

尿路腫瘍とホルモン環境

IV 胸腺と尿路腫瘍

広島大学医学部泌尿器科教室（主任 加藤 篤二教授）

石	部	知	行
福	重		満
竹	中	生	昌
大	野	文	夫
平	山	多	秋

TUMORS OF THE URINARY TRACT AND THE HORMONAL ENVIRONMENTS

IV. THYMUS AND TUMORS OF THE URINARY TRACT

Tomoyuki ISHIBE, Mitsuru FUKUSHIGE, Ikumasa TAKENAKA, Fumio OONO
and Masaaki HIRAYAMA

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

Investigations were carried out on the hormonal environments in cases of the urinary tract tumors especially in cancer of the prostate with a reference to the thymus.

1. Following administration of the thymic agent, decreases in eosinophile leukocyte count of the peripheral blood and excretions of the urinary total 17 KS and the urinary total 17 OHCS and a increase in the urinary gonadotropin were observed.

2. Following administration of the thymic agent, a transient aggravation in reactivity against ACTH-Z was observed in patients with cancer of the prostate.

3. In male rats of the Wistar strain, participation of the thymus to the prostate was investigated by means of extirpation of the thymus or administration of thymic agent. In both instances no remarkable change was recognized even though a tendency of decrease in the weight of the prostate and a suppressive effect to the adrenal glands were seen after administration of thymic agent.

4. In transplantation experiments of cancer tissue of the prostate into the anterior eye chamber of rabbit, a beneficial result in growth of the transplanted graft was observed in thymectomized rabbits.

These results suggested us that administration of thymic agent can produce anti-male hormone effect though it is weak, and lead us to postulate that the administration of thymic agent to patients with cancer of the prostate should be done with a sufficient care because the administration made changes in reactivity against ACTH and increase in urinary gonadotropin excretion.

胸腺の生理，病理学的意義については化学的方法，剔除ないしX線等による機能障害，胸腺抽

出物注射ないし胸腺の移植等の方法で調べられて来た。内分泌腺と胸腺の関係については胸腺

に関係した明らかな障碍というものは未だ知られておらず、またその内分泌腺としての意義も明らかではないが、ある種条件下では淋巴組織と共に反応し、バセドウ氏病やアジソン氏病の場合その肥大増殖を来し HC, ACTH, エストロゲン、発癌剤などによつて退縮を来すとの報告が多い (Ingle, Selye, Higgins & Kendall, Murphy & Sturm) が、一部には反対もあり (Hammer, Yoffuy, Stribata) なお多くの疑問を残している。胸腺の退縮が起ると共に性的発育が始まる点より性腺と胸腺との関係は古くより注目されている所であり (Hammer), また副腎皮質や甲状腺との関係も多くの人により注目されている (Motti, Pighini). しかし副性腺との関係について論じたものは比較的少く、特に亜鉛を対象としたものは少ない様に思われるので、前立腺腫瘍患者に対する胸腺抽出液投与による末梢血中好酸球数, Thorn Test (ACTH-Z), 尿中ゴナドトロピン, 尿中総 17 KS, 尿中総 17 OHCS, 血中コレステロール, 血中総蛋白を中心とする臨床実験と共に, Wistar 系雄ラットを用いての胸腺機能異常下における副性器の変化ならびに家兎眼前房内における前立腺癌組織移植片の残生に対する胸腺の影響を検討した成績を報告する。

実験方法

A 臨床実験

広大皮泌尿科に来院せる健常者 3 例, 前立腺肥大症 1 例, 前立腺癌 4 例, 計 8 例を対象とし帝臓製胸腺抽出液を連日ないし隔日皮下に投与した場合の血中好酸球数 (Hinkelman 液による直接算定法), Thorn Test

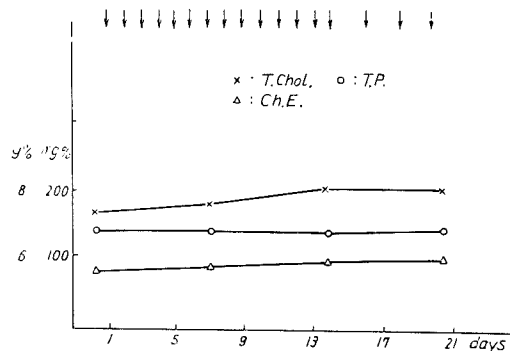


図 1. 症例 1, 59 才, 対照.

