ラットの実験的膀胱腫瘍発生に及ぼす性ホルモンの影響

河 野 南 雄^{*1}
佐 々 木 則 子^{*2}
東京女子医科大学泌尿器科教室
(主任: 梅津隆子教授) 棚 橋 豊 子^{*3}
村 岡 祝 子^{*4}
東 ち え 子^{*5}

THE EFFECT OF SEX HORMONES ON THE INCIDENCE OF EXPERIMENTAL URINARY BLADDER TUMORS IN RATS

Namio Kōno*, Noriko Sasaki**, Toyoko Tanahashi***,
Noriko Muraoka**** and Chieko Azuma*****
Department of Urology, Tokyo Women's Medical College
(Director: Prof. Ryuko Umetsu)

Recently, the incidence of bladder cancer has increased and many chemical substances have been suspected as carcinogens.

Clinically, it is well-known that incidence of human urinary bladder cancer (including papilloma) in female is lower than that in male, female to male ratio being only twenty to forty per cent. It is also recognized that the urothelium is easily influenced by sex hormones.

The authors have studied the effects of testosterone propionate, estradiol and estriol on experimental bladder tumors induced in eight-week-old Wistar-Imamichi strain male rats by oral administration of 0.02 mg/head/day of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine as carcinogen for eight weeks (average total doses: 1.12 mg).

The results were as follows:

- 1) In the group which was not treated for twelve weeks after completion of the carcinogen administration, six out of twenty-five cases showed bladder-tumors and two of twenty-five showed hyperplasia.
- 2) In the group which was injected intramuscularly 3 mg/kg (body weight) of testosterone propionate (Enarmon-oil®) one time weekly from the beginning of the carcinogen administration through the twentieth week, nine out of twenty-three cases showed bladder tumors and two were with hyperplasia.
- 3) In the group which was injected intramuscularly 3 mg/kg (body weight) of estradiol (Ovahormone benzoate®) one time weekly from the beginning of the carcinogen administration through the twentieth week, two out of twenty-three cases developed bladder tumors and five were with hyperplasia.

*At present, Department of Urology, Tokyo Electric Power Hospital.

**Nishinippon Clinic (5-24-7, Nishinippon Arakawa-ku, Tokyo, Japan).

***Department of Urology, Okayama University School of Medicine.

****Department of Dermatology, National IInd Tokyo Hospital.

*****Department of Dermatology, Tokyo Medical College.

現在 *1 東京電力病院泌尿器科

*2 西日暮里クリニック

*3 岡山大学医学部泌尿器科教室

*4 国立東京第二病院皮膚科

*5 東京医科大学皮膚科教室

4) In the group which was injected intramuscularly 3 mg/kg (body weight) of estriol (Estriol-depot®) one time weekly from the beginning of the carcinogen administration through the twentieth week, two out of twenty four cases showed bladder tumors and three were with hyperplasia.

5) In the group which was not treated for twenty weeks, none was with bladder tumor or hyperplasia.

There were significant difference between the testosterone propionate group and the estradiol group ($p < 0.02$), and the testosterone propionate group and the estriol group ($p < 0.02$) in the incidence of bladder tumor.

But there was not a significant difference between the testosterone propionate group and estriol group ($p = 2.704$) in the incidence of bladder tumor or hyperplasia.

はじめに

乳腺、肺などを除き、同一臓器における腫瘍の発生は女性よりも男性に高頻度にみられ、膀胱腫瘍の発生頻度も女性は男性の20~40 (~50)%を占めるにすぎない^{1)-4) 37) 40) 43)}。

また、近年、膀胱腫瘍発生頻度の増加とともに生活環境における carcinogen として化学物質が多数指摘され、膀胱腫瘍に限らず、きわめて強力な carcinogen として新しく分類に加えられたものに有機 N-nitroso-compounds がある^{5) 6) 37) 43)}。

ところで、膀胱腫瘍がわれわれの生活環境の中で比較的純粋な形の carcinogens に由来する点でユニークとされる^{3) 5)}ことは周知であるが、特殊な化学労働者にみられる職業性膀胱癌を除いたかかる carcinogens への曝露は等しいと考えられる自然発生膀胱癌においても男性が女性よりもその発生頻度が高いという臨床的事実は興味ある主題である (Table 1)。

