

ステロイドホルモンによる陰扁平上皮の悪性変化

金沢大学医学部産科婦人科学教室(主任 笠森教授)

原 正

(昭和32年9月5日受付)

Malignant Transformation of the Squamous Epithelium of Vagina Due to Steroid-hormone Treatment

TADASHI HARA

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
Kanazawa University
(Director : Prof. Dr. Shugo Kasamori)*

ABSTRACT

Facts have rarely been reported in respect of the relationship of planoepithelial carcinoma in genital organs. We administered several steroid-hormones, each of them simply or some of them together combined. And then we examined the changes in the vaginal squamous epithelium precisely according to the vaginal cycle and histology of the vagina, and at the same time studied in regard to the manner of the fibres of subepithelial connective tissue and especially of the basement membrane. It was evident that androgene treatment especially in combination with estrogene administrations causes atypim of vaginal epithelium accompanied by the destructed basement membrane and atypical transformation of epitheli alcels. And, these changes in the vaginal wall remained continuously for over 30 days after the end of the hormone treatment.

I. 緒 言

性「ホ」と癌との関係について文献を渉猟すると、A. Lipschutz (1950)¹⁾はその著書に重要文献を蒐集すると共に、自己の業績を詳述し、ことに Oestrogen による性器上皮の異型増殖に関し、主として子宮内膜の変化について述べ、また下垂体、性腺関係の破壊に基いて卵巣、卵巣及び副腎腫瘍の発生することを説いているが、扁平上皮癌の発生に関する知見に乏しい。その他 Oestrogen に関し、Lacassagne (1938)²⁾は Dihydroxydeethyl-Stillen によつてマウス、ラッテに乳腺腫瘍の発生率を高めた。Allen (1937)³⁾は発情物質と子宮癌との関係を説き、Piessen (1937)⁴⁾、佐々木 (1938)⁵⁾は「フォリクリン」によつて子宮に発生した癌性変化を報じ、Riehm, H., Stoll, P. (1952)⁶⁾は17年間卵胞「ホ」投与後に発生した子宮体部癌の1例を報告した。

Loel-Suntzeff-Burns (1938)⁷⁾は「エストリン」に

よるマウス、子宮内膜上皮の化成を見たが、癌性変化ではないと報告し、野中 (1937)⁸⁾も卵胞「ホ」長期投与によつて上皮の化成を見たが、癌化ではないと発表し、川越 (1934)⁹⁾も白鼠に Eubestin の長期腔注入を行つて、陰上皮に癌腫様変化を惹起しえたが、真の悪性像ではないと説明した。

最近 H. Husslein-E, Schüller (1955)¹⁰⁾は卵胞「ホ」の長期持続使用は、人子宮体癌の発生を促進することを統計的に肯定している。

Androgen に関しては、Beecham (1943)¹¹⁾、Abel (1945)¹²⁾、Bredigen (1951)¹³⁾は該「ホ」を子宮癌末期の疼痛治療に、或いは腫瘍増殖抑制を目的として使用し、本邦においても坂倉 (1953)¹⁴⁾、増淵 (1953)¹⁵⁾等の同様報告があり、牧野 (1954)¹⁶⁾は Androgen 投与によつて、放射線照射によると同様な変化を腔内容塗抹像に認めた。赤須 (1954)¹⁷⁾は And-

rogen の末期癌における疼痛緩和作用を, Selye の述べた如く, Steroidshormones の麻酔作用に帰し, 組織像では好転なく, 癌細胞はむしろ活性を帯びると述べた. 藤井 (1955)¹⁸⁾ は Androgen 投与による全身状態の改善を, Androgen の蛋白代謝に及ぼす作用に帰し, 女子性器癌に対し Androgen が拮抗的に作用することは認められてはいないと述べている.

Miller (1951)¹⁹⁾ は Androgen によつて生命の延長も, 癌の発育抑制も得られないと報告した. 滋野 (1949)²⁰⁾ は子宮通糸と同時に「テストステロンアセタート」(アモリジン) 注射を行うことによつて, 子宮内膜腺の悪性増殖を15%に発生させた.

緒方 (1954)²¹⁾ は性「ホ」の癌原性につき疑問を持ち, これはむしろ性「ホ」の不調和によつて, 前腫

瘍性変化から腫瘍が発生するにすぎないと述べている.

以上の文献を通覧するに, 性「ホ」と悪性腫瘍との関係を説く文献は少なくないが, 性「ホ」に原因する雌性性器扁平上皮の異型増殖に関する業績は稀である. しかるに人子宮頸癌は子宮癌の90%も占め, 更に頸癌の90%以上は扁平上皮癌であるので, 性「ホ」による性器扁平上皮の悪性変化を攻究することは重要な課題である.

よつて余は, 性「ホ」ことに Androgen による腔扁平上皮の悪性変化の発現如何を動物実験に基いて検討し, この際単に上皮の組織像だけに準拠しないで, 上皮下結合組織維なかでも基底膜の態度を鍍銀法によつて証明しようと企図したものである.

II. 実験材料並びに実験方法

I 実験動物

平均体重 16~20g で腔周期の正常な成熟健常動物を完全に去勢し, 術後10~14日を経て, 腔周期が持続間歇期を示すものを実験に供した.

II 注射材料

1. Oestrogen として

(1) 皮下注射には, Progynon B (Schering : 1cc 中 Oestradiol-Benzoat 0.2~1~5mg 含有) を使用し,

(2) 腔注用として, Progynon C 錠 (Schering) を使用した. 本剤1錠中, Aethinyl-Oestradiol 0.02 mg を含有する. Progynon C 乳液は Progynon C 錠を乳鉢で微細粉末に砕き, これに生理的食塩水を混和して 0.2γ/0.1cc の Althinyl-Oestradiol 乳液を作り, 70度の重湯煮で2時間加熱滅菌し, 2日毎に同一滅菌法を反復して保有し, 使用時毎に振盪混和して注入材料とした.

2. Progestogen として Proluton (Schering : 1cc 中 Progesteron 10mg 含有) を用い,

3. Androgen として Testoviron (Schering : 1cc 中 Testosteron Propionate 10mg または 50mg 含有) を,

4. 両性混合ホルモンとして,

(1) Oestrogen, Androgen 混合剤

Progynon B と Testoviron とを混合し 0.2cc 中 Testoviron 1mg, Progynon B 0.2γ ; Testoviron 1mg, Progynon B 0.02mg ; Testoviron 1mg, Progynon B 0.1mg ; Testoviron 5mg, Progynon B 0.

2γ を含有する混合液4種を作製使用した.

(2) Androgen, Progestogen 混合剤

0.2cc 中 Testoviron 1mg, Proluton 1mg を含有する混合液を使用した.

