九州歯会誌 32 (3) : 340~356, 1978.

Vx2癌移植による家兎舌癌の病理組織学的研究

九州歯科大学第2口腔外科学教室 (指導: 池尻茂前教授)
(指導: 梶山 稔教授)

外 山 勤 吾

昭和53年7月25日受付

A Histopathological Study on Carcinoma of the Tongue Produced by Vx2 Carcinoma

By

Kingo Toyama

Second Department of Oral Surgery (Director : Former Prof. Shigeru Ikejiri)
(Director : Prof. Minoru Kajiyama)

Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

Carcinoma of the tongue was produced by implantation of Vx2 carcinoma in the tongue of domestic rabbits. The mode of proliferation of Vx2 carcinoma, the changes with the proliferation in the tongue, and vascular invasion by the cancer cells were investigated on the seventh, tenth, fourteenth, and twenty-first day after implantation.

The results were as follows :

1. The cancer in the tongue enlarged with an increase in the elapsed time after implantation and proliferated infiltratively in the tongue. The vertical muscle bundles in the midline, however, showed some resistance to infiltration by the cancer cells into the non-implanted side.
2. An edema was observed in the tongue anterior to the carcinoma with the enlargement.
3. The edema was caused by hydrops and the vascular invasion by the cancer cells were deemed to be related to the occurrence of hydrops.
4. The vascular invasion by the cancer cells was observed in all the subjects between the seventh and fourteenth day.
5. The sites of the vascular invasion were almost entirely limited to the venous system. Cancer cells were observed to proliferate along the long axis in the lumens of the veins.
6. Capillary invasion was also observed, although to a lesser degree compared with the venous system.
7. The majority of vascular invasions were observed with formation of an intravascular thrombus.

緒 言

口腔領域における悪性腫瘍は多くの場合、直視可能で、早期発見が比較的容易であるにもかかわらず、諸家の報告ではその生存率は特に高いとはいえない^{1) 2)}。教室では口腔悪性腫瘍に対する治癒率の向上をはかるために、臨床面のみでなく、実験腫瘍においても種々なる観点から研究を進めている。実験腫瘍には、口腔悪性腫瘍の組織型の多くが、扁平上皮癌を示すことから^{3) ~ 6)}、それに比較的類似した^{7) 8)}、しかも人癌に、より近似的な特徴を多くそなえている^{9) 10)}家兎の可移植性固型腫瘍Vx2癌を主に用いている。本腫瘍を用いた教室の一連の研究としては口腔癌の化学療法に関する研究^{11) ~ 15)}、増殖態度に関する研究^{8) 16)}、栄養動脈に関する研究¹⁷⁾、末梢血リンパ球Subpopulationの変動に関する研究¹⁸⁾などが挙げられる。このうち、増殖態度に関する研究では安藤 (1971)⁸⁾の上顎洞癌、梶山ら (1973)¹⁶⁾の下顎歯肉癌に関する報告があるのみで、口腔癌の中でも発生頻度が高いとされる舌癌^{19) ~ 23)}のModelとして、Vx2癌を用いた研究はいまだ行なわれていない。一方、人舌癌の増殖態度に関する研究は多くみられるが^{24) 25) 26)}、癌腫を中心とした研究であって、癌腫を持った舌を全体的な方面より、把握観察した報告は著者が渉猟した範囲内では見出しえなかった。そこで、口腔癌に対する基礎的研究の一端として、Vx2癌を家兎の舌に移植し、舌癌を作成して、舌癌の増殖態度ならびに、舌癌舌の全体的な変化を病理組織学的に検索した。さらに、舌癌には近年、遠隔転移のしばしば認められることが指摘されており^{27) 28)}、遠隔転移には血行性転移の関与が重視されていることから²⁹⁾、癌細胞による血管侵襲についても併せて観察し、興味ある知見を得たので報告する。

実験材料および方法

A. 実験動物

実験動物は体重2000~2500gの雑系白色家兎を用いた。家兎は恒温調節を施した動物室にて固型飼料(ORIENTAL RC-5)と水で飼育し、その環境、飼料にならした後、健康であることを確認して実験に供した。

B. 実験腫瘍

実験腫瘍にはShope乳頭腫・癌腫系から、Rousらにより可移植性癌とされたVx2癌³⁰⁾を用いた。本Vx2癌は愛知がんセンター・ウィルス部、伊藤博士より恵与を受け、当教室で家兎大腿部に累代移植を行なっているものである。

C. 実験方法

舌への移植用癌細胞浮遊液は、伊藤ら(1966)の方法³⁰⁾に準じて作製し、最終的に、生理的食塩水にて、容積比で50%の癌細胞浮遊液とした。

次に、Open drop法によるEther麻酔下で、家兎の舌尖より1/3の部で、左外側縁より注射針を約3mm刺入して、上記癌細胞浮遊液を0.05ml注入し、移植した。

実験群は移植後7日、10日、14日、21日で各群3羽宛とし、計12羽である。所定の実験期間飼育後、該動物をSodium Pentobarbital(商品名:Somnopentyl)により麻酔死させ、舌全体を摘出し、肉眼的、組織学的に検索した。

D. 肉眼的観察法

摘出舌において、硬結の触知できる範囲を腫瘍の大きさとして、縦×横×厚さを計測した。この際、厚さについては硬結部と非硬結部とを明瞭に区別することが困難なため、舌癌舌の厚さを計測し、それにかえた。

E. 組織学的観察法

摘出した舌は10%ホルマリン水に固定後、4mmから8mm幅に前額的な断面を入れて連続ブロックとした。

各ブロックはパラフィン包埋後、30枚の連続切片とし、必要な症例については1ブロックをさらに2~3個のブロックに分割して、それぞれの連続切片で検索を加え、摘出舌全体を観察できるように心がけた。

染色はHematoxylin-Eosin染色(H-E染色と略記する)、Elastica van Gieson染色(E染色と略記する)、およびGomori染色(G染色と略記する)を行ない鏡検した。

実験成績

A. 非実験家兎の舌所見

実験成績の検討に資するために、以下、非実験家兎の舌について述べる。家兎の舌は人の舌と同様に舌体および舌根に分けられるが、舌体の後半部は人の場合と異なり、舌隆起によって舌背部が高くなり、前半部とは境されている(図1)。

組織学的には舌表面は重層扁平上皮でおおわれ、その直下には結合組織の薄層が認められる。さらに、その内部には舌の大部分を占める筋肉層があり、横紋筋線維が多数の筋線維束を形成している。これら筋線維束間には所々に脂肪組織が認められる。また、舌の正中面中央部においては舌中隔と呼ばれる薄い結合組織層があり、これに続く下方に、垂直に走向する舌筋がみられる(図2)。

