

結核症と移植癌増殖に関する実験的研究

特に甲状腺機能および網内系機能との関連について

金沢大学医学部外科学第二講座(主任 水上哲次教授)

寺 島 弘

(昭和44年12月1日受付)

本論文の要旨は1969年6月第44回日本結核病学会総会において報告した。

悪性腫瘍の発生および増殖に影響を及ぼす因子として担癌生体の内的環境が地位を占めていることは推定に難くないところであって、例えば悪性腫瘍と他の疾患とが合併している場合、後者がその内的環境因子に影響すると考えられる。

古来、結核と癌の関係について多数の臨床的、実験的研究が報告されている。例えば Ickert¹⁾, Grosse²⁾ は悪性腫瘍と進行性、活動性結核との併存は同一年令層、性別の剖検例で他の疾患との併存にくらべないし³⁾しか認められないといひ、Teutschlaender³⁾ は結核菌含有の食餌を投与した Rous 肉腫を有する鶏の観察と剖検例から結核の病変は癌の増殖を抑制しうるのであって、この結核の抑制作用は特異的であるとしている。1959年 Old⁴⁾ はマウスに BCG を接種してから2週後に固型癌または腹水癌を移植した場合、前者においては腫瘍の消失を、後者においては生命の延長を認めたと発表したか、結核感染が癌の増殖に抑制的に働く正確な機構はいまだに解明されていない。

一方 Saathof⁵⁾ は結核の初期において甲状腺機能亢進に類似した症状を呈し、甲状腺腫を認めることを報告し、実験的にも石丸⁶⁾、高亀⁷⁾ は結核海猿の甲状腺は感染後早期には一般に機能亢進状態を示すことを観察した。さらに Loeser⁸⁾ によれば、2218例の臨床例の統計をもとに、甲状腺機能亢進状態においては発癌率が低く、粘液水腫、甲状腺切除術後等の甲状腺機能低下状態においては発癌率が高いことを指摘している。さらに1964年水上⁹⁾ は434例の剖検例を検討して、癌と肺結核の併存例および癌のみの症例においては肺結核症のみの症例にくらべて組織学的に甲状腺機能低下の所見がみられることを指摘し、かつ脾実質細胞が

減少する事実などから担癌生体において **Hypoergia** ならびに **R.E.S. の Vitality** の減弱が惹起されていることを推定し、このことが癌発生増殖と密接な関連性を有することを示唆している。

このように癌および結核がともに甲状腺と密接な関係を有するという臨床的ならびに実験的事実より、著者は **Tumor Host Relationship** の立場から結核と癌の関係を主として甲状腺機能との関連において追求することによって、悪性腫瘍増殖機構の解明に一つの手がかりを得るのではないかという構想の下に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。

〔I〕 マウス実験的結核症における 甲状腺機能の推移

結核感染の甲状腺に及ぼす影響については石丸⁶⁾ による詳細な実験的研究がある。すなわち結核感染の早期においては組織学的に甲状腺機能亢進状態を示し、病期が進行するにしたがって漸次機能低下をきたすという。一方弱毒結核菌である BCG の感染に関しては伊藤¹⁰⁾、Chiari¹¹⁾ によって全身的に結核病変に類似した変化が組織学的に証明されているが、甲状腺に関しては詳細な研究をみないので、著者は BCG の甲状腺に及ぼす影響を明らかにする目的で次の実験を行なった。なお甲状腺機能と密接な関係を有する副腎についても併せて組織学的検索を行なった。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用動物：生後8週の体重20g 前後の dd 系雄性マウスを用い、オリエンタル固型飼料と水道水で飼育した。

2. 結核菌：凍結乾燥 BCG (日本ビーシージー製

Experimental Studies on the Relationship between Implanted Tumor Growth and Tuberculosis in Mice. **Hiroshi Terashima**, Department of Surgery (11) (Director: Prof. Dr. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

造株式会社製)を生理食塩水に溶解して使用した。

3. 結核菌接種方法: 130匹のマウスを A, B, C, D, E の5群にわけ, A, B, C, の各群にはそれぞれ BCG 1 mg, 0.1 mg, 0.01 mg を 0.2 ml の生理食塩水に溶解して腹腔内へ注射し, D群のマウスにはそれぞれ 1 mg の BCG を 0.2 ml の生食水に溶解して静脈内注射を行ない, E群のマウスは対照として 0.2 ml の生食水を腹腔内に注射した。

4. 体重測定: 週1回体重測定を行なった。

5. 甲状腺機能検査¹²⁾⁻¹⁵⁾

1) 甲状腺重量の測定: 各群の動物は注射後毎週5匹ずつエーテル麻酔死させ, 甲状腺を喉頭, 気管とともに剔出し, ただちに10%ホルマリン固定し, 3日後に固定された甲状腺組織の重量を化学天秤にて測定した。なお甲状腺重量は同時に測定した両側腎重量に対する比をとり, 併せて記録した。

2) 甲状腺 I^{131} 摂取率: I^{131} 0.1 μ C/0.2ml 生食水

を標準ツベルクリン注射器および皮内針を使って正確にマウス側胸部皮下に注射し, 24時間後に甲状腺を剔出して Welltype Scintillation Counter (富士通製) で測定した。 I^{131} 摂取率は次式による。

摂取率 Uptake Ratio (%)

$$= \frac{I^{131} \text{ Count per min. per thyroid}}{\text{administered } I^{131} \text{ count per min.}}$$

3) 組織学的検索: 剔出甲状腺組織は 10%ホルマリン固定後, パラフィン切片を作製し, Haematoxylin-Eosin 染色を施し, 組織学的検索を行なった。

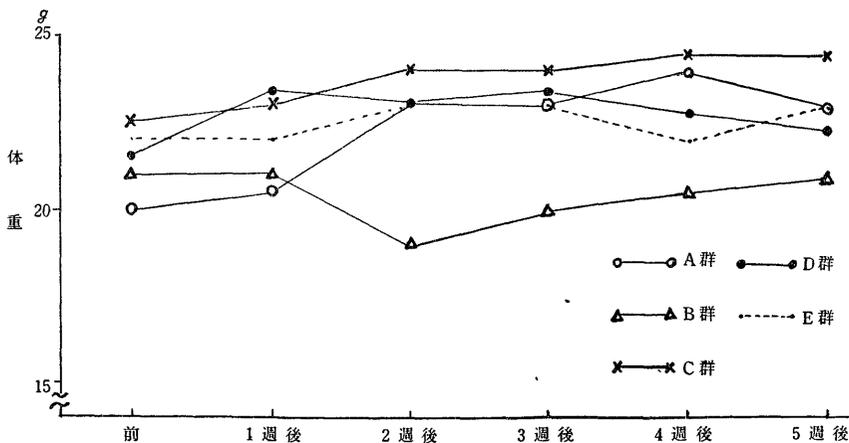
なお甲状腺機能検索については Eleftheriou ら¹²⁾ 4) Brown-grant¹³⁾, 東¹⁵⁾, Uotila ら¹⁶⁾, 三嶋¹⁷⁾ 等の論文を参考にした。

6. 副腎重量の測定および副腎の組織学的検索: 甲状腺機能を検索したマウスより副腎を剔出し, ホルマリン固定の後3日目にその重量を測定し, 腎重量に対する比を算出した。さらに H-E 染色にて組織学的検

表1 BCG 注射後のマウス体重の変化

		前	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後
A	BCG 1mg 腹腔内注射群	20	20.5	23	23	24	23
B	BCG 0.1mg 腹腔内注射群	21	21	19	20.5	20.5	21
C	BCG 0.01mg 腹腔内注射群	22.5	23	24	24.5	24.5	24.5
D	BCG 1mg 静脈内注射群	21.5	23.4	23	22.8	22.8	22.4
E	対 照 群	22	22	23	22	22	23

図1. BCG 注射後のマウス体重の変化



索を行なった。

II. 実験成績

BCG 注射後のマウス体重の変化については BCG 0.1mg 腹腔内注射群において 2 週目から 3 週目にかけて軽度の体重減少を認めたが、他は観察期間を通じ漸次軽度の体重増加を認めた (表 1, 図 1)。

2. BCG 注射後の甲状腺重量の推移

BCG 1mg 腹腔内注射群の甲状腺重量は注射後 4 週目に平均 4.3mg と最大で、その腎重量比は 0.0141 で対照群の 0.0073 に比べ約 2 倍の数値を示す。0.1mg 注射群では 3 週後に最大で甲状腺重量は 4.5mg、対腎重量比は 0.0101 であり、0.01mg 腹腔内注射群

および 1mg 静脈内注射群では 2 週後に最大で、甲状腺重量はそれぞれ 4.3mg と 4.1mg であり、対腎重量比は 0.0087 および 0.0088 を示す。全体的に BCG 注射後 2 週目から 4 週目にかけて甲状腺重量の増加が認められる (表 2, 図 2)。

3. BCG 注射後の甲状腺 I^{131} 摂取率の推移

対照群の I^{131} 摂取率は平均 6.0 ± 1.02 であるのに対し、BCG 1mg 腹腔内注射群は 3 週後、4 週後に、それぞれ 13.4%、14.4% と高く、静脈内注射群では 2 週後に最高で 9.5% を示す。その他の群では同じような傾向を示すが、変化は軽微である (図 3, 表 3)。

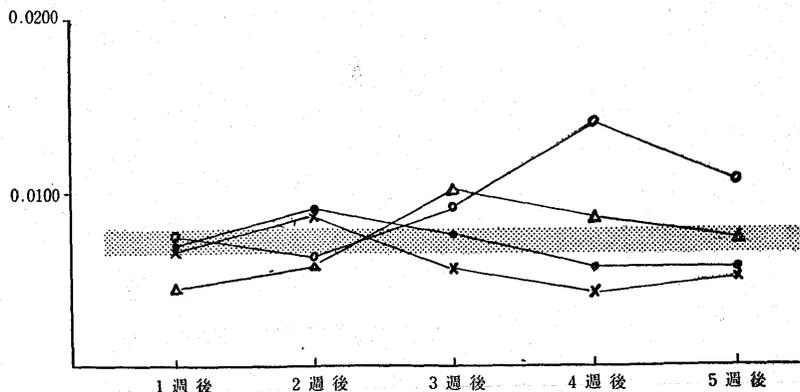
4. BCG 注射後の甲状腺組織学的変化

表 2 BCG 注射後のマウス甲状腺重量の変化

		1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	
A	BCG 1mg 腹腔内注射群	甲状腺重量	2.3	2.3	3	4.3	3.5
		甲状腺重量/腎重量	0.0076	0.0063	0.0092	0.0141	0.0108
B	BCG 0.1mg 腹腔内注射群	甲状腺重量	2	2	4.5	4.5	3.2
		甲状腺重量/腎重量	0.0045	0.0058	0.0101	0.0068	0.0075
C	BCG 0.01mg 腹腔内注射群	甲状腺重量	3	4.3	2.7	2.7	3.3
		甲状腺重量/腎重量	0.0068	0.0087	0.0057	0.0043	0.0052
D	BCG 1mg 静脈内注射群	甲状腺重量	3	4.1	3.8	3.9	3.5
		甲状腺重量/腎重量	0.0069	0.0088	0.0077	0.0058	0.0056
E	対 照 群	甲状腺重量	2.3	2.2	2.8	3.5	2.8
		甲状腺重量/腎重量	0.0068	0.0065	0.0081	0.0076	0.0078

