家兎舌癌 (VX₂ 癌) の増殖に関する神経組織学的研究

中 村 貴 司

九州歯科大学大学院歯学研究科口腔外科学第2専攻 (指導: 梶山 稔教授)

平成2年12月26日受理

A Neurohistological Study on the Growth of Carcinoma of the Tongue (VX₂ Carcinoma) in Domestic Rabbits

Takashi Nakamura

Second Department of Oral Surgery (Director: Prof. Minoru Kajiyama)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

In recent years, the concept of quality of life has been firmly established from the standpoint of aesthetics, function, and rehabilitation. With advances in patients' ages, limited surgery has been desirable. It is therefore important to plan the surgical safety margin which is radical yet minimal. It is suggested that blood vessels, lymph vessels, and peripheral nerve fibers next to the carcinoma tissue are involved in spread of carcinoma for the carcinoma of the tongues to invade and grow. Studies on involvement of peripheral nerve fibers however have been few.

VX₂ carcinoma was transplanted into the tongue of domestic rabbits and invasion and growth of the carcinoma tissue and changes in peripheral nerve fibers were investigated neurohistologically.

The results were as follows :

1. Vascular invasion by VX₂ carcinoma of the tongue was observed in the veins two weeks after transplantation. VX₂ carcinoma tissue destroyed the walls of veins and penetrated into and grew in the lumina. Invasion was seen in the arteries three weeks after transplantation. VX₂ carcinoma tissue destroyed tunica externa and tunica media, and invaded into and grew in the walls of arteries. However, findings of destruction of tunica intima or of penetration into and growth in the lumina by VX₂ carcinoma tissue were not observed.

2. No nerve bundles or nerve fibers were observed in the region of the tongue where necrosis and cytolysis of VX₂ carcinoma tissue occurred. Where regressive changes in VX₂ carcinoma tissue were seen, many severely degenerated nerve bundles and nerve fibers were observed. At the margin of VX₂ carcinoma tissue where growth was active in the tongue, nerve bundles and nerve fibers, intact and slightly degenerated like swelling, meandering, winding and beading, were both seen one week after transplantation. By week, increase was seen in nerve bundles and nerve fibers with severe degeneration such as fragmentation, hypochromatosis, and granular decomposition.

3. Many of the nerve bundles and nerve fibers in the region next to or near VX₂ carcinoma tissue in the tongue were intact one week after transplantation. By week, however, those showing severe degeneration such as fragmentation, hypochromatosis, and granular decomposition increased in number.

4. In the region toward the tongue root and distant from VX₂ carcinoma tissue, no changes were seen in nerve bundles and nerve fibers. In contrast, in the region toward the tongue tip and distant from VX₂ carcinoma tissue, slight degeneration was seen on the transplanted side one week after transplantation and the degeneration increased in severity by week. On the non-transplanted side, degeneration due to proliferation of the transplant was seen three weeks after transplantation and severity of the degeneration intensified four weeks after transplantation.

5. Distribution of nerve fibers in VX₂ carcinoma tissue became sparser by week with proliferation of VX₂ carcinoma tissue from one week after transplantation. In the region next to or near VX₂ carcinoma tissue also, distribution became sparse with growth of VX₂ carcinoma tissue. In contrast, in the region toward the tongue root and distant from VX₂ carcinoma tissue, neither the transplanted side nor non-transplanted side was affected by growth of VX₂ carcinoma tissue and no changes in distribution were seen. In the region toward the tongue tip and distant from VX₂ carcinoma tissue, however, the distribution of nerve fibers on the transplanted side decreased from one week after transplantation and became sparser by week. On the non-transplanted side also, distribution decreased from three weeks after transplantation and became sparser at four weeks.

6. Invasion and growth of VX₂ carcinoma tissue in nerve bundle occurred roughly in two ways. In one, invasion and growth occurred through perineurium by surrounding or pressing against nerve bundles. In the other, invasion and growth occurred through endoneurium by destroying perineurium. Extent of invasion by and growth of VX₂ carcinoma tissue in nerve bundles preceded that in muscularis.

7. On the basis of the foregoing findings, most nerve fibers showed severe degeneration gradually along with invasion and growth of VX₂ carcinoma tissue in the tongue. Invasion by and growth of VX₂ carcinoma tissue in the tongue was found to spread along peripheral nerve bundles and to precede invasion and growth in muscularis. These findings therefore revealed the involvement of nerve bundles and provide new indications in planning the surgical safety margin for surgical resection of carcinoma of the tongue.

Key words : VX₂ carcinoma / Domestic rabbit / Tongue / Transplantation / Peripheral nerve

緒 言

顎・口腔領域における悪性腫瘍は、そのほとんどが直視下での早期診断、早期治療が可能であるにもかかわらず、他科領域の悪性腫瘍に比べ、満足すべき治療成績を

得ていないのが現状である¹⁻⁴⁾。その原因として、顎・口腔領域は解剖学的な複雑さ⁵⁾に加え、組織学的にもその構成をそれぞれ異にしている⁶⁾ため、悪性腫瘍の浸潤、増殖様式も多種多様である^{7,8)}。とくに、舌は他の臓器、組織に比べ、知覚や運動という重要な機能を有している

反面、臨床的には病変に対する認識が比較的低いことから、その発見頻度も低い^{2,9,10)}。また、舌では大小多数の脈管系がよく発達しているため、局所再発や所属リンパ節、さらには遠隔臓器への転移が比較的早期にみられ、舌癌の治療成績を低下させる原因ともなっている^{2,9,11,12)}。とくに、舌癌の処置は quality of life の面からもきわめて重要である¹³⁾。舌癌に対する実験的、あるいは臨床的な研究は多くみられるが、発癌や増殖についての報告が多い^{7,14-23)}。

一方、悪性腫瘍の増殖に神経線維が関与していることは古くから注目され、数多く論究されているが、必ずしも一致した見解はみられない。すなわち、悪性腫瘍内で新生された神経線維あるいは周囲健常組織より侵入した神経線維が腫瘍細胞の増殖に直接的、あるいは血管を介して間接的に関与しているとする説²⁴⁻²⁶⁾と、悪性腫瘍内には神経線維が全く存在せず、増殖には神経支配を必要としないとする説²⁷⁻³³⁾とに概ね分かれている。

悪性腫瘍の転移経路としてはおもにリンパ行性、および血行性の転移が挙げられているが、最近では、それに加えて末梢神経の関与が重要視されている³⁴⁻⁴¹⁾。その理由として、末梢神経を経路とする転移様式は、神経束に沿っての転移^{8,42)}、神経上膜や神経周膜、神経内膜への転移^{34,42,43)}、神経周囲間隙での転移^{37,39-41,44-52)}、さらに神経束内外のリンパ管^{41,53-57)}などによる経路での遠隔部への浸潤、増殖が示唆されている。しかしながら、舌癌組織内における神経組織の研究や、神経行性による転移様式などを検索した報告はきわめて少ない。

そこで、著者は VX₂ 癌を用いて舌癌の浸潤、増殖態度ならびに末梢神経と舌癌の浸潤、増殖との関係を病理組織学的ならびに神経組織学的に検索し、知見を得たので報告する。

実験材料ならびに実験方法

I. 実験材料

A. 実験動物

体重約 2.0 kg 前後の成熟雄性家兎を使用した。家兎は購入後、固形飼料 (ORC 4, オリエンタル酵母社) および水道水により、恒温・恒湿条件下の飼育室にて 1～2 週間飼育し、十分環境に順応させたのち、実験に使用した。

B. 実験腫瘍

実験腫瘍は、ヒト舌癌のうち最も多い扁平上皮癌^{1,6,10,58-65)}に類似した組織型を有し、家兎に可移植性の VX₂ 癌を使用した。なお、VX₂ 癌は愛知県がんセン

ター研究所・ウイルス部より恵与を受け、当教室において家兎の大腿筋内で累代移植し、維持しているものである。

II. 実験方法

A. 移植方法

まず、移植腫瘍の細胞浮遊液を伊藤ら (1966)⁶⁶⁾、川勝ら (1969)⁶⁷⁾、教室の安藤 (1971)⁶⁸⁾、右田 (1971)⁶⁹⁾、中村 (1984)⁷⁰⁾らの方法に準じて調整した。すなわち、家兎の大腿筋内に累代移植され、増殖している VX₂ 癌組織を無菌的に取り出し、可及的に壊死部や血球成分を取り除き、発育旺盛な腫瘍細胞層を Dullbecco の PBS (Phosphate Buffered Saline) にて数回洗浄したのち、形成外科用ハサミで細切し、#50～100 ゲージの白金メッシュで濾過し、5% の仔牛血清加 Eagle の MEM (Minimum Essential Medium) 培養液で、細胞数が 5×10^5 個/ml になるように調整し、移植腫瘍とした。

舌への移植にあたっては、pentobarbital sodium (Somnopentyl[®], ピットマン・ムーア社) による静脈麻酔を施し、家兎の舌尖より舌全長の約 1/3 の右側外側縁に皮内用注射針 (26 G × 1/2, ニプロ医工社) により緩徐に細胞浮遊液を 0.1 ml (生細胞数約 5×10^4 個) 注入し、移植した (写真 1)。

写真 1 VX₂ 癌組織の舌内移植法

舌尖より舌全長の 1/3 の部に、右側外側縁より腫瘍細胞浮遊液を 0.1 ml (生細胞数約 5×10^4 個) 注入

B. 観察方法

移植後 1, 2, 3, 4 週でそれぞれ深麻酔下で致死させ、舌根部で切断、舌を摘出した。摘出物は約 1 か月間 Bouin 液にて浸漬固定した。固定後、前額断および矢状断に割をいれそれぞれのブロックを作製し、各ブロックを通法にしたがってパラフィン包埋し、厚さ 10 μm

の薄切連続切片を作製した。

染色には、Hematoxylin・Eosin重染色（以下H・E染色と略す）、および Ungewitter の尿素硝酸銀法（1951）⁷¹⁾ の Powers（1952）⁷²⁾ 改変法、さらには上野（1961）⁷³⁾ が改良を加えた神経染色を施し、鏡検した。

実験成績

I. 移植 VX₂ 癌の組織所見

当教室において、家兎の大腿筋肉内で累代移植されている VX₂ 癌組織は、移植後3週間より、腫瘍細胞の形態、染色性、および集合配列状態などにより、概ね外層部、中間層部、中央部にそれぞれ区分される（写真2-A）。

腫瘍組織の外層部は腫瘍細胞が充実性の胞巣を形成し、周囲組織へと小胞巣状あるいは索状に浸潤、増殖しているが、被膜は明らかでない。腫瘍細胞は、大小不同で細胞質の外形はやや丸みをおびており、核はヘマトキシリンに淡染し、類円形または楕円形で、比較的大きく、いわゆる核・細胞質比は大である。核縁はヘマトキシリンにやや濃染し、核内にはヘマトキシリンに濃染する1ないし数個の核小体が認められ、有糸分裂像も多数認められる。また、細胞質は比較的大きく、ヘマトキシリンに淡染している。

中間層部では腫瘍細胞にいくぶん変性がみられ、細胞の形態は外層部のそれに類似しているものの、配列は不規則である。さらに、核には濃縮、変形などがみられ、細胞質はエオジンに濃染し、萎縮、変形、空胞化などの退行性変化が認められる。

中央部では腫瘍細胞の核は融解あるいは崩壊し、細胞質はエオジンに不規則に淡染し、壊死部を形成している。

したがって、以後の実験には増殖旺盛な外層部の腫瘍組織片（写真2-B）を用いて、移植腫瘍の細胞浮遊液を調整し、その0.1 ml（生細胞数約 5×10^4 個）を実験に供した。

II. 正常家兎の舌（対照例）について

1. 肉眼所見

家兎の舌はヒトの舌と同様に前方2/3を舌体部、後方1/3を舌根部といい、舌背中央部には舌隆起とよばれる強い隆起がみられる。

2. 一般組織所見

舌背表面は重層扁平上皮からなり、糸状あるいは茸状の舌乳頭を形成している。一方、舌下面には舌乳頭は認められず、表面平滑な重層扁平上皮である。また、粘膜

写真2 移植した VX₂ 癌組織

A：家兎の大腿筋肉内で累代移植している VX₂ 癌（H・E 染色）

o；増殖旺盛な外層部

m；退行性変化がいくぶんみられる中間層部

c；腫瘍細胞が壊死巣を呈する中央部

B：o部の強拡大

腫瘍細胞は胞巣を形成しながら増殖旺盛で、有糸分裂像も散見される。この部を移植腫瘍とした。

固有層は薄い結合組織層からなり、血管が散在している。さらに、粘膜下組織をほとんど欠いて、その内部には舌の大部分を占める筋層があり、横紋筋線維が多数の筋線維束を形成している。筋線維束の大きさは大小不同で、錯走しており、これらの筋線維束間には多数の脂肪組織が認められる。

