

腫瘍血管に関する実験的研究

第 1 編

腫瘍血管の形成について

岡山大学医学部木村内科教室（主任：木村郁郎教授）

渡 部 達 夫

（昭和53年9月8日受稿）

内容目次

第1章 緒言

第2章 実験方法

第1節 透明窓の装着と窓内の新生並びに既存血管の観察

第2節 腫瘍血管の観察

第3章 実験成績

第1節 窓内既存血管の経時的变化

第2節 新生血管の発生過程

第3節 腫瘍血管の形成過程

第1項 佐藤肺癌，吉田肉腫，AH109Aにおける腫瘍血管形成

第2項 Walker carcinoma 256における腫瘍血管形成

第4章 総括並びに考察

第5章 結論

第1章 緒 言

腫瘍の間質成分としての血管構築についての研究は Van Der Kolk ¹⁾ が1926年に発表して以来，現在までに組織学的方法，色素注入法，微小血管造影法，透明窓法等で種々の報告がなされている。最近，化学療法の進歩と相まって制癌剤の局所到達性が腫瘍血管との関連のもとに論じられてきつつあり，薬剤到達の場である腫瘍血管の性質，特にその血流量の消長を追求することは癌化学療法に大きく貢献するものと考えられる。現在までの多くの報告は静的な形態学的観察が主で，腫瘍血管と制癌剤についての動態的，経時的観察はなされていない。そこで腫瘍血管に及ぼす制癌剤の影響を動態的に観察する目的でラット皮膚透明窓を用い，まず第1編では腫瘍血管の形成過程について，第2編では制癌剤投与時の腫瘍血管の状態について若干の知見を得たので報告する。

第2章 実験方法

第1節 透明窓の装着と窓内の新生ならびに既存

血管の観察

佐藤，山浦らの方法²⁾により，ポリメタクリル酸メチル（アクリル）板で写真1に示すごとく透明窓を製作し，これを外科的無菌下でラット背部皮膚に装着した。すなわち pentobarbital 麻酔下で，体重150g前後のドンリュウラットの背部に皮膚有茎弁を作製した。ひき続いて有茎弁両面皮膚組織を透明窓の大きさにあわせて注意深く除去し，血管に富む一層の皮下膜状組織のみを残し，これに上記透明窓を装着した。従って，透明窓の観察部位は2層のアクリル板で挟まれた皮下の薄い膜状組織が残存しており，そこに既存する血管網と皮下結合組織を生理的状态に保ちつつ，顕微鏡下で毎日観察することができた（写真2）。装着した透明窓はガーゼと絆創膏で包帯した上で，これを毎日交換し，でき得るかぎり感染の防止に努めた。新生血管および既存血管観察のために30匹のラットを用い以上の操作を行ない，うち透明窓の半分以上を血管網が占め，真性毛細血管まで十分観察可能であった6匹について検討を加えた。

第2節 腫瘍血管の観察

佐藤肺癌，吉田肉腫，AH109Aはドンリュウラッ

トの皮下に, Walker carcinoma 256 はウイスターラットの皮下にそれぞれ移植し, あらかじめ皮下腫瘍を作成しておき, その細片を透明窓装着時に窓内の中心部に移植し, そこに形成される腫瘍血管を顕微鏡下に観察した. 佐藤肺癌, 吉田肉腫, Walker carcinoma 256 の場合は微細な腫瘍片では高頻度に移植不成立がみられたので, 窓内の中心部に直径 3 mm, 深さ 2 mm の陥凹を作り, この部位に若干大きめの腫瘍片の移植を行なった. 透明窓の半分以上を血管網が占め真性毛細血管まで観察可能であった個体について, 佐藤肺癌の場合は 6 匹, 吉田肉腫 5 匹, AH109A 6 匹, Walker carcinoma では 8 匹を検討の対象とした.

第3章 実験成績

第1節 窓内既存血管の経時的变化

正常ラットに透明窓装着後 1~2 日目は手術侵襲による種々の微小循環系の異常が広範囲にみとめられた. すなわち, 主として細静脈側に血管内壁を白血球がゴロゴロ転回する rolling, 白血球の一部が一定個所に付着する sticking, 赤血球が互いに集塊をなして流れ, かろうじて血流の停止を免れている sludge 現象, さらに, 血流が静止した stasis, 血漿の部分と有形成分の部分とが完全に分離した plasma skinning 等が観察された. また, 赤血球の漏出もみられたが, この現象もほとんど細静脈側, ことに毛細血管と細静脈との吻合部付近にしばしば認められた. 装着後 3~4 日目になると手術侵襲による微小循環系の異常はほとんどみられなくなり, 浸出液の貯留, 出血等も吸収され, ほぼ正常な血流状態となって真性毛細血管まではっきり識別することが可能となった. 装着後 7 日目頃より, 写真 3, 4 のごとく窓内の無血管野に対して周辺の既存血管からの新生血管網が広範囲にみられた. 装着後 30 日目頃には動静脈吻合がほとんど全視野を占め, 真性毛細血管はほとんど見えなくなり, また, 結合組織の増殖, 浸出液の貯留などで視野は混濁, 汚染され一部では乾性壊死に陥った. 装着後 60 日目には透明窓内に空気が入って壊死となり血管は大部分消失した.

