

肥大前立腺組織の Polarograph 的觀察

広島大学医学部皮膚科泌尿器科教室 (主任 加藤篤二教授)

道 中 信 也

Polarographic Observations on the Hypertrophied Prostate Tissue

Nobuya MICHINAKA, M. D.

*From the Department of Dermatology and Urology, Hiroshima University,**Medical School, Hiroshima, Japan**(Director : Prof. Tokuji Kato, M. D.)*

1) Comparative studies of polarography on the hypertrophied prostate tissue and physicochemical tests on the serum of the patients with hypertrophied prostate have been undertaken.

2) Height of the protein waves of the hypertrophied prostate tissue was lowered by the order of Filtrate, Native, Digest, and Methanol B. Mucoprotein was more contained in the tissue than serum. However, serum mucoprotein contents of the patients with hypertrophied prostate were within normal limits.

3) Total serum protein, albumin and globulin of the patients with hypertrophied prostate were within normal limits, while those three levels in the extract from the hypertrophied prostate were definitely lower, especially albumin.

4) Administration of female hormone to the patients with hypertrophied prostate lowered the high of the protein waves of the tissue in polarography, while in physicochemical tests is resulted in an increase in albumin and slight decrease in globulin. Administration of female hormone to the orchietomized patients further lowered the height of the protein waves and increased both serum albumin and globulin, consequently increased total serum protein.

5) In serum polarography, administration of female hormone did not produce marked change in the height of the protein waves. However, slight decrease in albumin and increase in globulin were definitely existed, which resulted in an increase in A/G ratio. On the other hand, administration of female hormone to the orchietomized patients lowered the height of the protein waves but this lowering was almost negligible comparing with that of the hypertrophied prostate tissue.

緒 言

前立腺肥大症がどのような原因で、又どのような様な発生機序をたどるのか何れも真因は解決をみていないが、内腺を発生母地として男性ホルモンの関与により腺腫状増殖を来したものであるという形態的発生病理に就ては大体異論なく確認されている。

著者は最近性ホルモン負荷時における前立腺分泌液の蛋白波を Polarograph 的に追求する事によつて前立腺分泌機能を解明すべく既にその一部を報告したが¹⁾。本稿においては肥大前立腺組織を対象として Polarograph 的検討を行い、併せて女性ホルモン負荷時における肥大前立腺の反応態度を解明せんと試みた。

実験方法

試料, 試薬並びに装置

試料は手術的に剔出した新鮮肥大前立腺及び同患者血清を用いた。血清は実験条件を一定にするために手術当日の早朝空腹時に採血したものをうい輸液等は行っていない。肥大前立腺組織は剔出後30分以内に処理した。即ちシェブチェンコ法¹⁾²⁾にならい5grを秤量し缺で細断、之に滅菌金剛砂を混じて乳粥とし10mlの生塩水を加え10分間放置、遠沈後 No.6 の東洋濾紙にて濾過、濾液を実験に供した。

試薬は緩衝液として 8×10^{-3} M CoCl_2 , 1N NH_4OH 液及び 1N NH_4Cl 液を用い、血清に変性操作を加え、又除蛋白する目的に 1N KOH 及び 20% Sulfosalicylic acid (以下 SSA と略)を用いた。装置は島津製 Polarograph (RP-2型)を使用した。

実験方法は生反応 (Native), 変性反応 (Digest), 濾液反応 (Filtrate), Methanol B 法を行つた。³⁾⁴⁾

⁵⁾ この詳細に関しては第1報⁶⁾に述べた。

尚、この肥大前立腺組織抽出液及び血清は同時に総蛋白量 (Biuret 法), 残余窒素 (Micro Kjeldahl 法), Albumin, Globulin (以下 Alb., Gl. と略) (Biuret 法), A/G の測定を行つた。

実験成績

上記の各反応に従つて前立腺肥大症患者10例について得た組織抽出液及び血清の実験成績は次の如くである。

1) 肥大前立腺組織

第1図の如く濾液反応においては定型的な二重波を呈さないが、生, 変性, Methanol B 法では蛋白二重波を認めた。

生反応: 第1波 (W_1) は 20.0~37.0mm, 第2波 (W_2) は 28.5~51.8mm で、平均波高値 $W_1+W_2/2$ は 33.8mm, W_2/W_1 は 1.39 であつた。

