

ウレタン肺腺腫の組織発生について

金沢大学医学部第二病理学教室(主任 石川大刀雄教授)

村 田 奎 二

(昭和35年4月30日受付)

肺癌の組織発生には未解決の点が多い。気管支付属の粘膜下腺から徐々に発育すると考えられる悪性度の少ない腫瘍、即ち **Bronchial Adenom** は比較的まれなものであり、ここでは考慮外におこう。問題は気管支癌 (**Bronchial Carcinoma**) と、肺胞癌 (**Alveolar Carcinom**) である。気管支癌は気管支粘膜の肥大増殖・上皮の特性のそう失などを細胞変化とし、扁平上皮癌、腺癌、粘膜分泌腺癌、未分化上皮癌 (**Oat Cell** 型と **Lymphoid Cell** 型) などの形で現われるが、これらの形態の間には種々の中間段階がある。Willis¹⁾によると、それは肺癌のもつ大きな **Pleomorphism** の結果で、個々の腺腫には種々の構造的な組合せが示されるという。そしてそれが腺癌のもつひとつの大きな特性と認められるようになった。気管支癌の多くは原発巣が剖検時肉眼的に発見することが可能であるが、肺胞様多発性結節型またはまれにびまん型をとつて始まるものが多く、それらでは、第一次および第二次病巣に原発巣が見出され難いことが屢々である。顕微鏡的には腫瘍は円柱上皮腺癌の形態をとり、細胞は円柱またはサイコロ型粘液分泌や纖毛をもつことがある。ミトーゼはほとんど認められない。屢々乳嘴状に増殖して正常の細胞構造はうしなわれる。このような腫瘍の報告は **Malassez**²⁾ (1876) 以来多数あるけれども、その発生母地が肺胞であるのか、あるいは細気管支であるのかは、現在もまだ決定されていない。肺胞被覆細胞の性質は論争の多い問題であり、間葉細胞説、組織球説、上皮細胞説などが主張されたが、上皮説以外は充分な根拠に欠けている。また肺胞被覆細胞が連続か非連続であるかの問題については胎児肺呼吸開始と共に肺胞上皮の非連続化のあることを赤崎³⁾保坂等が確かめた。この非連続肺胞上皮から腫瘍が形成される可能性は当然考えられるのだが、一方 **Herbert**⁴⁾, **Ikeda**⁵⁾, **Bonne**⁶⁾ らは小気管支の基底細胞が増殖して肺胞隔に沿つて末梢にのびることによつて腫瘍が形成されると信じている。肺胞癌に形態学的に非常によ

く似た疾患が羊や馬その他の動物について知られている。**Jaagsiekte** (**driving sickness**), **epizootic adenomatosis**, **infektiös adenomatosis** などの名でよばれる自発性の腫瘍で健康動物に容易に感染する(組織懸濁液の肺内注射でも感染を起させ得たことからウイルス原因説が信じられた)。**Jaagsiekte** では淋巴腔および皮下へ腫瘍が転移した例も報告されているが⁷⁾、一般には転移を起さない⁸⁾。この腺腫には肺胞由起説が考えられている。また実験的に発癌性炭化水素や細菌等を用いても **Jaagsiekte** と全く同じ腫瘍がつくられている⁹⁾。1,2,5, 6 **Dibenzanthracene**¹⁰⁾ 3,4 **Benzyrene**¹¹⁾¹²⁾, 20-Methylcholanthrene, 2 Amino-5 Azotoluene, 3-4-5-6 **dibenzcarbazole**¹³⁾, **INAH**¹³⁾ などの投与は、投与ルート・投与形式の如何にかかわらずマウスの肺にいずれも上記と同様の腺腫をつくり、またマウスの自然発生肺癌とも形態学的に差異がない。1943年、**Nettleship & Nenshaw**¹⁴⁾ がウレタンで初めて肺腫瘍をつくつたが、その後多数の人々により追試をうけ、その組織発生もいろいろに討議された。この腫瘍の形態も上記の炭化水素などによる誘導腫瘍や自然発生腫瘍と全く同一である。ウレタン肺腺腫の場合にも、腫瘍の起原細胞は肺胞に求めるものが多く (**Tyzzzer**¹⁵⁾, **Slye, Holmes & Wells**¹⁶⁾, **Campbell**¹⁷⁾, **Furth**¹⁸⁾, **Grady & Stewart**¹⁹⁾, **McDonald**²⁰⁾, **Mostofi & Larsen**²¹⁾, **Asari**²²⁾)、その根拠は腫瘍の気管支との非連続である。肺胞に腫瘍の起原を求めるとすれば当然肺胞上皮が腫瘍母細胞であるわけであるが、機能的分化の程度が高いと考えられる肺胞上皮が果して腫瘍の原型になり得るであろうか。教室の倉田²³⁾は、肺において呼吸細気管支乃至終末気管支末梢部の領域(倉田のいわゆる肺潤管部)が潜勢未分化性の上皮をもち、種々の刺激にたいし種々の方向へ分化し得ることを明らかにし、なおこの部が物質吸収機能をもつことによつて外来刺激をうけやすく、炎症および腫瘍発生の場となりやすいことを主張している。そし

On the Histogenesis of Pulmonary Tumors Induced in Mice with Urethane. **Keiji Murata**, Department of Pathology (Director: Prof. T. Ishikawa), School of Medicine, University of Kanazawa.

