

# 人型結核菌体抽出多糖体成分 (S.S.M.: Special Substance, Maruyama) の抗癌作用に関する研究

—末期癌剖検症例を中心とした癌の治療と  
結核の治療に関する病理学的考察—

川崎医科大学 実験病理

木 本 哲 夫

(昭和60年9月6日受付)

## Anti-tumor Activity of Polysaccharides of Human-Type Mycobacterium Tuberculosis (SSM: Special Substance, Maruyama): Pathological Studies on the Autopsy Cases Treated with SSM for a Long Period of Time

Tetsuo Kimoto

Department of Pathology, Kawasaki Medical School

(Accepted on September 6, 1985)

最初免疫療法として登場した人型結核菌体抽出多糖体 (SSM: 丸山ワクチン) は今日厚生省治験薬として 20 余万人の癌患者が登録使用しているが、今回の一連の研究で、その抗癌作用についてはリンパ球, *macrophage* を主体とする免疫機転のみからは納得すべき結果が得られなかった。著者は生体内癌細胞に関してはリンパ球, *macrophage* よりも癌間質細胞からのコラーゲン産生と増殖が抗癌作用には極めて重要な役割を果たすことを乳癌症例の知見に基づいて、ヌードマウス移植癌の一連の実験で報告してきた。この際、生体内では癌に対して非特異的に賦活化したリンパ球, *macrophage* は癌細胞の傷害性よりも、むしろ癌間質からのコラーゲン増殖の促進に役立ち、ひいては抗癌作用として極めて重要な意義を有することを報告した。今回はさらに SSM 使用末期癌多数例の治験例の中から 10 例の剖検例を中心に検討した結果、臨床経過の遅延とともに全例にコラーゲン増殖の促進がみられ、癌封じ込めによる癌浸潤、転移阻止が SSM 長期使用例に見られた。この際、本来の SSM-A, B 処法は少なくとも 1 年以上の生存期間が必要で、癌発見早期より使用する必要がある、転移した癌巣の小さいものほど著効があった。また、癌は CT 等によって大きくなりつつも SSM 使用によって組織学的に内容は異なり、癌破壊壊死部の修復機転が進行し、癒痕化へと著しい進展が認められた。このコラーゲン増殖は肺転移巣よりも肝転移巣に著明であり、結核乾酪巣の癒痕化と癌壊死部の癒痕化とは極めて病理組織学的に類似し、初期においては血管系由来の線維芽細胞、内皮細胞等がコラーゲン増殖の主役を演ずるが癌浸潤破壊による全身の間葉系細胞、筋線維、神経線維、軟骨組織、さらに癌細胞自身、コラーゲン産生源となった。

Ten cases treated with SSM for a long period of time were studied histologically following autopsies with the objective of comparing the anti-tumor activity with that in the tumor-xenografts of nude mice treated with SSM. As a result it was found that the most significant anti-tumor activity resulting from SSM treatment was collagenation from stromal interstitial cells and the cancer cells themselves. It is also significant that collagenation was promoted by lymphocytes and macrophages stimulated non-specifically. SSM-A or B must be used efficiently and quickly if invasion or metastasis of cancer is to be prevented. Collagenation due to SSM treatment was more predominant in metastatic cancer lesions in the liver than in ones in the lung. In the case of a breast cancer reported in a previous investigation of treatment with SSM, remarkable calcification was found in a metastatic cancer lesion confined by collagenation, and this prevented infiltration of cancer cells.

The collagenation of cancerous lesions by SSM treatment resembled the healing of tuberculosis by collagenation.

Key Words ① SSM ② Autopsy cases ③ Breast cancer ④ Collagenation

## はじめに

最近、従来の制癌剤の隘路を開けるものとして、生体内の生理活性物質にヒントを得て、生体応答調整物質 (BRM) と呼ばれる各種物質が発表され注目を集めている。これらの物質は癌細胞を特異的に狙い撃ちする働きがあるとして研究が進められているが、この BRM 源としては免疫担当細胞としてのリンパ球、マクロファージが研究の主体を占めていることは言うまでもない。

著者は *in vitro*, *in vivo* とを問わず増殖旺盛な生体内間質細胞、特に fibroblast の重要性を発表し、前報では制癌効果としても間質および細胞外マトリックスより産生される collagen がいかに重要であるかを発表してきた。<sup>1)~6)</sup> 他方、広く癌の病理解剖学的知見に基づいて考えると、生体内で発癌し増殖をするすべての癌細胞が無限の増殖を続けるものでなく、癌細胞と言えども一部の癌細胞は必ず循環障害による栄養路の遮断、代謝障害により局所的、時には広汎な壊死に陥ることは日常観察するところであり、必ずしも制癌剤効果とは断定し難い所見も見逃すことができない。問題はこの癌壊死部が

生体組織の著明な破壊を伴っていることである。

著者は前報<sup>2), 3), 6)</sup> で人型結核菌体抽出多糖体成分が、血管系を中心とする間質細胞から collagen 増殖を促進し、癌壊死巣の修復機序を促進し、ひいては瘢痕化した結合組織層が癌進行、浸潤の barrier となることを乳癌患者治験例と併せてヌードマウス実験治験と併行して、著者の SSM に対する知見を発表してきた。

今回は岡山労災病院外科の御援助を得て、貴重な SSM 注射末期癌患者の剖検症例をはじめ同病院外科 原田英樹 部長の 岳父 姫井逸美氏剖検、岡山大学医学部三朝温泉研究所古元嘉宏部長御母堂の貴重な剖検症例の病理学的検索の機会に恵まれ、SSM に対する臨床治験例について著者の見解を報告しておきたい。また、SSM は人の難治の皮膚結核症に著効を奏するが、癌病巣の治癒機転は結核病巣の治癒機転と比較すると癌が細胞免疫の成立が困難である点を除いて両者の治癒機序は必ずしも無関係でないことを付記し報告しておきたい。



## 末期癌患者 SSM 使用症例報告

剖検症例 1<sup>1)-5)</sup> (R. A. 232)

31歳, 女性, 左乳癌 (浸潤性腺癌) 術後多発性転移を来し, SSM-A, B 長期注射により 4年 8 か月通院加療を受けた症例 (岡山労災病院外科).

### 現病歴

昭和54年 7 月 4 日生検 (昭和54年 7 月16日 ~ 9 月19日入院) で infiltrating adenocarcinoma と診断. 同年 7 月18日 左側乳癌摘出術 (Br + Maj + Ax). 転移のため両側 oophorectomy. I. supraclavicular lesion に 4000 $\gamma$  Co<sup>50</sup> 1 回照射, 以後死亡前まで約 3 年間 SSM-A, B 1 日おき皮下注射を続け, その後は SSM-A 2 cc 以上皮下注射を行った.

昭和57年10月27日 左癌性胸水貯溜 (昭和57年11月1日 ~ 昭和58年1月8日), SSM 多量胸腔内注入にて消失. 右癌性胸水貯溜, SSM 多量胸腔内注入にて消失.

昭和59年1月初めより頸項部痛, 頸部運動障害, X-P にて頸椎骨 C<sub>4</sub> に転移.

昭和59年1月6日再入院 (術後 4 年間は転移多数を認めたが, 疼痛なく主婦業に従事し通院, この間 SSM-A 多量の皮下注射により左側皮膚転移巣の脱落等についてはすでに報告した.)<sup>2), 3)</sup>

### 入院後経過

昭和59年2月10日 左胸水貯溜出現, SSM 注入.

同年2月16日 腹部膨満感増加, 疼痛増強. 頸項部痛は軽減.

同年2月23日 左胸水増強, 胸腔穿刺 820cc.

同年2月25日 腹部膨満著明 (イレウス様).

昭和59年2月25日 全身状態次第に重篤となり, 午後1時57分永眠す. (SSM 総量 A: 1164 アンプル (A), B: 1164A)

主なる臨床検査成績 (昭和59年1月26日)

免疫グロブリン G. 2520, A. 192, M. 360, D. 2.0, E. 330

免疫抑制酸性蛋白 (I. A. P.): 470  $\mu$ g/ml

### 臨床上の疑問

- 1) 左胸水貯溜が昭和57年11月より消失したこと.
- 2) 胸壁背部の皮膚転移は中心部より色素沈着消失し脱落治癒の所見.
- 3) 皮膚癌転移はカサプタ化し脱落. 新生, 再生皮膚出現. 周辺部に新しい皮膚転移再発を認めながら次第に瘢痕脱落し治癒過程を示している.
- 4) 骨転移は次第に増強している.
- 5) 横行結腸部の腫瘍塊の状態 (腹腔転移).
- 6) 左右胸膜炎の状態.
- 7) SSM の治療効果として多発転移をしながら著しい延命効果のあったこと.

### 病理解剖診断

1) 左乳癌および多発性転移 (左右癌性胸膜炎, 横行結腸転移) 胸部皮膚, 第4頸椎, 第2腰椎, 骨盤・肋骨転移.

A) 癌転移巣における癌間質コラーゲン増殖による「癌封じ込め」<sup>2), 3)</sup> と癌細胞の変性消失による著しい癌増殖浸潤の抑制 (Fig. 1).

B) 転移病巣の癌細胞の変性萎縮と石灰化 (腎,

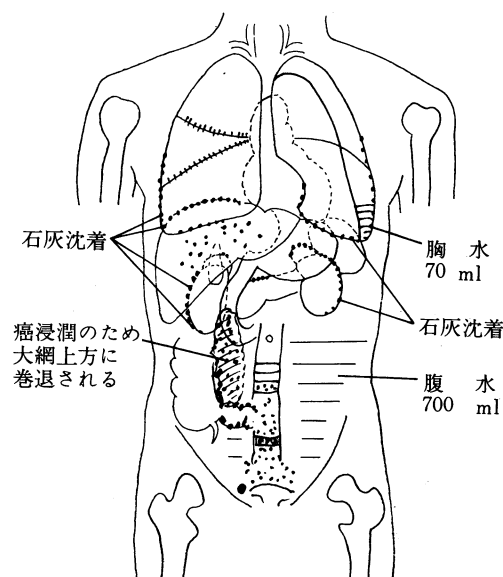


Fig. 1. Autopsy case 1. 31 years old. Female.  
1. breast cancer (adenocarcinoma) and metastasis.

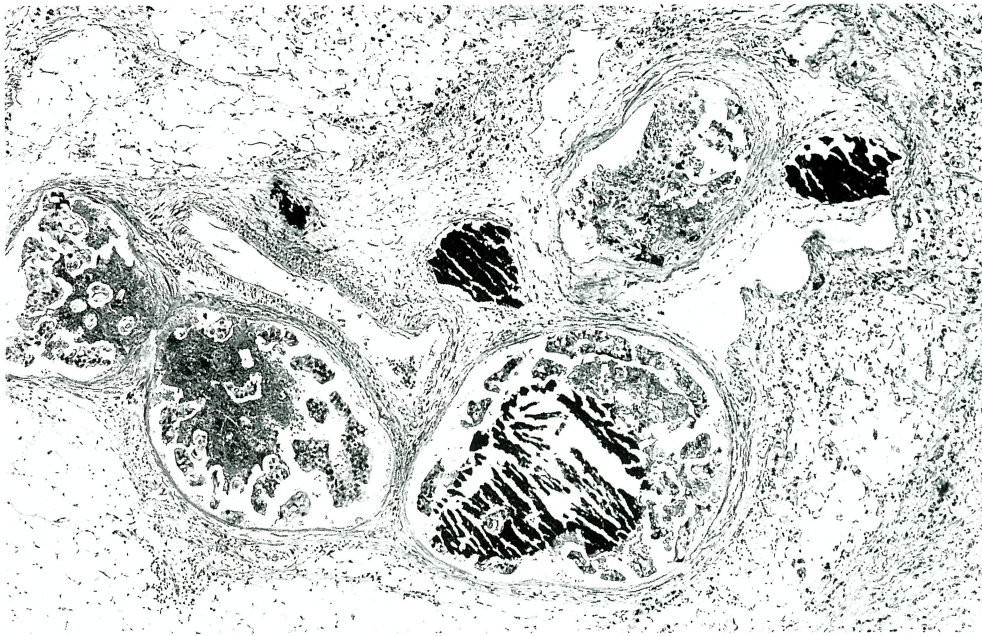


Fig. 2

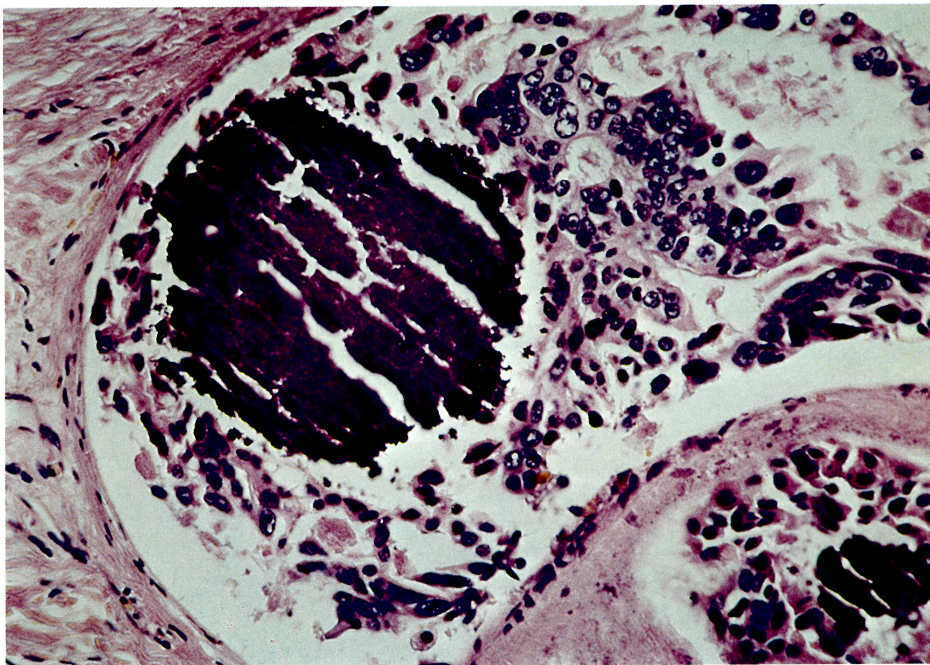
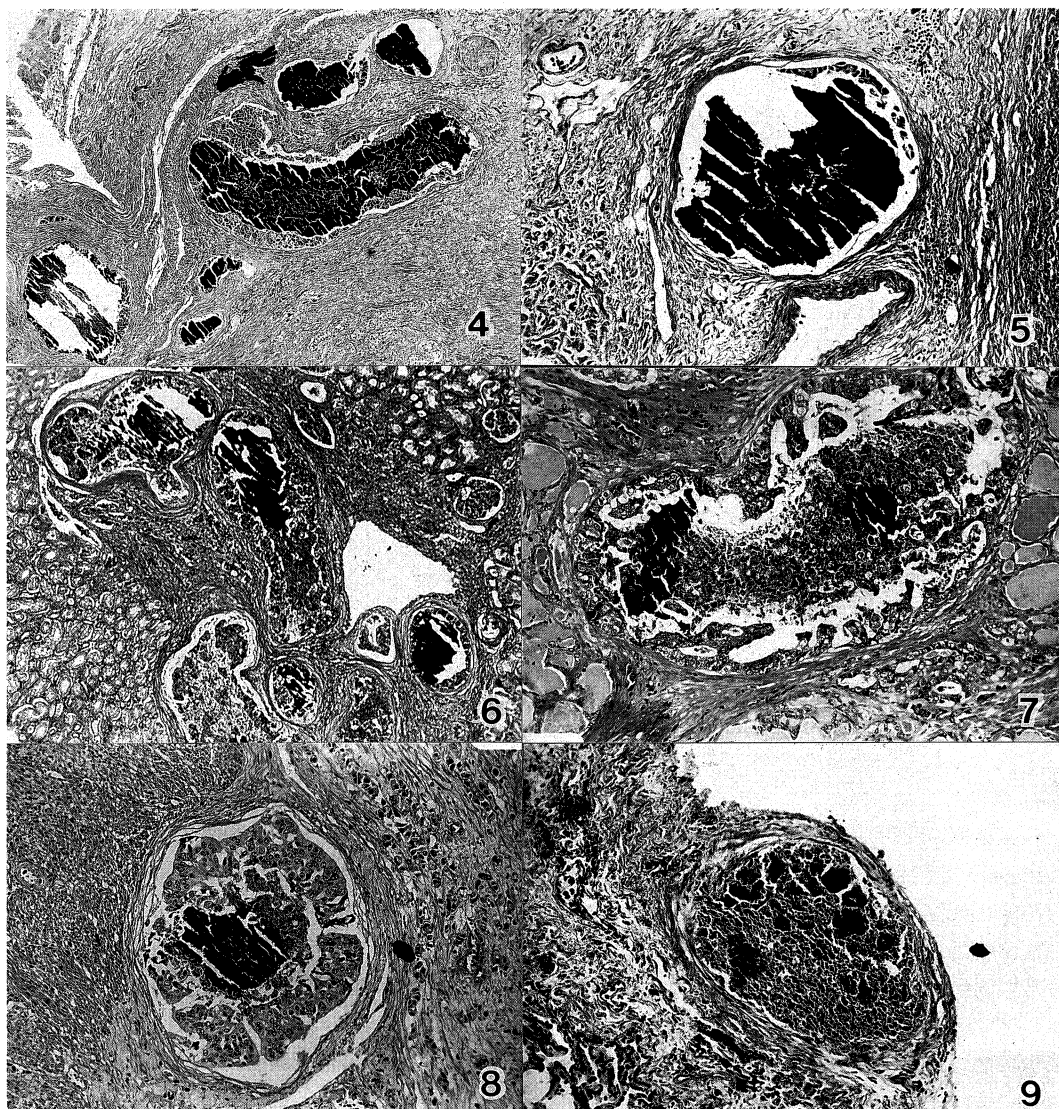


Fig. 3

**Figs. 2~9.** Autopsy case 1. H-E stain.

Calcification of metastatic necrotic cancer following confinement by proliferation of stromal collagen.

**Figs. 2, 3:** Metastatic cancer in the peritoneum. Fig. 2: (4×10), Fig. 3: (20×10).



**Figs. 4~9.** Calcification and confinement of metastatic cancer.

**Figs. 4, 5.** Cancer confined by stromal collagenation in the capsule of the r. adrenal gland. Fig. 4: (4×10), Fig. 5: (10×10).

**Fig. 6:** Cancer confined by collagenation in the r. kidney (10×10).

**Fig. 7:** Cancer confined by collagenation in the l. thyroid gland (10×10).

**Fig. 8:** Cancer confined by collagenation in the uterus (10×10).

**Fig. 9:** Cancer confined by collagenation in the l. pleura (10×10).

腹膜，胸膜，横隔膜，肝等の転移巣) (Figs. 2~8).

