

担癌ラットにおける甲状腺機能に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座(主任 水上哲次教授)

長 治 達 雄

(昭和45年10月6日受付)

(本論文の一部は1967年4月第40回日本内分泌学会総会において発表した.)

生体固有細胞から発生した癌細胞は自律性を有し無制限に増殖を続け、かつ転移するというのがその特異性とされているが、この特異性は生体内においてのみ、すなわち、担体生体との関連性においてのみなされる訳である¹⁾。

ところで生体内の殆んどすべての組織および細胞はホルモンの作用によってその代謝過程が調節されていることは衆知の事実であるが、体細胞から発生する癌細胞の増殖も必然的に宿主個体のホルモン環境に影響されることは推定に難くないところである。今日、癌とホルモンに関連する研究はいわゆるホルモン依存性臓器癌を中心としてなされており、性ホルモン、副腎皮質ホルモン、下垂体などについて多数の業績が挙げられ²⁾⁻¹⁰⁾ 臨床的にも応用され効果が挙げられているが、ホルモン非依存性臓器癌とホルモンとの関連性については全く不明とされている。しかし、従来、バセドウ氏病患者には癌発生頻度が少なく、また、甲状腺腫の癌への悪性化についても甲状腺機能亢進傾向にある症例では機能低下症例よりはるかにその頻度は少ないことも報告されている¹¹⁾⁻¹³⁾¹⁵⁾。

1896年 Beatson¹⁴⁾ は進行性乳癌の治療に甲状腺抽出液投与と卵巣切除とを行ない、癌増殖抑制効果を認めているが、1954年 Loeser¹¹⁾ は甲状腺切除術を受けた患者は乳癌および子宮癌の発生頻度が高いという統計的観察を行ない、甲状腺ホルモンが癌原性物質の代謝破壊を促進して正常細胞の防禦作用の発現に重要な役割を果しているという Bather ら¹⁵⁾ の実験的成績の裏づけより、甲状腺ホルモンが性器癌(子宮癌)や乳癌の手術後再発の防止にも有効であるとして、癌のホルモン療法に新たに甲状腺ホルモンを登場させている。これを嚆矢として、癌の発生および増殖と甲状腺ホルモンとの関連性について多数の研究が行なれて来たが¹⁴⁾¹⁶⁾⁻³⁷⁾、未だに一定の結論に達していない。

従来の研究では種々の甲状腺剤のうち単にある一種類の放射性ヨード剤・放射性甲状腺ホルモンの単一、かつ、一回投与による成績であったことと、また、種々のヨードの混合剤の内真の内分泌性ヨードの濃度およびその作用機序が解明されていない現在、全体量および体液量の分配に関して相違があるので従来の検索方法によっては誤った結論に導びく可能性が危惧される。また、生体内でのホルモンは各々独自の作用を示すとともに他のホルモンとの相関関係を有することから、甲状腺ホルモンの作用もまた他のホルモンに影響を受けることは推定に難くないところである。そこで、甲状腺機能の検討に当っては単一の方法によるものではなく、種々の方法の甲状腺機能検査法による総合的な機能判定を行なう必要がある。また、従来のホルモンと癌の増殖に関する研究は主としてホルモン依存性臓器癌について論じられてきたが、今日、癌の研究は最終的には人間の癌治療を目的としたものであり、そのためには人癌の大部分を占めるいわゆるホルモン非依存性臓器癌を対象とした研究が要望されるのである。かかる観点から著者は、今日、その増殖がホルモン非依存性とされているラットの移植腫瘍および誘発癌の増殖と甲状腺機能との関連性について検討を加え、2、3の興味ある知見を得たので報告する。

〔I〕 担癌ラットにおける甲状腺機能

ラットに腫瘍(吉田肉腫または腹水肝癌 AH109A)を移植し、経時的に担癌ラットの甲状腺機能の変動を検索した。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物

体重100ないし150gの呑竜雄ラットを1飼育ケージにつき5ないし6頭宛収容し、オリエンタル固型飼料と常水を自由に与えたものを使用した。

The Experimental Study on Thyroid Function of Tumor-bearing Rats. **Tatuo Nagaji**, Department of Surgery (II) (Director: Prof. Dr. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

2. 移植腫瘍

A: 吉田肉腫をラット腹腔内に移植し、移植後8日目の腹水を無菌的に採取し、赤血球用メランジュールおよび Thoma の血球計算盤を使用して腫瘍性細胞を算出し1000万個を無菌的にラット腹腔内に移植した。

B: 腹水肝癌 AH109A の腫瘍性細胞1000万個をAと同様の方法で採取し、ラット腰部皮下に無菌的に移植した。

3. 甲状腺機能測定法

A: 血中 PBI の測定; Conner 蒸溜法⁴¹⁾の田中・中野変法⁴²⁾により血中 PBI 値を測定した。なお、被験血液はエーテル全身麻酔下でラット腹部大動脈より採取した。

B: 甲状腺 ¹³¹I 摂取率測定; 放射性ヨード ¹³¹I (第一ラジオアイソトープ社より入手) を生理食塩水で 0.5ml 中に 1 μc になるように希釈し、その 0.5ml をラット腹腔内に注入し24時間後にそのラットを屠殺して一部気管を含めて甲状腺を全剔出し、その放射線量を Well 型シンチレーションカウンター (神戸工業社製) で測定した。 ¹³¹I 摂取率の算出は次第により行なった。

$$^{131}\text{I 摂取率} = \frac{E - G}{C - G} \times 100$$

E: 被験甲状腺のカウンタ数/1分間

C: 投与した 1 μc/0.5 ml 生理食塩水のカウンタ数/1分間

C: Back gland

C: 血清総 Cholesterol の測定; Kiliani 反応による Zak の抽出法⁴³⁾に従い、血清コレステロールの測定を行なったが、その際の吸光度は Coleman 社製 Juniar 型分光光度計 λ=560 mμ により行なった。

D: TSH 負荷試験; 甲状腺刺激ホルモン (TSH, Armour 社製) を生理食塩水 0.5 ml 中に 0.02 usp 含有するように希釈し、その 0.5 ml をラット腹腔内に無菌的に注入すると同時に、放射性ヨード ¹³¹I の 1 μc を別にラット腹腔内に注入し、経時的にラットを屠殺し、Bと同様の方法で甲状腺 ¹³¹I 摂取率を測定した。

E: 血清蛋白質測定; 血清蛋白計 (日立製) を使用し血清蛋白質を定量した。

F: 甲状腺、副腎の組織学的検索; ラットを経時的に屠殺し、下垂体、甲状腺・副腎を各々剔出し、トルジョンバランスによりそれ等の重量を測定した後、10%中性ホルマリンで固定し、型の如くパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行なって組織学的に検索した。

II. 実験成績

A. 吉田肉腫担癌ラットの甲状腺機能

吉田肉腫の腫瘍細胞を1000万個ラット腹腔内に移植すると移植後4日目より腹水の蓄留が認められ、移植後6, 8, 10, 12日目の腹水量は6頭平均で 2.0, 6.0, 11.5, 15.5 ml と経時的に増量し、担癌ラットは10ないし12日目で全例腫瘍死した。甲状腺重量は非担癌健常ラットでは処置前、処置後2, 4, 6, 8, 10, 12日目で6頭平均で各々 14.0, 15.0, 16.2, 17.2, 18.1, 19.0, 19.2 mg と飼育経過にともなって漸次軽度の増加が認められたが、吉田肉腫担癌ラットでは移植後2, 4, 6, 8, 10, 12日目で各々15.6, 16.9, 17.7, 17.5, 17.1, 16.8 mg と腫瘍性腹水の急激な増量が認められる6日目を起点としてむしろ減量する傾向が認められた (表1)。血中 PBI 値は健常対照ラットでは4頭平均で 3.6 r/dl であったが、吉田肉腫担癌ラ

表1 吉田肉腫担癌ラットの体重、甲状腺重量および腹水量の経時的変動

	腹水量 (ml)	体 重 (g)		甲 状 腺 重 量 (mg)	
		移 植 群	対 照 群	移 植 群	対 照 群
移 植 前	0		105 ± 3		14.0 ± 0.8
移植後 2日目	0	116 ± 3.5	115 ± 4	15.6 ± 1.0	15.0 ± 0.9
4日目	0.5 ± 0.3	124 ± 5	124 ± 5	16.9 ± 1.1	16.2 ± 0.7
6日目	2.0 ± 1.0	132 ± 8	137 ± 6	17.7 ± 1.3	17.2 ± 1.0
8日目	6.0 ± 1.7	139 ± 12	152 ± 8.5	17.5 ± 1.1	18.1 ± 0.9
10日目	11.5 ± 2.2	143 ± 8.9	168 ± 13.3	17.1 ± 1.0	19.0 ± 0.7
12日目	15.5 ± 1.5*	150 ± 11.5*	182 ± 6	16.8 ± 1.3*	19.2 ± 0.6

動物数各群6頭平均 ※4頭平均

ットでは腫瘍性腹水の貯留を認めない移植後4日目までは平均3.8r/dlで健常対照ラットと殆んど差異を認めなかったが、腫瘍性腹水の急激な増量が認められる移植後6日目では2.5r/dlと低下を示し、さらに移植後8, 10日目の血中PBI値は各々2.0, 1.9r/dlで腫瘍増殖にともなう血中PBI値の低下する傾向が認められた(図1).

甲状腺¹³¹I摂取率は健常対照ラットでは4頭平均9.7%であったが、吉田肉腫担癌ラットでは移植後日数の進むにつれて漸次低下傾向を示し、移植後6, 8, 10, 11日目で各々7.5, 5.9, 4.7, 3.1%と著明な低下が認められた(図1). 次に、TSHを負荷した際の甲

状腺機能を甲状腺¹³¹I摂取率をもって経時的に検討した。TSH投与後甲状腺¹³¹I摂取率の最高値および最高値に達するまでの時間は、吉田肉腫移植後1, 5, 9日目の担癌ラットでは各々21.8%(6時間目), 18.5%(12時間目), 11.2%(24時間目)であった。すなわち、吉田肉腫担癌ラットでは甲状腺のTSHに対する反応能力は移植腫瘍の増殖につれ漸次減弱する傾向が認められた(図2)。吉田肉腫担癌ラットの甲状腺組織像は濾胞上皮細胞の扁平化および消退化、膠様質の増量、濾胞の充実性増量化が認められた(写真1, 2, 3)。