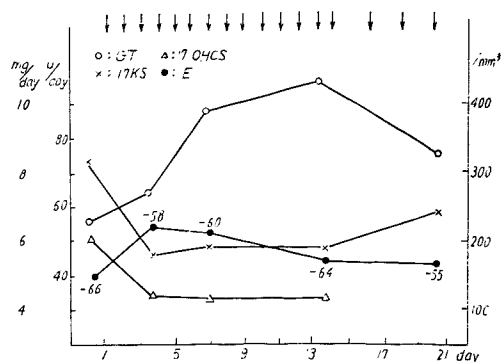


図 2. 症例 1, 59 才, 対照.

(ACTH-Z 25 単位 4 時間法), コレステロール (Bloor 法変法), 血中総蛋白 (Erma 製屈折計), 尿中ゴナドトロピン (簡易カオリン吸着法), 尿中総 17 KS (Drekter 変法), 尿中総 17 OHCS (Reddy 変法) の変化を調べた。

B 動物実験

a) 上記胸腺抽出液の投与ならびに胸腺剔出後にみられる Wistar 系雄ラット前立腺の重量変化, ならびに組織化学的变化を中心として副腎, 甲状腺の変化を同時に検討した。

b) 幼若家兎眼前房に人体前立腺癌組織片を移植し, その残生に対する胸腺の影響を組織学的に検討した。

測定法ならびに染色法の詳細は以前に報告したと同様の方法によつた。

実験成績

A 臨床実験

1. 症例 1 59 才, 男, 対照

胸腺剤 1cc を毎日 2 週間, ついで隔日 1 週間投与を行つた。血中総蛋白は 6.8g% より 6.7g% に, 血中全コレステロールは 177mg% より 192mg% に, 血中コレステロールエステルは 89mg% より 95mg% に増加の傾向を示し, 血中好酸球数は一時増加ついで減少し, 3 週間目には始めの値に戻つた。Thorn Test は -66% より -55% とやや不良化がみられたが著明ではなかつた。尿中ゴナドトロピン値は 1 週間目には明らかに増加, 3 週間目にはやや減少を示したが, なお始めの値に比すれば高値を示していた。尿中総 17 KS, 総 17 OHCS は減少を示したが, 3 週間目にはやや増加の傾向していた。

2. 症例 2, 32 才, 男, 対照

本例においても血中総蛋白はやや減少の傾向を示

し、コレステロールは何れも増加の傾向を示していた。血中好酸球数はやや増加の傾向を示したが、Thorn Test は2週間でみる限り正常の反応を示した。尿中ゴナドトロピンは1週目にはなお始めと同様の値を示していたが、2週目には増加が明らかであり、4週目には低下を示したがなお始めの値に比すれば高値を示していた。尿中総 17 KS, 17 OHCS は低下の傾向を示し、この場合 17 OHCS の減少がより著明であつた。

3. 症例3, 65才, 男, 対照

本例に於いても前2例と同様血中総蛋白はやや減少、コレステロールは何れもやや増加、血中好酸球数はやや増加を示したが、Thorn Test は3週でみる限り正常な反応を示し、尿中ゴナドトロピンは増加、尿中総 17 KS, 17 OHCS はそれに応じて減少を示した。

4. 症例4, 55才, 男, 前立腺肥大症

胸腺剤を毎日 1cc 宛2週間投与を行つた。血中コ

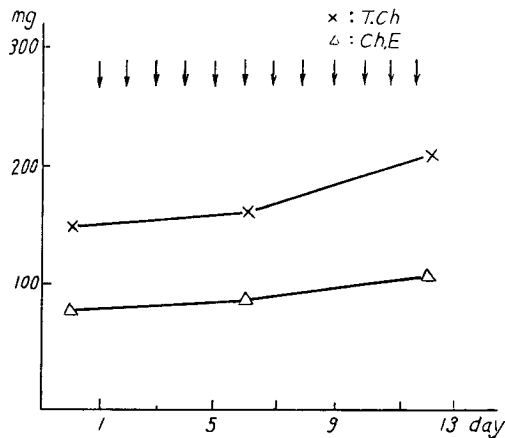


図3. 症例4, 55才, P.H.

