

機械的持続刺激と性ホルモンとによる 内性器の変化に関する研究

第2編 マウスにおける変化

金沢大学医学部産科婦人科学教室(主任 笠森教授)

滋野純一

(昭和32年9月5日受付)

Changes of Internal Genital Organs Caused by continuous Mechanic Irritations and Sexual Hormones

II. Experiments with Mice

JUNICHI SHIGENO

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine
Kanazawa University*

(Director : Prof. Dr. Shugo Kasamori)

I. 緒論

脱落膜腫の発生に関する文献はこれを前編の記述に譲り、本編では発癌作用に関する機械的刺激並びに化学的発癌物質ことに性ホルモンの発癌作用に関する文献を渉猟することとする。何となれば本編の実験方法であるマウス子宮における機械的持続刺激(通糸)と同時に行われたアモリジンの持続注射によつて、子宮内腺の悪性増殖が証明されたからである。性ホルモンは性器腫瘍の発生に関する重要因子であることは、内分泌系と腫瘍との関係が闡明されるに至つて明らかとなつた。

山極、市川氏(1915)¹⁾のタール癌の発生が報告されて以来、タール癌についての追試が続出した。Kenaway-Cook(1921)^{2), 3), 4)}はタール中の造癌物質は発癌性炭火水素であることを発見し、就中1・2, 5・6「デベンツアントラセン」、3・4「デベンツピレン」等が特に強力な発癌性を有することを証明した。

Fieser(1935)⁵⁾は「メチールコラントレン」なる更に強力な発癌物質の合成に成功した。

「メチールコラントレン」は「胆汁酸」や「コレステリン」の如き体内物質と化学構造が近似し、これらから化学的に誘導することができる。しかして性ホルモン化学が発達すると共に、発癌物質と性ホルモンとの

間に化学構造の類似性が明らかにされ、発癌物質の或る物が発癌作用を有する事実が闡明された。

Lacassagne(1931)⁶⁾は卵胞「ホ」によつてマウス乳癌の発生に成功して以来、臓器組織の癌発生に卵胞「ホ」が、一因子となることが立証された。他方において、B. Fischer(1906)⁷⁾は「シャルラッハロート」及び「ズダン」Ⅲをもつて上皮増殖を起させて以来、Hayward(1907)⁸⁾, Stoefer(1909)⁹⁾, Katz(1910)¹⁰⁾, Benithiu(1911)¹¹⁾, Helm-holtz(1907)¹²⁾, Mc. Connel(1907)¹³⁾, Werner(1908)¹⁴⁾, Haga(1913)¹⁵⁾等の追試業績が発表され、就中 Hayward, Stoeferはその主要成分は「オルトアミノアゾトルオール」であることを確証した。

佐々木、吉田氏(1931)¹⁶⁾はこれによつて実験的ヘパトームを作成するに成功したことは、実験腫瘍学上の偉大な業績である。

しかるに Fischer, Wasels(1935)¹⁷⁾はこれを追試して本説を否定したが、Heep(1936)¹⁸⁾と共同して更に追試の結果賛成論に傾いた。

更に木下氏(1937)¹⁹⁾はその異性体である「ブッターゲルブ」によつて、白鼠肝癌発生に成功した。この種の発癌物質による動物実験において、マウスは白鼠

より長期の潜伏期を要することが認められ (水田, 丸谷, 1936)²⁰⁾ 家兎ではこのとき前癌症状を認めるだけで癌発生は認められない (佐藤, 橋本 1937)²¹⁾。

家鶏では特記すべき肝変化が生じない (森上, 江本 1937)²²⁾。諸臓器に直接注入しても発癌しない (松尾, 外賀 1938)²³⁾。白鼠に経口投与して肝に Cholangiom 及び Hepatom の発生が認められた (黒崎 1942)²⁴⁾。子宮腔内に注入すると卵胞ホルモンによる粘膜変化が増強する (野中 1937)²⁵⁾。などの追試が報ぜられている。Dodds Lowson (1938)²⁶⁾ は強力な発情作用を有する化合物「ヂエドロオキシ・ヂエチール・ステルベン」の合成に成功して以来、「ヂエチール・ステルベストロール」によつて「マウス」及び「ラッテ」において乳腺腫瘍の発生が証明された (Lacassagne 1938)²⁷⁾。

Allen (1937)²⁸⁾ は発情物質によつてマウスに子宮癌を発生させ得た。

Loel-Schuntzeff-Burns (1938)²⁹⁾ は「エストリン」によるマウス子宮粘膜上皮の化成を認めたが、癌発生を否定した。しかるに「フォリクリン」によつて子宮に癌様変化が認められた (Pierson 1937)³⁰⁾、(佐々木 1938)³¹⁾。

白鼠に皮下または腔内に「エストリン」を与えて、子宮に前癌変化, 腔, 乳腺, 大腸に癌腫及び肉腫を発生させた。(Mc Euen 1938)³²⁾。しかし高単位の発情ホルモンを長期間持続使用しても、上皮の化成が認められたに過ぎない (野中)。海猿に発情物質を使用して、子宮に繊維性筋腫を発生させた (Allen 1937)³³⁾。更に子宮粘膜の腺腫様増殖, 頸部上皮並びに腺上皮の深部増殖が報ぜられた (Nelson 1937)³⁴⁾。Lipschutz-Vargas (1939)³⁵⁾ は自然ホルモンである「エストロン」と、そのエステル化した「エストラジオール・ベンツァート」とを比較して、前者の発癌性はやや弱いと報じた。「プロラン」を使用することによつて、自然腫瘍発生率が増加すると説かれている (Sauerbruch

-Knake 1937)³⁶⁾。

Halter (1938)³⁷⁾ は妊娠白鼠の胎仔だけを剔出して、羊の脳下垂体抽出物を注射し、残された胎盤に腺癌を発生させたと報告した。Bischoff-Long (1938)³⁸⁾ は「プロラン」の発癌性に関して、マウスに「プロラン」を使用して、「エストリン」の自家産出を増加させたが、自然癌発生率は不変であると報じた。

L. Loed (1907)³⁹⁾ は海猿の子宮腔内に異物を挿入することによつて、脱落膜様変化を発現させ、これを Deciduom または Plazentom と称し、かかる現象は黄体の存在するときのみ出現すると報告した。Clauberg (1930)⁴⁰⁾ は黄体ホルモンによつて子宮粘膜の樹枝状変化と筋層の肥大とを来たさしめ、このとき粘膜の細胞数は減少し、細胞核は肥大し、筋は弛緩し、子宮壁の組織液は増加することを認め、細胞数の増加が起れば、混入する卵胞ホルモン作用と考えた。

