

発癌と制癌に及ぼす結核の影響に関する実験的研究

〔第2篇〕 ラットにおける皮下腫瘍発生に及ぼす 結核感作の影響

京都大学医学部大学院学生（主課目担当教授 西尾 雅七）

京都大学結核研究所研究員（教授 辻 周介）

永 野 琴 子

（昭和39年8月5日受付）

結核感作或いは結核死菌の混入が、移植腫瘍の増殖を強く抑制する事に関しては、第一篇において極めて明らかにその効果が示された。この様な結核感作の腫瘍発育に及ぼす非特異的な影響が、発癌に際しても、腫瘍の発生を抑制する作用として現れ得るであろうか。この事は、極めて興味ある問題である。この点に関しては、極めて最近竹本(1964)¹⁾等によって、acetylaminofluorene によるラット肺腫瘍の実験的発生を指標として、結核感作による影響が調べられた。これが著者の渉猟したところでは唯一つの報告であるが、報ぜられた限りでは、その影響に有意の差が認められるに至っていない。

著者はあらかじめ行われた結核菌の前処置が、或いは発癌剤と結核菌との同時併用が、ラットの皮下における methylcholanthrene (MC) による発癌にどの様に影響するかを検討し、この実験においても第一篇におけると同様に腫瘍の発生に及ぼす結核菌の強い抑制的効果を認めることが出来た。更に加えてこの実験の過程において、少数ながら原発性肺癌の発生をみた。この肺癌は結核菌前処置群においてのみ出現し、MC の単独使用群には現れなかったことより、これが結核菌による発癌促進的な影響によるものであることがうかがわれる。即ち、結核菌による処置は、MC によるラットの発癌を、皮下では抑制し肺では促進するという結果である。実験の詳細と、結果の検討とを以下に記載する。

実験材料及び方法

(1) 実験動物

生後4週から6週までの体重約90g 前後の Wister (W) 系及び Sprague-Dawley (SD) 系ラットを使用し、7~10匹を一群として雌雄別に木製50×45×17cm のケージに入れ、固形飼料並びに少量の野菜によって飼育した。

(2) 試薬の調製

Methylcholanthrene (MC) ; スイス Fluka 製 20-methylcholanthrene 黄色針状結晶を使用した。

結核菌; ソートン培地5~6週培養人型結核菌 H37Rv の加熱死菌を充分洗滌した後、凍結乾燥し粉末として使用した。

Freund's adjuvant ; 流動パラフィンとラノリンを2:1の比に混じ、これを基剤として使用した。適量の MC 或いは結核菌、又はその両者を基剤に添加し、ガラスホモゲナイザーで充分攪拌して懸濁液として使用する。MC 液は 0.5% 液を作成し、結核菌液は、感作用として1%, 更に MC 結核菌混合注射液として、0.5% MC 液中に 0.1% の割合に混じて菌液を作成した。

(3) 動物の感作

前記感作用 Freund's adjuvant 0.1ml (結核死菌 1mg 含有) を4~7日おきに、2回或いは3回皮下に注射し、最終注射3週間後に感作完了と見做してこれらを実験に供した。

(4) 発癌剤の注射

0.5% MC 液或いはその結核死菌混合懸濁液の 1ml をラットの右臀部皮下に注射した (MC 5mg 結核菌 1mg)。

(5) 実験グループの設定

第一群：W系ラット使用

Ia：非感作動物皮下に MC 5mg 単独注射を行ったもの。

Ib：非感作動物皮下に MC 5mg 結核死菌 1mg の混合注射を行ったもの。

Ic：感作動物を使用し、その皮下に MC 5mg を注射したもの。

第二群：SD系ラット使用

IIa：Iaに同じ。

IIb：Ibに同じ。

IIc：感作動物を使用し、その皮下に MC 5mg と結核死菌 1mg の混合注射を行ったもの。

(6) 病変検索方法

皮下注射群では、発癌の有無を肉眼的に観察した。更に、動物は死亡後直ちにこれを剖検し、肉眼的所見を記載した後、重要臓器を採取して10%フォルマリン液で固定し、パラフィン包埋による組織切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行って組織学的に検索した。一部の腫瘍組織は移植実験に供された。即ち、発生した腫瘍を出来るだけ無菌的に切除し、附着した血液等を洗滌して除く。ついでこれを生理食塩水中で細かく刻み、外套針により無処置ラットの臀部皮下に注射した。接種細胞量は約0.5mlで、日を追って移植の成否を肉眼的に観察した。