2). 多発転移による壊死組織の修復機転と癌巣の限局化.

癌性腹膜炎: 左右胸膜，両腎被膜，横隔膜，後腹膜リンパ節と腹膜，大網(左腹部の塊状

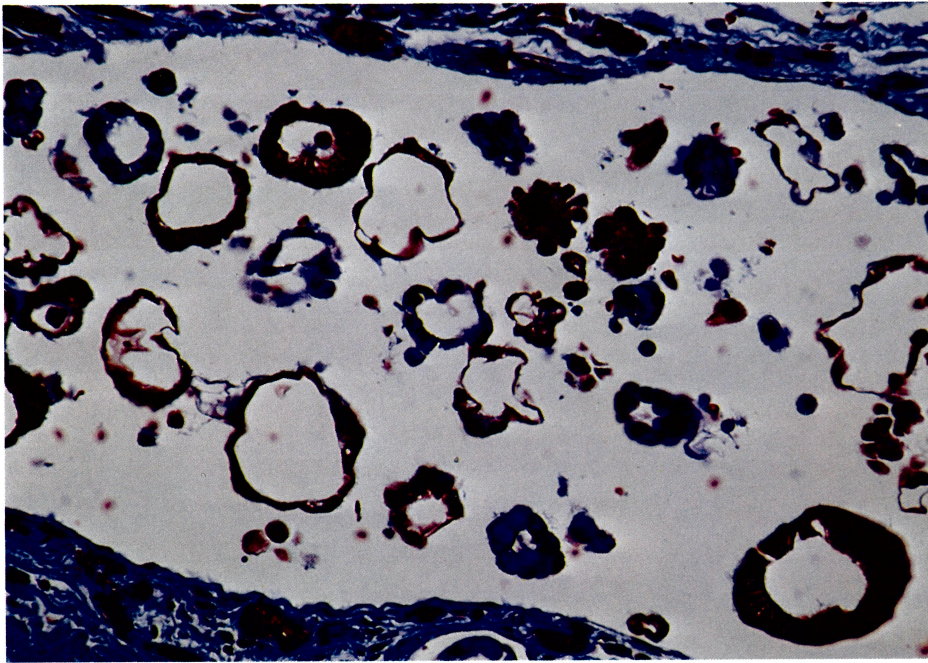
化)，子宮周囲，肝，腰椎骨. 肺内転移は肉眼的には認められない.

3) 皮膚転移巣の癰痕化と脱落(前報).<sup>2)</sup>

4) 癌性腹膜炎: 特に右側腹膜大網転移巣の癒着による横行結腸部の不完全イレウス.

5) 左癌性胸水 約 100cc, 右癌性胸水 消失.





**Fig. 10.** Autopsy case 1.

Degradation and disappearance of cancer cells confined by collagenation in the 1. pleura. Masson stain (20×10).

#### 病理組織学的所見の総括

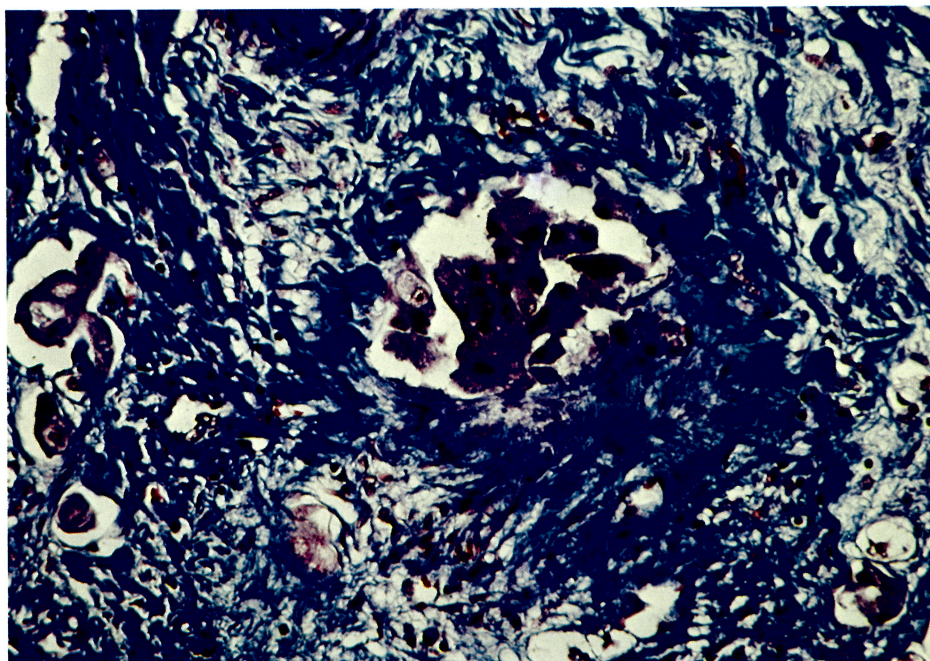
**Figure 1** に示すように転移は主としてリンパ行性に表在性の転移が主体であった。

転移巣はいずれも境界が極めて鮮明で、長年月の担癌状態としては小巣でかつ限局性であった。肺では胸膜 (**Figs. 9, 10**) を除き肉眼的には不明で、組織学的には肺間質(リンパ管腔内)内に限局していたことが印象的であった。またリンパ球を活性化したり癌細胞殺傷の所見は見られなかった。すなわち、全転移巣で SSM によるリンパ球活性化を強調する病理像は見られなかった。胸膜、腎外膜等表層性の転移と癌性腹膜炎が主で、最も癌の増殖が著明であったのは腰椎で癌細胞は原発巣が腺癌であるのに、この部分では低分化型の腺癌のびまん性浸潤による骨破壊が著明であった。しかしこの部分でも collagen 増殖は著しく網目状に増殖し各癌細胞を囲繞し硬癌を示していた。次に注目すべき所見は肝転移巣であった (**Fig. 11**)。大きいのは拇指頭大でほとんどのものは小豆大以下の境界

鮮明なものであった。癌巣はいずれも著明な collagenation のために網目状の著明な線維化を起こしていた。すなわち sinusoid の血管間質成分を主とする格子状線維の増殖と境界鮮明な collagen 増殖による封じ込めが著明であった。重要なことは血管周囲間質からの collagen 増殖で、血管内への癌浸潤は抑制されていることは前報のリンパ節転移およびヌードマウスでの実験と同じであった。また、肝は転移が散在しているが、小形で限局性であった (**Fig. 11**)。健康部の肝細胞の変性、壊死はほとんどなく、collagen 増殖も健康肝の肝硬変を誘発する所見なく、すべて癌浸潤による変性壊死巣に局限していた。

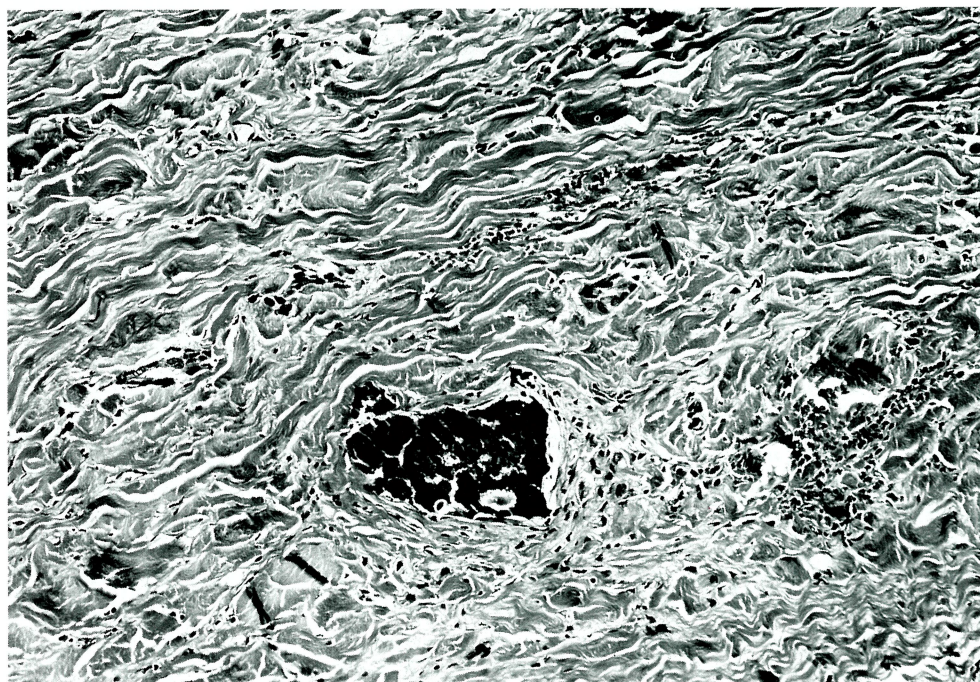
この際、特記すべきは転移癌巣の石灰化である。皮膚転移 (**Fig. 12**) をはじめ、副腎周囲、腎、甲状腺、子宮等の転移巣は強固な間質増殖による「封じ込め」現象とともにこの包囲による癌細胞の変性、萎縮消失に次いで癌巣の石灰沈着が至るところに見られた (**Figs. 2~8, 12**)。





**Fig. 11.** Autopsy case 1.

Disappearance of metastatic cancer cells confined by collagenation in the liver.  
Masson stain ( $20\times 10$ ).



**Fig. 12.** Autopsy case 1.

Infiltrating cancer cells were calcified and disappearing due to confinement in the  
skin. H-E ( $10\times 10$ ).

治験症例<sup>2), 17)</sup>

43歳(初診時), 女性, 左側乳癌(腺癌) 癌性潰瘍, 卵巣, 骨盤転移, 皮膚転移, リンパ節転移のため手術不能. SSM 単独投与6年.

本症例の推移は, すでに経過報告<sup>1)~3)</sup> したものであるが SSM 注射により左側乳癌潰瘍の治癒を来し約4年以上は日雇いとして働いていた症例である, SSM-A, B注射後, 手の挙上も不可能であった癌浸潤による潰瘍は治癒し6年間癌腫は残存したが潰瘍部での再発はなかった. ただし初診時すでに発見された腰椎の転移は5年を経て悪化し, 骨破壊を伴い初診時より約6年を経て鬼籍に入った. 剖検の機会に恵まれなかったが, 初診後5年腔部への転移巣<sup>6)</sup> はすでにふれたように, 癌巣内で, 癌細胞は癌間質よりの著しい collagen の増殖により封じ込まれ, 変性, 壊死を来し組織片の半領域は線維化, 瘢痕化を来し (Figs. 13~15) 一部では新しい癌

細胞浸潤(腺管腺癌)部がみられるが, 増殖, 浸潤と同時に癌間質の fibroblast の増殖が著明で, fibroblast よりの collagen 産生が極めて顕著であった (Figs. 14, 15). この collagen 増殖により消失中の癌細胞自身, ところにより網目状の線維化がみられた (Figs. 16~18).

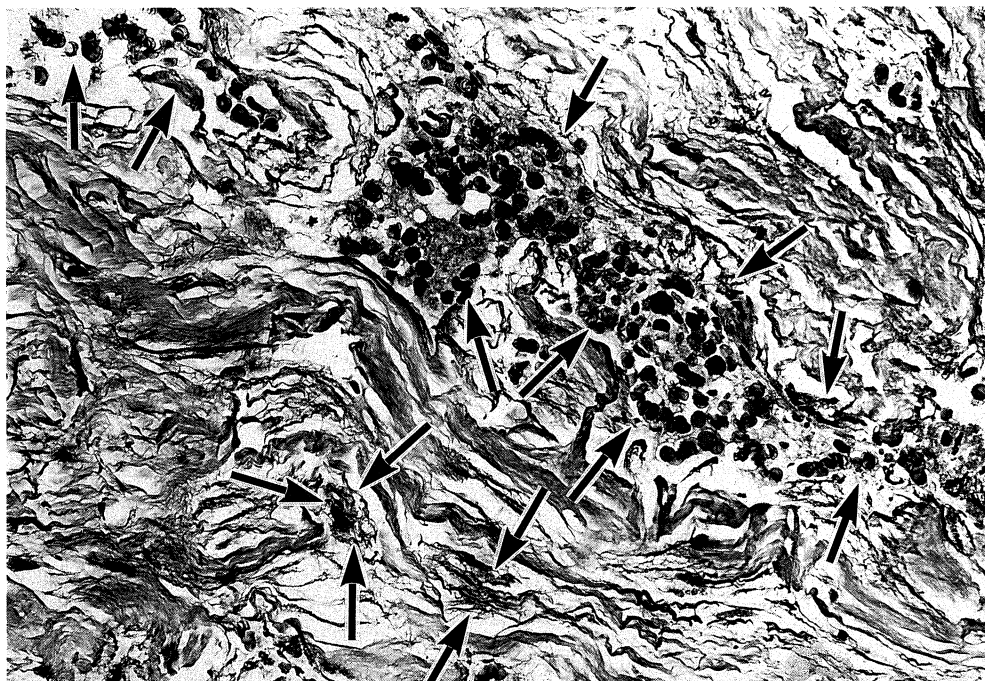
## 剖検症例2 (R. A. 182)

60歳, 男性, 右後腹膜に原発した悪性中皮腫と浸潤発見後 SSM 治験2年.

## 臨床経過の概略

昭和55年5月より腹痛あり. 同年8月25日, 下腹部の疝痛が始まり, 急性虫垂炎の疑いもあるとして岡山労災病院外科へ紹介され入院. 入院当日虫垂切除術施行. その際, 大網部に腫瘤を発見し切除. 生検で悪性中皮腫と診断.

退院後, 通院外来で SSM-A, B 注射を続ける.



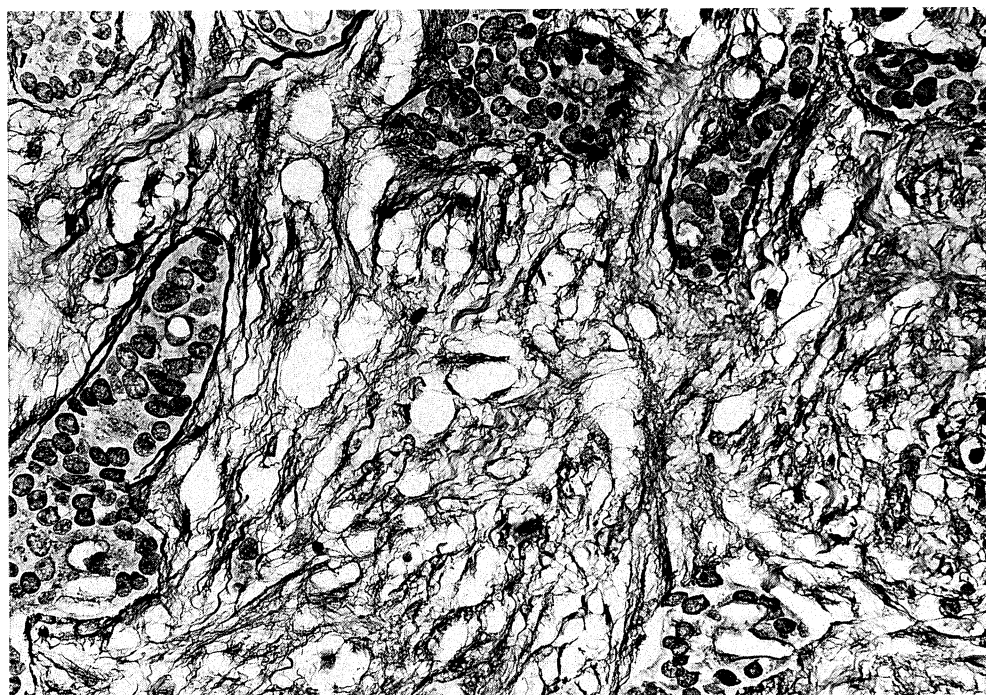
Figs. 13~18. Clinical case. Metastatic breast cancer; Necrosis and disappearance of cancer cells confined by remarkable proliferation of stromal fibroblasts in the cervix.

Fig. 13: Degeneration of cancer cells confined by ramarkable collagenation (arrows). Pap stain (20×10).





**Fig. 14:** Necrosis and disappearance of cancer cells followed by collagenation (arrow). Pap stain (20×10).



**Fig. 15:** Collagen production and proliferation from stromal fibroblasts surrounding cancer cells. Pap stain (20×10).

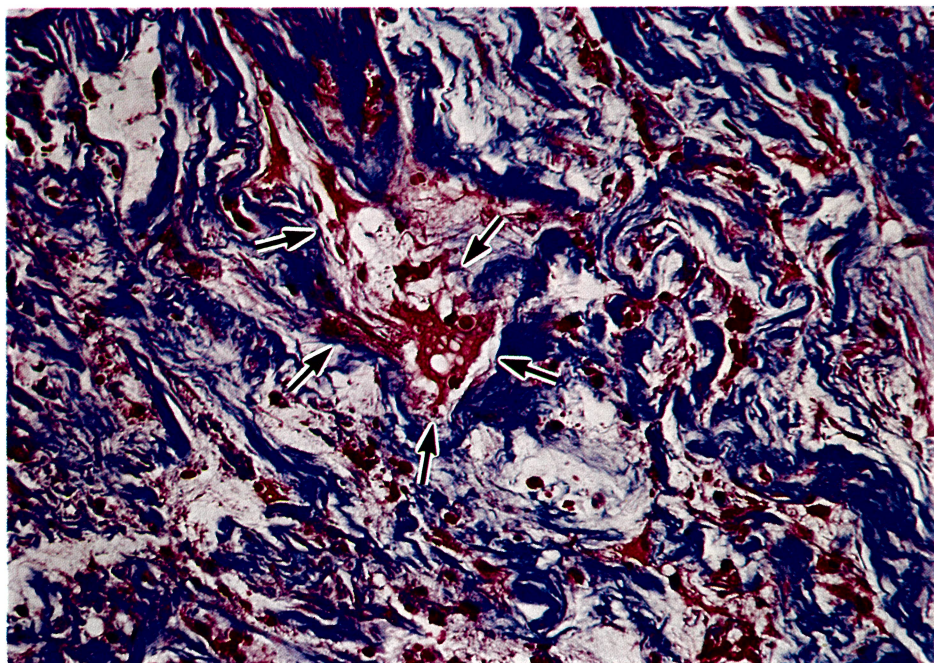


Fig. 16: Some of the cancer cells were degraded by collagenation and became fibrous (arrows). Masson stain (10×10).