また、年齢の問題とは別に、その質的・量的構成は種々ではあつても、性ホルモンの立場よりみれば両性とも

表1 Female to Male Ratios in Bladder Tumors (principally, urothelial tumors)

	%	(Cases)
1. T. Ichikawa-1954		
Urothelial Tumor	26	(214)
2. M.M. Melicow-1955		
Papilloma	33	(92)
Papillary Carc. 1.	20	(187)
Papillary Carc. 2.	25	(182)
Papillary Carc. 3.	25	(150)
Papillary Carc. 4.	25	(130)
Nonpapillary Carc.	28	(64)
Squamous Cell Carc.	32	(97)
Adenocarc. (Cystitis glandularis)		
	14	(8)

3. Dorn Cutler-1955

White	43
Non-white	112

4. F.K. Mostofi-1956

Total	32	(2,634)
Noninfiltrating	27	(1,086)
Papillary I.	27	(332)
Papillary II.	27	(754)
Infiltrating	36	(1,548)
Papillary and Infiltrating II.		
	33	(668)
Papillary and Infiltrating III.		
	32	(343)
Infiltrating II and III.		
	42	(537)

5. D.B.J. Ashley-1969

Bladder Tumor	28
---------------	----

6. M.G. Arellano et al.-1972

	27
--	----

7. R.R. Asalet al.-1974

	50	(1,430)
--	----	----------

8r R. Oyasu et al.-1974

	39	(Approximately 20,800)
--	----	------------------------

9. M.M. Melicow-1974

Total	36	(910)
Primary	36	(840)
Secondary	35	(770)

10. P.P. Anthony-1974

	12	(138 including 4 renal pelvis tumor 5 and 42 urethra tumors)
--	----	--

に chemical hermaphroditism である^{9) 10)}。そして女子の膀胱三角をふくむ膀胱頸より尿道が膣とともに Sinus urogenitalis に由来し、成熟婦人においては性周期とともにかかる下部尿路上皮が膣上皮と同じ変化をしめす事実^{11) 12)}、前立腺肥大症の成因を両性ホルモンの比率にもとめれば^{13) 14)}、女性はいうに及ばず、男性においても膀胱頸より尿道前立腺部にこれらに対する receptor の存在は当然推測される。また腎腺癌と estrogen の問題も種々論じられており^{15) -18)}、Urothelium は性ホルモンの

影響されると考えざるをえない。

原発性膀胱腫瘍の90%前後は urothelial で、良性乳頭腫もその再発性・多発性傾向より、臨床的には悪性腫瘍として取りあつかわれている。

N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN と略) をラットに経口投与すると、組織学的にも、組織化学的にもヒト膀胱移行上皮腫瘍類似の膀胱腫瘍をつくりうる^{3) 6) 7) 8)} ことより、われわれはこの種の実験的膀胱腫瘍発生頻度の性差⁹⁾、ならびに testosterone propionate (Test. p. と略) と estriol の影響について報告した³⁾。しかし後者の実験は例数も少なかつたし、これを再確認する意味もあつて、BBN によるラット膀胱腫瘍発生に対する Test. p., estriol とともに estradiol の影響をみたので報告する。

実験準備

1. 実験動物：

生後8週令の Wistar-Imamichi 系雌性ラット（椎橋商店）125匹を使用し、これを5匹ずつに分けて金網製ケージに群飼育した。

2. Carcinogen:

N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine はイヅミ化学社製を使用した。

3. 性ホルモン：

1) Testosterone propionate:

エナルモン油液[®]（1管10mg, 帝国臓器社製）を使用した。

2) Estradiol:

安息香酸エストラジオール水性懸濁注射液であるオバホルモンペンツアート水性懸濁注射液[®]（1管1mg, 帝国臓器社製）を使用した。

3) Estriol:

プロピオン酸エストリオールであるエストリール・デポー[®]（1管10mg, 持田製薬社製）を使用した。

実験方法

ラットを5群に分けた。

すなわち、25匹は一切の処置を加えない対照（non-treated 群）とし、他の100匹は BBN を投与するとともに。次の4群に分けてそれぞれの処置を加えた。

