

肝 癌 の 治 療 に 関 す る 提 案

信州大学医学部第一外科学教室 (主任: 林 四郎教授)

佐 野 博

A Proposal for the Treatment of the Malignant Liver Tumor

Hiroshi SANO

Department of Surgery of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. S. HAYASHI)

I 緒 言

近年、肝切除手技が Lortat-Jacob and Robert¹⁾, Quttelbaum et al²⁾, Pack et al³⁾, Brunshwig et al⁴⁾, 林⁵⁾, Lin⁶⁾らにより確立され、肝癌に対して、積極的に肝切除術が行われるようになり、多数の肝切除報告例が発表されているが、なお肝癌に対する切除率は悪く、5年生存例⁷⁾も極めて数少ない。

この事実は原発性肝癌が高率に肝硬変症と合併していること、肝の再生予備力が大きい為、相当末期にならなければ症状、徴候が出現せず、しかも肝癌に特有の早期症状を持たないことなどが理由となつて、発見が遅れるためである。この大多数の切除不能な末期肝癌にいかに対処するか、治療法の改善が望ましい現状である。現在末期肝癌の治療法として、抗癌剤の全身投与が普通行われているが、その他に肝が肝動脈、門脈の二重支配を受けていることを前提とした。次の7つの方法が考えられる。

- (1) 肝動脈より抗癌剤の投与
- (2) 門脈より抗癌剤の投与
- (3) 肝動脈、門脈より抗癌剤投与
- (4) 肝動脈枝閉塞
- (5) 門脈枝閉塞
- (6) 肝動脈枝閉塞、門脈より抗癌剤投与
- (7) 門脈枝閉塞、肝動脈より抗癌剤投与

さて、これらの方法を実施するにあたっては、肝癌の血行支配を考慮する必要がある。肝癌の血管支配に関しては1949年の Breeds and Young¹⁰⁾の報告に続いて Fisher et al¹¹⁾, Wright et al¹²⁾らの実験的、臨床的研究により、原発性肝癌、転移性肝癌ともに肝動脈支配であると、主張されて以来、これらの結果にしたがって、肝癌の化学療法には、肝動脈より抗癌剤を投与する方法が Miller et al¹³⁾, Clarkson et al¹⁴⁾, Reed et al¹⁵⁾, Bierman et al¹⁶⁾らにより始められ、現在でも広くおこなわれるようになり、また肝動脈枝の結紮についても臨床的に Nilsson et al¹⁸⁾, Berman et al¹⁷⁾, 本庄¹⁹⁾²⁰⁾, 葛西²¹⁾らにより行なわれてきた。

しかし、Breeds and Young¹⁰⁾は Hepatoma の血流量比で15%は門脈血を受けていると述べ、Matsumura²²⁾は DAB 肝癌において、hepatoma type は門脈から、cholangioma type は肝動脈から、mixed type は両者から血液を受けていることを報告し、本庄²³⁾も転移性肝癌の周辺部は門脈血を受けていると述べている。著者が行なつた転移性肝癌、胆管癌など、肝動脈支配と考えられてきた腫瘍に対して、色素法、硫酸バリウム注入、軟X線撮影法などで検討した結果では、腫瘍の周辺部には非常に高濃度に色素やバリウムが注入されており、周辺部においては、この種の腫瘍でも腫瘍生育に門脈血が関与しているのではないかと考えられた。以上のことから、肝血流量の60~70%を占める門脈血が、これまで考えられてきた以上に、肝癌に対して大きな役割を果しているのではないかと考えられる。

したがって、肝動脈のみならず、門脈からも同時に抗癌剤を注入することは、より高濃度の抗癌剤が、腫瘍全域に注入され、よりよい効果が期待できないか？ また胃切除後の患者で肝転移が発見され、しかも切除不能な場合、右胃大網動脈も、肝動脈も使用できない場合などには、臍静脈への挿管²⁴⁾により、抗癌剤を注入することによって、治療期待が持てないか？ 以上のような考えに基づいて、臨床例において、原発性肝癌の症例には肝動脈、門脈の両方より、また胃切除後の肝転移癌の症例には、臍静脈を介して抗癌剤を投与する方法を試み検討した。

肝癌の血管支配は肝動脈であることから、肝癌に対しては肝動脈を主体にした治療が行なわれてきたが、今述べたように、門脈も関与していることが判明した。今日もし門脈が肝癌の生育に対して影響を持っているならば、門脈血流量の遮断は肝癌に対して大きな変化をおこさせるものと考えられる。

1920年、Rous and Larimore²⁵⁾らは肝の門脈枝結紮により、肝実質の著明な萎縮をおこし、非結紮葉の代償性肥大を起すと述べているし、Kraus and Bee-

tran²⁰⁾らは門脈枝の結紮や胆管結紮で腫瘍生育の抑制傾向が認められると述べている。さらに、Hirono²⁷⁾も門脈枝結紮による肝移植腫瘍の発育および転移の抑制を認めている。本庄、小坂²⁸⁾らはこのことに着目して臨床例において、腫瘍域の門脈枝を結紮し、結紮葉の萎縮と転移の抑制を期待し、非結紮葉の代償性肥大を待って、肝切除を行なう二段階法肝切除術式を報告している。以上の成績からわかるように、肝血流量の60~70%を占める門脈血が肝にはもちろん、腫瘍生育に対しても大きな役割を演じていることが明らかであり、門脈血流の遮断は肝癌に対して、大きな変化をもたらすであろうと考えられる。門脈血流遮断の手技として結紮を行なう場合、臨床例ではどうしても右葉か左葉かの大きな分枝の遮断になり、肝硬変症を合併する率の高い肝癌に対して行なうことは、残り少ない正常肝細胞をも萎縮させ、肝機能障害を増強させる危険があるため、より小区域の門脈血流遮断を行なうことが症例によっては望ましく、また結紮された血管の末梢側が側副路として開存されている危険もあることから、腫瘍に接した、より小区域の門脈枝を閉塞することを考え、家兎を用いて移植腫瘍の生育や肝機能に及ぼす影響について実験を行なった。

II 臨床編

(1) 肝動脈、門脈への挿管による抗癌剤投与
a) 方法

肝動脈、門脈内挿管による抗癌剤投与方法は図1に示すように、まず右胃大網動、静脈を左胃大網動、静脈合流部附近から幽門に向かって、胃大彎、大網から分離し、右胃大網動脈、静脈よりポリエチレン管あるいはシリコンラバーチューブを挿入し、動脈においては胃

十二指腸動脈を経て肝動脈まで挿入し、静脈においては門脈本幹にまで挿入した。門脈系は臍静脈を介して挿入してもよいが、肝硬変症や腫瘍の為に挿入不能の場合があり、その際には右胃大網静脈を利用した。挿管後、チューブが抜去しないように固く血管に固定し、血管への挿入端が皮下にくるようにして、腹壁を二層に縫合閉腹し、血液凝固による閉塞を防ぐために、ヘパリン加生食水をチューブ内に注入しておいた。

使用した抗癌剤は切除した腫瘍組織について、Succinic Dehydrogenase Inhibition²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾法を行ない、感受性のもっとも強い抗癌剤を使用した。使用量、使用期間は Mitomycin-C の場合、表1のように

表 1 Mitomycin-C 投与方法

	術中	術後 病 日			
		3	5	7	14
経肝動脈	15mg	5mg	5mg	5mg	5mg
経門脈	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg

術中肝動脈より15mg、門脈より5mg、以後隔日に肝動脈、門脈より5mgずつ、一週間で総量50mgとし、その後一週間待って、肝機能検査上異常が認められず、副作用も出現しなければ、14日目にさらに5mgずつ、すなわち総計60mgを注入した後、チューブを抜去した。

なお開腹術と二週間のチューブ抜去の際に肝動脈、門脈系の造影を行ない、腫瘍の変化を検討した。自、他覚所見の変化、肝機能検査値の変化、副作用、白血球数、血小板数の変動などを検討し、再開腹あるいは剖検を行う機会があった場合には、注入前の組織像と対比させ、組織学的変化を検討した。

b) 症例

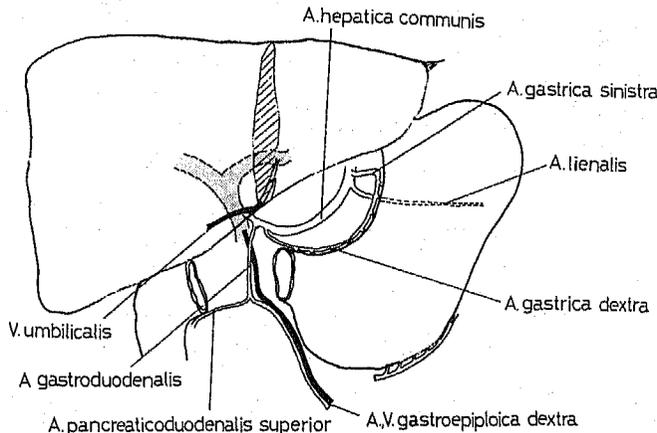


図 1. 肝に関連した血管系

表 2 肝動脈・門脈内挿管抗癌剤注入症例

症 例	診 断	抗 癌 剤	転 帰	備 考
52才 女 68-071	原発性肝癌 (hepatocellular Hepatoma)	MMC 60mg	死亡 11月	食道癌の肝転移にて死亡
70才 男 69-290	原発性肝癌 (cholangiocellular Hepatoma)	MMC 60mg	死亡 3.5月	
49才 女 68-411	原発性肝癌 (hepatocellular Hepatoma)	MMC 60mg	死亡 3.5月	十二指腸潰瘍の穿孔性腹膜炎にて死亡

肝動脈、門脈内同時挿管により抗癌剤を投与した症例は表2に示した3例であり、すべて原発性肝癌である。

症例 I 52才 女 (68-071)

診 断: 原発性肝癌 (hepatocellular hepatoma)

主 訴: 腹部腫瘍, 腹部膨満, 食欲不振

現病歴: 昭和42年10月頃, 心窩部痛, 胃部不快感があらわれ, 某医より胃潰瘍として, 治療を受けたが症状は改善せず, 腹部膨満, 食欲不振などの症状が増強した。昭和43年1月転医したところ, 右季肋部に腫瘍を指摘され, 当科に紹介された。

入院時検査成績: 一般血液検査では異常なく, 肝機能検査では, 血清蛋白量, 6.8g/dl, A/G 比, 0.7 血清 Al-Pase, 96KAU, I. I. 5U, Z. T. T, 23.0K. U, T. T. T, 10.5K. U, CCLF (-) 血清 GOT 330K. U, 血清 GPT 100K. U, 心電図, 胸部レ線像に異常がなく, 食道, 胃透視にも異常は認められなかった。

手術所見: 上腹部正中切開にて開腹すると, 約 200 ccの淡黄色透明な腹水が貯溜していた。肝には硬変像は認められず, 小指頭大からクルミ大の腫瘍が肝葉全

体に多数散在していた。胃, 胆嚢, 結腸などには転移は認められなかった。肝切除術は実施できないので, 膈静脈への挿管をまず試みたが, 腫瘍による圧迫の為か挿入できず, 右胃大網動, 静脈に挿管し, Mitomycin-C 初回量を投与, 肝と腫瘍から切片をとった。

術後経過: 血管造影所見上, 挿管直後の像とくらべて, 2週間後の門脈造影像では陰影欠損の部分が少なくなっていたが, 肝動脈造影像では明らかな変化は認められなかった。(写真1, 2)

次に図2に示すように, 術前5横指あった肝腫大は, 6週目には2横指へと縮少し, 腹囲も75cmから61cmに縮少し, 腹水もまったく消失した。肝機能検査所見についても図2に示したように血清 GOT 値, 血清 GPT 値, 血清 Al-Pase 値は3週目には正常域に減少し, 黄疸指数は一時上昇したが, 短時間で正常値にもどり, 肝機能検査上, 改善の像が示された。また白血球, 血小板の減少は初回 Mitomycin-C 投与時より3~4週目にもっとも顕著となったが, 出血傾向などは認められず, 軽快, 退院した。

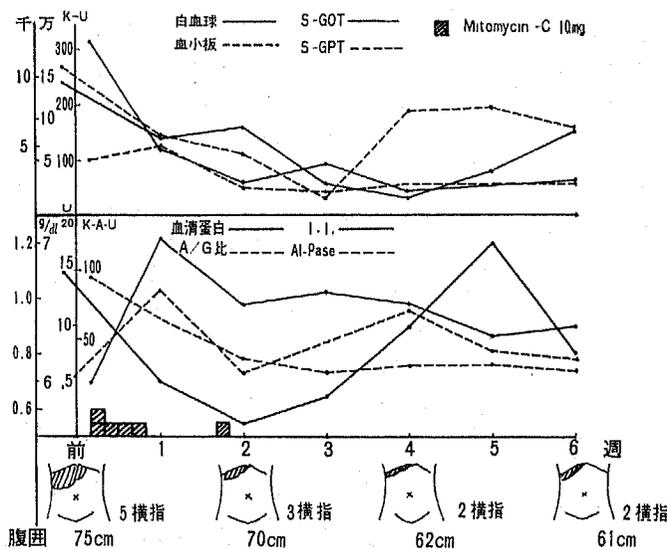


図 2. 症例 I の臨床経過

4ヶ月後、内科において腹腔鏡検査をうけた結果、肝に腫瘍は認められず、肝生検所見でも写真4のように正常な肝細胞のみで、腫瘍組織は認められなかった。

剖検時所見(剖検番号2251)：退院後9ヶ月目に食道癌の肝転移で死亡した。剖検時、肝には硬変は認められず、拇指頭大から鶏卵大の淡黄白色の腫瘍が多数散在し、剖面は充実性腫瘍であった。食道、噴門部に5×6cm大の潰瘍を持った癌が存在し、剖検時に認められた肝腫瘍は食道癌の転移と診断された。

症例Ⅱ 49才女(68-411)

診断：原発性肝癌(hepatocellular hepatoma)

主訴：肝腫大、食欲不振

現病歴：昭和43年5月頃から全身倦怠感、食欲不振があり、8月になって右前胸部痛もあらわれ、某医に肋間神経痛といわれ注射療法をうけていた。しかし自覚症状は改善せず、9月になって転医したところ、肝腫瘍を指摘され当科に紹介された。

入院時検査成績：一般血液検査では異常なく、肝機能検査では、血清蛋白量5.7g/dl、A/G比0.82血清Al-Pase 27K.A.U. I.I. 5U. Z.T.T. 14AK.U. T.T. 4.7K.U. CCLF(-)血清GOT 55K.U. 血清GPT 40K.U. 心電図、胸部レ線像に異常がなく、食道、胃透視にも異常は認められなかった。

手術所見：上腹部正中切開により開腹すると、約800ccの淡黄色透明な腹水が認められた。肝は硬変像が強く、米粒大から拇指頭大の腫瘍が肝全体に多数散在していた。胃、胆嚢、小腸、大腸などには異常は認

められなかった。この症例も臍静脈挿管が肝硬変症と腫瘍の為できず、肝と腫瘍の一部を試験切除し、右胃大網動、静脈にチューブを挿入し、Mitomycin-C 初回量を注入した。

術後経過：手術時の肝動脈撮影では濃淡にとむTumor stain像が各所に認められ、2週間後チューブを抜去する際の造影所見では、stain像は均一となり、わずかながら縮少が認められた。開腹時の門脈造影像上、肝門脈枝にちじれ、狭小化、彎曲像が認められたが、Tumor stain像ははっきりとしなかった。しかしチューブ抜去時の門脈造影像には顕著な変化は認められなかった(写真5, 6)

次に図3に示すように、術前肋骨弓から4横指にわたり腫大していた肝は、術後2週目には2横指へと縮少し、4週目になると、まったく肝縁を触れなくなった。しかし腹間は変わらず、術後5週目頃より腹水が認められるようになってきた。肝機能検査値も図3のように、血清蛋白、血清Al-Pase値、血清GOT値、血清GPT値などは改善したが、血清膠質反応はむしろ増悪を示した。抗癌剤使用後は高度の脱毛が認められた。白血球数、血小板数の減少は輸血実施のため、多少修飾されているが、4~5週目にもっとも顕著となり、以後回復した。

剖検時所見(剖検番号2287)：術後3ヶ月目に十二指腸潰瘍の穿孔のため、急性腹膜炎を併発し死亡した。剖検所見上、肝硬変が強い、しかし肝表面には腫瘍はほとんど認められなかったが、肝の剖面では右葉に大きな腫瘍塊がみられ、周囲の肝組織とはっきり境

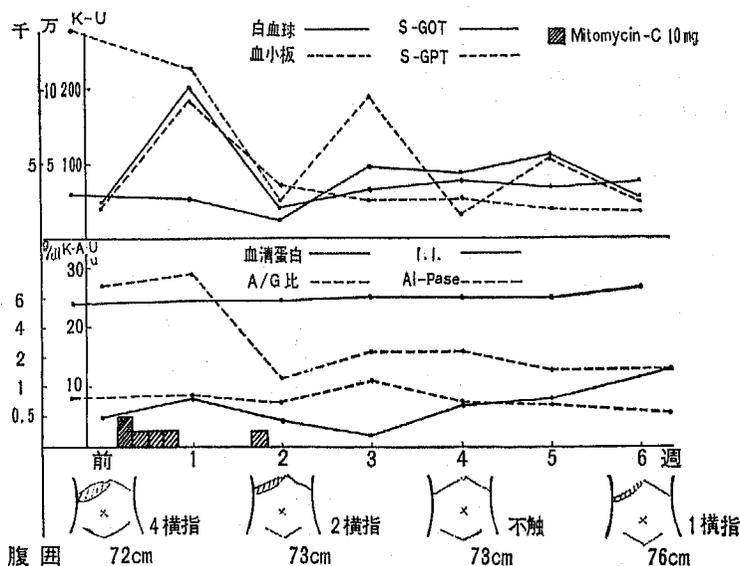


図3. 症例Ⅱの臨床経過

表 3 肝動脈・門脈内挿管抗癌剤注入症例の成績

症 例	自 覚 症 状		他 覚 症 状		肝機能	組 織 像 の 変 化			
	疼 痛	食 欲	肝腫大	腹 水		腫瘍変性 壊死	細胞反応	線維成分 増加	肝実質 障害
52才 女 68-071	↗	↗	↗	↗	↗	卍	+	-	肝細胞の 軽い変性
70才 男 68-290	↗	→	↗	→	→				
49才 女 68-411	↗	→	↗	→	→	卍	-	+	-