対照群 平均値 0.0073 ± 0.00061
 2.7 ± 0.46

図 2. BCG 注射後のマウス甲状腺重量の変化 (甲状腺重量/腎重量)



甲状腺重量 および I^{131} 摂取率においても最も強い変化がみられた BCG 1mg 腹腔内注射群について組織学的検索を行なった。その所見を総括すると、 I^{131} 摂取率が高く甲状腺重量が大きい3週目において濾胞の縮小、濾胞上皮の腫大および多層化、コロイドの減量、間質の血管充盈等いわゆる機能亢進状態と考えられる像を呈している(写真2)。なお BCG 注射後2週目にすでに、 I^{131} 摂取率が高くなる前に組織学的に機能亢進が認められることが注目される(表4)。

5. BCG 注射後のマウス副腎重量の変化

対照群の副腎重量は平均 7.4 ± 0.57 mg であり、対腎重量比は 0.016 ± 0.0026 であるのに対し、BCG 1mg 腹腔内注射後3週目に副腎重量は平均 11.6 mg と増加し、その対腎重量比は 0.036 を示す。BCG 1mg 静脈内注射の場合にも3週後に副腎重量は最大で 10.5mg であり、その腎重量比は 0.031 と高い。BCG 0.1mg および 0.01mg 腹腔内注射群においては2週後にやや高値を示すが、変化は比較的軽微であった

(表5, 図4)。

6. BCG 注射後の副腎の組織学的変化

BCG 1mg 腹腔内注射群において3週後に副腎重量が最大になるが、組織学的には Androgen を分泌すると考えられる皮質最深層の網状層の増生が著しく、それが重量増加の主要因であると考えられる(写真4)。Glucocorticoids を分泌すると考えられる束状層は増生した網状層に圧排され萎縮しているようにみえる。その他軽度の細胞配列の乱れ、皮質間質の血管充盈が認められる。組織学的変化の程度は注射後3週目において最も著明であった(表6)。

III. 小 括

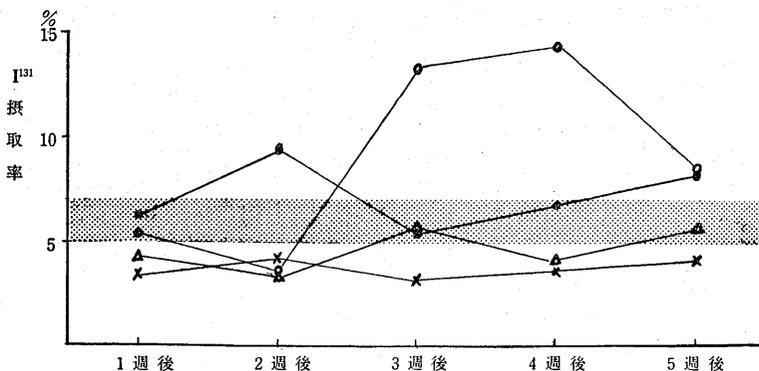
BCG 生菌 1mg 腹腔内注射によりマウス甲状腺は2週目から4週目にかけて組織学的に機能亢進像を呈し、 I^{131} 摂取率は3週目、4週目に高値を示し、甲状腺重量は4週目に最大となる。以上の所見は BCG 接種によりマウス甲状腺は3週目を中心に機能亢進状態にあることを示すものと考えられる。腹腔内注射菌量

表3 BCG注射後のマウス甲状腺 I^{131} 摂取率の推移

		1 週 後	2 週 後	3 週 後	4 週 後	5 週 後
A	BCG 1mg 腹腔内注射群	5.3 ± 1.61	3.5 ± 1.41	13.4 ± 2.14	14.4 ± 1.87	8.5 ± 1.47
B	BCG 0.1mg "	4.4 ± 0.89	3.4 ± 1.02	5.8 ± 1.83	4.2 ± 1.56	5.8 ± 2.10
C	BCG 0.01mg "	3.5 ± 0.94	4.2 ± 1.33	3.1 ± 1.27	3.8 ± 1.18	4.1 ± 1.49
D	BCG 1mg 静脈内注射群	6.5 ± 1.19	9.5 ± 1.36	5.5 ± 2.14	6.9 ± 1.97	8.1 ± 1.97
E	対 照 群	7.8 ± 1.51	6.1 ± 1.01	4.5 ± 1.31	6.4 ± 0.33	6.2 ± 0.64

対照群 平均値 6.0 ± 1.02

図3. BCG 注射後のマウス甲状腺 I^{131} 摂取率



を 0.1 mg, 0.01 mg と減少させた場合の甲状腺の変化は軽微であり, BCG 1 mg 静脈内注射の場合には腹腔内注射に比し早期に I¹³¹ 1 摂取率が亢進する。

BCG 注射後マウス副腎重量は 1mg 腹腔内注射群において最も著しい増加を示し, 組織学的には皮質網状層の増生を認めた。

〔Ⅱ〕 甲状腺刺激ホルモン (TSH) の 移植腫瘍増殖に及ぼす影響

I において BCG 接種により甲状腺機能亢進状態が惹起されたことを認めたので, 結核症における甲状腺機能亢進状態が癌増殖に抑制的に働くのではないかと考え, TSH を使用して実験的に甲状腺機能亢進状

態を作り, それが移植腫瘍の増殖にどのような影響を及ぼすかを観察した。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物:〔I〕に同じ。

2. 移植腫瘍: Ehrlich 腹水癌. 金沢大学癌研究所より分与を受け, 移植後 7 ないし 9 日目の純培養状態の腹水を使用した。

3. 甲状腺刺激ホルモン (TSH): Thytropar (Armour 社製) を使用した。

4. 甲状腺機能検査:〔I〕に同じ。

5. TSH 注射および腫瘍移植法

1) 30匹のマウスを A, B, C の 3 群にわけ A 群のマウスにはそれぞれ TSH $\frac{1}{4}$ 国際単位/日を毎日 4 日

表 4 BCG 1mg 腹腔内注射後のマウス甲状腺組織学的所見

		1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	対照群
濾 胞	不 整 形 化	—	—	—	—	—	—
	微 小 化	±	+	++	+	+	±
濾 胞 上 皮	腫 扁 大	±	+	++	±	±	—
	核 剥 離 化	—	—	—	—	—	—
	淡 明 化	—	—	±	—	—	—
	核 剥 離 化	—	—	—	—	—	—
コ ロ イ ド	減 量	±	++	++	—	—	—
	空 胞 形 成	—	—	—	—	—	—
	顆 粒 状 化 染	—	—	—	—	—	—
間 質	水 腫	—	—	—	—	—	—
	血 管 充 盈	±	++	++	±	+	±
	出 血	—	—	—	—	—	—
	細 胞 浸 潤	—	—	—	—	—	—
	結 合 織 増 生	—	—	—	—	—	—
	傍 濾 胞 細 胞	—	—	—	—	—	—

++ 全例に認められるもの
+ 半数以上に認められるもの
± わずかに認められるもの
— 全く認められないもの

間側胸部皮下に注射した後、Ehrlich 腹水癌（細胞数 800×10^4 ケ）を腹腔内に移植し、B群には腫瘍移植後3日目より TSH を4日間注射した。C群は対照とし、各群の腫瘍増殖率および生存日数を観察した。

2) 20匹のマウスをD、Eの2群にわけ、D群には Ehrlich 腹水癌（細胞数 800×10^4 ケ）を背部皮下に移植し、5日目より TSH $\frac{1}{4}$ 国際単位/日を毎日7日間皮下注射し、E群は対照とし腫瘍移植後5日目より生食水 0.2 ml を7日間皮下注射した。

6. 腫瘍増殖の判定

1) 腹腔内移植の場合は腹水を採取して塗抹標本を作製し、May-Giemsa 染色を行ない、腫瘍細胞およ

び腹腔内反応細胞の割合を算定し、藤井ら³³⁾の方法で腫瘍増殖率を曲線で表わした。

2) 皮下結節型では腫瘍の最大直径とそれに直角の径の平均値で表わした。

II. 実験結果

1. TSH の甲状腺機能に及ぼす影響

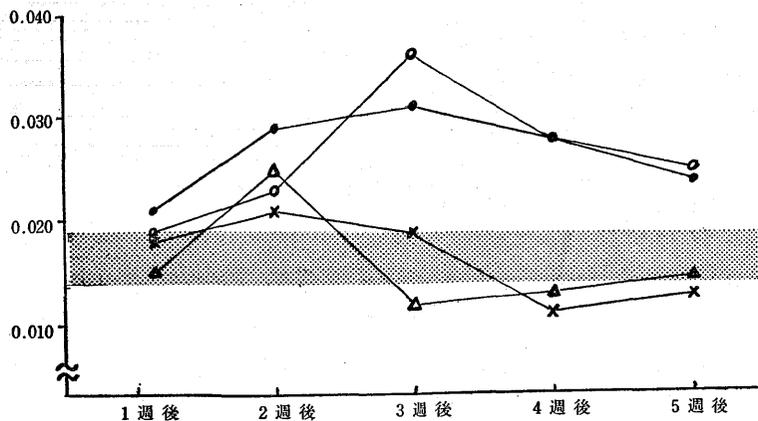
TSH $\frac{1}{4}$ 国際単位を4日間皮下注射した場合、5日目のマウス甲状腺重量は 4.0 ± 0.37 mg であり、甲状腺 I^{131} 摂取率は $7.8 \pm 2.21\%$ と亢進を示す (10表参照)。組織学的には濾胞の縮小、濾胞上皮の立方化、コロイドの減少または消失、間質血管の充盈等、著しい機能亢進状態が観察される (写真5; 6)。

表5 BCG 注射後のマウス副腎重量の変化

		1週後	2週後	3週後	4週後	5週後
BCG 1mg 腹腔内注射群	副腎重量	6	8.6	11.6	10.9	9.9
	副腎重量/腎重量	0.019	0.023	0.036	0.028	0.025
BCG 0.1mg 腹腔内注射群	副腎重量	6.6	7	5.2	7	7.5
	副腎重量/腎重量	0.015	0.025	0.012	0.013	0.018
BCG 0.01mg 腹腔内注射群	副腎重量	6.5	10.3	8.3	7.3	7.5
	副腎重量/腎重量	0.018	0.021	0.019	0.011	0.013
BCG 1mg 静脈内注射群	副腎重量	8.1	9.8	10.5	10.1	9.3
	副腎重量/腎重量	0.021	0.029	0.031	0.028	0.024
対 照 群	副腎重量	7.1	6.6	8.3	7.7	7.3
	副腎重量/腎重量	0.0173	0.016	0.018	0.015	0.016