図1. 家兎舌の形態

図2. 家兎舌の前額的全断面所見

舌の血管については、舌動脈本幹は左右の舌下半部正中より認められ、多数の分岐枝を出し、動脈は舌内全体に分布している。舌動脈本幹は内膜、中膜、外膜と明瞭に区別され、中膜の発達した筋型の動脈で、内弾性板、外弾性板も明瞭である。静脈も舌内のいたるところにみられるが、比較的大きな静脈は舌の前方 $\frac{1}{3}$ の部で、舌縁および舌下面近くにみられ、舌隆起部に近づくにつれて、内側、口腔底より認められる。舌の後半部では、舌動脈本幹の内側に存在している。なお、毛細血管が舌のいたるところに観察される。

B. 実験所見

1. 肉眼的所見

a. 移植後7日例：舌を静置した状態にては、視診にて特に異常は認められなかった。しかし、舌を伸展した場合には腫瘤が出現し、大きさがほぼ小指頭大で、舌の左半側に弾性硬の腫瘤として触知しえた（図3）。

b. 移植後10日例：腫瘤は7日例よりさらに大きくなり、左側移植部を中心として膨隆が認められ、右側に及ぶ腫瘤の硬結を触知し得た（図4）。

c. 移植後14日例：腫瘤は更に増大し、10日例に比べ

左右的膨隆が顕著であった。また、舌の中央部には潰瘍の形成を認める実験例もあった。腫瘤より前方の、いわゆる末梢側舌は軽度ではあるが浮腫性に腫脹していた（図5）。

d. 移植後21日例：舌の前半部は全体的に著しく膨大

上から 図3. 移植後7日 図4. 移植後10日
図5. 移植後14日 図6. 移植後21日

し、いずれの実験でも舌背や舌縁に潰瘍の形成がみられ、前後的にも腫瘍の触知される範囲が14日例に比べてはるかに増大していた。しかしながら、舌隆起部を越えて、舌後半部にまで腫瘍の認められることはなく、腫瘍より末梢側の舌は浮腫性に腫脹していた。また、口腔底に硬結や、舌の下顎骨への癒着などは認められなかった（図6）。

移植後、経日的に増大する腫瘍の大きさを計測したところ、表Iに示すような成績が得られた。

表1 癌腫計測値

移植後 の日数	計測値 (mm) 縦×横×厚さ		
7日	4×6×8	5×7×8	4×4×7
10日	8×9×8	5×11×9	4×8×7
14日	9×19×10	9×16×10	7×17×8
21日	19×22×13	19×19×12	17×20×12

2. 組織学的所見

a. 移植後7日例：肉眼的所見と変わることなく連続切片標本で検しても腫瘍組織は舌の左半部に局限してみ

図7. 移植後7日。癌腫は左移植部に局限してみられる。H-E染色。

られた（図7）。その腫瘍組織は上皮性腫瘍細胞よりなる充実性胞巣と、少量の間質結合組織より成っていた。上皮性腫瘍細胞は、一般に多角形を呈し、大きさは大小不同で、中に類円型の比較的大きな核を有し核優位性で、1ないし数個の大きな核小体が認められた。さらに、多数の有糸核分裂像が認められるなど、異型性に富み、癌細胞であった。この癌細胞は癌腫の辺縁から癌腫の内部にかけて、ある幅をもって認められ、癌腫中心部近くでは、細胞体が円味をおび Eosin に濃染し、核縁は不規則で、核の濃縮化、細胞間の離開などがみられ、退行性変化を呈していた。この退行性変化を示す癌細胞のさらに内方では細胞体が Eosin に濃染し、核濃縮、核崩壊などが認められる癌細胞壊死部が小範囲みられた（図8）。この癌細胞を詳細に観察すると、癌細胞は、おおむね筋線維の走向に沿って筋線維束間、あるいは筋線維間を浸潤性に増殖し、該部では筋線維の萎縮が認められた（図9）。癌組織を取り囲む被膜はみられず、癌腫のまわりには好酸球やリンパ球、形質細胞などが高度に浸潤していた（図9）。また、癌細胞が血管内に露呈し、その表面に血栓の形成が認められる場合や（図10）、静

図9. 癌細胞が筋線維の走向に沿って小胞巣状あるいは索状に浸潤している。H-E染色。

図8. 癌腫の辺縁から中心部までを示す。H-E染色。

脈内を縦貫性に増殖し（図11），増殖先端部で血栓の形成がみられるもの（図12），静脈の外膜内に癌細胞の浸潤がみられたものもあった（図13）．癌腫辺縁では充血した毛細血管が少数ではあるが散見され，癌腫内では充血した菲薄な血管が胞巣間にみられた（図8）．これらの血管内には癌細胞は認められなかった．また，小範囲の壊死部には血管は観察されなかった（図8）．癌腫より末梢側舌，あるいは中枢側舌には特に異常所見は観察されなかった．

図10. 癌細胞が血管内に露呈し，その表面に血栓形成をみる．H—E染色．

図11. 静脈内を縦貫性に増殖する癌細胞．G染色．

図12. 図11例におけるH—E染色標本の強拡大．癌細胞の増殖先端部で血栓をみる．

図13. 静脈外膜内に癌細胞の浸潤がある．H—E染色．

b. 移植後10日例：癌腫の前額的な最大径部では，舌の移植側のほとんどは癌腫によって占められ，舌上半部では，非移植側にまでおよんでいた．舌の下半部では，正中部で，垂直に走向する筋群を反対側に圧排して増大していたが，反対側への癌細胞の浸潤は認められなかった（図14）．このような癌腫の辺縁では，癌細胞は小胞

図14. 移植後10日．舌上半部では非移植側にまで癌細胞の浸潤をみるが，下半部では正中部を越えて，非移植側に浸潤する癌細胞はみられない．H—E染色．

巣状をなし，筋線維の走向に沿って舌筋の中を浸潤していたが，一部では筋線維を圧排的に増殖している所見もみられ，筋線維の萎縮や，蛇行が観察された（図15）．また，動脈周囲性に増殖する像もみられたが，動脈の内膜，中膜，外膜では特に異常所見はなく，癌細胞の動脈への浸潤を認めなかった．しかし，ただ1カ所で，癌細胞にかこまれた動脈が圧平されて，外膜は定かでなく，中膜に癌細胞の認められる実験例があった（図16）．さらに，7日例と同様に癌細胞が血管内へ露呈し，あるいは静脈内を縦貫性に増殖して，癌細胞が血栓にて取り囲まれている所見もみられた．また，癌腫周囲の一部には

図15. 癌細胞は筋線維に沿って浸潤しているが (図左), 筋線維を圧排性にして増殖している部もある (図右). H-E 染色.