「テストステロン」はマウスの乳癌発生率に変化を与えることなく、「エストロン」による乳癌発生は、「テストステロン」の注射によつて変化しないと説かれている (Lacassagne 1937)⁴¹⁾。或いは「テストステロン」は乳腺腫瘍の発育を抑制するとされている (Jacob-Heiman 1940)⁴²⁾。

雄性ホルモンは雌性去勢動物に発情期を齎すと報ぜられた (Hohlweg 1937)⁴³⁾、(Budenandt 1936)⁴⁴⁾、(Hoffmann u. Treite 1940)⁴⁵⁾、(B.Kriss 1937)⁴⁶⁾。

雄性ホルモンに黄体ホルモン作用が認められた (Hohlweg 1937)⁴⁷⁾、(Korenchevsky a. Dennison a. Hall 1937)⁴⁸⁾、(藤井 1949)⁴⁹⁾、(川越 1943)⁵⁰⁾。

以上は機械的刺戟並びに発癌物質、特に性ホルモンの発癌作用に関する研究成績の概要であつて、現今邦製の合成発情物質によつて行われた子宮腫瘍発生に関する業績は求め難い。

よつて余は合成発情物質をマウスに注射し、同時にその子宮へ機械的持続刺激を加えて、これを組織学的に検索した結果をここに報告する。

II. 実験方法

第1節 実験材料

1. 実験動物

平均体重 17~20gr の正常成熟雌マウスを用い、10~15日間陰周期を Allen-Doisy 法によつて検し、整調な陰周期を反復するものを厳選した。

2. 実験に供した合成雌雄発情物質

(イ) 合成雌性発情物質「オイベスチン」(「オ」)「タケダ」

その作用は 50 γ で 1000 国際単位に相当するといわれるが、吾教室塚田氏の実験成績によると、1 マウス単位 (M. E) は 0.22 γ に相当することが知られた。

(ロ) 合成雄性発情物質「アモリジン」(「ア」)「タ

ケダ]

記載によると「テストステロンアセタート」であつて、融点 138° の柱状結晶をなし、本剤の 3~4 γ は Korenschevsky 氏法による 1 鼠單位 (R. E) に相当し、注射液 0.5cc 中には「テストステロンアセタート」150 γ が含有されている。余はマウスに「オ」0.2 γ 、または「ア」0.1~0.2 γ 宛 1 週 3 回の皮下注射を続行することによつて、その体重が最小限度に増加を継続することを立証した。

第2節 実験操作

腔周期の整調な成熟マウス75匹に、予め子宮への機械的持続刺激の目的で、一側子宮角壁に絹糸を縦に貫

通した。手術は下腹部中線において切開し、一側子宮角を牽出して、極めて細い腸針で絹糸を貫通した。かかる操作を施したマウスを4群に分ち、第1群を対照群としてホルモン(「ホ」)注射を行わず、第2群には「オ」0.2 γ 宛、第3群には「ア」0.1~0.2 γ 宛、第4群には「オ」0.2 γ 、「ア」0.1 γ を含有する混合液を1回量とし、1週3回宛皮下に注射し、注射開始後約100日後に剖検し、子宮並びに卵巣を剔出し、10%「フォルマリン」液に固定し、「パラフィン」連続切片を作製し、P. Mayer 氏酸性「ヘムアラウン・エオジン」重複染色法を施して鏡検した。

なお「オ」、「ア」の稀釈液として胡麻油を使用した。

III. 実験成績

第1節 単独通糸実験

一側子宮角壁に絹糸を貫通しただけで、ホルモン注射を行わない対照動物の中で、術後数日中に死亡したもの5例を除き、残り10例中100日以内に死亡し、または衰弱の徴を示したので剖検に附した5例で、残りの5例は体重が増加しながら100日以上生存したものである。この早期死亡例を除いた10例について通糸部並びに卵巣を検して次の成績を得た。

〔I〕 肉眼所見〔F. 1 の (1)〕

通糸部は一般に軽度の瘤状肥厚をなし、肥厚度の強弱は一定しない。肥厚部の表面は凹凸を示してやや固く、膿瘍の発生を認めなかつた。早期死亡例では通糸部と周囲臓器との癒着が高度で、かかる例のあるものには膿瘍形成が認められた。非通糸側子宮角には何らの変化も現われなかつた。

これを要するに、通糸部における脱落膜腫の発生は、通糸後28日以前に死亡した動物には認められないが、約40日以上生存したものには、生存日数に応じて腫瘍は肥大し、約100日後には顕著な腫瘍が形成され、(+)以上最大(++)までの腫瘍は10例中6例(60%)に達した。(第1表)

〔II〕 組織所見

1. 子宮所見

(1) 子宮が正常第5期(間歇期)像を呈するもの(70%)では、子宮腔はやや狹隘となり、皺襞に乏しい平滑な粘膜で囲まれている。一層の円壻上皮細胞は原形質に乏しく、核はやや濃染する。紡錘形の間質細胞核もまた濃染密集している例が多い。粘膜腺はほぼ正常である。

(2) 子宮が黄体期像即ち妊娠前期像を呈する例(30%)では、淡染腫脹核を蔵する上皮細胞は多列に配列し、腺は増殖して腺腔は拡張し、間質細胞核もまた淡染腫脹して多角球形と化し、黄体「ホ」による著明な反応を示している(F3, 5, 6)。しかして子宮内膜に黄体期像の著明な例において、脱落膜腫は強度の肥大を示した。

(3) 通糸部の筋細胞の胞体は肥大し、淡染するものがみられる。

2. 卵巣所見

(1) 子宮に第5期像を示した例の卵巣では、卵胞発育は概して抑制され、黄体の構成も微弱である。

(2) しかるに子宮が黄体期を示した例の卵巣では、卵胞発育は顕著な場合と微弱な場合とがあるが、排卵黄体並びに閉鎖黄体の構成即ちルテイン化は強度である。

3. これを要するに、

(a) 子宮粘膜の周期像と卵巣の周期像とは互に一致し、卵巣にルテイン化の顕著な例において、子宮粘膜の黄体期像ないし妊娠前期像は強度に現われ、子宮粘膜が第5期像を示すものの卵巣には、ルテイン化は弱度である。

