実験的エストロゲン過剰症に於ける病理組織学的研究

Pathohistological Study on the Experimental Hyperestrogenism

阿 部 俊 和*

Toshikazu ABE

緒 言

所謂、乳腺症や、子宮内膜増殖症、乳腺の線維腺腫、子宮筋腫等の良性腫瘍更には癌発生に至る基底にはエストロゲン過剰の存在がある事は、A. Lipschutz¹⁾、Geschickter²⁾等に依つて確認され、Estrogen が Progesteron と共に卵巢から分泌され微量で性器並びに性上位部に作用するほか、他の内分泌腺や、体内の諸代謝とも密接な関係があり、特に Estrogen 過剰による性ホルモン不均衡に大きな病因的意義の有る諸疾患が指摘されて居る。又、去勢動物に性ホルモンを投与した際の、諸種内分泌臓器及び内臓諸器官に於ける病理、組織学的変化に関して、殊にその投与量、投与期間に準じて起る諸変化について、総合的知見に欠けている点から、本実験を試みた。

実験方法

実験動物： 体重 2.0~2.5kg の成熟家兎 28 匹

実験方法： 両側卵巢剔除による。去勢後 2 週を経て、Estrogen Pellet (帝國臓器株式会社製) 15mg を背部皮下に移殖棒を以て挿入し、1 回の挿入に 依り約 2 週間の持続的効果を利用して、第 2 回を挿入し、以後 2 週間の間隔を以て連続挿入を行う。即ち

I. Estrogen Pellet (15mg) 挿入、去勢家兎群

第 1 群 4 匹 (家兎番号 2, 7, 19, 30) 去勢後 2 週 1 回挿入、2 週経過後屠殺

第 2 群 4 匹 (家兎番号 17, 18, 20, 10) 去勢後 2 週毎に 2 回挿入 (全量 30mg)、2 週経過後屠殺

第 3 群 4 匹 (家兎番号 15, 16, 4, 5) 去勢後 2 週毎に 3 回挿入 (全量 45mg)、2 週経過後屠殺

第 4 群 2 匹 (家兎番号 11, 12) 去勢後 2 週毎に 4 回挿入 (全量 60mg)、2 週経過後屠殺

第 5 群 2 匹 (家兎番号 13, 14) 去勢後 2 週毎に 9 回挿入 (全量 135mg)、2 週経過後屠殺 計 16 匹

II 対照去勢家兎群

去勢後 1 週経過後屠殺 (家兎番号 1, 3) 去勢後 2 週経

過後屠殺 (家兎番号 9)。去勢後 4 週経過後殺 (家兎番号 24, 28)、去勢後 6 週経過後殺 (家兎番号 23, 25)、去勢後 8 週、10 週及び 20 週経過後殺 (家兎番号 26, 27 及び 31) 計 10 匹

III 対照正常家兎 (家兎番号 K₁ K₂) 計 2 匹

実験動物は多く空気栓塞を以て殺し、直ちに剖検、全身内分泌臓器、子宮、肝、腎、脾、乳腺等を剔出しホルマリン固定、パラフィン切片又は凍結切片をつくり、H. E. アザンマルリー、PAS、鉄反応、エラスチカ、脂肪等の諸染色を行い、必要あれば、カルノア液固定、原染色を試みて、病理組織学的検査を行った。

表 1 去勢後「エ」投与群

3. 実験成績

各種臓器の病理解剖組織学検査の結果は次の通りであった。

A. 子 宮

去勢家兎に於ては正常成熟家兎と比較するに、子宮は全く細長い扁平な索状子宮で、血色に乏しく灰白色を呈し、組織学的に内膜上皮細胞には増殖、肥大はなく、内膜子宮腺の分岐も少く内膜皺襞は平坦で、子宮腔は凹凸

* 順天堂大学医学部病理学教室

1961 年 1 月 13 日受付

少く狭少となり、内膜固有層も菲薄で、小紡錘形濃染核を有する間質細胞が密集して認められ、筋層も又、極めて菲薄である。体部上皮は一般に骰子状で、核は小卵円形濃染し、原形質は塩基好性で乏しく、空胞形成等は認められない。即ち著明な去勢萎縮像が認められた。

去勢後 Estrogen Pellet 挿入例では、明かに内膜増殖を示し、大量長期間 Estrogen Pellet 挿入例では内膜から筋層に到る著名な壊死を示して来る。即ち、第1群では、内膜上皮細胞は丈高くなり高円柱状で、原形質は淡明となり豊富である。又、核も膨大して大卵円形、淡明となる。子宮腺も増生して少々拡張して見える。

内膜固有層は少々粗鬆に見えるが、少々厚く、間質細胞は核膨大し淡明な卵円形核を有し、之等に僅かに白血球の浸潤を見る事もある。筋層も肥厚して来る。第2群では内膜上皮細胞は第1群と同様の形態を示すが、屢々多層性に上皮増殖を示し、核分割像もかなり多く認められる。その一部は変性脱落して内腔中に浮遊している。子宮腺の増生もかなり著しく、一部では小嚢胞性拡張を示す。内膜固有層は粗鬆に見え、間質細胞も膨大して淡明な大卵円形核を有し、白血球浸潤も少々著明となる。筋層も明かに増殖性肥厚を示して居る。尙、PAS 染色では内膜上皮、子宮腺上皮は明かに原形質が著明に PAS 陽性で内膜固有層の表層にもかなり多く、又、小動脈壁にも多量に認められ、筋層に於ても筋細胞中に著しく多量に認められる。第3群では、子宮腺は著名な嚢性胞拡張を示して、上皮は扁平となり、所謂、嚢性性内膜増殖症の形態を示し、又、屢々内腔に腺腫状乃至ポリープ状に増殖を示して居り、白血球浸潤が著しくなり、小動脈壁はかなり肥厚して、筋層は部分的に寧ろ萎縮性となり、血管周囲の結合組織が増えて来る。第4群では内膜は大部分が壊死性となり一部に石灰沈着を示す。第4群では変性乃至類壊死を示す。内膜上皮の遺残が認められ、内膜固有層は著しく肥厚して居るが、細胞成分は乏しく、毛細血管、静脈が、高度に充血拡張を示し一部にはフィブリン血栓が認められ、小動脈は著明な壁の肥厚を示して居る。筋層は著しい毛細血管の充血拡張を伴い、甚だしく萎縮性で、間質結合組織の増成が目立つて居る。第5群では、内膜は勿論、外縦筋層迄が広汎に壊死性となり、石灰化も認められる。遺残せる筋層は増殖性で一部は漿膜下に米粒大に結節状筋腫様増生を示して居る。小動脈壁はかなり肥厚が目立つ。

