

前立腺分泌液に関する研究

各種ホルモン影響下に於ける前立腺分泌液の
酸フォスファターゼについての実験的研究

広島大学医学部皮膚科泌尿器科教室 (主任 加藤篤二教授)

大野 文 夫

STUDIES ON PROSTATIC FLUID

—Experimental Studies on Acid Phosphatase of the Prostatic Fluid
under Various Hormonal Influences—

Fumio OONO

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director : Prof. T. Kato, M. D.)*

Effects of administration of various hormones on the activity of the acid phosphatase of the prostatic fluid was studied in dog.

The results of experiments are summerized as follows.

- 1) Measurement of the acid phosphatase activity of the prostatic fluid was performed by means of Kind-King's method and Fishman-Lerner's method. The normal range was found to be between 272 and 648 K.A.U.
- 2) With administration of male hormones, the acid phosphatase activity increased more than twice as much as the control values, but the increases were not proportional to the dose of hormones administered.
- 3) With administration of combined dose of the male and female hormones, the acid phosphatase activity showed a decrease with subsequent plateau at the lowered level.
4. A marked increase in the acid phosphatase activity was demonstrated following administration of the gonadotropic hormone.
- 5) A slight increase was observed following administration of prolactin.
- 6) ACTH administration made the acid phosphatase activity to be increased while cortisone administration showed no noticeable change.
- 7) In the thyroid hormone treated group, a slight decrease in the acid phosphatase activity was demonstrated.

緒 言

前立腺は生理機能に於てホルモン依存性の特性があり、殊にその中には酸性至適の磷酸エステル分解酵素が人体中最も豊富に存在しており⁶⁹⁾、本酵素が最も重要な前立腺分泌の指標並びに性的発育の指数を示すと言う事は古くより

知られている。泌尿器科領域に於ける副性器前立腺はこの特性を利用した好個の研究対象として取り上げられ、近年臨床的に酸フォスファターゼ (AP と略す) は Androgenic activity の推定、特に前立腺癌についてはその診断法、内分泌療法による効果を示す指標として、従来

の知見に革新が加えられつつある。

前立腺分泌液に関しては Huggins²⁶⁾ が前立腺の隔離を行つて実験に供して以来、その一派による分泌液の生物学的分析について多数の報告があり、化学的組成及び生理的機能が次第に解明せられて来ている。

前立腺のホルモン感受性については1780年代 Hunter⁷⁶⁾ が去勢により前立腺が萎縮している事を観察して以来、枚挙にいとまがないが²⁶⁾ 27) 28), 1938年 Gutman & Gutman²⁰⁾ は前立腺性酸フォスファターゼ (PAP と略す) が性ホルモンの影響を受ける事に気付いており、Huggins et al²⁶⁾ は前立腺分泌液の男性、女性ホルモンの影響について一連の報告を行い、近くは Rosenkranz et al⁶⁸⁾ の報告を見るがその他に詳述した文献を見ない。

著者は更に最近の新しい各種ホルモンの前立腺分泌液の AP に及ぼす影響について経過を追つて些かの知見を得たので茲に報告する次第である。

実験方法

1. 実験動物：体重 9~15kg の雄性成熟犬を使用した。
2. 使用ホルモン剤 (以下ホと略す) 男性ホ：Enarmon, 女性ホ：Ovahormon, 性腺刺激ホ：Gonotropin, Serotropin, 下垂体副腎皮質ホ：ACTH-Z, Corton, Prolactin, 甲状腺ホ：Thyradin, Mercazole (中外) 蛋白同化ホ：Macrobin を使用した。(以上帝國臓器)
3. 前立腺瘻作製：ラボラールで全身麻酔を行い、開腹後膀胱を露出し、膀胱頭部で膀胱と前立腺を切断し、膀胱前壁に金属カニューレを固定し膀胱瘻を作る。
4. 前立腺分泌液は塩酸ピロカルピン 10mg を静脈注射し、60分の分泌液を経尿道的に特製容器を用いて採集し測定に供した。
5. AP 測定法：被験液の AP の測定には Kind-King 氏法を用いて総 AP 値 (以下 TAP と略す) (A 単位) を求め、Fishman-Lerner¹⁴⁾ 氏法による L 酒石酸によつて阻害される AP 値 (B 単位) の差より PAP 値を求めた。(PAP 値=A-B)
比色は Coleman junior 光電比色計によつた。
6. ホ使用量及び投与法

下記ホは犬背部皮下に注射した。

I 正常犬

- 1) 男性ホ投与群
Enarmon 5mg, 10mg, 20mg 毎日連続投与。
- 2) 男女ホ混合投与群
Enarmon 10mg+Ovahormon 0.5mg 毎日連続投与。
- 3) 性腺刺激ホ投与群
Gonotropin 500u 3日間隔投与
Serotropin 500u 3日間隔投与
Gonasteron (血清性々腺刺激ホ100単位, 胎盤性々腺刺激ホ100単位, Testosterone 10mg, Dehydroepiandrosterone 10mg) 3日間隔投与。
- 4) 下垂体副腎皮質ホ投与群
ACTH-Z 40 IU
Corton 25mg 毎日連続投与
Prolactin 50U 毎日連続投与
- 5) 蛋白同化ホ投与群
Macrobin 10mg 毎日連続投与
- 6) 甲状腺ホ投与群
Thyradin (1cc 中甲状腺末 0.2 gm) 毎日連続投与
Mercazole 1cc 10mg 毎日連続投与

II 去勢犬

- 1) Enarmon 5mg
- 2) Enarmon 10mg+Ovahormon 0.5mg
- 3) Enarmon 5mg+Prolactin 50U
- 4) Enarmon 5mg+Gonotropin 500U

