

乳腺腫瘍に関する研究

第1編 慢性乳腺症及び乳癌の内分泌学的研究

金沢大学医学部第一外科教室(主任 卜部美代志教授)

河 合 勝

(昭和36年2月20日受付)

癌に対する治療成績の向上は早期発見、早期治療にあり、久留教授はつとにその前癌性変化について種々功績を挙げて来られた。乳腺症に悪性変化をみることは今日一般に承認されているところであるが、それがどの程度の、またどの範囲のものかの点が議論の対象となつてゐる。さらに、根本的には乳腺症自体の定義や、組織学的判定基準についてさえ多くの問題がある。また、乳腺は種々の内分泌的作用により複雑な生理的変動を受ける臓器である。乳腺腫瘍と性ホルモンとの関係については多くの報告があるが、諸家の意見乃至研究結果は必ずしも一定していない。

私は、金沢大学卜部外科へ入院し手術をうけた患者を対象として、組織学的には乳腺症をその要素に分類し、乳癌もその共存する乳腺症により分類して両者の関係をみ、内分泌学的には性ホルモン、副腎皮質ホルモンを尿中、血漿中より測定して、乳腺症と乳癌並びに乳腺腫瘍と性ホルモンとの関係を臨床的に検索した。次に乳腺腫瘍と内分泌との関係をさらに明らかにするため実験的研究として、岐阜雑系マウス、DDマウスに性ホルモンを大量投与して、その発癌乃至良性腫瘍の発生を期待し観察したのであるが、その目的を達し得なかつた。そこで、自然発生率の高いといわれる dba マウスを用いて、移植癌とホルモンとの関係を肉眼的、組織学的に検索した。

A 慢性乳腺症及び乳癌の臨床的研究

I 研究対象並びに方法

1955年7月より1959年6月に至る4年間に金沢大学卜部外科へ入院し手術を行つた乳腺症74例、乳癌50例について次の検索を施行した。

(i) 組織学的検査 乳腺症 94乳房、乳癌 53乳房計 147乳房を10%中性ホルマリン固定後、厚さ約1cmの平行な薄片に分ち、各断面表面より薄片をとつてこれ

より切片を作製し、Haematoxylin-Eosin 重染色して検鏡した。

(ii) 尿中 Estrogen 排泄量の測定は、Jailer-浅野¹⁹⁾の方法により、24時間尿の一部を濃塩酸にて加水分解し、醋酸エチルにて抽出し、Almina column chromatography により Estradiol, Estrone 分画を分離し、硫酸螢光にて測定した。Estrogen 排泄量は排卵、黄体期に相当する時期に2相性 Peak を示したので、閉経前患者においては月経後1週間以内にこれを測定した。私の得た閉経前健康婦人の正常値は 8~18 γ /day, 閉経後健康婦人の正常値は 5~10 γ /day の範囲内にあつた。

(iii) 尿中 17-Ketosteroids (以下 17-KS と略記) 排泄量の測定は、Holtorff-Koch 法²⁰⁾に準じ24時間尿の一部を塩酸にて加水分解し、Ether にて抽出し、5N-KOH 及び Ethanol の下に n-Dinitrobenzene で発色測定した。私の得た20-40歳代の健康婦人の正常値は 5~10mg/day, 50歳以後の健康婦人の正常値は 3~7mg/day の範囲内にあつた。

(iv) Estrogen 対 Androgen の比 (以下 Est/Ks 比と略記) は24時間尿の Estrogen γ 値と 17-KS mg 値との比率を算出し、性ホルモン平衡状態の指標とした。健康婦人の正常値は1.5~3.0の範囲内にあつた。

(v) 尿中 17-Hydroxycorticoids (以下 17-OHCS と略記) の測定は、Reddy-佐々木法²¹⁾により24時間尿の一部を硫酸酸性とし、n-Butanol で抽出し、Phenylhydrazine にて発色測定した。健康婦人の正常値は 1.5~5mg/day の範囲にあつた。

(vi) 血漿中 Hydrocortisone 量の測定は、Sweat-竹田法²²⁾により、早朝空腹時に採血を行い、Chloroform にて抽出し、Silica gel column chromatography により Hydrocortisone 分画を分離し、燐酸螢光法にて測定した。健康婦人の正常値を 8~13 γ /dl とした。

Studies on the Breast Tumor. Part I. Endocrinological Study of the Chronic Mastopathy and Breast Cancer. Sho Kawai, Department of Surgery (Director: Prof. M. Urabe), School of Medicine, University of Kanazawa.

表 1 乳腺症の組織所見

症 例 番 号	氏 名	年 齢	腺			乳管上皮増殖					線維腺腫	淡明上皮囊腫	モザイク上	皮囊腫	細胞浸潤	黒色腫	病 型	両 側 乳 腺 症
			線維増殖	腺萎縮	大囊胞	腺様増生	小囊胞	囊腺腫 (乳嘴様)	乳管増殖	増殖中心								
1	小○	31	卅				+							+			I	
2	○森	34	+	+			+							+	+		I	
3	岡○	37	卅	+	+												I	
4	田○橋	48	卅	卅	+	+	+		+					+			I	
5	○尾	42	卅	+	+	+	+		+			+	+				II	
6	狩○	32	+	+	+	+	+					+	+				II	両
7	○原	50	卅	+			+		+								I	両
8	桶○	35	卅	+			+										I	
9	○葉	45	卅	卅			+					+					I	
10	本○	40	卅	+		+	+										I	
11	○丸	34	卅	卅			+					+	+				II	両
12	板○	33	卅	+			+								卅		II	両
13	泉	44	卅	卅			+					+	+				II	両
14	○井	42	卅	+	+	+	+	卅	+	+		+	+				II	両
15	小○	44	+	+			+								+		I	両
16	○木	35	卅	+			+										I	
17	山○	47	+			+	+	卅	+	+		+				+	II	
18	○松	31	+	+			+									+	IV	
19	新○	42	+	+	+		+						+				I	両
20	○中	40	+				+		+								II	両
21	宮○	29	卅	卅													I	
22	○田	56	卅	卅						+						卅	IV	両
23	竹○	46	卅	+	+	+	+	+				+	+				II	両
24	○山	42	+	+			+										I	
25	松○	35	卅	+	+		+										I	
26	○原	37	+				+		+			+	+				II	
27	松○	34	卅	+	+		+										I	
28	○原	35	+	卅	卅	+	+						卅	+			III	
29	大○保	36	卅	卅								+	+				I	
30	鶴○	48	+	+			+										I	
31	○崎	42	卅	卅			+										I	
32	原	21	卅	卅			+			+							I	
33	高○	35	+				+										IV	両
34	○田	39	+	+			+		+								II	両
35	山○	49	卅	卅			+			+		+				卅	II	
36	○島	33	+	+			+									卅	I	
37	中○	33	+	+			+										I	
38	○合	43	+		+	+	+	卅	卅	+	+	卅	+		+		III	
39	鮫○	48	+	卅	卅							卅	卅				III	
40	○島	34	卅	卅											+		I	両
41	伊○路	39	+	卅			+										I	両
42	土○	44	卅	卅			卅										I	
43	麓	63	卅	卅			卅					+	卅				I	両
44	○智	38	+				+		+			+	+				III	

の(腺上皮増殖型). ③乳腺症Ⅲ型: 上皮の化生的増殖の著明なもの(腺上皮化生型). ④乳腺症Ⅳ型: 病理組織学的にその特徴の一定しないもの(臨床像を考慮して乳腺症とみなしたもの).

このように上皮系の状態により乳腺症74例を分類すると, 乳腺症Ⅰ型36例(48.6%), Ⅱ型30例(40.6%), Ⅲ型4例(5.4%), Ⅳ型4例(5.4%)に分類し得た(表2).

○間質結合織の増殖程度に基づく乳腺症の分類

結合織の瀰漫性増殖は, 前述の如く全例に認められたが, その程度は種々であつた. 組織切片の各部よりその結合織増殖の程度を検索し, 3段階に区別した. かかる見地から分類すると, ①結合織の増殖軽度(+)のもの28例(37.8%), ②結合織の増殖中等度(++)のもの34例(45.9%), ③結合織の増殖強度(+++)のもの12例(16.3%)であつた(表3).

○上皮系の諸変化と間質結合織の増殖の関係

上皮系の諸変化と間質結合織の増殖程度との関係において, 腺様増生, 乳管上皮の増殖, 嚢腺腫, 淡明上皮嚢腫と増殖中等度(++)以上の間質が共存する例はそれぞれ61.5%, 72%, 60.9%, 61.9%に認められた(表3).

また, 上皮系の変化に基いて分類した乳腺症各病型と間質結合織との関係においては, 乳腺症Ⅰ型において間質の増殖(++)以上のもの27例(75%), 乳腺症Ⅱ型及びⅢ型において間質の増殖(++)以上のもの18例(60%)であつた(表4). 従つて乳腺症病型による間質結合織の増殖程度の差はみ出し得ない.

(ii) 乳 癌

○乳癌における組織学的分類

乳癌50例を癌の組織学的所見により分類すると, Adenocarcinoma scirrhosum (C) 20例(40%)が最

表 2 腺上皮の組織学的所見による乳腺症の分布

病 型	主 要 組 織 所 見	症 例 数	%
乳 腺 症 Ⅰ 型	腺上皮の増殖傾向の認められないもの	36	48.6
乳 腺 症 Ⅱ 型	腺上皮の増殖を認めるもの	30	40.6
乳 腺 症 Ⅲ 型	腺上皮の化生的増殖著明なもの	4	5.4
乳 腺 症 Ⅳ 型	組織学的特徴の一定しないもの	4	5.4
計		74	

表 3 腺上皮の諸変化と線維増殖程度との関係

間質の増殖度	間質の増殖度		
	(+) 28例 (37.8%)	(++) 34例 (45.9%)	(+++) 12例 (16.3%)
上皮組織像			
腺 萎 縮 (59)	16 (27.1)	32 (54.3)	11 (18.6)
大 嚢 胞 (21)	6 (28.6)	13 (61.9)	2 (9.5)
腺 様 増 生 (26)	10 (38.5)	13 (50.0)	3 (11.5)
小 嚢 胞 (65)	24 (36.9)	34 (52.3)	7 (10.8)
(乳嘴様)嚢腺腫 (23)	9 (39.1)	11 (47.8)	3 (13.1)
乳管上皮増殖 (25)	7 (28.0)	14 (56.0)	4 (16.0)
増 殖 中 心 (13)	5 (38.5)	6 (46.2)	2 (15.3)
線 維 腺 腫 (15)	7 (46.7)	7 (46.7)	1 (6.6)
淡明上皮嚢腫 (21)	8 (38.1)	9 (42.9)	4 (19.0)
モザイク上皮嚢腫 (11)	6 (54.5)	3 (27.3)	2 (18.2)

表 4 乳腺症における各病型と間質との関係

病 型	間質の増殖度		
	(+) 28例 (37.8%)	(++) 34例 (45.9%)	(+++) 12例 (16.3%)
Ⅰ 型 (36 例)	9 (25.0)	20 (55.6)	7 (19.4)
Ⅱ 型 (30 例)	12 (40.0)	14 (46.7)	4 (13.3)
Ⅲ 型 (4 例)	4 (100.0)		
Ⅳ 型 (4 例)	3 (75.0)		1 (25.0)

○乳癌における乳腺症の共存

私は特に乳腺症と乳癌との関係について組織学的に検討するため、さきに乳腺症においてその上皮系の変化を主体として4病型の分類を試みた。乳癌においても乳腺症を伴うもの27例について、共存する乳腺症の組織学的所見及び病型による分類を試みた(表5)。ここで乳腺症不明と記載した8症例は、以前に乳房手術を行つて乳腺組織のないもの、または癌性浸潤が乳腺組織全体に波及して乳腺症との関係を確かめ得なかつた症例である。而して乳癌と共存する乳腺症の病型は、①乳腺症I型を伴うものが7例、②II型を伴うものが18例、③III型を伴うものが2例で、乳腺症II型及びIII型の共存が大多数(74%)を占める(表6、7)。

表6 乳癌の組織学的分類と乳腺症の有無

組織学的分類	乳腺症		乳腺組織のないもの	計
	伴わないもの	伴うもの		
A Ad. pap.	1	13	2	16
B Ad. muc.	2	1		3
C Ad. scirr.	8	9	3	20
D Ca. simp. med.	4	4	3	11
計	15	27	8	50

表7 乳腺症を伴う乳癌の乳腺症の病型

組織学的分類	乳腺症病型			計
	I型	II型	III型	
A Ad. pap.	2	11		13
B Ad. muc.		1		1
C Ad. scirr.	3	4	2	9
D Ca. simp. med.	2	2		4
計	7	18	2	27

○乳腺症を母地とする乳癌の発生

以上の成績から、私は乳癌のうちには既存の乳腺症における上皮系細胞の諸変化を母地として発生するものがあるのではないかと考え、その間の事情をさらに詳細に追求したところ、次のような成績を得た。①乳腺症における上皮系の増殖的变化の一部に癌化の像を立証の得るような5症例(症例5、24、38、48、49)を得た。これらは、臨床的には乳腺症の診断のもとに手術をされた症例であり、乳腺の全断面についての詳細なる組織学的検索の結果いずれも顕微鏡的に癌化像或いは初期癌巣を発見し得たものである。乳腺組織の他の部においては、乳腺症の諸変化特に上皮系の増殖像が著明であつた。②乳癌と乳腺症の共存する症例において、その組織像の一部に異常増殖より、前癌性変

化及び癌化等悪性の種々の段階の像を同時に見出し得ることから、その癌が既存の乳腺症を母地として発生したと認められた6症例(症例12、23、31、36、40、46)を得た。

さらにこれらの11例について、その癌化が乳腺症の上皮諸変化の中の如何なる増殖像に由来するかを、組織学的特徴より検討した。その結果、①乳嘴様増殖よりの癌化と認め得るもの7例(症例5、12、23、24、

表8 乳腺症よりの癌化例の乳腺症病型

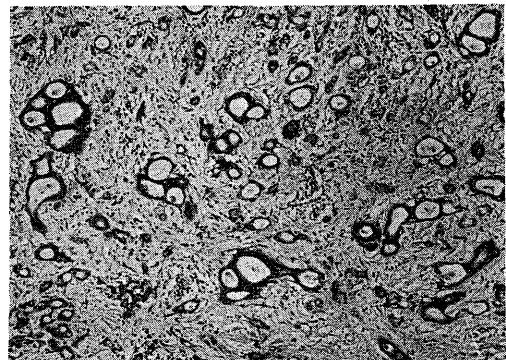
組織学的分類	乳腺症病型		
	I型	II型	III型
A Ad. pap.		7	
B Ad. muc.			
C Ad. scirr.		3	1
D Ca. simp. med.			