実 験 結 果

Group Ia

肉眼的所見

多くの動物はほぼ正常に発育し、特に異常を認めない。発癌剤注射後最も早いものでは約45

日後に注射局所に腫瘍の発生を認め、急速に増大して70日目には直径約5cmの腫瘍塊となり、動物は多少悪液質に陥って死亡した。これがIa群における最初の腫瘍死例である。以後25匹中20匹の動物が皮下局所に腫瘍を発生し、腫瘍塊は殆ど経5~7cmに発育し、最長500日、平均237日で腫瘍死した。腫瘍発生部の皮膚の一部は腫瘍塊に圧せられて発赤、更には壊死となり、腫瘍が潰瘍面に露出する場合も時に認められた。

腫瘍剖検時においては、これらの皮下腫瘍は潰瘍部位において皮膚と癒着する外、比較的簡単に皮膚より剥離することが出来、その腫瘍表面は極めて平滑、弾力性がある硬。断面は、出血又は壊死を含むこともあるが、概ね白色平滑。腫瘍の殆どが筋肉を貫通して更に骨盤にまで浸潤し、腹腔に突出する場合が多かったが、その限界は比較的明瞭で、腹壁諸臓器への浸潤は認められなかった。肺には、表面に白斑ないし白濁癍痕様物質を認めるもの数例。しかし断面には比較的病変が少なく、時に白斑を認める程度。但し1例(No.625)においては、左右殆ど全葉に亘って小豆大から大豆大の結節がみられ、又他の1例(No.467)では、右中葉のみの無気肺結節化が認められた。更に他の1例(No.159)において、右下葉の小結節と、その断面における小豆大空洞とが認められた。

その他の臓器には殆ど異常を認めなかったが、1例においてのみ(No.450)、肝、腎の著明な肥大が認められた。

皮 下 腫 瘍 発 生 実 験

実験群	動物系	前処置	皮下処置	有 効 動物数	皮 下 腫 瘍			他の 皮下病変	肺 病 変				リンパ腺 腫 瘍
					Sar- coma	Car- cinoma	計 %	Ab 癍痕 肉芽	腫瘍	他 の 肺 病 変 Ab-Ret Ret Tub			
Ia	Wister	—	MC	25	19	1	20 80		(1)	1	1		
Ib	〃	—	MC+ Tub	15	3	1	4 27			1	3		
Ic	〃	Tub	MC	16	6		6 38		1	2	1		
IIa	Sprague- Dawley	—	MC	14	11		11 79			2	1		
IIb	〃	—	MC+ Tub	90	24		24 27	1 2	1+(1)	16	8		
IIc	〃	Tub	MC+ Tub	64	7	1	8 12	8 12	1	10	4	5	

() は前癌, Ab: 壊死巣, Ret.: 淋巴網状組織増殖

組織学的所見

皮下腫瘍 20 例中 19 例は組織学的に fibrosarcoma に属するものである (写真 1)。但し、定型的な fibrosarcoma の他に腫瘍によっては、又部位によっては、rapdomyosarcoma に近い組織像を呈するものがあり (写真 2)、他方、一部の腫瘍では多形細胞肉腫の形をとるものが認められた (写真 3)。

担癌動物の残りの 1 例 (No.484) は carcinoma (写真 4) であり、その生存日数は 385 日であった。この carcinoma は、組織学的に特異な様相を呈していた。即ち、腫瘍の殆どが、極めて間質に乏しく、索状に増殖した僅かな基底細胞を取り巻いて、厚い角化層が鱗状に配置され、これらが互いに密に重なって腫瘍を形成するものであった。

