

乳腺腫瘍発生マウスの肝機能及び其の組織化学的 変化に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：青柳安誠教授）

林 弘

（原稿受付 昭和34年8月10日）

EXPERIMENTAL STUDIES ON LIVER FUNCTION AND HISTOCHEMICAL CHANGES IN MICE WITH MAMMARY TUMORS

by

HIROSHI HAYASHI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

The liver is one of the largest organs which withstand the attacks of the products of bacterial action and of other chemical agents such as toxic substances or hormones. It also secretes bile. Thus, the functions of the liver are extremely wide and complicated. At our clinic, endocrinological studies on neoplastic diseases of the breast have been systematically carried out, and the author has done some research on liver function and the histochemical changes in mice with mammary tumors. As test animals, dd strain female mice were used. These mice were divided into 6 groups as follows :

1. normal
2. with mastopathy like changes
3. with mammary cancer
4. received insertions of one 1.25 mg estradiol pellet every 50 days
three times
5. received insertions of one 6.25 mg testosterone pellet every 50 days
three times
6. received injections of carbon tetrachloride

The activity of catalase in the liver of these mice was determined by EULER and JOSEPHSON'S method and the histochemical examination of the liver was made

with hematoxylin-eosin double stain, pyronin-methylgreen stain, FEULGEN reaction, PAS reaction (Mc MANUS), fat stain with oil red O and HEIDENHEIN iron-hematoxylin stain. The Results obtained are as follows:

1) The determination of the activity of catalase in the liver showed a decrease in mice with mammary cancer, particularly in 3 of 14 cases. In mice receiving insertions of estradiol pellet and injections of carbon tetrachloride, the activity of catalase in the liver was low also, but in mice receiving insertions of testosterone pellet, the activity of catalase was relatively high. In mice with mastopathy like changes, no striking changes were noted.

2) The histochemical examinations revealed a degenerative appearance such as unclear concentration, vacuolization and unclear deformation of hepatic cells in mice with mammary cancer. In mice with mastopathy like changes, liver fat was increased. It seems that the increasing of fat is due to the imbalance of sexual hormones originating in pituitary-sexual glands. In mice receiving insertions of estradiol pellets and injections of carbon tetrachloride, there was marked congestion in the central area of the liver lobules.

目 次

緒 言

第1章 実験材料並びに実験方法

I 実験材料

II 実験方法

A 肝機能測定法

B 組織化学的研究

第2章 実験成績

I 肝重量

II 肝機能

III 組織化学的所見

A ヘマトキシリン・エオジン重染色所見

B ピロニン・メチルグリーン染色所見

C Feulgen 染色所見

D PAS 染色所見

E 肝脂肪所見

F 肝ミトコンドリア所見

小 括

総括及び考察

結 語

緒 言

肝臓は体内で最も大きな器官であつて、各種の物質代謝を行なうのみでなく、体内に侵入した有毒物質又は体内に生じた老廃物更にはホルモン等の解毒、分解、

排泄の外、胆汁分泌等の作用を有し、其の機能は広く又極めて複雑である。一般に悪性腫瘍が増殖すると、その個体の他の臓器、例えば胸腺の退縮、リンパ節腫脹、貧血、副腎の機能減退並びに組織学的変化、組織の Lipoid 及び Steroid の変動等、又酵素学的には Esterase, Lipase, d-Amino 酸 Oxydase 等の減少等、種々の病的変化が起ることが知られている。特に肝臓においては、癌病巣より受ける影響は大きく、肝重量の増大、各種酵素特にカタラーゼ活性の顕著な低下がおこることが知られている。

腫瘍の中でも特に乳腺腫瘍と性ホルモンとの関係については、Schinzinger が乳癌の治療にはじめて卵巣剔除術が有効であろうと示唆したのにつづいて、

Beatson は手術不能晩期乳癌に対して卵巣剔除術を実施し或る程度の効果をあげ、Lathrop 等は乳癌自然発生率の高いマウスの卵巣剔除術実施による乳癌発生の抑制等を報告している。其の後 Estrogen の分離成功後 Lacassagne は Estrogen を投与するとマウス乳癌発生を促進することを証明し、Lacassagne, Nathanson 等は Androgen が発癌を抑制することを報告した。また Ulrich, Loesser 等は、人体晩期乳癌に対して Androgen はその発育を抑制することを見出した。これら先人の夥しい業績からも乳癌と性ホルモンの間には極めて密接な関係があることが確認された。更に性ホルモンに関係のある内分泌系、すなわち脳下垂体、副腎、卵巣、甲状腺、胎盤等の検索が漸

われ、ついで乳癌腫瘍を持った生体内の性ホルモン代謝異常の有無が追求された。乳癌腫瘍患者の性ホルモン代謝については生体内の Estrogen の不活性化が肝臓で行われる事、しかもその酵素系が重要な役割を果たしていることが明らかにされると共に乳癌と肝酵素系の関係について研究が進められるようになったのである。

われわれの教室においても乳癌腫瘍患者の尿中性ホルモン排泄値とマストパッチ組織像及びマウスにおける妊娠、分娩、早期離乳の反復、Estradiol Pellet, Testosterone Pellet 埋没に依る乳癌の形態的变化、更に乳癌腫瘍発生マウスの副腎、卵巢、脳下垂体、甲状腺等の系統的組織学的研究を行なっているが、私は性ホルモンの代謝面において密接な関係を有する肝臓について、其の機能特に肝カタラーゼ活性の検索を行なうと共に、その組織化学的検索を行なつたのである。

第1章 実験材料並びに実験方法

I 実験材料

実験動物としては一部当教室越が妊娠反復授乳異常を繰返して乳癌及びマストパッチ様変化を発生させた岐阜産ドイツ系雑種マウスを使用し、大部分は京大純系動物センターから供給を受けた dd 系雌マウスを用いて越と同様の方法で乳癌およびマストパッチ様変化を発生させたマウスを用いた。なお、乳癌マウスには一部京大純系動物センターにおいて偶発した乳癌マウスを加えた。また Estradiol Pellet 1, 25mg および Testosterone Pellet 6, 25mg を生後1カ月の雌マウスの皮下に埋没し50日間隔で2回3回繰返したものの、対照としては雄マウスから全然隔離した未経産マウス、及び正常妊娠、分娩、授乳を行つたものを用いた。障害肝の対照として体重約20gの雌マウス皮下に20%四酸化炭素0.1ccを注射したものとつた。以下対照群をN群、異常妊娠、分娩、離乳を行なつてマストパッチ様変化を来したものをM群、乳癌群をK群、Estradiol Pellet 埋没群をE群、Testosterone Pellet 埋没群をA群、四塩化炭素注射群をC群と略称する。

以上のマウスは生活環境を一定とするように意を用い、飼料はオリエンタル固形飼料を与えた。

II 実験方法

絶食12時間の空腹マウスを体重計測の上、断頭失血して死に至らしめ、速かに肝重量計測、肝カタラーゼ反応速度恒数測定と同時に、組織化学的検索に供する

ための小肝臓切片を採取した。乳癌に対しては伸展標本及び切片標本を作成した。

A 肝機能測定法

肝カタラーゼ活性度は Euler-Josephson 法に準じ KMnO_4 適定法に依つた。 $\frac{1}{15}\text{M}$ 磷酸緩衝液を以て500倍希釈の肝ホモジネートを作り、その1ccをとつて、あらかじめ H_2O_2 が0.01N になる如く調製した pH 6.8 の $\frac{1}{15}\text{M}$ 磷酸緩衝液 50cc (温度0°C) に加え、反応時間各1, 2, 3, 4分毎に反応液 5cc を取出し 2N H_2SO_4 5cc 中に注ぎ反応を止め、別に H_2O_2 の初濃度を出すために、2N H_2SO_4 5cc に、 H_2O_2 を 0.01N を含む pH 5.8 の $\frac{1}{15}\text{M}$ 磷酸緩衝液 4.9cc 及び 500倍希釈の肝ホモジネート 0.1cc をこの順に加えたものを作り、0.05N KMnO_4 を以て H_2O_2 の初濃度 (acc) 及び各反応時の H_2O_2 残存量 (xcc) を滴定した。平均反応速度 (k) はカタラーゼ反応が H_2O_2 に関して一次反応で進行するものとして $k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$ の式により計算した。併しカタラーゼの酵素反応中 H_2O_2 で次第に活性を失ひ時間の経過と共に k 値が低下してゆくので、縦軸に k, 横軸に t (分) のグラフを描き $t \rightarrow 0$ に外挿してカタラーゼの反応速度恒数とした。乳癌マウスにおいては顕著に低下するものがあるので同時に100倍希釈の肝ホモジネートを作り同様に反応速度恒数を求めた。

B 組織化学的研究

組織化学的検索には次の各種方法による固定染色を行つた。

- 10%ホルマリン固定→パラフィン包埋→ヘマトキシリン・エオジン重染色
- カルノア固定→パラフィン包埋→ピロニン・メチルグリーン染色
- カルノア固定或は Zenker 固定→パラフィン包埋→Feulgen 染色
- カルノア固定→パラフィン包埋→PAS染色 (McManus 氏法による過沃度酸シッフ染色、唾液消化試験併用)
- 10%ホルマリン固定→カーボワックス包埋→脂肪染色 (オイルレッドO染色)
- Kolster 固定→パラフィン包埋→Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色

第2章 実験成績

I 肝重量

M群, K群共に被検マウスの日令が1年前後のものが多いので第1表に示す如く腫瘍重量を考慮に入れるを示し, A群においては0.0760で逆に高い値を示している。

第1表 体重, 肝重量, 乳癌重量及び夫々の重量係数 $\left(\frac{\text{肝及び乳癌重量}g}{\text{体重}g} \times 100\%\right)$

