

人体泌尿器腫瘍の家兎眼前房内移植

第2編 本 実 験

広島大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任 加藤篤二教授）

鈴木 正 貢

Cultivation of Tumor of Human G-U Organ in the Ocular
Anterior Chamber of Rabbits.

II. Plenary Report

Masatsugu Suzuki, M. D.

*From the Department of Urology, Hiroshima University Medical School Hiroshima, Japan**(Director : Prof. T. Kato)*

Heterogenous cultivation of tumor of human G-U organs in the ocular anterior chamber of grown rabbit to which cortisone eye drop was administered, has been undertaken. Removals of the spleen or the endocrine organs (salivary gland, thyroid, adrenals, testis, or ovary), partial hepatectomy, or administration of various hormones (anterior pituitary, ACTH, gonadotropine, salivary, thyroid, thymus, insuline, cortisone, testosterone, synthetic sexual, progesterone etc.) have been carried out in these rabbits and their influences on the heterogenous germs have been investigated in order to evaluate the relationship between the tumor originated from the G-U organ and hormones. Generally the influences of the hormones on the cultivated renal and bladder tumors were of less significance, while those to the cultivated testicular and prostatic tumors were of significance.

A. Grawitz tumor

Administration of extract of the thymus and adrenalectomy inhibited the growth of a germ, while administration of hormones, removal of the endocrine organ, and sex of the rabbits barely influenced on the cultivation.

B. Papillary cancer of the bladder

Better results of cultivation in the male rabbit was obtained. Removal of the endocrine organ, splenectomy, partial hepatectomy, and administration of hormones influenced on the cultivation only in slight degree. Adrenalectomy inhibited the growth of a germ, while the inhibition was of less significance when extract of the thymus was administered.

C. Seminoma

a) Original tumor

Cultivation of the tumor in female rabbit was much easier than male rabbit. The influence of castration was less significant. Close relation between hormone and growth of the cultivated tumor was observed. Administration of testosterone markedly inhibited the growth of the cultivated tumor. The same tendency was observed in case of gonadotropine administration and adrenalectomy.

b) Metastatic tumor

Cultivation of the tumor in female rabbit was much easier than male rabbit. Influence

of hormone administration was more remarkable than the case of the original tumor. Administration of extract of the thymus, testosterone, gonadotropine markedly inhibited the growth of the cultivated tumor. Thyroid hormone and synthetic sexual hormone accelerated the growth of the cultivated tumor.

D. Prostatic cancer

a) Original tumor

Cultivation of the tumor in female rabbit was not successful, and oophorectomy did not cause better result of cultivation, while orchidectomy slightly inhibited the growth of the cultivated tumor. Testosterone, progesterone, gonadotropine and thyroidectomy accelerated the growth of the cultivated tumor, while thyroid hormone, extract of the thymus, synthetic sexual hormone and adrenalectomy inhibited the growth of the cultivated tumor.

b) Metastatic tumor

The sexual difference, removal of the endocrine organs and administration of hormone influenced the growth of the cultivated tumor in very slight degree. Gonadotropine slightly accelerated the growth, while adrenalectomy, administration of thyroid hormone and cortisone inhibited the growth.

E. Prostatic hypertrophy

Cultivation of the hypertrophied prostate was hardly successful as the prostatic cancer, while oophorectomy made the cultivation possible. However, orchidectomy did not influence the cultivation. Administrations of thyroid hormone, anterior pituitary hormone, testosterone, and progesterone, or removal of the salivary gland accelerated the growth of the cultivated tumor. None of the hormones administered inhibited the growth. Thyroidectomy slightly inhibited the growth. Sexual difference, oophorectomy and administration of hormones did not influence the growth of the cultivated myoma type of the hypertrophied prostate, but remarkable acceleration of the growth of the cultivated tumor was observed by administration of synthetic sexual hormone.

目 次

1. 緒言
2. 実験材料並びに実験方法
3. 実験成績
 - A. グラウイッツ腫瘍に就いて
 - B. 膀胱乳頭状癌に就いて
 - C. セミノームに就いて
 - D. 前立腺癌に就いて
 - E. 前立腺肥大症に就いて
4. 総括並びに考按
5. 結語

1 緒 言

癌とホルモンの関連性を腫瘍学上、内分泌学上、広く今日医学界の重要課題として注視せしめるに至らしめた歴史的事実を顧みると、Cori (1927), Murray (1927), Loeb (1928) Lacassagne (1932) 等の業績は最も賞讃に価

する。即ち乳癌の自然発生率の高い純系マウスを用い、生後間もない時期に卵巣を剔除すると殆ど乳癌が発生しなくなる。又同系種の雄では殆ど乳癌が生しないが、睪丸を剔除し更にエストロゲンの投与を行うと乳癌が発生するに至ることを明らかにしたものである。

その後かかる研究は純粋のステロイド系ホルモンが得られるに至り種々と試みられた。一方人体の特殊な腫瘍、例えば乳癌、前立腺癌、子宮癌並びに白血病に対しホルモン療法がかなりの効を奏する事が明らかとなり、特に前立腺癌に対し所謂抗男性ホルモン療法が甚だ有効であることを提唱した Huggins and Hodges(1941) の業績は、臨床的に大きな貢献をもたらしたばかりでなく、ホルモン環境の変化により悪性腫瘍細胞の発育に影響を来すことを人体に於いて明らかにしたもので甚だ興味ある知見である。

癌とホルモンの関係を追究するにあたり、腫瘍の移植による研究方法は最も重要なものの一つで、著者の実験に於ける如く直接肉眼によりかなり詳細に移植種苗の変化を観察し得る眼前房を移植培地とし、腫瘍とホルモンの関連性を研究した報告はかなり見出される。そもそも人体泌尿器腫瘍の異種移植に関しては、Masinaは腎臓腫瘍をHovenianian and Demingは膀胱腫瘍を、Deming, Hovenianian and Greeneは男子尿道癌を、Greene並びにPierce, Verney and Dixonは睪丸腫瘍を、Mesina並びにDeming and Hovenianianは前立腺癌を、高橋は前立腺肥大症を夫々異種移植しているが、ホルモンによる影響を観察したのは僅かにMesina並びにDeming and Hovenianianが前立腺癌について、高橋が肥大症について実験しているに過ぎない、且各種内分泌臓器剔出及びホルモン剤投与による広範な研究は今迄行われていず、僅かに数種のホルモンによる影響が観察されたのみである。

かかる観点より著者は人体泌尿器腫瘍を家兎眼前房内に移植し、各種内分泌臓器 脾臓剔出並びに肝臓部分切除及びホルモン剤投与を行い夫々の移植片に及ぼす影響を追究し、その相互関係を明らかにせんとした。

2 実験材料及びに実験方法

A. 実験材料

a) 動物

幼若家兎は組織が繊細で脆く、移植操作時に副損傷を来し易いので、凡て体重 2kg 前後の成熟した健全な日本白兎種の雌雄両性を使用した。

b) 種苗

可及無菌的に手術により摘出した人体泌尿器腫瘍を、直ちに生理的食塩水 1cc に対しコーチゾン 5mg, ペニシリン 500 単位を加えた滅菌溶液に入れ、2mm³ 大の組織片に調製する。

B. 実験方法

2mm³ 大の移植片を家兎眼前房内に第1編に記述した移植方法で、大体腫瘍摘出後20分以内に完了するよう移植した。又種苗を作製せる腫瘍の一部から組織標本を作り、移植腫瘍の組織学的所見との比較検討に用

いた。

移植後 5分, 15分, 30分, 1時間, 3時間, 6時間, 12時間, 次いで1週間は毎日1回。以後隔日にコーチゾン (5mg per cc) を、又移植後4日間は毎日ペニシリン (2000単位 per cc) を点眼した。爾後の移植片の臨床的観察並びに組織学的検査方法は第1編に於けると同様ではある。

a) 内分泌臓器・脾臓剔出並びに肝臓部分切除。

被移植家兎に対する之等諸操作は手術侵襲による影響を避けるべく凡て移植4日前に施術し、内分泌臓器剔出に際し一部でも取残すと早期に再生増殖し、その内分泌機能を脱落し得ないので全剔したことを充分確めた。

i) 大口腔腺

上前頭部横切開により唾液腺内分泌に最も関係あると考えられている。耳下腺及び顎下腺の完全剔出を行い、解剖学的に完全剔出の困難な眼窩下腺並びにその存在を一部学者によつては疑問視されている舌下腺の剔出は行わなかつた。

ii) 甲状腺

剔出は比較的容易であるが、気管側方に於いて頭側並に尾側に突起状に延長している甲状腺上角及び下角を取り残さないよう、又血管に富んでいる臓器なので、慎重に操作し、且甲状腺と拮抗的に作用することの多い上皮小体が屢々甲状腺葉の中に埋没しているので充分注意した。

iii) 肝臓

上腹部正中縦切開で開腹、Higgins の変法により左葉の部分切除を行つた。

iv) 脾臓・卵巣

経腹膜的に容易に剔出し得た。

v) 腎上体 (副腎)

脊部肋弓下切開で後腹膜腔に先ず肝臓・大静脈に附着して剔出困難な右側副腎を、次いで比較的血管や他臓器に固着しておらず手術操作の容易な左側を剔出した。副腎には神経連絡・血液供給が多いので剔出操作は凡て鈍的に行い、手術は両側1度に行つた。

vi) 睪丸

極めて簡単で、家兎に於いては鼠径管が閉鎖するので陰囊切開により精索を結紮した後睪丸を睪上体と共に取り出した。

以上手術時の麻酔は Pentobarbiturate natrium (50-70mg) の腹腔内注射或は 1%, ノボカインの局所浸潤麻酔によつた。手術前には水性ペニシリン (50000 単位) を撒布し、術後3日間油性ペニシリン (150000

