



Title	肺癌の実験的研究
Author(s)	島本, 雄一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 19(12), p. 2639-2652
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19733
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肺 癌 の 実 験 的 研 究

神戸医科大学放射線医学教室（指導 橋林和之教授）

島 本 雄 一

（昭和34年12月1日受付）

（本研究は文部省科学研究費に負うところが大きい。深甚の謝意を表す。橋林和之）

目 次

緒 言

第Ⅰ編 発癌実験

第1章 実験目的

第2章 実験方法及び成績

第1節 パラベンゾキノロンによる方法

第2節 ウレタンによる方法

第3節 20メチルコラントレンによる方法

第3章 移植実験

第4章 小括考按

第Ⅱ編 実験的肺癌のレ線像

第1章 実験目的

第2章 マウス肺の解剖とレ線像

第3章 レントゲン撮影法及び条件

第4章 実験成績

第5章 人肺癌との比較

第6章 小括考按

第Ⅲ編 発癌におよぼすレ線の影響

第1章 実験目的

第2章 実験材料及び方法

第3章 実験成績

第4章 小括考按

結 論

文 献

緒 言

近年原発性人肺癌はその発生増加と共に各方面より注目され又研究される疾患となつた。

人肺癌に対する研究の一端を見ると、*Gram¹⁾*, *Overholt²⁾³⁾⁴⁾*, *河合⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾*, *篠井⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾*, *石川¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾*, *鈴木¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾* 等の外科医、或は *Westermarck²⁰⁾*, *Rigler²¹⁾*, *橋林²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾*, *立*

*入²⁷⁾*等の放射線科医によるもの、或は *Farber²⁸⁾*, *Rosenthal²⁹⁾*, *小野³⁰⁾* 等の細胞診断を目的としているもの及び *Ackerman³¹⁾*, *Liebow³²⁾³³⁾*, *宮地³⁴⁾³⁵⁾*, *田内³⁶⁾³⁷⁾*, *今井³⁸⁾³⁹⁾*, *遠城寺⁴⁰⁾⁴¹⁾*, *太田⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾*等の病理学者によるすぐれた研究がある。

しかし、直接治療にたずさわつて痛感されるのは、今すこし早く発見出来なかつたかという事である。早期診断の確立は肺癌研究が多々あるにかゝらず不十分である。わが教室ではその追究を行っているが、著者はその一助として実験的肺癌に関して、発癌の病理、レ線像の推移観察、レ線の発癌におよぼす影響等の研究を行つた。

第Ⅰ編 発癌実験

第1章 実験目的

人肺癌の早期診断はレ線診断による方法が最も容易であり、且つ確実である。しかし、人肺癌の早期像をレ線像上得ることは非常に困難であり、むしろ稀と言へる。それは、肺癌の早期には自覚症状を欠如する場合が大部分であり、集団検診等の偶然の機会に発見されるか、或は折角その像を得てもそれを肺結核等と誤認され、進展悪化をみてはじめて癌と気付かれることが多いからである。その上、人肺癌の早期レ線像は、橋林教授⁴⁶⁾は腫瘍型を示すものと浸潤型を示すものとの2種に分類しているが、その各々の前癌状態或は *minute Carcinoma* の変化乃至は極めて初期の癌のレ線形態の把握は頗る機会に恵まれず、若し、実験的肺腫瘍の中で人肺癌に類似形態を示すものがあるとするならば、この願望を実験により容易

に果し得るのではないかと思考し、先ず、上の目的に合致する発癌実験を試み、次で、そのレ線像並びに組織形態学的変化を対照し、臨床上的早期レ線診断の目的をとげようと努めたのである。

実験的肺腫瘍発生方法としては、1) *Ander-vont* 等の 1・2・5・6・ヂベンツアントラセンの皮下或は静脈内注射による方法⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾、2) *Lorenz* 及び *Stewart*⁵²⁾ の 20メチルコラントレンの経口投与、*Shimkin*⁵³⁾ 等の静脈内注射による方法、3) *Nettelship*⁵⁴⁾ 等のウレタンの腹腔内注射による方法、4) 滝沢⁵⁵⁾⁵⁶⁾ のキノンの塗布、岸沢⁵⁷⁾⁵⁸⁾ のパラベンゾキノンの吸入による方法、5) *Lisco*⁵⁹⁾ 等の放射性セリウムによる方法、6) タバコ或は汚染した空気吸入による方法⁶⁰⁾ 等があるが、これらの結果をよく考慮し、適当と思われる方法の3種を選び実験に供した。

第2章 実験方法及び成績

第1節 パラベンゾキノンによる方法

1) 材料及び方法

発癌物質としてパラベンゾキノンを用いた。使用動物は体重14g前後の雄系マウス50匹を、75×50×50cmの木製飼育箱（側面2箇所に金網の窓がある）で3箱に飼育した。飼料は押麦を主食とし、キャベツを毎日、魚粉を週1回投与した。

方法はパラベンゾキノン10mgを温度調節の出来る密閉した容積 130l のブリキ製容器の中で、時計皿上で加熱器により気化させ、50匹のマウスを毎日1時間その中に入れて吸入させ、温度は平均25°Cに保った。

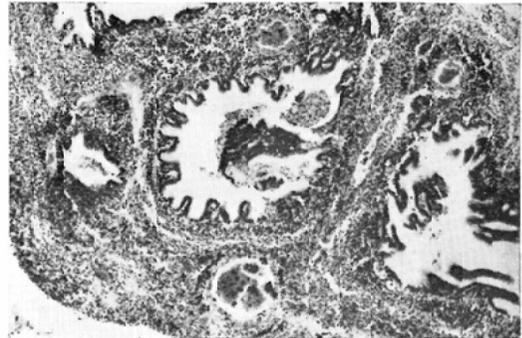
期間は344日間で244回パラベンゾキノン吸入させ、次いで翌日より134日間無処置のまま放置して実験を終了した。

2) 成績

実験開始後302日より478日迄に肺腫瘍発生を4匹に認めた。腫瘍の発生率は16.7%である。皮下腫瘍は認めなかつた。

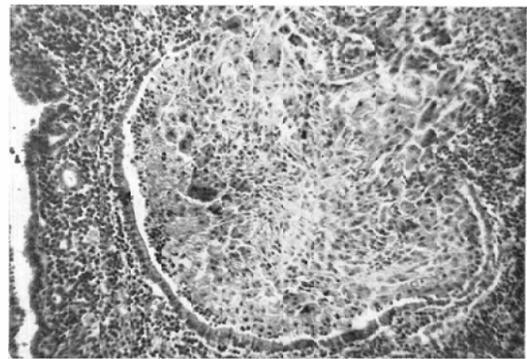
肺組織所見の主なもの63回吸入例（83日）は気管上皮は正常で、粘膜下の筋層に小円形細胞の強い浸潤があり、血管充盈と気管軟骨の下に悪性化していない上皮性細胞の塊がある。（写真1）。

