



Title	放射線大量照射時に発生する細胞毒の Brown-Pearce 腫瘍に及ぼす影響に就いて
Author(s)	谷本, 潤一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(1), p. 33-45
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16007
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

放射線大量照射時に発生する細胞毒の Brown-Pearce 腫瘍に及ぼす影響に就いて

岡山大学医学部放射線医学教室（主任：武田俊光教授）

専攻生 谷 本 潤 一

（昭和34年12月11日受付）

第1章 緒 言

先に著者は放射線大量照射時に発生する細胞毒が実験的悪性腫瘍である吉田肉腫に対し如何なる影響を与えるかを核分裂数及び腫瘍細胞数の経時的量的変動より追究し、細胞分裂並びに核分裂を停止せしめるのみならず細胞自体も破壊する事を認め、この細胞毒は山本、大藤等¹⁾が組織培養試験に依り知つた如く、細胞形態学的に見て抗癌物質ナイトロミンとカルチノフィリンの併合せる如き作用を吉田肉腫に与える事を知り得た。即ちこの細胞毒は腹水型の吉田肉腫に対して強い抗癌作用を有する事が判明したので、著者は本篇に於ては家兎の悪性腫瘍で確実に広汎且つ高度の転移が見られ、極めて悪性度の高い Brown-Pearce 腫瘍を用いて、その腫瘍の発育及び転移形成に本物質は如何なる影響を及ぼすかを追究する事とした。

第2章 文献的考察

「レ」線の各種細胞に対する生物学的作用に関し一部の人は直接障害作用と云い、又一部の人は放射エネルギーの間接的作用であると称え今日迄尙決定的ではない。同様に腫瘍細胞に対しても之が直接に障害するのか、腫瘍間質に放射線が作用して二次的に腫瘍細胞の退行変性を促すのか、又は両者が共に作用して腫瘍細胞が消滅されるか今日未だ定説を見ない。Caspari²⁾は間質組織及び腫瘍細胞の崩壊産物は二次的に腫瘍細胞に障害作用を及ぼすと述べている。又 Kok u. Vorländer³⁾⁴⁾は体外照射では大量を以つてしても死滅しないが、生体内に於ては少量で死滅させ得ると

述べ、且つその際少量の全身照射は大量の局所照射と同様な効果を挙げるとし、腫瘍照射に当つては腫瘍のみならず腫瘍周囲組織の適当照射は重大なる意義のある事を述べている。安井⁵⁾は肉腫移植後1～2週間を経て肉腫が一定の大きさに達した際に肉腫を鉛板にて覆つて「レ」線の肉腫組織に対する直接作用を排して肉腫周囲組織を1890r, 2376r, 2970r の3種類を以つて照射した所2970r照射で僅かに腫瘍の発育抑制せらるるを認め、これは局所組織崩壊産物の二次的作用ならんと云つてゐる。

「レ」線の実験的悪性腫瘍の転移に及ぼす影響に関しては Cirio a, Balestra⁶⁾ (1930) Keller⁷⁾ (1933) P. Blümel⁸⁾, Grynkrant⁹⁾ (1938) Heinz Bade¹⁰⁾ (1940), 山本¹¹⁾, 金田¹²⁾, 川原¹³⁾, 内藤¹⁴⁾, 小笠原¹⁵⁾, 安井¹⁶⁾等の研究があり、ある人は「レ」線照射と転移発生との間には何等関係を認めずとし又ある人は認めると云い未だ定説を見ない。又関係ありと認めるものでは不十分な照射は転移発生を抑制しないのみか却つて促進させる、然し充分なる照射では転移発生を著しく抑制すると云つてゐる。即ち金田¹⁷⁾は家兎肉腫に 960r 照射により移植後2週以内ではその腫瘍の発育を完全に抑制しなくとも転移を防げると云つてゐる。

悪性腫瘍の組織像に及ぼす「レ」線の影響に関しては1903年 Perthes¹⁸⁾により調べられ、それ以後多数の人々^{19)~31)}により研究されているが、その主たる所見は腫瘍細胞の核分裂停止と巨細胞形成となる事でその他核の膨大、多核形成及び核濃縮、核破壊、核溶解、空胞形成等の種々の退

行性変化を認めている。癌組織は著しく減退し結合組織は全面的に増殖し、之の間に減少な癌細胞群があり、この核、原形質は強く変性破壊され白血球、淋巴球の游走を認める。

Brown-Pearce 腫瘍は1923年に Wade H. Brown 及び Louise Pearce³²⁾ によつて家兎梅毒実験の途上一家兎に自然に発生した悪性腫瘍であり、家兎に移植可能のみならず、広汎且つ高度の転移を形成するので広く癌研究に應用されて来た腫瘍である。Brown u. Pearce は本腫瘍を組織学的には基底細胞型腫瘍に属すると云い、又悪性上皮腫とも云われたが浜崎³³⁾は癌肉腫と云っている。

移植率は Brown u. Pearceによれば辜丸内、脳内、眼前房内移植は 100%と云い、転移は大多数の家兎に出現し移植後 3 週にして腹部内臓に発現する。

第 3 章 実験方法

1) 実験動物

体重 2 kg 前後の雄性家兎

2) 移植材料及び移植方法

岡大砂田外科教室より分譲された癌腫で辜丸内に Brown-Pearce 腫瘍を移植した家兎であり移植後 3 週間後に於て、辜丸全実質が略拇指頭大の腫瘍として觸知され、又腹腔内転移を觸知するようになった時、後腹膜淋巴節及び大網周辺に転移した腫瘍を剔出し、壊死部分を除き發育旺盛な部分のみ取つて之を乳鉢の中で鉄で可及的に細切した後、之に 2～3 倍量の滅菌生理的食塩水を添加し、腫瘍細胞 Emulsion を作り、之を 0.5cc 内径 1.5mm の注射針にて健康家兎辜丸実質内に注射した。

3) 実験材料

体重 2.5kg 前後の健康家兎に全身 3000r 照射後 24 時間目に無菌的に肝臓を取り出し、ホモゲナイザーにかけ急速に乾燥せしめ全重量の大体 $\frac{1}{3}$ になったものを妹尾、山本等の行つた方法で抽出し、抽出物に NaOH を加えて Na 塩とし、0.85% 滅菌生理的食塩水を乾燥粉末 1 g に対して 4 cc の割合で溶解したものを家兎耳静脈より注入した。

4) 検査内容

Brown-Pearce 腫瘍辜丸移植後 7～10 日にわたつて観察を行い、辜丸内に米粒大以上の大きさを有する腫瘍結節を觸知するものを移植陽性とし（更に試験開腹により確認した。）、このものに毎日耳静脈より不飽和脂酸分画よりの抽出物質を体重 1 kg 当り 3 cc の割合で注入した群を主実験とし、移植陽性を確めて後何等の処置を加える事なく、自然の経過をとらしめたのを対照群とした。

