

Title	吉田肉腫皮内移植に関する実験的研究 第1報 皮内移植腫瘍の増殖進展及び其の転移像について
Author(s)	中道, 五郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(6), p. 1301-1316
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17714
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

吉田肉腫皮内移植に関する実験的研究 (第1報)

皮内移植腫瘍の増殖進展及び其の転移像について

東北大放射線医学教室 (主任 古賀良彦教授)

中 道 五 郎

(昭和35年7月14日受付)

目 次

- I. 緒言
- II. 実験材料並びに実験方法
- III. 観察方法並びに実験成績
 - 1. 皮内移植腫瘍の進展経過に就いて
 - 2. 皮内移植腫瘍の増殖態度に就いて
- IV. 総括並びに考按

(主として腫瘍増殖と壊死像との関係に対する
Mayneord 氏の解釈を中心として)

V 結語

VI 文献

I. 諸 言

吾々が日常放射線治療を行う際主として問題となるのは腫瘍の放射線に対する感受性であるが、又同時に腫瘍の発育増殖態度も治療効果を云々する上に重要な関心事となる。腫瘍を円滑に発育せしめるためには、腫瘍自身の生得の増殖力とそれを些も抑制しない環境が必要である。Glücks-mann¹⁾, Mottram²⁾等はそのためには充分な血液の補給が必要であるとし、Mottram³⁾, Lutarjet⁴⁾等は酸素の必要性を、又 Lasnitzki, Glücksmann 等は適温であること、細菌感染に対する注意等を挙げている。即ち腫瘍の円滑なる発育増殖には其の発生母地の機能状態が充分でなければならない。わが国に於て、腫瘍の発育と発生母地の関係に就いては、塚本等の実験があり、予め血流低下及び組織の癒着化等を惹起せしめたラツテの皮下に吉田肉腫腹水を移植し、発生した皮下結節の増殖率の低いことを報告している。又外国に於ては、Murphy, Kok, Beck, Russ & Scott, Krebs, Sugiura, Stenstrom & Vermund⁵⁾等

が、何れも移植前レ線照射を行つた動物の皮下若しくは皮内に移植、発生せしめた動物腫瘍の増殖率低きを記載している。

腫瘍増殖速度と放射線感受性との間には密接な関連があり概して増殖率の低いもの程感受性が低いとされている。従つて放射線感受性を考究する際、腫瘍の増殖態度が其の発生母地一内至は移植部位一に依り如何に変化するかを知る事は、重要な問題であると思われる。

1943年吉田肉腫が吉田富三教授⁶⁾により発見されて以来、吉田肉腫腹水を用いて種々の移植方法が試みられている。即ち皮下移植を始めとし、血液中、骨髓内、関節腔内、或は体外培養等と枚挙に暇がないが、各々其の移植率又は腫瘍発現迄の日数等を異にし、同一腫瘍であつても明らかに移植部位を異にすることにより発生腫瘍の増殖態度が異なることを示している。

吾々は診療に際し、稀に癌腫の皮膚転移の患者に於て、転移結節が比較的緩慢に発育するのを見ることがある。前記吉田肉腫の各移植種別の中、其の移植率から見れば、腹腔内移植が最も高く、又拒吉田肉腫ラツテの生存日数は腹腔内移植に於て最も短く、皮下移植がこれに次ぐ。吉田肉腫細胞にとり腹水は最良の間質であることが想像される。

動物実験腫瘍の皮内移植は1921年 Murphy がマウスの mammary cancer の移植実験に於て成功している外⁷⁾、殆ど其の記載報告を見ないが著者は次の疑問を設定して吉田肉腫の皮内移植実験を試みた。

1) 吉田肉腫腹水をラットの皮内に移植した際、其の増殖態度は腹水並びに皮下移植法に比し如何?

2) 間質の腫瘍増殖抑制作用は、結果的には腫瘍の壊死形成の形で出現すると思われるが、皮内腫瘍の増殖率と其の壊死像との間には何等かの生物学的相関関係が潜んではいないだろうか?

3) 腹腔内並びに皮下移植法に比し、移植率、生存日数、及び転移像等如何?

II. 実験材料並びに実験方法.

ラット腹腔内に移植し純培養状態になつた吉田肉腫腹水を無菌的にピペットで体外に取り出し、一立方耗中の吉田肉腫細胞数を算えて後腹水をマントー用の注射器に移し、体重70~100gのラットの大腿外側部の皮内に細胞数約100万個(0.01~0.02cc)を注入する。この際腹水は稀釈せず其のまま使用した。被移植ラットの移植部位は刈毛し消毒した後移植を行った。移植後数日で小結節が出現し日と共に増大する。この腫瘍の縦と横の長さを各々計測し其の相乗積の平方根を以て平均直径とし腫瘍増殖測定の尺度とした。皮内移植は皮下と異り、ラットの皮膚の厚さは僅かに0.1~0.2mmしかなく操作は極めて困難であり、やゝもすれば皮下に隘出する。後述各群のうちK群を除き、皮下に隘出誤入せるもの並びに投与量の不正確なものはすべて実験の対象とせず除外した。後述のA~I群は主として予備実験のため、移植率、肉眼的腫瘍所見、生存日数、転移像及び組織像等に重点をおき、K群は総数55匹と最も多く、主として腫瘍の増大率並びに組織像等の実験を目的とした。

III. 観察方法並びに実験成績

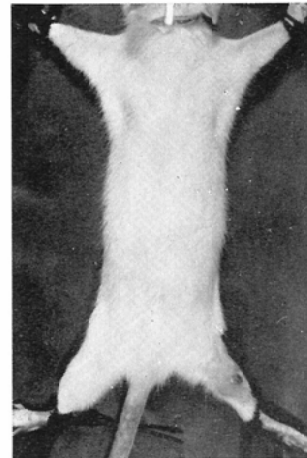
1. 皮内移植腫瘍の進展経過に就いて.

吉田肉腫腹水を皮内に注入すると皮膚は1時半球状に膨隆するが直ちに平滑化し、やがて数日後同じ部位に、正円形の粟粒大の結節を觸知するに至る。皮内腫瘍発現には平均4.8日を要し又全群を通じての移植率は98例中92例陽性で93.9%である(表1)。始め皮内腫瘍を觸知する時既に中央部表層に Nekrosenkeim とも稱すべき黒点が見ら

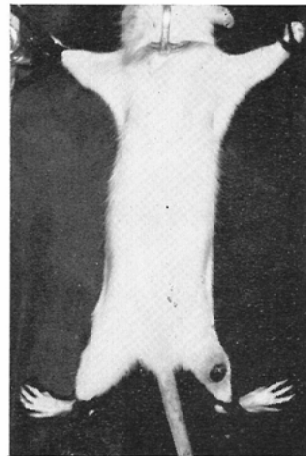
表1 皮内移植率及び腫瘍発現日数

群	動物数	腫瘍発現数	発現に要した日数
A	6	6	4~13
C	6	6	3~5
D	6	3	5~7
E	4	4	2
F	4	3	3
G	3	3	5
H	10	8	4~8
I	4	4	6
K	55	55	3
計	98	92(93.9%)	平均 4.8日

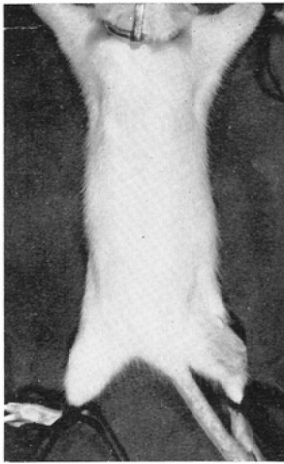
附図1 K群No. 44. 皮内移植後5日目肉眼像。結節の平均直径9.5mm。既に壊死像が見られる。



附図2 K群No. 44, 同14日目肉眼像。平均直径11mm, 表層の壊死巣が著明である。



附図3 K群No. 34. 吉田肉腫腹水の皮下誤入移植後9日目肉眼像. 平均直径19耗.



