家兎舌癌 (VX₂癌) の増殖過程における 栄養動脈の変化に関する実験的研究

福岡歯科大学口腔外科学第2講座 (指導: 古本克磨教授)

九州歯科大学口腔外科学第2講座 (指導: 梶山 稔教授)

本 田 武 司

昭和56年4月22日受付

本研究の要旨は昭和51年10月, 第21回日本口腔外科学会総会において発表した.

An Experimental Study on Changes in Nutrient Artery during Proliferation of VX₂ Carcinoma in Rabbit Tongue

Takeshi Honda

Second Department of Oral Surgery

(Director : Prof. Katsuma Komoto)

Fukuoka Dental College, Fukuoka, Japan

Second Department of Oral Surgery

(Director : Prof. Minoru Kajiyama)

Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

After creating experimental cancer in the tongues of domestic rabbits by transplantation of VX₂ carcinoma, daily changes in proliferation of the VX₂ carcinoma and in the nutrient artery were examined.

The results were as follows :

1. The transplanted VX₂ carcinoma proliferated invasively by the day along the direction of muscle fibers toward the dorsal side, the ventral, and the right and left lateral sides of the tongue.
2. Twenty days after transplantation, the VX₂ carcinoma, after reaching the dorsal membrane, proliferated expandingly toward the apex and the root of the tongue.
3. Formation of vessels considered essential for proliferation of VX₂ carcinoma was seen in the 5th-day cases.
4. Arterioles considered to be neogenetic vessels appeared in the tumor parenchyma in the 10th-day cases.
5. Hyperplasia of argentophil fibers was seen in the tips of tumor growth and in the periphery of injury vessels.
6. With proliferation and expansion of VX₂ carcinoma, the main, external and internal lingual arteries surrounded and nourished the tumor.

結 言

顎・口腔領域に発生する癌腫のうち、舌癌は比較的発現頻度が高いとされている¹⁻⁷⁾。また、舌癌は他科領域における癌腫に比べ、その診断は肉眼的に容易であるにも拘らず、期待されるほどの治療成績は得られていない。その理由として、舌は機能的にも重要な役割を占めると同時に、癌の初期では無症状に経過すること、および解剖学的な特性から、治療が遅れ、顎部および遠隔臓器へ転移⁹⁻¹²⁾することが治療成績を低下させる一因と思われる。したがって、治療成績の向上を計るため、臨床的にも、実験的にも種々と研究されている。なかでも、可移植性の癌を用いた動物実験は口腔外科領域でもかなりの報告がみられる。本邦で維持されている可移植性癌は多いが、口腔癌に組織学的にも類似したVX₂癌を使った一連の研究は、教室^{19-29, 34, 36)}をはじめ、他の施設においてもそれぞれ報告されている^{18, 36, 37)}。一方、VX₂癌を舌に移植し、舌癌のモデルとしての研究はわずか外山(1978:²⁸⁾が増殖過程を病理組織学的に検索しているに過ぎない。

舌癌の治療で最も重要なことは転移の予防、および処置である。転移については血行性転移が大きく関与していることも示唆されている。そこで、著者は舌癌の治療成績向上を計る目的からVX₂癌を家兎の舌に移植し、実験的な舌癌を作成し、その増殖と栄養動脈との関係を経日的に、しかも立体的に検索し、若干の知見を得たので報告する。

実験材料および方法

A. 実験材料

1. 実験動物

体重2.5~3.0kgの雑系白色家兎を用いた。実験動物は至適温度調節を施した動物室で固型飼料(Oriental RC-50)と、水とで1週間以上飼育し、環境に十分順応させたのち実験に供した。

2. 実験腫瘍

実験腫瘍には口腔癌の組織型で最も多い扁平上皮癌に組織学的にも類似したVX₂癌を用いた。本腫瘍はShope乳頭腫・癌腫系から、Rousら(1952)³⁸⁾により可移植性癌とされたもので、愛知がんセンター・ウィルス部より恵予を受け、九州歯科大学口腔外科学第2講座で累代移植を行っているものをさらに、恵与を受け、当教室で

家兎大腿部に累代移植を行っているものを使用した。

3. 血管造影剤

予備実験で各種造影剤を比較検討し、極めて微細な血管にも流入可能で、X線吸収の強い造影剤として、西ドイツ Schering AG 社製のUrografin (76%)と、第一製薬社製 Moljodol (40%)を1:1の割合に混合したものを使用した。

4. 血管鋳型標本作製用樹脂

西ドイツ Kurger 社製の acrylic resin "Technovit"の赤色着色剤を使用した。

B. 実験方法

1. 腫瘍移植

家兎の舌内移植にあたっては、まず伊藤(1966)³⁹⁾の方法に準じて $50 \times 10^5/\text{ml}$ 個宛のVX₂癌細胞浮遊液を作成した。次いで、Ketamine (2 mg/kg)による静脈麻酔下で、舌尖より前方 $\frac{1}{3}$ の部で、右外側縁より皮内用注射針(25・G)を約3 mm刺入し、癌細胞浮遊液を0.05ml注入して移植した。

実験群は移植後5日、10日、15日、20日とし、各群6羽宛とし、移植後所定の期間飼育したのち、各実験群のうち、血管造影、および血管鋳型立体標本作製にはそれぞれ2羽供し、他の2羽は空気栓塞にて屠殺したのち、舌全体を摘出し、組織学的に検索した。

2. 血管造影

Ketamine (2 mg/kg)による静注麻酔後、両側総頸動脈、および外頸静脈を露出させ、両側総頸動脈に中枢側より19・Gのエラスター針を挿入したのち、中枢側を結紮、切断した。次いで、両側の外頸静脈の切断を行い、瀉血路とした。両側総頸動脈に挿入したエラスター針を通して、Novo Heparin (5 U/ml)加生食水を強圧をかけずに徐々に注入をつづけ、両側外頸静脈より透明な液が流出しだした時点で予備実験で最も造影効果が高かったUrografin (76%) : Moljodol (40%)の等量混合液を注入した(図1)。注入は両側外頸静脈より造影剤が流出するまでとし、注入圧は細血管の破綻を来たさぬ程度に、緩徐に行った。造影剤注入終了後、ただちに舌隆起後方で、梱包により造影剤の流出を防止したのち、舌の摘出を行い、ただちに超軟X線装置(CMBR TYPE)による撮影を行った。

撮影は管電圧30 kVp、管電流3 mA、照射時間1 min、F.D.S. 45 cmの条件で、舌背方向より行った。観察は、腫瘍内、および腫瘍辺縁の動脈について行った。