毎日連続投与

実験は前立腺瘻造設術施行後約10日で、ピロカルピン刺激による前立腺分泌液の TAP、と PAP 値を対照となし、ホを投与しつつ一定期間経過を追つて、該酵素値を測定した、又ホ投与中止後5日目にその後のホ投与による影響を観察するために測定した。

実験成績

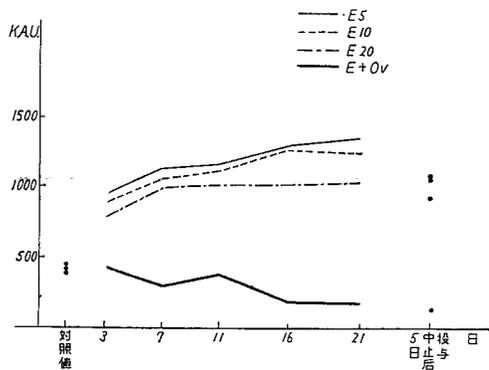
1. 対照犬に於て測定した前立腺分泌液の TAP 値は最高 745.0 単位, 最低 355.5 単位で PAP 値は最高 648.0 単位, 最低 272 単位で平均値は TAP 値 548.7 単位, PAP 値は 484.3 単位であつた。
2. Enarmon 5mg 投与群
第1表及び第1図に示す如く3日目既に相当の高値を示し7日目1,400単位を測定した。以後対照値の約2倍に近い値で持続している。投与中止5日目も Testosterone の効果を保持して対照値に比し非常に高かつた。
3. Enarmon 10mg 投与群
第2表, 第1図に示す如く7日目最高値を示すもの

第1表 Enarmon 5mg 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3 日	7 日	11 日	16 日	21 日	中止後 5日
1	TAP	440.0	813.0	1529.0	1302.0	1508.0	1398.0	1123.0
	PAP	406.5	775.0	1402.0	1260.5	1418.0	1357.0	1085.0
2	TAP	640.0	1054.0	1014.0	1164.0	1138.0	1029.0	933.0
	PAP	539.0	994.0	978.5	1107.0	1079.0	953.0	874.0
3	TAP	440.0	974.0	1042.0	1072.0	774.0	1195.0	1142.0
	PAP	272.0	738.0	941.0	904.0	736.0	1061.0	1075.0
4	TAP	355.5	684.0	712.0	815.0	907.0	829.0	758.0
	PAP	321.0	665.0	627.0	782.5	847.0	781.0	727.0

第2表 Enarmon 10mg 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3 日	7 日	11 日	16 日	21 日	中止後 5日
5	TAP	505.0	1340.0	1583.0	1448.0	1379.0	1150.0	1085.0
	PAP	471.5	1104.0	1415.0	1204.0	1278.0	1138.0	1065.0
6	TAP	720.0	810.0	745.5	1442.0	1307.0	1341.0	1117.0
	PAP	648.0	712.6	611.0	1293.0	1232.5	1273.0	1016.0
7	TAP	595.0	946.0	1195.0	1117.0	1442.0	1379.0	1241.0
	PAP	561.5	879.0	1159.0	1030.5	1327.8	1345.5	1207.5



第1図

もあるが11日目迄に 1,200 単位前後に上昇し、以後大体平均した値を維持している。中止後も高値を保持している。

4. Enarmon 20mg 投与群

第3表、第1図の如く 5mg, 10mg 投与群に比し 3日目より高値を示し、7日目最高値を示していたものもあるが全経過を追って漸次上昇の傾向にあつた。

5. 男女ホ混合投与群

第4表、第1図に示す如く 5日目より低下した値を示し、11日目の値はすべて対照値より低く、11日目より16日迄の値は平坦なほぼ一定した値を示した。中止後も一般に抑制された低値を示した。

第3表 Enarmon 20mg 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3 日	7 日	11 日	16 日	21 日	中止後 5日
8	TAP	513.0	924.0	1332.0	1514.0	1465.0	1698.0	1301.0
	PAP	432.5	887.0	1274.5	1457.0	1364.0	1640.0	1264.0
9	TAP	424.0	1094.0	1054.0	1304.0	1528.0	1364.0	1008.0
	PAP	398.0	1014.0	908.0	1224.0	1459.0	1334.0	949.0
10	TAP	355.5	845.0	1023.0	981.0	1239.0	1158.0	1057.0
	PAP	322.5	748.0	945.0	889.0	1140.5	1094.0	1001.0
11	TAP	598.5	1201.0	1572.5	1254.0	1332.0	1414.0	1142.0
	PAP	532.5	1145.0	1539.5	1172.0	1256.0	1381.5	1089.0

第4表 Enarmon 10mg+Ovahormon 0.5mg 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	5日	7日	11日	16日	中止後5日
12	TAP	540.0	575.0	440.0	473.0	134.0	33.5	67.0
	PAP	406.0	541.5	359.0	372.0	67.0	33.5	67.0
13	TAP	394.0	440.0	168.0		184.0	168.0	145.0
	PAP	316.7	369.0	134.5		155.5	134.5	118.0
14	TAP	473.0	505.0	440.0	335.0	245.0	276.7	195.0
	PAP	437.0	438.0	406.5	301.5	202.5	238.3	163.5
15	TAP	582.0	495.0		492.0	383.0	368.5	221.0
	PAP	516.5	396.0		467.5	347.0	318.0	191.5

6. Gonatropin 投与群

第5表, 第2図に示す如く初回投与で既に非常な高値を示した. 対照値の約3倍に相当しているが11日目の値は減少して初回反応していなかった. 中止後もこの効果は持続していた.