写真1 気管支周囲の小円形細胞浸潤



H.E. 染色 × 100

写真2 異型増殖性の著明な腫瘍細胞



H.E. 染色 × 100

表 1

動物番号	吸入期間	気管上皮	気管支上皮	肺胞上皮	腫瘍細胞
No. 195	83日	著変なし	著変なし	著変なし	—
No. 25E	156日	〃	〃	〃	—
No. 27E	180日	〃	〃	〃	—
No. 298	209日	〃	〃	〃	—
No. 360	302日	〃	増殖	〃	+
No. 376	324日	〃	著変なし	〃	—
No. 379	324日	〃	軽度増殖	〃	—
No. 388	331日	〃	増殖	〃	+
No. 395	348日	〃	増殖	〃	+
No. 396	358日	〃	著変なし	〃	—
No. 397	472日	〃	〃	〃	—
No. 398	474日	〃	〃	〃	—
No. 399	478日	〃	増殖	〃	+
No. 400	478日	〃	著変なし	〃	—
No. 401	478日	〃	〃	〃	—
No. 402	478日	〃	〃	〃	—

139回吸入例（180日）は終末気管枝は萎縮性で毛細血管充血が強い。中央は壊死塊を呈し周囲に白血球、リンパ球、組織球及び線維芽細胞を多数認め、間質の増殖が強く炎症性変化を呈する。244回吸入例（348日）は、右肺中葉に表面や、隆起した硬い結節を認め、細胞体がエオジンで濃染する大小不同の細胞で、核の大小不同、濃染及び腫大がみられ、気管支上皮からの異型増殖性の著明な細胞集団である。その他に巨細胞を混える。腫瘍組織の辺縁で終末気管枝の周囲は小リンパ球様細胞の浸潤著明で、大形の色素を有する肺胞貪細胞が多数認められる。更に周囲の肺組織は肺胞壁肥厚と炎症性小円形細胞浸潤を認める。（写真2）。

気管、気管支上皮及び肺胞上皮の所見を総括すると表1の如くである。

第2節 ウレタンによる方法

1) 材料及び方法

発癌物質としてウレタンを用い、使用動物数は44匹を2群に分ち19匹と25匹とし、平均体重14gの雑系マウスで実験を行った。飼育箱及び飼料は前実験（第1節1）と同じである。

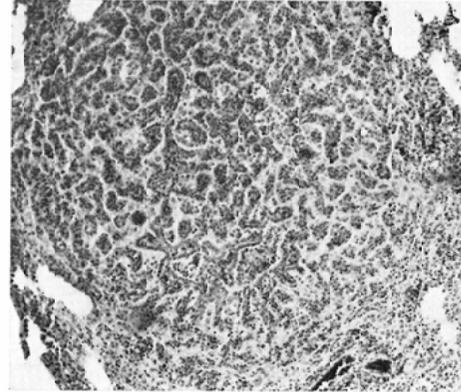
方法は、a) 10%ウレタン水溶液 0.1ml をマウス（19匹）の腹腔内に1回注射した。b) 10%ウレタン水溶液 0.1ml をマウス（25匹）の腹腔内に1回注射し、7カ月後再び同水溶液 0.1ml を1週間々隔で計13回マウス腹腔内に注射を行った。

観察期間は、a) 306日間、b) 320日間である。

2) 成績

a) 10%ウレタン水溶液 0.1ml 1回腹腔内注射群（使用動物数19匹）は1匹に右肺中間葉全体の灰白色融合性結節状の肺腫瘍を認めた。発生率は12.5%である。皮下腫瘍は認めなかった。組織像は腺様構造を有した腫瘍細胞で、Anaplasia 及び異型増殖強度で悪性度はすくない。腫瘍部以外の気管枝上皮は立方状乃至円形状をなし、原形質及び核は著変を認めず、周囲にリンパ球の著明な浸潤を認める所もある。又鬱血及び肺浮腫著明で小円形細胞の著明な浸潤を認める。（写真3）。

写真3 腺様構造を有した腫瘍細胞



H. E. 染色 × 100

b) 10%ウレタン水溶液 0.1ml 14回腹腔内注射群（使用動物数25匹）は右肺上葉の散在性小結節性の肺腫瘍を1匹に認めた。発生率は12.5%である。皮下腫瘍は認めなかった。組織所見はエオジンで均等性中等度に染る原形質を有する細胞が一行に腺様に配列し、核は楕円形乃至円形で多形性はみられず、又異常核分裂像も認められない。以上の所見が所々に存在し周囲にリンパ球の浸潤を認める。

第3節 20メチルコラントレンによる方法

1) 材料及び方法

発癌物質として20メチルコラントレンを用い、皮下、肺内及び静脈内注射の3方法で実験した。使用動物は平均体重14gの雑系マウスで、飼育箱及び飼料は前実験（第1節1）と同様である。

方法は、a) 皮下注射法、i) 0.5%20メチルコラントレン・オリーブ油溶液を 0.2ml 宛15匹のマウスの腰部に1回注射、ii) 0.4%20メチルコラントレン・ポリエチレングリコール溶液を 0.2ml 宛25匹のマウスの腰部に1回注射した。b) 肺内注射法、i) 1%20メチルコラントレン・オリーブ油溶液を0.08ml 宛16匹のマウスの右肺内に直接注射、ii) 同溶液を0.1ml 宛7匹のマウスの右肺内に直接注射施行。c) 静脈内注射法、i) 0.4%20メチルコラントレン・ポリエチレングリコール溶液を 0.2ml 宛11匹のマウスの尾静脈より除々に注射、ii) 20メチルコラントレン・ポリエチレングリコール・水懸濁液を 0.5ml 宛28匹

のマウスの尾静脈より除々に注射を行つた。

20メチルコラントレン・ポリエチレングリコール・水懸濁液は20メチルコラントレン15mgをポリエチレングリコール 4.6ml につき水を加えて15 ml となる様に作った。

観察期間は、a), i) 168日間, ii) 182日間. b), i) 138日間, ii) 224日間. c), i) 188日間, ii) 224日間である。

2) 成績

a) 皮下注射法

i) 注射部皮下に8匹中2匹に腫瘍を認め、その発生率は25.0%である。肺腫瘍は全例に認めなかった。ii) 注射部皮下に16匹中2匹に腫瘍を認めた。発生率は12.5%である。肺腫瘍は全例に認めなかった。この皮下腫瘍は後にしるす様に移植実験を行つた。

組織像は線維肉腫を示し、核に比し原形質がエオジンに薄く均等に染る長い紡錘形乃至楕円形細胞が種々の方向に錯綜して走り、所々に辺縁及び中心部に多核を有する巨細胞を認める。核は楕円形、卵円形及び不正形をなしヘマトキシリンで濃淡あり、不規則な核分裂像をみる。

b) 肺内注射法

i) 注射部胸壁に6匹中5匹に腫瘍を認めた。発生率は83.3%である。ii) 3匹中1匹に胸壁腫瘍を認め、その発生率は33.3%である。

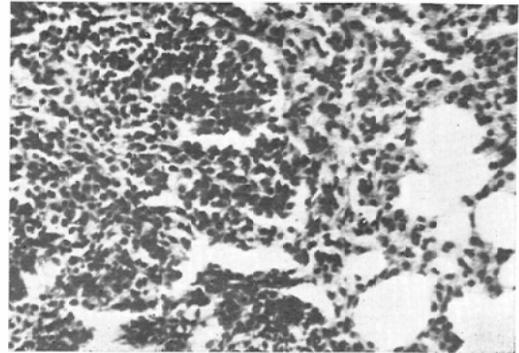
i) 及び ii) 共に肺腫瘍は認められなかった。

腫瘍組織所見は、線維細胞は核の大小不同及び形態異常を示し染色性も濃淡あり、配列不整及び核分裂異常を認める。しかし筋組織は以上の線維細胞よりも更に多形像が著明で筋細胞には横紋は認められず、原始的な筋芽細胞を混在している。筋線維の走行は不整、筋細胞と結合線維との境は不明瞭である。

c) 静脈内注射法

i) 肺腫瘍を6匹中1匹に認めた。発生率は16.0%である。皮下腫瘍は認めなかった。腫瘍は右肺上葉より縦隔洞にむかつて腫瘤状に認められ、組織所見は血管中心性の淋巴球大の細胞集団が認められる。その細胞は核に比して原形質狭