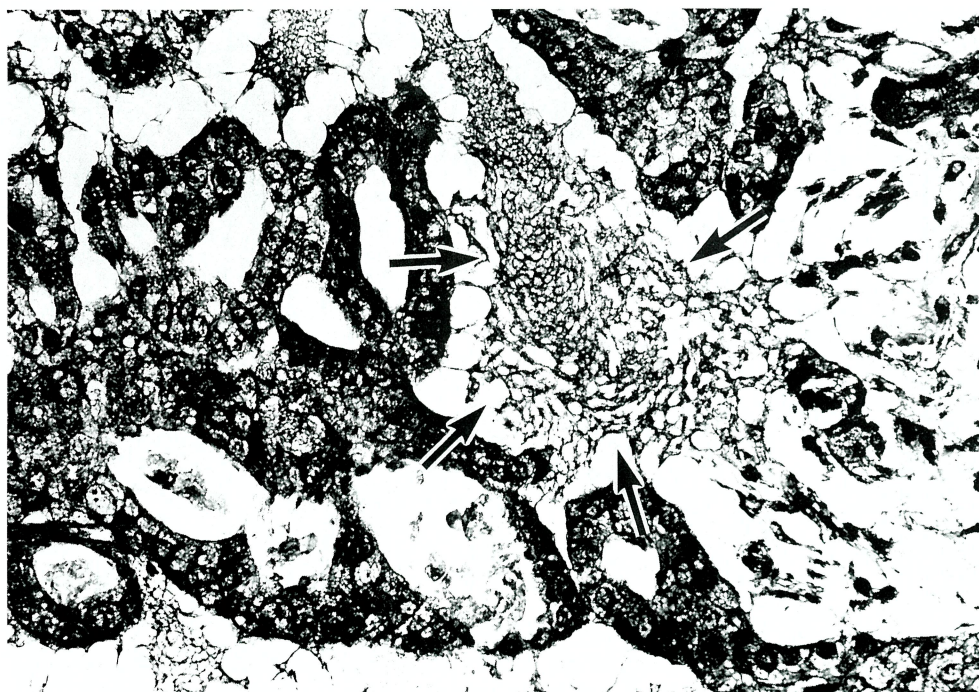


Fig. 17



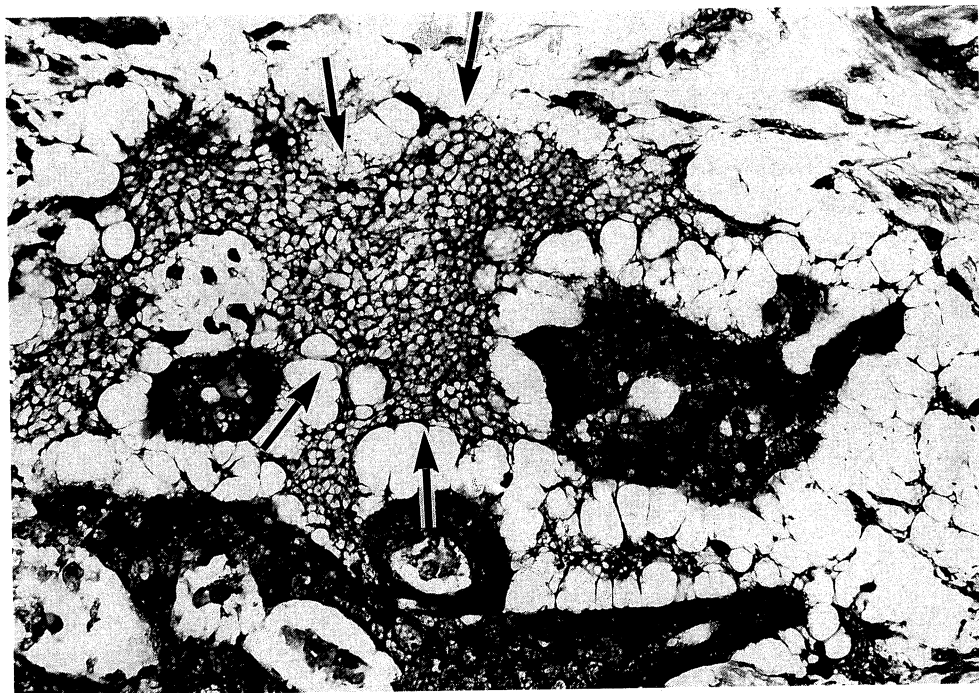


Fig. 18

Figs. 17, 18: A fibrous matrix which developed from degenerated cancer cells in the stroma (arrows). Pap stain (20×10).

昭和55年 8月25日～10月29日

SSM-A 16A (アンプル), SSM-B 16A (アンプル) 5Fu 4,000mg, 注射 23,500mg, 内服

昭和55年11月～昭和56年10月 (外来)

SSM-A 66A, SSM-B 66A, 5Fu 66,000 mg

昭和56年10月31日～12月20日 (外来)

SSM-A 12A, SSM-B 12A, Futraful 30,000 mg

昭和56年12月21日～昭和57年 3月 5日

SSM-A 15A, SSM-B 15A, Futraful 15,000 mg

昭和57年 3月 5日～6月18日 (死亡前まで)

SSM-A 25A, SSM-B 25A, Futraful 760mg

計 SSM-A (2  $\mu$ g/ml) 134A, SSM-B 0.2  $\mu$ g/ml 134A, 5Fu 66,000mg, Futraful 52,600 mg

アドリアミン 40mg (昭和57年 4月 1日～4日)

約2年間はほとんど症状なく元気で仕事に従事していたので、時に malignant mesothelioma

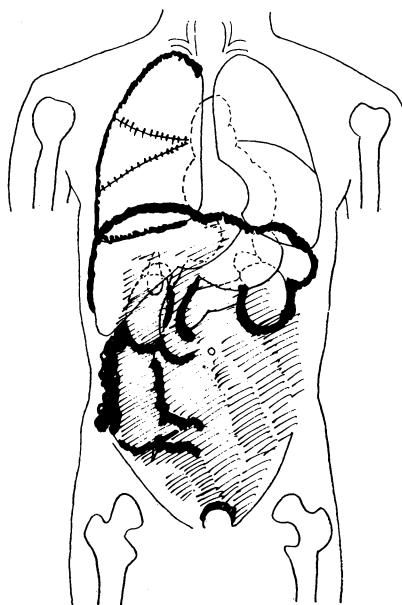


Fig. 19 Autopsy case 2. 60 years old. Male. A malignant mesothelioma and its infiltration into the peritoneum and pleura.

の病理診断を疑うことさえあった(主治医).  
ところが, 約2年後(昭和57年6月頃)より,  
再度入院となる. 入院後, 腹水, 胸水貯溜あ  
り, 腹水細胞診 class V, 死亡前1週間高熱持  
続し漸次衰弱加わり昭和57年8月25日死亡.

#### 主な臨床検査成績

fetal protein 4.7 g, Albumin 58%,  $\alpha$ -feto

10 以下, T-細胞 67%, macrophage 53%,  
CEA 10.6, 白血球数 7,800, 血小板 43.8%,  
赤血球数 2,970,000

#### 臨床上の疑問

mesothelioma の診断後元気で2年間生存し  
た. 中皮腫の原発部位の確認と癌性腹膜炎に起  
因するイレウスの状況.



**Figs. 20~25.** Malignant mesothelioma.

**Fig. 20:** A malignant mesothelioma in the peritoneum. H-E (10 $\times$ 10).

**Fig. 21:** Collagenation with remarkable infiltration of lymphocytes into the stroma. H-E (10 $\times$ 10).

**Figs. 22~24:** Remarkable collagenation was promoted and cancer cells disappeared. Pap stain (10 $\times$ 10).

**Fig. 25:** Cholesterin crystals deposited in part of a metastatic cancer. H-E (10 $\times$ 10).



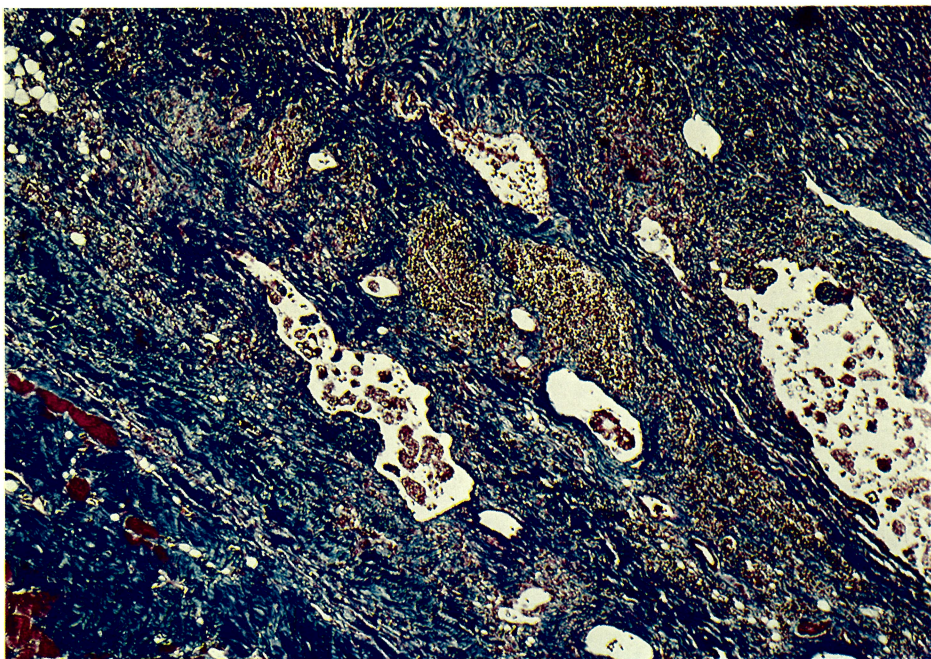


Fig. 26 Mesothelioma cells were confined to the stroma and degenerated due to collagenation. Remarkable lymphocyte infiltration probably promoted this collagenation. Masson stain (10×10).

#### 主要病理解剖所見

- 1) 右後腹膜部に原発した悪性中皮腫  
浸潤：大網，腸間膜，腹膜，横隔膜  
転移：後腹膜リンパ節
- 2) 癌性腹膜炎によるイレウス
- 3) 敗血症：両腎，両肺，心筋小膿瘍形成
- 4) 肝腫大と脂肪変性
- 5) 慢性萎縮性胃炎

#### 病理組織学的所見の総括

mesothelioma の診断以来何ら主訴なく2年間生存し通院していた。生前の診断通り，後腹膜部に原発した悪性中皮腫であった。腫瘍巣には collagen 増殖とリンパ球浸潤が著明であった (Figs. 21, 26)。少なくとも1年間以上臨床症状もなく患者は仕事に従事し主治医は mesothelioma の病理診断を疑問視することもあった。mesothelioma は右後腹膜部に原発し浸潤し，虫垂炎手術時発見された小さい大網腫瘍は後腹膜部よりの大網浸潤と考えられる。mesothelioma は Figure 19 のように全腹膜

を表層状に浸潤進展しているが間質の collagen 増殖は極めて著明でリンパ球浸潤も著明であった (Figs. 20~25)。組織学的に collagen 増殖はびまん性増殖よりも小葉状に腫瘍巣を取り巻き前報の肺癌 (HLC) 移植癌に見られた腺管状であった。一部では被包化による腫瘍の変性，壊死，消失が見られ (Fig. 26)，全体的に間質の collagen 増殖が極めて顕著で封じ込められた腫瘍細胞の変性，壊死，消失が著しかった。このような間質ではリンパ球の浸潤増殖が本例では顕著であった。

両腎，両肺，心筋等に小膿瘍形成を認め，敗血症が死因で死亡前1週間高熱のため患者は急激に衰弱に陥った。

mesothelioma の大網転移後2年以上生存し腫瘍進展にもかかわらず患者の全身状態は死亡前病院に再入院するに至るまでは極めて良く腫瘍進展は徐々であった。両肺，肝等への転移はなかった。一部の転移巣では封じ込めによるコレステリン沈着がみられた (Fig. 25)。

### 剖検症例3 (R. A. 170)

74歳, 女性, 脊髄腫瘍( $L_{4-5}$ 原発,  $L_2$ 椎体以下に浸潤し馬尾神経節部を包含する巨大な脈絡膜腫). SSM 使用約7か月.

昭和50年12月26日 岡山 労災病院 整形外科 初診, 腰痛症として蛋白同化ホルモン筋注, 消炎鎮痛剤などを行っていた. 肺結核の疑いで同病院 内科 入院中に, 昭和52年6月20日 整形外科に腰痛で紹介され  $L_{4-5}$  椎体の osteolytic shadow を指摘された. 昭和52年7月22日手術施行するも髄内腫瘍出血多量のため切除できず biopsy にて腫瘍を発見した. 12月18日退院し, 通院加療とする. 昭和54年1月3日より歩行不能となった. 昭和54年1月9日腫瘍増大し再度入院となる.

#### 入院後経過

入院時より起行不能, 腫瘍は徐々に増大してきて, 腰椎から骨盤の骨を融解させてきた. lumbago が強くなり麻薬を用いた. 昭和56年6月18日 丸山ワクチン(A, B) 使用開始のち腰痛寛解し, 麻薬の投与を必要としなくなった. (昭和56年6月18日~昭和57年1月9日, SSM 使用約7か月)

昭和56年12月頃より喀痰, 咳続き, 昭和57年1月に入って全身状態悪化し CT スキャンにて腫瘍は  $L_3$  body 以下腸骨を融解させていた. (SSM-A; 68A, SSM-B; 68A)

#### 臨床上の疑問

腫瘍の転移範囲, 腰痛の消失

#### 病理解剖学的診断

- 1)  $L_{4-5}$  原発,  $L_2$  椎体以下に浸潤し, 馬尾神経節部を包含する巨大な ependymoma
- 2) 肝の脂肪変性とうっ血
- 3) 両肺の水腫, 化膿性気管支肺炎
- 4) 大動脈硬化症
- 5) 動脈硬化性萎縮胃
- 6) 感染脾
- 7) 心肥大
- 8) 右卵巣囊腫

#### 病理組織所見の総括

Figure 27 のように骨盤腔を占める巨大な腫

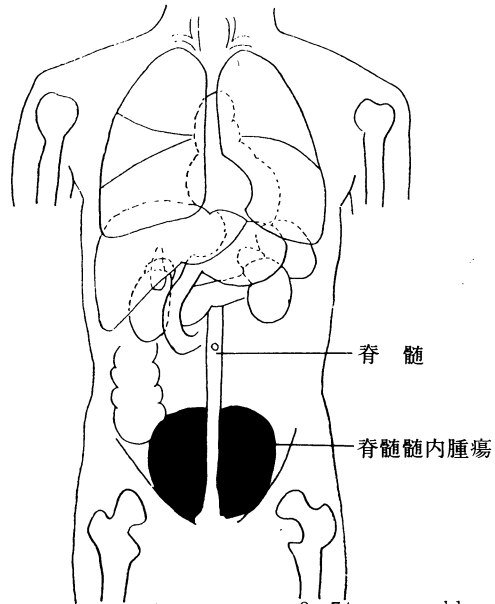


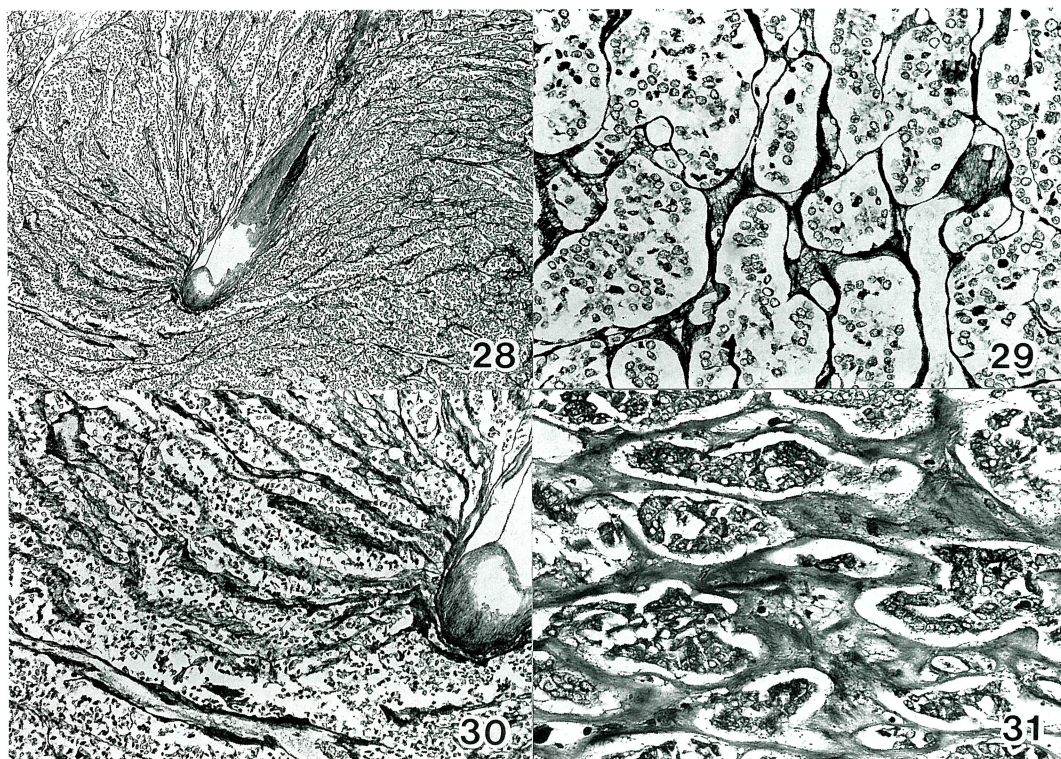
Fig. 27. Autopsy case 3. 74 years old.  
Female.  
Ependymoma of the spinal cord.

瘍は ependymoma で抗癌剤による腫瘍の壊死はほとんど見られず旺盛な増殖を続け著しい骨盤破壊を認めた. 腫瘍は血管新生を伴い増殖している. しかし腫瘍間質の増殖は極めて旺盛で腫瘍の限局化が見られ, 腫瘍細胞の著しい変性と消失が見られる. しかし, この間質の増殖も腫瘍増殖に及ばない. 重要なことは幅広い血管由来の間質 collagen が腫瘍の増殖を取り巻き腫瘍浸潤の障壁となっている (Figs. 28~33). 神経線維に異常はないが, 両肺には小膿瘍と化膿性気管支肺炎があり, 感染脾等から末期感染を認めた. 他臓器への転移は見られなかった. 以上の所見から重要なことは, 腫瘍増殖の著しい変性, 壊死, 増殖の阻止は見られないが, 麻薬に代わる SSM の鎮痛作用が注目された. 他方, 病理学的所見からは著明な腫瘍を取り巻く collagen が腫瘍浸潤による神経線維の機械的刺激の障害となりうる可能性の示唆を得た.

#### 剖検症例4 (R. A. 203)

67歳, 男性, 胃癌術後 癌性腹膜炎 と肝転移例. SSM 治験約11か月.