なお BBN は0.02mg/head/day になるように、Tween-80を加えて水道水に分散し、自由吸水として8週間投与し、その後は水道水のみとした。

1. Testosteron propionate 併用群 (Test.p. 群)：BBN 投与開始と同時に、毎週1回、エナルモン油液を体重kg

あたり3mg腎筋に注射し、実験終了迄の20週間、合計20回投与した。

2. Estradiol 併用群 (Estradiol 群)：BBN 投与開始と同時に、オバホルモン・ペンツアートを毎週1回、体重kgあたり3mgを腎筋に注射し、実験終了迄の20週間、20回投与した。

3. Estriol 併用群 (Estriol 群)：BBN 投与開始と同時に、エストリール・デポーを毎週1回、体重kgあたり3mgを腎筋に注射し、実験終了迄の20週間、20回投与した。

4. BBN のみの投与群 (BBN 群)：上記の方法により、BBN のみを投与し、その他には何等の処置も加えなかつた。

以上の実験で、飼料は CE-2（日本クレア社製）を使用し、 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の恒温恒湿環境下に飼育した。

また、全例、実験開始20週経過後にエーテル麻醉下に屠殺し、10%ホルマリン溶液を膀胱内に充満して固定後に全摘した。そして直ちに、肉眼的検索を加えた後、10%ホルマリン溶液中に浸して固定、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して組織学的検索を加えた。

実験経過ならびに成績

Test. p. 群の中、第4、第9週目に1匹ずつ、Estradiol 群の中、第4、第15週目に1匹ずつ、Estriol 群の1匹が第9週目に死亡した。Test. p. 群の第9週目に死亡したものは共喰いで、これを除いた5匹は剖検上、肺炎によるもので、膀胱に腫瘍の形成はなかつた。

各群の実験経過中における体重の変動をしめすと図1の如くで、12、13週目に BBN 群と Test.p. 群に一過性の体重減少がみられたが、Non-treated 群、BBN 群、

図1 Chanes of Body Weight

図 2

図 3

Test. p. 群と Estradiol 群, Estriol 群がほぼ同一の体重曲線をしめた。そして実験終了時には、前3者は後2者の約2倍近くの体重であつた。

今回の実験によつて惹起された膀胱腫瘍の肉眼的所見は図2、3の如くで、組織学的所見は、写真4、5、6、7の如くであつた。

各実験群の病理組織学的所見をまとめると表2の如くなる。

BBN 群では、25匹中腫瘍形成6匹 (G-II : 1匹, G-II : 5匹) (24%), 過形成2匹 (8%) で, Test. p. 群では23匹中、腫瘍形成9匹 (G-II : 2匹, G-I : 7匹) (39.1%), 過形成2匹 (8.7%), Estradiol 群では23匹中、腫瘍形成2匹 (G-II : 1匹, G-I : 1匹) (8.7%), 過形成5匹 (21.7%), Estriol 群では24匹中、腫瘍形成2匹 (何れもG-I) (8.3%), 過形成3匹 (12.5%) であつた。

考 按

発癌機構は複雑である。

人種により多少異なるが、一般に生殖器、乳腺、肺、甲状腺、結腸などを除く臓器癌の発生頻度は、臓器によつて多少異なるが、女性は男性よりも少なく、まして女

性の膀胱腫瘍は男性の約20~40 (~50) %にみられるにすぎない。

先にのべた如く、原発性膀胱腫瘍の約90%は urothelial で、しかも良性乳頭腫もその再発性・多発性の問題より臨床的には悪性腫瘍としてとりあつかわれている。また膀胱腫瘍は治癒せしめえても、上部尿路腫瘍の併発、腫瘍膀胱の腫瘍部以外や尿管の前癌性変化、実験的膀胱腫瘍が尿流遮断部には発生しない報告などより、尿中 chemical carcinogen の存在が指摘される⁷⁾³⁷⁾。Bryan & Yoshida (1971)²²⁾は、ヒトならびに動物実験による膀胱癌は化学物質が主として原因をなすとし、virus や physical agents 由来のものはごく僅かであるという。

未開発地帯よりも開発工業地帯が、また田舎よりも都市部が膀胱癌の発生頻度や死亡率が高い報告³⁷⁾⁴⁰⁾もあつて、生活環境の中に明らかな原因因子として特殊な化学物質が指摘される⁵⁾²⁷⁾³⁷⁾。

1859年、Rehn の報告にはじまる職業性膀胱癌は周知であるが、この職業性のものは全膀胱癌の約1%を占めるにすぎないとされる。そしてこれに関連した職業や地域住民の発癌頻度も総じて1%は高いとされる³⁷⁾。

図4 Showing slight epithelial hyperplasia. The epithelial cells are 4 to 6 layers in thickness and the subepithelial zone widens. ($\times 100$, H. & E.)

