

発癌と制癌に及ぼす結核の影響に関する実験的研究

〔第3篇〕 ラットにおける肺腫瘍発生に及ぼす

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）

前掲2つの論文において示してきた発癌に対する結核の役割を、肺癌を中心に眺めることは、著者にとっては極めて興味ある問題である。

従来、多数の臨床的又臨床病理学的報告が、肺結核と肺癌との関係を、癒痕癌の存否の問題をこれに加えながら議論の対象としてなされてきたのである。実験的にこの問題を取りあげるに当たっての一つの障碍は、動物に作成し得る肺癌が、種類において限られていることである。例えば、発癌剤の投与によって、マウスでは容易に肺に腫瘍の発生が認められる。しかしその腫瘍は、僅かの例外を除いては総て良性のadenomaであり、又これに混在して偶発的に adenocarcinoma を生ずるのが常である。マウスに代えてラットを使用する場合に、始めて扁平上皮型の肺癌の発生をみるのであって、このことは近年次第に明らかにされてきた。Niskanen(1964)¹⁾, Kuschner(1956)²⁾, Blacklock(1957)³⁾, Howell(1961)⁴⁾, Argus(1961)⁵⁾, Mori(1961)⁶⁾, Schoental(1952)⁷⁾, Schabad(1962)⁸⁾ 等によってなされた実験はすべてこれを示している。しかしこれらの実験においては、使用動物数も少なく、上皮性の腫瘍の発生は極めて限られた数にみられたのみであった。最近報告された Stanton(1961)⁹⁾ の方法は、実験的に作成した肺の多発性梗塞と発癌剤の血管内投与とを組み合わせ、高率に上皮性腫瘍の発生をみたものであって、この領域における一つの進展とみなすことが出来るであろう。著者の教室では従来、肺に

結核病巣を作成する手技として、山村氏法にならった結核菌の経気管肺内注入法を、多年に亘って行って来た。この方法に準拠して、著者等は先年(1960)、流パラ・ラノリン混合液に methylcholanthrene (MC) を懸濁し、これをマウスやラットの肺に気管内より注入し、これによって容易に肺癌の発生をみることが出来た。其の後著者はラットにおいて、この方法による実験を繰り返して、類上皮癌を極めて高率に発生させることに成功した。この実験は、Stanton のそれとは全く異った立場よりなされたものであるが、結果においては肺癌作成の新しい手技を提供するものとしても価値がある。従って以下の論述において、著者は発癌と結核との因果関係を肺において検討することの他に、肺癌発生の方法並びにその機構についても、深く検討を加えるつもりである。

実験材料並びに方法

1) 実験動物並びに実験材料：

第2篇におけると全く同様で、ここにはその記載を省略する。但し MC 液は、皮下注射時の0.5%に代えて5%とし、Freund's complete adjuvant に添加して使用した。

2) 動物の感作：

第2篇と同様。

3) 発癌剤の肺内注入：

エーテル麻酔の下に動物の頸部皮膚を甲状腺下部で切開し、気管切開の後に直径1mmのビニールチューブを気管内に挿入し、その先端が肺内深く達する程充

分深くチューブを入れた後、接合した注射器によって5% MC 又はその結核死菌混液の0.1mlを注入した(MC5mg, 結核死菌1mg)。ペニシリン3万単位, ストマイ 0.1g を含む溶液を手術創周囲組織に注射し, 皮膚の縫合を行って手術を終った。

4) 実験グループの設定:

Wister(W)系ラット使用

IIIa; 非感作動物肺に MC5mg の単独注入を行ったもの。

IIIb; 非感作動物肺に MC5mg, 結核死菌1mg の混合注入を行ったもの。

IIIc; 感作動物肺に MC5mg の単独注入を行ったもの。

Sprague-Dawley(SD)系ラット使用

IVa; IIIa に同じ。

IVb; IIIb に同じ。

IVc; IIIc に同じ。

IVd; 感作動物肺に MC5mg, 結核死菌1mg の混合注入を行ったもの。

5) 病変の検索方法:

資料の肺内注入後, 多数の動物が比較的早い時期に死亡した。これらは主として急性肺炎による死亡であって, 肺炎の他に多少の病変が認められたものもあった。しかし各群それぞれにおいて, 最初の癌死例以前に死亡した動物は, すべて非有効例としてデータより除外した。動物の死後における臓器の検索は第2篇におけると全く同様に行った。

実験結果

1) 肺の変化

剖検に際して最も顕著な病変が肺にみられたのは当然といってよい。各実験群間においても, また個々の動物間においても, 病変の程度に差のあることは勿論である。しかし全体としては IIIc, IVc, IVd 群の肺に強い病変が認められた。その最も顕著な変化を挙げれば, 次の様である。即ち左右いずれかの肺がピンポン球大の白色腫瘍塊となり, そのあるものは胸壁, 横隔膜等と密に或いは線維性に癒着し, 時には全く剝離不能で, 胸壁肋骨と共に剔出しなければならなかった。しかし, 多くの腫瘍では肋膜癒着はなく, 容易に胸廓より剔除出来た(写真1, 2, 3)。その腫瘍塊は片肺全体, 又時に上下いずれかの肺葉に局限する。その断面は様々で

白色肉様, 白亜様又は白泥状(写真6, 7, 8), 時に軟化を伴って中心に空洞化をみる場合もあり(写真9, 10), 又出血を伴ってその一部が黒赤褐色の着色をみる場合もある。以上の様な腫瘍性変化の他に, 粟粒大より小指頭大に及ぶ多数の白色結節が, 肺の表面より深部にまで密に散在し, その断面は液状物を満たす蜂窩様構造, 又一部内容が流出して蜂窩様空洞として現れる場合がある(写真9, 12)。又軽い変化としては, 単に肺の一部又は全般に粟粒大結節の存在を認めるもの(写真5), 又肺肋膜のみに白斑乃至は白色肥厚として病変が現れる場合等がある。又ごく限られた数ではあるが, 肋膜表面に多数の粟粒大, 米粒大, 時に大豆大の白色粒状物が附着し, これが胸腔内にも多数剝離して砂状に沈着する場合もある(写真4)。この場合には肺にも病変が強い。

以上写真に掲げた12例は, いずれも組織学的には扁平上皮癌であり, 原則的にはほぼ同様の組織像を有していた。即ち多くの病変は中央に巨大な壊死巣を有しており, これを取巻いた肉芽織, また角化の強い癌組織が存在する。角化の強い癌組織は, 病巣の周辺部では乳嘴状に發育し, 角化した壊死物質を病巣中心部に産出し, あるいは自ら壊死を起して次第に壊死部を拡大する。写真2, 3, 7, 10に掲げた病巣では, この様な乳嘴状の發育が強かったが, しかしその一部では癌が浸潤性に周辺に拡大する様子が認められる。写真1, 5, 6, 8の病巣は, 主として強い浸潤性の癌組織より成っており, 壊死性変化は前者程強くはない。写真9, 11, 12の病変は, いずれも空洞性壊死性病変を主とするもので, 一見乾酪様にみえる壊死物質を有している。組織学的には壊死物質とこれを取巻く肉芽織より成っていて, 多くはなお好中球の浸潤が続いており, 大病巣周囲にも, 多数の小壊死巣が認められる。壊死を囲む肉芽には気管支上皮の再生, 化生が認められ, また一部ではケラチン造生の著しい上皮様組織が存在し, 浸潤性に發育する癌組織もみられるが, これらの癌性変化は病巣の一部に限られたものである。写真4の小病巣も, 本質的には同じ傾向のものである。

る。多くの小病巣は乾酪性気管支炎の像を示すが、その最も大きい右上葉の病巣には、浸潤性に発育する扁平上皮癌が認められた。

写真13は多数の動物に現れる巨大な腫瘍の典型的な一例である。浸潤性発育を伴う癌組織の大部分は乳嘴状の発育によって生じたもので、腫瘍は一肺葉に限局され、残された他の肺葉は殆ど正常のままである。写真14, 15は扁平上皮癌の他の類型を示している。これらのものでは一肺葉全体に及ぶ巨大な壊死巣があり、これを取巻いて厚い肉芽の層が形成されている。壊死の多くは乾酪様物質で、その一部に鱗片状の角化物の壊死したものを含んでいる。肉芽の表層は、一部或いは全面に亘って化生した角化上皮に覆われており、癌化した上皮の浸潤が肉芽の一部を侵している。病変は一肺葉に留らず、他に波及することが多いのであるが、新しく形成された他側肺の病変は肺の壊死巣で、所によっては上皮の化生を伴って、癌化の傾向を示す場合も認められる。写真16, 17は癌化を伴わぬ乾酪壊死と、角化の強い上皮化生のある病巣との混在した集合乾酪巣ともいふべきもので、多数の切片を作って検索すると、そのいずれかに癌性浸潤を伴う扁平上皮癌を発見する。写真18は比較

的きれいな乾酪壊死巣で、その一部に角化の強い再生上皮の metaplasia がみられるが、癌性浸潤はまだ認め得るに至らなかったものである。

次に発癌と関係して興味ある組織学的な変化のいくつかを詳細に記載する。

(a) 気管支上皮の metaplasia

発癌剤の、或いは結核菌を含む発癌剤の肺内注入は、肺に急性炎症を起した後、長期に亘って局所において刺戟的な役割を果すものの様である。この刺戟によって起される第1の変化は気管支炎であり、炎症の慢性化と共に気管支周囲に、第2篇に記載したリンパ網状織増殖と呼ぶ肉芽性の特異な病変が進展する(写真19)。この病巣を通じて継続的に滲出する好中球の気管支腔内集積は、エオジンで淡染する無構造の壊死物となり、結核性乾酪壊死と極めて似た病変を招来する(写真20)。炎症の早期において一旦は剝離消失した気管支の粘膜上皮が、粘膜肉芽の増生に伴って、再び生じて来る過程が、容易に至る所で窺われる。この場合、内は乾酪壊死物質に接し、外は癒着化傾向にある肉芽に足場をおく再生気管支上皮は、本来の円柱上皮型をとるよりも、萎縮して菲薄となった扁平上皮として現れる場合がしばしばである(写真20, 21)。

