口腔粘膜扁平上皮癌における腫瘍血管の電顕的観察 ——特に内皮細胞を中心にして——

原 広 子

An electron microscopic study of the tumor blood vessels in oral squamous cell carcinoma, with special reference to the endothelium

Hiroko HARA

Abstract: Tumor blood vessels (TBV) play an important role in the growth of tumors and in cancer therapy. There has been much literature on the vasculature of TBV, but little work on TBV in the human oral region. So the purpose of this study was to clarify the ultrastructure of TBV in human oral squamous cell carcinoma. Conclusions are drawn as follows:

1. Normal blood vessels in oral mucous membrane partially showed endothelial fenestrations with diaphragm (F.D.), but endothelium without F.D. was dominant. The numerical ratio of the former to the latter was about one to four. On the other hand only endothelium without F.D. existed in the blood vessels of tongue muscle.

2. In TBV in the untreated cases there were some morphological characteristics.

1) The ratio of the number of endothelium with F.D. to ones without F.D. increased two-fold, and discontinuous endothelium (gap) appeared. The gap and F.D. always showed coexistence in the same vessels.

2) Irregular surface, especially numerous luminal processes, characterized the configuration of endothelial cells.

3) Markedly elongated tortuous and dilated junctions were frequent.

4) Two special cell components were observed: Weibel-Palade granules and tubuloreticular inclusions.

The above-described findings, seen mainly in TBV with a diameter of about 20μ , suggested that the permeability of TBV increased considerably.

3. On the other hand, tumor capillaries with a diameter of less than about 8μ in the untreated cases were composed of plump endothelial cells with low electric density due to sparsity of cell organelles. A number of mesenchymal cells, which surrounded these capillaries, may be related to angiogenesis.

4. After exposure to X-ray with combinations of bleomycin TBV changed ultrastructurally.

In the earlier period, lysosomes and microfilaments in the cytoplasm of the endothelium and irregularity of the nucleus appeared. During the period in which the treatment was completed, the number of lysosomes and microfilaments increased frequently. Furthermore, thrombosis, necrosis of endothelium and destruction of vessels was observed. Namely exposure to X-ray with combinations of bleomycin was presumed to have damaged the endothelium of TBV.

Key words: tumor blood vessels, human oral carcinoma, ultrastructure

九州大学歯学部口腔外科学第1講座

(主任: 田代英雄教授)

First Department of Oral Surgery, Faculty of

Dentistry, Kyushu University (Chief: Prof. Hideo Tashiro)

受付日: 昭和61年9月16日

図 1 治療スケジュール

緒 言

口腔癌の治療においても、外科療法だけでなく、放射線療法と化学療法が重要な役割りを果たしているが、これらの効果を左右する大きな要因の一つに、腫瘍を栄養している血管の状態がある。すなわち、放射線療法の効果は腫瘍組織の酸素濃度に依存しており¹⁾、化学療法にとっても血行が重要なことはいうまでもない^{2,3)}

また近年、正常血管と腫瘍部血管の形態のおよび機能的差異に着目して、アンギオテンシンⅡなどの投与によって、腫瘍内血流量を選択的に著明に増加させ、抗癌剤到達を助長する昇圧化学療法が鈴木ら²⁾によって開発され、すでに臨床にも応用されて、優れた治療効果があることが報告されている。

そのほか、Folkman⁴⁾らは、TAF(tumor angiogenesis factor)の拮抗物質の投与によって、腫瘍血管の新生が抑制され、腫瘍実質細胞が減少することを観察している。

このように癌治療において、腫瘍内あるいは腫瘍に流注する血管は重要な意義をもっているが、口腔癌病変部の血管についての研究は少なく、わずかに松嶋⁵⁾、小林⁶⁾の実験舌腫瘍における研究があるだけである。著者はヒト口腔粘膜扁平上皮癌における腫瘍血管の超微形態を透過型電子顕微鏡を用いて観察し、その超微形態の特徴を明らかにし、さらにそれらが放射線照射、Bleomycin 投与によって、どのような形態変化をするのかを検討した。

材 料・方 法

1. 材 料

A. 正常血管

対照として、埋伏智歯抜去時に採取した臨床的に炎症所見のない正常被覆粘膜および良性腫瘍摘出時の周囲正常粘膜を材料とした。採取部位は、舌、頬粘膜、歯肉、口底部であり、合計30例である。

B. 治療前腫瘍血管

治療を開始する直前に癌病巣辺縁を視診、触診し、腫瘍組織と正常組織の境界と判断した線上の数か所に歯科用リーマを用いて墨汁による入れ墨を行った。この境界

表 1 治療後腫瘍血管観察症例の治療内容

BLM 60Co (Gy)	30~60 (mg)	70~90	110	計 (例)
22.5	2 (2)	3	12	17 (2)
27.0		1		1
35.1	1			1
計	3 (2)	4	12	19 (2)

() : ⁶⁰Co 22.5 Gy+Peplomycin 55 mg

線の内側の腫瘍組織とみなした部位の生検材料を用いた。部位は、舌、歯肉、口唇、口底部とさまざまである。組織学的には、すべて重層扁平上皮癌であり、合計50例である。そのうちわけは、高分化型33例、中等度分化型11例、低分化型6例である。

C. 治療後腫瘍血管

手術前に図1に示すようなスケジュールに従って合計⁶⁰Co 22.5 Gy、Bleomycin (以下 BLM) 110 mg を1クールとして治療を行ったが、各症例によって線量、投薬量が若干異なっている(表1)。治療終了後、口内炎の消退を待って(10~29日後)手術を施行した。その際の手術摘出材料によるものであり、合計21症例である。電顕標本採取部位は治療開始前の生検時に行ったマーキング内の数か所である。なお他施設により1.5 Gy 2回照射された後の生検標本2例も加えた。

治療前、治療後ともに光顕標本を作製して、電顕観察時の参考とした。

2. 透過電顕標本作製法

いずれの組織も摘出後速やかにKarnovsky固定液に浸漬した後、パラフィンワックス上で組織を乾燥させぬよう同固定液内で約1mm³に細切し、水中で前固定約1~2時間、その後2%カゴレート緩衝液で2時間洗浄、ひき続き1%オスミウム酸にて後固定を1~1.5時間行った。軽く再度洗浄した後、50%エタノールから100%エタノールへ段階的に脱水し、エボン812に包埋した。Porter-Blum型ミクロトームにて厚切り切片を作製し、トリインブルー染色によって観察部位を確認、ガラスナイフあるいはダイヤモンドナイフにて超薄切片を作製した。ウラン・鉛二重染色をした後、HITACHI H-500にて観察した。

結 果

1. 正常口腔粘膜の血管

対象としたのは、臨床的に炎症所見がない粘膜であり、厚切り光顕切片において、上皮下結合織に炎症性細胞浸潤がみられない部の血管を観察対象とした。

まず、粘膜上皮下結合織の血管の所見を述べる。観察した血管の内径は、約 $3\sim 25\mu$ で1～数個の内皮細胞、内皮細胞を囲繞している基底膜、そして周皮細胞が1血管横断面を構成している（写真1）。隣接内皮細胞は相互に、tight junction によって連結しあい、細胞辺縁の一部が marginal fold として血管腔に突出している場合もある。核周囲の細胞質は厚いが、それ以外の細胞質は菲薄であり、この部に fenestration がみられることがある。以下 fenestration のみられる血管を有窓性血管、そうでない血管を無窓性血管とする。

fenestration は、中心部がわずかに球状に肥厚した隔膜によって必ず塞がれており（fenestration with diaphragm 以下 F.D. と略す）、この部には明瞭な基底膜が常に存在している。今回の検索で、有窓性血管は観察した全血管の22%である。

F.D. の有無以外に、有窓性血管と無窓性血管の形態学的差異はなかったため以下まとめて記載する。

核は、内皮細胞の形態にほぼ沿った楕円形であり、核の不整や切れこみはない。核周囲の細胞質内には、細胞小器官として少数のミトコンドリア、粗面小胞体を認めたがゴルジ装置は稀である。直径約 $500\sim 700\text{\AA}$ の pinocytotic vesicle は、各血管を構成する内皮細胞個々においてその分布量、分布状態は異なっている。

