

# 癌抽出液による組織肥満細胞の動態的観察

## 第 2 編

### 癌抽出液並びに諸種薬物の肥満細胞に及ぼす 影響についての実験的研究

岡山大学医学部第二外科教室 (主任: 前, 津田誠次名誉教授  
現, 砂田輝武教授)

副 手 楠 原 富 弘

[昭和 34 年 7 月 14 日受稿]

#### 第 1 章 緒 言

肥満細胞は結合組織ことに血管外域に多くみられる。Riley<sup>34)</sup> は本細胞の出現部位によつて 2 型に分類した。

肥満細胞は塩基好性の顆粒を含み、Toluidineblue 溶液でメタクロマジーを呈する特徴をもっている。顆粒のメタクロマジーを呈する原因は Heparin によるものとされている。本細胞は Heparin はもとより Histamine を含有しており、近年では 5-Hydroxytryptamin<sup>35)36)</sup> との関係について注目されている。

肥満細胞は Heparin や Histamine を含有するばかりでなく、放出機能をもつことがしられ<sup>37)38)</sup>、ペプトンショック<sup>4)</sup>、アナフィラキシーショック<sup>5)</sup>あるいは X 線放射で本細胞が Heparin, Histamine を放出して崩壊することがわかつた<sup>10)</sup>。

Riley<sup>34)</sup> は Histamine 遊離物質がラット腸間膜の肥満細胞に崩壊現象をおこさせることを発見した。河本<sup>39)</sup> はラット、マウス、犬についてこの事実を確認し、犬については本細胞の崩壊が Histamine 遊離作用と臓器の種類が平行的であることを認めた。

動物臓器の Heparin 含量は肥満細胞数に比例するといわれる<sup>22)</sup>。一方 Histamine は組織中にひろく分布し、しかも組織の常在成分でもあり、諸種の理化学的刺戟に不安定で容易に遊離される。Histamine は炎症と直接関係があるものと考えられ、Rocha e Silba<sup>40)</sup>、Ungar<sup>41)</sup>、山崎、入野<sup>42)</sup> らの<sup>1)</sup> 述がある。

de Takats<sup>9)</sup> は Heparin, ACTH, Piromen, Nitrogen Mustard を注射し、あるいは X 線の放射

をおこなつた場合のラット腸間膜肥満細胞の動態について観察しており、諸種薬物並びに理学的ストレスによつて本細胞が崩壊し、数的にも動揺することを報告している。

私は第 1 編において癌抽出液の肥満細胞におよぼす影響について報告したが、本篇ではラットを用いてあらかじめ癌抽出液を与えたのち、更に諸種薬物を投与して本細胞への影響を観察し、二、三の知見をえたので報告する。

#### 第 2 章 実験方法

##### 第 1 節 実験材料

- 1) 実験動物: 体重 100~150 gm の雄性白色ラットを使用した。
- 2) 癌抽出液: 第 1 編において述べたと同様の方法で 10% 癌組織抽出液を作製した。

##### 第 2 節 実施方法

- 1) 対照として、無処置ラット腸間膜および大網について、組織肥満細胞の総数と変形を伴つた崩壊細胞数を 20 の近接した視野で計算した。
- 2) 対照として 0.9% NaCl 液 1 cc/100 gm を 5 日間腹腔内に注射した。
- 3) 10% 癌抽出液のみを 3 cc/100 gm ラット腹腔内に連続 5 日間注射して、腸間膜、大網の組織肥満細胞について観察した。
- 4) 4 mg の Heparin を 5 日間連続して筋肉内に注射し、被検組織を採取した。
- 5) Histamine のみを 2 日ごとに 50 mg, 100 mg, 150 mg と増量しながら 6 日間ラット背部皮下に注射して被検組織を採取した。
- 6) あらかじめ 10% 癌抽出液 3 cc/100 gm を 5 日

間腹腔内に注射したのち、4 mg の Heparin を 5 日間筋肉内に注射して被検組織を採取した。

7) あらかじめ10%癌抽出液 3 cc/100 gm を 5 日間腹腔内に与えたのち、Histamine 単独投与と同様の方法で 50 mg, 100 mg, 150 mg と増量しながら 6 日間背部皮下に Histamine を注射して被検組織を採取した。

8) あらかじめ10%癌抽出液 3 cc/100 mg を 5 日間腹腔内に注射したのち、10 mg の ACTH を筋肉内に注射し、6 時間後に腸間膜および大網の肥満細胞について検討した。

9) あらかじめ10%癌抽出液 3 cc/100 gm を 5 日間腹腔内に注射したのち、4 mg の Heparin を 5 日間筋肉内に注射し、最後の Heparin を与えて 4 時間後に 10 mg の ACTH を筋注して更に 4 時間後に被検組織を採取した。

10) 前実験と同様に 5 日間腹腔内に癌抽出液を与えたのち、Nitromin を腹腔内に注射した。すなわち 20 匹のラットを 4 群にわけ、各 5 匹づつとした。Nitromin 0.3 mg/100 gm を腹腔内に注射した。

a) 最初の日は全動物に Nitromin 0.3 mg/100 gm を腹腔内に与えたのち、1 群の被検組織を順次採取した。

b) 2 日目残りの全動物に Nitromin 0.3 mg/100 gm を与えたのち、2 群の被検組織を採取した。

c) 3 日目残りの動物に Nitromin 0.3 mg/100 gm を与えたのち、3 群の被検組織を採取した。

d) 4 日目最後に残された 5 匹のラットに Nitromin が注射され、順次被検組織を採取した。

### 第 3 節 標本の採取並びに作製法

Smith and Atkinson の方法にしたがつて腸間膜伸展標本を作製したところ、無処置ラット標本に多数の人工崩壊像がみられ、処置ラットとの間に有意差がみられなかつた。それで河本の推奨する 4%塩基性醋酸鉛液で全身灌流をおこなつたところ、著しく欠点を少くすることができた。Nembutal による麻酔下に皮膚および肋骨とともに胸壁を U 字型に開き、左心房の尖端で大動脈、肺動脈を同時に結紮出来るように糸をかけておき、左心室に小切開を加え、静脈針をつけた約 10 cm のビニールチューブを注意しつつ、素早く大動脈内に挿入し、上述の糸で結紮する。ついで右心房にも同様に小切開を加えて灌流液の排出口とした。ビニールチューブより 4%塩基性醋酸鉛液の約 80 cc を極めて徐々に注入し、心搏動に注意しつつ全身灌流をおこなつた。つぎに腹