図5 High magnification of photo. 3. Showing columnar cell metaplasia in a region of the slight hyperplasia (arrow) and inflammatory infiltration in the subepithelial tissue. ($\times 100$, H. & E.)

図6 Showing early benign transitional cell tumors (G-I or Stage I). Note the patch of squamous metaplasia in the tumor. ($\times 100$, H. & E.)

図7 Showing solid ingrowths of the transitional cell tumors (G-I ~ G-II) ($\times 100$, H. & E.)

Schistosomiasis によるものや、膀胱結石、膀胱外反症、憩室、尿道狭窄を原因とするもの²⁷⁾は除外して、非職業性の自然発生膀胱癌の外因的成因として、芳香族アミンを含む食餌や化粧品、antioxidants をふくむゴム製品、漂白洗剤や磨き粉、人工甘味料、色素分解により産生される芳香族アミン、織物工場から汚水中に排出されたアゾ色素の *E. coli* の如き細菌によつて分解された benzidine をふくむ芳香族アミン、食餌の nitrosamine・bracken fern・バナナ、薬剤としての N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]acetamide、喫煙などが指摘される³⁷⁾。

もちろん tryptophan 代謝異常や β -glucuronidase (β -G. と略)の役割も度外視できない。しかし、Wisconsin の膀胱癌患者の tryptophan 代謝異常を検討し、男性の

それは35%であつたのに対して女性は75%であつた³⁸⁾という報告もある。

したがつて、非職業性自然発生膀胱癌が、上述の外因性 chemical carcinogens に起因するとした場合、国により人種によつて多少の相違があつた⁴⁰⁾としても、その発生率が女性よりも男性に有意に高い事実は無視できない。ましてや米国やカナダでは、男性の膀胱癌は増加しているのに女性は減少しているとの報告まである^{40) 43)}。

われわれはかかる事実をふまえて、BBNによるラット膀胱腫瘍の性による発生頻度の差を生後6週令の Wistar-Imamichi 系ラットに6週間 carcinogen を経口投与し、その後38週間生存させたものについてみた。雄の生存5匹中、乳頭腫が2匹、過形成が2匹みられたのに対

して雌の生存14匹中、乳頭腫や過形成をみたものは全くない。両群間の腫瘍発生率は10%の危険率で、また過形成をふくめた発生率は 0.1%の危険率で有意差があることを認め、BBNによるラットの膀胱腫瘍は雌よりも雄に発生しやすいことを報告した⁷⁾。

また、性ホルモンとしての testosterone propionate と estriol の BBN の雄性ラット膀胱腫瘍発生に及ぼす影響をみて、testosterone propionate 投与群は9匹中腫瘍形成が5匹、過形成が1匹であつたのに対し、estriol 投与群では9匹中、腫瘍を形成したものはなく、過形成が3匹にみられたにすぎず、膀胱腫瘍の発生率は両群間に推計学的にも有意差があつた。しかし例数が少なく結論めいたことはひき出せなかつたので、今回、例数を増やしてこれの再確認と同時に estradiol の影響をも検討した。

実験結果は Table 2 にしめすごとくであつた。

表2 Pathologic Changes of the Urinary Bladder

Group		BBN	Test. p.	Estradiol	Estriol
Path.					
Tumor	G—II	1 (4%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	
	G—I	5 (20%)	7 (30.4%)	1 (4.3%)	2 (8.3%)
Hyperplasia		2 (8%)	2 (8.7%)	5 (21.7%)	3 (12.5%)
Non Particular		17 (68%)	12 (52.2%)	16 (69.6%)	19 (79.2%)
Total		25 (100%)	23 (100%)	23 (100%)	24 (100%)

