

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2篇〕組織学的研究

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 腫瘍の一般的構造	
第3章 腫瘍と気管支との関係	
第4章 考 按	
結 言	

緒 言

著者は、ウレタンの腹腔内注入による実験的マウス肺腫瘍について形態学的に検討し、ひいてはその組織発生についても考察を進めたいと考え、第1篇に於いてはその肉眼的所見を述べ発生頻度について統計的に検討した。本篇に於いてはそれを組織学的に観察した所見について述べ、その組織発生について考察を加えたいと思う。

第1章 実験材料並びに方法

実験動物及び薬剤投与方法は第1篇と同様である。即ち、体重20g内外の成熟 dd 系マウスに、10%ウレタン水溶液を0.01cc/g、ウレタン量にして1mg/gを1回量として、週1回、連続4回腹腔内に注入した。そして、ウレタンの最終回注入後、第1週目より第10週目までに亘って毎週雄雌夫々5匹ずつを屠殺し、肺、気管支及び気管を摘出した。これらは肉眼的観察に供したあと、気管より10%ホルマリン溶液を注入し、更に同溶液中に浸漬固定した。組織学的検討に当つては、型の如く脱水してパラフィン包埋を行なつた後、連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色を施して鏡検した。

第2章 腫瘍の一般的構造

比較的発生初期の腫瘍結節は立方形の細胞の集団として認められる。これらの細胞の集団は全体として輪廓が不規則であり、明確な線維性被膜を欠如している。十分に成長した腫瘍結節でも明確な被膜を欠如しているが、全体としては略々球形に近い形をしている。

腫瘍組織内の細胞の配列をみると、腺腫様の部分と乳嚢様の部分とが互いに複雑に入り混っている。しかも、隣接した細胞索が互いに入り込み合っている 為に 腫瘍結節は充実性にみえる。腫瘍組織内には、間質は極く僅かしか認められないが、それらは肺胞中隔の間質が残存したものである。

腫瘍結節の周縁部をみると、腫瘍組織が健全な肺胞壁の表面に沿って増殖している像が認められる。このような所見から、本腫瘍は、発生部位から周囲の健全な肺胞壁の表面に沿って腺様に、或いは肺胞腔内に乳嚢様に成長して行くものと考えられる。

個々の細胞は略々立方状で、大きさは略々等しくよく揃っており、異型性は認められない。細胞質は比較的少なく、好塩基性が強い。核は円形乃至楕円形で、クロマチンに富み、細胞のほぼ中央に位置している。核小体は余り著明ではない。細胞の表面には殆んど線毛は認められない。

細胞や核に非定型像は認められず、又、細胞分裂像も稀であつて、組織学的には良性腫瘍であると考えられる。

第3章 腫瘍と気管支との関係

腫瘍が気管支肺胞系のどの領域から発生するかを解明する上で、腫瘍結節と気管支との位置的關係は重要な意義を持つている。

本腫瘍の発生の極く初期の段階に於いては、第4図のように、肺胞壁の表面に沿つて腫瘍細胞の増殖がみられるが、未だ腫瘍とは呼び得ない程である。このような発生初期の腫瘍を連続切片によつて検討すると、それらのすべては終末細気管枝から遠く離れた末梢肺胞領域に存在していることが分る。

やや成長した腫瘍結節について検討しても、第5図に示したように、肋膜直下の腫瘍結節は明らかに末梢肺胞領域内に存在している。又、肺内深くに見出される腫瘍結節に於いても、第6図のように、細気管枝との間に直接的な關係を認め得ないものが多い。

第7図は終末細気管枝附近にまで及んだ腫瘍結節であるが、この段階では未だ終末細気管枝と腫瘍結節とは直接接着しておらず、腫瘍細胞の橋梁でわずかに連結されているようにみえる。即ち、腫瘍は、發育するに従つて周囲部に向つて増殖し、場合によつては遂に終末細気管枝にまで波及することもあるわけである。

しかしながら、第8図のように、終末細気管枝が肺胞管に移行する部位に於いて、その部の上皮細胞が結節状に増殖している像も稀ながら見出される。

このように、發育の初期及び中期に於いては、大多数の腫瘍は気管支とは全く關係を持たず、ただ十分に大きく發育した腫瘍結節、或いは気管支の極く近くに発生した腫瘍が、その發育成長に従つてやがて二次的に終末細気管枝にまで進展するものと考えられる。ただ、前述したように、終末細気管枝末端部から発生するものも稀ながらあるようである。