(3) Oestrogen, Progestogen 混合剤

Peiogynon (Schering, 1cc 中 Progesteron 20mg, Oestradiolbenzoat 2mg を含有) を用い,

(4) イソミタルソーダー (日本新薬, I. M. と略記),

記載によれば, Sodium-isomyl-ethybarbiturate の粉末で, 1アンプルに 0.5g 封入, これを滅菌蒸溜水で 1mg/0.1cc に溶解使用した.

III 注射方法並びに実験操作

1. 各種「ホ」注射は1週3回皮下注射を原則とし, 時として隔日1回, 毎日行つた.

2. Progynon C 乳液, 並びに Testoviron 油液腔注入には, 1回量 0.1cc を滅菌注射筒によつて腔壁の刺戟を避けながら極めて徐々に注入し, 注入終了後は尾部を数分間高位に保持して, 液の流出を防止した.

3. イソミタル・ソーダとテストピロンの併用
テストピロンの注射の前30分と後8時間目, また注射を行わない日は同一時刻に, 1回量 1mg の I. M. を1日2回皮下注射した.

4. 実験期間中 Allen-Doisy 法によつて腔周期を観察した.

5. 皮下注射用「ホ」稀釈液としては, 滅菌製精菜種油を使用した.

IV 組織学的検査法
一定期間観察した実験動物を剖検し、腔を剔出し、10%中性フォルマリン液または Formol-Alkohol 液

にて固定し、P. Mayer の酸性ヘムアラウン重染色法、Tibor pap の鍍銀法を行い、また過沃素酸 Schiff 法 (P. A. S. 染色法) を併用して鏡検した。

III. 実験成績

第1節 対照マウス腔所見

第1項 成熟去勢マウス腔所見

去勢後10~14日を経た成熟マウスの腔内容塗抹像はV期像をなし、肉眼上では腔入口は縮小し、腔上皮の組織像は表層と中層細胞を欠如し、1~2層の萎縮した深層細胞から成り、基底膜は正常で上皮下小円球浸潤は認められない。即ち腔上皮は極度の萎縮像を示している。

第2項 成熟非去勢発情間期マウス腔所見

正常腔周囲を有する非去勢マウスの発情間期の腔内容塗抹像は、粘液、白血球、有核上皮細胞から成るV期像をなし、腔上皮の組織像を検するに、表層細胞は角化することなく弱度に粘液細胞化を示し、深層は萎縮した1~2層の基底細胞から成り、上皮分化度は微弱で、弱度の粘液細胞化を示すことがある。上皮下小円球浸潤は認められず、鍍銀法による上皮基底膜は常態を示している。

第2節 Oestrogen による腔上皮の変化

第1項 成熟去勢♀マウスにおける

プロギノンB注射実験

1. プロギノン少量注射実験

成熟去勢♀マウスにプロギノン B 0.1cc (0.2γ) を1週3回、2週間計6回皮下注射し、腔周期を観察しながら最終注射後24~48時間目に剖検すると、

1) 腔周期は初回注射後3~6日目から発情期をなし、以後剖検に至るまで同期を持続した。

2) 肉眼所見； 腔粘膜は乾燥して光沢なく、腔入口は著明に腫脹している。

3) 組織所見； 表層細胞は中等度~強度(++)に角化し、粘液細胞化(粘化)することなく、中層細胞は7~8層の有核上皮細胞から成り、退行変性または異型増殖はなく、正常増殖を示している。深層細胞は1~2層の基底細胞から成り、正常増殖をなして異型はない。上皮分化度は全く正常である。

2. プロギノン大量注射実験

成熟去勢♀マウスにプロギノン B 0.02~0.1~0.5 mg 宛1週3回、2週間計6回皮下注射し、腔周期を観察しながら、最終注射後24~48時間目に剖検した。

この間に腔周期は初回注射後3~5日目から発情期に入り、その後剖検時まで持続した。腔の肉眼的所見は前項の少量注射時におけると同様であった。

組織所見； 表層細胞の角化は(++++)に達し、中層細胞正常像を示すが、0.02mg 及び 0.1mg 注射の各1例において深層細胞の過剰増殖が見られた。上皮の分化は正常である。上皮下小円球浸潤は軽微で、基底膜は各例とも正常である。

第2項 成熟去勢♀マウスにおける

プロギノンC乳液の腔注入実験

(T. 1)

1) 腔周期がV期を持続する成熟去勢♀マウスのプロギノンC乳液注入による腔周期の変遷

整調性周期を反覆する成熟マウスを去勢し、去勢後10~14日を経た、腔周期が完全V期像を持続することを確認して、プロギノンC乳液を1日1回 0.1cc (0.2γ) 宛毎日注入を持続しながら、7~14~21時間腔周期を観察すると、注入開始後48~72時間目に発情期が現われ、その後注入を停止するまで同期像が持続したが、注入を停止すること48時間目にIII~IV期像が現われ、72時間後にはIV~V期像が認められた。

2) 組織所見

a) 「プロ」C液1日1回 0.1cc (0.2γ) 宛1週間、連日腔注入実験

注入停止後24~48時間目の腔上皮では、表層細胞は(++++)度に角化し、中層細胞は正常像をなすか或いは軽度(++)の過剰増殖を示すが、細胞の異型、退行変性は見られない。深層細胞の増殖度は正常であるが、細胞に弱度(±~+)の異型が認められる。上皮の分化度は正常である。基底膜は正常または疎化し、上皮下小円球浸潤は殆んど認められない。

注入停止後72時間目の腔上皮には、表層細胞には角化を欠き、微な(±)粘液細胞化を示し、中層細胞の増殖度は正常であるが、微弱な(±)異型が認められ、深層細胞の増殖度は正常であるが軽度の異型が見られ、上皮下小円球浸潤は(++++)に現われ、基底膜の疎化が認められる。けれども上皮分化度はほぼ正常であつて、総括的には未だ異型上皮に達しない。

b) 「プ」C 乳液 1日1回 0.1cc (0.2γ) 宛 2 週間、連日腔注入実験

注入停止後24~48時間目の腔上皮では、表層細胞の角化は(++)に達し、中層細胞はやや過剰増殖の像を示すが、細胞異型は見られない。深層細胞の増殖は正常であるが、細胞異型は(±~+++)に認められ、核分裂像も散在する。72時間目の腔上皮では、(1) 表層細胞の角化は(-~±)で、中層細胞の増殖度は正常、深層細胞は過剰増殖を示すが細胞に異型を欠くものと、(2) 中層細胞の増殖は過剰で細胞異型は軽度(+)に現われ、深層細胞の増殖は軽度に亢進し、細胞異型の(+)である例とが認められた。後

