

制癌剤の動脈内持続注入における動脈内血栓に 関する実験的研究

山 本 道 也

東北大学歯学部口腔外科学第一講座

(指導: 林 進武教授)

(昭和60年5月20日受付)

**Experimental studies on arterial thrombosis in reference
to continuous intra-arterial infusion with anticancer agents.**

Michiya Yamamoto

First Department of Oral Surgery, Tohoku University

School of Dentistry, Sendai

(Director: Prof. Susumu Hayashi)

内容要旨: 平均体重 2.5 kg の家兎の総額動脈と大腿深動脈を用い、血流を遮断した場合および血流を遮断しないで制癌剤の動注を行い、動注後早期の動脈壁の変化、血栓形成の初期変化ならびに形成された血栓および動脈壁の修復過程について病理組織学的に検索した。

制癌剤動注により使用動脈にみられる初期変化は、血流を遮断すると否とにかかわらず、血管壁では内皮細胞の障害、管腔内では血小板の内膜への膠着およびフィブリン網の形成である。その主たる原因は内皮細胞に及ぼす制癌剤の化学的損傷であると考えられる。

血流の有無にかかわらず、時間的差異はあるが、動注開始後 3 時間から 24 時間には血栓が形成される。

修復過程では、動注終了後 20 日で血栓はほとんど結合織に置き換わり、その中に細小な血管があらわれる。40 日で、管腔中心部に疎通隙が形成され、周囲の結合織の器質化は一層進んでいく。60 日、80 日と経日的に疎通隙は増大するが、100 日でも本来の血管腔の大きさには至らなかった。

血流を遮断し動注した場合の血栓の器質化および疎通隙形成の経過は血流のある場合にくらべて遅れる傾向がある。

動脈壁の障害では制癌剤動注により惹起された変化は長期間を経ても回復は認められず、内膜および中膜の欠損部では結合織が認められ、器質化および瘢痕が認められた。

まえがき

悪性腫瘍の治療に数多くの制癌剤が使用されているが、副作用の点から使用量および期間に限界があり、十分な効果が得られぬ現状である。

そこで、制癌剤が全身に及ぼす副作用を最小にとどめ、一方病巣には集中的に作用させようとする試みが各方面でなされてきた。

1950 年 Klopp ら¹⁾²⁾ は Polyethylene (以下 PE) 管を腫瘍組織の栄養血管内に挿入留置し、制癌剤の動脈内注入 (以下動注) を試みた。他方、Creech ら^{3)~5)} は 1958 年に、人工心肺装置を用いて、腫瘍部の制癌剤による局所灌流法を発表した。その後、これらの方法による研究が数多く行われている^{6)~43)}。

顎口腔領域ではその解剖学的特殊性から動注法が広く行われるようになった。

動注による高濃度の制癌剤投与が、動脈壁におよぼす影響については、Kloppら¹⁾は、犬の舌動脈にPE管を挿入留置し、1日1回計5日間制癌剤を動注したとき、その舌動脈は正常な所見であったが、より末梢の細動脈には一部に血栓の形成を認めている。白羽ら²¹⁾²⁷⁾や中川²⁸⁾も血栓の形成について報告しており、中川は制癌剤の動注による血栓の形成は挿入PE管の先端を十分鈍および滑にすることにより防止できるとしている。今井⁴³⁾は1日1回3日間動注直後において、すでに血栓の形成を認め、制癌剤の動注による血栓の形成は必須のものであり、血栓の形成を考慮すると、制癌剤の動注期間はほぼ2週間が適当であると報告している。

以上のように、制癌剤動注部における血栓形成の報告はあるものの、その形成早期における動脈壁の変化および生じた血栓の修復過程に関する研究発表はみられない。よって、著者は、実験的に一定期間制癌剤を動注し、動脈壁および血栓の病理組織学的検索を行い、いささかの知見を得たので報告する。

I 制癌剤の動脈内持続注入による動脈壁の早期変化および血栓の形成について

[1] 動脈の中心側を結紮し、血流を遮断して、制癌剤を動注した場合

1 実験方法

実験動物は平均体重2.5 kgの家兎を用いた。Nembutalで静脈麻酔後、右側総頸動脈を露出し、中心側を結紮した後、その末梢側より順行性に外径2 mmのPE管を挿入留置した。挿入したPE管より、1回量として5 Fluorouracil (以下5FU) 15 mgを50 mlの電解質液Solita T3に溶解、約2 mの高さより通常の点滴静注の方法に準じて、点滴動注した。動注は1回約3時間をかけて行い、動注開始後30分、1時間、3時間、6時間、12時間および24時間後に動注総頸動脈を採取した。

動注終了後、資料採取までの間、PE管内に1000倍へパリン生理食塩水(以下へパリン生食水)をみだし、火焰で、PE管の注入端を閉鎖した。

対照としては、総頸動脈の結紮のみを行ったもの、PE管を挿入留置したものおよびSolita T3のみを動注したものをを用いた。Solita T3のみの動注は制癌剤

動注群と同様に行った。対照群も制癌剤動注群と同様の時間に総頸動脈を採取した。以上の各群ごとに3羽ずつとし、計24群、72羽を用いた。

総頸動脈はPE管挿入群では、PE管挿入端より約1 cm末梢までを、結紮のみの群では結紮部より約1 cm末梢までを採取した。

採取した総頸動脈はCarnoy固定後、パラフィン包埋し、動脈の横断標本を作り、Hematoxyline-Eosin(以下HE)染色およびMasson(Goldner変法)染色を行い病理組織学的に観察した。

2 実験結果

1) 正常所見(写真I-1, I-2)

内皮細胞は紡錘形の核を有する長多角形の細胞で、一層に配列している。内皮細胞の外側に接し、比較的規則正しく、波状で求心性に走るよく発達した内弾性板がある。中膜は整然とした波状の弾性線維が求心性に数層ある。よく発達した弾性線維間には、平滑筋線維と膠原線維が輪状に走っている。外膜は比較的疎で、膠原線維と弾性線維が多く、平滑筋線維がわずかに混在している。

2) 制癌剤動注群の所見

i 制癌剤動注開始後30分の所見(写真I-3, I-4)

管腔内には、内皮細胞に接して血小板の膠着およびフィブリン網の形成が一部に認められた。内皮細胞は一部脱落し、残っている内皮細胞の一部に核の濃縮が認められる。内弾性板の走行の一部に乱れが認められ、その部分に接して一部空胞形成が認められた。中膜およびその他には異常所見は認められなかった。

ii 制癌剤動注開始後1時間の所見(写真I-5, I-6)

管腔内には血小板の膠着およびフィブリン網の形成が一層著明となり、各種の白血球がフィブリン網の上に乗っていた。内皮細胞の脱落が30分に比較して増加していた。残っている内皮細胞の核の濃縮も一層著明になっていた。内弾性板の走行の乱れも著しく、その直下の中膜の空胞が一層多く認められた。中膜の線維細胞の核が一部濃縮しているのが認められた。

iii 制癌剤動注開始後3時間の所見(写真I-7, I-8)

管腔内には一部に血栓が形成されており、血栓の中には各種の白血球が認められた。赤血球のstasisがあり、その中に赤血球をとり囲む様にしてフィブリン網が縦横に認められた。内皮細胞は散見されたが、内皮細胞の核の変化は一層激しくなった。内弾性板の走行が一層乱れ、伸展が認められたが断裂は認められな

かった。その内弾性板に接した部分はヘマトキシリンに染る無構造な点状物で占められていた。中膜の弾性線維の核の濃縮があり、その周辺には空胞が認められた。中膜の弾性線維の走行が疎雑になり、一部に断裂が認められた。

iv 制癌剤動注開始後 6 時間の所見 (写真 I-9, I-10)

この切片では管腔内には血栓は認められなかった。血栓は流されたものと考えられる。その証拠には部分的に血小板の膠着およびフィブリン網の形成が認められた。またその中には各種の白血球が認められた。内皮細胞は散見され、その核の濃縮の度合が強化されていた。内弾性板の走行の乱れは著しいが、断裂はなく、平坦化が認められた。中膜の弾性線維の核の濃縮がより強く、その周辺の空胞もより多く認められた。中膜の弾性線維の走行がより疎雑になり、断裂が認められ、弾性線維の周辺にも空胞化が認められた。

v 制癌剤動注開始後 12 時間の所見 (写真 I-11, I-12)

管腔内には血栓の形成が認められた。内皮細胞はわずかに認められた。内弾性板の乱れが激しく、内弾性板に接して空胞が著明に認められた。弾性線維の伸展があり、所々に空胞があり、中膜の線維細胞の核の濃縮およびその周辺の空胞が著明に認められた。

vi 制癌剤動注開始後 24 時間の所見 (写真 I-13, I-14)

管腔内には血栓の形成が認められた。血栓の中には各種の白血球が認められた。フィブリン網をもって内膜に接し、血小板の膠着も認められた。内皮細胞はほとんど認められなくなり、内膜の肥厚が認められた。内弾性板の走行はかなり乱れていたが断裂は未だ認められなかった。中膜の線維細胞の核の濃縮およびその周辺の空胞がより著明となり、弾性線維の走行がより疎雑となり、断裂もより多く認められた。

3) 対照群の所見

(1) 結紮群 (写真 I-15, I-16)

結紮群の所見は、結紮後 30 分より 24 時間までに、大きな差は認められなかったので一括して記載する。

血管壁には、特に異常所見は認められなかった。管腔内にはフィブリン網の形成が認められた。

(2) PE 管挿入群 (写真 I-17, I-18)

結紮群同様、所見に時間的差異が認められなかったので一括記載する。

血管壁では、中膜のごく一部に浮腫性的変化が認め

られた以外には異常所見は認められなかった。管腔内にはフィブリン網が疎に認められた。

(3) Solita T3 動注群 (写真 I-19, I-20)

他の対照群同様、時間的差異がほとんど認められなかったので一括記載する。

血管壁では、中膜のごく一部に軽度の浮腫性的変化が認められた。中膜の弾性線維の配列は一部に浮腫による乱れが認められた。管腔内では、内皮細胞に接して、赤血球が認められ、フィブリン網の形成が認められた。

[2] 中心側からの血流を遮断しないで制癌剤を動注した場合

1 実験方法

実験動物は平均体重 2.5 kg の家兎を用いた。Nembutal で静脈麻酔後、右側大腿動脈を露出し、鼠径靱帯から大腿深動脈分岐部までの大腿動脈の側枝、すなわち、脛、腓側大腿回旋動脈および腹回旋動脈をその分岐基部で結紮し、大腿動脈を大腿深動脈分岐部より末梢で結紮したのち、外径 2 mm の PE 管を逆行性に挿入し、その先端が大腿深動脈分岐部より約 5 mm 中心側に位置するように PE 管を挿入留置し、実験 [1] と同様の方法で、5 FU 動注開始後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間および 24 時間後に大腿深動脈を採取した。

対照としては、結紮のみ行ったもの、PE 管を挿入留置したものおよび Solita T3 のみを動注したのものを用いた。制癌剤動注群と同じ時間に、大腿深動脈を採取した。以上の各群ごとに 3 羽ずつとし、計 24 群、72 羽を用いた。

採取した大腿深動脈は Carnoy 固定後パラフィン包埋し、動脈の標断標本を作り、HE 染色および Masson (Goldner 変法) 染色を行い、病理組織学的に観察した。

2 実験結果

1) 正常所見 (写真 I-21)

内皮細胞は、紡錘形の核を有する細長い細胞である。内皮細胞に接し、比較的規則正しい波状を示す良く発達した内弾性板が認められる。中膜は弾性線維が極めて少く、主として、平滑筋が同心円状に配列している。平滑筋細胞の核は卵円形で比較的大きい。外膜は疎性結合織よりなり、膠原線維および比較的豊富な弾性線維が認められる。

2) 制癌剤動注群の所見

i 制癌剤動注開始後 30 分の所見 (写真 I-22)

内皮細胞の所見はほぼ正常であった。内皮細胞への赤血球の附着、血小板の膠着およびフィブリン網の形成が認められた。その中に各種の白血球が認められた。内弾性板の走行はほぼ正常であるが、ごくわずかに空胞が認められる。空胞の中にはヘマトキシリンに染る小さな顆粒が存在していた。

ii 制癌剤動注開始後 1 時間の所見 (写真 I-23, I-24)