写真4 核染色質にとみ、不規則な核分裂を示す小円形細胞肉腫



H. E. 染色× 100

く、核は円形乃至類円形でヘマトキシリンで濃染し異形核分裂像を認める。

ii) 肺腫瘍を22匹中6匹に認め、その発生率は27.3%である。皮下腫瘍は認めなかった。左肺葉全体に小結節を多数認め、組織像は原形質とほしく、核は比較的大きく淋巴球大で類円形、紡錘形及び円形を示し、核染色質に富み不規則な核分裂を認める小円形細胞肉腫が、血管及び小気管枝を中心に位している。気管枝上皮は立方上皮及び円柱上皮を認め、多形性は比較的少いが Reserve cell の増殖を認める。Reserve cell は円形及び紡錘形で配列異常及びその数が増加している。周囲肺組織は肺胞壁の肥厚及び炎症性小円形細胞浸潤を認める。(写真4)。

第3章 移植実験

20メチルコラントレンを使用して発生した皮下腫瘍の移植性を調べてみた。

a) 材料及び方法

i) 実験動物として体重10gの前実験(第3節 a), ii)) に用いたマウスの仔を4匹使用し、第3節 a), ii) の皮下腫瘍を各々のマウスの右腋窩に無菌的操作により移植した。摘出腫瘍を生理的食塩水中に浸して1mm³程度に細分し、その1個を套管針の先につめ、これをマウス腰部皮膚の小切開したところより挿入し、皮下を通つて右腋窩に達し、腫瘍細片を残して套管針を抜き、腰部切開創はそのまゝに放置した。腫瘍動物より腫瘍摘出後4匹にすべて移植終了する迄に要した時

表 2

発癌物質	方 法	観察期間	使用動物数	1 回 使用量	肺 腫 瘍		皮 下 腫 瘍	
					発生数	発生率	発生数	発生率
パラベン ゾキノ	連日吸入 244 回	478日	50匹	10mg/1807	4 匹	16.7%	0	0
ウレタン	a 1 回腹腔内注射	306日	19匹	10 mg	1 匹	12.5%	0	0
	b 14回腹腔内注射	320日	25匹	10 mg	1 匹	12.5%	0	0
20メチル コラント レン	a 1 回皮下注射	168日	15匹	1.0mg	0	0	2 匹	25.0%
	1 回皮下注射	182日	25匹	0.8mg	0	0	2 匹	12.5%
	b 1 回肺内注射	138日	16匹	0.8mg	0	0	5 匹	83.3%
		224日	7匹	1.0mg	0	0	1 匹	33.3%
	c 1 回静脈内注射	188日	11匹	0.8mg	1 匹	16.7%	0	0
		224日	28匹	0.5mg	6 匹	27.3%	0	0

間は約3時間である。腫瘍摘出マウスは摘出後10日で撲殺した。ii) 上記の実験で移植し得た12×9×5mmの腫瘍を再び体重12gの雑系マウス4匹に移植した。移植方法は上記実験と同じである。

b) 成績

i) 移植後62日目に2匹の夫々の右腋窩に15×8×8mm, 12×9×5mmの腫瘍を認めた。(2匹は死亡)。組織所見は線維肉腫であった。ii) 移植後60日迄観察を行ったが、この二代目の移植は4匹共成功をみず腫瘍を得られぬまゝに終わった。

即ち20メチルコラントレン皮下腫瘍は第一代の移植性を認めることが出来た。

第4章 小括考按

パラベンゾキノ、ウレタン及び20メチルコラントレンの3種類の発癌物質を使用して、吸入法、腹腔内注射法及び皮下、肺内及び静脈内注射法の各種の方法を用い発癌実験を行つて表2の如き結果を得た。

パラベンゾキノ吸入法では連日244回吸入させて478日間観察し、302日より478日迄に4匹に肺腫瘍を発生させた。その発生率は16.7%である。皮下腫瘍は認めなかった。組織学的な発生経過としては、初期は正常の気管枝に比して上皮細胞の排列がやや乱れ且つ増殖しており、所謂気管枝粘膜の異型増殖を見たのである。異型増殖が進むと気管枝周囲の肺胞壁の中に気管枝上皮組織の増殖がみられる。これが更に進むと結節を形成し、その中央部は癌化し次第に腫瘍組織で占めら

れる。この時の腫瘍組織は組織学的に扁平上皮癌の所見を呈した。

ウレタン腹腔内注射法では、1回注射群及び14回注射群の夫々1匹宛に肺腫瘍を発生させ得た。発生率はいずれも12.5%で、観察期間は305日と327日である。注射回数差による腫瘍発生率の差は著者の実験では認められなかった。上記腫瘍の組織像は腺癌及び線腫で、腫瘍細胞の集団が散在性に存在し、まわりに炎症性細胞の浸潤がある。炎症性変化と腫瘍細胞とが共存していたが、炎症性変化が先行して異型増殖を起したものか、腫瘍細胞の発生後に炎症性変化が生じたものか例数が少いので結論が出せぬが、両者の共存は注目に値する。

20メチルコラントレン皮下注射法では、2回実験を行つて肺腫瘍は2実験共に認められず、皮下腫瘍を2匹づつ(発生率25.0%と12.5%)認めた。組織像は線維肉腫であった。

20メチルコラントレン肺内注射法では、138日と224日観察した2群があるが、前者で胸壁腫瘍を5匹(発生率83.3%)に、後者で1匹(発生率33.3%)に認めた。しかし2群共に肺腫瘍は認めなかった。肺内注射の2群に腫瘍発生率の著差がみられるのは、33.3%発生率群は使用動物数が少くその上事故死が多かつた為であろう。肺内直達注射の場合、胸壁及び肺内に20メチルコラントレンの溶液を注入したが、肺組織の発癌性は認められず、これに反して、胸壁の筋肉内に非常に高率

に腫瘍の発生を認めている。肺内直達法の場合、腫瘍組織像が肉腫の所見を呈している事より、20メチルコラントレンは非上皮性組織に対しての腫瘍発生が特に敏感であると云える。

20メチルコラントレン静脈内注射法では、使用動物数11匹群と28匹群と2回各々188日と224日観察した。その結果肺腫瘍を前者は1匹(発生率16.7%)、後者は6匹(発生率27.3%)に於てこれを認めた。その中、1匹のマウスにおける肺腫瘍の発生状態は多発性、散在性であり、或るものでは縦隔洞にむかつて腫瘤状に増大していった。組織像は小円形細胞肉腫であった。

パラベンゾキノン吸入法に於て、気管支上皮より発生したと考えられる肺癌を得る事が出来た。これは滝沢教授等の報告と同様であり、田内教授その他外国病理学者の人肺癌発生 の考察とよく一致している。ウレタン腹腔内注射法による肺腫瘍の生成をみると(他の臓器には腫瘍を認めなかった)気管支上皮性に発生した多発性の腫瘍である。人肺癌の肺胞細胞癌がその発生起原説に種々の異論があり(固有肺胞上皮起原説は少なくなった)、終末気管枝多発原説と、一定気管枝乃至細小気管枝に原発した癌より二次的に多発転移を惹起したと云う説とが主に対立しているが、この人肺癌の肺胞細胞癌とウレタンによる肺癌とは発癌の病理機構に類似性があるように考えさせられる。20メチルコラントレン静脈内注射法では、気管支及び終末気管支に関係なく血管周囲の淋巴装置より腫瘍細胞が発生したと考えられる所見は注目に値する。