図1 乳嘴様腺癌



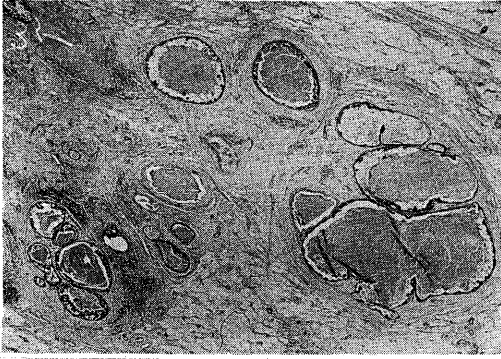
主として管内性に發育し乳嘴様發育を示す腫瘍細胞は異型性が著明で mitose も多い。一方浸潤性發育もみられる。
症例46 H-E×100

図2 硬性腺癌



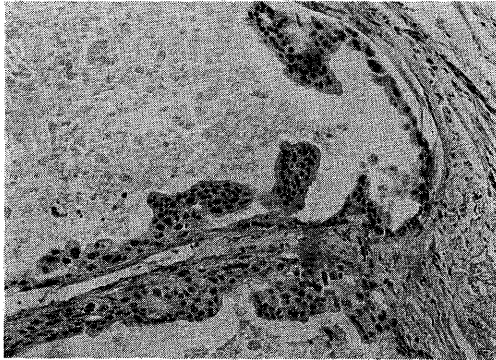
癌細胞は広く増殖した線維性間質の中に腺管様構造をなして、浸潤發育している。
症例40 H-E×100

図 3



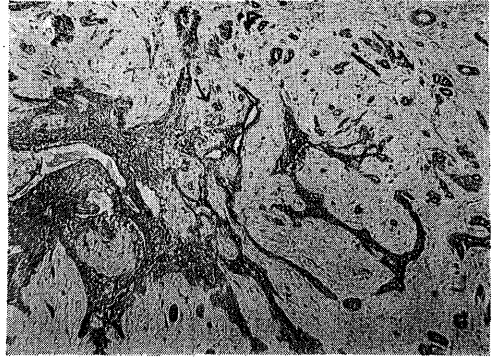
淡明上皮嚢腫 (Apocrine 化生) に由来すると思われる嚢腫様腺癌の 1 例。拡張した多数の乳管内壁に腫瘍細胞の増殖が認められる。
症例48 H-E×50

図 4 同強拡大



Eosin に濃染する比較的豊富な胞体をもつ腫瘍細胞は、多層性或いは乳嘴状に管内性発育を示す。その形態は所謂淡明上皮嚢腫に酷似する。但し異型性変化は高度で mitose も多く浸潤性発育像もみられる。症例48 H-E×150

図 5 一部悪性化を思わせる線維腺腫



左方の部においては、腺上皮の増殖が高度で異型性も認められ、浸潤性発育の像が窺われる。；印
症例49 H-E×50

31, 38, 46), ②腺様増生よりの癌化の認め得るもの 2 例 (症例36, 49), ③淡明上皮嚢腫よりの癌化の推定されるもの 1 例 (症例48), ④線維腺腫よりの悪性化と推定されるもの 1 例 (症例40) の如き成績を得た (表 8)。

2. 臨床事項の統計的観察

臨床的事項中主要なものについて観察した。

(i) 乳 腺 症

年齢：乳腺症例の年齢は21歳から63歳までの広範囲にわたり平均年齢は39.3歳である。30歳代と40歳代に 2 相性 Peak を示した。この 2 相性 Peak の中、30歳代の Peak を示す乳腺症は上皮組織の増殖の少ない乳腺症 I 型に属し、40歳代の Peak を示す乳腺症は上皮組織の増殖の著明な乳腺症 II 型に属するものがその主体をなし、それぞれ38.9%, 36.7%であった (表 9)。

出産回数：乳腺症74例の出産回数は 3 回を中心に 0 ~ 5 回のもので大部分であった。これを病理組織学的

表 9 組織学的分類による乳腺症患者の年齢分布

病型	症例数	年齢								
		21~25	26~30	31~35	36~40	41~45	46~50	51~55	56~60	61~65
I	36	数 1 2.8	4 11.1	14 38.9	5 13.9	8 22.2	3 8.3			1 2.8
II	30			5 16.7	4 13.3	11 36.7	9 30.0	1 3.3		
III	4			1	1	1	1			
IV	4			2		1			1	
計	74	1 1.4	4 5.4	22 29.6	10 13.5	21 28.3	13 17.6	1 1.4	1 1.4	1 1.4

所見別にみると、乳腺症Ⅰ型の群は出産回数 3 回を Peak とした曲線をすに対し、上皮増殖群の乳腺症Ⅱ型は 0 ~ 2 回を Peak とし、寡産の傾向が特に著明であつた。

授乳：出産回数と関係あり、その 50% 以上が未授乳、偏側または混合授乳の不十分授乳者であつた。

分娩異常は半数例にみられ、性器疾患、乳腺疾患のあつたものも相当数存在した(表10)。

表 10 組織学的分類による乳腺症患者の統計的観察

病型	出 産 回 数										分 娩 異 常			授 乳			性器疾患	乳腺疾患	月 経		疼 痛	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	流	早	死	異	充 分	不 充 分			無	順		不 順
Ⅰ	4 11.1	6 16.7	7 19.4	9 25.0	3 8.3	4 11.1		2 5.6	1 2.8	1 2.8	22 61.1	1			11 30.6	12 33.3	8 22.2	5 13.9	28 77.8	3 8.3	17 47.2	
Ⅱ	7 23.3	3 10.0	7 23.3	6 20.0	4 13.3	2 6.7		1 3.3			9 30.0	1 3.3	1 3.3	15 50.0	1 3.3	7 23.3	7 23.3	23 76.7	2 6.7	5 16.7	10 33.3	
Ⅲ	1			2		1					1	1		1	1	1	1	1	3	1	2	
Ⅳ		1	1	1	1									4						1	1	
計	12 16.2	10 13.5	15 20.3	18 24.3	8 10.8	7 9.5		3 4.1	1 1.4	1 1.4	35 17.3	2 2.7	1 1.4	1 1.4	31 41.9	14 18.9	16 21.6	13 17.6	26 35.1	56 75.7	9 12.2	30 40.5

(ii) 乳 癌

年齢：乳癌例の年齢は27歳(未婚婦人)より75歳までの広範囲にわたり、平均年齢は47.9歳であつた。組織学的分類による年齢分布において、乳腺症を伴わない乳癌例は50歳代以後に多く(60%)、その一部は30歳前後の比較的若年者(26.7%)に集中した、また、乳腺症を伴う乳癌例は45歳前後に多い(55.6%)が、共存する乳腺症の病型によりさらに分類すると、乳腺症Ⅱ型を伴う例が45歳前後の大半を占め、高齢者に乳腺症Ⅰ型を伴う乳癌例が多かつた(表11、図6)。

出産回数：乳癌は0 ~ 3回の寡産の者が多い。乳癌に伴う乳腺症の各病型について観察すると寡産の傾向はさらに著明であつた。

授乳異常：分娩異常、乳腺疾患の前歴のあるものが、乳癌例には相当数存在した(表12)。

(iii) 乳腺症と乳癌との関係

上述の如く乳腺症、乳癌ともその年齢分布は20歳代より70歳代の広範囲に存在したが、乳腺症Ⅱ型患者と乳腺症Ⅱ型を伴う乳癌患者は、若年者と高齢者にはみられず、40歳代に両者とも集中した(図7)。寡産の傾向も乳腺症Ⅱ型を伴う乳癌、乳腺症に著明であつた。

3. 内分泌学的検索成績

乳腺症並びに乳癌患者の各症例についての内分泌学的検索成績は表13、14に示した。

(i) 尿中 Estrogen 排泄量

乳腺症患者66例における尿中 Estrogen 排泄量は6.7~31.1γ/dayの幅を示し、その値が正常範囲内にあつたもの42例(64%)、減少しているもの1例、増加しているもの23例(35%)であつた。これを年齢別にみると、20歳代の4例中1例、30歳代の26例中8例において増加を示し、40歳代の32例の中13例において増加、1例において低下し、50歳代の3例の中1例において増加を示し、他は各年代とも正常範囲内にあつた。また、組織学的所見により分類すると、乳腺症Ⅰ型においては30例中増加を示したものは12例(40%)で、低下を示したものはなく、正常範囲にあるもの18例(60%)であつた。乳腺症Ⅱ型においては28例中増加を示したものは10例(36%)、低下を示したものは1例のみで、正常範囲にあるもの17例(61%)であつた(表15)。

乳癌患者43例における尿中 Estrogen 排泄量は3.1~25.1γ/dayの幅を示し、これを年齢別にみると、43例中増加を認めたものは30歳代の1例、40歳代の5例、50歳代の3例の計8例(18%)、減少を示したものはなく、正常範囲内にあるもの35例(82%)であつた。組織学的所見により分類すると、乳腺症Ⅰ型を伴つた

乳癌77例においてすべて正常範囲を示した。乳腺症Ⅱ型を伴った乳癌16例の中正常範囲にあるもの12例(75%)、減少を示したものはなく、増加を示したもの4例(25%)であつた。乳腺症Ⅲ型を伴う乳癌1例は増加を示した。乳腺症を伴わない乳癌12例はすべて正常範囲を示し、乳腺組織において乳腺症との関係を判定出来なかつた7例においては正常5例、増加2例であ

つた。また乳腺症より癌化した10例中4例において増加を示した(表16)。

(ii) 尿中 17-KS 排泄量

乳腺症74例における 17-KS 排泄量は 2.1~9.8mg/day の幅を示し、これを年齢別にみると、74例中正常範囲にあるもの56例(76%)、増加を示したものはなく、減少を示したものは30歳代の5例、40歳代の13例