て馬の腺腫や初期の肺癌例における細気管支よりの自然発生を報告しているが、もしそうなら、肺腫瘍とくに肺胞癌といわれる腫瘍の細気管支由来である可能性は否定しがたい。そこで著者はこの問題の研究のために肺腺腫を実験的につくり、その組織発生について再び吟味してみる必要を感じた。

実験材料と方法

ウレタン (NH₂COOC₂H₅) 1.0g を蒸留水にとおして 100cc とし 100°C 30分加熱後使用した。体重約20g の雑系マウス 120 匹を 2 群に分けて、ウレタン投与をおこなったが、途中死亡したものをのぞくと、68 匹のものが予定の生存日数をたもち得た。

i) 37匹のマウスは、腹腔内に体重 1g 当り 0.2mg のわりでウレタン溶液を注入したもので、このうち 1 回注入したもの 21 匹、3 回注入したもの 1 匹、4 回注入したもの 15 匹である。くりかえし注入の場合には間隔を 1 週間とした。

ii) 31匹のマウスは、鼻腔経由でウレタン溶液を体重 1g 当り 0.1mg のわりに注入した。このさいウレタンの濃度は 2% とし、エーテル麻酔の下に窒息死を起さないように徐々に一滴ずつ鼻腔から滴下した。ウレタン投与マウスは各群ごとに一定時日後に at random にえらび、エーテル麻酔下に肺をとりだし、10% フォルマリンまたはスーザ液などで固定し、法の如くパラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン重染色を行なった。多くの例では連続切片をつくり腫瘍形成を追求した。また必要に応じ、肺摘出直前に鼻腔から 1% トリパン青液あるいは中性赤液 0.5~1cc をエーテル麻酔下で投与し、前者はスーザ液、後者は佐口固定法²⁴⁾によつて固定後切片とした。これは末端気管支の所在を明らかにするためである。また数例においては PAS 染色、Gomori 法リパーゼ染色²⁵⁾を行なった。ウレタン投与後肺切片をつくる迄の期間は最短 2 週、最長 17 週であつた。

実験結果

I) 腺腫発生の時期

経腹腔注入群37匹のうち、最短期間で発生を認めたものは 1 回注入後 6 週間経過した 1 例で、経鼻腔注入群では、31 匹のうち 1 回注入 8 週間経過した 2 例である。マウスが雑系であるためもあつて、腫瘍発生率は高くないが内訳はつぎのようであつた。

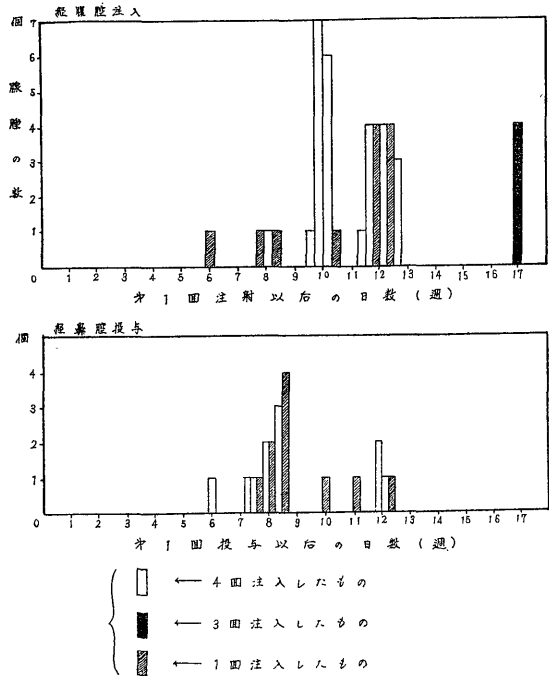
経腹腔注入群

- 1 回注入群21匹中腺腫発生をみたもの……7 匹
- 3 回注入群 1 匹は腺腫発生
- 4 回注入群15匹中腺腫発生をみたもの……7 匹

経鼻腔注入群

- 1 回注入群18匹中腺腫発生をみたもの……6 匹
 - 4 回注入群13匹中腺腫発生をみたもの……7 匹
- つぎに 1 匹の肺に発生した腺腫の個数と経過期間との関係を示すと図 1 のようである。

図 1



II) 腺腫の分類

(1) 観察し得た腫瘍はその局所解剖学的位置よつぎの二つに分類される。即ち胸膜下腺腫および深部腺腫である。経腹腔注入群では

- 胸膜下腺腫 42% (43個中18個)
- 深部腺腫 58% (43個中25個)

経鼻腔注入群では

- 胸膜下腺腫 47% (21個中10個)
- 深部腺腫 53% (21個中11個)

であつた。

(2) 観察し得た腫瘍はいずれも腺腫であるが、そのすべてが全く同じ形態ではない。写真 1 のように (1) 腺腫形成の著明なもの、(2) 腫瘍細胞が密につまり充実した細胞塊の形態をとり腺腫形成のほとんどみられないもの(写真 2)、(3) それらの中間型(写真 3) の 3 型を区別することができる。そこでこれをかりに (1) 腺腫型、(2) 充実型、(3) 中間型と分類してみるとつぎのようになった。

- 腺腫型 経腹腔群……63% 経鼻腔群……71%

充実型 経腹腔群……21% 経鼻腔群……20%

中間型 経腹腔群……16% 経鼻腔群……9%

Ⅲ) 肺の顕微鏡的所見

経腹腔注入群

(1) 1回注射2週経過群(2例)

