腎と性ホルモンの關聯

第2篇 女性ホルモンの腎に對する影響

北海道大學醫學部皮膚科泌尿器科教室
(主任 岩下健三教授)

小 野 基

THE RELATIONSHIP BETWEEN KIDNEYS AND SEX HORMONES

II. EFFECT OF FEMALE SEX HORMONES ON THE STRUCTURE OF THE KIDNEY

Motoi Ono

From the Dermato-Urological Department, Medical Faculty, Hokkaido University, Sapporo.

(Director: Prof. K. Iwashita)

(本論文の要旨は昭和21年第34回及び昭和23年第36回日本泌尿器科學會總會で發表した)

II. Effect of female sex hormones on the structure of the kidney in intact rats.

Two estrogens, natural and synthetic estrogen, and corpus-luteum extract were used in my experiments.

(1) Experiments indicate that estrogens given during a period of 2 weeks cause decrease of kidney weight. Histologically such kidneys are characterized by slight degenerative change in the epithelium of tubules and glomerulus. Such effect are more remarkable in the natural estrogen than the synthetic estrogen.

(2) Corpus-luteum extract causes enlargement of the kidney, increase in the weight of the kidney and, in this respect, acts synergistically with simultaneously given androgen but antagonizes estrogen.

I. 緒 言

余は本論文の第1篇に於て男性ホルモンの腎に對する影響に就いて記述した。即ち男性ホルモンは腎に對しては、他の實質性臓器に對するのとは稍々趣を異にし、或程度特殊選擇的に作用してその肥大を促す事を述べた。然らば同じ性ホルモンの一つである女性ホルモンも又腎に對して何等か特殊な影響を與えるのでなからうかと言う事が當然疑問になつて来る。

女性ホルモンの臨床上の應用は活潑な動きを示して來て居り、婦人科的な應用にとゞまらず皮膚科等他の領域に於ても盛に使用され殊に最近 Huggins (1946) 等が前立腺癌の卵胞ホルモン療法を發表して以來、女性ホルモンと泌尿器系との關聯も漸く世の注目をあびる様になつて來た。然るに

女性ホルモンの腎に對する影響に關してはその報告が意外に少い。

此處に於て余は邦製の種々な女性ホルモンの腎に對する形態學的影響を矢張りラツテで實驗し稍々興味ある結果を得たので此處に記述し併せて卵巣摘出の腎に對する影響について述べようと思う。

II. 文獻概要

卵巣より產出される女性ホルモンにはその生理作用の上から二種類に分けられる。即ち卵巣濾胞から作られる卵胞ホルモンと卵巣黃體からの黃體ホルモンとである。

現在女性ホルモンと總稱されて居るものの中には、上記天然の卵胞、黃體兩ホルモンの他に合成の黃體ホルモンである progesterone 及び stilbe-

strolの如く合成物質で卵胞ホルモン様の生理作用を有する一連の化合物がある。

以下順次天然卵胞ホルモン、合成卵胞ホルモン様物質及び黄体ホルモン等の腎に対する影響に關する内外の文献を概観しよう。

先ず天然卵胞ホルモンの對腎影響では Burrows and Kennaway (1935), Gardner (1935)が oestriol をマウスに用いて尿管擴張と水腎症が起る事を報告し, Selye and Stevenson (1940)も又 estradiolの大量をマウスに長期間用いて腎實質の萎縮による腎重量の減少と水腎症が起る事をのべ、更にラツテについても實驗し腎重量の減少と腎實質の退行變性が起る事を報告して居る。

Korenchevsky and Ross (1940)も又 estradiol 及びそのエステルに依つてラツテの細尿管擴張と上皮細胞の退行變性を認めて居る。

次に合成卵胞ホルモン様物質の對腎影響に關しては, Selye (1940) は stilbestrol をマウスに用いて質的には estradiol と同様であるが量的には之より強い變化を起すと述べて居る。又大量の stilbestrol を長期に亘つて投與すると肝及び腎、副腎等の脂肪變性を起す事に關しては Gurumbrecht, Loeser (1939), Lacassague (1938), Loesser (1939)以下多數の報告がある。

次に黄体ホルモンの影響に關しては, Selye and Stevenson (1940)がマウスに合成の progesteron を投與して腎重量の著明な増加を認め、更にラツテでも腎の肥大が起ると述べて居る。然るに Dill and Isenhour (1940)は家兎に progesteron を投與しても腎には特別な變化はなかつたと述べて居る。

最後に卵巣摘出の腎に対する影響に關しては, Selye(1940)はマウスに Korenchevsky and Ross (1940)はラツテで何れも特に腎に變化を認めないと述べて居る。

翻つて本邦では寺田氏(1927)は粗製の卵胞ホルモんでラツテの腎が退行變性を起す事を報告し、伊藤正雄氏及びその協同研究者(1942)が天然卵胞ホルモン及び合成卵胞ホルモン様物質の肝及び腎に対する影響をラツテで比較検討し大量、長期間

の投與では何れも肝、腎に變性を起し、この作用は合成卵胞ホルモン様物質の方に著しいと述べて居る。

黄体ホルモンの對腎影響に關しては本邦では未だその報告が認められない。

卵巣摘出の影響に關しては増井、田村氏等(1926)の研究があり、家兎の腎に殆ど影響がないと述べて居る。

III. 實驗方法

女性ホルモンに依る實驗は前篇で述べた男性ホルモンの場合と全く同様に行つたので此處では省略する。

IV. 實驗成績

〔I〕 卵胞ホルモンの影響

a) 尿性卵胞ホルモン(オバホルモン)

オバホルモン(帝國臓器)を使用したか、これは妊娠の尿より結晶狀に分離した oestrone 劑で 1.0 cc中には該ホルモン 1.0mgを含有し 10,000國際單位の力價を有する。