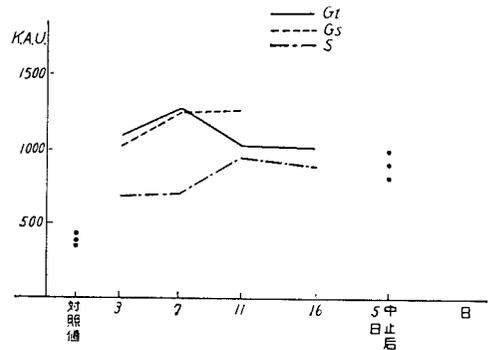
7. Serotropin 投与群

第6表, 第2図の如く3日目より対照値に比し, 高値を測定した. 以後漸増の傾向にあり, 中止後も実験経過に劣らぬ値を保持した.

8. Gonasterone 投与群

第7表, 第2図の如く Gonatropin 投与群に並行して上昇したが11日目は1,500単位に及ぶものもあつた. 投与中止で相当低下したが対照値に比し高値を示

し Gonatropin, Serotropin 単独投与群より影響は大



第2図

第5表 Gonatropin 500U 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	7日	11日	16日	中止後5日
16	TAP	440.0	1162.0	1475.0	1259.0	1375.0	1175.0
	PAP	342.6	1061.0	1339.0	1191.0	1312.0	1041.0
17	TAP	360.0	896.0	1072.0	916.0	901.0	775.0
	PAP	285.5	805.4	1038.5	805.0	884.0	741.5
18	TAP	670.0	1442.0	1612.0	1142.0	1092.0	1042.0
	PAP	502.0	1408.5	1444.0	1057.6	1014.0	975.0

第6表 Serotropin 500U 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	7日	11日	16日	中止後5日
19	TAP	501.0	701.0	763.0	986.0	1085.0	902.0
	PAP	467.5	587.0	618.5	835.0	901.5	871.0
20	TAP	360.0	875.0	710.0	1175.0	974.0	876.0
	PAP	293.0	794.0	676.5	1041.0	806.0	731.0
21	TAP	609.0	773.0	852.0	1065.0	1011.0	853.0
	PAP	508.0	702.0	809.0	956.0	935.0	808.0

第7表 Gonasteron 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	7日	11日	中止後5日
22	TAP	394.0	1237.0	1531.0	1501.0	1340.0
	PAP	350.0	1187.5	1498.0	1420.0	1172.0
23	TAP	540.0	1193.0	1220.0	1356.0	1042.0
	PAP	439.0	1159.5	1119.0	1238.5	975.0
24	TAP	505.0	812.0	1091.0	1142.0	906.0
	PAP	371.0	754.0	1024.0	1075.0	805.0

きかつた。

9. Prolactin 投与群

第8表, 第3図に示す如く特に増減の変化に乏しいが対照値より常に高く, 7日目一時相当の高値を示した犬もある。中止後もこの値は持続している。

10. ACTH-Z 投与群

第3図の如く5日目相当の高値を示しており以後も対照値に比し上昇した値を示した。

11. Cortisone 投与群

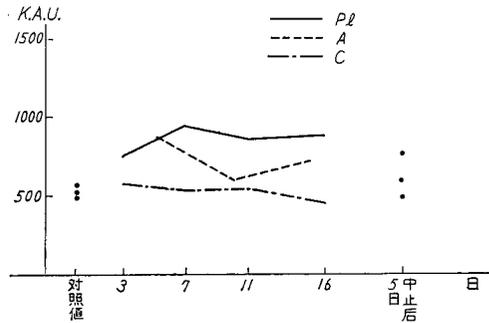
第10表に示す如く, 11日目稍上昇した値を示した犬

第8表 Prolactin 50U 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	7日	11日	16日	中止後5日
25	TAP	610.0	946.0	1379.0	1307.0	1042.0	974.0
	PAP	576.5	812.0	1211.0	1071.0	1008.5	879.4
26	TAP	612.0	810.0	1010.0	908.0	946.0	1010.0
	PAP	537.5	746.0	929.0	841.0	912.5	842.0
27	TAP	640.0	810.0	775.0	710.0	844.0	745.0
	PAP	606.5	732.7	717.5	676.0	743.0	625.5

第9表 ACTH 40 IU 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	5日	10日	15日	中止後5日
28	TAP	394.0	670.0	505.0	578.0	501.0
	PAP	327.0	636.0	404.0	524.0	432.0
29	TAP	745.0	1195.0	1072.0	1153.0	828.0
	PAP	644.0	1110.5	938.0	1083.0	713.0
30	TAP	609.0	961.0	564.0	598.0	762.0
	PAP	508.0	927.5	463.0	554.0	661.0



第3図

第10表 Cortisone 25mg 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	7日	11日	16日	中止後5日
31	TAP	640.0	775.0	775.0	974.0	575.0	670.0
	PAP	606.5	694.0	641.0	907.0	491.0	592.5
32	TAP	540.0	710.0	505.0	473.0	640.0	575.0
	PAP	506.5	609.0	457.5	392.0	472.0	508.0
33	TAP	562.0	520.0	583.0	402.0	453.0	512.0
	PAP	438.0	462.5	492.0	335.5	385.0	401.5

