

Title	実験的肝癌発生とそれに及ぼす肝硬変の関係 : DABと四塩化炭素との同時並びに交替投与によるダイコクネズミ肝癌発生促進について
Author(s)	上田, 義郷
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29153
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 9 】

氏名・(本籍)	上 田 義 郷 うえ だ よし きよ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 1 4 4 号
学位授与の日付	昭 和 4 2 年 3 月 2 8 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 病 理 系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	実験的肝癌発生とそれに及ぼす肝硬変の関係；DAB と四塩化炭素との同時並びに交替投与によるダイコクネズミ肝癌発生促進について
論文審査委員	(主査) 教 授 宮 地 徹 (副査) 教 授 山 村 雄 一 教 授 坂 本 幸 哉

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

肝癌と肝硬変の関係については、理論的には次の4通りの場合(志方, Steiner); 即ち(1)肝硬変がまず発生して、それが肝癌発生の原因となる場合、(2)逆に、肝癌がまず発生して、それが肝硬変の発生を促す場合、(3)肝癌と肝硬変はおそらく同一原因により、同時に又は相前後して発生する場合、(4)肝癌と肝硬変はまったく無関係に偶然同一肝臓に発生する場合が考えられる。人体例では(1)と(3)の可能性が高く、我が国では特に(3)が重要視されている(宮地)がなお疑問の点も多い。

実験的にはDABはその投与条件によっては肝硬変を伴わないで、強力な肝癌発生力を示し、又強力な肝硬変発現物質として知られている四塩化炭素(CCl_4)は、白鼠においては文献上未だ明らかな肝癌発生の報告をみない。著者はこれ等の両物質を用い、同時、交替投与方法、或いは栄養条件をかえて、それらによる病理組織学的変化から肝癌発生と肝硬変の関係を伺わんとした。更に肝内蛋白結合アゾ色素量によりそれらの結果の解析を試みた。

〔 方法及び成績 〕

1) 雄性ダイコクネズミを使用し、DABは基礎食に混合し、 CCl_4 は週2回背部皮下注射を行なった。病理組織検査には一般固定法及び染色法を行ない、必要に応じ、特殊染色を用い、肝内蛋白結合アゾ色素量測定法はMiller法の滝一宮地変法を用い、更にWardの方法に従って対照値を測定した。

2) 実験I: DABと CCl_4 同時投与はDAB又は CCl_4 単独投与に比べ、初期病理組織学的変化では、組織障害が強く、胆管線維症及び肝硬変が早く出現し、実験終了時では肝癌、肝硬変、肝癌と肝硬変の合併、及び結節性肥大の各発生数が有意の高値を示した。又DABと CCl_4 同時投与群及びDAB単独投与群に発生した肝癌の組織像には差違はなかった。肝内蛋白結合アゾ色素量は前者は後者に比

べ低値を示した。

3) 実験Ⅱ：同様な実験を2回繰返し、実験Ⅰ—1及び2において、種々の期間(4週より24週) DABを投与し、その後全実験期間が24週となる様に CCl_4 を投与した。結果はDABにつづく CCl_4 投与群はDAB単独投与群に比べ、肝癌、肝硬変、肝癌と肝硬変の合併、及び結節性肥大の各発生数に有意の高値を示した。この事は特にDAB8週、10週、12週投与群に顕著である事を確かめた。なお両群に発生した肝癌の組織像には差違はなかった。即ち、 CCl_4 継続投与によるDAB肝癌発生への促進効果が示されたと共に、更には肝癌発生には不十分な短期間のDAB投与群が CCl_4 継続投与によって肝癌発生をみる事より、 CCl_4 はDAB肝癌発生過程におけるpromoting factorとしての作用を有する事をも示した。

