

ケイ酸ゾルによるラットの実験的肉芽腫

大沢実験治療学研究所 (所長 大沢 勝博士)

山下 多恵子・大沢 京子・瀬戸 陽一
ヤマシタ タエコ オオサワ キョウコ セト ヨウイチ

(受付 昭和 34 年 10 月 8 日)

私は Homburg 大学生化学教室 R. Ammon 教授の厚意により分与された 16.242 g % のケイ酸ゾルをラット腹腔内に注射してその影響を観察し、認むべき結果を得たのでここに報告する。

I ケイ酸ゾルの毒性

16.242 g % のケイ酸ゾルを原液とし、蒸留水で稀釈して 15% 溶液を作り、これを雌性、体重 15 g 前後のマウスの腹腔内に注射し、Behrens-Kärber 法によつて LD₅₀ を測定し、表 1 の如き成績を得た。

(第 1 表)

経過	注射量 cc						
	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1
生存数 (疋)	0	1	3	4	5	5	6
死亡数 (疋)	6	5	3	2	1	1	0

そこで本実験には更にその 10 倍稀釈たる 1.5% 溶液を使用したのが、活動力喪失、体重減少、飼料に対する無関心等は見られず、毒性は極めて弱くことを知った。

II ケイ酸ゾル単独実験

16.242 g % ケイ酸ゾルを原液とし、蒸留水で稀釈した 1.5% 溶液を注射用とした。実験に供したラットは雌性、体重 100~150 g のもの 3 疋を選んで、その左下腹部を剃毛し、アルコールで消毒後 1.5% ケイ酸ゾルを週 3 回の割合で 0.4 cc, 0.6 cc, 0.8 cc, 1.0 cc と 1~2 週間毎に増量しつつ腹腔内に注射した。注射開始後 2~3 カ月して腹部の膨隆が顕著となつたので、空気栓塞 (心臓内注入) 又はエーテル吸入により致死せしめて、剖検した。

肉眼的には腹腔内に著変を認めた。即ち大網膜及び腸間膜及び肝、脾等の表面に極めて多数の灰白色、粟粒大乃至米粒大の大小種々の硬い結節の発生を認め、又全例数の 1/2 に僅少ではあつたが、リバルタ反応陽性の滲出液の貯溜を認め、且腹膜及び各腹部臓器は互に強く癒着しているのを認めた。東大病理学教室吉田富三教授の鑑定を仰ぎケイ酸ゾルによる肉芽腫なることが確認された。

(第 2 表) ケイ酸ゾル単独実験

群		ケイ酸ゾル単独群		
経過	ラット番号	2	3	4
注射期間 (カ月)		2	2	3
ケイ酸ゾル注射量 (cc)		18.5	20.4	31
体重 (g)	開始時	150	132	141
	終了時	172	153	163

III ケイ酸・その他併用実験

そこでラット 15 疋を選び、5 疋づつ 3 群に分ち、ケイ酸ゾル単独群、butteryellow・ケイ酸ゾル群、酢酸 Uran・ケイ酸ゾル群とした。ケイ酸ゾル単独群には 1.5% ケイ酸ゾルを 0.4 cc, 0.6 cc, 0.8 cc, 1.0 cc と 1~2 週間毎に漸次増量しつつ腹腔内に注射し、又 butteryellow・ケイ酸ゾル群にはケイ酸ゾルを前群と同様に、注射すると同時にラット背部中央の毛を直径 2~3 cm 円形状に刈り込んで、其処に 10% butteryellow (dimethyl aminoazobenzol) を十分に塗布し、酢酸 Uran 群には前回同様ケイ酸ゾルを注射すると同時に酢酸 Uran (1 cc 中に 0.1 mg 含有) を 0.2 cc づつ腹腔内に注射して経過を観察し

Taeko YAMASHITA, Kyoko OSAWA & Yoichi SETO (Osawa Institute for Experimental Therapeutics) : The experimental granuloma in rat, caused by silicic acid sol.

(第 3 表) ケイ酸ゾル・その他併用実験

経過	群 ラット番号	butteryellow ケイ酸ゾル群					酢酸 Uran ケイ酸ゾル群					ケイ酸ゾル単独群				
		6	7	8	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	22	23
注 射 期 間 (カ月)		2	2	4.5	5.5	4.5	4.5	4.5	3	2	2	2	3	2.5	2.5	4
ケイ酸ゾルの注射総量 (cc)		25.5	19.3	46	56	47.4	48.5	50.2	28.18	4.20	2.2	21	27.6	25.4	24.0	42.2
体 重 (g)	開 始 時	123	132	133	150	142	132	123	111	152	141	132	123	134	143	121
	終 了 時	145	152	156	261	240	245	234	232	162	156	144	148	157	161	137

た。ラットはどれも2~4.5カ月間生存し、その間食欲良好、体重増加等も順調であつて死亡に至るまで表3の如く注射を継続することを得た。

butteryellow 及び酢酸 Uran は共に発癌物質であつて、ケイ酸ゾルによる肉芽腫発生の他に、それより更に退行変性の著しい病変が附加されることを期待して併用注射したのである。

さて死亡後これらのラットを剖検したが肉眼的には三群間には著明なる差違は認められず、共に前実験に見られたと同様の病変が少々広範囲に存在するのを認めたに過ぎない。

IV 病理組織学的所見

型の如くパラフィン包埋を経て Haematoxylin・Eosin 重染色、Van Gieson 氏染色等を主として行つた。

(大網膜及び腸間膜)