肺 腫 瘍 発 生 実 験

実験群	動物系	前処置	肺内注入	有効動物数	肺 腫 瘍						他 の 肺 病 変						皮下腫瘍
					FS	FS+SCC	SCC	SM	計	%	PS	Ab	Ab-Ret	Ret	Pn	Tub	
IIIa	Wister	—	MC	11	1		3	2	6	55			2	2			
IIIb	"	—	MC+Tub	26	4	1	3	4	12	46	2		2		2	3	
IIIc	"	Tub	MC	9	2		5		7	78		1			1		
IVa	Sprague-Dawley	—	MC	14	1		7		8	57			2				
IVb	"	—	MC+Tub	42	3		12	6	21	50			5		4	3	2
IVc	"	Tub	MC	6			5		5	83							
IVd	"	Tub	MC+Tub	80	5		49	7	63	80		1	3		3	3	

FS ; Fibrosarcoma
 SCC ; Squamous cell carcinoma
 SM ; Squamous metaplasia.
 PS ; 前肉腫様癒着
 Ab ; 膿瘍
 Ret ; 網状織増殖
 Pn ; 肺炎

この化生した扁平上皮は重層し棘細胞や移行細胞が増殖する(写真22, 23)。この化生上皮は多くの場合、上端に角化細胞を伴って、定型的な扁平上皮型となる(写真22)。ケラチン増生の強い場合には、形成されたケラチン層は鱗状をなして気管支腔内に剝離され、しばしば拡張した気管支腔は、このケラチン物質で充たされる(写真21, 22, 23, 24)。以上の変化は単に粘膜上皮の上皮様化生といってもよいが、第2篇で述べた様に、この時増殖する spino-cell 型の細胞は、異形性、分裂増加等の癌性変化をとっており、これは carcinoma in situ に相当する所見である。しかしこの carcinoma in situ の所見は実のところ局所的なものであり、病巣を隅なく探索する場合には、角化の強い上皮増殖のどこかで、次に述べる癌性浸潤の像をみることが出来る。

(b) 気管支上皮の癌性浸潤

再生気管支上皮の過剰な増殖は、そのいずれかで癌性浸潤に移行するのが常である。写真23にもこの傾向を窺うことが出来る様に、増殖した細胞は基底膜を破って周囲肉芽組織中に進展し、そこで増殖して浸潤癌となる。写真25—30はいずれも気管支直下の早期浸潤像を示したもので、写真25, 28, 29は epidermoid 型の浸潤を、写真26と27は移行上皮型の、また写真30は基底細胞型の癌性浸潤を示している。

(c) 扁平上皮癌

以上述べた気管支粘膜直下の癌性浸潤は、早晚力を増して大きな病巣を作ることとなる。写真31—35は作られた癌病巣の一部を示したもので、31は epidermoid 型、32は移行細胞型となったもの、33は麦粒細胞型、34は典型的な扁平上皮癌で浸潤傾向の強いもの、35は硬性癌に近く、間質の増殖が著しい。36は変形した移行上皮の浸潤増殖したもので、写真の左上にみられる気管支粘膜の増殖した細胞にその起源を求めることが出来るであろう。以上いずれも扁平上皮癌である。

(d) 乳嘴腫

角化の強い気管支上皮の異常な發育は、あたかも乳嘴腫に相当する増殖を営む場合がある。

この時は腫瘍の辺縁は平滑で、内に強いケラチン産生を伴うが、外には浸潤を起さない(写真37)。しかしこの様な乳嘴腫が純粋な形で来るとは稀で、多くの場合病巣のいずれかで基底細胞の増殖が過剰となり(写真38)、ついには浸潤を起した癌性發育を営むこととなる(写真39)。

(e) 癌の転移

100例を越す扁平上皮癌の検索で、転移の認められたものは僅かに IVa 群の1例のみである。本例(No. 481)は左肺全体が腫瘍化し、写真40に示した様に epidermoid 型から浸潤型に至る様々な癌性変化が認められた。肺病変は癒着肋膜を通して連続的に周囲組織へと進展し、肋膜に転移してそこに小病巣を形成した(写真41)。

(f) 腺癌

IVa 群の1例(No. 178)には、明らかに腺癌が認められたが、これは扁平上皮癌と共存していた(写真42)。著者の実験で、腺癌と明らかであったのはこの1例のみであり、その組織発生を推察するに足る材料を得ることが出来なかった。勿論著者の実験で、気管支上皮の乳嘴状過形成がみられる場合はしばしばである(写真43)。しかしこれが悪性変化を起す可能性は、組織学上では殆ど考慮に値しなかった。移行上皮の著しい増殖を伴うその乳嘴状發育を、気管支上皮にみることもある(写真44)。これが悪性化することはあってもむしろ扁平上皮癌に連なるもので、腺癌とは無関係のように思われた。他に肺の各所に癥痕性の小無気肺病巣を生ずる場合がある。ここでは肺胞に骸子型上皮が現れて、一見 adenoma 様の構造をとるのであるが(写真46)、これが真性の adenoma、更に腺癌にまで進み得るものかどうか不明であった。

(g) 肺肉腫

肺肉腫の發生は、著者の実験ではさほど稀なものではない。多くの肉腫は一側肺全体を占有して巨大な腫瘍塊となり、殆ど例外なく肋膜の癒着を起している。為に肺の剝離は困難で、肋骨と共に切除せねばならない場合が多かった。腫瘍の剖面は平滑、白色髓様で肉眼的な壊死を伴わない。組織学的には線維細胞肉腫或いは平滑筋肉腫に相当するもので(写真47)、第2篇皮

下肉腫にみられたものと全く同じものである。肉腫は肋膜を通じて胸壁に浸潤するが、遠隔臓器に転移を起した例はみなかった。なお肺肉腫の組織発生を示す所見として、肺の末梢部や小気管支周囲でみられる小癥痕に、線維芽細胞（或いは小血管と関係する細胞）に変化がみられ、その幼若化と増殖とを起しており(写真48)、ここより肉腫が発生するものの様に思われた。

(h) 他の腫瘍性変化

実験動物の多数において、拡張し、壊死物質を含む気管支の粘膜の内外に、リンパ球、形質細胞の増殖を含む肉芽性の変化が発生し、更に周囲肺胞の肉芽織内への巻き込みが加わって、リンパ網状織増殖と呼ぶ特異の変化を齎らすことは、第2篇にみられたものと本質的には変わらない。しかし、皮下に注射された薬剤の、血行性転移の結果招来された第2篇における病変に比較すれば、直接多量の薬剤を局所に注入することによってつくられた本実験での肺の変化は、勿論はるかに激しいものがある。リンパ網状織増殖性変化と関連して注目し値いする2・3の組織変化がある。その第1は、気管支周囲形質細胞の過形成である。リンパ網状織増殖には殆どの場合、形質細胞の強い慢性の増殖を伴うが、IIIb群の1例(No. 120)に、比較的大きい動静脈を中心に極めて厚い形質細胞増殖層が出現し、一見 plasmoma の様相を呈していた(写真45)。また他の一例(No. 912)では、形質細胞に代って小型の、しかし胞体の明らかな細胞が血管を中心として放射状に發育し、あたかも pericytoma の組織像を示していた。いずれの場合も病変は、比較的限局性で一肺葉の一部に限られたものであり、未だ肉腫として充分な發育をとっているとは云い難いが、良性ではあっても異常な發育を示す間質性の変化である。

2) 肺病変の各実験群間における比較

成績は一括して第1表に掲げられた通りである。W系並びにSD系、いずれのラットを使用する実験でも、MC 単独使用時の肺腫瘍の発生率はほぼ55%前後であり、MC に結核死菌を混入する場合にはやや発生率が低下した。いずれの

場合にも、動物数が少ないため、厳密な比較検討には耐え難いが、結核菌を添加することによって多少とも、肉腫発生率の増加する傾向が窺われ、結核病巣の齎らす癥痕性病変より、これらの肉腫が多発する可能性を思わせる成績であった。あらかじめ動物を結核菌で前処置した場合には、MCの単独投与も肺腫瘍の発生率増加を齎らすものの様である。この場合には、epidermoid carcinoma が増加して、腫瘍の発生率はほぼ80%に達した。感作動物肺に MC と結核菌とを同時に注入する場合にも、同じく80%近く腫瘍が発生し、これまた epidermoid carcinoma が圧倒的に多かった。なお表中 IIIc 群にみられる fibrosarcoma の1例には、気管支粘膜肉芽層の一側に、粘膜上皮の basalioma 様増生がみられたが、この変化はごく限られた範囲にすぎず、またその腫瘍性性格も明らかとは云い得なかった。また、表中乾酪壊死リンパ網状織性変化として記載された病変には、粘膜上皮のケラチン増生を伴う扁平上皮様化生、また移行細胞の増殖等の metaplasia も含まれている。特に IVa 群の1例(No.486)には、浸潤性發育への移行像と思われる所見がみられたにもかかわらず、追加した検索で、終に癌性發育の存在を確認することが出来なかった。

3) その他の変化

剖検に当って、肺門多くは肺門直上の旁気管リンパ腺に、小指頭大にまで至る腫大を認める場合がある。これを組織学的に検すると、その殆どが正常リンパ腺の肥大、或いはこれに癥痕様病変の附随したもので、ただ2・3の例に結核性病変、或いはその癥痕の残存をみたにすぎなかった。

その他の肉眼的変化としては脾の腫大がある。大きなものではほぼ3gに達するが、組織学的には正常組織の増殖で、腫瘍性変化をみなかった。

これらの変化の他に、前胸部(No.1385)及び左腹壁部(No.518)に発した皮下腫瘍各1例が認められたが、組織学的には腺癌及び fibrosarcoma (写真29)で、第2篇に認められた前胸部の皮下腫瘍とその起因を一つにするものと思われる。

