前立腺抽出物投与による尿中 17-KS の変動

(前立腺抽出物の研究 第3報)

岡山大学医学部皮膚科泌尿器科教室 講師 田村 誠 一 郎
(主任: 大村順一教授)

INFLUENCIES ON 17-KETOSTEROIDS OF RABBITS BY INJECTION OF THE EXTRACTS FROM HUMAN PROSTATE.

Seichiro Tamura

From the Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Dr. J. Omura)

(本研究は文部省科学研究費による)

I 緒言

前立腺が内分泌機能を有するか否かの問題は、今日なお不明であり、前立腺からは未だいかなるホルモンも証明されていない。

一方、前立腺はその発育が内分泌と密接な関係を有し、更に前立腺癌が男性ホルモンに支配されているということより、著者は別稿¹⁾において、前立腺腫瘍患者における尿中 17-KS を測定することによって、その間の関係をしらべてみた。

更に、教室においては前立腺における癌発生の機転を肥大症と対比して、前立腺臓器自体における病変を把握せんとして、前立腺から種々なる抽出物を作製しその抽出法を検討すると共に、その化学的性状を究明しているのであるが、その詳細は大村、丸尾²⁾の記載に譲るとして、私はかゝる前立腺抽出物が、いかなる生物化学的变化を発生せしめるかと云う点について、該抽出物投与家兎の尿中 17-KS を測定することにより、その一端を究明せんとした。

II 実験方法

1. 実験動物の飼育及び採尿

実験動物としては体重1956—3115 gの成熟雄性家兎を用い、実験期間中は飼育条件を一定にするために、飼料として1日に付き、おから 300—400 g 及び白色野菜の若干を与えた。

実験の期間は5月中旬から6月末日まで、及び10月中

第1図 家兎採尿用飼育器

旬から11月末日までの2期であり、この間の飼育室々温は12°—26°Cであつた。

実験家兎は特製の採尿用飼育器(第1図)内に入れて飼育し、尿に糞便の混入するのをさけ、尿のみを分離採取した。且つ外来刺激の影響をつとめて除去した。

採尿開始前にはネラトンカテーテル3号を用いて、家兎の導尿を行い膀胱を空虚にし、しかる後採尿用飼育器内に入れて採尿し、1日採尿終了時再び導尿を行い正確に24時間尿を採取した。蓄尿びんにはあらかじめ、濃塩酸数滴を滴下して尿の腐敗による分解を防止した。

2. 家兎の尿中 17-KS 測定法

被検尿について 17-KS 粗抽出物を得るまでの加水分解及び抽出の操作は別稿³⁾に述べた如く、Drekter 法³⁾及び三宅法⁴⁾に準じて行つた。家兎においては、かくし

て得られた粗抽出物中に非特異性色素の混入が多くて、このまゝでは後の Fraser の補正式の適用が困難であるので、Tolbot, Bather & Mac Lachen 法⁵⁾にしたがつて、Girard T. 試薬を用いてケトン分割のみを分離した。このケトン分割はアルカリ性液中では水層に、酸性液ではエーテル層に移行するものであるから、上記の方法によつてケトン分割のみを含む乾固物が得られる。この乾固物について別稿の如く発色法を行つて、コルマン分光々電比色計にて吸光度を求め、T. Fraser の補正式を用いることなく 17-KS 量を算定した。

3. 前立腺抽出物の作製及び投与方法

前立腺抽出物の研究に当つて、前立腺肥大症及び前立腺癌患者の別出前立腺から、大村、丸尾の方法²⁾によつて数種の前立腺抽出物が作製された。

著者はこれらのものゝうち、肥大症前立腺から製したところのi) 10%食塩水抽出物、ii) 1%ポリペプチド様抽出物の2者を実験に供した。その作製法の概略は第2図の如くである。

第2図 前立腺抽出物の作製法

投与方法としては前記の如く実験の期間を2期にえらび、第1期実験には第1群の家兎を、第2期実験には第2群の家兎を用いた。この第1、2群の家兎をさらにそれぞれA,B群に分けA群には10%食塩水抽出物を、B群には1%ポリペプチド様抽出物を各々1.0cc宛、背部

