

Dithizone の前立腺に対する影響

第Ⅲ編 犬前立腺に対する Dithizone 局所注入の影響について

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

大学院学生 田 中 広 見

EFFECTS OF DITHIZONE ON THE PROSTATIC GLAND

III EFFECTS OF LOCAL INJECTION OF DITHIZONE ON THE
PROSTATIC GLAND OF DOGS

Hiromi TANAKA

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

In the preceding experiments, it was found that, in rats, administration of Dithizone produces marked damage in the prostatic epithelial cells along with fairly severe generalized side effects. Therefore, use of Dithizone for treatment of cancer of the prostatic gland has to be considered hesitatingly due to its side effects. This report deals with the results of local injection of Dithizone into the prostatic gland of male adult dog to observe histological changes as well as generalized influences.

1) Dithizone was solved in propylene glycol and injected into the prostatic tissue under laparotomy.

2) As macroscopic change after Dithizone injection, atrophy was observed in the injected side compare to the control side.

3) As histological change after Dithizone injection, necrosis, bleeding and disappearance of glandular structure were demonstrated by 20 days after injection. Subsequently, however, gradual regenerative process took place until recovery of normal prostatic structure was exhibited.

4) Results of examinations of serum total protein, A-G ratio, urea N, creatinine, GOT, GPT, total cholesterol, cholesterol ester, serum Na, K, Cl, P, HCO_3 and blood sugar indicated that local administration of Dithizone supposed to give almost no response on generalized condition. Based on the above results, it might be expected that Dithizone treatment can be applicable for human prostatic cancer clinically.

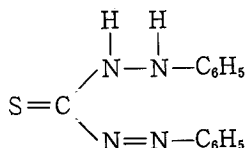
緒 言

1921年 Bertrand & Vladesco¹⁾ によって初めて前立腺に高濃度の亜鉛が含有されていることが報告されたが、その後 Mawson & Fischer (1951, 1952)²⁾³⁾⁴⁾, Gunn et al. (1956,

1955)⁵⁾⁶⁾, Wetterdal (1958)⁷⁾ 等によっても人, 犬, 兎, ラットのの前立腺にも高濃度の亜鉛が存在することが証明されている。

Dithizone (Diphenylthiocarbazone) は次の如き構造式をもち、一般に亜鉛を含む各種金属の定性、定量のための試薬として利用されてい

る。



1950年門田⁸⁾は Dithizone を家兎に投与し、糖尿病の発症に成功したが、その際ランゲルハンス氏島の β 細胞のみ障害をうけ、 α 細胞は変化がみられないことを知り、その発症機序として亜鉛と Dithizone の結合に基づく β 細胞の障害に引きつづいておこる Insulin 産生の変化を上げている。そして前立腺上皮細胞に対する Dithizone の作用機序もまた同様に上皮細胞中の亜鉛の存在と密接な関係のあることは否めないが、明確なところは未だ知られていない。私はすでにラット前立腺に対する Dithizone の影響を観察し、その結果 Dithizone は前立腺に対して著しい障害作用をおよぼすことを知り、またその作用機序についても若干の考案を行ない報告したが、その他 Dithizone の投与はラットの生命にとって多くの危険を伴うことが解った。即ち私の実験では Dithizone 投与後中枢神経系および呼吸器系の障害でラットの約 60% は 24 時間以内に死亡し、その後も死亡するものがみられた。この副作用については Logothetopoulos (1960)⁹⁾、Philips (1961)¹⁰⁾、McDonald (1960)¹¹⁾、Mackenzie (1964)¹²⁾、前田 (1966)¹³⁾ 等も認めておりためにその前立腺上皮細胞への障害作用を期待しての Dithizone の人体への使用は不可能であるとしている。そこで私はこの副作用の強い Dithizone を人体ことに前立腺癌を治療する目的で使用できないものか、何等かの手がかりをつかまんとして成犬前立腺へ局所的にこれを注入し、その影響を前立腺、および全身状態について観察し、若干の知見を得たのでここに報告する。

実験材料および実験方法

1) 実験動物

8~10kg 体重の雌性雑種成犬を使用した。

2) Dithizone (Diphenyl-thiocarbazone) 注射液

80mg の Merck 製精製 Dithizone を 4cc の Pro-

pylene Glycol に浮遊し、1 滴の 28% NH_4OH を添加し、溶解した。この液は透明なオレンジ赤色を呈し pH は 8.9 である。

3) 対照として用いる注射液としては Propylene Glycol に 1 滴の 28% NH_4OH を加えたものを使用した。

4) Ravonal による静脈麻酔のもとに犬の下腹部に約 15 cm の切開を加え膀胱と共に前立腺を露出した後、一侧の前立腺被膜に後に縫合できるように絹糸をかけた後、その中心部にペニシリン針を使用して前述の Dithizone 注射液を色々の深さで 1 cc 注入し縫合糸を結紮し注射液のもれることを防止した。そして他側前立腺には対照の注射液を注入して手術を終った。

5) 組織検査

前立腺局所注入後 3 日、5 日、10 日、20 日、30 日、40 日に Ravonal にて麻酔後瀉血により屠殺し、前立腺を直ちに採取し、10%ホルマリン水にて固定し、Hematoxylin-Eosin 染色を施して検査した。

6) 血清検査

Dithizone 投与前および犬の屠殺前に静脈血の採取を行ない、血清 Na, K, Cl, P, HCO_3 , 血糖、血清蛋白、A/G, Total cholesterol, Cholesterol ester, GOT, GPT, Urea N, Creatinine について検査を行なった。

実験成績

実験1. Dithizone 局所注入後前立腺の肉眼的変化
対照側として使用した前立腺の方は局注後 3 日ですでに肉眼的変化を認めないが、Dithizone を注入した側では注入部位を中心として赤色の着色がみられる。そして 5 日後においてもこの着色はややうすらいでいるが肉眼的に観察される。Dithizone 局注後 10 日では注射部位を中心として組織の陥凹がみられる。20 日後では片側前立腺は対照側に比べ全体としてやや萎縮していたがその他は異常を認めなかった。

実験2. Dithizone 局所注入後の前立腺の組織学的変化。

局注後 3 日 (写真 2, 3, 4) では注入部位には組織の壊死および出血、炎症細胞の浸潤がみられ正常の前立腺腺様構造は全くみられないが、辺縁部では腺様構造は未だ保たれ間質に炎症細胞の浸潤をみる程度である。5 日後 (写真 5, 6) では注入部の壊死が進行すると共に周辺部の腺構造にも変化がみられる。すなわち腺様構造の消失する範囲が拡大して残存する腺腔の前立腺上皮細胞の原形質は空腔変性し、核の濃縮や

