

乳腺腫瘍に関する研究

金沢大学医学部第一外科学教室(主任 卜部美代志教授)

広瀬竜夫

(昭和37年8月27日受付)

慢性乳腺症の記載は遠く1828年に遡り、Astley Cooperが中年婦人によくみられる良性孤立性嚢胞を記載し、cellulous hydatidesとよんだのはじまるといわれる。この疾患が近年とくに注目を引くにいたつたのは、乳癌の発生母地としての問題からである。久留教授⁴⁶⁾は昭和27年の外科学会において“前癌状態に就いて”宿題報告を行い、(1)腺管上皮の増殖、(2)小葉腺管 adenoma→癌化、(3)淡明上皮(化生的変化)からの癌化、(4)fibroadenoma→癌化、の4型式を組織学的に証明し得たとし、慢性乳腺症と乳癌との関係は極めて密接なものであると結論されてい

る。しかし、それ以後においても諸家の見解は極めて不一致であり、慢性乳腺症の悪性変化は一般に承認されているとはいうものの、その頻度或いはその範囲について、なお将来も充分検討すべき問題であると信ずる。当教室においてはさきに川崎が乳癌の発生母地について研究したが、その後山崎、河合、著者らがこの研究を引き継いでいる。著者はこれらの研究に関連して臨床例について乳腺腫瘍の統計的観察及び組織化学的検索を行い、一方動物実験によつて性 hormone の腫瘍核酸代謝に及ぼす影響を観察したので報告する。

第1編 臨床乳腺腫瘍の統計的並びに組織化学的研究

I. 研究対象並びに方法

(1) 統計的観察

(イ) 1941年より1959年に至る18年間に当教室において手術(乳癌に対しては乳房切断術、慢性乳腺症に対しては単純乳房切除を主とする)された乳腺腫瘍299例(乳癌156例、再発乳癌19例、慢性乳腺症124例)について臨床事項の一般的統計を試みた。慢性乳腺症は甚だ複雑多岐な形態学的変化を盛つており、その組織学的規定について、従来多くの見解が述べられてはきたが、なかでも Schultz Braun⁶⁵⁾(1933)のまとめた病理組織像は、ほぼその全容を現わすものといえる。即ち、退行変性、増殖機転、化生的変化の3変化が密接な関係を保ちつつ瀰漫性に出現するものである。教室においては、さきに川崎⁴⁷⁾、河合⁴⁸⁾の乳癌と慢性乳腺症との関係に関する研究があつて、それらもこの3変化を骨子として慢性乳腺症変化を把握しており、ことに河合は慢性乳腺症をI、II、III、IV型に分けている(表1)。著者もまたこれらの所見を参考にす一方、慢性乳腺症の部分像構成としては、Stewart &

表1 腺上皮の組織学的所見による慢性乳腺症の分類(河合)

病型	主要組織所見
乳腺症I型	腺上皮の増殖傾向の認められないもの
乳腺症II型	腺上皮の増殖を認めるもの
乳腺症III型	腺上皮の化生的増殖著明なもの
乳腺症IV型	組織学的特徴の一定しないもの

Footeの分類を改変された太田博士⁶²⁾の分類を取り入れて検索を進めた(表2)。

(ロ) 昭和34年7月付調査で、乳癌108例(1941年~1954年)、慢性乳腺症124例(1941年~1958年)、その他の良性腫瘍13例(1956年~1958年)、及び当外科で診断を受けたが手術を行わずに経過観察を契められた慢性乳腺症123例、その他の良性腫瘍及び乳腺炎143例(1950年~1958年)、以上511人にアンケートを求め、乳癌の治療成績、慢性乳腺症の癌化率等を求めた。

Studies of the Breast Tumor. I. Statistical and Histochemical Studies of the Clinical Breast Tumor. II. Influences of Several Hormones on the Nucleic Acid Metabolism of the Implanted Mouse Tumor. **Tatsuo Hirose**, Department of Surgery, (Director: Prof. M. Urabe), School of Medicine, University of Kanazawa.

表 2 慢性乳腺症の部分像 (太田)

A. 上皮の病変	
1. 腺房上皮の増殖及び二次的変化	
a. 腺房上皮増生症 (acinar hyperplasia)	
b. 腺房型腺症 (acinar adenosis, adenosis of acinar type)	
c. 小嚢胞形成	
d. apocrine 化生	
2. 輸出管上皮の増殖及び二次的変化	
a. 輸出管上皮増殖症 (duct epithelial hyperplasia)	
b. 閉塞性末梢輸出管型腺症 (blunt duct adenosis, adenosis of duct type)	
輸出管乳頭腫症 (duct papillomatosis)	
c. 輸出管嚢胞形成	
d. apocrine 化生	
B. 間質の病変	
1. 小葉間質の増生	
2. 小葉間間質の増生	
3. 輸出管周囲間質の増生	
4. 細胞浸潤	
5. 肉芽腫形成	

(2) 組織化学的検索^{61),37)}

1956年6月より1961年3月までの期間に当科で手術されたもののうち乳腺腫瘍89症例, 99乳腺を材料として組織化学的検索を行った。これらの材料については、剔除後できるだけ速かに腫瘍部位及び正常部位の組織片を切りとり、無水 alcohol, acetone 及び formalin 固定等を行い、56°C 以下の 孵卵器内で paraffin 包埋をなし切片とした。

組織化学的観察方法としては、次の数種の検索が選ばれた。加水分解酵素として、alkaline phosphatase, acid phosphatase, 5-nucleotidase, 蛋白分解酵素として peptidase がとり上げられた。核酸系として DNA 及び RNA (methylgreen-pyronin 法)、炭水化物系に対して、PAS 反応及び metachromasia が検べられ、脂質系検索に対して sudan III, sudan IV, sudan black B の染色が行われた。別に全標本の hematoxylin-eosin 染色を行って比較検討した。以上の組織化学的検査手技の詳細は、各項において述べることとするが、大要を第3表に掲げる。

a) alkaline phosphatase (以下 Al-ph と略記)

表 3 組織化学検査法

種 目	固 定 法	封 入 法	染 色 法	陽 性 部
Alkaline phosphatase	冷アセトン又は冷アセトン無水アルコール等分液	パラフィン	Gomori 氏法改良法 (1941)	褐色又は黒色
Acid phosphatase	冷アセトン	パラフィン	Gomori 氏法改良法 (1950)	暗黒褐色
5-nucleotidase	80%アルコール	パラフィン	McManus 氏法 (1952)	黒 色
Peptidase	冷アセトン	パラフィン	青木等 (1955)	黒 色
DNA, RNA	Carnoy 氏液又は純アルコール	パラフィン	Methylgreen-pyronin 染色 (Brachet 氏法 1940)	DNA 緑色 RNA 赤色
DNA	10%ホルマリン	パラフィン	Feulgen 氏反応	紫 赤 色
PAS	Carnoy 氏液	パラフィン	McManus 氏法 (1948)	赤 紫 色
Metachromasia	Carnoy 氏液	パラフィン	大野・野附・川井氏法 (1951)	赤 色
脂 質	ホルマリン	凍結切片	Daddi 氏法 (Sudan III)	橙 色
	"	"	Herxheimer 氏法 (Sudan IV)	"
	"	"	Lison 氏法 (Sudan black B)	暗 藍 色
脂 肪 酸	ホルマリン	凍結切片	岡本・上田・加藤氏法 (1944)	青緑色又は赤褐色
磷 脂 質	ホルマリン	凍結切片	岡本・島本・上田・楠本・芝田氏法 (1952)	青 紫 色
Phosphoamidase	冷アセトン	パラフィン	Gomori 氏法 (1948)	黒 褐 色
磷 酸	無水アルコール	パラフィン	ウラニール硝酸銀法 (1944)	黒 色

Gomori 改良法に従つて、 β -glycero-磷酸-soda を基質とし、これに本酵素反応の賦活剤である magnesium ion が加えられている pH 9.4 の基質緩衝液に、37°C, 4 時間浸漬し、最終反応物質を硫化 cobalt として検査した。Al-ph. 反応陽性の所では淡黒色乃至濃黒色を呈するが、その活性度即ち染色の度合は強弱色々であり、染色の濃淡により、活性度を+, ++, +++ の3段階に区別した。以下すべて、これに準ずる。

b) acid phosphatase (以下 Ac-ph. と略記)

Gomori 氏法改良法に従い基質緩衝液 (ph 4.5~5.0) に1~8時間浸漬し、反応により生じた磷酸鉛として観察した。

c) 5-nucleotidase

McManus 氏法による。

d) peptidase

青木らの方法に従い、塩化 cobalt を含む M/10 塩化安門溶液に1%の割合に pepton を溶解し、これを ammonia により pH 7.5 とした基質液中に 37°C, 8 時間反応せしめ、活性部に附着した cobalt を硫化 cobalt として観察した。

e) DNA 及び RNA

Carnoy 氏液または純 alcohol にて固定後、methyl-green-pyronin 染色 (Unna 氏液) を行つた。

f) PAS 反応

Carnoy 氏液で固定後 paraffin 切片を作製して、McManus 氏法による過沃素酸 Schiff 氏反応 (PAS 反応と略記) を検し、大野、野附、川井氏法による酸性粘液多糖類染色を行つた (metachromasia)。

g) 脂質の検出には formalin 固定後凍結切片を作製し Daddi 氏法による sudan III 染色, Herxheimer 氏法による sudan IV 染色, Lison 氏法による sudan black B 染色, 岡本, 上田, 加藤氏法による脂肪酸染色, 岡本, 島本, 上田, 楠元, 芝田氏法による磷脂質染色等を行つた。

h) その他, Gomori 法による phosphamidase の検出及び uranium 硝酸銀法による磷酸の検出等も行つた。

II. 研究 成 績

1. 臨床事項の統計的観察

(イ) 慢性乳腺症と乳癌との関係

乳癌156例を組織学的にみると、慢性乳腺症の所見を伴うもの 107例 (69%), 伴わないもの49例 (31%) である。慢性乳腺症から明らかに癌化したことを認め得るものは26例である。これは全慢性乳腺症 124 例に

表 4 乳癌156例

慢性乳腺症を伴うもの	107 (69%)
慢性乳腺症を伴わないもの	49 (31%)
慢性乳腺症より癌化したものと認めたもの	26 (17%)

表 5 慢性乳腺症より癌化した症例の癌化型式 (26例)

1) 輸出管乳頭腫症型式の上皮増殖よりの癌化 (そのうち, apocrine 化生上皮型乳頭腫状増殖よりの癌化:汗腺型癌* 3例)	17例
2) 末梢輸出管型腺症型式の上皮増殖よりの癌化	2例
3) 腺房上皮増殖乃至腺房型腺症型式の上皮増殖よりの癌化	7例

*Sweat gland carcinoma or apocrine cell carcinoma (Foote-Stewart et al).

対し21%, 全乳癌例156例に対し17%にあたる(表4)。26例の慢性乳腺症からの癌化例について、その組織発生を既存の慢性乳腺症構成部分像のいずれに求めることができるかを検討した(表5)。それによると 1) 輸出管上皮の異型増殖、ことにその乳頭上皮増殖(輸出管乳頭腫症)よりの癌化と認められるものは17例であるが、そのうち3例については、増殖した腫瘍細胞巢の諸所に化生像の随伴が著しく、著明な好酸性胞体を有する apocrine 化生腺細胞に類似の所見を認めている。また、2) 末梢輸出管型腺症型式の上皮増殖よりの癌化2例、及び、3) 腺房上皮増殖乃至腺房型腺症型式の上皮増殖よりの癌化7例の3型式がみられた。これからも明らかのように、慢性乳腺症部分像のうち、就中腺管上皮の乳頭状増殖(輸出管乳頭腫症)を示すものが、癌化の点で最も警戒すべき所見として注目される。

一方、慢性乳腺症の経過追跡については、昭和16年より33年までの17年間に、当教室で乳房切除を受けた124例のうち、術後の経過を追求し得たものは85例である。このうち癌化の明らかなのは1例(1.2%)である(表6)。この症例は、左乳房の出血を主訴として来院し、両側慢性乳腺症の診断で左乳房切除術施行、

表 6 慢性乳腺症その他の臨床経過

病 名	手術の有無	追求し得た症例数	癌化例	計
慢性乳腺症	手術例	85	1(1.2%)	2(1.4%)
	非手術例	57	1(1.8%)	
良性腫瘍及び乳腺炎	非手術例	54	0(0)	

組織学的には乳頭腫症増殖を示し、腺腔内に出血を認める像を呈していたが、術後2年対側乳腺に乳癌の発生を来したものである(図1)。

また、昭和25年より昭和33年までの間に、当教室外来において、慢性乳腺症の診断を受け、そのまま経過観察することを奨められた非手術慢性乳腺症123例中、経過をよく追求め得たものは57例である。その後癌化したことが明らかになったものは1例(1.8%)である(表6)。手術を受けなかつた良性腫瘍及び乳腺炎143例中、経過を追求め得たものは54例がある。その中には、癌化したものはなかつた。

(ロ) 治療成績

乳癌根治手術を施行した後に、その予後を正確に追求め得たものは96例であつた。そのうち、5年以上生存例は54例(56%)であつた(表7)。

また、慢性乳腺症より癌化したと認められた初期癌の予後は極めて良好で、その5年生存は15例中14例

(93%)に達する(表8)。

組織学的に慢性乳腺症所見を伴う乳癌と、伴わない乳癌とに分けると、慢性乳腺症を伴うものの5年生存率67%であるが、伴わないものそれは34%である(表9)。

○年齢の関係：5年以上生存率からみると、39歳以下の例において僅かに低い(表10)。

○病恹期間との関係：一定の関係が見出せない。ただ3年以上の病恹期間を有する症例の遠隔成績が案外良好である(表11)。

○腫瘍の大きさとの関係：腫瘍の大きさとの予後は相関を有し、5.1cm以上のものの5年生存率31%で、腫瘍が小さい程予後は良好である(表12)。

○腫瘍の位置との関係：内半側にあるものの5年生存率は50%、外半側にあるものの5年生存率は63%で、内半側にあるものの方が予後が悪く、中央部にあるものの5年生存率は最も低く38%を示している(表

表7 乳癌96例の遠隔成績

症 例 数	5 年 生 存 率
96	54 (56%)

表8 慢性乳腺症より癌化した初期乳癌例の遠隔成績

症 例 数	5 年 生 存 率
15	14 (93%)

表9 乳癌96例の治療成績

	例数	5年生存例
慢性乳腺症を伴うもの	64	43 (67%)
慢性乳腺症を伴わないもの	32	11 (34%)
計	96	54 (56%)

表11 病恹期間と遠隔成績

病 恹 期 間	乳腺症(+) " (-)	症例数	5年生存		5年生存(計)	
			症例数	%	症例数	%
1ヵ月以内	" (+) " (-)	18	16	89	17/20	85
3ヵ月以内	" (+) " (-)	7	3	43	5/14	36
6ヵ月以内	" (+) " (-)	10	7	70	8/14	57
1年以内	" (+) " (-)	7	2	29	4/13	31
3年以内	" (+) " (-)	10	9	90	9/15	60
3年以上	" (+) " (-)	11	7	64	11/18	61

不明 6

表10 乳癌患者の年齢と予後との関係

年 齢	Richards 1948		Nohrman 1949		梶 谷		卜部外科	
	例 数	5年生存率	例 数	5年生存率	例 数	5年生存率	例 数	5年生存率
21 - 30	22	55%	9	22%			0	
31 - 40	118	43	85	53	22	59%	18	50%
41 - 50	288	52	244	44	38	68	49	63
51 - 60	260	40	309	41	21	52	15	53
61 - 70	160	45	268	40	16	56	14	43
71 以上	58	26	127	27				
計	906	43	1042	40	97	60.8	96	56

表12 腫瘍の大きさと遠隔成績

腫瘍の大きさ		症例数	5年生存		5年生存(計)	
			症例数	%	症例数	%
1.5cm以下	乳腺症(+)	4	3	75	4/6	67
	"(-)	2	1	50		
1.6~3.0cm	"(+)	22	20	91	21/27	78
	"(-)	5	1	20		
3.1~5.0cm	"(+)	25	15	60	20/35	57
	"(-)	10	5	50		
5.1cm以上	"(+)	11	4	36	8/26	31
	"(-)	15	4	27		
不明	"(+)	4	3	75	5/6	83
	"(-)	2	2	100		

表14 リンパ腺転移と遠隔成績

リンパ腺転移		症例数	5年生存		10年生存	
			症例数	%	症例数	%
患側腋窩転移(+)	乳腺症(+)	11 (5)	6	55	0	0
	"(-)	11 (4)	4	36	0	0
	計	22 (9)	10	46	0	0
患側腋窩転移(-)	乳腺症(+)	12 (4)	11	92	3	75
	"(-)	5 (1)	4	80	0	0
	計	17 (5)	15	88	3	60
動脈中に癌細胞(+)	乳腺症(+)	0	0	0	0	0
	"(-)	2	0	0	0	0
	計	2	0	0	0	0

()内の数は10年追跡症例数

表 13 腫瘍の位置と遠隔成績

腫瘍の位置			症例数	5年生存		計		
				症例数	%	症例数	%	
外	上四分圏	乳腺症(+)	31	23	74	28/45	62	(30/48)
	"(-)	14	5	36				
	下四分圏	"(+)	2	1	50	2/3	67	63%
	"(-)	1	1	100				
内	上四分圏	"(+)	16	10	62	13/24	54	(13/26)
	"(-)	8	3	38				
	下四分圏	"(+)	1	0	0	0/2	0	50%
	"(-)	1	0	0				
中央部	上	"(+)	7	6	86	7/8	87	(12/21)
	"(-)	1	1	100				
	中	"(+)	7	4	57			
"(-)	6	1	17					
	下	"(+)	0	0				
	"(-)	0	0	0				

不明 4, 副乳腺 1

13).

