β -Naphthylamin 長期経口投与により発生した 雌犬膀胱及び腔肉腫様腫瘍に就て

日本医科大学泌尿器科教室 (主任北川漢教授)
公立酒田病院皮膚泌尿器科医長

角 谷 広 男

Hiroo Kakutani

緒 言

1895 年 Rehn が始めて Anilin 色素工場に働く職工に生じた 2 名の膀胱乳頭腫と 1 名の膀胱肉腫患者を報告して以来 Anilin 膀胱腫瘍の問題が注目され、数多くの臨床的又は実験的研究が報告されている。

私は the Journal of Urology Vol 71 No. 5 (1954) Donald 等の論文を追試し、膀胱癌発生を企図したが失敗に終わった。而るに第 1 回実験に於て長期観察 8 頭雌犬中 5 頭に腔壁に肉腫様腫瘍を発生し、更に 5 頭に於ては膀胱粘膜にも同様腫瘍の発生を見、尚 1 頭に於ては鼠蹊リンパ腺転移を起した。更に本腫瘍の移植試験を行い成功した。

本腫瘍の組織学的所見は従来文献に見られる犬腔腫瘍と全く同一であり、リンパ腺転移及び移植試験成績も同様である。然し膀胱壁にかかる腫瘍を発生した報告は文献上発見する事は出来なかつた。更にその発生機序に就いては全く趣を異にし、 β -Naphthylamin の長期経口投与に因るものであつた。然し第 1 回実験に於ては、かかる腫瘍発生を想像だにしかつたため、かかる腫瘍発生は偶発事と見做される恐もありと考え、第 2 回実験を反復した。第 2 回実験に於ては、実験開始前、特に一定期間飼育して腔壁に何等の病変なき事を確認し、実験開始後も実験犬各頭を厳重に隔離飼育して、偶然感染の危険を特に警戒した。かかる条件のもとに行つた第 2 回実験に於ても既に 1 頭に腔及び膀胱に腫瘍を発生せしめ、腔腫瘍は移植試験にも成功した。又他の 2 頭に於ては膀胱腫瘍を発生せしめる事に成功した。腫瘍発生上興味ある所見と考え、こゝに報告する。

I. 実験方法

若い雌の雑犬を使用し、A 群と B 群に分け、A 群は無処置、B 群は膀胱高位切開により膀胱内に大豆大乃至小指頭大結石を挿入した。結石は尿路結石症患者より手術的に摘出したものである。雌犬を使用したのは、

膀胱鏡検査が容易に施行出来るためであつた。実験開始前に膀胱鏡検査によつて病変なき事を確めた。癌誘発物質として Donald 等の報告に従い、 β -Naphthylamin (以下 β -N と略す) を経口的に投与した。その量は初め、彼等と同様 1 日 600 mg 入のカプセルを投与したが失敗した。次いで 600 mg を餌の中に混入して与えたが之又失敗し、結局 300 mg を餌とよく混ぜて投与した。餌は入院患者の食べ残りを使用した。2 週間より 4 週間の間隔を以て検査用膀胱鏡を使用して膀胱粘膜を観察した。検査は全身麻酔のもとに実施し、麻酔は 4% 塩酸モルヒネ溶液 Pro Kg 0.5 cc~1.0 cc を注射した。

実験中 Donald 等の実験と異つた点は、

- 1) 彼等は膀胱の円蓋の半分を尿の接触から弧立させた小さな袋に変型したが、私は之を行わなかつた。
- 2) 私は無処置群と手術的に膀胱内に結石を挿入した群とに就いて同様な実験を行つた。これは膀胱粘膜に絶えず器械的刺戟を与えるためである。
- 3) 投薬量が彼等の半分である事。これは餌が彼等の実験の様に缶詰の犬用食物や牛肉、又新鮮な馬肉等、上等な食物を与える事は経済上の理由から不可能であつたためである。若しその様な上等な食物を豊富に与える事が出来たならば、より大量の β -N を投与摂取せしめる事が出来たかも知れない。試薬混入によつて相当食慾は減退する。

II. 使用薬品

β -Naphthylamine

(2-Aminonaphthalene)

白色、紅赤色の葉状結晶。

水蒸気蒸留が出来る。

D_4^{25} 1.061, mp 111~113°C

熱湯に可溶、アルコール、エーテル可溶。

アンモニヤ性、硝酸銀を還元する。

精製方法：アルコール、エーテルより再結晶。

用途：染料（アゾ染料の製造）

尚第1回実験には粗製の紅赤色結晶を使用し、第2回実験には精製の白色結晶を使用した。

III. 実験成績

第1回実験：実験に供した雌犬はA群（無処置）5頭、B群（膀胱内結石挿入）5頭であつたが、その中各群各1頭は実験開始後7日及び17日で死亡し、比較的長期間観察し得たものは各群夫々4頭であつた。

その生存日数はA群に於ては最短109日、最長873日、B群に於ては、最短252日、最長372日である。

最初の膀胱鏡の変化は尿管口付近の充血であつた。これは平均16週間の潜伏期の後に見られた。更に平均10週間後、前述の膀胱壁に血管拡張が現れた。又血管拡張の上に小さな褐色の上皮肥厚様の斑点が見られ、結局肉眼的及び組織学的検査により、長期観察8頭中5頭に於て、膀胱腫瘍の発生を見、その中1頭は潰瘍を形成した。潰瘍の部位は左尿管口部で178日目穿孔を起して死亡した。尚前述の如く膀胱腫瘍発生以前に5頭に於て腔壁に腫瘍の発生を見、1頭にリンパ腺転移を見た。

第1例 生存日数 873日 弊死

剖検肉眼的所見：膀胱頂部及び三角部に軽度の肥厚があり、少々硬い。頂部の粘膜面は脳廻転状の皺襞をなしており、その範囲は直径2㎝、不整円形で境界は不明瞭である。左右尿管口部に粟粒大の隆起が見られた。腔粘膜は正常で腫瘍は認められない。

組織学的所見：膀胱粘膜に著変はない。一部剝離（人工的？）、粘膜下にリンパ球、単核球、プラズマ球等の小円形細胞浸潤を軽度に見る。又軽度の血管の新生、充血を認める。小さなリンパ濾胞1コあり。筋層漿膜面は殆んど著変なし。腔は重層扁平上皮、粘膜下結合組織著変なし。その深部に於ても著変なし。

第2例 生存日数 321日 撲殺

剖検肉眼的所見：膀胱粘膜は全体に肥厚し、頂部粘膜は軽度に皺襞を形成している。左側壁に2コ、右側壁に尿管口に近く、3コの粟粒大の腫瘍を見る。三角部の血管拡張著明。腔粘膜は殆んど正常。

組織学的所見：膀胱の5個の小腫瘍は後述の肉腫様腫瘍。腔は重層扁平上皮殆んど正常。粘膜下組織も殆んど正常。

第4例 生存日数 252日 弊死

剖検肉眼的所見：膀胱粘膜は全体に肥厚し、頂部粘膜面は皺襞形成著明。両側尿管口部に粟粒大腫瘍を認め、丁度カニの目の様な感を呈する。少々赤味強し。

外尿道口両側、腔粘膜表面に突出した境界明瞭なる腫瘍2コを認む。大いさ $3 \times 2 \times 0.5 \text{ cm}$ 、 $2 \times 1 \times 0.5 \text{ cm}$ 。花椰菜状を呈し、硬度は軟骨様硬、脆弱細碎し易く、剖面光沢あり、灰白色髓様を呈す（第1図）。又右鼠蹊部に $4.5 \times 4.0 \times 2.0 \text{ cm}$ のリンパ腺腫脹（第2図）を認めた。皮膚及び周囲と癒着なく波動なし。軟骨様硬、剖面灰白色髓様、腔腫瘍に同じ。組織学的には腫瘍細胞のリンパ腺転移である。