もあつたが特に変化を見せず, 中止後も対照値にほぼ等しい値を示した。

12. Macrobin投与群

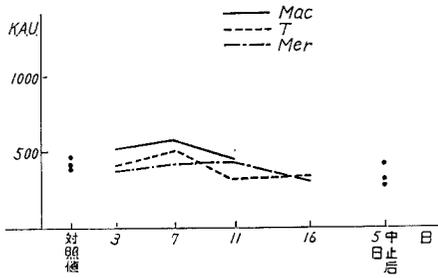
第4図に示す如く7日目稍上昇した値を示したが対照値に比し著明な差はなかつた。

13. Thyradin 投与群

第12表に示す如く7日目の測定値で高値を示した犬もあつたが一般に対照値より低値であつた。

14. Mercazole 投与群

第4図の如く対照値に比して余り増減の差はなかつ



第 4 図

第11表 Macrobin 10mg 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	7日	11日	中止後5日
34	TAP	440.0	745.0	810.0	609.0	640.0
	PAP	406.5	611.0	743.0	538.0	562.5
35	TAP	394.0	575.0	510.0	505.0	473.0
	PAP	327.0	474.0	425.5	404.0	339.0
36	TAP	540.0	609.0	710.0	394.0	505.0
	PAP	473.0	528.0	576.0	346.7	371.0

第12表 Thyradin 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	7日	11日	16日	中止後5日
37	TAP	534.0	524.0	738.0	553.0	502.0	375.0
	PAP	501.0	448.0	649.0	432.0	361.0	328.0
37	TAP	572.0	528.0	448.0	362.0	398.0	351.0
	PAP	420.0	385.0	352.0	198.5	291.0	265.0

第13表 Mercazol 投与群

犬番号	Acid P.	対照値	3日	7日	11日	16日	中止後5日
39	TAP	528.0	448.0	315.0	475.0	401.0	521.0
	PAP	491.0	421.0	265.0	402.5	365.0	431.0
40	TAP	382.0	379.0	582.0	503.0	357.0	310.0
	PAP	315.0	345.5	463.0	441.0	256.5	201.0

た。

II 去勢犬

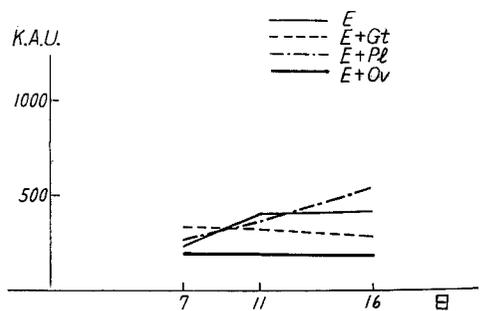
犬に於て除勢術を施行すると7及至10日前後で既に前立腺分泌液の減少撤廃を見るため去勢のPAPに及ぼす効果の観察は困難であつた。従つて直ちに Testosterone を投与し、前立腺機能を支持した。

1. Enarmon 5mg 投与群

第5図に示す如く7日目の値は正常犬対照値に比し

第14表 去勢後 Enarmon 5mg 投与群

犬番号	Acid P.	7日	11日	16日
41	TAP	394.0	300.5	440.0
	PAP	322.0	298.0	385.0
42	TAP	300.5	505.0	394.0
	PAP	261.0	465.0	348.0
43	TAP	168.0	395.0	540.0
	PAP	239.0	197.0	251.5



第 5 図

低下していたが、11日目以後大体対照値に近い値を示した。

2. 男女ホ混合投与群

第5図の如く大体300単位以下の低値でしかも平坦な経過を示していた。

3. Enarmon, Prolactin 混合投与群

第5図に示す如く7日目より次第に上昇した値を示しているが、正常犬 Prolactin 投与群に比し16日目

第15表 去勢後 Enarmon 10mg+Ovahormon 0.5mg 混合投与群

犬番号	Acid P.	7 日	11 日	16 日
44	TAP	335.0	236.0	315.0
	PAP	239.0	197.0	251.5
45	TAP	236.0	202.5	134.0
	PAP	165.0	151.5	98.0
46	TAP	265.0	335.0	270.0
	PAP	214.0	252.0	198.0

第16表 去勢後 Enarmon+Prolactin 投与群

犬番号	Acid P.	7 日	11 日	16 日
47	TAP	466.0	557.0	587.0
	PAP	413.5	488.0	520.0
48	TAP	408.0	473.5	545.5
	PAP	317.0	370.5	512.0
49	TAP	135.5	314.0	654.0
	PAP	102.5	252.0	553.0

の値は尚低値であつた。

4. Enarmon, Gonatropin 投与群

第5図に示す如く7日目の値は正常犬対照値に近く、以後の経過は稍低下の傾向にあつた。

第17表 去勢後 Enarmon+Gonatropin 投与群

犬番号	Acid P.	7 日	11 日	16 日
50	TAP	540.0	473.0	360.0
	PAP	452.0	398.5	352.0
51	TAP	394.0	362.5	202.5
	PAP	362.0	194.5	171.0
52	TAP	270.0	394.0	300.5
	PAP	219.5	362.0	279.5

考按及び総括

生体の生命現象に於ける一連の化学反応は酵素により触媒され、複雑な代謝過程を営んでいる。燐酸の代謝に関与している一群の酵素系のうち泌尿器科領域、特に前立腺に関するものは Phosphomonoesterase で、この酵素の基本的な化学変化⁵⁸⁾は一般的には
 燐酸モノエステル-ゼ + H₂O → アルコール + 燐酸 とされている。

AP は Bamann⁴⁾ によりその性質が先ず詳

述され、次いで Kutscher, Wolbergs⁴²⁾ (1953) は人及び猿の正常前立腺組織に AP が大量存在している事を始めて発見している。又 Gutman & Gutman (1938)^{19) 20)} は思春期になるとこの AP は前立腺組織に増量する事を認め、更に男性ホの影響を受ける事を報告している⁵⁰⁾。

AP の前立腺内細胞分布は Gomori^{15) 16)} (1941) により染色法が考按され、腺上皮細胞内にある事が解つている。そして AP は射精液の前立腺成分の前立腺分泌液中に排泄せられるもので、Kutscher, Wörner^{42) 43) 44) 70) 24) 53)} は尿中の AP は前立腺に由来していると報告している。

