

ラット前立腺の組織化学

II 松果体, 唾液腺, 糖尿病, Vit-B₂ 缺乏症及び精管結紮,
肝臓障碍の影響

広島大学医学部泌尿器科教室 (主任: 加藤篤二教授)

福 重 満

HISTOCHEMISTRY OF THE RAT PROSTATIC GLAND

II INFLUENCES OF THE PINEAL BODY, SALIVARY GLANDS, ALLOXAN
DIABETES, VITAMIN B₂ DEFICIENCY, LIGATION OF THE
SEMINAL DUCTS AND LIVER DAMAGES

Mitsuru FUKUSHIGE

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

Using Wistar-stain male rats, histochemical studies were made on influences of the pineal body, salivary glands, alloxan diabetes, Vit. B₂ deficiency, ligation of the seminal ducts and liver damages upon the sexual glands and adrenal glands with a focusing of prostatic gland.

1) In one month after extirpation of the pineal body, weight and stainabilities of the adnexal, testicular and adrenal glands well sustained or increased with an evidence of hyperfunction.

2) Extirpation of the both parotid glands resulted decreases in weight and function of the adnexal glands, testicle and adrenal glands. Extirpation of the submaxillary gland resulted less influence in these organs except for slight decrease in SD activity of the prostatic gland and seminal vesicle. Administration of Parotin at the dose of 0.25 mg three times a week showed a more pronounced accerelative effects on weight and functions of the adnexal glands and testicles than that of at the dose of 0.25 mg once a week. Adrenal function was also increased.

3) In rats with alloxan diabetes, decreases in weight of the adnexal glands and activities of SD and Zn of the prostatic gland and seminal vesicle were demonstrated, of which grades progressively advanced with elapse of time. Spermatogenic function of the testicles was suppressed and weight and stainabilities of the adrenal glands were decreased.

4) In vitamin B₂ deficiency, although weight and stainabilities of sexual organs were decreased, Zn stain was only turned to the better in the prostatic gland.

5) In 2 months after ligation of the seminal ducts, decrease in prostatic function was only slightly demonstrated as well as decrease in weight and stainabilities of the testicle.

6) With administration of carbon-tetrachloride, weight of the testicles did not decrease too much although decrease in weight of the prostatic gland was rather pronounced. Marked decreases in RNA, Zn and SD in the prostatic gland, decreases in SD in the seminal vesicle and 17 KS in the adrenal glands were also recognized. Administration of

[illegible]

卄……………増加
 卅……………やや増加
 十……………対照の染色性
 十……………やや低下
 一……………低下
 一……………陰性

即ち染色の分布及び濃度により酵素含有量を決め、これを各項実験の中間値で表示した。

實驗成績

〔実験Ⅰ〕 松果体群（第1，2表参照）

松果体剔除は経頭頂骨方法によつた⁶⁸⁾。松果体剔除、松果体剔除に Tp 0.5mg 週3回、松果体剔除に Eb 0.02mg 週3回投与及び対照の4項に分けて1ヵ月後の生殖腺の変化を観察した。

1) 松果体剥出により 前立腺重量は 対照ラットに比較し 3 匹ともに増加し、相対重量に於いてもやや高値を示した。腺上皮は高く、腺腔は分枝胞状形が強く現われていて ACP, RNA, SD の染色性が増加していた。辜丸重量は対照域の変化であり、組織的にも対照と同様な造精能を示したが、ただ ACP, RAN にやや活性の増加を認めた。精囊に於いても SD の増加があり、副腎重量及び各染色性は共に上昇していた。

2) 松果体剔除に Tp を投与すると Tp_2 の作用が強く現われて前立腺重量は増加して腺腔は大きな分枝胞状形となつて分泌顆粒を多く認め、ACP, RNA, Zn, SD などの増加を示した。睾丸は相対重量に於いてやや増加を認めたが、造精能は抑制されて精子形成は減少しており ALP の低下を来した。副腎は Sudan III で軽度低下を示した。

3) 松果体剔除に Eb を投与すると前立腺重量は減少して小管状腺となり結合組織は部分的に増殖し、腺腔内にコロイド様物質が多量含有されていて ALP の増加, RNA, Zn, SD の低下を認めた。睪丸重量は減少して造精能も抑制され精祖、精母細胞のやや減少、精娘、精子細胞の減少及び精子形成の消失があつて各種染色性は低下していた。副腎重量は著明に増加して Sudan III 染色性は良好であつた。

〔実験Ⅱ〕 唾液腺群（第3，4表参照）

唾液腺剔除は経顎下部方法によつた。唾液腺剔除（耳下腺，顎下腺剔除），顎下腺剔除，Parotin 0.25 mg 週3回及び週1回投与した場合などの1ヵ月後の生殖腺の変化を観察した。

1) 唾液腺剔除により 前立腺重量はやや減少して腺腔は小胞管状形で結合織も軽度減少しており，組織化

第3表 唾液腺群（処置1ヵ月）

相对重量 (mg)	前 立 腺	睾 丸	精 囊	副 肾	拳 肛 筋
耳 颞 下 腺 剔	161.1	946.5	82.3	12.6	26.3
颞 下 腺 剔	171.9	1003.2	92.4	14.9	42.3
Parotin 0.25mg 週 3 回	218.4	1038.6	120.3	15.1	43.2
Parotin 0.25mg 週 1 回	196.0	1043.4	109.3	14.2	42.1
对 照	170.0	1013.5	98.8	13.6	29.4

第4表 唾液腺群 (処置1ヵ月)

[illegible]

[illegible]

た。組織化学でも ACP, RNA が低下しており、精囊の SD も低下していた。また副腎重量及び染色性は共に低下を示した。

2) B₂ 缺乏症の末期症状を起したものは前立腺重量が減少し腺上皮は低く、中等度の管状形を示し、腺腔内に軽度のコロイド様分泌物を含有して間質結合組織は著明に増殖していた。RNA, SD は低下していたが、Zn はやや増加が認められた。睪丸重量は軽度減少していたが造精能は比較的良好に保たれており ACP のやや低下が見られた。精囊重量及び SD 減少は著明であるが、副腎の染色性は良好であつた。