上皮細胞の腺腔内への脱落もみられる。間質における炎症細胞の浸潤、出血がみられる。10日後（写真7、8）ではほとんどの腺様構造は消失し、一部に腺腔が拡張したり上皮細胞が扁平化したりして不規則な形態を示す腺様構造が散在性にみられるのみである。20日後（写真9、10）には組織の壊死の著明な部の周辺から線維芽細胞、線維細胞の増殖が著明となり、この組織の間に大型のクロマチンに富む核を有する細胞が内腔の小さな未熟な形態を呈する腺様構造を形成するようになる。この腺様構造には未だ明瞭な腺上皮細胞はみられない。30日後（写真11、12）では線維化のみられる組織内に扁平な内皮細胞様の細胞を取り囲んだ腺腔の構造がみられる他、扁平化生を呈した上皮細胞にかこまれた腺腔もみられる。間質の炎症細胞の浸潤はほとんどみられない。40日後（写真13、14）では一部には線維化の強い所もみられるが、腺様構造の数が増加すると共にその腺腔の分岐もみられるようになり、間質の線維組織が多く、腺腔をとりまく上皮細胞の核および原形質は小さいとは言え、大体正常の前立腺の組織と類似した構造を呈するようになっている。

実験3. Dithizone 投与前後の血清理化学所見

Dithizone の前立腺局所注射が全身におよぼす影響をみるために血清理化学所見についてみた。

Dithizone 投与前および局所注射後3日、5日、10日、20日、30日、40日に各々の犬について採血を行な

った。腎機能については Urea N, Creatinine, 肝機能については血清蛋白量, A/G, GOT, GPT, Total cholesterol, Cholesterol ester その他血清 Na, Cl, K, PHCO_3 , 血糖値について検査を行なった。成績は第1, 2表のごとくである。

6匹の犬について Dithizone の局所注射を行なった後40日間にわたって経過をみたが、その間死亡した犬はみられなかった。血清総蛋白量は投与前では 5.0~7.2g/dl の間の値であり、投与後では 6.0~8.0g/dl の間で特に血清蛋白量の変動の著明なものはみられなかった。A/G についても投与前後の値の著明な変動は見出されなかった。血清 Total cholesterol 値は投与前に比べ投与後の方が値の上昇したものが、6例中4例にみられたが、Cholesterol ester 値は投与後の方が低値を示したものが6例中4例にみられた。GOT, GPT 値については投与後値の上昇したものが各々6例中4例にみられた。腎機能の変化をみるために血清 Urea N, Creatinine について測定したが、共に値の著明な上昇をみた例は見出されなかった。その他血清 Na 値は投与前 139~151 mEq/l, 投与後 136~152 mEq/l, 血清K値は投与前 3.9~4.2 mEq/l, 投与後 3.8~4.2 mEq/l, Cl 値は投与前 110~120 mEq/l, 投与後 117~121mEq/l, P 値は投与前 2.2mg/dl~4.5mq/dl, 投与後 2.5~5.0mg/dl, HCO_3 値は投与前 54~70vol%, 投与後 60~72vol% であり、各々

第1表 Dithizone 投与前後の肝機能および腎機能

検査項目 Dog No.		肝 機 能						腎 機 能	
		Total protein (g/dl)	A/G	Total cholesterol (mg/dl)	Cholesterol ester (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)	Urea N (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	before	6.5	0.9	150	120	11	20	13	1.5
	3 days after Dithizone	6.0	0.9	164	135	10	23	8	1.2
2	before	7.2	1.2	197	145	25	15	13	0.6
	5 days after Dithizone	8.0	1.0	195	130	30	25	20	1.1
3	before	5.0	1.0	134	95	8	15	27	1.7
	10 days after Dithizone	5.5	1.2	140	100	10	11	31	1.0
4	before	7.0	1.3	108	85	35	21	20	1.2
	20 days after Dithizone	7.1	0.9	113	68	27	15	14	1.1
5	before	6.2	1.1	145	78	20	18	15	0.8
	30 days after Dithizone	6.5	1.5	150	75	28	30	18	2.5
6	before	6.8	1.3	205	171	13	14	8	0.8
	40 days after Dithizone	7.1	1.1	181	153	15	20	11	1.2

第2表 Dithizone 投与前後の血清理化学所見

Dog No.	検査項目	Serum Na (mEq/l)	Serum K (mEq/l)	Serum Cl (mEq/l)	Serum P (mg/dl)	Serum HCO ₃ (Vol%)	Serum Sugar (mg/dl)
1	before	147	4.0	116	2.4	66	104
	3 days after Dithizone	149	4.1	117	2.5	70	96
2	before	144	3.9	110	4.5	56	82
	5 days after Dithizone	149	4.2	118	3.2	72	115
3	before	139	4.1	115	3.3	58	98
	10 days after Dithizone	146	4.0	117	2.5	60	100
4	before	147	3.9	116	3.0	68	83
	20 days after Dithizone	144	3.8	114	4.7	66	115
5	before	151	3.9	110	4.5	70	85
	30 days after Dithizone	136	4.1	121	5.0	65	93
6	before	141	4.2	120	2.2	54	95
	40 days after Dithizone	152	4.0	118	2.6	62	102

共に投与前後で検査値の著明な差異は見出されなかった。血糖値についても投与前 82~104 mg/dl, 投与後 93~115mg/dl であり Dithizone, 前立腺局所投与による血糖値の著明な増加した例は見出し得なかった。

考 按

前立腺癌の治療法としては1941年 Huggins^{25) 26) 27)} が「前立腺は Androgen により発育が促進される。一方その Androgen 源を除去したり, Androgen の Antagonist である Estrogen を投与したりすると, 退行萎縮してしまう。この事実から考えて, その腺上皮の癌変性した前立腺癌においてもやはり Androgen が発育に重要な意義をもっていることが想像される。そこで癌の退行萎縮をおこすために去勢や Estrogen 投与を行なったら好成績をあげるのではないだろうか。」という仮説をたてて以来始めた抗男性ホルモン療法が, 依然として主流をなしているが, これもすべての前立腺癌に対して効果のあるものではなく, 多くの問題が残されている^{28) 29) 30)}。現在悪性腫瘍に対する化学療法剤としては基本的に次の4群に分けることができる³²⁾。(1) Hormones^{25) 26)} (2) Anti-tumor antibiotics³⁴⁾ (3) Antimetabolites (4) Alky-

lating agents³³⁾, そしてこれらの薬剤の投与方法としては Oral systemic administration, Intravenous systemic therapy³⁸⁾, Local arterial tumor infusion³⁷⁾, Short-term arterial perfusion³⁶⁾, Local injection³⁵⁾ 等があげられる。