3. 血管鋳型立体標本作製

図1 造影剤および樹脂注入術式の模式図

前記の血管造影法の項で述べようように両側総頸動脈に19・Gエラストー針を挿入し、両側外頸静脈より瀉血した後、両側総頸動脈は挿入したエラストー針を通して、Acrylic resin “Technovit”の赤色着色剤を注入した。注入量、注入圧については血管造影の項で述べた通りである。注入終了後、両側総頸動脈、および外頸静脈を結紮、切断し、断頭後一昼夜放置した、樹脂の硬化を確認したうえで、舌隆起後方より舌体を摘出し、20%水酸化ナトリウム液中で軟組織の腐蝕を行った。投入後2～3日で軟組織のゼラチン化がみられ、静かに流水中で水洗した後、樹脂のみからなる舌の血管鋳型立体標本作製した。観察は、腫瘍を中心とした舌の動脈について行った。

4. 組織標本作製

舌内に移植後所定の移植日数を経過した各群2羽を、空気栓塞にて屠殺し、舌隆起後方より舌の摘出を行い、10%ホルマリン水固定後、通法に従ってパラフィン包埋を行い、矢状断、前額断で5μの連続切片標本作製し、Hematoxylin-Eosin 染色 (H-E染色), Elastica van Gieson 染色 (EG染色), Gomori 染色 (G染色), および Azan 染色 (A染色) を行い、組織学的に検索した。

実験成績

A. 家兎の舌および血管分布所見

正常家兎における舌の解剖、および血管分布について詳細に記載した文献は少なく、わずかに高橋(1962)⁴⁰⁾,

Barone (1977)⁴¹⁾ の報告を渉獵し得たにすぎない。

肉眼的に、家兎の舌は人の舌と比較して細長く、舌背中央部より舌根部にかけて強い隆起がみられ、隆起部でややくびれをみせて、前後半分に2分されている。

組織学的に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。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。

家兎の舌動脈は上甲状腺動脈の起始後、顔面動脈と幹を同じくして、外頸動脈より起り、ただちに顔面動脈と分岐後、舌に入り(図2)、左右舌半分のほぼ中央を、

図2 正常家兎舌動脈 とくに分岐模式図

やや舌下面よりで前走し、舌前方約1/3に達すると、左右の本幹は近接している。舌動脈本幹より出る枝は、外側枝が内側枝にくらべ太く、本幹と約30°前後の角度で前外

写真1 正常家兎の血管造影像

写真2 正常家兎の血管鋳型標本

側に向って。また、内側枝の細枝は、しばしば正中で吻合していたが、舌骨部附近では主枝とほぼ同大の吻合枝もみられた(写真1, 2)。

B. 実験所見

1. 移植5日例

a. 肉眼的所見：全例健常家兎と比較して、全身的な変化は認められず、腫瘍を移植した右側舌縁には腫瘍を思わせる所見は見られなかったが、触診により移植部位に、大豆大の浸潤性硬結が認められた。

b. 血管造影所見：左右の舌動脈主幹および内・外側枝ともに異常所見は認めなかった。

c. 立体鋳型標本所見：血管造影所見と同様に、構築された血管では特に変化は認めなかった。

d. 組織学的所見：腫瘍は移植側舌筋内に限局して認められ(写真3, 4)、腫瘍辺縁部では、明瞭な胞巣形成をなし、中心部では、間質と実質の境界がやや不明瞭であった(写真5)。腫瘍実質細胞は、多角形、大小不同で、互いに密接し、中に類円形で比較的大きな、明るい核を有し、核細胞質比は大で、多数の核分裂像など異

写真3 移植5日目前額断全剖面
腫瘍は移植側に限局している。
(矢印は腫瘍を指す。H-E染色)

写真4 移植5日目 矢状断全剖面
腫瘍は移植部位に限局している。
(矢印は腫瘍を指す。H-E染色)

型性に富んだ癌細胞であった(写真5)。このような癌細胞は腫瘍辺縁部にて著明に認められ、腫瘍中心部では、類円形を呈し、細胞質は一般に Eosin に濃染しており、核は Hematoxylin に均一に濃染し、さらに裸核、核崩壊、硝子様変性などが認められる癌細胞の変性壊死像がみられた。この癌細胞壊死部には、少数の赤

写真5 腫瘍の辺縁から中心部までの像
(矢印は中心部を指す。H-E染色、弱拡大)

写真6 腫瘍辺縁部における増殖性間質反応を示す。
(G染色、弱拡大)

血球と好酸球が認められた (写真5)。腫瘍間質は菲薄で線維性結合組織を主体とし、並行する細線維間には、赤血球が一系列に配列する血行路を認め、腫瘍周縁部では、増殖性間質反応の著明な部位も認められた。また、舌動脈本幹や、細動脈には特に異常所見は観察されず、毛細血管にも癌細胞の浸潤は認められなかった (写真5, 6)。

2. 移植10日例

a. 肉眼的所見：腫瘍移植部を中心として $5 \times 6 \times 8$ mmの腫瘍を認め、その周囲に比較的広範囲にわたる浸潤性硬結を触知した。また、右側舌前半分に軽度の浮腫性腫脹がみられた。全身的には特に変化を認めなかったが、移植側の顎下腺に腫脹を来した例もあった (写真7)。

写真7 移植10日目の摘出舌

b. 血管造影所見：腫瘍移植側の舌動脈本幹に軽度の拡張、その外側枝には一部断裂、および屈曲したものが認められ、外側枝細枝にも大きく蛇行したものや、舌前方および後方に彎曲したものもあり、舌尖部では拡張した静脈も認められた。しかしながら内側枝、および非移

写真8 移植10日目の軟X線像
(矢印は腫瘍を指す)

植側の血管には特に変化を認めなかった (写真8)。

c. 立体鋳型標本所見：血管造影所見と全く同一所見を見いだすことはできなかったが、血管造影所見で認められた移植側の外側枝細枝の蛇行、湾曲は舌動脈本幹の上で、腫瘍移植部に一致して腫瘍を包含するような形で認められた。また、その細枝の先端では断裂も認められた (写真9)。

写真9 移植10日目の立体鋳型標本およびその模式図
(矢印は腫瘍を指す)

d. 組織学的所見：腫瘍の前額断では、腫瘍は移植側の大部分を占め、舌の上半部で非移植側へ拡大増殖していた (写真10)。また矢状断では筋線維の走行に沿って舌背側、舌下面側に拡大する傾向を示していた (写真11)。移植5日例に比較して、著しい胞巣形成傾向がみられ、特に腫瘍辺縁部で多数の小胞巣形成が認められた (写真12)。また、腫瘍辺縁部、および腫瘍周縁部では、移植5日例に比較して著しい増殖性間質反応がみられた (写真12)。また、腫瘍周縁部には充血を呈した細動脈や、腫瘍栓塞を来し、拡張した細静脈を認めた (写真13)。さらに腫瘍辺縁部を詳細に観察すると、腫瘍はその間質内に小動脈、小静脈、あるいは細動脈、細静脈

