

諸種刺激の腫瘍増殖に及ぼす影響に関する実験的研究

金沢大学大学院医学研究科外科学第二講座(主任 水上哲次教授)

安 積 宏 明

(昭和44年2月14日受付)

癌は自律性をもって無制限に発育するものとされているが、しかし、それには宿主生体に対する寄生性という重大な制約がある。したがって、癌といえどもその発育・増殖は宿主生体側の内的条件によって影響されるものであることがうかがえるのであって、いわゆる **host-tumor relationship** なる概念のもとにこれら両者の関連性について研究がなされてきた。この際、宿主生体側の内的条件として種々の因子が挙げられているが、なかでも内分泌系あるいは網内系の機能が重要視されている。ある種の乳癌、前立腺癌は個体の内分泌環境によってその増殖が左右されることが確認されており、今日それらの癌に対し性ホルモン療法が行なわれ、相当の効果を挙げていることは周知されているところであるが、水上¹⁾²⁾ および水上ら³⁾⁴⁾ はこれらいわゆるホルモン依存性癌以外の癌腫の発育に対しても個体の内分泌環境が影響を及ぼすことを確認しており、とくに過コルチコステロイズ血状態では誘発腫瘍の発生や移植腫瘍ならびに臨床癌の発育・増殖が促進されるとしている。他方、癌の発生・増殖と網内系機能に関しても Fromme⁵⁾、Stern⁶⁾ らは全身的、局所的な網内系機能の減弱は腫瘍の発育を促進せしめることを示唆しており、磨伊⁷⁾、宮城⁸⁾ は誘発癌および移植腫瘍の発育は個体の網内系機能を低下せしめると促進され、逆にその機能を亢進せしめると抑制されることを実験的に確認している。また、臨床例においても進行癌症例では網内系機能の低下しているものが多い傾向にあることは多数の学者により報告されている⁹⁾⁻¹²⁾。

このように、癌の発生増殖に対して個体の内部環境の変化が重要な役割を演じていることが推定に難くないところであるが、他方、個体の内部環境の変化は種々の刺激(ストレス)によっても惹起されるとされているので、諸種の刺激もまた腫瘍の発育・増殖に対して何らかの影響を及ぼすことが推測される。Buinau-

skas¹³⁾、Fisher¹⁴⁾、Lewis¹⁵⁾、Gottfried¹⁶⁾等は移植腫瘍の発育や転移は外傷刺激により促進されるとし、他方、Rashkis¹⁷⁾、Marsh¹⁸⁾、Molomut¹⁹⁾、Matthas²⁰⁾等は筋労作、音響、恐怖刺激により抑制されることを報告している。また、Mühlbock²¹⁾、Andervont²²⁾はC3H系マウスを単独飼育するとその単独飼育刺激で乳癌の発生が助長されるとしている。このように刺激の腫瘍発育に及ぼす作用は刺激の種類によって相違するようであるが、その機作に関してはこれまで十分な検討がなされていないのが現状である。

Selye²³⁾²⁴⁾によれば諸種の刺激に対して生体は下垂体・副腎皮質系を介して反応し、その結果副腎皮質ホルモンの分泌が変動するとされている。他方、渡辺²⁵⁾は刺激によって個体の網内系機能も変動することを観察しているが、これら双方の系の機能は前述の如く腫瘍の発育とも密接に関連しているので、刺激と腫瘍発育との関係についての解釈に当っては刺激によって惹起される生体内部環境(副腎皮質系機能、網内系機能)の変化を重視する必要があると思われる。かかる観点から著者は諸種の相異なる刺激を担癌生体に作用させ、その際の腫瘍の発育状態を血中コルチコステロイズ値および網内系機能との関連において実験的に検討を加え、2、3の興味ある知見を得たので報告する。

〔I〕 諸種刺激の健常ラット内部環境に及ぼす影響

健常ラットに相異なる刺激(音響、外傷、電気、飼育密度)を負荷した場合の内部環境の変化として、次節で述べる腫瘍の発育と関連を有する副腎皮質機能および網内系機能の変動につき検索を加えた。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物

体重120ないし150gの呑電系雄性ラットを1飼育

An Experimental Study on Influence of Various Stimulations on Tumor Growth. Hiroaki Azumi, Department of Surgery (II) (Director: Prof. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

ケージにつき5頭宛収容し、オリエンタル固型飼料MFと常水を自由に与え、10日間静かな一定の環境のもとで飼育し、それぞれの実験に供した。なお、後記実験に必要な両側耳破壊ラットは、エーテル麻酔下にラットの両耳に先端の鈍なる18ゲージ注射針を挿入して鼓膜および中耳を破壊することにより作製した。

2. 刺激の種類およびその負荷方法

1) 音響刺激法

音響刺激箱にラットを入れ、音響刺激を加えた。音響刺激箱は厚さ2cmの木板で作られた内箱と外箱からなり、これ等の間隙10cm内に砂を容れ、またその上面(蓋)にはマットレススポンジを入れて防音した。音響刺激箱内の換気は内箱の相対する側面の上下1カ所にビニールパイプを挿入し、その一方から水流ポンプによる空気の吸引により行なった。刺激音響はウィンブリッジ発振回路により発生せしめ、増幅器(山水製Q50型)を介して刺激箱内の側面に装備したスピーカー(Pioneer P20-C型)に接続し、発生せしめた(図1)。この装置により発生せしめた刺激音響はSine curveを示す純音であることをシンクロスコープ(日立電子製V104型)で確認し、周波数および強度は各々ユニバーサルカウンター(小野測器製QA-5B型)および騒音計(小林理研製N-1011型)により測定調整し、刺激音響の性質を4,000サイクル、112フォンと定にたもった。

2) 外傷刺激法

ラットの背部を剃毛してのち、エーテル麻酔下に電気メスにより背部正中線上に4cm長の筋層に達する切開創をつくり、ヨードチンキを塗布して開放創のまま放置した。術後、創の感梁はほとんど認められなかったが、感梁をおこしたものは実験の対象から除外した。

3) 電気刺激法

木材で25×20×20cmの枠を作り、これに直径1.5mmの銅線を1cm間隙にはりめぐらし、相隣りの銅線は互に異電極と接続されている電気刺激箱を作

製し、その中にラットを1頭宛収容して通電した。電流は60Vの交流(交流100Vの電源よりスライダックスにより60Vに調整)で通電時間は5分間である。

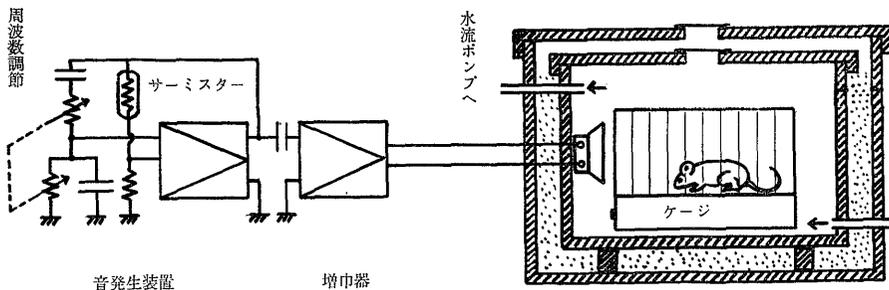
4) 飼育密度刺激法(単独飼育刺激法)

34×46×18cm大のラット飼育ケージにラット1頭宛収容し、前記固型飼料および水を自由に与えて、室温を20~25°Cにし、外界の雑音の少ない部屋で飼育した。なお、同条件で1ケージ宛5頭収容したラットをもって対照とした。

3. 血漿 11-OHCS 値の測定法

血漿 11-OHCS 値の日内変動および刺激経過時間後の変動を考慮して採血は午後2時より4時までの間で刺激終了後30分に行なった。ラットの体重を測定してのち頭部を軽く打撲失神させ、ただちに開腹、腹部大動脈よりヘパリナイズした注射器で可及的多量の採血を行なった。打撲より採血終了までに要する時間は3分以内になるようにつとめたが、この採血方法によりラット1頭宛4ないし7mlの血液を採血し得た。採血後、ただちに2,000回転15分間遠心して血漿を分離し、その11-OHCS含量測定に供した。11-OHCS測定法はDe Moorらの方法²⁶⁾によった。使用試薬は石油エーテル、ジクロロールメタン、エタノール、1/10N水酸化ナトリウムは和光純薬製特級を、硫酸は和光純薬製高純度特級をそのまま使用した。測定操作は、被検血漿および対照としたコルチコステロン(東京化薬製コルチコステロン25μg/dl水溶液)ならびに蒸留水をそれぞれ1ml宛別々の共栓試験管に取り、これらを蒸留水3mlで稀釈後、石油エーテル12mlを加えて30秒間よく振盪し洗滌を行なう。次いで、25mlの共栓遠心管に下層の3mlを取り、蒸留水4.5mlで稀釈した後、15mlのジクロロールメタンを加えて20回転倒振盪し抽出を行なう。このときあまり強く振盪しすぎてエマルジョンを作り分離が困難となることのないよう注意した。1,000回転10分間遠心後、ジクロロールメタン層より12mlを20mlの共栓試験管に取り、1/10N水酸化ナトリウム1mlを加えて15秒間強