総括並びに考按

実験的に肺腫瘍を作成した報告は Dreifuss (1922)¹⁰⁾に始まるといわれている。彼は、山際、市川等の成功に刺戟され、マウスの皮膚にタールの塗布を行ったが、偶々原発性の adenoma がこれらの動物の肺にみられることを発見した。その後 Murphy & Sturm (1925)¹¹⁾が、同様の実験を系統的に行って、タール塗布による肺腫瘍の発生が60~78%に及ぶことを報告した。以後マウスにおける肺癌の発生実験は、おびただしい数に及んでおり、中でも Andervont (1934)¹²⁾、Shimkin (1940)¹³⁾、Heston (1964)¹⁴⁾等による広範な業績が、癌原性炭化水素による肺癌の発生と、マウスの strain による感受性の差異について多くのデータを与えている。これら炭化水素による実験や、urethane による肺腫瘍の発生をみた Netteleship & Haushaw (1943)¹⁵⁾更に滝沢並びにその門下 (1940)¹⁶⁾によってなされたヒノン類によるマウスの肺癌の発生実験でも、生じた腫瘍は組織学的には、すべて adenoma か、僅かに adenocarcinoma をみるのみであった。Andervont (1937)¹⁷⁾は、種々工夫をこらして肺癌の発生を試みたが、癌原性物質を滲みこませた糸をマウスの肺に挿入して、ついに squamous cell carcinoma を作ることに成功したと報じている。

マウスによる肺癌実験の一つの欠点は、マウスの肺に腫瘍の自然発生のあることで、このことは等閑に附し難い。これに対してラットは、自然的に肺腫瘍を起こすことの極めて少ない動物として知られている。古く MacCoy (1909)¹⁸⁾の検索でも、1万匹の野生ラットを剖検し、肺腫瘍の1例にも遭遇しなかった。その後なされた Möller 等 (1924)¹⁹⁾の成績も、ほぼ同様の事実を報じている。

ラットにおける最初の実験的肺癌の成功が、同じ Möller の論文に載せられている。タールを塗布して30日を経過した6匹のラットの全例に、肺に数個の白色斑が認められ、これらは組織学的に squamous cell carcinomata であることが確かめられた。その後、Bonne (1927)²⁰⁾も同様の実験を行って、角化の強い扁平上皮型

の肺癌を20例中の1例にのみ認めている。癌原性炭化水素を使用した実験では、ラットの肺に adenoma の発生する場合のあることが報ぜられ、その感受性も動物の系によって差のあることが判明した (Löwis & King 1946²¹⁾、Shimkin 1955²²⁾。最近なされた Mori (1961)⁶⁾の報告でも、nitroquinone の注射により、注射局所の皮下肉腫の他に、肺に squamous cell carcinoma を含む上皮性腫瘍の発生することが報ぜられている。また、Morosenskaya (1938) の発表以来、orthoaminoazotoluene やその誘導体の飼食によっても、肺に adenoma を招来することが知られている。Argus (1961)⁵⁾によれば、nitrous amine を食餌に混じ、W系ラットの肺に squamous cell carcinoma を起こし得たという。

直接に癌原性物質を肺に到達させるため、Valade (1937)²³⁾等は MC 気管内注入をラットにおいて行ったが、彼の実験では肺腫瘍の発生をみなかった。その後 Niskanen (1946)¹⁾、Kuschner (1956)²⁾、Blacklock (1957)³⁾、山中 (1960)²⁴⁾、Howell (1961)⁴⁾、Schoental (1962)⁷⁾、Schabad (1962)⁸⁾等が種々方法を案じて肺癌発生に成功した。これらの実験ではいずれも癌原性物質を肺に直達させるため、気管内注入法や、肺内注射法、更に癌原性物質吸着糸やペレーの肺内直接挿入法がとられている。この内、Niskanen、Schabad 等の成績はいずれも相当高率に epidermoid carcinoma の発生することを報じている。Niskanen の成績では、1・2・5・6-dibenzanthracene の肺内及び皮下注射の併用で、13例中の6例に squamous cell carcinoma が発生した。山中は MC ペレーの肺内挿入後64%に肺癌の発生をみ、また Schabad は dibenzanthracene の気管内注入を行って、動物の約30%に気管支性の癌を起こしたが、これらの実験ではその多くが epidermoid carcinoma であったと述べている。注意すべきは Blacklock の実験では、発癌剤がオリーブ油に混じて使用され、また Schabad の実験では、これが墨粒と共に導入されたことである。古く Lorenz 等 (1936)²⁵⁾は炭化水素を炭末に吸着させて静注し、また Shimkin (1940)²⁶⁾は刺戟剤の静注であらかじめ起こしておいた肺

の病変に発癌剤を導入して、いずれもマウスに肺腫瘍を高率に起こさせた。最近行われた鶴沢(1959)⁷⁾, Stanton(1961)⁹⁾等の実験も、同じ手技をラットの肺腫瘍の発生実験に導入して、成功を修めたものである。即ちいずれも、発癌剤の投与と共に、肺に何等かの器質的障害を惹起させる操作を加えており、この点ペレー挿入実験も同じ様な障害を組織に与えるものである。

著者の行ったラットにおける肺腫瘍発生実験の成功も、以上の様な非特異的な肺の病変ないしは癒痕形成と、使用されたMCとの協力によって齎されたものと思われる。即ち、溶剤として用いられた流動パラフィン・ラノリンの注射でさえ、肺にある程度の炎症と、これに附随する癒痕組織の生成を齎らすものであることが、教室の古い実験成績で示されており、これに結核菌を加える時は、乾酪性の壊死巣を含む強い病変が惹起され、これに伴う後遺的な肺の変化も極めて甚だしいものがある(由本1959²⁸⁾)。一方では病変が進行し、また一方では癒痕性治癒の営まれるこの病変の過程では、気管支粘膜上皮の再生が容易に現れる。この粘膜上皮の再生は、しばしば過剰に陥って、過形成の様子を示すこともある。しかし多くの場合には、線維化傾向にある肉芽の上に、管腔内の壊死物質と向き合って再生されるこの上皮は、極めて容易に扁平上皮化生を起こし、所によっては極めて強いケラチン生成が営まれる。ケラチン化の強い上皮では、異型細胞が側方への進展を起して carcinoma in situ の形をとると共に、増殖した基底細胞や spino-cell 型細胞は、基底膜を破り粘膜下組織に、次第に浸潤をおこすこととなる。著者の実験では多数の動物に、浸潤性に發育する epidermoid carcinoma や更に未分化の扁平上皮癌を認めたが、この種の典型的な悪性腫瘍に至る過程として、上皮の再生、異型増殖、更にその浸潤型への転化等、発癌過程に存在するすべての段階を容易に発見し得たことは、興味のある所である。なおこの epidermoid carcinoma の大多数は、遠隔臓器への転移を招来せず、専ら浸潤發育によって進展した。しかしこのこと

は、本実験において発生した肺肉腫が、また第2篇における皮下肉腫が、いずれも悪性の fibrosarcoma の組織像を呈しながら、殆ど遠隔臓器への転移をみなかったことと類同的な現象であり、転移のないことは直ちにその腫瘍の悪性を否定する材料とはなり得ない。逆に細胞組織の形態学的変化と、周囲浸潤、更に腫瘍が動物に致命的に働くこと等より、本実験で作成し得た肺腫瘍を悪性と断ずることが出来るであろう。顧ると、悪性の epidermoid 型の腫瘍を実験的にラットの肺に多発し得た本実験の成功は、発癌剤を adjuvant の形で肺に経気管支的に注入したことによるものの様であって、肺に加えられた慢性の炎症刺激と発癌剤の継続的な作用とが相まって、このような実験結果を招来したものである。

以上の実験結果は癒痕癌、ないしは肺結核と肺癌との関係の問題に、新たな興味を齎らすものの様に思われる。肺結核と肺癌との因果関係は、二つの観点から論じられて来た。即ち、結核性癒痕より発癌することの可能性と、肺空洞或いは拡張した気管支におこる上皮の metaplasia を足場とする発癌の可能性とである。従来、いくつかの成績が肺癌と肺結核の合併について、剖検例またその統計学的な成績を挙げて来た。Cremer(1953)²⁹⁾, 麓島(1964)³⁰⁾等にその例がみられ、宮地(1956)³¹⁾等も肺癌研究の一つとして、結核性空洞に発した肺癌の剖検例を挙げている。Themel(1955)³²⁾は、結核性癒痕に由来する肺癌発生様式を4型に分類し、各々典型的な例を挙げてそれらを説明しているが、彼は結核性癒痕を、肺癌発生母地として積極的に評価しているものの一人である。結核であると否とを問わず、癒痕由来の肺癌発生を主張している一派もあって(Friedlich 1939³³⁾, Lüders 1954³⁴⁾, 清水 1964³⁵⁾)、癒痕癌に関する考慮は肺癌の組織発生上、なおざりには出来ない問題である。著者の実験では、癒痕性に癌がおこり得るとすれば、扁平上皮癌よりもむしろ肉腫或いは腺癌等が、癒痕に由来する可能性を示す成績が得られている。

拡張した気管支上皮の metaplasia を肺癌発

生母地と見做す論拠は, Sigmund (1926)³⁶⁾, Pagel (1927)³⁷⁾以来多数の剖検報告に支えられている。空洞性発癌も, 肺癌の組織発生の面からは, これと類同的に考えてよい。Weller (1953)³⁸⁾, Wittkind (1953)³⁹⁾, Valentine (1957)⁴⁰⁾, Haekethal (1961)⁴¹⁾, 井出 (1964)⁴²⁾, 押部 (1964)⁴³⁾等はいずれも, 肺癌或いは他の疾患による死亡例において気管支粘膜を検索し, 炎症又は癌の非癌部位に著しい上皮の metaplasia の存することについて記載した。更に Auerbach 等 (1957)⁴⁴⁾, Chang (1957)⁴⁵⁾, Hamilton (1957)⁴⁶⁾, Ide (1959)⁴⁷⁾等は, 喫煙者, 非喫煙者における粘膜上皮の変化を比較し, 高喫煙者に上皮の metaplasia の頻発することを観察し, これを癌の前駆的な現象と理解する立場をとっている。一方, 実験的に動物肺に metaplasia を起こさせた成績は, Garschin (1931)⁴⁸⁾, Schabad (1933)⁴⁹⁾, 最近では Saffiotti (1963)⁵⁰⁾等にこれを求めることが出来, 更に Niskanen (1949)¹⁾, Blacklock (1957)³⁾, Stanton (1961)⁹⁾, Schabad (1962)⁸⁾等のすぐれた業績は, いずれも squamous cell carcinoma を前駆として, 気管支上皮の上皮様化生をみているのである。著者の実験でも, 発生した扁平上皮癌は明らかに上皮様化生を前駆とするもので, 化生なくして直ちに扁平上皮癌が発生し得る様な所見には遭遇しなかった。しかし上皮化生は, あくまで扁平上皮癌の発生に要する前駆であり, この化生より更に発癌に至るには, 外に必要な要因が存在するであろう。

