

## 前立腺腫瘍の実験的研究

## II 実験的前立腺腫瘍発生に及ぼす性ホルモンの影響

広島大学医学部泌尿器科教室 (主任: 加藤篤二教授)

竹 中 生 昌

## EXPERIMENTAL STUDIES OF PROSTATIC TUMORS

Part II Effect of Sexual Hormones on the Development of  
Experimental Prostatic Tumors

Ikumasa TAKENAKA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director : Prof. Tokuji Kato)*

As it was described in the Part I of the article, experimental studies were carried out on the effects of male and female sexual hormones and castration to the development of prostatic tumors following administration of 20-MCT in wistar strain rats.

## 1. Duration till the initial development.

The earliest development of the tumor, being 74 days, was observed in the group given female sexual hormone. The castrated animals showed a longer latency, 80 days. A tendency of delay, as 95 days, was seen in the group given male sexual hormone.

## 2. Incidence.

The incidences of the tumor through out the experiment in the each group treated with male sexual hormone, female sexual hormone and castration were 60.0% (15 out of 25 animals), 87.5% (22 out of 25) and 59.2% (14 out of 25) respectively. In the group given male sexual hormone, although a delay in the initial development of tumor and a low incidence were observed, a rapid increase in the incidence was seen after .6 month period, being 71.3% (10 out of 14). A similar tendency was also demonstrated in the group of castration, being 68.5% (13 out of 19). However, in the group treated with female sexual hormone, 100 per cent occurrence of tumor was demonstrated from the earlier period of the study and a decrease in the incidence was seen after 6 months, being 85% (17 out of 20).

## 3. Histological findings.

No specific histological finding depending upon the sexual hormones given was demonstrated, and the majority of them showed squamous epithelial type in generally. With administration of male sexual hormone, development of cellular foci of relatively large squamous epithelial cells as well as frequent occurrence of papilloma were demonstrated. In the group given female sexual hormone, the tumors, which are larger than that of in the other groups, showed marked evidence of undifferentiation with severe infiltration and vigorously active proliferation. In the castrated group marked proliferation of the interstitial tissue with small cancer nestles within the proliferative area were demonstrated.

## 4. Metastasis and complications.

As described in the Part I, metastasis was found in the regional lymphnodes and the

neighboring accessory sexual organs complications such as infections and urinary passage disturbances were encountered.

These results of the experimental studies which are showing that, in combining administration of 20-MCT and sexual hormones, development of prostatic tumor is accelerated by environmental effect of the high female sexual hormone, indicate that development of prostatic cancer is not necessary to depend only upon male sexual hormone, but female sexual hormone is supposed to be an important factor for the prostatic carcinogenesis despite the functional mechanism is not able to clarify. It is postulated that the both sexual hormones are concerned with development of prostatic tumors through complicated pituitary-hypothalamic system.

## 緒 言

前立腺癌の治療として去勢あるいは女性ホ投与が根本原則とされているが、発癌あるいは制癌作用における内分泌学的影響についての研究は古く1889年に Schnitzinger が乳腺腫瘍に対して去勢術を施行することにより癌組織の退化をみたことに始まる。その後 Lacassagne<sup>42)</sup> が Estrogen の長期投与によりマウスに乳腺腫瘍の発生をみて以来、腫瘍と内分泌腺の関連が重要視されるに至った。事実ホルモンの大量投与または臓器の破壊などにより各種臓器に腫瘍発生に成功したものの、注目すべきことはこれらのいずれもが特殊なホルモンの標的器官にのみ限られていることである。Huggins<sup>26)</sup> はこれをホルモンの臓器に対する超効果的な異常刺激の蓄積にもとづくものとし、これを Hormone Dependent Tumor と命名した。

一般に癌とは自律性の増殖組織であり、分化程度の低いか、あるいは全くないものとされていた。しかるに乳癌、前立腺腫瘍などではホルモンによる全身性の規整に応じ、一定の分化方向ならびに程度を有することが認められたが、この自律性には限界があるのではないかと思われる。

勿論ホルモン要素が腫瘍発生における唯一の方法であることは決してない。その他遺伝、感染など諸々の要因が存在していることは当然であるが、上述の如くホルモン自体の発癌性が認められており、さらに発癌過程におけるホルモンの促進作用、あるいは発癌物質の媒体としての役割が注目されるものである。そして腫瘍発生における生体内のホルモン環境の不均衡もまた

重要な因子をなすのではないかと考えられる。

そこで今回は第1篇で使用したと同じウィスター系ラットに 20-MCT を投与すると同時に各種性ホルモンを投与し、それに基づく異常環境の種類、程度とその持続期間の長さなどによって自然発癌のみならず人工発癌の発生が如何に修飾されるかを目的として本実験を施行した。

## 実験方法

実験動物は第1編と同様に自然発癌の少ないといわれるウィスター系雄性ラットを使用し、20-MCT を先に記載したと同じ方法で前立腺内に注入した。

本実験に供した全ラットは75匹でこれを男性ホ投与群、女性ホ投与群および去勢群の3群に分けた。

即ち男性ホとして Enarmone Depot (帝国臓器) 10mg/2週、女性ホとして Ovahormone Depot (帝国臓器) 0.5mg/2週を投与し、去勢群としては20-MCT 注入と同時に両側除辜術を施行した。

検索方法は第1編と全く同様にし、6カ月を目標としてその間適当に弊死せしめ、200日を実験期間として観察した。

## 実験成績

成績は一括して表1～5に示す。

### 1. 男性ホ投与群。

腫瘍の発生は80日および90日で死亡した2例では未だみられなかつたが、95日の No. 13 では既に Papilloma の発生がみとめられた。発生率については100日までに死亡ないし屠殺した3例のうち1例(33.3%)にみられた。また180日までに検索した第2群では8例中4例(50%)に過ぎなかつた。しかし180日以降になると14例中10例に腫瘍の発生があり、その成績も71.3%と上昇をみとめた。

転移は殆んどなく、1例(No. 5)に骨盤内リンパ

腺および精囊腺に浸潤性の転移を認めたのみであった。また合併症としてはやはり尿路の通過障害が多く、水腎症1例(No. 3)、膀胱膿腫1例(No. 15)があり、これには膀胱結石をみとめた。また肺膿瘍をNo. 23に、その他No. 18では腹水がみられた。

組織形態としては乳嘴腫が3例と比較的多かったが、やはり扁平上皮型が最も多く、15例中11例であった。さらに1例に腺腫がみとめられた。この群の特徴としては腺組織の管腔内増生はあまり著しくなく、そ

れよりも中枢部での小排泄管と思われるやや紡錘型の上皮細胞の増生、多列化がみられ、この一部が乳嘴腫の形態をとつたものと考えられる。また扁平上皮癌も浸潤性に増殖して癒合し、大きな巣状を形成するものが多いようである。

次に代表的な例を示す。

No. 13 生存日数95日、殺、体重120g Enarmone Depot 60mg 投与。

組織学的所見：軽度の細胞浸潤と拡張した小血管で

第1表 男性ホルモン投与群

ラット No.	生存日数 (日)	死・殺	体重 (g)	腫 瘍				備 考	
				有 無	重量(g)	比体重	組 織 像		
第一群	16	80	殺	90	-				
	20	90	死	105	-				
	13	95	殺	120	+	0.206	1.72	乳 嘴 状	
第二群	4	108	死	140	+	0.159	0.114	乳嘴状, 一部角化	肺 炎
	24	111	〃	90	-				
	1	138	殺	140	-				
	6	150	〃	210	+	0.371	0.162	重 層 扁 平	
	2	155	死	250	+	0.464	0.179	扁 平 角 化	
	10	162	〃	200	-				
	11	168	殺	240	+	0.324	0.135	重 層 扁 平	
第三群	15	181	殺	240	+	0.219	0.091	角 化 扁 平	膀胱膿瘍, 結石 腰部リンパ腺, 精囊腺転移
	17	181	〃	210	+	0.086	0.041	多型細胞, 腺腫	
	7	183	死	240	-				
	19	183	殺	280	+	0.220	0.079	扁 平 角 化	
	23	183	〃	320	+	3.910	1.220	角 化 扁 平	
	5	186	〃	320	+	3.450	1.080	角 化 扁 平	
	9	187	〃	240	+	1.240	0.518	扁 平, 乳 嘴 状	
	22	187	死	200	+	0.689	0.431	棘細胞増生	
	8	191	殺	280	-				
	25	191	〃	270	-				
	12	195	〃	280	-				
	3	195	死	160	+	1.200	0.750	角 化 扁 平	
18	200	殺	200	+	0.394	0.172	〃	腹水, 肝硬変	
21	200	〃	240	+	0.521	0.217	〃		