図1 音響刺激法



く振盪洗滌を行なう。次にジクロールメタン層より10 ml を試験管に取りこれにエタノール硫酸 (25: 75) 5 ml を加え15秒間充分に振盪, 正確に5分後, エタノール硫酸層より4ml を取り1次フィルター 470 μ m, 2次フィルター 520 μ m で螢光比色を行なった。螢光比色にはベックマン製 ratio fluorometer を用い, キューベットは 8×50mm の円形のものを使用した。

11-OHCS 値の算出方法は次式によった。

$$C = \frac{S - B}{St - B} \times 25 \text{ (}\mu\text{g/dl)}$$

C: 血漿 11-OHCS 値

St: 標準物質のよみ

S: 被検血液のよみ

B: ブランクとしての蒸溜水のよみ

4. 網内系機能検査法

網内系機能はコンゴレッド法により測定した。コンゴレッド法は山形ら²⁷⁾の方法に準じて行なった。すなわち, エーテルにより軽く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 (第一化薬製 1.5w/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分ならびに60分後に左右の股静脈より 2 ml の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 (血液量 0.25 ml) し, これを別に用意した 2 ml の生理食塩水中に注入, 軽く振盪したのち 2,000回転10分間遠心してその上清約 2.5 ml を取りコールマン光電比色計により波長 510 μ m における吸光度を測定し, 次式によりコンゴレッド係数 (C. I.) を算出した。

$$C.I. = \frac{60\text{分後の吸光度}}{4\text{分後の吸光度}} \times 100$$

5. 副腎および胸腺の組織学的検査法

各種実験群のラットを脱血屠殺後副腎および胸腺をそれぞれ摘出し, トルージョンバランスによる湿重量の測定を行なったのち, 10%中性ホルマリンで固定, 型のごと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検索に供した。

II. 実験結果

1. 諸種刺激の副腎に及ぼす影響

非刺激対照健常ラット体重 100g 当りの両側の副腎重量は実験開始 1, 2, 3 週目で各々 21.3, 20.6, 17.2mg であった, かかるラットに1日1時間の音響刺激 (以下単に音刺激と略記す) を連日負荷しても, 刺激 1, 2, 3 週目の副腎重量は各々 20.6, 24.2, 21.6mg/100g 体重であって, 音刺激によっては副腎重量にさほどの変化を認めない。外傷刺激としての背部

切開を加えその後 1, 2, 3 週目の副腎重量は各々 31.7, 35.0, 17.5 mg/100 g 体重と1週, 2週目では著明な副腎重量の増加が認められた, 切開創の自然治癒期である3週目の副腎重量は対照ラットのそれと差異を認めなかった。次に, 電気刺激を連日負荷し 1, 2, 3 週目の副腎重量は各々 28.0, 25.0, 24.1 mg/100 g 体重であって非刺激ラットのそれ等と比較して軽度の副腎重量の増加が認められた。1飼育ケージ宛1頭のいわゆる単独飼育ラットの副腎重量は対照と全く差異を認めなかった (表1)。

これら副腎の組織学的所見は, 諸種の刺激によっても重量増加を認めなかったものは対照ラットの副腎組織像とほぼ同様で, その皮質球状層, 束状層および網状層の境界は比較的明瞭で束状層細胞々体中に多数の空胞が観察されたが, 音刺激, 外傷刺激, 電気刺激により重量の増加した副腎では, 皮質束状層の幅の増加と球状層の不明瞭化および束状層細胞々体中の空胞の減少が観察され, 皮質機能の亢進をおもわせた (写真 1, 2, 3, 4, 5, 6)。

表1 健常ラットにおける諸種刺激と副腎重量

刺激の種類	動物数	副腎湿重量 mg/100g 体重		
		刺激1週	刺激2週	刺激3週
音響	15	20.6*	24.2*	21.6*
背部切開	15	31.7	35.0	17.5
電気	15	28.0	25.0	24.1
単独飼育	15	22.2	20.6	17.2
対照	15	21.3	20.6	17.2

*各群5頭平均

2. 諸種刺激の胸腺に及ぼす影響

健常対照ラットの胸腺湿重量は実験開始 1, 2, 3 週目で各々 187.5, 181.3, 174.2mg/100 g 体重で飼育期間 (自然成長) のすすむにつれて極軽度に減少することを認めた。これに音刺激を負荷 1, 2, 3 週目の胸腺重量は各々 175.5, 176.2, 159.2mg/100 g 体重であり, 対照ラットのそれとほとんど差異を認めない。背部切開後 1, 2, 3 週目の胸腺重量は各々 136.0, 103.0, 137.0mg/100 g 体重であって, 胸腺重量の著明な減少が観察された。次に電気刺激 1, 2, 3 週目の胸腺重量は各々 158.0, 134.0, 119.0mg/100 g 体重であり, 電気刺激によっても胸腺重量の減少が著しい。単独飼育 1, 2, 3 週目の胸腺重量は各々 166.0, 161.0, 155.0 mg/100 g 体重であって対照とほとんど差異を認めなかった (表2)。さらに諸

種の刺激を作用させた際の経時的な胸腺重量の変化を片対数グラフで表わしてみると、背部切開、電気刺激により胸腺重量の減少が顕著であることが判明した(図2)。

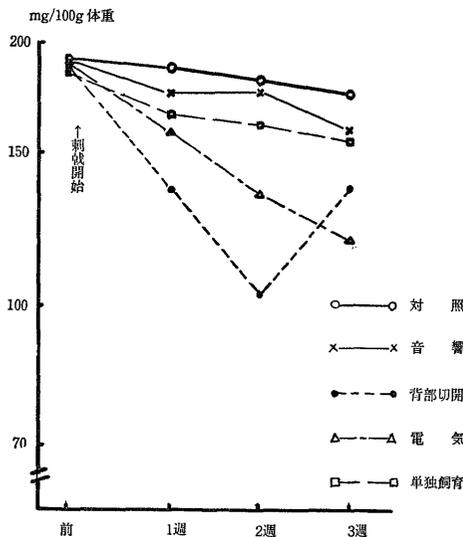
なお、胸腺の組織学的所見は、諸種刺激負荷によっても対照のそれとほとんど差異を認めなかった。

表2 健常ラットにおける諸種刺激と胸腺重量

刺激の種類	動物数	胸腺湿重量 mg/100g 体重		
		刺激1週	刺激2週	刺激3週
音響	15	175.5*	176.2*	159.2*
背部切開	15	136.0	103.0	137.0
電気	15	158.0	134.8	119.0
単独飼育	15	166.0	161.0	155.0
対照	15	187.5	181.3	174.2

* 各群5頭平均

図2 諸種刺激の健常ラット胸腺重量減少に及ぼす影響



3. 諸種刺激の血漿 11-OHCS 値に及ぼす影響

健常対照ラットの実験開始後1, 2, 3週目の血漿 11-OHCS 値は各々 18.5, 19.3, 20.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、これに音刺激を加えると刺激1, 2, 3週目の血漿 11-OHCS 値は各々 24.5, 18.4, 16.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と刺激1週目で軽度の増加が認められるが、刺激2週目で対照とほとんど差なく、刺激3週目ではむしろ減少した。なお、両側耳破壊ラットの音刺激負荷1, 2, 3週目の血漿 11-OHCS 値は各々 19.3, 18.4, 20.8

$\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。背部切開ラットの1, 2, 3週目の血漿 11-OHCS 値は各々 24.9, 39.7, 18.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であって、背部切開後1, 2週目までは対照と比較して、著しく増加するが、切開創の自然治癒をおこす3週目では対照3週目とほとんど差異を認めなかった。電気刺激により血漿 11-OHCS 値は持続して高値を示し、刺激1, 2, 3週目の血漿 11-OHCS 値は19.0, 26.0, 28.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。単独飼育1, 2, 3週目の血漿 11-OHCS 値は各々 12.5, 10.0, 16.3と対照よりも持続して低値であった(表3)。

表3 健常ラットにおける諸種刺激と血漿 11-OHCS 値

刺激の種類	動物数	血漿 11-OHCS 値 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)		
		刺激1週	刺激2週	刺激3週
音響	15	24.5 \pm 2.4*	18.4 \pm 2.3*	16.5 \pm 2.8*
背部切開	15	24.9 \pm 3.7	39.7 \pm 1.1	18.8 \pm 2.8
電気	15	19.0 \pm 1.6	26.0 \pm 2.6	28.4 \pm 2.1
単独飼育	15	12.5 \pm 1.4	10.0 \pm 1.7	16.3 \pm 2.1
対照	15	18.5 \pm 1.8	19.3 \pm 1.8	20.5 \pm 2.2

* 各群5頭平均

4. 音響および外傷刺激の健常ラット網内系食能に及ぼす影響

健常対照ラットのコンゴレッド係数は実験開始後1, 2, 3週目で各々38.2, 38.8, 38.0%とはほぼ一定の数値を示したが、これに音刺激を負荷して1, 2, 3週目のコンゴレッド係数は各々41.4, 39.0, 36.5%とほとんど差異を認めなかった。背部切開ラットでは背部切開後1, 2, 3週目で各々43.7, 48.3, 45.7%と対照のそれらと比較して高値を示し、背部切開刺激により網内系食能の低下がうかがわれた(表4)。

表4 健常ラットにおける諸種刺激と網内系食能

刺激の種類	動物数	コンゴレッド係数 (%)		
		刺激1週	刺激2週	刺激3週
音響	15	41.4 \pm 2.4*	39.0 \pm 1.2*	36.5 \pm 4.4*
背部切開	15	43.7 \pm 4.2	48.3 \pm 5.2	45.7 \pm 3.2
対照	15	38.2 \pm 4.4	38.3 \pm 2.9	38.0 \pm 3.7