注射及び対照家兎は各々一週間毎に赤血球数、白血球数、血色素量を測定し併せて全身状態を観察し、対照群では斃死後、注射群では 10 週後之を出血死せしめ腫瘍の發育の状態及び内臓その他の部位に於ける転移蔓延状況を肉眼的に観察し併せて組織学的検索を行つた。

第 4 章 実験成績

第 1 節 生存日数及び血液像に対する影響

第 1 項 対照群

生存日数は最短 22 日最長 37 日平均 29.1 日であつた。全身状態は移植後 2～3 週に入る頃より食欲不振著明となり、運動も不活潑であつた。

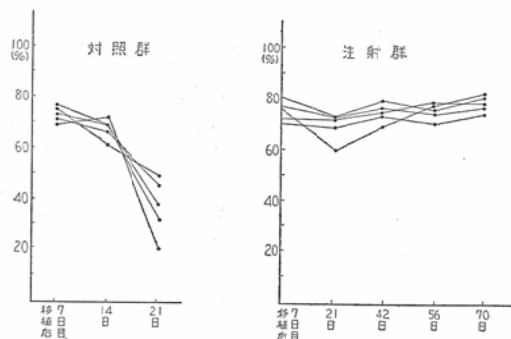
血液像は第 1 図、第 2 図、第 3 図に示す如く赤血球数は 2 週間後には減少がみられ更に 3 週間後には悪液質に陥入り貧血著明となり 109 万～232 万となつた。又血色素量も同じく減少し 3 週間後には 20%～49% と減少がみられた。たゞ白血球数のみは 2 週間後やゝ減少するも殆んど著変を認めず 3 週間後には却つてやゝ増加の傾向を認めた。

第 2 項 不飽和脂酸分画よりの抽出物質注射群

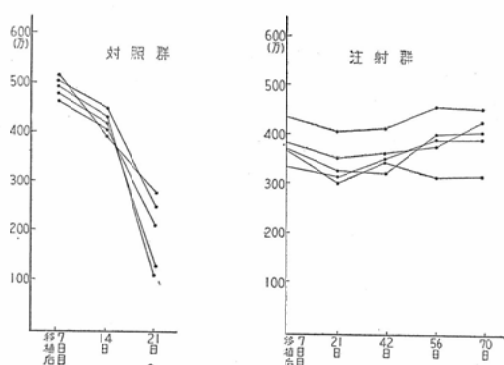
生存日数は全例 70 日以上であつた。全身状態は移植 2 週間後（注射開始後 5～7 日後）軽い食欲不振が見られ、何となく不元気となり眼球結膜の充血、眼脂分泌及び軽度の眼球突出を認めたが、4 週後頃より再び全身状態は良好となり、食欲も正常眼症状も認めなくなつた。

血液像では第 1 図、第 2 図、第 3 図に示す如く赤血球数、血色素量は 2 週間後にやゝ減少の傾向を認める外著変を認めず。白血球数のみは 2 週後から 3 週目に 4000～7200 に減少がみられたが 7 週後には注射前値に恢復がみられた。

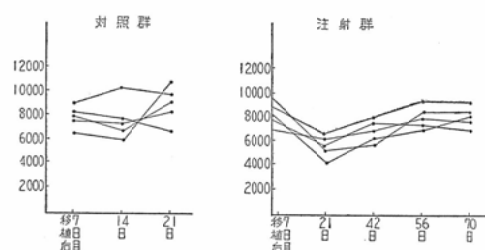
第1図 血色素量



第2図 赤血球数



第3図 白血球数



(小括)

上記の実験結果よりみると対照群では生存日数は平均29.1日で全身状態も2～3週後に入る頃より漸次悪液質となり赤血球数、血色素量の減少著明であつた。不飽和脂肪酸分画よりの抽出物質注射群では生存日数はいずれも70日以上で著明な延命効果を認めた。全身状態は注射開始後一時食欲不振、眼脂分泌等を認めたが4週後には良好となり、又血液像も白血球数の軽度の減少を3週間後

に認めるが赤血球数、血色素量には著変なく、7週間後には全く注射前値と差異を認めなかつた。

第2節 辜丸内腫瘍の発育に対する影響

第1項 対照群

各例とも辜丸内移植腫瘍は移植後5～10日目頃に明確に限局された硬い多少弾力性のある結節として觸知され、之が次第に増大して移植後3～4週の間には辜丸の全実質が腫瘍様硬度を呈するものが大部分であり、此の時期には既に腹腔内に多数の転移がみられ死の転帰を取る。中には一週目頃より辜丸実質が急速に増大して3週以前に拇指頭大となる事もあり、又辜丸が腹腔内に陥入してそこで迅速に発育増大し、時として鶏卵大の腫瘍の形成された例も認めた。

以上の如く移植後辜丸内腫瘍の発育の速さは必ずしも一定しないが、いずれの場合も3週乃至4週後はほぼ拇指頭大又はそれ以上の腫瘤として觸知された。

第2項 不飽和脂肪酸分画よりの抽出物質注射群

辜丸内移植腫瘍は注射開始時(移植後7～10日後)いずれも対照群と同じく米粒大から小豆大の硬い小結節として觸知された。注射開始後大多数の例に於ては尙5～7日間位は腫瘍増大の傾向を示し小指頭大の結節として觸知されるが、それ以上腫瘍の増大は認められず一部は小豆大の小結節のまま経過し発育抑制が著明にみられた。又腫瘍の全く消失し觸知されないものが1例にみられた。尙辜丸内腫瘍が腹腔内に陥入した2例に於ては夫々鶏卵大、小児手拳大の大きさに達しているのを認めた。これらはいずれも腫瘍の中心部は軟化壊死に陥入り、汚帯黄灰白色泥状の内容物を有した。即ち注射群に較べ辜丸内腫瘍の発育は著明に抑制され且つその中心部は軟化壊死に陥入しているのが認められた。

(小括)

上記の実験結果よりみると、対照群ではいずれも3～4週間後ほぼ拇指頭大又はそれ以上の腫瘍として觸知され、又腫瘍の中心部は注射群の如き軟化壊死の状態は肉眼的には見られない。一方不飽和脂肪酸分画よりの抽出物質注射群では腹腔内陥

