

前立腺肥大症に関する研究

第 IV 篇 内分泌製剤投与が家兎の前立腺並びに睾丸の磷代謝に及ぼす影響

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任 稲田 教授)

助 手 宮 崎 重
みや さき しげる

I. 緒 言

前篇に於て人の前立腺の酸フォスファターゼ産生に対して性ホルモンが強い影響を与える事を知つたのであるが、性ホルモンは前立腺の磷代謝とも密接な関係があるものと考えられる。又前立腺の磷代謝に及ぼす性ホルモンの影響を知る事は、前立腺肥大症に対する性ホルモン療法の意義を窺う上に、何らかの参考となるものと考えられる。

従つて本篇に於ては健康成熟家兎を用いて之に男女の性ホルモン剤を投与し、更に人工放射性同位元素 P^{32} を Tracer として応用する事に依つて、前立腺の P^{32} 分布量並びにその Specific Activity から、家兎の前立腺の磷代謝が両性ホルモンによつて如何なる影響を受けるかを実験的に研究した。

又前立腺の發育及び機能は睾丸の發育及び機能と密接に関係しているから、前立腺と同時に睾丸の磷代謝の状態をも同様にして研究し、更に之等臓器はその上位内分泌器官たる脳下垂体前葉ホルモンによつて支配せられているから、脳下垂体前葉ホルモンの之等臓器の磷代謝に及ぼす影響をも併せ研究した。

尚以上の実験に使用した家兎の前立腺及び睾丸に就て組織学的検査を行い磷代謝の成績と比較検討した。

II. 実験方法

1) 実験材料: 健康成熟雄性家兎 13 匹を用い、之を第 1 表に示す如く 5 群に分かつた。即ち第 1 群 (Estrogen 群 3 匹) は Estrogen として Ovahormon-Benzoat (1mg=5 万単位) を夫々 38~50 日間に総量 55~65 万単位注射せるもの。第 2 群 (Androgen 群 3 匹) は Androgen として Enarmon (0.5mg=25 国際単位) を夫々 27~51 日間に 350~425 国際単位注射せるもの。第 3 群 (2 匹) は去勢術施行 22 日後に之を殺して実験に供したが、その間に Ovahormon-Benzoat を夫々 21~45 万単位注射せるもの。第 4 群 (Hypohorin 群 3 匹) は

第 1 表 実験方法

	薬 剤	日 数	総 量
Estrogen	Ovahormon-Benzoat	33~50 日	55~65 万単位
Androgen	Enarmon	27~51 日	350~425 国際単位
Kastration + Estrogen	Kastration + Ovahormon-Benzoat	22 日	21~45 万単位
Hypophise (Vorder Lappen)	Hypohorin	18~22 日	120~160 家兎単位
Kontrast	全く処置を施さない健康成熟家兎		

脳下垂体前葉ホルモンとして Hypohorin (1cc=10 家兎単位) を夫々 18~22 日間に 120~160 家兎単位注射せるものである。第 5 群 (2 匹) は対照として前処置を全く施さない健康成熟雌性家兎を用いた。

2) 実験方法: P^{32} を含む第 2 磷酸ソーダ溶液 (pH. 7.4) を体重 1kg に就き 20 μ c 宛夫々耳静脈より注射し 24 時間後に瀉血して殺し生理的食塩水にて灌流後、前立腺及び睪丸を取りその一定量に就て重量測定の後、その各々に適量の蒸留水を加えて Homogenizer にて homogen となし、各臓器に含有せられている磷を Schnider 氏法に従つて酸溶性磷 (ASP), リポイド磷 (LP), 核酸磷 (NAP) の 3 分割に分かつ。次でその各々を湿式灰化し、内容を有栓目盛附試験管に定量的に洗い込み、その 1/3 を第 2 篇に於て記載した如き方法に従つて磷の定量に供し、残りの 2/3 を次の如き京大菊地内科にて発表せる方法によつて放射能の測定に供した。即ち前記各溶液に Carrier として 0.1 モルの第 1 磷酸カリ液 2cc を加えてよく混和し、数滴のフェノールフタレインを滴下