* 各群5頭平均

Ⅲ. 小 括

健常ラットに音響、背部切開、電気、単独飼育の4

種類の刺激を負荷して、各々の刺激の副腎および胸腺重量、血漿 11-OHCS 値ならびに網内系食能に及ぼす影響につき検索し、次の結果を得た。音響刺激によつてはラット副腎および胸腺重量にはほとんど変化を認めず、血漿 11-OHCS 値は刺激 1 週で軽度上昇するが、2, 3 週では対照と差異がなく、また、コンゴレッド係数についてもほとんど変動しない。背部切開による外傷刺激を加えると刺激後 1, 2 週までは副腎重量の増加と、胸腺重量の著明な減少、血漿 11-OHCS 値の著増ならびに網内系食能の著しい低下を認めたが、外傷後 3 週目の切開創の治癒する時期ではこれ等の変化は軽減し、対照とほとんど差異を認めなくなる。次に、電気刺激により副腎重量は増加し、胸腺重量が減少、血漿 11-OHCS 値の持続的な高値が観察された。単独飼育ラットの副腎および胸腺重量は対照とほとんど差異を認めないが、血漿 11-OHCS 値は持続して低値であることが観察された。

以上の成績から、ここで用いた諸種の刺激は健常ラットに対して相異なつた内部環境の変化を惹起し得るものであり、以下の刺激と腫瘍の発育についての実験に使用し得るものであると考えられる。

〔II〕 諸種刺激の移植腫瘍の増殖に及ぼす影響

腹水肝癌 AH109A を皮下または腹腔内に移植した雄性呑竜ラットに諸種の刺激（音響、外傷、電気、飼育密度）を負荷し、その場合の腫瘍の重量および生存日数を測定することにより、諸種刺激の腫瘍の発育に及ぼす影響につき検討を加えた。

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物および刺激の種類とその負荷方法は〔I〕と同様である。

2. 移植腫瘍

腹水肝癌 AH109A の腹腔内移植 7 ないし 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 の血球計算盤により腫瘍細胞数を算出し、生理食塩水により 1 ml あたり腫瘍細胞数 2,500 万個になるように希釈し、その 0.2 ml（細胞数 500 万個）をラットの腰背部皮下または腹腔内に移植した。

3. 腫瘍増殖判定法

皮下移植腫瘍の増殖状態の判定は腫瘍皮下移植後 1 週、2 週および 3 週に各群 5 頭よりその皮下腫瘍を全剔出し、直ちにその湿重量を上皿天秤により測定し、また、15 頭を 1 群とした各群の生存日数を観察することにより行なつた。

腹腔内移植腫瘍の増殖状態の判定は 15 頭を 1 群とした各群の生存日数を観察することにより行なつた。

II. 実験結果

無処置対照ラットの皮下腫瘍重量は移植後 1, 2, 3 週で各々 1.1, 12.3, 27.7 g と担癌経過のすすむにつれて漸次増大した。音響刺激を腫瘍移植翌日より 1 日 1 時間 連日作用させた場合の腫瘍重量は移植後 1, 2, 3 週で各々 0.7, 8.6, 18.4 g であつて、各週の対照に比し、常に低値であつた。次に、腫瘍移植翌日に背部切開を行なつたラットの皮下腫瘍重量は移植後 1, 2, 3 週で各々 2.2, 23.3, 48.0 g と、対照のそれらと比して著しい増加が認められた。腫瘍移植翌日より行なつた電気刺激ラットの腫瘍重量は移植後 1, 2, 3 週で各々 2.7, 19.7, 34.0 g と対照のそれらよりも著明に増大した。単独飼育ラットでの腫瘍重量は移植後各週で対照とほとんど差異を認めなかつた（表 5）。皮下担癌対照ラットの生存日数は移植後 16 日より 32 日までで、その 50% 生存日数は 24 日であつた。これに対し、音響刺激群ラットの生存日数は 17 日より 38 日で、その 50% 生存日数は 28 日、背部切開群ラットの生存日数は 16 日より 26 日で、その 50% 生存日数は 19 日であつて、音響刺激により軽度延命し、背部切開により生存日数が軽度短縮する傾向がうかがわれた（図 3）。

他方、AH109A を腹腔内に移植された対照ラットの生存日数は 6 日より 16 日で、その 50% 生存日数は 10 日であつたが、音響刺激群ラットの生存日数は 8 日から 18 日で、その 50% 生存日数は 14 日であり、また、背部切開群ラットの生存日数は 7 日より 15 日までで、その 50% 生存日数は 10 日であつて、音響刺激ラットでは延命効果を認めたが背部切開ラットでは対照とほとんど差異を認めなかつた（図 4）。

なお、AH109A 腫瘍細胞に *in vitro* で音響刺激を 20 分間負荷してのち腹腔内に移植したラット 6 頭の生存日数は 7 日より 16 日まで同対照と全く同様であつた。

表 5 諸種刺激の皮下移植腫瘍の重量に及ぼす影響

刺激の種類	動物数	腹水肝癌 AH109A 皮下腫瘍重量 (g)		
		担癌 1 週	担癌 2 週	担癌 3 週
音 響	15	0.7 ± 0.2*	8.6 ± 2.4*	18.4 ± 3.5*
背部切開	15	2.2 ± 0.4	23.3 ± 2.8	48.0 ± 10.4
電 気	15	2.7 ± 0.5	19.7 ± 1.4	34.0 ± 8.2
単独飼育	15	1.7 ± 0.2	12.7 ± 3.7	29.3 ± 8.8
対 照	30	1.1 ± 0.2	12.3 ± 4.6	27.7 ± 5.5

* 諸種刺激群各 5 頭、対照群 10 頭の平均値

図3 音響及び背部切開刺激の AH109A 皮下担癌ラット生存率に及ぼす影響

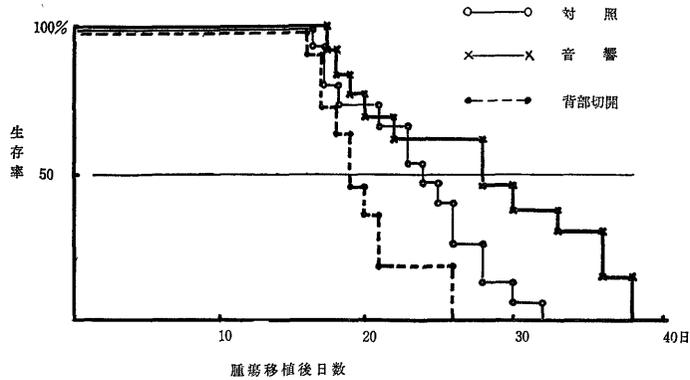
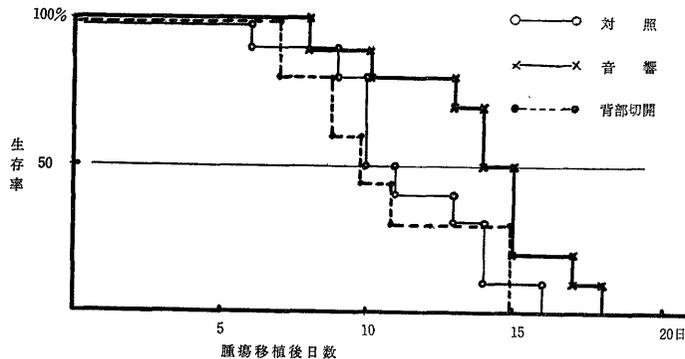


図4 音響及び背部切開刺激の AH109A 腹腔内担癌ラット生存率に及ぼす影響



III. 小 括

腹水肝癌 AH109A 皮下担癌ラットに諸種の刺激を負荷した場合の皮下腫瘍の発育につき経時的に観察したところ、音響刺激ラットでは対照に比し皮下腫瘍の重量は低値で、軽度の延命効果が認められた。背部切開および電気刺激ラットではともに皮下腫瘍の重量が著しく増大しており、背部切開ラットでは比較的早期に腫瘍死することが観察された。単独飼育ラットの皮下腫瘍重量は対照とほとんど差異を認めなかった。次に AH109A 腹腔内担癌ラットに音響刺激を負荷すると軽度の延命効果が認められたが、背部切開ラットでは非刺激対照ラットの生存日数との間にほとんど差異を認めなかった。

〔III〕 諸種刺激の担癌ラット内部環境に及ぼす影響

前節において、担癌ラットに相異なる刺激（音響、外傷、電気、飼育密度）を負荷すると、その腫瘍の発育に変化をきたすことが観察されたので、その機作を解明することを目的として刺激ならびに腫瘍発育の双方

に関連性のある副腎皮質機能および網内系機能の変動につき検索を加えた。

I. 実験材料および実験方法

実験動物、移植腫瘍、刺激の種類とその負荷方法、血漿 11-OHCS 測定法、網内系機能検査法および副腎と胸腺の組織学的検査法は前節〔I〕、〔II〕と同様の方法によった。

II. 実験結果

1. 諸種刺激の副腎に及ぼす影響

腹水肝癌 AH109A 皮下担癌対照ラットの副腎重量は担癌 1, 2, 3 週で各々 22.2, 27.1, 31.8mg/100g 体重であって、担癌経過のすすむにつれて副腎重量の増加するのが認められた。かかるラットに 1 日 1 時間の音響刺激を連日負荷した場合の担癌 1, 2, 3 週目の副腎重量は各々 22.2, 26.8, 23.6mg/100g 体重であって、担癌 1, 2 週では対照ほとんど差異を認めないが、担癌 3 週では担癌対照の副腎重量よりも減少していた。背部切開負荷担癌ラットの副腎重量は担癌 1 週目で 37.1mg/100g 体重と担癌対照ラットのそれよりも増加しているが、担癌 2, 3 週では各々