図16. 癌細胞の浸潤が圧平された動脈中膜内に認められる (矢印). G 染色.

充血・拡張した血管がみられ, リンパ球, 好酸球, プラズマ細胞などの浸潤も認められた (図17, 18).

癌腫の内部では, 癌細胞に囲繞された左舌動脈本幹が圧平され, 内皮細胞が浮きあがり管腔が狭窄されて認められたが, 癌細胞の舌動脈への浸潤はなく, 外膜, 中膜, 内弾性板などに異常所見はみられなかった (図19).

図17. 癌腫周囲の充血血管, 細胞浸潤を示す. H-E 染色.

図18. 図17の強拡大. H-E 染色.

図19. 圧平された舌動脈本幹. 動脈への癌細胞の浸潤は認めない. E 染色.

また, 癌細胞間には周囲を癌細胞で取り囲まれた充血血管が所々に認められ, これらには弾性線維はみられず, 癌細胞の侵襲も認められず, 7日例における, それと同様であった. 壊死部は7日例よりもさらに範囲が広くなり, Eosin に対する染色性が低下した赤血球が, 周囲の壊死物と境界が比較的明瞭な円型の集塊をなしてみられ, 血管壁構造はH-E 染色では不明であったが (図20), G 染色で, それを取り囲む好銀性の環状の細い線

図20. 壊死部にて集塊をなしている赤血球. H-E 染色.

図21. 図20のG染色. 赤血球の集簇部を取り囲む好銀性の細い線条.

条として認められる血管の痕跡像がみられた(図21). 血管の痕跡像内には癌細胞や、癌細胞の壊死物は認められなかった(図20, 21). 癌腫の後方, 舌隆起部では, 癌細胞は認められず, 特記すべき所見は認められなかった.

癌細胞の浸潤がない癌腫の末梢側舌では, 舌動脈には特に異常所見を認めないが, 静脈, 毛細血管では拡張,

図22. 癌腫末梢側舌. 移植側において静脈の充血, 拡張が顕著である. H-E染色.

図23. 水腫や筋線維の萎縮をみる. 結合組織の増殖も軽度に見られる. E染色.

充血がみられ, 特に移植側において顕著であった(図22). また, 一部では水腫や筋線維の萎縮が認められ, 結合組織の増殖も軽度に見られた(図23).

c. 移植14日例: 癌腫は移植側すなわち左半部のほとんどを占め, 中央を越えて右側の舌縁にまで達し, 右半部の大部分を占めていた. しかし, 舌下半部では10日例と同様, 垂直な舌筋を圧排しながら増殖するのみで, 該舌筋を侵して癌細胞が右側へ浸潤する所見は観察されなかった(図24). 癌腫の周辺では, 好酸球や形質細胞の

図24. 移植後14日. 癌細胞は非移植側舌縁にまで達しているが, 下半部では垂直な舌筋を侵して非移植側に浸潤する癌細胞はみられない. H-E染色.

浸潤, 毛細血管の充血・拡張がみられ, 癌細胞浸潤部の筋線維では, 萎縮および Eosin に均一に濃染して, 細線維構造の不鮮明化, Hematoxylin に濃染した筋核の増加などの変性所見が認められた(図25). さらに, 舌背

図25. 筋線維の変性が認められる. H-E染色.

粘膜上皮下にまで癌細胞の増殖が認められる部では, 舌背粘膜の菲薄化や, 潰瘍の形成が観察された(図24). また, 癌腫辺縁部では7日例, 10日例と同様に癌細胞が血管周囲より血管内に露呈し, その表面に血栓の形成が認められる所見や, 静脈内縦貫性増殖像が観察された

図26. 静脈内に露呈した癌細胞の囲りに、血栓形成をみる。H—E染色。

図29. 静脈が癌細胞によって圧迫性に狭窄され、血流の途絶をみる。H—E染色。

図27. 癌細胞が静脈内を縦貫性に増殖している。E染色。

図30. 静脈内に露呈した癌胞巣の表面に赤血球の集簇がある。H—E染色。

図28. 図27の強拡大で、増殖先端は血栓におおわれている。E染色。

図31. 癌腫周辺部にて癌胞巣に接したり、圍繞された毛細血管の充血、拡張をみる。H—E染色。

(図26, 27, 28). その他、静脈を圧迫し、狭窄させ、一部静脈内に露呈して血栓の形成があり、血流を途絶させている癌胞巣もみられた(図29)。さらに、癌胞巣が静脈内に露呈し、その表面に赤血球の集簇をみるが、連続切片で観察しても、血栓形成のみられない所見が認められた(図30)。

癌腫辺縁部では上述のような癌細胞の露呈した血管を

みる一方、充血した毛細血管が癌細胞の侵襲を受けることなく、癌胞巣に接する像や、圍繞されている像が観察された(図31)。癌腫内部では7日、10日例と同様血管は腫瘍実質に囲まれて少量の結合組織とともに認められ、そこでは弾性線維はみられず、血管内に露呈する癌細胞も認められなかった。

癌腫の中心部は癌組織の壊死物が、そのほとんどを占

めていたが、癌細胞間から壊死部に至りて管壁の不明瞭となった血管がみられた(図32)。また、移植10日例と同様に壊死部では、環状の好銀性線条を呈する血管の痕跡像を認めたが、これらの内部に癌細胞あるいは癌細胞の壊死物は全く観察されなかった。

癌腫のみられない舌の後方部では、筋線維や血管の状態に、対照舌と比べて特に変化はみられなかった(図33)。

図32. 癌細胞間から壊死部にいたりて管壁の不明瞭となった血管を示す。H-E染色。

図33. 舌の後方部で癌細胞はみられず、特記すべき所見はない。H-E染色。

図34. 癌腫末梢側舌。移植側にて筋線維の萎縮、離開が明瞭である。H-E染色。

図35. 静脈・リンパ管の拡張、水腫をみる。E染色。

図36. 筋線維の萎縮、水腫などがある。E染色。

癌腫の末梢側舌では、移植側の中央にて、拡張した空虚な静脈や、拡張したリンパ管が Eosin に淡染する液体を充満させてみられ、筋線維束間や筋線維間の間隙が拡がり、水腫の所見が認められた(図34, 35)。水腫部には線維芽細胞や組織球、形質細胞等もみられ、筋線維の萎縮も観察された(図36)。なお水腫は、非移植側においても認められた。水腫部の外周では、充血静脈や毛細血管が観察された。

d. 移植21日例：癌腫の前額的な最大径を示した剖面では、左右舌縁および舌下面の小部分を残して、ほぼ剖面全体に癌腫の広がりを見、舌背部、舌下面部に潰瘍の形成が認められたが、癌腫の内部では、壊死部分が大きな範囲を占めていた。また舌正中部下半にて垂直に走向する筋群はみられなかった(図37)。

癌細胞の浸潤がみられない左右舌縁や、舌下面部においては、著しく拡張した静脈や、リンパ管がみられ、高度の水腫や筋線維の萎縮、消失、排列の乱れ、筋線維間の離開などが観察された(図38)。また、癌腫周辺における好酸球や形質細胞の浸潤は、14日例よりも軽度であったが認められた。

癌腫の辺縁では、癌細胞が血管内に露呈し、血栓形成

図37. 移植後21日. 剖面全体的に癌腫の拡がりを見る. H-E染色.