また、前額断標本では、舌の中央部に舌中隔とよばれる薄い結合組織層があり、両側が等しく対称的に構成されている。舌に分布する大きな動脈は舌下部に近い舌中隔付近に存在し、また、これと平行した大きな静脈が認められる。これらの血管は分枝して、舌中央部から舌尖部へかけて広範囲に分布している（写真3）。

3. 神経組織所見

舌に分布する大きな神経束は、舌下部に近い舌中隔付近で血管に随伴して走行し、舌中央部から舌尖部にかけて多数の分枝を出している。また、筋線維束間の結合組織には中、小の神経束が筋層と平行に走行している（写真4）。これらの神経束は多数の神経線維を包含しており、周膜構造も明瞭で、血管に随伴しているものや、単独で走行しているものがみられる。また、神経束より分枝した数条の神経線維が筋線維に達し、終末型を形成している。粘膜固有層においては、微細な神経線維が単一に、あるいは2、3条の束をなして走行しており、なかには上皮内に侵入するものも認められる。

写真3 対照例 (H・E 染色)

A: 矢状断, 全断面

B: 前額面, 全断面

p: 舌乳頭, ls: 舌中隔, n: 神経束,

m: 筋層, lp: 粘膜固有層

写真4 対照例(神経染色, A: 矢状断, B: 前額断)
舌内に分布する神経束(矢印).

また、神経線維の走行路には所々に薄い被膜で被われた神経節があり、数個の神経細胞が認められる。

Ⅲ. 実験所見

A. 移植後1週例

1. 肉眼所見

腫瘍細胞を移植した右側舌縁部に形態的異常は認められず、同部に腫瘍の着床を思わせる硬結は触知しない。

2. 一般組織所見

移植された腫瘍細胞は移植側の筋層内でよく着床している。腫瘍組織には被膜の形成は認められず、限局した小胞巣を形成しており、筋線維束間、あるいは筋線維間を浸潤性に増殖している。腫瘍組織の浸潤、増殖範囲は舌中隔を越えることはなく、同部の筋層内にとどまり、また、外向性の腫瘍も認められない。

腫瘍細胞は、大小不同の多角形を呈し、核は類円形で比較的大きく、ヘマトキシリンに淡染し、有糸分裂像も散見され、核・細胞質比も大である(写真5)。しかしながら、腫瘍細胞の一部には、細胞質の萎縮、核の濃縮、変形などの退行性変化が散見される。

腫瘍組織と隣接、あるいは近接する部では、血管の拡張や、リンパ球を主体とする軽度の炎症性細胞浸潤を認め、その周囲には、筋線維の変形や萎縮が認められる。

腫瘍組織より舌根側の遠隔部では、移植側と非移植側に形態的な差はみられないが、舌尖側の遠隔部では、移植側で筋線維束の配列が軽度に乱れ、血管の拡張も認められる。

3. 神経組織所見

腫瘍組織内の退行性変化がみられる腫瘍細胞間には、神経線維はみられないが、増殖旺盛な腫瘍辺縁部では、単一ないし2～3条の神経線維が、腫瘍細胞間を走行しているのが散見される。これらの神経線維には、膨化、蛇行あるいは屈曲など軽度な変性を示すものと、ほぼ健全なものとが混在している(写真6)。

腫瘍組織と隣接、あるいは近接する、炎症性細胞浸潤がみられる部や筋線維が萎縮している部では、健全な神経線維に混在して、膨化、蛇行、あるいは屈曲など軽度な変性がみられる神経束や神経線維が散見される(写真7)。

腫瘍組織より舌根側の遠隔部では、移植側、非移植側ともに神経線維の変性はほとんどみられない。しかしながら、舌尖側の遠隔部では、非移植側に比べ、移植側に膨化、蛇行、あるいは屈曲など軽度な変性を示す神経線維が散見される(写真8)。一方、舌筋層内で散見される神経節には変化が認められず、神経細胞も健全である。また、粘膜固有層の神経線維にも、変性はほとんど認められない。

神経線維の分布量は、腫瘍組織より舌根側の遠隔部では、移植側、非移植側ともに変化はみられないが、舌尖

写真5 移植後1週例 (前額断, H・E 染色)

A: 移植された腫瘍細胞 (T) は同部の筋層 (m) 内に着床し, 増殖している。

B: □部の強拡大. 腫瘍細胞 (T) は小胞巣状に増殖している。

写真7 移植後1週例 (前額断, 神経染色)

腫瘍組織と近接する部を走行する神経線維 (矢印)。

膨化, 蛇行など軽度な変性が認められる。

A: 筋線維が萎縮している部。

B: 炎症性細胞浸潤がみられる部。

写真6 移植後1週例 (矢状断, 神経染色)

A, B 増殖旺盛な腫瘍辺縁部を走行する神経線維 (矢印)。

膨化, 蛇行, 屈曲など軽度な変性が認められる。

写真8 移植後1週例 (前額断, 神経染色)

腫瘍組織より舌尖側の遠隔部の神経束 (矢印)。
神経線維には膨化が認められる。

側の遠隔部では, 移植側は非移植側と比較してわずかに減少している。

B. 移植後2週例

1. 肉眼所見

移植部を中心とした右側舌縁部には, びまん性の腫脹が認められ, 同部に硬結を触知する。

2. 一般組織所見

腫瘍組織は移植後1週例と比較してさらに浸潤, 増殖し, その矢状断の最大割面部では, 移植部を中心として類円形状の増殖がみられ, 舌背側では上皮層直下まで, 舌下面側では上皮層近くにまでそれぞれ浸潤, 増殖している。また, 前額断の最大割面部では, 移植側の筋層内

を, 筋線維の走行に沿って, 舌中隔の付近にまで浸潤, 増殖している (写真9)。

腫瘍細胞の壊死, 崩壊部には, 血管, 神経組織, 筋組織などは全く認められない。さらに, その外側では, 細胞質が萎縮し, 核の濃縮, 変形などが多くみられる腫瘍細胞層が認められ, 強度な変性を示す血管や神経束が残存するのみで, 筋組織は認められない。また, 外側の増殖旺盛な腫瘍辺縁部では, 腫瘍細胞は胞巣を形成しながら周囲筋組織へと浸潤, 増殖している。腫瘍胞巣間には, 動・静脈, 毛細血管, 神経束, さらに断裂した筋線維が認められる。腫瘍細胞による静脈侵襲は著しく, 管腔内へ腫瘍細胞が侵入, 増殖しているものも認められ

写真9 移植後2週例 (H・E染色)

A：腫瘍組織 (T) は、移植部を中心として類円形状に増殖し、舌背側では上皮層直下まで、舌下面側では上皮層近くまで浸潤、増殖している (矢状断、全剖面)。

B：腫瘍組織 (T) は、移植側の筋層内を、筋線維の走行に沿って、舌中隔 (ls) の付近にまで浸潤、増殖している (前額断、全剖面)。

る。しかしながら、動脈では管腔の狭窄、あるいは充血しているものが散見されるが、動脈壁への腫瘍細胞の侵襲はみられない (写真10)。

腫瘍組織と隣接、あるいは近接する部では、移植後1週例と同様に毛細血管の充血、拡張や、リンパ球を主体とする軽度の炎症性細胞浸潤が認められる。また、筋線維束では萎縮や蛇行が著明で、個々の筋線維束の間隙は広がっている。静脈は腫瘍細胞の著明な侵襲により、管腔内で腫瘍細胞が増殖しているものが多数認められる (写真11)。しかしながら、動脈ではわずかに充血がみられる他はほぼ健常である。

腫瘍組織より舌根側の遠隔部では、腫瘍組織による影響はほとんど認められない。しかしながら、舌尖側の遠隔部では、とくに移植側において、筋線維の萎縮が著明で、毛細血管の充血、拡張、および水腫様変化などがみられる。

3. 神経組織所見

腫瘍細胞が壊死、崩壊している部には神経線維は全く

写真10 移植後2週例 (前額断, H・E染色)

A：外側の腫瘍辺縁部。

腫瘍細胞 (T) は胞巣を形成しながら増殖している。

B：同部の静脈 (v)。

管腔内へ腫瘍細胞 (T) が侵入、増殖している。

C：同部の動脈 (a)。

腫瘍細胞 (T) に囲繞され、管腔が狭窄している。

写真11 移植後2週例 (前額断, H・E染色)

腫瘍組織と隣接する部の静脈 (v)。

腫瘍細胞 (T) が管腔内で浸潤、増殖している。

認められない。しかしながら、その外側で腫瘍細胞に退行性変化がみられる部では、膨化、断裂、顆粒状崩壊などの変性を示す神経束や神経線維が散見される (写真12)。腫瘍細胞の胞巣形成が著明な外側の腫瘍辺縁部では、多数の神経束が認められ、膨化、蛇行など軽度の変性を示すものも多いが、一方では、断裂や顆粒状崩壊など強度な変性を示すものも散見される (写真13)。また、胞巣間を走行する神経線維では膨化、蛇行など軽度の変性を示すものが多く、なかには断裂や染色性の低下など強度な変性を示すものも散見される。しかしながら、ほとんど健常な神経線維が胞巣の辺縁を沿うように

写真12 移植後2週例 (矢状断, 神経染色)
腫瘍細胞に退行性変化がみられる部の神経線維 (矢印).
膨化, 断裂, 顆粒状崩壊などの変性が認められる.

写真13 移植後2週例 (前額断, 神経染色)
増殖旺盛な腫瘍辺縁部の神経束 (矢印).
A: 神経線維には膨化, 蛇行など軽度の変性が認められる.
B: 神経線維には顆粒状崩壊など強度な変性が認められる.

走行するものもみられる (写真14). 腫瘍細胞に囲繞された神経節にはほとんど変化がみられず, 神経細胞にも形態的な変化は認められない.

腫瘍組織と隣接, あるいは近接する部では, 膨化, 蛇行などの軽度の変性を示す神経束や神経線維が多数みられる. また, 断裂や顆粒状崩壊など強度な変性を示すものも散見される (写真15).

腫瘍組織より舌根側の遠隔部では, 対照例と同様に神経線維の変性はほとんどみられない. しかしながら, 舌尖側の遠隔部では, とくに移植側の神経線維に膨化, 蛇行など軽度の変性と, 断裂や顆粒状崩壊など強度な変性とがともにみられる (写真16). 一方, 舌筋層内に散見

写真14 移植後2週例 (前額断, 神経染色)
増殖旺盛な腫瘍辺縁部 (T) を走行する神経線維 (矢印).

A: 神経線維には, 膨化, 念珠状変化など軽度の変性が認められる.
B: 神経線維には, 断裂など強度な変性が認められる.
C: 腫瘍胞巣の辺縁を沿うように走行している, ほぼ健常な神経線維.

写真15 移植後2週例 (矢状断, 神経染色)
A, B: 腫瘍組織と近接する部を走行する神経線維 (矢印).
膨化や蛇行などの軽度の変性を示すものが多数認められる.

される神経節には変化はほとんどなく, 神経細胞も健常である. また, 粘膜固有層の神経線維は, 舌下面側では変性はほとんどみられないが, 舌背側では膨化や蛇行など軽度な変性が認められる.