皮下をえらんで連続10日間注射した。

III 実験成績

1. 成熟雄家兎の尿中 17-KS 値

本実験実施に当つて、先ず家兎の正常時における尿中

第1表 成熟雄家兎の尿中17-KS

群	家兔 No.	体重 g	17—K S mg/day		尿量 cc	
			分布	平均	分布	平均
第 1 群	2	1956	0.27	0.30	250	176
			0.35		128	
			0.28		150	
	3	3115	0.56	0.68	192	193
			0.70		178	
			0.78		210	
	5	2640	0.41	0.33	160	191
			0.30		185	
			0.28		230	
	6	2535	0.37	0.31	260	222
			0.32		212	
			0.24		195	
	7	1790	0.33	0.31	220	200
			0.18		170	
			0.42		212	
	10	2040	0.22	0.41	282	226
0.45			190			
0.56			206			
平均	2346	／	0.39	／	201	
第 2 群	21	2140	0.20	0.25	146	151
			0.40		183	
			0.15		125	
	22	1936	0.32	0.36	225	182
			0.41		140	
			0.35		180	
	25	2425	0.36	0.52	215	245
			0.67		210	
			0.53		310	
	27	2530	0.23	0.43	180	193
			0.40		220	
			0.66		180	
	28	2912	0.39	0.42	192	192
			0.43		176	
			0.44		210	
	30	3015	0.72	0.60	214	246
0.53			220			
0.55			305			
平均	2493	／	0.43	／	202	

第2表 10%食塩水前立腺抽出物投与による尿中17-K S及び尿量

家兎 No.	性	体重 g		注射前値	注 射 後 日 数						備 考
					3	5	7	14	21	28	
1	♂	1962	17-K S mg/day	0.43	0.62	0.71	0.94	0.95	0.51	0.42	10%食塩水抽出物 1.0cc×10回注射
			尿量 cc	195	120	380	150	190	170	170	
4	♂	2745	17-K S	0.39	0.42	0.52	0.62	0.49	0.54	0.42	同 上
			尿 量	95	200	380	120	160	270	190	
8	♂	3010	17-K S	0.30	0.44	0.43	0.45	0.50	0.48	0.33	同 上
			尿 量	160	220	420	150	180	240	180	
9	♂	2545	17-K S	0.51	0.49	0.51	0.87	0.62	0.40	0.58	同 上
			尿 量	165	130	380	200	250	200	190	
11	♂	2430	17-K S	0.43	0.50	0.58	0.68	0.58	0.50	0.51	同 上
			尿 量	210	170	230	220	230	160	190	
12	♂	2645	17-K S	0.40	0.45	0.36	0.60	0.68	0.56	0.48	同 上
			尿 量	200	180	180	180	210	180	250	
平 均		2556	17-K S	0.41	0.48	0.51	0.69	0.63	0.49	0.45	
			尿 量	170	170	328	170	203	203	195	

17-KS 値を測定する必要がある。

家兎の尿中 17-KS 値については、井上⁶⁾は成熟雌家兎32羽、56回の測定において0.36—0.87mg、平均0.50±0.14mg/day の値を報告し、Del Greco の1.28—3.45 mg、平均2.23±0.48mg/48hrs. (雄家兎)、De Konig の1.45±0.07mg/48hrs., 鈴木⁷⁾の1.47mg/day (雄)、1.16 mg/day (雌)、大坂⁹⁾の0.93mg/day (雄) 等の成績を引用して個体差による変動、測定法による差等を認めている。井上はまた、同一家兎における連続10回測定の結果から 17-KS 排泄量が多い程、偏差の値が大となる傾向を認めている。

著者は体重1790—3115 gの12羽の成熟雄家兎を第1群6羽、第2群6羽にわけて、それぞれ3回宛計36回の尿中 17-KS 測定を行った(第1表)。その結果は第1群では体重平均2346g、17-KS 値の個々の平均0.30—0.68 mg/day、群の平均0.39mg/day、第2群では体重平均2493 g、17-KSの個々の平均0.25—0.60mg/day、群の平均0.43 mg/day となり、前掲の諸家の成績に比してやや低い値を示した。

尿量と 17-KS 値との間には一定の関係を認めなかった。

2. 前立腺抽出物投与による成熟雄家兎尿中 17-KS の変動

a) 10%食塩水前立腺抽出物による実験

第3図 10%食塩水前立腺抽出物投与による尿中 17-KS 及び尿量

先に記した方法にしたがつて作った肥大症前立腺の10%食塩水抽出物を家兎に連続10日間皮下注射した際の成績は第2表、第3図に示す如くである。すなわち体重1962—3010 g、平均2556 gの6羽の雄家兎を用い、その投与前値は 17-KS 0.30—0.51mg、平均0.41mg/day、尿量95—210cc、平均 170cc/day であった。