者では上皮の乳頭状増殖が著明であつた。上皮分化度は各例共に正常で、基底膜は正常~疎化を示し、破壊像は認められない。

c) 「プ」C 乳液 1日1回 0.1cc (0.2γ) 宛 3 週間、連日腔注入実験

注入停止後24時間目の腔上皮では、表層細胞の角化は中等度(++)で、中層細胞の増殖は亢進しているが異型を欠き、深層細胞の増殖は正常~過剰で異型度は(-~+)を示し、基底膜は正常で、上皮下小円球浸潤は認められない。

48時間目では、表層細胞の角化は(±~+)で、中層細胞の増殖は正常または過剰で、深層細胞の増殖は

第1表 プロギノンの腔注入を受けた成熟去勢マウスの腔所見

動、物 番 号	種 類	腔内注入			最終 注射 時間 (時)	剖 検 時 体 重 (g)	腔 扁 平 上 皮 組 織 像												基底膜			上 円 皮 球 下 浸 潤			
		ホ ル モ ン 種 類	一 回 量	間 隔			総 回 数	表層細胞		中層細胞			深層細胞			上皮分化度			正	疎	破				
								角化	粘化	増殖	粘化	退変	異型	増殖	退変	異型	正	粘					異		
138	去 勢 後 10 日	プ ロ ギ ノ ン C 乳 液 (γ 0.2/ 0.1 cc)	毎 日 一 回	7	24	17	+++	-	++	-	-	-	+	-	±	+	-	-	+	-	-				
139					24	15	++	-	++	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-			
140					24	16	++	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-			
141					48	20	+++	-	++	-	-	-	+	-	+	++	-	-	-	+	-	-			
142					48	19	++	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-			
143					72	18	-	-	+	-	-	±	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-			
144					72	17	-	±	+	-	-	±	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-			
221	去 勢 後 14 日	プ ロ ギ ノ ン C 乳 液 (γ 0.2/ 0.1 cc)	毎 日 一 回	14	24	16	++	-	++	-	-	-	+	-	+	++	-	-	+	-	-				
222					24	17	++	-	++	-	-	-	+	-	+	++	-	-	-	+	-	-			
223					24	18	++	-	++	-	-	-	+	-	+	++	-	-	-	+	-	-			
224					48	15	++	-	++	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-			
225					48	16	+++	-	+	-	-	-	+	-	++	++	-	-	-	+	-	-			
226					48	16	++	-	++	-	-	-	+	-	±	++	-	-	-	+	-	-			
227					72	16	-	±	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-			
228					72	16	±	-	++	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-			
229					去 勢 後 21 日	プ ロ ギ ノ ン C 乳 液 (γ 0.2/ 0.1 cc)	毎 日 一 回	21	24	15	++	-	++	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
230									24	17	++	-	++	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-
231	48	16	±~+	-					++	-	-	-	+	-	±	+	-	-	-	+	-	-			
232	48	16	±~+	-					-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-			
233	72	17	±~+	-					++	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-			
236	72	17	-	-					+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-			

註 (1) 粘化……粘液細胞化
 (2) 退変……退行変性
 (3) 上皮分化
 (正)…正常分化
 (粘)…粘液細胞への分化
 (異)…異型分化

(4) 基底膜 (正)………正常
 (疎)………疎化
 (破)………破壊
 (5) 増 殖 (一)………萎縮
 (十)………正常
 (++)~(+++)…過剰増殖

過剰となり、時として深層細胞は微弱(±)の異型を示した。基底膜は正常で、上皮下小円球浸潤(+)である。

72時間目では、表層細胞の角化度(一~±~+)で、中層細胞増殖は正常ないし亢進(++)し、深層細胞は正常増殖像を示すが弱度(+)の異型が認められ、上皮分化度は何れも正常で異型上皮化は見られない。基底膜は疎化し、上皮下小円球浸潤(±)である。

第3節 Progesterone による膈上皮の変化

成熟去勢♀マウスにおけるプロルトン注射実験

成熟去勢♀マウスに Proluton 2mg 宛1週3回、2週間計6回皮下注射し、膈周期を観察しながら、最終注射後24~48~72時間目に剖検すると、

1) 膈周期では注射開始後剖検に至るまでV期像が持続した。

2) 組織所見；表層細胞、中層細胞は粘液細胞化し、高~短円壜粘液細胞から成り、透明胞体は腫瘍し、濃染長方形核は胞体基底に排圧されている。P. A. S. 染色で粘液細胞体は強陽性に反応し、鍍銀染色による基底膜は正常で、上皮下小円球浸潤(一~±~+)である。よつて上皮の分化度は粘液細胞への分化(粘化)を示している。

第4節 Androgen による膈上皮の変化

第1項 成熟去勢♀マウスにテスト

ピロン少量(0.1~1mg 宛1週3回、2週計6回皮下)注射実験(T. 2)

成熟去勢♀マウスにテストピロン 0.1mg または1mg 宛、1週3回2週間、計6回皮下注射し、膈周期を観察しながら最終注射後24または48時間目に剖検すると、

1) 膈内容塗抹像は注射開始後剖検に至るまでV期像を維持した。

2) 組織所見；表層に角化なく、粘液細胞化が見られた。0.1mg 注射例では表、中層細胞はともに粘化度は(+)で、深層細胞に増殖異型はなく、軽度(±)の粘化が見られた。粘液細胞の P. A. S. 反応は強陽性である。基底膜は正常で上皮下小円球浸潤(一~±)である。

1mg 注射例でも 0.1mg 注射例と同様に、粘化が認められ、表層細胞の粘化度は(±~++)を示し、上皮分化度は粘液細胞への分化である。上皮下小円球浸潤も(一~++~+++)で、基底膜は概ね正常であるが、浸潤強度(+++)の例では疎化を示した。

第2項 成熟去勢♀マウスにテスト

ピロン大量(5mg 宛隔日1回、1~15回皮下)注射実験

1) 膈内容塗抹像所見

第2表に示すように、去勢後10~14日を経て、膈周期が完全に間歇期像を持続した動物にテストピロン 5mg 宛隔日1回、1~15回皮下注射して、膈周期を観察すると、14例中全例に初回注射後48~120時間目に発情期像が現われ、この像は最長7日最短24時間持続し、次いでIV期像に移行するが、この時特異な膈内容塗抹像が現われ、中~深層細胞が多数に出現し、しかも核は比較的大きく、核の形態は不同、重複核の出現或いは胞体の空胞変性が見られた。

2) 組織所見

a) テストピロン 5mg 宛1~2~3回注射例

剖検時に膈周期が発情期を示した動物では、膈上皮表層細胞の角化は(±~++)で粘化なく、中層細胞は増殖し、深層細胞の増殖は強度に達し、軽度の異型と核分裂像の増加が認められたが、上皮の分化度はほぼ正常である。上皮下小円球浸潤(一~±)で、基底膜は概ね無傷であるが、疎化する例も見られた。

b) テストピロン 5mg 宛4~5~6回注射例(F. 27~35)