基底膜は、内皮細胞外周をほぼ全周において囲繞している一層の均質無構造な形態として観察される。一部不連続な基底膜を有している血管もみられるが、全周にわたり基底膜が存在しない血管は1例もない。

内皮細胞あるいは基底膜の外側には、周皮細胞がほとんどの例で観察される。

舌筋層内の血管形態も基本的には同じであるが、以下の3点が異なる。第1に有窓性血管はみられず、無窓性血管のみである。第2に直径約 $400\sim 3,000\text{\AA}$ までのさまざまな大きさの vesicle, vacuole が多数存在している。第3に基底膜は厚く、内皮細胞外側を完全に囲繞している（写真2）。

粘膜上皮下結合織内、および筋層内の血管は、血管径の大きさによる内皮細胞形態、細胞小器官の分布の違いは認められない。

2. 治療前腫瘍血管

観察部位は、腫瘍組織の辺縁部であり、厚切り光顕切片で腫瘍組織内の血管であることを確認し、壊死部分周辺の血管、および炎症性細胞浸潤の強い部の血管は対象

より除外した。

観察した血管の内径は、約 35μ までであり有窓性、無窓性血管および不連続型血管がみられる。便宜上、Rhodin (1978)²²⁾ のウサギ皮膚の venous drainage system の形態学的分類を参考にして、血管内径約 8μ 以下を毛細血管、約 8μ 以上を細血管としたところ、両者に形態学的差異が認められたため、分けて記載する。

A. 毛細血管

腫瘍毛細血管は、有窓性と無窓性の2つのタイプがみられ、不連続型血管は認められない。

血管横断面において、血管壁は1～数個の内皮細胞よりなり、内皮細胞の一部の細胞質が著しく厚く、血管壁を狭窄しているものがほとんどである。内皮細胞は、中等度電子密度を有しているものと、著しく電子密度の低いものの2種が観察されるが、中等度電子密度を有している内皮細胞は細胞質が厚い以外には、正常毛細血管とは差がない。

電子密度の低い内皮細胞には、通常の電子密度の内皮細胞と比較すると、形態学的にも差異が認められる（写真3, 4）。まず核自体も電子密度が低く核膜周囲にヘテロクロマチンがわずかに認められるのみである。ミトコンドリアは小さく、クリステが少なく、ほとんどクリステがみられないこともある。粗面小胞体は泡沫状で、内部はやや拡張、リボゾームの付着も不規則で少なく、ゴルジ装置は全く認めない。遊離リボゾームは少なくロゼット状に集簇し、散在するのみである。pinocytotic vesicle も非常に少ない。隣接する内皮細胞間には、tight junction を認めるが、junction 部の離開はない。

基底膜は全体的に肥厚し、厚さは部位により異なり、周囲結合織部の基質と区別がつかないこともある。

周皮細胞は全例存在し、細胞質は菲薄で、細胞内小器官、pinocytotic vesicle は少ない。

これらの内皮細胞よりなる非常に小さな血管（外径約 4μ 以内）の周囲には、必ず多くの間葉系細胞が存在している。すなわち、紡錘形で細長い細胞質を有する粗面小胞体の豊富な線維芽細胞（写真3）、あるいは細胞外形は不整で、同定が困難な間葉系細胞がシート状に多数集合しこの血管を囲繞している。またリンパ球、形質細胞などの炎症性細胞も認められる（写真4）。

B. 細血管

内径 8μ 以上の血管横断面では、内皮細胞は3個以上よりなり、その形態はきわめて多様に富む超微構造を呈し、連続型血管のみならず、不連続型の血管もみられる。

1) 連続型血管

有窓性と無窓性であり、有窓性血管は全観察血管の40%を示した。有窓性血管では F.D. が1内皮細胞1切片に1～数個存在し内皮細胞によっては、連続して多数みられることもある。

無窓性血管も、F.D.の有無以外には基本的に有窓性と形態的に差異を認めない。また、ほとんど正常血管と区別のつかない形態を呈している血管もあったが、正常血管では観察されなかった特徴的所見が得られた。すなわち多数の血管腔側の突起(写真5, 6), junctionの形態異常(写真7, 8)および特異な細胞小器官の存在である(写真9, 10, 11)。

腫瘍血管の内皮細胞の形態は、不整であり、また血管腔側および基底膜側表面も不規則で、大小長短さまざまな突起を認める。特に血管腔側の突起はluminal process(1970. Long²⁹)とよばれ、長さ2 μ に及ぶものもある。luminal process内には、細胞小器官は全く認められず、細胞基質のみである。このうち長い触手様のものは単に血管腔側へ突出しているだけでなくループ状となって、vacuoleを形成したり、luminal process内にF.D.を認める場合もある(写真6)。

多数の長いluminal processの存在する内皮細胞はmarginal foldも同様に長く、pinocytotic vesicle, vacuoleの数も多い(写真5, 6)。しかし、ミトコンドリア、粗面小胞体などの細胞小器官の形態、分布には特徴的な所見は認められない。

次にjunctionの異常形態とは、junction部が非常に長い距離にわたり、屈曲し、うずまき状を呈していたり、また細胞断端部が指状をなし、かんぬき状にたがいに入りこんでいるもの、あるいはjunction内で一方の細胞質にF.D.を認めるものなど(写真7)、各血管、各内皮細胞において非常に多様な像を呈している。最も多くみられるjunctionの形態は、junctional structureが数個所に認められるものの、隣接内皮細胞形質膜間の距離が数千Åと離開している像である(写真8)。

前記した形態上の相違の他に、正常血管内皮細胞には認められない特異な細胞構成要素も2種類観察される。

一つは、Weibel-Palade顆粒(以下W-P bodyと略す)である。これは、根棒状で長さ約0.3~1.0 μ で、幅が約0.1~0.3 μ であり、一層の境界膜で囲まれた中等度の電子密度を有する構造物で、内部には数個の微細管が長軸に沿って平行に配列している。存在様式に、一定の方向性、規則性がなく、大部分は核の周辺部に存在する(写真9)。まれに細胞質の比較的薄い部にも見られることもある。核周部に発達したゴルジ装置内に、数個のW-P bodyが集合し、一部ゴルジ装置内のcisternaおよびvesicleと連続している像もみられるが(写真9)、多くの例では、特に細胞小器官との関連は認め得ない。W-P bodyは、腫瘍毛細血管内皮細胞にも認められるが、出現頻度は、径の大きな細血管の方が高く、その数は細血管で1内皮細胞1切片当たり1~7個、平均3個、毛細血管で1~3個、平均1.5個である。

もう一つの特異な構成要素はtubulo-reticular-inclusions (TRI)である(写真10, 11)。これは、電子密度

の高いさまざまな長さの波状にうねったtubule(径約200 Å)が互いに絡みあい、網状に集合した構造物である。集塊の大きさは一様ではなく、最小0.3~0.4 μ 、最大0.9~0.8 μ で、境界膜の存在も一定しない。集塊内のtubuleは非常に密に集合して一見ふるいを思わせる型のもの(写真11)と、tubuleの集合が疎である型(写真10)の2種類が認められる。ふるい型のものは、明瞭な境界膜を有し、集塊としては大型であるが、出現率は低い。

TRIの多くは、核周辺に出現し、1内皮細胞1切片当たり1~2個である。また、その半数以上は、非常に拡張した粗面小胞体内に存在しているが(写真10)、粗面小胞体および他の細胞小器官との関連は明らかではないものもある(写真11)。このうち拡張した粗面小胞体内に存在する場合には、大半は粗面小胞体膜との連続性がみられる。

