

細菌感染と腫瘍増殖に関する実験的研究

(感染状態と腫瘍増殖との関連について)

金沢大学医学部外科学第二講座(主任:水上哲次教授)

丸 理 夫

(昭和47年11月10日受付)

悪性腫瘍の治療として、早期発見根治手術は、その治療成績を著しく向上せしめているが、しかしそれには限界があり、すべての悪性腫瘍の完全治癒を期待することは、困難である。それは主として悪性腫瘍の再発または転移のためであると考えられている。

一方、Frauchinger¹⁾、Huth²⁾らの報告によれば、極めて微々たるものであるが、悪性腫瘍に自然治癒があると云われ、Tankerは化膿性感染によって主腫瘍又は転移の自然治癒(或いは退縮)が見られたり、悪性腫瘍が手術後感染により寛解を認めると報告し、Liechtyら³⁾は大腸および直腸の悪性腫瘍手術後腹腔内感染を起こしたものでは、感染を起こさないものに比して高い生存率を示すことから、悪性腫瘍に細菌が感染した場合の延命効果について記載している。ところでBush⁴⁾が悪性腫瘍に対して丹毒の併発が治療効果をもたらすと発表して後、Fehleisen⁵⁾は丹毒患者からその病原菌 *Streptococcus erysipelatis* を分離する事に成功して、その培養液を手術不能の多発生肉腫に接種し、腫瘍の崩壊あるいは消滅を認めたと報告している。次いでLassarら⁶⁾が生きた丹毒菌の代わりにその加熱菌体の応用にて有効性を認めたと報告している。又Sprouch⁷⁾、Wolffheim⁸⁾らによっても腫瘍患者に丹毒連鎖球菌を感染せしめて治癒した症例が記載されている。更にかかる細菌やその毒素によって腫瘍を治癒軽快せしめた臨床例はColeyら⁹⁾、Diller¹⁰⁾、Beck¹¹⁾ら多数の人々によって報告されている。この様な溶連菌に関する抗腫瘍効果はJordanら¹²⁾、Christensen¹³⁾、Havasら¹⁴⁾、岡本ら¹⁵⁾、越村ら¹⁶⁾によって核酸効果なる現象で説明され腫瘍細胞の核酸系に破壊が起きるとされている。又、丹毒以外の急性感染性疾患の合併した場合にも関心が向けられ、チブス、肺炎、粟粒結核、ブドー球菌感染

で白血病が寛解したとの報告^{17)~19)}や、その他Klynera²⁰⁾、Roskin²¹⁾、Malisoff²²⁾らの原虫類が抗腫瘍性を示すという報告、ウイルス感染によって腫瘍の退縮を見たというDe Pace、Levaditi、Moore²⁴⁾、Cassell²⁵⁾、Lindenmanら²⁶⁾らの報告もある。又Reilly²⁷⁾によって細菌の代謝産物であるPolysaccharideの出血壊死毒にも研究が向けられ、更に真菌によるFischerar²⁸⁾、Karo²⁹⁾の試み、酵母多糖体による抗腫瘍性に関するDillerら³⁰⁾、Jacobsen³¹⁾の研究、更にはGardner³²⁾、Jacobsenら³³⁾、Ikawら³⁴⁾、Zahrら³⁵⁾、渡辺³⁶⁾等により菌体成分での抗腫瘍効果も研究されている。水野ら³⁷⁾は *Proteus vulgaris* の Lipopolysaccharide を静注すると、マウスの Ehrlich 癌や Sarcoma 180 の固形癌に著明な抗腫瘍性を認めたことから、その理由として一つには網内系を刺激しその機能が亢進せしめられるためであり、もう一つは直接的な細胞毒作用であると説明している。

網内系機構に関しては、生体防衛機構にあずかる主な組織系として網内系の役割が重要視され、悪性腫瘍の発生増殖に網内系の活性が密接に関連するという事が水上^{38)~45)}、Fromme⁴⁶⁾、Stern⁴⁷⁾によって報告されている。

以上の様に細菌の抗腫瘍性に関しては、古くから臨床家の目にとまり多数の研究者によって広範囲にわたって研究がなされているが、いまだに顕著な進展を見ず、人体に應用して著効を示すまでには至っていない。

そこで著者は感染状態が担癌生体の癌増殖に対し如何なる影響を及ぼすかを、生体防禦ことに網内系機能との関連に於て検討するため実験的研究を行ない、二、三の興味ある知見を得たのでここに報告する。

Experimental Studies on the Relationship between Infection and Tumor growth. **Yoshio Maru**, Department of Surgery (II) (Director : Prof. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

〔I〕 感染状態が健常マウスに及ぼす影響

健常マウスに感染状態を惹起すべく、細菌感染、発熱、炎症状態を負荷し、次節で述べる担瘤状態との関連のもとに網内系機能の変動を検索した。

1. 実験材料および実験方法

1. 実験動物

dd系雄マウス(生後4ないし5週, 19g前後)を15匹, 1群として1週間, オリエンタル固型飼料FMと常水を自由に与え室温22~25°Cの環境にて飼育しそれぞれの実験に供した。

2. 菌株

E. coli 及び *Staphylococcus aureus*, いずれも本学微生物学教室より分与された菌株で, いずれも実験に先だって菌力の一定化を計るため普通斜面寒天培地で20時間37°C 2回培養⁴⁸⁾ した菌集落を用いた。

3. 起炎物質⁵⁰⁾

滅菌クロトン油をオリーブ油にて0.25%に稀釈, その0.2mlを空気と共にマウス皮下に注入した。

4. 発熱物質^{51) 52)}

TTG(土壌から分離した非病原菌 *Pseudomonas fluorescens* の有効菌体成分を分離精製した一種の複合多糖体で電気泳動的に単一な物質であり Non-anaphylactogenic である)を0.1ml即ち0.1μg/20gを間歇的に注射し発熱状態を得た。マウス体温測定は, 電気温度計(Yellow Spring ohio Model 43TA)にて直腸温にて測定した。

5. 網内系機能測定法⁵³⁾

網内系機能は墨粒 Clearance 法により測定した。墨粒 Clearance 法は Halpern^{54) 55)}, 綿貫⁵⁶⁾ の方法に準じ Perikan ink(Günther-Wagner 社製)を1%ゲラチン加生食水に墨汁粒子が16mg/mlになるように稀釈し, マウス体重100gあたり16mgの墨粒を尾静脈より静注し, 静注後5分および30分にあらかじめヘパリンで洗浄した毛細ピペットで0.025mlの血液を眼窩静脈叢(Retro-orbital venous Plexus)より採血し, 0.1%のNa₂CO₃溶液3ml中に吹き込み溶血させ, 光電比色計(波長660mμ)で吸光度を測定し, 次式より貧食指数 Phagocytic index(K)を求めた。

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{T_2 - T_1}$$

C₁: T₁時の血中墨汁粒子濃度

C₂: T₂時の血中墨汁粒子濃度

K値の上昇はRESの貧食能の亢進, 低下は減退を示すものである。なお, 注射1時間後にマウスの臓器を10

%ホルマリンで固定し型の如くヘマトキシリン・エオジン染色をおこない形態学的検索に供した。

6. 肝, 脾及び腎の形態学的検索

各実験群のマウスを経時的に屠殺し, その肝, 脾, 腎の湿潤重量を測定し10%ホルマリン固定後ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない, 組織学的検索も同時に行なった。

7. 細菌注射量の決定

実験に先だって *E. coli*, *Staph. aureus* 生理食塩水浮游液をマウス皮下及び腹腔に接種し敗血症による死亡を見ない一定の感染状態を起こす Optimal な菌量をもとめた。即ち, それぞれの菌について, 普通斜面寒天培地で20時間37°C 2回培養, それらの培地集落を白金耳にて採集し, 滅菌生理食塩水に混入して菌浮游液を作成した。次に各倍数の稀釈液を作成し, そのおのおのについて, 1群10匹のマウス背部皮下接種により, 全例に皮下感染状態を得る濃度をもとめた。同時に光電比色計(630mμ)にて菌浮游液の透過度測定を行こない, その透過度に於ける菌浮游液の菌数も最確数測定法⁴⁸⁾によって算定した。その結果, マウス背部皮下に炎症状態を惹起する生食浮游液濃度とそれに対する菌数は, 図Ia・Ibによってもとめることができる。そこで攻撃菌量として, マウス皮下に一連の感染症状を認めるが, しかし全身臓器に膿瘍を作らない感染菌数として *E. coli* では背部皮下25~100×10⁶, 腹腔ではその1/6以下, *Staphylococcus aureus* では背部皮下25~40×10⁶, 腹腔ではその1/2以下の接種菌数で安全に生存し得たので, 以下この菌量を実験に用いた。

