上顎洞癌の増殖態度に関する実験的研究

九州歯科大学第2口腔外科学教室(指導:池尻 茂教授)

安 藤 龍 男

(昭和46年8月5日受理)

(本論文の要旨は, 1969年5月第29回九州歯科学会総会, 1969年9月第7回日本癌治療学会総会, 1970年4月第24回日本口腔科学会総会, 1970年5月第30回九州歯科学会総会, 1970年10月第8回日本癌治療学会総会, 1971年5月第31回九州歯科学会総会において発表した。なお, 本研究の一部は, 1970年度文部省科学研究費補助金で行なった)

EXPERIMENTAL STUDY ON THE MODE OF GROWTH OF CANCER ORIGINATED IN THE MAXILLARY SINUS

By

Tatsuo ANDOH

Second Department of Oral Surgery (Director: Prof. Shigeru IKEJIRI)

Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

1. Object

The author made an experiment with the object of determining the mode of growth of cancer originated in the maxillary sinus.

2. Material and method

In order to secure condition similar to the cancer originated in the maxillary sinus in human, the author selected the rabbits for their larger size and their adaptability to transplantation among experimental animals, and VX2 carcinoma for tumor for its resemblance to the squamous cell carcinoma which presents an overwhelming majority in oral cancer.

The author injected the VX2 carcinoma's homogenate at the point, 1~1.5cm from the right anterior edge of the orbit on the line with the right nostril anterior of the rabbit.

The point of the needle was held in the air of the maxillary sinus. The VX2 carcinoma's homogenate was reservoired on the floor consisting of healthy mucous membrane of the maxillary sinus. Infiltrated growth of tumor in the membrane was obserbed.

The rate of success of transplantation thus obtained was about 100 per cent.

The author observed the macroscopic, the roentgenographic, the autopsy, the microscopic findings, in accordance with the TNM classification by UICC of four groups, i. e. the seventh day (II cases), the fourteenth day (II cases), the twenty-first day (IO cases), and the twenty-eighth day (13 cases) after the transplantation.

The results thus obtained were described below.

3. Results

i The author noticed that sex distinction, body weight distinction and existence of nasal bleeding at the time of transplantation of VX2 carcinoma's homogenate into the maxillary sinus of the rabbits had no variance on the success of transplantation.

ii The VX2 carcinoma's homogenate transplanted in the maxillary sinus was allowed to

run down the wall of the maxillary sinus, and gathered at the dent, or the bottom in the maxillary sinus. The author noticed growth of the tumor cells and increasing in size of the tumor at this location.

iii After the transplantation, the tumor cells infiltrated into the mucouse membrane and the submucouse membrane tissues of the maxillary sinus of the rabbits (the seventh day).

The maxillary sinus were filled replete with the VX2 carcinoma (the fourteenth day).

The tumor next infiltrated into the outer bone and soft tissues of the maxillary sinus of the rabbits causing the tissues to recede. The surrounding tissues were also infiltrated and destroyed (the twenty-first day).

The tumor, then, increased with a particular rapidness in the facial-buccal direction (the twenty-eighth day).

目 次

I 緒 言

II 実験材料ならびに実験方法

A 実験材料

- 1 実験動物
- 2 実験腫瘍

B 実験方法

- 1 移植方法
 - a 累代移植
 - b 上顎洞内への移植
- 2 観察方法
 - a 全身ならびに局所の肉眼的観察
 - b レ線学的観察
 - c 上顎洞内腫瘍剖面の肉眼的観察
 - d 剖検所見
 - e 病理組織学的観察
 - f TNM分類による観察

III 実験成績

- A 移植後7日群
- B 移植後14日群
- C 移植後21日群
- D 移植後28日群

IV 総括ならびに考按

V 結 論

VI 参考文献

I 緒 言

人の顎口腔領域における悪性腫瘍は、直視可能なものが多く、他科領域の内臓癌にくらべ、その病状や経過などの観察は、比較的容易である。しかし、上顎洞粘膜に初発する所謂中心性上顎癌では、口腔側に潰瘍を形成す

るか、あるいは外貌に一見して分るような腫瘍を形成するまでは、その経過を正確に観察することは容易ではなく、従って、その実体を完全把握するのはさらに困難である。

このような癌を早期に診断し、病像を把握し、より効果的な治療を行なうためには、上顎癌の増殖態度を充分解明することが必要である。しかしながら、この解明を人癌で具体的に行なうことは出来ない。しかも、実験的研究についても、その報告は少なく、ただ、芦原⁴⁾、平野¹⁶⁾らの報告が、わずかに本問題にふれているのみである。

そこで、上顎洞粘膜に原発する癌の増殖態度の様相を実験的に解明するために、以下のような実験を行ない、興味ある知見を得たので、報告する。

II 実験材料ならびに実験方法

A 実験材料

1 実験動物

動物は、体重2000g 前後の雑系白色家兎である。購入後、温度調節装置を施した実験動物舎内の Immortal R-3A型ケージ中に入れ、1日量、ORIENTAL RC-5 固型飼料130gと水300mlで、5日間以上飼育し、この環境に充分慣れた健康な家兎を実験に供した。

なお、実験期間中も同じ条件下で飼育した。

2 実験腫瘍

VX2 carcinoma を実験に供した。

VX2 carcinoma は VX7 carcinoma とともに Shope 乳頭腫・癌系列^{57,58,59,60,62)}に属する virus産性の可移植性癌である。

本腫瘍は、1940年 Rous^{33,51)}らによって可移植性癌腫に確立され、1963年 伊藤³⁴⁾により日本へ移入され、

愛知がんセンター・ウイルス部で維持されている。

著者は、本腫瘍の 220 (54) 代目の腫瘍を愛知がんセンター・ウイルス部 (カッコ内の数字は、ウイルス部で行なった累代数を示す) より譲与を受け、著者が累代移植を行なう一方、家兎の顎口腔領域へ移植し、ほぼ 100% の移植陽性率を得たものを使用した (Fig. 1)。

なお、著者の累代移植は 1971 年 4 月現在、36 代を数え、一方、口腔領域への累代移植にも成功しているものである。

Fig. 1 Histo-pathologic picture of the VX2 carcinoma (150 X).

The VX2 carcinoma is a squamous cell carcinoma of lower kerato and differentiated degree.

The 35th generation of successive transplantation by the author.

B 実験方法

1 移植方法

a 累代移植

木村³⁴⁾、松尾⁴⁰⁾、森下⁴⁴⁾、MORI⁶¹⁾の方法を参考に、著者独自の方法で行なった。すなわち、大腿筋肉に鶏卵大以上の腫瘍が触知出来る移植後25日目頃、これをしてできるだけ無菌的に摘出し、このうち壊死におちいていない発育の旺盛な腫瘍細胞層のみを取り出し、腫瘍粥を作製した。

これを Diffco 製 Medium Eagle で5倍に希釈し細胞を浮遊させ、300 mesh で濾過し、さらに二重ガーゼを通して細胞数が $50 \times 10^4/\text{mm}^3$ になるよう調製した。この細胞浮遊液の0.5ml を19G $\times \frac{1}{2}$ の針を介し、あらかじめ準備しておいた健康な家兎の大腿筋肉へ移植し、約25日間隔で累代移植を行なった。

b 上顎洞内への移植

洞内への移植には、累代移植に使用した腫瘍細胞浮遊液をそのまま用いた。移植時の注射針の刺入部位は、家兎の右側眼窩最前縁と右外鼻孔を結ぶ仮線上で眼窩より1.0~1.5cm 鼻孔に近い点を刺入点とし、これより骨面

にほぼ垂直な方向へ0.3~0.5cm 針を進め、Fig. 2に示すように洞腔内に針先がとどまった状態で注入出来るよう考慮し、移植した。

なお、移植を右側だけに限定したのは、家兎を屠殺し観察する際に、健側との混淆を避けるためである。

Fig. 2 The method of transplantation of the VX2 carcinoma's homogenate.

A: VX2 carcinoma's homogenate
B: needle for transplantation
C: maxillary sinus of the rabbit
D: canalis nasolacrimalis
E: cavum nasi
F: septum nasi

2 観察方法

移植後、7日、14日、21日、28日の4群の観察日をもうけた。観察日に腫瘍家兎を耳静脈より空気栓塞をおこさせ屠殺し、次のような諸点について観察した。

実験家兎数は、7日群は11羽、14日群は11羽、21日群は10羽、28日群は13羽である。

a 全身ならびに局所の肉眼的観察

腫瘍を移植したあと、腫瘍の増殖状態および、それにとりなう家兎の全身ならびに局所の諸変化を肉眼的に観察した。

b レ線学的観察

観察日に屠殺した家兎を伏臥位の状態で、上顎洞を中心としてレ線撮影し、腫瘍の増殖状態をレ線学的に観察した。

c 上顎洞内腫瘍の肉眼的観察

上顎洞内で発育した腫瘍を観察するため、屠殺した家兎の頭蓋骨を通法に従って10% Formalin 水溶液で固定し、水洗したあと電気脱灰した。

肉眼的観察を立体的にするため、家兎頭蓋骨に、Fig. 3に示す点をそれぞれ含む前頭断面、矢状断面、水平断面の3つの面を設け、常に同一の解剖学的位置、方向より腫瘍の増殖態度が観察出来るよう考慮をはらった。

こうして得た3つの断面を2倍の大きさに拡大描記

し、腫瘍の増殖態度を観察した。また、腫瘍増殖状態の観察を容易にするために、必要に応じて他の任意切断面を作り観察した。

Fig. 3 Three sectional planes for observation of the intramaxillary sinus.

d 剖検所見

屠殺した家兎は、全例剖検し、顎下部、頸部、胸部、腹部の各臓器における転移状態を検索した。肺の転移は、その度合で下記のごとく分類した。

肺の転移巣は、実験期間中で粟粒大から米粒大にとどまり、それ以上の腫瘍塊を形成したものはなかった。

- +.....転移結節が10個以下
- ++.....転移結節が11~50個
- +++.....転移結節が51~100個
- ++++.....転移結節が100個以上

e 病理組織学的観察

上顎洞内へ移植した本腫瘍は、肉眼的には経日的に増殖し、転移病巣を形成したが、これが果して VX2 Carcinoma であるかどうかを確認することを主目的に病理組織標本作製し検索した。