腔を開き、スライドガラスを腹腔内に入れ、回盲部附近の小腸ループとともに腸間膜を静かにスライドガラス上に広げ、清潔でしかも鋭利な鋏で小腸を切り離す。大網は一部脾臓をつけて切除し、スライドガラス上に注意して伸展した。

### 第 4 節 固定及び染色

1) 切片は純アルコールに 8 時間以上浸漬して固定したのちよく乾燥させる。

2) 0.5% Toluidineblue 溶液で 15~20 秒間静かに染色した。

3) 染色後は 95%アルコール中で 1~2 秒間づつゆるやかにくぐらせ余剰の染色液を落す。

4) アルコールを通したのち、Xylene に 12 時間浸漬して脱水をおこなつた。

5) 脱水後バルサムで封入し鏡検した。

### 第 5 節 肥満細胞の計算法<sup>10)</sup>

肥満細胞の計算は視野にみられる全数と、非定型細胞(空胞化、顆粒の脱出、分裂像等)数を計算した。組織は全ての場合同一部位より採取し、一辺を 0.26 mm とした正方形の視野限定器を用いて 20 の近接した部位を計算した。

## 第 3 章 実験成績

### 第 1 節 正常肥満細胞について

本細胞が小血管の周囲に好んで出現することは、内外の文献に記載するところである。細胞の形態は多種多様であり、大きさも大小不同である。Riley は本細胞を 2 型に分ち、小血管に接して存在し、正調染色を呈するものを I 型と称し、血管から離れて存在し、異調染色を呈するものを II 型と呼んだ。

顆粒は濃染していて核は密な顆粒に覆われてみえないことが多く、個々の顆粒の識別は至つて困難であつた(写真 No. 1, No. 3)。

大網では特に血管周囲に密集した円形の細胞がみられ、乳斑部の集積は特徴的であつた(写真 No. 2)。

20 の視野から得られた細胞数並びに崩壊細胞数は表 1 に示す通りで、5 匹の総和は腸間膜では 15,275、平均値は 3,055 となり、大網では総和は 7,916、平均値は 1,583.2 であつた。非定型細胞の総和は腸間膜では 1,125、平均値は 225、大網では総和は 568、平均値は 113.6 となり、崩壊率は両者とも約 7% であつた。

### 第 2 節 対照として 0.9% NaCl 液注射の場合

表 2 に示すごとく肥満細胞の総和は腸間膜では

表1 無処置

動物番号	腸間膜			大網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率%	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率%
No. 1	3,160	232		1,964	121	
No. 2	2,968	208		1,031	98	
No. 3	3,052	241		1,924	107	
No. 4	2,976	217		1,105	112	
No. 5	3,119	227		1,892	130	
総和	15,275	1,125		7,916	568	
平均	3,055	225	7.4	1,583.2	113.6	7

15,430, 平均値は3,086となり, 大網では総和は7,735, 平均値は1,547となり, 非定型細胞は腸間膜での総和は1,248, 平均値249.6, 大網では623, 平均値は124.6であつた. 崩壊率は両者とも8%で無処置対照例と比べてほとんど差異は認められなかつた(表2).

表2 0.9% NaCl 注射

動物番号	腸間膜			大網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率%	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率%
No. 6	3,013	267		1,638	109	
No. 7	3,219	231		1,449	140	
No. 8	3,127	258		1,500	124	
No. 9	3,074	254		1,589	131	
No. 10	2,997	238		1,559	119	
総和	15,430	1,248		7,735	623	
平均	3,086	249.6	8.1	1,547	124.6	8

### 第3節 癌抽出液のみ注射した場合

5日間腹腔内に癌抽出液の投与をうけたラット腸間膜および大網の肥満細胞は, 表3にみられるように腸間膜では5匹の総和は12,938となり, 平均値は2,587, 大網では総和は6,123, 平均値1,224となり, 両者とも減少が見られた.

非定型細胞は腸間膜では総和は1,670, 平均値354となり, 大網では総和は472, 平均値94.4と増加している. 崩壊率は腸間膜では13.7%, 大網では7.7%であつた. 前者に於て大となつている. 崩壊像は顆粒の飛びちつたようなのが多くみられた(写真 No. 4, No. 5).

### 第4節 Heparin の単独注射を行つた場合

4mg の Heparin を連続5日間筋肉内に注射を行つたラット腸間膜および大網の肥満細胞は, 表4

表3 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内連続注射

動物番号	腸間膜			大網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率%	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率%
No. 11	2,178	319		1,197	89	
No. 12	2,472	347		1,239	92	
No. 13	3,048	324		1,302	101	
No. 14	2,642	358		1,064	96	
No. 15	2,598	322		1,321	94	
総和	12,938	1,670		6,123	472	
平均	2,587	354	13.7	1,224	94.4	7.7

に示すように対照と比較してあきらかに増加しており, 総和は腸間膜では24,093, 平均値は4,818.6となり, 大網では総和は17,263, 平均値は3,452.6となり著しく激増している(写真 No. 6). 崩壊率は腸間膜では10.9%, 大網では13.9%であつた.

表4 Heparin 単独注射

動物番号	腸間膜			大網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率%	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率%
No. 16	4,827	564		3,306	492	
No. 17	4,801	527		3,441	442	
No. 18	4,796	506		3,583	509	
No. 19	4,819	597		3,437	498	
No. 20	4,850	447		3,496	461	
総和	24,093	2,641		17,263	2,402	
平均	4,818.6	528.2	10.96	3,452.6	480.4	13.9

### 第5節 Histamine の単独注射を行つた場合

50 mg, 100 mg, 150 mg の Histamin を2日おきに増量して皮下注射を行つたラット腸間膜および大網の肥満細胞は, 表5に示すように対照と比較してあきらかに増加している. 癌抽出液の投与後に Histamine を注射したものに比べると, 総和は腸間膜では21,725, 平均値4,345となり, 大網では総和は16,749, 平均値3,349.8となり比較的増加している. 崩壊率は腸間膜では13.7%, 大網では16.3%であつた.