附図4 K群No. 34, 同14日目肉眼像. 平均直径26耗.

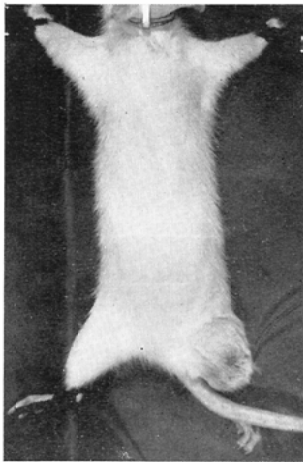


表2 皮内腫瘍の増大度(計10匹) K群

腫瘍の平均直径(耗)	最小	最大	平均
移植後経日数(日)			
3	4.0	5.5	4.8
5	4.5	9.5	6.5
10	8.5	13.5	10.8
15	11.5	19.0	13.8
20	8.5	23.5	16.8
24	7.0	23.4	17.1

表3 皮下誤入群の腫瘍増大度(計6匹) K群

腫瘍の平均直径(耗)	最小	最大	平均
移植後経日数(日)			
3	5.5	6.5	6.0
5	7.0	15.3	10.8
10	16.3	20.5	17.1
15	19.4	28.9	23.3
20	23.5	33.0	28.7
24	25.0	39.0	37.0

表4 K群(5匹) 実験成績

移植部位	皮下	皮下
検査項目	皮下	皮下
動物数	49	6
腫瘍死数	18 (37%)	6 (100%)
移植率(%)	100	100
リンパ腺転移	卅	+
生存日数	10~24(15.2日)	9~50(23.6日)
腫瘍消失数	6/10	(-)
腫瘍の壊死巣形成	卅	+

表5 K群18/49匹の生存日数内訳

移植後経日数(日)	0~10	11~20	21~24	25~
死亡動物数	2 (11.1%)	12 (66.7%)	4 (22.2%)	0

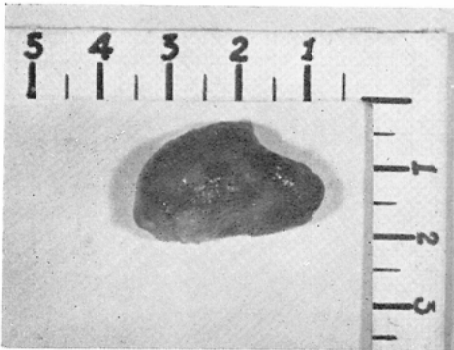
れるが、これは腫瘍の増大と平行して拡大する(附図1). 皮内結節は皮下(誤入)結節に比し明に増大率小さく、次第に始めの水々しさを減じて全般的に乾燥状となり表層中央部の壊死巣も急速に拡大し、其の中央部は陥凹退縮の状態を示すに至る(附図2, 3, 4). これに反し皮下結節は壊死像もさ程著明でなく、移植後14日目の皮内結節の平均直径が11mmであるに対し皮下結節は26mmと格段の差を示している。(表2, 3)に示す如く、移植後経日数に対比される結節の平均直径で、皮内結節は皮下結節に比し其の増大率小さく且つ、移植後10日目以降はそれ以前に比し増大率の低下している状態が見られる。

即ち皮内結節は移植後2週間目頃より其の壊死像は益々著明となり増殖速度も衰えて、腫瘍の自然脱落を見るものもある。ラット死亡の原因は殆

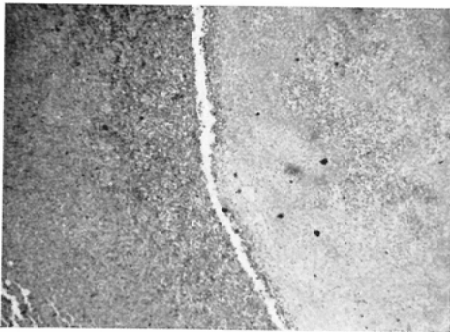
附図5 K群No. 45, 皮内移植後21日目死亡. 全身リンパ腺転移の他, 肝及び脾腫, 心肺転移を認める.



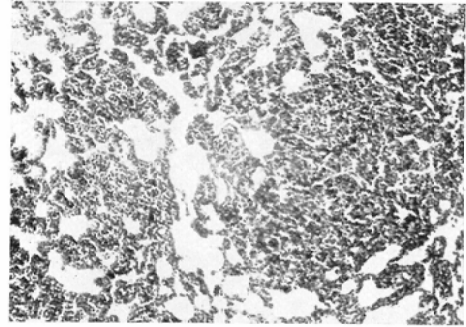
附図6 K群No. 45, 摘出せる鼠径リンパ腺.



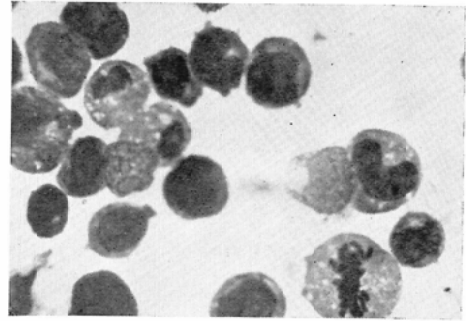
附図7 K群No. 4, 鼠径リンパ腺転移像. 中央部壊死巣と一線を劃し, それを取り囲む活潑な転移像が認められる. (ヘマトキシリン-エオジン染色, 弱拡大).



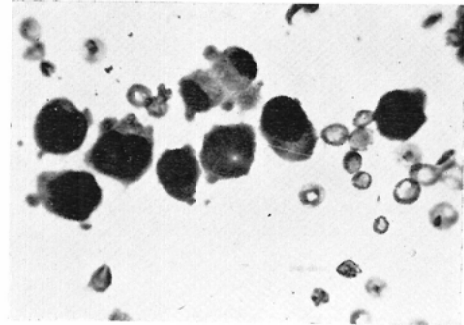
附図8 H群No. 2 肺転移像 (ヘマトキシリン-エオジン染色) 弱拡大



附図9 K群No. 45, 貯溜胸水中の腫瘍細胞 (塗抹ギムザ染色)

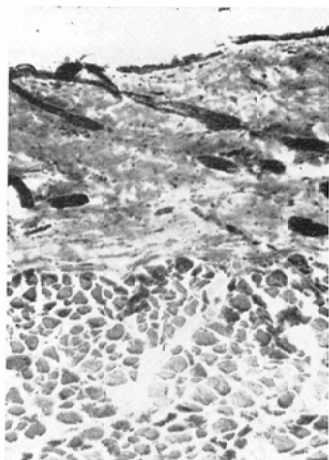


附図10 K群No. 1 皮内移植後18日目死亡. 貯溜腹水中腫瘍細胞. (塗抹ギムザ染色)

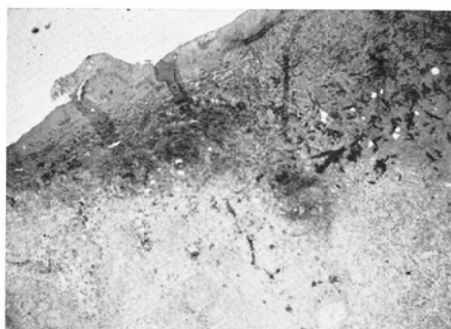


ど転移による腫瘍死でありしかも, 移植後2週目迄の死亡数が最も多い. (表4)のK群55匹中皮内移植成功例49匹のうち, 腫瘍死は $13/43$ 例と僅かに37%, 又腫瘍の自然脱落消失例 $6/10$ 例と60%の多きに上つている. 壊死像は全例に見られしかも極めて高度である. 腫瘍死例の平均生存日数は, 皮内群は15.2日と皮下群の23.6日に比し短い, 皮下群の死亡率は100%で腫瘍消失は1例も

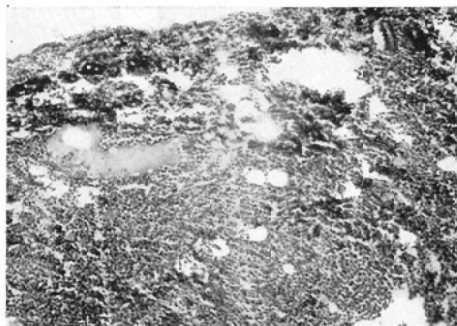
附図11 ラッテ正常皮膚組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色, 中等度拡大).