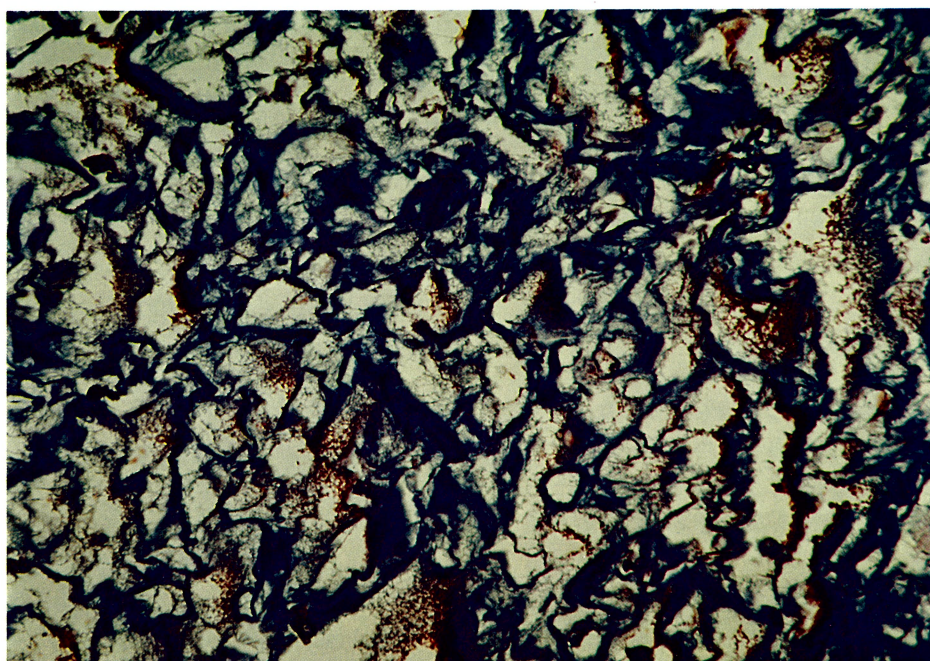
**Figs. 28~33.** Autopsy case 3. Collagenation from the vascular wall. Masson stain.

**Figs. 28~30:** Stromal proliferation in the tumor.

Fig. 28: (4×10), Fig. 29: (10×10).

**Figs. 30, 31:** Promotive collagenation surrounding tumor cells.

Fig. 30: (10×10), Fig. 31: (20×10).



**Fig. 32**



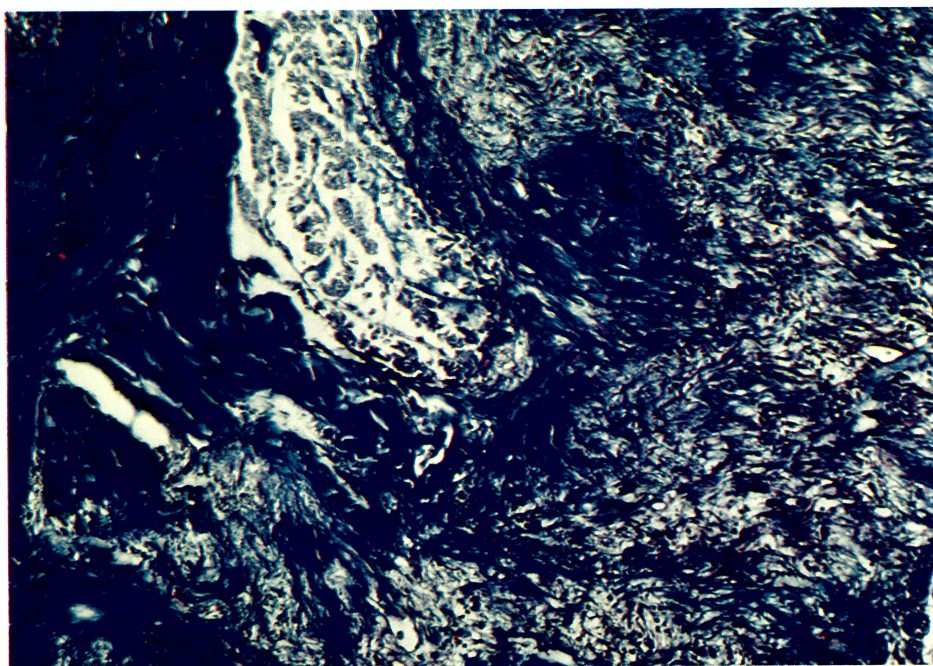


Fig. 33

**Figs. 32, 33:** Degeneration and necrosis of tumor cells due to confinement by stromal collagen. Masson stain.

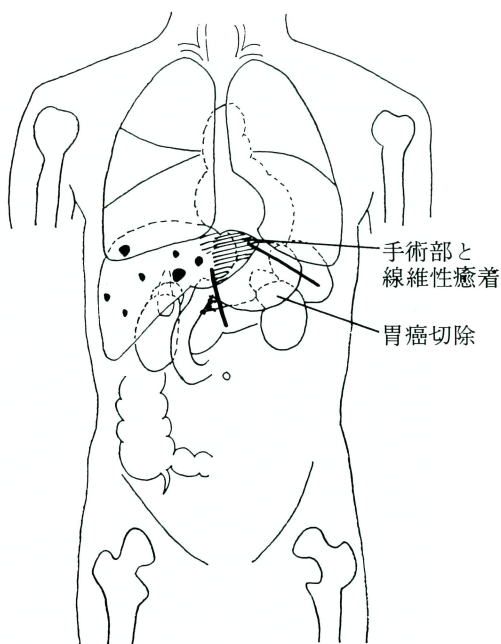
Fig. 32: (20×10), Fig. 33: (10×10).

#### 臨床経過 1年5か月

昭和56年10月上腹部痛を訴え、12月15日柵原病院（岡山県久米郡）にて胃癌と診断された。体重減少（2～3 kg）。昭和57年1月21日、岡山労災病院で全胃摘出術（S<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, H<sub>0</sub>）。病理診断：胃癌，腺癌，tub 2, S<sub>1</sub>, L<sub>1</sub>, V<sub>1</sub>。リンパ節転移著明。同年2月8日より隔日にSSM-A, B交互皮下注射開始。11月22日より再びSSM-A, B交互毎日死亡まで。術後経過良好であった。3月1日より5月5日まで5Fu 250mg 30回，隔日点滴。5月6日より5月21日まで100 mg 内服14回。食欲不振継続。症状一応安定し，昭和57年5月22日一時退院。食欲不振継続のため昭和57年6月7日再入院し輸液。11月27日脳梗塞を併発，右半身麻痺を来す。一時食欲も良好となったが昭和58年3月22日容態急変し永眠す。

#### 主な病理解剖診断（Fig. 34）

- 1) 残胃漿膜よりの浸潤による癌性腹膜炎
- 2) 肝転移（Fig. 35）



**Fig. 34.** Autopsy case 4. 67 years old. Male. Metastasis of gastric cancer to the liver (adenocarcinoma).



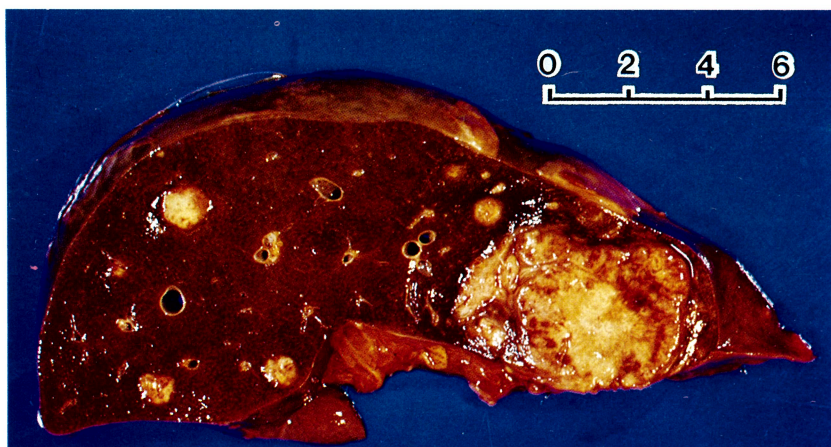


Fig. 35. Autopsy case 4. Metastasis of gastric cancer to the liver.

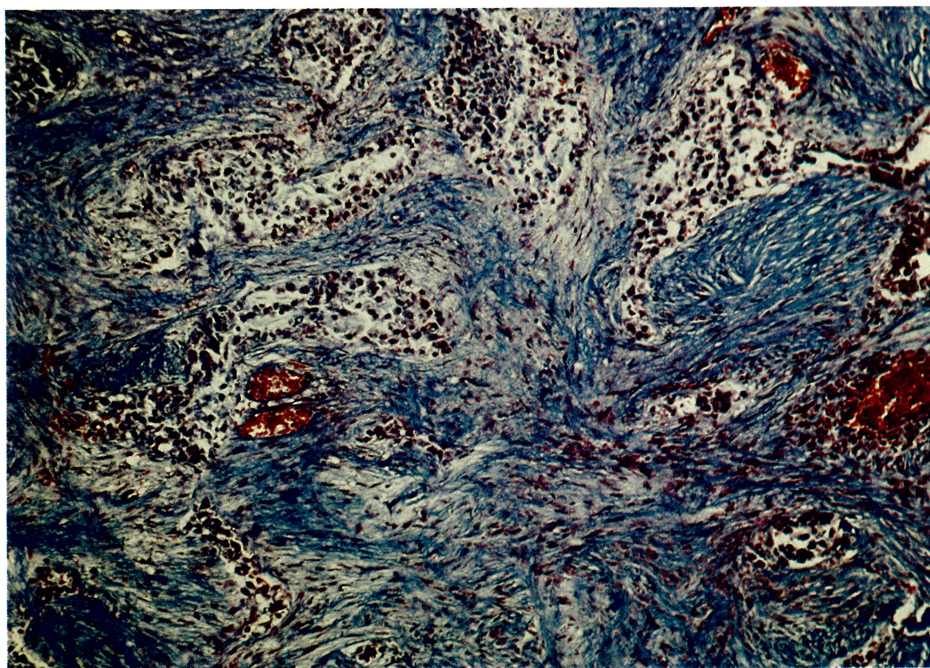


Fig. 36. Autopsy case 4. Collagenation in the metastatic cancer. Cancer cells were replaced by collagen. Masson stain (20×10).

- 3) 動脈硬化性萎縮腎と腎盂腎炎
- 4) 気管支性肺炎
- 5) 出血脾

術後制癌剤と SSM 併用し 1 年 5 か月を経過し癌性腹膜炎と脾頭部リンパ節、肝転移を認めた。転移巣は腺癌であるが癌巣の広汎な壊死を認めた。壊死巣での collagen 増殖は極めて著

明で、ところにより癌巣は collagen により強固に封じ込められ壊死、変性が著明であった (Fig. 36)。しかし、正常肝細胞は制癌剤による副作用著明で肝細胞の解離、変性、萎縮、出血も著明であった。残胃原発巣も collagenation 著しく漿膜への浸潤癌の壊死巣を取り囲んでいた。SSM 無処置でも、癌間質、時に癌

細胞自身の collagen 産生は著明であるが、SSM 投与7か月以上に及ぶものは癌巣での修復機転, collagenation は無処理に比し一般に顕著である。

#### 剖検症例5 (R. A. 209)

73歳, 男性, 臨床経過1年11か月. 胃癌術後肝と腰椎転移. SSM 治療8か月.

#### 臨床経過

昭和56年6月 anorexia, 胃膨満感とるいそう. 同年9月25日岡山労災病院内科初診. 9月29日入院. 11月9日まで M. M. C. 42 mg. 昭和56年10月5日胃切除, B II(Ro), 腺癌: pap. tub 2, PM, L<sub>1</sub>, V<sub>1</sub>, 5Fu 8, 400 mg (10月16日~11月27日). 同年11月12日退院. RSK 42 gr (11月13日~11月27日). その後経過良好でそのまま放置. 昭和57年5月27日退院後外来にて受診, 肝腫大四横指, 肝転移を認めた. PCB. 52 KE (昭和57年8月30日~昭和58年2月26日). 全身倦怠感強く食欲不振著明となり, 昭和57年8月30日再入院. 8月30日より SSM 療法にきりかえた. SSM-A (139A) (昭和57年8月30日~昭和58年5月3日), SSM-B (139A) (昭和57年9月1日~昭和58年5月4日). 食欲不振が著明であったが9月3日頃より食欲がでてきた. 腹水貯溜があり利尿剤にて小康を得る. 同年12月頃より腹水貯溜著明となり12月11日640 ml 腹水穿刺. 腹壁静脈怒張が著明となったが食欲良好. 昭和58年2月17日, 腹部CTで昭和57年6月3日のCTに比し肝転移腫瘍の縮小を認めた. 4月1日腹水穿刺1,500 ml, 4月12日2,180 ml, 4月中旬より黄疸出現. 5月1日頃より肺うっ血, 肺炎を併発. 5月5日午前6時25分永眠.

#### 主な臨床検査成績

昭和58年2月23日: T-Bil 1.7

4月18日: T-Bil 5.8, GOT 143, GPT 37, Al-P 81.8

3月23日: 免疫グロブリン G. 2640, A. 740, M. 310, D. 22.0

免疫抑制酸性蛋白 (IAP) 530

4月22日: CEA 378.2

#### 臨床上の疑問

生存推定期間が4か月以上延長, CT にて肝転移の腫瘍の縮小と SSM の関係.

#### 主な病理解剖学的診断

- 1) 胃癌術後の癌転移  
転移: 肝, 肺, 腰椎転移, 後腹膜リンパ節
- 2) 黄疸, 癌性腹水 1,500 ml
- 3) 黄疸腎
- 4) 右肺の気管支肺炎
- 5) 水腫

#### 病理組織学的所見の概略

Figure 37 に示すように肝転移が著明で他所へは肺と腰椎転移が見られた. SSM 注射期間

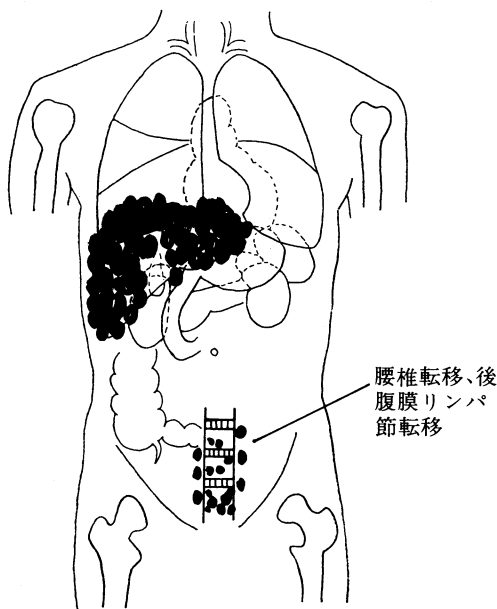
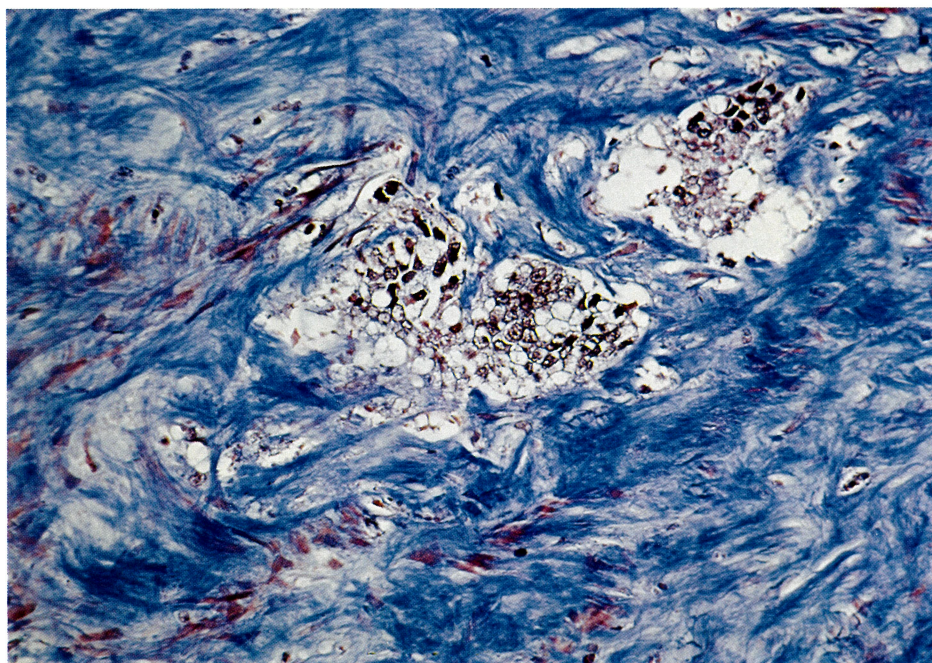


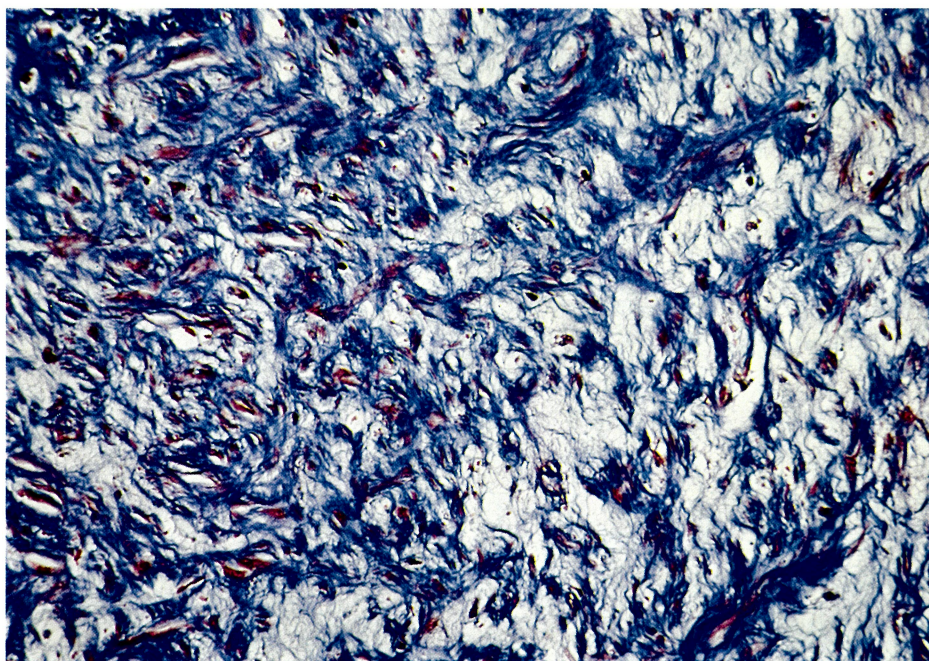
Fig. 37 Autopsy case 5. 73 years old. Male. Metastasis of gastric cancer to the liver was noted after a gastrectomy.