図40. 図39の連続切片による所見. 静脈内で血栓におおわれている癌細胞. E染色.

図38. 舌縁における拡張した静脈やリンパ管. 筋線維の退行性変化や水腫も著しい. H-E染色.

図41. 静脈内で赤血球と接する癌細胞. H-E染色.

図39. 環状の弾性線維内にみられる癌細胞. E染色.

図42. 癌細胞が毛細血管内に露呈し血栓形成がある. H-E染色.

のみられるものの他に、環状の弾性線維の内部に癌細胞が充実している所見が多数みられた (図39). これらを連続切片で追究すると、環状の弾性線維は静脈壁のそれであり、癌細胞が血栓におおわれて、赤血球とは直接接していないものや (図40), あるいは逆に血栓はみられず、赤血球と接して癌細胞が認められる場合もあった (図41). また、毛細血管に癌細胞が露呈する像もみられた (図42). 充血毛細血管が癌細胞に接する所見や

観察される所見も 7 日, 10 日, 14 日例と比べては少ないが観察された.

癌腫の内部では、退行性変化のみられる癌細胞巣や、壊死物に、線維性結合組織を介在させて、囲まれた動脈が散見され、それらの多くは外膜の粗鬆化や、中膜筋層、内弾性板の部分的消失などの動脈荒廃像がみられた (図43, 44). しかし、これらの動脈を侵襲している癌細胞はみられなかった (図44).

図43. 動脈が周囲に結合組織を介在させ、変性癌細胞や壊死物に取り囲まれている。H-E染色。

図44. 図43例における H-E 染色（左）と E 染色（右）の強拡大。内弾性板の部分的消失がある動脈荒廃像。

壊死部では、移植10日例、14日例でみられた好銀性で環状の細い線条として認められる血管の痕跡像や、Ghost cell を容れ管壁は Eosin に均等性に染まり、核はほとんどみられず、好銀性で環状の厚層としてみられる比較的大きな血管の痕跡像が所々に散見された（図45、46）。

これらの血管内には癌細胞や、癌細胞の壊死物は全く

図45. 壊死部にみられる血管痕跡像。H-E染色。

図46. 図45例における H-E 染色（左）と G 染色（右）の強拡大。Ghost cell を容れ、厚い管壁をもつ血管痕跡像。

認められなかった（図46）。かような癌腫の最大径部よりやや後方では、癌腫の最大径部と同様に癌組織が舌の大部分を占めていたが、最大径部のそれと比べて壊死部分は少なく、癌浸潤のみられない筋線維では、癌腫隣接部で軽度の萎縮をみるのみで、比較的整然と排列し、静脈やリンパ管の著明な拡張、水腫などは観察されなかつ

図47. 癌腫の最大径部よりやや後方部の全断面所見。H-E染色。

図48. 筋線維は整然と排列し静脈やリンパ管の著明な拡張、水腫などはみられない。H-E染色。

た(図47, 48). また, 癌細胞で囲まれた動脈は, 圧平され, 外弾性板弾性線維の断裂や, 一部消失を認める他は特に動脈荒廃像はみられなかった(図49). さらに舌の後方で, 癌細胞のみられない部では, 舌筋は整然と配列していた(図50).

図49. 癌細胞で囲まれ, 圧平された動脈. 特記すべき動脈荒廃像はみられない. E染色.

図50. 舌隆起部舌所見. 舌筋は整然と排列している. H-E染色.

癌細胞の浸潤がみられない癌腫末梢側の舌では静脈やリンパ管の拡張がみられた(図51, 52). そのような静脈では, 外膜は粗鬆化から, 構造が認められないものま

図51. 癌腫末梢側の舌所見. H-E染色.

図52. 静脈やリンパ管の拡張, 水腫, 筋の萎縮や蛇行, 筋線維の離開などがみられる. E染色.

であり, 筋層のみられない部や, 弾性線維の断片化などの荒廃像がみられた(図52). また, 静脈やリンパ管の周囲には水腫が観察され, 筋の萎縮, 蛇行, 筋線維間の離開などが認められ, それらの変化は, 移植側である左半部が右半部よりも高度であった(図51, 52). 水腫部には軽度の結合組織線維の増殖がみられた(図52).

考 察

舌は運動性に富み, 発音, 咀嚼, 嚥下および味覚などに重要な役割を果し, 血行豊富で, 主に筋組織からなる, 口腔領域の中でも特異な臓器といえる. この舌に発生した癌腫を理解し, 治療するには, 癌腫ばかりではなく, 癌腫を持った舌全体について把握することが重要である. しかしながら, 舌癌に関する業績は多数あるにもかかわらず, それらは癌腫を中心とした臨床的, あるいは病理組織学的な研究^{20) 24) 25) 26) 31) ~ 35)}であり, 舌癌舌として把握した研究は, 見い出すことができなかった. そこで, 著者は教室で行っているVx2癌による口腔癌研究の一端として, Vx2舌癌の増殖態度を調べるとともに, 癌腫の増大に伴う舌癌舌の変化について検索を行った.

人の舌癌は舌の中1/3で, 舌縁に好発するといわれている^{34) 36)}. 本実験におけるVx2癌の移植部位は, 人および家兎舌の解剖学的形態を考慮して, 人の舌に比較的類似している舌前1/3の部を選んだ. また, 舌縁では癌細胞の移植・生着が困難であると思われたので, 舌縁から約3 mm内方の舌内に移植した.

