

Title	C3H/He0s系雌マウス自然発生乳癌の発育, 転移, 再発および治療に関する実験的研究
Author(s)	高橋, 晃
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29416
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	高 橋 晃 たか はし あきら
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 3 2 8 号
学位授与の日付	昭 和 4 3 年 2 月 2 9 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文名	C3H/HeOs 系雌マウス自然発生乳癌の発育, 転移, 再発および治療に関する実験的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 陣内伝之助 (副査) 教 授 芝 茂 教 授 宮地 徹

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

癌腫の発育, 転移および再発に関する従来の実験的研究の多くは, 癌細胞を人為的に移植して発生させた癌病巣について行なわれたものであり, これら移植癌による成績がすべて自然発生癌にあてはまるとは考えられない。また, 発育, 転移, 再発の個々の項目についての研究は多いが, 各項目を相互に関連づけて, 総括的に実験的考察を行なった研究は移植癌でもきわめて少なく, 自然発生癌では見当たらない。

一方, 治療に関する実験的研究も, その多くは移植癌を用いたものであるが, 自然発生固型癌の方がヒトの癌腫により近い性質をもっているであろう。しかし自然発生癌を用いる場合は, 対照値としての癌腫の生物学的性質をよく知らねばならない。このような観点から, つぎの観察および実験を行なった。

1. 新たに亜系として確立した阪大癌研の C3H/HeOs マウス自然発生乳癌の固有性状, とくに発育, 転移および再発について系統的に観察した。

2. 現在, 臨床的に行なわれている手術および抗癌剤 (Mitomycin C, 以下 MMC) 療法の単独および種々の組合せによる治療効果を, この自然発生乳癌で検討するとともに, 抗癌剤療法で肺転移形成を阻止できるかどうかを検索した。

〔方法ならびに成績〕

研究には, 約750例の発癌マウスと約220例の未発癌雌マウスを用いた。この乳癌の発癌率は84.6%, 平均発癌週令は41.4週, 発癌後自然治癒はみられず, 平均生存週令は8.3週であった。

I 発 育

1. 癌腫の発育指標として, 癌径, 発育指数 (容積比) および mitotic index を用いた。原発乳

癌と再発乳癌の癌径比は、発癌後20日で約2倍（それぞれ $7.4 \pm 0.58\text{mm}$ と $14.0 \pm 2.51\text{mm}$ ）であった。発癌後20日間の発育指数は、原発乳癌は 6.3 ± 1.50 で、再発乳癌は 40.6 ± 25.99 と約7倍の差がみられた。mitotic index は、原発乳癌の $0.6 \pm 0.19\%$ に比し、再発乳癌は $1.5 \pm 0.63\%$ と約2.5倍高値を示した。

2. 移植実験：原発乳癌と再発乳癌のそれぞれの2mm角癌切片を、1匹のマウス背部皮下の左右に移植した結果、両者の癌径比は発育開始後10日で1.5、20日で1.8、30日で1.8と再発乳癌の発育がより急速であった。

手術創の癌細胞の発育におよぼす影響を検討するために、マウス背部に乳癌手術と同様の術創を作成し、術創部および対側の正常皮下に原発乳癌を移植した結果、術創部移植癌の発育は正常皮下のそれよりも急速で、その癌径比は発育開始後10日で1.3、20日で1.4、30日で1.4であった。さらに、この術創部と正常皮下移植癌を、それぞれ1匹のマウス背部皮下の左右に移植した2代目癌腫も術創部由来のもの発育が、正常皮下のそれに比べて急速で、その癌径比は発育開始後10日で1.3、20日で1.4であった。（各群10例の生後10週の未発癌雌マウスを使用）

II 原発乳癌の肺転移は374例中126例（33.7%）にみられ、発癌後5週で初めて示された。生存週令および癌径の増加につれて頻度は上昇した。一方、再発乳癌は45例中27例（60.0%）に肺転移があった。