変性反応: W_1 は 9.0~19.7mm, W_2 は 12.5~28.0mm, 平均値は 18.9mm, W_2/W_1 は 1.25 であつた。

濾液反応: この方法では W_1 の peak が判然としない症例がかなりあり、この場合は -1.45 v の電位における波高を W_1 と見做して計測した。即ち W_1 は 28.1~71.2mm, W_2 は 40.7~106.0mm, 平均値 56.4mm, W_2/W_1 は 1.59 であつた。

Methanol B 法: W_1 は 4.9~1.48mm, W_2 は 5.8~17.8mm, 平均値は 9.9mm, W_2/W_1 1.26 であつた (第1表)

以上からみて肥大前立腺組織抽出液 (以下抽出液と略) の Polarograph 的蛋白波の各反応における波高

は濾液 > 生 > 変性 > Methanol B の順に低下する。

2) 肥大前立腺患者血清

生反応: W_1 は 15.5~24.2mm, W_2 は 18.0~29.4mm, 平均値は 23.4mm, W_2/W_1 は 1.23 であり、之を同一条件で測定した抽出液の蛋白波高と比較すると抽出液の方が $W_1+W_2/2$ において 1.4 倍高い値を示した。

変性反応: W_1 は 19.0~33.2mm, W_2 は 25.0~46.9mm で平均値は 35.2mm, W_2/W_1 は 1.38 であつた。即ち血清の変性反応では抽出液よりも 1.9 倍の高値を示した。しかし W_2/W_1 はあまり変動がない。

濾液反応: W_1 は 11.9~21.5mm, W_2 は 9.0~24.8mm, 平均値は 14.6mm, W_2/W_1 は 0.99 であつた。抽出液の $W_1+W_2/2$ が 56.4mm なのに比し血清ではその 25%に留まるにすぎない、又 W_2/W_1 も血清では 0.99 を示し抽出液の 61%弱に相当する低値を示した。

Methanol B 法 W_1 は 22.0~39.0mm, W_2 は 14.5~38.6mm, 平均値は 27.4mm, W_2/W_1 は 0.86 であつた。この場合抽出液の $W_1+W_2/2$ は 9.9mm を示し血清の方が 2.7 倍も高い。しかし W_2/W_1 は逆に血清が抽出液よりも低値を示し 60%に相当する値を示した (第2表, 第2図)

肥大前立腺患者血清の各反応における Polarograph 的蛋白波高は変性 > Methanol B > 生 > 濾液試料の順に波高低下がみられる。

3) 肥大前立腺組織抽出液及び血清の理化学的検査

総蛋白量: 抽出液では最低値 1.7g/dl, 最高値 2.3g/dl, 平均 2.0g/dl であつた。一方血清では 6.3~7.9g/dl で平均 6.9g/dl を示し抽出液に含まれている総蛋白量は血清の約 1/3 量にすぎない。

残余窒素 抽出液では 60~70mg/dl, 平均値は 60.6mg/dl で1例のみ 37.0mg/dl と低値を示したものがあつた。血清では 21.0~38.0mg/dl, 平均値は 34.6mg/dl であり、60mg/dl と高い値を呈した1例があつたが之は水腎症を合併していたものである。抽出液の残余窒素は血清に比し 1.7 倍の値を示している。

Albumin 濃度: 抽出液では 0.35~0.52g/dl, 平均値 0.43g/dl。血清では 2.80~3.78g/dl, 平均値 3.26g/dl を示したが、肥大前立腺組織内に含まれる Alb. は非常に少いと考えられる。

Globulin 濃度: 抽出液中の Gl. は 1.26~1.95g/dl, 平均値 1.63g/dl を示し、血清では 3.10~4.27g/dl, 平均値 3.28g/dl である。