全例はII~III期を経過したIV~V期に剖検されたので、膈上皮表層に角化なく、上皮の分化は抑制されて、表~中~深の分別は不明となり、上皮は強度に増殖した深層細胞型の細胞だけから成るか、或いは中層に未分化の細胞を混じり、表層には扁平細胞の薄層を有するか、または P. A. S. 染色強陽性の粘液細胞の薄層で被われた例が見られた。よつて上皮の分化度は異型分化(+)を示し、粘液細胞化(±)を合併する例がある。異型核の配列は乱れて増殖像は顕著であり、核分裂像は深、中層はもとより表層にも所々に散在し、主として間接分裂像が見られる。上皮下小円球浸潤は、(±~++)を示し、基底膜は疎化し、時として破壊像を示して上皮の結合織内侵入を認めしめる例がある。

c) テストピロン 5mg 宛9~12~14~15回注射例5例中3例は異型上皮像をなし、表層細胞の粘化度(±~+)を示し、上皮下小円球浸潤は(±~++)であり、基底膜の疎化ないし破壊像が見られる。

しかるに他の2例には異型上皮は見られず、55号動物(5mg×9)では中層細胞は退行変性に陥り、63号動物(5mg×15)の膈内容塗抹像は持続IV期像をなし、

第2表 テストピロンの皮下注射を受けた成熟去勢マウスの腔所見

動物 番号	種 類	注 射		最 終 検 射 時 間 (時)	剖 検 時 体 重 (g)	腔 扁 平 上 皮 組 織 像												基 底 膜			上 皮 球 浸 潤				
		ホ ル モ ン 種 類	一 回 量 (cc)			間 隔 回 数	表 層 細 胞		中 層 細 胞				深 層 細 胞				上 皮 分 化 度								
							角 化	粘 化	増 殖	粘 化	退 変	異 型	増 殖	粘 化	退 変	異 型	正	粘	異	正		疎	破		
2	去勢後	テ ス ト ピ ロ ン 0.1 mg/ 0.1 cc	一 週	6	24	17	-	+	-	+	-	-	-	±	-	-	-	+	-	+			±		
6					24	16	-	+	-	+	-	-	-	±	-	-	-	+	-	+				±	
39					48	18	-	+	-	+	-	-	-	±	-	-	-	+	-	+				-	
46					48	17	-	+	-	+	-	-	-	±	-	-	-	+	-	+				-	
35	去勢後	テ ス ト ピ ロ ン 1mg /0.1 cc	三 回	6	24	19	-	±	+	+	-	-	-	±	-	-	-	+	-	+			±		
26					24	15	-	±	-	+	-	-	-	±	-	-	-	+	-	+				±	
24					48	19	-	+	-	+	-	-	-	±	-	-	-	+	-	+				-	
7					48	17	-	±	-	+	-	-	-	±	-	-	-	+	-		+			±	
64	10日	テ ス ト ピ ロ ン	隔	1	48	17	+	-	±~±	-	-	-	±	-	-	+	±	-	+			+			
66					48	16	+	-	+	-	+	-	±	-	-	+	±	-	-	+				+	
38					2	48	17	±	-	±	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-		+			-
32					3	48	22	-	±	±	-	-	-	±	-	-	+	+	-	-	+				+
37	14日	テ ス ト ピ ロ ン 5mg / 0.1 cc	日	回	4	48	19	-	-	/	/	/	/	±	-	-	±	-	±	+	+			+	
27					5	48	19	-	-	/	/	/	/	±	-	-	±	-	-	+		+			±
28					5	48	20	-	-	/	/	/	/	±	-	-	±~±	-	-	+		+		+	±
30					5	48	20	-	-	/	/	/	/	±	-	-	±~±	-	-	+		+		+	±
33					6	48	19	-	±	/	/	/	/	±	-	-	±	-	±	+	+				±
55					9	48	17	-	-	±	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+				±
56					9	48	15	-	±	/	/	/	/	±	-	-	±	-	±	+		+			±
57					12	48	23	-	±	/	/	/	/	±	-	-	±	-	±	+		+			±
65	14	48	17	-	+	/	/	/	/	±	-	-	±	-	+	+	+				±				
63	15	48	17	±	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+					-			

註 第1表に等し。

組織所見でも発情後期の像を示した。

第3項 成熟去勢♀マウスにおける
テストピロンの腔注入実験

1) 去勢後10~14日を経過した成熟♀マウスにテストピロン1回 0.1cc (5mg) 宛連日または隔日に腔へ注入して腔内容塗抹像を観察すると、続日注入例では注入開始後48~72時間後に角化細胞が出現し、隔日注入例では96~120時間後に同上発情期像を認めしめた。

2) 組織所見； 剖検時に腔周期Ⅲ期像にあるもの(81号動物)はⅢ期像に一致し、表層細胞は(±~±)に角化し、中層、深層細胞の増殖度は正常で、基底膜

も正常、上皮下小円球浸潤は、(±~±)であった。

剖検時Ⅳ腔周期を示した例(68, 69, 70号)の中、深層細胞に弱度の異型を示す例がある。剖検時Ⅴ期の腔周期を示した例では、5mg 宛隔日1回計6回注入され、このとき深層細胞の異型と増殖とは極度に達し、その基底膜は明らかに破壊像を示し、深層細胞の結合織内侵入が認められた。

第4項 成熟去勢♀マウスにイソミ
タル、ソーダ (I. M.) と
テストピロンの併用注射実験

成熟去勢♀マウスにテストピロン1回量 5mg 宛3~6回注射の前30分と後8時間目に、また注射を行わ

ない日に同一時刻に1回量 1mg の間脳遮断剤、インミタルソーダー (I.M.) を1日2回皮下に注射して、

1) 腔周期を観察すると、テストビロン1週3回注射例では、注射開始後96~120時間目に腔内容に角化細胞が出現し、テストビロン単独注射例に比し角化細胞の出現はやや遅延した。続日注射例においても遅延し72~96時間目に角化細胞が認められた。

2) 組織所見； 剖検時にⅢ~Ⅳ腔周期を示した例では、表層は角化し、Ⅲ期は経過して剖検時にV期像を呈した例では表層は粘化(++)し、各例ともに深層細胞に軽度の異型が見られたが、テストビロン単独注射例のように著明な異型上皮を構成した例は見られなかった。このとき基底膜は正常ないし疎化を示し、破壊像は現われなかった。

第5節 両性混合「ホ」による腔上皮の変化

第1項 Androgen, Oestrogen

混合注射実験

1. 成熟去勢♀マウスに混合「ホ」A液 (0.2cc 中テストビロン 1mg とプロギノン 0.1mg 含有) 注射実験

A液 0.2cc を1回量とし、1週3回、計6回皮下注射を行い、腔周期を観察しながら最終注射後24時間目に剖検すると、

(1) 腔周期は72~96時間目から発情期像を呈し、該像は3~5日間持続してIV期像に移行した。

(2) 組織所見； 表層細胞には角化も粘化もなく、3例中2例では深層細胞型細胞の増殖に基く異型上皮が形成され、他の1例では分化した中層細胞を主成分とせる異型上皮が示された。このとき基底膜は疎化または破壊し、上皮下小円球浸潤は強度である。

