

女性における血中Dehydroepiandrosteroneの動態に関する研究

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	http://hdl.handle.net/2297/8877

女性における血中 Dehydroepiandrosterone の 動態に関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 西田 悦郎 教授)

(指導: 赤祖父一知助教授)

荒 木 克 己

(昭和55年11月29日受付)

本論文の要旨の一部は第27回日本産科婦人科学会総会 (1975年, 京都), 1st International Congress on the Menopause (1976年, La Grande Motte, France), 第30回日本産科婦人科学会総会 (1978年, 東京), 第51回日本内分泌学会総会 (1978年, 東京) において発表した。

女性においては, 男性のほゞ 2/3 の量の androgen が分泌されており, そのほとんどすべては副腎皮質由来で, 主要成分は dehydroepiandrosterone (DHA) である。また, DHA はその硫酸抱合型 sulfate ester である DHA sulfate (DHA-S) の形で副腎皮質から分泌されるとされている。

DHA の女性における生理学的意義としては, 前思春期 praepubertas ないし思春期における性毛・腋毛の発生, acne の発生, 骨成長などに及ぼす影響,¹¹⁻¹¹⁾ DHA より estrogen への転換, testosterone の前駆物質 precursor としての役割¹²⁾⁻²⁰⁾ などがあるが, このような物質がなぜ副腎皮質から分泌されるのか, DHA 分泌が ACTH に支配されている意義は何かなど不明な点が極めて多い。

さらに, 婦人科臨床面においては, ある種の卵巣機能異常の場合に血中 DHA および DHA-S の動態に変化がみられる。たとえば, Stein - Leventhal 症候群や多嚢胞性卵巣 polycystic ovary の患者では血中 DHA, DHA-S は異常高値を示す。²¹⁾ また, 先天性副腎過形成 congenital adrenal hyperplasia や副腎癌などで血中 DHA 濃度が高値の場合に多嚢胞性の卵巣腫大がみられることがある。¹²⁾⁻²⁴⁾ これらの成因, 因果関係の詳細についての現在の知識はさほど多くはない。Addison 病では cortisol の分泌低下と共に血中 DHA 値も低下し¹⁾, 女性では全身症状とともに, 卵巣

機能の低下, 不妊, 無月経, 性毛・腋毛脱落などがおこる。これらは DHA を始め副腎性 androgen の欠乏と密接な関係にあるものとされ, DHA と卵巣機能との関連性が示唆されている。況下垂体前葉機能低下症や無脳児では血中 DHA, DHA-S 値は低下しているが, これは ACTH の欠除によるものとみなされている¹²⁾⁻²⁾。このように DHA の動態は, 婦人科臨床面とくに卵巣機能および形態学的変化との関連性においても密接な影響を及ぼしている。

女性における血中の遊離型の DHA と抱合型である DHA-S との関係については, 遊離型 DHA はその大部分が副腎皮質から分泌され, 一部は卵巣から分泌されるが¹⁹⁾⁻²⁵⁾⁻⁴⁰⁾, 抱合型 DHA はすべて副腎皮質から分泌され, 卵巣からの分泌は否定的であるとされている³⁰⁾⁻⁴¹⁾⁻⁴³⁾。また, 末梢においては肝や脂肪組織などで DHA ⇄ DHA-S と相互転換するとされる²⁵⁾⁻³⁴⁾⁻⁴⁴⁾⁻⁴⁷⁾。従って, DHA, DHA-S の血中濃度やその動態には, 副腎皮質および卵巣における分泌状態, 末梢における相互転換, 代謝, 排泄などが反映していると考えられる。

血中 DHA-S に関する研究報告は比較的多いが²⁸⁾⁻³⁴⁾⁻⁴⁸⁾, 一方, 血中 DHA に関する報告は少ない。これは, 血中 DHA 濃度が血中 DHA-S 濃度に比して 1/100 ~ 1/200 の低濃度であるため比較的測定が困難であったことに起因している。

Changes of Serum Dehydroepiandrosterone Concentrations with Age, under Operation and Other Conditions in Women. **Katsumi Araki**, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. E. Nishida), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, Japan.

女性における副腎性 androgen については、尿中 17-ketosteroid (17-KS) 各分画値、血中 17-KS 値の動態や DHA 投与の生体に及ぼす影響など、われわれの教室では従来から一連の研究を重ねてきており、それら副腎性 androgen の意義についてもいくつかの面から検討を加えてきている。⁴⁹⁾⁻⁶⁴⁾

これらの研究の一端として、本研究では近年開発された血清 DHA 測定法を応用し、女性における血清 DHA 濃度の年齢的推移、性周期における変動、日差変動、日内変動などについて検索を行ない、さらに、副腎皮質刺激試験や麻酔および手術侵襲時における血清 DHA の動態、両側卵巣摘除の場合の前後の値の比較などについて検討を加えた。なお、予め本研究に應用した radioimmunoassay (RIA) による血清 DHA 測定法について、精度、回収率、再現性などを詳細に吟味した。

対象および方法

被検者は約 200 名の健常女性と約 60 名の婦人科疾患患者であり、被検者の年齢範囲は 5 歳から 86 歳であった。

採血は原則として肘静脈よりなされ、10 分間室温に静置後、3000r/min. (回転半径 15 cm) で 20 分間遠心後血清を分離し、得られた血清を直ちに -20℃ で冷凍保存し、ホルモン測定に供した。採血量および採血時間は各実験の目的により異なったが、採血量は 5 ml、採血時間は午前 9~10 時を原則とした。なお、採血時には stress を与えないよう留意した。

血清 DHA 測定には RIA 法⁶⁵⁾を用いた。

測定操作には次のような試薬および器具が用いられた。

a. n-hexane 特級 (和光純薬) : 抽出に用いられた。

b. methanol 特級 (和光純薬) : 脂質除去 defatting のために 80% 水溶液として用いられた。

c. 抗 DHA 抗血清溶液 : 抗血清としては抗 3 β -hydroxy- Δ^5 抗血清と抗 11-deoxy-17-KS 抗血清を等量に混合した抗 DHA 抗血清が用いられた。抗 3 β -hydroxy- Δ^5 抗血清は DHA-17-oxime-BSA で免疫した家兎血清から得られ、抗 11-deoxy-17-KS 抗血清は DHA-3 \cdot 0 \cdot CO-BSA で免疫した家兎血清より得られた。この抗 DHA 抗血清は 0.05M 硼酸緩衝液 (pH 7.8) で 1:15,000 に希釈され、その中に下記の物質が添加された。

DHA-7 α -³H (10Ci/mM. New England Nuclear

Co.): tracer として使用。終末濃度 8,000dpm/0.5 ml.

ペプシン処理ヒト免疫グロブリン pepsin treated human immune serum globulin (Gamma-Venin…… Hoechst Japan Co.): 終末濃度 0.025%.

ウシ血清アルブミン bovine serum albumin, BSA (Armour Pharmaceutical Co.): 終末濃度 0.075%. 防腐剤として終末濃度 0.1% アジ化ナトリウム sodium azide (和光純薬) が加えられた。

d. 硫酸アンモニウム 特級 (和光純薬) : 飽和水溶液として塩析に使用。

e. トルエン・シンチレーター用溶液 toluene scintillation fluid : 下記のものが処方によって調製された。

toluene (有機シンチレーター用純溶媒, Dotite, 和光純薬)。

2 \cdot 5-diphenyloxazol (DPO, Dotite, 和光純薬) : 4g/l.

