

腫瘍血管に関する実験的研究

第 2 編

腫瘍血管と癌化学療法との関連性について

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	についての検討
第2章 実験方法	第1項 佐藤肺癌, AH 109Aの腫瘍血管について
第1節 既存血管におよぼす制癌剤の影響	第2項 吉田肉腫の腫瘍血管について
第2節 腫瘍血管と癌化学療法との関連性についての検討	第3項 Walker carcinoma 256の腫瘍血管について
第3節 制癌剤と高圧酸素併用療法に関する検討	第3節 制癌剤と高圧酸素併用療法
第1項 皮膚透明窓による観察	第1項 皮膚透明窓による観察
第2項 延命に関する検討	第2項 延命に関する検討
第3項 腫瘍重量に関する検討	第3項 腫瘍重量に関する検討
第3章 実験成績	第4章 総括並びに考案
第1節 既存血管におよぼす制癌剤の影響	第5章 結論
第2節 腫瘍血管と癌化学療法効果との関連性	

第1章 緒 言

腫瘍の血管構築および微小循環についての研究は、腫瘍の増殖や転移に関連して、さらに癌化学療法においては、制癌剤の腫瘍細胞への到達性が制癌効果発現のための第一義的要因であるところから、極めて重要な意義をもっている。著者は既に第1編¹⁾において、ラット皮膚透明窓を用い腫瘍血管の構造と機能に関して動態的観察を行った。その結果を要約すると、腫瘍が小さい間は機能の良い毛細血管流が均一に多数認められるが、腫瘍がある一定以上の大きさになると単位腫瘍体積あた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、かわって血流の緩慢な非機能的、動静脈吻合が出現するため、組織は慢性の低酸素状態となり壊死に陥る。著

者はかかる状況下にある腫瘍に制癌剤を投与し、ラット皮膚透明窓下で、腫瘍血管におよぼす制癌剤の影響、血流動態と制癌剤の効果との関連性、さらに高圧酸素環境下における化学療法効果の増強について検討を加え、若干の知見を得たので本編においてその成績を報告する。

第2章 実験方法

第1節 既存血管におよぼす制癌剤の影響
ラット35匹を用い、前編²⁾と同様の透明窓による観察を行なった。透明窓装着後7～10日目より Bleomycin 7.5mg/kgを7日間, Mitomycin C 0.25mg/kgを7日間, cyclophosphamide 50mg/kgを5日間腹腔内投与し、窓内既存血管の状態を毎日顕微鏡下に観察した。また Bleomycinによる血管障害を防止する目的で prednisolone 5mg/kgを同時に7日間腹腔内

投与した。

第2節 腫瘍血管と癌化学療法との関連性についての検討

腫瘍血管形成過程の種々の時点より、佐藤肺癌（5匹）、AH 109A（6匹）に対してはBleomycin 7.5mg/kgを5～7日間、吉田肉腫（16匹）、Walker carcinoma 256（23匹）に対してはcyclophosphamide 50mg/kgを3～7日間それぞれ腹腔内投与し、経時的に顕微鏡下で動態観察を行なった。また制癌剤による血管障害を防止する目的でprednisolone 5mg/kgを同時に3～7日間腹腔内投与した。動物は佐藤肺癌、吉田肉腫、AH 109 Aの場合は呑竜ラット、Walker carcinoma 256の場合はウイスター系ラットを用い、150g前後のものを実験に供した。

第3節 制癌剤と高圧酸素併用療法に関する検討

第1項 皮膚透明窓による観察

ラット36匹を用いWalker carcinoma 256の腫瘍血管形成過程の種々の時点よりcyclophosphamide（50mg/kgを3～7日間腹腔内投与）、高圧酸素（3.5気圧、2時間）を併用投与し、経時的に顕微鏡下で観察した。装着後透明窓の半分以上を血管網が占め、真性毛細血管まではっきり識別可能であったものは約60%であった。

第2項 延命に関する検討

体重 150g 前後の雄性呑竜ラットの背部筋肉内に腹水型吉田肉腫細胞、約 2.5×10^7 個を移植し、4日後腫瘍がほぼ小指頭大に発育した時点で10匹ずつ4群にわけ延命効果を観察した。すなわち第1群は無処置群、第2群は5日間連日 3.5気圧、2時間の高圧酸素環境（OHP）下においた。第3群は5日間cyclophosphamide 0.2mg/kg腹腔内投与群、第4群はcyclophosphamide 0.2mg/kg投与直後より 3.5気圧、2時間 OHP におき5日間治療した群である。高圧酸素環境は約54litersの小型実験用高圧酸素室を用い 3.5絶対気圧で2時間とした。加圧には10分を要し、減圧は15分で行った。

第3項 腫瘍重量に関する検討

体重 150g 前後のウイスターラットの背部皮下にWalker carcinoma 256の腫瘍細片を移植し、1週間後腫瘍が拵指頭大になった時点で、10匹ずつ4群にわけ2週間の治療を行い、経時的に腫瘍の長径と横径を計測するとともに、腫瘍移植後3週間目に屠殺し腫瘍重量を測定した。第2項のごとく、第1群は無処置群、第2群は連日 3.5気圧、2時間のOHP下におき、第3群はcyclophosphamide 10mg/kg