8. 細菌感染, 無菌的炎症, 発熱状態の網内系機能におよぼす影響についての実験方法

dd系マウス背部に *E. coli* 生食浮游液0.3ml(5×10⁷)を注射した群, *Staph. aureus* 生食浮游液0.1ml(3×10⁶)を注射した群, クロトン油0.25%0.2ml注射群, TTG1号0.1ml毎日注射群, 対照群に分けて経時的に網内系機能を墨汁 Clearance 法にて各々5匹について算出し, その平均値を以て表わすと共に肝, 脾, 腎の湿潤重量を Torsionswage にて測定し, 各組織を10%ホルマリン固定後, ヘマトキシリン・エオジン染色⁵⁷⁾を行なって, 組織標本を作製し, 組織学的検索も行なった。

II. 実験成績

1. 健常マウスに細菌接種した場合

E. coli 生食浮游液0.3ml, *Staphylococcus aureus* 生食浮游液0.1mlをマウス背部皮下に接種したところ, 両者とも同様に(図IIa)接種後3日間は

多飲及び5日間は発熱を認め、その後接種部の発赤を認め8日目より潰瘍または膿瘍を認める。膿瘍は漸次縮小痂皮形成を認め15日目には痂痕化し3週間にて治癒する。その間の網内系機能を墨粒 Clearance にて測定すると、1日目 E. coli 接種では $K=0.045 \pm 0.0037$ Staphylococcus aureus 接種では $K=0.047 \pm 0.0024$, 3日目 E. coli $K=0.054 \pm 0.0069$ Staph. aureus $K=0.060 \pm 0.0055$, 6日目 E. coli $K=0.051 \pm 0.0052$ Staph. aureus $K=0.051 \pm 0.00$

26, 9日目 E. coli $K=0.036 \pm 0.0061$ Staph. aureus $K=0.038 \pm 0.0062$, 12日目 E. coli $K=0.035 \pm 0.0043$ Staph. aureus $K=0.032 \pm 0.0027$, 15日目 E. coli $K=0.021 \pm 0.002$ Staph. aureus $K=0.027 \pm 0.003$, 20日目 E. coli $K=0.021 \pm 0.0026$ Staph. aureus $K=0.022 \pm 0.0049$ と成り対照群 $K=0.026 \pm 0.0045$ と比して感染状態早期より E. coli, Staph. aureus 共に亢進を認め15日間持続して対照群値に復帰した。又肝, 脾, 腎の湿潤重量を測

図 I a E. coli 生食浮游液の透過度とそれに対する菌数及びマウスの反応

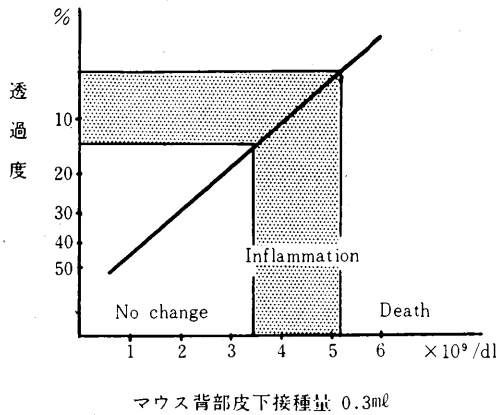


図 I b Staphylococcus aureus 生食浮游液の透過度とそれに対する菌数及びマウスの反応

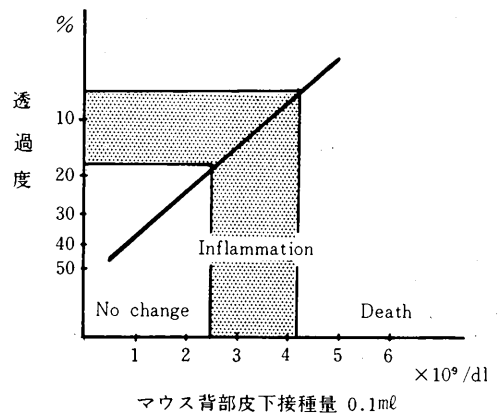
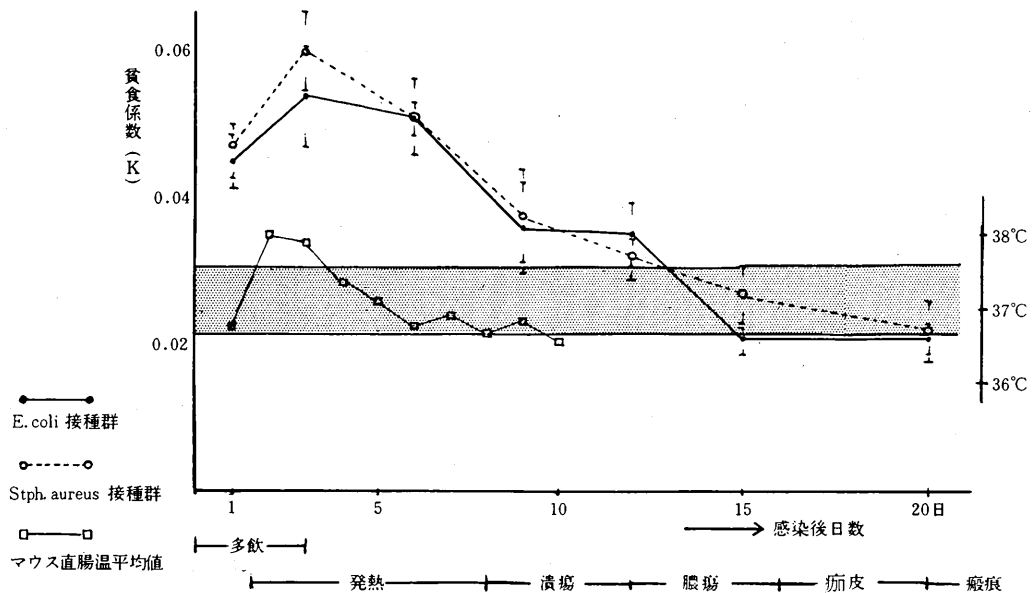


図 II a E. coli 5×10^7 , Staph. aureus 3×10^6 マウス背部皮下接種感染症状及び貧食能



定すると、E. coli 皮下接種後 1 日目肝重量 1.32 g、脾重量 0.189 g、腎重量右 0.381 g、左 0.376 g、3 日目肝重量 1.38 g、脾重量 0.297 g、腎重量右 0.392 g、左 0.381 g、6 日目肝重量 1.45 g、脾重量 0.321 g、腎重量右 0.322 g、左 0.399 g、9 日目肝重量 1.32 g、脾重量 0.223 g、腎重量右 0.399 g、左 0.411 g、12 日目肝重量 1.21 g、脾重量 0.212 g、腎重量右 0.412 g、左 0.387 g、21 日目肝重量 1.23 g、脾重量 0.196 g、腎重量右 0.415 g、左 0.37 g であった(図 III a)。Staphylococcus aureus 皮下接種後 1 日目肝重量 1.29 g、脾重量 0.199 g、腎重量右 0.381 g、左 0.387 g、3 日目肝重量 1.36 g、脾重量 0.321 g、腎重量右 0.387 g、左 0.375 g、6 日目肝重量 1.44 g、脾重量 0.370 g、腎重量右 0.362 g、左 0.35 g、9 日目肝重量 1.35 g、脾重量 0.21 g、腎重量右 0.379 g、左 0.372 g、12 日目肝重量 1.25 g、脾重量 0.192 g、腎重量右 0.41 g、左 0.338 g、20 日目肝重量 1.27 g、脾重量 0.189 g、腎重量右 0.392 g、左 0.382 g であった(図 III b)。対照

群、肝重量 1.252 ± 0.14 g、脾重量 0.182 ± 0.081 g、腎重量右 0.38 ± 0.06 g、左 0.37 ± 0.07 g に比して両者とも肝、脾重量は細菌接種後、3 日目、6 日目に於て著明に増加している。

小 括

細菌感染を健常マウスに起こすにあたり、起炎菌として E. coli 及び Staphylococcus aureus を用いて、マウス背部皮下に一定の化膿性感染症状を起こした。感染症状は両菌とも、炎症、化膿及び発熱症状が認められた。網内系機能は両菌とも接種後 3 日目をピークとする 7 日間に亘る機能亢進が見られた。細菌接種後、経時的に肝、脾、腎の湿潤重量を測定すると両菌とも感染後 3 日目、6 日目に於て対照群に比して著明な重量増加がみられた。しかし腎重量に於ては対照群と差がなかった。E. coli 及び Staphylococcus aureus による化膿性感染に於ては感染早期より炎症、発熱状態がみられ、肝、脾の重量増加、網内

図 III a E. coli 5×10^7 菌数皮下接種後の体重、肝、脾、腎重量変化

E. Coli 皮下接種 後日数	動物 数	体 重 g	肝 重 量 g/20g	脾 重 量 g/20g	腎 重 量 g/20g	
					右	左
1	5	21.0	1.32	0.189	0.381	0.376
3	5	22.6	1.38	0.197	0.392	0.381
6	5	22.7	1.45	0.321	0.322	0.399
9	5	23.1	1.32	0.223	0.399	0.411
12	5	23.8	1.21	0.212	0.412	0.387
20	4	22.7	1.23	0.196	0.415	0.379
対 照 群	10	20.5 ± 1.4	1.252 ± 0.14	0.182 ± 0.081	0.38 ± 0.06	0.37 ± 0.07