また、本腫瘍が周囲の軟組織、硬組織などにおよぼす影響を知るために、標本を全割あるいは数箇所の小分割によって作製し、鏡検した。

標本は、Celloidin あるいは Paraffin 包埋とし Hematoxylin・Eosin 重染色を施し、検索した。

f TNM分類による観察

剖検時の観察結果を、UICC^{35,48)} より提示されている TNM 分類および北村³⁵⁾、酒井⁴⁸⁾らの報告にもとづき上顎洞の悪性腫瘍を分類した。

III 実験成績

家兎の実験番号（以下 No. とする）、実験日数、性別、実験季節、移植時体重、屠殺直前の体重、腫瘍の大きさ（縦×横×高さ）などの所見については、Table 1 に示す通りである。

A 移植後7日群

この実験群はNo. 1~11の11羽である。

1 性別；♂は7例（No. 2, 3, 5, 8, 9, 10, 11）で、♀は4例（No. 1, 4, 6, 7）であった。

2 実験季節；春に行なったもの2例（No. 10, 11）、夏に行なったもの1例（No. 1）、秋に行なったもの5例（No. 2, 3, 4, 5, 6）、冬に行なったもの3例（No. 7, 8, 9）であった。

3 移植時体重；No. 8は、2730g でやや大きめであったが、その他のもの（No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11）は2000g前後であった。

4 移植時の家兎の所見；No. 9は移植後、右側鼻出血がみられたが、自然止血をまってゲージに入れた。その他のもの（No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11）には、特に異状はなかった。

5 屠殺直前の全身および局所所見；病死したと考えられる No. 7を除く他の腫瘍家兎（No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11）は、与えた飼料、水を残すことなく健康家兎とほぼ同様な生活状態であった。このうち9例（No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11）に10~110gの体重増加が観察され、2例（No. 8, 9）に10~30gの体重減少がみられた。

局所的には、全例（No. 1~11）特に変わった所見は観察されなかった。

6 レ線学的観察；全例（No. 1~11）に、特記すべき変化はみられなかった（Fig. 4）。

7 腫瘍断面の肉眼的観察；4例（No. 3, 4, 9, 10）に変化がみられた。すなわち、粟粒ないし米粒大のチョコレート様あるいは血餅用のものが、上顎洞底の前方部（No. 3, 4, 10）あるいは洞内の側壁陥凹部（No. 9）に確認された（Fig. 5）。他の7例（No. 1, 2, 5, 6, 7, 8, 11）には変化は発見出来なかつ

Table 1 The table showing the result

case number	the number of day after the transplantation	sex	month	body weight at the tumor transplantation (g)	body weight when slaughtered	size of tumor growth (length X width X height) (cm)
1	7	♀	6	2050	2160	not noticeable
2	7	♂	11	2100	2200	not noticeable
3	7	♂	11	1980	2010	0.5 X 0.4 X 0.3
4	7	♀	11	2100	2170	0.3 X 0.4 X 0.5
5	7	♂	11	2200	2250	not noticeable
6	7	♀	11	2300	2350	not noticeable
7	7	♀	1	2050	2100	not noticeable
8	7	♂	1	2730	2700	not noticeable
9	7	♂	1	2350	2340	0.6 X 0.2 X 0.2
10	7	♂	3	2060	2100	0.2 X 0.1 X 0.2
11	7	♂	4	2240	2250	not noticeable
12	14	♂	6	2000	2450	1 X 0.8 X 1.3
13	14	♀	6	1880	2350	1.7 X 0.8 X 1.4
14	14	♂	9	2320	2410	1.4 X 0.3 X 0.6
15	14	♂	10	2450	2560	0.2 X 0.3 X 0.2
16	14	♀	11	2500	2470	2 X 1.5 X 3
17	14	♂	12	1900	2100	0.3 X 0.2 X 0.4
18	14	♂	12	2800	2910	0.2 X 0.1 X 0.2
19	14	♀	2	2500	2450	not noticeable
20	14	♀	6	2300	2450	1.8 X 1.1 X 1
21	14	♀	6	2550	3000	0.7 X 0.3 X 0.1
22	14	♂	6	2450	2910	0.3 X 0.4 X 0.2
23	21	♂	4	1910	1780	1.5 X 1.5 X 1.5
24	21	♀	5	1760	1630	1.5 X 1.5 X 1.5
25	21	♂	8	2200	2000	2.5 X 1.8 X 2
26	21	♂	9	2400	2050	4.1 X 3.5 X 2.3
27	21	♂	9	2200	1850	3 X 1.5 X 2
28	21	♀	9	2300	1800	2.5 X 2 X 1.4
29	21	♂	5	2370	2200	3 X 1.4 X 1.5
30	21	♂	12	2100	2150	1.5 X 1.5 X 1.5
31	21	♀	5	2200	2300	2.8 X 1.7 X 1.2
32	21	♀	5	2100	1900	2 X 4 X 1.2
33	28	♂	4	2170	1700	6.5 X 4.5 X 4
34	28	♂	5	2400	1880	4 X 1.1 X 1.5
35	28	♀	5	1550	1020	2.2 X 2.7 X 1.7
36	28	♂	6	2270	1760	6.5 X 4.5 X 4
37	28	♂	7	2300	2100	2 X 1.5 X 2
38	28	♀	10	1850	1320	6.5 X 4.5 X 4
39	28	♀	12	2500	2610	1.4 X 0.8 X 1
40	28	♂	1	2200	2050	1 X 1 X 1.5
41	28	♀	3	2150	2360	0.6 X 0.3 X 0.5
42	28	♀	3	2300	1700	4 X 1.5 X 1.5
43	28	♀	6	2300	1790	6.5 X 4 X 4
44	28	♂	6	3000	2550	6 X 5 X 5
45	28	♂	6	2300	1550	6.5 X 5 X 5

Fig. 4 X-Ray photo on the seventh day (case No. 9).
Not remarkable in this photo.

Fig. 5 Histo-pathologic picture of the frontal sectional plane on the seventh day (case No. 3)
T: tumor
D: canalis nasolacrimalis
E: cavum nasi
F: septum nasi
C: maxillary sinus
G: palate
Z: teeth

た。

8 剖検所見；2例（No. 3, 4）に変化があった。すなわち、No. 3は右側顎下リンパ節が軽度に腫脹し、No. 4は右側顎下リンパ節および頸部リンパ節が軽度に腫脹していた。その他の9例（No. 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11）には変化は認められなかった。

9 病理組織学的観察；肉眼的に11例（No. 1～11）中4例（No. 3, 4, 9, 10）にチョコレート様あるいは血餅様のものが洞底壁に附着した状態で観察された。

（Fig. 6）。この部分の洞壁を含め病理組織標本を作製し検索した。チョコレート様あるいは血餅様の大部分は、壊死組織様のものや炎症性細胞などから成り、新生血管、腫瘍細胞の増殖は認められなかった。しかし、洞粘膜に接する部分では、活力のある腫瘍細胞が、炎症性細胞に富んだ粘膜上皮下に洞粘膜上皮を排除または破壊しながら、浸潤する像が認められた。（Fig. 7, 8）。これらの1例（No. 3）において腫瘍細胞は、洞内軟組織（洞粘膜および粘膜下組織）中に小胞巣を形成しながら、浸潤増殖していた。骨組織の破壊は全く認められず軟組織のみを浸潤していた。その他のもの（No. 1, 2, 5, 6, 7, 8, 11）には病変は認められなかった。腫脹していたNo. 3, 4, の顎下リンパ節には転移は認められなかった。

10 TNM分類による観察；該当するものはなかった。

Fig. 6 Histo-pathologic picture on the seventh day (case No. 9).
A: tumor cells infiltrated at this location.
B: consists of inflammatory cells and similar tissues of necrosis.
(In macroscopic observations, these presented the appearance of blood clot or chocolate like color.)
D: canalis nasolacrimalis

B 移植後14日群

この実験群はNo. 12～22の11羽である。

1 性別；♂は6例（No. 12, 14, 15, 17, 18, 22）で♀は5例（No. 13, 16, 19, 20, 21）であった。

2 実験季節；夏に行なったもの5例（No. 12, 13, 20, 21, 22），秋に行なったもの3例（No. 14, 15, 16），冬に行なったもの3例（No. 17, 18, 19）であった。

3 移植時体重；No. 18は体重2800gで、やや大きめ

Fig. 7 Shows the growth of the tumor.

Enlarged histo-pathologic picture of part A of fig.6.

B: consists of inflammatory cells and tissues similar to necrosis.

C: tumor cells infiltrated at this location (40 X).

Fig. 8 The VX2 carcinoma

Enlarged histo-pathologic picture of part C of fig.7.

The VX2 carcinoma's cells lie scattered in the majority of inflammatory (200 X).

であったが、その他のもの (No. 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22) は2000g前後であった。

4 移植時の家兎所見；4例 (No. 13, 15, 21, 22) は、移植後に右側鼻出血があったが、特別な処置を要せず止血した。その他のもの (No. 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20) には、特に異常はなかった。

5 屠殺直前の全身および局所所見；腫瘍家兎は、健康家兎とほぼ同様で、与えた飼料および水は残すことな

く元気であったが、9例 (No. 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 22) に50～470gの体重増加が観察され、2例 (No. 16, 18) に30～50gの体重減少がみられた。

局所については、右側に軽度の鼻汁、流涙が認められたもの1例 (No. 16)、右側上顎頬部に下在組織と可動性のない腫瘤 (Fig. 9) が認められたもの2例 (No. 16, 20) が観察されたが、その他の9例 (No. 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22) は健康家兎とほぼ同様であった。

Fig. 9 Black line shows macroscopic sphere of the tumor growth, which was transplanted in maxillary sinus.

A: macroscopic sphere of tumor growth on the fourteenth day.

B: macroscopic sphere of tumor growth on the twenty-first day.

6 レ線学的観察；右側上顎洞相当部に軽度の透過性減少を認めたものは5例 (No. 12, 13, 14, 16, 20) で、さらに頬側部の骨柱が異常陰影を示したり、一部消失したもの3例 (No. 12, 13, 14) (Fig. 10) で、特にNo. 20は右側上顎洞部の淡明像に対応する骨質外に0.7×1.5cm大の不透過像を認め、No. 16は右側上顎頬側部に1×1×0.5cm大の小丘状の像が観察された。

その他の6例 (No. 15, 17, 18, 19, 21, 22) には変化はみられなかった。

7 腫瘍断面の肉眼的観察；10例 (No. 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 21, 22) に変化があった。このうち4例 (No. 15, 17, 18, 22) は、右側上顎洞底部の前方 (No. 15, 18, 22) あるいは中央 (No. 17) に粟粒ないし米粒大のチョコレート様あるいは血餅様附着物が認められた。

Fig.10 X-Ray photo on the fourteenth day (case No. 12).
Radiolucient areas decreased at the right maxillary sinus.
The bone substance of the outer side of the maxillary sinus disappeared in part.

