

去勢およびエストロゲン投与による雄性ラット腫瘍増殖 の変動とその網内系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)

平野 一 則

(昭和44年1月17日受付)

本論文の要旨は1968年5月第8回日本網内系学会総会で発表した。

腫瘍の発生増殖に関連する宿主側の種々の要因が今日一般の注目を浴びているところであるが、そのうち内的要因の一つとしてホルモン環境をあげることができる。ところで、いわゆる性ホルモン依存性とされる腫瘍、例えば乳癌・前立腺癌等はその宿主の性ホルモン環境の変換が、その発生、増殖に重要な役割を演じることが、周知の事実である。しかし人間の癌発生が内分泌系の失調を来していると考えられる45歳以上に多発するという事実から、実験的に性ホルモン依存性臓器の癌発生増殖においてこの事実を裏付ける多数の研究が報告されているが¹⁾²⁾、性ホルモン非依存性臓器癌の増殖に関する発表は殆んどみられない。

一方、近年生体の防禦力の発現に際して主役をなすものと考えられている間葉系殊に網内系(以下 RES)が癌の増殖にも密接な関連を有することは、すでに Fromme, 水上らによって指摘されているところであって、すなわち RES の機能を亢進せしめることによって癌の増殖が抑制され反対にその機能の減退によってその増殖が促進されることであって、したがって RES の機能を亢進せしめることにより、宿主の抗腫瘍性を増強しようという試みが種々行なわれている³⁾⁻¹²⁾。

一方生体の機能平衡は、抗腫瘍性自己防禦として重大な役割を演じているものであって、例えばステロイドホルモンを産生する性腺や下垂体と間脳等は相互に密接な機能的関連を有し相殺、補強、代償等によって平衡状態が保持されているものであるが、いま何らかの原因によってこの平衡状態に破たんが起ると、それは、いわゆるホルモンの失調として現われこの際癌化(例えば前癌性病変の癌化)、およびその増殖に極め

て有利な条件を提供するものと推定される。

そこで著者はかかる推定を裏付けるために人為的に性ホルモン環境を種々変換することによって、RES を中心とした生体防禦力の変動を招来せしめ、それが実験的腫瘍殊に性ホルモン非依存性とみられる腫瘍の増殖に如何なる影響をおよぼすかを検討し、2, 3の興味ある知見を得たのでここに報告する。

実験材料

I. 実験動物

成熟雄 Donryu ラット(体重 120 g 前後)および、基礎的実験用とし、成熟 Donryu ラット雌(体重 120 g 前後)を使用し、1 cage に5頭宛を収容し、オリエンタル固形飼料と常水で飼育した。動物総数は530頭であった。

II. エストロゲン

安息香酸エストラジオール(帝国臓器製薬製オバホルモンベンツアート)水性懸濁注射液 1 ml 中 0.2mg 含有を使用した。

III. コンゴレッド液

1.5% コンゴレッド液(第一化学薬品製)を、蒸溜水で10倍に稀釈して使用した。

IV. 含糖鉄

含糖酸化鉄 $[\text{Fe}(\text{OH})_3]_m [\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}]_n$ (吉富製薬製フェジン注射液) 2 ml 中 40 mg 含有を使用した。含糖鉄クリアランス測定に次の試薬を使用した。1.5N塩酸、10%トリクロル酢酸、p-nitrophenol 液、アンモニア液、o-phenanthroline 液、hydroxylamine 液。

V. 移殖腫瘍

An Experimental Study on Attitude of Tumor Growth in Male Rats after Castration and Estrogen Administration from the Aspect of Reticuloendothelial Function, by Kazunori Hirano, Department of Surgery (II) (Director: Prof. T. Mizukami) School of Medicine, Kanazawa University.

佐々木研究所より分与された腹水肝癌 AH109A を 7 日目毎 Donryu ラット腹腔内に累代移植したものを使用した。

実験方法

I. 去勢

エーテル麻酔下に、雄では、仰臥位に固定して、陰嚢を切開し、左右辜丸を露出し、精索をそれぞれ結紮切離して辜丸を摘出し、陰嚢切開創を縫合閉鎖した¹³⁾。また雌雄本来の RES の機能差をみるための基礎的実験として、雌を去勢し、一週後の RES 機能を検索した。雄と同様にエーテル麻酔を行ない、腹臥位に固定して、腰部皮膚切開により、両側卵巢を露出し、卵巢動静脈を結紮切離して、卵巢を摘出し¹³⁾、背部皮膚切開創を縫合閉鎖した。猶、これらの操作は悉て無菌的に行なった。

II. エストロジェン投与

オバホルモンベンツアートの 0.05 mg を連日実験動物の大腿部に筋注した。

III. 対照動物

平均体重 120g の Donryu 雄ラットの健康頑強なものを、各実験群に対して、10頭前後を任意選出して使用した。

IV. 腫瘍の移植

1. 移植の時期

1) 去勢群: 去勢後 7 日目, 14 日目, 21 日目, 28 日目にそれぞれ腫瘍の皮下, または腹腔内移植を行ない, それぞれ去勢後一週経過群, 去勢後二週経過群, 去勢後三週経過群, 去勢後四週経過群とした。

2) エストロジェン投与群: 一週連日投与群では, 投与終了の翌日すなわち 8 日目, 二週連日投与群では, 15 日目に, 三週, 四週連日投与群でも, 同様に投与終了の翌日, すなわちそれぞれ 22 日目, 29 日目に腫瘍の皮下または腹腔内移植を行なった。

3) 去勢後エストロジェン投与群: 去勢の日よりエストロジェンの投与を開始し, 投与終了の翌日に腫瘍の皮下または腹腔内移植を行なった。すなわち去勢後一週連日投与群では 8 日目, 二週, 三週, 四週連日投与群では, 去勢後それぞれ 15 日目, 22 日目, 29 日目に腫瘍の皮下または腹腔内移植を行なった。

2. 腫瘍移植

1) 腫瘍細胞の採取および移植細胞数: Donryu 雄ラット腹腔内に, 7 日目毎累代移植維持した AH109A 腹水肝癌の腹腔内移植後 7 日目に 厳重な無菌操作により注射器で, 腹腔を穿刺し腫瘍細胞を採取した。採取せる腫瘍細胞を白血球用メランジュールを用いて

生理的食塩水にて稀釈し, トーマ計算板にて細胞数を算定し, その 10^7 個を皮下または腹腔内に移植した。

2) 移植部位: 腹腔内移植には, 腹部を剃毛し, ヨードチンキおよび 70% アルコールにて 厳重に皮膚消毒して, 無菌的に移植した。また皮下移植では, 腰背部中央部と同様に, 剃毛, 消毒し, 注射針刺入部位より数 cm 注射針を進めて皮下に移植した。

V. コンゴレッド係数 (以下コ係数) 測定¹⁴⁾⁻¹⁶⁾

1. コンゴレッド液投与量および投与方法: 0.15% コンゴレッド液を体重 100 g に対して 1 ml の割合で, 尾静脈より注射した。

2. 血液採取法: エーテル麻酔下に, 仰臥位に固定して左右股静脈を露出し, あらかじめ生理的食塩水 1.75 ml を容れたツベルクリン用注射器を用いて, コンゴレッド液注射後 4 分目に右股静脈より, 60 分目に左股静脈より, それぞれ 0.25 ml 宛正確に採血さらにし 2 ml の生理的食塩水で稀釈した。

3. コ係数測定法: 前記稀釈血液を溶血せぬよう十分注意し, 1 分間 1,500 回転で, 15 分間遠心し, その上清を適量取り, コールマン光電比色計ジュニア型 Model 6A, Serial No. A41453 にて, 510Å のフィルターを用いてその吸光度を測定した。測定により得られた $-\log$ 値から, 予じめ作成した標準曲線を用いてその濃度を求め下記の式よりコ係数を求めた。

$$\text{コ係数} = \frac{60\text{分後の濃度}}{4\text{分後の濃度}} \times 100$$

VI. 含糖鉄クリアランス測定法

松原, 鳥井¹⁷⁾¹⁸⁾により提唱された簡易法により行なった。含糖鉄注射前に股静脈より 0.1 ml 採血し, 再蒸溜水 2 ml に洗い込み, 次いで体重 100 g に対してフェジン 2 mg を尾静脈より注射し, 5 分後および 60 分後にツベルクリン用注射器を用いて正確に 0.1 ml 採血し, 以下松原等の方法により, 1.5N HCl 1 ml を加え, 37°C の孵卵器に一夜放置し, 10% トリクロル酢酸 1 ml を加え, 20 分後に 3,000 回転で 15 分間遠沈して除蛋白し, その上清 2 ml をとり; p-nitrophenol 液 1 滴を加え, 黄色になるまでアンモニアを滴下しさらに o-phenanthroline 1 ml および hydroxylaminol 0.5 ml を加え, さらに水を加え 8 ml として, 37°C の孵卵器に一夜放置して発色させ, 水を対照液として, 前記光電比色計にて 510Å のフィルターを用いて, その吸光度を求め, 標準曲線よりその濃度を求め, 次式により含糖鉄クリアランスを求めた。

$$\text{含糖鉄クリアランス値} = \frac{60\text{分後濃度} - \text{注射前濃度}}{5\text{分後濃度} - \text{注射前濃度}} \times 100$$

VII. 実験動物の分類

1. 去勢群

1) 去勢後一週経過群：雄ラット40頭に去勢を施行し、去勢後一週目に、10頭に腫瘍の皮下移植を行ない、その増殖を観察した。10頭に腫瘍の腹腔内移植を行ない、生存日数を測定し、10頭を用いてコ係数を測定、さらに10頭を用いて、含糖鉄クリアランスを測定して、RES機能の変動を測定した。また雌7頭に卵巣摘出を行ない、コ係数測定、肝、脾体重比を測定し、基礎的実験に供した。

2) 去勢後二週経過群：雄ラット40頭に去勢を施行し、去勢後二週目に、10頭に腫瘍の皮下移植、10頭に腫瘍の腹腔内移植を行ない、10頭を用いて、コ係数を測定し、さらに10頭を用いて、含糖鉄クリアランスを測定し、一週経過群と同様に観察した。

3) 去勢後三週経過群：同様に雄ラット40頭に去勢を施行し、10頭に腫瘍の皮下移植を、10頭に腫瘍の腹腔内移植を行ない、10頭を用いてコ係数を、さらに10頭を用いて含糖鉄クリアランスを測定し、前記各群と同様、観察を行なった。

4) 去勢後四週経過群：雄ラット40頭に去勢を施行し、前記各群と同様に10頭あて、腫瘍の皮下移植、腹腔内移植、およびコ係数、含糖鉄クリアランス測定を行ない、同様に観察した。

5) 対照群：無処置雄ラット40頭を対照動物とし、各10頭宛、腫瘍の皮下移植、腹腔内移植およびコ係数、含糖鉄クリアランス測定を行なった。

2. エストロジェン投与群

1) 一週連日投与群：40頭の雄ラットにエストロジェンを一週連日投与後、10頭に腫瘍の皮下移植を、10頭に腫瘍の腹腔内移植を行なった。また10頭を用いてコ係数を測定し、さらに10頭を用いて、含糖鉄クリアランスの測定を行ない、去勢群と同様に観察を行なった。

2) 二週連日投与群：雄ラット40頭に二週連日エストロジェン投与後、各10頭宛に、それぞれ、腫瘍の皮下移植、腹腔内移植、コ係数測定および、含糖鉄クリアランス測定を行ない同様に観察した。

3) 三週連日投与群：雄ラット40頭に三週連日エストロジェン投与を行なった後、10頭宛、それぞれ、腫瘍の皮下移植および腹腔内移植、コ係数の測定、含糖鉄クリアランスの測定を行ない同様に観察した。

4) 四週連日投与群：雄ラット40頭に四週連日エストロジェン投与を行ない、各10頭宛に、腫瘍の皮下移植、腹腔内移植、コ係数の測定および含糖鉄クリアランスの測定を行い同様に観察した。

5) 対照群：無処置雄ラット40頭を対照群として、その10頭に腫瘍の皮下移植、10頭に腹腔内移植、10頭

を用いて、コ係数の測定、10頭を用いて含糖鉄クリアランスの測定を行ない、同様に観察した。

3. 去勢後エストロジェン連日投与群

去勢後麻酔より覚醒したら直ちにエストロジェンの投与を開始した。

1) 去勢後一週連日投与群：雄ラット40頭に去勢を施行し、エストロジェンを一週連日投与後、10頭宛、腫瘍の皮下移植、腹腔内の移植、コ係数測定、および含糖鉄クリアランスの測定を行ない、前記各群と同じく観察した。

2) 去勢後二週連日投与群：雄ラット40頭に去勢を行ない、二週連日エストロジェン投与を行なった後に、10頭に腫瘍の皮下移植を、10頭に腹腔内移植を行ない、10頭を用いてコ係数の測定、10頭を用いて含糖鉄クリアランスを測定し、同様に観察した。

3) 去勢後三週連日投与群：雄ラット40頭に去勢を行ない、三週連日エストロジェン投与後各10頭宛、腫瘍の皮下移植、腹腔内移植および、コ係数、含糖鉄クリアランスの測定を行ない同様に観察した。

4) 去勢後四週連日投与群：雄ラット40頭に去勢を施行し、エストロジェンを四週連日投与後、各10頭宛、腫瘍の皮下移植、腹腔内移植、コ係数の測定、含糖鉄クリアランスの測定を行なって、同じく観察した。

5) 対照群：無処置雄ラット40頭を対照動物とし、各10頭宛、腫瘍の皮下移植、腹腔内移植およびコ係数、含糖鉄クリアランスの測定を行なった。

VII. 肝および、脾重量測定

RES機能を検索する目的で、RESの主たる臓器である肝および脾の重量を測定した。これに供した動物は、コ係数測定時、60分後採血終了と同時に、心穿孔により、ラットを脱血死させた後、臓器を損傷せぬように注意して、鋭的に肝および脾を摘出した。摘出した肝および脾を濾紙で軽く拭って、附着せる血液を除去し、上皿天秤にて、その湿重量を測定し、次式によりそれぞれ、肝および脾の体重比を求めた。

$$\text{肝または脾体重比} = \frac{\text{肝または脾湿重量}}{\text{体重}} \times 100$$

IX. 肝および脾の組織学的検索

前記重量測定に供した、肝および脾を10%中性ホルマリンにて固定後型の如く¹⁹⁾、パラフィンに包埋し、5 μ の切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない、RESを中心とした、組織学的検索に供した。