1 \cdot 4-bis[2-(5-phenyloxazolyl)]-benzene (POPOP, Dotite, 和光純薬) : 100 mg/l.

f. DHA (Sigma Chemical Co.): 標準 standard として用いられた。

g. liquid scintillation spectrometer としては Unilux II-A liquid scintillation system および Aloka LSC 671 liquid scintillation spectrometer が使用された。実験操作の試験管としては直径 1 cm, 長さ 15 cm の先細の特殊試験管が用いられ、試験管内の攪拌混和には渦流震盪を行なう Vortex Genie Mixer (Scientific Industries Inc., エムエス機器 K. K.), Thermo-mixer (Thermonics Co. Ltd.) が用いられた。

測定方法の概要は図 1 に示すごとくであった。

20 μ l の被検血清を 1 ml の n-hexane に加え、震盪器にて約 10 秒間攪拌混和し、acetone-dryice で下層を凍結した。その後上層の n-hexane 層を全部別の試験管に移し、これに 1 ml の 80% methanol を加え攪拌混和した後、静置し、分離した上層の n-hexane 層を捨て、下層の methanol 層を蒸発乾固した。

これに抗 DHA 抗血清溶液 500 μ l を加え、震盪器にて 10 秒間攪拌混和した後、4℃ 前後の冷蔵庫内に一夜静置した。一夜の incubation 終了後、氷水槽中で、これに飽和硫酸水溶液 500 μ l を加え混和し、10 分間静置した後、3000r/min. (回転半径 15 cm) で 10 分間遠心した。

その上澄 500 μ l を count vial に移し、toluene

scintillation liquid 5 ml を加え、その放射能を liquid scintillation spectrometer により測定した。そして、この上清放射能の抗血清全放射能 (total count) に対する比を求めた。

標準曲線は測定ごとに毎回作成された。すなわち、

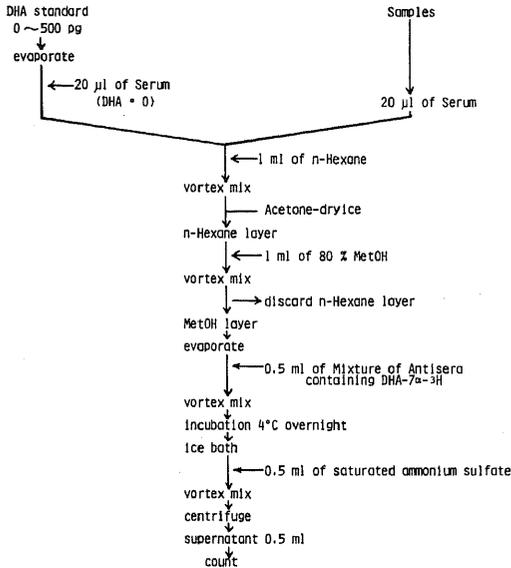


Fig. 1. A Non Chromatographic Radioimmunoassay for Serum DHA using a Mixture of Antisera

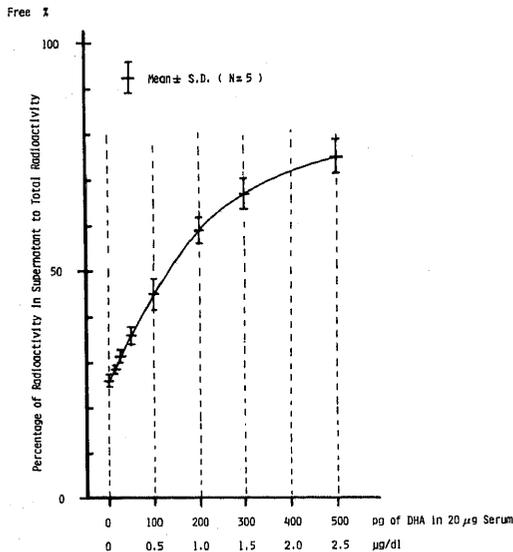


Fig. 2. Standard Curve of RIA for DHA (1: 15,000 dilution)

DHA の 0.10, 25, 50, 100, 200, 300, 500 pg をそれぞれの先細の試験管に入れ、蒸発乾固し、これに DHA を全く含まないことを確認された血清各 20 μ l を加え、震盪操作を行なった。その後の操作、測定および算出は被検血清と同様に行ない、標準曲線を求めた。なお、DHA を全く含まない血清は 44 歳の Sheehan 症候群の女性より得られたもので、血清 DHA は paper-chromatography を用いた DHA 測定法⁶⁾により証明し得なかった。この標準曲線を用いて被検血清中の DHA 値を求め、単位を μ g/dl として表わした。

成 績

I. 測定法の精度、回収率、再現性、特性に関する検討

予備実験として、測定法の精度 accuracy, precision, 回収率 recovery rate, 再現性 reproducibility, 特性 specificity などについて吟味した。

A. 標準曲線の変動範囲と最小検出濃度

前記の実験条件の下に作られた DHA の標準曲線を平均したものは図 2 のごとくであった。X 軸には本実験条件下における換算量を併記した。

本法における DHA の最小検出量は 10 pg であり、血清中の DHA の最小測定限界値は 0.05 μ g/dl で充分実用に堪えうる感度 sensitivity であった。なお、標準曲線は毎回作成するので、各標準曲線の変動は測定の実験面ではあまり問題とならないことが確かめられた。

一般に血清 DHA 値は 0.2 ~ 1.5 μ g/dl であるから、この範囲では本曲線の勾配は極端に強くも弱くもなく、これらの点からも本研究に用いられた標準曲線は満足しうるものであることが確認された。

B. 血清中添加投与 DHA の回収率

本測定により血清中の DHA がどの程度回収されるかを検討する目的で、血清中に DHA を全く検出しえない Sheehan 症候群患者血清 20 μ l に DHA 50 pg および 100 pg を加え、測定を行なった。各 10 回づつ測定を行なった平均値は、それぞれ 51 \pm 6 pg および 99 \pm 9 pg であり、平均回収率はそれぞれ 102 \pm 12% および 99 \pm 9% で、回収率の面でも良好な結果が得られた。

C. 同時測定および経時測定における再現性

同一被検血清について、同一日に同時に 10 回測定した場合の値 (intra-assay precision 同時測定内精度) は、ある被検血清では平均 0.32 \pm 0.03 μ g/dl で相対的標準偏差は \pm 9.3% であり、別の被検血清の例では平均値 2.37 \pm 0.12 μ g/dl で相対的標準偏差は \pm

5.0%であった。

これら同じ被検血清を10回にわたり別日にそれぞれ測定した場合の値 (inter-assay precision 経時測定間精度) の平均は、それぞれ $0.30 \pm 0.04 \mu\text{g/dl}$ ($\pm 11.6\%$) および $2.31 \pm 0.18 \mu\text{g/dl}$ ($\pm 7.8\%$) であった。

これらの値は、生物学的実験におけるホルモン測定においては充分満足できるものであった。すなわち、本測定における再現性は良好であり、また、血清を -20°C 以下で冷凍保存する限り、相当期間後の測定にも堪えられることが推測された。