舌癌は, 肉眼的に外向性発育をみせる隆起性腫瘍と, 浸潤性発育をみせる陥凹性腫瘍とに2大別されている²⁰⁾. 本実験舌癌は外向性発育を示したものはなく, 陥凹性腫瘍の範疇に属するものであった. 病理組織学的には

非角化性、低分化的な癌細胞が、小胞巣状や索状をなし、筋線維束間や筋線維間をその走向に沿って浸潤性に増殖し、浸潤部の筋線維には圧迫や萎縮などが認められた。人舌癌の増殖態度については、今井ら(1971)³⁷⁾は扁平上皮癌において、腫瘍の発育と組織像との間には、ある程度の関係があり、大胞巣性で角化が著明なものは、発育が遅く、比較的限局性であるが、腫瘍細胞が非角化性の低分化的小胞巣状や索状に増殖するものでは発育が活発で、びまん性浸潤増殖の傾向があることを指摘している。本Vx2舌癌は、今井ら(1971)³⁷⁾のいう後者の所見と近似しており、人舌癌の非角化性扁平上皮癌の増殖態度と類似点があると思われる。また、井上(1955)²⁵⁾は人舌癌例で、胞巣の延伸発育に際しては、時に胞巣が筋間疎性結合組織内へ侵入して、筋線維が圧迫されることや、簇出性発育部では簇出胞巣間に筋線維が圍繞され、該部の筋線維は多少萎縮した状態を示すものが多いことを述べている。Vx2癌を用いた本実験でも、井上(1955)²⁵⁾の指摘と同様な所見が各実験例でみられ、Vx2舌癌の増殖態度は、人舌癌のそれに類似した部分のあることが理解される。

Vx2舌癌は以上のようにして、舌内を増殖し、経日的にその大きさを増していったが、移植後10日例では、すでに非移植側にまで癌細胞の浸潤が認められた。舌癌が原発側より他側に進展することについて、Sachs(1893)²⁶⁾は、癌細胞が一側より他側に蔓延しにくいと述べ、それは舌中隔の抵抗によることを説明している。

本研究では移植後10日例、14日例においては、舌の上半部で、非移植側への癌細胞浸潤を認めたが、下半部では舌正中部で垂直に走向している舌筋が、癌腫により非移植側へ圧迫されている所見のみで、癌細胞自体の非移植側への浸潤は認められなかった。本成績から、該舌筋が癌細胞の非移植側への浸潤に対して障壁をなしていたとも考えられる。したがって、Sachs(1893)²⁶⁾が指摘する、癌細胞の蔓延に対する舌中隔の抵抗性を明らかにすることは出来なかった。しかし、家兎では人の舌と構造を異にする部もあり、舌中隔の癌浸潤に対する障壁としての意義について、ただちに結論づけることは早計である。

いずれにせよ、舌の正中部において、癌細胞が一側から他側へ浸潤し難い知見は、癌細胞の浸潤範囲を知る上で重要と思われるので、人の舌癌においても、十分に検討する必要がある、今後の研究に待ちたい。

次に、癌腫の存在する舌、すなわち舌癌舌として全体的に観察した場合、移植後14日、21日例でみられた癌腫

より、末梢側舌の浮腫性腫脹に興味が持たれる。

舌癌舌の浮腫については、田代(1964)³⁴⁾の報告をみるが、舌に浮腫の現われたものは浸潤が高度な事を示す、と単に述べているに過ぎず、その根拠は挙げられていない。

本実験での浮腫性腫脹部は、組織学的には癌細胞の浸潤は認められず、水腫が顕著であったところから、これにより招来されたものと考えられる。

この水腫は、癌腫が移植側に止まっていた7日例では認められず、癌細胞の浸潤が非移植側にまでみられた10日例では移植側に限って認められた。さらに、癌細胞の浸潤が非移植側の舌縁にまでみられた14日例では、移植側ばかりでなく、非移植側でも軽度水腫がみられ、21日例では水腫は顕著であった。また、水腫は非移植側におけるよりも、移植側において高度であった。これらの知見は、該水腫が癌腫の増大につれて、その範囲を拡大し、かつ高度になったことを示すものと思われる。したがって、癌腫の末梢側舌にみられた水腫は、癌細胞の浸潤状況をかなりよく反映しているといえる。そして、肉眼的に舌に浮腫性腫脹を把握できた移植後14日、21日例では、非移植側の舌縁部にまで癌細胞の浸潤が認められたことから、舌に浮腫が現われたVx2舌癌では、癌細胞の浸潤は高度であったといえ、田代(1964)³⁴⁾の主張に対して、実験腫瘍の立場から根拠を明らかにしたといえる。

この浮腫の成因については、癌細胞による血管侵襲と関連が強いと思われるので後述する。

次に、癌細胞による血管侵襲については、それが直ちに転移巣形成に結びつくとは考えられないが、血行性転移の第1段階であることに異論はないようである^{38) 39)}。癌腫の血管侵襲はGoldmann(1907)⁴⁰⁾によって最初に詳しく検索され、癌腫においても、肉腫と同様な血管侵襲機転が存在することが注目された。その後、直腸癌^{41) 42)}や胃癌^{29) 43) 44) 45)}、子宮癌^{46) 47)}などで多くの報告がみられるようになった。この反面、口腔癌についての報告は少なく、それらも病理組織学的には、癌浸潤の部分的な所見として、血管侵襲がみられたことを述べているに過ぎないといえる^{25) 48) 49) 50)}。

Goldmann(1907)⁴⁰⁾は血管に癌細胞が浸潤する場合、*vasa vasorum*を介して行なわれるとし、動脈は侵されることが少なく、癌性外膜炎を呈するにすぎないが、静脈では、しばしば侵襲をうけて癌性静脈内膜炎の像を認めたと述べている。その後の多くの報告は、*vasa vasorum*を介しての浸潤には異論があるが、癌細胞の

血管侵襲は静脈に主座があることで、見解の一致をみている^{29) 38) 44) 45) 51)}。

本研究でも癌細胞の侵襲のみられた血管は静脈が主で、動脈では僅かに1例・小動脈壁への癌細胞の浸潤を認めたにすぎなかった。これは癌腫の辺縁で、癌細胞に囲繞・圧平された動脈にみられたもので、外膜は浸潤され不明となり、中膜に癌細胞が直接し、その中膜内の1カ所に癌細胞の浸潤がみられた例である。動脈管腔内に露呈した癌細胞や、内膜にまで達する癌細胞侵襲の進展像は見い出されなかった。これに反して静脈では、しばしば癌細胞による血管侵襲がみられ、しかも、静脈内腔を縦貫性に増殖する血管侵襲像をしばしば認めたことが特徴的であった。この静脈内縦貫性増殖は移植後7日例から21日例までの全実験例において認められた。静脈内で癌細胞が縦貫性に増殖することについては、浜崎ら(1965)⁴⁶⁾が子宮頸癌で、時には静脈内を連続的に遠隔部まで癌が進展する場合をみると述べている他に、由比(1957)²⁹⁾が胃癌で極く簡単に触れているにすぎないが、かように人癌でも静脈内での縦貫性増殖が報告されている。