○腋窩リンパ腺転移との関係: 転移を認めるものは明らかに予後が悪い(表14).

○組織像との関係: 単純癌に属するものの子後は悪

表15 組織像と予後

乳 癌	共存乳腺症	症例数	5年生存例		計
Ca. simp. med.	(-)	10	2	20%	33%
	I	3	2	66	
	II	9	4	45	
	III	2	0		
Ca. simp. scirr.	(-)	9	3	33	56%
	I	6	5	83	
	II	10	6	60	
	III				
Ca. simp. med. et scirr.	(-)	5	3	60	73%
	I	2	2		
	II	8	6	75	
	III				
Ca. ad.	(-)	4	2	50	72%
	I	2	1		
	II	10	10	100	
	III	2	0		
Ca. simp. et ad.	(-)	4	2	50	64%
	I	1	1		
	II	5	3	60	
	III	4	3	75	

い。しかし同じく単純癌においても慢性乳腺症所見を伴うものの予後は比較的良好である(表15)。

○再発乳癌例についてはその26例中16例が術後2年以内に再発している。再発後1年以内に半数が死亡している(表16, 17)。

2. 組織化学的検索成績

材料とした乳腺疾患89例の内訳は表18に示す如くである。慢性乳腺症は30歳代に最も多く、乳癌は40歳代及び50歳代に多い。しかも、前癌性変化を示す慢性乳腺症は30歳代に多く、慢性乳腺症より癌化したと認められる症例は30歳及び40歳代に殆んど限られている。一方、慢性乳腺症所見を伴わない乳癌は50歳代に最も多く、次いで20歳代に多い。

慢性乳腺症、乳癌並びにその他の良性腫瘍の組織化学的検索成績は表19, 20, 21に示した。

1) Al-ph.

乳腺腫瘍における Al-ph. 反応所見は表22に示す如くである。慢性乳腺症においては腺上皮細胞に Al-ph. 反応が強陽性を呈するもの15例、中等度陽性23例、弱

表16 第一次手術より再発までの期間(26例)

1年以内に再発	8 (31%)
2年以内に再発	8 (31%)
3年以内に再発	5 (19%)
5年以内に再発	3 (11%)
5年以後に再発	2 (8%)

表17 再発治療後の生存期間 (18例)

1年以内死亡	9 (50%)
1~3年生存	4 (22%)
3~5年生存	2 (11%)
5年以上生存	3 (17%)

陽性6例、陰性0である。結合織に強陽性を呈するもの3例、中等度陽性16例、弱陽性24例、陰性1例である。乳癌においては癌細胞に Al-ph. 反応が強陽性を呈するもの1例、中等度陽性2例、弱陽性10例、陰性22例である。間質結合織に強陽性を示すものではなく、中等度陽性3例、弱陽性9例、陰性23例である。線維腺腫、女性化乳房、授乳期乳腺について特徴的な点は、授乳期乳腺の全2例の腺上皮に Al-ph. 反応の強陽性、間質に中等度陽性を示した点である。

組織像について観察すると(表23)慢性乳腺症の上皮性要素からみて、輸出管乳頭腫症、末梢輸出管型腺症に Al-ph. の活性が強く、腺房上皮増殖症、輸出管上皮増殖症に中等度の活性が示され、腺房型腺症、apocrine 化生、嚢胞症の順に活性が低くなる。乳癌細胞には正常組織に比べ一般に Al-ph. 活性が低い傾向を示し、adenocarcinoma papillare の54% (7/13)、adenocarcinoma scirrhosum の63% (7/11)、carcinoma simplex の73% (5/7)に反応の陰性を示した。間質性要素からみると、血管内皮、幼若な線維細胞に Al-ph. の強い活性が示され、乳腺症変化では腺房上皮増殖症、腺房型腺症、apocrine 化生、嚢胞症の間質組織に強い活性が認められた。乳癌の間質組織には、慢性乳腺症のそれにおけるよりも活性は低下している。

2) Ac-ph. (表24, 25)

上皮性要素からみて、正常腺房及び輸出管上皮において Ac-ph. の活性はそれぞれ74% (2/27)、68% (13/22)に陰性であった。慢性乳腺症の中では、輸出管乳頭腫症上皮に最も活性が強く認められるが、その他の慢性乳腺症上皮には Ac-ph. 反応の陰性を示すものが多く一般にその活性は微弱である。癌上皮における Ac-ph. の活性は極めて強く、強陽性を呈するもの34% (1/3)、中等度陽性37% (1/3)、弱陽性23% (3/5)であり、陰性は僅かに6% (3/5)であった。

表18 組織化学的検索対象

乳 腺 腫 瘍		症例	11~20 (歳)	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	70 歳 以 上
乳癌	慢性乳腺症を伴わない	14		3	2	2	6		1
	“ を伴う	21		1	3	11	3	1	2
	(乳腺症よりの癌化と認める)	(6)			(2)	(3)	(1)		
慢性乳腺症 (前癌性変化を認めるもの)		44 (4)		1	21 (3)	20 (1)	1	1	
線 維 腺 腫		2	1	1					
女 性 化 乳 房		3				2			
そ の 他		5		2	1	1	1	1	
計		89							

表 19 慢性乳腺症の組織化学的所見一覧 (⊕は前癌状態と認めたもの)

症例 番号	姓 名	年齢	月経	両側 性	組織像 病型	Al.-ph.		Ac.-ph.		5-nucleo- tidase		Pepti- dase		DNA		RNA		PAS		Metachro- masia	
						上皮	間質	上皮	間質	上皮	間質	上皮	間質	上皮	間質	上皮	間質	上皮	間質	上皮	間質
1	松○	34	順		I型	##	##	-	-	##	##	##	##	+	+	-	-	##	-	+	+
2	大○保	36	"		"	##	+	-	-	##	##	##	+	##	+	##	+	##	-	##	##
3	岡○	42	閉		"	##	##	-	-	##	##	+	+	+	-	+	-	##	-	##	##
4	柳○	21	順		"	+	+	-	-	##	+	+	+	+	-	+	-	##	-	+	+
5	○鳥	33	"		"	##	+	+	-	##	##	+	+	##	+	##	##	##	+	##	##
6	中○	33	不順		"	##	+	-	-	##	##	##	##	+	-	##	+	##	-	+	+
7	○勢○	39	順		"	##	##	-	-	##	+	+	-	+	-	##	-	##	-		
8	麓	63	閉	両側	"	##	##	-	-	##	##	-	-	-	-	-	-				
9	○野	44	"		"	##	+	-	-	##	+	+	+	-	-	-	-				
10	計○	33	順	両側	"	##	+	-	-	##	-	+	+	-	-	-	-				
11	○黒	36	"		"	##	+	+	+	+	-	+	##	##	-	##	+				
12	清○	43	不明		"	##	+	+	+	##	##	-	-	+	-	##	+	##	-	##	+
13	○松	36	順		II型	##	##	-	-	##	+	##	##	##	+	##	+	##	+	##	##
14	島○	39	"	両側	"⊕	+	+	##	+	##	##	##	##	##	-	##	+	##	-	##	##
15	○本	49	閉		II型	##	##	-	-	##	##	##	##	+	-	##	-	##	-		
16	○島	34	順		"	##	+	+	-	##	+	##	+	##	+	##	+	##	-		
17	山○	44	"		"	##	##	-	-	##	+	+	+	-	-	-	-	##	-		
18	○川	40	"		"	##	+	-	-	##	##	##	+	+	-	##	-	##	-		
19	鷹○	44	"	両側	"	+	+	+	+	##	+	+	##	+	-	##	-				
20	○村	47	閉		"	##	+	-	-	##	-	+	-	-	-	-	-				
21	新○	54	"		"	##	##	-	-	##	##	+	+	-	-	-	-				
22	今○	42	順	両側	"	##	##	-	-	##	+	##	##	+	-	+	-				
23	佐○木	41	"	"	"	##	##	-	-	##	##	##	##	+	-	##	-				
24	高○	42	"		"	##	+	+	##	##	##	+	-	-	-	-					
25	○柳	35	"		"	##	+	+	-	##	##	##	+	##	-	##	+				
26	前○	32	"		"	+	##	-	-	##	##	##	##	##	+	##	+				
27	町	33	"		"⊕	+	##	##	+	+	##	##	##	-	##	-					
28	○島	39	"		"	##	+	-	-	##	##	##	+	+	-	##	-				
29	杉○	39	不順	両側	"右⊕	##	+	+	-	##	-	##	+	##	-	##	+				
30	市○	42	順		"	+	+	+	-	##	+	+	+	-	-	-	-				
31	飯○	50	"		"	##	##	-	-	##	##	+	+	##	+	+	-	##	-	+	+
32	○峰	41	"		"	##	+	+	-	##	##	##	+	+	-	##	-	##	-	-	+
33	斎○	34	"		"	##	##	-	-	##	##	##	##	+	-	##	+	##	-	+	##
34	○宮	42	"	両側	"	##	##	-	-	##	##	##	+	-	-	##	-	##	-	-	-
35	荒○	45	"		"⊕	##	##	+	-	##	##	+	+	##	-	##	-	+	-	+	##
36	○窪	36	"		"	+	-	-	-	##	+	##	##	##	+	##	-	##	+	##	-
37	竹○	46	"		"	##	##	-	-	##	##	##	##	##	+	+	-	##	-	-	-
38	○智	38	"		"	##	+	-	-	##	##	##	##	##	-	+	-	##	-	##	##
39	梶○	35	"		III型	##	##	##	##	##	##	+	+	+	-	+	+	##	-	+	-
40	○合	43	"		"	##	+	+	+	##	+	+	+	-	-	-	-				
41	鮫○	48	閉		"	##	##	-	-	##	##	##	##	-	-	-	-				
42	○岸	49	"		"	##	+	+	+	##	+	+	+	-	-	-	-				
43	○橋	35	不順	両側	その他	##	+	-	-	##	##	##	+	##	+	+	-				
44	高○	43	順		"	##	+	-	-	##	+	+	+	-	-	-	-				

表 20 乳癌の組織化学的所見一覧 (⊕は乳腺症より癌化したと認めたもの)

症例 番号	姓名	年 月 経	組織診断	乳腺症の 有無病型		Al.-ph.		Ac.-ph.		5-nucleo- tidase		Pepti- dase		DNA		RNA		PAS		Metachro- masia		
				+	II	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+
55	野	45	閉	ad. papill.	+	II	-	+	++	+	-	++	++	++	-	++	-	++	+	-	-	-
56	稻	73	〃	ad. scirr.	+	I	-	-	+	+	-	++	-	-	-	-	+	-	++	++	++	++
57	近	46	〃	〃	+	I	-	-	++	+	+	+	-	++	-	+	+	++	-	++	++	++
58	高	42	順	〃	+	II	++	++	++	+	-	++	++	++	-	+	++	+	-	++	++	++
59	武	44	閉	〃	-		-	-	++	+	-	-	-	++	-	++	-	-	-	-	++	++
60	部	39	順	ad. papill	⊕	II	-	-	++	+	-	-	-	-	-	++	-	+	-	++	+	+
61	橋	55	閉	ad. scirr.	-		-	-	+	+	-	-	-	++	-	+	-	-	-	+	+	++
62	藤	26	順	〃	-		++	+	+	+	-	+	-	++	+	++	++	++	+	++	++	++
63	北	65	閉	ad. papill.	+	I	+	-	++	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	++	++
64	内	51	順	〃	⊕	II	+	+	++	++	-	-	-	+	-	+	-	-	-	++	++	++
65	村	46	〃	ad. scirr.	⊕	II	-	-	++	+	+	++	-	-	++	-	+	-	++	-	++	++
66	場	55	閉	ad. mucin.	-		+	-	+	+	+	+	-	-	++	-	+	-	+	-	+	++
67	高	52	順	ad. papill.	⊕	II	-	-	++	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
68	赤	52	閉	ad. scirr.	-		+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
69	元	33	順	〃	⊕	II	-	-	++	+	-	-	-	+	+	++	++	-	-	-	-	-
70	織	57	閉	ad. papill.	-		+	-	++	++	-	-	++	+	+	-	+	-	-	-	-	-
71	中	50	〃	ad. mucin.	+	II	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
72	川	26	順	〃	-		-	-	++	++	+	+	-	-	-	-	++	++	-	-	-	-
73	釜	50	閉	ad. papill.	⊕	II	+	-	++	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
74	城	47	〃	ad. scirr.	⊕	III	-	++	++	+	-	-	-	+	-	++	-	-	-	-	-	-
75	稻	75	〃	〃	+	I	++	+	++	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
76	古	43	順	ad. papill.	+	II	-	-	+	++	+	++	+	-	++	+	++	+	-	-	-	-
77	岡	43	〃	ad. scirr.	+	II	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
78	坂	39	〃	simp. med.	-		-	+	++	++	-	++	-	-	+	-	+	-	++	-	-	-
79	金	58	閉	〃	+	I	-	-	++	++	+	-	++	+	+	-	-	-	-	++	++	++
80	玉	27	順	〃	-		-	-	++	++	+	+	+	-	-	++	++	+	-	++	++	++
81	本	60	閉	simp. med. part. scirr.	-		+	+	++	+	-	+	+	++	-	+	-	++	+	++	++	++
82	谷	45	順	simp. med.	+	II	+	++	++	++	+	+	+	-	+	+	++	-	+	-	+	++
83	田	49	〃	simp. et ad.	+	II	-	-	++	+	-	-	+	-	+	+	+	-	++	++	-	-
84	口	32	〃	simp. med.	-		-	-	++	+	++	++	++	+	+	+	++	+	-	-	-	-
85	藤	39	〃	〃	+	III	-	-	+	+	+	++	+	-	+	-	++	-	-	-	-	-
86	坪	47	〃	〃	-		+	+	-	+	+	+	-	-	-	++	++	++	-	-	-	-
87	貝	29	〃	〃	+	III	-	-	++	++	++	+	+	+	-	++	-	-	-	-	-	-
88	田	72	閉	不 明	-		-	-	++	++	++	+	+	++	-	++	-	++	-	++	-	++
89	瀬	51	順	〃	-		-	-	++	+	-	-	-	-	++	-	+	-	-	-	-	-

表 21 その他の乳腺良性腫瘍の組織化学的所見一覧

症例 番号	姓名	年齢	月経	病 名	Al.-ph.		Ac.-ph.		5-nucleo- tidase		Pepti- dase		DNA		RNA		PAS		Metachro- masia			
					+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質	+	間質
45	小	19	不明	線維腺腫	++	++	+	-	++	++	+	+	++	-	+	-	++	-	-	+	-	
46	川	24	順	〃	++	+	++	-	++	++	++	+	+	+	-	++	-	++	-	-	-	-

間質性要素からみると、慢性乳腺症においてはAc-ph. の陰性を示すもの80% (23/44) である。乳癌においてはAc-ph. の中等度陽性23% (1/5), 弱陽性63% (2/5) で陰性は僅かに6% (3/5) であつた。

しかし、慢性乳腺症のうち前癌性変化の認められた4例(症例14, 27, 29, 35)においてはいずれもその上皮に弱陽性以上のAc-ph. 反応が認められた。

授乳期乳腺においては2例とも上皮並びに間質にそれぞれ強陽性、中等度陽性のAc-ph. 反応が認められた。

3) 5-nucleotidase (表26, 27)