図1. 吉田肉腫担癌ラットの甲状腺¹³¹I摂取率および血中PBI値の変動

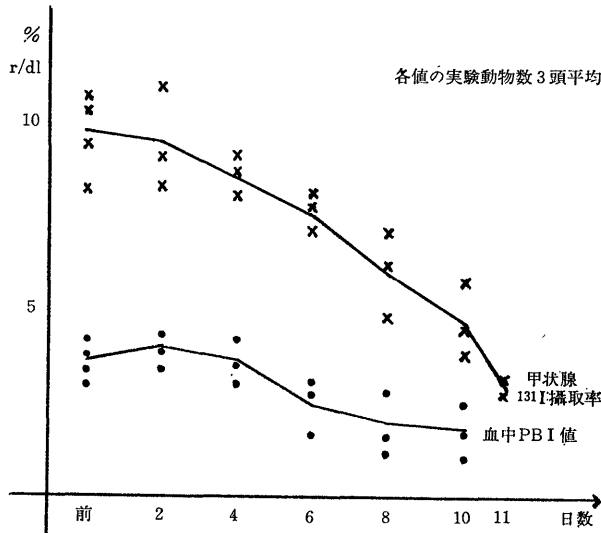
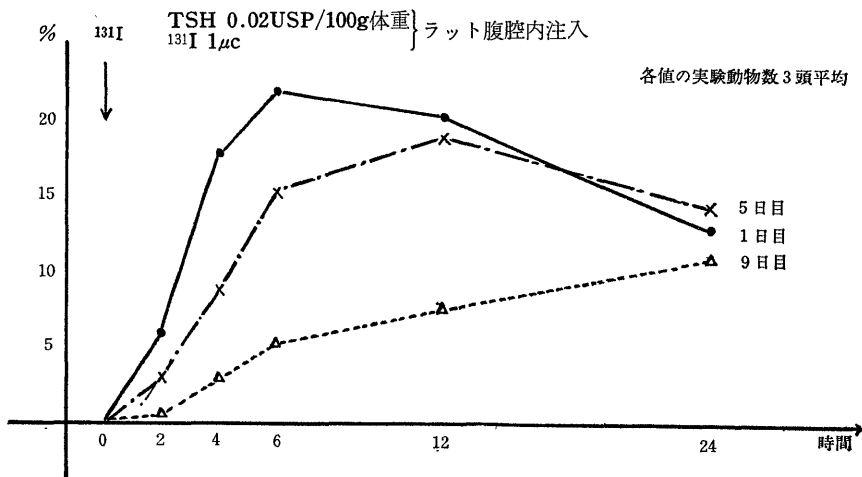


図2. TSH 負荷試験 (甲状腺¹³¹I摂取率にて測定)



B. 腹水肝癌 AH109A 皮下担癌ラットの甲状腺機能

腹水肝癌 AH109A の腫瘍細胞1000万個をラットの腰背部皮下に移植すると5日目頃より移植部皮下に硬結を触知する様になり、それが漸次増大する。皮下腫瘍の重量は移植後5, 7, 9, 11, 13, 17, 21, 25, 29日目で各々平均 0.2, 0.5, 1.7, 4.5, 6.0, 17.0, 33.0, 36.0, 50.5g であって、移植後13日目頃より急激な腫瘍の増大が認められ、移植後平均28日で腫瘍死する傾向が認められた。かかる皮下担癌ラットにおける副腎重量は移植後5, 13, 21, 29日目で各々19.2, 28.0, 39.0, 50.1 mg/ラット 100g 体重であって、皮下腫瘍の増大にともなって副腎重量の増加が認められた。甲状腺重量は非担癌ラットでは平均 14.0 mg/ラット 100g 体重であったが、AH109A 皮下移植後7, 13, 21日目は各々 11.0, 10.5, 10.0 mg/100g 体重と軽度の減少を認めた(図3)。

次いで AH109A 皮下担癌ラットの甲状腺機能を検討したが、血中 PBI 値は皮下腫瘍の小さい移植後13日以前では非担癌対照ラットと同様に 3.0 r/dl 以上であったが、皮下腫瘍の急激な増大した移植後17日目では 2.8 r/dl と低下傾向を示し、移植後21, 29日目では各々 1.8 r/dl, 2.0 r/dl と持続的な低値を示した(表2)。

甲状腺 ¹³¹I 摂取率は、腫瘍移植後1日目に一過性の

急激な異常低下(1.6%)を示したが、移植後3, 5日目には8.4, 8.6%と非担癌時の値に近くまで回復するが、皮下腫瘍が触知される5日目頃より急速な ¹³¹I 摂取率の低下が認められた。すなわち、7日目(4.3%)、17日目(2.4%)、25日目(1.3%)が認められた(図4, 表2)。

血清総 cholesterol は非担癌ラットでは平均 87mg/dl であったが、AT109A 皮下移植後11, 17, 29日目で各々 93, 107, 123 mg/dl と漸次上昇する傾向が認められた。

血清蛋白値は、皮下移植後1, 13, 21日目で各々 6.4, 5.4, 5.4 mg/dl で非担癌ラットのそれが 6.0 mg/dl であったのに比較して殆んど差異が認められなかったが担癌末期の25, 29日目では3.8, 4.5mg/dl に低下した。

甲状腺の組織学的検索においても吉田肉腫担癌ラットでみられた所見と同様に濾胞上皮細胞の扁平化および消退化・膠様質の増量、濾胞の充実性拡大が認められた。

III. 小 括

移植腫瘍担癌ラットの担癌経過にともなう甲状腺機能の変動を検討したところ、次の如き結果を得た。すなわち、移植腫瘍が吉田肉腫でもあるいは腹水肝癌 AHT109A であっても、かつ、その移植部位が腹腔内または皮下であっても、移植腫瘍の増殖に伴い甲状腺

図3. AH 109 A 皮下移植後の甲状腺・副腎および移植腫瘍湿重量の変動

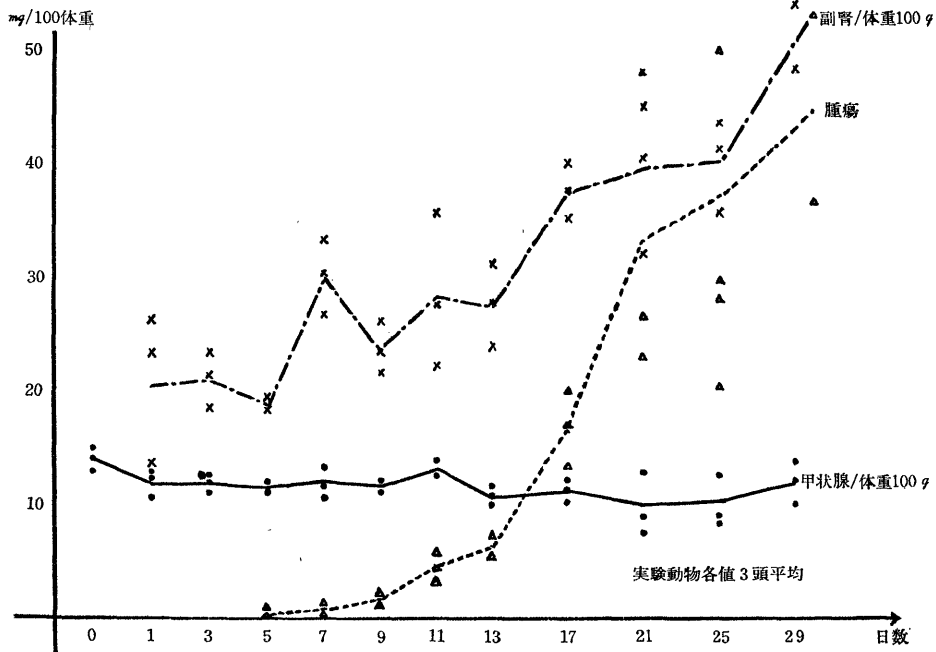
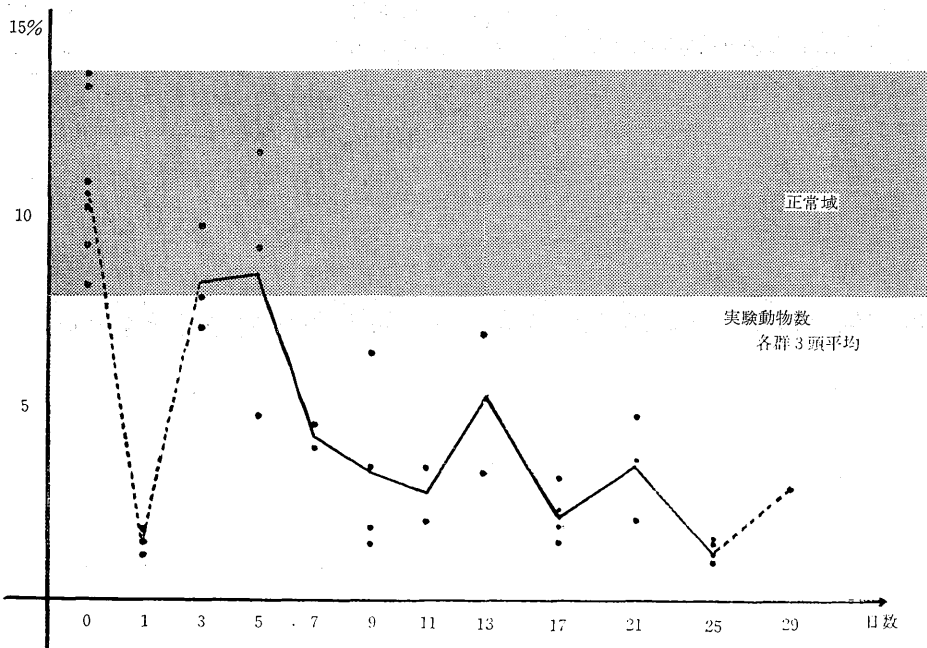


図4. AH109A 皮下移植ラットの甲状腺 ^{131}I 摂取率表2 AH109A 皮下担癌ラットの血中 PBI, 甲状腺 ^{131}I 摂取率, 総コレステロール値および血清蛋白量の経時的変動

AH 109A 移植後日数	前	1	3	5	7	9	11	13	17	21	25	29
血中 PBI 値 γ/dl	3.7	3.6	3.4	3.3	3.5	3.9	3.1	3.6	2.8	1.8	2.1	2.0
甲状腺 ^{131}I 摂取率 %	10.9	1.6	8.4	8.6	4.3	3.4	2.8	5.2	2.4	3.3	1.3	3.0
総コレステロール値 mg/dl	88	86	78	87	69	109	93	97	108	93	98	123
血清蛋白 mg/dl	6.0	6.2	5.6	5.6	5.4	5.3	5.7	5.8	5.6	5.4	3.8	4.5

実験動物数各群 3 頭平均

重量は減少傾向を示し, 総 cholesterol は軽度上昇, 血中 PBI 値は減少し, 甲状腺 ^{131}I 摂取率は著明に低下することが認められた. 甲状腺組織像においても機能低下の所見がみられた等のことから担癌ラットにおいては移植腫瘍の増殖に伴って甲状腺機能が低下するものと考えられる.

(II) 各種甲状腺ホルモン剤の担癌ラットにおよぼす影響

前述の如く移植腫瘍担癌ラットにおいては腫瘍の増殖にともない甲状腺機能の低下することが観察されたのであるが, 本節においてはかかる担癌ラットに甲状腺機能に変化を与える処置を施した場合の腫瘍の発育状況について検討した.

I. 実験材料および実験方法

(I) と同様の方法で得られた吉田肉腫腹腔内移植担癌ラットに次の如き実験群を設定し, それぞれの群における腫瘍の発育状況について観察した.

実験群 1. TSH 投与群: TSH (Sigma 社製) をラット体重 100 g 当り 0.02 usp を腫瘍移植 2 日前より実験終了まで隔日に腹腔に投与した.

実験群 2. DL-Thyroxine 投与群: DL-Thyroxine (Sigma 社製) のラット体重 100g 当り 0.1mg を腫瘍移植 2 日前より実験終了まで隔日に腹腔内に投与した.

実験群 3. Thyroglobuline 投与群: thyroglobuline (Sigma 社製) のラット体重 100g 当り 0.1mg を腫瘍移植 2 日前より実験終了まで隔日に腹腔内に投与した.