人肺癌の組織学的分類は種々の型が挙げられている⁶⁾が、一般には、腺癌、扁平上皮癌及び未分化細胞癌の三大別が大多数である。これらのものが単一に存在する場合もあり又混合して存在する場合もある。動物肺癌の所見を人肺癌と比較検討することは組織学的には可能であるとしても、個々に全く同種のもの或は同一の発癌機構が存するものとして取扱うには可成りの懸隔があるように思われるが、この中たマパラベンゾキノン法による所見は注目すべき酷似性を有している。組織学

的構造の多種性はみられないとしても今後の肺癌研究に示唆を与えるものとする。

第II編 実験的肺癌のレ線像

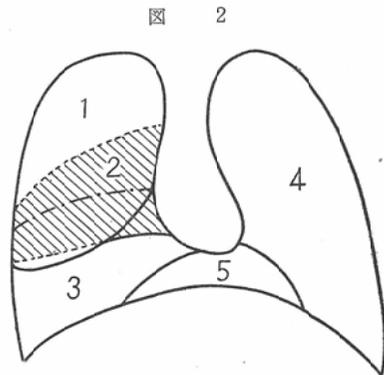
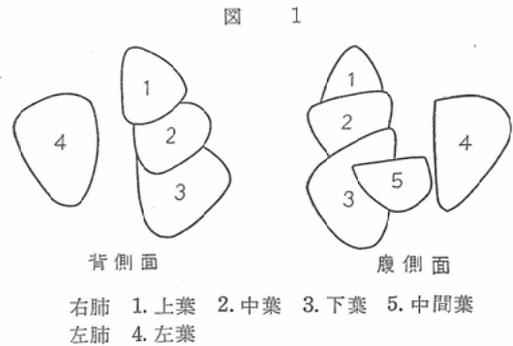
第1章 実験目的

第I編に於てパラベンゾキノン、ウレタン及び20メチルコラントレンの夫々の発癌物質によつて、組織学的に人肺癌と比較検討しうる実験動物肺癌を作り得たので、これから所期の目的の如くその早期像を、出来れば前癌状態からレ線的に把握追求してそれがもし人肺癌の早期レ線像と酷似し、その早期発見に資しうるものならば、この実験の意義も大であろうと考え本実験に着手した。

第2章 マウス肺の解剖とレ線像

マウス心は正中線よりやや左側にあり、心尖は第4肋骨間で胸骨のすぐ左横にある。肺は図1の如く左肺は分葉せず、右肺は上葉、中葉、下葉および中間葉の4葉に分葉する。

レ線像上では図2の如く右肺野に上、中及び下



葉が、左肺野の大部分に左葉が投影し、中間葉は左肺野の下部小部分と心影下部に投影する。

第3章 レントゲン撮影法及び条件

マウスを金網上に四肢を紐でくくって固定し、下記の条件で平均1カ月1回撮影した。

撮影条件

電圧	55KVp
電流	200mA
フィルム焦点間距離	70cm
撮影時間	1/20 sec.
管球焦点	1.5×1.5mm

富士工業用80番フィルムを増感紙なく使用した。

第4章 実験成績

1) パラベンゾキノロン

吸入開始後294日にて24匹中2匹が、辺縁明瞭乃至は不鮮明な孤立性帽針頭大又は粟粒大の微粒状影或は小斑状影を示した。(写真5, 6). レ線像上の経過は図3の如く陰影の腫大を認めた。剖検所見は、右肺中葉の灰白色浸潤で肺門部リンパ腺腫脹を認め、組織像は扁平上皮癌を示す細胞集団があり、その周囲に炎症性細胞浸潤が著明であった。

2) ウレタン

写真6 パラベンゾキノロン例(205回吸入後)

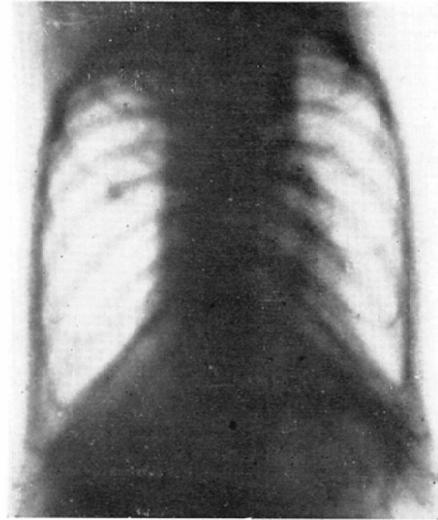


図 3

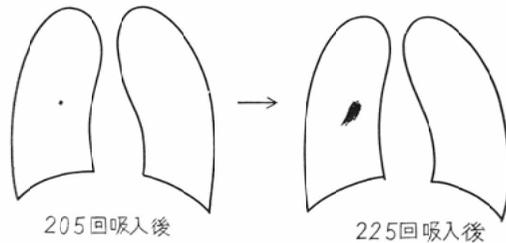


写真5 パラベンゾキノロン例(205回吸入後)

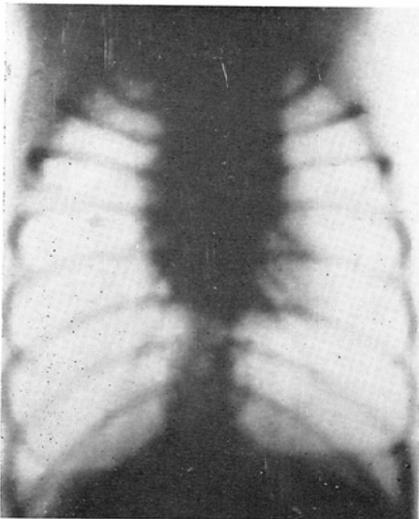
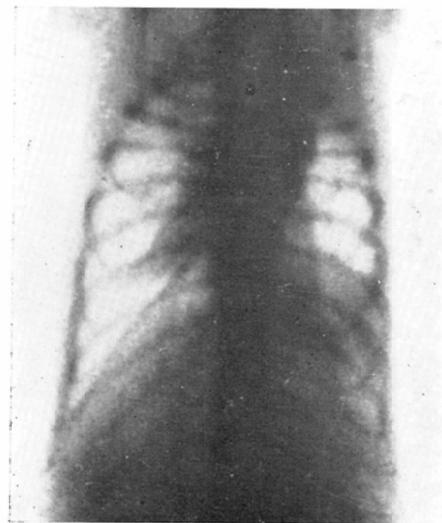


写真7 ウレタン例(290日後)



9匹中1匹が注射後112日で境界鮮明なびまん性均等性影を示した。(写真7)。レ線像上の経過は290日後でも112日の時とあまり変化は認められなかった。剖検所見は右肺中間葉全体の灰白色融合性結節で淋巴腺腫脹を認めた。組織像は腺癌で、腫瘍細胞が散在性に存在しまわりに淋巴球の著明な浸潤があつた。