### 第6節 癌抽出液注射後 Heparin を連続注射した場合

ラット5匹について行つた. 注射回数は両者併せて10回である. それらの動物における腸間膜および

表5 Histamine 単独注射

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 21	4,320	594		3,014	528	
No. 22	4,228	591		3,675	524	
No. 23	4,362	584		3,450	587	
No. 24	4,434	601		3,183	504	
No. 25	4,381	597		3,427	590	
総和	21,725	2,967		16,749	2,733	
平均	4,345	593.4	13.7	3,349.8	546.6	16.3

大網の肥満細胞数並びに非定型細胞は、表6にみられるごとく全例を通じて軽度に細胞数の増加がみられ、同時に非定型細胞の増加がみられた。細胞の総和は腸間膜では18,638、平均値は3,727.6となり、大網では総和は10,693、平均値は2,138となり、癌抽出液のみ注射の場合よりも細胞数はましている。又無処置の場合よりも僅かにましている。細胞の膨化を含めた崩壊率は腸間膜では2,902、平均580となり、大網では1,900、平均380で、崩壊率は約15.6%、17.8%であつて無処置に比して2倍以上となつている。

表6 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内  
連続投与後4mg Heparin 注射

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 26	3,591	596		2,132	360	
No. 27	3,759	563		2,216	398	
No. 28	3,653	587		2,148	368	
No. 29	3,796	575		2,069	372	
No. 30	3,839	581		2,128	402	
総和	18,638	2,902		10,693	1,900	
平均	3,727.6	580	15.6	2,138	380	17.8

#### 第7節 癌抽出液注射後 Histamine を注射した場合

あらかじめラット腹腔内に癌抽出液を与えたのち、50 mg, 100 mg, 150 mg の Histamine を2日おきに増量して順次注射を行つたラットの肥満細胞は、表7に示すように腸間膜では17,847、平均3,569.4となりわずかに増加した程度で、対照との間に有意の差は認められない。大網では13,677、平均2,735.4となりかなりの増加がみられた。これを癌抽出液単

表7 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内  
連続投与後 Histamine 注射

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 31	4,006	837		3,969	401	
No. 32	3,416	861		3,091	316	
No. 33	3,592	886		2,212	389	
No. 34	3,514	973		2,309	427	
No. 35	3,319	867		2,096	409	
総和	17,847	4,424		13,677	1,942	
平均	3,569.4	884.8	24.8	2,735.4	388.4	14.1

独注射例に比べるといずれも総数はましているが、正常とは腸間膜は差なく大網は増している。非定型細胞数は腸間膜では4,424、平均884.8となり、大網では1,942、平均388.4となりいずれも著明な増加がみられるが、個々の細胞に崩壊はなく、主としてみられたのは細胞の膨化像である(写真 No. 7)。崩壊率は腸間膜では24.8%であり、大網では14.1%であつた。

#### 第8節 癌抽出液注射後 ACTH を与えた場合

癌抽出液をあらかじめ5日間腹腔内に与えたのち、10 mg の ACTH の投与をうけたラット腸間膜、大網の肥満細胞数は表8に示すように、腸間膜では9,934、平均1,986.8となり、大網では4,038、平均807.6となり著明な減少がみられた。崩壊細胞数はこれとは逆に増加しており、腸間膜では1,423、平均284、大網では863、平均172.6となり、崩壊率は腸間膜では14.3%、大網では21.4%であつて無処置の2~3倍となつている。崩壊細胞の主態は分裂である(写真 No. 8)。

表8 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内  
連続投与後 10mg ACTH 注射

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 36	1,956	290		815	175	
No. 37	2,038	264		772	166	
No. 38	1,954	304		832	172	
No. 39	1,972	286		799	169	
No. 40	2,014	279		820	181	
総和	9,934	1,423		4,038	863	
平均	1,986.8	284	14.3	807.6	172.6	21.4

第9節 癌抽出液注射後 Heparin および ACTH を注射した場合

5日間癌抽出液の腹腔内投与をおこなつたのち、Heparin を与えて Heparinize し、更に ACTH の注射を受けた1群の肥満細胞数は表9に示すように、腸間膜の総和は13,997、平均2,779であり、大網では6,302、平均1,260.4となり対照と比較して減少しているが Heparin による増加は ACTH により打ち消されている。非定型細胞数は対照と比較して著明な増加がみられ、腸間膜では4,900、平均980となり甚しく増し、大網では596、平均119.2であつた。崩壊率は腸間膜では35.3%、大網では9.4%で非定型細胞は著明な分裂像が主としてみられた(写真 No. 9)。

表9 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内連続投与後 Heparin および ACTH 注射

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 41	2,637	915		1,112	104	
No. 42	2,841	1,034		1,331	125	
No. 43	2,795	1,108		1,294	118	
No. 44	2,816	906		1,319	130	
No. 45	2,908	937		1,246	119	
総和	13,997	4,900		6,302	596	
平均	2,779	980	35.3	1,260.4	119.2	9.4

第10節 癌抽出液注射後 Nitromin を注射した場合

癌抽出液を5日間腹腔内に与えたのち、Nitromin の注射を受けた4群のラット腸間膜および大網の肥満細胞数は、表10, 11, 12, 13に示す通りである。

表10 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内連続投与後 Nitromin 0.3mg/100g 注射 (1日目)

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 46	2,950	853		1,038	147	
No. 47	2,884	842		1,056	124	
No. 48	2,790	901		978	139	
No. 49	2,789	854		854	151	
No. 50	2,829	896		1,002	134	
総和	14,242	4,346		4,928	695	
平均	2,848.4	869.2	30.5	983.5	139	14.1

表11 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内連続投与後 Nitromin 0.3mg/100g 注射 (2日目)