1) 投与3日後

17-KS: 0.42—0.62mgの間にあり平均0.48mgとなり、No. 9 家兎において投与前値よりやや低下を示したほかは一様に僅かに増量を認めた。

尿量: 180—220ccの間にあり、増減さまざまで、17-

KS の増量とは一定の関係が認められなかった。

2) 投与 5 日後

17-KS: No. 1, No. 4, No. 11家兎では上昇傾向がやゝ強いが, No. 8, No. 9 家兎では著しい変動なく, No. 12家兎ではむしろ低下を認めた。平均値は0.51mgであり, 投与 3 日後よりもさらに上昇の傾向を示した。

尿量: No. 1, No. 4, No. 8, No. 9 家兎では 380—420ccと著しい増加を示したが, これについては後に述べる。No. 11, No. 12家兎では殆んど変動がなかった。

3) 投与 7 日後

17-KS: 6 羽とも増量し, 平均値において, 0.69mgの最高値を示し, 投与前値に比して68%強の増量を認めた。とくに No. 1, No. 9, No. 12家兎の増量が著しく, No. 8 家兎では顕著でなかった。

尿量: 120—220ccの間にあり, 平均値においても170ccで投与前値に比して変動を認めなかった。

4) 投与14日後

17-KS: No. 1, No. 8 及びNo. 12家兎では0.95mg, 0.50mg及び0.68mgで, それぞれの最高値を示したが, 他の 3 羽では 7 日後に比して, いずれも低下の傾向を示した。平均値は0.63mgであり 7 日後のそれよりやゝ低値であつた。

尿量: 160—250ccの間にあり, 平均 203ccで 17-KS の変動とは無関係であつた。

5) 投与21日後

17-KS: No. 4 家兎の 17-KS が14日後に比してやゝ増量せる以外はすべて減量の傾向を認めた。平均値は0.49

mgであり, 投与 3 日後の成績にほぼ等しい。

尿量: 160—270ccの間にあり, 平均 203ccで変動が少い。

6) 投与28日後

17-KS: 6 羽とも投与前値にほぼ近い値を示した。ただし No. 4, No. 8, No. 9, No. 11, No. 12家兎ではいまだやゝ高値であつた。

尿量: 170—250ccの間にあり, 平均 195ccであつた。

以上 6 羽の 17-KS の平均値について総括的に眺めると, (第 3 図実線) 投与 3 日, 5 日後にやゝ増量, 7 日後には著しく増して最高値を示し, 14日後ではやゝ下降の傾向を示し, 21日, 28日後では投与前値に近い結果となつた。しかし, 秋期に実験した No. 8, No. 12家兎では 17-KS 値は 3 日, 5 日, 7 日迄逐次増加の傾向あり, 14日後に最高値に達して後, 21日, 28日後では下降の傾向を認めるが未だ投与前値に復帰しない。すなわち春期の投与実験に比し, 17-KS 増量の山がやゝ後方にずれ, 変動の程度も少く, しかも注射前値への復帰がおくれる傾向を認めた。

尿量の変動には特別の意義が認められない。たゞ前述の如く, 投与 5 日後に 1 度だけ 4 羽の家兎に著しい尿量増加がみられたが, これは前記の投与食餌のほかに誤つて, すいかの果皮を食せしめたためと解される。この尿量増加時も 17-KS 量には特に異常な変動は認められなかった。又尿量の変動と 17-KS 値の間には関連が見出されなかった。

第 3 表 1 %ポリペプチド様物質前立腺抽出物投与による尿中17-K S 及び尿量

家兎 No.	性	体重 g		注射前値	注 射 後 日 数							備 考
					3	5	7	10	14	20	30	
14	♂	1975	17-K S mg/day	0.30	0.36	0.38	0.34	0.56	0.46	0.26	0.37	1%ポリペプチ ド様抽出物 1.0 cc×10回注射
			尿 量 cc	205	160	190	170	280	220	160	180	
15	♂	2465	17-K S	0.44	0.42	0.54	0.56	0.98	0.50	0.45	0.41	同 上
			尿 量	290	210	110	150	260	260	120	170	
16	♂	2430	17-K S	0.31	0.38	0.33	0.28	0.41	0.55	0.48	0.48	同 上
			尿 量	180	170	220	140	170	220	150	210	
18	♂	2660	17-K S	0.60	0.57	0.50	0.62	0.52	0.81	0.50	0.46	同 上
			尿 量	270	190	180	160	190	230	140	280	
平 均		2382	17-K S	0.41	0.43	0.43	0.45	0.61	0.58	0.42	0.43	
			尿 量	236	182	175	155	225	232	142	210	