単位)の筋肉内注射を行った。

b) ホルモン剤筋肉内注射

ホルモン剤の投与は移植直後ないし24時間以内に開始した場合に効果があり、後期になると効果がなくなる点を考慮し、移植直後より毎日一定時刻に一定量を筋肉内注射した。又投与量により生体の受ける反応が異なることがあるのでその点充分注意を払った。

- i) 脳下垂体前葉ホルモン (ヒポホリン) 1日量2家兎単位
- ii) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH-Z) 1日量4単位
- iii) 向性腺ホルモン・ゴナドトロピン (Anteron) 1日量 200単位
- iv) 唾液腺ホルモン (パロチン) 1日量 1mg
- v) 甲状腺ホルモン (チラーヂン) 1日量 0.1 g
- vi) 横の胸腺抽出液 (帝臓製剤) 1日量 0.5cc
- vii) インシュリン (イスジリン) 1日量4単位
- viii) コーチゾン (コートン) 1日量 15mg
- ix) テストステロン (エナルモン) 1日量 1mg
- x) 合成発情ホルモン (スロン) 1日量 2000単位
- xi) プログステロン (オオホルミン・ルテウム) 1日量 1mg

括弧内は製品名を表した。

3 実験成績

人体泌尿器腫瘍の家兎眼房内移植は第1編にも述べた如く狭義の移植成功ではなく移植種苗の残生であり、従つて残生種苗に対するホルモンの影響を観察したわけである。著者の実験に於いて移植後1ヶ月の組織学的検索で活動性の腫瘍細胞を認め、4ヶ月後尚完全に吸収又は器質化していないものは全症例の大略50%であつた。以下本実験にては移植種苗の混濁せる部を除いた大きさを表示し、種苗全体の混濁を吸収と見做した。しかしながらかかる状態に於いても組織学的には尚腫瘍細胞を認め得るものである。

移植後感染を来した場合、炎症々状の異常に強いもの、移植腫瘍が角膜にのみ着床している場合等凡て除外し、移植片が確実に虹彩角膜角で虹彩並びに角膜に密着し正常の移植経過を示した10例の平均値を以つて実験成績とした。

移植腫瘍に対するホルモン剤投与又は内分泌臓器・脾臓別出、肝臓部分切除の影響を観察するにあたり、著者は移植腫瘍の大きさ並びに消失までの期間を重要視し、対照との比率が2対1以上の差のある場合を有意義、3対2程度は移植腫瘍に対し抑制的或は促進的に働く傾向があると表現した。勿論組織学的所見を加

味した。

A. グラウイッツ腫瘍に就いて

表1 2は雌雄家兎並びに内分泌臓器別出家兎へ移植した場合の成績で被移植家兎の性別による差異はなく、又内分泌臓器別出による影響も僅かに副腎別出が抑制的に働く程度で他の甲状腺・睾丸・卵巣別出による有意の差は認め難い。

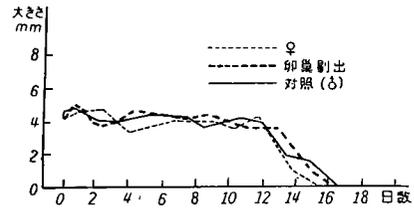


表1 グラウイッツ腫瘍

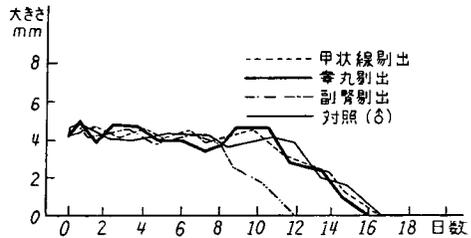


表2 グラウイッツ腫瘍

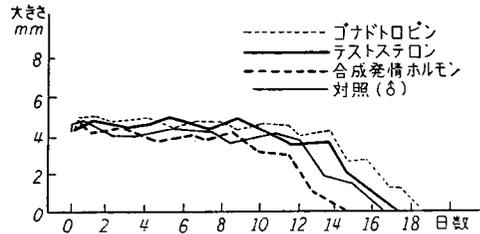


表3 グラウイッツ腫瘍

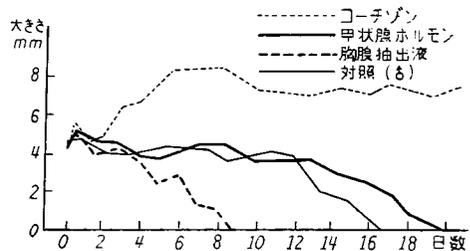


表4 グラウイッツ腫瘍

表3 4はホルモン剤投与による移植片への影響についての観察でゴナドトロピン、甲状腺ホルモン、テストステロン、合成発情ホルモンでは変化なく、胸腺

抽出液で移植腫瘍の吸収を有意に促進する結果を得た。異種移植に対しコーチゾンは一般に好影響をもたらす。表4に示すコーチゾンの効果はこの範囲内の上界に属し、僅かに促進的に働く傾向にある程度で特別な意義はつけにくい。

グラウイ、ツ腫瘍のコーチゾン点眼処置を施した家兎眼前房内移植での正常経過は、移植後12日頃まではその大きさに殆ど変化はないが、この時期を過ぎると急に縮小し移植後17日前後で既に移植腫瘍は吸収又は壊死に陥る。

B. 膀胱乳頭状癌に就いて

凡て男性の膀胱乳頭状癌を種苗とした。膀胱腫瘍は尿により汚染される機会が多い為特に細菌感染には充分注意し、術前尿検査で細菌を証明しない患者を選び抽出腫瘍は直ちに生理的食塩水にて2~3回充分洗滌した後前述の移植方法により移植した。種苗としては腫瘍基の近くで発育力強き腫瘍細胞を多数包含していると思われる部を用いた。

膀胱乳頭状癌を雌家兎に移植した場合には雄家兎のそれに比し有意の差をもつて早期に吸収することは表5に示す如くである。しかしながら卵巣剔除を行つても移植し易くなると云う結果は見られていない。又睪丸・唾液腺・甲状腺・脾臓剔除並びに肝臓部分切除による影響も表5・6の如く殆どない。しかし副腎剔除

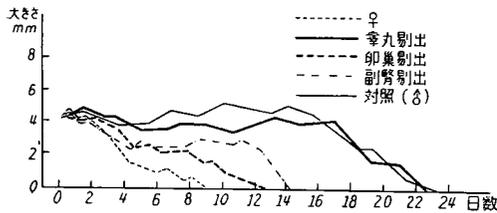


表5 膀胱乳頭状癌

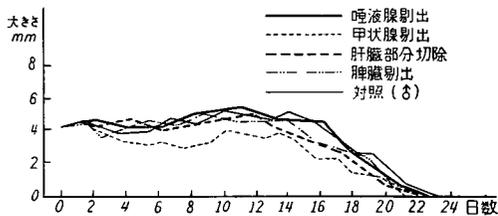


表6 膀胱乳頭状癌

は移植腫瘍に対しある程度抑制的に働いている。

ホルモン剤注射でゴナドトロピン、唾液腺ホルモン、甲状腺ホルモン、インシュリン、テストステロン、

合成発情ホルモン、プロゲステロン等による影響は表7・8に示す如く殆どない。グラウイツ腫瘍に於ける場合と同様コーチゾンの膀胱乳頭状癌自身に対する作用は認められない。即ち一般異種移植に於けるコーチゾンの有用性を物語る範囲内と考えられる。胸腺抽出液による影響はグラウイツ腫瘍のそれとは趣きを異にし有意な抑制効果は示していない。即ち移植7日

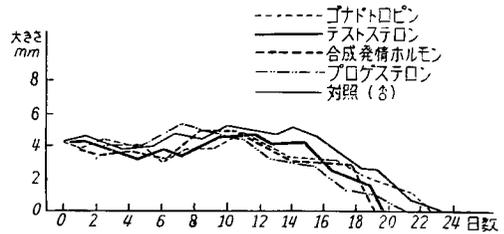


表7 膀胱乳頭状癌

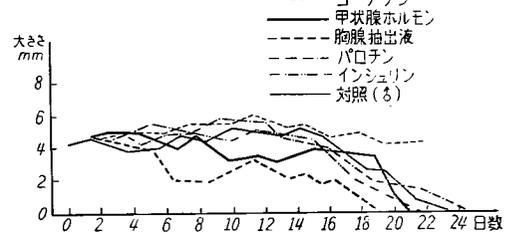


表8 膀胱乳頭状癌

以後に於いては対照に比し胸腺抽出液投与群では縮小傾向の大なることが伺われるが、しかし腫瘍消失までの期間を対比する場合には有意の差とは云えない。

前述の処置を施した対照雄家兎に於ける膀胱乳頭状癌の移植経過は、移植16日頃まではその大きさに殆ど変動をみないが以後次第に縮小し23日前後で吸収される。

C. セミノームに就いて

a 原発巣

表9に見られる如く雌家兎に移植した場合は雄家兎のそれよりも良好な移植成績を示している。しかしながら膀胱乳頭状癌に於けると同様去勢による差異は認

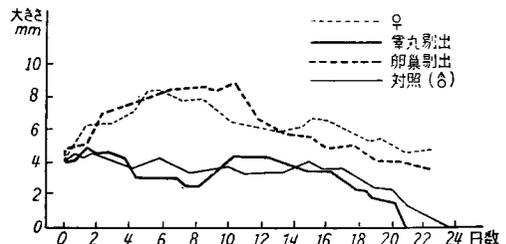


表9 セミノーム

められない。即ち雄家兎に除莖を行つても雌家兎に於けるが如き移植成績は得られず、又逆に雌家兎に卵巣剔出を行つても雄家兎のその如き移植経過は迎らない。性別による移植差異は明らかに示されているが、去勢による影響は有意でない。