臨床上前立腺癌の骨転移部に AP の存在が認められ²¹⁾、Woodward は血清 AP 値の上昇は血流への逸脱の結果であるとして転移性前立腺癌の診断法として示唆した^{77) 57)}。Huggins et al²⁹⁾ による前立腺癌の抗男性ホ療法の発表以来、本療法と AP との関係について研究が続けられ、去勢術、女性ホの投与で急激に AP 値も低下する事⁶¹⁾が知られ本療法の指標ともされていたが⁵⁶⁾、ホに対する independ cancer^{97) 47)}も観察され、その有用法に限度がある事が知らされて来ている^{33) 47) 17)}。

一方人体諸臓器の AP の性質に差のある事から前立腺由来の AP による血清中の増量を測定する試みがなされ、Kutscher, Wörner^{44) 24)} (1936) のアルコール、Abul-Fadl, King (1948)^{11) 2)} のフォルムアルデヒド、L 酒石酸による抑制作用の報告があり、このうち L 酒石酸を用いて Fishman-Lerner (1953)¹⁴⁾ は前立腺性 AP の測定法を発表している⁴⁹⁾。

犬前立腺の AP 量は人及び猿の豊富さには劣るが猫、兎、モルモットに比べて可成りの量が存在している事²⁷⁾が知られている。犬は実験過程によく耐え、精囊を持たなくて射精液の97%以上は前立腺分泌液である²⁶⁾。犬の前立腺癌は最初 Eckard,¹¹⁾ Farrel¹⁸⁾ によつて記載されたが、Huggins は 1939 年この Farrel の方法の技術的欠陥を改良し、尿路を変更し、前立腺を分離し、経尿道的に分泌液を採取する様に工夫

している。1955年更に Scott²³⁾ は前立腺のみ腹壁にとりつけ、尿道は膀胱頸部に縫合、復元して出来るだけ純粋の前立腺分泌液を採取せんと試みているが、操作の複雑さ、手術的侵襲の大きな事は免れ得ない様である。

著者は Original Huggins Fistula に従つて実験を行つた。

前立腺分泌液採集について Huggins は塩酸ピロカルピン 6 mg を静注し、(踝の long saphenous vein に注射) 一時間の採集を行つている。そして時間々隔による頻回刺激の結果は分泌液量、蛋白成分は減少するが AP 値は軽度上昇を認めている。その他最近 Kenneth, Scott²⁴⁾等は 0.7 mg/kg 静注で一時間採集の方法で実験を行つている。

著者の実験に於ては予備実験の後、10mg 静注後一時間の採集の方法をとつた。

1) 前立腺の男性ホ依存性については Moore⁵⁵⁾ et al. Scott⁷¹⁾ 等のラットを用いての実験があり、氏等によると前立腺上皮は高円柱状に肥大し、分泌機能を亢進し重量も増加するとの知見を述べている。

Huggins は未熟及び去勢犬について前立腺瘻による実験で Testosterone 投与で分泌液量に増加を来す系統的な実験観察を行い²⁶⁾。Deansly & Parkes⁹⁾ はラットの副性器の大きさに於て Testosterone の相当比例の差を作らなかつたと報告している。その他 Androgen は飢餓及び未熟犬の前立腺の成長を促し AP 値は50倍に増し、蛋白合成及び成長を認めたとの実験もある²⁶⁾

更に Rosenkranz⁶⁸⁾ は犬の前立腺瘻術を施行して各 Androgen 誘導体の効果を分泌液量及び AP 値を測定してその影響を報告している。

著者の実験では Enarmon 5mg, 10mg, 20mg 投与による影響を観察したが大体7乃至16日目まで最高値を示し、持続投与による増加又投与量による比例的な増加は特に認められなかつた。又三者共中止後も相当の高値を持続していた。

2) 女性ホの長期投与は前立腺發育及びその機能に障害を来す事が知られている。これには

Lacassagne⁴⁵⁾, de Jongh¹⁰⁾, Burrow & Kenneway⁶⁾, David⁷⁾ Korenchevsky³⁸⁾ や Moore⁵⁵⁾, Kirchesky³⁷⁾ 等の報告がある。之は男性ホとの拮抗性 (Huggins, et al.)²⁶⁾ と向性腺ホの抑制 (Scott, Sonnenberg)⁷¹⁾⁷³⁾等の説があり、一定の結論に達していない。

Huggins は Stilbesterol 0.5 mg 毎日投与で正常犬の前立腺分泌を完全に抑制する事を観察している。又 Testosterone propionate 5mg と Estrogen の 1~5 mg の同時投与は分泌を中止し、一方 Testosterone propionate 10 mg と Estrogen 0.5 mg の同時投与では分泌液量は低値で平坦になり Plateau 現象と名付けている。この時最初の分泌液量の31~71%が減少し、AP 値は 146~378 KAU であつた。そして去勢犬に Androgen を注射した時の前立腺分泌液の AP 値と同一であつたと記載している²⁶⁾。

著者の実験成績では5日目より鋭く低下したものもあり、一般に11日目より平坦な値を示しているものと思われる。そして最低33.5単位より318単位の間で、中止後も低値であつた。去勢犬に於ては7日目165と239単位で低く、之はその後も大体平坦に持続しているものと考えられた。又去勢後 Enarmon 5 mg のみの投与群は日数を追つて稍上昇の傾向が見られ、上記去勢後男女ホ混合投与群に比し11日、16日の値は稍凌駕している。