D. 特性および交叉反応

本法の特性 specificity および他関連 steroid に対する交叉反応 cross-reactivity を検する目的で、DHA, androstenediol, pregnenolone, androstenedione, androsterone, etiocholanolone 各々 1ng に、前記 Sheehan 症候群患者血清各 $20\mu\text{l}$ を加え、本法により測定を行なった。数回の測定結果の平均値は、DHA では添加量の99%の値が得られたのに比し、他の steroid ではそれぞれ 5.7, 4.3, 2.6, 3.0, 2.3% とほとんど negligible の値が得られたのみであった。このことから本法が DHA に特異的であり、他の関連 steroid の存在にはほとんど影響されないことが確認された。

また、被検血清より DHA を抽出する場合に、他の混在 steroid を除き、DHA のみをより純粋に抽出分離する方法として paperchromatography を応用した RIA 法⁶⁾がある。この方法と本法とを比較する目的で、10例の被検血清についてそれぞれ両法で測定を行ない得られた値を比較した。両者の平均値を比較すると、本法で得られた値を100%とした場合 paper-chromatography 操作を加えた方法で得られた値の平均は $94.0 \pm 19.6\%$ となり、逆に、paperchromatography 法の値を100%とすると、本法の値の平均は $110.9 \pm 25.0\%$ となった。Paperchromatography 法に比し本法の値はやゝ高値を示しているが、実際のデータの解析面では、この差はさほど問題になる値ではないと判断された。

II. 健常女性における血清 DHA の年齢的推移

生理学的状態における血清 DHA 値の年齢による推移を検討する目的で、5歳から86歳までのとくに疾患のない健常女性169名について測定を行なった。採血を午前9～10時に行なった。また、性周期は一応無視して採血したが、月経前後は避けた。

A. 年齢との関連性

得られた結果は図3に示すごとくであった。血清

DHA 値の正常範囲は比較的広いが、年齢的推移に伴う変動には特徴的な年齢依存性 age-dependent の消長が認められた。全年齢を通じての推移としては、5～6歳までの幼児期では、血清 DHA 値は $0.1\mu\text{g/dl}$ 以下の極めて低値であったが、7～8歳の前思春期 praepubertas になると急激に上昇し $0.15 \sim 0.25\mu\text{g/dl}$ の値となり、初経の13～14歳位では $0.3\mu\text{g/dl}$ を越える値となり、14～18歳では $0.3 \sim 0.7\mu\text{g/dl}$ と上昇した。20～21歳に peak が認められ、 21 ± 2 歳の5年間の平均値は $0.61 \pm 0.25\mu\text{g/dl}$ であり、この年齢区間において $0.7\mu\text{g/dl}$ 以上の値を示す例はこの区間の被検者数の1/3の数を占めた。このように19～23歳の区間では高値を示す例が多く、この区間の著しい特徴をなしており、他の年齢区間では $0.7\mu\text{g/dl}$ 以上を示す例は稀であった。

一方、20歳代後半になると血清 DHA 濃度は急激に低下し、peak 時の値の約1/2に減少した。25～29歳における平均値は $0.31 \pm 0.13\mu\text{g/dl}$ であり、 $0.6\mu\text{g/dl}$ を越える例は認められなかった。

この血清 DHA 値のレベルは、そのまゝ50歳代後半まで約35年間維持され、55～59歳における平均値は $0.30 \pm 0.13\mu\text{g/dl}$ であった。なお、30～40歳代では、比較的高値を示す例が散見されたが、50歳代になると高値を示す例が認められなくなり、一方、30～40歳代では $0.15\mu\text{g/dl}$ 以下の低値例は稀であったが、50歳を過ぎると $0.15 \sim 0.10\mu\text{g/dl}$ 以下の例が増加した。また、推計学的に有意な差ではないが、40歳代の平均値は30歳代の平均値よりもやゝ高値を示した。

60歳を越えると再び比較的急激な減少が認められ、60歳代の平均値は $0.21 \pm 0.09\mu\text{g/dl}$ と30～50歳代の約2/3、20歳代の約1/3の値に低下した。高値のものでも $0.4\mu\text{g/dl}$ を越えるものは稀となった。

70歳代では60歳代とほゞ同様の値を保った。

本研究における女性血清 DHA 値の年齢推移による変動を数理的に解析しようと試みる場合、方法的に種々の困難に遭遇する。それは、どのような年齢区分を行なって、その変動を分析し、その増減を比較するかという点に困難性の主因がある。

被検者の年齢を1年毎に区切って、同年齢のものを一つの集団として取扱い、得られた値を統計的に各年齢毎に比較することは比較的容易である。このことは血清 DHA 値が年齢1歳の差では著変を来さないことに由っている。

また、得られた値をグラフ上に記入することも容易である。しかし、そのグラフ上に記入された多数の点が描き出している一つの図形を、数式なり、代表的な

曲線または直線として表現しようとするとき幾分の歪が生じてくることが多い。その原因は年齢による推移の場合には年齢区分のとり方にある。年齢区分を十進法などのいわば機械的方法に従って区分すると、描き出された線は直観的な pattern 認識から image される線との間にかなりのズレが生ずることがままある。一方、直観的に描かれた線は自然科学的な、また数学的な根拠に乏しい憾がある。

本実験においては、年齢区分を(1)測定値の各点が mass として描き出す pattern の特徴に従って、ある部分は3歳の範囲で、ある部分は8歳の範囲でという風に区分する方法、(2)十進法に従い、5歳毎ないし10歳毎に区分する方法、(3)小児期、思春期な

どの分類に従って区分する方法などによって分析を試み、いずれが実際のデータによって描かれた pattern の本質に近接しているかを種々の面から検討した。

血清 DHA の変動 pattern に従って年齢区分をした場合の結果は前述のごとくであったが、年齢を5歳毎ないし10歳毎に区分した場合の結果は表1に示すごとくであった。

血清 DHA 値の平均値は、5～9歳では $0.16 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{dl}$ と低値で、10～14歳では $0.33 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{dl}$ と約2倍に増加し、15～19歳では $0.54 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{dl}$ とさらに増加し、20～24歳では $0.62 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{dl}$ と peak に達し、この値は初経期の値のほぼ2倍であった。その後、20歳代後半から50歳代後