表 13 乳腺症患者の Hormone

症例番号	氏名	年 齢	月 経	組織像病型	Est γ/day	KS mg/day	Est/ KS	OHCS mg/day	Cort. γ/dl	症例番号	氏名	年 齢	月 経	組織像病型	Est. γ/day	KS mg/day	Est/ KS	OHCS mg/day	Cort. mg/dl
1	小	31	順	I		5.3		3.7		38	河	43	順	Ⅲ	13.6	5.2	2.6	2.8	8.8
2	森	34	不順	I		6.7		3.3		39	島	48	不順	Ⅲ	17.4	4.2	4.1	3.4	14.3
3	岡	37	順	I		5.3		3.4		40	中	34	順	I	13.1	7.1	1.8	4.3	13.2
4	保橋	48	閉	I		7.9		2.7		41	伊路	39	〃	I	28.3	7.4	3.8	4.2	14.0
5	瀬	42	順	Ⅱ		4.0		3.1		42	肥	44	〃	I	20.1	9.8	2.1	2.0	8.9
6	野	32	〃	Ⅱ		5.1		4.2		43	麓	63	閉	I	7.4	5.2	1.4	2.4	11.3
7	河	50	〃	I		6.4		3.4		44	多	38	順	Ⅲ	25.3	7.2	3.4	3.3	7.3
8	谷	35	〃	I		5.3		3.8		45	谷	45	〃	Ⅱ	16.5	5.4	3.1	1.8	11.8
9	稻	45	〃	I	31.1	6.3	4.9	4.1		46	石	44	閉	I	13.8	7.4	1.9	3.1	9.8
10	林	40	〃	I	16.2	6.1	2.7	2.8		47	石	33	不順	I	24.3	5.3	4.6	3.4	12.6
11	石	34	〃	Ⅱ	17.9	4.2	4.3	4.3		48	山	44	順	Ⅱ	23.1	6.3	3.7	2.7	14.3
12	野	33	〃	I	11.3	5.2	2.2	2.0		49	黒	36	〃	I	18.2	3.4	5.4	2.2	10.0
13	泉	44	〃	Ⅱ	13.5	4.9	2.8	1.9		50	大	40	〃	Ⅱ	13.5	2.8	4.8	3.6	12.3
14	温	42	〃	Ⅱ	17.6	3.8	4.6	1.6		51	町	30	〃	I	12.3	9.3	1.3	5.3	7.6
15	橋	44	〃	I	21.2	7.1	3.0	3.4		52	横	32	〃	I	13.8	2.1	6.6	2.3	13.4
16	桜	35	〃	I	13.3	5.3	2.5	4.3		53	野	49	〃	Ⅱ	14.3	4.5	3.2	3.9	10.8
17	吹	47	〃	Ⅱ	13.6	3.8	3.6	3.2		54	野	31	不順	Ⅱ	17.3	5.1	3.4	3.7	10.0
18	村	31	〃	Ⅳ	16.2	6.1	2.7	2.3	14.3	55	野	46	順	Ⅱ	24.5	7.2	3.4	3.3	15.4
19	古	42	〃	I	18.1	6.4	2.6	2.3	8.0	56	山	48	〃	Ⅱ	23.3	6.1	2.8	2.0	13.3
20	田	40	〃	Ⅱ	23.4	4.9	4.8	4.1	11.9	57	屋	44	〃	Ⅱ	19.9	5.3	3.8	2.1	8.1
21	崎	29	不順	I	10.2	7.6	1.3	3.8	13.3	58	中	47	閉	Ⅱ	25.4	5.2	4.9	1.6	16.6
22	和	56	閉	Ⅳ	8.7	5.3	1.6	1.6	18.2	59	谷	54	〃	Ⅱ	8.8	6.1	1.4	2.5	12.9
23	川	46	順	Ⅱ	16.1	4.0	4.0	3.4	10.8	60	今	42	順	Ⅱ	20.3	4.3	4.7	2.6	7.6
24	西	42	〃	I	16.4	5.5	3.0	2.3	7.7	61	佐木	41	〃	Ⅱ	15.2	4.8	3.2	2.7	13.7
25	木	35	〃	I	14.1	5.2	2.8	5.6	14.6	62	野	42	〃	Ⅱ	16.1	5.4	3.0	2.3	11.2
26	奥	37	〃	Ⅱ	13.8	4.7	2.9	2.9	12.6	63	四	35	〃	I	17.2	5.3	3.2	3.3	13.6
27	下	34	〃	I	17.2	7.4	2.3	3.4	9.4	64	田	32	〃	Ⅱ	13.8	3.4	4.0	3.7	14.0
28	梶	35	〃	Ⅲ	17.2	6.4	2.7	2.7	9.4	65	川	48	閉	Ⅱ	6.7	8.0	0.8	4.1	11.6
29	大保	36	〃	I	23.5	6.6	3.5	1.8	14.6	66	本	35	順	I	17.2	5.3	3.3	3.7	8.7
30	林	48	〃	I	18.1	7.1	2.3	3.8	9.7	67	高	43	〃	Ⅳ	15.5	6.2	2.5	3.6	9.3
31	岡	42	閉	I	13.8	4.5	3.1	3.4	13.3	68	町	33	〃	Ⅱ	14.1	6.6	2.1	3.6	11.0
32	原	21	順	I	17.5	5.6	3.1	4.1	10.9	69	川	26	〃	I	19.5	6.1	3.2	3.5	9.6
33	橋	35	不順	Ⅳ	17.1	5.1	3.4	3.8	8.2	70	桜	37	〃	I	14.5	7.4	1.9	2.7	9.1
34	島	39	〃	Ⅱ	19.3	5.7	3.4	2.3	7.5	71	高場	29	〃	I	15.8	6.3	2.5	3.1	10.1
35	本	49	閉	Ⅱ	12.7	5.8	2.2	3.2	15.1	72	沢	42	〃	Ⅱ	18.3	7.2	2.5	2.6	11.4
36	中	33	順	I	28.4	7.1	4.0	3.6	11.2	73	飯	50	〃	Ⅱ	19.3	5.9	3.3	2.5	13.9
37	家	33	不順	I	31.4	6.8	5.0	4.0	7.5	74	峰	41	〃	Ⅱ	15.3	5.0	3.0	2.3	14.2

表 14 乳 癌 患 者 の Hormon

症例 番号	氏 名	年 齢	乳 腺 症		月 經	Est	KS	Est/ KS	OHCS	Cort	症例 番号	氏 名	年 齢	乳 腺 症		月 經	Est	KS	Est/ KS	OHCS	Cort
			有	無										病 型	有						
1	山 井	56	—	—	閉	7.2	7.2	2.7	2.7	26	本 藤	39	不 明	—	不 明	順	14.3	5.2	2.8	4.4	10.9
2	砂 生	57	—	—	〃	5.4	5.4	3.7	3.7	27	〇 藤	25	—	—	〃	〃	8.7	4.3	2.0	4.2	14.7
3	〇 砂	65	—	—	〃	2.1	2.1	1.8	1.8	28	〇 本	55	不 明	—	不 明	閉	6.4	4.0	1.6	2.0	12.8
4	〇 片	30	+	+	不 順	7.1	7.1	2.3	2.3	29	〇 北	65	+	+	〃	〃	4.3	3.8	1.1	3.4	14.3
5	〇 保	45	⊕	+	順	6.5	6.5	3.8	3.8	30	〇 谷	49	+	+	II	順	14.4	7.4	2.0	2.4	9.8
6	〇 荒	31	+	+	〃	5.6	5.6	3.4	3.4	31	〇 内	51	⊕	—	II	閉	14.1	4.4	3.2	4.3	8.0
7	〇 谷	40	不 明	—	〃	9.1	9.1	4.3	4.3	32	〇 井	52	—	—	〃	〃	9.3	4.9	1.9	3.3	12.6
8	〇 浜	30	〃	〃	〃	3.4	3.4	2.1	2.1	33	〇 中	58	—	—	〃	〃	7.0	8.1	0.9	3.2	10.9
9	〇 内	43	〃	〃	〃	8.0	8.0	1.8	1.8	34	長 〇 川	46	+	+	II	〃	13.1	4.1	3.2	2.8	9.8
10	〇 稻	64	—	+	閉	5.8	5.8	3.1	3.1	35	〇 坂	46	⊕	—	II	〃	19.7	5.2	3.2	5.1	13.2
11	〇 野	73	+	+	〃	4.4	4.4	3.8	3.8	36	〇 中	46	⊕	—	II	〃	7.1	5.8	1.2	3.1	12.8
12	〇 野	45	⊕	—	〃	4.6	4.6	4.2	4.2	37	〇 場	55	—	—	〃	〃	12.0	3.6	3.3	3.4	16.2
13	〇 追	67	—	+	〃	6.2	6.2	2.3	2.3	38	〇 高	52	⊕	—	II	順	25.1	7.0	3.6	3.4	12.3
14	〇 田	47	+	+	〃	6.3	6.3	3.4	3.4	39	〇 〇	52	+	+	II	閉	6.9	4.3	1.6	4.1	10.8
15	〇 近	46	+	+	〃	7.4	7.4	3.2	3.2	40	〇 秋	33	⊕	—	II	順	9.6	4.8	2.0	2.7	12.5
16	〇 木	42	—	+	順	6.1	6.1	3.8	3.8	41	〇 口	30	—	—	〃	〃	17.1	7.4	2.3	3.8	10.7
17	島	69	+	+	〃	4.0	4.0	3.6	3.6	42	〇 織	57	—	—	〃	〃	8.3	5.3	1.6	2.2	16.3
18	〇 清	43	+	+	閉	5.2	5.2	4.1	4.1	43	〇 村	50	+	+	II	閉	7.6	6.2	1.2	1.6	14.6
19	〇 藤	44	不 明	—	順	6.1	6.1	4.0	4.0	44	〇 兵	37	不 明	—	〃	順	14.1	6.3	2.2	6.6	14.6
20	〇 金	58	+	+	閉	3.2	3.2	2.7	2.7	45	〇 本	26	—	—	〃	〃	15.8	9.4	1.7	3.4	15.6
21	〇 井	27	—	—	順	7.0	7.0	1.9	1.9	46	〇 釜	50	⊕	—	II	閉	9.1	5.4	1.7	5.3	10.0
22	〇 橋	60	—	—	閉	3.4	3.4	4.3	4.3	47	〇 場	75	+	+	I	〃	3.1	1.4	2.2	2.3	19.4
23	〇 部	39	⊕	—	順	6.3	6.3	3.8	3.8	48	〇 高	47	⊕	—	III	〃	16.6	5.6	3.1	5.7	8.6
24	高 田	42	⊕	—	〃	5.2	5.2	2.6	2.6	49	〇 田	43	⊕	—	II	順	12.1	4.5	2.7	6.4	10.3
25	〇 田	53	不 明	—	閉	5.9	5.9	1.7	1.7	50	〇 古	43	+	+	II	不 順	16.7	5.7	2.9	3.7	14.6

図 7 乳腺症Ⅱ型患者と乳腺症Ⅱ型を伴う乳癌患者との年齢分布

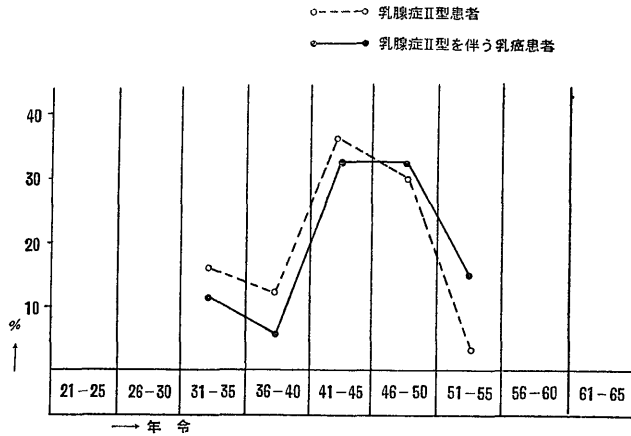


表 15 乳腺症患者の組織所見による Estrogen 排泄量

Est γ /day	乳腺症Ⅰ型 (30例)					乳腺症Ⅱ型(28例)		
	29以下	30~39	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59
21.0以上		5	2				6	
18.0 ~ 20.9	1	1	3			1	2	1
15.0 ~ 17.9	2	3	2			2	6	
11.0 ~ 11.9		7	2			3	5	
8.0 ~ 10.9	1							1
7.9以下					1		1	
計	4	16	9	0	1	6	20	2

表 16 乳癌患者の組織所見による Estrogen 排泄量

Est γ /day	乳腺症を伴うもの(24例)							乳腺症を伴わないもの (12例)				乳腺症不明のもの (7例)			癌化を示すもの (10例)		
	乳腺症Ⅰ型		乳腺症Ⅱ型		Ⅲ型	20以下	30~39	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59	閉経前	閉経後	閉経前後	
21.0以上					1											1	
18.0~20.9			1	1											2	1	
15.0~17.9				2	1	1	1									2	
11.0~14.9	1			5	1	1		1	1				1		2	1	
8.0~10.9	1	1	1	1	1	1			2					1	1	1	
5.0~7.9			1	1	2				1	3				1		1	
4.9以下			2														
計	2	1	4	2	9	5	1	3	1	1	4	3	3	2	2	5	5

計18例 (24%) であつた。組織学的所見による分類に従うと、乳腺症Ⅰ型においては36例中尿中 17-KS 排泄量の減少を示したものは3例 (8%), 正常範囲を示したもの33例 (92%) であつた。乳腺症Ⅱ型においては30例中減少を示したものは14例 (47%) で、正常範囲を示したものが16例 (53%) であつた (表17)。

乳癌患者50例における 14-KS 排泄量は 1.4~9.4 mg/day の幅を示し、年齢別にみると、50例中減少を示したものは20歳代の1例、30歳代の2例、40歳代の3例の計6例 (12%) で、高い値を示したものは50歳代の1例、60歳以上の2例の計3例 (6%) で、正常範囲を示したものは41例 (82%) であつた。組織学的

所見による分類に従うと、乳腺症 I 型を伴う乳癌 7 例、III 型を伴う乳癌 2 例においては正常範囲を示した。乳腺症 II 型を伴う乳癌 18 例においては正常範囲を示すもの 14 例 (78%)、減少を示すもの 4 例であった。乳腺症を伴わない乳癌 15 例においては減少を示したものの 1 例、増加を示したものの 3 例 (20%) であった。乳腺組織で乳腺症との関係を判定出来なかつた乳癌 8 例においては減少 1 例、正常範囲にあるもの 7 例であった。また、乳腺症より癌化した乳癌 10 例においては減少したものの 2 例であった (表 18)。

(iii) Est/KS の比

乳腺症患者 66 例の Est/KS 比は 1.4~6.6 の幅を示した。これを年齢別にみると、増加を示したものは 20

歳代の 2 例、30 歳代の 15 例、40 歳代の 16 例、50 歳代の 1 例の計 34 例 (51%)、減少を示したものは 20 歳代、30 歳代、40 歳代各 1 例の計 3 例 (5%)、正常範囲内にあつたものが 29 例 (44%) であつた。組織学的所見による分類に従うと、乳腺症 I 型においては 30 例中増加を示したものの 13 例 (43%)、減少を示したものは 2 例 (7%)、正常範囲にあつたものは 15 例 (50%) であつた。乳腺症 II 型においては 28 例中増加を示したものは 18 例 (64%)、減少を示したものは 1 例 (4%)、正常範囲にあつたものは 9 例 (32%) であつた (表 19)。

乳癌患者 43 例における Est/KS 比は 0.9~4.8 の幅を示した。これを年齢別にみると、増加を示したものは 30 代の 3 例、40 歳代の 5 例、50 歳代の 2 例の計 10 例