第4章 考 按

マウス肺腫瘍の組織発生については、1896年 Livingood が自然発生腫瘍を発見して以来多くの報告がなされているが、研究者の間に於いて未だ完全な意見の一致をみていない。

Tyzzer (1909) は、腫瘍細胞の形や配列が気管支上皮細胞のそれに似ていることから気管支起源を示唆している。

Jobling (1910) は、連続切片によつて1腫瘍結節の起源を追跡し、細気管壁から腫瘍細胞が乳嘴状に増殖して結節を形成することを認めている。

Slye, Holmes and Wells (1914) は、結局腫瘍は肺胞からでも気管支上皮からでも発生し得るといい、腫瘍細胞の性状からこの点を決定することは極めて困難であると述べている。

これらはすべて自然発生腫瘍についてであるが、人工発生腫瘍については、Grady and Stewart (1940) は、A系マウスに発癌性炭化水素類を皮下注射することにより、又、Mostofi and Larsen (1951) は、同じくA系マウスにウレタンを経口投与することによつて夫々実験的に肺腫瘍を発生せしめ、それらを時間を追つて観察し、その組織発生について検討している。それらによれば、多くの肺腫瘍は気管支或いは細気管枝との接触の可能性すらないほど遠く離れた部位から発生しており、唯実験の後期に於いてのみ、気管支の極く近くに発生した腫瘍が二次的に気管支腔内に浸潤していることもあるが、気管支腔内にのみ局限して近くの肺胞領域に全く関与していないような腫瘍結節は発見出来なかつたと述べている。

一方、我が国に於いては、諸方(正世)他(1955)は、ウレタン及び発癌性炭化水素類を用いて、又、浅利(1957)はウレタンの経口投与によりマウスに肺腫瘍を実験的に発生せしめ、前述の諸研究者の実験を追試している。

諸方他は気管支との關係を考慮して、実験的マウス肺腫瘍を次のように分類している。

諸方他による分類(1955)

- (1) 肋膜下から気管支末梢附近までおよぶが、気管支末梢とは關係のないもの。
- (2) 肋膜下のみにみられるもの。
- (3) 肋膜下から気管支末梢にまでおよび、気管支末梢を包んだ様になつたもの。
- (4) 肋膜下には及ばず、気管支末梢とも關係のないもの。

このうち、(1)及び(2)が(3)及び(4)に比して多いように思われると述べている。

浅利の分類は諸方他のものよりも更に詳細であつて、以下の通りである。

浅利による分類 (1957)

I) 確実に腫瘍と認めることの出来るもの。

a) 肺胞管—肺胞型。

i) 未だ気管支に及ばないもの。

肋膜下に位置するもの。

肺内深く存在するもの。

ii) 既に気管支に及んだもの。

肋膜下に位置するもの。

肺内深く存在するもの。

b) 終末細気管枝—肺胞管移行部型。

II) 未だ腫瘍とは言い得ないが、腫瘍に関係ありと思われるもの。

a) 肺胞上皮の増殖。

i) びまん性増殖。

ii) 所謂 Septal cell の小結節性増殖。

b) 終末細気管枝上皮の増殖。

浅利は、0.1% ウレタン水溶液を毎日飲料としてマウスに与え、実験開始後第10週目に至るまで毎週5匹ずつを屠殺して105個の腫瘍結節を検出している。その実験によると、I-a-iとI-a-iiとが合計102個(97.1%)であり、これに対し、I-bはわずか3個(2.9%)であり、しかもただ第9及び10週目のものに認められたに過ぎない。又、I-a-iとI-a-iiとの関係をみると、実験開始後第7週目まではI-a-iがI-a-iiに比して多く、実験後半にはこの関係が逆になり、第20週目では腫瘍は互いに融合して不規則な結節を形成し、全て気管支に連絡を保ち、I-a-i型は全く認められなくなる。このような所見から、彼は、I-a-iが次第に発育成長して二次的に気管支に及びI-a-iiになると推定している。

以上の文献的考察によつても明らかなように、最近に於いては、本腫瘍が末梢肺胞領域より発生するとの説が優勢である。著者の研究に於いても、殆んどすべての腫瘍結節は気管支から離れた末梢肺胞領域に在し、本腫瘍の発生母地として肺胞領域が推定された。