腫瘍細血管だけでなく腫瘍毛細血管にもTRIはみられたが、出現頻度は低く、また電子密度の低い毛細血管内皮細胞ではほとんどみられない。また今回の検索では、1例のみ血管周囲の間葉系の細胞にもTRIを認めたが、腫瘍細胞の細胞質には全く観察しえなかった。

基底膜は、各血管および各内皮細胞によりさまざまな状態を呈している。すなわち内皮細胞全周を一層で囲繞しているが、部位によっては一部消失、肥厚あるいは多層化がみられ、また均質無構造な物質が厚く囲み、周囲結合組織基質との区別が困難なため、基底膜として判別し難い場合などがある。

その他、核、ミトコンドリア、粗面小胞体などの細胞小器官については全く特徴的な所見はなく、pinocytotic vesicleの分布量、分布状態も各血管、各内皮細胞で異なり一定の傾向は認め得ない。

2) 不連続型血管

不連続型の内皮細胞は、すべて有窓性内皮細胞に接続しており、gapの大きさは約0.16~0.75 μ に及ぶ。gapの存在部位は、非薄な細胞質であり、junction部にごく近接してみられることが多い(写真12)。また不連続部断端の形質膜は明瞭であり、電子密度が高くなっているなどの所見は認められない。gap部には基底膜を認めず、不連続部に赤血球の細胞質の一部が嵌入している像、および血管腔内に内皮細胞断端と思われる細胞質が翻転、残存している像もみられる(写真13)。

3. 治療後腫瘍血管について

手術摘出標本において、治療前に行った入墨によるマーキング内の数か所より採取した電顕用のブロックを、まず厚切り光顕切片にて検鏡した。次いで腫瘍細胞の生存状況による血管形態の差異の有無を明らかにするため大星らの分類²⁹⁾を参考にして3群、すなわち

1群: 生活癌細胞残存部の血管

2群: 癌細胞が変性、異物多核巨細胞が出現している

部の血管

3群：完全に癌細胞が消失して結合組織に置換されている部の血管

に分けた結果、2群と3群では差が認められず、1群と両群の間に明らかな差が認められた。

A. 1群の血管

観察した血管の内径は約40 μ までで、有窓性、無窓性の連続型血管と不連続型血管が認められた。有窓性血管の存在率は、観察した全血管数の13%であり、治療前腫瘍血管の比率より低下していた。治療後においても治療前同様、毛細血管と細血管では形態が異なっていたので分けて記載する。

1) 毛細血管

毛細血管には、不連続型血管は認めない。血管腔は狭窄してスリット状になっているか、そうでなければ血管腔内に赤血球を入れている。

内皮細胞は、治療前の腫瘍血管と同じく、正常毛細血管と同様の電子密度を有するものと電子密度の低下しているものの2種が認められ、電子密度の低い内皮細胞は細胞小器官が極端に少なく、核の電子密度も低くなっている。

中等度電子密度の内皮細胞は、二核を思わせる分葉核など核形態が著しく不整で、核膜の切れ込みが強くみられる。核小体は円形ないしは楕円形で、核質に比較し大きく腫大している。核小体の形態は、電子密度の高い部と低い部が絡みあって網目状を呈するものと、高電子密度の基質内に低電子密度の部が円形をなして数個散在している2型がみられるが、核小体の分離の所見はない。

2) 細血管

連続型有窓性、無窓性および不連続型の血管がみられ、ほとんどの血管腔には赤血球、血小板、フィブリンなどの血液成分が観察された。

血管腔側および基底膜側ともに不整でさまざまな偽足、突起がみられ、治療前と同様の多くのluminal process, W-P body, TRIを有する内皮細胞を認める。そしてその他に正常および治療前にみられない特徴的な所見、すなわち核の形態異常、マイクロフィラメント、ライソゾームの出現、内皮細胞の壊死が観察される。

核の形態は著しく不整で、内皮細胞の形態の不整と共に、砂時計様に中央でくびれた核(写真14)をはじめとして、核膜の切れ込みが顕著で核質の電子密度は低下している(写真15)。

正常および治療前腫瘍血管内皮細胞にも、マイクロフィラメントをまれに認めることがあるが、治療後の多くの血管ではさらに明瞭である(写真16)。マイクロフィラメントは、細胞質内に均等に分布しているわけではなく、大きく2つの分布様式がみられた。細胞質辺縁つまり形質膜に沿って、一定の方向に密に配列している型と、細胞質内でまったく規則性をもたず疎に散在してい

る型である。1つの内皮細胞で両方の分布様式をとっているものもあるが、多くは、後者のみで、ミトコンドリアなどの細胞小器官の間を縫うようにさまざまな方向に走行している(写真16)。

治療後の血管内皮細胞のもう1つの特徴はライソゾームの出現である(写真17, 18)ライソゾームはほぼ円形で、1層の限界膜に囲まれている。そのうち中等度の電子密度で内部が均質無構造のもの、内部が不均質で大小様々のvesicleを有するもの、まったくの空胞で一部高電子密度の構造を有するもの、ミエリン様構造を呈するものなど、その形態は実に多彩である。また、核周辺の細胞質内に、1層の限界膜に囲まれた大きな円形のライソゾームが存在する場合もある(写真18)。その限界膜は一部不明瞭で、内部は不均質、電子密度のやや低い基質と、大小の空胞よりなっている。大きな空胞は、その大きさと内部構造よりミトコンドリアの変性物と思われる、これはオートファゴライソゾームと推定される。

不連続型血管は治療前の不連続型血管と同様に、必ず有窓性内皮細胞に接続する。gapは、細胞質の菲薄な部のみでなく、核近傍の厚い細胞質にもみられるが、治療前腫瘍血管のそれと形態的に差はなく、gap断端の形質膜は明瞭であり、基底膜も認めない。

不連続型血管にみられる最も異常な形態は内皮細胞の壊死である(写真19, 20)。すなわち内皮細胞は菲薄で、電子密度が高く、細胞小器官はほとんどなく、大小さまざまな空胞が多数存在する。この空胞には限界膜が明瞭なものともそうでないものがあり、変性したミトコンドリアと思われる構造物も認める。このように内皮細胞が壊死性変化を呈している血管では、基底膜が同心円状に多層化している像を観察することが多い(写真19)。

壊死を起こした内皮細胞のgap部には必ず血栓を認める(写真19, 20)。血管腔は完全に血小板、フィブリンで閉塞され、さらに血管周囲腔にまでこれら血液成分がおよんでいる部の内皮細胞は形質膜が不明瞭で、細胞質の変性が著しく、ところどころで内皮細胞の断裂を認める(写真20)。

わずかに2例ではあるが、1.5 Gy 2回分割照射後の生検標本における血管内皮細胞には、ライソゾーム、マイクロフィラメントの出現、核の不整の所見が既にある。血管腔内には、赤血球、血小板が充満しているが、フィブリンは認めず、壊死性変化を呈している血管内皮細胞も認めない。

B. 2および3群の血管

腫瘍細胞が変性、消失し、異物多核巨細胞が認められたり、結合組織に完全に置換されている間質部の血管には、1群で観察された多彩な超微形態像はない。毛細血管、細血管ともに有窓性、無窓性の2種のみを認め、有窓性血管の存在率は全血管数の10%であり、径の違いによる血管形態の差異はない。

正常血管と異なる形態は、血管腔の狭窄およびゴルジ装置が発達している点、ミトコンドリアの腫脹、クリステの消失、粗面小胞体の拡張であるが、大部分の内皮細胞は、正常血管とほとんど差がない。

考 察

1. 治療前腫瘍血管

腫瘍血管とは、山浦¹⁰⁾が(1)腫瘍の栄養血管であり、(2)腫瘍細胞に近接して存在し、(3)腫瘍細胞の影響により腫瘍独自の変化を受けている血管であると定義している。また、鈴木¹¹⁾は、腫瘍血管とは、固有間質としての血管、すなわち宿主の血管から新たに誘導された新生血管を指すが、癌の増殖に伴って癌組織の中にとりこまれた既存の偶然間質としての血管も腫瘍血管化していくため双方とも合わせ広義の腫瘍血管とみなすことが可能であると述べている。