27.4, 32.6mg/100g 体重と対照のそれらとほとんど差異を認めない。電気刺激連日負荷担癌ラット副腎重量は担癌1, 2, 3週目で各々34.2, 31.7, 32.8mg/100g 体重と担癌1週目で増加しているが、担癌2, 3週目は対照ラットのそれらとほとんど差異を認めなくなる。単独飼育担癌1, 2, 3週目の副腎重量は各々21.6, 24.5, 31.6mg/100g 体重と担癌対照ラットのそれらと差異を認めなかった(表6)。

次に、担癌ラットで重量の増加した副腎の組織学的所見は、とくに皮質束状層の幅の増大が著明であり、その層の細胞々体中には空胞が認められるが、担癌ラットに諸種の刺激を負荷して著明な重量の増加を認めた副腎では皮質束状層の幅は担癌ラット副腎のそれと大差を認めないが、束状層細胞々体中の空胞の減少が特徴的であるように思われた(写真7, 8, 9, 10)。

表6 担癌ラットにおける諸種刺激と副腎重量

刺激の種類	動物数	副腎湿重量 mg/100g 体重		
		担癌1週	担癌2週	担癌3週
音響	15	22.2*	26.8*	23.6*
背部切開	15	37.1	27.4	32.6
電気	15	34.2	31.7	32.8
単独飼育	15	21.6	24.5	31.6
対照	30	22.2	27.1	31.8

* 諸種刺激群各5頭, 対照群10頭の平均値

2. 諸種刺激の胸腺に及ぼす影響

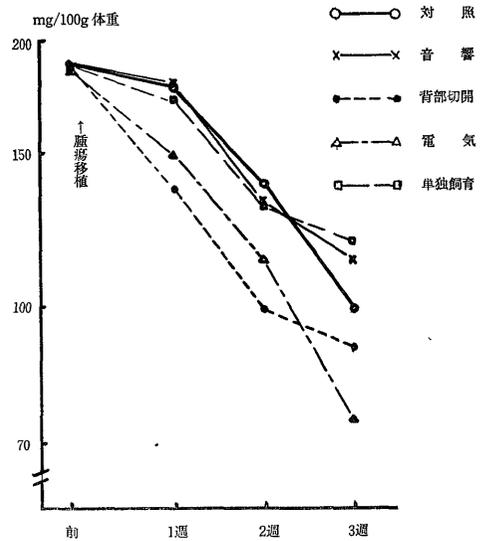
皮下担癌対照ラット胸腺の湿重量は担癌1, 2, 3週で各々177.9, 137.3, 98.5mg/100g 体重と減少するのが認められた。かかるラットに音響刺激を負荷した場合の担癌1, 2, 3週目の胸腺重量は各々178.6, 122.8, 113.8mg/100g 体重であり、背部切開ラット

表7 担癌ラットにおける諸種刺激と胸腺重量

刺激の種類	動物数	胸腺湿重量 mg/100g 体重		
		担癌1週	担癌2週	担癌3週
音響	15	178.6	122.8	113.8
背部切開	15	135.0	99.0	90.0
電気	15	150.0	113.4	73.4
単独飼育	15	172.0	129.0	123.0
対照	30	177.9	137.7	98.5

* 諸種刺激群各5頭, 対照群10頭の平均値

図5 諸種刺激の担癌ラット胸腺重量減少に及ぼす影響



のそれらは各々135.9, 99.0, 90.0mg/100g 体重、電気刺激連続負荷ラットでのそれらは各々150.0, 113.4, 73.4mg/100g 体重、単独飼育ラットのそれらは各々172.0, 129.0, 123.0mg/100g 体重であった(表7)。これ等の経時的な胸腺重量の値を片対数グラフにプロットして各刺激の胸腺重量に及ぼす減少率を比較してみると、電気刺激および背部切開ラットの2週目までの胸腺重量の減少は対照に比し極めて著明であり、また音響刺激による胸腺重量の減少はほとんど対照と差異を認めない(図5)。

3. 諸種刺激の血漿 11-OHCS 値に及ぼす影響

皮下担癌対照ラットの血漿 11-OHCS 値は担癌1, 2, 3週で各々23.0, 26.6, 29.5 μg/dl と担癌経過のすすむにつれて漸次増加したのであるが、これに音響刺激を連日負荷した際の担癌1, 2, 3週目の血漿

表8 担癌ラットにおける諸種刺激と血漿 11-OHCS 値

刺激の種類	動物数	血漿 11-OHCS 値 (μg/dl)		
		担癌1週	担癌2週	担癌3週
音響	15	23.6±4.9*	22.2±4.0*	24.2±3.8*
背部切開	15	26.3±3.2	28.4±1.4	29.0±1.0
電気	15	23.7±0.3	24.5±4.8	29.2±4.6
単独飼育	15	22.6±1.9	26.6±4.8	31.2±2.9
対照	30	23.0±4.0	26.6±3.8	29.5±2.4

* 諸種刺激群各5頭, 対照群10頭の平均値

11-OHCS 値は各々 23.6, 22.2, 24.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と略一定の値を示し, 担癌経過が進んでも比較的低値で増加していくことはない. 背部切開を行なった担癌ラットの担癌 1, 2, 3 週目の血漿 11-OHCS 値は各々 26.3, 28.4, 29.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり, 電気刺激担癌ラットのそれらは各々 23.7, 24.5, 29.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり, また単独飼育担癌ラットのそれらは各々 22.6, 26.6, 31.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ といずれの群においても担癌対照とほぼ等しい値を示した (表 8).

4. 音響および外傷刺激の担癌ラット網内系食食能に及ぼす影響

担癌対照ラットのコンゴレド係数は担癌 1, 2, 3 週で各々 42.4, 49.4, 51.6% であったが, 音響刺激担癌ラットのそれらは, 各々 42.2, 44.8, 45.0% であり, また背部切開担癌ラットのそれは各々 46.0, 50.2, 48.0% であった (表 9).

表 9 担癌ラットにおける諸種刺激と網内系食食能

刺激の種類	動物数	コンゴレド係数 (%)		
		担癌 1 週	担癌 2 週	担癌 3 週
音 響	15	42.2 \pm 2.5*	44.8 \pm 0.5*	45.0 \pm 3.5*
背部切開	15	46.0 \pm 3.7	50.2 \pm 3.6	48.0 \pm 2.5
対 照	15	42.4 \pm 4.7	49.4 \pm 0.6	51.6 \pm 3.0

* 各群 5 頭平均値

III. 小 括

腹水肝癌 AH109A 皮下担癌ラットに音響, 背部切開, 電気, 単独飼育の 4 種類の刺激を負荷して各々の刺激の副腎および胸腺重量, 血漿 11-OHCS 値ならびに網内系食食能に対ぼす影響につき検索し, 次の結果を得た. 担癌対照ラットでは副腎重量は担癌経過のすすむにつれて持続的に増加し, 胸腺重量は減少, 血漿 11-OHCS 値の持続的な増量および網内系食食能の持続的な低下が認められたが, これに音響刺激を負荷すると副腎重量は担癌経過がすすんでもほとんど増加せず, 胸腺重量の減少率は対照と差異はなく, 血漿 11-OHCS 値の増加は認められず, 網内系食食能もほとんど変化しないことが観察された. 背部切開刺激, 電気刺激, 単独飼育刺激の担癌ラット副腎ならびに胸腺重量, 血漿 11-OHCS 値は担癌対照ラットのそれらとほとんど差異は認められず, 背部切開ラットのコンゴレド係数についても対照のそれと差異を認めない.

考 察

生体は諸種の内的外的刺激に反応して, それに適応した内部環境に変化し自己を防衛せんとする機能を有する. 一方, 癌は自律性をもって無制限に増殖するものとされているが, しかしその発育増殖には寄生性という重大な制約があるので癌の発育増殖は程度の差こそあれ宿主生体側の条件, 内部環境に影響されるものとおもわれる. したがって内部環境の変化を惹起する刺激もまた腫瘍の発育に影響を及ぼすものであることは推定に難くないところである. 刺激と腫瘍の発育に関してこれまで多数の研究がなされてきており, 例えば, Buinauskas¹³⁾, Fisher¹⁴⁾, Lewis¹⁵⁾, Gottfried¹⁶⁾等は移植腫瘍の発育や転移は外傷刺激により促進されることを認めており, また, Rashkis¹⁷⁾, Marsh¹⁸⁾, Molomut¹⁹⁾, Matthes²⁰⁾らは筋労作, 音響, 恐怖等の刺激が誘発腫瘍や移植腫瘍の発生増殖を抑制することを報告している. このように, 刺激の種類によって腫瘍の発育に及ぼす影響が異なることが観察されているのであるが, これは刺激の種類他, その強度, 負荷期間に起因するものと思われる. しかしながら, その機作についてはこれまでほとんど検討がなされていない. そこで著者は音響, 外傷, 電気, 単独飼育の 4 種類の相異なる刺激を負荷した場合に腫瘍の発育が如何なる態度を示すかについて宿主生体の副腎皮質機能および網内系機能との関連において実験的に検討を加えた.