は約8か月であるが肝転移は間質からの著明な collagen 増殖により癌巣は封じ込まれ, 癌の necrosis が顕著であった. 癌は腺癌と印環細胞癌で両肺にも小豆大の転移巣があるが著明な collagenation が見られた. また腰椎転移巣においても著しい collagenation が見られた. 転





**Fig. 38**



**Fig. 39**

**Figs. 38, 39.** Autopsy case 5. Metastatic cancer in the liver. Masson stain.

**Fig. 38:** Necrosis and disappearance of cancer cells confined by remarkable collagenation ( $20\times 10$ ).

**Fig. 39:** An individual cancer cell surrounded by collagen fiber has degenerated with progressive collagenation ( $20\times 10$ ).

移巢と collagenation について比較すると肝転移巢における collagenation は肺転移巢におけるよりも著明で **Figure 38** のように癌進展はかなり抑制阻止されているものと考えられるが、SSM 投与時すでに肝転移はかなり著明であり collagen 増殖も癌進行には及ばなかったが、癌間質反応と collagenation により一時的な肝腫瘍の縮小と進展の遅延があったと考えられる (**Figs. 38, 39**). SSM 投与8か月で collagenation はかなり顕著であるが、癌細胞の壊死も著しいことは癌封じ込めとともに制癌剤の効果も考えられる。いずれにしてもこの末期癌に関しては制癌剤、SSM 共に効を奏し得なかったが、著しい食欲増進のあったことは、SSM 注射にしばしば経験する所見である。

#### 剖検症例 6 (R. A. 195)

67歳, 男性, 膵臓癌, 癌性腹膜炎, 肝肺転移. SSM 治験約20か月.

#### 臨床経過

昭和56年初め頃, 胃部痛あるも放置. 昭和57年5月, せのお病院(岡山)入院検査の結果, 膵臓癌と診断. 昭和57年6月7日岡山労災病院外科入院.

#### 入院後経過

上腹部の圧迫感と痛みあり. 食欲次第になくなり昭和57年7月27日より IVH 開始. 下痢持続. 頸部 Virchow 部に cystあり. 摘出生検の結果, cyst-adenocarcinoma (膵原発) と断定. CT にて膵, 肝にかけて cyst 多数を認めた. 上腹部痛次第に強くなり圧痛感, やや膨隆する. 昭和57年11月頃より吐血持続. 輸血全量約5ℓ (退院まで) 腎不全となり尿量減少. 腹水の貯溜が始まり下肢背部の浮腫出現.

#### 主な臨床検査成績

昭和57年11月15日: GOT 54, GPT 16, Alph 10, LAP 65, LDH 516, ZTT 11.7, ChE 177, Bun 19.7, CR 0.6, UA 7.5, TTT 3.2, Na 124↓, K 4.2, Cl 91, Fe 69, T. P. 50, T. B. 1.7, RBC  $262 \times 10^4$ , Hb 7.2, Ht. 26.4, WBC 17,100

昭和57年11月1日: CEA 52.8,  $\alpha$ -Fet 10 以下

昭和57年9月27日: Amylase 103, アミラーゼ・アイソザイム/グエキセン(S) 46%, ジアスターゼ 25 IU/l, フェリチン 552.4, 血糖 87

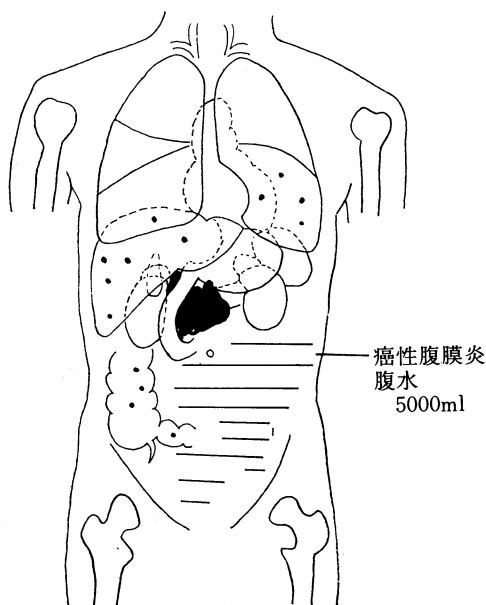
治療としては全身状態悪く, 末期癌のため手術不可能で, 制癌剤, ホルモン製剤は使用せず. 抗生物質, 輸血等の対症療法と SSM-A, B 使用. 患者の要望で蓮見ワクチンを使用した. 昭和57年6月9日~11月13日 SSM-A 53A, SSM-B 53A, 蓮見ワクチン(M.K) 24A PSK. 3.0g/day (入院時3週間のみ投与). 昭和58年11月29日鬼籍に入る.

#### 臨床上の疑問

- 1) 吐血の原因(腫瘍によるものか)
- 2) 肺, 肝の転移の程度

#### 主な病理解剖学的診断 (**Fig. 40**)

- 1) 膵頭部原発の膵臓癌  
硬性癌, 嚢胞腺管癌



**Fig. 40.** Autopsy case 6. 67 years old. Male. Pancreatic carcinoma with metastasis to the liver, lung and peritoneum.



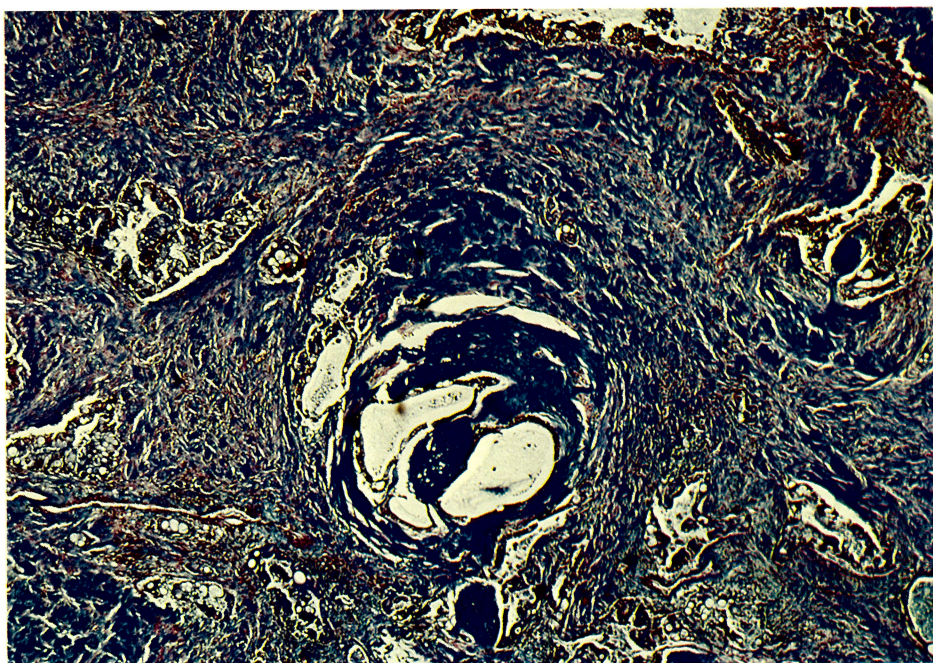


Fig. 41

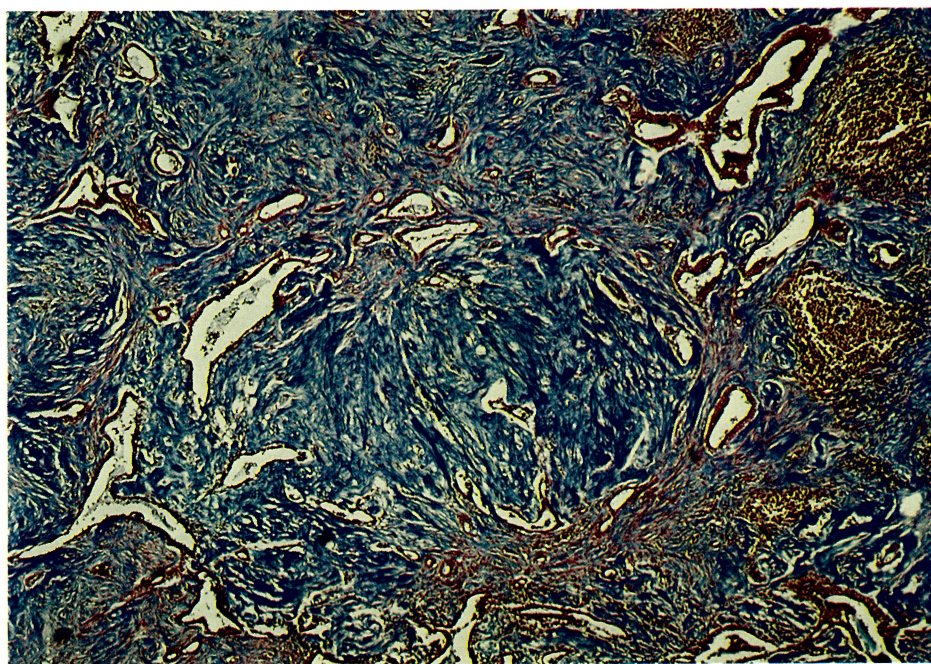


Fig. 42

Figs. 41, 42 Autopsy case 6. Metastatic cancer (duct carcinoma) in the peritoneum (adrenal gland). Cancer cells were confined by collagenation and invasion of cancer was inhibited by stromal collagenation. Masson stain (10×10).

- 2) 癌性腹膜炎 腹水 5,000 ml
- 3) 転移: 肺, 肝 (癌巣は小さく境界極めて鮮明な限局性のもの)
- 4) 食道潰瘍
- 5) 肝脂肪変性と小胆管の拡張
- 6) 左肺気管支性肺炎
- 7) 脾周囲炎と感染脾

#### 病理組織学的所見の概略

**Figure 40** のように膵頭部膵管原発の papillary duct carcinoma で膵頭部を中心に周囲に浸潤し癌性腹膜炎を併発している。特に注意すべきは肝, 横隔膜, 右肺 (上, 下葉) の転移巣でいずれも小豆大の小結節で癌巣を取り巻く著明な collagen 増殖が見られた。肺転移巣では macrophage の遊出も著明で毛細血管よりの collagen 増殖が著明で癌は血管内で封じ込められていた。左副腎周囲組織, 横隔膜, 肝への転移巣でも collagenation 著明で癌増殖の抑制効果を示唆していた。肝では被膜からの間質増殖が著明であった。これらの所見は癌の硬性癌的な性格に加えるに SSM による collagen 増殖の促進が考えられ, 中でも左副腎転移巣 (癌性腹膜炎) は完全に閉じ込められていた (**Figs. 41, 42**)。腸管漿膜への小結節状の転移巣が散在し著明な腹水を認めるが, 本例の特色は転移巣が小さくかつ限局性であり数的にも比較的少なかった。

#### 剖検症例 7 (R. A. 217)

67歳, 男性, 直腸癌, 肝, 肺転移。臨床経過 1年1か月。SSM 投与約11か月。

#### 現病歴

昭和57年8月頃から排便時潜血便が見られた。昭和57年9月22日開腹するに T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>(H<sub>2</sub>) のため S 状結腸に人工肛門造設。Radiation 2000γ 20回。

人工肛門脱肛が見られたため再入院。昭和58年2月18日, 直腸切断術。腫瘍 4.5×7.5 cm, S, H<sub>3</sub>, P<sub>0</sub>, リンパ節廓清行わず。クレスチン投与継続した。4月胸部レントゲン撮影で両肺に多数の小指大の転移が見られた。SSM は 57年9月25日以降 A, B 隔日, 3月から毎日皮下注

射した。

昭和58年7月全身衰弱のため再入院。以後徐々に症状悪化。8月17日午後10時25分永眠した。

#### 臨床上の疑問

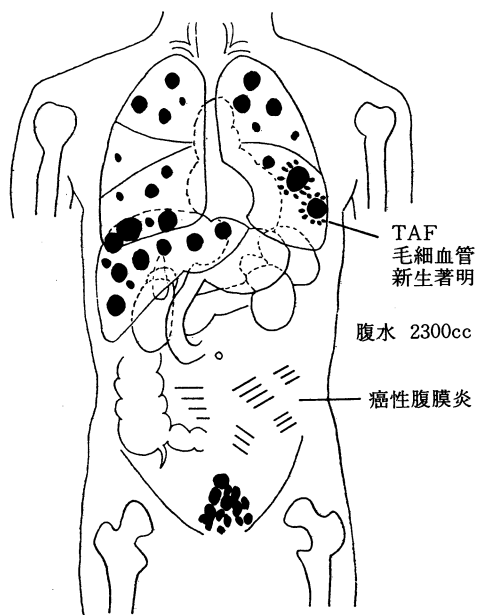
SSM 効果について

#### 主な病理解剖診断 (**Fig. 43**)

- 1) 直腸癌 (adenocarcinoma) とその転移。両肺, 肝, 小骨盤腔
- 2) 肝転移部の著明な collagenation と壊死, 癌巣の angiogenesis.
- 3) 肺転移巣の angiogenesis と壊死
- 4) 左肺下葉の気管支肺炎
- 5) 大動脈硬化症
- 6) 脾梗塞

#### 主な病理組織学的所見

癌転移は両肺, 肝をはじめ後腹膜を中心に癌性腹膜炎が著明であった。**Figure 43** のように注目すべきは肝転移の肉眼所見であった。大小不同の塊状転移があるがいずれも境界鮮明で癌



**Fig. 43.** Autopsy case 7. 67 years old. Male. Rectal cancer with metastasis to the lung, liver and peritoneum.



巣周囲には肉眼的にも硬い線維化が著明であることが確認された。特に、被膜下部の転移巣は癒痕化を来し著しい陥凹を来している。また転移巣表面には肉眼的にも血管の集合が見られ angiogenesis が著明であった。この所見は肺転移巣にも見られた。境界鮮明な転移巣周囲には肉眼的にも著明な血管の集合と拡張が見られた。この症例は SSM-A, B を 2 cc ずつ交互に毎日注射した。

#### 組織学的所見

肺転移巣：癌転移は大部分肺胞内で増殖し、増大するにつれて胞隔の血管壁間質の著明な肥厚を伴い、癌の浸潤破壊でこれら胞隔の間質が破損をうけると更に著しい胞隔の増殖がみられ、ついには癌巣は肺胞内で閉じ込められるに至る。癌細胞はやがて変性、壊死を来し、胞隔間質よりの collagen 増殖がこの癌巣内に侵入している。

肝転移巣：肝では collagen 増殖は肺に比し

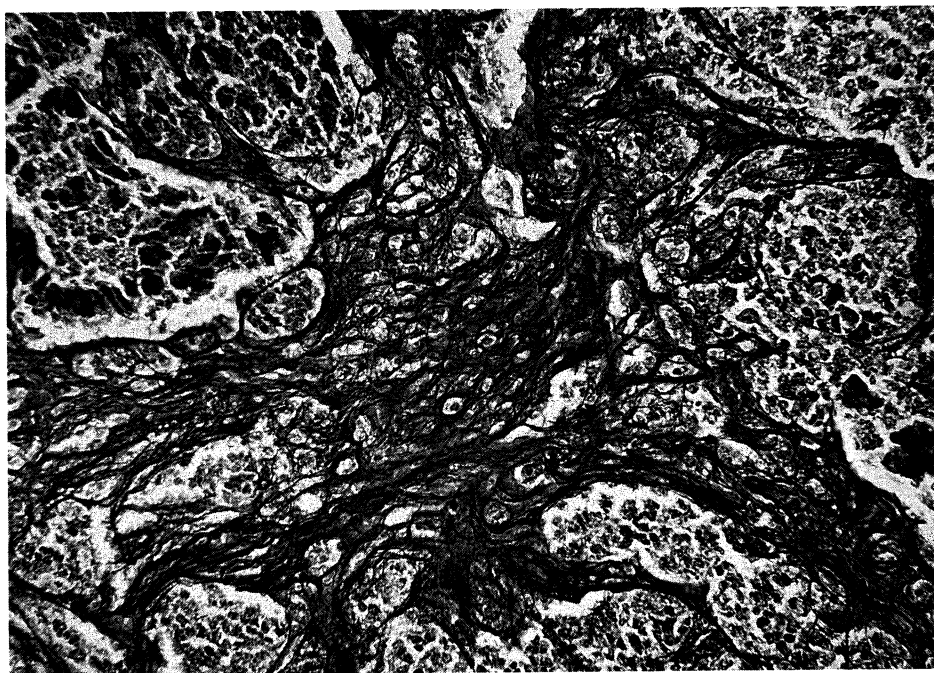
てさらに著明で、小葉間質はもちろん、小葉内浸潤の癌細胞に対しては類洞構成の毛細血管壁よりの collagen 増殖がびまん性に起こり (Figs. 44~46)、間質よりの collagen 増殖とともに癌細胞は封じ込まれ、やがて変性、壊死に陥る。この癌細胞壊死巣へはさらに周囲よりの collagen が伸展し、強固な修復による癌巣の閉じ込めと変性、壊死を繰り返している (Figs. 47, 48)。

#### 剖検症例 8 (局所解剖)

82歳、岡山大学 三朝分院 古元嘉宏部長 御母堂、下行結腸癌兼穿通性後腹膜炎。SSM 治療約10か月。

昭和58年4月：左下腹部痛あり。左下腹部に5×10 cm の圧痛性腫瘍あり。硬く可動性なし。

昭和58年5月2日 開腹術。後腹膜炎の炎症性膨隆著明。下行結腸腫瘍との癒着強く癌性浸潤様で腫瘍部漿膜に浸潤を認める (癌腫摘出不可能)。人工肛門を設置する。術後人工肛門よりファイバースコープで生検。



**Figs. 44~48.** Autopsy case 7. Progressive collagenation from the sinusoid walls of the necrotic tumor of the metastatic cancer in the liver. Angiogenesis was predominant in the liver macroscopically. Pap stain (20×10).