神経線維の分布量は, 腫瘍細胞の壊死, 崩壊部では全く認められないが, 腫瘍細胞がいくぶん変性している部では少ない. 腫瘍外側辺縁部や, 腫瘍組織と隣接, あるいは近接する部では, 移植後1週例と同様で分布量にさほどの減少は認められない. また, 腫瘍組織より舌根側の遠隔部ではほとんど変化がなく, 舌尖側の遠隔部

写真16 移植後2週例（前額断，神経染色）

腫瘍組織より舌尖側の遠隔部を走行する神経線維（矢印）。

A：膨化，念珠状変化など軽度な変性が認められる。

B：断裂，顆粒状崩壊など強度な変性が認められる。

写真17 移植後3週例（H・E染色）

A：腫瘍組織（T）は舌背側方向，舌下面側方向への浸潤，増殖が旺盛で，上皮層にまで達している（矢状断，全剖面）。

B：腫瘍組織（T）は舌中隔を越え，非移植側の舌縁部付近にまで浸潤，増殖している（前額断，全剖面）。

では，とくに移植側の分布量は移植後1週例と比較して減少している。

C. 移植後3週例

1. 肉眼所見

腫瘍は移植後2週例よりもさらにその大きさを増し，同部には強い硬結を触知する。腫瘍より前方の舌尖部には浮腫性の腫脹を認める。

2. 一般組織所見

腫瘍組織は移植後2週例と比較してさらに増大し，その矢状断の最大割面部では，舌背側方向，舌下面側方向への浸潤，増殖がますます旺盛で，上皮層にまで達し，潰瘍を形成しているものもあり，さらに，舌尖方向，舌根方向への浸潤，増殖も移植後2週例よりも著明である。また，前額断の最大割面部では，舌中隔を越え，非移植側の舌縁部付近にまで浸潤，増殖している（写真17）。

腫瘍細胞の壊死，崩壊部は，移植後2週例よりもさらに広範囲となっている。この部では，腫瘍細胞は円形化し，細胞質がエオジンに濃染し，核縁は不明瞭で，核濃縮，核崩壊などが多くみられ，血管の痕跡が散見される。腫瘍細胞に退行性変化がみられる部も腫瘍組織の増殖とともにその範囲が拡がり，腫瘍細胞に取り囲まれた動・静脈や神経束が多数認められる。静脈では，静脈壁を破壊し，管腔内で浸潤，増殖する腫瘍細胞がみられる。一方，動脈では，動脈壁の外膜や中膜を破壊するものもみられるが，内膜を破壊して管腔内へ侵入，増殖するものはみられない（写真18）。外側の増殖旺盛な腫瘍辺縁部では，非移植側，舌根側および，舌尖側にも胞巣を形成しながら浸潤，増殖する腫瘍細胞が多数みられ，筋線維束間や筋線維間にも浸潤，増殖が著しい。また，動・静脈には，腫瘍細胞に退行性変化がみられる部と同様な侵襲が認められる（写真19）。

腫瘍組織と隣接，あるいは近接する部では，筋線維束や筋線維に萎縮や蛇行が強度となり，移植後1，2週例と同様に，毛細血管の充血，拡張や，リンパ球を主体とする軽度の炎症性細胞浸潤が認められる。静脈では，移植後2週例と同様に腫瘍細胞による侵襲が著明で，腫瘍細胞が管腔内で浸潤，増殖しているものが多数認められる（写真20）。一方，動脈では充血，あるいは管腔が狭窄しているものが多数認められるが，外膜や中膜に腫瘍細胞が浸潤，増殖するものは散見されるにすぎない。

腫瘍組織より舌根側の遠隔部では，腫瘍組織による影響はほとんど認められない。しかしながら，舌尖側の遠隔部では，とくに移植側で筋線維束の配列の乱れや，毛細血管の充血，拡張，および水腫様変化などが著明であり，さらに非移植側でも同様な変化は散見される。

3. 神経組織所見

写真18 移植後3週例 (前額断, H・E 染色)
腫瘍細胞に退行性変化がみられる部の動脈。
腫瘍細胞 (T) が動脈壁の外膜や中膜を破壊し、動脈壁に沿って浸潤、増殖しているが、管腔内には侵入していない。

写真20 移植後3週例 (前額断, H・E 染色)
腫瘍組織と近接する部の静脈 (v)。
腫瘍細胞 (T) が管腔内で浸潤、増殖しているものが多数認められる。

写真19 移植後3週例 (前額断, H・E 染色)
A: 索状に増殖する腫瘍辺縁部の静脈。
腫瘍細胞 (T) は静脈壁を破壊して管腔内へ侵入している。
B: 増殖旺盛な外側の腫瘍辺縁部の動脈。
腫瘍細胞 (T) により動脈壁の外膜、および中膜が破壊されている。

腫瘍細胞の壊死、崩壊部では、移植後2週例と同様、神経線維は全く認められない。腫瘍細胞に退行性変化がみられる部の神経束には、断裂、染色性の低下、顆粒状崩壊などの強度な変性を示す神経線維が多く、なかには消失、あるいは痕跡を残す程度に変性したものも多数認められる (写真21)。外側の増殖旺盛な腫瘍辺縁部にみられる神経束では、移植後2週例と比較して、ほとんどの神経線維は断裂、染色性の低下、顆粒状崩壊などの強度な変性を示している。また、神経束内に侵入した腫瘍細胞が神経周膜に沿って浸潤、増殖するものや、さらに、神経内膜に侵入して、神経内膜に沿って浸潤、増殖

写真21 移植後3週例 (神経染色, A: 矢状断, B: 前額断)
腫瘍細胞に退行性変化がみられる部の神経束 (nb)。
神経線維 (矢印) は痕跡を残す程度に変性している。

するものもみられる (写真22)。一方、腫瘍胞巣間では、膨化、蛇行などの軽度な変性や、断裂、染色性の低下などの強度な変性を示す神経線維が混在しているが、なかにはほとんど健常で微細な神経線維も散見される (写真23)。腫瘍細胞に囲繞された神経節の神経細胞は萎縮し、核の偏在などが認められる。

腫瘍組織と隣接、あるいは近接する部の神経束には、膨化、念珠状変化など軽度な変性を示す神経線維と、断裂、染色性の低下、あるいは顆粒状崩壊など強度な変性を示すものとが混在している (写真24)。また、腫瘍細胞が神経周膜や神経内膜に沿って進展している神経束が散見される (写真25)。一方、微細な神経線維でも、膨化や念珠状変化など軽度な変性を示すものと、断裂、顆

写真22 移植後3週例（前額断，神経染色）

増殖旺盛な腫瘍辺縁部の神経束。

A：腫瘍細胞（T）が神経周膜（pn）に沿って浸潤，増殖し，内部の神経線維（矢印）には強度な変性を認める。

B：腫瘍細胞（T）が神経内膜（en）に沿って浸潤，増殖し，神経線維はほとんど認められない。

写真23 移植後3週例（矢状断，神経染色）

腫瘍胞巣間を走行する神経線維（矢印）。

A：膨化，屈曲などの軽度な変性が認められる。

B：断裂など強度な変性が認められる。

C：ほぼ健常な神経線維。

粒状崩壊など強度な変性を示すものが混在しているが，健常に近いものも散見される（写真26）。

腫瘍組織より舌根側の遠隔部では，移植側と非移植側の神経線維や神経束に変化の差はなく，ほぼ健常である。一方，舌尖側の遠隔部では，移植側，非移植側ともに神経線維に強度な変性がみられるが，移植側では，断裂，染色性の低下，顆粒状崩壊など強度な変性を示すものがより多くみられ，また，消失，あるいは痕跡を残す程度に変性したものが散見される（写真27）。舌筋層内に散見される神経節には変化がほとんどなく，神経細胞も健常である。また，粘膜固有層では，舌背側，舌下面側ともに，舌尖側に断裂などの強度な変性を示す神経線

写真24 移植後3週例（前額断，神経染色）

腫瘍組織と近接する部の神経束（nb）。

A：神経線維（矢印）には膨化などの軽度な変性が認められる。

B：神経線維（矢印）には顆粒状崩壊などの強度な変性が認められる。

写真25 移植後3週例（前額断，H・E染色）

腫瘍組織と近接する部の神経束。

A，B：腫瘍細胞（T）が神経周膜（pn）に沿って浸潤，増殖し，内部の神経線維（矢印）には強度な変性を認める。

維が散見される。

神経線維の分布量は腫瘍組織の増大とともに減少し，腫瘍細胞に退行性変化がみられる部や増殖旺盛な腫瘍辺縁部では，移植後2週例と比較してますます疎となっている。また，腫瘍組織と隣接，あるいは近接する部でも，移植後2週例と比較してわずかに分布量が少なくなっている。腫瘍組織より遠隔部における神経線維の分布量は，舌根側では，移植側と非移植側とにほとんど差は認められないが，舌尖側では，移植側の神経線維は非移植側と比較して著しく減少し，また，移植後2週例と比較して，非移植側の減少も認められる。

D. 移植後4週例

写真26 移植後3週例 (矢状断, 神経染色)
腫瘍組織と近接する部を走行する神経線維 (矢印).

A: 膨化, 念珠状変化など軽度な変性が認められる.
B: 断裂, 顆粒状崩壊など強度な変性が認められる.

写真27 移植後3週例 (前額断, 神経染色)
腫瘍組織より舌尖側の遠隔部の神経束 (nb).
神経線維の一部は消失し, 残存するものには顆粒状崩壊など強度な変性が認められる (矢印).

1. 肉眼所見

腫瘍は舌隆起前方の舌体部で著しく増大し, 舌背側や舌縁部に潰瘍の形成を認めるものが多い. また, 硬結の範囲も拡大し, 舌尖部も浮腫性に腫脹している.

2. 一般組織所見

腫瘍組織は移植後3週例と比較して, 舌背側および舌下面側, および非移植側へとさらに浸潤, 増殖しており, 移植側では, 舌縁部から外方へと腫大しているものもみられる. また, 舌背側や舌下面側では, 上皮層にまで浸潤, 増殖が認められ, 潰瘍を形成しているものも認められる.

腫瘍細胞の壊死, 崩壊部は, 移植後3週例と比較して

さらに広範囲となっているが, この部には, 壊死した腫瘍細胞に囲繞された血管の痕跡が散見されるにすぎない. 腫瘍細胞に退行性変化がみられる部も, 腫瘍組織の増殖とともにその範囲を拡大している. 腫瘍細胞により囲繞された静脈には狭窄がみられ, 静脈壁を破壊し, 管腔内に浸潤, 増殖する腫瘍細胞がみられる. また, 動脈でも, 外膜や中膜を破壊する腫瘍細胞がみられ, 中膜の構造が不明瞭となっているものが散見されるが, 内膜を破壊し, 管腔内へ侵入, 増殖するものはみられない. 外側の腫瘍辺縁部では, 明瞭な胞果形態がみられる部は少なくなり, 腫瘍細胞は筋線維束間や筋線維間を索状に浸潤, 増殖するものが多くなっている (写真28). 腫瘍細胞の静脈侵襲は, 移植後3週例と同様に著明で, 管腔内に腫瘍細胞が浸潤, 増殖している静脈が多数認められる. また, 動脈でも, 外膜や中膜を破壊した腫瘍細胞が動脈壁に沿って浸潤, 増殖しているものが多数みられる. しかしながら, 腫瘍細胞が動脈の管腔内に侵入するものは全く認められない.

腫瘍組織と隣接, あるいは近接する部では, 毛細血管の充血, 拡張や, 炎症性細胞の浸潤が著明で, 筋線維の萎縮や断裂も多数認められ, 筋線維束, あるいは筋線維の間隙は広がっている. この部では, 腫瘍細胞の静脈侵襲は著明で, 管腔内での浸潤, 増殖が著しい (写真29). 一方, 動脈では管腔の狭窄が多数にみられ, 外膜や中膜に沿って浸潤, 増殖する腫瘍細胞も認められるが, 管腔内への侵入はみられない.

腫瘍組織より舌根側の遠隔部では, 移植側は, 非移植側と比較して, 血管の充血, 拡張, 筋線維束の萎縮などが散見される. 一方, 舌尖側の遠隔部では, 移植側, 非移植側ともに, 筋線維束の萎縮, 配列の乱れ, 間隙の増大が著明で, 毛細血管の充血, 拡張や水腫様変化などが認められる.

