

ウレタン腹腔内注入による実験的 マウス肺腫瘍の形態学的研究

[第1篇] 肉眼的及び統計的研究

京都大学結核研究所外科療法部 (主任 教授 長石忠三)

大 道 重 夫

目 次

緒 言	
第1章 実験材料並びに方法	
第2章 肉眼的所見	
第3章 ウレタン注入後の期間別発生頻度	
第4章 肺葉別発生頻度	
第5章 雄雌別発生頻度	
第6章 考 按	
結 言	

緒 言

肺腫瘍の組織発生に関しては、現在に於いても未だに確定的な結論は得られていないようである。その原因としては、肺腫瘍の発生母地の正常構造に不明の点が多く、あいまいな基盤の上に立つて議論が繰り返されて来たことが挙げられる。ところが、最近の電子顕微鏡による観察の結果、気管支肺胞系の上皮組織の微細構造が明らかにされ、それを構成する上皮細胞に関しても詳細な知見が得られるに至った。従つて、このような新らしい知見に立脚して肺腫瘍の組織発生の問題を再検討すべき時期に至つたように思われる。

一方、肺腫瘍の組織発生について検討するには、発生初期の腫瘍を観察する必要がある。このような目的から、実験的に肺腫瘍を発生せしめる種々の方法が発表されて来た。即ち、Murphy and Sturm (1925) はマウスの皮膚にコールタールのベンゼン溜出物を塗つて実験的に初めて肺腫瘍を得たが、その後コールタール

の有効成分である諸種の発癌性炭化水素 (3,4-ベンツピレン, 1,2,5,6-ジベンツアンスラセン, 20-メチルコランスレン等) が分離されてからはそれ等が盛んに使用されるようになった。ところが, Nettleship and Henshaw (1943) がエチルカルバメート (ウレタン) を用いて肺腺腫を発生せしめてからは、それが水溶性である為に調製に便利であり、しかも腫瘍発生能が高い関係上現在では最も広く用いられている。

当研究室に於いては従来肺の構造に関して詳細に検討し、特に昭和29年以降その微細構造を電子顕微鏡的に研究して来た。著者はそれらの所見に基づいて肺腫瘍の発生母地について検討する目的で、ウレタンによるマウスの実験的肺腫瘍について形態学的に研究した。

第1章 実験材料並びに方法

実験材料: 実験動物としては、体重20g内外の成熟 dd 系マウスを用いた。これらは、京都大学純系動物センターより譲り受けたものである。

実験方法: 腫瘍発生剤としては、10%ウレタン水溶液を用いた。これを、マウスの体重1g当り0.01cc、ウレタン量にして体重1g当り1mgの割合で、毎週1回、4週間連続してマウスの腹腔内に注入した。

実験動物は、最終回のウレタン注入後第10週目まで、毎週雄雌各5匹ずつを屠殺して観察に供した。即ち、マウスをエーテル麻酔下に開胸し、肺及び気管を他の胸腔内諸臓器 (心臓, 大血管, 食道等) と共に摘出し、軽く水洗して血液を洗い落した後、ルーペを用いて肋膜表面より認められる腫瘍結節の数を各肺葉別に算定した。

第2章 肉眼的所見

極く初期の腫瘍は肺肋膜の表面からみると、淡いピンク色の正常肺組織の中に微小な黒点として認められる。しかし、これは腫瘍結節が実際に黒いのではなくて、そこだけが透明になっているためにそのように見えるのである。

腫瘍がそれよりも成長すると、境界の明確な小水泡様となり、更に成長して直径1mm以上の大きさになると、透明度が減つて、肺の表面からは白色の半球状の結節として、認められるようになる。又、更に大型で直径が2mm内外に及ぶものは、扁平な円板状の結節として認められる。

この間を通じて、腫瘍結節の表面は常に平滑で、肋膜表面よりわずかに膨隆している。

本腫瘍は多発性であつて、極く近接して発生した2個の腫瘍結節は成長するに従つて接触融合することがある。その為、大きな結節の中には形が不規則になつているものも認められる

が、個々の腫瘍の輪廓は平滑な円形を呈している。

又、腫瘍の断面は白色を呈しており、輪廓はやはり平滑な円形である。

第3章 ウレタン注入後の期間別発生頻度

肋膜表面から認められる腫瘍結節数と、全腫瘍結節数とは略々平行しているから、肋膜表面から数えうる腫瘍結節数を比較することによつて、ウレタン注入後の各期間の腫瘍発生数を比較することが出来る。従つて、著者は、ウレタン最終回注入後毎週雄雌各5匹のマウスを屠殺し、肋膜表面より腫瘍結節数を肺葉別に算定した。第1表及び第2表はその結果を要約したものである。

又、週別に総結節数をグラフに示すと第3図のようになる。

即ち、ウレタン最終回注入後第3週目に於いて既に少数ながら小結節を認めるようになる。



第1図 肉眼的所見 (背側)



第2図 肉眼的所見 (腹側)