内皮細胞はほとんど脱落していた。残っていた内皮細胞には血小板の膠着およびフィブリン網の形成が認められた。内皮細胞の核の濃縮が認められた。内弾性板の走行はほぼ正常であったが、ごく一部に乱れもあらわれていた。内弾性板に接して部分的に空胞形成が認められた。中膜は一部に空胞を認め、その平滑筋細胞の核の濃縮が認められたが、配列の乱れは少かった。

iii 制癌剤動注開始後 3 時間の所見 (写真 I-25)

内皮細胞はほとんど脱落していた。内弾性板は一部に乱れが認められた。内弾性板の異常の認められた部位に空胞が認められた。中膜には、一部に空胞が認められたが大部分は正常であった。管腔内にはフィブリン網の形成および血小板の膠着が認められた。全体的には染色性の低下が認められた。

iv 制癌剤動注開始後 6 時間の所見 (写真 I-26)

内皮細胞はほとんどが脱落していた。管腔内には、フィブリン網の形成が所々にみられ、血小板の膠着も認められた。内膜が肥厚し、内弾性板の走行も乱れ、その部分に空胞が認められた。中膜の平滑筋細胞の配列が乱れ、核の濃縮およびその周囲に空胞が認められた。

v 制癌剤動注開始後 12 時間の所見 (写真 I-27, I-28)

管腔内に血小板の膠着およびフィブリン網の形成が著明であり、また 6 時間の所見が強化されていた。

vi 制癌剤動注開始後 24 時間の所見 (写真 I-29, I-30)

管腔内にはフィブリン網の形成および血小板の膠着が認められた。その中に各種の白血球が認められた。内弾性板の走行の乱れが著しく、平坦化延展が認められた。その下に空胞があり、その中が無構造の物質により占められている部分も認められた。中膜の平滑筋細胞の配列が乱れ、核が濃縮し、その周辺に空胞が認められた。中膜の弾性線維の走行が乱れ、一部に消失も認められた。全体的にヘマトキシリンに染まりにくく、

染色性に乏しくなった。

3) 対照群の所見

(1) 結紮群 (写真 I-31)

結紮群の所見は、結紮後 30 分より 24 時間までに、大きな差が認められなかったので一括して記載する。

管腔内に stasis によるフィブリン網の形成が認められた以外には血管壁ではほとんど異常所見は認められなかった。

(2) PE 管挿入群 (写真 I-32)

結紮群同様、管挿入後 30 分より 24 時間までの所見に大差が認められなかったので一括記載する。

管腔内には stasis が認められ、フィブリン網の形成が認められた以外には内膜および中膜とも異常所見は認められなかった。

(3) Solita T3 動注群 (写真 I-33, I-34)

結紮群および PE 管挿入群と同様に時間による差異はなかったため、一括記載する。

管腔内に、内皮細胞に接して赤血球が存在し、一部にフィブリン網の形成が認められた以外には、血管壁の内膜および中膜ともに異常所見は認められなかった。

II 制癌剤の動脈内持続注入後、長期間にわたる動脈壁および血栓の変化について

[1] 動脈の中心側を結紮し、血流を遮断して、制癌剤を動注した場合

1 実験方法

実験動物、手術方法、動注方法および組織標本作製法は実験 I の [1] と同様である。制癌剤投与は 1 日量 5Fu 15 mg の群と Mitomycin C (以下 MMC) 0.4 mg の群とした。

動注は 1 日 1 回、ほぼ同時刻に約 3 時間をかけて行い、動注終了後 PE 管内にヘパリン生食水をみだし、注入端を火焰で閉鎖した。

動注期間は連日 3 日、5 日および 10 日間の 3 群とし、動注期間終了後、20, 40, 60, 80 および 100 日間放置後、動注動脈を採取した。

対照群は結紮のみ行ったもの、PE 管を挿入留置したものおよび Solita T3 のみを 10 日間動注したものをを用いた。以上各群ごとに 3 羽ずつとし、計 45 群、135 羽を用いた。動注期間終了後、PE 管は抜去せずに注入端部分は背部皮下に埋め込んだ。実験に使用した家兎

の食生活および起居動作には外見上特記すべき異常は認められなかった。

2 実験結果

1) 制癌剤動注群の所見

5FU と MMC との間には特異的な差は認められなかったもので、経過期間ごとに一括して記載する。

i 制癌剤動注終了後 20 日経過した所見(写真 II-1)

制癌剤動注群のいずれも、管腔内の血栓は大部分新生結合織により占められ、その新生結合織間にはヘマトキシリンに濃染する核を有する比較的大きい各種の遊走細胞と、その附近に上皮性の細胞が小さな群をなして散在性に認められた。3 日動注群では、大疎通隙は認められなかったが、多くの小疎通隙が認められた。5 日および 10 日動注群では、ほぼ中央部に大疎通隙とその周辺に散在性に小疎通隙が認められた。内皮細胞はほとんど認められず、また内弾性板の走行は不整であったが、大部分で存在していた。中膜は菲薄となり、中膜の弾性線維は部分的に断裂消失および fragmentation を示しており、このような部分には結合織が認められた。また中膜の一部に出血巣が認められた。

ii 制癌剤動注終了後 40 日経過した所見(写真 II-2)

動注期間による差異は認められなかったので一括記載する。

管腔内の血栓はほとんどすべて結合織に置き換っていた。中央部に比較的大きい疎通隙が存在し、その周囲にヘマトキシリンに濃染する長円形の核を持った線維細胞が比較的に認められた。また、多くの小疎通隙と一部にヘモジデリンの沈着が認められた。内皮細胞は全く認められなかった。内弾性板が部分的に消失したところには結合織が認められた。その結合織の中に小疎通隙が認められたものもあった。中膜の所見はほぼ動注終了後 20 日経過したものと同様の所見であった。

iii 制癌剤動注終了後 60 日経過した所見(写真 II-3)

40 日経過群と同様、動注期間による差異は認められなかったので一括記載する。

管腔内の血栓は、完全に結合織に置き換わり、その中央部には比較的大きな数個の疎通隙と小疎通隙が認められた。疎通隙周囲の結合織は密であり、結合織中には、弾性線維が認められた。内皮細胞は全く認められず、内弾性板は全般に走行が乱れ、一部に断裂消失

が認められた。中膜は大部分正常であったが内弾性板の断裂の認められた部位では、中膜は管腔内に露出し、中膜の厚さは菲薄となり、弾性線維の走行不整、断裂消失および fragmentation が認められた。中膜のこのような部位には結合織が存在し、疎通隙の認められたものもあった。

iv 制癌剤動注終了後 80 日経過した所見(写真 II-4)

血栓の器質化はさらに進行し、管腔をみたした結合織中には大小数個の疎通隙が認められた。この結合織中には、多くの弾性線維の存在および一部にヘモジデリンの沈着が認められたものもあった。内皮細胞はほとんどすべて脱落消失し、内弾性板の走行はほぼ全周にわたり不整であったが、断裂は認められなかった。内弾性板の走行不整な部位には結合織の存在が認められた。中膜は大部分正常な形をとどめたが、一部では厚さの菲薄化、弾性線維の伸展、断裂消失および fragmentation が認められた。このような部位には結合織の存在および小疎通隙が認められた。

v 制癌剤動注終了後 100 日経過した所見(写真 II-5)

管腔内には、数個の大きい疎通隙と内弾性板に近い部位に多数の小疎通隙が認められた。内弾性板は数カ所で断裂消失が認められ、その部位では管腔内の結合織が中膜にまでおよんでいたのが認められた。内弾性板がほぼ正常に近い状態を示した部位においても、中膜の弾性線維は消失し、fragmentation は著明であった。そのような部位にも結合織が認められた。

2) 対照群の所見

(1) 結紮群(写真 II-6)

結紮後の経過期間による差が認められなかったもので、一括して記載する。

管腔内には血栓の形成が認められなかった。内皮細胞はほとんどすべて存在していた。内膜の一部に線維性の肥厚が認められたが、その他内弾性板、中膜および中膜の弾性線維には異常所見は認められなかった。

(2) PE 管挿入群(写真 II-7)

結紮群同様、経過期間による著明な差が認められなかったもので、一括して記載する。

管腔内には血栓の形成は認められなかった。内皮細胞は一部脱落していたのが認められたが、大部分はほぼ正常な所見を示していた。内弾性板部には異常所見は認められなかった。中膜には一部に空胞様の変化が認められたが、その他には異常所見は認められなかつ

た。

(3) Solita T3 10 日間動注終了後 100 日経過した所見 (写真 II-8)

管腔内には血栓の形成または血栓の器質化と考えられる所見は認められなかった。内膜は線維性に肥厚しているのが認められた。内弾性板は部分的に不整となり、一部に消失しているのが認められた。このような部位では中膜が新生結合織により修復されていた。

[2] 中心側からの血流を遮断しないで制癌剤を動注した場合

1 実験方法

実験動物、実験方法および組織標本作成法は実験 I の [2] と同様である。動注に使用した制癌剤は 5FU 1 日量 15 mg である。5FU を 1 日 1 回、10 日間動注後、20, 40, 60, 80 および 100 日間放置した。対照としては結紮のみ行ったもの、PE 管を挿入留置したものおよび Solita T3 のみ 10 日間動注し、同期間放置したものをを用いた。以上の各群ごとに 3 羽ずつとし、計 20 群、60 羽を用いた。

2 実験結果

1) 制癌剤動注群の所見

i 制癌剤動注終了後 20 日経過した所見 (写真 II-9)

管腔内はほとんど結合織により置き換っていた。中央部に比較的大きい疎通隙とその周辺に小疎通隙が多く認められた。内皮細胞はほとんどすべて脱落し、内弾性板の走行は全体に不整となり、一部に断裂消失している部位も認められた。中膜は一部で菲薄となっているが大部分では正常であり、菲薄な部位では、正常な中膜の構造は失われていた。

ii 制癌剤動注終了後 40 日経過した所見 (写真 II-10)

管腔内の血栓は完全に結合織により置き換えられているのが認められた。結合織の中には、剝離断裂した内弾性板の一部が存在し、内皮細胞を持った比較的大きい疎通隙が認められた。内弾性板は大部分で消失していた。中膜には比較的小さい弾性線維が出現していたが、全体として明らかな中膜の構造は認められなかった。中膜全体として厚みが一定せず、極めて菲薄な部位と結合織の新生により厚みが増しているところが認められた。

iii 制癌剤動注終了後 60 日経過した所見 (写真 II-11)

管腔内の血栓は完全に結合織に置き換っており、ほぼ中央部に比較的大きい内皮細胞が認められる疎通隙が存在し、その周囲の結合織は密になっているのが認められた。内弾性板の走行は不整で、一部で断裂、消失も認められた。中膜では、一部厚さに菲薄化が認められたが、その他ではほぼ正常な所見を示していた。

iv 制癌剤動注終了後 80 日経過した所見 (写真 II-12)

管腔内はかなり密な結合織が存在し、その中に多数の比較的大きい疎通隙が認められた。また、結合織の中には、ヘマトキシリンに濃染する比較的大きいソラ豆型の核を持った細胞が認められた。この結合織と内膜とは相互に移行しており、内膜との境界は不明瞭であった。内弾性板の走行は極めて不整となり、中央にくびれたループ状に管腔側へ突出しているのが認められた。内弾性板部には小疎通隙の形成が目立った。中膜はその厚さが菲薄になっている部分と正常な厚さを残す部分とが存在していた。

v 制癌剤動注終了後 100 日経過した所見 (写真 II-13)

管腔内は 80 日経過した所見と同様、密な結合織により完全に置き換えられていた。結合織の中央部には比較的大きな内皮細胞をもった疎通隙が数個、その周囲にそれより小さい疎通隙が多数認められた。内弾性板の走行は大部分不整となり、ところどころに断裂消失した部位も認められた。管腔内の結合織と内膜とは 80 日経過のものと同様相互に移行していた。内弾性板部および中膜の一部に結合織が存在し、その部に小疎通隙が認められた。中膜では、その厚さに菲薄化が認められた以外には、ほぼ正常であった。

2) 対照群の所見

(1) 結紮群 (写真 II-14)

経過期間による差異はほとんどなかったので一括記載する。

管腔内には、stasis と内膜の一部に線維性の肥厚が認められた。その部に相当する管腔内にフィブリンの析出が認められた。その他の内皮細胞、内弾性板、内膜および中膜では、ほぼ正常所見であった。

(2) PE 管挿入群 (写真 II-15)

結紮群同様、経過期間による差異がほとんどなかったので一括記載する。

管腔内には stasis が認められたのみで、内膜、内皮

細胞、内弾性板および中膜は、ほぼ正常な所見であった。

(3) Solita T3 動注群 (写真 II-16)