群	例数	体 重	肝 重 量	肝重量係数	乳 癌 重 量	乳癌重量係数
N	30	21.4±2.9	1.03±0.25	4.66±0.45		
M	19	26.8±3.2	1.38±0.30	5.19±1.13		
K	24	35.9±9.9	2.15±0.66	5.75±1.25	6.09±3.51	17.42±7.26
E	13	20.0±4.7	1.14±0.20	5.81±0.87		
A	10	23.1±3.1	1.11±0.13	4.81±0.38		
C	13	22.0±2.2	1.35±0.24	6.12±0.96		

と体重にはあまり大差はない。E群, A群においては共に150日前後の日令でE群の方がA群に比べて稍軽量である。肝重量を其の体重との比でみると第1表に示すようにN群に比べて何れも高い値を示しているが、特にC, K, E群において著明である。外見及び剖見上E群においては殆んど腹部が膨満しその29例中12例(41.4%)に腹水を認め、同時に9例(31.0%)に膀胱拡大尿潴溜を認めた。併し他の群においてはかかる事実は認めなかつた。C群の肝表面が粗であり稍白色を帯び、K群, E群において時に暗赤色を呈するものがあつた。

Ⅱ 肝機能

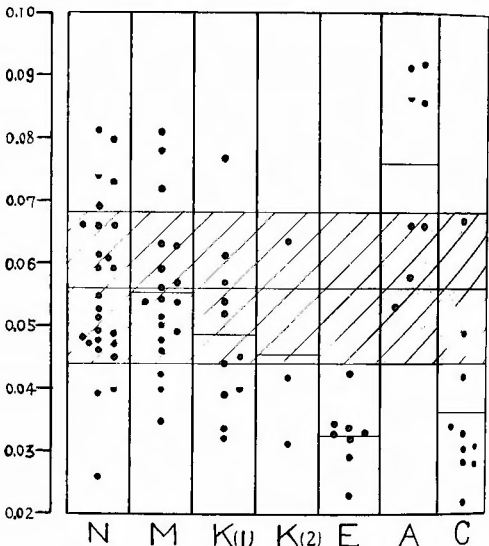
肝カタラーゼ活性度はマウスの系統による差異のあることは既に明らかにされているが、京大純系動物センターのdd系マウスにおいては第2表及び第1図に示すように、500倍稀釈肝ホモジネートで0.0561の値を示し、M群との間には差異を見出しえない。K群においては其の11例において0.0487であつて稍低下の傾向を認めているが顕著でなく、唯3例において100倍

第2表 肝カタラーゼ反応速度恒数

群	例 数	稀釈倍数	反応速度恒数
N	26	500	0.0561±0.0121
M	19	500	0.0554±0.0118
K	14	11	0.0487±0.0126
		3	0.0455±0.0234
E	8	500	0.0325±0.0051
A	8	500	0.0760±0.0163
C	10	500	0.0364±0.0124

稀釈肝ホモジネートで0.0455の値を示し顕著に低下している。E群は0.0325及びC群は四塩化炭素注射後6時間から96時間のものであるが、0.0364で可成の低下

第1図 肝カタラーゼ反応速度恒数



(註) 斜線の部はN群の母平均の信頼限界を示す。横線は各群の平均値を下す。K₍₂₎は100倍稀釈肝ホモジネート他は総て500倍稀釈肝ホモジネートを使用。

Ⅲ 組織化学的所見

A ヘマトキシリン・エオジン重染色所見

一般組織学的肝所見としては第2表に示すように、N群においても時に軽微ではあるが肝細胞核の大小不同、軽度の鬱血、小細胞集簇及び糖原、脂肪、ミトコンドリア等の胞体内包蔵物の量に關係するといわれる明暗染色性の差が認められる(附図1)。そしてM群においては鬱血、Sinusoidの拡張、肝細胞の乱れが輕微ではあるが稍多く(附図2)。K群においては(附図3, 4, 5, 6, 16, 20)鬱血、肝細胞の大小不同、円形細胞の全面的浸潤、Sinusoidの拡張、肝細胞索の乱

第3表 肝実質における種々の組織学的变化 (ヘマトキシリン・エオジン重染色)

群	例数	組織学的变化													
		鬱血	Sinusoidの拡張	肝細胞索の整	肝小細胞の不均	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良	肝細胞染色不良
N	30	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	11 (36.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	3 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
M	35	8 (22.9)	5 (14.3)	5 (14.3)	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8.6)	2 (5.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
K	26	14 (53.8)	12 (46.2)	12 (46.2)	7 (26.9)	7 (26.9)	0 (0)	2 (7.7)	10 (38.5)	1 (3.8)	5 (19.2)	5 (19.2)	2 (7.7)	0 (0)	2 (7.7)
E	26	15 (57.7)	14 (53.8)	14 (53.8)	0 (0)	6 (23.1)	3 (11.5)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)
A	9	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C	16	16 (100)	5 (31.3)	5 (31.3)	0 (0)	16 (100)	16 (100)	2 (12.5)	0 (0)	1 (6.3)	5 (31.3)	0 (0)	0 (0)	16 (100)	0 (0)

第4表 ピロニン・メチルグリーン染色におけるピロニン染色

群	例数	核小体の染色性				胞体内の染色性			
		特なるもの大	なるもの大	核接し膜に在	数の多いもの	核周囲染色	染色不良	粗網状	瀾漫状
N	30	2 (6.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
M	19	0 (0)	14 (73.7)	1 (5.3)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
K	24	3 (12.5)	21 (87.5)	7 (29.2)	3 (12.5)	4 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
E	26	2 (7.7)	8 (30.8)	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)
A	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)
C	14	1 (7.1)	10 (71.4)	2 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (24.3)

れ等が著明であり、更に空胞形成、変性核が認められるものがある。E群においては附図7のように鬱血、

Sinusoidの拡張、肝細胞索の乱れが著明で、1例においてはC群における細胞の膨化、原形質の減少を示

すような像を現出しているが、A群においては殆んど変化をみない(附図8)。C群においては、附図9、10に示すように中心静脈、肝小葉中心層の鬱血、核の染色性の低下が顕著であり、中間層周辺層の肝細胞の膨化、原形質の消失、減少の像を認めるが、これらは四塩化炭素注射後6時間のものから次第に著明となつ

て、96時間以後は、軽微となり、1週以後は殆んど復旧している。

B ヒロニン・メチルグリーン染色所見

DNA に対するメチルグリーンの染色性は良好であるが、C群において特に著明な小葉中心層の血流障害のあるものにあつては、肝小葉中心層の肝細胞核の染

第5表 PAS陽性物質の出現率及び分布状態(括弧内は%)

所見 例数 群	PAS陽性物質の量					肝小葉内のPAS陽性物質の分布状態					肝細胞外PAS		
	冊	冊	冊	冊	冊	平 等 濃 度	中 心 層	周 辺 層	中 心 層 と 周 辺 層 の 間 に あ る 部 分	不 規 則 的 分 布	欠 如	星 状 細胞 質	白 血 球
N ₁₀	2	4	1	7	0	6	0	8	0	1	1	0	0
	(10.0)	(20.0)	(5.0)	(35.0)	(0)	(30.0)	(0)	(40.0)	(0)	(5.0)	(5.0)	(0)	(0)
N ₁₅	4	4	5	1	1	0	0	6	0	0	0	0	1
	(26.7)	(26.7)	(33.3)	(6.6)	(6.6)	(0)	(0)	(40.0)	(0)	(0)	(0)	(40.0)	(6.7)
M	1	4	9	10	0	2	0	15	0	1	2	0	0
	(3.8)	(15.4)	(31.6)	(38.5)	(0)	(7.7)	(0)	(57.7)	(0)	(3.8)	(7.7)	(0)	(0)
K	2	3	2	6	5	6	2	4	0	3	2	4	2
	(8.3)	(12.5)	(8.3)	(25.0)	(20.9)	(25.0)	(8.3)	(16.7)	(0)	(12.5)	(33.3)	(16.7)	(8.3)
E	1	1	2	6	5	10	0	8	0	1	0	0	0
	(4.0)	(4.0)	(8.0)	(24.0)	(20.0)	(40.0)	(0)	(12.0)	(0)	(4.0)	(0)	(0)	(0)
A	0	2	4	0	0	3	0	6	0	0	0	0	0
	(0)	(22.2)	(44.5)	(0)	(0)	(33.3)	(0)	(66.7)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
C	0	5	4	2	2	1	0	13	0	0	0	1	0
	(0)	(35.7)	(28.6)	(14.3)	(14.3)	(7.1)	(0)	(92.9)	(0)	(0)	(0)	(7.1)	(0)

(註) (冊) : 総ての肝細胞に多量, (冊) : 殆んど総ての肝細胞に、(冊)・(冊) : 少量のもの (冊) : 1~2個又は数個の肝細胞に痕跡的に(一)欠如するもの ∴ N₁₀ 以外は12時間絶食 N₁₀ は絶食なし

色性が失われ、あるいは非常に微弱になつている。RNA に対するピニオンの染色性については第4表に示すように、概ね良好である。ところが核内核小体の態度をみると、N群においても稀に大型のものも認められるが(附図17)、一般にはM、K、E、C群に於てN群に比べて稍大きい傾向を示し、またその数も稍多いものが認められる(附図18)。特にK、C群にあつては特大型で且つ核膜に接して扁在するものがある(附図19, 20, 21, 14)。

一方胞体内のRNAは、細網状をなし染色性は良好であるが、特に附図23に示すように核周に濃染する傾向のものが、M、K、A群において認められ、E群において染色性の不良なもの1例、粗網状を呈するもの1例を認めた。C群において肝小葉中心層血流障害の著しいものでは小葉中心層で瀰漫状を呈するもの3例を認めた。

C Feulgen 染色所見

染色性はC群肝小葉中心層の血流障害が著明なものを除いて何れも良好である(附図11, 12)。K群において直接分裂像を認めたもの7例(26.9%) (附図15)、変性核を呈したもの5例(19.1%) (附図16)、M群19例、E群26例、A群9例、C群16例においても夫々、