表 17 乳腺症患者の組織所見による 17-KS 排泄量

17-KS mg/day \ 年齢	乳 腺 症 I 型 (36 例)					乳 腺 症 II 型 (30 例)		
	29以下	30~39	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59
7.1 ~ 10.0	1	5	5				2	
5.1 ~ 7.0	3	13	4	1	1	4	8	2
3.1 ~ 5.0		1	1			3	10	
3.0 以下		1					1	
計	4	20	10	1	1	7	21	2

表 18 乳癌患者の組織所見による 17-KS 排泄量

17-KS mg/day \ 年齢	乳 腺 症 を 伴 う も の (27 例)									乳 腺 症 を 伴 わ な い も の (15 例)						乳 腺 症 不 明 の も の (8 例)			癌 化 を 示 す も の (11 例)	
	乳 腺 症 I 型			乳 腺 症 II 型			乳 腺 症 III 型			もの (15 例)						閉 経 前	閉 経 後			
	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59	30~39	40~49	29以下	30~39	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59				
7.1 ~ 10.0	1				1		1		1	1		2			2					
5.1 ~ 7.0	1			2	6	3		1	1		1	2	2	2	1	1	4	3		
3.1 ~ 5.0		1	3	1	3	2			1			2	1	1		1	2	2		
3.0 以下			1										1							
計	2	1	4	3	10	5	1	1	3	1	1	6	4	3	3	2	6	5		

表 19 乳腺症患者の組織所見による Est/KS 比

Est/KS \ 年齢	乳 腺 症 I 型 (30 例)					乳 腺 症 II 型 (28 例)		
	29以下	30~39	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59
4.1 以上		4	1			1	5	
3.1 ~ 4.0	2	5	1			3	8	1
1.5 ~ 3.0	1	6	7			2	6	
1.0 ~ 1.4	1	1			1			1
0.9 以下							1	
計	4	16	9	0	1	6	20	2

(22%) で、減少を示したものは50歳代、60歳代各1例の計2例(5%)、正常範囲にあるもの31例(73%)であつた。組織学的所見による分類に従うと、乳腺症I型を伴った乳癌7例においては減少を示したものの1例、他のすべては正常範囲を示した。乳腺症II型を伴った乳癌16例においては増加を示したものの6例(37%)、乳腺症III型を伴う乳癌1例においては増加を示した。乳腺症を伴わない乳癌12例においては、増加を示したものの1例であり、乳腺組織による乳腺症との関係を判定出来なかつた乳癌7例においては、増加したものの2例、他は正常範囲にあつた。乳腺症より癌化した10例においては、増加を示すもの5例があつた(表20)。

(iv) 尿中 17-OHCS 排泄量

乳腺症患者74例の17-OHCS排泄量は1.6~5.6mg/dayの幅を示した。これを年齢的にみると、30歳代の2例に軽度の増加をみ、他の全例においては正常範囲にあつた。この増加を示した2例は組織学的には乳腺症I型であつた。

乳癌患者50例の17-OHCS排泄量は1.6~7.3mg/dayの幅を示した。その中20歳代、30歳代、50歳代の各1例、40歳代の3例の計6例(12%)において増加

を示した。これらの例は組織学的にみて乳腺症II型を伴う乳癌3例、乳腺症III型を伴う乳癌、乳腺症を伴わない乳癌、乳腺組織で乳腺症との関係を判定出来なかつた乳癌各1例であつた。

(v) 血漿中 Hydrocortisone 量

乳腺症患者57例の血漿中 Hydrocortisone 量は7.3~18.2γ/dlの幅を示した。これを年齢別にみると、20歳代1例、30歳代8例、40歳代9例、50歳代1例の計19例(33%)に軽度の増加をみ、30歳代4例、40歳代3例の計7例(12%)に軽度の減少を示し、31例(55%)は正常範囲にあつた。組織学的所見による分類に従うと、乳腺症I型においては13例(52%)が正常範囲にあり、8例(32%)に軽度の増加を、4例(16%)に軽度の減少をみた、乳腺症II型においては24例中軽度増加9例(38%)、軽度減少1例で、14例(58%)が正常範囲内にあつた(表21)。

乳癌患者41例の血漿中 Hydrocortisone 量は8.0~19.4γ/dlの幅を示した。年齢別にみると、20歳代2例、30歳代3例、40歳代4例、50歳代4例、60歳代2例の計15例(37%)が軽度の増加を示し、50歳代の1例が軽度の減少を示し、25例(61%)は正常範囲にあつた。組織学的所見による分類に従うと、乳腺症I型

表 20 乳癌患者の組織所見による Est/KS 比

Est/KS	乳腺症を伴うもの (24例)						乳腺症を伴わないもの (12例)						乳腺症不明のもの (7例)			癌化を示すもの (10例)		
	40~50		50~60		30~40		40~50		50~60		30~40		40~50		50~60	閉経前	閉経後	
4.1 以上														1				
3.1~4.0					1	3	2	1		1					1		2	3
1.5~3.0	1	1	2	1	5	2		3	1	1	1	1	2	1	2	3	1	
1.0~1.4	1		2		1	1								1			1	
0.9 以下														1	1			
計	2	1	4	2	9	5	1	3	2	1	3	3	3	2	2	5	5	

表 21 乳腺症患者の組織所見による血漿 Hydrocortisone 量

Hyd. γ/dl.	年齢	乳腺症 I 型 (25 例)					乳腺症 II 型 (24 例)		
		29以下	30~39	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59
15.1以上								3	
13.1 ~ 15.0		1	6	1			1	4	1
10.6 ~ 13.0		2	2			1	3	8	1
8.1 ~ 10.5		1	4	3				1	
8.0 以下			2	2			1	1	
計		4	14	6		1	5	17	2

表 22 乳癌患者の組織所見による血漿 Hydrocortisone 量

Hyd γ /dl	乳腺症を伴うもの (24例)							乳腺症を伴わないもの (11例)				乳腺症不明のもの (6例)			癌化を示すもの (10例)		
	乳腺症 I 型		乳腺症 II 型		III 型			30~40		50~60		30~40		50~60		閉経前	閉経後
年齢	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59	40~49	29以下	30~39	40~49	50~59	60以上	30~39	40~49	50~59		
15.1以上		1	2	1				1				2					1
13.1~15.0			1		3	1		1		1			2				1
10.6~13.0	2		1	1	1	2		1			2	1	1	1	1	2	1
8.1~10.5					5	1	1	1							1	2	2
8.0以下						1											1
計	2	1	4	2	9	5	1	4	0	1	4	2	3	1	2	5	5

を伴う乳癌7例においては3例に、乳腺症II型を伴う乳癌16例においては5例に、乳腺症を伴わない乳癌11例においては5例に、乳腺組織より乳腺症との関係を判定出来なかつた乳癌6例においては2例に、乳腺症から癌化した10例においては1例に血漿中 Hydrocortisone 量の軽度の増加を認めた(表22)。

III 考 按

慢性乳腺症は1860年 Reclus により記載されて以来30数種の名称の下に報告され、組織学的分類並びに病型も諸家の見解がある^{1),24) 37)}。私は自験例74例についてその組織像を検索し、それらの組織学的特徴を久留、川崎^{1),25)}にはほぼ準じて12要素に分類した。これらの各所見を2個以上示すものを乳腺症とし、上皮細胞の増殖が異型化を示すもの或いは基底膜を破つて浸潤性発育を示すに至ればこれを癌化と判断して乳癌例とした。

乳腺症と乳腺との関係を組織学的に追究するため、私はこれらの要素を基礎として乳腺症74例に2種の分類法を行つた。即ち、①上皮系の諸変化を主体とする観点から、上皮の増殖が殆んどみられず却つて腺上皮の退行性変化が主体となる症例(乳腺症I型: 36例, 48.6%) 腺上皮の増殖の著明な症例(乳腺症II型: 30例, (40.6%), 腺上皮の増殖がありさらに化生的変化が著明に加わっている症例(乳腺症III型: 4例, 5.4%), 及びこれらの特徴の一定しない症例(乳腺症IV型: 4例, 5.4%)。②結合織の増殖程度に基く観察から3段階、(+) 28例 (37.8%), (++) 34例 (45.9%), (+++) 12例 (16.8%) に分類した。かかる乳腺症における上皮系の諸変化と結合織の増殖の程度の関係を比較検討したところ、上皮の増殖傾向の著明な乳腺症II型及びIII型と、上皮増殖の著明でない乳腺症I型とは、それぞれ60%, 77%にその結合織の増殖著明な(++)以

上の症例が存在した。従つて少なくとも結合織の態度においては、上皮の増殖のあるもの、ないもので特に大差なく、増殖が認められた。この所見は間島³⁸⁾の報告と一致する。従つて、結合織の増殖、腺上皮の増殖の著明な乳腺症II型、III型の群は定型的な乳腺症の組織像を示し、癌化との関係を検べるに最も適した乳腺症のI群であると考えられる。

乳腺における上皮系の変化を母地とする乳癌の発生。乳腺症のあるものに前癌性変化をみることは今日一般に承認されている。他方乳癌の囲辺部に共存する乳腺症の頻度については、報告者により^{39)~83%}³⁹⁾、と著しい差異があり、同一研究者でも見方により差異を生じている^{39),39)}。また、乳腺症の癌化率についても報告者により^{4,39)~39,63%}³⁹⁾と著しい幅がある。恰も胃癌の組織像中に胃潰瘍の Hauser の組織学的特徴を具えている時、胃潰瘍を母地として発生した潰瘍癌とみなすことがある如くに、乳癌の組織像の中に乳腺症の組織像の特徴を包含し、さらに他の条件を兼ね具えているとき、広義に解釈して乳腺症を母地として発生した乳癌とみなすと乳腺症の癌化率は当然高くなり、組織学的に厳格に乳腺症から癌への移行例のみをとり上げるときは、乳腺症からの癌化率は低くなる筈である。

私共の乳癌50例中、切除標本については乳腺症との関係を判定出来なかつた8例を除いた42例において、乳腺症を伴う乳癌は27例(64%)で、殊に私の分類による乳腺症II型、III型を伴うものは20例(48%)であつた。従つて少なくともこの20例は、一応既存の乳腺症を母地としてその上皮の異常増殖の基盤の上に発生した乳癌であるとみなすことも出来るであろう。他方、既に述べたように私共は乳癌例50例中組織学的に乳腺症よりの癌化を確実に追求し得たもの11例を得、さらに乳腺症の各組織学的特徴と癌発生との因果関係

について検討し、乳嘴様増殖よりの癌化7例、腺様増殖よりの癌化2例、線維腺腫、淡明上皮の癌化各1例の結果を得た。その中乳嘴様増殖が前癌状態としての乳腺症において主要な意義を有することは、①乳腺症の癌化例において、かくの如く乳嘴様増殖よりの悪性変化例の占める割合の大きいことからのみでなく、②乳癌に共存する乳腺症の52%に乳嘴様増殖をみるに對し、癌を伴わない一般乳腺症においてはその13.5%に乳嘴様増殖をみることから願けよう。乳嘴様増殖を癌発生母地として重要視する人は多く^{1),35),36),41),42),43),46), Haagenen⁴⁴⁾, 太田³⁷⁾は乳嘴腺腫の頻度は高く、全乳癌の%程度を占めると述べ、Foote & Stewart³⁶⁾, 太田³⁷⁾は輸尿管乳頭腫症の出現頻度は癌例、非癌例で著しい差がないが、乳頭腫を構成する上皮の異型の頻度は癌と共存する例に多いと述べ、私の所見と一致する。次に私共の症例の中に淡明上皮嚢腫等のApocrine 化生に由来すると考えられる腺癌の1例を認めた。これはFoote & Stewart³⁶⁾, 久留³⁾, 海江田⁴⁵⁾等の報告があり、特に久留はApocrine 化生上皮が増生し、Papilloma, Adenoma を経て癌化するとの様式を強調している。また私共の症例の中に線維腺腫よりの悪性化と認められた1例があつた。線維腺腫の癌化は殆んどの学者が稀有としているが、Foote & Stewart, 久留, 田村³⁵⁾等はその症例を挙げてゐる。以上乳癌の発生母地としての乳腺症の意義について、考察を加えたが、乳腺症の癌化率の問題については種々の観点の相違から諸家の成績は必ずしも一致しておらない。乳腺症の組織中にみられる悪性化の像を追求し得たものだけを以て乳腺症からの癌化とみなす見解によれば、私共の乳癌50例のうちから乳腺症よりの癌化を確実に追求し得たもの11例は乳癌例に対する比率22%となり、その期間扱つた乳腺症例74例に対する比率14.8%となる。一方、乳腺症例の遠隔成績追跡から癌化率を求める方法については、教室広瀬の報告にゆずることとする。}

臨床統計事項において、乳腺症II型患者と乳腺症II型を伴う乳癌患者の年齢が、若年者と高年者にみられず、40歳代に集中したことはその推移において密接な関係を物語ると考える。また、寡産、授乳異常が、乳腺症II型を伴う乳癌及び乳腺症に特に著明であつたことは、以下に述べる生体の内分泌的因子との関聯を示すものとする。

Mastopathie という病名の示す如く、乳腺腫瘍の成立と性ホルモンの変化が重要な関係にあることは古くから知られている。生体内性ホルモンの代謝経路は、尿中或いは血中のホルモンを生物学的及び化学的に測