第1表 生存日数、睾丸内腫瘍の発育及び転移形成に及ぼす影響

実験 回次	家兎 群別	家兎 番号	生存 期間	注射 回数	辜丸腫瘍	転										移						
						淋 巴 節		肝臓	腎臓	脾臓	大網膜	胃腸	膀胱	横隔膜	心臓	肺臓	肋膜	前眼房	脊椎	歯齦		
						後腹膜	腸間膜															
I	対照群	1	31日	0	鶏 卵 大	(+)	(+)	+	+	-	(+)	+	-	(+)	+	+	-	(+)	-	-		
		2	26日	0	超拇指頭大	(+)	(+)	-	+	+	(+)	-	-	-	-	-	-	(+)	+	-		
		3	34日	0	全拇指頭大	(+)	-	-	+	-	-	+	-	(+)	-	-	-	-	-	-		
		4	24日	0	第2指頭大	(+)	-	+	+	-	(+)	+	+	(+)	-	-	-	(+)	-	-		
		5	37日	0	全拇指頭大	(+)	-	+	+	+	(+)	-	-	(+)	+	+	(+)	(+)	-	+		
	注 射 群	21	70日	60	小 豆 大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		22	70日	60	小児手拳大	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		23	70日	63	小 指 頭 大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		24	70日	62	小 指 頭 大	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		25	70日	59	大 豆 大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		26	70日	63	小 豆 大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		27	70日	63	大 豆 大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		28	70日	62	大 豆 大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		29	70日	60	小 指 頭 大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		30	70日	63	小 指 頭 大	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

備考 1) 散在結節 + 米粒又は大豆大で極めて粗に散在するもの

+ 同上で稍々密に散在するもの

+ 同上で極めて密集するもの

2) 孤立結節 (十) 豌豆大 (十) 桜実大 (十) くるみ大 (十) + 以上

第2表 生存日数、睾丸内腫瘍の発育及び転移形成に及ぼす影響

実験 回次	家兎 群別	家兎 番号	生存 期間	注射 回数	辜丸腫瘍	転										移						
						淋 巴 節		肝臓	腎臓	脾臓	大網 膜	胃腸	膀胱	横 隔膜	心臓	肺臓	肋膜	前眼 房	脊椎	歯齦		
						後腹膜	腸間膜															
Ⅱ	対 照 群	11	28	0	超 拇 指 頭 大	(+)	—	+	卅	—	(+)	+	—	—	—	—	—	—	—	—		
		12	22	0	第 2 指 頭 大	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		13	24	0	全 拇 指 頭 大	(+)	(+)	+	卅	—	—	—	—	—	—	—	(卅)	—	—	—		
		14	35	0	全 拇 指 頭 大	—	—	+	卅	—	(+)	+	卅	(+)	—	—	—	(+)	—	—		
		15	30	0	全 拇 指 頭 大	(+)	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	+		
	注 射 群	31	70	63	小 指 頭 大	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		32	70	63	小 指 頭 大	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		33	70	60	大 豆 大	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		34	70	62	小 豆 大	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		35	70	62	大 豆 大	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		36	70	60	鷄 卵 大	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		37	70	60	小 指 頭 大	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		38	70	63	触 知 せ ず	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		39	70	63	大 豆 大	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		40	70	63	大 豆 大	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

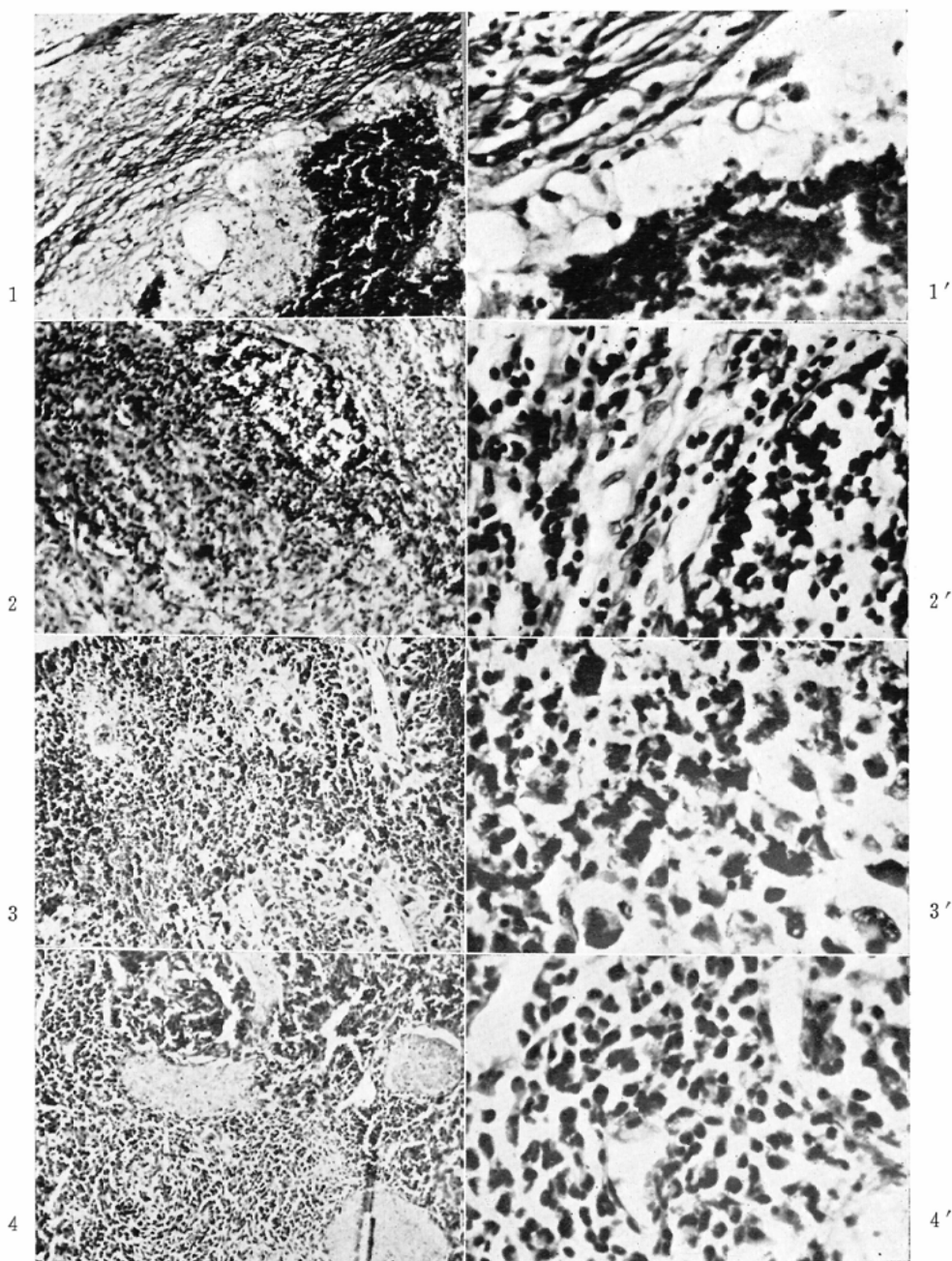


Fig. 1. (弱拡大) > 該物質注射群, 卵巣 (原発巣), 壊死強度, 結合織被膜 (+)
 Fig. 1'. (強拡大)
 Fig. 2. (弱拡大) > 同 上
 Fig. 2'. (強拡大) } 変性, 類壊死, 核消失, 原形質空胞形成
 Fig. 3. (弱拡大) > 同 上
 Fig. 3'. (強拡大)
 Fig. 4. (弱拡大) > 対照群, 卵巣 (原発巣) 壊死に陥入るも注射群に較べ軽度
 Fig. 4'. (強拡大)