写真10 移植10日目前額断全剖面
腫瘍は非移植側へ浸潤・拡大している。
(矢印は腫瘍を指す, H-E染色)

写真11 移植10日目矢状断全剖面
腸瘍は舌背側, 舌下面側へ拡大傾向を示す。
(矢印は腫瘍を指す, H-E染色)

写真12 小静脈の血栓および内膜の一部破壊像
(A染色, 弱拡大)

写真13 腫瘍栓塞をきたし, 拡張した細静脈。
(A染色, 強拡大)

写真14 小動脈はやや圧平され荒廃像を呈す。
(G染色, 強拡大)

写真15 細静脈の血栓形成とその管腔内での
腫瘍細胞の増殖を認める。 G染色, 強拡大)

を包含していた。小動脈はやや圧平され、外膜・中膜の構造は乱れ、荒廢像を呈していた (写真12, 14)。小静脈は血栓を形成し、内膜の一部で破壊、溢血像を呈していた (写真12)。さらに、細静脈では血栓形成と共に、その血管腔内での腫瘍細胞の増殖を認めた (写真15)。また、腫瘍辺縁部では腫瘍細胞に囲まれた微小な血管が認められ、これらの微小血管の動・静脈性については明言できないが、管腔内に数個の赤血球を含むものも認められた。微小血管内への癌細胞の浸潤は認めなかった

写真16 腫瘍細胞に囲まれた微小血管。

(H-E染色, 強拡大)

(写真16)。腫瘍細胞間の一部には、細線維が走行し、細線維間に血球が認められ、いわゆる血行路の所見を呈していた。これは移植5日例より多数認められた (写真16)。腫瘍中心部では、移植5日例に比較して、腫瘍細胞の退行変性、壊死像が著明で、Eosin 染色性の低下した断裂筋線維、毛細血管の破壊、溢血像を認めた (写真17)。

写真17 毛細血管の破壊、溢血像

(H-E染色, 強拡大)

3. 移植15日例

a. 肉眼的所見：腫瘍は移植10日例よりもさらに増大

し、 $9 \times 10 \times 16\text{mm}$ で非移植側へと浸潤増殖し、側方へ向って強い膨隆が認められた。舌隆起より前方全体にわたってび慢性で、浮腫性の腫脹と、該部の強い硬結を触知した。また、歯牙によると思われる圧痕や、舌膨隆部

写真18 移植15日目の摘出舌

に潰瘍が認められた例もあった (写真18)。全身的には全例ともに体重が著しく減少し、飼料、および水の摂取に困難を来していた。また全例に顎下リンパ節の腫脹を認めた。

b. 血管造影所見：比較的腫瘍の輪郭が明瞭に認められ、左右の舌動脈本幹は、増大した腫瘍に圧排され、やや外側にゆるい彎曲・偏位を示し、移植側舌動脈は腫瘍の後方よりL型に屈曲して腫瘍内に入り、途中、軽度の狭窄を示しながら舌尖方向へ前走していた。非移植側舌動脈は、腫瘍側方よりやや屈曲して腫瘍内へ入り、一部断裂し、その間は内側枝の傍側循環により連絡し、舌尖部へ前走していた。外側枝は左右ともに腫瘍の膨隆尖端

写真19 移植15日目の軟X線像

舌動脈本幹および外側枝の断裂がみられる。

(矢印は腫瘍を指す)

部で消失を認めた。また、腫瘍部に一致して軽度のループ形成と一部拡張像が認められ、非移植側では舌動脈本幹と共に断裂ししている所見が認められた。内側枝は腫瘍輪郭内で強いループ形成を見せ、その中心部ではやや疎となり、造影剤の溢出所見も認められた。しかしながら、腫瘍辺縁部の内側枝および細枝は全体的に増加傾向を示していた（写真19）。

c. 立体鋳型標本所見：左右舌動脈本幹は腫瘍を包含するようにやや外側方へ彎曲・偏位し、左右外側枝も本幹同様上外側方へ彎曲・偏位をみせ、左右内側枝はやや内側下方へ彎曲し、全体で腫瘍を包含する形をとり腫瘍内の増加した左右内側枝、および細枝は網状形成をしながら密に連絡していた（写真20）。

写真20 移植15日目の立体鋳型標本およびその模式図
（矢印は腫瘍を指す）

d. 組織学的所見：腫瘍はさらに増大し、舌のほぼ中央で非移植側の舌縁附近まで浸潤していた（写真21）。筋線維の走向に沿った舌背側、舌下面側への拡大増殖が著明に認められるが、舌根方向、舌尖方向への増殖拡大は認められない（写真22）。胞巣形成は前2群に比べると、腫瘍辺縁部で多数の小胞巣形成が認められた（写真

写真21 移植15日目前額断全剖面、腫瘍は非移植側々縁迄拡大している。

（矢印は腫瘍を指す。H-E染色）

写真22 移植15日目 矢状断全剖面
舌背側、舌下面側への拡大増殖が著明。

（矢印は腫瘍を指す。H-E染色）

写真23 腫瘍辺縁部の多数の小胞巣形成
（A染色、弱拡大）

23）。また、該部では滲出性間質反応が著明で、その主な滲出細胞は、移植10日例に比較して好酸球が減少し、リンパ球、形質細胞、線維芽細胞等が増加していた（写真23）。また、腫瘍辺縁部においては、腫瘍細胞に囲ま

れた毛細血管や細動脈が散見され、その毛細血管では、管腔内に赤血球、リンパ球の充満を認め、周囲にはリン

写真24 辺縁部腫瘍実質に囲まれた毛細血管。
(H-E染色, 強拡大)

パ球, および少数の好酸球の浸潤がみられた (写真24)。さらに、実質内に取り込まれた細動脈も散見され、この細動脈の外膜に腫瘍細胞の直接浸潤像が見られた。また

写真25 腫瘍実質に囲まれた細動脈と、その外膜に浸潤した腫瘍細胞を示す。(E染色, 強拡大)