充たされた間質を有する上皮腺様組織が乳嘴状に配列している。腺上皮は処々円柱上皮、一部多列化して扁平上皮様を呈しており、円柱上皮部分では配列は乱れておらず胞体はしばしば明るい。しかし一部では棘細胞様に増生して角化傾向がみられ、ケラトヒアリンの形成が著しい(写真 No. I-1, 2)。

No. 17 体重210g, 殺, 生存日数181日 Enarmone Depot 130mg 投与。

肉眼的には前立腺部に一致して小膿胞を認める。

組織学的所見: 中心部は好中球浸潤および壊死におちいつているが、これを圍繞あるいは侵入するように大小種々の多型な上皮細胞の増生があるが、腺様構造は明らかでなく、索状形成あるいは集団状をなしている。また周辺部には間葉細胞の増生と処々形質細胞の著明な浸潤を伴う肉芽腫で占められ、著明な線維組織の中に扁平上皮の島しよ状増生の散在するのをみとめる(写真 No. I-3, 4)。

No. 5 体重320g, 殺, 生存期間186日, Enarmone Depot 130mg 投与。

前立腺部に一致して膀胱、精囊腺など内性器々官と固く癒着した半鶏卵大のやや硬い腫瘤を認める。

組織学的所見: 大部分移行上皮に被われる管腔に接して角化扁平上皮癌が巣状に形成され、結合織内に浸潤増生している。腺組織内には一部褐色物質の沈着のつよい炎性肉芽組織が小結節状に形成されており、これを中心に炎性細胞浸潤が極めてつよい。この炎症巣に接して、またはその巣内に異型扁平上皮細胞または小腺腔組織の浸潤増生がみとめられる。固有の前立腺構造は著しく破壊されている(写真 I-5, 6)。

No. 22 体重200g, 死, 生存日数187日, Enarmone Depot 130mg 投与。肉眼的には特記すべき変化なし。

組織学的所見: 乳嘴状配列を呈する高円柱上皮から成る腺組織、周辺平滑筋に圍繞される小管腔および組織辺縁に複雑な腔の分岐を示し、上皮細胞の増生した腺腔ないし管腔群がみとめられる。この群においては一見腺癌様に見える部分があるが、これは予備細胞の増生が強く、上皮多列化し、処により扁平上皮状をなして腺腔をとり囲んで細胞索状に増生し結合したためであつて、真の腺癌とは区別されるべきものである。そして一部の腺腔は囊胞状をなして剥脱上皮および硝子様物を容れる。また高円柱上皮でおおわれた腺組織の一部は囊胞状に拡張し、その上皮細胞は扁平化または剥脱消失し、内腔に壊死物および若干の炎性細胞を容れる。間質は一般に線維性で処により小円形細胞の浸潤が強い(写真 I-7, 8)。

## 2. 女性木投与群。

腫瘍発生は比較的早期にみられ、74日で死亡した

No. 8 にすでに扁平上皮癌の発生があつた。発生率では100日以内に死亡した2例中2例に(100%)、101~180日では3例中3例と100%に発生をみとめた。また181日以降でも発生率なお高く、20例中17例で85.0%と上昇してみられた。

この群においても転移は少なく、No. 23 に骨盤内リンパ腺転移像を、また1例に精索に沿つた部分へ浸潤性増大をみとめたに過ぎなかつた。合併症としては水腎症2例、肺炎1例で、やはり尿路障害と感染症が多かつた。

腫瘍の形態として扁平上皮型が圧倒的に多く、22例中20例にみられ、次いで肉腫1例、腺腫1例であつた。

この群においては腫瘍重量および比体重値は他の群に比して非常に大きく、腫瘍の増大が比較的速やかに進行したものと考えられる。組織像についても一般に小囊腫状に拡張し、その腺上皮は扁平上皮化生が著しいが、大部分は角質形成の強い典型的な扁平上皮癌の形成があり、線維化の強い間質中に浸潤性に増生しているものが多い。

代表的な例を2~3示す。

No. 8 体重160g, 死, 生存日数74日, Ovahormone Depot 2.5mg 投与。

20-MCT 注入部に接してやや黄色を呈する小囊胞を認める。

組織学的所見: 間質に小円形細胞浸潤および部分的に線維形成があつて腺組織は一部小囊胞状に拡張して上皮扁平化し、一部は上皮下予備細胞の増生があつて、乳嘴状に多列上皮が増殖し、増生上皮は一見扁平上皮化して腔内には角化物、壊死物および好中球その他の炎性浸潤細胞を容れる。一部の扁平上皮化生巣は明らかに異質的で Stromal invasion をともなつている(写真 II-1, 2)。

No. 5 体重140g, 死, 生存期間168日, Ovahormone Depot 5.5mg 投与。

肉眼的には20-MCT 注入部と思われる小膿瘍を認める他、著変なし。しかし肺下葉では出血性病巣を認める。

組織学的所見: 囊腫状構造の壁に当る部分と思われ、結合織性被膜と被膜下に若干の小囊胞状腺組織をみとめるが、されにこれに接して大きな囊胞の一部がみられ、この大囊胞壁には円柱状ないし紡錘型上皮細胞の乳嘴状増生があり腺様構造を呈する。腔内は剝離上皮およびその変性壊死物、ならびに若干の好中球を主とする炎性細胞で充たされている。一部にはケラトヒアリンがみられる(写真 II-3)。

No. 15 体重330g, 死, 生存期間193日, Ovahormone Depot 6.5mg。

第2表 女性ホルモン投与群

ラット No.	日数 (日)	死・殺	体重 (g)	腫		瘤		備 考		
				有 無	重量(g)	比体重	組 織 型			
第一群	8	74	死	160	+	0.363	0.226	角 化 扁 平		
	3	95	〃	187	+	0.194	0.104	重 層 扁 平		
第二群	18	136	殺	160	+	0.201	0.144	角 化 扁 平		
	13	155	死	180	+	0.212	0.118	重 層 扁 平, 角 化		
	5	168	〃	140	+	0.053	0.038	腺 腫		肺 膿 瘍
第 三 群	6	181	殺	250	-					
	7	181	〃	220	+	0.227	0.116	角 化 扁 平		
	9	181	〃	200	+	0.475	0.238	角 化 扁 平		
	11	181	〃	280	+	0.572	0.204	扁 平 角 化		
	4	182	〃	210	+	0.223	0.107	重 層 扁 平		
	12	182	〃	195	+	0.168	0.086	重 層 扁 平		
	21	184	死	184	+	0.594	0.314	角 化 扁 平		
	17	185	殺	185	+	0.794	0.256	角 化 扁 平		
	24	185	〃	185	+	0.392	0.196	重 層 扁 平		
	1	190	〃	250	+	9.110	3.640	紡 錘 型 肉 腫		
	2	193	〃	320	+	2.214	0.690	扁 平 角 化		
	14	193	〃	310	+	0.604	0.196	重 層 扁 平		
	15	193	死	330	+	10.040	3.150	角 化 扁 平		両側水腎症, 精索 周囲浸潤
	10	195	殺	320	-					
	16	195	〃	250	+	0.297	0.119	重 層 扁 平		
	19	195	〃	230	+	2.050	0.894	角 化 扁 平		
	23	195	〃	300	+	8.210	2.710	角 化 扁 平		腰部リンパ腺転移 両側水腎症
20	200	〃	300	-						
22	200	〃	230	+	0.200	0.087	角 化 浸 潤			
25	200	〃	220	+	0.176	0.080	扁 平 角 化			