A/G: 抽出液では平均値 0.26, 血清では 0.99 であ

第1表 Prostatic hypertrophy

No.	Native				Digest				Filtrate				Methanol			
	w1	w2	$\frac{w1+w2}{2}$	$\frac{w2}{w1}$	w1	w2	$\frac{w1+w2}{2}$	$\frac{w2}{w1}$	w1	w2	$\frac{w1+w2}{2}$	$\frac{w2}{w1}$	w1	w2	$\frac{w1+w2}{2}$	$\frac{w2}{w1}$
	(mm)															
1	29.5	41.5	35.0	1.40	19.7	24.0	21.9	1.22	39.0	58.4	48.9	1.48	11.1	17.8	14.5	1.16
2	28.5	38.4	33.5	1.34	17.1	21.2	19.2	1.24	35.5	62.3	48.8	1.76	10.7	11.5	11.1	1.08
3	26.6	33.0	29.8	1.24	19.2	21.5	20.4	1.12	28.1	40.7	34.3	1.44	5.4	7.0	6.2	1.31
4	36.5	48.5	42.5	1.32	19.6	28.0	23.8	1.43	71.2	106.0	88.6	1.49	14.8	13.8	14.3	0.93
5	37.0	51.8	44.4	1.40	21.0	25.4	23.2	1.21	60.0	105.3	82.7	1.74	8.0	11.4	9.7	1.42
6	34.5	50.8	42.7	1.47	19.0	24.2	21.6	1.27	43.0	70.2	56.7	1.64	7.3	11.5	9.4	1.58
7	20.9	32.0	26.5	1.53	9.0	12.5	10.8	1.39	31.2	53.9	42.6	1.72	5.3	8.5	6.9	1.22
8	24.6	33.0	28.8	1.34	14.0	17.3	15.7	1.24	47.1	64.1	55.6	1.36	4.9	5.8	5.4	1.18
9	24.2	34.6	29.4	1.44	16.5	19.3	17.9	1.16	50.4	77.2	63.8	1.48	10.3	10.7	10.5	1.04
10	20.0	28.5	24.3	1.42	12.5	16.2	14.4	1.30	29.6	55.0	42.3	1.86	10.3	13.4	11.9	1.30
	28.3	39.2	33.8	1.39	16.8	21.0	18.9	1.25	43.5	69.3	56.4	1.59	8.8	11.1	9.9	1.26

第2表 Blood serum

No.	Native				Digest				Filtrate				Methanol			
	w1	w2	$\frac{w1+w2}{2}$	$\frac{w2}{w1}$	w1	w2	$\frac{w1+w2}{2}$	$\frac{w2}{w1}$	w1	w2	$\frac{w1+w2}{2}$	$\frac{w2}{w1}$	w1	w2	$\frac{w1+w2}{2}$	$\frac{w2}{w1}$
	(mm)															
7	15.5	18.0	16.7	1.16	19.0	25.0	22.0	1.32	11.9	9.0	10.5	0.76	25.6	17.5	21.6	0.68
8	22.0	28.5	25.3	1.29	33.2	46.9	40.1	1.41	12.3	11.1	11.7	0.90	22.0	14.5	18.3	0.66
9	22.0	26.8	24.4	1.22	32.1	45.2	38.7	1.41	14.6	13.1	13.9	0.89	34.3	33.4	33.9	0.94
10	24.2	29.4	26.8	1.21	31.6	45.0	38.3	1.42	21.5	24.8	23.2	1.16	39.0	38.6	38.8	0.99
	20.9	25.8	23.4	1.23	29.6	40.7	35.2	1.38	14.6	14.5	14.6	0.99	29.4	25.4	27.4	0.86

つた。

之等の結果からみて肥大前立腺組織内に含まれる Alb., Gl. は共に血清の夫よりもかなり低い値を示し、又 Gl. の比較的増加が強い。

4) 女性ホルモン (Robal) 負荷時における肥大前立腺組織及び血清の Polarograph 的測定
女性ホルモン投与を行つた患者2例の肥大前立腺を手術的に剔出し、之を前記の方法に従つて Polarograph 的蛋白波の測定、理化学的検査をなした。女性ホルモンは Robal (中外製薬) を使用し1万単位を毎日40日間連続注射した。

第1例は両側除腺術を行つて Robal を注射した。

第2例は除腺を行わず Robal のみを注射した。この2例に就ての実験成績は第3表、第4表に示す如くである。

総括及び考按

既報の如く Polarography は電解還元を用いて電流電圧曲線を解析する方法で、今日まで医学領域においては血清による癌反応を主体とした業績が数多く発表されているが、血清に限らず分野を更に拡げて研究されており之を生体組織の分析に応用しても微細な変化が捕捉しう