**Fig. 44:** Collagenation from the sinusoid of the necrotic tumor.

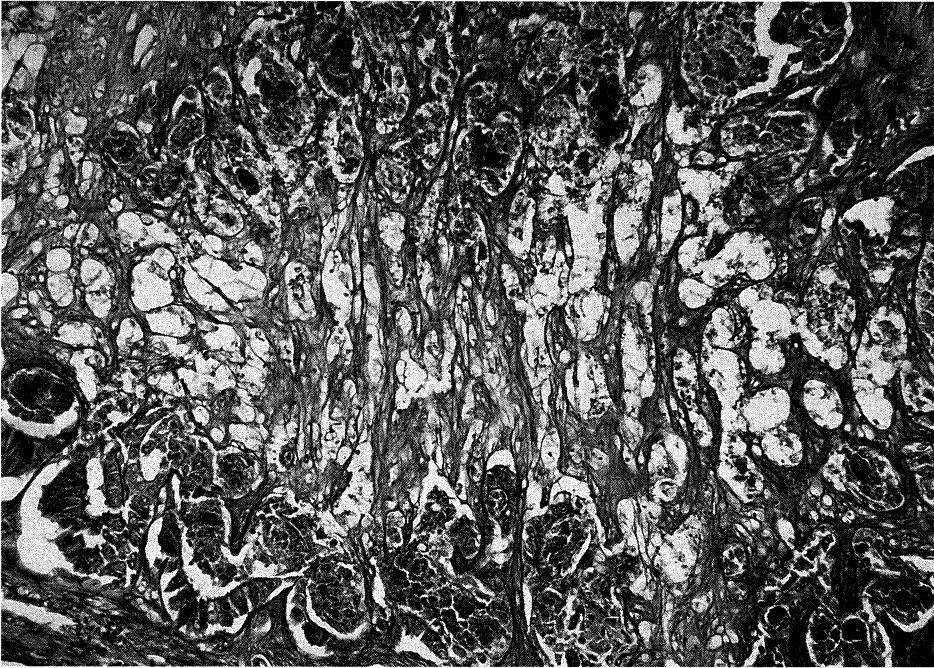


Fig. 45

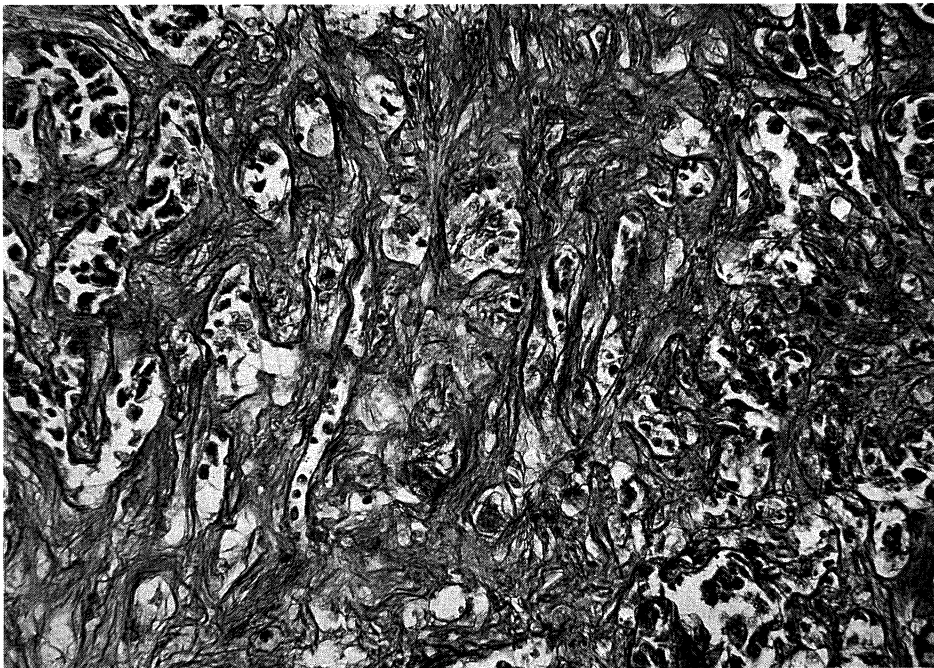
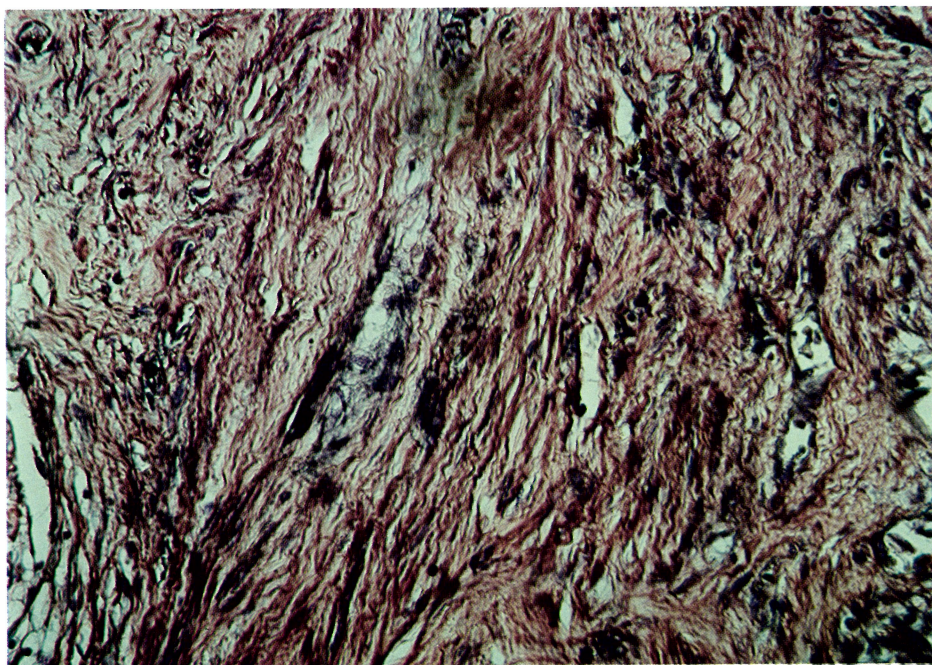


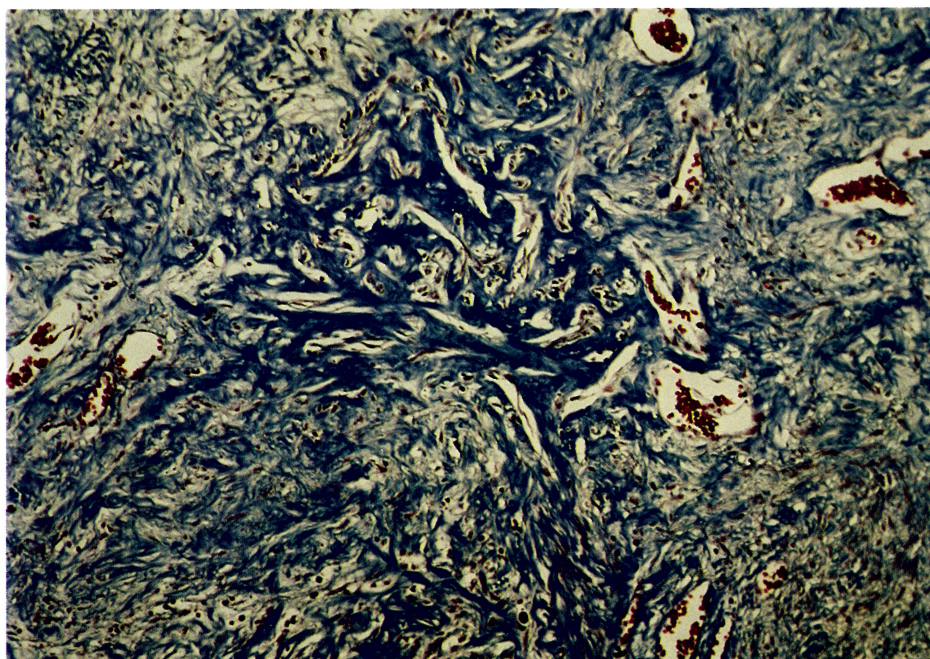
Fig. 46

Figs. 45, 46: Collagen fibers proliferation from the sinusoid.





**Fig. 47:** Cancer cells were replaced by collagen fibers proliferating from the portal spaces.



**Fig. 48:** Metastatic cancer cells disappeared and were replaced by collagen fibers in the portal space. Masson stain (20×10).

昭和58年5月9日：単独SSM療法開始。  
化学療法は行っていない。

昭和58年6月16日：退院。

昭和58年9月24日：下腹部の腫瘍は3×3cm(縮小)にふれて可動性となっている。一般状態極めて良好。食欲良好。この頃病状回復のためSSM療法は中断の傾向あり。

昭和59年1月17日：食欲不振，発熱38.5°C，白血球増多15,000，左下腹部腫瘍増大14×8cm，全体に膨隆境界不鮮明。圧痛著明。硬く可動性なし。後腹膜の炎症が考えられ，腫瘍の増大・縮小を反復。

昭和59年2月11日：SSM-A多量使用開始。

昭和59年3月19日：膿瘍自潰。瘻孔は後腹腔に通じる。切開後，解熱し腫瘍は縮小した。自然肛門より粘液，膿汁排出持続。経口摂取ほとんどなし。SSM-A；89A，SSM-B；89A

昭和59年4月5日：衰弱のため死亡。

#### 主な病理解剖所見

腹水：淡黄色，透明1,000ml。腹膜に癌性変化なし。

下行結腸は人工肛門部より10cmの部に屈曲部あり小クルミ大に固くふれる。漿膜は正常像，この部を中心に後腹膜腔は小児頭大に膨隆し，割を入れると濃厚な排膿あり。多胞性膿瘍形成を見るが全体として乾酪巣様に癰瘍化している。下行結腸腫瘍は固く後腹膜と癒着している。この腫瘍を前面で開くと腫瘍は限局性で5cmにわたり，管腔を閉塞しており巨大乳嘴状肉芽性腫瘍となっている。暗赤色で弾性で硬い。腫瘍の末梢側に後腹膜腔への穿通口5×5mmを認める。

直接死因：後腹膜膿瘍→敗血症→高熱，頻脈→無尿(腎不全)

#### 病理組織学的所見

腫瘍はFigure 49のように3×2cmの限局化され周囲は強固なcollagen増殖により完全に封じ込まれ，広汎な壊死に陥る。間質反応も強くリンパ球の浸潤も強くみられた。壊死巣からは動物実験，乳癌患者にみられた所見と



Fig. 49. Autopsy case 8. 82 years old. Female. Colon cancer.

Tumor was confined by collagenation from the stroma. Masson stain.

同じように残存したmatrixよりcollagenの産生と増殖が著明に見られる。また大部分の癌巣では癌細胞を個々または小巣状にcollagenが取り囲み，癌細胞の著しい変性壊死を来し消失吸収され，癌の浸潤進展は著しい抑制が見られ癌封じ込めと癌巣の萎縮が著明である(Figs. 50, 51)。この所見は極めて重要で乳癌症例と同じようにSSM多量注射の効果を物語り長期使用例に必ず見られる所見であった。

剖検症例9：79歳，男性，岡山労災病院原田英樹外科部長岳父，姫井逸美氏剖検記録。

直腸癌，直腸前方切除術施行。8年後，右肺および左後頭葉転移後SSM注射開始。

#### 臨床経過

昭和48年7日：直腸癌(腺癌)のため直腸前方切除術施行(76歳)。

昭和56年1月21日：右肺転移性肺癌(腺癌)発見，右中葉部分切除し，2月5日よりSSM-A，B隔日注射開始(SSM-A，B約1年7か月)。

昭和57年9月29日：左後頭葉転移癌に気づき



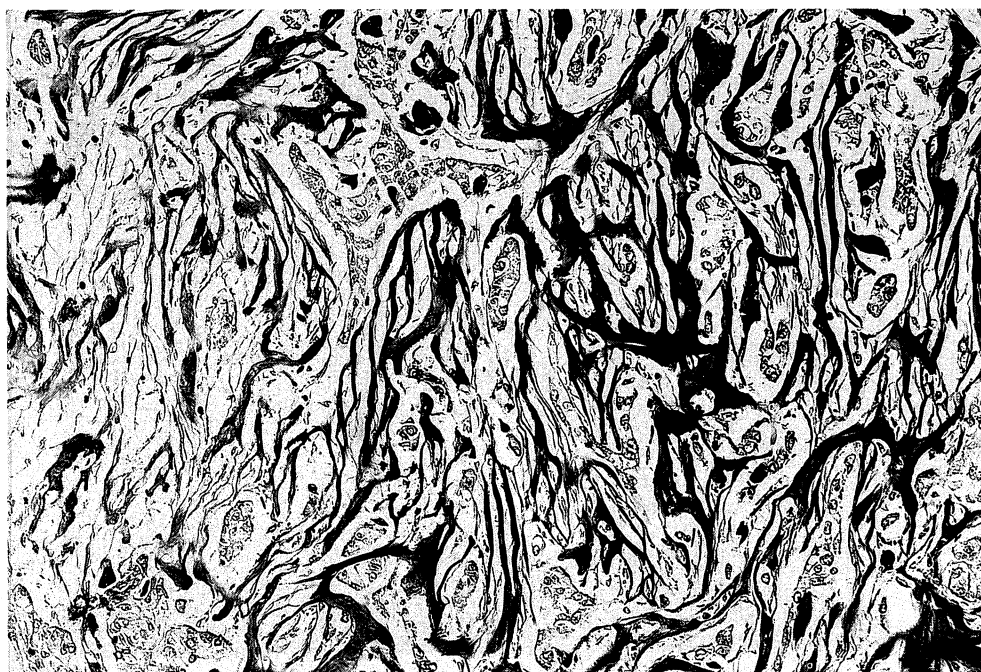


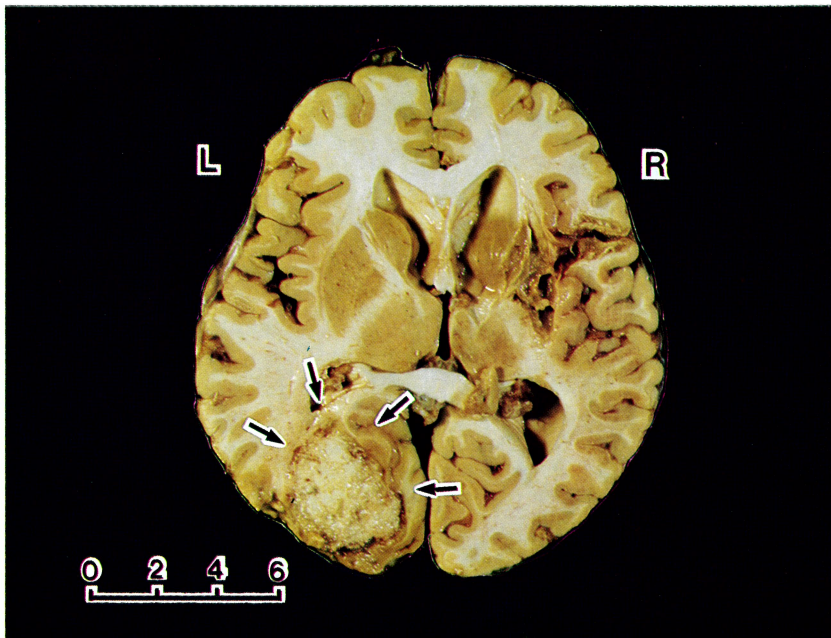
Fig. 50



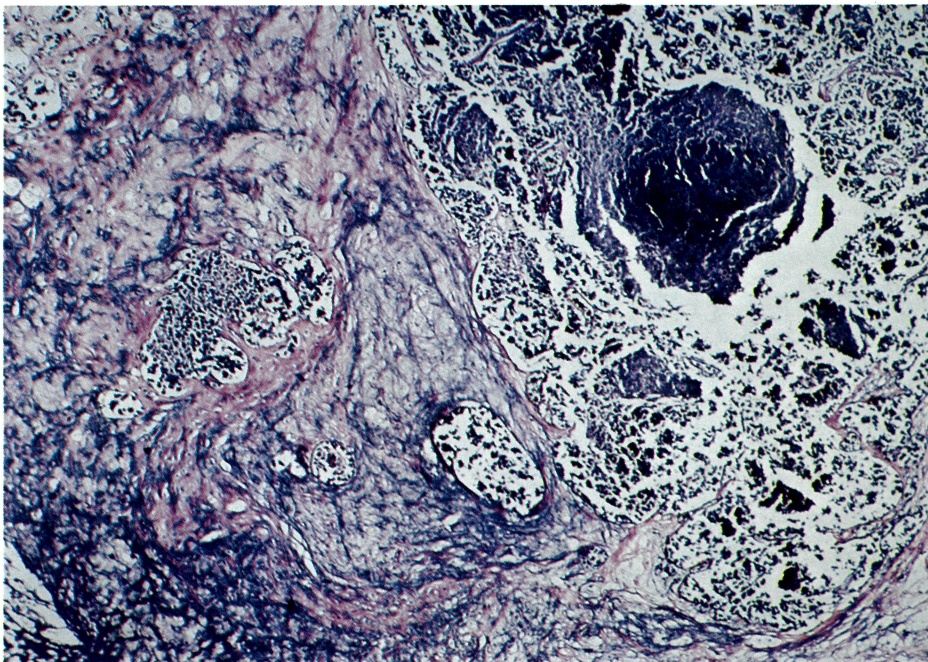
Fig. 51

Figs. 50, 51. Autopsy case 8.

Proliferation of collagen fibers from the stroma was predominant and almost all cancer cells degenerated and disappeared. Masson stain. Fig. 50: (10×10), Fig. 51: (20×10).



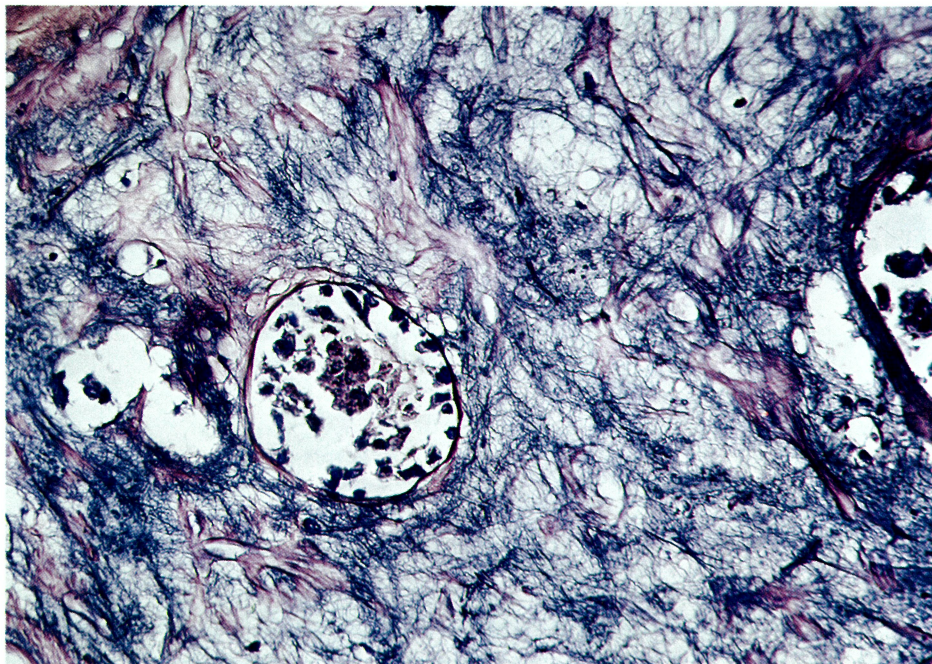
**Fig. 52.** Autopsy case 9. 76 years old. Male.  
Metastatic rectal cancer (arrow) in the brain.