↗:改善 ↘:増悪 →:不変

界され腫瘍の大部分は壊死に陥っていた。手術時の組織像にくらべ、剖検時の組織像では写真7, 8, のように完全に壊死に陥り、線維成分がわずかに増殖しているのが認められた。

c) 成績

3例の原発性肝癌に対して、肝動脈、門脈内同時挿管抗癌剤投与方法を施行した。表3のように hepatocellular hepatoma の2例においては、自、他覚所見、肝機能検査値の改善、病理組織像において腫瘍の壊死が認められ、多少の延命効果も得られたが、cholangiocellular hepatoma の1例では腫大した肝はあまり縮小せず、腹水も減少せず、一時改善した肝機能検査値も3週目からはふたたび増悪し、予期した結果が得られなかった。

d) 考察

末期肝癌に対して、切除率が極めて低く、放射線療法による効果も期待できない現在、抗癌剤に頼らざるを得ない。制癌作用も強い反面、副作用も強い抗癌剤をいかに効果的に使用するかという目的から、腫瘍組織にのみ高濃度の薬剤を注入し、制癌効果を高める一方、副作用をおさえる目的で、動脈内挿管による局所注入法が1950年 Klopp³²⁾によりはじめて試みられた。以来 Bierman et al¹⁶⁾, Sullivan et al³³⁾, Berberio et al³⁴⁾, 河村³⁵⁾, 白羽³⁶⁾, 井口³⁷⁾, 森田³⁸⁾らにより研究が進められ、普及してきた。肝癌に対しても局所注入療法が行なわれるようになったが、肝動脈、門脈の二重支配を受けている肝の場合には、投与経路について問題が残されている。

Breeds and Young¹⁰⁾, Bierman et al¹⁶⁾, Wright et al¹²⁾らが肝腫瘍は肝動脈支配であることを実験的、臨床的に証明して以来、肝動脈内挿管局所注入法が、Miller et al³⁹⁾, Ariel et al⁴⁰⁾, Clarkson et al⁴¹⁾, Sullivan et al³³⁾, 森田³⁸⁾, 伊藤⁴¹⁾らにより行なわれてきたが、緒言で述べたように Breeds and Young¹⁰⁾Matsumura²³⁾本庄²²⁾らが肝腫瘍に対する門脈血の関与を認めていること、また hepatocellular hepa-

toma の症例で行なった剖検肝の門脈造影像で、腫瘍内に造影剤が注入されていることを認めたことなどから、著者は肝動脈のみならず、門脈からも同時に抗癌剤を投与することは腫瘍に対して、より効果を得られるのではないかと考え、肝動脈と門脈を介した抗癌剤の局所注入を原発性肝癌症例に対して試みた。1例で3ヶ月後、十二指腸潰瘍の穿孔による腹膜炎で死亡したが、あるいは高濃度な抗癌剤の影響も一部にあるのではないかと考えられた。薬剤の種類により、その作用機序が異なる為、投与量及び投与方法も当然異っているが、著者は主として Mitomycin-C を使用したので、服部⁴²⁾, 伊藤⁴³⁾らの成績に従い、隔日大量投与方法を採用した。実験腫瘍に対して抗癌剤を1回注入すると、8日目頃より腫瘍の再増殖が始まるといふ、松井⁴⁴⁾, Algire et al⁴⁵⁾らのあげた実験成績に従って、表1のように1週間で50mg, 1週間おいて10mg, 2週間で総計60mgを注入するスケジュールをたてた。さて、このように短時日に大量の Mitomycin-C を肝に注入することによっても、図4に示したように黄疽指数が

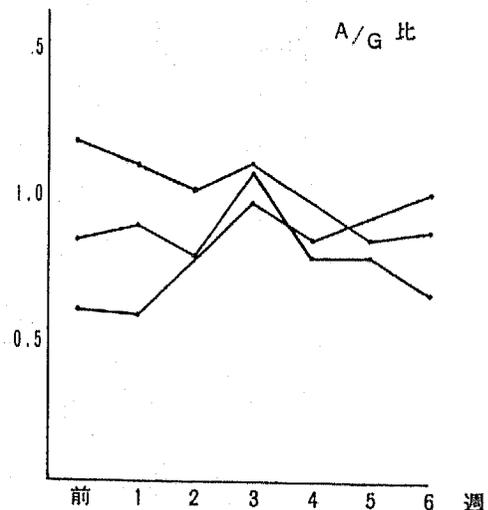


図 4. 肝動脈、門脈内挿管抗癌剤注入症例の肝機能検査 (①~⑤)

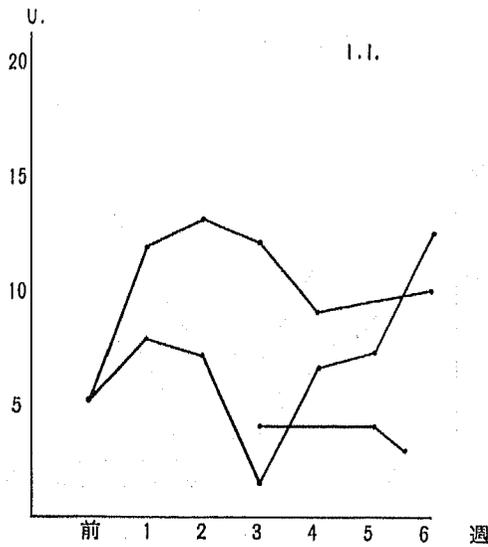


図 4.~②

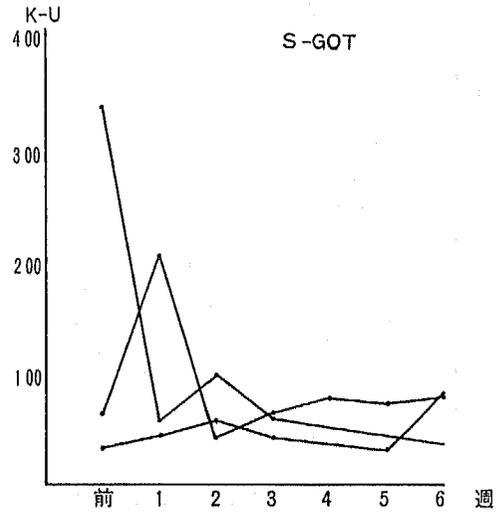


図 4.~④

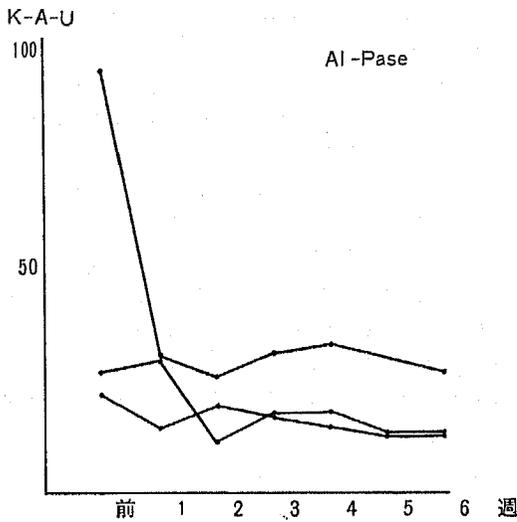


図 4.~③

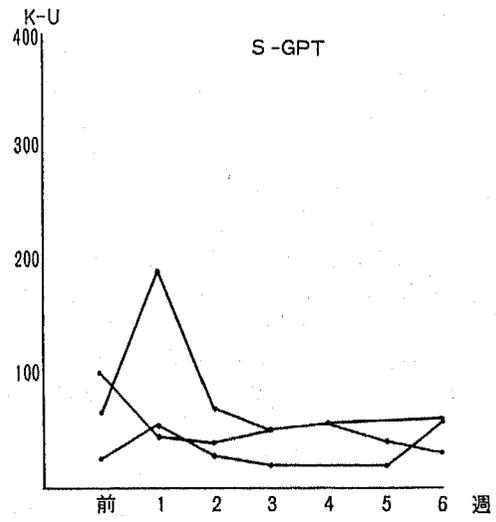


図 4.~⑤

軽度上昇するが、他の肝機能検査値は改善し、比較的安全におこない得ることが判明した。白血球数、血小板数に対する影響も図5のように、3~4週目に最低値を示すが、出血傾向などは現われず、系統的静脈内投与の場合と大体同じ傾向を示した。本法による抗癌剤局所注入の効果判定に関しては、Young⁽⁴⁶⁾の基準があるが、肝腫瘍に対しては適用できず、著者は肝動脈、門脈造影上の変化、自、他覚所見、肝機能検査値の改善、組織像の変化、延命効果などより判定をおこ

なった。肝動脈造影像、門脈造影像に認められた変化は2週間々隔ではわずかであるが、あるいは1~2ヶ月後に撰択的血管造影法などを使用して、たしかめる方が良いかもしれない。

e) 小括

原発性肝癌3例に対して、肝動脈、門脈内同時挿管抗癌剤投与方法をおこなった。hepatocellular hepatomaでは有効であったが、cholangiocellular hepatomaではあまり効果がみられなかった。

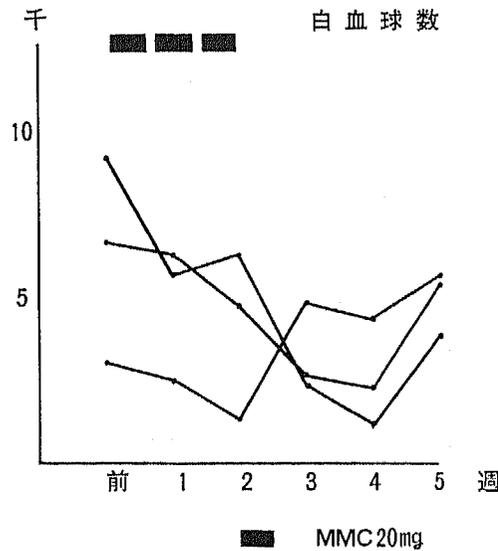


図 5. MMC 投与と血液所見 (肝動脈, 門脈内注入例) ①~②

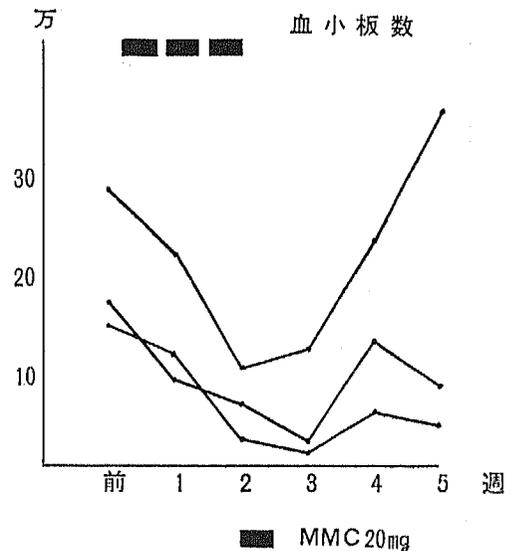


図 5.~②

(2) 臍静脈内挿管抗癌剤投与

a) 方法

上腹部正中切開により、白線をひらき、腹膜前脂肪組織を鈍的に剝離すると、正中線のやゝ右方を縦走する灰白色の肝門索が露出する。腹壁固定を行うのに適当な長さを考慮しながら、肝門索に横切開を加える。その断面は灰白色であるが、中心部のやゝ色調の濃い部をゾンデで拡張し、次いで細い胆管ゾンデに変え、壁を破らないように7~8cm挿入すると、抵抗をふれるようになる。この部が臍静脈が門脈左枝に入る部で、弁状になって普通は閉塞している。ここをゾンデにてすこし強くおすと、肝内門脈左枝に通じ、血液が逆流してくる。ポリエチレン・チューブを挿入し、血

液が逆流するのを確めた後、臍静脈の断端が皮下にくるように腹壁に固定し、腹壁を二層に縫合する。ポリエチレン・チューブにはヘパリン加生食水を満しておき、凝固による閉塞を防ぐ。この方法では図6に示すように、左葉の外側部に挿入されるので、ある程度の圧をかけて薬剤を注入しないと、右葉の肝内門脈枝には入らない。したがって本法による場合、点滴注入や局所注入用ポンプによる注入は不適応であり、著者は間歇的大量投与方法を採用した。使用薬剤は肝動脈、門脈内同時挿管法の場合と同様、腫瘍組織の Succinic Dehydrogenase Inhibition 法により選んだが、大部分の症例では Mitomycin-C が投与された。Mitomycin-C は1回10mgを隔日に投与し総計60mgを2週

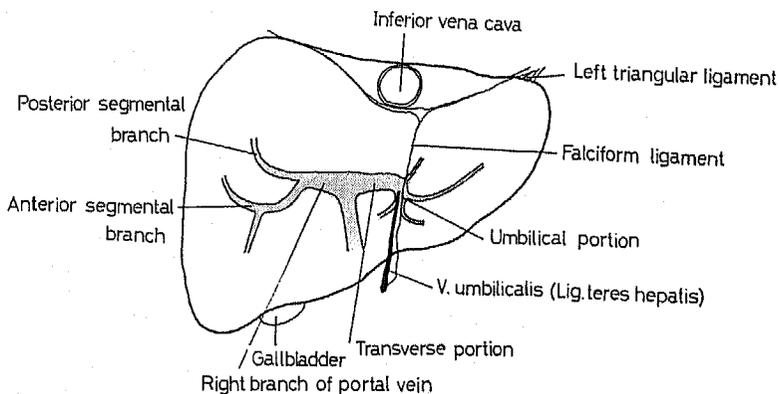


図 6. 肝内門脈系

表 4 臍 静 脈 内 挿 管 抗 癌 剤 注 入 症 例

症 例	診 断	制 癌 剤	転 帰	備 考
54才 男 68-040	残胃癌 肝転移	MMC 66mg	死 亡 1月	原発巣切除不能
70才 男 68-095	胃癌 肝転移	MMC 66mg	死 亡 3月	原発巣切除不能
59才 男 68-111	直腸癌 肝転移	MMC 20mg	生存中 7月	直腸切断術施行, 肝転移巣一部切除
58才 女 68-429	胃癌 肝転移	MMC 28mg	死 亡 2月	胃空腸吻合造設
62才 男 68-455	結腸癌 肝転移	MMC 20mg 5FU 1250mg	死 亡 5月	結腸癌の再発で切除不能
62才 男 69-133	噴門癌 肝転移	MMC 40mg	死 亡 2月	原発巣切除不能, 血清肝炎にて死亡
59才 男 69-500	胆管癌	5FU 1250mg	死 亡 1月	胆汁性腹膜炎にて死亡
4ヶ月 男 69-181	原発性肝癌	MMC 11.5mg	死 亡 4,5月	

間以内に、5FUの場合は1回250mgの隔日注入で総計1250mgを使用した。本法による場合にも、門脈造影像の変化、肝機能検査値の変化、副作用の有無、組織像の変化などから、効果を検討した。

b) 症例

経臍静脈的抗癌剤投与方法をおこなった症例は8例で、その内訳は表4に示すように、原発性肝癌2例、転移性肝癌6例である。抗癌剤の投与方法は上記の方法を原則としているが、状態により多少増減した。

症例 I 54才 男 (68-040)

診 断：胃癌再発, 肝転移

主 訴：嚥下困難

現病歴：昭和42年1月、胃全摘出術をうけた。昭和42年秋頃より食物が胸部につかえるようになり、だんだんと通過障害が増強し、食欲不振、羸瘦がめだち、昭和43年1月、胃癌再発として当科に入院した。

入院時検査成績：一般血液検査には異常なく、肝機能検査では血清蛋白量7.8g/dl, A/G比1.10, 血清Al-Pase, 74KAU, I. I. 1U, Z. T. T. 15.0K. U, T. T. T. 6K. U, CCLF (-) 血清 GOT, 90K. U, 血清 GPT, 80K. U, 心電図, 胸部レ線像に異常がなく、X線検査上、胃全摘後の食道空腸吻合部と考えられる部位に陰影欠損像が認められ、通過障害像を伴い、食道は拡張していた。

手術所見：肝硬変は認められず、はっきりした肉眼的転移巣も認められなかったが、肝の一部を試験切除し迅速組織診断の結果、肝転移が認められ、臍静脈に挿管し、栄養瘻を造設した。

術後経過：術中肉眼的に転移像がみられず、門脈造影像においても血管のちじれ、変位、中断像などは認

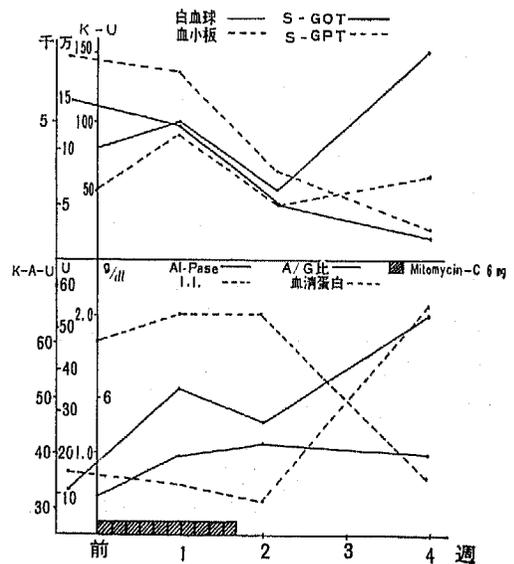


図 7. 症例 I の臨床経過

められず、2週目の門脈造影像も同様の所見を示していた。(写真9)

次に図7に示すように、肝機能検査上は Mitomycin-C 注入後1週間目には軽度な異常値を示したが、以後改善した。ところが3週間目頃から、全身状態が次第に増悪して、術後1ヶ月目に死亡した。

剖検時所見(剖検番号2060)：食道空腸吻合部に4×1.5×1cmの癌病巣があり、脾、盲腸、肺などに転移が認められた。しかし肝には肉眼的に転移はみられず、組織学的には写真10のように、術前、間質結合が増え、血管の中に島状の癌転移が認められていた