定することよりうかがわれるのであるが、性ホルモン代謝産物は微量であり、測定方法も複雑であるため、諸家の成績は必ずしも一致しない。

私の成績においては、乳腺症において尿中Estrogen 排泄量の増加を示すものが全例の35%にあつた。これは組織学的に分類した各々の間には有意の差を認めなかつた。乳癌患者の尿中 Estrogen 排泄量においては、その一部の症例(18%)に増加を示したが、大部分(82%)の症例のそれは正常範囲にあつた。組織学的分類において乳腺症I型を伴つた乳癌、乳腺症を伴わない乳癌のすべてにおいて Estrogen 排泄量が正常範囲内にあるのに比して、乳腺症II型を伴つた乳癌16例中4例に、乳腺組織より乳腺症との関係を判定出来なかつた乳癌7例中2例において尿中 Estrogen 排泄が増加した。また、乳腺症よりの癌化10例中4例において尿中 Estrogen 排泄の増加を認めた。

尿中 17-KS 排泄量は乳腺症患者においては、減少を示すものが24%に存在し、これは組織学的には乳腺症II型のものに著明(47%)であつた。乳癌患者においては尿中 17-KS 排泄量の減少を示すもの(12%)、増加を示すもの(6%)があるが、大部分(82%)が正常範囲内にあつた。しかし、組織学的に乳腺症II型を伴う乳癌の一部(22%)に、また乳腺症より癌化例の一部(20%)に尿中 17-KS 排泄の減少を認めた。

即ち、私の成績において乳腺症では、Hyperestrogenism, Hypoandrogenism が各々の35%, 24%例に認められ、Estrogen/17-KS 比の増加によるHormone unbalance は乳腺症の半数以上(56%)に認められた。これを組織学的に分類すると、上皮増殖のみられない乳腺症I型の例の43%に Estrogen 優位がみられ、これは Estrogen 増加によるものであり、また上皮増殖の著明な乳腺症II型の例の64%に Estrogen 優位がみられ、これは Estrogen 増加と 17-KS 減少によるものであつた。乳腺症よりの癌化10例においては、Estrogen 増加4例、17-KS 減少2例、Estrogen /17-KS 増加5例を認め、Hyperestrogenism, Hypoandrogenism による Estrogen 優位の状態が半数例に認められた。これは乳腺症II型の例の Estrogen 優位64%には至らないが、その密接な関係を示すものと思われる。乳腺症II型を伴う乳癌例において、16例中4例に Estrogen 増加を、18例中4例に 17-KS 減少を示し、Estrogen 優位は16例中6例にみられたが、この6例中5例は上記乳腺症よりの癌化例であつた。乳癌全例においては、尿中 Estrogen 排泄増加例が18%、尿中 17-KS 排泄減少例が12%に存在し、Estrogen 優位が22%の例に、Estrogen 劣位が5%の例に、

正常なものが73%に認められ、私の検索においては乳癌と尿中 Estrogen, 17-KS 及びその比において有意な関係を見出すに至らなかった。

乳腺症における Estrogen 優位の原因として増田¹⁵⁾は Hypoandrogenism を強調しており、尿中 17-KS 排泄の減少を藤森¹⁷⁾、仙石⁴⁸⁾、山本⁴⁷⁾も報告している。また、乳腺症における尿中 Estrogen 排泄量の増加は、Geschickter²⁶⁾、山本⁴⁷⁾、藤森¹⁷⁾、仙石⁴⁸⁾が報告し、私の結果と一致する。

乳癌例における尿中 Estrogen 排泄量は、仙石⁴⁸⁾は増加を、Ross & Dorfman¹⁶⁾、Pincus & Pearlman⁴⁹⁾、Taylor, Mecke & Twombly¹¹⁾、Natherson¹²⁾、山本⁴⁷⁾は健康者と有意の差はないといい、増田¹⁵⁾は低い値を示すものが多いといい、藤森¹⁷⁾は一定の傾向はないとしている。

私は前述の如く、乳腺症及び乳腺症よりの癌化例において性ホルモンとの間に正の相関を追求し得たが、乳癌と性ホルモンとの間には私の検査においては規則正しい相関をみ出すに至らなかった。その理由としては、①測定方法の不備、②癌にあつては全く内分泌環境が異つてくる、ことが考えられる。測定方法の不備としては、各症例について長期間毎日連続測定を行わなかつたこと、及び性腺と密接な関係にある脳下垂体前落ホルモンである向性腺ホルモン、向副腎ホルモン等を検索しないため脳下垂体-副腎-性腺-乳癌の関係を広く考察出来なかつたこと等が挙げられる。卵胞ホルモンの中 Estriol は Estradiol, Estrone の代謝産物で、尿中には最も多量に見出されるが、卵胞中に見出される Hormone は主として(90%) Estradiol であり、この Steroid と Estrone とは酸化還元によつて相互に移行しうる。私は前述の如く、尿中より Estrogen として Estradiol, Estrone を測定し、より生体内の状態に近いものを測定しようと試みたのであるが、その目的を達し得なかつた。乳癌の場合には全く内分泌環境が異なり、同一量でも活性度が強加されるものか、また他の因子が加わるかについては、追求し得なかつた。

副腎皮質ホルモンの血漿 Hydrocortisone 量は、乳腺症例の1/3において軽度の増加を示し、一部の例において低下の傾向を示した即ち半数の例に血漿 Hydrocortisone は軽度の異常を示した。乳癌例においては減少傾向は認められず、症例の37%に増加の傾向が認められた。尿中 17-OHCS は大多数正常範囲にある。血漿 Hydrocortisone の軽度の変化のみをもつて副腎機能を云々することは出来ないであろう。

IV 小 括

金沢大学卜部外科へ入院し手術をうけた患者を対象として、組織学的には乳腺症をその要素に分類し、乳癌もその共存する乳腺症により分類して両者の関係を含み、内分泌学的には性ホルモン、副腎皮質ホルモンを尿中、血漿中より測定し、乳腺症と乳癌との密接な関係を立証することが出来た。

1) 乳腺症の中組織学的に上皮増殖著明な乳腺症は全腺症の46%に存在し、乳癌の中上皮増殖著明な乳腺症を共存するものは乳癌例の48%に存在した。組織学的に乳腺症よりの癌化を確実に追求し得た症例11例の乳腺症像は全例この上皮増殖群に属した。

2) 上皮増殖の中、乳嘴様増殖が前癌性変化として重要なことは、乳腺症よりの癌化例11例中7例に乳嘴様増殖の乳腺症所見を示し、また乳癌に共存する乳腺症においてはその52%に乳嘴様増殖所見を伴つたことによつて肯ける。

3) 乳腺症よりの癌化を確実に追求し得た11例は同期間扱つた乳腺症例74例に対しては14.8%にあたり、また同期間扱つた乳癌例50例に対しては22%にあたる。

4) 上皮増殖著明な乳腺症例においては、尿中 Estrogen 増加及び 17-KS 減少による Estrogen 優位が60%の症例にみられた。上皮増殖の著明でない乳腺症においては、主として尿中 Estrogen 増加による Estrogen 優位が43%の症例に認められた。

5) 乳腺症よりの癌化例においては Estrogen 増加、17-KS 減少による Estrogen 優位が50%の例に認められ、上皮増殖著明な乳腺症例と類似の傾向を認めた。

6) 血漿 Hydrocortisone 量は乳癌例の37%に軽度の増加を示した。

7) 乳癌と性ホルモンとの間には規則正しい相関をみることは出来なかつた。

B マウス移植腫瘍に対する各種ホルモンの及ぼす影響について

I 実験方法

1. dba マウスの自然発生乳癌の移植3代目の腫瘍の3×1.5 mm を dba マウス右腋窩部皮下へ移植した。移植は煙麻酔、無菌的にこれを行つた。

2. この自然発生乳癌移植マウスに対して、移植第1日目より15日目まで毎日次の各ホルモンをマウス左胸部皮下に注射投与した。

(1) 性ホルモン単独投与群

卵胞ホルモンとして安息香酸 Estradiol-benzoate 水性結晶浮游液 (帝国臓器) 25 γ /day: Estrogen または Est と略。黄体ホルモンとして Progesterone 水性結晶浮游液 (三全製薬) 70 γ /day: Progesterone または Prog 略。男性ホルモンとして Testosterone propionate 水性結晶浮游液 (帝国臓器) 25 γ /day: Testosterone または Test と略。

(2) 性ホルモン組合せ投与群

上記性ホルモン組合せたもの: Est+Prog, Est+Test, Test+Prog, Est+Prog+Test. 投与量は各単独投与量と同量。

(3) 副腎皮質ホルモンとして 17-hydroxycorticosterone acetate 水性結晶浮游液 (日独薬品) 250 γ /day: Hydrocortisone または Hyd と略。

(4) 脳下垂体ホルモン投与群

性腺刺激ホルモンとして妊馬血清性腺刺激ホルモン生食溶液 (日独薬品) 7iu/day: Gonadotropin または Gonad と略。向副腎刺激ホルモンとして, Adrenocorticotrophic Hormone 生食溶液 (日独薬品) 0.1iu/day: ACTH と略。上記脳下垂体ホルモンを組合せたもの, ACTH+Gonad.

(5) 対照群として, 生理的食塩水 0.1cc/day を投与した。

以上12群にマウスを分類しマウスの数は, 各群14~12匹である。各ホルモン投与量は前回大量投与して死亡例が多かつたので, 今回は体重当り人間の治療量の10~20倍を目標とした。

3. マウスは, 隔日または3日目毎に体重並びに腫瘍の大きさを測定した。剖検は, 移植後15日目と30日目に各群5匹宛行い, 腫瘍は秤量し, 各臓器と共に10%中性ホルモン固定後, パラフィン切片を作製して Haematoxylin-Eosin 重染色とした。

II 研究成績

1. 自然発生マウス乳癌の移植 (表23)

私共の dba マウスの自然発癌率は低率で, 400匹に1匹 (0.25%) であつた。この自然発生マウス乳癌の移植率は dba マウスにはすべて移植可能であるが,

表23 自然発生マウス乳癌の移植率

マウス種類	移植率
dba マウス	100%
DD マウス	0%
岐阜雑系マウス	0%

dba マウス自然発癌率 0.25%

DD マウス, 岐阜雑系マウスにはすべて移植不能であつた。

2. ホルモン投与による腫瘍並びに体重の変化 (表24)

(1) 対照群 (生食投与群)

移植した乳癌が発育し, 腫瘍として確実に触診出来るには5~7日を要した。移植7日目においては, 体重は増加の傾向を示し, 腫瘍は4匹において小米粒大, 6匹において米粒大として触れた。15日目においては, 体重は減少し, 腫瘍の大きさは 9.0×18.0mm を示し, その中剖検した5匹の腫瘍の平均重量は 0.58g であつた。20日目においては, 体重はさらに減少し, 腫瘍の大きさは 11.0×21.3mm を示し, 外観上脱毛 (+), 腫瘍形成 (+) が認められた。この移植20日前後より腫瘍は外観上脱毛潰瘍形成を認めるようになり, その程度は大体腫瘍の大きさと平行した。30日目においては, 体重は20日目より増加し, 腫瘍の大きさは 12.7×20mm, その中剖検した5匹の腫瘍の平均重量は 3.1g であつた。平均生存日数は42日であつた。

(2) Estrogen 投与群

移植7日目においては, 体重に変化なく, 腫瘍は4匹において小米粒大, 10匹において米粒大として触れ, 腫瘍の発現は対照群と大差ない。15日目即ちホルモン投与終了時の所見においては, 体重は減少し, 腫瘍の大きさは 4.9×8.9mm を示し, その中剖検した5匹の腫瘍の平均重量は 0.29g で, 対照群の0.5倍であつた。20日目においては, 体重は15日目より増加し, 腫瘍の大きさ 9.4×17.0mm を示し, 外観上脱毛, 潰瘍は認めない。30日目即ちホルモン投与終了後15日目の所見においては, 腫瘍の大きさは 11.6×20.6mm, その中剖検した5匹の腫瘍平均重量は 3.2g で, 対照群の1倍強であつた。平均生存日数は43日である。

(3) Progesterone 投与群

移植7日目においては, 体重は増加し, 腫瘍は小米粒大 (1匹), 米粒大 (6匹), 麻実大 (7匹) として触れ, 腫瘍の発現は対照群より著明であつた。15日目即ちホルモン投与終了時の所見においては, 体重は減少し, 腫瘍の大きさは 8.1×15.9mm を示し, その中剖検した5匹の腫瘍の平均重量は 0.99g で, 対照群の1.7倍であつた。20日目においては, 体重は増加し, 腫瘍の大きさは 12.0×20.7mm となり, 外観上脱毛 (H), 潰瘍形成 (H) が著明にみられた。30日目即ちホルモン投与終了後15日目の所見においては, 腫瘍の大きさは 14.3×23mm となり, 体重も減少し, 腫瘍の平均重量は 4.4g で対照群の1.4倍であつた。平均

