

岡山醫學會雜誌第53年第2號 (第613號)

昭和16年2月28日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 53. Nr. 2. Februar 1941.

16.

612.018.2

「睾丸ホルモン」ノ皮膚塗布ニ關スル實驗的研究

岡山醫科大學生理學教室 (主任生沼教授)

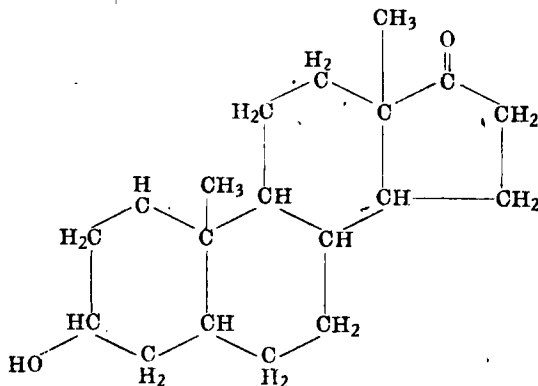
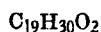
研究科學生 醫學士 佐藤直泰

[昭和15年7月29日受稿]

第1章 緒言

最近「ホルモン」ニ關スル學界ノ進歩ハ實ニ驚クベキモノアリテ、眞ニ日進月歩ノ語ニソムカザルノ感アリ。「睾丸ホルモン」モ其ノ例ニ洩レズ。殊ニ睾丸ノ内分泌機能ハ夙ニ知ラレ實ニ今日ノ隆盛ナル「ホルモン」化學發達ノ基礎ヲナセルモノニシテ、今觀ツテ「睾丸ホルモン」ニ關スル歴史ヲ緝キ見ルニ、古代文化ノ發達セル人類ノ間ニハ既ニ現在ノ「睾丸ホルモン」ノ學說ニ似タ思想ヲ有セシ事ハ確實ナリ。例ヘバ Aristoteles ノ如キハ半陰陽ト睾丸トノ間ニ密接ナル關係アルコトヲ記述シ、又古代支那ニ於ケル 扁鵲 ノ如キモノ1例ト云フヲ得ン。サレド學術的色彩ヲ帶ビタル研究ハ、1849年 Berthold 教授ガ鶏ノ去勢ト移植實驗ヲ行ヒタル實驗報告ヲ以テ嚆矢トナスベク、又 Brown Sequard ガ「睾丸エキス」ヲ自己ノ身體ニ注射セル珍ラシキ實驗ガ之ニ次グ重要ナル歴史的事實ト云フヲ得ベシ。其ノ後ハ相續イデ幾多ノ學者ガ之ヲ研究シ、動物ノ睾丸

ヨリ有效成分ヲ抽出スルニ成功セルノミナラズ、又尿中ニ排泄セラルル「睾丸ホルモン」ヲ化學的ニ精製スルニ到リ、更ニ又其ノ化學構造式ガ明カトナルニ及ンデ、遂ニコノ人工的合成ニ成功スルニ到レリ。即チ 1931年 Adolf Butenandt 教授ハ男性尿ヨリ結晶性「ホルモン」ヲ抽出シ、之ニ「アンドロステロン」(Androsteron)ト命名シ、之ガ眞ノ「睾丸ホルモン」ノ本態ナリト報告セリ。而シテコノ物質ハ次ノ如キ組成ヲ有スト云フ。



現在ニ於テハ、Butenandt 教授ノコノ抽出物コソ「男性ホルモン」ノ本態デアルト信ゼラレテキルトコナレドモ、尙ホ一部ニハ之ニ反對スル學者モアルガ、恐ラク眞ノ「睾丸ホルモン」デナイニシテモ、極メテ近イ物質ナルコトハ一般ノ認ムルトコナリ、其ノ後コノ「アンドロステロン」ノ發見ニ次デ睾丸中ヨリ、コレヨリ強力ナル「テストステロン」ノ檢出アリ、其ノ後續々トシテ、「デヒドロアンドロステロン」、「アンドロステンジオン」、「アンドロスタンジオール」等ノ發見合成ヲ見、以テ今日ニ及ビタルモノナリ。