対照群 平均値 7.4 ± 0.57
 0.0164 ± 0.0026

図4. BCG 注射後のマウス副腎重量の変化 (副腎重量/腎重量)



2. Ehrlich 腹水癌腹腔内移植に及ぼす TSH の影響

1) 癌細胞 800×10^4 ケを腹腔内に移植し、3日目より TSH $\frac{1}{4}$ 国際単位4日間皮下注射した場合 (B群), 腫瘍増殖率は6日目に60%, 9日目に70%と対照のそれぞれ65%および90%に比し低下している。生存率では対照群の平均生存日数 17.8日に対し, TSH 投与群では50%死亡まで36日間を要し, 40日目においても半数が生存していた。なお組織学的に腫瘍細胞自

体には異常所見は認められない。

2) TSH を腫瘍移植前に3日間だけ投与した場合 (A群), 腫瘍移植後増殖率は6日目に80%と高く, 平均生存日数は15.9日と対照より短い (図5)。このことは TSH の投与期間とその時期が腫瘍増殖を左右する大きな因子であることを示すものと考えられる。

3. Ehrlich 腹水癌皮下移植に及ぼす TSH の影響

Ehrlich 腹水癌を皮下に移植し, 5日目に腫瘍が

表6 BCG 注射後のマウス副腎組織学的所見

		1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	対 照
被膜と周辺	水 腫	-	-	-	-	-	-
	出 血	-	-	-	-	-	-
	被 膜 蛇 行	-	-	-	-	-	-
皮 質	配 列 混 乱	-	±	±	±	±	-
	蜂 窩 状 変 性	-	-	-	-	-	-
	濃 染 細 胞	-	-	-	-	±	-
	球 状 層 萎 縮	-	±	±	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
	束 状 層 萎 縮	-	-	+	+	±	-
質		-	-	-	-	-	-
	網 状 層 萎 縮	-	-	-	-	-	-
		+	卅	卅	卅	+	-
皮質間質	血 管 充 盈	±	±	+	+	±	-
	水 腫	-	-	-	-	-	-
	出 血	±	±	±	+	+	-
髓 質	細 胞 浸 潤	-	-	-	-	-	-
	空 胞 変 性	±	-	-	+	+	-
	核 不 同	-	-	-	-	-	-
	水 腫	-	-	-	-	-	-
	出 血	-	-	-	-	+	-
	細 胞 浸 潤	-	-	-	-	-	-
質	髓 質 增 生	±	卅	卅	+	-	-

- 全く認められないもの
- ± わずかに認められるもの
- + 約半数以上に認められるもの
- 卅 全例に認められるもの

take された後 TSH を投与した場合 (D群), 10匹中 6 匹に腫瘍の縮小または消失が認められ, 平均腫瘍直径は移植後25日目において対照群の 14.8 mm に対し 4.0 mm と縮小を示した (図 6).

III. 小 括

TSH $\frac{1}{4}$ 国際単位 4 日間皮下注射により, マウス甲状腺は組織学的に機能亢進状態を示し, I^{131} 摂取率も亢進を示した.

Ehrlich 腹水癌腹腔内移植の場合には 3 日目より, 皮下移植の場合には 5 日目より TSH を投与し, 腫瘍増殖抑制効果を認めた. しかし腹腔内移植の前に TSH を投与した場合には腫瘍増殖は抑制されず, むしろ促進された. したがって TSH の投与時期および

期間が問題であると考えられる.

〔III〕 マウス実験の結核症における 移植腫瘍増殖に及ぼす影響

〔I〕において BCG 注射後に甲状腺機能亢進状態が惹起されることが, 〔II〕において甲状腺機能亢進状態が移植腫瘍の増殖に対して抑制的に働くことが観察された. それらの事実から BCG が移植腫瘍の増殖に抑制的に働くことは容易に推測されるところである. 著者は BCG 接種の時期と移植腫瘍増殖の関係, BCG 接種量と腫瘍増殖の関係および腫瘍移植後の甲状腺機能等を検討するために次の実験を行なった.

I. 実験材料および実験方法

図 5. TSH の Ehrlich 腹水癌腹腔内移植 腫瘍増殖曲線および生存曲線に及ぼす影響

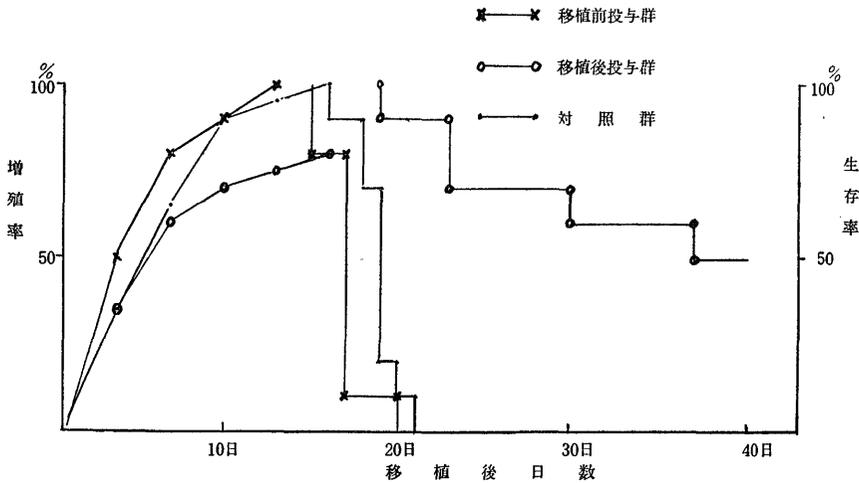
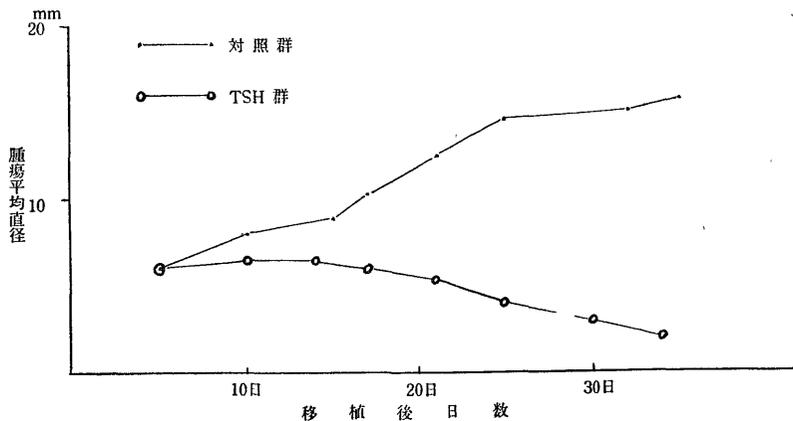


図 6. TSH の Ehrlich 腹水癌皮下移植 腫瘍増殖に及ぼす影響



1. 使用動物: } [I] の場合と同じ
 2. 結核菌: } [I] の場合と同じ
 3. 移植腫瘍: [II] の場合と同じ
 4. BCG 接種および腫瘍移植方法
 - 1) Ehrlich 腹水癌腹腔内移植群
 - i) 1群10匹のマウスをA群からE群まで5群作成し、A群からD群までのマウスにそれぞれBCG 1mg 腹腔内に注射し、A群のマウスには1週後、B群のマウスには2週後、C群には3週後、D群には4週後にそれぞれEhrlich 腹水癌(細胞数 100×10^4 ケ)を腹腔内に移植した。E群は対照とし生食水 0.2 ml を腹腔内に注射した後腫瘍移植を行なった。
 - ii) 1群10匹のマウスをF群からJ群まで5群作成し、F群にはBCG 1mg を腹腔内に、G群にはBCG 0.1mg を腹腔内に、H群にはBCG 0.01mg を腹腔内に、I群にはBCG 1mg を静脈内に注射し、各群ともに3週後にEhrlich 腹水癌(細胞数 100×10^4 ケ)を腹腔内に移植した。J群は対照とし、生食水 0.2 ml を腹腔内に注射し、3週後に腫瘍移植を行なった。
 - 2) Ehrlich 腹水癌皮下移植群
 - 1群10匹のマウスをK群からN群まで4群作成し、K, L, M の各群にはそれぞれBCG 1mg を腹腔内に注射し、K群のマウスは1週後に、L群は2週後に、M群は3週後にそれぞれEhrlich 腹水癌 750×10^4 ケを背部皮下に注射した。N群は対照とし生食水 0.2ml を腹腔内に注射した後腫瘍移植を行なった。
- なお腫瘍移植後35日目において生存していたマウスについて甲状腺機能の検索を行なった。

5. 腫瘍増殖の判定: [II] の場合と同じ
6. 甲状腺機能検索: [I] の場合と同じ

II. 実験成績

1. Ehrlich 腹水癌腹腔内移植群

1) BCG 1mg 腹腔内注射から腫瘍移植までの期間を週ごとに1週から4週までにしたA群からD群について検討すると、腫瘍増殖率については9日目で対照群が90%であるのに対しA群では同じく90%、B群では85%、C群では82.5%、D群では90%を示す。また延命効果を平均生存日数で比較すると、対照群で17.8日に対し、A群では18.0日、B群では20.0日、C群は23日、D群は18.6日となる。以上の結果からBCG 1mg 腹腔内注射の場合には3週目に腫瘍移植を行なって最も強く腫瘍増殖が抑制されていると考えられる。(図7, 8, 9, 10)

2) 次にBCG 菌量を変えたF群からI群について腫瘍増殖率では9日目にF群では82.5%、G群では85%とわずかに抑制され、H群では対照群と同様90%を示し、BCG 1mg 静注群のI群では85%であった。また平均生存日数ではF群の23日についてI群の20.9日が長く、G群の19.3日、H群の17.9日は対照と殆んど差違は認められない。(図11, 12, 13, 14)

2. Ehrlich 腹水癌皮下移植群

BCG 1mg 腹腔内注射マウスに注射後腫瘍皮下移植までの期間を変えたK群からM群までについて検討すると、腫瘍移植後25日目において腫瘍平均直径は対照群の14.8mm に対し、L群では4.0mm、M群では2.0mm と増殖抑制を認める。(図15)

3. 腫瘍皮下移植群について腫瘍移植後35日目に甲

図7. BCG の Ehrlich 腹水癌腹腔内移植
腫瘍増殖曲線および生存曲線に及ぼす影響
A群 (BCG 1mg 腹腔内注射, 1週間後腫瘍移植)