3) 精管結紮後 2 カ月経過したものについては前立腺の重量及び組織に変化を認めなかつたが、組織化学で ALP の増加と ACP, Zn の低下が認められた。睪丸は精細管の縮小と軽度の造精能の抑制があつたが

間質細胞はほとんど影響されていなかった。組織化学で各染色性はやや低下が見られた。精囊の重量は減少していたが SD の染色性は正常であつた。副腎重量及び染色性は共に正常域を示した。

〔実験IV〕 四塩化炭素による肝臓障害群 (第 7, 8 表参照)

肝臓障害の発生には四塩化炭素 0.05cc/体重 100g を等量のオリーブ油に混じて、その 0.1cc 隔日皮下注射した。またこれと同時に Tp, Eb, MTU, Tp と MTU 併用投与した場合と、四塩化炭素15回投与して慢性肝臓障害を発生させてその後 Tp と MTU 併用、甲状腺末などを投与した場合の生殖腺に於ける変化を検索した。

1) 四塩化炭素の隔日投与により前立腺重量は体重の減少以上に強く現われ、重量は投与日数に比例して

第 7 表 四塩化炭素による肝臓障害群

処 置		相対重量 (mg)				
		前 立 腺	睪 丸	精 囊	副 腎	腎 筋
CCl ₄ 0.05cc 週 3 回	1 週間	180.5	830.0	121.6	21.0	
CCl ₄ 0.05cc 週 3 回	2 週間	179.6	1120.0	122.3	16.2	25.6
CCl ₄ 0.05cc 週 3 回	3 週間	116.8	1100.0	105.3	16.6	
CCl ₄ 0.05cc 週 3 回	4 週間	96.3	821.5	90.2	18.5	
CCl ₄ 0.05cc+Tp. 0.5mg 週 3 回	2 週間	221.2	840.0	125.5	20.7	
CCl ₄ 0.05cc+Tp. 0.5mg 週 3 回	4 週間	225.9	1300.0	135.1	20.2	
CCl ₄ 0.05cc+Eb. 0.02mg 週 3 回	2 週間	120.3	750.0	65.1	26.3	
CCl ₄ 0.05cc+Eb. 0.02mg 週 3 回	4 週間	105.2	770.0	72.5	28.4	
CCl ₄ 0.05cc+MTU 2mg 週 3 回	2 週間	175.2	1100.0	125.0	19.2	27.0
CCl ₄ 0.05cc+MTU 2mg 週 3 回	4 週間	109.4	1050.0	83.5	18.3	
CCl ₄ 0.05cc+Tp. 0.5mg+MTU 2mg 週 3 回	2 週間	285.0	1250.0	145.3	16.3	60.0
CCl ₄ 0.05cc+Tp. 0.5mg+MTU 2mg 週 3 回	4 週間	285.0	980.0	175.0	14.0	75.0
CCl ₄ 0.05cc 15回後, Tp. 0.5mg+MTU 2mg 週 3 回	2 週間	235.6	998.1	112.3	16.3	45.0
CCl ₄ 0.05cc 15回後, Tp. 0.5mg+MTU 2mg 週 3 回	4 週間	255.0	1070.0	150.0	16.4	50.0
CCl ₄ 0.05cc 15回後, 甲状腺末 20mg 週 3 回	2 週間	170.3	985.3	170.5	18.8	64.7
CCl ₄ 0.05cc 15回後, 甲状腺末 20mg 週 3 回	4 週間	248.1	960.0	169.5	15.2	43.5
対 照	2 週間	219.1	1119.0	176.2	17.9	53.0
対 照	4 週間	320.7	1050.0	174.6	20.5	54.0

漸次減少した。組織学的には小管胞状形を示し間質結合織はやや増加していた。組織化学的に ALP は 3, 4 週でやや増加し, ACP は 2 週以後低下, RNA は 3 週以後より低下, Zn は 2 週以後低下 SD は 1 週目でやや増加を示したが以後低下してついに染色性は消失した。

睪丸重量は 1 週で著明に減少しているが 2, 3, 4 週は対照に比較して軽度であつた。組織学的には 1, 2 週の造精能は対照とあまり変りがないが, 3 週以後は造精能が強く抑制され, 基底層の肥厚があり精祖, 精母細胞は減少し, 精娘, 精子細胞, 精子はほとんど認められなかつた。ALP は活性度に変化なく, ACP, RNA は 3 週以後低下していた。精囊重量は前立腺と同様に日数経過とともに減少し, SD 活性は 3 週以後低下を示した。副腎重量は各週共にやや減少したが, 著明なものは見られなかつた。投与 1 週で Sudan III, 17KS は増加したが, 2 週以後に 17KS はやや低下を示した。

2) 四塩化炭素に Tp を併用すると Tp 作用が強く現われ, 前立腺, 睪丸, 副腎共に Tp 投与と同様に重量, 組織, 組織化学的变化を示したが, Zn 染色のみやや低下を示した,

3) 四塩化炭素に Eb を併用すると Eb 作用が強く現われ, ラットの疲憊, るい瘦を伴なつて強く Eb 作用が認められ, 睪丸, 副性腺重量の減少が著明であり前立腺 Zn 染色性は全く消失した。副腎重量は Eb 投与により増加したけれども, その染色性は単独 Eb 投与した時と異なつて低下を示した。

4) 四塩化炭素に MTU を併用すると比較的 MTU の作用が強く現われて前立腺重量は軽度増加を示し, 2 週で ACP, RNA の増加があり, Zn は低下していた。睪丸は重量及び組織化学上対照とあまり変りないが, 4 週になると重量及び各染色性は低下を示した。