他の6例 (No. 12, 13, 14, 16, 20, 21) には VX2 carcinoma 増殖の所見があった。すなわち No. 14, 21は洞内に腫瘍が局限した所見が認められ, No. 12, 13では洞内ばかりではなく, 鼻腔 (No. 12) や篩骨洞 (No. 12, 13) などへも達する所見があった。No. 20では鼻腔, 篩骨洞の一部ばかりではなく, 上顎頬側部骨壁を破壊し軟組織へ達する所見が観察され, No. 16では上顎頬側部の軟組織に小指頭大の腫瘤形成が認められた。

No. 19には変化はみられなかった。

8 剖検知見; 7例 (No. 12, 13, 15, 16, 20, 21, 22) に右側顎下リンパ節の腫脹が観察され, さらに No. 20, 21, 22には頸部リンパ節に, No. 16には左側顎下および頸部リンパ節にも腫脹が認められた。これらの腫脹程度は米粒大から帽針頭大であった。

9 病理組織学的観察; VX2 carcinoma の組織所見が認められたものは11例中10例 (No. 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22) であった (Fig. 11)。No. 19には病変は認められなかった。

腫脹していたNo. 16, 20の右側顎下リンパ節には, V X2 carcinoma の組織所見が観察されたが, その他の家兎のリンパ節 (No. 12, 13, 15, 21, 22) には, 浮腫の所見のみであった。

10 TNM 分類による観察; 腫瘍を認めた6例 (No. 12, 13, 14, 16, 20, 21) は, [Stage II⁸⁸⁾] で T₂NoMo のもの1例 (No. 14), Stage III で T₁N₁aMo のもの2例 (No. 12, 21), T₂N₁aMo のもの1例 (No. 13), T₃N₁

Fig.11 Histo-pathologic picture of the frontal sectional plane on the fourteenth day (case No. 12)
The tumor occupied most of the right maxillary sinus.
T: tumor
D: canalis nasolacrimalis
E: cavum nasi
F: septum nasi
G: window of septum nasi

bM₁のもの1例 (No. 20), T₃N₂bMo のもの1例 (No. 16) であった。

C 移植後21日群

この実験群は, No. 23~32の10羽である。

1 性別; ♂は6例 (No. 23, 25, 26, 27, 29, 30) で♀は4例 (No. 24, 28, 31, 32) であった。

2 実験季節; 春に行なったもの5例 (No. 23, 24, 29, 31, 32), 夏に行なったもの1例 (No. 25), 秋に行なったもの3例 (No. 26, 27, 28), 冬に行なったもの1例 (No. 30) であった。

3 移植時体重; 全例 (No. 23~32), 体重2000g前後であった。

4 移植時家兎の所見; 3例 (No. 28, 29, 31) は, 移植後, 右側鼻出血があったが数分で自然止血した。No. 32は, 刺入時に右側眼角静脈を傷つけたので, この部位からの出血があったが, 圧迫を行ない容易に止血した。

その他のもの (No. 23, 24, 25, 26, 27, 30) には, 特に異常はなかった。

5 屠殺直前の全身および局所所見; 腫瘍家兎は全例 (No. 23~32), 飼料を10~70g, 水30~150ml をのこしていた。しかし, 5例 (No. 23, 24, 29, 30, 31) に100~130gの体重増加が観察され, 5例 (No. 25, 26, 27, 28, 32) に200~500gの体重減少が認められた。局所的には, 全例 (No. 23~32) に右側上顎頬側部に2×2×0.5cm大の骨様隆起ないし小指頭大の腫瘤形成が認められた。これら腫瘍の増殖によっておこる鼻閉, 鼻汁

などの鼻症状が4例 (No. 25, 27, 29, 31) に観察された。この4例のうち2例 (No. 27, 31) には、鼻症状に続発して飼料摂取障害が起った。

6 レ線学的観察；全例 (No. 23~32) に、ほぼ共通した所見が観察された。すなわち、右側上顎洞部あるいは鼻腔は、一様に不透過像を呈し、この部の外方にあたる上顎骨頬側部の骨柱は乱れ、骨皮質の断像裂がみられた。上顎洞に対応する骨質外側には骨皮質より 1×0.3 cm 大あるいは小指頭大ないし小鶏卵大の半球状、雲絮状の不透過像がみられた (Fig. 12)。

Fig.12 X-Ray photo on the twenty-first day (case No. 24).

A: bone absorption in the surrounding tissues of maxillary sinus is observed.

B: clouded radiopaque areas rising 2×0.5 cm in size were observed at the outer side of the maxillary sinus.

7 腫瘍断面の肉眼的観察；全例 (No. 23~32) に腫瘍が洞内を占拠している所見があった。このうち6例 (No. 25, 26, 27, 28, 29, 31) は、周囲組織に浸潤増殖して、固有上顎洞の原型が失われていた。上方は上顎洞と篩骨洞が交通する部分 (No. 23, 24, 30) あるいは篩骨洞の一部 (No. 25, 26, 28, 29, 32), または篩骨洞全域 (No. 27, 31) に達し, No. 27 ではこの部分からさらに反対側の篩骨洞, 鼻腔へ達していた。下方は洞底の骨内 (No. 23~32) に浸潤していた。篩骨洞の骨壁を破壊し鼻骨に達したり, 口蓋側に腫瘍や潰瘍を形成したものはなかった。前方は、前鼻甲介の一部 (No. 23, 24, 25, 26, 28, 30, 32) あるいは全域 (No. 27) へ達し, 後方は上顎洞後壁内 (No. 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32) に浸潤していた。なかでも No. 31 は上顎洞後壁内の腫瘍が眼窩骨壁を眼球方向へ圧排する

態度を示し, 眼窩の前面は、わずかに後方へ突出していたが, 眼窩底への浸潤増殖は、全く認めなかった。内方は洞の鼻側壁骨内におよぶもの (No. 23, 24, 30), 鼻腔の一部に達するもの (No. 26, 28, 31, 32), あるいは鼻腔の全域を腫瘍が占拠し, 鼻中隔に接しているもの (No. 25), あるいは鼻中隔窓から反対側の鼻腔へ達するもの (No. 27, 29) があった。腫瘍が鼻中隔を破壊する所見はなかったが, No. 25, 27 は増殖した腫瘍が鼻中隔を圧迫し, 鼻中隔が左側へ彎曲した所見が認められた。次に, 外方は上顎洞側骨壁内へ浸潤し, この部を外方へ圧排する態度を示すもの (No. 32), また, 腫瘍が上顎洞側骨壁を外方へ圧排する形態で破壊して頬部軟組織へ達し, 小指頭大ないし小鶏卵大の腫瘤を形成するもの (No. 23~31) などが観察された。

8 剖検所見；全例 (No. 23~32) に変化が認められた。すなわち, 右側顎下リンパ節1個 (No. 28, 32) ないし2個 (No. 23, 24, 25, 26, 30) の腫脹, および両側顎下リンパ節が各1個 (No. 27, 29, 31) の腫脹した所見が認められた。このなかで, 頸部リンパ節が1個 (No. 25, 26, 27, 28, 29, 31) 腫脹したものが認められた。その他, 肺へ (++) (No. 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31) あるいは (+++) (No. 32) の転移を形成していた。

顎下および頸部リンパ節の腫脹の程度は, 米粒大から大豆大であり, 肺の転移巣の大きさは $0.05 \sim 0.3$ cm 大の白色のものであった。

9 病理組織学的観察；全例 (No. 23~32) に VX2 carcinoma の組織所見が観察された (Fig. 13)。転移と考えられた右側顎下および頸部リンパ節, さらに肺にも VX2 carcinoma の所見が認められたが, No. 27, 29, 31 の左側顎下リンパ節には, この所見はなかった。

10 TNM分類による観察；Stage I, Stage II に該当するものはなかった。Stage III で $T_3N_1bM_0$ のもの2例 (No. 25, 26), Stage IV で $T_3N_1bM_1$ のもの4例 (No. 23, 24, 28, 30), $T_3N_2bM_1$ のもの2例 (No. 31, 32), $T_4N_2bM_1$ のもの1例 (No. 27), $T_4N_3bM_1$ のもの1例 (No. 29) などが観察された。

D 移植後28日群

この実験群は, No. 33~45 の13羽である。

1 性別；♂は7例 (No. 33, 34, 36, 37, 40, 44, 45) で♀は6例 (No. 35, 38, 39, 41, 42, 43) であった。

2 実験季節；春に行なったもの5例 (No. 33, 34, 35, 41, 42), 夏に行なったもの5例 (No. 36, 37,

Fig.13 Histo-pathologic picture of the frontal sectional plane on the twenty-first day (case No.24).
The tumor occupied the maxillary sinus and cavum nasi. Shows the tumor growth, the size of the tip of the small finger, at the outer bone and soft tissues of the maxillary sinus.
T: tumor
D: canalis nasolacrimalis
E: cavum nasi
F: septum nasi: bent to healthy side

43, 44, 45), 秋に行なったもの1例 (No. 38), 冬に行なったもの2例 (No. 39, 40) であった。

3 移植時体重; No. 35は1550gとやや小さかったが, その他のもの (No. 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45) は2000g前後であった。

4 移植時家兎の所見; 2例 (No. 41, 44) は, 移植後に右側鼻出血があった。このうち, No. 41は, 針先が上顎洞鼻腔側壁へ達したので針を引き戻してから移植したが, No. 44と同様に鼻出血があった。その他のもの (No. 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45) には, 特に異常はなかった。

5 屠殺直前の全身および局所所見; 腫瘍家兎の11例 (No. 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45) は200~750gの体重減少がみられ, 与えた飼料を40~130g, 水を30~300mlのこしていた。また, 2例 (No. 39, 41) には, 30~110gの体重増加がみられ, 飼料, 水ともに残すことなく健康家兎と, ほぼ同様であった。