第3表 Prostatic hypertrophy

		Prostatic extract			Serum of Prostatic hypertrophy		
		No treatment	Robal	Castration Robal	No treatment	Robal	Castration Robal
N A T I V E	w1	28.3mm	17.7mm	13.2mm	20.9mm	22.7mm	18.5
	w2	39.2	22.6	15.0	25.8	29.0	26.3
	$\frac{w1+w2}{2}$	33.8	20.2	14.1	23.4	25.9	22.4
	$\frac{w2}{w1}$	1.39	1.28	1.14	1.23	1.28	1.32
D I G E S T	w1	16.8	14.0	13.0	29.6	32.4	28.0
	w2	21.0	15.7	14.0	40.7	46.2	40.5
	$\frac{w1+w2}{2}$	18.9	14.9	17.5	35.2	39.3	34.3
	$\frac{w2}{w1}$	1.25	1.19	1.06	1.38	1.42	1.44
F I L T R A T E	w1	43.5	16.6	9.9	14.6	12.0	5.6
	w2	69.3	30.0	16.3	14.5	18.0	9.5
	$\frac{w1+w2}{2}$	56.4	23.3	13.1	14.6	15.0	7.6
	$\frac{w2}{w1}$	1.59	1.81	1.64	0.99	1.50	1.24
M E T H A N O L	w1	8.8	8.5	7.5	29.4	22.2	14.5
	w2	11.1	10.0	7.0	25.4	13.3	10.1
	$\frac{w1+w2}{2}$	9.9	9.3	7.3	27.4	17.8	12.3
	$\frac{w2}{w1}$	1.26	1.18	0.93	0.86	0.60	0.70

第4表 Prostatic hypertrophy

	Prostatic extract			Serum of Prostatic hypertrophy		
	No treatment	Robal	Castration Robal	No treatment	Robal	Castration Robal
T P	2.0 g/dl	1.7	6.2	6.9 g/dl	7.0	6.3
A 1b	0.43 "	0.68	2.40	3.26 "	2.68	2.36
GI	1.63 "	1.03	3.80	3.28 "	4.32	3.94
A/G	0.26	0.66	0.63	0.99	0.62	0.60
NPN	60.6 mg/dl	41.0	55.0	34.6 mg/dl	55.0	55.0

るとされている。

著者は前立腺肥大症患者の肥大前立腺組織に就て Polarography を行なつた。組織に関する Polarography の報告は癌及び前癌状態の診断に本法を応用したシェブチェンコ、ゴロド

イスキー、Yunda、吾が国における中野、灘波、大原⁸⁾等僅かであり、前立腺組織 Polarography についての報告には未だ接しない。

肥大前立腺組織の乳粥を作り、その生塩水抽出液で生反応、変性反応、涙液反応、Metha-

anol B法を行なつて夫々を比較検討した結果、各反応による Polarograph 的蛋白波高は汙液 > 生 > 変性 > Methanol B の順に波高の低下を認めた。之を人精液⁹⁾の蛋白波測定値と比較すると精液では汙液 > Methanol B > 変性 > 生 の順に波高が低下している。即ち汙液反応における蛋白波高は肥大前立腺抽出液、精液共に高い値を示しているが、生反応における肥大前立腺の蛋白波高は精液の約2倍に相当する高さを示している。変性反応でも肥大前立腺の方がやや高い。又人精液では生試料と変性試料との波高値に大きな差異を認めず Alb. と Gl. の比が1に近いと考えたが、肥大前立腺における生と変性試料の波高差は大きく、同時に測定した Alb. と Gl. の値でも前者が 0.43g/dl であるのに比し Gl. は 1.63g/dl とかなりの差が認められ、KOH 変性によつて裸出された変性反応因子の少い事が判る。

一方 SSA 及び Methanol で部分的に除蛋白した汙液について比較すると肥大前立腺、精液共に Methanol 法の波高が低く、殊に肥大前立腺においてこの現象が強い。之は試料中に含まれている Polypeptid 或は Mucoprotein 様物質が Methanol によつて抽出され難い成分のある事を物語つていると考える。

前立腺肥大症患者の血清 Polarography における各処理法での蛋白波高は変性 > 生 > Methanol B > 汙液反応の順に波高の低下が認められるが、教室の林⁹⁾による健康人血清の測定値と比較すると、他に合併症をもたない肥大症患者では各反応とも殆んど正常値に近い値をとつている。片村¹⁰⁾も前立腺肥大症の患者血清について Polarograph 的蛋白指数を求め、肥大症では正常値とあまり変わらないと報告している。又小松¹¹⁾は同様肥大症患者の血清理化学的検査を行ない、病状の進行した症例(第3期)では総蛋白量、Alb. の減少と Gl. の増加を指摘しているが、第1、2期程度では血漿蛋白濃度、各血漿蛋白分屑値は健康高年者と比較して有意な変動を認めないと報告している。