実験群 4. 2-Thiouracil 投与群: 2-Thiouracil

(Sigma 社製) のラット体重 100 g 当り 0.1 g を腫瘍移植 2 日前より実験終了まで毎日経口投与した。

実験群 5. 甲状腺全剝出群: 腫瘍移植 1 週間前にエーテル麻酔のもとに甲状腺の左右両葉を剝出した。

実験群 6. 無処置対照群: 生理食塩水 0.2 ml を腫瘍移植 2 日前より実験終了まで隔日に腹腔内に注入した。

以上の 6 群を設定し、各群について〔I〕と同様の方法により血中 PBI 値および甲状腺 ¹³¹I 摂取率を測定した。

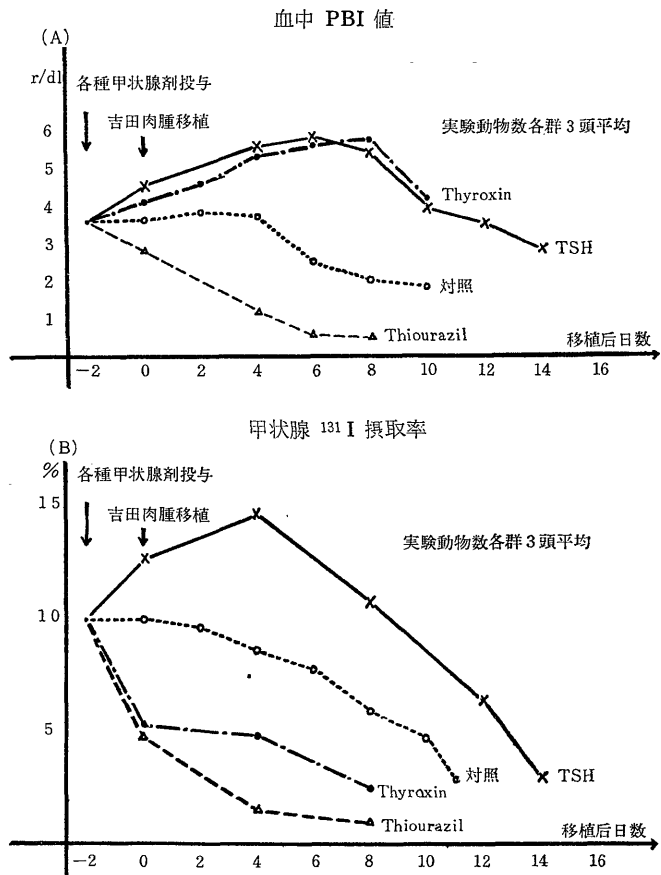
II. 実験成績

本実験における吉田肉腫担癌ラットの ¹³¹I 摂取率は、移植前値が平均 9.7% で、腫瘍移植後経時的に漸次減少した。すなわち、移植後 6, 8, 10 日目では 7.7, 5.9, 2.5% であった。また、血中 PBI 値は移植前値は平均 3.6 r/dl であったが、移植後 6, 8, 10 日目では 2.5, 2.0, 1.8 r/dl と低下することが認められた。かかるラットに TSH を投与した第一群では甲状腺 ¹³¹I 摂取率は移植後 4 日目までは上昇して最高

14.5% となり、その後漸次ゆるやかな低下傾向を示したが担癌 8 日目でも 10.6% と高値を示した。血中 PBI 値も移植 6 日目までは上昇して最高 6.8 r/dl であったことから、TSH 投与により吉田肉腫担癌経過で認められる甲状腺 ¹³¹I 摂取率および血中 PBI 値の低下が抑制されることがうかがわれた。次に thyroxine 投与群においては、甲状腺 ¹³¹I 摂取率は腫瘍移植後 4, 8 日目で各々 4.7, 2.5% と非担癌の対照群に比して低値であったが、血中 PBI 値においては移植 8 日目までは上昇し最高値 5.9 r/dl となり腫瘍死する 10 日目でも 4.1 r/dl であった。Thiouracil 投与群では甲状腺 ¹³¹I 摂取率は移植後 4 日目 (1.5%)、8 日目 (0.9%) であり、血中 PBI 値も 4 日目 (1.2 r/dl)、8 日目 (0.5 r/dl) と共に異常低値がみられた (図 5)。

各群の担癌ラットの生存日数 (延命効果) は、対照群では 9.9 日であったが TSH 投与群では 14.3 日と著明な延長が認められた。Thyroxine 投与群、thyroglobuline 投与群、thiouracil 投与群、甲状腺全剝出群の平均生存日数は各々 8.6, 9.2, 8.5, 8.5 日であ

図 5. 各種甲状腺剤投与と甲状腺機能



って対照群の9.9日と殆んど差異を認めなかった(表3)。以上の所見より吉田肉腫移植担癌ラットの延命効果は甲状腺¹³¹I 摂取率の高い状態において認められ、血中PBIの値とは直接的関連性が認められなかった(図5)。また甲状腺摂取率が3%以下に低下する場合には担癌ラットにとっては致命的であることが認められた。

表3 各種甲状腺剤投与と担癌ラット生存日数

実験群	甲状腺剤および処置	動物数	生存日数
1	TSH 0.02 usp	15	14.3±2.7*
2	DL-Thyrxine 0.1mg	15	8.6±1.3*
3	Thyroglobuline 0.1mg	14	9.2±0.7*
4	2-Thiouracil 0.1g	15	8.5±1.4*
5	甲状腺全剔出	15	8.5±0.9*
6	対 照	10	9.9±1.0*

※標準偏差

Ⅲ. 小 括

吉田肉腫担癌ラットに諸種の甲状腺機能に変動させるべき処置を施した際のラット生存日数について検討したところ、甲状腺¹³¹I 摂取率および血中PBI値の双方の亢進をもたらすTSH投与群においてのみ延命効果が認められ、thyroxineの如く血中PBI値の上昇のみで甲状腺¹³¹I 摂取率の低下を招来するような薬剤では延命効果は認められなかった。

〔Ⅲ〕 発癌過程における甲状腺機能の変動

種々のホルモンが発癌および癌の増殖に密接な関連性を有することは推定に難くないところであるが、生体内に癌が発生する過程において甲状腺機能が如何なる変動をたどるかを検討するために以下の実験を施行した。

I. 実験材料および実験方法

実験動物は生後6週目の呑竜雄性ラットを使用し、〔I〕と同様の方法で飼育した。発癌物質は20-Methylcholanthrene(以下20-MCと略す)をオリーブ油1mlにつき10mg含有するように溶解し、その0.1mlを隔日に計5回(合計5mg)をラット腰背部皮下に無菌的に投与した。甲状腺機能の判定は〔I〕と同様の方法で2週目ごとに施行した。

II. 実験成績

20-MCをラットの皮下に投与すると13週目頃に投与局所の皮下に板状の硬結を触知しはじめ15週目頃よ

りあきらかに腫瘍形成が認められた。その後、腫瘍は腫大増殖し23週目頃より担癌ラットは腫瘍死しはじめる。組織学的には20-MC投与後9週目頃には投与局所の皮下脂肪組織内にリンパ球を主体とし、一部にMast Cellおよび巨細胞が散在性に認められる細胞浸潤巣が出現し、13週目頃になると間質の増生が認められた。15週目以降では明らかな肉腫像が認められ、20週目ではこれら肉腫細胞の肝構築化が認められた(写真4, 5, 6, 7)。

甲状腺機能は、先ず血中PBI値の変動をみると20-MC投与後9週目までの血中PBI値は2.0ないし3.1r/dlで対照ラットのそれが3.4r/dlであったのと比較してやや低値であったが腫瘍発現の直前である11, 13週目で4.6ないし4.2r/dlとやや高値を示し、肉腫が誘発形成された15, 17, 20週目の血中PBI値は各々2.4, 2.8, 1.9r/dlと低値であった。次に、甲状腺¹³¹I 摂取率については20-MC投与中に0.7%と異常な低下が認められたが、20-MC投与後3週目より9週目までは9.5ないし8.8%と対照ラットとの差は認められなかったが、発癌直前の11週目で16.5%、発癌時期である15週目では21%と高値を示した。さらに20-MC肉腫が増殖していると認められる17週目では2.1%と急激に極度の低下を示し、23週目でも3.0%と低下状態が持続することが認められた(図7)。血清総コレステロール値についてみると20-MC投与後3, 7週目では127, 124mg/dlと高値を示したが、腫瘍発生直前の11週目では83mg/dlと低下し、肉腫発生後15, 21週目では100mg/dlおよび129mg/dlと上昇した。血清蛋白量は腫瘍発生後緩徐に低下するもとくに異常な変動を認められなかった(図6)。甲状腺の組織像においては20-MC投与後9週目で濾胞上皮細胞の立方化、濾胞の縮小化、膠様質の減少、濾胞周囲の空胞化等の機能亢進像が認められたが、17週目では濾胞上皮の扁平化、濾胞の拡大化、膠様質の充実性増大が認められ機能低下と推定される所見が得られた(写真8, 9)。

Ⅲ. 小 括

ラットを用いて20-MCによる発癌過程における甲状腺機能を経時的に検索したところ、明らかな腫瘍が形成される15週直前では血中PBI、甲状腺¹³¹I 摂取率が上昇し、かつ、血清総コレステロール値の低下より甲状腺機能の亢進を推定せしめる所見が得られたが、一旦、20-MC誘発腫瘍が形成され、かつ、それが増殖する時期である20-MC投与後15週目以後においては血中PBIおよび甲状腺¹³¹I 摂取率は急激に低下し、血清総コレステロールと上昇することが認められた。

かかる発癌過程における甲状腺機能の変動は甲状腺の組織学的所見からも裏付けされた。

〔IV〕 皮下移植腫瘍の自然治癒過程における甲状腺機能

腹水肝癌 AH109A を isologous である呑竜ラットの皮下に移植すると、移植腫瘍は一旦“Take”されて増殖するが、その後自然治癒の経過を示したもの

が少数ながら存在する。かかるラットにおける甲状腺機能について検討を加えてみた。

I. 実験材料および実験方法

腹水肝癌 AH109A の雄性呑竜ラット腹腔内累代移植腫瘍細胞を同系雄性ラットの腰背部皮下に 1,000万個無菌的に移植し、移植腫瘍が増殖して皮下腫瘍が増大するが突如として軟化または潰瘍性壊死を形成し、自然消失する。かかる担癌ラットの甲状腺機能を〔I〕