断裂変性した筋線維の残存も認められた (写真25)。辺縁部腫瘍間質には、圧平された細静脈や、外膜、中膜に荒廃像を呈する細動脈、および毛細血管の充血・血栓形成像が認められた (写真26, 27)。さらに、滲出性間質反応の著明な部分には、内皮細胞がまだ圧平されないで、その外側を筋細胞により囲まれた新生血管像を認めた (写真28)。腫瘍周縁部は、移植10日例と同様に滲出性間質反応が著明で、なかに神経束に沿って簇出増殖した腫瘍細胞を認めた。また、毛細血管は拡張し、管腔内は硝子様物あるいは粘素様物で充満されていた。小動脈はやや圧平され外膜の荒廃を認めた (写真29)。さらに、小静脈の外膜、中膜はその線維構造が不明瞭にな

写真26 外膜、中膜に荒廃像を呈する細動脈。(G染色, 強拡大)

写真27 充血した毛細血管および、圧平された細静脈の血栓形成を示す。(G染色, 強拡大)

写真28 新生血管と思われる組織像。
(E染色, 強拡大)

写真29 神経束に沿って簇出増殖した癌細胞と
やや圧平され外膜に荒廃像を呈した小動脈。
(H-E染色, 弱拡大)

写真30 血栓形成がみられた小静脈。
(H-E染色, 弱拡大)

写真31 腫瘍細胞の充満した細静脈。
(G染色, 強拡大)

り、血管内には血栓形成が認められた(写真30)。また、拡張した細静脈内に、腫瘍細胞の充満像を認め、血管壁の一部が断裂している所見も認められた(写真31)。

4. 移植20日例

a. 肉眼的所見：全例共に、舌は舌隆起前方が全体的に膨脹・腫大し、左右舌側縁の腫瘍膨隆部、および舌背

・舌下面に潰瘍形成を認めた。触診により、舌隆起前方全体に強い硬結を認めた。なかには潰瘍面より持続的な出血を認めた例もあり、口腔周囲は汚穢となり、全例顎下リンパ節、頸部リンパ節の腫脹を認め、悪液質の状態を呈していた(写真32)。

写真32 移植20日目の摘出舌、腫瘍はさらに左右大し、全例膨隆部に潰瘍を形成していた。

b. 血管造影所見：左右舌動脈本幹は、腫瘍の後方より一部腫瘍内に侵入して狭窄・断裂し、腫瘍前方部にわずかに断裂して取り残された舌動脈の一部が認められた。外側枝は移植側において、腫瘍の膨脹に合致して大きく彎曲したものを認めたが、其の他明らかに外側枝と思われる大きさの血管像は確認し得なかった。其の間、腫瘍内は左右・内外側枝、細枝と思われる毛細血管様不透過像が密に網状形成を示し、あたかも毛まり様を呈していた。また、腫瘍中心部、および左右の膨隆部に造影剤の流出を認めた(写真33)。

写真33 移植20日目の軟X線像
左右舌動脈の消失を認める。(矢印は舌動脈本幹を示す)

c. 立体鋳型標本所見：全例、血管造影で認められた如く、舌動脈本幹は一部腫瘍内に侵入したと思われる部位で、先端が縮小、消失していた、本来の大きさの外側

枝は見あらず、無数の小動脈が舌動脈本幹の消失直前で分岐し、腫瘍を包含するように上外側、下内側へ湾曲・偏位をみせ、その先端は消失していた。さらに、腫瘍の鋳型標本を支える大きい血管が萎縮・消失したため、輪郭の血管を除き、組織融解時に脱落していた (写真34)。

写真34 移植20日目 立体鋳型標本および模式図
(矢印は腫瘍を指す)

d. 組織学的所見：腫瘍は、さらに舌背側・舌下面側方向への浸潤をみせ、非移植側側縁迄拡大し (写真35)。

写真35 移植20日目 前額断全断面
(H-E染色)

舌背粘膜直下の筋層に至り、舌根部・舌尖部方向への筋線維へ走行に沿って浸潤している (写真36)。腫瘍周縁

写真36 移植20日目矢状断内剖面、腫瘍は舌背粘膜直下で、筋線維の走向に沿って近遠心的に増殖している。(H-E染色)

部では、移植15日例に比較して毛細管の拡張・充血、および血栓形成が著明に認められた (写真37)。また、一

写真37 腫瘍辺縁部の拡張、充血、血栓形成がみられた毛細血管。(G染色、弱拡大)

写真38 腫瘍栓塞をともない血栓形成をきたした細静脈。(A染色、強拡大)

部の拡張した毛細血管に腫瘍栓塞を伴う血栓形成が認められた(写真38)。さらに、拡張したリンパ管内に浸潤

写真39 拡張したりリンパ管内に腫瘍細胞の浸潤が認められる。(H-E染色, 弱拡大)

増殖した腫瘍細胞を認めた(写真39)。腫瘍辺縁部実質内に、腫瘍細胞に直接する細静脈が、その壁の一部を破壊され、腫瘍細胞が血管内に露呈している像を認めた

写真40 細動脈の血管内に露呈している腫瘍細胞。(G染色, 強拡大)

(写真40)。辺縁部の腫瘍細胞間に見られる小動脈はやや圧平され、充血像を呈していた(写真41)。また、同

写真41 圧平された小動脈。(H-E染色, 強拡大)

じく腫瘍細胞間に見られた小静脈は、強度に圧平され、外膜・中膜は荒廃し、血栓を形成していた(写真42)。

写真42 強度に圧平され荒廃、血栓形成がみられる小静脈。(G染色, 強拡大)

考 察

最近における癌の治療法は従来よりの手術療法⁴²⁻⁴⁴⁾・放射線療法^{5, 45)}に、種々と開発されている化学療法⁴⁶⁻⁵¹⁾・免疫療法⁵²⁻⁵⁴⁾および凍結療法^{55, 56)}などが加わり、治療面に大きく貢献している。なかでも、化学療法・免疫療法ではその発達にめざましいものがある。それにもかかわらず、満足すべき結果を得ていないのが現況である。したがって、基本的には腫瘍の実体を十分に把握して、成績の向上を計る必要がある。なかでも、その腫瘍を栄養している血管系を知ることは有意義なことと考えられる。口腔外科領域においては中島(1974)²⁶⁾が実験上顎洞癌の栄養動脈について検索し、腫瘍と栄養動脈の関係を詳述している。一方、舌癌については基礎的^{28, 57-62)}にも臨床的^{57, 63-65)}にもそれぞれ多くの業績が報告されているが、栄養動脈との関係については外山(1978)²⁸⁾が病理組織学的な面より触れているだけで、他に見あたらない。