3例(15.8%)、3例(11.5%)、1例(11.1%)、3例(18.8%)に直接分裂像を認めたが、間接分裂は認められず、N群においては分裂像を認める例はなかつた。C群においては、中心層血流の障害が著明な例にあつては、中心層の核の染色性が極めて微弱なものあるいは失つているものがある。

D PAS 染色所見

肝糖原量は摂食と食後時間とに関係が深い、小動物においては絶食後比較的速かに消失するもので、マウスにおいては24時間絶食せしめても尚少量の残存を示すものもある。第5表においてN群中絶食せしめなかつたものと、12時間絶食のものとの間に量的差異は明らかである。他の群は総て12時間絶食せしめたものであるが、M、A群とN群との間に著明な差異は認められない(附図26, 27, 28)。併しK、E群では明らかに減量している(附図29, 30)。これら肝細胞内出現陽性顆粒は唾液消化試験によつて消失した。C群肝小葉中心層の血流障害の著しいものでは、小葉中心層には証明しないが、中間層、周辺層に多量に証明される(附図31, 32)。一般に肝小葉内における分布は多量の場合は平等瀰漫性に(附図26)、あるいは周辺層に分布するものが多く(附図27)、中心層のみの分布を示した

第6表 肝脂肪の出現率及び分布状態 (括弧内は%)

群	所見 例数	脂 肪 の 量					肝小葉内脂肪の分布状態					肝細胞外脂肪		
		卅	卅	+	±	—	瀰漫性	中心層	周辺層	不規則	欠如	星細胞	間質	白血球
N	26	3 (11.5)	2 (7.7)	4 (15.4)	15 (57.7)	2 (7.7)	3 (11.5)	4 (15.4)	2 (7.7)	4 (15.4)	13 (50.0)	17 (65.4)	0 (0)	11 (42.3)
M	25	9 (36.0)	6 (24.0)	7 (28.0)	3 (12.0)	0 (0)	15 (60.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	21 (84.0)	3 (12.0)	10 (40.0)
K	23	2 (8.7)	6 (26.1)	7 (30.4)	8 (34.8)	0 (0)	4 (17.4)	9 (39.1)	0 (0)	2 (8.7)	8 (34.8)	20 (87.0)	1 (4.3)	16 (69.6)
E	27	1 (3.7)	1 (3.7)	12 (44.4)	13 (48.2)	0 (0)	2 (7.4)	10 (37.0)	1 (3.7)	4 (14.9)	10 (37.0)	23 (85.2)	0 (0)	12 (44.4)
A	9	0 (0)	6 (66.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (55.6)	1 (11.1)	0 (0)	2 (22.2)	7 (77.8)	0 (0)	6 (66.7)
C	15	0 (0)	0 (0)	10 (66.6)	4 (26.7)	1 (6.7)	0 (0)	8 (53.3)	0 (0)	1 (6.7)	6 (40.0)	13 (86.7)	0 (0)	14 (93.3)

(註) (±)は星細胞においてのみ認められた数字である。

ものは極めて少数で、K群において2例に過ぎなかつた。尚核内PAS陽性顆粒の出現した例は認めず、多量に存在するものでは星細胞中に出現しているものが認められた。

E 肝脂肪所見

肝脂肪は一般に微細顆粒状を呈し、第6表に示すようにM、A、K群においてはN群に比べて明らかに増量しているが、特にM群においては全面的に瀰漫性に発現しているものが多い(附図33)。又K群においてはN群に比べて中等量増量しているものが稍多く(附図34)、不規則散在性に壊死細胞脂肪化の像を認め、E、C群では殆んど極めて微量若しくは消失している。全群を通じ肝細胞に証明されない例にあつても殆んど星細胞には之を認め、又間質、白血球中に存在するものがみられた。肝小葉内脂肪分布は一部周辺層にみられるものもあるがそれは少なく、大部分は中心層分布を示している(附図34)。尚核内脂肪滴の出現した例は認められなかつた。

F 肝ミトコンドリア所見

ミトコンドリアの形態については糸状、樹枝状、桿状、微細顆粒状、粗大顆粒状等種々の形をとるが、N群においては糸状のものが過半数に認められ(附図36)、而もなお桿状、顆粒状のものも認められる。M群にあつては殆んど糸状より稍太短い形で桿状に近く(附図37)又顆粒状のものを混じ、K群にあつては稍粗大顆粒状のものを主としている(附図38, 39, 40)。E群にあつては桿状と顆粒状の混在するもの8例(36.4%)、顆粒状のもの14例(63.6%) (附図41)、A群にあつては桿状と顆粒状の混在するものを認める(附図42)。C群中間層から周辺層にあつては桿状のもの11例(68.8%)、顆粒状のもの5例(31.2%)である(附図43)。併し中心層においては腫大膨化している(附図44)。

小 括

K群において鬱血、肝細胞および核の大小不同、Sinusoidの拡張、肝細胞索の乱れが著明で空胞化、変性核等も認められたが、更に核小体の巨大化、核膜に接し扁平するもの多く、核直接分裂像が最も多く認められた。PAS染色においてPAS陽性物質の消失微量のものも多く、また脂肪滴の出現も多量のものが多い。またミトコンドリアは顆粒状で稍粗大化しているものが認められた。M群においては脂肪の出現がK群より全面的且つ多量のものも多く、ミトコンドリアは糸状より桿状に近く一部顆粒状のものを混ざる。E群

においては、中心層の鬱血が大多数で、PAS陽性顆粒、脂肪滴の出現は少なく、C群と稍共通の点が認められるが、C群にては肝小葉中心層の鬱血が顕著で核及び胞体の染色性が悪く、全般に肝細胞の膨化が著明である。PAS陽性物質の出現は肝小葉中心層の鬱血部を除いて多量である。ミトコンドリアは中間周辺層は桿状、顆粒状を呈しているが、中心層においては腫大膨化を示している。A群においては脂肪が中等量増量しているものが認められるほか、他群に比べると組織化学的影響を受けることが少ない様である。

総括及び考察

乳癌発生マウスを剖見した結果、Ycakielも既に報告しているように、肝重量の増加が最も著明であつた。他の群においても対照群に比べて何れも多少増加しているが、この原因については不明な点が多い。宿主の代謝の変化に関連した作業肥大と見做すものもあり、Babsonの如きは腫瘍の存在によつて要求される代謝の増加に対する適応的反應であろうと推論している。肝重量の増加に関連してAnnau及び其の共同研究者も腫瘍を持つたラツテやマウスの肝臓内核分裂頻度の増加が其の原因であるといい、Kelly及びJonesも肝や腎におけるDNAの増加はこれら臓器における核分裂頻度の増加のためだと報告している。又Richardは乳腺腫瘍をマウスに移植すると移植腫瘍の増大に伴つて肝細胞の核分裂頻度が増加しているが、その腫瘍が3gを頂点として3g以上に發育しても逆に減少してゆく、また時間的にも移植後48時間を頂点とし核分裂頻度は減少に向かう。又腫瘍の食塩水抽出液を用いても近似した結果を示すことを報告している。一方部分的肝切除あるいは体内体外からの毒物によつて肝実質が慢性あるいは急性に障害された場合は、肝細胞の核分裂像が頻発するが、これは代償性修復の機転であろうことは容易に推定出来る。又Staphylokokkentoxin, Trypaflavin, Tripaflavin, Thiourea 其他種々の物質を用いて、肝組織には著明な形態的变化を発現することなく肝細胞核分裂像が多数出現する場合のあることも報告されている。この際の核分裂が直接分裂であるか、または間接分裂であるかには議論が多いが、本実験においては総て直接分裂と見なされるもののみで、乳癌発生群に僅に多い程度でマストパッチ様変化群, Estradiol Pellet 埋没群, Testosterone Pellet 埋没群, 四塩化炭素注射群にも僅かに認められた。

胃癌患者における相沢の報告によれば33例中直接分裂30例、間接分裂19例（対照30例中直接分裂7例、間接分裂4例）を報告している。悪性腫瘍の際、物理的、化学的处理を加えた際誘発されるものと思われる。

核酸に対するピロニン・メチールグリーン染色において核内に局在するDNAは、メチールグリーンの色をとり青緑色に、細胞質および核小体は周囲にDNAを附着した形でピロニンの色をとり赤く染まる。Caspersson一派及び其の他によると核小体のRNAは核膜を通過して細胞質中に現われ蛋白合成に関与すると考えられているが、Bernhard, Rouiller等によればこの様な可能性を示唆はするが確証するには至っていない。併し肝細胞機能が亢進している状態にあつては核小体の表面積が増加し、核膜に接して存在し、細胞質にRNAが豊富に存在するときには、核小体は概ね球形となり機能的には不活性な状態にあるものと想像されているが、かかる意味で乳癌発生マウス群において核小体の巨大なものの核膜に扁在するものがみられ、胞体内において核周に濃染するものが稍多くみられることは乳癌の際には肝臓機能は可成りその影響を受けている事を示すものである。

Claude Bernardが人肝において糖原生成を発見し、Paul Ehrlichが組織中の糖原を証明して以来、多くの人々が炭水化物代謝の中心問題として取上げて盛んに研究されたが、本実験に於て対照群とマストパチー様変化群との間に差異なく、乳癌群、Estradiol Pellet埋没群では減少している。四塩化炭素注射群においては肝小葉中心層の急性血流障害の為に糖原の放出移動が妨げられ、中間層、周辺層に豊富に残存しているものと思われる。Meixnerが糖尿病患者に就いて肝細胞核糖原の出現を報告して以来、核糖原に関する諸家の研究が相ついで発表されたが、糖原出現核機能核の形態的变化及び核糖原出現例は臨床肝機能障害が存する場合に多い事実から病的現象と解されるが、本実験において核内糖原出現例は認めなかつた。