最近 Bernhard Zondeck, Felix Sulman ノ兩氏、又 Fussgaenger 氏等ハ、「アンドロステロン」或ハ「テストステロン」ヲ用ヒテ皮膚塗布實驗ヲ行ヒ、經口ノニ或ハ注射ニヨリテ著效アルト同様ニ、皮膚ニ塗布ヲ行ヒテモ、皮膚ヨリ吸收サレ效力アルモノナリトノ頗ル興味アル實驗ヲ行ヒ、又 Zondeck 及ビ Sulman ノ兩氏ハ「テストステロン」ノ「アルコール」溶液ト「オリーブ油」溶液トノ皮膚ヨリノ吸收ノ多少ヲ檢セル報告モナセリ。余ハ之等ノ點ニ聊カ興味ヲ覺エ、「睾丸ホルモン」ノ皮膚塗布實驗ヲ行ヒタリ。且又「睾丸ホルモン」ガ果シテ皮膚ヨリ吸收サルモノトスレバ、皮膚ノ何處ノ組織ヨリ吸收サルルセノナリヤニ就テノ實驗報告ハ余冥聞ニシテ之ヲ聞カズ、依テ追試ヲ行フト同時ニ、皮膚ノ何處ノ部分ヨリ吸收サルルカノ問題ニ就テ實驗の研究ヲ行ヒタルヲ以テ、此處ニ其ノ結果ヲ報告シ、以テ大方諸彦ノ御參考ニ供セントスルモノナリ。

第2章 實驗方法及ビ實驗成績

實驗ニ供スル藥劑ニハ、Zondeck, Sulman 或ハ Fussgaenger 氏等ノ使用シタルト同ジク、「アンドロステロン」又ハ「テストステロン」ヲ使用セント欲シ、方々ノ藥種商ニ依頼シタルモ、折カラ

ノ支那事變ニヨル輸入制限ノタメ入手シ得ズ、止ム無ク和製ノ藥劑ヲ用ヒル事トシ、三共株式會社發賣ニ係ル「ゲネルモン、エム」(Genermon-M)ヲ使用セリ。三共株式會社ノ云フトコロニ依レバ、コノ藥劑ハ哺乳動物ノ新鮮ナル雄性全生殖腺ヨリ有效成分ヲ抽出セル複雑ナル強力「男性ホルモン」製劑ニシテ效力確實且持續のナリト云フ。余ハコノモノノ注射用ヲ用ヒルコトセリ。

次ニ實驗用ノ動物トシテハ白鼠 (*Mus norvegicus* var *albus*) ヲ用ヒタリ。雄性ニシテ體重ハ略ボ等シキモノヲ選擇シ、130—200g ノモノ 16 匹ヲ、5—6 匹ツツ、3 群ニ分チ其ノ平均體重ヲ夫々略ボ 150g トナル様ニナセリ。

之等ノ白鼠ニ「エーテル麻酔」ヲ行ヒタル後手術板上ニ四肢ヲシバリツケ置キ、陰囊ノ切開ヲ行ヒ睾丸及ビ副睾丸ヲ陰囊外ニ引き出シ、注意シツツ睾丸副睾丸附著部ノ剝離ヲ行ヒ、特ニ副睾丸頭部ト睾丸トノ移行部ヘ出血ノ恐れアルヲ以テ之ヲ防グタメ細キ絹絲ヲ以テ結紮ヲナシタル後睾丸ノ切斷ヲ行ヒ、皮膚縫合ヲナシテ去勢手術ヲ完了セリ。

コノ去勢手術施行ノ日ヨリ 4 日ヲ經過セル日ヨリ實驗ヲ開始セリ。即チ第 1 群ニハ「ゲネルモン、エム」ヲ 0.2 cc 宛毎日注射ヲ行フ。第 2 群ハ背部ヨリ腰部ノ部分ノ皮膚ニ、幅約 2 cm、長さ約 3 cm 即チ面積約 6 cm² ノ長方形ノ毛剃リヲ行ヒ、毎日朝夕 2 回、又ハ朝晝夕 3 回宛、0.2 cc ノ「ゲネルモン、エム」ヲ、コノ部ノ皮膚ニ強ク摩擦塗布ヲ行ヘリ。第 3 群ハ之等第 1 群及ビ第 2 群トノ對照トナスタメニ何等ノ裝作ヲモ加ヘズ、甞ニ放置シ置クニ止メタリ。第 1 群及ビ第 2 群ニカカル實驗裝作ヲ加フルコト 25 日間、其ノ間 3 群共同様ニ玄米、青菜、豆腐粕等ノ營養物ヲ充分ニ與ヘ、又清水ヲ與ヘ、3 群ノ間ニ營養ノ差異ノ無カラシメザル様ニ注意ヲ拂ヒタリ。