肺胞上皮には増殖像ほとんど認められず変性肥大もなく、ほぼ正常の形態を示す。肺胞の出血がまれにみられる以外には、小円形細胞・白血球の軽度の浸潤があるのみである。末端気管支上皮には一部重層化がみられる。ただし細胞配列の変化や核変化はない。変性・腫大も認められなかつた。ただ軽度の多核白血球・円形細胞の浸潤が細気管支周囲にある。気管支は周囲に多少の多核白血球・円形細胞浸潤がある以外には上皮に全く変化がみられなかつた。なおこれらの例は腺腫が形成されていない。

(2) 1回注射4週経過群(3例)

肺胞上皮には軽度の増殖像があり、遊離したものもわずかに認められる。肺野全域にわたって出血・小円形細胞・多核白血球浸潤がある。末端気管支上皮は、増殖して多層化し細胞配列は不規則となり、一部に核の萎縮・変形・大小不同を認める。しかしミトーゼはない。その他中等度の円形細胞・多核白血球の浸潤があり、終末気管支上皮のアポクリン分泌は軽度ながら認められる。気管支には周囲に軽度の細胞浸潤以外に変化がない。なお腺腫発生はない。

(3) 1回注射6週経過群(3例)

肺胞上皮は肺の胸膜に近い部分において軽度の増殖傾向があり、それらは腫大し変性を示す。軽度の出血・細胞浸潤をとまなう。末端気管支上皮には配列不規則化・多層化が認められ、それらの核はミトーゼ・核大小不同・クロマチン量不同化・萎縮などがみられた。周囲には若干の細胞浸潤。気管支には著変がない。腺腫1個の発生が認められた。腺腫細胞は充実性の配列をとり、肺深部に位置し、比較的大きな気管支に存在する。

(4) 1回注射8週経過群(4例)

肺胞上皮は全体に軽度の増殖を示し、一部は腫大・変性を起している。細胞はかなりの増殖傾向を示すが、ミトーゼはほとんどみられなかつた。末端気管支上皮周囲組織には軽度の細胞浸潤あり。一般気管支は上皮増殖傾向なく変性も認められない。周囲組織の細胞浸潤はかなりの認められた。2個の腺腫発生が認められ、いずれも胸膜直下に位置した。形態は腺腫型で、比較的広い腺腔様空間をもつ。腺腫の腔内には出血。肺動脈が腺腫内にあり、腺腔の一部には末端気管支の存在が推定された。

(5) 1回注射10週経過群(5例)

肺胞上皮は全般的に軽度の増殖・腫大を示し一部遊離したものもある。変性は著明ではない。出血・細胞浸潤中等度。末端気管支上皮は増殖して多層化し配列不規則となり、核も大小不同であるが、ミトーゼは著明でない(写真4)。周囲組織の細胞浸潤は軽度。アポクリン分泌も軽度。一般気管支上皮には変性・増殖傾向なし、周囲に軽度の細胞浸潤がある。充実性の腺腫1個発生。周囲組織とは明瞭に境されている。

(6) 1回注射11週経過群(1例)

肺胞上皮の増殖・腫大は軽度で、出血はなく、多形核白血球の軽度浸潤がある。それに対して末端気管支上皮は著明に増殖し、配列不規則化・多層化を示し、ミトーゼ像もかなり認められた。周囲の細胞浸潤はあまり著明でない。終末気管支のアポクリン分泌像が著明であつた。一般気管支にはこの場合にも上皮の変性・増殖を認めることなく周囲に軽度の細胞浸潤があるのみであつた。

(7) 1回注射12週経過群(3例)

肺胞上皮は軽度の増殖・腫大を全般的に示すが、腫瘍形成にいたる部位はない。これに反し末端気管支上皮は著しい増殖傾向を示して多層化し、配列もつよく不規則化している(写真5)。核も均一でなく大小不同化・ミトーゼを認め、腫瘍形成への初段階とみなされる周囲肺組織内への湾入像が随所にみうけられる。周囲組織には細胞浸潤がやや強い。終末気管支にアポクリン分泌は中等度。一般気管支上皮には増殖・変性が全く認められず、腔内は異常なく周囲に軽度の細胞浸潤が認められるのみであつた。腺腫発生は9個をかぞえ、胸膜下腺腫が2個(腺腫型)、深部腺腫が7個(腺腫型5個、充実型1個、中間型1個)であつた。所見は前述のものと同じであるが、近接の終末気管支と連絡を保つものが多く(写真6, 7)、とくに胸膜下腺腫においては、一見無関係のようにみえるものでも腺腫内に肺動脈枝が認められ、腫瘍中心に末端気管支の存在が推定された。

(8) 3回注射17週経過群(1例)

肺胞上皮は全般的に軽度に腫大・増殖し、比較的著明な変性傾向を示した。出血はなし、腺胞浸潤若干。末端気管支上皮は多層化し、核の配列不規則化著明となり、変形核・ミトーゼ像も認められる(写真8)。周囲組織の細胞浸潤は強度。終末気管支アポクリン分泌は中等度。しかし気管支上皮はほとんど増殖・変性などの変化を示すことがない。周囲に細胞浸潤を認めるのみである。腺腫発生は4個、胸膜下腺腫2個(腺腫型1個、充実型1個)、深部腺腫も2個(充実型1個、