(b) 脱落膜腫の形成は60%に現われ、子宮粘膜の黄体期像ないし卵巣の高度のルテイン化は30%を示している。だから腫瘍形成例の半数(30%)は、子宮に第5期像を示した例に発生したものである。即ち卵巣における弱度のルテイン化と通糸による局所刺激とによつて、(+)程度の腫瘍が発生し得ることを示すものである。

(c) 腫瘍の形成は、組織学的には脱落膜の増殖だけで構成されるものではなくて、子宮筋層における筋細胞の増殖性肥大もまた、これに与えることに注意すべきである。

第2節 通糸とオイベスチン「オ」 注射とを併用した実験

本実験群では、術後数日中に死亡した5例を除き、残り15例中9例は100日以内に死亡し、あるいは衰弱の徴が出現したので剖検に附したもので、体重が増加しながら100日以上生存したものは6例であった。早期死亡例を除いた15例について、通糸部を精検して次の成績が得られた

〔I〕 肉眼所見〔F. 1の(2), 2の(2)(3)〕

通糸部の瘤状肥厚は強度に達し、単独通糸の単照群よりも遙かに強度である。しかして肥厚した腫瘤部の直径は4.0mmを算するもの30%、3.0mmが30%、残り40%は殆んど瘤状肥厚を示さないで、早期に死亡したものである。即ち(+)以上で(III)までの脱落膜腫は20例中12例(60%)を算した。

腫瘤表面は著明に凹凸してやや固く、子宮腔及び腫瘤内には特殊の内容物は瀦溜しないが、早期死亡例では、通糸部と周囲臓器との癒着が高度で、膿瘍形成を示した例も認められた。非通糸側子宮角は全長に亘つてやや肥大していた。

〔II〕 組織所見

1. 子宮所見

通糸部子宮壁では、

(1) 著明な黄体期像即ち妊娠前期像は、20例中3例約15%に現われ、上皮細胞は淡染腫脹して多列をなし、粘膜腺は増殖し、腺腔は拡張し、間質細胞核は多角球形をなして淡染し、ために間質組織は鬆粗潤軟となる。

(2) 発情期像を示すものは20例中7例(35%)で、その粘膜皺襞は高度に増殖し、円壜上皮細胞は2~3例をなして増殖し、間質細胞はやや密集し、その核は濃染して紡錘形をなし、即ち発情期像を示している。

(3) その他の例(50%)では、子宮は正常の第5期(間歇期)像を呈し、黄体の微弱な作用が現われている。

(4) 通糸部粘膜には、円形細胞の浸潤がある以外に著変はないが、該部の筋層は著明に肥厚し、筋細胞の増殖が認められる。筋層には組織浮腫は認められないが、筋細胞の胞体は肥大し、核は腫脹し、その配列は乱れている。ただし核分割像ほどの異常増殖像は認

められない。

2. 卵巣所見

(1) 子宮に黄体期像を呈した動物(15%)の卵巣では、成熟卵胞は殆んど視野から消失し、多くの卵胞は閉鎖に陥つて閉鎖黄体を構成し、その間に正常中小卵胞の散在するのがみられる。即ち卵胞發育の抑制と、ルテイン化の促進とが認められる。

(2) 子宮に発情期像を示した動物(35%)の卵巣では、卵胞發育はむしろ抑制され、閉鎖黄体ないし間質腺の構成が極めて顕著である。このとき大多数例の子宮粘膜像は、発情ホルモンによる強度の増殖像を示した。

(3) 子宮が第5期像を示した動物(50%)の卵巣では、卵胞發育は常に抑制され、従つて新黄体の発生は欠如し、閉鎖黄体の構成もまた微弱であった。

3. 以上を要約すると、

(a) 子宮粘膜の周期像と卵巣周期とは35%において全く一致しないで、子宮は強度の増殖像を呈するにかかわらず、卵巣には卵胞發育は停止して、ルテイン化が旺盛に行われている。これは通糸刺戟と「オ」作用に基づく現象にはかならない。即ち子宮への通糸刺戟は、単独通糸実験の示すように、卵巣に作用して主としてルテイン化を促進し、「オ」は子宮粘膜に直接作用を及ぼして、これに増殖像を齎すと同時に、前葉を介して、卵巣のルテイン化を増殖させるがためであると解される。

(b) 次に脱落膜腫の形成は60%に認められ、その大きさと、卵巣におけるルテイン化の程度とは概ね一致するが、子宮粘膜の周期像は黄体期像であることと、増殖像であることがある。

即ち通糸刺戟だけによつても発生し得る子宮の腫瘤は、卵巣におけるルテイン化の増強によつて、更に顯著となつたものと考えられる。

第3節 通糸と「ア」注射を併用 した実験 (第1表)

本実験中で術後数日中に死亡したものの4例を除き、残りの16例中10例は100日以内に死亡し、或いは衰弱の徴を示したので剖検に附したもので、体重量が増加しながら100日以上生存したものは6例であった。早期死亡例を除いた20例について、通糸部を精検して次の成績が得られた。

〔I〕 肉眼所見

通糸部の瘤状肥厚は高度に達し、その肥厚度は単独通糸の対照群よりも遙かに強度である。腫瘤の直径に

よる肥厚度の計測値は約 4.0mm 20%, 3.0mm 25%, 残り55%は約 2.0mm で、著明な肥厚を示さなかつたものである。

即ち(+)~(III)度の腫瘍は20例中11例(56%)に達した。早期死亡例の肥厚は一般に極めて軽度であつた。肥厚嚢表面はやや粗糙で著明に凹凸し、硬度固く、腫瘍内には特殊内容物の滯溜は認められなかつた。

(II) 組織所見

1. 子宮所見

子宮粘膜周期像は正常第5期像〔20例中10例(50%)〕であるか、あるいは黄体期即ち妊娠前期像〔20例中10例(50%)〕を示した。

しかして大なる脱落膜腫を形成した子宮は何れも黄体期像を示し、その瘤状肥厚部では粘膜固有層の増殖が認められ、粘膜上皮は方形に腫脹して原形質に富み、橢円形ないし多角球形核は淡染し、間質細胞もまた概ね多角ないし紡錘形をなして淡染疎散し、粘膜腺は固有層の深層に浸入して、黄体期像を示している。甚だしい例では、腺は筋層を圧排して増殖肥厚し、かかる部分の間質細胞核は多角ないし紡錘形をなして濃染密集する。