経過期間による差異はほとんど認められなかったもので、動注終了後 100 日経過したものの所見を記載する。

管腔内には stasis が認められたが血栓あるいは新生結合織は認められなかった。内皮細胞は一部で脱落が認められ、内弾性板部に一部空胞が認められた。中膜はほぼ正常であった。

III 総括および考案

悪性腫瘍の治療法としては主として手術療法、放射線療法および化学療法の併用療法が行われている。

化学療法としての制癌剤の使用は、生体に対する副作用を最小限にとどめ、かつ病巣に集中的に薬剤を作用させることにより、より積極的な効果を期待しようとする試みがなされてきた。

1950 年 Klopp ら¹²⁾ は制癌剤動注の目的で最初に動脈内に PE 管を挿入留置した。Bierman ら⁹⁾、Ariel ら¹⁰⁾、Sullivan ら⁶⁾⁷⁾⁸⁾ も Klopp らの方法で制癌剤の動注を行ったが、動注による動脈壁の変化について何の記載もない。

他方、Creech ら³⁾⁴⁾⁵⁾ により人工心肺装置を用いた局所灌流法が行われた。その後この方法による多くの報告^{6)~43)} がなされたが Rivo ら⁶⁰⁾ は骨盤灌流で internal burn と称すべき症例を報告し、Stehlin ら¹⁵⁾¹⁶⁾ は局所灌流後小動脈に血栓を認め、Reemtsma¹⁴⁾ は血栓による塞栓を局所灌流の 16% に認めたと報告している。局所灌流法においては、その灌流域のすべての組織が障害をうけることは避けられないとする Hakstian ら²⁰⁾ の報告がある。

頭頸部においては、その解剖学的特殊性および手術手技、機械装置の点より主として動注療法が行われている¹⁶⁾³⁴⁾⁴⁰⁾⁴²⁾。

動注療法による動脈壁および管腔内の障害についての報告は佐野²⁹⁾、白羽ら²³⁾、中川²⁸⁾ および今井⁴³⁾ の報告がある。

以上の報告は形成された血栓および動脈壁の障害についての報告であって、その血栓の形成過程や形成された血栓の運命、動脈壁の修復過程については研究されていない。

そこで著者は、制癌剤の動注後早期の動脈壁の変化、血栓形成の初期変化ならびに、形成された血栓および

動脈壁の修復過程について検索を行った。

成書⁶¹⁾ によれば Virchow 以来血栓形成の原因としては、

1. 血管内皮の変化
2. 血流の緩慢化、停滞、渦流
3. 血流成分の変化

があげられている。

生体で血栓の形成を観察したのは Wharton-Jones (1851)⁶¹⁾ が初めてであった。すなわち、蛙の水かきを食塩で刺激し、炎症を惹起し、局所の動脈に発生する灰白色顆粒状の物質の内壁への付着を記載し、これを凝固した線維素塊と考えた。Zahn (1875)⁶¹⁾ と Bizzozero (1882)⁶¹⁾ は血小板の沈着凝集を観察した。その数年後に、Eberth と Schimmelbusch⁶¹⁾ は血小板塊の形成が血栓形成の第 1 段階で、線維素の凝集は血流の減少あるいは停止により起る変化であると述べている。Welch⁶¹⁾ は血栓形成開始より、1 時間後にいたる変化を組織学的に追求した。すなわち、最初に血小板塊ができ、後に血流の減少とともに白血球が血小板塊の表面に集まり、線維素が血小板塊の表面にあらわれ、血栓形成が進み、血行の停止により、線維素が血小板の間隙をみたす様になると述べている。

現在、一般的には正常な血管内では、赤血球は血流の中心部を流れ、血小板が血管壁に近い部位を流れているが、血行の緩慢化がおこると血小板はますます内壁に接近し、集合し付着し易くなる。血行が停止すると血管の内皮細胞への栄養供給が不十分となり透過性の亢進と内皮の剥離がおこる。これもまた血小板の付着を容易にするものである⁶²⁾。血液成分では血小板が第 1 義的意義を有するが⁶³⁾、手術時には血小板の数および、とくに粘着性が増加する。血管内では一度血栓として凝集した血液は時を経るに従い収縮し、その際に遊離した血清中にはトロンビンが多量に含まれており、これが新しい凝血形成のもととなる⁶⁴⁾。トロンピンは血流があれば、洗い流されるが、血流の停滞の場合は、高濃度で作用するので一層凝血形成の危険が増加する。さらにこれに加えて、血管内膜の損傷により、内膜面の荷電は負から正に転じ、血小板はそのために損傷部に引きつけられる⁶⁵⁾⁶⁶⁾。また、血流中の凝固因子のうち第 XII 因子は、正常血管内では不活性型であるが、損傷をうけた血管内膜にふれることにより活性化され、これが第 XI 因子を活性化し、血液の凝固第 1 相のトロンボプラスチン形成がおきる⁶⁷⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾。また、損傷をうけた血管内膜からは組織トロンボプラスチンが放

出され、一層血栓形成が促進される⁷⁰⁾。

著者の研究で、血流を遮断した動脈では、動注開始後30分で、制癌剤の流入量ははまだ1/6と少いにもかかわらず、すでに内皮細胞の一部が脱落し、血小板の膠着およびフィブリン網の形成が認められた。3時間後の動注終了時には、血栓が一部形成されているのが認められ、その中に各種の白血球が認められた。6時間、12時間とこの変化が増強していた。24時間では内皮細胞はほとんど認められなくなり、血栓の形成がより確かな形をあらわしている。内膜および中膜の変化も著明となった。

血流を遮断しない動脈の場合にも血栓形成は遅延こそしたが、最終的には遮断の場合とほぼ同様の所見が認められた。この場合の血栓形成の遅延は血流の有無による相異と考えられる。

いずれにしても、これらの血管の所見から、動注域における血流量および血流域が減少することが推測されるので、動注実施期間中は時々色素をPE管より注入して染色域を確認することが必要であろう。

動注終了後の血栓および動脈壁についての著者の長期間の検索では、使用した2種類の制癌剤および動注期間による修復過程の差異はほとんど認められなかった。

すなわち、動注終了後20日で血栓はほとんど結合織に置き換わっており、その結合織内には、細小な血管が認められた。40日目では、管腔中心部に疎通隙の形成が認められ、周囲の結合織の器質化は一層進んでいく。60日、80日と経日的に疎通隙は増大するが、100日目でも本来の血管腔にはほど遠い大きさである。動脈壁の障害では、内弾性板の断裂消失、走行不整、中膜の弾性線維の異常については回復は認められない。内弾性板部および中膜の欠損部には結合織の発生を見、器質化および癍痕化が認められた。

血流を遮断し動注した場合の血栓の器質化および疎通隙の形成の経過は、血流のある場合に比べ、やや遅れる傾向がある。Silberberg⁴⁴⁾によれば、血栓の運命は一般的には、血管壁に接した部分から器質化がおこる。すなわち、線維芽細胞および毛細管が壁着側より侵入し、次第に血管にとむ結合織に置き換わり、ついに全体が結合織の塊となる。その間に、新生した細血管や収縮により生じた割れ目を通して、ある程度の血流が再開される。Bibleの説⁴⁵⁾もSilberbergとほぼ同様であり、また、電氣的刺激および静脈結紮等により実験的につくられた血栓の運命もほぼ同様の経過をと

ると述べている。

結局、その原因の如何を問わず形成された血栓の修復過程すなわち器質化および疎通のおこり方はほぼ同様であると考えられる。

著者の研究では、血栓の修復過程は、内弾性板が存在する部分では、同部より、また内弾性板が消失している部分では中膜より結合織が血栓内に新生して行き、修復が始まると解された。疎通隙はvaso vasorumから発生した毛細管のループによっておこりはじめるとの説⁴⁶⁾があるが、著者の研究からは、その確証は得られず、むしろ毛細血管にとむ新生結合織の収縮、融合によって次第にその大きさを増して行くように推測された。しかもその疎通隙は、とくに血栓の中心部において、より大であり、数も多かった。以上より一度制癌剤動注に使用された血管は、血栓形成100日後でもいまだ本来の太さにもどってはいなかった。

著者が動注に用いた家兎の総頸動脈と大腿深動脈とでは、中膜の構造に前者は弾性線維を、後者は平滑筋線維を主とするなどの相違点があるが、その修復過程には有意の差は認められず、むしろ動注時の血流の遮断の有無によりある程度の差異が認められた。

臨床的には、顎口腔領域においては浅側頭動脈、舌動脈あるいは上甲状腺動脈に挿管する 경우가多いが³⁵⁾、いずれの場合も血栓の形成は認められており⁴⁰⁾⁴²⁾⁴³⁾、その動注終了後の血栓の修復過程は著者の実験から十分推測できるところである。

また、臨床的に制癌剤の動注と放射線照射の同時併用が一般化しているが、その併用開始時期に関しては、腫瘍組織の酸素分圧と密接な関係があると論じられている⁴⁷⁾。組織酸素^{50)~56)}についてはGrayら^{57)~59)}によると、元来正常組織は高酸素状態にあるが、腫瘍組織は低酸素状態にあるとされている。酸素にはいわゆるAugmentationとしての放射線増感効果があることは知られている⁴⁸⁾。さらにThomlinson⁴⁹⁾は、実験腫瘍を使用し、腫瘍部をanoxicな状態として、X線を4000 Rads照射した効果は2000 Radsを大気中で照射した効果に等しく、2000 Radsを4気圧の酸素中で照射した効果は4000 Radsを大気中で照射した効果に等しいと報告している。

従って、制癌剤の動注療法に際しては、血栓の形成およびその塞栓により血流量および血流域が変化するので、制癌剤の分布のみならず組織酸素分圧の点からも、実施方法および期間について考慮すべきであると考える。

むすび

1. 家兎の総頸動脈と大腿深動脈を用い、血流を遮断した場合および血流を遮断しないで制癌剤の動注を行い、動注後早期の動脈壁の変化、血栓形成の初期変化ならびに形成された血栓および動脈壁の修復過程について病理組織学的に検索した。

2. 制癌剤動注により使用動脈にみられる初期変化は、血流を遮断すると否とにかかわらず、血管壁では内皮細胞の障害、管腔内では血小板の内膜への膠着である。その主たる原因は内皮細胞にあたる制癌剤の化学的損傷にあると考える。

3. 血流を遮断すると否とにかかわらず、時間的差異はあるが動注開始後3時間から24時間には血栓が形成される。制癌剤動注による血栓形成では、血流の有無はその主たる原因とは考えられない。

4. 修復過程では、動注終了後20日で血栓はほとんど結合織に置き換え、その中に細小な血管があらわれる。40日目で、管腔中心部に疎通隙が形成され、周囲の結合織の器質化は一層進んでいく。60日、80日と経日的に疎通隙は増大するが、100日目でも、本来の血管腔にはほど遠い大きさである。

5. 動脈壁の障害では、内弾性板の断裂消失、走行不整、中膜の弾性線維の異常については長期にわたり回復は認められない。内弾性板部および中膜の欠損部では、結合織の発生を見、器質化および癍痕化が認められた。

6. 血流を遮断し動注した場合の血栓の器質化および疎通隙形成の経過は、血流のある場合にくらべて遅れる傾向がある。

稿を終るに臨み、終始御指導、御鞭撻を賜った恩師林進武教授に衷心より感謝の意を捧げます。また、病理組織学的所見について、種々御指導をいただいた、前東大附属病院分院中央検査部長大津正一助教授、井上清美博士および徳島大学口腔病理学教室小守昭教授に厚く感謝の意を捧げます。

本研究の一部は文部省科学研究費および厚生省がん研究助成金の補助を受けて行われたものであります。

本論文の一部は第22回日本口腔科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Klopp, C.T., Alford, T.C., Bateman, J., Berry, G.N. and Winship, T.: Fractionated Intra-Arterial Cancer Chemotherapy with Methyl Bis Amine Hydrochloride. *Ann. Surg.* **132**: 811-832, 1950.
- 2) Klopp, C.T., Bateman, N., Berry, N., Alford, C. and Winship, T.: Fractionated regional cancer chemotherapy. *Cancer Res.* **10**: 229, 1950.
- 3) Creech, O. Jr., Kremenz, E.T., Ryan, R.F. and Winblad, J.N.: Chemotherapy of cancer: Regional perfusion utilizing an extra-corporeal circuit. *Ann. Surg.* **148**: 616-632, 1958.
- 4) Creech, O. Jr., Ryan, R.F. and Kremenz, E.T.: Treatment of melanoma by isolation-perfusion technique. *J.A.M.A.* **169**: 339-343, 1959.
- 5) Creech, O. Jr., Kremenz, E.T., Ryan, R.F., Reemtsma, K. and Winblad, J.M.: Experiences with isolation-perfusion technique in the treatment of cancer. *Ann. Surg.* **149**: 627-640, 1959.
- 6) Sullivan, R.D., Jones, R. Jr., Schnabel, T.G. Jr. and Shorey, J.: The treatment of human cancer with intraarterial nitrogen mustard (methylbis (2-chloroethyl) amine hydrochloride); Utilizing a simplified catheter technique. *Cancer* **6**: 121-134, 1953.
- 7) Sullivan, R.D., Mescon, H. and Jones, R. Jr.: The effect of intra-arterial nitrogen-mustard therapy on human skin. *Cancer* **6**: 288-293, 1953.
- 8) Sullivan, R.D., Wood, A.M., Clifford, P., Duff, J. K., Trussell, R., Nary, D.K. and Burchenal, J. H.: Continuous intraaretrial methotraxate with simultaneous, intramuscular citrovorum factor therapy in carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother. Rep.* **8**: 1-6, 1960.
- 9) Bierman, H.R., Byron, R.L., Miller, E.R. Jr. and Shimkin, M.B.: Effects of intra-arterial administration of nitrogen mustard. *Am. J. Med.* **8**: 535, 1950.
- 10) Ariel, I.M. and Kanter, L.: Nitrogen mustard therapy; clinical studies on the effects of methyl-bis amine hydrochloride upon various types of neoplastic disease. *Am. J. Surg.* **102**: 647-650, 1961.