本実験例では癌細胞の静脈内縦貫性増殖は、癌腫の周辺にみられ、浜崎ら(1965)⁴⁶⁾の指摘するような遠隔部に到る静脈内縦貫性増殖はみられなかったが、人の舌癌においても癌細胞が静脈内を連続的に増殖することがあり得るとするならば、今後手術範囲を設定する上で非常に重要な事であり、多くの臨床例での検討が望まれる。

癌細胞による静脈侵襲様態については、Goldmann(1907)⁴⁰⁾は静脈壁の vasa vasorum を介して癌細胞が浸潤するといひ、菊池(1913)⁵²⁾は vasa vasorum 経由による癌細胞の血管侵襲を認めてはいるが、外膜面より圧迫、蚕蝕、浸潤、および乱入による直接的血管侵襲を強調している。一方、由比(1957)²⁹⁾はGoldmann(1907)⁴⁰⁾の説を疑問視し、静脈内腫瘍栓子の成り立ちについて (1)静脈小枝を通じての癌細胞の侵入、(2)一側性静脈壁浸潤の2つの形式を挙げている。このように癌細胞による静脈侵襲には種々議論のあるところである。

本研究では、vasa vasorumを介して、あるいは静脈小枝を通じての侵襲は確認できなかった。それよりも、静脈壁の一部に癌細胞の浸潤を認め、さらに静脈壁の一局所から血管内に露呈した癌細胞をみたことから、癌細胞が一側性に静脈壁を浸潤し、静脈内へ増殖したと解される。癌細胞による血管侵襲は静脈にその主座を認めたが、静脈に比べて少ないとはいえ毛細血管も癌細胞の浸潤を受けることは従来より報告されている^{29) 44) 45)}。

本実験においても、癌細胞による毛細血管侵襲が認められた。しかし、それは静脈の場合よりも少なく、癌腫の辺縁部において稀に確認されるに過ぎなかった。

これら血管侵襲像は単に血管内に癌細胞が露呈するをみるのみではなく、多くの場合、その露呈癌細胞を取り囲むようにして血栓の形成があり、静脈内を増殖している癌細胞の先端にも血栓形成が認められた。これは人癌においても同様で、血管侵襲部に一致して血栓形成のしばしばみられることが報告されている⁵³⁾。

血栓の形成については、a) 血管内皮の変化、b) 血流の緩慢化、停滞、渦流、c) 血液成分の変化の三つの要素が挙げられているが⁵⁴⁾、担癌生体は一般に凝固亢進状態にあるといわれ⁵⁵⁾、癌細胞侵襲部にみられる血栓形成に関して癌細胞からのトロンボプラスチン活性の関与が推定されている⁵⁶⁾。児玉(1974)⁵⁷⁾はVx2癌において、著者と同様に癌細胞の血管侵襲部に血栓の形成を認め、Vx2癌細胞には凝固活性因子が存在し、該血栓形成に癌細胞の凝固活性因子も関与している可能性を述べている。該血栓の意義については、血栓形成が癌細胞の血管内腔への遊離を阻害していると推察されており^{53) 57)}、著者も実験所見から、これと同じ見解をえた。

ところで、悪性腫瘍においては血管の新生をみるものがしばしば報告されている^{40) 58)}。その新生血管が癌細胞によって侵襲を受けるか否かが問題とされる。この点について、Goldmann(1907)⁴⁰⁾は癌腫の辺縁部侵襲地帯での血管の増殖、細小・不規則な分布がみられると報告しているが、新生血管の侵襲については考究していない。田中(1907)⁵⁸⁾は種々の型の癌、肉腫における血管構造を検索し、悪性腫瘍では動・静脈、毛細血管を区別することはできず、管壁は菲薄で、吻合せず、不整の網眼を形成していること、また癌組織固有の新生血管は毛細管性構造を示すのみであると述べ、癌細胞が血管壁を直接に侵襲し、あるいは腫瘍性栓塞を来たして、これを閉塞し腫瘍の栄養障害を来たすことを記載している。著者と同じVx2癌についてはWilliams(1951)⁶⁰⁾は腫瘍細胞は既存の血管に沿って増殖し、一定の型を有せず、栄養を既存の血管に依存し、血管の発育を促進させる能力に欠けていると述べ、腫瘍血管新生については否定的である。これに対して、本教室の中島(1974)⁵⁹⁾はVx2上顎洞癌の栄養動脈について詳細な研究を行ない、移植後14日目にて腫瘍辺縁はもとより腫瘍内にも間質に一致して腫瘍血管が観察され、移植後21日目、28日目では既存血管から多数の新生血管が枝を出し、腫瘍を囲繞する網状像を呈し、これらの新生血管は腫瘍表層部にお

いても多数観察されたと述べ、Vx2癌においても、腫瘍による血管新生があることを認めている。本Vx2舌癌では、癌腫の周辺部に充血した毛細血管をみ、特に移植後14日例では、充血・拡張した毛細血管が多数みられたことと、田中(1907)⁵⁸⁾、中島(1974)⁵⁹⁾の見解からすれば新生腫瘍血管の存在する可能性が十分考えられた。しかしながら、新生腫瘍血管は菲薄な一層の壁よりなるといわれており⁵⁸⁾、単なる組織学的検索のみでは、既存の毛細血管と新生血管との識別は困難であり、癌腫辺縁で侵襲された毛細血管に、新生腫瘍血管が含まれているか否かについては明らかにし得なかった。

癌腫内では癌細胞間に、圧平された、壁が薄く、弾性線維のみられない血管が認められた。これらの血管の由来を考察すれば、癌腫の周辺部には、前述したように充血・拡張した毛細血管がみられ、壁は薄く、弾性線維はみられず、なかには癌細胞巢に接し、あるいは囲繞された血管が存在していたことから、癌腫周辺部の毛細血管が癌腫の発育・増大につれて癌腫内に繰り込まれ、癌組織の間質を構成するようになったものと考えられる。これら癌細胞間の血管には、癌細胞による侵襲は認められなかったが、癌腫の内部では、癌細胞の変性・壊死とともに血管壁が不明瞭となり、壊死部へ繰り込まれていく像が認められた。したがって、壊死部にみられた血管痕跡像の多くは、癌細胞間で間質をなしていた毛細血管と思われる。