3群のラツテを用い、オバホルモンを試獸の體重 100 g 毎に、第1群には 2,000 單位(0.2mg)、第2群には 250 單位(0.025mg)を、共に 2 週間連日注射し、他の 1 群には對照としてオバホルモンの溶媒であるオリブ油を同様に注射した。斯くて最終注射の翌日屠殺した試獸に就て第1篇の男性ホルモンの場合と全く同様に検査した。

其の結果は表示(第1表)の如し

1) 體重: オバホルモン注射の 2 群では増減まちまちであるが、平均すると大量群では稍々減じ少量群では僅かに増しているが、對照群では揃つてかなり増加して居た。雌雄の間には 3 群共に相違は認められない。

2) 腎の重さ、大いさ: 重さはオバホルモン注射の 2 群では稍々減じ殊に大量群に稍々著しい。

各群の腎の重さを體重と腎重量の關係曲線(第I篇の第1圖参照)の上ののせてみると、大量群では曲線より下方にあるが、少量群及び對照群では略々曲線上にある。即ち大量群では腎の萎縮が體重の減少に比して稍々上廻つて居る。雌雄の間には 3 群共に相違が認められない。腎の大いさは

第1表 尿性卵胞ホルモン(オバホルモン)の腎に對する影響

操作 體重 每 100 g	番 號	性 別	體 重 (g)		腎 重 量 (mg)			腎長徑 (mm)		腎短徑 (mm)		腎 厚 (mm)	
			前	後	右	左	合 計	右	左	右	左	右	左
オバ ホル モン 2000 單位	1	♂	220.0	220.0	720.0	984.0	1704.0	17.0	18.5	9.5	10.5	7.5	9.0
	2	♂	210.0	205.0	943.0	960.0	1903.0	16.0	16.5	9.0	9.0	8.0	8.5
	3	♀	150.0	140.0	610.0	590.0	1200.0	15.0	14.0	8.5	8.5	7.5	7.5
	4	♀	120.0	126.0	540.0	550.0	1090.0	13.0	13.5	8.5	8.5	8.5	8.0
	平 均		175.0	172.8	737.1			15.4		8.9		8.1	
オバ ホル モン 250 單位	5	♂	205.0	200.0	970.0	940.0	1910.0	16.5	17.0	11.5	11.0	8.5	8.5
	6	♂	200.0	200.0	970.0	965.0	1935.0	16.5	17.0	10.0	9.5	7.5	8.0
	7	♀	190.0	183.0	700.0	715.0	1415.0	16.5	16.5	9.5	9.5	7.0	8.0
	8	♀	135.0	138.0	627.0	620.0	1247.0	16.5	17.0	8.5	9.5	8.0	7.0
	平 均		182.5	180.3	810.9			16.7		9.9		7.7	
對照 オリ ーブ 油 0.2cc	9	♂	220.0	225.0	1005.0	995.0	2000.0	18.5	18.5	10.0	10.5	8.4	8.0
	10	♂	220.0	220.0	1015.0	1020.0	2035.0	19.5	18.5	11.0	11.0	10.0	11.0
	11	♀	160.0	165.0	680	650.0	1330.0	15.5	15.0	9.0	7.5	8.0	8.0
	12	♀	130.0	135.0	610.5	615.0	1225.0	15.0	14.5	8.5	8.0	7.5	7.5
	平 均		182.5	186.3	823.7			16.9		9.4		8.6	

第2表 尿性卵胞ホルモン(オバホルモン)の腎に對する影響

腎 所 見		オ バ ホ ル モ ン								對 照 (オリーブ油 0.2cc)			
		2000 單 位				250 單 位							
		1 ♂	2 ♂	3 ♀	4 ♀	5 ♂	6 ♂	7 ♀	8 ♀	9 ♂	10 ♂	11 ♀	12 ♀
皮質細尿	潤 濁 腫 脹	++	++	+++	++	+	+	+	+	—	±	±	—
管上皮	崩 壊 脫 落	+	++	++	++	+	+	±	±	—	—	—	—
細 尿 管 擴 張		++	+++	++	++	++	++	++	++	—	+	±	—
絲 毳 體 萎 縮		++	+	+	+	±	±	±	+	—	—	—	—
間 質 結 締 織 増 殖		++	+	++	++	+	±	+	+	—	—	—	—
充 血		—	+	—	—	+	±	—	—	—	+	±	±
細 胞 浸 潤		—	±	—	±	±	—	—	—	±	+	±	—

重さに平行して小さくなつて居る。

3) 組織學的所見：(第2表, 第1, 2, 3, 4圖)
先ず腎では皮質が髓質に移行する部の細尿管々腔の著明な擴張が認められ(第1圖)更にこの部の上皮は著しく萎縮し、一部細胞の崩壊脱落が見られる。次に絲毳體は全體として稍々萎縮し、蹄係を形成する毛細血管の境界は不鮮明となり、上皮細胞も稍々萎縮し、一部硝子様變性の像も見られる。然るに一方比較的正常な絲毳體は却つて代償性に肥大している。即ち萎縮した絲毳體の中に大きくなつたものが點在し全體としてみると大小不同の像を呈している(第2圖)。その他曲細尿管上皮の一部は潤濁腫脹し細胞の崩壊脱落も見られる(第3圖)。間質に於ては結締織の増殖がかなり著明に認められるが、結締織の細胞自身は萎縮濃染し明かに萎縮像が見られる(第4圖)。而してかゝる所

見は腎重量の減少に一致して少量群より大量群にかなりより著明であり、又大量群ではつきり見られた間質結締織増殖は少量群には殆ど見られない。雌雄の間には特に相違はないが強いて云えば大量群では雌に稍々より著しい。