Cannan²⁸⁾は生体の刺激に対する反応系の一つとして交感神経系の機能を重視し, 生体に刺激が加わると, アドレナリンが分泌されて自己を防衛するとした. 一方, Selye²³⁾は刺激に対する個体の防衛機構として内分泌臓器系, 就中, 下垂体・副腎系の機能を重視し, 種々の刺激 (ストレス) が個体に加わると副腎皮質ホルモンの分泌を中心とした刺激適応状態が発現すると考えている. 本研究においては腫瘍の発育に及ぼす諸種刺激の影響について検討することを目的としているので刺激によって惹起される内部環境の変化のうち, 交感神経系の反応よりも比較的長期にわたってその変化が持続すると思われる内分泌系の変化, 就中副腎皮質機能の変化を追求した.

内分泌系機能の変化を惹起する刺激としては, 音響²⁹⁾⁻³³⁾, 外傷³⁴⁾⁻³⁷⁾, 電気³⁸⁾³⁹⁾, 出血⁴⁰⁾, 温度変化⁴¹⁾, 筋労作⁴²⁾, 単独飼育⁴³⁾等あらゆる種類の刺激が挙げられており, これらの刺激に対する内分泌系の反応程度は副腎皮質におけるホルモンの産生量により知ることができる⁴⁴⁾⁴⁵⁾とされている. 副腎皮質のホルモン産生

量は、間接的には副腎中のアスコルビン酸の定量⁴⁶⁾や Thorn 試験⁴⁷⁾により推定しうるが、現在では副腎静脈血中のコルチコステロイドを定量することにより最も正確に測定しうるが、この方法は開腹して採血する必要があるので刺激とその反応を取扱う本研究には不都合である。また、副腎静脈血中のコルチコステロイド値は末梢血中のコルチコステロイド値とよく相関する⁴⁴⁾とされているので、著者は末梢血中のコルチコステロイド値の測定をもって刺激に対する反応程度の指標とした。ラットの末梢血中コルチコステロイドはその大部分がコルチコステロンである⁴⁸⁾ので、その定量にはコルチコステロンを検出しうる方法によらなければならない。De Moor ら²⁶⁾の血漿 11-hydroxycorticosteroids (11-OHCS) の測定法はコルチゾールおよびコルチコステロンのみを特異的に検出し得て、しかも操作が簡単で再現性にすぐれている方法であるので、著者はこの方法を採用した。De Moor らの方法で測定した健康ラットの血漿 11-OHCS 値は実験開始 1, 2, 3 週目で各々 18.5, 19.3, 20.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、これに音響刺激を加えると刺激 1, 2, 3 週目の血漿 11-OHCS 値は各々 24.5, 18.4, 16.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と刺激 1 週目で軽度の増加が認められるが、刺激 2 週目で対照とほとんど差なく、刺激 3 週目ではむしろ減少した。著者が用いた音響は 4,000 サイクル、112 フォンであって、これを負荷するとラットは興奮して動作が活発となって動きまわった。また、ラットの両耳を破壊して音響刺激を負荷しても平静を保ち、その際の血漿 11-OHCS 値にも変動がなかったことから上記実験群における血漿 11-OHCS 値の変動は音響刺激に起因するものであると考えられる。次に、外傷刺激として背部切開を施行し、その後 1, 2, 3 週目に血漿 11-OHCS 値を測定したところ各々 24.9, 39.7, 18.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であって、外傷刺激により高コルチコイド血状態が持続することが認められた。また、60 ボルト交流電気刺激を加えるとラットは悲鳴を發しつつ刺激箱の中を跳びまわったが、かかる電気刺激を 1 日 5 分間連日作用させ、その後 1, 2, 3 週目の血漿 11-OHCS 値は 19.0, 26.0, 28.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と 1 週目では対照とほとんど差異を認めなかったが、2 週目、3 週目では持続的な高値を示した。さらに、また、単独飼育ラットの血漿 11-OHCS 値は飼育 1, 2, 3 週目で各々 12.5, 10.0, 16.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と 1 飼育ケージ宛 5 頭飼育した対照ラットのそれよりも持続して低値であった。このように諸種の刺激により血漿 11-OHCS 値は副腎におけるコルチコステロイドの産生量⁴⁴⁾、肝臓におけるその代謝⁴⁹⁾⁵⁰⁾や末梢における利

用度、あるいは腎における排泄により変化するものであるが、著者の実験で血漿 11-OHCS 値の高値を示したラットでは、副腎の重量が増加し、かつ、組織学的にも皮質束状層の幅が増大し、血漿 11-OHCS 値に変化の認められないラットでは副腎の組織学的変化もほとんど認められなかったことから著者の観察した血漿 11-OHCS 値の変動は副腎皮質ホルモン産生量の変動に起因するものであることが推定される。Henkin ら³⁰⁾はラットに強い音響刺激を加えると副腎静脈血中のコルチコステロンが増加し、ついで減少、再び増加するという 2 相性のパターンを示すことを報告しており、有菌³¹⁾³²⁾は音響刺激でラットにおける副腎中のアスコルビン酸の減少を、前田³³⁾は犬における血漿 17-OHCS 値の上昇することを観察している。Matsuda ら³⁷⁾はラットの四肢を骨折させると下垂体・副腎系の機能が亢進して血中のコルチコステロンが増量することを認めており、Fortier ら³⁹⁾は 50V の交流電気刺激でラット血中コルチコステロイド値に変化をきたし、音響刺激を加えた場合と同様 2 相性のパターンを示すことを報告している。また、飼育密度も個々の動物に対して刺激になりうるのであって、Barrett ら⁴³⁾はラットを単独飼育をした場合と過密飼育をした場合とでは血漿コルチコステロン濃度が異なり、単独飼育では過密飼育よりも血漿コルチコステロン値が低下することを報告しているが、これらはいずれも刺激負荷後 2, 3 日の短期間の観察結果であるが、著者の成績は比較的長期 (3 週) にわたる刺激とその効果について観察したものである。

Selye²³⁾⁵¹⁾によれば諸種の刺激が生体に作用すると胸腺が萎縮し、その程度は刺激の強さに比例する傾向にあるとされている。健康ラットにおける胸腺重量は生後日数のすすむにつれて極微量宛減少するものである⁵²⁾が、健康ラットに音響刺激および単独飼育刺激を加えてもその減少率は対照ラットと大差を認めなかった。これに対し、電気刺激を負荷すると胸腺重量の減少率は対照に比し著しく高く、背部切開ラットでは刺激 2 週目までの減少率は対照に比し高いが、背部切開創のほとんど治癒した 2 週目から 3 週目にかけてはむしろ胸腺重量は増加することが観察された。他方、コルチコステロイドの投与によっても胸腺重量の減少は惹起される²³⁾⁵³⁾⁵⁴⁾ので、背部切開刺激および電気刺激による血漿 11-OHCS 値の増加と、顕著な胸腺重量の減少を併せ考えて、電気刺激および背部切開刺激は音響刺激あるいは飼育密度刺激よりもより強度の刺激であり、かつ、内分泌反応に対しては種類の異なった刺激であるものと推定される。

このように、本研究で用いられた諸種刺激はそれによる生体内反応の強弱を主として血漿 11-OHCS 値で認知しうる刺激であることが判明したのであるが、かかる諸種の刺激を腹水肝癌 AH109A 担癌ラットに負荷した場合の腫瘍の発育増殖に及ぼす影響について検討したところ、音響刺激ラットでは対照に比し皮下腫瘍の重量は低値であって、平均4日間延命した。また、背部切開、電気刺激ラットではともに皮下腫瘍の重量は対照よりも著しく増大しており、背部切開ラットでは比較的早期に腫瘍死することが観察された。単独飼育ラットの皮下腫瘍重量は対照とほとんど差異を認めなかった。さらにまた、AH109A 腹腔内担癌ラットに音響刺激を負荷しても軽度の延命効果が認められたが、背部切開ラットでは対照ラットの生存日数との間にほとんど差異を認めなかったことから、著者の用いた音響刺激は腹水肝癌 AH109A の増殖を抑制する内部環境を、背部切開および電気刺激はその増殖を促進する内部環境を惹起したものと考えられる。

一般に、担癌動物においては副腎が肥大する傾向にあることは広く認められている⁵⁵⁾⁻⁵⁸⁾ところであるが、この肥大した副腎の皮質機能については議論のあるところで、Begg⁵⁷⁾、Dalton ら⁵⁹⁾の如く機能低下とするものもあるが、機能が亢進してその皮質ホルモンの分泌が促進しているとするものが多い⁵⁸⁾⁶⁰⁾⁻⁶²⁾。Haddowら⁶³⁾は Walker carcinosarcoma 256 を持つラット副腎の組織学的な検索から担癌で肥大した副腎の機能は亢進していることを示唆しており、また富永⁶⁰⁾は、Walker carcinosarcoma 担癌ラット副腎静脈血中のコルチコステロンは増加していることを観察している。水上ら⁴⁾は腹水肝癌 AH 109 A 皮下担癌ラット副腎の皮質ホルモン産生能を J. van der Vies の方法、ならびに³H コレステロールの副腎 11-OHCS へのとりこみを見る方法で検討したところ、担癌副腎ではそのホルモン産生量が増加していることを認めている。Talaray ら⁶⁴⁾は Walker carcinosarcoma 担癌ラットの副腎を剔除するとその腫瘍の発育が対照の57%に抑制され、副腎皮質抽出物を連日投与するとこの抑制が軽減されることを報告している。水上ら⁴⁾も AH 109 A 皮下腫瘍を切除すると、増加していた副腎重量および血漿 11-OHCS 値が低下すると述べ、また、小林⁶⁵⁾はエストロゲン優位環境により惹起された過コルチコステロイド血状態ではジメチルアミノアゾベンゼン (DAB) 誘発肝癌 およびジメチルベンツアントラセン (DMBA) 皮下肉腫の発生増殖が促進されることを認めていることなどから、血中コルチコステロイドの増加した状態では腫瘍の発育が促進される