3. 神経組織所見

腫瘍細胞の壊死, 崩壊部には, 神経線維は認められない. 腫瘍細胞に退行性変化がみられる部では, 移植後3週例と同様, 断裂, 染色性の低下, 顆粒状崩壊など強度な変性を示す神経束や神経線維が多く, 神経線維の消失, あるいは痕跡を残す程度に変性したものの多数認められる. また, 増殖旺盛な腫瘍辺縁部でも, 断裂, 染色性の低下, 顆粒状崩壊などの強度な変性を示す神経線維が多数認められる. 一方, 神経束内に侵入した腫瘍細胞は, 神経周膜に沿って浸潤, 増殖するものと, 神経内膜に沿って浸潤, 増殖するものとが認められ (写真30), 神経周膜が消失しているものも認められる. 腫瘍細胞が

写真28 移植後4週例（前額断，H・E染色）

A, B：腫瘍細胞（T）は筋線維束間，あるいは血管周囲を索状に増殖している。

写真29 移植後4週例（前額断，H・E染色）

腫瘍組織と隣接する部の静脈（v）。

A：管腔内に腫瘍細胞（T）が浸潤，増殖している。

B：管腔内の腫瘍細胞（T）には退行性変化が認められる。

索状に浸潤，増殖する部には，断裂や顆粒状崩壊などの強度な変性を示す神経線維が多く，膨化や蛇行など軽度な変性を示すものも散見される。この部の神経節は被膜が不明瞭になり，神経細胞の萎縮や消失が認められる。

腫瘍組織と隣接，あるいは近接する部では，神経束は，断裂，染色性の低下，顆粒状崩壊など強度な変性を示すものが多く（写真31），膨化，蛇行，念珠状変化など軽度な変性は散見されるにすぎない。また，腫瘍細胞が神経周膜や神経内膜に沿って進展している神経束が散見される。

腫瘍組織より舌根側の遠隔部では，神経線維や神経束にほとんど変性はなく，移植側と非移植側とに差異は認められない。しかしながら，舌尖側の遠隔部では，移植側の神経線維には，断裂，染色性の低下，顆粒状崩壊などの強度な変性を示すものが多く，また，非移植側で

写真30 移植後4週例（前額断，神経染色）

増殖旺盛な腫瘍辺縁部の神経束。

A：腫瘍細胞（T）が神経周膜（pn）に沿って浸潤，増殖し，神経線維（矢印）には顆粒状崩壊など強度な変性が認められる。

B：腫瘍細胞（T）が神経内膜（en）に沿って浸潤，増殖し，神経線維はほとんど認められない。

写真31 移植後4週例（前額断，神経染色）

腫瘍組織と近接する部の神経束（nb）。

神経線維（矢印）には顆粒状崩壊など強度な変性が認められる。

も，強度な変性が散見される。粘膜固有層では，舌尖側の神経線維に断裂などの強度な変性を示すものが多い。

腫瘍組織内における神経線維の分布量は，腫瘍組織の増大にともない，移植側，非移植側ともに減少している。また，腫瘍組織と隣接，あるいは近接する部でも，移植後3週例より若干分布量は少なくなっている。一方，腫瘍組織より舌根側の遠隔部における神経線維の分布量は，移植側と非移植側とにほとんど差は認められないが，舌尖側の遠隔部では，移植側は移植後3週例よりもさらに減少しており，また，非移植側の減少も著明である。

総括ならびに考察

悪性腫瘍の治療成績を向上させるためには、早期発見、早期治療^{1, 59, 74, 75)}に加えて、浸潤、増殖態度を十分に把握すること^{7, 59, 74, 75)}、さらに、より根治的な集学的治療の実施⁷⁶⁻⁷⁸⁾などがとくに重要であることに異論はない。しかしながら、顎・口腔領域では原発巣が直視下で診断が比較的容易であるにもかかわらず、悪性腫瘍の初期病態像は、他の良性腫瘍と極めて類似しており^{74, 75)}、早期発見、早期治療に支障をきたす場合が少なくない。また、解剖学的、組織学的にも歯肉、頬、舌、口唇、口蓋など、それぞれ構造をいくぶん異にしている⁶⁾ため、口腔癌の浸潤、増殖様式も多種多様^{7, 8)}で、その病態像を把握することは容易ではない。一方、口腔癌の治療法は他科領域におけると同様に、主に外科的療法、放射線療法、および化学療法の3者が単独、あるいは併用され、免疫療法、凍結療法、温熱療法などを加えた集学的治療が行われている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。しかしながら、広範な切除、大線量のX線照射、さらには多量な制癌剤の投与は、治療成績を向上させる反面、顔面の変形、変色、脱毛などの審美的障害や、咀嚼、嚥下、発音などの機能的障害をきたし、いわゆる quality of life に多大な影響を与える場合が少なくない^{13, 79-81)}。そこで、近年では quality of life を考慮した、根治的でしかも可及的な縮小手術が望まれる傾向にある。したがって、より確実な切除範囲を設定するためには、口腔癌の浸潤状況、増殖態度、あるいは転移などの病態像を十分に理解しておくことが極めて重要である。

このような観点から、これまでにさまざまな実験的研究が行われている。とくに口腔癌モデルの実験としては、化学性発癌剤による腫瘍誘発実験^{15-21, 82-86)}と、可移植性腫瘍を用いた移植実験^{22, 23, 68-70, 87-96)}とに大別される。このうち、発癌剤による実験モデルとしては、頬嚢粘膜⁸²⁾、舌¹⁵⁻²¹⁾、口唇⁸³⁾、口蓋⁸⁴⁾、歯肉⁸⁵⁾、下顎骨内⁸⁶⁾などでの実験的研究がそれぞれ報告されている。一方、可移植性腫瘍としては Brown-Pearce 癌⁸⁷⁾、Walker 腫瘍⁸⁸⁾、VX₂ 癌⁸⁹⁾、VX₇ 癌⁹⁰⁾、吉田肉腫⁹¹⁾などを用いた実験モデルが報告されている。なかでも VX₂ 癌は移植率がほぼ 100% といわれ^{68, 69)}、その組織像が顎・口腔領域において最も多い扁平上皮癌型に類似している^{66, 67)}などの特徴を有し、口腔癌モデルの実験に頻用されている。教室においても VX₂ 癌を用いて、安藤 (1971)⁶⁸⁾、右田 (1971)⁶⁹⁾、中島 (1974)⁹²⁾、岡部 (1981)⁹³⁾らが家兎の上顎洞に、外山 (1978)²²⁾、本田 (1981)²³⁾らが舌

に、中村 (1984)⁷⁰⁾、児玉 (1988)⁹⁴⁾らが顎下腺に、中尾 (1986)⁹⁵⁾が下顎歯肉に、林 (1990)⁹⁶⁾が下顎骨内へそれぞれ移植し、その浸潤、増殖態度を報告している。

口腔癌の進展様式としては、癌の局所浸潤、血行性転移、リンパ行性転移などが挙げられているが、このほかに末梢神経の関与が注目されている³⁴⁻⁴¹⁾。しかしながら、末梢神経の対応についての臨床的な報告はみられるものの、実験的な検索は少なく、詳細な研究が望まれるところである。

一方、口腔癌のうち舌癌の占める割合は、各医療機関の特殊性あるいは解剖学的な部位の名称の違いなどから一定しておらず、各報告者によって発生頻度に多少の差異をみるが、これまでの報告^{4, 63, 65, 97-99)}から 33.9% ~ 56.7% となり、顎・口腔領域では舌癌の発生率が高いようである。また、舌癌の発生部位はこれまでの報告⁶¹⁻⁶⁵⁾からすれば、その大部分が舌縁部で、そのほとんどが扁平上皮癌である。そこで、著者は VX₂ 癌を用いて、舌癌の好発部位である舌縁部に移植し、舌癌モデルを作成し、腫瘍細胞の浸潤、増殖状況と、それにとともなう末梢神経の変化について病理組織学的、ならびに神経組織学的に検索した。

本実験に使用した VX₂ 癌は、当教室において家兎の大腿筋内で累代移植されているもので、病理組織学的には、腫瘍組織の外側から内側にかけて概ね 3 層に区分される。すなわち、1) 周囲組織へ小胞巣状あるいは索状に浸潤している増殖旺盛な外層部、2) 腫瘍細胞にいくぶん退行性変化のみられる中間層部、さらに、3) 腫瘍細胞が壊死、崩壊している内層部である。著者は、このうち増殖旺盛な外層部の細胞を舌に移植したが、移植後 1 週例においては、上述した中間層部に相当する細胞がわずかに認められ、外層部に相当する細胞が大部分を占めていた。移植後 2 週例では、内層部に相当する細胞がみられるようになり、さらに、腫瘍組織の増殖にともなって、移植後 3, 4 週例では、内層部、あるいは中間層部の範囲が拡がっていた。このように、家兎大腿筋内で累代移植している VX₂ 癌と、舌内で増殖する VX₂ 癌の組織像に差異は認められなかった。

舌癌の発育形態については、これまでに肉眼的、組織学的に種々と検索されている。すなわち、肉眼的には、外向増殖型と内向増殖型とに 2 大別されている¹⁰⁰⁾が、最近ではこれをさらに細分類しているものが多い^{74, 75, 101, 102)}。とくに、戸塚 (1971)⁷⁵⁾は膨隆型、潰瘍型、肉芽型、白板型、乳頭型の 5 型に分類しており、なかでも膨隆型が多く、そのほとんどが潰瘍、びらんをと

なっていたと報告している。本実験では、まず VX₂ 癌細胞は舌筋層内で着床し、経過的に増大するとともに、潰瘍形成を認めたが、内方への浸潤傾向が比較的強度であった。したがって、家兎舌に移植した VX₂ 癌は、戸塚 (1971)⁷⁵⁾ の分類による潰瘍をともなった膨隆型に属するものと思われ、ヒト舌癌の肉眼的所見に類似するものであった。

組織学的な発育形態について、今井 (1954)¹⁰³⁾ はヒト癌において、癌実質の拡がりを表在型、組織内型、脈管内型、腔内型の4型に分類している。とくに舌癌においては、癌実質が組織間隙に浸潤、増殖する組織内型と、リンパ管内や血管内を好んで浸潤、増殖する脈管内型を重視している。また、井上 (1955)¹⁴⁾ はヒト舌癌の場合、組織内型を癌実質の発育形態からさらに3型に分類している。すなわち、1) 延伸発育型：癌胞巣が一定以上の厚さを有し、かつ延伸的に発育するもの、2) 肥大発育型：癌胞巣の厚さあるいは大きさが延伸発育型よりも増大したもの、3) 簇出型：胞巣の厚さが小さく、癌細胞が数個の幅に相当する索状を呈するか、あるいは個々の遊離細胞状に発育するものである。また、延伸発育型や肥大発育型においても、その発育先端部では続発性の簇出をみることが多いとも述べている。一方、とくに扁平上皮癌は構成腫瘍細胞の分化の程度から一般に高分化型、中等度分化型、低分化型の3型に分けられ、悪性度判定の基準にされている。さらに、最近では、Willén ら (1975)¹⁰⁴⁾、山本ら (1982)¹⁰⁵⁾、戸塚 (1989)¹⁰⁶⁾ らは、主観的になりやすい組織学的所見を客観的に表示し、予後との関連性についても検索している。本実験では、非角化性で、低分化な VX₂ 癌細胞が、舌筋層内を筋線維や筋線維束の走行に沿って浸潤、増殖していたことから、今井 (1954)¹⁰³⁾ の分類による組織内型に相当するものであった。さらに、VX₂ 癌は経過的に塊状に増大し、外側の腫瘍組織辺縁部においては小胞巣状や索状をなして浸潤、増殖していたことから、井上 (1955)¹⁴⁾ の分類による延伸発育型における発育先端部で続発性の簇出をともなったものとほぼ同様な所見であった。

一方、舌癌の発育形態を肉眼的ならびに組織学的に組み合わせた研究もみられる。すなわち、竹田ら (1975)¹⁰⁾ は臨床視診型と腫瘍深達度との関係について、外向性腫瘍では初期浸潤像を呈するものが多く、内向性腫瘍では筋層にまで浸潤がみられ、ことに腫瘤硬結型のうち粘膜下型で深達度が最も高いとしている。さらに、竹田ら (1974)¹⁰⁾ は臨床視診型と腫瘍浸潤様式との関係について、外向性腫瘍では主として expansive な発育形態