この肥大前立腺抽出液と同患者血清の Polarograph 的蛋白波を同一条件において測定し

た値で夫々比較すると、前記の如く抽出液での波高は汙液 > 生 > 変性 > Methanol B > の順であり、血清では変性 > 生 > Methanol B > 汙液の順である。笹井等^{12) 13) 14) 20)}は血清より Alb. 及び Gl. を分離して比較すると Gl. は Alb. に比し蛋白波の波高は非常に低く、又変性処理によつて Gl. は殆んど蛋白波の波高増大を示さないが Alb. は顕著な増大を示す事を見出した。即ち肥大前立腺の抽出液においては Alb. 量は非常に少く、比較的 Gl. 増加がみられ、Polarograph 的に Gl. 量が相対的に多い際には生、変性試料の波高が低下する事を認めた。又 SSA 除蛋白を行なつた抽出液が血清に比し高い値を示す事は汙液反応に関与^{15) 16)}する物質即ち Polypeptid, Mucoprotein の多い事を示している。

Polarogram の波形について Brdička は蛋白波が2段の極大波として現われ、Cystin 波は1段であり、その電位は蛋白波の2段目のものに大略等しいと。又蛋白波は2価、3価何れのコバルト塩を用いても出現するが、Cystin 波は2価のコバルト塩の存在する場合にのみ出現すると述べている。精液 Polarography で述べた如く、汙液反応における波形が単一波しか示さない事は蛋白質構造の相異であるためか、蛋白波を示さず波形のみに干渉する物質が共存しているという可能性も考慮に入れておく必要がある。肥大前立腺組織の Polarogram は(第1図)汙液反応において明確な二重波を示さず、第1波が著明でなく漸次第2波に移行する様な波形をとつており、Polarograph 的に特異な性質を有する事を示唆するものと考えられる。この点に関して著者は更に2価及び3価のコバルト塩を用いて両者の比較検討を行なつており別の機会に述べる予定である。

睪丸は男性機能の中樞であり前立腺が男性ホルモン依存性を有し、前立腺肥大症、癌に際して除睪術、抗男性ホルモン療法を行なわれている事は衆知の事実である。

Dorfman, Shipley (1956)¹⁷⁾によれば去勢後の男性ホルモンは急速に減少し血中の Androgen は対照男子に比し約 1/10 に減少してい

る。反面前立腺癌、肥大症例は正常の去勢例と異なり、排尿障碍等で衰弱した高齢者が多く、従つて去勢後の Androgen の変動も正常例のように単純な減少を示さない。又睪丸は既に相当萎縮しており睪丸からの男性ホルモン分泌が減少し体内の代謝については副腎皮質性の Androgen が大きな役割を演じているのではなからうかと志田¹⁸⁾ は記載している。

除睪後女性ホルモンを長期間投与した2例について血清並びに肥大前立腺抽出液の Polarograph 的蛋白波を無処置例と比較してみると第3表の如くであり、抽出液の蛋白波高は各反応共に無処置群>ロバール投与例>除睪ロバール投与例の順に波高の低下があり尿液反応において特に著明である。又同時に処理した試料についての理化学的検査では総蛋白量、Alb. Gl. は除睪ロバール投与例が無処置群、ロバール投与例に比し著しく高値を呈し血清の理化学的検査値とはほぼ等しくなつて来ている。残余窒素のみは各例ともにあまり変動がみられない。

一方血清について同様な検査を行なつたが、Polarograph 的にみた場合、生、変性反応ではやはり除睪ロバール例が低値を示しているが三者相互間にあまり強い差異は認めない。しかし SSA 及び Methanol による除蛋白を行なつた場合除睪ロバール例が異常に低い値を示した。血清理化学的検査では無処置群における残余窒素値に比し性ホルモン剤投与例が高値をとつている。Alb. 値は女性ホルモンを负荷したものでは低下し A/G 値の上昇を認め従つて A/G 比は下降して来る。この点小松¹¹⁾ の記載の如く血清における性ホルモン负荷時の Alb. 及び Gl. 値の変動と同様な成績を示し、Polarograph 的にみて含硫黄蛋白質 (Alb., Gl., Mucoprotein, Mucoïd), 含硫黄アミノ酸 (Cystin, Cystein) の低下は単なる女性ホルモン投与よりも除睪を行なう事によつて強く促進されるものと考えられる。同時に肥大前立腺組織内の SH 基, SS 基物質も強く変動を来しているものと思われる。