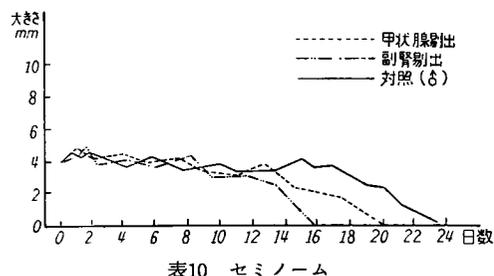


表10 セミノーム

表10は内分泌器剔出を施行した場合で、甲状腺剔出による影響は殆どない。副腎剔出は僅かに移植腫瘍の発育を抑制する傾向にあるようであるが、ゴナドトロピン投与時以上にその差異は明確にし難い。

次にホルモン剤投与による影響を観察するに表11に示す如く甲状腺ホルモン、胸腺抽出液、合成発情

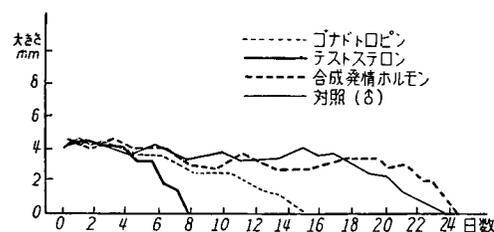


表11 セミノーム

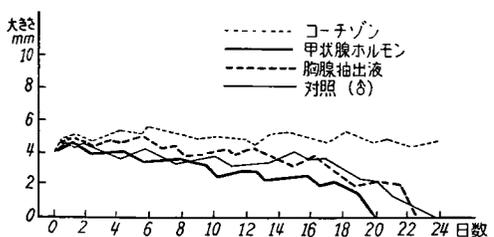


表12 セミノーム

ホルモンでは対照と大差はない。特に胸腺抽出液投与に対し殆ど影響されていないことは他の泌尿器腫瘍と趣を異にする。テストステロン投与により移植腫瘍は移植5日後急に縮小し、既に8日にして吸収され対照の3分の1に移植経過は短縮されている。これに反しゴナドトロピンでは移植10日後より除々に縮小し、腫瘍消失までの期間は対照の3分2に短縮されるに過ぎず、抑制的に働く傾向にあるという程度である。

セミノームを移植した雄家兎対照の移植経過は膀胱乳頭状癌のそれに酷似し、移植16日頃までは大体大きさに余り変動はないがその後徐々に縮小し移植24日前後で吸収される。

b) 転移巣

転移巣の被移植家兎の性別による移植差異は表13の如く原発巣のそれと同様雌家兎に於て、より移植腫瘍の発育増殖は旺盛である。しかし性別による移植差異を原発巣のそれと比較し特に有意の差は認められない。又原発巣と同様去勢による影響はない。

表14・15に示す如く概して移植腫瘍はホルモン剤投与により非常に影響されている。即ち抑制的に作用するものとして胸腺抽出液、テストステロン、ゴナドトロピン、促進的に働くものとして甲状腺ホルモン、合成発情ホルモンがある。コーチゾンは原発巣に於けると同様、腫瘍それ自体には促進的にも抑制的にも影響していない。所謂コーチゾンの異種移植に対する作用範囲内にある。

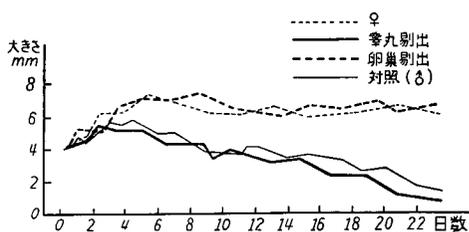


表13 睪丸腫瘍のリンパ腺転移巣

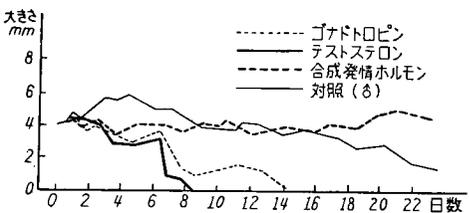


表14 睪丸腫瘍のリンパ腺転移巣

最も抑制的に作用している胸腺抽出液並びにテストステロンを比較するに胸腺抽出液は投与の初期より漸進的に腫瘍の縮小を来すのに反し、テストステロンに於いては移植6日目頃より急激に腫瘍の縮小をもたらす。両者何れも対照に比し腫瘍消失までの期間は3分の1以下に短縮されている。即ち原発巣に比しよりテストステロンの影響は大きく、又原発巣では殆ど対照と差異を示さなかつた胸腺抽出液が転移巣に於いては強く腫瘍抑制的に作用している。ゴナドトロピンに就いては腫瘍消失までの期間が対照に比し2分の1

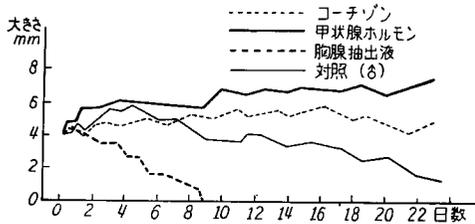


表15 睪丸腫瘍のリンパ腺転移巣

に短縮され、原発巣に於ける抑制的傾向にあるという限度をこし有意の差となつている。

原発巣に於いては殆ど影響を認めなかつた甲状腺ホルモンが転移巣に対し強く促進的に作用した。即ち移植後20日に於ける腫瘍の大きさは対照の2倍以上を示し、又腫瘍消失までの期間が対照で平均28日というのに反し、甲状腺ホルモン投与群では平均90日で対照の大略3倍を示した。合成発情ホルモン投与の場合移植18日前後までは大した差異を対照との間に認め難いが、爾後次第に対照群が縮小してゆくのに反し同ホルモン投与群では殆ど移植腫瘍の縮小を認めず、移植片消失まで平均80日を要し対照の2.5倍を示した。原発巣に於ける同ホルモンの無影響に比較して大きな相違である。

D. 前立腺癌に就て

a) 原発巣

表16に見られるように雌家兎への移植成績は非常に悪い、即ち雄家兎へ移植した場合の移植片消失までの

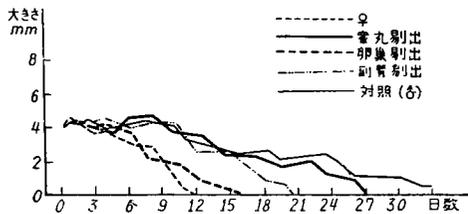


表16 前立腺癌

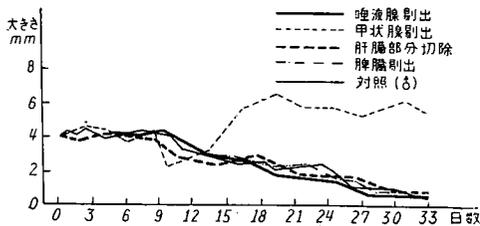


表17 前立腺癌

期間50日に比較し、雌家兎に於いては平均12日で既に吸収されている。又卵巢剔出による移植成績の向上が得られなかつた事は前記泌尿器腫瘍の移植に於けると同様であるが、しかし除卵により吸収がやや促進される傾向にあることは興味がある。表16・17に示す如く甲状腺剔出は促進的に、副腎剔出は抑制的に夫々有意の差で働いたが、その他の唾液腺・膵臓剔出並びに肝臓部分切除による移植腫瘍の変化は殆どなかつた。

表18・19で明らかな如くホルモン剤投与による移植片の影響は甚だ大きい。テストステロン、プロゲステロン、ゴナドトロピンは促進的に、甲状腺ホルモン、胸腺抽出液、合成発情ホルモンは抑制的に働き、コ

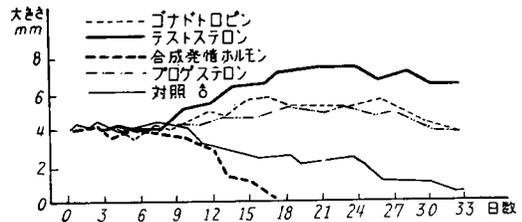


表18 前立腺癌

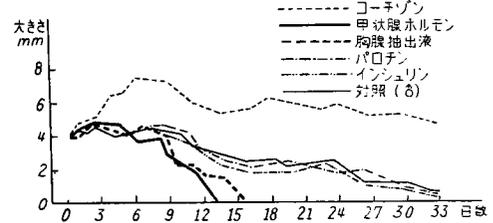


表19 前立腺癌

チゾンに就いては促進的或いは抑制的の意義はつけ難い。テストステロンはゴナドトロピン、プロゲステロンよりもより促進的に種苗に作用した。甲状腺ホルモン、胸腺抽出液、合成発情ホルモン等何れも有意の差をもつて抑制的に働いたが夫々相互間の差異は殆どなかつた。唾液腺ホルモン、インシュリン投与による影響は認められない

b) 転移巣

ロパール 650万並びにホンパン 5000 mg 投与、去勢更に前立腺全剔出後に左坐骨結節部軟部組織へ転移を来した症例の転移巣を種苗として実験に供した。

表20・21・22・23に示す如く雌雄家兎による移植差異、ホルモン剤投与或は内分泌臓器剔出による影響が極く軽微であることは原発巣のそれと対照的である。即ち雌家兎への原発巣移植成績が非常に悪かつたのに反し、転移巣を移植した場合には雌家兎でも雄家兎へ移植した場合と同様の移植経過を示し、又睪丸或は卵