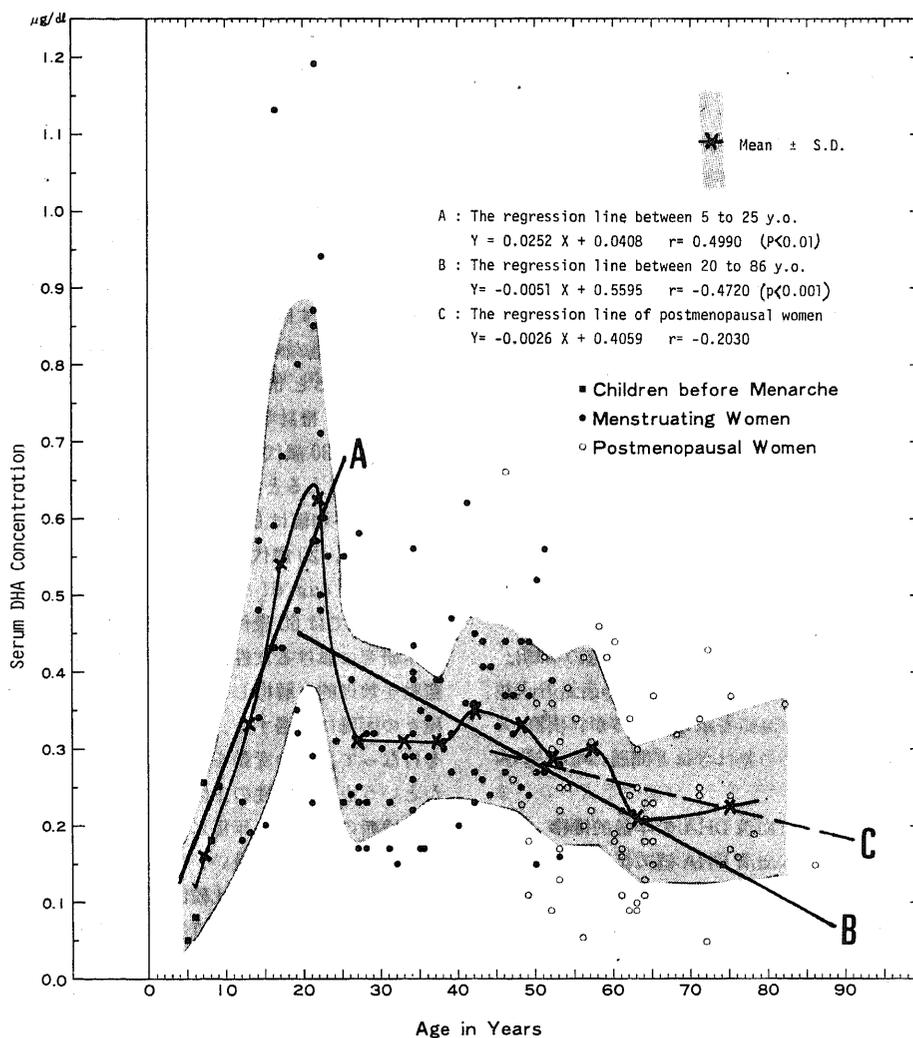


Fig. 3. Changes of Serum DHA Concentrations with Age in Normal Women

半の 35 年間はほぼ一定の値を保った。すなわち、20 歳代後半、30 歳代前半、後半、40 歳代前半、後半、50 歳代前半、後半とそれぞれ 0.31 ± 0.13 , 0.31 ± 0.11 , 0.31 ± 0.08 , 0.35 ± 0.12 , 0.33 ± 0.12 , 0.29 ± 0.12 , $0.30 \pm 0.13 \mu\text{g/dl}$ であった。前述のように 40 歳代ではやや上昇の傾向が認められたが、有意差は認められなかった。60 歳代では $0.21 \pm 0.09 \mu\text{g/dl}$ とかなり急激に減少したが、その後 70 歳代まで

ほぼ同値を保った。10 歳毎の区分でも同様の傾向が認められた。

これらの年齢区分を、小児期、思春期、成熟期、更年期、老年期の各期に分け検討した場合の結果は、表 2 に示すごとくであり、ほぼ同様の傾向が認められた。

またさらに、25 歳までの上昇を直線的な変動とみなして、血清 DHA 値 (Y) の暦年齢 chronological age (X) に対する回帰直線を求めてみると、 $Y =$

Table 1. Influence of age on serum DHA concentrations in normal women

Age (years)	N*	Serum DHA			
		Mean level \pm S.D. $\mu\text{g/dl}$	(Average age \pm S.D.) yrs.	Mean level \pm S.D. of each decade $\mu\text{g/dl}$	(Average age \pm S.D.) yrs.
0-4	0				
5-9	5	0.16 ± 0.09	(7.0 \pm 1.4)		
10-14	6	0.33 ± 0.15	(13.2 \pm 0.9)		
15-19	10	0.54 ± 0.26	(17.3 \pm 1.5)	0.46 ± 0.24	(15.8 \pm 2.4)
20-24	15	0.62 ± 0.25	(21.7 \pm 0.9)		
25-29	12	0.31 ± 0.13	(26.9 \pm 1.2)	0.48 ± 0.26	(24.0 \pm 2.8)
30-34	13	0.31 ± 0.11	(33.0 \pm 1.4)		
35-39	12	0.31 ± 0.08	(37.0 \pm 1.5)	0.31 ± 0.10	(34.9 \pm 2.5)
40-44	12	0.35 ± 0.12	(42.3 \pm 1.2)		
45-49	17	0.33 ± 0.12	(47.5 \pm 1.3)	0.34 ± 0.12	(45.3 \pm 2.9)
50-54	21	0.29 ± 0.12	(52.0 \pm 1.3)		
55-59	8	0.30 ± 0.13	(56.8 \pm 1.2)	0.30 ± 0.12	(53.0 \pm 2.5)
60-64	20	0.20 ± 0.09	(62.2 \pm 1.4)		
65-69	5	0.25 ± 0.08	(65.6 \pm 1.2)	0.21 ± 0.09	(62.9 \pm 1.9)
70-74	6	0.24 ± 0.12	(71.8 \pm 1.1)		
75-(86)	7	0.23 ± 0.09	(78.1 \pm 4.0)	0.23 ± 0.11	(75.2 \pm 4.4)

* N : Numbers of subjects

Table 2. Serum DHA concentrations in childhood, puberty, maturity, climacterium and senility

Period	Range of Age yrs.	No.	Average age \pm S.D. yrs.	Mean level \pm S.D. $\mu\text{g/dl}$
childhood	5-11	5	7.0 \pm 1.4	0.16 \pm 0.09
puberty	12-15	7	13.4 \pm 1.3	0.31 \pm 0.15
maturity	16-44	73	30.0 \pm 8.3	0.41 \pm 0.22
climacterium	45-54	38	49.9 \pm 3.4	0.31 \pm 0.12
senility	55-86	46	65.3 \pm 7.2	0.23 \pm 0.11

0.0252X + 0.0408 となり、また一方 20 歳以降 86 歳までのそれは $Y = -0.0051X + 0.5595$, 45 歳以降の閉経後例のそれは $Y = -0.0026X + 0.4059$ で、相関係数 r はそれぞれ +0.4990 ($p < 0.01$), -0.4720 ($p < 0.001$), -0.2030 ($p > 0.05$) であった。

B. 更年期における卵巣機能の有無と血清 DHA 値との関連性

45 ~ 54 歳の更年期の女性について、なお有経のも

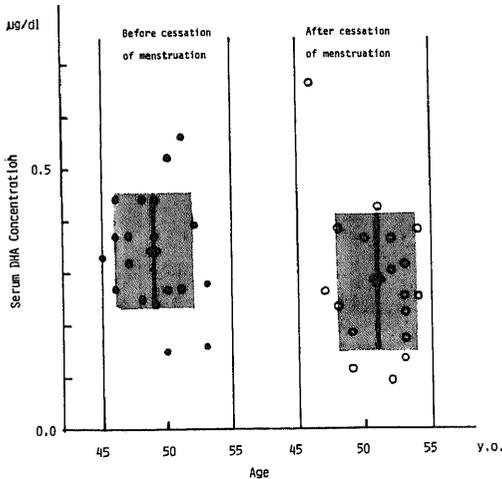


Fig. 4. Influence of Menstrual Cessation on Serum DHA Concentrations in Climacteric Women

の 19 例、閉経後のもの 19 例を選び、血清 DHA 値を比較した。得られた結果は図 4 に示すごとくであり、有経女性では平均年齢 48.9 ± 3.2 歳で血清 DHA 値は $0.34 \pm 0.11 \mu\text{g/dl}$ で、閉経後女性ではそれぞれ 50.9 ± 3.3 歳、 $0.28 \pm 0.13 \mu\text{g/dl}$ であった。閉経後の群にやゝ低下傾向が認められたが、有意の差ではなかった。