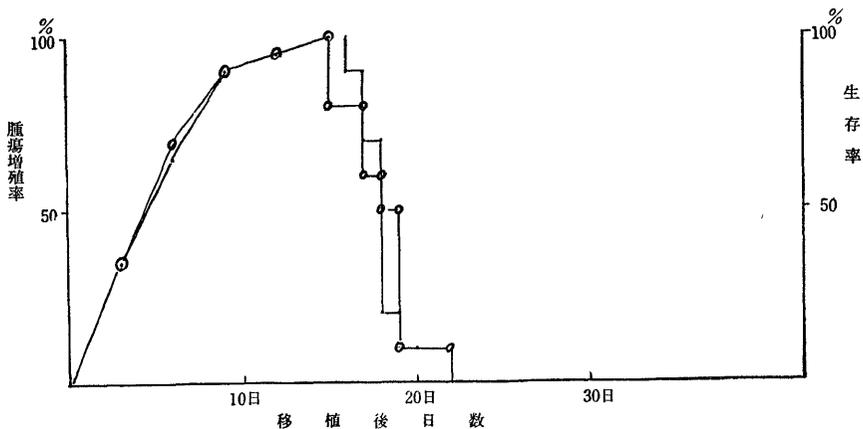


図8. B群 (BCG 1mg 腹腔内注射, 2週間後腫瘍移植)

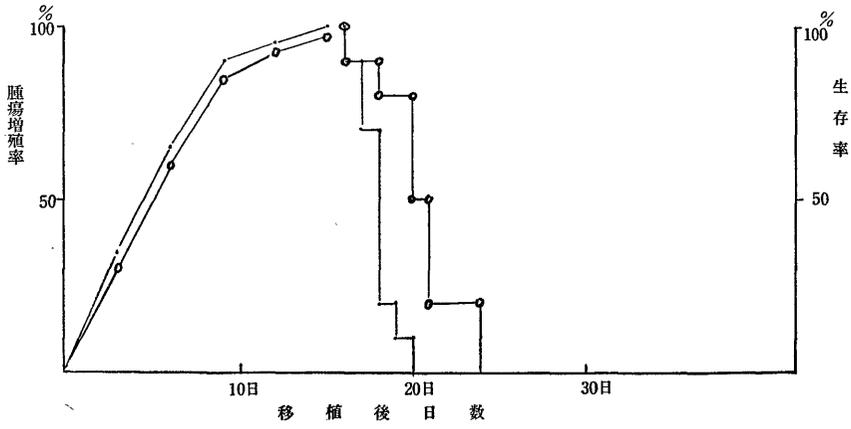


図9. C群 (BCG 1mg 腹腔内注射, 3週間後腫瘍移植)

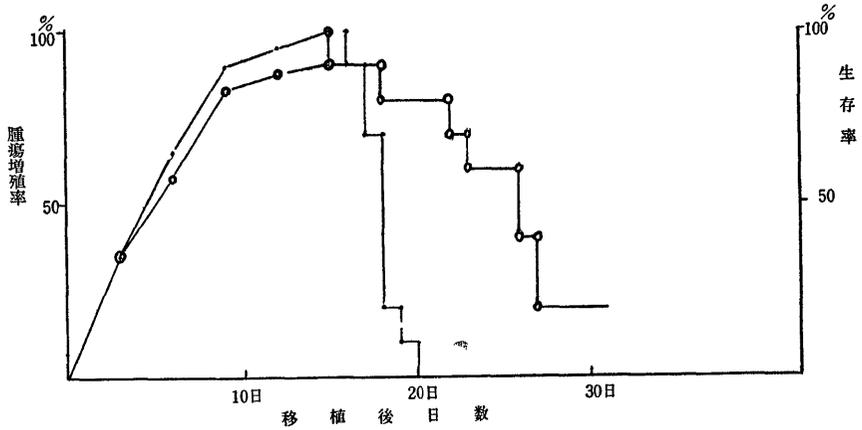


図10. D群 (BCG 1mg 腹腔内注射, 4週間後腫瘍移植)

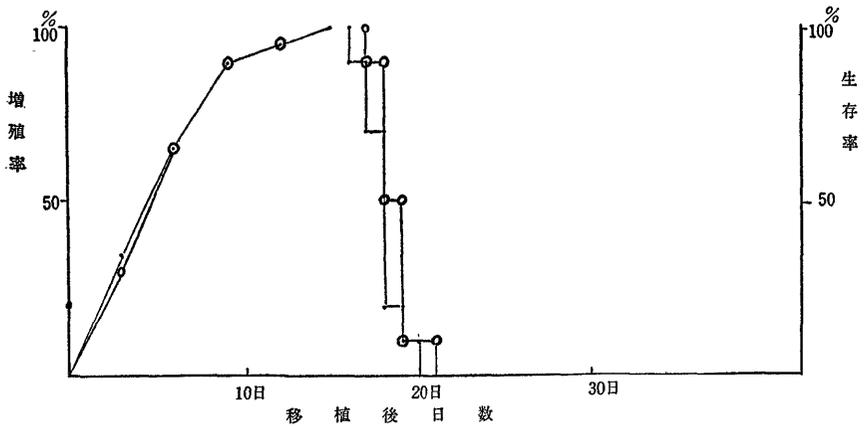


図11. BCG の Ehrlich 腹水癌腹腔内移植
 腫瘍増殖および生存曲線に及ぼす影響
 F群 (BCG 1 mg 腹腔内注射, 3週間後腫瘍移植)

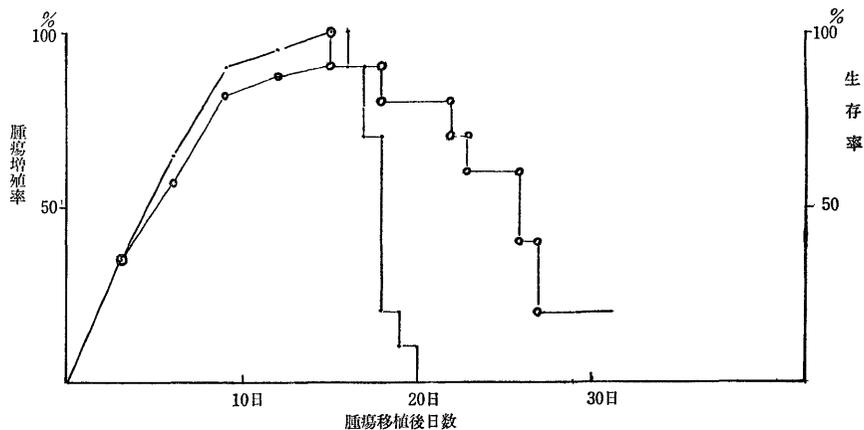


図12. G群 (BCG 0.1 mg 腹腔内注射, 3週間後腫瘍移植)

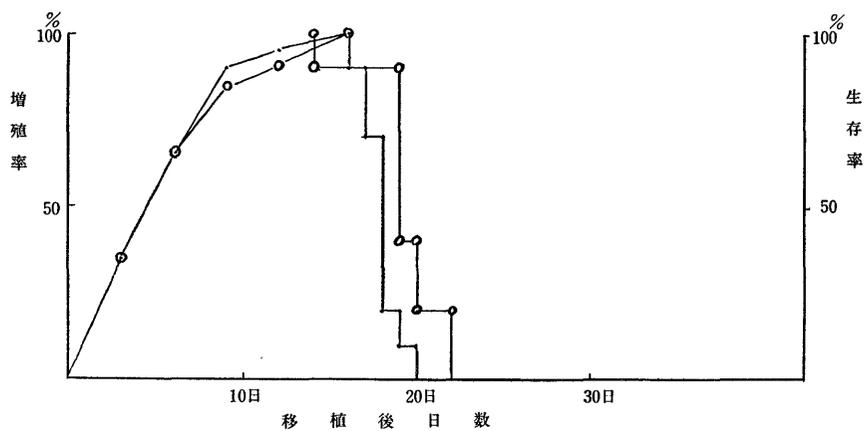
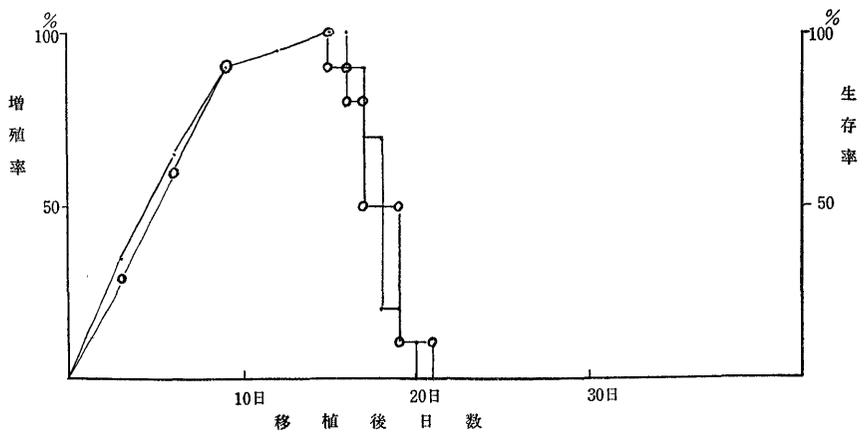


図13. H群 (BCG 0.01 mg 腹腔内注射, 3週間後腫瘍移植)



甲状腺機能を検索した。その結果 I^{131} I 摂取率は各群の間に殆んど差違を認めないが、甲状腺重量/腎重量はK群および対照群において低下し、組織学的にもK群、対照群で濾胞の変形、空胞形成、コロイドの減少および細胞の萎縮等機能低下の像が著明であった(表7, 写真7)。

Ⅲ. 小 括

BCG 1mg 腹腔内注射後3週目に Ehrlich 腹水癌(細胞数 10^7 ヶ)を腹腔内に移植し、腫瘍の増殖抑制および平均生存日数の延長を認めた。BCG 注射より腫瘍移植までの期間が1週および4週のグループとBCG注射菌量が0.1mg および0.01mg のグループでは対照と殆んど差違を認めなかった。

図14. I群 (BCG 1mg 静注, 3週間後腫瘍移植)

