

雄性副性器分泌液に関する研究

I 犬前立腺分泌液の実験的研究
(正常犬, 並びに性ホルモンによる影響)

広島大学医学部泌尿器科教室 (主任 加藤篤二教授)

田 辺 泰 民

STUDIES ON MALE ADNEXAL FLUIDS

I EXPERIMENTAL STUDIES ON DOG PROSTATIC FLUID
(NORMAL DOGS AND EFFECT OF SEXUAL HORMONES)

Yasutami TANABE

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

Prostatic function is most accurately represented by its fluid. Using dogs as experimental animal, prostatic fluid was collected trans-urethrally by the Huggins' method, and the amount of fluid secreted, protein content and fructose level were measured in non-treated dogs and sexual hormone treated dogs.

1) Concerning the amount of fluid secreted after single stimulation with pilocarpine hydrochloride 78.3 to 92.5% of the total secretion was collected within the first 1 hour. The 1 hour fluid showed monophasic or diphasic patterns. With multiple stimulations, the amount of fluid secreted was gradually decreased, while the resting fluid showed less differences.

2) The protein content of the fluid secreted was 565mg/dl as an average. In the 1 hour fluid showed highest content in the fluid collected within 10 minutes, followed by a rapid decrease until in 30 minutes when the decrease became slowly. By means of electrophoresis, fractions were demonstrated at the β - and γ -globulin sites of the serum which were called as I and II fractions respectively with averages of 45.3% and 54.7% of the total. Glycoproteins were recognized 52.4% in the I fraction and 47.6% in the II fractions. No lipoprotein was demonstrated.

3) Fructose content was 4.3mg/dl as an average. Change in its content by time in the 1 hour fluid showed gradual decrease of slight degree.

4) With administration of androgen, amount of fluid secreted and protein and fructose contents were all increased. Electrophoretically, both of the protein and glycoprotein were risen in the I-fraction. The maximum effect in amount of fluid was achieved with daily administration of 5 to 10 mg of TP, but the protein and fructose levels showed no remarkable difference with the dose of administration.

5) Inverse results were obtained with administration of estrogen. Combined treatment with the ratio of the androgen and estrogen at 20 : 1 resulted a dominant effect of estrogen with decreased amount of fluid, while it was unchanged with the ratio at 30 : 1.

6) With castration, the amount of fluid decreased in all dogs studied down to less than 1 cc within 10 days, which was recovered with administration of TP at the dose of 20mg daily as the maximum effect. The protein and fructose levels were also brought back.

緒 言

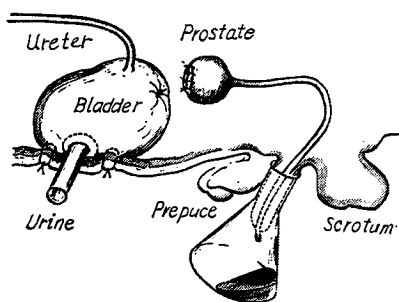
雄性付属性腺である前立腺並びに精囊腺に関する基礎的、臨床的内分泌環境についての研究は近時その進歩は著しいものがあり、過去に於いて前立腺の各種ホルモン環境下における前立腺重量、組織、組織化学的変動、組織抽出液に関する生化学、前眼房移植に関する幾多の研究等がなされており、特に Huggins は犬の去勢により萎縮した前立腺が男性ホルモンにより回復し、女性ホルモン投与により萎縮又は分泌を停止することより人前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法を確立した^{81) 41)}

前立腺機能の内分泌性については Serralach, Parés, Exner 等の諸説があり、大方は否定的であるがこの点についてふれず、当教室の多年の課題である前立腺の外分泌について研究の概要をのべてみたい。衆知の如く外分泌腺である前立腺機能を最もよく表わすものは分泌液であるが、純粋に前立腺分泌液を得ることは容易でなく、これが手段としてマッサージによる方法がとられるが、過去に於いて Eckhard, Farrell によつて犬を実験動物として手術的に前立腺嚢を造設する試みがなされ、更に Huggins 一派により Prostatic isolation operation を完成し、今日までに種々の改良が行われたが、本教室に於ては専ら Huggins 法が踏襲されている。著者も Huggins の原法にならつて前立腺分泌液を採取し、無処置犬の刺戟後の時間的推移による分泌液量、蛋白、フラクトースの変動、去勢又は性ホルモン影響下の変動を観察したのでその結果について報告する。

実 験 方 法

1) 実験動物 (前立腺瘻犬)

体重 7~23kg の雄性成熟犬を使用し、ラボナール麻酔下に開腹 (右下腹直筋中切開)、膀胱を腹外に露出して膀胱頸部と前立腺膀胱端を Umbilical artery の膀胱枝と共に切断し、両断端を埋没縫合し前立腺及び尿道を共に遊離状態とし、他方膀胱頂部に切開を加え金属カニューレ (内径 1.3cm, 長さ 6.5cm) を固定し、創外に露出し膀胱瘻とすることにより経尿道的に前立腺分泌液を採取するが、採取を容易にするため前 1/3 の包皮正中離開術を行なつた (第 1 図)。



第 1 図

2) 分泌液採取法

前立腺分泌液の採取は術後 2 週間目より開始し、5 日間隔で塩酸 pilocarpine 10mg を静脈注射し 1 時間採取法を行なつた。採取容器は口経の小さい Erlenmeyer flask を細帯で陰茎に固定した。

3) 投与ホルモン剤

男性ホルモンとして Testosterone propionate (TP), 2.5, 5, 10, 20, 30mg 毎日, 20日間, Testosterone heptanoate (TH), 50mg を 10 日間隔 2 回, 女性ホルモンは Estradiol benzoate (EB) 0.1, 0.03 mg, 10日間, 混合投与として TP, EB の 20対 1 (5.0 : 0.25mg), 30対 1 (6.0 : 0.2mg) を毎日, 20日間投与を行なつた。

