

# Dehydroepiandrosteroneの腔上皮に及ぼす影響に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8659">http://hdl.handle.net/2297/8659</a>

## Dehydroepiandrosterone の膈上皮に及ぼす 影響に関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学講座（主任：西田悦郎教授）

瀬川 秀 隆

（昭和52年 1月20日受付）

女性においては男性の約2/3の量の比較的大量の androgen が分泌されている。この女性における androgen 分泌状態は両側卵巣摘除を行なっても、ほとんど全く影響されず、副腎障害または摘除により激減するのでそのほとんどすべては副腎に由来することは明らかである。この女性における副腎性 androgen の消長は明らかに age-dependent であり、年齢推移によりかなり特徴的な curve を画く<sup>1)~10)</sup>。

すなわち、副腎性 androgen の代謝産物である尿中 17-ketosteroid (17-KS) について、われわれの教室で得られた結果では、女性尿中 17-KS 値は10才頃まではほとんど上昇せず、10才前後の prepuberty から急激に上昇をはじめ、10才代後半では10才代前半の約2倍となり、20才代では、peak となり、30才代ではやや減じ、30才代、40才代、50才代と軽度漸減を示すがほぼ一定の値を保っている。すなわち、40才代末の卵巣機能閉止によっては尿中 17-KS 値は影響されず、閉経前後の 17-KS 値の有意の差は認められない。一方、60才を過ぎると急激に減少し始め、その後は年齢の増加と共に減少する<sup>3)4)</sup>。

また、われわれの教室における血中 17-KS 値の年齢的推移についても同様の傾向の curve が得られている<sup>10)</sup>。

このように副腎性 androgen 分泌動態は年齢推移に従って甚だ特徴的な消長を示し、age-dependent であることは明確である。

一方、このような特異な消長を示す副腎性 androgen の女性における生理学的意義については、女性における pubes, sexual desire の発現維持に重要な作用を呈していることは知られているが、その他の意義についてはなお不明の点が極めて多い。

われわれの教室では副腎性 androgen の主要分

画である dehydroepiandrosterone (DHA) を中心として一連の研究が行なわれてきており、DHA については副腎性 androgen の女性に及ぼす作用のいくつかが確認されているが、その女性における種々の臨床応用の可能性も示唆されてきている<sup>1)11)~20)</sup>。

婦人科臨床においては更年期障害のホルモン療法の一つとして androgen 療法があるが、testosterone には副作用として強い男化作用があり、使用上大きな制約がある。また、内服用 androgen である 17-methyl testosterone は連用により男化傾向と共にしばしば重篤な肝障害をおこす危険性がある。従って婦人科臨床では肝障害をおこさず長期連用できる androgen 剤、ないしは男化作用がごく少く鎮静的作用などの効果の大きい androgen 剤の出現が望まれている。これらの一つとして DHA の臨床応用が注目されている。

また、女性における副腎性 androgen の生理的意義の一つとして、その膈上皮に及ぼす作用が注目される。すなわち、比較的若年女性では両側卵巣を摘除しても膈上皮の萎縮はさほど起らず、また閉経後10年頃までは膈上皮とくに中層細胞層に萎縮傾向がさほど著明にみられないのにかかわらず、副腎性 androgen の著減する60~65才以降は急激な膈上皮の萎縮が現われる。このことは副腎性 androgen が膈上皮に密接な関連性を有していることを強く示唆している<sup>21)</sup>。

著者は副腎性 androgen の膈上皮における意義の検討と共に、臨床応用の基礎として種々の投与量および投与期間による影響について検討を加えた。副腎性 androgen としては、まずその分泌型とされる dehydroepiandrosterone を選び、その acetate (Ac) について、両側卵巣摘除ラットを用いて、その膈上皮に生ずる変化、投与量による変化、変化部位、膈剥脱

Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the vaginal epithelia of biovariectomized rat. **Hidetaka Segawa**, Department of Obstetrics and Gynecology, (Director : Prof. E. Nishida), School of Medicine, Kanazawa University.

細胞像の経時的变化, その他を, progesterone (PG) 投与, 妊娠, 産褥, pseudopregnancy ラット腔上皮像と比較しつつ, 種々の面から検討, 考察した。

#### 実験材料および実験方法

体重 280g 前後の同腹 Wistar 系雌ラット 40匹 (1腹 5~6匹) を 8群に分け, A, B, C, D, E, F, GおよびH群とし, ether 麻酔下に側腹部より両側卵巣を摘除した。飼料としては, 固型飼料 (ラット繁殖用オリエンタル NMF) を自由に摂取させ, 手術後 3週間放置した後, 各群を次の如く処置した。

A群: DHA-Ac 1日 1mg宛連続投与  
B群: DHA-Ac 1日 2mg宛連続投与  
C群: DHA-Ac 1日 5mg宛連続投与  
D群: DHA-Ac 1日 10mg宛連続投与  
E群: PG 1日 2mg宛連続投与  
F群: PG 1日 5mg宛連続投与  
G群: PG 1日 10mg宛連続投与  
H群: 無処置対照群

各群共 7日間連続投与後半数を屠殺し実験に供し, 他の半数はさらに 7日間計 14日間の連続投与を行なった後屠殺した。屠殺は ether 麻酔下に心臓より脱血せしめて行った。子宮および腔を生理的食塩水に浸した濾紙上に摘出し, 子宮は乾燥や余分の水分の附着などない様に充分注意しながら重量を測定し, 腔は 10% のホルマリンにて固定した。また各 steroid 投与開始前の平均体重を初体重とし, 投与終了翌日の体重 (すなわち屠殺直前の体重) を終体重とし, 終体重と初体重の差をもって体重増加量とし, 体重増加量の初体重に対する百分比をもって体重増加率と定めた。なお剖検するに当り, 卵巣の摘除が完全であったか否かを再度確かめた。

ホルマリン固定は 48時間以上行ない, 包理にいたるまでの各操作を行なうにあたっては, 組織の変形や収縮を来さしめることのない様に充分注意して同一条件のもとで行なった。また切片は原則として 5 $\mu$  の連続切片とし, 型の如く実施した。また steroid 投与開始 2日前より屠殺時まで連日腔内容塗抹標本を採取した。すなわちラットの腔に少量の生食水を含ませたピペットを軽く挿入しピペット中の生食水を腔内に注入した後そのまま再び吸引しよく清拭したオブジェクトグラスの上にうすく平等に塗抹した。この際ピペットの先端にて腔前庭部を擦らない様注意を払った。

これは腔前庭部は卵巣機能と関係なく角化する表皮で被われているからその部位の表層角化細胞 (Schollen) が混入するおそれがあるためである。塗抹後室

温で可及的速やかに生乾きの状態にして純アルコールとエーテルとの等量混合液中に入れ 15分以上固定し, すべて 24時間内に Papanicolaou EA35 染色法にて染色を行なった<sup>22)23)</sup>。

また腔組織に対する染色方法は次の如くである。

1. Hematoxylin-eosin 重染色 (H.E): Mayer の Hematoxylin 液を使用した。
2. Azan 染色 (AZ): Mallory の方法を Heidenhain ついで Schleicher が改変した方法を用い, H.E. とならんで結合組織, 筋組織その他の一般観察に供した。
3. Periodic acid Schiff 法 (PAS): いわゆる PAS 染色の場合, 固定液は純アルコール, または Carnoy 液を最良とするが本実験では同一検体について, H.E, AZ, PAS の 3者を染めあげる必要上, 10% のホルマリン液に統一した。また粘液および多糖類などの相対的な陽性度を問題としたため, 糖原証明に必要な唾液消化試験はとくに行なわなかった。とくにこの染色は各群の間の相対的な色調や染まり加減にその重点をおき, そのため, 染色時間その他の染色条件を全て統合し, 出来る限り同一条件となる様に細心の注意を払った<sup>24)25)</sup>。

4. Toluidine blue 染色。

0.1% toluidine blue 水溶液で約 10分間染色した後, 純 ethanol で 2回手早く洗い, 乾燥し, キシロール透徹, 封入した。

#### 判読方法

1. 腔上皮の厚径計測には Okularschrauben-Mikrometer を使用し, H.E. 標本を用いた。すなわち腔に対して厳密に的確に切断されたとみなされる切片を選び, 出来るだけ広範囲にわたる様に最大径および最小径を各切片について計測し, その平均値を最大厚径, 最小厚径とした。この場合, 最大径は結合織への上皮突起の厚径を示すものである。

なお, 腔上皮の厚さは部位によりかなり厚さが異なるので全体としての平均的厚径を求めるのはかなり困難である。それに比して, 各切片の最大, 最小厚径を求めるのは比較的容易であり, 正確に測定しうる。各切片の平均値の最大厚径と最小厚径を示すことによって腔上皮の肥厚の程度を比較することができる。

2. 腔上皮の粘液細胞化および PAS 可染性は部分的に見られるものをごく軽度陽性 (±), 1層にほとんど全周にわたって見られるものを軽度陽性 (+), 2~3層にみられるものを中等度陽性 (++), 4層以上にみられるものを強陽性 (+++) とした。

3. 腔内容塗抹標本の判定は, 有核細胞および無核

細胞を合わせて200個数え、各々の数をその%とした。白血球数は腔炎その他に影響されるので、また粘液の有無は生食水を使用しているためその結晶が混入し粘液有無の判定に困難をきたしたので各々判定の基準から外した。

なお、附加的に本実験と平行して、同様処置ラットにDHA-Ac 1日20mgを連続投与し、その場合の組織像についても比較検討した。

さらに、子宮頸管内上皮の腔内への侵入の有無という問題を排除する目的で、両側卵巢摘除と共に、子宮を全摘除したラットについても同様実験を行なった。

また、妊娠ラット、産褥ラット、偽妊娠 pseudopregnancy ラット、脱落膜腫 decidualoma 形成ラットの各時期の腔上皮の各種染色組織像とDHA-Ac投与ラットのそれらとの類似点、相違点について比較検討した。

妊娠ラットについては、体重約180gのWistar系成熟雌ラットを交配させ、交配の翌日を妊娠第1日とし、妊娠第6、12、15、20、21日目および分娩後第1、2、3、4、5日目の腔を子宮頸部と共に摘出し、組織学的に検討を加えた。染色はH-E染色、PAS染色、AZAN染色などを行ない、DHA-Ac投与群のそれらと比較検討した。

Pseudopregnancy ラットについては、体重200~250gのWistar系成熟雌ラットを用い、予め性周期

が4日周期であることを確認した後実験に供した。

各ラットについて proestrus の午後7時と estrus の午前7時の2回、子宮腔部に tapping による機械的刺激を1分間加えた。tapping を加える装置としては、直径3.5mm、長さ8cmの金属棒を装着した電気 clipper に変圧器を附加し、tapping の頻度を調節しうるようにしたものを用いた。このように誘発された pseudopregnancy は12~16日間継続したので、その間の腔上皮の組織像について、DHA-Ac 投与、progesterone 単独投与のものと比較検討した。

また、deciduoma 形成には scratch traumatization 法を用いた。すなわち、pseudopregnancy 第4日目に ether 麻酔下に開腹し、子宮角下部を小さく切開し、子宮外傷針を挿入し子宮内壁を一定の圧で scratch した。この操作を両側子宮角に行ない開腹した。処置後数日でかなり著明な decidualoma が形成されるが、本実験では主に traumatization 後第5日目 (pseudopregnancy 開始後第9日目) に屠殺し、腔上皮の組織像について比較検討した<sup>26)~29)</sup>

#### 実験成績および小括

##### A. DHA-Ac 投与量および投与期間の腔上皮厚径およびPAS陽性物質に及ぼす影響。

両側卵巢摘除ラットにDHA-Acを1日各1mg、

Table 1. Effects of dehydroepiandrosterone acetate on the vaginal epithelium of ovariectomized rats.

Dosis	Duration (week)	Thickness of the vaginal epithelium. ( $\mu$ ) maximum~minimum	Proliferation	Mucification	PAS positive substance
0mg/d. (Control)	1	78 ~ 15	±	±	±
	2	114 ~ 48	+	±	±
DHA-Ac 1mg/d.	1	82 ~ 22	±	+	+
	2	152 ~ 46	+	++	++
DHA-Ac 2mg/d.	1	110 ~ 35	+	++	++
	2	228 ~ 64	++	###	###
DHA-Ac 5mg/d.	1	174 ~ 69	++	###	###
	2	384 ~ 116	###	++	++
DHA-Ac 10mg/d.	1	252 ~ 78	###	++	++
	2	301 ~ 58	###	+	+

2mg, 5mg, 10mgを7日間および14日間連続注射した場合の腔上皮厚径, 上皮増殖の程度, 細胞粘化, PAS 陽性度の変化は第1表に示す如くであった。

#### 1. 対照群

対照群の腔上皮の最大~最小厚径は実験7日後では78~15 $\mu$ であり, 14日後では114~48 $\mu$ でほとんど増殖は認められず, 上皮結合組織および筋層には萎縮像が認められた。また血管も狭小であった。粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(±)でほとんど認められなかった。

#### 2. DHA-Ac 1mg 投与群

DHA-Ac 1mgを毎日7日間連続注射した場合の腔上皮の最大~最小厚径は82~22 $\mu$ であり上皮細胞の増殖はほとんど認められなかった。粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(+)であった。DHA-Ac 1mg14日間投与では腔上皮の最大~最小厚径は152~46 $\mu$ であり上皮細胞の増殖は軽度に認められた。また粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(++)とかなり強く認められた。

#### 3. DHA-Ac 2mg 投与群

DHA-Ac 1日2mg7日間連続注射の場合では腔上皮の最大~最小厚径は110~35 $\mu$ であり上皮細胞の増殖は軽度に認められた。粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(++)とかなり強く認められた。さらにDHA-Acを1日2mg, 14日間連続注射すると腔上皮の最大~最小厚径は228~64 $\mu$ と上皮細胞の増殖はかなり強く対照群の約2倍となった。細胞層は5~8層であり, 対照群の1~3層に比しかなり増大した。また上皮結合組織の増殖も強くなった。粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(+++)と著しく増強した。

#### 4. DHA-Ac 5mg 投与群

DHA-Ac 5mg, 7日間投与では腔上皮の最大~最小厚径は174~69 $\mu$ であり上皮細胞の増殖はかなり強く認められた。また粘液細胞化およびPAS可染性は著しく強く認められた。DHA-Ac 1日5mg14日間投与では腔上皮の最大~最小厚径は384~116 $\mu$ であり上皮細胞は著しく肥厚した。また上皮結合組織の増殖も強く認められた。粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(+++)でかなり強く認められたが, DHA-Ac 2mg14日間投与群や, 5mg7日間投与の場合よりも軽度となっていた。

#### 5. DHA-Ac 10mg 投与群

DHA-Ac 1日10mg7日間投与では腔上皮の最大~最小厚径は252~78 $\mu$ であり上皮細胞の増殖は著しく, また上皮結合組織の増殖もかなり強く認められた。一