乳腺組織における5-nucleotidase 反応はAl-ph. 反応と似た傾向を示す。

上皮性要素からみて、慢性乳腺症上皮においては5-nucleotidase 反応強陽性64% (23/44), 中等度陽性32% (1/44), 弱陽性5% (3/44) である。乳癌上皮に

おいては強陽性0, 中等度陽性11% (1/5), 弱陽性26% (3/5), 陰性69% (2/35) である。

間質性要素からみると、慢性乳腺症と乳癌との間質における5-nucleotidase 活性度の差は上皮性要素におけるよりも、小さい。即ち、慢性乳腺症の間質においては強陽性9% (1/44), 中等度陽性48% (21/44), 弱陽性32% (11/44), 陰性11% (5/44) であるが、乳癌間質においては強陽性6% (3/5), 中等度陽性17% (3/5), 弱陽性31% (10/5), 陰性46% (10/5) である。

組織像からみて、慢性乳腺症変化のうち輸出管乳頭腫症、腺房型腺症、末梢輸出管型腺症、腺房上皮増殖症、輸出管上皮増殖症の順に5-nucleotidase 反応が証明される。乳癌においては本酵素活性は減弱するが、単純癌においては比較的強い活性を認める。

慢性乳腺症のうち前癌性変化を認めた4症例におい

表 26 乳線組織の 5-nucleotidase

病 名	例 数	上 皮				間 質			
		陽 性			陰 性	陽 性			陰 性
		+++	++	+		+++	++	+	
慢性乳腺症	44	28	14	2	0	4	21	14	5
乳 癌	35	0	4	9	24	2	6	11	16
線 維 腺 腫	2	2	0	0	0	1	1	0	0
女性化乳房	3	1	2	0	0	1	0	2	0
授乳期乳腺	2	2	0	0	0	1	1	0	0

表27 乳腺組織の 5-nucleotidase 活性

	組織像	上 皮 性 要 素				間 質 性 要 素			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
正常	正常腺房	●●●	●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	○	○	○	○
	正常輸出管	●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	○	○	○	○
乳腺症	腺房上皮増殖症		●●	●●●	●●	○	○	○	○
	腺房型腺症		●●●	●●●●	●●	○	○	○	○
	apocrine化生		●●●	●●	●●	○	○	○	○
	輸出管上皮増殖症		●	●●●	●●	○	○	○	○
	閉塞性末梢輸出管型腺症		●	●●	●●●●	○	○	○	○
	輸出管乳頭腫症		●	●●●●●●●●	●●●●	○	○	○	○
	嚢胞症		●	●●●	●●	○	○	○	○
乳癌	線維腺腫		●●●●●●	●●●●●●	●●	○	○	○	○
	乳嚢状腺癌	●●●●●●	●●●●	●●●●●●	●●●●●●●●	○	○	○	○
	硬 性 腺 癌	●●●●●●	●●●●	●●●●●●	●●●●●●	○	○	○	○
	単 純 癌	●●●●	●●●●	●●●●	●●●●●●●●	○	○	○	○
女性化乳房		●●	●	●	○	○	○	○	
授乳期乳腺		●●	●	●	○	○	○	○	

ては、上皮性要素に強陽性を示すもの1例、中等度陽性2例、弱陽性1例、間質性要素に中等度陽性を示すもの1例、弱陽性1例、陰性2例である。

線維腺腫、授乳期乳腺のすべての例においてその上皮に5-nucleotidase 反応が強陽性である。

4) peptidase (表28, 29)

上皮性要素についてみると、peptidase 反応は慢性乳腺症の上皮において強陽性を示すもの4/4例、中等度陽性15/44例、弱陽性18/44例、陰性3/44例である。乳癌の上皮においては、強陽性を示すもの3/5例、中等度陽性3/5例、弱陽性1/5例、陰性1/5例である。

間質性要素についてみると慢性乳腺症の間質においてはpeptidase 反応が強陽性を示すもの4/4例、中等度陽性10/44例、弱陽性24/44例、陰性1/44例である。乳癌の間質においては強陽性0, 中等度陽性3/5例、弱陽性3/5例、陰性27/5例である。

組織像についてみると、慢性乳腺症においては一般に正常乳腺組織におけるよりもpeptidase 活性度が高いが、組織型との間に相関は認められない。乳癌の

場合、腺癌においては活性が寧ろ減弱している症例が多い。単純癌においては正常乳腺組織におけるよりもやや強い活性が認められる。慢性乳腺症のうち前癌性変化が認められる4症例においては上皮に強陽性を示すもの2例、中等度陽性1例、弱陽性1例であり、間質に強陽性を示すもの2例、弱陽性2例である。女性化乳房、授乳期乳腺にあつてはその上皮層に pepti-

dase 活性の増強がみられた。

5) DNA (表30)

上皮性要素について DNA 反応をみるに、慢性乳腺症上皮においては強陽性を示すもの 3/4 例、中等度陽性 1/4 例、弱陽性 1/4 例、陰性 1/4 例であり、乳癌上皮においては強陽性を示すもの 9/35 例、中等度陽性 5/35 例、弱陽性 11/35 例、陰性 1/35 例である。

表 28 乳腺組織の Peptidase

病 名	例 数	上 皮				間 質			
		卅	卅	+	-	卅	卅	+	-
慢性乳腺症	44	9	15	18	2	6	10	24	4
乳 癌	35	1	4	11	19	0	2	6	27
線 維 腺 腫	2	0	1	1	0	0	0	2	0
女性化乳房	3	0	3	0	0	0	0	2	1
授乳期乳腺	2	2	0	0	0	0	2	0	0

表29 乳腺組織の Peptidase 活性

組織像	上皮性要素				間質性要素			
	-	+	卅	卅	-	+	卅	卅
正常			
正常腺房			
正常精出管			
乳腺症	腺房上皮増生症	o	ooo	oo	o
	腺房型腺症	o	ooo	o	
	apocrine 化生	oooo	o		
	精出管上皮増殖症	o	oo	oo	
	閉塞性末梢精出管型腺症	oooo	oo	o	
	精出管乳頭腫症	o	oooo	o	o
	囊 腺 症	ooo			
	線 維 腺 腫	.	.		oo			
乳癌	乳 嚢 状 腺 癌	oo	o	
	硬 性 腺 癌	oo	o	
	単 純 癌	oo		
女性化乳房		...		o	oo			
授乳期乳腺			..		oo			

間質性要素について DNA 反応をみるに慢性乳腺症間質においては、弱陽性を示すもの 1/4 例、陰性 3/4 例であり、乳癌間質においては中等度陽性を示すもの 1/35 例、弱陽性 1/35 例で、陰性 29/35 例である。

組織像からみると、慢性乳腺症の各型の間に DNA 反応出現の差はみられない。前癌状態を示す4例においては、4例とも上皮層に DNA 活性の中等度陽性のみられた。乳癌の場合、腺癌におけるよりも単純癌においてやや DNA 活性度の強いものが多いようであるが、有意の差を明らかにし難い。女性化乳房、授乳期乳腺の全例においてその上皮層に DNA 活性の増強が認められた。

6) RNA (表31)

上皮性要素について RNA 反応をみるに、慢性乳腺症上皮において強陽性を示すもの 1/4 例、中等度陽性 1/4 例、弱陽性 1/4 例、陰性 1/4 例であり、乳癌上皮においては強陽性を示すもの 9/35 例、中等度陽性 5/35 例、弱陽性 11/35 例、陰性 1/35 例である。

間質性要素について RNA 反応をみるに、慢性乳腺

表 30 乳腺組織の DNA

病 名	例 数	上 皮				間 質			
		卅	卅	+	-	卅	卅	+	-
慢性乳腺症	44	5	12	14	13	0	0	10	34
乳 癌	35	6	7	11	11	0	1	5	29
線 維 腺 腫	2	0	1	1	0	0	0	0	2
女性化乳房	3	2	1	0	0	0	0	0	3
授乳期乳腺	2	1	1	0	0	0	0	1	1

症間質においては、中等度陽性を示すもの $\frac{1}{44}$ 例、弱陽性 $\frac{1}{44}$ 例、陰性 $\frac{3}{44}$ 例であり、乳癌間質においては中等度陽性を示すもの $\frac{3}{35}$ 例、弱陽性 $\frac{1}{35}$ 例、陰性 $\frac{2}{35}$ 例で、いずれの場合にも陰性のものが大部分をしめる。

組織像について検べると、慢性乳腺症の場合、腺房型腺症、輸出管乳頭腫症において、上皮増殖の強いものに活性の強い例が認められたが、その間に著しい差異のないものもあり、はつきりした傾向を示すには至らないようである。乳癌の場合 RNA 反応中等度乃至強陽性を示すものが腺癌においては35% ($\frac{12}{35}$) にみられ、単純癌において58% ($\frac{12}{21}$) にみられる。慢性乳腺症から癌化したことの明らかな7例(症例60, 64, 65, 67, 69, 73, 74)においては、RNA 反応強陽性1例、中等度陽性2例、弱陽性4例で、とくに活性が増強している状態はみられない。女性化乳房、授乳期乳腺においてはいずれも中等度乃至弱陽性 RNA

反応が認められた。

7) PAS 反応及び metachromasia (表32, 33)

上皮性要素について PAS 反応を観察するに、慢性乳腺症上皮において強陽性を示すもの $\frac{1}{23}$ 例、中等度陽性 $\frac{3}{23}$ 例、弱陽性 $\frac{1}{23}$ 例、陰性0であり、乳癌上皮においては強陽性を示すもの $\frac{3}{35}$ 例、中等度陽性 $\frac{7}{35}$ 例、弱陽性 $\frac{1}{35}$ 例、陰性 $\frac{1}{35}$ 例である。

間質性要素について PAS 反応をみると、慢性乳腺症間質において強陽性、中等度陽性を示すものなく、弱陽性 $\frac{2}{35}$ 例、陰性 $\frac{2}{35}$ 例であり、乳癌間質においては強陽性 $\frac{1}{35}$ 例、中等度陽性 $\frac{1}{35}$ 例、弱陽性 $\frac{1}{35}$ 例、陰性 $\frac{1}{35}$ 例である。組織像についてみると慢性乳腺症の場合、嚢腫或いは adenosis を形成せる上皮細胞原形質内に PAS 陽性物質が著明に出現し、また管腔内及び嚢腫内の分泌物中に PAS 陽性物質出現が著明である。乳癌の場合 PAS 反応は弱く現われることは上述の如くであるが、就中、carcinoma simplex において

表 31 乳腺組織の RNA

病 名	例 数	上 皮				間 質			
		卅	++	+	-	卅	++	+	-
慢性乳腺症	44	9	13	10	12	0	1	11	32
乳 癌	35	6	9	19	1	0	6	4	25
線維腺腫	2	0	1	1	0	0	0	0	2
女性化乳房	3	0	1	2	0	0	0	0	3
授乳期乳腺	2	0	1	1	0	0	0	0	2

表 32 乳腺組織の PAS

病 名	例 数	上 皮				間 質			
		卅	++	+	-	卅	++	+	-
慢性乳腺症	23	19	3	1	0	0	0	3	20
乳 癌	21	2	7	6	6	1	1	4	15
線維腺腫	2	2	0	0	0	0	0	0	2
女性化乳房	3	2	0	1	0	0	0	1	2
授乳期乳腺	2	0	2	0	0	0	0	0	2

表 33 乳腺組織の Metachromasia

病 名	例 数	上 皮				間 質			
		卅	++	+	-	卅	++	+	-
慢性乳腺症	17	1	6	7	3	2	5	6	4
乳 癌	18	3	10	3	2	5	10	1	2
線維腺腫	1	0	0	0	1	0	0	1	0
女性化乳房	3	0	1	2	0	0	1	1	1
授乳期乳腺	2	0	2	0	0	0	0	0	2

はPAS反応陽性は1例もない。adenocarcinomaの場合強陽性 $\frac{1}{4}$ 例、中等度陽性 $\frac{1}{4}$ 例である。線維腺腫、女性化乳房、授乳期乳腺の場合いずれも、上皮性要素においてPAS反応陽性であり、間質性要素において陰性である。

metachromasiaは癌の間質組織において強陽性を示すもの $\frac{5}{18}$ 例に、中等度陽性 $\frac{1}{18}$ 例に認められた。

8) 脂 肪

乳癌細胞内に脂肪滴を証明する例が少数にあつたが、乳腺疾患の組織内脂肪については、何ら特徴的所見を認めることが出来なかつた。

9) その 他

phosphamidase, 燐酸は共に carcinoma simplex scirrhosum 組織中において強陽性に認められた(図17, 18)。また燐酸は嚢胞症の上皮, 円形細胞浸潤, 血管内皮にも弱陽性に認められた(図19)。

Ⅲ. 考 按

著等らの教室における乳癌に対する手術療法は腋窩リンパ腺廓清を伴う根治手術, 所謂乳房切断術である。当教室においてこの手術を受けた156例の患者について、アンケートによつてその予後を追求し得たものは96例であつたが、そのうち5年生存例は54例(56%)であつた。これは Haagensen^{24), 25)}の59.2%, Nohrmanの50.6%, 梶谷⁵⁰⁾の60.8%等の5年生存率にはほぼ匹敵する。一方、後述する慢性乳腺症より癌化したと認める早期癌26例中、経過を追求し得た15例中の5年生存例は14例(93%)に達する。このことは乳癌治療成績向上のためには慢性乳腺症に着眼することの必要を物語るものである。組織学的に慢性乳腺症所見を伴う乳癌と、伴わない乳癌とに分けると、慢性乳腺症所見を伴うものの5年生存率は67%であるが、伴わないもののそれは34%であつて前者の半ばに達するに過ぎない。但し、この場合慢性乳腺症所見を伴わないものと診断された症例の中には、腫瘤が進展しすぎて、組織像において曾て併存した慢性乳腺症所見の部分が癌組織で被われるようになった症例も一部含まれることを考慮すべきである。

年齢と予後との関係においては40歳代の例の5年生存率が63%で最も成績がよく、30歳代の例のそれは50%で成績はやや劣る。これらの結果は諸家の報告と必ずしも一致しない。病恚期間と予後との関係においては一定の相関を見出せなかつたが、3年以上の愁訴期間を持つものの5年生存率が61%で、成績案外良好である。梶谷も同様長期愁訴患者の5年生存率65%の数値を挙げ、その原因の一つは長年月に亘り良性腫瘍が

あり、それが悪性化したと思われる場合も、初めて腫瘤に気付いた時を初発としたものがあるからであろうと述べている。

組織型に従つて予後を観察すると髓様単純癌の予後は不良で、その5年生存率33%である。しかし、髓様単純癌の中でも慢性乳腺症所見を伴う例の予後は比較的良好で乳腺症II型所見を伴うものの5年生存率は45%、乳腺症I型所見を伴うものはさらに高い生存率を示している。硬性単純癌の5年生存率は56%で、そのうち乳腺症I型所見を伴うものの5年生存率は85%、乳腺症II型所見を伴うものそれは60%である。腺癌例の予後は良好で5年生存率は72%である。この群においても慢性乳腺症所見を伴うものの予後は良好でことに乳腺症II型所見を伴うものの5年生存率は100%である(表15)。以上によれば、癌実質の周辺に間葉組織の増殖がみられ、または賦活されている所見を示す乳癌、及び慢性乳腺症を母地として発生したと推定される乳癌において遠隔成績が良好であることが判明したわけである。

乳癌の発生母地として通常あげられるものは 1) 慢性乳腺症, 2) 外傷, 炎症に伴う瘢痕, 3) 迷芽, 4) 良性腫瘍の如きものである。私は私共の教室の乳癌症例をその発生母地の点からみて、2つの群に大別した。即ち明らかに慢性乳腺症的变化の併存を証明し得るものと、この種の変化を証明し難い症例とである。後者の中には、外傷, 炎症, 迷芽等からの発生に関係したものが含まれる。近来乳癌発生に関して病理組織学的並びに統計学的研究が重ねられ、慢性乳腺症からの発癌が最も重要なものとして注目されている^{14), 15), 18), 44), 45), 56), 57), 63), 68), 79), 88)}。