ところで、本実験の移植後21日例に癌腫内の壊死部で、管腔が比較的大きく、壁の厚い血管痕跡像が散見されたが、それらは癌細胞巢で囲繞され間質を構成した毛細血管が壊死部で痕跡像になったものとは管腔の大きさ、壁の厚さなどから、異なるものであると思われる。また、この血管痕跡像には癌細胞による侵襲像は認められず、癌腫内で癌細胞の浸潤を受けずに管腔構造を保っていた静脈は、観察し得なかったことから、該血管痕跡像は静脈でもないと思われる。ここで、移植後21日例の癌腫の内部にみられた動脈荒廃像が注意を引く。該動脈荒廃像では壁構造の均質化、内弾性板の消失などが認められたことから、荒廃動脈が周囲の変性癌細胞の壊死とともに、動脈の壊死を来とし、管腔の広い、壁の厚い血管痕跡像を残したものと考えられた。

以上のように血管が癌細胞により侵襲、圧迫を受けることや、血管の荒廃、壊死などが認められることを記述したが、由比(1957)²⁹⁾は人胃癌においても同様に、腫瘍中心部の自然壊死、硝子化などに関連を有することを示唆している。

本研究でも、癌腫中心部に壊死が認められ、かかる壊死の発現については、由比(1957)²⁹⁾が示唆したように、癌細胞による血管の侵襲や、圧迫が関与して、癌腫に栄養供給の不均衡を生ぜしめ、壊死の一因をなしたと思われる。さらに、この血管侵襲や圧迫が癌腫の末梢側舌にみられた水腫や、毛細血管・静脈の充血・拡張および筋線維の萎縮などの発現に関係していると思われる。水腫の発現に関して、今井・橋本(1971)⁶¹⁾らは、毛細血管の血圧の亢進、毛細血管内皮の透過性の亢進、血漿の滲透圧の上昇、リンパ管の還流障害などを重要な因子として挙げ、そのうち毛細血管の血圧の亢進による水腫は、静脈の還流障害があるときに典型的なものがみられることを述べている。

本実験では、癌細胞による静脈侵襲・閉塞があり、癌腫の末梢側舌に充血あるいは拡張した静脈が認められ、静脈の還流障害が存在していたといえる。また毛細血管の充血・拡張が観察されたことから、毛細血管の圧力も亢進していたとみなされる。したがって、毛細血管の血圧の亢進による水腫の機序にしたがえば⁶¹⁾、Vx2癌細胞の静脈侵襲により静脈の還流障害が惹起され、その上流域に鬱血が起り、静脈圧が亢進し、それが毛細血管域にまで影響を及ぼし、毛細血管の血圧亢進をみ、血管から液体の濾出をみて、癌腫の末梢側舌に水腫が発現したと考えられる。もちろん、癌細胞による毛細血管の侵襲や圧迫による還流障害、リンパ管の還流障害も関係していると思われる。このようにして発現した水腫は、筋線維間を離開させ、筋線維を圧迫し、それに、鬱血や癌腫内の動脈狭窄や壊死による動脈血流入不全からの栄養障害などが加わって、筋線維の萎縮が認められるようになったと思われる。

結 論

家兎の舌にVx2癌を移植し、舌癌を作成した。移植後7日、10日、14日、21日の各実験例について、Vx2舌癌の増殖態度、および増殖に伴う舌癌舌の変化、ならびに癌細胞による血管侵襲について検索し、以下の結果を得た。

1. 舌癌は移植後、経日的に増大し、浸潤性に舌内を増殖していたが、舌正中部では垂直に走向する筋線維群が癌細胞の非移植側への浸潤に対し、抵抗性を示していた。
2. 癌腫が増大するにつれて、癌腫より末梢側の舌に浮腫性腫脹が認められた。
3. 浮腫性腫脹は舌組織の水腫によるもので、その発

現には癌細胞の血管侵襲が関与していると思われた。

4. 癌細胞による血管侵襲は移植後7日より21日までの全実験例において認められた。

5. 癌細胞による血管侵襲の主座は静脈であり、癌細胞が静脈内を縦貫性に増殖する所見が認められた。

6. 毛細血管に対する侵襲は静脈に比べて少ないことが認められた。

7. 癌細胞の血管内露呈部では、多くの場合、血栓の形成がみられた。

稿を終わるにあたり、本研究に終始、御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜った本学池尻茂前教授(現学長)、本学第二口腔外科学教室梶山稔教授ならびに御校閲の労を賜った本学口腔病理学教室上野正康教授に満腔の謝意を表します。また本実験上、種々と御懇切なる御教示を戴いた大野彰彦博士に衷心より謝意を捧げます。さらに本研究を進めるにあたり、御協力いただいた教室員各位に感謝いたします。

引用文献

- 1) 鷺津那雄：口腔癌に対する 歯科医師の responsibility, 歯界展望 39: 811—820, 1972.
- 2) 上野 正：口腔癌の診断と治療の向上に関する研究, 昭和50年度厚生省がん研究助成金による研究報告集(下): 352—354, 1976.
- 3) 中島卯吉：口腔竇に口腔附近の組織に発現せる癌腫の病理組織学的検索(其二), 歯科学報 40: 103—124, 1935.
- 4) 大谷隆俊：口腔癌の臨床病理学的研究(第3報), 口病誌 21: 93—102, 1954.
- 5) 上野 正：口腔癌の治療に関する研究, 口病誌 36: 4—19, 1969.
- 6) 中村平蔵：最新口腔外科学, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1975, 54—55.
- 7) 川勝賢作・森 昌彦・他：Vx2 Carcinomaの上顎癌モデルについて〔会〕, 口科誌 20: 252, 1971.
- 8) 安藤龍男：上顎洞癌の増殖態度に関する実験的研究, 九州歯会誌 25: 183—203, 1971.
- 9) Ito, Y., Kimura, I., et al.: Comparative Studies of Pathogenesis of Two Strains of Transplantable Carcinoma of Rabbits, Vx2 and Vx7, Proc Soc Exp Biol Med 127: 1106—1111, 1968.
- 10) 杉村正二・椿本雅有・他：家兎Vx2 Carcinoma 移植による上顎洞癌モデルについて, 日口科誌 22: 380—393, 1973.
- 11) 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 23: 646—668, 1970.
- 12) 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: 821—846, 1971.
- 13) 右田信行：家兎上顎癌におよぼす制癌剤動注の影響に関する光顕的および電顕的研究, 九州歯会誌 25: 309—333, 1971.
- 14) 井口次夫：Vx2担癌家兎に投与された制癌剤の血中, 尿中および組織内濃度に関する研究, 九州歯会誌 28: 89—118, 1974.
- 15) 古賀久保：口腔癌に対する制癌剤の動脈内挿管注入法の臨床的, ならびに実験的研究, 九州歯会誌 28: 119—155, 1974.
- 16) 梶山 稔・池尻 茂・他：下顎歯肉癌の顎骨に対する態度についての臨床的, 実験的観察,〔会〕, 第18回日本口腔外科学会総会記事, 67, 1973.
- 17) 中島泰臣：実験上顎洞癌の栄養動脈に関する研究, 九州歯会誌 28: 292—305, 1974.
- 18) 原田利夫：口腔癌患者における末梢血リンパ球 Subpopulationの変動に関する臨床的ならびに実験的研究, 九州歯会誌 30: 709—728, 1977.
- 19) 戸塚盛雄：口腔領域悪性腫瘍新鮮症例の臨床, 組織および細胞学的研究, 口病誌 38: 94—130, 1971.
- 20) 竹田千里・鷺津邦雄：舌がん, 癌の臨床 20: 301—310, 1974.
- 21) Robin, R. E., Budden, M. K., et al.: Analysis of Mortality and Morbidity in 100 Composite Resection for Oral Carcinoma, Am J Surg 130: 178—181, 1975.
- 22) 鷺津邦雄：口腔癌の現況とその動向(上) — 自験例を中心に —, 歯界展望 47: 357—367, 1976.
- 23) 小野史郎：顎口腔領域悪性腫瘍 350例について, 日口外誌 5: 102—105, 1959.
- 24) 桐谷信雄：我が教室最近十個年間に於ケル舌癌患者ノ臨床的統計的観察, 京都府立医誌 34: 1073—1086, 1942.
- 25) 井上 篤：舌癌の組織学的研究, 福岡医誌 46:

- 1039—1059, 1955.
- 26) Sachs, W: 69 Fälle von Zügencarcinom, Arch Klin Chir 45: 774—879, 1893. 24) より.
- 27) Hoyer, R. C., Herrold, K. M., et al.: A Clinicopathological Study of Epidermoid Carcinoma of the Head and Neck, Cancer: 15: 741—749, 1962.
- 28) 小守 昭・森 勝好・その他: 剖検例よりみた顎口腔領域悪性腫瘍の遠隔転移について (第1報), 口科誌 24: 287—297, 1975.
- 29) 由比貞勝: 胃癌胃に於ける血管変化に関する組織学的研究, 御茶の水医誌 5: 88—107, 1957.
- 30) 宮川正澄・佐藤春郎・他: 実験腫瘍学, 朝倉書店, 東京, 1966, 545—556.
- 31) 沖 修之・竹内豊道: 舌癌の統計並びにその遠隔成績, 治療 36: 400—403, 1954.
- 32) 上野 正・塩田重利・他: 口腔癌の療法と予後に関する研究, 第1報, 舌癌について, 日口外誌 6: 396—402, 1960.
- 33) 増田種男: 舌癌, 歯界展望 22: 411—417, 1963.
- 34) 田代英雄: 舌癌, 福岡医誌 55: 899—907, 1964.
- 35) 斎藤 等・佐藤文彦・他: わが教室16年間の舌悪性腫瘍の統計的観察, 耳喉 45: 33—40, 1973.
- 36) Frazell, E. L. and Lucas, J. C.: Cancer of the Tongue, Reports of the Management of 1,554 Patients, Cancer 15: 1085—1099, 1962.
- 37) 今井 環・橋本美智雄: 病理学, 医学書院, 東京, 1971, 597—598.
- 38) 今井 環: 癌の転移—総論的な考察—, 総合医学 10: 591—600, 1953.
- 39) 岸野泰雄: ガンの転移, 中外医学社, 東京, 1969, 52.
- 40) Goldmann, E.: Die Beziehungen des Gefäßsystems zu den malignen Neubildungen, Z. Krebsforsch 5: 39—48, 1907.
- 41) Brown, C. E. and Warren, S.: Visceral Metastasis from Rectal Carcinoma, Surg Gynecol Obstet 66: 611—621, 1938.
- 42) 田村龍男: 直腸癌における進展様式の組織学的研究ならびにその遠隔成績に及ぼす影響について, 御茶の水医誌, 7: 2674—2694, 1959.
- 43) 永友知英・村上栄一郎: 胃癌における血管侵襲の臨床病理学的研究, 癌の臨床 19: 206—214, 1973.
- 44) 浜崎美景・野口 敦・他: 進行胃癌における血管侵襲の研究, 癌の臨床 20: 311—316, 1974.
- 45) 長尾孝一・松峯 理・他: 胃癌の血管侵襲と腫瘍血栓形成について—剖検例における血行性肝転移症例を中心として—, 癌の臨床 21: 148—158, 1975.
- 46) 浜崎美景・大谷恭一郎・他: 子宮頸癌の血管侵襲について, 癌の臨床 11: 30—32, 1965.
- 47) Friedell, G. H. and Parsons, L.: Blood Vessel Invasion in Cancer of the Cervix, Cancer 15: 1269—1274, 1962.
- 48) 井上 篤: 口腔領域癌腫の組織学的研究, 福岡医誌 47: 170—178, 1956.
- 49) 岸野泰雄: 転移からみた上・下顎癌剖検例の検討, 癌の臨床 21: 13—18, 1975.
- 50) 今井 環: 人体癌腫発育状況の形態学的考察, 福岡医誌 45: 72—102, 1954.
- 51) 岸野泰雄: ガンの転移, 中外医学社, 東京, 1969, 54.
- 52) 菊池武熊: 悪性腫瘍組織ノ血管ニ対スル態度, 東京医誌 10: 86—90, 1913.
- 53) 末舛恵一・渡辺 弘・他: 癌の転移, 中山書店, 東京, 1972, 8—12.
- 54) 今井 環・橋本美智雄: 病理学, 医学書院, 東京, 1971, 175.
- 55) 田中健蔵・児玉好史・他: 癌と凝固・線溶, 血液と脈管 3: 1025—1040, 1972.
- 56) 田中健蔵: 癌と線溶, 東京医大誌 26: 571—576, 1968.
- 57) 児玉好史: 家兎V2癌, V7癌の発育と転移形成における凝固線溶系の意義に関する実験的研究, 福岡医誌 65: 941—966, 1974.
- 58) 田中祐吉: 悪性腫瘍之血管ニ就テ, 癌 1: 16—30, 1907.
- 59) 中島泰臣: 実験上顎洞癌の栄養動脈に関する研究, 九州歯会誌 28: 292—305, 1974.
- 60) Williams, R. G.: The Vascularity of Normal and Neoplastic In Vivo, Cancer Res 11: 139—144, 1951.
- 61) 今井 環・橋本美智雄: 病理学, 医学書院, 東京, 1971, 166—171.