方, 粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(++)で比較的強く認められたがDHA-Ac 5mg投与群に比すると軽度であった。

DHA-Ac 1日10mg14日間投与では腔上皮の最大~最小厚径は301~58 $\mu$ であり上皮細胞および上皮結合組織の増殖は著しく強度に認められたが, 粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(+)となりDHA-Ac 5mg 14日間投与群や, 10mg7日間投与の場合よりも著しく軽度となった。

#### B. DHA-Ac 投与量および投与期間の両側卵巢摘除ラット腔剥脱細胞像に及ぼす影響

両側卵巢摘除ラットにDHA-Acを1日各1mg, 2mg, 5mg, 10mgを7日間および14日間連続注射した場合の腔剥脱細胞像に及ぼす変化は図1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9および表2, 3, 4, 5に示す如くであった。

##### 1. DHA-Ac 1mg 投与群 (図1, 表2)

DHA-Ac 1日1mg投与群では無核細胞の百分率はDHA投与後1~2日目で50%前後にまで上昇しその後漸次上昇を続け5~6日目には70%前後に達しその後は多少の変動はみられたがほぼその値を保った。投与14日では70~80%であった。有核細胞の場合はその逆の関係を示した。

##### 2. DHA-Ac 2mg 投与群 (図2, 表3)

DHA-Ac 2mg投与群では投与後第1日目より無核細胞は65%程度を示し, その後軽度上昇を示し投与後第7日目には88%前後にまで増加したがその後は漸次減少していき, 14日目では65%に低下した。

##### 3. DHA-Ac 5mg 投与群 (図3, 表4)

DHA-Ac 5mg投与群では投与後1日目で無核細胞は平均74%まで急激に上昇しその後軽度に増加の傾向を示しながら第8日目前後で約90%とピークに達しその後は漸次減少し第14日目の平均55%まで低下した。

##### 4. DHA-Ac 10mg投与群 (図4, 表5)

DHA-Ac 10mg投与群では投与後第1日目で無核細胞は平均93%と急上昇を示しその後は比較的急速に低下してゆき, 7日目では約50%に減じ, さらに14日目では平均20%を示すのみとなった。

これらDHA-Ac 1, 2, 5, 10mg投与群各群の腔剥脱細胞像における無核細胞の占める比率の逐日的変化の平均値を一つの図に示すと図5の如くである。投与総量が20~30mgになると無核細胞は80~90%を占めるに至るが, その量をこえると無核細胞の占める比率は減少し, 有核細胞が増加した。

上記各群における有核細胞占有率の消長は図6,

7, 8, 9 に示す如くであった。

C. Progesterone 投与の膣上皮厚径および PAS 陽性物質に及ぼす影響 (表 6)。

DHA 投与の作用と比較検討する目的で、両側卵巢摘除ラットに progesterone (PG) を1日各 2 mg, 5 mg, 10mg を7日間および14日間連続注射した

場合の膣上皮厚径, 上皮増殖の程度, 細胞粘化, PAS 陽性度の変化は表 6 に示す如くであった。

PG 1日 2 mg 7日間投与では膣上皮の最大~最小厚径は118~37 $\mu$ であり上皮細胞の増殖はほとんど認められなかった。粘液細胞化および PAS 可染性はいずれも (-) であった。PG 2 mg, 14日間投与では

Fig. 1. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the cornified cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 1mg/d.)

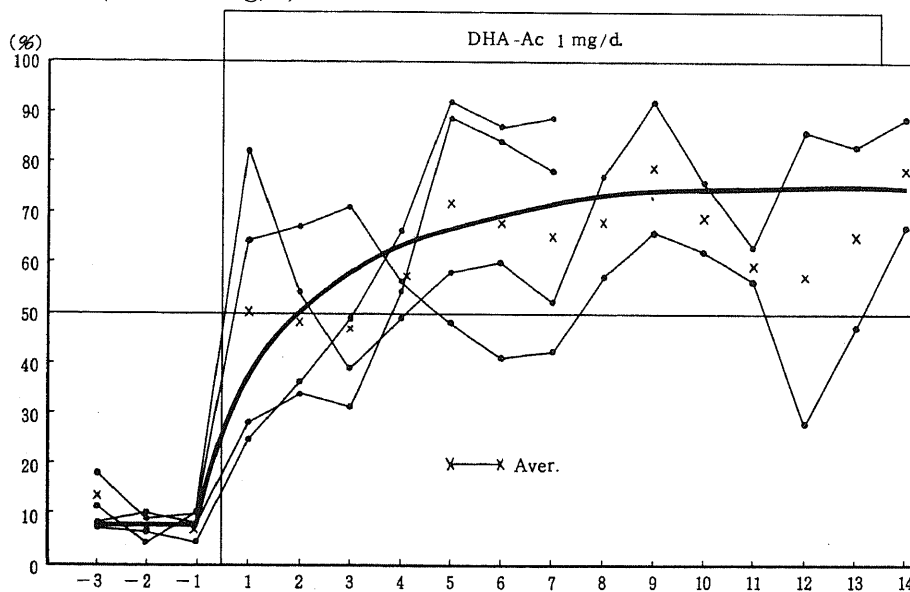


Table 2. Effects of dehydroepiandrosterone acetate on vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 1 mg/d.)

Time in days (Duration)		DHA-Ac 1 mg/d.																
		-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	% of cornified cells	7	6	4	25	36	49	66	92	87	89							
	% of non-cornified cells	93	94	96	75	64	51	34	8	13	11							
2	% of cornified cells	8	10	8	28	34	31	53	89	84	78							
	% of non-cornified cells	92	90	92	72	66	69	47	11	16	22							
3	% of cornified cells	28	9	10	82	54	39	49	58	60	52	72	92	76	63	86	83	89
	% of non-cornified cells	72	91	90	18	46	61	51	42	40	48	23	8	24	37	14	17	11
4	% of cornified cells	11	4	10	64	67	71	56	48	41	42	57	66	62	56	28	48	67
	% of non-cornified cells	89	96	90	36	33	29	44	52	59	58	43	34	38	44	72	52	33
Average	% of cornified cells	13	7	8	10	48	47	56	72	68	65	67	79	69	59	57	65	78
	% of non-cornified cells	87	93	92	50	52	53	44	28	32	35	33	21	31	41	43	35	22

腔上皮の最大～最小厚径は80～20 $\mu$ であり上皮細胞の増殖はほとんど認められなかった。粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(+)に認められた。

PG 1日5mg, 7日間投与では腔上皮の最大～最小厚径は178～46 $\mu$ であり上皮細胞の増殖は軽度に認

められた。また粘液化細胞およびPAS可染性はいずれも(+)であった。

PG 5mg, 14日間投与では腔上皮の最大～最小厚径は112～37 $\mu$ であり上皮細胞の増殖は軽度にしに認められなかった。粘液細胞化およびPAS可染性は

Fig. 2. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the cornified cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 2mg/d.)

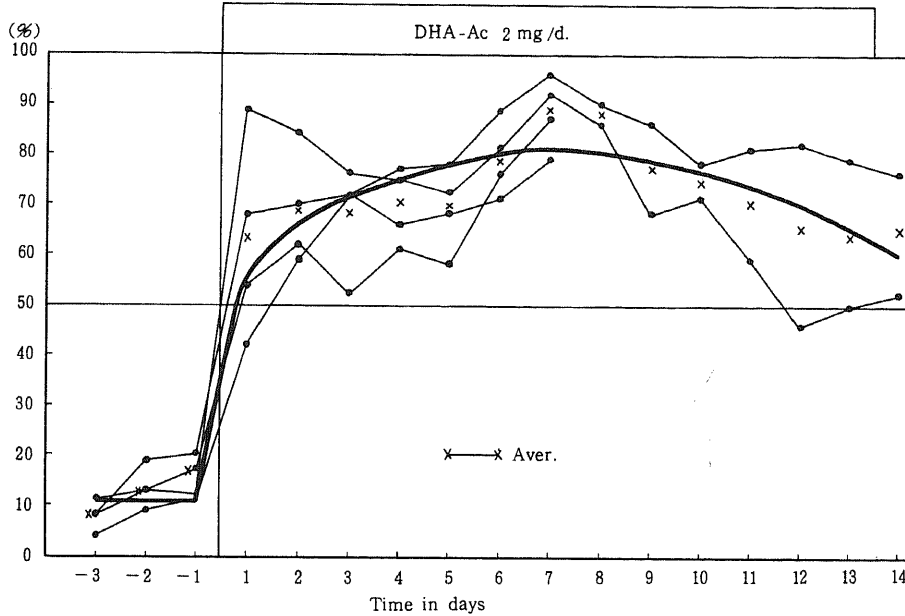


Table 3. Effects of dehydroepiandrosterone acetate on vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats (DHA-Ac 2mg/d.)

Time in days (Duration)		DHA-Ac 2mg/d.																
		-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	% of cornified cells	11	13	17	54	62	52	61	58	76	87							
	% of non-cornified cells	89	87	83	46	38	48	39	42	24	13							
2	% of cornified cells	8	19	20	68	70	72	66	68	71	79							
	% of non-cornified cells	92	81	80	32	30	28	34	32	29	21							
3	% of cornified cells	4	9	11	42	59	72	77	78	89	96	90	86	78	81	82	79	76
	% of non-cornified cells	96	91	89	58	41	28	23	22	11	4	10	14	22	19	18	21	24
4	% of cornified cells	8	13	12	89	84	76	75	72	81	92	86	68	71	59	46	50	52
	% of non-cornified cells	92	87	88	11	16	24	25	28	19	8	14	32	29	41	54	50	48
Average	% of cornified cells	8	13	17	63	69	68	70	69	79	88	88	77	74	70	65	64	64
	% of non-cornified cells	92	87	83	37	31	32	30	31	21	12	12	23	26	30	35	36	36

ずれも(++)でかなり強く認められた。

PG 1日10mg, 7日間投与では腔上皮の最大~最小厚径は121~14μであり上皮細胞の増殖はほとんど認められなかった。また粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(+)であった。

PG 10mg 14日間投与では腔上皮の最大~最小厚径は90~24μであり上皮細胞の増殖は認められなかった。粘液細胞化およびPAS可染性はいずれも(++)と著明に認められた。

Fig. 3. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the cornified cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 5mg/d.)

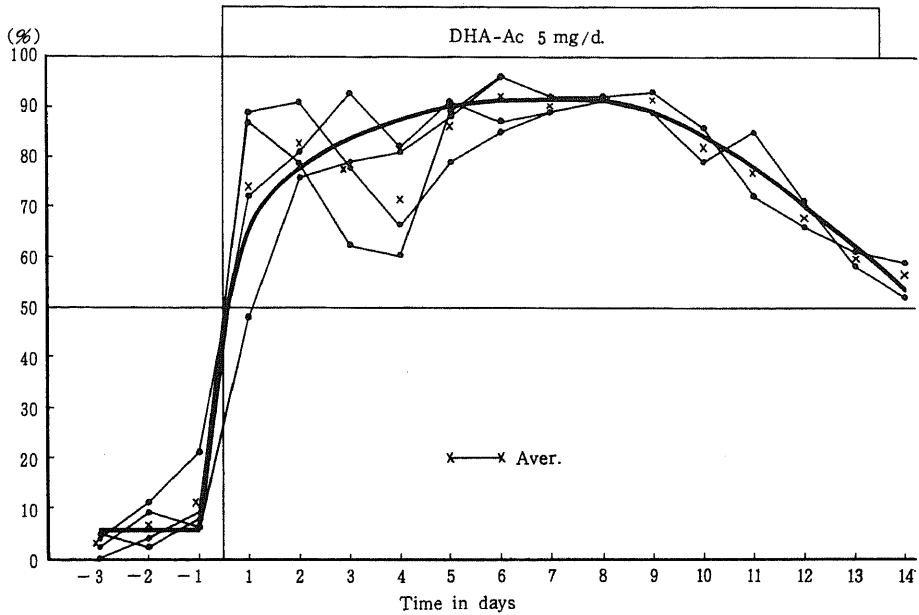


Table 4. Effects of dehydroepiandrosterone acetate on vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 5mg/d.)

Time in days (Duration)		DHA-Ac 5mg/d.																
		-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	% of cornified cells	4	11	21	72	81	93	82	91	87	89							
	% of non-cornified cells	96	89	79	28	19	7	18	9	13	11							
2	% of cornified cells	2	9	6	48	76	79	81	88	96	92							
	% of non-cornified cells	98	91	94	52	24	21	19	12	4	8							
3	% of cornified cells	5	2	7	87	79	62	60	89	96	92	91	89	79	85	71	58	52
	% of non-cornified cells	95	98	93	13	21	38	40	11	4	8	9	11	21	15	29	42	48
4	% of cornified cells	0	4	9	89	91	78	66	79	85	89	92	93	86	72	66	61	59
	% of non-cornified cells	100	96	91	11	9	22	34	21	15	11	8	7	14	28	34	39	41
Average	% of cornified cells	3	6	11	74	82	78	72	87	91	90	92	91	82	78	68	59	55
	% of non-cornified cells	97	94	89	26	18	22	28	13	9	10	8	9	18	22	32	41	45



D. Progesterone 投与の両側卵巣摘除ラット腔剥脱細胞像に及ぼす影響

DHA 投与の作用と比較する目的で, progesterone を1日各2mg, 5mg, 10mgを連続注射した場合の腔剥脱細胞像に及ぼす影響は図10, 11, 12, 13および

表7, 8に示す如くであった。

PG 1日2mg 投与群では投与後無核細胞は軽度増加を示し4日目にて平均54%となりその後は再び軽度に減少し14日目では平均41%となった。

PG 5mg 投与群では投与後無核細胞は軽度に増加

Fig. 4. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the cornified cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 10mg/d.)

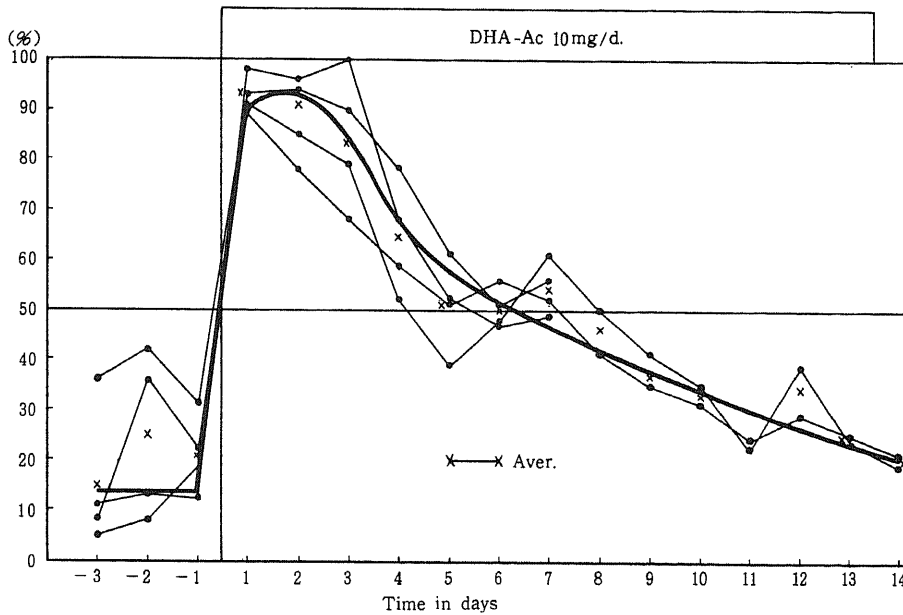


Table 5. Effects of dehydroepiandrosterone acetate on vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 10mg/d.)