を示すのに対し、表在型では superficial infiltration 様式で、潰瘍型では潰瘍面の形に似た浸潤形態を示す。しかしながら、潰瘍型の一部では pen type と呼ばれる範囲は狭いがきわめて深い浸潤をみるものがあると報告している。また、川口 (1988)¹⁰⁷⁾ は舌癌において腫瘍径と腫瘍深達度との関係について検索し、腫瘍径が大きくなるにつれて、深達度は高くなり、両者には正の相関が認められたとしている。本実験では、VX₂ 癌組織は内向性に拡大し、舌筋層内を浸潤、増殖し、経過的にその大きさと深さを増していた。この成績は、竹田ら (1974)¹⁰⁾ や川口 (1988)¹⁰⁷⁾ らの成績と類似し、このことは、とくに舌癌の手術時における surgical safety margin の設定になんらかの示唆を与えるものと考えられる。

なお、ヒト舌癌が浸潤、増殖する場合、臨床的には患側から反対側（健側）へと浸潤、増殖することはまれで、むしろ舌根方向へと増大し、口底部や咽頭部と癒着することが比較的多い。この点について、外山 (1978)²²⁾ は VX₂ 舌癌モデルにおいて、腫瘍細胞が非移植側へ浸潤、増殖する場合、舌中隔が障壁をなしていたとも考えられると述べている。本実験では VX₂ 癌組織は移植後1週で移植側の舌筋層内に着床し、2週では移植側半において大きく増殖しており、3週では正中を越えて反対側にまで達していた。したがって、VX₂ 癌細胞が舌中隔を越えた時期は移植後2週と3週の間であると思われる。しかしながら、移植後3週例における舌根側では、VX₂ 癌細胞が舌中隔に接するものの、反対側へは浸潤しておらず、VX₂ 癌細胞が反対側へと浸潤、増殖する際に、舌中隔がなんらかの防御作用を有していることは否定できなかったが、舌中隔の抵抗性については明らかではなかった。さらに、本実験では、VX₂ 癌細胞は移植後3週より反対側へと浸潤、増殖していたものの、舌根方向への浸潤、増殖は認められなかった。これは、本実験が腫瘍移植実験であり、腫瘍細胞が生着しやすいように、上皮層より深部の筋層内に腫瘍細胞を移植したため、その部における筋層の走行に沿って、舌中央方向へと浸潤、増殖が著しかったものと考えられた。

以上のように、本実験はヒト舌癌における病態像と類似する点が多く、舌癌モデルとしての有用性は極めて高いものと思われる。

腫瘍組織の血管侵襲について、その主座が静脈系であることはすでに知られている^{22, 108, 109)}。この侵襲態度について、浜崎ら (1974)¹⁰⁸⁾ は腫瘍細胞が静脈壁を破壊して血管腔に腫瘍血栓状に侵入している型を露呈型血管侵襲、腫瘍細胞が血管内膜まで侵入している型を内膜型血

管侵襲とし、露呈型はすべて内膜型を合併していたと報告している。また、長尾ら (1975)¹⁰⁹⁾ は腫瘍組織が静脈を侵襲する場合、数十個以下の腫瘍細胞が塊となって血管内に侵入する場合と、内膜層内で腫瘍細胞が血管内腔に向かって乳頭状に増殖を示し、内皮細胞で被覆されたまま数百個以上のかかなり大きな腫瘍細胞塊となって血管内に侵入する場合とがあることを報告している。本実験では、VX₂ 癌における血管侵襲は、静脈では移植後 2 週より認められ、VX₂ 癌細胞が静脈壁を破壊して侵入し、管腔内で増殖するものが多数認められた。これは、浜崎ら (1974)¹⁰⁸⁾ のいう露呈型血管侵襲に相当するものであった。一方、動脈では移植後 3 週より、VX₂ 癌細胞が外膜、中膜を破壊し、動脈壁内に浸潤、増殖していたが、VX₂ 癌細胞が内膜を破壊し、管腔内に侵入、増殖する所見は認められなかった。したがって、著者の実験成績からも、腫瘍組織の血管侵襲は静脈に主座があることが明らかにされた。また、腫瘍組織内の静脈内で浸潤、増殖する腫瘍細胞が多数認められ、さらに、腫瘍組織と隣接、あるいは近接する部においても、腫瘍細胞が静脈内を浸潤、増殖する所見が認められた。したがって、周囲の筋層内に腫瘍細胞が認められない部においても、静脈内ではすでに腫瘍細胞が浸潤、増殖していたことから、とくに舌癌の手術時における surgical safety margin の設定において考慮が必要であると思われる。

舌癌において、腫瘍組織より末梢側の遠隔部における浮腫性の腫脹は、その原因として、リンパ路の閉塞、血管透過性の亢進、毛細血管圧の上昇、血漿蛋白量の低下、組織液の浸透圧の上昇、ナトリウムと水の貯留などが考えられている¹¹⁰⁾。このうち、外山 (1978)²²⁾ は毛細血管圧の上昇を重視し、腫瘍組織より末梢側の舌の静脈に還流障害が存在するとともに毛細血管圧が亢進しているため、毛細管からの液体の濾出をみ、浮腫性腫脹を呈したと推察している。本実験において、移植後 1 週例では舌尖部に浮腫性腫脹はみられなかったが、2 週例では移植側にのみ認められるようになり、3 週例、4 週例となるにしたがって VX₂ 癌組織の増殖とともに浮腫性腫脹も顕著となり、非移植側にまでその範囲が増大していた。また、肉眼的に浮腫性腫脹を呈する部は、組織学的には筋線維束の萎縮と、それにとまなう個々の筋線維束間隙の増大、さらには毛細血管の充血、拡張が認められた。したがって、舌癌の発生部位による差はあるものの、舌尖部に浮腫性腫脹を認めるような舌癌は、その浸潤、増殖が比較的高度であると考えられる。

悪性腫瘍組織の増殖にとまなう神経線維の変化につい

て、悪性腫瘍内に神経線維は存在するのか、もし存在するならばそれはいかなる態度で存在するのか、という形態学的な面で古くから論究されてきた。すなわち、「悪性腫瘍内に神経線維は存在し、それは腫瘍固有の神経線維であるか、あるいは腫瘍増殖に関連して周囲組織より侵入してきた神経線維である」とする説^{24-26, 111-113)} と、「悪性腫瘍内に神経線維は存在しないか、あるいは存在しても変性に陥り、いずれ消滅するものである」という相反する説²⁷⁻³³⁾ とがあり、見解の一致をみない。前者を支持するものとして、臨床的には Young (1897)¹¹¹⁾、Goldmann (1910)¹¹²⁾、本田ら (1928)¹¹³⁾ らは、ヒト悪性腫瘍において、間質に腫瘍細胞の侵襲を受けない既存の神経線維が残存していたと報告している。また、Yamada (1957)²⁵⁾ はヒト胃癌において、その中心部では神経要素は著明な変性に陥るが、必ずしも破壊、消失することではなく、胞巣を迂回したり、疎な部を選択的に走行したりしていたとし、Sekiya (1958)²⁶⁾ はヒト舌癌において、自律神経終網は早期に消失するものの、終網に至らない神経線維は癌組織中によく残存し、癌真珠の中心にまで明瞭に神経線維の存在が認められたと報告している。また、実験的には、市川ら (1928)²⁴⁾ は家兎の耳介皮膚にタールを塗布し発癌させた組織中に健全な神経線維の存在が認められ、癌の発育、増殖にとまなう神経線維の新生が認められたと報告している。小山 (1978)⁹⁰⁾ は家兎 VX₂ 癌において、腫瘍の実質および間質に健全な神経線維の走行を認め、さらに、癌真珠の中央にまで至るほど長く走行する線維も観察し、これらの神経線維は再生神経線維とみなされると述べている。

一方、後者を支持するものとして、臨床的には、濱田 (1929)³⁰⁾ が扁平上皮癌において、癌の間質中に認められる神経線維は在来組織内の神経線維の残遺物であると報告し、福岡 (1959)³²⁾ はヒト胃癌において癌胞巣内には神経線維は認められず、近接する部の神経線維も強い変性崩壊像を呈しており、癌細胞の増殖には神経支配を受けないと結論している。また、実験的には、内海 (1923)²⁷⁾、鈴江ら (1928)²⁹⁾、Hakoda (1958)³¹⁾ らが移植性腫瘍において、腫瘍内に残存する神経線維は認めるものの、その線維は明らかに変性しており、腫瘍固有の神経線維は認められなかったと報告している。中本 (1926)²⁸⁾、二村 (1988)³³⁾ らは誘発癌において、発生初期には変性した神経線維の走行を認めるが、進行期には神経線維はほとんど認められないとしている。

本実験では、移植後経過的に腫瘍組織は増殖し、それにとまなう腫瘍組織の内部には腫瘍細胞に退行性変化

がみられる部や、さらには壊死、崩壊した部も認められ、とくに腫瘍細胞が壊死、崩壊した部においては、神経線維は全く認められなかった。また、腫瘍細胞に退行性変化がみられる部では、神経線維は断裂、顆粒状崩壊などの強度な変性、さらには消失、あるいは痕跡を残す程度に変性したものもみられた。さらに、外側の増殖旺盛な腫瘍組織の辺縁部では、神経線維には膨化、蛇行、念珠状変化などの軽度な変性から、断裂、染色性の低下、顆粒状崩壊などの強度な変性までが認められ、経過的には強度な変性がしだいに多くなっていた。しかしながら、なかにはほぼ健常と思われる神経線維もわずかに存在していた。一方、腫瘍組織と隣接、あるいは近接する部では、膨化、蛇行、念珠状変化などの軽度な変性像を呈するものが多くみられ、経過的に断裂、染色性の低下、顆粒状崩壊などの強度な変性が多くみられるようになった。しかしながら、この部においても健常な神経線維も認められた。また、腫瘍組織より舌根側の遠隔部では、腫瘍組織による影響はみられず、神経線維にも変化は認められなかった。しかしながら、舌尖側の遠隔部では、腫瘍組織の増殖とともに浮腫性の腫脹を認め、個々の筋線維束間隙は増大し、毛細血管には充血がみられ、この部の神経線維には膨化、蛇行、念珠状変化などの軽度な変性から、断裂、染色性の低下、顆粒状崩壊などの強度な変性が認められた。

以上の成績により、舌の VX₂ 癌移植、増殖にともなう神経線維の変化について、1) 神経線維も生体の一組織であり、腫瘍組織の浸潤、増殖によって障害を受け変性に陥る。2) 腫瘍細胞が壊死、崩壊しているような腫瘍組織の深部においては、神経線維も消失している。3) 外側の増殖旺盛な腫瘍組織の辺縁部は、腫瘍組織の増殖の初期段階の部であり、神経線維は抵抗の弱いものから変性に陥り、抵抗の強いものは健常である。4) 腫瘍組織と隣接、あるいは近接する部では、腫瘍組織の増殖による圧迫か、あるいは炎症性細胞の浸潤による影響をうけて神経線維にも変性が認められる。5) 腫瘍組織より舌尖側の遠隔部では、それより中枢側での血管の閉塞や狭窄により、慢性的な栄養障害をおこし、全ての組織がその影響を受け、神経線維も例外ではない。つまり、低栄養状態による活性の低下により変性を示す。さらに、6) 神経線維はその中枢側に刺激、あるいは損傷を受けると、末梢側に二次的な変性 (Waller 変性) を生ずる。

Waller 変性は 1850 年、Waller¹¹⁴⁾ によってその変性過程が詳細に報告されている。すなわち、神経線維の切

断により、断端より末梢側は終末装置に至るまで全て変性に陥り、やがて吸収、消失する。このとき、軸索は膨化に始まり、やがて断裂、さらには顆粒状崩壊をきたす。同時に髄鞘も断裂して分節を形成し、漸次小滴状に至るまで分解され、消失する。一方、Schwann 細胞は分裂、増殖する。しかしながら、その変性機序、変性に要する期間などについては、各研究者によって一致せず、また動物や神経線維の種類によっても異なるようである¹¹⁵⁾。

Waller 変性が始まる時期について、光顕的に観察したものは、松下 (1959)¹¹⁶⁾ が有髄神経線維の軸索は平均して 3～5 日で変性を始めると述べ、家兎の座骨神経で観察した本多 (1967)¹¹⁷⁾ は 3 日、家兎の口唇皮膚で観察した石井 (1971)¹¹⁸⁾ は 1 日、イヌの下歯槽神経で観察した司城 (1974)¹¹⁹⁾、加藤 (1989)¹²⁰⁾ らは 1 日、イヌの舌で観察した迫田 (1976)¹²¹⁾ は 3 日でそれぞれ神経線維の変性を認めている。電顕的には、Nathaniel ら (1963)¹²²⁾ はラットの無髄神経で 24 時間以内、有髄神経でも 48 時間以内に始まると報告し、星島 (1977)¹²³⁾ は家兎において 12～24 時間で開始したと述べている。