図 III b Staphylococcus aureus 3×10^6 菌数皮下接種後の体重、肝、脾、腎重量変化

St. Aureus 皮下接種 後日数	動物 数	体 重 g	肝 重 量 g/20g	脾 重 量 g/20g	腎 重 量 g/20g	
					右	左
1	5	22.1	1.29	0.199	0.391	0.387
3	5	22.7	1.36	0.321	0.387	0.375
6	5	23.1	1.44	0.370	0.362	0.355
9	5	22.3	1.35	0.201	0.379	0.372
12	5	21.5	1.25	0.192	0.410	0.338
20	4	22.2	1.27	0.189	0.392	0.382
対 照 群	10	20.5 ± 1.4	1.252 ± 0.14	0.182 ± 0.081	0.38 ± 0.06	0.37 ± 0.07

系機能亢進状態の持続が長期にわたって認められた。

2. 健常マウスに無菌性炎症を起こした場合

起炎物質注入後2日目より注射部位に発赤を認め、5日目よりびらん及び肉芽を形成するが、その後痂皮、癬痕を認め2週間にて治癒する。その間の網内系機能を墨粒 Clearance にて測定すると1日目K=0.035±0.0067, 3日目K=0.037±0.0028, 6日目K=0.035±0.0054, 9日目K=0.034±0.007, 12日目K=0.031±0.006, 15日目K=0.028±0.0059, 20日目K=0.024±0.0037と成り、対照群に比して3日目迄は網内系機能亢進を認めるが、その後は漸次低下を認め対照群値に復帰した。肝、脾、腎重量では対照群との間に差が見られなかった。(図IIIc)

小 括

無菌性炎症状態作成のため起炎物質としてクロトン油を用いてマウス背部皮下に炎症反応を作成した、局所炎症反応は2週間にわたって認められた。経時的に

網内系機能を検索したところ、クロトン注入後、10日間にわたる軽度の網内系機能亢進がみられた。肝、脾、腎重量を測定し形態学的検索も行こなったが、変化は見られなかった。又マウス直腸温も検索したが、発熱状態は見られなかった。

3. 健常マウスに発熱状態を作成した場合

発熱物質を毎日静注投与にて墨粒 Clearance は1日目K=0.035±0.003, 3日目K=0.037±0.0028, 6日目K=0.0035±0.0051, 9日目K=0.027±0.0048, 12日目K=0.031±0.0044, 15日目K=0.028±0.0042, 20日目K=0.024±0.0028と成り5日目迄は対照群に比して亢進が見られたが、その後は低下し対照群値に復帰した。又マウス尾静脈に、TTG0.1μg/20g注射する事により5時間、対照群36.72±0.389°C直腸温に比して37.64±0.353°C直腸温の発熱を認めるが、毎日連続注射により5日目以後は発熱が見られなくなる。(図V)肝、脾、腎重量は対照群との間に差が見

図III c Croton Oil 0.2 ml皮下注入後の体重、肝、脾、腎の重量変化

Croton Oil 注入後日数	動物数	体 重 g	肝 重 量 g/20g	脾 重 量 g/20g	腎 重 量 g/20g	
					右	左
1	4	21.2	1.25	0.187	0.381	0.385
3	5	21.6	1.27	0.212	0.391	0.382
6	5	22.1	1.32	0.238	0.410	0.372
9	5	22.3	1.30	0.241	0.402	0.377
12	4	23.1	1.28	0.216	0.382	0.376
20	4	22.9	1.28	0.196	0.372	0.382
対 照 群	10	20.5±1.4	1.252±0.14	0.182±0.081	0.38±0.06	0.37±0.07

図III d TTG 0.1ml 毎日静注した場合の体重、肝、脾、腎の重量変化

TTG 毎日注射 経過日数	動物数	体 重 g	肝 重 量 g/20g	脾 重 量 g/20g	腎 重 量 g/20g	
					右	左
1	4	20.5	1.25	0.196	0.382	0.385
3	4	21.6	1.29	0.212	0.391	0.377
6	5	22.2	1.36	0.215	0.315	0.411
9	5	22.5	1.32	0.194	0.325	0.251
12	4	22.7	1.27	0.178	0.393	0.321
20	4	21.8	1.26	0.212	0.372	0.382
対 照 群	10	20.5±1.4	1.252±0.14	0.182±0.081	0.38±0.06	0.37±0.07

られなかった。(図Ⅲd)

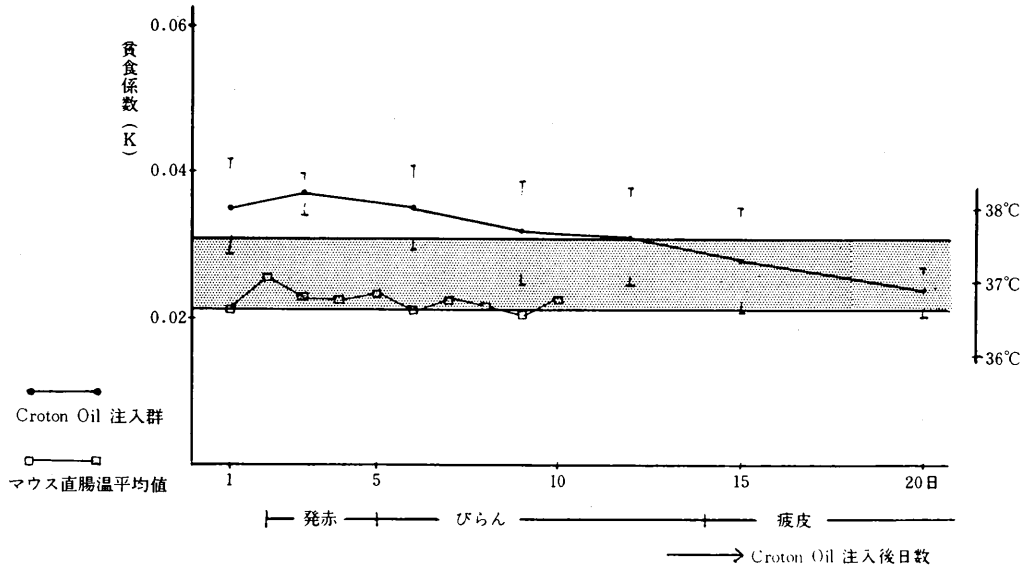
小 括

発熱状態を健常マウスに作るため、発熱物質、TTGを毎日注射して5日目にわたる発熱状態を得た、網内系機能は5日間亢進を認め、その後対照群値に復帰した。肝、脾、腎重量は対照群との間に差が認められなかった。又、組織学的にも変化が認められなかった。

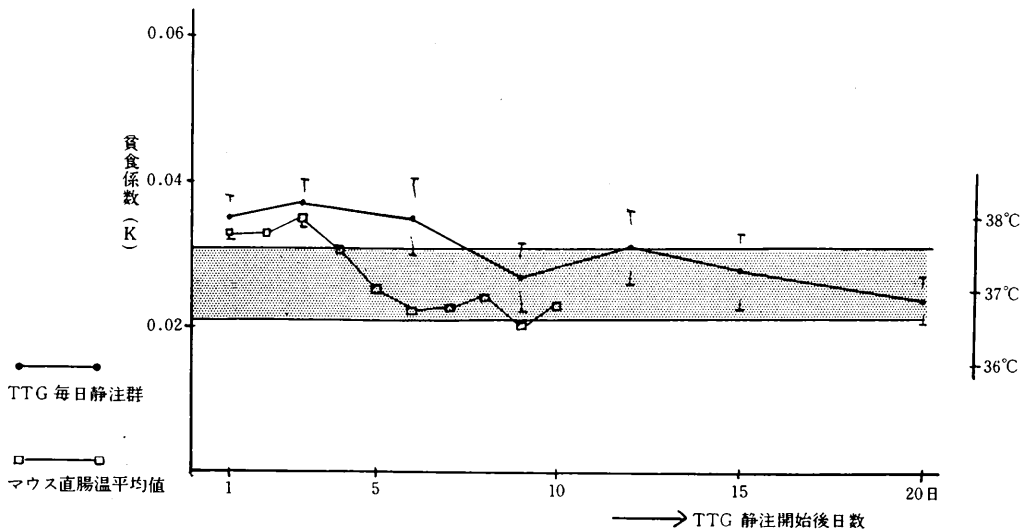
4. 形態学的検査

マウスに、細菌感染、炎症、発熱等の感染状態を起こした、その感染症状の著しい接種後3日目に於ける、それぞれの組織検査では、細菌感染即ち E. coli 及び Staph. aureus 接種群に於て、肝細胞の混濁腫脹、肝星細胞の大きさ形が不規則に増大し細胞浸潤が両者共に認められた。脾に於ては髓索の有核細胞密度が高く濾胞は不規則な輪郭で貧食細胞の増加がみられた。腎に於ては両者共、正常組織のそれと変化がなかった。クロトン油注入による炎症状態作成群に