切除標本を検べて慢性乳腺症と乳癌発生を論ずるにあたり2つの方法がある。その1は乳癌として剔出した乳腺組織の中に慢性乳腺症所見が何%にみられるかを観察すること、その2は慢性乳腺症の何%に癌化がみられるかを観察することである。先ず第1の場合について Semb⁶⁶⁾(1928)は広く慢性乳腺症と乳癌との共存について、組織学的な細部を精細に検討した最初の人であろう。彼の122例の乳癌例において組織学的に97%に慢性乳腺症所見の併存を認めている。私共の乳癌156例においては慢性乳腺症を伴うもの107例(69%)、伴わないもの49例(31%)である。今諸家の報告をみると第34表の如く両者の併存率は3%~100%に亘り、報告者によつて甚だしい開きがある。これは慢性乳腺症に対する見解の相違によるものと思われる。馬島⁵⁹⁾はこの両者の併存頻度を以て乳癌の何%が慢性乳腺症を母地として発生したかを示すものと見做

し得るといつている。この場合の氏の“乳腺症を母地として”の意味は慢性乳腺症を発生せしめる条件が、同時に、或いは後に乳癌を発生せしめる条件であり得るという考えにもとづくものであろう。次に第2の場

表34 乳癌に見られた慢性乳腺症の頻度

報 告 者	乳癌例数	%
Warren J. C.	517	3
Fischer	151	14
Semb	140	80
Foote & Stewart	300	83~17
MacCarty & Mensing	967	100
Haagensen	713	25
Stout	1000	80
長 尾	66	53
藤 森		18
川 崎 (久留)		69
馬 島	142	26
卜 部 外 科	156	69

表35 慢性乳腺症における悪性化頻度

報 告 者	例 数	悪性化例	%
佐 藤	23	1	4.3
Bloodgood ⁷⁾ ,	31	2	6.5
Schimmelbusch ⁶⁴⁾ ,	43	3	7.0
Theile ⁸⁰⁾ ,	21	2	9.5
徳 重 ⁸¹⁾ ,	31	3	9.7
藤 森 ⁸²⁾ ,	106	11	10.4
馬 島	295	33	11.2
Warren J. C.	115	15	13.0
久 留	60	9	15.0
Semb	70	17	24.3
副 島 ⁵⁸⁾ ,	27	7	25.9
Fischer ¹²⁾ ,	53	21	39.6
卜 部 外 科	156	26	16.7

表36 臨床経過観察による慢性乳腺症悪性化頻度

報 告 者	症 例 数	追 跡 期 間	癌 化 例	癌 化 率 %
Greenough-Simmonds ²²⁾ ,	83	1~17年	4	4.8
Johnson	61	1~20	0	0
Bloodgood ⁸⁾ ,	350	10~	0	0
Lewis-Geschickter ⁵²⁾ ,	523	5~	3	0.6
Campbell ⁹⁾ ,	290	2~14	2	0.7
Warren	1023	5~21	35	3.4
Geschickter ¹⁹⁾ ,	793	10.2	10	1.3
Haagensen ²⁶⁾ , ²⁴⁾ ,	200	10~	8	4.0
卜 部 外 科	142	1~18	2	1.4

合即ち慢性乳腺症の何%に癌化がみられるかの問題であるが、私共の症例においては慢性乳腺症から確実に癌化していることを証明し得たのは26例である。これは全慢性乳腺症例の124例に対しては21%、全乳癌例156例に対しては17%にあたる。諸家の報告をみると第35表の如くこの率は4~40%に亘り相当な開きがある。これは乳癌の初期像の組織診断の難しさによるものであろう。実際に、乳癌が慢性乳腺症部分像に発したという確証を得ることは極めて困難であるといわねばならない。私共の症例26例についての癌化型式或いは癌発生機序については、先にその一部は既に報告⁸⁵⁾しているが、慢性乳腺症部分像のうち、1) 輸出管乳頭腫症型式の上皮増殖よりの癌化17例、2) 末梢輸出管型腺症型式の上皮増殖よりの癌化2例、3) 腺房上皮増殖乃至腺房型腺症型式の上皮増殖よりの癌化7例を観察し得た。上掲 1) に属する症例中、乳頭状増殖上皮の悪性化像に随伴して諸所に apocrine 化生腺細胞に類似の所見を呈する腫瘍細胞を認めるものが3例みられた。所謂 apocrine 化生腫瘍の癌化の問題について、久留教授らはその可能性を強く支持しているが、他方ではその組織学的実証に乏しいとする見解⁸⁶⁾も提出されており、化生と癌化像との因果について組織学的にこれを確定することは必ずしも容易でなく、所謂汗腺型乳癌 (sweat gland carcinoma or apocrine cell carcinoma) の組織発生を確実に規定しているのは尠い。

著者はまた慢性乳腺症からの癌化を知るため、慢性乳腺症例の臨床的経過を追求してその発癌状態を観察した。経過を追求し得たものは慢性乳腺症の手術例85例、非手術例57例であり、各1例宛計2例(1.4%)の癌化例を発見した。諸家の報告は第36表の如くでこの場合の癌化率は0~4.8%となつている。1940年 Warren ⁸⁹⁾ は Tronto の419例及び Boston の604例について、5~21年間の追跡を行いこの合計1023例の慢性

乳腺症例中から35例の乳癌の発生を記録した。Boston例にのみついていうに、発癌は25例で、Massachusettsの発癌統計からの計算予定値は6.6であるから、慢性乳腺症例における発癌は、対照に比して4倍の多きに上る。この報告は慢性乳腺症の前癌的意義を最も強く統計的に確立したものと考えられている。私共の慢性乳腺症からの癌化例2例はともに2年間の経過において癌の発生を認めたものである。諸家の報告によつて明らかな如く、臨床経過追跡は長年間に亘ることが必要である。私共の観察期間は比較的短いので、実際上の癌化率はより高いと考えてよいようである。

さて腫瘍の悪性化に際していかなる細胞内代謝異常が行われるかを検べるためには、酵素化学的検索もその一方法である。私はこの目的のために乳腺腫瘍について数種の組織化学的検索を試みた。

Al-ph. は磷酸 monoester から磷酸分子を加水分解する esterase 即ち phosphatase の中で、pH 8.6~10.3において作用する酵素である。この酵素は細胞化学的研究によると、細胞分裂、結合組織細胞の増殖、分泌細胞の分泌機能、骨形成に関係するものといわれている¹⁰⁾。Al-ph. と性 hormone, ことに estrogen との間には密接な関係があることは高松⁷⁾、Atkinson, 足立らにより実証されたが、性 hormone 代謝に関係ありとされている慢性乳腺症、乳癌組織における Al-ph. 反応について系統的な研究を行つたものは未だ少ない。Huseby²⁰⁾の観察によれば乳腺組織の Al-ph. は腺葉や中〜小輸出管の筋上皮に最もよく証明されるが、閉経期後の乳腺では活性が減弱乃至消失し、これに estrogen を投与すると再び筋上皮に酵素活性が増し、これに伴い間質に酵素活性が旺になるという。藤森³³⁾、泉雄⁴⁰⁾は慢性乳腺症における Al-ph. の活性は、その上皮増殖の程度に大体平行すると述べている。著者の検索によると慢性乳腺症の上皮性要素において Al-ph. 反応が強乃至中等度陽性を示すものが86%に認められ、輸出管乳頭腫症(図2)、末梢輸出管型腺症組織に活性が強く、腺房上皮増殖症、輸出管上皮増殖症組織に Al-ph. の中等度活性が認められ、apocrine 化生、嚢胞症組織には弱い酵素活性がみられた。上皮性要素におけることに著明な Al-ph. 反応陽性部位は、基底膜、筋上皮である(図3)。慢性乳腺症の発生が性 hormone の unbalance ことに相対的 estrogen 過剰によることは最近多くの学者によつて実証されてきたが、慢性乳腺症変化における本酵素活性の増強は hormone 所見の間接的裏付けをなすものと考えられる。さらに伊藤³⁸⁾は輸出管乳頭腫症の上皮

の増殖が、多層性或いは車軸状を呈する時上皮における Al-ph. の活性は消失し、筋上皮、基底膜における Al-ph. 活性も減弱するとし、これを前癌性所見として注目している。著者らの症例のうち前癌性変化を伴う慢性乳腺症の4例は、いずれも私共の第II型に属し上皮の増殖傾向著明のものであるが、これらの例においては Al-ph. 反応強陽性1例、中等度陽性1例、弱陽性2例である。即ち上皮系における Al-ph. 活性減弱の傾向を示している(図4)。私共の慢性乳腺症の間質性要素においては、結合組織の増殖の未だ軽度で幼若結合組織の状態にあるもの例えば腺泡型腺症に Al-ph. 反応が中等度陽性である。結合組織の増殖及び線維化が進むに従い Al-ph. 反応が陰性となるのを認めたが、伊藤の結果と一致している。

他方悪性腫瘍組織における Al-ph. 活性度については、研究者により意見を異にするが、一般にはその低下が認められている(Kabat⁴¹⁾、Atkinson, 青木³⁾、河原⁴²⁾、高瀬⁷²⁾)。乳癌組織においても Kobat, 石山³⁵⁾、谷口⁷⁸⁾、泉雄⁴⁰⁾によると、いずれも Al-ph. 反応の低下の傾向が注意されている。著者の場合乳癌組織の Al-ph. 反応が強陽性を示すものは3.5例のみで2%、5例(63%)は全く陰性を示し、1%、5例(29%)が弱陽性を示したに過ぎない。慢性乳腺症組織に比して活性の著明な減弱がみられる。谷口は腺癌細胞においては、単純癌細胞におけるよりも活性度が高いものが多いと報告しているが、著者の場合腺癌において強陽性乃至中等度陽性3例あり、単純癌において陽性を示した例はない。Manheimerらは乳腺の良性腫瘍は Al-ph. 陽性を示し、悪性腫瘍は陰性を示すので診断的価値があると述べている。しかし著者の成績からみるとそのような傾向を示すことがいえるだけで、それを以て良性、悪性の診断の資に供し得る程劃然たるものではない。

Ac-ph. は至適 pH 4.6~5.8 の範囲において、磷酸の加水分解に関与する phosphatase で、alkaline 性域で作用するものとは別個のものとして取扱われ、両者の臓器内分布にも差異が認められている。この点に関しては glycerol 磷酸 phosphatase についての研究が多く、他の磷酸塩例えば核酸、ATP などに関してはなお明らかでない。前立腺に Ac-ph. が多量に含まれることはよく知られているし、またこのものは第二次性徴の発達と関係があるといわれている。家兎の動物実験における骨質の研究によれば、Ac-ph. の活性は妊娠後期に増強し、授乳期に最も顕著であるとしているが、著者の2例の授乳期乳腺組織に Ac-ph. 活性が強陽性であつた。

乳腺腫瘍組織における **Ac-ph.** 反応についての研究は未だ少ない。南⁵⁹⁾によると慢性乳腺症組織の **Ac-ph.** 反応は中等度陽性を示すことが多いとされ、藤森³⁸⁾、泉雄⁴⁰⁾によると乳管上皮増殖症、輸出管乳頭腫症の上皮に **Ac-ph.** 中等度の活性が示されるほかは、その変動は正常乳腺組織における範囲をはずし、間質には殆んど陰性であるとされる。著者の慢性乳腺症例においては輸出管乳頭腫症に **Ac-ph.** 強度、中等度陽性各 1 例を認めたほかは、すべて正常乳腺組織の **Ac-ph.** 活性の範囲内にあつた。

しかし、前癌性変化を伴つた 4 例中の 2 例に中等度陽性 (図 5) の **Ac-ph.** 反応が認められた。

癌性変化における本酵素の活性は、一般に増強するものが多いといわれている⁸⁷⁾。Gomori²⁰⁾の組織化学的研究によると、膀胱、胃、気管支、前立腺、骨及び結腸の癌細胞に **Ac-ph.** 反応陽性であると記載されている。しかし増強傾向を認めるものばかりでもなく、武内^{75),76)}らによれば、人肝癌、胃癌の腹水遊離細胞、吉田肉腫細胞を除く腫瘍において、むしろ発生母地に関係した傾向を示すといひ、高瀬によると胃癌組織の **Ac-ph.** 活性はその型により異なるという。

乳癌組織の **Ac-ph.** 反応については、著者の場合陰性は僅かに 6% (2/35) で、強乃至中等度陽性が 71% (25/35) であつた (図 6)。そのうち、慢性乳腺症から癌化したと見做される 6 例においては全例中等度陽性反応が示された。泉雄は乳癌組織において癌細胞部に一致して中等度の **Ac-ph.** の活性が認められ、この状態は正常組織に比べ明らかに活性増強を示すものであるという。石山、井碓は乳癌組織において **Ac-ph.** 活性強く、**Al-ph.** 活性は消失している点が、慢性乳腺症の組織化学的所見との差異であると述べている。これらの人々の所見は著者の所見とよく一致している。しかし南は **Al-ph.**、**Ac-ph.** の多種多様性乃至多形態性を強調し、武内のいう 1) 帶酵素性状の保持、2) その誇張並びに、3) その減少乃至消失の理論を支持している。著者も **Ac-ph.** 活性の多種多様の所見を呈する点を認めるが、個々の酵素性状をくまなく組織内に識別することは甚だ困難で恐らく不可能であろうと考える。従つて大体の傾向として上述のような特徴を示すものといひたいのである。

乳癌の組織型からみて谷口は腺癌細胞において、単純癌細胞におけるよりも **Ac-ph.** 活性度が高いとしているが、著者の成績によると寧ろ単純癌においてはやや強い活性度がみられた (図 7)。癌間質においてはすべての組織型を通じて弱陽性程度の **Ac-ph.** 活性が認められた。

5-nucleotidase は adenosine triphosphate (以後 ATP と略記) の第一の磷酸を分解する 磷酸酵素であり adenosine 5-phosphatase と呼ばれ、一般の **Al-ph.** とは異なつた特異性をもつといわれる。武内⁷⁴⁾、富田⁸²⁾らによれば、他の phosphatase と同様発生母組織の活性度と関係が深い、一般に多くの腫瘍細胞に ATPase, 5-nucleotidase が証明されるという。非特異性 **Al-ph.**、ATPase 及び 5-nucleotidase の組織内分布について、一般組織のそれをみると、1) 腺房、輸出管上皮においては非特異的 **Al-ph.** 活性が筋上皮のみに証明され、ATPase 及び 5-nucleotidase 活性は腺腔上皮にもよく認められる。2) 血管においては **Al-ph.** 活性は血管内皮によく示され、ATPase, 5-nucleotidase 活性は筋層に強い。3) 間質結合組織においては、肉芽組織等の幼若線維細胞に 5-nucleotidase 活性が強く癒痕化せる結合組織にもなお認められることがあるという。乳腺腫瘍組織における ATPase 反応については武内、富田らの一般腫瘍組織に関する研究の一部として検索されている他には泉雄の報告がある。しかし 5-nucleotidase として検索されたものは本邦にはみられない。泉雄は慢性乳腺症組織における 5-nucleotidase 活性は **Al-ph.** 活性と似た傾向を持つとし、乳癌組織においてはその半数に癌上皮部に活性増強が認められたという。著者の検索によると上皮性要素については、慢性乳腺症の上皮系に 5-nucleotidase 反応の強乃至中等度陽性のものが 95% (42/44) に認められ、**Al-ph.** 反応陽性が 86% に認められる状態を上廻っている (図 8)。乳癌組織上皮系には 5-nucleotidase 活性が正常或いはそれ以下に低下しているが、唯単純癌組織上皮系には中等度陽性のものが 33% (4/12) にあり、活性亢進が若干認められた。慢性乳腺症の部分像について観察すると輸出管乳頭腫症、腺房型腺症に 5-nucleotidase 活性の増強しているものが多いが、これら異型増殖に由来すると思われる初期癌の上皮に本酵素活性が著明に増強している 1 例を経験している (図 9)。

間質性要素については、慢性乳腺症の幼若な結合組織、なお硬化期の間質にもかなりの 5-nucleotidase 活性の増強を認め、乳癌の間質では乳嚙状腺癌の間質に強或いは中等度陽性反応が認められるものが多かつた。これらの所見は富田、泉雄の報告する所見と大体一致している。乳癌組織の上皮系には本酵素活性の増強がさほど認められず寧ろ減弱されているが、その理由については不明である。

peptidase は蛋白質を構成する amino 酸の peptide

結合の分解に関係する酵素である。

悪性腫瘍の物質代謝過程において生ずる polypeptide がその生体に対して重要な意味をもつことは今日よく知られており、その分解酵素である peptidase もまた重要な役割を有していることが考えられる。