ただ両ホルモンの投与形式が異なり、先回の実験では、testosterone propionate として Enarmon 水性懸濁液®の1 mg/kg (体重)を週3回皮下注射によつて、また estriol は Estriol 水性懸濁液®の1 γ /kg (体重)を週3回皮下注射によつて、それぞれ20週間投与した。

今回の実験では、Test. p. 群の生存23匹中、膀胱腫瘍は9匹 (39.1%、G-II: 2匹、G-I: 7匹)、過形成は2匹 (8.7%) にみられたのに対して、Estriol 群の生存24匹中、膀胱腫瘍は2匹 (8.3%、何れも G-I)、過形成は3匹 (12.5%) で、両群間の腫瘍発生率は、Fisher の直接確率計算法で $P=0.0145$ となり、明らかに有意差をみた。

ところで、BBN のみを投与した BBN 群では、生存25匹中、膀胱腫瘍は6匹 (24%、G-II: 1匹、G-I: 5匹)、過形成は2匹 (8%) にみられ、Test. p. 群よりも腫瘍発生率は低かつたが、推計学的に両群間に有意差は

なかつた。また、BBN 群の腫瘍発生率は Estriol 群よりも高かつたが、推計学的に両群間に有意差はなかつた。

すなわちBBNによる雄性ラットの膀胱腫瘍の発生に、testosterone propionate は促進的に作用し、estriol は抑制的であり、Test .p. 群と Estriol 群との腫瘍発生頻度には明らかに有意差がある。

また Estradiol 群では、生存23匹中、膀胱腫瘍は2匹 (8.7%、G-II: 1匹、G-I: 1匹)、過形成5匹 (21.7%) で、BBN 群よりも腫瘍発生率は低かつた。すなわち、Estradiol もこの種の実験腫瘍の発生に抑制的に作用するが、Estradiol 群と BBN 群との間には推計学的に有意差はなかつた。しかし Test. p. 群と Estradiol 群との間の腫瘍発生率の比較では $P=0.0175$ で有意差があつた。

Estriol の方が Estradiol よりも僅かに抑制的であるが、両群間の腫瘍発生率には有意差はなかつた。

Ito ら (1969)¹⁹⁾は BBN によるラットの実験的膀胱腫瘍発生の光顕、電顕、autoradiography の所見より、可逆性の precursor lesion と非可逆性の hyperplasia に分けており、Tiltman ら (1971)²⁰⁾は N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide によるラットの実験的膀胱腫瘍において、carcinogen 投与中止により、その核変化は10週後まで存続しても hyperplasia は4週後には退縮する事実より、下部組織にまで侵襲したものをはじめて癌としてとりあつかつている。何れにせよ、過形成をふくめての膀胱腫瘍発生率は、BBN 群32%、Test. p. 群47.8%、Estradiol 群31.8%、Estriol 群20.8%であつたが、各群間で有意差のあるものはなかつた。

Bonser ら (1964)²³⁾は 4-ethylsulphonyl-naphthalene-1-sulphonamide の carcinogenic action はラットやマウスで雌性の方が雄性よりもその感受性は3倍も高かつたという。

河野 (1971)⁹⁾は今回と同じモデル実験で、20週間BBNを投与し、その後16週間生存しえた雌・雄それぞれ4匹全例に腫瘍の発生をみ、また樋口ら (1972)²⁴⁾も BBN を20週以上投与して両性間の腫瘍発生頻度に差を認めなかつたという。また岡島ら (1969)⁴¹⁾、1970⁴²⁾は BBN を21~24週間投与時の除率術や diethylstilboestrol (D.E.S. と略) の投与はラットの膀胱腫瘍の発生に影響しなかつたが、BBN 8週間投与では D.E.S. の皮下挿入によつて腫瘍の増殖が抑制されたという。

Oncogenesis の早期についてはほとんど理解されていない。細胞レベルでの carcinogenesis が、中原、Druc-

krey のしめす如く、多くの不可逆的段階の累積があり、これらすべての段階を経て明らかな neoplasm として発展するものとすれば、当然、この間における変化は普遍的に行なわれているとの推測は難くない。そこで、一旦完成された neoplastic cell も生体の防御機構によつて破壊されることは長い間推測されてきたし²⁵⁾、事実、文献上 176例（この中31例は hypernephroma）の癌の自然退化の報告²⁶⁾もある。