4) 総蛋白量測定法

Biuret 法で Gornall の処方²⁹⁾ に従い前立腺分泌液 0.5ml に蒸留水 1.5ml で稀釈し他に Blank として生塩水 2.0 を入れた試験管に各々 Biuret 試薬 8.0 ml を加え, 37°C で 30 分間放置して光電比色計 (540 mμ) で測定した。

5) 電気泳動

第 8 回電気泳動学会総会において発表された阿部等の標準操作法に従つて行なつた²⁾。

1. 装置は夏目製作所製の A 型整流器、泳動函を用いた。

2. 濾紙は東洋濾紙 No. 51

3. 緩衝液は Veronal Veronal-Na 緩衝液 pH 8.6, $\mu=0.05$

4. 試料は 1cm 巾につき対照に血清 0.005ml, 分泌液は 0.02 と 0.06ml を各々蛋白、糖蛋白の染色に供した。

5. 泳動条件、電流量は濾紙の大きさ、緩衝液の濃度、液面から濾紙水平部分までの距離を考慮し、濾紙巾 1cm につき 0.4mA, 6 時間泳動にて原点より 6~8cm に血清 A1 が移動する様にした。

6. 染色、泳動後 20 分間 100°C にて乾燥したものを蛋白について BPB 染色³⁾ を行い、糖蛋白は Mc

Manus の改良法⁵⁴⁾で、脂蛋白は Sudan Black B 染色法 (Swahn)⁹¹⁾で行った。

7. 吸光度測定には Lumicon P 型 Densitometer, フィルター 530m μ を用いた。

6) フラクトース測定法

Selivanoff 反応を応用する Roe の新法⁸⁵⁾を改良した方法であるが、前立腺分泌液 1.0ml に水 7.0ml を加え、Somogyi の除蛋白法に従って 10%硫酸亜鉛液、0.5N 苛性曹達液を各 1ml 加え振盪し沸騰水に 1 分間浸し汙過し、汙液 2ml に Resorcinol-thiourea 呈色液 1ml, 塩酸 7ml を加え混和後、80°C 恒温槽に 10 分間放置し、直ちに流水中に約 5 分間冷却し室温とする。6A Corman Junior 分光々度計で 520m μ にて測定した。

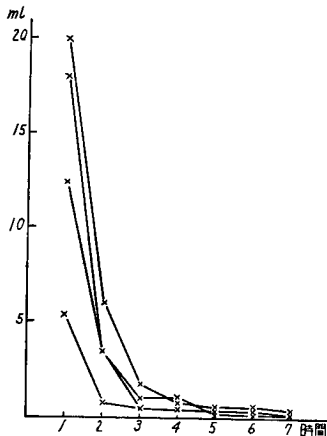
実験成績

I) 分泌液量

A) 正常犬前立腺分泌液

1) 1 回刺激による時間的変動

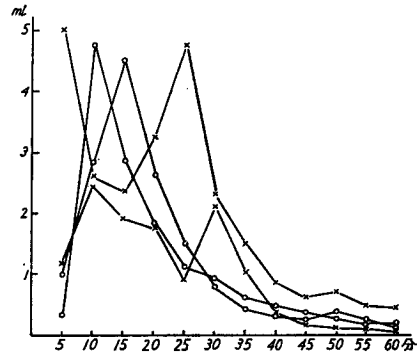
1 時間間隔採取において最初の 1 時間分泌量 36.5 ~ 5.3ml (92.5 ~ 78.3%) であり、2 時間分泌量は 6.0 ~ 0.6ml (21.7 ~ 7.5%) と急速に減少し、3 時間、4 時間以後の分泌液量は 10% 以下であり、その大多量が 1 時間以内に分泌されている (第 2 図)。



第 2 図 前立腺分泌液量 1 回刺激の変動

更にこの 1 時間分泌液について 5 分間分割採取法において分泌相は 10 ~ 15 分に最大分泌量を認める 1 相性分泌と 5 ~ 15 分、25 ~ 35 分に増加をみる 2 相性分泌を示す場合が多数であった (第 3 図)。

1 回刺激の場合、塩酸 pilocarpine 量の増加と共に分泌液量の増加を伴う傾向がみられたが、個体防禦の限界を越え又長期間観察は不可能となるので pilo-

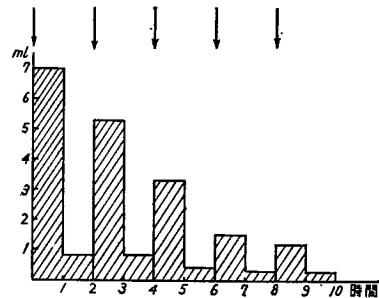


第 3 図 前立腺分泌液量 (5 分間隔) 変動

carpine は 10mg 刺激にとどめた。

2) 頻回刺激による時間的変動

頻回刺激による分泌量は 1 時間間隔刺激で 1 時間分泌液量は 55.0, 26.9, 11.1, 7.0% と減少し、2 時間間隔刺激では 43.8, 36.0, 14.6% としだいに減少し、各 2 時間間隔の前 1 時間の Stimulating fluid は刺激回数と共に可成り減少するが、後 1 時間の Resting fluid は殆んど変化を認めない。一般に刺激回数が増す毎に前立腺分泌液量は減少し、前立腺分泌機能の低下を認めた (第 4 図)。



第 4 図 前立腺分泌液量頻回刺激の変動

3) 前立腺の大きさとの関係

前立腺分泌能と前立腺の大きさを検討するため、手術時に前立腺の前後、左右、背腹径を測定したが、最大径は 4.0 × 3.0 × 2.5cm であり分泌量 10.3ml, 最小径 1.3 × 1.4 × 1.2cm 分泌量 10.2ml で、分泌量の無い例でも 2.2 × 1.4 × 1.2cm であり前立腺の大きさと分泌能との間に特に関係があるとは考えられなかった。又体重と前立腺の大きさ、分泌量の相互間にも一定の傾向は得られなかった。