2. 成熟去勢♀マウスに混合「ホ」B液 (0.2cc 中テストビロン 1mg とプロギノン 0.02mg 含有) 注射実験

B液 0.2cc を1回量とし1週3回、計6回の皮下注射を行い、腔周期を観察しながら、最終注射後24~72時間目に剖検した。

(1) 腔周期は注射開始後72~96時間目に発情期を呈し、4例中2例は6~7日間該像を持続し、その後剖検時までIV期像を維持し、他の2例は剖検するまでⅢ期像を持続した。

(2) 組織所見； 4例中3例(85, 166, 168号)に異型上皮像が認められ、中1例はやや分化した中層細胞を有する異型上皮であった。2例の基底膜は破壊像を示した。

3. 成熟去勢♀マウスに混合「ホ」C液 (0.2cc 中テストビロン 1mg とプロギノン 0.2γ 含有) 注射実験
C液 0.2cc を1回量とし、1週3回計6回、皮下注射を行い、腔周期を観察しながら、最終注射後24時間目に剖検した。

(1) 腔周期は注射開始から剖検までV期像を維持した。

(2) 組織所見； 表層細胞は著明に粘化し、深層細胞の増殖と異型度は高度に達し、上皮下の小円球浸潤も著明となる。基底膜は疎化ないし一部破壊し88号では上皮の未分化異型像が顕著であった。

4. 成熟去勢♀マウスに混合「ホ」D液 (0.2cc 中テストビロン 5mg とプロギノン 0.2γ 含有) 注射実験
D液 0.2cc を1回量とし、1週3回2週間、計6回皮下注射を行い、腔周期を観察しながら最終注射後24, 72時間目に剖検した。

1) 腔周期は注射開始後24~72時間で発情期に移行したが、僅かに1~5日持続し、その後剖検時までIV~V期像を保持し、数例の腔内容塗抹において、異型ないし重複核扁平上皮細胞が証明された。

2) 組織所見； 6例中全例に異型上皮が現われ内2例は未分化異型上皮(170, 173号)で他の4例(114, 115, 171, 172号)は分化異型上皮であった。

未分化異型上皮は幼弱異型上皮の単層から成り、核分裂像が多数に出現し、基底膜の一部に破壊像が見られた。

第2項 Progestogen, Oestrogen

混合「ホ」E液注射実験

1. 成熟去勢♀マウスに Duogynon 0.1cc 注射実験
1cc 中 Progesteron 20mg, Oestradiol-Benzozat 2mg を含有する混合「ホ」Duogynon (Schering) 0.1cc を1回量とし、1週3回、2週間計6回成熟去勢♀マウスに注射し、爾後の腔周期を観察しながら、最終注射後48時間目に剖検した。

1) 腔周期は72時間目から発情期に入り、その後剖検するまで同期が持続した。

2) 組織所見； 剖検時全例はⅢ期にあり、腔上皮の表層は(+~++)に角化し、中~深層細胞の増殖度は正常で、細胞異型は見られない。即ち上皮分化度は正常に行われ、基底膜も健常である。

2. 成熟去勢♀マウスに Duogynon 0.01cc 宛6回注射実験

成熟去勢♀マウスに Duogynon 0.01cc を1回量とし、1週3回、2週間計6回皮下注射を行い、その後

第3表 両性混合「ホ」の皮下注射を受けた成熟去勢マウスの腔所見

動物 番号	種 類	注 射			最終 検 射 時 間 (時)	剖 検 時 体 重 (g)	腔 扁 平 上 皮 組 織 像												基底膜		上 皮 下 浸 潤		
		「ホ」 種 類	一 回 量 (cc)	間 隔			表層細胞		中 層 細 胞				深 層 細 胞				上皮分化度			正		疎	
							角化	粘化	増殖	粘化	退変	異型	増殖	粘化	退変	異型	正	粘	異				
82	去 勢	A 液	0.2	6	24	18	-	-	+	-	-	+	##	-	-	##	±	-	+	+	+		
83					24	19	-	-	/	/	/	/	##	-	-	##	-	-	+	+	+	+	
84					24	16	-	-	/	/	/	/	##	-	-	##	-	-	+	+	+	+	+
85	去 勢	B 液	0.2	6	24	18	-	-	/	/	/	/	##	-	-	##	-	-	+	+	±		
166					24	21	±	-	/	/	/	/	##	-	-	##	-	-	+	+	±	-	
168					72	16	±	-	+	-	-	±	##	-	-	##	±	-	+	+	+	-	-
169					72	18	+	-	+	-	-	-	+	-	-	±	+	-	-	+	+	-	-
87	後 勢	C 液	0.2	6	24	17	-	##	/	/	/	/	##	-	-	##	-	##	±	+	##		
88					24	16	-	##	/	/	/	/	##	-	-	##	-	+	-	+	+	+	
114	後 10 日	D 液	0.2	6	24	20	-	-	/	/	/	/	##	-	-	##	-	-	+	+	##		
115					24	19	-	-	+	-	-	±	##	-	-	##	±	-	+	+	+	##	
170					72	21	-	~±	/	/	/	/	##	-	-	##	-	+	-	+	+	±	±
171					72	19	-	~±	/	/	/	/	##	-	-	##	-	-	+	+	+	±	±
172					72	21	-	±	+	-	-	+	##	-	-	##	+	-	+	+	+	±	±
173					72	18	-	~±	/	/	/	/	##	-	-	##	-	-	##	-	-	-	+
101	日	E 液	0.1	6	48	17	##	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	±		
102					48	16	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	±	-	
110			0.01		24	21	##	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	±	±	
111					24	20	+	-	+	-	-	-	##	-	-	-	+	-	-	+	±	-	
112	F 液	0.2	6	48	19	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	±			
113				48	17	-	+	-	±	-	-	+	-	-	±	-	+	-	+	±	-		
116				48	16	-	+	-	-	-	-	+	-	-	±	-	+	-	+	±	±		

註 A液...0.2cc 中テストビロン 1mg とプロギノン 0.9mg 含有
 B液...0.2cc 中テストビロン 1mg とプロギノン 0.02mg 含有
 C液...0.2cc 中テストビロン 1mg とプロギノン 0.2γ 含有
 D液...0.2cc 中テストビロン 5mg とプロギノン 0.2γ 含有