この問題と関連して最後に気管支上皮の過形成及び carcinoma in situ の問題にふれておく。著者の実験においては, 可成りの頻度において移行細胞の異常な増殖が認められた。しかし, この様な異常性が直ちに癌に連なる様な所見を得ることは難かしい。僅かに増殖した移行細胞の集団が, 気管支内腔を充塞し, これが異常細胞の集団として切片標本に現れる場合がある。しかしその細胞構成に明らかな癌性変化のみられる場合は全くない。上皮内での細胞の過形成, 異型増殖, 不整性増殖, 細胞分裂頻度の増加等を主な形態学的変化として現れる carcinoma in situ の現象は, 古く Schauenstein (1908)⁵¹⁾そ

の他によって記載され, Rubin (1918)⁵²⁾, Broders (1932)⁵³⁾等によって体系づけられたものである。これは, 子宮頸部の検索でよく遭遇する現象で, 長期に亘って上皮癌の状態に止った貴重な臨床例が婦人科領域ではしばしば報告されている。しかしこれはむしろ例外的な存在で, これに類した多くの症例は, いずれも早晩浸潤癌に発展している。肺においても, 古く Goldzieher (1918)⁵⁴⁾の記載があり, また近くは Papanicolaou (1951)⁵⁵⁾, Black (1952)⁵⁶⁾, Umiker (1952)⁵⁷⁾, Williams (1952)⁵⁸⁾, 田内 (1954)⁵⁹⁾等の臨床報告がある。今回の著者の実験でも, しばしば carcinoma in situ の定義に相当する組織像に接したが, この場合更に検索を進めれば, 殆ど病巣のいづれかに癌性浸潤を認め得るものであった。度重なる検索にもかかわらず, 浸潤発育をみなかった角化の強い epidermoid 型の上皮化生は, 僅か数例にすぎず, しかもこれらの例においても, 勿論病変の全般に亘って充分な検索をとげ得たものとは云い得ない。従って著者は, 現在の所著者の見た carcinoma in situ という病変は, 独立の変化としては存在せず, 単に浸潤癌の辺縁を示すにすぎないと解している。

以上著者はラットにおいて, 肺の扁平上皮癌の発生に成功し, その成績の詳細と発癌の機構に対する 2・3 の問題について考察した。肺腫瘍の実験的発生は, マウスを除いてはそれ程容易な問題ではない。加えてマウスでは squamous cell carcinoma の発生は至難である。最近に至ってラットが実験動物として使用され, 多少の陽性成績が報ぜられたのに力を得て, 更にハムスター, モルモット, 家兎での試みがなされている。ラットにおいて扁平上皮癌を高率に起すには, 発癌剤の肺内導入に加えて, 気管支粘膜の上皮様化生を齎らす何等かの慢性炎症性病変の存在することが必要の様である。Freund の adjuvant を MC に併用した著者の実験は, 明らかにこの点に満足すべき条件を備えていたものの様である。

皮下腫瘍発生実験では, 結核菌処置はその発癌を抑制し, 今回の肺腫瘍発生実験では, 逆にその発癌を援助した。この矛盾を説明すること

は、勿論簡単ではないであろう。しかし結核菌処置による発癌の抑制効果は、当然肺癌発生実験でも同様その力を発揮していると解すべきであって、非感作動物に MC と結核菌とを併用した実験群に多少その影響を窺うことが出来るであろう。しかし、ラット肺には *adjuvant* 処置によって特異な変化が齎られる。即ち気管支を中心とする乾酪性膿瘍の形成と、これを巡る気管支周囲のリンパ網状組織増殖という炎症修復的機転がこれである。この変化が気管支上皮の再生をおこし、その上皮の化生を頻発する。この上皮化生の頻発が、前記の抑制作用を超える発癌援助の効果を齎すものと解されるのであって、ここに肺における発癌と結核の問題の複雑さが存在する。

結 論

W及び SD 両系ラットにおいて、発癌剤を経気管性に肺内に導入し、次の如き結果を得た。

1. MC5mg を Freund's incomplete adjuvant に加えて肺内に注入すると、約55%前後に肺腫瘍が発生し、その多くは squamous cell carcinoma である。
2. MC の同量を結核死菌と共に注入すると、その発癌率は僅かに低下して50%弱となる。この場合、肉腫の発生率が多少とも増加するものの様である。
3. 結核死菌であらかじめ感作した動物に、同様操作をほどこすと、その発癌率は高くなり、約80%前後に達する。この場合に発生する腫瘍の多くは、squamous cell 型である。
4. 腫瘍の発生素地としては、Freund's adjuvant に由来する肺変化、即ち気管支粘膜及びその周辺のリンパ網状組織増殖が重要で、ここを基盤として頻発する再生上皮の metaplasia より squamous cell carcinoma が発生する。
5. 著しいケラチン増生を伴う再生上皮の過形成は、carcinoma in situ の像に一致する。しかしこの現象は、本実験では必ず浸潤癌の辺縁像として現れた。

附記：

稿を終るに臨み、本研究の指導並びに本稿の校閲に

御尽力をたまわった本研究室の安平公夫助教授に深い感謝を捧げます。また動物実験、組織標本作成には教室助手小原幸信博士の御協力を載いたことを附記します。

文 献

- 1) Niskanen, K. O. : Acta Path. et Microbiol. Scandinav., Suppl., 80:1, 1949
- 2) Kuschner, M., Laskin, S., Cristofans, E. & Nelson, N. : Proc. Third National Cancer Conf., 485, 1956
- 3) Blacklock, J.W.S. : Brit. J. Cancer, 11: 181, 1957
- 4) Howell, J. S. : Brit. J. Cancer, 15:263, 1961
- 5) Argus, M. F. & Hoch-Ligeti, C. : J. Nat. Cancer Inst., 27 : 695, 1961
- 6) Mori, K. : Gann, 53:303, 1961
- 7) Schoental, R. & Magee, P. N. : Brit. J. Cancer, 16:92, 1962
- 8) Schabad, L.M. : J. Nat. Cancer Inst., 28:1305, 1962
- 9) Stanton, M. F. & Blackwell, R. : J. Nat. Cancer Inst., 27 : 375, 1961
- 10) Dreifuss, W. & Block, B. : Arch. Dermatol. u. Syphilis, 140:6, 1922
- 11) Murphy, J. B. & Sturm, E. : J. Exp. Med., 42 : 693, 1925
- 12) Andervont, H. B. : Publ. Health. Rep., 49 : 620, 1934
- 13) Shimikin, M.B. : Arch. Path., 29: 1229, 1940
- 14) Heston, W. E. : J. Nat. Cancer Inst., 1:105, 1940
- 15) Netteleship, A. & Haushaw, P. S. : J. Nat. Cancer Inst., 4 : 309, 1943
- 16) 滝沢延二郎：癌, 34 : 158, 1909
- 17) Andervont, H. B. : Publ. Health Rep., 52 : 1584, 1937
- 18) MacCoy, G. W. : J. Med. Research, 21: 285, 1909
- 19) Möller, P. : Acta Path. et Microbiol. Scandinav., 1: 412, 1924
- 20) Bonne, C. : Ztschr. Krebsforsch., 25:1, 1927
- 21) Lewis, M. R. & King, H. D. : Anat. Record., 94 : 2534, 1946
- 22) Shimikin, M. A. : Adv. Cancer Res., III: 223, 1955

- 23) Valade, D.: Lancet, 1 : 521, 1961
- 24) 山中豊 : 大阪大学医学雑誌, 12 : 325, 1960
- 25) Lorenz, E. & Andervont, H. B. : Am. J. Cancer, 26 : 783, 1936
- 26) Shimkin, M. B. & Leiter, J. : J. Nat. Cancer Inst., 1 : 241, 1940
- 27) 鶴沢禎吉 : お茶の水誌, 7 : 2602, 1959
- 28) 由本伸 : アレルギー, 8 : 123, 1959
- 29) Cremer, J. & Kaufmann, A. : Beitr. Klin. Tbk., 109 : 329, 1953
- 30) 篠島四郎他 : 結核, 39 : 245, 1964 (会)
- 31) 宮地徹, 北村亘 : 肺癌, 肺癌の病理形態について 基礎医学最近の進歩 (解剖・病理篇) : 299, 医歯薬出版K.K., 東京, 1956
- 32) Themel, K. G. & Lüders, C. J. : Dsch. Med. Wschw., 80:1360, 1955
- 33) Friedrich, G. : Virchows Arch., 304 : 230, 1939
- 34) Lüders, C. J. & Themel, K. G. : Virchows Arch., 325 : 499, 1954
- 35) 清水与一, 後藤政治, 影山圭三 : 胸部疾患, 8 : 702, 1964 (会)
- 36) Sigmund, H. : Virchows Arch., 236 : 191, 1922
- 37) Pagel, W. : Virchows Arch., 263 : 583, 1927
- 38) Weller, R. W. : Am. J. Clin. Path., 23 : 768, 1953
- 39) Wittkind, D. & Strueder, R. : Frankf. Ztschr. Path., 64 : 294, 1953
- 40) Valentine, E. H. : Cancer, 10 : 272, 1957
- 41) Haekethal, C. A. & Koenn, G. : Beitr. jz. Path. Anat. Allg. Pathol., 125 : 445, 1961
- 42) 井出源四郎 : 胸部疾患, 8 : 663, 1964
- 43) 押部光正他 : 胸部疾患, 8 : 703, 1964 (会)
- 44) Auerbach, O. et al : New England J. Med., 256 : 97, 1957.
- 45) Chang, S. C. : Cancer, 10 : 1246, 1957
- 46) Hamilton, J. D., Sepp, A., Brown, T. C. & Mac Donald, F. W. : Canad. M. A. J., 77 : 177, 1957
- 47) Ide, G., Santzeff, V. & Cowdry, E. V. : Cancer, 12 : 473, 1959
- 48) Garschin, W. G. & Pigaff, I. A. : Ztschr. Krebsforsch., 33 : 631, 1931
- 49) Schabad, L. M. : Ztschr. Krebsforsch., 35 : 154, 1933
- 50) Saffiotti, U. et al : Proc. Am. Assoc. Cancer