が、剖検時、多数切片の検査の結果、写真11のように、グリソン鞘の線維化が増し、偽胆管が増殖しているほかには、癌細胞は発見できなかった。

症例Ⅱ 4ヶ月 男 (69-181)

診断：原発性肝癌 (embryonal hepatoma)

主訴：肝腫大、嘔吐

現病歴：昭和44年4月7日、腹部膨満と嘔吐が続くため、某医をおとずれ、hepatosplenomegalyを指摘され、本院小児科に紹介された。種々検査の結果、embryonal hepatomaと診断され、肝切除の目的で、昭和44年5月2日当科に転科した。

入院時検査成績：一般血液検査には異常なく、肝機能検査では血清蛋白量 6.8g/dl, A/G 比 2.3, 血清 Al-Pase, 18.5K. A. U. 血清 GOT, 125K. U. 血清 GPT, 30K. U. 胸部レ線像では右横隔膜の挙上が認められた。

手術所見：上腹部正中切開で開腹すると、腹腔内には腹水は認められないが、上腹部のほとんど全域を肝腫瘍がしめており、肝左葉の外側域にわずかに正常肝組織が認められるのみで、切除不能と判断され、臍静脈にチューブを挿入した。

術後経過：Mitomycin-Cを1回1.2mg、2週間で総量11.5mg注入した。術中、門脈造影が行われなかったため、抗癌剤使用前後で門脈造影像にあらわれた変化を知ることができないが、3週後の臍静脈内チューブを抜去する際の門脈造影では写真12のように大きな腫瘍が右葉、左葉内側部を占め、ほとんど腫瘍内には造影剤が入っていない。抗癌剤投与開始後、短時間で、嘔乳量は増加し、嘔吐もなくなり、腫大した肝も2横

指ほど縮小したが、2ヶ月後より、また漸次肝腫大が出現するようになった。肝機能検査値では図8に示すように、ほとんど変わらず、肝機能障害もおこさなかったが、白血球数、血小板数、とくに血小板数は術後4週目頃にもっとも減少し、出血傾向が出現したが、以後漸次回復した。初回手術時より2.5ヶ月後に再手術をおこなったところ、肝腫瘍は前回にくらべて非常に硬度を増し、色調も灰白色となっていた。左葉の外側域にのこされた正常肝もきわめて小範囲であるため、肝切除をあきらめ、腫瘍の試験切除にとどめた。初回手術時、肝腫瘍がやわらかく、破裂、出血の危険もあり、針生検により得た材料について、写真13のような細胞が得られたが、2.5ヶ月後の腫瘍組織像では写真14のように、腫瘍組織は硝子様変化をきたし、所々斑状に石灰沈着像が認められた。初回手術より4.5ヶ月後、腹部腫脹、貧血、肺転移像が顕著となり死亡した。

c) 成績

原発性肝癌2例、転移性肝癌6例の総計8例に経臍静脈性抗癌剤投与方法をおこなった。表5に示すように、疼痛軽減、食欲増加などの自覚症状の改善が6例で認められ、4例で腫大した肝が縮小した。肝機能検査上にも、図9に示すように、急性肝障害で死亡した1例をのぞいて、改善の傾向が認められた。白血球数、血小板数は図10に示すように、初回 Mitomycin-C投与時より3~4週目に最低値を示し、以後回復した。出血傾向は1例にみられただけで、その他の副作用は認められなかった。組織学的所見では、腫瘍組織の変性、壊死がみられ、正常肝細胞にも軽度の萎縮像

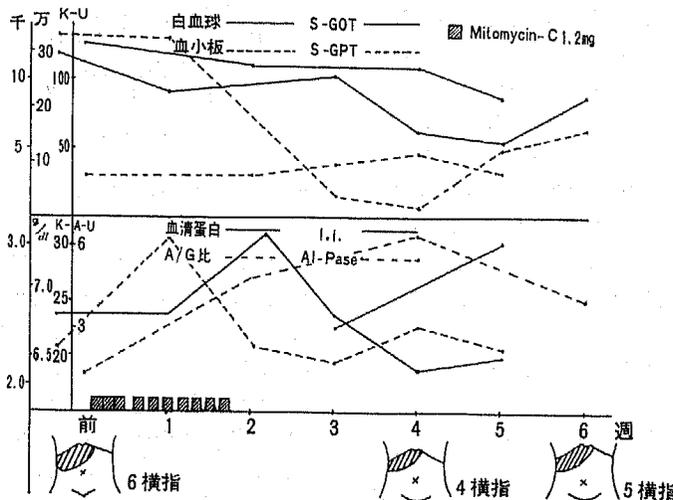


図 8. 症例Ⅱの臨床経過

表 5 経臍静脈性抗癌剤投与症例の成績

症 例	自 覚 症 状		他 覚 症 状			組 織 像 の 変 化			
	疼 痛	食 欲	肝腫大	腹 水	肝機能	腫瘍変性 壊死	細胞反応	線維成分 増加	肝 実 質 障 害
54才 男 68-040	→	→	↗	↗	→	卅	±	+	肝細胞の 軽い変性
70才 男 68-095	↗	↗	↗	↗	↗				
59才 男 68-414	↗	↗	→	↗	↗				
58才 女 68-429	→	→	→	↗	→	卅	±	+	肝細胞索 間に線維 成分増加
62才 男 68-455	↗	→	→	↗	↗				
62才 男 68-133	↗	→	→	↘	↗	卅	-	-	小葉中心 部の軽い 変性
59才 男 69-500	→	→	→	↗	↗				
4ヶ月 男 69-181	↗	↗	↗	↗	→	卅	-	-	不明

↗: 改善 ↘: 増悪 →: 不変

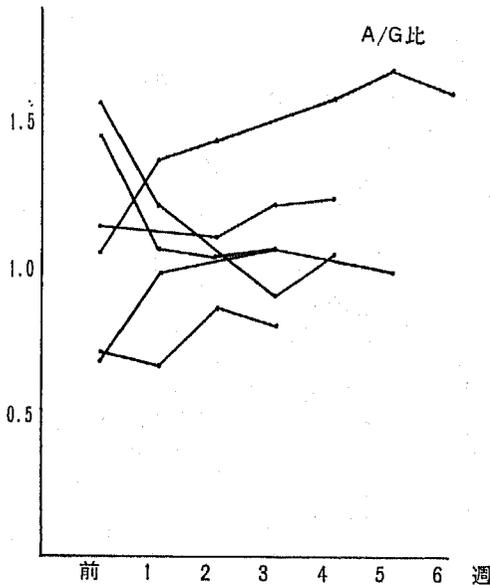


図 9. 臍静脈内挿管抗癌剤注入症例の肝機能検査 (①~⑥)

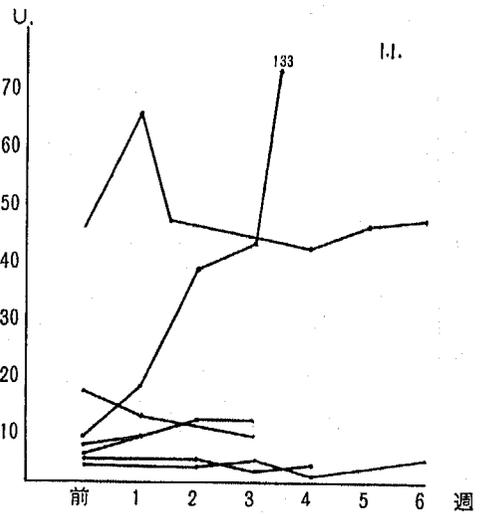


図 9.~②

が認められた。

d) 考察

肝癌の血管支配から考慮すると、経門脈性抗癌剤投与法により hepatocellular hepatoma に対しては、ある程度の効果を得ることが期待できるが、その他の転移性肝癌や cholangiocellular hepatoma には、あまり効果を期待することはできないものと考えられていた。Storer et al⁴⁹⁾は1966年臍静脈を介して抗癌剤

の投与をおこない、原発性肝癌、転移性肝癌の2例に明らかな腫瘍の縮少を肝シンチグラムで認めているが、肝癌の血管支配の問題から、なおはっきりした効果に関する見解を持ち得ないと述べている。1967年 Kessler et al⁵⁰⁾は転移性肝癌に対して本法をおこない、腫瘍の縮少を認め、小さい腫瘍ほど抗癌剤の効果が高いことを認めている。著者も後述するように Brown-Pearce⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾腫瘍を家兎肝に移植した実験で、類洞の中で数個の癌細胞の集まりとなっている小さな転移巣があることを認めたこと、また肝転移は門脈系を介することが大部分であること、また転移性肝

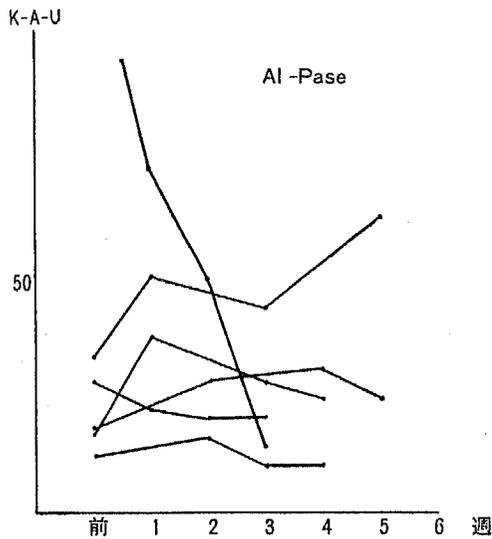


図 9.~③

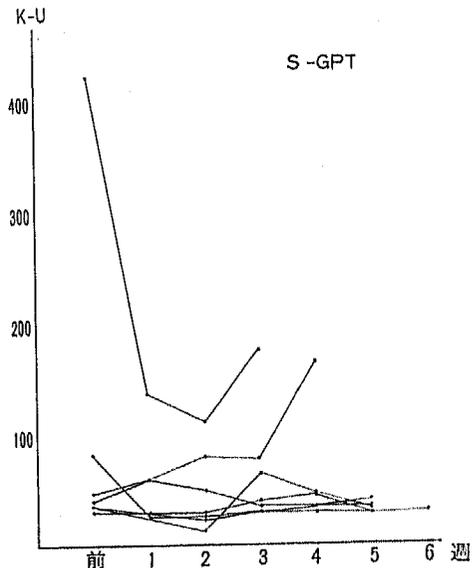


図 9.~⑥

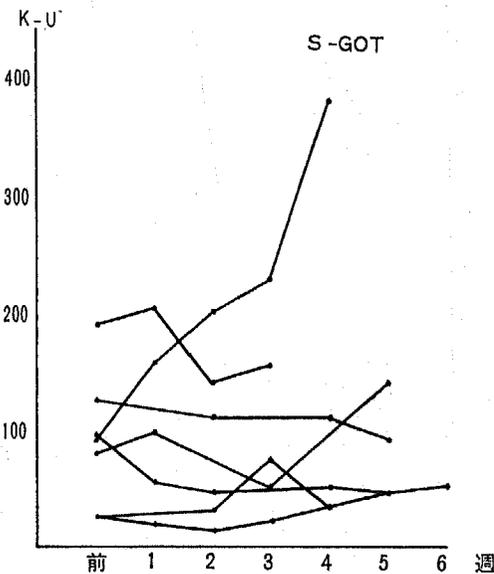


図 9.~④

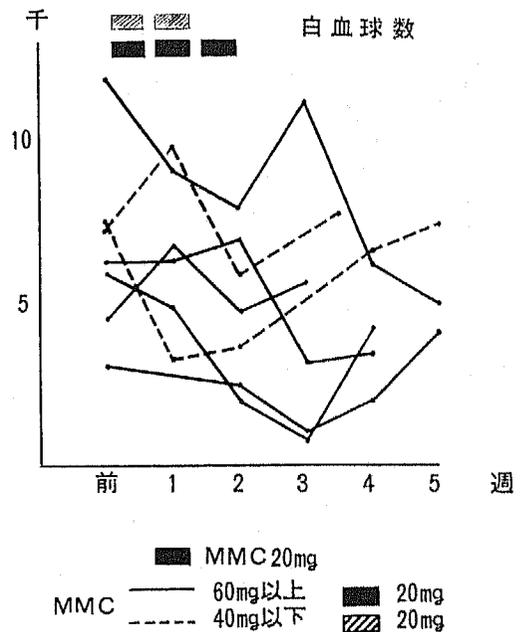


図 10. MMC 投与と血液所見(臍静脈内注入例) ①~②

癌の症例において、色素法や硫酸バリウム注入、軟線撮影法などで検討した結果、肝癌の周辺には高濃度に門脈から注入した色素や造影剤が認められることなどから、門脈系も肝癌に対して大きな役割を演じていると考えている。本庄²²⁾らも肝転移癌の外層部のわずかな範囲は門脈系より血液の供給を受けているとの見解を発表している。また石川⁶⁴⁾は腹水肝癌 AH 7974 を

肝に移植して、門脈より抗癌剤の投与をおこない、腫瘍の変性、壊死が起ることを認めている。これらの事実を参考にすると、本来ならば肝動脈、門脈より同時に抗癌剤を注入することが望ましいものであろうが、胃切除後の患者や再開腹患者などで、癌浸潤重、ある

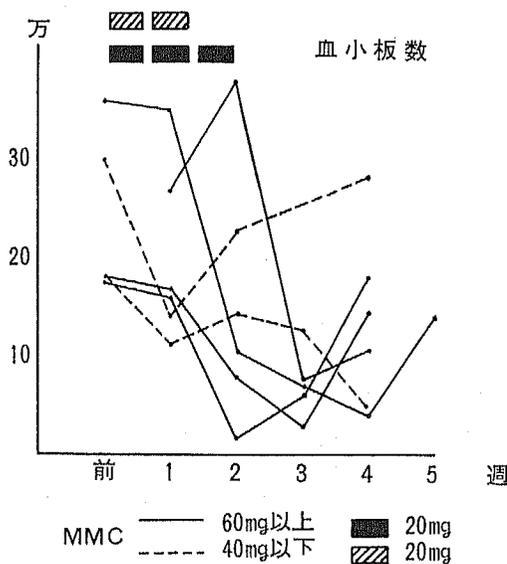


図 10.~②

いは癒着のために、肝門部に手術操作が進められず、右胃大網動脈も前回の手術で切除されており、肝動脈も剝離できない症例や乳児例においては、臍静脈を使用すれば、挿管手技⁴⁷⁾が容易であり、安全に高濃度の抗癌剤を注入することができるため、8例の患者に本法を試みた。薬剤は切除組織にて Succinic Dehydrogenase Inhibition 法を行い選択したが、大部分が Mitomycin-C であり、大量間歇投与方法により局所注入を行った。門脈系より大量の Mitomycin-C を注入すると、肝動脈投与の場合にくらべて、正常肝細胞の障害が大きいと石川⁵⁴⁾は述べているが、肝機能検査では図9のように、急性肝障害で死亡した1例を除けばすべて改善されており、正常肝細胞に対する影響も組織像で調べた結果では軽度の変性が所々みられる程度で、経肝動脈、門脈投与方法の場合と比較して、何ら差は認められなかった。表5に示すように、自、他覚症状の多くは改善し、組織像でも明らかに腫瘍の変性、壊死が認められたが、これらの症例はすべて、原発巣、転移巣ともに切除不能な末期癌であったため、明らかな延命効果は得ることができなかった。

e) 小括

臍静脈内挿管、抗癌剤投与を原発性肝癌2例、転移性肝癌6例の計8例に行なった。自、他覚症状、肝機能検査値の改善、病理組織上、腫瘍組織の変性、壊死など効果が認められたが、明らかな延命効果は得られなかった。

III 実験編

末期肝癌の治療法として、肝動脈、門脈の両者から抗癌剤を投与する方法と、肝動脈を使用できない症例に対して、臍静脈を介して門脈系より抗癌剤を投与する方法を臨床例に試み、かなりの効果を得た。この事実は門脈系が肝癌生育に対して、ある役割を果たしているものと考えられる。実際に肝癌が門脈系から血流を受けているならば、門脈血流を遮断することにより、肝癌の生育を阻止することが期待できる。この点に着目して Kraus²⁶⁾、本庄²⁸⁾、広野²⁷⁾らは門脈枝の結紮を行っているが、著者はより小区域の門脈血流を遮断する目的で、肝内門脈枝の一部を充填、閉塞させ、それによる肝と肝癌に対する影響を調べ、臨床応用への可能性を検討する目的で、次のような実験を行なった。

1) 実験材料及び実験方法

a) 実験動物

実験動物としては、2~3 kgで健康な成熟家兎を雌雄の区別なく使用した。また成熟家兎で作製した肝障害家兎、Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎も同時に使用した。

b) 肝障害家兎作製法⁵⁵⁾

体重2~3 kgの健康な成熟家兎の大腿筋肉内に四塩化炭素0.05cc/kgを5日ごとに、1ヶ月半で総計8回注射し、肝障害を誘発させた。

c) Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎作製法⁵⁶⁾

まず家兎の大腿筋肉内に Brown-Pearce 腫瘍を移植し、2週間を経過して腫瘍が十分に発育したとき、腫瘍を無菌的に取り出し、乳鉢あるいはホモゲナイザーにより腫瘍組織エムルジョンとした。これを生理的食塩水で約4倍に稀釈し、感染防止のために、約50ccのエムルジョンに数滴のストレプトマイシン液を添加した。なおこの溶液は1mm³中に腫瘍細胞、約20000個を含んでいた。この溶液0.2ccを肝右葉邊緣から実質内に刺入したが、刺入口から腫瘍細胞がもれないように周囲をガーゼで被った上で注入した。なお腹腔内感染を防ぐ目的で腹腔内にストレプトマイシンを注入し、腹壁は二層に縫合した。1週間後、再開腹し、Brown-Pearce 腫瘍が肝邊緣部に生着しているものを確認し、次の実験段階にうつった。

d) 家兎肝の解剖と肝内門脈枝の閉塞範囲⁵⁷⁾

家兎肝は図11のように、大体5葉にわかれているが、左葉、右葉が各々50%を占め、さらにそれぞれ前葉、後葉にわかれているので、各葉は大体全体の25%にあたる。本実験においては右前葉の根部において、門脈枝に細いチューブを挿入して、肝重量上、約25%にあたる右前葉への門脈枝を閉塞した。