3) 20メチルコラントレン

図 4

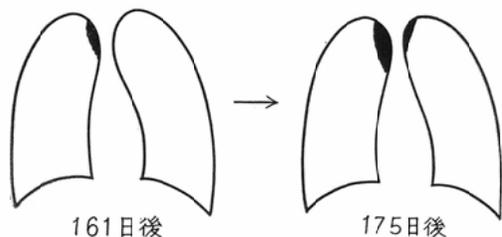


図 5

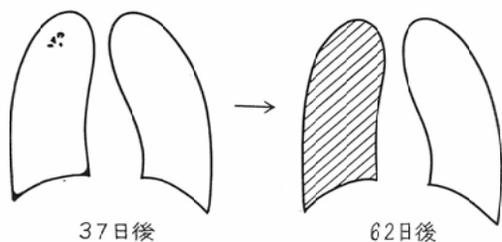
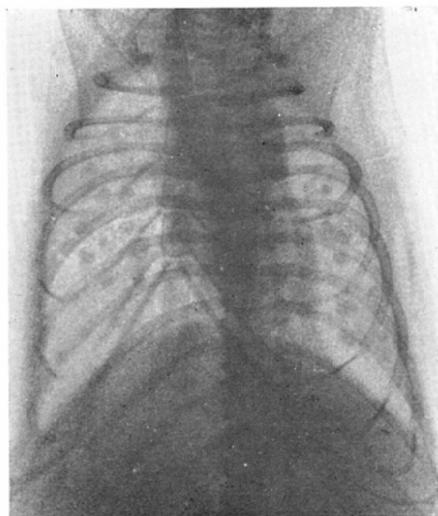


写真8 20メチルコラントレン例(62日後)



右肺上葉より発生したと考えられる腫瘍でレ線像上縦隔腫瘍様陰影を示すもの(図4)、肋膜炎像を示すもの(図5)、及び肺葉全体に小結節を散在性に認め多発性散在性微粒状影を示すもの(写真8)とがあつた。以上はいずれも静脈内注射法により、発癌物質を血行を介して肺へ達せしめているが、その現われた肺レ線所見は多様性を示している。組織像は小円形細胞肉腫であつた。

第5章 人肺癌との比較

1. 原発性肺癌

橋本教授は早期レ線像を、大別して、腫瘤型及び浸潤型とした。この分類に従つて、昭和32年と33年に当教室で診断した肺癌症例51例を分類すると、表3の如くであつた。

表 3

年度	1957年	1958年	計
A. 腫瘤型	15例	12例	27例
B. 浸潤型	16例	8例	24例
計	31例	20例	51例

A. 腫瘤型(人肺癌)

パラペンゾキノン吸入例のレ線像は、辺縁明瞭乃至は不鮮明な孤立性微粒状影或は小斑状影を示し、次第に腫瘤状に腫大していつた。この経過は人肺癌像の発育進展像とよく似る。

1例を掲げる。

橋○辰○ 62才 男

主訴：喀痰

家族歴：特記すべきものなし

既往歴：20才の時、右滲出性肋膜炎

現病歴並びに現症：昭和33年12月1日に初診。

昭和33年11月25日頃より時に血点を認める少量の喀痰をみ、軽度の肩凝りあり、その他、咳嗽、胸痛、全身倦怠、食慾不振及び体重減少共になく、ホルネル氏症候群、淋巴腺転移もなかつた。

レ線像：昭和30年3月の間接撮影では異常を認めず。昭和33年7月の所見で、左肺上野肺門部に接して辺縁不鮮明な淡い小斑状影を認め、昭和33年12月初診時には、類円形の辺縁鮮明な斑状影の

写真9 人肺癌腫瘍型例

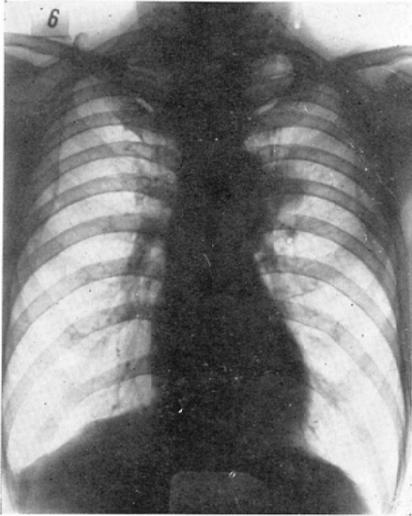
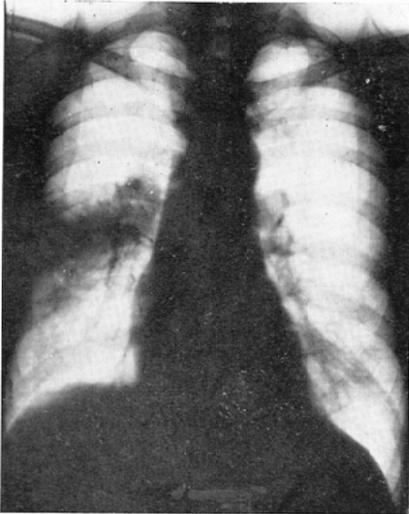


写真10 人肺癌浸潤型例



漸次腫大してゆくのをみた。(写真9).

B. 浸潤型(人肺癌)

ウレタン例に於ては境界鮮明なびまん性均等性影を示し、20メチルコラントレン例では縦隔腫瘍様影を呈し、上記の腫瘍型とは明らかに区別しうる像を得た。しかし実験動物ではこの型をとりにくい様に思われる。

浸潤型を示した人肺癌の1症例を掲げると、
島○幸○郎 59才 男

主訴：血痰

家族歴及び既往歴：共に特記すべきものなし
現病歴並びに現症：昭和30年8月全身倦怠あり、右肺結核と診断され、昭和31年1月及び9月に咳嗽、血痰が再びあり、結核化学療法を受けた。喀痰の結核菌検査は培養塗抹共に常に陰性であり、当科受診後間もない昭和32年10月、パバニコロー染色にて癌細胞を認めた。

レ線像：昭和32年8月初診時に、右肺中野に境界不鮮明な均等性びまん性影を認め、左肺は異常を認めなかつた。(写真10).

2. 転移性肺癌

転移性人肺癌のレ線像は、主に単発性乃至は数个散在性で鮮明な円形像として認められているが、恰も粟粒結核の如く多発性散在性小斑状影を呈する転移癌もある。20メチルコラントレンの静脈内注射に於て後者と同様な所見を得た。両者の発生機構は必ずしも一致するものとは考え難く、又組織学的にも癌と肉腫とで比較は困難であるが、20メチルコラントレンによる多発性の肺腫瘍の発生は発癌物質が血液を介して肺内に到達(直達法では1匹も肺腫瘍を認めなかつた)してはじめてみられる。人肺癌の転移性播種性肺癌は血液を介して癌細胞が肺内に到達して多発性に発生している。両者の肺内陰影の発現状態はいずれも急であり、この点では類似性を求められるが、多発性の機構が動物実験では発癌物質自身の血管内作用反応による多発原発の性質を帯び、人肺癌と趣を異にするように思考される。