を2週間腹腔内投与した。第4群はcyclophosphamide 10mg/kg腹腔内投与直後より 3.5気圧、2時間のOHP下に2週間おき治療した群である。

第3章 実験成績

第1節 既存血管におよぼす制癌剤の影響

腫瘍の移植を行なわないで、透明窓装着による手術侵襲が修復された時点、すなわち7～10日目より各種制癌剤を投与した。Bleomycin投与開始後5～7日目頃より写真1のごとく集合毛細血管、細静脈の血管内壁に白血球のrolling, stickingが著明となり、一部にsludge現象, plasma skimming, 血管内を振り状に運動するprestasis, stasis, 集合毛細血管の静脈側や細静脈に沿って、特に分岐部を中心に漏出性出血が認められた。この時点で投与を中止してもstasisの範囲は広がり、ついには壊死に陥るものもあった。Mitomycin C, cyclophosphamideの場合もほぼ同様の変化が出現したが、非常に軽度でしかも可逆性であった。Bleomycinとprednisolone 5mg/kgを併用投与すると種々の微小循環の異常は軽減した。

第2節 腫瘍血管と癌化学療法効果との関連性についての検討

第1項 佐藤肺癌、AH 109Aの腫瘍血管について

佐藤肺癌、AH 109AにBleomycin 7.5mg/kgを腫瘍移植後2日目より腹腔内投与したが、本剤の効果は認められず、中心部の腫瘍は未投与群とほとんど大差なく増大し、窓外への腫瘍形成時期には差は認められなかった。Bleomycin投与群では写真2の

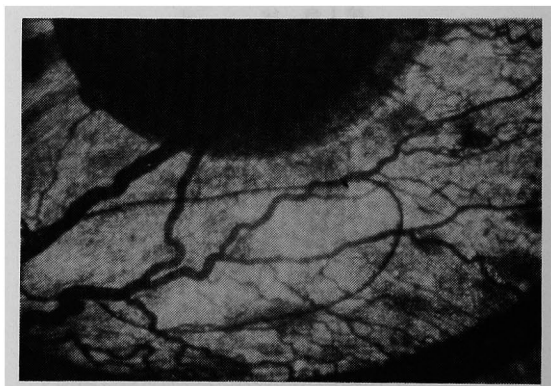


写真1：Bleomycin投与7日目。集合毛細血管の静脈側や細静脈に沿って、特に分岐部に漏出性出血が認められる。（×12）

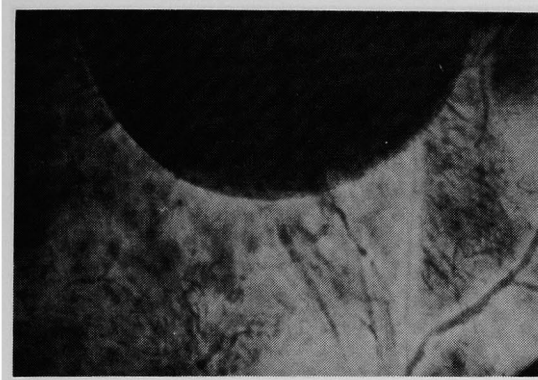


写真2：Bleomycin 投与6日目，佐藤肺癌移植後8日目．血管の病的状態が高度で壊死部には多量の出血が認められる．

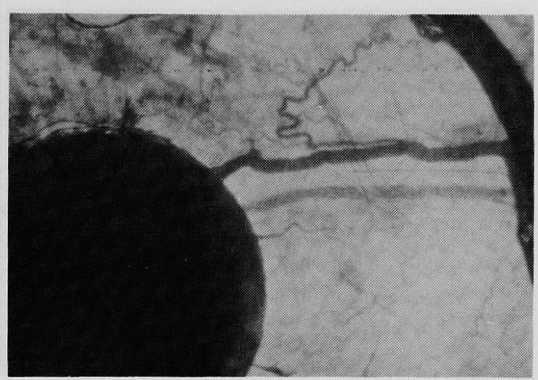


写真5：吉田肉腫移植後3日目．腫瘍細胞の浸潤は未だみられない．(×12)

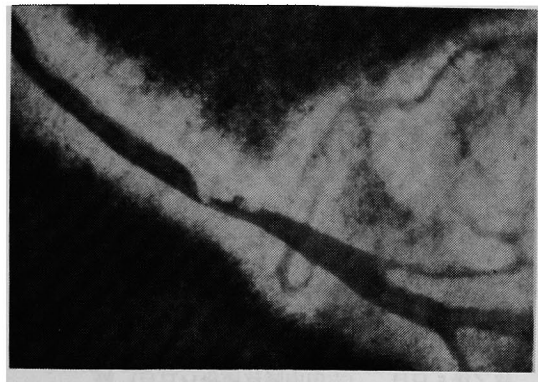


写真3：佐藤肺癌移植後13日目．(Bleomycin 投与中止後5日目) 細動脈壁に盛んに血栓形成がみられる．(×100)