そこで、著者は VX₂ 癌を家兎の舌に移植し、実験的舌癌の発育過程における栄養動脈との関係について検索するために、本実験を行った。

A. ヒト舌と家兎舌の比較解剖(特に分布動脈を中心として)

舌の組織構造は人・家兎ともに粘膜上皮、粘膜固有層および筋層から成り、所々に小唾液腺や脂肪組織が認められる⁵⁷⁾。また、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。

人の舌に分布する動脈は舌動脈として、左右外頸動脈の前内壁より起こって、直ちに舌の中に入り、舌の左右で舌下面を舌尖まで経過する。経過中、舌骨舌筋前縁の附近で前方に向う枝（舌下動脈）を分岐した後、本幹は舌深動脈に変わり、舌下面を舌尖に向けて前上走する。舌動脈が舌下動脈を分岐する前で2本、舌深動脈より約10～12本の枝が起り、舌背面に向って上行する。その主枝より放射状に分れた枝は、舌筋中を舌外側へ向っている。この経過中に分れた筋枝が分枝・吻合し筋線維に平行した動脈網をつくる。舌筋を貫いた枝は舌表面の深部約1cmの所で分枝し、粘膜下動脈網をつくっている。

家兎の舌動脈は実験成績の項でも記述したが、左右外頸動脈より舌・顔面動脈として起り、直ちに顔面動脈と分岐後舌内に入り、左右舌半分のほぼ中央を前走し、舌前 $\frac{1}{3}$ に達すると互に近接する。ヒト舌に分布する血管と、家兎舌に分布するそれとは、外頸動脈よりの起始に相違があるほかは近似している⁴⁰⁾。

B. 移植腫瘍および移植部位

1940年 Rous ら (1952)³⁸⁾ により、可移植性癌として確立された VX₂ 癌は、中島 (1974)²⁶⁾、外山 (1978)²⁸⁾ らが指摘するように移移陽性率が高く、発育速度が緩慢で観察にも容易であり、さらに、人の舌癌に組織学的にも類似していることから本実験に供した。また、移植部位については塩田ら (1958)⁶⁸⁾、上野ら (1960, 1964)^{3, 6)}、さらに田代 (1964)⁸⁾ らが舌癌患者の約 $\frac{1}{2}$ は左右いづれかの舌側縁に発現し、舌根部・舌尖部・舌下面および舌背に発現したものを合わせてもわずかに $\frac{1}{3}$ に過ぎなかったと報告している。したがって舌癌の好発部位である右側舌縁に移植部位を求め、上皮下、約3mmの舌筋内に移植した。

C. 血管造影剤および鋳型標本用樹脂について

造影剤は一般に消化管系、尿路・リンパ管系、血管系、気管支系、子宮・卵管・胆嚢・胆道系などで、それぞれ区分使用されている。尿路系および血管系では Urografin (76%) が繁用されている。特に、造影剤の造影性について比較検討した報告はほとんどなく、わずかに村瀬ら (1977)⁶⁹⁾ がヨード含有率の高いものほどコントラストが大で、心・血管系では Urografin (76%) が良いと報告しているにすぎない。また、リンパ管造影剤である Moljodol (40%) については高橋 (1973)⁷⁰⁾ が顎における囊胞性疾患の二重造影法に應用している

が、粘膜面への附着性に乏しいことを指摘している。しかしながら、本実験においては粘膜附着性よりもむしろ強いコントラストを必要とし、微細血管に流入可能で、しかも停滞性を有することが望ましい。そこで、微細血管によく流入し、コントラストも大きい Urografin (76%)、および管腔造影剤のなかでは粘稠で、停滞性の良い Moljodol (40%) を混合して使用することにした。至適混合比は予備実験の結果、1:1の等量混合であった。

立体鋳型標本作製についての報告⁷¹⁻⁷⁸⁾は管腔臓器・脈管系に多く、Narat ら (1936)⁷⁹⁾が vinylresin, vinylite の応用を記載して以来、Scales (1950)⁸⁰⁾、Boyer (1956)⁸¹⁾、Shapiro (1957)⁸²⁾、Schlüter (1962)⁸³⁾ らが各臓器に polyesterresin plastic の注入鋳造法について詳述している。なかでも Tompsett (1956)⁸⁴⁾ は acrylic resin の有用性を強調し、本邦でも谷口ら (1951, 1952)^{85, 86)}、伊藤 (1956)⁸⁷⁾、朝永 (1961)⁸⁸⁾ らが acrylic resin による鋳型標本作製について報告している。しかしながら、polymerと monomerの混合比と硬化時間、および粒子の大きさと、鋳型される脈管との関係等には未だ改善の余地があることを指摘している。しかし吉川 (1967)⁸⁹⁾が紹介した西ドイツ Kurger 社製 acrylic resin “Technovit” は中島 (1974)²⁶⁾も述べているようにこれを補い得るだけの利点を有していることも予備実験で確認し、使用した。

D. 舌癌の発育様式

ヒト舌癌の発育形態については、今井 (1954)⁹⁰⁾、井上 (1956)⁵⁷⁾、大谷 (1952, 1953, 1954)⁹¹⁻⁹³⁾、山下ら (1961)⁹⁴⁾ らにより種々検索されており、山下 (1961)⁹⁴⁾ は肉眼的に、本腫瘍の発育形式を3つの臨床像に分けて検討している。すなわち、腫瘍底部における浸潤が少なく、外向性に発育し、中心部に潰瘍形成が多いものを外向性（非浸潤型）、山のような裾をもち、腫瘍と健康組織との境界があまり明瞭でなく、潰瘍形成の少ないものを内向性（浸潤型）、表面だけに腫瘍が拡がり、厚さの薄いものを表在性としている。本実験舌癌は腫瘍の増大につれ、潰瘍形成は認めるものの、基底部分が広く、浸潤傾向が強いことから、山下 (1961)⁹⁴⁾ の分類による内向性の発育に属するものであった。

今井 (1954)⁹⁰⁾ は組織学的に癌実質の拡がりを表在型、組織内型、脈管内型、腔内型に分け、このうち組織内型および脈管内型が舌癌の場合、問題になるといっている。すなわち、組織内型とは癌実質が組織隙を拡がり