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 51	2,760	1,054		1,082	166	
No. 52	2,814	984		1,101	211	
No. 53	3,116	998		1,151	94	
No. 54	3,050	964		1,038	147	
No. 55	2,941	988		1,089	158	
総和	14,681	4,988		5,461	776	
平均	2,936.2	997.6	34.4	1,092.2	155.2	14.2

表12 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内連続投与後 Nitromin 0.3mg/100g 注射 (3日目)

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 56	1,848	1,090		679	120	
No. 57	1,931	920		958	306	
No. 58	1,787	1,102		1,247	326	
No. 59	1,697	1,164		724	341	
No. 60	1,772	972		1,232	293	
総和	9,035	5,248		4,840	1,386	
平均	1,807	1,049.6	58.1	968	277.2	28.6

表13 10%癌抽出液 3cc/100g 腹腔内連続投与後 Nitromin 0.3mg/100g 注射 (4日目)

動物番号	腸 間 膜			大 網		
	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %	細胞総数	非定型細胞数	崩壊率 %
No. 61	1,660	990		626	212	
No. 62	1,568	1,012		701	243	
No. 63	1,652	941		838	255	
No. 64	1,376	979		651	223	
No. 65	1,719	988		550	200	
総和	7,975	4,910		3,366	1,133	
平均	1,595	982	61.6	672.6	226.6	33.7

総和は腸間膜では注射第1日目14,242、平均2,848.4、2日目14,681、平均2,936.2、3日目9,035、平均1,807、4日目7,975、平均1,595となり、大網では第1日目4,928、平均983.5、2日目5,461、平均

1,092.2, 3日目4,840, 平均968, 4日目3,366, 平均672.6となり両者とも注射回数に反比例して順次減少した。非定型細胞数は著明な増加を示し、腸間膜では第1日目4,346, 平均869.2, 2日目4,998, 平均997.6, 3日目5,248, 平均1,049.6, 4日目4,910, 平均982となり、大網では第1日目695, 平均139, 2日目776, 平均155.2, 3日目1,386, 平均277.2, 4日目1,133, 平均226.6となり甚しく減少している。崩壊率は腸間膜ではことに甚しく、30.5%, 34.4%, 58.1%, 61.6%となり注射回数を増し日を経るに従つて大となり、大網でも14.1%, 14.2%, 28.6%, 33.7%となり高率を示した。Nitromin投与後の肥満細胞には大きな損傷がみられ、RileyのI型では顆粒の消失像が多く、II型は分裂した崩壊像が多くみられた(写真 No. 10, 11)。

以上の成績を一括すると、腸間膜では癌抽出液注射によつて肥満細胞は減少するが、Heparin や Histamine では増加する。癌抽出液投与後に Heparin や Histamine を注射するとその減少度が軽減される。ACTH や Nitromin を附加すると癌抽出液の作用はさらに増加される。ことに Nitromin ではその程度がつよい。又無処置あるいは NaCl 注射群に比して、これらの処置は肥満細胞の崩壊を激増させる。大網においても図2に示すように大体同様の傾向で減少している(図1, 2)。

第4章 総括並びに考按

癌抽出液をラットに与えたのち、腸間膜、大網の肥満細胞がいかなる動態を示すか更に又癌抽出液注射後種々薬物を注射した後いかなる変化がおこるかを検討した。それによればある薬物では細胞数の減少とともに細胞の崩壊がみられ、ある薬物では逆に細胞数の増加と崩壊がみられた。つまり肥満細胞が刺激によつて反応することは既知の事実であり、炎症説、新陳代謝説、生体反応説などについては第1編においてふれておいた。

肥満細胞は血管や腺と密接な関係にあり、特に小血管外域に多くみられるという特徴から、細胞の数的並びに形態的变化は部位によつてはかなりの差異がみられた。

Riley<sup>34)</sup>はラット腸間膜肥満細胞を2型にわけ、血管に近く存在するものをI型と呼び、血管から離れて存在するものをII型と呼んだ。

私の標本でも両型はあきらかに区別でき、薬物の影響を受け易いII型に多くの崩壊細胞がみられた。I型に強い変化のみ

図1 Under Various Forms of Stress  
MESENTERIUM

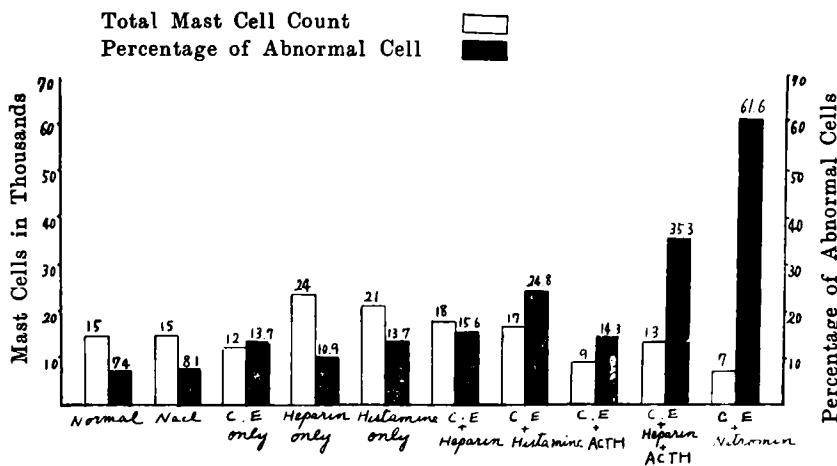
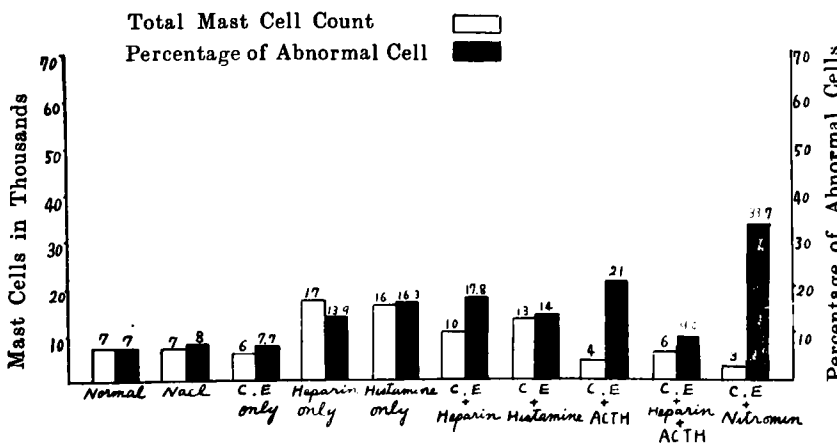