図6. 発癌 (20-Methylcholanthrene 5 mg 投与による) 経過中の血中 PBI, 血清蛋白および総コレステロール値の変動

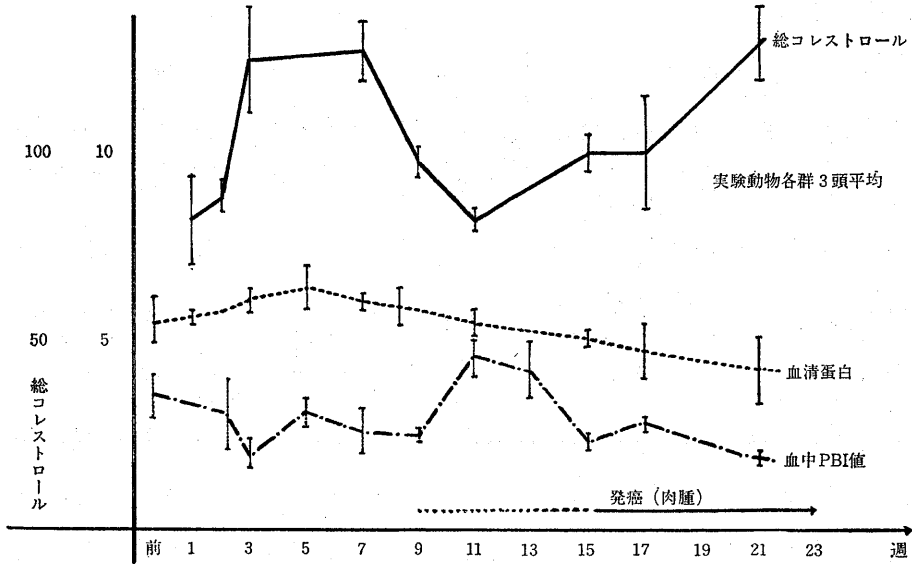
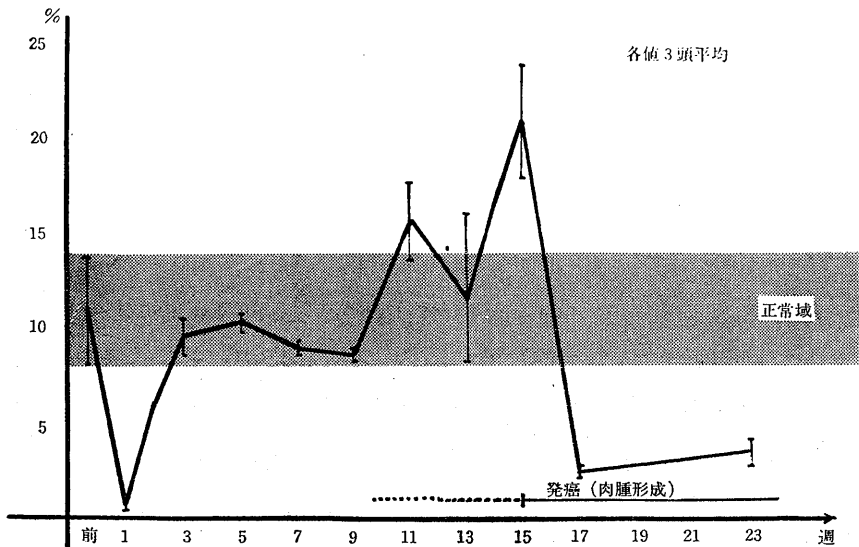


図7. 発癌 (20-Methylcholanthrene 5 mg 投与による) 経過中の甲状腺 ¹³¹I 摂取率の変動



の方法で検索した。

II. 実験成績

腹水肝癌 AH109A 皮下移植腫瘍で自然治癒の経過を示したものは、腫瘍移植ラット90頭中11頭(12.2%)および60頭中6頭(10.0%)であった。自然治癒と認められる時期は移植後6日目(2頭), 11日目(1頭),

13日目(2頭), 17日目(1頭), 21日目(2頭), 25日目(1頭), 28日目(2頭)であった。かかる自然治癒(移植腫瘍退縮)ラットと非退縮ラットの甲状腺機能を移植後日数を基準として比較検討してみると、甲状腺¹³¹I 摂取率では移植腫瘍非退縮ラットでは腫瘍の増殖と共に著明な低下(移植後5日目で最高8.6%,

図8. AH109A 皮下移植腫瘍の自然退縮時の甲状腺¹³¹I 摂取率

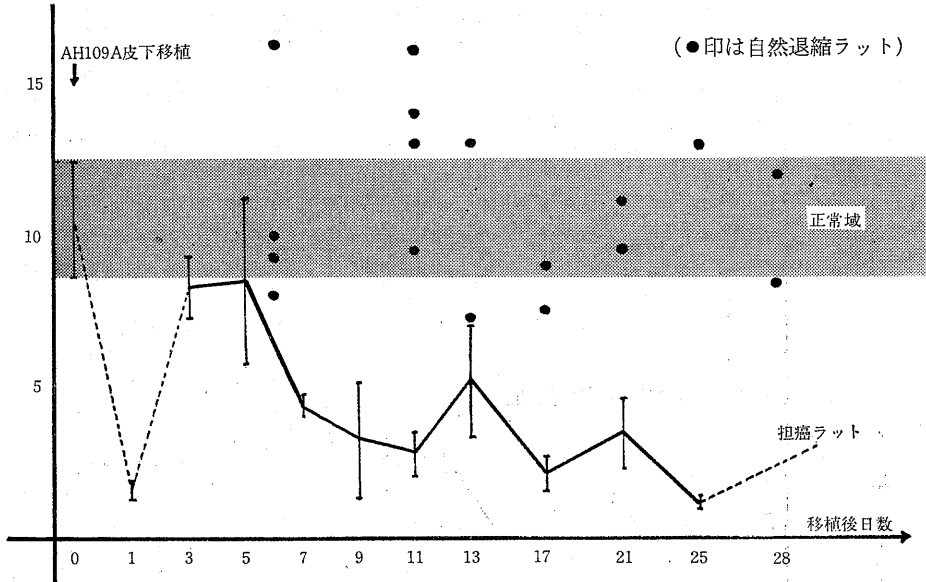


表4 AH109A 細胞 10⁷ 個ラット腰背部皮下に移植後、移植細胞が一度発育増殖し、その後自然退縮する時の甲状腺機能

消退時の 移植後日数	体重	甲状腺		副 腎		下 垂 体		血清蛋白	血中PBI	総コレステロール	甲状腺 ¹³¹ I
		重量	比体重	重量	比体重	重量	比体重				
6 日 目	120	22	18.3	34	28.3	8	6.6	6.2	—	—	10.34
	140	26	18.5	42	30.0	7.5	5.4	6.2	—	—	16.60
11 日 目	115	13	11.3	30	26.1	4.5	3.9	4.8	4.3	120	16.06
13 日 目	142	18	12.6	42	29.6	6.0	4.2	6.8	—	—	7.18
	138	19	13.8	34	24.6	5.5	4.0	6.2	—	—	13.03
17 日 目	145	18	12.4	42	28.9	6.0	4.1	5.3	3.4	104	8.88
21 日 目	151	18	11.9	53	35.1	6.0	4.0	6.3	3.3	89	11.43
	145	16	11.0	46	31.7	5.5	3.8	5.9	2.9	106	9.61
25 日 目	160	14	8.8	66	41.2	5.0	3.1	4.9	3.2	93	13.13
28 日 目	140	17	12.0	114	81.4	7.5	5.4	4.6	2.4	81	12.09
	130	19	14.6	32	24.6	6.0	4.6	5.8	3.0	106	8.62
平均 値			13.2		34.7		4.5	5.7	*3.2	*100	11.54

移植後11, 17, 25日目で各々 2.8, 2.4, 1.3%) を示したが、自然治癒ラットでは最高 16.6%, 最低 7.2% で平均 10.9% とむしろ高値を示した (図 8)。血中 PBI 値では表 2 で示した如く移植腫瘍非退縮ラットで腫瘍の増殖に伴って漸次減少を示し、移植後21日目以後では $-2.0 r/dl$ 以下であったが、自然治癒ラットでは最低値で $2.4 r/dl$ (28日目) を示し、平均 $3.2 r/dl$ と担癌ラットの腫瘍増殖経過中に認められる血中 PBI の低下は認められなかった (表 4)。甲状腺および副腎重量、血清総コレステロール値は移植腫瘍退縮群と非退縮群との間に殆んど差異は認め難かった (図 4, 2)。甲状腺組織学的検索においても移植腫瘍退縮ラットでは健常非担癌ラットの組織像とほぼ同様の像か、または機能亢進状態を推定せしめる組織像が観察された (写真10, 11)。なお、自然治癒ラットに第 1 回腫瘍移植後40日目に再び AH109A 腫瘍細胞 1,000万個を再移植したラット 6 頭中 4 頭において移植腫瘍は着床し増殖したが再移植後11日目にはことごとく再退縮し自然治癒の経過を示した。また残りの 2 頭においては再移植腫瘍は全く着床しなかったものであって、全例において強度の抗移植性反応を示した。

III. 小 括

腹水肝癌 AH109A をそれと isologous である呑竜雄ラットの皮下に移植すると約11%において移植腫瘍の自然治癒現象を生じるものが認められ、かかるラットの甲状腺機能では通常の担癌ラットにみられるような機能低下現象は認められず、むしろ機能亢進現象が認められとくに甲状腺 ^{131}I 摂取率に著明であった。

〔V〕 向甲状腺ホルモン (TSH) 投与の
担癌ラット内部環境におよぼす影響

前述の如く、担癌ラットにおいてはその腫瘍の増殖に伴って甲状腺機能が低下し、移植腫瘍が自然退縮の経過を示した場合には甲状腺 ^{131}I 摂取率の上昇が認められ、かつ、TSH の投与により甲状腺機能亢進状態を招来せしめた際、移植腫瘍の発育が抑制されて延命効果を認めたのであるが、TSH のかかる作用が腫瘍の増殖と密接な関連性を有する生体内部環境にどのような影響を与えるか検索した。

I. 実験材料および実験方法

雄性呑竜ラットに AH 109A 腫瘍細胞 1,000 万個を腰部皮下に移植する 2 日前より TSH の $0.025 \text{ usp/ラット体重} \cdot 100 \text{ g}$ を隔日ごとに実験終了まで腹腔内に投与した。腫瘍移植後23日目に甲状腺・副腎・下垂体および皮下腫瘍を摘除採取し、それらの重量および甲状腺 ^{131}I 摂取率を実験〔I〕の方法に従って測定した。また、網内系機能はコンゴレッド法によりその貪喰能を測定した。コンゴレッド法は山形らの方法に準じて行なった。すなわち、エーテルにより軽く全身麻酔したラットに体重 100 g につき 1 ml の 0.15% コンゴレッド溶液 (第一化学製コンゴレッド $1.5 \text{ w/v}\%$ のものを生理食塩水により10倍に希釈したもの) を尾静脈より注入し、正確に4分後および60分後に左右股動脈より 2.0 ml 注射器に生理食塩水 1.75 ml を入れたもので正確に 2.0 ml まで採血し (採取血液量 0.25 ml)、これを別に用意した 2.0 ml の生理食塩水中に注入し、軽く振盪した後 $2,000$ 回転10分間遠心し

表 5 AH 109A 細胞 10^7 個背部皮下移植後23日目 (TSH 0.025 usp/100 g 体重 隔日投与)