本酵素の組織化学的証明法は青木ら^{31,32)}により創案されたもので、本邦における各臓器組織の peptidase についての組織化学的研究は青木らによつて行われているのみであり、乳腺組織の peptidase については、藤森ら^{33),39)}の報告をみるのみである。Greenstein によれば癌化に際しての本酵素の変動はその種類により、また腫瘍組織の発生母地等によつて様々であるという²³⁾。花房²⁷⁾らによれば、本酵素反応は白鼠肝癌、吉田肉腫に陽性を示し、人の胃癌に差はあるが一般に陽性、子宮癌に陽性或いは陰性を示すという。藤森、泉雄によると本酵素は乳癌細胞に正常よりやや強い活性を示すことが多いが、他の乳腺病変においては有意の所見を示さないと記載している。著者の検索によると、慢性乳腺症、乳癌組織において peptidase は正常組織におけるより強い活性を示す。この場合慢性乳腺症にあつては陰性を示すもの僅か 3/4 例であるが、乳癌にあつては陰性を示すもの 1/3 例で、慢性乳腺症の方に活性度が強い(図10)。また乳癌においては腺癌よりも単純癌に活性度が強い(図11)。間質と上皮においては殆んど同程度の活性がみられた。授乳期乳腺の 2 例においてはいずれもその上皮に強陽性の活性がみられた(図12)。

乳腺腫瘍組織の DNA, RNA に関する研究は本邦には殆んどない。悪性腫瘍組織一般についての青木^{31,32)}、杉本³⁶⁾の検索によると、RNA 増加がみられるという。青木によると動物腫瘍並びに人癌の原形質内 RNA は正常肝細胞内のそれに比べやや多い。また変性壊死部に RNA が多いが、壊死の程度が強くなると全く消失するという。著者の検索によると慢性乳腺症組織内には RNA 反応が DNA 反応よりもやや強く認められ、腺房型腺症、輸尿管乳頭腫症に RNA 反応が増強しているものもある。しかし判然とした所見とはいえない(図13)。ただ前癌状態を示した 4 例においては DNA 反応がいずれも中等度陽性であり、RNA 反応も強陽性 2 例、中等度陽性 2 例である。乳癌組織においては、DNA 反応、RNA 反応ともに強いものあり弱いものありで一定の傾向を認め難いのである。ただ癌の分化の低いもの、無構造性のもの即ち単純癌に核酸反応が強く現われる傾向が認められた(図14)。杉本の成績も私共の所見とほぼ同様である。

高分子多糖類が塩基性色素によつて metachromasia を示すことはかなり古くから知られている。人体乃至動物組織に出現する多糖類は、Meyer⁵⁸⁾、Levene⁵¹⁾、Gomori²¹⁾ らの所説を総合すると、glycogen、酸性多糖類(hyaluron 酸、chondroitin 硫酸、mucoitin 硫酸)、中性多糖類、glycoproteid、mucoproteid 等である。これらのうち hyaluron 酸、chondroitin 硫酸は主に非上皮系組織に由来するものであり、mucoitin 硫酸、中性多糖類は主に上皮系組織に由来するものであるとされている。PAS 反応は極めて優秀な多糖類染色法であるが、多糖類一般の染色法であるので、この方法で陽性物質をさらに細かく分類することは不可能である。metachromasia 法によると、glycogen、中性多糖類、glycoproteid、mucoproteid 等は染まらず、酸性多糖類のみが metachromasia 陽性であり、これらを鑑別出来るという¹⁷⁾。

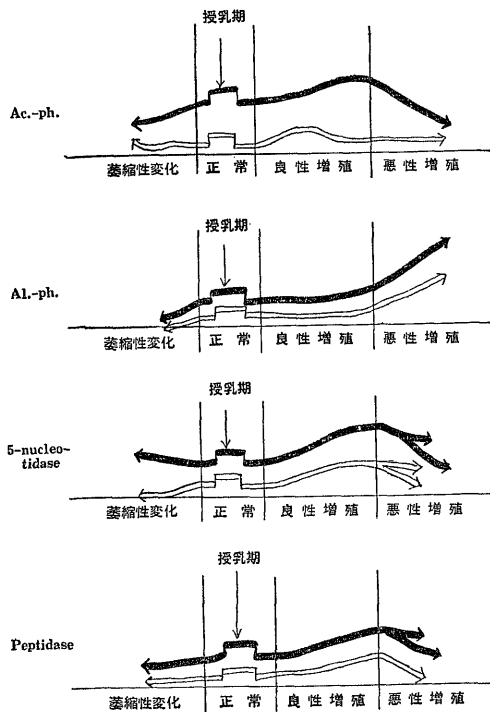
乳腺腫瘍組織についての PAS, metachromasia 反応の詳細な研究は、まだ本邦にみられない。谷口によると乳腺上皮原形質内に微細顆粒状に出現する PAS 陽性物質は、上皮増殖の進展につれて増加するといわれ、太田によると腺房型腺症の胞体内と開花期の末梢輸尿管型腺症の細胞質中とに少量の PAS 陽性物質が認められるという。著者の検索によると乳癌よりも慢性乳腺症組織に PAS 陽性物質を強く認め、慢性乳腺症部分像のうち、嚢腫或いは adenosis を形成せる上皮細胞原形質内に著明に出現するのを認め、またそれら基底膜にも多く陽性にみられた(図15)。しかし、谷口が述べている如き乳頭腫様増殖を示す腺腔、及び細胞内にはとくに著明な増強は認められない。乳癌組織においては、ことに腺癌組織において PAS 反応中等度陽性を示すものが、かなり多く認められ、また腺癌に伴う慢性乳腺症像の基底膜に強度陽性のものが多く認められる(図16)。metachromasia は慢性乳腺症組織においては PAS 反応に比して著しく減弱して現われるが、乳癌組織においては強く現われる。従つて慢性乳腺症組織においては酸性多糖類以外の多糖類が増加しているが、乳癌組織においては酸性多糖類が主に存在しているものと推定する。線維腺腫においては慢性乳腺症におけると同様な、また授乳期乳腺においては乳癌組織におけると同様な多糖類のあり方が窺われる。

乳腺腫瘍組織についての脂肪の組織化学的検索の報告は極めて少なく、桑原ら⁴⁰⁾は apocrine 化生嚢腫を除いては、慢性乳腺症で脂肪化の顕著なものは癌化または癌の存在を疑うべきであると述べている。著者の

検索によつては組織内脂肪の消長については一定の結果を導き得なかつた。

以上に述べた組織化学的結果と、諸家の成績とを参考にして、乳腺腫瘍の種々の病変における諸物質の動態を窺うに、まず慢性乳腺症の退縮的傾向（化生的傾向をも含めて）を示すもの、増殖的傾向を示すもの及び癌の3群に分けて観察する。酵素系については、第1群の慢性乳腺症の萎縮傾向を示すもの、即ち腺症の硬化期、単なる嚢胞、apocrine 化生等においてはすべての酵素活性が減弱する。第2群の慢性乳腺症の増殖傾向を示すものにおいては、多くの酵素活性は増強する。就中、輸出管乳頭腫症、末梢輸出管型腺症、腺房型腺症の増殖上皮にはすべての酵素活性が著明に増強している。癌組織においては増強、減弱の様々な酵素活性が認められたが、一般に **Al-ph.**、**5-nucleotidase**、**peptidase** 活性は減衰の傾向を示すものが多く、**Ac-ph.** 活性のみ殆んど常に増強を示すものが特徴的である。間質性要素における酵素活性は上皮におけるそれと大体同様な傾向を示すが、結合織に幼若成分が多いか陳旧成分が多いかによつて酵素活性の程度は異なる。これら酵素系の変化を図20に模式的に示した。糖質系については、慢性乳腺症において酸性多糖類以

図20 酵素組織化学的所見の傾向模式



外の多糖類が増加するが、乳癌組織においては酸性多糖類が主に存在する。脂質系については、組織内消長に一定の傾向が認められない。核酸系については、慢性乳腺症組織において RNA 反応が DNA 反応よりも強く現われ、乳癌組織においては DNA 反応、RNA 反応の出現に特徴を認めることが出来ない。

IV. 結 論

1) 私共の教室における乳癌根治手術患者 156 例について、術後経過の追跡し得た 96 例中、術後 5 年生存例は 54 例 (56%) である。そのうち早期癌 15 例中、術後 5 年生存例は 14 例 (93%) である。組織学的に慢性乳腺症所見を伴う乳癌は、伴わない乳癌より術後 5 年生存率は高い。組織型からみて腺癌例の術後 5 年生存率は 72% で予後最もよく、硬性単純癌例のそれは 56% でこれに次ぎ、髄様単純癌例のそれは 33% で予後最も不良である。

2) 乳癌 156 例において、[組織学的に慢性乳腺症所見を伴うものは 107 例 (69%) である。組織学的に慢性乳腺症からの癌化を証明し得たものは 26 例である。これは同時期に経験された全慢性乳腺症 124 例の 21%、全乳癌 156 例の 17% にあたる。この 26 例についての癌化型式、或いは癌発生機序については、既存の慢性乳腺症部分像のうち、1) 輸出管乳頭腫症型式の上皮増殖よりの癌化 17 例、2) 末梢輸出管型腺症型式の上皮増殖よりの癌化 2 例、3) 腺房上皮増殖乃至腺房型腺症型式の上皮増殖よりの癌化 7 例を観察し得た。

3) 慢性乳腺症手術例 85 例、非手術 57 例、計 142 例について 1-18 年間の経過を追跡した結果、2 例の癌化例を認めた。従つてこの点からの癌化率は 1.4% である。

4) **Al-ph.** は慢性乳腺症の上皮に強乃至中等度陽性反応を示し、ことに上皮増殖の著しい輸出管乳頭腫症、末梢輸出管型腺症にその強い活性が認められる。就中、基底膜、筋上皮にも活性著明である。しかし、前癌性変化を呈する部には **Al-ph.** 活性は寧ろ減弱の傾向が認められる。癌上皮においては **Al-ph.** 活性が減弱するものが多い。

5) **Ac-ph.** は慢性乳腺症において正常乳腺組織におけると同様の活性を示し、乳癌組織においては **Ac-ph.** 活性が著明に増強するものが多い。

6) **5-nucleotidase** は慢性乳腺症の上皮に強い陽性を示し、乳癌においては本酵素反応の減弱を示すものが少なくないが、とくに一定の傾向を定め難い。

7) **peptidase** は慢性乳腺症上皮において癌上皮におけるよりも強い活性を示す。

8) 慢性乳腺症の前癌状態を呈する領域において RNA, DNA の陽性反応が強く認められる。しかし乳癌組織においては RNA, DNA 出現に一定した傾向を認め難い。

9) 慢性乳腺症組織において乳癌組織におけるより

も PAS 陽性物質を著明に認める。

metachromasia は、慢性乳腺症組織においては PAS に比して著しく減弱するが、乳癌組織においては減弱することはなく、同様の反応を示す。

第 2 編 マウス移植腫瘍における各種 hormone の 核酸代謝に及ぼす影響について

今日 ribonucleic acid (以下 RNA と略) が蛋白質合成に重要な役割を演じ、また desoxyribonucleic acid (以下 DNA と略) は染色体に特異的に存在し、遺伝子のない手であることは周知の事実であるが、このような核酸の生物学的機能が明らかになるにつれ、核酸が腫瘍細胞のもつ特異的性質に直接関連する物質であることは容易に想像され、腫瘍の研究における最も大きな課題となつている。本実験は isotope P^{32} を使用しての核酸への *in vitro* のとりこみを利用して、マウス移植腫瘍に対する各種 hormone の及ぼす影響を、その核酸代謝の面から窺つたものである。

I. 実験材料並びに方法

dba マウスの自然発生乳癌 4 代目の腫瘍の半米粒大を雌及び雄の dba マウスの右腋窩部へ移植した。これらの乳癌移植マウスに対して、移植第 1 日目より次の各 hormone を胸部皮下に注射し始め、15 日目までに次の量を投与した。1) 卵胞 hormone として *estadin benzoate* 結晶浮游液 (三全一山之内) (以後 Est. と略) を $30\gamma/\text{day} \times 13$ 。2) 黄体 hormone として *Progenin* 浮游液 (三全一山之内) (以後 Prog. と略) $100\gamma/\text{day} \times 13$ 。3) 男性 hormone として *Enarmon* 水性懸濁 (帝国臓器) (以後 Test. と略) $30\gamma/\text{day}$ 。4) 副腎皮質 hormone として *Hydrocorton* (日本メルク万有) (以後 Hyd. と略) $400\gamma/\text{day} \times 10$ 。5) 脳下垂体 hormone のうち性腺刺激 hormone として *Serotropin* (帝国臓器) (以後 Gonad. と略) $10\text{iu}/\text{day} \times 13$ 。6) 脳下垂体 hormone のうち向副腎刺激 hormone として *ACTH* 第一 (第一製薬) $0.15\text{U}/\text{day} \times 13$ 。7) 対照群として、生理的食塩水 $0.1\text{cc}/\text{day}$ を毎日皮下注射した。以上各群はさらに雄、雌に分けたので都合 14 群にマウスを分類し、各群 8 匹~10 匹である。この実験マウス群の作成 course は 2 回行われた。以上のマウスについて

1) 1~3 日目毎に腫瘍の大きさを測定し、16~17 日目に一斉に全部屠殺して腫瘍の重量を測定した。

2) 腫瘍を湿量で秤量後直ちに *in vitro* の incor-

poration の実験に供した。isotope P^{32} を使用し、その核酸への incorporation によつて核酸代謝を測定した⁸³⁾。試験管内の反応液の組成は Tyrode 液 3.8ml, $\text{Na}_2\text{HP}^{32}\text{O}_4$ 0.2ml ($50\mu\text{c}$ を含む) の計 4ml に腫瘍 0.7~1.5g を細挫したものを加えたものである。この混合液を Warburg 検圧計用の flask に入れ、 37.5°C 、2 時間振盪した。気相は空気である。反応終了後直ちに氷冷下に homogenize した後、氷冷 Tyrode 液を加えて 6ml とし、それに氷冷せる 20% TCA 溶液 6ml を加えて反応を停止せしめ、柴谷氏法⁶⁷⁾によつて DNA 及び RNA の分割を検した。即ち反応液の沈渣を冷 10% TCA で洗滌し、その沈渣に冷 80% ethanol を加え、遠心後、沈渣を醋酸ソーダ飽和 ethanol に分散し、一夜放置後、ethanol 洗滌 1 回、沈渣を pH 7.1 4ml の veronal 醋酸 buffer 食塩水に分散し、0.5ml sodium lauryl sulfate 溶液を加え、 100°C 30 分煮沸し、30% NaCl 1ml を加え、再び 100°C 30 分煮沸後、2ml の chloroform を加えて振盪し、3000 rpm 30 分遠心した。この上清に約 1 容の acetone と約 2 容の ethanol を加え、直ちに遠心しその沈澱を 3ml の水に溶かし 7ml の ethanol を加え、遠心沈渣を ethanol 及び ether で洗滌後、冷水にとかし 1N HCl/ml にて沈澱させ、さらにその沈渣を水に分散、1N NaOH 2 滴を加え溶解後直ちに 1N HCl/ml で再沈澱し遠心した。この沈澱を新たに 0.1N NaOH 2ml に溶解し 80°C 10 分放置後、1N HCl 0.5ml と 50% TCA 0.3ml を加え遠心しその上清を RNA fraction とした。さらにこの沈渣を 2ml 0.1N NaOH に溶解し、1N NaOH 1 滴を加え、 80°C 20 分放置し、1N HCl 1.0ml を加え、遠心後沈澱を 3.5ml の 5% TCA と共に 90°C 15 分保ち遠心後その上清を DNA fraction とした。この液状の試料の 1ml 宛を鋼鉄製測定皿にとり、乾燥後 G.M. 計数管にて放射能を測定した。各分割の放射能は counter per minute (cpm) で表わした。同時に他の 1ml で隣の定量を Fiske & Subbarow¹³³⁾ の方法によつて行つた。以上の値より次の如くして、各分割の比較放射能を算出した。

$$\text{比放射能} = \frac{P^{32} \text{ count (cpm)}}{\text{磷量} (\gamma)}$$

II. 実験成績

1. hormone 投与による腫瘍の大きさ並びに重量の変化

Hyd. 群においては 400 γ /day の投与によつて、マウスのるい瘦、全身衰弱による死亡例が続出したので、第 2 回からは 1 日投与量を半量にした。

腫瘍の大きさの計測値は第 37, 38 表に示す如くである。一般に移植後 16~17 日で示指頭~拇指頭大の結節性腫瘍となり、胸壁胸膜に浸潤するものが約半数に認められた。移植不成功例は 5% であつた。