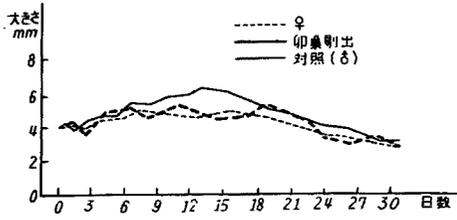


表20 前立腺癌の軟部組織転移巣

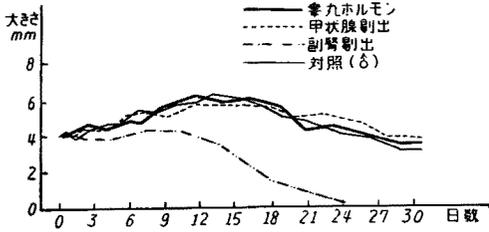


表21 前立腺癌の軟部組織転移巣

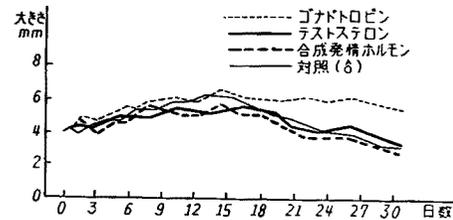


表22 前立腺癌の軟部組織転移巣

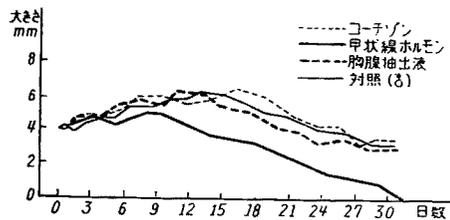


表23 前立腺癌の軟部組織転移巣

巢剔出による影響も同様認められない。ホルモン剤投与ではテストステロン投与群が対照と殆ど同様の移植経過を辿つたのに反し、ゴナドトロピンが僅かながらも促進的に作用している。このことは原発巣に於けるテストステロンがゴナドトロピンより、より促進的に作用したと対比して興味がある。最も特長なことはコルチゾン投与が対照と差異のない移植経過を示していることで、これは異種移植に於けるコルチゾンの一般原則よりすれば前立腺癌転移巣自身に対し抑制的に作用したと断じてよからう。又これに関連し副腎剔出が有意の差をもつて抑制的に作用したことよりしてもコルチゾンが抑制的に作用したと看做し得よう。

甲状腺ホルモンは抑制的に働く傾向にある。その他合成発情ホルモン、胸腺抽出液投与又甲状腺剔出による影響は殆どない。

E. 前立腺肥大症に就て

a) 腺腫型肥大症

雌家兎に移植した場合移植片は吸収し易く、卵巢剔出を行うと雄家兎に移植した場合と大差のない移植経過を示し、睾丸剔出は殆ど影響しないことは表24に示す如くである。即ち卵巢剔出による影響を殆ど認めず、睾丸剔出が抑制的に働いた前立腺癌のそれとは大いに趣きを異にする。又表24・25の如く副腎・脾臓剔

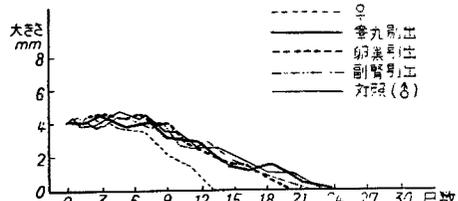


表24 前立腺肥大症

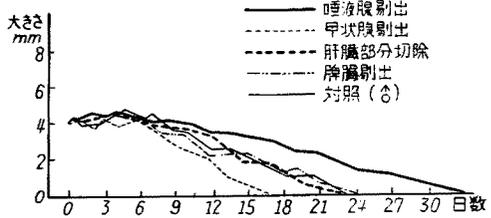


表25 前立腺肥大症

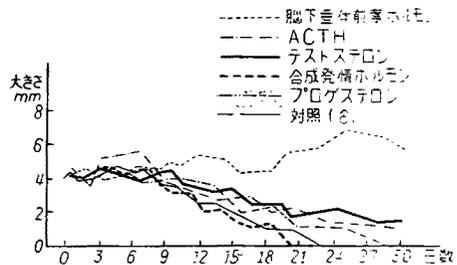


表26 前立腺肥大症

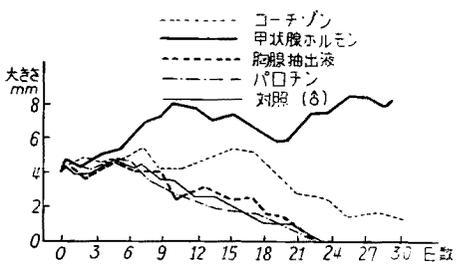


表27 前立腺肥大症

出並びに肝臓部分切除による影響は殆どなく、ただ甲状腺別出がやや抑制的に、唾液腺別出がやや促進的に作用する傾向を示した。次にホルモン剤投与に対しては表26・27に見られる如く ACTH、合成発情ホルモン、胸腺抽出液、唾液腺ホルモンでは殆どその影響は認められない。甲状腺ホルモン、脳下垂体前葉ホルモン、テストステロン、プロゲステロン特に甲状腺ホルモン、脳下垂体前葉ホルモンで著明に移植腫瘍は増殖する。前立腺癌の移植種苗に対し抑制的に働いた甲状腺ホルモンが前立腺肥大症には促進的に作用し相反する結果をもたらした。尚使用ホルモン剤で抑制的に働いたものはない。コーチゾンの作用は前立腺肥大症に対して有意な促進或は抑制的とはいえない。

b) 筋腫型肥大症

前者に反し表28に示す如く雌雄家兎並びに卵巣別出

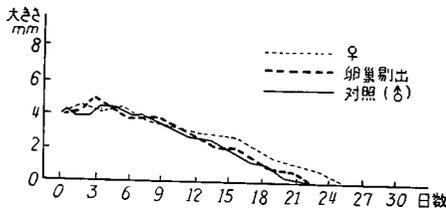


表28 前立腺肥大症筋腫型

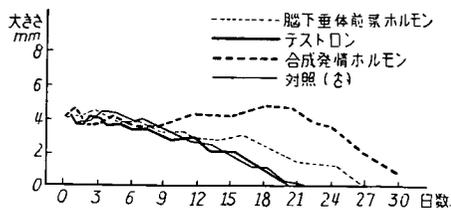


表29 前立腺肥大症筋腫型

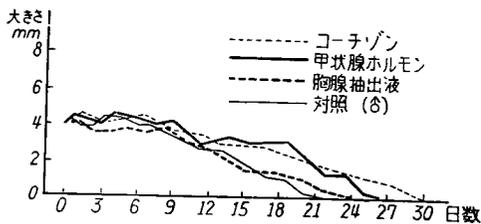


表30 前立腺肥大症筋腫型

による移植成績の差異は認められない。又テストステロン、胸腺抽出液、甲状腺ホルモン、脳下垂体前葉ホルモン等の投与による影響は殆どない。ただ前者と異なり合成発情ホルモンは有意の差をもつて促進的に働いた。以上の如く前者に於いては促進的に作用した甲状腺ホルモン、脳下垂体前葉ホルモン及びテストステ

ロンは本組織片に対し殆ど影響を及ぼさなかった。コーチゾンは前者と同様対照に比し有意の差はつけ難いが、やや抑制的に作用する傾向にあるようである。

4 総括並びに考按

A. ホルモンを中心としての考按

a) 甲状腺

腫瘍と甲状腺との関係については確説を求め難い。即ち甲状腺別出によって Flaks, Rohdenburg, 室原等は鼠肉腫の発生が抑制せられるのを認め、Kudinzev は臨床的に癌患者に甲状腺別出を行い好影響があったという。しかし松岡等は別出により腫瘍の移植率、発育を促進したという。著者の実験ではグラウイッツ腫瘍、膀胱乳頭状癌、セミノームの甲状腺別出による影響は殆ど認めなかつた。しかし前立腺癌原発巣に対してはその発育を移植12日後有意に促進した。このことは甲状腺別出家兎皮膚内に Brown-Pearce 系癌腫を移植し、その発育状態は別出7~10日目に移植したものに佳良なる腫瘍発育を示したという野津の報告に一致するが、前立腺という特殊な組織より発生した腫瘍については熟考を要する。即ち同じ前立腺より発生した腫瘍では肥大症では抑制傾向を示し、又前立腺癌の軟部組織転移巣に対しては影響を認めなかつた点よりしても明らかである。

次に甲状腺剤の投与に就いては小屋迫及び八木、松岡は腫瘍の発育、増殖に対し抑制的に、Elsner はその発育を僅かに促進させると報告している。著者は哺乳動物の新鮮な甲状腺より抽出した甲状腺ホルモンを用いグラウイッツ腫瘍、膀胱乳頭状癌、セミノームに於いてはその影響を認めなかつたが、セミノーム鼠径淋巴腺転移巣、前立腺肥大症に対し移植当所より顕著に腫瘍発育を促進したことは同じ前立腺肥大症でも筋腫型に差異を認めなかつたことと併せ考えると興味ある所見と思われる。前立腺癌特に原発巣では逆に腫瘍発育に対し抑制的に働いた。

Beckers 等によるとエストロゲン分泌は甲状腺に対して直接抑制作用があると想定している。かかる観点に立脚して合成発情ホルモンと甲状腺ホルモン投与群とを比較検討するに悪性腫瘍であるセミノーム鼠径淋巴腺転移巣、前立腺癌の場合には何れも移植片に対し大略合成発情ホルモンと同様の傾向を示しているのに反し、良性腫瘍の前立腺肥大症に於いてはやや異つた態度を示している。

以上の記述でも判る如く腫瘍と甲状腺との関係は動物並びに腫瘍の種類又製剤の種類、使用量等によつて

相違を示すようである。

b) 胸腺

胸腺エキスが腫瘍の発育，移植率を低下させることは一般に確認されている。著者の実験に於いても犢胸腺の醋酸，アルコールでの抽出液を用いグラウイツ腫瘍，セミノーム鼠径淋腺転移巣，前立腺癌原発巣に対し，その発育を抑制したが，膀胱乳頭状癌，セミノーム原発巣，前立腺癌転移巣並びに良性腫瘍である前立腺肥大症にはその抑制効果は認め得なかつた。しかしながら腫瘍発育を促進したものは皆無であつた。