第2節 新生血管の発生過程

透明窓内に無血管野があると, その周辺の既存の血管から血管新生がみられた. 装着後 5 日目頃より, まず, 無血管野に隣接する宿主側の細動脈の血流が増加する. そのため毛細血管が拡張し, さらに細静脈も血流が増して拡張, 蛇行が増強する. 写真 4 の

ごとく拡張した毛細血管の先端部が静脈瘤様に拡張し, それがだんだん成長して突起状となり, 同様にして成長した隣接する血管芽と接触吻合し, 新生血管の環を形成した. この環より再び突起状の血管芽が成長し, 装着後 14 日目頃になると写真 5 のごとく環になった毛細管が異常に拡張し, 細静脈は平行に走る新生血管網が広範囲に形成された. 拡張した新生毛細管はその直径が縮少し, 徐々に細静脈, 細動脈へと発達していった. 血液は細動脈から直接拡張した毛細管に注ぎ細静脈にかえった. 装着後 20 日目頃になると無血管野に向かって細動脈, 細静脈などが共に平行

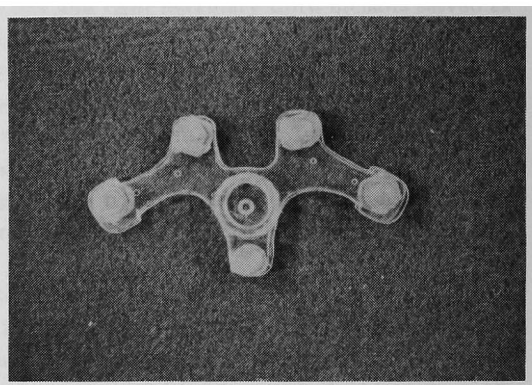


写真1: アクリル板で製作した透明窓

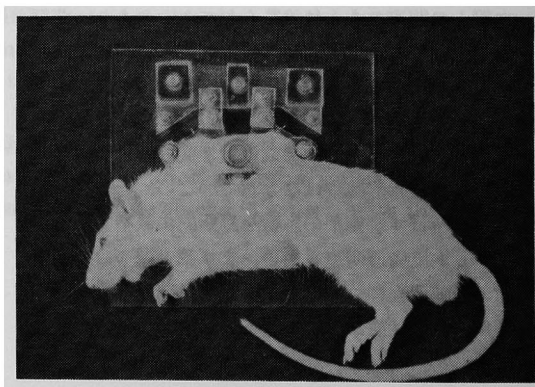


写真2: 透明窓を装着し観察台に固定されたラット.

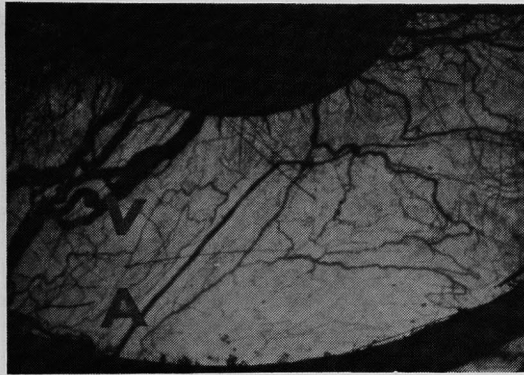


写真3：透明窓装着後10日目。手術侵襲は消失し、新生血管が形成され血管網は豊富となっている。A：動脈 V：静脈(×12)

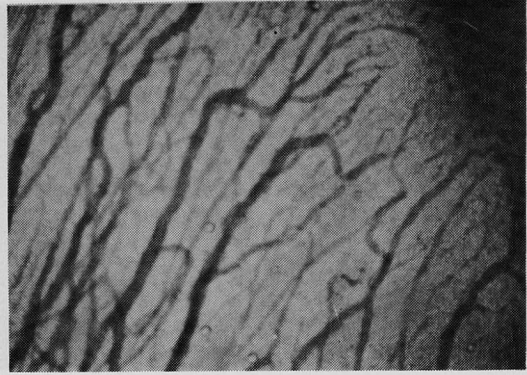


写真6：装着後20日目。新生血管は無血管野に向って平行に櫛の歯状に成長する。(×100)

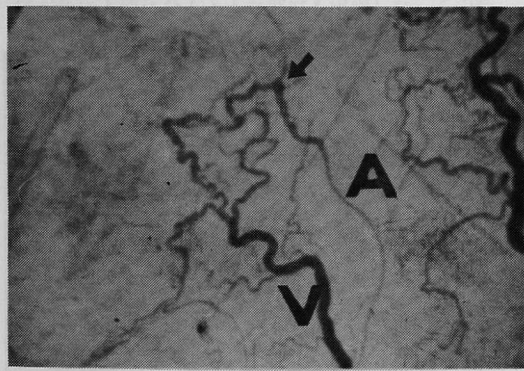


写真4：装着後5日目。毛細管の先端部が静脈瘤様(→印)に拡張し新生血管芽が形成される。(×100)