皮下腫瘍の認められなかった 5 例中、1 例 (No.147) は、肉眼的にも皮下に小さい膿瘍が認められた。これは、組織学的には線維性に傾いた肉芽腫に取り囲まれた小壊死巣で、ほぼ癒痕性的変化である。この動物の肺、肝、脾に細網細胞の慢性浸潤及び増殖が認められた。これは reticulosarcoma の初期或いは軽症に相当する像と思われる。又他の 1 例 (No.625) では、肺に多数の壊死巣が認められ、乾酪様に変化したこの病巣を取り巻いて、拡張した気管支と、これを取り巻くリンパ球、形質細胞、細網細胞の増殖が著しく、更にこれらの組織を経て気管支内に游出する好中球の浸潤が認められた。この様な気管支周囲の変化を (写真 5)、好中球滲出の有無を除外して、以後“リンパ網状織の増殖”と呼ぶことにする。これらの変化に附随して、気管支粘膜上皮の metaplasia (軽度の扁平上皮様化生) 並びに移行上皮の軽度の増殖が認められたところもある。尚、この動物の傍気管支リンパ腺に肥大が認められ、ここでは lymphoblast が著しく増殖してリンパ腺のほぼ全面を覆っていた。この変化は、lymphosarcoma の像を思わせるが、他の部位のリンパ腺では正常のリンパ組織が認められた。従って、たとえこれがリンパ肉腫であるとしても、それは僅かにその初期像を捕えたものということが出来るであら

う。他の非癌 1 例 (No.467) でも“リンパ網状織の増殖”が認められたが、これはその範囲が一つの肺葉に限られていた。肉眼的に、肝、腎の著明な肥大をみた 1 例 (No.455) では組織学的に病的変化を認めなかった。

Group Ib

実験動物 15 例中、皮下腫瘍の発生は 5 例で、そのうちの 4 例の平均生存日数は 258 日であった。組織学的には fibrosarcoma で、その細胞形態は前グループのそれと同様であった。他の 1 例 (No.145) は注射局所臀部より前胸部にかけて直径 9cm に及ぶ巨大な腫瘍塊を形成し、断面は淡赤褐色筋肉様で 605 日で死亡した。組織学的には Group Ia の carcinoma と同じ組織像がみられた。

担癌動物中肺に病変をみるものが 3 例あり、他に非担癌動物の 1 例を加えて計 4 例に肺病変をみた。うち 3 例は肉眼的には米粒大以下の白斑ないし粒状物で、いずれも右上葉に変化が強く、下葉にも多少散在した。組織学的には拡張した気管支腔内を充たす乾酪性壊死物質及び気管支周囲のリンパ網状織増殖性の病変である。他の 1 例 (No.106) (写真 6) では、右上葉が拇指頭大の白色瘤状物となり、断面は薄い肺実質を周辺に残して内容は全部壊死物質と化し、組織学的には線維性に傾いた非特異性の空洞壁で、その一部にリンパ網状織の増殖が認められた。

Group Ic

13 例中皮下腫瘍発生は 6 例であった。腫瘍死の最短は 131 日で平均死亡日数は 241 日。腫瘍の外見、組織学上所見、共に前 2 項と同様で、すべて fibrosarcoma。うち 2 例 (No.383, No.397) は、肺に小豆大以下の多数の膿瘍を伴うリンパ網状織増殖の著しい変化を示し、ことにその 1 例 (No.383) は右上葉に巨大な空洞を伴う膿瘍がみられ、また他の 1 例 (No.397) には肺の小気管支粘膜の一部に、皮下肉腫の転移巣と思われる腫瘍が認められた。