Ⅲ. 両側卵巣摘除前後の血中 DHA 値の比較

閉経すなわち卵巣の自然老化による卵巣機能の廃絶が直接的に血清 DHA 値に影響を与えるか否かを検討する目的で、そのモデルの実験として種々疾患で両側卵巣を摘除した場合のその前後の血清 DHA 値を測定して比較した。被検者は 13 例であり、子宮頸癌、子宮筋腫などの手術患者であった。

採血は術前では、輸血・輸液などを行なう以前の術前数日前に、術後では、術後 4 週間目ないしそれ以降で手術による stress がほぼ消失したとみなされた時期に行なった。

得られた結果は、図 5 に示すごとくであり、下降、上昇する例もみられたが、全体としては手術前後で著変は認められなかった。すなわち、術前、術後の全例の平均値は 0.22 ± 0.10 および $0.18 \pm 0.05 \mu\text{g/dl}$ であり、各年代別にみると 20 ~ 30 歳代群では 0.26 ± 0.15 および $0.20 \pm 0.04 \mu\text{g/dl}$, 40 歳代群では 0.22 ± 0.04 および $0.21 \pm 0.04 \mu\text{g/dl}$, 50 歳以上の群では 0.17 ± 0.06 および $0.14 \pm 0.05 \mu\text{g/dl}$ で、それぞれ卵巣摘除後軽度の低下傾向を示したが、有意差は認め

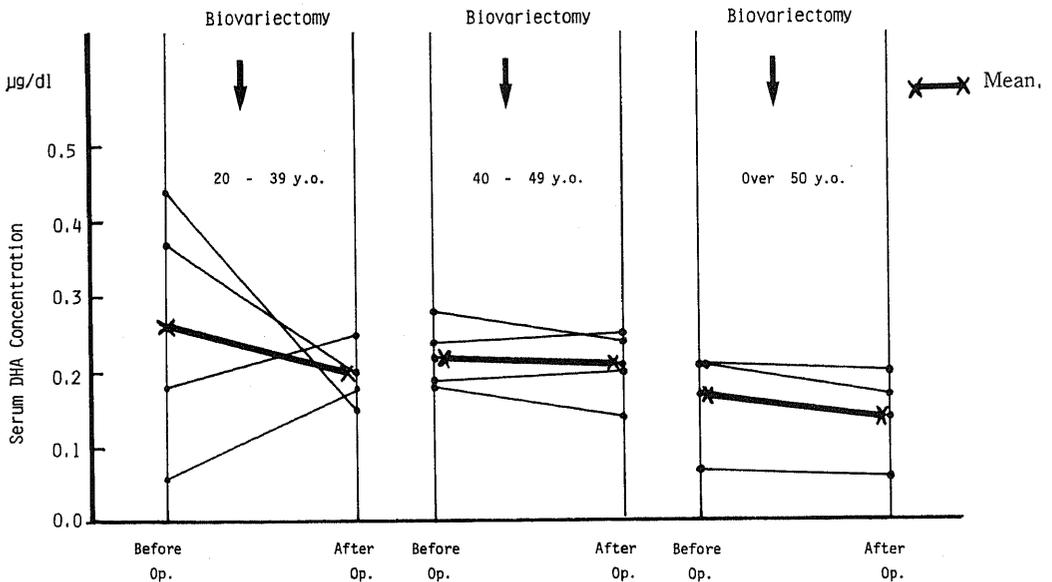


Fig. 5. Effects of Biovariectomy on Serum DHA Concentrations

られなかった。なお、術後比較の大きな低下または上昇の変動を呈した例は 20～30 歳代群にみられた。

IV. 性周期における血清 DHA 値の消長

A. 性周期各期における比較

性周期と血清 DHA 値との関連性を検討する目的で、性周期各期における血清 DHA 値を比較した。被検者は性周期 28～30 日の月経正順で、基礎体温測定により定型的な 2 相性を示すもの 14 例を選んだ。年齢範囲は 20～34 歳であった。採血日は性周期第 2 日目、第 7～10 日目内の 1 日、基礎体温測定における高温相移行第 1 日目および性周期第 21 日目の 4 回とした。これらをそれぞれ月経期、卵胞期、排卵期、黄体期として得られた値を比較した。結果は表 3 に示すごとくであり、全体として一定傾向は認められなかった。すなわち、各期のそれぞれの平均値は 0.48 ± 0.21 , 0.51 ± 0.22 , 0.55 ± 0.23 , $0.63 \pm 0.43 \mu\text{g}/\text{dl}$ であった。月経期にやゝ低い傾向がみられるが、有意の差ではなかった。また、14 例 56 サンプルの値はほとんどすべて $0.2 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ の範囲にあったが、56 サンプルのう

ち 2 サンプルのみ $1.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ を越える高値を示した。この両サンプルとも黄体期のものであった。このことに何らかの意味があるかもしれないが、ここでは一応本サンプルが集団からかけ離れたものとして、これを含む 2 例を除き残余 12 例の各期の平均値について比較・検討すると、それぞれ 0.44 ± 0.19 , 0.51 ± 0.23 , 0.53 ± 0.25 , $0.47 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、相互に有意差はないが、排卵期の値がやゝ高い傾向を示した。

B. 排卵前後における血清 DHA 値の消長

排卵期周辺での血中 DHA 値の変動の有無を確認する目的で、8 名の女性について検索を行なった。年齢は 24～36 歳で、内 5 名は正常排卵性周期を有する健常女性、他の 3 名は卵巣機能不全とくに基礎体温上短い高温相を示す黄体機能不全患者であった。採血は基礎体温をとりながら、排卵予想日の前後 2～3 週間にわたって毎日採血した。

血中ホルモン値の測定は LH, FSH, DHA について行ない、LH peak のある日を排卵日とし、その前の日数をマイナスで示し、排卵後をプラスの日数で表わ

Table 3. Serum DHA concentrations during menstrual cycles

No.	Name	Age (yrs.)	Serum DHA ($\mu\text{g}/\text{dl}$)			
			Phase			
			Menstrual	Follicular	Periovulatory	Luteal
1	N. U.	20	0.36	0.24	0.40	0.63
2	Y. O.	21	0.66	0.76	0.54	0.72
3	Y. H.	22	0.36	0.55	0.63	0.47
*4	K. T.	22	0.81	0.39	0.72	1.50
5	Y. W.	22	0.27	0.43	0.78	0.48
6	T. O.	22	0.57	0.88	0.90	0.67
7	K. K.	28	0.50	0.38	0.34	0.43
8	K. H.	28	0.37	0.42	0.31	0.43
*9	M. K.	28	0.63	0.66	0.59	1.69
10	M. Y.	29	0.90	0.51	1.02	0.44
11	M. H.	30	0.31	0.35	0.41	0.30
12	T. Y.	32	0.23	0.18	0.30	0.23
13	T. T.	33	0.31	0.88	0.36	0.53
14	N. K.	34	0.42	0.52	0.41	0.32
Mean \pm S.D			0.48 ± 0.21	0.51 ± 0.22	0.55 ± 0.23	0.63 ± 0.43
			* 0.44 ± 0.19	0.51 ± 0.23	0.53 ± 0.25	0.47 ± 0.15

* Mean of 12 cases without No. 4 and 9.