Time in days (Duration)		DHA-Ac 10mg/d																
		-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	% of cornified cells	11	13	12	98	96	100	68	52	47	49							
	% of non-cornified cells	89	87	88	2	4	0	32	48	53	51							
2	% of cornified cells	5	8	19	93	95	90	78	61	51	56							
	% of non-cornified cells	95	92	81	7	5	10	22	39	49	44							
3	% of cornified cells	36	42	31	91	85	79	52	39	48	61	50	41	35	22	39	24	19
	% of non-cornified cells	64	58	69	9	15	21	48	61	52	39	50	59	65	78	61	76	81
4	% of cornified cells	8	36	22	89	78	68	59	51	56	52	41	35	31	24	29	25	21
	% of non-cornified cells	92	64	78	11	22	32	41	49	44	48	59	65	69	76	71	75	79
Average	% of cornified cells	15	25	21	93	91	84	64	51	50	54	45	38	33	23	34	24	20
	% of non-cornified cells	85	75	79	7	9	16	36	49	50	46	55	62	67	77	66	76	80

Fig. 5. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the cornified cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (Average)

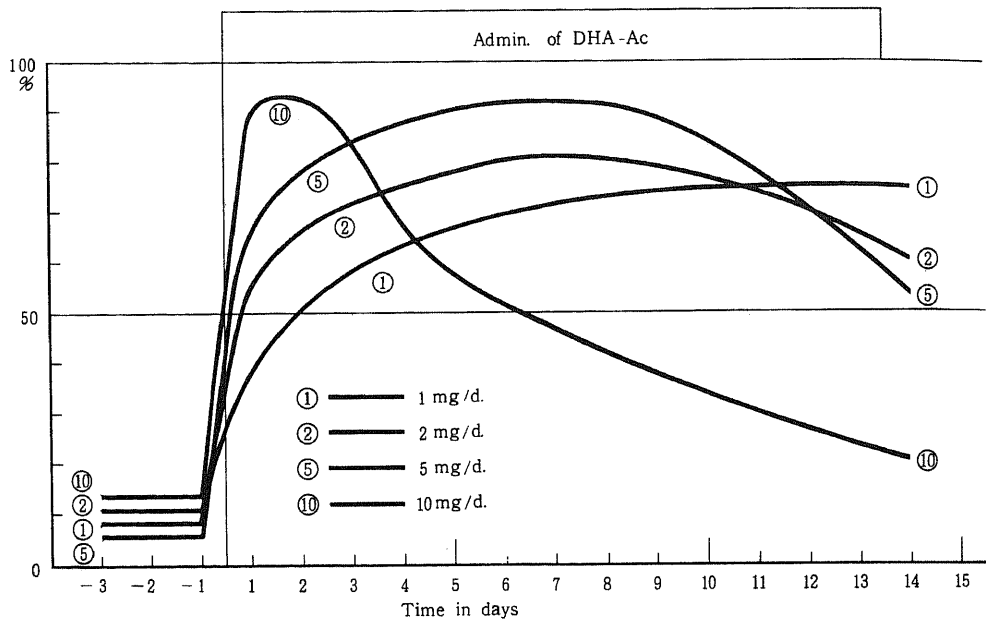


Fig. 6. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the basal cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 1mg/d.)

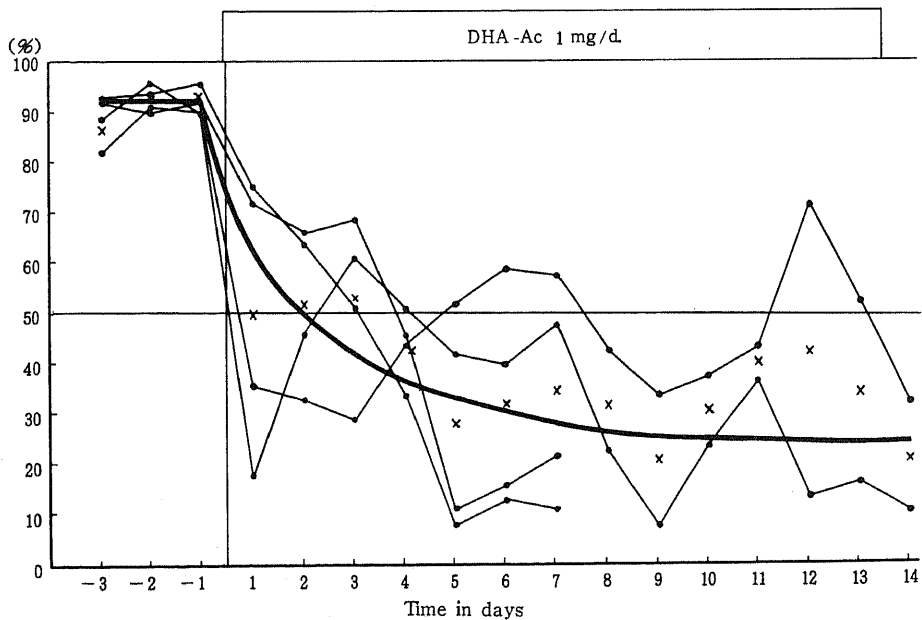


Fig. 7. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the basal cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 2mg/d.)

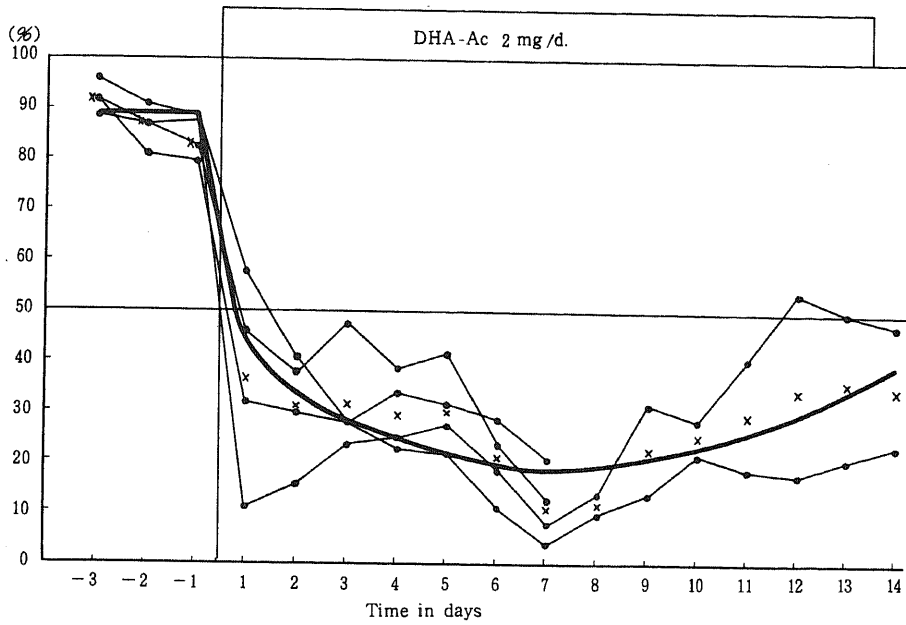
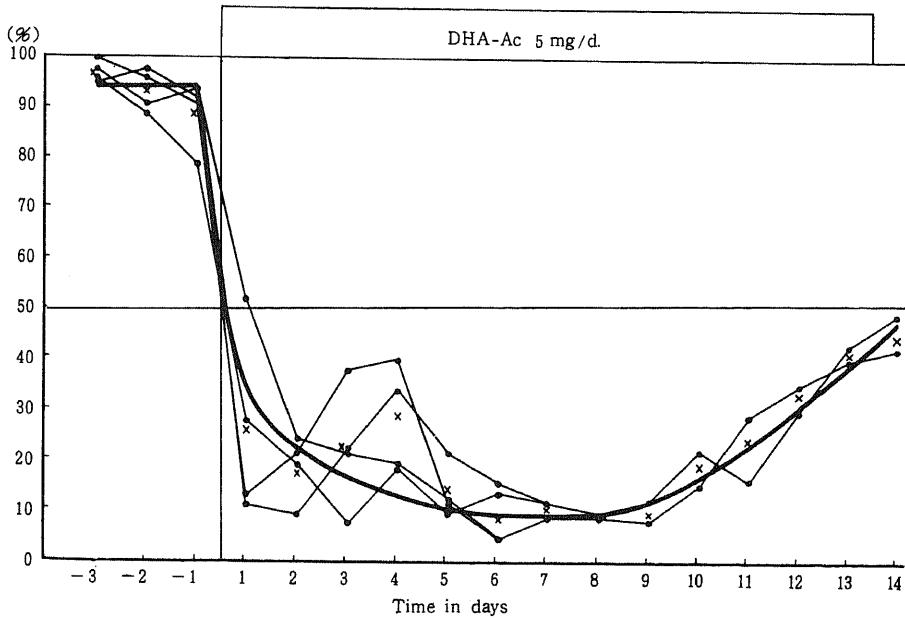


Fig. 8. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the basal cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 5mg/d.)



を示し3日目で平均48%となりその後は9日目まではその前後を増減しその後は減少を示したが14日目の平均は32%にとどまった。

#### E. 実験動物の体重推移とホルモン投与量.

ホルモン投与量を決定する場合、1個体当たり一定量とするか、あるいは体重に比例して投与するかのい

れを選ぶかはかなり難しい問題である。それは単に技術面の煩雑さの有無のみではなく、いずれが実験目的上合理的かという根本的な面にも関連するからである。ラットの性成熟は生後60日頃であり、体重は約100~150gであるが、性成熟後もかなりの速度で成長を続け約300-400gと3ないし4倍の体重に達する。従

Fig. 9. Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate on the basal cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (DHA-Ac 10mg/d.)

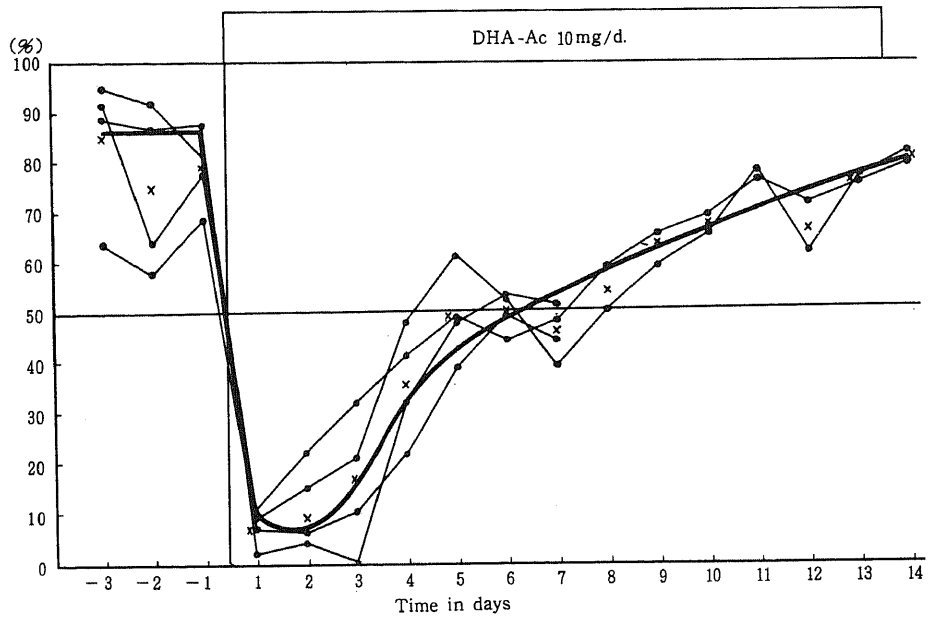


Table 6. Effects of progesterone on the vaginal epithelium of ovariectomized rats.

Dosis	Duration (week)	Thickness of the vaginal epithelium. ( $\mu$ ) maximum~minimum	Proliferation	Mucification	PAS positive substance
0 mg/d. (Control)	1	78 ~ 15	±	±	±
	2	114 ~ 48	+	±	±
PG 2 mg/d.	1	118 ~ 37	+	-	-
	2	80 ~ 20	±	+	+
PG 5 mg/d.	1	178 ~ 46	+	+	+
	2	112 ~ 37	±	+	+
PG 10mg/d.	1	121 ~ 14	±	+	+
	2	90 ~ 24	-	+	+



Fig. 12. Effects of administration of progesterone on the basal cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (PG 2mg/d.)

