節からの輸出管、生殖器系、泌尿器系、消化器系の後部からの輸入リンパ管をも受ける。輸出リンパ管は腰リンパ本管を形成するが、また大動脈腰リンパ節へ注ぐこともある。ヒトの外腸骨リンパ節は子宮、膀胱、内腸骨リンパ節および下肢からのリンパを受けるが、イヌのように多岐に広がっていない。イヌの外腸骨リンパ節に相当するものは、外腸骨リンパ節や内腸骨リンパ節から輸出管を受け、腰リンパ節へ注ぐ総腸骨リンパ節と考えられる。単径リンパ節は浅部と深部の2群に分けられるが、浅単径リンパ節は骨盤の腹側の半分、尾、後肢および生殖器の一部からリンパ管を受け、深単径リンパ節や外腸骨リンパ節へ注ぐ。ヒトでは下肢、大腿部、外陰部、殿部皮膚から受け、深単径リンパ節、外腸骨リンパ節へ注ぐ。今回検討したのはこの浅単径リンパ節であり、ヒトと同名のリンパ系に位置すると考えられる。左結腸リンパ節は腸管に接して、骨盤腔の入口の近くに存在する。ヒトではやはり腸管に接する

上直腸、S状結腸および左結腸のリンパ節に相当する<sup>18)19)</sup>。

以上からイヌの内・外腸骨リンパ節はヒトの側方経路のリンパ節に相当し、直腸を中心に考えると、外腸骨リンパ節は内腸骨リンパ節に比べてより遠隔に位置するリンパ節である。これらのリンパ節内濃度を比較すると、両者ともに5-Fu はよく取り込まれているが、とくに内腸骨リンパ節濃度が高値を示し、これは先に述べたリンパ節の位置による違いと考えられる。次に単径リンパ節だが、仙骨前腔投与が他群より高値を示したのは、単径リンパ節へのリンパ流の違いに加えて、投与部位が単径へ流れやすい肛門皮膚の近くに位置したためと考えられる。このためこの結果をそのまま臨床例に応用できることは考えにくい。投与部位を工夫することで単径リンパ節への取り込みを良好にしようと考える。おのおのリンパ節の濃度を各投与群間で比較すると、仙骨前腔投与群が他の管腔内、粘膜下投与群に比べ高い濃度差が得られた。

次にヒトの上方経路に相当すると考えられる左結腸リンパ節では粘膜下投与群で他群に比べ高い結果が得られたが、これは管腔内投与と比較した Yamada ら<sup>11)</sup>、中尾<sup>15)</sup>の報告とも一致する。

腸管壁の濃度は仙骨前腔投与、粘膜下投与群に比べて管腔内投与群で高い濃度が得られ、やはり諸家<sup>11)15)</sup>の報告とも一致した。この結果からみると腫瘍への直接的な効果としては仙骨前腔投与が管腔内、粘膜下投与に比べて不利と考えられるが、主病巣除去の手術の際、リンパ節転移に対する補助療法として用いる場合はそれほど問題にならないと考えられる。

肝臓、脾臓に関しての取り込み状態は、肝が門脈系、脾が大静脈系の血中濃度との関連が考えられ、肝内5-Fu 濃度は仙骨前腔投与群で低値であった。中尾<sup>15)</sup>は腸管腔内投与、粘膜下投与および静注群で肝への取り込みを検討した結果、最高値に達するのは粘膜下投与群が時間的に早く、全体の推移は局所投与群と静注群との間で差はないと示唆している。また、Yamada ら<sup>11)</sup>は<sup>14</sup>Cでラベルした5-Fuをイヌに投与し、その放射能活性を投与後6時間まで測定している。その結果、結腸の管腔内投与と粘膜下投与での肝臓内放射能活性値は管腔内投与群では投与後15分値から6時間値まで漸増した。逆に粘膜下投与群では15分値で最高を示し、以後6時間値まで漸減したと報告しており、自験例でも同じ推移がみられた。脾内濃度は投与後早い時期の1時間値で濃度差をみるが、他は同じ傾向を示し、末

梢血濃度が早い時間に減少するのに比べて24時間まで測定可能であった。

末梢血濃度は Emulsion の長時間組織内停滞の特性から考えると、末梢血へも長時間を通して移行すると推測されるが、投与後24時間値まで測定可能な群は無く、また、各投与群ともに3時間値で0.05mcg/ml以下と、他の組織と比べてきわめて低い濃度を示したことから、全身性移行は少ないと考えられ、この結果から実験的に投与方法の目的とする局所における薬剤の停滞性が保持されるものと考えられた。