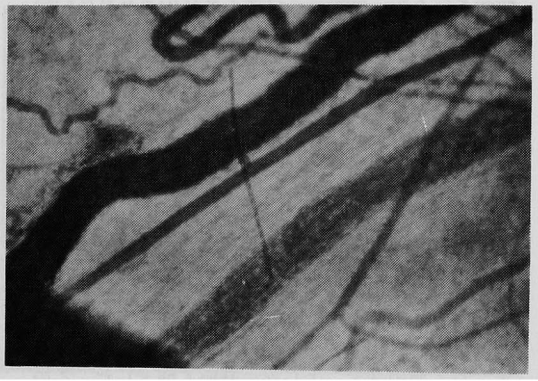


写真6：写真5の強拡大で中心部の動脈は約30 μ ，静脈は約100 μ である．(×100)

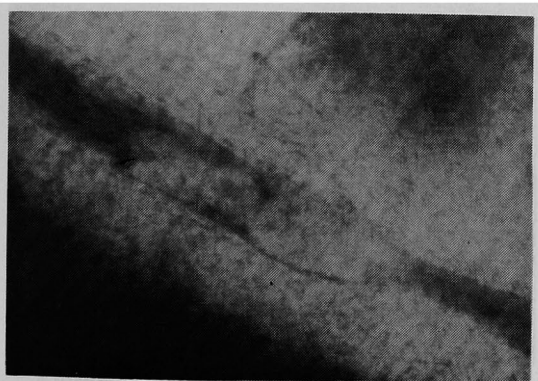


写真4：写真3の強拡大(×400)

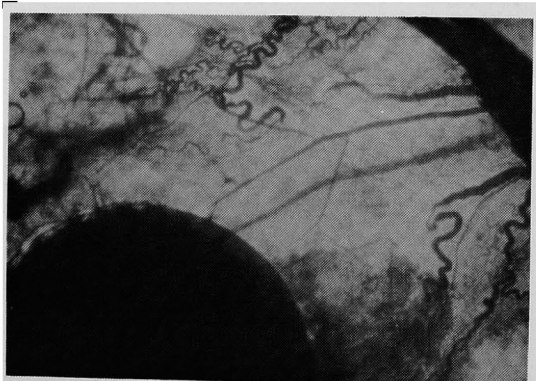


写真7：吉田肉腫移植後7日目．毛細管，細静脈に浸潤が及び静脈壁は不整となり血流も緩徐となっているが，細動脈には全く変化はみられない．この時点より cylophosphamide を投与開始する．(×12)

ごとく血管壁の障害は無治療のものに比べより高度で、広範囲に出血が認められ透明窓内の腫瘍はより早期に壊死に陥った。さらに浸潤により不整となった細動脈壁に盛んに血栓形成が認められた(写真3, 4)。

第2項 吉田肉腫の腫瘍血管について

吉田肉腫を窓内に移植し、種々の時点より cyclophosphamide 50mg/kg を投与し、腫瘍血管の消長と化学療法の効果との関係を検討した。写真5, 6は吉田肉腫移植後3日目で腫瘍細胞の浸潤はまだみられない。腫瘍に向う中心部の動脈は約30 μ , 静脈は約100 μ である。まず移植後7日目(写真7, 8)浸潤が細静脈に軽度に出現した初期, すなわち毛細管, 細静脈に浸潤がおよび静脈壁は不整となり血流も緩徐となるが, 細動脈には全く変化のみられない時期に投与を開始すると, 写真9, 10のごとく細静脈の不整, 管径の不同はほとんど消失し, 血流は改善され中心部の腫瘍も縮少した。次に細静脈の変化が高度となり, 類洞状を呈し血流が緩徐となる時期に投与を開始すると, より以上に浸潤がおよぶのは阻止できるが改善はみられなかった。移植後10日目(写真11)細動脈にまで浸潤がおよび血管壁は極度に不整, 菲薄化し, 動静脈短絡のみとなり血流もはなはだしく緩徐となる。このような進展期に投与を開始すると, 写真12に示されるごとく化学療法効果はまったく発現せず, 中心部の腫瘍も増大した。このような状態では cyclophosphamide の投与量を増加しても効果は示されなかった。吉田肉腫に cyclophosphamide を投与すると投与開始時期にかかわらず, 著しい出血がみられ投与後2日間はほとんど腫瘍血管の状態を観察できなかった。

第3項 Walker carcinoma 256の腫瘍血管について

Walker carcinoma 256の場合も本質的には吉田肉腫に cyclophosphamide を投与した場合と同様の結果であったが, 動脈に腫瘍浸潤がおよび散在性の壊死巣が出現する進展期(移植後およそ13日目, 写真13, 14)に本剤の投与を開始したところ, 形態上は sinusoidal lake を呈しながらも, 循環血液量がある程度保たれている場合には, 写真15, 16に見られるように腫瘍性浸潤の消退と共にほぼ正常な循環動態への回復がみられ, その結果壊死巣は吸収された。しかし, 血液循環が極度に障害され sludge 現象などが出現するさらに進展した時期に投与を開始した場合には化学療法効果はまったく示されず, 血