一方1921年 Bertrand & Vladesco¹⁾ が前立腺に多量の亜鉛が含有されていることを証明して以来, Mawson & Fischer (1951, 1952)^{2) 3) 4)}, Gunn (1955, 1956)^{5) 6)}, Daniel (1956)¹⁴⁾, Prout (1957)¹⁵⁾ 等多くの研究者によって前立腺と亜鉛の関係について報告されていることや, 門田⁸⁾ が1950年 Dithizone による実験的糖尿病の発症を報告しての発症が膵ランゲルハンス氏島β細胞の亜鉛の存在にもとづくものであるとしたことから Dithizone の前立腺に対する影響については1960年以後諸家の報告がみられる。即ち1957年 Mori¹⁶⁾ 等はマウスおよびラット前立腺の亜鉛量は Dithizone の投与により減少すると報告し, Logothetopoulos(1960)⁹⁾ はラットに経静脈的に Dithizone を投与し, 前立腺に対する影響をみているし, Mc Donald (1960)¹¹⁾ はラットに Dithizone を投与し, 前立腺上皮細胞に障害作用のあることから人前立腺癌の治療にそれを応用せんとしている。Lo (1960)¹⁷⁾ もま

た犬に対して Dithizone を投与して、その前立腺分泌液量、 ^{65}Zn 摂取、および前立腺組織への影響をみ、人前立腺癌患者に対してその投与を試みている。

1962年には Mackenzie¹⁸⁾ 等は犬前立腺組織の亜鉛量と Dithizone の前立腺組織への障害作用との間には密接な関係があるとし、Dithizone の 10~20mg/kg 体重の投与では前立腺の亜鉛量は少なくとも 0.46~0.74 mg/g dry weight 以上が組織学的変化の発生にとって必要であると報告し、1964年には転移のみられる人前立腺癌¹²⁾ に Dithizone の投与を行なっている。Schrodt (1963)²⁰⁾ は電子顕微鏡によって Dithizone 投与後のラット前立腺上皮細胞の変化を観察している。以上諸家の報告で Dithizone はラット、犬、人各々の前立腺上皮細胞に対して著明な障害を与えることは明らかであるが、それと共に Dithizone の全身状態へ与える影響も相当強く、その投与により生命の危険さえ起り得る様である。そこで Rizkalla (1962)²¹⁾ の如く Dithizone の投与量を出来るだけ少量にとどめ前立腺組織への障害は強くしようとして犬において Oxine との併用を試みている報告もみられる。私も第 I 編および第 II 編においてラットを使用して Dithizone の前立腺上皮細胞への障害作用は著しくことに男性ホルモンを投与した前立腺への影響が大であることを知ったが、一方においてラットの全身の影響も著しく、前田 (1966)¹³⁾ も述べている如く副作用の点から考えてこれを人体への応用を試みるには今一步躊躇せざるを得なかった。そこで私は Dithizone の前立腺局所への使用を試みることにし、先ず犬前立腺局所に Dithizone の注入を行なって、その組織学的変化および全身状態への影響を観察した。

犬前立腺は比較的大きく、黄色味を帯びるが、その断面は黄色を呈する。恥骨部またはその前方に存し、球状を呈し膀胱基部および尿道をとり囲む³¹⁾。中央溝により左右両葉に分けられる。前立腺の位置は膀胱の充満度によって移動する。Dithizone を前立腺に局所注射後の肉眼的変化としてはその注入部位を中心として組

織の赤色着色が投与後 5 日頃迄認められ、30 日後では注射した側の前立腺が全体として対照側に比べやや萎縮していることが解った。正常成犬前立腺組織 (写真 1) は多数の不規則な形態を示す腺腔と少量の間質組織より構成されている。腺上皮は一層の高い円柱上皮細胞であり、その細胞の形態は卵円形の底部に位置する核と多量の好酸性の原形質より成り、薄い基底膜によって支持されている。Dithizone 局注後の組織学的変化としては局注 3 日後 (写真 2, 3, 4) では注入部位を中心とした組織の壊死および出血、炎症像がみられ、辺縁部では未だ正常腺構造が保たれている。5 日後 (写真 5, 6) では壊死巣が拡大すると共に辺縁部の腺様構造も消失し、腺上皮細胞の崩壊、脱落が認められる。10 日後 (写真 7, 8) では腺様構造はその数が減少し散在性にみられる程度となり、20 日後 (写真 9, 10) 頃から線維芽細胞、線維細胞の増殖がおくと共に未熟な形態を呈する腺様構造が形成され、40 日後 (写真 13, 14) にはほぼ投与前の状態を呈する様になっている。これが Dithizone を局所注射した際の前立腺の組織学的変化であるが、諸家の報告とくらべてみると Lo (1960)¹⁷⁾ は犬に Dithizone を 20mg/kg 体重の割合で経静脈的に投与するとその前立腺分泌液量は著明に減少し、前立腺組織への ^{65}Zn の摂取も減少し、著しい組織学的変化のみられることを観察しているが、その際 Dithizone 投与後 8~10 日頃より腺構造の減少と形態の萎縮、上皮細胞の萎縮、間質組織の増加、浮腫、炎症細胞の浸潤をみて、30 日後にはほぼ正常組織に再生したとしている。

Rizkalla (1962)²¹⁾ は Dithizone 5mg/kg、と Oxine 25mg/kg の経静脈的投与により同様の組織学的変化を認めているが、これらの報告に比べ局所注射では 5 日後には前立腺腺様構造の消失をみ、前立腺への影響は早く現われる様であり、また経静脈的投与では各々の報告に共通して投与 2 日後頃迄に一時的な前立腺上皮細胞の増殖傾向即ち Mitosis の増加、腺上皮細胞の原形質および核の肥大をみとめており、Lo (1960)¹⁷⁾ はその説明として亜鉛

と Dithizone の結合物が細胞に異常な分裂能を与えるのではないかと推論しているが、私の行なった局所注射後においては、その観察が3日後より行なわれた為と考えられるが、この様な腺上皮細胞の一時的な増殖傾向は認められなかった。そして局注後の前立腺の組織学的変化は全身的投与に比べ決して劣らない様である。また対照側の Propylene Glycol とアンモニー液の注入を行なった部位ではその中心部においてのみ炎症性変化を認めたのみで腺上皮細胞の障害は全くみられず、Dithizone を注射した部位ではその注入部のみならず、周辺の腺上皮細胞の崩壊がみられたことを考えれば、Dithizone 局所注入によるこれらの組織学的変化は先ず Dithizone のみによる腺上皮細胞に対する障害作用であると考えてよいであろう Gonder (1964)²²⁾ は低温の生物学的作用として Cooper (1962, 1963)¹⁹⁾²⁴⁾ が細胞膜の破壊と結晶化、細胞構造内の蛋白質の変性、血行動態の静止による細胞の死滅等を上げていることに着目して、前立腺肥大症や前立腺癌の治療方法として Cryosurgery を応用せんと実験を試みている。そして犬前立腺について低温の影響をみている。それによれば氷結後前立腺組織の壊死と出血がみられ、次で線維組織の増殖がみられ、14日頃より腺構造の再生現象をみとめ、45日後には再生した腺組織が正常構造を呈する様になっている。組織像の上からみて、組織の崩壊状態は Dithizone の局所注入の場合とは異なる様であるが、腺組織の再生するときの状態—線維組織の増殖、未熟な腺様構造の形成、扁平上皮化生の出現—は Dithizone 局所注入後の場合と非常に類似しており、また組織学的変化の時間的経過もほとんど同様であることは興味がある。Dithizone の投与を経静脈的に行なった場合に生体内でみられる変化としては前立腺上皮細胞の障害と共に糖尿病の発症が上げられる。糖尿病の発症については岡本 (1949)²³⁾ によれば、家兎、犬、猫、ラット、マウス等で 100~200mg/kg 体重の Dithizone の投与によって発症がみられるとしている。その他 Rizkalla (1962)²¹⁾、Logothetopoulos (1960)⁹⁾ はラットに Dithizone