對照群には如上の變化は全く認められない。他の實質臓器である肝、脾及び心臓等には對照との間に相違が認められない。

b) 合成卵胞ホルモン様物質(オイベスチン)
オイベスチン(武田)を使用したか、これは stilbestrol の para の位置に carboethoxyl基を有する合落劑で、その 0.5cc中には該物質 1.0mg を含有し20,000單位の力價を有する。

3群のラツテを用い、オイベスチンを體重100g毎に第1群には1日2000單位(0.1mg)、第2群には200單位(0.01mg)を共に2週間連日皮下注射

尿性卵胞ホルモン(オバホルモン)の影響

第 1 圖

オバホルモン Pro. 100 g 2000単位

No. 2 ♂ 210 g

細尿管擴張高度(Ⅲ) 細尿管上皮崩壊脱落軽度(++)

第 2 圖

オバホルモン Pro. 100 g 2000単位

No. 1 ♂ 220 g

糸球體萎縮軽度(++) (糸球體大小不同)

し、残る1群には上記2群の対照として胡麻油を同様に注射した。斯くて最終注射の翌日屠殺した試獣に就てオバホルモンの場合と同様に検査した。

その結果は表示の如し(第3表)

1) 体重: オイベスチン注射の2群では増減まちまちで平均すると大量群では稍減じ、少量群では僅かに増しているが、対照群では揃つてかなり増加している。雌雄の間には3群共に大差は認められず、体重の變化はオバホルモンの際と略と同程度である。

2) 腎の重さ及び大きさ: オイベスチン注射の

2群では重さが対照より稍減じて居る。各群の腎の重さを体重と腎重量の関係曲線の上にのせてみると、大量群、少量群共に曲線より下にあるが対照群では略と曲線上にある。即ちオイベスチン注射群では腎の重さの減少は体重の減少度に比例して稍と上廻つて居る。

腎の大きさの減少は重さの減少に略と平行して居る。兩群共に雌雄の間に殆ど變化は見られない。

3) 組織學的所見(第4表, 第5, 6圖): 先ず腎では最も明かな變化は曲細尿管上皮の潤濁腫脹で管腔はせばめられ更に一部の上皮は崩壊脱落して居る。次に著明なのは糸球體の變化で、全體として稍と萎縮し、蹄係を形成する毛細管も萎縮している。一方比較的正常な糸球體は却つて肥大し全體としてみると糸球體の大小不同が見られる。次に髓質と皮質の結合部に於ける細尿管擴張及び上皮脱落が見られるがこの變化は軽度である。オバホルモンの際かなり著明に認められた間質結締組織の増殖は全く認められない。以上の變化は少量群より大量群に稍とより著しく、雌雄の間では少量群では略と同程度、大量群では雌に稍と著しいかと思われる。

第 4 圖

オバホルモン Pro. 100 g 2000単位

No. 4 ♀ 120 g

間質結締組織増殖(++) 軽度

第3表 合成卵胞ホルモン様物質(オイベスチン)の腎に對する影響

操作 體重 每 100 g	番 號	性別	體 重		腎 重 量 (mg)			腎長徑 (mm)		腎短徑 (mm)		腎 厚 (mm)	
			前	後	右	左	合 計	右	左	右	左	右	左
オイ パス チン 2000 單位	1	♂	195.0	185.0	840.0	862.0	1702.0	17.5	16.5	10.5	10.5	8.0	8.5
	2	♂	165.0	170.0	684.0	662.0	1346.0	16.0	16.0	10.0	9.5	8.0	7.0
	3	♀	200.0	195.0	823.0	805.0	1628.0	17.0	16.0	10.0	9.5	8.0	7.0
	4	♀	150.0	145.0	643.0	665.0	1308.0	16.0	15.5	9.5	9.0	7.5	7.5
	平 均		177.5	173.7	748.0			16.3		9.8		7.6	
オイ パス チン 200 單位	5	♂	200.0	215.0	925.0	905.0	1830.0	18.0	17.0	11.0	12.0	8.5	8.0
	6	♂	150.0	145.0	690.0	610.0	1300.0	15.5	16.0	10.0	9.0	6.5	7.0
	7	♀	195.0	190.0	750.0	735.0	1485.0	15.5	15.5	10.5	10.5	7.5	6.5
	8	♀	140.0	145.0	660.0	620.0	1280.0	15.0	16.0	10.0	9.5	7.0	7.5
	平 均		171.2	173.7	736.8			16.0		10.2		7.2	
對照 胡麻 油 0.1cc	9	♂	200.0	215.0	940.0	960.0	1900.0	19.0	18.5	13.0	12.5	8.0	8.0
	10	♂	130.0	140.0	670.0	730.0	1400.0	15.5	15.5	11.0	11.0	7.0	7.5
	11	♀	195.0	215.0	920.0	930.0	1850.0	18.0	17.5	10.5	10.5	8.0	8.0
	12	♀	140.0	160.0	730.0	710.0	1440.0	16.0	16.5	11.0	11.0	7.0	7.5
	平 均		166.2	182.5	823.7			17.0		11.3		7.6	

第4表 合成卵胞ホルモン様物質(オイベスチン)の腎に對する影響

[illegible]

合成卵胞ホルモン様物質(オイベスチン)の影響

第5圖 (腎皮質)

オイベスチン

(Pro. 100 g 2000単位)

No. 1 ♂ 195 g

- 1) 曲細尿管上皮
 - a) 濁濁腫脹 中等度(++)
 - b) 崩壊脱落 中等度(++)
- 2) 糸球體萎縮 軽度(+)

對 照

(ゴマ油 0.1cc)

No. 9 ♂ 200 g

正 常

第6圖 (腎髓質)

