

METHYLCHOLANTHRENE の甲状腺内注射によつて 甲状腺に悪性化をもたらさうるか

京都大学医学部外科学教室第1講座（指導：荒木千里教授）

中 村 善 治 郎

〔原稿受付 昭和33年3月26日〕

ON POSSIBILITY OF INDUCTION OF THYROID MALIGNANCY BY A LOCAL APPLICATION OF METHYLCHOLANTHRENE IN THYROID GLAND.

by

ZENJIRO NAKAMURA

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director; Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

Adenoma and cancer of the thyroid develop naturally in various kinds of animals.

Experimentally, a plenty of reports in this line, such as the dietetically induced thyroid adenoma, the benign and malignant thyroid tumor caused by the combined application of goitrogen and carcinogen or by the administration of goitrogen alone, and the thyroid cancer after the intraperitoneal injection of radioactive iodine, have already been published.

In the present experimentation, injecting methylcholanthrene, which is known as one of the most sensitive carcinogenic substances, into the thyroid gland, we tried to produce malignancy.

Female adult rabbits were used. Nine of them were injected with 0.03cc of the 1% methylcholanthrene-lard solution (m.c. 0.3mg) for onecc, in the thyroid gland (m.c. group), and five were injected with 0.03cc of the lard solution alone in the same manner (control group). Animals in both groups were bred for 3 to 7 months.

The weight of the thyroid gland and its ratio to the body weight in each group were shown in Tables 1 and 2. As seen in the tables, the control group seemed to have a more tendency toward hypertrophy of the thyroid with the progress of time.

Microscopically, in all of the animals in both groups, which survived for more than 4 months, a parenchymatous thyroid adenoma was found. But no finding of malignancy was noticed.

M. c. Group:

The histological sections taken after 3 months revealed some localized masses

Table. 1 Weight of thyroid gland of methylcholanthrene-injected rabbits;

Experimental Period, (Mo.)	No. of Rabbits	Terminal Body Weight, (Gm)	Thyroid Gland Weight, (Mg)	Thyroid Gl. W. Mg/Gm Term. B. Weight
3	2	2300	340	0.15
4	2	2150	320	0.15
5	1	2200	230	0.10
7	3	2800	300	0.11

Table. 2 Weight of thyroid gland of control rabbits;

Experimental Period, (Mo.)	No. of Rabbits	Terminal Body Weight, (Gm)	Thyroid Gland Weight, (Mg)	Thyroid Gl. W. Mg/Gm Term. B. Weight
4	2	2700	360	0.13
5	2	2300	350	0.15
7	1	2600	420	0.16

of parenchymatous and microfollicular proliferation of the thyroid tissue, but in general the epithelial cells were still flat and their colloid content was almost normal (Fig. 1). The most significant picture seen in the preparations after 4 months was a marked papillomatous hyperplasia of epithelial cells in many follicles (Fig. 2). Though the preparations after 7 months revealed the almost similar findings, the hyperplasia of the epithelial cells as seen in the preparations after 4 months was rather few, and instead a microfollicular and parenchymatous proliferation was more predominant in the 7 months preparations (Fig. 3).

Control Group:

The histological findings observed in the control group were almost the same as those in the m. c. group, but a microfollicular and parenchymatous hyperplasia of the epithelial cells was more remarkable (Figs. 4 and 5).

Judging from the fact that the rabbit was the animal of choice for the experimental production of thyroid tumors, the genesis of such parenchymatous thyroid adenomas is not to be considered as a reaction of the thyroid gland to the injection, but it is more reasonable to regard these tumors as the dietetically induced thyroid adenoma.

Whether such thyroid adenomas were hyper- or hypofunctional, was not determined in this study.