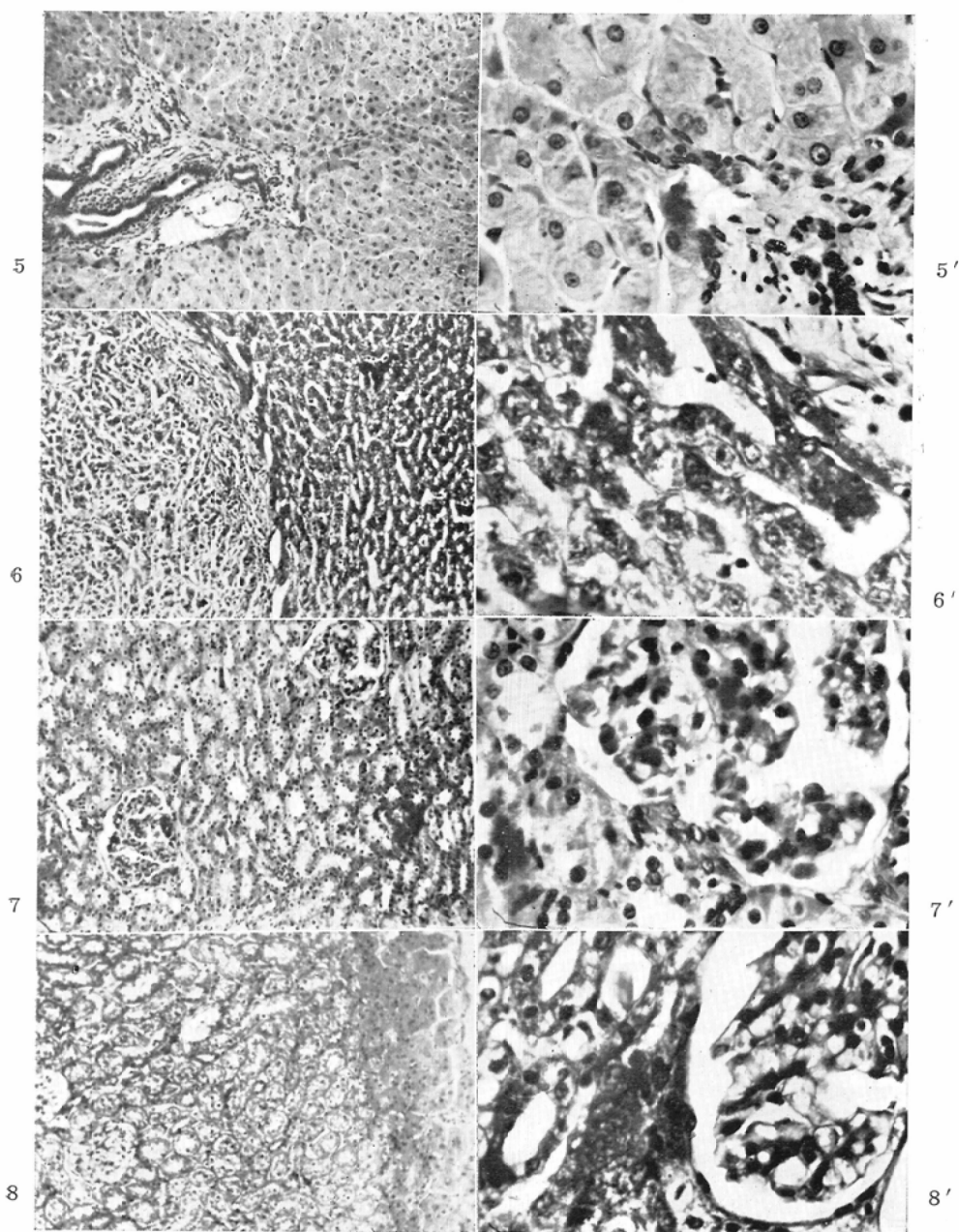


Fig. 5. (弱拡大) > 該物質注射群, 肝臓

Fig. 5'. (強拡大)

Fig. 6. (弱拡大) 対照群, 肝臓, 肝細胞萎縮性, 転移巣(+)

Fig. 6'. (強拡大)

Fig. 7. (弱拡大) > 該物質注射群, 腎臓

Fig. 7'. (強拡大)

Fig. 8. (弱拡大) 対照群, 腎臓

Fig. 8'. (強拡大)