X. 腹腔内腫瘍移植後の生存日数の観察

移植後毎日、午前と午後 cage を観察し、死亡動物を取り出し、開腹し、腫瘍死であることを確認し

た。また下記の式により、各群の平均生存日数をもあわせて算出した。

$$\text{平均生存日数} = \frac{T_1 \times X_1 + \dots + T_n \times X_n}{\text{移植全頭数}}$$

Tn: 生存日数

Xn: Tn の死亡頭数

XI: 皮下移植腫瘍増殖の観察

腫瘍移植後5日, 10日, 15日, 20日の4回にわたり, 腫瘍の最大径をノギスを用いて測定し, それぞれの群の平均値を比較検討した。

実験成績

I. 腹腔内腫瘍移植動物の生存日数

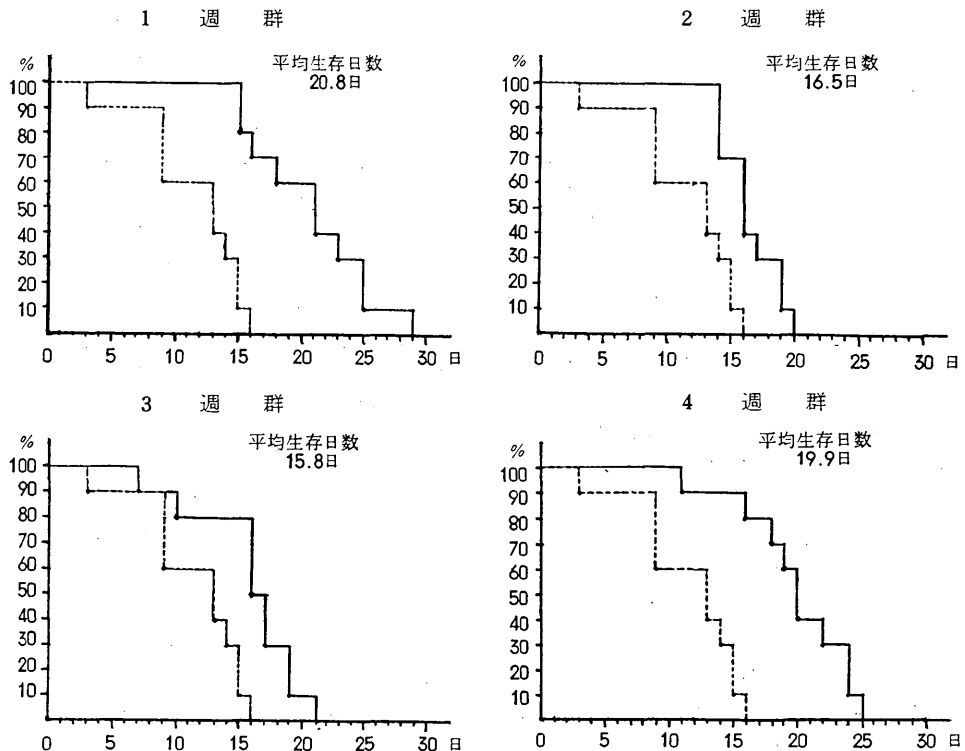
1. 対照群: 腹腔内腫瘍移植後3日目に一頭が死亡し, 開腹により, 腹水は著明ではないが, 明らかに肝および漿膜面に広範に大小の結節状の腫瘍を認めたので, 腫瘍死とした。以後相次いで腫瘍死を続け13日目には, 60%の動物が腫瘍死した。最長生存日数は16日であった。また対照群の平均生存日数は11.6日であった。

2. 去勢群: 去勢後一週経過群では, 腫瘍移植後15日目より腫瘍死が認められ, 移植後21日目には60%の動物が腫瘍死した。最長生存日数は29日であって, こ

の群における平均生存日数は20.8日であった。去勢後二週経過群では, 移植後14日目に最初の腫瘍死が30%の動物に認められ, 16日目には60%の動物が腫瘍死した。最長生存日数は20日であった。またこの群の平均生存日数は16.5日であった。去勢後三週経過群では, 腫瘍移植後7日目より腫瘍死し始め, 移植後16日目に50%の動物に腫瘍死を認めた。最長生存日数は21日であって, この群における, 平均生存日数は15.8日である。去勢後四週経過群では, 移植後11日目より腫瘍死し始め, 移植後20日目に60%の動物が腫瘍死し, この群の最長生存日数は25日であった。また平均生存日数は19.9日であった。去勢群では, 各群とも対照群に比して, 生存日数は延長し, また平均生存日数も長く, 去勢後一週経過群にこの傾向が最も顕著に認められた。平均生存日数の比較では, 一週経過群に次いで, 四週経過群, 二週経過群, 三週経過群の順でその日数が短縮する傾向が見られた(図1)。

3. エストロゲン連日投与群: 一週連日投与群では, 腫瘍移植後10日目より腫瘍死が認められ, 移植後17日目に60%の動物が腫瘍死し, 移植後20日目には100%腫瘍死した。また平均生存日数は15.7日であった。二週連日投与群では, 腫瘍移植後11日目より, 腫

図1 腫瘍腹腔内移植ラット生存曲線(去勢群)



瘍死が見られ、移植後16日目には50%の動物が腫瘍死し、最長生存日数は26日であった。この群の平均生存日数は17.2日であった。三週連日投与群では、最初の腫瘍死が見られたのは、腫瘍移植後10日目であった。移植後17日目には60%の動物が腫瘍死した、最長生存日数は23日であって、平均生存日数は16.6日であった。四週連日投与群では、腫瘍移植後12日目より腫瘍死が始まり、移植後16日目に50%の動物が腫瘍死した。また最長生存日数は25日であり、この群の平均生存日数は16.5日であった。エストロゲン連日投与群の各群とも、去勢群と同様に対照群に比して、あきらかに生存日数の延長を示し、したがって平均生存日数も延長を示した。本群で最も生存日数の延長を認めたのは、二週連日投与群であり、平均生存日数では、三週連日投与群がこれに次ぎ、以下四週連日投与群、一週連日投与群の順にその短縮が認められた(図2)。

4. 去勢後エストロゲン連日投与群：去勢後一週連日投与群では、腫瘍移植後11日目より動物は腫瘍死を始め、移植後17日目には、60%の動物が腫瘍死し、最長生存日数は24日であり、平均生存日数は17.3日であった。去勢後二週連日投与群では、同様に腫瘍移植

後11日目より腫瘍死が見られ、移植後15日目には50%の動物が腫瘍死した。最長生存日数は23日であり、この群の平均生存日数は17.1日であった。去勢後三週連日投与群でも、腫瘍移植後11日目より、動物は腫瘍死を始め、移植後14日目に50%の動物が腫瘍死した。最長生存日数は、25日であり、平均生存日数は16.9日であった。去勢後四週連日投与群では移植後9日目より動物は腫瘍死をはじめ、移植後15日目には50%の動物が腫瘍死した。最長生存日数は22日であり、この群の平均生存日数は、15.5日であった。去勢後エストロゲン投与群においても、去勢群およびエストロゲン投与群と同様に、対照群に比して、生存日数の延長が認められた。去勢後三週連日投与群において生存日数の延長が最も著明に認められ、次いで去勢後一週連日投与群、去勢後二週連日投与群の順に短縮する傾向が見られ、平均生存日数の比較では、去勢後一週連日投与群において最高であった(図3)。

5. 小 括

去勢群、エストロゲン投与群、去勢後エストロゲン投与群の三群ともに、対照群に比して、生存日数の延長が認められた。去勢後一週経過群にこの傾向が最も著しく、この群に最長期生存が認められ、対照

図2 腫瘍腹腔内移植ラット生存曲線 (エストロゲン投与群)

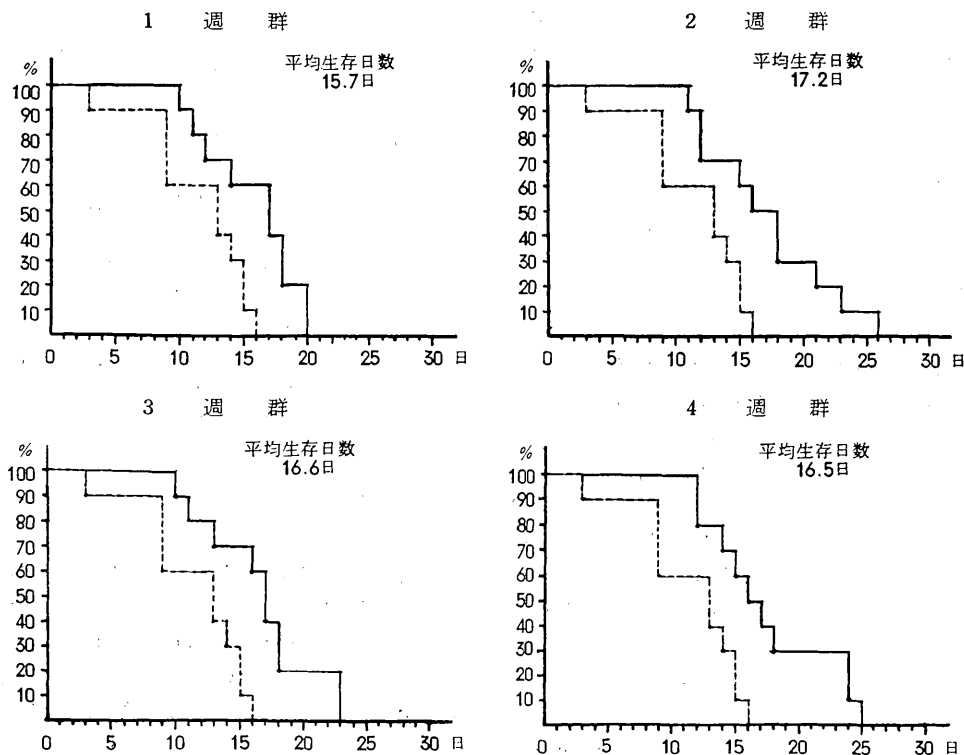
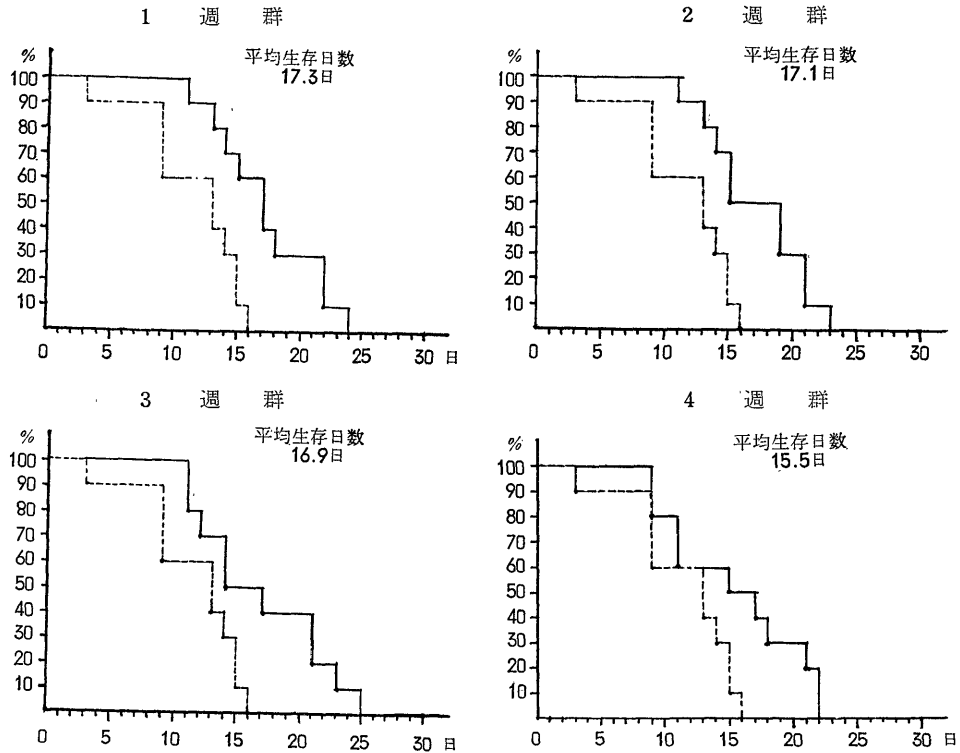


図3 腫瘍腹腔内移植ラット生存曲線 (去勢後エストロゲン投与群)



群の最長生存日数が16日であるのに対して、この群の最長生存日数は29日であった。次いで、長期生存日数の認められたのは、エストロゲン二週連日投与群で、その最長生存日数は26日であった。他の群の最長生存日数は20日から25日の間であった。また平均生存日数で見ると、最長平均生存日数は去勢後一週経過群の20.8日であって、次いで去勢後四週経過群の19.9日であった。他の群では15.5日から17.3日の間にあり、対照群では、11.6日であった。

II. 皮下移植腫瘍の増殖

1. 対照群: 10頭に腫瘍の皮下移植を行ない、移植後5日目の計測にて、8頭に腫瘍の増殖が認められ、その長径は最小0.5 cm, 最大1.4 cm, 平均1.1 cmであった。移植後10日目でも8頭に腫瘍を認め、その長径は最小1.2 cm, 最大2.4 cmであり、平均1.9 cmであった。移植後15日目では、腫瘍の長径は、最小2.5 cm, 最大4.6 cm, 平均3.7 cmであった。移植後20日目には、1頭が腫瘍死し、この時期には腫瘍の長径は最小3.8 cm, 最大6.0 cmで、平均4.8 cmであった。対照群における腫瘍皮下移植の移植率は80%であった(表1)。

2. 去勢群: 去勢後一週経過群では、移植後5日目

表1 皮下移植腫瘍長径
対照群(無処置) (cm)

移植後 動物 番号	5 日	10 日	15 日	20 日
1	0.9	1.5	3.5	4.7
2	0.5	1.2	2.5	3.8
3	1.3	2.3	4.1	5.0
4	1.1	2.2	3.9	+
5	0.8	1.6	3.6	5.1
6	1.2	2.1	4.6	6.0
7	1.4	2.4	4.2	4.8
8	0.9	1.9	3.2	4.5
9	—	—	—	—
平均	1.1	1.9	3.74	4.84

の計測にて、腫瘍の長径は、最小0.4 cm, 最大0.6 cmで平均値は0.5 cmであった。10日目では、その長径は最小0.4 cm, 最大1.2 cmであり、平均値は0.7 cmであった。15日目の計測では最小0.4 cm, 最大2.4 cmで、平均値は1.2 cmであった。移植後20日目では、腫瘍長径は最小0.8 cm, 最大3.4 cmで、

表2 皮下移植腫瘍長径
去勢後1週群 (cm)

移植後 日数 動物 番号	5 日	10 日	15 日	20 日
1	0.5	1.0	1.4	1.8
2	—	0.5	0.8	1.1
3	0.4	1.2	2.4	3.4
4	—	—	—	—
5	0.6	0.5	0.4	0.8
6	—	0.6	0.7	2.0
7	—	—	—	—
8	0.4	—	—	—
9	—	0.4	0.8	1.8
10	0.6	1.0	1.9	3.1
平均	0.5	0.74	1.2	2.0

表3 皮下移植腫瘍長径
去勢後2週群 (cm)

移植後 日数 動物 番号	5 日	10 日	15 日	20 日
1	0.7	1.8	3.4	3.5
2	0.8	2.0	3.6	4.2
3	0.7	1.2	3.2	3.8
4	0.8	1.7	2.8	3.4
5	—	1.8	2.1	3.3
6	0.4	2.0	3.4	4.4
7	—	—	—	—
8	0.6	1.2	2.9	3.4
9	0.8	1.6	2.0	2.6
10	0.6	1.6	—	—
平均	0.67	1.65	2.92	3.7