とすることができよう。著者の実験でも皮下担癌ラットではその血漿 11-OHCS 値が漸次増加して持続的に高値を示すことが観察されたのであるが、これに音響刺激を負荷すると血漿 11-OHCS 値の持続的な増加は認められず、ほぼ一定の値を維持し、かつ、かかるラットでは腫瘍の増殖が抑制されることが認められた。他方、背部切開、電気刺激ラットで血漿 11-OHCS 値は担癌対照ラットと同様に担癌経過のすすむにつれて増加することが認められ、これらラットの腫瘍増殖は促進されて比較的早期に腫瘍死した。Mühlbock²¹⁾ および Andervont²²⁾によればマウスを単独飼育すると乳癌の自然発生年齢は低下するとされているので、著者は移植腫瘍の発育に及ぼす単独飼育の影響について検索したのであるが、単独飼育により健常ラットでは血漿 11-OHCS 値は軽度に低下したが、この刺激は胸腺重量の減少率からみても極めて微弱な刺激であると考えられ、単独飼育担癌ラットでは血漿 11-OHCS 値および腫瘍重量は対照担癌ラットのそれらと差異はなく、この刺激によっては腫瘍の発育に全く影響を及ぼさないことが観察された。かかる実験成績から諸種の刺激は、それによって惹起される内分泌環境 (血漿 11-OHCS) の変化を介して腫瘍に作用するものと思われる。

ところで、生体は以上のほかにも諸種の刺激から自己を防禦する系として間葉系組織、就中、網内系組織を保持している。この組織の機能と癌の発育・増殖とに関しては古くから多数の研究がなされてきた。Fromme⁵⁾、Stern⁶⁾は網内系の脆弱ないし抵抗性の減弱、あるいは腫瘍誘発物質の増加による網内系機能の失調が腫瘍の発育を促進することを示唆しており、磨伊⁷⁾、宮城⁸⁾もメチルコラントレン誘発肉腫ならびに Ehrlich 腹水癌の発育は人為的に網内系機能を亢進せしめると抑制され、逆にコーチゾンの大量投与や墨汁充填で網内系機能を減弱せしめると促進することを実験的に確認している。さらに Stern⁹⁾、山形ら¹⁰⁾、大森¹¹⁾、川俣ら¹²⁾は臨床癌症例についてその網内系機能をコンゴレッド係数で検討した結果癌症例では網内系組織の食食機能が低下することを指摘しており、また水上ら⁶⁶⁾⁶⁷⁾も癌患者においては抗体産生能の低下するものが多く、この抗体産生能とコンゴレッド係数は相関々係にあることを指摘している。このように担癌生体の網内系機能は腫瘍の発育と密接な関連を有するものであることを知る事ができるのであるが、他方、網内系機能はコルチゾンにより抑制される⁶⁸⁾⁻⁷⁰⁾とされており、また Bawls ら⁷¹⁾ および藤井ら⁷²⁾は動物の下垂体を剔除するとその機能は亢進するこ

とを認めているところから網内系機能と血中コルチコステロイド値との間にはある種の関連性の存することが推定される。前述の如く諸種の刺激を負荷すると血漿コルチコステロイド値が変動するので、これらの刺激は網内系機能に対しても影響する可能性があるものと考えられる。

そこで著者は音響刺激および外傷刺激の網内系機能に及ぼす影響について検討を加えた。網内系機能の測定には Alder-Reimann⁷³⁾ に準じたコンゴレッド法⁷⁾を採用したが、この方法は一般に網内系機能の判定の指標となり得る⁷³⁾⁻⁷⁶⁾ものとされている。音響刺激を健常ラットに負荷してもそのコンゴレッド係数は対照とほとんど差異を認めなかったが、背部切開刺激を健常ラットに加えるとコンゴレッド係数は上昇(網内系貪食能の低下)することが観察された。さらに、担癌ラットの担癌 1, 2, 3 週目のコンゴレッド係数の平均値は各々 42.4, 49.5, 51.6 と担癌経過のすすむにつれて上昇したが、これに音響刺激を負荷すると担癌 1, 2, 3 週のコンゴレッド係数は各々 42.4, 44.4, 45.0 であって担癌経過に伴う網内系機能の低下が抑制される傾向が認められた。これに対し背部切開刺激担癌ラットの担癌 1, 2, 3 週目のコンゴレッド係数は各々 46.0, 50.2, 48.0 と対照担癌ラットのそれらとほとんど差異がなく網内系機能が持続的に低下しているのが観察された。移植腫瘍担癌生体における網内系機能に関しても多数の研究がなされており⁸⁾⁻⁷⁷⁾⁻⁷⁹⁾, Old⁷⁹⁾ は sarcoma 180 担癌マウスの carbon clearance rate による網内系の貪食能は腫瘍の増大につれて低下することを認めており、他方、宮城⁸⁾ は Ehrlich 腹水癌で同様の成績を発表し、さらに Zymosan, typhoid-paratyphoid vaccine, Parotin, Solcoseryl 等で網内系機能を賦活すると Ehrlich 癌の発育が抑制されると報告している。AH109A 担癌ラットでも担癌経過に伴ってコンゴレッド係数の上昇することが観察されたが、これに音響刺激を負荷すると腫瘍の発育が抑制された。かかる音響刺激担癌ラットのコンゴレッド係数は担癌経過に伴っても上昇せず比較的低値を維持したことから、音響刺激は網内系機能に関しても腫瘍発育抑制的に作用しているものと考えられる。他方、背部切開刺激の負荷により健常ラットのコンゴレッド係数は上昇して網内系機能を低下せしめることが観察された。この刺激を担癌ラットに負荷すると皮下腫瘍の発育が促進され、かつ、早期に腫瘍死する結果を得たのであるが、かかるラットではコンゴレッド係数は対照ラットのそれとほぼ等しく持続的に高値を示したことから、背部切開刺激は網内

系機能をも低下せしめて腫瘍発育促進的に作用するものと考えられる。

以上のごとく、諸種の刺激によって惹起される生体の内部環境の変化として、血漿 11-OHCS 値が低下するものでは網内系機能が亢進しており、また血漿 11-OHCS 値の上昇するものでは網内系機能が低下しているという相関が得られ、移植腫瘍においても同様にこの両者は相反する作用を有し、前者の相関では腫瘍発育抑制的に、後者の相関では腫瘍発育促進的に作用することが判明した。

ところで生体の諸種の機能は相互に平衡状態を保持しつつ外界の刺激に対処している。この機能平衡に関係する系としてステロイドホルモンの分泌を中心とした間脳・下垂体・副腎皮質系が重要視されており²³⁾, Lipschutz⁸⁰⁾ はこの系の機能平衡の破綻は個性防禦力を低下せしめるとしている。背部切開あるいは電気刺激のごとき強力な刺激が長期にわたって作用すると間脳・下垂体・副腎皮質系の機能の破綻が惹起され、副腎皮質機能が持続亢進して高コルチコステロイド血状態が発現し、これが網内系の機能を低下させることにより個体の癌防禦力を減弱せしめて腫瘍の発育を促進せしめたものと考えられる。また、音響刺激のごとく、副腎皮質ホルモンの分泌にほとんど影響を与えない微弱な刺激が存続すると個体に hypergia 状態をもたらして網内系の vitality を強化し、腫瘍に対して抑制的に作用するものと推測される。

このように諸種刺激の腫瘍発育に及ぼす影響については単に刺激によって惹起される内分泌系の機能変調のみならず、これと関連する網内系機能の変調についても考慮する必要がある、このことが今日ホルモン非依存性と考えられている癌腫の発生・増殖を理解する上でも重要なことであると思われる。

結 論

担癌ラットに諸種刺激を負荷した際の腫瘍の発育につき検索し、次の結果を得た。

1. 健常ラットに音響刺激を負荷すると血漿 11-OHCS 値は 1 週で軽度上昇するが、2, 3 週では対照とほとんど差異がなく、また網内系機能も対照とほぼ同様でほとんど差異を認めなかった。背部切開および電気刺激健常ラットでは血漿 11-OHCS 値が増加し、網内系機能が低下した。単独飼育ラットでは血漿 11-OHCS 値は対照よりも持続して低値であることが観察された。血漿 11-OHCS 値の増加したラットでは副腎が肥大し、組織学的にも副腎皮質機能亢進所見を示した。

2. 腹水肝癌 AH109A 担癌ラットに音響刺激を負荷すると腫瘍重量は対照よりも低値で軽度の延命結果が認められた。背部切開および電気刺激ラットでは腫瘍重量が対照よりも著しく増加し、背部切開ラットでは比較的早期に腫瘍死した。また、単独飼育ラットの皮下腫瘍重量は対照とほとんど差異を認めなかった。次に AH109A を腹腔内移植したラットに音響刺激を負荷すると軽度の延命効果が認められたが、腹腔内担癌背部切開ラットの生存日数は対照とほとんど差異を認めなかった。