変性した神経線維の吸収、消失する時期について、光顕的には、石井 (1971)¹¹⁸⁾ が術後 7 日、司城 (1974)¹¹⁹⁾ が 10 日、迫田 (1976)¹²¹⁾ が 3～20 日、山口 (1979)¹²⁴⁾ が 3～7 日、加藤 (1989)¹²⁰⁾ が 21 日で消失したと述べている。電顕的には、松下 (1959)¹¹⁶⁾ が平均して 5 日～5 週、星島 (1977)¹²³⁾ が 4～7 日であったと報告している。

Waller 変性は、本来、神経線維の切断による末梢側の二次的な変性を意味しているが、その後の研究により、神経線維の圧迫や、薬物注射などによっても同様な変性に陥ることが明らかにされている¹²⁵⁾。本実験では、腫瘍組織の増殖にともなう、腫瘍組織よりも舌尖側、すなわち末梢側の神経線維は移植後 1 週より著明な変性、あるいは消失が認められた。これは腫瘍組織による圧迫、あるいは腫瘍細胞の浸潤による神経線維の連続性の離断などが原因となって Waller 変性と同様な所見を呈したものと推察される。

神経線維の再生についても数多くの研究がみられる。すなわち、神経線維の再生に先立って、Schwann 細胞が分裂、増殖し、いわゆる Büngner Band を形成して神経切断端を連結し、これが神経線維再生の誘導路となることが確認されている¹¹⁵⁾。再生神経線維がみられる時期について、本多 (1967)¹¹⁷⁾、迫田 (1976)¹²¹⁾ らは切断後 5 日で、石井 (1971)¹¹⁸⁾ は 5～7 日、松下 (1959

)¹¹⁶⁾, 星島 (1977)¹²³⁾, 加藤 (1989)¹²⁰⁾ らは7日でそれぞれ神経線維の再生が認められたと報告している. 本実験では, 腫瘍組織内を走行する健常で微細な神経線維を認めたものの, Schwann 細胞の分裂, 増殖はみられず, この微細な神経線維を再生したものとは確認できなかった. しかしながら, 少なくとも腫瘍組織の増殖に対して強度な抵抗性を有する神経線維の存在は確認でき, この神経線維を, 他の早期に変性するものと区別して考えると, 腫瘍組織の増殖に対して, あるいは以下に考察する血管との関連において何らかの役割を演じているものと考えられる.

血管と神経の関連について, 生理解剖学的には, 血管のコントロールには, 神経性の調整と溶液性の調整とがすでに知られている¹²⁶⁾. 神経性の調整には自律神経の一部が関与しており, 交感神経と副交感神経が作用している. すなわち, 血管と神経とは密接な関連を有し, 血管に伴走している神経線維は, 血管に分枝を送り, 外膜, あるいは外膜と中膜の間に終網を形成して, 血管の一機能を支配している⁹⁰⁾. このような理由から, 腫瘍組織内における神経線維の態度について, 血管との関連性を研究しているものも多い. 市川ら (1928)²⁴⁾ は人工癌の発生期において, 毛細血管の新生, 増生, 拡張およびそれに継発する結合組織の増生が認められ, 同時に血管とともに神経線維も新生され, 腫瘍組織の発育に影響を与えていると報告している. しかしながら, 鈴江ら (1928)²⁹⁾ は血管壁にともなうか, あるいはこれに至ると思われる神経線維は比較的変性の程度が弱いか, あるいは変性に陥るのが遅いものが認められたが, 腫瘍組織の発育には関係がないと報告している. また, 濱田 (1929)³⁰⁾ は, 神経線維は各線維ごとに抵抗力を異にし, 腫瘍組織内に神経線維がみられるのは抵抗力の強い神経線維が残存しているためであり, 毛細血管の新生があれば必ず神経線維の再生があるという考えを否定し, 腫瘍組織内および炎症組織中から神経線維の新生をともなわない毛細血管の新生が認められることから, 腫瘍組織の発育と神経線維との関係を否定している. さらに, 小山 (1978)⁹⁰⁾ は血管に伴走する神経線維は, 一見再生した神経線維と思われるような健常な線維も存在する一方, 強度に変性した神経線維も存在していたと報告しており, 悪性腫瘍組織内の神経線維と血管との関係については結論づけていない. また, 最近では木村 (1990)¹²⁷⁾ は, 腫瘍血管新生における神経支配について組織化学的手法によって検索している. すなわち, 自律神経を検索するためにはアセチルコリンエステラーゼ法, およびカ

テコールアミン蛍光法を, 知覚神経を検索するために Horse-radish Peroxidase による順行性認識法を行い, 血管と自律神経との関係が認められなかったことから, 腫瘍内血管網における血流調整の神経性コントロールを否定している. また, 癌形成期においては, 知覚神経も変性, 消失していたと報告している.

本実験では, 腫瘍組織内において血管に伴走する神経線維が認められたものの, それらの神経線維は大部分が変性に陥っており, 神経線維と血管との明らかな関連は認められなかった. しかしながら, わずかながらでも健常な神経線維が存在する以上, 鈴江ら (1928)²⁹⁾ や濱田 (1929)³⁰⁾ らが述べているように, 腫瘍組織の発育と神経線維は全く無関係であると結論するのは, 早計ではないかと思われる.

ところで, 悪性腫瘍の進展様式には, 前述したように局所浸潤, リンパ行性転移, 血行性転移などがあるが, このほかに末梢神経束の関与も考えられている. この神経行性転移は, Ernst (1905)⁵³⁾ が悪性腫瘍の進展様式の一つとして認識すべきであることを提唱し, 神経周囲リンパ管がその経路であると考えた. その後, Shattock (1921)⁵⁴⁾ が舌癌で, Panagopoulos (1959)⁵⁵⁾ が顎・顔面の骨内に波及した悪性腫瘍で, Moran ら (1961)⁵⁶⁾ が腺様嚢胞癌で, それぞれ神経周囲リンパ管内を腫瘍細胞が浸潤して周囲組織, あるいは遠隔臓器へ進展, 転移すると報告した. ところが, 1966年に Larson ら⁴⁴⁾, さらに 1967年に Rodin ら⁴⁵⁾ によって, 神経周膜や神経内膜内にはリンパ管は存在せず, かつ神経周膜と周囲のリンパ管との間にも交通はないことが実験的, 臨床的に証明された. その後, 顎・口腔領域における神経行性転移については, 岡野ら (1973)¹²⁸⁾, Yoshimura ら (1978)¹²⁹⁾ らが腺様嚢胞癌で, Schmidseeder ら (1977)⁴²⁾ が類表皮癌で, Carter ら (1979)⁴⁷⁾, 長縄ら (1981)³⁶⁾, 池田ら (1984)³⁸⁾, Goepfert ら (1984)³⁷⁾, Soo ら (1986)⁵²⁾ らが扁平上皮癌で, それぞれ臨床的に報告している. また, 舌においては, Maddox (1984)⁵⁰⁾, 川口 (1988)¹⁰⁷⁾ らは, 神経周囲リンパ管の存在については Larson ら (1966)⁴⁴⁾ と同様に否定しており, 神経周膜と神経内膜との間に形成される間隙 (神経周囲間隙), あるいは神経内膜に沿って腫瘍細胞が浸潤, 増殖すると考えている. すなわち, 神経周膜は抵抗性が強いので, 初期には腫瘍細胞の侵入に対するバリアとなっているが, 一旦腫瘍細胞が神経周膜を破って内部に侵入すると, 抵抗性の弱い神経周囲間隙や神経内膜で容易に浸潤, 増殖すると説明している. 本実験では, 移植後3週

より、腫瘍細胞が神経周膜に沿って浸潤、増殖している型と、神経内膜に沿って浸潤、増殖している型とが認められた。神経周囲間隙についてはその存在を断定することはできなかったが、基本的には著者の成績も上記の説と矛盾するものではなかった。

また、神経行性に進展、転移する場合、原発巣からどのくらい離れた所まで腫瘍細胞の進展がみられるかという点が、臨床的には興味深いところである。頭頸部の扁平上皮癌においては、Ballantyne ら (1963)³⁴⁾ は、腫瘍細胞が神経束内を最長 14 cm 進展していたと報告している。同様に Carter ら (1983)⁴⁹⁾ は 6 cm, Goepfert ら (1984)³⁷⁾ は 14 cm であったとしている。また、腫瘍細胞は中枢側へは頭蓋内へ進展し、さらに他の神経内で末梢性に浸潤していたとも述べている。これに反して、Soo ら (1986)⁵²⁾ は、頭頸部の扁平上皮癌において、神経行性の進展、転移は腫瘍組織より 1 cm の部まで認められ、2 cm 以上進展したものはなかったと報告している。また、川口 (1988)¹⁰⁷⁾ は、舌癌において 2 cm 以上進展したものは認めなかったとしている。本実験では、神経束内での腫瘍細胞の浸潤、増殖範囲は、周囲の舌筋層内での浸潤、増殖範囲よりも先行していたが、その範囲はわずかであり、腫瘍組織より舌尖側、舌根側の遠隔部では、神経束内に腫瘍細胞を認めなかった。これは、Soo ら (1986)⁵²⁾、川口 (1988)¹⁰⁷⁾ らの説と同様の成績ではあるが、舌癌においても腫瘍細胞の進展に神経束の関与が認められ、この点からも、surgical safety margin の設定に重要な示唆を与えるものと考えられる。

神経行性の進展、転移と予後との関係について、Byar ら (1972)⁴⁶⁾ は、5 年、および 7 年生存率に有意差は認められなかったと報告しているが、Carter ら (1982)⁴⁸⁾ や Goepfert ら (1984)³⁷⁾、Soo ら (1986)⁵²⁾ など大多数の研究者は、神経行性の進展、転移を認める症例は、認めない症例と比較して予後が悪かったと報告している。

また、神経行性の進展、転移を認める症例の神経症状については、Barber ら (1957)⁴³⁾ は、疼痛や麻痺を訴えていた 50 例中 23 例 (46.0%) に神経行性転移を認めたとし、同様に Carter ら (1979)⁴⁷⁾ や、Goepfert ら (1984)³⁷⁾、池田ら (1984)³⁸⁾ らも神経行性の進展、転移と、疼痛や麻痺との関連を示唆している。本実験では生理学的な検索は全く行っていないため、疼痛や麻痺と、神経行性の進展、転移との関連については論及できなかった。しかしながら、両者に関連があるならば、臨床的には大いに有用であり、今後の研究の待たれるところ

である。

以上の実験成績からすれば、腫瘍組織の浸潤、増殖にともなう舌内の神経線維には形態的な退行性変化が引き起こされ、さらに、末梢神経を介しての腫瘍組織の浸潤、増殖範囲は、周囲筋層における浸潤、増殖範囲よりさらに先行していた。したがって、この浸潤、増殖様式は、今後、舌癌の外科的切除を実施する際の surgical safety margin の設定、集学的治療法の選択、さらには、治療後の経過観察における予後を左右する重要な因子となるとともに、口腔癌治療に新たな指標を与えるものと考えられる。

結 論

著者は家兎の舌内に VX₂ 癌を移植し、その浸潤、増殖にともなう末梢神経の変化について病理組織学的、ならびに神経組織学的に検索し、以下の成績を得た。

1. 家兎の舌内に移植された VX₂ 癌は、移植側舌縁部付近の筋層内に着床し、経過的に小巣状、あるいは索状に周囲の筋層内へ浸潤、増殖していた。

2. 舌 VX₂ 癌における血管侵襲は、静脈では移植後 2 週より認められ、腫瘍細胞が静脈壁を破壊して侵入し、管腔内で増殖していた。動脈では移植後 3 週より認められ、腫瘍細胞が外膜、中膜を破壊し、動脈壁内に浸潤、増殖していたが、腫瘍細胞が内膜を破壊し、管腔内に侵入、増殖する所見はみられなかった。