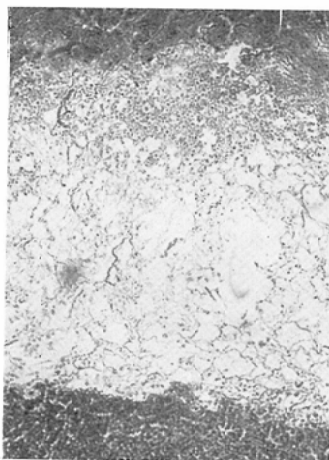
附図14 K群No. 50皮内移植後21日目. 表層より深層に向い楔状の広範囲な壊死巣. (ヘマトキシリン・エオジン染色弱拡大).



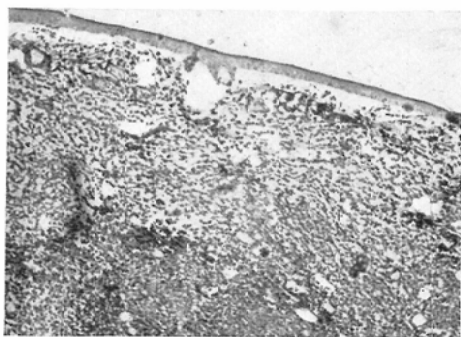
附図12 A群No. 1吉田肉腫腹水を皮内移植後8日目の組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色, 弱拡大).



附図15 H群No. 7皮内移植後10日目. 広範な帯状壊死巣 (ヘマトキシリン・エオジン染色, 弱拡大).



附図13 K群No. 21吉田肉腫腹水の皮下誤入移植後8日目の組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色, 弱拡大).



見られぬに反し, 皮内群腫瘍死例の移植後経日数による死亡数内訳は, 移植後11~20日目迄の間に最も多く, 25日目以降は全く死亡していない (表5). 腫瘍死を来す原因は(転移)巣であるが (附図5, 6), 肉眼的所見で特徴のあるのは, 腫瘍死を来した動物では例外なく局所リンパ腺が著明に肥大し, 皮内結節に比し遥かに腫大している. 腫瘍死動物を剖検するに, 転移は至る所に見られるが特に肝及び脾の腫大, 肺, 心, 縦隔洞及び後腹膜腔リンパ腺腫脹が多く認められ, 又胸水, 腹水の貯溜も見られた. (附図7, 8, 9, 10).

皮内移植腫瘍の組織学的所見: 移植後腫瘍増大

と共に皮膚組織は全く腫瘍組織で置換されるが、皮内腫瘍は皮下腫瘍に比し深層には余り侵襲しない(附図12, 13)。又皮内腫瘍は皮下に比し移植後8日目にして既に表皮の破壊像が認められるが、皮下の際は正常を維持して居り且つ深層への細胞配列が皮内のそれより密である。肉眼的に認められた腫瘍の壊死像は組織標本(附図14, 15)に於ても表層より楔状に腫瘍中心に向う広範囲な拡大を示し、或は帯状のやはり高度な壊死像を呈している。

2. 皮内移植腫瘍の増殖態度に就いて。

腫瘍の発育は指数函数的経過を辿ると思われるから、今皮内腫瘍が最初に発現した時の腫瘍の平均直径を C_0 、対数期に於ける腫瘍の増大速度係数を K 、任意の時間 t 後の腫瘍の平均直径を C とすれば次の関係が成立つ。

$$C = C_0 e^{Kt} \dots\dots\dots (1)$$

$$\log C = \log C_0 + \frac{K}{2.3} t$$

即ち $\log C = a + bt$ と置換される。

従つて測定した実験値から最小自乗法により b を算出し、 K を逆算し得る※。

K 群55匹中、皮内群49匹、皮下群6匹の移植後7日目迄の実測値に基いた補正値は(表6)に示す如く、平均値にて K は、皮下: 0.2193、皮内: 0.1258と皮下は皮内の約1.74倍の増大率を示している。これを(図1, 2)の如く各群の平均曲線をグラフに描くと明に有意の差が認められる。

(図1)に見る移植当日(即ち $t=0$)に於ける両曲線の差は僅かに 0.3mm であり、吉田肉腫細胞の平均直径を 30μ として其の細胞数を計算するに僅かに 1,000個で全く誤差の域を出ない。又、腫瘍

表 6

検査項目	\bar{C}_0 (C_0)	\bar{K}	\bar{K}_p	T_n (日)	τ_0 (時間)	動物数
移 植 部 位						
皮 内	4.6	0.1258	± 0.0334	5.5	43.7	49
皮下誤入	5.1	0.2193	± 0.0301	3.15	25.2	6

- \bar{C}_0 : 腫瘍の最初の平均直径(平均値)
- \bar{K} : 増大速度係数(//)
- \bar{K}_p : \bar{K} の標準偏差
- T_n : 腫瘍平均直径が倍加に要する時間
- τ_0 : 腫瘍細胞の核分裂週期

$$\begin{cases} a \sum x_n + b \sum x_n^2 = \sum x_n y_n & (1) \\ a n + b \sum x_n = \sum y_n & (2) \end{cases}$$

$$b = \frac{n \sum x_n y_n - (\sum x_n)(\sum y_n)}{n \sum x_n^2 - (\sum x_n)^2}$$

$$a = \frac{\sum y_n - b \sum x_n}{n}$$

$$\begin{cases} a \sum x_n + b \sum x_n^2 = \sum x_n \log y_n & (3) \\ a n + b \sum x_n = \sum \log y_n & (4) \end{cases}$$

$$b = \frac{n \sum x_n \log y_n - (\sum x_n)(\sum \log y_n)}{n \sum x_n^2 - (\sum x_n)^2}$$

$$a = \frac{\sum \log y_n - b \sum x_n}{n}$$

図1 皮内及び皮下移植腫瘍に於ける平均直径の増大曲線。

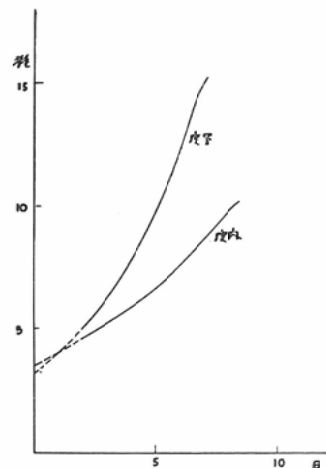
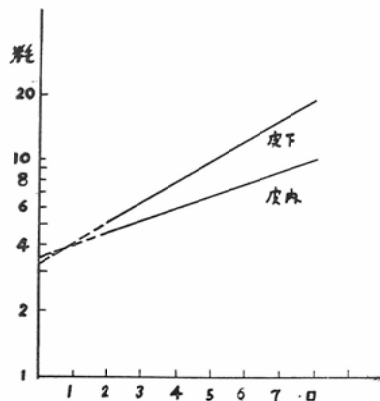


図 2



の平均直径が2倍に増加するに要する時間を T_n とすれば、(1)より

$$T_n = \frac{\ln 2}{K} = \frac{2.3 \log 2}{K} \dots\dots\dots (2)$$

これより皮内：5.5日，皮下：3.15日の値が得られる。又仮に皮内，皮下を問わず，腫瘍中に腫瘍細胞が密に充満していると仮定し，其の総細胞数を N ， N_0 で表わせば，

$$N = N_0 e^{3Kt} \dots\dots\dots (3)$$

従つて，総細胞数が始めの2倍に増加する時間即ち核分裂週期 τ_0 は(2)，(3)より

$$\tau_0 = \frac{2.3 \log 2}{3K} = T_n / 3$$

即ち皮内：43.7時間，皮下：25.2時間を得る。

IV. 総括並びに考按

(主として腫瘍増殖と壊死像との関係に対する Mayneord 氏の解釈を中心として)。

1. 移植率について：吉田肉腫の移植率は腹腔内移植が陽性率最も高く，吉田は腹腔内98%，皮下85.7%，工藤⁸⁾は腹腔内93.6%，皮下87.5%，筋肉内93.3%の陽性率を記載している。