- 11) Espinar, H.J., Vowles K.D.J. and Walker, R.M. : Cancer chemotherapy by intra-arterial infusion : A preliminary report concerning tumours of the head and neck. *Lancet*. **27** : 177-181, 1962.
- 12) Ramsden, C.H. and Duff, J.K. : Continuous arterial infusion of head and neck tumors. Improvements in technique by retrograde temporal artery catheterization. *Cancer* **16** : 133-135, 1963.
- 13) Parkins, W.M. : Exploratory of vascular occlusion and perfusion techniques for the localization of action of cytotoxic drugs. *Surg. Forum*. **9** : 591-596, 1958.
- 14) Reemtsma, K. : Complication of perfusion. *Cancer Chemother. Rep.* **10** : 75-78, 1960.
- 15) Sterlin, J.S., Smith, J.L. Jr. and Clark, R.L. Jr. : Results of perfusion for melanoma. *Cancer Chemother. Rep.* **10** : 79-78, 1960.
- 16) Sterlin, J.S., Clark, R.L. Jr. and Dewey, W.C. : Continuous minitoring of leakage during regional perfusion. *Arch. Surg.* **83** : 946-949, 1961.
- 17) Colomb, F.M., Hall, A.B., Cox, K.R., Sxhetlin, C.F., Gumpor, S.L. and Wright, J.C. : A simplified technique for regional perfusion. *Am. J. Surg.* **102** : 839-846, 1961.
- 18) Herter, F.P., Malm, J.R., Markowitz, A.M., Donetz, A. and Evans, S. : Cancer chemotherapy by regional perfusion. *New York State J. Med.* **15** : 465-479, 1962.
- 19) Pickrell, K., Woodhall, B., Geogiade, N.G., Matton, G. and Mahaley. : Cancer of the head and neck with special reference to perfusion with anticancer agents. *Surg. Clin. North Am.* **42** : 469-479, 1962.
- 20) Hakstian, R.W., Tabah, E.J. and Woolhouse, G. M. : Severe tissue damage in intra-arterial perfusion. *Canad. J. Surg.* **6** : 288-296, 1963.
- 21) 白羽弥右衛門 : 抗癌剤の動脈内挿管投与. *癌の臨* **2** : 534-543, 1956.
- 22) 河村謙二, 服部修三, 溝渕 浩 : 抗腫瘍物質の経脈管的応用に関する研究. *日外会誌* **57** : 788, 1956.
- 23) 白羽弥右衛門, 酒井克治 : 抗腫剤の動脈内投与, とくにポリエチレン管によるナイトロミンの動脈内挿管投与について. *日外会誌* **57** : 788, 1956.
- 24) 森田 茂 : 癌患者に対する手術および制癌動脈内注入の併用療法. *癌の臨* **8** : 722-784, 1962.
- 25) 白山任男, 高須 淳 : 口腔癌の化学療法・とくに動脈内挿管投与法を中心として. *臨床歯科* **246** : 13-22, 1964.
- 26) 鈴木安恒, 斉藤成司, 三宅浩郷, 青柳 正, 神崎仁, 野村公寿, 犬山征夫, 藤井安彦 : 頭頸部腫瘍に対する制癌剤の動脈内挿管注入法による成績. *癌の臨* **11** : 516-520, 1965.
- 27) 白羽弥右衛門, 酒井克治 : 制癌剤の動脈内挿管投与に関する研究 (1). *阪市大医誌* **13** : 257-267, 1964.
- 28) 中川郁三 : 癌治療としての動脈内挿管留置による薬剤投与に関する研究. *Chemotherapy* **14** : 275-296, 1964.
- 29) 佐野開三, 佐藤泰雄, 勝村達喜, 木山 敬, 川崎明德 : 体外循環による癌の治療. *癌の臨* **6** : 237-240, 1960.
- 30) 藤森正雄, 坂内五郎, 泉 雄勝, 森田 茂, 安斉徹男, 貞光 宏 : 制癌剤の局所灌流ならびに動注法の研究. *手術* **17** : 477-484, 1963.
- 31) 森田 茂 : 癌患者に対する手術と制癌剤局所灌流との併用療法. *癌の臨* **11** : 170-176, 1965.
- 32) 佐藤靖雄, 高橋広臣, 安河内浩, 林 進武, 鷺津邦雄 : 頭頸部腫瘍に対する抗癌剤局所療法の研究. *癌の臨* **11** : 170-176, 1965.
- 33) 林 一, 林 進武, 成田令博, 木村友七, 鷺津邦雄, 爪生 惇, 浮島仁也, 渥美和彦, 桜井靖久, 藤森義茂, 伊藤維朗 : 顎口腔領域における制癌剤の局所灌流および動脈内注入に関する研究. 第1報. *口科誌* **12** : 190, 1963.
- 34) 林 一, 林 進武, 成田令博, 木村友七, 鷺津邦雄, 爪生 惇 : 顎口腔領域における制癌剤の局所灌流法および動脈内注入に関する研究. 第2報. *口科誌* **13** : 314, 1964.
- 35) 林 一, 林 進武, 成田令博, 木村友七, 鷺津邦雄, 爪生 惇 : 顎口腔領域における制癌剤の局所灌流および動脈内注入に関する研究. 第3報. *口科誌* **14** : 270, 1965.
- 36) 林 一, 林 進武, 成田令博, 木村友七, 鷺津邦雄, 爪生 惇, 今井利廣, 山本道也 : 顎口腔領域における制癌剤の局所灌流および動脈内注入に関する研究. 第4報. *口科誌* **15** : 183, 1966.
- 37) 林 一, 林 進武, 多部田義美, 今井利廣, 大峽肇, 斉藤敦子, 山本道也 : 顎口腔領域における制癌剤の局所灌流および動脈内注入に関する研究. 第

- 5 報. 口科誌 **16**: 150, 1967.
- 38) 林 一, 林 進武, 成田令博, 鷺津邦雄, 爪生 惇: 顎口腔領域における制癌剤の局所灌流および動脈内注入に関する研究. 第6報. 口科誌 **16**: 171, 1967.
- 39) 林 一, 林 進武, 多部田義美, 今井利廣, 大峽 肇, 齊藤 敦子, 山本道也: 顎口腔領域における制癌剤の局所灌流および動脈内注入に関する研究. 第7報. 口科誌 **16**: 171, 1967.
- 40) 鷺津邦雄: 顎口腔領域における悪性腫瘍に対する局所灌流法および動脈内注入法に関する研究. 第1編. 口科誌 **13**: 118-131, 1964.
- 41) 鷺津邦雄: 顎口腔領域における悪性腫瘍に対する局所灌流法および動脈内注入法に関する研究. 第2編. 口科誌 **16**: 20-46, 1967.
- 42) 林 進武: 顎口腔領域における Regional cancer chemotherapy. 口科誌 **15**: 93-141, 1966.
- 43) 今井利廣: 制癌剤の動脈内持続注入療法に関する研究. 口科誌 **17**: 55-109, 1968.
- 44) Silberberg, M.: Causes and mechanism of thrombosis. *Physiol. Rev.*, **18**: 197-228, 1938.
- 45) Dible, J.H.: Organization and canalization in arterial thrombosis. *J. Path. and Bact.* **75**: 1-7, 1958.
- 46) Wright, I.S.: The histogenesis and treatment of thrombosis. *Circulation* **5**: 161-188, 1952.
- 47) Lawton, R.L., Latourette, H.B. and Coller, R. G.: Simultaneous high-energy irradiation and chemotherapy. *Arch. Surg.* **91**: 155-160, 1965.
- 48) Bagshaw, M.A.: Approaches for combined radiation and chemotherapy. *Laval Med.* **34**: 124-128, 1963.
- 49) Thomlinson, R.H.: An experimental method for comparing treatment of intact malignant tumors in animals and its application to the use of oxygen in radiotherapy. *Brit. J. Cancer* **14**: 555-576, 1960.
- 50) Cater, D.D., Schoeniger, E.L. and Watkinson, D.A.: Effect on oxygen tension of breathing oxygen at high pressures. *Lancet*, **2**: 381-383, 1962.
- 51) Cater, D.D.: Quantitative measurement of oxygen tension in normal tissues and tumors of patients before and after radiotherapy. *Act. Radiol.* **53**: 233, 1960.
- 52) Cater, D.D. and Silver, I.A.: Measurement of oxygen tension in tumors. *Brit. J. Radiol.* **31**: 340, 1958.
- 53) Vacek, A.: Tention of oxygen in tissues and its changes during irradiation. *Int. J. Rad. Biol* **8**: 499-504, 1964.
- 54) Egawa, J.: The effect of high pressure oxygen on the experimental tumors in rats to radiotherapy differences on the regression pattern of the size of two kinds of experimental tumors. *Nippon Acta Radiol.* **26**: 1242-1248, 1966.
- 55) 吐師正知: 放射線増感剤の研究—酸素効果について(第1報). 日本医学放射線学会雑誌 **29**: 611-621, 1969.
- 56) 吐師正知: 放射線増感剤の研究—酸素効果について(第2報). 日本医学放射線学会雑誌 **29**: 622-625, 1966.
- 57) Gray, L.H., Conger, A.D., Ebert, M., Hornsey, S. and Scott, C.A.: Concentration of oxygen dissolved in a tissue of irradiation as factors in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* **26**: 638-648, 1953.
- 58) Gray, L.H.: Condition with affect biologic damage oxygen tension from exposure to ionizing radiation. *Acta Radiol.* **241**: 115-119, 1954.
- 59) Gray, L.H. and Deschner, E.E.: Influence of oxygen tension induced chromosomal damage in Ehrlich ascites tumor cells irradiation in vivo and in vitro. *Rad. Res.* **11**: 115-146, 1959.
- 60) Rivo, E. and Lang, I.R.: The simulated internal burn. A complication of pelvic perfusion with nitrogen mustard. *Obestes. Gynce.* **19**: 311-314, 1962.
- 61) 今井 環: 病理学. 医学書院, 東京, 1963, pp. 189-193.
- 62) Gore, I.: Disseminated arteriolar and capillary platelet thrombosis. *Am. J. Path.* **26**: 155-167, 1950.
- 63) 田中隆一: 血小板機能に関する研究. 特に血小板粘着能について. 日血誌 **20**: 270, 1952.
- 64) Moolten, S.E., Vroman, L. and Vroman, G.M. S.: Adhesiveness of blood platelet in the embolism and hemorrhagic disorder. *Am. J. Clin. Path.* **19**: 814-826, 1949.
- 65) Lovelock, J.E. and Porterfield, J.S.: Blood coagulation: Its prolongation in vessels with

- negative charged surfaces. *Nature* **167**: 39-40, 1951.
- 66) 福田浩三, 神谷喜文作, 榊原作: 血管の電位差と血栓形成との関係. *日血会誌* **24**: 365, 1961.
- 67) Margolis, J.: Activation of permeability factor in plasma by contact with glass. *Nature* **181**: 635-636, 1958.
- 68) Ratnoff, O.D., Davie, E.W. and Mallett, D.L.: Study on the action of Hageman factor: Evidence that activated Hageman factor in turn activates plasma thromboplastin antecedent. *J. Clin. Invest.* **40**: 803-819, 1961.
- 69) Soulier, J.P. and Prou-Wartelle, O.: New data on Hageman factor and plasma thromboplastin antecedent. The role of contact in the initial phase of blood coagulation. *Brit. J. Haemat.* **6**: 88-101, 1960.
- 70) Quick, A.J. and Hickey, M.E.: Erythrocytes extract (hemolysate) and tissue thromboplastin. Their action on heparin activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **103**: 608-611, 1960.