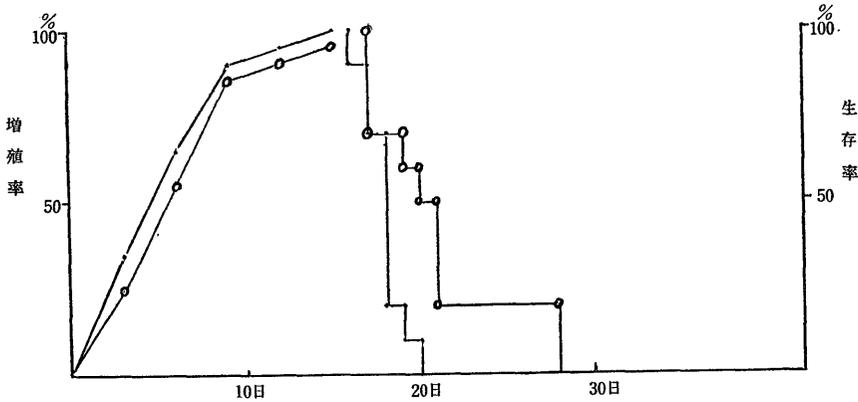


図15. BCG の皮下移植腫瘍増殖抑制効果

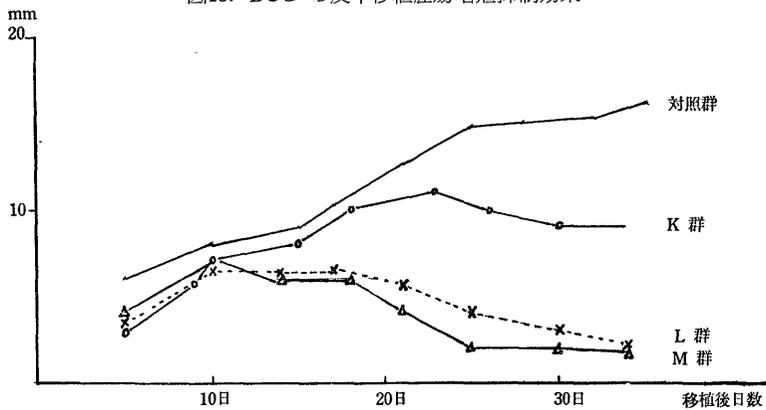


表7 Ehrlich 腹水癌皮下移植後の甲状腺機能に及ぼすBCGの影響

	K 群	L 群	M 群	対 照
体 重 (g)	26.6±5.72	26.9±1.11	21±2.14	22.1±2.73
甲 状 腺 重 量 (mg)	1.7±0.67	2.8±1.30	2.5±1.10	2.6±1.68
甲 状 腺 重 量 / 腎 重 量	0.0053±0.00122	0.0071±0.000251	0.0069±0.00365	0.0051±0.00202
I^{131} 摂 取 率 (%)	5.7±0.78	4.2±0.89	4.5±0.82	4.6±1.38

腫瘍皮下移植の場合には BCG 注射より腫瘍移植までの期間が 2 週および 3 週のグループで腫瘍増殖抑制を認めた。

腫瘍皮下移植後 5 週目に甲状腺機能の検索を行ない、腫瘍増殖の強いグループで甲状腺重量/腎重量の低下と組織学的機能低下像を認めた。

〔IV〕 実験的結核症におけるマウス
網内系機能の推移

これまでの実験結果より、マウス実験的結核症の移植増殖抑制効果に甲状腺機能が関与することが明らかにされた。一方癌の発生や増殖に網内系機能が関与していることを Stern¹⁸⁾、水上¹⁹⁾²⁰⁾、水上²¹⁾²⁵⁾ および磨伊²⁶⁾等が指摘し、細菌の Endotoxin を含む物質や Zymosan とともに BCG が網内系の食食能や抗体産生能を刺激して宿主の防衛反応を有利に変え、移植腫瘍の増殖を抑制するという報告もある⁴⁾²⁷⁾。そこで著者は BCG の網内系機能に及ぼす影響を観察し、次いで甲状腺機能と網内系機能の関係を明らかにするため次の実験を行なった。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物: } [I] の場合と同じ
2. 結核菌: }
3. 結核菌接種方法: 80匹のマウスをAおよびB群は25匹ずつ、CおよびD群は15匹ずつにわけ、A群のマウスには BCG 1 mg を腹腔内に注射し、B群には BCG 1 mg を静脈内に注射した。CおよびD群は対照とし、生食水 0.2 ml をそれぞれ腹腔内および静脈内に注射した。
4. 網内系機能検査法

BCG 注射後 A, B 群は毎週 5 匹ずつ、C D 群は 3 匹ずつ次の実験に供した。

1) 墨粒クレアランス法による食食指数算定:

Halpern ら²⁸⁾²⁹⁾の方法に準じ、Perikanink (C11/1431a Günther Wagner 社製) を 1% ゲラチン加生食水に墨汁粒子が 16mg/cc になるように稀釈し、マウス体重 100 g あたり 16 mg の墨粒をエーテル麻酔のもとに尾静脈より静注し、静注後 5 分および 30 分にあらかじめヘパリン洗浄した毛細ピペットで 0.025 ml の血液を眼窩静脈叢より採血し、0.1% Na₂CO₃ 溶液 3 ml 中に吹きこみ溶血させ、光電比色計 (波長 660 μm) で吸光度を測定し、次式より食食指数 (K) を求めた。

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

C₁: T₁ 時 (5 分) の血中墨汁粒子濃度

C₂: T₂ 時 (30 分) の血中墨汁粒子濃度

K 値の上昇は網内系機能食食能の亢進を低下は減退を示すものである。

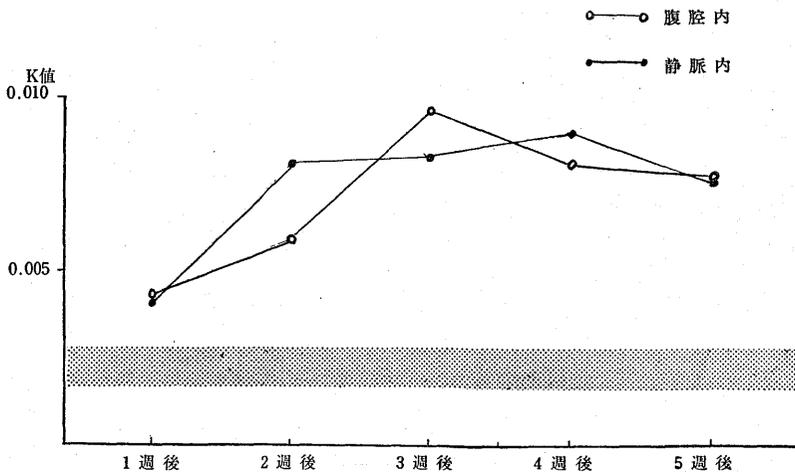
2) 肝、脾重量測定: 食食係数測定に供したマウスは 1 時間後にエーテル麻酔死させ、肝、脾を剔出し、Torsionswage にて重量を測定した。

3) 肝、脾組織学的検索: 肝および脾はさらに 10% ホルマリン固定、Haematoxylin-Eosin 染色を施し、組織学的に検索を行なった。

II. 実験成績

1. 墨粒クレアランス法による網内系食食係数は、BCG 1 mg 腹腔内注射後 3 週目に 0.096 ± 0.0062 と対照の 0.22 ± 0.011 に比べ著しく亢進のたのを最高に 1 週目から 5 週目まで全体に高値を示した。BCG 静

図16. BCG 投与後の墨粒クレアランスK値



脈内注射群においても同様な傾向を示した (図16)。

2. 肝重量/腎重量は対照群の 3.9 ± 0.12 に対し、BCG 1mg 腹腔内注射群で2週目に 4.8 ± 0.19 を示し、全経過中軽度の増加を示した。また脾重量/腎重量も対照群の 0.29 ± 0.011 に対しA群5週で 0.44 ± 0.059 をはじめとし、全体に軽度の高値を示した。A群とB群の間に著しい差は認められなかった。(表8, 9, 図17, 18)。

3. 組織学的には肝において Kupfer 星細胞の肥

大と貪食能の亢進、グリソン氏鞘における細胞浸潤がBCG 接種群において観察された。脾は組織学的変化に乏しい。(写真9, 10)

III. 小 括

BCG 1mg 腹腔内および静脈内注射により、肝、脾重量/腎重量が対照群に比べ高値を示し、網内系貪食指数は墨粒クレアランス法で著しく亢進を示した。組織学的検索においても貪食能の亢進が観察された。

表8 BCG 1mg 腹腔内注射後のマウス肝、脾重量及び墨粒クレアランス法による貪食能

	1 週 後	2 週 後	3 週 後	4 週 後	5 週 後	対 照 群
肝 重 量 (g)	1582	1936	1866	1886	1695	1571
肝重量/腎重量	4.2 ± 0.10	4.8 ± 0.19	4.2 ± 0.83	4.1 ± 0.27	4.3 ± 0.11	3.9 ± 0.12
脾 重 量 (g)	132	146	172	158	176	110
脾重量/腎重量	0.33 ± 0.046	0.39 ± 0.021	0.38 ± 0.053	0.33 ± 0.036	0.44 ± 0.059	0.29 ± 0.059
貪食係数 (k)	0.043 ± 0.0133	0.059 ± 0.0089	0.096 ± 0.0062	0.081 ± 0.015	0.078 ± 0.011	0.022 ± 0.011

表9 BCG 1m 静脈内注射後のマウス肝、脾重量及び墨粒クレアランス法による貪食能

	1 週 後	2 週 後	3 週 後	4 週 後	5 週 後	対 照 群
肝 重 量 (g)	1738	2011	1928	1653	1703	1594
肝重量/腎重量	4.4 ± 0.12	4.9 ± 0.13	4.7 ± 0.32	4.5 ± 0.18	4.1 ± 0.21	4.0 ± 0.19
脾 重 量 (g)	177	169	181	163	170	129
脾重量/腎重量	0.38 ± 0.033	0.42 ± 0.018	0.42 ± 0.037	0.43 ± 0.029	0.41 ± 0.031	0.30 ± 0.048
貪食係数 (k)	0.041 ± 0.0033	0.081 ± 0.029	0.083 ± 0.0061	0.090 ± 0.0084	0.077 ± 0.0052	0.021 ± 0.011

図17. BCG 注射後の肝重量 (対腎重量比)

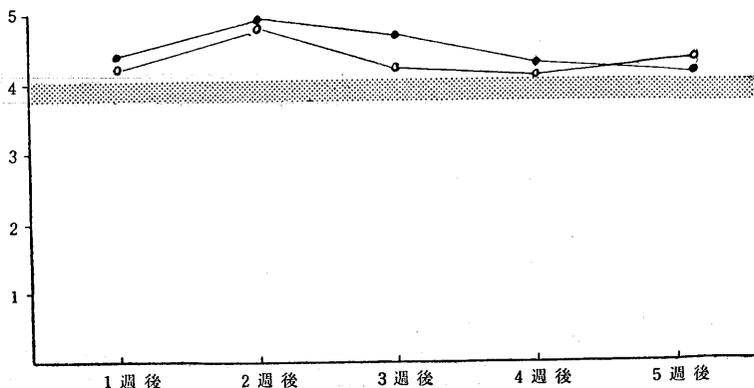
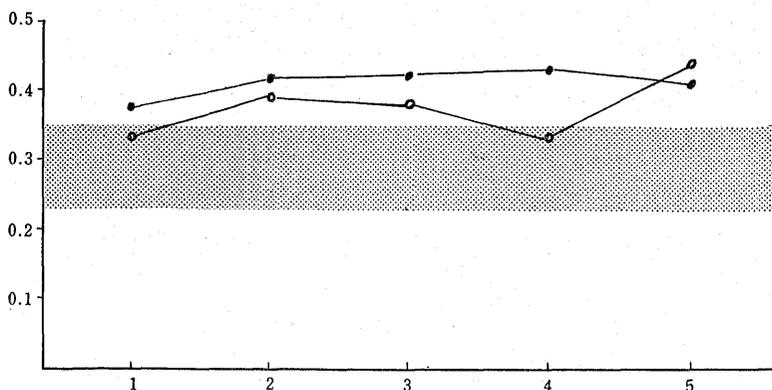