原発性肺癌より二次的に更に肺転移をみた人肺癌症例の1例を掲げると

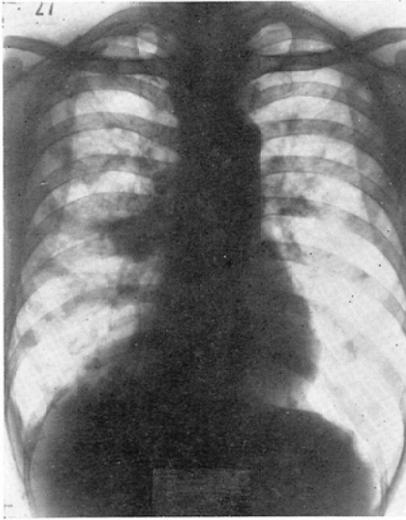
吉○喜○民 62才 男

主訴：全身倦怠及び喀痰

家族歴及び既往歴：特記すべきものなし。

現病歴並びに現症：昭和27年4月より自覚症状は全くなかつたが肺結核の診断のもとに化学療法を受けた。昭和30年3月当科に受診、レ線諸検査の結果該結核病巣影は肺癌であることがわかり手術をすゝめられた。昭和31年11月に左鎖骨上窩のリンパ腺腫脹を認め組織検査の結果腺癌であつた。

写真11 転移性人肺病例



手術を行わずレ線治療を行った。昭和32年10月に肺に多発性に転移し、昭和34年4月死亡した。

レ線像：昭和32年9月15日の所見で、右肺中野の原発巣は均等性濃厚影を示し、全肺野に境界や、不鮮明な転移性多発散在性斑状影を認めた。

(写真11)。

第6章 小括考按

パラベンゾキノン腫瘍の辺縁明瞭乃至は不鮮明な孤立性微粒状影或は小斑状影、ウレタンの境界鮮明なびまん性均等性影、20メチルコラントレンの縦隔腫瘍様影及び多発性散在性微粒状影等各種のレ線所見を得ることが出来た。これらを入肺癌の腫瘍型、浸潤型及び血行性転移型にそれぞれ対応させたが、かならずしも満足すべき類似性は得られなかつたが、パラベンゾキノンの所見と人肺癌の腫瘍型とがよく一致し所期の目的にそつた意義のある結果を示した。

第III編 発癌におよぼすレ線の影響

第1章 実験目的

レ線照射による人体局所の悪性腫瘍の発生或は職業的慢性放射線障害としての皮膚癌発生の報告は、Hesse⁶²⁾ (1911) の報告以来多くの記載がある。

死の灰の降下以来、我々は多少の差あれ常に放射線（宇宙線及び原水爆実験による降下物の放

射能も含む）の洗礼を受けていることは確実である。この様に放射線にさらされることが、生体の肺癌発生と何等かの関係があるのであろうかということも当然推慮され易い。近年に於ける肺癌の増加⁶⁶⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾を考へる時に、その原因として色々の因子を採り上げる事が出来る。ドイツ、サクセンの鉱山 Schneeberg の鉱夫に肺癌の多発する事は有名で、鉱山の放射線も亦その原因の一つと推考されている。又 Mc Donald 及び Campbell⁶⁹⁾ 等の実験から推察して、工場よりの排気ガスによる空気汚染も全く関係のない事とは云えない。それはその中に発癌物質を含んでいると云われているからである。そこで著者は放射線単独による発癌でなく、上記汚染空気の吸入となぞらえることの出来る著者のパラベンゾキノンガス吸入による発癌実験に於て、更に放射線を加えるならば或は放射線の発癌におよぼす影響が発癌率の上で更に顕著なものとなり、放射線の発癌因子としての性格が明白になるのではないかと思考しこの実験に着手した。

第2章 実験材料及び方法

実験動物は平均体重13gの雑系マウスで、40匹と30匹の2群に分けて使用した。発癌方法は前実験（第I編第2章第1節）と同じ方法を用いた。この方法開始前に、島津製深部治療機信愛号で下記の条件により、各群に100rと50rを全身1回照射した。

照射条件

電圧	180KVp
電流	20mA
濾過板	Cu 0.9mm+Al 0.5mm
距離	40cm

観察期間は全身1回照射翌日より吸入実験を行い、307日間200回吸入させて実験を終了した。

第3章 実験成績

100r照射群及び50r照射群共に、肺腫瘍を1匹認め、発生率はそれぞれ11.1%と14.3%であった。（表4）。

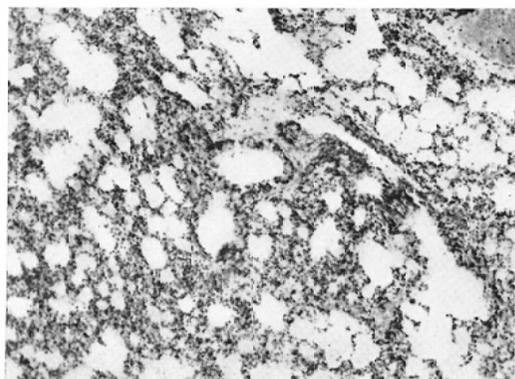
100r照射群94回吸入例の肺組織所見は、気管支は周囲に小円形細胞浸潤を認めるのみである。

表 4

発癌方法	使用動物数	照射線量	肺腫瘍	腫瘍発生率	皮下腫瘍
パラベンツ キノン吸入	40匹	100r	1匹	11.1%	0
	30匹	50r	1匹	14.3%	0

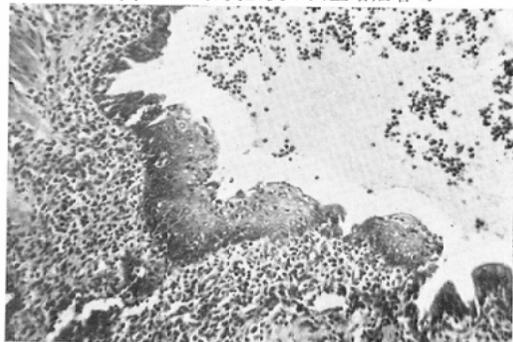
終末気管枝は周囲に小円形細胞浸潤を認め一部には上皮の軽度の過生増殖を思わせる所見がある。即ち楕円形乃至紡錘形を呈しエオジンに薄く均等に染る原形質を持ち、核は円形乃至紡錘形でヘマトキシリンで均等に染り、一部分は不整形で濃染する核を有するものも認められるが、核小体及び mitose は殆ど認め難い。この様な立方上皮細胞が終末気管枝で多層をなしている所を認める。Reserve cell は大体その数及び形態に於ても正

写真12 気管支周囲の小円形細胞浸潤



H. E. 染色×100

写真13 気管支上皮の異型増殖著明



H. E. 染色×100

常である。悪性腫瘍像は認められない。(写真12)。50r 照射群 100回吸入例の肺組織所見は、気管支に異常を認めず、終末気管枝周囲に小円形細胞浸潤をみ、諸所に軽度の上皮の化生増殖を認める。肺腫瘍発生例の所見は、標本内肺組織(右肺中葉)全体にわたり占居する腫瘍組織を示す。すなわちエオジンで中等度に染色された大小不同の円形乃至類円形細胞或は巨細胞を認め、核はヘマトキシリンで殆ど円形乃至類円形であるが時に紡錘形を示し、濃淡あり、網状構造も著明に認められるものが多く又異型核分裂像を多数に認める。核小体は1個乃至3個が1核に認められるのが所々にあり、巨細胞では核は3~7個認められる。終末気管枝上皮は殆ど正常の形態で Reserve cell の増生も認められない。気管支上皮の一層の円柱上皮には一部分更に扁平上皮におきかわつた、いわゆる異型増殖が鮮明にみられ、しかも扁平上皮に層の厚い部分及びごく薄い部分が認められる。この扁平上皮と多列絨毛上皮との移行部は Reserve cell の増殖が著明である。上皮の周囲には淋球の浸潤著明で、その部にはヘモヂリン色素をとつた肺胞食細胞を認める。(写真13)。