先ず、腫瘍の大きさについて（大きさは長径と短径の相加平均、単位 mm で現わす）雌、雄の差をみると、第 1 回、第 2 回の実験を通じて、Prog. 投与群のみにおいて雌の腫瘍が雄のそれより大きくなつた以外は、他の hormone 群において有意の差を認めない。

表 37 各種 Hormone 投与による移植腫瘍の大きさの推移及び重量（第 1 回実験）
（大きさは長径と短径の相加平均、単位 mm）

マウス群	移植後日数	8 日目	10 日目	13 日目	14 日目	16 日目	17 日目 cut down 重量g ↓	
		Estradin 0.15ml (30 γ)/day	♂ ♀	15 12	24.5 20	36.5 32	46.5 35	44 35
Progenin 0.02ml (100 γ)/day	♂ ♀	19 20	23.5 32	40 45	44 47	49 56	2.4 3.6	
Enarmon 0.06ml (30 γ)/day	♂ ♀	16 12	25 24	41 35.5	43 40	42.5 40	2.3 2.3	
Hydrocorton 0.08ml (400 γ)/day	♂ ♀	8 6	13 8	全身22.5 衰弱21	以後 注射 中止	36 23	41 34	0.8 0.4
Serotropin 0.02ml (10U)/day	♂ ♀	13 16	28.5 28.5	42.5 35	36.5 39.5	44 46.5	2.8 1.3	
ACTH 0.075ml (0.15U)/day	♂ ♀	14 17	26.5 33	35.5 37	37 49	41 50	1.7 2.2	
Control 0.1ml 生食水/day	♂ ♀	16 17	28.3 28.5	37 41		46 50	2.1 2.9	

表 38 各種 Hormone 投与による移植腫瘍の大きさの推移及び重量（第 2 回実験）
（大きさは長径と短径の相加平均、単位 mm）

マウス群	移植後日数	5 日目	6 日目	8 日目	11 日目	14 日目	16 日目 cut down 重量g ↓	
		Estradin 0.15ml (30 γ)/day	♂ ♀	12 7	12 15	15 16	22 29	32 35
Progenin 0.02ml (100 γ)/day	♂ ♀	7 7	8 8	14 18	25 29	36 36	1.4 1.5	
Enarmon 0.06ml (30 γ)/day	♂ ♀	3 5	6 4	9 14	19 34	30 35	0.8 1.5	
Hydrocorton 0.08ml (400 γ)/day	♂ ♀	3 4	3 6	本日より 0.04ml (2 00 γ)とす	19 19	26 28	28 32	0.7 0.9
Serotropin 0.02ml (10U)/day	♂ ♀	0 6	12 12	19 21	38 32	43 38	2.0 1.8	
ACTH 0.075ml (0.15U)/day	♂ ♀	9 6	12 18	23 16	28 24	39 31	1.5 1.0	
Control 0.1ml 生食水/day	♂ ♀	4 5		13 18	24 23	32 29	1.1 1.3	

屠殺直前の対照群における腫瘍の大きさは、第1回 48mm, 第2回 31mm である。第1回実験にあつて腫瘍が対照群より大きいものは Prog. 群の 53mm のみで、他はすべて対照群より抑制された(図21)。第2回実験にあつては、対照群より小さいものは Hyd. 群の 30mm のみで、他はすべて対照群より大きい。第1回、第2回を通じて腫瘍が対照群より大きいものは Prog. 群のみであり、2回とも抑制されたのは Hyd. 群のみである。

次に屠殺時の腫瘍の重量については、第1回、第2回とも雌雄の間に差があるものをみると、Prog. 群においては雌の方が重く、Gonad. 群においては雄の方

が重く、対照群においては雌の方が重い傾向を認める。その他の群においては有意の差を認めなかつた。対照群の重量は第1回 2.5g, 第2回 1.2g (雌, 雄すべて平均した値)であつた。第1回の実験で対照群より重いものは Prog. 群の 3.0g のみであり、他はすべて対照群より軽い。第2回実験で対照群より重いものは、Prog., Gonad., ACTH 各群であつて、他は軽い。第1回、第2回を通じて対照群より重いものは Prog. 群のみであり、2回共軽いものは, Est., Hyd. の群である。第1回、第2回実験における重量計測の結果を平均して図22に示した。

以上、腫瘍の大きさ並びに重量計測成績を綜合する

図21 各種 Hormone 投与による移植腫瘍の大きさの推移 (第1回実験)
(大きさは長径と短径の相加平均, 単位 mm で現す)

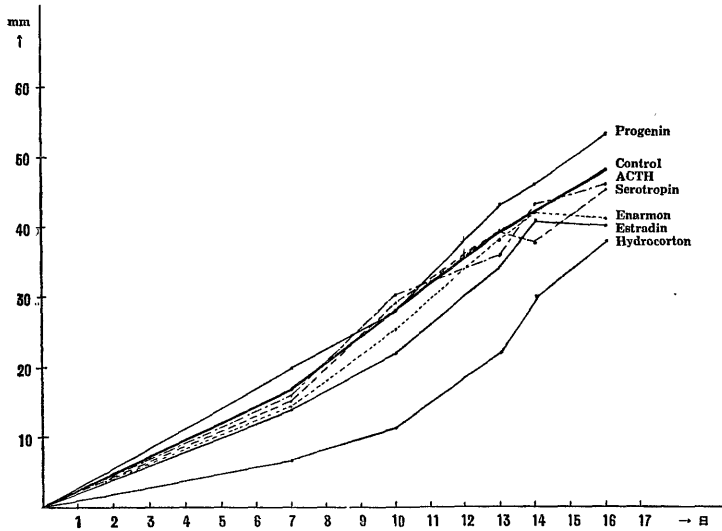


図22 各種 Hormone 投与による移植腫瘍の重量の変化

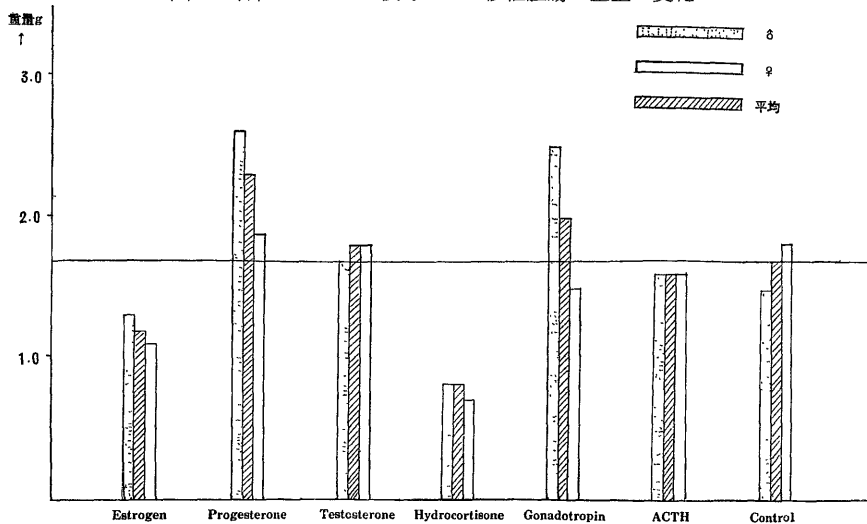


表 39 マウス移植腫瘍における各種 Hormone の核酸代謝に及ぼす影響

		第 1 回 実 験					第 2 回 実 験			
		RNA		DNA			RNA		DNA	
		燐量 γ/1.0g	比 放射能	燐量 γ/1.0g	比 放射能		燐量 γ/1.5g	比 放射能	燐量 γ/1.5g	比 放射能
Estrogen	♂ ♀	47 58	220 175	35 40	82 57	Estrogen	299	17	69	10
Progesterone	♂ ♀	70 74	55 40	30 73	17 6	Progesterone	323	4	19	12
Testosterone	♂ ♀	42 37	26 98	22 30	15 21	Testosterone	434	7	88	8
Hydrocortisone	♂ + ♀	21	548	20	287	Hydrocortisone	412	58	30	160
Gonadotropin	♂ ♀	47 23	45 512	24 18	76 39	Gonadotropin	307	10	72	9
ACTH	♂ ♀	60 6	326 226	65 11	85 58	ACTH	207	13	78	10
対 照	♂ + ♀	55	657	43	132	対 照	185 192	85 97	18 24	89 102

と、腫瘍発育に抑制的に作用するものは、Hyd., Est., ACTH の順であり、促進的に作用するものは、Prog., Gonad., Test. の順であるという結果になる。

2. マウス腫瘍の核酸代謝 (表39)

第1回実験における腫瘍のRNA分割の燐量は21~74γ/gの間にあり、対照群のそれは55である。Prog. 群の腫瘍RNA分割の燐量は雄、雌共に70, 74を示し対照群のそれより多い。これは、腫瘍の大きさ及び重量についてProg. 群において対照群におけるよりも促進的である成績と合致する。RNA分割の比放射能は26~657の間にあつて、対照群のそれは657で最高値を示す。腫瘍のProg. 群においてはRNA燐量が最も多いが、RNA代謝は逆に低下しているようであり雄、雌共に比放射能は55, 40を示している。上述の如くhormone投与において対照群より比放射能が低値を示してはいるが、Hyd. 群(548), ACTH 群(326, 226) Est. 群(220, 175)においては比較的高い値を示す。

腫瘍のDNA分割の燐量は11~73γ/gの間の数値を示し、対照群においては43であり、hormone投与群においてはDNA燐量の変化は腫瘍の重量の変化とはほぼ平行関係にある。腫瘍のDNA分割の比放射能は6~287を示し、対照群のそれは132である。対照群のそれより大きく、且つhormone投与群における最高を示すものはHyd. 群の287である。その他のhormone投与群の比放射能は対照群のそれより低下している。ただ、Est. 群(82, 57) ACTH 群(85, 58)においては比較的高い値を示すことは、RNA比

放射能におけると同一傾向を示している。

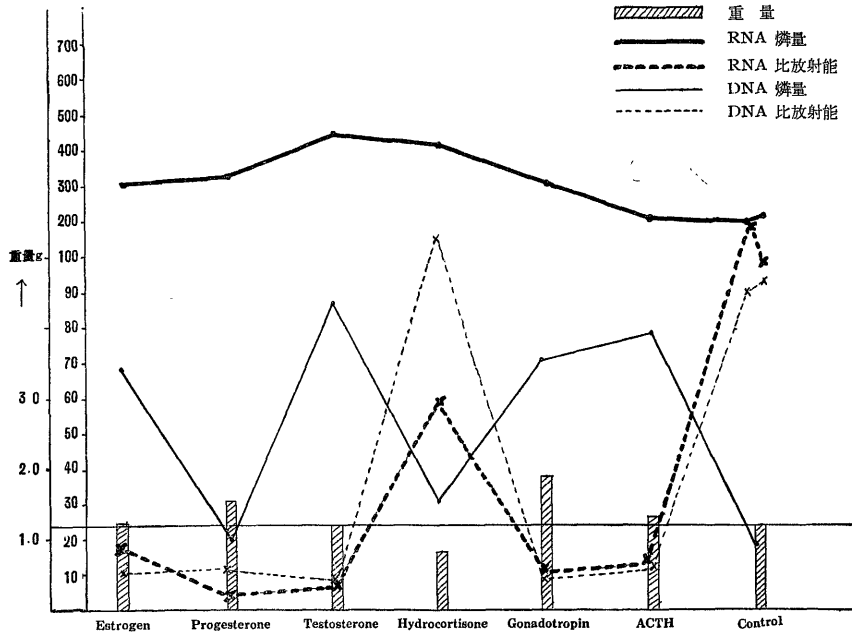
第2回実験における腫瘍RNA燐量は185~434/1.5g間にあり、対照群のそれは185, 192で最低値を示す。RNA燐量と腫瘍の重量との間には、相関々係を認めない。RNAの比放射能は対照群において最高で85, 97を示し、hormone投与群におけるRNA代謝はすべて抑制されている。hormone投与群にあつてはHyd. 群における比放射能が高く58を記録し、Est. 群(17) ACTH 群(13)のそれがこれに次ぐ。この成績は第1回実験と同一である。即ちRNA代謝が最も阻害抑制されているのは、Prog. 群, Test. 群である(図23)。

腫瘍のDNA燐量は、18~88γ/1.5gの間にあり、対照群のそれは18, 24で最低値を示す。hormone投与群における腫瘍DNA燐量は、第1回実験の場合の如く腫瘍重量とは判然とした平行関係を示さず、寧ろ区々たる成績を示す。DNA比放射能は、対照群において89, 102を示し比較的高い値である。hormone投与群の成績をみるとHyd. 群においてのみ極めて高い値160を示す。その他の群においては10前後でDNA代謝が著しく阻害抑制されていることを示し、この結果は第1回実験におけると同様である。

III. 考 按

本実験に用いたdbaマウスは95%移植に成功した。教室の河合⁴⁾も同様のマウスで100%の移植率を得ている。河合は先に、著者と同様な移植腫瘍に関する実験で、雄マウスのみを使用したか、著者は雄、雌同数

図 23 各種 Hormone 投与による移植腫瘍の重量と核酸代謝の関係 (第 2 回実験)



を用いてその間の差異の有無を確かめた。即ち、先ず、腫瘍の大きさについて第 1 回、第 2 回の実験を通じて Prog. 投与群のみにおいて雌の腫瘍が雌のそれより大きい傾向を認めた。次に、腫瘍重量については、第 1 回、第 2 回実験を通じて、Prog. 群においては雌の腫瘍が重く、Gonad. 群においては雄腫瘍が重い。核酸については Prog. 群において RNA 分割の燐量、DNA 分割の燐量共に雌の腫瘍に多く、腫瘍計測値の傾向とよく一致する。しかし、Prog. の比放射能即ち RNA 代謝、DNA 代謝は共に逆に雄の腫瘍に高い。即ち RNA、DNA 代謝の面からみれば、雌の方が腫瘍が抑制されているといえる。Gonad. 群においては腫瘍重量は雄腫瘍に重く、RNA 燐量、DNA 燐量は雄腫瘍に多いが、RNA 代謝は雌腫瘍の方に逆転して高い現象がみられる。しかし、DNA 代謝はやはり雄腫瘍に高い。その他 hormone 投与群においては雄、雌間の差異は区々で一定しない。従つて本実験に関する限り使用するマウスの性別は特にとり上げる必要はないようである。

腫瘍の抑制、促進の基準として腫瘍の大きさを以てするは信頼度に乏しい不安があつたが、第 1 回、第 2 回の実験を通じて大きさの変化は重量の変化の結果とほぼ一致した。しかし、重量測定の方が大きさ測定よりもその計測の実施にあつて正確度が高い。

核酸測定に際しては、なるべく大きな腫瘤を必要と

したが、大きくなると腫瘍中心部が壊死となり、壊死部の混入はことに DNA 比放射能値を小さくする⁹⁾ので、第 1 回実験においては移植 17 日目に屠殺したが、第 2 回実験においては 16 日目に一斉に屠殺した。

教室の河合は dba マウスを用いて、腫瘍抑制的に働くものとして Est., Hyd. 投与をあげ、促進的に働くものとして Gonad., ACTH, Prog., Test. 投与をあげている。著者の検索によると、抑制的に働くものは Hyd., Est., ACTH の順であり、促進的に作用するものは Prog., Gonad., Test. の順である。但し、ACTH は第 2 回実験においては、河合の記載の如く寧ろ、やや促進的に作用している。

マウスの乳癌と人乳癌とを同一に見做すことは勿論出来ないし、マウス乳癌発生に関しても Est. のみならず、遺伝因子、及び乳汁因子を無視もすることは出来ない。しかし Est. 投与によるマウス乳癌の発生についての報告は数多くなされている⁵⁴⁾。いずれも Est. を投与した場合に乳癌の発生することを報告したものであるが、Est. が直接乳腺の組織に作用して発癌させているか否かに関してはまだ定説がない。著者の実験において Est. が乳腺腫瘍に抑制的に作用したのは、発癌の問題ではなくて、腫瘍の発育に関してであるが、この原因として feed back 現象も考慮しなければならぬ。即ち、30γ/day の投与量が多きに過ぎ

て、マウスの **Gonad.** の分泌が抑制されたとも考えられるのである。事実、著者の実験結果では **Gonad.** は腫瘍促進的作用を示す **hormone** に属する。河合は、**Est.** 投与が腫瘍発育抑制的に働いた理由の一つとして、雄マウスを使用した点を挙げているが、著者は雌雄マウスを用いて、抑制作用は雌雄両性とも同様であったことを証明した。

