

氏 名 阿 部 力 哉

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 8 年 3 月 2 6 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 腹 水 肝 癌 の 静 脈 内 移 植 に よ る 実 験 的 転 移 形 成 に 対  
す る コ ー チ ゾ ン の 影 響

指 導 教 官 東 北 大 学 教 授 桂 重 次

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 桂 重 次

東 北 大 学 教 授 槇 哲 夫

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

## 論文内容要旨

癌細胞の血行性のひろがりには、転移形成の一つの形式として重要視されている。このことに関連して血中の癌細胞の検出等も盛んに行われている。ところで血流内に入つて全身に撒布された腫瘍細胞がすべて転移のもとになるかどうかは、それに関連する種々の要因が考えられよう。

ラットの7系の腹水肝癌を尾静脈から注入移植した実験で、各種瘍系の中に動物の腫瘍死率や転移形成に著明な差異のあることがわかつた。以上の実験に引続き、著者は動物にコーチゾンを投与することにより腫瘍の移植性や転移形成性にどのような影響を及すかを実験的に確かめんとした。

### 実験材料及び方法

本実験に使用せる腫瘍は腹水肝癌4系(AH13, AH66F, AH7974, AH173)である。これらの腫瘍はいずれもラットの腹腔内で盛んに増殖する腹水腫瘍でありAH13とAH66FはFree cell typeの腫瘍で、AH7974とAH173はIsland typeの腫瘍である。実験動物は大沢飼育場産雑種ラットで体重100~120gのものをを用いた。純培養状態の腹水をとり生理的食塩水にて細胞数にして1mm<sup>3</sup>中5万個を含むように希釈して腫瘍細胞浮遊液をつくり、各匹0.2cc(細胞数約1千万個)を尾静脈内に注入移植した。コーチゾンは1日1回5mg/ラットを大腿筋肉内に注射した。各系共3処置群に分け、前処置群は腫瘍移植前連日3日、後処置群は移植翌日から3日間コーチゾン注射を行い、前後処置群は腫瘍移植当日も含めて前後3日づつとで計7日間注射を継続した。

### 実験成績

I 実験第一群、4腫瘍系を静脈内に移植して各群共に動物は死亡迄観察し死後はすべて剖検して、肺での腫瘍増殖及び諸臓器への転移形成の状態を見、すべて顕微鏡的に検索した。1) 死亡率、free cell typeで無処置動物での死亡率の高いAH13と低いAH66Fのコーチゾン処置群では処置の如何を問わず、死亡率は殆んど100%となる。Island typeのAH7974では無処置群、処置群でも死亡率に大きな変化はないが前後処置群のみが100%となる。同じIsland typeでも無処置では死亡例のなかつたAH173の前処置及び前後処置群共に死亡率は78%であつた。一方この後処置群では一例の死亡もなかつた。2) 生存日数、処置群では各系共に生存日数は数日から1週間位も短くなつて居り、どの腫瘍系でも前後処置群が最も短かつた。AH173の後処置群は48日と長い経過をとる。3) 肺に於ける腫瘍増殖像、腫瘍

死を遂げた動物の肺に於ける腫瘍増殖を肉眼的にみると著明な結節を形成するものから暗赤色に瀰漫性に膨隆しているが明かな結節形成のないものもあつた。顕微鏡的には腫瘍の増殖が肺組織のどの部分に起つているかを検討した。この際腫瘍の増殖が肺の血管或は気管支周囲の間質内にみられる場合（A型）肺胞壁毛細管乃至血管内にある場合（B型）肺胞や気管支等の気道内にある場合（C型）の3系に分けた。AH13ではA型とB型の混合型で瀰漫性増殖をとるが処置群でも腫瘍増殖の部位は殆んど同じである。たゞ生存期間が短いにもかかわらず増殖の程度が強くA型の方が優勢になる。AH66Fでも前者と同様の傾向をとる。AH7974の無処置群はA型及びC型の混合で大きな結節をつくつて膨張性に増殖する。この処置群では結節は小さいがその数は著しく多くなる。AH173の前処置及び前後処置群では死亡せるものが出て来たがその肺組織像はいろいろで一定の傾向を示さない。肺胞内で増殖しているもの、血管内で血栓形成の型をとつて閉塞性に存在しているもの、肺内に腫瘍細胞がなくて癌性胸膜炎の型をとるもの等がある。然しいずれも積極的増殖を示めすものではなく、少ないながらも腫瘍細胞の残存及至軽微な増殖のみられたことは、無処置ではなかつたことで注目に値する。4) 諸臓器への転移形成、AH13の無処置群では諸臓器への転移形成はかなり高率であるが処置群では生存期間が短くにもかかわらず転移巣での増殖が高度となる。AH66Fの無処置群での転移形成は肝、副腎、脾に比較的少いのにならば各処置群ではそれら臓器への転移が高率となり更に増殖も高度となる。AH7974の無処置群では縦隔リンパ腺以外の転移は認められなかつたがコーチゾン処置により心、肝、腎、副腎に転移を認めるものが出て来た。AH173の無処置群では死亡例なく処置群では肝、腎に転移を形成し、更に後腹膜リンパ腺等に著明な腫瘍増殖をみたものがある。