25 日ノ間以上ノ裝作ヲ繰返シタル後、第 26 日

目ニ、3群16匹ヲ悉ク殺シテ、生殖器ヲ周圍ノ組織ヨリ注意シテ剝離シ、滿1晝夜10%「フォルマリン液」ニテ脱水シタル後、陰莖、攝護腺、精囊、

副睾丸及ビ輸精管ノ重量ヲ、「トルジオンズバラン」ニテ測定シ、平均ヲ求メ3群ノ重量ノ比較ヲ行ヒタリ。コノ結果ヲ第1表ニ掲グ。

第1表 去勢白鼠ニ於ケル3群生殖器重量ノ比較

實驗方法	番號	體 重	陰 莖	攝 護 腺	精 囊	副 辜 丸 及 ビ 輸 精 管		
						右 側	左 側	平 均
注 射	1	132 g	0.287 g	0.371 g	0.132 g	0.207 g	0.227 g	0.217 g
	2	135	0.239	0.243	0.202	0.345	0.273	0.309
	3	140	0.260	0.442	0.137	0.348	0.266	0.306
	4	150	0.262	0.398	0.178	0.328	0.305	0.316
	5	185	0.217	0.400	0.233	0.323	0.398	0.360
	平均	149	0.253	0.371	0.177			0.301
塗 布	6	135 g	0.249 g	0.320 g	0.093 g	0.310 g	0.419 g	0.364 g
	7	140	0.287	0.246	0.222	0.193	0.244	0.218
	8	150	0.236	0.366	0.119	0.212	0.203	0.208
	9	154	0.181	0.313	0.125	0.276	0.296	0.286
	10	178	0.216	0.308	0.188	0.351	0.314	0.332
	平均	151	0.234	0.310	0.149			0.279
放 置	11	125 g	0.217 g	0.186 g	0.101 g	0.139 g	0.117 g	0.128 g
	12	140	0.152	0.141	0.141	0.198	0.193	0.195
	13	145	0.183	0.274	0.122	0.163	0.124	0.143
	14	154	0.175	0.117	0.111	0.141	0.152	0.146
	15	158	0.195	0.239	0.115	0.274	0.272	0.273
	16	200	0.270	0.367	0.215	0.224	0.234	0.229
	平均	154	0.198	0.220	0.134			0.185

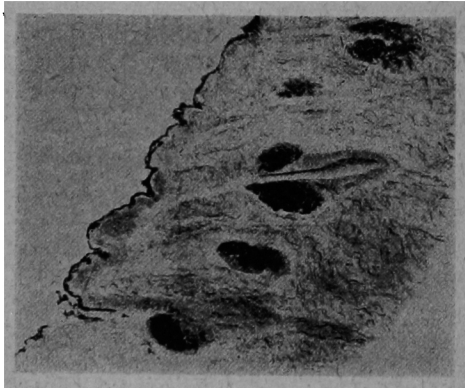
處置前ニ於ケル注射群、塗布群、放置群ノ體重ノ平均ハ、夫々149g, 151g, 154gニシテ略ボ同一ノ値ナルヲ以テ生殖器各器官ノ重量ノ平均値モ處置以前ニ於テハマツ等シキ値ナリシモノト考ヘテ可ナルベシ。然ルニ處置後ニ於テハ放置群ノ平均値ハ、陰莖0.198g, 攝護腺0.220g, 精囊0.134g, 副睾丸及ビ輸精管0.185gナルニ、注射群ハ、陰莖0.253g, 攝護腺0.371g, 精囊0.177g, 副睾丸及ビ輸精管0.301gヲ示シ、塗布群ハ陰莖0.234g, 攝護腺0.310g, 精囊0.149g, 副睾丸及ビ輸精管0.279gヲ示セリ。今放置群ノ各値ヲ1トスレバ、注射群ハ、陰莖1.3, 攝護腺1.7, 精囊1.3, 副睾丸及ビ輸精管1.6トナリ。塗布群ハ、陰莖1.2, 攝護

腺1.4, 精囊1.1, 副睾丸及ビ輸精管1.5トナリ。其ノ間ニ大ナル差異ノ生ジタルコトヲ認メ得ラル。即チ注射群モ塗布群モ共ニ放置群ニ比シ、生殖器ノ衰退ガ著シカラザル事ヲ知ル。而モ注射群ノ方が塗布群ニ比シ其ノ度著シ。且注射群ハ1日1回「ゲネルモン、エム」ヲ注射シタルノミナルニ、塗布群ハ1回ニ0.2cc宛1日2—3回即チ1日0.4—0.6cc宛塗布シタルモノナレバ、塗布ニ依リテモ效力アルハ勿論ナレドモ、塗布ヨリモ注射ノ方が遙ニ效力多キヲ知り得ラル。