B. 乳 腺

去勢群に於ては、去勢後期間の短い間は正常対照群と余り変化はないが、約8週後には明かに乳腺小葉の退縮

を認め、乳管上皮は丈が低くなり、原形質に乏しく、核も小さく濃染し、乳管は少々小嚢胞状に拡張する。約10週では小葉は全く退縮して認められず、唯拡張した大乳管のみが膠原線維より成る粗鬆な結合組織中に散在して居るに過ぎなくなる。然しながら、去勢後 Estrogen Pellet 挿入群に於ては、第1群は乳管の分岐萌芽が著明で腺管の増殖と共に管周囲に線維芽細胞の多い幼若な結合組織性増殖を示し、所謂、線維腺症とも云う可き像を示す。増生する腺管の上皮は多層性で、上皮増殖症を示して居り、核分割像も屢々認められる。上皮細胞は丈高くなり膨大して、原形質も豊富になり、又核も膨大して、核小体も比較的明瞭に認められる。筋上皮もかなり目立つて見える。第2群は第1群に見られる乳管の増生から、小葉間乳管から終末乳管分岐つよく、異常乳管腺増殖がみられ、更に膨大せる小葉形成即ち乳細管の増生が目立ち、所謂 Acinar Adenosis の像を示して居る。第3群では小葉間乳管からの異常乳管腺増殖が明瞭となり、所謂、Acinar Adenosis が更に高度となる他に小葉間乳管、終末乳管の拡張が認められ、乳細管も増生し、内腔にはエオジンで淡染する分泌液が貯溜して居る。第4群では増生せる小葉像は全く不明瞭となり、上皮増殖を示す乳管の増生がある一方に、嚢性性の拡張を示す乳管が混在して居る。第5群では嚢性性拡張を示す乳管上皮は全く扁平となり、大嚢胞形成を示して、その濃縮した内容に石灰沈着が認められる。小葉構造は全く認められず、周囲結合組織の硝子化があり、所謂、大嚢胞性乳腺症の像に近い。

C. 内分泌臓器

(1) 脳下垂体

去勢群では下垂体は一般に対照正常群と比較して大きく、中、後葉には特に認む可き変化はない。前葉に於ては、組織学的に去勢後に、毛細管の充血拡張が認められたが、去勢後々期の例では余り著明でない。前葉実質細胞では、エオジン好性細胞は一般に淡染性で、核の不整形なものが比較的多く、軽度増加して居る。色素嫌性細胞は余り著明な変化はないが、塩基好性細胞は前葉実質細胞中、去勢に依り比較的著名な変化を示しており、その発現増加及び軽度の細胞肥大が認められる。即ち去勢後6週で色素染性の弱い軽度に塩基好性の均質性細胞粒性の原形質を有し、核のクロマチン網の粗な塩基好性細胞が軽度増加して認められ、去勢後8週では、その増加は更に著しく、胞体内に空胞形成もかなり多く認められる。然しながら Hohlraum-bildung を示す Siegelringzellen の如き明かな去勢細胞と云われる者は認め

られない。

去勢後 20 週では核は色素嫌性細胞に似て大型で、核のクロマチン網が粗で、胞体は淡塩基好性或は amphophil の染色性を示す大型細胞が非常に多く認められる。この大型細胞は又、去勢後 4 週よりその出現を認める。即ちこの大型細胞は塩基好性細胞の消長と関連があり、Kraus³⁾ (1914) の云う移行型、Biggart⁴⁾ (1934~35) の云う塩基好性を示す色素嫌性細胞等の報告は本細胞に就ての示唆を与えて居るものと考えられる。

去勢後エストロゲンペレット挿入群に於ては、第 1 群は毛細管の充血拡張を認め、色素嫌性細胞は相当多く発現しており一般に核が大型で、そのクロマチン網も粗なものが多い。エオジン好性細胞の発現はかなり多いが、その核はかなり不整な者多く、胞体はエオジン淡染性で、その顆粒も微細で均質性に近い。塩基好性細胞は少く核網は稍々粗で、胞体の顆粒性は一般に粗で、稀に胞体中に小空泡像を認める。第 2 群では、毛細血管の拡張充血あり、色素嫌性細胞の発現は多いが核は大型で粗なクロマチン網を示すものもある。エオジン好性細胞はかなり多く発現し、核は一般に小円形で、ヘマトキシリン濃染性で、核網は緻密なものが多いが、又不整な淡染性の核を示すものもある。胞体は中等大でエオジン染色性は稍々弱く顆粒性は極めて微細なものが多い。塩基好性細胞は少く、核は稍々小核で、核網は微細なものが多く、胞体も微細な顆粒性を示す。第 3 群では、毛細血管の拡張充血はかなり著しい。色素嫌性細胞の出現は第 2 群と比して大差はない。エオジン好性細胞はかなり著しく多数出現増加を示して居り、核網の緻密なヘマトキシリン濃染を示す円形核を有し、胞体は中等大でエオジンに濃染する顆粒に豊んで居る。塩基好性細胞の発現は少くその胞体の顆粒性も不明瞭なものが多い。第 4 群でも毛細血管の充血拡張は尙認められ、色素嫌性細胞はかなり多く発現し、核は大小種々であるが、核網は一般に粗である。エオジン好性細胞は第 3 群に比して、その発現は稍々少く、核は一般に円形乃至卵円形で、核網は疎で屢々中央に明瞭な核小体を有し、時に濃染性を示すものが見られる。胞体は大型でエオジン染色性の良好なものが多い。稀に大型核を有し、エオジン淡染性を示す胞体を有するものも認められる。塩基好性細胞は第 3 群と略々同様極めて少なく、胞体の顆粒性は不明瞭である。第 5 群では毛細血管の充血拡張もかなり認められ、一般に色素嫌性細胞が著しく多く出現し、核は大型で核網も疎である。エオジン好性細胞の出現は全く少く、核小体の明かな核網の粗な円形核を有する定型的なものはいくつも減少し

て、一般に暗調性の中等大の円形核を有し、エオジン淡染性で、その顆粒の微細或いは均質性に近い胞体を有する。部位によつては濃縮した核を有するものもかなり多く見られる。塩基好性細胞の発現は極めて少数で、胞体の顆粒性は不明瞭なものが多い。

(2) 副 腎

副腎は去勢群に於ては去勢 2 週乃至 4 週後に於ては一時僅かに増量するが、去勢後長時日を経るに従つて著明な縮小を来す。組織学的には Sudan III 像に就ては Lipoid の配分に著差はないが、去勢後 4 週以上に於て束状層上部に脂肪が減少し、ヘマトキシリン、エオジン染色標本では去勢 2 週後には皮膚細胞は寧ろ肥大し静脈洞は著明に拡大充血を示すが、去勢後 6 週では皮質細胞は泡状に腫大し、所々に核の崩壊消失が見られ、去勢後 20 週では束状層に細胞の退行変化著明で、組織は甚しい荒廃像を示して居る。去勢後 Estrogen Pellet 挿入群に於ては、Estrogen の投与量の増加に伴つて明かに副腎皮質の増大が認められ、組織学的には第 1 群では明らかに毬状層は正常で、束状層は寧ろ肥大して居り、束状層の深層から網状層にかけて軽度の細胞増殖を示して居る。Sudan III 染色では束状層表層に脂肪は尙少いが、去勢群に比して脂肪量は稍々多い。第 2 群に於ては、毬状層は正常であるが、束状層の細胞肥大増生著しく、特に束状層深層は著明な細胞増生を示して居る。Sudan III 染色では毬状層の脂肪は減少している。第 3 群では、毬状層の脂肪稍々減少し、束状層は尙著しい増生を示すが、少数の細胞は退行変性を示して、核濃縮を示す者が多く、更には崩壊消失を示す者がある。第 4 群では、毬状層は比較的厚く Sudan III 染色では脂肪の減少極めて著しく、束状層より網状層にかけて、細胞は微細な脂肪顆粒で充たされて居り、H.E 染色では、核濃縮を示す者が著しく多数に見られ、崩壊消失を示す所が多い。第 5 群では毬状層は細胞膨大し、脂肪は殆ど認められず、かなり核濃縮を示す者が多く、束状層小壊死巣が散在して認められ、核の濃縮、崩壊消失が著明で、皮質の荒廃が著しい。