古くより胸腺の剔出は明らかに腫瘍の発育を促進させることが実証され，又一方福岡及び中原のいうトキソホルモンの第2の特色と称される胸腺萎縮とを併せ考えると胸腺エキスの腫瘍発育抑制は容易に理解し得るであらう。

c) 副腎

腫瘍と副腎の関係は下垂体とともに最近大きく取り上げられた問題で Huggins 等は臨床的に前立腺癌，乳癌に対し副腎剔出を行い効果を認めている。実験的に Flörcken, Auler 等は副腎剔出により鼠癌の発育，発生が著明に抑止せられるをみている。著者の実験でも良性腫瘍である前立腺肥大症を除き他の凡ての泌尿器腫瘍にその抑制効果を認め，特に前立腺癌に対しては有意に抑止した。又副腎剔出が有意に腫瘍発育を抑止した前立腺癌に於いては甲状腺剔出も同様その効果を認め，副腎腫出が腫瘍発育に対し抑制する傾向があるに止つたグラウイツ腫瘍，膀胱乳頭状癌，セミノームでは甲状腺剔出による影響を認め得なかつたことは，副腎剔出によつて甲状腺機能は著しく低下すると云う Flückiger の実験を支持する。異種移植の際コーチゾンが有効なことは，既に Toolan 並びに著者の予備実験でも明らかであるが，臨床的に腫瘍に用いた場合必ずしも一定の効果を期待出来ない。著者の実験でもただ前立腺癌転移巣に対し抑制効果を認めたのみで他は何れも影響なかつた。

c) 睪丸並びに卵巣

既に述べた如く腫瘍とホルモンの関係を研究する端緒をなしたのが所謂この性ホルモンであつて，従つてその業績は頼しい数にのぼる。一般的に云つて発情ホルモンを投与したマウスでは乳癌はもとより脳下垂体・副腎・睪丸・リンパ腫瘍並びに白血病，子宮癌等の発生が著しく高まり，男性ホルモンを投与すれば逆にこれら腫瘍の発生は強く抑制されることは Lacasagne, Cramer and Horning, Lipschütz, Bonser and Robson, Nathanson and Andervont, Gard-

ner 等の実験でも明らかである。男性ホルモン又はプロゲステロンの投与は一般に腫瘍の発生を抑制する。ただ前立腺癌の場合は後述する如く聊か態度が異なり，その発育を促進するようである。去勢による影響についても Lathrop and Loeb, Murray, Cori, Adair, Beatson 更に浅田, Goldzieher and Rosenthal, Murphy and Sturm 等多数の報告がある。近時両性ホルモンの協同作用が知られており，森等の研究に於いても両者は必ずしも拮抗的に働くものではないという。

著者の実験成績に於いてもこの一端が窺われる。即ちテストステロン，プロゲステロンと合成発情ホルモンが拮抗的に作用したと考えられるのは前立腺癌原発巣及びセミノーム転移巣であつて，セミノーム原発巣，前立腺肥大症では明らかな拮抗的な作用は見出し得ない。テストステロン，プロゲステロン並びに合成発情ホルモンによる影響を認めなかつたものにグラウイツ腫瘍，膀胱乳頭状癌，前立腺癌転移巣がある。テストステロン，プロゲステロンにより発育を促進したと思われるものに前立腺癌原発巣並びに前立腺肥大症がある。逆にセミノームは原発，転移巣ともに強く抑止された。合成発情ホルモンにより発育が促進されたものにセミノーム転移巣並びに前立腺肥大症の筋腫型があり，抑止されたのは前立腺癌の原発巣である。一般的に泌尿器腫瘍の去勢による影響は少くグラウイツ腫瘍，膀胱乳頭状癌，セミノーム等殆ど変化を認めなかつた。ただ前立腺肥大症で卵巣剔出により腫瘍の発育は促進され，前立腺癌で睪丸剔出により抑制される傾向を認めたに過ぎない，去勢することによつて招来される副腎の代償肥大による性ホルモン分泌開始時期は大略去勢後5ヶ月前後と考えられる。著者の場合の如く短期間の実験では，あまりこの点を考慮する必要はないように思われるが，一方去勢動物による性ホルモン実験には去勢後大体2週間を経過することが必要と考えられ，この点著者の実験では聊か短期間に過ぎるきらいがあり，上述の去勢による実験結果をそのまま速断はしかねる。

去勢による影響が軽微であつたのに反し，被移植家兎の性別による移植成績はグラウイツ腫瘍を除き可成り顕著な差異を認めた。即ち膀胱乳頭状癌，前立腺癌原発巣並びに前立腺肥大症では雌に移植し難く，セミノームは雌に移植し易い結果を得た。佐藤等の実験にも示されている如く，一般に移植率は動物の性によつて影響を受けないと考えられ，従つて膀胱，前立腺，睪丸腫瘍が被移植家兎の性別により移植差異を顕したことは有意と云えよう。

d) 脳下垂体

Robertson and Burnett, 林は下垂体前葉エキスを注射が鼠癌の発育を促進するといひ、Moon 等は生長ホルモンを長期間鼠に投与しある種の臓器に腫瘍が発生するを報告した。又 Biskind は鼠に於て卵巣を脾臓へ移植し、Furth 等はマウスへレ線照射し夫々卵巣腫瘍の発生をみた。これ等は多量の下垂体性ゴナドトロピンの産生により卵巣腫瘍を生じたと解されている。

ゴナドトロピンによる著者の実験成績に就いては前立腺癌では促進され、セミノームでは抑制的に働いた。グラウイ、ツ腫瘍、膀胱乳頭状癌ではその影響を認めなかつた。即ちテストステロン、プロゲステロン合成発情ホルモンに影響される腫瘍はゴナドトロピンにも同様影響され、雄家兎へ移植した場合大体テストステロンと同様の作用を示すが概してその作用は劣る。

e) 脾臓

インシュリンが悪性腫瘍の発育を抑制するという事については Barral, Salter 等を始め可成りの研究がある。著者は膀胱乳頭状癌、前立腺癌に用いたが有意な抑制効果は認め得なかつた。

f) 唾液腺

黒田は癌の発生、発育に対し無唾液腺症は促進的、過唾液腺症は抑制的な影響を、肉腫に対してはそれと正反対に作用することを報告した。この報告に反し著者は膀胱乳頭状癌、前立腺癌並びに肥大症に唾液腺ホルモン投与並びに唾液腺剔出を行い何れも抑制効果を認めず、前立腺肥大症では唾液腺剔出によつて寧ろ促進的に作用する傾向すらあつた。これは完全な無唾液腺症を来し得なかつた為かとも考えられる。

g) 肝臓

近年肝臓に於ける性ホルモンの不活性化が問題となり且又 Ershoff, Graham 等は肝からある状態に於いて humoral agent 例へばチロキシン、コーチゾンの如きものが放出されると云う。Paschkis 等によると肝部分切除を行つた鼠へ上皮性腫瘍を移植するとその増殖は著しく、肉腫ではかかる変化はなかつたと云う。著者は膀胱乳頭状癌、前立腺癌並びに肥大症を肝部分切除を行つた雄家兎に移植し、その影響を観察したが有意な差はなかつた。

h) 脾臓

Sugiura and Benedict は牛脾飼食で、Meyer は脾臓剔出で夫々腫瘍発育に影響はないと云う。著者も膀胱乳頭状癌、前立腺癌及び肥大症を移植し実験したが変化を認めなかつた。しかし Apolant, 山極等は脾

臓剔出により腫瘍の移植率、発育速度は増大すると云う。

B. 原腫瘍を中心としての考按

Schochet, Neumann, Litt, Allen and Bauer, Allen and Priest, Podleschka and Dworzak 等の如く女性生殖器を移植しての内分泌学的研究は可成り報告されているが、男性生殖器に關しての研究は尠く、僅かに前立腺組織の移植を散見するに過ぎないことは前述した。

a) 腎臓腫瘍

グラウイ、ツ腫瘍は統計上男性に多いことは文献上明らかであるが、著者の実験では被移植家兎の性別による移植差異は認められなかつた。

Matthews, Kirkman and Bacon はエストロゲン投与により雄ハムスターに腎腫瘍を発生せしめ、腎腫瘍が性ホルモンに影響されることを示唆している。又田中は腎腫瘍では尿中アンドロゲン値は一応増加の傾向を認めると云う。しかし著者の実験では性ホルモンによる影響は見出し得なかつた。上記 Matthews 等の実験で腎臓を1側剔出すると腎腫瘍の発生は促進されることから、投与されたエストロゲンの代謝産物が腫瘍の起癌因子として尿中に高濃度に排泄され作用するからだと推論されている。かかる観点より眼前房内に移植された腎腫瘍は可成り異つた状態にあることも一考を要し、又 Deming も述べる如く男性ホルモン、女性ホルモンの何れが腎腫瘍発育の主役をなすか或は何れもなきないか難しい問題であろう。

b) 膀胱腫瘍

Heusch, Chwalla 等の報告によるまでもなく膀胱癌は男性に多い。著者の実験でも雄家兎に移植し易く、雌家兎に移植し難かつた。しかしながら性ホルモン並びに去勢による影響を殆ど認め得なかつたことは Rehn, Chwalla, Licht and Grant 等がエストラジオール投与により更年期婦人の膀胱癌にある程度の効果を収め、又 Shivers 等が除睾丸によりその改善をみた事に聊か則わぬ結果ではあるが、エストロゲン投与により鼠に膀胱癌が発生するという Dunning and Curtis の報告と対比して面白い。

尚 Rehn は膀胱乳頭腫瘍が甲状腺剔出後急に増大したと報告したが、著者の実験では甲状腺剔出による影響は認められなかつた。

c) 睪丸腫瘍

Huggins and Moulder も述べている如く人のある種の睪丸腫瘍は可成りの量の女性ホルモンを含み、尿中胎盤性ゴナドトロピンの増量、乳房肥大、妊娠反

応陽性が認められることがある。又 Bonser and Robson, Hooker and Pfeiffer, Shimkin, Grady and Andervont 等はエストロゲン投与による或る種のマウスの睪丸間細胞腫を報告し、この腫瘍はエストロゲンを投与したマウスにのみ移植可能で且数ヶ月間増殖せずにおいてもエストロゲンを投与すると急に発育する。即ちエストロゲンは起癌因子としても発癌因子としても作用すると云う。