平均値は 2.0 cm であった。この群の皮下腫瘍移植率は70%であった(表2)。去勢後二週経過群では、腫瘍移植後5日目の計測で、腫瘍の長径は最小 0.4cm, 最大 0.8cm であり、平均値は 0.7 cm であった。移植後10日目では、腫瘍長径は最小 1.2 cm, 最大 2.0 cm であって、平均値は 1.7 cm であった。移植後15日目では、10日目計測時に 1.6×1.6 cm の皮下腫瘍を有した一頭に、腫瘍の縮小が見られたが、他の動物では、腫瘍の長径は 最小 2.0 cm, 最大 3.6 cm であって、平均値は 2.9cm であった。移植後20日目では、腫瘍の長径は 最小 2.6 cm, 最大 4.4 cm で平均値は 3.7 cm であった。この群の皮下腫瘍移植率は90%であった(表3)。去勢後三週経過群では、腫

瘍移植後5日目では、腫瘍長径は 最小 0.6 cm, 最大 1.1 cm であり、その平均値は 0.8 cm であった。移植後10日目では腫瘍の長径は 最小 1.2 cm, 最大 3.1 cm であって、平均値は 2.1 cm であった。移植後15日目では、1頭が腫瘍死し、他の動物の腫瘍の長径は、最小 1.8 cm, 最大 4.5 cm であって、平均値は 3.1 cm であった。移植後20日目の腫瘍長径は、最小 1.2 cm, 最大 5.8 cm で、その平均値は 3.8 cm であった。この群の皮下腫瘍移植率は90%であった(表4)。去勢後四週経過群では、腫瘍移植後5日目に、腫瘍の長径は、最小 0.8 cm, 最大 1.3 cm で、平均値は 1.0cm であった。移植後10日目では、腫瘍の長径は、最小 0.9 cm, 最大 3.0 cm であって、平均値

表4 皮下移植腫瘍長径
去勢後3週群 (cm)

移植後 日数 動物 番号	5 日	10 日	15 日	20 日
1	0.6	1.2	2.4	3.6
2	0.7	2.1	3.6	5.8
3	—	—	—	—
4	0.7	1.7	1.8	1.2
5	0.8	1.7	3.1	4.0
6	0.6	2.0	3.0	+
7	0.9	1.6	2.8	3.4
8	1.1	3.1	4.5	5.1
9	0.7	2.9	3.1	3.8
10	0.9	2.6	3.0	4.0
平均	0.77	2.1	3.1	3.8

表5 皮下移植腫瘍長径
去勢後四週群 (cm)

移植後 日数 動物 番号	5 日	10 日	15 日	20 日
1	1.0	3.0	5.4	6.4
2	0.8	2.6	2.5	4.3
3	1.2	2.4	4.3	4.7
4	0.9	2.4	3.5	4.8
5	1.0	2.2	3.2	4.4
6	0.8	1.2	3.5	3.9
7	0.8	1.0	—	—
8	—	0.9	—	—
9	1.3	1.6	2.7	3.8
10	1.1	2.0	5.0	5.2
平均	0.97	1.93	3.76	4.68

は、1.9 cm であった。移植後15日目では、2頭に腫瘍の縮小がみられたが、腫瘍長径は、最小 2.5 cm、最大 5.4 cm であって、その平均値は3.8 cm であった。移植後20日目では、腫瘍長径は、最小 3.8 cm、最大 6.4 cm で、平均 4.7 cm であった(表5)。この群では皮下腫瘍移植率は 100%であった。去勢後一週経過群において腫瘍の増殖が最も抑制され、次いで、二週経過群および三週経過群に軽度の腫瘍増殖抑制傾向が認められたが、四週経過群では、対照群との間に有意差を認め得なかった。

3. エストロジェン連日投与群: エストロジェン一週連日投与群では、腫瘍移植後5日目の計測時において、腫瘍の長径は、最小 0.3 cm、最大 0.7 cm で、

表6 皮下移植腫瘍長径
エストロジェン1週投与群 (cm)

移植後日数 動物番号	5日	10日	15日	20日
1	0.3	0.9	1.3	2.0
2	0.7	1.3	1.9	3.0
3	—	0.6	1.8	2.4
4	0.4	0.9	2.1	3.2
5	—	—	—	—
6	—	0.7	1.7	2.4
7	—	0.8	2.3	2.8
8	—	—	—	—
9	0.4	1.2	2.4	3.1
10	—	—	—	—
平均	0.45	0.9	1.9	2.7

表7 皮下移植腫瘍長径
エストロジェン2週投与群 (cm)

移植後日数 動物番号	5日	10日	15日	20日
1	0.7	1.7	2.7	3.5
2	0.8	1.5	2.6	3.2
3	—	0.9	1.7	2.7
4	1.0	2.1	3.2	4.2
5	0.6	1.4	2.7	3.3
6	0.7	1.6	2.4	3.9
7	0.9	1.7	2.6	3.6
8	0.8	1.6	3.0	4.1
9	0.5	2.0	2.8	4.0
10	—	—	—	—
平均	0.75	1.6	2.63	3.6

平均値は 0.5 cm であった。移植後10日目には、腫瘍の長径は、最小 0.6 cm、最大 1.3 cm であり、平均値は 0.9 cm であった。移植後15日目には、腫瘍長径は、最小 1.3 cm、最大 2.4 cm であり、平均値は 1.9 cm であった。移植後20日目では、腫瘍長径は、最小 2.0 cm、最大 3.2 cm であり、その平均値は 2.7 cm であった。この群での皮下腫瘍移植率は 70%であった(表6)。エストロジェン二週連日投与群は、腫瘍移植後5日目に、腫瘍の長径は、最小 0.5 cm、最大 1.0 cm で、平均値は 0.8 cm であった。移植後10日目の腫瘍長径は、最小 0.9 cm、最大 2.1 cm、その平均値は 1.6 cm であった。移植後15日目には、腫瘍長径は最小 1.7 cm、最大 3.2 cm であって、平均値は 2.6 cm であった。移植後20日目では、腫瘍長径は最小 2.7 cm、最大 4.2 cm であり、その平均値は 3.6 cm であった。この群の皮下腫瘍移植率は90%であった(表7)。エストロジェン三週連日投与群では、腫瘍移植後5日目で、その長径は、最小 0.6 cm、最大 1.0 cm であり、その平均値は 0.8 cm であった。移植後10日目では、腫瘍長径は、最小 1.3 cm、最大 2.1 cm であり、その平均値は、1.7 cm であった。移植後15日目では、腫瘍長径は、最小 1.8 cm、最大 3.4 cm でありその平均値は 2.7 cm であった。移植後20日目では、腫瘍長径は、最小 3.0 cm、最大 5.0 cm であり、平均値は、3.9 cm であった。この群では、皮下腫瘍移植率は90%であった(表8)。エストロジェン四週連日投与群では、腫瘍移植後5日目には、その長径は、最小 0.4 cm、最大 0.9 cm であって、平均値は 0.7 cm であった。移植後10日目には、

表8 皮下移植腫瘍長径
エストロジェン3週投与群 (cm)

移植後日数 動物番号	5日	10日	15日	20日
1	0.6	1.6	3.0	4.0
2	0.8	1.4	2.8	3.6
3	0.9	1.7	2.6	4.0
4	0.8	2.0	3.4	4.2
5	0.6	1.3	1.8	3.0
6	0.7	1.8	2.2	3.8
7	0.9	1.7	2.5	3.7
8	1.0	2.1	2.8	3.5
9	0.8	1.6	3.0	5.0
10	—	—	—	—
平均	0.78	1.68	2.67	3.87

腫瘍の長径は、最小 1.1 cm, 最大 2.0 cm であり、平均値は 1.6 cm であった。移植後15日目では、腫瘍の長径は、最小 2.6 cm, 最大 3.5 cm であり、その平均値は 3.0 cm であった。移植後20日目では、腫瘍の長径は、最小 3.4 cm, 最大 4.8 cm であり、平均値は、4.0 cm であった。この群では、皮下腫瘍移植率は100%であった(表9)。エストロゲン一週連日投与群では、あきらかに、腫瘍の増殖が抑制されているのが認められる。また二週、三週、四週連日投与群の腫瘍移植後10日目では、腫瘍の増殖に对照群との差は認められないが、15日目以後では、对照群に比して、軽度ながら抑制の傾向が認められた。

4. 去勢後エストロゲン連日投与群：去勢後エストロゲン一週連日投与群では、腫瘍移植後5日目の腫瘍長径は、最小 0.3 cm, 最大 1.0 cm であって、その平均値は 0.5 cm であった。移植後10日目の腫瘍長径は、最小 0.6 cm, 最大 1.5 cm であって、その平均値は 1.5 cm であった。移植後15日目の腫瘍長径は、最小 1.4 cm, 最大 2.2 cm であって、その平均値は 1.9 cm であった。移植後20日目の腫瘍長径は、最小 1.9 cm, 最大 3.1 cm であり、平均値は 2.7 cm であった。この群での皮下腫瘍移植率は80%であった(表10)。去勢後エストロゲン二週連日投与群では、腫瘍移植後5日目には、腫瘍長径は最小 0.3 cm, 最大 1.4 cm であって、その平均値は 0.7 cm であった。移植後10日目では、それまで腫瘍の発育、増殖を示していた1頭に、腫瘍の自然縮小を認めた。腫瘍の長径は、最小 1.1 cm, 最大 2.6 cm であり、その平均値は 2.0 cm であった。移植後15日目では、

は、腫瘍長径は、最小 2.3 cm, 最大 3.2 cm, 平均値は 2.8 cm であった。移植後20日目では、腫瘍長径は、最小 2.9 cm, 最大 4.6 cm であって、その平均値は 3.7 cm であった。この群の皮下腫瘍移植率は 90% であった(表11)。去勢後エストロゲン三週連日投与群では、腫瘍移植後5日目の腫瘍長径は、最小 0.6 cm, 最大 1.1 cm であって、平均値は 0.9 cm であった。移植後10日目では、腫瘍の長径は、最小 1.4 cm, 最大 2.6 cm であり、その平均値は、2.0 cm であった。移植後15日目では、腫瘍長径は、最小 2.6 cm, 最大 4.0 cm であって、その平均値は 3.2 cm であった。移植後20日目では、腫瘍の長径は最小 3.2 cm, 最大 6.1 cm であり、その平均値は 4.1 cm で

表9 皮下移植腫瘍長径
エストロゲン4週投与群 (cm)

移植後 日数 動物 番号	5 日	10 日	15 日	20 日
1	0.5	1.6	3.5	4.0
2	0.4	1.1	3.2	4.2
3	0.7	2.0	3.5	3.8
4	0.8	1.7	2.8	4.8
5	0.8	1.8	3.1	3.5
6	0.9	1.6	2.8	3.8
7	0.7	1.5	3.1	3.4
8	0.6	1.8	2.9	4.4
9	0.7	1.6	2.9	3.5
10	0.8	1.5	2.6	4.3
平均	0.69	1.62	2.98	3.97

表10 皮下移植腫瘍長径
去勢後エストロゲン1週投与群 (cm)

移植後 日数 動物 番号	5 日	10 日	15 日	20 日
1	—	0.9	1.8	2.7
2	—	0.8	1.4	2.9
3	0.4	1.4	2.0	3.0
4	—	—	—	—
5	0.3	0.9	1.6	2.6
6	—	—	—	—
7	0.5	1.2	2.0	2.8
8	0.4	1.1	2.1	3.1
9	0.3	0.6	1.7	1.9
10	1.0	1.5	2.2	2.6
平均	0.48	1.5	1.85	2.7

表11 皮下移植腫瘍長径
去勢後エストロゲン2週投与群 (cm)

移植後 日数 動物 番号	5 日	10 日	15 日	20 日
1	1.2	2.5	2.9	3.4
2	—	1.8	2.4	3.3
3	0.3	1.6	2.3	2.9
4	1.4	2.3	3.0	4.1
5	0.8	2.3	2.8	3.5
6	0.7	2.2	3.1	4.4
7	0.3	—	—	—
8	0.6	2.1	2.9	3.8
9	0.8	2.6	3.2	4.6
10	0.5	1.1	2.6	3.7
平均	0.73	2.0	2.8	3.7

あった。またこの群での皮下腫瘍移植率は90%であった(表12)。去勢後エストロゲン四週連日投与群にあっては、腫瘍移植後5日目の腫瘍長径は、最小0.6cm,最大1.2cmであって、その平均値は、0.9cmであった。移植後10日目の腫瘍長径は最小0.9cm,最大2.6cmで、平均値は1.9cmであった。移植後15日目には、腫瘍長径は、最小2.3cm,最大4.1cmであり、その

平均値は3.3cmであった。移植後20日目では、腫瘍長径は最小3.2cm,最大5.0cmでその平均値は3.9cmであった。この群の皮下腫瘍移植率は100%であった(表13)。本群においても去勢後一週連日投与群では、あきらかに、対照群に比して、腫瘍の増殖が抑制されている。また二週、三週、四週連日投与群では、腫瘍移植後10日目には、対照群に比して、腫瘍の

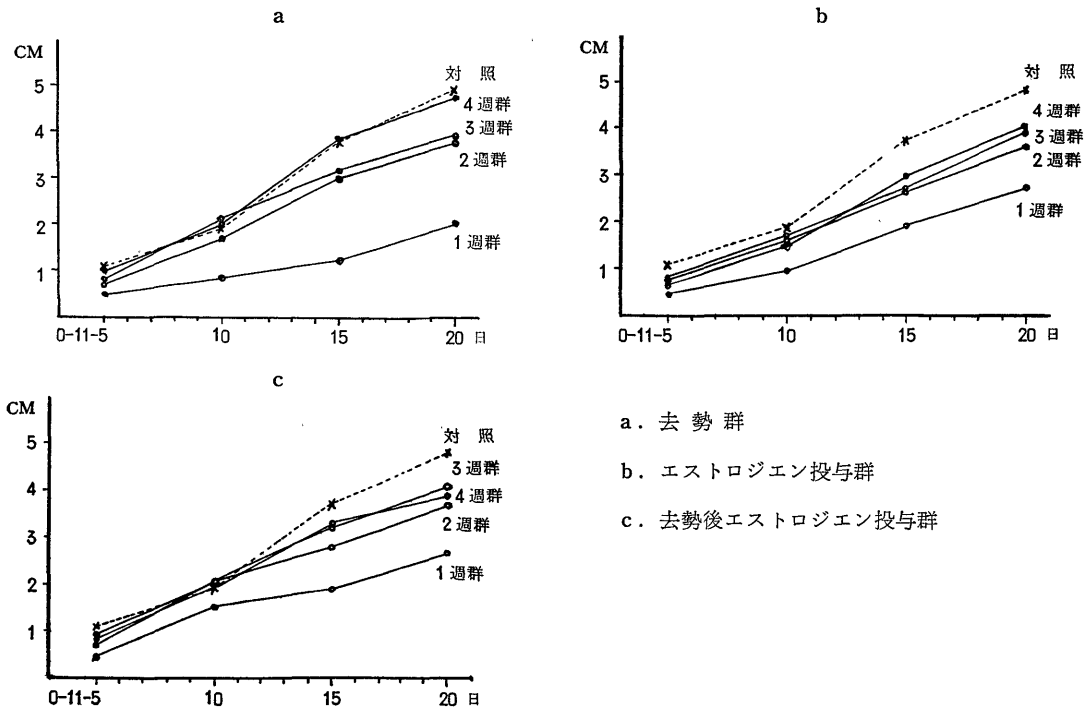
表12 皮下移植腫瘍長径
去勢後エストロゲン3週投与群 (cm)

移植後日数 動物番号	5日	10日	15日	20日
1	0.8	1.8	3.0	4.1
2	0.9	1.8	3.2	4.2
3	0.8	2.4	4.0	5.0
4	1.0	2.6	3.8	4.6
5	1.0	1.8	3.5	6.1
6	0.9	2.2	3.4	5.5
7	1.1	2.4	3.5	4.8
8	0.6	1.6	2.6	3.2
9	—	—	—	—
10	0.8	1.4	2.6	3.6
平均	0.87	2.0	3.2	4.1

表13 皮下移植腫瘍長径
去勢後エストロゲン4週投与群 (cm)

移植後日数 動物番号	5日	10日	15日	20日
1	1.2	2.6	3.5	4.1
2	—	0.9	2.3	3.7
3	0.8	2.6	3.2	4.6
4	0.8	1.9	4.1	5.0
5	0.8	2.2	3.4	4.8
6	0.9	1.8	3.0	4.7
7	0.8	2.4	2.9	3.2
8	1.0	2.2	3.6	4.6
9	0.6	1.8	3.5	4.0
10	—	0.9	3.3	3.8
平均	0.86	1.93	3.28	3.85

図4 皮下移植腫瘍増殖曲線



- a. 去勢群
- b. エストロゲン投与群
- c. 去勢後エストロゲン投与群

増殖に有意差を認め得ないが、日数を経るにしたがって、わずかながら、腫瘍の増殖が対照群に比して抑制されるのがみとめられた (図4).