(3) 甲 状 腺

甲状腺は去勢に依り僅かに小さくなるようであるが、Estrogen Pellet 挿入により明かに増大を示して居る。組織学的には去勢後 4 週以後では対照正常群に見られる如き丈の高い骰子状上皮から成る小濾胞が著しく減少し、濾胞は一般に著明な拡大を示して、上皮細胞は扁平化して萎縮性であり、コロイドは著しく濃縮して居る。去勢後 Estrogen Pellet 挿入群に於ては、第 1 群では

去勢に依る甲状腺機能抑制像が消褪して正常対称群に見られるものに近い。即ち、骰子状上皮より成る小濾泡が多数出現して、濾泡の著しい拡張は認められない。第2群では、濾泡は一般に縮小して上皮は丈高く骰子状となり、コロイドは淡く壁在空泡形成が著明に認められ、間質毛細管の充血拡張を認める。即ち、明かに甲状腺の刺激増殖像が認められる。第3群第4群では略々第2群と著しい差はないが、濃厚なコロイドを容れる比較的大きな濾泡が僅かに出現して、間質の毛細管の充血拡張が明らかである。

第5群では第4群に見られた像とは全く異り、濾泡は一般に著しく拡大して上皮細胞は扁平となり濃染するコロイドの貯溜が著しい。

(4) 脾臓その他の内分泌腺

脾臓ランゲルハンス氏島及び唾腺には特に著しい変化を認める事は出来なかつた。胸腺、上皮小体、松果腺は十分に検索する事が出来なかつた。

D. 肝 臓

去勢後特に著しい変化は認められないが、去勢後長期間を経る例に於ては小葉の軽度縮小、2核細胞の減少を見る。去勢後 Estrogen Pellet 挿入群では2核細胞が増加し、中心静脈、静脈洞の拡張充血が見られ、更に、第5群の如き大量長期投与例に於ては肝小葉中心部の肝細胞の退行変性が著明で、胞体内に Sudan III 染色で染まらない空泡形成が認められ、又原形質全く泡状となり、核濃縮、崩壊消失を示す者もある。又毛細管中に多核白血球の増加が見られ、グリソン氏鞘にも白血球浸潤と胆管の軽度の拡張、小葉間胆管よりの軽度の小胆管分岐増生を見る。増生せる小胆管上皮は細顆粒状の脂肪顆粒で充たされて居る。又、小葉周囲の肝細胞には著明な血鉄素の沈着が見られる。

E. 脾 臓

去勢後特に著しい変化はないが、一般に静脈洞の拡張充血著しい。

去勢後 Estrogen Pellet 挿入群に於ては一般には静脈洞の充血拡張と共に、Kurloff cell と云われる P. A. S 陽性顆粒で充たされた原形質を有する細胞及び担鉄細胞が多数静脈洞中に認められる。又、長期に亘る大量投与例では淋巴濾泡は一般に数少く、かなり縮小して萎縮が認められる。

F. 腎 臓

去勢後1~2週では細尿管主部上皮に現われる変化は一樣でなく、或る部では上皮細胞の染色性減じ、溷濁変性を起し、又他の部では全く異常を認めない。一般に直

部は曲部より変化が強い傾向が認められる。

去勢後4週以上では細尿管主部上皮細胞の変性は著明となり、各ネフロンが同様に変性に陥つて居り、溷濁腫脹著明となり、胞体内に可溶性顆粒が多数現れ、場所により Hyalin 小滴の出現を見る。又、一部には細胞基底部に粗大な脂肪滴が出現して居る。

去勢後 Estrogen Pellet 挿入群に於ては、第1群、第2群、第3群では主部上皮細胞の変性像は幾らか恢復して居る様な印象を受けるが、直部に於ては粗大顆粒は多数残つて居る。第4群及び第5群に於ては主部上皮細胞に著しい変性像が認められる。即ち、細尿管主部上皮細胞は少々扁平となり、管腔は拡張し、Hyalin 小滴、大小の可染顆粒が多数認められ、細胞の基底部には所々空泡様構造が多数現れて居る。一般に核は円形濃染し、核濃縮の像を示し、屢々細胞の管腔側に位置して、原形質突起の Apocrine 分泌と共に管腔中に核の放出が見られ、P.A.S 陽性の無構造物質即ち崩壊して剝離した細胞形質と共に管腔内に蓄溜して認められる。細尿管遠位部は一般に萎縮性に見える。

考 按 及 び 総 括

Lipschitz⁷⁾ (1950) の“Steroid Hormons and Tumors”と題する「Steroid の腫瘍元性、抗腫瘍元性更に Steroid 均衡状態と抗腫瘍性自己防衛」に就ての著書にある様に、実験腫瘍学は内分泌学研究に密接な関係があることは、周知の事実であるが、今日まで特に実験的腫瘍発生についてステロイドホルモンに関する研究報告は数多く見られ、就中女性発情ホルモンであるエストロゲン投与による研究は1930年の始め頃より Lacassagne 等によりラツテ、マウス、猿に就て基本的研究が成された。子宮に就てはその長期作用によりマウスやラツテに子宮内膜の表皮化或いは時に嚢胞性増殖、ポリープ形成更にはエンドメトリオーゼの起る事実が Lacassagne⁸⁾, Allen⁹⁾ 其の他多くの研究者に依り報告されて居る。Lipschitz はモルモットで、子宮内膜腺上皮の化生と相当に大きな腺腫様ポリープが少量の発情ホルモンによつて発生し、例えば3カ月間に総量 30~40 μ g と云う程度で充分であり、たゞその作用が連続的でさえあればよいと云い、それには吸収の遅いエステル化 Estradiol, stilbesterol やその Propionate の注射又は遊離型ホルモンペレットの皮下挿入の方法によればよいと述べて居る。Barahona¹⁰⁾ (1949) はコレステロールを混じた1%のホルモンペレットによつても6週間でポリープを伴う嚢胞状の腺増生を容易に発生させた。又、モルモットでは発情ホルモン投与により、75~85日でエンドメトリ