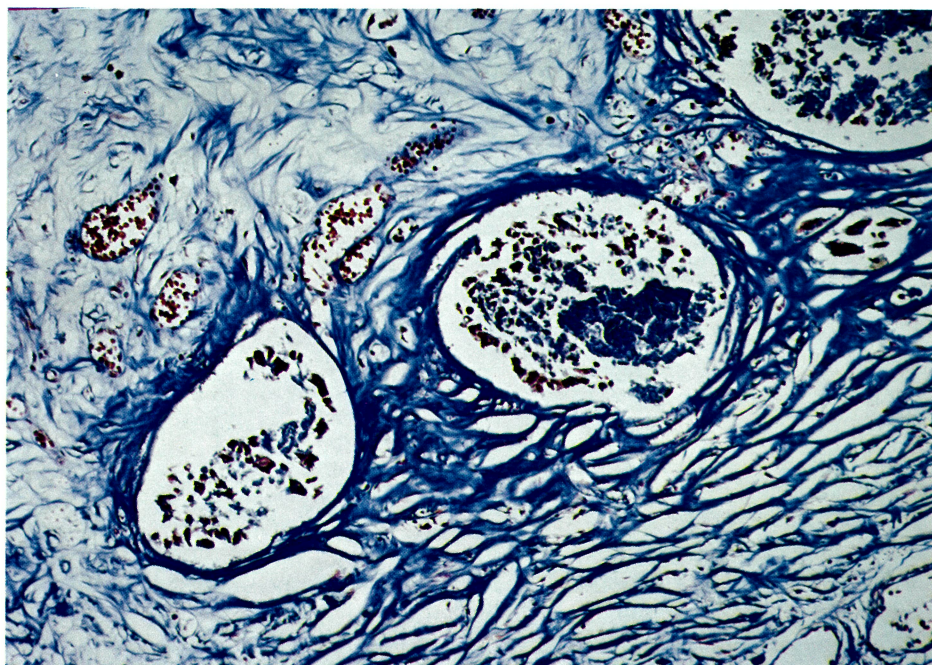
**Figs. 53, 56.** Autopsy case 9.  
Metastatic rectal cancer (papillo-adenocarcinoma) in the brain.

**Fig. 53:** Almost all of the metastatic tumor became necrotic and it was confined by proliferation of fine collagen fibers. Pap stain (4×10).



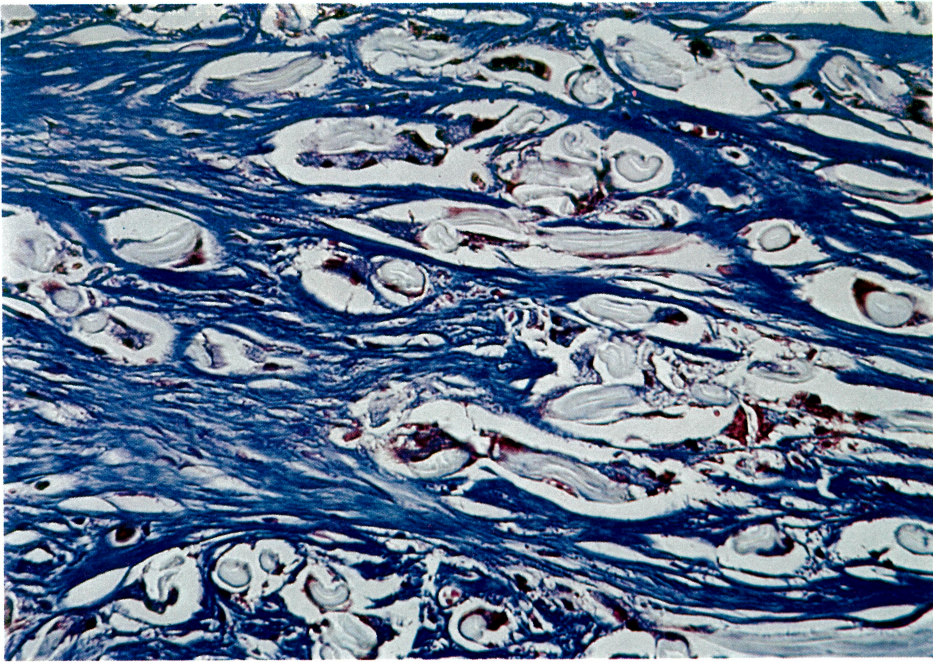


**Fig. 54:** Autopsy case 9. Fine collagen fibers proliferated and surrounded the metastatic cancer lesion. Pap stain ( $20\times 10$ ).

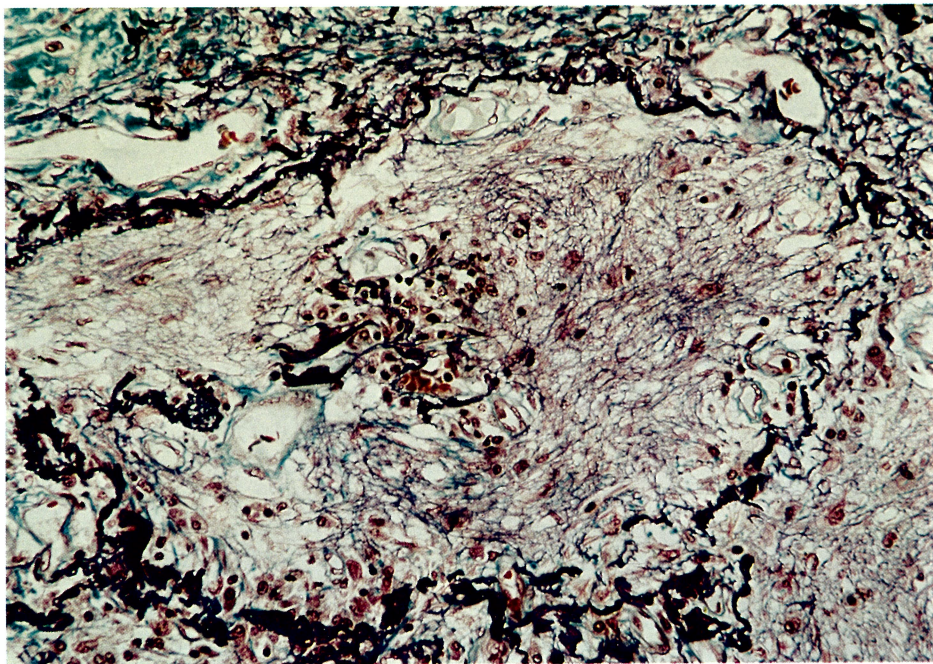


**Fig. 55:** Autopsy case 9. The tumor degenerated and became necrotic following confinement by collagenation. Masson stain ( $10\times 10$ ).





**Fig. 56:** Autopsy case 9. Mucinous cancer cells degenerated and disappeared due to confinement by collagenation from the stroma. Masson stain ( $40\times 10$ ).



**Figs. 57~60.** Autopsy case 10.

Healing of pulmonary tuberculosis by collagenation.

**Fig. 57:** Proliferation of fine collagen fibers from central blood capillaries in the caseous lesion was observed in a nodule of tuberculosis. Pap stain ( $10\times 10$ ).



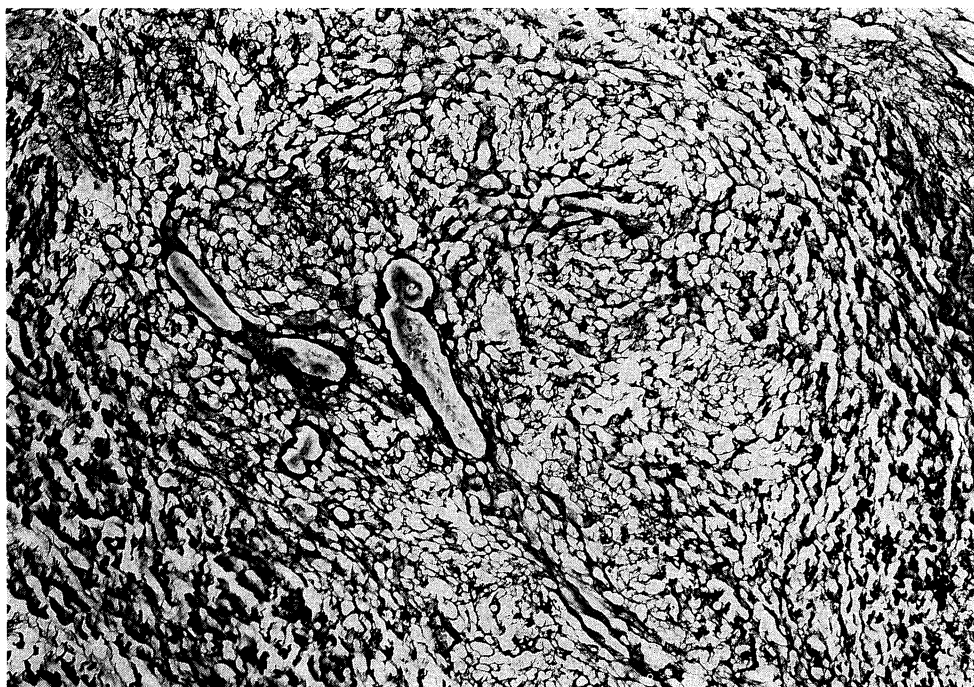


Fig. 58

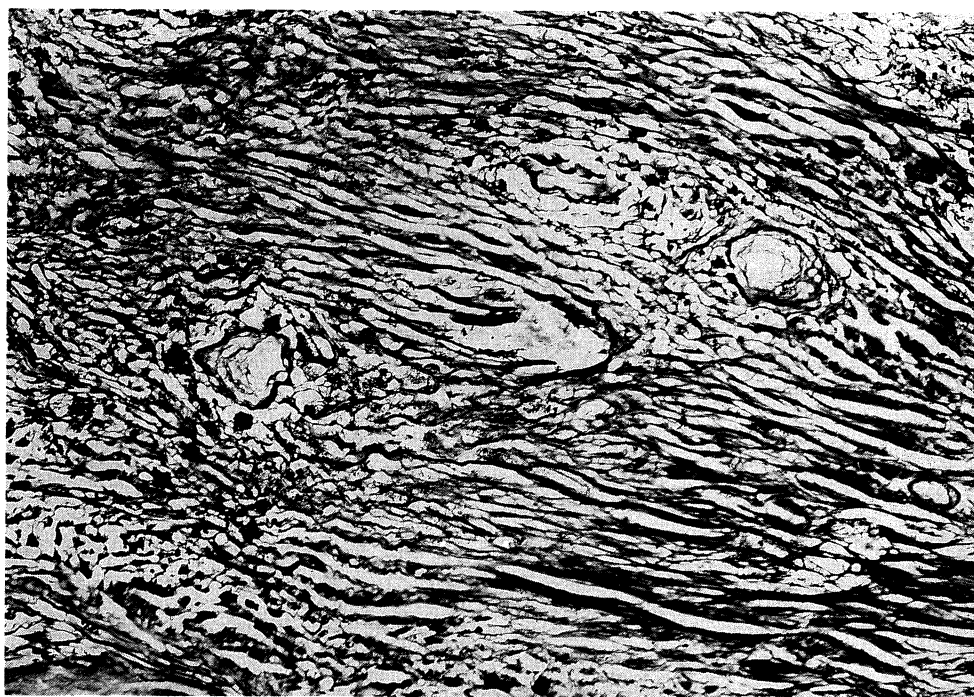
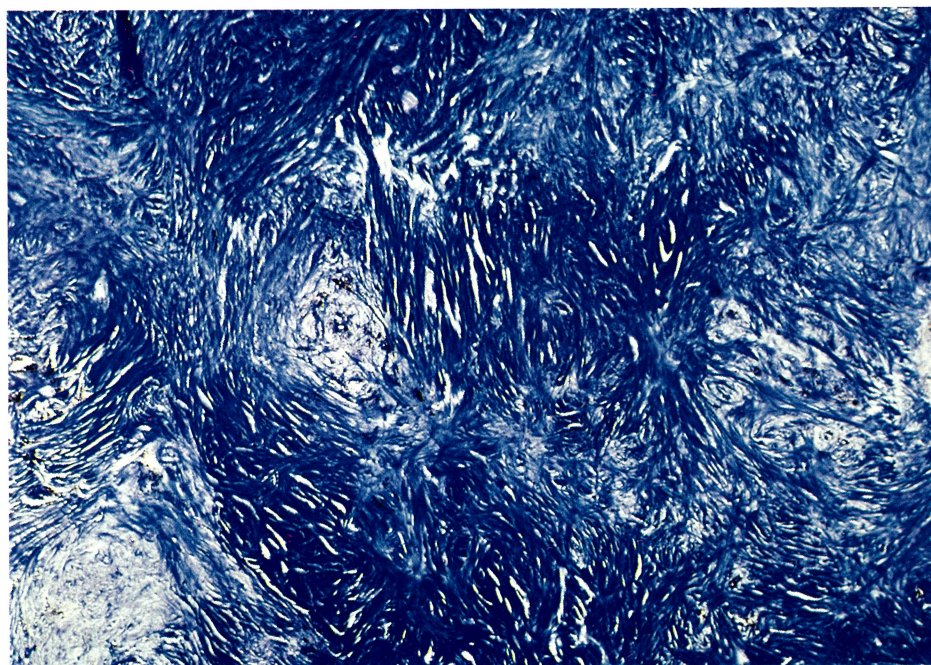


Fig. 59

**Figs. 58, 59:** More predominant proliferation of collagen fibers was observed in the caseous lesion with healing of the tuberculosis. Proliferation of collagen fibers was observed mainly from the wall of the capillary vessels. Fig. 58: Pap stain ( $10\times 10$ ), Fig. 59: Pap stain ( $20\times 10$ ).



**Fig. 60:** Autopsy case 10. Pulmonary tuberculosis healed by remarkable collagenation. Masson stain (4×10).

左後頭葉腫瘍全摘施行するも再発。反対側脳梗塞を起こし、右脳室肥大、左後頭葉にマスを発見、全身機能低下す。

昭和57年10月22日～12月3日：Coradiation 4,000R、約5か月間SSM注射中止。

昭和58年2月22日～6月11日：SSM-A 多量注射。

昭和58年6月11日：岡山労災病院外科入院。SSMは6月より8月まで中止していたが8月18日より同年12月9日死亡時までSSM-A 多量隔日注射。

岡山大学医学部解剖学教室に献体される。大脳と各臓器を部分的に病理学研究のため資料として恵与された。

#### 病理解剖学的所見

岡山大学より献体後恵与された大脳癌転移巣は **Figure 52** のように左後頭葉に鋭利な境界をもって限局され、硬膜および癌周囲は著明な肥厚を来し包被されていた。

#### 病理組織学的所見

癌巣は大小不同の輪状に取り巻く間質で包囲

され、大部分は壊死に陥っている。乳頭腺癌で血行性転移で、増殖した間質は血管由来と考えられる macrophage の遊走も著明に見られ、この部分では collagen の新生増殖も活動性で、癌はこの間質 collagen 増殖によって完全に封じ込まれ、広汎な壊死を来していた(**Figs.53～56**)。

剖検症例<sup>19)</sup> 10：肺結核症、69歳、男性、化学療法とSSM併用約1か月、あとSSM単独2か月。

- 1) 25歳頃肺結核：治療内容期間は不明
- 2) 昭和55年6月にK病院で胃切除(胃癌)
- 3) 昭和58年2月9日、発熱、咳、痰でS病院入院。胸部混合感染の診断で各種抗生剤投与されていたが症状好転せずかつ痴呆の度が強く、昭和58年3月11日、厚生荘病院(多摩)へ転院。痰：塗抹G(2)、結核菌以外の抗酸菌(+)、血沈78mm/1h, 1NH+RFP+SSM併用、SSMはA、B交互週3回皮下注射した症例である。

病理解剖は日本医科大学第2病理学教室で行われたもので、著者は肺組織所見を検索できる

機会に恵まれた。

**肺結核巣の組織学的所見：**肺内結核結節は著明な治癒傾向を示し新旧結核巣がみられる。

**Figure 57** のように陳旧化した結核巣は著しい膠原化を来し、新しいシュエプと思われる結核結節でも著明な肉芽化がみられる。特にこの肉芽化の結節ではリンパ球浸潤と、組織球の増殖とともに、結合組織増殖が著明で線維化が強い。この肺所見では化療によるものが主で SSM が従か、SSM が主で化療が従であるか、あるいは両者の相乗作用によるものかは不明であるが、膠原化を来している collagen 増殖は乾酪巣内に残存した血管を中心とする格子状線維増殖による治癒機転である (**Figs. 57~60**)。

## 考 察

本誌第 1 報、2 報、3 報で動物実験と併せて臨床治験例を参考にして比較研究を行い、現在治験として使用されている SSM-A (2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、SSM-B (0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の人型菌体抽出多糖体の抗癌作用に検討を加えた。SSM は即効性はないが長期間使用することにより癌間質の collagen 増殖を促進する所見についてふれてきた。今回は末期癌患者の SSM 治験例の中から、特に SSM 治療を主軸にした剖検例を選んだ。中には化学療法、他種免疫療法を併せ行っているものも含まれているが、使用日数および病理組織学的所見からはほとんど重視できるものでなく、特に乳癌 2 例については SSM 療法のみで依存した。

さきにもふれたように、病理学的に癌腫は肉腫の場合と異なり、程度の差こそあれ癌間質と collagen の増殖は必ず見られ癌実質はこの間質増殖によって明確に区画されることは日常病理学者の経験するところでもあり、病理学実習でも初心者に教える癌腫診断に対する初歩的な所見である。しかも最近、この間質は angiogenesis という担癌体にとっては重要な癌組織構築を基盤としてでき上ることはすでにふれたし、また、上皮細胞由来の癌細胞自らも未分化になるにつれて collagen を産生したり、

collagen 合成能が高まることが注目されてきた。<sup>7)~18)</sup> ここで改めて多数の癌生検時の間質反応を調べたが、癌には癌間質の構築がみられ、特に著しい間質の増殖を伴う乳癌例の場合 collagen 増殖は免疫現象ならずともホルモン依存性であることと併せて SSM の collagen 増殖促進効果は癌進展の抑制に極めて重要である。著者の治験でも癌の中でも乳癌は間質からの collagen 増殖が顕著で SSM の効果を最も発揮しやすい癌の 1 つと考えている。