写真8:写真7の強拡大(×100)

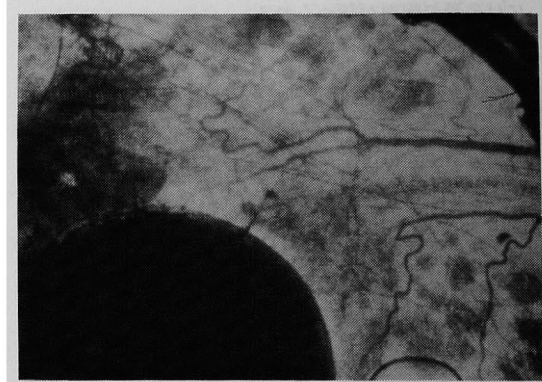


写真9: cyclophosphamide を3日間投与し終了後5日目。(吉田肉腫移植後14日目) 静脈壁の不整, 管径の不同はほとんど消失し血流も改善され中心部の腫瘍も縮少している。(×12)



写真10:写真9の強拡大。(×100)

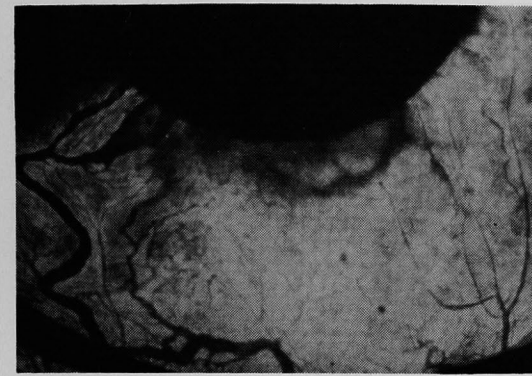


写真11：吉田肉腫移植後10日目。細動脈に浸潤の及んだ末期に cyclophosphamide の投与を開始する。(×12)



写真14：写真13の強拡大。(×100)



写真12：cyclophosphamide 5日間投与後。薬剤の効果は殆んどみられず、中心部の腫瘍も増大している。(×100)

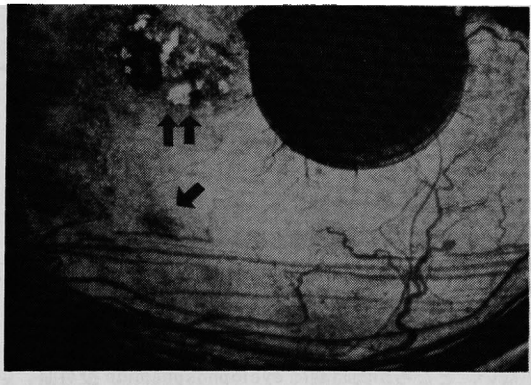


写真15：cyclophosphamide 投与後5日目。(移植後18日目) 類洞状血管網はほとんど消失し、一部の壊死(→印)は縮少しているが、血流の停止した所(⇨印)では壊死は広がっている。(×10)

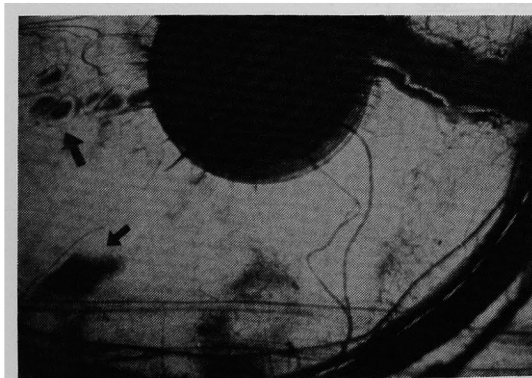


写真13：Walker 腫瘍移植後13日目。細動脈に軽度の浸潤が及び壊死(→印)が出現する。この時点で cyclophosphamide の投与を開始する。(×10)

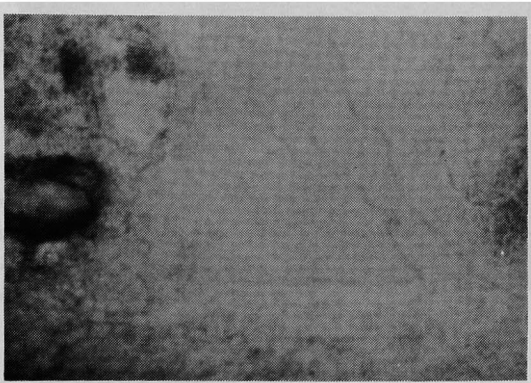


写真16：写真15の強拡大。(×100)

管内を振子状に運動する prestasis の後、血流停止をきたし急速に壊死範囲は増大した。predonisolone 5mg/kg を併用すると微小循環障害は軽減し、壊死の吸収も速やかであった。なお、制癌剤投与による腫瘍血管よりの出血は腫瘍により差がみられ、吉田肉腫では著しく Walker carcinoma 256 ではほとんどみられなかった。