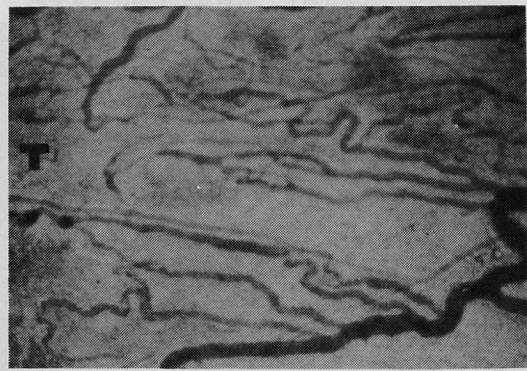


写真7：吉田肉腫移植後4日目。腫瘍塊(T)に向う新生血管が盛んにみられる。(×100)

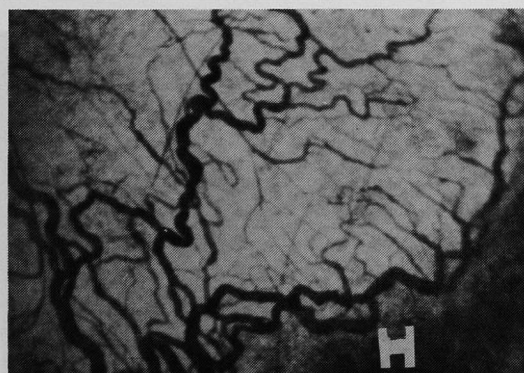


写真5：装着後14日目。新生血管の環が形成される。無血管野側には出血帯(H)がみられる。(×100)

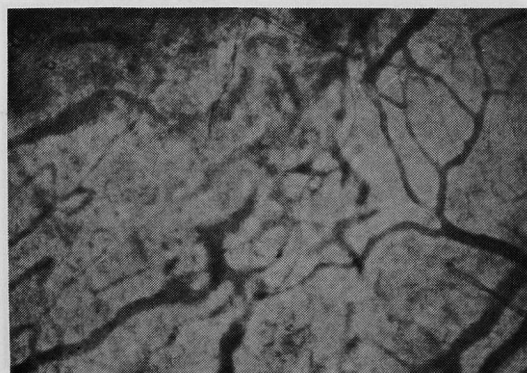


写真8：吉田肉腫移植後7日目。新生血管にも腫瘍の浸潤がおよぶ。(×100)

に櫛の歯のように走る特異な新生血管が形成された(写真6)。血管芽の末梢部には必ず出血が認められたが、これは静脈瘤様に拡張し脆弱となった毛細血管壁よりの漏出出血とみなされた。帯状の出血部位にある赤血球は循環している血管と直接接触しているため、わずかに搏動性の振子運動がみられた。この出血帯は血管新生が進行する無血管側にのみ認められ、出血帯がみられなくなると血管新生が停止したものとみなすことができた。透明窓の中心部に腫瘍を移植した場合の新生血管形成過程も上述した無血管に対するものと質的には同様であるが、腫瘍塊に向かう血管新生は移植後3日目頃よりみられ(写真7)、はるかに旺盛であった。腫瘍に向かう新生血管の形成は、まず、移植片周辺の血管が拡張し血流が増加することから始まり、この拡張した血管から毛細血管芽が形成された。血管芽の先端には必ず帯状の出血がみられ、盲端となった血管芽は血流のさかんな血管に接続しているため搏動に応じて振子運動が認められた。しかし、これらの血管芽より形成された新生血管網も数日後には腫瘍の浸潤をうけ、写真8にみられるように既存の血管と同様の腫瘍血管を形成した。

第3節 腫瘍血管の形成過程

第1項 佐藤肺癌、吉田肉腫、AH109Aにおける腫瘍血管形成

佐藤肺癌、吉田肉腫、AH109Aともにその腫瘍血管の消長過程には大差はみられなかったので一括して述べる。

腫瘍移植後1～2日目：手術侵襲による侵出液の貯留、出血が窓内の各所にみられ、毛細血管まで十分に観察できない所も多いが、遊離した腫瘍細胞は組織液に運ばれ全視野に浮遊しているものと思われた。透明窓中心部に移植された腫瘍塊に隣接する細動脈、毛細血管は拡張し、血流も豊富で血管新生の始まりがみられることが多い(写真9)。

腫瘍移植後4～5日目：既存の血管は腫瘍の侵襲を受け毛細血管に変化が生じる。腫瘍の侵襲はまず毛細血管の静脈側にみられ、この部位の流速は全般に低下し、sludge現象、stasis等の種々の微小循環障害が出現する。腫瘍の浸潤により毛細管径は、はなはだしく不同となり血管は扁平化し、伸展性を失った様に見える、血流の停止した毛細管の分枝部は囊状、あるいは三角状に膨大し血流はうずまき状を呈した。毛細管の走行は本来の滑かさを全く失い、多角形の蜂巢状となり互いに連絡して不規則な類洞