投与後胸腔内渗出物のために70%は死亡したと述べ、Philips (1961)¹⁰⁾ は Dithizone の急性中毒による中枢神経系の障害を指摘しているし、Mackenzie (1962)¹⁸⁾ は犬で肺浮腫と肋膜腔内渗出物のために死亡する例をみ、Lo (1960) は犬で凝固時間の延長と失明、肺浮腫による死亡を、人に対して投与した場合 Mc Donald (1960)¹¹⁾ は貧血を、Lo (1960) は血清 Bilirubin 値の上昇と、BSP の貯溜から肝障害を指摘している。私の行なった犬前立腺局所への Dithizone の投与では全身状態に対する影響はみられなかった。即ち Dithizone 局注後麻酔の覚醒と共に犬は元気になり、その後40日迄の経過をみた限りにおいては死亡した犬は一匹もみられなかった。肝機能としては投与前後の血清総蛋白量、A/G, Total cholesterol, Cholesterol ester, GOT, GPT, について検査したが、数値の多少の変動はあっても各々正常範囲内と考えられ、腎機能としては Urea N, Creatinine についてみたが、著明な変動はみられなかった。その他血清 Na, K, Cl, P, HCO₃, 血糖値の変動についてもみたがいずれも Dithizone の投与によると思われる著明な変動はみとめられなかった。以上の如く Dithizone の局所注射による投与方法によっても、経静脈性投与方法によると同じ程度の前立腺上皮細胞に対する障害がみられ、しかも全身的影響は経静脈的投与方法によれば相当強く生命の危険さえも伴っていると言っても過言ではないが、局所注射法によれば副作用はほとんどみられず、この様な点からみて人前立腺癌の治療に Dithizone を使用せんとする場合局所注射法によれば臨床的に十分治療効果が期待できるのではないかと考える。

結 語

先に行なった実験で私は Dithizone のラットへの投与により前立腺上皮細胞は著明な障害を蒙むことを知ったが、それと共に実験動物の全身状態へも相当強い影響のあることが解った。

従って Dithizone を前立腺癌の治療に応用す

るには臨床上副作用という点で今一步後退せざるを得ない。そこで本編では雄性成犬を使用して Dithizone を前立腺局所に注射し、その組織学的変化と共に全身の影響についても観察し、次の如き結果を得た。

① Dithizone は Propylene Glycol に溶解したものを前立腺組織内に開腹後注入した。

② Dithizone 局所注入後の肉眼的変化としては対照側に比べ注入側前立腺の萎縮を認めた。

③ Dithizone 局所注入後の組織学的変化としては注入後20日迄は組織の壊死、出血、腺構造の消失等をみたが、以後次第に腺構造の再生がみられ正常前立腺構造を呈する様になった。

④ 血清蛋白量 A/G, Urea N, Creatinine, GOT, GPT, Total cholesterol, Cholesterol ester, 血清 Na, K, Cl, P, HCO_3 , 血糖の検査成績からみて、Dithizone の局所注射による全身の影響はほとんど無いものと考えられる。

以上の如き結果から Dithizone を人前立腺癌の治療に臨床上応用する試みは十分期待できるものとする。

(本稿の要旨は第53回日本泌尿器科学会総会パネルディスカッションにおいて発表した。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謝しますと共に御助言をいただいた石部講師に感謝の意を表します。)

参 考 文 献

第 I 編

- 1) Okamoto, K. : Trans. Soc. Path. Jap., **32** : 99, 1942.
- 2) 岡本 : 日内分泌誌, **25** : 32, 1949.
- 3) Kadota, I. : J. Lab. & Med., **35** : 568, 1950.
- 4) Bertrand, G, et al. : C. R. Acad. Sci., **173** : 176, 1921.
- 5) Mawson, C. A. et al. : Nature, **167** : 859, 1951.
- 6) Mawson, C. A. et al. : Ach. Biochem. Biophys., **36** : 485, 1952.
- 7) Mawson, C. A. et al. : Canad. J. Med. Soci., **30** : 336, 1952.

- 8) Gunn, S. A. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **88** : 556, 1955.
- 9) Gunn, S. A. et al. : Endocrinol., **58** : 443, 1956.
- 10) Wetterdal, B. : Acta radiol, Stockh. suppl., **156** : 1, 1958.
- 11) Prout, G. R. et al. : J. Urol., **78** : 471, 1957.
- 12) Prout, G. R. et al. : J. A. M. A., **169** : 1703, 1959.
- 13) Mori, S. : Chemotherapy review, P, 23, 1957.
- 14) 翠川 : 綜合臨床, **4** : 706, 1955.
- 15) 翠川 : 日病理会誌, **41** : 268, 1952.
- 16) Todd, W. R. : Am. J. Physiol., **107** : 146, 1934.
- 17) Stirn, F. E. : J. Biol. Chem., **109** : 347, 1935.
- 18) Vallee, B. L. : Scient. Monthly, **72** : 368, 1951.
- 19) Duncan, G. D. : Proc. Soc. Exp. Biol & Med., **83** : 625, 1953.
- 20) Vallee, B. L. : J. Am. Chem. Soc., **77** : 1391, 1955.
- 21) Vallee, B. L. : Fed. Proc., **15** : 619, 1956.
- 22) Vallee, B. L. : J. Am. Chem. Soc., **77** : 5196, 1955.
- 23) Vallee, B. L. : Ibid., **78** : 1771, 1956.
- 24) Vallee, B. L. : Ibid., **76** : 5006, 1954.
- 25) Keilin, D. : Nature, **144** : 442, 1939.
- 26) Malmstrom, BoG. : Ann. Rev. Biochem., **33** : 331, 1964.
- 27) Vallee, B. L. : Ibid., **78** : 5879, 1956.
- 28) Fischer, M. I. et al. : Canad. J. Biochem. & Physiol., **33** : 181, 1955.
- 29) Gunn, S. A. et al. : Anat. Record., **128** : 41, 1957.
- 30) Gunn, S. A. et al. : J. Endocrinol., **16** : 18, 1957.
- 31) Rixon, R. H. : J. Histochem. Cytochem., **7** : 262, 1959.
- 32) Millar, M. J. : J. Histochem. Cytochem., **9** : 111, 1961.
- 33) Hoare, R. et al. : Cancer, **9** : 721, 1956.
- 34) Brendler, H. : Hormone and the aging process, p. 273, Academic Press, New