表 24 各種 Hormone 投与による dba マウス移植乳癌及び体重の変化

投与Hormone種類	所 見	処 置 前	処置後7日目	15 日 目	20 日 目	30 日 目
1. Est 群	体 重 g	24.5 (23~26)	24.4	19.1	20.0	21.0
	腫瘍の大きさmm		小米粒大 米粒大	4.9×8.9 (3~6)×(4~11)	9.4×17.0 (7~14)×(9~22)	11.6×20.6 (9~14)×(16~23)
	腫瘍の重量 g		10	0.29 (0.22~0.33)		3.2 (2.0~4.3)
2. Prog 群	体 重	19.0 (18~20)	21.9	16.1	21.3	17.5
	腫瘍の大きさ		小米粒大 米粒大 麻実大	1 6 7	12.0×20.7 (9~14)×(19~22)	14.3×23 (13~17)×(21~27)
	腫瘍の重量			8.1×15.9 (6~10)×(12~20) 0.99 (0.60~1.33)		4.4 (3.8~5.1)
3. Test 群	体 重	21.9 (20~23)	23.6	21.4	23.0	20.0
	腫瘍の大きさ		小米粒大 米粒大 麻実大	4 4 6	11.2×21.7 (9~13)×(17~26)	12.3×23.3 (9~14)×(19~26)
	腫瘍の重量			7.9×16.6 (6~10)×(11~22) 0.84 (0.42~1.32)		3.7 (2.7~4.3)
4. Est+Prog 群	体 重	20.4 (18.5~22)	20.5	16.6	20.0	17.0
	腫瘍の大きさ		(±) 小米粒大	5 7	10.5×17.8 (8~13)×(15~20)	14.0×23.0 (11~19)×(21~24)
	腫瘍の重量			5.9×9.1 (1.5~8)×(5.5~12) 0.39 (0.31~0.48)		3.9 (3.5~4.3)
5. Est+Test 群	体 重	16.2 (14~18)	18.8	16.2	15.0	16.7
	腫瘍の大きさ		小米粒大 米粒大 麻実大	6 4 2	10.5×20.8 (8~13)×(19~24)	13.3×25 (12~14)×(23~28)
	腫瘍の重量			7.2×16.2 (5.5~9.5)×(12~23) 0.45 (0.39~0.71)		4.4 (4.3~4.5)
6. Test+Prog 群	体 重	20.7 (20~22)	21.8	18.8	20.0	18.8
	腫瘍の大きさ		小米粒大 米粒大 麻実大	2 4 6	11.4×19.6 (9~13)×(14~26)	13.5×20 (11~15)×(19~23)
	腫瘍の重量			10.1×18.0 (7~12)×(14~24) 0.93 (0.63~1.33)		4.3 (3.8~4.6)

7. Est+Prog +Test 群	体 重 腫瘍の大きさ 腫瘍の重量	22.0 (21~23)	23.5 小米粒大 米粒大 麻実大	2 9 1	18.0 7.4×14.3 (4.5~12)×(9~20) 0.44 (0.32~0.90)	16.6 9.8×18.2 (7~13)×(14~27)	18.8 12.8×19 (12~15)×(16~23) 2.8 (2.2~3.6)
8. Hyd 群	体 重 腫瘍の大きさ 腫瘍の重量	22.6 (22.0~23.5)	21.5 (一) (土)	6 6	17.6 2匹: 3×5 他は Knoten のみ 0.1 以下 (最大0.08)	16.9 5×7以下	15.7 6×13以下 0.7以下
9. ACTH 群	体 重 腫瘍の大きさ 腫瘍の重量	18.3 (17~19)	18.3 米粒大 麻実大	10 2	17.2 6.9×17.3 (5.5~11)×(14~20) 0.78 (0.58~1.30)	20.6 12.2×20.6 (10~14)×(20~22)	21.0 13.5×23.6 (12~15)×(19~26) 5.0 (3.7~6.3)
10. gonad 群	体 重 腫瘍の大きさ 腫瘍の重量	20.6 (20~21.5)	21.8 米粒大 麻実大	8 4	20.0 9.1×17.3 (7.5~10)×(16~20) 0.87 (0.77~1.33)	22.0 12.0×22.6 (11~14)×(22~23)	23.0 15.2×23.8 (13~16)×(22~26) 4.8 (4.0~5.3)
11. ACTH +gonad 群	体 重 腫瘍の大きさ 腫瘍の重量	19.5 (18.5~20)	21.0 小米粒大 米粒大 麻実大	3 7 2	18.8 8.1×16.7 (7~9)×(14~19) 0.71 (0.63~0.77)	21.6 11.4×17.6 (11~12)×(16~20)	22.0 13.2×19.6 (9~16)×(15~23) 3.5 (2.4~4.9)
12. Control (生食) 群	体 重 腫瘍の大きさ 腫瘍の重量	19.9 (19.5~20)	20.3 小米粒大 米粒大	4 6	17.2 9.0×18.0 (8~10)×(15~20) 0.58 (0.39~0.71)	16.7 11.0×21.3 (11.0)×(19~23)	18.3 12.7×20 (12~13)×(16~24) 3.1 (2.1~3.9)

生存日数は39日である。

(4) Testosterone 投与群

移植7日目においては、体重は増加し、腫瘍は小米粒大(4匹)、米粒大(4匹)、麻実大(6匹)として触れ、腫瘍発現は対照群より著明であつた。ホルモン投与終了時の15日目においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは $7.9 \times 16.6\text{mm}$ となり、剖検したものの腫瘍平均重量は 0.84g で対照群の1.4倍であつた。20日目においては体重は増加し、腫瘍の大きさは $11.2 \times 21.7\text{mm}$ 、外観上は脱毛(+), 潰瘍形成の(±)所見を呈した。30日目においては体重は再び減少し、腫瘍の大きさは $12.3 \times 23.3\text{mm}$ となり、剖検例の腫瘍平均重量は 3.7g で対照群の1.2倍であつた。平均生存日数は44日である。

以上性ホルモン単独投与を行つた3群において、ProgesteroneとTestosteroneを投与した2群においては、腫瘍発育の促進が有意にみられ、これはホルモン投与期間中において特に著明であつた。Estrogen投与群においては、投与期間中腫瘍の発育はおくれ、投与を中止すると対照群と同等またはそれ以上にまで達するのがみられた。

(5) Estrogen+Progesterone 投与群

移植7日目においては、体重に変化なく、腫瘍は7匹において小米粒大、残り5匹においては確実に腫瘍として触れ得ず、腫瘍の発現は対照群よりおくれた。15日目即ちホルモン投与終了時の所見においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは $5.9 \times 9.1\text{mm}$ を示し、その中剖検例の腫瘍の平均重量は 0.39g で対照群の0.7倍であつた。20日目においては、体重は増加し、腫瘍の大きさは $10.5 \times 17.8\text{mm}$ を示し、外観上脱毛(±), 潰瘍形成(-)であつた。30日目即ちホルモン投与終了後15日目の所見においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは $14.0 \times 23.0\text{mm}$ 、その中剖検例の腫瘍の平均重量は 3.9g で対照群の1.3倍であつた。平均生存日数は39日であつた。

(6) Estrogen+Testosterone 投与群

移植7日目においては、体重は増加し、腫瘍は小米粒大(6匹)、米粒大(4匹)、麻実大(2匹)として触れ、腫瘍の発現は対照群よりややよい。15日目においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは $7.2 \times 16.2\text{mm}$ を示し、その中剖検例の腫瘍平均重量は 0.45g で対照群の0.8倍であつた。20日目においては、腫瘍の大きさは $10.5 \times 20.8\text{mm}$ を示し、外観上は脱毛(±), 潰瘍形成(-)であつた。30日目の所見においては、腫瘍の大きさは $13.3 \times 25\text{mm}$ 、その中剖検例の腫瘍重量平均平均は 4.4g で対照群の1.4倍であつた。

平均生存日数は44日である。

(7) Testosterone+Progesterone 投与群

7日目においては、体重は増加し、腫瘍は小米粒大(2匹)、米粒大(4匹)、麻実大(6匹)として触れ、腫瘍の発現は著しい。15日目即ちホルモン投与終了時の所見においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは $10.1 \times 18.0\text{mm}$ となり、剖検例の腫瘍平均重量は 0.93g で対照群の1.6倍であつた。20日目の所見においては、体重は処置前まで増加し、腫瘍の大きさは $11.4 \times 19.6\text{mm}$ となり、腫瘍は外観上脱毛(++)、潰瘍形成(++)が著明にみられた。30日目即ちホルモン投与終了後15日目においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは $13.5 \times 20\text{mm}$ となり、その中剖検例の腫瘍平均重量は 4.3g で対照群の1.4倍であつた。平均生存日数は42日である。

(8) Estrogen+Progesterone+Testosterone 投与群

移植7日目においては、体重は増加し、腫瘍は小米粒大(2匹)、米粒大(9匹)、麻実大(1匹)を触れ、腫瘍の発現は対照群と大差なかつた。15日目即ちホルモン投与終了時の所見においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは $7.4 \times 14.3\text{mm}$ を示し、その中の剖検例の腫瘍平均重量は 0.44g で対照群の0.8倍であつた。20日目においては、腫瘍の大きさは $9.8 \times 18.2\text{mm}$ を示し、腫瘍は外見上脱毛(-), 潰瘍形成を認めなかつた。30日目即ちホルモン投与終了後15日目の所見においては、体重は増加を示し、腫瘍の大きさは $12.8 \times 19\text{mm}$ 、その中剖検例の腫瘍平均重量は 2.8g で対照群の0.9倍であつた。平均生存日数は43日である。

以上性ホルモン混合投与を行つた4群において、Testosterone+Progesterone群においては腫瘍発育の促進がみられ、これはホルモン投与期間中において特に著明であつた。Estrogen+Progesterone群及びEstrogen+Testosterone群においては、投与期間中は腫瘍の発育はやや遅れるが、投与中止後は却つて腫瘍の発育促進がみられた。Estrogen+Progesterone+Testosterone群においては、終始抑制的所見がみられた。

(9) Hydrocortisone 投与群

体重は7日目、15日目、20日目、30日目共に減少を示した、腫瘍は移植7日目において半数の例に確実に触れ得るものはなく、残りの半数の例においても小米粒大以下で、腫瘍の発現は著しく悪い。移植15日目即ちホルモン投与終了時の所見においては、12匹中2匹の腫瘍の大きさが $3 \times 5\text{mm}$ で他の10匹においては結節をわずかに触れるのみであつた。その中剖検したも

の腫瘍重量の最高は 0.08g で殆んど例が痕跡を残すのみであった。移植20日目における腫瘍の長短形は 5×7mm 以下で、脱毛、潰瘍形成の所見はない。移植30日目における腫瘍の大きさ 6×13mm は以下で、剖検例の腫瘍重量は 0.7g 以下であり、対照群の 0.3倍以下であった。生存日数は短縮し 34日を最長とした。

(10) ACTH 投与群

移植 7 日目においては、体重に変化なく、腫瘍は米粒大 (10匹)、麻実大 (2匹) として触れ、腫瘍の発現は対照群より著明であった。15日目即ちホルモン投与終了時の所見においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは 6.9×17.3mm となり、その中剖検した 5 匹の腫瘍の平均重量は 0.78g で対照群の 1.3倍であった。移植20日目においては体重は処置前よりも増加し、腫瘍の大きさは 12.2×20.6 mm 示し、外観上は脱毛 (+)、潰瘍形成 (+) であった。30日目即ちホルモン投与終了後15日目の所見においては、腫瘍の大きさは 13.5×23.6mm となり、その中剖検した 5 匹の腫瘍の平均重量は 5.0g で、対照群の 1.6倍であった。平均生存日数は39日である。

(11) Gonadotropin 投与群

移植 7 日目の所見においては、体重は増加し、腫瘍は米粒大 (8匹)、麻実大 (4匹) として触れ、腫瘍の発現は明らかに対照群より著明であった。15日目即ちホルモン投与終了時の所見においては、体重は減少し、腫瘍は大きさ 9.1×17.3mm となり、その中剖検例の腫瘍平均重量は 0.87g で対照群の 1.5倍であった。移植20日目の所見においては、腫瘍の大きさ 12.0×22.6mm を示し、腫瘍は外観上脱毛 (##)、潰瘍形成 (++) が著明であった。移植30日目即ちホルモン投与終了後15日目の所見においては、腫瘍の大きさは 15.2×23.8mm を示し、その中の剖検例の腫瘍平均重量は 4.8g で対照群の 1.5倍であった。平均生存日数は40日であった。

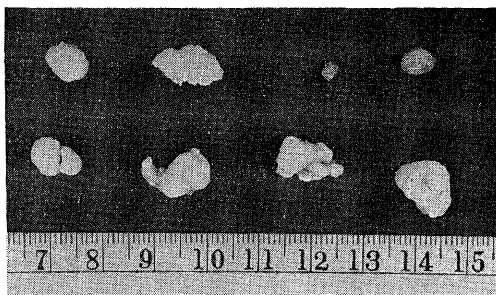
(12) ACTH+Gonadotropin 投与群

移植 7 日目においては、体重は増加し、腫瘍は小米粒大 (3匹)、米粒大 (7匹)、麻実大 (2匹) として触れ、腫瘍の発現はやや著しかった。移植15日目においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは 8.1×16.7 mm となり、剖検例の腫瘍平均重量は 0.71g で対照群の 1.2倍であった。20日目においては、体重は減少し、腫瘍の大きさは 11.4×17.6mm となり、腫瘍は外観上脱毛 (+)、潰瘍形成 (+) を認めた。移植30日目の所見においては、体重は前処置よりも増加し、腫瘍の大きさは 13.2×19.6mm、剖検例の腫瘍重量平

均は 3.5g で対照群の 1.1倍であった。平均生存日数は38日である。

以上脳下垂体ホルモンを投与した 3群において、ACTH と Gonadotropin を投与した 2群においては、投与期間及び中止後を通じて腫瘍の発育促進が有意にみられた。ACTH+Gonadotropin 投与群においては、終始促進的所見がみられた (図7, 8)。