性による腫瘍発生頻度の相違についての考察は、既にわれわれは度々言及したし³⁾⁷⁾、ここでは簡単に論及するにとどめる。

Ashley¹⁾²⁾ は、性による腫瘍発生頻度の相違を、

(1) 喫煙やcarcinogensをふくむ労働環境への曝露など、男女の生活習慣や環境の相違

(2) 性ホルモン構成の相違

(3) 体格の相違

(4) X chromosome 構成の相違——女性は2個のX chromosome をもち、少なくともその1個は immunoglobulin 産生に関与する genes を carry し、これがために女性の方が男性よりも免疫能が強い²⁸⁾

などによるとした。そして上記(1)、(2)の条件がほとんど無視できる5歳以下の小児においても、男児の方が女児よりも腫瘍の発生率が高い事実は、これらの項目では説明が不可能であることより、乳癌が2個のX chromosome を有する場合に発生しやすく、Klinefelter 症候群に乳癌が多いという指摘もある⁴⁰⁾が、(4)のX chromosome の免疫学的意義に帰納するのが現在の大勢である。すなわち incipient neoplasm の“foreign” cell に対して、女性は男性よりもこれを not-self として認知しやすいし、graft rejection と同一型式で、これを破壊する可能性も高く、女性の腫瘍発生頻度を低下させることにもなるし、事実、潜在性癌をふくめた臨床的に明らかな癌腫が発育増大するにつれて、この異常細胞を reject する力が消失することは組織学的にも明らかにされている³⁾。

Melicow (1974)⁴⁾は膀胱腫瘍が女性よりも男性に多いのは、男性の方が carcinogen をふくむ労働環境に曝露されやすいことによるとしている。

しかし先の予備的実験³⁾や今回の実験成績よりすれば、性ホルモンそのものの発癌促進もしくは抑制作用は否定すべくもない。

マウスの乳癌発生には、乳癌 virus、遺伝条件、ホルモン——とくに estrogen と乳腺刺激ホルモン——の3

因子が複雑に関与しており、乳癌潜伏期の hyperplastic alveolar nodule はホルモン環境が適当でなければ退縮するし、乳腺刺激ホルモンが多い状態では異常な速さで増殖する。すなわち virus が細胞の癌化に関与する因子 (initiating factor, initiator, Berenblum) であり、ホルモンは癌化した細胞の増殖に関与し、条件が整えば癌腫形成を促進する因子 (promoting factor, promotor) であるという²⁹⁾。

すなわち、carcinogen の carcinogenic action と host の関係において成立するものであり、Leistenschneider ら (1973)³¹⁾ のフェナセチン濫用による腎盂癌はフェナセチン耽溺者の多い女性の方が男性よりもその発生頻度が高かったとするが如きである。そこでBBNによるラット膀胱発癌の性差にしても、primary key としての carcinogen の投与量、投与型式によつて吟味すべきである。

Melicow (1974)⁴⁾は膀胱の urothelial tumor 771例中 papilloma が25例で、その中の60%が男性であつたのに対して、carcinoma in situ をふくめた癌性変化746例中 74.6%が男性であつたといい、Mostofi (1956)³⁰⁾の浸潤型膀胱癌の生存率が男性よりも女性に高いとする報告にも注目されねばならぬ。そしてこれが免疫能、ひいては生体防御力が男性よりも女性が強いとする理論よりも組み立てられる。

本実験結果に対する考察は、先の報告³⁾を出づるものではない。

1847年、Fishman & Anylan³²⁾ は癌組織では他の健常部よりも β -G.の活性値は高いことをしめた。その後、現在未だ確立されてはいないが、 β -G.の膀胱発癌における役割が Boyland や多くの追試によつて検討されていることは周知である³⁾。また、その後の Fishman 一派の androgens による腎組織や尿中 β -G活性増強の一連の研究は、今回の実験における testosterone propionate の promoting 的作用を説明可能にする。