組織学的に膀胱及び腔腫瘍は何れも同一な肉腫様腫瘍であつた。

第5例 生存日数 398日 撲殺

腔腫瘍発育状況：腔粘膜は242日目（ β -N 投与量 71.4 g ）外尿道口の前後に2コの腫瘍を発見した。小指頭大、食指頭大、何れも乳頭状、表面平滑、紅色。以後投薬を中止して腔腫瘍の態度を観察した。323日目（投薬中止後81日目）腫瘍増大し、胡桃大となる。表面微細顆粒状、接触により容易に出血する。暗赤色に腫脹す。（発情期か？）腔腫瘍腫大のため膀胱鏡検査不能となつた。333日目（投薬中止後91日目）大いさ超拇指頭大に縮少し、表面微細顆粒状、やや赤味を増す。361日目（投薬中止後119日目）大いさ拇指頭大に縮少、表面花椰菜状、硬度軟骨様堅硬となる。398日目撲殺時（投薬中止後156日目）大いさ $3.0 \times 2.5 \times 1.0 \text{ cm}$ 、 $2.0 \times 1.5 \times 0.6 \text{ cm}$ となる。

剖検肉眼所見：第4例と同様膀胱粘膜は全体に肥厚し、頂部粘膜面は皺襞形成著明。両側尿管口部と右側壁に粟粒大の腫瘍を認める。正常粘膜より少々赤味強し。この腫瘍の組織所見は前例同様肉腫様細胞である。

第6例 生存日数 276日 撲殺

腔腫瘍発育状況：腔粘膜には268日目（投薬量 79.2 g ）外尿道口の左右に小指頭大の腫瘍2コを発見した。左方の腫瘍を切除検査する。 $0.8 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}$ 、 0.2 g 表面平滑、色は粘膜面より少々赤い。広底を有し、硬度は軟骨様硬、剖面は腫瘍組織（灰白色髓様を呈する部）が底面のすぐ上部でハート型に約2/3を占めて居り、境界明瞭である。276日目撲殺時、右側の腫瘍は大いさ $0.8 \times 0.8 \times 0.4 \text{ cm}$ で表面覆盆子状となる。

剖検肉眼的所見：膀胱粘膜は頂部及び三角部は肥厚し、頂部粘膜面は直径 1.5 cm の範囲に不整円形で境界不明瞭な脳廻転状の皺襞を形成している。円蓋部及び後壁（右尿管口部の上）に $0.3 \times 0.2 \text{ cm}$ の結節状腫瘍が認められ、膀胱内面に向つて約 0.2 cm 突出し

ている。表面は平滑で色は膀胱粘膜と同じ、触れると硬い。組織学的には肉腫様腫瘍である。

第7例 生存日数 178
日 弊死

剖検肉眼的所見：膀胱粘膜面は皺襞形成軽度、三角部少々肥厚す。左尿管口部に半米粒大の潰瘍形成あり、穿孔す。組織学的検査の結果、腫瘍の一部が崩れ、潰瘍を形成したものと判明した。膀胱粘膜には腫瘍を認めず。組織学的にも著変を認めず。

第8例 生存日数 372
日 撲殺

腔腫瘍発育状況：腔粘膜には131日目（投薬量34.5g）右壁に小指頭大の腫瘍を発見した。乳頭状、少々赤味を帯ぶ。204日目（投薬量55.5g）にて投薬中止、経過観察す。225日目（投薬中止後21日目）蠶豆大となる。小指頭大を切除し、組織学的検査を行い、一部を移植実験に供した。即ち無処置犬第11例

の左乳腺部皮下2カ所へ移植し成功した。232日目（投薬中止後28日目）米粒大を切除、無処置犬第12例の左睾丸に移植し成功した。260日目（投薬中止後56日目）腫瘍は小指頭大となる。米粒大を切除、無処置犬第13例の腔粘膜下へ移植したが不成功に終わった。372日目（投薬中止後168日目） $2.0 \times 1.0 \times 0.6$ cmと小豆大の腫瘍あり。

剖検肉眼的所見：膀胱壁は全体に肥厚し、皺襞形成も著明右尿管口部に粟粒大の隆起あり。

膀胱組織学的所見：膀胱移行上皮はやゝ萎縮状の部を見るが殆んど著変はない。粘膜下ところどころにリンパ濾胞あり、又移行上皮直下に限局性のリンパ球、単核球等の細胞浸潤を認め、粘膜下組織全体に小円形細胞浸潤が軽度に見られる。右尿管口部の粟粒大の隆

第1表 β -ナフチラミン長期経口投与による腫瘍発生状況

犬番号	体重 kg	膀胱内結石 挿入の有無	膀胱腫瘍発生 の有無及び月数	腔腫瘍発生 の有無及び月数	備 考		
1	4.0	—	—	—	873 日間観察死亡		
2	7.0	+	+	11	—	321 日目撲殺	
4	12.5	+	+	8 1/2	+	5 1/2	右鼠蹊リンパ腺転移 252 日間観察死亡
5	6.0	—	+	13	+	8	398 日目撲殺
6	6.0	+	+	9	+	9	276 日目撲殺
7	7.0	—	+	6	—	—	178 日間観察死亡
8	6.0	+	—	—	+	4 1/3	372 日間観察撲殺
9	4.0	—	—	—	+	2 2/3	109 日間観察死亡
21	6.5	+	—	—	—	—	122 日間観察死亡
27	7.0	—	+	22	—	—	目下生存中
28	6.3	—	—	—	—	—	236 日間観察死亡
29	8.0	—	—	—	—	—	138 日間観察死亡
30	10.0	—	+	23 3/5	—	—	目下生存中
31	10.0	—	—	—	—	—	703 日間観察死亡
32	7.5	—	+	22	+	7 1/3	目下生存中
34	6.0	—	不明	—	—	—	目下生存中(22ヶ月間観察) 膀胱鏡挿入不能
36	11.0	—	—	—	—	—	目下生存中(22ヶ月間観察)
37	5.5	—	—	—	—	—	474 日間観察死亡

註：実験4ヶ月以内死亡 10 頭を除く
No. 9 これは第1回実験（粗製紅赤色 β -N. を使用）
以下は第2回実験（精製白色 β -N. を使用）

起は比較的大なるリンパ濾胞であつた。筋層漿膜面は著変はない。

第9例 生存日数 109 日 弊死

腔腫瘍発育状況：腔粘膜に81日目（投薬量24.3g）外尿道口の周囲に示指頭大の腫瘍を発見す。polyp 状で表面は細顆粒状、硬度少々硬し。従来自然に発生する顆粒性膀胱炎と誤診し、膀胱鏡検査時邪魔になつたため切除した。その後再発を見ず、組織学的には肉腫様腫瘍であつた。

剖検肉眼的所見：膀胱粘膜は全体に著明に肥厚し、皺襞形成も著明。後壁及び右側壁に点状出血が認められた。

膀胱組織学的所見：膀胱移行上皮はほぼ正常なるも乳頭状に増生した移行上皮を見る。この細胞は後述の

第2表 腫 瘍

犬番号	体重 kg	膀胱内結石 挿入の有無	腫瘍発見 時期月数	β-ナフチ ラミン投 与量 g	発 生 部 位 数	大いさ及び数
4	12.5	+	5 ¹ / ₃ (切除) 7 ² / ₃ (再発)	48.6 69.6	外尿道口両側 2 " 2	小指頭大 2 小豆大 2
5	6.0	—	8	71.4	外尿道口前後 2	小指頭大 2
6	6.0	+	9	79.2	外尿道口両側 2	小指頭大 2
8	6.0	+	4 ¹ / ₃	34.5	右 壁 2	小指頭大 1 小豆大 1
9	4.0	—	2 ² / ₃	24.2	外尿道口周囲 1	示指頭大 1
32	7.5	—	7 ¹ / ₃	48.6	外尿道口右側 1	小豆大 1