III 治療実験

1) MMC 単独療法

a) 短期間投与： LD_{50}/day から $1/12 LD_{50}/\text{day}$ を1—14日間連続ないし間歇投与した結果、治癒例はみられなかったが、 $1/4 LD_{50}/\text{day}$ 4日間歇投与で2.1倍、 $1/4 LD_{50}/\text{day}$ 4日連続投与で1.9倍および $1/6 LD_{50}/\text{day}$ 7日連続投与で1.8倍の延命効果がみられ、これらの投与群は $1/4 - 1/3$ の癌腫発育抑制効果を示した。（MMC マウス1回腹注法 $LD_{50} : 5.2\text{mg}/\text{kg}$ ）

b) 長期間投与

i) 長期間連日投与： $1/6 LD_{50}/\text{day}$ および $1/12 LD_{50}/\text{day}$ 投与群とも延命効果がえられなかったが、前群では発育阻止がみられた。

ii) 長期間週1回間歇投与： $1/3 LD_{50}/\text{day}$ 群と $1/4 LD_{50}/\text{day}$ 群では癌腫の発育抑制効果とともに肺転移抑制がみられた。しかし、 $1/3 LD_{50}/\text{day}$ 群は中毒群で延命効果を示さなかった。 $1/8 LD_{50}/\text{day}$ 群では無効であった。

2) 手術単独療法：乳癌手術はすべて発癌後3週の担癌マウスに行ない、65例中17例（26.2%）の治癒例をえた。

3) 手術とMMC併用療法： $1/6 LD_{50}/\text{day}$ 7日連続、 $1/4 LD_{50}/\text{day}$ 4日連続および $1/4 LD_{50}/\text{day}$ 4日週2回間歇を、それぞれ術前、術後に併用した結果、 $1/4 LD_{50}$ 間歇投与の術前併用群で90.9%（22例中20例）と、その術後併用群の54.5%（22例中12例）に比べて約2倍の、また全群を通じて最高の治癒率をえた。肺転移抑制効果は、全ての術前併用群に認められたが、術後併用群では効果はみられず、一方局所再発抑制効果は、全ての術後併用群に認められたが、術前併用群では $1/6 LD_{50}/\text{day}$ 7日連続投与方法では効果がみられなかった。また術後の再発、肺転移例の生存週令

は手術単独群の 9.1 ± 3.00 週に比し併用群では 12.5 ± 3.35 週に延長した。

〔総括〕

1. 再発乳癌は原発乳癌よりも急速に発育し、それぞれの癌細胞を同一宿主に移植しても両者の発育差は変わらない。この再発乳癌の発育増強には、手術創がひとつの要因となっていることを確かめた。
2. 原発乳癌の肺転移率と生存週令および癌腫の大きさの間には平行関係がある。
3. MMC 単独療法では、原発乳癌の治癒はえられないが、大量間歇投与で最もよい延命と癌腫発育抑制効果が認められる。なお、総投与量が同一の場合には、少量連続投与よりも大量連続投与が、さらに大量連続投与よりも大量間歇投与がより有効である。
4. MMC の長期大量週 1 回間歇投与によって原発乳癌の肺転移形成が抑制される。
5. 手術と MMC の併用では、MMC の大量間歇投与の術前併用が最も有効で、その術後併用群よりも優れた遠隔治癒成績を示す。

論文の審査結果の要旨

癌の治療の実験的研究は、従来そのほとんどが移植癌によるもので、自然発生癌を用いて制癌剤単独療法ならびに手術と制癌剤併用療法における投与方法を比較検討した研究はない。そこで阪大癌研の新しい亜系、C3H/HeOs 系の自然発生乳癌を用いて治療実験を行なったが、まずこの乳癌の諸性状を究明し、ことに転移を起こしうる時期およびその大きさを明確にし、さらに再発癌が原発癌と性状が異なることも確かめた。治療成績としては、マイトマイシンC単独療法では治癒せしめないこと、最も有効であったのはマイトマイシンC大量週 2 回間歇投与方法の術前併用であるという結果をえた。