オイベスチン

(Pro. 100 g 2000単位)

No. 1 ♂ 195 g

- 1) 髓質細尿管擴張
 - 軽度(+)
- 2) 髓質細尿管上皮崩壊
 - 脱落 中等度(++)

對 照

(ゴマ油 0.1cc)

No. 9 ♂ 200 g

正 常

腎以外の實質臓器では脾及び心臓では對照との間に相違はないが、肝臓では大量群にのみ軽度の鬱血、肝細胞の空胞形成、或は濁濁腫脹が認められる。

以上オイベスチン注射による組織學的所見を前述のオバホルモンの場合と比較してみると、曲細尿管上皮の濁濁腫脹、崩壊脱落は前者に著しく、糸球體の變化は兩者略々同程度、皮質、髓質移行部の管腔擴張は後者が著しい。然しオバホルモンの際に著明に認められた間質結締組織の増殖はオイベスチンの際には認められないので綜合して觀察すると腎に對する作用はオバホルモンよりオイベスチンの作用は稍々より軽度である。然し肝臓に對してはオバホルモンの際に認められなかつた軽度の退行性病變がオイベスチンの際には現れている。

〔II〕黄體ホルモン(ルテインール)の影響

腺性の黄體ホルモンであるルテインールを使用した。之は牛の黄體より抽出したもので、その1.0 ccは牛の黄體0.2 g に相當する。

3群のラツテを用い、ルテインールを試獸の體重100 g 毎に、第1群には1日1.0cc、第2群には0.1ccを共に2週間注射し、残る1群には上記2群の對照として生理食鹽水を全く同様に注射した。

斯くて最終注射の翌日屠殺した試獸に就て卵胞ホルモンの場合と同様に検査した。

その結果は表示(第5表)の如し

1) 體重：各群共に増減まちまちであつたが平均すると、大量群のみ増加し、少量群及び對照では減じて居る。

2) 腎の重さ、大いさ：重さはルテインールの大量群のみ稍々増加し、少量群では對照と相違がない。各群の腎の重さを、體重と腎重量の關係曲線にのせてみると大量群では曲線より上方にあるが、少量群及び對照群は曲線上にある。

腎の大いさは腎重量に略々平行して大量群のみ稍々大きくなつて居る。かゝる影響は大量群の雌に稍々著しい。

3) 組織學的所見：(第6表、第7、8圖)大量群

第5表 腺性黃體ホルモン(ルテインール)の腎に對する影響

操作 體重 每 100 g	番 號	性 別	體 重 (g)		腎 重 量 (mg)			腎長徑 (mm)		腎短徑 (mm)		腎 厚 (mm)	
			前	後	右	左	合 計	右	左	右	左	右	左
ルテ イノ ール 1.0cc	1	♂	270.0	265.0	1258.0	1301.0	2559.0	19.5	18.5	11.5	12.5	9.5	9.5
	2	♂	105.0	120.0	615.0	626.0	1241.0	14.0	15.0	8.5	9.0	7.0	7.5
	3	♀	185.0	190.0	888.0	827.0	1715.0	17.5	18.0	10.5	10.0	8.5	7.5
	4	♀	140.0	160.0	838.0	830.0	1668.0	17.5	17.0	10.0	10.0	8.5	8.0
	平 均		175.0	183.7	897.8			17.1		10.2		8.2	
ルテ イノ ール 0.1cc	5	♂	260.0	255.0	1120.0	1122.0	2242.0	20.0	20.5	12.5	11.0	8.5	9.0
	6	♂	150.0	160.0	776.0	729.0	1505.0	17.5	16.5	9.0	9.5	8.0	7.5
	7	♀	140.0	130.0	671.0	660.0	1331.0	16.0	17.0	9.5	9.5	7.5	6.5
	8	♀											
	平 均		183.3	181.6	846.3			17.9		10.1		7.8	
對照 生理 的食 鹽水 1.0cc	9	♂	275.0	255.0	1316.0	1276.0	2592.0	20.0	21.0	12.0	11.5	9.0	9.5
	10	♂	130.0	130.0	608.0	635.0	1243.0	15.5	17.5	9.0	8.5	7.0	7.5
	11	♀	185.0	180.0	780.0	718.0	1498.0	16.0	18.5	10.5	10.0	8.0	8.0
	12	♀	125.0	145.0	707.0	723.0	1430.0	17.0	16.0	9.5	10.0	8.0	7.5
	平 均		178.7	177.7	845.3			17.6		10.0		8.0	

第6表 腺性黃體ホルモン(ルテインール)の腎に對する影響

腎 所 見	ル テ イ ノ ール							對 照			
	1.0cc				0.1cc			食 鹽 水 1.0cc			
	1 ♂	2 ♂	3 ♀	4 ♀	5 ♂	6 ♂	7 ♀	9 ♂	10 ♂	11 ♀	12 ♀
絲毯體肥大	+	±	+	+	+	+	+	—	—	—	±
曲細尿管上 皮肥大	±	—	+	+	±	±	±	—	—	—	—
充 血	+	++	++	++	+	±	+	±	—	—	±
Bowmann 囊上皮肥大	—	±	—	—	—	±	±	—	—	—	—
細胞浸潤	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
退 行 變 性	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

腺性黃體ホルモン(ルテインール)の影響

第 7 圖

ルテインール(Pro. 100 g 1.0cc)
No. 3 ♀ 185g

- 1) 曲細尿管上皮肥大 輕度(+)
- 2) 絲毯體肥大 輕度(+)
- 3) 充血 中等度(++)

第 8 圖

對 照
(Pro. 100 g 1.0cc)
正 常

では軽度ではあるが絨毯體の肥大，曲細尿管上皮肥大が認められ，更に腎全體に亙るかなり著明な充血が認められる．しかして卵胞ホルモンの際に見られた細尿管擴張，瀾濁腫脹，上皮の崩壊脱落の如き退行變性の像は全く見出されない．