肝における脂肪沈着の増量が即肝機能の障害を意味するものかどうか、又その原因が何であるかは種々の条件が重つて一概には云えない。脂肪代謝において果す肝の役割としては、体内脂肪組織との間の脂肪の交換、肝糖原よりの合成(Schoenheimer)等である。肝細胞内において脂肪酸化に関与する β -酸化酵素及び枸橼酸輪行酵素系の総てを包含するとせられるミトコンドリアの態度及び脂肪の体内移動に大きな役割を果すとせられる血漿の類脂体(磷脂質及びコレステリ

ン)の肝臓における合成の障害が脂肪肝発見の誘因と考えられる。又一方内分泌系特に脳下垂体、副腎、甲状腺等との関係も注目され、Verzár等の貯蔵脂肪の動員に副腎皮質が重要な役割を演ずると報告して以来、ACTHやCortisonが肝脂肪を増加し、又脂血症を来す事が報じられているが、Levin, Kuppermanは肝脂肪沈着を抑制すると述べている。部分的肝切除を行なつた場合の脂肪肝の発現は、脳下垂体や副腎を摘出することによつて予防出来ると報告し、向甲状腺製剤の投与及び甲状腺摘出によつて蓄積脂肪を減少させると述べている。これらのことから脂肪肝発現と内分泌系との間には深い関連があると考えられるが、教室宅間、羽根田等の乳癌発生マウス、マストパチー様変化を来したマウスにおける副腎、脳下垂体の変化は腫瘍移植群と比較検討して、腫瘍による二次的な影響ではなく、原因的役割を演ずるものと推定し、且つ性ホルモンアンバランスの出現と深い関係があろうと述べているが、特にマストパチー様変化群における肝脂肪沈着の増量にあつても何等かの相互関連があるものと考えられる。

一般に肝細胞におけるミトコンドリアはそこに存在するといわれる各種の酵素群と関連し肝機能と一定の関係を有し形態的には糸状を呈している場合は平常時であり、顆粒状を呈している場合は機能が高まつているとせられ、更に肝障害の進んだものでは腫大滴状を呈するとされているが、本実験においても糸状を認めたものは対照群の過半及びマストパチー様変化群の一部で、他は桿状又は顆粒状で乳癌発生マウス群においては粗大化の傾向を示している。四塩化炭素注射群では腫大不整化を来している。

ヘマトキシリン・エオジン染色による肝組織学的所見については、胃癌患者における相沢の観察、マウスにおけるEhrlich腹水癌の皮下移植時の楠本の検索成績とほぼ同様の傾向を認めているが、相沢の場合の様な間接分裂像、核内PAS陽性物質、脂肪滴等は証明しなかつた。

癌患者の一般状態とくに悪液質、貧血等は癌に特有なものであるか種々論議されてきたが、Muller, Klempeler等が特殊な癌に由来する毒性物質による代謝障害に基くものではないかとの考えを抱いて以来、多くの人々が生化学的な検索を行ない、肝カタラーゼの減少がBrahnによりはじめて報告された。Greensteinはこの点をマウスについて精しく追求し肝カタラーゼの減少が本態的なものと考え、癌特有な

生化学的变化であると述べたが、最近中原、福岡等の Toxohormon の発見について、これに関連した多数の業績があげられている。マウスにおける乳癌の発育は一般に比較的緩慢であつて大きな腫瘍になつても尚3ヵ月以上も生存するものが普通であつて、人間の乳癌程には悪性度を示さない。実験に供した乳癌重量は第1表に示す如く平均6.42gで体重の15.5%を示している。Greensteinによれば体重の5%以上のものはカタラーゼが著減したと報告しているが、われわれの成績では一般に対照群に比べると低下の傾向は認められるが明らかに著減したものは3例であつて、夫々腫瘍重6.86g, 6.33g, 7.71gで、体重に対して21.9%, 30.2%, 24.6%で可成り大きい腫瘍の場合であつた。そしてこれらの例においては組織像は Sinusoid の拡張、肝細胞索の乱れ、肝細胞核の大小不同が稍著明で、PAS 陽性物質はほとんど認めず、脂肪は全面的に多量に出現し、細胞核は直接分裂像を認めた。又変形核、核小体の増大、核壁に扁する像が稍著明である。内体重比30%以上の乳癌を生じている4例では、カタラーゼ反応速度恒数は500倍稀釈肝ホモジネートで0.0450程度であつてその低下は軽度で、其の組織像からみた障害の程度も比較的軽微であつた。其の他の乳癌マウスの肝臓も対照群よりは多少障害された所見が認められるが乳癌マウスに特異的な所見ではなかつたのである。

マストパッチ様変化群にあつては対照群に比べて脂肪の出現が著しく、ミトコンドリアが増大化の傾向があるほかは一般組織学的にも、カタラーゼ反応速度恒数においても殆んど変化は認められなかつた。

Estrogen 投与群においては、Androgen 投与群が対照に比べて稍高いカタラーゼ反応速度恒数を示したのに対し、逆に低い値を示し、組織学的に四塩化炭素注射群における肝小葉中心層の血流障害の像程著明ではないが、それに近い鬱血像が著明である。

四塩化炭素注射群と乳癌発生群では共に核小体、ミトコンドリアが強く影響を受け、全面的円形細胞浸潤、肝小葉中心層鬱血等稍相似した像を認めた。併し四塩化炭素注射群においては約1週間で復旧し、カタラーゼ反応速度恒数においても四塩化炭素注射後1週間のもの4例において 0.0522 ± 0.0051 を示した。

以上各群マウス肝臓の組織化学的变化及びカタラーゼ反応速度恒数の比較検討を行つたが、機能亢進あるいは障害的な態度が混在して発現し、特に乳癌群においては障害的要素が強く加わり、マストパッチ様変化

群においては肝脂肪の増量が内分泌系のホルモンアンバランスによる影響の一端として現われてくるのではないかと考えられる。

結 語

乳癌及びマストパッチ様変化を来したマウスの肝臓の機能、特にカタラーゼ反応速度恒数の測定を行ない、更に肝臓の組織化学的变化について研究し、Estradiol Pellet, Testosterone Pellet 埋没及び四塩化炭素皮下注射した場合の肝臓の変化と比較検討し次の結論を得た。

1. 乳癌発生マウスの肝カタラーゼ反応速度恒数は一般に稍低下しているが、乳癌発生マウス14例中とくに3例が顕著に低下した。Estradiol Pellet 埋没および四塩化炭素皮下注射の場合も低下しているが、Testosterone Pellet 埋没の場合は寧ろ高い値を示した。マストパッチ様変化発生マウスの場合は著明な変化は認められなかつた。

2. 肝臓の組織化学的变化は何れも比較的軽微ではあるが、RNA、ミトコンドリア等の態度からみると機能亢進の像を示し、乳癌の場合はこれに核濃縮、空胞形成、変形核等障害的要素が加わる。マストパッチ様変化発生マウスでは肝脂肪が増量していたが、これは脳下垂体-性腺系の器質的、機能的障害によるホルモンアンバランスの影響によるものと推定される。又 Estradiol Pellet 埋没の場合は四塩化炭素皮下注射の場合の小葉中心層の血流障害に似た中心層鬱血が稍著明であつた。

本研究に際し終始教示をえた増田強三講師に深謝の意を表する。

附 図 説 明

- 図1 対照：H×E重染色，×100
- 図2 マストパッチ様変化：H×E重染色，×100
- 図3 乳癌：H×E重染色，×100，空胞変性，変形核
- 図4 同上：同上，×400
- 図5 乳癌：H×E重染色，×100，肝小葉中心層における変形核著明
- 図6 乳癌：H×E重染色，×100，円形細胞浸潤が見られる
- 図7 Estradiol Pellet 埋没：H×E重染色，×100，肝小葉中心層鬱血，Sinusoid 拡張が見られる
- 図8 Testosterone Pellet 埋没：H×E重染色，×100

- 図9 四塩化炭素皮下注射: H&E 重染色, $\times 100$, 肝小葉中心層静血, 染色性不良, 細胞混濁, 膨化
- 図10 同上: $\times 400$
- 図11 対照: Feulgen 染色, $\times 1000$
- 図12 マストパッチ様変化: Feulgen 染色, $\times 1000$
- 図13 乳癌: Feulgen 染色, $\times 400$, 巨大核小体, 変形核
- 図14 乳癌: Feulgen 染色, $\times 1000$, 巨大核小体
- 図15 乳癌: Feulgen 染色, $\times 1000$, 直接分裂
- 図16 乳癌: Feulgen 染色, $\times 1000$, 変形核, 直接分裂
- 図17 対照: ピロニン・メチールグリーン染色, $\times 1000$
- 図18 マストパッチ様変化: ピロニン・メチールグリーン染色, $\times 1000$
- 図19 乳癌: ピロニン・メチールグリーン染色, $\times 1000$, 巨大核小体, 核膜に接し存在し且つ核の大小不同著明
- 図20 乳癌: ピロニン・メチールグリーン染色, $\times 1000$, 巨大核小体
- 図21 乳癌: ピロニン・メチールグリーン染色, $\times 1000$, 稍核小体大きく, 核周に濃染す
- 図22 Estradiol Pellet 埋没: ピロニン・メチールグリーン染色, $\times 1000$, 著明な変化なし
- 図23 Testosterone Pellet 埋没: ピロニン・メチールグリーン染色, $\times 1000$, 核周濃染
- 図24 四塩化炭素皮下注射: ピロニン・メチールグリーン染色, $\times 1000$, 膨化の像を示す
- 図25 Testosterone Pellet 埋没: Feulgen 染色, $\times 1000$, 直接分裂
- 図26 対照: PAS 染色, $\times 100$, 糖原の肝小葉内平等瀰漫性分布
- 図27 マストパッチ様変化: PAS 染色, $\times 100$, 糖原の肝小葉内周辺層分布
- 図28 同上: $\times 400$
- 図29 乳癌: PAS 染色, $\times 100$, 糖原中等量陽性, 乳癌例中にては多数のもの
- 図30 Estradiol Pellet 埋没: PAS 染色, $\times 100$, 糖原多量に証明する
- 図31 四塩化炭素皮下注射: PAS 染色, $\times 100$, 肝小葉中間, 周辺層に顕著
- 図32 同上: $\times 400$
- 図33 マストパッチ様変化: 脂肪染色, $\times 100$, 全平等瀰漫性分布
- 図34 乳癌: 脂肪染色, $\times 100$, 肝小葉中心層分布
- 図35 同上: $\times 400$
- 図36 対照: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, $\times 1000$, 糸状を主とするミトコンドリア
- 図37 マストパッチ様変化: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, $\times 1000$, 樹枝状を呈するミトコンドリア
- 図38 乳癌: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, $\times 1000$, 顆粒状を主とし, 桿状を混ざるミトコンドリア
- 図39 乳癌: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, $\times 1000$, 空胞変性著明なる例で顆粒状をなすミト