B) ホルモン剤投与並びに去勢による変動。

1) 男性ホルモン投与群。

TP 2.5, 5, 10, 20, 30mg 毎日投与群において 5, 10mg 投与では 20 日間で 40 ~ 45 倍量の分泌量に達

し、2.5mg 投与では2.7 倍量、20、30mg 投与では24.3、29.0倍量の増加を認めたが、2.5、5mg 投与群では中止後急速に減少し、大量投与群では比較的徐々に減少をみた（第1表）。

第1表 TP 投与による分泌液量の変動 (ml/時)

犬 No.	18	12	78	15	49
体重kg	13	14	7	9	22
前立腺 cm	2.8×2.5 ×2.0	2.8×2.5 ×1.5	2.3×2.0 ×1.3	3.0×2.5 ×2.0	2.9×2.4 ×2.2
TP mg/日	2.5	5.0	10.0	20.0	30.0
投与前	1.5	1.0	0.8	1.2	1.0
投与後 5日	2.5	1.5	4.0	6.0	4.2
10	3.5	28.0	11.2	11.2	16.9
15	3.5	23.5	19.6	15.6	18.0
20	4.0	40.3	36.0	29.2	29.0
中止後 5日	2.0	13.4	14.4	21.6	12.5
10	1.0	10.5	17.6	14.8	8.5
15	0.5	8.2	12.2	7.2	7.9
20	—	7.2	4.0	5.2	4.3

TH 50mg を10日間で2 回投与では30~40日にて約4 倍量に増加し、全く分泌量の無い例でも20 日目に6.2ml の分泌量を示した。犬 No. 102 では20、25日頃に抑制がみられ、その後に rebound phenomenon が認められた（第2表）。

2) 女性ホルモン投与群

EB 0.1mg、10日間投与では1/10量となり、中止後5 日目には分泌は廃絶し以後回復せず、0.03mg 投与では1/3~1/4量に減じ中止後はしだいに回復した（第3表）。

3) 男性、女性ホルモン混合投与群

TP 5.0mg、EB 0.25mg (20 : 1) 毎日投与20日間で1/10量に減少し、同量を2 日毎に投与で1/4 量に減少し、TP 6.0mg、EB 0.2mg (30 : 1) では20日目に約1/3 量となり、中止後は20 : 1 毎日投与では廃絶したが、他はやや減少又は現状維持の状態であつた。これは EB 0.03mg 単独投与で可成りの回復がみられたのに比し、0.2mg では 6.0mg の TP 併用でも抑制が強力であつた（第4表）。

第2表 TH 投与による分泌液量の変動 (ml/時)

犬 No.	102	23
体重 kg	7	13
前立腺 cm	2.7×2.4×2.3	2.2×1.4×1.2
投 与 前	4.2	0
TH 50mg 投与 5日	8.1	1.6
10	14.1	1.5
TH 50mg 投与 15	12.0	3.2
20	4.0	6.2
25	4.0	4.4
30	10.9	3.8
35	15.8	2.2
40	13.1	—

第3表 EB 投与による分泌液量の変動 (ml/時)

犬 No.	13	44
体重 kg	11	8
前立腺 cm	4.0×3.0×2.5	2.0×1.8×1.2
EB mg/日	0.1	0.03
投 与 前	10.3	11.0
投 与 後 5日	2.5	9.8
10	1.1	3.0
中 止 後 5日	0	5.7
10	0	7.0
15	0	7.3
20	—	7.5

4) 去勢並びに男性ホルモン投与群

去勢により急速に分泌量は減少する即ち5 日目で1/15~1/5量となり10日目で全例 1ml 以下で、すでに廃絶例もあつた。

これらに TP 5、10、20mg 投与を行つと直ちに分泌量は増加し始め20日で去勢前の分泌量に近く、1例

第4表 TP, EB 混合投与による分泌液量の変動
(ml/時)

犬 No.	88	50
体 重 kg	7	18
前立腺 cm	2.4×2.2×1.8	3.0×2.8×2.5
TP mg/日	5.0	6.0
EB	0.25	0.2
投 与 前	16.0	8.5
投 与 後 5日	6.8	3.5
10	4.0	3.0
15	0.9	2.8
20	1.6	2.8
中 止 後 5日	0.3	2.2
10	0.1	2.0
15	0	2.0
20	—	1.8

では2倍量の分泌を示した。中止後は激減し15日で1ml以下となった。非去勢犬では5, 10mgで最大変化を示したのに比し、去勢犬では20mg投与で最大効果を示した(第5表)。

II) 分泌液中蛋白

精液中の蛋白質が精子の栄養に直接関係があるかどうかは議論のあるところであるが、Jacobsonによると精漿の蛋白含有量は射精後不動のままではなく、急速な酵素作用を受けて非透析性の蛋白質窒素の濃度はどんどん減少し、同時に非蛋白質窒素や遊離アミノ酸が蓄積する。更に全窒素の可成りの部分が蛋白に似た、容易に半透膜を通るが熱で凝固しないプロテオース(第一次プロテオース, 第二次プロテオース)を含むと報告した。(Posner, Marshall, Goldblatt). 他方 Huggins 及び Neal (1942)⁴³⁾ は犬の前立腺分泌液では非常に活性が強い蛋白質分解因子にフィブリンゲナーゼという名を与えるなどの蛋白質に関する研究がみられるが、著者は分泌液中の総蛋白量の測定並びに電気泳動を試みた。

A) 正常犬前立腺分泌液中蛋白

前立腺分泌液1時間量の総蛋白量は300~1180mg/

第5表 去勢並に TP 投与による分泌液量の変動
(ml/時)