第3表 膀 胱 腫 瘍

犬番号	体重 kg	膀胱内結石 挿入の有無	腫瘍発見 時期月数	β-ナフチ ラミン投 与量 g	発 生 部 位 数	大いさ及び数
2	7.0	+	11	93.9	左 側 壁 2 右 側 壁 3	粟粒大 5
4	12.5	+	8 ¹ / ₂	69.5	両側尿管口部 2	粟粒大 2
5	6.0	—	13	71.4	両側尿管口部 2	粟粒大 2
6	6.0	+	9	79.2	右 側 壁 1 円 蓋 1	帽針頭大 2
7	7.0	—	6	47.1	左尿管口部 1	半米粒大 1
27	7.0	—	22	174.6	後 壁 4	半米粒大 2 小豆大 2
30	10.0	—	23 ² / ₅	193.5	後 壁 10	半米粒大 9 小豆大 1
32	7.5	—	22	176.7	後 壁 6 三 角 部 1	半米粒大 6 小豆大 1

腫瘍細胞に少々似ているが本腫瘍は移行上皮より発生するものとは考えにくい。粘膜下に中等度のリンパ球、単球等の小円形細胞浸潤あり。充血や高度。筋層漿膜面には著変なし。

第2回実験：実験に供した雌犬は最初は第1回実験と同様に、A群（無処置）5頭、B群（膀胱内結石挿入）5頭であつたが、実験開始後、たまたま天候不順にて厳寒のため次々と短期間のうちに弊死し、止むを得ずA群（無処置）を逐次補充し計18頭となつた。そのうち5頭は長期実験施行犬（生存中）であり、その1頭に於て腔及び膀胱に腫瘍を発生せしめ、更に他の2頭に於ては膀胱に腫瘍の発生を認めた。尚他の1頭は膀胱鏡挿入不能であり、膀胱の変化は将来剖検の結果を見なければ不明である。

（腔腫瘍及び膀胱腫瘍の潜伏期と初発部位との関係は第1、第2、第3表の如くである。

実験動物の弊死或は撲殺後は直ちに剖検し、膀胱は前壁、腔は後壁の中央に於て矢状経切割、腎は解剖学

的切開線にて切割を加え、内景を肉眼的に観察し、10%ホルマリン水に固定した。病変顕著な部位は、パラフィン包埋とし、必要に応じて連続切片を製作し染色を施して組織学的研究を行つた。）

第27例 現在生存中

膀胱腫瘍発育状況：652日目（投薬量174.6g）膀胱に腫瘍を発見する。膀胱粘膜は全体に充血軽度で、後壁に小豆大2コ、半米粒大2コ、計4コの腫瘍を認める。何れも表面平滑で polyp 状、色は充血せる粘膜面と同程度の赤味である。

744日目（投薬量202.2g）膀胱粘膜は全体に充血軽度。前記腫瘍は少々増大し、大豆大1コ、小豆大1コ、半米粒大2コとなる。

820日目（投薬量225.0g）膀胱粘膜の充血は軽

度。前記腫瘍は増大し、大豆大2コ、小豆大2コとなる。更に後壁に半米粒大の腫瘍1コ新生す。大豆大の腫瘍は充血せる膀胱粘膜面に比して少々白く見える。

890日目（投薬量246.0g）膀胱粘膜は全体に充血高度となる。大豆大4コ、小豆大1コの腫瘍がやや白味を帯びて膀胱内腔に向つて突出している。

腔粘膜は890日目現在異常を認めない。

第30例 現在生存中

膀胱腫瘍発育状況：708日目（投薬量193.5g）膀胱に腫瘍を発見する。膀胱粘膜は全体に充血は軽度で、三角部に血管拡張を軽度に認める。後壁に於て、左尿管口部の後方に小豆大1コ、頂部に近く半米粒大9コの腫瘍を認める。何れも polyp 状で表面平滑、色は軽度に充血せる粘膜面と同程度の赤味を帯ぶ。

784日目（投薬量216.3g）膀胱粘膜は全体に充血軽度で前記小豆大の腫瘍は大豆大となる。他の腫瘍も少々増大す。以後投薬を中止して経過を観察する。

798日目（投薬中止後14日目）膀胱所見は前回と

大体同様である。

854 日目（投薬中止後 70 日目）膀胱粘膜の充血はやゝ軽度となるも、腫瘍は大豆大のものを除き他は少々増大せる感あり。

膀胱粘膜は 854 日目現在異常を認めない。

第 32 例 現在生存中

膀胱腫瘍発育状況：218 日目（投薬量 48.6g）膀胱粘膜の外尿道口右側に小豆大の腫瘍を発見す。Polyp 状で表面は平滑、色は膀胱粘膜より少々赤い。硬度は軟い。

235 日目（投薬量 53.7g）腫瘍は大豆大となる。その一部（米粒大）を切除し、組織学的に検査す。組織学的所見は第 1 回実験と全く同様の肉腫様腫瘍である。

267 日目（投薬量 63.3g）腫瘍は小指頭大に増大す。表面は細顆粒状となる。硬度もやゝ増す。

311 日目（投薬量 74.4g）腫瘍は拇指頭大に増大し、表面は花椰菜状となり、硬度は軟骨様硬となる。色は少々白味を帯びる。腫瘍の一部を切除し、無処置第 38 例♀の左乳腺部皮下、同じく無処置犬第 39 例♂、第 40 例♂の左睪丸内へ移植を行い成功す。尚β-N にて飼育中の第 1 例♀（腔及び膀胱に腫瘍を認めず）左乳腺部皮下に移植せしものは不成功に終わった。

560 日目（投薬量 151.2g）前記外尿道口部右側の腫瘍は超拇指頭大に増大し、その他に腔前庭で陰挺のすぐ後方に拇指頭大の腫瘍を発見す。表面は花椰菜状で硬度は軟骨様硬、色は膀胱粘膜面よりやゝ白い。

610 日目（投薬量 166.2g）腫瘍の大きさは、夫々雀卵大及び拇指頭大となる。両腫瘍の一部を切除し、無処置犬第 38 例♀の右乳腺部皮下へ再移植し、同じく無処置犬第 41 例♀、第 42 例♀、第 43 例♀の各々左乳腺部皮下へ、又同じく第 44 例♂の右睪丸内へ移植し、第 41 例、第 43 例、第 44 例は成功した。

638 日目（投薬量 171.6g）腫瘍の大きさは、外尿道口部のもの拇指頭大、他は示指頭大に縮少する。外尿道口部の腫瘍の一部を切除し、第 3 号家兎♂、第 4 号家兎の左睪丸内へ移植す。成績陰性。

652 日目（投薬量 178.8g）腫瘍の大きさは、外尿道口部のもの拇指頭大、他は示指頭

大。

728 日目（投薬量 201.6g）外尿道口部腫瘍は雀卵大に増大す。他は示指頭大。

784 日目（投薬量 218.4g）腫瘍の大きさは前回同様。外尿道口部の腫瘍の一部を切除し、無処置犬第 45 例♂、第 46 例♂、第 47 例♂の両側睪丸内へ移植す。

膀胱腫瘍発育状況：652 日目（投薬量 178.8g）久しぶりで膀胱鏡検査に成功する。膀胱粘膜は全体に充血軽度で、三角部に軽度の血管拡張を認める。尚三角部に小豆大 1 コ、後壁に半米粒大 6 コの Polyp 状の腫瘍を発見する。色は膀胱粘膜面と大体同様で表面は平滑である。