5) 四塩化炭素に Tp, MTU を併用すると前立腺は Tp 単独投与した時よりも重量は増加し, Tp と MTU の相乗作用が働いて前立腺重量の増加を認める。しかし Zn 染色は低下を示したが SD は著明な活性度の上昇があつた。睪丸は Tp 作用が働き重量及び染色性の低下を示し, 副腎は重量, 染色性に低下を認めた。

6) 四塩化炭素 15 回投与後 Tp, MTU を併用すると前立腺重量はやや増加する。組織化学的に SD, Zn の染色性は良好となつた。睪丸重量は 2 週よりも 4 週に増加し, 各染色性は正常に回復している。副腎は Tp の投与をしているためか重量は減少し, 染色性も低下していた。

7) 四塩化炭素 15 回投与後, 甲状腺末を併用すると,

前立腺重量は甲状腺末により抑制されているが, 四塩化炭素投与の中止に伴なつて前立腺重量は 2 週よりも 4 週に増加を示しており, ACP, SD の染色性は増加していたが Zn はやはり低下を示した。睪丸の重量も減少しているが, 各染色性は正常を示した。副腎重量は一定した値を見なかつたが Sudan III, 17KS 染色性は共に良好であつた。

考 按

松果体と生殖腺に関する研究は今日まで多くの文献がみられる。1896 年 Gutzeit は身体並びに性器の早熟を認めた 7 才の少年を剖検して松果体の畸型腫を発見したが, その後類似の症例が次々と報告され 1907 年 Marburg³⁵⁾ はこれらの症例を集めて身体並びに性器早熟と松果体腫瘍の間には密接な関係があることを指摘した。そして早熟症が恐らく松果体の破壊によつて起つた Hypopinealism の症状であろうと推論した。以後この考えを裏付けようとして松果体剔出実験やエキス投与の実験を初め数多くの研究が報告されている。例えば 1912 年 Foá¹²⁾ が松果体剔出で睪丸や鶏冠の肥大を認めた結果これを支持しており, Kitay³⁰⁾, Shellabarger⁴⁹⁾ などは反対に萎縮が起こつたとしている。その結果は人により異なり未だ松果体が内分泌腺であるということに疑問が持たれている。即ちこれまでの松果体と生殖腺に対する考えは動物が成熟に達すると松果体に嚢胞や脳砂などが出来て退行的傾向を示すことから松果体は動物の幼時に於いてのみ何等かの役割を営むものではないかとの疑問が持たれ, 特に身体及び生殖腺の早熟を抑制するのであるという考えがしばしば行なわれていた。これは動物の幼時に松果体を剔出すると抑制作用が除かれる結果として身体及び生殖腺の早熟が起こり, 春機発動の到来が早められるという Marburg (1907) の説である。また松果体がホルモンを出して脳下垂体の機能を抑制しているという考えも広く行なわれている。即ち松果体機能が脱落すると脳下垂体に対する抑制が取れて早熟が起るというのであり, Engel¹⁸⁾ はこれを認めているが, Kageyama²⁷⁾, 横田⁶⁵⁾ などは之を否定している。各種動物について松果体剔出が性器早熟を認めた

と報ずるものは鼠及び鶏について Foá¹⁸⁾, Izawa²⁶⁾. 天竺鼠では Clément⁶⁾. 犬では Sarteschi⁴⁶⁾, Engel⁸⁾ などがいる。これに対し影響を認めなかったとするものは鼠について Kolmer & Löwg³¹⁾, Del Castillo⁶⁷⁾, Anderson & Wolf²⁾. 兎では Exner & Boese¹⁰⁾, 犬では Dandy⁷⁾, Kageyama²⁷⁾ などがあり両論はほぼ相半ばする。この他松果体の移植, 松果体物質の食物投与, 抽出物の注射などの実験結果でも一致した意見がない。一般的には現在 Marburg 説は否定的な見解が多い^{27) 65)}。しかし Wislocki & Dempsey⁶²⁾. 三瀬³⁷⁾ などは松果体の組織化学的検索によりラット松果体実質細胞中に少量の Glycogen, Lipoid と相当豊富な RNA, ALP を含有していることを認め, その細胞内顆粒の存在が隣代謝を営むことにより内分泌腺であろうという考えを持つている。他方松果体の作用としては体温調節, 血液循環或いは種々の代謝 (例えば血糖, カルシウムやメラニンなど) に及ぼす影響などである³⁸⁾。以上が松果体に関する文献であるが, 私の実験では 80~100 g の幼若ラットを使用して松果体剔出後 1 カ月目の変化である。睾丸, 精囊, 挙肛筋などの重量は対照とあまり変化はないが, 組織化学所見で睾丸の ACP, RNA の増加と精囊の SD 増加があり, 前立腺及び副腎の重量増加と組織化学上各染色性は良好であつて機能亢進が認められた。しかし Stalsberg⁵²⁾ は松果体は生殖腺や副腎の重量及び組織に対して全く影響を及ぼさなかったと述べている。

次いで松果体剔出後性ホルモンを投与すると第 1 報で述べた如く性ホルモンによる影響が強く現われたが, その投与方法が隔日であるため Tp による睾丸の抑制作用は弱く軽度の造精能の低下と ALP の低下を示したに過ぎなかった。前立腺, 精囊の重量は増加して組織化学でも機能亢進が強く現われた。女性ホルモンとして Eb を隔日投与すると前立腺, 睾丸及び精囊に対して抑制作用が見られ, 前立腺は ALP の増加と他の染色性の低下がみられた。しかし副腎に対しては重量及び染色性は共に増加していた。これらの事柄より松果体は脳下垂体に関係

して松果体剔出により脳下垂体に対する抑制作用が除去されて生殖腺の発育を促進さすものか Handa¹⁸⁾, Kurosawa³³⁾ などが述べる如く松果体自体より周囲神経組織の傷害による生殖腺への影響か或いは何らかの生殖腺への刺激作用が考えられるが, Kitay³⁰⁾, Thiéblot⁵⁹⁾ などが述べる如く使用動物の年令も関与しており今後の追試が必要であると思われる。

