泌尿紀要 5 巻10号
昭和34年10月

Estrogen 特に Diethyl dioxystilben diphosphate (Honvan) の前立腺組織片の嫌気性解糖に及ぼす影響

奈良医科大学皮膚泌尿器科教室（主任　石川昌義教授）
教授　石川昌義
助手　杉村克治
助手　飯田正男

Effect of Estrogen Especially Diethyl Dioxystilben Diphosphate (Honvan) on Anerobic Glycolysis of Human Prostatic Tissue Slice

Masayoshi ISHIKAWA, Katsuharu SUGIMURA and Masao IIDA

From the Department of Dermatology and Urology, Nara Medical College, Kashihara, Japan
(Director : Prof. M. Ishikawa)

Effect of female hormone on prostatic hypertrophy and cancer was studied by means of inhibitive action of the prostatic tissue slice to anerobic glycolysis.

Stronger inhibitive action was observed with diethyl dioxystilben diphosphate (Honvan) than that of hexoesterol (Hexron). As a result of estimation of plasma concentration of Honvan it is suggested that Honvan should be administered 125～250 mg daily.

V. K_3 did not produce local inhibitive action.

緒　論

前立腺腫瘍の発生並びに増殖の一因として内分泌因子特に Androgen, Estrogen 比のアンバランスが挙げられ，殊に前立腺癌に於いてはその腫瘍細胞の Androgen 依存性，これが治療に一連の抗男性ホルモン療法，就中女性ホルモン療法がとりあげられ，その有効性に関しては疑いの余地がない．而してこの作用機転としては，間接的には下垂前葉の Gonadotrophin 産生の抑制，直接的には Huggins らの Estrogen-androgen antagonism があげられている．更にに Mc Donald & Latta より Estrogen の直接局所作用が示唆されている．

著者らは人間の前立腺肥大症及び癌の Slice に対する Estrogen 即ち Diaethyl dioxystilben diphosphate (Honvan), Hexoesterol (Hexron) の効果をその嫌気性解糖に及ぼす影響によつて判定した．その大要を下記する．

実験方法

手術的に剔出した前立腺を直ちに冷蔵した生理的食塩水中に入れ研究室に運んだ．Stadie-Riggs microtome で 0.3mm 前後の厚さに切り約 150mg 前後づつに分けた．その間可及的低温で操作するよう努めた．その Slice を 0.2% Glucose 加 Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH7.4) の入つた Warburg vessel に入れた．更に夫々被検材料を加えた．これの入つてないものを対照とした．Gas phase は 95% N_2, 5%CO_2 混合ガスとし，尚完全な嫌気状態をうるため副室に塩化クロームを入れた．温度 37°C, いずれも 2 時間にわたり10分毎に読みを取つた．$Q^{N_2}_{CO_2}$ は $\mu l Co_2$/mg dry weight tissue/hr とし何れも 1 時間の $Q^{N_2}_{CO_2}$ 値をとつた．

実　験　結　果

対照としてとつた前立腺肥大症，前立腺癌各4例計8例の嫌気性解糖値は第1表の如くでその平均値並び

第1表　嫌気性解糖値 Q $\frac{N_2}{CO_2}$

a）前立腺肥大症

谷　田	74才	混合型	5.1
大　橋	64才	腺腫型	4.3
西　村	73才	腺腫型	4.6
松　阪	65才	腺腫型	3.8
		M±SE	4.5±0.5

b）前立腺癌

前　岡	74才	腺　癌	3.8
吉　岡	62才	腺　癌	1.7
木　田	75才	腺　癌	4.3
中　村	60才	腺　癌	2.8
		M±SE	3.2±1.0

に標準誤差はそれぞれ4.5±0.5μl/mg/hr，3.2±1.0μg/mg/hr で肥大症例は癌症例よりも高値を示した．癌症例はいずれも腺癌であつた．癌の1例はその値が著明に低く1.7であつた．この症例は操作上の欠陥から腫瘍剔出後測定まで長時間を要したものである．

被検材料として Honvan は注射液（5cc 中 250mg 含有）を，Hexron は懸濁液並びに水溶性注射液を用い，V. K_3 はカチーフ注射液を用いた．