直腸のリンパ流は上直腸動脈に沿って流れる上方経路、中直腸動脈に浴ぐ側方経路および下直腸動脈や単径リンパ節に注ぐ下方経路がある。Miles<sup>4)</sup>は直腸癌の手術にリンパ節郭清を含めた腹会陰式合併切除術をはじめて提唱した。本邦では久留<sup>20)</sup>によるすぐれた研究報告があり、上方経路だけでなく側方経路の郭清の重要性を強調した。近年、直腸癌に対する手術は拡大郭清の方向に進み、術式も miles が提唱したものよりはるかに拡大され、ほぼ定型化された結果、手術成績の向上はめざましいものがある。しかしながら手術成績にも限界がみられ、とくにリンパ節転移例での成績不良な現状<sup>21-26)</sup>に対しては何らかの方法によって成績向上をはかる必要性がある。また一方では、郭清のためにおこる排尿および性機能障害の問題もあり、補助療法を追加することによって、郭清を必要最少限に止めてできる限り機能を温存するという観点から、遺残した転移リンパ節への補助療法の応用が考えられる。

大腸癌手術の補助療法には化学療法、放射線療法、免疫療法などがあるが、このなかでとくに5-Fu を用いた局所の化学療法に関しては坐剤投与<sup>21)22)</sup>、腸管内投与<sup>23)~28)</sup>、動脈内投与<sup>29)</sup>など種々の研究報告がなされている。5-Fu の腸管内投与に関しては、Rousselot ら<sup>25)26)</sup>は術中に切除予定の腫瘍を含む大腸の両側を結紮して管腔内への5-Fu 投与を試みているが、その5年生存率および8年生存率は非投与例に比べて良好な成績であったと報告している。一方 Lawrence ら<sup>27)</sup>のように両者間で差が認められないとするものもあるが、Grosi ら<sup>28)</sup>も術中腸管内投与を行い、直腸癌の Dukes C の症例のうち5年間再発を認めなかった症例は5-Fu 投与例が40%、非投与例が13%の生存率を得て、良好な結果を得ている。

Yamada ら<sup>11)</sup>、Shukla ら<sup>30)</sup>は静脈内、管腔内、粘膜内に5-Fu を投与して各投与群間の組織内5-Fu 濃度の比較から粘膜内投与が秀れていると報告している。高

橋<sup>19)</sup>は制癌剤を Fat Emulsion 化して投与すればリンパ毛細管から吸収され、所属リンパ節に選択的に高濃度に到達することに着眼し、その有用性を強調している。Sato<sup>31)</sup>は癌のリンパ行性転移過程を癌細胞の原発巣からの遊離、癌細胞のリンパ管内移動、輸入リンパ管よりリンパ節辺縁洞への癌細胞の定着、癌細胞の増殖という過程でリンパ節転移が形成されると述べているが、高橋<sup>32)</sup>はこの癌細胞のリンパ節への移動、定着、増殖について実験的に検討し、その対策として制癌剤 Emulsion の有効性を述べている。また、臨床的にも高橋<sup>32)</sup>は胃癌症例の術前、術中に胃粘膜下および胃漿膜下に5-Fu Emulsion を注入し、リンパ節転移が高度な例を除いた、軽度、中等度の転移リンパ節では88.2%、84.0%の到達率を得ている。その結果、転移の高度なリンパ節はあくまでも郭清を要すが、転移が軽度～中等度で比較的郭清困難な遠隔の転移リンパ節やリンパ管内に遊離した癌細胞への有効性を示唆している。

猪口ら<sup>33)</sup>は肺癌手術の術前に縦隔転移リンパ節への制癌効果を期待して、制癌剤 Emulsion の内胸動脈内、縦隔内および胸膜内注入を試み、この方法は肺癌手術の補助療法として有意義であったと報告している。

永松<sup>17)</sup>は直腸癌症例の術前に色素剤や脂肪乳剤および5-Fu Emulsion を仙骨前腔に投与し、側方経路リンパ節への到達率は色素剤で67.8%、脂肪乳剤および5-Fu Emulsion で51.3%、47.6%であったとし、さらに側方経路の転移リンパ節では62.5%と良好な到達率を得ている。

中尾<sup>15)</sup>、上田<sup>16)</sup>らはラットを用いて5-Fu Emulsion の直腸内投与を試み、5-Fu 水溶液群との比較や粘膜下投与および静脈内投与群との比較を行い、その有用性を述べている。