3. 舌内で腫瘍細胞が壊死、崩壊している部では、神経束や神経線維を全く認めなかったが、腫瘍細胞に退行性変化がみられる部では、強度に変性した神経束や神経線維を多数認めた。舌内で増殖旺盛な外側の腫瘍辺縁部では、移植後 1 週には神経束や神経線維が健常なものと、膨化、蛇行、屈曲、念珠状変化などの軽度な変性を示すものとが混在していた。また、経過的に断裂、染色性の低下、顆粒状崩壊などの強度な変性を示す神経束や神経線維が多くなっていた。

4. 舌内で腫瘍組織と隣接、あるいは近接する部の神経束や神経線維では、移植後 1 週では健常なものが多くみられたが、経過的には断裂、染色性の低下、顆粒状崩壊などの強度な変性を示す神経束や神経線維が多くなっていた。

5. 腫瘍組織より舌根側の遠隔部では、神経束や神経線維に変化が認められなかった。それに反し、腫瘍組織より舌尖側の遠隔部では、移植側では移植後 1 週から軽度な変性が認められ、経過的にその変性はしだいに強度となっていた。また、非移植側では、移植腫瘍の増殖に

より移植後3週から変性が認められ、移植後4週ではその変性が強度となっていた。

6. 舌腫瘍組織内の神経線維の分布は、腫瘍組織の増殖とともに、移植後1週より経過的に疎となっていた。また、腫瘍組織と隣接、あるいは近接する部でも、腫瘍組織の増殖にともない分布は疎となっていた。これに反し、腫瘍組織より舌根側の遠隔部においては、移植側、非移植側ともに腫瘍組織の増殖に影響されることなく、分布に変化はなかった。しかしながら、舌尖側の遠隔部においては、移植側の神経線維の分布は移植後1週より減少が認められ、経過的に疎となり、非移植側でも移植後3週より減少し、4週ではさらに疎となっていた。

7. VX₂ 癌の神経束内における浸潤、増殖様式には、神経束を囲繞あるいは圧迫し、神経周膜に沿って浸潤、増殖する型と、神経周膜を破壊し、神経内膜に沿って浸潤、増殖する型とに、概ね分けられた。また、神経束内における腫瘍細胞の浸潤、増殖範囲は、筋層内における浸潤、増殖範囲より先行していた。

8. 以上の実験成績から、舌内における VX₂ 癌の浸潤、増殖にともなう、ほとんどの神経線維はしだいに強度な変性を示していた。また、舌内における VX₂ 癌の浸潤、増殖には、末梢神経束を介した神経行性の進展様式が認められ、舌筋層内での浸潤、増殖範囲よりも先行していた。したがって、舌癌の外科的切除にあたっては、神経束が大いに関与し、切除範囲の設定に新たな指標となりうるものと考えられる。

稿を終わるに臨み、本研究に終始御懇切なる御指導と御校閲を賜った恩師・梶山 稔教授に深甚なる感謝の意を表します。また、種々御教示を戴いた杉本忠雄博士に感謝し、あわせて、本研究に御協力を戴いた、黒川英雄助教授をはじめ教室諸兄に謝意を表します。

本論文の要旨は第42回日本口腔科学会総会(1988年6月17日、札幌市)、および第44回日本口腔科学会総会(1990年4月20日、松江市)において発表した。

引用文献

- 1) 田代英雄：舌癌。福岡医誌 55：899-907, 1964.
- 2) 鷺津邦雄：口腔癌に対する歯科医師のresponsibility。歯界展望 39：811-820, 1972.
- 3) 上野 正：口腔癌—最近の研究展望—。癌臨 20：169-175, 1974.
- 4) 砂川 元, 山城正宏, 新崎 章, 富島 修：口腔領域悪性腫瘍の臨床病理学的研究, 第4報 舌癌について。口

- 科誌 35：873-880, 1986.
- 5) Harrold, C. C. : Management of cancer of the floor of the mouth. Am. J. Surg. 122：487-493, 1971.
- 6) 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.
- 7) 井上 篤：口腔領域癌腫の組織学的研究。福岡医誌 47：170-178, 1956.
- 8) 梶山 稔, 大野彰彦, 中尾元彦, 河野博之, 安藤信義：下顎歯肉癌の顎骨侵襲に関する研究。癌臨 24：4-10, 1978.
- 9) 増田種男：舌癌。歯界展望 22：411-417, 1963.
- 10) 竹田千里, 鷺津邦雄：舌がん。癌臨 20：301-310, 1974.
- 11) 岸野泰雄：転移からみた上・下顎癌例の検討。癌臨 21：13-18, 1975.
- 12) 木下勲彦, 本間義郎, 藤原由直, 水谷成孝, 浅野信雄, 志村 力, 長尾 忠, 大塚 享, 壇上 修, 山口一文, 志村介三：舌癌症例の臨床病理学的検討—頸部リンパ節転移について—。日口外誌 31：1715-1721, 1985.
- 13) 今野昭義, 花沢 秀, 吉野泰弘, 岡本美孝, 寺田修久：舌切除後の舌・口腔底再建術と術後の構音機能および咀嚼機能の評価。耳鼻 34：1393-1408, 1988.
- 14) 井上 篤：舌癌の組織学的研究。福岡医誌 46：1039-1059, 1955.
- 15) 藤田浄秀, 賀来 亨, 佐々木元賢, 小野江為則：舌癌の実験的形成に関する研究, 第1編：9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene の塗布による舌癌の実験的形成。口科誌 21：999-1012, 1972.
- 16) 藤田浄秀, 賀来 亨, 佐々木元賢, 小野江為則：舌癌の実験的形成に関する研究, 第3編 実験動物の月令差が舌癌の形成におよぼす影響。日口外誌 18：486-489, 1972.
- 17) 藤田浄秀, 賀来 亨, 佐々木元賢, 小野江為則：舌癌の実験的形成に関する研究, 第2編 舌癌形成過程の組織学的研究。口科誌 22：64-75, 1973.
- 18) 藤田浄秀, 賀来 亨, 佐々木元賢：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.
- 19) 賀来 亨, 藤田浄秀, 佐々木元賢：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.
- 20) 藤田浄秀, 賀来 亨, 佐々木元賢：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.
- 21) 藤田浄秀, 賀来 亨, 佐々木元賢：舌癌の実験的形成に関する研究, 第7編 舌背部における舌癌形成過程の組織学的研究。口科誌 22：550-562, 1973.
- 22) 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.
- 23) 本田武司：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。九州歯会誌 35：221-238, 1981.

- 24) 市川厚一, 高畑倉彦: 移植腫瘍内神経繊維に就て. 日病会誌 18: 517-521, 1928.
- 25) Yamada, H.: A neuro-pathologic study on chronic gastritis, gastric ulcer and gastric cancer. Arch. Jap. Chir. 26: 270-287, 1957.
- 26) Sekiya, S.: A neuropathological study of cancer grown in the tongue and the rectum. Arch. Jap. Chir. 27: 880-886, 1958.
- 27) 内海元一郎: 鼠肉腫増殖ガ末梢神経繊維ニ及ボス影響ニ就テ. 癌 17: 401-406, 1923.
- 28) 中本完二: 腫瘍ト神経, 其三. 実験的方面, 人工癌並ニ人工癌発生前駆期ニ於ケル皮膚神経ノ変化ニ就テ. 癌 20: 9-27, 1926.
- 29) 鈴江 懐, 小木謙太郎: 腫瘍ト神経 (異種移植ニ於ケル実験). 熊本医会誌 4: 223-231, 1928.
- 30) 濱田稲積: 扁平上皮癌組織中に於ける神経終末の変化. 日病会誌 19: 604-605, 1929.
- 31) Hakoda, M.: A neuropathological study of "Yoshida sarcoma". Arch. Jap. Chir. 28: 345-370, 1958.
- 32) 福岡善晃: 胃癌組織の神経分布に関する研究, 第II編. 胃癌組織の神経分布について. 奈医誌 10: 433-447, 1959.
- 33) 二村 光: 実験的ハムスター舌腫瘍における神経組織像について. 九州歯会誌 42: 705-732, 1988.
- 34) Ballantyne, A. J., McCarten, A. B. and Ibanez, M. L.: The extension of cancer of the head and neck through peripheral nerves. Am. J. Surg. 106: 651-667, 1963.
- 35) Dodd, G. D., Dolan, P. A., Ballantyne, A. J., Ibanez, M. L. and Chau, P.: The dissemination of tumors of the head and neck via the cranial nerves. Radiol. Clin. North Am. 8: 445-461, 1970.
- 36) 長縄吉幸, 日下雅裕, 橋本 治, 大西正信, 梅村長生, 服部吉幸, 武藤 瞭, 堀田文雄, 山田祐敬, 亀山洋一郎: 下顎神経に沿って浸潤した下顎中心性癌の1例. 日口外誌 27: 1090-1094, 1981.
- 37) Goepfert, H., Dichtel, W. J., Medina, J. E., Lindberg, R. D. and Luna, M. D.: Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. Am. J. Surg. 148: 542-547, 1984.
- 38) 池田憲昭, 北山誠二, 白木 豊, 蜂矢裕司, 河合俊彦, 大辻 清, 長縄吉幸, 宇野 裕: 下唇癌が下顎神経を経て進展した1例. 日口外誌 30: 163-168, 1984.
- 39) 永川宅和, 東野義信, 宮崎逸夫: 腭・胆道系癌の神経周囲浸潤について. 胆と膵 5: 1031-1033, 1984.
- 40) 東野義信, 永川宅和, 佐久間 寛, 秋山高儀, 太田哲生, 上野桂一, 小西一朗, 山口明夫, 浅野栄一, 宮崎逸夫: 胆管癌の進展様式, 特に神経周囲浸潤の臨床病理学的意義について. 胆と膵 6: 63-67, 1985.
- 41) 鈴木正徳, 高橋 徹, 大内清昭, 松野正紀: 胆管癌における神経周囲浸潤—その成立機序と臨床病理学的意義について—. 癌臨 34: 2080-2090, 1988.
- 42) Schmidseider, R. and Dick, H.: Spread of epidermoid carcinoma of the lip along the inferior nerve. Oral Surg. 43: 517-520, 1977.
- 43) Barbar, J. R., Coventry, M. B. and McDonald J. R.: The spread of soft-tissue sarcoma of the extremities along peripheral-nerve trunks. J. Bone Joint Surg. 39: 534-540, 1957.
- 44) Larson, D. L., Rodin, A. E., Roberts, D. K., O'Steen, W. K., Rapperport, A. S. and Lewis, S. R.: Perineural lymphatics: myth or fact. Am. J. Surg. 112: 488-492, 1966.
- 45) Rodin, A. E., Larson, D. L. and Roberts, D. K.: Nature of the perineural space invaded by prostatic carcinoma. Cancer 20: 1772-1779, 1967.
- 46) Byar, D. P. and Mostofi, F. K.: Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Cancer 30: 5-13, 1972.
- 47) Carter, R. L., Tanner, N. S. B., Clifford, P. and Shaw, H. J.: Perineural spread in squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathological study. Clin. Otolaryngol. 4: 271-281, 1979.
- 48) Carter, R. L., Pittam, M. R. and Tanner, N. S. B.: Pain and dysphagia in patients with squamous carcinoma of the head and neck: the role of perineural spread. J. R. Soc. Med. 75: 598-606, 1982.
- 49) Carter, R. L., Foster, C. S., Dinsdale, E. A. and Pittam, M. R.: Perineural spread by squamous carcinomas of the head and neck: a morphological study using anti-axonal and anti-myelin monoclonal antibodies. J. Clin. Pathol. 36: 269-275, 1983.
- 50) Maddox, W. A.: Vicissitudes of head and neck cancer. Am. J. Surg. 148: 428-432, 1984.
- 51) Takubo, K., Takai, A., Yamashita, K., Yoshimatsu, N., Sasajima, K. and Fujita, K.: Light and electron microscopic studies of perineural invasion by esophageal carcinoma. JNCI 74: 987-993, 1985.
- 52) Soo, K. C., Carter, R. L., O'Brien, C. J., Barr, L. and Bliss, J. M.: Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. Laryngoscope 96: 1145-1148, 1986.
- 53) Ernst, P.: Über das Wachstum und die Verbreitung bösartiger Geschwülste. Beitr. Pathol. Anat. [Suppl.] 7: 29-51, 1905.
- 54) Shattock, S. G.: Invasion of the nerves in carcinoma of the sublingual salivary gland, associated with carcinoma of the tongue. Brain 17: 13-16, 1921.
- 55) Panagopoulos, A. P.: Bone involvement in maxillofacial cancer. Am. J. Surg. 98: 898-903, 1959.
- 56) Moran, J. J., Becker, S. M., Brady, L. W. and Rambo, V. B.: Adenoid cystic carcinoma, a clinicopathological study. Cancer 14: 1235-1250, 1961.