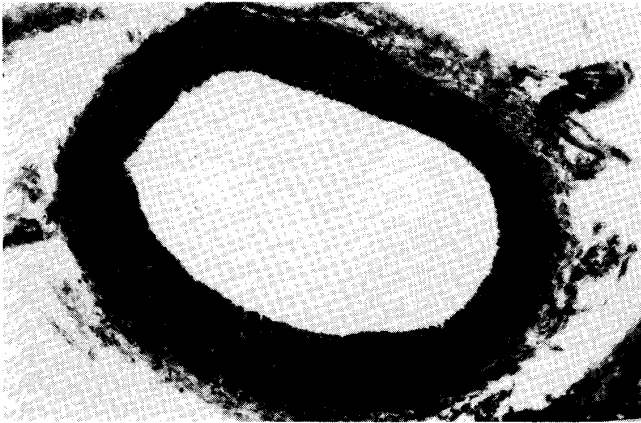


写真 I-1 正常総頸動脈, HE 染色, 50 倍

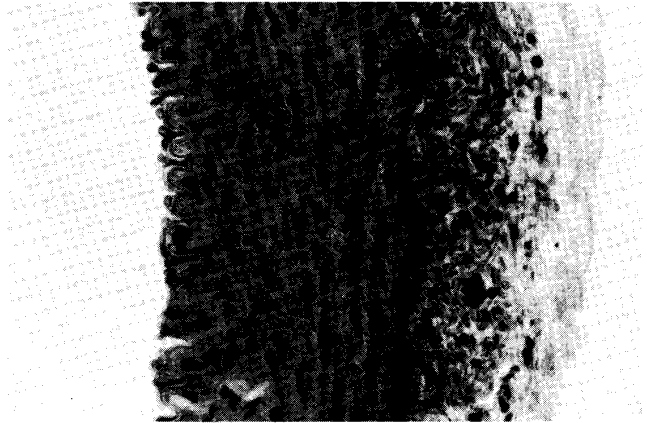


写真 I-2 正常総頸動脈, HE 染色, 200 倍

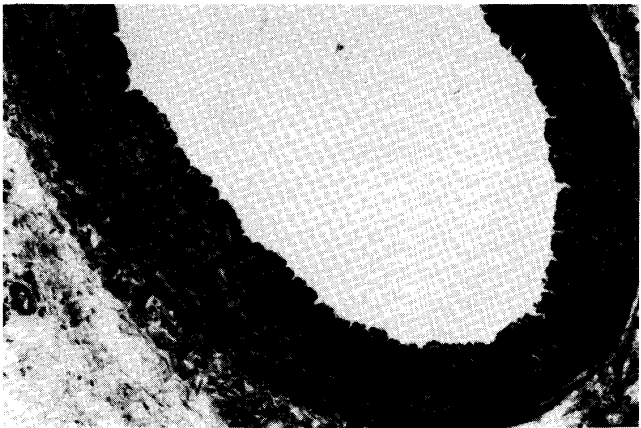


写真 I-3 5FU 動注開始後 30 分の総頸動脈, HE 染色, 100 倍



写真 I-4 5FU 動注開始後 30 分の総頸動脈, HE 染色, 400 倍

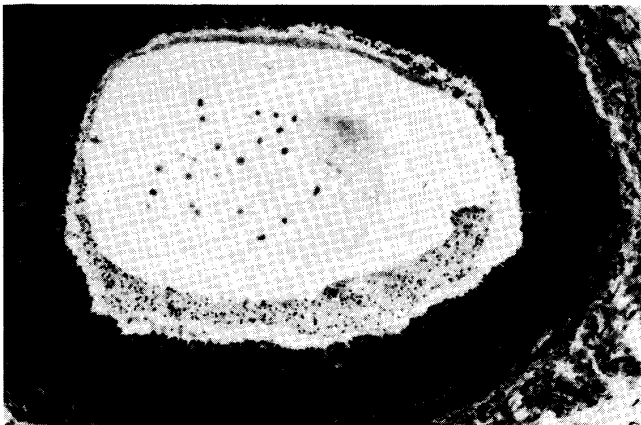


写真 I-5 5FU 動注開始後 1 時間の総頸動脈, HE 染色, 100 倍

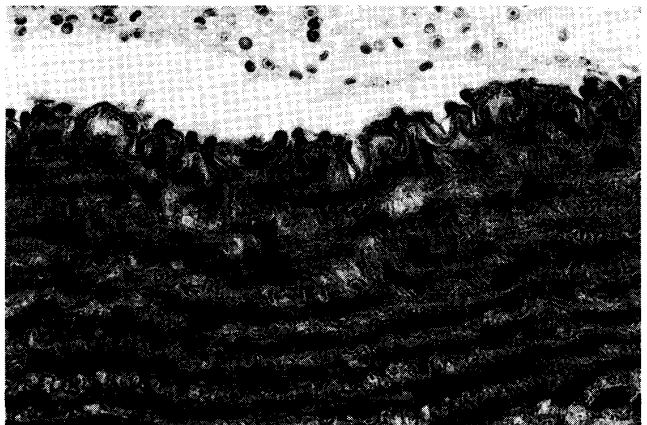


写真 I-6 5FU 動注開始後 1 時間の総頸動脈, HE 染色, 400 倍

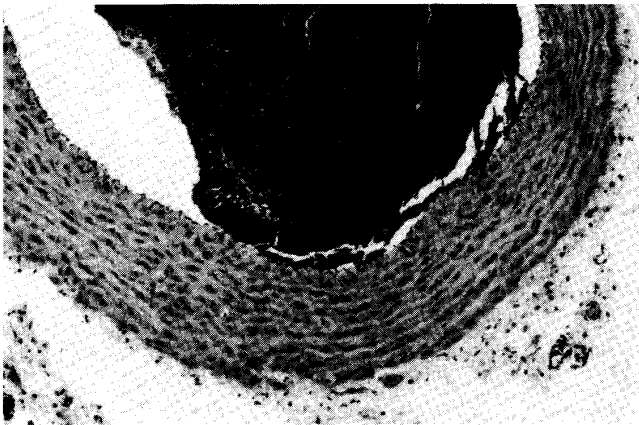


写真 I-7 5FU 動注開始後 3 時間の総頸動脈, HE 染色, 100 倍

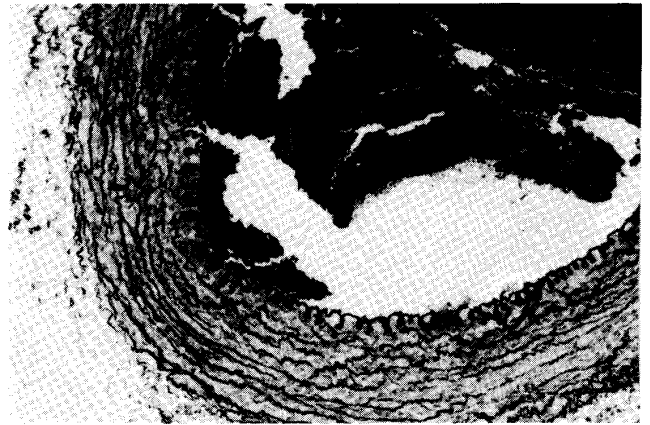


写真 I-8 5FU 動注開始後 3 時間の総頸動脈, Masson 染色, 100 倍

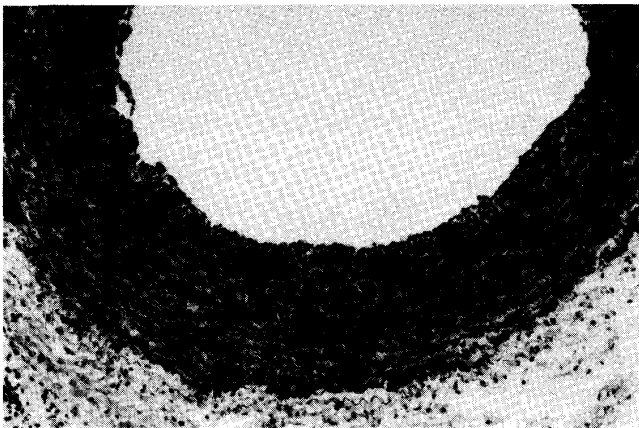


写真 I-9 5FU 動注開始後 6 時間の総頸動脈, HE 染色, 100 倍

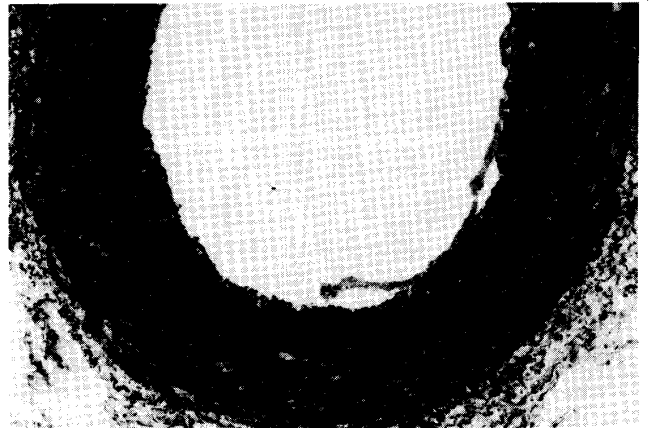


写真 I-10 5FU 動注開始後 6 時間の総頸動脈, Masson 染色, 100 倍



写真 I-11 5FU 動注開始後 12 時間の総頸動脈, HE 染色, 100 倍

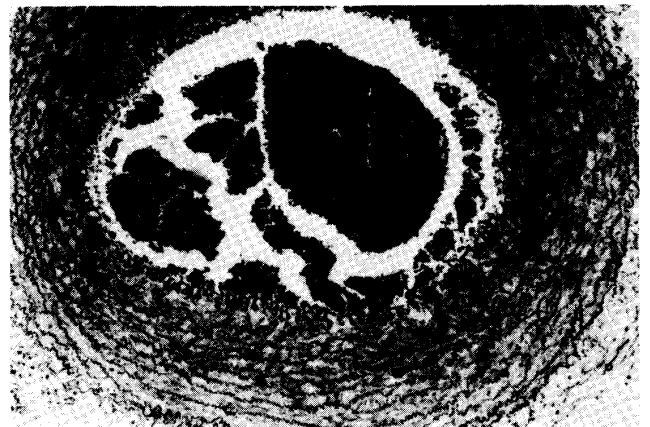


写真 I-12 5FU 動注開始後 12 時間の総頸動脈, Masson 染色, 100 倍

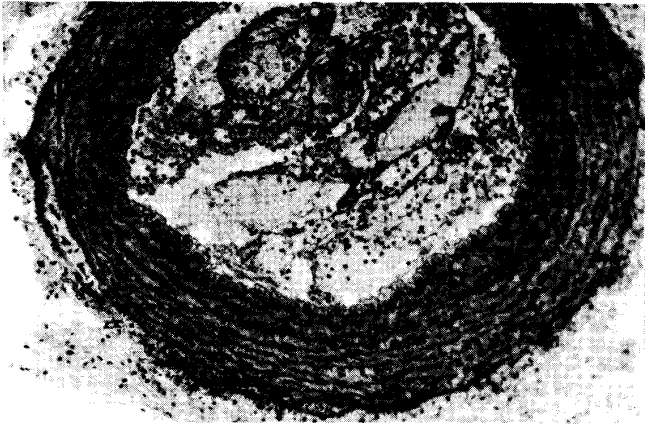


写真 I-13 5FU 動注開始後 24 時間の総頸動脈,
HE 染色, 100 倍

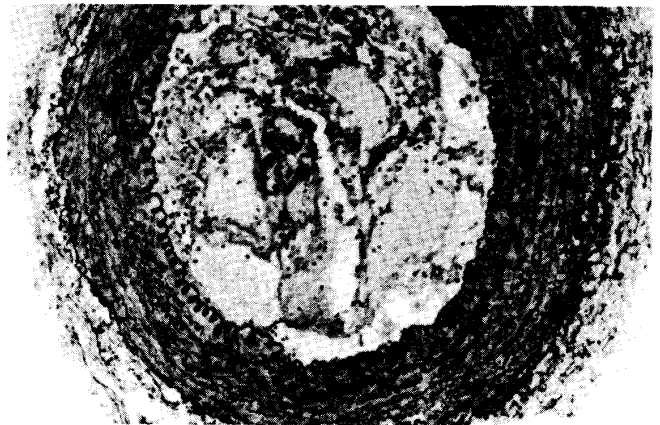


写真 I-14 5FU 動注開始後 24 時間の総頸動脈,