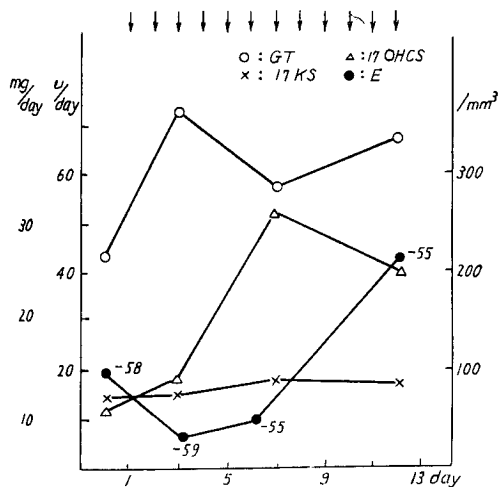


図4. 症例4, 55才, P.H.

レステロールは何れもやや増加、血中好酸球数は一時減少後再び増加、この間 Thorn Test には変化を認めず、正常の反応を示した。尿中ゴナドトロピン及び 17 OHCS は増加を示したが、17 KS は殆んど変動は示さなかつた。

5. 症例5, 64才, 男, 前立腺癌

血中総蛋白はやや減少を示し、血中コレステロールは増加の傾向を示した。血中好酸球数は増加したが、Thorn Test は8日目にやや不良化を一時的に示した。尿中ゴナドトロピンは増加、17 KS はこれに応じて低下した。

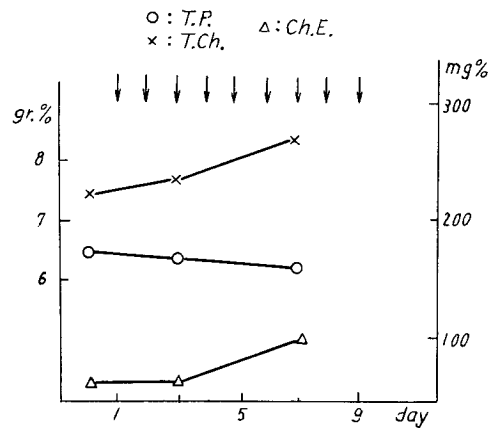


図5. 症例5, 64才, P.C.

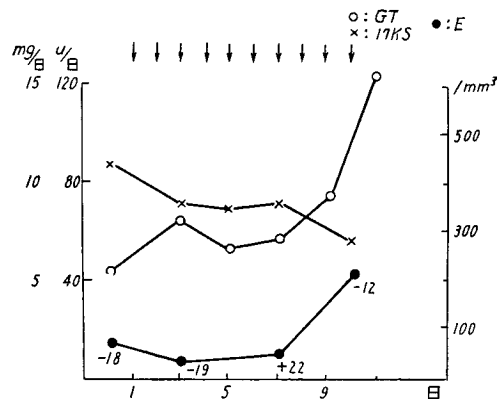


図6. 症例5, 64才, P.C.

6. 症例6, 61才, 男, 前立腺癌

血中総蛋白、コレステロールは何れも前症例5と同様に反応した。血中好酸球数は増加したが、Thorn Test は8日目に一時的にやや不良となつた。尿中ゴナドトロピンは著明な増加を示し、17KS はやや低下を示した。

辜丸では RNA が胸腺剔除によつてやや増加した。

2. 家兎眼前房内異種移植実験

胸腺剔除を行つた幼若家兎眼前房に人体前立腺癌組織片を移植しその残生をみると対照に比し残生促進的

に作用した。すなわち組織学的にみると腺様構造をもつた腫瘍細胞の残生がみられた。しかも腫瘍細胞の変性は少く、間質においては血管新生及び硝子化がかなり見られたが、壊死は少く、白血球、プラズマ細胞の

表5 胸腺家兎眼前房内前立腺癌組織所見

処 置	腫 瘍 細 瘍					間 質					
	腫瘍型	細胞型	変性	核分裂	細胞量	間質量	血管新生	硝子化	壊死	白血球	プラズマ球
Corton 12.5mg 胸剔	A	Cy	++	+	++	+	+	++	+	-	-
Corton 6mg 胸剔	A	Cy	-	+	+++	+	+	++	-	-	-
Corton 12.5mg 胸剔 Testosterone 1mg	A	Cy	+	+	++	+	+	+	-	-	-
Corton 6mg 胸剔 Testosterone 1mg	A	Cy	+	-	+	+	+	+	-	-	-
Corton 12.5mg 胸剔 Prolactin 20iu.	A + I	Cy + Cl	+	-	+	++	++	+	-	+	+++
Corton 6mg 胸剔 Prolactin 20iu.	A + I	Cy + Cl	+	+	+++	+	+	+	-	-	-