第3節 制癌剤と高圧酸素併用療法

第1項 皮膚透明窓による観察

ラット皮膚透明窓を用い、OHP 下での腫瘍血管におよぼす cyclophosphamide の影響について動態観察を行った。OHP 単独では Walker carcinoma 256 の腫瘍血管形成の経時的变化、すなわち腫瘍の浸潤が既存の毛細血管から細静脈、さらに細動脈へと進展し血管壁の不整、管径の不同、血流の緩徐化などの出現するまでの期間、あるいは壊死の出現するまでの期間は、大気圧下での成績と大差は認められなかった。腫瘍の浸潤が毛細管からわずかに細静脈におよぶ初期（移植後およそ13日目頃）に cyclophosphamide 単独、あるいは cyclophosphamide と OHP の併用療法を始めると、どちらも血管壁の不整は改善され中心部の腫瘍も縮小した(写真17, 18)。腫瘍の浸潤が細静脈に高度におよび、散在性の壊死巣が出現する時期に cyclophosphamide 単独投与を開始すると、壊死巣は吸収され縮小するか消失はしない。ところが同時期に cyclophosphamide 投与直後より OHP 投与を開始すると、cyclophosphamide 単独に比べ白血球の rolling, sticking, plasma

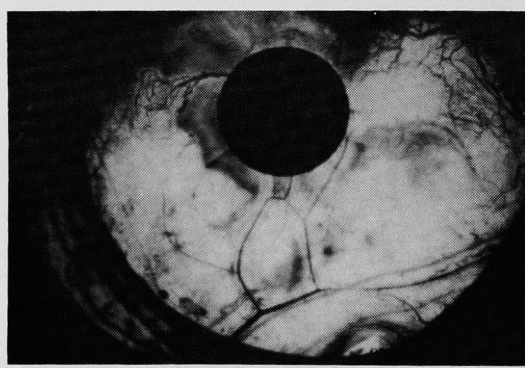


写真17: Walker 腫瘍移植後13日目。散在性の壊死巣が出現している。この時点で cyclophosphamide と OHP の併用投与を開始する。(×10)

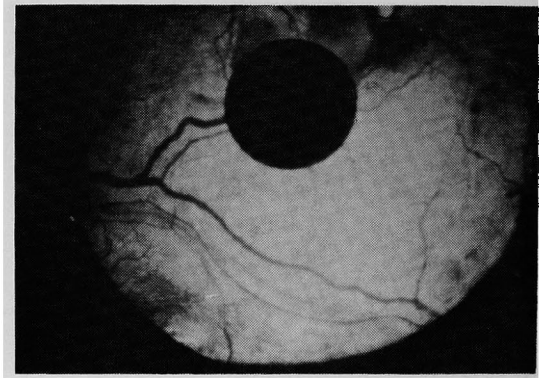


写真18: cyclophosphamide と OHP 投与後4日目。壊死は消失し細静脈もほぼ浸潤を受ける以前の状態にまで改善されている。(×10)



写真19: Walker 腫瘍移植後16日目。静脈壁はほとんど消失し、壊死が出現している。この時点で cyclophosphamide と OHP の併用投与を開始する。(×10)

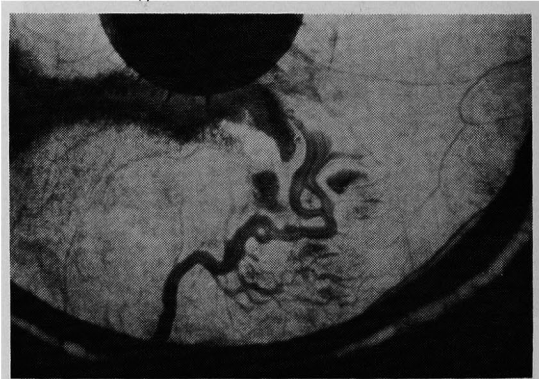


写真20: 血流は改善されるが壊死の消失までは到らない。(×10)

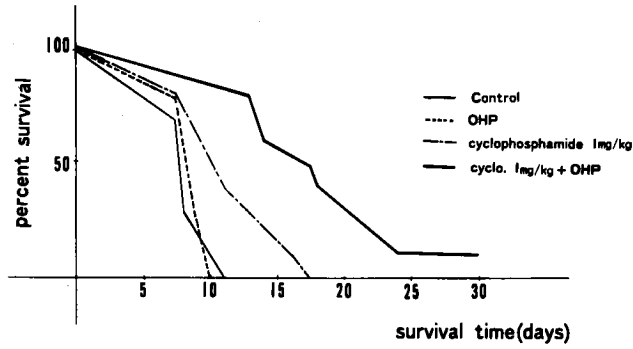


図1：吉田肉腫に対する OHP と cyclophosphamide (0.2mg/kg×5日) の併用効果.