上記の所見は大量群に見られたもので少量群ではその程度が著しくより軽度である．雌雄の間では大量群では雌に稍より著明であるが，少量群では略と同程度である．

腎以外の實質性臓器である肝，脾，心臓等には對照との間に相違は見出されない．

〔III〕 卵巢摘出の影響

2群の雌ラツテを用い，1群では兩側の卵巢を摘出し，他の1群には對照として同様の皮膚切開のみを行つた．術後2週間を経て試獸を屠殺し，女性ホルモン注射の際と全く同様に検査した．

その結果は表示(第7表)の如し

1) 體重：卵巢摘出群では稍と減じたが，對照では反對に増加している．

2) 腎の重さ，大いさ：卵巢摘出群では對照より稍と軽く，小さいが腎の重さを，體重と腎重量の關係曲線にのせてみると兩群共略と曲線上にあり腎重量は體重の減少と平行している．

3) 組織學的所見：對照との間に，腎，肝，脾

第7表 卵巢摘出の腎に對する影響

操作	番號	體 重 (g)		腎 重 量 (mg)			腎長徑 (mm)		腎短徑 (mm)		腎 厚 (mm)	
		前	後	右	左	合 計	右	左	右	左	右	左
卵巢 摘出	1	115.0	110.0	538.0	545.0	1083.0	16.5	16.5	8.5	8.5	7.0	7.5
	2	110.0	105.0	525.0	526.0	1051.0	16.0	16.5	8.0	8.0	7.5	6.5
	3	110.0	105.0	548.0	517.0	1065.0	16.5	16.0	8.5	8.0	7.5	7.0
	4	105.0	100.0	506.0	510.0	1016.0	16.0	15.5	7.0	8.0	6.5	6.0
	平均	110.0	105.0	526.8			16.1		8.1		6.9	
對照	5	120.0	120.0	535.0	543.0	1078.0	16.5	17.0	8.5	8.0	7.0	7.5
	6	115.0	115.0	527.0	518.0	1045.0	16.0	16.0	8.5	8.0	7.0	7.0
	7	110.0	115.0	548.0	529.0	1077.0	16.5	16.0	8.0	8.0	7.5	7.0
	8	110.0	115.0	518.0	515.0	1033.0	16.0	16.0	8.0	7.5	6.5	6.5
	平均	113.2	116.2	529.2			16.2		8.0		7.0	

第8表 卵巢摘出の腎に對する影響

腎 所 見	卵 巢 摘 出				對 照			
	1	2	3	4	5	6	7	8
曲細尿管上皮萎縮又は肥大	—	—	—	—	—	—	—	—
絨毯體萎縮又は肥大	—	—	—	—	—	—	—	—
Bowmann 囊萎縮又は肥大	—	—	—	—	—	—	—	—
髓質細尿管上皮萎縮又は肥大	—	—	—	—	—	—	—	—
腎 充 血	—	—	+	—	+	—	+	—
退行變性(上皮脱落)	—	±	±	—	—	—	±	±

及び心臓共に相違は認められない．

V. 總 括

1) 卵胞ホルモンの影響

a) 尿性卵胞ホルモン(オバホルモン)

正常成熟ラツテに體重 100 g 毎に 1 群には 2000 單位，他群には 250 單位を 14 日間毎日注射したが體重は大量群では，稍と減じ少量群では僅かに増加し，雌雄の間に相違は認められなかつた．

腎の重さは稍と減じ，特に大量群の方に稍と著しく且つこの減少は體重の減少度に比例して大量群ではそれを稍と上廻つていたが，少量群では略と平行して居り，兩群共に雌雄の間には相違が見出されなかつた．

腎の大いさの減少は如上重さの減少に略と平行していた．

腎を組織學的にみると，上記減少は細尿管々腔

の擴張、皮質細尿管上皮の濁濁腫脹、崩壊脱落、絲毬體の萎縮間質結締組織の増殖等に基いており、之等の變化は腎重量の減少に一致して少量群より大量群にかなりより顯著にして、雌雄間には兩群共に殆ど相違はなかつたが強いて云えば大量群では雌により著しかつた。

肝、脾、心臓等には、對照との間に相違は殆ど認められなかつた。

b) 合成卵胞ホルモン様物質(オイベスチン)

正常成熟ラツテに體重 100 g 毎に 1 群には 2000 單位、他群には 200 單位を 14 日間毎日皮下注射したが、體重はオバホルモンの時と同様に大量群では稍と減じ、少量群では僅かに増加し、その程度もオバホルモンの時と大差がなく、雌雄の間にも殆ど相違は見出されなかつた。

腎の重さもオバホルモンの時と同様に兩群共に稍と減じ、特に大量群の方に稍と著しく、且つこの減少が大量群では體重の減少度に比例しそれより稍と上廻つていたが、少量群では體重と略と平行し、兩群共に雌雄間に殆ど相違の見出されなかつた事等何れもオバホルモンの場合と同様であつた。

腎の大きさの減少は如上重さの減少に略と平行していた。

腎を組織學的にみると、この減少は細尿管々腔の擴張、皮質細尿管上皮の濁濁腫脹、崩壊脱落絲毬體萎縮等オバホルモンの際と同じ性質の病變に基いていたが、オバホルモンの際と比べ細尿管上皮の濁濁腫脹、崩壊脱をはかなりより著しく、細尿管の擴張は却つてより軽く、又間質結締組織の増殖は殆ど認められなかつた。而してかゝる變化は腎重量の減少に一致してオバホルモンの場合と全く同様に少量群より大量群に稍とより顯著にして雌雄の間には兩群共に殆ど相違は見出されなかつたが、強いて云えば大量群では雌に稍とより著しかつた。