オーゼを起して居る事が Lipschitz 等の実験で示されて居る。家兎を用いた実験では Lacassagne が 1935 年発情ホルモン投与により分岐増殖した子宮腺が筋層に達し更にその中に侵入する像を認めており、此れを Adenofilomyoma と呼んだ。Pierson⁸⁾ (1937), Hofbauer⁹⁾ (1940) もエストロゲン投与に依り内膜増殖症を家兎に惹起せしめ、増殖した子宮腺が深く漿膜に迄つき破つて居るのを認めて居る。更に 1941 年に Horning¹⁰⁾ は Estradiol-beuzoate のペレット皮下移植 7~8 カ月後に家兎子宮の線維筋腫の発生を見たを報告して居る。尙、Lipschitz は Nelson 等 (1937~1939) がホルモンの長期投与によりモルモットに発生したと報告した子宮類線維 (Filroid) 腫に就て詳てく検索した。即ち 3~4 カ月間発情ホルモンを去勢モルモットに投与した結果、子宮角の背、腹面、子宮及び子宮傍組織内を始めとし、其の他腹腔内の到る所に大小種々の結節形成を認め、その組織学的所見更に組織発生について述べて居る。

著者の実験では去勢後エストロゲンペレット 15~30 mg 2~4 週投与では内膜の腺性増殖が見られ、45mg 6 週投与では明かな嚢胞性増殖を示し、腺腫様又はポリープ状に内膜の腫瘍性増殖を示して居るのが認められた。此れ等に於て筋層の肥大も認められるが、筋腫の発生は見られず、所謂、類線維腫の発生も見られなかつた。60mg 8 週投与では内膜は類壊死又は壊死を示し、内膜固有層、筋層の毛細血管、静脈の著明な拡張充血があり血栓形成も認められた。135mg 18 週投与では内膜更に筋層の一部に迄類壊死が及んで居り、遺残せる筋層は寧ろ増殖性に見えて、筋腫様結節性増殖を示す所が見られ、子宮角の漿膜下に類線維腫の発生を認めた。何れの症例に於ても所謂、エンドメトリオーゼ様の变化は認められず、此れには更に長期に亘るホルモン投与が必要と考えられた。又、内膜の表皮化或いは化生は全く認められなかつた。乳腺に就ては、Lacassagne¹¹⁾ の研究以来マウス・ラッテに依つて多数の報告が成されて居り、Gesebickter は投与量、投与方法の異なる実験を多数のラッテ・マウスを使用し、その結果種々の形の乳腺症類似病変を起さしめ、更には乳癌の発生を見た事を報告して居る。教室の松本¹²⁾ は犬に於て、卵巣除去後エストロゲンペレットを挿入長期間作用をさせる事により管内乳嚢形成をも伴う乳腺症類似病変を認めて居る。家兎に就ての報告は知られて居ないので著者の研究に於て此の点は興味があると思われる。即ち、去勢後エストロゲンペレット 15mg 2 週間投与では去勢に依る萎縮像から、明かに乳管の分岐萌芽が著明となり、管腔は軽度に拡張

し、腺管上皮の増生、管周囲結合組織の増生を伴つて所謂、線維腺症様の病変を示して居り、30mg~45mg 4~6 週投与では小葉形成が見られ、又小葉間乳管から異常乳管腺増殖症も認められ、小葉の膨大、即ち乳細管の増成が著しく認められる。此れは所謂、腺房性腺症と云える。60mg 8 週投与では小葉像は全く不明瞭となり、腺管はかなり大きく拡張して嚢胞様になる。尙一方に腺管の異常の分岐増生像が遺残して所謂 blunt duct adenosis が認められ、135mg 18 週投与では嚢胞性拡張を示す大乳管上皮は全く扁平となり、大嚢胞形成を示し、内容に一部石灰化を認め、却つて小葉は全く退縮して見られず、周囲結合組織は硝子化して所謂、大嚢胞性乳腺症の像に近い。乳嚢腫、線維腺腫形成更には発癌に及ぶ腫瘍形成は何れの例にも認められなかつた。

内分泌臓器に関しては、去勢に依る性ホルモン欠乏状態の脳下垂体前葉に就いての研究は Fichera¹³⁾ (1905) が初めて牛、マウス、鵝等を使用して、下垂体の重量増加、充血、前葉酸好性細胞の増加と肥大が報告され、Zachell¹⁴⁾ (1913), Schleidt¹⁵⁾ (1914), Addison¹⁶⁾ (1916) は去勢ラッテ、マウスに於て塩基好性細胞の胞体中に空泡を生じ、次第に空泡が大きくなり指輪型となる事を報告し、此れが去勢細胞として多くの研究者に認められて来た。そして、去勢細胞は塩基好性細胞より由来すると考えて居る研究者が多い。然しながら家兎に就ては去勢細胞に当る変化は認められないと云う者も居り、Kolde¹⁷⁾, Brauer¹⁸⁾ は酸好性細胞の増加を Smith and Seuringhaus¹⁹⁾ は塩基好性細胞の増加を、又 Kolde, Okintz, Cbitz²⁰⁾ は色素嫌性細胞の増加を報告して居るが、横倉は色素嫌性細胞の減少を報告して居る。著者の研究では去勢雌家兎では酸好性細胞は一般に軽度増加して居るが、エオジン淡染性の者が多く、塩基好性細胞は去勢後 6~8 週に於てその増加が著明となり、胞体内空泡形成もかなり多いが、指輪状の明かな去勢細胞と云われる者は認められなかつた。色素嫌性細胞は余り明瞭な差を認め難いが、去勢後 20 週では Kraus の云う移行型、Biggart の云う塩基好性を示す色素嫌性細胞に似た胞体淡塩基好性或は Amphobil な大型細胞が非常に多く認められた。

去勢後性ホルモン投与による脳下垂体に就ての研究は Fichera (1905), Schleidt (1914), Lehmann²¹⁾ (1927) は主として酸好性細胞に退行性変化を認めたと主張し、Zonder und Berlinger²²⁾ (1931) 等 Fluhmann and Kulchar²³⁾ (1931~32) は卵巣ホルモン投与により去勢変化を防止出来ず、主として塩基好性細胞に退行性変化