せる後マグネシア混液 2cc を加える。之に 20% アンモニア水を加えて微赤色を呈するに到らしめ、更に全量の 1/7 位の 20% アンモニア水を追加してよく振盪混和し、30 分以上放置して磷酸マグネシウムアンモンの沈澱が完全に析出した後、完全に沈澱をアルミュームの小皿に移す。表面を平らにし室温にて充分乾燥せしめたる後、Geiger-Müller Counter にて放射能を測定した。

III. 実験成績

1) 前立腺の磷代謝に及ぼす性ホルモン

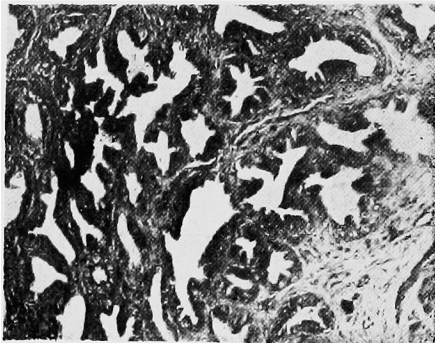
脳下垂体前葉ホルモン並びに去勢術の影響

第 2 表は P^{32} 溶液注射 24 時間後に前立腺の各分割 (ASP, LP, NAP) に含有せられている P^{32} の分布量 (単位は組織 1g 当りに就いて注射日に溯つて計算した P^{32} の量を μ c にて表わしたものである) 並びに該組織の各分割に含まれている総磷量 (P^{31} + P^{32} , 単位は組織 1g 当りに換算した磷の mg 数で

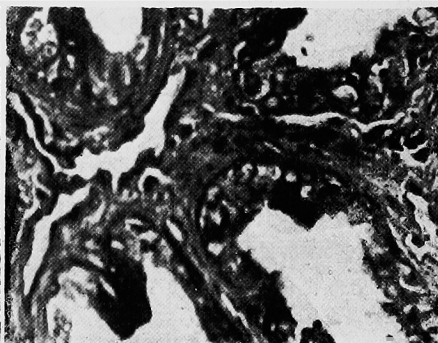
第 2 表 前立腺の磷代謝に及ぼすホルモン剤の影響

	Frak.	Kontrast	Estrogen	Androgen	Kast + Fstrogen	Hypohorin
P^{32} 分 布 量 (μ c/g)	ASP	0.041~0.046	0.020~0.035	0.037~0.062	0.022~0.033	0.060~0.100
	LP	0.019~0.026	0.015~0.022	0.020~0.026	0.013~0.020	0.030~0.033
	NAP	0.014~0.015	0.007~0.011	0.016~0.017	0.005~0.007	0.023~0.030
総 磷 量 (mg/g)	ASP	0.64~0.79	0.43~0.60	0.47~0.63	0.72~0.79	0.78~0.94
	LP	0.39~0.55	0.34~0.47	0.35~0.51	0.33~0.54	0.47~0.51
	NAP	0.32~0.66	0.34~0.40	0.35~0.40	0.29~0.31	0.44~0.60
Sp. Act. (P^{32} /総P $\times$ 10000)	ASP	58~64	42~57	79~98	31~42	77~101
	LP	47~49	44~47	51~57	37~39	59~65
	NAP	23~44	21~27	43~47	17~23	50~52