著者の皮内移植の場合は93.9%とかなりの陽性率を示した。

2. 死亡率について：吉田肉腫の他の移植方法では殆ど100%死亡しているが，皮内の場合には僅かに37%であつた。移植後2週以内に転移による腫瘍死をまぬがれたものは，何れも腫瘍の消失あつて生存している。皮内移植は他の移植法に比し腫瘍増殖を妨げる因子が強いのではないと思われる。

3. 転移像について：他の移植法による転移記載によれば吉田肉腫はリンパ腺転移がさ程著明でないのが特徴であるとされている。工藤の各腹水腫瘍の転移に関する実験に於ても吉田肉腫では他の弘前肉腫等に比しリンパ腺転移像は軽微である。著者の皮内移植に於ては移植後数日にして略々全例の80%に局所リンパ腺を觸知しリンパ腺腫脹の著しいものは殆ど100%死亡している。腫瘍死せるラッテを剖検するに，リンパ網は局所リンパ腺より腋窩，頸部，縦隔洞に至る迄連続的に侵襲され著しく腫大していた。皮内リンパ系は皮下のそれに比し異なる

所がある様に思われる。又リンパ腺腫の増大速度は皮内腫瘍に比し著しく大であり，吾々が臨床上問題とする転移リンパ腺の悪性度も其の活潑な増殖性が原因となつている事も推測される。

4. 腫瘍の平均直径を腫瘍増大測定の尺度とすることの是非について：皮下移植腫瘍の増殖様式を見るべく行つた実験の歴史⁹⁾は，古く1906年 Gaylord & Clowes がマウスの腫瘍で，縦径及び横径を測定して腫瘍容積 $= \pi/6 (d_1 d_2)^2$ として其の増大率を見て以来，Woglom, Chambers & Scott は平均半径を出して容積を $f[(\sqrt{ab})^3] - (a, b)$ は各縦及び横径) 一で表し，岡田, Mayneord, Marsh, Schrek 等は何れも腫瘍の平均直径を尺度とした。最近では Vermund が腫瘍の平均直径を算出して断面積値より増大率を研究している。Vermund の説く如く腫瘍の深さは到底外部から測定することは困難であるから計測の対象とすべきではないと思われる。しかし平均直径を腫瘍増大の尺度とすることは当然腫瘍を球形と見做している訳である。これは例えば皮内腫瘍に於ける如く皮下のそれに比し比較的浅く深層迄發育することのない腫瘍の場合はかなりな誤差が生ずると思われる。従つて實際は，皮内腫瘍の増殖率は実験値に比べて更に小さい訳である。しかし測定困難の腫瘍の深さを測定して徒に混亂を招来するよりは，測定の容易な縦径と横径の相乗積の平方根から平均直径を求めて間接に容積の増大を推定した方が妥当と思われるので，著者は其の方法を採用した。

5. 腫瘍増殖と壊死像について：悪性腫瘍はさかんなる増殖を行う反面，一方に於ては強い壊死を伴うことが知られている。吉田肉腫腹水に於ても其の旺盛な増殖と共に強い壊死像が発生することは古く吉田が指摘して以来，各種移植方法によつて行つた吉田肉腫の腫瘍像の報告でも確認されている。森脇¹⁰⁾等の吉田肉腫体外培養実験に於ても壊死像の発生が報告されている。Virchow は細胞の死亡原因を内因的なるものと外因的なるものと2つに分ち，前者を細胞自体の自家融解による死としてこれを Nekrobiose と表現し，

後者を何等かの外因によつて受動的に発生せしめられた細胞死、即ち無理に殺された細胞の死としてこれを *Nekrose* なる語を以つて表現し、この両者は本質的に異なるものであり *Nekrose* と *Nekrobiose* との差は、単に進行の緩急の差等にあるのではなく本質的には受動と能動との差にあると説いている。吉田は *Virchow* の挙げた *Nekrobiose* の例として、末期の吉田肉腫腹水細胞の変性の1つである *Cytolysis* について細胞生活の進行の結果、細胞体及び核が異常なる肥大或は過栄養を來たし細胞自体の融解により死に至つたと見るの他はないと述べ、この壊死現象は血管による栄養支配とは本質的には無関係であり、仮に血管支配の障害による局所的な壊死が事実として存在するとしても、それは偶然の併存でありこれとは無関係に、末期には1つの必然性を以て壊死が起るものと考えられるとし、悪性細胞には、*Nekrobiose* による自己崩壊の傾向が、其の本来の属性として濃厚であり、これは多くの事実による経験から悪性腫瘍の性質として考えている所と一致すると記載している。吾々が吉田肉腫腹水細胞の末期に屢々見る変性壊死像や、或は各報告に見られる自家融解像は何れも *Nekrobiose* と解すべく、又これらに何等かの外因、例えばレ線照射を与えることによつて急激に発生せしめられた壊死像は *Nekrose* と解するが妥当であろう。若し又、同一種類の腫瘍細胞群を2つの異なる母地に移植して発生せしめた腫瘍に於て、出現する壊死像が一方が大で他方が小であり、且つ其の差が有意の差であると仮定すれば、2つの壊死像の差は *Nekrose* の差と解すべく且つ前記の *Nekrose* と *Nekrobiose* とに対する解釈から、腫瘍細胞の生存若しくは増殖に対する細胞環境の抑制作用の差と解しても可と考えられる。

吉田肉腫腹水を皮内に移植すると、数日にして、皮内に限局し外方に向つて半球状に膨隆する正円形の水々しい軟い小結節が発生する。始めは結節の表面中央部に、*Nekrosenkeim* とも稱すべき小黑点が存在するのみであるが、やがて次第に増大し、腫瘍増大と共に壊死像は著明となる。

其の拡がり方は恰も表皮側に広い底面を有し、深層へ行くに従い楔状に入り込む状態を呈している。皮内腫瘍に発生する壊死像は、接種98例中、其の悉くに見られ且つ、早期に出現する。同一ラツテから採取した同一種類の腹水を等量づゝ各ラツテの皮内及び皮下に移植した際、皮下結節にも勿論壊死像が出現するが、其の程度は皮内移植に比べて遙かに劣り、又皮内移植の際には、腫瘍の自然消失例がかなりの比率で出現するに拘らず、著者の皮下移植例では1例も見られなかつた。皮内腫瘍の自然消失例を調べて見ると、脱落腫瘍は完全壊死状となり痂皮を形成し、脱落部の皮膚は癒痕治癒の状態を呈している。皮下と異り皮内腫瘍が何故、遙かに強い壊死像を呈し且つ腫瘍の自然消失例も多いかに就いては種々の原因が考えられよう。

1935年 *Schrek* は *Walker rat tumor* の皮下移植 284例中2例の自然治癒例を挙げ、其の原因として細菌感染によるものならんと漠然と述べて居り、*Lasnitzki* も細菌感染により腫瘍細胞増殖の阻碍されることを記載している。吉田は、吉田肉腫の移植率に対して、腹腔内移植の際は細菌感染に対して強く、移植率は殆ど不変であるが、皮下移植の際は、感染に対して抵抗が弱く移植が不成功に終ることが多いことを指摘し、移植の際は必ず無菌的操作たるべきことを注意している。著者は皮内移植に際し無菌的操作を厳重に守つた。又、移植後、各ラツテを毎日詳細に診て細菌感染のない事を確かめた。