又、Mortofi and Larsen は彼等の実験の全過程を通じて、気管支上皮には前癌変化を示唆するような増殖や有糸分裂の増加等の変化はみられなかつたといつている。しかしながら、第3章に於いて述べたように、終末細気管枝の末端部や呼吸細気管枝に於いても稀ながら上皮細胞の増殖像を認めることが出来る。このような所見から、一部の腫瘍が終末細気管枝乃至呼吸細気管枝附近から発生することも否定し得ない。但し、そのような部位に於いては、気管枝壁の処々に既に肺胞嚢が認められるので、気管枝上皮起源か肺胞上皮起源かをこのような所見にのみ基いて論ずる事は適切でないようである。

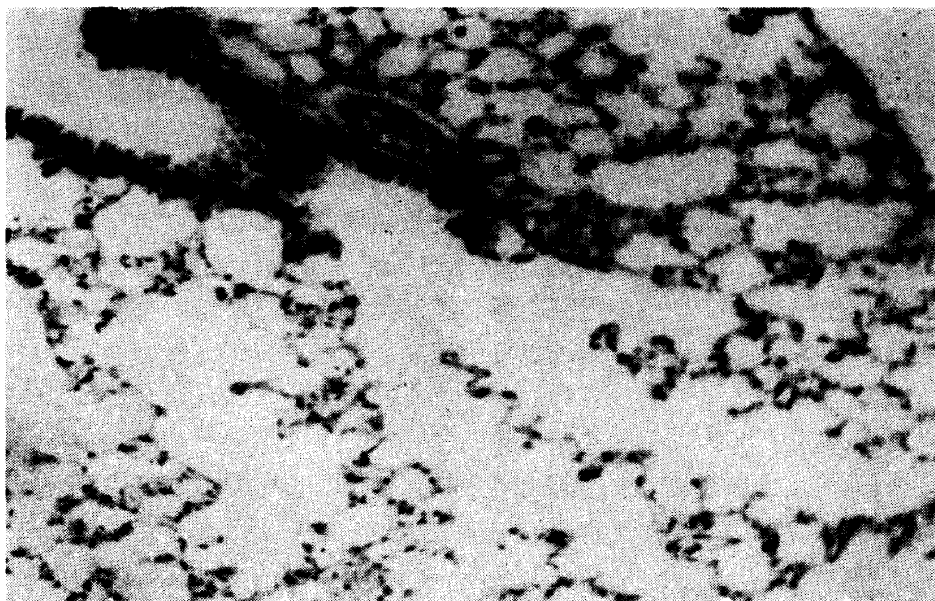
結 言

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組織学的に検討して以下のような結論を得た。

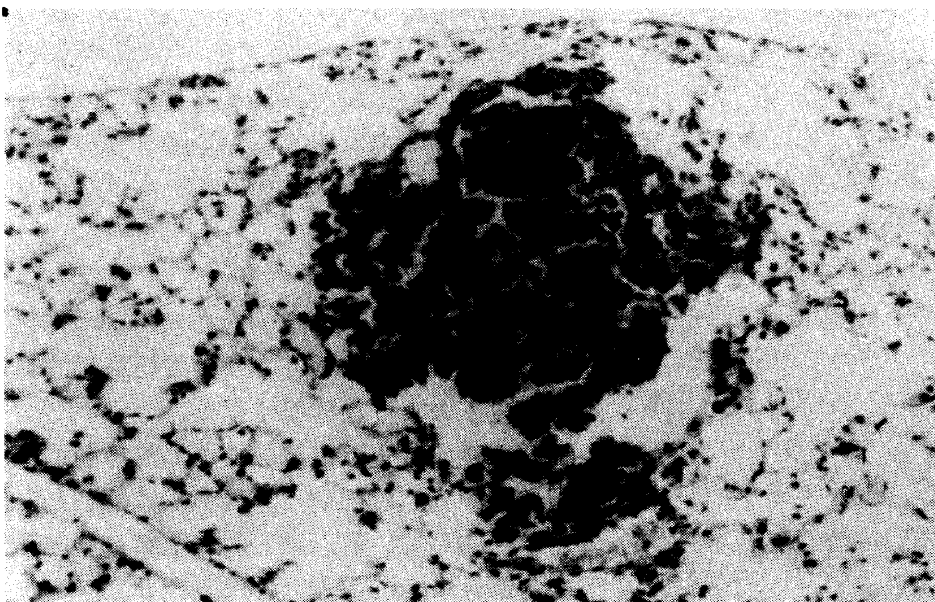
(1) 本腫瘍は良性の腺腫であつて、腫瘍細胞が腺様に配列した部分と、乳嘴様に配列した部分とが混在している。そして、それらの細胞索が密な部分では一見充実性にみえる。