- York, 1956.
- 35) 白川：泌尿紀要, 7 : 352, 1961.
 - 36) 林：泌尿紀要, 7 : 505, 1961.
 - 37) 平山：泌尿紀要, 10 : 553, 1964.
 - 38) 平山：泌尿紀要, 10 : 571, 1964.
 - 39) 平山：泌尿紀要, 10 : 584, 1964.
 - 40) 前田：皮と泌, 28 : 99, 1966.
 - 41) Huggins, C. : Cancer Research, 1 : 293, 1941.
 - 42) Mc Nary, W. F. : J. Histochem. Cytochem., 2 : 185, 1954.
 - 43) Lo, M. C. et al. : Cancer, 13 : 401, 1960.
 - 44) Mc Donald, D. F. : J. Urol., 83 : 458, 1960.
 - 45) Mackenzie, A. R. : Invest. Urol., 1 : 229, 1964.
 - 46) Logothetopoulos, J. : Am. J. Path., 37 : 357, 1960.
 - 47) Philips, F. S. : Federation Proc., 20 : 129, 1961.
 - 48) Schrodtt, G. R. : Experimental & Molecular Pathology, 2 : 503, 1963.
 - 49) 永井：岐阜医紀, 11 : 93, 1963.
 - 50) 山本：泌尿紀要, 7 : 53, 1961.
 - 51) Kadota, I. : J. Lab. & Clin. Med., 43 : 375, 1954.
 - 52) Kadota, I. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 101 : 365, 1959.
 - 53) Kadota, I. : J. Lab. & Clin. Med., 38 : 671, 1951.
 - 54) Wolff, H. : Arch. Exp. Path. Pharm., 216 : 440, 1952.
 - 55) Wolff, H. : Z. Ges. Exp. Med., 24 : 236, 1954.
 - 56) Maske, H. : Diabetes, 6 : 335, 1957.
 - 57) Mackenzie, A. R. : J. Urol., 87 : 923, 1962.
 - 58) Fujii, T. : Anat. Zool. Japon., 27 : 115, 1954.
 - 59) Fujii, T. : Nature, 174 : 1108, 1954.
 - 60) Fujii, T. : J. Fac. Sci. Tokyo Univ., IV 7 : 327, 1955.
 - 61) Fujii, T. : J. Fac. Sci. Tokyo Univ., IV 7 : 313, 1956.
 - 62) 岡本：日病理会誌, 33 : 247, 1942.
 - 63) Montrose, J. M. : J. Histochem. & Cytochem., 12 : 115, 1964.
 - 64) Bulliard, H. et al. : C. R. Acad. Sc., 207 : 745, 1938.
 - 65) Hamilton, J. G. et al. : Univ. Calif. Publ. Pharmacol., 1 : 339, 1940.
 - 66) Hughes, W. L. : Proc. Nat. Acad., 44 : 476, 1958.
 - 67) Brookhaven National Laboratory, Annual Report, 1963.
 - 68) 津屋：日本臨床, 19 : 902, 1961.
 - 69) 津屋：綜合臨床, 14 : 62, 1965.
 - 70) Levi, H. : Lab. Invest., 8 : 82, 1959.
 - 71) Pelc, S. R. : Lab. Invest., 8 : 127, 1959.
 - 72) 数田：泌尿紀要, 12 : 217, 1966.
 - 73) Johnson, H. A. : Rad. Research, 11 : 825, 1959.
 - 74) 津屋：日本臨床, 19 : 1475, 1961.
 - 75) 松井：日本医放会誌, 25 : 930, 1965.
 - 76) Lajtha, L. G. ; Rad. Res., 8 : 1, 1958.
 - 77) Whitmore, G. F. : Cellular Radiation Biology, The Williams and Wilkins Co., 423, 1965.
 - 78) Hagen, U. : Strahlentherapie, 124 : 275, 1964.
 - 79) Hagen, U. : Strahlentherapie, 124 : 428, 1964.
 - 80) Lee, H. H. : Rad. Res., 12 : 340, 1960.
 - 81) Billen, D. : Cellular Radiation Biology, The Williams and Wilkins Co., 397, 1965.
 - 82) Marie, S. H. : Int. J. Rad. Biol., 3 : 419, 1961.
 - 83) Tolmach, L. J. : Cellular Radiation Biology, The Williams and Wilkins Co., 376, 1965.
 - 84) 津屋：臨床病理, 13 : 34, 1965.
 - 85) Johnson, H. A. : Cancer, 14 : 639, 1961.
 - 86) Veenema, R. J. : J. Urol., 90 : 736, 1963.
 - 87) Oehlert, W. : Beitr. Path. Anat., 128, 1964.
 - 88) Hughes, W. L. : Proc. Nat. Acad., 44 : 476, 1958.
 - 89) 藤田：細胞化学シンポジウム, 14 : 275, 1964.
 - 90) Taylor, T. H. : Proc. Nat. Acad. Sc., 43 : 122, 1957.
 - 91) Fraser, R. C. : Exp. Cell Research, 33 : 473, 1964.