第4章 小括考按

動物実験での放射線による悪性腫瘍の発生を振り返つてみると、1910年に Marie, Clunet and Raulot-Lapointe⁷⁰⁾ により初めて、ラッテに軟レ線を照射して局所に癌を形成させている。その後、Barlow und Lazarus⁷¹⁾, Fischer⁷²⁾, Bloch⁷³⁾ 及び Jonkoff⁷⁴⁾ 等が家兎耳翼にレ線癌を発生させている。Roussy, Oberling 及び Guerin⁷⁵⁾ は1934年にトロトラスをラッテの腹腔及び皮下に注射して、それぞれに肉腫の発生に成功した。Selbie⁷⁶⁾ も同じく1936年にトロトラスにより肉腫を発生させた。Selbie は、トロトラスは先ず異物として作用し炎症を誘発して次でそれより出る放射線が敏感な肉芽組織に作用し肉腫を生ずると解釈している。Biltris⁷⁷⁾ は海猿の肝にラザウムを入れておいて1年以上生存した動物に13例中4例に Cholangioma を発生させ、

1例は肺転移を見ている。Barnett⁷⁸⁾ and McDonald⁷⁹⁾ は中性子又はレ線による全身照射は腫瘍発生率を上昇させると云い、Lorenz et al⁸⁰⁾ は1946年にマウスに289日で総量2500r ± 1Crのレ線照射を行い肺癌の増加を見た。Henshaw, Riley and Stapleton⁸¹⁾ は、ガンマ線の1回照射はマウスに白血病及び卵巣腫瘍を線量の増加と共に多発させ、肺腫瘍の発生率は反対に減少させると報告している。又 Lorenz, Heston and Eschenbrenner⁸²⁾ はガンマ線による乳癌発生を見ている。我が国でも、放射線で橋本教授⁸³⁾ は家兎に骨肉腫を、倉光⁸⁴⁾ は³²Pを用いてマウス骨肉腫をみており、金田⁸⁵⁾等はレ線照射による家兎骨肉腫を、又松沢⁸⁶⁾は大量レ線照射で皮膚癌を発生させている。

以上の如く、種々の放射線により腫瘍発生を見ているが、Glücksmann⁸⁷⁾ は1953年に放射線により腫瘍が形成される機構を次の3つに分けている。即ち、1)局所の正常組織に大量の放射線が照射されることにより直接に発癌を来す場合。2)放射線がCo-Carcinogenとして作用し、他の局所の素因と共に発癌を促進する場合。3)間接又は遠隔発癌効果。である。これからも判かる様に、放射線による発癌性は疑いのないところと云わねばならぬ。ところが、放射線による肺癌発生に関してはその報告が少くまちなみである。

そこで、著者の成績を考按すると、100r照射群と50r照射群の発癌率は11.1%と14.3%で、小線量群が3.2%多くなっているがこの差は有意でなく、むしろ、両群に於て癌発生率に差を認めなかつたと考える。レ線照射群と非照射群(前実験)における癌発生率を見ると、11.1%、14.3%と16.7%で大差がない。Glücksmannの云う、レ線照射による間接又は遠隔発癌効果が問題になると思うのであるが、吸入実験前のレ線照射による発癌効果を著者の実験では認めなかつた。

100r照射群の94回吸入例と50r照射群の100回吸入例との肺組織所見を比較してみると、両者共小円形細胞浸潤を認めるが、特に異常所見は認められず、終末気管枝上皮が所々で軽度肥厚増殖

を示している程度で、この所見は非照射群の同回数吸入前後の肺組織所見と異なるところがない。又腫瘍組織自身に関しても、照射群と非照射群とでは扁平上皮癌で差異を認めず、照射線量差による両群の相異もみられなかつた。

レ線照射の発癌率への影響に関しては、種々な因子があろうが、線量問題を考按すると、化学発癌物質と同様に、同一線量の場合は頻回照射の方が発癌率が高いと云われている⁸⁸⁾。肺組織がレ線照射によつて変化を来す量と、来さない量とに分けて考える必要があるのではないであろうか。著者は100rと50rの照射を行つたが、肺組織にそれ自身による変化は認められていない。又レ線1回照射による肺腫瘍発生の促進化は認めるに至らなかつた。

従つて、原水爆実験の降下灰中の微量放射線が最近の肺癌増加の原因と説く人に対しては、著者の実験結果を以てしては同意することはできぬが、Schneeberg 鈹山の例もあることゝ今後尚更に検討すべきであろうと想察する。

結 論

1) パラベンゾキノン、ウレタン及び20メチルコラントレンの3種類の化学発癌剤を雑系マウスに使用して、それぞれにより肺腫瘍を発生させ得た。

2) 肺腫瘍発生率は、パラベンゾキノン16.7%、ウレタン12.5%及び20メチルコラントレン27.3%であつた。

3) 組織学的には、パラベンゾキノンでは扁平上皮癌、ウレタンでは腺癌、20メチルコラントレンでは小円形細胞肉腫を得る事が出来た。

4) パラベンゾキノンによる発癌は気管支上皮性で最も人肺癌発生に酷似し、組織学的にも人肺癌の扁平上皮癌に類似対応する所見を得た。

5) 実験的肺癌のレ線像は、パラベンゾキノンでは辺縁明瞭乃至は不鮮明な孤立性微粒状影或は小斑状影を示し、人肺癌の腫瘍型レ線像とよく一致し、人肺癌早期像の研究に適用可能である。ウレタンでは境界鮮明なびまん性均等性影を示し、20メチルコラントレンでは縦隔腫瘍様影及び多発

性散在性微粒状影の多様性を示し、この両者は人肺癌浸潤型の早期像の診断の参考に供しうることを知り得た。

6) 100r と50r の全身1回照射によりパラベンゾキノン吸入による肺癌発生は増加をみず又放射線量によつて差を生ずることもない。

(本論文の要旨は第16回及び17回日本医学放射線学会総会に於て発表した)

稿を終るに臨み、終始御懇篤に御指導を戴き御校閲を賜つた恩師榎林教授に深甚の感謝を捧げ、種々御指導と御援助を戴いた放射線医学教室木村助教授並びに全教室員諸兄に厚く感謝します。又病理所見に就いては、福留金一郎博士並びに第1病理学教室(主任家森教授)の林学士の御教示を受けたことを深謝します。