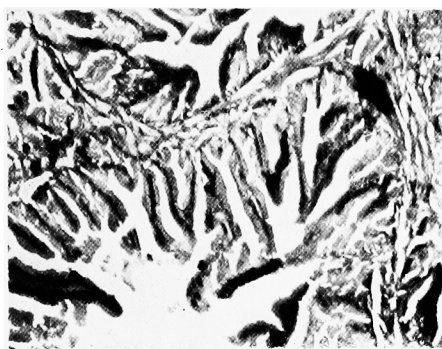
第 1 図



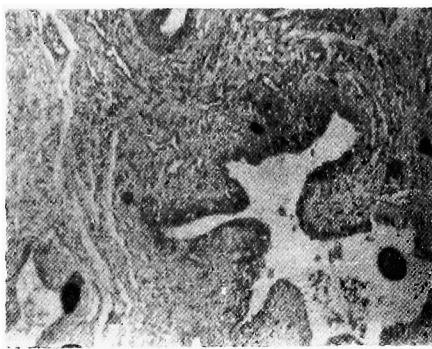
第 2 図



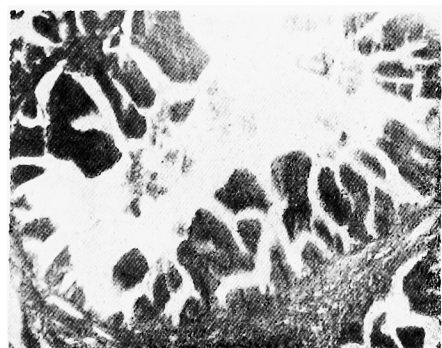
第 3 図



第 4 図



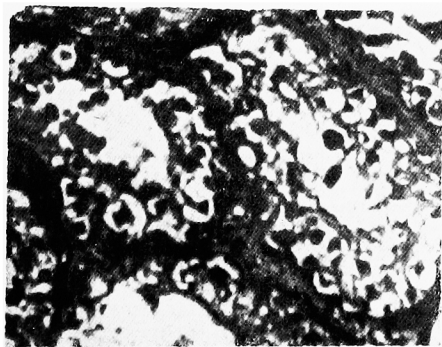
第 5 図



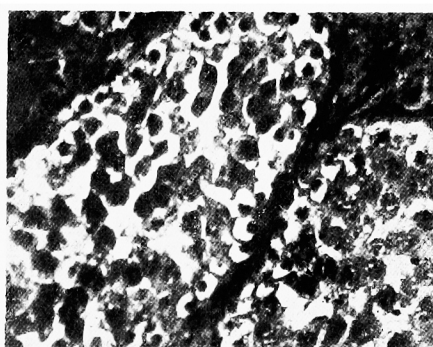
第 6 図



第 7 図



第 8 図



ある)を示したものである。又 Specific Activity は上記 F^{32} 分布量をその総燐量で除した値であり、此の値の大きいものは燐の代謝が旺盛であると考えられる。

即ち Estrogen 群にて各分割とも F^{32} 分布量, Sp. Act. 共に対照に比して明らかに低値を示し、去勢術を施した後に Estrogen を投与したのものには、此の傾向が一層顕著である。之に反し Androgen 群及び Hypohorin 群にては、各分割とも対照に比し高値を示し、その程度は Hypohorin 群に於て一層強く、Hypohorin 群にては総燐量もかなり高値を示している。又 Androgen 群と Hypohorin 群とを比較すると、Androgen 群にては ASP の代謝亢進が著明であり、Hypohorin 群にては寧ろ LP, NAP の代謝亢進が著しい。

2) 睪丸の燐代謝に及ぼす性ホルモン並びに

脳下垂体前葉ホルモンの影響

第 3 表は睪丸に就て燐の総量, F^{32} 分布量及びその Sp. Act. を前立腺の場合と同様にして表わしたものである。

総燐量に於ては Androgen 群, Hypohorin 群とも対照と略々等しいか又は稍々高値を示しているが、Estrogen 群は各分割ともかなり低い値を示している。一方 F^{32} 分布量並びに Sp. Act. を見ると Estrogen 群, Androgen 群共に対照に比し各分割とも低値を示し、その程度は Androgen 群よりも Estrogen 群に於て一層著明である。之に反し Hypohorin 群にては各分割とも明らかに高い値を示している。

3) 上記家兎の前立腺及び睪丸の組織像

前立腺の組織像

健康成熟家兎の前立腺にては腺上皮細胞が管状に規則正しく排列し、腺細胞内に Eosin によく染まる前立腺分泌液が多量に見出されるのであるが、Estrogen を注射したものにては前立腺は正常の約 5 倍大となり、組織像も第 1 図及び第 2 図に見る如く一見正常のそれとは全く異なり、1 ヲの腺腔が非常に大きくなりその腺腔内に於て腺上皮細胞が管状に増殖し、之が互に結合して更に小さな個々の腺腔を作り、全体としてその数が非常に多くなっている。然るに個々の腺細胞は丈の高いもの低いもの等非常に不揃いであり、強い空泡変性に陥りその排列も乱れ Piknose や脱核せるもの等が見られ、胞体は明るく透明であつて Eosin に濃染する物質の含有は著しく減少している。

Androgen を注射せるものに於ても前立腺は正常に比し稍々大きくなっているが、Estrogen を注射したものに比べると遥かに小さい。然し乍ら第 3 図に見る如く腺上皮の発育は良好であつて、その排列も規則正しく個々の腺細胞内の分泌物含有量も多い。