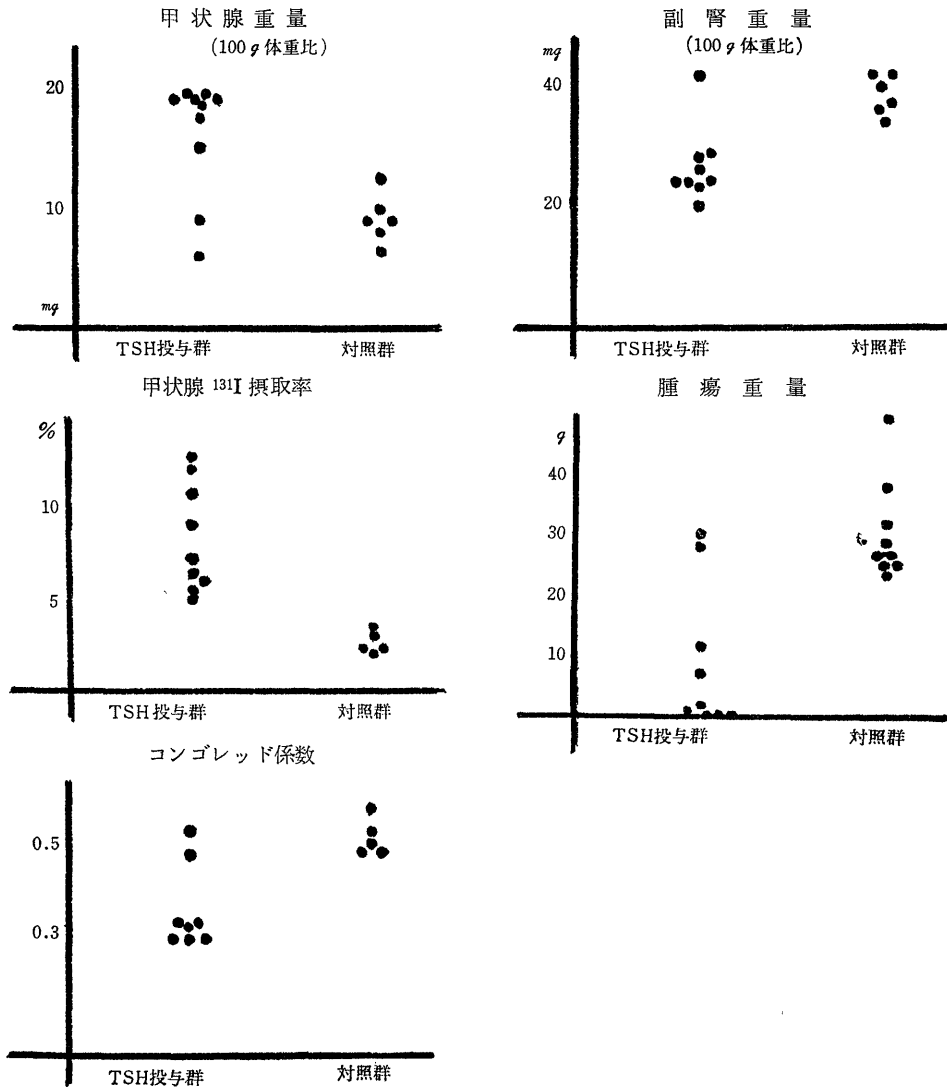
動物番号	体重	甲状腺		副 腎		下 垂 体		甲状腺 ^{131}I	コンゴレッド係数	移植腫瘍重量
		重量	比体重	重量	比体重	重量	比体重			
1	180	35	19.5	48	26.7	6	3.3	10.90	0.33	0.5
2	175	16	9.2	45	25.7	5	2.9	6.51	0.53	29.5
3	220	13	5.9	52	23.6	6	2.7	5.12	溶血	30.0
4	200	37	18.5	40	20.0	5	2.5	7.17	0.46	(-)
5	170	32	18.8	41	24.1	6	3.5	11.85	0.27	(-)
6	175	34	19.4	49	28.0	8	4.6	5.94	0.27	1.5
7	105	20	19.0	45	42.8	6	5.7	12.72	0.33	7.0
8	210	31	14.8	50	23.8	9	4.3	9.18	0.27	(-)
9	180	31	17.2	44	24.4	7	3.9	5.43	0.30	12.0
平均値			15.8		26.5		3.7	8.32	0.34	9.0

表6 AH 109A 細胞 107 個背部皮下移植後23日目の担癌ラットの体重, 甲状腺・下垂体・副腎・腫瘍重量および甲状腺 ¹³¹I 摂取率・コンゴレッド係数

担癌動物番号	体重	甲状腺		下垂体		副腎		甲状腺 ¹³¹ I 摂取率	コンゴレッド係数	移植腫瘍重量
		重量	比体重	重量	比体重	重量	比体重			
1	185	24	12.9	8	4.3	74	40.0	3.02	0.50	29.5
2	175	14	8.0	6	3.4	64	36.6	2.06	0.53	32.0
3	165	17	10.3	6	3.6	70	42.4			38.0
4	150	10	6.7	5	3.3	51	34.0	2.41	0.59	24.0
5	135	13	9.6	5	3.7	50	37.0	2.21	0.48	27.0
6	130	12	9.3	5	3.8	55	42.3	3.01	0.48	26.0
平均値			9.4±1.9*		3.7±0.3*		38.7±3.1*	2.54±0.5*	0.52±0.04*	29.4±4.6*

※ 標準偏差

図9. 担癌 (AH 109A 皮下移植) ラットの内部環境に与える TSH の影響



て、その上清 2.5 ml を採集しコルマン電光比色計により波長 510m μ の吸光度で測定し、次式によりコンゴレッド係数 (C.I.) を算出した。

$$C.I. = \frac{60 \text{ 分後の吸光度}}{4 \text{ 分後の吸光度}}$$

II. 実験成績

腹水肝癌 AH109A 皮下移植腫瘍は移植後23日目において、対照群では6例全例に着床増殖し、腫瘍重量は24ないし38gで平均29.4gであったのに対してTSH投与群では9例中3例は腫瘍が消失し4例は12g以下(平均5.2g)であったが残りの2例の腫瘍重量は27.0, 26.0gと対照群と差異なく増殖していた。すなわち、TSH投与群では9例中7例に皮下移植腫瘍の増殖抑制効果が認められた。

甲状腺重量はラット体重100gに対して対照群では平均9.4mg(最高12.9mg, 最低6.7mg)であったが、TSH投与群では平均15.8mg(最高19.5mg, 最低は対照群と同様の移植腫瘍の増殖した例の5.9mg)であり、TSH投与群では甲状腺が肥大していることが観察された。副腎重量はラット体重100gに対して対照群では平均38.7mg(最高42.4mg, 最低36.6mg)であったのに対して、TSH投与群では平均26.5mg(最高42.8mg, 最低20.0mg)であった。下垂体重量には対照群、TSH投与群の間にとくに差異を認めなかった。甲状腺¹³¹I摂取率では対照群の平均2.5%(最高3.0%, 最低2.0%)に対してTSH投与群では平均8.3%(最高12.7%, 最低5.1%)であった。

網内系貪食機能としてのコンゴレッド係数は、対照群の平均0.52(最高0.59, 最低0.48)に対してTSH投与群では平均0.34(最高は対照群と同様に移植腫瘍の増殖したラットの0.53, 最低0.27)であった(表5, 6, 図9)。甲状腺組織像では対照群の濾胞上皮細胞の扁平化・消退化および膠様質の増加に対して、TSH投与群では濾胞上皮細胞の扁平化・消退化および膠様質の拡充化は全く認められなく、かつ、濾胞の空胞化があり、対照群の甲状腺機能低下を推定されるのに対してTSH投与群ではその様な低下は全く認められなかった(写真12)。

III. 小 括

TSHの投与で腹水肝癌 AH109A 皮下移植腫瘍の増殖は顕著に抑制されたが、かかるラットでは甲状腺重量の増加と甲状腺¹³¹I摂取率の上昇が認められた。

さらにTSH非投与担癌ラットではコンゴレッド係数および副腎重量が各々平均0.52, 38.7mgであったのに対して、TSH投与担癌ラットではそれらの値は

各々0.34, 26.5mgであった。すなわち、TSHの投与は担癌ラットの腫瘍の増殖抑制作用と同時に腫瘍随伴性症状の副腎重量増加および網内系機能減弱に対して防禦的效果をも有する。

考 按

生体内における殆んどすべての細胞の代謝過程はホルモンにより調節されていることは衆知の事実であるが、生体内で発生・増殖する悪性腫瘍の代謝もまたホルモンにより影響を受けることは推定に難くないところである。1896年 Beatson¹⁴⁾ が進行性乳癌の治療に甲状腺抽出液投与と卵巣剔除術とを施行し、進行性乳癌の増殖抑制と延命効果を認めたと報告している。次いで、1924年 Stocks¹⁶⁾ は甲状腺腫と胃および消化管系に発生する悪性腫瘍との間に統計学上発病率に関して相関関係にあることを見出したが、その後、癌とホルモンとの関係に関する研究は主としてホルモン依存性癌に対する性ホルモン、副腎皮質ホルモン投与の治療効果について広く研究されていた。1952年 Bather ら¹⁵⁾ は甲状腺ホルモンが癌原性物質の代謝破壊を速めて、正常細胞の防禦作用を高める重要な役割を果していると報告した。1954年 Loeser¹¹⁾ は古来よりバセドウ氏病患者に悪性腫瘍の発生頻度が少ないという衆知の事実を詳細な統計的調査を行ない甲状腺機能亢進患者では機能低下患者に比較して悪性腫瘍発生頻度が著明に低いことを再確認した。また、甲状腺剔除術を受けた患者では乳癌および子宮癌の発生頻度が高く、かつ、甲状腺剔除後に甲状腺ホルモンを投与されなかった患者では全例において Mastopathy か子宮筋腫が発生することも明らかにした。これらの調査結果より Loeser は甲状腺機能低下状態では乳癌および子宮癌の発生・増殖に対して好都合な内因性環境を助成するものと判断し、乳癌や子宮癌の治療に甲状腺ホルモン投与を行ない良好な治療成績を挙げ、癌のホルモン療法に新たに甲状腺ホルモン投与を示唆した。田坂ら¹²⁾、Humphrey ら¹³⁾、Spencer³⁰⁾ も甲状腺機能亢進患者には乳癌およびその他の悪性腫瘍の発生は極めて稀であることを確認しているが、他方、Stoll³⁵⁾ および Sickles⁴⁴⁾ は乳癌発生と甲状腺機能亢進患者との間に特殊関係を認め難いと反論している。然し、stollの調査した患者について Humphrey¹³⁾ は再調査を行ない、その結果、甲状腺機能亢進した患者にたとえ乳癌が発生してもその5年生存率が高く、かつ、全身性の転移に進行することはまれであり局所に限局する傾向にあることを確認し、甲状腺機能亢進状態は悪性腫瘍の増殖および転移を抑制す

るとしているし、甲状腺ホルモンの抗腫瘍性作用の機序に関する研究¹³⁾²³⁾²⁷⁾⁻²⁹⁾³¹⁾³³⁾⁻³⁷⁾がなされているが今日未だ一定の見解に到達していないのが現状である。

ところで従来の研究の大半はホルモン依存性臓器癌(とくに乳癌)を対称にした甲状腺ホルモンの作用であった。然し甲状腺ホルモンと他のホルモン臓器との相互関係が明確に解明されていない現在そのホルモン臓器より発生した悪性腫瘍自体に対する甲状腺ホルモンの作用は一層複雑なものになり解明され難くなることは推定に難くないところである。また、従来の研究においては甲状腺機能の判定に単一の放射性ヨード剤または放射性甲状腺ホルモンの一回投与により担癌生体の甲状腺もしくは血中の濃度を測定する単一の検査法に基づくことが多く、すでに、1966年 Galton ら³⁸⁾が指摘しているが如く内分泌性ヨードがどのような作用機序でその機能を発現するか不明である現在、従来の放射性ヨードを中心にした検査法では担癌生体の甲状腺機能の正確な判定に誤りを生ずる可能性がある。それで、著者は担癌生体の甲状腺機能の検索にあたり、ホルモン非依存性臓器癌(吉田肉腫腹腔内担癌体、腹水肝癌 AH109A 皮下担癌体)を対象として血中 PBI 甲状腺¹³¹I 摂取率、血中総コレステロールの測定、TSH 負荷試験および甲状腺のみならず下垂体、副腎の組織学的検索を行ない甲状腺機能の総合的判定に供した。その結果、移植腫瘍が増殖するにつれ担癌生体の血中 PBI および甲状腺¹³¹I 摂取率は低下し血中総コレステロールは上昇する。TSH の負荷に対する甲状腺反応能力は減退する。また、甲状腺重量は減少し組織像でも甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮化が認められるので、総合的には明らかに移植腫瘍の増殖により甲状腺機能が減退することが観察された。担癌生体の各々の甲状腺機能検査値に文献的考察を加え著者の実験成績を詳細に検討してみると、