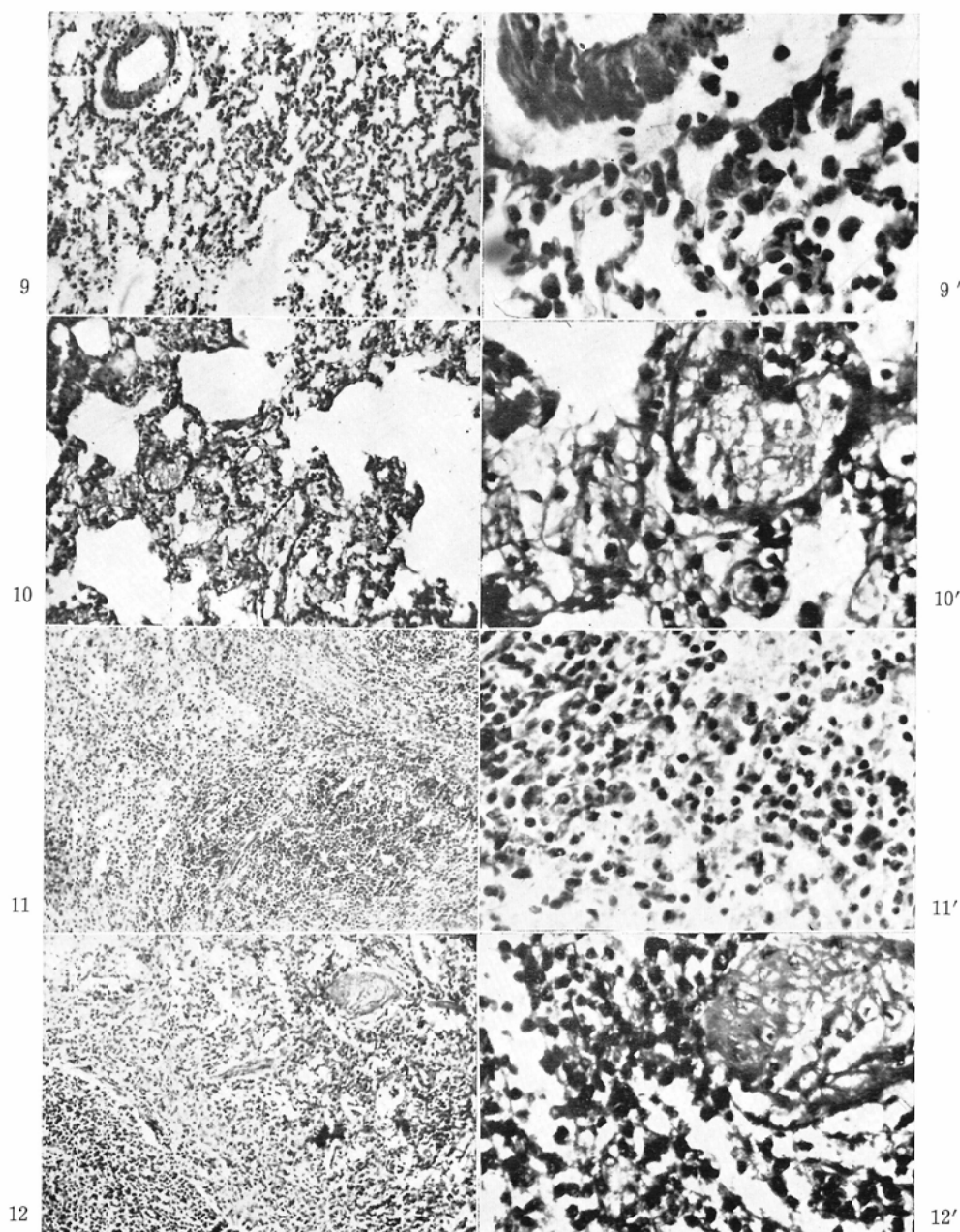


Fig. 9. (弱拡大) > 該物質注射群, 肺臓
 Fig. 9'. (強拡大)
 Fig. 10. (弱拡大) > 対照群, 肺臓
 Fig. 10'. (強拡大)
 Fig. 11. (弱拡大) 該物質注射群, 脾臓
 Fig. 11'. (強拡大)
 Fig. 12. (弱拡大) > 対照群, 脾臓
 Fig. 12'. (強拡大)

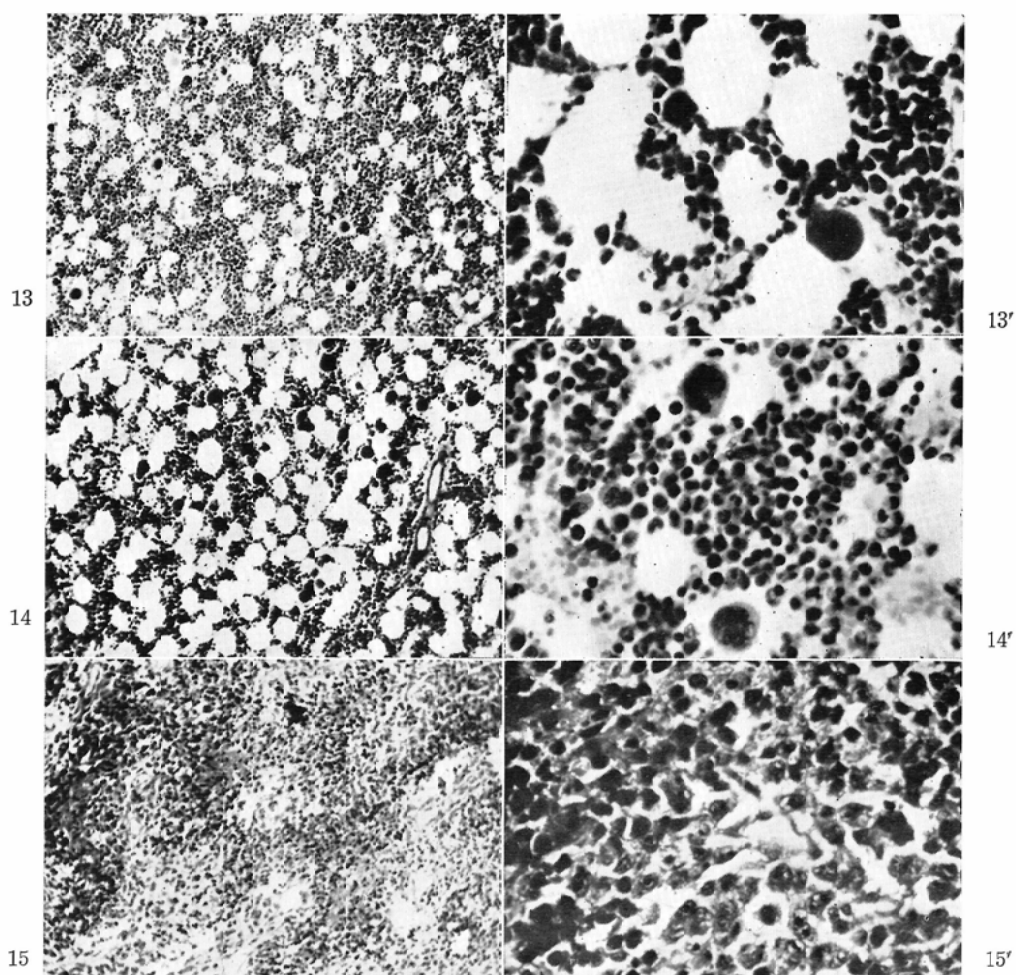


Fig. 13.
Fig. 13'. > 該物質注射群, 骨髓

Fig. 14.
Fig. 14'. > 対照群, 骨髓

Fig. 15.
Fig. 15'. 対照群, リンパ節 転移巣 (+), 腫瘍細胞は肉腫の像を示す.