図Ⅳ Croton Oil 0.2ml皮下注入による感染症状及び貧食能



図Ⅴ TTG 静脈注射による発熱症状及び貧食能



於ては肝、脾、腎組織に於て正常組織との間に差が見られなかった。TTG毎日静注群に於ては、正常組織との差が肝、脾、腎ともに認められなかった。

小 括

マウス皮下に化膿性感染を起こしたものに於てのみ、肝、脾の増大を認め、組織学的検索によっても、肝細胞の肥大、脾濾胞の肥大及び細胞浸潤など網内系機能亢進状態の組織像を認めた。

〔Ⅱ〕 感染状態が移植腫瘍増殖に及ぼす影響

感染が腫瘍に及ぼす影響について、特に感染状態が移植腫瘍増殖に対して、如何なる影響を及ぼすかについて、感染状態として、前節で検索した、細菌感染、炎症、発熱状態を生体に起こし、それぞれの感染経過中、経時的に Ehrlich 癌を腹腔内移植する事により、各種感染の移植腫瘍増殖に対する影響と、それぞれの各感染状態に於ける移植腫瘍増殖の影響を検索した。

I. 実験材料および実験方法

- | | |
|----------------|-----------|
| 1. 実験動物 | } [I] に同じ |
| 2. 菌株、菌量、細菌注射量 | |
| 3. 起炎物質 | |
| 4. 発熱物質 | |
| 5. 移植腫瘍 | |

本学結核研究所よりICRマウス継代培養ES235よりdd系マウスに継代移植し、移植後7ないし9日目の純培養状態の Ehrlich 腹水癌を使用した。

6. 腫瘍移植方法

純培養状態の腹水を無菌的に採集し Thoma 氏分劃計算盤で細胞数を計算し、0.1ml中に 10^7 個の Ehrlich 癌細胞を含む様に生理食塩水にて稀釈し0.1mlをマウス腹腔内に移植した。

7. 腫瘍増殖判定

腹腔内移植腫瘍の増殖状態の判定は、20匹を1群として、生存日数を観察する事により行ない、各実験群との平均生存日数を比較する事により、その延命効果を判定した。

8. 感染マウスの担癌方法

〔I〕で各種の感染方法により作成された、マウスの各種感染状態に対して、それぞれ経時的に Ehrlich 癌を腹腔内に移植し、その生存日数を観察した。

II. 実験成績

1. E. coli による感染経過に於て、経時的に Ehrlich 癌を移植した場合
感染後1日目に担癌した群の平均生存日数は15.7

日、3日目18.5日、6日目16.5日、9日目15.9日、12日目15.25日、20日目13.67日と観察され、対照群の平均生存日数14.55日と比して、感染後1日目より12日目迄の間に担癌したものに延命の傾向が認められ、3日目、6日目に於ては延命がみられた。(図Ⅵa)

2. Staph. aureus による感染経過に於て、経時的に Ehrlich 癌を移植した場合

感染後1日目に担癌した群の平均生存日数は16.45日、3日目17.2日、6日目16.55日、9日目16.35日、12日目15.25日、20日目14.65日と観察され、対照群の平均生存日数に比して1日目より12日目迄の間に担癌したものに延命の傾向が認められ、3日目、6日目に於ては延命がみられた。(図Ⅵb)

3. クロトン油による起炎後、その経過中経時的に Ehrlich 癌を移植した場合

起炎物質注射後、1日目に担癌した群の平均生存日数は14.7日、3日目16.25日、6日目15.75日、9日目15.4日目、12日目14.75日、20日目14.25日と観察され対照群の平均生存日数に比して、3日目、6日目に於てわずかに延命傾向を示した。

4. TTGによる発熱状態に於いて、その経過中経時的に Ehrlich 癌を腹腔内に移植した場合

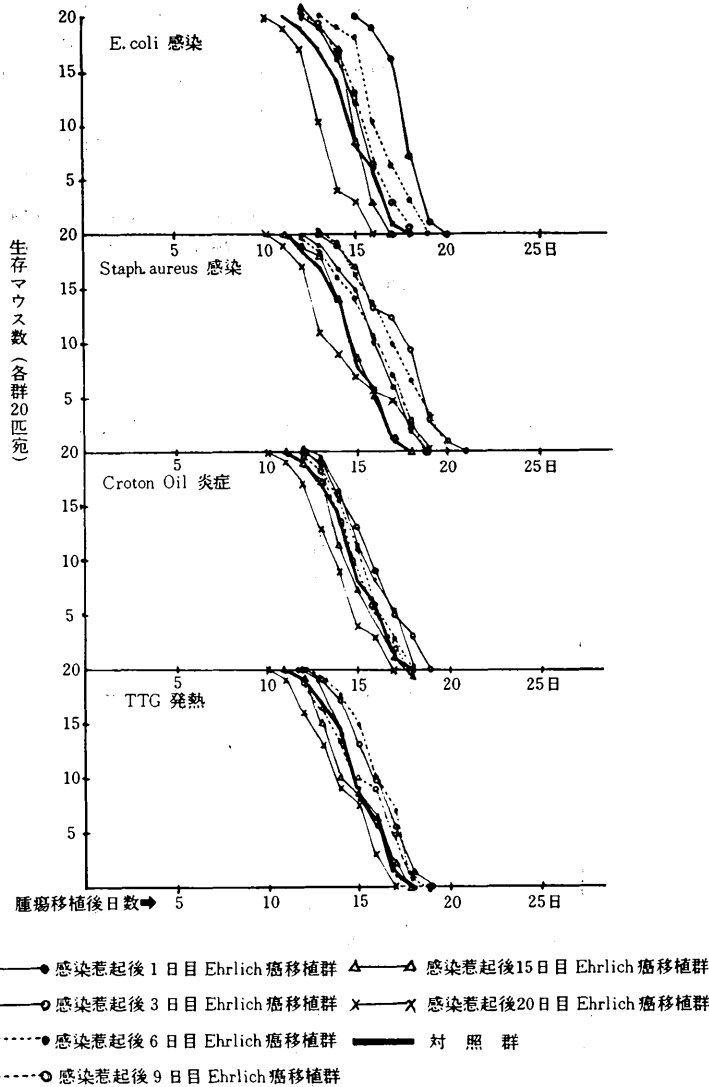
TTG注射開始1日目に担癌した群の平均生存日数は15.6日、3日目16.1日、6日目15.45日、9日目15.4日、12日目14.6日、20日目14.35日と観察され対照群の平均生存日数に比して1日目より6日目に於てわずかに延命傾向が認められた。

III. 小 括

前節実験から得た、一定の化膿性感染状態、無菌的局所炎症状態、発熱状態に対して経時的に Ehrlich 癌を腹腔内に移植し、その担癌マウスの生存日数を観察したところ、E. coli 及び Staph. aureus による化膿性感染に於て、軽度の延命効果が認められた。局所炎症及び発熱状態に於ては、わずかに延命傾向を示した。又、感染症状経過との関連に於て担癌マウスの平均生存日数を観察すると、細菌感染、炎症、発熱状態に於いていづれも感染症状の強い3日目、6日目に腫瘍移植した群に延命効果が認められた。

前節で検索した感染状態に対する生体の反応との関連に於て検討すると、化膿性感染では細菌接種後、3日目をピークに7日間にわたる著明な網内系機能の亢進及び肝脾重量の増加など形態学的変化が認められ、又無菌性炎症、発熱状態に於てもそれぞれ1週間にわたる網内系機能の亢進が認められている。従がって移植腫瘍に対する延命効果が、これら宿主の網内系機能亢進の時期と一致しているところから、網内系機能亢

図VI 感染症状経過中、経時的に Ehrlich 癌 10⁷ ケ腹腔内移植マウス生存曲線



進を介して抗腫瘍性の働きをするものと推定される。又細菌感染、炎症、発熱との延命効果の差についても、生体反応の程度の強弱によるものと考えられた。

〔Ⅲ〕 移植腫瘍増殖に感染状態が及ぼす影響

Ehrlich 癌、腹腔内担癌マウスに対して、前節で検索した各種の感染を経時的に負荷し、感染の種類と担癌マウスの感染の時期に対する移植腫瘍増殖の検索を行なった。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物

- 2. 菌株、菌量、細菌注射量
 - 3. 起炎物質
 - 4. 発熱物質
- } (I) に同じ

- 5. 移植腫瘍
 - 6. 腫瘍移植方法
 - 7. 腫瘍増殖判定
- } (II) に同じ

8. 担癌マウスの感染方法
 6. によって Ehrlich 癌を担癌したマウスに対し (I) の方法により経時的に感染させた。

II. 実験成績

1. Ehrlich 癌移植マウスに対して、経時的に E.

coli を感染させた場合

担癌状態 1 日目に E. coli 接種した群の平均生存日数は 16.75, 3 日目 15.55 日, 6 日目 15.1 日, 9 日目 14.45 日と観察された, 対照群の平均生存日数 14.55 日に比して, 担癌状態早期に感染させたマウスに於て, わずかに延命が見られた。(図 VIIa)