(2) 組織学的にみると、腫瘍結節は気管支とは直接関係を有していないものが大部分である。一見関係を有するようにみえる場合でも、腫瘍が発育増大して気管支にまで及んだものと考えられる。しかしながら、終末細気管枝末端部からの発生を否定しきれない場合も稀ながら認められる。

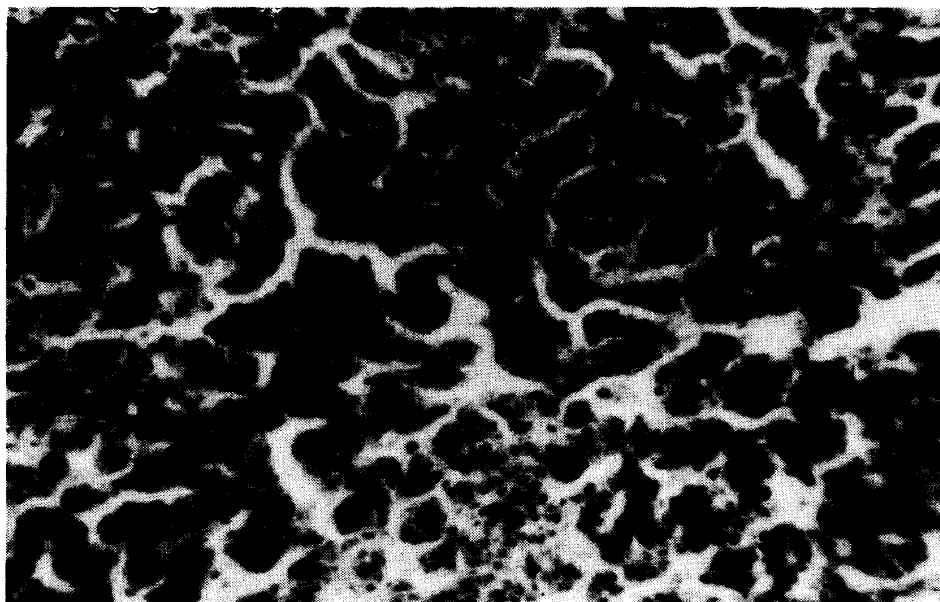
(参考文献は第3篇末尾に附す)



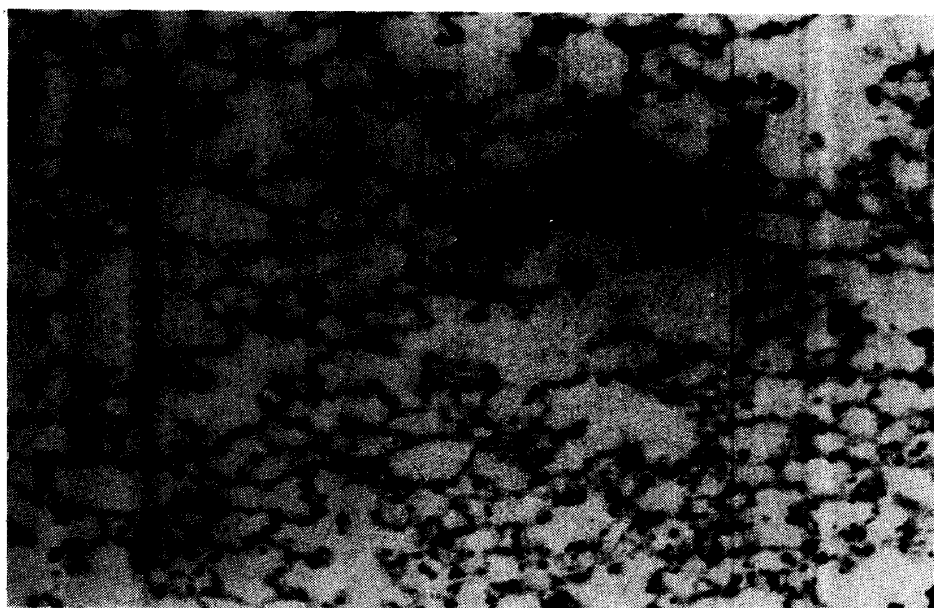
第1図 健常終末細気管枝から3本の肺胞管が分岐している。H-E染色。
(10×10)



