

前立腺亜鉛代謝に関する実験的研究

第2編 亜鉛試薬の影響について

広島大学医学部泌尿器科教室（主任：加藤 篤二教授）

平 山 多 秋

EXPERIMENTAL STUDIES ON ZINC METABOLISM
IN THE PROSTATIC GLAND

PART II ON THE EFFECTS OF ZINC REAGENTS

Masaaki HIRAYAMA

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

Six different reagents which relate to the zinc metabolism were given to male adult rats. They included Alloxan, Dithizone, Oxine, Nitroso-R Salt (which gives abnormal carbohydrate metabolism through zinc metabolism), BAL, and EDTA-Ca (which gives alteration in zinc metabolism through enzymatic system). Studies were carried out on blood sugar, pancreatic uptake rate of ^{65}Zn , weight and ^{65}Zn uptake rate of the dorso-lateral lobe of the prostatic gland, and histochemical staining of zinc. The results obtained are as follows.

1) A significant correlation between increase of blood sugar and decrease of pancreatic ^{65}Zn uptake rate was demonstrated, whereas no correlation was found between blood sugar and ^{65}Zn uptake rate of the dorso-lateral lobe of the prostatic gland. This means no noticeable effect of systemic abnormality of carbohydrate metabolism (especially Alloxan diabetes) on zinc metabolism of the dorso-lateral lobe of the prostatic gland within 10 days.

2) The ^{65}Zn uptake rate in the dorso-lateral lobe of the prostate was suppressed with administration of Dithizone, Oxine and N. R. S., of which effect was largest with Dithizone and smallest with N. R. S.. In addition, histological alteration was seen after Dithizone treatment while the other two reagents produced no such changes. Alloxan, EDTA-Ca and BAL showed no effect on uptake rate of ^{65}Zn and histological appearance of the dorso-lateral lobe. This suggests us that activated zinc in the dorso-lateral lobe is not concerned with the enzymes which impeded by administration of EDTA-Ca or BAL.

3) It was illustrated that Dithizone gives destructive effect to adenoepithelial cells of the dorso-lateral lobe of the prostatic gland through zinc metabolism. Namely after administration of Dithizone, desquamation of epithelium is seen in 2 days, which became to fill the glandular space in 3 or 4 days. Subsequently necrotic process of the gland and cellular infiltration took place.

4) Histochemical staining demonstrated disappearance or decrease of zinc after administration of Alloxan, Dithizone, Oxine and N. R. S.. A diffuse decrease of zinc was seen with Alloxan, Oxine, and N. R. S. while, with Dithizone, initial localized existence of zinc in epithelial cells and glandular space followed by complete disappearance was seen.

緒 言

著者は第1編で性ホルモンの各種影響下でラット前立腺背側葉の放射性亜鉛 ^{65}Zn 摂取について観察し、亜鉛は前立腺背側葉の発育に不可欠因子の1つであろうと推論した。

亜鉛が生体内に広く分布していることは古くから知られているが、^{28) 44) 48) 53)} 著者も又 ^{65}Zn を使用しこれを確認した。1934年 Scott ⁵²⁾ は膵から作った Insulin 製剤は全て亜鉛を含有し、糖尿病の膵は Insulin の含量が減少するとともに、亜鉛含量も減少すると報告した。1949年、岡本⁹²⁾ は Alloxan, Dithizone, Oxine 等の亜鉛試薬を動物に投与すると、膵の亜鉛の減少(組織化学的に)と Langerhans 氏小島の β 細胞の破壊の所見に相応して、糖尿病が発症するとして、ここに「糖尿病亜鉛説」を発表した。この事実は Maske 等 (1957)⁸⁶⁾ に依り追試確認され、以来、糖尿病と亜鉛代謝異常に関する報告が数多く発表されて来た。一方、1940年 Keilin²⁴⁾ が赤血球の Carbonic Anhydrase に亜鉛が重要な役割を果すことを報告して以来、亜鉛の関与する酵素が次々と発見されるに及んで亜鉛の生理学的意義が漸次認識されるに至った。^{41) 44)}

前立腺は他のどの組織より多量の亜鉛を含有し (Gischer 他 ^{81) 78)}) ^{65}Zn を選択的に摂取し、ホルモンの影響下で種々変化する事は既に第1編で述べたが、その生理的意義については不明である。

亜鉛試薬を投与すると、亜鉛を多量に含有する前立腺に変化の来ることは推察出来るが、1957年、森等⁸⁷⁾ は前立腺癌の治療に Dithizone を使用した報告をなし、次いで、McDonald (1959)⁹⁰⁾ Mackenzie (1963)⁹¹⁾ も前立腺癌に使用、効果のあつた事を報告した。又 Logothetopoulos (1960)⁸⁸⁾ はラット前立腺背側葉に対する Dithizone の作用について実験的報告をなし、Rudizick (1963)⁹⁸⁾ は Oxine の作用を報告し、最近これら亜鉛試薬と前立腺の関係が注目されてきた。

著者は Alloxan, Dithizone, Oxine, Nitroso-R-salts, EDTA-Ca, BAL の6種の亜鉛試

薬を使用、血糖値、膵の ^{65}Zn 摂取、前立腺背側葉重量、 ^{65}Zn 摂取、病理組織、亜鉛組織化学の面より基礎的な実験を行つたので報告する。

実験材料並びに実験方法

1) 実験動物、250gm 以上の成熟雄 ウィスター系ラットを使用した。自由飲水のもとに室温 $21^{\circ}\text{C}\sim 23^{\circ}\text{C}$ でオリエンタル酵母製 固型飼料 MF で飼育した。

2) 放射性亜鉛 ^{65}Zn

Oak-Ridge National Laboratory 製の $^{65}\text{ZnCl}_2 \cdot \text{HCl}$ 溶液を生理的食塩水で希釈、NaOH で pH 7.0 に補正して使用した。比放射能は 1000 以上のものを用いた (第1編参照)。

3) 放射能測定

Nuclear 社製の Scintillation counter を使用、plateau 電圧 1250KV, Counter 窓より試料までの距離 1.5cm 湿潤試料を直径 1cm のビニール皿に入れ測定した。摂取率は湿潤重量 mg に対する 1分間 C^0 units 数 (cpm/mg) で表した。

4) ^{65}Zn 希釈液、 $0.4\mu\text{C/g}$ 体重をラット心臓内に注射、24時間後に屠殺、前立腺背側葉、膵を摘出、直ちに Torsion-balance にて重量測定、放射能測定し、試料は純メチールアルコールに固定組織学的検査に使用した。