又、腫瘍に対する個体の抵抗性の問題について、吉田は、吉田肉腫腹腔内移植のうち異常例6例及び皮下移植腫瘍の退縮消失例を挙げ、其の原因として、被移植個体の腫瘍に対する抵抗性の強い際は、腫瘍が良性に働く結果移植が不成功に終つたり、又一旦皮下に発生した腫瘍が退縮消失することも稀にあると推論している。

腫瘍細胞に対する細胞環境の関係で最も重要な因子となるのは、支配血管による血液の供給であり、腫瘍細胞にとり重要な栄養供給源である¹¹⁾。前記の如く吉田は、支配血管の障害の結果、腫瘍が

Nekroseに陥ることを述べているが、Glücksmannも、腫瘍細胞に対する血液の供給が不十分となれば、細胞分裂の正常週期並びに分裂への介入を阻碍し、遂に細胞崩壊をもたらすとしている。又、塚本等は吉田肉腫皮下移植腫瘍を用い、腫瘍に対して支配血管の緊縛、移植前皮膚照射等の手段を用いて血液補給を妨げる実験を行い、明らかに对照群に比し、腫瘍の発育の緩慢となることを報告している。塚本等の報告では腫瘍の壊死像については觸れていないが、Glücksmannの記載している細胞崩壊は、換言すれば細胞死であり、しかも供給血液の不充足という外因によつて惹起されたNekroseであつて、Nekrobioseではない。

即ち皮内腫瘍が皮下腫瘍に比べて壊死像の強く出現する原因は、主として、腫瘍環境が異なるため生じた細胞の供給栄養の差にあると解される。皮内は皮下に比し、其の所属血管も少く、且つ皮下組織に比べて皮内組織は細胞の発育棲息する余地が少く、極端な表現をすれば人口稠密なる狹隘の地に敢えて移住を断行する如きものゝ様に思われる。腫瘍細胞に対する供給血液の少いことに加えて、この様な細胞周囲の空間容積の狹隘さが原因となつて、皮下腫瘍が伸び伸びと略々球形に発育増大するに反し、皮内腫瘍は主として表在性に、しかも楕円形状に増大を営み強い壊死作用を伴うものと考えられる。(表6)の如く腫瘍群の平均増大率は、皮下群0.2193に対し皮内群は0.1258と、腫瘍の平均直径で皮下は皮内の1.74倍である。皮下に対して皮内という異なる環境が、皮内腫瘍に対して抑制的に作用する結果、1つは低値の腫瘍増大率となつて表われ、又一面に於て強い壊死像となつて表われたものと思われる。換言すれば、腫瘍増大率と腫瘍に於ける壊死出現率とは、腫瘍に対する環境の増殖抑制作用の強弱によつて其の値を變じ、且つ両者は互に逆比例する。今、仮に腫瘍増大率を ΔW 、腫瘍に於ける壊死出現率を ΔN 、環境の抑制因子を ΔH と各々概念的に表わせば、 ΔW 、 ΔN は各々 ΔH により規定される故、

$$\Delta W = f(\Delta H)$$

$$\Delta N = g(\Delta H) \text{ にして}$$

$$\Delta W \times \Delta N = \text{一定} = [\Delta K] \dots \dots \dots (4)$$

なる関係を得る。 $[\Delta K]$ は腫瘍細胞本来の増殖率である。勿論、腫瘍増殖と壊死との関係は、生体にあつては更に複雑を極めることゝ思われるが、著者は今回、前記の如く、近似的に、単純化して考究することゝした。又、著者の記述している増大率とは、細胞の増殖或は腫瘍の増大を観察した際、所謂細胞増殖曲線のlog phase即ち対数期に於ける増大率である。生細胞が一般に指数函数的増殖を営むことはD.E. Leaの記載を始めとし既に周知の事実であるが、1951年Knaysiは細菌類に対するsynchronous cultureを行い、連鎖状球菌の如き単核細胞の大きさは、一世代の間にS字状の経過を辿つて発育するが、桿状菌の如き多核細胞は指数函数的な発育経過を辿ることを報告し、わが国でも柳田等はやはり同様な記載をしている。腫瘍細胞の場合も既知の如く、誘導期、移行期、対数期、定常期と一世代を終了し、又同様なphaseをくり返すものと考えられる。

皮下移植腫瘍の増殖態度についてはRuss & Chambers, Schrek等は腫瘍は決して指数函数的に増大せず、直線的に発育すると記載しているが、著者は、これに就いては、Mayneordの記載が最もすぐれて居り且つ正しいと考えている。1932年Mayneord¹⁴⁾は、皮下移植腫瘍であるJensen's rat sarcomaを用い、其の平均直径を実測し、これに数学的分析を試みて、腫瘍増大の法則性と壊死像との関係に就いて、すぐれた業績を発表している。それによれば、腫瘍は一般的には指数増大曲線を辿るが、直線的に発育すると考えて良いのは壊死の極めて強い場合に限定されるのである。著者はMayneordの説を中心として、上述せる(4)式の、腫瘍の増殖と壊死との関係につき、少しく考察を加えて見たいと思う。

吾々が純培養状態の吉田肉腫腹水を採取し、塗抹ゴムザ染色標本を顕微鏡下にて見る時、分裂細胞係数は数10%であり、他は各々年令の異なる所謂非分裂期細胞により占められているのを見る。

吉田肉腫の核分裂週期が、16~44時間とかなりのものも広い巾を以て報告されているのも其の原因は前記の如く種々雑多な年齢の細胞群の集団であるために、個々の細胞の週期が把握し難いためと考えられる。しかし柳田等の記載する如く、生細胞には各々個有の核分裂週期のあることは既知の事実であり、吉田肉腫細胞にも特定の週期がある筈であるから、腫瘍を一個の細胞群と見做せば、皮内、皮下を問わず吉田肉腫細胞群の腫瘍結節は、時間的に絶えず一定の分裂増殖率を有するものと考えられる。

今、腫瘍全体が壊死もなく活潑な増殖をなし、且つ腫瘍は球形と仮定し、腫瘍の最初の容積及び平均直径を各々 V_0 及び C_0 、任意の時間 t に於ける容積及び平均直径を各々 V 及び C とし、毎秒時の分裂増殖率を K とすれば、

$$\frac{dV}{dt} = KV \quad \therefore \ln \frac{V}{V_0} = K(t-t_0)$$

従つて、 $V = V_0 e^{Kt}$ (5)

平均直径に就いても同様に

$$C = C_0 e^{\frac{K}{3}t} \dots\dots\dots(6)$$

又、容積 V 及び V_0 中に、腫瘍細胞が隙間なく密に配列していると仮定し、総細胞数を同様に各々 N 及び N_0 にて表わせば、

$$N = N_0 e^{Kt}$$

即ち総細胞数は腫瘍容積と同様の増殖率を有すると見做して良い。従つて総細胞数の倍加に要する時間、即ち分裂週期 τ_0 は、

$$\tau_0 = \frac{\ln 2}{K} = \frac{2.3 \log 2}{K} \dots\dots\dots(7)$$

扱而、今下図の如く半径 r なる円を腫瘍の横断面と考え、其の中心部に同心円的に壊死巣を想定し、其の周囲に厚さ α なる活潑な腫瘍増殖帯があり且つ、 α が一定と仮定すれば、同様にして

$$\frac{dV}{dt} = K[r^3 - (r-\alpha)^3] \cdot \frac{4}{3} \pi$$

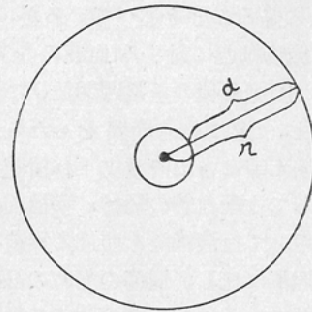
これより、

$$dV = Kdt[r^3 - (r-\alpha)^3] \cdot \frac{4}{3} \pi$$

$$V = \frac{4}{3} \pi r^3 \quad \therefore dV = 4 \pi r^2 dr$$

従つて

$$kdt = \frac{3r^2 \cdot dr}{3\alpha r^2 - 3\alpha^2 r + \alpha^3} \dots\dots\dots(8)$$