Res., 4 : 59, 1963

- 51) Schauenstein, W. : Arch. Gynec., 85: 576, 1908
- 52) Rubin, I. C. : Am. J. Obst., 78 : 353, 1918
- 53) Broders, A. C. : J. A. M. A., 99 : 1670, 1932
- 54) Goldzieher, M. : Zbl. Allg. Path., 29 : 506, 1918
- 55) Papanicolou, G. N. & Koprowski, I. : Cancer, 4 : 141, 1951
- 56) Black, H. & Ackerman, L. V. : Ann. Surg., 136 : 44, 1952
- 57) Umiker, W. & Storey, C. : Cancer, 5 : 369, 1954
- 58) Williams, M. J. : Cancer, 5 : 740, 1952
- 59) 田内久 : 日病会誌, 43 : 811, 1954

写真説明

写真 1

左上葉の鶏卵大腫瘍。組織学的には浸潤の強い扁平上皮癌。(IVc 群 No.178)

写真 2

左肺全体に及ぶ腫瘍。剖面は乾酪様で中心壊死の強い扁平上皮癌。(IVd 群 No.549)

写真 3

右肺上葉全体の鶏卵大腫瘍。一部に癌性浸潤を伴う乳嚢様扁平上皮癌。(IVd 群 No.563)

写真 4

表面に砂状の腫瘍小塊を多数に附着する扁平上皮癌。写真にみられるものの他に、胸腔内に同様の砂状物多数。(IVd 群 No.1214)

写真 5

小豆大の病巣が全肺野に撒布する乾酪性炎。右上葉にみられる小指頭大の壊死病巣は扁平上皮癌。(IVd 群 No.626)

写真 6

左下葉全体に及ぶ腫瘍で剖面髓様。浸潤性の扁平上皮癌。(IIIb 群 No.490)

写真 7

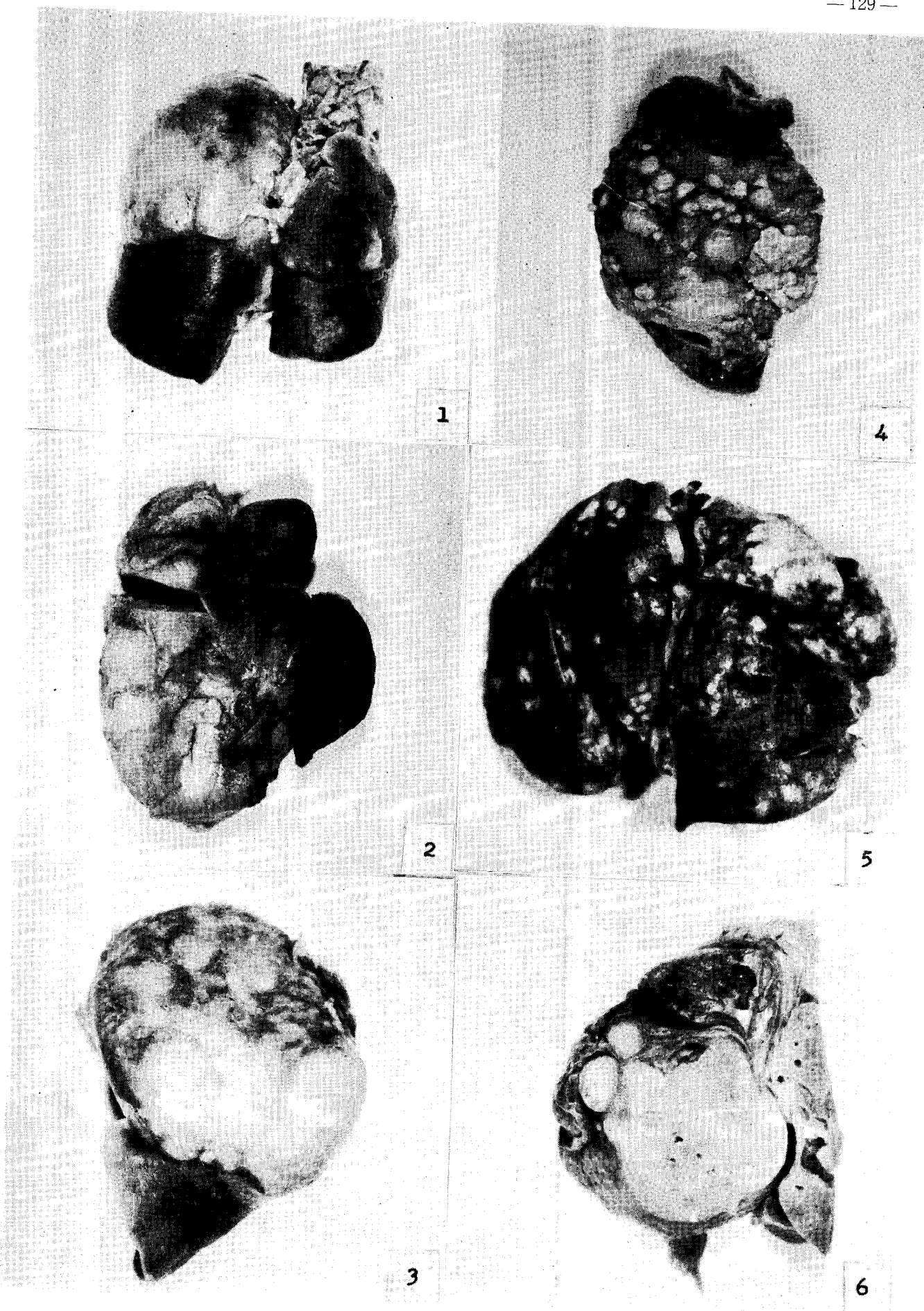
写真 2 に示した病変の剖面。上葉より下葉に分れて存在する巨大な豆腐様の壊死病巣。(IVd 群 No.549)

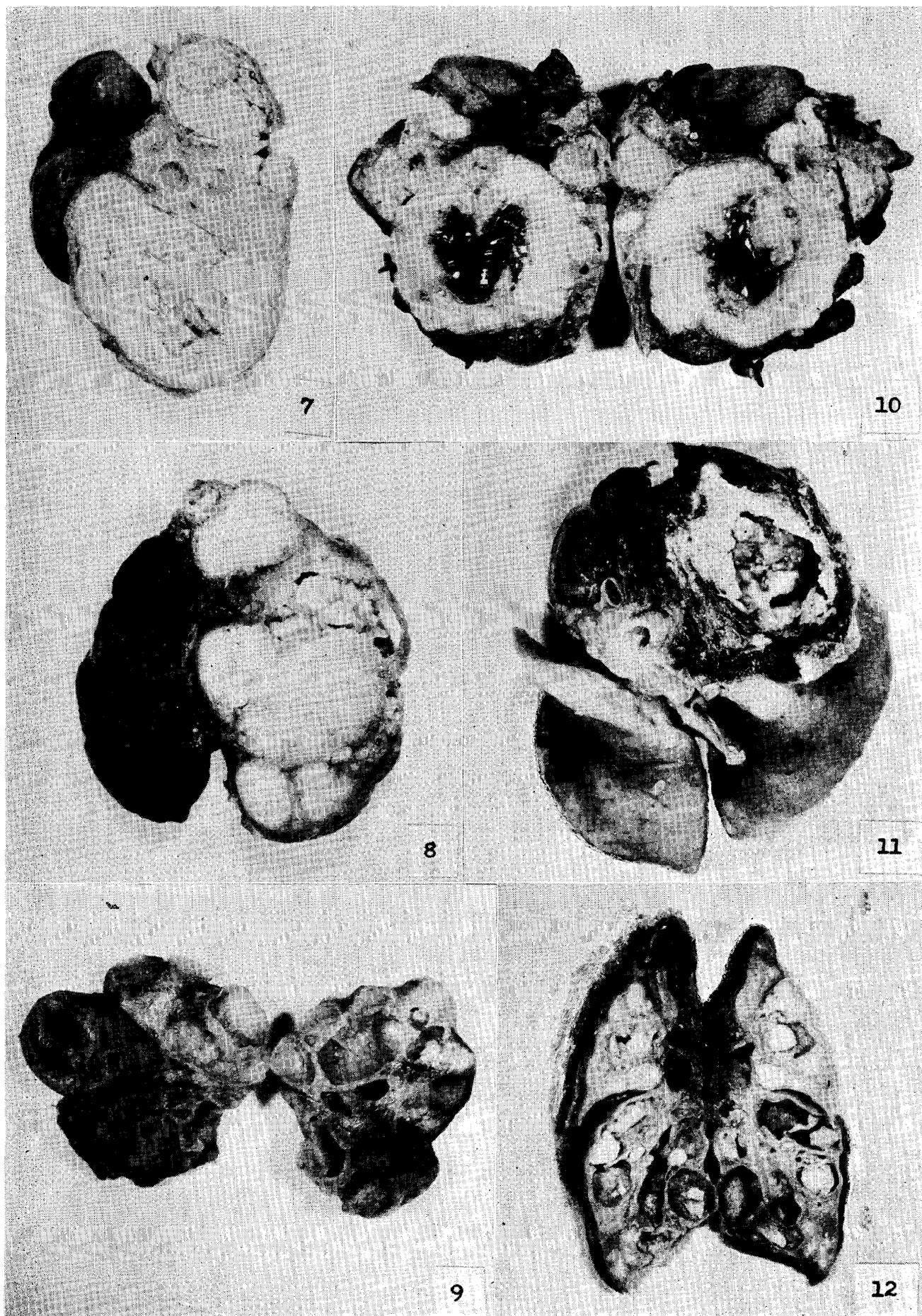
写真 8

左肺全体に及ぶ扁平上皮癌で、剖面を腹側よりみたもの。(IVd 群 No.621)