犬 No.	109	41	14
体 重 kg	12	8	7
前立腺cm	2.7×1.8 ×1.7	2.3×2.0 ×2.0	1.3×1.4 ×1.2
TP mg/日	5	10	20
去 勢 前	30.1	10.7	10.2
去 勢 後 5日	2.0	2.1	2.9
10	0.6	0.3	0.5
15	0.2	0	0.2
投 与 後 5日	6.3	3.0	2.8
10	9.5	5.3	8.0
15	17.8	7.2	15.1
20	21.0	9.0	21.4
中 止 後 5日	10.2	4.1	5.5
10	7.2	1.3	2.1
15	0.9	0.9	—
20	0	0.3	—

dl の範囲にあり平均 565mg/dl であった。

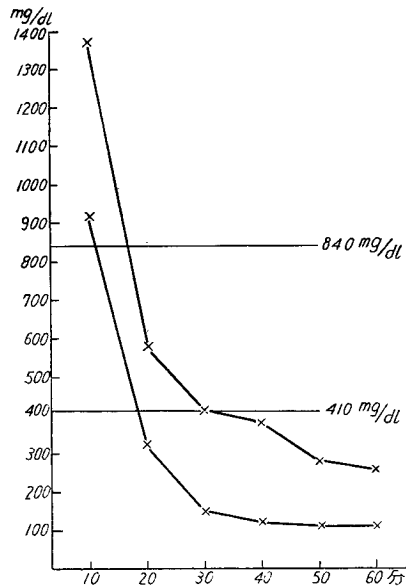
1時間分泌液を10分間分割採取した場合、最初の10分値は次の10分値の35~40倍量の蛋白量を含有し、30分値以下は漸減状態を示した。1時間分泌液の平均蛋白含有量は最初の10分間液値と次の10分間液値の間に存在した(第5図, 犬 No. 13, 18)

電気泳動像は犬血清蛋白泳動像の β , γ G1 分割に相当した部位にのみ染色帯を認め、蛋白は β G1 相当分割(I分割)平均45.3%, γ G1 相当分割(II分割)54.7%であり、糖蛋白についても同様の染色帯を認め、I分割平均52.4%, II分割47.6%であったが、脂蛋白は染色帯を確認することは出来なかった。

B) ホルモン剤投与並びに去勢による変動

1) 男性ホルモン投与群

TP 5~20mg 投与のいずれにおいても15~25日目には最高値を示し、中止後漸次減少し旧値に至るが投与量による差は認められない。蛋白分割においてはI分割は増加を示し、これに反しII分割は減少し、中止後



第5図 前立腺分泌液中総蛋白量の時間的変動
(10分間隔採取液)

は初期なお同程度の値を持続する例もあるが徐々に旧値に復す。糖蛋白分割においても同様の傾向を示した(第6, 7表)。

2) 女性ホルモン投与群

EB 0.1mg 投与では急速に分泌液が激減するためか、かえつて増加する様であつたが、小量では低下し、泳動分割像では著変を認めないが、I 分割が少々低下した(第8表)。

3) 男性・女性ホルモン混合投与群

20:1 投与群では明らかに蛋白含有量は低下を示し、蛋白分割はI 分割の減少を認めたが糖蛋白分割では投与中より低下した。30:1 投与では初期少々低下し、以後著変を認めず、分割像にも一定の変化はみられず(第9表)。

4) 去勢並びに男性ホ投与群

去勢により分泌量は激減し、蛋白量も減少するが、男ホ投与により回復した(第10表)。

III 分泌液中フラクトース

1946年 Mann⁶⁸⁾ は精液糖がフラクトースであることを偏光計とフラクトース誘導体の生成により証明し

第6表 TP 投与による蛋白の変動

	犬 No. 52. TP 5mg/日投与					犬 No. 48. TP 10mg/日投与				
	総蛋白mg/dl	蛋白分割(%)		糖蛋白分割(%)		総蛋白mg/dl	蛋白分割(%)		糖蛋白分割(%)	
		I	II	I	II		I	II	I	II
投与前	600	46.2	53.8	50.2	49.8	480	44.7	55.3	51.1	48.9
投与後5日	720	47.3	52.7	50.0	50.0	600	51.6	48.4	48.1	51.9
10	700	42.1	57.9	49.9	50.1	650	47.6	52.4	54.3	45.7
15	900	51.9	48.1	45.0	55.0	550	48.6	51.4	53.5	46.5
20	1,050	53.8	46.2	54.5	45.5	690	53.4	46.6	57.0	43.0
中止後5日	900	49.0	51.0	57.7	42.3	580	54.1	45.9	52.1	47.9
10	850	51.4	48.6	50.0	50.0	420	55.2	44.8	48.7	51.3
15	640	53.1	46.9	—	—	380	52.4	47.6	46.9	53.1
20	640	48.2	51.8	47.4	52.6	430	47.6	52.4	—	—

たが、それ以前に1933年 Huggins 及び Johnson³²⁾ は精液中の糖は精嚢で生産され精子に運動エネルギーを与え、同時に山田(1933)¹¹⁴⁾ は精液中にケトース試薬である diphenylamine に反応する物質であることを発見したことは余りにも有名である。殆んど哺乳動物の精液中にフラクトースが含まれているが、動物の種類により精液中のフラクトース濃度

は大小の差があり、牛、山羊では100mg/dlに達するが豚、馬では50mg/dlを越えることはめずらしい⁶⁶⁾、しかし精液中にフラクトースを全く含まないか、痕跡的に過ぎない種があり、精嚢腺を有しない犬において Huggins は前立腺分泌液にグルコースを0~30mgを認めているが、著者はRoeの改良法でフラクトースの微量定量を行つた。

第7表 TH 投与による蛋白の変動
犬 No. 102.