5. 小 括

去勢群, エストロジェン連日投与群および, 去勢後エストロジェン連日投与群の三群ともに, 対照群に比して, 皮下腫瘍の増殖の抑制傾向を示した. また三群ともに, 一週経過群および一週連日投与群において, この傾向が顕著であった. 一週以上経過群および一週以上連日投与群では, 腫瘍移植後10日目までは, 対照群と差はなく, それ以後軽度の増殖抑制傾向を認め, かつ, 去勢後経過日数, あるいは, エストロジェン投与経過日数の長期にわたる程, 腫瘍の抑制傾向が僅少となる傾向が認められた. 去勢後四週経過群のみにおいて, 対照群との間に腫瘍増殖の差を見出し得なかった.

Ⅲ. コ 係 数

1. 対照群: 雄ラットでは, コ係数は最小 26.4%

から最大 48.9%までの間にあり, その平均値は 38.0%であった. 雌ラットでは, 最小 23.1%, 最大 38.8%であって, その平均値は 29.2%であった (表14).

2. 去勢群: 去勢後一週経過群の雄ラットでは, コ係数は最小 21.6%, 最大 37.0%であって, その平均値は 27.9%であった. 雌ラットでは最小 35.7%, 最大 42.5%であり, その平均値は 37.5%であった. 去勢後二週経過群では, コ係数は, 最小 29.0%, 最大 42.5%であって, その平均値は 34.8%であった. 去勢後三週経過群では, コ係数は最小 25.8%, 最大 55.0%であって, その平均値は 38.3%であった. 去勢後四週経過群のコ係数は最小 28.5%, 最大 47.0%であって, 平均コ係数は 39.5%であった. 去勢後一週経過群のうち雌ラットではコ係数は, 対照群より高値をとり, RES 機能の減退を示した. これに反して, 雄ラット去勢後一週経過群では, コ係数は対照群より低値をとり, RES 機能の亢進を推定せしめる. 去勢後二週経過群雄ラットでもわずかながらコ係数の低下が

表14 コンゴ赤係数% (対照群無処置)

動物番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
実験群	雄 対 照 群	36.0	26.4	31.8	32.1	42.7	42.5	41.6	48.9	30.5	42.6	38.0
	雌 対 照 群	27.2	27.7	38.8	29.5	23.1	28.0	31.0	-	-	-	29.2

表15 コンゴ赤係数% (去 勢 群)

動物番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
去 勢 後	1 週 経 過 群	21.6	26.0	32.0	27.9	23.3	37.0	+*	+	+	+	27.9
去 勢 後	2 週 経 過 群	29.0	36.8	38.4	31.0	33.0	42.5	36.9	36.1	31.9	36.0	34.8
去 勢 後	3 週 経 過 群	38.4	25.8	47.9	39.2	31.4	55.0	+	43.6	24.1	40.3	38.3
去 勢 後	4 週 経 過 群	40.3	28.5	32.0	42.0	41.9	43.3	47.0	43.5	+	+	39.5
卵 巢 摘 出	1 週 経 過 群	36.8	37.8	+	42.5	+	35.7	38.0	-	-	-	37.5

* +; 死亡例

表16 コンゴ赤係数% (エストロジェン投与群)

動物番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
エストロジェン	1 週 投 与 群	20.3	32.9	32.0	+	31.7	15.2	23.8	44.7	20.0	29.7	27.2
エストロジェン	2 週 投 与 群	34.0	54.2	30.0	27.6	41.6	29.7	39.5	32.8	+	34.2	34.5
エストロジェン	3 週 投 与 群	31.6	18.7	17.7	32.9	27.0	30.6	25.5	18.8	+	+	25.3
エストロジェン	4 週 投 与 群	17.3	27.7	41.4	25.0	+	35.5	+	22.4	+	32.3	28.8

見られるが、三週、四週経過群では、対照群と殆んど、差異を認め得ない(表15)。

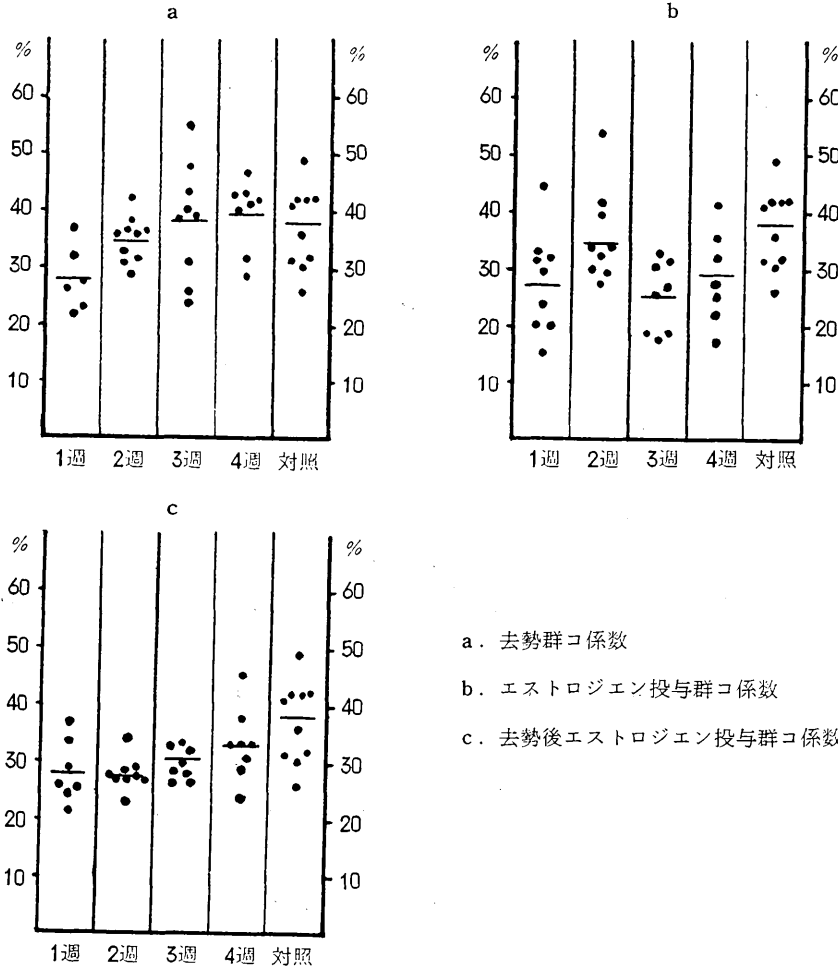
3. エストロゲン連日投与群: エストロゲン連日一週投与群のコ係数は、最小 15.2%, 最大 44.7% であってその平均値は 27.2% であった。エストロゲン二週連日投与群のコ係数は、最小 27.6%, 最大

54.2% であった。その平均値は 34.5% であった。エストロゲン三週連日投与群では、そのコ係数は、最小 17.7%, 最大 32.9% であって、その平均値は 25.3% であった。またエストロゲン四週連日投与群ではコ係数は最小 17.3%, 最大 41.4% であり、その平均値は 28.8% であった。エストロゲン連日投与群の

表17 コンゴ赤係数% (去勢後エストロゲン投与群)

動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
去勢後エストロゲン1週投与群	33.7	21.6	36.8	+	+	+	25.4	29.1	24.4	26.1	28.1
去勢後エストロゲン2週投与群	27.2	34.2	27.2	27.4	28.5	23.2	27.5	27.5	+	27.9	27.6
去勢後エストロゲン3週投与群	30.0	26.6	28.0	33.2	33.5	+	23.3	28.3	26.6	+	30.6
去勢後エストロゲン4週投与群	33.3	31.1	29.0	33.3	45.2	33.3	+	37.7	+	24.0	32.9

図5 コ係数の変動



- a. 去勢群コ係数
- b. エストロゲン投与群コ係数
- c. 去勢後エストロゲン投与群コ係数

コ係数は、対照群よりも低値を示し、これは RES 機能の亢進状態にあることを推定せしめる。とくに三週連日投与群が、最も低値を示し、次いで一週連日投与群、四週連日投与群、二週連日投与群の順でコ係数は大きくなる傾向が見られた (表16)。

4. 去勢後エストロジェン投与群：去勢後一週連日エストロジェン投与群のコ係数は、最小21.6%。最大36.8%であって、その平均値は28.1%であった。去勢後二週連日エストロジェン投与群のコ係数は、最小23.2%、最大34.2%であって、その平均値は27.6%であった。去勢後エストロジェン三週連日投与群では、コ係数は、最小23.3%、最大33.5%であって、その平均値は30.6%であった。また去勢後エストロジェン四週連日投与群では、コ係数は、最小24.0%、最大45.2%であり、平均値は32.9%であった。去勢後エストロジェン連日投与群では、コ係数が対照群に比して、全般的に低値を示し、RES 機能の亢進を示していた。去勢後二週投与群が、その平均値の比較において、最も低値を示し、次いで去勢後一週投与群、去勢後三週投与群、去勢後四週投与群の順に高値をとる傾向が認められた (表17, 図5)。

5. 小 括

対照群に比較して、全実験群ともにコ係数平均値は低値をとり、軽度ながら、RES 機能の亢進状態を示している。最も低値を示したのは、エストロジェン三週連日投与群であって、次いで、エストロジェン一週投与群および去勢後一週経過群であった。しかしながら雌ラットでは、去勢後一週を経過した時点では、対照群よりも高値をとり、RES 機能の減退をきたしているものと考えられた。

IV. 含糖鉄クリアランス

1. 対照群：含糖鉄クリアランスは、対照群では、44.3%から54.4%の間であって、その平均値は51.6%であった (表18)。

2. 去勢群：去勢後一週経過群の含糖鉄クリアランスは最小38.6%、最大51.1%であって、その平均値は43.6%であった。去勢後二週経過群では、含糖鉄クリアランスは最小39.7%、最大45.9%であって、その平均値は44.3%であった。去勢後三週経過群では、その値は、最小43.8%、最大49.9%であり、平均値は47.2%であった。去勢後四週経過群では、含糖鉄クリアランスは、最小43.0%、最大46.0%でありその平均値は44.5%であった。去勢群の含糖鉄クリアランスは、去勢後三週経過群では、対照群に比して差を認め得なかったが、去勢後一週経過群では、対照群のそれより低値をとり、RES 機能亢進状態を推定せしめた。去勢後二週経過群および四週経過群では、対照群に比して、わずかながら低値を示した (表19)。

3. エストロジェン連日投与群：エストロジェン一週連日投与群の含糖鉄クリアランスは、最小39.5%、最大51.0%であって、その平均値は、44.8%であった。エストロジェン二週連日投与群では、その値は、最小45.3%、最大54.0%、その平均値は48.8%であった。エストロジェン三週連日投与群の含糖鉄クリアランスは、最小44.5%、最大52.2%で、平均値は48.3%であった。エストロジェン四週連日投与群では、含糖鉄クリアランスは最小39.9%、最大51.2%であり、その平均値は46.7%であった。含糖鉄クリアランスの平均値は、一週、二週、三週、四週連日

表18 含糖鉄クリアランス% (対照群無処置)

動物番号 実験群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
対 照 群	44.3	48.5	50.5	51.8	50.3	52.5	50.5	53.1	54.4	+	51.6

表19 含糖鉄クリアランス% (去勢群)

動物番号 実験群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
去勢後1週経過群	51.1	38.6	42.0	44.5	46.0	39.6	45.8	50.1	44.3	43.9	43.6
去勢後2週経過群	+	55.2	43.6	47.4	+	39.7	45.9	48.4	+	50.0	47.1
去勢後3週経過群	48.8	54.6	+	43.8	49.9	50.2	47.2	46.4	36.0	+	52.0
去勢後4週経過群	43.0	46.0	50.0	48.0	45.0	+	+	53.0	49.0	46.0	47.5

表20 含糖鉄クリアランス% (エストロゲン投与群)

動物番号 実験群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
エストロゲン 1週投与群	39.5	+	51.0	44.5	+	47.0	41.3	46.2	47.3	42.0	44.8
エストロゲン 2週投与群	45.3	47.0	47.5	51.6	50.5	46.2	48.4	54.0	+	+	48.8
エストロゲン 3週投与群	50.3	49.6	44.5	+	+	52.2	48.1	46.0	+	47.4	48.3
エストロゲン 4週投与群	46.1	50.8	41.6	47.3	+	49.7	+	51.2	45.5	39.9	46.7

投与の4群ともに、対照群のそれより低値をとり、軽度ながら、RES機能亢進を示した。最も低値を示した群は、連日一週投与群であって、次いで四週連日投与群であり、三週、二週連日投与群の順で含糖鉄クリアランスは高値をとる傾向を示した(表20)。

4. 去勢後エストロゲン連日投与群: 去勢後エストロゲン一週連日投与群の含糖鉄クリアランスは最小35.3%, 最大51.0%であって、その平均値は43.4%であった。去勢後エストロゲン二週連日投与群では、含糖鉄クリアランスは最小39.9%, 最大53.1%であり、その平均値は44.8%であった。去勢後エストロゲン三週連日投与群では、含糖鉄クリアランスは、最小41.1%, 最大52.3%であって、平均値は47.4%であった。去勢後エストロゲン四週連日投与群の、含糖鉄クリアランスは、最小39.4%, 最大52.0%であり、その平均値は、45.6%であった。去勢後エストロゲン連日投与群の含糖鉄クリアランス平均値も、対照群に比して、低値をとり、RES機能亢進状態が推定された。去勢後一週投与群が最も低値を示し、次いで、二週投与群、四週投与群、三週投与群の順で含糖鉄クリアランスは高値をとる傾向を示した(表21, 図6)。