Masson 染色, 100 倍

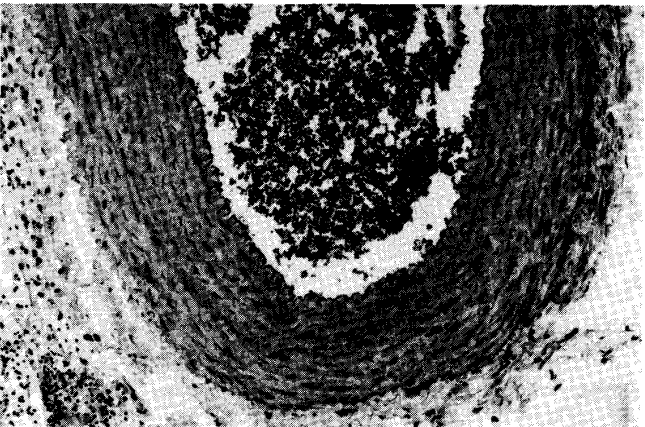


写真 I-15 結紮後 24 時間の総頸動脈, HE 染色,
100 倍

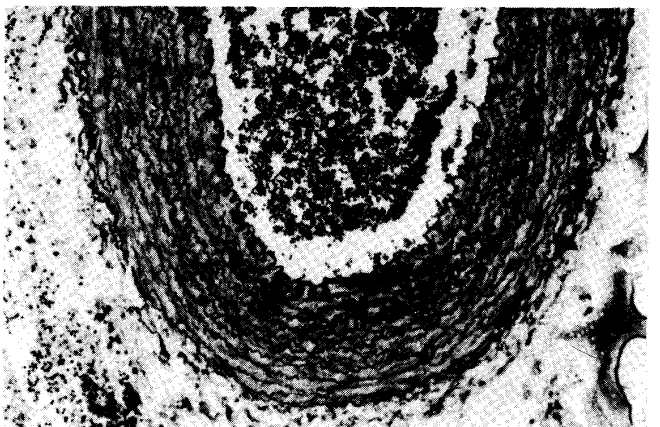


写真 I-16 結紮後 24 時間の総頸動脈, Masson 染
色, 100 倍

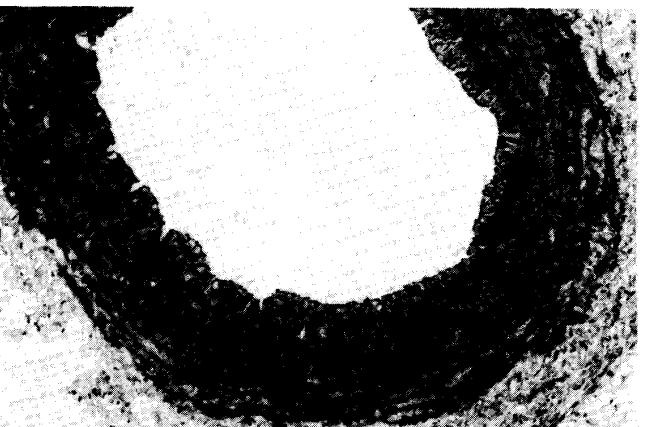


写真 I-17 PE 管挿入後 24 時間の総頸動脈, HE 染
色, 100 倍

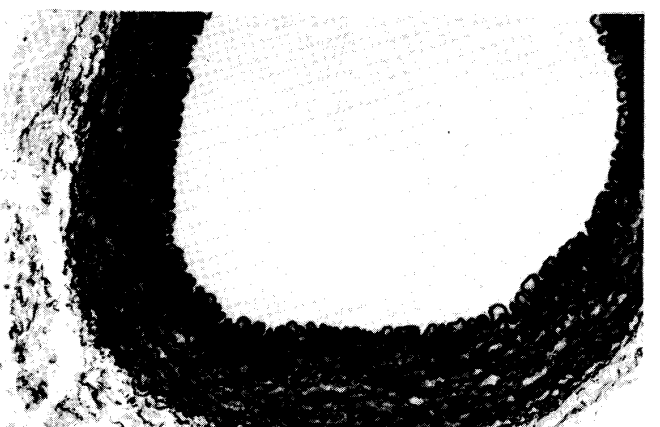


写真 I-18 PE 管挿入後 24 時間の総頸動脈, Mas-
son 染色, 100 倍

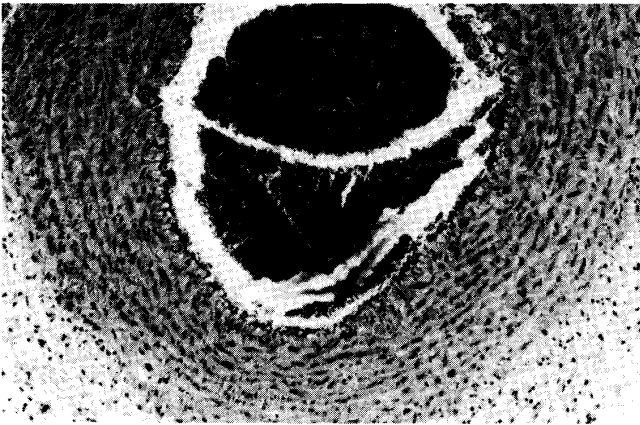


写真 I-19 SolitaT3 動注開始後 24 時間の総頸動脈, HE 染色, 100 倍

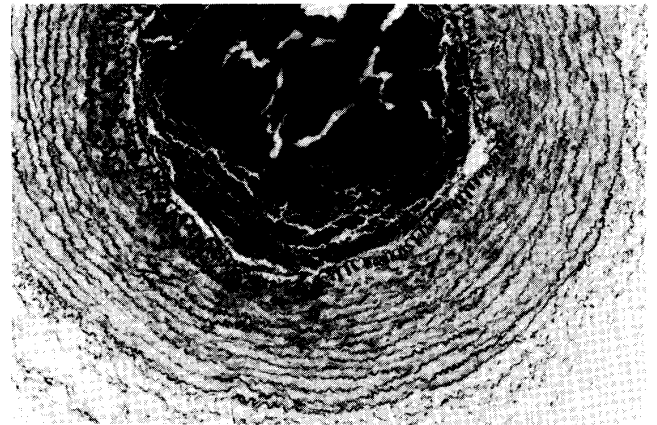


写真 I-20 SolitaT3 動注開始後 24 時間の総頸動脈, Masson 染色, 100 倍

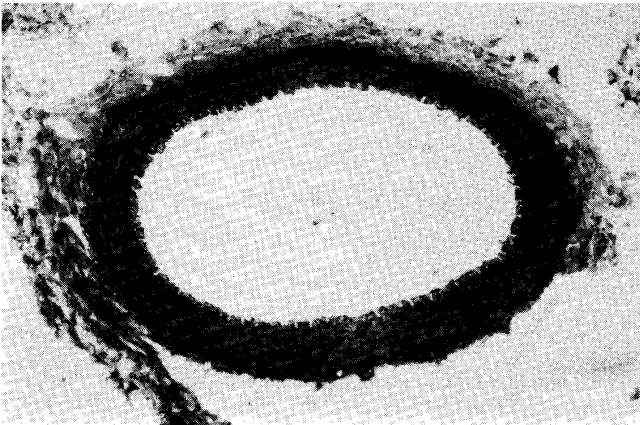


写真 I-21 正常大腿深動脈, HE 染色, 100 倍

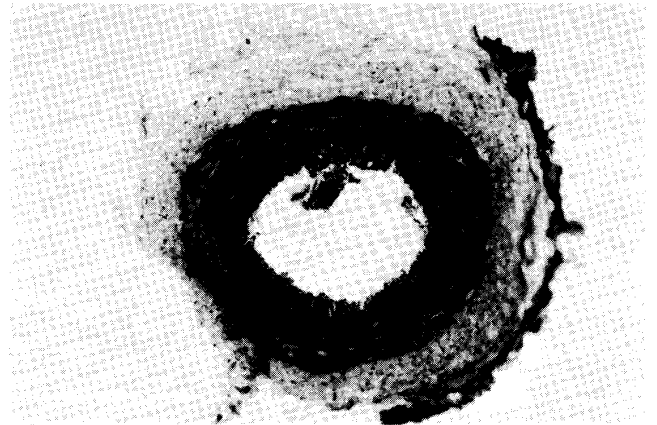


写真 I-22 5FU 動注開始後 30 分の大腿深動脈, HE 染色, 100 倍

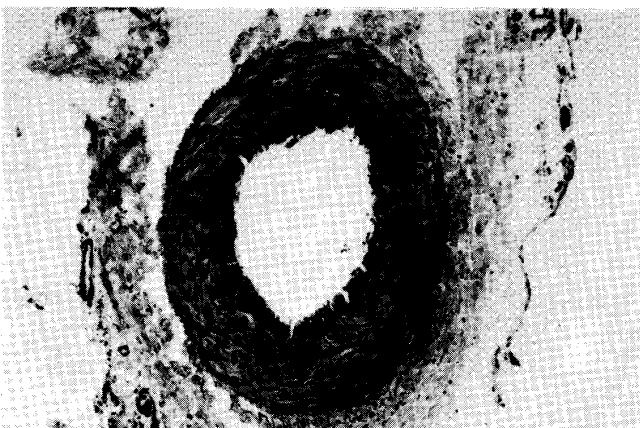


写真 I-23 5FU 動注開始後 1 時間の大腿深動脈, HE 染色, 100 倍

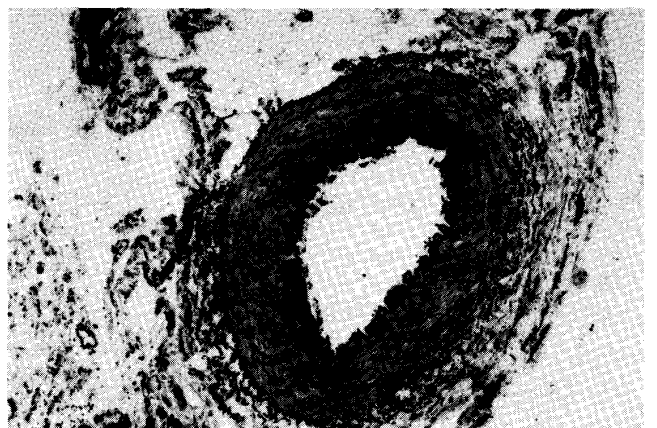


写真 I-24 5FU 動注開始後 1 時間の大腿深動脈, Masson 染色, 100 倍

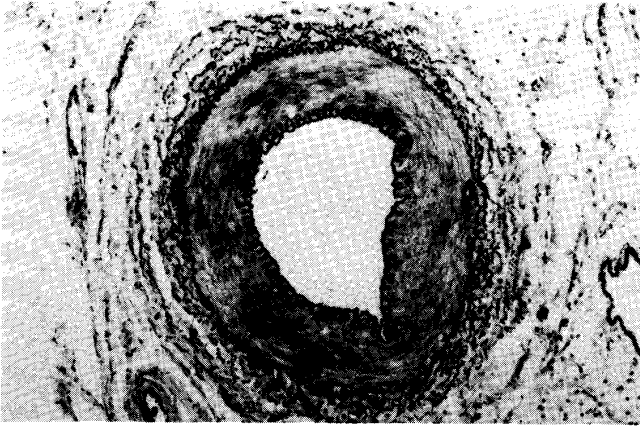


写真 I-25 5FU 動注開始後 3 時間の大腿深動脈,
Masson 染色, 100 倍

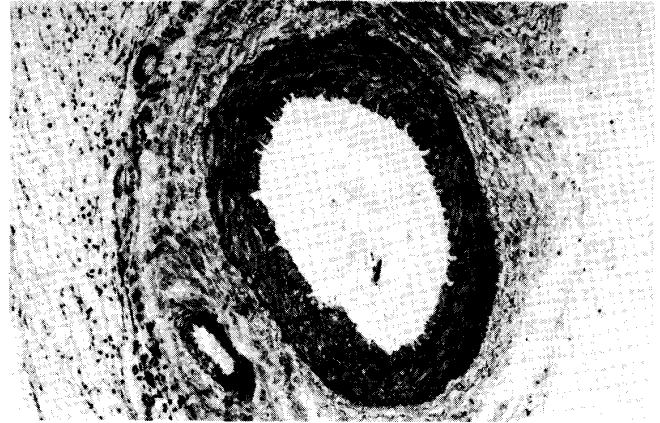


写真 I-26 5FU 動注開始後 6 時間の大腿深動脈,