が認められたと述べている。然しながら、Hoblweg²⁴⁾ (1935) は卵巣ホルモン、男性ホルモンでは性特異性なく去勢変化に有効に作用すると述べ、Lehmann は性特異性は存するが、種特異性はなく去勢変化に有効に作用すると述べ、尙一致した見解に欠けて居る。酸好性細胞に就ては Wolfe and Hamilton²⁵⁾ (1937) 等は変化を認めないと云つて居るが、著者の成織では 15mg~45mg 2~6 週投与では酸好性細胞はかなり多く、色素嫌性細胞も多いが、塩基好性細胞は少い。60mg 8 週投与では酸好性細胞の発現は稍々少く、色素嫌性細胞かなり多く、塩基好性細胞は極めて少い。135mg 18 週投与では色素嫌性細胞が著しく多く発現し、酸好性細胞は著しく減少して、退行性変性を示す者が多い。塩基好性細胞は全く少い。即ち、投与量と投与期間によつて著明な差異が認められ、酸好性細胞は去勢後エストロゲン 15~45mg 2~6 週投与により次第に増加し、60mg 8 週投与で減少し、135mg 18 週では著しく減少して Lehmann 等の云う退行性変化が著明となる。塩基好性細胞は細胞の減少と共にその塩基好性顆粒の減少が見られ Van Dyke²⁶⁾ (1936)、Wolfe (1937) 等の去勢変化の抑制が見られた。又、色素嫌性細胞に就ては Wolfe and Wright²⁷⁾ (1938)、Dux²⁸⁾ (1948) が色素嫌性細胞の結節状増殖を認め、多くの人は色素嫌性細胞腫瘍の発生を報告して居る。著者は、15~45mg 2~6 週投与では稍々多く認められたが、60mg 8 週投与ではかなり多く発現し、135mg 18 週投与では著明に増加して居るのを認めたが、腺腫様増殖とは思われない。

副腎では女性ホルモンが欠乏すれば縮小し、女性ホルモンは刺激的に作用して居ると云われる。即ち少なくとも卵巣機能低下は副腎機能の低下を招来するが、卵巣の機能が低下する時は前葉の Gonadotropin の増量があり、此れは副腎皮質機能は此の為賦活される事になる。それ故、去勢後の副腎皮質機能は時間的に検すると時期による差異を示すものと考えられる。著者の研究では去勢後 2 週では皮質細胞は寧ろ肥大し、去勢後 4 週以上に於て束状層表層の脂肪減少し、去勢後 6 週では皮質細胞は泡状に肥大し、核の崩壊消失が見られ、去勢後 20 週では束状層の細胞の退行変性著しく認められた。Andersson²⁹⁾ (1934) は去勢雌ラットに 2 日間卵巣ホルモンを与え副腎の肥大を認め、Korenchurky and Denmison³⁰⁾ (1935) は大量エストロゲンを投与しても副腎肥大を認めなかつた。Deanesly³¹⁾ (1939) は雄ラットでエストロゲン投与の始めは副腎皮質は肥大し、後には却つて萎縮するのを認め、Hall³²⁾ (1940) はエストラジオール

を長期間 (87~105 日) 連用し、網状層に充血と退行変性を見た。著者は 15~45mg 2~6 週投与では束状層では著明な変化は認められないが、束状層は細胞は寧ろ肥大し、尙その表層には尙脂肪は少いが、去勢群と比べては多くなり、束状層深層より網状層にかけては細胞増殖が著しく見える。60mg 8 週投与では束状層の貯蔵脂肪の減少を示し、束状層表層から網状層にかけて細胞は全く脂肪顆粒で充たされて居り、又核濃縮崩壊を示し退行変性が見られる。又 135mg 18 週投与では退行変性は束状層にも及び、束状層には、壊死巣が散在して見られ皮質の荒廃が著しい。

甲状腺に就ては、Peusa³³⁾ (1930)、Krockert³⁴⁾ (1934)、植田³⁵⁾ (1954) が去勢に依り甲状腺は萎縮し、機能が低下するが、エストロゲンを投与すれば組織学的にも機能的にも旧に復すると述べて居る。Emge³⁶⁾、Saucer-Calvo³⁷⁾ は卵巣ホルモンを少量短期間投与すると甲状腺機能は一時的に亢進するが、大量長期間投与すると機能を抑制する」と指摘した。

肝硬変に於ける甲状腺の萎縮はエストロゲン過剰に依ると云われ、著者の実験に於ても去勢に依る退行変性像はエストロゲン 15mg 21 週投与に依り消褪して、45mg 6 週投与では上皮嚢子状となりコロイドの淡い小嚢泡の著しい増生を示して居り、60mg 8 週投与では稍々大きな嚢泡が少数出現して来て、135mg 18 週投与では上皮扁平となり濃厚なコロイドを充した大嚢泡性となる。即ち Emge、Sanchez-Calvo の指摘した事に全く適合する所見が見られた。

其の他では脾臓ラ氏島には著変なく、松果腺、胸腺に就ては十分に検索し得なかつた。

肝臓に就ては去勢或いはエストロゲン投下に依る変化の記載は知られて居ないが、肝臓はエストロゲンの不活性化を営む事は既に明かであり、エストロゲン投与の実験に於ても肝臓に就ての検索は欠く可からざると考える。著者の検索ではエストロゲン投与に依り 2 核性の肝細胞が増加し、中心静脈、静脈洞の充血拡張が見られた。135mg 18 週投与では肝小葉中必部の肝細胞の退行変性が著明で、原形質全く泡状となり、核濃縮、崩壊消失を示す者もあり、グ氏鞘に白血球浸潤が見られ、胆管の軽度拡張、小胆管、分岐増生が見られた。尙、小葉周辺部肝細胞には著明な血鉄素の沈着が認められる。脾臓に於ては去勢に依つて特に著明な変化はないが、静脈洞の充血拡張が見られる。

エストロゲン投与では P.A.S 陽性顆粒の豊富な所謂 Kurloff cell. 担鉄細胞が多数認められ、細網内皮細胞

の軽度増生を示し、長期に亘る大量投与では淋巴濾胞の萎縮が認められた。

腎臓に就ては閉経期に高血圧になり易い事実より性ホルモンの腎臓に対する影響に関して関心が持たれ、その形態学的研究は数少ないが、Selye³⁸⁾ (1939), Koreuchevsky³⁹⁾ (1940) 等によつてエストロゲンに強い腎損傷作用のある事が報告された。

著者の去勢による研究では、去勢後細尿管主部上皮に軽度の退行変性が見られ、エストロゲン投与により去勢に依る変性像が回復して見られるが、60~135mg 8~18週投与では細尿管主部上皮細胞は少々扁平となり管腔拡張し、硝子様小窩、大小の可染顆粒が多数認められ、時に空泡変性、核濃染及び管腔中への核の放出が見られ広汎な変性像を示して居る。其の他の臓器には特に著変を認める事が出来なかつた。

結 論

著者は、雌成熟家兎群を用い、去勢手術後一定期間を経て、エストルゼン・ペレット (15mg) を毎2週の間隔において、1, 2, 3, 4, 9回に亘つて、背部皮下に挿入して、最終投与後2週を経て殺し、投与全量 15mg~135mg、投与期間2週~18週によつて各々4~2匹の5群に分ち、プロゲステロン効果を遮断して専ら実験的過エストルゼン症を起さしめ、一方各期の去勢効果を知るために、対照する各2匹の去勢家兎5群と共に、主として、子宮、乳腺、下垂体、甲状腺、副腎、腎、肝等の病理解剖組織学的検索を行つた。実験成績は投与エストルゼン量並に投与期間を二大別出来た。即ち、