5. 小 括

全実験群のうち去勢後三週経過群を除いた全群とも、含糖鉄クリアランス平均値は、対照群より低値を示した。最も低値を示したのは、去勢後エストロゲン一週連日投与群および、去勢後一週経過群であった。去勢群、エストロゲン投与群、去勢後エストロゲン投与群、いずれの群においても最低値を示したのは、一週経過あるいは、一週投与群であった。

V. 脾体重比

1. 対照群: 雄ラットの脾体重比は最小0.31%, 最大0.57%で、その平均値は0.39%であった。雌ラットでは、最小0.50%, 最大0.64%であって、平均値は0.56%であった(表22)。

2. 去勢群: 去勢後一週経過群の脾体重比は、最小

0.36%, 最大0.52%であって、平均値は0.42%であった。去勢後二週経過群の脾体重比は、最小0.37%, 最大0.64%であって、その平均値は0.47%であった。去勢後三週経過群では、脾体重比は最小0.31%, 最大0.66%であって、その平均値は0.39%であった。去勢後四週経過群では、脾体重比は最小0.34%, 最大0.60%であり、平均値は0.46%であった。この群の脾体重比は、各週群ともに、その値のばらつきがかなり大きいので、対照群との比較は困難であるが、平均値のみの比較では、各週群とも対照群に比して、わずかながら、増加の傾向をうかがうことができた(表23)。

3. エストロゲン連日投与群: エストロゲン一週連日投与群の脾体重比は、最小0.33%, 最大0.60%であり、その平均値は0.43%であった。二週連日投与群では、その脾体重比は、最小0.30%, 最大0.41%であって、その平均値は、0.34%であった。エストロゲン三週連日投与群の脾体重比は最小0.25%, 最大0.57%であって、その平均値は0.37%であった。エストロゲン四週連日投与群の脾体重比は、最小0.33%, 最大0.66%で、その平均値は0.41%であった。エストロゲン連日投与群における脾体重比でも、その値のばらつきが、かなり見られ、対照群との比較は困難であるが、平均値の比較では、一週および四週投与群にわずかながら増加の傾向が見られ、二週および、三週投与群では、減少傾向が見られた(表24)。

4. 去勢後エストロゲン連日投与群: 去勢後一週連日投与群では、その脾体重比は、最小0.30%, 最大0.50%であって、平均値は0.38%であった。去勢後二週連日投与群の脾体重比は、最小0.23%, 最大0.62%であって、その平均値は0.39%であった。去勢後三週連日投与群の脾体重比は、最小0.25%, 最大0.35%であり、その平均値は0.30%であった。去勢後四週連日投与群では、脾体重比は最小0.21%, 最大0.60%であって、平均値は0.33%であった。各

群ともに脾体重比の値に、ばらつきが見られるが、平均値の比較では、去勢後一週および二週投与群に、対照群と殆んど差を認め難く、去勢後三週投与群および四週投与群では、減少の傾向が認められた(表25, 図7).

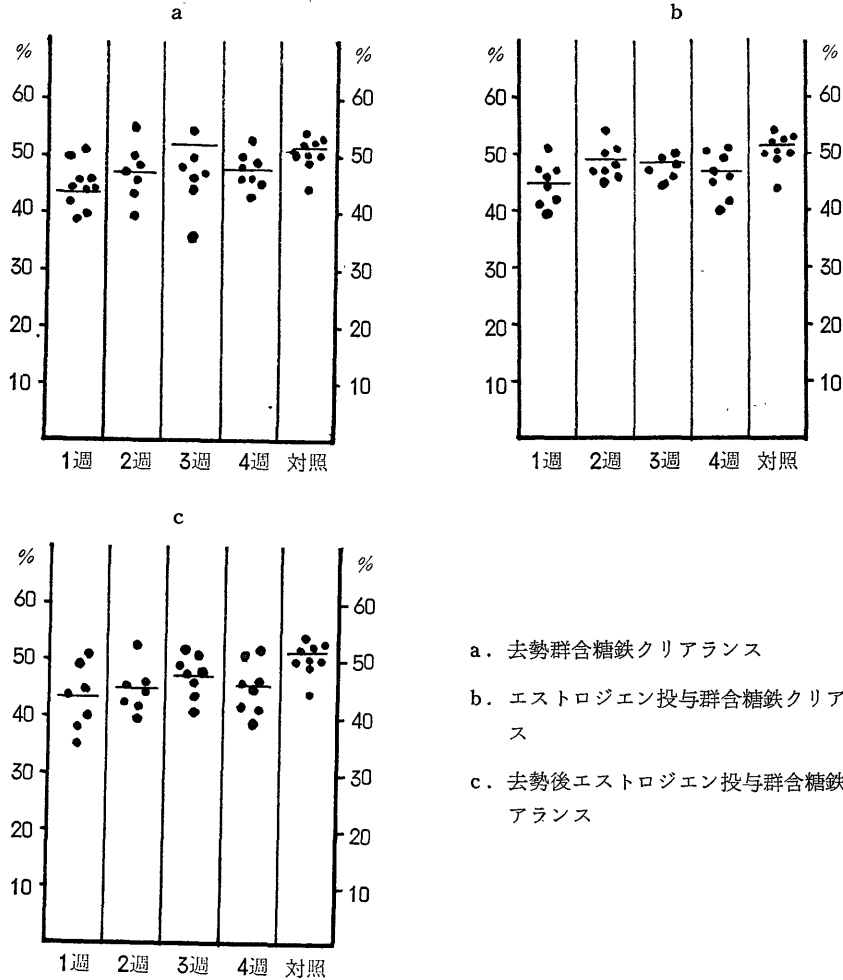
5. 小 括

脾体重比は、各群ともにその値にばらつきがかなり大きかった。これは脾そのものの重量が、体重に比べて、かなり小さいためであろうが、平均値の比較では、去勢群で、対照群に比して、増加の傾向を認めた

表21 含糖鉄クリアランス% (去勢後エストロゲン投与群)

動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
実験群											
去勢後エストロゲン1週投与群	45.0	44.3	+	40.6	49.5	+	51.0	38.4	35.3	+	43.4
去勢後エストロゲン2週投与群	45.6	46.1	42.7	44.5	+	53.1	39.9	42.2	+	+	44.8
去勢後エストロゲン3週投与群	49.2	+	43.6	47.8	+	51.5	46.0	48.4	52.3	41.1	47.4
去勢後エストロゲン4週投与群	41.6	46.2	46.7	39.4	45.3	+	42.4	+	51.4	52.0	45.6

図6 含糖クリアランス値の変動



がエストロゲン投与群では、一週および四週投与群に増加が見られ、二週および三週間投与群では、減少が見られた。去勢後エストロゲン投与群は全群とも、対照群より低値であった。最も高値をとったのは、去勢後二週経過群で、次いで去勢後四週経過群であった。

VI. 肝体重比

1. 対照群: 雄ラットの肝体重比は、最小 4.0%, 最大 4.9%であり、その平均値は 4.3%であった(表 26)。

2. 去勢群: 去勢後一週経過群の肝体重比は、最小 3.8%, 最大 4.7%であって、その平均値は 4.1%であった。去勢後二週経過群の肝体重比は、最小 3.8%, 最大 5.3%であって、その平均値は 4.3%であった。去勢後三週経過群の肝体重比は、最小 3.7%, 最大 4.6%であって、その平均値は、4.2%であった。去勢後四週経過群の肝体重比は、最小 3.2%, 最大 3.9%であって、その平均値は 3.6%であった。去勢後一

週、二週、三週経過群では、平均値の比較で対照群に比して大差なく、去勢後四週経過群では、わずかながら減少を示していた(表 27)。

3. エストロゲン連日投与群: エストロゲン一週連日投与群の肝体重比は、最小 3.5%, 最大 5.2%であってその平均値は 4.5%であった。エストロゲン二週連日投与群では、肝体重比は、最小 4.6%, 最大 5.7%であって、その平均値は 4.9%であった。エストロゲン三週連日投与群の肝体重比は、最小 4.4%, 最大 5.3%であって、平均値は 4.7%であった。エストロゲン四週連日投与群の肝体重比は、最小 4.3%, 最大 6.2%であり、その平均値は 5.3%であった。エストロゲン投与群の肝体重比は、対照群に比して、増加の傾向を示し、四週連日投与群が、最も高値を示した(表 28)。

4. 去勢後エストロゲン連日投与群: 去勢後エストロゲン一週連日投与群の肝体重比は、最小 2.6%, 最大 6.4%であって、その平均値は、4.3%であった。

表22 脾体重比% (対照群無処置)

動物番号 実験群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
雄 対 照 群	0.40	0.38	0.39	0.38	0.47	0.32	0.31	0.32	0.57	0.38	0.39
雌 対 照 群	0.60	0.64	0.53	0.50	0.53	0.58	+	-	-	-	0.56

表23 脾体重比% (去勢群)

動物番号 実験群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
去 1 週 経 過 後 群	0.37	0.46	0.36	0.40	0.52	+	+	+	+	+	0.42
去 2 週 経 過 後 群	0.41	0.64	+	0.37	0.47	+	0.44	0.52	+	+	0.47
去 3 週 経 過 後 群	0.32	0.33	0.33	0.32	0.31	0.32	0.35	0.50	0.50	0.66	0.39
去 4 週 経 過 後 群	0.40	0.34	+	0.60	+	0.55	0.45	0.53	0.35	+	0.46

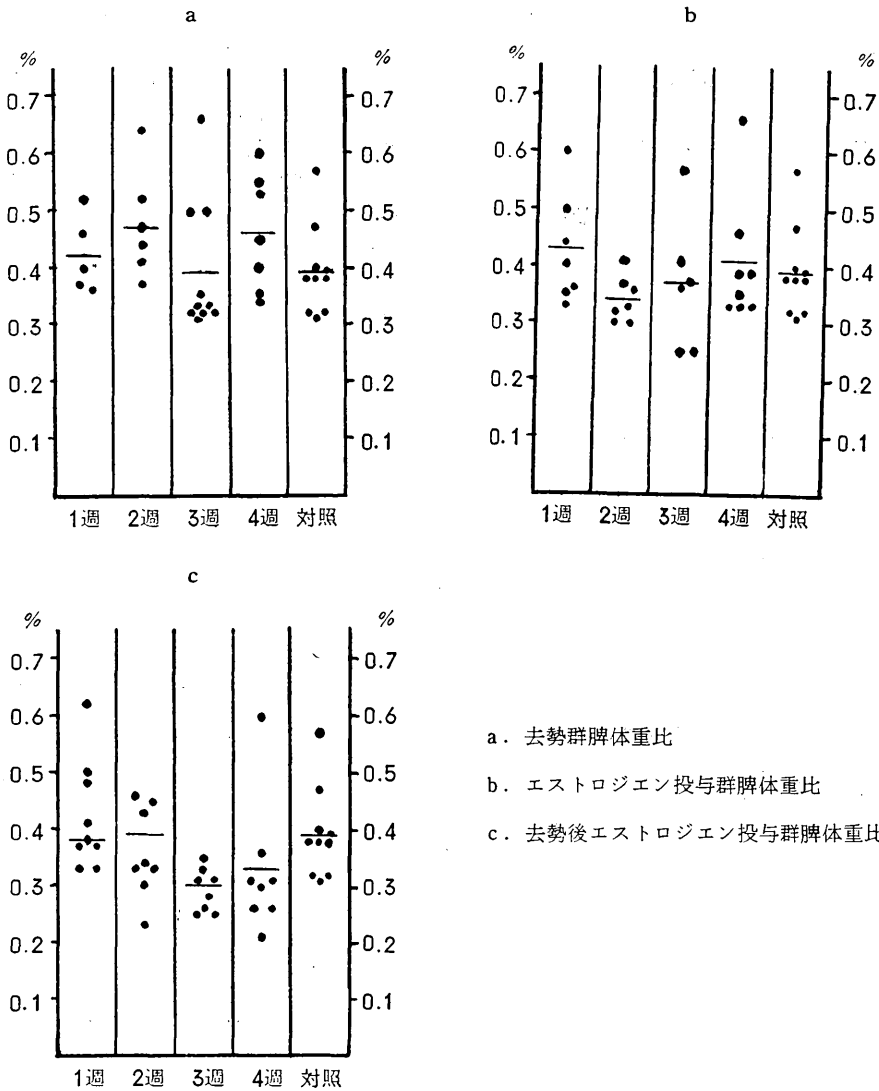
表24 脾体重比% (エストロゲン投与群)

動物番号 実験群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
エストロゲン 1 週 投 与 群	0.33	0.35	0.36	+	+	0.60	0.40	+	0.50	0.44	0.43
エストロゲン 2 週 投 与 群	0.32	0.30	0.41	+	0.37	0.33	+	0.30	0.36	+	0.34
エストロゲン 3 週 投 与 群	+	0.25	+	0.57	0.36	+	+	0.37	0.25	0.40	0.37
エストロゲン 4 週 投 与 群	0.33	0.39	0.66	+	0.46	0.33	0.33	+	0.35	0.39	0.41

表25 脾体重比(去勢後エストロゲン投与群)

動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
実験群											
去勢後エストロゲン1週投与群	0.33	0.48	0.37	+	0.38	0.30	0.41	0.37	0.50	0.33	0.38
去勢後エストロゲン2週投与群	0.46	0.34	0.23	0.33	0.43	0.62	0.45	0.33	+	0.30	0.39
去勢後エストロゲン3週投与群	0.35	0.31	0.26	0.33	0.25	+	0.25	0.31	0.28	+	0.30
去勢後エストロゲン4週投与群	0.36	0.31	0.21	+	0.31	0.26	0.30	+	0.26	0.60	0.33

図7 脾体重比の変動



去勢後二週連日投与群では、その肝体重比は、最小4.2%、最大5.4%であり、その平均値は4.6%であった。去勢後三週連日投与群の肝体重比は、最小3.8%、最大5.5%であって、その平均値は4.6%であった。去勢後四週連日投与群の肝体重比は、最小4.4%、最大5.4%であって、その平均値は4.9%であった。去勢後一週連日投与群の肝体重比は、個々の値のばらつきが大きい、平均値の比較では、対照群に比して、わずかながら増加の傾向が認められた。また去勢後二週、三週、および四週投与群のいずれも、対照群に比して増加の傾向を示し、去勢後四週連日投与群が、最も高値を示した(表29, 図8)。

5. 小括

去勢群では、去勢後四週経過群の肝体重比平均値が、対照群に比して低値を示したが、他の三群では、対照群と殆んど有意差が見られなかった。エストロゲン投与群、去勢後エストロゲン投与群では、対照群に比して、いずれも高値をとり、両群とも、四週連日投与した群に肝体重比の上昇が見られ、全群を通じて、エストロゲン四週連日投与群が最も高値を示した。