緒 言

自然発生腫瘍としては犬、馬、牛、羊、モルモット、ネズミを初めとして魚類にいたる各種の動物に発生した甲状腺腫並びに甲状腺癌の報告を見出すことが出来る (Ewald, Wegelin, Feldman, Hellwig, Davis). 動物に於ても人間の場合と同様、甲状腺癌は甲状腺腫が基盤となつて発生する場合が多い。地方性甲

状腺腫発生地域の犬にしばしば転移を伴う悪性甲状腺腫が見られると云われている。

実験的甲状腺腫並びに同悪性甲状腺腫を文献的に調べてみると、種々の研究業績が見出される。食餌性甲状腺腫を実験的に最初に発生させることに成功したのは Wegelin (1927) である。

又 Hellwig (1935) はヨードを欠き、カルシウムに富んだ飼料で飼育したネズミに僅か 4 ヶ月で甲状腺腫

の発生をみたと報告している。古くから甲状腺腫の発生についてヨード欠乏説が唱えられているが、Mc Carrison (1937) は甲状腺腫の発生は決して単純なヨードの欠乏のみに基因するものではなく、その食餌性因子が非常に大きな意味をもつものであると主張している。

一方 Money, Rowson (1946, 47) は抗甲状腺物質の単独投与によつて甲状腺腫の発生を報告している。Purves, Griesbach (1947) も同様に thiourea を1年以上投与して高率に甲状腺腫を発生させており、更に20ヵ月以上経過した動物ではその悪性化を認めている等、抗甲状腺物質投与による甲状腺腫発生実験は甚だ多い。

Bielschowsky (1944), Paschkis, Cantarow, Stansney (1948), Hall (1948) は抗甲状腺物質と acetylaminofluorene との併用によつて良性、悪性甲状腺腫を発生させている。

Goldberg, Chaikoff (1952) は放射性ヨードの腹腔内注射によつて甲状腺癌を発生させている。

実験的悪性甲状腺に於ても自然発生悪性甲状腺腫の場合と同様常に実質性肥大が悪性化に先行している。

私は、強力な発癌物質として知られている methylcholanthrene(以下 m. c. と略す) を直接甲状腺に作用させた場合、甲状腺に悪性化をもたらすことが出来るかどうかによつて次の実験を試みた。

実験材料及び実験方法

動物商よりえた成熟、雌家兎を使用した。9頭に対して1% methylcholanthrene-lard 液を甲状腺内に注射、これを m. c. 群とした。5頭に対して lard 液を同様に注射してこれを対照群とした。

実験開始時の平均体重は約2,000gで、3～7ヵ月間飼育した。

実験方法：濾紙を用いて濾過した局方豚脂に1%の割合に m. c. の結晶を加え、約150℃に加温、溶解させる。家兎を手術台上に背位に固定し、局所麻酔の下に甲状軟骨を中心に縦切開を加えて甲状腺を露出、注射液が約40℃に冷却するのをまつて注射器を用いて0.03cc (m. c. 0.3mg) を注入した。対照群に対しては lard 液0.03cc を注入した。注射回数は1回行うだけで、其の後は3～7ヵ月の間に動物を屠殺し、組織標本を作製した。家兎を実験室で飼育する場合、食餌性に甲状腺腫の自然発生を来し易いため飼料には可能な限り注意し、m. c. 群、対照群は略々同一条件の下に飼育した。

実験成績

肉眼的に甲状腺は充血性で、両群共に軽度の肥大が認められるが、結節状を呈するものは見出されなかつた。夫々の甲状腺重量及びその体重比は Table-1, Table-2 に示してある。

検鏡所見：両群共に4ヵ月以上飼育した動物は全例実質性甲状腺腫の像を呈していた。3ヵ月の標本 (Fig. 1) では一部に充実性の小型濾胞の集団が見られるが、全般的には濾胞上皮は扁平でコロイド含有量も略々正常であつた。

4ヵ月以上経過した動物の甲状腺に於ては濾胞上皮の丈が高くなり、濾胞腔の狭小が認められ、核は類円形を示しているが大小不同、染色素量の相違等の所見は認めることが出来なかつた。

m. c. 群4ヵ月目の標本 (Fig. 2) は特に多数の濾胞に於て濾胞上皮が丘状乃至乳頭状に増生しているのが見られた。7ヵ月目の標本は (Fig. 3) に示してある。

対照群も略々同様の所見を呈しているが、m. c. 群に比較して充実性の上皮細胞増生が著明である (Fig. 4, 5)。

考 察

m. c. 群、対照群共に4ヵ月以上飼育した動物全例に実質性甲状腺腫の発生が見られ、且つ両群の間には病理組織学的に認めうべき差異を見出すことが出来なかつた。甲状腺は瀰漫性肥大を起し、上皮細胞は方形状乃至短円柱状を呈して充実性の増生を示している