2. Ehrlich 癌移植マウスに対して, 経時的に Staphylococcus aureus を感染させた場合

担癌状態 1 日目に Staph. aureus を接種した群の平均生存日数は 17.0 日, 3 日目 16.55 日, 6 日目 15.85 日, 9 日目 14.55 日と観察された, 対照群平均生存日数に比して, 担癌状態早期に感染させたものに, わずか

に延命が見られた。(図 VIIb)

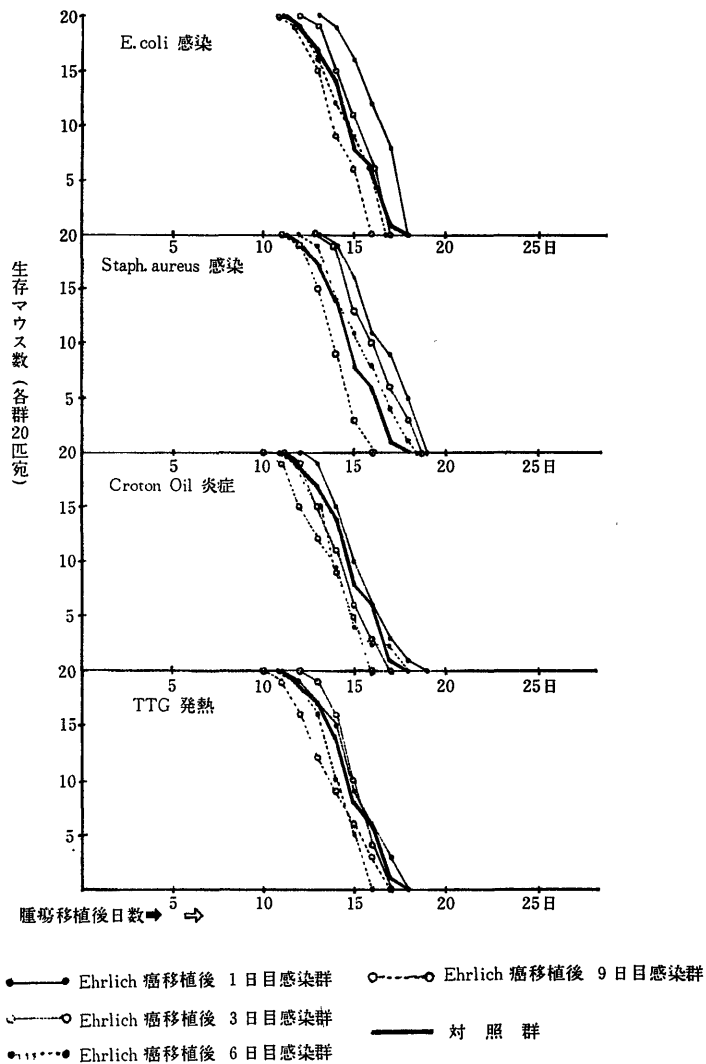
3. Ehrlich 癌移植マウスに対して, 経時的にクロトン油による無菌炎症を起こした場合

担癌状態 1 日目にクロトン油注入した群の平均生存日数は 15.7 日, 3 日目 14.8 日, 6 日目 14.95 日, 9 日目 14.0 日と観察され対照群の平均生存日数と比して, 担癌状態早期に炎症を起こさせたものに, ややわずかに延命の傾向が見られた。(図 VIIc)

4. Ehrlich 癌移植マウスに対して, 経時的に T T G を注射し始め発熱状態を作成した場合

担癌 1 日目より開始したものの平均生存日数は 15.45 日, 3 日目 15.45 日, 6 日目 14.5 日, 9 日目 13.75 日と対

図 VII Ehrlich 癌¹⁰⁷ 腹腔内移植後, 経時的に感染させた場合マウス生存曲線



照群に比し、担癌早期に発熱状態を作成したものに、ややわずかに延命傾向が見られた。(図VII d)

III. 小 括

担癌生体に対して、細菌感染、無菌の炎症及び発熱状態を経時的に負荷したところ、腫瘍移植後早期に、感染状態を負荷したも程延命を認める傾向を示した。又感染の種類に対しては、細菌感染に於てわずかの延命が見られたが、無菌炎症、発熱に於ては殆んど影響が見られなかった。

前節の実験により、これらの感染負荷が、網内系機能を亢進させる事を認めたが、移植腫瘍に対して、早期にはその亢進された網内系機能を介して、腫瘍増殖に対し感染が抑制的に働いているものと推察された。

〔IV〕 Ehrlich 腹水癌に細菌、起炎物質をそれぞれ試験管内で混合しマウスに移植せる実験

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物

- 2. 菌株, 菌量, 細菌注射量 } 〔I〕と同じ
- 3. 起炎物質
- 4. 移植腫瘍 } 〔II〕と同じ
- 5. 腫瘍増殖判定法

経時的に皮下結節腫瘍の長径と短径を測定し、長径×短径の値の平均値で表現した。

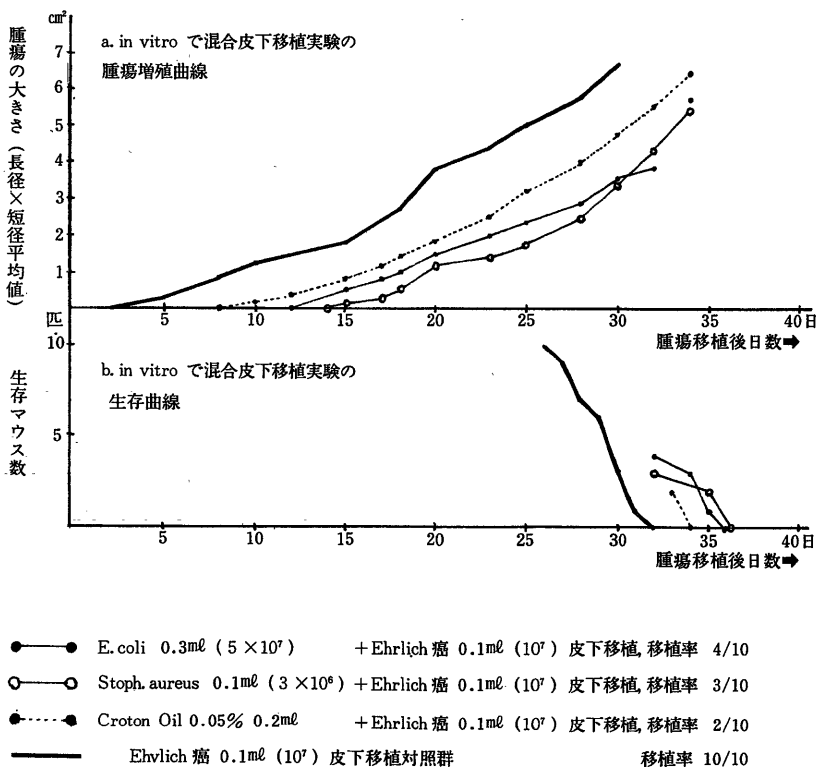
6. 腫瘍と細菌或いは起炎物質をそれぞれ試験管内で混合皮下移植実験法

Ehrlich 腹水癌 10^7 個細胞数と E. coli, Staph. aureus, クロトン油をそれぞれ試験管内で混合した後、マウス背部皮下に移植を行なった。対照として Ehrlich 癌 10^7 個皮下移植し、それぞれの移植率、移植されたものについては増殖状況および平均生存日数について観察した。

II. 実験成績

Ehrlich 癌 10^7 個皮下移植対照群は、5日目より直径5mm程度の腫瘍が触知され、漸次増大し30日目で 2.8×2.4 cmに達した、移植後27日目より腫瘍死例を認め、32日目には全部腫瘍死した、平均生存日数は29.6

図VIII Ehrlich 癌 10^7 と E. coli, Staph. aureus 及び Croton Oil を in vitro で混合マウス背部皮下移植生存曲線および腫瘍増殖曲線



日で移植率は100%を示した。

E. coli と Ehrlich 癌とを *in vitro* で混合、マウス皮下移植群では、移植率は10匹中4匹であった、皮下移植腫瘍は12日目よりマウス背部皮下接種部に現われ漸次増大、34日目で2.4×2.3cmに達し、平均生存日数は35日であった。

Staph. aureus と Ehrlich 癌とを *in vitro* で混合マウス皮下移植群では、移植率は10匹中3匹であった、皮下移植腫瘍は14日目よりマウス背部皮下接種部に現われ漸次増大、34日で2.3×2.2cmに達し、平均生存日数は34.3日であった。