腺腫型1個)である。経過日数が多いため、腺腫の2個が融合して大きな腺腫を形成する傾向も認められる。腫瘍はいずれも末端気管支上皮との連絡が認められた(写真8, 9)。

(9) 4回注射6週経過群(3例)

肺胞上皮は全般にやや強く増殖・腫大し、遊離するものが多いが、いずれも多少とも変性傾向を示し、核は濃縮・融解・消失の過程をとる(写真10)。限局性竈状の増殖像はどこにも見出されない。若干の肺胞内出血、強い細胞浸潤。末端気管支上皮はより強度に増殖して多層化し、細胞配列は不規則となり、核は大小不同・クロマチン量不同・ミトーゼ像も多い。胞体は腫大し、大小不同で多様の形態をとる。また上皮層の周囲組織への湾入乃至陥入の像がみられた。この場合にも一般気管支上皮はごく軽度の増殖が時々みられるのみであつた。周囲の細胞浸潤は軽度。この群には腺腫発生は1例も認められなかつた。

(10) 4回注射8週経過群(6例)

肺胞上皮は増殖し、腫大・遊離等の変化を起しているが、それらは多少とも変性傾向を示し、核濃縮・消失胞体は網状に腫大するものが多い(写真11)。胞体への小円形細胞の浸潤強く多核白血球も多数浸潤。出血は中等度。末端気管支上皮は増殖傾向かなり強く配列不規則となり、多層化の像を示す。ミトーゼ像も認められた。周囲の細胞浸潤が甚だしい。アポクリン分泌は中等度。一般気管支上皮増殖はほとんど認められず、周囲性細胞浸潤は著明であつた。腺腫発生は深部腺腫1個。一見した所では気管支潤管部と無関係な発生を思わせる。即ち腫瘍部分と気管支の解剖学的連絡がみられなかつたが、連続切片で追求すると、気管支と関連したものであることがわかる(写真12A, B, C)。

(11) 4回注射10週経過群(3例)

肺胞上皮は中学度に増殖・腫大し、遊離したものを認めるが、その傾向は胸膜に近い部分では軽く、肺深部には多い。出血軽度、細胞浸潤も強くない。末端気管支上皮は配列不規則となり、個々の細胞は腫大し、巨細胞化したものがある。到る所に末端気管支が周囲肺胞内へと湾入する像を認める。円形細胞および白血球の浸潤は中等度である。アポクリン分泌は軽度であつた。一般気管支上皮には軽度の増殖・変性を認めるが全体としてはあまり変化を示さない。周囲の細胞浸潤は中等度。腺腫発生は14個で、胸膜下腺腫6個(腺腫型5個、中間型1個)、深部腺腫8個(腺腫型2個、中間型3個、充実型3個、充実型3個)である。なお腺腫はいずれも末端気管支との連絡を認める。

(12) 4回注射12週経過群(3例)

肺胞上皮は全般に増殖し、腫大・遊離。出血は微量。細胞浸潤はかなり認められる。末端気管支上皮はかなり著明に増殖して多層となり、配列は不規則化している(写真13)。その核は著明に変形し、大小不同・核分裂が多い。到る所に上皮の周囲肺胞内湾入が認められ、この湾入末端気管支から、腺腫形成への移行像も追求できる(写真13-18)。なお末端気管支周囲に細胞浸潤が強い。アポクリン分泌は軽度。一般気管支上皮はごく軽度に増殖像を認めるが、変性はほとんどみられない。腺腫発生は11個で、胸膜下腺腫は5個(いずれも腺腫型)で深部腺腫は6個(腺腫型2個、中間型2個、充実型2個)であつた。いずれも末端気管支との連絡を認める(写真19A, B, C)。腺腫型にくらべると、充実型は細胞配列やや不正で核も大小不同が目立つ。

経鼻腔投与群

(1) 1回投与2週経過群(2例)

肺胞上皮は所によりごく軽度の増殖傾向を示すが、腫大・変性・遊離などはほとんど認められない。軽度のびまん性肺胞出血、わずかの細胞浸潤。末端気管支上皮は配列の不規則、軽度の増殖傾向を示しており、核の大小不同もいくらか認められた。周囲にわずかの細胞浸潤。アポクリン分泌は認められない。一般気管支上皮は全く正常で、増殖・変性などは全くない。腺腫発生はない。

(2) 1回投与4週経過群(3例)

肺胞上皮の増殖が極めて軽度に認められるが、腫大・遊離はほとんどない。出血なし、細胞浸潤若干。末端気管支上皮には軽度の増殖があり、配列はやや不規則となる。周囲の細胞浸潤若干。アポクリン分泌はない。一般気管支上皮は全く正常で、上皮の増殖・変性傾向は全くみられない。周囲は細胞浸潤。腺腫発生は認められなかつた。

(3) 1回投与6週経過群(3例)

肺胞上皮は軽度増殖・腫大、且つ遊離。びまん性の軽度出血、細胞浸潤。末端気管支上皮は多層化して著明に配列不規則となり、ミトーゼ像がみられる。周囲は軽度の細胞浸潤。一般気管支上皮は全く変化がない。周囲はかなりの細胞浸潤、但し腺腫はない。

(4) 1回投与8週経過群(5例)