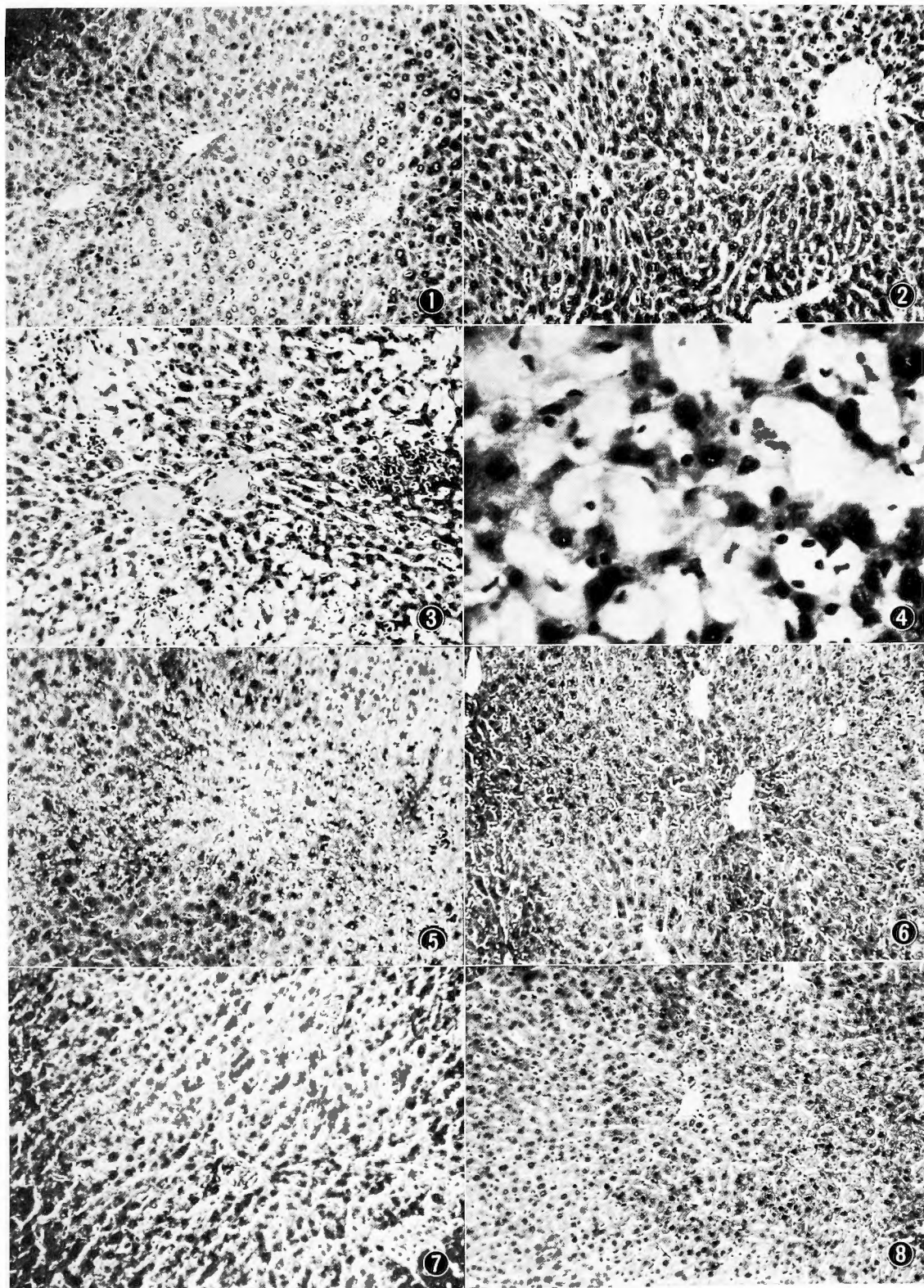
コンドリア

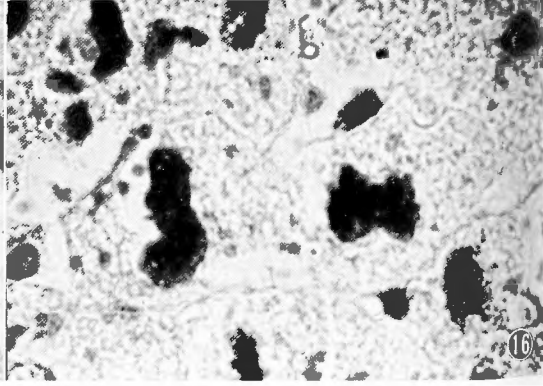
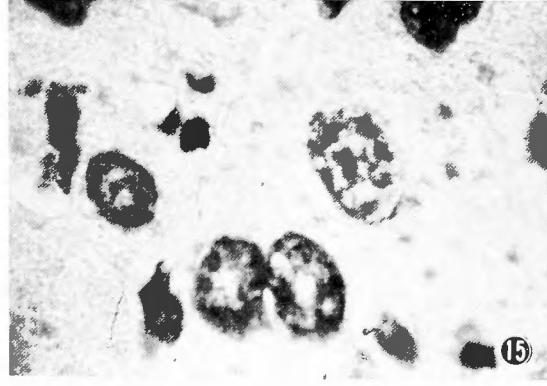
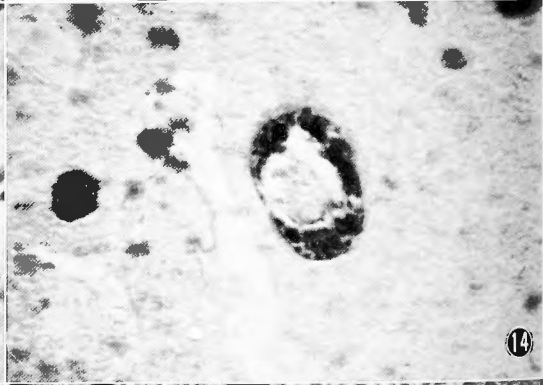
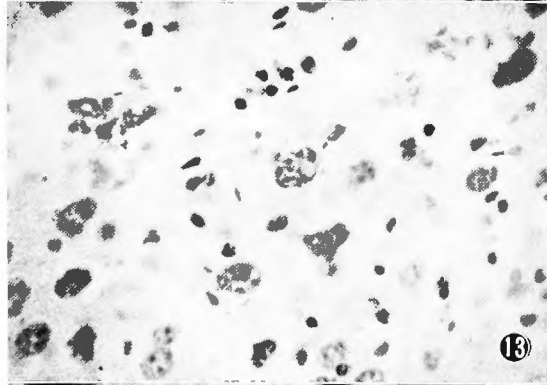
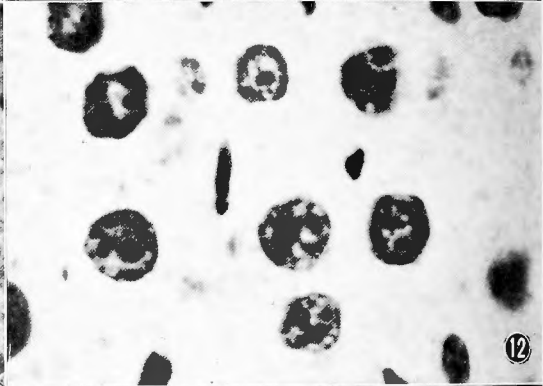
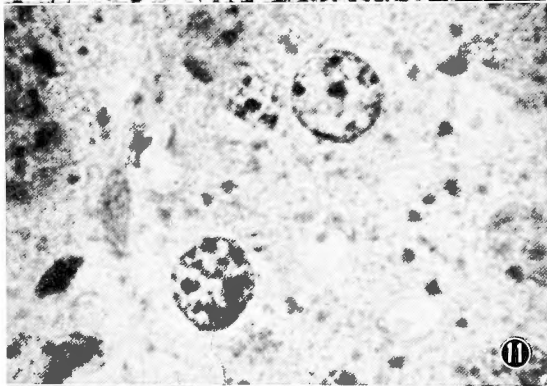
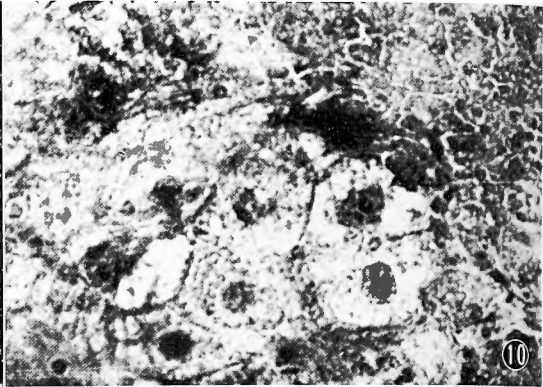
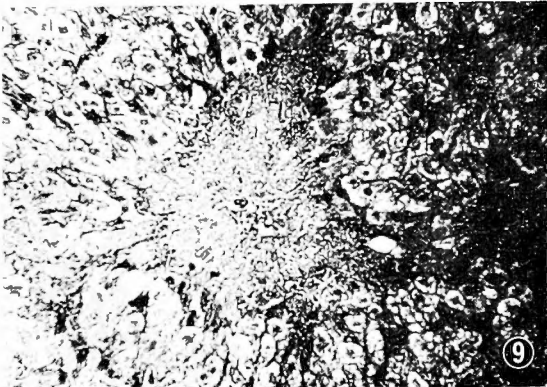
- 図40 乳癌: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, $\times 1000$, 顆粒状を呈するミトコンドリア
- 図41 Estradiol Pellet 埋没: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, $\times 1000$, 顆粒状を呈するミトコンドリア
- 図42 Testosterone Pellet 埋没: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, $\times 1000$, 糸状, 桿状を呈するミトコンドリア
- 図43 四塩化炭素皮下注射: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン, $\times 1000$, 肝小葉中間, 周辺層核周, 胞体周辺部に分布するミトコンドリア
- 図44 四塩化炭素皮下注射: Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, $\times 1000$, 肝小葉中心層膨化を示すミトコンドリア