- 92) Lawley, P. D. : Exp. Cell Research, **9** : 512, 1963.
 - 93) Graham, R. M. : Exp. Cell Research, **9** : 559, 1963.
 - 94) Vnenema, R. J. : J. Urol., **88** : 60, 1962.
 - 95) Crohkite, E. P. : Int. Conference on Peaceful Use of Atomic Energy, Geneva, 1958.
 - 96) Verley, W. G. : Int. Conference on Peaceful Use of Atomic Energy, Geneva, 1958.
 - 97) Little, J. R. : Blood, **19** : 236, 1962.
 - 98) Zimmerman, A. M. : Exp. Cell Research, **31** : 39, 1963.
 - 99) Minowada, J. : Exp. Cell Research, **33** : 161, 1964.
 - 100) 戸町：組織学，南山堂，東京，1957.
 - 101) L. リゾン，今泉正訳：組織化学および細胞化学，白水社，東京，1962.
 - 102) 垂井：日本臨床，**16** : 2071, 1958.
 - 103) Persky, L. : J. Urol., **7** : 788, 1957.
- 第Ⅱ編
- 1) Lajtha, L. G. : Rad. Res., **8** : 1, 1958.
 - 2) Whitmore, G. F. : Cellular Radiation Biology, The Williams and Wilkins Co., 423, 1965.
 - 3) Hagen, U. : Strahlentherapie, **124** : 275, 1964.
 - 4) Hagen, U. : Strahlentherapie, **124** : 428, 1964.
 - 5) Lee, H. H. : Rad. Res., **12** : 340, 1960.
 - 6) Billen, D. : Cellular Radiation Biology, The Williams and Wilkins Co., 397, 1965.
 - 7) Marie, S. H. : Int. J. Rad. Biol., **3** : 419, 1961.
 - 8) Tolmach, L. J. : Cellular Radiation Biology, The Williams and Wilkins Co., 376, 1965.
 - 9) Keilin, D. et al. : Biochem. J., **34** : 1163, 1940.
 - 10) Mawson, C. A. et al. : Nature, **167** : 859, 1951.
 - 11) Mawson, C. A. et al. : Arch. Biochem. & Biophys., **36** : 485, 1952.
 - 12) Mawson, C. A. et al. : Biochem. J., **55** : 696, 1953.
 - 13) 岡本：日内泌誌，**25** : 32, 1949.
 - 14) Moore, C. R. : Amer. J. Anat., **1** : 13, 1932.
 - 15) Korenchevsky, V. : Biochem. J., **26** : 2099, 1932.
 - 16) 大野：日薬理誌，**51** : 419, 1955.
 - 17) Woodruff, M. W. : J. Urol., **84** : 162, 1960.
 - 18) Woodruff, M. W. : J. Urol., **88** : 273, 1962.
 - 19) Barron, G. E. et al. : J. Urol., **51** : 630, 1944.
 - 20) Mc Cullagh, E. P. : J. A. M. A., **103** : 1140, 1934.
 - 21) Mc Cullagh, E. P. : The Testes, in Glandular Physiology and Therapy, 5th ed. Philadelphia J. B. Lippincott Co., p. 220, 1954.
 - 22) Howard, J. E. Textbook of Endocrinology, Philadelphia : W. B. Saunders Co., p. 316, 1955.
 - 23) Dorfman, R. I. : Androgens. New York : John Wiley & Sons, Inc., 1956.
 - 24) Thorborg, J. V. : Acta endocrinol., **1** : 1, 1948.
 - 25) Vest, S. A. : J. Urol., **40** : 154, 1938.
 - 26) Kenyon, A. T. : Endocrinol., **23** : 121, 1938.
 - 27) Roberts, et al. : Physiol. Rev., **33** : 593, 1953.
 - 28) Scott & Tesar : Invest. Urol., **1** : 482, 1964.
 - 29) Moore, C. R. : Amer. J. Anat., **45**, 39, 1930.
 - 30) Moore, C. R. : J. Pharm. Exp. Ther., **40** : 341, 1930.
 - 31) Moore, C. R. : Amer. J. Anat., **45** : 109, 1930.
 - 32) Moore, C. R. : Amer. J. Anat., **45** : 71, 1930.
 - 33) Callow, R. K. : Biochem. J., **29** : 1424, 1935.
 - 34) Martins, T. : Endokrinologie, **7** : 180, 1930.
 - 35) Hansen : Endocrinology, **17** : 163, 1933.
 - 36) Korenckevsky, V. : Biochem. J., **28** : 1474, 1934.
 - 37) 亀甲：泌尿紀要，**5** : 857, 1959.

- 38) Scott, W. W. : J. Urol., **70** : 477, 1953.
39) White, J. W. : Ann. Sug., **40** : 782, 1904.
40) Huggins, C. : Cancer Resarch, **1** ; 293, 1941.
41) Huggins, C. : J. Exp. Med., **109** : 25, 1959.
42) Huggins, C. : Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer, I, New York. 1960.
43) 竹中：泌尿紀要, **10** : 848, 1964. より引用.
44) Freud, J. : Biochem. J., **27** : 1438, 1933.
45) David, K. : Biochem. J., **28** : 1360, 1934.
46) Burrows, H. et al. : Am. J. Cancer, **20** : 48, 1934.
47) Horning, E. S. : Quart. J. Micro. Sci., **88** : 2, 1947.
48) Courrier & Gros, C. R. : Soc. Biol., **12** : 903, 1936.
49) Parkes & Zuckerman : J. Anat., **70** : 323, 1936.
50) Parkes, A. S. : Lancet, **1** : 925, 1935.
51) Moore, C. R. et al. : Amer. J. Anat., **1** . 13, 1932.
52) Korenchevsky, V. : J. Path. Bacteriol., **41** : 323, 1935.
53) 翠川：日病理会誌, **41** : 268, 1952.
54) 翠川：綜合臨床, **4** : 706, 1955.
55) Gunn, S. A. et al. : Endocrinol., **58** 443, 1956.
56) Gunn, S. A. et al. : J. Endocrinol., **16** : 18, 1957.
57) Kar, A. B. et al. : Acta Endocrinol., **22** : 390, 1956.
58) 林：泌尿紀要, **7** : 505, 1961.
59) 白川：泌尿紀要, **7** : 352, 1961.
60) Millar, M. J. : Canad. J. Biochem. Physiol., **35** : 865, 1957.
61) 平山：泌尿紀要, **10** : 553, 1964.
62) 前田：皮と泌, **28** : 99, 1966.
63) Prout, G. R. et al. : J. Urol., **78** : 471, 1957.
64) Prout, G. R. et al. : J. A. M. A., **169** : 1703, 1959.
65) Mackenzie, A. R. et al. : J. Urol., **89** : 864, 1963.
66) Daniel, O. : Brit. J. Urol., **28** : 271, 1956.
67) Logothetopoulos, J. : Amer. J. Path. **37** : 357, 1960.
68) Mackenzie, A. R. : J. Urol., **87** : 923, 1962.
69) Rixon, R. H. : J. Histochem. & Cytochem., **7** : 262, 1959.
70) Voigt, G. F. : Acta path. microbiol. scandinav., **42** : 242, 1958.
71) Kadota, I. : J. Lab. & Clin. Med., **35** : 568, 1950.
72) Rizkalla, S. N. : J. Urol., **88** : 268, 1962.
73) Lo, M. C. : Cancer, **13** : 401, 1960.
74) Butler, W. W. S. : Endocrinology, **63** : 271, 1958.
75) Kochakian, C. D. : Nat. Canc. Inst. Mono., 12, Oct. p 263, 1963.
76) Kochakian, C. D. : Endocrinol., **70** : 99, 1962.
77) Kassenaar, A. : Acta endocrinol., **39** : 223, 1962.
78) Kochakian, C. D. : Endocrinol., **74** : 635, 1964.
79) Kochakian, C. D. : Endocrinol., **60** : 607, 1957.
80) Kochakian, C. D. : Endocrinol., **58** : 315, 1956.
81) Sheppard, H. : Biochem. Biophys. Res., **15** : 546, 1964.
82) Weil, J. D. : Biochem. Biophys. Res. Comm., **10** : 122, 1963.
83) Carlson, E. N. : Nature, **202** : 984, 1964.
84) Schjeide, O. A. : Nature, **201** : 42, 1964.
85) 三浦：ホルモンと臨床, **13** : 239, 1965.
86) 矢走：日新医学, **43** : 689, 1956.
87) 石塚：日新医学, **44** : 167, 1957.
88) 岩本：生化学, **31** : 355, 1958.
89) Iwamoto, T. : J. Biochem., **53** : 408, 1963.
90) Telfer, M. A. : Arch. Biochem. Biophys., **44** : 111, 1953.
91) Gold, N. I. : J. Biol. Chem., **206** : 51, 1954.
92) 鈴木：産婦の世界, **13** : 1, 1961.
93) Hancock, R. L. : Biochem. Biophys. Acta., **55** : 257, 1962.
94) Mahoney, S. A. : Invest. Urol., **1** : 14, 1963.
95) 黒田：代謝, **3** : 337, 1966.