5) 組織検査

Hematoxylin Eosin 染色 (Diphenyl-thiocarbazine 法) 岡本、橋本氏変法に依り亜鉛染色を行つた。(対照群と染色度を比較—+ ++ で表した。)

6) 血糖値

各試薬投与後、24時間、2日、3日、4日、5日、10日の各時期に心臓穿刺に依り血液を採取し、Somogyi の微量測定法に従い血糖値を測定した。

7) 試薬の投与法、性状

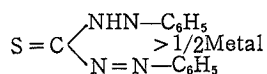
イ) Alloxan 投与直前に5%の水溶液として、腹腔内に 100mg~200mg/kg 体重投与した。

Alloxan は $\text{NH}-\text{CO}$ の構造式を持ち、亜鉛と反応して Zinc-purpurate を形成する。類似反応を呈する金属として Fe, Co, Ni, Mn, Cd, Mg 等があげられている。

ロ) Dithizone (Diphenyl-thiocarbazone)

80mg の精製 Dithizone を 4cc の Propylene-Glycol に浮遊、1 溶の 28% NH_4OH を添加し溶解したものを 100mg/kg 体重前後、腹腔内投与した。

Dithizone は $\text{C}_6\text{H}_5\text{—NHNH}\text{C}_6\text{H}_5\text{NiN}\text{C}=\text{S}$ の構造式を持ち、ケト型、エノール型の互変異性を示し、金属錯塩も両者が存在するが、一般にはケト型が多い。



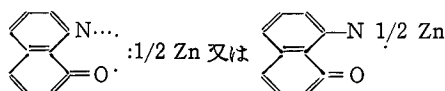
又は $\text{C}_6\text{H}_5\text{—N} \begin{cases} 1/2 \text{Metal} \\ \text{N}=\text{C}=\text{NHNHC}_6\text{H}_5 \end{cases} > \text{S}$

の形を取る。亜鉛とは1:1000,000 で反応し、紫紅色に沈澱する。亜鉛と類似反応するものに Ag, Hg, Pb, Cu, Co, Ni, Cd があげられる。

ハ) Oxine (8-Oxyquinoline)

1 g を 1 cc のエチルアルコールに溶解して、Propylen-Glycol を加えて5%の溶液にし 37°C に保温、50mg/kg 体重前後、腹腔内に投与した。

Oxine は  の構造式を持ち、亜鉛と 1:1000,000 で弱酸性或は弱アルカリ性で反応して、五員環のキレート化合物を形成する。亜鉛とは

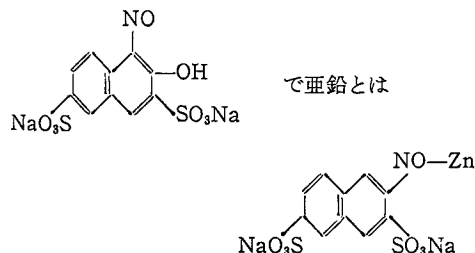


の形で反応する。亜鉛と類似反応するものに Cu, Cd, Al, Mn, Fe, Co, Ni 等があげられる。

ニ) Nitroso-R-Salt (以下 N. R. S.)

(1 Nitroso-2 hydroxy-naphthalene
3-6 disulfonic acid sodium salt)

10%の水溶液として、37°C に保温し 50mg/kg 体重、腹腔内に投与した。N. R. S. の構造式は



の形で反応する。亜鉛の他、Co, Ca, Ba, Fe, Pb, Ni, Ag と類似反応する。

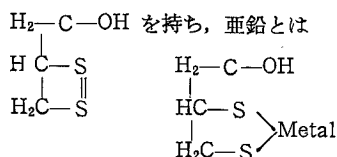
ホ) EDTA-Ca(ethylene-diamin tetra acetic acid monocalcium disodium salt)

10%の水溶液として40~50mg/kg 体重、腹腔内投与した。構造式は $\text{O}_2\text{C} > \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{CO}_2$ を持ち金属錯塩の中でも、金属イオンが有機多座配位子に依り中心に包み込まれる構造を持つキレート化合物を形成する。

ヘ) BAL (2-3 Dimercaptopropanol)

BAL (第1製薬製品) 注射液を使用した。

4mg/kg 体重、筋肉注射した。構造式は



の形で反応する。無色の金属イオンと弱酸性溶液中で反応し、白色—黄色の沈澱を形成する。(大略は化学大辞典に依る)

実験成績

実験 I (血糖値、致死についての予備実験)

Alloxan, Dithizone, Oxine, N. R. S. は、岡本、門田等に依り、各種動物に糖尿病状態を起すことが証明されているが、投与した動物全てに高血糖が得られるものでなく、動物の体質、栄養状態、環境(温度)に関係するといわれている。著者は成熟ウイスター系雄ラットにおける反応を予備実験として行つた。Alloxan, Dithizone, Oxine, N. R. S. 投与後 5%葡萄糖液を 5~10cc 皮下注射し予想される低血糖期のショックに備えた。血糖値は投与24時間後に測定した。

実験成績

イ) Alloxan 投与群(表 I)

血糖値が 200mg/dl 以上のものが16匹中 9 匹で過半数であつた。10日以上生存は 13/16 で Alloxan の中毒死は少ない。斃死したのは腹腔内に褐色の滲出液を全例に認めた。

表 I Alloxan 100~200mg/kg 投与

生存日数 血糖値	24時	3日	5日	7日	10日 以上
100mg/kg以下	2	2	2	2	2
101—150	2	2	2	2	2
151—200	3	3	3	3	3
201—300	4	3	3	3	3
300mg/kg以上	5	4	3	3	3

ロ) Dithizone 投与群(表 II)

半数以上が3日までに斃死した。全例において投与後24時間までに呼吸困難を認めたがこの期を脱すると漸次正常呼吸に回復した。血糖値は 200mg/dl 以上示したものが、16匹中 3 匹で殆どが 150~200mg/dl の範囲にあり、Alloxan 投与群と比較すると血糖値

の上昇は軽い。斃死例は Alloxan と同様、腹腔内、或るものは胸腔内に黄い赤褐色の滲出液を多量認めた。

表II Dithizone 100mg/kg 投与

生存日数 血糖値	24時	3日	5日	7日	10日 以上
100mg/dl 以下	3	2	2	2	1
101—150	2	1	1	1	1
151—200	5	2	2	2	1
201—300	4	2	2	2	2
300mg/dl 以上	1	0	0	0	0

ニ) Oxine 投与群 (表III)