肺胞上皮は部分的に軽度の増殖、一部に腫大・遊離が認められ、それは変性傾向を示す。かなりの出血・細胞浸潤がある。末端気管支上皮は著明に増殖して、多層となり、核は大小不同であるが、ミトーゼは乏しい。上皮の末端気管支周囲への湾入が多く認められ、腺腫形成への移行像がある。周囲には細胞浸潤若干。

認めた。出血若干。細胞浸潤中等度。末端気管支上皮は増殖し、一部多層化するが、ミトーゼはみられない。周囲にはかなりの細胞浸潤。一般気管支上皮は正常。周囲に軽度の細胞浸潤。腺腫発生1個で(深部腺腫、充実型)、末端気管支との連絡像がある。

(9) 4回投与8週経過群(5例)

肺胞には軽度の増殖・腫大・変性。軽度の出血、わずかの細胞浸潤。末端気管支上皮はかなりの増殖して

多層化。核も大小不同となりミトーゼも一部に認められた。周囲は細胞浸潤若干。一般気管支上皮は正常、周囲に細胞浸潤。7個の腺腫発生、即ち、胸膜下腺腫4個、このうち腺腫型3個、中間型1個である。深部腺腫は3個、そのうち腺腫型1個、中間型1個、充実型1個であつた。これらはいずれも末端気管支との連絡が認められた(写真23, 24, A, B, C.)。

(10) 4回投与10週経過群(3例)

7	9	29	30	31	48	49	50	51	52	47	58	59	61	60	18	17	21	23	22	27	28	36	
1 N 4	1 N 4	1 N 6	1 N 6	1 N 6	1 N 8	1 N 8	1 N 8	1 N 8	1 N 8	1 N 10	1 N 10	1 N 10	1 N 11	1 N 12	4 N 6	4 N 6	4 N 8	4 N 8	4 N 8	4 N 8	4 N 8	4 N 8	4 N 10
-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
								A ₁	A ₁				A ₁				M ₁			A ₁	A ₁		
						A ₁		S ₁	S ₁			A ₁		A ₁		S ₁	M ₁		S ₁		A ₁		

肺胞上皮は軽度の増殖傾向。所によりやや増殖が強い。出血軽度。所により細胞浸潤が著しい。末端気管支上皮は増殖強度、多層化し、細胞大小不同・ミトーゼもみられる。また上皮の末端気管支周囲へ湾入像が多数認められた。周囲にかなりの細胞浸潤。一般気管支上皮は正常、周囲細胞浸潤がかなり強い。腺腫発生はない。

(11) 4回投与11週経過群(1例)

34	35	40	56	57
4 N 10	4 N 10	4 N 11	4 N 12	4 N 12
-	+	+	+	-
-	+	+	+	-
+	+	+	+	-
-	+	+	+	+
+	+	+	+	+
+	+	+	+	+
-	-	-	-	-
-	+	-	+	+
+	+	-	+	+
+	+	+	+	+
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
+	+	+	+	+
+	+	+	+	+
			A ₁	A ₂

肺胞上皮は増殖し、腫大・変性をともなう。局所的に出血、細胞浸潤著しい。末端気管支上皮は多層化し、核は大小不同・不正形のものがある。周囲にかなりの細胞浸潤。一般気管支上皮は増殖・変性を認めることなく、周囲に細胞浸潤がかなりある。腺腫発生はない。

(12) 4回投与12週経過群(2例)

肺胞上皮はほとんど増殖傾向を示していない。出血なく、細胞浸潤は軽度。末端気管支上皮は増殖傾向著しく、多層化し、配列は不規則化する。細胞は大小不同が目立つ。周囲の細胞浸潤は軽度。一般気管支上皮は正常。周囲細胞浸潤は著しい。腺腫発生は3個(胸膜下腺腫で腺腫型)。

IV) 所見総括

以上の肺所見を一括すると表1のようになる。各例はそれぞれマウス1例の肺所見を平均的に表現してあり、+・++の順序に変化の度が高くなる。条件欄のPは腹腔注射群、Nは経鼻腔投与群。前の数は投与回数、後の数は経過した週である。腺腫欄のAは腺腫型、Sは充実型、Mは中間型を意味する。

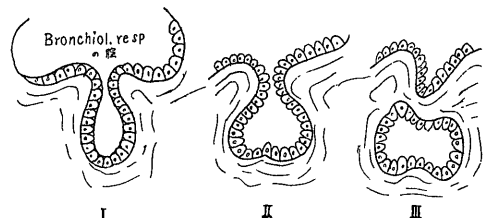
1) 肺胞上皮の変化

肺胞上皮は全例にわたって多少の増殖傾向があり、一部腫大し、遊離するが、それらは必ず核濃縮・融解・消失・胞体網状化などの変性変化をとまなつてくる。肺胞上皮が限局性に異型増殖して、連続的配列をとり、腺腫の初期像に近づく像には全く遭遇しなかつた。また腺腫を形成した例に必ずしも肺胞上皮の増殖傾向が強くなかつた。肺胞には屢々出血があり、多核白血球・リンパ球などの多少の浸潤をみる事が多く、それらはまた屢々高度になつて肺炎の像を示した。