3. 腹水肝癌 AH109A 担癌対照ラットでは副腎重量は担癌経過のすすむにつれて持続的に増加、胸腺重量は減少、血漿 11-OHCS 値の持続的な増量および網内系食食能の持続的な低値が認められたが、音響刺激を負荷すると副腎重量は担癌経過がすすんでもほとんど増加せず、胸腺重量の減少率は対照と差異なく、血漿 11-OHCS 値の増加は認められず、網内系食食能もほとんど変化しないことが観察された。背部切開刺激、電気刺激、単独飼育刺激の担癌ラット副腎ならびに胸腺重量、血漿 11-OHCS 値は担癌対照ラットのそれらとほとんど差異は認められず、背部切開担癌ラットのコンゴレッド係数についても差異を認めなかった。

従来諸種の刺激の腫瘍増殖に及ぼす影響については一定の見解がなく、また、その機作についても検討に乏しい。以上の実験成績によっても刺激の種類によって腫瘍の発育に及ぼす影響が異なることが観察されたのであるが、著者は腫瘍の発育と密接な関連を有することが実証されている血中 11-OHCS 値および網内系機能との関連において検討した結果、血中 11-OHCS 値が上昇してかつ、網内系機能を低下せしめるような種類の刺激は腫瘍の発育を促進せしめ、他方、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とき刺激は腫瘍の発育を抑制することが認められた。

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、御鞭撻下された堀康郎博士、西尾功博士ならびに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41年度文部省がん特別研究費の援助を受けている。

文 献

- 1) 水上哲次 : 臨と研, 42, 1100 (1965).
- 2) Mizukami, T. : Arch. Geschwulstforsch., 27, 97 (1966).
- 3) 水上哲次・長治達雄 : 日内分泌誌, 43, 251 (1967).
- 4) 水上哲次・

- 西尾 功・小林淳介・島 弘三・藤井 浄・長治達雄・中島良明 : ホルモンと臨, 16, 679 (1968).
- 5) Fromme, A. : Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms, S. 130, Dresden und Leipzig, Theodor Steinkopff, 1960.
- 6) Stern, K. : Reticuloendothelial Structure and Funktion (ed. Heller, J. H.), P. 233, New York, Ronald Press Co., 1960.
- 7) 壺伊正義 : 十全医会誌, 76, 46 (1968).
- 8) 宮城文男 : 十全医会誌, 76, 541 (1968).
- 9) Stern, K. : J. Laborat. Clin. Med., 26, 809 (1941).
- 10) 山形徹一・三浦清美・結城時男・内海信雄・添田 実・佐藤正次 : 癌, 47, 489 (1956).
- 11) 大森幸夫 : 日網会誌, 3, 47 (1963).
- 12) 川俣健二 : 医学のあゆみ, 53, 802 (1964).
- 13) Buinauskas, P., Mc Donald, G. O. & Cole, W. H. : Ann. Surg., 148, 642 (1958).
- 14) Fisher, B. & Fisher, E. R. : Ann. Surg., 150, 731 (1959).
- 15) Lewis, M. R. & Cole, W. H. : Arch. Surg., 77, 621 (1958).
- 16) Gottfried, B. & Molomut, N. : Acta un. Int. Cancr., : 20, 1617 (1964).
- 17) Rashkis, H. A. : Science, 116, 169 (1952).
- 18) Marsh, J. I., Miller, B. E. & Lamson, B. G. : J. Nat. Cancer Inst., 22, 961 (1959).
- 19) Molomut, N., Lazere, F. & Smith, L. W. : Cancer Res., 23, 1097 (1963).
- 20) Matthes, T. H. : Acta un. Int. Cancr., 20, 1608 (1964).
- 21) Mühlbock, O. : Acta un. Int. Cancr., 7, 351 (1951).
- 22) Andervont, H. B. : J. Nat. Cancer Inst., 4, 579 (1944).
- 23) Selye, H. : J. Clin. Endocr., 6, 117 (1946).
- 24) Selye, H. : Science, 122, 625 (1955).
- 25) 渡辺 仁 : 米子医誌, 6, 1 (1955).
- 26) De Moor, P., Steeno, O., Raskin, M. & Hendrix, A. : Acta Endocr., 33, 297 (1960).
- 27) 山形徹一・三浦清美・金子昭雄・菊田 豊 : 最新医学, 17, 1065 (1962).
- 28) Cannon, W. B. : Amer. J. Physiol., 50, 399 (1919).
- 29) 沼田信行 : 日耳鼻会報, 61, 1199 (1958).
- 30) Henkin, R. I. & Knigge, K. M. : Amer. J. Physiol., 204, 710 (1963).
- 31) 有蘭初夫・井原義行・六藤美江子 : 山医大産業医研年報, 11, 1 (1963).
- 32) 有蘭初夫・井原義行 :

- 山医大産業医研年報, 12, 106 (1964). 33)
- 前田武麿 : 日大医誌, 25, 743 (1966). 34)
- Knigge, K. M., Penrod, C. H. & Schindler, W. J.** : Amer. J. Physiol., 196, 579 (1959).
- 35) **Walker, W. F., Shoemaker, W. C., Kaalstad, A. J. & Moore, F. D.** : Amer. J. Physiol., 197, 781 (1959). 36) **Hodges, J. R. & Vernikos, J.** : Acta Endocr., 30, 188 (1959). 37) **Matsuda, K., Duyck, C., Kendall, J. W. & Greer, M. A.** : Endocrinology, 74, 981 (1964). 38) **Stevenson, J. A. F., Kaplan, S. J. & Rosvold, H. E.** : Feder. Proc., 9, 122 (1950). 39) **Fortier, C., Groot, J. & Hartfield, J. E.** : Acta Endocr., 30, 219 (1959). 40) **Mack, E. & Egdahl, R. H.** : Surg. Forum, 18, 48 (1967). 41) **Griffiths, J. D., Hoppe, E & Cole, W. H.** : Cancer, 14, 111 (1961). 42) **Sayers, G.** : Physiol. Rev., 30, 241 (1950). 43) **Barrett, A. M. & Stockham, M. A.** : J. Endocr., 26, 97 (1963). 44) 石原一郎 : 最新医学, 22, 2383 (1967). 45) **Endröczy, E., Bata, G. & Martin, J.** : Endocrinologie, 35, 280 (1958). 46) **Rerup, C. & Hedner, P.** : Acta Endocr., 38, 220 (1961) 47) **Thorn, G. W., Forsham, P. H., Prunty, F. T. G. & Hills, A. G.** : J. A. M. A., 137, 1005 (1948). 48) **Bush, I. E.** : J. Physiol., 115, 12 (1951). 49) **Tyler, F. H., Schmidt, C. D., Eik-Nes, K., Brown, H. & Samuels, L. T.** : J. Clin. Invest., 33, 1517 (1954). 50) **Brown, H., Willardson, D. G., Samuels, L. T. & Tyler, F. H.** : J. Clin. Invest., 33, 1524 (1954). 51) **Selye, H.** : Brit. J. Exp. Path., 17, 234 (1936). 52) 信永利馬・内田俊夫・中村勝美・塩田尚三・塩谷明利 : 実験動物, 12, 13 (1963). 53) **Hall, C. E. & Hall, O.** : Amer. J. Physiol., 196, 946 (1959). 54) **Selye, H.** : Zeitsch. Krebsforsch., 60, 316 (1955). 55) **Aoki, C.** : 癌, 32, 100 (1938). 56) **Savard, K.** : Science, 108, 381 (1948). 57) **Begg, R. W.** : Cancer Res., 11, 341 (1951). 58) **Hilf, R., Burnett, F. F. & Bormann, A.** : Cancer Res., 20, 1389 (1960). 59) **Dalton, A. J. & Peters, V. B.** : J. Nat. Cancer Inst., 5, 49 (1944). 60) 富永 健 : 阪大医誌, 17, 487 (1965). 61) 中村俊一・中田陽造・松本圭史・坂本幸哉 : 日本癌学会記事, 第25回, 105 (1965). 62) 藤原誠喜 : 札幌医誌, 28, 273 (1965). 63) **Haddow, A., Horning, E. S. & Smith, N. C.** : Schweiz. Med. Wschr., 87, 396 (1957). 64) **Talaray, P., Takano, G. M. V. & Huggins, C.** : Cancer Res., 12, 838 (1952). 65) 小林淳介 : 十全医会誌, 77, 506 (1956). 66) 水上哲次・西尾 功・土原一弘・木藤光彦・藤田秀春 : 日本癌学会記事, 第25回, 163 (1966). 67) 水上哲次・小坂 進 : 日医事新報, 2264, 17 (1967). 68) **Heller, J. H.** : Endocrinology, 56, 80 (1955). 69) **Nicol, T. & Bilbey, D. L. J.** : Nature, 182, 606 (1958). 70) **Spain, D. M., Maloment, N. & Halber, A.** : Science, 112, 335 (1950). 71) **Bawls, B., Goldzieber, J., Tichner, J. & Backer, E.** : J. Lab. Clin. Med., 44, 512 (1954). 72) 藤井高明・笹脇敏郎・与那原良夫・北川美和夫 : 日血会誌, 20, 274 (1957). 73) **Alder, H. & Reimann, F.** : Zschr. Exper. Med., 47, 617 (1925). (27)より引用). 74) 中山章壮 : 岡山医誌, 71, 4031 (1959). 75) 三好為一 : 十全医会誌, 41, 1222 (1936). 76) 柴田久雄 : 日内会誌, 48, 1601 (1960). 77) **Halpern, B. E.** : Reticuloendothelial Structure and Funktion (ed. Heller, J. F.), p. 259, New York, Ronald Press Co., 1960. 78) 石橋幸雄・藤井源七郎・関口宗正・芦川和高 : 最新医学, 17, 1102 (1962). 79) **Old, L. J., Clarke, D. A., Banacerraf, B. & Gold-Smith, M.** : Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 264 (1960). 80) **Lipschutz, A.** : Acta un. Int. Cancr., 10, 70 (1954).

