

氏 名 すず 鈴 き 木 しげ 重 お 男

授 与 学 位、 医 学 博 士

学位授与年月日 昭和37年3月23日

学位授与の根拠法規 学位規則第5条第1項

研究科，専攻の名称 東北大学大学院医学研究科
外科学系

学 位 論 文 題 目 網内系機能と腫瘍増殖に関する実験的研究

指 導 教 官 東北大学教授 榎 哲 夫

論文審査委員 東北大学教授 榎 哲 夫

東北大学教授 赤 崎 兼 義

東北大学教授 岩 月 賢 一

鈴木重男提出論文内容要旨

研究目的

宿主と悪性腫瘍の増殖とは相互に関連し合つて推移するものであるが、この宿主側の腫瘍増殖に及ぼす因子の1つに網内系機能が重視され、Stern(1943)以来網内系機能を賦活した場合の腫瘍の増殖に与える影響についての実験的研究は多くの学者により発表されている。しかし逆に網内系機能を抑制せしめた場合の腫瘍増殖に及ぼす影響についての報告はない様である。よつて著者は網内系機能を賦活した場合のみならず、網内系を抑制した場合に腫瘍の増殖にどのような影響があるかをMH134腹水肝癌マウスについて検討した。

実験材料並びに方法

健康なる(C₃H/HeN(8)×d.d(q))₁マウスを(1)無処置群、(2)チフスワクチン0.01cc/gmを腫瘍移植5日前に1回腹腔内に注入した群(T.前処置群)、(3)0.1%エバンス青0.005cc/gmを腫瘍移植9日前より隔日5回腹腔内に注入した群(E.B.前処置群)の3群に分け、それぞれのマウス背部皮下にマウス腹水肝癌MH134を1万個及び10万個/0.04ccを移植し、各群について(1)生存日数、(2)主腫瘍の増殖状態、(3)腫瘍の増殖状態と肝脾重量の変動との関係を調査した。

実験成績

I予備実験 予備実験では(1)無処置群、(2)チフスワクチン0.01cc/gm腹腔内注入群、(3)同0.02cc/gm腹腔内注入群、(4)0.1%エバンス青0.0025cc/gmを5回腹腔内注入群、(5)同0.005cc/gmを5回腹腔内注入群の5群150匹(各群30匹)について、それぞれマウス背部皮下に5×5mmの覆いガラスを2枚挿入し、挿入後3、5、7、14、21及び28日目に取出したガラス片に認められた異物巨細胞数を数え網内系機能状態を判定した。

チフスワクチン注入群に於いては0.01cc/gm及び0.02cc/gm注入群共に無処置群に比し巨細胞数は増加し明らかに網内系機能の亢進が認められた。しかし0.02cc/gm注入群では薬剤投与後一時的に体重の減少を来し、全身状態が障害されるので、本実験ではチフスワクチン投与量を0.01cc/gmとした。一方0.1%エバンス青注入群の巨細胞出現状態は0.0025cc/gm

5回注入群では無処置群と比較して殆んど差がなく、0.005cc/gm 5回注入群では巨細胞出現状態は不良で網内系機能の低下が認められた。よつてエバンス青投与量は0.005cc/gm 5回とした。

Ⅱ. MH 134 腫瘍細胞 10万個皮下移植実験 (1)生存日数に及ぼす影響：腫瘍移植後の生存日数は無処置群31匹では平均 59.4日、T.前処置群30匹では54日、E. B. 前処置群26匹では56.6日で3群間に差はなく、又生存率曲線及び50%生存日数の比較でも3群間に差は認められなかつた。(2)移植腫瘍の増殖状態：移植後1週間毎に腫瘍面積(長径×短径)を測定し各群に於ける腫瘍の増殖状態を比較すると、移植後4週間目までは3群間に差は認められなかつた。しかし5~8週では腫瘍の大きさは無処置群59.4~78.8mm²、T.前処置群51.0~73.2mm²、E. B. 前処置群65.0~85.6mm²を示し、E. B. 前処置群は他の2群に比し明らかに腫瘍の発育が旺盛であつた。しかし対照群とT.前処置群との間の差は左程大きくなく両者間には有意の差は認められなかつた。(3)腫瘍の増殖に伴う肝及び脾重量の変動：無処置群36匹、T.前処置群32匹、E. B. 前処置群31匹計99匹について腫瘍移植前、移植後28日目、腫瘍死時の3回にわたり腫瘍、肝及び脾重量を測定するに、腫瘍重量は28日目では3群間に差がなかつたが、腫瘍死時には腫瘍重量は無処置群6.05gm、T.前処置群5.73gm、E. B. 前処置群7.56gm.と各群共腫瘍は急速に増大し、特にE. B. 前処置群に於いて顕著であつた。肝脾重量は腫瘍とは反対に移植後28日目までの前半期に於いて増加せるも、腫瘍死時には肝脾重量の増加は左程著明でなく、腫瘍増殖の最も著しいE. B. 前処置群ではむしろ減少していた。