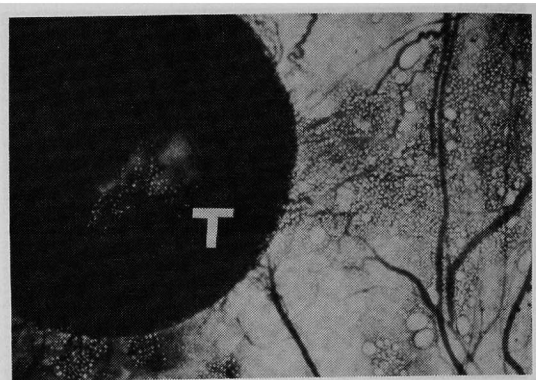


写真9：佐藤肺癌移植後3日目。腫瘍浸潤はみられない。T：移植した腫瘍。黒い部分は移植片挿入のため透明窓中心部に作った陥凹部。(×12)

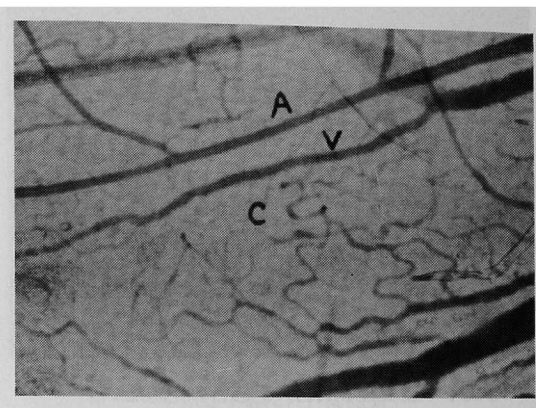


写真10：佐藤肺癌移植後5日目。毛細管(C)に腫瘍の浸潤が現われ、管径不同となり蜂巢状を呈し始めている。(×100)

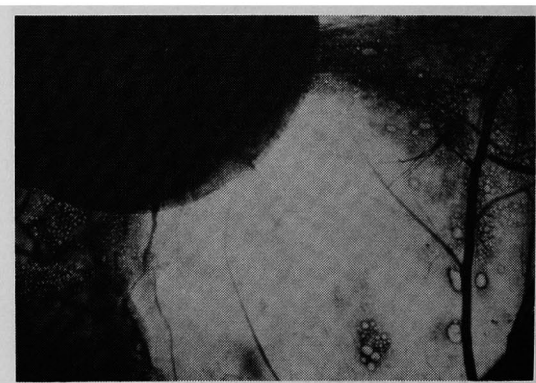


写真11：佐藤肺癌移植後8日目。毛細管、細静脈に腫瘍の浸潤が及んでいる。(×12)

状毛細管網を形成した (写真10)。

移植後7～9日目：写真11, 12にみられるごとく細静脈に腫瘍の浸潤が及び静脈壁は不整となり管径は不規則を極め、拡張と狭小をくり返し分枝部は囊状に拡張し、毛細血管の場合と同様に蜂巣状の類洞状血管網を形成した。この時期になると網状毛細血管はみられなくなり、ほとんど細動脈から細静脈へ直接注ぐ動静脈吻合となった。血流は緩慢となり部分的に不平等で濃淡の縞模様を作り、血管壁には絶えず白血球の rolling, sticking がみられた。

移植後10日以降：写真13, 14, 15のごとく毛細血管、細静脈でみられた腫瘍の浸潤が細動脈にまで及び、血管壁は極度に菲薄化し腫瘍実質との境界が不明確となった。血管壁の不整はさらに著しくなり管腔も扁平化し細静脈では血管壁は特に不規則で、管径が急に急になるような部位も出現した。この時期になるとすべて動静脈短絡となり、静脈側では血管壁が見えなくなり、腫瘍細胞の間隙をぬって直接血流が薄い層をなして流れているような部位も出現した。また、平たく、薄くなった細静脈の中央部に腫瘍細胞が島状に出現している所見も観察された。腫瘍の浸潤により血管運動も見られなくなり、血流は透明窓の観察台への固定の仕方、ラットの体動、呼吸運動等で甚しく緩徐となり、sludge 現象をおこしたり急に正常にかえったり不安定であった。この時期には腫瘍細胞の壊死が出現した。壊死は毛細管のよく発達している部分を中心に島状に起こり、最後まで血流の保たれている大きい動脈の周囲にはみられなかった。また、この時期にはいずれの腫瘍で

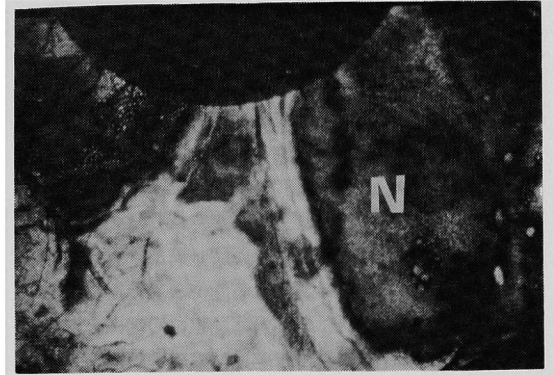


写真13：佐藤肺癌移植後13日目。細動脈にまで浸潤が及んでいる。N：壊死細胞の堆積 (×12)