約 1/3 が3日以内に斃死した。血糖値は24時間後には 150mg/dl 以上示すものは僅かに16匹中3匹であつたが、24時間以後に徐々に上昇する傾向を認めたが200mg/dl 以上になつたものは16匹中3匹と Alloxan 投与に比較すると少なかった。斃死例には Alloxan, Dithizone 投与と同様褐色の滲出液を腹腔内に認めた。

表III Oxine 50mg/kg 投与

生存日数 血糖値	24時	3日	5日	7日	10日 以上
100mg/dl 以下	7	4	3	3	3
101—150	6	3	2	2	2
151—200	3	3	2	2	2
201—300	0	0	0	0	0
300mg/dl 以上	0	0	0	0	0

ホ) N. R. S. 投与群 (表IV)

全例10日以上生存したが、血糖値は、130mg/dl 以上示すものは約半数であつたが 150mg/dl のものはなかつた。

表IV Nitroso-R-Salts 50mg/kg投与

生存日数 血糖値	24時	3日	5日	7日	10日 以上
100mg/dl 以下	10	10	10	10	10
101—150	5	5	5	5	5
151—200	0	0	0	0	0
201—300	0	0	0	0	0
300mg/dl 以上	0	0	0	0	0

ヘ) BAL, EDTA-Ca 投与群

全例10日以上生存したが、BAL, EDTA-Ca 投与群には、いずれも血糖値の上昇は認めなかつた。

実験 II

血糖値について Alloxan, Dithizone, Oxine, N. R. S. の順に血糖値の上昇を認めたので、実験 II として試薬投与24時間後に Alloxan 投与群 200mg/dl 以上、Dithizone 投与群、Oxine 投与群 150mg/dl 以上、N. R. S. 投与群 130mg/dl 以上の血糖値を認めたものを使用した。24時間、2日、3日、4日、5日、10日の各時期に屠殺し、24時間後の ^{65}Zn 摂取率を臍、前立腺背側葉に観察すると同時に、背側葉重量変化、組織検査、 ^{65}Zn 組織染色を行つた。血糖値は屠殺時に測定した。

実験成績

イ) Alloxan 投与群 (表V, 図I)

血糖値は最高 384mg/dl 最低 245mg/dl を示し、時間経過と共に減少する傾向を認めた。臍の ^{65}Zn 摂取率は血糖値の上昇に相応して減少した。前立腺背側葉重量、 ^{65}Zn 摂取率は共に対照値の範囲内にあつた。又組織学的にいずれの時期に於いても正常像を保持していたが Zn 染色では腺上皮に軽度減少する傾向を見た。即ち Alloxan は前立腺背側葉に対して殆んど影響なかつた。

ロ) Dithizone 投与群 (表VI, 図2)

血糖値は最高 220mg/dl (2日) 最低 102 (10日) と Alloxan 同様、時間経過共に対照値まで回復していた。臍 ^{65}Zn 摂取率は Alloxan 投与群と同様、血糖値の上昇に相応して減少した。前立腺背側葉の重量は24時間後では略々対照値であつたが漸次減少する傾向があり、10日で 227mg となつていた。背側葉 ^{65}Zn 摂取率は2日後に急激な減少 (対照値の 1/2) を示し以後漸次減少した。組織学的には背側葉特に側葉の腺上皮は2日後に既に剥離し始め (写真I) 日を経るに従いこの剥離現象は強度となり (写真II) 4日で剥離した上皮が腺腔内に充滿し、5日以後には剥離した細胞は壊死状態となり (写真III) 円形細胞、白血球の浸潤が認められた。亜鉛染色では、腺上皮剥離と同時に亜鉛が、上皮或は腺腔内に限局化した。次に可染性亜鉛は消失した。10日に於いて尚証明し得なかつた。

ハ) Oxine 投与群 (表VII, 図3)

血糖値の最高 200mg/dl 最低 132 mg/dl と上昇の程度は軽い。高血糖は比較的長く維持されていた。臍 ^{65}Zn 摂取率は4日まで Alloxan, Dithizone 投与群と同様著しく減少したが、その後血糖値の上昇にか

表V Alloxan 100~200mg/kg 投与群

	血 糖 値 (mg/dl)	脾 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 重量(mg)	前立腺背側葉 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 亜鉛染色
24時	315	2.0	375	10.2	+
	304	2.5	354	12.5	+
2日	384	1.6	386	12.3	+
	356	1.8	367	9.8	+
3日	372	1.3	373	12.4	+
	368	1.4	358	13.0	+
4日	320	2.3	335	13.2	+
	355	1.4	373	11.8	+
5日	318	1.8	328	12.1	+
	327	1.2	387	11.8	+
10日	245	2.0	352	11.2	+
	282	1.8	365	12.4	+

表VI Dithizone 100mg/kg 投与群

	血 糖 値 (mg/dl)	脾 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 重量 (mg)	前立腺背側葉 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 亜鉛染色
24時	168	4.0	375	10.1	+
	185	3.6	365	9.2	+
2日	216	1.3	363	7.3	+
	220	2.3	350	6.0	-
3日	205	2.4	286	3.5	-
	196	1.5	305	2.8	+
4日	186	1.4	291	1.9	-
	210	1.3	273	3.1	-
5日	178	1.8	280	1.8	-
	163	1.2	252	2.3	-
10日	115	4.3	231	1.2	-
	102	3.2	227	1.7	-

表VII Oxine 50mg/kg 投与群

	血 糖 値 (mg/dl)	脾 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 重量 (mg)	前立腺背側葉 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 亜鉛染色
24時	120	4.7	368	9.6	+
	132	3.8	352	8.7	+
2日	141	2.7	361	6.5	+
	135	2.4	345	7.8	+
3日	151	1.9	322	6.2	+
	167	1.6	356	7.8	+
4日	203	1.4	306	5.8	+
	186	1.2	312	6.1	+
5日	200	3.0	303	6.3	+
	154	2.5	319	5.8	+
10日	148	4.2	312	7.2	+
	165	3.8	335	8.4	+