1. 血中 PBI 値に関しては、移植腫瘍が生体内に着床しその後には腫瘍重量の急激な増加に伴い減少する。すなわち、吉田肉腫移植担癌ラットでは移植腫瘍の着床増殖は移植後4日目(PBI 値 3.7r/dl)、腫瘍性腹水の急激増量は6日目(PBI 値 2.5r/dl)、腫瘍死直前10日目(PBI 値 1.8r/dl)であった。また、AH109A 皮下移植担癌ラットでは移植腫瘍の着床増殖は移植後5日目(PBI 値 3.3r/dl)、移植腫瘍の急激増大は17日目(PBI 値 2.8r/dl)、腫瘍死直前は29日目(PBI 値 2.0r/dl)であった。同様の所見を佐分利²¹⁾らも認めているが、この場合の血中 PBI 値の低下は悪性腫瘍の急激な増大が担癌体の蛋白代謝の変

化(血中蛋白分画の変動として Albumin の減少およびムコ蛋白の急激な増加)に由来しての二次的な変化であると解釈している。一方、Galton も悪性腫瘍増殖による蛋白代謝の変動(サクロキシン結合型蛋白の減少)により血中 PBI 値は低下すると報告²¹⁾している。著者の実験では移植腫瘍の種類のかんにかかわらず血中 PBI は腫瘍の着床時には変動を来たさず腫瘍の急激増大時に著明に低下する。臨床症例においても田坂ら⁶⁸⁾は重症白血病およびその他の悪性腫瘍患者で PBI 値の低下を認めている。

2. 甲状腺¹³¹I 摂取率に関しては、移植腫瘍が生体内に着床増殖する時点より急速に¹³¹I 摂取率の低下を来す。すなわち、吉田肉腫移植担癌ラットでは移植腫瘍着床前の 9.7% に対して着床増殖時4日目で 8.5% となり以後一定の低下率を示し腫瘍死する11日目で、3.0%になる。AH109A 皮下移植担癌ラットでも着床増殖の5日目より急激に低下する(着床前10.9%, 着床時 8.6%, 着床後増殖時 4.3%)。この検査法は簡易であるので文献的に多数の報告がなされているが、これらの全報告は全て担癌生体では甲状腺¹³¹I 摂取率は低下を示すものと判定している。とくに Scott⁶⁹⁾は臨床症例で、血中 PBI の変化が現われない時期においても甲状腺¹³¹I 摂取率の著明な低下があると報告している。

3. 血清総コレステロールに関しては、AH109A 皮下移植担癌ラットで移植後3日目(78 mg/dl)、21日目(93mg/dl)、29日目(129mg/dl)と上昇はするが経時的上昇曲線は波状的であり担癌生体特有の傾向を示すものではない。このことは佐分利²¹⁾も報告しているが如く血清総コレステロールの変動は甲状腺より蛋白脂肪代謝にその影響を強く受けるものと推測されうる。事実、著者の実験においても総コレステロール値の変動は血清蛋白の変動と一致しているからである。

4. TSH 負荷試験については、TSH 0.02usp を投与し甲状腺の刺激反応機能を甲状腺¹³¹I 摂取率で判定してみると、吉田肉腫移植担癌ラットでは甲状腺¹³¹I 摂取率の最高値は腫瘍移植後24時間で 21.8%、5日目で 18.5%、9日目で 11.2%であり、TSH 投与後甲状腺¹³¹I 摂取率が最高値に達するまでの時間は各々 6、12、24時間であり担癌経過の進行に伴い甲状腺の TSH に対する反応能力が減弱する。この現象に関して未だ文献的報告を見ないが甲状腺組織像から裏付けされ得る。

5. 甲状腺組織所見では 館野²²⁾、Sommers²³⁾、山田²⁴⁾、百瀬⁷⁰⁾、加藤⁴⁹⁾らが臨床癌患者において断片的

ながら機能低下像を推定し得ると報告しているが、著者の動物実験においても同様の所見を確認し得た。すなわち、移植腫瘍の増殖が進展するにつれ甲状腺は周辺部より中心部に向かって全体的に濾胞上皮細胞の萎縮・扁平化および消失化、濾胞の拡大化および膠様質の充実化が認められた。

以上の所見より総合的に判断すると移植腫瘍担癌ラットにおいては移植腫瘍の増殖と共に甲状腺機能が著明に低下することが判明した。次にこれら甲状腺機能の低下を来す移植腫瘍担癌ラットに種々の甲状腺ホルモンを投与することにより担癌ラットはどのような影響を受けるか検討してみると、吉田肉腫移植担癌ラットの対照群が平均 9.9 日間で腫瘍死するのに対し、TSH 投与群では平均 14.3 日と著明な延命効果を認めたのに対し、DL-thyroxine および throglobuline 投与群では平均 8.6 日および 9.2 日であった。また、甲状腺機能低下を来す thiouracil 投与群、甲状腺剝出群では共に 8.5 日であり移植腫瘍の増殖促進作用を認めた。これらの結果を担癌体の甲状腺機能の血中 PBI 値、甲状腺 ^{131}I 摂取率および甲状腺組織像より検討を加えると延命効果を認めた TSH 投与群では対照群に対して、血中 PBI 値 および 甲状腺 ^{131}I 摂取率の上昇、甲状腺組織像の正常化を認めた。他方、DL-thyroxine 投与群では血中 PBI 値の上昇、甲状腺 ^{131}I 摂取率の低下、組織像の機能低下を認め、thiouracil 投与群では血中 PBI 値および甲状腺 ^{131}I 摂取率の低下を認めた。すなわち、移植腫瘍増殖抑制効果は甲状腺 ^{131}I 摂取率の上昇と甲状腺組織像に機能亢進所見をもたらす TSH 投与群のみに認められ、血中 PBI 値にはとくに相関関係が無いものと判明した。担癌体の甲状腺ホルモン投与の腫瘍増殖抑制効果および甲状腺機能（血中 PBI、甲状腺 ^{131}I 摂取率）に関しては佐分利も同様の成績を報告²¹⁾している。一方、Thyroxine 投与に関して腫瘍増殖抑制効果があると報告する者^{17) 30) 32) -34)}もあり、効果なしと報告^{21) 35) 36)}があつて一定の見解に達していないが、著者の成績においては明らかに抑制効果は全くなくむしろ増殖促進作用を認めた。1966年 Galton ら³⁸⁾は Walker Carcinosarcoma 256 をもつ担癌ラットにおいて腫瘍の増殖に伴い体液中の蛋白分画に変化が生じ、その結果サイロキシンと結合する蛋白質が減少するために蛋白結合型サイロキシンが正常ラットの約 1/2 に減少して血中の蛋白非結合型サイロキシン (free thyroxine) が約 4.5 倍に増量するとしている。Robbins ら⁴⁶⁾、Ingbar ら⁴⁷⁾ および Braverman ら⁴⁸⁾ は流血中の free thyroxine の増加は中枢性に作用し下垂体より分泌される TSH 量

を減少させるのでその結果として甲状腺萎縮と機能減退を招来すると報告している。以上のことから担癌生体での腫瘍増殖抑制効果を期待するためには、外因性 thyroxine 投与よりも内因性に甲状腺ホルモンの分泌をうながす TSH 投与が合目的であろう。

一方、20-Methylcholanthrene による癌誘発過程における甲状腺機能の変動に関する検索において、まず、発癌物質投与時より担癌ラットが腫瘍死するまでの全期間を三期に区分出来る。すなわち、発癌物質投与時より 20-MC によるいわゆる前癌状態 (20-MC 投与局所の皮下脂肪組織内にリンパ球を主体とし巨細胞、mast cell の細胞浸潤巣の出現) が形成されるまでの期間 (第 1 期)、前癌状態より明らかな悪性肉腫の形成されるまでの期間 (第 2 期)、悪性肉腫の増殖より腫瘍死までの期間 (第 3 期) に区分出来る。各々の期間の甲状腺機能の変動について文献的考察を加え著者の実験成績を検討すると、まず第一期においてはとくに著明な甲状腺機能の変動を認めなかったが発癌物質投与直後に一過性に甲状腺 ^{131}I 摂取率の異常低下が認められたが、この現象はオリーブ油のみの投与でも同様の低下現象が確認されるのでオリーブ油溶解 20-MC 投与という異物の生体皮下投与によるストレスに対する反応と推定される。小田ら⁴⁵⁾は各種のストレスで甲状腺 ^{131}I 摂取率は著明に低下すると報告している。次に第 2 期において血中 PBI 値および甲状腺 ^{131}I 摂取率が上昇し、血清総コレステロールの低下が認められ甲状腺機能亢進が推測された。このことは甲状腺組織像からも確認されう。すなわち、甲状腺濾胞上皮細胞の肥厚、立方化、膠様質の減少が認められた。発癌過程における前癌状態時の甲状腺機能に関しては未だ文献上報告例を見ないが、この現象を理解するにあたり、発癌過程において岡林³⁹⁾がすでに指摘するが如く、(1) Agens の進攻過程と、(2) 生体のこれに対する防衛あるいは抵抗過程のからみ合いという発癌過程の二重性の見地より、甲状腺機能亢進状態を生体の発癌に対する防衛あるいは抵抗現象と推定出来る。また、寺島⁶²⁾はラットに BCG 投与後甲状腺機能の亢進現象のあることを報告している。第 3 期の肉腫増殖期の甲状腺機能は移植腫瘍の場合と同様に甲状腺機能は低下するがとくに甲状腺 ^{131}I 摂取率において著明に認められた。

以上の所見より総合的に判定すると、移植腫瘍担癌ラットおよび誘発癌担癌ラットにおいて腫瘍の増殖と共に甲状腺機能は減退する。この減退する機序に関して検討すると、腫瘍増殖の甲状腺に対する直接作用であるか、あるいは、副腎皮質、性ホルモン等の他の内

分泌性ホルモンを介しての二次的反応によるものかが問題となるのである。館野²²⁾、山田²⁴⁾らは子宮頸癌患者で甲状腺機能が減退している場合に **estrogen** 投与で甲状腺機能回復症例より、担癌体の甲状腺機能低下は性ホルモンを通じての二次的反応と推測し、さらに、佐分利²¹⁾、Galton ら³⁸⁾ は内分泌系とは別に血清蛋白の分画上的変化 (総蛋白量および **albumin** の減少、ムコ蛋白の増加、サイロキシン結合蛋白の減少) に由来する二次的現象の可能性が濃いものであると示唆している。然し、著者の実験成績より考察するに担癌ラットの血清蛋白の減少は腫瘍増殖の末期において出現し、また、蛋白分画の変化と関連する血中 **PBI** の減少は腫瘍の急激な増殖期において現われる。ところが甲状腺 ¹³¹I 摂取率の減少および甲状腺組織像の変化は移植腫瘍の着床時より、また誘発癌では悪性腫瘍発生時より招来されている。甲状腺 ¹³¹I 摂取率は直接的には血清総蛋白量および蛋白分画には影響を受けていないのである。癌患者の蛋白変動は遅発性で不確実なものであるとされている⁶³⁾⁻⁶⁶⁾。それゆえ担癌体の甲状腺機能低下は蛋白の変動と直接的関係がなく、また、甲状腺と他の臓器ホルモンとの関係が明らかでない今日担癌体の甲状腺機能低下を腫瘍自体の **Toxine** による影響と推定することが妥当かと思うが今後研究されるべき課題であろう。