前立腺肥大症における Honvan, Hexron の影響をみると第2表の如くで，Honvan は Hexron より遙かに強い抑制を示した．即ち 7.5γ/ml の濃度において Honvan は43%，Hexron は 9γ/ml で12.8%，75γ/ml にては前者は77.1%，後者は 20.4%の抑制を示す．

濃度と抑制傾向をグラフに示すと第1図の如くで症例により多少の差異はあるが Honvan では一定量以上になると急激に抑制し，その後は増量しても抑制率はあまり増加せぬ．一方 Hexron は高濃度でもその

第2表　前立腺肥大症

a）Honvan の嫌気性解糖における抑制率

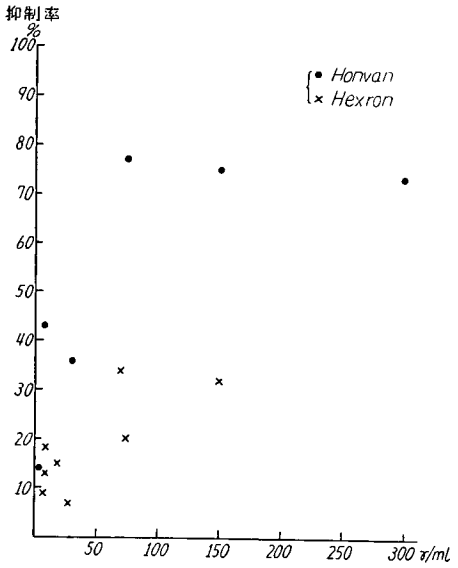
		抑制率
谷　田（混合型）	7.5γ/ml	43.0%
	3.7γ	14.4
大　橋（腺腫型）	300γ	73.4
	150γ	75.0
	75γ	77.1
	30γ	35.8
西　村（腺腫型）	300γ	77.2

b）Hexron の嫌気性解糖における抑制率

		抑制率
谷　田（混合型）	7.5γ/ml	8.9%(13.6%)
	9γ	12.8
大　橋（腺腫型）	150γ	31.8
	75γ	20.4
	30γ	7.4
松　阪（腺腫型）	70γ	(34.1)
	18γ	(15.0)
	9γ	(18.0)

但し（　）内は Hexron の水溶液を示す

第1図　嫌気性解糖抑制率（前立腺肥大症）



第3表　前立腺癌

a）Honvon の嫌気性解糖における抑制率

		抑制率
吉　岡	300γ/ml	80.1%
	150γ	83.5
	76γ	62.7
前　岡	150γ	52.2
	30γ	19.8
	15γ	14.7
中　村	30γ	25.4
	7γ	0
木　田	150γ	66.2
	75γ	75.1
	37γ	63.1

b）Hexron の嫌気性解糖における抑制率

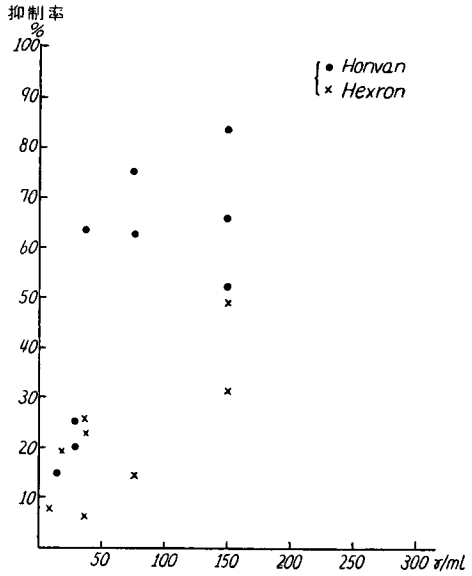
		抑制率
吉　岡	150γ/ml	49.2%
	37γ	6.0
前　岡	150γ	31.6
	75γ	14.3
	37γ	22.9
中　村	37γ	(25.2)
	18γ	(19.1)
	9γ	(7.7)

抑制率は低く 40%以下である．即ち 30γ/ml 以下の低濃度では Honvan, Hexron 共にその抑制率は同様に低いがそれ以上の濃度においては両者に大きな差異を生じ Honvan において著しい抑制を見る．