次に去勢術を施行した後に更に Estrogen 注射を行つたものに於ては、第 4 図に見る如く間質が著明に増殖し腺腔は全く縮小、腺上皮の発育は極めて悪く腺細胞の丈は低くなり、その中に分泌物は全く含有せられず、又核の排列も不規則となり、腺上皮は全く萎縮して殆んど機能を嘗んでいない様に見える。

最後に Hypohorin を注射せるものに於ては、前立腺の大きさは Estrogen 並びに Androgen を注射せるものに比し大きくはないが、腺上皮の発育は第 5 図に見る如く対照に比し一層よく発達し、その排列も規則正しく分泌物の含有も増加している。

睪丸の組織像

第 3 表 睪丸の燐代謝に及ぼすホルモン剤の影響

	Frak.	Kontrast	Estrogen	Androgen	Hypohorin
F^{32} 分 布 量 ($\mu\text{c/g}$)	ASP	0.025~0.027	0.012~0.020	0.022~0.027	0.039~0.044
	LP	0.013~0.014	0.005~0.010	0.010~0.011	0.019~0.025
	NAP	0.008~0.013	0.004~0.006	0.007~0.010	0.017~0.018
総 燐 量 (mg/g)	ASP	0.63~0.87	0.47~0.56	0.64~0.72	0.65~0.97
	LP	0.35~0.56	0.25~0.35	0.36~0.39	0.49~0.60
	NAP	0.35~0.56	0.25~0.35	0.36~0.58	0.59~0.65
Sp. Act. ($P^{32}/\text{総P} \times 1000$)	ASP	31~40	26~36	34~38	45~60
	LP	26~37	20~28	28~30	39~42
	NAP	22~23	16~17	17~19	29~30

健康成癩家兎の睪丸にては精原細胞、精母細胞、精細胞等が規則正しく排列し、精原細胞の間には Sertoli 氏細胞、間質には間細胞が認められるのであるが、Estrogen を注射したものにては第 6 図に見る如く精細管は縮小し、精細胞には空泡変性や核濃縮に陥つたものが認められ、その排列も全く乱れている。Androgen を注射したものに於ても第 7 図に見

る如く、精細胞は空泡変性に陥りその排列も不規則となり、Estrogen を注射せるものに比し程度は軽いがやはり Degeneration の変化が見られる。

之に反し Hypohorin を注射せるものに於ては、第 8 図に見る如く精細胞の規則正しい排列及び著明な精上皮の増殖が認められ、造精作用が促進せられたと思われる像を呈している。

IV. 總括並びに考按

前に余は人工放射性同位元素 P^{32} を用いて家兎の泌尿器系統諸臓器（腎皮質、腎髄質、膀胱、睪丸、副睪丸、前立腺）の磷代謝を調べ前立腺が腎皮質に次いで磷代謝の旺盛な臓器である事を報告したが（皮紀要 49 卷 1 号：宮崎、仁平、新谷、杉山）、前立腺の磷代謝に及ぼす脳下垂体前葉ホルモン及び男女の性ホルモン剤の影響を、成熟家兎を用いて P^{32} 分布量並びにその Specific Activity から比較検討して見た。

即ち脳下垂体前葉ホルモン及び Androgen はともに前立腺の磷代謝を高め、全体として前者の方が後者よりもその程度はかなり強いが、前者は ASP よりも寧ろ NAP, LP の代謝亢進が著明であり、後者は寧ろ ASP の代謝亢進が著しい。次に Estrogen を与えた場合には NAP, LP にてはそれ程著明ではないが ASP にては明かに代謝の低下が認められ、去勢術と Estrogen 投与とを併用したものにては更に低下の程度が非常に著しく、此の場合には ASP, LP, NAP の各分割とも著明に低下している。

以上の成績は家兎の前立腺も人間の前立腺と同様、脳下垂体前葉ホルモン並びに両性ホルモンに依つて強く影響せられ、これは人間に於ける前立腺酸フォスファターゼの増減と近似した結果を示している。