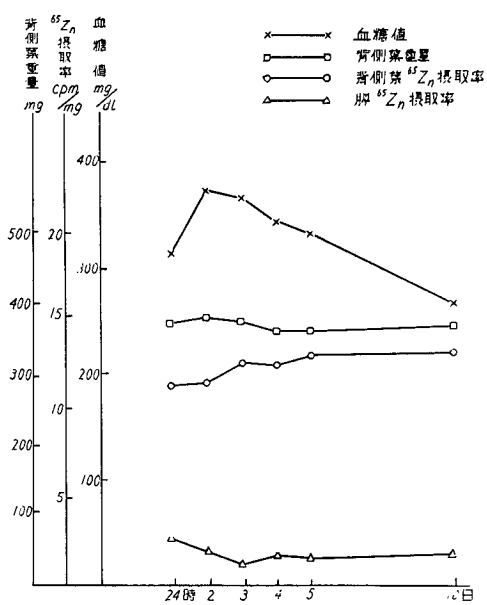


図1 Alloxan 100~200mg/kg

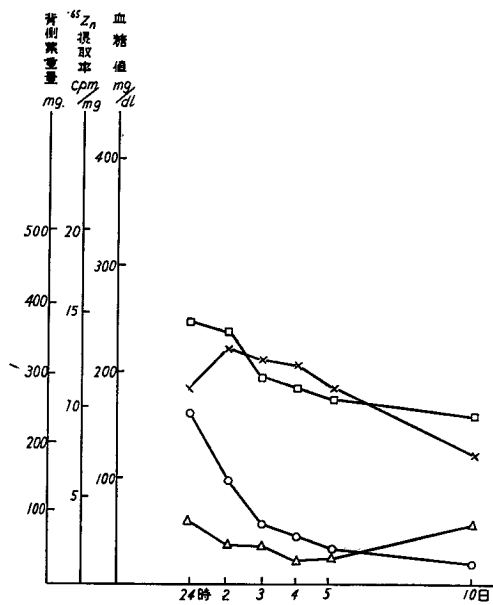


図2 Ditiuizone 100mg/kg

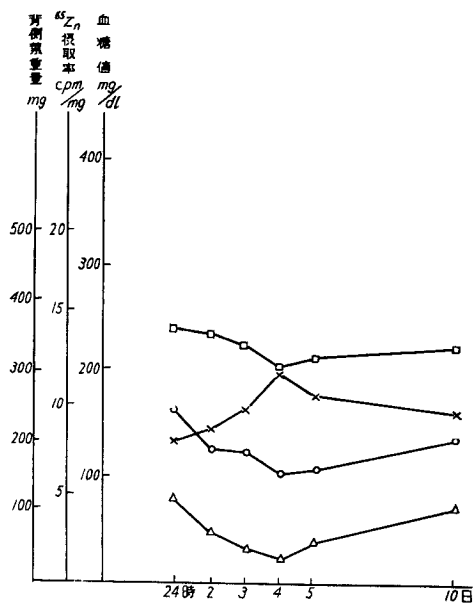


図3 Oxine 50mg/kg

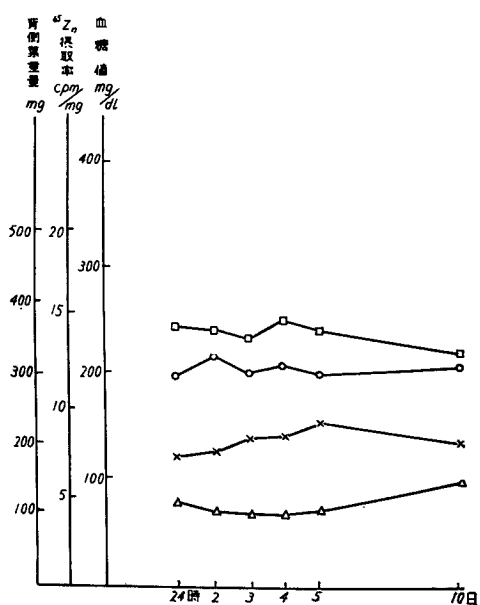


図4 Nitroso-R-Salt 50mg/kg

かわらず上昇の傾向を示した。前立腺背側葉重量は僅かであるが減少する傾向を示した。 ^{65}Zn 摂取率も減少し3日まで減少し(対照値の 1/2 まで)その後僅かであるが上昇した。組織学的には3日に腺上皮細胞の膨化するのを認めたが(写真 IV, V) Dithizone 投

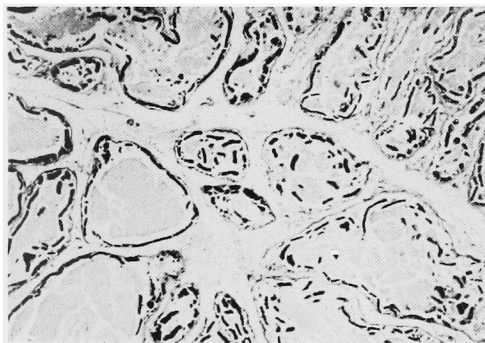
与群のような剥離現象は観察されることなく10日では正常像を示していた。亜鉛染色では10日まで著明に減少しているのを認めた。

ニ) N. R. S. 投与群(表Ⅷ, 図4)

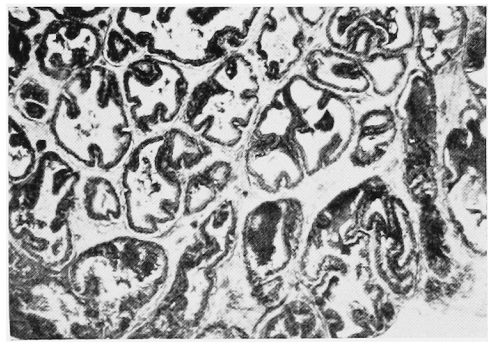
血糖値は最高 146mg/dl 最低 120mg/dl となり,

表Ⅷ Nitroso-R-Salts 50mg/kg 投与群

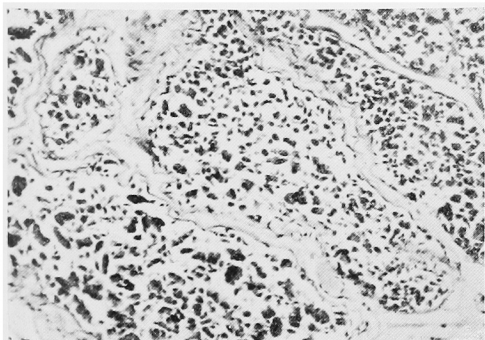
	血 糖 値 (mg/dl)	睪 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 重量 (mg)	前立腺背側葉 ^{65}Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 亜鉛染色
24時	125	4.5	355	11.5	+
	118	4.8	363	12.3	+
2日	128	3.8	373	12.6	+
	120	4.4	352	13.3	+
3日	125	3.9	366	11.8	+
	133	4.2	345	12.1	+
4日	138	3.2	376	12.1	+
	126	4.8	368	13.2	+
5日	146	4.0	363	12.6	+
	131	4.5	354	11.5	+
60日	120	5.8	353	12.4	+
	136	6.2	338	11.8	+