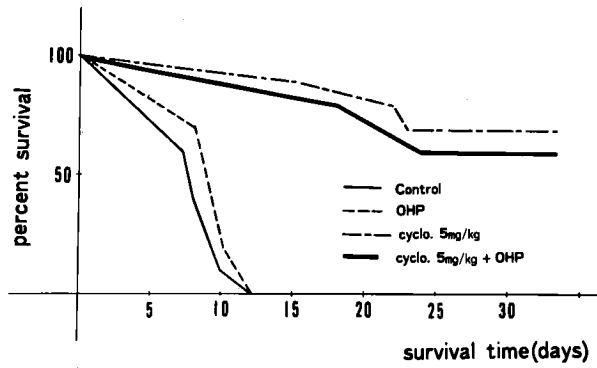


図2：吉田肉腫に対する OHP と cyclophosphamide (1 mg/kg×5日) の併用効果.

Treatment	mean tumor size(cm ²)	mean tumor weight(g)
	day7 ^a	day21 ^a
None	597.5±346.0	6,233.6±2,200.9
OHP ^{aa} alone	548.6±238.8	4,949.7±1,962.6
CPA ^{aaa} alone	795.9±504.1	442.0±273.1
CPA plus OHP	527.4±317.9	213.4±125.1

^a days after transplantation
^{aa} OHP: oxygen high pressure
^{aaa} CPA: cyclophosphamide
^{****} products of longest and widest perpendicular

Significant difference between a) and b) at P < 0.01

表1：Walker carcinoma 256 に対する OHP と cyclophosphatmide の併用効果.

skimming, 血管内を振子状に運動する prestasis 等の微小循環障害は少なく, 腫瘍の血管壁の浸潤の改善も速やかで壊死もほとんど完全に消失した. また cyclophosphamide 投与によると思われる漏出液の吸収も速やかであった. しかし写真19のごとく静脈壁はほとんど消失し sinusoidal lake を呈し, 点状壊死が出現する時点 (移植後およそ16日目頃) に cyclophosphamide と OHP を併用しても, 写真20のごとく血流は改善されるが壊死の消失までは到らなかった.

第2項 延命に関する検討

図1のごとく平均生存日数は無処置群が7.5日, OHP 単独群が8日と大差はないが, cyclophosphamide 0.2mg/kg×5日単独群では10日と軽度の延長が, cyclophosphamide と OHP 併用群では17日と有意の延長が認められた. しかし cyclophosphamide の投与量を増加し1mg/kg×5日, 2.5mg/kg×5日, 5mg/kg×5日, 10mg/kg×5日でそれぞれ同様の実験を行うと, 図2に示すごとく cyclophosphamide 単独と cyclophosphamide と OHP 併用群ともに著しい延命が認められ, 両群間には明瞭な差は示されなかった.

第3項 腫瘍重量に関する検討

Walker carcinoma 256を用いて腫瘍の長径と横径の計測, ならびに腫瘍重量を測定したところ, 無処置群の腫瘍の大きさは $6233.6 \pm 2208.9 \text{ cm}^2$ 腫瘍重量は $87.5 \pm 8.6 \text{ g}$, OHP 単独群のそれは $4949.7 \pm 1962.6 \text{ cm}^2$, $77.2 \pm 10.3 \text{ g}$ と両群に有意の差はみられなかった. 一方 cyclophosphamide 単独群は $442.0 \pm 273.1 \text{ cm}^2$, $4.4 \pm 2.0 \text{ g}$ であるのに対し cyclophosphamide と OHP 併用群では $213.4 \pm 125.1 \text{ cm}^2$, $2.1 \pm 0.9 \text{ g}$ と約半分に縮小し, 両群には $P < 0.01$ の有意差が示された.

第4章 総括ならびに考案

腫瘍血管と抗癌剤の相互関係について, 経時的, 動態的観察の報告にはほとんど接することができない. 著者はラット皮膚透明窓を用い, 既存血管におよぼす抗癌剤の影響を検討するとともに, 腫瘍循環動態と癌化学療法効果との関連性について検討を加えた. さらに抗癌剤の効果増強の目的で抗癌剤と高圧酸素の併用を試み, 有効であるとの結論を得たので個々に考察を加えてみたい.

既存血管におよぼす抗癌剤の影響について: 窓内に保持された既存血管に抗癌剤を投与した場合, 白

血球の rolling, sticking, sludge 現象等の微小循環動態の異常が出現し, さらに投与を続けると血管内皮細胞障害によると思われる漏出性出血, さらには stasis が認められた. 下里²⁾は Bleomycin による肺線維症のなりたちに関して, Bleomycin は直接内皮細胞に作用して血管の透過性を増し, 間質ならびに肺胸腔内に蛋白成分に富む浮腫をきたし, これに浸出物の吸収障害が加わって間質および肺胸腔内の線維化へと進むと報告している. また西下³⁾はマウス肺は Bleomycin 投与により, 毛細血管の狭小化, 血管の破綻をきたすと述べている. これらの報告は著者の成績とはほぼ同様の結果と思われるが, この場合は薬剤の作用のみならず透明窓という非生理的因子の関与を考慮しなければならないと考えられる.