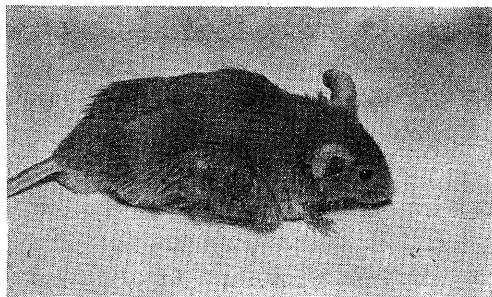
図7 移植15日目の別出腫瘍



左上より

- 1) Control 群, 2) ACTH 群, 3) Hyd 群 (小),
- 4) 同 (大), 5) Est 群, 6) Test 群, 7) Prog+Test 群, 8) Prog 群

図 8



Prog 群 20日目

移植腫瘍は成長し、脱毛潰瘍形成を認める。

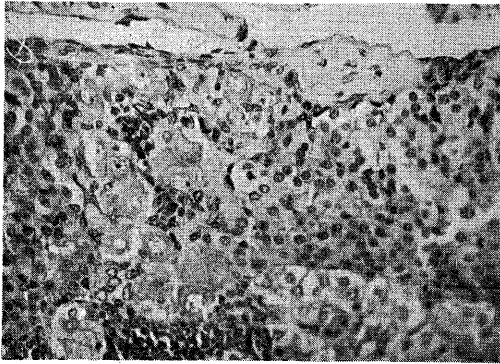
3. 組織学的所見

腫瘍は Adenocarcinoma の像を示し、細胞成分に富み、Mitose を毎視野に数個伴い、所々に Nekrose を認める (図10, 11)。これらの所見は投与ホルモンの種類によつて差異を示さず、発育の最もよい Progesterone 投与群と発育の悪い Hydrocortisone 投与群においてすら有意の差を認め得なかつた。

脾、腎、睾丸、肝、心における変化としては、肝における鬱血、肝細胞の空胞変性、一部に壊死、代償性肥大、間質の増加、脾における鬱血、Haemosiderosis、濾胞増加、腎、心、肺における鬱血等を認めるが、対照群との間に差異はなかつた。Progesterone 投与群に

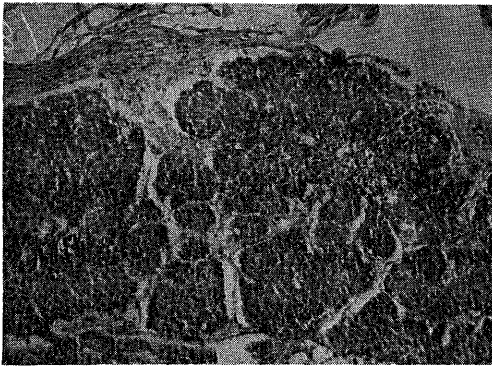
において、副腎転移と思われる腫瘍細胞を認めた例であった(図9)。

図 9



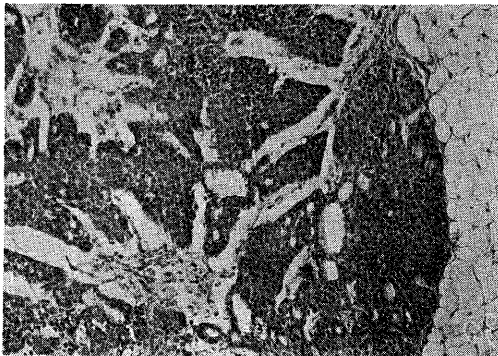
副腎皮質転移 Prog. 群 H-E×300

図 10



Porg 群 15日目
Anenocarcinom, 腺胞様構造を示し細胞成分多し。
mitose は1視野に数個認めた。
H-E×150

図 11



Hyd 群 15日目 腫瘍のやや萎縮を認めるが著明ではない。mitose は1視野に数個認めた。
H-E×150

III 考 按

私共は、さきにマウス乳癌の発生と内分泌因子に関する実験として卵胞ホルモン、黄体ホルモン、男性ホルモン並びにその組合せたものを岐阜雑系マウス、DD マウスに大量投与した。約3カ月間、毎日皮下投与し続けたところ、死亡率高く実験値に支障を来たす程であつた。しかし実験目的であるマウス乳腺における良性、悪性腫瘍の発生は、約100日間の観察では得られなかつた。組織学的所見において、肝に充血、鬱血、肝細胞の肥大が高度に認められたことより、マウスの死亡率の高かつた原因として、①投与ホルモン量が大量にすぎたこと、②各ホルモン剤を油性の型として使用したこと、が考えられた。また、乳腺腫瘍の発生を認めなかつた原因としては、①観察期間の短かつたこと、②動物の種類による感受性に基く因子、③マウスの死亡率の高かつたこと、などがその原因として考えられる。

最近、私共は自然発癌率の高いといわれる dba マウスを得たが、これに自然発生した乳癌は意外に少なく、400匹に1匹(0.25%)であつた。しかし、この自然発生マウス乳癌の移植は、岐阜雑系マウス、DD マウスに対しては移植率0であるが、dba マウスに対しては移植率100%であることを実験的に知り得た。また、ホルモン剤の結晶または、水性懸濁液の入手が容易となつたので、私は前回の実験とは異なるが、上記 dba マウスの移植乳癌に対する各ホルモン剤の影響をみた。

マウスの体重の変化は Hydrocortisone 投与群においては死亡に至るまで減少を続けた。これは Cortisone の特異な異化作用によるものと思われる⁶⁵⁻⁷²⁾。他の各群においては移植、ホルモン剤投与後1週間前後まで体重は一時増加を示し、さらに投与を続けると減少し、ホルモン投与を中止すると再び一時体重の増加をみた。これは、対照群と比べて各群大差ないことより、ホルモンそのものによる作用というよりも外来刺激による影響と考える。

各種ホルモン投与による移植乳癌の発育をみた私の実験成績は、種々な型に現われたが、各ホルモン投与期間及び中止後の腫瘍の発育変化の所見を分類すると次の如くである。①ホルモン投与期間及び投与中止後も腫瘍の発育の促進がみられた：Gonad 投与群、ACTH 投与群、Gonad+ACTH 投与群。②ホルモン投与期間中は腫瘍の発育は促進し、投与中止後は腫瘍の発育促進度の減退がみられた：Prog 投与群、Test+Prog 投与群、Test 投与群。③ホルモン投与期間中

は腫瘍は抑制的で、投与中止後は腫瘍の発育の促進がみられた：**Est+Test** 投与群，**Est+Prog** 投与群，**Est** 投与群。④ホルモン投与期間及び投与中止後も抑制的傾向のみられた：**Est+Prog+Test** 投与群。⑤ホルモン投与期間及び投与中止後も著明に抑制のみられた：**Hyd** 投与群に分類することが出来る。

脳下垂体前葉ホルモンの中，向副腎ホルモン，**ACTH** は **Glucocorticoid** 及び **Mineralocorticoid** 等の副腎皮質ホルモンの生成分泌を調節し，且つ副腎皮質における **Androgen**，**Estrogen**，**Progesterone** 等の性ホルモン分泌をも調節している。また，脳下垂体前葉ホルモンの中向性腺ホルモン **Gonadotropin** は直接性腺に作用してその機能を統御していることは周知のことである。私がここに **Gonadotropin** と記載しているホルモンは，前述の如く妊馬血清性腺刺激ホルモン (**Pregnant mare serum Hormone PMS**) であり，これは脳下垂体前葉の向性腺ホルモンそのものではないが，脳下垂体前葉ホルモンである黄体形成ホルモン (**Luteinizing Hormone, LH** 又は **Interstitial Cell Stimulating Hormone, ICSH**) 及び卵胞刺激ホルモン (**Follicle Stimulating Hormone, FSH**) を混合した作用を雌雄動物に対して呈するものであり，黄体ホルモン，卵胞ホルモンのさらに高位のホルモンと解釈される。従つて私の実験成績において，**Gonad** 投与群，**ACTH** 投与群における移植乳癌の発育が対照群に比べて有意に促進され，その状態がホルモン投与終了後も続いたことは，脳下垂体前葉ホルモン-性腺機能-移植乳癌発育促進における密接な関係を物語るものと考えられる。

また，**Estrogen** 単独投与の場合，ホルモン投与期間中は腫瘍の発育を抑制的であるが，投与中止後に腫瘍の発育促進を来すことが認められた。この点は脳下垂体ホルモン投与群の所見と異なるところである。発育抑制は実験動物に雄マウスを使用したこと及びホルモン使用量の多寡に基づくかと考えられる。発育促進はその程度からみて，抑制作用の除去によるのみでなく，**Estrogen** の能働の効果と認めたい。**Progesterone** 及び **Testosterone** は一般に **Estrogen** とはその作用を異にすると考えられているが，**Progesterone** 投与群，**Testosterone** 投与群においてはホルモン投与期間中移植乳癌の発育を有意に促進し，投与中止後腫瘍の発育促進度の減退がみられている。要するに **Estrogen**，**Progesterone**，**Testosterone** は移植腫瘍の発育促進または抑制に対して必ずしも常に陽性効果を示す所見は得られなかつたが，少なくとも何らかの関連を持つていることは確実である。

性ホルモンのいくつかを組合せ投与を行う場合，**Est+Prog** 投与群，**Est+Test** 投与群においては投与期間中移植乳癌の発育は抑制的であるが，投与を中止すると発育は促進される。この傾向は，**Estrogen** 単独投与群におけると等しいが，**Estrogen** 単独投与の場合に比較して抑制の程度が軽く，促進の程度が強い。従つてこの際 **Estrogen** は **Progesterone**，**Testosterone** に対してある程度の拮抗作用を示しているといえる。**Test+Prog** 投与群においては投与期間中腫瘍の発育は促進し，投与中止後発育促進度が鈍くなる。その傾向は各ホルモン単独投与群に似るがその程度は **Testosterone** 単独投与の場合より高く，**Progesterone** 単独投与の場合より低くなり，両者の場合の算術平均化を示す。従つてこの際 **Progesterone** 及び **Testosterone** は互に拮抗並びに協同使用を持つといえる。

Hyd 投与群に著明な腫瘍の発育抑制をみ，それは移植15日目における腫瘍重量においてはホルモン群の20%以下であり，30日目の腫瘍重量においては30%以下であつた。**Cortisone** が動物の悪性組織の発育を遅らせ，ヒトの乳癌再発転移を改善した例の報告⁷⁴⁻⁷⁶⁾は多数なされている。しかし，本実験においては，腫瘍の発育が著しい群より，腫瘍の発育抑制著明な **Hyd** 投与群において却つて生存期間が短縮された点について，さらに問題を残すところであると思う。

腫瘍組織の組織学的所見において，各ホルモン投与による有意の差異はみいだせなかつた。これは各ホルモン剤が直接腫瘍細胞に働くことなく，脳下垂体-副腎-卵巣等を介して間接的に作用をもたらすためと考えられる。**Prog** 投与群において，副腎皮質に転移と思われる腫瘍細胞を認めた例があつた。興味ある所見と考えられる。

IV 小 括

発癌率0.25%，移植率100%の dba 雄マウスに，自然発生した乳癌を移植し，これを各種ホルモンを投与して移植癌の発育促進と性ホルモンとの関係を肉眼的，組織学的に検索して次の結果を得た。

(1) 妊馬血清性腺刺激ホルモン，**ACTH** 投与群においては，投与期間及び投与中止後も腫瘍の発育促進が有意に認められた。

(2) **Estrogen** 投与群においてはホルモン投与期間中は腫瘍の発育は抑制的であるが，投与中止後は腫瘍の発育促進が認められた。

(3) **Progesterone**，**Testosterone** 投与群においては，ホルモン投与期間中は腫瘍の発育は促進され，投

与中止後は腫瘍の発育促進の減退がみられた。

(4) 性ホルモン組合せ投与の場合移植腫瘍の発育について **Estrogen** は、**Progesterone**、**Testosterone** に対し拮抗作用を示し、**Progesterone** と **Testosterone** とは互に拮抗或いは協同作用を示した。

(5) **Hydrocortisone** 投与は、移植乳癌の発育を抑制した。

(6) 腫瘍組織は、組織学的にみて投与ホルモンの種類によつて有意の差を示さなかつた。

C 総括並びに結論

金沢大学ト部外科に入院し手術をうけた乳腺腫瘍患者について、腫瘍の組織学的分類及び生体の内分泌学的状態を吟味し、次にマウス移植乳癌に対するホルモンの影響を吟味して次の結果を得た。

乳腺症の組織学的要素を、上皮系所見と結合織系の所見とに大別することが出来る。乳腺症の中著明な上皮増殖を伴うものは全乳腺症例の46%を占める。著明な上皮増殖を伴う乳腺症が乳癌に共存するものは全乳癌例の48%に達する。この両群は年齢的には若年者と高齢者にみられず、40歳代に集中した。また、乳腺症よりの癌化を組織学的に確実に追求し得たものは11例であるが、これは同期間中に扱つた全乳腺症74例に対して14.8%、全乳癌50例に対し22%にあたる。しかもこの癌化例11例中7例は上皮の乳嘴様増殖からの癌化が推定される。なお乳癌と共存する乳腺症において上皮の乳嘴様増殖を認める頻度は共存例の52%に当り甚だ高い。従つて乳腺症からの癌化はかなり高く、就中乳腺組織の上皮増殖、殊に乳嘴様増殖が前癌状態として最も注目されなければならない。