非癌 7 例中 3 例は、肺炎による死亡であった。他の 4 例は、処置後 370 日で屠殺したが、剖検に際し異常所見を認めなかった。

Group IIa

実験動物14例中注射局所皮下に腫瘍を形成したものは11例。一、二の例外を除いて腫瘍は巨大となり、骨盤及び下腿を含んで一塊となり、時に皮膚潰瘍もみられた。これらの腫瘍は組織学的にはいずれも *fibrosarcoma*。形態学的には *rapdomyosarcoma* また多形細胞肉腫に似る場合もある事は他のグループにおけると同様である。非癌動物の1例(No.517)では、注射部位に異常なく、前胸部にピンポン玉大の腫瘤を発して、482日で死亡したが、標本保存に誤りがあって組織学的に明らかにされなかった。その他の臓器の変化として、担癌動物の2例(No.301, No.396)に肺の膿瘍性変化があり、これに伴って壊死巣周囲のリンパ網状組織増殖が認められた。殊に、その1例(No.396)は、病変部の気管支粘膜上皮に軽度の *metaplasia* が現れた。なお、前胸部に皮下腫瘍を発した1例(No.517)では、右上葉に巨大な膿瘍が認められた。為に上葉は、極く僅かの肺胞と線維性に傾いて空洞壁に露出した肉芽層を残すのみとなっていた。他の非癌2例は各々139日、347日で死亡したが、剖検上また組織学的にも著明な変化がみられなかった。

Group IIb

有効動物90例中注射局所に腫瘍を発したものは23例で、その最短生存日数は189日、平均生存日数は320日であった。腫瘍の大きさは直径2cm 大より7.5cm に至るもので、組織学的にはいずれも *fibrosarcoma* に属するものである。その細胞性格は上述した他のグループの *fibrosarcoma* と全く同様である。担癌動物の1例(No.1235)では、右腎に小指頭大の、また右肺に米粒大以下の斑点数個が認められ、組織学的には、いずれも皮下腫瘍の転移と推定される *fibrosarcoma* であった(写真11)。

これらの病変の他に、肺に小乾酪壊死巣の多数が認められたものが数例あり、その内1例は膿瘍を伴う癰痕性肉芽織で、他はいずれも癰痕様組織であって、これらの肺に腫瘍性変化は認められなかった。なお他の1例(No.623)では、皮下腫瘍は腹腔に達して腸間膜根部リンパ腺を侵し、又上方では胸壁を貫通して横隔膜に浸潤し

て肝と癒着し、更に腎にも米粒大の小撒布巣数個を来したものがあったが、これらの転移巣は組織学的には、いずれも皮下の原発巣と同じ組織像を有するものであった。なお肉眼的に認められる上述した皮下腫瘍例の他に、殆ど癰痕を思わせる皮下の小病巣を有する1例(No.1653)が組織学的には明らかに *fibrosarcoma* であった。本例は肺の壊死及びリンパ網状組織増殖、更に肺炎がこれに加わって、332日で死亡したものである。

本実験群では、肺に病変がみられるものが大多数で、著明な肺の乾酪壊死巣並びにリンパ網状組織病変を示すもの16例(内担癌例4)が認められた。なお肺の特異な変化として1例(No.1664)の *epidermoid carcinoma* を挙げる事が出来る。本例は372日で屠殺して得たもので、皮下には小壊死を伴う癰痕性変化があり、左肺には白い斑点が多数に表在性に存在し、右肺上葉は拇指頭大に腫大して、その割面に乾酪様の壊死物質を多量に内蔵するチーズ様病変が現れた。この病変の組織学的所見は、壊死巣を取り巻く拡張した気管支粘膜に上皮の著明な扁平上皮様化生があり、更に著しいケラチン増生を伴う角化上皮の壊死脱落物質が、中心壊死部に塊をなして多量に認められた。化生を起こした上皮の一部は癌性浸潤を起しており、周囲肺組織に向う浸潤を生じている(写真7, 8)。なお、この肺の肺門リンパ腺には軽い腫脹が認められたが、組織学的には正常リンパ球の増殖を認めたのみである。なお処置後150日目で死亡した他の1例(No.1540)では、右肺上下葉に小空洞形成を伴う病変がみられたが、この空洞周辺部を中心に肺全般に亘って異型性の著明な細網細胞の増殖が認められ、また同様の変化が肝、脾にも認められた(写真9)。これはIaグループに認められた1例と同様に、*reticulosarcoma* の早期型に一致する。以上肺病変の他に腸間膜根部リンパ腺の著明な肥大をみた1例(No.604)がある。本例は左肺上部及び右下葉上部に小壊死病巣の撒布をみる他、傍気管支リンパ腺の大豆大腫脹も認められたが、根部リンパ腺を除いていずれも非腫瘍性の変化であっ