今、皮内腫瘍の如く、腫瘍が増大するにつれて壊死も増大する際、腫瘍発現から壊死の程度の最高になる迄を含めて、壊死巣の腫瘍に対する比率を考え、仮に $r : \alpha = n : 1$ として $\alpha = \frac{r}{n}$ を(8)式に代入すれば、

$$kdt = \frac{dr \cdot 3n^3}{r(3n^2 - 3n + 1)}$$

$$\therefore \ln \frac{r}{r_0} = K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{3n^3} (t - t_0) \right)$$

従つて、

$$r = r_0 e^{\frac{K}{3} \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) t}$$

半径の代りに直径にしても同様であるから、

$$C = C_0 e^{\frac{K}{3} \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) t} \dots\dots\dots(9)$$

(9)式に於て、

1) $n=1$, 即ち $r=\alpha$ にして壊死皆無の時、

$$C = C_0 e^{\frac{K}{3} t}$$

となり、(6)式に一致する。

2) n が極めて大なる時、即ち壊死像高度なる時は、

$$\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} = \frac{3}{n} - \frac{3}{n^2} + \frac{1}{n^3}$$

第2項以下は充分小となるからこれを無視して、

$$C = C_0 e^{\frac{K}{n} t}$$

$$= C_0 \left(1 + \frac{k}{n} t + \frac{k^2 t^2}{2! n^2} + \dots\dots\dots \right)$$

n が極めて大なるため第3項以下は無視し得る。

又、仮定より $r : \alpha = n : 1$,

$$\therefore C = C_0 + \alpha kt$$

即ち壊死像高度なる時、腫瘍は近似的に直線と同様の増大を示す。

3) n が極端に大ならざる時、腫瘍は(9)式の一般形をとつて指数函数的に増大するものと考えられる。なお n の数値域は $1 \leq n \rightarrow \infty$ である。又、(9)式より腫瘍容積 V 、総細胞数 N に関しては、

$$V = V_{0e} K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) t,$$

$$N = N_{0e} K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) t \dots\dots(10)$$

従つて分裂週期 τ_0 は、

$$\tau_0 = \frac{2.3 \log 2}{K} \left(\frac{n^3}{3n^2 - 3n + 1} \right) \dots\dots(11)$$

上記(9)、(10)、(11)の各式より、腫瘍は其の環境の腫瘍増殖抑制作用に従つて Nekrosenprozess を有する時は、一般的には(9)式の近似的増殖を示し、壊死像甚しく高度なる時は、Mayneord の指摘する如く其の増殖態度は直線と見做して差支えないと思われる。即ち(4)式に挙げた概念は(9)式により近似式が得られた訳である。

しかし(4)式に挙げた腫瘍細胞本来の増殖率である $[AK]$ は極めて抽象的な概念であり、実際的には $[AK]$ は全くの標準値であるから、最もすぐれた培養基に吉田肉腫を移植した際の増殖率を用いるのが妥当と考えられる。既述の如く、各種移植法のうち Nekrose を最小限度に止め得ると見做されるのは腹腔内移植であると考えられるから、腹水の増殖率を以て $[AK]$ とすれば、皮下及び皮内腫瘍の増殖率 ΔW は、

$$\Delta W = \frac{[AK]}{\Delta N} \dots\dots(12)$$

$$\therefore [AK] - \Delta W = [AK] \left(1 - \frac{1}{\Delta N} \right)$$

従つて $[AK]$ 、 ΔW を知れば、壊死出現率 ΔN を知ることが出来る。今、同一ラッテから採取した吉田肉腫腹水を等量づゝ、ラッテ腹腔内、皮下、及び皮内の3つの培地に移植し、最初の総細胞数を N_0 、任意の時間 t に於ける総細胞数を各々 N_1 、 N_2 、 N_3 、又三者の増殖率を各々 θ_1 、 θ_2 、 θ_3 で表わせば、

$$N_1 = N_{0e}^{\theta_1 t}, N_2 = N_{0e}^{\theta_2 t}, N_3 = N_{0e}^{\theta_3 t} \dots\dots(13)$$

吉田肉腫腹水細胞の分裂週期及び分裂時間に就

いては種々の実験報告があるが、佐藤、熱海¹⁵⁾は一定時間前後の細胞増加と分裂係数から、分裂週期16時間、分裂時間65分、牟田、岡田¹⁶⁾はレ線照射後の核分裂像の消失時間から各々16~44時間、40~80分と推算している。又、教室の松本¹⁷⁾は移植後55時間目の成績に於て各々16.2時間、73.2分と報告した。

(13)式にて、腹水の分裂週期を τ_1 とすれば、

$$\tau_1 = \frac{2.3 \log 2}{\theta_1}$$

松本の報告値16.2時間 (= 0.675日) を代入すれば、 $\theta_1 = 1.0256$

即ち(13)式は、 θ_2 、 θ_3 に既出の値を代入して次の如く改められる。

$$N_1 = N_{0e}^{1.0256 t}, N_2 = N_{0e}^{3 \times 0.2193 t} = N_{0e}^{0.6579 t}$$

$$N_3 = N_{0e}^{3 \times 0.1258 t} = N_{0e}^{0.3764 t} \dots\dots(14)$$

従つて、

$$\theta_1 \div 2.71 \theta_3, \theta_2 \div 1.74 \theta_3 \div 1.55 \theta_2, \dots\dots(15)$$

(15)式の θ 間の関係は、増殖率の大小のみならず、(12)式より明瞭な様に、2.7 1.55は各々皮内及び皮下腫瘍の腹水に対する壊死発生率、1.74は皮内腫瘍の皮下腫瘍に対する壊死発生率を示している。換言すれば、皮内腫瘍は腹水の2.71倍、皮下腫瘍に比し1.74倍の増殖抑制作用を蒙つた訳である。

又、三者の分裂週期を、腹水16.2時間、皮下25.2時間及び皮内43.7時間とし、(教室の松本¹⁸⁾は、吉田肉腫皮下腫瘍の容積増大率から、皮下腫瘍の分裂週期は21.8時間と報告して居り、著者の成績も略々これに合致する)、各々の核分裂係数を平均50%。として各々の分裂完了に要する時間を m_1 、 m_2 、 m_3 とし Crick *の近似式を用いて算出すれば、

$$m_1 = 69分, m_2 = 97分, m_3 = 189分$$

となり、皮内腫瘍は皮下及び腹水に比し明瞭な分

* $\frac{\text{分裂時間}}{\text{分裂週期}} \approx 1.44R$, R : 分裂係数 (Hughes, A: Mitotic Cycle 参照)

裂時間の延長が認められる。即ち Glücksmann の指摘せる如く、腫瘍環境の腫瘍に対する抑制作用が、皮内移植の際は強く作用する結果、正常な増殖週期を阻害して分裂週期及び分裂時間を延長せしめて終には細胞の崩壊を生じ、強い壊死像となつて表われるものと解される。

又、既述の如く壊死出現率を考える際、腫瘍の平均半径に対する腫瘍増殖帯の比率を、 $r : \alpha = n : 1$ と仮定したが、今腹水に於て $n=1$ (即ち、壊死発生皆無) とし、これに対する増殖率 K 及び分裂週期 τ_0 を各々 1 とし、腹水に対する皮内及び皮下腫瘍の関係を求めるに、

$$P = K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right), \quad \tau_0 = \frac{2.3 \log 2}{K} \times P$$

とおき、 $n=1, 2, 3, \dots, 10$ を代入して、それに対比する P, τ_0 の値を算出すれば、(表 7, 8) 及び (図 3) に示す如く、皮内腫瘍は $n=7.0$ 皮下腫瘍は $n=3.4$ となり、腹水に対して各々明瞭な増殖率の低下並びに分裂週期の延長が認められる。P 曲線は $n=5$ の附近迄は急激な減衰を示すが以後は緩かに漸減して零に近づく。