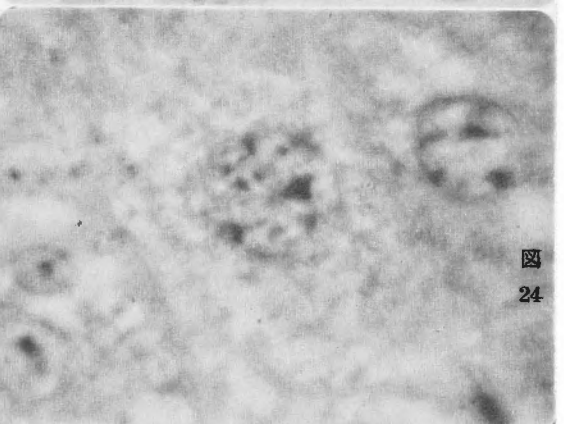
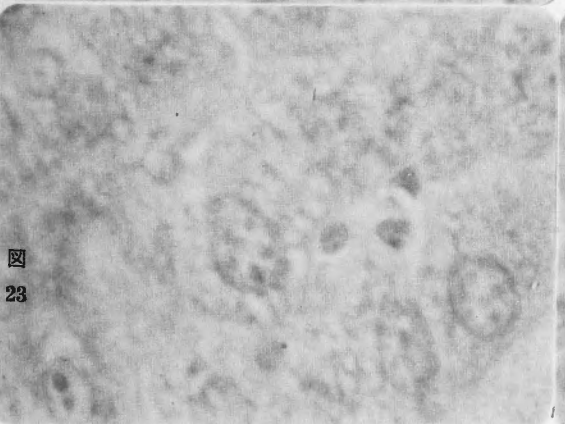
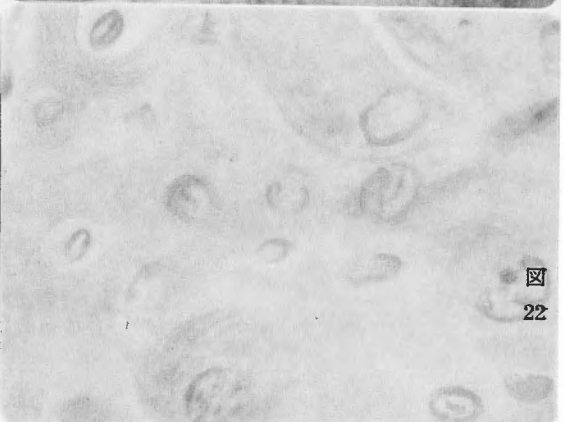
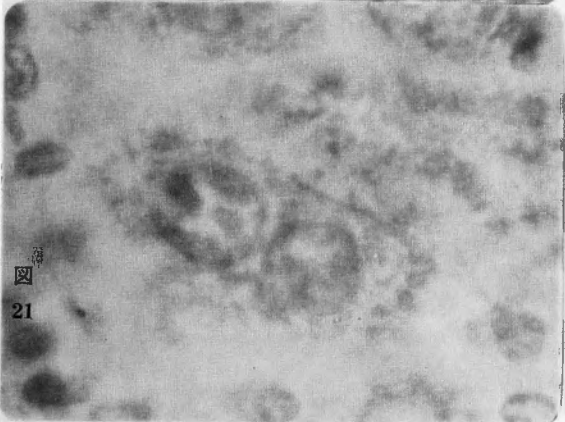
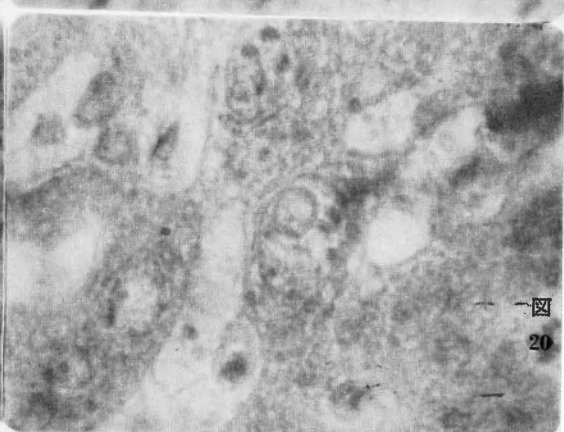
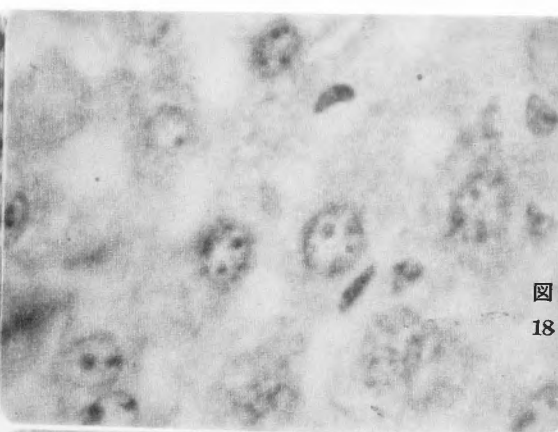
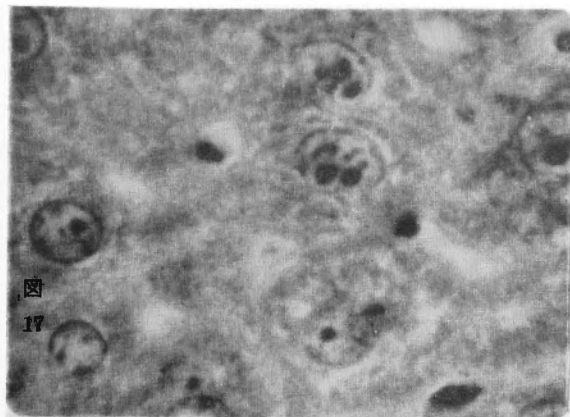
文 献