つつあるもので、井上 (1956)⁵⁷⁾ は舌癌の場合さらにこれを延伸発育型、肥大発育型、簇出発育型の3つに大別している。本実験舌癌も拡がりについては外出 (1978)²⁸⁾ が述べているように、非角化型の未分化癌細胞が、筋線維束間や、筋線維間をその走行に沿って浸潤し、今井 (1954)⁹⁰⁾ の組織内型に一致する。Sachs (1893)⁹⁵⁾ の指摘する癌腫増殖過程における舌中隔の抵抗性についても外山 (1978)²⁸⁾ の所見とほぼ同様な所見を呈した。本実験舌癌が移植腫瘍であるため、井上 (1956)⁵⁷⁾ の分類をそのまま適用する事はできないが、その筋組織内での発育様式については外山 (1978)²⁸⁾ も述べているように、全例ほぼ人舌癌に近似した所見を呈していた。また、井上 (1956)⁵⁷⁾ は舌内の腺組織について、腺実質は種々の程度に萎縮を示すと述べているが、本実験ではかかる所見を見出す事はできなかった。

VX₂ 移植舌癌と人舌癌の発育様式の類似性については以上の通りであるが、舌以外の領域での人癌で、北出ら (1960)⁹⁶⁾ は好銀線維が体液の静脈、あるいはリンパ管への吸収に介在している事を明らかにし、さらに癌細胞も好銀線維の介在により、組織内転移をきたし、なかには神経線維網に一致して癌細胞が浸潤している所見がみられたと報告している。本実験でも移植後15日例で舌神経と思われる神経の線維を破壊することなく困撓するように増殖している所見が認められた。また、磯橋ら (1962)⁹⁷⁾ も人胃癌例において、未分化癌ほど癌細胞浸潤部では好銀線維が増生していたといい、癌浸潤と好銀線維との密接なつながりを指摘し、さらに癌と血管との関係でも好銀線維が介在しているとしている。本実験は、5日例、10日例、15日例で、腫瘍発育先端部に炎症性細胞の浸潤と共に好銀線維の増生を認めた。

E. 舌癌の増殖と血管の態度について (特に栄養動脈を中心に)

腫瘍発育時のいわゆる血行路について、吉田 (1952)⁹⁸⁾ は吉田肉腫の移植実験で、6日以降かなりの日数を経て血流路を生じると述べているが、中島 (1974)²⁶⁾ は VX₂ 移植上顎洞癌の血行動態を観察し、移植7日目に、瘍細胞間の多数の異常血流として認めている。本実験では、移植5日例で血行路が認められた。同じ VX₂ 癌の実験で Assa (1970)⁹⁹⁾ は amorphic form に発育・増殖するものは豊富な動脈網血管を新生すると述べている。また Williams (1951)¹⁰⁰⁾ は、腫瘍細胞が既存の血管に沿って、栄養を依存しながら増殖し、血管の新生はないと述べている。同じく移植腫瘍を用いた実験で

Algire (1943)¹⁰¹⁾ は、癌発育の初期においては局所の毛細血管の新生、ならびに拡張が起こることを言明し、同様見解で田中 (1907)¹⁰²⁾ は悪性腫瘍における栄養血管は単に周囲組織より無意味に進入したものばかりではなく、一つの中心より腫瘍と共に新生し、そのまま独立の血管系を有し、腫瘍の血管には動・静脈、毛細管の区別はなく、ただ広く、あるいは狭い管腔を見るに過ぎないとしている。新生血管であるか、血流路であるかの判断は容易でないが、井上 (1961)¹⁰³⁾ の吉田肉腫における見解、すなわち、母組織の血管が腫瘍内に侵入することは全くなく、母組織における血管壁の性状が変化し、血球を含む血液成分が血管外に遊出し、血管とは異った腫瘍細胞間隙の血流路を流れるという意見と著者の実験における組織所見とが近似していた。

本実験の移植10日例では腫瘍の増殖に伴い、さらに血流路の形成が旺盛となり、また、田中 (1907)¹⁰²⁾ や、Algire (1943)¹⁰¹⁾ の指摘するような、血球を含み、動・静脈の区別のつけにくい明らかに新生血管を思わせる所見を認めた。これに一致した、軟X線および立体鋳型所見に見られるような、腫瘍に直接した既存の血管に拡張、彎曲が認められた。移植15日例、移植20日例になると急速な腫瘍の増殖と共に新生血管は Assa (1970)⁹⁹⁾ の述べたような豊富な動脈網を作り立体鋳型標本でみると、腫瘍を包んで毛まり状を呈していた。また、この腫瘍の急速な増殖に伴い既存の血管、特に舌動脈の本幹に断絶・狭窄・強度の屈曲等の異常が起こり、新生された血管のみでは腫瘍を栄養することができずに壊死化が急速に進んだ。ちなみに、腫瘍の増殖のために既存の血管はもとより間質反応性に新生された血管も関与したものと思われる。

結 論

家兎の舌に VX₂ 癌を移植し、実験的舌癌を作成後、経日的に増殖する舌癌と、それを栄養する動脈の変化について検索し、以下の結果を得た。

1. 移植舌癌は、経日的に舌背側、舌下面側方向、および左右側方向へ筋線維の走向に沿って浸潤性に増殖している。
2. 移植20日後、舌背粘膜下に至った舌癌は舌根・舌尖方向へ拡大増殖している。
3. 舌癌の増殖に必要なと思われる血行路の形成は移植5日例より認められる。
4. 10日例では腫瘍実質内に、新生血管と思われる小

動脈の出現を認める.

5. 腫瘍発育先端, および血管破壊像の周辺には強い好銀線維の増生を認める.
6. 舌癌の増殖・拡大につれ, 舌動脈本幹, 外側枝および内側枝は腫瘍を包含するような形で栄養している.

稿を終るにあたり, 本研究に終始, 御懇切なる御指導と, 御校閲を賜った恩師古本克磨教授に深甚なる謝意を表します. また種々と御指導を頂いた梶山稔教授, ならびに池尻 茂九州歯科大学名誉教授に感謝します. なお終始, 適切なる御教示と御援助を頂いた宇治寿康博士, ならびに教室員各位に感謝致します.