脾、心臓には對照との間に相違は認められなかつたが、肝では大量群に軽い鬱血、肝細胞の空胞形成或は濁濁腫脹が見られる。

2) 腺性黄体ホルモン(ルテインール)の影響

正常成熟ラツテに體重 100g 毎に 1 群には 1.0cc、他群には 0.1cc を 14 日間毎日皮下注射したが、體重は大量群では稍と増加し、少量群では稍と減じ兩群共に雌雄の間には相違は見出されなかつた。

腎の重さは、少量群では殆ど相違はなく又雌雄間でも殆ど相違は見出されなかつたが、大量群では對照より稍と増加し、且つこの増加は體重の増加度に比例してそれを稍と上廻つて居り且つ雄より雌に稍とより著しかつた。

腎の大きさの變化は如上重さの變化に略と平行していた。

腎を組織學的にみると、大量群に於ける上記増大は男性ホルモン、特にその合成剤に酷似して曲細尿管上皮及び絲毬體の極輕度の肥大、腎全體に互れる輕度の充血に基いて居り、又少量群に於ても著しくより輕度ではあつたが絲毬體の肥大、充血等が見られ、且つ注目すべきは退行變性像は殆ど見出されなかつた事である。而してかゝる變化は腎重量の變化に一致して、少量群では雌雄間に殆ど相違は見出されなかつたが、大量群では雄より雌に稍とより著明であつた。

肝、脾、心臓等には對照との間に相違は殆ど認められなかつた。

即ち以上より自明の如く卵胞ホルモンの場合とは全く異なり、退行變性の像は殆ど見られず、同じ女性ホルモンでありながら却つてどちらかと云うと極めて微弱ではあるが第 1 篇で述べた男性ホルモン殊にアモリジンの極めて少量 (0.015mg) を用いた場合に稍と近い影響が見られた。

3) 卵巣摘出の影響

兩側の卵巣摘出 14 日後の成熟ラツテでは、體重は稍と減じたが、腎には肉眼的にも組織學的にも對照との間に特記すべき相違は見出されず、又、肝、脾、心臓等にも特に著變は見出されなかつた。

VI. 考 按

余は各種女性ホルモンの腎に對する形態學的影響を検索したが、以下その種類及び各製剤による對腎影響の量的、質的相違、卵胞、黄体ホルモンの對腎作用の拮抗性、男性ホルモンとの比較等、二、三の點に關して聊か考按してみたいと思う。

1) 各種女性ホルモンの對腎影響の相違

a) 卵胞ホルモン： 卵胞ホルモンには自然界から分離された各種天然卵胞ホルモンと化學的に合成された合成卵胞ホルモン様物質があげられる。

先ず天然卵胞ホルンとしては妊婦尿或は妊馬尿から分離された oestrone, oestriol, equillin, hipplin, epuilenin 及び oestradiol 等があるが、今回余が用いたオバホルモンは上記天然卵胞ホルモンの中では代表的な oestrone の製劑である。

オバホルモンに依つては細尿管々腔の擴張、細尿管上皮の瀾濁腫脹、崩壊脱落、更には間質結締織の増殖等腎にかなりの程度の退行變性を認めた。

之を従來の文獻に現れた成績と比較して見ると先ず Korenchevsky and Ross (1940) はラツテに oestrone を用いて細尿管上皮の軽度の退行變性が起ると述べ、更に oestradiol のエステルを稍々長期に亙つて用いて腎の皮質と髓質との結合部に於ける細尿管が嚢狀に擴張し、上皮細胞も萎縮し一部稍子樣變性を示した事を報告して居る。Selye (1940) も oestradiol をマウス及びラツテに用いて體重、腎重量の減少を認め、更に長期しかも大量に依つては水腎症及び之に伴う腎の著明な退行變性を認めて居る。又 Burrous and Kennaway (1934) もマウスに oestriol を用いて水腎症を起した事を報告して居る。

本邦に於ても伊藤正雄氏等 (1942) がラツテに oestrone 及び oestradiol を用いて共に細尿管上皮の萎縮と小空胞形成を認めて居り、その影響は後者により著明な變化を認めたと述べて居る。要するに天然卵胞ホルモンの中では oestrone の對腎作用は oestradiol や oestriol より弱い事が分る。しかも尙今回の余の実験によれば腎にかなりの程度の器質變化を與えるものであつて、この事實は今後オバホルモンの臨床應用に對して一つの重要な示唆を與えるものである。

合成卵胞ホルモン様物質としては stilbestrol が代表的なものとされて居るが、今回余が用いたオイベスチンは stilbestrol のヂエステル製の製劑である。

オイベスチンに依つては前述の如く、ラツテの

腎は萎縮し組織學的には細尿管上皮の瀾濁腫脹、崩壊脱落、更に軽度の細尿管々腔擴張が認められ肝にも軽度の退行變性の像が認められた。之を従來の文獻に現れた成績と比較してみると、先ず、Loeser (1933) は stilbestrol には肝臓、副腎及び腎に對して毒作用があり、腎では細尿管上皮の退行變性が起る事を記載して居る。

Selye (1940) は stilbestrol の大量をマウス及びラツテに用いて水腎症及び腎實質の退行變性を起すとのべ、この變化は oestradiol の作用と質的には同じであるが量的には遙かに強い變化を示すとしている。