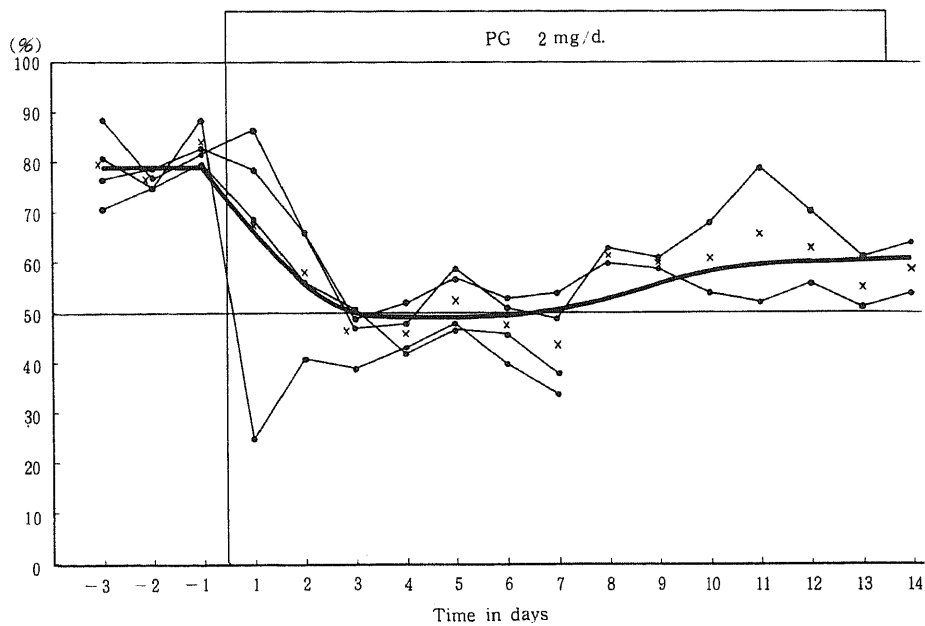
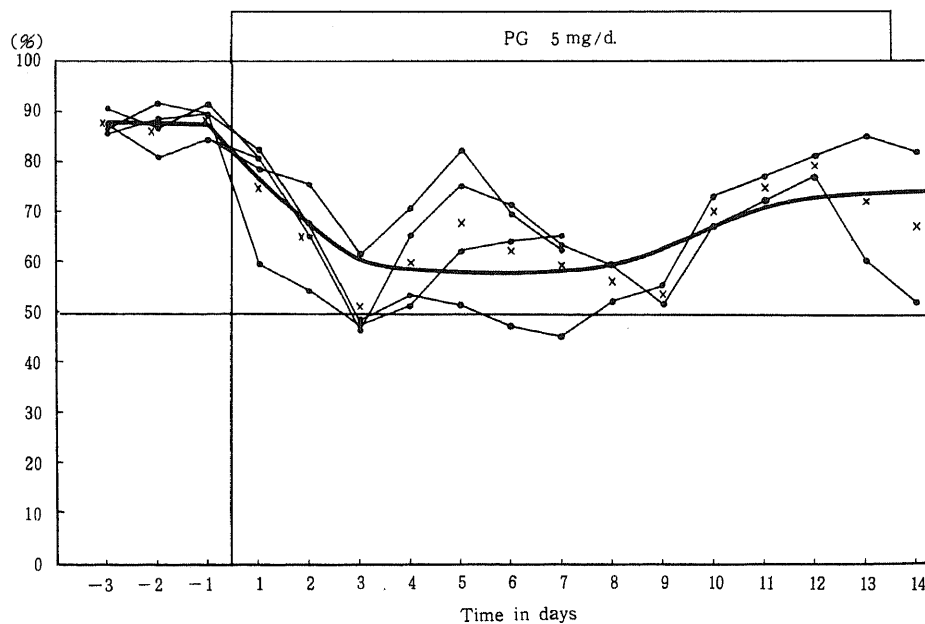


Fig. 13. Effects of administration of progesterone on the basal cells in vaginal exfoliative cells of biovariectomized rats. (PG 5mg/d.)



って体重曲線が急激に上昇している期間での投与量は、初期に適量であっても後半期では体重増加のため一定体重当りの投与量は不足と思われる場合が生ずる。

また、ラットにおける実験的投与量から、ヒトにおける臨床応用の至適量を推定しようとする場合にも、急速な体重増加期のラットは必ずしも好適とはいえない。

従って、本実験ではラット一定期間飼育をつづけ、体重曲線の上昇がかなりゆるやかになった期間（体重約280g）に両側卵巢を摘除し、3週間放置し、体重280~300gのものを組分けし、ホルモン投与を開始した。

各群の平均体重は注射開始時、7日後、14日後それぞれ次の如くであった。

DHA-Ac 1 mg投与群では $299 \pm 15g$ 、 $304 \pm 2g$ 、 $291 \pm$

Table 7. Effects of progesterone on the vaginal epithelium of ovariectomized rats. (PG 2 mg/d.)

Time in days (Duration)		PG 2 mg/d.																
		-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	% of cornified cells	29	25	11	75	59	61	57	52	60	66							
	% of non-cornified cells	71	75	89	25	41	39	43	48	40	34							
2	% of cornified cells	19	25	20	31	44	49	58	53	54	62							
	% of non-cornified cells	81	75	80	69	56	51	42	47	46	38							
3	% of cornified cells	23	21	17	21	34	51	48	43	47	46	40	41	46	48	44	49	46
	% of non-cornified cells	77	79	83	79	66	49	52	57	53	54	60	59	54	52	56	51	54
4	% of cornified cells	11	23	18	13	34	53	52	41	49	51	37	39	32	21	30	39	36
	% of non-cornified cells	89	77	82	87	66	47	48	59	51	49	63	61	68	79	70	61	64
Average	% of cornified cells	20	23	16	32	43	53	54	47	52	56	38	40	39	34	37	44	41
	% of non-cornified cells	80	77	84	68	57	47	46	53	48	44	62	60	61	66	63	56	59

Table 8. Effects of progesterone on the vaginal epithelium of ovariectomized rats. (PG 5 mg/d.)

Time in days (Duration)		PG 5 mg/d.																
		-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	% of cornified cells	12	19	15	21	24	38	29	17	30	37							
	% of non-cornified cells	88	81	85	79	76	62	71	83	70	63							
2	% of cornified cells	13	8	10	41	45	52	48	38	35	34							
	% of non-cornified cells	87	92	90	59	55	48	52	62	65	66							
3	% of cornified cells	14	11	10	17	32	51	46	48	52	54	47	44	26	22	18	14	17
	% of non-cornified cells	86	89	90	83	68	49	54	52	48	46	53	56	74	78	82	86	83
4	% of cornified cells	9	13	8	19	34	53	34	24	28	36	40	48	32	27	22	39	47
	% of non-cornified cells	91	87	92	81	66	47	66	76	72	64	60	52	68	73	78	61	53
Average	% of cornified cells	12	13	11	24	34	48	39	32	36	40	43	46	29	24	20	26	32
	% of non-cornified cells	88	87	89	76	66	52	61	68	64	60	57	54	71	76	80	74	68

21g, DHA-Ac 2mg投与群では291±5g, 294±5g, 285±7g, DHA-Ac 5mg投与群では300±8g, 308±3g, 304±2g, DHA-Ac 10mg投与群では290±13g, 278±17g, 313±7gであった。

PG 2mg投与群では277±30g, 278±35g, 277±20g, PG 5mg投与群では277±10g, 283±8g, 296±11g, PG10mg投与群では289±9g, 306±10g, 305±10gであった。なお、対照群ではそれぞれ307±11g, 276±6g, 307±23gであった。

すなわち、各群共注射開始時から注射終了時までの14日間ほぼ同一体重を示し、その間の著しい変動や、

各群間の体重差の一定傾向は認められなかった。

F. DHA-Ac の種々投与量および投与期間の膈上皮並びに腔剥脱細胞像に及ぼす影響についての小括および考察。

DHA-Ac および progesterone 投与の場合の膈上皮厚径を図示すると図14の如くとなる。ここでは最大、最小径の平均値をもって一応膈上皮厚径平均値として表わした。また横軸にホルモン投与総量をとった場合の膈上皮厚径および PAS 陽性物質の量は図15で示される。

DHA-Ac を投与すると一般に膈上皮は肥厚しその

Fig.14. Effects of dose and duration of administration of dehydroepiandrosterone acetate or of progesterone on thickness of the vaginal epithelium of biovariectomized rats.

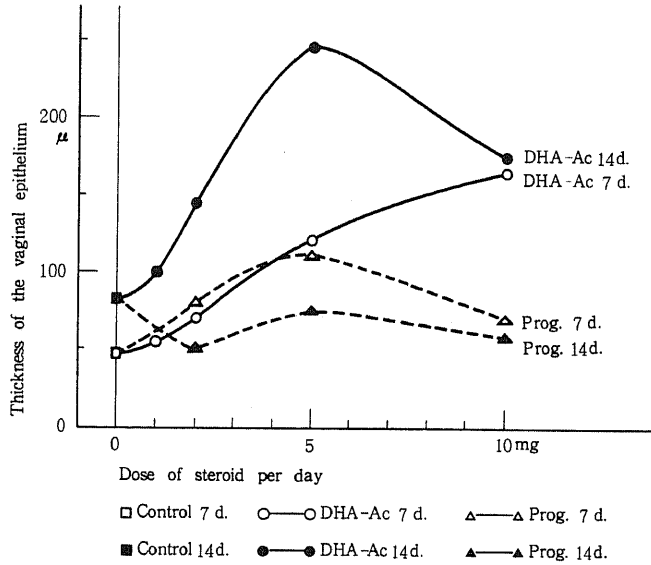
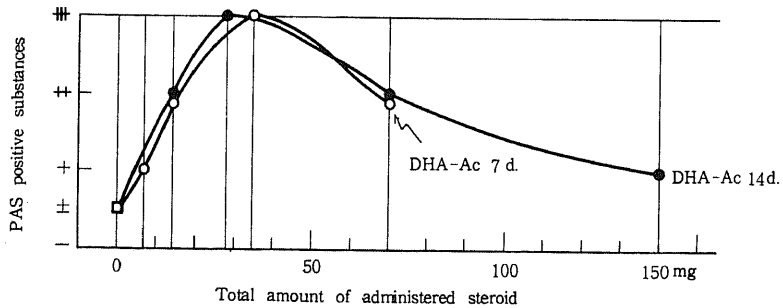


Fig. 15-A. Effects of dehydroepiandrosterone on PAS positive substances in the vaginal epithelium of biovariectomized rats. (Dose-response curve)





厚さを増すが、それは1mg投与群では14日目頃から、2mg投与群では7日目頃から認められる。2mg投与群の14日目、5mg投与群の7日目のものではその肥大はかなり著明であり、5mg投与群の14日目のものでは対照群の約3倍と極めて著しく肥厚する。しかし一方、10mgの大量投与群では7日目には対照群の約3倍と増大するが、その後はほぼその厚さを保ちそれ以上の肥厚は示さない。その14日目の厚径は5mg投与群のそれよりも減少傾向を示している。

このことは、DHA-Acの表わす作用が、その投与量や投与期間の大小と必ずしも比例関係にないことを示しており、DHA-Acの作用機序にも関連して興味深い現象であり、またDHA-Acの臨応用に際して考慮すべき点である。

投与されたDHA総量との関係を検討してみると(図15)、DHA投与総量が15mg程度になると、膣上皮の軽度肥厚が認められ、PAS陽性物質も中等量陽性とかなり著明な作用を現わしてくる。総量30mgとなると上皮もかなり厚くなり、PAS陽性物質は強陽性となる。一方、DHA投与総量が50~70mgをこえるとPAS陽性物質の陽性度は減じはじめる、膣上皮の増殖はなお進行している。DHA投与総量が100mgをこえると、PAS陽性物質はさらに減少し、弱陽性となる。膣上皮の厚さも増大を停止し、やや減少の傾向も示すに到る。

DHA投与量の差が膣上皮剥脱細胞百分率に及ぼす

作用は図5の如くであり、1mg投与群ではあまり強い角化は示しておらず、平均値の最高値は14日間の後半に70~75%に達するにすぎない。2mg投与を行なうと、平均値の最高値は85%に達し、5mgでは85~90%、10mgでは90~95%に達する。

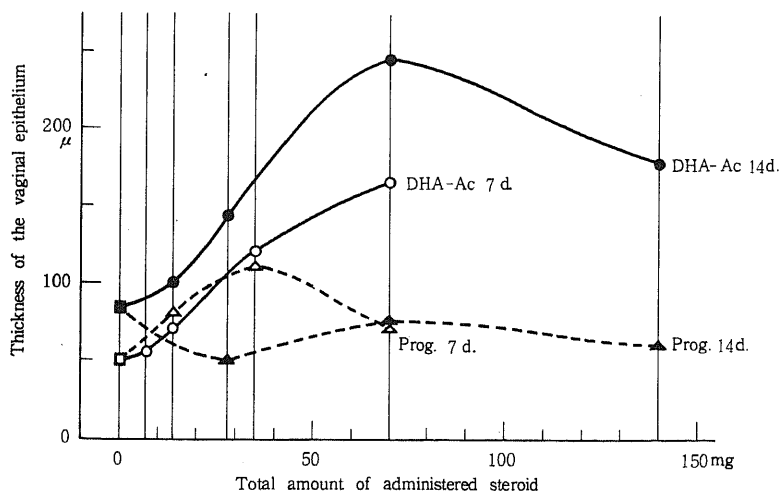
また、今、無核細胞占有率が80%以上に達するに要する平均日数をみると、10mg投与群では全例1日で90~98%に達する。5mg投与群では1~4日で平均約2日間であるが、2mg投与群では1~7日で平均約5日間であった。また1mg投与群では5日~14日以上で平均約8日間であった。

このようにDHAの1日投与量が増大するに従って、無核細胞占有率の最高数値も上昇し、膣上皮の角化傾向が増大し、またそれに要する日数も短縮される。DHAを10mg投与すると1日後には腔壁表層全面に角化がおこる。この作用はestrogenの有している作用に類似している。

DHA-Ac 1mg投与では14日目まで角化度が低下することはなかったが、2mg投与群では7~8日目から漸減がみられ、5mg投与群でも8~10日目から比較的争激な低下がみられた。

5mg投与群の14日目の無核細胞占有率の平均値は55%で、2mg投与群の64%よりも低下した。10mg投与では4日目から急激に低下し、無核細胞占有率は全例80%以下となり、8日目以降は50%以下となり、14日目には20%まで下降している。

Fig. 15-B. Dose-response relationship of total amount of administered dehydroepiandrosterone or progesterone to thickness of the vaginal epithelium of biovarietomized rats.