腫瘍血管におよぼす抗癌剤の影響について: 薬剤の腫瘍組織到達性に関連して, 腫瘍内の血液循環動態は癌化学療法効果の発現を左右する大きな要因と考えられる. 吉田肉腫に cyclophosphamide を投与した場合, 浸潤が細静脈に軽度におよんだ初期に投与を開始すると, 細静脈壁の不整, 管径の不同はほとんど消失し中心部の腫瘍も縮小するが, 細動脈にまで浸潤のおよぶ末期に投与を開始するとまったく効果なく, 中心部の腫瘍も増大した. Walker carcinoma 256に cyclophosphamide を投与した場合も本質的には同様の結果であった. ただ Walker carcinoma 256の場合は cyclophosphamide に有効な期間がより長く存在し, また周囲の循環血液量がある程度保たれている時には壊死の縮小もみられた. 吉田肉腫の進展期においてはこの様な壊死の縮小はまったく認められなかった. すなわち腫瘍性血管網は, 単位腫瘍体積あたりの血管量は著しく増加する⁴⁾ものの, 腫瘍血管自体は壁の菲薄化や腫瘍細胞の圧迫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, その機能を十分果たし得なくなるため組織は慢性的低酸素状態となり, 同時に薬剤の到達性ないしその効果発現が著明に低下すると思われる. 臨床癌化学療法においても, 同一個体の腫瘍でありながら小腫瘍病巣においてのみ効果が現われることはしばしば経験されるが, この事実は著者が得た観察結果からよく説明することができよう. すなわち, 機能的血管が存続し血流量が維持されていることが化学療法剤の効果発現に重要な因子であろうと思われる. また佐藤肺癌に Bleomycin を投与した場合, 浸潤によって不整となった細動脈壁に盛んに血栓形成が認められた. これら血栓の付着

は細動脈側のみで細静脈壁にはほとんどみられなかった。この血栓が腫瘍細胞よりなるものかどうかは不明であるが、癌の血行性転移における定着機転として癌細胞がまず細動脈に栓塞することにより、微小循環動態の異常、血管内皮障害がおこり、それが細静脈におよんでそこに癌細胞が附着し転移が成立するという事実⁵⁾と関連して考えると興味深い。著者ら⁶⁾は癌細胞移植前にBleomycinを投与すると転移が促進され、それはBleomycinによる血管内皮障害のためであろうと報告している。制癌剤の投与により腫瘍血管の内皮細胞は障害され、血栓がより附着しやすい状態になっているものと思われる。以上の諸点を考慮すれば、癌化学療法実施にあたっては対象とする悪性腫瘍にactiveな薬剤を選択することが重要であり、薬剤によっては元来非生理的な腫瘍内の血液循環動態をさらに障害し、薬剤到達性をより以上に困難ならしめることがあることを銘記する必要がある。

制癌剤と高圧酸素併用療法について：腫瘍血管の血流を改善し局所の酸素圧を上昇せしめ、制癌剤の感受性を増強させる目的で高圧酸素と制癌剤の併用療法を試みた。1953年にGray⁷⁾が放射線療法とOHPの併用が有効であると発表して以来、放射線感受性と酸素効果に関して多くの研究がなされ、その有効性は確立されているようである。制癌剤とOHPの併用療法についてはX線照射とAlkylating agentsの腫瘍組織に対する作用の近似性から、nitrogen mustardとOHPの併用が多く試みられているが、現在までに有効⁸⁾⁹⁾あるいは無効¹⁰⁾¹¹⁾の相反する結果が報告されている。著者は延命効果に関して、あるいは腫瘍重量の検討の結果からcyclophosphamideとOHPの併用が有効であるとの結論を得た。ラット皮膚透明窓を用いたWalker carcinoma 256に対して、大気圧下あるいはOHP下でcyclophosphamideを投与した場合、循環血液量の保たれている早期に投与開始した場合ほど、中心部の腫瘍の縮小、壊死の吸収、浸潤をうけた血管の改善等抗腫瘍効果が強く出現する。またOHP投与直後の微小循環動態の観察ではcyclophosphamideとOHP併用群において種々の血流障害の程度が軽く、そのためcyclophosphamide投与によると思われる漏出液の吸収、あるいは壊死巣の吸収がすみやかであった。cyclophosphamideの効果発現には局所の循環血流量の多少、すなわち組織の酸素濃度が大きく関与しているものと思われる。下山ら¹²⁾はcyclophosphamideは

肝臓のmicrosomal mixed-function oxidaseにより活性化されてはじめて作用するようになり、この酵素は酸素要求性であると述べているところからOHPはこの酵素を賦活する可能性も考えられる。放射線に対する癌細胞の感受性は酸素がまったくない状態と十分に酸素がある場合とでは約3倍の違いがあり、酸素が多いほど放射線感受性は高くなることが知られている。cyclophosphamideの抗腫瘍効果も放射線と同様酸素によって高められるものと思われるが、Back¹⁰⁾らはportalographyを用いた腹腔内の酸素濃度を測定した結果、nitrogen mustardとOHPの併用投与法は局所の酸素濃度は上昇させるが、nitrogen mustardの抗腫瘍効果には変化をおよぼさないと述べている。また漆崎ら¹³⁾によるとOHPは5-FUの抗腫瘍効果は増強させるが、Mitomycin Cとの併用は無効であると報告している。OHPの作用機序についてはさらにcyclophosphamideの毒性に対する影響など検討を要する点が多いと思われるが、制癌剤とOHPの併用療法を行う場合、その薬剤の抗腫瘍効果が酸素依存性であるかどうか効果が左右する重要な因子と思われる。