しかして本群の15% (20例中3例)において、粘膜上皮細胞の異常増殖像が認められた。

かかる例について肉眼、並びに組織所見を詳記すると、次の如くである。

(a) 第47号動物〔F. 1の(3), 3〕

術後剖検までの体重増加 1.5gr. 同上期間の生存日数 106日、通糸部子宮直径測定値は、4.0mm を算した。

(1) 肉眼所見〔1の(3)〕

通糸部の瘤状肥厚は高度に達し、肥厚部の外面は粗糙に凹凸して硬度はやや固い。肥厚部の大きさは豌豆大を、外表面は灰白色をなし、腔内に特殊内容物の滯溜は認められない。

(2) 組織所見

肥厚部粘膜腺の数個は肥大し(F. 3)この腺上皮細胞は腺腔に向つて多層をなして増殖密集し、腺腔を充している。但し腺周囲は腺固有膜によつて間質と概ね鮮明に境界されているが、固有膜を破つて間質組織中へ侵入増殖している部分では、腺の境界は不鮮明である(F. 4)

異常増殖細胞(F. 5, 6)は著明に肥大し、胞体の境界は不鮮明で配列は乱れ、大小不同の多形核は、或

いは淡染腫脹し或いは濃染して、分割像を明示している。間質(F. 7)は異常増殖を行つた腺に圧排されて、細胞は密集し、核は紡錘形をなして濃染している。

円形細胞の浸潤は間質には認められないが、覆蓋上皮において軽度に認められる。覆蓋上皮と異常増殖を行わない腺上皮細胞とは、淡染球形核を包蔵し、上皮下透明帯も現われて黄体期像を示している。このとき卵巣には(F. 8)強度の黄体構成が認められた。

(b) 第39号動物

術後剖検までの体重増加 2.0gr. 同期間の生存日数 105日、通糸部子宮直径測定値は約 3.0mm を算した。

(1) 肉眼所見

通糸部の瘤状肥厚は小豌豆大に達し、外表面はやや粗糙で淡灰紫色を呈し、特殊内容物の滯溜は認められない。

(2) 組織所見

肥厚部粘膜腺の数個では、腺上皮細胞の異常増殖によつて腺腔は充され、腺上皮細胞は多層をなして放射状に重畳し、細胞の配列は乱れている。胞体は密集してその境界は不鮮明となり、核は大小不同で多形をなし、多くは淡染腫脹し、粗大クロマチン顆粒を明示している。多形核は凹凸不整の形状をなし、大小不同のクロマチン顆粒は不平等に分布している。

腺細胞は間質内へ増殖した部分では、核の大小多形化が著しく、核分割像もかかる部位においてもつとも著しい。

間質細胞は密集し、核は多角ないし紡錘形をなして濃染するものが多いが、覆蓋上皮及び異常増殖を行わない腺上皮には、淡染球形核の配列が認められ、黄体期像を呈している。このとき卵巣には、強度の黄体構成と、卵胞閉鎖とが認められた。

(c) 第71号動物

術後剖検までの体重増加 0.5gr. 同期間の生存日数 98日、通糸部子宮壁の厚径約 3.0mm を算した。

(1) 肉眼所見

通糸部は中等度の瘤状肥厚を示し、その大きさは小豌豆大で、外表面は軽度に凹凸し、特殊内容物の滯溜は認められない。

(2) 組織所見

肥厚部の粘膜腺腔は一般に狹隘で、腺数は少ない。腺上皮細胞の異常増殖によつて腺腔が充され、やや肥大している1個の腺が認められた。

増殖腺細胞は多層をなして配列を乱し、胞体境界は不鮮明で、核は円形ないし橢円形で肥大腫脹し、核表

第1表 通糸とアモリジン注射の併用実験

動物番号	実験開始時体重の増減(%)	生存日数	剖検前々日腔周期	剖検前日腔周期	剖検時腔周期	腫瘤形成度	腔の広さ	通糸部子宮											周	卵	卵	附							
								粘						膜									筋		期	卵	ル		
								皺	覆蓋	腺			固有層		増殖性肥厚	浮腫性肥厚	円形細胞浸潤	増殖性肥厚					浮腫性肥厚	像				胞	テ
										張	増殖	異常増殖	増殖性肥厚	浮腫性肥厚															
10	-1	82	V	V	IV	(+)	小	(±)	V	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(±)	(+)	(-)	V	(+)	(+)									
11	-1	2	V	V	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(-)	(±)									
22	+2	105	V	IV	V	(H)	中	(-)	L	(±)	(+)	(-)	(-)	(+)	(±)	(-)	(+)	L	(+)	(H)									
23	+2.5	103*	V	V	V	(H)	中	(-)	L	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	L	(+)	(H)									
24	-2	36*	V	V	死亡	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	V	(-)	(-)									
25	-1.5	3	V	V	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(+)	(-)									
26	-2	70*	V	IV	V	(-)	小	(±)	V	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	(±)	(±)	V	(-)	(+)									
27	-2	46*	V	V	死亡	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	V	(-)	(-)									
28	-1	4	V	V	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(H)	(-)	(-)	V	(±)	(-)									
70	+0.5	100	V	IV	V	(H)	中	(±)	L	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(±)	(-)	L	(-)	(H)	F. 3 (4)								
42	-1.5	60	IV	IV	V	(+)	中	(-)	L	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(±)	(-)	(+)	L	(-)	(+)									
47	+1.5	106	V	V	V	(H)	中	(-)	L	(±)	(H)	(+)	(-)	(H)	(+)	(-)	(-)	L	(-)	(H)	F. 1 (3)								
48	-1	3	V	V	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(-)	(-)									
49	-1.5	58*	V	V	死亡	(-)	中	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(-)	(-)									
50	-0.5	65	IV	V	V	(H)	中	(-)	L	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(±)	L	(+)	(H)									
64	-1	90	V	V	V	(H)	中	(-)	L	(+)	(±)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(±)	L	(+)	(+)									
65	-1.5	69*	V	V	死亡	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(-)	(-)									
66	-1	88	I-V	IV	V	(H)	中	(-)	L	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(±)	(-)	(-)	L	(+)	(+)									
39	+2	100	I-IV	V	V	(H)	中	(-)	L	(±)	(H)	(+)	(-)	(H)	(+)	(-)	(+)	L	(-)	(H)	F. 1 (4)								
71	+1.5	98	IV	V	V	(H)	中	(-)	L	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(±)	L	(-)	(H)	F. 2 (1)								