著者の実験成績をみるにホルモンに対する影響は原発巣と転移巣とでは程度に差があり、転移巣でより顕著に作用したことは悪性度と考え併せても頷ける。原発巣、転移巣とも雌家兎に移植し易く、又転移巣では合成発情ホルモンにより移植腫瘍の発育が促進されたことは、エストロゲン環境下に於いてのみ腫瘍の発育を促したと云う上記諸家の実験成績によく一致する。又テストステロンにより強くその発育を阻止したことは、セミノームに対しプロゲステロン（化学構造も生理作用もテストステロンに近い）治療が良結果をもたらしたと云う Marinucci の報告に実験的根拠を与えたものと考ええる。

d) 前立腺癌

McGree(1927) が牛の睪丸より、Butenandt(1931) が人尿よりアンドロゲンを抽出して以来、前立腺とホルモンに関する夥しい実験がなされていることは周知の事実である。特に前立腺癌については Huggins の優れた業績がある。前立腺癌は睪丸ホルモンが体内に存在する場合だけに見られ、且癌が完成されてからも一定期間はホルモンに依存する。即ち去勢によつて男性ホルモンを消失させるか、発情ホルモン投与によつて男性ホルモン作用に拮抗させると前立腺上皮の癌性発育は停止時には腫瘍塊さえ消失する。Deming は人体前立腺癌をモルモットの眼前房に移植し雄でその半数以上に継代移植出来たが、去勢した雄や雌には移植出来なかつた。しかし雌でも妊娠時或いはアンドロゲンを投与すると移植出来たと云う。

著者の実験でも雌及び去勢した雄に移植し得なかつたことは、Deming の成績によく一致する。又テストステロン投与によりその発育が促進され、合成発情ホルモンで抑制されたことは当然と云える。しかしながら転移巣ではかかるホルモンによる影響を殆ど認め得なかつたことは、原腫瘍の長期に亘る強力な抗アンドロゲン治療により Hormone-independent Cancer に変貌した為と考えられる。即ち前立腺癌にはその悪性化が尚ある程度まで可逆的で、それ以後になつて始めて自律性を獲得するに至る一時期がある。又ブ

ロゲステロン投与がテストステロンのそれと大略同様の結果を得たことは、Deming の実験で妊娠時には雌でも移植出来ると云う報告に賛意するものである。コーチゾン療法は Harrison, Thorn and Jenkins の創案になり、Hayward 等多数の報告がある。著者の移植実験よりみたコーチゾンの効果は、Hormone-independent Cancer と考えられる転移巣である程度腫瘍発育の抑制を認めたが、原発巣に於いてはさしたる影響は認め得なかつた。ゴナドトロピンにより特に原発巣に於いてその発育を促進したことは、正常睪丸組織が存在する場合ゴナドトロピンは前立腺の増大を来すと云う諸家の報告に一致するものである。

e) 前立腺肥大症

Moore and Gallagher 等は男性ホルモンの測定に鼠の前立腺を用いている如く、前立腺組織はホルモンによる影響が大きい。家兎前立腺を眼前房へ自家移植し Heckel and Kretschmer は妊娠尿中の pituitary-like Hormone 投与により移植片の増大を、Moore 等は睪丸剔出によりその縮小を、Krichesky 等も同様睪丸剔出による著明な縮小並びにテストステロンで増大するを認めた。Krichesky and Benjamin はエストロゲンにより移植片の縮小を認め、ただ睪丸剔出の場合と異り線維筋組織の増大のあることを指摘した。著者は人体前立腺肥大症を家兎眼前房に移植し、雌では移植片の吸収が早く、下垂体前葉ホルモン、テストステロン投与によつて腫瘍の増大をみたことは以上述べた諸家の実験結果によく一致する。人体前立腺組織を異種移植した場合かなり早期に腺構造は消失し間質組織のみになると云う組織学的変化並びにエストロン投与によつて前立腺間質の線維筋組織の肥大を来したと云う Wagenen, Lipschütz 等の実験よりしても著者の移植実験に於いて合成発情ホルモン投与により殆ど影響されなかつたことは当然と云えよう。又筋腫型の移植片から合成発情ホルモンにより増大したことも頷ける。前述の如く前立腺癌に於いては合成発情ホルモンに反応し抑制された。このことは発育増強力の強い癌組織は移植されても或る一定期間よくその原構造を維持することによるものであろう。前立腺癌のみ異種移植が可能で肥大症では不能であつたと云う Deming の報告と併せ考え興味ある所見と云える。尚高橋は人体前立腺肥大症を家兎及びモルモット眼前房に移植し下垂体前葉ホルモン Pro-lactin コーチゾン投与は移植片に対し有利な影響を与え、テストステロンは殆ど無影響であつたと云う。

副腎剔出又は胸腺抽出物を動物に与えると前立腺の

萎縮を来すことはよく知られている。著者は前立腺癌に於いてはこれ等により移植片の発育抑制をみたが、肥大症ではかかる抑制効果は認め得なかつた。

前立腺肥大症と甲状腺との関係については Kroppendemie に肥大症が多いことより注目されるに至つた。逆に Dupuy によると肥大症患者では甲状腺の腫大を認めることが多く、又甲状腺腫を有する婦人の息子に屢々前立腺肥大症をみると云う。かくの如く肥大症と甲状腺腫が密接な関係にあるのを Chiari は特に強調し肥大症を Struma d. Prostata と名付けた程である。著者の実験でも甲状腺別出或は甲状腺ホルモン投与による移植片の変化は顯著で、肥大症では甲状腺ホルモンにより著明に移植片の発育を促進し、別出で抑制される傾向を示した。又興味あることは癌に於いては全く逆の結果を示し甲状腺ホルモンで著明にその発育を抑制し、別出により著明に促進したことである。

次に肝臓との関係については Pytel によると72人の前立腺癌の78%に肝障害を認め、又 Chwalla はラエンネック 肝硬変症患者の前立腺萎縮を報告している。かかる観点より前立腺癌のエストロゲン治療に対し Firstater はエストロゲンを前立腺に直接注射することにより肝臓を回避させる効果をあげている。著者は肝部分切除を行い、その影響を観察したが著変はなかつた Higgins and Anderson も述べる如く肝部分切除による肝の再生は早期に起り、所謂肝障害による影響を観察するには不適當と思われる。Sotiriou は前立腺肥大症に対しコーチゾン治療を行つているが著者はコーチゾンによる特異な効果は認め得なかつた。

5 結 語

人体泌尿器腫瘍をコーチゾンで処置した雌雄成熟家兎の眼房内に異種移植し、被移植家兎に内分泌臓器（唾液腺・甲状腺・副腎 睪丸 卵巢） 脾臓別出、肝臓部分切除並びにホルモン剤（下垂体前葉ホルモン・ACTH、ゴナドトロピン、唾液腺ホルモン、甲状腺ホルモン、胸腺抽出液、インシュリン、コーチゾン、テストステロン、合成発情ホルモン、プロゲステロン）の投与を行い、移植種苗に対する影響を観察しもつて泌尿器腫瘍とホルモンの関係を究明せんとした。その結果の大略は次の如くである。

A グラウイッツ腫瘍

胸腺抽出液投与及び副腎別出により移植片の吸収が促進されたのみで、被移植家兎の性別並びに内分泌臓器別出、ホルモン剤投与による影響は殆ど認められなかつた。

B 膀胱乳頭状癌

雄家兎に有意の差をもつて移植し易いが、内分泌臓器 脾臓別出並びに肝臓部分切除特に去勢、ホルモン剤投与特に性ホルモンによる影響は軽微であつた。副腎別出はグラウイッツ腫瘍のそれと同様腫瘍発育の抑制を認めたが、胸腺抽出液投与では有意の抑制はみられなかつた。

C セミノーム

a) 原発巣

雌家兎に有意の差をもつて移植し易いが、去勢による影響は軽微であつた、ホルモンとかなり密接な関係を有し、テストステロン投与によりその発育は強く抑制され、又、ゴナドトロピン投与、副腎別出もその傾向を認めた。

b) 転移巣

原発巣のそれと同様雌家兎に移植し易い。ホルモンによる影響は原発巣のそれよりもより以上に大きい。即ち胸腺抽出液、テストステロン、ゴナドトロピン 投与は腫瘍発育を強く抑制し、甲状腺ホルモン、合成発情ホルモンは促進的に働いた。

D 前立腺癌

a) 原発巣

雌家兎には移植し得ず、又卵巢別出を行つても移植成績は向上しない。しかし睪丸別出を行つると腫瘍発育をやや抑制した。ホルモン剤投与並びに内分泌臓器別出による影響は大きくテストステロン、プロゲステロン、ゴナドトロピン、甲状腺別出は促進的に、甲状腺ホルモン、胸腺抽出液、合成発情ホルモン、副腎別出は腫瘍発育を抑制した。

b) 転移巣

被移植家兎の性別並びに内分泌臓器別出、ホルモン剤投与による影響が極く軽微であることは原発巣のそれと対照的である。ただゴナドトロピンが僅かに促進的に、副腎別出、甲状腺ホ

ルモン並びにコージン投与が抑制的に作用したのみであつた。

E 前立腺肥大症

前立腺癌と同様雌家兎に移植し難いが、癌の場合と異り卵巣剔出を行うと移植し易くなる。しかし睪丸剔出による影響は認められない、ホルモン剤投与による影響として甲状腺ホルモン、脳下垂体前葉ホルモン、テストステロン、プロゲステロンで著明に腫瘍発育を促進したが、使用ホルモン剤で抑制的に働いたものはなかつた。内分泌臓器剔出では甲状腺剔出により、その発育がやや抑制され、唾液腺剔出によりやや促進される傾向を認めたに過ぎなかつた。

同じ肥大症でも筋腫型では雌雄家兎並びに卵巣剔出、ホルモン剤投与による影響は殆どなく、ただ特異なことは合成発情ホルモン投与により有意に移植腫瘍の増大を来したことである。