これらのことから、DHA の投与量や投与期間が異なると、その示す態度もかなり異なることが知られた。今、被検ラット体重を平均300gとして、上記の結果を DHA 投与総量の観点から整理すると次のようになる。

1) DHA 投与総量15mg (10~15mg)体重100g 当り投与量 5mg に達すると腔上皮に肥厚が認められ、表層の角化が著明となった。また、細胞内の PAS 陽性物質は漸増した。

2) DHA 投与総量約30mg (20~40mg) 体重100g 当り投与量は10mgをこえると表層の角化層の剥脱し、角化細胞層は菲薄となるが、一方、全細胞層はさらに数を増し、腔上皮は著しく肥厚した。また、細胞内の PAS 陽性物質は極めて増加した。

3) DHA 投与総量約60mg (50~70mg) 体重100g 当り投与量20mgをこえると表層の角化層の剥脱と縮小はかなり著しくなり、腔上皮の肥厚も極大に達し、それ以上あまり肥厚しなくなる。細胞内 PAS 陽性物質量は漸減しはじめる。

#### G. DHA-Ac 投与時の腔上皮組織像の変化と妊娠、産褥、偽妊娠ラット腔上皮との比較。

上記の実験における腔上皮の組織像は写真(文末附写真1~48)および附図16に示す如くであった。なお、記述中特記しない場合は腔の上1/3の部分の変化についての所見である。

両側卵巢を摘除し3週間放置した場合の腔 smear 像は写真1に示す如くであり、上皮細胞は有核細胞がほとんどすべてであり、多数の白血球があり、また粘液のため background はよごれた (dirty) 印象をうける。写真2はその強拡大であり同様所見である。これに DHA-Ac を投与すると写真3の如くに変化した。これは、図2、3、4の各例において角化細胞占有率の高い時期にすべて共通であったが、上皮細胞の大部分は無核細胞となり、白血球はほとんど全く消失し、background は clear となった。写真4はその強拡大である。

写真5は両側卵巢摘除3週間後の腔上皮であり、写真6はその強拡大であるが、腔上皮細胞層は2~4層と菲薄になっている。この場合、表層の細胞には萎縮退行傾向が認められるが、最深層の基底細胞には著変は認められない。このことは、腔上皮の中層および表層の細胞の増殖ないし退行は卵巢の存否に強く影響され、従ってこれらの細胞は明らかに hormone-dependent とみなすことができるが、一方、最深層の1層の細胞は卵巢由来の hormone が全く欠除してもほとんど変化なく生存しうることを意味している。従

って、卵巢由来の hormone に限って言えば、この最深層の細胞をも hormone-dependent と表現することは必ずしも適当ではないと考えられる。

両側卵巢摘除ラットに DHA-Ac を1日1mg 投与すると7日目では表層に背の高い1層の円柱上皮が現われた(写真7参照)。この細胞層は正常性周期を有するラットの腔上皮上1/3に一般にみられる表層円柱上皮 superficial columnar cell と同様の所見を呈した。

DHA-Ac 1日1mg 14日間投与でもほぼ同様であり、細胞層は数層に増加傾向を示した。

DHA-Ac 1日2mg 7日間投与では細胞層はさらに増加し、円柱上皮の背はより高くなった。また、表層に近い細胞に粘液化 mucification 傾向がみられるものも多くみられた(写真8)。

DHA-Ac 1日投与量を5mgに増加し、7日間投与すると、細胞層は8~20層と著しく増大し、mucification もかなり著明となった。それらのいわば量的な変化は投与例によってかなりの巾がみられたが、その質的变化はいずれも共通であった(写真9、10、11、12、13、14、15、18、19、22)。

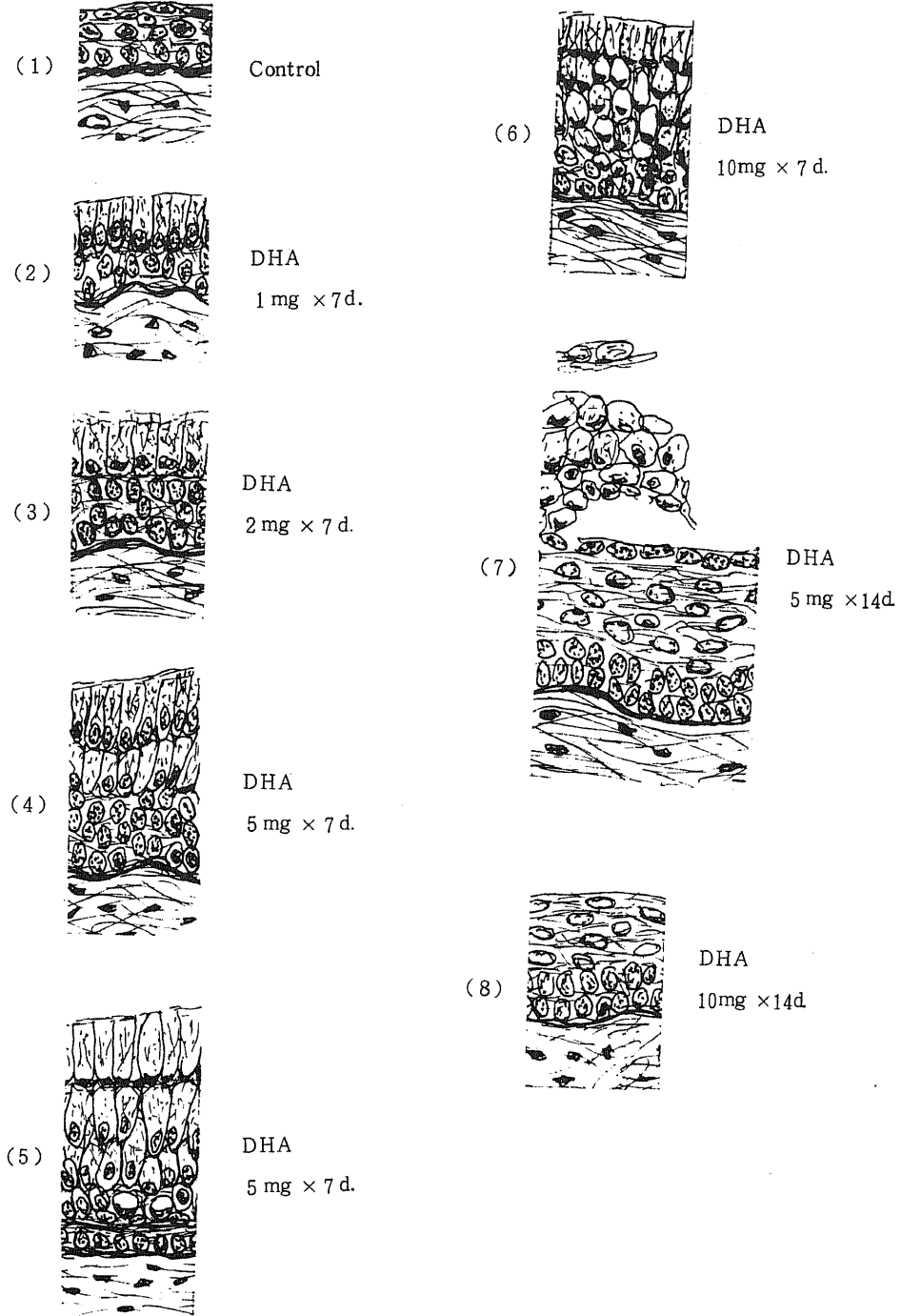
DHA-Ac を1日5mg 7日間投与すると、細胞層は深層を1~3層を残して、中層はかなり強い mucification をおこした(写真9)。また、1層の表層円柱上皮の mucification も増強し、核は細胞の基底部に圧排され、濃縮傾向が強くみられた(写真10)。

Toluidine blue 染色を行なうと、中層細胞の mucification の状態がより良く観察され、細胞膜、核の形状も著明となった(写真11)。胞体内の粘液様物質の著増により核は細胞辺縁に強く圧排され、多角形、半月状などに縮小濃染した像が多くみられた。写真12は PAS 染色を行なったものであるが、mucification の強い中層以上の細胞層は PAS 強陽性に染色された。一方、深層の1~3層は PAS では染色されない。

写真15は mucification の最も強い例の PAS 染色像であるが、最基底層の1層のみを除いて、他のすべての細胞内は PAS 陽性物質で充満している。DHA-Ac 投与により、PAS 陽性物質が激増することもさることながら、DHA-Ac を投与しても腔上皮最基底の1層の細胞だけは全く形態学的変化を受けないように見えることは、婦人科内分泌学とくに hormone の作用機序解明の面からも強く注目されるべき点と考えられる。

両側卵巢摘除3週後、progesterone を1日5mg 14日間投与すると上皮細胞はある程度の増殖と軽度の

Fig 16 Effects of dehydroepiandrosterone acetate on the vaginal epithelium of biovariectomized rats (Upper 1/3 of the vagina)



mucification を生じた(写真16)が、典型的な mucification の像は認められなかった。Progesterone の1日5mg7日間投与の場合は、変化はさらに微弱であった。Progesterone 1日10mg14日間投与すると mucification もある程度増加し、PAS 染色で陽性物質の増加が認められたが、著明な像は認められなかった(写真17)。

これから DHA-Ac は、腔上皮細胞に対して、progesterone よりも相当強い mucification 作用を有していることが明らかとなった。

腔の上1/3の部位においては、DHA-Ac または progesterone を投与した場合、上述のような mucification を特徴とする作用が認められるが、腔の下1/3では、それら steroid hormone 投与により生じたと思われる変化は、ほとんど全く認められなかった。とくに vulva に近い部位では腔上皮表面には強い角化層が常に認められた。

この DHA-Ac が作用をおよぼす腔上皮の作用部位について検討する目的で、各種投与量・投与期間における腔組織をその長軸にそって薄切した標本について、mucification がどの部位まで進んでいるかについて検討した。DHA-Ac 1日5mg7日間投与した場合、最も mucification のおこる範囲が広く、腔の上1/2ないし2/3におよんでいた。しかし、腔の下1/3の部位をこえて mucification のおよんでいる例はほとんど全く認められず、この部位には DHA-Ac はほとんど全く作用しないか、また作用するとしても mucification とは異なる形式で作用するものとみなされた。

写真18は DHA-Ac 1日5mg7日間投与した場合の mucification のおこっている部位と、その認められない部位の境界部であり、向って右側が vulva 側で、向って左側が子宮側である。vulva 側に近づくに従って mucification の層は漸次薄くなり、逆に通常の扁平上皮細胞層の占める部分が多くなり、遂には mucification 細胞は全くみられず、通常の扁平上皮のみとなる。写真19はその PAS 染色組織像であるが、これらからの印象では vulva に近い部位の腔上皮細胞には mucification を誘起する steroid hormone に対するいわゆる receptor が漸次減少または欠除するか、あるいはそれらの hormone に抵抗する因子が増大するか、いずれにしても腔上皮の子宮側と vulva 側とでは細胞自体の内分泌学的性質がかなり異なることが推測された。

写真20、21は、妊娠第20日目のラットの腔上皮の mucification と非 mucification の境界部の組織

像であるが、この場合はその境界線がかなり明確に認められ、mucification 部位では基底の1~2層を除いて全層著しい mucification を示すが、一方、隣接の非 mucification 部位では全層にわたって mucification は全く認められず、通常の扁平上皮像を呈している。

このように、mucification を一つの指標として、腔上皮のどの部位まで mucification のおこる可能性があるのか、また、mucification のおこる腔上皮細胞と、mucification のおこらない、ないしはおこりにくい腔上皮細胞とどのような基本的相違があるのかを考究することは婦人科内分泌学面からも重要なことがらであろう。

写真22は DHA-Ac 1日5mg7日間投与した場合の比較的 mucification の強い例を示したものであり、一方、写真23、24は妊娠第20日目のラットの腔上皮である。両者共 mucification 細胞層は10~20層と著しく増層し、従って腔上皮の厚さは著増している。胞体はいずれも粘液様物質で強く充たされ、核は細胞辺縁に圧排され濃縮しており、また、所々に空胞化した部位が認められる。深層細胞は妊娠では1層のみであり、また DHA-Ac 投与のものでは1~3層を残すが、いずれも PAS 染色性は陰性であり、その性状や形態もよく類似している。なお、上皮下結核は両者共強く増殖しており、その状態は Azan 染色標本でもよく認められた。妊娠時腔上皮に作用する hormone は主に progesterone および estrogen とみなされるが、DHA-Ac 単独投与がこの両者の協力作用とほとんど同一の組織学的変化を生ずることは興味深いことと考えられる。

DHA-Ac の投与量を1日5mg、投与期間を14日間にすると、mucification 像は中層、表層に存在するが、胞体がさらに膨化し、大きな円形を呈するものが多くなり、空胞状のものも増加した。また、深層細胞層では mucification しない、いわば普通の扁平上皮細胞層が3~7層に増層した(写真25、26、27、30)。この mucification 層の基底部からのいわば重層扁平上皮化は DHA-Ac 1日10mg14日間投与した場合に一層著明に認められた(写真28、29)。なお DHA-Ac 1日10mg7日間投与した場合は DHA-Ac 1日5mg7日間の場合と1日5mg14日間の場合とのほぼ中間の変化を呈した。

この DHA-Ac 1日5~10mg14日間投与した場合に生ずる基底部細胞層の重層扁平上皮化の像は、写真31、34にみられるように産褥第1日目のラット腔上皮の組織像にかなり類似している。産褥第1日目では、

基底部細胞層は3~5層に増層し、この部位はPAS染色陰性であった。

写真32はDHA-Ac 1日10mg14日間投与した場合の組織像であるが、10mg14日間投与の場合にはここにみられるような mucification 細胞層の剥離剥脱像が処々に現われた。基底層の重層扁平上皮化は度を増し、mucification 層は一部裂断し、さらに一部は浮き上がった感じで上皮から遊離する像が認められた。また表層の mucification 層には比較的巨大的な空胞化がみられ、漸次、腔内に剥脱している(写真33)。

Mucification 層においては、各細胞間の結合は比較的緩い印象をうけた。とくに裂断遊離面では細胞間結合は緩やかで、個々の細胞の遊離が多くみられた(写真35, 41)。

写真37, 39はDHA-Ac 1日20mg 7日間投与した場合のものであるが、mucification 層離断剥脱傾向はさらに著明となり、すでに mucification 層の全く認められない部位も多くみられた。Mucification 層は一部離断した部位でも強いPAS陽性を示し、表層部にみられる空胞内にもPAS陽性物質が認められた。

写真36, 38, 40は産褥2日目の腔上皮であるが、mucification 層はかなりの部分で離断剥脱し、mucification のない基底層の扁平上皮層は肥厚増殖している。Mucification 層はPAS染色で強陽性に染色され、また空胞化が認められる。これらの所見は、DHA-Ac 10mg14日間投与ないしは20mg 7日間投与の場合の組織像のそれに酷似している。

基底層におけるいわば扁平上皮化の肥厚増殖の強い部位では、その層の厚さも形態学的特徴も、正常の一般的腔扁平上皮の像にはほぼ一致し、わずかに表面に数層の mucification 層の遺残が認められた。PAS染色では軽度に陽性を示した(写真42, 43, 44, 45)。

なお pseudopregnancy の場合の腔上皮ではある程度の mucification 化とその部位のPAS染色陽性化が認められたが、その程度はDHA 1回1~2mg 7日間投与時の変化に一致する程度の比較的軽度の変化であった(写真46, 47, 48)。

さらに、両側卵巣と共に子宮を全摘除して3週間放置したラットに、DHA-Ac を投与した場合の所見は子宮の存在する場合と同様の所見であった。

#### H. DHA-Ac 投与の子宮体部、頸部、包皮腺、副腎、胸腺重量におよぼす影響

卵巣摘除ラットを3週間放置後、1群6匹3群にわけ、それぞれDHA-Ac 1日2mg14日間投与群、DH

A-Ac 1日10mg14日間投与群、非投与対照群とし、投与終了後屠殺し、子宮体部、頸部、包皮腺、副腎、胸腺の各種臓器の湿重量を測定し、比較した。得られた結果は図17, 18の如くであった。

子宮体部(両側角)の平均重量はDHA-Ac 2mg投与群では $81.7 \pm 16.3$ mg, 10mg投与群では $161.5 \pm 20.8$ mgであり、非投与対照群の $46.0 \pm 1.0$ mgに比し、それぞれ177.6%および351.1%と約2~4倍の肥大を示した。

また、体重100g当りの重量は対照群、2mg投与群、10mg投与群それぞれ20.0, 38.6, 73.9mgで、対照群を1とすれば、2mg投与群は1.9, 10mg投与群は3.7とかなりの増大を示した。