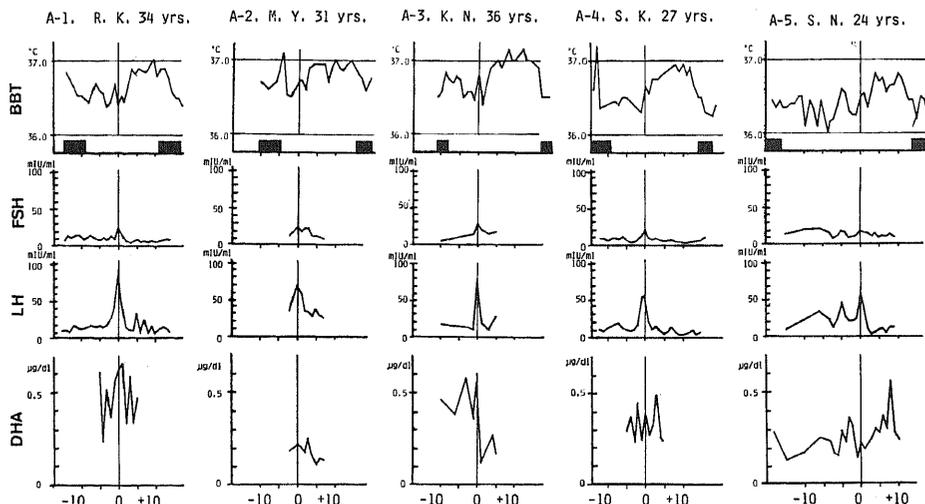


Fig. 6-A. Serum Concentrations of DHA, LH & FSH during Menstrual Cycles on Normal Women

し、排卵前後の変化について検討した。

得られた結果は図6-A, Bに示すごとくで、Aに正常群、Bに卵巣機能不全群を示した。

正常群(A)では、血清DHA値と排卵時期との間には一定関係は認められなかったが、A-1の例では何かLH peakに一致してDHA値が上昇する印象をうけ、A-2, A-3の例では排卵後DHA値が一過性に低下する傾向があるように見うけられた。黄体機能不全群(B)では、B-1, B-2でLH peakに一致してDHA値の上昇傾向が認められた。少数例であるので明確な断定はなしえないが、正常群・異常群とも何分の一かの例に排卵期にDHA値の上昇するものがあるものと推察され、DHAが排卵機構にも何らかの関連性を有することが示唆された。

V. 女性血清DHA値の日内変動および日差変動

採血時間の決定、データの比較などをする場合のいくつかの基礎的事項のうち、日内変動 diurnal variation (または circadian rhythm 概日周期) や日差変動 day to day variation (daily variation) の状態と程度の確認が必要である。

血清DHA値の日内変動を検索するため、採血を1日4回、6,9,15,19時に行ない比較した。被検者には内分泌状態に異常のない8名の入院患者を選び、安静状態で採血した。年齢は24~63歳であった。得られた結果は図7および表4に示すごとくであった。

平均値は6時で $0.38 \pm 0.18 \mu\text{g/dl}$, 9時で $0.24 \pm 0.08 \mu\text{g/dl}$, 15時で $0.22 \pm 0.08 \mu\text{g/dl}$, 19時で 0.21

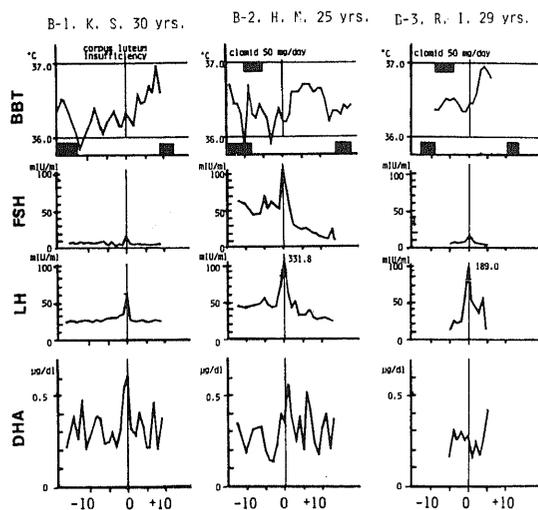


Fig. 6-B. Serum Concentrations of DHA, LH & FSH during Menstrual Cycles on Patients with Corpus Luteum Insufficiency

$\pm 0.07 \mu\text{g/dl}$ であり、早朝において最も高くその後漸次下降した。また、個々の例それぞれにおける1日4回の計測値を平均した値 (individual mean of serum concentrations, 個体平均血清濃度 MSC) を一応基準とし、これを100%として各例について測定時の値を%で表わし比較してみると、早朝では1日平均値の10~100%増で、全例の平均では約1.5倍

の高値を示し、夕方では1日平均値ないしその1/2に低下した。早朝に高値を示すもの、または年齢に比して比較的高値を示すものの中から夕方にかけての低下度は大きく、早朝さほど高値でないものではそれ程

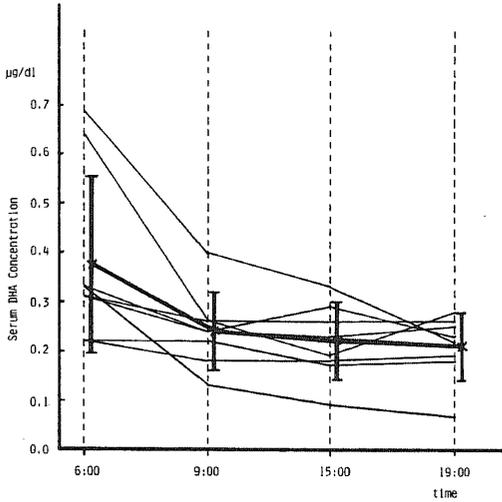


Fig. 7. Diurnal Variations of Serum DHA Concentrations in Normal Adult Women

大きな低下は認められなかった。一般に午後ないし夕方には安定した一定値に近づき、各個体間の値の相違も少なくなる傾向が認められた。また、9,15,19時の各値の相互間には推計学的な有意差は認められなかった。日内変動に関する今回の血清 DHA の測定のみからいえば午後の一定時間の採血が、個体間のバラツキを減少させる上ではより適当と考えられるが、stressの加わらない状態での採血、他の測定項目実施との関連性の面などから、本実験の他項目で行なった9~10時の採血が適当であり、本研究における実験計画は充分満足すべきものとみなされた。

日差変動については、20~25歳の健常女性6名より9時に連続9日間にわたって隔日に採血し、表5の結果を得た。測定各日における全例の平均値間には有意の変動は認められず、各例の測定値の平均値(MSC)を100%とした場合の全例における最大の変動幅は+47%~-33%であり、また、各例の平均値(MSC)に対する変動幅を全体について増減それぞれ平均すると+27.4%(S.D.: ±15.7%), -19.4%(S.D.: ±9.3%)であった。これらから、血清DHA値の変動の有無の判定においては、少数例の場合は2倍以上あるいは1/2以下の変動であれば明らかに変化があったとすることができるが、それ以内の変動の場合には多数例につい