	総蛋白mg/dl	蛋白分割%		糖蛋白分割%	
		I	II	I	II
投 与 前	710	48.2	51.8	50.2	49.8
50mg 投与 5日	820	60.3	39.7	52.1	47.9
10 50mg 投与	1,200	58.1	41.9	56.5	43.5
15	1,000	59.4	40.1	59.5	40.5
20	950	60.0	40.0	57.2	42.8
25	1,010	63.2	36.8	60.1	39.9
30	1,100	52.8	47.2	54.4	45.6
35	950	43.7	56.3	53.0	47.0
40	1,000	45.5	54.5	54.1	45.9

第8表 EB 投与による蛋白の変動
犬 No. 44. EB 0.03mg/日

	総蛋白mg/dl	蛋白分割%		糖蛋白分割%	
		I	II	I	II
投 与 前	800	43.1	56.9	51.2	48.8
投 与 後 5日	690	48.9	51.1	52.3	47.7
10	750	39.1	60.3	51.0	49.0
中 止 後 5日	610	42.1	57.9	51.3	58.7
10	660	44.4	55.6	53.4	46.6
15	840	42.3	57.7	50.5	49.5
20	850	46.7	53.3	51.3	58.7

A) 正常犬前立腺分泌液中フラクトース

1 時間分泌液中フラクトース含有量は最大 8.3mg/dl から最小 2.5mg/dl で平均 4.3mg/dl であった。

1 時間分泌液の10分間隔採取液については最初の10分間が最高濃度で漸次減少する傾向を示すが、その差は極めて小であつて、最初の30分間は可成り減少するが30分以後は極めて僅かの低下を示すのみである。1 時間の平均濃度は蛋白量と同様、最初の10分間と次の10分間の値の間に存在した (第6図犬 No. 15, 52)。

B) ホルモン剤投与並びに去勢による変動

1) 男性ホルモン投与群

TP 5~10 mg 投与では分泌液量が投与後直ちに増

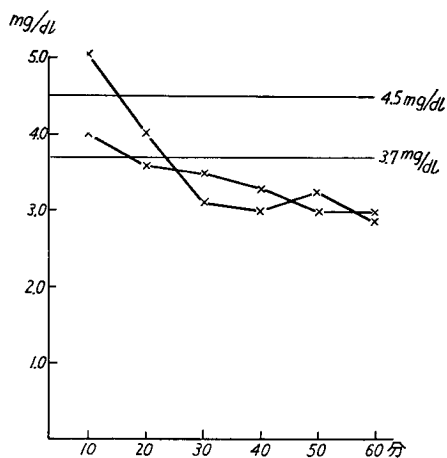
第9表 TP, EB 混合投与による蛋白の変動
犬 No. 68. TP 5.0mg, EB 0.25mg/日 投与

	総蛋白mg/dl	蛋白分割		糖蛋白分割	
		I	II	I	II
投 与 前	810	57.3	42.7	52.4	47.6
投 与 後 5日	600	56.8	43.2	50.0	50.0
10	420	43.2	56.7	53.6	46.4
15	550	51.4	48.6	54.0	46.0
20	410	53.8	46.2	41.7	58.3
中 止 後 5日	600	51.3	48.7	45.1	54.9
10	600	56.0	44.0	41.7	58.3
15	840	51.1	48.9	50.0	50.0
20	730	54.4	45.6	48.8	51.2

第10表 去勢 TP 投与による蛋白の変動
犬 No. 12. TP 5mg/日投与

	総蛋白mg/dl	蛋白分割		糖蛋白分割	
		I	II	I	II
去 勢 前	860	47.0	53.0	54.3	45.7
去 勢 後 5日	580	46.5	53.5	43.3	56.7
10	520	34.2	65.8	40.0	60.0
15	—	—	—	—	—
投 与 後 5日	890	49.7	50.3	42.3	57.7
10	950	50.0	50.0	55.2	44.8
15	1,000	52.5	47.5	62.5	37.5
20	950	55.0	45.0	58.4	41.6
中 止 後 5日	620	54.1	45.9	41.5	58.5
10	600	43.5	56.5	45.8	54.2
15	610	45.2	54.8	44.9	55.1
20	—	—	—	—	—

加を示すが、10~15日までは徐々に増加し20日目頃に急速に高値を示し中止後は直ちに投与前値になる。20, 30mg 投与では小量投与群より投与直後より増加し、中止後も増加又は高値を示し、中止後20日目でも可成り高値であつた (第11表)。



第6図 前立腺分泌液中フラクトースの時間的変動
(10分間隔採取液)

第11表 TP 投与によるフラクトースの変動
(mg/dl)

犬 No.	12	78	15	49
TPmg/日	5.0	10.0	20.0	30.0
投 与 前	2.5	5.1	4.5	2.7
投 与 後 5日	2.5	6.5	6.0	4.5
10	2.8	7.1	6.7	3.5
15	4.7	7.3	6.2	4.0
20	4.9	9.0	6.3	5.0
中 止 後 5日	2.8	5.5	8.6	6.2
10	2.8	5.6	7.9	5.5
15	2.8	5.6	8.1	3.8
20	2.6	4.0	7.1	4.0

2) 女性ホルモン投与群

EB 0.1mg 投与では5, 10日目で1/2量近くなり15日目以後は分泌量を得ず測定出来ず, 0.03mg 投与では10日目で1/2量で, 中止後も同程度の低値を持続した(第12表).

3) 男性・女性ホルモン混合投与群

20:1投与では20日目で略々半減したが, 30:1ではやや低下する程度であつた(第13表).

4) 去勢並びに男性ホルモン投与群

去勢によりいずれも低下を示すが15日目には分泌量

第12表 EB 投与によるフラクトースの変動
(mg/dl)

犬 No.	13	44
EB. mg/dl	0.1	0.03
投 与 前	4.0	6.2
投 与 後 5日	2.6	4.5
10	2.5	3.3
中 止 後 5日	—	3.5
10	—	2.9
15	—	3.1
20	—	4.5

第13表 TP, EB 混合投与によるフラクトースの変動

(mg/dl)		
犬 No.	88	50
TP mg/dl	5.0	6.0
EB	0.25	0.2
投 与 前	4.7	4.4
投 与 後 5日	3.8	4.0
10	3.1	4.6
15	2.9	4.2
20	2.4	4.0
中 止 後 5日	—	4.4
10	—	3.6
15	—	4.0
20	—	4.2

が少なく測定出来ず, TP 投与によりいずれの量においても去勢前値以上であつたが, 中止後は徐々に減少した(第14表).