子宮頸部の平均重量では、対照群、DHA-Ac 2mg投与群、10mg投与群、それぞれ $24.5 \pm 1.5$ mg,  $46.3 \pm 13.0$ mg,  $120.0 \pm 18.3$ mgであり、2mg投与群、10mg投与群ではそれぞれ対照群の189.0%, 489.8%とかなり増大した。また体重100g当りの重量はそれぞれ10.7, 21.7, 55.0mgで対照群を1とすれば2mg, 10mg投与群それぞれ2.0, 5.2と著しい増加を示した。

これら子宮の肥大はDHAの作用と共に、投与DHAが一部転換されたとみなされるestrogenの作用も影響しているものと考えられた。

包皮腺 preputial gland は雌ラットにおけるandrogen作用の指標として選ばれたが、本実験における包皮腺平均重量はそれぞれ $28.3 \pm 12.3$ ,  $100.4 \pm 4.0$ ,  $142.8 \pm 12.3$ mgであり、DHA-Ac 2mg投与群、10mg投与群ではそれぞれ対照群の307.9, 504.6%と3~5倍の著増を示した。体重100g当りの重量はそれぞれ12.3, 47.5, 65.6mgで対照群を1とすると2mg投与群、10mg投与群それぞれ3.9, 5.3と著しく肥大した。

両側副腎重量の平均値は対照群では $34.5 \pm 15.0$ mgであったが、2mg投与群では $22.7 \pm 5.0$ mgと34.2%の減少を示し、10mg投与群では $21.2 \pm 2.5$ mgと38.6%の減少を示した。体重100g当りの重量はそれぞれ15.0, 10.7, 9.7mgで対照群を1とすれば2mg, 10mg投与群では0.71, 0.65と重量減少が認められた。

退縮した脂肪組織を除去した胸腺の平均重量は、それぞれ $505.0 \pm 220.0$ ,  $442.8 \pm 131.3$ ,  $271.7 \pm 77.3$ mgであり、2mg投与群では2.3%の減少とほぼ不変であったが、10mg投与群では46.2%の著明な減少を示した。また体重100g当りの重量は、それぞれ220, 210, 124mgであり、対照群を1とすれば2mg投与群では0.96とほぼ不変であったが、10mg投与群では0.56と著減した。

## 考 察

近年、女性の平均寿命の延長に伴って、婦人科臨床面においても postmenopause の研究は重要な研究課題となっている。女性の平均寿命を75才、menopause を50才とすれば人生の1/3は postmenopause の期間となるが、一方、この時期の女性の生理学的 ageing の詳細や、各種ホルモンの動態の意義などについて今日得られている知見は、他の分野に比してかなり乏しく、未解明の点が極めて多い。

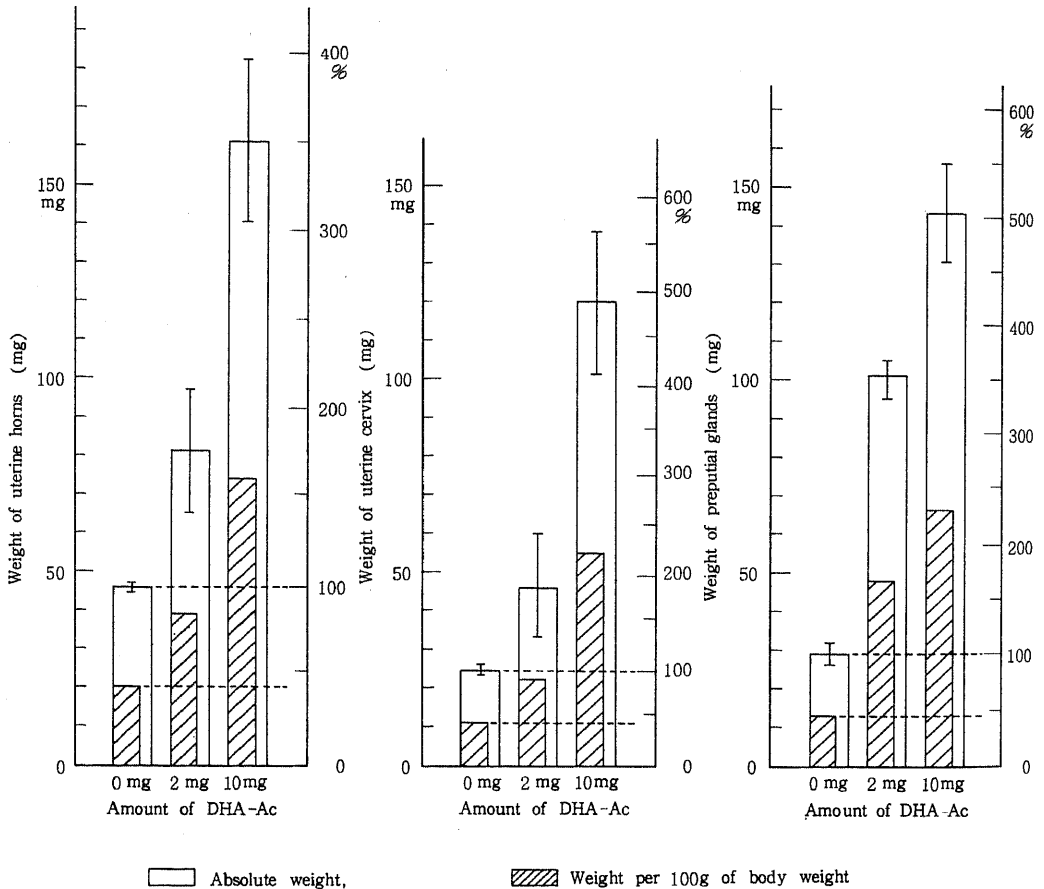
婦人科内分泌面においても、climacterium や postmenopause におけるホルモンの減少や変動の生理的範囲いわば自然老化による変化と病理的状态との境界を明らかにすることに困難を感ずることが多い。ホルモンの場合、病的欠乏状態であればその補給が必要であり有用であろうが、その欠乏ないし減少が生理

的な balance に伴って生じているのであれば、その balance を無視して一つのホルモンを過量に投与することは不良の結果を招来するであろう<sup>30)~32)</sup>。

Postmenopause の状態を単純に卵巣由来の estrogen 欠乏状態と規定したり、従って estrogen レベルを上昇させることが postmenopause の種々の問題をすべて解決する方法であるとする考え方は、postmenopause の生理学的状態を考慮しない単純にすぎる思考方法ではないかと考えられる。いうまでもなく postmenopause の状態は病的状態ではなく、ageing における一つの生理的状态であるのであるから、まずその生理的状态の基礎的研究を充積し、何らかの補給療法を行なうにしてもそれらの基礎面を充分考慮して慎重に進められるべきものであろう。

卵巣機能閉止により卵巣由来の estrogen と progesterone の分泌は消失する。しかし、卵巣および

Fig.17. Effects of dehydroepiandrosterone acetate on weights of the uterus and preputial gland of biovariectomized rats.

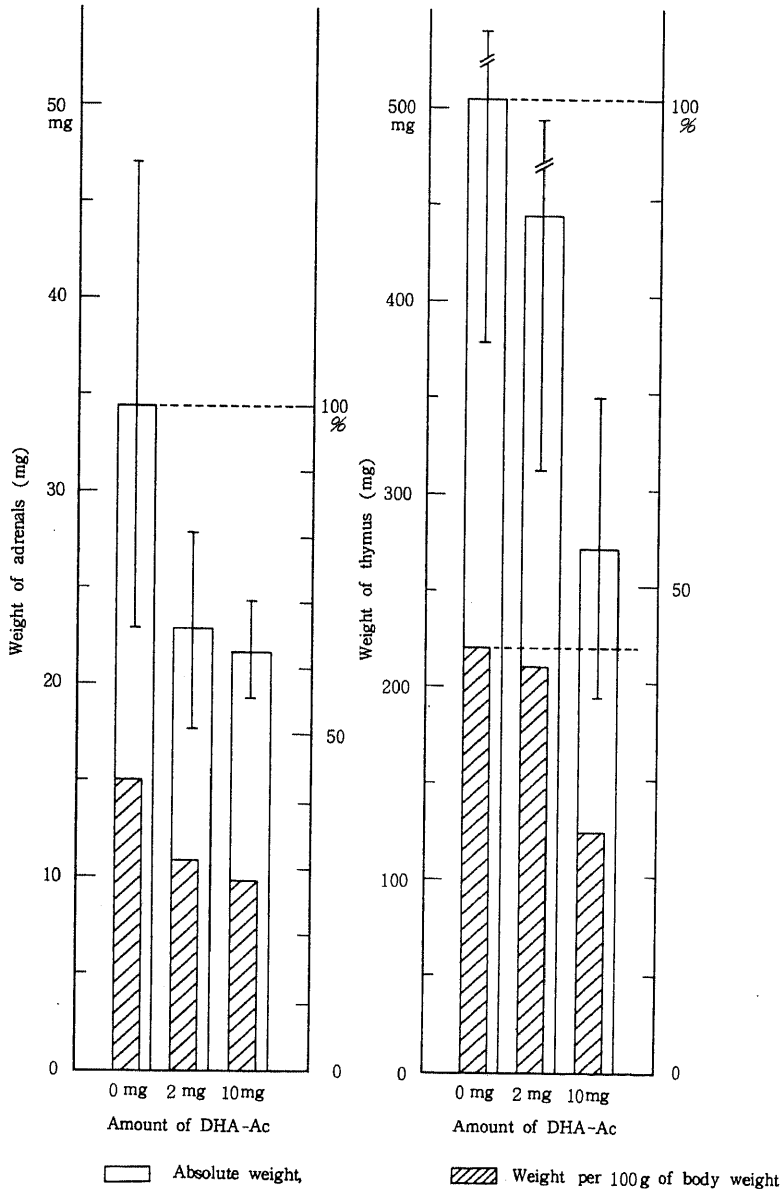


卵巣由来のホルモンは本来種族保存の目的の為に存在するものであるから、これらのホルモンの消失が postmenopause の女性の個体保存に果して悪影響を及ぼしているか否かを俄に判断することは必ずしも容易ではない。種族保存の目的で存在する estrogen や progesterone による負担から解放されたことが、個体保存面に有利に作用している可能性も充分存

在すると思われる。

Postmenopause の25~30年間の性 steroid を中心とした内分泌面を考究する場合、menopause 前後の数年間の変動もさることながら postmenopause 全期間における動態について考察することが大切である。この場合、体重ないしは体表面積の減少に比例して減少するホルモンは、単位体重ないしは体表面

Fig.18. Effects of dehydroepiandrosterone acetate on weights of the adrenal and thymus of biovariectomized rats.



積当りのホルモン分泌量は一定であるから、年齢推移とは無関係なホルモンといえる。ageing に密接な関連性を有するホルモンは age-dependent な変動を示すホルモンである。postmenopause に明らかな age-dependent な変動を示すホルモンに androgen と下垂体性 gonadotropin の 2 者があげられる。女性における androgen の分泌源とくに postmenopause におけるそれは副腎皮質であり、その主要分画は dehydroepiandrosterone (DHA) であり、DHA-sulfate (DHA-S) として分泌されるとされている<sup>33)</sup>。

これら androgen の女性における年齢推移は極めて興味深い特異な動態を示している。われわれの教室における血中 DHA 値および血中 17-KS 値約 130 例の測定の結果では (図 19, 20), 血中 DHA 値は prepuberty 前思春期より急増し、20才前後で著明な peak を示し平均値は約 585ng/dl であり、30才では平均約 380ng/dl と急減する。35才より 55才頃までは平均約 300~325ng/dl とほぼ一定値を保つ。なお、40才代後半より 50才前後にかけては 30才代の値より高値を示す例が少なからず認められる。60才代になると平均値は約 215ng/dl と 50才前後の約 2/3 の値に低下し、その後軽度の漸減を示しているが 70才代でもなお 30才代の約 1/2 の値を保っており、例によっては 30才代の平均値をこえるものもある<sup>10)</sup>。

血中 11-deoxy-17-kotosteroid (17-KS) 値はその約 80% が DHA-S とみなされるが、その年齢推移は prepuberty に急激に上昇し、20才代前半に peak を示し平均値は約 230 $\mu$ g/dl であり、その後年齢と共に減少し、30才約 185 $\mu$ g/dl, 40才約 130 $\mu$ g/dl, 50才約 105 $\mu$ g/dl, 60才約 60 $\mu$ g/dl, 70才約 40 $\mu$ g/dl となっている。40才から 50才にかけての減少 curve はややゆるいが、60才をこえるとかなりの減少を示している。

このような極めて興味深い DHA の年齢推移からも、postmenopause における DHA の生理学的意義、ageing や臨床面との関連性が注目される。一方、DHA に関する基礎的研究とくにその生物学的作用については知見は今日なお極めて乏しく、この面での研究の進歩は婦人科内分泌学、老年期婦人科学の面からも有意義である。

DHA 投与の腔上皮に及ぼす作用についての研究も極めて少ない。ラットとヒトでは腔の構造は多少異なるが、性周期を示すことやホルモンに対する反応などの面で類似点も多く有するのでラットで得られた結果から種々の示唆や指針が得られる。著者の実験では両

図19 血中 Dehydroepiandrosteron (free) 年齢的推移

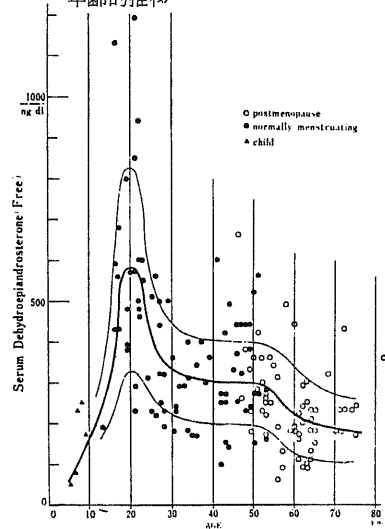
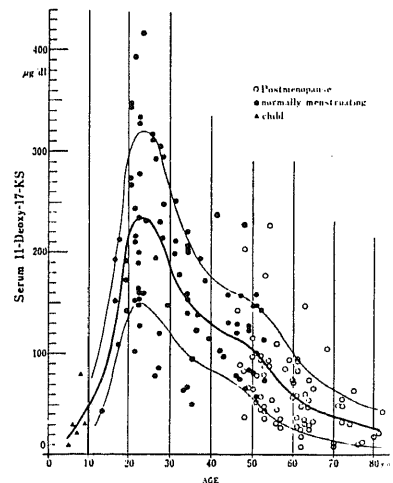


図20 血中 17-Ketosteroid の年齢的推移



側卵巢摘除ラットに DHA-Ac を与えると、萎縮していた 2, 3 層の深層細胞層の最上層部に 1 層の特徴的な背の高い円柱細胞層が現われたが、これはいわゆる superficial columnar cell の復元したものとみなされる。この細胞層は PAS 陽性であり粘液分泌 mucus-secreting を行ない、ラットでは腔の上 1/3 の腔上皮の扁平上皮の最上層部にみられる<sup>34), 35)</sup>。腔の他の部分では認められず、また estrogen 作用が強くなると superficial columnar cell の占める範囲は狭