3) 男性に於ける睾丸の造精機能と男性ホ分泌作用は下垂体の FSH, ICSH により夫々支配を受けその刺激により發育及び機能が促進維持されている。睾丸は又下垂体の FSH, ICSH に一方的に支配されているのでなく精細管より分泌される Estrone により下垂体の性腺刺激ホの分泌を抑制し調節していると言われており、Huggins²¹⁾ はこの下垂体—性腺の関係は閉鎖式の Feed back の現象として説明している。従つて前立腺は正常睾丸の存在に於て上記関係に従属し依存的な影響を受けている。

古く Cushing (1915) は下垂体摘除術後に前立腺及び睾丸の萎縮の起る事を観察し、この萎縮は下垂体前葉の抽出物の投与で回復予防し

ている。Scott⁷¹⁾も同様下垂体除去術後のラットの前立腺重量の減少は絨毛性 Gonadotropin の投与で回復すると述べている。

Gonadotropine の PAP に対する影響を述べた文献は見当たらないが、著者の実験成績では Gonadotropin 500U の3日間隔投与では初回3日目既に著明な高値を示し、7日迄は上昇の傾向にあり11日目1,100単位前後が測定された。中止後も尚相当の高値を示し、効果の大きい事を認めた。去勢後 Gonadotropin 投与群は正常対照値より低値で特に経過も変化もなく、去勢後 Enarmon 単独投与群に比して著明な差を認めていない。従つてこの場合 Gonadotropin の PAP 活性に対する効果は余りないものとうかがわれる。

血清性々腺刺激ホ：Serotropin 投与では対照値に比し高値を示しているがそれ程著明でなく11日目全般に高値を示しこの時期に効果が強く現われるものとうかがわれる。Gonadotropin 投与群に比して全経過に於て低値で Gonadotropin より前立腺に対する効果は低いものと認められた。

Gonasteron 投与群は全経過に於て高値を示しているが血清性々腺刺激ホ、胎盤性々腺刺激ホ、Testosterone, Dehydroepiandrosterone の四者の混合投与であるに拘らず Gonadotropin 単独投与群とさして著明な差を認めていない。

4) Prolactin (PL と略す) は偽妊の兎を去勢し前葉物質を作用させると活発な乳汁分泌をさせる事より発見され Riddle^{66) 66)}、Reece & Turner⁶³⁾、Lyon⁴⁶⁾、Astwood, Evans¹²⁾ 等産婦人科学的には多数の研究発表がある。雄性動物に於ける意義は不明であるが前立腺に直接作用すると想像されている。Sonnenberg⁷³⁾ は PL ¹³¹I を用いて雌性ラットには乳房より卵巣に、雄性ラットでは睾丸より前立腺に多く集つたと報告し、この事から Scott⁷¹⁾ は去勢ラットが下垂体摘除、去勢ラットより Testosterone の感受性が高く PL が関与している事を推定し、Grayhack, Kearns, Bence 等は之を確認している^{18) 31)}。次いで Scott は Estrogen が下垂体 Gonadotropin を抑制する事によつて二

次的に Androgen の分泌を抑え、又同時に PL の分泌及び作用を抑制し、前立腺発育抑制に関する機序の説明を試みている⁷¹⁾。

この Scott の仮説よりして著者は PL の PAP に及ぼす影響を実験観察したが第8図に示した如く投与後3日及び7日目の値は次第に上昇しており対照値より終始高値を示しているが、Enarmon 投与群及び性腺刺激ホ投与群より低い活性値であつた。PAP を前立腺上皮の活性の一つの指標と考えるならば Scott の説に一致した成績を示しているが Androgen 又は性腺刺激ホ投与による効果程 PAP に対しては鋭敏に反応させるとはうかがわれなかつた。

去勢後 Prolactin 投与群は Enarmon 単独投与群に比してさして有意の差はないが16日目の値は上昇の傾向が強くと興味がある。

5) 前立腺癌に関連して下垂体—副腎—性腺の一連の内分泌学的関係が問題となつている。即ち除勢術後及び抗男性ホ療法無効の再発性前立腺癌は副腎皮質性男性ホの増加によるものと考えられ、Huggins & Scott³⁰⁾ は外科的両側副腎摘除術を施行している。更に副腎皮質ホ投与による所謂薬物学的副腎剔除術即ち下垂体の ACTH 分泌を抑え副腎より男性ホの分泌を抑制せんとするもので、現在主に本療法が施行されている。

一方皮質ホが正常前立腺に影響を及ぼす資料は見当たらない。Huggins は犬に大量の DOCA を投与しても前立腺分泌液量に変化なく、又組織学的に前立腺上皮に影響がなかつたと報告し^{74) 75)}、Scott もラットに於て前立腺上皮に変化のない事を観察している⁷¹⁾ Sayer⁶⁹⁾ (1950) は非常に肥大した副腎でも前立腺に変化を与えないと示唆し、Richter⁶⁴⁾ は去勢による副腎肥大は前立腺萎縮を伴つていると報告している。

山名⁷⁹⁾ は血清性 AP との関係で雄性家兎に皮質ホを投与し AP の活性の減弱を認め、松本⁵²⁾ も顕著な変動を見ていない。

前立腺分泌液の PAP と Cortisone, ACTH との関係を見た著者の実験成績では Cortisone 投与の経過中も投与中止後も特に著変を認めず強いて言えば稍活性が減弱しているのが認めら