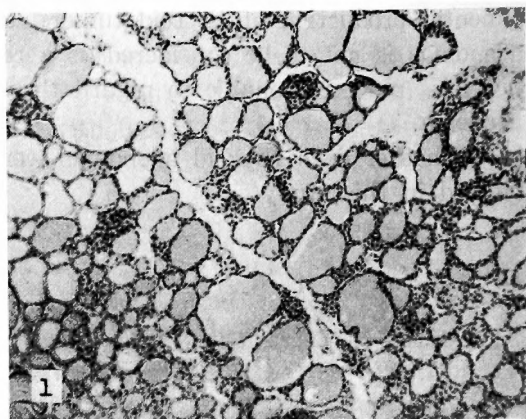


Fig. 1 m. c. 注入甲状腺 (3ヶ月)
濾胞上皮は扁平でコロイドも多く濾胞も大きい。 × 140

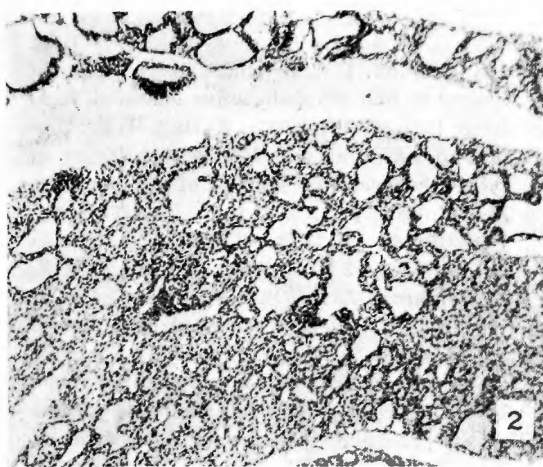


Fig. 2 m. c. 注入甲状腺 (4 ヶ月)
濾胞上皮の丈は高く、乳嚢状に増殖している濾胞が見られる。コロイドは減少乃至消失し濾胞腔の狭小が見られる。 × 140