癌においても肥大症の場合と略同様である（第3表）．150γ/ml の濃度で第1例では Honvan 83.5%, Hexron 49.2%，第2例ではそれぞれ52.2%，31.6%である．

濃度と抑制率をグラフで示すとそれぞれ第2図の如く肥大症の場合と大差ない．

第2図 嫌気性解糖抑制率（前立腺癌）



Vitamin K_3 については何れも抑制を認められなかつた（第4表）

第4表 Vitamin K の嫌気性解糖における抑制率

		抑制率
a）前立腺肥大症		
西 村	300γ/ml	−1%
b）前立腺癌		
吉 岡	1500γ	−19
	750γ	−17
木 田	3000γ	−31
	1500γ	−33
	750γ	− 9

考　　按

前立腺腫瘍特に癌に対する Estrogen の治療効果は一般に認むる所であるが，そのメカニズムについては完全には解明されていない 従来の Estrogen の間接作用の他に最近 Flocks, Marberger, Begley & Prendergast らは diethyl stilbestrol は睾丸や副腎のない時にも前立腺癌を抑制する事を発見した．Lasnitzki の組織培養実験によれば Estrogen が直接にマウスの前立腺に働き 4μg/ml 以上で抑制効果のある事を示している．

人間並びに動物の Prostatic slice の嫌気性解糖に関しては Barron & Huggins が 1944 年に初めて記載している．彼らによると人間の腺腫の嫌気性解糖は最も active な含水炭素代謝過程であつて，好気性解糖の2倍以上であるという．

一方 Glass homogenizer で作つた prostatic tissue homogenate では anaerobic glycolysis 値が Slice の約1/2の低値を示す事が証明されている (Mc Donald et al).

従つて前立腺組織代謝に対する諸種薬剤の直接局所作用をうかがうためにはその Slice を用いて嫌気性解糖を研究する事が合理的である．しかしながら生体内における代謝並びにホルモンの作用の複雑性から考えるとこれによつて容易に結論を下す事は出来ないが，著者らの実験結果からすると下記の如くである．即ち Diethyl dioxystilben diphosphate(Honvan) は Hexoesterol (Hexron) よりも前立腺肥大症並に前立腺癌の組織片の嫌気性解糖を強く抑制し，より理想的なホルモン剤と思われる．尚この強力な抑制効果もその濃度を或一定以上に高めても更に増強するものではなく，そこに自ら限界がある．その borderline は 50～100γ/ml であることが判明した．ここに体重の5%を血漿容量とすれば 50kg の成人で 50～100γ/ml の血漿濃度にするためには Honvan 必要投与量は理論上 125～250mg となり，それ以上の大量は不必要でむしろ1疾患の性質上，血中濃度を維持させる点に意義があると思考される．

尚良性肥大症に於てしばしば用いられる Vitamin K_3 についてはその作用機序は同様不明であるが著者らの実験成績からすれば肥大症及び癌組織に対する直接局所作用はないように思

う.

総　　括

前立腺腫瘍における女性ホルモンの局所作用をうかがうべく剔出前立腺組織の Slice を用いてその嫌気性解糖における Honvan 並びに Hexron の抑制効果を観察した.

Honvan は Hexron より遙かに強力な抑制効果を示した.

血漿濃度から理論的には1日125～250mg 投与する事が妥当と思われる.

V. K_3 については局所抑制作用を認めなかつた.

(最後に終始御指導御便宜を賜つた本学生理学教室鎌倉教授及び川嶋氏に深謝する.)

主 要 文 献

1) Barron, E. S. & Huggins, C : J. Urol., **51** : 630～634, 1944.

2) Mc Donald, D. F. & Latta, M. J. J. Appl, Physiol., **7** : 325, 1954.

3) Smith, T. S. Kochakian, C. D. & Fondal, E. : Am. J. Physiol., **174** 247～253, 1953.

4) Wotiz, H. H. & Lemon, H. M. . J. Biol., Chem., **206** : 525～532, 1954.

5) Mc Donald, D. F. & Latta M. J. : Endocrinol., **59** 159, 1956.

6) 吉川春寿, 他 . ワールブルグ検圧計, 南江堂, 1956.