第4図 1%ポリペプチド様物質前立腺抽出物投与による尿中 17-KS 及び尿量

b) 1%ポリペプチド様物質前立腺抽出物による実験
第2図に示したような肥大症前立腺よりの1%ポリペプチド様物質抽出物を雄家兎に投与した後の尿中17-KSの変動は第3表、第4図に示す。成熟雄家兎4羽、体重1975-2660g、平均2382gの投与前17-KS値は0.30-0.60mg、平均0.41mg/day、尿量は180-290cc、平均236ccであった。

1) 投与3日後

17-KS: 0.36-0.57mg、平均0.43mgでほとんど変動を認めず、個々についてみればNo. 14, No. 16家兎でやゝ増量し、No. 15, No. 18家兎ではわずかながら、むしろ減量を示した。

尿量: 160-210ccの間にあり平均値では182ccとやゝ減少したが個々の成績では17-KSの変動との間に関係はない。

2) 投与5日後

17-KS: 0.33-0.54mgの間にあり増減一様ならず、平均は0.43mgとなり、投与3日後と同様ほとんど有意の変動を認めなかった。

尿量: 110-220cc、平均175ccであった。

3) 投与7日後

17-KS: No. 14, No. 16家兎では投与5日後に比し、むしろ減量を認め、No. 15, No. 18家兎では増量を示し、増減一定しないが平均値では0.45mgとなりやゝ増量の傾向がみられた。

尿量: 140-170ccの間にあり平均155ccと減量を認めた。

4) 投与10日後

17-KS: No. 18家兎をのぞき著しい増量を示した。と

くにNo. 15家兎の0.98mgは顕著であつて投与前値の2倍強の増量である。平均値においても0.61mgと最高を示し、投与前値に比し50%の増量を認めた。

尿量: 170-280ccの間にあり平均225ccと増量をみたがとくにNo. 14, No. 15家兎の増量が著明であつた。

5) 投与14日後

17-KS: No. 14, No. 15家兎ではそれぞれ減量を認め、No. 16, No. 18家兎ではむしろ増量を認め、とくに後者では0.81mgと増量大であつた。平均値において0.58mgとなり投与10日後よりもやゝ低値であつた。

尿量: 220-260cc、平均232ccであつた。

6) 投与20日後

17-KS: No. 14, No. 18では0.26mg、及び0.50mgと投与前値以下に減量し、その他も17-KSの減量を認めた。平均値は0.42mgでほぼ投与前値に等しい。

尿量: 120-160cc、平均142ccで一様に減量を認めた。

7) 投与30日後

17-KS: 0.37-0.48mgの間にあり平均値0.43mgでほぼ投与前値に等しいがNo. 16家兎では0.48mgで投与前の0.31mgよりやゝ増加したまゝの状態であり、No. 18家兎では0.46mgで投与前の0.60mgよりもかなり減量を示す結果となつた。

尿量: 170-280cc、平均210ccであつて、ほぼ投与前値に等しい。

以上の4羽の成績をまとめて眺めると(第4図の実線)、投与後3-7日までの17-KSは増減一定しないが、10日乃至14日に著しく増加し、20日後にて減量を示し、30日後にて旧に復する傾向がみられる。

尿量については著しい変化は認められないが、10日目17-KSの著しく増加した際に、やゝ増加したようである。しかし、この場合にも17-KSと尿量の間には一定の関係はみられなかった。

IV 考 按

上述の測定成績を概括すれば、前立腺の10%食塩水抽出液及び1%ポリペプチド様物質抽出液投与による成熟雄家兎における尿中17-KSの変動は注射開始後7日-14日目に17-KSの増量を認め、10日間の注射の終了後は次第に注射前値へ復帰するのを認めた。この変動の状態は食塩水抽出物投与群もポリペプチド様物質抽出物投与群もほぼ同様であり、両者の間に特別な差異が認められなかった。かゝる17-KS値の変動はこれのみを以てたゞちに意義づけることは困難であり、まして副腎皮質