小化する。これらからも、この細胞層の意義についてはヒトにおける頸管内上皮にやや類似する作用を有するものと推測されるが、これが DHA-Ac 投与により頸管部から伸長して腔上皮を被うのか、あるいは萎縮した深層細胞が DHA-Ac 投与により背の高い円柱上皮に変化するのかが興味のある問題であるが、前記の如く、両側卵巣と子宮体部頸部を全摘出したラットで行なった同様実験でも本実験と同様の結果を得ているので、DHA-Ac 投与により深層細胞自体から superficial columnar cell に変化したものとみなすことも妥当と考えられる。また、これらのことはヒトの頸管内上皮の squamo-columnar junction (S.C.J.) における reserve cell を想起させる<sup>36)</sup>。すなわち、ヒト S.C.J. においては表層に1層の背の高い円柱上皮が並び、その下に数層の円形のいわば腔の重層扁平上皮部の深層細胞に類似した細胞いわゆる reserve cell が存在する。この状態と DHA-Ac が少量作用した場合の両側卵巣摘除ラット腔上皮の像と類似するように思われ、また、reserve cell から頸管円柱上皮が発生するという考え方も、ラットとヒトとの基本的な面での相似性を示唆している。

DHA-Ac が少量作用した場合の腔剝脱細胞像では、有核深層細胞は急激に減少したが、これは superficial columnar cell によって表層を被覆されたため、深層細胞の剝脱が激減したからであろう。

ラット腔剝脱細胞採取には、少量の生理的食塩水を入れたピペットを腔深部まで入れまず食塩水を腔内に注入してから再び吸引して細胞採取を行なっているから、得られる細胞は腔深部のみならず腔全長にわたっての剝脱細胞が得られる。腔の下1/3の部分の上皮は腔前庭部の上皮に類似し、相当強く角化した重層扁平上皮で被われ、DHA-Ac 投与によっても mucification はみられなかった。組織学的に角化傾向の増大も認められなかったが、DHA-Ac 投与により、まず有核深層細胞の減少と無核角化細胞の増大がみられたことは、一には上記の如く superficial columnar cell の被覆により深層細胞の剝脱が減少したためと考えられるが、さらに DHA-Ac の投与に、腔の角化部分の角化傾向あるいは剝脱傾向を増大させる作用があることを暗示しているのかもしれない。

このように DHA-Ac 投与により腔に生ずる変化は、部位によって異なる。このことは腔細胞がその部位によりホルモンに対する感受性や作用態度が異なることを示しており、ホルモンの作用機序の面からも興味深い事実である。

DHA-Ac の作用量がさらに増大すると細胞層は数

層に増殖する。この状態では卵巣非摘除の正常像とほぼ同様の組織像を示している。すなわち DHA-Ac を一定量投与することにより、卵巣摘除による萎縮像は正常像に回復する。

さらに増量すると、細胞層はさらに増殖し、また表層に近い細胞から mucification がおこりはじめる。mucification が始まると細胞は2~3倍に膨大し、順次、深部の隣接した細胞にも同様の変化がおこる。この変化は DHA-Ac の作用量の増大と共に表層より深層に漸次伝播し増強される傾向が認められた。このような変化は正常性周期の腔上皮には認められなかったが、妊娠時や pseudopregnancy 時の腔上皮には同様の mucification がみられた。妊娠時や pseudopregnancy 時に主に作用している steroid は progesterone であるが、 $C_{19}$ -steroid である DHA を投与した場合、これが  $C_{21}$ -steroid である progesterone に生体内で convert することはまずないとみなされるから、腔上皮に及ぼす作用が  $C_{19}$ -steroid の場合も  $C_{21}$ -steroid の場合も同様であるといえることになる。このことは腔上皮細胞に及ぼす steroid の作用機序を考究する上で重要な事項と考えられる。さらに progesterone が作用する場合は progesterone 単味では典型的な mucification はおこらず、estrogen に priming されて始めて典型的な像を呈するのにかかわらず、DHA 投与の場合は DHA 単独投与により典型的な mucification を伴った妊娠時の像と同様な像を発現することは一見奇異なこととさえいえる。このことから、妊娠時や pseudopregnancy 時の腔上皮に関する各種研究については、妊娠や pseudopregnancy 状態にする煩雑な操作を省略して、DHA-Ac を投与することによりそれらに代行することが可能と考えられる。また、DHA-Ac の投与量や投与日数を増大することにより、産褥時の変化と同様の経過の腔上皮状態を現出せしめるのでそれらの研究にも利用しうるのであろう。

DHA-Ac の作用量が増大すると中層細胞の細胞間結合は粗となるが、その面についての当教室における電顕的観察では下記の如くであった。DHA-Ac 1日5mg 7日間投与した場合、腔上皮最表層では細胞質内に粘液様物質が充満し、細胞表面の一部には microvilli の欠損部が認められ、その部位では細胞膜は菲薄化し腔腔内へ膨隆突出する像が認められた。中間層では細胞間の interdigitation 交互嵌入が認められ、desmosome 接着斑の減小傾向があり、細胞間の離開傾向が認められ、その傾向は表層に近づくほど強く

なった。

細胞質内の粘液様物質の増大のため核は下方に圧排され扁平化し、mitochondria, Golgi-apparatus, rough endoplasmic reticulum 粗面小胞体などの organelle も側方に圧排された像を呈した。粘液様物質を含む空胞が互に隔合して増大するものと考えられた。基底層の1~2層の細胞では粘液顆粒は認められず、細胞間結合はよく保たれていたが、organelle は対照に比しよく発達していた<sup>37)</sup>。

DHA-Ac 投与による腔上皮細胞の強い mucification とそれに伴う核濃縮、細胞剥脱増強などは、扁平上皮の悪性腫瘍に対するこれら steroid hormone の臨床応用の可能性も示唆するものと思われる。ただ、投与量によっては投与 DHA-Ac が一部 estrogen として作用することもあるとみなされるのでこのような場合も投与量の問題は重要である。

DHA-Ac を投与した場合、生体内において esterase により free DHA となり、 $\Delta_4$ -androstenedione を経て testosterone に convert される。

Ladinsky らは testosterone propionate (TP) をラットに投与した場合に mucification は認められたが細胞増殖は認められなかったと報告しており、また TP は diethylstilboestrol の増殖作用に拮抗的に作用したと述べている<sup>38)</sup>。

臨床婦人科内分泌の面で testosterone の投与はいくつかの好ましくない点を有している。それは testosterone の有する強い男化作用や水分蓄溜作用などであり、女性に長期連用した場合、多毛、音声低下、acne、体重増加、ときには心不全を招来する。また、ホルモン投与においては注射剤より内服剤の方が臨床応用面で使用しやすいが、現在適当な Androgen の内服剤はない。一時使用された 17 $\alpha$ -methyl-testosterone はしばしば重篤な肝障害をおこす危険性があると報告されている<sup>39,40)</sup>。

その点、DHA は男化作用が極めて少なく、一方 anabolic 作用を有し、ヒトに投与した場合も肝機能に障害を与えず、また内服連用の可能性の大きい steroid hormone である。また、各種ホルモン療法、とくに補給療法 replacement therapy においては、終末作用ホルモンの適量を balance 良く投与することは臨床面で必ずしも容易ではなく、とかく過量ないしは過少となることが多い。そのような場合、steroid hormone の pathway の中間に pre-hormone として存在する DHA を投与する療法は、終末作用ホルモンの precursor を補給するのであるから、代謝のかなりの部分をその生体内の内分泌環境

の状態に依存することとなり、従って過量の終末作用ホルモンを投与した場合のような危惧は少なくなるものとみなされる。このような面からも DHA-Ac の婦人科臨床面における応用の可能性は大きいものと思われ<sup>41,42)</sup>。

DHA-Ac を投与した場合、生体内で代謝され、androgen としては testosterone, androsterone, etiocholanolone などに convert されてその統合作用として効果を現わしているものであろう。DHA-Ac 1日50mg 4日間閉経後女性に投与した場合、尿中 DHA 分画は投与前の0.2~0.3mg/日から、投与後第2日では0.5~1.5mg/日、第4日では2~4mg/日と激増し、etiocholanolone 分画もほぼ同様の増加を示す。androsterone 分画はそれらの約1/2程度の増加を示す<sup>3)</sup>。DHA が直接的な生物作用を有するか否かを知ることは必ずしも容易ではなく、またその化学構造から、すなわちA環に2重結合のないことや C<sub>3</sub> の位置に keton 基のないことなどから、DHA は強い生物作用を示さないように思われるが、一方、血中には free DHA は常に存在し尿中にもその形で排泄されている。分泌直後から free の状態で存在し、そのままの形で、あるいは conjugate の形で尿中に排泄される steroid は一般に生物作用を有するから、DHA もそれ自体何らかの生物作用を有している可能性も否定しえないと考えられる。

Progesterone の単独投与ではそれがかなりの量の場合でも、DHA-Ac に比し相当微弱な変化しか示さなかったが、progesterone に少量の estradiol を添加すると DHA-Ac 投与時とほぼ同様の像を示した。一方、著者の別の実験においては、DHA-Ac 10 mg 投与による mucification 像はこれに1 $\mu$ gの estradiol を添加すると消失し、estrogen 特有の重層扁平上皮化が生じた。

DHA-Ac が単独で典型的な像を呈することは、DHA ないしは testosterone が単味でそのような作用を有しているのか、あるいはその一部が aromatization enzyme により estrogen となり priming したためであろう。いずれにしろ DHA-Ac の 10<sup>-4</sup> の量の estrogen も mucification においては antagonistic に作用し、この点が progesterone と異なる点の一つといえる。progesterone の場合もその metabolism の pathway からは estrogen を生ずる可能性があるが、その産生量は negligible とみなされる。

DHA-Ac 1日量5~10mgを14日間投与すると mucification 細胞層は大きく剥脱しはじめる。上記

の少量の estradiol 投与により DHA-Ac 投与による mucification 作用が消去されるという著者の実験を考え合せると、DHA-Ac 投与量増大による mucification 細胞層の剥脱と重層扁平上皮化は、投与 DHA-Ac の一部が estrogen に convert されて作用したものと考えられる。その傾向は、DHA-Ac 投与量が増大するほど著明となる。

Steroid hormone に対する感受性には種族差があり、ヒトとラットではかなり異なるが、一般にラットではヒトの場合よりかなり弱く大体1/10~1/30であることが多い。すなわち、単純な体重当りや体表面積当りの換算では不適當である。本実験から DHA-Ac 投与は体重200~300gのラットに1回5mg程度の投与が適當と思われた。すなわち15~25mg/kgであり、ヒトではその適當量は0.5~2mg/kg、1日30~100mg、平均50mg程度が適當と推定されたが、この量は女性における DHA の分泌量を考慮した場合も妥当な量とみなされる。また、TP 投与量がヒトでは1日10~30mgであり、ラットでは1~数mgであることや、progesterone 投与量がヒトでは1日20~30mgであり、ラットでは数mgであることから妥当と考えられた。

著者の実験では、DHA-Ac 投与により、腔上皮の肥厚と共に、子宮筋層が著しく肥大したが、これは一応 DHA が estrogen に convert されて作用したものとみなすこともできるが、DHA 自体の筋組織に対する anabolic 作用も可能性として考慮されてよいであろう。婦人科臨床面で不妊と子宮發育不全を合併する患者に、pubertas やその後においても acne をほとんど全くみなかったというものが少なからずある。この時期には一般に血中 DHA は急増するが、このような患者ではその時期における DHA 分泌不全があり、それが子宮發育不全と不妊に関与しているのではないかと考えられる。一方、成熟女性に DHA を投与しても著明な子宮肥大は認められないが、成熟女性に estrogen を相当大量投与しても子宮筋層の肥大が著明に起らないことを考えあわせると、ヒト子宮は20才代のある一定年齢に達すると肥大は停止し、単に estrogen その他の steroid hormone 投与のみでは筋組織は肥大増殖しなくなるものと思われる。一方、ラットは周知の如く性成熟後も体重は増加を続け、性成熟期の2~3倍に達し、子宮も体重増加に伴って肥大を続け、その体重比はほぼ一定である。このような観点からみると、ラットの子宮は、ヒトでは成長期すなわち pubertas の時期の子宮に類似しているとみなされる。ヒトでは puber-

tas に estrogen その他の sex steroid を投与する機会はほとんど全くないが、もしこの時期に estrogen あるいは DHA を投与すれば子宮筋は肥大増殖するものと推測される。

DHA-Ac 投与時の剥脱細胞像では、投与後角化細胞の占有率が増大し、その最高値は1日投与量1mgでは79%、2mgでは88%、5mgでは92%、10mg投与では93%と、投与量の増大と共に高くなっている。このことは DHA-Ac の投与量の増大と共に estrogen 作用の増加することを示唆している。mucification のおこっている部分では角化細胞は認められないから、この変化は DHA-Ac 投与によりその一部が estrogen に convert され、mucification の起こっていない腔入口部に近い部分の角化が増強された結果と考えられる。

DHA-Ac 1日1mg投与の場合、投与開始後角化細胞は徐々に増加し、投与10~14日後も平均70%程度に止まっているが、これはこの程度の DHA-Ac 投与量では estrogen へ convert する量もさほど多くなく、また緩徐に estrogen が増量することを意味していると思われる。また、mucification の範囲もなお狭小であることも示唆している。2mgでは角化細胞占有率は7~8日目に peak に達し、その後は漸減してゆくが、これは投与量が増大するに従って非 mucification 部位の角化が強くなると共に、mucification 部位の面積が増大し、次で有核の mucification 細胞の一部が剥脱し、結果的に角化細胞占有率が減少していくためであろう。同様に5mgでは10日目頃から急激に減少し、10mgでは投与3日目頃から著減しはじめ7日以降では有核細胞が半数以上を占るに至っているが、これらは剥脱した mucification 細胞の増加によるものとみなされる。剥脱細胞像の background も clean でなく多量の粘液でいわゆる dirty な状態を示しているが、mucification 細胞からの内容物の腔内放出の結果と解される。以上のようにみれば、剥脱細胞像所見の投与量や投与日数による変動はよく理解され、また腔上皮の組織像とも一致する。

Progesterone 投与の場合も軽度の角化細胞の増加が認められたが、40~50%以下であり、DHA-Ac の場合に比し相当小さかった。この場合も progesterone の一部がごく少量の estrogen に convert してこのような結果を生じたものと思われる。腔上皮の mucification 細胞の内容物については主に mucopolysaccharide あるいは mucoprotein として検索されていたが、近年その主要成分に sial