れた。これに反し ACTH 投与群では相当上昇しており中止後は対照値に近く復元している。この事は分泌液の増量と共に興味があり今後とも検討を続けたいと考える。

6) 男性ホは精子形成作用及び副性器の肥大発育作用の他に蛋白同化の作用がある事は、Kochakian³⁹⁾ 40) 41) の動物実験で知られ、Murlin, Kochakian³⁹⁾ は蓄積された窒素は蛋白質として組織細胞に固定されると報告している。更に Kenyon³⁵⁾ 36) は Testosterone が単に窒素の貯溜ばかりでなく組織合成に必要な他の要素も保留する事を認め臨床的に蛋白同化の起ることを証明している。先に道中⁵⁴⁾ 及び著者⁶⁰⁾ は犬の実験で蛋白同化ホ (Megabion) を投与し前立腺分泌液の増加を観察し、ポーラログラフによる蛋白波、隣代謝で Testosterone に劣るが前立腺に対し相当の効果のある事を認めている。

著者の実験成績では3日、7日目の PAP 値は対照値より稍高値を示すが11日目の値は低下し殆んど対照と同じ値になっている。Enarmon 投与群に比し著明な差を認め、Macrobin の PAP に対する影響は余り認めなかつた。

7) 甲状腺と前立腺との関係についての研究は1910年代に入つてからの事である。前立腺肥大症との関係については Richter, Pfister⁶²⁾, Haberer 等の報告がある。

甲状腺機能の前立腺重量に及ぼす影響についての Cohen⁶⁾, Maqsood⁴⁸⁾, Hammett²²⁾ 等の記述は一定した見解を見ていない。石部³²⁾ も同様動物実験成績を報告し、考按を加えており、更に前立腺フォスファターゼとの関係について追求し甲状腺機能亢進のある時は AP は軽度減少が起ると観察している。

著者の実験成績に於て Thyradin, Mercazole 投与の両者共対照に比して余り差を認めず、Thyradin 投与犬は稍低位を示し、他のホを投与した場合程 PAP に関しては影響を及ぼしているとは考えられなかつた。

結 語

犬前立腺分泌液の AP に関する研究を行い各種ホの影響を検討した。

1. PAP は阻害剤に L 酒石酸を用い Kind-King 氏法で測定した。正常分泌液の AP 値は 272~648 KAU であつた。

2. 男性ホ 5 mg, 10 mg, 20mg 投与群でいずれも3日目より既に高値を示し、その後対照値の2倍以上の高値をもつて持続しており、投与量による比例的増加は特に認められなかつた。

3. 男、女性ホ 20:1 混合投与では5日目より PAP 値を低下し、11日目より Plateau 現象を呈し、その値は大體 200 KAU で平坦に持続した値を測定した。

4. 性腺刺激ホ Gonatropin 投与群は既に3日目より著明な高値を示し影響が大であつた。Serotropin 投与群は上昇させる効果はあつたが Gonatropin 投与群に比し劣つていた。

5. Prolactin 投与では対照に比し軽度ではあるが終始上昇した値を示し前立腺への効果がうかがわれた。

6. ACTH 投与では上昇したが Cortisone 投与では特に変化を示さなかつた。

7. 蛋白同化ホ投与では余り影響した値を示さなかつた。

8. 甲状腺ホ投与による甲状腺機能の亢進、抑制いずれも余り影響した値を示さなかつた。

9. 去勢後男女ホ混合投与では PAP 値は低値で平坦な値が持続していた。

稿を終るにあつて恩師加藤教授の御指導御校閲に対し深く感謝すると共に御協力いただいた当教室員各位に対し厚く感謝致します

本稿要旨は第15回西日本皮膚科泌尿器科連合地方会に於て発表した。

文 献

- 1) Abul-Fadl, M. A. M. & King, E. J. : J. Clin. Path., **1** : 80, 1948.
- 2) Abul-Fadl, M. A. M. & King, E. J. : Biochem. J., **45** : 51, 1949.
- 3) 浅野 : 日泌尿会誌, **53** : 901, 1962.
- 4) Bamann, E. & Riedel, E. : Ztschr. Physiol. Chem., **229** : 125, 1934.
- 5) Burrows, H. & Kenneway, N. M. : Am. J. Cancer, **20** : 48, 1934.