この事実は、ここに示す乳癌末期患者が SSM 単独注射で 4 年以上の延命があり、collagen 増殖による癌の封じ込め、修復による癌の癒痕化と脱落、さらに転移した癌巣の変性、壊死部の多くに石灰沈着が起きていること、また剖検に恵まれなかったがすでに骨盤転移を来し原発巣の手術摘出の不可能の患者が 6 年以上生存し、SSM 注射 4 か月で癌性潰瘍の治癒と癒痕化を来したことは SSM 注射の抗腫瘍作用の一面について新しい知見を提供してくれた (治験例 II)。<sup>2), 3)</sup>

しかし一般的に SSM 無処理の場合は癌を取り巻く collagen 増殖が著明であってもルーズであり癌封じ込めも SSM 治験例に比して著しい相違がある。すなわち、乳癌、胃癌、結腸癌等においても癌への生体防御機転として間質からの collagen 増殖はあっても癌増殖抑制効果は局所的には見られるが弱い。著者は SSM の抗癌作用として生体の collagen 増殖に注目し今日重視されてきた免疫担当のリンパ球、macrophage は直接的殺細胞作用に期待するよりも癌間質の collagen 増殖を促進することに抗癌の意義を有し、高濃度の SSM<sup>6)</sup> はさらにすぐれた間質反応、特に collagen 増殖による抗癌作用を発揮することを実験的にも証明してきた。

剖検治験症例 2 の悪性中皮腫の場合腫瘍浸潤周囲の間質にはリンパ球浸潤が著明であり、剖検治験 (症例 8) の脳転移癌では封じ込まれた collagen 増殖の著しい間質部には macrophage の出現が著明であった。これらのリンパ球、macrophage と癌細胞との因果関係であるが、



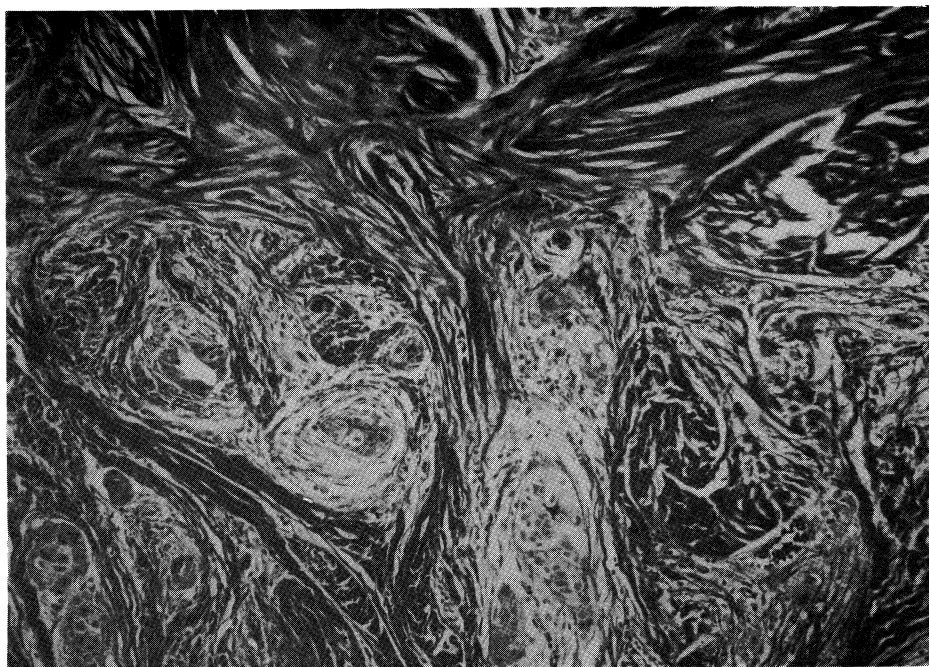


Fig. 61. Biopsy. 61 years old. Male.

Undifferentiated adenocarcinoma of the thyroid gland. Predominant collagenation and infiltration of lymphocytes were found without SSM-treatment. Masson stain (10×10).

やはり SSM により 非特異的に 活性化された macrophage は癌細胞に対して TNF 様の作用を考えるよりも SSM の場合は macrophage の活性化による癌間質の collagen 増殖の促進を助長するもので、換言すれば、癌破壊部の修復機転の促進に役立つものと考えている。ここに示す剖検所見でも免疫基盤または炎症反応として現れたリンパ球、単球、macrophage は癌細胞に対しては非特異的に出現していても collagen 増殖には重要な役割を演じていて、間接的に癌浸潤、転移に抑制効果を来していることはすでに実験的<sup>1),2)</sup>にも示唆できた。

Figure 61 は 61 歳の男性で低分化性の甲状腺癌で、癌組織の間質反応として生検時すでに collagen 増殖も著しく、さらにリンパ球の浸潤増殖も著明である症例に遭遇した。幸い摘出手術によって転移もなく(術後1年)今日元気に勤務しているが、再発予防の意味からは言うに及ばず、不幸にして転移巣などが発見された時、このような癌患者では SSM 効果を期待で

きるものと考え、早期からの SSM 注射が望ましいと考えている。この事実はすでに動物実験で証明し報告した。<sup>1)~6)</sup>

さて、SSM の抗癌効果は、今まで述べてきたように、in vitro, in vivo の実験を通じて生体内のリンパ球、macrophage 等の活性化による特異的、非特異的な免疫学的な癌細胞の cytotoxic effect よりも生体反応としての collagen 増殖の問題こそ重要であると考ええる。すなわち、癌細胞-間質細胞-コラーゲン増殖の生体反応を軸とした癌への生体防御機転こそ重要なものと考えている。免疫リンパ球、macrophage 等はこの collagen 増殖をさらに促進するが剖検例でも長期間の使用による高濃度の SSM は macrophage の活性化とともに著しい collagen 増殖を促進した。

この collagen 増殖と癌治癒機転に関しては古くから丸山によって SSM が難治皮膚結核の治癒に著効を奏するということが知られているが、結核の治癒機転の一つである乾酪物質の



macrophage による貪食 Caseophagy (田部浩) と吸収, 壊死巣の癒痕化と SSM による癌癒痕化は極めて類似しているのでここでの私見を許されたい。

さて、ここに示した結核の症例<sup>19)</sup>であるが、肺所見では化療によるものが主で、SSM が従か SSM が主で化療が従であるか、あるいは両者の相乗作用によるものかは結論しがたいことは言うまでもない。ここで著者は SSM の抗癌作用として癌細胞と collagen 増殖の重要性を述べてきたが、結核病巣の治癒機転においても collagen 増殖が重要な役割を有し癌癒痕化と結核治癒機転とは極めて類似している。

結核はその治癒機転として被包化された乾酪病巣の吸収消失, collagen 増殖による癒痕化, あるいは石灰沈着が主体となり、これらが混然とした形で治癒が起こる。

ここに示す1例は結核病巣の著しい膠原化であり、この膠原化するなかで癒痕化の主役の collagen 増殖は乾酪巣内に残存する小血管を中心に格子状線維増殖が起こり、ある時は macrophage による乾酪物質の貪食と、著明な collagenation によって治癒する組織像は SSM によって、癌浸潤部の破壊、壊死を来した生体組織内に残存する血管基質を素材として collagen 増殖が起こり、癌巣の癒痕化を促進する所見に極めて類似している (Figs. 57~60)。

増殖性結核結節の乾酪巣周辺に集合するリンパ球は、一応結核菌に対する免疫担当細胞であり、このリンパ球は結核に対する免疫細胞であるために病巣周辺に集まる macrophage とともに collagen 増殖をさらに促進させるもので、結核では SSM による特異的な細胞免疫の獲得によりさらに結核巣の癒痕化は助長促進されるものと考えられる。ただ、癌の場合は免疫基盤の上になつた結核の場合と異なり、癌細胞の抗原性は極めて弱いために癌に対する特異的な免疫基盤といったものは成立しにくい、生体内における癌とリンパ球との関係は SSM による正常活性に回復した非特異的な免疫担当細胞 (ツ反陽性)、特に macrophage や N-K 細胞が癌細胞と間質細胞相互交流による collagen 増

殖の促進に重要な役割を演じている。このことはヌードマウス移植癌に対し、正常、無処理の脾細胞<sup>1)~3)</sup> すら、SSM との共用によって著しい collagen の増殖を促進したことも明らかである。

癌の場合、血管由来の collagenation は癌細胞の種類によって異なり、中でも癌細胞膜の構築分子の変化に左右されると同時に免疫リンパ球、macrophage によって collagenation はさらに促進される。今日まで報告してきた SSM による癌巣の癒痕化と転移の阻止に血管よりの collagenation が関与していることは極めて重要で、担癌体の間質反応の促進、特に、collagen 増殖の促進による癌の治癒は、結核の治癒機転と相通ずるもので人型結核菌体抽出多糖体は結核と癌の組織修復機転に極めて重要な役割を演じていることを強調したい。

ここに報告した SSM 治験例でも動物実験でみられるような癌巣での collagen 増殖が顕著にみられた。SSM の効果と考えられる治験例では癌細胞の種類および個体の免疫により相違があるが、病理学的には少なくとも SSM-A, B に関しては注射後6か月以上は要すると考えられる。第1報<sup>1), 2)</sup>における乳癌例の癌性潰瘍の治癒は注射後4か月よりみられたが、臨床症状の改善を除き病理所見での判定では SSM-A, B に関しては癌発見と同時に使用し、長期間の投与が望ましい。

ここに示した剖検例は多くの場合 SSM-A, B を軸とした治験例であるが、治験症例<sup>2)</sup> 1 (前報治験症例Ⅲ) の乳癌例は前記のように各所のリンパ節転移、皮膚転移を起こしてから SSM-A, B 単独注射で4年以上主婦業に従事し、その間、皮膚転移の多くのものは、ヌードマウスの実験と同じく、「カサブタ」となり、脱落した。転移巣は至るところにみられるが、いずれも小さく、癌巣の封じ込めが見られ、増大を停止していた (Figs. 2~12)。癌細胞は著しい collagen 増殖により取り囲まれ、癌巣の萎縮、変性、壊死とともに散在する転移巣は被包化とともに石灰沈着がみられた。結核の治癒にしばしば見られる癌巣治癒の組織像の一面と

して興味深い。玉置<sup>20)</sup> はヌードラット移植人癌でヒト子宮癌、肺癌株の移植において、高カルシウム血症 Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) が見られ転移性石灰化が起り得ることを報告しているが **Figures 2~9, 12** に示すように人の乳癌で完全に collagen で包囲された転移巣の石灰沈着は骨破壊に伴う高カルシウム血症にもよるが、これらの転移巣がいかに長期間封じ込まれていたかを示唆している。

組織培養、移植癌の実験、また治験症例でも SSM-A, B は毒性および副作用は全く見られず長期使用できる。そして SSM は最初免疫治療剤として登場しているが、SSM-A, B に関する限り、T-細胞、B-細胞活性化は Concanavalin A, PHA 等に比し極めて弱い。しかしながら、前報で述べたように毎日注射できることによって、ともすれば担癌体の免疫低下したリンパ球が正常に回復することができることは生体防御反応を正常に回復させる意味においても重要である。このことが免疫の低下した担癌体での癌破壊部の修復機序の正常化への促進に関係があるようにも思われる。

さて、今日癌治療として、化学療法のように直接的癌殺傷作用に重点をおくもの、いわゆる免疫療法として生体内既存の免疫細胞（リンパ球、macrophage 等）を活性化させ、リンホトキシン等の放出による癌傷害作用を考えるもの、また、リンパ球、macrophage 等の体外培養により、リンホカインまたは TNF（腫瘍壊死因子）等の生体内応答活性物質を多量純粋化抽出することによる抗癌剤の開発が進められているが、SSM の重要な抗癌作用は組織の変性、壊死部で見られる修復作用、特に全身に分布する血管系を中心に多数の collagen 産生細胞からの collagen 産生の促進が重要な抗癌作用を発現すると考えられる。また、この作用はここに報告した治験症例のように SSM-A, B 長期使用ひいては多量使用においてはじめて著効を見るものである。

佐藤,<sup>21)</sup> 岩城<sup>22), 23)</sup> は SSM の延命効果の症例を報告しているが、岩城は臨床例として肝転移

癌が SSM によって長年延命をみた多数例を報告している。著者の症例でも 8 か月以上 SSM 注射の可能であった症例は肝転移の癌間質からの collagen 増殖が著明で癌細胞の封じ込めが著しかった。この collagen 増殖は肺よりもさらに肝に著明であった (**Figs. 11, 36, 38, 39, 44~48**)。

SSM 注射末期癌治験例から特に剖検例を中心に述べたが、癌破壊部における修復および生体防御より見た collagen 増殖は SSM 注射量に比例し長期間使用できかつ多いほど著効があった。

動物実験例からは高濃度 SSM (100倍) といえども副作用なく、高濃度使用は SSM 効果をさらに短縮促進し macrophage を賦活し、時に肺癌 (HLC) 細胞のコレステリン様化の壊死を来し、治癒時間の短縮のみられることはすでに動物実験で報告した。将来化療の開発が進み癌細胞を特異的に殺傷するものが近い将来、開発される日も遠からずと思うが、癌消失後欠損部の修復の促進ということから見ても、これらの化療との組み合わせ使用も将来極めて重要な意義があると考えている。

最後に SSM 長期投与中では癌増大の停止が最も望ましいが、たとえ癌増大が進んでも SSM 注射は続行すべきと考えている。X線像、CT 像で改善が見られず増大する像であっても、癌巣内部の病理像は本報で述べてきたように著しい治癒機転が進行し、組織像も異なり、癌巣の改善があることを付記しておきたい。

## 謝 辞

貴重な SSM 治験例の剖検症例に絶大な御協力をいただいた岡山労災病院外科、古本雅彦、石原弘道、津田昭次、原田英樹、間野正之諸博士および臨床病理、樋口修三、竹内裕二技官、また岡山大学医学部三朝分院外科部長、古元嘉宏博士らの御協力をいただいたことを厚く御礼申し上げます。

なお、研究費は川崎医科大学プロジェクト研究費、癌増殖抑制59-201と東京高裁勤務の御長女を癌で失われた、小金井市服部孝恵氏の癌研究に対する御篤志により、前報に次いで小論文を発表することができましたことを深く感謝いたします。



## 文 献

- 1) Kimoto, T.: Collagen and stromal proliferation as preventive mechanisms against cancer invasion by purified polysaccharides from human tubercle bacillus (SSM). *Cancer Detect. Prev.* 5: 301—314, 1982
- 2) 木本哲夫：人型結核菌体抽出多糖体成分 (SSM: 丸山ワクチン) の抗癌作用に関する研究——癌間質コラーゲン増殖による癌細胞「封じ込め」について. *川崎医学会誌* 10: 286—304, 1984
- 3) 木本哲夫：人型結核菌体抽出多糖体 (SSM: 丸山ワクチン) の癌増殖抑制に関する研究——癌細胞膜分子構築の変化に伴う間質反応とコラーゲン増殖 collagenesis——. *川崎医学会誌* 10: 445—464, 1984
- 4) Kimoto, T., Watanabe, S., Hyodoh, F. and Saito, T.: Collagen fiber formation and proliferation as cancer prevention by polysaccharides extracted from human tubercle bacilli (SSM). *Cancer Detect. Prev.* 1986 (投稿中)
- 5) Kimoto, T.: Protective proliferation of collagen against cancer by polysaccharides of human-type mycobacterium tuberculosis. *Cancer Detect. Prev.* 1986 (投稿中)
- 6) 木本哲夫：人型結核菌体抽出多糖体成分 (SSM: 丸山ワクチン) の抗癌作用に関する研究——高濃度 SSM (100倍濃度多糖体成分) とヒト癌細胞 double xenografts におけるコラーゲン増殖について. *川崎医学会誌* 11: 153—177, 1985
- 7) Sakakibara, K., Saito, M., Umeda, M., Enaka, K. and Tsukada, Y.: Native collagen formation by liver parenchymal cells in culture. *Nature (Lond.)* 262: 316—318, 1976
- 8) 佐野量造, 下田忠和, 竹内 正: スキルス (Linitis plastica) の組織発生に関する病理学的ならびに生化学的研究. *胃と腸* 9: 455—465, 1974
- 9) Al-Adnani, M. S., Kirraue, J. A. and McGee, J. O.: Inappropriate production of collagen and prolyhydroxylase by human breast cancer cells in vivo. *Br. J. Cancer* 31: 653—660, 1975
- 10) Guy, S., Martin, G. R., Müller, P. K., Timuple, R. and Kuhn, K.: Simultaneous synthesis of type I and III collagen by fibroblasts in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 73: 4037—4040, 1976
- 11) Green, H. and Goldberg, B.: Synthesis of collagen by mammalian cell lines of fibroblastic and non fibroblastic origin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 53: 1350—1365, 1965
- 12) Naito, Y., Kino, I., Horiuchi, K. and Fujimoto, D.: Promotion of collagen production by human fibroblasts with gastric cancer cells in vitro. *Virchows Arch. (Cell Pathol.)* 46: 145—154, 1984
- 13) Gullino, P. M. and Grantham, F. H.: The influence of the host and the neoplastic cell population on the collagen content of a tumor mass. *Cancer Res.* 23: 648—653, 1963
- 14) Mullen P. K., Lemmen, C., Gay, S., Gauss, V. and Kuhn, K.: Immunochemical and biochemical study of collagen synthesis by chondrocytes in culture. *Exp. Cell Res.* 108: 47—55, 1977
- 15) Ohtani, H. and Sasano, N.: Stromal cell changes in human colonectal adenomas and carcinomas. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)* 401: 209—222, 1983
- 16) Sakakibara, K., Suzuki, T., Motoyama, T., Watanabe, H. and Nagai, Y.: Biosynthesis of an interstitial type of collagen by cloned humans gastric carcinoma cells. *Cancer Res.* 42: 2019—2023, 1982
- 17) 前田 守：胃癌組織における fibronectin および関連血漿蛋白の分布——胃癌間質線維化形成に関する考察. *日外会誌* 11: 1454—1463, 1984
- 18) Langness, U. and Udenfriend, S.: Collagen biosynthesis in nonfibroblastic cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 71: 50—51, 1974
- 19) 原 貢：肺結核症に対する SSM 療法 (第6報) 一部検例一. *医学と薬学* 11: 1435—1444, 1984

- 20) 玉置憲一: ノードマウス移植人癌の病理—担癌個体の病理学への実験的アプローチ—. 日病会誌 74 (補冊): 20—22, 1980
- 21) 佐藤 博: 癌治療の問題点—SSM の症例報告 (長期生存症例の価値)—. 基礎と臨床 18: 489—499, 1984
- 22) 岩城弘子, 大竹 稔, 飯田和美: 丸山ワクチンを使用し長期生存 (3年以上) した転移性肝癌 60 例について. 日医大誌 49: 426—432, 1982
- 23) 岩城弘子, 大竹 稔, 平井敏之: 丸山ワクチンを使用し長期生存している転移性肝癌の追加例, 66 例の報告, 延命条件の検討. 日医大誌 51: 114—119, 1984