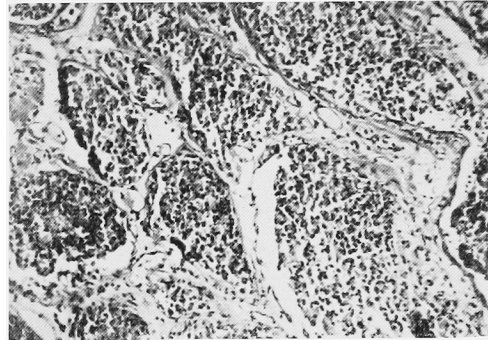
写真Ⅰ Dithizone 投与 2 日



写真Ⅱ Dithizone 投与 4 日

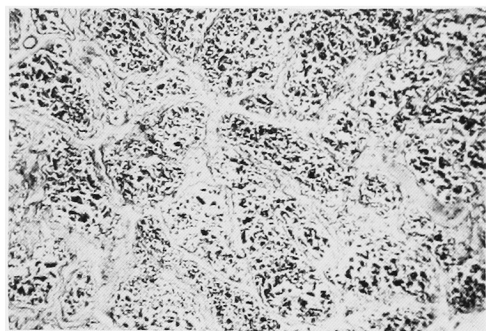


写真Ⅲ Dithizone 投与 4 日 (×100)



写真Ⅳ Dithizone 投与 5 日 (×100)

前3試薬投与に比較すると上昇の程度は低い。膵⁶⁵Znの摂取率も略々対照値範囲内にあつた。前立腺背側葉重量も対照値範囲であつたが、⁶⁵Zn摂取率は3日まで軽度の低下したが以後再び対照値に回復していた。組織学的には全期正常像を認めた。亜鉛染色で腺上皮に平均して減少していた。

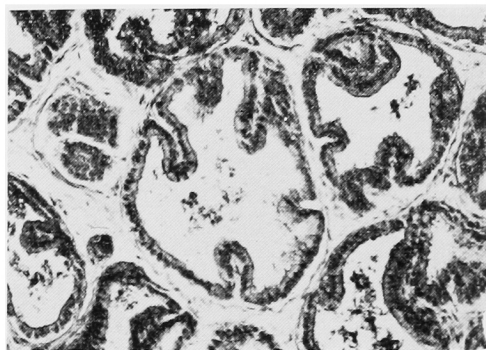


写真V Oxine 投与3日

ホ) EDTA-Ca 投与群 (表IX, 図5)

BAL 投与群 (表X, 図6)

両群では血糖値, 膵⁶⁵Zn摂取率, 前立腺背側葉重量, ⁶⁵Zn摂取率, 組織像, 亜鉛染色に対しては影響を認め得なかつた。



写真VI Oxine 投与3日 (×100)

表IX EDTA-Ca 40mg/kg 投与群

	血 糖 値 (mg/dl)	膵 ⁶⁵ Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 重量 (mg)	前立腺背側葉 ⁶⁵ Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 亜 鉛 染 色
24時	110	5.2	372	11.5	+
	93	5.0	352	9.7	+
2日	98	5.7	356	10.5	+
	77	4.9	373	10.6	+
3日	86	6.1	345	11.1	+
	91	5.7	358	10.3	+
4日	82	5.8	369	12.5	+
	97	6.4	348	13.2	+
5日	86	5.7	339	13.8	+
	78	6.2	351	12.6	+
10日	85	5.7	348	12.5	+
	83	5.4	372	11.3	+

表X BAL 4mg/kg 投与群

	血 糖 値 (mg/dl)	膵 ⁶⁵ Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 重量 (mg)	前立腺背側葉 ⁶⁵ Zn 摂取率 (cpm/mg)	前立腺背側葉 亜 鉛 染 色
24時	98	5.5	346	13.7	+
	102	5.7	357	12.6	+
2日	92	6.3	368	12.3	+
	97	5.4	356	14.1	+
3日	78	6.2	353	11.3	+
	92	5.8	376	12.5	+
4日	96	6.3	371	13.9	+
	82	5.7	348	13.2	+
5日	84	6.7	357	11.7	+
	91	5.2	336	12.6	+
10日	75	5.1	382	11.8	+
	103	4.8	335	12.6	+