た。根部リンパ腺は一塊をなして、鶏卵大に腫大し、組織学的には adenocarcinoma が認められた(写真10)。この動物の表在リンパ節には異常を認めなかった。

Group IIc

有効動物数64例中皮下腫瘍を発生したものは8例であった。組織学的に検して fibrosarcoma と確かめ得たもの7例の最短生存日数は162日で、平均生存日数は312日であった。腫瘍は比較的小さく、その内最小のものは直径僅かに1cm。外径3cm前後のものが大部分で、巨大な腫瘍塊となったものは2例に過ぎなかった。皮下腫瘍の他の1例(No.312)では、その断面は淡赤褐色で一見筋肉様で大きさ約4cm径に達し、348日で死亡した。組織学的には、carcinomaで、その組織像はIa, Ibにみられたcarcinomaの例と全く同様。非担癌例の剖検で、小膿瘍病巣等を注射局所に認めたものは8例あり、これは組織学的には線維化肉芽に被包された壊死巣で、壊死物質中に限局的な石灰の沈着を有するものもある。この他に肉眼的、また組織学的に、瘢痕性病巣の明らかであったもの11例。その1例(No.169)は瘢痕性肉芽中に、結核性病変の残存が明瞭に認められた。また他の1例(No.428)では、瘢痕組織中において線維芽細胞が異型性の増殖を始めており、fibrosarcomaの初期像を思わせる組織像が認められた。これらの膿瘍、また瘢痕性皮下病巣に随伴して、局所の皮下筋層の限局的な増殖をみる場合がしばしばあり、これが小指頭大の腫瘤様塊にまで発育する場合もあるが、組織像では単に正常筋層の肥大をみるにすぎなかった。

他の臓器のうち最も著しい変化は肺において認められ、粟粒大の小結節より小指頭大の膿瘍病巣まで、種々な程度の病変があり、組織学的には膿瘍、肺炎病巣が認められ、またその一部では結核病巣の明らかなものも存在した。その最も著しい1例(No.1082)は、左肺全体が病変と化し、その断面は小指頭大の乾酪性膿瘍物数個の集合によって占められており、組織学的にはこの壊死物質を取り巻いて、リンパ網状組織の増殖が認められた(写真12)。その他、乾

酪壊死性病変を伴ったリンパ網状組織増殖の病変をみるもの13例、更に膿瘍を伴わぬ同様の病変をみるもの5例があり、いずれも二・三の例外を除いてこの様な病変は非担癌例に現れた。なおこの様な病変の2例においては、病変中心部の拡張した気管支粘膜上皮の軽い metaplasia が、管腔内の壊死物質に接して認められた。この実験群の1例(No.1363)では、左上葉を中心に肺全般に及ぶ拇指頭大の腫瘍性変化が出現した。左肋膜も全般に癒着して剥離が困難、葉間も密に癒着して他側肺にも多少病変が及んでいた。切断面をみると左上野は白色のもろい壊死物質を含んで一塊となった壊死病変、僅かに薄い被膜の残存がうかがわれる。下葉には同様の壊死病変と、他に比較的硬い浸潤性病変がある。組織学的には epidermoid carcinoma で、上葉は cystic な変化である。その部の壊死物質を囲んで再生された気管支粘膜上皮は強い角化を伴う著明な metaplasia を起しており、拡張した気管支腔内の壊死物質の多くは、この角化した上皮の破片である。上皮化生した粘膜上皮には、移行上皮及び、基底細胞の増殖が認められた。この上皮細胞の増殖は、部位によっては、多少浸潤性の傾向を示していた。下葉の変化もほぼ同様。いずれにおいても粘膜下組織は線維化傾向の強い肉芽織よりなり、この肉芽を越えて更に外方に形質細胞及びリンパ球の著明な増殖が認められた。