浸潤も極めて少なかった。さらに胸腺剔除とプロラクチン併用群ならびにエナルモン併用群の何れにおいても腫瘍細胞の残生が単独群に比し多かつた。また胸腺剔除にプロラクチンを併用した場合腫瘍細胞は浸潤型ではなく腺様構造を主体としていた。コーチゾンの大量を胸腺剔除に併用した場合残生に不利であつた。

考 按

胸腺については古くより多くの人により研究され、それぞれの成績を基礎として多く論ぜられて来たが、なお形態上のみならず機能上においても多くの疑問が残っている。現在その機能については種々疑問があるが比較的一致した成績がみられるのは胸腺がリンパ組織として働いているということであり、その内分泌臓器としての関連については Petri, Jores などにより報告され、Selye は副腎皮質ホルモン、性腺ホルモンは胸腺に対し抑制的に作用するとのべているが、明らかに胸腺に関係したと解される障碍は今日まで明らかではなく、その内分泌機能は

本質的にはなお不明というべきであろう。

胸腺と副腎皮質との関係については古く Messini, Cartolasi などにより報告され最近では河原、丸山などの報告がみられ、これらの何れもが相互に拮抗作用を有することを記している。すなわち河原はラッテに胸腺抽出液を投与し血中好酸球数の減少、ACTH 反応性の低下ならびに組織学的に副腎皮質の機能低下を推定し、丸山も婦人科患者に対し胸腺剤を投与し尿中 17 KS の低下を認め、胸腺剤の投与が副腎皮質機能低下を来すことを証明した。私は対照として前立腺肥大症を含めた 4 例と前立腺癌 4 例に対し胸腺剤を投与し、この場合の両者の反応性の変化を比較してみたが、一般に血中好酸球数、尿中 17 KS, 17 OHCS は低下の傾向を認め、血中コレステロール、尿中ゴナドトロピンは増加の傾向を、また Thorn Test, 血中総蛋白は殆んど変化を認めず大体において前記諸家の成績と一致し、胸腺剤は副腎皮質機能を抑

制するものと思われるが、ACTH Z に対する反応性でみると対照では1カ月位の間では殆んど変化せず、副腎皮質の予備能に対する障害は少ないと思われたのに対し、前立腺癌では一時的に不良化を伴う例がみられ、両者の間に何等か副腎皮質の胸腺に対する感受性の差のあることが推定された。血中コレステロールは食事、肝機能などと共に甲状腺機能によつて強く支配されることはよく知られており、私の場合血中コレステロールの増加がみられたが、これは臨床的には胸腺と甲状腺の拮抗を示すものと思われる。しかしラットの副腎に対する成績をみると胸腺剤の大量を投与した例では副腎重量の増加がみられたが、Sudan III 及び 17 KS の染色性は逆に減少を示し、さらに長期投与例ならびに少量投与例では何れも副腎の重量は減少し、17 KS, Sudan III 染色性共に減少した。また胸腺の剔出を行つた場合副腎重量は減少したが、17 KS, Sudan III 染色性は逆に増加の傾向を認めた。このことはアンドロゲンがステロイドホルモンの分泌を抑制し副腎の重量をも減少させるといふ説 (Pincus) から河原は雄ラットに胸腺剤を投与すれば性腺の機能を亢進し、かくて雄性動物では副腎の重量が増加しないと考へたが、私の場合胸腺剤の投与を行つた例では重量増加のないこと、染色性の低下したことは臨床成績と同様副腎皮質の抑制とみたいが、逆に胸腺剔出を行つた場合重量の減少がありながら染色性の増加がみられ、この場合も副腎皮質機能の低下とみられ一定した成績はないといえる。しかし性ホルモンにより強く反応する前立腺の重量は胸腺剤の投与によるよりも胸腺の剔出においてその増加割合は強く、また亜鉛の染色性の低下やアルカリフォスファターゼの染色性の増加は胸腺剔出において胸腺剤の投与による場合より明らかにみられ、これは副腎を含め抗男性ホルモ的な因子が胸腺剤に比し胸腺剔出であると考えられ、性腺と胸腺の拮抗が多くの人から支持されている現在多くの疑問を与える成績であるが、ゴナドトロピンの産生増加が前立腺腫瘍の発生に重要であるとする Chwalla などの成績からみれば胸腺剤によつて尿

中 17 KS, 17 OHCS, Thorn Test などの面よりは副腎皮質機能の低下があるにしてもゴナドトロピンが増加することは胸腺剤の投与が前立腺腫瘍の治療では腎腫瘍、尿管腫瘍の場合と異り余り有効でなかつた点と共に今後の検討が必要と思われる。このことは我々の場合胸腺剤を使用した前立腺癌はわづかに4例であるが有効2例、不変1例、死亡1例の成績からも想定出来る成績である。