2) 末端気管支の変化

呼吸性細気管支(Bronchiolus resp.)は屢々特有な変化を生じた。即ちこの部の上皮の比較的強い増殖がある。元来繊毛をもたないサイコロ形のこの部の上皮が2層、3層、数層へと重層化して幅が厚くなり、細胞の配列は乱れてくる。個々の細胞は多少とも大小不同となり、肥大細胞ときには2~3核の巨細胞化したものが出現する。核もクロマチン量、大きさの変動を生じ、屢々ミトーゼ・不正形核の出現が認められた。一般にこの部位の増殖性変化は肺胞上皮のそれと比較すると常に程度が強い。腺腫発生例には勿論、発生のないものでもこの増殖傾向は認められる。上皮増殖は呼吸性細気管支にとどまらず一部は終末気管支(Bronchiolus term.)にも及ぶ例があるが、より大きな気管支には達しない。もう一つ注目される所見として、私共が呼吸気管支上皮の湾入と名付ける変化がある。即ち図2 I, II, IIIのように、呼吸性細気管支上皮が彎曲して気管支周囲組織中へと陥没する像で、その陥没口は極めてせまく屢々もとの気管支上皮との連絡が断たれて、腺様の構造物が認められるに至るが、連続切片で調べると、もとの気管支上皮とはどこかで連続し、腺腔も気管支腔と連絡することが多い。このような一群の変化は、概してウレタン投与後日数の長い例に多発しているのが認められた。このような変化の多発は呼吸性細気管支から肺胞道への移行部の構造を著しく複雑化する。なお終末気管支部にはこのような変化はまれであり、より大きな気管支では全く起らない。終末気管支上皮に正常状態に認められるアポクリ

図 2



ン分泌像は、ウレタン投与マウスではとくに高度のものは認められない。気管支周囲に多少の細胞浸潤（淋巴细胞・単核細胞・多核白血球）を認めるが、肺炎例では当然その量も多くなる。

3) 一般気管支の変化

繊毛上皮を備えた終末気管支より太い気管支上皮の変化は一般に非常に乏しい。基底細胞も含めて増殖・変性などの像はほとんどみられない。気管支周囲組織の細胞浸潤は毎常多少とも認められる。

4) 腺腫の所見

腺腫の発生数は表2のようである。腫瘍細胞は「さいころ形」上皮または円柱上皮よりなり繊毛は認められず、細胞質はエオジンに淡染する。大部分の細胞は核の片側にPAS陽性物質を含んでいる。肺胞上皮、気管支上皮のPAS所見と比較すると、明瞭ではないがいくらか気管支上皮のPAS所見と似るようである。Tween 60によるリパーゼ染色では腺腫細胞は陰性である。核は円形で大きく粗大クロマチン状である。ミトゼはほとんど認められない。腺腫の増大は膨張的で周囲の肺組織を圧迫して無気肺状態を起すものが多い。

表 2

週 回		週					
		2	4	6	8	10	12
腹投 与 腔群	1	0	0	1	2	1	9
	4	0	0	0	1	14	11
鼻投 与 腔群	1	0	0	0	7	1	2
	4	0	0	1	7	0	3

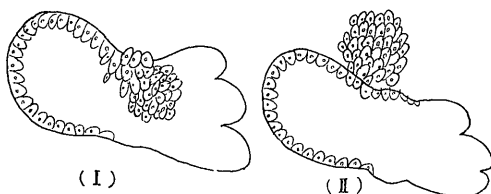
末端気管支（即ち呼吸性細気管支）と腺腫の連絡した像が屢々認められるが、相互の局所解剖学的位置関係をつぎの2型に大別することができる。

i) 呼吸性細気管支腔および肺胞道へと増殖してゆく腺腫（図3のI）（写真16, 18, 19）。

ii) 周囲外側（腔と反対側）に増殖するもの（図3のII）（写真8）。

このうち、II)の型の腺腫は当然、呼吸性細気管支

図 3



の彎入による増殖型式に対応するものと考えられることができる。ウレタン肺腺腫に多くみられる胸膜直下の腺腫には、気管支との連絡がみられない切片に屢々遭遇するのであるが、それらは連続切片で追求すると、多くの場合末端気管支との連絡が見出される（写真12A, B, C）。ただし胸膜に近い末端気管支が周囲外側への上皮彎入を起し、そこから腺腫発生が起つた場合には、腺腫と末端気管支の接續部分は見出すことが不能かあるいは困難となる。また末端気管支との連絡が見出せない腺腫の中には、その腺腫の中に肺動脈支が埋没して、そこに第三呼吸性細気管支がかつて存在したことを暗示するものがある。末端気管支と連絡が明瞭なものは、本実験では腺腫65個中60個（92.3%）、連絡が不確実なもの5個（7.7%）であつた。なお腺腫発生は肺炎を起した例に認めることが少ない。いいかえると、強い肺炎を起した例には腺腫の発生がみられないということが注目される。経鼻腔投与群と腹腔投与群との間に本質的な差は全く見出されない。前者に腺腫発生の少ないのはウレタン投与量が少ないためかも知れないが、ウレタン量は一定量以上ならば必ずしも腺腫発生に大きな関係をもたないからこのことは肺炎発生の結果かも知れない。鼻腔投与は細菌感染を起しやすく、筆者の場合も20%に肺炎をともなつた。投与回数が多いほど肺炎発生率は高い。