Ⅶ. 脾および肝の組織学的所見

1. 去勢群: 去勢後一週経過群の脾の組織像では、淋巴濾胞の胚中心の肥大が認められ、周辺部の小淋巴球層は殆んど認められなくなり、淋巴濾胞の細血管は貧血状を呈している(写真2)。脾髄では、細網細胞の著明な肥大・増生が認められ、脾髄に充満しているが、なお静脈洞には赤血球が充盈している(写真3)。脾髄の淋巴球は減少しているが、プラズマ細胞はかなり認められた。肝では、星細胞が若干び慢性に増生する傾向を示している。去勢後二週経過群の脾淋巴濾胞では、まだかなり肥大した胚中心が見られ、濾胞周辺部小淋巴球層がわずかながら形成されている。脾髄では、肥大した細網細胞の数は多いが、その程度は、一週経過群におよばない、脾髄の淋巴球数はかなり旧に復している。肝では、星細胞は、対照に比して、やや数が多い。グリソン氏鞘にはかなりの好エオジン球および小淋巴球の浸潤が見られる(写真4)。去勢後三週経過群の脾では、肥大した胚中心も多少認められるが、淋巴濾胞は正常に近い。脾髄では、細網細胞がやや増加している印象をあたえるが、全般的には、正常に近づいている。肝では、グリソン氏鞘に若干の小円

表26 肝体重比% (対照群無処置)

動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
実験群											
対 照 群	4.4	4.3	4.6	4.5	4.9	4.4	4.3	4.2	4.6	4.0	4.3

表27 肝体重比% (去勢群)

動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
実験群											
去勢後1週経過群	4.2	+	+	4.7	3.9	+	3.8	3.9	+	4.2	4.1
去勢後2週経過群	4.6	4.2	4.0	4.2	4.7	4.1	4.5	4.0	5.3	3.8	4.3
去勢後3週経過群	3.9	4.3	4.4	4.2	4.5	3.9	3.7	4.2	4.0	4.6	4.2
去勢後4週経過群	+	3.8	+	3.9	3.8	3.2	3.6	+	3.4	3.7	3.6

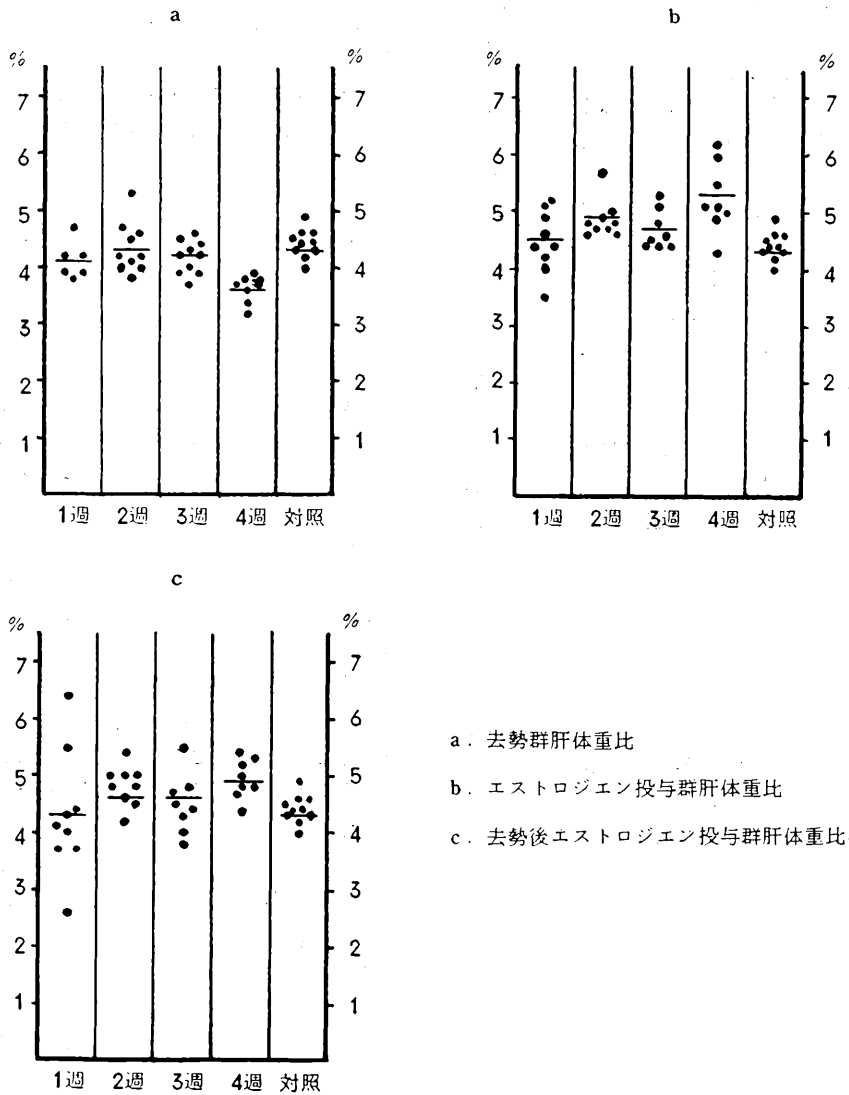
表28 肝体重比% (エストロゲン投与群)

動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
実験群											
エストロゲン1週投与群	5.2	4.4	4.2	+	4.0	5.1	4.9	4.6	4.4	3.5	4.5
エストロゲン2週投与群	4.8	4.7	4.8	4.6	5.0	5.7	4.6	4.7	+	4.9	4.9
エストロゲン3週投与群	4.4	5.3	4.6	4.5	4.4	+	4.4	5.1	4.8	+	4.7
エストロゲン4週投与群	5.1	+	5.0	5.5	5.1	+	4.9	6.0	4.3	6.2	5.3

表29 肝体重比% (去勢後エストロゲン投与群)

動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
実験群											
去勢後エストロゲン1週投与群	3.7	4.1	4.3	+	4.4	2.6	4.0	5.5	6.4	3.7	4.3
去勢後エストロゲン2週投与群	5.0	4.8	4.6	5.0	5.0	5.4	4.8	4.2	+	4.5	4.6
去勢後エストロゲン3週投与群	4.7	4.3	4.0	3.8	4.5	+	4.8	4.4	5.5	+	4.6
去勢後エストロゲン4週投与群	+	4.7	5.0	+	4.8	5.2	5.4	4.4	4.8	5.3	4.9

図8 肝体重比の変動



形細胞の浸潤を認めるが、他に著変は認められない。去勢後四週経過群の脾淋巴濾胞は、正常に近い像を示し、脾髄は、細網細胞の数が正常に比しやや多く、淋巴球の数がやや乏しい。脾静脈洞には赤血球が充盈している。全般的に対照群のそれと著しい差は認められない。肝では、グリソン氏鞘にわずかな細胞浸潤を所々に認める以外には著変を認めない。

2. エストロジェン連日投与群: エストロジェン一週連日投与群の脾では、胚中心のやや肥大した濾胞が多く認められ、脾髄では細網細胞の、増生傾向が認められる。脾静脈洞には赤血球がかなり充盈している(写真5)。肝では星細胞の増生傾向が認められ、所によりこれが数個の集団をなしているのが認められる。グリソン氏鞘には好エオジン球を含む細胞浸潤が見られる。エストロジェン二週連日投与群の脾は、淋巴濾胞、脾髄ともに、正常脾に比して、大差を認めない。肝では、グリソン氏鞘に好エオジン球を含む細胞浸潤がかなり認められ、星細胞は増生傾向を示している。エストロジェン三週連日投与群の脾では、淋巴濾胞周辺部の小淋巴球層がやや厚く、脾髄には、著変を認めない。肝では、グリソン氏鞘に好エオジン球を含む細胞浸潤がかなり認められる。エストロジェン四週連日投与群の脾では、胚中心のやや肥大した淋巴濾胞が多く認められ、脾髄では、細網細胞の肥大・増生が軽度に残存している。肝では、グリソン氏鞘の細胞浸潤を軽度に認める。

3. 去勢後エストロジェン連日投与群: 去勢後エストロジェン一週連日投与群の脾では、胚中心の肥大せる淋巴濾胞を認める。周囲小淋巴球層は消失し、そのために濾胞境界は不鮮明である。脾髄では、細網細胞の肥大増生が認められ、淋巴球は減少し、脾静脈洞は圧迫され殆んど腔を失い赤血球に乏しい(写真6)。肝では、グリソン氏鞘に、好エオジン球を含む細胞浸潤がかなり強く、星細胞の増生傾向が見られる(写真7)。去勢後エストロジェン二週連日投与群の脾は、一週投与群に類似するが、脾髄の変化は弱い。肝では、全般に星細胞の増生傾向が認められ、グリソン氏鞘には、好エオジン球を含む細胞浸潤が強い。小葉内には、垂粟粒大の壊死巣が散在し、同巢には、やや大型の単核細胞、好エオジン球等が集簇する(写真8)。全実験例を通じて肝所見における変化は本群に最も強く認められた。去勢後エストロジェン三週連日投与群の脾では、淋巴濾胞の胚中心は肥大し、周辺小淋巴球層は、殆んど認められず、したがって濾胞境界は不鮮明となる。脾髄では細網細胞の肥大・増生が認められる。肝ではグリソン氏鞘にわずかな細胞浸潤が認めら

れる。去勢後エストロジェン四週連日投与群の脾の所見は、去勢後三週投与群に近く、脾髄の変化は、去勢後三週投与群より、やや弱い。肝では、グリソン氏鞘および小葉内にわずかな細胞浸潤がある。

4. 小 括

去勢群の脾および肝の所見では、肝よりも脾の変化が強く、去勢後一週経過群において、変化は最も顕著であって、週を経るにしたがって、その変化は弱くなり、対照群のそれに近づく傾向が認められた。肝においても同様であって、エストロジェン投与群では、脾におけるより肝の変化の方が強く、一週連日投与群において、変化が最も強く認められ、投与週数の増す毎に変化は弱くなり対照群の所見に近い所見を呈する。去勢後エストロジェン投与群では、去勢群およびエストロジェン投与群のほぼ中間型の所見を呈し、変化はむしろエストロジェン投与群より去勢群に近い所見を呈し、去勢群およびエストロジェン投与群と同様に日数の増す毎に、変化は弱くなる傾向が認められた。去勢後エストロジェン二週連日投与群の肝の所見は、全実験例を通じて最も顕著に認められた。

考 察

近年悪性腫瘍の発育、増殖に関して、host-tumor relationship という概念が提起され、悪性腫瘍の自律的あるいは無制限な増殖の種々相を、宿主側の内的環境、とくに抗腫瘍性生体防禦力との関連において説明せんとする試みがなされてきている。この生体防禦機構にあづかる主なる組織系が、RES であることは周知の事実である。RES は、機能的には、貪食作用の強い間葉系から生じた結合組織細胞群であって、Aschoff²⁰⁾、清野²¹⁾によってその概念が確立され定義づけられたものであって、脾、淋巴組織の細網細胞、肝の Kupfer 氏星細胞、骨髓、副腎皮質および下垂体の毛細血管内皮、さらには結合組織内組織球、脾髄細胞を含めたものである。また RES 機能の重要なものとして、異物摂取能、免疫抗体産生能、新陳代謝調節、解毒、造血などの生命の維持における極めて肝要な作用が挙げられており²²⁾、さらに RES が直接、間接に悪性腫瘍の発生、増殖と微妙かつ密接な相関を有することは、多くの臨床的、ならびに実験的研究成績によって裏付けされている。例えば、間葉系-RES の機能が減弱していると見られる脂濁型に発生した癌は比較的 RES 機能が保持されていると考えられるいわゆるやせ型に発生したのものよりその進展が速いとい

う臨床的事実や³⁾、担癌により、抗体産生能の減弱をきたしたり、また実験的に RES をブロック、あるいは剔脾により、腫瘍の発育、増殖を促進させることや、パロチン、メサアクトン等 RES 賦活剤の投与により、腫瘍の増殖を抑制すること等である。しかし、RES の機能検査法¹⁵⁾¹⁸⁾ に関しては、現在なお決定的なものはないが数多くの方法が考案実施されていて、一般には、コンゴ赤法、墨汁あるいは、コロイド鉄クリアランス、鶏赤血球消失時間測定法などの如く注入された異物の処理能力をもって、その機能の指標としている。しかし RES の機能は、異物処理能のみではなく、前記の如き抗体産生能その他の重要な機能を有するものであり、担癌宿主の生体防禦力としての抗腫瘍性に関与するものは、むしろ、抗体産生能や鉄代謝の調整であろうと考えられる。一方、石橋ら¹⁰⁾ の RES 貪喰能と抗体産生能の相関についての研究や、教室における臨床例での両者の関係についての研究では、両者は概ね、正の相関を有することが明らかにされている²³⁾。しかしラットにおける抗体産生能の定量的測定はかなり困難であるので、本実験では、異物処理能の測定をもって、RES 機能を推定した。

Fromme²⁴⁾、水上⁴⁾⁵⁾²⁵⁾⁻²⁷⁾ によれば、あらゆる内因性、あるいは外因性 Noxe により、もたらされる生体の病的過程に間葉系が関与し、しかもその Noxe から生体を防禦する役割を果しているとしている。ところで RES 機能と腫瘍の発育、増殖との関係については、Stern²⁸⁾、Pelner²⁹⁾、Old ら³⁰⁾³¹⁾ 多くの研究者によって種々の面から追究されてはきたが、未だ明確な結論は得られていない感がある。しかし、RES が生体の抗腫瘍性という問題において、何らかの役割を演じているのであろうということは、多くの臨床的、実験的観察から推定に難くないところである。上述の如く、RES 機能賦活剤投与動物では、腫瘍の発育が抑制され、あるいは転移の形成が阻止されたり、RES 填塞動物では、腫瘍の発育が促進されること等のことから RES の活性を増強することが悪性腫瘍の補助的治療の手段の一つとして考慮されるに至っている。

一方、ホルモン依存性臓器の腫瘍発生・増殖にはその宿主のホルモン環境の変化が重要な役割を果している事実が知られているが、今日、ホルモン非依存性とされている臓器の腫瘍においても何らかの形で宿主のホルモン環境が関連している可能性は、ヒトや動物の自然発生病、あるいは実験的誘発癌・移植腫瘍の発生・増殖にしばしば性差が存在することからも推定されることであって、例えば小児原発性肝癌は圧倒的に男

児に多く³²⁾、喫煙・食事の習慣差もあろうが、気管支癌、食道癌は男性に多発し、これに反して胆嚢癌は女性により多く発生する等の臨床的事実などがあげられている⁶⁾。また Fortner³³⁾ によれば、ハムスターの種々な自然発生腫瘍は雄に高率に見出されるが、去勢により、その発生率を著明に低下すること、さらに Vesselinovitch³⁴⁾ らは、幼若マウスにウレタンを腹腔内投与して誘発される肝癌は雄では 96% 雌では 20% の発生率で、これが去勢により雄では 62% に減少し、雌では 67% に上昇して略々性差を認めなくなることを報告している。Gross³⁵⁾ によれば、Sarcoma S37 をマウスの皮内に移植すると雄では雌におけるよりも移植率が高く、しかも自然退縮の率も低く、また同腫瘍の小数の細胞の腹腔内移植においてもやはり腫瘍の増殖は、雄において速かであることを指摘している。この傾向は腹水肝癌 AH109A を用いての著者の実験においても認められる所であって、去勢あるいは、エストロジェン投与によって雌性化された雄ラットの腹腔内移植におけるその生存日数では、対照群のそれに比して延長を認め、就中去勢後一週間を経過して移植した群では、その平均生存日数が、対照群の 11.6 日であるのに対して、20.8 日であった。またエストロジェン投与によっても、生存日数の延長が認められた。