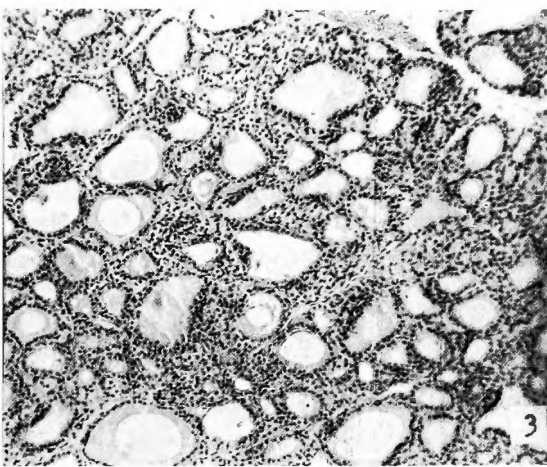


Fig. 3 m. c. 注入甲状腺 (7 ヶ月)
実質性甲状腺腫の像を示している。 × 140

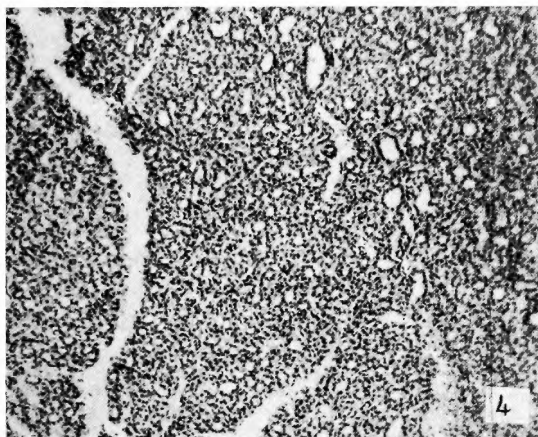


Fig. 4 lard 注入甲状腺 (4 ヶ月)
実質性甲状腺腫の像を示している。 × 140

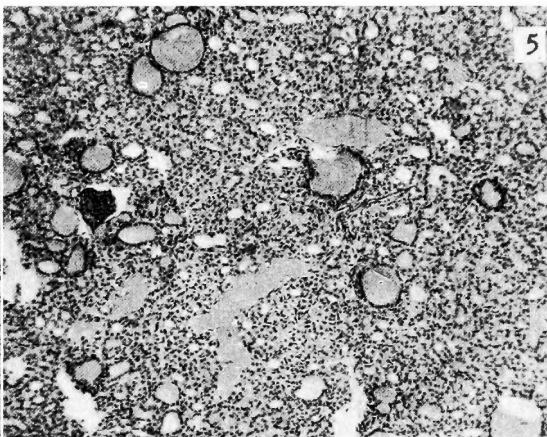


Fig. 5 lard 注入甲状腺 (7 ヶ月)
実質性甲状腺腫の像を示している。 × 140

が、悪性化像は見出しえなかつた。斯様な変化は対照群にも殆んど同様に認められた。

斯る実質性甲状腺腫の成因は m. c. 又は lard の甲状腺内注入による反応性変化と考えるよりも、むしろ食餌性甲状腺腫と解した方がより妥当であると思われる。即ち家兎を飼育する場合、主としてオカラを摂取させ同時にビタミン類の栄養補給に各種の野菜、雑草を用いることが多い。オカラの原料である大豆には相当程度の抗甲状腺物質が含まれており (Mc Carri-son), 又 Astwood によれば各種の植物成分には常にいくつかのチオシアネート或はチオ尿素系の物質を含

んでいる場合が多いと云われている。

従つて草食動物は常に少量乍ら各種の抗甲状腺物質の影響を受けていることになり、家兎では単に長期間飼育するだけで実質性甲状腺腫を発生しうるのである。このことは私の今回の実験で4ヵ月以後の動物全例に実質性甲状腺腫を生じていたのに通ずるものがあるように思われる。

今回の実験に使用した動物が家兎であつた点、又同一条件で飼育した対照動物にも同様な変化が見られたと云う点から、今回の実験成績は m. c. の効果を云

々する以前の問題であるように思われる。発生した甲状腺腫が機能亢進性のものであるか或は低下によるものであるかについて、機能検査は行わなかった。

総 括

(1) 自然発生並びに実験的甲状腺腫及び甲状腺癌について文献的考察を加えた。動物の甲状腺癌も人間の場合と同様甲状腺腫を基盤として発生することが多い。

(2) 成熟家兔の甲状腺内に m. c. を直接作用させたところ m. c. 群、対照群 (lard 注射) 共に同様な実質性甲状腺腫を生じたのみで悪性化は見られなかった。

(3) この実質性甲状腺腫の発生は m. c., lard による傷害の結果と考えるよりも、実験動物に家兔をえらんだ点から食餌性 (各種抗甲状腺物質含有) 甲状腺腫であると考えたい。

文 献

1) 新井恒人：代謝障害と実験的甲状腺腫、特にヒ

スチジン甲状腺腫 (血中ヨード捕捉説) について、和歌山医学, 4: 1, 昭28. 2) Goldberg, R. C. and Chaikoff, I. L.: Induction of Thyroid Cancer in Rats by Radioactive Iodine. A. M. A. Arch. Path. 53: 22, 1952. 3) Hall, W. H.: The Role of Initiating and Promoting Factors in the Pathogenesis of Tumors of the Thyroid. Brit. J. Cancer, 2: 273, 1948. 4) 翠川修: 実験的甲状腺腫, 特に人体甲状腺腫との関連について. 総合医学, 5: 57, 昭31. 5) Paschkis, K. E., Cantarow, A. and Stasney, J.: Influence of Thiouracil on Carcinoma Induced by 2-Acetylaminofluorene. Cancer Research. 8: 257, 1948. 6) Van Dyke, J. H.: Experimental Thyroid Tumorigenesis in Rats Predominance of Neoplasm Type and Influence of Age. A. M. A. Arch. Path. 56: 613, 1953. 7) Wegelin, C.: Zur experimentellen Kropfforschung. Schweiz. med. Wechschr. 57: 848, 1927. 8) Willis, R. A.: Epithelial Tumors of the Thyroid Gland. PATHOLOGY OF TUMOURS; Chap., 36, p. 601, Butterworth, 1948