第14表 去勢並びに TP 投与による
フラクトースの変動

(mg/dl)			
犬 No.	109	41	14
TP	5.0	10.0	20.0
去勢前	3.3	6.4	5.2
去勢後 5日	2.0	3.6	4.0
10	2.1	—	3.3
15	—	—	—
投与後 5日	4.3	8.0	4.7
10	4.8	7.0	4.5
15	6.3	7.2	4.6
20	6.3	7.7	7.3
中止後 5日	4.6	5.5	7.6
10	3.8	5.1	5.1
15	3.6	—	—
20	—	—	—

総括並びに考按

前立腺が外分泌腺である以上、その機能を最も良く表わすものは分泌液であることは当然であり、しかも哺乳類の中でも比較的大きく、人類の前立腺に酷似し、一塊をなし左右の側葉に区別され、老犬に於いては人類に類似した肥大症の所見を示し前立腺の基礎的研究には好個の実験動物である。即ち1937年 Zuckerman と Groome¹¹⁶⁾ が病理組織学的、病態生理的にも多少の相異はあるが嚢胞変性、汎発性腺増生、扁平化生をみる人類の前立腺肥大に極めて類似した肥大をおこす実験動物は犬のみであるとし、前立腺に関する実験動物として認められたが、それ以前に Eckhard¹⁵⁾ が初めて犬前立腺瘻を形成し、勃起神経の刺戟により前立腺分泌液を採取した。更に Farrell¹⁷⁾ の記載もあるが、これらを Huggins 等⁸³⁾ はカニューレによつて膀胱瘻を造設し Prostatic isolation operation を完成し、従来の実験より長期観察を可

能とし分泌液採取も容易且つ完全に行われた。更に会陰部の皮下に前立腺を移動し直接前立腺瘻を形成する Prostatic translocation operation などに改良し分泌能と同時に前立腺の大きさの径測も可能にしたが⁸⁷⁾、Marden 等⁷¹⁾ により膀胱瘻を造らず、前立腺を尿道膀胱両側より遊離して腹壁に直接前立腺瘻を形成するなどの努力がなされ、更に Sierp 等⁹⁴⁾ は膀胱小腸吻合により尿瘻を造設し尿路感染を少なくし長期間の生存を計った。著者は Huggins の原法にならつたカニューレを用いる方法をとつたが、陰茎包皮の切離に際し左右を同一縫合せず、遊離縫合し陰茎損傷、感染を予防する方法をとつた。

分泌液採取方法は Eckhard¹⁵⁾ によつて始められた勃起神経、下腹神経電気刺戟による方法が古くから行われており、^{50) 72) 92)} これは Orth 等に依れば下腹神経刺戟は分泌を亢進し勃起神経のそれは分泌された液を尿道内に送り出す作用のみを司るとし、電気刺戟は人類に於いても臨床的応用が試みられているが、一方 Farrell 等¹⁸⁾ により副交感神経刺戟薬物で分泌量の増加を示し、epinephrin, nicotine, acetylcholine で軽度の分泌の増加があり、pilocarpine によつて更に効果的であることが認められ、Huggins, Scott, Rosenkrantz 等は pilocarpine によつて一連の実験をなして来たが、著者も pilocarpine の静注によつて分泌液採取を行つた。Huggins⁸³⁾ は塩酸 pilocarpine 6mg を1回量として使用し、Rosenkrantz 等⁸⁶⁾ は10mg、Scott 等¹⁰⁹⁾ は体重 kg に0.7mg を用いており著者は1.0mg/kg を平均として10mg を使用した。採取時間を1時間としたのはこの程度の刺戟では1時間分泌量は数時間の80~90%を占めることから長期間の固定は犬の疲弊をきたし易いと考えたためである。前立腺分泌液中の蛋白質に関しては Huggins⁸⁴⁾ 0.8gm/dl, Walton 等¹⁰⁹⁾ の750~900mg/dl, Bartlett⁹⁾ の1.66~2.41gm/dl の報告があるが著者では300~1,180mg/dl で平均565mg/dl であり個体差が可成り認められた。同一犬において時間的推移をみると最初の10分と次の