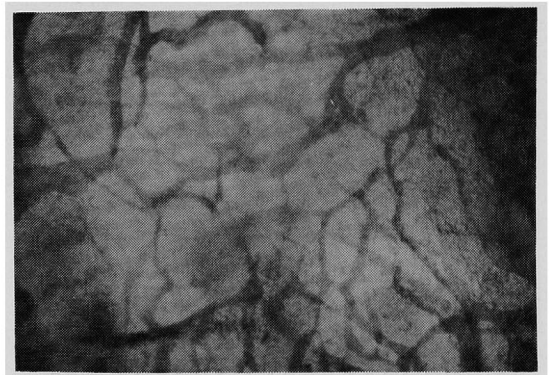


写真14：写真13の強拡大。動静脈短絡が大部分を占める。(×100)

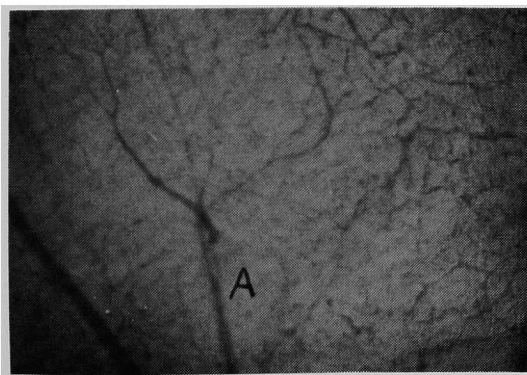


写真12：写真11の強拡大。類洞状血管網を示す。(×100)



写真15：写真13の強拡大。血管壁は菲薄となり、腫瘍実質との境界が不明確。壊死は大きい血管の周囲にはみられない。(×100)

も血栓形成がみられたが、吉田肉腫では少なく佐藤肺癌では多数みられた。

第2項 Walker carcinoma 256 における腫瘍血管形成

Walker carcinoma 256 の腫瘍血管形成は前述した吉田肉腫、佐藤肺癌、AH109A と基本的には同じであるが、腫瘍浸潤速度が遅く、特に既存血管への浸潤が軽度で透明窓外に腫瘍が形成される時期にも窓内の腫瘍細胞の壊死は軽度であった。

腫瘍移植後7日目：毛細管に腫瘍の浸潤による変化が出現する。毛細管の管腔は拡張し管径は甚しく不同となり、毛細管と毛細管の合流点では三角形に拡張し類洞状となった。このような類洞状毛細管は互いに連絡して不規則な蜂巢状を呈した。

腫瘍移植後10日目：細静脈は腫瘍の圧迫により類円状に周辺部に偏在し、細動脈よりこれら細静脈に直接注ぐ動静脈吻合が形成された。これら細静脈に腫瘍の浸潤が及び、静脈壁は不整となり管径は不規則となって類洞状の血管網が形成された (写真16)。この時期に透明窓外に腫瘍を形成するものが多くみられた。

腫瘍移植後15日目：透明窓内に腫瘍細胞の壊死が出現し細動脈に軽度の浸潤がみられた。この細動脈からほとんど直角に直接分枝し、細静脈と短絡を示す動脈性血管が多数認められた (写真17)。この動脈性血管は血管壁が非常に薄く、管腔は平坦で相互に連結し網の目状を呈したが、かなり広範囲にしかも長期にわたって観察され、その部位では壊死の出現が遅れた。

腫瘍移植後20日以降：細動脈にまで浸潤が及び組織はほとんど壊死に陥った。壊死は毛細血管のよく発達している部分を中心に島状に起り、大きい動脈、静脈の周囲にはみられなかった (写真18)。

第4章 総括並びに考案

著者はまず本編においてラット皮膚透明窓を用いることにより、腫瘍に対する新生血管の発生過程、腫瘍血管の形成過程を動態的、経時的に追求した。かかる追求方法は腫瘍の増殖と血管あるいは間質とのかかわりあい、あるいは癌化学療法の効果発現上、第一の要因たる薬剤の局所到達性と腫瘍血管あるいは間質との相関を解明する上に寄与するところ大である。以下、皮膚透明窓下に観察しえた知見について個々に考察を加えてみたい。

既存血管について：微小循環系についての研究は

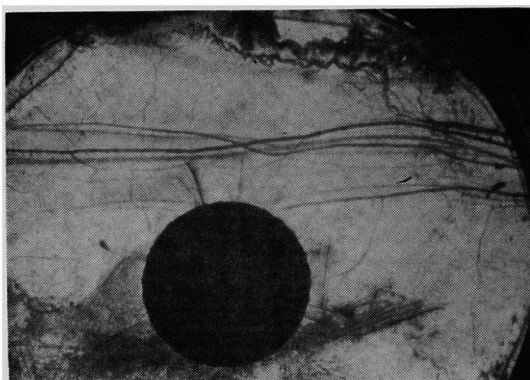


写真16：Walker 腫瘍移植後10日目。細静脈は周辺部に偏在し、それらの静脈に腫瘍の浸潤が及んでいる。(×10)



写真17：Walker 腫瘍移植後15日目。軽度に浸潤を受けた細動脈より、ほとんど直角に動脈性血管が分枝している。(×100)

Hall (1831) が小動脈と毛細血管を組織学的に区別して以来、多くの研究がなされている。著者が透明窓の作製に用いたアクリル樹脂は、化学的に安定であるので組織反応は一応否定²⁾されてはいるが、やはり組織親和性に問題が残されており、また装着時手術侵襲を受けることにより皮膚透明窓内の微小循環は決して安全に生理的であるとはいいい切れない。し