の腔周期を観察し、最終注射後24時間目に剖検した。

1) 腔周期は注射開始後72~96時間目から発情期に入り、爾後剖検まで同期が持続した。

2) 組織所見； 表層細胞は(+~##)度に角化し、中層細胞は正常に増殖し、細胞に異型なく、深層細胞は正常またはやや過剰増殖し、細胞の異型化は見られず、基底膜は健常で、上皮小円球浸潤度は(-~+)であった。

第3項 Androgen, Progestogen

混合「ホ」F液注射実験

成熟去勢♀マウスに0.2cc 中テストビロン 1mg とプロルトン 1mg を含有する混合「ホ」F液を1回

0.2cc 宛1週3回、2週間計6回皮下注射を行い、爾後の腔周期を観察し、最終注射後24時間目に剖検した。

1) 腔周期は注射期間中並びに剖検時にV期像を示した。

2) 組織所見； 腔上皮の表層は粘液細胞化し、中層細胞に(-~±)の角化が見られ、深層細胞の増殖度は正常であるが、異型は(±~+)に現われた。基底膜は疎化し、上皮小円球浸潤は軽度である。

第6節 Androgen, Oestrogen 混合

注射後長期を経過した腔上皮所見

成熟去勢♀マウスに、Androgen, Oestrogen 混合液

の適量を注射すると、前述のように腔上皮は高度に異型化するが、注射停止後長期に亘つて該像が存続するや否やを検討した。

即ち成熟去勢♀マウスに 0.2cc 中 Testoviron 5mg と、Progynon 0.2γ を含む混合「ホ」液を 1 回 0.2cc

宛、1 週 3 回、2 週間計 6 回皮下注射し、最終注射後 30 日目に剖検して次の所見を得た。

14 例中異型上皮を示すもの 2 例 (14%) 萎縮像 3 例 (22%)、正常分化像 1 例 (7%)、黄体期類似像 (粘液細胞化) 8 例 (57%) を証した。

IV. 実験成績総括並びに考案

以上の実験を総括して、その意義を考察すると、次のようになる。

I. Oestrogen による腔上皮の変化

1. 成熟去勢♀マウスに Progynon B, 0.2γ~0.02 mg~0.1mg~0.5mg 宛 1 週 3 回、計 6 回皮下に注射すると、注射開始後 3~6 日目から腔周期に発情期像が現われ、剖検に至るまで同期は持続した。

少量注射 (0.2γ) では腔上皮は正常に分化し、大量注射 (0.02~0.1~0.5mg) でも同様に正常分化像を示したが、0.02mg 及び 0.1mg 注射の各 1 例即ち 12 : 2 例に深層細胞において、増殖亢進の像が認められた。けれども基底膜は各例とも正常であつた。

2. 成熟去勢♀マウスに Progyuon C 乳液 1 日 1 回 0.2γ 宛 7~14~21 日間連日腔注入を行うと、腔周期は注入開始後 48~72 時間目に発情期に入り、その後注入を停止するまで同期が持続し、注入停止後 48 時間目に III~IV 期像が再現し、72 時後に IV~V 期に移行した。

腔上皮の表層には概ね角化細胞が位し、中層細胞はやや増殖し、深層細胞の増殖は 21 : 4 例に、異型化は 21 : 14 例に認められ、基底膜の疎化は 21 : 12 例に現われた。

II. Progestogen による腔上皮の変化

成熟去勢♀マウスに Proluton 2mg 宛、1 週 3 回、計 6 回皮下注射すると、腔周期は注射開始後剖検に至るまで V 期像を持続した。組織上では腔上皮の表~中層は粘液細胞化し、基底膜は正常であつた。

即ち Progestogen によつて腔重層扁平上皮は重層粘液上皮へと Anaplasie を示したのである。

III. Androgen による腔上皮の変化

1. 成熟去勢♀マウスに Testoviron 少量 (0.~1 mg~1mg 宛) 1 週 3 回、計 6 回皮下注射すると、腔周期は注射開始後剖検に至るまで V 期像を持続して発情期の発現なく、組織上では腔上皮は粘液細胞への分化を示し、基底膜は正常であるが、1mg 注射例で、上皮小円球浸潤の強度のものでは、基底膜の疎化が

認められた。

2. 成熟去勢♀マウスに Testoviron 大量 (5mg 宛) 隔日 1 回計 1~15 回皮下注射すると、

1) 腔周期は 14 例の全例に発情期像を示し、この像は 1~7 日持続し、次いで IV 期像に移行するが、このとき腔内容塗抹像にしばしば巨核ないし重複核扁平上皮細胞が出現する。

2) (5mg 宛 1~2~3 回注射例では、腔上皮は中、深層細胞の増殖と深層細胞の軽度の異型を伴つた正常分化像を示した。

3) 5mg 宛 4~5~6~9~12~14~15 回注射例では、剖検は IV~V 期に行われたので、腔上皮表層における角化は欠如するが、数例において弱度の粘液細胞化が認められ、深層細胞は 10 : 8 例において強度に増殖して中層を占め、ために上皮は異型に分化し、かかる増殖細胞には中等度の細胞異型が 10 : 8 例に出現した。このとき基底膜は 10 : 5 例に疎化ないし破壊し、上皮小円球浸潤もやや顕著である。

3. 成熟去勢♀マウスに Testoviron 5mg 宛連日または隔日に腔注入を行うと、その腔内容塗抹像には各例ともに角化細胞が出現し、組織上では剖検時の腔周期が III 期であつた例では表層は角化し、上皮は概ね正常に分化したが、深層細胞の増殖亢進と細胞異型とは共に 6 : 3 例に、基底膜の疎化ないし破壊も 6 : 3 例に出現した。

4. 成熟去勢♀マウスにイソミタール Na と Testoviron の皮下注射を併用すると、腔内容塗抹像に角化細胞の出現するのがやや遅延し、組織上では上皮細胞の異型化率がほぼ半減した。けれども深層細胞の軽度の増殖と異型並びに基底膜の疎化を伴う例が稀に認められ、更に Androgen の腔注入実験成績に照して、Androgen の腔上皮への作用は中枢遮断によつても完全には除去されないことを識つた。

IV. 両性混合「ホ」による腔上皮の変化

1. Androgen, Oestrogen 混合注射

Androgen, Oestrogen 混合液 A, B, C, D の 4 種を

作製して成熟去勢♀マウスに1週3回、計6回皮下注射すると、

1) A液(1回注射量中に Testoviron 1mg と Progynon 0.1mg を含有)注射例では、注射開始後72~96時に発情期に入り、その後IV期像に移行し、3:2例では深層細胞は増殖亢進と細胞異型とを伴って中層をも占領し、他の1例に分化した細胞を主成分とする異型上皮が現われ、基底膜は全例において疎化ないし破壊像を示した。