Table 4. Diurnal variations of serum DHA concentrations

No.	Name	Age (yrs.)	Serum DHA (µg/dl)				MCS*
			Time				
			6:00	9:00	15:00	19:00	
1	S.S.	24	0.69 (168%)	0.40 (98%)	0.33 (80%)	0.22 (54%)	0.14 (100%)
2	S.T.	25	0.33 (127%)	0.24 (92%)	0.23 (88%)	0.25 (96%)	0.26 (100%)
3	T.S.	29	0.31 (115%)	0.24 (89%)	0.29 (107%)	0.23 (85%)	0.27 (100%)
4	C.I.	38	0.64 (188%)	0.26 (76%)	0.19 (56%)	0.28 (82%)	0.34 (100%)
5	T.N.	43	0.22 (116%)	0.18 (95%)	0.18 (95%)	0.19 (100%)	0.19 (100%)
6	T.H.	44	0.31 (115%)	0.26 (96%)	0.26 (96%)	0.26 (96%)	0.27 (100%)
7	A.T.	44	0.22 (110%)	0.22 (110%)	0.17 (85%)	0.18 (90%)	0.20 (100%)
8	Y.S.	63	0.33 (206%)	0.13 (81%)	0.09 (56%)	0.07 (44%)	0.16 (100%)
Mean ±S.D.			0.38±0.18 (143±38.3)	0.24±0.08 (92±10.5)	0.22±0.08 (83±18.5)	0.21±0.07 (81±20.7)	

* MSC : The individual mean of the serum concentrations measured four times a day.
() : MCS is expressed as 100%, and the individual level at each period is shown with percent.

Table 5. Day to day variations of serum DHA concentrations

No.	Name	Age (yrs.)	Serum DHA ($\mu\text{g}/\text{dl}$)					MSC*
			Day					
			1st	3rd	5th	7th	9th	
1	M.M.	20	0.70 (90%)	0.88 (114%)	0.68 (88%)	0.81 (105%)	0.77 (100%)	0.77 (100%)
2	N.U.	20	0.27 (82%)	0.23 (70%)	0.43 (130%)	0.29 (88%)	0.44 (133%)	0.33 (100%)
3	Y.O.	21	0.51 (106%)	0.47 (98%)	0.40 (83%)	0.58 (121%)	0.43 (90%)	0.48 (100%)
4	Y.W.	22	0.49 (109%)	0.35 (78%)	0.37 (82%)	0.63 (140%)	0.41 (91%)	0.45 (100%)
5	T.O.	22	1.13 (147%)	0.55 (71%)	0.54 (70%)	1.09 (142%)	0.53 (69%)	0.77 (100%)
6	K.C.	25	0.53 (79%)	0.45 (67%)	0.92 (137%)	0.97 (145%)	0.50 (75%)	0.67 (100%)
Mean \pm S.D.			0.61 \pm 0.29 (102 \pm 25.1)	0.49 \pm 0.22 (83 \pm 18.9)	0.56 \pm 0.21 (98 \pm 28.0)	0.73 \pm 0.29 (124 \pm 23.2)	0.51 \pm 0.13 (93 \pm 22.6)	0.58 \pm 0.18 (100%)

* MSC: The individual mean of the serum concentrations.

での統計的処理が必要であることが明確にされた。

VI. Stress 状態下における女性血清 DHA 値の動態

Stress の加わった場合の血清 DHA 値の変動を検索する目的で、婦人科手術時の麻酔前後、術中・術後の血清 DHA 値の変動を測定し、これと血清 cortisol 値の変動などと比較した。また、ACTH 投与時の血清 DHA 値の変動についても検討を加えた。

A. 婦人科手術・麻酔の血清 DHA 値に及ぼす影響

1. 血清 DHA 値の手術日前後における経日的変動

手術の stress が女性血清 DHA 値に及ぼす影響を知るために、まず、術前2日より術後14日までの経日的変化を検討した。採血は手術前々日、前日、当日、術後第1,2,3,5,7,10,14病日に行ない、DHA および cortisol の測定に供した。なお、手術患者では早朝より種々の処置、注射などが開始され、とかく安静が妨げられるので、採血時間はそれら処置以前の午前6時とした。被検患者は子宮頸癌、子宮筋腫などの患者で、内分泌疾患、ホルモン治療などと無関係のもので、また、肝・腎に特別の障害が認められないものの内から10例を選んだ。その年齢は30～72歳であった。

得られた結果は図8に示すごとくであり、手術前々日、前日の血清 DHA 値はそれぞれ 0.26 ± 0.17 、 $0.24 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、手術当日早朝は約半数例において値が上昇し、平均 $0.37 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{dl}$ となった。これは種々の術前処置および精神的 stress の影響と考えられた。手術翌日の術後第1病日の午前6時の値は、平均 $0.47 \pm 0.17 \mu\text{g}/\text{dl}$ で手術前日の約2倍に上

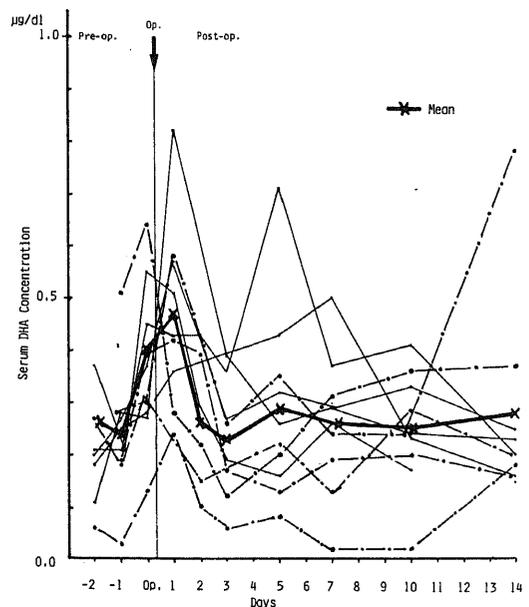


Fig. 8. Daily Variations of Serum DHA Concentrations before and after Operations

昇した。第2病日では全例において低下することが認められ、 $0.26 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{dl}$ とほぼ手術前日の値に回復した。その後、第3,5,7,10,14病日の平均値は、それぞれ 0.23 ± 0.11 、 0.29 ± 0.17 、 0.26 ± 0.12 、 0.25 ± 0.10 、 $0.28 \pm 0.19 \mu\text{g}/\text{dl}$ でほぼ一定の値を保った。

個々の例では、術後に著明な変動を示す症例もあるが、それらは術後合併症、各種術後処置による stress に関連するものと考えられる。いずれにしろ全体の傾向としては、血清 DHA 値に及ぼす手術自体の影響は、術後第2病日になれば、ほとんどみられなくなることが明らかにされた。

一方、血清 cortisol 値は手術前々日、前日、当日、術後第1, 2, 3, 5, 7, 10, 14 病日では、それぞれ平均 11.4 ± 2.6 , 12.4 ± 3.9 , 12.5 ± 4.5 , 21.7 ± 5.3 , 18.3 ± 5.0 , 16.4 ± 5.2 , 19.5 ± 8.1 , 15.7 ± 4.8 , 14.3 ± 3.9 , $13.2 \pm 4.8 \mu\text{g/dl}$ であった。手術当日早朝に上昇する例は数例にすぎず、その平均値は前日とほぼ同様で、術後第1病日において手術前日の約2倍に上昇した。第2病日より低下し、第3病日にはさらに低下するが、術前値のレベルに戻らないものもかなり多く、その平均値は第2, 3病日でそれぞれ術前値よりも約50%および30%増の結果を示した。その後、徐々に低下するが、術後第14病日においても完全に術前値に復さない例も約半数あり、その平均値は術前値よりやや高めの値を保持した。

本実験における手術 stress の影響を血中 DHA 値の消長と cortisol のそれとについて比較してみると、DHA, cortisol 共に手術 stress により上昇し、術後低