唾液腺の内分泌に関しては Renzi & Reale⁴⁵⁾ の提唱以来学者の注目を惹いた。本邦では緒方知三郎教授及びその門下による一連の研究^{39) 40) 41)} が行なわれ, 糖代謝に関する唾液腺の内分泌説より間葉異栄養説まであり, これを内分泌腺とするのは唾液腺条紋部上皮に於ける再吸収のためである。その後緒方章教授⁴²⁾ により Parotin の分離が成功し唾液腺ホルモン (Parotin) の臨床的応用が注目を浴びて来た。このホルモンは主として硬質組織に作用して治療効果を發揮するところの特殊薬理作用を持ちこれが主軸となつて生長, 物質代謝に影響を及ぼすものと考えられている。特に幼若動物に対する体重増加, 蛋白質蓄積作用のあることが認められているが, 唾液腺と性腺に関しては流行性耳下腺炎のときしばしば睾丸や卵巣に炎症が起り性機能を減退さすことや Parotin が脳下垂体前葉に作用して ACTH 或いはその他のホルモン分泌を促して二次的に副腎, 生殖腺に作用を及ぼすことより考えて, 私は幼若ラットの両側唾液腺剔出したところの無唾液腺症, 両側顎下腺のみ剔出し耳下腺が代償的に活動を高め唾液腺ホルモンの過剰状態即ち過唾液腺症, その他に Parotin 0.25mg 週 3 回, 週 1 回投与の 4 群に分けて睾丸, 副性腺の変化を観察したが, 滝沢⁵⁵⁾ は実験的無唾液腺症ラットに於いては性腺に影響しないと述べ, 志田ら⁵¹⁾ は唾液腺ホルモンと睾丸について重量及び組織化学的検索を行なつて両側唾液腺剔出により睾丸重量の減少, 特に間質細胞, 脂質, ALP 及び KS などの減少が幼若ラットに現われるとしており, 顎下腺剔出ではあまり変化がないことを述べている。また唾液腺剔出後 2 カ月より変化が現われたと云っているが, 私は 1 カ月目で早くも唾液腺剔

出, Parotin 投与で生殖腺, 副腎に変化を認めたが顎下腺剔出では1カ月目で確かな変化は認め得なかつた。私の実験は1カ月と云う短期間の実験であつたが唾液腺剔出(無唾液腺症)では前立腺, 睪丸, 精囊, 副腎, 挙肛筋の重量は対照に比較して減少し, 組織化学的活性は多く低下していた。次いで顎下腺剔出(過唾液腺症)は比較的短期間であつたので挙肛筋以外は大体正常値の重量を示しており前立腺, 精囊のSDがやや低下を示した。また過唾液腺症状態を維持させるために唾液腺ホルモン(Parotin)を投与すると週3回投与の方が週1回投与に比較して睪丸, 副性腺の重量及び組織化学に活性の上昇が強く現われた。即ち週3回投与した方が睪丸, 副性腺の機能亢進が強く認められた。一方副腎に対しては過唾液腺症が副腎の重量及び機能の上昇を起したことよりParotinが間脳, 下垂体, 副腎系に密接な関係があることを示唆している。これはParotinが直接副腎に作用するのではなく先ず下垂体前葉に作用してACTH又は他のホルモンを分泌させて二次的に副腎に作用するという田坂の説⁵⁷⁾や伊藤²⁵⁾の副腎アスכולビン酸濃度の測定による説に一致しているものと考えられる。一方赤須¹⁾はParotinにACTH様の作用がありかつ性腺刺激作用のあることから間脳視床下部に作用するのではないかと述べている。他方Parotinが蛋白代謝や生長発育に関係しているという研究が高岡⁵⁴⁾によりなされており, 生殖腺, 副腎の重量が増加し機能の亢進することを私は明らかにした。即ちホルモン作用と共に蛋白代謝も関係してこのような成績になつたものと解釈する。

糖尿病時に前立腺が多量の亜鉛を含有していることはBertrand³⁾, Mawson³⁶⁾, Fischer¹¹⁾などが報告しており, Gunn¹⁶⁾¹⁷⁾はラット前立腺脊側葉が⁶⁵Znを選択的に摂取し性ホルモンの影響下で変動し前立腺機能の反映することを報告した。また1934年Scott⁴⁷⁾は糖尿病の脾臓はInsulinの減少と共に亜鉛含有量も減少すると報告した。1949年岡本⁴³⁾は組織化学的に⁶⁵ZnがLangerhans氏小島のβ細胞には多量の亜鉛を含有することを証明し, 次いでAlloxan