2) B液(1回注射量中に Testoviron 1mg と Progynon 0.02mg を含有)注射例では、注射開始後72~96時間目に発情期が現われ、その後Ⅲ~IV期像が持続した。腔上皮深層細胞の増殖と異型化は、4:3例に出現し、4:2例に基底膜破壊像が見られた。

3) C液(1回注射量中に Testoviron 1mg と Progynon 0.2γ を含有)注射例では、腔周期はV期像を維持し、腔上皮の粘液細胞化は著明で、深層細胞の増殖と異型は高度に達し、その1例には未分化異型上皮が見られた。

4) D液(1回注射量中に Testoviron 5mg と Progynon 0.2γ を含有)注射例では、腔周期は注射開始後、24~72時間で発情期に入り、1~5日持続した後にIV~V期に移行した。腔上皮像は6例中全例に異型上皮が現われ、分化型4例、未分化型2例で、基底膜の破壊像は4例に見られた。

即ち Androgen, Oestrogen 混合注射によつて、腔上皮深層細胞の増殖と異型化は、Androgen 単独注射によるよりも遙かに高度に発生した。

V. 結

去勢成熟マウス腔上皮に及ぼす各種性「ホ」の作用を攻究して、次の結論に達した。

I. Oestrogen による腔上皮の変化

1. Progynon B (0.02~0.1mg×6) 皮下注射によつて、腔上皮深層細胞の増殖亢進は12:2例に発生したが、細胞の異型化は出現しなかつた。

2. Progynon C (0.2γ×7-14-21) の腔注入によつて、深層細胞の増殖亢進は21:4例に、細胞の異型は21:14例に、基底膜の疎化は21:12例に認められた。

II. Progestogen (Proluton 2mg×6) の皮下注射によつて、腔上皮の表~中層細胞は粘液細胞化するが、上皮の増殖亢進並びに異型化は起らない。

2. Progestogen, Oestrogen 混合注射

成熟去勢♀マウスに Duogynou (1cc 中 Progestogen 20mg と Oestrodial-Benzozat 2mg を含有) 1回0.01~0.01cc 宛1週3回、計6回皮下注射すると、注射開始後72~96時間目から発情期に入り、その後剖検するまで同期が持続した。腔上皮は正常分化像を示し、基底膜も正常であるが、4:1例に深層細胞の増殖亢進が認められたが、上皮の異型化は全例に欠如した。

即ち Progestogen, Oestrogen 混合注射によつて、腔上皮は正常に分化し、異型化を認めしめなかつた。

3. Androgen, Progestogen 混合注射

成熟去勢♀マウスに F液(1回注射量中に Testoviron 1mg と Prolution 1mg を含有)を1週3回、計6回皮下注射すると、腔上皮は剖検に至るまで、V期像を維持し、組織上では腔上皮の表~中層に粘液細胞が出現し、深層細胞の異型が(±~+)に現われ、基底膜は疎化したが、このとき上皮下小円球浸潤は軽度であつた。

即ち Androgen, Progestogen 混合注射では、腔上皮は粘液細胞化するが、異型上皮は発生しなかつた。

V. Androgen, Oestrogen 混合注射後長期を経過した腔上皮所見、成熟去勢♀マウスに、Testoviron 5mg と Progynon 0.2γ を含む混合液を1回量とし、1週3回、計6回皮下注射し、最終注射後30日目に剖検すると、14例中2例(14%)に異型上皮の存続するのが認められた。

論

III. Androgen による腔上皮の変化

1. Testoviron (0.1~1mg×6) 皮下注射によつて、腔周期に発情期は発現しないが、上皮の表~中~深層に粘液細胞が出現する。

2. Testoviron (5mg×1-15) 皮下注射に際しては、全例の腔周期は1~7日間持続の発情期を経てIV期に移行し、このとき腔内容塗抹像に、巨核ないし重複核を蔵する扁平上皮細胞の出現が認められた。

3. Testoviron (5mg×1-3) 注射例では、上皮は正常に分化し、

5mg×4-15 注射例では、深層細胞は10:8例において強度に増殖して中層を占領し、ために上皮は異型分化を行い、かかる増殖細胞には、中等度の細胞異

型が 10 : 8 例に認められた。このとき基底膜は 10 : 5 例に疎化ないし破壊像を示した。

4. Testoviron (5mg×4-6) 腔注入によつて、腔内容塗抹像には全例において角化細胞が出現し、深層細胞の増殖亢進と細胞異型とは 6 : 3 例に、基底膜の疎化ないし破壊も 6 : 3 例に出現した。

5. イソミタール Na と Testoviron を皮下に併用すると、Testoviron の腔上皮への作用は抑制されるが、完全に阻止されることはない。

IV. 混合「ホ」皮下注射による腔上皮の変化

1. Androgen (1~5mg) と Oestrogen (0.1~0.02 mg~0.2γ の混合液を 6 回皮下に注射することによつ

て、腔上皮深層細胞の増殖と異型化とは、(Androgen 単独注射によるよりも遙かに高度に発生する。

2. Progestogen, Oestrogen 混合注射では、腔上皮は正常に分化し、異型化は起らなかつた。

3. Androgen と Progestogen 混合注射では、腔上皮は粘液細胞化するが、異型化は発生しなかつた。

4. Androgen と Oestrogen の混合注射によつて発生した腔上皮深層細胞の増殖亢進と異型化は、注射停止後 30 日に至るまで 14 : 2 例に存続するのが認められた。

稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師 笠森教授に衷心から深謝の意を表します。

主要文献

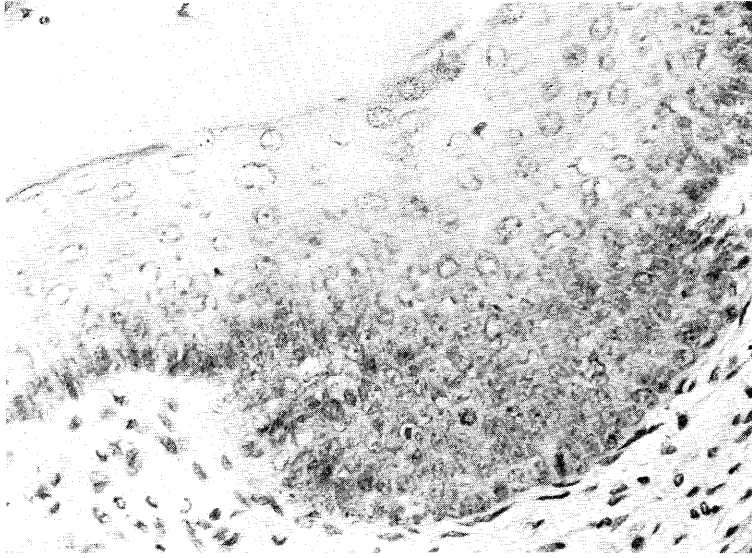
- 1) A. Lipschütz : Steroidhormones a. tumor. (1950).
- 2) Lacassagne : c. r. soc. d. Biol. Paris. 130 ; 9, (1939).
- 3) Allen, E. : Yab. J. Biol. a. Med. 10 ; 565, (1937).
- 4) Picison, H. : Z. Krebsforsch. 46 ; 109, (1937).
- 5) 佐々木 : 癌, 32巻, 229, (1938).
- 6) Riehm, H., Stoll, P. : Geburtsh u. Frauenh 11 ; 982, (1952).
- 7) Laeb, L., Suntzeff, V., Burns, E. L. : Am. J. Gancer 34 ; 413, (1938).
- 8) 野中 : 日本病理学全誌, 27巻 (1937).
- 9) 川越 : 十全会誌, 43巻, 9号 (1934).
- 10) H. Husslein u. E. Schüller : Arch. Gynäk. 187, 1, 3, 20, (1955).
- 11)