- 57) Southam, J. C.: The extension of squamous carcinoma along the inferior dental neurovascular bundle. Br. J. Oral Surg. 7: 137-145, 1970.
- 58) 塩田重利, 清水正嗣, 志村介三: 舌癌の臨床統計的観察. 日口外誌 4: 62-66, 1958.
- 59) 上野 正, 塩田重利, 清水正嗣, 小谷 朗: 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.
- 60) 斎藤 等, 佐藤文彦, 岡本康比古, 松井隆史, 水越治: わが教室16年間の舌悪性腫瘍の統計的観察. 耳喉 45: 29-36, 1973.
- 61) 矢谷憲一郎, 松村隆司, 松本喜雄, 島田惣四郎, 飯田武, 岡野博郎, 渡部邦一, 橋本良知, 連 利隆, 辻本守孝, 高須 淳, 田中義弘: 大阪歯科大学口腔外科学教室および放射線学教室における悪性腫瘍患者の治療と予後について—第2報 舌癌—. 日口外誌 25: 543-547, 1979.
- 62) 田代英雄: 舌癌. 歯科ジャーナル 14: 655-662, 1981.
- 63) 山城正宏, 藤井信男, 友寄喜樹, 本村和弥, 金城 孝, 仲宗根康雄, 儀間 裕, 宮里 修, 照屋正信: 口腔領域悪性腫瘍の臨床病理学的研究. 第1報 過去8年間の臨床統計的観察. 口科誌 32: 110-116, 1983.
- 64) 草間幹夫, 宇都宮幸正, 杉山芳樹, 和気不二夫, 佐藤修, 藤林孝司, 榎本昭二: 口腔悪性腫瘍の臨床的研究. 1) 舌悪性腫瘍について. 日口外誌 31: 1116-1128, 1985.
- 65) 梶山 稔, 黒川英雄, 津留昭二, 杉本忠雄, 有松正豊, 鳥羽英紀, 田中照真, 小西稔尉, 飯野悦朗, 大坪寛寛, 崎元 誠: 口腔領域悪性腫瘍に関する臨床的検討—舌癌症例について—. 九州歯会誌 43: 928-937, 1989.
- 66) 伊藤洋平: ウィルス性腫瘍. 実験腫瘍学 (宮川正澄, 佐藤春郎, 螺良義彦編). 浅倉書店, 東京, 1966, 545-556.
- 67) 川勝賢作, 森 昌彦, 杉村正仁, 松村智弘, 河野孝行, 黒井 満, 森下正明: ウサギ顎下腺に移植した VX₂ Carcinoma の増殖態度について. 日口外誌 15: 235-236, 1969.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 中村憲司: 家兎の顎下腺における VX₂ 癌の増殖に関する実験的研究. 九州歯会誌 38: 455-470, 1984.
- 71) Ungewitter, L. H.: A urea silver nitrate method for nerve fibers and nerve endings. Stain Technol. 26: 73-76, 1951.
- 72) Powers, M. M.: The staining of nerve fibers in teeth. J. Dent. Res. 31: 383-392, 1952.
- 73) 上野正康: 尿素-硝酸銀染色法による歯髄内神経知見補遺. 歯基礎誌 3: 86-88, 1961.
- 74) 上野 正: 口腔癌の治療に関する研究. 口病誌 36: 4-19, 1969.
- 75) 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.
- 76) 佐藤靖雄, 高橋広臣: 頭頸部腫瘍の治療. 癌と科学療法 1: 899-910, 1975.
- 77) 菅原克彦, 長尾 恒: 癌の集学療法. 医学のあゆみ 121: 1015-1025, 1982.
- 78) 吉岡 濟: 悪性腫瘍. 口腔外科学 (宮崎 正編). 医歯薬出版, 東京, 1988, 165-212.
- 79) 鷲津邦雄: 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.
- 80) 小野 勇, 金子 剛, 海老原 敏, 斎藤裕夫, 吉積隆, 大山和一郎, 斎川雅久: 頭頸部癌患者の quality of life. 癌臨 34: 1065-1071, 1988.
- 81) 犬山征夫, 藤井正人, 田中寿一, 高岡哲郎, 細田兵之助, 川浦光弘, 田路正夫, 田中一仁, 大築淳一, 甲能直幸: Quality of life を考慮に入れた頭頸部進行癌・再発癌に対する化学療法の延命効果について. 耳鼻 34: 1220-1227, 1988.
- 82) 林 升: ハムスター頬嚢誘発腫瘍の発生過程とその同種移植に関する実験的研究. 九州歯会誌 40: 633-662, 1986.
- 83) Yamamura, T., Nishida, Y., Eda, S., Shimono, M., Yamane, H., Tachikawa, T., Koike, H., Ichikawa, T., Yoshida, M., Watanabe, O. and Matsuyama, H.: An experimental study of intraoral carcinogenesis in rats. Oral Surg. 39: 87-102, 1975.
- 84) 賀来 亨, 藤田浄秀, 小田島哲世, 五十嵐稔明, 佐々木元賢: 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene の塗布による口蓋粘膜癌の実験的形成. 日口外誌 19: 435-440, 1973.
- 85) 藤田浄秀, 賀来 亨, 五十嵐稔明, 佐々木元賢: 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene の塗布による歯肉癌の実験的形成. 日口外誌 19: 266-270, 1973.
- 86) 佐藤研一: 4-Nitroquinoline-N-oxide による家兎下顎骨・骨原性肉腫発生に関する実験的研究. 日口外誌 20: 198-221, 1974.
- 87) 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: 86-95, 1969.
- 88) 法貴 正: 移植腫瘍の転移に関する実験的研究. I. 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: 590-614, 1965.
- 89) Enneking, W. F. and Flynn, L.: Effects of VX-2 carcinoma implanted in bone in rabbits. Cancer Res. 28: 1007-1013, 1968.
- 90) 小山 巖: 悪性腫瘍組織内の末梢神経線維に関する形態学的研究. 九州歯会誌 31: 554-573, 1978.
- 91) 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 25: 1503-1522, 1960.
- 92) 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.
- 93) 岡部多加志: VX₂ 癌上顎洞内移植家兎の組織における

- Superoxide dismutase アイソエンザイムの存在様式に関する研究. 九州歯会誌 34:752-763, 1981.
- 94) 児玉高広: VX₂ 癌移植家兎顎下腺の組織学的研究. 九州歯会誌 42:106-127, 1988.
- 95) 中尾元彦: 家兎骨肉癌 (VX₂ 癌) の下顎骨侵襲に関する実験的研究. 九州歯会誌 40:188-204, 1986.
- 96) 林 嘉仁: 家兎下顎骨内における VX₂ 癌の増殖に関する実験的研究. 九州歯会誌 44:39-60, 1990.
- 97) Schleuning, A. J. and Summers, G. W.: Carcinoma of the tongue: review of 220 cases. Laryngoscope 82:1446-1454, 1972.
- 98) Robins, R. E., Budden, M. K. and MacDougall, J. A.: Analysis of mortality and morbidity in 100 composite resections for oral carcinoma. Am. J. Surg. 130:178-181, 1975.
- 99) 大関 悟, 平河孝憲, 岡本 学, 笹栗正明, 原 広子, 田代英雄, 岡 増一郎: 教室20年間の口腔癌の臨床統計的観察. 口科誌 37:221-228, 1988.
- 100) 石川梧郎: 口腔病理学Ⅱ. 永末書店, 京都, 1986, 608-613.
- 101) 山下久雄, 網野三郎, 五味 誠: 舌癌の放射線治療. 癌臨 7:195-204, 1961.
- 102) 大部大明: 口腔粘膜扁平上皮癌の臨床的研究—治療後の経過を中心として—. 日口外誌 19:406-434, 1973.
- 103) 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.
- 104) Willén, R., Nathanson, A., Moberger, G. and Anneroth, G.: Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. Acta Otolaryngol. 79:146-154, 1975.
- 105) 山本悦秀, 砂川 元, 小浜源郁: び慢性浸潤型口腔扁平上皮癌に関する研究. 日口外誌 28:1471-1479, 1982.
- 106) 戸塚盛雄: 口腔癌の視診・触診による診断〔口腔癌の発育様式, 臨床視診など〕. 口腔癌〔診断と治療〕(清水正嗣, 小浜源郁編). デンタルダイヤモンド社, 東京, 1989, 56-65.
- 107) 川口寿郎: 舌癌の臨床病理学的研究. 耳鼻 34:606-622, 1988.
- 108) 浜崎美景, 野口 敦, 古谷四郎, 本山雄三, 中村教夫: 進行胃癌における血管侵襲の研究. 癌臨 20:311-316, 1974.
- 109) 長尾孝一, 松寄 理, 井出源四郎: 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—. 癌臨 21:148-158, 1975.
- 110) 中島輝之: 循環障害. 病理学 (今井 環, 田中健蔵, 遠城寺宗知編). 医学書院, 東京, 1977, 73-76.
- 111) Young, H. H.: On the presence of nerves in tumors and of other structures in them as revealed by a modification of Ehrlich's method of "vital staining" with methylene blue. J. Exp. Med. 2:1-12, 1897.
- 112) Goldmann, E. E.: Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen. Beitr. Klin. Chir. 72:1-90, 1910.
- 113) 本田郁也, 倉 尚貞: 人類癌腫 (乳癌) と神経との関係. 日病会誌 18:524-526, 1928.
- 114) Waller, A.: Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibers. Philos. Trans. R. Soc. Lond. 140:423-429, 1850.
- 115) 福山右門: 基礎医学最近の進歩, 解剖病理篇 2. 医歯薬出版, 東京, 1958, 93-108.
- 116) 松下正義: 末梢神経の切断による神経線維の変性及び再生に関する病理組織学的並びに電子顕微鏡的研究. 岡山医誌 71:8253-8270, 1959.
- 117) 本多 澈: 末梢神経再生に関する光学顕微鏡的, 電子顕微鏡的研究. 福岡医誌 58:850-863, 1967.
- 118) 石井秀人: 唇弁反転術における移植部の病理組織学的ならびに神経組織学的研究. 歯科学報 71:421-447, 1971.
- 119) 司城義光: 下歯槽神経中途切断の歯への影響に関する神経組織学的研究. 九州歯会誌 28:222-246, 1974.
- 120) 加藤明彦: 下歯槽神経再生に関する実験的研究. 九州歯会誌 43:17-41, 1989.
- 121) 迫田隅男: 舌の創傷治癒に関する神経組織学的研究. 九州歯会誌 30:401-422, 1976.
- 122) Nathaniel, E. J. H. and Pease, D. C.: Degenerative changes in rat dorsal roots during Wallerian degeneration. J. Ultrastruct. Res. 9:511-532, 1963.
- 123) 星島 昭: 実験的迷走神経切断術後の神経線維の変化の電子顕微鏡的研究. 岡山医誌 89:1307-1327, 1977.
- 124) 山口雅庸: 下歯槽神経の切断および Block 時における変性と再生. 歯科学報 79:1121-1141, 1979.
- 125) 原 徹也: 末梢神経損傷. 医学のあゆみ 116:305-309, 1981.
- 126) 真島英信: 生理学. 文光堂, 東京, 1978, 397-400.
- 127) 木村周一: ハムスターの実験的舌癌における血管構築ならびに血管神経支配. 日口外誌 36:1999-2015, 1990.
- 128) 岡野安雅, 齊藤春雄, 田村益己, 吉岡 章, 山村政夫: 腫瘍浸潤路としての顔面神経. 耳鼻臨床 66:941-944, 1973.
- 129) Yoshimura, Y., Hasegawa, K., Wada, T., Fujita, K. and Kawakatsu, K.: Metastasis of adenoid cystic carcinoma of the mandible to the Gasserian ganglion. J. Am. Dent. Assoc. 96:469-473, 1978.