クロトン油と Ehrlich 癌とを *in vitro* で混合マウス皮下移植群では、移植率は10匹中2匹で、皮下腫瘍は8日目より発現し、漸次増大35日で2.6×2.5cmに達した、平均生存日数は35.5日であった。(図Ⅷ a, b)

Ⅲ. 小 括

Ehrlich 腹水癌と細菌又は起炎物質とを試験管内で混合し、マウス背部皮下に移植したが移植率は、いづれに於ても低かった。

移植されたものを観察すると、いづれの場合も移植腫瘍増殖の遅延と延命効果が観察された。これはマウス皮下に於ける局所反応と全身性の網内系機能の亢進が同時に起こり抗腫瘍性に働いたものと考えられる。

考 察

悪性腫瘍に細菌が感染すると腫瘍が退化する事は200年も前から臨床家の目にとまっていた様であるが、それらに関する実験及び報告は100年の歴史を有し多数にのぼっている^{58)~62)}。細菌感染の抗腫瘍性のメカニズムについて諸家の意見を総合してみると、1) 栄養素の奪い合い。2) 担癌宿主のストレス。3) 非特異的抗腫瘍性物質の活性(プロバジン様物質)。4) シュワルツマン現象。5) アナフラキシー。6) 免疫学的な現象。7) 蛋白分解酵素的作用。8) 発熱作用。9) 血行障害。10) 細胞分裂毒作用。11) 細菌の代謝産物の毒作用(lipopolysaccharide, 細菌毒素)。12) 網内系の賦活等が考えられる。しかし、諸家の研究に於ても不明な点が多く又、対象となる腫瘍も種類によってはまったく効果のない場合もみられている。そこで再度癌の自然治癒という問題を臨床的に考察すれば、Lomer⁶³⁾、Gaylordら⁶⁴⁾、Handley⁶⁵⁾、Brunschung⁶⁶⁾、Cobau⁶⁷⁾、Dubsonら⁶⁸⁾、Emerson⁶⁹⁾、Margolisら⁷⁰⁾、Shimkinら⁷¹⁾らの癌に関する自然治癒あるいは寛解の報告をはじめとして、Everson & Coleら⁷²⁾ 辻⁷³⁾ 74) の臨床的統計による観察及び報告が

あり、又 Woglom⁷⁵⁾、により実験的にも癌及び移植癌の自然治癒現象の観察報告がある。その機序に関しては1) 栄養障害。2) 内分泌異常。3) 感染による影響。4) 免疫反応などが考えられている。Janik⁷⁶⁾ は癌細胞の抗原性および宿主の抗体産生を追求する点から癌の自然治癒は免疫学的に考えるのが妥当としており、宮沢⁷⁷⁾ は感染もまた、癌の自然治癒に対して促進的に作用するが、Virus 感染が自然退縮をきたすとも述べている。又水上らの生体の防衛力を中心とした一連の間葉組織系に対する試みに於ても癌の退縮を報告している。そこで著者は Huth の云う、自然治癒の内約1/3は化膿性感染により惹起されたものであると云う報告、Dudies⁷⁸⁾ が実験的に化膿性病原体により網内症の病像を証明するなど感染が癌に対して如何なる影響を及ぼすかについて、特にその感染の状態、細菌感染、無菌炎症、発熱作用に分けて、それぞれの臨床症状を中心に担癌動物の延命効用を検索し網内系機能との関係を検討した。

まずはじめに、実験的に一定の感染状態を動物に起すため、起炎菌として *E. coli*, *Staph. aureus* を選んだ。これらは、化膿性病原菌であり、マウス背部に化膿性病変を起す。又諸家の研究^{79)~84)} など攻撃菌量に対する生体反応の記載が多く、しかも田中⁸⁵⁾、Benaceraf⁸⁶⁾ の実験で、両菌とも血中内菌消失時間が短く菌静注後15分で殆ど血中から清掃される事が知られている。又静脈内接種にて湿菌量で0.5mg以下の菌量では全く腎膿瘍の形成は見られず、勿論心、肺、脾、肝での菌の増殖、膿瘍の形成は認めないとされている。著者は、マウス背部皮下に常に一定の感染状態を起し、しかも接種によって死亡させない菌量をもとめるため、それぞれの菌について生理食塩水菌浮游液を作成し、稀釈菌液の背部皮下接種実験により、マウス皮下に一連の感染症状を認めるが、しかし全身臓器に膿瘍を作らない攻撃菌量を決定し、菌浮游液濃度と菌浮游液菌数との関係より一定の感染量を得た。次に無菌炎症⁸⁷⁾ 88) 作成にあたり、実験動物皮下に炎症を起すには、皮下に滅菌綿球挿入、CMC、カラニゲン、クロトン油、骨粉、珪酸塵、BCG液、typhus ワクチン、レプロミン等皮下注入によって得られる事が知られているが、その中でクロトン油の作用が強力であった。そこで濃度及び量を検索し本実験には、炎症作成に適当と思われる0.25%にオリーブ油で稀釈し使用した。発熱状態はTTGを静注する事により得られた。そこで感染状態について、細菌感染、無菌的炎症、発熱状態に分けて網内系機能を測定し、次に感染が腫瘍に対して如何なる影響を及ぼすかについて検索

するため、感染状態の動物に担癌させ、感染とその経過との関係に於て検索すると、感染症状の最も強い時期に担癌させたものに腫瘍死からの延命が見られた。細菌感染、炎症状態、発熱作用について見ると、その総てを共なった感染である化膿性感染に於て強い延命効果が見られ、生体に於ける感染時の網内系機能亢進の推移と、担癌動物の腫瘍死からの延命が同様な傾向を示した。従がって感染を通じて網内系機能亢進が腫瘍増殖に抑制的に働いている事が推察された。次に担癌動物に感染させた実験より腫瘍増殖に対して早期に感染を起させ網内系機能亢進せしめる事が、腫瘍増殖抑制力を持つ事が知られた。この事は感染が宿主の内部環境を変えることによって二次的に癌の増殖を抑制することを意味している。

次に内部環境の変化として癌に対しては、生体防禦の主役としての網内系機能が、担癌生体では低下する事実を臨床的に Stern⁸⁷⁾、山形ら⁸⁸⁾、水上らが Congored 係数、抗体産生能を測定する事により明らかにし、実験的には Oldra⁸⁹⁾、Halpern⁹⁰⁾、石橋ら⁹¹⁾、宮城⁹²⁾等によって墨粒貧食能、皮下組織球法の測定により証明している。さらに担癌生体の網内系を適度に刺激賦活させることによって悪性腫瘍の増殖が抑制されるという実験成績が多数の研究家によって報告されている。

ところで腫瘍と感染との関係に於ては Oldra⁸⁹⁾、Stern⁹⁴⁾の云う感染という場が担癌宿主に与える影響として網内系機能を除外出来ない。感染によって網内系が活発に反応し、生体の防禦反応を誘起すると考えられるが、感染時の貧食能亢進の本態については、細胞レベルでの機能亢進、休止細胞の活性化、血流の増加、あるいは網内系細胞の動員、増殖など種々の要因が考えられている。Benacerraf⁹⁵⁾らは貧食能亢進の場合には同時に肝、脾重量の増加が認められることから網内系細胞の増殖が主体をなすものと考えている。著者の実験に於ても化膿性感染の著しい時期には、墨粒 clearance 法による網内系機能亢進と肝、脾重量の増加が認められた。一方腫瘍局所にも炎症反応がみられ、炎症の病像とそれを修飾するものと考えられる。一方また内分泌⁹⁶⁾とりわけ下垂体^{97)~99)}副腎皮質ホルモン^{100)~102)}等の影響を考慮しなければならない。

炎症については、Lubarsh¹⁰³⁾の見解として炎症とは細胞組織の局所的反応および変化であり、それは障害物質の蓄積、沈着の結果生ずるが、障害からの防衛とその分解除去に役立つものであり、炎症に含まれる組織現象は組織の破壊、細胞および液性成分の滲出、組織増殖の三者であるとしている。そこで著者が得た

成績によれば、細菌感染による炎症又は無菌的炎症が直接移植癌の発育を抑制する事を観察したが、久保¹⁰⁴⁾の報告、即ち予め肉芽組織を実験的に形成し(細菌及び化学的或いは物理的催炎物質などによる)該組織内に腫瘍移植を行なうか、腫瘍組織の移植と同時に或いは既に或る程度増殖しつつある腫瘍周辺に炎症変化を起さしめ、そこで著しく肉芽組織が腫瘍の移植増殖を阻止する傾向および腫瘍組織が炎症性組織を回避して増殖する傾向や Ewing¹⁰⁵⁾の報告している如く血管にとむ間質の発育は或る程度腫瘍発育を助長するが多量の結合組織増加は腫瘍実質を局在せしめ、又結合組織の増殖や細胞性反応を伴わないで浸潤性に発育する腫瘍は個体防禦力によるものと考えられる。