一方腫瘍の発生ならびに発育に関しては胸腺に腫瘍の発生が少ないこと (Binert), また我々が以前に報告した甲状腺機能の低下が尿路悪性腫瘍患者に多くみられたことは Basedow 氏病の場合胸腺の肥大を来することが多く、このような場合悪性腫瘍の発生が少い (Klein) という報告は移植腫瘍に対する胸腺剤の使用に関する報告 (前田, Larinow など) と共に興味ある成績である。よつて私達は家兎眼前房に人体前立腺癌組織片の移植を試みその残生に対する胸腺剔出の関与を調べてみた。一般に胸腺は移植腫瘍に対しこれを抑制するとするものが多い (Löwenthal など) また胸腺剔出によつてラットの腫瘍に対する抵抗性が増す (Rhodenberg など) との報告もあるが、その多くは腫瘍に対する抵抗が弱くなるとしている (Good など)。また Fischer などは胸腺剤のホルモン作用を否定し非特異的に生体の抵抗力を変へるとした。しかし私の実験では前記せる如く胸腺抽出液の投与が前立腺癌の移植に対し抑制的に、また胸腺剔出は促進的に作用した。このことは前記ラットにおける成績、すなわち胸腺剤は抗男性ホルモ的に作用し、胸腺剔出はその逆に作用する成績と一致すると考へたい。

結 語

尿路腫瘍、特に前立腺癌における内分泌環境を胸腺の面より調査した。

1. 胸腺剤の投与によつて末梢血中好酸球数、尿中総 17 KS, 尿中総 17 OHCS は低下の傾向を示し、同時に尿中ゴナドトロピンの増加がみられた。

2. 胸腺剤投与により ACTH Z に対する反

応性が前立腺癌で一時的に悪化した。

3. Wistar 系雄ラット前立腺に対する胸腺の関与を調べ胸腺の剔出ならびに胸腺剤投与の何れにおいても強い変化を認めなかつたが、強いて言えば胸腺剤の投与により前立腺重量は減少傾向を認め、副腎には一般に抑制的に働いた。

4. 家兎眼房内前立腺癌組織片移植実験で胸腺剔出はその残生に対し有利に働いた。

以上から一義的な成績は得られなかつたが胸腺剤の投与によつて弱いながら抗男性ホルモン作用を期待出来るが、なお ACTH Z に対する反応性の変化と共に尿中ゴナドトロピンの増加が起つた点よりして前立腺癌患者に胸腺剤を用いる場合充分注意すべきであると思われた。

終るにあたり恩師加藤教授の御指導、御校閲を感謝致します。

本稿の要旨は第35回内分泌学会総会に於て発表した。

参考文献

- 1) 石部：泌尿紀要，8：337，1962.
- 2) Good 他：J. Exp. Med., 116: 733, 1962.
- 3) 加藤他：ホと臨床，11：161，1963.
- 4) 加藤：日本臨牀，20：235，1963.
- 5) 河原他：日産婦誌，4：857，1952.
- 6) 衣笠：Keijo J. Med., 1：272，1930.
- 7) 丸山他：和歌山医学，11：51，1960.
- 8) 宮河：原著広島医学，9：665，1961.
- 9) Tesseraux：Physiologie u. Pathologie des Thymus, Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1959.
- 10) 螺良他：最新医学，18：1535，1963.
- 11) 山本：原著広島医学，9：347，1961.

(1964年3月17日受付)



“第一製薬”で開発した！

純度高く効果確実な

高級持続性サルファ剤

ダイメトン

(スルファモノメトキシ)

★ 薬価基準

末1g 19円10
 注(10%) 10ml 1 A 65円
 () 5ml 1 A 35円
 B注(10%) 2ml 1 A 18円
 シロップ(5%) 1ml 4円20

＝文献進呈＝

■特にグラム陰性菌に起因する疾患にも高い有効率を示しています。

■効果発現が早く3～5日前後で治癒、および有効が認められています。

■副作用はほとんどみられず、慢性疾患にも安心して投与できます。

■乳幼児にはシロップを。

〔包装〕 末25g 100g 500g 錠(0.25g) 10錠 シロップ(5%) 500ml
 注(10%) 5ml, 10ml 各10A, 50A B注(10%) 2ml 10A, 50A

第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