全身的には9例 (No. 33, 34, 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45) に全身衰弱を認めた。また, 局所的には, この9例に右側の流涙, 鼻閉, 鼻汁が認められ, 呼吸困難が観察された。また, 頬部には小鶏卵大ないし鶏卵大の下在組織に非可動性の腫瘍が認められた。また, No. 37, 40には右側上顎頬側部に2×2×0.5cm大の骨様隆起ないし小指頭大の腫瘍形成が認められた。No. 39, 41は健康家兎とほぼ同様であった。

6 レ線学的観察; 8例 (No. 33, 34, 35, 38, 42, 43, 44, 45) に, ほぼ共通の所見があった。すなわち,

上顎洞および鼻腔は淡明な不透過像を示し, これに対応する頬側部の骨柱, 皮質は淡明となり異常陰影 (No. 33, 34, 42, 43, 44) あるいは, また, 頬側骨壁の消失がみられた (No. 35, 38, 45)。さらに, この外頬部には小鶏卵大ないし鶏卵大の山岳状に隆起した雲絮状のレ線陰影が観察された。No. 45には, これらの所見とともに著明な骨吸収像, 歯牙の転位像などが認められた (Fig. 14)。

3例 (No. 36, 37, 40) は, 右側上顎, 鼻腔に不透過像がみられ, この部の外方にあたる上顎骨頬側部の骨柱は乱れ, 骨皮質の断裂像などがみられた。上顎洞に対応する骨質外側には, 骨皮質より, 小指頭大の半球状, 雲絮状の不透過像がみられた。

No. 39は, 右側上顎洞相当部に軽度の透過性減少がみられ, さらに頬側部の骨柱が一部消失した所見があった。

No. 41には, 特記すべき変化はなかった。

Fig.14 X-Ray photo on the twenty-eighth day (case No.45)
A: clear bone absorption
B: teeth dislocated
C: clouded radioopaque areas, the size of a hen's egg, observed at the outer side of the maxillary sinus.

7 腫瘍断面の肉眼的観察; 上方は患側篩骨洞の一部 (No. 37, 40), 篩骨洞の全域 (No. 33, 34, 42, 43, 44) に達し, No. 42では, 篩骨迷路より反対側の篩骨迷路に達していた。また, 鼻甲介を破壊, 浸潤 (No. 35, 36, 38) し, 前頭骨, 前蝶形骨内 (No. 45) へ達していた。下方は洞底の骨内 (No. 37, 40), 上顎歯槽突起の臼歯根尖部 (No. 33, 34, 35, 36, 38, 42, 43, 44), あるいは口蓋粘膜下 (No. 45) へ達するものがみられた。前方は前鼻甲介の一部 (No. 37, 40), 前鼻甲介の

中央 (No. 42, 43, 44), あるいは前鼻甲介のほぼ全域 (No. 33, 34, 35, 36, 38, 45) を占拠していた。後方は上顎洞後壁内 (No. 37, 40), 涙骨の一部および眼窩前壁内に達し (No. 33, 34, 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45), 眼球を後方へ圧迫していた。この圧迫は、洞内の腫瘍と頬部軟組織を占拠する腫瘍が接する頬骨眼窩突起部および、眼窩の前壁において著明であった。内方は鼻側壁骨内 (No. 37), 鼻腔の一部 (No. 33, 40), あるいは鼻腔の全域へ達し (No. 34, 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45), No. 42では鼻中隔窓より反対側の鼻腔の一部へ腫瘍がおよんでいた。後方は後鼻孔附近にまで浸潤 (No. 34, 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45) していた。また、腫瘍は鼻中隔に接し、これを左側へ彎曲させ (No. 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45), 鼻中隔窓や篩骨迷路附近から左側の鼻腔、篩骨部へ浸潤してゆくもの (No. 42, 45) があった。外方は上顎頬側骨壁内へ浸潤し、この部を外方へ圧迫する態度をしめすもの (No. 40), 上顎洞頬側骨壁を圧排破壊し、頬部軟組織へ浸潤し小指頭大 (No. 37), 小鶏卵大ないし鷲卵大の腫瘍を形成 (No. 33, 34, 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45) していた。腫瘍の中心部は同心円的な壊死がみられ、3例 (No. 35, 38, 45) に癌乳流出の所見が認められ、とくに No. 45には歯牙の転位が認められた。

これら腫瘍の基底部の骨、すなわち、上方は顎間骨前頭枝、下方は上顎骨歯槽突起部の一部の骨は腫瘍で置換され消失していた。

その他、No. 39は洞内に腫瘍が局限しており、No. 41は、上顎洞底の前方部にチョコレート様あるいは血餅様のものが観察された。

8 剖検所見; 12例 (No. 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45) に変化が認められた。右側頸下リンパ節が1個 (No. 35, 36, 38, 41, 42, 45) ないし2個 (No. 33, 34, 37, 43, 44) が大豆大に腫脹し、このうち5例 (No. 33, 35, 38, 42, 45) では、頸部リンパ節が1個、大豆大に腫脹していた。また、No. 40では、左側頸下リンパ節のみ1個腫脹していた。

その他、肺へ (+) (No. 37), (++) (No. 42), (+++) (No. 33, 34, 35, 38, 40, 45), (++++)(No. 36, 43, 44) の転移所見があった。No. 39は、転移と思われるような所見は、見られなかった。

9 病理組織学的観察; 腫瘍の着床および増殖を認めたものは、13例 (No. 33~45) 中、12例 (No. 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45) で (Fig. 15), 転移を認めたものは11例 (No. 33, 34, 35, 36,

37, 38, 40, 42, 43, 44, 45) であった。従って、No. 39には転移を認めず、No. 41には、腫瘍の転移はもちろん、着床さえ認めることはできなかった。

Fig. 15 Histo-pathologic picture of the frontal sectional plane on the twenty-eighth day (case No. 44)
Deprivation of the proper maxillary sinus and cavum nasi due to the tumor growth
Shows the tumor, the size of a hen's egg.
T: tumor: the tumor infiltrated and grew into the healthy cavum nasi.
D: canalis nasolacrimalis
E: cavum nasi
F: septum nasi: bent to healthy side.
G: palate: disfigured

10 TNM分類による観察; Stage I に該当するものはなかった。Stage II で $T_2N_0M_0$ のもの1例 (No. 39), Stage III で $T_1N_1aM_0$ のもの1例 (No. 41), Stage IV で $T_3N_2bM_1$ のもの1例 (No. 40), $T_3N_3bM_1$ のもの2例 (No. 33, 37), $T_4N_3bM_1$ のもの8例 (No. 34, 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45) が観察された。

IV 総括ならびに考按

癌³⁶⁾に対する基本的な治療姿勢は、免疫を含めて予防の問題^{65,71,72)}は別として、まず早期発見、早期治療であり、これらに関する多くの研究報告^{15,21,23,38,41,48)}がある。しかし、早期発見は、発現の部位、症状の展開などによっては、必ずしも容易でなく、とくに口腔領域において上顎洞粘膜に原発すると考えられる上顎癌がその1つにあげられる。

一方、このような癌に対して、腫瘍の増殖態度^{24,25,42)}とともに、これにともなう全身的条件などの諸変化^{5,9,20,66,74,78)}および経過¹⁴⁾が、あらかじめ把握出来るならば、早期発見が容易になり、より効果的な治療を期待出来るであろう。このために悪性腫瘍に対する実験的研究が続けられてきた。

悪性腫瘍の増殖態度の実験的研究方法には、従来

1. 動物の腫瘍組織を、他の動物に移植し、その腫瘍

の発育状態および、その要約を研究する。

2. 健康組織に種々な刺激を加え腫瘍を発生させ、これより腫瘍発生の原因、要約を研究する。

の2つが考えられている⁶⁴⁾。

1の場合における癌研究においては、1889年 Hanau¹³⁾ が白ネズミに自然発生した扁平上皮癌を使用し、動物にも可移植性の腫瘍があるという画期的な証明をとげて以来、腫瘍の同種移植成功例があいついで報告され、広く各分野の研究に利用されてきた。

現在、日本で保存されている可移植性腫瘍^{52,53,54)}には

1 マウス	
a 上皮性	39種類
b 非上皮性	17種類
c 白血球・リンパ腫・ウイルス腫瘍・その他	64種類
2 ラット	
a 上皮性	112種類
b 非上皮性	27種類
c 白血球・リンパ腫・ウイルス腫瘍・その他	50種類
3 ハムスター	10種類
4 ウサギ	4種類
5 ニワトリ	2種類
6 イヌ	0種類

などがある。

私は、実験を行なうに先だち、これら三百数十種類の腫瘍のうち、すくなくとも

1. 私の教室では、癌研究の一法として動注法による癌の制圧を積極的に行なっている²¹⁾。従って、動注法の動物実験を行なうには、可移植性の固型腫瘍を持ち、しかも出来るだけ人にちかい大きさの動物が望まれる。

2. 組織像が、人の顎口腔領域に圧倒的頻度で発生する扁平上皮癌に近似すること。などを満足する実験系を選択する必要があると考えた。

したがって、動物としてはウサギ^{37,63)}を選び、腫瘍としては、4種類のうち Beryllium 骨肉腫は組織系が異なるということ、Brown-Pearce Tumor は予備実験の結果、移植陽性率が低かったこと⁷⁾、VX7 carcinoma は腫瘍の増殖経過が長く、観察に不便であるという理由で除外し、組織系、可移植性、実験期間および観察に最も適当と考えられる、VX2 carcinoma を選んだ。

顎口腔領域における腫瘍の移植実験報告を渉猟すると、Table 2の通りで、内外ともにその数は少ない。なかでも、兎を使用した実験は、顎口腔領域ばかりでな

く、他の領域でもマウス・ラットを用いた実験に比べれば、非常に少ない。

一方、鼻、副鼻腔内へ移植した実験は、Table 2に示すとおりで、兎を用いた実験報告は、芦原^{3,4,67)} (1928年)、平野¹⁶⁾ (1929年)のみである。彼等は、加藤系家兎肉腫を家兎の副鼻腔内へ移植し、増殖に関する実験的研究を報告しているが、組織像が肉腫であり、症例も少ない。

諸家の VX2 carcinoma の腫瘍細胞浮游液調製法^{6,31,34,40,44,61)}は、Table 3の通りで、私の方法と稀釈液が異なっている。

移植方法について、肉腫系であるが芦原⁴⁾ (1928年)は、針先が上顎洞鼻側壁に達した状態で注入、また平野¹⁶⁾ (1929年)は、同様な方法による壁内着床と、針先を洞内に留めた状態で注入する粘膜上着床の両法によって、その増殖状態の違いを観察している。