本邦でも伊藤正雄氏等 (1942) はラツテに stilbestrol を用いて oestrone や oestradiol よりも強い肝及び腎の退行變性を認めたと述べて居る。之を要するに stilbestrol は天然卵胞ホルモンに比較してその腎に對する毒性が強いと云う結論になる。然るに今回のオイベスチンに依る實驗ではオバホルモンによる變化と略々同程度の變化を示し一部オバホルモンの方が却つて強い病變を與えて居る。これは次の様な理由の爲であらうと考えられる。即ち余の實驗では兩者を同じ單位用いた爲、重量的にはオイベスチンはオバホルモンの $\frac{1}{2}$ 量しか用いなかつた事、更にオイベスチンは stilbestrol のヂエステルであつて、stilbestrol の副作用はこれが有する 2 個のフェノール性水酸基に基因すると言われて居るがこのフェノール性水酸基をエステル狀にしてやれば作用が緩徐となり緩續力が大となり副作用が除き得る爲であらうと考えられるのである。

b) 黃體ホルモン： 黃體ホルモンには Bute-nandt (1934) により豚の黃體から結晶狀に抽出された腺性のものと、間もなく同人に依つて合成が完成された合成の progesteron がある。

今回余が用いたルテイノールは腺性の製劑で單位も不明であるが、これを用いた結果は曲細尿管上皮及び糸絨體の軽度の肥大、腎充血を認め、第 1 篇で記述したアモリジンに近い作用を示した。Selye (1940) は合成の progesteron をラツテ及びマウスに用いて稍々著明な腎肥大を認め、黃體

ホルモンの對腎作用が男性ホルモンと同様であり卵胞ホルモンとは拮抗すると述べて居る。

2) 卵胞、黄體兩ホルモンの對腎影響に於ける拮抗性

上述の如く卵胞ホルモン及び黄體ホルモンは腎に對しては拮抗的に作用するのであるが、雌の腎が常に卵胞、黄體兩ホルモンの作用を受けながら退行變性、若しくは肥大等一方のみの作用を受けずに雄の腎に比して稍々小さい所謂腎の *female type* を保つて居るのはこの種の女性ホルモンの拮抗作用に依るものと考えてよからうと思う。

斯かる見地よりすれば卵巣摘出に依つては、之等兩ホルモンの源泉が共に絶たれる爲に全體としては腎に殆ど影響を與えない事も肯づけられる。

余の行つた性腺摘出の腎に對する影響の實驗でも睪丸摘出に依つては腎の萎縮が認められたのに對し、卵巣摘出によつては殆ど影響が認められなかつたのは、雄では常に睪丸からの男性ホルモンの作用を受けて肥大傾向にある爲、睪丸を摘出すると腎は萎縮するが雌では卵巣よりの卵胞、黄體兩ホルモンが互に拮抗して腎に對し全體としては殆ど影響を與えない状態にある爲卵巣を摘出しては腎に特別な變化が現れないものと考えられる。

3) 男性、女性兩ホルモンの對腎作用の比較

上述の卵胞ホルモン或は黄體ホルモンの腎に對する影響を第1篇で述べた男性ホルモンのそれに比較してみると、その間に興味ある關聯が認められる。例えば黄體ホルモンは同じ女性ホルモンでありながら對腎影響が卵胞ホルモンとは全く異なり却つて男性ホルモンに似た作用を有する。

次に卵胞ホルモンの腎に對する作用は既に第1篇で述べた如くスペルマチンの部分的作用と對應させる事が出来る。

Lower (1934) 等がその存在を主張する *inhibin* があるものと假定すれば、最もこのものを含有する可能性のあるのは、腺性でしかも水溶性の男性ホルモン製劑であるスペルマチンである。

即ち換言すれば卵胞ホルモンの對腎影響は *inhibin* のそれに似た作用を有するのである。

今回余の行つた實驗の成績から見て、ルテインールはアモリジンと、オバホルモンはスペルマチンと、量的には異なるが質的にはかなり近い對腎影響を示して居る。之を要するに對腎作用からみても卵巣、黄體から産出される *progesterone* は男性ホルモンでは睪丸の間質細胞から産出される *testosterone* と對應され、*oestrone* は睪丸の胚芽上皮から分泌されると云われて居る *inhibin* に對應する事が出来る。斯かる點からみても *inhibin* の存在に關する研究は今後更に進められなければならないと思う。

4) 女性ホルモンの對腎作用機轉

a) 卵胞ホルモン：既述の如き卵胞ホルモンの對腎作用が單に該ホルモンの全身的作用の一つの現れでない事は試験の體重増減が必ずしも腎の變化に平行していない事、又同じ實質性臓器である肝、脾及び心臓等には腎に於ける様な著明な變化が認められなかつた事からも明かであると思う。即ち卵胞ホルモンは男性ホルモンの場合と同様腎に對し或程度特殊選擇的に毒として作用しその萎縮及び退行變性を起すと考えられるのである。

Selye (1938) は *oestradiol* 又は *stilbestrol* を投與中の動物の血中の食鹽の濃度を測定して、これが著しく高い事を報告して居るが、かゝる高い食鹽濃度は腎臟毒を長期に亘つて徐々に投與した場合にのみ見られる現象である。即ち形態學的にも血液化學的にも卵胞ホルモンが腎臟毒として作用する事が分つたのであるが、然らば男性ホルモン、黄體ホルモンと共に *phenantren* 核を有し構造式が似て居るのに獨り卵胞ホルモンにのみ腎臟毒として作用するのは、卵胞ホルモンに特有なフェノール性水酸基が重大な役割を演ずるのではなからうかと思われるのである。何となればフェノール性水酸基を2個有する *stilbestrol* の毒作用が非常に強く、1個を有する *oestrone* が之に次ぎエステル状にしたものは最も弱くなつて居る事から推論し得ると思う。

b) 黄體ホルモン：黄體ホルモンは對腎作用が男性ホルモンに似て居るので、第1篇に記述した對腎作用機序がそのまゝあてはまるのでこゝでは

省略する。

5) 臨床との關聯

a) 卵胞ホルモン：元來性ホルモンは長期に亘つて一定量を反覆投與する場合が多いので、卵胞ホルモンの如く一種の腎臟毒と見做してよい様な藥劑の投與に關しては充分な注意を必要とし濫用をつゝしむべき事を痛感する。