図18. BCG 注射後の脾重量 (対腎量比)



〔V〕 網内系機能と甲状腺機能の関係

〔IV〕に引き続き、網内系機能と甲状腺機能の関係についての検索を次の実験によって行なった。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物: 〔I〕の場合と同じ
2. 甲状腺刺激ホルモン (TSH): 〔II〕の場合と同じ。
3. Parotin (帝国臓器製) 網内系機能亢進剤として使用した。
4. 実験方法: 1群5匹のマウスをA, B, Cの3群作成し, A群には TSH $\frac{1}{4}$ 国際単位を毎日4日間

皮下注射し, B群には Parotin 0.3mg を毎日3日間投与した後翌日, それぞれについて甲状腺機能および網内系機能を検索した。なおC群は対照とした。

5. 甲状腺機能検査: 〔I〕の場合と同じ
6. 網内系機能検査: 〔IV〕の場合と同じ

II. 実験成績

TSH注射後の甲状腺機能の変化についてはすでに〔II〕において述べた通りである(〔II〕, II, 1参照)。一方網内系機能は墨粒クレアランス法による貪食係数は平均 0.019 ± 0.0015 で対照の 0.022 ± 0.011 と有意の差はなく, 肝重量および脾重量はそれぞれ 1619 ± 48.9 , 140 ± 6.6 mg で対照と差を認めない。肝の組織

表10 網内系機能と甲状腺機能の関係

	動物番号	甲状腺重量 (mg)	I^{131} 摂取率 (%)	肝重量 (mg)	脾重量 (mg)	貪食係数 (k)
T S H 投 与 群	1	4	7.0	1625	145	0.020
	2	4	6.2	1580	130	0.018
	3	4.5	11.1	1605	142	0.022
	4	3.5	7.0	1575	135	0.018
	5	3.5	7.6	1710	148	0.019
	平均	3.9 ± 0.37	7.8 ± 2.21	16.9 ± 48.9	140 ± 6.6	0.019 ± 0.0015
p a r o t i n 投 与 群	1	2.5	5.5	1880	175	0.051
	2	3.0	5.2	1930	165	0.048
	3	2.5	6.3	1855	160	0.035
	4	3.0	5.5	2015	182	0.041
	5	3.0	5.8	1920	185	0.028
	平均	2.8 ± 0.24	5.7 ± 0.37	1920 ± 54.7	173.4 ± 9.6	0.041 ± 0.0084
対照群平均値		2.7 ± 0.46	6.0 ± 1.02	1595 ± 51.5	130 ± 8.5	0.022 ± 0.011

学的検索においてわずかに肝星細胞の肥大と貪食能の亢進と考えられる所見を得た(写真11)。

次に Parotin 注射後の網内系機能は墨粒クレアラソ法による貪食係数で 0.041 ± 0.0084 、肝重量は 1920 ± 54.7 、脾重量は 173.4 ± 9.6 といずれも高値を示し、肝脾組織学的検索でも星細胞の肥大、多形化および脾リンパ濾胞の増生、貪食像の増加を認めた。一方 Parotin 注射後の甲状腺機能は I^{131} 摂取率が 5.7 ± 0.37 、甲状腺重量が 2.8 ± 0.24 で対照群の 6.0 ± 1.02 および 2.7 ± 0.46 と差を認めず、組織学的にも機能亢進像は観察されなかった。

Ⅲ. 小 括

TSH 注射によりマウス甲状腺機能が亢進状態が観察されたが、同時に測定した網内系機能は対照群と差を認めなかった。

Parotin 注射により網内系機能の亢進状態が観察されたが、同時に測定した甲状腺機能は対照群と差を認めなかった。

以上の実験では甲状腺機能と網内系機能の相関々係は証明されなかった。

考 察

1959年 Old ら⁴⁾はマウスに BCG を接種してから2週後に固型癌または腹水癌を移植し腫瘍増殖に対する抑制効果を認めたと発表して癌と結核の関係についての新しい問題を提起した。著者は BCG によるマウスの実験的結核症を用いて結核がどのような作用機序をもって癌の増殖に影響を及ぼすかについて宿主の内部環境殊にその甲状腺および網内系機能を中心として検討を加えた。

先ずマウスにおける実験的結核症に関しては従来からマウスは結核菌に対して抵抗力が強いこと、病変として定型的な結節を生じないことおよびアレルギーを生じないこと等のために殆んど利用されなかったが、Youmans ら³⁰⁾が Streptomycin の生体内における結核の治療実験にマウスを使用して以来さかんに使用されはじめた。上述の欠点は臓器定量培養による菌数測定、病理組織学的検索および個体差による成績の動揺が少なく、多数の動物が使用できるという長所でおぎなわれている。ただし BCG に対するアレルギーに関しては Wang³¹⁾がラットにおける癌に対する遅延過敏反応の研究で実験のモデルとして BCG に対する遅延過敏反応を観察しているが、著者が行なったマウスにおける遅延過敏反応の実験は Wang の得た成績ほどで明らなく、ツバルクリン反応も現われなかった。したがって実験的結核症の証拠として主として

肝、脾、肺および大網などの組織学的変化を利用して。石原³²⁾によれば BCG 接種により接種経路別では静脈内接種によるものが最も病変が強く、接種日数別では14日前後が最強で、その変化は肉眼的には殆んど認められず、組織学的には肺において軽度ないし中等度の胞隔肥厚が起り、胞隔細胞、浸潤細胞の限局性巣状集簇がみられ、肝では大単核細胞が小結節を形成し、周囲の肝細胞と鮮明に境界され、日がたつにつれて次第に配列が乱れ、遂には吸収されるとしている。これらの変化はとくに肝については程度の差はあるが、Chiari¹¹⁾、伊藤³⁴⁾³⁵⁾が海狸において観察した変化と類似している。著者は実験〔IV〕において肝の組織学的変化を確認した。

結核が癌の増殖に抑制的に働くメカニズムを考える時、まず第1に結核菌自身が直接癌細胞に影響を与えるかどうかが問題になる。服部³⁶⁾によれば移植皮下腫瘍および腹水癌に対して直接結核菌を注入し、結核菌自身が腫瘍細胞を破壊したり腫瘍の発育を強く阻害することは認められないとしている。このことは結核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するものと考えられる。

次に癌に対する宿主の内部環境としてまず考えられるのは生体防禦の主役としての網内系機能である。担癌生体において網内系機能が低下する事実は臨床的には Stern¹⁸⁾、山形³⁷⁾、水上¹⁹⁾²⁰⁾等が Congo red 係数、抗体産生能を測定して明らかにし、実験的には Old ら³⁸⁾、Halpern³⁹⁾、石橋⁴⁰⁾、宮城⁴¹⁾等によって墨粒貪食能、皮下組織球法の測定で証明されている。さらに担癌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³⁸⁾⁴¹⁾⁴⁶⁾によって報告されている。ここで BCG 接種により網内系機能の亢進を認めた著者の実験結果およびその他の報告⁴⁾²⁷⁾を考えあわせると、BCG による実験的結核症において癌の増殖が抑制される機構の一つとして網内系機能が大きな役わりを演じているものと考えられる。

一方網内系機能とともに癌の発生増殖に影響を及ぼす因子として内分泌環境が考慮されなければならない。

結核および癌の増殖とともに甲状腺機能と関連を有することは先述したところであるが、実験〔I〕において BCG 接種により甲状腺機能が亢進し、実験〔II〕において甲状腺刺激ホルモンによる甲状腺機能亢進状態において移植癌の増殖が抑制される結果を得た。佐襜⁵⁷⁾も甲状腺刺激ホルモン Pretiron (Schering)

を Ehrlich 腹水癌, ラッテ線維肉腫58, R 3 系乳癌の三腫瘍に投与し, いずれも腫瘍増殖の抑制を認めている. 以上の事実は BCG による実験的結核症において癌の増殖が抑制される機構として甲状腺機能も関与していることを示しているものと考えられる.

ところで甲状腺機能亢進状態が癌の増殖に抑制的に働く機構に関してはまず血清中甲状腺ホルモンの増加が考えられる. Loeser⁸⁾ は臨床的に乳癌および性器癌の根治手術後やレントゲン照射後および手術不能例に対して1日1~5gの甲状腺ホルモンを, 血中コレステロールの変動をみながら, 6年間投与して優秀な結果を得, そのメカニズムを intracellular protein bound histamin に求めている. しかし実験的には教室の長治⁷⁰⁾によれば TSH による腫瘍増殖抑制効果は認められるが, 甲状腺ホルモン投与の場合の腫瘍の増殖は対照群と差はなく, 血清中甲状腺ホルモンの増加以外の因子を重要視している.

さらに甲状腺機能と密接な関係にある副腎機能との関連において考えると, 一般に両者は互いに拮抗するというものが多く, Marine⁴⁸⁾, Pemberton⁴⁹⁾, Le Compte⁵⁰⁾らは甲状腺機能亢進時には副腎機能は低下し皮質の萎縮を認めたと述べ, さらに Hillst⁵¹⁾, Kyle⁵²⁾, Woodbury⁵³⁾, Friedickson⁵⁴⁾らはコチゾン投与により甲状腺機能が低下すると述べ, これはコチゾン投与によって下垂体前葉の TSH が不活化されるためであろうとしている. 本邦においても桑原⁵⁵⁾は甲状腺機能亢進時に副腎皮質機能の低下をみ, また甲状腺中毒症においてしばしば副腎皮質の萎縮とリポイドの減少を認めている.

一方 Toolan⁵⁶⁾はコチゾン投与により人癌の動物への移植に成功し, コチゾンが腫瘍の移植性を高めることを明らかにした. 一般に腫瘍増殖に対するコチゾンの影響についてはその使用量や動物および腫瘍の種類により諸家の見解⁵⁷⁾⁻⁶⁰⁾は必ずしも一致をみていないが, いずれもコチゾンが結合織の機能に抑制的に働くという点では一致し, Spain^ら⁶¹⁾, 宮崎⁶²⁾, Sulzberger^ら⁶³⁾, 宮城⁴¹⁾等は腫瘍の発生増殖に促進的に働くとして述べている. 教室の安積⁶⁴⁾は音響, 電気, 背部切開等の諸種別刺激の腫瘍増殖に及ぼす影響について実験的研究を行ない, 血中 11-OHCS 値が上昇し網内系機能を低下させるような種類の刺激は腫瘍の発育を促進させ, 刺激によって副腎皮質系の反応が軽微で担癌による網内系機能の低下を抑制するような刺激は腫瘍の発育を抑制することを認めた. 著者の実験において BCG 接種後の副腎の組織学的検索で皮質網状層の増生とそれによる束状層の圧迫萎縮の像が

観察された. 網状層の増生により Androgen の分泌が高まり⁶⁵⁾⁶⁶⁾, その anabolic な作用⁶⁷⁾が担癌宿主の腫瘍増殖抑制に対して有利な条件を提供している⁶⁸⁾ものと考えられるが, 束状層の比較的萎縮によるコチゾン分泌の低下も考えられる. 以上を要約すれば甲状腺機能亢進状態は副腎皮質機能に対し抑制的に働き, コチゾンの分泌が低下することによって個体の腫瘍に対する抵抗性が高められるものと推定される.