著者は仙骨前腔投与と直腸内および粘膜下投与の各投与群間での組織内5-Fu 濃度を測定し、とくに骨盤内の内・外腸骨リンパ節や単径リンパ節での5-Fu 濃度が高く、仙骨前腔投与方法がすぐれており、直腸癌手術の不完全な郭清でとりのこされた場合の転移リンパ節に対する補助療法のひとつとして有意義だと考える。

制癌剤 Emulsion の直腸管腔内投与がいかにして粘膜から吸収されてリンパ系へ移行するか、その機序は明らかでなく今後検討の余地がある<sup>15)16)</sup>。同様に仙骨前腔投与の機序も不明であるが、直腸のリンパ系については Gerota<sup>34)</sup>、Miles<sup>4)</sup>、仙波<sup>35)</sup>、木原<sup>36)</sup>、忽那<sup>19)</sup>らによるすぐれた研究がある。とりわけ木原<sup>36)</sup>によると血管やリンパ管以外に、結合組織中に組織液の流れる経路

があり、これは有形粒子も流れるとし、したがって菌や腫瘍細胞もこの経路を流れる脈管外通路のあることを報告した。さらに直腸周囲にもおそらく脈管外通路の存在が考えられるので、直腸癌手術の際は周囲の脂肪組織や結合組織を広く切除する必要があることを強調している。したがって著者らの仙骨前腔投与方法ではこの木原<sup>36)</sup>の研究による脈管外通路を介して薬剤の吸収、リンパ節への到達が行われているものと推測される。

## V. 結 語

直腸癌手術症例のうちリンパ節転移陽性例に予後不良例が多いことから、とくに郭清困難な側方経路のリンパ節転移を標的とした、5-Fu emulsionの仙骨前腔への投与方法を実験的に試み、補助療法としての可能性を検討した。

1) 仙骨前腔投与、直腸管内投与、直腸粘膜下投与のいずれの投与群でもリンパ節の5Fu濃度は一定の濃度で保たれており、とくに仙骨前腔投与群の内腸骨リンパ節で高い濃度(1.83±0.42mcg/g)が得られた。経時的にも内、外腸骨リンパ節濃度は、直腸管内および粘膜下投与群に比べて仙骨前腔投与群に高い濃度が得られた。

2. 腸管壁の5-Fu濃度は直腸管内投与群が他群より高値を示した。

3. 肝臓の5-Fu濃度は仙骨前腔投与群が他群より低値を示し、脾臓の5-Fu濃度は各群ほぼ同じ推移を示した。

4. 末梢血の5-Fu濃度は各群ともに30分値で最高を示し、以後漸減したが、3時間値以後は各群とも0.05mcg/g以下を示した。

以上の結果から5-Fu Emulsionの仙骨前腔投与方法は、とくに骨盤内のリンパ節への移行が良好であり、直腸癌手術に際してとくに郭清の不徹底からとりのこされた転移リンパ節を標的とした補助療法として有用と考える。

本稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました恩師掛川輝夫教授に深甚の謝意をささげます。また、御指導、御鞭撻いただいた山内胖講師、さらに直接御指導、御教示をいただいた磯本浩晴講師に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) 陣内伝之助, 安富正幸, 岩佐善二ほか: 大腸癌の統計的観察. 癌と化療 4: 897-905, 1977
- 2) 梶谷 鑲, 高橋 孝: 腸癌. 日臨 32: 2276-2291, 1974
- 3) 文献4)より引用