投与によりβ細胞内亜鉛が減少すること並びにβ細胞の消失することを認め, Alloxanがβ細胞亜鉛と反応して障害を与えると述べている。更にDithizone, Oxineなど6種の亜鉛試薬を動物に投与すると糖尿病が発症することを明らかにした。これが糖尿病亜鉛説で, この追試は多くの学者によりなされたが²¹⁾³⁴⁾⁵³⁾⁶³⁾⁶⁴⁾。この亜鉛説に反対する学者もみられた⁹⁾⁶⁰⁾。しかし泌尿器科に於ける糖尿病時の研究は比較的少なく, 近藤³²⁾, 石津²⁴⁾などがAlloxan家兎睪丸重量の減少, 精細胞の変性, 造精能の抑制を報告しているに過ぎない。教室の平山²⁰⁾は⁶⁵Znを使用して各臓器, 特は前立腺脊側葉の放射性亜鉛⁶⁵Zn摂取について性ホルモン, 亜鉛試薬による糖尿病, 前立腺腫瘍の場合などについて観察している。私はAlloxan糖尿のみについて観察を行ない, Dithizone, Oxineその他のキレート試薬による実験は行なわなかつたがAlloxan投与により過半数は糖尿を起した。糖尿を発症しないラットは除外したが時間の経過と共に血糖量が減少し, 血糖量が200mg/dl以下になれば再びAlloxanを投与して2週間と1カ月の生殖腺, 副腎の変化を観察した。糖代謝の異常は体重の減少を来し, それ以上に生殖腺の低下があつて相対重量の減少を見た。前立腺, 精囊で特にTCA Cycleに関係するSDの低下と共に亜鉛代謝に関与してはMetalloenzymeの活性を阻害して亜鉛染色の低下を来した。そして2週よりも1カ月に著明な低下を認めた。前立腺のACPは1カ月でやや低下するがALPは変化がなかつた。睪丸では近藤³²⁾, 石津²⁴⁾などの研究と同じく重量の減少, 精細管の狭少, 造精能の抑制があつたが, 間質細胞の変化は期間が短いためか認められなかつた。副腎では相対重量及びSudan III, 17KSの活性はやはり低下しており, これは過血糖症で精囊の重量増加があるとするTelkkäなど⁵⁸⁾に反する結果を得たが, これまでの糖尿病に於ける睪丸, 副性腺の機能低下があるとする多くの説と同じくAlloxan糖尿の際には副腎, 睪丸, 副性腺共に代謝の低下があると解すべきであらう。

ビタミンと性腺については B_2 , B_6 , B_{12} などが特に性腺機能と関係の深いことが報告されている。私はラットに B_2 缺乏食を投与すると約2週間で B_2 缺乏症状が現われ、1カ月頃には体重減少が著明となり、以後末期症状を現わしている痩、湿潤、脱毛が強くなった。 B_2 はアミノ酸代謝に関係し、一種の脱水素酵素であると内野⁶¹⁾ は述べている。そのため B_2 缺乏症を発生さすと当然性機能にも変化を起すものであると考え、 B_2 缺乏症の各時期に於ける変化は見なかったが末期状態を示した2カ月目の生殖腺の変化を検索した。睾丸、副性腺の相対重量は減少し前立腺の機能は低下したがZnのみはやや上昇を示した。睾丸重量及び組織化学的活性は軽度抑制されたに過ぎない。副腎はSudan III, 17KSの活性がやや上昇し、前立腺、精囊の副性腺に対しては抑制が強く現われた。睾丸、副腎に対しての影響は比較的少ないと考えられた。精管結紮については古くは前立腺肥大症の治療に対して行なわれたこともあったが、今日では殆んど用いられていない。精管結紮についての実験で血管を共に結紮するか否かにより睾丸及び副性腺に及ぼす影響は異なると云う。Shinz & Slotspolsky⁵⁰⁾ は家兎の睾丸血管の全結紮或いは最も重要な精系血管の結紮をして睾丸の出血性壊死を認めている。藤田¹⁴⁾ は家兎の内精系動静脈切除で睾丸は壊死となったこと、内精系動脈切除の場合は造精機能がなお存在し壊死とならないことや精管動静脈切除では大した変化を認めなかったことなどを述べている。教室の谷⁵⁹⁾ は睾丸の物理的障碍による研究の一部でラット精管結紮による睾丸の変化を観察し、精管動静脈を別離して精管のみを結紮した場合には睾丸の重量、組織に変化を来たさないが精管及び精管動静脈を含めて結紮すると1カ月で睾丸重量の減少、精細管の縮小、精細胞の減少、Sertoli細胞の増殖、間質細胞の浮腫などを認めている。また組織化学的にALPの低下を示すとしている。私は精系動静脈を含めて結紮し2カ月後の変化を見たが、前立腺重量、組織は殆んど影響を受けていないが組織化学でALPの上昇、ACP, Znの軽度低下を示した。睾丸には重量減少があつて造精能の抑制

がみられ間質細胞には変化が認められなかった。しかし組織化学でALP, ACP, RNAが共に低下していたことは前立腺、睾丸共に機能低下したものと解される。間質細胞について市川²²⁾ は精管結紮、睾丸のレ線照射や加熱、人工的な潜在睾丸に於いて精細管は変性するが、間質細胞は影響されないとし、また副性腺にも異常を起さないと述べているが私の実験もこれらに一致する結果を得た。

肝臓の性ホルモンに対する役割はZondek⁶⁶⁾ が初めて研究し肝臓はEstrogenを不活性化すると発表した。以来男女性ホルモンと肝臓についての研究は多く報告された⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽²⁹⁾。1953年Scott⁴⁸⁾ は四塩化炭素で肝硬変を起させて男性ホルモンを皮下注射した場合と脾臓に移植した場合に分けて前立腺重量を計測すると前者では前立腺は大きくなるが後者では前立腺は大きくならなかったと述べている。これは四塩化炭素により肝実質が50%以上に障害を受け肝臓を通過するTpが減少するためだと云い、また肝障害時に脾臓に女性ホルモンを移植しても不活性化しないため女性ホルモンによる生殖腺抑制作用が現われるとし、これは肝臓の女性ホルモン不活性化作用が低下したためであると報告している。現在一般に肝障害を起すとEstrogenの過剰、Androgenの減退や缺乏状態となりA/E比のunbalanceとなることが認められている。小沢⁴⁴⁾ は四塩化炭素0.05ccを隔日に3回投与すると肝細胞の変性や脂肪化が起り急性肝炎の状態となり、15回投与すれば慢性肝炎の状態となることを明らかにした。

私の実験では四塩化炭素0.05ccを隔日に投与し肝障害を起させた場合や、これにホルモンを皮下注射した場合に睾丸、副性腺の機能変化が如何に変動するかを観察した。

ラットに四塩化炭素を投与すると日数の経過と共に全身の栄養状態が悪くなり体重は減少した。そのため副性腺の重量は減少するが睾丸の重量はあまり変化を示さなかった。即ち四塩化炭素で肝障害を起させた場合重量に於いて睾丸よりも副性腺に作用が強く現われて減少が著明であつた。前立腺機能は低下して腺腔は狭少となり結合織の増殖を認めた。染色は