一方、生体の防御機構は主として細網内皮系(R.E.S.)の機能にあり、内分泌系が R.E.S. 機能の homeostasis に関与し、自然の3女性ホルモン——estrogen, estriol, 17 β -estradiol が生体防御機構における principal natural stimulant で、testosterone には R.E.S. に対する効果はない³²⁾といわれる。Magary ら (1971)³³⁾は R.E.S. の食能が自然抵抗性を反映するといい、臨床的に癌患者に estrogenic compounds を投与して R.E.S. の食能を検討している。

癌における凝固・線溶の意義は、著者らも検討してい

るし、種々論議^{6) 7) 8) 34) 35) 36)}されている。性ホルモンの凝固・線溶に及ぼす影響の報告も多々ある³⁾。しかしこの問題は本実験の主題との関係は前2者程ではないと考えられる。

本実験は雄性ラットを用いた実験であり、かかる興味ある成績がえられた事実は、X chromosome, ひいては免疫能の問題ではなく、むしろ testosterone propionate の腎や尿の β -G, 活性増強や estradiol, estriol の R.E.S. 機能賦活よりの解釈の方が無難のようである。

ホルモンは神経系とともに、各種の臓器組織に作用し、内部環境の恒常性維持に重要な軸を構成する。

性によるホルモン構成の相違、加齢とホルモン構成の変化も重要で、生殖器や内分泌臓器以外の発癌とその後の進展についての性ホルモンの影響は無視できないものであると考えられる。

むすび

生後8週令の Wistar-Imamichi 系雄性ラットに 0.02 mg/head/day の BBN を8週間経口投与し、その後12週間放置したときの実験的膀胱腫瘍発生に及ぼす性ホルモンの影響をみた。

1. BBN 群: 上記要領により、BBN のみを投与した群で、25匹全例生存し、この中、膀胱腫瘍形成は6匹 (24%, G-II: 1匹, G-I: 5匹), 過形成2匹 (8%) がみられた。

2. Test.p. 群: BBN 投与と同時に、3 mg/kg (体重) の testosterone propionate を週1回、20週間筋注により投与した。生存23匹中、膀胱腫瘍形成9匹 (39.1%, G-II: 2匹, G-I: 7匹), 過形成2匹 (8.7%) がみられた。

3. Estradiol 群: BBN 投与と同時に、3 mg/kg (体重) の estradiol を週1回、20週間筋注により投与した。生存23匹中、膀胱腫瘍形成2匹 (8.7%, G-II: 1匹, G-I: 1匹), 過形成5匹 (21.7%) がみられた。

4. Estriol 群: BBN 投与と同時に、3 mg/kg (体重) の estriol を週1回、20週間筋注により投与した。生存24匹中、膀胱腫瘍形成は2匹 (8.3%, 何れも G-I), 過形成は3匹 (12.5%) にみられた。

5. 無処置の対照25匹には、膀胱腫瘍形成も過形成もみられなかった。

なお、Test. p. 群と Estriol 群間、ならびに Test. p. 群と Estradiol 群間の腫瘍発生率には推計学的にも有意差があつた。

(本論文の要旨は第63回日本泌尿器科学会総会にて口

演した。なお本実験は著者らが東京女子医科大学に在籍中に実施したもので、改めて梅津隆子教授に深謝する。病理組織学的所見は慶大病理学教室大谷武彦博士にみて頂いたものであり、記して深謝の意を表する。)