皮内移植に関して其の増殖が、周囲の影響により強く阻害されることは既述の如くであるから、少くとも $n \geq 7$ の域値の抑制作用を示す周囲環境は、吉田肉腫の発育には不適當と推定される。

表 7

n	P	τ_0
1	1.0	1.0
2	0.8750	1.14
3	0.7037	1.42
3.4	0.6450	1.55
4	0.5781	1.73
5	0.4880	2.05
6	0.4306	2.32
7	0.3703	2.71
10	0.2710	3.69

こゝに

$$P = K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right)$$

$$\tau_0 = \frac{\ln^2}{K} \left(\frac{n^3}{3n^2 - 3n + 1} \right), \quad \text{にて } K=1 \text{ の時}$$

$\tau_0 = 1$ とする。

表 8

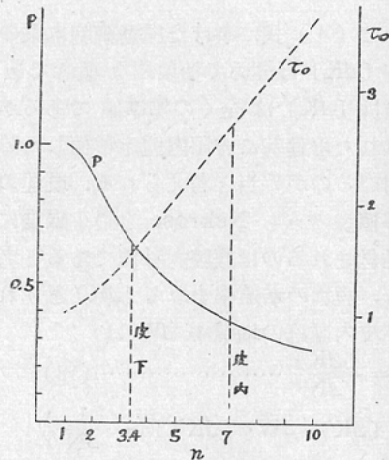
n	10日後の 大いさ	$K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right)$	腫瘍の倍 加に要す る時間	腫瘍直径 の倍加に時 要する時間
1	13.6mm	0.1000	2.32日	6.96日
2	12.0	0.0875	2.64	7.93
3	10.1	0.0704	3.29	9.83
(皮下) 3.5	9.5	0.0645	3.60	10.79
4	8.9	0.0562	4.01	12.03
5	8.2	0.0488	4.72	14.16
(皮内) 7.0	7.2	0.0369	6.29	18.86
10	6.6	0.0271	9.39	27.86
20	5.8	0.0142	16.25	48.75

図 3 腫瘍増殖と壊死との関係。

但し

$$p = k \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) \quad n=1 \text{ なる時}$$

$$\tau_0 = \frac{\ln^2}{k} \left(\frac{n^3}{3n^2 - 3n + 1} \right) \quad k=1 \quad \tau_0=1 \text{ とす}$$



又、既述の如く、皮内移植時の局所淋巴腺の腫大態度は、剖検例(附図 6) 等から推定して、皮下腫瘍よりも稍々大なる増大率を有するものと思われる。剖検例, No. 45 (K群) に於ては(附図 6), 摘出淋巴腺の平均直径は 22mm, 其の剖面は中央部に広範な変性壊死像が認められ、No. 4 (K群) の摘出淋巴腺組織所見でも(附図 7), 壊死巢の周囲に活潑な転移像が認められる。転移淋巴腺

図 4

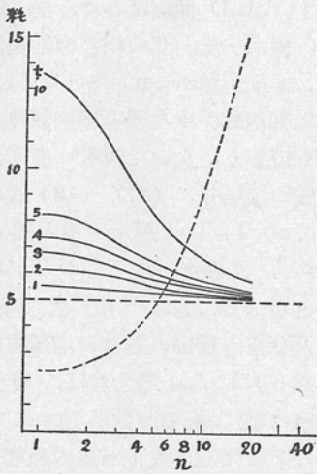
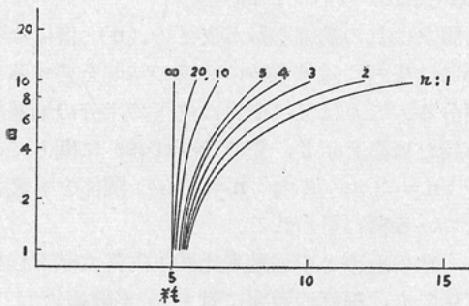


図 5



の増大率は皮下腫瘍のそれを上回るものと見られる。

又、(図3)のP並びに τ_0 の一般曲線の他、腫瘍の平均直径を腫瘍増大の尺度とし、これと壊死発生率n及び移植後経日数tの、三者間の関係を(図4, 5)に示した(表8)。この際、

$$C = C_0 e^{\frac{k}{3} \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) t}$$

に於て、 $C_0 = 5 \text{ mm}$, $K = 0.3$ として代入し、算出されたCの値を図示したのである。(図4)はc,nを変数とし、これを $t = 1, 2, 3, \dots, 10$ 日の各群に一括して図示した。 $t = 1 \sim 5$ の附近迄は、nが大きくてもcの値にはさ程変動はないが、 $t = 10$ (即ち移植後10日目)の平均直径Cの値はnの値の増大に対して各々格段の差を示し、 $n = 1$ にて $n = 13.6 \text{ mm}$, $n = 5$ にて $C = 8.2 \text{ mm}$, $n =$

10の際はCは僅かに6.6mmである。n=20の際のCの値は $t = 1 \sim 10$ に対して $C = 5.0 \sim 5.8 \text{ mm}$ と殆ど増大を示さない。

(図5)は、平均直径Cと移植後経日数tを変数とし、これを $n = 1, 2, 3, \dots, 20, \dots, \infty$ の各群に一括して図示した。 $t = 1 \sim 2$ 日ではnの値如何に拘らずCの値に殆ど変動は見られない。又、tの増加と共にnの値に逆比例してCの小さいのが明瞭である。n=∞では全く動かない。

(図4, 5)から明らかな如く、移植後数日間は、腫瘍増大と壊死像との間には著しい差が認められないが、経日数が進むと漸次著明となる。周囲環境の抑制作用に対して、腫瘍細胞が増殖しようとして抵抗するに拘らず、Glücksmannの述べる如く、終に細胞崩壊を来し、且つ本来の増殖能を阻碍されて増大率が低減するためと解される。又、(図5)に示される如く、nが大となれば増殖曲線は直線状に変じて行く。先に著者の指摘した如く、Nekrose 高度なる時、腫瘍は近似的には直線的に増大すると見做して差支えないと述べたが、(図5)はそれを端的に示すものであり、Mayneordの記載とも一致する。(図5)より明瞭なる如く $n \geq 20$ では略々直線と同等に解しても良いと考えられるが、此の様な抑制作用の強い培地にあつては、實際上、腫瘍は発生しないのではないかと思われる。 $1 \leq n \leq 10$ の間のn値を示す培地が、吉田肉腫にとり発育可能と思われる。換言すれば、吉田肉腫腹水細胞を他の培地に移植する際は、nの発育可能域は $1 \leq n \leq 10$ 、増殖率は $1 \leq p \leq 0.2710$ 、又分裂週期は $1 \leq \tau_0 \leq 3.69$ である(表7)。10 ≤ n → ∞の域値では吉田肉腫は殆ど自然治癒を営む結果となる事と思われる。

又、(13)式に於て、腹水と皮内腫瘍の、各々の総細胞数間の相関々係を考へて見よう。今、移植後時間 T_n にて腹水総細胞数が皮内腫瘍総細胞数の(n)倍になれりとすれば、(13)式より

$$N_1 = (n) N_3 = N_0 e^{\theta_1 T_n} \dots \dots \dots (A)$$

$$N_3 = N_0 e^{\theta_3 T_n} \dots \dots \dots (B)$$

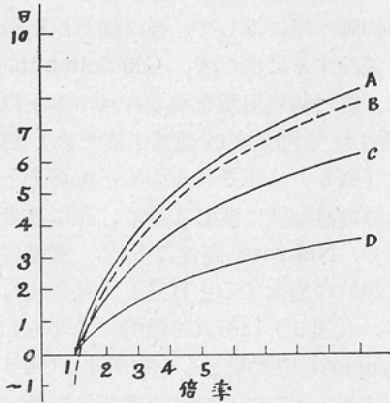
(A)を(B)で除すると、

$$(n) = e^{(\theta_1 - \theta_3) T_n}$$

表 9

倍 率	T _n (日)			
	A	B	C	D
1	0日	-0.99日	0日	0日
3/2	1.4	1.1	1.1	0.6
2	2.4	2.1	1.8	1.1
3	3.9	3.6	2.9	1.5
4	4.9	4.6	3.7	2.1
5	5.7	5.4	4.3	2.5
10	8.2	7.8	6.2	3.5