ALP 以外の各染色性は低下し特に RNA, Zn, SD に強く現われた。睪丸は四塩化炭素投与の2週までは正常とあまり変りがないが、3週以後は造精能の軽度抑制がみられこの時 ACP, RNA の低下がみられ、精囊には SD 低下があつた。また副腎は 17KS の低下が著明に認められた。

四塩化炭素による肝臓障害を起させながら性ホルモン、MTU を併用して皮下投与すると肝障害のため疲憊、蛋白減少、体重減少は高度に見られたがホルモンによる副性腺は比較的良好に反応した。

前立腺重量や機能については性ホルモン投与では第 I 編で述べたごとく Tp で増加し Eb で低下した。MTU を投与すると ACP 増加と Zn の低下があり、Tp と MTU を併用すると重量で相乗作用を認め増加した。また四塩化炭素を15回投与して慢性肝炎を発生させその後ホルモンを投与すると日数の経過と共にホルモンの影響が強く現われたがこれは 姫野¹⁹⁾、Cameron など⁵⁾ が述べるごとく、肝細胞は四塩化炭素を中止すると早期に漸次修復され体重も回復した。私の前立腺重量及び機能も2週よりも4週に回復が強く認められ、これらの実験で各種ホルモンの投与を行なうと脱水素酵素はホルモンによる前立腺機能とよく一致した増減の活性を示した。

MTU 及び甲状腺末の睪丸、副性腺に及ぼす影響は教室の Kato ら²⁸⁾、石部²³⁾ が述べているが、前立腺は MTU により重量増加と Zn の低下、甲状腺末により重量減少と Zn の低下が認められた。即ち肝障害時には前立腺 Zn はいずれも染色性が不良であり Zn を示標とした Metalloenzyme としての前立腺機能は一般に抑制される結果を得た。これは A/E 比の unbalance と共に呼吸抑制作用に基づく脱水素活性の低下と Zn の低下を惹起したものと解釈した。

結 語

ウィスター系雄ラットを使用し、松果体、唾液腺、Alloxan 糖尿病、B₂ 缺乏症、精管結紮

及び四塩化炭素による肝障害などの影響が如何に生殖腺、副腎に及ぶかを前立腺を中心として組織化学的に検索した。

1) 松果体剔除後1カ月では副性腺、睪丸、副腎の重量及び各種染色性は良好であり機能亢進が認められた。

2) 両側唾液腺を剔除すると副性腺、睪丸、副腎の重量及び機能は低下し、顎下腺剔除では前立腺、精囊の SD が軽度低下する程度であまり変化が認められなかつた。Parotin を投与すると 0.25mg 週3回投与のものが週1回投与に比較して副性腺、睪丸の重量、機能亢進が強く、副腎機能も亢進していた。

3) Alloxan 糖尿病では副性腺重量の減少と前立腺、精囊の SD, Zn 低下が認められ、日数の経過と共にこれが強く現われた。睪丸の造精能は抑制され、副腎の重量や各染色性は低下が認められた。

4) B₂ 缺乏症では生殖腺の重量、各染色性は低下したが、前立腺 Zn 染色のみやや良好であつた。

5) 精管結紮後2カ月では前立腺機能の低下は軽度であり、睪丸は重量減少と各染色性の低下があつた。

6) 四塩化炭素を投与すると前立腺重量減少は著明であつたが、睪丸重量はあまり減少しなかつた。前立腺 RNA, Zn SD では低下が強く、精囊は SD の低下、副腎は 17KS の低下が認められた。性ホルモン投与や甲状腺機能異常を起すと副性腺は比較的良好に反応したが、肝障害時には前立腺 Zn は何れも減少していた。

稿を終るに当り御指導、御校閲を賜つた恩師加藤篤二教授に謹んで感謝申し上げますと共に、御援助を得た石部知行講師に深謝いたします。

本論文の要旨は第52回日本泌尿器科学会総会で加藤教授の宿題報告の一部として報告され、また第11回日本内分泌学会西日本地方会に於いて報告した。

文 献

- 1) 赤須：日本産婦人科東京会報，2：16，1953.
- 2) Anderson & Wolf：J. Physiol., 81：49，1934.
- 3) Bertrand et al：C. R. Acad. Sci., 173：176，1921. 平山，泌尿紀要，10：553，1964.