ところで、腹水肝癌 **AH109A** 皮下担癌ラットにおいて約11%に移植腫瘍細胞が着床増殖中に突如として変性・融解・消失し自然退縮する現象が観察された。かかる自然退縮時の担癌ラットの甲状腺機能検査において、血中 **PBI** および血清総コレステロールには著明な変動を認め得なかったが、甲状腺 ¹³¹I 摂取率および甲状腺組織像では担癌ラットであったにもかかわらず正常もしくは機能亢進を推定せしめる所見を認めた。また、この移植腫瘍の自然退縮現象は腫瘍移植後のいずれの期間においても参現することが観察された。また、この自然退縮ラットに再度 **AH109A** を皮下に移植しても全例において移植腫瘍は退縮し消失することが確認された。Everson ら⁵⁰⁾ は人間の悪性腫瘍の自然治癒例 177 を報告し、その自然治癒因子として担癌生体の内分泌環境を重視し、金本⁶⁷⁾らは甲状腺全剝は抗体産生に抑制的に作用すると報告し、寺島⁶²⁾は甲状腺機能亢進時にはツペリクリン皮内反応が鋭敏になると報告している。また高度に純系化されたマウスにおいて腫瘍に対する特異的抗体が存在するという報告⁵³⁾⁵⁴⁾が散見されるが、著者の実験成績の場合 Ehrlich⁵¹⁾ のいう腫瘍性免疫の生成状態がみられ、この生成が甲状腺機能と関連性があると推定されう

る。

次に、**TSH** 投与による移植腫瘍担癌ラットの内部環境に与える影響を検討してみると、**TSH** 投与により担癌ラットの網内系機能の低下が防止され、腫瘍増殖に伴う副腎肥大が抑制され、腫瘍増殖が抑制された。また、当然のことながら甲状腺機能低下現象が防止され得た。

以上、著者の実験成績および文献的考察からして担癌生体では甲状腺機能は低下する。これは腫瘍の増殖と甲状腺とは直接的関係性を有するものであると推定され得るし、甲状腺機能 (とくに甲状腺 ¹³¹I 摂取率および甲状腺組織像) を亢進状態にもたらすならば腫瘍の増殖抑制作用が発現され、かつ、担癌生体の内部環境において水上⁵⁵⁾が指摘しているような担癌生体に随伴する副腎肥大現象⁵⁶⁾⁻⁵⁸⁾やコンゴレッド係数で検討した網内系機能の低下現象⁵⁹⁾⁻⁶¹⁾をもある程度防止し得ることが出来るので治療的意義を見い出せるものと考え。また、担癌ラットの移植腫瘍自然退縮時の甲状腺機能が亢進状態にあるという成績より考察すれば腫瘍免疫療法に甲状腺機能亢進状態をもたらしめれば良好な結果を得る可能性が窺知されうる。ところが、実験的に生体内でバセドウ氏病のような内因性甲状腺機能亢進状態を作り出すことは周知の如く不可能である今日、**TSH** 投与によってのみ類似の状態を一時的に発現せしめ得るのである。それ故に、担癌生体に **TSH** を連続投与することにより甲状腺機能の低下を防止して腫瘍増殖を抑制し、生体内の抗腫瘍性を高めることが可能である。すなわち、甲状腺を中心とした内分泌代謝面からも悪性腫瘍の治療の可能性が提起され、今後この方面の研究が期待されることである。

結 論

担癌生体における甲状腺機能の変動および甲状腺ホルモン投与の悪性腫瘍発育に与える影響について実験的検討を加え、次の如き結果を得た。

1. 呑竜系雄ラットに吉田肉腫を腹腔内また腹水肝癌 **AH109A** を背部皮下に移植した場合に移植腫瘍の増殖に伴い担癌ラットの甲状腺機能は著明に低下する。

2. 吉田肉腫移植担癌ラットに各種の甲状腺ホルモンを投与した場合、**TSH** 投与で著明な延命効果を認めたが、**thyroxine**, **thyroglobuline** および **thiouracil** 投与、また、甲状腺剝出では移植腫瘍の増殖促進作用を認めた。腫瘍増殖抑制効果と甲状腺 ¹³¹I 摂取率との間に相関関係を認めた。

3. **20-MC** 誘発癌において発癌時に著明な甲状腺

機能の変動を認めた。とくに、甲状腺¹³¹I摂取率において著明であった。

4. AH109A 皮下移植担癌ラットで腫瘍自然退縮時に甲状腺自体の機能亢進を認めた。

5. AH109A 皮下移植担癌ラットに TSH 連続投与すると腫瘍の増殖抑制効果と腫瘍随伴性症状(副腎肥大および網内系機能低下)の防止効果を認めた。

これらの成績から、甲状腺機能の低下は悪性腫瘍の発育増殖機構に関与する有力な内的因子として重視すべきであり、かつ、担癌生体に向甲状腺ホルモン(TSH)の連続投与によって悪性腫瘍の増殖を抑制しようとする癌の補助的療法の開発の可能性を指摘したい。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師水上哲次教授に謹んで謝意を捧げます。さらに種々御教示、御鞭達下された教室の諸先生方に篤く感謝いたします。

なお、本研究は昭和45年度文部省がん特別研究費ならびに厚生省がん研究助成金の援助を受けている。

文 献

- 1) 吉田富三：癌研究の進歩(中原・吉田監修)，第2版，17，東京，医学書院，1960。
- 2) Russfield, A. G. & Byrnes, R. L. : *Cancer*, 11, 817 (1957).
- 3) Gellhorn : *Cancer Res.*, 13, 205 (1953).
- 4) 落合京一郎：ホルモンと臨，2，1194 (1954)。
- 5) 藤森正雄：外科治療，11，470 (1964)。
- 6) Kim, U. : *Cancer Res.*, 25, 1146 (1965).
- 7) Sydnor, C. L. & Y. Cockrell, B. : *Endocrinology*, 73, 427 (1963).
- 8) Cutts, J. H. & Nobbe, P. L. : *Cancer Res.* 24, 1116 (1964).
- 9) Atkins, H. : *Lancet*, 1, 827 (1966).
- 10) Thomas, C. G. : *Surg. Gynec. Obstet.*, 106, 137 (1958).
- 11) Loeser, A. A. : *Brit. Med. J.*, 2, 1380 (1954).
- 12) 田坂定孝・中島章・六城雅彥・佐藤昌伸：日内分秘会誌，33，2，127 (1963)。
- 13) Humphrey, L. J. & Swerdlow, M. : *Cancer, N. Y.*, 17, 1170 (1964).
- 14) Beatson, G. T. : *Lancet*, 2, 104 (1890).
- 15) Bather, R. & Francks, W. R. : *Cancer Res.*, 12, 247 (1952).
- 16) Stocks, P. : *Biometrika*, 16, 346 (1924).
- 17) Herbut, P. A., Kraemer, W. H., Jackson, J. : *Cancer Res.*, 10, 4, 224 (1950).
- 18) Stevens, C. D., Stewart, P. H., Quinin, P. M., Meinken, M. A. : *Cancer Res.* 10, 155 (1950).
- 19) Jull, J. W. & Huggins, C. : *Nature*, 188, 73 (1960).
- 20) Claus, J. B., Jr., Jrunnell, J. B. & Llaurodo, J. G. : *Acta Endocr. (Kobenhavn)*, 40, 584 (1962).
- 21) 佐分利 収：札幌医誌，19，203 (1961)。
- 22) 館野政也：ホルモンと臨，13，3，31 (1965)。
- 23) Sommers, S. C. : *Lab. Invest.*, 4, 160 (1955).
- 24) 山田和男：日内分秘会誌，34，12，1329 (1964)。
- 25) Dessaive, P. : *Acta chir. beig.*, 55, 25 (1956).
- 26) Dargent, M. & Mayer, M. : *J. Med. Lyon.*, 36, 257 (1955).
- 27) Ellerker, A. G. : *Med. Pr.*, 235, 280 (1956).
- 28) Edelstyn, G. A., Lyons, A. R. & Welbourn, R. B. : *Lancet*, 1, 670 (1958).
- 29) Reeue, T. S., Hales, I. B., Rundle, F. F., Myhill, J. & Craydon, M. : *Lancet*, 1, 632 (1961).
- 30) Spencer, J. G. C. : *Brit. J. Cancer*, 8, 393 (1954).
- 31) Eelfenstein, J. E., Young, S., Currie, A. R. : *Nature*, 196, 1108 (1962).
- 32) Lemon, H. M. : *Surg. Forum*, 6, 414 (1955).
- 33) Lemon, H. M. : *Ann. intern. Med.*, 46, 457 (1957).
- 34) Lyons, A. R. & Edelstyn, G. A. : *Br. J. Cancer*, 19, 119 (1965).
- 35) Stoll, B. A. : *Br. J. Cancer*, 16, 436 (1962).
- 36) Emery, E. W. & Trotter, W. R. : *Lancet*, 1, 358 (1963).
- 37) Capelli, L. & Margottini, M. : *Acta, Um. int. Cancer*, 20, 1493 (1966).
- 38) Galton, V. A. & Ingbar, S. H. : *Endocrinology*, 79, 964 (1966).
- 39) 岡林 篤：産婦の世界，6，838 (1954)。
- 40) Huggins, C. & Scott, W. W. : *Ann. Surg.*, 122, 1031 (1945).
- 41) Conner, A. C., et al. : *Surgery*, 25, 510 (1949).
- 42) 中野 稔：ホルモン検査法，伊藤四十二 他編，第1版，164，東京，協同医書，1956。
- 43) 金井 泉：臨床検査法提要，22版，VII-30，1963。
- 44) Sicker, K. & Waterhouse, J. A. H. : *Brit. J. Cancer*, 15, 1, 45 (1961).
- 45) 小田正幸・岩岡 順：日内分秘会誌，33，2，121 (1963)。
- 46) Rebbins, J. & Rall, J. E. : *Physiol. Rev.*, 40, 415 (1960).
- 47) Ingbar, S. H. & Freinkel, N. : *Recent Progr. Hormone Res.*, 16, 353 (1960).
- 48) Braverman, L. E., & Ingbar, S. H. : *J. Chronic Dis.*, 14, 484 (1961).
- 49) 加藤篤二・石野知行・平山多秋・

- 福重満・竹中生昌 : 日臨, 22, 2034 (1964).
- 50) **Everson, T. C., & Cale, W. H.** : Spontaneous Regression of Cancer, P. 1, New York, B. Saunders Co., 1966. 51) **Ehrlich, P.** : 石橋幸雄 : 移植, 1 (3) 2, 1967. より引用. 52) 古川 信 : 十全医会誌, 76, 2, 33 (1969). 53) 石川大刀雄・井上和子 : 細胞化学シンボ, 14, 123 (1964). 54) 福田鎮雄 : 十全医会誌, 76, 342 (1968). 55) 水上哲次 : 臨と研, 42, 1100 (1965). 56) **Haven, F. L., Bluor, W. R. & Randall, C.** : Cancer Res., 9, 511 (1949). 57) **Begg, R. W.** : Cancer Res., 11, 1 (1951). 58) 中島良明 : 十全医会誌, 78, 1, 92 (1969). 59) 水上哲次・小坂 進 : 日医事新報, 17, 2264 (1968). 60) **Old, L. J., & Clark, D. A., Banacerraf, B. & Gold, Smitbk, M.** : Ann. N. Acad. Sci. 88, 264 (1969). 61) 古川 信 : 十全医会誌, 76, 2, 33 (1969). 62) 寺島 弘 : 十全医会誌, 79, 2, 148 (1970). 63) **Wubman, E. & Wunderly, C.** : The Human Blood Proteins, New York, Grune and Stratton, 1960. 64) 赤井貞産 : 生物物理化学, 9, 19 (1963). 65) **Paploczy, A. & Schronk, M.** : Zbl. Chir., 84, 634 (1958). 66) 川俣建二・立川 勲・黒沢孝夫・高田方凱・羽生藤吾・益田貞彦 : 外科治療, 7, 285 (1962). 67) 金本正弘 : 日内分泌会誌, 34, 12, 1333 (1958). 68) 田坂定考・中島 章・六城雅彙・佐藤昌伸・平野井直英 : 日内分泌会誌, 34, 187 (1958). 69) **Scott, K. G.** : Cancer 13, 6, 1261 (1960). 70) 百瀬剛一 : 日内分泌会誌, 41, 1069 (1965).