図2 Under Various Forms of Stress  
OMENTUM



C. E は Cancer Extract

られないのは、灌流液が小血管にゆきわたり固定が充分おこなわれているためであろう。しかしこの細胞が癌抽出液で刺戟され更に ACTH の投与をうけると、著明な崩壊を伴った細胞数の減少がみられた。

Villavicencio and de Takats<sup>9)</sup> は種々薬物の注射あるいは X 線の放射という一種のストレスで肥満細胞が動揺し、ACTH の効果は腸間膜肥満細胞に著明な数の減少と崩壊をおこせたと述べている。又 ACTH を介した Cortisone の直接効果は、肥満細胞を減少させ非定型細胞も減少すると報告した<sup>43)44)45)46)47)</sup>。一方においては Schock and Glick<sup>48)</sup>、Devitt<sup>49)</sup> らの反対意見も報告されている。

近年肥満細胞が Heparin や Histamine を含有し、あるいは放出することから Heparinocyte<sup>50)</sup>、Histaminocyte という言葉が生れた。本細胞の放出機転については、ペプトンショック<sup>4)</sup>、アナフィラキシーショック<sup>5)</sup>、あるいは X 線の放射は両種の放出をおこなつて、細胞が崩壊する事実を証明した<sup>10)</sup>。ラットに Heparin の単独投与をおこなうと、腸間膜肥満細胞が著明に増加するという報告がある<sup>9)</sup>。Heparin を癌抽出液注射後に与えた私の実験でも著明ではないが癌抽出液による減少を打消してわずかに増加がみられ、同時に膨化した細胞の同伴がみられた。

ハリネズミを人工冬眠させると小腸、肺の肥満細胞は増加し<sup>51)</sup>、Heparin を避腸的に与えると肥満細胞は肥大増加して、Heparin を摂取するといわれる<sup>22)</sup>。トロンボキナーゼを腹腔あるいは心内に注射すると肥満細胞は肥大し、凝固阻止作用ばかりでなく、抗ショック作用まで亢進する。ビタミン K を長期間与えると肥満細胞は空虚となり、ビタミン K によつてつくられた過剰のプロトロンビンが Heparin を中和するのであるといわれる<sup>51)</sup>。このように肥満細胞は Heparin とともに凝固に対する意義も又大きい。凝固との関連は本編と直接関係がないのでくわしくは述べない。

癌抽出液を注射したものに Heparin を与え、更に ACTH を投与した場合は、無処置の対照に比べて細胞数の減少と著明な崩壊が見られた。これを癌抽出液と ACTH を与えたものにと比較すると若干総数に増加が見られ、又癌抽出液と Heparin を与えたものとの比較では総数の減少が見られたが Villavicencio and de Takats の報告ほど著明な動揺はみられなかつた。

又 Heparin と共存関係にある Histamine を単

独に与えると本細胞数の増加がみられた。Bensly<sup>53)</sup> は少量の Histamine 反復注射で結合組織に肥満細胞が増加することを認めた。Histamine と炎症の関係については、Ceder and Crigler<sup>54)</sup>、藤岡ら<sup>29)</sup> は炎症組織に Histamine の多いことを指摘している。更に藤岡<sup>29)</sup> は Histamine の増加には、炎症の一定程度慢性化の条件が必要であろうと述べている。私のおこなつた Histamine の単独注射で腸間膜、大網の肥満細胞は増加しており、短期間の投与でも増加がみられるようである。

Histamine の注射で線維芽細胞および内被細胞に本細胞の顆粒がまづ発生し、次第に肥満細胞に変わるものであろう<sup>53)</sup>。ともかく外部より与えられた Histamine は Heparin と同様に何らかの形で本細胞に収容されるのであろう。

癌抽出液を与えたのち、Histamine の反復注射をおこなつても、Histamine の単独注射に比較してあきらかに細胞数の減少が認められ、対照との比較ではわずかに細胞数の増加と膨化した細胞の同伴しているのが目だつた。

一方 Nitromin の作用は強力で、本細胞に数の減少と著明な崩壊をおこさせ、癌抽出液の作用に一層の拍車をかけたように思われる。

X 線はもちろん多くの細胞を破壊し、その反面出血等を惹起させる。Nitrogen Mustard も同様に本細胞に多大の影響を与え、破壊された非定型細胞の増加と細胞数の減少を伴うことはすでに報告されている<sup>9)</sup>。Nitrogen Mustard は X 線と同様に使用後に Heparin 様物質の増加がみられ、抗凝固作用がなされることも知られているが、肥満細胞の減少と非定型細胞の増加とがこれに関連しているであろう。然し癌抽出液と肥満細胞の関係についての記載はまだみあたらないところである。私のおこなつた実験では癌抽出液の注射によつて、腸間膜および大網の肥満細胞の数の減少がみられ、崩壊を伴った非定型細胞の増加が認められた。更に癌抽出液注射後に種々薬物を投与すると、Heparin や Histamine 注射の他は全般的に細胞数の減少が強くみられ崩壊した非定型細胞の増加が同伴していた。つまり癌抽出液を注射すると肝、胃をはじめ全身諸臓器に障害をおよぼすことがひとしく諸家の一致した意見であるように、癌抽出液は肥満細胞にもかなりの影響を与えるものと思われ、細胞数の減少と崩壊した非定型細胞を招来したものと考えられると同時に、Heparin や Histamine を遊離させるのかも知れない。

## 第5章 結 語

癌抽出液投与後更に注射された諸種薬物が、本細胞にいかなる影響を与えるかにつき、ラットを用いて実験的研究を行った。

1. 無処置対照のラット肥満細胞は、腸間膜では5匹の総和は15,275, 平均値は3,055, 大網では総和は7,916, 平均値は1,583.2で、非定型細胞数は腸間膜では総和は1,125, 平均値は225, 大網では総和は568, 平均値は113.6であり、崩壊率は腸間膜、大網ともに7%であった。