A b s t r a c t

Influence of four different stimulations of noise, injury, electric stimulation and single cage feeding on tumor growth of subcutaneously implanted ascitic hepatoma AH 109 A was investigated.

It was previously ascertained that these four stimulations significantly influenced plasma 11-OHCS level and reticuloendothelial function as measured by Congo red clearance in healthy adult rats.

Noise stimulation of 4,000 c. p. s., 112 phon for an hour a day every day in rats with subcutaneous tumor growth resulted in decrease in tumor weight as compared with the control animals, and in these animals survival time was prolonged 4 days.

Plasma 11-OHCS level in the animals with noise stimulation was continuously lower than in the control tumor-bearing ones, and phagocytic reticuloendothelial function in these animals was maintained around the normal level, whereas it was seriously disturbed in the control tumor-bearing animals.

Traumatic stimulation of incision in the back and electric stimulation of AC 60 V for 5 minutes every day similarly resulted in marked increase in tumor weight compared with the control animals.

Survival time in the animals with incision in the back was about 5 days shorter than in the control tumor-bearing animals.

Plasma 11-OHCS level in these animals showed little difference from that of the control animals, being maintained in a high level, and was never decreased as in the animals with noise stimulation, as described above. Reticuloendothelial function in the animals with traumatic stimulation was disturbed as well as in the control animals.

There was little difference in tumor size both when fed in a single cage and when 5 rats were fed in a cage.

In plasma 11-OHCS level little difference was observed in these two groups. Thus, it was assumed that stimulation of single cage feeding had little influence on tumor growth.

Concerning the influence of various stimulations on tumor growth, there has not yet been any established opinion, and little has been studied of its mechanism.

From the findings of the present experiment, it was observed that tumor growth is differently influenced depending on the character of the stimulation. To summarize these findings, it was strongly presumed as observed in the association with plasma 11-OHCS and reticuloendothelial, of which close correlation to tumor growth was proved, that such character of stimulation as increases plasma 11-OHCS and decreases reticuloendothelial function enhances tumor growth, and on the contrary, such character of stimulation as has slight influence on the adrenal cortex and causes little disturbance in the reticuloendothelial function inhibits it.

写真1 健常ラット副腎皮質 (HE ×33)

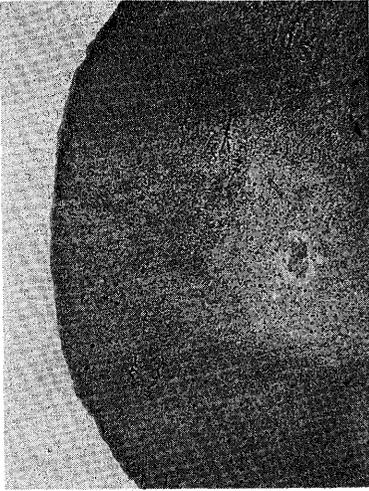


写真2 健常ラット副腎皮質 (HE ×200)

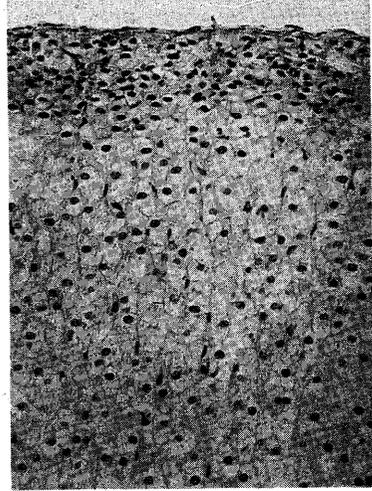


写真3 健常ラット音響刺激1週目副腎皮質 (HE ×33)

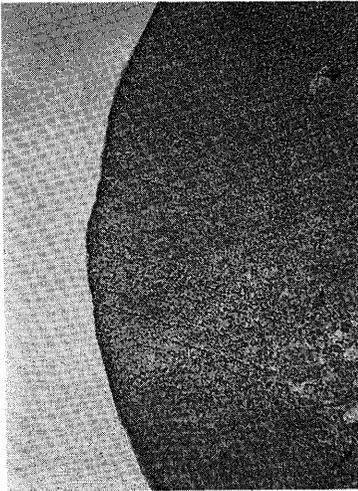
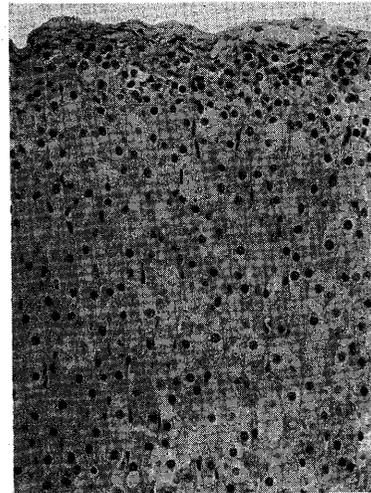
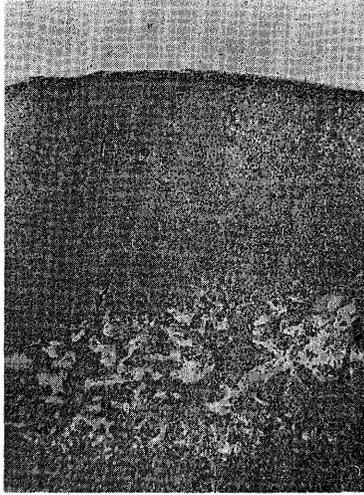


写真4 健常ラット音響刺激1週目副腎皮質 (HE ×200)



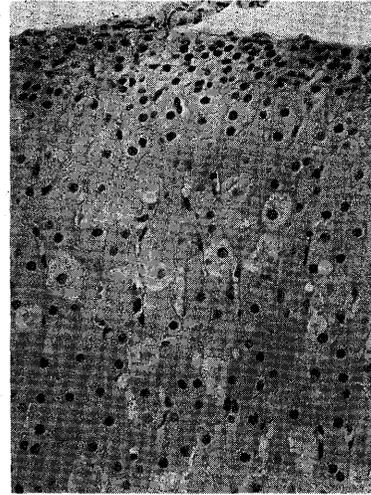
皮質束状層細胞胞体中の空胞の減少

写真5 健康ラット電気刺激1週目副腎皮質
(HE ×33)



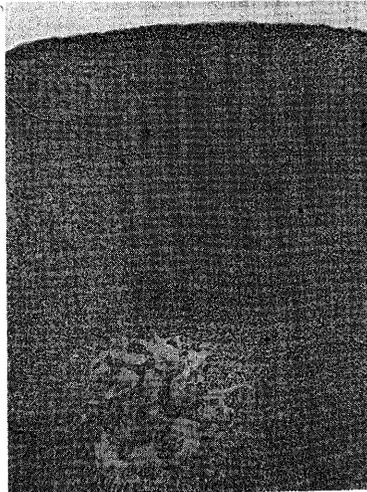
皮質束状層幅の増大

写真6 健康ラット電気刺激1週目副腎皮質
(HE ×200)



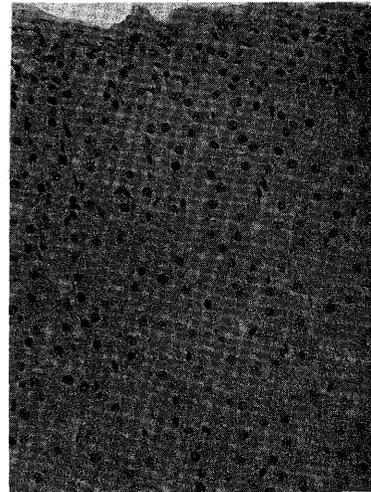
皮質束状層細胞胞体中の空胞の減少

写真7 担癌対照ラット副腎皮質: 担癌3週
(HE ×33)



皮質束状層幅の著明な増大

写真8 担癌対照ラット副腎皮質: 担癌3週
(HE ×200)



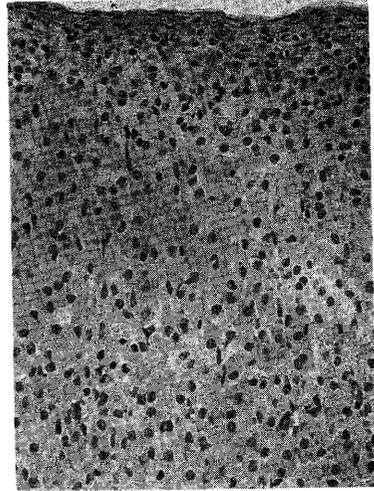
皮質束状層細胞胞体中の空胞の減少

写真9 背部切開担癌ラット副腎皮質：担癌2週
(HE ×33)



皮質束状層幅の著明な増大

写真10 背部切開担癌ラット副腎皮質：担癌2週
(HE ×200)



皮質束状層細胞胞体中の空胞の減少