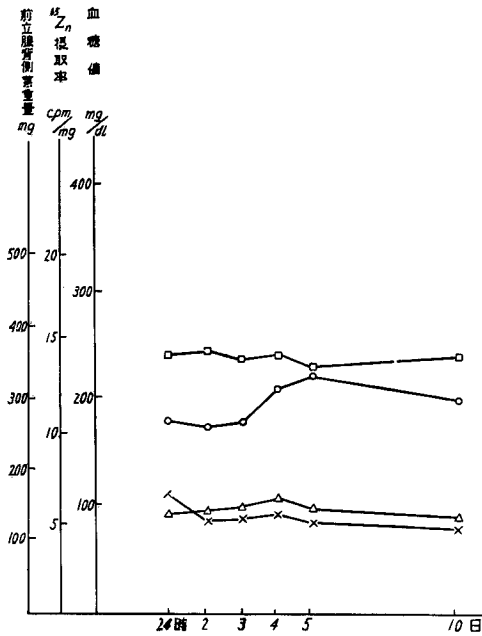


図5 EDTA-Ca 40mg/kg

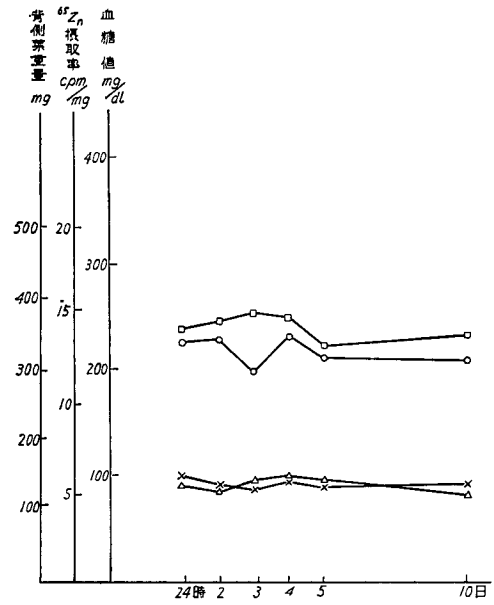


図6 BAL 4mg/kg

総括並びに考按

1934年, Scott⁵²⁾ は脾から製精した Insulin 製剤は全て亜鉛を含有し, この際得られた結晶性 Insulin は亜鉛含量が多いし, 又非結晶性 Insulin に亜鉛塩類を添加すると結晶すること, 更にこの亜鉛Insulinは持続性があること, 糖尿病の脾は Insulin の含有量が減少していると共に亜鉛含有量も減少していたと報告し, 糖尿病と亜鉛の関係を暗示した. 1942年岡本⁹²⁾ は, 組織化学的方法に依り, 脾 Langerhans 氏小島 (以下L氏島) の β 細胞には動物に依り差があるが多量の亜鉛を含有する事を証明し, 次いで Alloxan 投与に依り, β 細胞内亜鉛が減少する事と同時に β 細胞の消失を認め, Alloxan が β 細胞亜鉛と何んらかの形で反応し β 細胞に障害を与えるのであろうとした. 更に岡本, 門田等は生体内で亜鉛と反応する試薬として, Alloxan, Dithizone, Oxine, Antranilic acid, Quinaldinic acid, 4-Oxybenzthizol の6種を選び実験し, Dithizone, Oxine が Alloxan と同様に家兎に三相性の血糖値の上昇を証明しここに1949年岡本の「糖尿病亜鉛説」が確立した. その後 Wolff (1951)¹⁰⁶⁾, Maske (1952)⁸⁶⁾, Stampf (1951)⁹⁶⁾, 山田 (1958)¹⁰⁹⁾, 茨

木 (1954)⁷⁶⁾ 等はこの亜鉛説を裏づける報告をなしたが, 富田 (1953)⁹⁸⁾ は分光化学的に亜鉛を測定し, Alloxan, Dithizone 糖尿家兎, マウスの脾亜鉛は減少せず, 家兎ではむしろ増加していたとし, Eisenbrand (1941)⁷¹⁾ も糖尿病の脾亜鉛を測定し, 統計的に差がなかつたとして, 亜鉛説に反対する報告をなした. この分野においても ^{65}Zn を使用した報告が数多くみられるが, ^{65}Zn を投与した時, 脾は前立腺背側葉に比較すれば劣るが, 可成り高値の摂取率を示す事は Sheline (1943)⁶³⁾ McIsaac (1955)⁸⁶⁾ Heath (1950)⁷⁶⁾ 林 (1960)²⁰⁾ に依り報告された. 著者も第1編並びに, 実験成績でこの事実を確認した.

Lowry (1954)⁸¹⁾ は Alloxan 糖尿ラットの ^{65}Zn の分布を観察し, 脾においては対照値に比して低下していることを報告し, 山田 (1958)¹⁰⁹⁾ 岩淵 (1958) も同 Alloxan 糖尿において脾 ^{65}Zn 摂取が低下する事を報告した. 又松本 (1959)⁸⁶⁾ は Alloxan 糖尿ラットに $^{65}\text{ZnCl}_2$, ^{65}Zn -Insulin を投与し $^{65}\text{ZnCl}_2$ では脾を含む各臓器の ^{65}Zn 摂取が低下するが, ^{65}Zn -Insulin では逆に増加する事を報告した. 現在では糖尿病時に脾の ^{65}Zn 摂取は低下するとされているが糖尿病は脾のみならず全身性の糖代謝

の異常である事は論をまたないが、糖尿病時の全身性の亜鉛代謝にも異常がある事は寺内 (1959)¹⁰²⁾ に依る糖尿病患者の血中亜鉛の異常、Lowry⁸¹⁾ が Alloxan ラットの腎に ^{65}Zn が増加する事、山田 (1958)¹⁰⁹⁾ は ^{65}Zn は Alloxan 糖尿病時、血清、肝、副腎に著明な変化があるとする報告、又、垂井 (1958)⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾ は糖尿病患者、Alloxan 家兎、脾摘犬に於いて尿中排泄亜鉛が増加するが、これは、糖尿病時に生体内キレート試薬の増加に基くものと推論した。以上が糖尿病と亜鉛に関しての文献の大略であるが、1939年 Keilin が赤血球の Carbonic anhydrase に亜鉛が含有され、酵素活性に不可欠の構成分子である事を報告²⁴⁾ して以来、Carboxypeptidase (脾 Vallee 1954)⁸⁷⁾ アルコール脱水素酵素 (酵母、肝、Vallee 1955)⁸⁹⁾ グルタミン酸脱水素酵素 (肝、Vallee 1955)⁶⁰⁾ 乳酸脱水素酵素 (骨格筋 Vallee 1956)⁶¹⁾ alkaline phosphatase (腎 Mathies 1958)⁸⁷⁾ 等の酵素、(Metalloenzyme) が次々に発見され亜鉛の生理的意義が、重要視されるに至った。

泌尿器科方面の糖尿病時における研究は少なく、近藤⁷⁾ (1958)⁷⁹⁾ は Alloxan 家兎 (2週) の睪丸所見で、精細胞の1部が壁より遊離し、各種精細胞の膨化、崩壊、核濃縮、融解、消失の退行変性と Spermatogenesis の抑制を報告し、又石津 (1961)⁷⁷⁾ は、睪丸重量の減少、精細胞の荒廃が半数に見られるが、間質細胞は全例に正常であり、精囊腺果糖量が僅かに増量するが、血糖値とは関連性がなかった事を報告した。いずれも睪丸組織に関する実験であり、前立腺組織並びに亜鉛代謝より観察した報告は見当らない。

Bertrand (1921)¹⁾ Mawson (1951)⁸¹⁾ が人、動物の前立腺は亜鉛を多量に含有し、 ^{65}Zn を投与したラット前立腺は ^{65}Zn を選択的に摂取し、ホルモンの影響下で種々変動する事は Gunn (1955)¹³⁾ Kar (1956)²⁰⁾ 並びに著者が第1編で報告した。前立腺亜鉛の生理的意義は不明であるが、多量に含有することに注目して、森 (1957)⁸⁷⁾ McDonald (1960)⁸⁸⁾ Mackenzie (1963)⁹¹⁾ は前立腺癌の治療に Dithizone を使用