下腹部を覆うように黄白色のやや硬い腫瘤形成があり、膀胱、精囊、精索との線維性癒着が強い。また尿道圧迫のためか膀胱は薄い嚢胞状となり拡張し、さらに両側の腎、尿管も水腫状に拡張している。

組織学的所見：大部分 扁平上皮癌の組織で占められ、従来の腺組織は殆んど消失してみられない。この組織では多中心性の周心円状を呈する角化質を中心に、多型性を有する棘細胞の増生が著しく、不規則な索状に配列している（写真II-7, 8）

### 3. 去勢群.

腫瘍の初発は80日で死亡した No. 21 に扁平上皮型をみとめたが、一般に発生率は遅延する傾向がみられ、100日までに2例中1例（50%）であつたが、101~180日では4例中腫瘍の発生はなかつた。しかし181日以降では増加著しく、18例中13例（68.5%）にみとめられた。

転移は1例もなく、合併症も比較的少なく、No. 21 に肺炎を、腫瘍による圧迫例として No. 11 に水腎症



像著明である。

組織学的所見：軽度の炎性細胞の浸潤を伴って間質の増生が著しいが、この線維組織に囲繞されるように炎性物質、硝子物を充たして縮小化した小型の嚢胞状管腔を有する上皮細胞の増生が著明で、一部腺様にあるいは充実性に配列しているのが見られる。また線維化の著明な部分では浸潤性の巣状形成が著明で、一部では脱落細胞、炎性細胞を含んだ管腔を形成し、一見腺様であるが、上皮細胞の多くは扁平化が強い(写真Ⅲ-1, 2)

No. 7 体重320g, 殺, 生存日数195日。肉眼的に小指頭大の白色の腫瘤を認める。またこれに圧迫されるように膀胱は嚢胞状に拡大し、尿貯溜があり、中に針状の結石を認めた。

組織学的所見：標本の一部には腺組織の残存もみら

れるが、その殆んどの上皮は完全に扁平上皮化し相癒合して結節状の巣状形成がみられる。扁平上皮は増生著しく充実性に腺腔を埋めているのも見られるが、一部ではなお小管腔を有し、同心円状の角化物、あるいは炎性細胞、脱落細胞でみたまされているものもある。間質における線維形成は比較的強く、部分的に形質細胞の浸潤をみとめる(写真Ⅲ-3, 4)

No. 11 体重220g, 死, 生存日数181日。

肉眼所見：拡張した膀胱に接して小指頭大に腫大した堅い白色の腫瘤をみる。周辺の癒着は著明でないが、両側の尿管、腎臓は尿道部の圧迫のためか水腫形成がみとめられる。

組織学的所見：中央にケラトヒアリン、炎症細胞を充たした大きな嚢胞様形成がみとめられ、その壁では皮膚の棘細胞癌に極めて類似し角質形成ならびに上皮

第4表 生存日数と発生率

	男性ホ群	女性ホ群	去勢群
第1群 (1~100日)	1/3 (33.3%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)
第2群 (101~180)	4/8 (50.0%)	3/3 (100%)	0/4 (-)
第3群 (181~200)	10/14 (71.3%)	17/20 (85.0%)	13/19 (68.5%)
Total	15/25 (60.0%)	22/25 (87.5%)	14/25 (56.2%)

$$\left( \frac{\text{腫瘍ラット}}{\text{ラット数}} (\text{発生率}) \right)$$

第5表 6ヵ月生存ラットの腫瘍発生とその重量

	ラット数	腫瘍ラット	腫瘍		
			重量(g)	比体重	発生率(%)
男性ホ群	14	10	1.192	0.459	71.3
女性ホ群	20	17	2.138	0.769	85.0
去勢群	19	13	0.466	0.186	68.5

細胞の増生が著しい角化扁平上皮癌組織よりなり、一部ではすでに浸潤増生がみとめられる(写真Ⅲ-5, 6)。

総括ならびに考按

二次性徴の発達と睾丸機能が深い関係にあることは古代中国及びトルコでの宦官採用にみられた如く古くより知られている。

実験的には1786年 J. Hunter が去勢の前立腺に対する影響を系統的に観察したことから始

まるが、さらに White<sup>89)</sup> ならびに Huggins<sup>28) 29) 30) 71)</sup> の研究により去勢により前立腺分泌液が低下すること、男性ホ投与により去勢犬の前立腺の大きさならびに分泌量が正常化される。また女性ホ投与では前立腺は萎縮し分泌能は抑制されることなど性ホとの関係が明らかにされた。

また前立腺腫瘍についても Huggins<sup>26) 28) 30)</sup> は前立腺癌が成熟型の前立腺上皮の異常増殖であり、その発生母地である上皮の性格を有するから去勢あるいは女性ホ投与により退化萎縮を来たすと推定し、これが現在の前立腺癌のホ治療の基本となつたものである。実験的にも Deming<sup>10)</sup> は人の前立腺癌組織片を家兎前眼房に移植したが雄では成功したものの雌では不成功に終わったことを報告、加藤<sup>98) 77)</sup> も同様の実験で雄では去勢により抑制されるが、男性ホでは

促進を、合成発情ホでは抑制されるとした。

以上の如く前立腺癌の細胞は男性ホの分泌に依存するもので、もし去勢により男性ホの供給がなくなるとその細胞は発育を停止するものである。また臨床的にも去勢または女性ホ投与により疼痛の緩解を期待し得ることからも前立腺の正常発育と同時に腫瘍の発生にも内分泌機能失調、特にホの関与があるらしく<sup>47)</sup>、去勢あるいは女性ホ投与により発育が抑制され、男性ホでは癌の増悪化を来たす性が知られている。

しかしながら促進因子とみとめられている男性ホ投与によつては性器および副性器の瀰漫性の肥大増殖および機能亢進が知られているのみで腫瘍の形成は認められていない<sup>67) 86) 88)</sup>。また女性ホの長期投与を行つた Lacassagne<sup>42) 8)</sup> などはマウスの前立腺において中央部の腺管上皮にまず扁平上皮化生を認め、次いで間質の線維性増殖を来たしたけれど悪性変化はみられなかつたとし、Burrows など<sup>8)</sup> はマウスに 0.1% Estrogen を 155 日間投与し前立腺肥大症様の腫瘤を得、うち 1 例に癌によく似た組織像をみとめたが、別に転移はなかつたと報告、さらに Horning<sup>22)</sup> もマウスに 1 年間に亘つて発情ホの長期投与を行つて同様の間質の肥大と上皮の扁平化生をみとめ、尿の貯留、水腎症を来したが、組織学的には前立腺癌との診断は困難で、しかもこの変化はホ投与を中止すれば再び正常化されたとしている。その後の研究でも<sup>51) 62) 89)</sup> これらと同様の成績を得たのみで、一部の例外を除いては未だ前立腺の実験的腫瘍発生に成功していないのが現状である。

そこで本実験では既に第 1 篇でみたような前立腺の 20-MCT による腫瘍の発生が、性ホの異常環境下で如何に展開されて行くかを目的として行なつたものである。その結果は上述の如く 20-MCT のみ投与したものに比し、また従来の報告に比して性ホ投与あるいは去勢群により高率にみとめられた。特に女性ホ群においては 74 日と早期より発生がみられ、次いで去勢群の 80 日が続き、男性ホ群では 95 日と遅延していた。また発生率でも女性ホ群では 101~180