第 1 表 肺表面より認めうる腫瘍結節の数 (雄) (各週5匹の合計)

肺葉 大きさ 週	右 上 葉		右 中 葉		右 下 葉		右 中 間 葉		左 葉		計		総 計
	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
5	16	0	5	0	7	0	3	0	16	0	47	0	47
6	17	0	10	0	16	0	17	0	28	0	88	0	88
7	25	0	15	0	23	0	17	0	37	0	117	0	117
8	20	2	19	1	20	3	8	0	19	1	86	7	93
9	22	3	31	1	40	4	20	0	45	1	148	9	157
10	17	9	12	3	28	4	13	3	43	13	113	13	126
計	109	14	93	5	134	11	78	3	188	15	602	48	650
総 計	123		98		145		81		203		650		

註：週はウレタン最終回注入後の週を示す。

第 2 表 肺表面より認めうる腫瘍結節の数 (雌) (各週5匹の合計)

肺葉 大きさ 週	右 上 葉		右 中 葉		右 下 葉		右 中 間 葉		左 葉		計		総 計
	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	1 耗 >	1 耗 ≤	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	3	0	0	0	6	0	10	0	10
4	2	0	3	0	2	0	0	0	3	0	10	0	10
5	19	1	10	0	23	0	9	0	32	0	93	1	94
6	35	1	7	0	31	1	12	0	44	0	129	2	131
7	54	2	32	0	47	1	16	1	73	5	222	9	231
8	26	4	20	6	38	4	13	0	56	5	153	19	172
9	43	1	30	2	35	0	19	0	77	2	204	5	209
10	46	10	29	5	53	12	20	2	81	14	229	43	272
計	226	19	131	13	232	18	89	3	372	26	1050	79	1129
総 計	245		144		250		92		398		1129		

註：週はウレタン最終回注入後の週を示す。

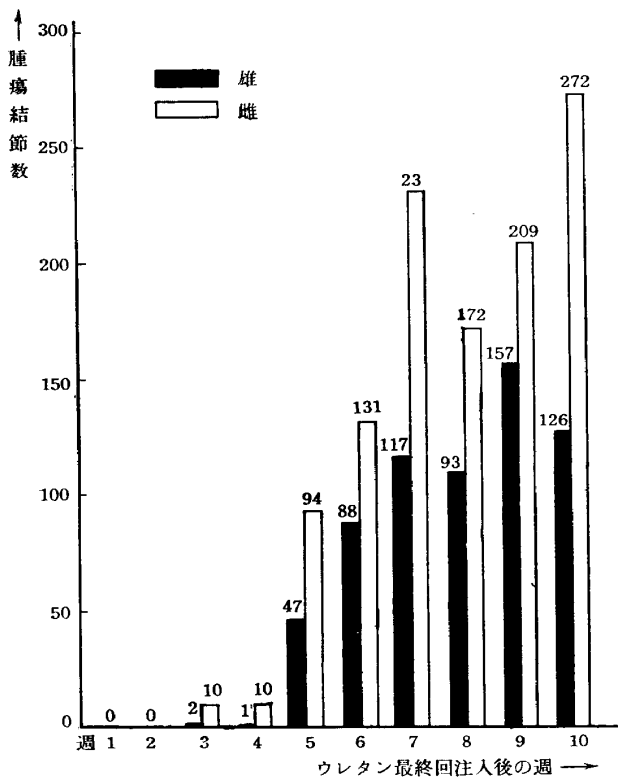
その内訳は、雄に於いては2匹に各1個ずつ計2個、雌に於いては1匹に4個、2匹に各3個ずつ計10個である。

第4週目には、雄には1個、雌には計10個と第3週目に比べて殆んど変りなく、未だ本格的な出現をみるに至らない。

第5週目に至ると、腫瘍結節は急に増加し、雄雌共、実験に供した全マウスに結節が認められるようになる。しかも、雌に於いては既に直

径1mm以上の大型の結節さえ認められるようになる。ただ、この時期では未だ尚各個体により腫瘍発生数にかなりの巾がある。即ち、著者の例に於いても雄に於ける腫瘍発生数は夫々1, 7, 12(2匹), 15個であり、雌のそれは夫々6, 7, 21, 25, 35個である。

第6週以後の腫瘍結節数の増加の仕方は、雄と雌とでやや異なるようである。即ち、雄にあつては第6週目から第7週目に至るまで結節数



第3図 肺表面より認めうる腫瘍結節の数 (各週5匹の全肺葉についての合計)

は次第に増加するが、第7週目以後は殆んど増加せず横ばい状態を続ける。一方、雌にあつては第5週目以後に於いても腫瘍発生数は略々直線的に増加する傾向が認められる。

第4章 肺葉別発生頻度

結節の大きさに関係なく、肺葉別の腫瘍結節総数をみると第3表のようになる。

即ち、雄雌何れに於いても腫瘍結節数は左葉に最も多く、以下、右下葉、右上葉、右中葉、右中間葉の各肺葉の順になつている。この順位は各肺葉の容積の大きい順に一致しており、特に好発する肺葉は認められない。換言すれ