その後もしばしば膀胱鏡検査を試みるも外尿道口部の腫瘍が邪魔になり膀胱鏡挿入は不成功に終る。

第 34 例 現在生存中

663 日目（投薬量 180.0g）腔粘膜に異常を認めず。又膀胱所見は膀胱鏡挿入不能のため不明である。

第 36 例 現在生存中

656 日目（投薬量 177.9g）腔粘膜に異常を認めず。

膀胱鏡所見：膀胱粘膜は全体に軽度の充血あり、三角部に軽度の血管拡張を認めるのみにて腫瘍の発生を認めず。

第 2 回実験に於て腔並に膀胱に肉腫様腫瘍の発生を

第 4 表 腔並に膀胱に肉腫様腫瘍発生を証明せずして猝死例

犬番号	体重 kg	膀胱内結石 挿入の有無	生存 日数	死因	β-N. 投与量 g	剖検肉眼 的所見 膀胱 腔	組織学的 所見 膀胱 腔
20	10.0	+	34	病死	9.9	— —	— —
21	6.5	+	*122	〃	33.0	+	+
22	5.7	+	95	〃	28.8	+	+
23	5.0	+	90	〃	27.3	+	+
24	6.5	+	92	〃	27.6	+	+
25	7.5	—	117	〃	35.1	+	+
26	7.0	—	118	〃	35.4	+	+
28	6.3	—	*236	〃	55.5	+	+
29	8.0	—	*131	〃	39.0	+	+
31	10.0	—	*703	〃	192.0	+	+
33	13.5	—	57	〃	17.1	+	—
35	12.5	—	50	〃	8.4	+	—
37	5.5	—	*474	〃	139.5	+	+

註：第 1 表長期（4 ヶ月以上）観察例（*印）5 例を含む

註：剖検肉眼的及組織学的所見は肉腫様細胞以外の变化を意味す。

証明せずして既に弊死した症例の腔及び膀胱の変化を表示すれば第4表の如くである。

IV 腫瘍の組織学的所見

腔腫瘍：極く初期のもの。(第7,8図)粘膜表面に局限性腫瘍あり。表面は重層扁平上皮で被われているが腫瘍組織とは無関係である。その組織像は、腫瘍細胞は富核、密在性、瀰漫性に増生し、相接している。血管を伴った僅かな間質結合組織が細い索状をなして腫瘍組織を小区割状に区分する様に存在し、蜂巢状構造に近い像を呈し、結合組織周辺にはリンパ球浸潤が目立つ。尚少数の好中球も見られる。腫瘍細胞は中等大、円形、楕円形、不規則円形で、胞界明瞭。異型性細胞は少い。原形質は明るく、細顆粒状のものが多い。核は胞体中央に位置し、円形、卵形でクロマチン中等量、細顆粒状で核仁の極めて明瞭のものが多い。核分割像は中等度に認める。

銀染色による格子状線維は腫瘍組織を小区割状に区分する如く、或は不規則網状をなすが、其小区割内に新生侵入したものとは考えられない。周辺部の腫瘍細胞は遊離状である。

増大した腔腫瘍：腔粘膜表面に突出するも境界明瞭。その組織像は大きさの大体揃った細胞が密在性、瀰漫性に増生し、蜂巢状構造はないが、僅かな細い線維索によつて小区割状に区分される所もある。見方によつては細い線維索が樹枝状に入込んでおり、細線維に実質細胞が付着しながら増生しており、細網肉腫状と思われる所見もある。出血巣は殆んどないが、小壊死像が認められる。腫瘍細胞は円形又は不規則円形でかなり種々であるが、大体同じ位の中等大で胞界明瞭乃至やや不明でエオジンに良染する。核は胞体の中央に位置し、核膜明瞭、クロマチンは小乃至中等量で細顆粒状、核仁1～2を認めるものが多い。

核分割像は僅かに認める。銀染色所見は嗜銀線維が細胞間に微細に入込んで見方によつては嗜銀線維に実質細胞が付着する様に増生している。又場所によつては実質細胞を小区割状に区分する如く増生しているが、その小区割内には入込んでいない。(第9図)

腫瘍が増大すると腫瘍細胞は遊離状のものが多くなる様である。又表面を被ふ重層扁平上皮が乳嘴状に増生しているものもある。

膀胱腫瘍の組織学的所見：粘膜下に境界明瞭な腫瘍がある。その表面を被ふ移行上皮は腫瘍とは無関係で、軽度に増生肥厚しているものもある。腫瘍細胞は富核、密在性、瀰漫性に増生し、胞巣像なし、僅かに

毛細管を伴った細い線維索が錯走する。腫瘍細胞は腔腫瘍と同様な所見であるが、殆んど円形、不正円形で遊離状のものが多い。間質の血管周囲性にリンパ球様細胞が中等度に浸潤している。(第10, 11図)

リンパ腺腫瘍(第4例犬)の組織学的所見：リンパ腺実質は殆んど消失し、主として周辺に僅かに認める。大部分は腫瘍細胞転移巣よりなる。腫瘍細胞も腔部腫瘍と同様、富核、瀰漫性に増生し、僅かな細線維索が小区割状に区分する如く存在している。極く一部に腫瘍細胞が線維索に付着しているかの如き所もある。腫瘍細胞の形は腔部、膀胱部腫瘍と同様であるが、円形のものが大部分で、やや大きい感じがする。周辺部の腫瘍細胞で原形質が泡沫状、崩壊状を呈するものあり。一般に核分割像は多い。しかし異型像は軽度である。(第12図)

V 移植実験

1) 材料及び方法

移植用腫瘍材料はβ-ナフチラミン長期経口投与により実験的に発生せしめた犬腔腫瘍及び対照として自然発生犬腔腫瘍を用いた。無菌的に摘出した組織片は眼科用小剪刀を以て生理的食塩水中にて約1/3米粒大に細切し、常にその3コをペレット移植針を用いて移植した。尚移植後に油性ペニシリン30万単位を1回筋注した。

2) 実験成績

a. 第8号犬腔腫瘍より移植

i) 第11号犬♀8.0kgの左第1, 5, 乳腺部皮下へ移植す。第8週目移植部に夫々1×0.5cm, 4×2.2cmの結節状腫瘍を形成す。移植陽性、附属淋巴腺転移陰性。

ii) 第12号犬♂, 7.5kgの左睪丸内に移植す。第8週目鶏卵大となり、硬度硬し。移植陽性、鼠蹊淋巴腺転移陰性。

iii) 第13号犬♀, 7.5kgの腔粘膜下3カ所へ移植す。1週間目移植部粘膜やや腫脹するも2週間目には異常を認めず。8週間目も異常を認めず。移植陰性。

b. 第5号犬腔腫瘍より家兎及びモルモットへ移植

i) 第1号家兎♀3.7kgの左乳腺部皮下, 2カ所へ移植す。3週間目、皮下に半米粒大の硬結を触知するも爾後消散, 8週間目、異常を認めず。移植陰性。

ii) 第2号家兎♀3.6kgの左乳腺部皮下2カ所へ移植す。3週間目、該部僅かに硬結を触知する

も爾後消散, 8 週間目, 異常を認めず。移植陰性。

iii) 第 1 号モルモット ♀
1.2 kg の左乳腺部皮下へ移植す。2 週間目迄局所僅かに限局性硬結あるも爾後消失し, 8 週間目 異常を認めず。移植陰性。

iv) 第 2 号モルモット ♀
1.1 kg の腹腔内へ移植す。8 週間目剖検す。移植陰性。

c. 自然発生腫瘍 (第 14 号犬 ♀) より移植

i) 第 15 号犬 ♀ 8.0 kg の左第 1, 5 乳腺部皮下及び腔粘膜下へ移植す。8 週間目乳腺部に夫々 4×3 cm, 2.7×2 cm の結節状腫瘍を形成し, 腔部は 2×1.5 cm の花椰菜状腫瘍を形成す。移植は腔乳腺部共に陽性。