Abstract

The functional changes of the thyroid in tumor-bearing animals and influences of thyroid hormone upon tumor growth were observed as follows ;

1. The thyroid function of male Donryu rats with Yoshida ascites tumors and solid tumors of AH 109A decreased evidently in consequence of tumor growth.

2. An administration of thyroid-stimulating hormone (TSH) to rats with Yoshida sarcoma had an effect on prolongation of survivals. On the contrary, an administration of thyroxine, thyroglobulin and thiouracil, and removal of the thyroid promoted tumor growth. The correlation between effects preventing tumor growth and I^{131} uptake rate of the thyroid was furthermore observed.

3. The remarkable changes of thyroid function, particularly I^{131} uptake rate, could be seen in the groups of rats with 20-MC induced tumor.

4. There was hyperthyroidism on rats with solid tumor of AH 109A according to natural diminution of tumors.

5. A continuous administration of TSH to rats with subcutaneous AH 109A tumor had the effects to inhibit tumor growth. and prevent the hypertrophic changes of the adrenal glands and functional diminution of the reticulo-endothelial system.

Hypothyroidism would be so important factors to promote tumor growth that a continuous administration of TSH could hopefully be expected to be an ineffective treatment of inhibiting the advances of tumor.

写 真 説 明

1. 対照健常ラット甲状腺 H-E 染色 (×150)
2. 吉田肉腫腹腔内移植 6 日目甲状腺
甲状腺周辺部濾胞上皮細胞の扁平化, 濾胞の充実性
拡大化 H-E 染色 (×150)
3. 吉田肉腫腹腔内移植10日目甲状腺
甲状腺全体の濾胞上皮細胞の扁平化および消失化,
濾胞の充実性拡大化 H-E 染色 (×150)
4. 20-MC 皮下投与 9 週目の皮下組織
皮下組織内にリンパ球を主体とし一部 Mast cell
ならびに巨細胞の集塊形成 H-E 染色 (×150)
5. 4 の拡大 H-E 染色 (×300)
6. 20-MC 皮下投与15週目の誘発皮下腫瘍
肉腫化形成 (悪性細胞の出現および細胞配列化)
H-E 染色 (×300)
7. 20-MC 皮下投与20週目の誘発皮下腫瘍
肉腫細胞の肝構築状配列 H-E 染色 (×300)
8. 20-MC 皮下投与 9 週目の甲状腺
濾胞上皮細胞の軽度立方化, 濾胞の縮小化, 膠様質
の減少, 濾胞周辺部の膠様質の空胞化,
H-E 染色 (×150)
9. 20-MC 皮下投与17週目の甲状腺
濾胞上皮細胞の扁平化または消失化, 膠様質の充実
性拡大 H-E 染色 (×150)
10. AH109A 皮下移植13日目の自然退縮時の甲状腺
濾胞上皮細胞の立方化, 濾胞の縮小化, 濾胞周辺部
の空胞化 H-E 染色 (×150)
11. AH109A 皮下移植25日目の自然退縮時の甲状腺
H-E 染色 (×150)
12. TSH 連続投与の AH109A 皮下移植担癌ラット
の甲状腺 H-E 染色 (×150)
(11, 12の像は10と同様の所見を呈する)

写真 1

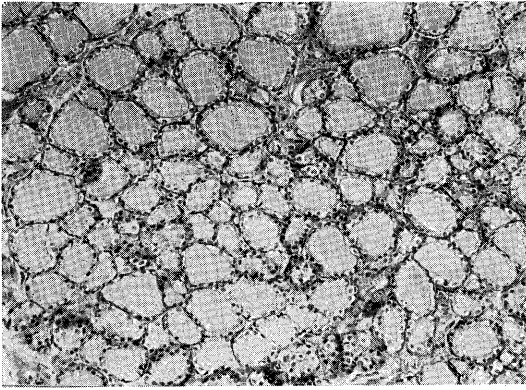


写真 2

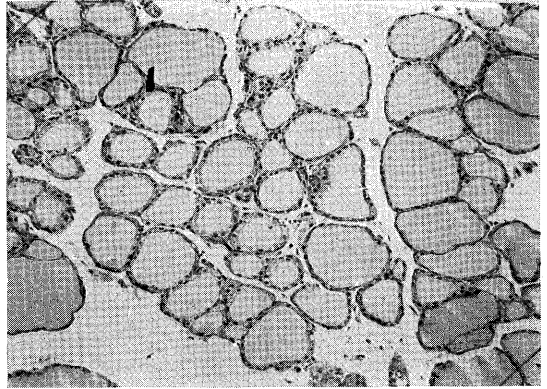


写真 3

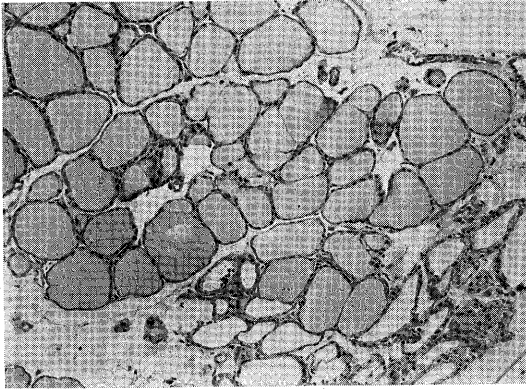


写真 4

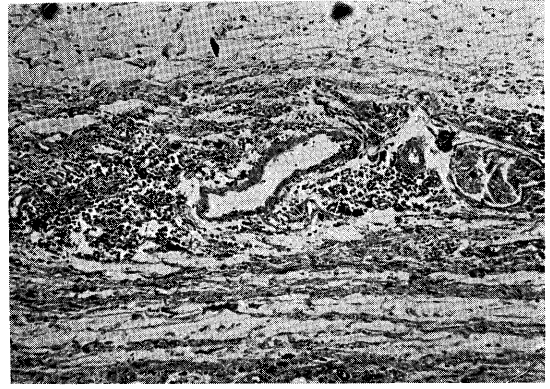


写真 5

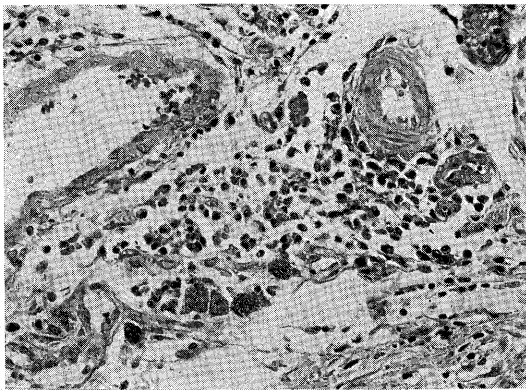


写真 6

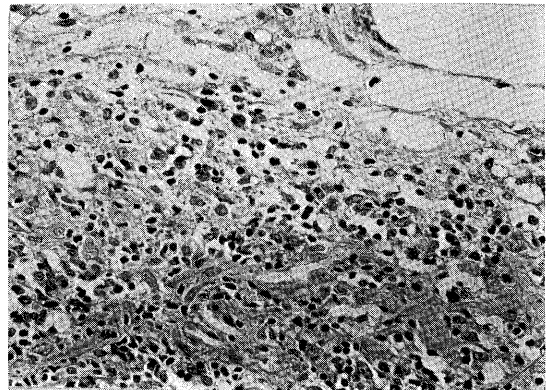


写真 7

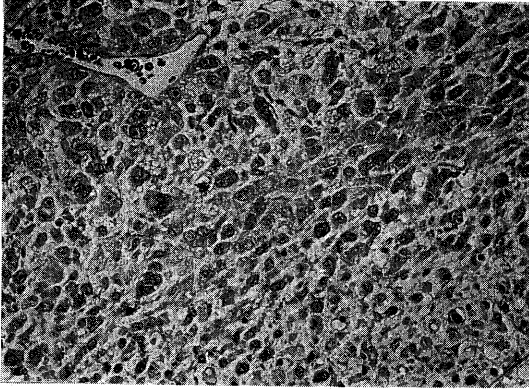


写真 8

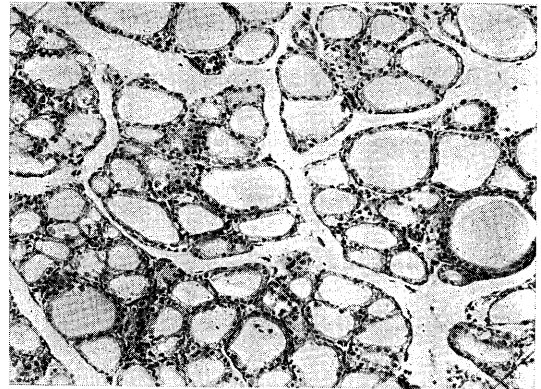


写真 9

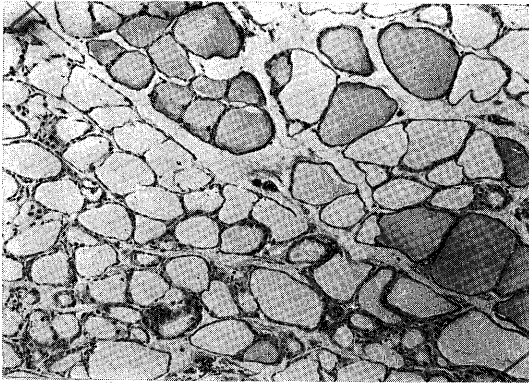


写真 10

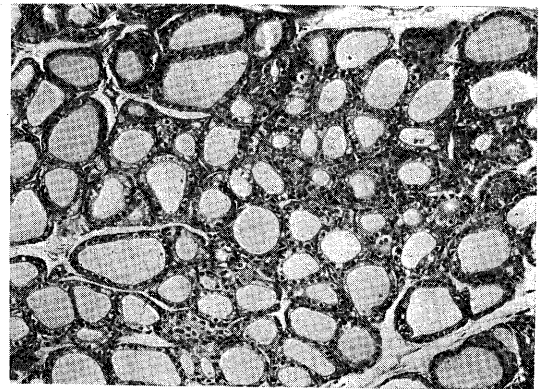


写真 11

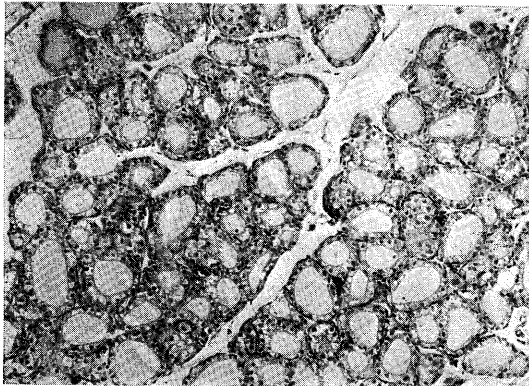


写真 12