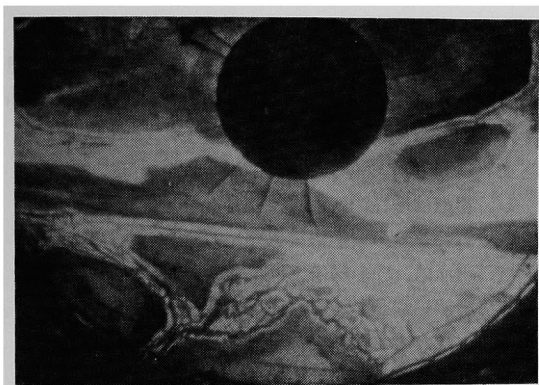


写真18: Walker 腫瘍移植後20日目. 壊死が
広範囲に認められる. ($\times 10$)

かし、装着後1か月以内では Chambers & Zweifach⁹⁾ による微小循環系の解剖単位, Weis-Fogh¹⁰⁾ による微小循環の正常動態を示す4つの基準をほぼ満たしており、おそらく基本的には前者らの記載による微小循環系とはほぼ同様の機能単位を有しているものと思われる。血管運動については毛細血管壁の有する伸展性の有無はアドレナリン等の血管収縮剤が直接投与できないため観察不能であったが、顕微鏡下で長時間観察していると細動脈、殊にメタ細動脈に不規則な周期をもってその口径が増減する収縮運動が見られた。観察可能期間を延長するには透明窓をできるだけ清潔に保ち、少しでも生理的狀態にちかづけることが大切と思われた。

新生血管の発生過程について：腫瘍に向う新生血管の発生並びに成長過程と無血管野に向うそれとの間には著明な差は認められなかった。これらは Sandison⁵⁾ Algire⁶⁾ 山浦⁷⁾ らによって報告されているものと同様の結果であった。透明窓内に腫瘍を移植した場合、まず移植片周辺の血管が拡張し血流が増加することから始まり、この拡張した血管から毛細血管芽が形成された。血管芽と血管芽の接触吻合により形成された新生血管網は数日後には腫瘍の浸潤を受け血流は停止した。Algire⁶⁾ らによれば、腫瘍の新生血管は外膜を欠いた一層の内皮細胞からなる脆弱な血管であって正常の血管構造を有していないとされており、腫瘍浸潤のため血管は破壊され外膜まで形成され得ないのではないと思われる。新生血管形成は増殖分裂の著しい腫瘍周辺のみでみられた。これに関しては腫瘍細胞より新生血管成長促進物質が分泌され、腫瘍周辺の結合組織を刺激して血管新生

を促すことにあるという報告が多い⁹⁾¹⁰⁾しかし、Williams¹¹⁾らによるとV2癌では腫瘍内への血管新生は全く認められておらず、逆に辺縁の腫瘍細胞が宿主の血管を破壊浸潤すると報告されている。本実験では血管量の定量は行なっていないが、血管新生は無血管野に対するものよりも腫瘍塊に向うものの方がはるかに旺盛で、腫瘍よりなにか血管成長促進物質が産生されているように思われた。

腫瘍血管の形成過程について：腫瘍血管の構築について初めて報告がなされてから既に150年経過しているが、詳細な研究はVirchow (1863) 以後の事である。現在までの色素注入法、血管造影法、透明窓法等を用いた多くの報告⁹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾をまとめると、腫瘍内の血管はその大きさ、直径、分布において異常であり、肉芽組織内に見られるような細動脈、細静脈への分化は稀にしか見られない。腫瘍の周囲にある宿主側の栄養血管には蛇行と拡張がみられる。腫瘍の種類によってそれぞれ特徴的な血管構築様式が存在する。移植されたメラノーマ、リンホーマでは肉腫や癌の様な不規則な腫瘍血管は少ない。腫瘍より腫瘍血管成長促進物質が分泌され、宿主血管に作用するという仮説を裏付けるように、移植腫瘍内への宿主血管の成長率は肉芽組織におけるよりも旺盛である。腫瘍の壊死がしばしばみられるのは血管外圧によって血管が閉塞されるためであろう。血管の閉塞により腫瘍実質は種々の反応を示す。宿主側の末梢循環血圧の低下により腫瘍の血管密度は減少し、腫瘍細胞の壊死を伴うようになる。以上の如く要約されるところと思われ、これらは著者の実験観察結果ともよく一致する。ただ、移植する腫瘍の種類によって、その腫瘍独自の血管パターンが形成されるという点に関しては、佐藤肺癌、吉田肉種、AH109A、Walker carcinoma 256 の4種類の腫瘍血管においては根本的な差異は認められなかった。吉田肉種では毛細血管に浸潤が及んでから動脈にまで到る期間が短く、腫瘍性毛細管よりの出血、浸出液の漏出が起りやすい傾向がみられた。また、Walker carcinoma 256 では腫瘍浸潤速度が遅く、毛細管に浸潤が及んでから窓内の大部分を壊死が占めるまでの期間が約2倍であり、特に既存血管への浸潤が軽度で、窓外に腫瘍が形成される時期にも窓内の腫瘍細胞の壊死は軽く、末期にも動脈はほとんど浸潤を受けず長期にわたり血流が保たれていた。これは腫瘍移植後15日目以降にみられた細動脈より直角に直接分枝する動脈性血管の発達によるところが大きいと思われる。