入の2例を除き他はすべて小豆大より小指頭大迄しか腫瘍の発育をみず、睾丸内腫瘍の発育は著明に抑制されている事が明らかである。又その中心部は軟化壊死に陥入り帯黄灰白色泥状の内容物を認めた。

第3節 腫瘍転移に対する影響

第1項 対照群

斃死時の内臓及びその他の部位の転移の状態は第1表及び第2表に示す如く、各臓器或いは部位

に広汎且つ高度に見られたが、特に多くみられるのは腎、後腹膜リンパ節、肝であり更に大網膜、横隔膜、胃腸壁、膀胱壁、肺、前眼房、心嚢等に発育し小なるは粟粒大より大なるはクルミ大又はそれ以上にも達していた。

第2項 不飽和脂肪酸分画よりの抽出物質注射群
移植70日後の内臓その他の部位に於ける転移の状態は第1表及び第2表に示す如く、20例中4例に後腹膜リンパ節に粟粒大のリンパ節転移を認めた以

外に全く転移は認められなかった。

(小括)

上記の実験よりみると本腫瘍は全身の臓器又は部位に広汎に転移するのみでなく発育も又極めて高度であるが、不飽和脂酸分画よりの抽出物質注射群では4例に後腹膜リン巴節に粟粒大の転移を認めた外全く転移を認めず、本物質注射により転移が殆んど全く抑制されている事を認めた。

第4節 組織学的所見に対する影響

第1項 対照群

辜丸(原発巣)：移植後3週間以上を経過せるため、辜丸内腫瘍は広汎に壊死に陥入っているが、辜丸は充血性で血管、細精管と思われる所には未だ比較的若い細胞が残っているのがみられた。

肝臓：肝細胞は萎縮性で一部分に肝細胞葉内に類円形の境界鋭利な転移巣をみる。又グリソン氏鞘の中に瀰漫性に円形細胞の浸潤と混じて腫瘍細胞の浸潤を認める。腫瘍細胞は不規則な多角形又は紡錘形で異型性強く、所々に星芒形の巨細胞も散見される。このような巨細胞以外のものは核構造及びその形態から肉腫の像を呈す。

肺臓：一般に胞隔が萎縮性、実質の一部分に不規則類円形乃至は多角形の腫瘍細胞が血管内に充血性に表われて転移巣を形成している部分がみられる。

腎臓：境界鋭利な転移巣を形成し実質細胞は紡錘形又は類円形、核構造もクロマチン結節はみられるが核小体は小さいが不明瞭なものが多く、肉腫の像をみる。

脾臓：濾胞萎縮性、一部のものでは中心部の細網細胞の変性がみられ、濾胞の周辺部に於て輪状に細網細胞が軽度増殖し、赤髄との境界は明瞭である。赤髄は髄索の細胞成分が少く、脾洞はやゝ拡張し舌状又は柱状に腫瘍細胞で占められている。

リン巴節：著明な転移巣をみる。

第2項 不飽和脂酸分画よりの抽出物質注射群
辜丸(原発巣)：辜丸実質内にはほぼ半大豆大より小指頭大の境界鋭利な限局性病巣の形成がみら

れる。病巣の中心部では固有の細精管構造を失い、淡明な細胞が網状に充填して存在する。これらの細胞は核は類円形で小さく、クロマチン量中等度で原形質に粗大な空胞を形成するものが多い。又この病巣は結合織性の基質で不規則に區劃されその周辺部に於て極めて厚い結合織性の被膜を形成し、周囲の辜丸実質と鋭利な境を示している。実質内には所々深紅色に染まる壊死層が形成せられ、その中には多形核好中球の浸潤が著明である。これらの病巣並びに周辺部に於て Active な腫瘍細胞は認められない。病巣周辺部の辜丸実質はほぼ *intakt* の状態で残存し細精管上皮は一般に浮腫状に離開し且つ細胞数も減少している。又腹腔内に陥入し鶏卵大より小児手拳大に増大した2例では、辜丸実質は完全に腫瘍化し固有の辜丸組織は全く消失している。しかもこの腫瘍組織は広汎に極めて強い壊死に陥入り多くの部分が紅色平等に染まるが、残存する腫瘍細胞も強い変性又は類壊死に陥入り、核を消失して原形質が顆粒状に表われるものが多い。これらに混り比較的その形態を保持するものについてみるとこれらは類円形乃至は不規則な多角形で核構造は比較的上皮性の性格を有し、核小体の腫大して明瞭に表われるものが多い。原形質はかなり豊富で一般に淡紅色顆粒状に混濁して表われる。これらの壊死層の所々に色質淫浸による汚穢紫色に染る部分が混存して見られる。周辺部では実質は広汎に壊死に陥入っているが、僅かに固有の細精管構造の根跡が窺われ島状に集団して強く壊死に陥入れる腫瘍細胞群と *Faser Krebs* 様に細長な腫瘍細胞が粗に配列する群とが恰も辜丸実質と間質との関係を模倣するように地図状の分布を示す所も見られる。いずれも腫瘍細胞は類壊死乃至は壊死を示し、色質崩壊により細胞全体が暗紫色に染る部分と染色性を減じて淡紅色に染まる部分が交錯して表われている。

肝臓：細葉実質内の不定の場所にリン巴球、円形細胞の集団と星細胞の増殖より成る小さな限局性の結節性の病巣がかなり多数散在している。肝細胞には全般に著変を示さないがかなり二核性のも

の多い。グリソン氏鞘の結合組織が軽度増殖し軽度の円形細胞の浸潤を伴う。腫瘍細胞の浸潤は全く認めない。

肺臓：全般的に無気肺性に表われ、一部間質周囲一部小血管周囲に於て胞隔が瀰漫性に肥厚し、肺胞腔が消失し胞隔性肺炎の所見をみる所がある。この部に於て胞隔細胞の腫大増殖し軽度の円形細胞、少数の多形核細胞の浸潤を伴う。転移巣は認めない。

腎臓：腫瘍細胞の浸潤は全く受けていない。glomerulusは軽度に充血性で又浮腫状に腫脹しているものがあるが殆んど異常を認めない。たゞ細尿管上皮は一般に原形質が濁濁して表われ、ヘンレー氏蹄係上皮の原形質が空泡状に見られる所がある。

脾臓：濾胞は中等大で境界は鮮明であり反応中枢が比較的明瞭にみられる。赤髄は軽度に充血性で又軽度に細網細胞の増殖があり、脾洞は不明瞭に表われ脾洞内に少数の淋巴球、好酸球、脾髄細胞が見られる。

骨髓：骨髓細胞は殆んど障碍される事なく各成熟段階の細胞が見られるが、Erythronormoblasten 系統の細胞が少いように思われる。

(小括)

上記の実験結果よりみると、対照群では腫瘍の原発巣である辜丸は移植後3週日以上を経過せるため、広汎に壊死に陥入り腫瘍細胞の形態は明瞭でないが、血管、細精管と思われる所には未だ比較的若い細胞が残存している。転移巣の所見は紡錘形又は類円形で核構造及びその形態より肉腫の像を示している。不飽和脂酸分画よりの抽出物質注射群では原発巣の辜丸はやはり中心部は強い壊死に陥入っているが、全体としてFibroblastenの増殖が著明でその周辺部に於て極めて厚い結合組織性の被膜を形成し周囲の辜丸実質と鋭利な境いを示している。又病巣周辺部にはActiveな腫瘍細胞を認めず対照群と顕著なる差異を認めた。肝、腎、肺、脾及び骨髓には全く腫瘍細胞の浸潤を認めず。これら各組織には著明な変化を認めなかった。