次に甲状腺機能のリンパ系組織に対する影響であるが, 佐藤^ら⁴⁷⁾によると TSH を投与したマウスで移植腫瘍の周囲にリンパ球様細胞の浸潤があり, 腫瘍細胞が周囲間質に拡がるのを抑制しているような像を観察している. また Rauson^ら⁶⁹⁾によると甲状腺刺激ホルモンはリンパ球増多をきたすことを報告し, Sloan⁷¹⁾は甲状腺機能亢進症でリンパ組織の増生と末梢血中のリンパ球の増加を認めている. 腫瘍増殖に対する生体防禦機構の中で重要な位置を占めるリンパ系は細胞性抗体の産生と関連して腫瘍免疫上からも重要視されているところである.

著者の実験において BCG 接種後に網内系機能および甲状腺機能がともに亢進する結果を得たが, 甲状腺は勿論下垂体およびその他の内分泌臓器と関連しており, さらに甲状腺機能の亢進は生体では Hyperergia の状態を惹起して網内系の Vitality を強化すると考えられることから, 両者の相互関係が問題になる. 内分泌機能と網内系機能に関しては宮城⁴¹⁾はマウスに Cortisone 0.2mg/10g を投与して墨粒 Clearance 法での貪食能の測定と皮下組織球法で, 2週間以上にわたる網内系機能の低下と体重減少, 脾, 胸腺の萎縮, 酸, アルカリフォファクターゼ細胞の減少を認めている. さらに Pomeroy⁷²⁾も Cortisone が網内系機能を低下させると述べている. 一方網内系機能と甲状腺機能の関係についての研究は少ないが, 著者の実験では TSH の網内系に及ぼす影響として肝の組織学的所見から貪食能が亢進していると考えられるが, 墨粒クリアランス法では対照との差は認められず, 逆に網内系機能亢進剤としての Parotin の甲状腺機能に対する影響についても甲状腺重量, 組織学的所見および I¹³¹ 摂取率の検査で有意の所見は得られなかった. 以上の実験成績から甲状腺と網内系の関係を全て推察することはできないが, 少なくともマウス実験的結核症において観察された甲状腺機能亢進状態と網内系機能の亢進状態は一方が他方の二次的变化と考える根拠は不明瞭で, それらが癌増殖に働くメカニズムもそれぞれ違ったものであるかもしれない.

ところで1965年 Villasor⁷³⁾は癌治療の目的で臨床

に BCG を用いた。すなわち BCG を Cyclophosphamide, Ethylene-imino quinon 等の化学療法剤とともに進行癌患者に投与して化学療法剤単独の場合に比べ、6 カ月生存率が 35.5% から 58.8% に、1 年生存率が 6.4% から 18.5% に、2 年生存率が 6.4% から 16.3% に改善できたとしている。しかし BCG の作用はその発現まで時日がかかり、一過性であるなどの欠点を指摘している。その意味で発癌の研究や臨床への応用のために BCG の Subfraction を使って肝、脾およびリンパ節の病理組織学的変化と墨粒クレアランス法による貪食能の変化を研究した Bouvier ら⁷⁴⁾ や BCG のメタノール不溶性分画を使った Weiss ら⁷⁵⁾ の研究は一つの方向を示すものと考えられる。

結 論

1. BCG によるマウス実験的結核症において、甲状腺重量、組織学的所見および I¹³¹ 摂取率の推移から甲状腺機能亢進状態が観察された。

2. Ehrlich 腹水癌を腹腔内または皮下に移植したマウスにおいて TSH を投与して甲状腺機能を亢進させ、腫瘍増殖の抑制および延命効果を認めた。

3. BCG によるマウス実験的結核症において Ehrlich 腹水癌を腹腔内または皮下に移植して腫瘍増殖の抑制および延命効果を認めた。

4. BCG によるマウス実験的結核症において墨粒クレアランス法による貪食能、肝、脾重量および組織学的所見の推移から、網内系機能の亢進が観察された。

5. 実験的に甲状腺機能と網内系機能の間に相関関係は認められなかった。

以上の事実からマウス実験的結核症において網内系機能および甲状腺機能の亢進が tumor host relationship の立場から宿主に有利に働き、移植腫瘍の増殖を抑制するものと考えられる。

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衷心より感謝の意を捧げるとともに、教室諸先生方の御協力を篤く感謝致します。

文 献

- 1) Ickert, F. L. : Tuberculosejahrbuch, Springer Berlin, (1953).
- 2) Grosse, H. : Arch. Geschwulstforsch., 5, 318 (1953).
- 3) Teutschlaender, O. : Z. Krebsforsch., 30, 498 (1930).
- 4) Old, L. J., Clarke, D. A., Benacerraf, B. : Nature., 4682, 291

- (1959).
- 5) Saathof : Münch. Med Wschr., Jg., 60, 230 (1913).
- 6) 石丸康太郎 : 結核, 13, 83 (1935).
- 7) 高亀良樹 : 結核, 3, 1011 (1925).
- 8) Loeser, A. A. : B.M.J., ii, 1380 (1954).
- 9) 水上哲次・村沢健介 : 臨と研, 41, 428 (1964).
- 10) 伊藤種次郎 : 結核, 7, 766 (1929).
- 11) H. Chiari : Mschr. Kinderheilk., 37, 402 (1927).
- 12) Eleftheriou, B. E. & Zarrow, M. X. : Proc. soc. Exp. Biol., 110, 128 (1962).
- 13) Brown-grant, K. : J. Physiol., 161, 557 (1962).
- 14) Eleftheriou, B. E. & Zarrow, M. X. : Gen. comp. Endocr., 1, 534 (1961).
- 15) 東与光 : 金沢医理叢書, 45, 156 (1958).
- 16) Uotila, U. & kannas, O. : Acta endocr. 11, 49 (1952).
- 17) 三嶋 隆 : 十全会誌, 60, 1420 (1958).
- 18) Stern, K. : J. Lab. clin. Med., 26, 809 (1941).
- 19) 水上哲次・西尾 功・土原一弘・木藤光彦 : 日本癌学会総会記事, 第25回 (1966).
- 20) 水上哲次・小坂進 : 日医事新報, 2264, 17 (1967).
- 21) 水上哲次 : 最新医学, 13, 1770 (1958).
- 22) 水上哲次 : 老年病, 3, 746 (1959).
- 23) 水上哲次 : 臨と研, 39, 247 (1962).
- 24) 水上哲次 : 老年病, 5, 30 (1961).
- 25) 水上哲次 : 日医事新報, 1805, 21 (1958).
- 26) 磨伊正義 : 十全医会誌, 76, 321 (1968).
- 27) Old, L. J., Benacerraf, B., Clarke, D. A., Carswell, E. A. & Stocker, E. : Cancer Res. 21, 1281 (1961).
- 28) Halpern, B. N., Benacerraf, B. & Biozzi, G. : Brit. J. exp. path., 34, 426 (1953).
- 29) Halpern, B. N., Benacerraf, B. & Biozzi, G. : Brit. J. exp. path., 34, 441 (1953).
- 30) Youmans, G. P. & McCarter, J. C. : Amer. Rev. Tuberc., 52, 432 (1945).
- 31) Wang, M. : Int. J. Cancer., 3, 483 (1968).
- 32) 石原定次 : 結核, 31, 22 (1956).
- 33) 藤井敬二・高橋俊雄・佐藤 博・佐藤春郎 : 日癌会記事, 21, 221 (1962).
- 34) 伊藤種次郎 : 結核, 7, 766 (1929).
- 35) 伊藤種次郎 : 結核, 8, 1 (1930).
- 36) 服部正次・松田実 : 結核, 37, 41 (1962).
- 37) 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).
- 38) Old,

- L. J., Clarke, D. A., Benacerraf, B. & Goldsmith, M. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88, 264 (1950). 39) Halpern, B. N. : *Reticuloendothelial Structure and Function* (ed. Heller, J. F.), p. 259. 40) 石橋幸雄・藤井源七郎・関口宗正・芦川和高 : *最新医学*, 17, 1102 (1962). 41) 宮城文男 : *十全医会誌*, 76, 541 (1968). 42) Bradner, W. T. & Clarke, D. A. : *Cancer Res.*, 19, 673(1959). 43) Herbut, P. A. & Kramer, W. H. : *Cancer Res.*, 16, 1048 (1956). 44) Donovan, J. : *Arch. Surg.*, 94, 274 (1954). 45) 末山文一 : *日網会誌*, 5, 273 (1965). 46) 佐藤春郎・佐藤 博・藤井敬二 : *日網会誌*, 3, 35 (1963). 47) 佐藤泰雄・木山 敏・松浦梅春 : *岡山医会誌*, 72, 1651 (1960). 48) Marine, D. : *Amer. J. med. Sci.*, 180, 767 (1930). 49) Pemberton, J. : *Surgery.*, 104, 507 (1936). 50) LeCompte, P. M. : *J. Clin. Endocr.*, 9, 158 (1949). 51) Hillst, A. : *J. Clin. Endocr.*, 10, 1375 (1950). 52) Kyle, H. : *J. Clin. Endocr.*, 11, 1383 (1951). 53) Woodbury, D. M. : *J. Clin. Endocr.*, 11, 761 (1951). 54) Friedickson, M. : *J. Clin. Endocr.*, 12, 541 (1952). 55) 桑原 悟 : *ホルモンと臨*, 2, 78 (1954). 56) Toolan, H. W. : *Cancer Res.*, 14, 660 (1954). 57) Agosin, M., Christin, R., Badnez, O., Gasie, G., Neghme, A., Pizzaro, O. & Jarpa, A. : *Proc. Soc. exp. Biol.*, 80, 128 (1952). 58) Baserga, R. & Schubik, P. : *Cancer Res.*, 14, 12 (1954). 59) Iversen, H. : *Acta path. microbiol. Scand.*, 41, 273 (1957). 60) Gillmann, T., Penn, J., Bronks, D. & Rouy, M. : *Nature.*, 176, 932 (1955). 61) Spain, D. M., Molomut, N. & Nivikoff, A. B. : *Cancer Res.*, 16, 138 (1956). 62) 宮崎誠示 : *十全医会誌*, 71, 84 (1965). 63) Sulzberger, M. B., Herrmann, F. Piccalis, P. & Fran, k, L. : *Proc. soc. exp. Biol.*, 82, 673 (1953). 64) 安積宏明 : *十全医会誌*, 78, 199 (1969). 65) Burrell, M. W. & Green, R. R. : *Proc. Soc. exp. Biol.*, 40, 327 (1939). 66) Howard, E. : *Endocrinology.*, 29, 746 (1941). 67) Kochiakian, C. D. : *Endocrinology.*, 21, 750 (1937). 68) 荒川公秀 : *日内分泌会誌*, 43, 796 (1968). 69) Rawson, R. W. & Stern, G. : *Endocrinology.*, 30, 240 (1942). 70) 長治達雄 : *日内分泌会誌*, 42, 91 (1967). 71) Sloan, A. E. : *Surgery.*, 13, 154 (1943). 72) Pomeroy, T. C. : *Cancer Res.*, 14, 210 (1954). 73) Villasor, R. P. : *J. Philipp. Med. Ass.*, 41, 619 (1965). 74) Bouvier, C. A. & Boehme, D. : *Amer. Rev. resp. Dis.*, 83, 85 (1961). 75) Weiss, D. W., Bonhag, R. S. & DeOmo, K. D. : *Nature.*, 190, 889 (1961).