著者はこれらの定義に基づいて腫瘍血管の観察を行った。ここでいう腫瘍血管とは腫瘍辺縁部の、増殖先端部と考えられる部での腫瘍塊内の血管であり、これについて超微形態的に観察を行い、正常粘膜血管と比較することにより、ヒト口腔扁平上皮癌における腫瘍血管の超微形態学的特徴を明らかにした。また、他の腫瘍における腫瘍血管との相違、腫瘍血管の物質透過性、および腫瘍血管新生について考察を加えた。

A. 腫瘍血管の超微形態学的特徴

1) 血管型

Bennet ら¹²⁾は、毛細血管を7型に分類しているが、一般的には連続型無窓性、連続型有窓性、不連続型血管の3型に分類している¹³⁻¹⁶⁾。本研究の治療前腫瘍血管では3型とも認めた。

(1) 有窓性血管

有窓性血管の存在率は、正常血管では22%、腫瘍血管では40%と有意に多い結果が得られた。高橋¹⁷⁾は、歯肉内縁上皮に有意に有窓性血管が多いことを、浸出液の流出という特異な機能に結びつけ rapid transfer に都合のよい形態の所見であると述べており、有窓性血管の存在率の高さは物質透過性の高さを示す所見であると考えた。

ヒト口腔扁平上皮癌において、本来有窓性血管を認めない舌筋部に浸潤した腫瘍内の血管に、有窓性血管を多数認めたことにより、有窓性血管は扁平上皮癌腫瘍血管の一形態であると考えた。

(2) 不連続型血管

辻本¹⁸⁾、Vick ら¹⁹⁾は、gap を形成している腫瘍血管内皮細胞断端部に junctional structure を有するという明確な所見が認められなかったとして intraendothelial gap であると述べている。しかし、Papadimitriou²⁰⁾、Seng²¹⁾は、sinusoid 血管、あるいは open cell junction

の表現を使い interendothelial gap と解釈しているが、junction の開大であるという根拠は明確にしていない。このように超薄切片では三次元的な解釈が困難であるため、内皮細胞細胞質内にみられる隔膜を有さない間隙を単に gap と呼び、その血管を不連続型血管としているようである¹⁸⁻²¹⁾。著者の観察では、gap は junction の近傍でみられることが多いが、junction と連続する所見はなく、gap 断端の形質膜には junctional structure を明らかに認めていないため、intraendothelial gap であると考えた。しかし、この点を明らかにするにはさらに走査型電顕での観察が必要であろう。

腫瘍血管内皮細胞における gap の大きさは、報告者により異なるが 500~2,500 Å まで^{18,19,21,22)}、著者の観察した 1,600~7,500 Å は従来の報告よりかなり大きく、また全例基底膜が存在していないことより物質透過性の亢進に果たす役割りは大きいと推測される。

また、必ず同一血管において gap と F.D. を認めたことより、骨髓静脈洞壁において坂井²³⁾も述べているように F.D. と gap の形成起源には関連があるのではないかと推測した。

2) 内皮細胞の形態

腫瘍血管に特徴的な所見である luminal process と junction の形態異常について述べる。

① Luminal process について

腫瘍血管内皮細胞の血管腔は平滑でなく多数の指状、紐状の突起が存在することが多く、特に多数の長い luminal process について、Seng^{20,24)}、松嶋⁵⁾、Long⁶⁾の報告がある。Seng^{20,24)}は、長さ 6 μ にもおよぶ luminal process を低分化型肺癌に認め、物質輸送能力を高めている所見と推測している。

著者は、有窓性血管のみに多数の luminal process を認め、また同じ血管に、発達した marginal fold および多数の pinocytotic vesicle, vacuole を観察した。luminal process の先端はループ状を呈し、あたかも vacuole を形成しているかの所見もあり、物質輸送との関連が示唆された。しかし低分化型のみにみられるとは限らず、組織型との関連はないようであった。

② Junction

長い経路にわたってねじまがったり、入り組んだりする junction の形態の不規則性および junction の開大を認めた。これらは Long⁶⁾がヒト脳腫瘍血管において認めた所見と同様であり、両所見とも脳腫瘍における脳血液関門の破綻の原因だと推測している。

junction の経路の異常は、切片の切れ方にもよるであろうが、内皮細胞の構築の不規則性を示す所見であろうと思われる。また細胞間の開大といっても必ず数か所は形質膜の癒合がみられ、これも透過性の亢進を示唆する所見とはいえない。しかし正常の junction に比して血管壁の脆弱さを表す形態であり、何らかの刺激により

表 2 各種悪性腫瘍腫瘍血管血管の超微形態的特徴

	gap	F.D.	luminal process	junction の異常	基底膜の 異常	TRI	W-P body
ヒト肺癌 ²⁰⁾	+	+	+				
ヒト甲状腺癌 ⁴⁰⁾		+			+		
ヒト悪性黒色腫 ³⁹⁾		+			+		
ヒト脳腫瘍 ²⁶⁾		+				+	+
ヒト脳腫瘍 ⁵⁾	+	+	+	+			
ヒト肝癌 ³⁷⁾	+	+		+			
ヒト口腔癌(著者)	+	+	+	+		+	+

容易に junction の開大、透過性の亢進が起こる状態であろうと推測される。

③ 細胞小器官

腫瘍血管においては、特異な細胞小器官である、W-P body と TRI を認めた。

W-P body は、1964年 Weibel と Palade²⁵⁾ がヒト、ラット、両棲類の小動脈の血管内皮細胞で観察して以来、種々の動物、臓器の血管内皮細胞に認められている²⁶⁻²⁸⁾

Hirano²⁶⁾、Kumar²⁷⁾ は腫瘍血管において出現率が高いことを報告している。Kumar²⁷⁾ は、W-P body が血管新生に関与し、active に増生する毛細血管の指標となり、またその数が内皮細胞分化の指標となると述べている。著者の観察においても正常血管では舌筋部の血管のごく一部に認めた程度であるが、腫瘍血管では平均3個と有意に多く認めている。

細胞内起源に関し W-P body はゴルジ装置で合成され、分泌蛋白の輸送に関連した小器官であるといわれている²⁸⁾。著者の観察でもゴルジ装置内に W-P body が集合し、一部 cisterna と連続していると思われる像を認めた。

W-P body はまたヒスタミンを含むことがわかっており、物質透過性の高さを反映している小器官であると考えられる。また、正常血管内皮細胞には認められず、腫瘍血管内皮細胞に有意に多く認める事実、非常に興味ある点であり、透過性だけではなく、Kumar²⁷⁾ が述べているように血管新生に関与している小器官かもしれない。

もう一つは、TRI である。この構造物はかつて全身性エリテマトーデス特有のものと考えられていたが、その後 Sjögren syndrome などの自己免疫疾患、間葉系および上皮系の腫瘍などにも観察され、TRI に関する報告は枚挙に暇がない^{26, 29-33)}。また出現する細胞は血管内皮細胞だけでなく、線維芽細胞、リンパ様細胞、腫瘍細胞などさまざまであるが³¹⁻³³⁾、口腔領域の腫瘍あるいは扁平上皮癌における TRI の出現の報告はない。

Landolt ら³⁰⁾による組織化学的研究で TRI が DNA を含む protein strand であることが明らかとなったが、その本質については、1. paramyxovirus と形態学的に類似していることより virus 由来である。2. 小胞体と関連して存在することより小胞体の変性物である。3. 外界の刺激に対する何らかの反応産物である、という3つの考え方があり、いまだ明解な解答は得られていない。著者の観察では、腫瘍血管内皮細胞にのみ高頻度に認めたが、その大きさは一定していない。また粗面小胞体と関連を有するものは半数であったことより、この小器官の存在意義を明らかにすることは不可能である。しかし、自己免疫疾患にも多く認められていることは、細胞レベルでの免疫機構になんらかの関連をもっているのかもしれない。