写真 9

右肺上部の多房性壊死巣で、一部空洞化したもの。病巣の一部に扁平上皮癌が認められる。(IVd 群 No. 907)



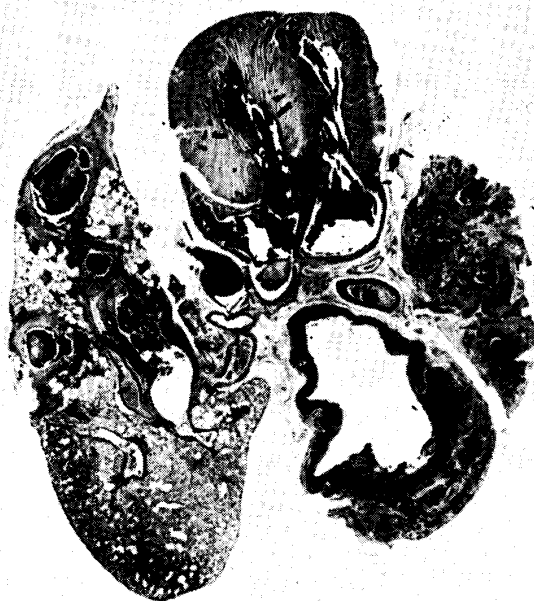




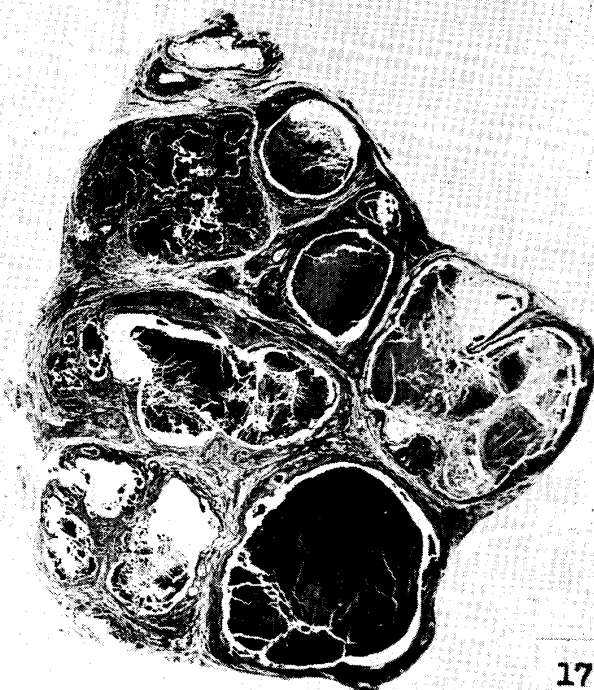
13



16



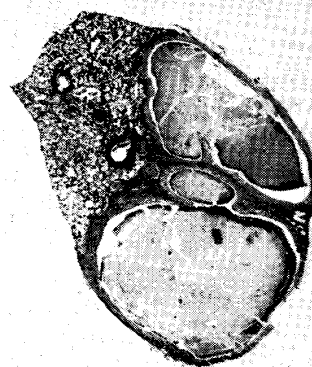
14



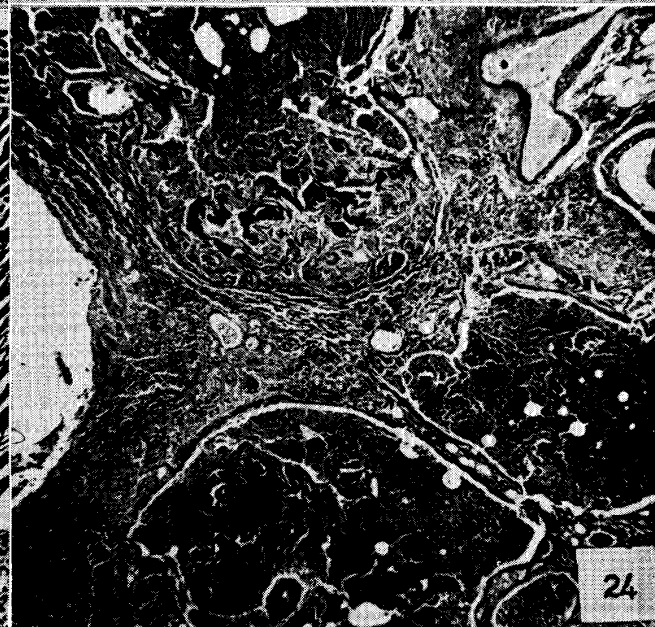
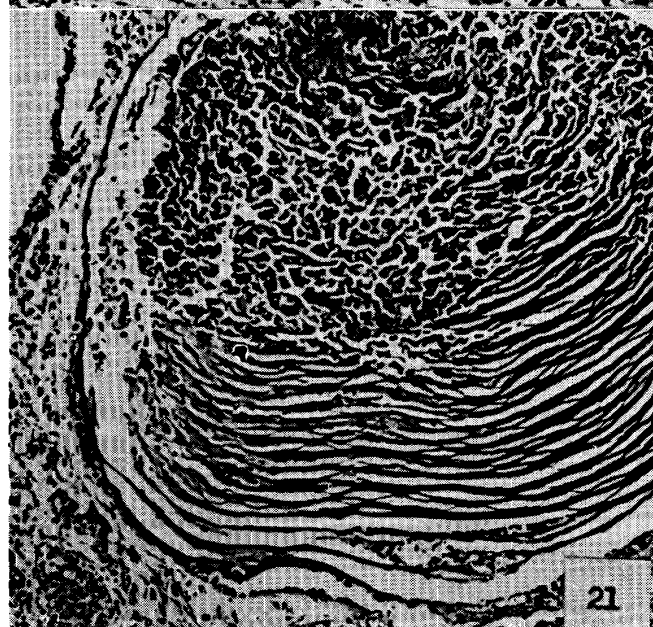
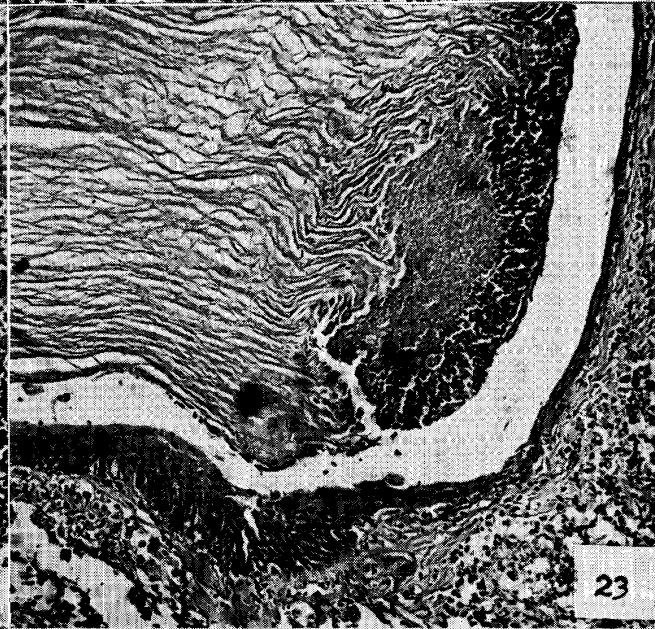
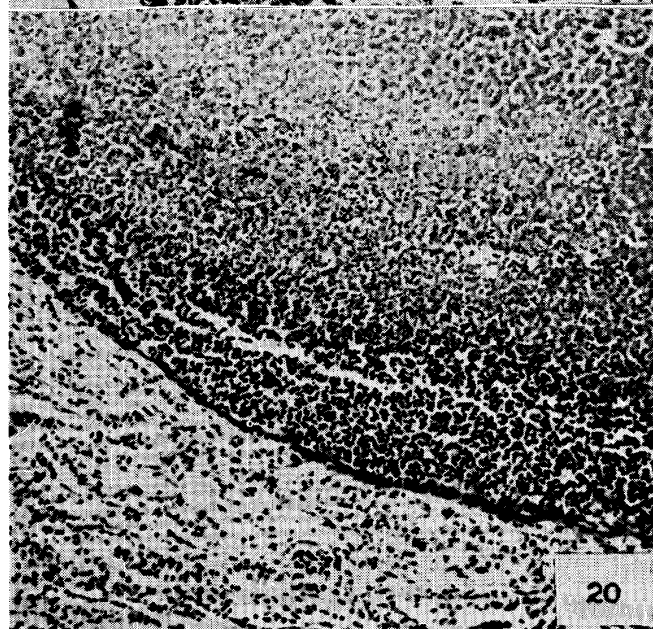
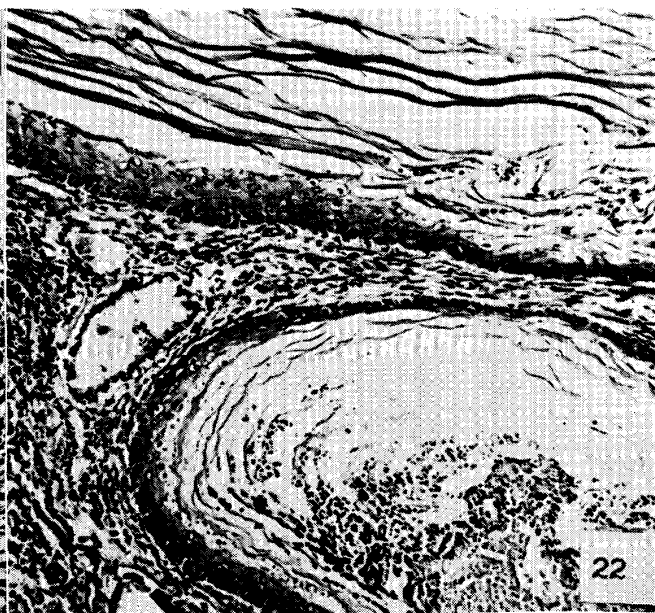
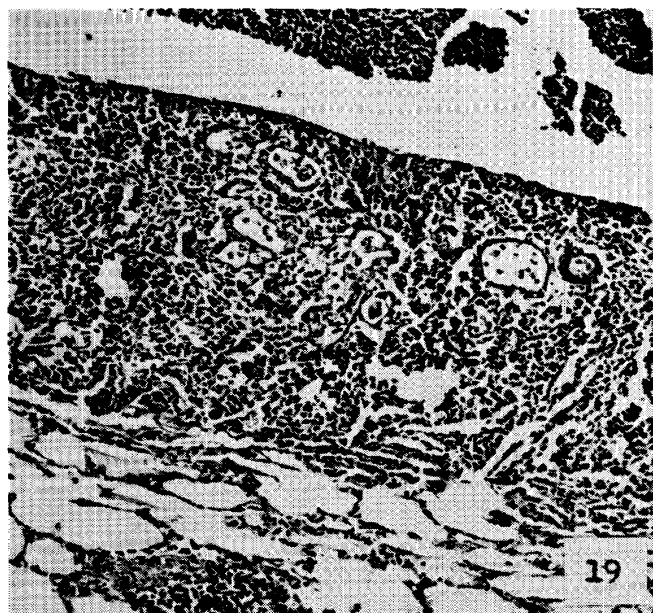
17