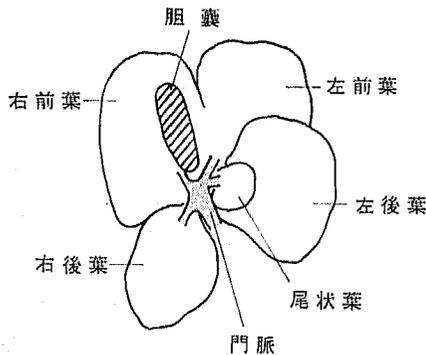


図 11. 家兎肝の解剖

e) 門脈枝注入用物質

慢性実験上、脈管内に注入できる物質としては、生体に対して無害であること、そして注入時には液状であること、注入後、短時間で硬化して固体となることなど、いろいろな条件が必要である。このような物質について種々検討した結果、無溶剤、常温加硫型のシリコンラバーである Phycon 6500 を選んだ。Phycon 6500 は 25°C において比重 0.98、粘度 10000 centipoise であり、非常に粘度の高い無色透明な物質である。Phycon 6500 約 5 対して、Catalyst HL を 1 滴の割合で加えると、常温 25°C のもとで 1 分 30 秒で固化開始が始まる。この固化時間は Catalyst の量を加減することによって変えることができる。また固化時における熱の発生がなく、固化後の収縮および膨脹も極めて僅少である (1% 以下)。Phycon 6500 は 10000 centipoise と粘度が高く、このままでは細い注射針を通して注入することができないので、Phycon 6500 Additive というシリコンオイルで粘度の調整を行ない、注射器による注入を可能とした。この際 Phycon 6500 を 4 倍以上に稀釈すると Catalyst HL をいくら加えても固化しないようになるので、著者は丁度 4 倍に稀釈した。佐野⁵⁰⁾によれば稀釈率 50% の Phycon 6500 を上腸間膜動脈から注入したものは小腸の漿膜に分布する 0.5mm 径の動脈まで流れ、稀釈しない Phycon 6500 は 1 ~ 2 mm 径の上腸間膜動脈主幹の分岐部に騎乗するような形でとどまっていると述べており、閉塞を期待する血管の径によって稀釈率を変える必要がある。

f) Phycon 6500 による肝内門脈枝の閉塞手技

Pentobarbital-Sodium 25mg/kg を耳静脈内に注射し、麻酔施行後、家兎を背臥位に固定し、上腹部を剃毛し、Grossich 法で消毒をおこなった。上腹部正中切開で開腹し、肝鎌状靱帯を切離して、右前葉を手術

野に露出させた後、胃を下方に索引すると、肝門部が露出される。肝門部においては、門脈は前記家兎解剖図 (図 11) のように、右前葉、右後葉、左前葉、左後葉、尾状葉内へと分枝している。肝門部で右前葉の門脈分枝に注射針を刺し、20% に稀釈した Phycon 6500 を注射器で約 1~1.5cc 注入した。なお注射針抜去後、刺入口より出血があるので、手指で約 5 分間圧迫止血した。感染防止の意味で腹腔内にストレプトマイシンを散布し、腹壁は二層に縫合した。

g) 検査項目

1. 体重変動
2. 肝機能検査

術前、術後、経過をおって、次の肝機能検査をおこない、肝内門脈閉塞が肝に及ぼす影響を検討した。

- a) 血清蛋白濃度測定⁵⁰⁾: 日立血清蛋白計を使用した。
- b) 血清 Transaminase 活性測定⁵⁰⁾: Reitman-Frankel 法に従って測定した。
- c) 血清アルカリフォスファターゼ測定⁵¹⁾: Kind-King 法に従って測定した。

3. 組織学的検査

術後、経過を追って屠殺し、切除した肝を 10% ホルマリン液で固定し、パラフィン切片を作製、ヘマトキシリン、エオジン二重染色をおこない、組織学的検索をおこなった。

2) 実験成績

a) 正常家兎肝に対する Phycon 6500 による肝内門脈枝の閉塞

前述した要領で、肝門部で右前葉に向う門脈枝に注射針を刺し、20% 稀釈 Phycon 6500 を注入する。注入は手動で、全力でシリンジを押して行い、Phycon 6500 が滴々が出る程度である。注入された Phycon 6500 が血流によって流れてゆくのが、一時肉眼的に認められる。注入後、注入肝葉全体がはげかに腫張し、暗赤色な色調となる。肉眼的に胃、小腸、脾の静脈の怒張は認められず、鬱血もみられなかった。術前、術後 1~4 週まで、血清蛋白量、血清 GOT、血清 GPT、血清 AI-Pase 値の推移についてみると、血清蛋白量は図 12-①に示すように術後 1 週まで軽度減少するが、その後回復し、術後 3 週目には正常値にもどる。血清 Transaminase 値については、図 12-③④に示すように、血清 GOT 値は術後 1 週目でおおむね上昇するが、血清 GPT 値の方が上昇度が著しい、しかしともに術後 2 週目より正常域にもどる。体重も術後 1 週目には減少しているが、その後徐々に回復してゆく、組織像では 1~2 週目の肝では門脈系の拡張と貧

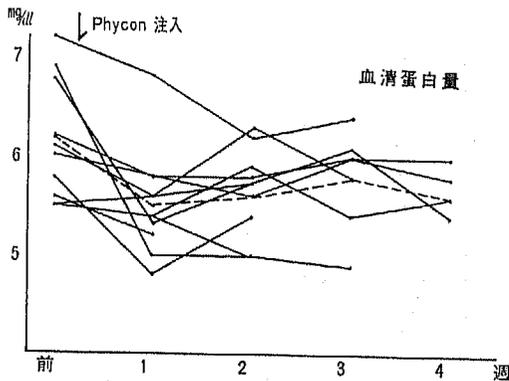


図 12. 正常家兎の肝内門脈枝閉塞による肝機能検査値の変動 (①~⑥)

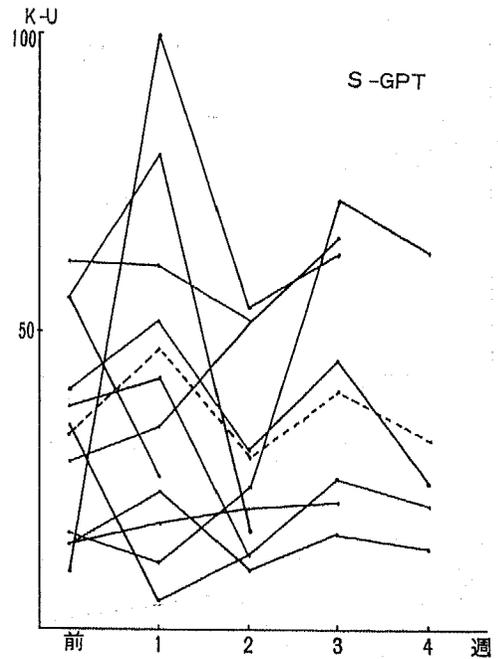


図 12. ~④

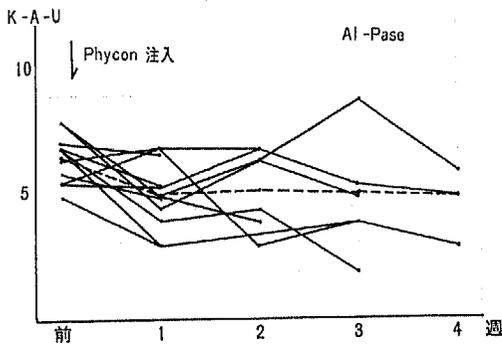


図 12. ~②

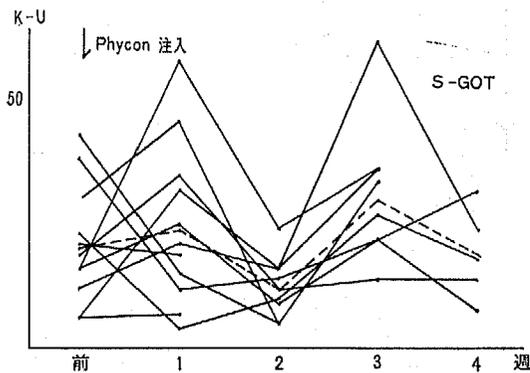


図 12. ~③

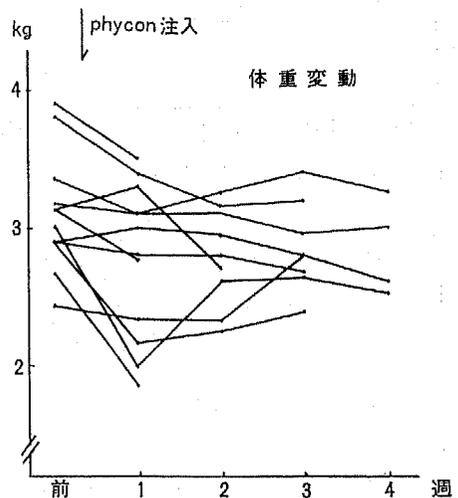


図 12. ~⑥

血が認められるが、細胞浸潤はない。所々に巣状の壊死がみられる実験例があったが、その場合にも細胞浸潤はなく、Phycon の周辺にも異物反応は認められなかった。3~4週後の肝では、門脈系の拡大と貧血が認められ、グリッソンの線維化が軟度にあるが、Phycon の異物反応は認められなかった。なお実験例

によって肝細胞索の萎縮、肝細胞の空胞変性が認められた。(写真15)

b) 肝障害家兎における Phycon 6500 による肝内門脈枝の閉塞

上述した方法で肝障害を誘発させた家兎においても、開腹時、肝の肉眼的所見にはとくに正常家兎と変

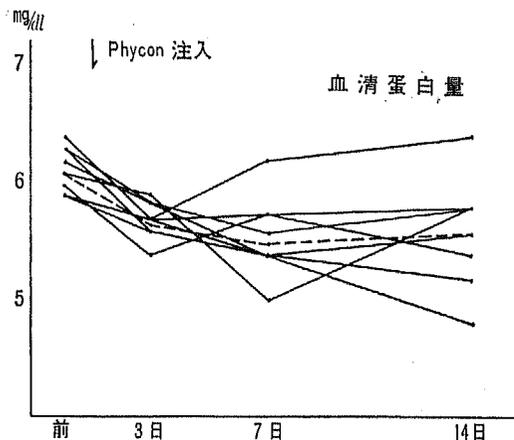


図 13. 四塩化炭素による肝障害家兔の肝内門脈枝閉塞による肝機能検査値の変動(①~⑥)

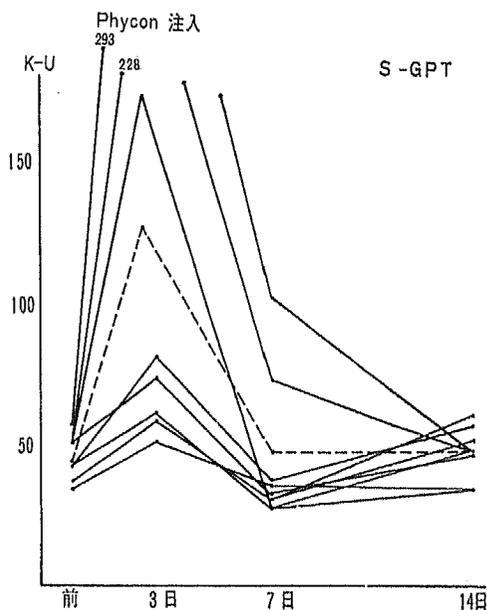


図 13. ④

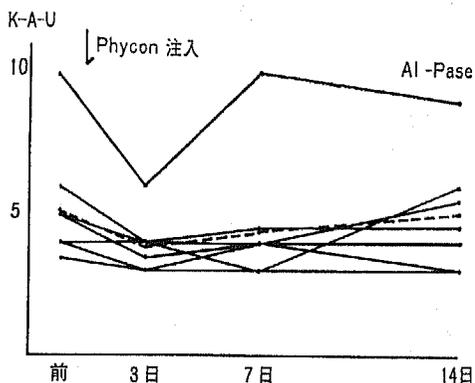


図 13. ~②

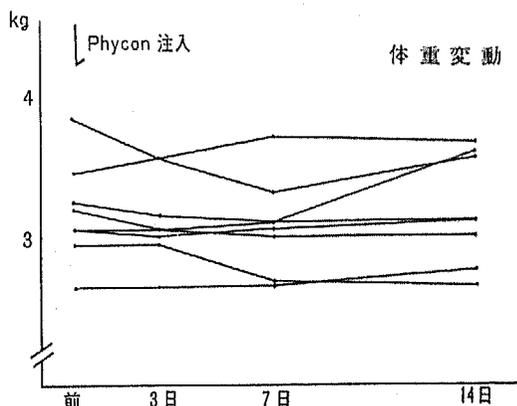


図 13. ~⑤

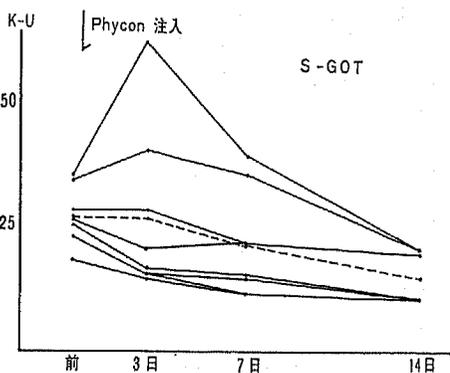


図 13. ~③

りがなく、腹水も認められなかった。Phycon 6500 注入時の変化はやはり正常家兔の場合と変りがなかった。血清蛋白量は、図 13-①のように、術前は 6.2g/

dl前後で正常家兔と変わらないが、術後3日目には減少し、術後1週間目で最低値となり、以後徐々に回復していった。血清 GOT 値は図13-⑤のように術前値 25K. U. 程で正常値よりわずかに高いが、術後の変化はあまり顕著ではなかった。血清 GPT 値は図13-④のように、術前値がわずかに高い程度であるが、術後3日で非常に高くなる。しかし術後1週間目には大体正常値にもどる。血清 Al-Pase 値は図13-②のように、術後3日目にわずかに減少しているが、すべて正常値域内の変化である。体重変動については術後1週間減少するが、以後回復する。組織学的にはグリッソン鞘を中心に線維化がみられ、細胞浸潤があり、偽胆

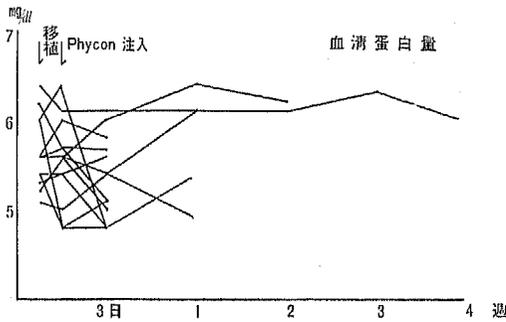


図 14. Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兔の肝内門脈枝閉塞による肝機能検査値の変動 (①~⑥)

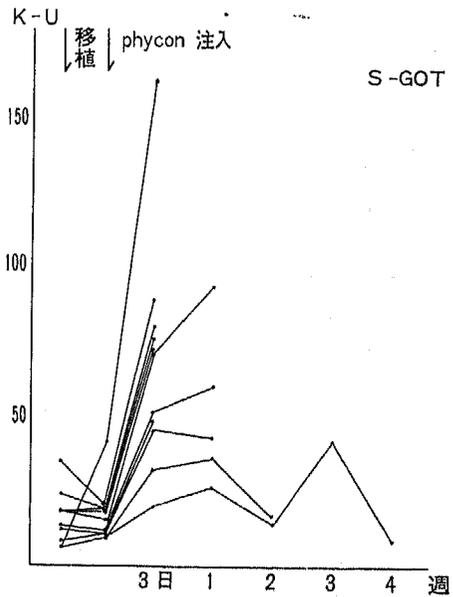


図 14. ~③

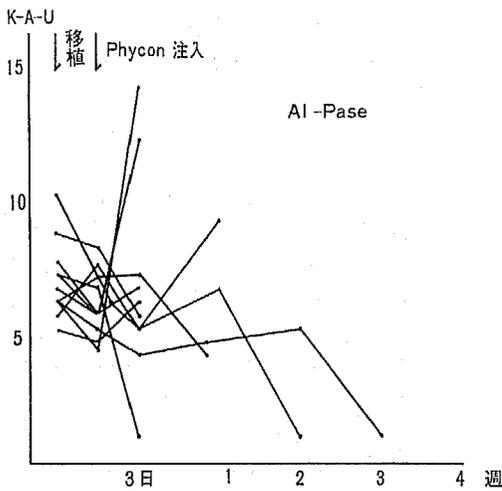


図 14. ~②

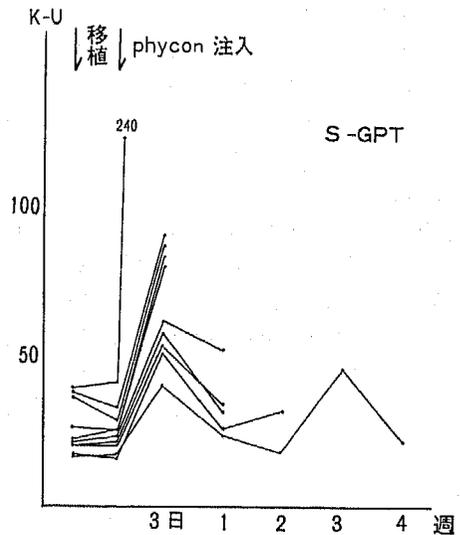


図 14. ~④

管の増成が認められた。血管は拡張し、鬱血が強いが、肝細胞にはあまり変化は認められなかった。(写真16)

c) Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兔における Phycon 6500 による肝内門脈枝の閉塞