酸を含むいわゆる sialomucin が含まれ、腔上皮内の sial 酸濃度と組織化学的にみた mucification の程度とはよく平行するとする知見が得られており、それらについての estrogen, progesterone, prolactin などの影響が検討されてきている<sup>(43)(45)</sup>。これら腔、子宮など性器における mucopolysaccharide の消長の考究は<sup>(46)(47)</sup>、その内分泌環境による変化や aging との関連性、生理学的意義などの面から今後さらに重要性を増すものと考えられる。

### 総 括

Dehydroepiandrosterone acetate (DHA-Ac) を投与した場合、両側卵巢摘除ラット腔上皮に生ずる変化を、腔内剥脱細胞像の経日的変化所見および腔上皮の組織学的所見から検索し、DHA-Ac の各種投与量における所見、子宮全摘除の場合の所見、妊娠時、産褥時、偽妊娠時、progesterone 投与量の所見などを相互に比較検討し、種々考察を加えた。

両側卵巢摘除ラットに DHA-Ac 1 日量 1 mg を連続投与すると、7 日目ですでに表層円柱上皮 superficial columnar cell の回復がみられ、14 日目では細胞層の増殖と軽度の mucification 像が認められた。この傾向は 2 mg、5 mg と 1 日投与量の増加と共に増強され、腔上皮の厚径は増大した。1 日 2 mg 14 日間あるいは 1 日 5 mg 7 日間投与で mucification は極大となり、それ以上の投与では逆に mucification 傾向は減弱した。腔上皮の厚径は 1 日 5 mg 14 日の場合に最大となり、それ以上の投与量では厚径は減少した。

DHA-Ac 投与時の腔内剥脱細胞像の経日的変化については、1 日 1 mg 投与では投与後角化細胞の占有率は急増し数日で 50% をこえるが、まもなく増加率は減弱し 10~14 日後でも 70% 程度に止まった。2 mg に増量すると投与第 1 日目で全体の約 65% が角化細胞となりその後も増加し 7 日目には平均 88% に達したが、これを peak としてその後は漸減した。5 mg 投与では第 1 日目の角化細胞占有率は平均 75% と急増し、第 7 日目前後では平均約 90% と peak に達し、その後は減少した。10 mg 投与では、第 1 日目に平均 93% と急上昇し、その後はかなり急速に低下し、7 日目では約 50% となり、その後は有核細胞が増加した。

両側卵巢と共に子宮摘除を行なった場合の腔上皮においても、DHA-Ac 投与により表層円柱上皮の再生回復がみられた。妊娠第 20 日目の腔上皮の所見は DHA-Ac 1 日 5 mg 7 日間投与した場合の所見に極めて酷似しており、産褥第 1 日目の所見は DHA-Ac 1 日

5~10 mg 14 日間投与した所見に一致している。また、産褥第 2 日目の所見は DHA-Ac 10 mg 14 日間投与ないしは 20 mg 7 日間投与の所見に類似していた。

なお、卵巢を有するラットを機械的刺激により偽妊娠状態にし、deciduoma を形成させた場合の腔上皮の所見は、DHA-Ac 1 日 2 mg 7 日間投与の所見に一致した比較的軽度の変化であり、progesterone 単独投与の場合では、1 日 5~10 mg 14 日間連続投与した場合、細胞増殖は軽度にし認められず mucification は中等度に認められ、DHA-Ac 1 mg 14 日間投与ないしは 2 mg 7 日間投与に相当する程度の所見であった。

DHA-Ac 1 日 5 mg 14 日間、または 10 mg 7 日間以上の連続投与を行なうと、mucification 層の基底部の mucification しない細胞層が 5~7 層に増殖しはじめ、mucification 層の離断剥脱傾向が漸次増強した。

DHA-Ac は、腔上皮に対して一定量以下の投与量の場合には progesterone 同様の作用を呈し、投与量が一定量をこえると estrogen 様の作用を呈し、また外陰に対しては androgen 様の作用を有している。すなわち、DHA-Ac は投与量によりまた作用部位により女性ホルモン様作用と男性ホルモン様作用のいわば bisexual な作用を呈する。

DHA-Ac の腔上皮に対する作用から、老人性腔炎その他閉経後女性における中間代謝性ホルモンとしての臨床応用の可能性が示唆され、その場合の投与量、DHA の生理的意義などについて考察が加えられた。

終りに指導と校閲をいただいた西田教授に感謝し、種々の援助協力をいただいた山田、寺田、林、石川、大崎各教官、岩崎、小杉両技術員に感謝致します。

### 文 献

- 1) Gitman, L. (ed.) : Endocrines and Aging, 305 pp., Springfield, Thomas, C. C., Publ., 1967.
- 2) Engle, E. T. & Pincus, G. (ed.) : Hormones and the Aging Process, 323 pp., N. Y., Acad. Press Inc., 1956.
- 3) 西田悦郎 : 産科婦人科学領域における老年医学的研究, 第 21 回日本産科婦人科学会宿題報告要旨, 189pp., 1969.
- 4) 西田悦郎 : 日産婦誌, 21, 887 (1969).
- 5) de Moor, P. & Heyns, W. : Androgens in Normal and Pathological Conditions, p.54, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1966.

- 6) de Neve, L. & Vermeulen, A. : J. Endocr., 32, 295 (1965).
- 7) Deshpande, N. & Bulbrook, R. D. : J. Endocr., 28, 297 (1964).
- 8) Rosenfeld, R. S. & Hellman, L. : Steroids, 14, 675 (1969).
- 9) Migeon, C. J., Keller, A. R., Lawrence, B. & Shepard, T. M. : J. Clin. Endocr., 17, 1051 (1957).
- 10) 西田悦郎 : Aging, 産婦人科データブック (森山豊編), p.42, 東京, 医学の世界社, 1976.
- 11) 西田悦郎 : 日産婦誌, 18, 383 (1966).
- 12) 西田悦郎 : 日産婦誌, 18, 285 (1966).
- 13) 赤須文男, 西田悦郎 : 産と婦, 32, 627 (1965).
- 14) 西田悦郎 : 日産婦誌, 15, 1151 (1963).
- 15) 中野栄喜 : 十全医会誌, 79, 456 (1970).
- 16) 紺谷昭哉 : 十全医会誌, 77, 494 (1969).
- 17) 紺谷昭哉 : 十全医会誌, 78, 19, 32 (1969).
- 18) 石川久夫 : 日内分泌誌, 39, 447 (1963).
- 19) 赤祖父一知, 富田嘉晶, 荒木克巳, 石川 宏, 西田悦郎 : 日産婦誌, 27, 831 (1975)(会).
- 20) 石川 宏, 大崎勝三, 杉田直道, 西田悦郎 : 日内分泌誌, 52, 518 (1976)(会).
- 21) 西田悦郎 : 閉経後の女性, 現代産科婦人科学大系, 第3巻A, p.269, 東京, 中山書店, 1970.
- 22) Papanicolaou, G. N. : Science, 95, 438 (1942).
- 23) Papanicolaou, G. N. : Atlas of Exfoliative Cytology, p.22, N. Y., Commonwealth Fund, 1945.
- 24) Curran, R. C. : Int. Rev. Cytol., 17, 149 (1964).
- 25) McManus, J. F. A. : Staining Methods, p.126, N. Y., Hoeber, 1960.
- 26) Yang, W. H. : Endocr., 82, 423 (1968).
- 27) de Feo, V. J. : Endocr., 79, 440 (1966).
- 28) Idem : Ibid., 72, 305 (1963).
- 29) Everett, J. W. : Nature, 198, 695 (1963).
- 30) Quint, B. C. : Am. J. Obst. Gynec., 122, 498 (1975).
- 31) Smith, D. C., Prentice, R., Thompson, D. J. & Herrman, W. L. : N. Engl. J. Med., 293, 1164 (1975).
- 32) van Keep, P. A., Greenblatt, R. B. & Albeaux-Fernet, M. (ed.) : Consensus on Menopause Research, p.44, Lancaster, MTP Press Ltd., 1976.
- 33) Baulieu, E. E., Corpechot, C., Dray, F., Emiliozzi, R., Lebeau, M. -C., Mauvais-Jarvis, P. & Robei, P. : Recent Progress Hormone Res., 21, 411 (1965).
- 34) Smith, E. M. & Calhoun, M. L. : The microscopic Anatomy of the White Rat, p.141, Ames, Iowa State Uni. Press, 1968.
- 35) Barker, T. E. & Walker, B. E. : Anat. Rec. 154, 149 (1966).
- 36) Hellman, L. M., Rosenthal, A. H., Kistner, R. W. & Gordon, R. : Am. J. Obst. Gynec., 67, 899 (1954).
- 37) 杉田直道, 石川 宏, 寺田 督 : 十全医会誌, 84, 575 (1975)(会).
- 38) Ladinsky, J. L., Gruchow, H. W. & Pechham, B. M. : J. Endocr., 41, 161 (1968).
- 39) Kory, R. C., Bradley, M. H., Watson, R. N., Callahan, R. & Peters, B. J. : Am. J. Med., 26, 243 (1959).
- 40) Wernze, H. : Dtsch. Med. Wschr., 85, 2237 (1960).
- 41) Baird, D., Horton, R., Longcope, C. & Tait, J. F. : Perspectives in Biol. & Med., p.384, Spring, 1968.
- 42) Emmens, C. W. : J. Endocr., 2, 444 (1941).
- 43) Warren, L. & Spicer, S. S. : J. Histochem. Cytochem., 9, 400 (1961).
- 44) Kennedy, T. G. & Armstrong, D. T. : Endocr., 90, 815 (1972).
- 45) Carlborg, L. G. : Endocr., 78, 1093 (1966).
- 46) Gibbons, R. A. & Roberts, G. P. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 106, 218 (1963).
- 47) Zachariae, F. & Thorsoe, H. : Hormonal control of acid mucopolysaccharides in the female genital tract. In : Asboe-Hansen, G., ed., Hormone and Connective Tissue, p.257, Copenhagen, Munksgaard, 1966.

#### Explanation of plates

Photo 1. Vaginal smear of biovariectomized rat, 3 weeks after ovariectomy, Papanicolaou stain.

Photo 2. Higher magnification of Photo 1.

**Photo 3.-4.** Effect of DHA-Ac in the vaginal smear of biovariectomized rat, DHA-Ac 5mg/d.×7d., Papanicolaou stain. Photo 4 : Higher magnification.

**Photo 5.-6.** Section of vaginal epithelia of biovariectomized rat, 3 weeks after ovariectomy, H-E stain. Photo 6 : Higher magnification.

**Photo 7.** Effect of administration of DHA-Ac, 1mg/d.×7d.

**Photo 8.** DHA-Ac 2mg/d.×7d.

**Photo 9.-11.** DHA-Ac 5mg/d.×7d. Toluidine blue stain.

**Photo 10, 13.** DHA-Ac 5mg/d.×7d.

**Photo 12, 14.** DHA-Ac 5mg/d.×7d., PAS stain.

**Photo 15.** DHA-Ac 5mg/d.×7d., PAS stain.

**Photo 16.** Progesterone 5mg/d.×14d.

**Photo 17.** Progesterone 10mg/d.×14d., PAS stain.

**Photo 18.** DHA-Ac 5mg/d.×7d.

**Photo 19.** DHA-Ac 5mg/d.×7d., PAS stain.

**Photo 20.-21.** 20th day of pregnancy.

**Photo 22.** DHA-Ac 5mg/d.×7d.

**Photo 23.-24.** 20th day of pregnancy.

**Photo 25.-27.** DHA-Ac 5mg/d.×14d.

**Photo 28, 29.** DHA-Ac 10mg/d.×14d.

**Photo 30.** DHA-Ac 5mg/d.×14d.

**Photo 31.** 1st day of puerperium.

**Photo 32.-33.** DHA-Ac 10mg/d.×14d.

**Photo 34.** 1st day of puerperium, Azan stain.

**Photo 35, 41.** DHA-Ac 10mg/d.×14d.

**Photo 36.** 2nd day of puerperium.

**Photo 37.** DHA-Ac 20mg/d.×7d., PAS stain.

**Photo 38, 40.** 2nd day of puerperium, PAS stain.

**Photo 39.** DHA-Ac 20mg/d.×7d., PAS stain.

**Photo 42.** DHA-Ac 20mg/d.×7d.

**Photo 43.** DHA-Ac 20mg/d.×7d., PAS stain.

**Photo 44.-45.** DHA-Ac 10mg/d.×14d.

**Photo 46, 48.** Pseudopregnancy.

**Photo 47.** Pseudopregnancy, PAS stain.

### A b s t r a c t

Studies were made on the effects of administration of various doses of dehydroepiandrosterone acetate (DHA-Ac) on the vaginal epithelia of biovariectomized rats. Biovariectomized animals were given daily injection of various doses of DHA-Ac and progesterone (PG) for 1 or 2 weeks. Treatment was started 3 weeks after the biovariectomy.

DHA-Ac was used in doses of 1, 2, 5, 10 and 20 mg/day, and PG was used in doses of 2, 5 and 10 mg/day. Several animals were hysterectomized and biovariectomized simultaneously.

Changes in vaginal epithelial thickness were determined, and morphological changes in vaginal epithelia and daily patterns of exfoliated vaginal epithelial cells were observed.

The results obtained were compared with the vaginal epithelia of rats in pregnancy, puerperium and pseudopregnancy.

Daily vaginal smear patterns showed characteristic changes after administration of DHA-Ac. The average value of acidophilic index (A.I.) of the vaginal smear increased from 10% to 50% on the 2nd day and was approximately 70% on the 14th day from the beginning of the administration of daily doses of 1 mg.

After the administration of daily doses of 2 mg of DHA-Ac, A.I. increased 65% on the 1st day, and reached the maximum value of 85% on the 7th day, and

decreased gradually, and was 60% on the 14th day. Dose of 5 mg DHA-Ac induced a rapid increase of A.I., and the mean value of A.I. was approximately 75%, 90% and 55% on the 1st, 7th and 14th day respectively. After the daily injection of 10 mg DHA-Ac the mean A.I. remarkably rose to a peak, approximately 93%, on the 1st day, and diminished rapidly to the level of 50% on the 7th day, and to 20% on the 14th day.

Superficial columnar cells were observed again after the administration of DHA-Ac. DHA-Ac had remarkable effects both on cell proliferation and on mucification of vaginal epithelia. The action of DHA-Ac was greater than that of PG.

Appearances in vaginal epithelia after administration of 5 mg/day of DHA-Ac for 1 week, of 5 mg/day for 2 weeks, and of 10 mg/day for 2 weeks were similar to those on 20th day of pregnancy, on 1st day, and on 2nd day of puerperium, respectively.

A new therapeutic possibility of DHA-Ac, the optimum dose, and effects of DHA-Ac on weights of several organs were discussed. It was suggested that DHA had a combined androgenic and estrogenic, so-called bisexual activity, and had beneficial effects on the atrophic vaginal epithelia.

---