2. 対照として0.9% NaCl 液を注射した。細胞総数並びに崩壊率は無処置と比較してほとんど変化は認められなかった。

3. 癌抽出液のみ注射すると、肥満細胞数は腸間膜、大網ともに減少し、崩壊率は逆に両者とも上昇した。

4. Heparin の単独注射では腸間膜及び大網、特に前者に比べて肥満細胞数は著明に増加した。崩壊率は両者とも著明な増加はみられなかった。

5. Histamine を注射すると前者と同様に腸間膜、大網ともに肥満細胞数の著明な増加を見た。崩壊率は両者ともかなり上昇した。

6. 癌抽出液を投与後 Heparin を注射すると、Heparin による増加が抑制されて少く腸間膜、大網

の肥満細胞はわずかに増加した。崩壊率は前者ではかなり上昇し、後者では著明に上昇した。

7. 癌抽出液投与後 Histamine を注射すると、腸間膜及び大網の肥満細胞数は癌抽出液注射の場合よりも多いが、腸間膜では対照と比較して有意の差は認められなかった。しかし大網では逆にかなり増加した。崩壊率は前者では著明な上昇がみられ、後者では比較的上昇した。

8. 癌抽出液投与後 ACTH を注射すると、腸間膜、大網の肥満細胞は著明に減少した。崩壊率は両者とも著明に上昇した。

9. 癌抽出液投与後 Heparinize し、更に ACTH を注射すると腸間膜、大網の肥満細胞数は軽度に減少した。崩壊率は前者は著明に上昇し、後者は比較的上昇した。

10. 癌抽出液投与後 Nitromin を注射すると、癌抽出液の作用に Nitromin の作用が倍加され、腸間膜、大網の肥満細胞は著明に減少した。崩壊率は両者とも著明に上昇し、全例を通じて最高値を示した。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を忝うした恩師津田名誉教授並びに砂田教授に深謝するとともに、御指導御助言を賜わった本学薬理学山崎英正教授に謝意を表する。

## 文 献

- 1) Holmgren & Wilander · Z. Mikro. Anat. Forsch., 42, 242 (1937)
- 2) Riley Pharmacol. Rev. 7, 267 (1955)
- 3) Rocha e Silba · Brit. Med. J. 1, 779 (1952)
- 4) Wilander Arch. Physiol. 81, Supple. 15 (1938)
- 5) Jaques & Water · J. Physiol. 99, 454 (1941)
- 6) Mota et al.: Nature, Lond. 173, 547 (1954)
- 7) Locomte & Baeckeland Acta haemat. 10, 165 (1953)
- 8) Nishiyama et al.: Acta Med. Okayama II, 133 (1957)
- 9) Villavicencio & de Takats: Surgery 44, 312 (1958)
- 10) Smith & Lewis · Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 82, 208 (1953)
- 11) Ernst: Ziegler's Beitr. Bd. 75 (1926)
- 12) Coen: Ziegler's Beitr. Bd. 2, (1888)
- 13) 中島 · 実験医雑. 12, 311 (昭3)
- 14) 桶口: Fol. Haemat. 41, Bd. 401 (1930)
- 15) Fromme Zentbl. f. Gynäk. Bd. 30 (1906)
- 16) Bonny: Arch. of the Middlesex Hospital 9.
- 17) Weil · Arch. f. mik. Anat. Bd. 83 (1913)
- 18) Stämmeler · Frankf. Zschr. f. Pathol. Bd. 25 (1921)
- 19) Huguenin: Deutsch. Pathol. Gesellsch. Bd. 15 (1922)
- 20) 福田: 糖, 19, 270 (大正14)
- 21) Jorpes · Oxford univ. press 1946 by Alfred Studer.
- 22) Alfred Studer Experimentia 10, 148 (1954)
- 23) Hiruma: Biochem. Z. 139, 152 (1923)
- 24) Holmgren · Acta Anat. 2, 40 (1946/47)
- 25) Wilander · Scand. Arch. physiol. 81, Suppl. 15 (1939)
- 26) Mota: Brit. J. Pharmacol. 12, 453 (1957)



- 27) Scheus : *Dermat. Z.* **40**, 9 (1924)  
 28) Cramer & Simpson : *Cancer Res.* **4**, 601 (1944)  
 29) 藤岡 : *岡山医誌*, **69**, 2357 (昭32)  
 30) Frakken & Woerdeman : *Dermat.* **105** (1952)  
 31) 石井 : *東京医学会雑誌*, **65**, 1 (昭32)  
 32) 三木 : *逡信医学*, **3**, 135 (昭27)  
 33) 小見山 : *岡山医誌*, **69**, 251 (昭32)  
 34) Riley . *J. Path. Bac.* **5**, 461 (1953)  
 35) Riley . *J. Physiol.* **120**, 528 (1953)  
 36) Sjoerdsma . *J. Pharmacol.* **122**, 69 A (1958)  
 37) Jorpes et al. : *Z. microscop. anat. Forsch.* **42**, 279 (1937)  
 38) Holmgren & Wilander . *Ibid.* **42**, 242 (1937)  
 39) 河本 : *岡山医学会雑誌*, **70**, 3171 (1958)  
 40) Rocha e Silba : *Arch. Path.* **33**, 387 (1941)  
 41) Ungar : *No.* **6783**, 742 (1952)  
 42) 山崎, 入野 : *基礎医学最近の進歩*, 薬理編, P. 253 (1956)  
 43) Asboe-Hansen . *Reumat. Dis.* **9**, 149 (1950)  
 44) Stuart . *Anat. Rec.* **109**, 351 (1951)  
 45) Cavallero & Braccini *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **78**, 141 (1951)  
 46) Bloom . *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **79**, 651 (1952)  
 47) Fulton & Maynard *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **84**, 259 (1954)  
 48) Schoch & Glick : *Dermat.* **20**, 119 (1953)  
 49) Devitt et al. . *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **83**, 335 (1953)  
 50) Oliver et al. : *J. exp. Med.* **86**, 107 (1947)  
 51) Harma & Sucmalainen : *Acta physiol. Scand.* **24**, 90 (1951)  
 52) Myshiveck : *C. r. Soc. Biol.* **142**, 1041 (1948)  
 53) Bensly . *Anat. Rec.* **112**, 310 (1952)  
 54) Ceder & Crigler *Arch. Path.* **33**, 452 (1942)

## Dynamic Observation on Tissue Mast Cells with Cancer Extract.

### Part II. The effect of some drugs upon the morphology and number of mast cells of rats treated with the cancer extract.