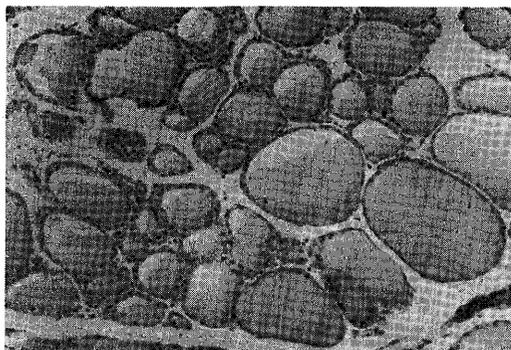
Abstract

The relationship between cancer and tuberculosis was investigated using Ehrlich ascites-careinoma and experimental tuberculosis in mice. The observations were summarized as follows:

1. By an intraperitoneal injection of 1mg BCG into mice, the thyroid function was activated 3 weeks later.
2. Following a subcutaneous injection of TSH into mice, the growth of tumors which were subcutaneously implanted was inhibited, and the survival time of the mice which had tumors intraperitoneally implanted was prolonged.
3. When the tumors were implanted into mice in a stage of hyperthyroidism and reticuloendothelial activation due to the intraperitoneal injection of BCG, the growth of the subcutaneously imphanted tumor was inhibited, and the survival time of the mice which had tumors intraperitoneally implunted was prolonged,
4. The correlation of the thyroird function and the reticuloendothelial function was not observed in the mice which were given TSH and parotin. These findings

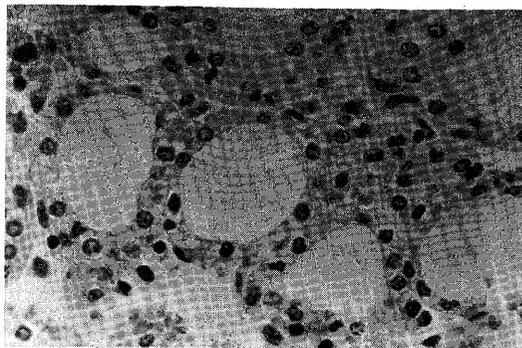
suggested that the thyroid function as well as the reticuloendothelial function which were activated by experimental tuberculosis in mice should be concerned with some inhibition mechanism for the growth of the implanted tumors in the mice.

写真1. 正常マウス甲状腺組織



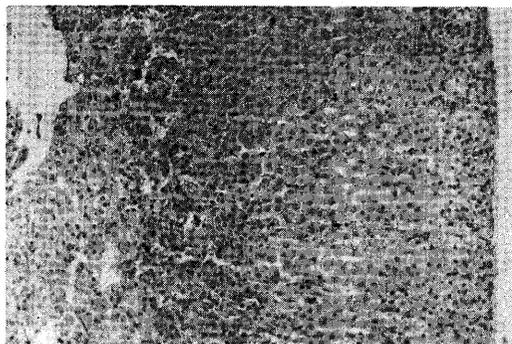
H.E. 染色 ×100

写真2. BCG 腹腔内 1mg注射後3週目甲状腺組織



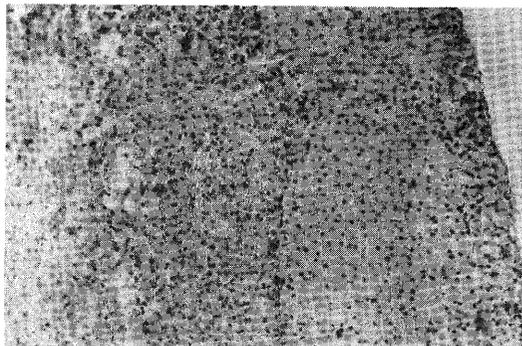
H.E. 染色 ×400

写真3. 正常マウス副腎組織



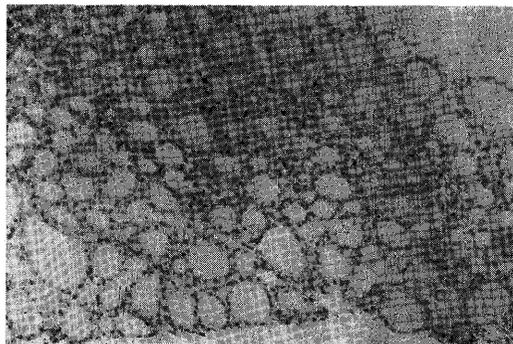
H.E. 染色 ×100

写真4. BCG 腹腔内注射後副腎組織



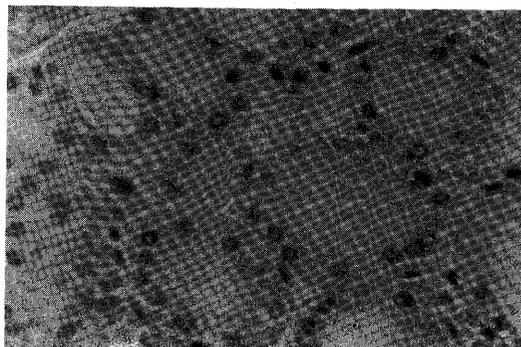
H.E. 染色 ×100

写真5. TSH 注射後マウス甲状腺組織



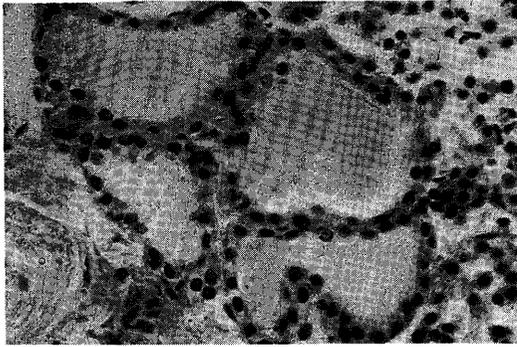
H.E. 染色 ×100

写真6. TSH 注射後マウス甲状腺組織



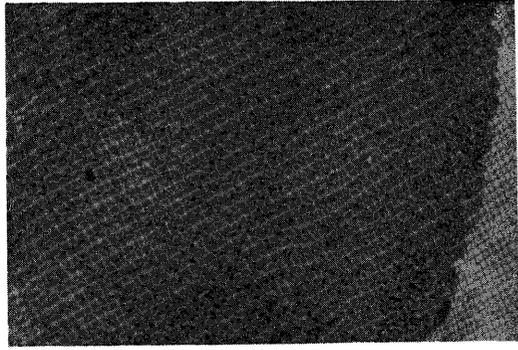
H.E. 染色 ×400

写真7. BCG 注射後 E-AC 皮下移植35日目
マウス甲状腺組織



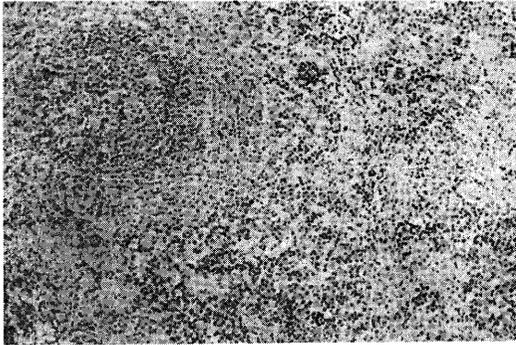
H.E. 染色 ×400

写真8. BCG 注射後 E-AC 皮下移植後35日目
マウス副腎組織



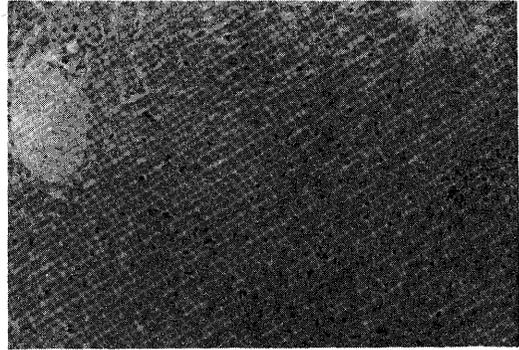
H.E. 染色 ×100

写真9. BCG 注射後3週目マウス肝組織



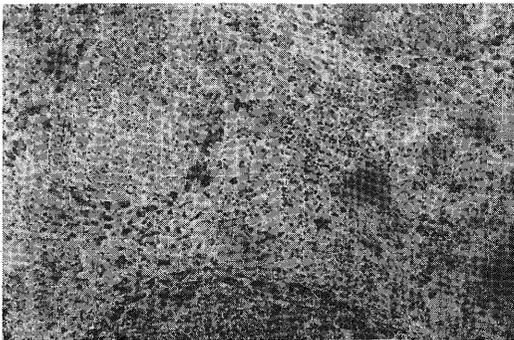
H.E. 染色 ×100

写真10. BCG 注射後3週目マウス脾組織



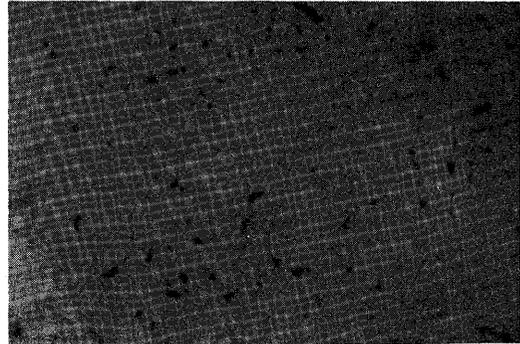
H.E. 染色 ×100

写真11. TSH 投与後マウス肝組織



H.E. 染色 ×100

写真12. TSH 注射後マウス脾組織



H.E. 染色 ×100