以上ノ實驗成績ニ依リテ、「睾丸ホルモン」タル「ゲネルモン、エム」ヲ皮膚ニ塗布スル事ニヨリテモ生殖器ノ衰退ヲ防ギ得ラルル事ヲ見タリ。即チ

「睾丸ホルモン」が皮膚より吸収サル事ハ明白ナル事實ナリ。然ラバ皮膚ノ何處ヨリ吸収サルモノナリヤ。余ハコノ實驗ヲ遂行スルタメ、試キニ「ゲネルモン、エム」液ニ Sudan III ヲ入レテ見タルトコロ、Sudan III ハコノ液ニヨク溶ケルコトヲ知り得タリ。依テ「ゲネルモン、エム」ニ若干量ノ Sudan III ヲ溶カシタルモノヲ、1 回ニ 0.2 cc 宛、白鼠ノ臀部ニ朝夕 2 回宛 2 日間、合計 4 回塗布摩擦シタル後、其ノ部ノ皮膚ヲ切除シ其ノママ固定シ切片ヲ作製シテ顯微鏡標本トナセリ。コノモノノ寫眞ヲ第 1 圖ニ掲グ。

第 1 圖



皮膚表面ニ Sudan III ノ色素ガ附着セルハ勿論ナルガ、注目スベキハ毛根ノ周圍ノ組織、特ニ皮脂腺ニ多量ノ Sudan III ノ沈着スルヲ見ル事ヲ得ル。即チ「ゲネルモン、エム」ハ毛根ノ周圍組織、特ニ皮脂腺ヨリ多量ニ吸収サルヲ認メ得タリ。「ゲネルモン、エム」ヲ皮膚ニ塗布スレバ皮脂腺ヨリ多量ニ吸収サレ、生殖器ノ衰退ヲ防ギタルモノト云フヲ得ベシ。

第 3 章 考按竝ニ結論

各種動物ノ睾丸ヲ「リポイド」溶解劑、Lipoid-lösungsmitteln デ處理スルト、「睾丸ホルモン」ノ有效成分ノ大部分ヲ抽出シ得ラルト云フ在來ノ實驗成績カラ考ヘルト、「睾丸ホルモン」ハ恐ラク「リポイド様」物質デアル事ハ疑ヒ無キ事實ナ

リ。コノ故ニ現在發賣サレテキル「睾丸ホルモン」ノ藥劑ノ殆ド全部ガ、「オリーブ油」、杏仁油、落花生油等ノ油類ニ溶カシテアルノデアツテ、「ゲネルモン、エム」モ亦コノ 1 例ナル事ハ、Sudan III ガヨク溶ケ込ム事實ニ依テ明カナリ。皮脂腺ガ脂ヲ排泄スルノ機能ヲ有スルモノタル以上、「睾丸ホルモン」ガ皮脂腺ヨリ吸収サル事モ容易ニ首肯シ得ラルトコロナリ。

最近 R. R. Greene 及ビ H. S. Wigodsky ノ兩氏ハ、去勢白鼠ノ龜頭ニ「テストステロン」ヲ塗布スル事ニ依リテ、生殖器ノ衰退ヲ防ギ得タリトノ報告ヲナセリ。解剖學上龜頭ニハ皮脂腺ハ存在セザルモノ故、コノ結果ハ一見余ノ實驗成績ト矛盾スルモノノ如ク見ユレドモ、包皮ニハ Smeguma ヲ排泄スル特別ノ皮脂腺ガ存在スルモノニシテ、コレヨリ吸収サルモノト考フレバ妥當ナル解釋ヲ下シ得ルヲケナリ。

以上ノ實驗成績ヲ要約シ列舉スルニ、

- 1) 去勢白鼠ニ「ゲネルモン、エム」ヲ注射スルニ、明カニ生殖器ノ衰退ヲ防ギ得ラル。
- 2) 去勢白鼠ニ「ゲネルモン、エム」ヲ塗布スルニ、コレ又明カニ生殖器ノ衰退ヲ防ギ得ラル。但シ塗布ニヨリテハ注射ニヨル程ノ著效ハ無キモノノ如シ。
- 3) コノ意味ヨリ、「ゲネルモン、エム」ハ睾丸脱落ニヨル諸病ニ對シ效力アルモノト認メタル。
- 4) 「ゲネルモン、エム」ヲ皮膚ニ塗布スレバ、皮脂腺ヨリ吸収サル。