II 実験第二群、無処置群と処置群との死亡率に大きな変化のみられたAH66FとAH173の二系を選んでコーチゾンで3日間前処置した動物の尾静脈から注入移植して経時的に動物を屠殺し、肺に於ける腫瘍増殖並びに増殖の量的質的变化を無処置動物のそれと対比検討した。両腫瘍系共処置の有無にかかわらず腫瘍細胞移植直後には明かな栓塞状態を示めすが既に数時間後から減少する。AH66Fでは3日乃至5日目頃から腫瘍増殖が始まるが処置群では血管周囲間質での増殖がより著明となる。一方AH173では一度消褪せる腫瘍細胞が再び増殖して来る像は明かでない。両系共処置群では無処置群に比し、移植直後には栓塞している腫瘍細胞の数は多く而も肺胞壁毛細管に栓塞するものの割合が多くなることがわかつた。

## 結 語

1) 動物をコーチゾンで処置した場合4腫瘍系共に死亡率は増し、生存日数は短縮した。概してコーチゾン前処置の方が後処置よりも効果的であつた。2) 肺での腫瘍増殖及び諸臓器への転移形成はコーチゾン処置により著明に促進される。3) 肺での腫瘍増殖の部位には無処置、処置群の間に大きな相異はないがFree cell typeの処置群では血管周囲間質での増殖がやゝ著明となる。4) 腫瘍移植後動物を経時間屠殺してみると移植直後には両系共肺胞壁毛細管に栓塞するものの割合が多くなる。このことが肺での腫瘍増殖並びに諸臓器への転移形成を増す原因になるのではないかと考えられる。

## 審査結果の要旨

著者は動物にコーチゾンを投与することにより血行内に移植された腫瘍の移植性や転移形成性にどのような影響を及ぼすかを実験的に確かめんとし、腹水肝癌4系(AH13, AH66F, AH7974, AH173)を使用した。これらの腫瘍はいずれもラットの腹腔内では盛んに増殖する腹水腫瘍であり、AH13とAH66FはFree cell typeの腫瘍で、AH7974とAH173はIsland typeの腫瘍である。これらを受験動物の静脈内に移植するとAH13とAH7974は移植率が高くAH66FとAH173は低くてAH173では1例も腫瘍死をみない。

実験動物は大沢飼育場産雑種ラットで、体重100~120gのものをを用いた。培養状態の腹水を取り生理的食塩水にて細胞数にして $1\text{ml}^3$ 中5万個を含むように希釈して腫瘍細胞浮遊液をつくり、各匹0.2cc(細胞数約1千万個)を尾静脈内に注入移植した。コーチゾンは1日1回5mg/ラットを大腿筋肉内に注射した。各系共3処置群に分け、前処置群は腫瘍移植前連日3日、後処置群は移植翌日から3日間コーチゾン注射を行い、前後処置群は腫瘍移植当日も含めて前後3日づつとで計7日間注射を継続した。その結果次の成績を得た。

1) 動物をコーチゾンで処置した場合4腫瘍系共に死亡率は増し、生存日数は短縮した。概してコーチゾン前処置の方が後処置よりも効果的であつた。2) 肺での腫瘍増殖及び諸臓器への転移形成はコーチゾン処置により著明に促進される。Island typeのAH7974とAH173は無処置動物で諸臓器への転移形成はないがコーチゾン処置により転移を形成するものが出る。3) 肺での腫瘍増殖の部位には無処置、処置群の間に大きな相異はないが、Free cell typeの処置群では血管周囲間質での増殖がやや著明となる。4) 腫瘍移植後動物を経時間に屠殺してみると移植直後には両系共肺胞壁毛細管に栓塞するものゝ割合が多くなる。このことが肺での腫瘍増殖並びに諸臓器への転移形成を増す原因になるのではないかと考えられるとしている。

よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。