- より引用.
- 4) Biskind & Biskind: *Endocrinol.*, **32**: 97, 1943.
 - 5) Cameron & Karunaratine: *J. Path. & Bact.*, **42**: 1, 1936.
 - 6) Clément: 38) より引用.
 - 7) Dandy: 38) より引用.
 - 8) Engel: *Klin. Wschr.*, **2**: 1248, 1934.
 - 9) Eisenbrand: *Biochem. Ztschr.*, **268**: 1, 1941.
 - 10) Exner & Boese: 38) より引用.
 - 11) Fischer: *Canad. J. Biochem. & Physiol.*, **33**: 18, 1955.
 - 12) Foà: *Arch. Ital. Biol.*, **59**: 233, 1912.
 - 13) Foà: *Arch. Ital. Biol.*, **61**: 78, 1914.
 - 14) 藤田: 皮紀要, **6**: 527, 1925.
 - 15) Grayhack & Scott: *Endocrinol.*, **48**: 453, 1951.
 - 16) Gunn, Gould, Ginori & Morse: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **88**: 556, 1955.
 - 17) Gunn & Gould: *Am. J. Physiol.*, **193**: 505, 1958.
 - 18) Handa: *Acta Sch. Med. Univ. Kyoto*, **31**: 143, 1953.
 - 19) 姫野: 原著広島医学, **6**: 209, 1958.
 - 20) 平山: 泌尿紀要, **10**: 553, 571, 584, 1964.
 - 21) 茨木: 神戸医大紀要, **4**: 489, 1953.
 - 22) 市川: ホルモン, 中巻, 2P, 医学書院, 東京, 1955.
 - 23) 石部: 泌尿紀要, **8**: 337, 1962.
 - 24) 石津: 日泌尿会誌, **52**: 766, 1953.
 - 25) 伊藤(四): 第14回日本医学会総会特別講演集, 397P. 医学書院, 東京, 1955.
 - 26) Izawa: *Am. J. Med. Sci.*, **2**: 185, 1923.
 - 27) Kageyama: *Arch. Jap. Chirur.*, **24**: 470, 1955.
 - 28) Kato, Ishibe, Hirayama, Fukusige, Takenaka & Kazuta: *Endocrinol. Jap.*, **12**: 1, 1965.
 - 29) Kirgis & Rothchild: *Endocrinol.*, **50**: 269, 1952.
 - 30) Kitay & Altschule: *The Pinael Body*, Cambr. Mass. Haward Univ. Press, 280p, 1954.
 - 31) Kolmer & Löwy: 38) より引用.
 - 32) 近藤: 日内分泌雑誌, **34**: 170, 1958.
 - 33) Kurosawa: *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, **9**: 183, 1955.
 - 34) Maske & Weinges: *Arch. Exp. Path. Phar.*, **230**: 406, 1957.
 - 35) Marbarg: *Arb. Wien. Neur. Inst.*, **17**: 217, 1907.
 - 36) Mawson & Fischer: *Nature*, **167**: 859, 1951.
 - 37) 三瀬: 日本組織学記録, **9**: 157, 1956.
 - 38) 三宅・山本: 内分泌学, II ed, 1521p. 朝倉書店, 東京, 1964.
 - 39) 緒方(知): 東京医学会誌, **47**: 773, 2383, 1933.
 - 40) 緒方(知): 医学綜報, **1**: 301, 1937.
 - 41) 緒方(知): 大阪医事新誌, **10**: 1231, 1939.
 - 42) 緒方(章): 医学と生物学, **5**: 253, 1944.
 - 43) 岡本: 日内分泌雑誌, **25**: 32, 1949.
 - 44) 小沢: 原著広島医学, **9**: 197, 1961.
 - 45) Renzi & Reale: *Berl. Klin. Wschr.*, **29**: 560, 1892.
 - 46) Sarteschi: 38) より引用.
 - 47) Scott: *Biochem. J.*, **28**: 1592, 1934.
 - 48) Scott: *J. Urol.*, **70**: 477, 1953.
 - 49) Shellabarger: *Proc. Indiana Acad. Sci.*, **59**: 299, 1950.
 - 50) Shinz & Slotspolsky: *Dtsch. Ztschr. Chirur.*, **188**: 77, 1924.
 - 51) 志田: ホと臨床, **7**: 1034, 1959.
 - 52) Stalsberg: *Acta Endocrinol.*, **48**: Suppl. 97, 68, 1965.
 - 53) Stampf: *Klin. Wschr.*, **29**: 671, 1951.
 - 54) 高岡: ホと臨床, **6**: 86, 1958.
 - 55) 滝沢: 内分泌のつどい, 5集, 166P, 協同医書, 東京, 1954.
 - 56) 谷: 泌尿紀要, **7**: 159, 1961.
 - 57) 田坂: 日本臨床, **11**: 694, 1953.
 - 58) Telkkä & Mustakallio: *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.*, **32**: 123, 1954.
 - 59) Thiéblot: *La Glande Pinéale ou Fipiphyse*, 206p, Paris, Librairie Maloine, 1955.
 - 60) 富田: 慶応医学, **29**: 79, 1952.
 - 61) 内野: ビタミン, **1**: 170, 1946.
 - 62) Wislocki & Dempsy: *Endocrinol.*, **42**: 56, 1948.
 - 63) Wolff, Stampf & Baumgarten: *Klin.*

Wschr., 29 : 670, 1951.

64) 山田：日内分泌雑誌, 34 : 358, 1958.

65) 横田：Arch. Jap. Chirur., 28 : 432, 1959.

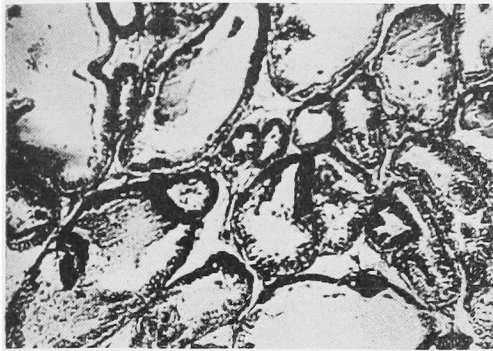
66) Zondek : Skand. Arch. Physiol., 70 : 132,

1934.

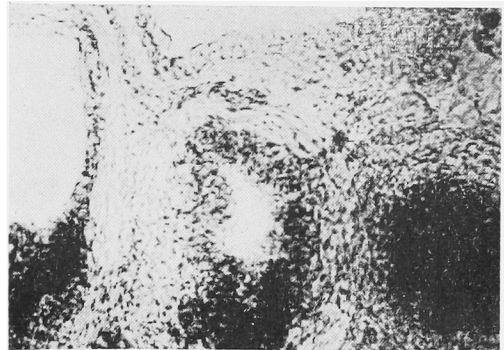
67) Del Castillo : 38) より引用.

68) 永田 山下：日内分泌雑誌, 33 : 440, 1957.