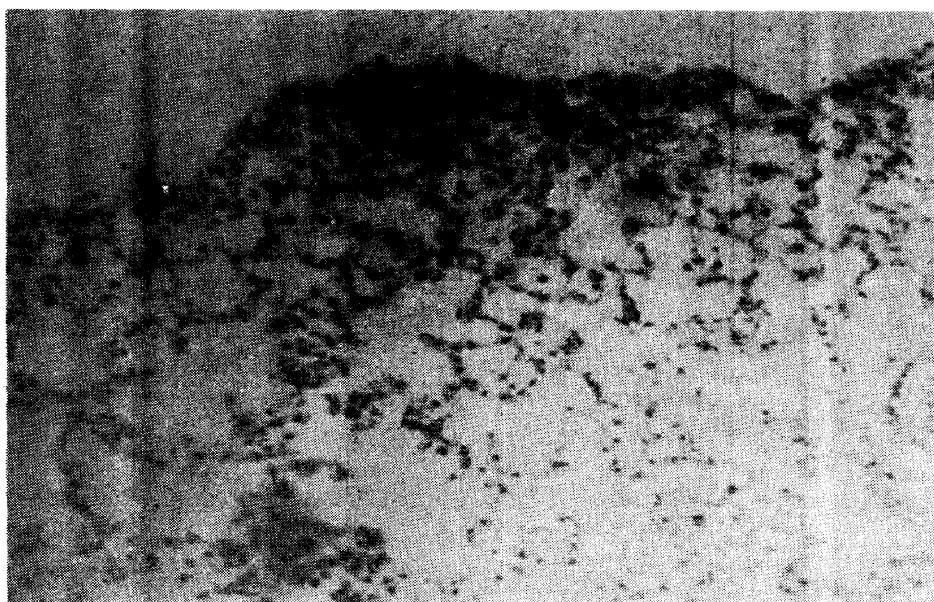
第2図 腫瘍結節の一般的基本構造。H-E染色。
(10×10)



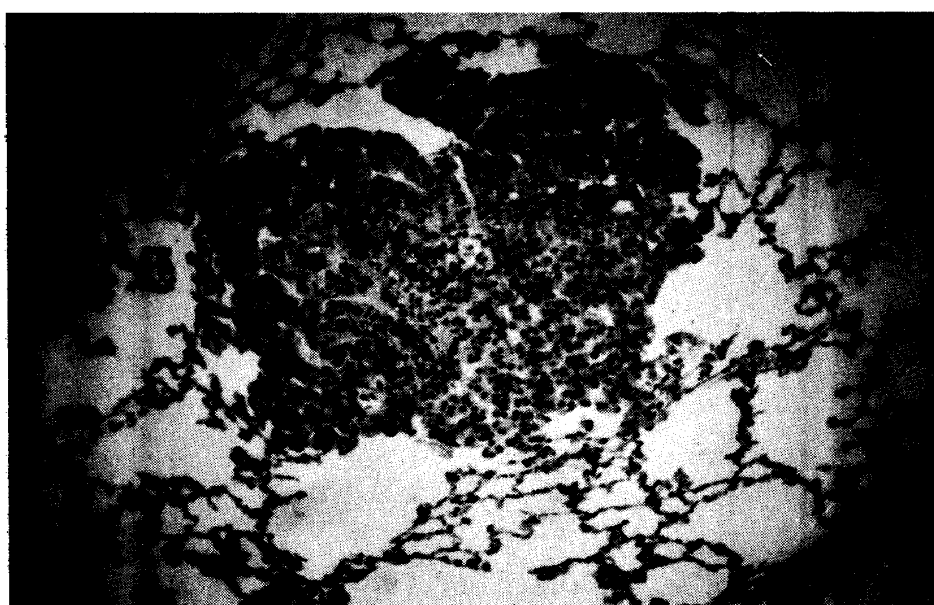
第3図 腫瘍結節の一般的基本構造。H-E染色。
(10×40)