右前葉辺縁部に Brown-Pearce 腫瘍を移植し、1週目に再開腹して腫瘍の生着していることを確認した上、右前葉に向う門脈枝に Phycon 6500 を注入した。血清蛋白量は図14-①のように術後3日目、1週目と減少するが、その後は正常値に復してゆく、血清 GOT 値は図14-③のように、術後3日目には50~150 K. U. まで上昇するが、術後1週目には正常値に回復した。血清 GPT 値も図14-④に示すように、術後3日目には50~200 K. U. 近くまで上昇するが、1週目には正常値に回復した。血清 AI-Pase 値は図14-②のように、ほとんど10K. A. U. 以下で、上昇の傾向は認められなかった。体重変動は図14-⑤のように、

腫瘍の発育に平行して減少して来ていることが認められる。組織学的には、術後3日目に切除した肝では、癌巢の中心にも、肝洞に接した部にも限局性巣状の壊死がみられるが、細胞浸潤は認められなかった。1週目の組織像では、大きな腫瘍壊死巣があり、その周辺で小さな腫瘍巣が増殖しはじめているのが認められた。3週目の組織像では、腫瘍結節内に壊死が認められたが、線維成分の増加は認められなかった。他方正

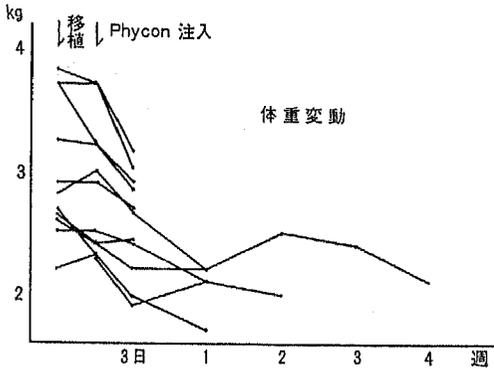


図 14. ~⑤

常肝細胞への影響も認められなかった。(写真17)

d) 肝に移植した Brown-Pearce 腫瘍の発育阻止に及ぼす影響と延命効果

次の4群を作製し、Phycon 6500による肝内門脈枝閉塞による肝移植 Brown-Pearce 腫瘍の発育阻止と延命効果とを比較検討し、同時に組織学的変化も検討した。

a) 対照群：肝右前葉辺縁部に Brown-Pearce 腫瘍を移植した群。

b) Phycon 6500 門脈枝充填、同時 Brown-Pearce 腫瘍移植群：肝右前葉の門脈枝を20%稀釈 Phycon 6500で充填し、同時に同部に Brown-Pearce 腫瘍を移植した群

c) Brown-Pearce 腫瘍移植後1週目、Phycon 6500 門脈枝充填群：Brown-Pearce 腫瘍を肝右前葉に移植し、1週間後腫瘍が生着しているのを確かめ、右前葉門脈枝に20%稀釈 Phycon 6500を注入した群。

d) Brown-Pearce 腫瘍移植後1週目、Phycon 6500 門脈枝充填、同時、Mitomycin-C 注入群：Brown-Pearce 腫瘍を肝右前葉に移植し、1週間後腫瘍が生着しているのを確かめ、右前葉の門脈枝に20%稀釈 Phycon 6500を注入し、同時に肝動脈より Mitomycin-Cを注入した群。なお肝動脈より直接 Mitomycin-Cを注入することは不可能である為、大動脈に注射針を刺し、末梢部を圧迫遮断して注入した。

(1) 腫瘍生育と転移の状態

Phycon 6500による肝内門脈枝閉塞が、肝に移植した Brown-Pearce 腫瘍の生育に及ぼす影響を知るため、腫瘍移植後2週目に家兎を屠殺し、移植腫瘍の最大直径を比較した。図15のように、対照群ではほとんど腫瘍の最大径は11mm上で、同時に肝内転移を示している。しかし門脈枝充填、同時移植群では大部分が直径10mm以下で、肝内転移も少ない。移植後1週目、門脈枝充填群ではほとんどが直径20mm以下で、丁度前2群の中間にある。図16は移植後、各々の群において、腫瘍死した際の肝における腫瘍の最大径を比較し、同時に肝内転移の状態をも比較したものである。対照群ではほとんど全例、31mm以上の腫瘍径を示し、全肝葉に転移を示しているが、門脈枝充填、同時移植群では31mm以上の腫瘍径を持つものは10例中2例にすぎず、肝内転移も少ない。また移植後1週目、門脈枝充填群ではほとんどのものが20mm以下の腫瘍径であり、肝内転移のあるものは9例中2例だけである。移植後1週目、門脈枝充填、Mitomycin C 注入群では、全例において最大腫瘍径が20mm以下で、肝内転移も認められない。このように対照群に比較して、明らかに肝内門脈枝遮断は腫瘍の生育、転移に対して抑制効果を持っているが、全身転移をとめることはできない。死亡時

群	最大腫瘍径	0 ~ 10mm	11 ~ 20mm	21 ~ 30mm	31mm 以上
対 照 群		○	○○ ○○●	○○● ○○●	● ●
門脈枝充填同時移植群		○○○○ ○○○○ ○○● ○○●	○ ●		●
移植後1週門脈枝充填群		○○ ○○●	○○ ○○		●

○ ● ●
: : :
転 一 多
移 葉 葉
な 内 内
し 転 転
移 移 移

図 15. 肝移植 Brown-Pearce 腫瘍の生育に及ぼす門脈枝遮断の影響 (移植後2週目)

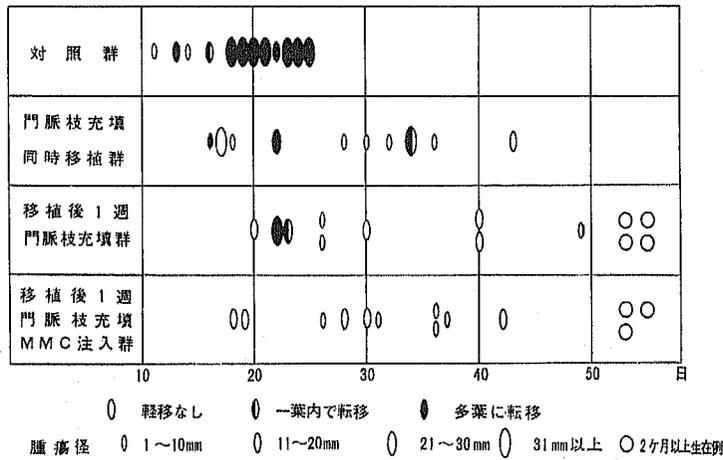


図 16. Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎の門脈枝遮断による延命効果

表 6 各群における肝移植 Brown-Pearce 腫瘍の遠隔転移百分率

群	臓器	眼球	肺	横隔膜	肝門部リンパ節	腎臓	大網	胃
対照群	12例	17%	83%	33%	17%	83%	67%	8%
門脈枝充填同時移植群	10例	10%	30%	10%	0%	40%	50%	0%
移植後1週門脈枝充填群	9例	33%	22%	22%	0%	33%	33%	0%
移植後1週門脈枝充填MMC注入群	10例	20%	30%	30%	0%	50%	50%	0%

に肉眼的に判明した他臓器への転移についてみると、表6に示すように、肺、腎、大網、横隔膜に、ほとんど全例転移が認められた一方、各処置群でも同時に、肺、腎、大網への転移は認められたが、その程度はかるい。前述したように、腫瘍細胞の刺入口からのものによる腹腔内播種に対しては細心の注意をはらったが、肝門リンパ節への転移が少ない反面、大網への転移が多いことは、現実には腫瘍細胞のものを意味しているものであろう。

(2) 生存日数

Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎を対照群として、それぞれ門脈枝へ20%稀釈 Phycon 6500 注入による血流遮断により、どのくらいの延命効果が期待できるかを調べる目的で、各群の間で生存日数を比較した。(図16, 17) 対照群では、全例が25日以内に死亡し、平均生存日数は19日間であったが、門脈枝充填、同時移植群では、平均28日間生存した。移植後1週目、門脈枝充填群では、1週目の開腹時に明らかに腫瘍が生育していることを確認した家兎を使用したか、2ヶ月以上も生存した実験例が4例あり、屠殺したところ、腫瘍はまったく消失していた。この4例を除いても、40日以上生存した家兎が3例あり、平均生存日数は31日間であった。移植後1週目、門脈枝充填、同時 Mi-

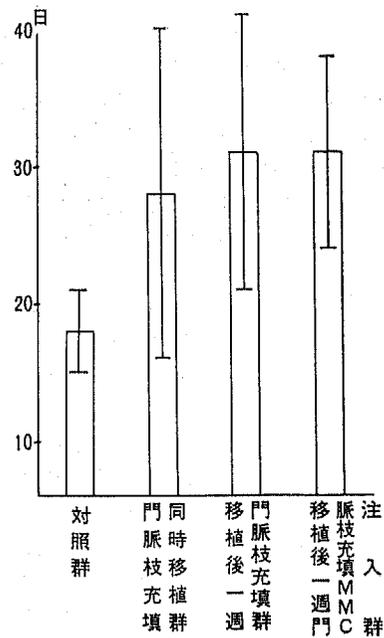


図 17. Brown-Pearce 腫瘍移植家兎の門脈枝遮断による延命効果

tomycin-C 注入群の平均生存日数は31日間で対照群にくらべて生存期間は明らかに延長している。この群にも1週目の開腹時、明らかに腫瘍が生着して、門脈枝閉塞、Mitomycin-C 注入後2ヶ月以上生存し、屠殺の結果、腫瘍の消失していた実験例が3例あった。

(3) 組織学的検査成績

門脈枝充填、同時移植群：腫瘍が大部分壊死におちいり、同時に壊死巣周辺に多数の巨細胞が認められた。そして腫瘍組織の中に結合織の増殖が強く認められ、周辺部細胞は萎縮し、鬱血像が認められた。(写真18)

移植後1週目、門脈枝充填群：腫瘍の大部分は壊死に陥っており、線維成分の増殖が認められた。しかし細胞浸潤は軽度で、正常の肝細胞にはあまり変化はみられなかった。(写真19)

移植後1週目、門脈枝充填、肝動脈より Mitomycin-C 注入群：肝細胞の壊死巣が散在しており、肝細胞の脂肪変性もみられる。腫瘍組織は壊死巣となり、結合織でかこまれている。また腫瘍組織のあとが、完全に結合織におきかわった部分もみられる。(写真20)

2ヶ月以上生存した症例の組織：腫瘍細胞はみられず、移植部に細胞浸潤と巨細胞が認められ、周辺に線維成分の増殖がみられた。(写真21)

e) 肝移植 Brown-Pearce 腫瘍の血管支配

(1) 硫酸バリウムゾル注入によるレ線像

粒子の大きさ0.1~0.4ミクロンの硫酸バリウムを約15mmの水柱圧で4~5cc 切除肝の門脈から注入し、軟線撮影により門脈像を得た。写真22のように、Brown-Pearce 腫瘍の周辺には非常によくバリウムが注入されているが、腫瘍の中にはバリウムは認められない。また同じ硫酸バリウムを肝動脈より手動にて、ゆっくり約4cc 注入した軟X線撮影では、バリウムは腫瘍の内部によく注入されていることがわかる。(写真23)

(2) 色素法 (India ink 法)

Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兔を Pentobarbital Sodium 25mg/kg 静注により麻酔し、背臥位に固定、上腹部正中切開をおこない、肝門部を露出した上で、腫瘍の存在する葉の門脈枝に注射針を刺し、India ink 約4cc を注入し、終了と同時に門脈を結紮し、肝を摘出、10%フォルマリンに固定、ヘマトキシリン、エオジン二重染色をおこない、組織学的に India ink 粒子の注入の有無を調べた。また同様の方法で、肝動脈より India ink を約4cc 注入し、肝を摘出して組織学的に検索した。写真24は門脈枝より India ink を注入した実験例であるが、腫瘍の周辺の類洞の中には

多量の India ink の粒子が含まれているが、腫瘍の中には認められない。写真25は肝動脈より注入した実験例であるが、周辺にも腫瘍の中にも India ink が認められる。また切除肝の門脈、肝動脈より、それぞれ India ink を注入した組織所見でも、上記の組織所見と全く同様の所見が得られた。以上3つの方法による結果からみて、肝移植 Brown-Pearce 腫瘍は肝動脈支配が主なものと考えられる。

3) 考察

肝は人体で最も大きな、しかももっとも複雑な機能を持つ臓器であるとともに、また再生予備力も非常に大きい。したがって広範囲にわたる障害を受けない限り、臨床症状も示さず、健康部がその機能を代償する。このために肝癌などの発見がおくれ、肝切除の可能な時期を失ってしまうことが多いが、また逆に肝切除術が可能となり、ここ10年来、広範囲な肝切除手術も確立されてきた。しかし肝癌の症例においては、その70%近くの症例が肝硬変を合併しており、肝機能障害を示している。このことは、術中、術後の出血を防止することがむずかしく、肝切除後において、さらに高度な肝機能障害を誘発させる危険性を持っているものといえる。したがって、腫瘍の大きさだけでいえば、切除可能な症例においてさえ、合併した肝硬変症のため、肝切除不能という限界がある。しかし肝癌は前述した如く、特有の臨床症状がなく、発見された時は、大部分の症例が切除不能な末期肝癌であると同時に、高度な肝硬変症の合併などが認められ、肝切除率を低下させる原因となっている。この大部分を占める末期肝癌の治療について、肝動脈枝結紮、門脈枝結紮、抗癌剤の肝動脈内投与、門脈内投与、また両者からの投与など、いろいろな方法が考案されて、臨床にも応用され、ある程度の効果があげられてきているが、まだ満足できる状態ではない。このような現状の中で、再度、肝の血管二重支配という条件をふりかえてみると、Rous and Larimore²⁵⁾らが門脈枝の結紮が結紮葉の萎縮と非結紮葉の代償性肥大を起すことを、また Kraus²⁶⁾らは門脈枝の結紮は永久的な肝葉の萎縮をおこすことを述べているし、Schalm^{68),69)}も同様に門脈枝や胆管枝の結紮は結紮葉の萎縮と非結紮葉の代償性肥大を起すことを述べている。これらの現象から、肝血流量の60~70%を占めている門脈血が重要な役割をしていることは明らかである。このことに着目して小坂、本庄²⁸⁾らは末期肝癌に対して、まず肝癌の存在する葉の門脈枝を結紮し、腫瘍葉の萎縮と非結紮葉の代償性肥大を待ち、肝切除を行う、二段階法広汎肝切除を工夫し、臨床例にも応用して効果を得て

いる。Pass⁷⁰⁾も atrophic red infarcts といわれる門脈枝の閉塞による肝葉の萎縮像を剖検例で認めており、動物実験においても、臨床応用においてもあまり危険ではないと述べている。以上のように、一部の肝内門脈血流の遮断は萎縮と他葉の代償性肥大を起し、また肝障害のある肝においても、かなり安全に肝葉の一部の門脈血流の遮断を行ない得ることが判明した。Hirono²⁷⁾はこのことから、腹水肝癌 AH66、吉田肉腫 Walker carcinoma 256などを肝に移植して、肝内門脈枝を結紮し、腫瘍の発育及び転移の抑制に対する研究をおこない、良い結果を得ているが、著者は脈管の結紮だけでは、しばしば再開通や副血行路の完成などをまねき、血管結紮だけでは完全に、血流の遮断はできないのではないかと考え、血管内腔を人工的に充填してしまうことを考えた。そのためには、生体に対して無害であり、注入時、注入が可能な液状であり、注入後固体になる物質を注入すれば、完全に門脈血流を遮断できると考え、種々の物質の中から、Phycon 6500とよばれる silicone rubber を使用して実験を行なった。本実験では家兎の肝葉の約25%に及ぶ範囲の門脈枝充填を行ない、正常家兎、四塩化炭素による肝障害家兎、Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎の3群において、肝機能検査成績を比較したが、ともに術後3日で、正常値よりも高い値を示すが、1~2週目では肝障害家兎でさえ、正常値に復することが判明した。このことは肝障害を持っている肝癌症例に対しても、25%範囲の門脈充填では、肝機能障害は大したこととはなく、また門脈圧の上昇もあまり認められず、脾、胃、腸管などに対する影響もみられないことから、安全な手技となりうることを示していると思われる。また Phycon 6500 を注入後2~3週目と、注入後3ヶ月目に家兎を屠殺し、Phycon 6500の肝実質に及ぼす影響を調べてみると、Phycon 6500はグリソン鞘内の門脈枝までは注入されているが、類洞の中には認められない。Phycon 6500注入によって門脈枝は拡大し、周囲組織を圧迫しているが、リンパ球、組織球の浸潤や、異物巨細胞などは認められず、異物反応はほとんど認められなかった。現在、形成外科領域においては Phycon 6500が使用されており、臨床的に使用した患者の術後6ヶ月目、8ヶ月目の組織像にも異常所見は認められないと述べている⁷¹⁾。なおこの組織反応を検討する際、非常に稀なことであるが、Phycon 6500の粘着性が強く、ガーゼ、綿花の埃が附着しやすいため、これらによる反応が Phycon 6500による異物反応と判断されやすい。このことに注意すれば、安全に長期間、使用できると岡田⁷²⁾らは述べて