10分以後の含有量は急速に低下した。これは Walton 等¹⁰⁹⁾によると最初の分泌液は腺腔中又多量の分泌顆粒を有する上皮細胞上端部のものであり高濃度の分泌成分を有するが時間とともに分泌顆粒の低下をみとめることと一致する。人精漿では蛋白の殆んどは熱で凝固せず、容易に半透膜を通過する所謂、Proteose であるとしている^{24) 85) 83) 87)} 著者はこの Biuret 反応を示す蛋白体が如何なる蛋白あり、その分子量の程度を究めることは出来なかつたが、これを電気泳動にて、犬血清蛋白電気泳動像と比較検討したが、犬血清蛋白は 1950年 Lewis 等⁶²⁾により、Al, α_1 , α_2 , β , $\phi+r_1$, r_2 Gl の6分割、1953年 Bogth⁷⁾により Al, α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , β_1 , β_2 , r Gl の8分割を認めているが著者も Lewis に近い分割を認めたが r_1 , r_2 分割を合わせて r として、犬前立腺分泌液の泳動像と対比すると β , r 相当分割にのみ染色帯を認めた。更に約3倍量の試料による泳動にて糖蛋白染色帯も同様 β , r 相当分割に認めたが、前立腺糖蛋白体については Seaman (1956)⁹⁶⁾ ⁹⁶⁾ が犬前立腺で PAS 染色で上皮の遠端部に染色され、人前立腺の澱粉小体で多糖類として反応する glycogen, glycoprotein の形の蛋白等を含むとし、Arcardi (1952)¹⁷⁾ も犬前立腺について腺上皮の分泌端で顆粒状の反応物質を認め、恐らく蛋白と結合した glycogen を含んでいると思われ、分泌液中にも当然この糖蛋白体が含有されると考えられたが、その量は極めて小であつた。脂蛋白質に関しては染色帯を認めることが出来ず、Blix, Tiselius 及び Svensson は血清脂質の大部分は電気泳動の蛋白分割の α , β Gl 分割に含まれるとし、Eder¹⁶⁾、Chapin¹³⁾、小林⁹⁸⁾ は血清脂質のすべては蛋白質と結合して脂質蛋白を形成して血中に存在するとしておる。分泌液中のコレステロールについて教室の宮尾⁹⁹⁾ は微量であるが 10~20mg/dl を含有しているとし、これが蛋白体との結合は明らかではないが、恐らく含有量が微量か又は遊離脂質のため電気泳動分析が出来なかつたと考えている。Moore 等⁷⁶⁾ も脂質素の存在を認めていないが、脂質炭素、磷脂質、コレ

ステロールについてそれぞれ 1.5, 0.035, 0.3 mg/gm 以下に認めている。Pretle (1948) は人前立腺の Lipid とくに Lipidprotein 代謝の研究で Sudan 好性の滴状脂肪物質を認めたが、これは腺のすべてにあるのではないので分泌物の主な構成物とは認め難いとしている。しかし Seaman (1956) は犬前立腺で Sudan B 染色による脂肪の分布を認め、分泌物の大きな構成物であるとしている。

次にフラクトースについて従来、精漿中にある精子エネルギー源として Ivanov, Emmons, Chang, Mann 等によつて重要視された。人類をはじめ多くの動物では精囊腺で産生され睪丸、副睪丸では精子運動を認めず、フラクトースは証明されていないが、ラットでは前立腺の凝固腺で産生されるとされ、精囊腺を有しない犬では恐らく前立腺にあると考えられ極めて微量に含有され、Slovtzov (1916) の分析以来、クエン酸と共に微量であると考えられているが、武田¹⁰⁷⁾ は 18mg/dl とし、Bartlett⁶⁾ は 0.6mg/dl (2.3~0.3mg/dl) としているが、著者の測定では平均 4.3mg/dl であり、時間的推移は蛋白含有量程に急速な減少をみながつたが、徐々に低下した。これは糖質が蛋白の様に Walton 等の説とやや異なるものと考えられる。

男性ホルモン(以下男性ホ)の前立腺分泌液に対する影響については、前立腺が男性ホ依存臓器であることは 1786年 Hunter が前立腺を含めた副性器、性器が睪丸に依存しており、去勢により萎縮し、一側除睪により変化しないことを記し、Moore 等 (1930)⁷⁶⁾ はラット前立腺組織変化を睪丸ホの指標とし又は睪丸抽出物の注射により去勢ラットの前立腺萎縮が回復したことを報告して以来 Lower, Callow, Deanesly (1935), Rössle, Zahler (1938), Seyle (1947) 等により前立腺の發育、重量増加に関する報告は数多い。分泌液に関しては Huggins 等^{38) 87)} によつて分泌量の増加することが報告されているが、Scott⁹⁷⁾ は未成熟犬に TP10mg/日投与で3~7日で分泌を得たとし、著者の実験に於いても 2.5, 5, 10, 20, 30mg 投与のいずれも分泌量の増加を認めたが、投与日数に

よつて異なるかも知れないが20日投与では投与量と相関々係は認められず 5.0~10mg 投与群で増加量が多く、20~30mg 投与では中枢抑制作用のためか、前者程の増加ではないが、投与中止後の減少傾向は緩慢であつた。TH に関しては testosterone が heptan 酸と結合し、エステル化され強力且つ長期間効果を示すもので depot 剤として使用されるもので10日間隔で2回投与して長期間にわたり効果を認めた。

分泌液中蛋白に関する研究は少なく、Huggins もホによる影響は除睾後 TP を投与した場合 0.6mg/dl であつたと、道中⁷⁷⁾ はボーラグラフで TP 総量 100~150mg 投与で P 蛋白波高はピークに達するが、以後下降の傾向を認めた。著者は電気泳動分析で蛋白、糖蛋白共に I 分割の増加傾向を認めた。

フラクトースについては先に記した如く多く精囊腺で産生されるため、精囊腺、精液についての男性ホによる増加の報告は多く、Mann 等により各種動物実験で認められておる。前立腺では武田¹⁰⁷⁾ がラットを用いた副性器内の果糖量の変化は Androgen の生物学的測定が可能としており、当然男性ホ投与により増加し、分泌液の場合と一致する。

女性ホの前立腺に対する作用は抗男性ホ作用と中枢抑制による間接的なもので、従つて前立腺は萎縮化し、機能低下すると考えられるが、1933年 Lacassagne⁶³⁾、David¹⁴⁾ 等のラット、マウスに対する女性ホの長期投与又は去勢と女性ホ投与による上皮細胞の化生、間質を主とする前立腺肥大の報告は数多いが、成熟犬前立腺に関しても Berg (1958)⁹⁾ は Stilboesterol 総量 450mg を90日間 (0.23~0.20mg/kg/日) 投与して肥大し組織的にも扁平化生を認め、更に老犬に総量 1,010mg を20日間投与した例では対照は肥大したにもかかわらず、変化しなかつた。これは正常犬前立腺肥大が男ホ過剰によつておこると云う説 (Rössle, Zahler 1938, Huggins, Clark 1940, Törnblom 1944) と一致するところであり、Tennissen (1956) も少量の EB では大きさそのものには変化をみないとしている。分泌量に関しても Huggins 等³⁶⁾ は