HE 染色, 100 倍

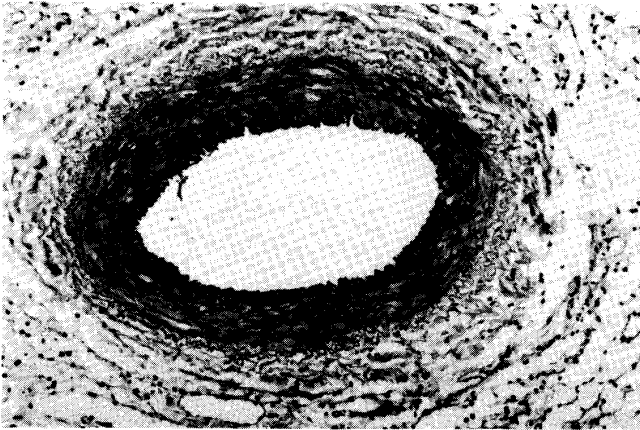


写真 I-27 5FU 動注開始後 12 時間の大腿深動脈,
HE 染色, 100 倍

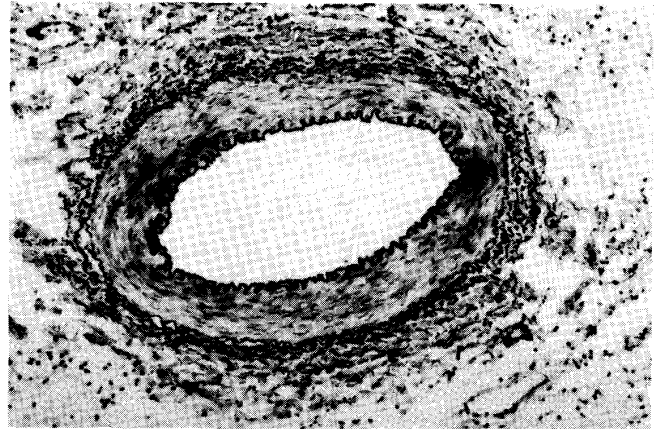


写真 I-28 5FU 動注開始後 12 時間の大腿深動脈,
Masson 染色, 100 倍

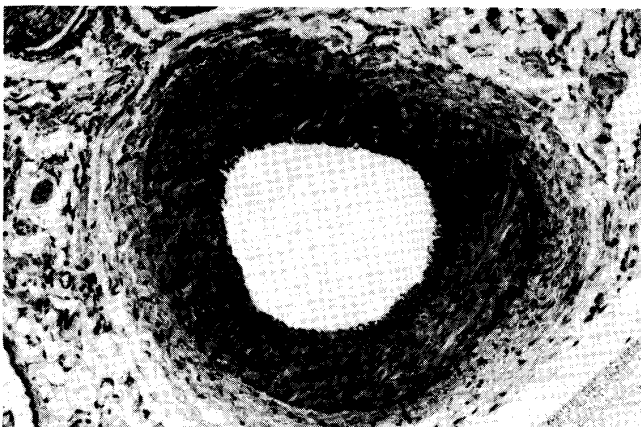


写真 I-29 5FU 動注開始後 24 時間の大腿深動脈,
HE 染色, 100 倍

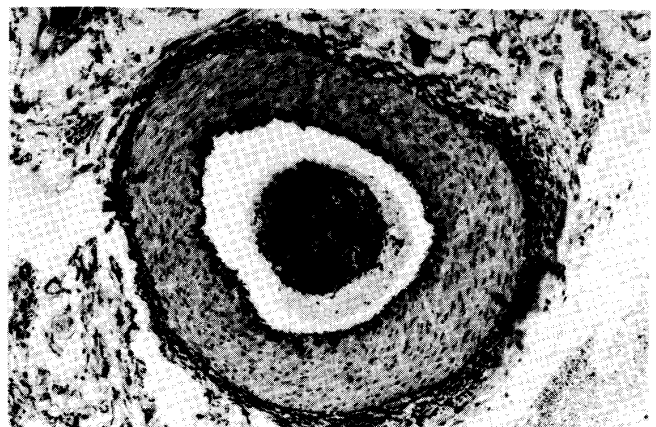


写真 I-30 5FU 動注開始後 24 時間の大腿深動脈,
Masson 染色, 100 倍

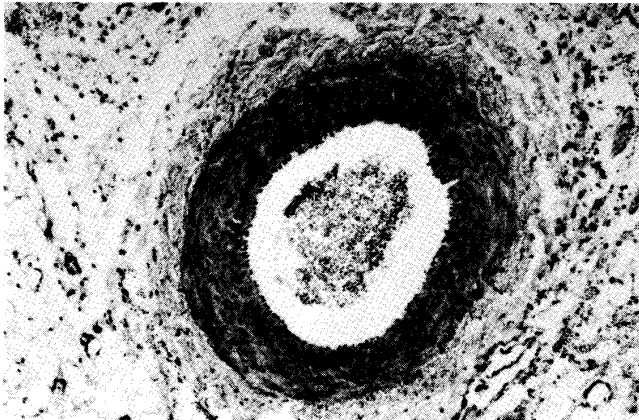


写真 I-31 結紮後 24 時間の大腿深動脈, HE 染色, 100 倍

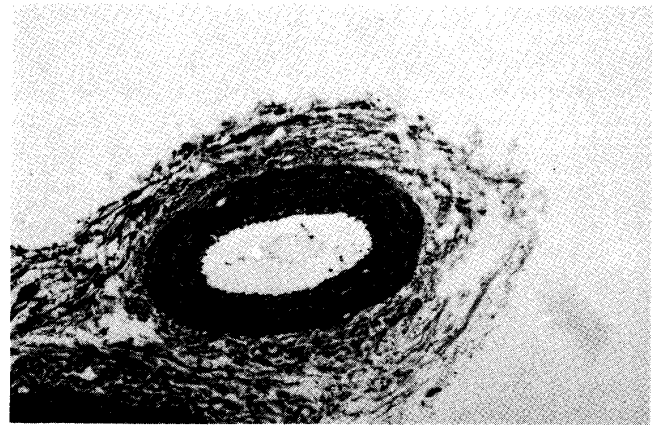


写真 I-32 PE 管挿入後 24 時間の大腿深動脈, HE 染色, 100 倍

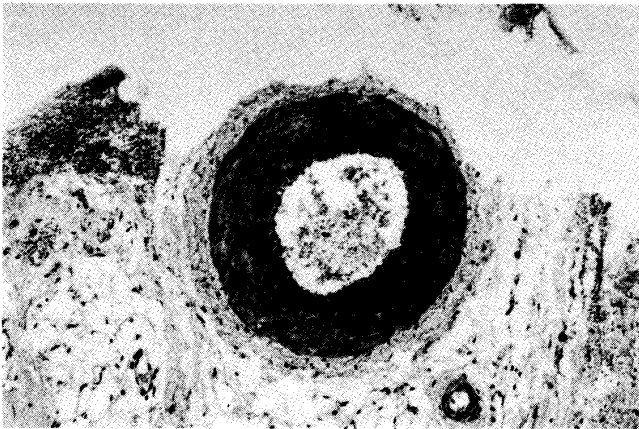


写真 I-33 SolitaT3 動注開始後 24 時間の大腿深動脈, HE 染色, 100 倍

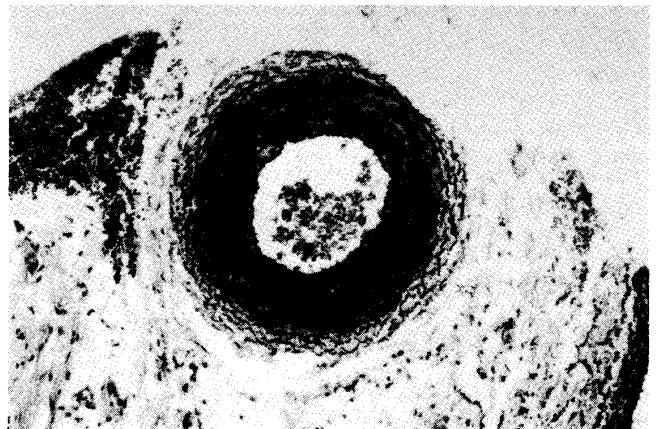


写真 I-34 SolitaT3 動注開始後 24 時間の大腿深動脈, Masson 染色, 100 倍

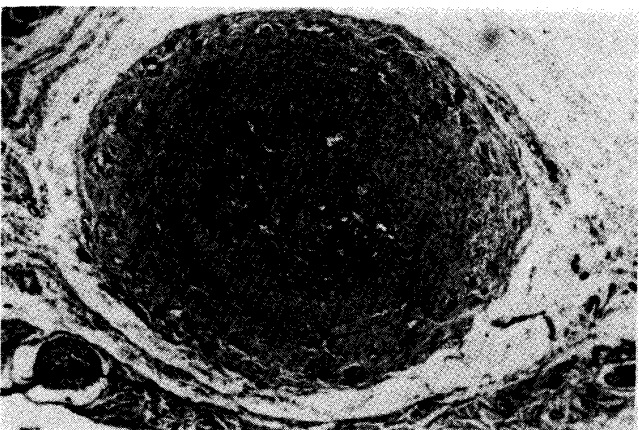


写真 II-1 5FU 5 日間動注後 20 日経過した総頸動脈, HE 染色, 50 倍

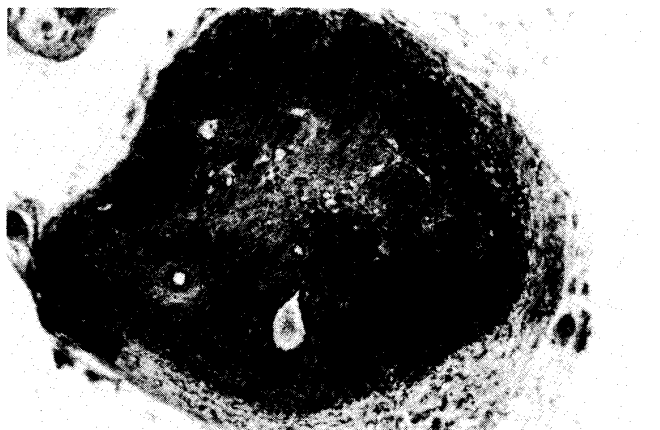


写真 II-2 5FU 3 日間動注後 40 日経過した総頸動脈, Masson 染色, 50 倍

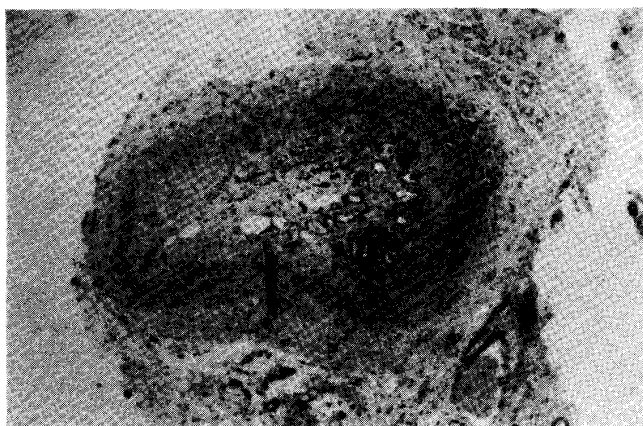


写真 II-3 5FU 10日間動注後 60日経過した総頸動脈, HE染色, 50倍

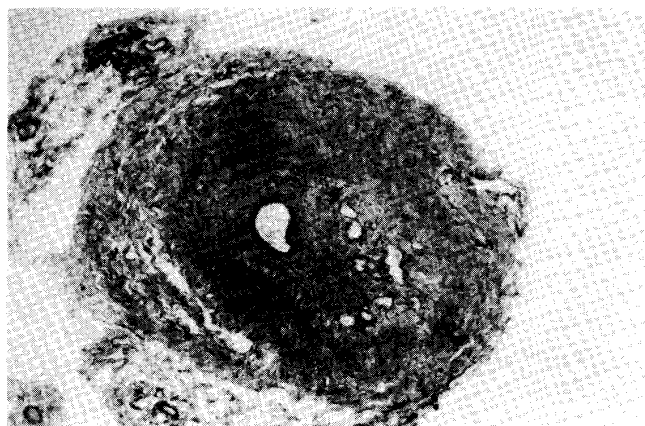


写真 II-4 MMC 10日間動注後 80日経過した総頸動脈, HE染色, 50倍