又組織学的処見に於て、脳下垂体前葉ホルモン及び Androgen 投与によつては正常の或は機能亢進の像が見られるに反し、Estrogen 投与によつては外觀上は前立腺は非常な重量増加（約 5 倍大）を示し、組織に於ても腺腔の数が著明に増加しているに拘らず、腺上皮は全く萎縮し腺細胞も強い空泡変性に陥つて大小不同となり、排列が乱れ腺腔内に殆んど分泌物の存在を認めない事、更に去勢術と Estrogen 投与とを併用したものに於ては前立腺は殆んど間質組織のみと言う様相を呈している事は、上記の如くこれら家兎の前立腺にては磷の代謝が著明に低下している事実とよく一致するものであつて、性ホルモン剤の効力を検定する際等に単に前立腺の重量増加のみにては不十分であると考えられる。

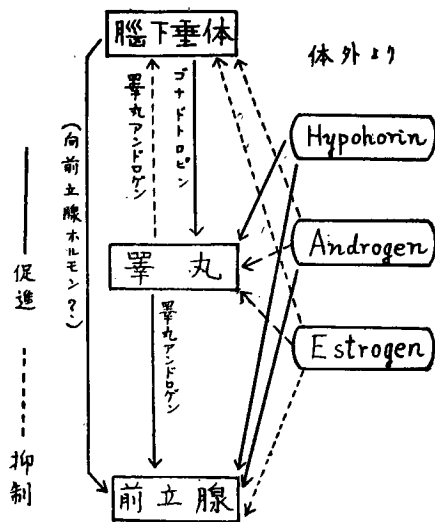
睪丸の磷代謝に対しては、各分割とも夫々脳下垂体前葉ホルモンに依つて昂進せられ、Androgen 及び Estrogen にてはともに明かに低下している。しかもその程度は Estrogen の方が Androgen よりも一層強力であるが、組織像に於ても之に一致して睪丸組織の退行変性が見られた。

次に前立腺並びに睪丸の磷代謝に及ぼす男女両性のホルモン剤の影響を比較すると、此の実験に用いた各ホルモン剤の使用量は人間に於ける場合と比べると、体重当り相当大量使用したものであると考えられるが、男女両性のホルモンに依る睪丸の磷代謝の低下乃至退行変性は、Estrogen 群の方が Androgen 群よりも一層著明であつた。之は Estrogen 或は Androgen が脳下垂体前葉からの Gonadotropin の排泄を抑制する為であると考えられるが、その抑制効果が元来 Estrogen の方が Androgen よりも強いのか、それとも雄の体内

には生理的に Estrogen の方が Androgen よりも遙かに少い為に Estrogen が強く作用するのであらうと想像される。

又前立腺の磷代謝の亢進は Androgen に依つてよりも Hypohorin に依つて著明に強く影響せられるが、之は次の理由によるものではないかと思われる。即ち脳下垂体前葉ホルモンを投与すると睾丸の機能が昂進し、それによつて増加した睾丸の Androgen が二次的に前立腺の機能亢進を惹起するに反し、Androgen を投与した場合には、体内に入つた Androgen は前立腺に対しては機能亢進的に作用するが、睾丸に対しては寧ろその機能を抑制する為に睾丸からの Androgen の減少と言う結果となり、従つて Hypohorin 投与の場合の方が Androgen 投与の場合よりも、前立腺機能の亢進がより強く表われるのであると考えてもよからうが、一方此の事は第 4 表に示す如く脳下垂体前葉ホルモンが単に睾丸を介して前立腺に作用するのみではなくて、前立腺に対しても直接或種の向前立腺性ホルモンとも言うべきホルモンを分泌している為であると仮定した方がより適切ではないかと考えられる。

第 4 表



V. 結 語

健康成熟家兎に脳下垂体前葉ホルモン、性ホルモン剤の投与並びに去勢術を施し、 P^{32} を用いてその前立腺及び睾丸の磷代謝及び組織像を調べた結果次の成績を得た。

1) Hypohorin 及び Androgen は前立腺の磷代謝を昂進し Estrogen は低下せしめる。去勢術を行つたものに於ては一層その傾向が顕著である。

2) Hypohorin は睾丸の磷代謝を昂進せしめるに反し、Androgen, Estrogen は共に之を低下せしめ、Estrogen に於て此の傾向が一層強い。

3) 前立腺並びに睾丸の組織像も上記磷代謝の成績に略々一致した像を呈している。

(文献は最終篇に一括掲載)