1. 去勢後2週後にエストルゼン・ペレット 15~45mg、2~6週投与例では、去勢によつてよく萎縮菲薄化した子宮内膜は著しい腺性増殖を示し、菲薄化した筋層も亦数倍に肥厚する。去勢後6週までは非機能性の正常対照例とあまり変らない乳腺は、線維腺症、腺房性腺症様に増殖し、異常乳管腺増殖巣も出現する。去勢後6週までは塩基好性細胞増加のある下垂体前葉に塩基性細胞に代り好酸性細胞の出現著しく色素嫌性細胞も増加し、エストルゼンによつて去勢効果は抑制される。去勢後2~4週では皮質軽度に肥大するが、4週以後は束状層脂肪減少を示す副腎皮質では球状層に脂肪多量、束状層脂肪減少は益々減少し、その深層より網状層にかけて細胞肥大がある。甲状腺は去勢により機能低下し、コロイド濃縮、大濾胞となるが、エストルゼン投与によつてコロイド淡く、小濾胞化して機能亢進を示す。去勢後長期に至れば、萎縮の見える肝臓には、二核細胞増加

し、中心静脈静、脈洞充血拡張する。去勢後荒変のない脾にはエストルゼンの影響はない。去勢後2~4週にして著明となる腎細尿管主部上皮の変性像はエストルゼンによつて回復する。

2. 去勢後エストルゼン・ペレット 60mg~135mg 8~18週投与各群では、子宮内膜は白血球浸潤著しく、壊死、類壊死を示し、筋層内にまで波及して、子宮壁静脈、毛細管は極めて著しく鬱血拡張し、一部では血栓形成をみる。但し遺残した筋層は寧ろ増殖性で135mg 8週群では漿膜下に類維々腫の形成を認めた。一時乳管の分岐延長、上皮増生を示した乳腺は、小葉は全く退縮して大囊胞性乳腺症の像を示し、周囲基質がある。下垂体前葉では好酸性細胞の減少退化が見られ、塩基好性細胞は著減し、色素嫌性細胞が之に代つて著明に増加する。副腎皮質の球状層脂肪全く消失し、束状層の脂肪はかなり多いが、細胞核の濃縮、崩壊、消失が見られ、135mg 8週群では球状層も退化し、束状層には小壊死巣散在し、著しい荒廃を示す。一旦小濾胞化した甲状腺も再び濃厚コロイドの貯溜に大濾胞性となる。長期大量投与群に著しい。肝小葉中心部細胞に退行変性が見られ、グ氏鞘に小胆管の軽度の増生があらわれる。脾臓は後期には淋巴濾胞のつよい萎縮を見る。エストルゼンによつて一旦恢復したと思われた腎細尿管主部の上皮は変性つよくなり、扁平化し、管腔の拡張、硝子様、変性、核濃染し管腔内で核放出が見られ広汎にしてつよい変性像がある。

拙筆するに臨み、御懇篤な御指導と御高聞を賜つた伴教授並びに橋本教授に感謝し、殊に岡田孝男講師のあつて御協力と教室員諸兄に深く謝意を表します。

文 献

- 1) A. Lipschutz: Steroid Hormones and Tumors (1950) The Williams and Wilkins Company. London.
- 2) C.F. Geschickter: Disease of the Breast. (1956) Philadelphia and London. Saunders Co. Zur Pathologg der Basophilen Zellen der Hypophyse der Morbus Basedowi and Addisoni Virdrow
- 3) E.J. Kraus: Die Beziehungen der Zellen des Vor der Lophus der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren Ziegler's Beitr. Path. Anat. allg. Patholog. 58, 1914.

- 4) Biggart. J.H.: The Hypoplasia of the human castrate. Bull. Jolm Hopkins Hosp. 54, 1934. some observations on the basophile cells of the human hypophysis Edinburgh med. J. 94, 1935. (E. Alleus Sex and Internal Secretion より引用)
- 5) Lacassagne. A.: Modifications progressives de l'ute'rus de la souris sous l'action prolongee' de l'oestrone. C.R. Soc. Ciolog. 120: 1156, 1935.
- 6) Allen. E.: Estrogenic Hormon in the Genesis of tumors and Cancer Endocrinolog. 30, 1940.
- 7) Barahona. M.: Aspectos cuantitativos del control de la función gonadotrófica de la hipófisis por el estrógeno y su importancia para la patología. Tesis Unsv. de Chile 1949 (Public Dep. Med. Exp. No. 70).
- 8) Pierson. H.: The infuence of various hormones on tumor development in the uterus of the rabbit. Acta Unit Int. Cancen. 5, 1940.
- 9) Hoffbaner. J.: Hormonal gynaecological pathology and its Chininal aspects J. obst. Gynec. Brit. Emp. 46, 1939.
- 10) Horping. E.S.: Lipschütz "Steroid Hormones and Tumors" より引用.
- 11) Lacassagne. A.: Apparition de cancers de la mamelle chez la sowris Mâle. soumise á des injections de folliculine C.R.Ac. Sci 195, 1932.
- 12) 松本和夫: 日本病理学会雑誌, 48 卷, 総会号, 1959.
- 13) Fichira. G.: Sur l'byplrtrophi de la glande pituitaire cousécuive á la castration. Arch. ital. de Biolog. 43, 1905.
- 14) Zachel: In Biedl's Innere Sekration. 2 Aufl. II. urban and Schwarzenberg. Berlin-Wien 1913.
- 15) Schleidt. J.: Über die hypoplupe bei feminiereten Männchen und maskulierten Weibchen. zbl. physiolog. 27, 1914.
- 16) Addison. W.H.M.: Cell changes in the hypoplupis of the Albino rat. after Gonadectomy Anat. Rec. 10, 1916.
- 17) Holde. W.: Untersuc4mgen uon Hypophysen Bei schwangersc4ft und nach Hastration. Arch. Gynäkolog. 98, 1912.
- 18) Brauer. M.: Experimentelle Untersuclungen über die Einwirkung der Hastration auf neben-
- nieren und Hypoplupe beim Haninchen. Z. mikr.anat. Forsch. 16, 1929.
- 19) Smith. P.E and A.E. Severinghaus and L. Leonard: The effect of castration upon sex stimulating potency and the structwe of the anterior pituitary in rabbrts Anat. Ree. 57, 1933.
- 20) Okintschitz. L.: Über die gegenseitigen Beziehungen einiger Präseu mit innere Sekretion Arch. Gynäk. 102, 1914.
- 21) Lehmann. J.: Über das staukturbild der Hypoplupe Restrierter und nicht Rastruierter Ratteu unter dem Einfluss parenteral und enteral zugeführter Placeutarsubstauzen. Virchow. Arch 268 1928.
- 22) Zondek. B & W. Berblinger: Der Einfluss des Weiblichen Sexualhormons und Hypoplusen-vorder lappenhomone auf die Struktur der Mäuse und Ratteu hypophyse. Hlini. Wscer. 1, 1931.
- 23) Fluhmann. C.F and Hulchar. G.V: Castration cells in anterior hypophysis of spayed rat following prolonged administration of estrin Proc Soc. exp. Biol: Med. 28, 1930~1931.
- 24) Hohlweg. W.: Corpus Luteum Hormon und kastrationshypophys. Klin. Wschr. 14, 1935.
- 25) Wolfe. J.M and J.B. Hamilton: Comparatine action of testosterone compounds. of estrone and of combinations of testosterone compounds and estrone on the auterior hypophysis Endocrinol. 21, 1937.
- 26) Van Dykey: Physiology and Pharmacology of the pituitary body. Uniu. Chicago Press 1936.
- 27) Wolfe. J.M and A.W. Wright: Histologic effects induced in toe anterior pituitary of the rat by prolonged injection of estrin With particular reference to the production of pituitary adenomata. Endocrinol. 23, 1938.
- 28) Dux. C: Recherches microscopiques sur les adenomes hypophysaires du rat. Bull. du Cancer 35, 1948.
- 29) Andersen D.H J. Physiol. 83, 1934.
- 30) Koreuchewsky. V.u M. Deninson J. Path 41: 1935.
- 31) Deanesly. R: J. Endorinol 1, 1939.