いる。著者の観察期間は短期間であったが、生体反応は少く、安全に門脈枝充填をおこなうことのできる物質であることが判明した。家兎の肝に移植した Brown-Pearce 腫瘍の生育に及ぼす門脈枝充填の影響を対照群と門脈枝充填、同時移植群と移植後1週目、門脈枝充填群の3群で比較してみると、対照群では、2週目には最大腫瘍径が大部分11mm以上である。ところが門脈枝充填、同時移植群では大部分が10mm以下であり、移植後1週目、門脈枝充填群では大部分が20mm以下であり、明らかに門脈枝充填による腫瘍の生育阻止作用が認められた。また門脈枝遮断による延命効果についてみても、対照群では平均19日間で死亡しているが、門脈枝充填、同時移植群では28日間と、延命効果が認められ、移植後1週目、門脈枝充填、肝動脈より Mitomycin-C 0.5mg/kg 注入群では31日間とやはり延命効果が認められた。また移植後1週目の開腹術時に明らかに腫瘍がみられた家兎で、60~90日経過後、屠殺したところ、腫瘍が完全に消失していたものが、後2群で各々4例と3例認められた。以上の結果から門脈血流遮断による腫瘍の生育阻止、延命効果は明らかであり、死亡時の切除肝でみても、明らかに腫瘍は小さく、肝内転移も少なく、また他臓器への転移も少ない。組織学的にみても、対照群では急激な腫瘍の増大と転移で早期に死亡するが、門脈枝充填家兎では腫瘍細胞の退化、壊死、腫瘍内への結合繊の増殖が認められ、腫瘍生育や転移速度は明らかに門脈血行遮断によって、対照群に比較して阻止されていた。Hirono²⁷⁾は門脈枝結紮での延命効果を Walker carcinoma 265 腹水肝癌 AH 66 を肝に移植して実験をおこない、それぞれ26%、15%に腫瘍の退化が認められたと述べ、Kraus and Beltran²⁰⁾も Walker carcinoma 256の肝移植後7日目に門脈枝を結紮し、31%に腫瘍退化が認められたと述べており、ともに門脈血流遮断の腫瘍に及ぼす効果を認めている。門脈血行遮断群の中で、同時移植群と移植後1週目、門脈枝充填群の成績の差は腫瘍の生育や肝内転移がすでに進んでいるか、いないかの差であり、腫瘍生着後、門脈遮断は早ければ早いほど、腫瘍の生育阻止、転移抑制が強いと考えられる。また肝癌の組織学的所見で、よく門脈枝の癌組織による閉塞がみられることが述べられ²⁷⁾、門脈系からの肝内転移の問題が論じられるが、腫瘍域への門脈枝充填によって、実験結果に認められるように、明らかに肝内門脈系からの肝内転移は防がれていることを考えれば、肝内門脈枝は肝内転移に重要な役割を演じているのではないと思われる。門脈系が胃、結腸、直腸などの癌の肝転移の主経路であることははっきりし

ているが、原発性肝癌は勿論、転移性肝癌でさえ、肝内転移に関しては門脈系が大きな役割を持ち、門脈血流遮断が腫瘍の発育、転移を抑制すると思われる。

肝腫瘍の支配血管に関する実験はこれまでも多数おこなわれているが、Breeds and Young¹⁰⁾らは1954年、家兎やラットの実験腫瘍を用いて研究をおこない、ほとんどの肝腫瘍は肝動脈支配を受けているが、Hepatoma に関しては、血流比で15%程門脈血が関与していると述べている。また Fisher¹¹⁾は肝実質に直接腫瘍を移植しても、門脈や肝動脈から腫瘍細胞を注入しても、生着した肝腫瘍は肝動脈支配を受けていると述べている。しかし Wright¹²⁾はある程度、門脈血の関与があると述べ、Matsumura²³⁾は DAB 実験肝癌を使用して Hepatoma は門脈血が優性であると述べている。本実験に使用した肝移植 Brown-Pearce 腫瘍は、肝実質内に直接注入移植した腫瘍であるが、肝動脈から注入した India ink は腫瘍の内部に注入され、門脈から注入したものは周辺に濃厚に注入されているが、腫瘍の内部には認められない。硫酸バリウムを注入した方法でも同様に門脈から注入したものは腫瘍内にバリウムはみられない。したがって、肝に移植された本腫瘍は、一応肝動脈支配と考えられる。しかし肉眼的にはみられない小腫瘍転移巣は、類洞の中で数個の癌細胞の集まりとして門脈血を受け、また転移に関しても門脈血流に乗って行われることが考えられる。肝動脈優性の支配と考えられる腫瘍に対して Breeds and Young¹⁰⁾は VX2 carcinoma を使用して肝動脈を結紮しても、移植腫瘍の退化が認められなかったと述べ、Fisher¹¹⁾は肝腫瘍の動脈血の完全遮断でも腫瘍の生育阻止はできなかったと述べ、腫瘍域の完全血行遮断が必要であると述べている。しかし Kraus²⁶⁾は門脈枝結紮により31%に退縮が認められたが、完全な肝動脈枝、門脈枝、胆管枝の結紮では73%にみられたと述べている。これらの事実は門脈血が肝内で生育、転移をおこなう肝腫瘍のごく初期にはもちろん、増大した腫瘍の周辺部においても、その腫瘍の生育や、転移形成に対して大きな役割を演じていると考えられる。著者が行った実験で得た結果も門脈血が肝動脈支配の肝腫瘍に対する生育、転移への関与を裏づけるものである。Fisher¹¹⁾や松本⁷⁴⁾は悪性腫瘍の肝転移に関する研究をおこない、肝切除のような肝への直接的な手術侵襲が肝転移を助長すると述べているが、肝切除にくらべて肝内門脈枝を Phycon 6500 で充填閉塞することは、手術侵襲も少く、完全に血液を遮断し、癌細胞の流出を防ぎ、肝内転移を阻止するとともに発育をも抑制すると考える。以上の結果より、切除

不能な末期肝癌に対して、また合併した肝硬変症の為に切除できないような限局した肝癌に対して、腫瘍域への門脈枝を充填し、腫瘍の生育、転移阻止と、非遮断葉の肥大を期待するとともに、肝動脈からの抗癌剤の注入、また肝動脈、門脈両者からの抗癌剤の注入などの併用によって、より効果が期待できよう。またすでに臨床例で本庄、小坂²⁸⁾らのおこなっている二段階肝切除法や、水上⁷⁵⁾らがポリエチレン、グリコールを使用して無血的肝切除術をおこなったと同様な方法にもこの手技は応用できよう。

4) 小括

正常家兎、肝障害家兎、Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎の門脈枝（肝組織として25%に相当する領域）を遮断して肝機能の変化を調べた結果では、術後3日目には肝機能は一時上昇するが、肝障害家兎においても、1週目には正常値に復し、門脈圧の上昇は認められず、組織学的には閉塞部の肝細胞の萎縮と軽い変性類洞の拡張などがみられるだけで、安全にこの手技を行ない得ることが判明した。また肝移植 Brown-Pearce 腫瘍の血管支配は肝動脈であることが判明したが、この肝動脈支配である Brown-Pearce 腫瘍移植家兎においてさえ、対照群に比較して、門脈枝充填群には明らかな延命効果と腫瘍生育の阻止、肝内転移の抑制が得られた。組織学的にも腫瘍細胞の壊死、変性、線維成分の増加が認められた。

IV 結 語

肝動脈、門脈内抗癌剤投与法の意義、臍静脈内抗癌剤投与法の意義を臨床例において検討するとともに、肝癌における門脈系の関与と治療への利用可能性の問題を Brown-Pearce 腫瘍移植家兎において実験をおこない、次の成績を得た。

(1) 原発性肝癌の3例に対して、肝動脈、門脈内抗癌剤投与を行ない、hepatocellular hepatoma 例において、自、他覚所見、肝機能検査値の改善、組織学的に腫瘍の壊死を認めた。一方 cholangiocellular hepatoma にはあまり効果はみられなかった。更に症例を加えて今後の検討に待ちたい。

(2) 肝動脈を手技上、使用できなかった2例の原発性肝癌、6例の転移性肝癌の計8例に臍静脈内抗癌剤投与を行ない、自、他覚症状、肝機能検査値の改善を得、組織学的に腫瘍の壊死を認めた。

(3) 正常家兎、肝障害家兎 Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎を使って、肝の25%領域にあたる門脈枝を Phycon 6500 により充填遮断し、肝機能に及ぼす影響を検討した。肝障害家兎においてさえ、1週目には

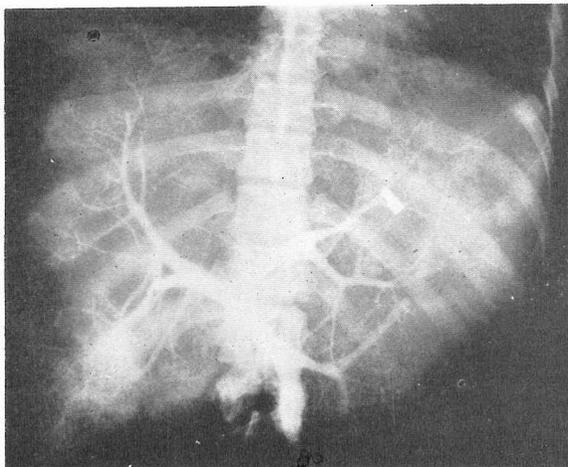
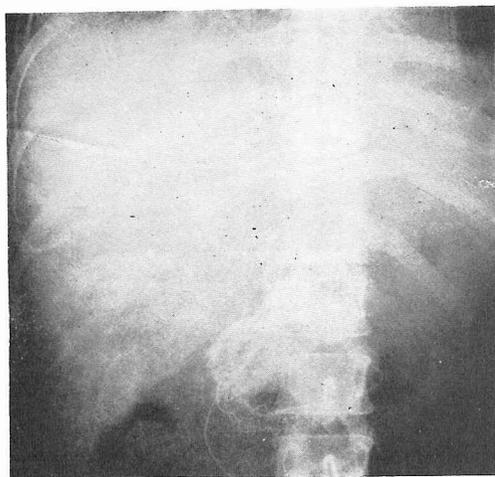


写真 1. 術中門脈撮影像



術中肝動脈撮影像

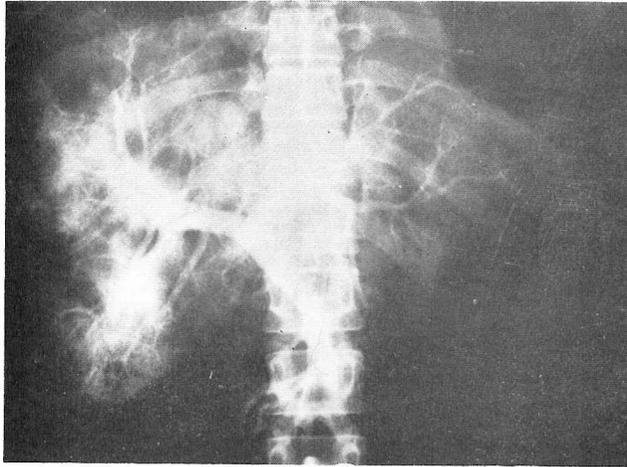
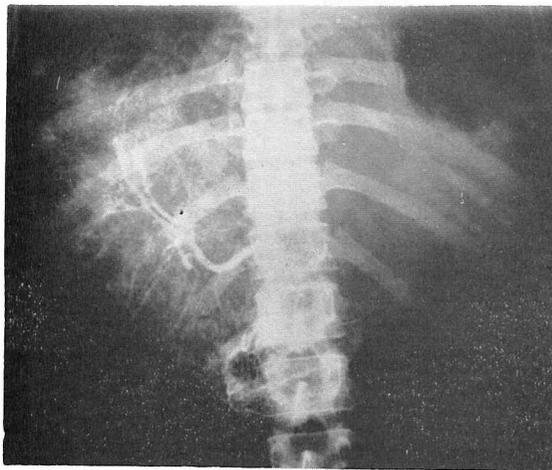


写真 2. 術後 2 週目門脈撮影像



術後 2 週目肝動脈撮影像

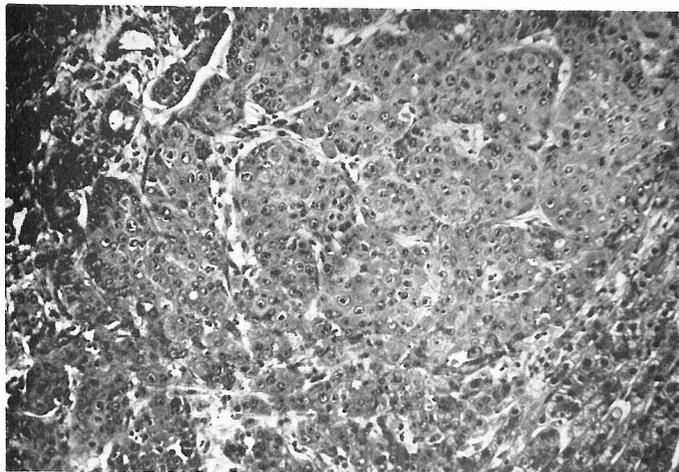


写真 3. 術前の腫瘍組織像 (×100), 血管が豊富で, 間質が乏しく, 大型の明るい腫瘍細胞から成る hepatocellular hepatoma

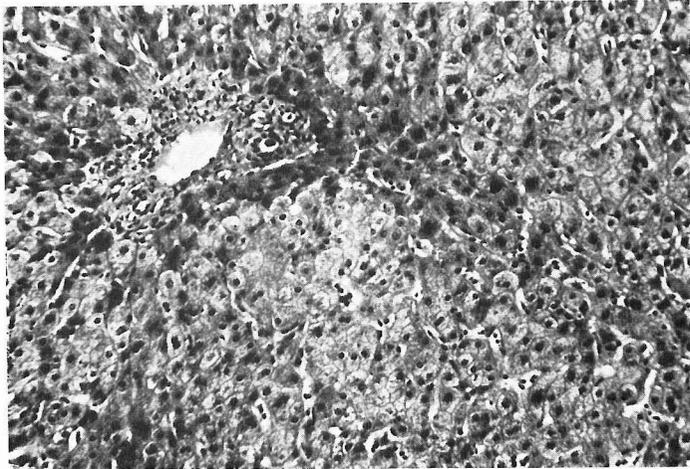


写真 4. 術後4ヶ月目, 肝生検の組織像 (×100)
正常の肝細胞で, 腫瘍細胞は認められない。

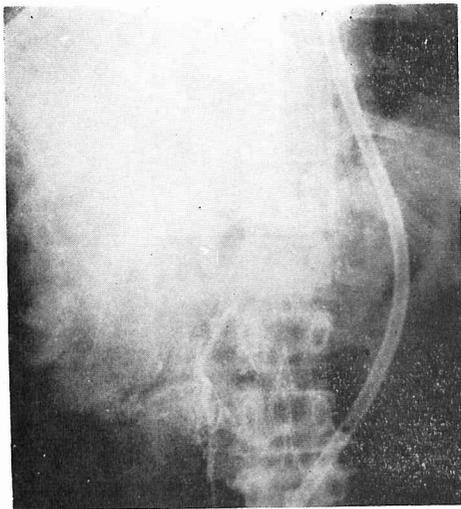
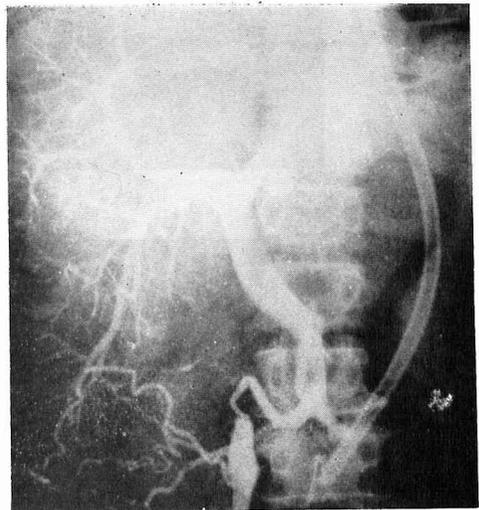


写真 5. 術中, 肝動脈撮影像



術中, 門脈撮影像

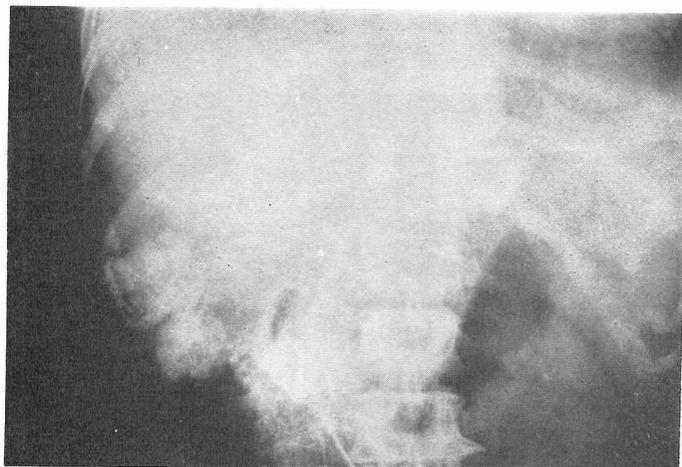
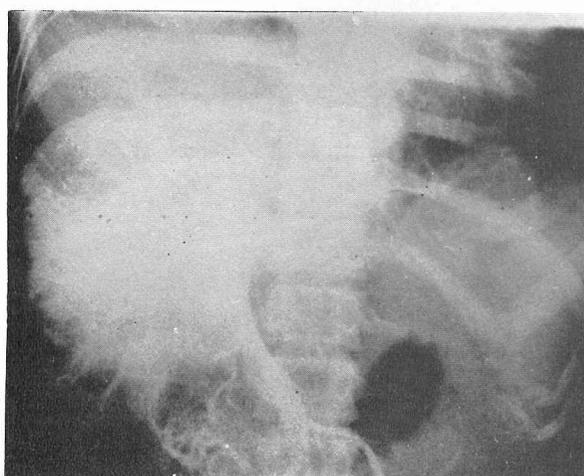