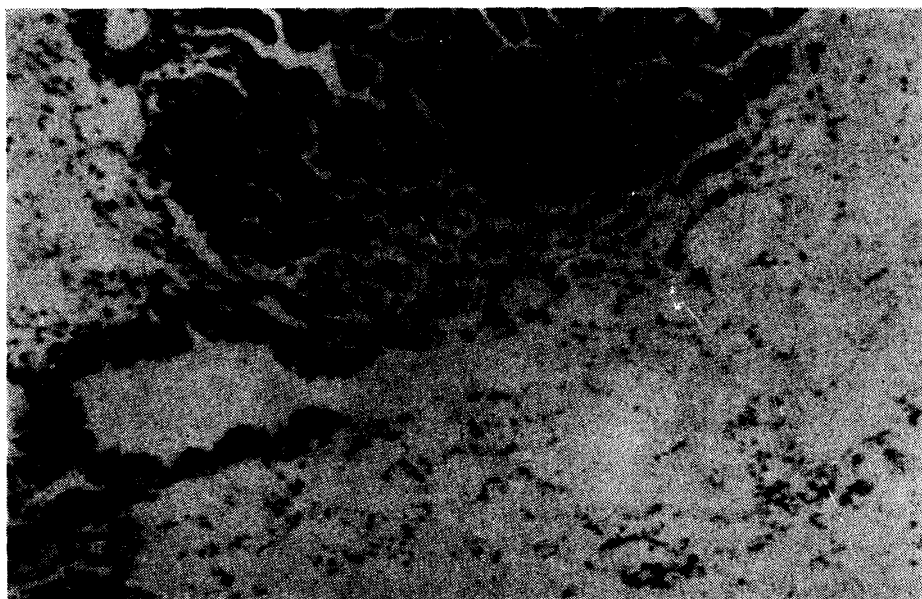
第4図 肺胞壁の細胞増殖，終末細気管枝はみられない．H-E染色．
(10×10)



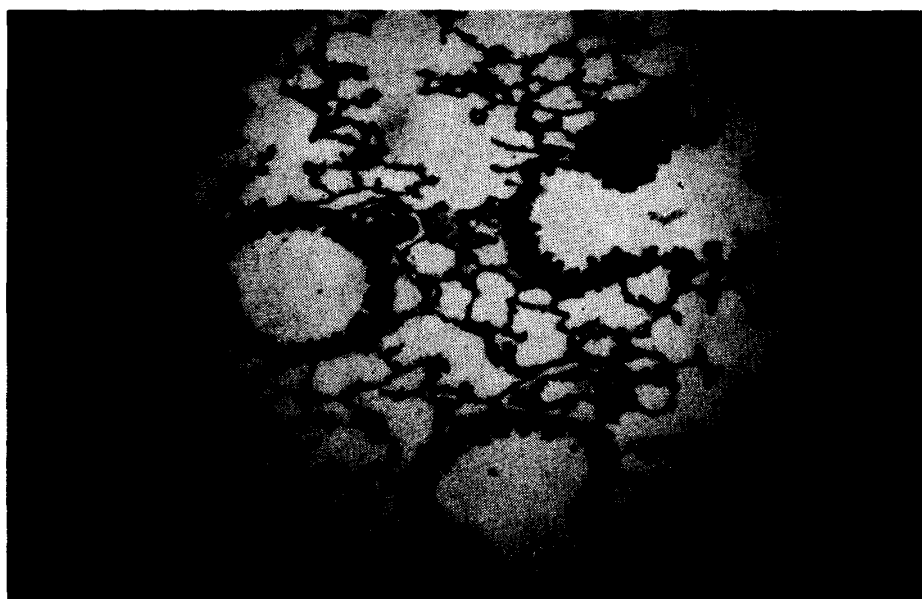
第5図 肋膜直下の腫瘍結節，終末細気管枝とは関係ない．H-E染色．
(10×10)



第6図 肺内深くに見出される腫瘍結節，終末細気管枝とは関係ない．
H-E染色． (10×10)



第7図 終末細気管枝附近
にまで及んだ腫瘍結節。
H-E染色. (10×10)



第8図 終末細気管枝末端
部（肺胞管との移行部）
の細胞増殖。H-E染色。
(10×10)