扁平上皮癌腫瘍血管内皮細胞に TRI を高頻度に認めたことは過去に全く報告がなく、特記すべき所見であると思われる。

以上のような不連続型血管の出現、多数の luminal process, junction の形態異常、W-P body, TRI の存在は、Rhodin⁷⁾ が述べている真性毛細血管に続く径 20 μ 前後のいわゆるメタ細静脈に相当する細血管の血管内皮細胞にみられ、明らかに透過性亢進の所見をしめしている。

正常血管の真性毛細血管とメタ細静脈は径が異なる以外、形態学的には明瞭に区別することは不可能であるが、メタ細静脈は、炎症巣において透過性亢進あるいは白血球遊走の場となり、gap 形成などの形態変化を認めることがわかっている^{3, 7, 34, 35)}。

腫瘍毛細血管は細動脈、細静脈の分化は、まれとされているが^{2, 11)}、山浦¹⁰⁾は否定的見解をとっている。そして今回の観察で、腫瘍血管においても真性毛細血管とメタ細静脈の間の形態の違いが明瞭となったことは細静脈への分化が行われたことを意味していると思われる。

しかし、以上のような特徴的所見がすべての腫瘍血管にみられたというわけではなく、腫瘍血管でも何ら正常血管と形態的に違いを見出し得ない血管も多く、過去の

図2 未治療腫瘍血管の超微形態と物質透過経路の模式図

a) 不連続部 (gap) b) fenestration with piaphragm (F.D.) c) luminal process d) junction e) pinocytotic vesicle f) Weibel-Palade 顆粒 g) 細胞膜

報告にも同様の記載が多い^{2,8,20,36)} この点に関して、鈴木²⁾、Seng²⁰⁾は、腫瘍血管は種々の stage の血管が腫瘍組織の中に混在するので形態的にも機能的にも部位によって不均一であると述べている。腫瘍血管内皮細胞の turn over time が正常に比べ20~2,000倍早いとされていることからすると³⁶⁾、さまざまな stage の血管が混在し、それに対応して形態が多彩であることは十分考えられることである。

次に口腔粘膜扁平上皮癌腫瘍血管は他の悪性腫瘍腫瘍血管と比較してどのような特徴があるのか考察を加える必要がある。表2は過去の文献からヒトにおける原発性の悪性腫瘍腫瘍血管の超微形態特徴をまとめたものである^{5,8,15~22,32,37,39,40)} 最も特徴的な傾向は発生母組織の血管形態に関わらず、F.D., gap が多く認められることである。すなわち本来は無窓性の血管をもつ原発性脳腫瘍の腫瘍血管においても、また類洞型血管である肝臓より発生した肝癌腫瘍血管においても基本的には形態に差がないようである。著者の観察結果との比較においても同様である。Hirano ら^{11,22,39,41,42)}は腫瘍血管は発生母組織の間質を模倣すると述べているが、著者はむしろ原発部位による相違よりも<腫瘍血管>として共通の血管形態をもっていると思われ、これらの所見は<腫瘍血管>の特徴的所見であると考えた。

B. 腫瘍血管の透過性

前項で述べた腫瘍血管壁の形態的特徴より物質輸送は以下の経路が考えられる。その模式図を図2に示し、腫瘍血管の透過性を検討した。

a) gap を通る輸送経路

大きさは数千Åにも及び隔膜、基底膜を有さず、かなり大型の物質でも通過物質の径が gap 以下であれば輸送可能と思われる。Horseradish Peroxidase (HPO) や ferritin を注入すると早期に gap より漏出することがわかっており、透過経路としては最も有効であろう^{8,16~22)}。

b) F.D. を通る輸送経路

F.D. は隔膜で隔てられているものの細胞膜とは構造が異なり、脂質二重層ではなく、かつ疎水性基もないため、この部を通っての透過性がかなり高いことがわかっている^{13~17,34)}。

有窓性血管が正常組織のそれより2倍多く認められたことは、量的にも透過性が高いことを示していると思われる。

c) luminal process による物質輸送

正常血管における marginal fold と同じ取り込み様式であり、細胞表面積を増加させかつ辺縁血漿流の緩徐化を起こすことにより、物質吸収の能力を高める働きが考えられる^{5,6,8,13~15,20,26,34)}。

d) junction を通っての物質輸送

腫瘍血管では、HPO, ferritin とともに tight junction からの通過はないといわれている¹⁸⁾ 著者の観察結果でも部分的に細胞間開大はみられたが、必ず数か所で癒合しておりこの部を通っての透過性が亢進しているとは思えなかった。しかし前述したように部分的細胞間開大は血管の脆弱さを示し、昇圧などにより容易に細胞間隙が開大され、物質透過を亢進せしめると思われた²¹⁾。

e) pinocytotic vesicle による物質輸送

各血管および各内皮細胞によって pinocytotic vesicle の分布量は異なり、著しく数の多い内皮細胞からほとんど認められないものまでさまざまであった。pinocytotic vesicle による輸送経路を解明するには、立体的な定量解析を行う必要があり、今回の観察では明らかにすることはできなかった。

f) W-P body による輸送経路

この細胞小器官の機能、特性は不明であるがヒスタミンを有すること、また Sengel ら²⁸⁾が述べるように pinocytotic vesicle との癒合、あるいは W-P body からの vesicle の放出が事実ならば、物質輸送に関連があるのかもしれない。

g) 細胞膜による輸送経路

水、酸素などの拡散経路として重要であるが形態的には何ら変化を認めないため、今回の観察では明瞭にはできず、生化学的な検索が必要であると思われる。

以上のように、扁平上皮癌腫瘍血管における物質輸送能力は正常血管と比較してはるかに大きいことがうかがわれた。

また前述したように多彩な像がみられた事実は、癌組織での血流量の不均一とも関連を有していると考えた^{43,44)}。

C. 血管新生

腫瘍血管の誘導因子として tumor angiogenesis factor (TAF) の存在が注目され多くの生化学的知見が得られているが⁹⁾、腫瘍血管がどのような過程を経て新生され、機能するのかいまだ不明な点が少なくない。

多くの報告者^{4,5,10,11,20,45,46)}は、腫瘍血管は宿主の微小循環系の血管内皮の萌芽によってつくられると述べている。一方、胎生期血管の新生と同じく未分化間葉系細胞が集合し、血管の原型を作るとする報告もある^{3,47)}。

著者の観察では、内皮細胞の分裂所見は全く認められず、血管芽の所見も明らかではなかったが、毛細血管のなかでもごく小さな血管（外径4 μ 以内）においては、管腔が著しく狭小で内皮細胞は厚く立方形をなし、電子密度が低く細胞小器官をほとんど有していなかった。またこの血管の周囲には多数の間葉系細胞がシート状に集合しているという所見を得た。

Port ら⁴⁸⁾は、この電子密度の低い内皮細胞を新生血管とみなしている。また初期の幼若な血管はほとんど透過性がみられないという報告^{10,47)}を考えあわせると、この径の小さな血管は新生血管の幼若な形態を示しているのかもしれない。また、血管新生は宿主側の内皮細胞からの出芽か、間葉系細胞の分化によるものかを明確にし得なかったが、血管新生において血管周囲の多数の間葉系細胞がなんらかの役割りを果たしているのであろう。

2. 治療後腫瘍血管

前章では腫瘍血管は明らかに物質透過性が高い特徴を呈し、腫瘍実質細胞の増殖にとって、またその反面治療上でも都合のよい形態を有しているように思われた。しかし、治療によって腫瘍血管がどのような影響を受けているかについて、超微形態学的な報告は非常に少ない。そこで前章において明らかとなった治療前腫瘍血管の特徴と比較することにより、治療後の血管の超微形態的变化を追求した。