機能を論ずる場合廣く諸査の上にたつて総合的になさるべきであるが、こゝでは尿中 17-KS 量の面のみから一應推論をすゝめたい。

さきに大藤⁹⁾¹⁰⁾は犬を試験として肥大症前立腺の浸出液を14—16週間連続注射することにより、腎機能障害を惹起せしめ、三浦¹¹⁾は前立腺の蒸留水浸出液及びポリペプチド様抽出物について、マウス、鶏生胎児等を用いて毒性を証明し、さらに家兎を試験として前記物質を注射し腎機能障害を起さしめた。その毒性はポリペプチド様物質に含まれると結論した。しかしこの際の投与物質の異種蛋白としての影響は Mussgnug¹²⁾ の実験を引用して除外している。前立腺抽出物のこの未知の毒性の作用は、著者の実験において家兎に対する前記の程度の投与量では Sayers¹³⁾ の云う刺激強度弱く、投与の初期では未だ充分な stress として働かず、したがって 17-KS 値の変動も僅少であり、抽出物の反ぶく投与回数乃至10回にわたるに及んで徐々に皮質機能の反応状態を惹起したものと解される。続いて連続10回投与の中止後は再び徐々に正常状態に復帰するのを認めている。

また、大藤⁹⁾が犬における前立腺浸出物の長期間投与実験によつて、口渴、食慾不振、不安、無気力、全身衰弱、体重減少、四肢浮腫等の全身状態の変化を認めたのに反し、著者の実験ではかかる全身状態の変化を認めたものがなく、尿量の変動も顕著ならず、実験期間中、試験の斃死を認めなかつた。この事実からは、前立腺抽出物の比較的短期間投与の本実験において、中毒性変化の顕著でなかつたことを推定し得る。

三浦¹¹⁾は前立腺抽出物投与により死亡したマウスの剖検により各主要臓器の共通所見として血管性変化を認め、副腎自体にも出血性変化を証明しておる。著者の前立腺抽出物（食塩水抽出物及びポリペプチド様抽出物）投与実験においても、尿中 17-KS 値の変動の事実を認め、副腎皮質への影響が推定されたが、その本態や内分泌物質との関係は遺憾ながらなおつまびらかでない。然し、前立腺抽出物投与実験における塩類代謝、糖代謝、蛋白代謝、血液、酵素、ビタミン等の測定成績、及び前立腺のアミノ酸分析等、その他の分担者になる一連の研究結果をまつて総合的に考察することにより、さら

に的確な推論を下しうるものと期待する。

V 結 語

1. 人の肥大症前立腺から製した前立腺の10%食塩水抽出物、及び1%ポリペプチド様物質抽出物を成熟雄家兎に投与して尿中 17-KS 値、及び尿量の変動を測定した。

2. 成熟雄家兎12羽の36回測定による 17-KS 値は 0.30—0.68mg/day, 平均0.39mg/day, 及び0.25—0.60 mg/day, 平均0.43mg/day であつた。

3. 10%食塩水抽出物 1.0cc宛、連続10日間、背側皮下注射による成熟雄家兎の尿中 17-KS 値の変動は、注射開始後3日、5日目逐次増量し、7日—14日で最高値を示し、以後漸減して注射前値にかえる傾向を認めた。

4. 1%ポリペプチド様物質抽出物 1.0cc宛、連続10日間、背側皮下注射による成熟雄家兎の尿中 17-KS 値の変動は注射開始3日、5日、7日目頃増減一定しなかつたが、10日目或は14日目にはいずれも増量して最高値を示し、以後は減量して注射前値へ復帰する傾向を認めた。

5. 17-KS 値の変動と尿量の変動の間には特別な関係を認めなかつた。

6. 抽出物投与による 17-KS 値の変動は、該抽出物の毒性にもとずく副腎皮質分泌相の質的变化が一因をなしたものと推論した。

稿を終るに当り、御懇篤な御指導と御校閲をいただいた恩師大村教授に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) 田村：日泌尿会誌，投稿中。
- 2) 大村，丸尾：日泌尿会誌，投稿中。
- 3) Dreker: J. Clin. Endocrinol., 7, 795, 1947.
- 4) 三宅儀：日内分泌会誌，26, 122, 昭25.
- 5) Tolbot, Bather & MacLachen: J. Biol. Chem., 132, 595, 1940.
- 6) 井上：岡山医学会誌，69, 2217, 1957.
- 7) 鈴木：医学研究，24, 2122, 1954.
- 8) 大坂：日内分泌会誌，30, 230, 1954.
- 9) 大藤：岡山医学会誌，66, 1259, 1954.
- 10) 大藤：岡山医学会誌，66, 1299, 1954.
- 11) 三浦：広島医学，9, 172, 1956.
- 12) Mussgnug: Ztschr. Urol. Chir., 43, 497, 1937.
- 13) Sayers: Physiol. Review, 30, 241, 1950.