化学療法を行うにあたっては形態的な血管量よりも血流量が重要な意義をもつと思われる。血管数はInch¹⁵⁾によると、容積が1 cm³と10 cm³の大きさの腫瘍を比べてみた場合、同一体積当り前者は後者の約9倍であるとのべ、腫瘍がある一定以上の大きさになると血管の数は急速に減少することが示されている。Vogelによると、同一腫瘍の毛細管領域とsinusoidal areaの血管の平均直径は前者は後者の約1/2であるけれども、単位体積あたりの血管量は約2.5倍であると述べている。すなわち、腫瘍が大きくなると血管数は減少するが、動静脈吻合、類洞状を呈する直径が大きく、壁の薄い不整な血管が主流を占めるため、血管量は増大するものと思われる。しかし、類洞状を呈する腫瘍血管においては鬱滞、組織温度の低下、組織の酸素濃度の低下等より血流量の減少が想定されている。Gullino¹⁶⁾は形態学的に観察される腫瘍血管密度と実際の腫瘍内血流量との間には隔りがあって、形態学的に観察して密度が高いようにみえても血流量は少ない場合が多いと述べ、さらにCataland¹⁷⁾は腫瘍の増殖速度は腫瘍への血流供給の増大を上まわるため、単位重量あたりの腫瘍内血流量は腫瘍の大きさに反比例すると述べている。これら血管量と血流量との関係について、著者は定量的測定は行なわなかったものの、彼らの成績と著者の動態的観察とは全くよく一致する。次に壊死は毛細管のよく発達しているところから起こり、最後まで大きい動、静脈の周囲にはみられなかった。Gray¹⁸⁾は肺癌の組織像の検索より、腫瘍内では酸素拡散に限度があるため、毛細血管間の距離が150 μ以上になると壊死を起こすと述べている。また、Tannoch¹⁹⁾はマウス乳癌において、血管の半径60～120 μより外側では壊死が起こり、その原因の一つは血液の鬱滞であると述べている。著者の観察では、まず毛細管に腫瘍の浸潤が及び、血流の減少をきたし低酸素状態を起こすため壊死に陥る。大きい動、静脈の周囲ではWalker carcinoma 256 でみられたような直接分枝する血管が明瞭に観察されており、佐藤肺癌、吉田肉腫、AH109 Aにおいても、わずかながら櫛の歯状に出現するのではないかと思われる所見がうかがわれたが、この点に関してはさらに微小血管造影法による証明が必要であろう。以上要約すると腫瘍が小さい間は最も機能のよい毛細血管流が均一に多数認められるが、腫瘍が一定の大きさ以上になると単位腫瘍体積当りの血管量は増加するものの、血流量は急速に低下する。すなわち腫瘍が大き

くなると、機能的毛細血管流は消失し、かわって非機能的な動、静脈吻合、類洞状血管網(sinusoidal lake)が出現するようになる。これらの血管は壁の菲薄化や腫瘍細胞の圧迫、浸潤によって弾性を失い、血管運動も消失するため、循環血液量の減少をきたし、組織は慢性的低酸素状態となって壊死に陥るものと思われる。末期の細動脈にみられた血栓は血小板、白血球、赤血球等よりなるものか、あるいは中心に腫瘍細胞があり、血栓に包埋されているものか、あるいは、まず腫瘍細胞が附着し、二次的に血栓形成がおこったものかは不明であるが、腫瘍により血栓の形成される頻度にはかなり差がみられた。Warren, French²⁰⁾らはmelanomaをハムスターの頬嚢に移植し、腫瘍周囲の血管にみられる血栓は形態的に血小板血栓であり、組織間液の血管内への流入あるいは腫瘍に対する免疫反応が原因であろうと述べている。しかし、腫瘍の末期に高頻度に流血中に癌細胞が出現してくることはEngell²¹⁾の報告以来多数実証されており、腫瘍細胞による血栓の可能性も否定はできない。さらに検索が必要と思われる。

第5章 結 論

腫瘍の間質としての微小循環系の状態を検索することは、癌化学療法を行うにあたり重要な意義を有する。まず第1編では腫瘍血管の形態と機能をラット皮膚透明窓を用いて動態的に観察し、以下に示す結果を得た。

1) 皮膚透明窓内に腫瘍を移植することなく、装着後の血管を経時的に観察した結果、装着後7日目頃より、窓内の無血管野に対して新生血管がおこり、細動脈、細静脈への分化がみられた。

2) 窓内の中心部に佐藤肺癌、吉田肉腫、AH109 A, Walker carcinoma 256 の腫瘍細片を移植すると宿主側の動脈より新生血管がみられた。新生血管形成は腫瘍移植後3日目頃よりみられ、無血管野に対するものよりも、はるかに旺盛であった。