次に発熱については Beeson¹⁰⁶⁾は網内系ブロックを耐性ウサギに行ない、再び同じ発熱物質にて発熱を見る事より、網内系に於ける発熱物質の捕捉を論じたが、しかし発熱反応の機構はきわめて複雑で体温調節中枢神経体液性因子、循環系や代謝の動態が互いに影響すると考えられる。したがって網内系はその機構の一部として発熱反応を持ち、生体組織の外因性及び内因性発熱物質の橋渡しを行なう¹⁰⁷⁾と云われ、腫瘍との関係に於ては発熱による直接作用の他、酵素の活性学的にも研究され¹⁰⁸⁾、又臨床統計では肝癌に発熱症例が多い事より田坂¹⁰⁹⁾、¹¹⁰⁾は肝の役割りを重視し Dobson¹¹¹⁾、Noller¹¹²⁾は網内系との関連のもとに肝血流量を重視している。一方 Probey¹¹³⁾は静注生菌の発熱についてグラム陰性桿菌は 10^4 、グラム陽性菌では 10^6 の注入量で発熱が見られ同時に網内系機能の亢進を報告している。しかし細菌感染発熱と発熱物質発熱とは、実験的感染発熱を経過した動物において、細菌発熱物質に対する耐性を認めることができない事より Benett¹¹⁴⁾は両者を別個のものとしている。真下ら、青木らは実験的に typhus ワクチンによる発熱と網内系機能亢進を報告し、宮城はその抗腫瘍性について報告している。又腫瘍、感染、RESの三者の相互関係については Biozziら¹¹⁵⁾はBCG感染による抗腫瘍効果について詳しく報告している。Baillif¹¹⁶⁾が網内系を中心とする防衛反応について形態学的に、担癌状態と炎症状態が同一視されるとさえ云っている様に、炎症、発熱を持った適度の感染状態持続が抗腫瘍性を発揮し、特に化膿性感染状態に於て抗腫瘍効果が強かった事は、微生物産生物質が抗腫瘍作用を示すと推論されるが、結局感染による生体の変化が網内系の刺激を内容とする生体防禦反応の増強という生物学的活性で説明出来るものと考えられる。

結 論

感染による悪性腫瘍の治療に対する研究は、すでに多数の研究家によって行なわれ、その抗腫瘍性機構も広範に汎り考察されている。しかし、安全に人体に用いて著効を奏するものは未だないようである。著者は文献の考察から、悪性腫瘍の自然治癒に関する記載に於て感染が腫瘍に与える影響を重視し、化膿性細菌である *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, 無菌の起炎剤としてクロトン油、及び発熱状態作成に TTG を用いて感染症状を確認しつつ、主として担癌と感染の罹患関係について考察し感染の抗腫瘍性のメカニズムの一端を生体防禦反応の立場より解明すべく実験的研究を行ない下記の結論を得た。

1-1 *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* をマウス背部皮下に接種して一連の感染症状を得た。その状態に於ける網内系機能は、それぞれ3日をピークに7日間にわたる機能亢進が見られた。

1-2 クロトン油背部皮下注入にて、炎症、無菌的肉芽及び癩痕を作成、網内系機能を検査した、5日目までピークとする10日間の弱い網内系機能亢進を観察した。

1-3 TTG連続注射にて発熱及び軽度の網内系機能亢進が5日間認められた。

2 感染症状を持ったマウスに対し Ehrlich 癌を腹腔に移植すると、感染症状の強い時期に移植した群に延命効果が見られ、感染末期及び治癒期に移植した場合は延命効果はなくむしろ対照に比して早く死ぬ傾向を示した。これは生体防禦のための網内系機能亢進が腫瘍の発育を抑制的に影響せしめたものと思われる。又感染による生体の疲憊状態では腫瘍増殖が強いものと推察される。

3 Ehrlich 癌の腹腔内担癌マウスに感染状態を惹起した場合、担癌早期に感染状態を負荷したものに延命効果が認められた。

4 Ehrlich 癌と、*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, クロトン油をそれぞれ試験管内で混合、マウス背部皮下に接種した場合に於て、Ehrlich 癌の移植は防げられ腫瘍増殖も抑制された。これは局所反応及び網内系機能亢進による生体防禦反応が十分發揮されたものと考えられる。

以上のことから、細菌感染の持続状態は、悪性腫瘍に対し抑制的に働くものと考えられる。

稿を終るに臨み、本研究を私に課し、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師水上哲次教授に謹んで謝意を捧げます。さらに御教示、御鞭撻下され、本実験に

際して貴重な菌株を分与下さいました本学西田尚紀教授に感謝すると共に、本研究達成に御協力頂いた教室諸先生方に謝意を表します。

文 献

- 1) Frauchinger, R. : Z. Krebsforsch., 29, 516 (1929).
- 2) Huth, E. F. : Z. Krebsforsch., 58, 524 (1952).
- 3) Liechty, R. D. & Ziffren, S. E. : Arch. Surg., 96, 524 (1968).
- 4) Bush, W. : Berl. Klin. Wschr., 3, 245 (1866).
- 5) Fehleisen : Dtsch. Med. Wschr., 8, 553 (1882).
- 6) Lassar & Spronch : (Cited by Loeb. L) J. Am. Med. Assoc., 54, 262 (1910).
- 7) Sprouch, C. H. : Ann. Inst. Pasteur., 6, 683 (1892).
- 8) Wolffheim, H. : Berl. Klin. Wschr., 58, 1012 (1921).
- 9) Coley, B. L., Nauts, H. C. & Swift, W. E. : Cancer Res., 6, 206 (1946).
- 10) Diller, L. C. : Approach to tumor chemotherapy washington (1947).
- 11) Beck, L. V. : Approach to tumor chemotherapy washington (1947).
- 12) Jordan, R. T. & Ohno : Cancer Res., 18, 47 (1958).
- 13) Christensen, E. A. : Acta path. et microbiol. scandinav., 46, 285 (1959). 46, 296 (1959). 57, 175 (1963). 58, 43 (1963).
- 14) Havas, H. F., Dovernelly, A. J. & Porreca, A. V. : Cancer Res., 23, 700 (1963).
- 15) Koshimura, S. & Okamoto, H. : Jap. J. Exp. Med., 36, 176 (1966).
- 16) Koshimura, S. & Okamoto, H. : Z. Krebsforsch., 62, 408 (1958).
- 17) Dock, G. : Am. J. Med. Sci., 127, 563 (1954).
- 18) Nauts, H. C., Fowler, G. A. & Bogtko, F. H. : Acta Med. Scandinav. 145, 1 (1953).
- 19) Pelner, I., Fowler, G. A. & Bogtko, F. H. : Acta Med. Scandinav., 162, 1 (1958).
- 20) Klyera, N. G. : Am. Rev. Soviet. Med., 4, 408 (1947).
- 21) Roskin, G. : Cancer Res., 17, 618 (1957).