- 96) 赤須：ホルモンと臨床, **14** : 43, 1966.
97) 志田：ホルモンと臨床, **13** : 251, 1965.
98) 松本：岐阜医紀要, **8** : 1605, 1960.
99) 松本：岐阜医紀要, **8** : 1619, 1960.
100) 鈴木：ホルモンと臨床, **13** : 259, 1965.
101) 徳山：ホルモンと臨床, **14** : 37, 1966.
102) M. ガリール著, 吉田, 笠井共訳：核酸, 白水社, 東京, 1964.
103) 竹中：泌尿紀要, **10** : 857, 1964.
- 第三編
- 1) Bertrand, G. et al. : C. R. Acad. Sci., **173** : 176, 1921.
2) Mawson, C. A. et al. : Nature, **167** : 859, 1951.
3) Mawson, C. A. et al. : Ach. Biochem. Biophys., **36** : 485, 1952.
4) Mawson, C. A. et al. : Canad. J. Med. Soci., **30** : 336, 1952.
5) Gunn, S. A. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **88** : 556, 1955.
6) Gunn, S. A. et al. : Endocrinol., **58** : 443, 1956.
7) Wetterdal, B. : Acta radiol. Stockh. suppl., **156** : 1, 1958.
8) Kadota, I. : J. Lab. & Clin. Med., **35** : 568, 1950.
9) Logothetopoulos, J. : Am. J. Path., **37** : 357, 1960.
10) Philips, F. S. : Federation Proc., **20** : 129, 1961.
11) Mc Donald, D. F. : J. Urol., **83** : 458, 1960.
12) Mackenzie, A. R. : Invest. Urol., **1** : 229, 1964.
13) 前田・皮と泌, **28** : 99, 1966.
14) Daniel, O. : Brit. J. Urol., **28** : 271, 1956.
15) Prout, G. R. : J. Urol., **78** : 471, 1957.
16) Mori, S. : Chemotherapy review, p 23, 1957.
17) Lo, M. C. : Cancer, **13** : 401, 1960.
18) Mackenzie, A. R. : J. Urol., **87** : 923, 1962.
19) Cooper, I. S. : New Engl. J. Med., **268** : 743, 1963.
20) Schrodtt, G. R. : Experimental & Molecular Pathology, **2** : 503, 1963.
21) Rizkalla, S. N. : J. Urol., **88** : 268, 1962.
22) Gonder, M. J. : Inv. Urol., **1** : 610, 1964.
23) 岡本：日内泌誌, **25** : 32, 1949.
24) Cooper, I. S. : J. A. M. A., **181** : 600, 1962.
25) Huggins, C. : Arch. Surg., **43** : 209, 1941.
26) Huggins, C. : Cancer Res., **17** : 467, 1955.
27) 市川：ホルモンと臨床, **13** : 917, 1965.
28) 原田：臨床皮泌, **19** : 1295, 1965.
29) 原田：臨床皮泌, **20** : 9, 1966.
30) 原田：日泌尿会誌, **56** : 963, 1965.
31) 大野：日薬理誌, **51** : 404, 1955.
32) Glenn, J. F. : J. Urol., **89** : 603, 1963.
33) Hall, T. C. : New Engl. J. Med., **266** : 178, 1962.
34) Umezawa, H. : Cancer Chem. Rep., **13** : 87, 1961.
35) Bateman, J. C. : Surgery, **47** : 895, 1960.
36) Creech, O. : Ann. Surg., **148** : 616, 1958.
37) Sullivan, R. D. : Cancer, **6** : 121, 1953.
38) Leone, L. H. : Cancer Chem. Rep., **13** : 21, 1961.
39) 福重：泌尿紀要, **11** : 1063, 1965.
40) 石部：日内分泌会誌, **41** : 1335, 1966.
41) 加藤：日内分泌会誌, **41** : 466, 1965.
- (1966年7月15日特別掲載受付)

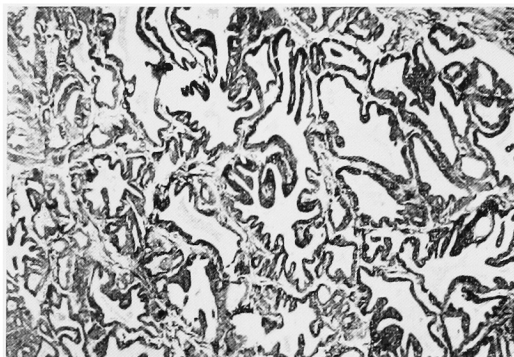


写真1 正常犬前立腺組織像

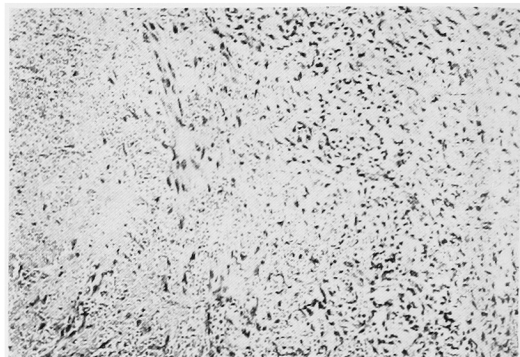
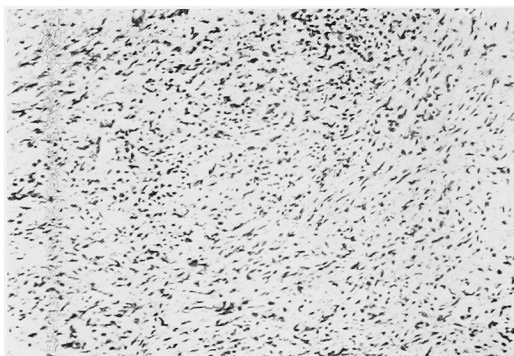
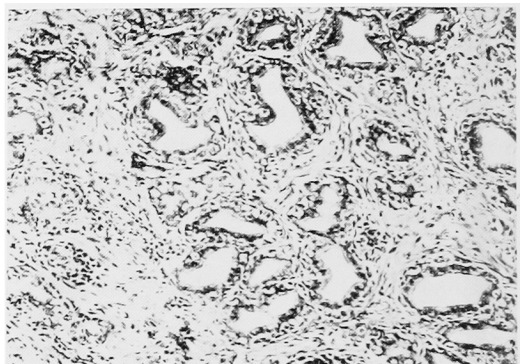
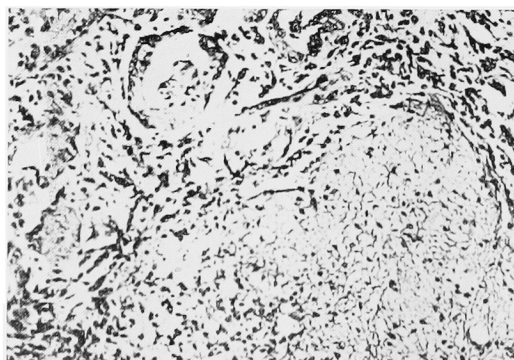
写真2 Dithizone 局注後3日犬前立腺組織像
(注入部位)写真3 Dithizone 局注後3日犬前立腺組織像
(注入部附近)写真4 Dithizone 局注後3日犬前立腺組織像
(注入部の辺縁部)