写真 6. 術後 2 週日, 肝動脈撮影像



術後 2 週日, 門脈撮影像

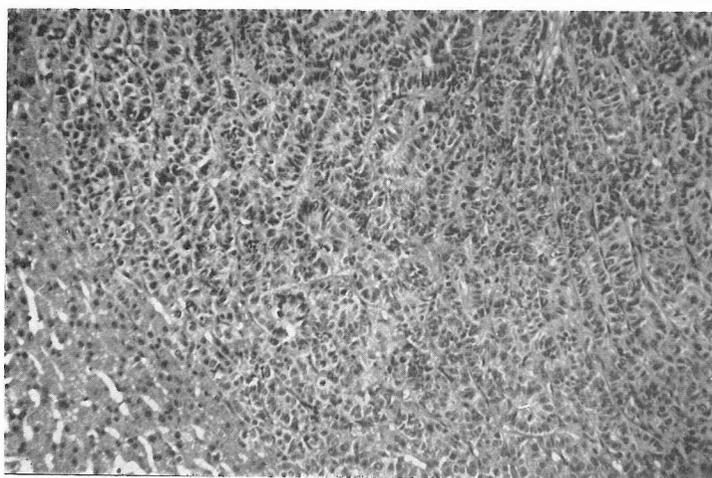


写真 7. 術前の腫瘍組織像 (×100)
大型の明るい細胞からなる hepatocellular hepatoma

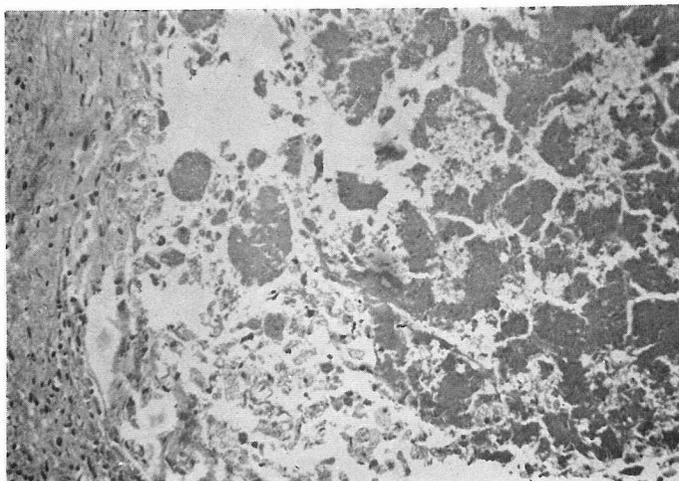


写真 8. 術後3ヶ月日, 剖検時の腫瘍組織像 (×100)
腫瘍細胞は完全に壊死におちいつている。

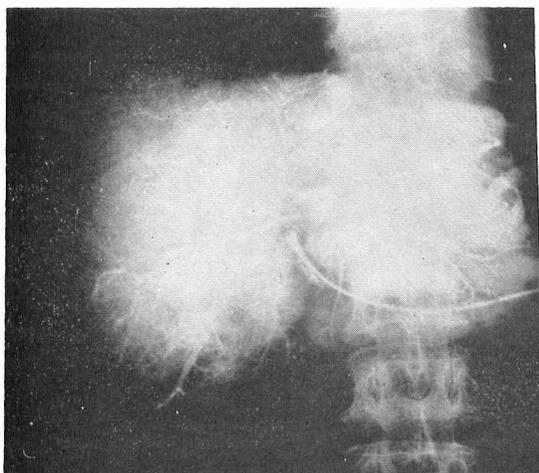
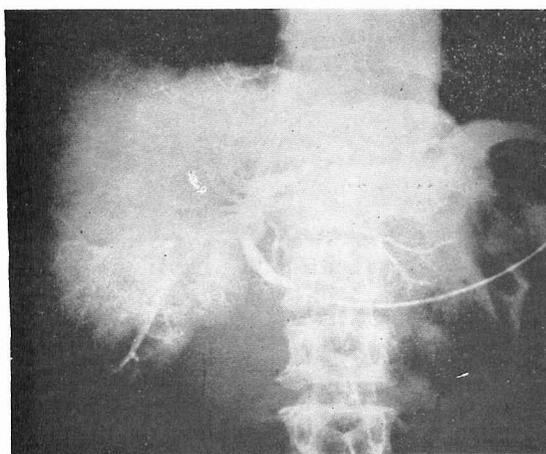


写真 9. 術中, 門脈撮影像



術後2週目, 門脈撮影像

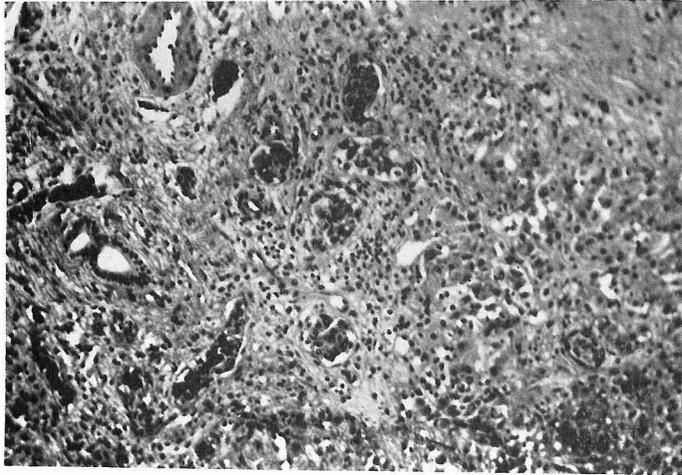


写真 10. 術中の試験切除切片の組織像(×100)
間質結合織が増え, 血管の中に島状の癌転移が認められる。

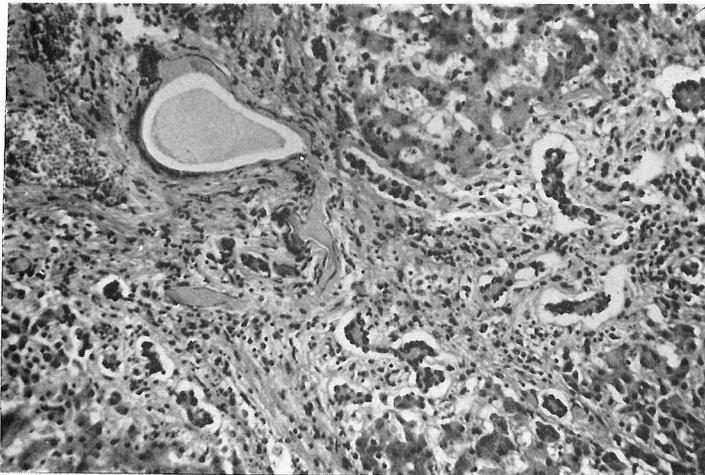


写真 11. 術後2ヶ月, 剖検時の肝組織像(×100)
グリソン鞘の線維化が増し, 偽胆管が増殖しているが, 癌細胞は発見できなかった。

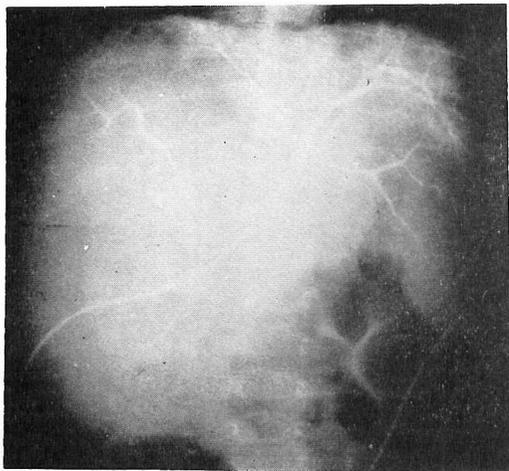
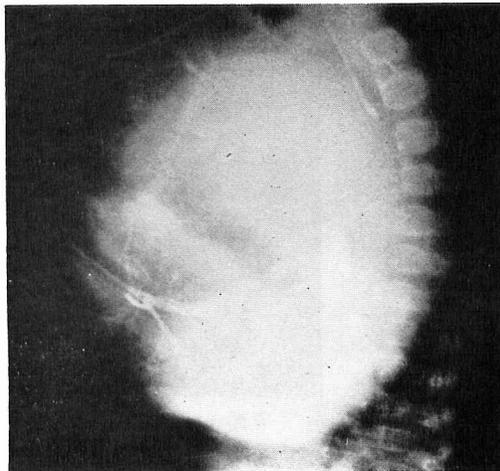


写真 12. 術後2週目, 門脈撮影像 (正面)



(側 面)

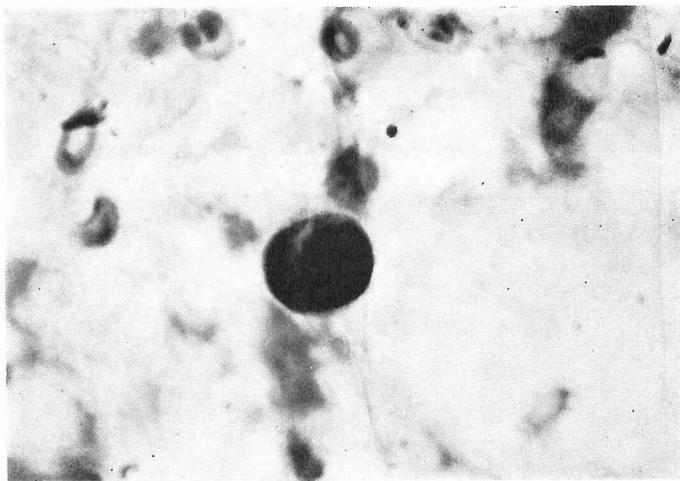


写真 13. 術中, 吸引, 細胞診で認められた, クロマチンの濃い核の大きな明るい細胞 (×900)

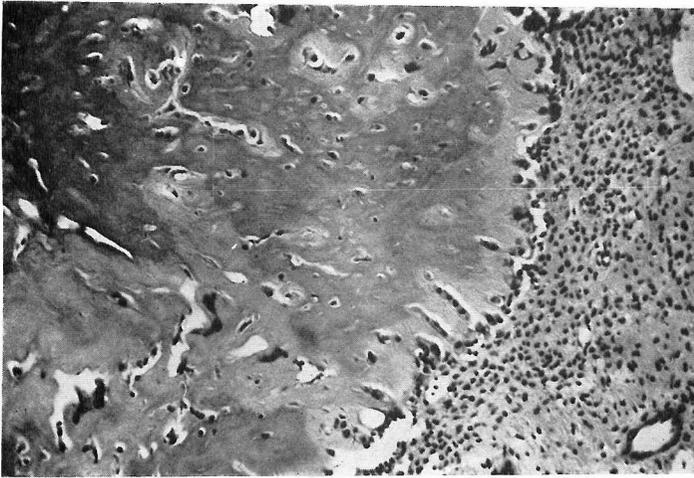
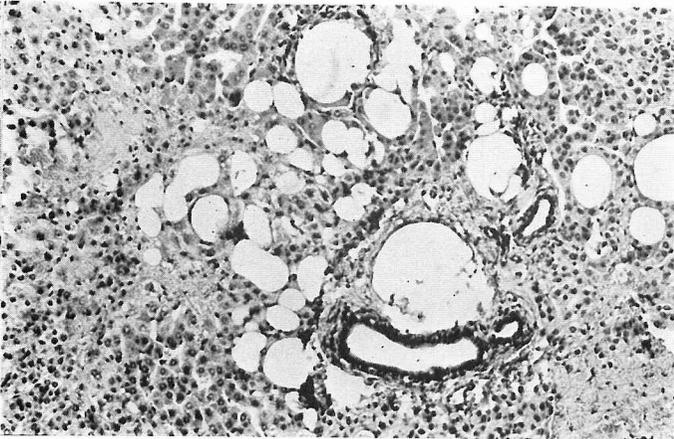


写真 14. 術後2.5ヶ月目(×100), 腫瘍組織は硝子様変性をおこし, 石灰沈着像が認められる。

1.



2.

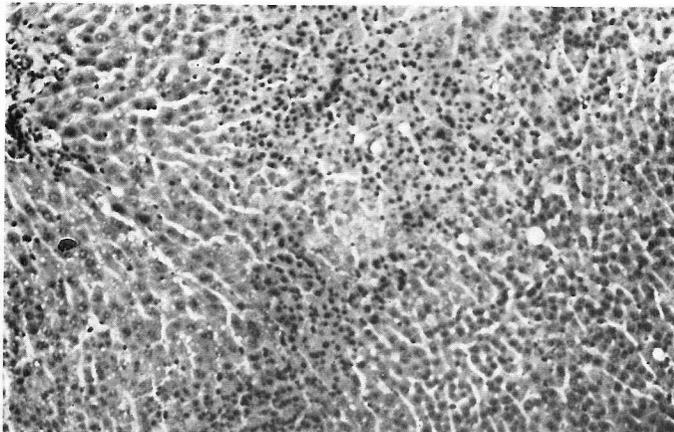
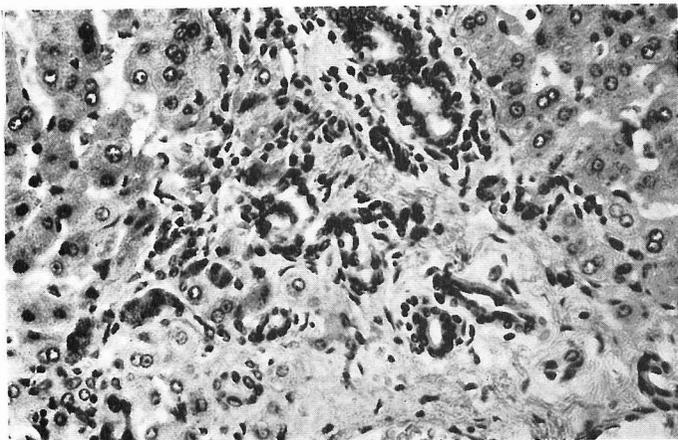


写真 15. 肝内門脈枝を Phycon 6500 で閉塞した家兎の肝組織像
 1. 門脈系の拡張と貧血像(×100)
 2. ところどころに認められる巣状の壊死(細胞浸潤はない)(×100)

1.



2.

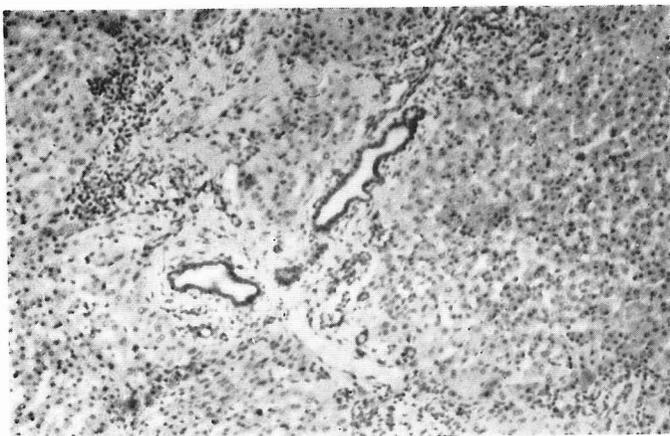
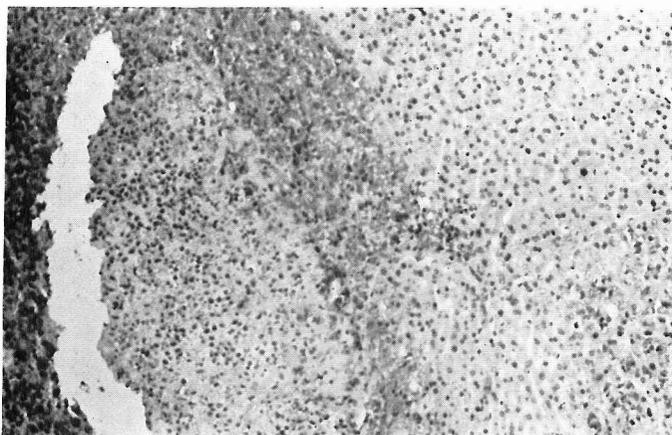


写真 16. 四塩化炭素による肝障害家兎における肝内門脈枝を
Phycon 6500 で閉塞した肝の組織像

1. グリソン鞘を中心に線維化が認められ細胞浸潤, 偽胆管の増生が認められる。(×100)
2. 偽胆管の増生と円形細胞浸潤が認められる。(×100)

1.



2.

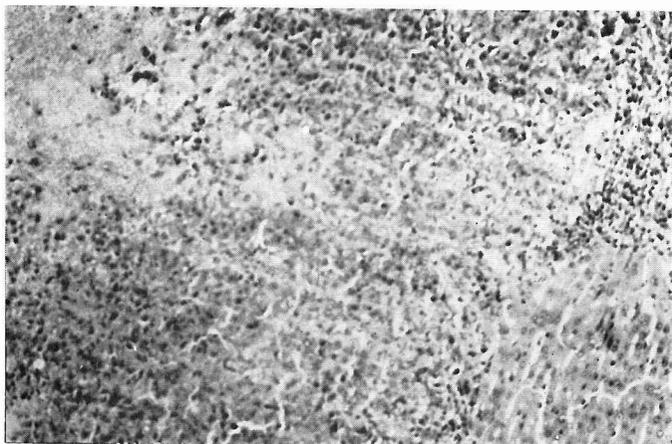


写真 17. Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎における肝内門脈枝を Phycon 6500 で閉塞した肝の組織像

1. 癌巣の壊死が認められるが、細胞浸潤はない。(×100)
2. 腫瘍結節内に壊死、肝細胞に接した部にも壊死が認められる。(×100)

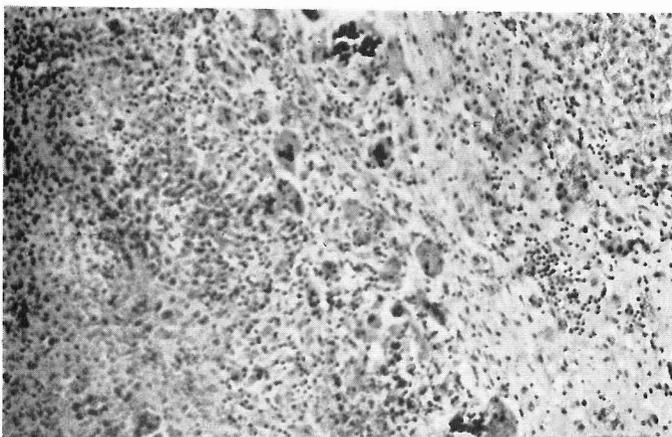


写真 18. 門脈枝充填、同時移植家兎の肝組織像
腫瘍細胞が大部分壊死におちいり、結合織の増殖が強く認められ、その中に巨細胞が出現している。(×100)

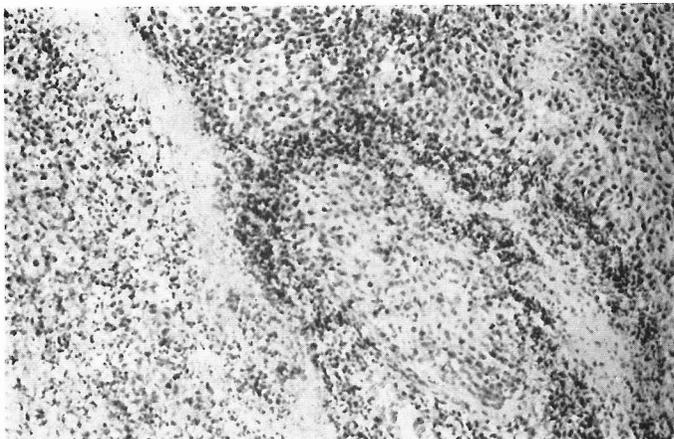
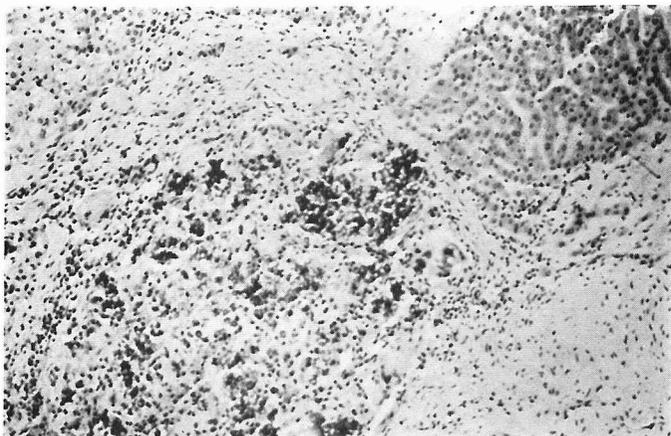


写真 19. 移植後1週目, 門脈枝充填家兎の肝組織像
腫瘍細胞の大部分は壊死におちいっており, 線維成分の増殖
が認められ, 細胞浸潤は軽度である。(×100)

1.