本論文の要旨は第45回日本泌尿器科学会総会、第31回日本内分泌学会並びに第10回広島医学会総会に於いて発表した。

本研究に対しては文部省尿路腫瘍研究班よりの御援助を得た。謹んで感謝の意を表する。

(稿を終るに当り終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師加藤篤二教授に心から感謝の意を捧げます)

文 献

- 1) Adair, F.E. and Herrman, J. B. : *Ann. Surg.*, **123** : 1023, 1946.
- 2) Allen, E. and Bauer, C. P. : *Surg., Gynec. & Obst.*, **47** : 329, 1928.
- 3) Allen, E. and Priest, F.O. : *Surg., Gynec. & Obst.*, **55** : 553, 1932.
- 4) Apolant, H. : *Z. Immunitaetsf.*, **18** : 219, 1913.
- 5) Auchincloss, H. and Haagensen, C. D. : *J.A.M.A.*, **114** : 1517, 1940.
- 6) Auler, H. and Rubenow, W. : *Z. Krebsf.*, **33** : 292, 1931.
- 7) 浅田為義 : 癌, **16** : 266, 大11.
- 8) Barral, Ph. : *Z. Krebsf.*, **29** : 43, 1929.
- 9) Beatson, G. T. : *Lancet*, **2** : 104 & 162, 1896.
- 10) Beckers, ch. and De Visscher, M. Lab., *Ann. Endocr.*, **18** : 1, 1957.
- 11) Berkeley, Calif : *Cancer Res.*, **17** : 405, 1957.
- 12) Biskind, M.S. and Biskind, G.R. ; *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **55** : 176, 1944.
- 13) Bonser, G. M. and Robson, J. M. : *J. Path. Bact.*, **51** : 9, 1940.
- 14) Campbell, M. : *Urology*, Vol. 2., W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1954.
- 15) Chiari, H. : cited from Pfister, E. : *Z. Urol.* **19** : 278, 1925.
- 16) Chwalla, R. : *Urologische Endokrinologie*, Springer-Verlag, Wien, 1951.
- 17) Cori, C.F. : *J. Exp. Med.*, **45** : 983, 1927.
- 18) Cramer, W. and Horning, E.S. : *Lancet*, **1** : 247, 1936.
- 19) Dean, A.L., Woodard, H.Q. and Twombly, G.H. : *J. Urol.*, **49** : 108, 1943.
- 20) Deming, C. L., Hovenanian, M. S. : *J. Urol.*, **57** : 319, 1947.
- 21) Deming, C.L. and Hovenanian, M.S. : *J. Urol.*, **59** : 215, 1948.
- 22) Deming, C.L. : *J. Urol.*, **61** : 281, 1949.
- 23) Dodds, E.C. : *Vit. & Horm.*, **2** : 353, 1944.
- 24) Draper, J. W., Slaughter, G. and Denslow, C. : *J. Urol.*, **45** : 539, 1941.
- 25) Dunning, W.F. and Curtis, M.R. : *Cancer Res.*, **12** : 72, 1952.
- 26) Dupuy, E. : cited from Pfister, E. : *Z. Urol.*, **19** : 278, 1925.
- 27) Elief, L. P. and Pearson, O. H. ; *N. Y. State J. M.*, **51** : 1839, 1951.
- 28) Elsner, H. : *Krebsentwicklung und endokrines System*, Berlin, 1931.
- 29) Emerson, K. Jr. and Jessiman, A. G. : *N. England J. M.*, **254** : 252, 1956.
- 30) Ershoff, B. H. : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **78** : 836, 1951.
- 31) Eufinger, H. : *Muench. Med. Wschr.*, **95** : 1368, 1953.
- 32) Fichera, Z. : *Krebsf.*, **14** : 566, 1914.
- 33) Firstater, M. : *Urol. int.*, **5** : 291, 1957.
- 34) Flaks, J. : *Z. Krebsf.*, **27** : 548, 1928.

- 35) Floercken, H. : Dtsch. z. Chirurg., **224** 116, 1930.
- 36) Francis, R. S. Brit. J. Surg., **33** : 173, 1945.
- 37) Fukuoka, F. and Nakahara, W. : Gann, **43** : 55, 1952.
- 38) Funk, C., Tomashefsky, P., Soukup, R., and Ehrlich, A. Brit. J. Cancer, **5** 280, 1951.
- 39) Furth, J. and Boon, M.C. : Cancer Res., **7** : 241, 1947.
- 40) 藤森正雄 : 日本内分泌誌, **31** : 618, 1956.
- 41) Gardner, W. U. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **75** : 434, 1950.
- 42) Goldzieher und Rosenthal : Z. Krebsf., **13** 221, 1917.
- 43) Gottschalk, R. G. and Grollman, A. Cancer Res., **12** : 651, 1952.
- 44) Graham, C.E., Reichstein, I.P., Watson, W. J. and Hier, S. H. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **80** : 657, 1952.
- 45) Greene, R.R., Burrill, M.W. and Ivy, A. C. Endocr., **24** : 351, 1939.
- 46) Greene, H.S.N. : Cancer Res., **14** 516, 1954.
- 47) Hamburger, Ch. : Acta Path. Scand., **18** 457, 1941.
- 48) Harrison, J.H., Thorn, G.W. & Jenkins, D. New Engl. J. Med., **248** 86, 1953.
- 49) Hayward, W.G. : J. Urol., **69** : 152, 1953.
- 50) Heckel, N. J. and Kretschmer, H. L. Surg. Gyn. & Obst., **61** 1, 1935.
- 51) Heilman, F.R. and Kendall, E.C. Endocr., **34** : 416, 1944.
- 52) Higgins, G. M. and Anderson, R. M. Arch. Path., **12** 186, 1931.
- 53) Hinman, F. Jr. and Smith, G.I. : J. Urol., **77** : 305, 1957.
- 54) Hooker, C. W., Gardner, W. U. and Pfeiffer, C.A. : J.A.M.A., **115** : 443, 1940.
- 55) Hooker, C.W. and Pfeiffer, C.A. : Cancer Res., **2** : 759, 1942.
- 56) Hovenanian, M. S. and Deming, C. L. : Yale J. Biol. & Med., **19** : 149, 1946. j
- 57) Hovenanian, M. S. and Deming, C.L. : Surg. Gyn. & Obst., **86** 29, 1948.
- 58) Huggins, C. and Stevens, R. A. : J. Urol., **43** : 705, 1940.
- 59) Huggins, C. and Hodges, C.V. : Cancer Res., **1** : 293, 1941.
- 60) Huggins, C. and Scott, W. W. : Ann. Surg., **122** 1031, 1945.
- 61) Huggins, C. and Moulder, P.V. : Cancer Res., **5** : 510, 1945.
- 62) Huggins, C. : J.A.M.A., **141** : 750, 1949.
- 63) Huggins, C. and Bergenstal, D. M. : Cancer Res., **12** : 134, 1952.
- 64) Huseby, R.A., Ball, Z. B. and Visscher, M.B. : Cancer Res., **4** : 40, 1945.
- 65) 林哲雄 : 熊本医科大学病理学教室, 上巻, 昭6.
- 66) Kirkman, H. and Bacon, R.L. : Cancer Res., **10** : 122, 1950.
- 67) Kirkman, H. and Bacon, R.L. : J. Nat. Cancer Inst., **13** : 745, 1952.
- 68) Korenchevsky, V. and Denison, M. J. Path. & Bact., **41** : 323, 1935.
- 69) Krichesky, B., Benjamin, J.A., Belt, E. and Schwartz, M. : J. Urol., **46** 303, 1941.
- 70) Krichesky, B. and Benjamin, J. A. . J. Urol., **58** 114, 1947.
- 71) Kudinzev, J. : Z. Krebsf., **28** : 126, 1929.
- 72) 柿崎勉 : 日泌尿会誌, **48** : 245, 1957.
- 73) 加藤篤二・高橋友男・鈴木正貢・柳原正志 : 泌尿器科紀要, **4** : 336, 昭33.
- 74) 小屋迫鶴雄・八木貫一 : 日本内分泌誌 **5** : 1551, 昭4.
- 75) 黒田惣一郎 : 日病会誌, **46** : 527, 昭32.
- 76) Lacassagen, A. : Am. J. Cancer, **37** : 414, 1939.
- 77) Landsteiner and Brown, : Am. J.M. Sci., **213** : 450, 1947.
- 78) Lathrop, A.E.C. and Loeb, L. : J. Exp. Med., **28** : 475, 1918.
- 79) Lich, R. Jr. and Grant, O. : J. Urol., **59** : 682, 1948.
- 80) Lipschuetz, A., Vargas, Jr. L. and Ruz, O. Lanct, : **2** : Lancet, **2** 867, 1939.
- 81) Lipschuetz, A., Yanine, D., Schwarz, J., Bruzzzone, S. Acuna, J. and Silberman, S. : Cancer Res., **5** 515, 1945.