日間では 100%、181 日以降では 85.0% の高率を示し、男性ホ群の 60.0%、去勢の 68.5% などに比べてはるかに優位を示していた。さらに女性ホ群における腫瘍の重量は平均 2,158 g と他の群に比べて極めて大きく、増殖が早いものと思われる。組織学的には 74 日でみられた No. 8 例では既に扁平上皮型を示し、136 日および 155 日の例でも早くも未分化に移行する傾向がみられ、男性ホ投与群に比して早くより腺構造を失う傾向がみとめられた。これに反して去勢群では初発こそ 80 日と早期で、181 日以降の発生率も 68.5% と高かつたが、180 日以前の発生は極めて低率であつた。また発生した腫瘤重量も平均 0.466 g と非常に小さく、組織学的にも分化度の高いものが多くみられた。この群においても転移形成は少なく、20-MCT 単独群と同様に遠隔臓器への転移はみられず、僅かに腰部リンパ腺の腫大をみとめたのみであつた。即ち一般的に男性ホ依存性といわれている前立腺腫瘍の発生が女性ホ投与により高率に、しかも増悪傾向が強くみとめられた。しかし同じ女性ホ優位を来たすはずの去勢群では弱いながら発癌は抑制されたようであつた。

これらの成績を従来の報告と比較すると、Dunning など<sup>15)</sup> はラットの 20-MCT 前立腺腫瘍の移植を行うと雄よりも雌により増殖が著明であつたとし、Horning<sup>23)</sup> も女性ホ投与による癌発生の促進を認めており、私の成績と同様に女性ホ優位説をあげている。

一方 Moore など<sup>68)</sup> はこれら実験腫瘍が去勢によりやや早期にみられたものの、その発生率はやや減少をみ、さらに去勢群に男性ホを投与することにより、逆に腫瘍発生の増加をみたとしており、Wojewski など<sup>80)</sup> も去勢により前立腺における 20-MCT の発癌は促進されるが、女性ホならびに男性ホとも腫瘍発生には特別影響を及ぼさないと報告している。

このように発癌過程におけるホ因子については種々の意見があるが、一度形成された腫瘍組織については Deming<sup>10)</sup>、鈴木<sup>77)</sup> などの成績と同じくするものが多い。即ち Horning<sup>24)</sup> は未成熟去勢マウスに移植して萎縮を来たした前

立腺癌組織片が男性ホ投与により再び増殖を示したとし、Mirand<sup>51)</sup> は前立腺の 20-MCT による腫瘍をラットの皮下に移植したが、男性ホ投与を受けていた去勢ラットにのみ増殖がみられたことより、男性ホの促進因子を認めている。けれども性ホによる作用機序ははつきりと解明されているものでなく、最近 Röhl<sup>57)</sup> は前立腺癌の組織培養に各種性ホを投与しその成績を検討したところ、ホの影響は癌組織の分化の程度によるもので、成熟型では男性ホ依存性であるが、未成熟型では非依存性であると興味深い成績を報告している。

一般に腫瘍の増殖あるいは抑制に関する性ホの影響として、男性ホは抑制的に、女性ホは促進的に作用するものが多い。螺良<sup>70)</sup> は Ehrlich 癌の増殖が雄に比して雌に著しく、しかもその作用は初期において最も強く発揮されるとのべ、これに同意するものも多い<sup>33) 37) 39) 41)</sup>。また化学物質による発癌形成でもこれらと同じ見解がみられ、Leiter など<sup>41) 18)</sup> は Benzpyrene 皮膚腫瘍が雌により促進され、しかも卵胞ホにより早期にみられるとのべ、Huggins<sup>29)</sup>、Shay<sup>75)</sup> かも MCT 経口投与による実験的乳腺腫瘍の発生が男性ホにより抑制されたことを認めている。さらに Pannella など<sup>64)</sup> は 20-MCT によるラットの筋肉腫の発生が女性ホでは早期に、しかも 100% であるのに比し、男性ホでは 15%、去勢では 0% に抑制をみたとの成績を得ている。その他リンパ肉腫<sup>64) 66) 68) 82)</sup>、Brown-Pearce 癌<sup>61)</sup> などの移植についても、また 20-MCT による白血病<sup>40)</sup>、子宮癌<sup>59)</sup> の発生についても同様の傾向が認められており、McEndy<sup>60)</sup> など<sup>60) 43)</sup> は去勢によっても女性ホ投与と同じようにその増殖の促進がみられるとしている。このような男性ホの作用としては形質細胞の亢進にもとづく抗体産生にあると小川<sup>62)</sup> は Hela 細胞の移植実験で示し、木山<sup>39)</sup> も女性ホおよび去勢により免疫性の低下がみられると同調している。また一戸<sup>33)</sup> は女性ホによる吉田肉腫の発育促進は副腎皮質の刺戟にもとづくもので、男性ホは逆にこれを抑制するためであると高位中枢よりの抗体出現の多少を

あげている。

一方 Andervont など<sup>2)</sup> はマウスの自然発生の肝腫瘍が雄に多く、しかも去勢により雄では低下し、雌に男性ホを投与すると、その発生率は増加する<sup>1)</sup> ことを認めており、Sarcoma 180<sup>26)</sup>、および雄マウスの乳腺腫瘍移植<sup>78)</sup> においても去勢または女性ホ投与により発育の抑制をみとめた報告もあり女性ホが全て促進因子として作用するとは限らないと反対している。例えば肝癌について Dontenvill など<sup>13)</sup> は発癌物質による実験腫瘍は女性ホによつて特に促進されないとし<sup>9)</sup>、臨床的にも Davis<sup>9)</sup> は男性に多くみられたと報告している。さらに乳腺腫瘍の発生について Noble<sup>60)</sup> はホ感受性を有するのは比較的若年時においてのみで、老年令では逆に抵抗性を有するとし、子宮癌の発生においても Kaslaris など<sup>34)</sup> は去勢によつて増加し、女性ホおよび男性ホ投与により減少を来とし、しかも雌ラットでは成熟あるいは未成熟によつて成績に差があることを認めている。また垣内<sup>36)</sup> は 20-MCT による皮膚腫瘍の発生が性ホの同性的あるいは交叉性投与によつてもその影響は全くなく、逆に遅延をみとめたとし、ホルモンの作用を否定しており、Klavins など<sup>40)</sup> も子宮頸癌の発生で同様の成績を得、ホルモンによる特別な影響を認めないとするものも多い<sup>61) 74)</sup>

以上の如くホルモンの腫瘍組織の発生あるいは増殖に対する影響としては種々の成績がみられるが、これらホルモンの作用は単一的なものでなく、動物の種類あるいは投与方法、標的器官によつても全く差があることと思われる。例えば乳腺腫瘍について男性ホのみでなく、ある場合には女性ホもまた治療に供されていることなどをみても、ホルモンの作用機序は極めて複雑であると云わねばなるまい。しかしながら女性ホあるいは男性ホに限らず一般に性ホの役割としては初発因子でなく、むしろ促進因子であるとする見解が有力であり、機構そのものは明らかでないが、発癌物質の存在により性ホの補助発癌作用または局所性因子とによつて発癌過程を刺戟促進するものと考えられてい

る。ことに女性ホについては発癌物質の一つである炭化水素化合物の分離合成に伴い、その両者の化学構造が類似しているため、発情作用と癌原性との間には密接な関係があるのではないかと追求された。しかし現在の所これらホルモンが生体内で発癌物質に代謝変化するという証明は得られておらず、しかも発癌性を有するのは Estrogen および Gonadotropin のみであることが認められるに至つた<sup>26) 27)</sup>。そして発情ホの長期投与による腫瘍発生としては下垂体、睪丸、乳腺、子宮、リンパ組織など内分泌臓器にのみ限られて報告が見られるに過ぎない。<sup>8) 27)</sup>