Est. は腫瘍の大きさ、重量において抑制的に働くが、核酸代謝に対してはそれ程著明な抑制作用を示さない。

Prog. は、腫瘍の大きさ、重量において最も著明な促進効果を示すが、核酸代謝においては **RNA, DNA** 両代謝に対して逆に著明な抑制効果を示すものである。

Test. は腫瘍の大きさ、重量において促進的に働く傾向があるが、**RNA, DNA** 代謝に対しては著明に抑制している。

Gonad. は腫瘍の大きさ、重量において促進的效果を示すものと推定されるが、核酸代謝においては **RNA, DNA** 代謝に対して抑制的作用を示す。

ACTH は腫瘍の大きさ、重量において抑制的效果を示す場合と促進的效果を示す場合とがあるが、**RNA, DNA** 代謝に対しては常に強く抑制作用を有するものと推定される。

以上の **hormone** 投与によつて腫瘍の **RNA** 代謝は強く阻害抑制される。腫瘍の **DNA** 代謝の亢進もかなり著しく抑えられるようである。この結果は三浦⁹⁰⁾、矢走⁹⁰⁾ が人乳癌において **Ovahormone, Stanaprol, Parahydroxypropioiphenone (P.H.P.)** の投与によつて、核酸代謝の亢進に対しては確かに抑制的に作用するとする報告にはば一致している。

Hyd. の腫瘍に対する作用はかなり特徴的である。この **hormone** は腫瘍の大きさ、重量に対して著明な抑制的作用を示すが、核酸代謝の面から窺うと、**RNA** 代謝、**DNA** 代謝が他の **hormone** 投与の場合に比べて、抑制される度が極めて低く、ことに **DNA** 代謝は対照群よりも亢進している。河合の実験においても、**Hyd.** 投与群に著明な腫瘍の発育抑制をみるが、動物の生存期間は短縮された点に問題を残すと述べている。著者の実験においても生存期間は短縮している。**Hyd.** 投与によつて、他の **hormone** 投与より遙かに核酸代謝が高まることは **Hyd.** 使用にあつて考慮すべき点と考える。

著者の本実験は各種 **hormone** による発癌実験ではなく、発生した腫瘍の発育及び代謝に及ぼす影響を検索した実験であることを先ず注意すべきである。

発生した実験乳癌の発育に対して **Est., Hyd.** は抑

制的に作用し、**Prog., Test., Gonad., ACTH** (時に抑制的) は促進的に作用するようである。しかし、抑制的に働く **Est., Hyd.** の場合にも既述の如く **feed back** 作用も考慮すべきであり、またこれら **hormone** の全身作用に基づく二次的效果であるやも考慮しなければなるまい。

腫瘍が旺盛な発育を営む過程においては、**RNA, DNA** 等の核酸代謝は亢進し、それら核酸が腫瘍局所に増量することは容易に推定される。しかし、種々なる **hormone** は発育した腫瘍内にあつて核酸代謝の亢進を必ずしも常に助長するとは限らず、**Hyd.** を除く他の **hormone** は寧ろ代謝の亢進を抑える方向に働くようである。

IV. 結 論

dba 雌雄マウスに自然発生した乳癌を移植し、これに各種 **hormone** を投与して、移植腫瘍の大きさ、重量、核酸代謝に及ぼす影響を検索して、次の結果を得た。

(1) 実験に使用するマウスの性別の間に成績の差異は殆んどない。

(2) 腫瘍の大きさ、重量を基準とする時、**Hyd., Est.** は腫瘍発育に抑制的に作用し、**Prog., Test., Gonad.** は促進的に作用する。**ACTH** は抑制的に作用する場合と促進的に作用する場合とがある。**Hyd., Est.** の抑制効果については **feed back** 作用またはこれらの全身的作用による二次効果も考慮する必要がある。

(3) P^{32} の核酸への **incorporation** の実験によると各種 **hormone** の核酸代謝に対する抑制作用と、腫瘍の大きさ、重量に及ぼす作用との間では必ずしも平行関係はみられない。**Est.** は腫瘍の大きさ、重量を抑制する時、核酸代謝をそれ程著明に抑制しない。**Prog.** は腫瘍の大きさ、重量に対して最も著明に促進作用を示し、**RNA, DNA** 代謝に対しては著明な抑制効果を示す。**Test., Gonad., ACTH** は共に **RNA, DNA** 代謝に対して抑制効果を示した。**Hyd.** は腫瘍の大きさ、重量に対して最も強い抑制作用を示したが、**RNA, DNA** 代謝に対する抑制作用は最も弱く、**DNA** 比放射能は対照群よりも寧ろ高い値を示した。一般に、腫瘍の発育過程において核酸代謝は亢進するとされているが、各種 **hormone** はこの生育した腫瘍の核酸代謝亢進を必ずしも助長しない。寧ろ核酸代謝を阻害するようである。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜り、且つ御校閲を忝うした恩師卜部美代志教授に対し、衷心より感謝の意を捧げると共に、御協力、御援助下された金沢大学附属結核研究所村沢健助教授、並びに金沢大学医学部第一外科教室員各位の御厚意に対し、深く感謝致します。

文 献

- 1) **Burton, A. F. & R. W. Begg** : J. Nat. Cancer Ins., **26**, 601 (1961). 2) **赤須文男** : 副腎皮質と胎盤, 医学書院, 東京, 1955.
- 3) **青木貞章・大根田玄寿・望月昇・片見憲二** : 癌, **43**, 65 (1952). 4) **青木貞章** : 癌, **45**, 223 (1954). 5) **青木貞章** : 医学のあゆみ, **18**, 269 (1954). 6) **Atkinson, W. B. & Gasburg, S. B.** : Cancer, **1**, 248 (1948).
- 7) **Bloodgood, J.** : Arch. Surg., **3**, 445 (1921). 8) **Bloodgood, J.** : (a) Ann. Surg., **93**, 235 (1931). (b) Am. J. Cancer, **16**, 103 (1932).
- 9) **Campbell, O. J.** : Arch. Surg., **28**, 1001 (1934). 10) **Danielli, J. F.** : Nature, **168**, 464 (1951). 11) **江上不二雄編** : 核酸及核蛋白質, 上巻, 161, 共立出版社, 東京, 1951. 12) **Fischer, W.** : Dtsch. Zschr. Chir., **192**, 1 (1925). 13) **Fiske, C. H. & Subbarow, Y.** : J. Biol. Chem., **66**, 375 (1925). 14) **Foote, F. W. & Stewart, F. W.** : Ann. Surg., **121**, 6 & 179 (1945).
- 15) **Foote, F. W. & Stewart, F. W.** : Surgery, **19**, 1 (1946). 16) **Gardner, W. V. et al** : Arch. Path. Lab. Med., **21**, 265 (1936). 17) **Gedick, P.** : Klin. Wschr., **30**, 1057 (1952). 18) **Geschickter, C. F.** : Diseases of the Breast, Lippencott, Philadelphia, 1945.
- 19) **Geschickter, C. F., Lewis, D. & Hartman, C. G.** : Am. J. Cancer, **21**, 828 (1934). 20) **Gomori, G.** : Arch. Path., **32**, 189 (1941). 21) **Gomori, G.** : Microscopic Histochemistry, Chicago Press (1952). 22) **Greenough, R. B. & Simmons, C. C.** : Ann. Surg., **60**, 42 (1914). 23) **Greenstein, J. P.** : 癌の化学 (邦文訳), 創元社, 大阪, 1951. 24) **Haagensen, C. D. & Stout, A. P.** : Ann. Surg., **118**, 859, 1032 (1943). 25) **Haagensen, C. D.** : Disease of the Breast, Saunders Company (1956). 26) **Haagensen, C. D.** : Cancer, **4**, 749 (1951). 27) **花房 厚・望月昇** : 癌, **46**, 330 (1955). 28) **Sky-Peck, H. H.** : Cancer Res., **20**, 128 (1960).
- 29) **Huseby, R. A. & Thomas, R. B.** : Cancer, **7**, 54 (1954). 30) **藤森正雄** : 診療, **8**, 778 (1955). 31) **藤森正雄・矢走英夫・石塚 稔・泉雄 勝** : 臨外科, **12**, 863 (1957).
- 32) **藤森正雄** : 外科最近の進歩, 医歯薬出版, 東京, 1957. 33) **藤森正雄・泉雄 勝** : 外科研の進歩, 第7集, 79 (1958). 34) **藤森正雄** : 日外会誌, **56**, 596 (1955). 35) **石山俊次・井磧 進** : 日外会誌, **57**, 802 (1956).
- 36) **井磧 進** : 日外会誌, **58**, (1), 188, (2), 294 (1957). 37) **市川 取** : 細胞化学, 本田書店, 1953. 38) **伊藤宏一** : 東北医誌, **62**, 127 (1960). 39) **伊藤弘完・岸沢文男** : 癌, **43**, 285 (1952). 40) **泉雄 勝** : 御茶の水医誌, **6**, 562 (1958). 41) **Kobat, E. A. & Furth, J.** : Am. J. Path., **17**, 303 (1941).
- 42) **河原修三** : 癌, **46**, 304 (1955). 43) **河合 勝** : 十全医誌, **67**, 271 (1961). 44) **久留 勝** : 日外会誌, **42**, 1120 (1942). 45) **久留 勝** : 日外会誌, **53**, 537 (1952).
- 46) **久留勝監修** : 乳腺腫瘍図譜, 中山書店, 東京, 1962. 47) **川崎悦子** : 十全医誌, **57**, 428 (1955). 48) **Kirby, K. S.** : Biochem. J., **64**, 405 (1956). 49) **桑原政一ら** : 日外会誌, **54**, 445 (1953). 50) **梶谷 鑑・久野敬二郎** : 外科研の進歩, 第7集, 105 (1958).
- 51) **Levene, P. A.** : Hexosamines and Mucoproteins. Longmans, Green, and Co., (1925). 52) **Lewis, D. & Geschickter, C. F.** : (a) Ann. Surg., **100**, 779 (1934). (b) Am. J. Surg., **24**, 280 (1934). 53) **Lison, L.** : 組織化学及び細胞化学, 白水社, 東京, 1954.
- 54) **増田強三** : ホルモンと臨, **3**, 1203 (1955). 55) **増田強三** : 内分泌のつどい, 第8集, 346 (1956). 56) **間島 進・小野仁寿・原田 裕・伊藤宏一・田代 隼・高橋 富** : 臨外科, **12**, 901 (1957). 57) **間島 進** : 日臨, **14**, 59 (1956). 58) **Meyer, K.** : Advances in Protein Chem., **2**, 249 (1945). 59) **南 泰之** : 外科, **20**, 544 (1958). 60) **三浦義彰** : 外科研の進歩, **7**, 68 (1958). 61) **岡本耕造ら** : 顕微鏡的組織化学, 医学書院, 東京, 1955.
- 62) **太田邦夫** : 外科研の進歩, 第7集, 1 (1958). 63) **沢田 彰** : 日外会誌, **57**, 1527 (1956). 64) **Schimmelbusch, C.** : Arch. Klin. Chir.,

- 44, 117 (1892). 65) Schultz, A. : Die Zystenmamma, Henke, Henke u. Lubarsch's Handbuch, VII/2, 77 (1933). 66) Semb, C. : Acta Path. Scand., 5, 65 (1928). 67) Sibatani, A. : Exp. Cell. Res., 17, 131 (1959). 68) 副島 謙 : 日外宝函, 20, 737 (1943). 69) 杉本顕俊・土井甲子郎・平山雅生・石黒佐喜男 : 癌, 43, 221 (1952). 70) 高木康敬 : 蛋白質, 核酸, 酵素, 4, 29 (1959). 71) Takamatsu, H. : Trans. Soc. Path. Jap., 29, 242 (1939). 72) 高瀬武平 : 癌の臨, 1, 378 (1955). 73) 竹森慶次 : 熊本医誌, 29補冊, 762 (1955). 74) 武内忠男・大河原建男 : 医学と生物学, 26, 224 (1953). 75) 武内忠男 : 日病会誌, 42, 4 (1953). 76) 武内忠男・前田昭敏・堤 郁郎 : 癌, 46, 209 (1955). 77) 武内忠男・田上正昭・野口憲一 : 東医事新誌, 68, (12), 9 (1951). 78) 谷口積三ら : 臨外科, 12, 917 (1957). 79) Taylor, H. C. : Arch. Surg., 40, 733 (1940). 80) Theile, P. : Arch. Klin. Chir., 88, 261 (1909). 81) 徳重 隆 : 日外会誌, 42, 715 (1941). 82) 富田耕二 : 熊本医誌, 29, 676 (1955). 83) 網村史郎 : 十全医誌, 68, 1 (1962). 84) 卜部美代志・山本恵一・河合 勝・広瀬竜夫 : 外診療, 4, 472 (1962). 85) 卜部美代志・山本恵一・広瀬竜夫 : 外診療, 4, 704 (1962). 86) 卜部美代志・水上哲次・山崎 信・山本恵一・河合 勝・広瀬竜夫 : 治療, 44, 748 (1962). 87) Walker, B. S. et al : Am. J. Clin. Path., 24, 807 (1954). 88) Warren, S. : Surg. Gyn. Obstetr., 71, 257 (1940). 89) Warren, H. : Ann. Surg., 119, 573 (1949). 90) 矢走英夫 : 日新医学, 43, 689 (1956). 91) 八木国夫 : 蛋白質, 核酸, 酵素, 4, 38 (1959).

Abstract

I

(1) Ninety six cases were followed up out of 156 breast cancer cases who had received radical mastectomy in our clinic. The five-year survival cases were 54 (56 per cent). Those of 15 early cancer cases were 14 (93 per cent). The five-year survival rate of the breast cancer accompanied by histology of chronic mastopathia was higher than that of the cases without mastopathia. The five-year survival rate of the adenomatous cancer cases was 72 per cent, showing the best prognosis; that of the scirrhotic cancer cases 56 per cent; that of the medullary cancer cases 33 per cent, showing the worst prognosis.

(2) Among the 156 breast cancer, those accompanied by the histological findings of chronic mastopathia were 107 (69 per cent). The cancer cases which were histologically verified to be developed from the chronic mastopathia were 26. These were 21 per cent of all the 124 concomitant chronic mastopathia cases and 17 per cent of all the 156 breast cancer cases. Regarding the cancerogenic type of these 26 cases the cancerogenesis from the epithelial proliferation of the duct papillomatosis was 17; that from the epithelial proliferation of the blunt duct adenosis, 2; that from the epithelial proliferation of the acinar hyperplasia or acinar adenosis, 7, respectively.

(3) One hundred and forty two chronic mastopathia cases containing 85 operated and 57 non-operated ones, were followed up for the period of 1 to 18 years and 2 cases were found to become malignant. Accordingly, the rate of cancerogenesis was 1.4 per cent from this aspect.

(4) The activity of alkaline phosphatase was strongly or moderately positive in the epithelium of chronic mastopathia. Especially its strong activity was seen in the duct papillomatosis and the blunt duct adenosis having marked epithelial proliferation. Furthermore, its activity was also intense in the basal membrane and the muscular epithelium. But its activity showed a tendency to decrease in the part having the precancerous changes. Most of the cancer cases showed a decrease of alkaline phosphatase activity in the epithelium.

(5) Acid phosphatase showed the same activity in the chronic mastopathia as in the normal mammary tissue. Most of the breast cancer cases showed a marked increase of the acid phosphatase activity in their epithelial layer.

(6) The activity of 5-nucleotidase was strongly positive in the epithelium of chronic mastopathia. Some cases of breast cancer showed a decrease of this reaction, however, it was difficult to see a constant tendency of 5-nucleotidase activity in the cancer tissue.

(7) Peptidase showed a stronger activity in the epithelium of chronic mastopathia than in the cancer epithelium.

(8) RNA and DNA positive reactions were markedly seen in the tissue showing the precancerous state of the chronic mastopathia. But a constant tendency of RNA and DNA reactions was not seen in the mammary cancer tissue.

(9) PAS positive substance was recognized more markedly in the tissue of chronic mastopathia than in the breast cancer tissue. Metachromasia markedly decreased in the chronic mastopathia tissue, while it showed a marked reaction without decrease in the breast cancer tissue.

II

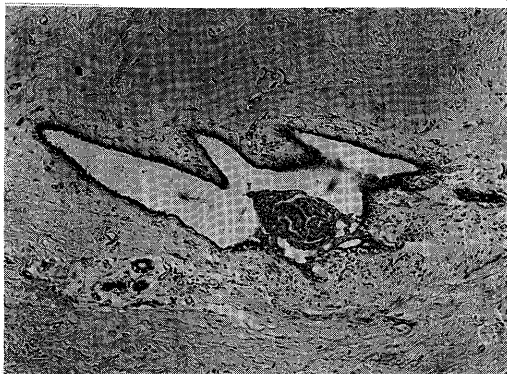
The breast cancer spontaneously developed, was implanted in the dba male and female mice and the influences of several hormones on the size, weight and nucleic acid metabolism of the implanted tumor were studied. The results obtained were as follows:

(1) There was almost no difference in the results between both sexes of the mice used for experiments.