4) 実験Ⅲ：同様な実験を3回繰返した。実験Ⅲ—1では CCl_4 投与後全例試験開腹を行ない、肉眼的に肝硬変像の強いものを肝硬変群、弱いものを肝線維症群の2群に分ち、その後、DABを投与し、対照群としてDAB単独投与群を設けた。その結果 CCl_4 前処置はDAB投与に由来する初期病理組織学的変化の出現を早め且つ増強し、肝内蛋白結合アゾ色素量を低下させる。実験終了時では少なくとも、肝硬変の強弱が肝癌発生に積極的に関与する成績は得られなかった。実験Ⅲ—2では高蛋白食(カゼイン20%)としDABそのものによる肝硬変の出現を出来るだけ抑制した。その結果全実験終了時 CCl_4 につづくDAB投与群は対照群に比べ、肝癌、肝線維症、及び結節性肥大の各発生数に有意の高値を示した。対照群に肝硬変への進展のみられなかったのは高蛋白食によるものと解される。実験Ⅲ—3では低蛋白食(カゼイン12%)とし、 CCl_4 につづくDAB投与群は対照群に比べ、肝癌、肝硬変、結節性肥大の各発生数に有意の高値を示した。殊に肝硬変の増強が著しい点はDAB投与時の低蛋白食によるものと考える。DAB長期単独投与群と CCl_4 につづくDAB投与群に発生した肝癌の組織像には差違を認めなかった。又 CCl_4 単独投与群には肝癌は発生しなかった。

〔総括〕

上記の如く肝癌と肝硬変の関係の可能性については(1)DAB投与時の高蛋白食条件下、或いは特定投与方法では肝硬変を伴わない肝癌発生が主である点から、肝硬変を必ずしも実験の肝癌発生の原因的必須要因とはみなし得ない。(2)上記実験の経時的過程における肝癌発生は肝硬変発生には先行せず、更に癌の発生した肝葉に局限した肝硬変発生はみられない事等から、肝癌発生による二次的な肝硬変発生は実験的には考え難い。(3)DAB肝癌発生に関しては、既述の如く肝硬変を伴わない肝癌発生を惹起せしめうる事より両者の発生に別個の機作が考慮されるべきであるが、なお実験Ⅰ、Ⅱ及びⅢにおけるDAB単独投与群と比較した如く、肝硬変と肝癌発生には密な関係が伺われる。(4)この点は実験Ⅲ—2にみる如く、DABによる肝硬変発生を抑制せしめた場合にも、 CCl_4 による肝硬変はDAB肝癌発生を促進せしめる事から、原因の如何によらず、発生した肝硬変はDAB肝癌発生に促進的に働く事が認められた。この場合 CCl_4 単独投与による肝硬変は肝癌発生を伴わない(白鼠)点はDAB単独投与による肝硬変発生が肝癌発生とは別機作と考えられる1つの根拠を与える。白鼠における CCl_4 単独投与による肝癌発生は未だ、その報告例を認めず、著者の実験においても肝癌発生をみなかった。

論文の審査結果の要旨

本論文は実験的に肝癌と肝硬変の関係の可能性について系統的に解析し、経時的に追究し、病理組織学的な立場から究明したものである。本論文の3種類の実験は、ダイコクネズミでは肝臓の強力な発癌物質であるDABと、肝硬変の発現物質である CCl_4 を用い、これらの作用の異なった物質を、同時に、又は交替に投与し、各実験によりDAB及び CCl_4 濃度、薬剤投与期間、基礎食組成を十分に考慮して、2—3回繰返しおこなわれたものである。その結果、肝癌発生過程において、肝硬変という病理組織変化、又は肝硬変を惹起する様な原因は、肝癌発生を促進する。又、肝癌発生過程において肝硬変は、実験的には必ずしも原因的必須因子とは考え難く、更に、逆に肝癌が肝硬変発生に直接関与しない。

更に本論文では、DAB発癌を解析する1つの方法として考えられているMillerの蛋白欠乏説の仮説の下に、肝内蛋白結合アゾ色素量の定量を行ない、DAB発癌に及ぼす CCl_4 又は CCl_4 肝硬変についても検討を加えている。

以上の様な実験方法により、肝癌と肝硬変の関係を追究したものは現在まで文献上その例を認めない。古くから人体例について、肝癌と肝硬変の関係の可能性が種々上げられているが、人体例のみでは両者の関係の可能性を系統的に解析し、経時的に追究する事は極めて困難であり、この点でも本論文は両者の関係の可能性を実験的に解析し、更に一步前進せしめたと思われる。今後の研究が期待される。