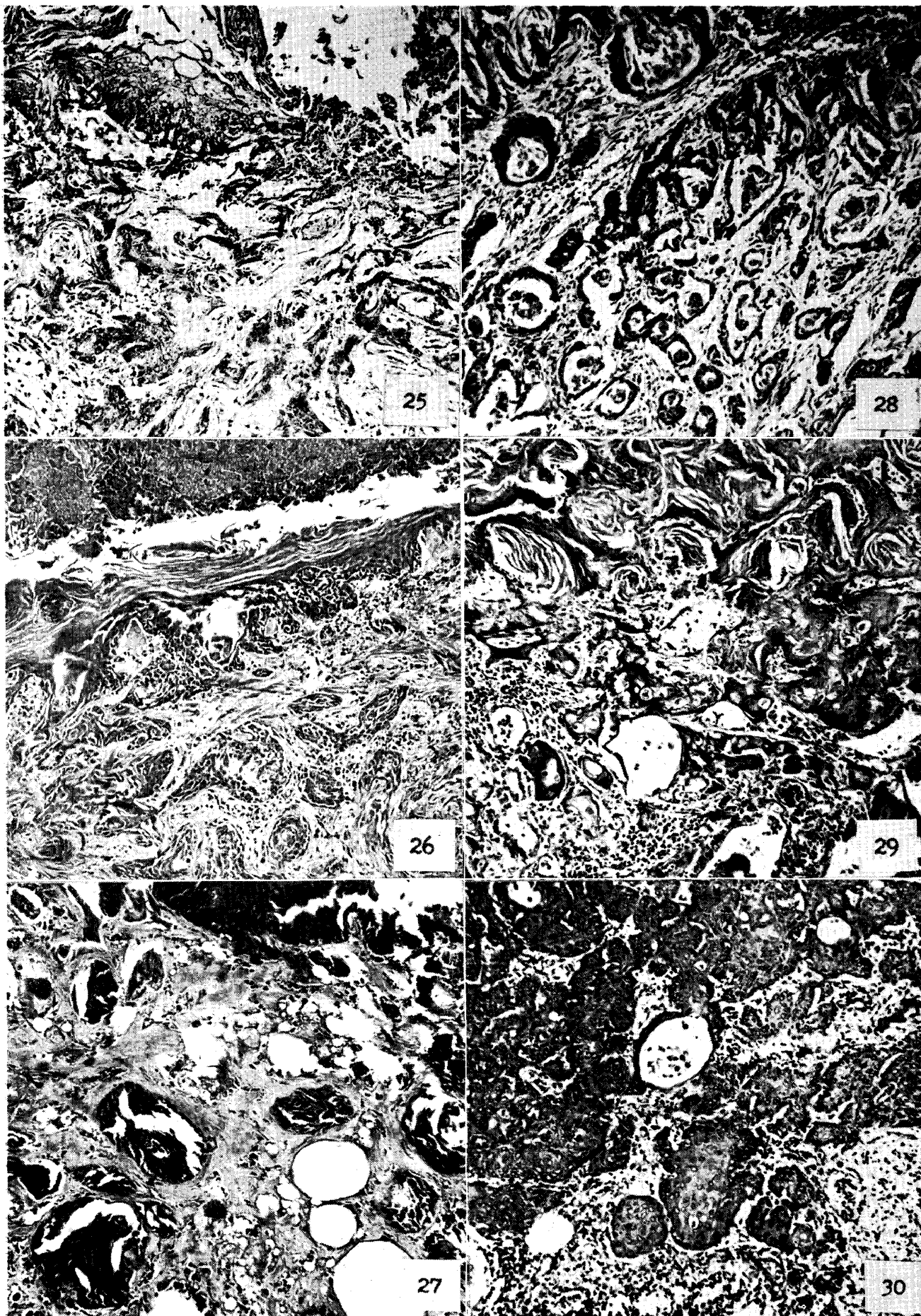


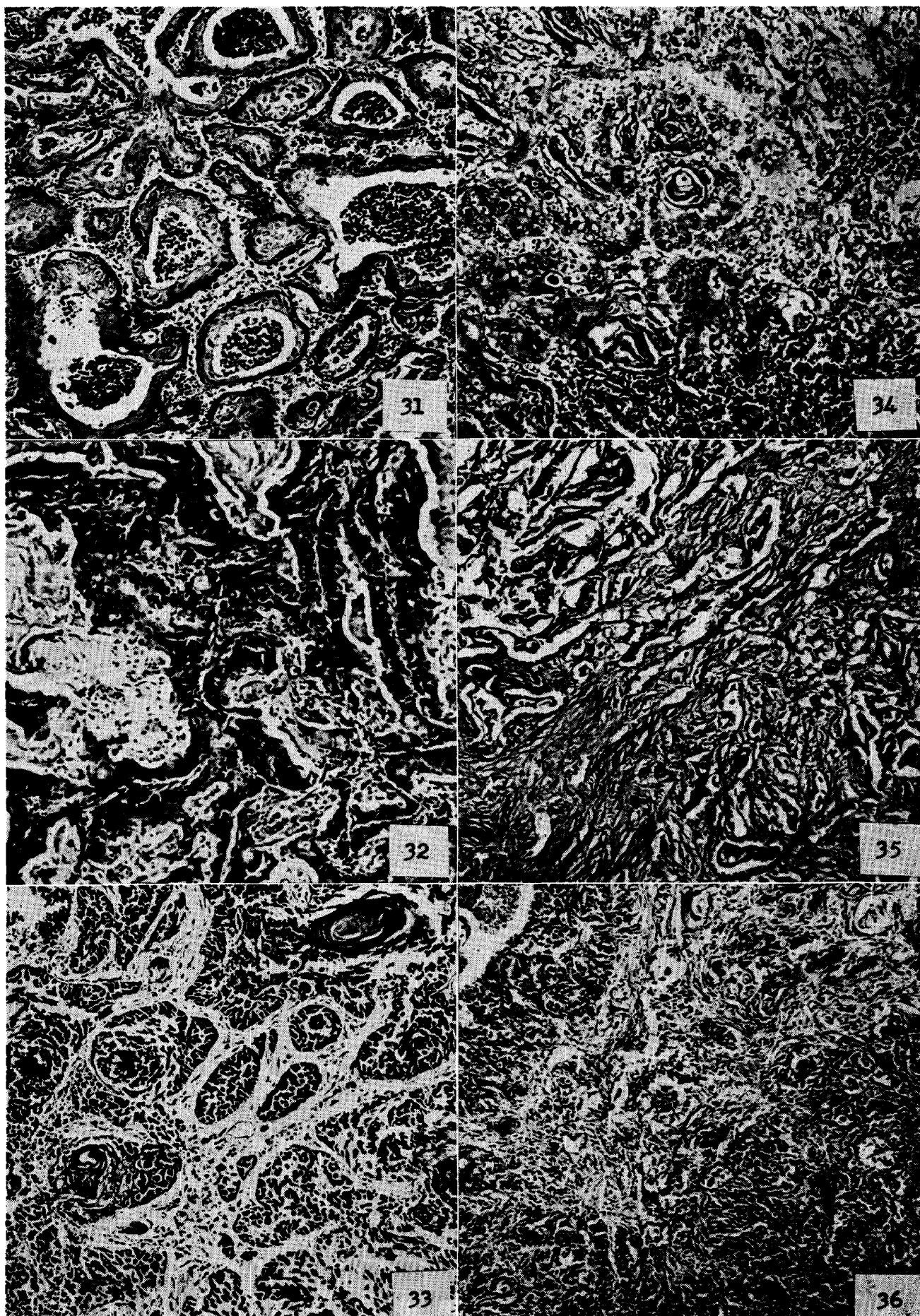
15

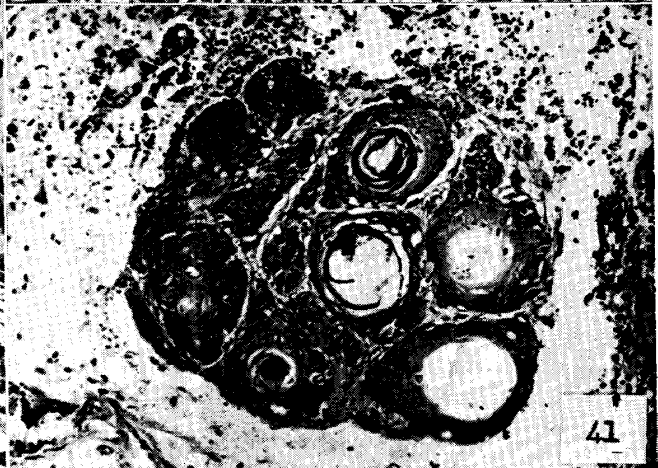
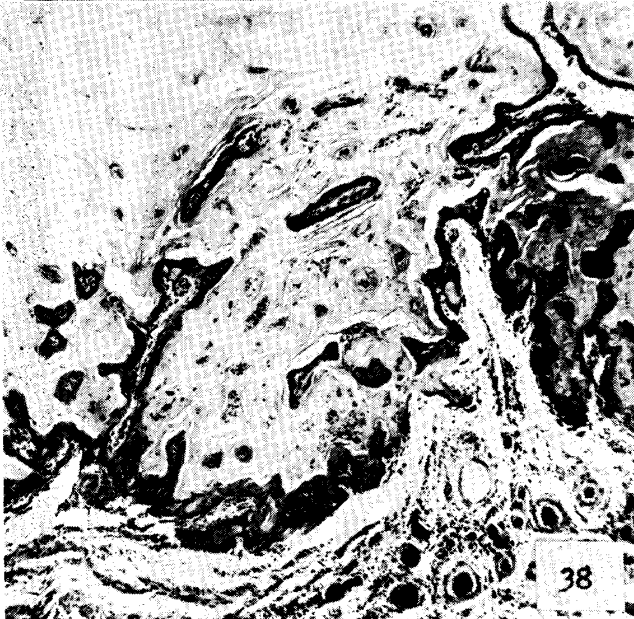