写真5 Dithizone 局注後5日犬前立腺組織像

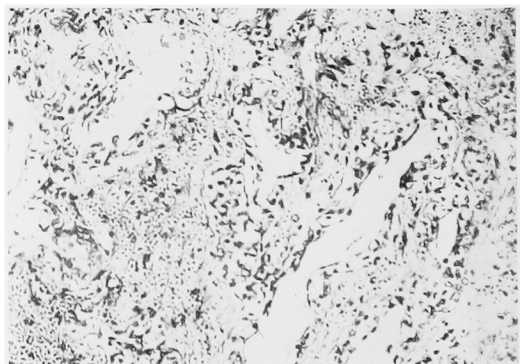


写真6 Dithizone 局注後5日犬前立腺組織像

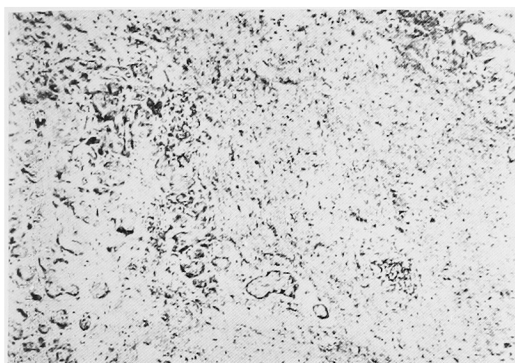


写真7 Dithizone 局注後10日犬前立腺組織像

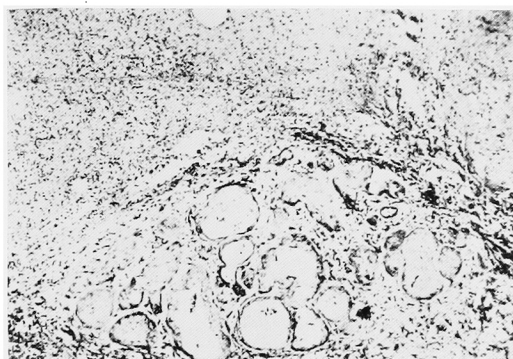


写真8 Dithizone 局注後10日犬前立腺組織像

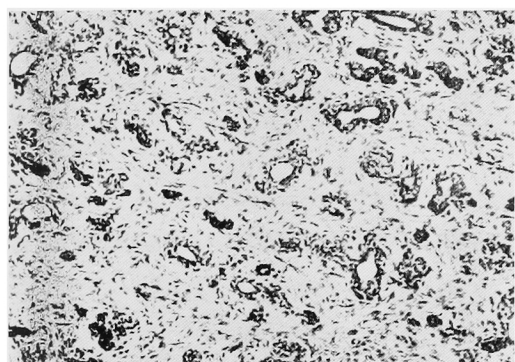


写真9 Dithizone 局注後20日犬前立腺組織像

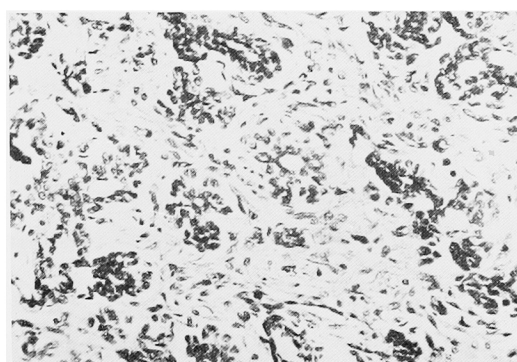


写真10 Dithizone 局注後20日犬前立腺組織像

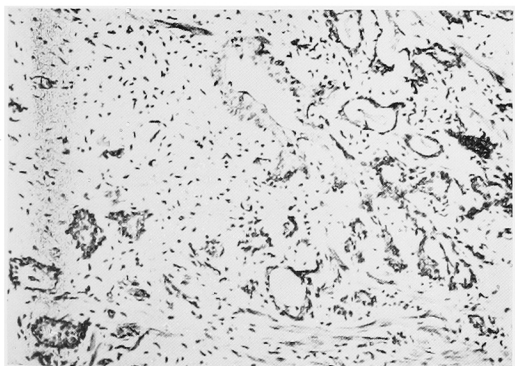


写真11 Dithizone 局注後30日犬前立腺組織像

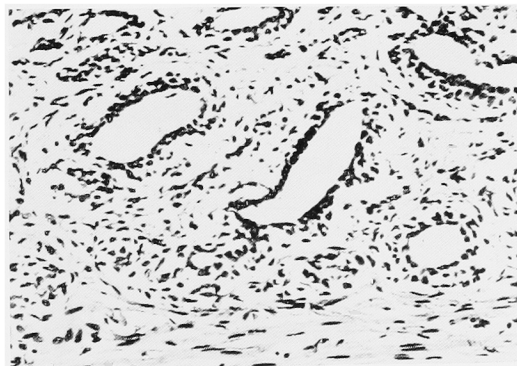


写真12 Dithizone 局注後30日犬前立腺組織像

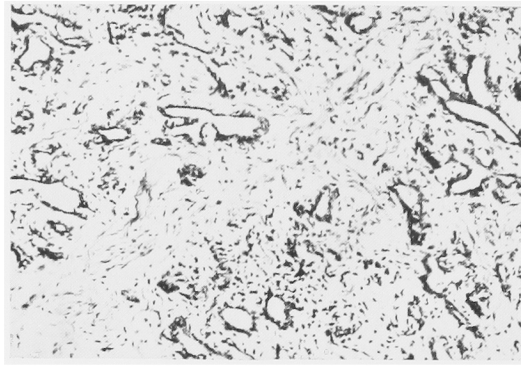


写真13 Dithizone 局注後40日犬前立腺組織像

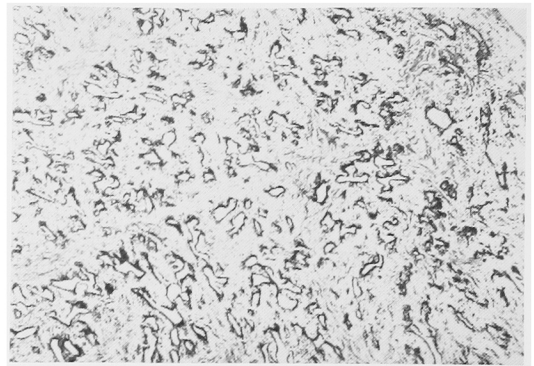


写真14 Dithizone 局注後40日犬前立腺組織像