引用文献

- 1) 橘 亮吉: 舌癌に関する臨床的観察, 福岡医誌 19: 250—267, 1926.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 山田長敬・古本克磨・他: わが教室13年における悪性腫瘍患者の臨床統計的観察, 日口外誌 6: 366—370, 1960.
- 5) 池尻 茂・梶山 稔: Radium 治療を行った舌癌3例について, 九州歯会誌17: 134—141, 1963.
- 6) Ueno. T., Oka. T., *et al.*: Cancer of the tongue. A review of 109 cases, Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. 11: 517—540, 1964.
- 7) Morrow, A.S.: Cancer of the tongue. A report of one hundred and eighty-seven cases, with an analysis of ninety-eight treated principally by surgery at the New York skin and cancer hospital between 1971 and 1935, Ann. Surg. 105: 418—441, 1937.
- 8) 田代英雄: 舌癌, 福岡医誌 55: 899—907, 1964.
- 9) Spencer, F.R.: Carcinoma of the tongue. A review of fourteen cases, Arch. Otolaryngol. 24: 1—13, 1936.
- 10) 山下佐英: 口腔領域腫瘍の転移に関する研究 舌癌の6例について, 耳鼻と臨 5: 227—231, 1962.
- 11) 福島侃二・山下佐英: 口腔領域腫瘍の転移に関する研究, 日耳鼻会報65: 789, 1962.
- 12) 池尻 茂: 口腔癌の治療について, 九州歯会誌 18: 40—46, 1964.
- 13) 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に就いて, 病理学紀要 8: 512—542, 1932.
- 14) 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に就いて, 病理学紀要 8: 543—568, 1932.
- 15) 富田光男: 吉田肉腫の同種動物顎内移植実験, 名古屋医学 76: 1511—1519, 1958.
- 16) 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: 1503—1522, 1960.
- 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: 590—613, 1965.
- 18) 川勝賢作・森 昌彦・他: VX₂ Carcinoma の上顎癌モデルについて, 日口外誌 20: 252, 1971.
- 19) 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: 648—668, 1970.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.

- 23) 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回日口外会総会記事 67, 1973.
- 24) 井口次夫：VX₂ 担瘤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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 外山勤吾：VX₂ 癌移植による家兎舌癌の病理組織学的研究，九州歯会誌 32：340—356, 1978.
- 29) 長坂公治：VX₂ 癌移植家兎における血漿および諸組織中の亜鉛・銅量に関する研究，九州歯会誌 32：833—851, 1979.
- 30) 佐藤 春郎・佐藤博・他：日本で維持されている可移植性腫瘍(1)，医学のあゆみ 68：471—479, 1969.
- 31) 佐藤春郎・佐藤 博・他：日本で維持されている可移植性腫瘍(2)，医学のあゆみ 68：521—530, 1969.
- 32) 佐藤春郎・佐藤 博・他：日本で維持されている可移植性腫瘍(3)，医学のあゆみ 68：569—574, 1969.
- 33) 高山昭三：ウサギの移植性腫瘍と原発癌，医学のあゆみ 71：202—203, 1969.
- 34) 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 23：86—95, 1968.
- 35) 安藤龍男・池尻 茂・他：VX₂ Carcinoma による反応性骨梁の形成実験〔会〕，日口外誌 20：252, 1971.
- 36) 松尾 裕・関 敦子・他：VX₂ 癌による実験的胃癌に関する研究．第2報〔会〕，第26回日本癌学会総会記事，271—277, 1967.
- 37) 児玉好史：家兎 VX₂ 癌，VX₇ 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.
- 38) Rous, P., Kidd, J. G., *et al.* : Experiments on the cause of the rabbit carcinomas derived from virus-induced papillomas. II. Loss by the VX₂ Carcinoma of the power to immunize hosts against the papilloma virus, J. Exp. Med. 96：159—174, 1952.
- 39) 宮川正澄・佐藤春郎・他：実験腫瘍学，朝倉書店，東京，1966，545—556.
- 40) 高橋和人：Microarteriogram による口腔附近の微細血管の解剖学的研究．そのII．イヌ・ウサギ・ラット・ヒツジの舌，歯科学報 62：533, 1962.
- 41) R. Barone., C. Pavaux., *et al.* : 兎の解剖図譜（望月公子訳），学窓社，東京，1977，123—152.
- 42) Epstein, A.A. : Gegenwartige Methodik und Dauererfolge der Behandlung des Zungencarcinoms, Arch. Klin. Chir. 184：502—518, 1936.
- 43) Shedd, D.P., Schmidt, N., *et al.* : A survey of tongue cancer over fifteen year period in a general hospital, Surg, Gynecol, Obst 106：15—24, 1958.
- 44) Ackerman, L. V. and Regato, J. A. : Cancer, 4th Ed, Mosby, St. Louis, 1970, 199—219.
- 45) 山口 寿・麻野正直・他：舌癌のラジウム療法（付・81例の統計的観察），日本臨床 1：15—21, 1948.
- 46) 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—4, 1969.
- 47) 池尻 茂・古本克磨・他：口腔癌に対する Bleomycin の臨床応用経験．九州歯会誌 23：11—119, 1969.
- 48) 落合洋一郎・三保木良美・他：舌癌に対する制癌剤動脈内注入法，日耳鼻会報 75：1338, 1972.
- 49) 平川正輝・亀山嘉光・他：Bleomycin によって症状消失した舌癌の臨床的および組織学的観察，歯界展望 41：345—348, 1973.
- 50) 宮本忠昭・高部吉庸・他：ブレオマイシンとマイトマイシンの連続的併用（B-M）療法による末期子宮頸癌の治療成績について，癌と化学療法 4：273—291, 1977.
- 51) 藺田精昭・谷脇雅史・他：B-M 療法による進行癌の化学療法—手術不能肺癌を中心として—，癌と化学療