18









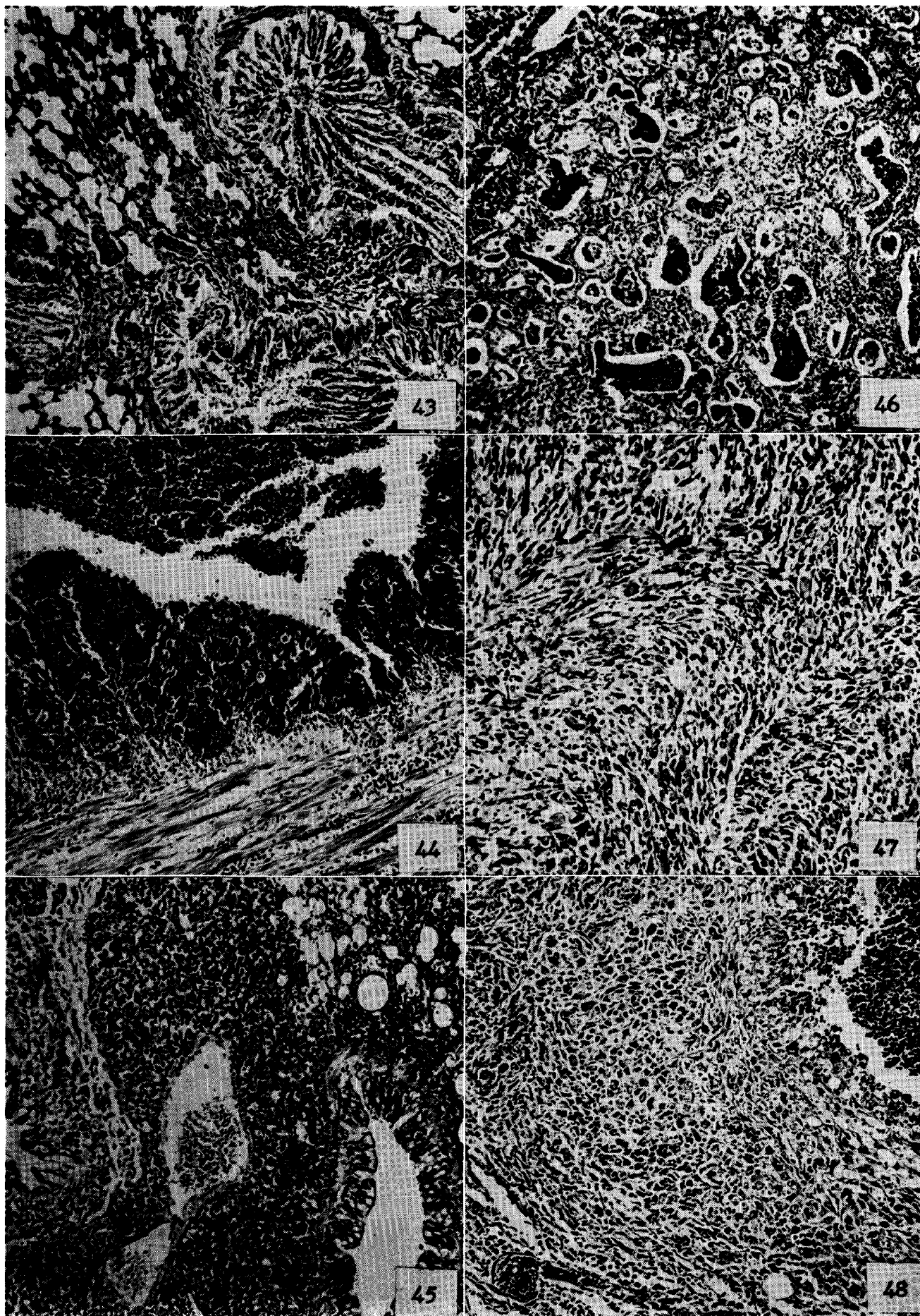


写真10

右肺下葉の鶏卵大の腫瘍で、剖面の中心は空洞化してゼラチン様物質を貯溜。組織学的には扁平上皮癌。(IVa 群 No.325)

写真11

右肺上葉の空洞性病変、多くは乾酪壊死性で壁の一部に角化の強い扁平上皮癌を認める。(IVb群No.554)

写真12

右肺上中下葉全般に亘る多房性の壊死病巣、一部にケラチン造成の強い粘膜上皮の上皮様化生。(IVb 群 No.692)

写真13

左下葉にみられた白亜化様の病変。組織学的には乳嚢性発育を伴う扁平上皮癌。(IVd群 No.558)

写真14

左下葉にみられた嚢腫様壊死巣の壁で肉芽層は厚く、その一部は扁平上皮癌の浸潤がある。他の肺葉にも壊死性病変の撒布がある。(IVd 群 No.826)

写真15

左下葉にみられた巨大な嚢腫様扁平上皮癌。(IVd 群 No.1677)

写真16

右上下葉にみられた乾酪壊死性病変。病巣の一部に角化の強い気管支粘膜上皮の上皮様化生がある。(IVb 群 No.513)

写真17

右肺全体に及ぶ集合乾酪壊死性病変。その壊死病変の一部は鱗片状角化物をいれ、上皮の化生が著明である。(IVd 群 No.1172)

写真18

右肺下葉にみられた乾酪壊死病巣。一部に上皮の化生が著明であるが、癌性浸潤は認められない。(IVb群 No.638)

写真19

気管支粘膜のリンパ網状組織増殖。また上皮の再生は明らかでない。(IIIa 群 No.176) ×200

写真20

乾酪壊死性病巣とその周囲の肉芽性病変。線維化された癒着性肉芽の上に一層の気管支上皮の再生が認められる。(IIIa 群 No.109) ×200

写真21

気管支粘膜の metaplasia に伴うケラチンの造生。気管支内はケラチンで充されるが、粘膜上皮の増殖は著明でない。(IIIa 群 No.174) ×200

写真22

気管支上皮の角化を伴う metaplasia。棘細胞の増殖。(IIIb 群 No.773) ×200

写真23

同じく角化を伴う気管支上皮の metaplasia。移行細胞の増殖が著明で、その一部は浸潤傾向を現している。(IVb 群 No.638) ×200

写真24

乾酪壊死巣の集合で、気管支上皮の再生と壊死物質に混在する鱗片状角化物。(IIIc 群 No.656) ×50

写真25～30

気管支上皮の上皮様化生から起る初期浸潤像。いずれも上方が壊死を有する巨大な病巣で、粘膜肉芽を通して下方へ浸潤を開始。 ×200

25(IVd群 No.555)は棘細胞、26(IVd 群 No.836)は移行細胞、27(IIIa群 No.128)は移行細胞、28(IVd 群 No.680)は基底細胞、29(IVd 群 No.563)は棘細胞、30(IVd群 No.1106)は基底細胞の浸潤増殖。

写真31～36

各種扁平上皮癌組織の一部。 ×200
31(IVd群 No.617)は典型的 epidermoid型、32(IVc群 No.178)は多少細胞が移行形をとるもの。一見腺癌様構造だが角化を伴う。33(IIIb群 No.490)は麦粒細胞癌様、但し角化層を伴う例。34(IVb群No.145)は浸潤傾向の強い典型的扁平上皮癌、35(IVd群No.637)は間質の増殖の強い硬性癌、36(IIIc 群 No.656)は未分化細胞の角化、左上にみられる増殖した粘膜上皮の変形移行細胞と同質の細胞が広く浸潤している。

写真37,38

主病巣は境界鮮明で、辺縁部に僅かに乳嚢状に増殖した腫瘍組織があり(写真37)、そのごく一部において腫瘍組織の不整増殖が認められ(写真38)、角化は極めて著明で主病巣の殆どが白亜化様でエオジンに淡染。(IVb 群 No.557) ×80

写真39

乳嚢様発育の強い扁平上皮癌。写真の中央部に浸潤部をみる。(IVa 群 No.481) ×50

写真40

上方は epidermoid型、下方は典型的な浸潤性扁平上皮癌。他の部位で両者の移行型が容易に認められる。(IVa 群 No.481) ×200

写真41

同上癌組織の肋膜転移巣。 ×200

写真42

上方は典型的な腺癌、下方は不明瞭な扁平上皮癌。更に下方に典型的な角化の強い扁平上皮癌病巣がある。(IVa群 No.178) ×80

写真43

気管支内における粘膜上皮の乳嚢状発育。細胞は正常。(IVb 群 No.437)

写真44

気管支粘膜の乳嚢様発育とこれに伴って起った移行細胞の著明な増殖。carcinoma in situ に相当する病的変化の一部。(IVb群 No.819) ×200

写真45

気管支に伴う小血管の周囲に granuloma 様に発育した形質細胞の増殖。(IIIb群 No.120) ×200

写真46

肺癒着部にみられる adenoma 様の変化。好中球の滲出壊死を随伴する。(IVc 群 No.314) ×80

写真47

肺にみられる肉腫の典型的組織像。(IIIa群No.175) ×200

写真48

小気管支周囲にみられた癒着病巣の一部で異型細胞の増殖があり肉腫発生の初期を思わせる像。(IVb 群 No.497) ×200