By

Tomihiro KUSUHARA

From the Second Surgical Dept., Okayama University Medical School  
 (Director : formerly, Prof. emeritus Seiji TSUDA, M. D.  
 present, Prof. Terutake SUNADA, M. D.)

1) In untreated 5 cases (A), the total number of mast cells was 15275 (average: 3055) in mesentery and 7916 (average: 1583.2) in greater omentum.

On the other hand, the number of atypical mast cells was 1125 (average: 225) in mesentery and 568 (average: 113.6) in greater omentum. The destruction ratio was 7% in both tissues.

2) The control group (B), in which 0.9% saline solution was injected, showed no definite change in the total number and destruction ratio.

3) In the group injecting cancer extract (C), the total number of mast cells in mesentery and omentum decreased and the destruction ratio increased in two tissues.

4) In the group injecting heparin alone (D), the number of mast cells increased remarkably compared to the former group (C), but the destroyed cells did not increase.

5) The next group (E) which was administered with histamine alone, showed the remarkable increase of mast cells and moderate increase in the destruction ratio.

6) The increase of mast cells by administration of heparin was mild in cases of cancer extract injection. In this group, however, the increase of destroyed cells was demonstrated moderately in mesentery and highly in omentum.

7) When the administration of histamine was added to cancer extract injection, the number of mast cells increased to some degree in comparison to the group (C) injected with cancer extract alone.

However, comparing to the control group (B) mast cells in mesentery showed no definite increase, while those in greater omentum showed a relationally marked increase. The destruction ratio increased markedly in former tissue and moderately in latter tissue.

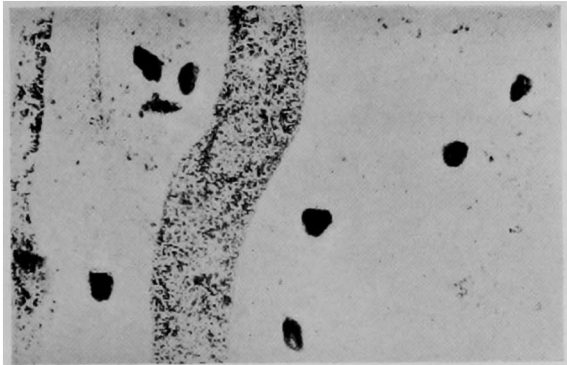
8) The administration of ACTH (adrenocorticotropin) aggravated the decrease of mast cells by cancer extract injection and the destroyed cells increased remarkably in each of two tissues.

9) When ACTH was administered after heparinization in cases pretreated by cancer extract, the number of mast cells in mesentery and omentum decreased slightly. The destruction ratio increased markedly in the former and slightly in the latter.

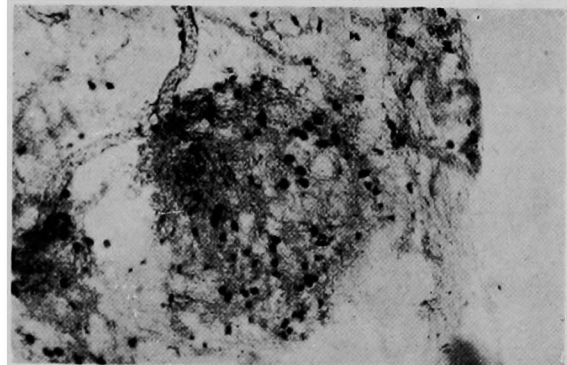
10) When the administration of nitromin was added to the cancer extract injection, the cumulative effect of both caused the most profound decrease of mast cells and the most distinct destruction ratio in mesentery and omentum through whole experimental groups.

---

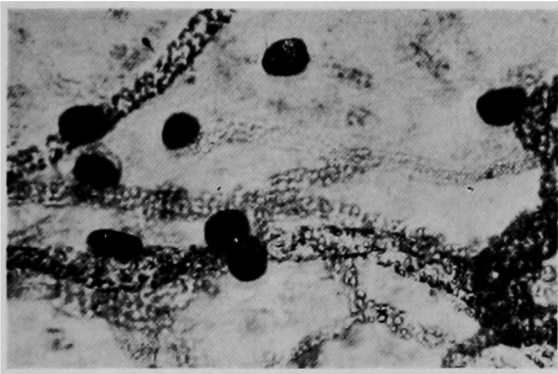
楠原論文附図



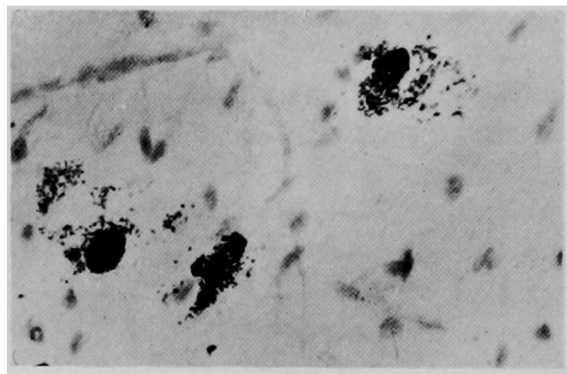
No. 1 ラット腸間膜肥満細胞（無処置）伸展標本 Toluidineblue 染色 ×400



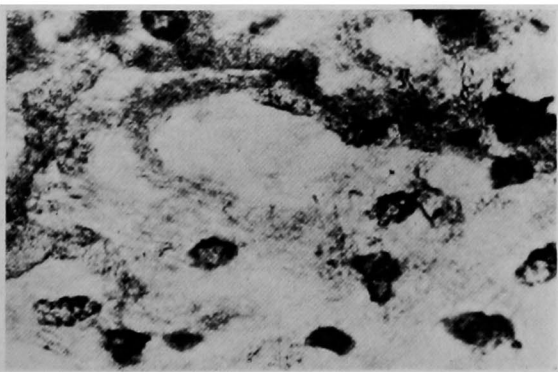
No. 2 ラット大網肥満細胞（無処置）伸展標本 Toluidineblue 染色 ×200  
乳斑部の集合状態を示。