Huggins<sup>26)</sup> は癌におけるホルモン作用機構の説明として、内分泌臓器相互間における自動調節機構を設定し、これを Feed-back Cycle と名づけた。即ち生理的にはホルモンは体内のホルモン環境の恒常性を維持することを主体としており、ホルモン投与による一次的な過剰もこの機構によりまもなく一定のレベルに整復されるものである。ところがこの機構において上位中枢の過剰刺激あるいは下位器管の減機能状態により破綻を来し、組織が高度な増殖状態におかれるとき、ここに発癌の機会が提供され不可逆性の変化を来すものとしている<sup>63)</sup>。けれども Haddow ら<sup>21)</sup> は Estrogen による癌の発生はしばしば見られるが、それと同時に一方では実験動物における腫瘍の増殖を抑制することがあると報告しているように現在のところ、これらホルモンが終末器官に如何なる方法で蓄積されるか解明されていない<sup>20) 26)</sup>。しかしながら臨床的にも末期癌がホルモン環境の変化により改善をみることがあるように、癌は必ずしも完全に自律性を有するものとは限らないもので、癌細胞の起源が高度のホルモン依存性を示すときは癌組織もまたホルモン依存性を示すもので、ホルモンの供給停止と共に萎縮して来るものである。しかしながらこのようなホルモン依存癌においてもその内分泌機能は異常に高いものでなく、多くの場合正常またはその以下のことが多いと Huggins<sup>26)</sup> も報告している。

前立腺腫瘍については諸家の報告にみられる如く男性ホ依存性が認められているが、臨床的には睪丸機能の低下した45才以上の年齢に多く3~10倍もの高率にみとめられること、しかもこれら癌患者の尿中 17-KS 値は正常人に比して優位の差はなく、むしろ低値を示す場合が多いと報告<sup>11) 38) 67) 68)</sup> されているように前立腺癌が必ずしも Androgen の優位の環境に惹起していることを意味しないと思われる。事実、Trunnell など<sup>81)</sup> は前立腺癌患者に Androgen を投与した21例中6例に、Pearson<sup>65)</sup> は22例中5例に悪化をみとめたとしているが、Brendler<sup>6)</sup> など<sup>14)</sup> は一部で良好化したものもあるとし、前立腺癌に対する抗男性ホ治療は単に実験成績を人間に適用したに過ぎないと反対している。また Lesser など<sup>46)</sup> は45才以上の非癌患者100名と45才以下の100名を対照として男性ホを投与したが、両者の間には有意の差は認められず、前立腺癌患者が増加したことはなかつたとし、Drill<sup>14)</sup> も男性ホを投与した前立腺癌患者において血清酸フォスファターゼ値および17-KS 値の増加はみられなかつたと報告している。さらに Wildermuth<sup>34)</sup> は広汎な転移を有し、抗男性ホ治療に何ら効果のみられなかつた前立腺癌に対して Testosterone を投与した所、5例中2例に骨組織および腫瘍組織での活性が高まり、<sup>32</sup>P の摂取率が増加し治療効果をみとめたとし、いずれも男性ホ依存性を疑問視している。

男性ホの作用としては男性ホ作用、抗女性ホ作用、さらには蛋白同化作用もあり、Blackburn など<sup>4) 81)</sup> はエネルギー代謝の促進により発癌を増強さすとしており、Thompson など<sup>80)</sup> も3-MCTによる骨腫瘍の発生について男性ホの投与により体重の増加を来したとしている。そして Huggins など<sup>31) 72)</sup> は腫瘍の増殖と男性ホの作用とはほぼ平行するもので、男性ホ依存性のあるとされる前立腺上皮が増大発育することも明らかではあるが、前立腺癌発生における男性ホの役割が原因的因子となるということは、男性ホ投与による腫瘍発生が知られていない現在実証することの出来ない問題であ

る。

したがって抗男性ホ作用にもとづく Estrogen 療法についても Saunders<sup>69)</sup> など<sup>6)</sup>の報告にみられる如く、男性ホとの間には量的な拮抗作用は存在しないものであり、前立腺の萎縮を来たすものとしてはさらに高位の中樞の関与があるものと思われる。Lynch など<sup>48)</sup>は睪丸の組織化学的所見より、また Sommers<sup>70)</sup>も剖検例より発情ホ優位をとる、下垂体副腎機能亢進と共に Estrogen および FSH の増加が前立腺の前癌状態である硬化性萎縮を惹起するとし、Sharkey など<sup>73)</sup>もこれに同意している。しかも Segaloff<sup>72)</sup> など<sup>19)</sup><sup>34)</sup><sup>47)</sup>は男性ホ投与によつても癌患者のゴナドトロピンの分泌が抑制されることを認めているように、ステロイドの活性度とゴナドトロピンの抑制とが一致しないことより、複雑な下垂体機能の関与があるものと考えられる。そして Estrogen そのものについても Dobriner など<sup>12)</sup>は前立腺癌患者では、投与された Estrogen の体内代謝が異なり、正常人では Estrone が、癌患者では Estrinol の排泄がみられ、これは去勢によつても変化しないと女性ホの異常を指摘している。また McDonald など<sup>49)</sup>は前立腺組織の解糖能が Estrogen により抑制されること、さらに Fergusson<sup>16)</sup>は放射性 Estrogen の体内分布より細胞増殖に対する有糸分裂毒となることなど直接作用<sup>32)</sup>を有するものと考えられている。

それ故前立腺癌の全ては男性ホに依存しているものでなく、正常前立腺と異なる性質を有しているものと推定されるもので、前立腺癌の初発因子が何であるかを結論することは出来ないが、本実験の成績の範囲内では体内の性ホルモンアンバランスを含めて内分泌系の失調もまた癌化に有利な環境を提供するものと考えられ、女性ホ優位において発生が促進されたことは Estrogen も Androgen と同じ作用機構で反応するものではないかと考える。臨床的にも石部ら<sup>34)</sup><sup>17)</sup>は前立腺癌患者において視床下部下垂体系の異常ないし副腎皮質機能の亢進があると、女性ホ投与によつてゴナドトロピンの分泌抑制が著明であり、17-KS 値よりゴナドトロ

ピンの変化が早期に出現するとのべている<sup>7)</sup>。また男性ホ投与によつても女性ホほど強力ではないがやはりゴナドトロピン分泌抑制作用があり、殊に大量ないし長期間にわたつて投与した場合には殆んど機能低下を来たすことを思えば、下垂体機能の抑制因子として作用することも認められるが、Segaloff などが指摘しているように、これら性ホルモンによる拮抗作用が単にゴナドトロピンのみに止まらず、さらに複雑な中枢性因子の関与があるものと推測する。

## 結 語

第1編の報告の如くウィスター系ラットを用い20-MCTによる前立腺腫瘍の発生に及ぼす男性ホ、女性ホおよび去勢の影響について実験を行つた。

### 1. 初発日数：

女性ホ投与により74日と最も早期よりみられ次いで去勢群の80日が続いたが、男性ホ投与では95日と遅延傾向がみられた。

### 2. 発生率：

全期間を通しての発生率としては男性ホ群25例中15例、60.0%、女性ホ群25例中22例、87.5%、去勢群25例中14例、57.2%であつた。即ち男性ホ群では初発の遅延と共に発生率も低かつたが、6カ月以降では急増し、14例中10例、71.3%にみられ、去勢群においても殆んど同傾向を示し、19例中13例、68.5%であつた。しかし女性ホ群では最初から発生率100%を示し、6カ月以降になると20例中17例、85.0%と逆に減少していた。