さらに皮下移植実験においても、前記方法により雌性化された雄ラットでは、腫瘍の発育が抑制されるのが認められた。雄性動物では、早期去勢は一般に腫瘍の発育を抑制し、成熟後の去勢は抑制の傾向はあるが、作用は弱いものとされている³⁶⁾。また睾丸ならびにその抽出物は腫瘍組織の培養に際して、その発育を促進することも報告されている³⁷⁾。Eugel³⁸⁾ は睾丸オプトン注射がラット腫瘍の発育をわずかに促進させることを認めている。von Borza³⁹⁾ はテストクリンをマウスのコルタール塗布部から隔った部に注射し、タール癌の発生が促進されることを認めた。一方中村ら⁴⁰⁾ は去勢せる雄性家兎を用いた実験で、去勢直後に移植した家兎肉腫の発育は、対照動物におけるよりも、その発育が遅延することを認めたが、去勢後長期間を経過してから移植した場合には、対照との差異が見られなかったと述べている。浅田⁴¹⁾ は去勢後腫瘍移植までの期間と腫瘍増殖の関係について、去勢後一、二週がその影響の最も明瞭に現われる時期であり、去勢後一か月以上を経過すると対照との差が僅少となることを認めた。著者の実験においても、腹腔内移植実験群ではこのような傾向は明白には認め得なかったが、皮下移植実験群では、去勢後一週間経過し

て腫瘍移植した群において最も増殖抑制傾向が強く、週を経るにしたがって対照群との差が軽度となった。またエストロゲン投与群、去勢後エストロゲン投与群においても同様傾向が認められた。このような腫瘍発生の性差や人為的性ホルモン環境の変換が如何なる機序の下で抗腫瘍性に作用するかは興味ある問題であって、著者はこれを解明する一つの手段としてまず基礎的実験を行ない、雌雄 Donryu ラットのコ係数を指標とした RES 機能を比較し、雄性ラットの平均値が38%であるのに対して、雌性ラットの平均値が30%であって、コ係数で見ると RES 機能は雌性の方が優れているといえよう。また去勢後一週間を経過した時点において見ると、雄性ラットで27%とコ係数低下が見られ RES 機能亢進状態をうかがわしめるが、雌性ラットでは37.5%とコ係数が上昇し、機能低下状態が認められた(図9)。次に RES 機能において重要な地位を占める脾を体重比で比較して見ると、雄性ラットの平均値が0.38%であるのに対して、雌性ラットの平均値が0.56%と大きく、これらの事実より雌性状態にあることが RES 機能の面において、より活性化された状態であると推定される(図10)。

ところで、担癌生体においては一般に RES 機能が減弱し、腫瘍摘出によってその機能の回復がもたらされることは、諸家⁶⁾⁴²⁾⁻⁴⁵⁾によって、容認されており、水上ら²³⁾も担癌におけるコ係数の増加を認めた。また、右橋ら¹⁰⁾、右橋⁴⁶⁾、水上ら⁴⁷⁾、その他⁴⁸⁾⁴⁹⁾は担癌生体の抗体産生の減退を報告している。また RES をブロックしたり、あるいは、剔脾等によりその機能を大きく削減させることによる腫瘍の発生および増殖が著しく促進されることは、水上³⁾⁵⁾、磨伊⁵⁰⁾、宮城⁵¹⁾らによって報告せられているところである。これに反して、バセドウ氏病患者、マラリヤ感染による慢性脾腫患者に、癌の併発することが極めて少ないことも臨床で知られている³⁾⁵⁾。

一方 RES 機能の増強をもたらす方法として種々の薬剤、例えばパロチン⁵⁰⁾⁻⁵²⁾、B.C.G⁵⁾、Zymosan⁹⁾、51)、ソルコセル⁵³⁾等の投与、さらに脾動脈結紮⁵⁷⁾、担癌動物の脾ホモジネート投与⁵⁴⁾など多くの方法が挙げられているが、ACTH⁵⁵⁾、エストロゲンなど幾つかのホルモンも RES に対して賦活作用を有することが知られており、Nicol^ら⁵⁶⁾⁵⁷⁾によれば、天然エストロゲンは最もその賦活作用が強いといわれている。著者の実験においても、去勢、エストロゲン投与、去勢後エストロゲン投与の各群において、RES 機能は、コ係数、含糖鉄クリアランスを指標として比較して見ると軽度ながら機能亢進状態を示して

図9 雌雄去勢前後のコ係数

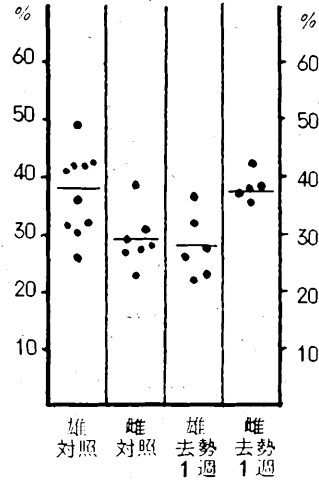
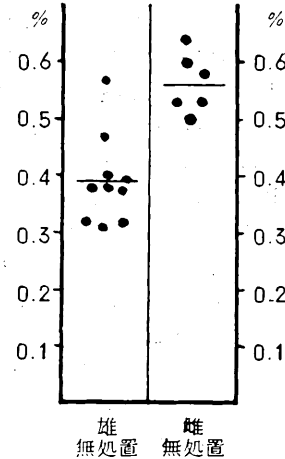


図10 雌雄脾体重比



いる。また去勢による RES 機能亢進の機序については、さらに多くの検討を要するが、梅原ら⁵⁸⁾によれば、雄性家兎去勢後一週間目の鶏赤血球消失時間は短縮し、RES 機能亢進が認められ、二週間後では、わずかながら低下の傾向を示して、対照群のそれに近づくことを報告している。著者の実験でも去勢後一週間目では、コ係数、含糖鉄クリアランスの低下、すなわち RES 機能亢進が認められ、次いで二週後でも軽度の機能亢進が存続していたが、以後次第に対照群のそれに近づいている。この所見は皮下移植における腫瘍増殖の抑制傾向が、去勢後一週間目、二週間目に腫瘍移植した群に強く、以後腫瘍増殖の様相が対照群のそれに接近したことを RES の機能の面から裏書しているものといえよう。斎藤⁵⁹⁾によれば、去勢ラットの

下垂体に充血，出血，好塩基性細胞の増殖が著明になるが，このことは去勢により，gonadotropic hormone (以下 GTH と略す) の分泌亢進と軽度の ACTH 分泌増加が招来されることを暗示するものであるものとし，また去勢後副腎の束状層，網状層に認められる充血，増殖は ACTH による副腎皮質機能の亢進を意味していると述べている。水上⁶⁰⁾⁶²⁾および水上ら⁶¹⁾によれば，剖検により検索した担癌患者下垂体の所見では，好酸性細胞数の増加，好塩基性細胞数の減少が見られ，かつ副腎では束状層の萎縮が認められたことから，TSH, ACTH, GTH の分泌減退が推定された。さらに水上は実験的に，吉田肉腫の発育増殖に伴わない下垂体における好酸性細胞数の増加，好塩基性細胞数の減少が認められているが，自然治癒の認められる動物では，治癒過程の進むにつれて，この好酸性，好塩基性細胞数の関係は逆になることを指摘している。ところで ACTH が RES 機能を亢進させる作用を有するということは，一般の容認を得ているところであって，去勢による ACTH 分泌の亢進が RES 機能亢進の一因をなしていることも推定に難くないところである。梅原ら⁵⁸⁾，Nicol ら⁵⁶⁾によれば GTH もやはり RES 機能を賦活する作用を有するものであり，梅原ら⁵⁸⁾は，雄性家兎去勢による RES 機能亢進は，去勢手術の stress による ACTH 分泌過剰と GTH の分泌増加によるものと結論している。また水上⁶⁰⁾も GTH が腫瘍の発生増殖を抑制する如く働いていると述べているが，週を経るにしたがってコ係数が対照群のそれに近づいた著者の実験成績は，stress の消失，あるいは，negativ feedback による GTH 分泌増加によって，副腎よりの androgen 分泌が亢進したことによるという推定もなし得るであろう。睾丸摘出によって，gonadal estrogen を除去した後にも尿中に，estrogen を認め得ることは，その源泉がなお副腎に存することを物語るものである⁶³⁾。去勢後早期に認められる RES 機能亢進状態は，一時的に副腎性 estrogen 優位環境に置かれることによると考えられ Nicol ら⁶⁴⁾も去勢により，副腎由来の estrogen を中和するアンドロジェンの不在により RES 機能の亢進がもたらされるのだろうとしている。またこれに加えて ACTH 過剰による副腎皮質の機能亢進が助長され，エストロジェンの分泌が亢進することも RES 機能亢進の一因をなすものとも推測される。Nicol ら⁵⁶⁾，長谷川ら⁵⁵⁾，炭谷⁶⁵⁾らの報告に見られるように，エストロジェンの RES 機能亢進作用は広く知られる事実であって，上述の如く一般に天然エストロジェンはこの作用が最も強く⁶⁶⁾，とくにエストラジオール

ベンツアートが最も強力とされている⁶⁷⁾。さらにエストロジェンは抗体産生を促進する作用を有するものとみなされ⁶⁷⁾，家兎に対するヒツヂ赤血球溶血素価や大腸菌に対する凝集素価がエストロジェン投与によって増加促進されるのが観察されている⁶⁸⁾。また Taylor⁶⁹⁾によれば，家兎の皮下に結核菌を接種しエストロジェンを投与すると，その増殖が阻止されるという。このような実験成績ばかりでなく，幾つかの臨床的事実からも，エストロジェンの抗体産生能促進作用が観察されている。すなわち気管支喘息や枯草熱のようなアレルギー性疾患が，妊娠，月経週期，更年期のような女性ホルモンの変動に一致して悪化したり，軽快したりする事実はエストロジェンと抗体産生との相関性を示すものと考えられている⁷⁰⁾。このようにエストロジェンが抗体産生能を高めるのを，Lurie⁷¹⁾は，RES 機能の亢進にもとづく，生体側の防禦反応の増強によるものであるとしている。著者の実験においてもエストロジェン投与によりコ係数の低下，すなわち RES 機能亢進をうかがわしめる成績が得られている。去勢後のエストロジェン投与について見ると，下垂体では ACTH 分泌亢進像，GTH の軽度の分泌抑制像が見られ⁵⁹⁾，一方 20-メチルコラントレン皮下注射による腫瘍発生実験において，paraoxypropiofenon を同時に投与すると，腫瘍の発育は遅延し，また対照に比して腫瘍の重量も減少するといわれている⁵⁹⁾。Nicol ら⁶⁴⁾は両側睾丸摘出モルモットは正常モルモットに比較して，エストラジオール ベンツアートによる RES 細胞の刺激感受性が高いことを述べている。著者の実験においても，去勢後エストロジェン投与群において，コ係数，含糖鉄クリアランスより見て，RES 機能の軽度の亢進を認めるが，エストロジェン投与群の方が，去勢後エストロジェン投与群よりも，コ係数は低値を，含糖鉄クリアランスはむしろ高値をとり，このような刺激感受性を明らかにすることが困難であった。

RES 機能が亢進状態にある時，RES の主要な部分を占める種々なる臓器，中でも脾，肝の腫大をきたすであろうことは，十分に推定される所であって，Reinhalt ら⁷²⁾は，雄性ラットに去勢を行なうと RES に属する脾，胸腺，淋巴節の腫大，重量増加が認められると述べている。長谷川ら⁵⁵⁾によれば，家兎において墨汁による RES 堵塞を行ない，雌雄両性ともに，墨汁と同時にエストロジェンを投与した群は，墨汁のみの対照群にくらべて，遙かに脾体重比の増加が著明であり，一時的に過剰のエストロジェンを投与すると脾腫を増大し得る可能性があることを指摘している。

また Nicol⁷³⁾ はエストロジェニック ホルモンの投与は、脾、肝、子宮角および淋巴節のマクロファージの肥大および刺激状態を惹起するとしている。

著者の実験成績で、脾体重比を見ると、去勢群では、去勢後一週経過群から四週経過群に至る四群ともその平均値でみると対照群に比し、わずかながら増加の傾向にあるようであるが、各群ともその値のかなり大きいばらつきが見られた。またエストロジェン投与群でも一定の傾向なく、前者同様その値のばらつきも大きく有意の差を見出し得なかった。去勢後エストロジェン投与群では、その平均値の比較において、一週間および二週間投与群では、対照群と殆んど差はなく、三週間、四週間投与群では、かえって減少しているのが認められた。

さらに肝体重比について見ると、去勢群では、去勢後一週経過群から三週経過群に至る三群では対照群と殆んど差を認めないが、四週経過群では、わずかながら減少が認められた。エストロジェン投与群では、一般的に増加傾向が見られ、四週投与群が最もその傾向が著明であった。去勢後エストロジェン投与群においても同様な傾向が認められた。これをコ効率および含糖鉄クリアランスと対比して見ると、必ずしも、RES 機能亢進状態と、脾体重比および肝体重比の間には、相関々係を見出し得なかったが、組織学的に脾に変化の強い去勢群に、脾体重比のわずかながら増加傾向が、肝に変化の強い、エストロジェン投与群に肝体重比のわずかながらの増加傾向がうかがわれた。しかしながら梅原ら⁵⁸⁾によれば、家兎を用いての実験で、RES 機能亢進時には、脾重量は大きく、肝重量は小さく、また機能低下の時には、脾重量は小さく、肝重量は大であると述べている。

組織学的には、淋巴濾胞の肥大増生、細網細胞の増生、肝における星細胞の肥大、増生が RES 機能亢進時に認められることは広く知られているが、著者の得た成績においても、去勢群では、脾淋巴濾胞の胚中心の肥大、増生が認められ、脾髄の細網細胞は肥大し、かつその数も増加している。肝では星細胞が、び慢性に増加傾向を示し、グリソン氏鞘には好エオジン球を含む単核細胞の浸潤が認められた。しかしながら、このような変化は、去勢後一週経過群に最も強く認められ、週を経るにしたがって、その変化は弱くなる傾向が認められた。エストロジェン投与動物でも、組織学的所見は、同様な傾向を示したが、去勢群に比して、脾の変化よりも肝の変化の方が顕著であった。去勢後エストロジェン投与群においても、同様の所見が認められ、この変化は漸減の傾向はあるにせよ、かなり持