私は、予備実験の結果、移植にあたり、刺入する針の深さ、方向、注入速度によって腫瘍増殖態度が変化することを知った。そして、実験方法で記載したように極めて慎重に針を数mm進め、Fig. 2に示すように、針先が洞腔内にとどまった状態とし、移植に際しては、上顎洞粘膜表面に腫瘍細胞が散乱するよう圧力をかけて一気に注入した。

芦原 (1928年)ら^{4,16)}の方法では、上顎洞鼻側壁を越えて鼻腔に達することもあり、必ずしも一定の移植条件が取られない難点があるのに対し、著者の方法では、ほとんど同一の条件で洞粘膜上における着床が得られる。

A 性別、実験季節別、移植時体重別、移植時の家兎の所見別における移植成績

人の癌は、性別、年齢により発現頻度が異なること^{2,35,36,43,75)}はすでに周知のとおりである。

そこで私は、この実験を通じて家兎の性別、実験季節別、体重別において移植成績に変化がみられるかどうか検索した。

まず、実験例を性別についてみると、♂は26例 (No. 2, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 36, 37, 40, 44, 45) 中、病理組織学的に VX2 carcinoma であることが確認されたものは、移植7日目では3例 (No. 3, 9, 10)、14日目では2例 (No. 12, 14)、21日目以降は全例 (No. 23, 25, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 36, 37, 40, 44, 45)であった。また、♀は19例 (No. 1, 4, 6, 7, 13, 16, 19, 20, 21, 24, 28, 31, 32, 35, 38, 39, 41, 42, 43) 中、移植7日目では1例 (No. 4)、

Table 2 The table showing the reports of transplantation of experimental tumor on mandibulo-facial areas.

year reported	reporter	experimental animals	kinds of tumor	region transplanted
1921	TANAKA ⁶⁴⁾	rat	sarcoma	intranasal cavity intraparanasal sinuses
1921	TANAKA ⁶⁴⁾	mouse	carcinoma	intranasal cavity intraparanasal sinuses
1923	TOMITA ⁶⁶⁾ ASHIHARA ⁶⁶⁾	chick	sarcoma	intrasubmucosa of nasal cavity
1924	HOSODA ¹⁸⁾	mouse	sarcoma	intraparanasal sinuses
1924	HOSODA ¹⁸⁾	mouse	carcinoma	intraparanasal sinuses
1927	ASHIHARA ³⁾	mouse	carcinoma	intranasal cavity
1927	ASHIHARA ³⁾	mouse	carcinoma	intranasal cavity
1928	ASHIHARA ⁴⁾	mouse	sarcoma	intranasal cavity
1928	ASHIHARA ⁴⁾	rabbit	sarcoma	intranasal cavity
1929	HIRANO ¹⁶⁾	rabbit	sarcoma	intranasal cavity
1932	YASUDA ^{76, 77)}	rabbit	sarcoma	intratongue
1951	LUTZ ³⁹⁾	hamster	sarcoma	
1952	KAWAHARA ²⁷⁾	chick	sarcoma	intramandibula
1952	KAWAI ²⁹⁾	rat	sarcoma	hard tissues of maxillary sinus
1952	KAWAI ³⁰⁾	chick	sarcoma	bill of chicken
1953	KAWAHARA ²⁸⁾	rat	sarcoma	intra-upper and lower-jaw
1957	ICHIKAWA ¹⁹⁾ ISOGAI ¹⁹⁾	rat	carcinoma	intramaxillary bone
1958	TOMITA ^{68, 69)}	rabbit	carcinoma	intramandibula
1958	TOMITA ⁷⁰⁾	rat	Brown-Pearce Tumor sarcoma	intramandibula intrapulpa dentis
1960	SHIMADA ⁵⁶⁾	rat	sarcoma	Gl. submandibularis
1961	INOUE ²²⁾	rat	sarcoma	intramaxillary sinus
1965	HOHKE ¹⁷⁾	rat	carcino-sarcoma	submandibular areas
1967	ANDOH ⁷⁾	rabbit	Brown-Pearce Tumor	intratongue
1968	SAKAKI ⁵⁰⁾	rat	sarcoma	intrapulpa dentis
1968	ANDOH ⁶⁾	rabbit	VX2 carcinoma	intramaxillary sinus
1968	KAWAKATSU ³¹⁾	rabbit	VX2 carcinoma	Gl. submandibularis
1969	MUSHIMOTO ⁴⁵⁾	rat	carcinoma	maxillary areas
1971	ANDOH ⁸⁾	rabbit	VX2 carcinoma	intramandibula
1971	KAWAKATSU ³²⁾	rabbit	VX2 carcinoma	intramaxillary sinus

Table 3 The methods of transplantation in japan

year reported	reporter	method of fragmentation	method of dilution	material	region of transplantation	quantity of transplantation	success rate
1962	MORI ⁶¹⁾	homogenizer	10 per cent with physiological salt solution	filtered with gauze	M. gastrocnemius	0.1 ml	100 per cent
1965	ITOH ³⁴⁾ KIMURA ³⁴⁾	scissors	20 per cent with hank's solution	filtered with two pieces of gauze	Musculi femoris	0.5 ml	98 per cent
1967	MATSUO ⁴⁰⁾	scissors	20 per cent with hank's solution	filtered with 250 -300 mesh	Gaster	0.05 ml	uncertain
1968	MORISHITA ⁴⁴⁾	scissors	20 per cent with physiological salt solution	filtered with wire netting	Musculi femoris	1 ml	100 per cent
1968	ANDOH ⁶⁾	scissors	20 per cent with medium Eagle	filtered with tea filter and two pieces of gauze	maxillary sinus M. masseter Mandibula Lingua Labia oris Gl. submandibularis	0.5 ml	99 per cent
1968	KAWAKATSU ³¹⁾	scissors	20 per cent with physiological salt solution	filtered with tea filter	Labia oris Lingua Gl. submandibularis	0.3-0.5 ml	100 per cent

14日目では4例 (No. 13, 16, 20, 21), 21日目以降は No. 41を除いて全例陽性で、性別による差異は見出せなかった。

次に、実験季節別でみると、春は12例 (No. 10, 11, 23, 24, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 41, 42) 中、7日目の No. 10は陽性、No. 11は陰性、21日目以降は No. 41を除いて全例陽性であった。夏は12例 (No. 1, 12, 13, 20, 21, 22, 25, 36, 37, 43, 44, 45) 中、7日目、14日目の1例 (No. 1)を除いた5例 (No. 12, 13, 20, 21, 22), 21日目以降は全例陽性であった。秋は12例 (No. 2, 3, 4, 5, 6, 14, 15, 16, 26, 27, 28, 38) 中、7日目、14日目の3例 (No. 2, 5, 6)を除いた5例 (No. 3, 4, 14, 15, 16) および21日目以降は全部陽性であった。また、冬は9例 (No. 7, 8, 9, 17, 18, 19, 30, 39, 40) のうち、7日目、14日目の6例中3例 (No. 9, 17, 18) および21日目以降は全例陽性で、実験季節別による差異はみられなかった。

次に、移植時体重別では、1,550~2,000gのもの8例 (No. 3, 12, 13, 17, 23, 24, 35, 38), 2,010~2,500gのもの33例 (No. 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 45), 2,510~3,000gのもの4例 (No. 8, 18, 21, 44) で、移植後21日目以降も陰性であったものは、2,010~2,500gのうちに1例 (No. 41) みられたにすぎず、移植時体重別でも移植陽性率に差は認めなかった。

次に、移植時家兎の所見別による移植成績では、移植時鼻出血が10例 (No. 9, 13, 15, 21, 22, 28, 29, 31, 41, 44) にみとめられたが、異常を認めないものと移植成績に差はなかった。

以上のように、性別、体重別、実験季節別、および移植時の鼻出血の有無などの条件の違いによって移植成績に差がないことが確認された。

B レ線学的観察と肉眼的観察との対比

後に記載している断面による観察と、ほぼ一致する所見を得ているので簡単に述べる。

断面上で、上顎洞内にチョコレート様あるいは血餅様の附着物が認められた移植後7日群 (Fig. 5) は、レ線学的に異常所見を認めることは出来なかった (No. 1~11) (Fig. 4)。

腫瘍が、上顎洞内にはほぼ充満して認められた移植後14日群 (Fig. 9, 11) は、上顎洞相当部に軽度の透過性減少が観察され (No. 14, 21), さらに上顎洞外側部の骨柱が一部消失した所見が認められた (No. 12, 13)

(Fig. 10)。

次に、周囲の組織内へ浸潤し、腫瘍が頬部軟組織に達し、小指頭大から小鶏卵大の腫瘍形成が認められた移植後21日群 (Fig. 9, 13) では、上顎洞および鼻腔に相当する部が、一様に不透過像を呈し、この部の外方にあたる上顎頬側部の骨柱は乱れ、骨皮質の断裂像もみられた。また、上顎洞の頬部骨質外側には、骨皮質より小指頭大の半球状、雲絮状の不透過像がみられた (No. 23~31) (Fig. 12)。

次に、腫瘍がさらに増殖し、頬部軟組織に鶏卵大ないし鶯卵大の腫瘍が形成された移植後28日群 (Fig. 14, 15) では、上顎洞および鼻腔は淡明な不透過像を呈し、この外顎側部の骨柱、骨皮質は淡明となり、異常陰影 (No. 33, 34, 42, 43, 44)あるいは、また頬側骨壁の消失がみられた (No. 35, 38, 45)。さらに、この外顎部には、山岳状に隆起した雲絮状のレ線陰影が観察された。No. 45には、これらの所見の他に著明な骨吸収像、歯牙の転位像などが認められた (Fig. 14)。

Table 2 に示すように、顎口腔領域へ腫瘍を移植した他の研究者では、いずれも病理組織学的検索が主体であり、レ線学的観察を加えたものは、みあたらなかった。

C 腫瘍の増殖態度

私の実験では、断面上で、上顎洞内に全く変化が見られなかったもの8例 (No. 1, 2, 5, 6, 7, 8, 11, 19), 血餅様あるいはチョコレート様のものが認められたもの9例 (No. 3, 4, 9, 10, 15, 17, 18, 22, 41), 肉眼的にあきらかに腫瘍が確認出来たもの28例 (No. 12, 13, 14, 16, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45) が観察されたが、これらの腫瘍増殖態度について詳細にふれてみたい。