以上ノ 4 項ヲ證明シ得タルモノナリ。

稿ヲ終ルニ臨ミ、終始御懇篤ナル御指導ト御校閱ヲ賜ハリシ、恩師生沼教授ニ謹謝シ、併セテ實驗ニ際シ屢々有益ナル御助言ヲ賜ハリシ林助教及ビ小坂講師ニ深謝ノ意ヲ表ス。

文 獻

- 1) *Bethe, Bergmann, Embden und Ellinger*, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. 2) *R. Fussgaenger*, Medizin und Chemie, Bd. 2, S. 194, 1934. 3) *R. R. Greene and H. S. Wigodsky*, Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 39, No. 2, P. 307, November, 1938. 4) *Norris J. Heckel*, Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 40, No. 4, P. 658, April, 1939. 5) *Reiss*, Die Hormonforschung und ihre Methode. 6) *Ph. Stöhr*, Lehrbuch der Histologie. 7) *Paul Trendelenburg*, Die Hormone. 8) *E. Tschoo*, Nature, Vol. 136, No. 3433, P. 1935. 9) *Bernhard Zondeck and Felix Sulman*, Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 40, No. 4, P. 633, April, 1939. 10) *Bernhard Zondeck*, Klin. Wschr., S. 2229, 1929. 11) *Bernhard Zondeck*, Lancet, S. 1107, 1938. 12) *Bernhard Zondeck*, Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. 13) 越智, 「ホルモン」. 14) 越智, 「人類及ビ家畜ノ人工妊娠術」. 15) 安井, 「ホルモン」ノ學說ト實際.

Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. S. Oinuma).

Experimentelle Untersuchungen über das Aufstreichen des Hodenhormons auf die Haut.

Von

Naoyasu Sato.

Eingegangen am 29. Juli 1940.

Im Jahre 1931 Dr. Adolf Butenandt auszog aus männlichem Menschenharn eine kristallisierte Substanz und nannte es Androsteron. Er meinte, dass diese neu extrahierte Substanz das Wesen des Hodenhormons darstelle.

Neuerdings sind Zondeck und Sulman, Fussgaenger u.a. experimentell einem interessanten Ergebniss gelangt, dass das Hodenhormon von der Haut absorbiert wird. Nach diesen Autoren die absorbierte Menge ist so gross auf diese Weise eben denselben Erfolg erzielen kann, wie dieses Hormon per os oder subkutan einverleibt ist.

Der Verf. prüfte das von den genannten Autoren vorgenommen Experiment nach. Dabei hat er die Rücksicht genommen um zu bestimmen, von welcher Stelle der Haut das Hormon resorbiert wird.

Als Versuchstier ist er Ratten gewählt und als Untersuchungsmittel brauchte er Genermon-M von Sankyo. Der Verfasser teilte die kastrierten Versuchsratten in drei Gruppen; zur ersten Gruppe wurde das Genermon-M 0.2 cc täglich subkutan injiziert; der zweiten Gruppe wurde dasselbe Mittel in Menge von 0.2 cc täglich 2 oder 3 mal auf die Rückenhaut gestrichen; die dritte Gruppe liess als Kontrolle ohne jede Behandlung. Nach der Verf. dieses Versuchsverfahren während 25 Tagen wiederholt hatte, tötete er die Tiere und exstirpierte die Hauptgeschlechtsorgane und mass er das Gewicht der einzelnen Organen. Der durchschnittliche Wert des Gewichtes bei jeder Gruppe lässt sich folgendermassen geben.

	Penis	Prostata	Samenblase	Nebenhoden und Samenleiter
Gruppe ohne Behandlung	0.198 g	0.220 g	0.134 g	0.185 g
Injektionsgruppe	0.253	0.371	0.177	0.301
Aufgestrichene Gruppe	0.234	0.310	0.149	0.279

Aus diesen Ergebnissen stellt sich heraus, dass sowohl die Injektionsgruppe als auch die aufgestrichene Gruppe verhältnissmässig weniger Atrophie der Genitalien aufweist als die Gruppe ohne Behandlung und zwar an der Injektionsgruppe ist die Veränderung am geringsten wenn auch die Atrophie stattfindet. Damit ist festgestellt, dass man durch Injektion sowie auch durch Aufstreichen von Genermon-M auf die Haut die Atrophie der Geschlechtsorgane sicher aufhalten kann.

Um Absorptionsstelle des Hodenhormons zu bestimmen, vermischte er Sudan-III. zu Genermon-M-Lösung im Öl. Sodann aufstreicherte er die mit Sudan III. gefärbte Hormon-Lösung auf die Haut, nach einiger Tagen die aufgestrichene Stelle der Haut ausschnitt, fixierte in Formol und daraus stellte die Schnitt für Mikroskopie. Am diesen Präparate fand er, dass Sudan III. hauptsächlich die Umgebungsgewebe der Haarwurzel, insbesondere die Talgdrüsen stark tingiert war. Das deutet darauf hin, dass das aufgestrichene Genermon-M durch Talgdrüsen resorbiert wird. (Autoreferat)