他の臓器の変化としては、肉眼的に脾の腫大のみられるもの数例、いずれにも腫瘍性の変化はなく、単に反応性のリンパ球増殖をみるにすぎない。その他臓器にも原発性ないし転移性腫瘍と思われるものは全くなかった。又、腎盂上皮細胞の異常な増殖は非担癌動物の1例にみられたにすぎなかった。

総括並びに考按

癌原性物質の注射により、ラットの皮下に腫瘍を誘発しようとした試みは多数にある。今回行った著者の実験では、MCがFreundのadjuvantと共にラットの皮下に導入された所に一つの特徴が存在する。この場合、MCの5mg

を単独で使用すれば、W系並びにSD系両系ラットに高率に(W系80%, SD系80%), 注射局所皮下に腫瘍の発生を齎らすことが明らかとなった。腫瘍の発生は、処置後既に45日前後より認められ、腫瘍死の最短は70日にみられたが、担癌動物の平均生存日数はW系では255日、SD系では183日という成績であった。腫瘍はしばしば手挙大となり、注射側の下腿を含めて骨盤に浸潤し、巨大な腫瘍塊にまで發育し腹壁に達する場合がしばしばであった。これらの腫瘍の大多数は組織学的にはfibrosarcomaの範疇にいれられるべきものであり、僅かにその1例に癌腫が認められた。MCの皮下注射に当って結核死菌を混入する場合には、その発癌率はW系、SD系いずれの系においても27%まで低下した。しかし発生する腫瘍は、質においてもMC単独注射群と変りなく、組織学的には1例の癌腫例を除いてすべてfibrosarcomaであった。但し腫瘍の発生は多少遅延する傾向にあり、又腫瘍の發育も僅かながら単独注射群に劣る傾向がうかがわれた。

結核菌混入注射を受けた動物では、肺に病変が著しく、殊にその変化はSD系ラットにおいて強かった。MCを流パラ・ラノリンに混じて皮下注射する場合にも、少数例ながら肺に特殊な変化を起す場合がある。この変化は、著者がリンパ網状織増殖と呼ぶもので、拡張した気管支粘膜の肉芽性増殖を取り巻いて細網細胞、組織球、リンパ球、形質細胞等が増殖し、この組織の肉芽性増殖に伴って、気管支周辺の肺胞腔がこの病変に巻きこまれる。この巻きこみによって骸子型肺胞上皮が出現する。またこれらの肉芽より滲出する好中球が、拡張した気管支腔に充満して、壊死乾酪性病変を形成する。壊死物質と接する気管支粘膜の肉芽には、しばしば上皮が再生し、その再生上皮には異常増殖、異型増殖等が認められる。MC単独注射群においては、これらの病変はたとえ出現しても軽度であり、その出現頻度も限られた範囲にとどまるが、結核菌混入注射群では、担癌例、非癌例を問わずその多数においてこの様な変化が肺に現れる場合が多い。変化の高度の場合には、一肺葉全

体が壊死巣を巡るリンパ網状織増殖によって覆われる場合がある。また、この様な病巣にみられる各種の細胞増殖は、時に異常な強さに及ぶ場合も認められる。しかしいずれも炎症変化の範疇に止まる変化であり、腫瘍性の増殖をみなかった。