乳腺腫瘍患者の内分泌学的状態として、**Estrogen** 優位の状態が乳腺症例の56%に、乳腺症よりの癌化例の50%に、乳腺症と乳癌との合併例の29%に、また全乳癌例の22%に認められた。この際 **Estrogen** 優位の状態を吟味すると、組織学的に上皮増殖著明な乳腺症例及び本腺症よりの癌化例においては、**Estrogen** 増加並びに **17-KS** 減少の両者に基くものであり、上皮増殖の著明でない乳腺症例においては主として **Estrogen** 増加に基くものであつた。

乳腺症例及び乳腺症よりの癌化例においては、性ホルモンとの間に正の相関を追求し得たが、乳癌例と性ホルモンとの間には私の検索においては規則正しい相関をみいだすに至らなかつた。そこでさらに乳腺腫瘍とホルモンとの関係を追求するために、実験的にマウス移植乳癌に対する各種ホルモンの影響を検索したのである。

脳下垂体前葉ホルモンとして妊馬血清性腺刺戟ホルモン、または **ACTH** を投与すると、移植乳癌は有意に発育が促進され、その状態は投与終了後も続いた。**Progesterone**、**Testosterone** を投与すると、投与期間中は移植乳癌の発育を有意に促進し、投与中止後は発育速度の減退がみられた。**Estrogen** を投与すると投与期間中は抑制され、投与中止後は移植乳癌の発育促進がみられた。いくつかの性ホルモン 合併投与の場合、移植乳癌の発育において、**Estrogen** は **Progesterone** または **Testosterone** に対し拮抗的に働き、**Progesterone** 及び **Testosterone** は互に拮抗並びに共同作用を示した。**Hydrocortisone** を投与すると移植乳癌の発育を抑制した。マウス移植乳癌組織は、組織学的にみて投与ホルモンの種類による有意の差を示さなかつた。

性ホルモンは移植乳癌の発育促進または抑制に対して必ずしも常に陽性効果を示す所見は得られなかつたが、関連を持つてゐることは確実である。しかし性腺の高位ホルモンである脳下垂体前葉ホルモンは恐らく性腺機能の関連においてと推定されるが、移植乳癌発育に対して著明な促進効果を持つてゐることを明瞭に立証し得たと考える。この実験の根拠から、臨床上の乳癌発育促進と性ホルモンとの関係を同様に推定することが出来る。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御教諭を賜りました恩師ト部教授に深甚の感謝を捧げると共に、ホルモン測定に種々御指導下された故日置教授の御冥福をお祈り申し上げます。実験動物を御提供戴きました金沢大学結核研究所診療部に感謝致します。

文 献

- 1) 久留 勝 : 日外会誌, 42, 11222 (1942).
- 2) 久留 勝 : 日外会誌, 53, 537 (1953).
- 3) Schinzinger, A. : Zentrabl. & Chir., 16, 55 (1889). (16) より引用.
- 4) Beatson, G. J. : Lancet, 2, 104, 162 (1896).
- 5) Lathrop, A. E. C. & Loeb, L. : J. Cancer Res., 1, 1 (1916).
- 6) Murray, W. S. : Science, 66, 600 (1927).
- 7) Murray, W. S. : Paper Michigan Acad. Sci., 8, 411 (1928). (16) より引用.
- 8) Murray, W. S. & Little, C. C. : Am. J. Cancer, 37, 536 (1939).
- 9) Lacassagne, A. : Am. J. Cancer, 27, 217 (1936).
- 10) Ross, M. & Dorfman, R. I. : Cancer Res., 1, 52 (1941).
- 11) Taylor, H. C. J., Mecke, F. E. & Twombly, G. H. : Cancer Res., 3, 180 (1943).
- 12) Nathan

- son, I. T. : *Cancer Res.*, 3, 132 (1943).
- 13) Segaloff, H. & Gordon, D. : *Cancer*, 4, 319 (1951). 14) 増田強三・西谷奎吾・伊勢田幸彦・越 哲谷・鄭 逸民 : *日外会誌*, 56, 593 (1955). 15) 増田強三 : *日本臨床*, 14, 1522 (1956). 16) 増田強三 : *外科研究の進歩*, 第7集, 31 (1958). 17) 藤森正雄 : *日本臨床*, 14, 1535 (1956). 18) 徳山英太郎・沢田 彰 : *癌の臨床*, 1, 367 (1955). 19) 浅野 繁 : *内分泌*, 2, 455 (1955). 20) Holtorff, A. F. & Koch, F. C. : *J. Biol. Chem.*, 135, 377 (1940).
- 21) 鳥居敏雄・佐々木智也・間 得之・吉村 隆・森永武志・吉沢久嘉・背尾林二郎・今村哲夫 : *内分泌のつどい*, 第7集, 177, 協同医書出版, 東京, 1955. 22) 竹田亮祐 : *Endocrinol. Japon.*, 3, 73 (1956). 23) 川崎悦子 : *十全会誌*, 57, 428 (1955). 24) Semb, C. : *Acta Chir. scand.*, 64, suppl. X (1928). (37) より引用. 25) Bloodgood, J. C. : *J.A.M.A.*, 93, 1056 (1929). 26) Geschickter, C. F., Lewis, D. & Hartman, C. G. : *Am. J. Cancer*, 21, 828 (1934). 27) Hellwig, C. A. : *Arch. Klin. Chir.*, 159, 763 (1930).
- 28) 副島 謙 : *日外宝函*, 20, 737 (1943). 29) Taylor, H. C. : *Arch. Surg.*, 40, 737 (1940). 30) Warren, S. : *Surg. Gym. Obst.*, 71, 257 (1946). 31) Kuzman, J. F. : *Am. J. Path.*, 19, 473 (1943). 32) Reed, H. C. : *Arch. Surg.*, 56, 338 (1948).
- 33) Saltzstein, H. C. & Pollack, R. S. : *J.A.M.A.*, 140, 997 (1949). 34) 岡田孝男 : *日病会誌*, 42, 総会号, 379 (1953). 35) 田村 潤 : *現代医学*, 6, 1 (1958). 36) Foote, F. W. Jr. & Stewart, F. W. : *Ann. Surg.*, 121, 6, 197 (1945). 37) 太田邦夫 : *外科研究の進歩*, 第7集, 1 (1958). 38) 間島 進 : *臨床病理*, 7, 103 (1959). 39) Fischer, W. : *Dtsch. Z. Chir.*, 192, 1 (1925).
- 40) Stap'ey, L. A., Dockerty, M. B. & Harrington, S. W. : *Surg. Gyne. Obst.*, 100, 707 (1955). 41) James, W. H. : *Surg. Gyne. Obst.*, 105, 215 (1957). 42) Hendrick, J. W. : *Ann. Surg.*, 146, 5, 728 (1957).
- 43) Dockerty, M. B. & Clagett, O. T. : *Surg. Gyne. Obst.*, 106, 3, 347 (1958). 44) Haagensen, C. D., Stout, A. P. & Phillips, J. S. : *Surg.*, 133, 18 (1951). 45) 海江田芳 : *長崎医誌*, 28, 56 (1953). 46) 余 語弘 : *名古屋医学*, 77, 1693 (1959).
- 47) 山本 武 : *名市大医学会誌*, 7, 66 (1956). 48) 仙石光彦 : *名古屋医学*, 77, 1761 (1958). 49) Pincus, G. & Pearlman, W. H. : *Cancer Res.*, 1, 970 (1941). 50) 岡本耕造・上田政雄・前田隆英 : *顕微鏡の組織医学*, 医学書院, 東京, 1955. 51) 市川 牧 : *細胞化学—その理論と術式*, 本田書店, 東京, 1956.
- 52) Lacassagne, A. : *Am. J. Cancer*, 37, 414 (1939). 53) Bonser, G. M. : *J. Path. Bact.*, 41, 217 (1935). 54) Gardner, W. U., Smith, G. M., Allen, E. & Strong, L. C. : *Arch. Path.*, 21, 265 (1936). 55) Geschickter, C. F. & Byrnes, E. W. : *Arch. Path.*, 33, 334 (1942). 56) 小暮昭三 : *癌*, 36, 417 (1944). 57) Pullinger, B. O. : *Brit. J. Cancer*, 9, 4, 613 (1955). 58) Pullinger, B. D. : *Brit. J. Cancer*, 9, 620 (1955). 59) Raynaud, A., et Raynaud, J. : a) *Ann. Inst. Pasteur. Paris*, 90, 39 (1956). b) *Ann. Inst. Pasteur. Paris*, 90, 187 (1956). 60) Bagg, H. J. : *Science*, 83, 374 (1936). 61) Ferguson, D. J. : *Surg.*, 39, 30 (1956). 62) Bittner, J. J. : *Am. J. Cancer*, 35, 90 (1939). 63) Bittner, J. J. : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 45, 805 (1940). 64) Cohen, A. & Cohen, L. : *Brit. J. Cancer.*, 9, 600 (1955). 65) Wells, B. B. & Kendall, E. C. : *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 15, 324 (1940). (66) より引用.
- 66) Ingie, D. J. : *Endocrinol.*, 46, 510 (1950). 67) 赤須文男 : *産婦人科選書*, 第5集, 医学書院, 東京, 1955. 68) 赤須文男 : *内分泌のつどい*, 第5集, 共同医書出版, 東京, 1954. 69) 赤須文男 : *内分泌のつどい*, 第11集, 共同医書出版, 東京, 1959. 70) Skipper, H. E., Mitchell, J. H., Bennett, L. L., Newton, M. A., Simpson, L. & Edison, M. : *Cancer Res.*, 11, 145 (1951). 71) Parson, W. Crisp, K. R. & Ebbert, A. : *J. Cl. Endocrinol.*, 11, 773 (1951). 72) Bartter, F. C. et al. : *J. Clin. Invest.*, 30, 237 (1951). (67) より引用. 73) Lipschutz, A. : *ステロ*

- イドホルモンと腫瘍, 落合京一郎, 藤森正雄共訳, 医歯薬出版, 東京, 1953. 74) Taylor, S. G., Ayer, J. P. & Morris, R. S. : J.A.M.A., 144, 1058 (1950). 75) Birke, G., Franks-son, G. B. C. & Plantin, L. O. : Acta Endocr. Copenhagen, Suppl., 17, (1954). (77) より引用. 76) Anderson, E. : Danish. Med. Bull., 3, 51, (1956). 77) Pyrah, L. N. : Brit. J. Surg. 44, 69 (1956). 78) Emerson : K. A.G. & Moore, F. D. : New. Eng. J. Med., 254, 900 (1956). 79) 萩原忠文・細田 仁・黒須 哉・安藤盛夫・坂元 者 : 癌, 49, 附録, 40 (1959). 80) 佐藤健治 : 東北医誌, 35, 242 (1946).

Abstract

The author has studied the histological classification of the breast tumor as well as the endocrinological states of the cases of breast tumor operated upon in our Surgical Clinic of Kanazawa University and then investigated the influences of the hormone for the transplanted breast cancer of the mouse. The following results were obtained.

I. Results of the histological examination of the breast tumor.

1) Among the cases of the mastopathy, those accompanied by the remarkable epithelial proliferation occupied 46 per cent of all mastopathy cases. The breast cancer cases who have histology of mastopathy with the remarkable epithelial proliferation, attained to 48 per cent of all the breast cancer cases.

2) As for the ages the cases of these both groups were chiefly in their forties.

3) The cancer cases whose coming from mastopathy was histologically verified, were 11. These amount to 14.8 per cent of all 74 mastopathy cases and 22 per cent of all 50 breast cancer cases observed during the same period, respectively.

4) Seven of the 11 cases with the cancerous changes were assumed to be caused by the cancerous changes from the papillary proliferation of the epithelium. Out of the mastopathy cases with breast cancer, the papillary proliferation of the epithelium were recognized in 52 per cent.

II. Results of the endocrinological examination of the patients of breast tumors.

5) The states of the dominance of estrogen were observed in 56 per cent of the mastopathy cases, in 50 per cent of the cases with cancerous changes from mastopathy, in 29 per cent of the combined cases of the mastopathy and breast cancer, and in 22 per cent of all breast cancer cases.

6) In the cases of the mastopathy with remarkable epithelial proliferation as well as in the cases with cancerous changes from mastopathy, there were observed the states of the dominance of estrogen based upon both of the estrogen increase and 17-KS decrease, while in the cases of mastopathy without remarkable epithelial proliferation, the states of the dominance of estrogen were chiefly caused by the estrogen increase.

7) No distinct correlations were seen between the cancer cases and sex hormone.

8) Hydrocortisone in the plasma showed a slight increase in 37 per cent of breast cancer cases.

III. Results of the study of the transplanted breast cancer of the mouse.

9) When the pregnant mare serum hormone or ACTH was administered to the mouse, the growth of the transplanted cancer was promoted and this state continued even after the end of the administration.

10) When progesterone or testosterone was administered to the mouse, the growth of the transplanted cancer was promoted during the administration and after the interruption of the administration the decrease of velocity of growth was seen.

11) When estrogen was administered, the growth of the transplanted cancer was inhibited during the administration and promoted after the interruption of the administration.

12) In the combined administration of sex hormones, estrogen worked as antagonist to progesterone or testosterone regarding the growth of the transplanted cancer. On the other

hand, progesterone and testosterone showed the antagonistic or synergistic action to each other.

13) Hydrocortisone inhibited the growth of the transplanted cancer.

14) The histological features of the transplanted cancer showed no significant differences according to the sort of the administered hormones.