d. 第 32 号犬, ♀ 腔腫瘍より移植

i) 第 1 号犬, ♀ 5.0 kg (β-ナフチラミン長期経口投与中のもの。腔及び膀胱に腫瘍発生なし) 左第 2, 5 乳腺部皮下に移植す。6 週間目夫々 1×0.7 cm, 0.7×0.5 cm の限局性硬結を触知するも, 9 週間目消失す。移植陰性。

ii) 第 38 号犬, ♀ 10.5 kg の左第 2, 5 乳腺部皮下へ移植す。9 週間目夫々 3×2×1 cm, 0.7×0.5 cm の結節状腫瘍を形成す。移植陽性。

iii) 第 39 号犬, ♂ 9.5 kg の左睪丸内へ移植す。9 週間目鶏卵大となり硬度硬し。移植陽性

iv) 第 40 号犬, ♂ 9.0 kg の左睪丸内へ移植

第 5 表 第 8 号犬腔腫瘍より移植

移植犬 経過週 (W)	第 11 号犬 ♀ 左 I.V. 乳腺部皮下	第 12 号犬 ♂ 左 睪丸内	第 13 号犬 ♀ 腔 粘 膜 下
2 W	大豆大腫脹	反応性腫脹消失	刺 傷 治 癒
4 W	I : 2 cm×1.5 cm V : 2 cm×1.5 cm	r : 2.5 cm×1.8 cm l : 3.5 cm×2.5 cm	異 常 な し
6 W	I : 3×2 V : 3×2	l : 4.5×2.8	異 常 な し
8 W	I : 1×0.5 V : 4×2.2	l : 5×3	異 常 な し
10 W	I : 3×2 V : 5×2.5×1.5	l : 7×3.5	異 常 な し
14 W	I : 3×2.5×0.5 V : 7×5×2.7	l : 5×2.5	異 常 な し
備 考	22 W では I : 3.5×2.0×0.5 V : 8×5.5×3	21 W では r : 2.5×1.8 l : 2.5×1.8	17 W では 異 常 な し
判 定	+	+	-
体 重	8.0 kg	7.5 kg	7.5 kg

第 6 表 第 14 号犬自然発生腫瘍より移植

移植犬 経過週 (W)	第 15 号犬 ♀ 左 I. 乳腺部皮下	第 15 号犬 ♀ 左 V. 乳腺部皮下	第 15 号犬 ♀ 腔 粘 膜 下
2 W	小豆大硬結	小豆大硬結	
4 W	2 cm×1.5 cm	1 cm×0.5 cm	
6 W	2.2×1.6	1×0.7	
8 W	4×3	2.7×2	2×1.5
10 W	4×3×1.5	2.7×2×0.7	2×1.5
16 W	5×3.5×2	3×2.5×1	2.5×2
判 定	+	+	+
体 重	8.0 kg	8.0 kg	8.0 kg

す。9 週間目鶏卵大となり硬度硬し。移植陽性

3) 小 括

- ① 雌犬腔腫瘍の同種族間移植に於ける陽性率は大きい。
- ② 犬より他種族動物, 即ち家兎及びモルモットへ移植せる結果は悉く陰性であつた。
- ③ 移植陽性例の腫瘍発育状況を示せば, 第 5, 6, 7 表の如し。
- ④ 凡て接種後 10 日前後迄は反応性炎症に因る腫

第7表 第32号犬膀胱腫瘍より移植

移植犬 経過週 (W)	第1号犬♀ (β-Naph 飼育犬) 左 II.V. 乳腺部皮下	第38号犬♀ 左 II.V. 乳腺部皮下	第39号犬♂ 左 睪丸内	第40号犬♂ 左 睪丸内
2 W	II : 半米粒大硬結 V : 半米粒大硬結	II : 小豆大硬結 V : 小豆大硬結	r : 3.5 cm × 2.5 cm l : 3.5 cm × 2.5 cm	r : 2.5 cm × 2 cm l : 2.5 cm × 2 cm
4 W	II : 1 cm × 0.7 cm V : 1 × 0.5	II : 2 cm × 0.7 cm V : 1 × 0.5	l : 4 × 3	l : 3 × 2.5
6 W	II : 1 × 0.7 V : 0.7 × 0.5	II : 3 × 1 × 0.7 V : 2 × 0.7	l : 4.5 × 3	l : 3.5 × 3
9 W	II : 0 × 0 V : 0 × 0	II : 3 × 2 × 1 V : 0.7 × 0.5	l : 5 × 3.5	l : 4.5 × 4
12 W	II : 0 × 0 V : 0 × 0	II : 3 × 2 × 1 V : 0.7 × 0.5	r : 3.5 × 2.5 l : 3.5 × 2.8	r : 2.5 × 2 l : 4 × 3
備 考	β-N. 長期経口投与 中のもの瘻及び膀胱 に腫瘍発生なし			
判 定	—	+	+	+
体 重	5.0 kg	10.5 kg	9.5 kg	9.0 kg

隆、腫脹を触れる。而して移植陽性の場合、乳腺部皮下への移植では大体3～4週間目に大豆大より蚕豆大の限局性可動性の結節を生ずる。其の増殖は極めて除々で、雀卵大に達するには6週間より13週間を要し、常に結締組織裏に包まれた結節として拡大性に増殖し、周囲に浸潤癒着する事はない。睪丸内に移植せるものは3～4週間目頃より次第に硬度を増し、腫大し、時に不整凹凸部を触知す。8～10週間で小鶏卵大に達するが、その後次第に縮少し、自然治癒に向うものが多い。

VI 文 献 概 略

1895年 Rehn²⁾ は Fuchsin 工場に於て45名の職工の中2名に膀胱乳頭腫、1名に膀胱肉腫を発見し、それ等膀胱腫瘍の発生原因が化学薬品に因る化学的刺激に在ると発表して以来多くの学者に依つて多数の臨床報告が行われた。即ち1898年 Leichtenstern³⁾、1900年 Wendel⁴⁾、1904年 Posner⁵⁾、1904年 Rehn²⁾の報告に引続き、Fr. Strautz²⁵⁾、Bardenheuer⁶⁾、Rehn²⁾、Schedler⁷⁾、Seyberth²⁵⁾、等の観察が報告された。1906年 Rehn²⁾ が同症例の文献を蒐集した結果によると、15年間に18工場の中7工場に於て、33例の悪性膀胱腫瘍を見て居り、且之等の症例は総て長年月に亘つて Anilin を取扱つて居た職工であつた。Lenenberger⁸⁾ の統計的観察によると1901～1910年間に Anilin 色素工業に携わつた職工の膀胱腫瘍に因

る死亡率は他の者に比して33倍であり、又 Basel の外科 Klinik で50年間に観察された同症例の半数以上が Anilin 色素を取扱つた者であつた。

而して如何なる化学薬品に斯る作用が存するかに就いては Nausauer²⁵⁾ は Anilin, Benzidin のみが腫瘍惹起能を有するとし、Lenenberger⁸⁾ は Anilin, Toluidin 及び β-Naphthylamin に斯る作用が存するとして居るが、多くの学者は Anilin, Benzidin, Naphthylamin 及びその誘導体に腫瘍惹起能を認めて居る。今日文献上該膀胱腫瘍患者が長期に亘つて接触した化学薬品として挙げられるものは、Anilin, Benzidin, Naphthylamin, Toluidin, Xylidin, Cumidin, Diaminisin, Dihydrooxylidin, Fuchsin, Benzopurpurin, Kongorot, Safranin, Anilinblau, Anilingelb, Echtgelb 等である。

是等の化学薬品の膀胱腫瘍惹起能の強弱に就いては、Schwerin 及び Curschmann⁹⁾ は所謂 Anilin 膀胱腫瘍の発生頻度は Naphthylamin 工場が最高であるとし、Oppenheimer¹⁰⁾ は Anilin 工場が最高で Benzidin 及び Fuchsin 工場はこれに次ぐとして居る。