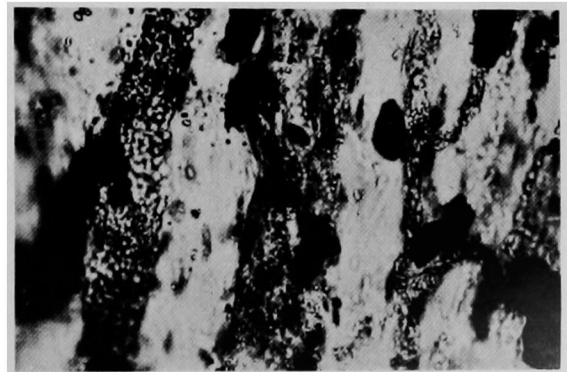
No. 3 ラット大網肥満細胞（無処置） Toluidineblue 染色 ×900



No. 4 ラット腸間膜肥満細胞 ×900  
癌抽出液投与例 Toluidineblue 染色外形の不整および顆粒の散乱像

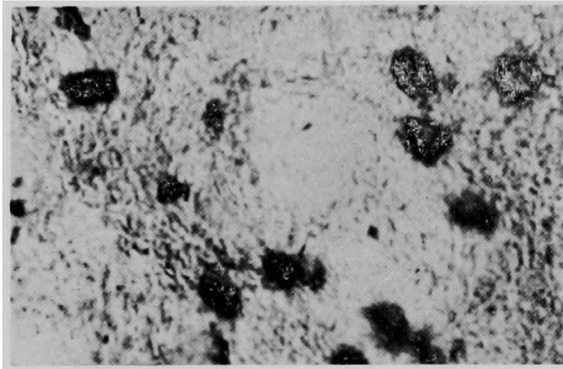


No. 5 ラット大網肥満細胞 ×900  
癌抽出液投与例 Toluidineblue 染色顆粒の消失および空胞化像

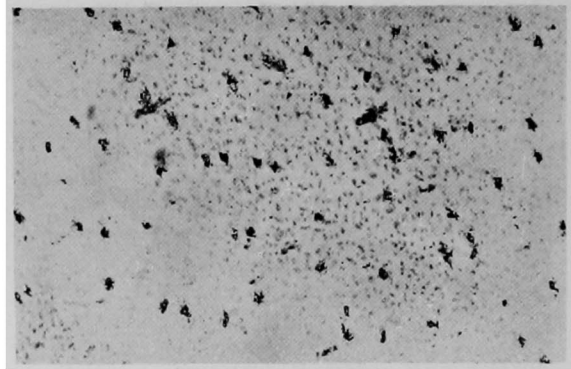


No. 6 ラット大網肥満細胞 ×900  
Heparin 筋注5日目

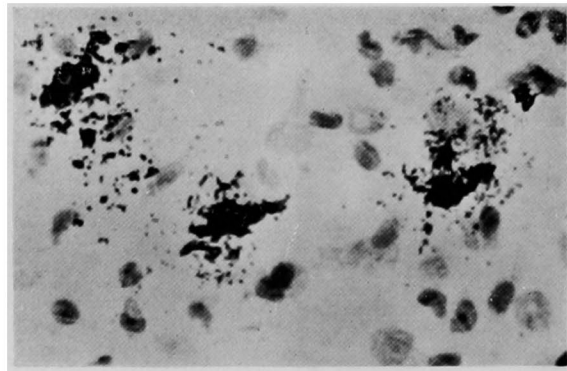
## 楠原論文附図



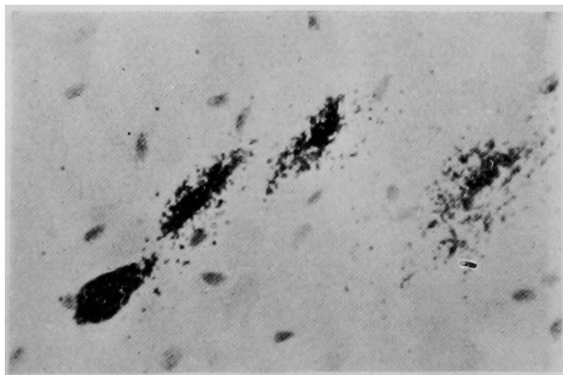
No. 7 ラット大網肥満細胞 ×900  
癌抽出液投与後 Histamine 皮下注射 6 日目, 細胞の膨化像



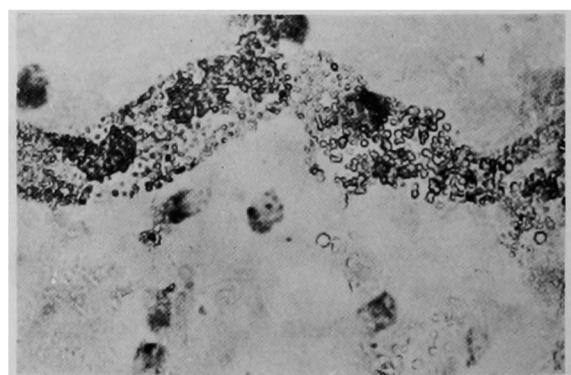
No. 8 ラット腸間膜肥満細胞 ×200  
癌抽出液が投与され更に ACTH 筋注後の肥満細胞, 外形不整の崩壊像



No. 9 ラット腸間膜肥満細胞 ×900  
癌抽出液投与後更に Heparin および ACTH 筋注後の高度の肥満細胞の分裂像



No. 10 ラット腸間膜肥満細胞 ×900  
癌抽出液投与後 Nitromin 腹腔内注射 4 日目, 顆粒の散乱と外形の崩壊



No. 11 ラット大網肥満細胞 ×900  
癌抽出液投与後 Nitromin の腹腔内注射 4 日目, 顆粒の消失像