- 6) Cohen : *Am. J. Anat.*, **56** : 143, 1935.
- 7) David, K., Freud, J. & de Jongh, S. E.: *Biochem. J.*, **28** : 1474, 1934.
- 8) Davis, D. R. : *Biochem. J.*, **28** : 529, 1934.
- 9) Deanesly & Parkes, 25) より引用.
- 10) de Jongh, S. E. : *Acta Brev. neerl.*, **3** : 112, 1933.
- 11) Eckard, C. : *Beitr. Anat. u. Physiol.*, **3** : 155, 1863.
- 12) Evans, H. M., Simpson, M. E. & Lyons W. R. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **46** : 586, 1941.
- 13) Farrel, J. I. : *Tr. Am. Assn. Genito-Urin. Surg.*, **24** : 221, 1931.
- 14) Fishman, W. H. & Lerner, F. : *J. Biol. Chem.*, **200** : 89, 1953.
- 15) Gomori, G. : *Arch. Path.*, **32** : 189, 1941.
- 16) Gomori, G. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **42** : 23, 1939.
- 17) 後藤他 : *泌尿紀要*, **7** : 883, 1961.
- 18) Grayhack, J. T. & Scott W. W. : *Endocrinol.*, **48** : 453, 1951.
- 19) Gutman A. B. & Gutman E. B. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **38** : 470, 1938.
- 20) Gutman A. B. & Gutman E. B. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **39** : 528, 1938.
- 21) Gutman E. B., Sproul E. E. & Gutman, A. B. : *Am. J. Cancer*, **28** : 485, 1936.
- 22) Hammett : *Am. J. Physiol.*, **77** : 527, 1926.
- 23) Harold, E., Marden, J. R., Grayhack J. T. & Scott, W. W. : *J. Urol.*, **73** : 703, 1955.
- 24) Herbert, F. K. : *Quart. J. Med.*, **59** : 221, 1946.
- 25) Huggins, C. : *The Harvey Lecture XLII. 1946—1947.*
- 26) Huggins, C. & Clark, P. J. : *J. Exp. Med.*, **72** : 747, 1940.
- 27) Huggins, C. & Russel, P. S. : *Endocrinol.*, **39** : 1, 1946.
- 28) Huggins, C. & Webster, W. O. : *J. Urol.*, **59** : 258, 1948.
- 29) Huggins, C. & Hodges, C. V. : *Cancer Research*, **1** : 293, 1941.
- 30) Huggins, C. & Scott, W. W. : *Ann. Surg.*, **122** : 31, 1945.
- 31) Huggins : *J. Urol.*, **68** : 875, 1952.
- 32) 石部 : *泌尿紀要*, **8** : 337, 1962.
- 33) 糸井 : *日泌尿会誌*, **54** : 806, 1963.
- 34) Kenneth, N. W., Horst, K. A. & Scott, W. W. : *Invest. Urol.*, **1** : 23, 1963.
- 35) Kenyon, A. T., Sandiford, I., Bryan, A. H., Knowlton, K. & Koch, F. C. : *Endocrinol.*, **23** : 135, 1938.
- 36) Kenyon, A. T., Knowlton, K., Sandiford, I., Koch, F. C. & Lotwin, G. : *Endocrinol.*, **26** : 26, 1940.
- 37) Kirchevsky, B. & Benjamin, J. A. : *J. Urol.*, **58** : 114, 1947.
- 38) Korenchevsky, V. & Dennison, M. *Biochem. J.*, **28** : 1474, 1934.
- 39) Kochakian, C. D. & Murlin, J. R. : *Am. J. Physiol.*, **117** : 642, 1936.
- 40) Kochakian, C. D. & Murlin, J. R. : *J. Nutr.*, **110** : 437, 1935.
- 41) Kochakian C. D. : *A. Symposium on Steroidhormone*, 1950.
- 42) Kutscher, W. & Wolberg, H. : *Zschr. Physiol. Chem.*, **236** : 237, 1934.
- 43) Kutscher, W. & Wörner, A. *Zschr. Physiol. Chem.*, **235** : 62, 1935.
- 44) Kutscher, W. & Wörner, A. : *Zschr. Physiol. Chem.*, **239** : 109, 1936.
- 45) Lacassagne, A. : *Compt. rend. Soc. Biol.*, **113** : 590, 1933.
- 46) Lyons, W. R. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **35** : 645, 1936.
- 47) Marberger, H., Segal, S. L. & Flocks, R. H. : *J. Urol.*, **78** : 287, 1957.
- 48) Maqsood & Reineke : *Am. J. Physiol.*, **162** : 24, 1950.
- 49) Methes, G. & Richmonds, S. G. : *J. Urol.*, **75** : 143, 1956.
- 50) Mc Cullagh : *J. A. M. A.*, **149** : 1214, 1952.
- 51) 松村 : *日泌尿会誌*, **50** : 902, 1959.
- 52) 松本 : *日泌尿会誌*, **52** : 159, 1961.
- 53) 宮崎 : *泌尿紀要*, **1** : 85, 1955.
- 54) 道中 : *泌尿紀要*, **6** : 188, 1960.
- 55) Moore, C. R. & Price, D. : *Am. J. Anat.*, **50** : 13, 1932.

- 56) Muhsen : J. Urol., **72** : 928, 1954.
57) Novales, R. A. & Bern, H. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **84** : 25, 1953.
85) 落合 (京) : 臨床酵素学
59) 落合 (為) : 日泌尿会誌, **43** : 277, 1952.
60) 大野 : 泌尿紀要, **7** : 907, 1961,
61) Pearson : Cancer Res., **17** : 473, 1957.
62) Pfister : Zschr. Urol., **19** : 278, 1925.
63) Reece, R. P. & Turner, C. W. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **35** : 367, 1936.
64) Richter, C. P. & Uhrenhuth, E. : Yearbook of Urol., 1952. p. 14.
65) Riddel, O. & Braucher, P. F. : Am. J. Physiol., **97** : 617, 1931.
66) Riddel, O., Bates, R. & Dykshorn, S. W. : Am. J. Physiol., **105** : 191, 1933.
67) Roger, C. : J. Urol., **79** : 324, 1958.
68) Rosenkranz, H., Gandhir, S. S. & Mason: Canc. Chemotherap., **23** : 1, 1962.
69) Sayer G. : Physiol. Rev., **30** : 241, 1950.
70) Scott, W. W. & Huggins, C. : Endocrinol., **30** : 107, 1942.
71) Scott, W. W. : J. Urol., **70** : 477, 1953.
72) Scott, W. W. : Yearbook of Urol., 1956. p. 5.
73) Sonnenberg, M., Money, W. L., Keston, A. S., Fitzgerald P. & Godwin, J. T. : J. Clin. Endocrinol., **11** : 747, 1951.
74) Talalay, P., Dobson, M. M., Ebersole, C. M. & Huggins, C. : Endocrinol., **50** : 547, 1950.
75) Talalay, P., Takano, G. M. V. & Huggins, C. : Cancer Res., **12** : 838, 1952.
76) (White : Ann. Surg., **18** : 152, 1893) より引用.
77) Woodard, H. Q. & Dean, A. L. : J. Urol., **57** : 158 1947.
78) Woodard, H. Q. : Cancer, **5** : 236, 1952.
79) 山名 : 日内誌, **44** : 364, 1955.
(1964年5月30日特別掲載受付)