1 腫瘍の着床について

移植した腫瘍細胞浮游液が、どこに、どのような経過をたどって着床するかについて、腫瘍の増殖態度を知る上で、特に興味を持たれる。

著者の実験で、この問題の対象になるのは、移植後7日、14日群であるが、特に前記の血餅様あるいはチョコレート様附着物が認められた9例 (No. 3, 4, 9, 10, 15, 17, 18, 22, 41) が検索の対象である。

著者は、Fig. 2 に示すように移植針が洞腔内に針先をとどめた状態で腫瘍細胞浮游液を注入した。注入された腫瘍細胞浮游液は洞壁をつたって流下し、上顎洞の一番底部あるいは陥凹部にあつまり、停滞したはずである。したがって、一定の時間、一定の細胞数、一定の培養液

(Medium Eagle) が存在したと考えられる。この部分が、断面による腫瘍の肉眼的観察では、洞底部 (No. 3, 4, 10, 15, 17, 18, 22, 41) あるいは洞の側壁陥凹部 (No. 9) にチョコレート様あるいは血餅様のものとして観察され、腫瘍増殖の起点として確認されたわけである。著者は、このチョコレート様あるいは血餅様のものと洞壁を含めた部分の病理組織標本を作製し、検索した。チョコレート様あるいは血餅様の大部分は、壊死組織様のものや炎症性細胞などからなり、新生血管、腫瘍細胞の増殖は認められなかった (Fig. 6)。しかし、洞粘膜に接する部分では活力のある腫瘍細胞が、炎症性細胞に富んだ粘膜上皮下に洞粘膜上皮を排除または破壊しながら、浸潤する像が認められた (Fig. 7, 8)。これらの1例 (No. 3) において腫瘍細胞は、洞壁内軟組織中に小巣を形成しながら、浸潤増殖していた。しかもこの時期には、洞壁の骨組織に対する破壊は、全く認められず、軟組織のみに腫瘍細胞が浸潤していた。

一方、先人の報告を渉猟すると、Table 2 のとおりであるが、マウス、ラットでは上顎洞周辺の解剖学的構造が家兎と異なる^{37,40)}ので、この点で私の実験と共通点をもつ芦原⁴⁾ (1928年)、平野¹⁶⁾ (1929年) の家兎肉腫を上顎洞内へ移植した報告は興味深い。

彼らは、加藤系肉腫を使った実験で健全な上顎洞粘膜外に移植した腫瘍は、早晚、壊死におちいり、ここで発育したり粘膜内へ侵入して増殖することはなく、腫瘍の着床はもっぱら粘膜損傷部に限っていたと記載し、その理由として、1 腫瘍細胞は栄養を摂取する途がない。

2 腫瘍細胞は空気に暴露されているため容易に壊死におちいる。などをあげている。

私の実験結果と、芦原⁴⁾ (1928年)、平野¹⁶⁾ (1929年) の記載では全く意見が異なっている。すなわち、私の実験では、腫瘍の着床は健康な上顎洞粘膜上にみられたのにはんし、芦原⁴⁾、平野¹⁶⁾ の実験では粘膜損傷部に限っていた。その理由としては、移植に使用した腫瘍系の相違、移植方法の相違、移植時の家兎の体位などが考えられるが、その他の明確な根拠は明らかに出来なかった。しかし、これは極めて注目すべき所見と考える。

2 腫瘍の増殖方向について

腫瘍着床の初期像である洞底部のチョコレート様あるいは血餅様の附着物 (No. 3, 4, 9, 10, 15, 17, 18, 22, 41) は、まず洞粘膜上皮下に浸潤 (No. 21) し、洞内軟組織のみに次第に浸潤しながら、骨組織にそって上顎洞内を充満 (No. 14, 39) した。

上顎洞内をほぼ充満した次の時期では、周囲の鼻甲介

骨、鼻腔および篩骨洞の一部に腫瘍が浸潤しはじめ (No. 12, 13,) おもに洞と連絡をもつ粘膜下を浸潤しながら隣接組織へおよんでいた。

次に、洞周囲の組織内への浸潤は、特に、上方は篩骨洞から篩骨迷路をへて健側の篩骨迷路へ、内方は洞の内側壁から鼻腔へ、さらに鼻中隔窓を侵かし (No. 27, 29, 42, 45)、健側の鼻腔へ、また鼻腔や篩骨部から後鼻孔へ (No. 34, 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45) 浸潤していた。外方は洞の外側壁を圧排する形態で浸潤し、腫瘍が頬部軟組織に達すると、球状の腫瘍形成が認められた (No. 23~31, 36, 37, 40)。これら一塊となった腫瘍中心部は壊死におちいり (No. 23~38, 40, 42~45)、これがさらに癌乳となって腫瘍外へ流出するもの (No. 35, 38, 45) などが認められた。

また、腫瘍の増殖にともなって歯牙の転位 (No. 45)、健側への鼻中隔彎曲 (No. 25, 27, 35, 36, 38, 42, 43, 44, 45) などが認められた。

一方、注射針によって粘膜へ損傷をおこした部分に腫瘍が着床したものは、No. 16, 20である。これらの着床部は、注射針を刺入した上顎洞頬側骨壁部と考えられ、その増殖態度は、頬部軟組織に半球状の腫瘍形成が認められるわりには、上顎洞内での腫瘍増殖が小さく、上顎洞頬側骨壁部を中心とした部分に局限していて、上顎洞底から原発し、洞内をほぼ充満して増殖したものと増殖態度に明らかな相違が観察された。

しかし、この増殖形態がさらに進行し、移植後21日、28日になると、ほとんど両者の区別はつかなかった。

以上のように、腫瘍は着床後、上顎洞粘膜下に浸潤し、次第に洞内を充満した (Fig. 6, 7, 8)。すなわち、腫瘍は骨組織に沿って洞内軟組織へ浸潤した後、洞壁骨組織へ浸潤し、ついで破壊するというように、まず、軟組織に浸潤し、次に骨組織内へ浸潤する態度が観察された。そして、頬骨眼窩突起部附近の腫瘍増殖は、洞内軟組織内に増殖した腫瘍と、骨組織内に浸潤した腫瘍が互に癒合し、さらに腫瘍を拡大する増殖様式が認められた (Fig. 13, 15)。

芦原⁴⁾ (1928年) は、粘膜損傷部に初発した腫瘍は、副鼻腔内を大部分あるいは全く充満したあと、鼻甲介に沿って固有鼻腔内に増殖し、鼻中隔を反対側に圧迫し、または、中隔の腫瘍と鼻甲介の腫瘍と、相連続する場合もある。また一方、副鼻腔周囲の骨壁に沿って、これを破壊すると同時に、鼻腔天蓋または鼻腔底部より鼻中隔に侵入増殖し、その附着部を離断するものもある。このように進んで反対側鼻腔に侵入増殖する。副鼻腔内を充した後

に、皮下へ浸潤増殖することが多く、口蓋へ達しこれを破壊するのが最も遅かった。と述べている。

平野¹⁶⁾ (1929年) は、粘膜損傷部に初発した腫瘍は、漸次増大し隣接器官である鼻腔諸器官、鼻咽腔、口蓋、嗅葉、眼窩、鼻涙管、鼻背および反対側に侵入増殖して一大腫瘍を形成し、被移植動物は、鼻腔狭窄のため呼吸困難をおこし死の転帰をとった。家兎肉腫は、主として浸潤性の増殖を営み、血管リンパ管により転移性にも増殖した。また、時には拡大性に増殖するものもあった。と述べている。

芦原⁴⁾ (1928年)、平野¹⁶⁾ (1929年) の実験では、内方つまり鼻中隔側への増殖方向が主体をなしているのに比して、私の実験では、上顎洞粘膜と連絡が容易な方向、すなわち、上顎洞頬側部、篩骨迷路、鼻中隔窓、後鼻孔など骨が欠損している部分、換言すると抵抗の弱い部分へ腫瘍の増殖方向が観察された。なかでも、外方への増殖、つまり上顎洞頬部の海綿様骨部を浸潤破壊して増殖するものが圧倒的で19例 (No. 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 42, 43, 44, 45) あった。

私の実験結果と、芦原⁴⁾ (1928年)、平野¹⁶⁾ (1929年) の報告では、全く異なる増殖方向を示している。この理由としては、実験に供した腫瘍系の相違、移植方法の相違、実験数の相違などが考えられるが、これらについては完全に明らかにすることは出来なかった。

3 腫瘍の増殖速度について

上顎洞内へ移植した腫瘍が着床し、洞内をほぼ充満するまでの増殖は、一般に長い時間を要し、およそ18~20日間であった。

次に、腫瘍は周囲の組織内へ増殖するが、上顎洞外側の菲薄な海綿様骨を浸潤破壊し、頬部軟組織に達すると、腫瘍増殖速度は急速活発となった。すなわち、上顎洞外側は菲薄な海綿様骨部からなっていて、小孔をもって上顎洞粘膜部と頬部軟組織とは交通がみられ、前方は顎間骨、後方は上顎骨体、上方は顎間骨前頭枝、下方は上顎骨歯槽部にかこまれている。これら緻密な骨組織に囲まれた菲薄な海綿様骨部が、腫瘍でまず侵され、次に頬部軟組織内に達すると、急速な増殖態度を示し、突破口となった海綿様骨部より、さらに大きな基底面をもつ半球状の腫瘍形成が認められた。このことは頬側海綿様骨部を破壊し、小指頭大の腫瘍を形成するのに約3週を要したのに比して、その腫瘍が鶏卵大に達するのは、僅かに1週間ほどであったことより明らかである。

したがって、軟組織での増殖は急速、活発であり、骨

組織での浸潤は抑制されるため、上顎洞部分の腫瘍と頬部軟組織の腫瘍との間に「頸」を持った増殖形式が観察された。

芦原⁴⁾ (1928年)、平野¹⁶⁾ (1929年) の報告には、これら増殖速度についての記載はみられない。

著者の実験結果のように、腫瘍の増殖速度が浸潤部位によって遅速があること、すなわち、軟組織では急速、活発に、骨組織では緩徐であったのは、おそらく組織の疎密から腫瘍の増殖に影響を与えたものと思われ、以上を模式図により示すと Fig. 16, 17, 18 ようになる。

Fig. 16 The mode of growth of VX2 carcinoma on the frontal sectional plane.
The overwhelming growth shown by the arrow.
The blackened part of the picture shows the growth of the tumor.