続している。Nicol は、両側睾丸摘出モルモットに、エストラジオール ベンツアートを一週間から四週間まで投与した実験で、四週間投与した群では、肝、淋巴節、前立腺に比して、脾における RES 細胞の肥大、増生が著明で、脾洞は拡張し、多数の色素摂取細胞が見られたと述べている。著者の実験では、かかる所見は著明ではなくむしろ週を経るにしたがって、これらの変化は漸減するのが認められた。Gunderson⁷⁴⁾によれば、ラットにチフスワクチン投与後、脾の細胞性変化を観察した実験において、細胞性脾腫大とともに、小淋巴球と考えられる小円形細胞が多数胚中心において、産生され、それが恐らくマクロファージに発育し得る能力を有するものだろうと推論している。著者の成績から、胚中心周囲の淋巴球の増生も、これと軌を一にするものと考えられ、これが RES 機能の亢進の一端を担うとともに抗体産生の亢進を営んでいるものという推定も可能であろう。Bliznakov⁷⁵⁾ は Rous sarcoma virus 感染に対する RES 機能亢進の比較的主要な因子の一つとして、淋巴球を指摘している。岩上⁷⁶⁾は同化ステロイド、チトクロム C 投与により RES 機能の亢進と流血中淋巴球増加を認め、これがコ効率と平行を示すことを観察し、また逆に RES 機能減退により淋巴球の減少することを証明している。著者の実験においても皮下腫瘍増殖の抑制傾向の強弱と RES 機能亢進状態とが、コ効率、肝および脾の組織像の変化とともにほぼ平行して認められた。しかしながら腫瘍の腹腔内移植実験では、去勢後一週経過群に最も延命効果が認められたが、RES 機能との相関については、一定の傾向が認められないのは、腹腔内では、間質細胞の不在がその要因をなすとともに、AH109A が、本来の好適な増殖の場である腹腔内では、その増殖が、皮下結節型増殖に比して極めて速やかであり、微妙な RES 機能の変化を反映し得なかったことにもよるものと推定される。睾丸摘出あるいは、エストロジェン投与処置という雄性動物に対する雄性除去操作により、生体のホルモン環境がエストロジェン優位に傾き、加うるに RES 機能亢進作用を有するエストロジェン投与、同様な作用を有する GTH, ACTH の分泌増加により一時的に RES 機能亢進状態がもたらされ、それが、何らかの機作によって抗腫瘍性に働くものと推定される。

これらの実験成績より、従来ホルモン非依存性腫瘍と考えられてきた腫瘍の発育、増殖も、いわゆるホルモン依存性腫瘍とはその趣を異にした意味で RES 機能を介しての宿主のホルモン環境の影響を間接的に強く受けているものと推定される。

結 論

雄性 Donryu ラットに、去勢、エストロジェン投与、去勢後エストロジェン投与等の操作により生体のホルモン環境を雌性化することにより、腹腔内、および皮下に移植された腹水肝癌 AH109A の発育、増殖が如何なる影響をうけるかを検索するとともに、かかるホルモン環境下において網内系機能が腫瘍の発育、増殖に果たす役割について検討し次の成績を得た。

1. 雌雄両性本来の RES 機能は、コ係数を指標として見る限りでは、雌の方が優れていて、去勢によりその機能は減退する。また脾体重比では、雌は雄より大である。したがって雌性状態にあることが RES 機能の面から、より活性化された状態であると推定される。さらに雄では、去勢、エストロジェン投与、去勢後エストロジェン投与は、RES 機能を軽度亢進させる。

2. 腹水肝癌 AH109A の細胞数 10^7 個腹腔内移植では、全実験群とも、対照群に比して生存日数の延長が認められ、この傾向は去勢後一週目腫瘍移植群において最も著明であった。しかしこの生存日数の延長は皮下移植群における程、著しいものではなく、同時に測定したコ係数、含糖鉄クリアランスによって示される RES 機能の変動と平行しなかった。

3. 腹水肝癌 AH109A の細胞数 10^7 個皮下移植では、去勢後移植までの週数の短い程、またエストロジェン投与群では投与した週数の少ない程、腫瘍の発育は遅延し、抑制され、去勢後移植までの期間が長くなればなる程、またエストロジェン投与日数が増すにしたがって、この傾向は弱くなり、しかも腫瘍増殖の経過は網内系機能と正の相関を示した。

4. 雄性ラットの去勢およびエストロジェン投与において、腫瘍増殖の抑制の認められたものでは、RES の主要臓器である脾、肝の組織学的検索により、脾淋巴濾胞の肥大、胚中心の肥大、増生、脾髄内細網細胞の肥大、増生、肝星細胞の肥大、増生、グリソン氏鞘に好エオジン球、小淋巴球等の細胞浸潤等、RES 機能の亢進を思わせる所見が認められ、これらの変化は、去勢群では脾に強く、エストロジェン投与群には肝に著明で、去勢後エストロジェン投与群ではこの中間と考えられる所見を示した。

5. 去勢、エストロジェン投与、去勢後エストロジェン投与等の雌性化操作により、下垂体、副腎等を介してさらにエストロジェン優位なホルモン環境を招来し、GTH, ACTH 等とともにエストロジェン本来の RES 機能亢進作用を現し、腫瘍増殖に抑制的に作

用するものと考えられる。以上の事実から従来ホルモン非依存性腫瘍と考えられてきた腫瘍も、いわゆるホルモン依存性腫瘍とはその趣を異にした意味で間接的であるにしろ宿主のホルモン環境の影響をかなり強く受けているものと推定される。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師水上哲次教授に深甚なる謝意を捧げます。

組織学的検索にあたり、種々御教示頂いた金沢大学癌研究所倉田自章教授に深謝致します。また種々御教示、御助言を戴いた、野田彰博士、御協力下さつた、小林淳介、西尾功学兄ならびに教室の諸先生に篤く御礼申し上げます。

本研究は文部省ガン特別研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) 福西 亮：代謝, 4, 42 (1967).
- 2) 横路謙次郎・滝沢昭一・伊藤明弘：最新医学, 23, 503 (1968).
- 3) 水上哲次：治療, 42, 1566 (1960).
- 4) 水上哲次：老年病, 5, 30 (1961).
- 5) 水上哲次：臨と研., 39, 247 (1962).
- 6) 水上哲次：治療, 43, 2112 (1961).
- 7) 水上哲次：日臨., 18, 169 (1960).
- 8) Mizukami, T. : Oecologia, 19, 150 (1965).
- 9) 川俣建二：医学のあゆみ, 53, 802 (1965).
- 10) 石橋幸雄・藤井源七郎：最新医学, 17, 1102 (1962).
- 11) Lewis, M. R. : Science, 100, 314 (1944).
- 12) Amereich, J. : Wien Med. Wschr., 20, 390 (1957).
- 13) 小山良修・藤井侑子：動物実験手技, 第3版, 117頁, 東京, 協同医書出版社, 1957.
- 14) Adler, H., & Reinman, F. : Zschr. Exper. Med., 47, 617 (1925).
- 15) 小島 瑞・山口昭彦・土橋陸夫：日臨., 26, 419 (1968).
- 16) 山形徹一：細網内皮系と肝機能, 5頁, 東京, 医学書院, 1954.
- 17) 松原高賢・鳥井正道：医学と微生物学, 42, 151 (1957).
- 18) 山形徹一・三浦清美・金子昭雄・菊田 豊：最新医学, 17, 1065 (1962).
- 19) 伴 俊夫・岡 治道・宮崎吉夫・滝沢延次郎・所 安夫：病理組織顕微鏡標本の作り方手ほどき(緒方編), 第13版, 12頁, 東京, 南山堂, 1961.
- 20) Aschoff, L. : Ergebn. Inn. Med., 26, 1 (1924).
- 21) 清野謙次：生体染色の研究, 第2版, 1頁, 東京, 南江堂, 1927.
- 22) 赤崎兼義・綿貫 勤：日本血液学全書, I 形態, (日本血液学会編), 630頁, 東京, 丸善, 1963.
- 23) 水上哲次：第17回日本医学会総会学術講演集 II, 762頁, (1967).
- 24) Fromme, A. :

Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms, P. 130, Dresden und Leipzig, Theodor Steinkopff, 1953. 25) 水上哲次 : 最新医学, 13, 1770 (1958). 26) 水上哲次 : 日医新報, 1805, 21 (1958). 27) 水上哲次 : 老年病, 3, 746 (1959). 28) Stern, K. : Reticuloendothelial Structure and Function (ed. Heller, J. H.), p. 233, New York, Ronald press Co., 1960. 29) Pelner, L. : J. Amer. geriat. Soc., 5, 916 (1957). 30) Old, L. T., Benacerraf, B., Clark, D. A., Carswell, E. A. & Stockrt, E. : Cancer. Res., 21, 1281 (1961). 31) Old, L. J., Clark, D. A., Benacerraf, B. & Goldsmith, M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 264 (1960). 32) 宮地 徹・今井 茂 : 肝臓(三浦・斎藤・織田編), 第1版, 717頁, 東京, 医学書院, 1964. 33) Fortner, J. G. : Cancer. Res., 21, 1491 (1961). 34) Vesselinovitch, S. D. & Mihailovich, N. : Cancer. Res., 27, 1788 (1967). 35) Gross, L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 49, 67 (1942). 36) Loeb, L. & Gentner, I. I. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 25, 809 (1928). 37) 森茂樹・鈴江 懐 : 実験腫瘍学, 第1版, 724頁, 東京, 南江堂, 1935. 38) Engel, D. : Z. Krebsforsch., 19, 339 (1923). 39) Borza, V. & Melly, B. : Virch. Arch., 262, 275 (1926). 40) 中村盛・宮尾定信 : 腫瘍と内分泌上巻(森編), 232頁, 熊本, 熊本大学病理学教室, 1931. 41) 浅田為義 : 癌, 16, 266 (1922). 42) 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). 43) 大森幸雄・石崎昭一・藤森雅雄・斎藤宏・十見定雄・山宮克己・石塚敏明・曾我淳 : 日外会誌, 61, 1078 (1960). 44) 大森幸雄 : 日網会誌, 3, 47 (1963). 45) 塚 哲郎・大森幸雄 : 最新医学, 17, 1133 (1962). 46) 石橋幸雄 : Minophagen Medical Review, 13, 1 (1968). 47) 水上哲次・西尾 功・土原一弘・木藤光彦・藤田光春 : 第25回日本癌学会総会記事, 163 (1966). 48) Stern, K. : J. Nat. Cancer. Inst., 24, 1319 (1960). 49) Lanson, D. L. : J. Clin. Invest., 33, 317 (1953). 50) 壺伊正義 : 十全医会誌, 76, 321 (1968). 51) 宮城文男 : 十全医会誌,

76, 541 (1968). 52) 緒方富雄 : ホルモンと臨, 1, 101 (1953). 53) 川俣建二 : 新薬と臨床, 14, 15 (1965). 54) 野田 彰 : 日本外科室函, 32, 69 (1963). 55) 長谷川弥人・藤井高明 : 最新医学, 17, 1076 (1962). 56) Nicol, T., Vernon-Roberts, B. & Quantock, D. C. : J. Endocr., 33, 365 (1965). 57) Nicol, T., Vernon-Roberts, B. & Quantock, D. C. : J. Endocr., 35, 377 (1966). 58) 梅原千治・伊藤久雄・高橋 稔・稲福全三・久保島武二 : 日網会誌, 4, 19 (1964). 59) 斎藤純夫 : 医学のあゆみ, 56, 78 (1966). 60) 水上哲次 : 臨と研, 42, 94 (1965). 61) 水上哲次・小坂 進 : 日医新報, 2264, 17 (1967). 62) Mizukami, T. : Arch. Geschwulstforsch 27, 97 (1966). 63) 虎頭廉 : 最新医学, 22, 2401 (1967). 64) Nicol, T. & Abou-Zirkrg, A. : Brit. Med. J. 10, 133 (1953). 65) 炭谷治郎 : 十全医会誌, 76, 309 (1968). 66) Von Haam, E., Hammel, M. A., Radin, T. E. & Sochoene, R. H. : Endocrinology, 28, 263 (1941). 67) 梅原千治・佐藤武雄 : ステロイドホルモンⅢ, 卵胞ホルモン, 138頁, 東京, 南江堂, 1966. 68) Von Haam, E. & Rosenfeld, I. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 49, 710 (1942). 69) Taylor, H. M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 52, 1077 (1943). 70) Farmer, L. : Ann. Intern. Med., 17, 212 (1912). 71) Lurie, M. B. : Ann. N. Y. Acad. Sic., 52, 1074 (1950). 72) Reinhalt, W. O. & Waimman, P. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 49, 257 (1942). 73) Nicol, T. & Helmy, I. D. : Nature, 167, 199 (1951). 74) Gunderson, C. H., Juras, D., Mariano, F. & Wissler, R. W. : J. A. M. A., 180, 1038 (1962). 75) Bliznakov, E. G. : Int. J. Cancer., 3, 336 (1968). 76) 岩上 正 : 十全医会誌, 73, 36 (1966).

写真説明

1. 対照ラット脾. H-E染色 ×100
2. 去勢一週後のラット脾. 淋巴濾胞の胚中心肥大, 小淋巴球層消失. H-E染色 ×150
3. 同上. 脾髄の細網細胞肥大・増生. H-E染色 ×300

- | | |
|--|--|
| 4. 去勢二週後のラット肝. グリソン氏鞘の細胞浸潤
H-E染色 ×200 | 心肥大, 細網細胞増生, H-E染色 ×100 |
| 5. エストロジェン一週投与のラット脾. 胚中心肥大, 細網細胞増生. H-E染色 ×100 | 7. 同上の肝. グリソン鞘に形質細胞, 好エオゾン球などの細胞浸潤. H-E染色 ×300 |
| 6. 去勢後エストロジェン一週投与のラット脾. 胚中 | 8. 去勢後エストロジェン二週投与のラット肝. 垂粟粒大の壊死・細胞集簇. H-E染色 ×200 |

Abstract

It is widely known that tumor growth is closely associated with endocrinological environment of the tumor-bearing host, and this is ascertained both experimentally and clinically even in hormone independent tumor. In order to investigate the relationship between alteration of endocrine environment and tumor growth from the aspect of reticuloendothelial function, a series of experiments were carried out.

The obtained results are summarized as follows :

1) Sex hormone environment was changed artificially by castration, estrogen administration and estrogen administration after castration in adult male rats. In these animals of three groups, intraperitoneal growth of ascites hepatoma AH 109 A was compared. In all 3 groups, prolongation of survival time was observed, which was most remarkable in the animals with tumor transplantation 1 week after castration. Function of the reticuloendothelial system, however, did not show any parallel relationship with these findings.

2) Subcutaneous growth of AH 109 A in these 3 groups was similarly inhibited in all the groups. Inhibitory effect was most marked in the group with tumor transplantation 1 week after castration, and the effect was less when the tumor transplantation was done 2 or 3 weeks after castration. Similarly, the inhibitory effect was most outstanding in the group with estrogen administration for 1 week, and the longer the administration was continued, the less the inhibitory effect. This finding was in parallel with the change in reticuloendothelial function.

3) Function of the reticuloendothelial system, as determined by Congo-red clearance and colloidal Fe clearance, showed a slight increase in all these groups, but there was little difference in the proportion of the liver and spleen to the body weight from the control study.

4) Histological examination of liver and spleen revealed pictures of presumable hyperfunction of the reticuloendothelial system such as enlargement of germinal center in splenic lymph follicle, hyperplasia and proliferation of reticulum cell in splenic sinus, hyperplasia and proliferation of Kupffer cell in liver and infiltration of eosinophils and small round cell in Glisson's sheath. Such changes of the spleen were predominant in the group of castration, and the changes of the liver were marked in the group of estrogen administration, while in the group of estrogen administration after castration the changes were of intermediate type. These changes gradually restored to normal with time after castration and with the days of estrogen administration accumulated.

From these findings, it was assumed that sex hormone independent tumor also receives influence of endocrinological environment of the host, even though indirectly, considerably strongly, in a little different sense from in sex hormone dependent tumor.