考 按

肺癌の組織発生は困難な問題である。人の肺癌例は、多くの場合腫瘍の発育が進みすぎていて、その発生起原の探究は到底無理である。ごく初期の肺癌例を偶然の機会にでも発見する以外、この問題は追求し難い。しかしマウス・ラッテなどには、自然発生肺癌が一定の純系統のものに多発するし、また実験的に種々の物質、とくに発癌剤の投与で肺癌がつくられる。これらの動物に自然にあるいは実験的につくられる肺腫瘍は形態学的にはほとんど全く差異がなく、人肺癌に比べるならば、Alveolar Carcinoma (Bronchiolar Carcinoma: Pulmonary Adenomatosis) に著るしく類似したものであることが広く認められている。従つて、これらの材料の研究は、人肺癌の組織発生研究にとつても重要な意味をもつてあろう。マウスの自然発生肺腫瘍は Livingood (1896)²⁰⁾ 以来多くの研究がある。彼はこの腫瘍の気管支上皮由来を主張したが、Jobling²¹⁾は細気管支由来を、Tyzzer¹⁵⁾や Furth & Furth¹³⁾は肺胞細胞を、Slye, Holmes & Wells¹⁶⁾や McDonald & Woodhouse²⁰⁾は肺胞上皮と気管支上皮の両者を腫瘍発生母地としている。3, 4 Benzpyrene, 1・2・5・6

Dibenzanthracene, 20-Methylcholanthrene, 塵埃, INAH などで誘導された肺癌では, Magnus¹⁰⁾ が気管支上皮説を主張する以外, すべてが肺胞上皮説をとなえている¹⁷⁾¹⁹⁾¹⁸⁾.

ウレタンによる肺腺腫乃至肺癌の実験的作製は, Nettleship & Henshaw¹⁴⁾ 以来, 多数の研究がつみあげられつつある。投与方法も, 腹腔¹⁴⁾, 胃²⁸⁾・鼻腔²⁹⁾・皮膚³⁰⁾・胎盤³¹⁾ 経由などが行なわれ, 1回投与でも十分高率の腫瘍発生がある³²⁾。ウレタン肺腫瘍は形態学的にはやはり, 既述の自然発生癌や実験的誘導癌と同一のものであるのだが, これについて Nettleship & Henshaw¹⁴⁾ は気管支を発生母地と考え, Orr³³⁾ は末端細気管支由来を連続切片で明らかにした。しかし Mostofi & Larsen²¹⁾ は同じく連続切片で肺胞由来を主張している。Asari²²⁾ は大部分の腺腫が肺胞に由来し, 一部が気管支に由来することを述べた。この腫瘍の肺胞上皮由来説は最近アメリカでは広く信じられていたが, コロンビア大学の犬谷³⁴⁾ はごく最近再び細小気管支由来を述べている。このような混乱は何時はてるとも知れないのだが, この問題の解決には教室倉田²³⁾ の肺の機能形態学的研究が役立つであろう。それによれば, 肺という一種の腺臓器にあつて, 腺主部, 腺主部, 腺導管にそれぞれ相当する肺胞(実質細胞は肺胞上皮)と一般気管支に比較し, 腺潤管部に相当する呼吸性細気管支は特有な性格をもっている。即ち肺の上皮系中では最も未分化性の上皮細胞をもっている。実験的にも種々の刺戟によつて, この部の上皮に限局した多方向への分化(化生)をつくり得る。また物質(細菌も含めて)吸収能がある。このことはこの上皮が外来刺戟をうけやすいことを意味し, 屢々この部位に肺炎症が初発する。絶えず刺戟をうけることと, その細胞が未分化性であることは, 腫瘍発生にとつて最適の「場」であることを物語る。倉田は実際この部位にはじまる良性・悪性肺腫瘍の初期例を示している。筆者のこの研究でも, ウレタン肺腫瘍の大部分が末端気管支由来であることが示されたが, しかし人の肺癌については問題がある。動物実験癌はすべて腺腫乃至腺癌の形態をとるのに, 人肺癌では Walter & Pryce³⁵⁾ によれば扁平上皮癌 60.4%, Oat Cell Carcinoma 15.9%, Polygonal Cell Carcinoma 7.7%, Malignant Adenoma 0.5% で, 腺癌は 15.5% にすぎない。そして前三者は大気管支由来が信じられている⁹⁾。この動物肺癌と人肺癌との間の差は何によるのであろうか, この問題の解決は恐らくは動物の種属差に求められなければなるまい。白血病治療のためウレタンを用いた人剖検例の肺では, 扁平上皮癌や細胞性

癌が見出されているからである³⁶⁾。この場合これらの癌は細気管支以上の気管支壁細胞に由来したと理解すべきであるか³⁷⁾, あるいは人肺癌も末端気管支由来が主であると理解すべきであるか³⁸⁾, 今後の研究に待たねばならぬ点が多い。

結 論

37匹のマウスには腹腔より, 31匹のマウスには経鼻腔的にウレタンを投与して実験的肺腺腫をつくり, 連続切片により腺腫の組織発生について検索を行なつた。肺胞上皮・気管支上皮(とくに末端気管支上皮)の組織学的所見より, つぎのことが明らかになつた。

1) 一般気管支上皮には, ほとんど変化が認められない。

2) 肺胞上皮には軽度の増殖・腫大・遊離などが認められたが, 腺腫発生に関係あると思われる限局性異型増殖はなく, 増殖細胞はつねに多少とも変性傾向を示した。

3) 末端気管支とくに呼吸性細気管支領域の粘膜上皮には著明な増殖傾向が高頻度に認められ, 重層化・巨大細胞・ミトーゼなどが認められた。なお末端気管支上皮の周囲組織への所謂「嚢入」現象が認められた。