第5章 総括及び考按

放射線大量照射時に発生する細胞毒をBrown-Pearce腫瘍辜丸内移植家兎の耳静脈内に注射し、その腫瘍に及ぼす影響を生存日数及び血液所見に及ぼす影響、辜丸内腫瘍の発育及び内臓その他の部位に於ける転移形成に及ぼす影響から検討し併せて組織学的検索を試みた。

Brown-Pearce腫瘍に対する「レ」線の影響に就いて、P. Blümel¹⁸⁾は家兎辜丸内移植後10日乃至30日に400r～800rにて1回乃至数回照射し35例中12例の治癒を認めている。又家兎眼房内移植腫瘍に対しては三国³⁷⁾、伊佐早³⁸⁾の研究がある。更にBrown-Pearce腫瘍に対する化学的治療の試みとしてはMagath u. Collier³⁴⁾は高度の酸化作用をもつPhosphatidperoxydにて、Datnow, Beilenohn, Howard a. Heilbron³⁵⁾は27種の有機化合物で、又篠崎³⁶⁾は種々の酸化還元色素、Isamin blau, P.O.U.ホルモン等を家兎に静注又は皮下注射してその腫瘍及び転移に及ぼす影響をみているが、いずれも全く影響を及ぼさない事を認めている。即ち種々なる腫瘍に対して有効として挙げられた多くの化学物質も本腫瘍に治療効果を示すものがないと⁴⁰⁾⁴¹⁾されている。

悪性腫瘍に及ぼす「レ」線又は抗癌剤の作用は照射又は注射開始時期により著しく程度を異にする⁵⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾云われている。私は何れも移植後7～10日目腫瘍陽性を確認して後直ちに注射を行った。

辜丸内移植家兎の生存日数及び血液像に対しては、Brown-Pearce腫瘍の生存日数はBrown u. Pearceによれば大多数は6～7週と云い、篠崎によれば3～11週大体70%は6週以内と云っている。私の実験では最短22日最長37日平均29.1日であつた。該物質注射群では全例生存日数は70日以上であり病理組織を得るために出血死せしめて居り、その他の原因に依る死亡は認めていない。対照例では移植後2～3週に入る頃より悪液質に陥入り全身状態不良となるも、注射群では移植後2週日より食欲不振、眼脂分泌、眼球突出を認めたが4週日頃よりは再び全身状態は良好とな

り食慾も正常、眼脂分泌、眼球突出も認めなくなつた。又血液像では対照群は血色素量、赤血球数とも3週目には減少著明で、白血球数のみは変化なく、中には増加するものも認めた。注射群では血色素量は全く変化なく、赤血球数は2週目頃極く軽度の減少を認める外著変を認めず、白血球数のみは2週日より4週日にかけて4000~6000と減少を認める。之は不飽和脂酸分画よりの抽出物質注射により一過性に白血球減少を来したものと考えられるが、7~8週目頃には恢復し注射前と殆んど差位を認めなかつた。

辜丸内腫瘍の發育に対しては対照群ではいずれも辜丸内腫瘍は移植後3~4週後には略拇指頭大の硬き弾力性の腫瘍として觸知され、又腹腔内陥入の2例では鶏卵大にも發育せるを認めた。注射群ではいずれも腫瘍の發育抑制を認め、移植後70日を経過するも小豆大より小指頭大迄しか腫瘍の増大を認めなかつた。たゞ腹腔内陥入の2例では小兒手拳大にも達したが、いずれも腫瘍は軟化壊死に陥入り汚灰白泥状の内容物を有し且つ囊状を呈した。

更に転移に及ぼす影響についてみるに、Brown-Pearce 腫瘍の転移形成の時期は篠崎³⁹⁾によれば移植後大体約3週目に於て後腹膜淋巴節に発現し同時に又やゝ遅れて腎に発現し、第4週に入つて更に肝を侵し続いて全身に蔓延すると云つてゐる。即ち対照群では斃死時各臓器に転移を認め、特に多く見られるのは腎、後腹膜淋巴節で更に大網膜、横隔膜、胃腸壁、膀胱壁、肺、前眼房等に見られた。注射群では20例中4例に後腹膜淋巴節に粟粒大の転移を認めたが何れも壊死の状態であり、それ以外には全く転移を認めず、転移が殆んど抑制されており又仮に転移を起して居てもその部分は壊死に陥入つて居る事を知つた。

不飽和脂酸分画よりの抽出物質注射により以上の如く肉眼的所見に影響を与える事を認めたが、更に組織学的所見を追究した結果は以下の如くである。

対照群では原発巣の辜丸内腫瘍は3週以上を経過し斃死後なるため、腫瘍細胞の形態は明瞭でな

かつたが、肝、肺、腎、脾、淋巴節等の転移巣の所見は紡錘形又は類円形で核構造及びその形態から肉腫の像を示している。

注射群では原発巣の辜丸内腫瘍は中心部は壊死に陥入つてゐるが、全体として Fibroblasten の増殖が著明で周辺部では極めて厚い結合織の被膜を形成し、周囲の辜丸実質と鋭利な境いを示している。又病巣周辺部の辜丸実質はほぼ *intakt* の状態で残存するが、細精管上皮は一般に浮腫状に離開し且つ細胞数の減少が見られた。各臓器にはいずれも腫瘍細胞の転移巣を認めず、又組織の障碍は殆んど認めない。即ちこの不飽和脂酸分画よりの抽出物質は腫瘍組織に親和性を有し、之に特に撰択的に働くのではないかと考えられる。

第6章 結 論

Brown-Pearce 腫瘍移植家兎に放射線大量照射時に発生する不飽和脂酸分画よりの抽出物質を耳靜脈より連日注射し、辜丸内腫瘍の發育及び転移形成に及ぼす影響を観察し次の如き所見を得た。

1) 生存日数は70日以上延命を全例に認め、実験のために殺す以外他の原因に依り死亡するのは認めなかつた。

2) 血液像は軽度の白血球減少を一過性に認める外著変を認めない。

3) 辜丸内腫瘍の發育に対しては腹腔内陥入の2例を除き、小豆大より小指頭大迄しか増大を認めず著明な抑制を認めた。

4) 内臓その他の部位の転移に対しては4例に粟粒大の後腹膜淋巴節転移を認めたが殆んど壊死の状態にあり、又他臓器には全く転移を認めず換言するならば本抽出物質には転移抑制作用が認められた。