- Beecham : An. J. Obst. Gyn. 46 ; 849, (1943).
- 12) Abel : Am. J. Obst. Gyn. 49 ; 327, (1945).
- 13) F. Prediger : Dtsch. Med. Wschr. 76 ; 1078, (1951).
- 14) 坂倉他 : ホルモンと臨床, 1巻, 2号 (1953).
- 15) 増淵仙 : 産婦の世界, 5巻, 11号 (1953).
- 16) 牧野 : 産婦の世界, 6巻, 6号 (1954).
- 17) 赤須 : 産婦の世界, 6巻, 2号 (1954).
- 18) 藤井 : 産婦の世界, 7巻, 9号 (1955).
- 19) Miller, N. F. : Am. J. Obst. Gyn. 61 (3) ; 582 (1951).
- 20) 滋野 : 日産婦会誌, 44巻, 3号 (1949).
- 21) 緒方 : 綜合臨牀, 2巻, 9号 (1954).

原 論 文 附 図 (1)

第 1 図

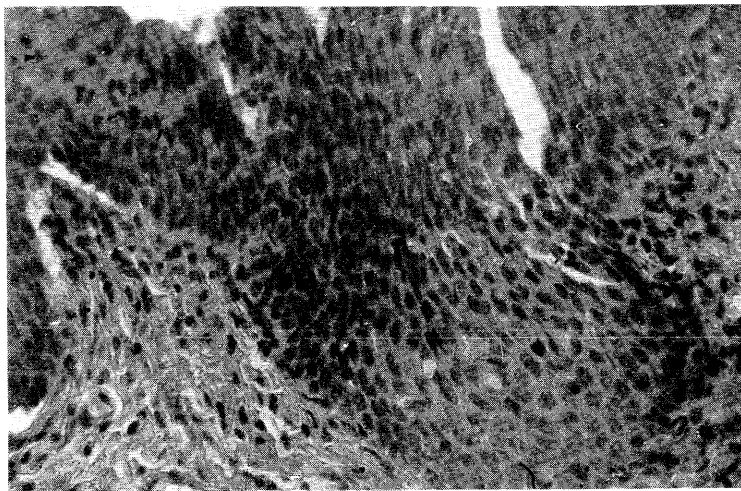
プロギノン 0.2 γ ×14日の腔注入を受けた成熟去勢マウスの腔上皮



表層は厚い角化上皮より成り、深層は多数の核分裂像を含ね異型上皮が部分的に発生している。T. Pap 染色では基底膜の疎化を認めた。(H.E. × 300)

第 2 図

テストビロン 1 mg+プロギノン 0.2 γ ×6日の皮下注射を受けた成熟去勢マウスの腔上皮

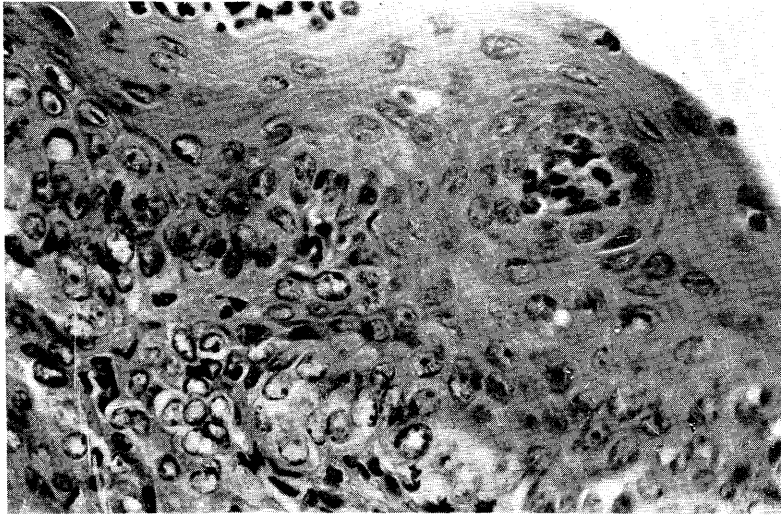


腔上皮は著明に増殖し、未分化異型上皮の像を呈している。(H.E. × 300)

原 論 文 附 図 (2)

第 3 図

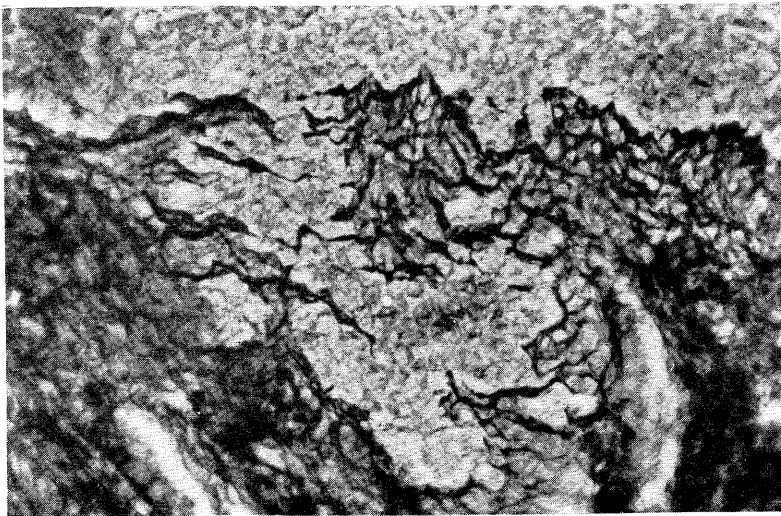
テストビロン 1mg+プロギノン 0.1×6日の皮下注射を受けた成熟去勢マウスの脛上皮



脛上皮は異型に増殖し、深層細胞は強度に増殖し乍ら分化し上皮と結合織の境界は全く不明である。(H.E. × 300)

第 4 図

第 3 図の T. pap 染色像



被蓋上皮下の基底膜は著明に破壊され、増殖上皮はその裂口より結合織内に乱入している。(T. Pap × 300)