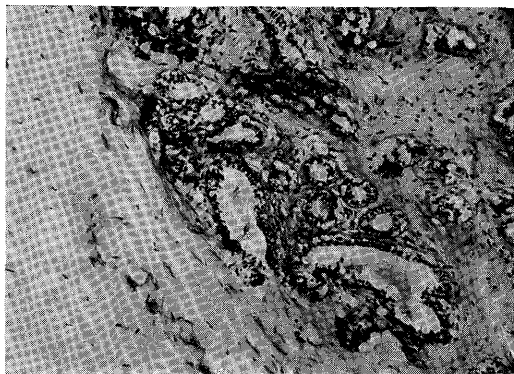
(2) With regard to the size and weight of the tumor, hydrocortisone or estrogen inhibited the growth of the tumor, while progesterone, testosterone or gonadotropin promoted it. On the other hand, ACTH inhibited or promoted it according to the circumstances. As for the inhibitory effects of hydrocortisone or estrogen, it is necessary to consider the feed-back effect or the secondary effect of general action of these drugs.

(3) By the experiment of P^{32} incorporation into the nucleic acid, the parallel relation was not always seen between the inhibitory effect of several hormones on the nucleic acid metabolism and their effect on the size and weight of the tumor. Even when estrogen inhibited the growth of the tumor, it did not inhibit the nucleic acid metabolism so markedly. Progesterone showed the most remarkable promoting effect on the size and weight of the tumor, and showed a remarkable inhibitory effect on the RNA and DNA metabolism. Testosterone, gonadotropin or ACTH inhibited similarly the RNA and DNA metabolism. Though hydrocortisone showed the most intense inhibitory effect on the size and weight of the tumor, the inhibitory effect on the RNA and DNA metabolism was the weakest and DNA metabolism in the hydrocortisone group was rather accelerated than in the control group.

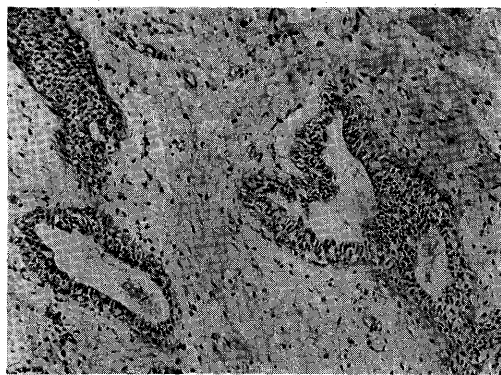
It is well known from the results of the control group in our experiments that there is a rise in the nucleic acid metabolism in the developmental process of the tumor. Several hormones do not always promote the rise of the nucleic acid metabolism of this growing tumor, and they rather inhibit the nucleic acid metabolism.



第1図 症例 新○ち○の, 33歳, 女. (H-E, ×100)
右慢性乳腺症で右乳房切除術施行, 乳嘴腫様増殖を示し, 腺腔内に出血を認める像を呈していたが, 術2年後対側乳腺に乳癌の発生を来たした.



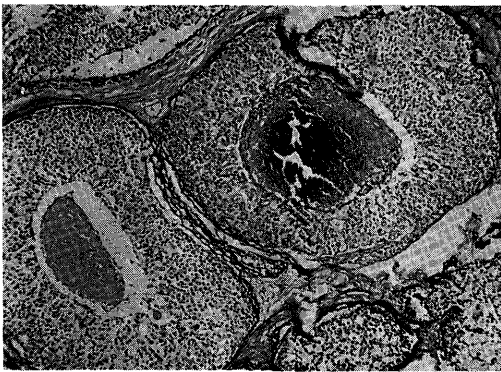
第2図 症例 1. 松○よ○子, 34歳, 女, 慢性乳腺症.
Al-ph.: 末梢輸出管乳頭腫症の上皮に中等度陽性. (×100)



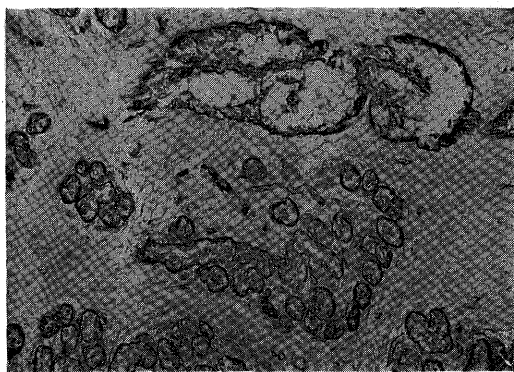
第3図 症例 2. 大○保と○子, 36歳, 女, 慢性乳腺症.
Al-ph.: Adenosis の基底膜, 筋上皮に中等度陽性の活性を認める. (×150)



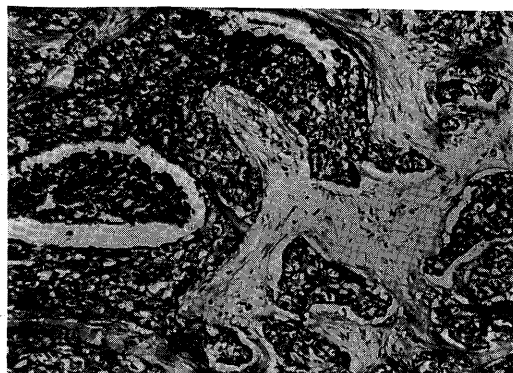
第4図 症例 14. 島○き○子, 39歳, 女, 慢性乳腺症.
Ac-ph.: 乳腺症第II型の増殖せる上皮に中等度陽性. (×100)



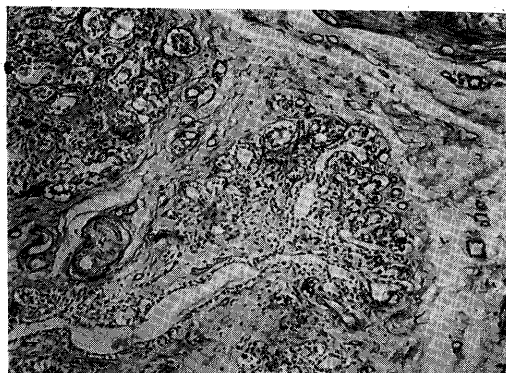
第5図 症例 80. 玉○照○, 27歳, 女, 乳癌.
Ac-ph.: Comedo carcinoma (慢性乳腺症を伴っていない)の腫瘍細胞及び基底膜にも活性を示す. (×150)



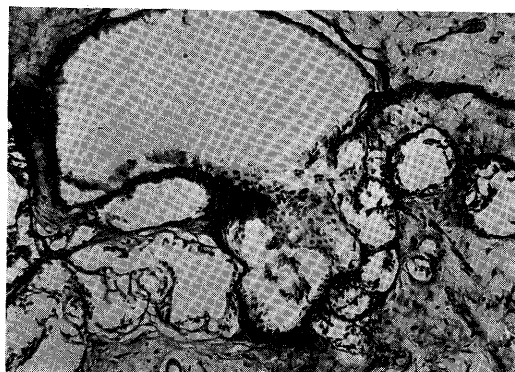
第6図 症例 55. 沢○ま○ゑ, 45歳, 女, 乳癌.
Ac-ph.: Ca. in situ の基底膜, 上皮に中等度の陽性. 間質では陰性. (×100)



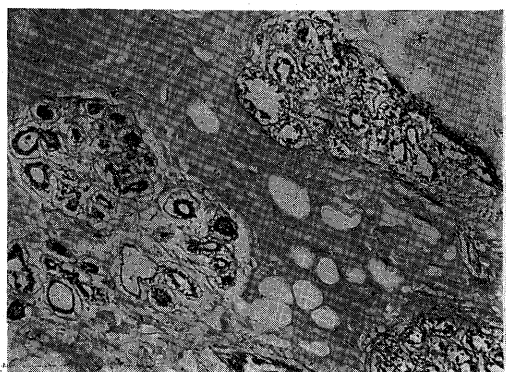
第7図 症例79. 金○花○, 58歳, 女, 乳癌.
Ac-ph: Ca. simp. med. の腫瘍細胞に強陽性. (×100)



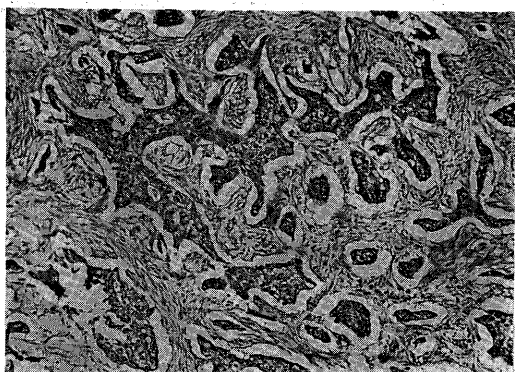
第8図 症例43. 高○敏○, 35歳, 女, 慢性乳腺症.
5-nucleotidase: Acinar adenosis の上皮に強陽性, 間質にも軽度陽性を示す. (×50)



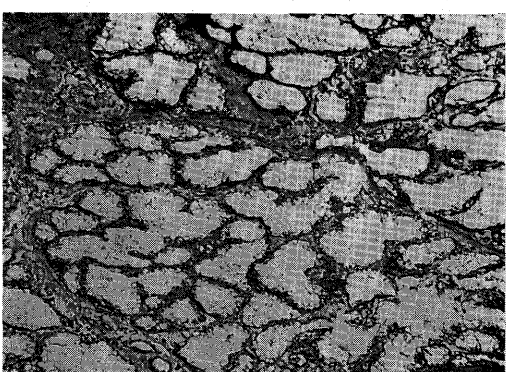
第9図 症例55. 沢○ま○, 45歳, 女, 乳癌.
5-nucleotidase: Apocrine 化生に由来すると思われる初期癌の上皮に活性を示す. 結合織にも中等度陽性. (×150)



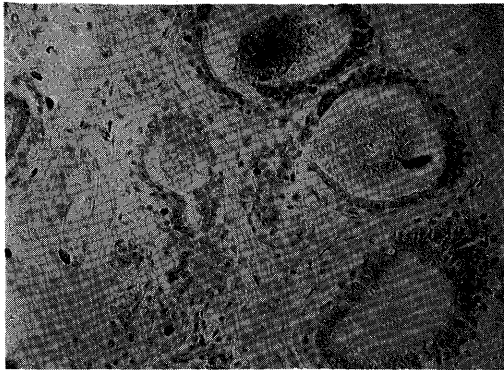
第10図 症例37. 竹○淑○, 46歳, 女, 慢性乳腺症.
Peptidase: Adenosis の上皮に中等度陽性. 小葉内間質にも軽度陽性. (×100)



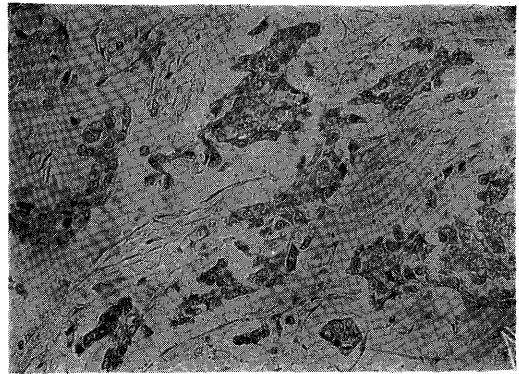
第11図 症例56. 稲○そ○, 73歳, 女, 乳癌.
Peptidase: Ca. simp. scirr. の腫瘍細胞に強陽性. 間質にも軽度陽性を示す. (×100)



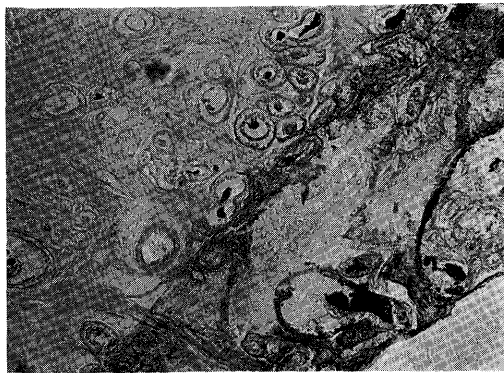
第12図 症例53. 高○さ○子, 33歳, 女, 授乳期乳腺.
Peptidase: 授乳期乳腺の上皮に強陽性, 結合織細胞にも中等度の活性をみる. (×100)



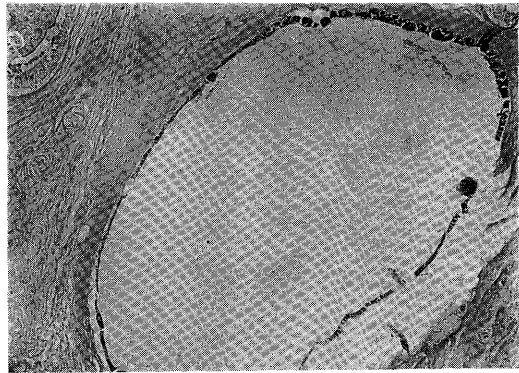
第13図 症例55. 沢○ま○ゑ, 45歳, 女, 乳癌.
核酸: Adenosis 上皮の細胞核に DNA 中等度陽性,
細胞質に RNA 軽度陽性. (×300)



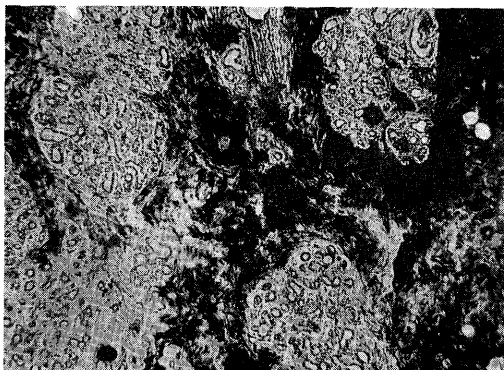
第14図 症例88. 吉○, 72歳, 女, 乳癌.
核酸: Ca. simp. scirr. の腫瘍細胞の原形質及び核小
体に RNA (赤色) 中等度陽性. (×300)



第15図 症例55. 沢○ま○ゑ, 45歳, 女, 乳癌.
PAS 反応: 末梢輸出管型腺症の基底膜, 上皮に軽度陽
性, 内腔に強度陽性物質を認める. (×100)

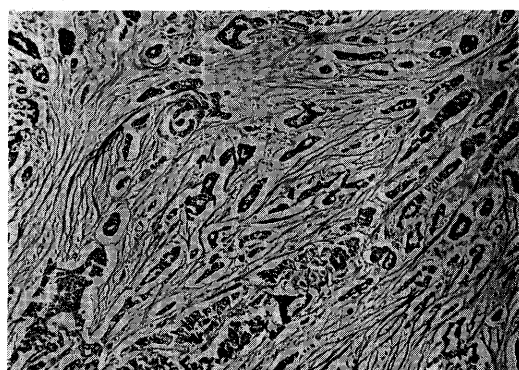


第16図 症例55. 沢○ま○ゑ, 45歳, 女, 乳癌.
PAS 反応: Cyst の萎縮性上皮及び基底膜に中等度活
性を認める. (×100)

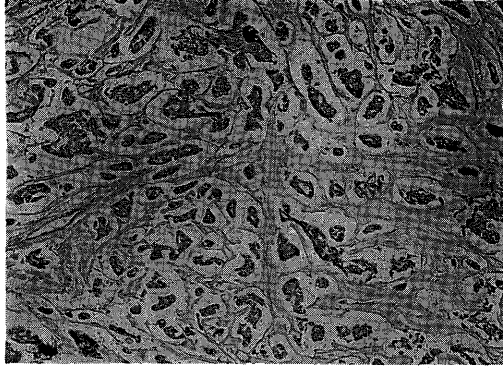


第17図 症例 1. 松○よ○子, 34歳, 女, 慢性乳腺
症.

Phosphamidase: acinar adenosis の小葉間間質に強
陽性. (×50)



第18図 症例81. 橋○江○, 60歳, 女, 乳癌.
Phosphamidase: Ca. simp. scirr. の腫瘍細胞に強陽
性の活性をみる. (×100)



第19図 症例88. 吉○, 72歳, 女, 乳癌.
磷酸: Ca. simp. scirr. の腫瘍細胞に強陽性の活性を示す. (×100)