### 3. 組織学的所見について：

性ホの種類による特異な組織学的特徴は認められず、一般にその大半は扁平上皮型であつた。しかし男性ホ投与によつては比較的大きな扁平上皮細胞巢の形成があり、また乳嘴腫も多くみられた。女性ホ群では腫瘍も大きく、浸潤像の強い未分化傾向が著しく、旺盛な発育増生をみとめた。また去勢群では間質の増生が強く、これに圍繞された小さい胞巢をみとめた。

### 4. 転移および合併症について：

第1編におけると同様、所属リンパ腺、周囲

副性器への転移があり、合併症としては感染症ならびに尿路通過障碍などをみとめた。

以上の実験成績より 20-MCT と性ホの併用において高女性ホ環境によつてその発生が促進されたことは、男性ホ依存性といわれる前立腺癌の発生が必ずしも男性ホのみによるとは限らないことを示すものであつて、そのホルモンの作用機構まで明らかにし得なかつたが、女性ホもまた前立腺癌の発生に重要な因子となるものと思われ、男性ホと同様にさらに複雑な下垂体間脳機構に關与するものとする。

稿を終るにあたり恩師加藤教授の御指導、御校閲に対し感謝すると共に、病理学所見について御指導いただいた本学病理学教室飯島教授に深謝いたします。

本稿の要旨は第15回日本泌尿器科学会西日本連合地方会および第11回日本内分泌学会西日本地方会において発表した。

### 文 献

- 1) Agnew, L. R. C. & Gardner, W. U. : *Cancer Research*, **12** : 757, 1952.
- 2) Andervont, H. B. : *J. Nat. Cancer Inst.*, **11** : 581, 1950.
- 3) Bain, G. O. : *Cancer Research*, **19** : 93, 1959.
- 4) Blackburn, C. M. & Childs, D. S. : 14) より引用.
- 5) Blumenthal, H. T. & Rogers, J. B. *Cancer Research*, **22** : 1155, 1962.
- 6) Brendler, H., Chase, W. E. & Scott, W. W. : *Arch. Surg.*, **61** : 433, 1950.
- 7) Bulbrook, R. D., Franks, L. M. & Greenwood, F. C. : *Acta Endocrinol.*, **31** : 481, 1959.
- 8) Burrows, H. & Horning, E. S. : *Oestrogens and Neoplasia*, Blackwell, Oxford, 1952.
- 9) Davis, J. N. P. : *J. Nat. Cancer Inst.*, **15** : 1637, 1955.
- 10) Deming, C. L. : *J. Urol.*, **61** : 281, 1949.
- 11) Dobriner, K., Lieberman, S. & Rhoads, C. P. : *J. Biol. Chem.*, **172** : 297, 1948.
- 12) Dobriner, K. & Rhoads, C. P. : *J. Clin. Invest.*, **32** : 940, 1953.
- 13) Dontenwill, W. & Mohr, U. : *Z. Krebsforsch.*, **64** : 381, 1961.
- 14) Drill, V. A. : *Biological Activities of Steroid in Relation to Cancer*, 25, New York, 1960.
- 15) Dunning, W. F., Curtis, M. R. & Segaloff, A. : *Cancer Research*, **6** : 256, 1946.
- 16) Fergusson, J. D. : *Brit. J. Urol.*, **33** : 442, 1961.
- 17) Geiger, H. : *Arch. Geschwulstforsch.*, **17** : 307, 1961.
- 18) Gilmour, M. D. : *J. Path. & Bact.*, **45** : 179, 1937.
- 19) Gunn, S. A. & Gould, T. C. : *Endocrinol.*, **58** : 443, 1956.
- 20) Haddow, A. : *Brit. Med. Bull.*, **4** : 417, 1947.
- 21) Haddow, A., Watkinson, J. M. & Peterson, E. : *Brit. Med. J.*, **2** : 393, 1944.
- 22) Horning, E. S. : *Quart. J. Micro. Sci.*, **88** : 2, 1947.
- 23) Horning, E.S. : *Brit. J. Cancer*, **3** : 211, 1949.
- 24) Horning, E.S. : *ibid*, **6** : 80, 1952.
- 25) Haward, J. W., Janzen, L. T. & Salter, W. T. : *Cancer Research*, **4** : 337, 1944.
- 26) Huggins, C. : *J. Urol.*, **68** : 875, 1952.
- 27) Huggins, C. : *Cancer Research*, **16** : 825, 1956.
- 28) Huggins, C. : *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*, 1, New York 1960.
- 29) Huggins, C., Briziarelli, G. & Sutton, H. : *J. Exp. Med.*, **109** : 25, 1959.
- 30) Huggins, C. & Hodges, C. V. : *Cancer Research*, **1** : 293, 1941.
- 31) Huggins, C. & Mainzer K. : *J. Exp. Med.*, **105** : 485, 1957.
- 32) 市川篤二 : *綜合医学*, **12** : 242, 1955.
- 33) 一戸喜兵衛 : *Gann*, **49** (附17) : 52, 1959.
- 34) 石部知行 : *泌尿紀要*, **8** : 102, 1962.
- 35) 垣内洋二 : *日皮会誌*, **69** (附8) : 990, 1959.
- 36) Kaslaris, E. & Jull, J. W. : *Brit. J. Cancer*, **16** : 479, 1962.
- 37) 加藤恭之 : *大阪大学医誌*, **11** : 1793, 1959.
- 38) 加藤篤二 : *日本臨床*, **20** : 1213, 1962.
- 39) 木山敏 : *岡山地方癌研究会報*, **2** : 143, 1958.
- 40) Klavins, J. V. & Kaufman, N. : *Acta*