図 6 A : 皮下-皮内 B : 同 (実験曲線) C : 腹水-皮下 D : 腹水: 皮内



故に求める T_n は,

$$T_n = \frac{\ln(n)}{\theta_1 - \theta_3} = \frac{2.3 \log(n)}{\theta_1 - \theta_3}$$

同様に、腹水-皮下腫瘍、皮下-皮内腫瘍間に於て、各々前者の総細胞数が後者の (n) 倍になる時間を夫々 T_n'、T_n'' とすれば、

$$T_n' = \frac{2.3 \log(n)}{\theta_1 - \theta_2}, \quad T_n'' = \frac{2.3 \log(n)}{\theta_2 - \theta_3}$$

(15) 式より $\theta_1 \div 2.71\theta_3$, $\theta_1 \div 1.55\theta_2$, $\theta_2 \div 1.74\theta_3$

故、之等の値を各々上記の式に代入すれば、

$$\left. \begin{aligned} T_n &= \frac{2.3 \log(n)}{1.71 \theta_3} \\ T_n' &= \frac{2.3 \log(n)}{0.55 \theta_2} \\ T_n'' &= \frac{2.3 \log(n)}{0.74 \theta_3} \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots (16)$$

$$\therefore T_n'' \div 2.3 T_n \dots\dots\dots (17)$$

$$T_n'' \div 1.2 T_n' \dots\dots\dots (18)$$

即ち、(16) 式より、任意の倍率値を (n) に代入してこれに対する日数を算出すれば (図 6)

(表 9) の如くである。(図 6) にて上より順次に実線で示す A, C, D 曲線は各々、皮下-皮内、腹水-皮下、腹水-皮内間の相互の増殖態度の関連性を示す。総細胞数が (n) 倍となるに要する時間は、腹水細胞数が皮内腫瘍細胞数の (n) 倍となる際最も短かく、次いで腹水-皮下、皮下-皮内の順と成つて居り、(17)、(18) 式の如く、皮下-皮内間の T_n'' は腹水-皮内間の T_n の 2.3 倍を要し、又腹水-皮下間の T_n' の 1.2 倍を要することが分る。先に (15) 式で述べた腹水、皮下、及び皮内腫瘍の各々の増殖率間の関係は、更に (図 6) により考えれば、腹水は皮下及び皮内腫瘍に比し総細胞数が速かに後二者の (n) 倍となるに反し、皮下が皮内腫瘍の (n) 倍になるためには時間的に更に遅れる。又 (17)、(18) 式より T_n' \div 2 T_n

即ち腹水は其の総細胞数が皮下の (n) 倍になるためには皮内に対する時の 2 倍の時間を要することが分る。これは又、皮内は皮下の半分増殖率しか持たぬ事を示し、先の Nekrose に関して、皮下: n = 3.4, 皮内: n = 7.0 の関係をも裏書きしている様に思われる。

6. 他の腫瘍との増殖率比較: 内外文献を渉猟して見ても、腫瘍増殖率に対する実験報告は少く、又あつても異なる検査法による記載例であつたりして著者の成績との比較は困難である。今、1956年 Vermund 等の報告せるマウスの mammary cancer で、腫瘍の平均横断面積で測定した腫瘍の増殖率の成績を比較して見たい。Vermund 等が、各々異なる 11 群の腫瘍系のマウスにつき、(1 群 8 ~ 19 匹)、算出した平均増殖率は、最小 0.027 ± 0.0025, 最高 0.062 ± 0.0042, 又腫瘍の横断面積が倍加するに要する時間は 11.2 ~ 48 日である。なおこれ等は何れも皮下移植腫瘍であり、且つ其の増殖率は C = C₀e^{Kt} に於て対数に直した時の値であるから $\frac{K}{2.3}$ に換算された値である。又 Vermund の増殖率は腫瘍の横断面積でのものであるから、これを平均直径での増殖率に換算すると其の 1/2 になり、著者の成績と比較のため補正すると、(表 10) の如く吉田肉腫はマウスの

表 10

		皮下移植	皮内移植
増殖率 (平均)	0.0311~0.0713	0.2193	0.1258
Tn (日)	22.4~9.6	3.15	5.5
腫瘍別	mouse mammary cancer (Vermund)	吉田肉腫 (著者)	

mammary cancer に比し大なる増殖率を有することが分る。即ち mammary cancer に比べて、吉田肉腫皮下腫瘍は凡そ3~7倍、皮内腫瘍に於ても1.7~4倍の増殖率を有している。これは mammary cancer の実際の腫瘍増大図及び担癌マウスの生存率等から見ても、吉田肉腫に比し腫瘍増大も遅く、且つ腫瘍の増大を見ながらも担吉田肉腫ラッテに比し遥かに長く生存する事実等から、(表10)の比較成績は妥当の如く思われる。

V. 結 語

1. 著者は腫瘍増殖に対する発生母地の影響を見るため、吉田肉腫腹水をラッテ皮内に移植する実験を試みた。
2. 皮内移植腫瘍は皮下腫瘍に比し有意差の、小なる増殖率を示した。
3. 皮内移植の移植率は皮下移植に比し劣らな

かつたが、腫瘍発現後、腫瘍の壊死形成は高度であり、腫瘍の自然消失例も多く死亡率は僅かに37%で其の全例が転移による腫瘍死であつた。

4. 腫瘍死動物剖検例所見では、淋巴腺転移像が著明であつた。其の他の臓器転移所見は殆ど諸家の報告と同様である。

5. 皮内移植腫瘍に於ける増殖率の低減、高度なる腫瘍壊死形成、腫瘍の自然消失例、死亡率の低下等、何れも腫瘍環境として皮内は適当でなく、腫瘍発育に対し強い抑制作用を営むためと思われる。

6. 著者は主として Mayneord 氏の解釈を中心として、腫瘍増殖と壊死形成との間に近似値式を設定、皮内移植は腹水の約2.71倍、皮下移植の約1.74倍の発育抑制作用を蒙る事を見出した。壊死形成の強弱は抑制作用の大小に比例するものと思われる。

7. 皮内移植の増殖率は腹水の約 $1/3$ 、皮下移植の約 $1/2$ である。算定分裂時間及び分裂週期は皮内移植に於て著明な延長が認められた。

8. マウスの mammary cancer に比し、吉田肉腫は、皮内及び皮下移植共に大なる増殖率を示すことを記載した。

VI. 文献

第2報の末尾に附す。

Experiments on Yoshida's Sarcoma Inoculated Intracutaneously.

(1st Report)

About the Growth Rate of the Intracutaneous tumors and its Metastases.

By

Goro Nakamichi

Department of Radiology, School of Medicine, Tohoku University.

(Director: Prof. Y. Koga)

The experiments inoculating the ascites of Yoshida's sarcoma into the skin of rats were studied, and were observed influences of the tumor bed upon the tumor's growth rate.

Results:

1. The success rate of the intracutaneous inoculation was much the same as the

subcutaneous one, but necrosis-forming of the tumors in the former was so strong that they could often fall off spontaneously, and lymph nodes metastases were very distinguished.

2. The growth rate of the intracutaneous tumors was one third of the ascites, and one half of the subcutaneous tumors. It seems that this slower growth rate is owing to the necrosis-forming of the tumors following the suppressing power for the tumor's growth as the skin is not proper for the inoculation as a environment of tumors.

3. The author established the approximating formula based on Mayneord's hypothesis between the tumor's growth rate and its necrosis-forming, and analysed the experimental data of the ascites, subcutaneous and intracutaneous tumors respectively.