是等化学薬品の体内侵入機転に関しては、先づ其等の蒸気が呼吸道より吸引され、吸収されるものと解されて居り、(Büttner, Simon,²⁸⁾ その他²⁹⁾) 又皮膚を通じて、或は経口的に体内に侵入するものと考えられ

て居る。(Permann 及び Staehler¹¹⁾)

1925 年独乙国政府は染色工場の衛生状態改善に関する法律を制定したが、之によつて工場内の充分な換気及び清潔が要求され、職工は完全に被蔽された作業着を着用し、作業が終了した直后には必ず入浴する様になつてからは所謂 Anilin 膀胱腫瘍の発生は著しく減少した。

膀胱腫瘍の実験的研究に関する現在迄の文献を渉猟するに、1895 年 Rehn²⁾ の報告以来、種々の芳香族、Anilin を以て長期間実験動物を処理し、以て膀胱腫瘍を人工的に形成せんとする試みは多数の学者によつて為されたが、多くは不成功に終つている。即ち Curschmann⁹⁾、Grandhomme¹⁵⁾ は化学薬品を経口的に投与、Posner⁵⁾、Huldschiner²⁵⁾、Jaffé⁸⁾、Kern²⁵⁾ は Anilin, Toluidin, Benzidin を吸引せしめ、Askanazy⁹⁾、Oppenheimer¹⁰⁾ Fischer²⁵⁾ は Benzidin, Toluidin を皮下に注射したが、総て膀胱腫瘍形成を見るに至らなかつた。

1930 年に至つて初めて Schär²⁰⁾ は Naphthylamin 蒸気を家兎に長期間吸引せしめ、膀胱腫瘍形成に成功した。即ち実験家兎 16 例を四分し、其の各々に毎日 100 mg 宛を吸引せしめた。斯くして 1 カ年実験された家兎では、膀胱に上皮の増殖、結締組織及び間質の肥厚、円形細胞の浸潤が認められた。其の中最も長期間実験された 2 例には膀胱腫瘍が形成された。其の 1 例は α -Naphthylamin を 20 カ月吸引せしめた家兎であつて、扁豆大の膀胱乳頭腫を形成し、他の 1 例は β -Naphthylamin を 2 年間吸引して居り、多発性膀胱乳頭腫を発生し、其の一部には悪性所見が認められた。即ち上皮の細胞は大きく、其の配列は不規則であり、空泡化した核を有し、諸所に異型の核分裂が認められ、又多数の細胞巣が存し、個々の上皮突起は深部組織に侵入増殖を起せる像を呈した。1932 年には Perlmann 及び Staehler¹¹⁾ は Anilin 及び β -Naphthylamin を家兎の皮下に毎日注射し、70 例中 7 例に膀胱乳頭腫を形成した。

Hueper, Willey 及び Wolf⁴⁵⁾ 等は雌犬に β -N. を毎日皮下注射及び経口投与して 12 カ月～32 カ月の実験に於て 12 例の膀胱に乳頭腫及び癌腫を形成し、其等の病変は Anilin 職工に見られる病変と全く一致して居たと報じている。

Donald¹⁾ 等は 10 頭の若い雌の雑犬と 29 頭の若い雄の家兎を用い、膀胱の円蓋の半分を尿との接触から孤立した小さな袋に外科的に変形した後、発癌物質

として β -N. を毎日経口投与し多数例に膀胱腫瘍を発生せしめた。犬に於ては膀胱鏡的に変化を観察した。しかし円蓋に尿の自由な流れを許された膀胱の 1 例を除いて、腫瘍は円蓋には発生しなかつた。そして如何なる腫瘍も尿との接触なしには膀胱上皮の中で发育しないと述べた。

翻つて本邦に於ける膀胱腫瘍の実験的研究を顧るに、1936 年佐々木²²⁾ 及び其の門下生は *o*-Amidoazotoluol 加食餌により白鼠を飼育して Hepatom 形成に成功した。其の際 100 日以上実験を続けた 163 例中 66 例に膀胱乳頭腫を発生せしめ、368 日間実験した 1 例には真性癌性化した乳頭腫を発生せしめた。又大塚及び長尾²³⁾ は *o-m*-Dimethylazobenzol を以て同様の実験を行い、122 日以上実験した 13 例に例外なく乳頭腫を発生せしめた。更に 1937 年長尾²⁶⁾ は 4-oxy-2-3-Dimethylazobenzol によつても亦膀胱乳頭腫を形成した。又丸谷²⁵⁾ は *o*-Amidoazotoluol により原田²⁵⁾ は *o*-Amidoazotoluol の acethyl 化したものにより、夫々膀胱乳頭腫を形成し得た。山崎及び佐藤²⁴⁾ は、Anilin 及び *o*-Amidoazotoluol を家兎の皮下に注射した結果 Anilin によつては 12 例の実験家兎に最長 216 日間の実験に於て、膀胱粘膜の増殖を惹起し得ず、*o*-Amidoazotoluol によつては 14 例中 3 例に乳嘴様増殖を惹起した。1940 年西村²³⁾ は発癌 Azo-性化合物の殆んど全部に共通的に存在して居る *o*-Toluidin を用いて膀胱腫瘍形成に成功した。即ち家兎の皮下に長期間注射した実験では 5 例中 4 例に陽性成績を挙げ、前処置として人工的膀胱頂部側室内に *o*-Toluidin を挿入した後、長期間に亘り同剤を皮下注射した家兎の 1 例にも腫瘍形成を認めた。又海獺に同剤を注射した実験では 8 例に乳頭腫様変化を惹起せしめ得た。尚白鼠に於ては皮下注射によつては陽性成績を挙げ得なかつたが、塗布試験では 2 例に陽性成績を認めて居る。1941 年石川²⁶⁾ は β -N. の皮下注射により実験家兎 36 例中 18 例、実験海獺 63 例中 14 例に膀胱乳頭腫を形成せしめ得た。又家兎の膀胱頂部に人工的側室を作り、其の中に β -N. 及び 3,4-Benzpyrene を挿入した後更に β -N. を長期間皮下注射した実験では β -N. 挿入を行つた 10 例中 9 例に、3,4-Benzpyrene 挿入を行つた 8 例中 6 例に夫々膀胱の乳嘴状変化を認めた。西村及び石川は各薬物を家兎の皮下に注射した実験例に所謂発芽現象 (Sprossung) が間質表層、結締組織及び血管より起り、之が上皮層に侵入せるものと認むべき像を見、化学薬品の発癌作用は

其れが尿中に排泄せられて、膀胱粘膜に作用するものでなく、血行によつて膀胱結締組織に運ばれ、此処の結締組織殊に血管を刺戟して、先づ其の増殖を促し、為に該部が乳嚢状に突起するものと推断するを妥当とするとしている。1942 年細田²⁷⁾ は家兎に *p*-Toluidin-olivenöl 溶液及び *m*-Toluylendiamin (2-4-Diaminotoluen) Alkohol 溶液を毎日長期に亘り皮下注射を施して、前者は 20 頭中 6 頭 (2+4) に、後者には 20 頭中 7 頭 (4+3) の乳頭腫様変化及び乳嚢状増殖を見た。しかし細胞の異所的乃至異型の増殖を来し、悪性化せる像は認めなかつた。そして有害な化学薬品の発癌作用は尿中に排泄されて膀胱粘膜表面に作用し、其の増殖を来す機序は第二次的意義を有するもので、主として血行により膀胱粘膜結締組織内に運ばれ、この血管を刺戟する事により結締組織及び上皮細胞の増殖が行われて乳嚢状突起形成が行われ、膀胱乳頭腫の発生を見るに至ると推断するのが妥当であると考えたと述べている。又 1942 年酒井²⁸⁾ は Anilin を以て家兎の膀胱粘膜に直接刺戟を与えた場合にも 19 例中 9 例、Anilin 或は β -N. を海狸に経皮的に与えた場合にも 15 例中 11 例及び 16 例中 12 例、又 Anilin, β -N. 或は *o*-Amidoazotoluol を白鼠に経口的に与えた場合にも、夫々 19 例中 5 例、14 例中 6 例、5 例中 5 例の膀胱に乳頭腫性増殖を惹起した。膀胱乳頭腫性増殖はそれを惹起する刺戟が化学薬品の直接作用によるも或は又化学薬品の経皮的乃至経口的投与による遠隔作用によるも先づ上皮下結締組織の増殖に始まり、其の部の血管は新生拡張の像を呈し、後に上皮の増殖が之に随伴するものと考えられる。又屢々結締組織性の小さな突起が間質から上皮層内に侵入せる像及び嶋嶼状の上皮細胞群が上皮下結締組織内に侵入せる像を認めたが、是等は上皮下結締組織の増殖に次いで起る変化であると解されると。そして乳頭腫性増殖発生部位及び其の組織学的所見は体内に侵入せる化学薬品が発癌物質として尿中に排泄せられ膀胱粘膜を直接刺戟して膀胱腫瘍を招来するとの説を支持する事実を示しているものと考えられると。