- cytol., 6 : 267, 1962.
- 41) 駒井義治 : 久留米医誌, 21 : 2165, 1958.
  - 42) Lacassagne, A : 7) より引用.
  - 43) Law, L. W., Bunher, L. E. & Norris, B. A. : J. Nat. Cancer Inst., 8 : 157, 1947.
  - 44) Leiter, J. & Shear, M. J. : *ibid*, 4 : 455, 1943.
  - 45) Lesser, M. A., Vose, S. N. & Dixey, G. M. : J. Clin. Endocrinol Met., 15 : 296, 1955.
  - 46) Liebelt, A. G. & Liebelt, R. A. : Cancer Research, 22 : 1180, 1962.
  - 47) Lipschutz, A.: Steroid Hormone and Tumours. Baltimore, 1950.
  - 48) Lynch, K. M. Jr. & Scott, W. W. : J. Urol., 64 : 767, 1950.
  - 49) MacDonald, D. F. & Latta, M. I.: Endocrinol., 59 : 159, 1956.
  - 50) McEndy, D. F., Boon, M. C. & Furth, J. : Cancer Research, 4 : 377, 1944.
  - 51) Mirand, E. A. : Exp. Med. Surg., 14 : 318, 1956.
  - 52) Moore, R. A. & McLellan, A. M., : J. Urol., 40 : 641, 1938.
  - 53) Moore, R. A. & Melchiona, R. H.: Am. J. Cancer, 30 : 731, 1937.
  - 54) 森茂樹 : 総合研究報告集, 30 : 343, 1956.
  - 55) 森井外吉・桑原一郎・白石敏之 : 日病理会誌, 48 : 1165, 1959.
  - 56) Murphy, J. B. : Cancer Research, 4: 622, 1944.
  - 57) 中野欣也 : 日泌尿会誌, 52 : 1047, 1961.
  - 58) 中谷正次 : 日赤医学, 13 : 57, 1960.
  - 59) 中坪本治 : 産婦人科の進歩, 12 : 597, 1960.
  - 60) Noble, R. L. : Pharmacol. Rev., 9 : 367, 1957.
  - 61) 野崎永喜, 毛利元彦 : Gann, 49 (附 17) : 163, 1958.
  - 62) 小川玄一 : 北海道産婦会誌, 11 : 107, 1960.
  - 63) 太田邦夫 : 日本臨床, 13 : 1039, 1955.
  - 64) Pannella, A. & Gasbarrini, G. : Arch. Pat. Clin. Med., 39 : 198, 1962.
  - 65) Pearson, O. H. : Cancer Research, 17 : 473, 1957.
  - 66) Plantin, L. O. & Birke, G. : Acta Med. Scand., 291 : 7, 1954.
  - 67) Röhl, L. : Brit. J. Urol., 30 : 450, 1958.
  - 68) Rössle, R. & Zahler, H.: Virchows Arch. f. Path. Anat., 302 : 251, 1938.
  - 69) Saunders, F. L. : Endocrinol., 63 : 498, 1958.
  - 70) 螺良義彦 : 日病理会誌, 46 : 319, 1957.
  - 71) Scott, W. W. : J. Urol., 70 : 477, 1952.
  - 72) Segaloff, A. : Cancer, 10 : 808, 1957.
  - 73) Sharkey, D. A. & Fisher, E. R. : J. Urol., 83 : 468, 1960.
  - 74) Shay, H., Gruenstein, M. & Kessler, W. B. J. Nat. Cancer Inst., 27 : 503, 1961.
  - 75) Shay, H., Harris, C. & Gruenstein, M. : *ibid*, 13 : 307, 1952.
  - 76) Sommers, S. C. : Cancer, 10 : 345, 1957.
  - 77) 鈴木正貢 : 泌尿紀要, 5 : 217, 1957.
  - 78) 滝沢延次郎 : 総合研究報告集, 29 : 548, 1958.
  - 79) Tesar, R. & Scott, W. W.: Invest. Urol., 1 : 482, 1964.
  - 80) Thompson, J. S., Gurney, C. W. & Kirsten, W. H. Cancer Research, 20 : 1214, 1960.
  - 81) Trunell, J. B. & Duffy, B. J.: Trans. N. Y. Acad. Sci., 12 : 238, 1950.
  - 82) 渡辺良子 : 日赤医学, 12 : 782, 1959.
  - 83) White, J. W.: Ann. Surg., 40: 782, 1904.
  - 84) Wildermuth, O. J. A. M. A. 172: 1607, 1960.
  - 85) Wojewski, A. & Laska, A. : Urol. int., 17 : 223, 1964.
  - 86) Zahler, H. : Virchows Arch. f. Path. Anat., 305 : 65, 1939.
  - 87) Zuckerman, S. & Parkes, A. S. : J. Anat., 72 : 277, 1938.
  - 88) Zuckerman, S. & Sandys, O. C. : *ibid*, 73 : 597, 1939.

(1964年9月28日特別掲載受付)

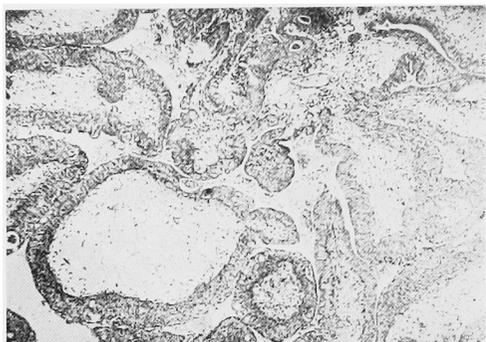


図 I—1 (No. 13)

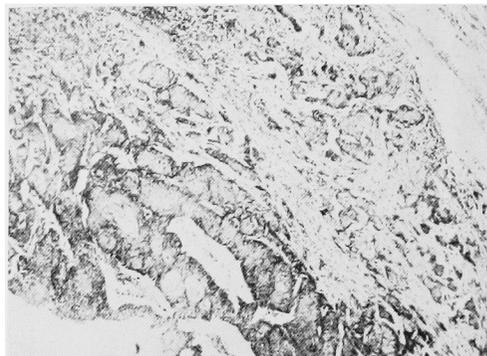


図 I—5 (No. 5)

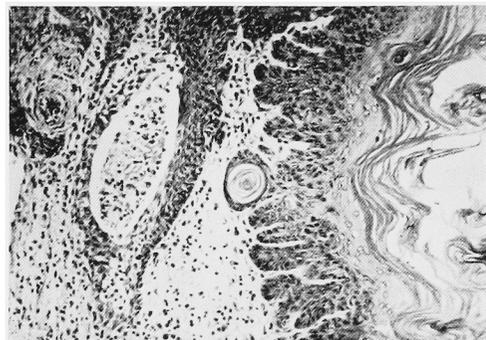


図 I—2 (No. 13)

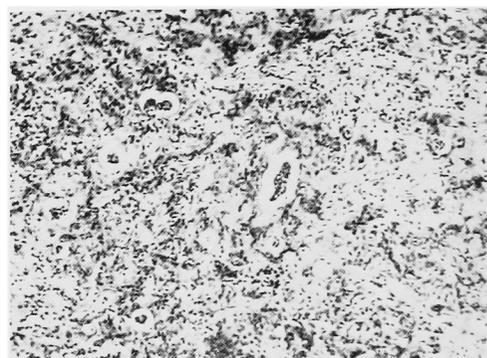


図 I—6 (No. 5)

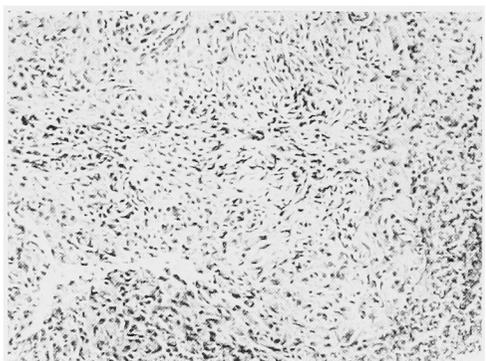


図 I—3 (No. 17)

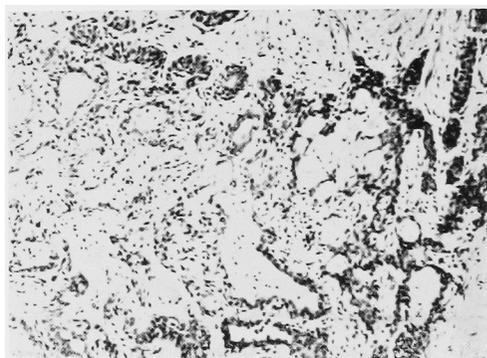


図 I—7 (No. 22)

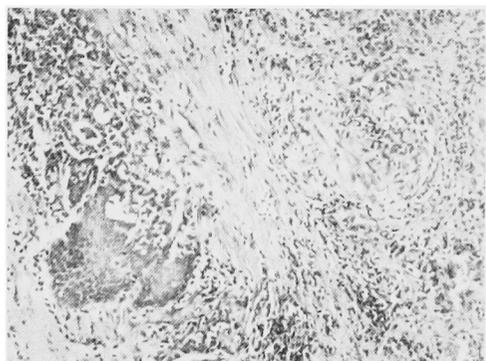


図 I—4 (No. 17)

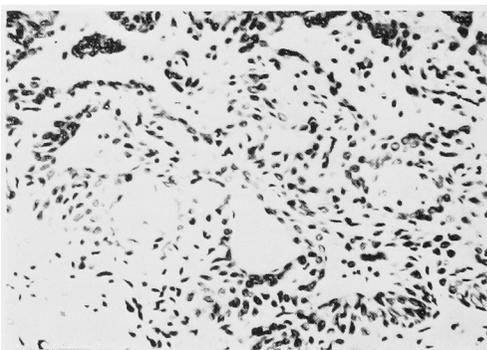
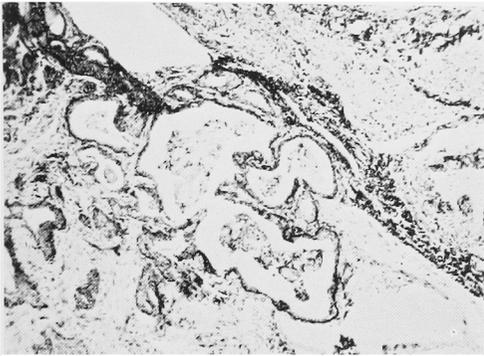
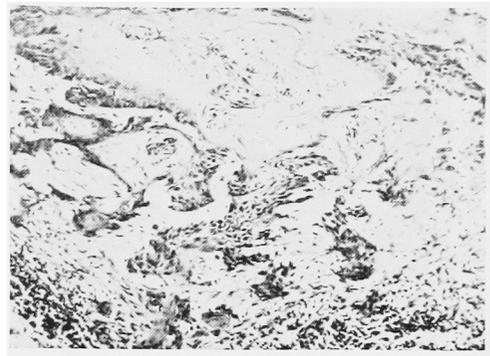