亡……術後数10日を経て自然死亡した例

L……黄体期像

面は凹凸不平であり、粗大なクロマチン顆粒は不平等に分布し、或いは密集濃染して核分割像を明示している。間質細胞は紡錘形で濃染し、腺周囲に密集している。

卵巣には強度の黄体構成が認められた。

2. 卵巣所見

実験例20例中12例(60%)の卵巣は(+)ないし(H)程度のルテイン化を示し、全視野はルテイン細胞で占められているものも認められた。成熟卵胞は概ね視野から消失して、小中卵胞だけが残留し、排卵黄体と閉鎖黄体との構成が顕著に認められた。しかし子宮粘膜腺の悪性増殖を認めしめた動物の卵巣では、黄体の構成が特に顕著であることに注意すべきことである。

3. これを要するに、

(a) 子宮粘膜周期像は50%において黄体期像を示し、このとき卵巣は全例において(+)以上のルテイン化を示し、ことに子宮に黄体期像を現わした例では、卵巣のルテイン化は概ね強度であることを認めた。そこで考えられることは、「ア」は卵巣に作用してルテイン化を増進させ、その結果として子宮粘膜の妊娠前期変化が増強したものと解せられることである。

(b) 残りの50%において子宮粘膜は第5期像を示し、その内6%に子宮腫瘤の形成が認められた。

(c) 即ち子宮腫瘤の形成は50%に現われ、その大多数の卵巣にはルテイン化が強度に行われ、その子宮粘膜は黄体期像を示すものである。即ちここにおいても通糸刺激によつて発生し得る子宮腫瘤が、「ア」のル

第2表 通糸と「オ」,「ア」混合注射の併用実験

動物番号	実験開始時体重の増減に対する剖検前々日	生存日数	剖検前々日腔周期	剖検前日腔周期	剖検時腔周期	通糸部子宮											周期像	卵胞発育	ルテイン化	附図番号		
						腫瘤形成度	腔の広さ	粘					膜								筋層	
								皺襞	覆蓋上	腺			固有層		円形細胞浸潤	増殖性肥厚						浮腫性肥厚
										拡張	増殖	異常増殖	増殖性肥厚	浮腫性肥厚								
5	+2	100	II	II	III	(++)	中	(+)	III	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(±)	(+)	(-)	III	(+)	(++)	F. 1 (6)	
12	+0.5	108	II	IV	III	(++)	中	(+)	III	(+)	(+)	(-)	(+)	(±)	(+)	(+)	(-)	III	(-)	(++)		F. 1 (5)
13	-1	56*	V	V	死亡	(±)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(-)	(-)		
14	-1	2	V	V	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	V	(-)	(-)		
33	-1	3*	V	II	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(±)	V	(-)	(-)		
34	-1	72*	IV	V	死亡	(±)	中	(-)	L	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(±)	(+)	L	(-)	(+)		
35	+2	108	III	II	III	(++)	大	(+)	III	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(±)	(+)	(-)	III	(+)	(+)		
43	+0.5	100	V	II	V	(++)	中	(-)	L	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	L	(+)	(+)		
44	-1.5	45*	V	IV	死亡	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	V	(-)	(-)		
45	-1	2	V	V	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	V	(-)	(-)		
46	-0.5	80	II	III	III	(±)	中	(+)	III	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(+)	(+)	(-)	III	(+)	(+)		
55	+1	105	V	V	V	(++)	中	(±)	L	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(±)	(+)	L	(-)	(+)	F. 2 (5)	
56	+1	105	III	III	III	(++)	中	(±)	III	(±)	(±)	(-)	(+)	(±)	(+)	(+)	(±)	III	(+)	(+)	F. 2 (6)	
67	-1.5	4	V	V	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(-)	(-)		
58	-1.5	5	V	II	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(-)	(-)		
59	-1.0	74	III	II	III	(++)	中	(+)	III	(±)	(+)	(-)	(+)	(±)	(+)	(+)	(+)	III	(+)	(+)		
67	-2	7	III	II	III	(±)	小	(+)	III	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(+)	(+)	(-)	III	(+)	(-)		
68	-0.5	3	V	V	V	(-)	小	(-)	V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	V	(-)	(-)		
69	-0.5	52	II	III	III	(++)	大	(+)	III	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(±)	(±)	(±)	III	(±)	(+)		
79	-1.0	60	I-II	V	V	(++)	大	(-)	L	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	L	(-)	(+)		

*……術後数10日を経て自然死亡した例

L……黄体期像

テイン化作用によつて増強されたことが識られるのである。

(d) 更に注意を要するのは、通糸と「ア」注射によつて約15%に、子宮粘膜炎の悪性増殖が発生することである。

第4節 通糸と「オ」,「ア」混合注射実験

〔(第2表)〔F. 1の(5)(6), 2の(5)(6)〕

全例20例中7例は数日の内に死亡し、或いは衰弱の徴を示したので剖検に附した。

その他の13例は、ほぼ正常な全身状態を保ちながら50日以上生存した。いまこの20例について、通糸部を精検して次の成績を得た。

〔I〕 肉眼所見〔1の(5)(6), 2の(5)(6)〕

通糸部は腫瘤状に肥厚し、この部子宮の直径は約

4.0mm 25%, 3.0mm 20%を算した。早期死亡例では通糸部と周囲臓器との癒着が高度に現われ、膿瘍の発生例も認められ、従つて肥厚度の測定は不能であるか、或いは軽度であつた。しかして(++)~(+++)度の腫瘤は20例中9例(45%)に出現した(第4表)。

〔II〕 組織所見

1. 子宮の所見(第2表)

(1) 通糸部の肥厚は主として筋層の肥厚に基くが、粘膜炎固有層もまた肥厚し、粘膜炎周期像は発情期像(40%), 第5期像(40%), 黄体期像(20%)の何れかに属した。

(2) 通糸部の筋細胞は強度に増殖し、個々の筋細胞はやや肥大腫脹する。上皮, 筋, 結合組織細胞における悪性増殖は認められなかつた。

2. 卵巣所見

成熟卵胞は認め難く、小中卵胞と新旧黄体、ことに多数の閉鎖黄体を包蔵する例が20例中11例(55%)に認められる。しかしして腔脂膏並びに子宮粘膜の周期像と、卵巣の所見とは一致しない例の多いのは、腔、子宮の周期は、注射された「ホ」の直接作用に基いて行われ、自家卵巣周期には必ずしも支配されないためであると考えられる。

3. これを要するに、

(a) 卵巣のルテイン化は子宮粘膜が黄体期像、または発情期像を呈する例において強度に行われ、粘膜が

第5期像を呈する例においてはすべて微弱である。これは上記の実験によつて明らかである通りに、「オ」の子宮及び卵巣への作用と、「ア」の卵巣への作用が主因となつて起つた変化と考えられる。