生活癌細胞残存部血管の1群と、変性癌細胞塊内血管の2群および瘢痕組織内血管の3群では形態学的に著しい差異を呈していた。このうち、2、3群の内皮細胞所見はWeber ら⁴⁹⁾の観察した瘢痕組織内の血管形態と一致していたことより組織修復過程の血管形態を意味し、治療の血管に対する影響を示す像としては不相当であると考えた。また1群のなかには、治療前腫瘍血管と同一の所見があった。すなわちluminal process, junctionの開大所見、内皮細胞壊死を伴わないgap形成、TRI, W-P bodyの出現である。松村⁵⁰⁾の報告にもluminal process, W-P body, 細胞小器官の増加が、内皮細胞壊死とともにみられ、これらはregenerative changeとともに透過性亢進を示していると述べている。しかし著者の観察では、変性のほとんどない癌細胞のごく近辺にこのような所見が多くみられたことから、治療による影響を受けていない腫瘍血管の形態であると考えた方が妥当であろう。そこで以下は、治療前にはみられず、治療後に新たに出現した所見について検討を加える。

著者の観察では、核の形態不整、ライソゾームの出現、マイクロフィラメントの増加、内皮細胞の壊死、gap形成、血小板の凝集、血管壁の破壊が治療前腫瘍血管と

は異なる所見として捉えられた。

これらは細静脈での所見であり、毛細血管では核の不整、核小体の腫大という核のみの変化で細胞質には変化は認めなかった。治療前腫瘍血管では毛細血管と細静脈の明らかな形態差異を認めたことより、そもそも放射線、BLMに対する反応が異なるためか、あるいは細静脈は機能が亢進している部であるため、治療による血流の影響を受けやすく変性を起こすのかは、さらに検討の必要があると考える。また、一般に毛細血管は感受性が高いといわれているが^{50~55)}、これは細静脈を含む毛細血管床と解釈すべきであろう。

前述したように毛細血管は、放射線感受性が高く早期障害だけでなく晩期障害の発生原因としても注目されている^{50~55)}。さらに細胞小器官のうちでは核、ライソゾームが共に放射線照射に対して感受性の高い標的であり、放射線照射による細胞の影響は核の形態異常とライソゾームの出現として観察されるといわれている^{56~58)}。著者は1.5 Gy 2回照射後にすでに内皮細胞の核の不整、ライソゾームの出現を認めたことより、これらの所見は放射線の内皮細胞に対する早期障害を表していると思われる。

またBLMは核と細胞質の退行性変化を起こすといわれているが⁵⁹⁾、内皮細胞に関しては内皮細胞の腫大による血管腔の狭小化、空胞形成、血栓形成、壊死の記載のみである^{61~64)}。しかし壊死が認められるならば、核の不整、ライソゾームの出現も壊死に移行しうる形態変化として予測可能な所見であり、併用療法における核の不整、ライソゾームの出現にBLMの影響が全くなかったとは断定しえないであろう。

内皮細胞の変性とならんで治療後にみられた最も大きな変化は内皮細胞の壊死である。放射線単独照射、およびBLMのみの投与においても内皮細胞の壊死についての報告があるが^{50,55,62,65)}、著者の観察結果は松村ら^{50,55)}の人脳の変性放射線壊死における血管病変の所見と酷似していた。すなわち壊死内皮細胞は電子密度がやや高く、細胞質が菲薄で、細胞小器官はほとんど認められず、これらの変性物と思われる空胞が多数見られた。

内皮細胞の壊死性変化について馬場は⁶⁰⁾、ライソゾームの増殖はやがてオートファゴライソゾームに進展し、ついで細胞変性、さらに壊死に陥ると記述している。著者の観察でも初期には内皮細胞の壊死はみられず、治療後に多数のライソゾーム、オートファゴライソゾームもみられたことより前述した核の不整、ライソゾームの出現という早期細胞障害から進展し内皮細胞の壊死がもたらされたと推測される。

このような壊死性変化を呈している内皮細胞には、必ずF.D.とgapが認められた。F.D.とgapの形成について、もともとこれらを有していた内皮細胞が壊死に陥ったのか、壊死に陥って形成されたのかは明瞭でない

図3 放射線, BLM 併用療法による腫瘍血管の形態変化

が、治療前例、治療例とも同一血管に F.D. と gap がみられたことは、前項で述べたように F.D. と gap の形成機序には関連があると思われる^{19,23,55,56)}。

さらに内皮細胞の壊死性変化が強い血管では、血管周囲を同心円状に取り囲んでいる基底膜が特徴的所見であった。松村^{50,55)}は、これは基底膜の損傷を表し、透過性を高めていると述べている。また Vracko ら⁶⁶⁾は、毛細血管の壊死、再生の繰り返しによる結果だとしている。いずれにせよ基底膜の多層化は血管の障害を表す所見と考えてよいであろう。また壊死を起こしている内皮細胞の gap 部には、血小板の凝集が認められた。これは内皮細胞が欠損する部は血液と血管周囲腔との間の抵抗がきわめて脆弱になっており、両者の交通が激しく行われた結果、血漿成分が量を減じ蛋白の凝集、循環細胞成分の凝集を引き起こし血栓を形成するためと考えられる。Ashford⁶⁷⁾は、結合組織が露出され組織トロンボプラスチンと接触した時のみ血小板凝集が起こり、その際の血小板の変性、フィブリン形成は血栓を安定化させると述べている⁶⁸⁾。

このような血栓の固定化と血管腔の閉塞は内皮細胞の不可逆性の変化を導く。すなわち壊死内皮細胞よりなる血管腔には変性血小板、フィブリンが凝集、閉塞し、さらにこれらが gap を通って周囲結合組織にまで広く集積することにより、血管壁は完全に断裂、破壊される^{67,68)}。そして、それは著者の観察でも認められたことである。

以上のことより放射線, BLM 併用療法は腫瘍実質細胞のみではなく、血管内皮細胞にも障害を与えることが明らかとなった。すなわち最も初期の変化は核の不整、ライソゾームの出現であり、さらにライソゾームが増殖、オートファゴライソゾームも形成され内皮細胞は壊

死に陥る。そして壊死内皮細胞に生じた F.D. および gap により血管の透過性が増大し、血栓を形成する。また血小板の変性、フィブリンの析出により血栓は成長、安定化しつつは血管壁の破壊を生じるものと推測される。その過程を図3に示す。

これらの血管障害に対し、放射線, BLM のいずれがより強い影響を及ぼすかに関しては、今回の観察では明らかにできなかった。

ここで、これらの血管障害の所見が果たして治療に対し有効であるか否かという問題が臨床の場においては重要となってくる。これに関しては相反する2つの考え方がある。すなわち Denekamp³⁸⁾, Hagedorn⁶¹⁾は血管の閉塞が腫瘍細胞の壊死をもたらすとし抗腫瘍効果を上げると述べている。また全く逆に Burkhardt⁶²⁾は、血管閉塞に続く血管消失は臨床上治療効果は得られなかったと述べ、また Rubin¹⁾は血管障害は supervascularization を抑制することによりともに、治療上好ましくないと述べている。

これに関して著者は、治療開始後ごく早期に核の不整、ライソゾームの出現などの退行性変化がみられたことより腫瘍血管における物質透過性は低下しており、そのために酸素供給、抗癌剤到達路としての血管機能の障害が起こってくると考えた。

さらに破壊された血管の周囲になお生活癌細胞が残存しているという事実は、血管閉塞による栄養血管杜絶を図り、腫瘍細胞を壊死に陥らせるためにはさらに中枢側、あるいは多くの周囲栄養血管の閉塞が必要であると考えられる。すなわち積極的な治療としての局所の栄養血管を狙った clumping などの方法でなければ治療効果は期待できないと思われる。

以上の理由より放射線, BLM 併用療法における血管障害は, 血管機能の低下および血管消失を招き, 治療効果の上では, 好ましくないと思われた。

結 論

ヒト口腔粘膜扁平上皮癌腫瘍血管の形態学的特徴を明らかにするため, 正常口腔粘膜血管, 治療前および放射線, BLM 併用治療後の腫瘍血管について透過型電子顕微鏡を用いて観察を行い, 以下の結論を得た。