Fig. 17 The mode of growth of VX2 carcinoma on the sagittal sectional plane.
The overwhelming growth shown by the arrow.
The blackened part of the picture shows the growth of the tumor.

D 人癌との対比について

人の上顎洞悪性腫瘍^{1,10,11,12,26,43,47,55)} なかでも癌の発育増殖態度については、これを考察した報告は少なく、本邦においては石倉²⁴⁾ (1943年)、三宅⁴²⁾ (1960年)、海江田²⁵⁾ (1961年) の少数例の報告がある。

これらによると、原発性上顎癌の初期像は、洞内腔に向って乳嘴状に増殖し、洞粘膜上皮の傍側増殖像、円柱上皮が扁平上皮に化生する像、あるいは上皮内癌の状態などの所見が認められ、上顎癌は多中心性に発生、発育する傾向が認められる。としている。そして、海江田

Fig.18 The mode of growth of the VX2 carcinoma on the horizontal sectional plane.

The overwhelming growth shown by the arrow.

The blackened part of the picture shows the growth of the tumor.

25) (1961年) は、上顎癌発生の初期は、ある点状物として存在するはずで、洞内のどこかに好発部位というものがあるかも知れないと記載している。

腫瘍増殖過程について、山本⁷³⁾ (1949年) は、臨床的所見と組織像から観察した結果、上顎癌の原発推定部から、次のような発育方向をとる傾向がある、としている。

1 上顎洞内側壁に原発したと考えられたものは、第1に中鼻道へ出て、それより鼻腔内を後鼻孔へ進む。第2に洞後壁へ進み、時には後部篩骨蜂窩に侵入する。第3に洞底および後壁に進み、外壁に及ぶ。洞内に増殖する場合は粘膜内を進むのであるが、その深層を通ることが最も多い。

2 上顎洞後側壁に原発したと考えられたものは、第1に自然孔へ出て後鼻孔や後部篩骨蜂窩に進む。第2に眼窩底または前壁へ進む。第3に後側壁を破って翼状口蓋窩の軟組織をおかす。

3 眼窩底に原発したと考えられたものは、第1に洞粘膜の全層を通じ洞内に拡張する。第2に眼窩底の骨を破壊して眼窩内に侵入する。第3に粘膜の上皮および上皮層を通じて鼻腔に侵入し、一部は前部篩骨蜂窩に進む。

4 洞底部に原発したと考えられたものは、多方面に増殖する傾向がある。例えば、口蓋を破壊して歯肉や口腔に出たり、反対側の口蓋へ進む。顔面壁をおかし、これを融解する。鼻腔側壁に進み鼻孔に達する。と述べている。

以上のように、人癌の腫瘍増殖様式については検索例が少く、推定の域をこえないのが現状である。このことは止むを得ないことであろう。従って、実験による解明

が必要となってくる。

人癌との対比を考える場合に、まず問題となるのは細胞の性質である。人癌は自然発生癌で体細胞からなり、VX2 carcinoma は移植癌で、移植する時点では他家細胞²⁵⁾である。しかしながら、本腫瘍がいったん着床し、自律性増殖をはじめると、これはもはや人癌の場合と同様の体細胞の癌であり、両者のあいだには本質的な相違はないものと考えられる。

次に問題となるのは、人と家兎の上顎洞とその周囲の解剖学的構築である。

人と家兎では、上顎洞の構成が異なっている。特に顔面側は、人では緻密な骨で構成されているのに対し、家兎では菲薄な海綿様骨で構成されている。

また、人と家兎では、鼻腔の構造が異なっている。人の鼻腔は、鼻中隔が左右の鼻腔を完全にわけているのに対し、家兎の左右の鼻腔は、鼻中隔窓で交通している。このように人と家兎では、解剖学的構築上の相違を考慮にいれなければならない。

しかしながら、人と家兎の腫瘍発育増殖様式を対比してみると、著者の実験した家兎では、まず上顎洞粘膜を腫瘍組織内にとり入れ、破壊しながら洞内面骨壁に沿って増殖し(移植後7日目)、ついにほぼ上顎洞を充満するに至った(移植後14日目)。ついで、おもに洞と連絡をもつ粘膜下を浸潤しながら篩骨洞、周囲の骨内、鼻腔へと増殖した。そして、洞の外側壁の海綿様骨部を外方へ圧排する形態で浸潤し、頬部軟組織に達すると、球状の腫瘍形成が認められた(移植後21日目)。次に、鼻腔から鼻中隔窓を侵して健側の鼻腔へ、あるいは篩骨迷路の部分から健側の篩骨迷路へ、鼻腔や篩骨部から後鼻孔へ浸潤した。これら一塊となった腫瘍は、顔面側に巨大な腫瘍を形成し、癌乳流出、眼裂閉鎖、流涙、鼻汁流出、呼吸困難、歯牙転位、などの所見を呈するに至った(移植後28日目)。

一方、人の腫瘍発育増殖様式は、前に記載した海江田²⁵⁾ (1961年) が述べているように、上顎洞粘膜が乳嘴状に増殖し、洞内を充満する。次ぎに、腫瘍の原発が、上顎洞内側壁、上顎洞後側壁、眼窩底、あるいは洞底部であっても、粘膜下を浸潤しながら洞粘膜を腫瘍組織内にとり入れ、連絡をもつ粘膜下を浸潤しながら、周囲の骨内へと増殖する。と山本⁷³⁾ (1949年) は記載している。

したがって、人と家兎の腫瘍発育増殖様式には、相共通する経過をとることが考えられる。

これらの研究結果より、上顎癌の初期像は慢性上顎洞炎にきわめて似ている⁴⁹⁾ といえ、そこで临床上、両者の

鑑別に一段と留意すべきであると、私の研究結果からも云い得る。

V 結 論

著者は、上顎洞に原発する癌の増殖態度を解明する目的で、VX2 carcinomaを家兎上顎洞内に移植した。移植術式は、従来から行なわれている細胞浮游液の組織内注入法と異なり、上顎洞腔内に粘膜面を傷つけることなく、粘膜面に散乱するような方法で移植し、家兎の全身ならびに局所の肉眼的、レ線学的、腫瘍断面の肉眼的、剖検、病理組織学およびTNM分類による観察を移植後7日目(11羽)、14日目(11羽)、21日目(10羽)、28日目(13羽)に行ない、次の結果を得た。

1 移植成績は、ほぼ100%で、家兎の性別、移植時体重別、実験季節別、移植時の鼻出血の有無などの条件の違いによって、移植成績に差を認めなかった。

2 移植した腫瘍細胞浮游液は、洞壁をつたい流下し、上顎洞の最底部あるいは陥凹部にあつまり、その健康粘膜部分に着床した。

3 腫瘍は、着床後、まず上顎洞粘膜下に浸潤した(7日目)。つぎに、洞内粘膜および粘膜下組織へ浸潤し、次第に洞内を充満し(14日目)、ついに洞の外側壁の海綿様骨部を外方へ圧排する形態で浸潤し、周囲骨組織をも浸潤破壊し(21日目)、ついで、顔面頰側方向に、特に急激に増殖発育した(28日目)。

稿を終るにあたり、終始、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師池尻茂教授、および終始一貫した御助言をいただいた古本克磨助教授に深甚の謝意を表します。

また実験上、種々の御協力をいただいた中島泰臣大学院生、中富俊介歯学士および第2口腔外科教室の諸兄に厚く御礼を申し上げます。

VI 参 考 文 献

1. 浅井良三；上顎およびその附近の悪性腫瘍：日耳鼻，61，416，(1958)。
2. 浅井良三；上顎洞：日本癌治療学会雑誌，5 (1)，173，(1970)。
3. 芦原 勝；可移植腫瘍ノ鼻腔内移植(第2回報告)，甘日鼠癌腫並ニ白鼠癌腫ヲ鼻腔内ニ移植セル実験成績：愛知医学雑誌，34 (11)，85—115，(1927)。
4. 芦原 勝；可移植性腫瘍ノ鼻腔内移植(第3回報告)，白鼠肉腫並ニ家兎肉腫ヲ鼻腔内ニ移植セル実験成績：愛知医学雑誌，35 (5)，1—49，(1928)。
5. 渥美剛重；各種制癌剤動注時における口腔癌患者の血清蛋白像ならびに血清鉄の変動に関する臨床的，実験的研究：九州歯会誌，22，137—144，(1970)。
6. 安藤龍男；家兎癌の移植実験(第2報) VX2 carcinoma について：九州歯会誌，23 (2)，187，(1968)。
7. 安藤龍男；家兎癌の移植実験。1. Brown-Pearce Tumor の継代移植実験と家兎口腔領域の移植実験について：九州歯会誌，23 (1)，86—95，(1968)。
8. 安藤龍男，池尻茂，古本克磨；VX2 carcinoma による反応性骨梁の形成実験：日口科誌，20 (2)，252，(1971)。
9. 銅城将紘；口腔癌患者における血清LDH活性値および血清LDH isozyme に関する臨床的，実験的研究：九州歯会誌，24 (6)，821—846，(1971)。
10. 福田 敬；上顎癌の病理組織学的研究，特に腫瘍の周囲軟部組織に及ぼす影響について：日本耳鼻咽喉科学会々報，64 (2)，319—332，(1961)。
11. Geshickter, T; Tumor of nasal and Paranasal cavities: Am. J. ca., 24, 637, (1935)。
12. 後藤敏郎，海江田紳，藤本高明；上顎癌に就て臨床的および病理組織学的観察，特にその増殖様式(会)：日本癌学会22回総会記事，293—294，(1964)。
13. Hanau, A. ; Experimentelle Übertragung von Carcinom von Ratte auf Ratte : Langenbeck's Archiv., 39, 678, (1889)。
14. 原 義雄，川井和夫，木村元，藤宮松太郎，藤崎茂，小越和栄；癌患者の臨床経過と血清蛋白分割と血清酵素活性：ガン新病誌，4，203—211，(1965)。
15. 日戸修一；ガン化学療法の革命—ブレオマイシンを追って—，1—312，東京タイムス社(東京)，(1970)。
16. 平野 賛；副鼻腔ニ於ケル腫瘍移植オヨビ其増殖ニ関スル実験的研究：大日本耳鼻咽喉科会会報，34 (12)，24—73，(1929)。
17. 法貴 正；移植腫瘍の転移に関する実験的研究。1. 顎下部移植時の顎・頸部リンパ節への転移形成について：歯科医学，28 (6)，590—614，(1965)。
18. 細田忠四郎；副鼻腔ニ於ル悪性腫瘍ノ移植オヨビ増殖ニ関スル実験：日耳鼻，30 (4)，385—401，(1924)。
19. 市川辰己，磯貝豊；可移植性マウス癌腫の顎部移植成績：口外誌，3 (3)，133—134，(1957)。
20. 池尻 茂，大曲靖夫；口腔疾患の検査と診断：1—