文 献

- 1) Ashley, D.J.B.: Brit. J. Cancer, **23**, 21, 1969.
- 2) Ashley, D.J.B.: Brit. J. Cancer, **23**, 26, 1969.
- 3) 河野南雄, 佐々木則子: 東女医大誌, **43**, 22, 1973.
- 4) Melicow, M.M.: J. Urol., **112**, 467, 1974.
- 5) 河野南雄: 東女医大誌, **40**, 505, 1970.
- 6) 河野南雄: 東女医大誌, **41**, 111, 1971.
- 7) 河野南雄, 佐々木則子: 東女医大誌, **43**, 767, 1973.
- 8) 河野南雄, 佐々木則子: 東女医大誌, **43**, 466, 1973.
- 9) Longcope, C., Kato, T. and Horton, R.: J. Clin. Invest., **48**, 2191, 1969.
- 10) Somma, M., Sandor, T. and Lanthier, A.: J. Clin. Endocr., **29**, 457, 1969.
- 11) O'Morchoe, P.J. and O'Morchoe, C.C.C.: Amer. J. Obst. Gynec., **99**, 479, 1967.
- 12) 梅津隆子: 東女医大誌, **39**, 1, 1969.
- 13) Kaufmann, J.: Zschr. Urol., **61**, 171, 1968.
- 14) Wojewski, A., Krasón, S., Roessler, R. and Laska, A.: J. Urol., **92**, 568, 1964.
- 15) Roe, F.J.C. and Mitchley, B.C.V.: Cancer, **20**, 2118, 1967.
- 16) Kirkman, H. and Bacon, R.L.: Cancer Res., **10**, 122, 1950.
- 17) Hajdu, S.I., Berg, J.W. and Footer, F.W.: J. Amer. Geriatr. Soc., **18**, 433, 1970.
- 18) Wagle, D.G. and Murphy, G.P.: Cancer, **27**, 318, 1971.
- 19) Ito, N., Hiasa, Y., Tamai, A., Okajima, E. and Kitamura, H.: Gann., **60**, 401, 1969.
- 20) Tiltman, A.J. and Friedell, G.H.: Invest. Urol., **9**, 218, 1971.
- 21) Leistenschneider, W. and Ehmann, R.: Schweiz. Med. Wochenschr., **103**, 434, 1973.
- 22) Bryan, G.T. and Yoshida, O.: Environ Health, **23**, 6, 1971.
- 23) Bonser, G.M. and Clayson, D.B.: Brit. J. Urol., **36**, 26, 1964.
- 24) 樋口正士, 上村計夫, 江藤耕作, 重松 俊: 第60回日泌尿総会, 1972.
- 25) Reiner, J. and Southam, C.M.: Nature, **5034**, 429, 1966.
- 26) Talley, R.W., Moorhead, E.L., Tucker, W.G., San Diego, E.L. and Brennan, M.J.: J.A.M.A., **207**, 322, 1969.
- 27) Anthony, P.P.: Br. J. Urol., **46**, 201, 1974.

- 28) Nairn, R.C., Richmond, H.G., McEntegart, M.G. and Fothergill, J.E.: *Brit. Med. J.*, **2**, 1335, 1960.
- 29) 西塚泰章 (菅野晴夫, 小林博編) 腫瘍病理学, 朝倉書店, 東京, 1970, 233頁.
- 30) Mostofi, F.K.: *J. Urol.*, **75**, 480, 1956.
- 31) Fishman, W.H. and Anlyan, A.J.: *J. Biol. Chem.*, **169**, 449, 1947.
- 32) Nicol, T., Vernon-Roberts, B. and Quantock, D.C.: *J. Endocrin.*, **33**, 365, 1965.
- 33) Magary, C.J. and Baum, M.: *Brit. Med. J.*, **15**, 367 1971.
- 34) 河野南雄, 佐々木則子, 高橋通子, 梅津隆子: 第11回プラスミン研究会報告集, 166, 1971.
- 35) 河野南雄, 佐々木則子: 第12回プラスミン研究会報告集, 67 1972.
- 36) 佐々木則子: 日泌尿会誌, **64**, 383, 1973.
- 37) Oyasu, R. and Hopp, M.L.: *Surg. Gyn. & Obst.*, **138**, 97, 1974.
- 39) Brown, R.R., Price, J.M., Friedell, G.H. and Burney, S.W.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **43**, 295, 1969.
- 40) Asal, N.R. and Ferguson, S.W.: *Oklahoma State Med. Ass.*, **65**, 409, 1972.
- 41) 岡島英五郎, 井本 卓, 平松 侃, 本宮善恢, 石川昌義, 伊東信行: 第57回日泌尿総会, 1969.
- 42) 平松 侃, 本宮善恢, 入矢一己, 岡島英五郎, 石川昌義, 日浅善雄: 第58回日泌尿総会, 1970.
- 43) Arellano, M.G., Linden, G. and Dunn, J.E.: *Br. J. Cancer*, **26**, 473, 1972.
- 44) Lynch, H.T., Kaplan, A.R. and Lynch, J.F.: *J.A.M.A.*, **229**, 809, 1974.

(1975年3月1日受付)