然しながら現在卵胞ホルモンは婦人科的應用にとゞまらず他の領域に於ても盛に使用され、殊に最近問題になつて居る前立腺癌のホルモン療法 of 如くかなりの大量を長期に亘つて使用する場合は多くなつて來て居る。斯かる際はホルモン本來の效果は強くしかも副作用の少い stilbestrol のデエステル of 如き製劑の使用が望ましいと考えられるのである。更にその使用中には絶えず腎臟機能に留意する必要があると思う。

b) 黃體ホルモン：黃體ホルモンはその對腎作用が男性ホルモンに類似して居るので第1篇で述べた男性ホルモンの臨床的應用の問題がそのまゝ適用される譯であるが、更により大きな問題は卵胞ホルモンとの拮抗作用であつて、この兩ホルモンが均衡を保つ事は性器系の均衡を保つ上のみならず腎機能の維持の爲にも重要であると考えられる事である。

VII. 結 論

余は尿性、合成の2種卵胞ホルモン劑、腺性黃體ホルモン劑、更に卵巢摘出の夫々腎に及ぼす形態學的影響を成熟ラツテで實驗し次の成績を得た。ホルモン劑は何れも治療量を中心に大小2種量を毎日1回14日間皮下注射後、卵巢摘出は術後14日の成績で、卵胞ホルモンの尿性劑にはオレーフ油、合成劑には胡麻油、黃體ホルモンには生理食鹽水の皮下注射を、又卵巢摘出には同様の皮膚切開を行つたものを夫々對照としたものである。

A) 2種卵胞ホルモン劑は共に腎の重さ及び大いさを極輕度に減少せしめ、この影響は合成劑より尿性劑の方に僅かに顯著であつた。

この對腎萎縮影響は、

1) 組織學的にみると、皮質細尿管上皮の濁濁腫脹、崩壊脱落、絲毬體の萎縮、細尿管々腔の擴

張に基いて居り、一部には間質結締組織の増殖に見られた。

2) 2種製劑共に余の行つた範圍内では少量より大量群に著しく、且つ雌雄間には殆ど相違は見出されなかつたが強いて云えば大量群では雌に稍より顯著であつた。

3) 體重の減少とは平行せず、且つ同時に檢した肝、脾その他には、大量群の肝に輕い退行變性が見られた外、對照との間に殆ど相違は見出されなかつた。

B) 黃體ホルモン劑は腎の重さ及び大いさを極輕度に増殖せしめ、

この對腎肥大影響は、

1) 組織學的にみると、何れも輕度の曲細尿管上皮及び絲毬體の肥大、腎全體に互れる充血に基いて居り、退行變性像は見出されなかつた。

2) 余の行つた範圍内では少量より大量群に著しく顯著で、且つ大量群では雌に僅かにより著しかつたが、少量群では雌雄間に殆ど相違を見出し得なかつた。

3) 體重の増加とは平行せず、且つ同時に檢した肝、脾その他には對照との間に殆ど相違を見出し得なかつた。

C) 兩側卵巢を摘出して腎は肉眼的にも組織學的にも對照との間に著差を示していなかつた。

D) 以上より余は女性ホルモンも男性ホルモンより著しく輕度ではあるが腎に對し或程度特殊選擇的に作用し、輕度ながら卵胞ホルモンは之を萎縮せしめ、黃體ホルモンは反對に肥大せしめ、而もこの肥大影響は男性ホルモンの中でも合成劑のそれに酷似せる事を指摘したが、更に之等の事實からして各種女性ホルモン劑の臨床的應用方面に於ける二、三の問題に就て考按を試みた。

御指導御鞭撻を賜り御校閲を忝うした恩師岩下教授に謝意を表し、札幌醫大新保教授、和歌山醫大新井教授の御助言を謝す。

文 獻

- 1) Aschheim and Zondeck: Arch. f. Gynaekol., **136**, 132, 1927.
- 2) Aschheim: Arch. f. Gynaekol., **132**, 819, 1923.

- 3) Burrous and Kennaway: A. J. Can., **20**, 48, 1934.
 - 4) Butenandt: Z. Physiol. Chem., **191**, 127, 1930.
 - 5) Cook and Dodds: Nature, **131**, 205, 1933.
 - 6) Dodds: Nature, **142**, 34, 1938.
 - 7) Gardner: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **33**, 104, 1935.
 - 8) Huggins: J.A.M.A., **131**, 576, 1946.
 - 9) Korenchevsky and Ross: Brit. Med. J., **1**, 645, 1940.
 - 10) Klein and Parkes: Chem. and Med., **55**, 236, 1936.
 - 11) Loeser: Klin. Wsch., **18**, 346, 1939.
 - 12) Loeser: Z. Exper. Med., **105**, 430, 1939.
 - 13) Selye: Canad. Med. Assoc., **41**, 48, 1939.
 - 14) Selye and Stevenson: Canad. Med. Assoc., **42**, 188, 1940.
 - 15) Selye: J. Urol., **46**, 110, 1941.
 - 16) Terada: Jap. Med. World, **7**, 233, 1927.
 - 17) 伊藤正雄: 日本醫學及び健康保險, 3200 號, 13, 昭 15.
 - 18) 伊藤正雄: 日本醫學及び健康保險. 3241 號. 11, 昭16.
 - 19) 伊藤正雄: 日本婦人科學會雜誌, **37**, 1209, 昭 17.
-