(b) 子宮腫瘍は45%に現われ、その動物の卵巣には、ルテイン化が概ね強度に行われている。即ちここにおいても通糸によつて発生し得る子宮腫瘍が、「オ」並びに「ア」の作用によつて起つた。自家卵巣のルテイン化の強化によつて、愈々増強されたものと思されるのである。

IV. 実験成績総括及び考案

以上の実験を総括して、その意義を考案すると、次の通りである。

I. 単独通糸実験

正常マウスの一側子宮角壁に、絹糸を長時間貫通して得た所見を総括すると、次の通りである。

1. 肉眼所見

40日以上生存した10例中6例(60%)において、(+)~(++)の子宮腫瘍が形成された。

2. 組織所見

(1) (+)~(++)程度の大きさを有する子宮脱落膜腫は60%に形成され、その内

(イ) 卵巣の強度のルテイン化と子宮内膜の妊娠前期変化とを共有するものは30%を占め、このとき脱落膜腫の肥大度もまた強度〔(++)~(+++)〕である。

(ロ) 卵巣は弱度にルテイン化し、子宮は間歇期像(第5期像)を呈するものは30%に数えられ、このとき脱落膜腫の大きさは(+)の程度に過ぎない。

(2) 脱落膜腫を構成する子宮内膜における腺は増殖肥大して旺盛な分泌を営み、間質細胞は脱落膜細胞化し、かくて内膜は肥厚し、その表面は子宮腔に向つて豊富な皺襞を形成している。

(3) 脱落膜腫は単に脱落膜化した子宮内膜の増殖だけで形成されるものではなく、この部の筋層を構成する筋細胞の増殖性肥大による筋層の肥厚もまた、腫瘍構成の要素である。

II. 通糸と「オ」注射との併用実験

正常マウスの一側子宮角壁に絹糸を貫通し、併せて「オ」0.22 宛1週3回連続注射した所見を総括すると、次の通りである。

1. 肉眼所見

通糸部の瘤状肥厚は強度に達し、(+)~(+++)までの脱落膜腫の発生は、20例中12例(60%)を算した。

2. 組織所見

(1) (+)~(+++)程度の大きさを有する脱落膜腫は60%に形成され、その内

(イ) 卵巣の強度のルテイン化と子宮内膜の妊娠前期変性とを併有するものは僅かに15%に過ぎない。

(ロ) 卵巣は弱度にルテイン化し、子宮内膜は間歇期像を呈するもので小腫瘍を形成したものは10%に認められた。

(2) 脱落膜腫の大きさは卵巣ルテイン化の程度と概ね一致するが、卵巣のルテイン化と子宮内膜の周期像とは35%に一致を欠き、このとき子宮内膜は発情期像を呈したのである。即ち子宮は主として「オ」の直接作用に支払され、卵巣は通糸と「オ」による中枢性卵巣刺激に基いて強度のルテイン化を示したものと解される。

(3) 「オ」の局所性並びに中枢性作用によつて脱落膜腫は単独通糸によるよりも肥大したものと考えられる。

III. 通糸と「ア」注射との併用実験

正常マウスの一側子宮角壁に絹糸を貫通し、併せて「ア」0.1~0.2γ 宛1週3回注射を継続した所見を総括すると、次の通りである。

1. 肉眼所見

通糸部の瘤状肥厚は強度に現われ、(+)~(+++)度の腫瘍は20例中11例(56%)に達した。

2. 組織所見

(1) (+)~(+++)程度の大きさを有する脱落膜腫は56%に形成され、その内

(イ) 卵巣の強度のルテイン化と子宮内膜の妊娠前期変性とを併有するものは50%を占め、この腺の脱落膜腫は強度〔(++)~(++)〕に肥大した。

(ロ) 卵巣には弱度のルテイン化が存在するが、子宮内膜は間歇期にあるものは僅かに6%を数えられた。

(2) この実験における脱落膜腫の大きさは、「オ」注射実験と同様に単独通糸実験に比較して、概ね大である。即ち「ア」は脳下垂体前葉を刺戟して卵巣のルテイン化を増進させ、その結果として腫瘤の肥大度が増加したものと考えられる。

(3) 本実験例中15%に子宮腫瘤部の内膜腺に悪性増殖が証明され、このとき卵巣のルテイン化と子宮内膜の脱落膜化とは共に強度に現われた。だから通糸と「ア」注射とによつて子宮内膜腺の悪性増殖が起りうることに注意が払われねばならない。

IV. 通糸と「オ」並びに「ア」注射との併用実験

正常マウスの一側子宮角壁に絹糸を貫通し、併せて「オ」0.1γ, 「ア」0.1~0.2γの混合液を1週3回宛連

続注射した所見を総括すると、次の通りである。

1. 肉眼所見

通糸部の瘤状肥厚は強度に現われ、(++)~(++)度の腫瘍は20例中9例(45%)に認められた。

2. 組織所見

(1) (++)~(++)程度の大きさを有する脱落膜腫は45%に形成され、その内

(イ) 卵巣の強度のルテイン化と子宮内膜の妊娠前期変性とを併有するものは僅かに15%を占め、

(ロ) 卵巣のルテイン化と子宮内膜の発情期像とを併有するものは30%に認められた。

(2) 本実験における脱落膜腫の肥大度は「オ」または「ア」注射実験における殆んど同程度であるが、単独通糸実験におけるよりも肥大度が大きい。これは前記のような「オ」並びに「ア」の作用に基くものであるが、これらのホルモン剤を単独に使用するよりも、混用することによつて、作用の強化を期待したが、不可能であつた。

V. 結

1. 単独通糸によつて脱落膜腫は60%に形成され、このとき卵巣における強度のルテイン化と、子宮内膜の妊娠前期変性とが併発した動物において、大なる脱落膜腫が形成された。

2. 子宮通糸によつて卵巣ルテイン化の亢進と子宮内膜の変性とが起る機序に関して考察するに、子宮への異物刺戟によつて間脱一前葉系が刺戟されて、ルテイン化ホルモンの分泌が亢進し、卵巣のルテイン化によつて子宮内膜が脱落膜変性を行つたものと考えられる。

3. 通糸と同時に「オ」または「ア」或いは両「ホ」剤の混用を継続すると、卵巣のルテイン化は単独通糸時よりも強化され、子宮腫瘤の肥大度も増進する。このとき子宮内膜は卵巣のルテイン化によつて脱落膜変性を行うはずであるが、「オ」注射に際しては、本剤の子宮に及ぼす直接作用のために、子宮内膜に発情期像の現われる例が多い。しかして「オ」並びに「ア」の卵巣に及ぼす作用は、前葉を介する間接作用と考えられる。