- 22) Malisoff, W. M. : Science, 106, 591 (1947).
- 23) Moore, A. E. : Proc. Am. Ass. Cancer Rec., 1, 39 (1953).
- 24) Moore, A. E. : Ann. Rev. Microbiol., 8, 393 (1954).
- 25) Cassell, W. E. : Cancer Res., 17, 618 (1957).
- 26) Lindenman, J. & Klein, P. A. : Springer Verlag "Immunological Aspects of Viral Oncolysis" Berlin Heidelberg New York (1967).
- 27) Reilly, H. C. : Cancer Res., 13, 821 (1953).
- 28) Fischer, G. J. : Cancer Res., 3, 303 (1918).
- 29) Karo, W. : Med. Welt, 4, 126 (1930).
- 30) Diller, I. C. Mankowski, Z. T. & Harris, L. T. : Cancer Res., 14, 848 (1954). 23, 201 (1963).
- 31) Jacobsen, C. : Arch. Dermat Syph., 169, 562 (1934).
- 32) Gardner, A. : Cancer Res., 10, 170 (1950).
- 33) Jacobs, F. A. : Cancer Res., 10, 227 (1950).
- 34) Ikaw, M., Kospfle, J. B., Mudd, S. G. & Niemann, C. J. : Natl. Cancer Inst., 13, 157 (1952).
- 35) Zahr, P. A., Hutner, S. H., Spitz, S., Sugiura, K. & Cooper, F. S. : Am. J. Hyg., 36, 224 (1946).
- 36) 渡辺 貞 : Minophagen Medical Review, 5, 129 (1966).
- 37) 水野 伝・吉岡 修 : Cancer Res., 28, 1531 (1968).
- 38) 水上哲次 : 最新医学, 13, 1770 (1958).
- 39) 水上哲次 : 日医新報, 1805, 21 (1958).
- 40) 水上哲次 : 老年病, 3, 748 (1959).
- 41) 水上哲次 : 老年病, 5, 30 (1961).
- 42) 水上哲次 : 臨と研究, 39, 247 (1962).
- 43) 水上哲次 : 治療, 42, 1566 (1960).
- 44) 水上哲次 : 日本癌学会総会記事, 第25回, 163 (1966).
- 45) 水上哲次 : 日医新報, 2264, 17 (1967).
- 46) Fromme, A. : Arch. Geschwulstforsch., 4, 329 (1952).
- 47) Stern, K. : Reticuloendothelial Structure and Function (ed Heller, J. H) P.233, New York, Ronald Press Co, 1960.
- 48) 伝染病研究所学会 : 細菌学実習提要, 第5版, 東京, 丸善, 1958.
- 49) 宮路憲二 : 応用菌学, 下巻, 東京, 岩波, 1958.
- 50) 水島 裕 : 炎症と抗炎症剤, 第3版, 東京, 南江堂, 1958.
- 51) 古川隆一郎 : 医研, 26, 219 (1956).
- 52) 檢山謙三 : 新薬と臨, 5, 728 (1956).
- 53) 山形敏一 : 最新医学, 17, 5 (1963).
- 54) Halpern, B. N., Benacerraf, B. & Biozzi, G. : Brit. J. Exper. Path., 34, 426 (1953).
- 55) Halpern, B. N., Benacerraf, B. & Biozzi, G. : Brit. J. Exper. Path., 34, 441 (1953).
- 56) 綿貫 勤・土肥千里・斉藤武人・三浦幸雄・鈴木 廉之 : 日網会誌, 5, 298 (1965).
- 57) 小林忠義・影山圭三 : 病理組織標本の作り方, 第2版, 72頁, 東京, 医学書院, 1964.
- 58) Brun, S. P. : Brun's Beitr. Klin., 3, 443 (1888).
- 59) Loeb, L. : J. Am. Med. Ass., 54, 262 (1910).
- 60) Irwin, J. A. : Proc. R. Sod. Med., 42, 175 (1949).
- 61) Bierma, H. R., Cril, N. L. & White, L. P. : Cancer (N Y) 6, 59 (1953).
- 62) Lawrence, J. C. : Brit. J. Exp. Path., 40, 8 (1959).
- 63) Lomer, A. : Zur Frage der Heilbarkeit das Carcinoms Z Geburtsh Gynaek, 50, 305 (1903).
- 64) Gaylord, H. R. & Clowes, G. H. A. : Surg. Gynec. Obstet., 2, 633 (1903).
- 65) Handley, W. S. : Brit. Med. J., 1, 582 (1909).
- 66) Brunschong, A. : Surgery, 53, 423 (1963).
- 67) Cobau, C. D. : Gastroenterology, 37, 427 (1959).
- 68) Dubson, L. & Dickey, L. B. : J. Amer. J. Surg., 92, 162 (1956).
- 69) Emerson, G. L. : J. Thorac. Cardio. Surg., 55, 225 (1968).
- 70) Margolis, J. & West, D. : J. Amer. Geriat. Sac., 15, 251 (1967).
- 71) Shimkin, M. B. & Griswold, H. : Ann. Int. Med., 45, 255 (1956).
- 72) Everson, T. C. & Cole, W. H. : Sponta-

- neous Regression of cancer, Philadelphia & London, W. B Sanders C., 1966.
- 73) 辻 公美 : 日外会誌, **69**, 1436 (1968).
- 74) 辻 公美 : 第6回日本癌治療学会総会抄録集 (1968).
- 75) Woglom, W. M. H. : J. Canc. Res., **7**, 379 (1922).
- 76) Janik, P. : Arch. Immunol. Therap. Exp., **14**, 717 (1966).
- 77) 宮沢政栄 : 最新医学, **14**, 1 (1959).
- 78) Dudies, B. : Path Gesellschaft in Budapest am **4**, 4 (1936).
- 79) 樋口三郎 : 日細菌誌, **8**, 917 (1953).
- 80) 茅野秀吉 : 日細菌誌, **10**, 945 (1955).
- 81) 森田 茂 : 第38回日本細菌学会総会 (1965).
- 82) 阿部 実 : 日細菌誌, **21**, 125 (1966).
- 83) 宮川正澄 : 実験感染学, 頁401, 東京, 朝倉, 1967.
- 84) 沢井芳男 : 感染と炎症, **2**, 70 (1958).
- 85) 田中 宏 : 日内会誌, **48**, 33 (1957).
- 86) Benaceraf, B. : Fed. Peoc. **16**, 860 (1957).
- 87) Stern, K. : J. Lab. clin. Med., **26**, 809 (1941).
- 88) 山形敏一・三浦清美・結城時男・内海信雄・添田 実・佐藤正次 : 癌, **47**, 489 (1956).
- 89) Old, L. J., Clarke, D. A., Benacerraf, B. & Goldsmith, M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **88**, 264 (1950).
- 90) Halpern, B. N. : Reticuloendotelial Structure and Function (ed. Heller, J. F) p.259, 1953.
- 91) 石橋幸雄・藤井源七郎・関口宗正・芦川和高 : 最新医学, **17**, 1102 (1962).
- 92) 宮城文男 : 十全医会誌, **76**, 541 (1968).
- 93) Old, L. J., Benacerraf, B., Clarke, D. A., Carswell, E. A. & Stackert, E. : Cancer Res., **21**, 1281 (1961).
- 94) Stern, K. : Reticuloendothelial Structure and Function, The Proceedings of the Third International System, Oxford, Black well Scientific Publ., 1957.
- 95) Benacerraf, B. : Physiopathology of RES, Symposium p.52, Oxford, Blackwell, 1957.
- 96) 水上哲次 : 臨と研究, **42**, 1100 (1965).
- 97) Lacassagne, A. : Z. Krebsforsch., **45**, 352 (1937).
- 98) Mood, H. D., Simpson, M. E. & Evans, H. M. : Cancer Res., **11**, 535 (1951).
- 99) 島 弘三 : 十全医会誌, **79**, 1 (1970).
- 100) Baserga, R. & Schulihp : Cancer Res., **14**, 12 (1954).
- 101) Irsersen, H. : Acta, Path. microbiol. Scand., **41**, 273 (1957).
- 102) Pomeroy, T. C. : Cancer Res., **14**, 201 (1954).
- 103) 大高裕一 : 医学のあゆみ, **38**, 6 (1961). より引用
- 104) Kubo, H. : Z. Krebsforsch., **31**, 105 (1930).
- 105) Ewing, L. : Neoplastic diseases 3 Ed, Philadelphia & London, 1936.
- 106) Beeson, P. B. : J. Exp. Med., **23**, 26 (1947).
- 107) 吉植庄平 : 日伝会誌, **32**, 359 (1958).
- 108) Stojanow, G. : Krebsarzt, **23**, 26 (1953).
- 109) 田坂定考 : 日内会誌, **42**, 491 (1953).
- 110) 田坂定考 : 微熱の臨床, 東京, 診断と治療社, 1955.
- 111) Dobson, E. L. : Physiopathology of RES. A Symposium, p.80, Oxford, Blackwell, 1957.
- 112) Nöller, E. L. : Physiopathology of RES. A Symposium, p.280, Oxford, Blackwell, 1957.
- 113) Probey, T. H. : J. Bact., **50**, 397 (1954).
- 114) Bennet, I. L. : J. Exp. Med., **88**, 267 (1948).
- 115) Biozzi, G, Benacerraf, B. & Halpern, B. N. : Trans. Plt., **3**, 170 (1965).
- 116) Baillif, R. N. : RES. Bulletin, **5**, 19 (1958).

Abstract

It has already been studied in general that the activity of tryptophan pyrrolase in the livers of rats is greatly increased by an administration of tryptophan and the increase in the enzyme activity following the administration of substrate tryptophan is due to a mechanism resembling that of enzyme adaptation in micro-organism.

On other hand, it has been reported that, in tumor-bearing rats, the inducible formation of tryptophan pyrrolase by the substrate is much less than in normal rats. Regarding the reticuloendothelial function as one of the manifestation of the self defense mechanism of tumor-bearing host, in the present experiment, aninducible formation of tryptophan pyrrolase in tumor-bearing rats was researched.

1) Congo red Index in tumor-bearing rats increased following the growth of the subcutaneous tumor AH109A and aninducible formation of Tryptophan pyrrolase activity in the liver was observed to reduce in proportion to the weight of the tumor.

2) In normal rats' livers, aninducible formation of tryptophan pyrrolase activity was observed slightly to reduce by an administration of a large dose of cortison and trypan-blue which blocked the function of reticuloendothelial system.

3) Under an activated condition of the reticuloendothelial system by an administration of parotin and ligation of the splenic artery, the subcutaneous tumor growth was slightly inhibited and the reduction of aninducible formation of tryptophan pyrrolase in the livers of tumor-bearing rats was slightly lower than that of the control.

4) Under a blocked condition of the reticuloendothelial system by administration of a much dose of cortison and trypan blue, the tumor growth was slightly enhanced and the reduction of an inducible formation of tryptophan pyrrolase in the livers of tumor bearing-rats was higher than that of the control.

From these findings, it was presumed that R. E. S. as one of the manifestation on self-defense mechanism of tumor-bearing host was related to the reduction of adaptive formation of T. P. which was observed in the tumor-bearing rats.