して以来、Dithizone, Oxine 等のキレート試薬の前立腺に対する作用が注目を浴びるようになって来た。著者は生体内で亜鉛代謝に関与して、糖尿病状態を起し、又 Metalloenzyme の活性を阻害する試薬として、Alloxan, Dithizone, Oxine, N. R. S., EDTA-Ca, BAL を選び、雄成熟ラットに投与し、血糖値、脾 ^{65}Zn 摂取率と前立腺背側葉の重量、 ^{65}Zn 摂取率、組織像、亜鉛組織染色の関係を報告した。脾と前立腺の関連性について山下 (1928)¹⁰⁷⁾ は牛前立腺抽出物を家兎に投与して、脾に於いて、腺細胞の種々の程度の萎縮、L 氏島の数の減少する等一般に脾の退行病変を述べ、前立腺内分泌作用を暗示した報告を見るに過ぎない。前立腺内分泌作用は現在否定的であるとは言え、Von Euler の前立腺より抽出した Prostaglandin のアドレナリン様作用は、生体に於ける糖代謝に関係がないとは言えない。即ち、Alloxan, Dithizone, Oxine に依る第1次的高血糖はアドレナリン交感神経系を経て解糖量が増加する説がある。上館 (1959)¹⁰⁸⁾ は矢張り前立腺抽出物の生体内糖代謝に及ぼす影響を述べ、前立腺肥大症患者の糖忍耐力低下は肥大症に基く内分泌障害に依るのであるとしている。

Alloxan, Dithizone, Oxine, N. R. S. 投与に依り、血糖値の上昇を認めたが、その程度、発症頻度は試薬に異り、著者のラットに依る実験成績では血糖値の上昇は Alloxan, Dithizone, Oxine, N. R. S. の順であつた。岡本⁹²⁾ は Oxine の作用は夏季に於いて強いと報告しているが、実験は全て夏季に行つた。血糖値の上昇と逆に脾 ^{65}Zn 摂取率は低下が見られたが、Lowry, 山田等の報告に一致する成績であつた。Czerniak (1962)⁸⁾ McIsaac⁸⁶⁾ は ^{65}Zn 投与初期に於いて脾外分泌腺が摂取急速に消失するが、L 氏島 β 細胞はその推移が少ないとし、24時間後の摂取は脾内分泌腺機能を反映するものと思われる。

Alloxan と亜鉛の直接反応を否定する報告もあるが、Lazarow (1947)⁸⁰⁾ は Alloxan が直接 β 細胞の酵素系に作用する。岡本は古くなつた Alloxan は試験管で反応するとし、又、Alloxan の代謝産物である purpurate が亜

鉛と反応する事実は証明されている。Alloxan 投与に依りラットにも諸家が報告するように著明な高血糖を認めたが、前立腺背側葉 ^{65}Zn 摂取、重量、組織像に変化を認めなかつた。亜鉛組織染色で軽度の減少を認めたに過ぎない。Mackenzie (1963) の論文で Philips の実験成績として Alloxan は前立腺背側葉に影響がないとした結果と一致した。

Dithizone は生体内亜鉛、又化学的にも (1:1000,000) 亜鉛と最もよく反応する。この作用を利用し、古くから、亜鉛の組織化学 (Vallee) (1954)¹⁰⁴⁾ 亜鉛の微量定量 (Fischer)⁷³⁾、生体染色に使用されて来た。門田が Dithizone を投与するに腺亜鉛と直接反応し、糖尿病を発症する事を証明して以来、既に森等 (1957)⁸⁷⁾ McDonald (1960)⁸⁸⁾ 90) Mackenzie (1963)⁹¹⁾ は前立腺癌の治療に応用し効果のあつた事を報告したが、貧血、消化器障害等の副作用の点より臨床的に使用し得ないとした。血糖値は Alloxan 程の上昇は見られなかつたが腺の ^{65}Zn 摂取率は著しく低下していた。前立腺背側葉に対しては、重量減少と ^{65}Zn 摂取率の著しい低下、組織像は ^{65}Zn 摂取率低下に略々相応して、著しい破壊作用を示した。亜鉛染色は初期で不規則に点在し、やがて消失した。Dithizone は背側葉に対して、亜鉛代謝を介して破壊作用を及ぼす様な結果を得た。著者は 100mg/kg 体重と比較的多量の Dithizone を投与したが、Lo (1960)⁸²⁾ は 10~20mg/kg 体重を犬に静注し、前立腺亜鉛の減少と ^{65}Zn 摂取率の低下を指摘し、組織学的変化として初期に腺上皮の増殖、上皮核小体の拡大、原形質の減少、多くの細胞は壊死状となり、10日頃より腺の大きさ、数が減少、腺上皮は基底膜に向つて扁平化し、又間質組織は増殖し、炎症細胞を含む疎な浮腫状となるが、2~3カ月で腺細胞は正常形態に再生したと報告した。Logothetopoulos (1960)⁸⁸⁾ はラットに 150~200mg/kg の Dithizone を投与、組織学的変化を長期に亘り詳細に報告した。即ち、12時間で腺腔に剝離した腺細胞が増加、間質は結合組織が膨化、1~2日で腺腔は全く、剝離細胞、壊死細胞で充滿し、好中球単球を主とする細胞が浸潤、毛細血管の怒張が間

質組織に現れる。2~5日で腺腔内の壊死細胞の核融解、貪食細胞の出現、間質の線維芽細胞の増殖、内皮様の bizarre-looking 細胞の出現があり、15日頃より再生現象が始まり、1カ月で略々正常組織に回復するとした。Philips (1960)⁹³⁾ は Dithizone を投与した時、ラット前立腺の Dithizone 含有量を測定し、前葉 0.03 mg/gm 乾燥重量、背側 0.32mg 側葉 1.75mg とし、側葉の活性亜鉛が多量なことを報告した。又 Schwartz (1960)⁹⁷⁾ も同様に側葉に対して著明な障害作用のある事を報告した。副作用として著者は呼吸困難を投与初期に全例に認め、斃死例に腹腔内、胸腔内の滲出液の貯留を認めたが、Fleischauer (1958)⁷⁴⁾ は大量ならば中枢神経障害、小量では L 氏島、網膜、脈絡膜の変化を報告、Lo は犬に於いて失明、眼出血例、Logothetopoulos はラットに胸腔内滲出液の貯留を報告、⁸³⁾ McDonald は人に経口的投与に依り胃腸障害、貧血を認めた事を報告した。⁸⁸⁾ Dithizone を前立腺癌治療した事は既に述べたが、McDonald は8例に使用、5例に転移したリンパ腺の退行変化、1例に血清酸ホスファターゼの低下の効果のあつた事⁸⁸⁾、Mackenzie (1963) は矢張り前立腺癌患者に投与 (25mg/kg) し、女性ホ、去勢を行つたものに25例中5例、投与前に Testosterone 等の男性ホ処置を行つたものは9例中4例に疼痛の軽快が観察されたと報告した⁹¹⁾ 併し、前立腺癌は亜鉛含量が減じている (Hoare¹⁴⁰⁾、Daniel⁷⁾ 白川⁶⁶⁾) こと、又、前立腺に障害作用を与えるためには相当多量の Dithizone の投与を必要とし、それに依る副作用の問題、又、再生現象の見られる事などから前立腺癌治療への利用は価値が少ないと考えた。併し、前立腺亜鉛を対照とした治療法は将来共研究されねばならない問題である。