69. 医歯薬出版株式会社 (東京), (1969).
21. 池尻茂; 制癌剤による口腔癌の制圧—持続動脈内注入法を中心として—: 歯界展望, 34 (1), 1—4, (1969).
22. 井上隆之; 耳鼻咽喉領域への吉田肉腫移植の動物実験ならびに腫瘍内血行系の考察: 日耳鼻, 64 (3), 704—718, (1961).
23. 石川七郎; 癌の遠隔成績: 日本癌治療学会誌, 5 (1), 117—201, (1970).
24. 石倉武雄; 上顎癌腫に関する病理組織学的考察: 日耳鼻, 49 (11), 987, (1943).
25. 海江田紳; 上顎洞悪性腫瘍の骨壁に対する侵襲について: 日耳鼻, 64 (9), 18—35, (1961).
26. 河辺義孝; 剖検診断に基いた上顎洞の転移について: 耳鼻咽喉, 38 (8), 793—799, (1966).
27. Kawahara, M.; On the transplantation of transplantable animal tumors into the hard tissues (1): Gann, 43, 292—294, (1952).
28. Kawahara, M.; On the transplantation of transplantable animal tumors into the os tissues (2): Gann, 44, 309—311, (1953).
29. 河合勇; 顎腫瘍の診断に関する研究. 第1報吉田肉腫の移植による実験的研究: 日本外科学会雑誌, 53 (9), 719, (1952).
30. 河合 勇; 顎腫瘍の診断に関する研究. 第2報癌腫におけるエナメル構造の電子顕微鏡像に対する臨床的ならびに実験的観察: 名古屋医学, 70 (2), 1541—1556, (1955).
31. 川勝賢作, 森 昌彦, 杉村正仁, 松村智弘, 森下正明, 河野孝行, 黒井満; VX2 carcinoma の口腔領域における移植とその増殖態度について: 第27回日本癌学会総会, 181, (1968).
32. 川勝賢作, 森 昌彦, 杉村正仁, 椿本雅有; VX2 carcinoma の上顎癌モデルについて: 日口科誌, 20 (2), 252, (1971).
33. Kidd, J. G., and Rous, P.; A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. : J. Exptl. Med., 71, 813—838, (1940).
34. 木村郁夫, 三宅恭司, 伊藤洋平; 家兎の可移植性癌, VX2 および VX7 の増殖態度について: 第26回日本癌学会総会, 272—273, (1967).
35. 北村武; 口咽喉癌: 癌の臨床, 13 (5), 309—315, (1967).
36. 厚生省編; 厚生白書: 23—29, (1968).
37. Krause, W.; Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht. : 2 Aufe., (1884).
38. 窪田博吉; シンポジウム I ~ II; 第8回日本癌治療学会抄録集, 9—44, (1970).
39. Lutz, B. R., Fulton, G. P., Handler, A. H., ; The cheek pouch of the Hamster as a site for the transplantation of a Methylcholanthreneinduced Sarcoma: Cancer Research, 11 (1), 64—66, (1951).
40. 松尾 裕, 関敦子, 服部理男, 北村達也, 牛尾杉義, 中尾喜久; VX2 癌による実験的胃癌に関する研究 (第2報): 第26回日本癌学会総会記事, 271—272, (1967).
41. 宮川 正, 柄川順; 癌放射線治療の問題点: 日本癌治療学会誌, 5 (4), 409—414, (1970).
42. 三宅浩郷; 大切片標本による上顎癌の病理組織学的研究: 日耳鼻, 63 (9), 57—92, (1960).
43. 齋 哲也; 上顎癌の臨床的観察ならびに病理組織学的研究: 日耳鼻, 63 (3), 163—184, (1960).
44. 森下正明; X線照射の実験腫瘍におよぼす影響に関する研究: 大阪大学歯学雑誌, 13 (1), 139—145, (1968).
45. 虫本浩二; 腫瘍の転移に関する実験的研究, 上顎部移植時の顎・頸部リンパ節への転移形成: 歯科医学, 32 (4), 487—507, (1969).
46. 長岡梧郎, 梅田干弘, 伏田宏, 宮下清; 各種動物 (マウス・モルモット・家兎, 犬) の鼻腔構造ならびに嗅上皮の拡がりについての比較考察: 日耳鼻, 64 (2), 126—127, (1961).
47. Öhngren, G.; Malignant tumor of the maxillo-ethmoidal region: Acta Otolaryng. Stockh. suppl., 19, 1—476, (1933).
48. 酒井俊一; 上顎癌の診断と進展度判定: 耳鼻臨床, 62 (7), 809—817, (1969).
49. 酒井俊一, 藤崎茂己; 上顎癌と慢性副鼻腔炎との相関: 耳鼻臨床, 61, 929—931, (1968).
50. 榊 鉄也, 河畑邦夫; 多和肉腫のラット歯髓内移植について: 第27回日本癌学会総会, (1968).
51. Stanfield ROGERS, M. D., John G. KIDD, M. D. and Peyton Rous, M. D.; Relationships of the Shope papilloma virus to the cancers it de-

- termines in domestic rabbits : *Acta Un, Int, Cancer*, 16, 129—130. (1960).
52. 佐藤春郎, 佐藤 博, 井坂英彦, 吉田富三; 日本で維持されている可移植性腫瘍 (1) : 医学のあゆみ, 68 (10), 471—479, (1969).
 53. 佐藤春郎, 佐藤 博, 井坂英彦, 吉田富三; 日本で維持されている可移植性腫瘍 (2) : 医学のあゆみ, 68 (11), 521—530, (1969).
 54. 佐藤春郎, 佐藤 博, 井坂英彦, 吉田富三; 日本で維持されている可移植性腫瘍 (3) : 医学のあゆみ, 68 (12), 566—574, (1969).
 55. 佐藤彰吾; 上顎癌の病理組織学的研究 (特に骨に対する影響について) 日本耳鼻咽喉科学会会報, 64 (3), 719—734, (1961)
 56. 島田惣四郎; 吉田肉腫を移植したラット顎下腺について: 歯科医学, 23 (5), 1503—1522, (1960).
 57. Shope, R. E. ; A transmissible tumor-like condition in rabbits : *J. Exptl. Med.*, 56, 793. (1932).
 58. Shope, R. E. ; Infectious papillomatosis of rabbits with a note on the histopathology : *J. Exp. Med.* 58, 607—624, (1933).
 59. Shope, R. E. ; Immunization of rabbits to infectious papillomatosis : *J. Exptl. Med.*, 65, 219, (1937).
 60. Shope, R. E. ; Are animal tumor viruses always virus-like? : *J. Gen. physiol.*, 45, 143, (1963).
 61. Shyunichi MORI, M. D., Bayard CLARKSON, M. D., Elsie T. MASLE, R. N., and Walter LAWRENCE, Jr., M. D., ; An experimental perfusion system using the Rabbit VX2 carcinoma. I. Studies on the effect of drug perfusions and irradiation : *JSR*, 11 (4), 268—282, (1962).
 62. Stone, R. S., Shope, R. E., & Moore, D. H. ; Electron microscope study of the development of the papilloma Virus in the skin of the rabbit : *J. Exptl. Med.*, 110, 543, (1959).
 63. 高山昭三; ウサギの移植性腫瘍と原発癌: 医学のあゆみ, 71 (5), 202—203, (1969).
 64. 田中文男; 鼻及び副鼻腔ニ於ル悪性腫瘍ノ病理: 大日耳鼻, 25(3・4), 152—185, (1921).
 65. 田中富子; BCGと腫瘍細胞の direct contact による Immunotherapy : 医学のあゆみ, 77 (11), 599—604, (1970).
 66. 玉利尚之; 諸種疾患患者の血漿中亜鉛および銅量に関する知見; ことに悪性腫瘍について: 九州歯会誌, 24 (5), 612—648, (1970).
 67. 富田治郎, 芦原勝; 可移植性腫瘍ノ鼻腔内移植 (第1回報告) 鶏肉腫 (大島系) ヲ鶏鼻腔内ニ移植セル実験成績: 愛知医学雑誌, 30 (3), 433—439, (1923).
 68. 富田光男; Brown—Pearce家兎癌の同種動物顎内移植実験 (第1報) : 名古屋医学, 75 (1), 1—8, (1958).
 69. 富田光男; Brown—Pearce 家兎癌の同種動物顎内移植実験 (第2報) : 名古屋医学, 76 (6), 1178—1181, (1958).
 70. 富田光男; 吉田肉腫の同種動物内移植実験; 名古屋医学, 76 (8), 1511—1519, (1958)
 71. 白淵勇; 交叉免疫によるハツカネズミで乳癌の自家移植抑制: 医学のあゆみ, 61, 692—696, (1967).
 72. 白淵勇; 癌化学療法における免疫の役割: 日本癌治療学会誌, 4, 70—74, (1968).
 73. 山本宗路; 上顎癌の病理組織学的研究: 耳鼻咽喉科, 21 (5), 190—197, (1949).
 74. 山村雄一, 螺良英郎, 青木隆一, 正木繁, 小倉剛; 肺癌の血清学的診断—特に酵素化学的ならびに免疫化学的診断法について: 肺と心, 10, 223—230, (1963).
 75. 山下一郎; 口腔癌治療後の障害とその対策—口腔癌治療体系に関する総合的研究—: 日口外誌, 20 (2), 203—238, (1971).
 76. 安田鉄次郎; 可移植性腫瘍の舌内移植実験, (1) 可移植性家兎肉腫の舌内移植: 病理学紀要, 8 (3), 517—542, (1932).
 77. 安田鉄次郎; 可移植性腫瘍の舌内移植実験, (2) 可移植性家鶏肉腫の舌内移植: 病理学紀要, 8 (3), 543—568, (1932).
 78. 吉田光孝, 吉場朗; LDHアイソザイムの臨床的応用: 臨床病理, 17, 185—189, (1969).