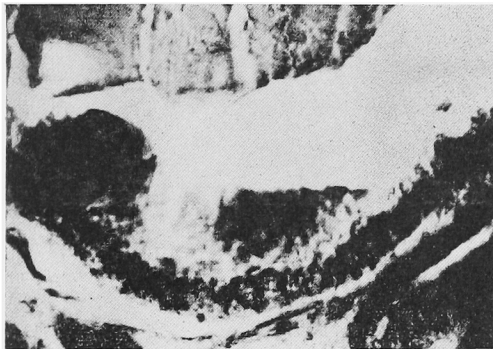
(1965年7月12日受付)



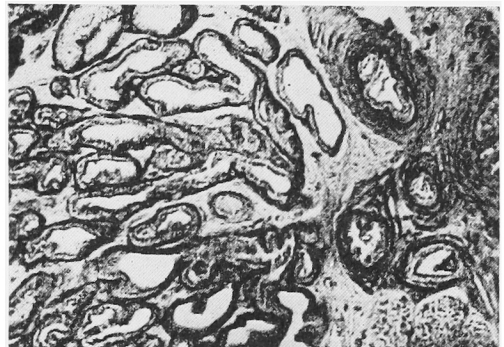
写真I 松果体剔除後1ヵ月
ACP (+) 前立腺



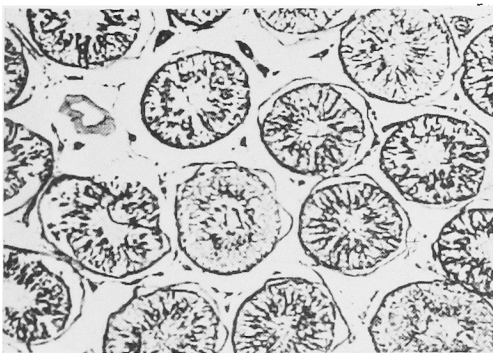
写真IV 耳顎下腺剔除1ヵ月
SD (+) 精囊



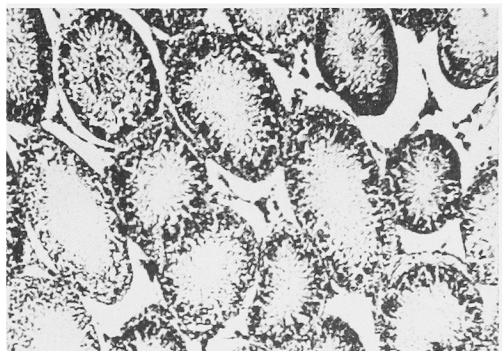
写真II 松果体剔除+TP 投与1ヵ月
Zn (+) 前立腺



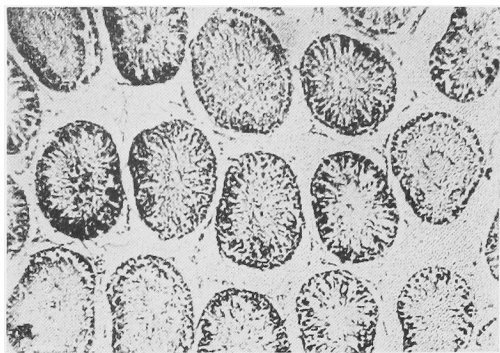
写真V 顎下腺剔除1ヵ月
ALP (+) 前立腺



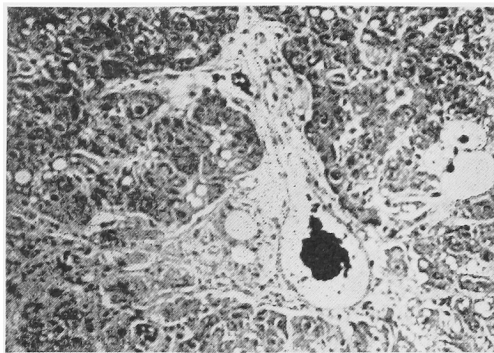
写真III 松果体剔除+Eb 投与1ヵ月
ALP (+) 睪丸



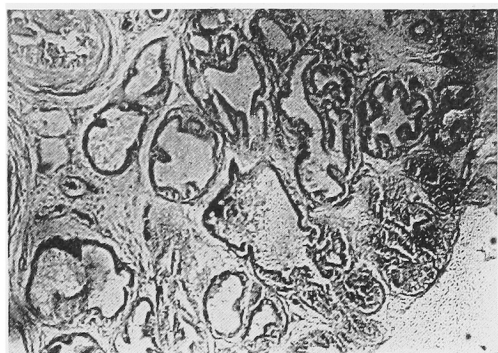
写真VI Parotin 週3回, 1ヵ月
ACP (+) 睪丸



写真VII Alloxan 糖尿病 2 週
ACP (+) 睪丸



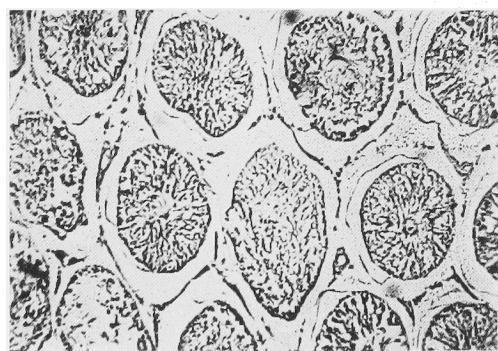
写真X CCl₄ 投与 2 週
HE. 脂肪変性. 肝臓



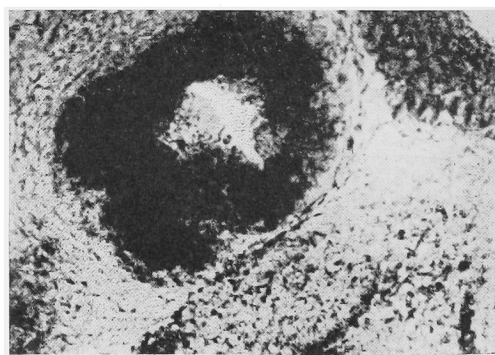
写真VIII B₂ 缺乏症 2 カ月
RNA (+) 前立腺



写真XI CCl₄ 投与 4 週
Zn (-) 前立腺



写真IX 精管結紮後 2 カ月
RNA (+) 睪丸



写真XII CCl₄+Tp 投与 4 週
SD (+) 前立腺