- 4) Miles WE: A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of pelvic colon. Lancet 19: 1812-1813, 1908
- 5) 小平 進, 北條慶一, 小山靖夫: 直腸・肛門管癌のリンパ節転移様式と予後. 日本大腸肛門病会誌 28: 314-321, 1975
- 6) 高橋 孝, 梶谷 鑲: 直腸癌における側方向リンパ流への転移とその郭清の意義について. 日本大腸肛門病会誌 31: 207-219, 1978
- 7) Asler VB, Collier FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 139: 846-851, 1954
- 8) Stearns MW, Deddish MR: Five-year results of abdominopelvic lymph node dissection for carcinoma of the rectum. Dis Colon Rectum 2: 169-172, 1959
- 9) 丸中照義, 梅野幸彦, 長町正弘ほか: 生体試料中の1-(Tetrahydro-2-furanyl)-fluorouracil (FT-207)及び5-Fluorouracil (5-Fu)の定量法. 医薬品研究 11: 307-313, 1980
- 10) Cole BR, Rousselot LH, Slattery J et al: Absorption patterns of intraluminal 5-fluorouracil in the isolated right colon of the dog. Surgery 55: 252-257, 1964
- 11) Yamada K, Holyoka ED, Douglass HO: Intraluminal, lymph node, hepatic, and serum levels after intraluminal and intramural injection of 5-fluorouracil in the dog colon. Am J Surg 131: 253-257, 1976
- 12) 田中 昭: 抗癌剤5-Fluorouracilの持続的腸管内投与による癌化学療法に関する研究. 名古屋大医会誌 27: 419-436, 1977
- 13) 高橋俊雄, 藤田佳宏, 西岡文三ほか: リンパ管指向性抗癌剤Emulsionによるリンパ節転移の化学療法. 医のあゆみ 80: 810-811, 1972
- 14) 間島 進, 西岡文三, 渡辺信介ほか: 5-Fu Emulsionの管内投与による直腸癌に対する術前化学療法. 外科治療 39: 456, 1978
- 15) 中尾栄佑: 直腸癌手術のAdjuvant Chemotherapyとしての5-Fu Emulsion経直腸投与についての実験的研究. 京都府医大誌 87: 659-673, 1978
- 16) 上田尚司: 直腸癌に対する術前化学療法としての5-FU S/O Emulsionと5-Fu O/W Emulsionの直腸腔内投与に関する実験的研究. 京都府医大誌 88: 357-371, 1979
- 17) 永松久尚: 直腸癌におけるリンパ節転移と抗癌剤の局所投与方法について. 久留米医会誌 40: 1630-1656, 1977
- 18) Miller ME, Christensen GC, Evan HE (和栗秀一, 醍醐正之ほか訳): 犬の解剖学. 東京, 学窓社,

- 1971, p265—285
- 19) 忽那将愛：日本人のリンパ系解剖学, 東京, 金原出版, 1968, p147—210
  - 20) 久留 勝：直腸癌, 日外会誌 41 : 832—877, 1940
  - 21) 大山欣昭：5-Fu 坐薬の基礎的・臨床的検討, 癌の臨 23 : 1404—1408, 1977
  - 22) 西岡文三, 渡辺信介, 森沢康二ほか：直腸癌に対する術前癌化学療法としての 5-Fu Emulsion・5-Fu 坐薬の直腸内投与の臨床成績, 癌と化療 5 : 1047—1054, 1978
  - 23) Rousselot LM, Cole DR, Slattey J et al : Intraluminal chemotherapy adjuvant (NH<sub>2</sub> or 5-Fu) to operation for cancer of colon and rectum. Ann Surg 162 : 407—415, 1965
  - 24) Rousselot LM, Cole DR, Grossi CE et al : Intraluminal chemotherapy (NH<sub>2</sub> or 5-Fu) adjuvant to operation for cancer of the colon and rectum. Cancer 20 : 829—833, 1967
  - 25) Rousselot LM, Cole DR, Grossi CE et al : A five year progress report on the effectiveness of intraluminal chemotherapy (5-fluorouracil) adjuvant to surgery for colorectal cancer. Am J Surg 115 : 140—147, 1968
  - 26) Rousselot LM, Cole DR, Grossi CE et al : Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in surgery for colorectal cancer. Dis Colon Rectum 15 : 169—174, 1972
  - 27) Lawrence W, Terz JJ, Horsley S et al : Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancer. Ann Surg 181 : 616—623, 1975
  - 28) Grossi CE, Wolff WI, Nealon TF et al : Intraluminal fluorouracil chemotherapy adjunct to surgical procedures for resectable carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 145 : 549—554, 1977
  - 29) 三浦 健, 和田達雄, 片山憲持ほか：大腸癌の外科的化学療法, 癌と化療 4 : 971—982, 1977
  - 30) Shukla HS, Hughes LE, Davis PW et al : Distribution of 5-fluorouracil to body tissues compared after intraluminal, intervenous, and intramural administration in gastrointestinal cancer. Am J Surg 133 : 346—350, 1977
  - 31) Sato H : Experimental studies on the mechanism of metastasis formation. Acta Pathol Jpn 9 : 685—706, 1959
  - 32) 高橋俊雄：リンパ行性転移形成の機序とその対策, 癌の臨 20 : 739—745, 1974
  - 33) 猪口嘉三, 笹富公夫, 倉岡三郎ほか：肺癌の縦隔リンパ節転移巣に対する制癌剤の持続的局所投与, 日胸外会誌 20 : 794—805, 1972
  - 34) Gerota D : Die Lymphogefase des Rectum und Anus. Arch Anat Physiol 14 : 240—256, 1895
  - 35) 仙波嘉清：直腸淋巴管系統に関する解剖学的研究, 福岡医大誌 20 : 1213—1263, 1927
  - 36) 木原卓三郎：直腸及び肛門の淋巴管系と脈管外通路系, 日本大腸肛門病会誌 8 : 199—208, 1951