第5章 結 論

腫瘍血管におよぼす制癌剤の影響および制癌剤の効果増強を目的として、高圧酸素と制癌剤の併用療法を試み、ラット皮膚透明窓による動態観察を行った結果、以下に示す結論を得た。

1) 窓内の既存血管ならびに腫瘍血管に対して制癌剤は血管内皮障害を惹起する。特にBleomycinでは著明にみられた。

2) 腫瘍血管と制癌剤ならびに腫瘍発育との相互関係について経時的観察を行なったところ、循環血液量の充分保たれている初期に投与を開始すると効果がみられる。しかし細動脈に強い浸潤がおよび血流量が極度に減少し、広範囲に壊死の出現する末期に投与を開始しても効果は認められなかった。cyclophosphamideの効果発現にはある程度の血流量が必要と思われた。

3) cyclophosphamideの抗腫瘍効果を増強させる目的でOHPとの併用を試み、腫瘍重量、延命効果共に有効であるとの結果を得た。ラット皮膚透明窓を用いた生態観察ではcyclophosphamideとOHP併用群において腫瘍血管にみられる循環動態の異常が軽度で腫瘍性壊死の吸収がすみやかであった。

摺筆するに臨み、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熨泰亮講師に深謝の意を表す。

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

文 献

1. 渡部達夫：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。岡山医誌，本号。
2. 下里幸雄：抗癌剤による肺障害。医学のあゆみ，**73**，115-116，1970。
3. 西下明，木村郁郎，高田宏美：腫瘍および肺の血管に及ぼすBleomycinの影響。日本脈管学会誌，**11**，23-26，1971。
4. Vogel, A. W.: Intratumoral vascular change with increased size of a mammary adenocarcinoma, new method and results. *J. Natl. Cancer Inst.* **34**, 571-578, 1965.
5. 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。
6. 大熨泰亮，高野純行，安原尚蔵，渡部達夫，杉山元治，木村郁郎：実験癌の血行性肺転移に及ぼすBleomycinの影響。医学と生物学，**87**，7-12，1973。
7. Gray, L. H., Conger, A. D., Hornsey, S. and Scott, O. C. A.: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br. J. Radiol.* **26**, 638-648, 1953.
8. Kremenz, E. T. and Knudson, L.: The effect of increased oxygen tension on the tumoricidal effect of nitrogen mustard. *Surgery* **50**, 266-273, 1961.
9. Cohen, A., Weg, N., Fanning, G. L., Collea, J. Y., Russo, M. A., Rogers, L. S. and Decosse, J. J.: The effect of high pressure oxygen and nitrogen mustard on the Ehrlich ascites tumor. *Arch Surg* **93**, 638-642, 1966.
10. Back, N. and Ambrus, J. L.: Effect of oxygen tension on the sensitivity of normal and tumor tissues to alkylating agents. *J. Natl. Cancer Inst.* **30**, 17-26, 1963.
11. Nathanson, L., Brown, B., Maddock, C. and Hall, T. C.: Effects of antitumor agents and hyperbaric oxygen in normal and tumor bearing rodents. *Cancer*, **19**, 1019-1025, 1966.
12. 下山正徳，仁井谷久暢，木村禧代二：Cyclophosphamide 及びその関連活性物質の化学療法。癌と化学療法，**2**，889-901，1975。
13. Urushizaki, I., Ikeda, S. and Ibayashi, J.: Experimental studies on cancer chemotherapy under hyperbaric oxygenation. In *Hyperbaric Medicine*, Igaku Shoin, Tokyo, p. 428-433, 1970.

Studies on blood vessels in experimental tumors

Part II. Influence of anti-cancer agent on tumor vessels

Tatsuo WATANABE

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I.Kimura)

The following results were obtained by serial investigation of tumor vessels in a transparent chamber in rat skin: 1) Normal vessels and tumor vessels tended to be disturbed by the administration of bleomycin. Cyclophosphamide therapy begun at an early stage of tumor when the vascular supply was copious resulted in improvement of the irregular pattern and size variation of vessels. Moreover, the central tumor mass regressed. Chemotherapy applied at an advanced stage of tumor when the circulation was sluggish and scattered tumor necrosis was present did not cause any tumor regression. Moreover, tumor necrosis increased. 3) Prolongation of survival in tumor-bearing rats and tumor regression due to cyclophosphamide were significantly enhanced by the additional use of high pressure oxygen with the drug. Microscopic observation of tumor vessels *in vivo* indicated that this combination therapy produced favorable conditions in the tumor microcirculatory system. These results clarify the relationship between tumor microcirculation and tumor growth, as well as the therapeutic effects of anti-cancer agents.