文 献

- 1) Graham: Ann. Surg. 132: 176, 1950. — 2) Overholt et al.: New York State J.M. 49: 910, 1949. — 3) Overholt: New Engl. J. Med. 245: 555, 1951. — 4) Overholt: Amer. Rev. Tuberc. 62: 491, 1950. — 5) 河合他: 胸部外科, 7, 10: 644, 1954. — 6) 河合他: 胸部外科, 8, 4: 221, 1955. — 7) 河合: 結核, 31: 1, 1955. — 8) 河合他: 癌の臨, 3: 282, 1957. — 9) 篠井他: 肺, 3, 3: 321, 1956. — 10) 篠井他: 日臨, 14, 5: 57, 1956. — 11) 篠井他: 癌の臨, 3: 274, 1957. — 12) 篠井他: 最新医学, 13, 12: 3289, 1958. — 13) 石川: 胸部外科, 8, 4: 239, 1955. — 14) 石川: 日外会誌, 56(6): 666, 1955. — 15) 石川: 最新医学, 11, 7: 187, 1956. — 16) 石川他: 癌の臨, 3: 292, 1957. — 17) 鈴木他: 胸部外科, 8, 4: 234, 1955. — 18) 鈴木他: 日臨, 14, 5: 84, 1956. — 19) 鈴木他: 最新医学, 13, 12: 114, 1958. — 20) Westermarck: Roentgen Studies of Lungs and Heart. 1949. — 21) Rigler: Postgraduate Med., 18, 5: 361, 1955. — 22) 榎林他: 治療, 35, 5: 35, 6: 597, 1953. — 23) 榎林他: 日臨結核, 13, 7: 405, 1954. — 24) 榎林他: 胸部外科, 8, 4: 277, 1955. — 25) 榎林他: 肺, 3, 3: 363, 1956. — 26) 榎林: 癌の臨, 3, 6: 710, 1957. — 27) 立入: 日医放線会誌, 17, 5: 500, 1957. — 28) Farber: Lung Cancer, 小野訳, 医学書院, 1955. — 29) Rosenthal et al.: Cytologic Diagnosis of Lung Cancer, 1952. — 30) 小野他: 胸部外科, 6, 5: 384, 1953. — 31) Ackerman and Regato: Cancer, 1947. — 32) Liebow: Atlas Tumor Path. V/17, 1952. — 33) Liebow et al.: Cancer, 1: 223, 1948. — 34) 宮地他: 日病理会誌, 43, 地方会号, 1954. — 35) 宮地他: 癌治療の進歩, 79, 1957. — 36) 田内: 名市大医会誌, 5, 3: 1, 1954. — 37) 田内: 癌の臨, 1: 133, 1955. — 38) 今井他: 癌の臨, 2, 2: 103, 1956. — 39) 今井: 診療, 8: 947, 1955. — 40) 遠城寺: 福岡医誌, 47: 194, 1956. — 41) 遠城寺: 臨と研, 33: 517, 1956. — 42) 太田: 医学のあゆみ, 17, 4: 250, 1954. — 43) 太田: 胸部外科, 8, 4: 299, 1955. — 44) 太田: 癌, 48: 368, 1957. — 45) 太田: 内科, 2, 1: 1958. — 46) 榎林: 日医放線会誌, 17, 5: 498, 1957. — 47) Andervont: Pub. Health Rep., 52: 212, 1937. — 48) Andervont: Pub. Health Rep., 52: 304, 1937. — 49) Andervont: Pub. Health Rep., 52: 347, 1937. — 50) Andervont et al.: Pub. Health Rep., 52: 637, 1937. — 51) Andervont: Pub. Health Rep., 52: 1584, 1937. — 52) Lorenz and Stewart: J. nat. Cancer Inst., 1: 17, 1940. — 53) Shimkin and McIlleland: J. nat. Cancer Inst., 10: 3, 1949. — 54) Nettleship and Henshaw: J. nat. Cancer Inst., 4: 309, 1943. — 55) 滝沢: 癌, 32: 236, 1940. — 56) 滝沢他: 癌, 39: 56, 1948. — 57) 岸沢: 癌, 45: 389, 1954. — 58) 岸沢: 癌, 46: 359, 1955. — 59) Lisco and Finkel: Fed. Proc., 8: 360, 1949. — 60) Doll: Brit. Med. J., sat. Sep. 5: 1953より引用. — 61) 北村: 最新医学, 11, 8: 69, 1956より引用. — 62) Hesse: Fortschr. Röntgenstr., 42: 82, 1911. — 63) Schubert and Lapp: Radiation: 中村, 三好訳「放射線の恐ろしき」岩波書店, 1958. — 64) 菊地: 原子核の世界, 岩波新書, 1958. — 65) 武谷: 原水爆実験, 岩波新書, 1957. — 66) Doll: Brit. Med. J., sat. Sep. 5: 1953. — 67) 平山: 日公衛誌, 2, 1: 40, 1955. — 68) 瀬木他: 最新医学, 13, 12: 3320, 1958. — 69) McDonald and Campbell: Doll. Brit. Med. J., sat. Sep. 5: 1953より引用. — 70) Marie, Clunet and Raulot-Lapointe: Bull. Assoc. Franc. Cancer, 3: 404, 1910. — 71) Barlow und Lazarus: Proc. Roy. Soc. Med., 1921. — 72) Fischer: Zeitschr. f. Pathol., 27, 105. — 73) Bloch: S.M.W., 857: 1924. — 74) Jonkoff: Z. Krebsforsch., 26: 1928. — 75) Roussey, Oberling und Guerin: 吉田富三: 癌の発生, 日本医書出版(1949)より引用. — 76) Selbie: 吉田富三: 癌の発生, 日本医書出版(1949)より引用. — 77) Biltris: 吉田富三, 癌の発生, 日本医書出版(1949)より引用. — 78) Barnett: AECD- 2614, 1949. — 79) McDonald: Neutron Effects on Animals. 1947, Williams and Wilkins Co. — 80) Lorenz et al.: J. nat. Cancer Inst., 6: 349, 1946. — 81) Henshaw, Riley and Stapleton: Radiology, 49: 349, 1947. — 82) Lorenz, Heston and Eschenbrenner: Cancer Research,

9 : 21, 1949. — 83) 榎林 : 日医放線会誌, 4, 7
 ~ 9 : 742, 昭18. — 84) 倉光 : Gann, 47 : 1956.
 — 85) 金田他 : 日医放線会誌, 13 : 496, 昭28. —
 86) 松沢 : 日医放線会誌, 17, 7 : 876, 昭32. —

87) Glücksmann: Biological Hazards of Atomic Energy. Edited by Haddow, 1952. — 88) Greenstein: 癌の化学, 大阪大学第1病理学教室訳, 創元社, 昭26. より引用.

An Experimental Study of Lung Cancer

By

Yuichi Shimamoto

Department of Radiology

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Kobe Medical College

The pathology of onset, the progressive observation of X-ray picture and the effect of X-ray on the onset of cancer were examined, the results obtained being as follows.

1) Three chemical carcinogenic agents, including Parabenzochinone (inhalation), Urethane (intra-peritoneal injection) and 20-methyl-cholanthrene (intravenous injection) were administered to hybrid mice to cause lung tumor in each of them.

2) The rate of the appearance of lung tumor was 16.7% with Parabenzochinone, 12.5% with Urethane and 27.3% with 20-methyl-cholanthrene.

3) Histologically, squamous cell carcinoma could be obtained with Parabenzochinone, adenocarcinoma with Urethane and small round cell sarcoma with 20-methyl-cholanthrene.

4) The onset of cancer with Parabenzochinone was bronchial epithelial and strikingly similar to lung cancer, its findings being similarly corresponding to the squamous cell carcinoma of human lung cancer.

5) The X-ray picture of the experimental lung cancer was isolated well or ill-defined granular dotted or mottled shadow, and highly resembled the tumor-type X-ray appearance of human lung cancer, it being possible to apply to the study of the early finding of human lung cancer.

With Urethane, a circumscribed diffuse homogenous shadow, was obtained, while, with 20-methyl-cholanthrene, a mediastinal tumor-like appearance and a multiple disseminated granular shadows were obtained. It was known that these two could be utilized for diagnosing the early picture of the infiltrating type of human lung cancer.

6) After a single dose of roentgen rays (100 r or 50 r), the onset of lung cancer due to the inhalation of Parabenzochinone did not show any increase, while no difference was caused due to the doses of X-ray applied.