ここには殆んど線維化した陳旧なものから比較的新しいものまで新旧種々の肉芽腫が多数形成せられ、その中心部は線維性であり、末端周辺部は細胞成分に富んでいる。即ち周辺にリンパ球・plasma 球・単球等を主とする円形細胞浸潤、中心寄りには fibroblasts fibrocytes 等が認められ、又少数ながら capillary の増生も存在した。又 Van Gieson 氏染色によつてかなり結合織の増生が認められたが、これは明らかにケイ酸粒子の刺激によつて発生したものと考えられる。

(肝 臓)

大小種々の円形肉芽腫を多数発生する。これは Glisson 氏鞘に致するものと、一致しないものがあつて部位は必ずしも一定しない。そして主として fibroblasts. fibrocytes 等より成る。一部リンパ球、plasma 球等も散在する。又網状織内皮系の増生も著明に認められ、肝の sinusoid は著

明な拡張部もあつて、その部及び中心動脈には著明な鬱血があり、一部には出血(+)~(++)が認められた。

(脾 臓)

被膜の肥厚増生及び癒着等の外、汙胞の網状織内皮系等の増生が著明に認められた。

V 考 按

前述の如く5%ケイ酸ゾルをラット腹腔内に2~5.5カ月間にわたり18.5~31cc注射して、腹腔内に肉芽腫の多数発生するのを認めた。

梶原¹⁾は精製したケイ藻土を週1回ラット腹腔内に注射し、同時に背部皮肩に Fowler 液を週2~3回塗布して腹腔内に肉芽腫の発生を見たとして、病理学的所見に於ても本実験成績と略一致した所見を認めている。

次はケイ酸単独使用で発生した肉芽腫に更にそれより退行変性の強い病変が附加されることを期待して、ケイ酸ゾルと発癌性物質たる butteryellow との併用群及びケイ酸と放射能的性質を有する酢酸 Uran (1cc 中 0.1 mg を含有し、ポリエチレン製容器に保存し、ガラスの溶融防止を計つた)との併用群と、ケイ酸ゾル単独群との比較検討を試みたが、三群間には有意義の差違は認められなかつた。

鶴崎²⁾は10%二酸化トリウムをラットに注射して肉腫を発生、又 Meyer & Gottlieb³⁾は、Uran 化合物はその放射能的性質により細胞の触媒作用に影響を与え、これを障害すると述べているが、本実験に於けるケイ酸ゾル注射期間は2~5.5カ月間、同注射総量18.4~56ccであつて、使用期間、使用量が少々不十分であつた感が無いでもない。更に毎回注射量を少くして更に長期間にわたり注射を継続出来たらば期待に近い結果が

得られたのではないかとも考える。

VI 結 論

以上の実験の結果次の結論を得た。

1) 16.242 g % のケイ酸ゾルの $LD_{50}=30$ cc/kg (その 15%溶液) で、本実験使用の 1.5 % 溶液は毒性は弱い。

2) ケイ酸ゾルをラット腹腔内に反覆注射して、腹腔内に多数の肉芽腫の発生を認めた。

3) ケイ酸ゾル単独注射群とケイ酸ゾル・butteryellow 併用群, 及びケイ酸ゾル・酢酸 Uran 群とに分けてラットに注射を行つた結果、共に腹腔内に肉芽腫の発生を認めるのみで、三群間には有意義の差違は認められなかつた。

引用文献

1) 梶原 彊：日病理誌 40 (1951)

2) 鶴岡 宏：癌 37 (5) 404 (1943)

3) Meyer, u. Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie als grundlage der Arznei-behandlung. (1933)

附 録 図 説 明

第1図：腹腔内肉芽腫の肉眼的所見, 大網膜, 腸間膜, 肝, 脾等の表面に多数の灰白色粟粒大の結節を認める。

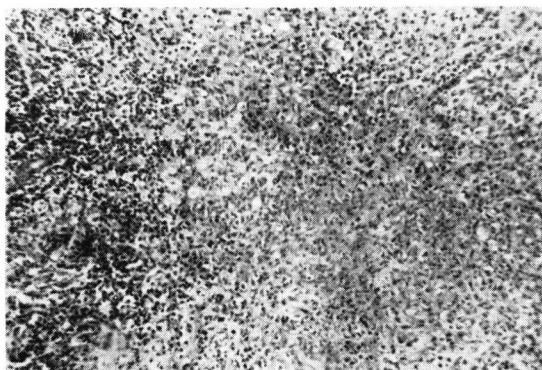
第2図：大網膜肉芽腫の検鏡所見, Haematoxylin・Eosin 染色・(10×10) 中心部寄りには fibroblasts, fibrocytes 等を顕著に認め, 周辺部 (写真の右方) は円形細胞浸潤を著明に認める。

第3図：肝臓・Van Gieson 氏染色 (10×10)

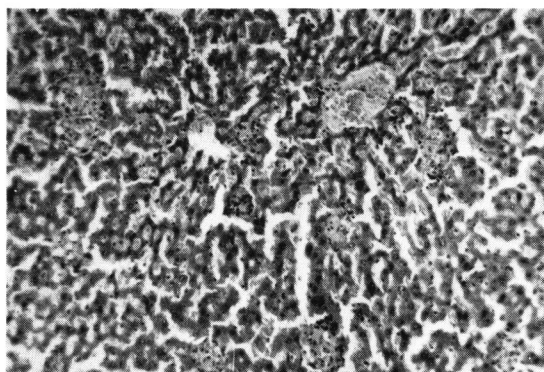
肝細胞索の配列は乱れ, 円形肉芽腫を多数に認め, 静血は顕著である。



第 1 图



第 2 图



第 3 图