又種々の機械的及び化学的刺戟を直接膀胱に作用させて腫瘍を形成せんと試みた実験も甚だ多い。[Lipschitz²⁶⁾, Th. Bauer²⁹⁾, Latteri²⁵⁾, Maisin 及び Picard³⁰⁾, Picard³⁰⁾, Puccinelli²⁶⁾, Röffo³¹⁾, 池松³²⁾, 風間³³⁾, 中本³⁴⁾, 渡辺³⁵⁾, 山崎及び佐藤²⁴⁾, 西村²⁵⁾, 石川²⁶⁾, 酒井²⁷⁾]

VII 文献に見る犬陰腫瘍の概略

犬腫瘍の比較病理に關しては内外を通じて多数の研究報告がある。而してその種類に至つては甚だ多様であるが、是を人類腫瘍に比較すると興味ある特異性を発見する事が出来る。即ち犬腫瘍の大半は円形細胞肉腫様乃至夫に類似の構造を有するものであり、1932 年今牧^(b-11) が文献より集め得たものは 54 例の多きに達し、是等は凡て肉眼的には結節状、乳頭状或は polyp 状をなし、組織学的には円形細胞の密群より成るものであり、而もその殆んど総ては陰部に原発している。斯る事實は人類に於て陰部腫瘍特にその肉腫を見る事は寧ろ稀有であり、甚だ興味ある現象である。而して是等陰部腫瘍は各学者により見解が異なり、從つて命名を異にするが、その生物学的及び組織学的態度は凡て略同一であり、犬種族間に交尾により屢々伝搬せられる事実等よりして是が果して真性肉腫であるか、又犬陰部に特有なる伝染性新生物であるかは古来医学者並に獣医学者間に問題とされた点であり、今日医学者の多くは是を人類円形細胞肉腫に一致すべきものと見做しているが、その所説は必ずしも帰一したとはなし難い。本新生物に關する研究は腫瘍学上興味あるものの一つであり、累代移植、組織培養、生物学的治療等その業績は枚挙に暇がない。然るに実験的に犬の腔及び膀胱に肉腫様腫瘍を発生せしめた事は未だ文献上は見ない。又自然発生腔腫瘍を有する犬に於て同様な新生物が膀胱に存在したと云う報告もない。

VIII 考 按

文献上報告された多数の膀胱腫瘍の実験的研究業績を通覧するに、膀胱に加えられた刺戟が機械的たると化学的たるとを問わず長期間之を直接膀胱粘膜に作用せしめると、程度の差こそあれ早晚該粘膜の増殖が惹起せられることが首肯される。

私は実験的に膀胱内に結石を挿入したが、臨床的に膀胱結石は Kaufmann²⁸⁾ によれば癌腫形成を惹起するものの様であるが Hückel²⁸⁾ は膀胱結石は腎盂結石とは反対に殆んど腫瘍形成に参与しないと云つてゐる。Dubner²⁸⁾ は膀胱結石が腫瘍発生以前に長期に亘つて存在した場合にのみ原因的關係ありと考えるのが妥当であるとしている。

既述の如く文献上報告された実験成績は乳頭腫状増殖或は癌腫であり何れも上皮性腫瘍である。私の実験は初め膀胱癌発生を企図して実験を追試したにも拘らず定型的乳頭腫乃至癌腫発生には失敗し、却つて文献に未だ報告されない肉腫様腫瘍を腔並に膀胱に発生せしめた。腔腫瘍は従来多数見られる雌犬に於ける自然

発生腫瘍に肉眼的並に組織学的所見全く一致し、淋巴腺転移並に移植試験も文献報告と何等異なる処はない。第1回実験に於ては偶発感染を完全に否定し得る細心な考慮は払わずして行つた実験ではあるが、8頭中その大多数、5頭(62.5%)に発生した事並に発癌物質を多量に含んだ尿を以て最も湿潤され易い外尿道口付近に初発した事は偶発感染のみを以て説明する事は出来ない。更に文献上未だ報告されない膀胱にも同様腫瘍を発生した。又かゝる偶発感染の危険を特に重視して行つた第2回実験に於ても同様、腔並に膀胱腫瘍を発生せしめる事に成功した事は、私の実験成績は β -Naphthylaminの長期経口投与による結果と断定して差支ないと思ふ。

結 論

雌犬を使用し β -Naphthylaminを長期間経口投与し、文献上未だ報告されない肉腫様腫瘍を腔及び膀胱に発生せしめる事に成功した。腔腫瘍は従来多数見られる雌犬に於ける自然発生腔腫瘍に肉眼的並に組織学的に全く一致し、淋巴腺転移並に移植試験も文献報告と何等異なる処はない。厳重に隔離しての飼育及び発癌物質を多量に含んだ尿を以て最も湿潤され易い外尿道口付近に初発した事は偶発感染とは認め難い。而して更に文献上未だ報告されない膀胱に迄同様腫瘍を発生した。是等の事は私の実験が β -Naphthylaminの長期投与による結果と断定して差支ないと思ふ。

腫瘍の発生機序は、体内に侵入した化学薬品が発癌物質として尿中に排泄せられ、腔及び膀胱粘膜を直接刺戟して腔及び膀胱に腫瘍を発生するものと考えられる。

腫瘍状変化の発生する頻度及び程度は発癌物質の使用期間の長きにより高くなる事は拒み得ざる事実であるが、動物の個々に就いて云えば必ずしも平行的関係の存在するものでなく、寧ろ動物各個が腫瘍状変化の発生に特異的素因を有するものであるが如く想像される。

尚膀胱内結石挿入は腫瘍の発生を促進した様に推定される。

私の実験に於ける腫瘍発生状況は次の通りである。

1. 4 kg 以上の雌雑犬を使用した。
2. 毎日 β -Naphthylamin(略 β -N.) 0.3 g を食餌に混入して飼育した。使用薬品は第1回実験は粗製着色 β -N.を、第2回実験には精製白色 β -N.を使用した。
3. 腫瘍発生率は長期飼育犬に於て腔33.3%(6/18)

膀胱44.4%(8/18)であつた。

4. 1頭に於て鼠蹊淋巴腺転移を発生した。
5. 腫瘍発生迄の日数は、腔では最短81日、最長276日、平均185日であり、膀胱では最短178日、最長708日、平均416日であつた。
6. 腫瘍発生迄の β -N.総量は、腔では最低24.3 g、最高79.2 g、平均51.1 gで膀胱では最低47.1 g、最高193.5 g、平均114.1 gであつた。

本論文の要旨は昭和31年5月第55回日本皮膚科学会総会、昭和31年5月第214回日本泌尿器科学会東京地方会、昭和32年3月第45回日本泌尿器科学会総会及び昭和33年10月第26回日本医科大学医学会で発表した。