4. これらの実験に際して、卵巣には卵胞発育もル

論

テイン化も休止し、子宮内膜は間歇期像を呈する動物では、脱落膜腫の発生は認められない。

5. 通糸部の子宮腫瘤は単に脱落膜の肥厚だけで形成されるものではなく、その部の筋細胞の増殖性肥大もまた腫瘤構成に関する第2の要素である。

6. これを要するに、所謂脱落膜腫は子宮への機械的持続刺戟と、黄体ホルモン作用とによつて発生する。しかして子宮への機械的刺戟によつて卵巣のルテイン化が発現し、ルテイン細胞「ホ」中には単に子宮内膜に作用する黄体「ホ」(Corporin)だけではなく卵胞「ホ」もまた含有されていることは、腫瘤を構成する脱落膜並びに筋層は単に細胞の肥大だけで成立するものではなくして、常にその増殖を伴うことによつて証明される。

7. 子宮への異物刺戟と、「ア」による強度の卵巣ルテイン化とによつて、子宮内膜腺の悪性増殖が約15%に発生することは、注意すべき現象である。

稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師笠森教授に衷心から深謝の意を表します。

文 献

- 1) Yamagiwa, K., Ichikawa, K. : Gann. 8, 182, (1914) 2) Kenaway, E. L. : J. Path. a. Bacter. 27, (1924) 3) Kenaway, E. L. : Biochem. J. 24, 497, (1930)
- 4) Cooket : Proc. Roy. Soc., London (B). 111, 455, (1932) 5) Fiser, L. F. : Amer. J. Cancer. 34, 37, (1938) 6) Lacassagne, A. : Compt. rend. Acad. d. sci., 195, 630, (1932) C. r. Soc. Biol., 114, 427, (1933) 7) Fischer, B. : Münch. med. Wschr., 56, 1836, (1909) 8) Hayward, E. : Münch. med. Wschr., 56, 129, (1907)
- 9) Stoeber, H. : Münch. med. Wschr., 56, 129, (1909) 10) Katz, W. : Dtsch. med. Wschr., 36, 1665, (1910) 11) Benthin, W. : Z. Krebsforsch., 10, 227, (1911) 12) Helmholtz, H. F. : Bull. Johns Hopkins Hospit., 18, 365, (1907)
- 13) Mc. Connel, G. : J. A. M. A., 49, 149 8, (1907) 14) Weaner, R. : Munch. med. Wschr., 55, 2267, (1908) 15) Haga, J. : Z. Krebsforsch., 12, 525, (1913)
- 16) 佐々木・吉田 : 日本病理学会誌, 21, 159, (昭和7). 日本病理学会誌, 22, 193, (昭和8). 東京医学会誌, 46, 2398, (昭和8). 日本病理学会誌, 24, 523, (昭和10). Sasaki, T., Yoshida, T. : T., Virchows Arch., 295, 175, (1935)
- 17) Fischer wasels, B. : Verch. dtsch. Path. Ges., 28, (1635) 18) Heep, W. : Frank. F. Z. Path. 50, 48, (1936) 19) 木下 : 日本病理学会誌, 29, 665, (昭和12).
- 20) 水田・丸谷 : 大阪医学会誌, 35, 1187, (昭和11). 21) 佐藤・橋本 : 日本病理学会誌, 27, (昭和12). 22) 森上・江本 : 日本病理学会誌, 27, (昭和12). 23) 松尾・外賀 : 大阪医学会誌, 37, 1379, (昭和13).
- 24) 黒崎 : 十全会雑誌, 47, 12号, (昭和17). 25) 野中 : 日本病理学会誌, 27, (昭和12).
- 26) Dodds a. Lowson : Nature. 3560, 3587, (1938) 27) Lacassagne, A. : C. r. soc. d. Biol. Paris., 130, 9, (1939) 28) Allen, E. : Yale. J. Biol. & Med. 10, 565, (1937) 29) Loeb, L., Suntzeff, V., Burns, E. L. : Amer. J. Cancer., 34, 413, (1938) 30) Picrson, H. : Z. Krebsforsch., 46, 109, (1937) 31) 佐々木 : 癌, 32巻, 229, (1938) 32) Mc. Euen O. S. : Amer. J. Cancer., 34, 592, (1938) 33) Allen, E. : Yale. J. Biol. & Med., 10 34) Nelson, W. O. : Anat. Rec., 68, 99, (1937) 35) Lipschutz, A-Vargas Fils, L. : C. r. soc. de. Biol. Paris., 130, 9, (1939) 36) Sauerbruch, F-Knake, E. : Arch. f. Klin. chir., 189, 185, (1937) 37) Halter, C. R. : Amer. J. Cancer., 33, 218, (1938) 38) Bischoff, F-Long M. L. : Endocrinology., 23, 327, (1938) 39) L. Loeb : Zbl. all. Path., 18, 563, (1907) J. am. med. Arsoc., 53, 1471, (1909) Zbl. phy., 22, 498. (1908) 40) C. Clauberg : Zbl. f. Gyn. (1930) 41) Lacassagne, A. : C. r. soc. de. 6 Biol. Paris., 126, 385, (1937) 42) Jacob, Heiman : Amer. J. Cancer., 39, 2, 178, (1940) 43) Hohlweg : Kl. Wschr. Bd., 16, (1937) 44) A. Budenandt : Naturwissenschaft., 24, (1936) 45) F. Hoffmann u. P. Triete : Zbl. Gynák. J. 64, Nr. 38, (1940) 46) B. Kriss : Mschr Geb. u. Gyn. Bd., 106, (1937) 47) V. Korenchevsky a. Denison a. K. Hall : Biochem. J. Vol., 31, (1937) 48) 藤井 : 38回日本婦人科学会総会目録, (昭和15).
- 49) 川越 : 十全会雑誌, (昭和18). 50) 笠森 : 大阪医事新誌, (昭和11). 51) 笠森・藤本・竹田 : 日本婦人科学会誌, (昭和7). 52) 駒井 : 十全会雑誌, 38, (昭和8). 53) 石井 : 内外治療, 12年, 12号, (昭和12).