4) 末端気管支からの腺腫発生様式には 2 型が考慮される。一つは腔側腫, 所謂肺胞道方向へと拡大する腺腫であり, 他の一つは上述「嚢入」上皮から発生する腺腫である。

5) 気管支との連絡が明らかでない腺腫, とくに胸膜直下のもも, 連続切片で検討することにより, 連絡が解明されるかあるいは腺腫内に末端気管支の所在したことが推定される。

6) 65個の腺腫のうち, 60個には何らかの形で末端気管支との連絡が証明され, 5個にはそれが不確実であつた。

以上の点から, ウレタン肺腺腫の発生母細胞は肺胞上皮や一般気管支上皮ではなく, 末端気管支とくに呼吸性細気管支上皮であることが結論される。

終りに御指導・御校閲を得た恩師石川教授, 並びに倉田助教授, 便宜を与えられた大阪赤十字病院研究科科長福谷温博士に厚く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Willis, R. A. : Pathology of Tumors, P. 367, St. Louis, Vc Mosby Co., 1953.
- 2) Malassez, L. : Arch. de physiol. norm. et path., 3, 353 (1876).
- 3) 赤崎兼義 : 日新医学, 32, 930 (1943).
- 4) Herbert, P. A. :

- Arch. Path., 41, 175 (1946). 5) Ikeda, K. : Am. J. Clin. Path., 15, 50 (1945).
- 6) Bonne, C. : Am. J. Cancer, 35, 491 (1939).
- 7) Aynaud, M. : Acad. Sc., 195, 342 (1932).
- 8) Cowdry, E. W. : J. Exp. Med., 42, 335 (1925). 9) Anderson, W. A. D. : Pathology, 3rd ed., p. 677, St. Louis, VcMosby Co., 1957. 10) Magnus, H. A. : J. Path. & Bact., 26, 49 (1939). 11) Andervon, H. B. : Am. J. Canc., 54, 1529 (1939). 12) Shinkin, M. B. : Am. J. Canc., 36, 538 (1939).
- 13) Mori, K & Yasuno, A. : Gann, 50, 107 (1959). 14) Nettleship, A & Henshaw, P. S. : J. Nat. Canc. Inst., 4, 309 (1943).
- 15) Tyzzer, E. E. : J. Med. Research, 17, 155 (1907). 16) Slye, M., Holmes, H. F. & Wells, H. G. : J. Med. Research, 33, 417 (1914).
- 17) Campbell, J. : Brit. J. Exper. Path., 18, 215 (1937). 18) Furth, T. & Furth, O. F. : Am. J. Cancer, 34, 169 (1938). 19) Grady, H. G. & Stewart, H. L. : Am. J. Path., 16, 417 (1940). 20) McDonald, S. & Woodhouse, D. L. : J. Path. & Bact., 54, 1 (1942). 21) Mostofi, E. K. & Larsen, C. P. : J. Nat. Canc. Inst., 11, 1187 (1951). 22) Asari, S. : Act. Path. Jap., 8, 27 (1958). 23) 倉田自章 : 日新医学, 41, 28 (1954). 24) 佐口 榮 : 医学と生物学, 4, 551 (1943). 25) Gomori, G. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 58, 362 (1945).
- 26) Livingood, L. E. : Bull. Johns. Hopkins Hosp., 7, 177 (1896). 27) Jobling, J. W. : Monographs Rockefeller Inst. Med. Res., 1, 81 (1910). 28) Selbie, F. R. & Thackray, A. C. : Brit. J. Canc., 2, 380 (1948).
- 29) Linke, A. : Verh. dtsh. Ges. inn. Med. (55 Kongr), Wiesbaden-München, F. Bergmann, 1944. 30) Salmon, M. H. & Roue, J. C. : Brit. J. Canc., 7, 472 (1953). 31) Klein, M. : J. Nat. Canc. Inst., 12, 1003 (1952). 32) Henshaw, P. S. & Meyer, H. : J. Nat. Canc. Inst., 4, 523 (1944).
- 33) Orr, J. W. : Brit. J. Canc. 1, 396 (1947). 34) 大谷教授 : 私信. 35) Walter, J. B. & Pryce, D. M. : Thorax, 10, 107 (1955).
- 36) Cowen, P. N. : Brit. J. Canc., 3, 94 (1949). 37) 田内 久 : 日病理会誌, 43, 8 (1954). 38) 太田邦夫 : 第15回日本医学総会学術集会記録, III, 152(1959).

Abstract

Sixty five pulmonary adenomas induced with urethane in 68 mice weighing about 20 g were examined for histogenesis of tumor in serial sections.

The conclusions obtained were as follows:

1) Generally, there is no changes of bronchial epithelium except terminal₅ or respiratory bronchiole.

2) Swelling, desquamation or proliferation of alveolar epithelium were more or less found. However, proliferated cells always showed degenerative changes.

3) Proliferative changes without degeneration of epithelium in respiratory bronchiole was frequently observed.

4) By the examination of 65 adenomas in serial sections, it was possible to observe an intimate association of tumor with a respiratory bronchiole, except 5 adenomas of which the origins were not clear.

5) The modes of development of adenoma appeared to be classified in two types: one growing up successively inside of bronchiole or alveolar duct, the other peribronchially outside of epithelium of respiratory bronchiole.

写真説明

Br. は呼吸性細気管支, AP は肺動脈枝を示す.