第3表 肺葉別腫瘍発生頻度 (全10週5匹の合計)

肺葉	腫瘍結節総数	
	雄	雌
左葉	203	398
右下葉	145	250
右上葉	128	245
右中葉	98	144
右中間葉	81	92

ば、腫瘍は各肺葉に平均して発生するようである。

第5章 雄雌別発生頻度

ウレタン最終回注入後第5週目以降の腫瘍結節総数について、雌対雄の比率をとつてみると第4表のようになる。

即ち、腫瘍は常に有意の差を以つて雌に多発する。その比率は1.3~2.0である。しかも、第3章に於いて述べたように、雄に於いては第7週目以後は腫瘍結節数の増加が殆んど認められないのに反し、雌に於いては腫瘍結節数は大凡直線的に増加を続け、第10週目に至るも尚その増加が持続しているようである。

第4表 雄雌別腫瘍発生頻歩 (各週5匹の合計)

週	雄の腫瘍総数 (M)	雌の腫瘍総数 (F)	F/M
第5週	47	94	2.0
第6週	88	131	1.5
第7週	117	231	2.0
第8週	93	172	1.9
第9週	157	209	1.3
第10週	126	272	1.9
総計 (乃第5週至第10週)	628	1109	1.7

註：週はウレタン最終回注入後の週を示す。

第6章 考 按

マウスの実験的肺腫瘍が肋膜直下に好発することは早くから注目されていた。例えば、Grady, Hugh and Stewart (1940) は、マウスの肺腫瘍とひとの肺腫瘍との最も顕著な相異点の1つとしてこの事実を挙げている。因みに、彼等が挙げた3つの主な相異点とは次のものである。

(1) ひとの肺癌の殆んどが気管支上皮から発生するに対し、マウスの肺腫瘍は肺胞被覆細胞から発生するものが多い。

(2) ひとの原発性肺癌が単発性であるに対し、マウスの肺腫瘍は多発性のものが多い。

(3) ひとの肺癌が肺門部は多いのに対し、マウスの肺腫瘍は末梢領域、殊に肋膜直下に好発する。

又、Shimkin and Andervont (1940) は、初期の実験に於いて、諸系マウスの発癌剤に対する感受性 (susceptibility) や、諸種の発癌剤のマウスに対する発癌能 (potency) を検討する場合に、肋膜表面より認められる肺の腫瘍結節数をかなり正確な指標として採用することが出来ると述べている。

一方、浅利 (1957) は、0.1%ウレタン水溶液を飲料としてマウスに与え、実験開始後第10週目まで毎週5匹ずつを屠殺して105個の肺腫瘍を観察しているが、それによると、腫瘍は必ずしも肋膜直下に多発するとはいい難く、肋膜下腫瘍及び非肋膜下腫瘍の比は57:48で両者に大差がないようである。

しかし、いずれにしても、肋膜表面から認め得る腫瘍結節数と総結節数とは、略々平行すると考えて差支えないようである。

さて、著者の例で肋膜表面から認める腫瘍結節が第5週目に至つて急に増加することは、いわゆる latent period の存在を意味するようと思われる。これは、Henshaw も指摘するように、ウレタンの麻酔作用がせいぜい30分乃至1時間内外持続するのみであることと思ひ併せると興味がある。それ以後も新しい腫瘍の発生は暫らく続くものと思われる。

Henshaw (1945) は、10%ウレタン水溶液を1回に0.01cc/g投与することとし、マウスを4群に分けて投与時期、投与回数をいろいろ変えて各群に於ける腫瘍発生頻度を比較検討しているが、それによると、腫瘍結節数は投与ウレ

タン量の増加と共に増す傾向がみられる。そして腫瘍の殆んどは処置後1乃至2カ月以内に発生し、その間に於いては新しい腫瘍発生が続き得ると述べている。

雄雌別発生頻度については、従来、ことさらこの問題に言及した文献はない様であるが、一般に特に差はないと考えられているようである。例えば、上記 Henshaw の実験結果に表わされた腫瘍結節数を雄雌別に計上して比較してみても、両者の間に特別差異はない。しかし、著者の実験に於いては明らかに差異がみられる。この点は今後更に検討を要するものと思われる。

結 言

著者は、ウレタンの腹腔内注入によつて発生せしめたマウスの肺腫瘍について肉眼的、統計的に検討し、次の結論を得た。

(1) 腫瘍はウレタン最終回注入後第3週目より認められるようになる。

(2) 腫瘍発生数は、ウレタン最終回注入後第5週目より急に増加し、その後雌に於いては大凡直線的に増加するに対し、雄に於いては第7週目以後は横ばい状態で著しい増加を示さない。

(3) 肺葉別の発生数は、大凡各肺葉の容積に比例し、特に好発する肺葉を認めない。

(4) 腫瘍発生数を雄雌別にみると、常に雄より雌に多発し、その比率は1.3乃至2.0、平均1.7である。

(参考文献は第3篇末尾に附す)