0.4~1.0mg 5日間投与で 0.1~0.4cc に減少し 23~59日で 1cc に回復している。著者の実験では10日間投与であり、0.1mg では分泌は廃絶し、0.03mg でも著明な減少を示した。蛋白量とフラクトースも減少した。フラクトースの女性ホによる減少の報告は多いが前立腺、精囊腺の蛋白分泌に関しても生体の Androgen レベルに関係し、女性ホで低下する事が Heckel 等⁴⁷⁾ Huggins⁴²⁾ によつて認められている。

男性ホ、女性ホ混合投与に関しては前記した如く女性ホは投与量と投与期間によつて前立腺は複雑な様相を示すが、一般に重量は減少し、萎縮し、分泌量は減少するが、男性ホは逆に重量を増大し組織的に腺上皮の増生、増大を示し活性化し分泌量を増加するが、これを混合投与した場合 Freund 等は男女両性ホ併用が男性ホ単独投与より効果が大であり、西村⁷⁹⁾ も男性ホ作用により増強することを認めているが長期では男ホの抑制作用ありとしている。Woodruff, Umiker (1960)¹¹⁰⁾ は女性ホ、男性ホ比が 2 : 1 になれば前立腺形態は変化しないと示した。これが直接前立腺に作用し合うのか又は他の内分泌系を通して変化を示すのかは明らかではないが、Woodruff, Perez-Mesa¹¹¹⁾ は垂剔ラットに於いて前立腺は著明に萎縮するにもかかわらず女性ホ対男性ホが 2 : 1 ではほぼ正常にあり、去勢によつても 2 : 1 で最低限界の正常値にあつた。亀甲⁶⁰⁾ はラットで男性ホ対女性ホ、20 : 1 では TP 1回投与量 0.5mg、総量 4mg では副性器は萎縮しているが 8mg では萎縮せず 30 : 1 では 4mg でも萎縮を防止した。Huggins³⁶⁾ は女性ホが男性ホ投与による分泌量の増加の効果を除去する即ち分泌量を一定の状態にする所謂 plateau は EB 0.4mg, TP 10mg (1 : 25) であるとし、女性ホをこれ以上増加すると分泌量は減少する。著者の場合 1 : 20で著明な減少を認め、1 : 30の場合も可成り減少したが、略々 plateau に近い分泌量を得た。蛋白量も 1 : 20では減少したが、1 : 30では一定の変化をみず、泳動分割にも変化が少なかつた。去勢により前立腺が萎縮することは当然であり、これは男性ホ投与により可逆的で

ある。即ち10日後にすでに全例に 1ml 以下となり TP 5, 10, 20mg 投与で投与量の多い程、去勢前量又はそれ以上に増加し、中止後は急速に減少した。フラクトースは去勢により低下するが10~15日で分泌量が少なく測定不能であるが Mann 等^{40) 66) 67)} は去勢ラット、兎で精液果糖量が2週間で殆んど消失し TP により回復をみとめているが本実験では TP 投与量による差は認められなかった。武田¹⁰⁷⁾ は果糖量の変動は体内男性ホ活性度に応じて極めて忠実に反応し副性器重量より鋭敏且つ高度であると報告しているが著者は前立腺分泌液量が最も鋭敏に反応することを認めた。

蛋白について Proter 等⁸⁴⁾ はラットを去勢すると精囊腺の全窒素量は減少し TP により重量増加以上に増加を認めている。Gassnes 等^{30) 48)} は牛精液の遊離アミノ酸が去勢後3週間で消失し TP により回復するがアラニン以外は低値としており、分泌液中蛋白も去勢により減少し TP により回復の傾向を認めた。

結 語

犬を実験動物とし Huggins の方法に従って前立腺分泌液を経尿道的に採取し、分泌液量、蛋白、フラクトースについて無処置犬並びに性ホの影響について検討した。

1) 分泌液量に関しては塩酸 pilocarpine 1 回刺戟では最初の1時間に92.5~78.3%の分泌量を得、1時間分泌液は1相性又は2相性の分泌相を示した。頻回刺戟では漸減するが、resting fluid は余り変化を認めなかった。

2) 分泌液中蛋白は平均 565mg/dl であり、

1時間分泌液中、最初の10分間が高濃度であり以下激減し、30分以後は漸減状態であつた、電気泳動により血清蛋白の β , γ G1 相当に分割を認め I, II 分割とし平均 45.3, 54.7% であり、糖蛋白は I 分割52.4, II 分割47.6%であつたが、然し脂蛋白は認め得なかつた。

3) フラクトースは平均 4.3mg/dl 含有されており1時間分泌液中の時間的変動は軽度ながら減少を示した。

4) 男性ホによつて分泌量は増加し、蛋白、フラクトース量も増加し、電気泳動において蛋白、糖蛋白共に I 分割の増加を認めた。分泌量は TP 5~10mg 毎日投与で最大効果を示したが、蛋白、フラクトースは投与量によつて余り差はなかつた。

5) 女性ホでは男性ホと逆の成績を示したが混合投与では男性ホ対女性ホ20:1では分泌量も低下し、女性ホ作用が優位を示したが30:1では plateau に近い成績を得た。

6) 去勢により分泌量は10日目まで全例が 1ml 以下となり TP 投与で回復するが 20mg 投与で最六であつた。蛋白、フラクトースも平行した値を示した。

(本稿の要旨は第15回西日本皮泌尿科連合地方会、第8回日本不妊学会総会で報告し、第52回日本泌尿器科学会総会の宿題報告の一部として報告した。なお本研究は昭和38年度文部省科学研究費を受けた一部であることを記して謝意を表する)。

御指導、御校閲を賜つた恩師加藤教授に深謝致します。

参考文献は次編に一括する。

(1965年1月25日受付)