- 法 7: 95—102, 1980.
- 52) 木村郁郎・大熨泰亮・他: 溶連菌剤による合併療法, 免疫化学療法へのアプローチ, 癌の臨床 21: 1065—1071, 1975.
 - 53) 服部孝雄・新本 稔・他: 免疫治療の立場から, 医学のあゆみ 96: 402—420, 1976.
 - 54) 菊池浩吉: 癌免疫療法的基础—その問題点—, 癌と化学療法 6: 1119—1124, 1978.
 - 55) 法貴 昭: 頭頸部におけるクライオサージェリー, 最新医学 27: 691—699, 1972.
 - 56) 茂山幸雄・田原啓吾・他: 高齢者口腔癌患者に対する cryosurgery の適応例について, 福歯大会誌 3: 321—330, 1976.
 - 57) 井上 篤: 舌癌の組織学的研究, 福岡医誌 46: 1039—1059, 1956.
 - 58) 松村祐二郎・本村一彦・他: 舌癌・歯肉癌の誘因とその組織発生についての考察, 耳鼻と臨 17: 234—240, 1971.
 - 59) 藤田浄秀・賀来 享・他: 舌癌の実験的形成に関する研究 第1編: 9, 10-dimethy-1, 2-benzanthracene の塗布による舌癌の実験的形成, 口科誌21: 999—1012, 1972.
 - 60) 藤田浄秀・賀来 享・他: 舌癌の実験的形成に関する研究. 第4編 舌癌形成の部位的差異に関する研究, 口科誌 22: 362—374, 1973.
 - 61) 賀来 享・藤田浄秀・他: 舌癌の実験的形成に関する研究. 第5編 各種発癌剤による舌癌の実験的形成, 日口外 誌19: 254—258, 1973.
 - 62) 藤田浄秀・賀来享・他: 舌癌の実験的形成に関する研究第6編実験動物の性差ならびに発癌剤の塗布頻度の差が舌癌の形成におよぼす影響. 日口外誌 19: 259—265, 1973.
 - 63) 金田文平: 舌癌の臨床的観察, 日新医学 23: 1925—1948, 1925.
 - 64) 河本和友・片岡紀男・他: 舌癌の悪性度について—病理組織学的観察—(会), 日耳鼻会報 66: 568—569, 1963.
 - 65) 浅井良三: 舌癌, 日耳鼻会報 67: 367—369, 1964.
 - 66) 上條雍彦: 顔面動脈・舌動脈の分布 特に歯牙発育に伴う分布範囲の変異について, 歯基礎誌 3: 84—86, 1961.
 - 67) 上條雍彦: 口腔解剖学 3 脈管学, アナトーム社, 東京, 1970, 445—452.
 - 68) 塩田重利・清水正嗣・他: 舌癌の臨床統計的観察, 日口外誌 4: 62—66, 1958.
 - 69) 村瀬充也・佐藤智恵・他: 心血管造影法の基礎問題 —造影剤の造影性と副作用— 臨床的検討, 日独医報 22: 543—551, 1978.
 - 70) 高橋丈二: 酵素拡散剤を応用した上顎嚢胞性疾患のX線造影法の改良に関する研究, 九州歯会誌 27: 221—250, 1973.
 - 71) 長田淳一郎: 解剖学的研究領域における合成樹脂剤の応用, 総合医学 1: 30—31, 1950.
 - 72) 青木貞章・吉村正也・他: 合成樹脂注入法に依る鋳型立体標本の作製法特に気管支・気管支動脈並びに肺動脈に就いて, 日医師会誌 32: 695—700, 1954.
 - 73) 本里義之: 脳動脈の構築と機能に関する実験的研究. 第1報 合成樹脂注入に依る脳動脈血管の立体標本の作製法, 医学研究 26: 2311—2313, 1956.
 - 74) 森永泰信: 唾液腺血管系の合成樹脂鋳型法による立体的研究. II 家兎の唾液腺の血管系に就いて, 岐阜医紀 3: 150—159, 1959.
 - 75) Hanai H.: Stereological studies on sereral ducts and vessels by injection method of acrylic resin. XIII. Arterial distribution of the upper lip in some mammals, Okajimas Fol. Anat. Jap 40: 81—128, 1964.
 - 76) 林 秀信: 創傷治癒に伴う血管の立体的研究. 6. 犬の下歯槽動脈結紮・切断後に成立する側副血行路について, 日口外誌 18: 326—340, 1972.
 - 77) 橋本 武: 創傷治癒に伴う血管の立体的研究 9. 実験的下顎骨離断による骨欠損部の治癒過程について,

日口外誌 18:416—426, 1972.

- 78) 岸 好彰・高橋和人・他:毛細管ループの立体的観察, 歯基礎誌 15:251, 1973.
- 79) Narat, J. K., Loef, J. A., *et al.*: On the preparation of multicolored corrosion specimens, Anat. Rec. 64:155—160, 1936.
- 80) Scales, J. T.: Use of polyesterresins in medicine, Lancet 258:796—799, 1950.
- 81) Boyer, C. C.: The vascular pattern of the renal glomerulus as revealed by plastic reconstruction from serial section, Anat. Rec. 125:433—441, 1956.
- 82) Shapiro, H.: Visualization of the arterial side of the circulation to the brain by means of plastic injections, Angiology 8:41—43, 1957.
- 83) Schlüter, O.: Organinjektionen mit Acrylathary zur Korrosions-Präparation, Präparation 8:83—90, 1962.
- 84) Tompsett, D. H.: Anatomical techniques, Livingstone, Edinburgh, 1956, 110—123.
- 85) 谷口善之・太田義郎・他:注入材としての合成樹脂改良使用法及び標本供覧, 解剖誌 26:34, 1951.
- 86) Taniguchi, Y., Ohta, Y., *et al.*: New improved method for injection of acrylic resin, Okajimas Fol. Anat. Jap 24:259—267, 1952.
- 87) 伊藤好雄:家兎耳管血管(動脈)系の研究, 日耳鼻会報 59:1531—1535, 1956.
- 88) 朝長弘道:人脳動脈の構築学的研究, 一特に脳幹部動脈の分岐機構について一, 福岡医誌 52:228—245, 1961.
- 89) 吉川文雄:臓器注入鑄造法による立体標本の作製着色アクリレート樹脂注入によるヒト脾実質の血管性区域について, 医学のあゆみ 63:269—281, 1967.
- 90) 今井 環:人体癌腫発育状況の形態的考察, 日病誌 43:22—32, 1954.
- 91) 大谷隆俊:口腔癌の臨床病理学的研究(第1報), 口病誌 19:126—131, 1952.
- 92) 大谷隆俊:口腔癌の臨床病理学的研究(第2報), 口病誌 20:192—200, 1953.
- 93) 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.
- 94) 山下久雄・網野三郎:舌癌の放射線治療, 癌の臨床 7:195—204, 1961.
- 95) Sachs, W.: 69 Fälle von Zungen-Carcinoma, Arch. Klin. Chir. 45:774—879, 1893.
- 96) 北出文男・磯橋保・他:癌の組織内転移と好銀線維の態度について, 癌の臨床 6:448—449, 1960.
- 97) 磯橋 保・森岡哲吾・他:胃癌の進展形態と脈管外通液路系との関係について, 日癌学会記事 21:121—122, 1962.
- 98) 吉田富三:吉田肉腫 2, 寧紫書房, 東京, 1952, 206—209.
- 99) Assa, J.: Differential patterns of vasculature to liver tumours, Br. J. Cancer 24:360—363, 1970.
- 100) Williams, R. G.: The vascularity of normal and neoplastic *in vivo*, Cancer Res. 11:139—144, 1951.
- 101) 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, お茶の水医誌 5:88—107, 1957.
- 102) 田中祐吉:悪性腫瘍の血管に就いて(Ueber die Gefäße der malignen Tumoren), 癌 1:16—30, 1907.
- 103) 井上隆之:耳鼻咽喉領域への吉田肉腫移植の動物実験並びに腫瘍内血行系の考察, 日耳鼻会報 64:704—719, 1961.