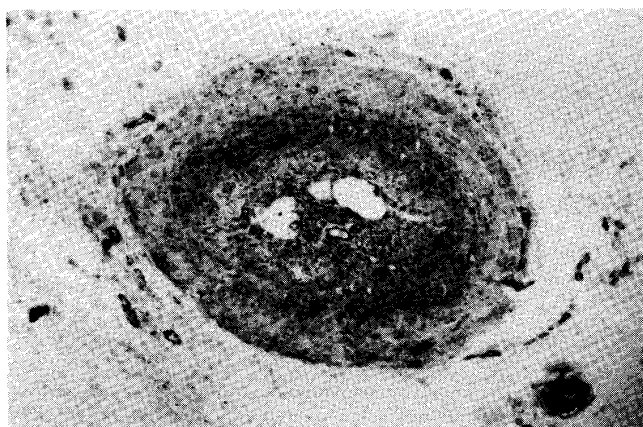


写真 II-5 5FU 10日間動注後 100日経過した総頸動脈, HE染色, 50倍

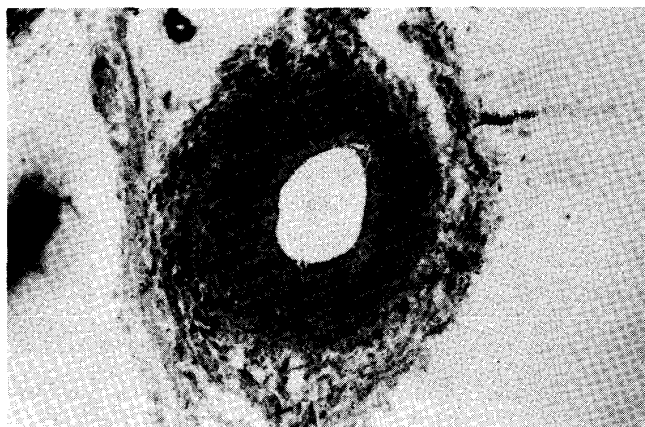


写真 II-6 結紮後 100日経過した総頸動脈, HE染色, 50倍

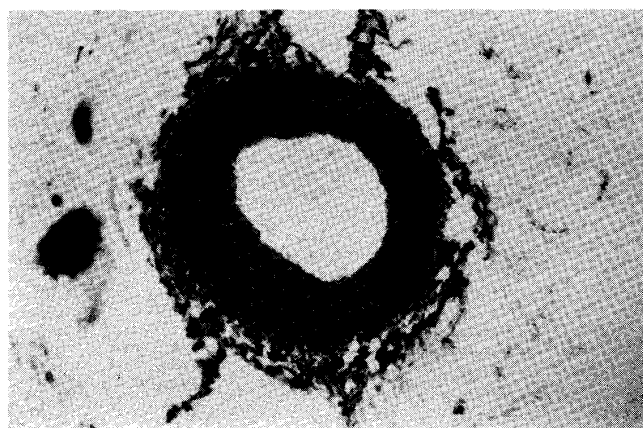


写真 II-7 PE管挿入後 100日経過した総頸動脈, HE染色, 50倍

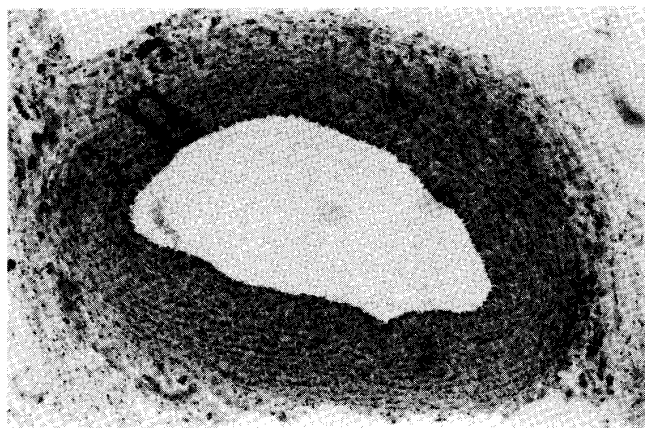


写真 II-8 SolitaT3 10日間動注後 100日経過した総頸動脈, HE染色, 50倍

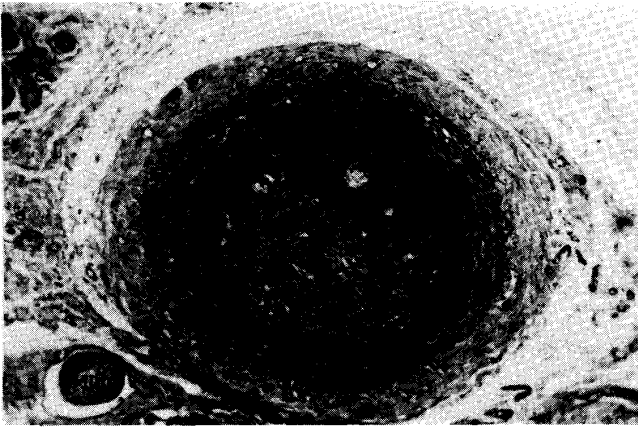


写真 II-9 5FU 10日間動注後 20日経過した大腿深動脈, HE 染色, 100倍

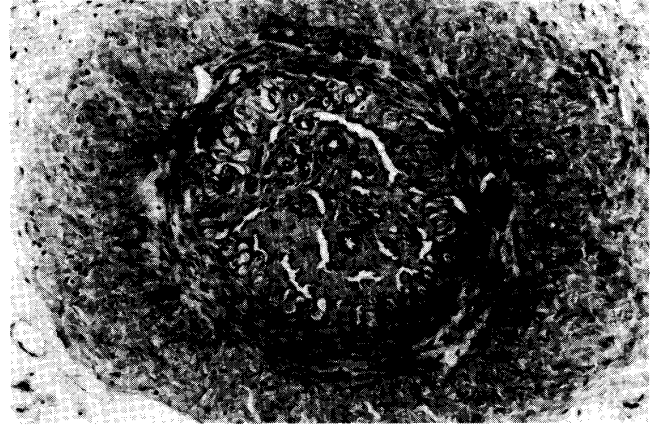


写真 II-10 5FU 10日間動注後 40日経過した大腿深動脈, HE 染色, 100倍

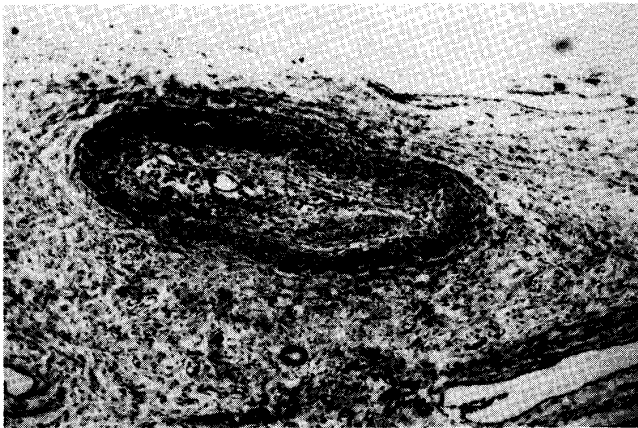


写真 II-11 5FU 10日間動注後 60日経過した大腿深動脈, HE 染色, 100倍

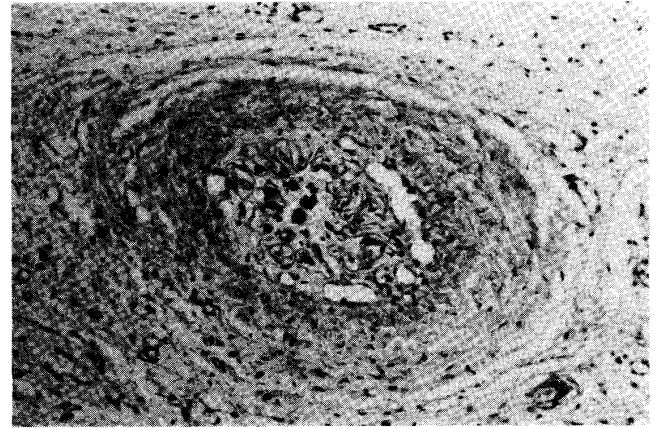


写真 II-12 5FU 10日間動注後 80日経過した大腿深動脈, HE 染色, 100倍

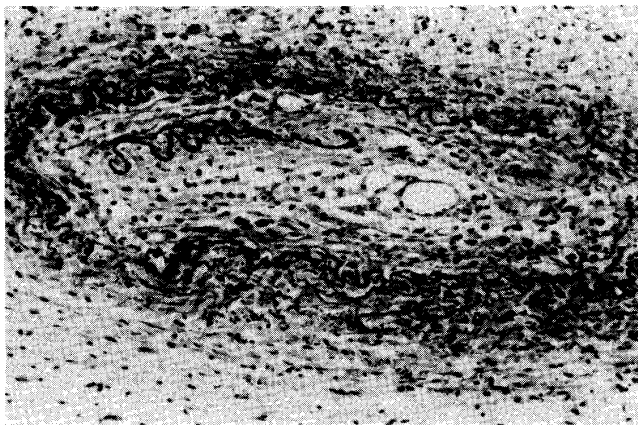


写真 II-13 5FU 10日間動注後 100日経過した大腿深動脈, HE 染色, 100倍

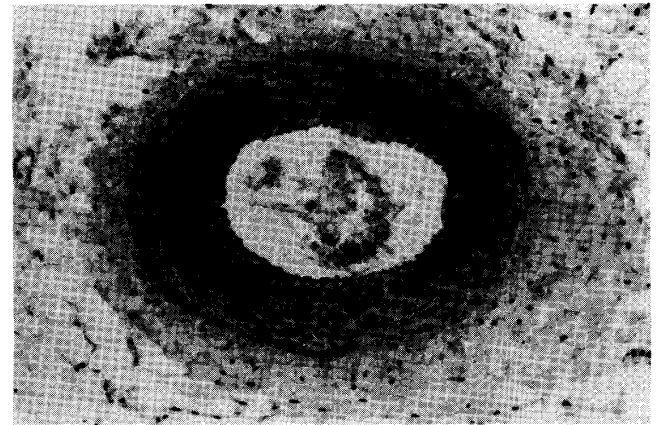


写真 II-14 結紮後 100日間経過した大腿深動脈, HE 染色, 100倍

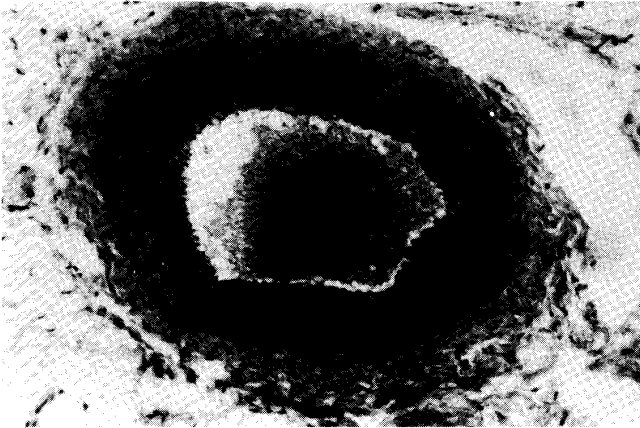


写真 II-15 PE管挿入後100日経過した大腿深動脈, HE染色, 100倍

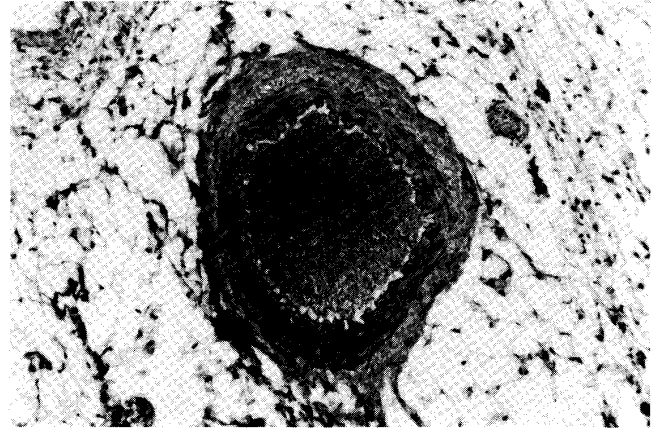


写真 II-16 SolitaT3 10日間動注後100日経過した大腿深動脈, HE染色, 100倍