あらかじめ動物を結核菌で前処置しておき、この感作動物の皮下にMCの単独注射を行ったIc群の成績では、その皮下腫瘍の発生は約40%である。これは非感作群におけるMC単独注射群と、結核菌混入注射群との中間に位する発癌率を示している。これに対し、結核感作動物にMCと結核菌を混入して皮下注射したIic群の場合には、皮下腫瘍の発現率は10%を僅かに越える程度であり、他の実験群のいずれよりもその発癌率が低かった。

なおIic群の実験では、非癌動物の多数において注射局所皮下に径1cm以下の小膿瘍ないし癰痕様組織が出現した。他のグループでも同様の病変が認められたが、本実験群において特に多発する傾向にあり、この病巣を通して皮下腫瘍のhistogenesisを探る一つの根拠が与えられた。即ち、その第1はこの癰痕性肉芽の線維細胞に異型増殖を認める場合があることで、これは前述のfibrosarcomaがここに発する可能性を示している。しかしこの様な変化の他に、肉芽織血管筋層の異型性、またその増殖のみられる場合がある。これは形成された腫瘍にみられるrapdomyosarcoma様組織像の、平滑筋由来を示唆する所見である。従ってこのsarcomaの起源に関しては、著者は現在なお疑いを残している。また、皮下の壊死癰痕病巣中にMC由来を思わせる黄色色素の残存が肉眼的に認められる場合がある。この色素沈着が大きな腫瘍塊の極く一隅に限ってみられる場合もある。従ってこの様な皮下腫瘍は、注射局所の癰痕性変化の一限局部より発するものの様である。

皮下の腫瘍は多くの場合、局所を中心に周囲組織に浸潤性に増殖するが、遠隔臓器に転移病巣を作ることとは極めて稀である。行われた実験の全腫瘍例中、リンパ腺、腎、その他に転移をみたものは僅かに2例にすぎなかった。

以上述べた皮下肉腫の他に、全実験を通して皮下癌腫の3例が観察された。この腫瘍は剖面が筋肉様で比較的限局性に発育し、周囲組織への浸潤や遠隔臓器への転移をみなかった。組織学的には極めて特異で、上皮角化の極めて特殊な腫瘍であった。注射局所の皮膚組織には、毛根、皮脂腺の萎縮或いは異型増殖のみられたものもあるが、腫瘍にまで発育した皮下の癌腫が、これら皮膚変化を基盤に発生するという直接の証明を示す様な例に遭遇することが出来た。この様な癌腫の発生が前胸部に多かったことから、本腫瘍は乳腺に原発したものとも考えられる。

IIC群の大部分の動物では、肺に多数の大きな乾酪壊死巣を伴うリンパ網状組織増殖が認められ、同様の変化が軽度ではあるがIb, IIb群にも現れた。皮下に注射された結核菌が血行性播種によって肺に抑留され、更にMCの作用も加ってこの様な病変が齎られるものである。特筆すべきは、IIb, IIC群の各1例に肺に腫瘍を形成し、これらがいずれもepidermoid型の癌腫であることが組織学的に確かめられたことである。この腫瘍の発生は、先に述べた肺のリンパ網状組織性増殖と、これに伴う上皮の化生に密接な関係が存在するものの如くであり、これは極めて興味深い所見である。しかし、この腫瘍の組織発生に関しては、第3篇において詳細に論ぜられる予定であって、本論文においては深くは触れないことにする。

以上の他に、肺、肝、脾等に細網細胞の増殖をみた2例がある。この変化も投与されたMCの影響下に発生したものであると思われるが、皮下腫瘍の発生を目標に結核感作の皮下腫瘍に対する影響を検討した本論文の主題より多少逸脱するものであり、またその発生件数も極微であるから、これについては別の機会に論ずることにする。

なおIcの1例に肺のadenoma様変化が現れた。この極めて少いadenomaの発生は、マウスにおけるMC皮下注射や、ラットにおける4NQOによる発癌実験においてみられるadenomaの高い出現率と極めて著しい対比をな