結 語

1) 肥大前立腺組織及び同患者血清について

の Polarography を行い理化学的検査成績と比較検討した。

2) 肥大前立腺組織の蛋白波高値は SSA 処理尿液試料>生試料>変性試料>Methanol 除蛋白試料の順に低下し、Mucoprotein 含量は血清よりも多いと考えられる。しかし肥大症患者血清の測定値は健康正常人の範囲内に留まる。

3) 前立腺肥大症患者の血清総蛋白量、Alb., Gl. 量は大体正常範囲内にあるが、肥大前立腺組織抽出液では三者ともに低値を示し殊に Alb. 量は非常に少ない。

4) 肥大前立腺に対する女性ホルモンの负荷は同組織の Polarograph 的蛋白波高の低下を来し、理化学検査では Alb. の増加と軽度な Gl. の減少を招来する。睪丸を除去して女性ホルモンを负荷すると Polarograph 的蛋白波高は更に強く低下する。しかし Alb., Gl. 量は共に著しく増し総蛋白量も上昇する。

5) 血清に就ては女性ホルモン负荷を行なつた場合蛋白波高に強い変動は認められない。しかし Alb. 減少と Gl. の増加があり A/G は低下する。一方除睪後女性ホルモンを负荷すると蛋白液高は低下するが肥大前立腺組織における変動に比べれば僅微である。

(本論文の要旨は第11回西日本連合地方会において発表した。)

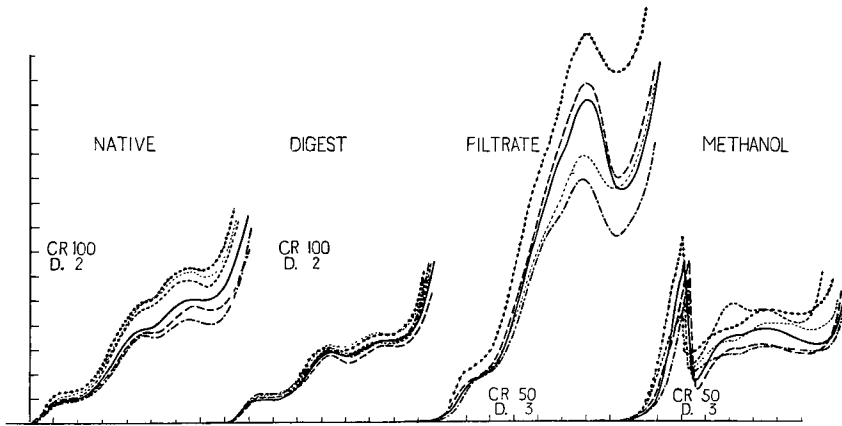
(稿を終るに当り終始御懇篤な御指導、御援助ならびに御校閲の労を賜つた恩師加藤教授に心からなる謝意を表す。)

文 献

- 1) シェブチェンコ, I.T., et al.: ウクライナ X線癌研究所報告, 5: 331, 1955.
- 2) Yunda, I. F.: Uch. Zap. Kiev. nauch.-issl. Röntgen radiol. onkol. Inst., 4: 251, 1953.
- 3) Brdička, R.: Nature, 139: 330, 1020, 1933.
- 4) Müller, O. H. Arch. Biochem., 15: 39, 1947.
- 5) 佐藤良二: 札幌医誌, 4: 432, 1953.
- 6) 道中信也: 泌尿紀要, 6: 3, 1960.
- 7) 道中信也: 泌尿紀要, 6: 3月号, 1960.
- 8) 大原弘通: 札幌医誌, 3: 118, 1952.

- 9) 林法信：未発表（近く泌尿紀要に掲載予定）
- 10) 片村永樹：泌尿紀要，5：317，昭34.
- 11) 小林邦美：岡山医誌，66：1713，1725，1735，昭29.
- 12) 笹井外喜雄：ポーラログラフイーの研究，2：35，昭29.
- 13) 笹井他：化研報，No. 26，1951.
- 14) Seibert, F. B. et al J. Clin. Invest., 26：90，1947.
- 15) Winzler, R. J. et al : J. Clin. Invest., 27：617，1948.
- 16) 佐藤良二：札幌医誌，4：359，1953.
- 17) Dorfman, R. & Shipley, R. A. Androgens, 1956.
- 18) 志田圭三：ホと臨床，5：619，1957.
- 19) 大野俊一：日薬理誌，51：419，1955.
- 20) 館勇：ポーラログラフイー，岩波書店，1954.

第1図 肥大前立腺組織 Polarogram



第2図