Oxine は Alloxan と同様血糖値の上昇が見られるが、岡本、門田に依れば、Alloxan と異り2次の高血糖期が24時間遅れるとされている⁹²⁾。Zn 初め、Cu, Cd, Al, Mn, Fe, Co, Ni の多くの金属と反応し、有色の分子内錯塩を形成する。金属酵素、金属イオンを補助因子とする酵素の阻害剤としても使用されるものである。Logothetopoulos はラットに投与した場合、

Dithizone の様な前立腺背側葉に対して細胞毒作用はないと報告したが⁸³⁾。Ruzikalla (1963) は単独或は Dithizone と併用投与し、犬前立腺に対する作用を観察し、Oxine 単独 (12.5mg, 25.0mg/kg 体重) では組織学的な変化は認められないが Dithizone 2.5mg/kg 体重, Oxine 12.5mg/kg 或は 25.0mg/kg を併用投与して、組織的に変化が認められたことを報告しているが⁹⁵⁾、著者は 50mg/kg 体重と2倍量投与したが、前立腺背側葉に於いて4～5日で組織学的に腺上皮の膨化したことのみを認めたに過ぎないが、⁶⁵Zn 摂取率は3日～5日に著明に減少 (対照値の1/2) と、腺上皮の亜鉛の全般的な減少を観察した。又血糖値は Alloxan に比較すれば低値であり、10日でも尚高血糖を維持していたが、膵 ⁶⁵Zn 摂取率は血糖値の割には減少していた。Oxine は前立腺背側葉細胞毒でないが、亜鉛を介した何らかの代謝を阻害するものであると推論出来る。

N. R. S. についての報告は少ない。門田 (1950)⁷⁸⁾ は家兎に投与し、軽度の血糖値の上昇を報告し、垂井は N. S. R. 投与に依り、人、家兎の尿中亜鉛が増加する事を報告しているに過ぎない。著者も、血糖値の軽度上昇と、前立腺背側葉 ⁶⁵Zn 摂取率の軽度の低下を認めたが、組織学的には全く変化を認めなかつた。前立腺亜鉛代謝に作用を及ぼす事は明らかであるが、詳細は不明であつた。

Forman (1953)⁷²⁾ は EDTA-Ca はキレート作用として骨に働き、酵素に必要な微量金属である Mg を奪う事を報告、Qudly (1955) は EDTA-Ca を生体内投与すると腎細尿管の重篤な変化、八坂 (1958)¹¹⁰⁾ は生体内で細胞内の酵素系に作用し、脾臓の萎縮、睪丸においては精祖細胞から精子までの正常な分化が阻止され、又肝に於いては肝細胞に接した空胞形成等の組織変化を報告している。垂井、Mitchell (1962)⁸⁹⁾ は EDTA-Ca を投与すると、尿中亜鉛が著しく増加すること、Westerfeld (1960) は循環性の細胞外亜鉛に対して特異的に作用すること等亜鉛代謝に異常を及ぼすことが推定されるが、著者は血糖値、膵 ⁶⁵Zn 摂取、前立腺背側葉 ⁶⁵Zn 摂取には全く影響ない事を認め

た。Rubini (1960)⁹⁴⁾ も又、EDTA-Ca 投与ラットの ⁶⁵Zn 分布には変化がない事を報告している。Westfeld が指摘する如く、細胞内亜鉛代謝には影響を及ぼさないものと考えた。

BAL は種々の金属中毒の解毒剤として、使用されるが、Webb (1952)¹⁰⁶⁾ は in vitro で polyphenol oxidase, carbonic anhydrase, catalase, peroxidase, aldehyde mutase, phosphorylase, glyoxalase の7種の酵素活性が阻害される事を報告、Barron (1952)⁶⁹⁾ も組織内でも同様酵素に対して阻害作用のある事を報告した。これら酵素のうち、Carbonic anhydrase は既に述べた如く、Keilin に依り亜鉛を含有する酵素である事が報告されている。著者は BAL 投与に依り、前立腺背側葉 ⁶⁵Zn 摂取率、亜鉛染色でも変化を認めなかつたが、これは少なくとも背側葉活性亜鉛は Carbonic anhydrase に関係なく存在すると推定し得るのである。Durlacher (1946) は BAL の S=S 分子の還元作用は生体内で Insulin を破壊、投与極く初期 (60分) に血糖値の上昇が観察されるとしたが、著者は24時間経て血糖測定したものがあつた。この事実は認めなかつた。又逆に Chesler (1947)⁷⁰⁾ は Alloxan 糖尿病ラットに BAL を投与し、抑制的作用があつたとし、既に述べた、Lagarow の説を裏づける報告をなしている。

結 語

亜鉛代謝に關する試薬 Alloxan, Dithizone, Oxine, N. R. S. は亜鉛代謝を介して糖代謝に異常を与えるもの、BAL, EDTA-Ca は酵素系を介して亜鉛代謝に異常を与えるもの—6種を雄成熟ラットに投与し前立腺亜鉛について、次の結果を得た。

1) 血糖値の上昇と膵 ⁶⁵Zn 摂取率の低下には有意の関係を認めるが、前立腺背側葉 ⁶⁵Zn 摂取には関連性はなかつた。即ち全身性の糖代謝異常 (Alloxan 糖尿病) は10日以内では前立腺亜鉛代謝に影響を及ぼさなかつた。

2) Dithizone, Oxine, N. R. S. の順に前立腺背側葉 ⁶⁵Zn 摂取を抑制するが、Dithizone は組織変化を伴うに反し、Oxine, N. R. S. は組織

学的に殆んど変化を認めない。Alloxan, EDTA-Ca, BAL は前立腺背側葉 ^{65}Zn 摂取には影響を及ぼさない。これは EDTA-Ca, BAL に依る阻害酵素に前立腺の活性亜鉛は関係ないものと思われる。

3) Dithizone は前立腺背側葉に対して、亜鉛を介して腺上皮細胞に破壊作用を及ぼす事を確認した。

(本稿の要旨は第11回 日本内分泌学会 西日本地方会, 第15回皮膚, 泌尿器科西日本地方連合会に於いて発表した。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲を賜った恩師加藤教授に深甚なる謝意を表します。)

(文献は最終編にゆずる)

(1964年5月28日受付)