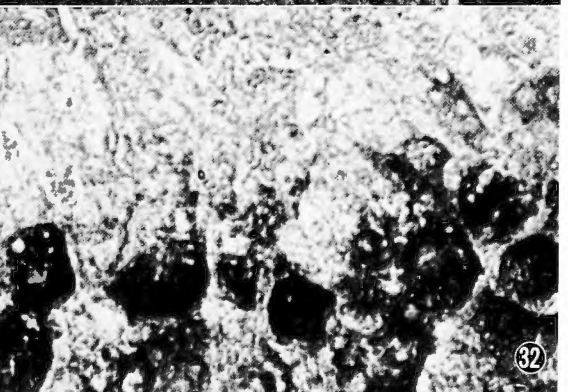
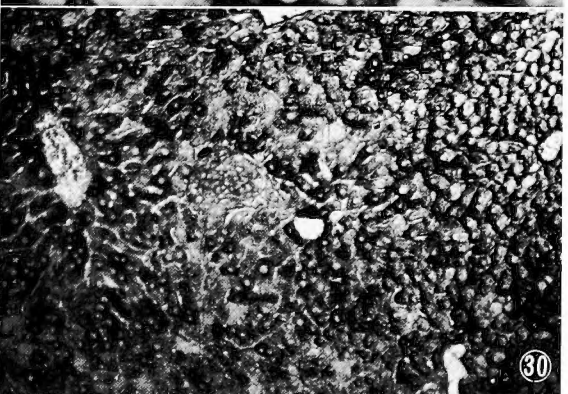
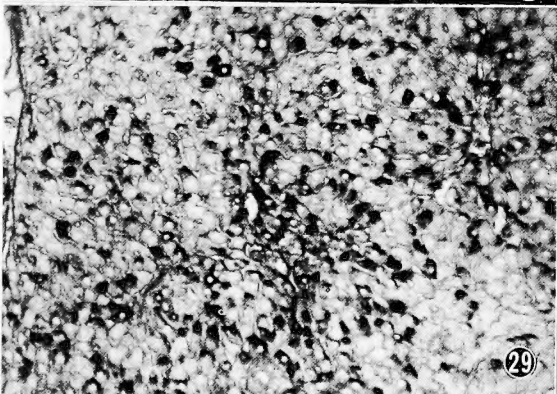
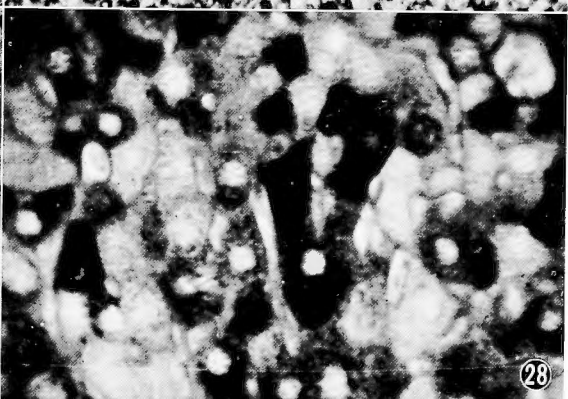
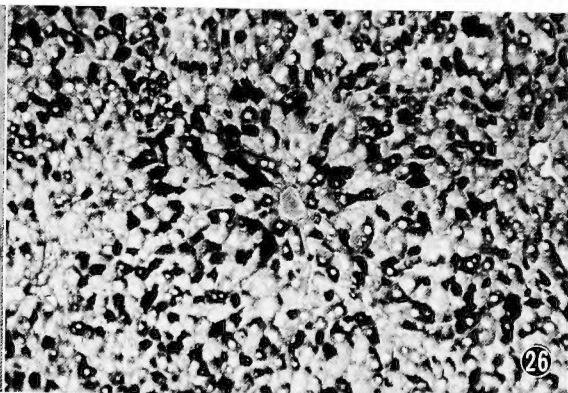
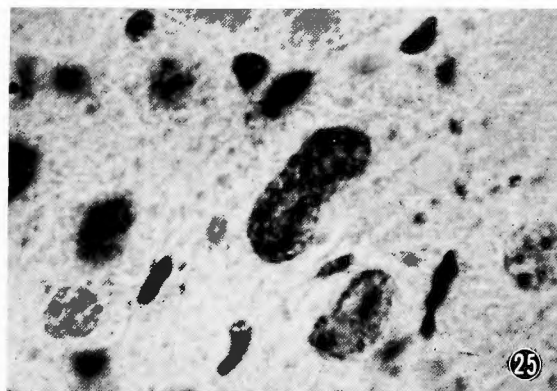
- 1) 阿部: 肝細胞機能と核, 日組録, **8**, 457, 昭30.
- 2) Adlersberg, D., Schaefer, L. E. & Dritsch, R.: Adrenal Cortex and Lipid Metabolism, Effect of Cortisone and Adrenocorticotropin (ACTH) on Serum Lipids in Man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **74**, 877, 1950.
- 3) Aizawa, S.: Observations on Cell Divisions of the Liver in Patients with Gastric Carcinoma. J.J.S.S., **58**, 983, 1957.
- 4) Aizawa, S., Tomita, K., Matsuda, K., and Hishikawa, S. On the Relation of the Types of Gastric Cancer to Liver Catalase Activity, and Histochemical Change in the Liver. Gann., **46**, 107, 1955.
- 5) Annau, E., Magienelli, A., and Roth, A.: Increased Weight and Mitotic Activity in the Liver of Tumor-bearing Rats and Mice. Cancer Research, **11**, 304, 1951.
- 6) Aterman, K.: Some Local Factors in the Restoration of the Rats Liver after Parietal Hepatectomy. Arch. Path., **53**, 197, 1952.
- 7) Beatson, G. T.: On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mammary, Lancet, **2**, 104, 1896.
- 8) Bernhard, W., and C. Rouiller C.: Close Topographical Relationship between Mitochondria and Ergastoplasm of Liver Cells in a Definite Phase of Cellular Activity. J. Biophys. Biochem. Cytol. **2** (1956), Suppl. 73—78.
- 9) Bucker, N. L. R., Scott, J. E., and Aub, J. C.: Regeneration of the Liver in Parabolic Rats. Cancer Research, **10**, 307, 1950.
- 10) Brues, A. M., Drury, D. R., and Brues, M. C.: A Quantitative Study of Cell Growth

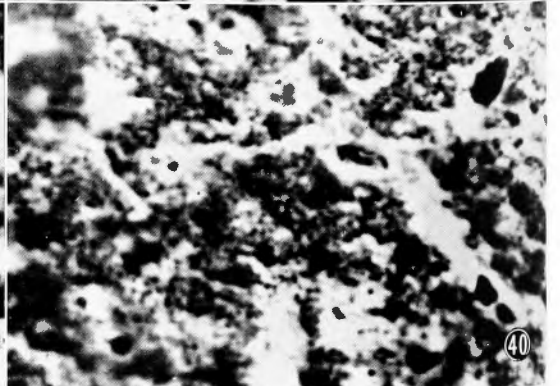
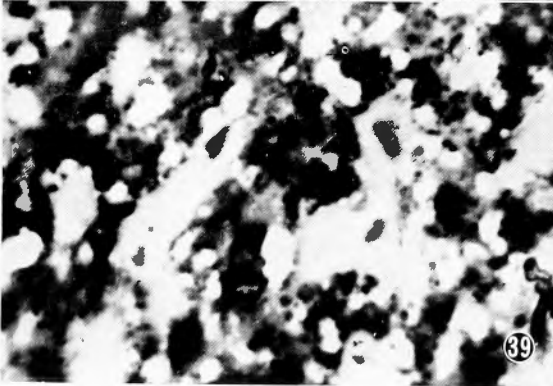
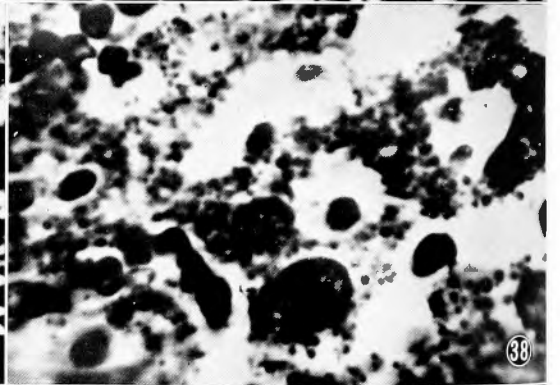
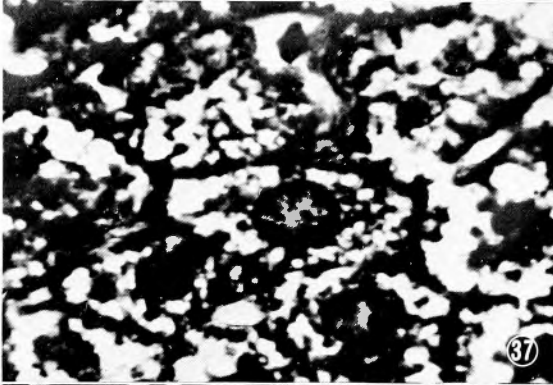
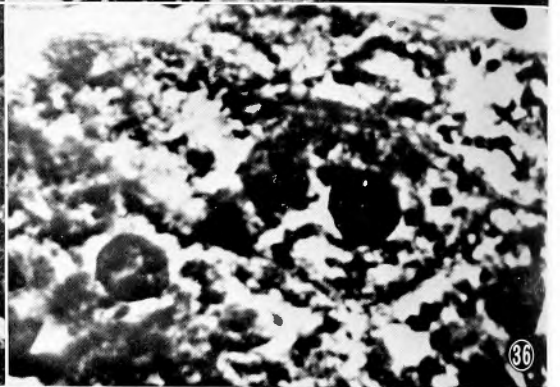
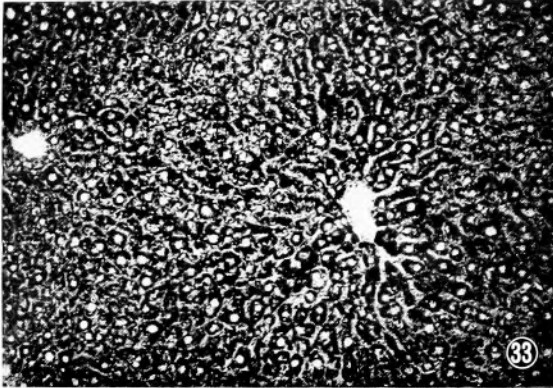
- in Regenerating Liver. *Arch. Path.*, **22**, 658, 1936.
- 11) Caspersson, T. : Cell Growth and Cell Function, W. Norton Co., New York, 1950.
 - 12) Cramer, W. & Horning, E. S. : The Effect of Oestrin on the Pituitary Glands. *Lancet*, **1**, 1056, 1936.
 - 13) Cramer, W. & Horning, E. S. Adrenal Changes Associated with Oestrin Administration and Mammary Cancer. *J. Path. Bact.*, **44**, 633, 1937.
 - 14) Dalton, A. J. : Histological Changes in Adrenal Glands of Tumor-bearing Mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, **5**, 99, 1944.
 - 15) Dawson, A. B. : Cell Division in Relation to Differentiation (Second Symposium on Development and Growth) *Growth*, **4**, suppl. 91, 1940.
 - 16) 江上不二夫・柴谷篤弘 : 核酸, 共立出版, 1953.
 - 17) Fekete, E. G., G. Woolley, C. C. Little : Histological Changes following Ovariectomy in Mice. *J. Expe. Med.*, **74**, 1, 1941.
 - 18) Flux, D. S. : Growth of the Mammary Duct System in Intact and Ovariectomized Mice of the CHI Strain. *J. Endocrinol.*, **11**, 223, 1954.
 - 19) Fujimori, M. : Recent Problems on Mammary Cancer. Igakushoin, Tokyo, 1953.
 - 20) Greenfield, R. E., and Meister, A. : The Effect of Tumor Fractions on Liver Catalase Activity of Mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, **11**, 997, 1951.
 - 21) Greenstein, J. P., and Andervont, H. B. : Liver Catalase Activity of Tumor-bearing Mice and the Effect of Spontaneous Regression and of Removal of Certain Tumors. *J. Nat. Cancer Inst.*, **2**, 345, 1942.
 - 22) Greenstein, J. P. : Biochemistry of Cancer. Second Edition, Revised and Enlarged, New York, 1954.
 - 23) Haneda, Y. : Experimental Studies on the Relationship between the Mammary Tumors and the Anterior Lobe of the Pituitary Gland. *Arch. Jap. Chir.*, **28**, 721, 1959.
 - 24) Higgins, G. M., and Anderson, R. M. Experimental Pathology of the Liver, *Arch. Path.*, **12**, 186, 1931.
 - 25) H. v. Euler, K. Josephson : *Ber.* **56**, 1749, 1923, *Ann.*, 452, 1927.
 - 26) 井上硬, 藤田輝雄 : 肝機能と肝組織所見, 綜合臨床, **4**, 1143, 昭30.
 - 27) Iseda, Y. : Endocrinological Studies on Neoplastic Diseases of the Breast in the Light of the Excretion of Urinary 17 Ketosteroids. *Arch. Jap. Chir.*, **25**, 443, 1956.
 - 28) 上条大輔 : 甲状腺機能異常における肝臓の病理組織学的変化, 信州医学雑誌, **4**, 122, 昭30.
 - 29) Kelly, L. S., and Jones, H. B. : Effect of Neoplastic Tissue of Desoxypentose Nucleic Acid. *Science*, **111**, 333, 1950.
 - 30) Koshi, T. : Experimental Studies on the Histogenesis of Mammary Tumors and Sexual Hormones. *Arch. Jap. Chir.*, **27**, 323, 1958.
 - 31) 久米只彦 : ステロイドホルモンと肝臓機能, 日内分必誌, **35**, 345, 1959.
 - 32) Kupperman, H. S., Wyant, E. L. & De Graff, A. C. : Effect of Cortisone and Adrenal Cortical Experimentally induced Fatty Liver Changes in Rat. *Metabolism*, **4**, 50, 1955.
 - 33) 黒住一昌, 秋山洋一 : 核小体の超微細構造について, *Arch. histologicum japonicum*, **14**, 291, 1958.
 - 34) Kuru, M. : Precancerous Condition. *J. Jap. Surg. Soc.*, **53**, 537, 1952.
 - 35) Kusumoto, G. : On Liver Cell Changes after Subcutaneous Transplantation of Ehrlich Ascites Carcinoma. *Gann*, **47**, 807, 1956.
 - 36) Lacassagne, A. : Relationship of Hormones and Mammary Adenocarcinoma in the Mouse. *Am. J. Cancer*, **37**, 414, 1939.
 - 37) Lathrop, A. E. C. and Loeb, L. : Further Investigation on the Origin of Tumors in Mice, *Cancer Research*, **1**, 1, 1916.
 - 38) Levi, L. & Farber, R. K. Relation of Cortisone Pretreatment to Mobilization of Lipids to Liver by Pituitary Extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **74**, 758, 1950.
 - 39) Lison, L. (今泉正訳) : 組織化学および細胞化学 (理論と方法), 白水社, 1954.
 - 40) Loesser, A. A. : The Action of Testosterone Propionate on the Uterus and Breast. *Lancet*, **5972**, 373, 1938.
 - 41) Masuda, K. : Masthopathie, *Endocrin. Meeting (Naibunpitsu no Tsudoi, in Japanese)* **8**, 346, 1956.
 - 42) Meixner : München, *Med. Wschr.*, **53**, 2175, 1906.
 - 43) Muder, G. B. : Some Aspects of Nitrogen and Energy Metablism in Cancerous Subjects : A Review, *Cancer Research*, **11**, 821, 1951.
 - 44) Myoraku, I : Pathological Studies on the Liver Tissue at the Principal Surgical Diseases of Abdominal Bowels, and Especially on the correlation between the Quantitative Changes of Glycogen and Fat