附 図 説 明

第 1 図 通糸刺戟と性「ホ」注射とを行つたマウス
子宮の瘤状肥厚（一側子宮角の膨大部が通糸部位）

(1) 単独通糸，無注射（動物 No. 16）

(2) 通糸とオイベスチン「オ」注射（動物 No. 30）

(3), (4) 通糸とアモリジン「ア」注射（動物
No. 47, 39）

(5), (6) 通糸と「オ」, 「ア」混合注射（動物
No. 43, 5）

第 2 図 実験方法は第 1 図に同じ（一側子宮膨大部
が通糸部位）

(1), (4) 通糸と「ア」注射（動物 No. 71, 70）

(2), (3) 通糸と「オ」注射（動物 No. 32, 80）

(5), (6) 通糸と「オ」, 「ア」混合注射（動物
No. 55, 56）

第 3 図 ×26.5 「ア」注射通糸側子宮角（動物 No.

47）

X……通糸孔 C……子宮腔 D……異常増殖細胞に充
された腺腔

第 4 図 ×173 同上

I……腺上皮は基底膜を破壊して間質内へ侵入して
いる像

E……腺腔内へ異常増殖を行つた腺上皮

第 5 図 ×750 同上

E……腺上皮の腺腔内への異常増殖像を示す。

第 6 図 ×840 同上

I……腺上皮の基底膜外増殖を示す。

第 7 図 ×330 同上

D……異常増殖像 S……濃染密集する間質細胞 G…
…血管

第 8 図 ×37 同上 卵巣 顕著な黄体構成を示す。

滋野論文附圖(1)

Fig. 1

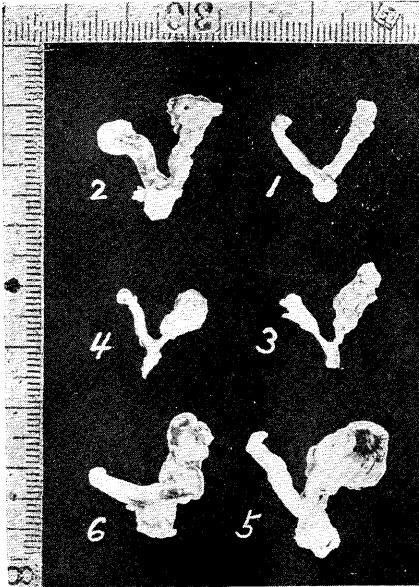


Fig. 2

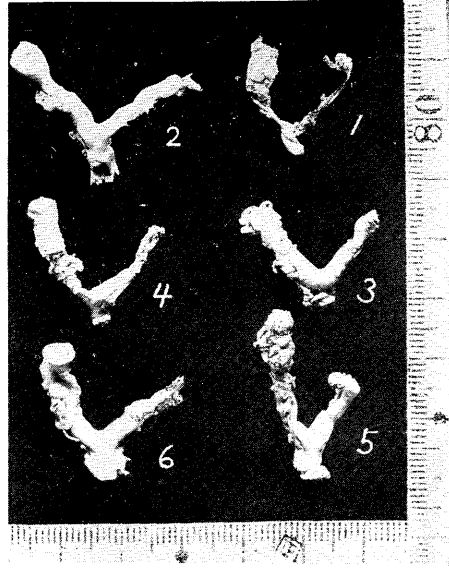


Fig. 3

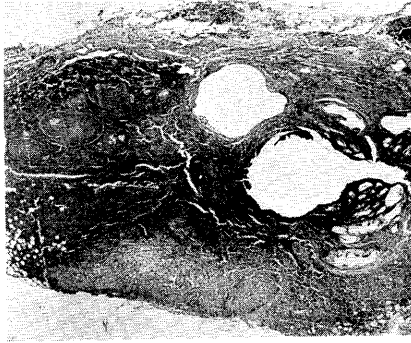
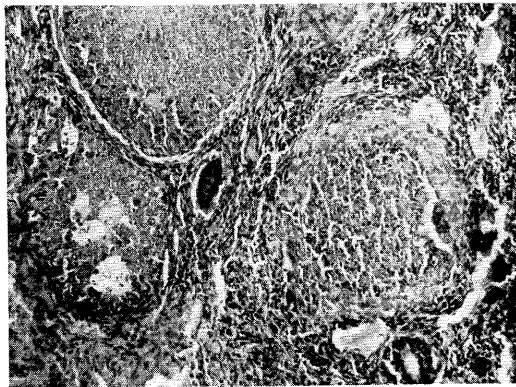


Fig. 4



滋野論文附圖(2)

Fig. 5

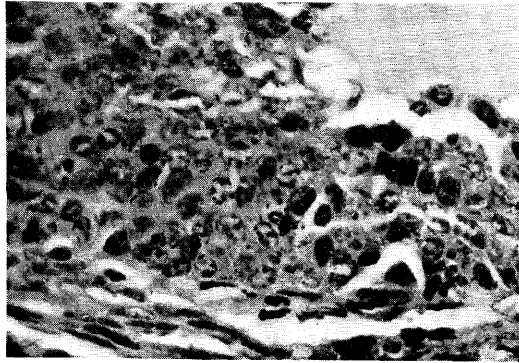


Fig. 6

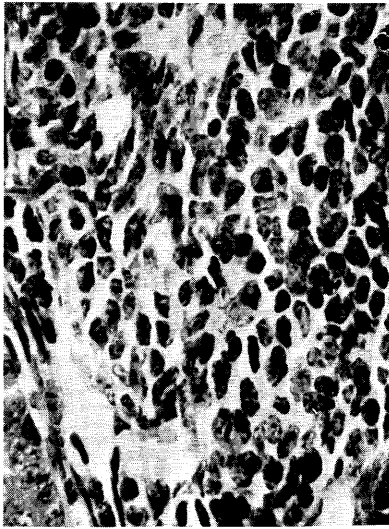


Fig. 7

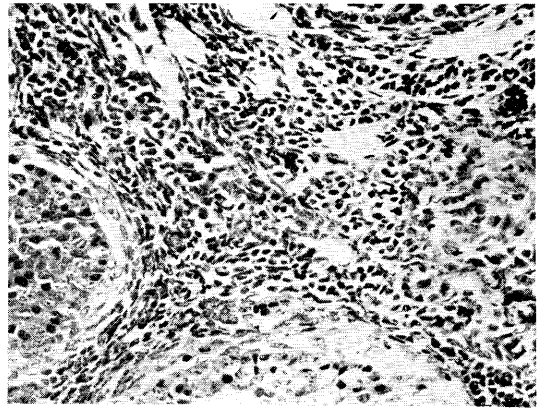


Fig. 8