1. 正常口腔粘膜血管は有窓性, 無窓性の2型であり, 正常舌筋部血管は無窓性のみであった。

2. 治療前腫瘍血管

1) 外径 4μ 以下の小さな毛細血管の内皮細胞は細胞小器官が少なく, 電子密度が低い。これらは新生幼若血管と思われ, 周囲に多数認められた間葉系細胞は血管新生に関与していると推測された。

2) 直径 20μ 前後のいわゆるメタ細静脈に相当する血管においては, 不連続型血管を認め, 内皮細胞では junction の形態異常, 多数の luminal process を観察した。また特異な細胞小器官として Weibel-Palade 顆粒, tubuloreticular inclusions を内皮細胞に認めた。また舌筋内に腫瘍が浸潤している部の腫瘍血管には有窓性血管を認め, 有窓性血管も腫瘍血管の一形態であると考えた。また有窓性血管の存在率は正常粘膜血管の2倍であった。これらの所見は, 内皮細胞の透過性亢進の高さを示す像であり, 腫瘍血管は正常血管に比較して物質輸送能力が高いことが明らかとなった。

3. 治療後腫瘍血管

放射線, BLM 併用治療後の血管内皮細胞は核の不整, ライソゾームの出現, マイクロフィラメントの明瞭化, さらに壊死, 血小板凝集, 血管壁の破壊などの血管障害を認め, これらの変貌は早期より起こり, 血管透過性を低下させ, 最終的には血管消失を招くため, 治療上好ましくないと考えた。

稿を終えるにあたり, 終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜りました本教室主任田代英雄教授に, 謹んで感謝の意を表します。またご協力を頂きました本学口腔外科第2講座, および当教室の諸先生方に心よりお礼申し上げます。

本論文の要旨は, 第37回日本口腔科学会総会(大阪, 1983), 第28回日本口腔外科学会総会(東京, 1983)および第9回日本頭頸部腫瘍学会(東京, 1985)において発表した。

引 用 文 献

- 1) Rubin, P. and Casarett, G.: Microcirculation of tumors. part II; The supervascularized state of irradiated regressing tumors. Clin Radiol 17: 346-355 1966.
- 2) 鈴木磨郎: 腫瘍血管の機能的特異性—昇圧化学療法の基礎として. 抗研誌 36: 94-104 1985.
- 3) 東 健彦, 土屋雅春, 他編: 微小循環. 第1版, 中山書店, 東京, 1979, 125-151頁.
- 4) Folkman, J.: Tumor angiogenesis factor. Cancer Res 34: 2109-2111 1974.
- 5) 松嶋典彦: 実験的舌癌における血管構築ならびに腫瘍血管の超微構造. 日口外誌 28: 175-191 1982.
- 6) 小林光道: DMBA 誘発ハムスター舌癌に対する放射線効果の研究. 歯学 68: 700-733 1980.
- 7) Rhodin, J.A.: Ultrastructure of mammalian venules and small collecting veins. J Ultrastruc Res 25: 452-500 1966.
- 8) Long, D.M.: Capillary ultrastructure and the blood brain barrier in human malignant brain tumors. J Neurosurg 32: 127-144 1970.
- 9) 大星章一, 下里幸雄, 他: 癌放射線の病理. 医学のあゆみ 61: 618-671 1977.
- 10) 山浦玄嗣: 腫瘍血管の形態と機能に関する実験的研究. 抗研誌 23: 100-119 1971.
- 11) 鈴木磨郎, 阿部郁夫, 他: 血管新生特に腫瘍血管形成について. 抗研誌 37: 88-92 1985.
- 12) Bennet, H.S., Luft, J.H., et al.: Morphological classification of vertebrae. Am J Physiol 196: 381-390 1959.
- 13) 藤本 淳, 竹重順夫: 血管内皮の構造と機能. 細胞 4: 2-16 1972.
- 14) 山田英智: 血管内皮の構造と機能. 血液と脈管 3: 511-521 1972.
- 15) 猪口哲夫, 村上正浩: 毛細血管の超微構造. 細胞 13: 429-436 1981.
- 16) 山元寅男: 毛細血管透過の形態学. 日本臨床 41: 184-195 1983.
- 17) 高橋常男: 歯肉内縁上皮下の有窓性血管に関する電顕的観察. 神奈川歯学 13: 113-133 1978.
- 18) 辻本守孝: Vx2腫瘍内血管における外因性 peroxidase および ferritin の透過性に関する電顕的・細胞化学的研究. 日口外誌 28: 341-359 1982.
- 19) Vick, N.A. and Bigner, D.D.: Microvascular abnormalities in virally induced canine brain tumors: Structural bases for altered blood-brain barrier function. J Neurol Sci 17: 29-39 1972.
- 20) Papadimitriou, J.M. and Woods, A.E.: Structural and functional characteristic of the microcirculation in neoplasmas. J Pathol 116:

- 65-72 1975.
- 21) Seng, A.E.: 肺癌毛細血管の電子顕微鏡学的研究. 抗研誌 25: 214-231 1973.
 - 22) Long, D.M.: Capillary ultrastructure in human metastatic brain tumors. J Neurosurg 51: 53-58 1979.
 - 23) 坂井英隆: 骨髓静脈洞への血球流出機序に関する電子顕微鏡的検索—顆粒球系細胞に関して. 九血会誌 29: 49-82 1981.
 - 24) Seng, A.E., Neyazaki, T., et al.: Unusual intraluminal processes of capillaries in a case of undifferentiated lung cancer. Tohoku J Exp Med 110: 1-5 1973.
 - 25) Weibel, E.R. and Palade, G.E.: New cytoplasmic components in arterial endothelia. J Cell Biol 23: 101-112 1964.
 - 26) Hirano, A. and Matui, T.: Vascular structures in brain tumors. Hum Pathol 6: 611-621 1975.
 - 27) Kumar, P., Kumar, S., et al.: Weibel-Palade bodies in endothelial cell as a marker for angiogenesis in brain tumors. Cancer Res 40: 2010-2019 1980.
 - 28) Sengel, A. and Stoeber, P.: Golgi origin of tubular inclusions in endothelial cells. J Cell Biol 44: 223-227 1970.
 - 29) Henderson, D.W. and Papadimitriou, J.M.: Ultrastructural Appearances of Tumors. 11th Ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1982, p 43-55.
 - 30) Landolt, A.M., Ryffel, U., et al.: Ultrastructure of tubular inclusions in endothelial cells of pituitary tumors associated with acromegaly. Virchows Arch Pathol Anat 370: 129-140 1976.
 - 31) Gyorkey, F., Sinkovics, J.G., et al.: Electron microscopic observations on structures resembling myxovirus in human sarcomas. Cancer 27: 1449-1454 1971.
 - 32) 森園隆昭: 膠原病における腎毛細血管内皮細胞内管状網状構造物 (TRS) —その意義および origin. 臨床電顕誌 12: 65-80 1979.
 - 33) Uzman, B.G., Saito, H., et al.: Tubular arrays in the endoplasmic reticulum in human tumor cells. Lab Invest 24: 492-498 1971.
 - 34) 田崎 巖, 吉永 秀, 他: 血管透過機構—その形態学と生化学. 蛋核誌 14: 1336-1350 1969.
 - 35) 山口寿夫, 竹内 広, 他: 炎症時の血管内皮. 血液と脈管 3: 53-60 1971.
 - 36) 峯 豊: ラット脳腫瘍における血液脳関門の障害について—horseradish peroxidaseを用いた電顕的研究. 長崎医会誌 58: 98-116 1983.
 - 37) 班目健夫: 実験的肝細胞癌の走査電顕による観察. 岩手医誌 36: 207-210 1985.
 - 38) Denekamp, J.: Vascular endothelium as the vulnerable element in tumors. Acta Radiol Oncol 23: 217-225 1984.
 - 39) Ward, J.D., Hadfield, M. et al.: Endothelial fenestrations and other vascular alterations in primary melanoma of the central nervous system. Cancer 34: 1982-1991 1974.
 - 40) Lundatscher, R.M., Gallei, B., et al.: Ultrastructural observations of human thyroid tumours. J Pathol 128: 57-62 1978.
 - 41) Hirano, A. and Zimmerman, H.M.: Fenestrated blood vessels in a metastatic carcinoma in the brain. Lab Invest 26: 465-468 1972.
 - 42) 鈴木磨郎, 堀 勝義: 血管内皮細胞と血管増殖. 生体の科学 36: 207-210 1985.
 - 43) Vogel, A.W.: Intratumoral vascular changes with increased size of mammary adenocarcinoma—new method and result. J Natl Cancer Inst 34: 571-578 1965.
 - 44) 原田 康: 腫瘍血流動態に関する研究. 日医放会誌 33: 740-755 1973.
 - 45) Rubin, P. and Casarett, G.: Microcirculation of tumors Part II; Anatomy, function and necrosis. Clin Radiol 17: 220-229 1966.
 - 46) Ausprunk, D.H. and Folkman, J.: Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. Microvasc Res 14: 53-65 1977.
 - 47) 秦 順一, 玉置憲一, 他: 腫瘍血管新生に関する形態学的研究. 最新医学 36: 1841-1845 1981.
 - 48) Port, C.D. and Ward, W.F.: The ultrastructure of radiation injury in rat lung; modification by D-penicillamine. Radiat Res 92: 61-82 1982.
 - 49) Weber, K. and Braun-Falco, O.: Ultrastructure of blood vessels in human granulation tissue. Arch Dermatol Res 248: 29-44 1973.
 - 50) 松村豪一: 人脳の遅発性放射線壊死の血管病変とその発生機序. 臨床電顕誌 14: 1-23 1981.
 - 51) 佐伯祐志, 小川史頭, 他: 実験腫瘍の微細血管分布に対する放射線の影響. 日医放会誌 35: 158-167 1975.
 - 52) 佐伯祐志: 腫瘍血管に対する放射線の影響に関する研究. 京府医大誌 83: 423-433 1974.
 - 53) 河村文夫, 藤原寿則, 他: 照射による微小循環系の障害. 細胞 7: 548-558 1975.
 - 54) 田中敬正: 局所腫瘍血流状態と放射線感受性. 日医放会誌 32: 425-434 1972.
 - 55) 松村豪一, 平野朝雄: 人脳の遅発性放射線壊死における微小血管; 内皮細胞構築に関する知見. 臨床電顕誌 9: 37-43 1976.
 - 56) Casarett, G.W.: Radiation Histopathology vol. 1. 1st Ed, CRC press, Florida, 1980, p 1-106.
 - 57) Maisin, J.R., Reyers, H., et al.: Changes in the ultrastructure and the permeability of the capillaries after irradiation. Bibl Anat 15:

- 311-314 1977.
- 58) 藤本知一：ラット歯胚細胞に対する放射線照射の影響について. 歯放 21: 67-83 1981.
 - 59) 山根源之：抗癌物質の作用機序に関する電子顕微鏡的研究. 歯科学報 74: 83-108, 241-276 1974.
 - 60) 馬場憲臣：正常乳腺ならびに乳腺の良性および悪性腫瘍の電子顕微鏡的観察. 臨床電顕誌 6: 141-168 1973.
 - 61) Hagedorn, H., Petres, J., et al.: Bleomycin Tumorzell-veränderungen und Gefä-wirkungen beim Patienten. Arch Dermatol Res 250: 71-80 1974.
 - 62) Burkhardt, A., Holte, W.J., et al.: Vascular lesions following perfusion with bleomycin—electron microscopic observation. Virchows Arch Pathol Anat 372: 227-236 1976.
 - 63) 西下 明, 木村郁郎, 他：腫瘍および肺の血管におよぼす Bleomycin の影響. 脈管学 11:23-26 1971.
 - 64) 木村郁郎, 大埜泰亮, 他：Bleomycin による悪性腫瘍の治療に関する研究（第3報）—血管系に及ぼす影響について—(抄). 日癌学会総会記事（第29会総会）252 1970.
 - 65) Kahn, M.Y.: Radiation-induced changes in skeletal muscle—an electron microscopic study. Am J Pathol 73: 131-146 1973.
 - 66) Vracko, R., Benditt, E.P., et al.: Capillary basal lamina thickening. J Cell Biol 47: 281-285 1970.
 - 67) Ashford, T.P. and Freiman, D.G.: The role of the endothelium in the initial phases of thrombosis—an electron microscopic study. Am J Pathol 50: 257-273 1967.
 - 68) 福武勝博, 安井武義, 他：消費性凝血異常の病態生理. 血液と脈管 1: 53-63 1970.

写 真 説 明

- 写真 1 正常血管 (×6,300)
正常歯肉における毛細血管を示す。1 個の内皮細胞 (E) と基底膜 (BM), 周皮細胞 (P) よりなる。
- 写真 2 正常血管 (×6,100)
舌筋層内の毛細血管を示す。多くの vacuole と pinocytotic vesicle がみられる。基底膜 (BM) は肥厚している。
- 写真 3 治療前腫瘍血管 (×6,970)
毛細血管 (c) の内皮細胞は, plump な形態をなし, 細胞小器官が少なく電子密度が低い。周囲には多数の線維芽細胞 (F) が認められる。
- 写真 4 治療前腫瘍血管 (×4,320)
毛細血管 (c) の周囲には多数の間葉系細胞がシート状に密に配列している。
- 写真 5 治療前腫瘍血管 (×9,800)
血管腔内 (L) に多くの luminal process を認める。
- 写真 6 治療前腫瘍血管 (×18,500)
長さ 2 μ に及ぶ luminal process 内には F.D. (矢印) が認められ, あたかも vacuole を形成しているようにみえる。
- 写真 7 治療前腫瘍血管 (×35,400)
junction はねじ曲がり, 複雑な経路をとる。また junction 内に F.D.(矢印), vacuole を多く認める。
- 写真 8 治療前腫瘍血管 (×47,100)
junctional structure は 2 カ所 (矢印) に認められるが, 隣接内皮細胞間是非常に拡大している。
- 写真 9 治療前腫瘍血管 (×26,200)
核周辺部のゴルジ装置内に多数の W-P body (矢印) を認める。
- 写真10 治療前腫瘍血管 (×49,700)
非常に拡張した粗面小胞体内に認められた TRI を示す。
- 写真11 治療前腫瘍血管 (×18,000)
2 つの TRI (矢印) が粗面小胞体とは関連なく存在している。
- 写真12 治療前腫瘍血管 (×20,930)
junction 近傍に gap (矢印) を認める。
- 写真13 治療前腫瘍血管 (×37,060)
gap 部 (矢印) で内皮細胞の細胞質の一部が血管腔 (Lu) に翻転している。P は周皮細胞を示す。
- 写真14 治療後腫瘍血管 (×11,000)
核 (N) は砂時計様の形態を呈し, いびつとなっている。血管腔内には赤血球 (Er) が認められる。
- 写真15 治療後腫瘍血管 (×5,500)
核の形態は不整で, 切れこみが顕著である。
- 写真16 治療後腫瘍血管 (×30,100)
マイクロフィラメントが細胞小器官の間を縫うように走行している。
- 写真17 治療後腫瘍血管 (×17,500)
さまざまな形態のライソゾーム (矢印) を示す。
- 写真18 治療後腫瘍血管 (×24,350)
核周辺に巨大なオートファゴライソゾームを認める。
- 写真19 治療後腫瘍血管 (×3,320)
内皮細胞は菲薄で, 壊死性変化を呈している。gap (大矢印) と F.D. (小矢印) は必ず同一血管内に認められる。また基底膜 (BM) は多層である。
- 写真20 治療後腫瘍血管 (×19,100)
内皮細胞 (E) は壊死性変化を呈し, 断裂している。F.D. (矢印) も認められる。血管腔内には変性した血小板 (P) およびフィブリンが充満している。