2.

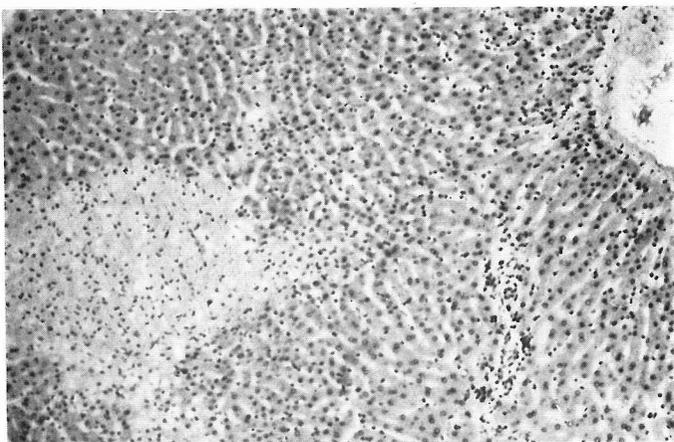


写真 20. 移植後1週目, 門脈枝充填, 肝動脈より Mitomycin-C
注入家兎の肝組織像
1. 肝細胞の壊死巣が散在しているが, 細胞浸潤は認められない。(×100)
2. 腫瘍組織は結合織にかこまれた壊死巣となっているが, ところどころに
癌細胞が残っている。(×100)

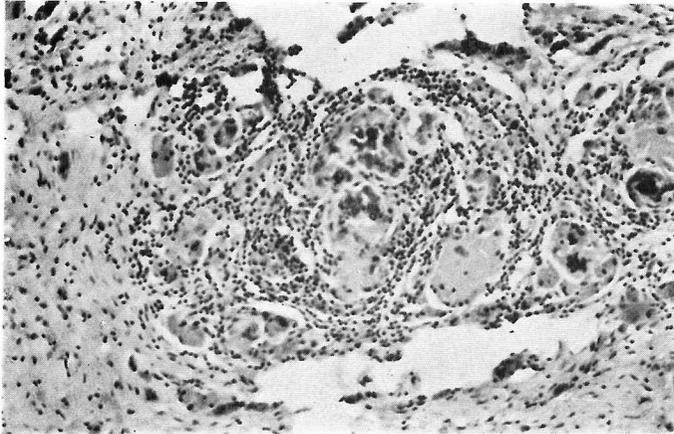
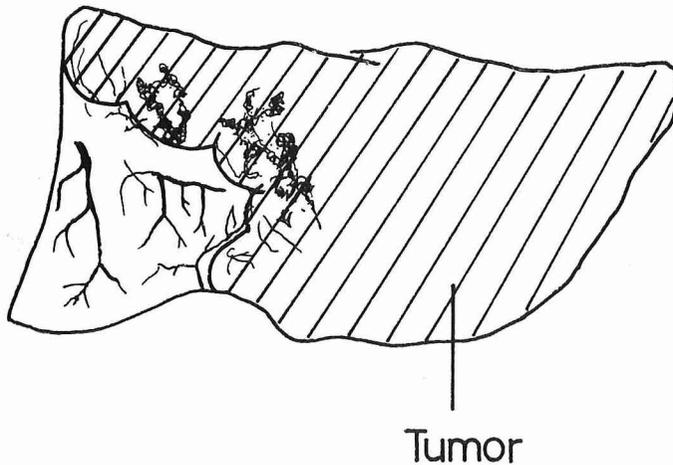
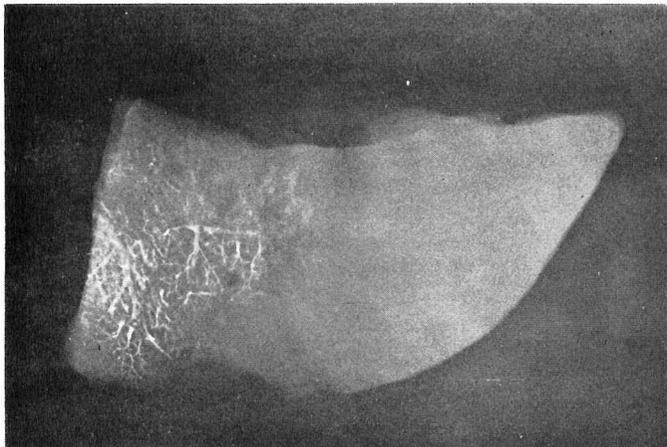


写真 21. 門脈枝充填後、2ヶ月以上生存した家兎の肝組織像
腫瘍細胞は認められず、細胞浸潤と巨細胞が出現し、
周辺に結合織の増殖が認められる。(×100)



Tumor

写真 21. 門脈より硫酸バリウムを注入した肝切片のレ線写真

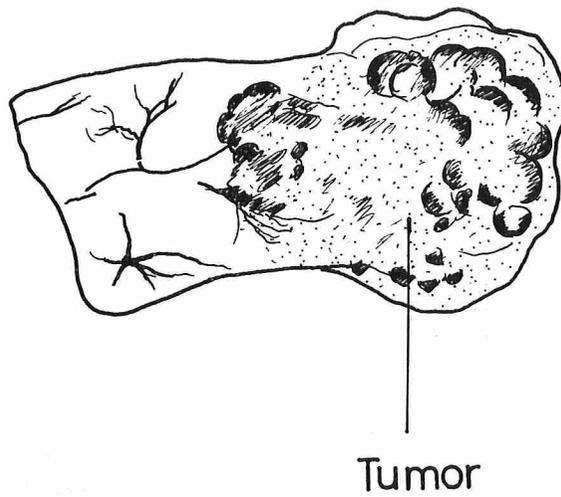
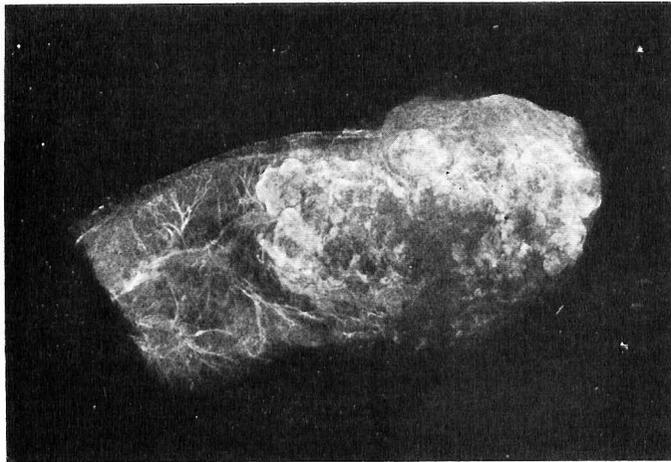


写真 23. 肝動脈より硫酸バリウムを注入した肝切片のレ線写真

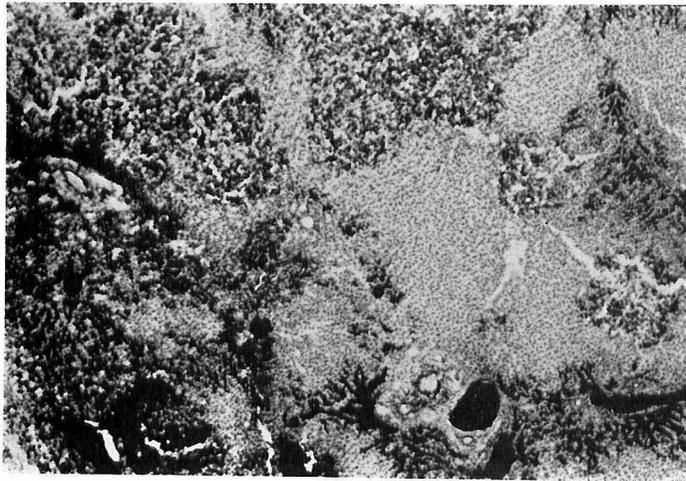


写真 24. 門脈より India ink を注入した肝の組織像
腫瘍の周辺部には濃厚に India ink が注入されているが、腫瘍の内部には認められない。

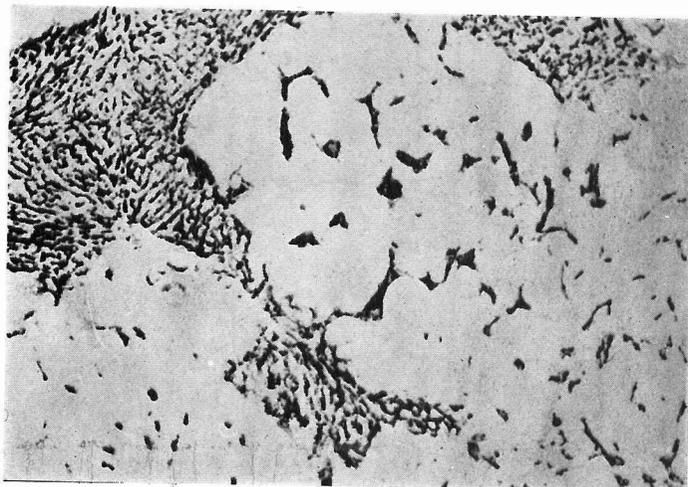


写真 25. 肝動脈より India ink を注入した肝の組織像
腫瘍の内部にまで India ink が注入されている。

正常値に復し、組織学的には閉塞部の肝細胞の萎縮と軽い変性、類洞の拡張がみられたが、Phycon 6500による異物反応は認められず、また門脈圧の上昇もなく、安全にこの手技が行い得ることが判明した。

(4) Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎の門脈枝充填は対照群にくらべて、明らかに腫瘍の生育と転移の抑制、生存日数の延長を示した。また組織学的には門脈枝充填により腫瘍細胞の壊死、線維成分の増加などが認められた。

本研究の要旨は第10回日本消化器病学会秋季大会シンポジウム、第69回日本外科学会総回、第7回日本癌治療学会総会に於いて発表した。

稿を終えるにあたり、第一病理学教室、河合博正教授に心から感謝を捧げます。また標本作製並びに組織学的所見について、終始御教示頂いた第一病理学教室山田講師、中検病理丸山講師に厚く感謝いたします。

尚本研究は文部省科学研究費、試験研究の援助を受けて行なわれたもので、附記して謝意を表する。

文 献

- 1) Lortat-Jacob, J. L. and Robert, H. G. : Presse Med., 60 : 549, 1952.
- 2) Quattlebaum, J. K., et al : Ann. Surg., 149 : 648, 1951.
- 3) Quattlebaum, J. K., et al : Ann. Surg., 137 : 787, 1953,
- 4) Pack, G. K., et al : Arch. Surg., 80 : 685, 1960.
- 5) Brunshwig, et al : Cancer, 8 : 1226, 1955.
- 6) Brunshwig, et al : Cancer, 8 : 459, 1955.
- 7) 林天祐 : 台湾医誌, 57 : 50, 1958.
- 8) Tien-Yu Lin., et al : Ann. Surg., 162 : 959, 1965.
- 9) 中島佐一, 寺脇朝治 : 臨床外科, 24 : 13, 1969.
- 10) Breeds, C. and Young, G. : Am. J. Path., 30 : 969, 1954.
- 11) Fisher, B. et al : Surg. Gyne. Obst., 112 : 11, 1961.
- 12) Wright, H. P., et al : J. Path. Bact., 45 : 405, 1937.
- 13) Miller, J. R. and Griman, O. R. : Arch. Surg., 182 : 423, 1961.
- 14) Clarkson, B., et al : Cancer, 15 : 472, 1962.
- 15) Reed, M. L., et al : New Engl. J. Med., 266 : 1005, 1963.
- 16) Bierman, H. R., et al : Cancer Research, 11 : 236, 1951.
- 17) Berman, J. K., et al : Arch. Surg., 63 : 123, 1951.
- 18) Nilsson, L. A. V., et al : Rev. Surg., 23 : 374, 1966.
- 19) 本庄一夫 : 外科治療, 7 : 675, 1962.
- 20) 土屋涼一 : 臨床外科, 22 : 1551, 1967.
- 21) 葛西洋一 : 日外会誌, 69 : 1365, 1967.
- 22) 本庄一夫 : 日外会誌, 65 : 1034, 1964.
- 23) Matsumura, H. : Arch. Jap. Chir., 34 : 974, 1965.
- 24) Bayly, J. H. and Gonzalez, O. C. : Am. Surgeon, 30 : 56, 1964.
- 25) Rous, P. and Larimore, L. D. : J. Exp. Med., 31 : 609, 1920.
- 26) Kraus, G. H. and Beltran, A. : Arch. Surg., 79 : 769, 1959.
- 27) Hirono, T. : Arch. Jap. Chir., 33 : 769, 1964.
- 28) 本庄一夫・小坂進 : 手術, 15 : 1001, 1961.
- 29) 今村達雄 : 日外会誌, 68 : 866, 1967,
- 30) 近藤達平・他 : 癌の臨床, 10 : 17, 1964.
- 31) 近藤達平・他 : 癌の臨床, 12 : 149, 1966.
- 32) Klopp, C. T., et al : Ann. Surg., 132 : 811, 1950.
- 33) Sullivan, R. D., et al : New Engl. J. Med., 270 : 13, 1964.
- 34) Berberio, J. R., et al : Cancar, 4 : 341, 1951.
- 35) 河村謙二・橋本勇 : 臨床外科, 19 : 1483, 1964.
- 36) 白羽弥右衛門・酒井克治 : 外科治療, 6 : 568, 1962.
- 37) 井口潔・秋吉毅 : 手術, 16 : 8, 1962.
- 38) 森田茂 : 癌の臨床, 8 : 12, 1962.
- 39) Miller, T. R., et al : Arch. Surg., 82 : 113, 1961.
- 40) Ariel, I. M., et al : Arch. Surg., 91 : 351, 1965.
- 41) 伊藤一二・他 : 癌の臨床, 10 : 5, 1964.
- 42) 服部孝雄 : 臨床と研究, 40 : 1894, 1963.
- 43) 伊藤一二・他 : 癌の臨床, 10 : 412, 1964.
- 44) 松井猛 : 信州医誌, 17 : 494, 1968.
- 45) Algire, G. H., et al : J. Nat. Cancer Inst., 5 : 73, 1945.
- 46) Young, C. W., et al : Am. Assoc. Cancer Rev., 3 : 164, 1960.
- 47) Christophersen, E. B., et al : Arch. Surg., 95 : 960, 1967.
- 48) Braastad, P. W., et al : Arch. Surg., 95 : 948, 1967.

- 49) Storer, et al : Am. J. Surg., 111 : 56, 1966.
- 50) Kessler, R. E., et al : Cancer, 20 : 319, 1967.
- 51) Sternart, H. L. et al : Transplantable and transmissible tumors of animals in the Atlas of tumor pathology, pp 355, 1953, A. F. I. P., Washington, D. C.
- 52) Brown, W. H. and Pearce, L. : J. Exp. Med., 37 : 601, 1923.
- 53) Pearce, L. and Brown, W. H. : J. Exp. Med., 37 : 631, 1923.
- 54) 石川誠二郎 : 癌の臨床, 12 : 260, 1966.
- 55) 渡辺美軒・中川定明 : 日病会誌, 45 : 492, 1956.
- 56) 荒木謙次 : 信州医誌, 14 : 753, 1965.
- 57) 山田淳一 : 北海道医学雑誌, 39 : 45, 1962.
- 58) 佐野圭司・他 : 臨床外科, 23 : 67, 1968.
- 59) 吉川春寿 : 東京医事新誌, 66 : 431, 1949.
- 60) Reitman, S. and Frankel, S. : Am. J. Clin. Path., 28 : 56, 1957.
- 61) Bessey, O. A., et al : J. Biol. Chem., 164 : 321, 1946.
- 62) Pack, G. T., et al : Surgery, 52 : 617, 1962.
- 63) 宮地徹 : 臨床外科, 22 : 1493, 1967.
- 64) Mori, W., et al : Surgery, 59 : 359, 1966.
- 65) Tanturi, C., et al : Surg. Gynec. Obst., 91 : 680, 1950.
- 66) Popper, H. L., et al : Am. J. Surg., 84 : 429, 1952.
- 67) 本庄一夫 : 金沢大学十全医誌, 63 : 333, 1959.
- 68) Schalm, L. : Acta. Med. Scandinav., 154 : 592, 1956.
- 69) Schalm, L., et al : Gastroenterology, 31 : 131, 1956.
- 70) Pass, I. J. : Am. J. Path., 11 : 503, 1935.
- 71) 伊藤仁 : 形成外科, 8 : 41, 1965.
- 72) 岡田正三・橋本弘一 : 形成外科, 8 : 41, 1965.
- 73) Albacete, R. A., et al : Ann. Intern. Med., 67 : 337, 1967.
- 74) 松本真一 : 京都府立医大雑誌, 69 : 1779, 1962.
- 75) 水上哲次・小坂進 : 外科診療, 10 : 1366, 1698.

(昭和44年10月28日 受付)