Ⅲ. MH 134 腫瘍細胞 1万個移植実験 (1)移植率及び生存日数：移植率は無処置群(42.9%)とE. B. 前処置群(43.3%)との間には差はなかつたが、T.前処置群(20.7%)では前2者の約半で、移植率は低下していた。また平均生存日数も無処置群72日、T.前処置群77日、E. B. 前処置群70.8日でT.前処置群は他の2群に比し稍々延長していた。(2)移植腫瘍の増殖状態：10万個移植例と同様7週以後の移植後半期に於いて各群共増殖著明となり、腫瘍死時には無処置群71.3mm²、T.前処置群63.5mm²、E. B. 前処置群77.6mm²でE. B. 前処置群とT.前処置群との間に差が認められた。(3)MH 134 腫瘍細胞 100万個腹腔内再移植：1万個移植87匹中移植陰性53匹に腫瘍細胞 100万個を腹腔内に再移植し同腫瘍に対する抵抗力獲得の有無を検するに、各群共1~2匹づつ計5匹の移植陰性例が認められた。また再移植で移植陽性となつた例の平均生存日数にも3群間に差は認められなかつた。

結 語

(1) 腫瘍増殖状態については、腫瘍細胞 10万個移植例ではエバンス青で網内系を障碍せるマ

ウスでは腫瘍の増殖が旺盛で無処置群及びチフスワクチン前処置群との間に差がみられたが対照群とチフスワクチン前処置群との間には腫瘍増殖状態に有意の差は認められなかつた。しかし1万個移植群では腫瘍増殖状態はエバンス青前処置群が最も大で、チフスワクチン前処置群が最も小で、3群間に差が認められた。(2)移植率及び平均生存日数については10万個移植例では3群間に差はみられなかつたが、しかし1万個移植例ではチフスワクチン前処置群の移植率は対照群及びエバンス青前処置群のほぼ半分以下に低下するをみた。(3) 腫瘍の重量の増加と肝脾の重量の変動との間には相関関係が認められた。(4) 1万個移植陰性例について腫瘍細胞100万個腹腔内に再移植した所、各群共に1~2匹づつ計5匹の移植陰性例があつた。

審 査 結 果 の 要 旨

胆癌動物の腫瘍増殖は網内系機能と密接な関係にあり、この網内系機能を刺激することによつて腫瘍増殖を抑制し得ることは Stern (1943) 以来多くの学者により指摘されている。しかし逆に網内系機能を抑制して腫瘍増殖を容易ならしめようとする報告にはあまり接しない。一方赤崎らはチフス・ワクチンを投与することにより網内系機能を賦活し、エバンス青投与により同機能を抑制し得る事実を認めている。そこで著者は彼等の方法に従い、チフス・ワクチンで前処置し網内系機能を賦活した場合と、これとは反対にエバンス青で前処置して網内系機能を抑制した場合とで、腫瘍増殖にどのような影響があるかを、F1マウスの背部皮下に M H 134 腹水肝癌を移植して検討している。なお本実験に先立ちチフス・ワクチン及びエバンス青の至適投与量を決めるため、覆いガラス挿入法により異物巨細胞数を数え、網内系機能状態を判定し、チフス・ワクチンは $0.01 \text{ cc} / \text{g m}$ 、 0.1% エバンス青は $0.005 \text{ cc} / \text{g m}$ 5 回腹腔内に注入することに決定している。著者の得た成績のうち注目すべきものを列記すれば次の通りである。

1) 腫瘍増殖状態は腫瘍細胞 10 万個移植例で、エバンス青で網内系機能を抑制せるマウスでは腫瘍の増殖が旺盛で無処置群及びチフス・ワクチン前処置群との間に差がみられたが、無処置群とチフス・ワクチン前処置群との間には腫瘍増殖状態に有意の差は認められなかつた。しかし 1 万個移植群ではエバンス青前処置群が最も大で、チフス・ワクチン前処置群が最も小で、3 群間に差が認められた。

2) 移植率は 10 万個移植例では 3 群間に差はみられなかつたが、1 万個移植例ではチフス・ワクチン前処置群の移植率は他の 2 群のほぼ半分以下に低下しているのが注目された。

3) 腫瘍移植後の平均生存日数については、10 万個及び 1 万個移植例共に 3 群間に有意の差は認められなかつた。

4) 腫瘍の重量の増加と肝脾重量の変動との間には相関関係が認められた。

5) 1 万個移植陰性例について腫瘍細胞 100 万個腹腔内に再移植した所、各群共に 1~2 匹づつ計 5 匹の移植陰性例があつたが 3 群間に差は認められなかつた。

以上著者の研究は網内系機能と腫瘍増殖に関する知見を明かにしたもので、臨床示唆する点も少なくない。