- 32) Hall: Mölleudorf. W. u. W. Bargmann "Handbuch d. mikroskop Anat d. menschar" より引用.
- 33) Peusa. P.G. Adoriau: Ber ü gesamt. gymär 18, 1930.
- 34) Hrockert G.: Ber ü. gesamt. Physiol. 76, 1934.
- 35) 植田安雄: 口産婦誌.
- 36) Emge. L.A.G.L. Laqueur. Endocrinol. 29, 1941.
- 37) Sanchez-Caluo: Zalu. H. "Schilddrüsen-Sexualhoamon" Klin. Wschr 16, 1937 より引用.
- 38) Selye. H.: J. Urol. 42, 1939. J. Urol. 46, 1941.
- 39) Porenchevsky. V and M.A. Ross: Brit. Med. J. 1, 1940.

附 図 説 明

図 1 子 宮

- (1) 正常対称群子宮 H.E 40×
- (2) 去勢子宮 H.E 40×
- (3) 去勢後「I」投与第1群 H.E 40×
子宮腺の増生が著明である.
- (4) 去勢後「I」投与第2群 H.E 16×
子宮腺の増生と小嚢胞性拡張及び内膜, 基質の肥厚が認められる.
- (5) 去勢後「I」投与第2群 カルノア固定, PAS 染色
内膜上皮は丈高くなり, 重層性上皮増殖を示し, 胞体は PAS 陽性物質を充して居り, 内膜基質表層にも多量の PAS 陽性物質が認められ, 小動脈壁, 肥大せる筋層の筋細胞中にも著しく多い.
- (6) 去勢後「I」投与第3群 H.E 16×
著明な嚢胞性内膜増殖症を示して居る.
- (7) 去勢後「I」投与第3群 H.E 80×
内膜の子宮腔内に向う腺腫様増殖と, その上方にポリープ状増殖.
- (8) 去勢後「I」投与第3群 H.E 40×
内膜ポリープの形成.
- (9) 去勢後「I」投与第4群
内膜類壊死性となり, 上部は内膜壊死の石灰化せるもの.
- (10) 去勢後「I」投与第4群 Azan Mallory 40×
内膜基質, 筋層の毛細管, 静脈の充血拡張.
- (11) 去勢後「I」投与第4群 H.E 40×
(10) と同じ.
- (12) 去勢後「I」投与第5群 H.E 40×
内膜は勿論, 筋層に迄及び広汎な壊死.

- (13) 去勢後「I」投与第5群 Azan Mallory 40×
子宮角に於ける漿膜下類線維腫の形成.
- (14) 去勢後「I」投与第5群 Azan Mallory 40×
外筋層に於ける小結節状筋腫様増殖を示す.

図 2 乳 腺

- (1) 正常対称群乳腺 H.E 40×
- (2) 去勢群乳腺 H.E 40×
小葉消失し, 腺管上皮は扁平となり, 乳管の拡張が著しい.
- (3) 去勢後「I」投与第1群 H.E 40×
乳管の分岐増生著明で, 線維腺(腫)症に類似せる所見を示す.
- (4) 去勢後「I」投与第2群 H.E 40人
小葉形成を示し, 細乳管の軽度増生あり, 管腔の拡張が著明である.
- (5) 去勢後「I」投与第3群 H.E 40人
腺房性腺症が高度である.
- (6) 去勢後「I」投与第4群 H.E 40人
小葉の退縮と管腔の嚢胞様拡張が著明である.
- (7) 去勢後「I」投与第5群 H.E 40人
Mastopatia macrocystica に近い病変を示す.

図 3 脳下垂体

- (1) 去勢後8週 Azan mallory 400×
塩基好性細胞の増加と, その胞体に出現せる小空泡が見える.
- (2) 去勢後20週 Azan mallory 400×
核は色素嫌性細胞に似て大きく, 胞体は amphophil 乃至僅かに塩基好性に見える大型細胞の著しい出現.
- (3) 去勢後「I」投与第1群 H.E 400×
核の不整な淡染性酸好性細胞が多い.
- (4) 去勢後「I」投与第2群 H.E 400×
濃染性酸好性細胞も多くなる.
- (5) 去勢後「I」投与第3群 Azan mallory 400×
濃染性酸好性細胞が著しく多くなる. 毛細血管の充血が見られる.
- (6) 去勢後「I」投与第4群 H.E 400×
酸好性細胞減少して, 色素嫌性細胞がかなり多い.
- (7) 去勢後「I」投与第5群 H.E 400×
酸好性細胞は全く少くなり, その空泡変性も見られ色素嫌性細胞が著しく多くなる.

図 4 副 腎

- (1) 去勢後8週 80× PAS

皮質細胞の泡状膨大を示し、所々に核の崩壊消失を見る。

- (2) 去勢後 20 週 80× Sudan III
束状層表層に脂肪が著しく減少する。
- (3) 去勢後「I」投与第1群 80× Sudan III
束状層表層脂肪少々増加する。
- (4) 去勢後「I」投与第2群 80× H.E
皮質静脈洞の拡張と束状層の細胞の肥大増生が著明である。
- (5) 去勢後「I」投与第3群 80× PAS
(4)と同様束状層の細胞の肥大増生が著しい。
- (6) 去勢後「I」投与第4群 80× Sudan III
(2)(3)に比し束状層の肥大が著明で、毬状層に脂肪は認められず、束状層表層の細胞は脂肪で全く充たされて居る。
- (7) 去勢後「I」投与第5群 80× H.E
束状層に小壊死巣が散在して認められる。

図5 甲状腺

- (1) 正常対称群 H.E 80×
- (2) 去勢後4週 H.E 80×
大濾胞が多くなる。
- (3) 去勢後20週 H.E 80×
かなり大きい大濾胞が発現し、全く大濾胞性である。
- (4) 去勢後「I」投与第1群 H.E 80×
大濾胞は減少して、小濾胞が多くなる。
- (5) 去勢後「I」投与第2群 H.E 80×
未だ大濾胞が残つて居る。
- (6) 去勢後「I」投与第3群 H.E 80×
コロイド淡く、上皮丈高く骰子状上皮から成る小濾胞の増生が全く著明である。
- (7) 去勢後「I」投与第4群 H.E 80×
少々大きな濾胞の出現を見る。
- (8) 去勢後「I」投与第5群 H.E 80×