3) 移植された佐藤肺癌、吉田肉腫、AH 109 A, Walker carcinoma 256 の腫瘍細胞は宿主側の既存血管を浸潤し、類洞状を呈する特異な血管網を形成したが、これら4種類の腫瘍血管に根本的な差異は認められなかった。定量的観察は行い得なかったが、腫瘍が発育して類洞状を呈する腫瘍血管を形成すると、急速に血流量は低下した。このことは癌の化学療法を行うにあたり、薬剤到達性の問題に関連して重要な問題を示唆しているものと思われる。

撰筆するに臨み、御指導と御校閲を賜った木村郁郎教授ならびに直接御指導と助言をいただいた大塚泰亮講師に深謝の意を表する。

なお本論文の要旨は第31回、第32回日本癌学会総会及び第13回、第14回日本脈管学会総会において発表した。

文 献

1. Frederick Urbach, M. D. : Anatomy and pathophysiology of skin tumor capillaries. *J. Natl. Cancer Inst.* **10**, 539-559, 1963.
2. Yamaura, H., Suzuki, M. and Sato, H. : Transparent chamber in the rat skin for studies on microcirculation in cancer tissue. *Gann* **62**, 177-185, 1971.
3. Chambers, J. G. and Zweifach, B. W. : Construction and function of the mesenteric capillary circulation, *Arch. J. Anat.* **75**, 173-179, 1944.
4. 土屋雅春 : 微小循環. 中外医学双書, 東京, 1965.
5. Sandison, J. C. : The transparent chamber of the rabbits ear, giving a complete description of improved technic of construction and introduction, and general account of growth and behavior of living cells and tissues as seen with the microscope. *Am. J. Anat.* **41**, 447-473, 1928.
6. Algire, G. H. : Vascular reaction of normal and malignant tissue in vivo. *J. Natl. Cancer Inst.* **6**, 73-85, 1945.
7. 山浦玄嗣 : 腫瘍血管の形態と機能に関する実験的研究. 抗酸菌病研誌, **23**, 100-120, 1971.
8. Algire, G. H. : *Am. Assoc. Advanc. Sci. Symposium*, 1947.
9. Algire, G. H. : The role of graft and host vessels in the vascularization of graft of normal and neoplastic tissue. *J. Natl. Cancer Inst.* **17**, 23-31, 1956.
10. Vogel, A. W. : Intratumoral vascular changes with increased size of a mammary adenocarcinoma, new method and results. *J. Natl. Cancer Inst.* **34**, 571-578, 1965.
11. Williams R. G. : The vascularity of normal and neoplastic graft *in vivo*. *Cancer Res.* **11**, 139-144, 1951.
12. Shivas, A. A., and Gillespie, W. J. : The vascularization of Brown-Pearce carcinoma implanted in rabbit liver, *Br. J. Cancer* **23**, 638-643, 1969.
13. Algire, G. H. : Microscopic studies of the early growth of a transplantable melanoma of the mouse, using the transparent chamber technique, *J. Natl. Cancer Inst.* **4**, 13-20, 1943.
14. 西下明 : 悪性腫瘍の血管構造に関する研究. 岡山医学会雑誌, **84**, 157-166, 1972.
15. Inch, W. R., & J. A. Mc Credie : Factors influencing radiosensitivity of animal tumours. *Canad. Med. Assoc. J.* **99**, 337-342, 1968.
16. Gullino, P. M. & Grantham, F. H. : Studies on the exchange of fluids between host and tumor. III. regulation of blood flow in hepatomas and other rat tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* **28**, 211-29, 1962.
17. Cataland, S., Cohen, C. and Sapirstein, L. A. : Relationship between size and perfusion rate of transplanted tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* **29**, 389-394, 1962.
18. Gray, L. H. and Thomlinson, R. H. : The histological structure of some human lung cancers and the possible implication for radiotherapy. *Br. J. Cancer* **9**, 539-549, 1955.
19. Tannock, I. F. : The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammary tumor, *Br. J. Cancer* **22**, 258-273, 1968.
20. French, J. E., Macfarlane, R. G., and Sanders, A. G. : The structure of haemostatic plugs

- and experimental thrombi in small arteries. *Br. J. Exp. Pathol.* **45**, 467-451, 1964.
21. 鈴木磨郎, 佐藤春郎: 癌細胞の血管壁付着機構. 血液と脈管 **3**, 501-509, 1972.

Studies on blood vessels in experimental tumors

Part I. Formation of tumor vessels in transparent chambers

Tatsuo WATANABE

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I.Kimura)

Neovascularization and tumor vessels in various cancers transplanted into a transparent chamber in rat skin were investigated. The following results were obtained: 1) Development of neovascularization toward an avascular area was apparent one week after the installation of the chamber. 2) Differentiation into arterioles and venules was a common occurrence. Arteriolar neovascularization were more vigorous toward an implanted tumor than toward an avascular area. 3) The change of pre-existing normal vessels into tumorous one was characteristic. Vessels within tumors became abnormal in size, dilatated, tortous, and showed cross-anastomosing and distortion at the capillary level. Slowing of blood flow was marked in tumor vessels. This abundant vascular bed seemed inefficient mechanically as well as functionally, as tumor tissues became hypoxic. The tumor developed necrotic centers so that, finally, tumor cells survived only within narrow space around large vessels.