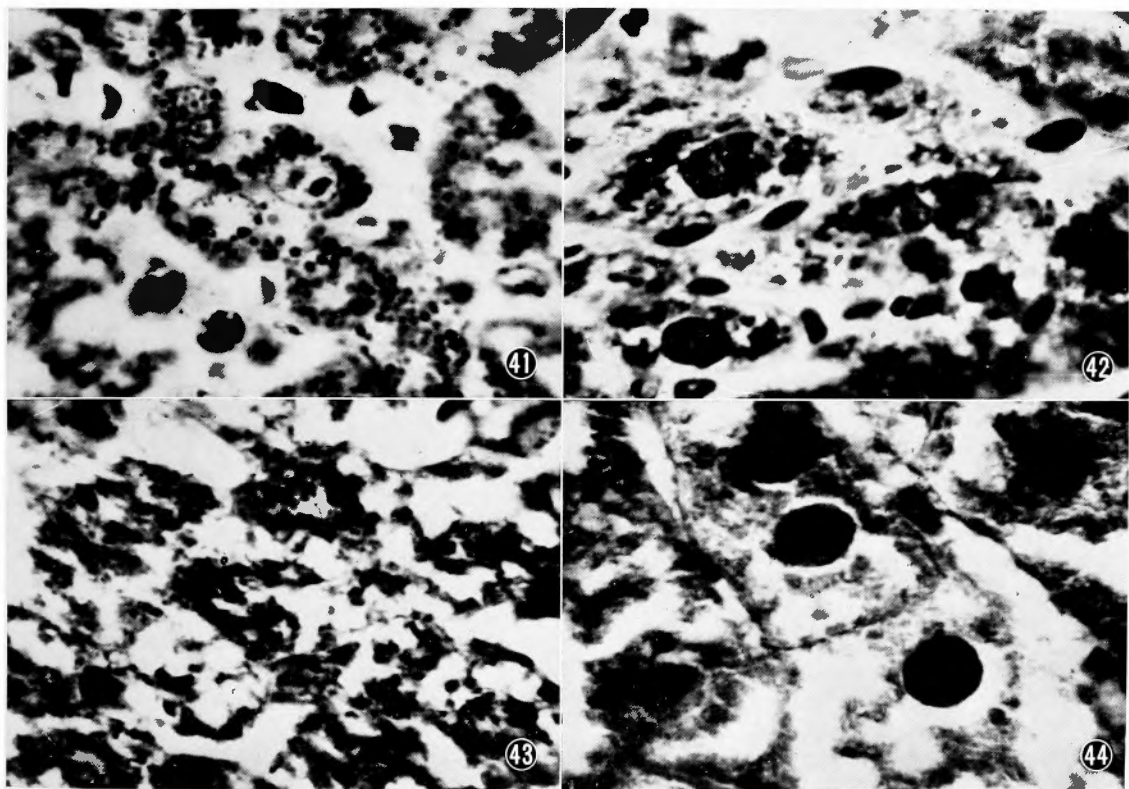












- in the Liver and its Function. J. J. S. S., **53**, 784, 851, 1953.
- 45) Nakahara, W., and Fukuoka, F. A Toxic Cancer Tissue Constituent as Evidenced by It's Effect on Liver Catalase Activity, Jap. Med. J., **1**, 271, 1948.
- 46) 那谷賢治, 中田勝次: 肝内血行に關する生体顯微鏡四塩化炭素中毒に由る肝内血行障害 大阪医科大学雑誌, **17**, 137, 昭32.
- 47) Nishiya, K.: Endocrinological Studies on Neoplastic Diseases of the Breast in the Light of the Excretion of Urinary Estrogens. Arch. Jap. Chir., **23**, 249, 1957.
- 48) 大原憲: 肝機能検査と肝組織像との比較研究, 日消誌, **51**, 23, 1954.
- 49) Okumura, S.: Oxigraphic and Histologic Studies on the Liver Function after Massive Hepatectomy. J. J. S. S., **58**, 1325, 1957.
- 50) Rachmilewitz, M., Rosin, A., and Doljanski, L.: Mitoses in the Livers of Rats Treated with Thiourea, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **66**, 153, 1947.
- 51) Rich, A. R., Cochran, T. H. & Mc. Goon, D. C. Marked Lipemia Resulting from the Administration of Cortisone. Bull Johns Hopkins Hosp., **88**, 101, 1951.
- 52) Richard, A. M. Observation on a Liver Mitotic Stimulant Present in Tumor Tissue. Cancer Research, **16**, 232, 1956.
- 53) Sala, G., Amira, A., Borasi, M. & Cavallero, C. Cortisone and Fat Metabolism. Lacent., **260**, 641, 1951.
- 54) Savard, K., and Homburger, F.: Thymic Atrophy and Lymphoid Hyperplasia in Mice Bearing Sarcoma 180. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **70**, 968, 1949.
- 55) Schinzinger, A.: Ueber Carzinoma mammae. Zentralbl., **16**, 55, 1889.
- 56) 白川正治: 日農化 24, 125, 1951, 標準生化学実験法, 文光堂, 1953.
- 57) Stetten, D. & Schoenheimer, R.: The Conversion of Palmitic Acid into Stearic and Palmitoleic Acids in Rats. J. Biol. Chem., **133**, 329, 1940.
- 58) 高橋忠雄, 内藤周幸: 脂肪肝と其対策(其の1)綜合臨床, **5**, 877, 昭31 - (其の2) 綜合臨床, **5**, 1097, 昭31.
- 59) Takuma, K.: Histological Studies on the Relation of the Adrenal Glands and Ovaries to the Neoplastic Diseases of the Breast. Arch. Jap. Chir., **28**, 650, 1958.
- 60) Taylor, A. and Pollak, M. A.: Hemoglobin Lebel and Tumor Growth, Cancer Research, **2**, 223, 1942.
- 61) Verzar, F. & Laszt, L.: Nebennierenrinde und Fettwanderung. Biochem. Z., **288**, 356, 1936.
- 62) Wool, I. G. & Goldstein, M. S. Role of Neurohumors in the Action of the Adrenal Cortical Steroids, Mobilization of Fat. Am. J. Physiol., **175**, 303, 1953.
- 63) Yeakel, E. H.: Increased Weight of the Liver in Wister Albino Rats with Induced and Transplanted Tumors. Cancer Research, **8**, 392, 1948.
- 64) Young, N. F., Kensler, C. J., Seki, L., and Homburger, F.: Deposition of Liver Glycogen in Normal Mice and in Mice with Sarcoma 180., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **66**, 322, 1947.