コロイド濃く、上皮扁平な大濾胞からなる。

図6 肝臓

- (1) 去勢後「I」投与第5群 H.E 100×
中心静脈の鬱血、拡張と中心肝細胞の空泡変性を見る。
- (2) 去勢後「I」投与第5群 H.E 100×
肝細胞状となり、屢々核濃縮、崩壊消失を見る。
- (3) 去勢後「I」投与第3群 カルノア固定 PAS 染色 100×
肝細胞グリコーゲンは正常と差異を認める程の変化はない。
- (4) 去勢後「I」投与第5群 Sudan III 100×
小葉間胆管より小胆管の軽度分岐増生と、その上皮に於ける脂肪の沈着。
- (5) 去勢後「I」投与第5群 鉄染色 100×
小葉周辺部肝細胞に血鉄素の沈着が著明に見られる。

図7 脾臓

- (1) 去勢後「I」投与第5群 40× H.E
淋巴濾胞の萎縮が見られる。
- (2) 去勢後「I」投与第5群 40× 鉄染色
担鉄細胞が著しく多い。
- (3) 去勢後「I」投与第3群 400× PAS 染色
PAS 陽性の原形質を有する所謂 Kurloff cell

図8 腎臓

- (1) 去勢後6週 Azan mallory 400×
細尿管主部上皮細胞の濁腫腫脹
- (2) 去勢後「I」投与第4群 H.E 100×
細尿管主部上皮の変性が見られる。
- (3) 去勢後「I」投与第5群 Azan mallory 400×
細尿管主部に於ける管腔の拡張と上皮の扁平化、可染顆粒が多数認められ、著しい変性像を示す。

Summary

After a certain period following castration groups of mature female rabbits were injected aubcutaneously at their back with 15 mg of estrogen pellet 1, 2, 3, 4 and 9 times at intervals of every 2 weeks, killed 2 weeks after the final administration and divided into 5 groups of 2 to 4 rabbits each according to total doses of 15 to 135 mg and periods of 2 to 18 weeks administered to produce the experimental hyperestrogenism with progesterone effect intercepted.

Meanwhile, in order to confirm effects of castration at each period, pathological, anatomical and histological examination were conducted chiefly on their uterus, mammary gland, pituitary body, thyroid gland, suprarenal gland, kidney and liver together with those of 5 control groups of 2 castrated animals

each. Experimental results were classified roughly into two categories according to dose of estrogen and period administered.

(1) In groups administered with 15 to 45 mg of estrogen pellet for 2 to 6 weeks 2 weeks after castration the endometrium atrophied and thinned by castration indicated a remarkable glandular proliferation, and the muscularis mucosae thinned was also hypertrophied several times. Until 6 weeks after castration the mammary gland not different from non-functional and normal control proliferated like fibroadenoma and acinar adenosis, and the abnormally proliferated focus of galactophorous glands was noted. Up to 6 weeks after castration appearance of acidophile cells instead of basophile cells became remarkable in the anterior hypophysis where the latter was to proliferate, chromophobic cells also developed and effect of castration was inhibited by administration of estrogen. The cortex became slightly hypertrophied 2 to 4 weeks after castration. Four weeks later fat decreased in the fascicular layer of suprarenal cortex, but a large amount of fat was still encountered in the coniform layer of suprarenal cortex. However, continual decrease of fat was found in the fascicular layer, and cells were hypertrophied from the depth to the reticular layer. The thyroid gland was reduced in function, was concentrated in colloid, and indicated large follicles due to castration. But it was weakened in the colloid, indicated small follicles and was enhanced in function due to administration of estrogen. Extending over prolonged period after castration binuclear cells developed in atrophied liver, while central vein and venous sinus were congested and enlarged. Estrogen had no effect on the spleen where there was noted no remarkable change after castration. Degenerated epithelium of the principal part of the nephritic duct, which became distinct 2 to 4 weeks after castration, was recovered by administration of estrogen.

(2) In groups administered with 60 to 135 mg of estrogen pellet for 8 to 18 weeks after castration the endometrium was markedly infiltrated with leukocytes showing the necrosis or the necrobiosis. The infiltration extended into the muscularis mucosae, and vein and capillaries of the uterine vagina were markedly congested and enlarged, part of them indicating the thrombosis. However, the residual muscularis mucosae was rather proliferative, and in groups administered with 135 mg of the medicine for 8 weeks the fibroma was formed below the serous membrane. In the mammary glands where rami of the galactophorous ducts temporarily extended and the epithelium proliferated, lobules collapsed completely and large cystic mastopathy seemed to appear. In the anterior hypophysis surrounded by the stroma acidophile cells decreased and collapsed, while basophile cells diminished markedly and chromophobic cells increased remarkably instead. Fat in the coniform layer of the suprarenal cortex disappeared entirely, but a considerable amount of fat was noted in the fascicular layer. Concentration, collapse and disappearance of cytotoblasts were noted. In groups administered with 135 mg of estrogen pellet for 8 weeks the coniform layer also degenerated and small necrotic foci were scattered in the fascicular layer revealing remarkably devastated area. The thyroid gland, which had once indicated small follicles, again revealed large follicles on account of dense colloid being accumulated. In groups administered with large dose of the medicine for long period the remarkable cellular degeneration was encountered in the central part of the liver lobule, and slight growth of small bile ducts took place in Glisson's capsule. Spleen revealed markedly atrophied lymphatic follicles at the later period. Epithelium of the principal part of the nephritic duct once seemingly recovered by administration of estrogen, degenerating remarkably, became flat.

The duct space was enlarged, became vitreous and degenerated. Nuclei were densely stained, and radiated into the duct. Picture of the extensive and strong degeneration was noted.

Department of Pathology, Juntendo University, School of Medicine.

阿部論文附図(1)

図 1-1

図 1-2

図 1-3

図 1-4

図 1-5

図 1-6

図 1-7

図 1-8

図 1-9

図 1-10

図 1-11

図 1-12

阿部論文附图(Ⅱ)

図 1-13

図 1-14

図 2-1

図 2-2

図 2-3

図 2-4

図 2-5

図 2-6

図 2-7

阿部論文附图(Ⅲ)

図 3-1

図 3-2

図 3-3

図 3-4

図 3-5

図 3-6

図 3-7

図 4-1

図 4-2

図 4-3

図 4-4

阿 部 論 文 附 図 (Ⅳ)

図 4—5

図 4—6

図 4—7

図 5—1

図 5—2

図 5—3

図 5—4

図 5—5

図 5—6

図 5—7

図 5—8

阿部論文附图(V)

図 6-1

図 6-2

図 6-3

図 6-4

図 6-5

図 7-1

図 7-2

図 7-3

図 8-1

図 8-2

図 8-3