- 82) Litt, S. *Am. J. Obst.*, **26** : 36, 1933.
- 83) Loeb, L. : *Science*, **67** : 1726, 1928.
- 84) Masina, M.H. *J. Urol.*, **58** **1**, 1947.
- 85) Matthews, V.S., Kirkman, H. and Bacon, R.L. : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **66** 195, 1947.
- 86) Mesina, M.H. *J. Urol.*, **53** 257, 1945.
- 87) Meyer, J.R. : *Z. Krebsf.*, **33** : 1120, 1931.
- 88) Moon, H. D., Simpson, M. E., Li, C. H. and Evans, H. M. : *Cancer Res.*, **10** 297, 364 & 549, 1950.
- 89) Moore, C.R. and Gallagher, T.F. *Am. J. Anat.*, **45** 39, 1930.
- 90) Moore, R.A., Rosenblum, H. B., Tolins, S.H. and Melchionna, R. N. *J. Exp. Med.*, **66** : 273, 1937.
- 91) Moore, R.A., Melchionna, R.H., Tolins, S.H. and Rosenblum, H.B.:*J. Exp. Med.*, **66** : 281, 1937.
- 92) Murphy, J. B. and Sturm, E. *J. Exp. Med.*, **42** 155, 1925.
- 93) Murphy, W. T. and Schwippert, H. *Radiol.*, **56** 376, 1951.
- 94) Murray, W.S. : *Science*, **66** : 603, 1927.
- 95) 増田強三 : *日本臨牀*, **14** : 1522, 1956.
- 96) 松岡茂治 : *癌*, **24** : 昭5.
- 97) 森茂樹・鈴江懐 : *実験腫瘍学*, 南江堂, 昭10.
- 98) 森茂樹 : *新撰内分泌学上 下卷*, 南江堂, 東京, 昭30.
- 99) 森茂樹 : *ホと臨牀*, **4** : 303, 1956.
- 100) 室原農夫蔵 : *日病会誌*, **20** : 658, 昭5.
- 101) Nathanson, I. T. and Andervont, H. B. . *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **40** : 421, 1939.
- 102) Nelson, R. : *Arch. Gynaek.*, **150** : 393, 1932.
- 103) Neumann, R. : *Arch. Gynaek.*, **150** 393, 1932.
- 104) 野津芳孝 : *皮フ科紀要*, **27** : 85, 昭11.
- 105) 落合京一郎 : *日本臨牀*, **3** : 697, 1954.
- 106) 緒方知三郎 : *東京医学雑誌*, **66** : 1, 1958.
- 108) Pearson, O. H., Eliel, L. P. Rawson, R. W., Dobriner, K. and Rhoads, C. P. *Cancer*, **2** 943, 1949
- 107) Paschkis, K. E., Cantarow, A., Stasney, J. and Hobbs, J. H. *Cancer Res.*, **15** : 579, 1955.
- 109) Pfister, E. : *Z. Urol.*, **19** 278, 1925.
- 110) Pierce, B., Verney, E.L. and Dixon, F. J. *Cancer Res.*, **17** : 134, 1957.
- 111) Pilgrim, H.I. : *Cancer Res.*, **17** : 405, 1957.
- 112) Podleschka, K. and Dworzak, H. : *Med. Klin.*, **29** : 438, 1954.
- 113) Pytel, A. : *Acta Urol. Belg.*, **201** : 23, 1955.
- 114) Rehn, E. Cited from Chwalla, R. *Urologische Endokrinologie*.
- 115) Robertson and Burnett, : *J. Exp. Med.*, **23** : 577, 1916.
- 116) Rohdenburg, G.L. *J. Cancer Res.*, **14** : 509, 1930.
- 117) Salter, J. M. et al., *Brit' Med. J.*, **2** : 5, 1958.
- 118) Schochet, S.S. . *Am. J. Obst. & Gynec.*, **17** 328, 1929.
- 119) Selye, H. *Z. Krebsf.*, **60** : 316, 1955.
- 120) Shimkin, M.B., Grady, H.G. and Andervont, H.B. : *J. Nat. Cancer Inst.*, **2** : 65, 1941.
- 121) Shivers, C.H. de T. : *J. Urol.*, **64** : 539, 1945.
- 122) Sotiriou, D. *Presse méd.*, **62** : 1271, 1954.
- 123) Sugiura, K. and Benedict, S. R., : *J. Cancer Res.*, **13** : 180, 1929.
- 124) 坂田敬之 : *日外会誌*, **25** : 208, 大13.
- 125) 佐藤博 : *日病会誌*, **44** : 392, 1955.
- 126) 城口護 : *広島医学*, 別刊号**11** : 1, 昭33.
- 127) Trunnell et al. *J. Clin. Endocr.*, **11** : 663, 1951.
- 128) 高橋博元 : *日泌尿会誌*, **49** : 959, 1958.
- 129) 高橋博元 : *日泌尿会誌*, **49** : 1171, 1958.
- 130) 田中正 : *久留米医誌*, **21** : 2592, 1958.
- 131) Van Wagenen, G. : *Anat. Rec.*, **xxix**, 398, 1925.
- 132) Wattenberg, C. : *J. Urol.*, **55** : 631, 1946.
- 133) White, F.R. : *J. Nat. Cancer Inst.*, **5** 49, 1944.
- 134) Wooley, G. W. and Little, C. C. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **32** : 239, 1946.
- 135) Wu, S.D. *Arch. Path.*, **34** 735, 1942.
- 136) 山極勝三郎・塚原重雄・森本茂喜 : *日本之医学界*, **17** : 5, 昭2.
- 137) Zondek, B. *Lancet*, **1** : 776, 1936.
- 138) Zuckerman, S. and Parkes, A. S. : *Lancet*, **1** 242, 1936.



写真1 グラウイツツ腫瘍移植後28日（コージゾン注射）



写真5 前立腺肥大症移植後43日（下垂体前葉ホルモン注射）



写真2 膀胱乳頭状癌移植後18日目（甲状腺ホルモン注射）



写真6 膀胱乳頭状癌移植後26日（コージゾン注射）（40倍）



写真3 セミノーム移植後35日（雌家兎）

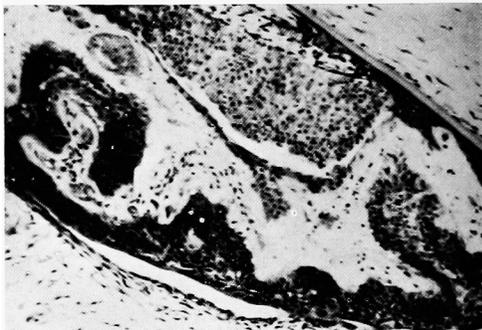


写真7 写真6の100倍拡大像

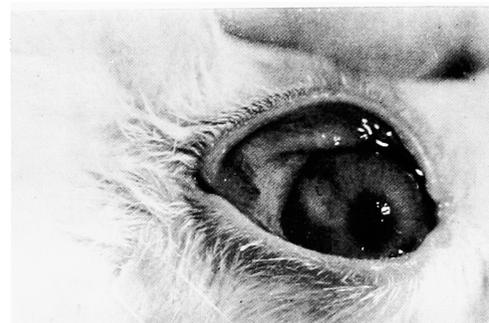


写真4 前立腺癌移植後58日（テストステロン注射）

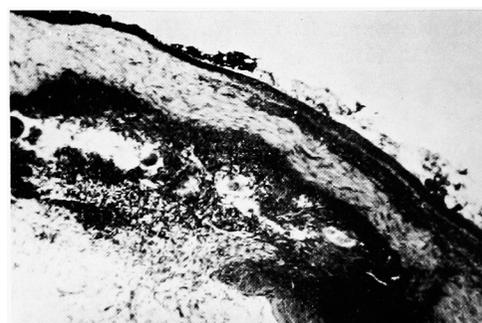


写真8 膀胱乳頭状癌移植後26日（甲状腺ホルモン注射）（40倍）

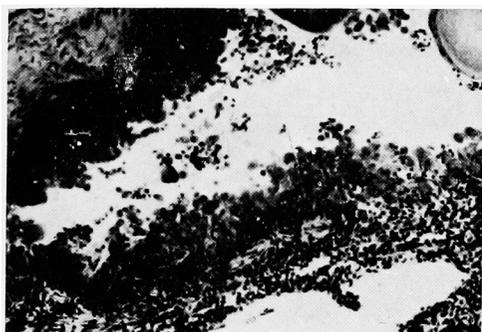


写真9 写真8の100倍拡大像

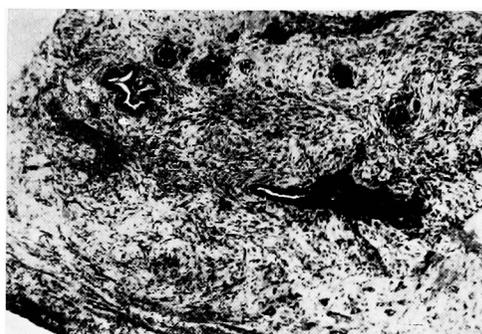


写真12 前立腺肥大症移植後45日（下垂体前葉ホルモン注射）（40倍）

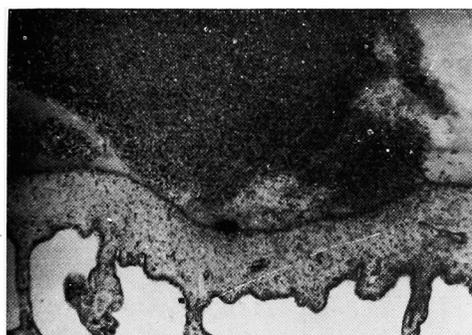


写真10 前立腺肉腫移植後53日（40倍）

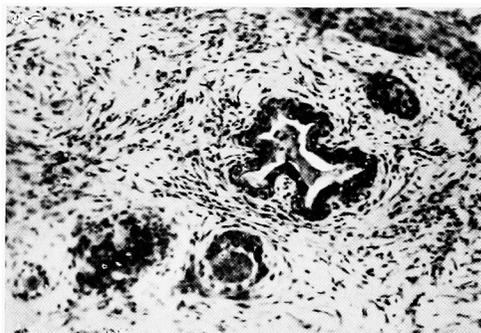


写真13 写真12の100倍拡大像

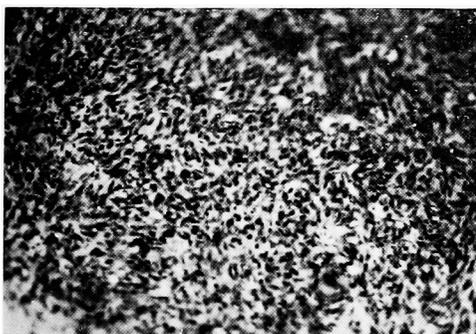


写真11 写真10の100倍拡大像