引 用 文 献

- a. 膀胱腫瘍に関する文献
- 1) Donald F. Mc Donald and Roland R. Lund: J. Urol. **71**, 5, (1954)
- 2) Rehn: Verh. dtsch. ges. chir. (1895); **33** 236, (1904); **34** 226, (1905); **35** 313, (1906)
- 3) Leichtenstern: Dtsch. Med. Wschr. **45**, (1898)
- 4) Wendel W.: Mitt. a.d. Grenzgeb. f. Med. U. Chir. **6**, **15**, (1904)
- 5) Ponser: Zschr. Urol., **18**, H. 8, (1913)
- 6) Bardenheuer: Verh. dtsch. ges. chir., (1904)
- 7) Schedler R.: Inang. Dis. Basele, (1905)
- 8) Lenenberger, S.G.: Bruns Beitr. Kl. Chir., **69**, H. 2, (1910) **80**, H. 2, (1912)
- 9) Curschmann: Zbl. Gewerbehyg. **8**, (1920)
- 10) Oppenheimer: Zschr. Urol. Chir., **21**, 336, (1933)
- 11) Perlmann u. Staehler: Kl. Wschr., **47**, 1953, (1932)
- 12) Schmiedeberg: Arch. exp. path. u. pharm. **8**, 10
- 13) Kuchenbecker: Zbl. Gewerbehyg., **8**, (1920)
- 14) Müller, A.: Münch. med. Wschr., **77**, 1387, (1933)
- 15) Grandhomme: W. Heidelberg. G. Köstner. (1896)
- 16) Cook, J.W., and others: Am. J. Cancer, **29**, 219, (1937)
- 17) Ferguson, R.S.: J. Urol. **31**, (1934)
- 18) Joffe: Zbl. Pathol. **31**, 3, (1920~1921)
- 19) Askanazy: Dtsch. med. Wschr. **19**, (1904)
- 20) Schär: Dtsch. Zschr., **226**, (1930)
- 21) Heuper, W.C.: Arch. Path. **25**, 856, (1938)
- 22) 佐々木隆興: 科学, **11** (昭 11)
- 23) 大塚一郎, 長尾直亮: 癌 **30** 565, (昭 11)
- 24) 山崎順, 佐藤正市: 皮尿誌 **42**, 106, (昭 12)
- 25) 西村幾夫: 日泌尿会誌 **29**, 9 (昭 15), **29**, 11

- (昭 15)
- 26) 石川昌美：日泌尿会誌 **30**, 1 (昭 16)
- 27) 細田寿郎：日泌尿会誌 **33**, 2 (昭 19)
- 28) 酒井俊司：日泌尿会誌 **33**, 5 (昭 19)
- 29) Bauer : Verh. Dtsch. Ges. f. Urol. (1926)
- 30) Maisin u. Picard : Cpt. rend. Soc. de biol., **96**, 13, 1058, (1927); Ref. : Zbl. H.u. G., **25**, 624, (1928)
- 31) Röffo : Zbl. H.u.G. **42**, 185, (1932)
- 32) 池松 : 京都医学誌 **17**, (大 9)
- 33) 風間美頭：癌 **16**年, (大 11), 癌 **17**年 (大 12)
- 34) 中本 : 癌 **23**年 (昭 4)
- 35) 渡辺静：皮膚科紀要, **23**, (昭 8), **24**, (昭 9) **25**, (昭 10)
- 36) 藤巻良知, 木村哲二, 和田喜治, 島田定明：癌 **23**年, **1**, (昭 4)
- 37) 吉田富三：癌 **29**年, **361**, (昭 10)
- 38) 今北力, 黒田学, 田口毅：日新医学, **41**, **6**, (昭 30)
- 39) Abeschouse. B.S. and Schrlis, I : Urol and Cut. Rev., **55**, **1**, (1951)
- 40) Ash, J.E. : J. Urol. **44**, 135, (1940)
- 41) Bonser, G., Clayson, D. and Jull, J : Lancet, **261**, 286, (1951)
- 42) Bratton, A.C. and Marshall, E.K., Jr. : J. Biol. Chem., **128**, 537, (1938)
- 43) Davis, E. : J.A.M.A. **137**, 450, (1948)
- 44) Gay, D.M. : J. Urol. **31**, 126, (1934)
- 45) Hueper, W.C., Wiley, S.H. and Wolfe, H. D. : J. Ind. Hyg. and Toxicol., **20**, 46, (1938)
- 46) Hueper, W.C. Briggs, F.R. and Wolfe, H. D. : J. Ind. Hyg. and Toxicol., **20**, 85, (1938)
- 47) Mellors, R. and Hlinka, J. : Cancer, **5**, 242, (1952)
- 48) Stiring, C. and Ash, J.E. : J. Urol., **45**, 342, (1941)
- 49) Waller, J.I. and Hamer, H.G. : J. Urol. **64**, 651, (1950)
- b. 可移植性犬腔腫瘍に関する文献
- 1) 山極勝三郎：癌 **3**年, **474**, (明 42)
- 2) 桂田富士郎：癌 **3**年, **455**, (明 42)
- 3) 山本耕橘：福岡医科大学雑誌, **12**年**346**, (大8)
- 4) 松井芳雄：癌 **4**年 **123**, (明 43)
- 5) 山本耕橘：京都医学会誌, 第**6**次総会誌**15**(明42)
- 6) 向山孝之：中央医学会雑誌, **28**, **82**, (大 10)
- 7) 金谷：京都医専校友会雑誌, **15**, **38**, (明 42)
- 8) 市川厚一：癌 **11**年, **213**, (大 6)
- 9) 河村叶一：日本外科学会雑誌, **13**, **15**, (明 45)
- 10) 松葉重雄, 広江 巖：中央獣医学会誌, **40**, 307, (大 15)
- 11) 今牧甲子男：癌 **24**年, **369**, **512**, (昭 5)
癌 **25**年, **268**, (昭 6)
癌 **26**年, **1**, **29**, **190**, (昭 7)
癌 **27**年, **91**, **456**, (昭 8)
- 12) 土江義雄, 幡谷正明：日本獣医学雑誌, **3**, 631, (昭 16)
- a) の 32), 34 は 26) 石川論文より引用した。
- b) の 7) は 11) 今牧論文より引用した。

第4号犬 腫瘍
252日目。β-N. 投与量 75.9 g
第 1 図

第4号犬 右鼠径リンパ腺転位
252日目。β-N. 投与量 75.9 g
第 2 図

第5号犬 腫瘍
253日目。β-N. 投与量 71.4 g
第 3 図

第6号犬 膀胱腫瘍
276日目。β-N. 投与量 71.7 g
第 4 図

第 8 号犬 腔 腫 瘍
225 日目。β-N. 投与量 55.5 g
第 5 図

第 32 号犬 腔 腫 瘍
311 日目。β-N. 投与量 74.4 g
第 6 図

腔 腫 瘍 弱 拡 大
第 7 図

腔 腫 瘍 強 拡 大 (800 倍)
第 8 図

第 9 図
膀胱腫瘍 (銀染色)

第 10 図
膀胱腫瘍 拡大

第 11 図
膀胱腫瘍

第 12 図
移行腺癌

第 11 号雌犬 (第 8 号犬腔腫瘍より
左乳腺部皮下へ移植 5 週間目)
第 13 図

第 12 号雄犬 (第 8 号犬腔腫瘍より
左睪丸内へ移植 5 週間目)
第 14 図

第 38 号雌犬 (第 32 号犬腔腫瘍より
左乳腺部皮下へ移植 12 週間目)
第 15 図

第 39 号雄犬 (第 32 号犬腔腫瘍より
左睪丸内へ移植 12 週間目)
第 16 図