5) 組織像では中心部は壊死に陥入り、全体として Fibroblasten の増殖著明で周辺部では極めて厚い結合織の被膜を形成し治癒機転が明らかに見られ、「レ」線照射せる場合と同様な変化が見られた。又各臓器には転移巣を認めず一般組織細胞には障碍は認められない点より腫瘍細胞に対して撰択的作用を有すると考える。

6) 放射線大量照射に依り抽出せる該物質注射に「レ」線照射後に見られる如き細胞の変化と同様な変化が見られる点より考えて、該物質は、「レ」線の細胞障害作用の発生機転に対し重要な因子と推定される。

(稿を終るに当り御指導御校閲を頂いた 恩師武田教授に深甚の謝意を表すると共に多大の御鞭撻御教示を頂いた山本助教授、病理学小川講師に深甚の謝意を表す本研究は文部省科学研究費による)。

参考文献

- 1) 山本: Symposia Cell. chem 9, 141~166, 1959. — 2) W. Caspari: Strahl. therap. Bd. 20, S. 197, 1925. — 3) Kok, u. Vorländer: Strahl. therap. Bd. 15, S. 561, 1923. — 4) Kok, u. Vorländer: Strahl. therap. Bd. 18, S. 90, 1924. — 5) 安井: 日本医学放射線学会誌. 1巻5号, 394. — 6) Cirio a, Balestra: Pathologica 22, 451, 1930. — 7) Keller. Strahl. therap. Bd. 47, S. 636, 1933. — 8) P. Blümel; Brun's Beiträge zur Klin. chirurg. Bd. 167, S. 1, 1938. — 9) Grynkraut: Strahl. therap. Bd. 67, S. 353, 1940. — 10) Heinz Bade: Strahl. therap. Bd. 67, S. 353, 1940. — 11) 山本: 産婦人科紀要, 19巻, 1430. — 12) 金田: 日本放射線医学会雑誌, 5巻, 1号, 116. — 13) 川原: 日本放射線学会雑誌, 5巻1号, 117. — 14) 内藤, 瀬木, 角田: 東京医事新誌, 3094, 22. — 15) 小笠原: 日本放射線医学会雑誌, 6巻1号, 88. — 16) 安井; 日本医学放射線学会誌, 1巻5号, 422. — 17) 金田: 日本医学放射線学会誌,

- 4巻6号, 555. — 18) Perthes: Arch. f. klin. chir. Bd. 41, S. 955, 1903. — 19) Aschoff: Münch. m, w, Nr. 7, S. 337, 1913. — 20) Chéron: Strahl. therap. Bd. 5, S. 80, 1915. — 21) Kehler u. Lahn; Strahl. therap. Bd. 10, S. 3, 1920. — 22) Frankl u. Amreich: Strahl. therap. Bd. 11, S. 661, 1920. — 23) Wätjen: Strahl. therap. Bd. 22, S. 579, 1926. — 24) Gambarow: Strahl. therap. Bd. 41, S. 531, 1931. — 25) Jüngling: Allg. strahlen therapie S. 223, 1938. — 26) Halley u. Melnich: Radiology Vol. 35, p. 430, 1940. — 27) Karl wolf: Strahl. therap. Bd. 68, S. 688, 1941. — 28) 山川: 日本病理学会誌, 14巻, 884. — 29) 川上: 近畿婦人科学会雑誌, 17巻, 1716. — 30) 徳富: 日本放射線医学会雑誌, 6巻1号, 57. — 31) 岡島: 日本医学放射線学会誌, 3巻, 2号, 160. — 32) Brown, w.H. and Pearce, L.: J. exp. Med. 37, 601, 1923. — 33) 浜崎: 日本病理学会誌, 42 (地方会誌); 1, 1954. — 34) Magath u. Collier: Z.F. Krebs F. 39, 293, 1933. — 35) Datnow, Beilenohn, Howard a, Heilbron: Amer. J. cancer, 24, 531, 1935. — 36) 篠崎: 日本微生物病理学雑誌, 31巻8号 (933, 955, 871 986, 1033) — 37) 三国: 皮膚科紀要, 42巻1号, 87. — 38) 伊佐早: 皮膚科紀要, 26巻4号, 263. — 39) 篠崎: 日本微生物病理学雑誌, 31巻, 8号, 919. — 40) Domagk: Monatsch. f. Krebs bekämpf 1, 453, 1933. — 41) Baueru, Deckner: Z. f. Krebs f. 43, 169, 1936. — 42) Giuseppe Toniolo: strahl. therap. Bb. 65, 375, 1939. — 43) 中村: 日本医学放射線学会誌, 2巻9号, 641. — 44) 向井: 愛知医学会雑誌, 32巻, 527.

Influence of the Cell Toxin, Produced by a Large Dose of X-Rays, on Brown-pearce Tumor

By

Junichi Tanimoto

Department of Radiation Medicine Okayama University Medical school

(Director: Prof. Toshimitsu Takeda)

Previously the author recognized that the cell toxin, produced by large dose of X-ray, not only inhibits the cell division and the nuclear division of Yoshida sarcoma but also destroys the tumor cells themselves, and thus verified that this cell toxin possesses a strong anti-cancer action on Yoshida sarcoma, a typical ascitic sarcoma.

In the present experiment for the purpose of studying how this cell toxin might act on the growth and metastasis of Brown-pearce tumor, a malignant tumor of rabbits, the author transplanted this tumor to rabbits and carried out a series of

observations by injecting the cell toxin into these test rabbits about one week after the transplantation; and obtained the following results.

1. All the rabbits administered with this toxin survived over 70 days and none died from any other cause until sacrificed.

2. Their blood picture showed a transient leukopenia but otherwise on other marked changes could be recognized.

3. As for the growth of intra-testicular tumor with two exceptions exhibiting intraperitoneal caving-in, tumors developed only to the size as big as a red bean or the tip of small finger, signifying a marked inhibition to the tumor growth.

4. As for metastasis to viscera and to other sites, in 4 cases tumors as big as a millet were found in the posterior peritoneal lymph nodes as the result of metastasis but almost all of them were necrotic, and no sign of metastasis could at all be found in any other organs, proving that this extract, the cell toxin, has an inhibitory action on metastasis.

5. In the histological observations of these tumors produced by transplantation, the central part of the tumor has become necrotic and the proliferation of fibroblasts is marked on the whole, while its marginal portion is covered with thick connective tissue, clearly demonstrating the recovery mechanism. These changes resemble to those observed in the case irradiated with X-rays. Moreover, from the fact that no metastatic foci can be observed in any of the organs and that no damage can be recognized in general tissue cells it seems that this toxin acts selectively on the tumor cells.

6. From these findings it is assumed that this cell toxin is an important factor to the mechanism inducing cell disturbances on X-ray irradiation.