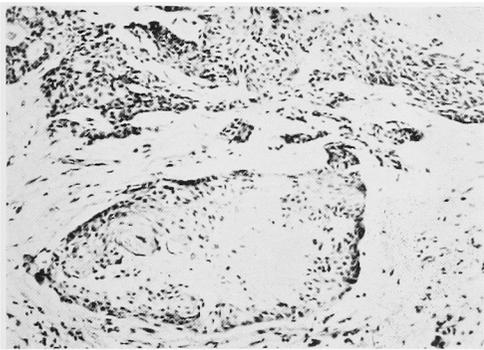
図 I—8 (No. 22)



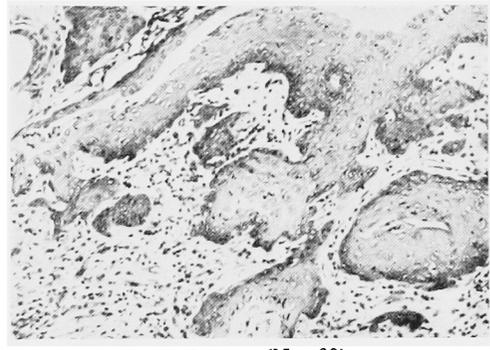
図II-1 (No. 8)



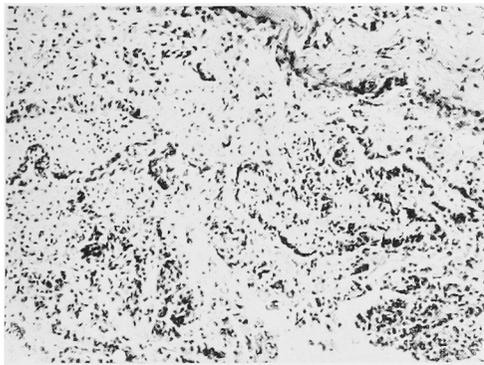
図II-5 (No. 9)



図II-2 (No. 8)



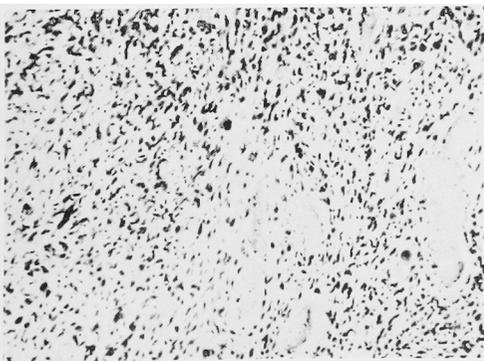
図II-6 (No. 22)



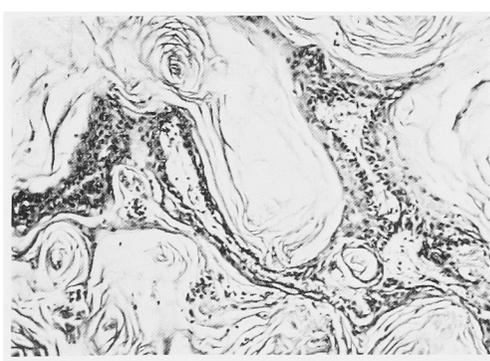
図II-3 (No. 5)



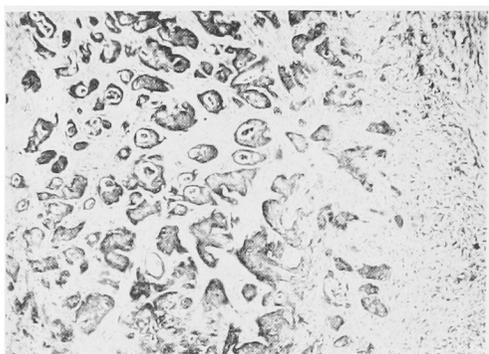
図II-7 (No. 15)



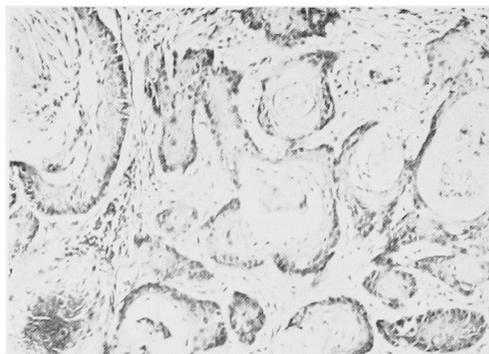
図II-4 (No. 1)



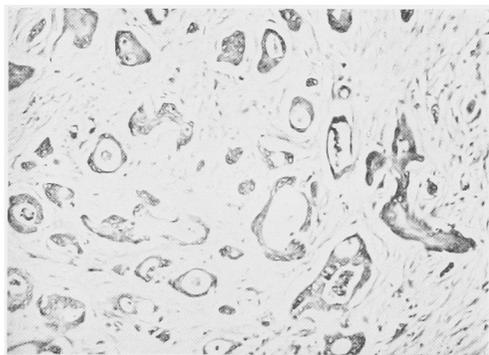
図II-8 (No. 15)



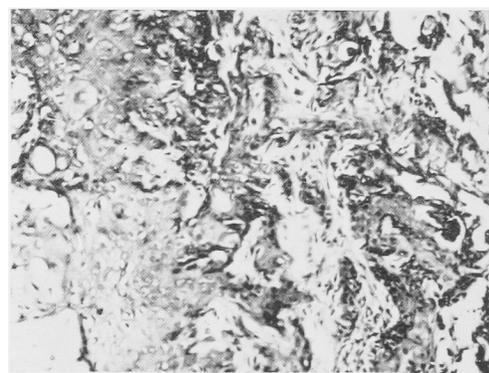
図III—1 (No. 21)



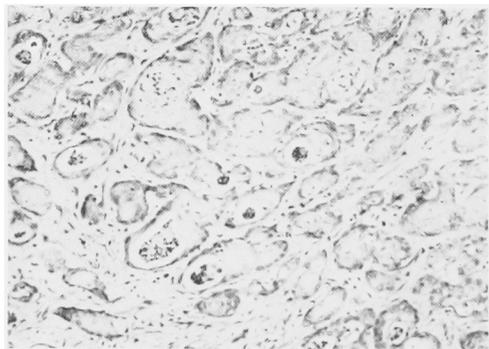
図III—4 (No. 7)



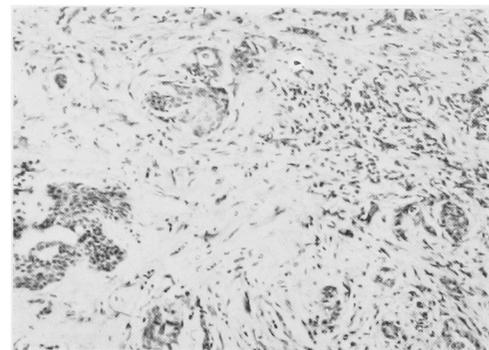
図III—2 (No. 21)



図III—5 (No. 11)



図III—3 (No. 7)



図III—6 (No. 11)