している。このことはまた第3篇において論じられるであろう。

以上の成績を通覧して、次のことが明らかである。即ち結核菌感作を行うことにより、動物のMCに対する発癌感受性が約1/2に減少する。またMCに結核菌を混入して注射した場合には、局所の発癌率は更に低く、非混入群の約1/3に低下する。感作動物にMCと結核菌との混入注射を行った場合には、上に記載された発癌率は極度に低下するもののようである。結核感作及び結核菌混入注射のMC発癌に及ぼす抑制作用の機構に関しては、現在著者はこれについて発言する実験的裏付けを有しない。第1篇において述べた様に、従来種々取り沙汰されている網内系機能の亢進が、果してMC発癌の過程にも同様に働くものであるか否か。また結核菌感作で齎される非特異的免疫が、果して化学物質による発癌機構にまで影響し得るものであるかどうか。これらのことに関しては今後の実験にまつ外はない。

結 論

W系及びSD系両系ラットを使用し、MCによる皮下の発癌に及ぼす結核感作及び結核菌混入注射の影響を検討する実験を行って、次の結論を得ることが出来た。

1. MC5mgの流パラ・ラノリン懸濁液の皮下注射により、約80%の高率に、両系ラットの注射局所にsarcomaが発生し、また極めて少数ではあるが、癌腫も出現した。
2. 結核死菌であらかじめ動物を前処置することにより、MCによる皮下腫瘍の発生は約1/2に低下した。
3. MCの注射に当って、結核死菌の1mgを混合注射することにより、発癌率は約1/3に低下した。
4. 結核菌前処置動物に、MCと結核死菌との混合注射を行った場合には、発癌率は更に低下して、約10%に腫瘍が現れた。
5. MCと結核死菌との混合注射を皮下に行う場合には、肺に乾酪性膿瘍と、著者がリンパ網状組織増殖と呼ぶ肉芽癰痕性の著明な病変を

形成した。この壊死病巣を囲む拡張した気管支粘膜上皮に起る metaplasia は、時に角化の極めて著しい epidermoid 型の腫瘍にまで発展する場合がある。

文 献

- 1) 竹本和夫他：胸部疾患，8：709，1964（会）
- 2) Mori, K.: Gann, 53:303-308, 1961

写 真 説 明

写真 1, 2, 3

皮下肉腫の種々相。写真1は線維細胞肉腫様でIa群 No.380, 写真2は多形細胞肉腫様で Ia群 No.455, 写真3は滑平筋肉腫様で Ia群 No.455, 時にはこれらの各型が同一肉腫の中に混在する。 ×200

写真4

Ia 群 No.484 に発生した皮下癌腫で385日目に死亡。この癌腫は間質の多い特殊な形。 ×200

写真5

肺気管支周囲のリンパ網状組織増殖。IIc 群 No.1694 にみられたもので411日目に死亡。 ×160

写真6

肺にみられた空洞を伴う乾酪壊死性の病変。 Ib 群

No.106 にみられたもので200日目に死亡。 ×2
写真7

著明な棘細胞の増殖を伴う気管支上皮性の metaplasia 及び著しいケラチンの増生。一部の上皮細胞は基底膜を越えて浸潤性に発育する。IIb群 No.1664 にみられたもので373日目に死亡。 ×160

写真8

同上癌性浸潤部で、典型的な扁平上皮癌。 ×200
写真9

皮下線維細胞肉腫の腎転移で、写真の右方が肉腫組織。IIb群 No.623 にみられたもので256日目に死亡。 ×200

写真10

Reticulosarcoma の肝における白血球様浸潤。IIb 群 No.1540 にみられたもので350日目に死亡。 ×200

写真11

腸間膜根部リンパ腺の拇指頭大腫瘤の組織像で、腺癌様構造をとる未分化細胞癌。IIb群 No.604 にみられたもので252日目に死亡。 ×200

写真12

肺にみられた乾酪性壊死病巣の集合。周囲肺組織には軽いリンパ網状組織増殖がみられる。IIc 群 No.1082 にみられたもの。 ×2.5