下回復する点は共通しているが、いくつかの点で相違がみられる。すなわち、DHA は手術当日の早朝ですでにかなりの上昇例がみられたが、cortisol にはそのような上昇はあまりみられなかった。また、DHA は術後第2病日にはほとんど手術前の値に復帰したが、cortisol では術後1週間目でもなお比較的高い値を保持している例が少なからず存在した。

2. 麻酔および手術中の血清 DHA 値の動態

次いで術中の血清 DHA 値の変動を詳細に検討する目的で、術中およびその前後27時間にわたって検索した。被検者は婦人科手術患者で前項の被検者とはほぼ同様の状態のものから5名を選んだ。年齢は42~58歳であった。採血は、術前のもは手術当日の6, 9時, 12時30分, 13時および手術施行直前(13時30~45分)の5回行なわれ、術中では手術開始後30, 60分、およびその後30分毎に、術後では手術終了直後, 1, 2, 3, 4時間後, 手術翌日0, 6, 9時の8回施行された。すなわち、計15回の採血が原則として行なわれた。12時30分の採血後に前投薬が行なわれ、13時の採血後全身麻酔が開始された。これらの手術例については、手術開始までの時間的進行をなるべく一定するように努めた。輸液などの必要な薬剤投与に関しては制限を設けなかった。なお、血清はDHAおよびcortisolの測

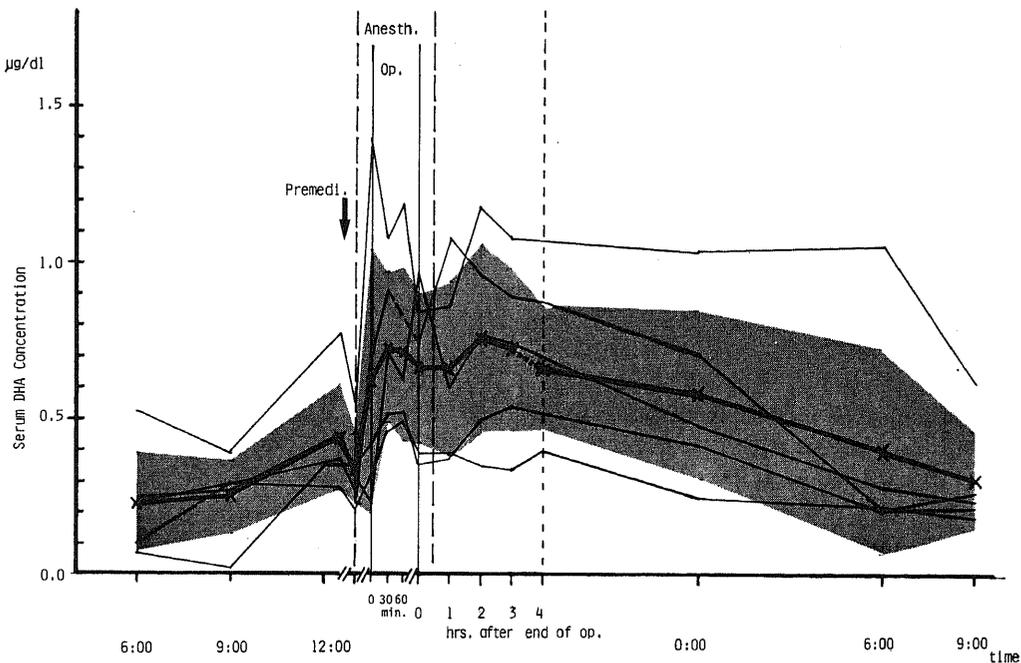


Fig. 9. Changes of Serum DHA Concentrations on the Day and the Following Day of the Operation

定に供された。

得られた結果は図9に示すごとくであり、血清DHA値の平均値の推移は次のごとくであった。手術当日早朝6, 9時では 0.23 ± 0.16 , $0.25 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{dl}$ と低値を示したが、一般的な日内変動の傾向を基準とすれば9時のDHA値はやや上昇傾向にあるといえる。また、12時30分の値は $0.44 \pm 0.17 \mu\text{g}/\text{dl}$ とさらに上昇し、6時の値の約2倍となった。これは術前の種々の処置や精神面のstressによる上昇とみなされた。前投薬後ではやや低下し $0.34 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{dl}$ となったが、全身麻酔(GOF)開始約30分後の腹壁皮膚切開直前の値は $0.62 \pm 0.42 \mu\text{g}/\text{dl}$ と上昇した。これは全身麻酔のための処置や吸入薬剤などがstressとして作用したためとみなされた。手術開始後30, 60分の値は 0.73 ± 0.24 , $0.71 \pm 0.28 \mu\text{g}/\text{dl}$ でさらに上昇し、早朝6時の値に比して約3倍以上の高値となった。

手術終了直後、1, 2, 3, 4時間後の値は、それぞれ 0.66 ± 0.24 , 0.66 ± 0.28 , 0.75 ± 0.30 , 0.72 ± 0.26 , $0.67 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{dl}$ で手術中とほぼ同様の値を保った。術後第1病日午前0時には $0.58 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{dl}$ と低下傾向が現われ、同日6, 9時では 0.40 ± 0.33 , $0.31 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり明らかな低下が認められた。

血清cortisol値はDHA値とほぼ平行的な変動を示したが、いくつかの点で異なる動態を示した。すなわち、DHAでは手術開始後30分で最高値に達し、引続き上昇する例は認められず、術中および術後数時間は一定値を保つことが認められたが、cortisolは術中では時間の経過とともに上昇し、術後も3~4時間までさらに上昇を続け、その後になって漸く減少を示した。また、上昇の程度はcortisolでは術中で早朝値の約2.5倍であったのに対し、DHAでは約3倍とより大きな増加を示した。なお、cortisolは術後数時間後において早朝値の約3倍の値となった。血清cortisolの平均値は、手術当日6, 9時, 12時30分でそれぞれ 14.5 ± 3.5 , 13.9 ± 7.6 , $21.4 \pm 8.6 \mu\text{g}/\text{dl}$, 13時(麻酔直前)と手術直前(13時30~45分)の値は 18.7 ± 9.3 , $25.0 \pm 5.0 \mu\text{g}/\text{dl}$, 術中30, 60分目のものは 26.5 ± 4.9 , $34.1 \pm 9.2 \mu\text{g}/\text{dl}$, 術後0, 1, 2, 3, 4時間後の値は 35.4 ± 3.1 , 31.0 ± 5.3 , 34.9 ± 7.1 , 41.5 ± 4.8 , $44.7 \pm 8.0 \mu\text{g}/\text{dl}$, 手術翌日0, 6, 9時の値は 33.5 ± 7.9 , 25.3 ± 3.0 , $23.3 \pm 3.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ であった。

B. ACTH投与の女性血清DHA値に及ぼす影響

手術時では血清DHA値がcortisol値とともに上昇するが、ACTHを投与した場合の血清DHA値を測

定し、手術時の変動と比較した。またその際の血清cortisolの変動との関連性についても検討を加えた。

被検女性15名の内、5例には合成ACTHを1回投与し、他の10例には合成ACTH-Zを3日間連続投与した。

1. 合成ACTH静注による影響

合成ACTH(Cortrosyn) 0.25 mgを午前9時に1回静注にて投与した。対象は43~64歳の5名の女性で、大きなstress状態下でないものを選んだ。午前6時と静注直前に、注射後では15, 30, 45, 60, 120, 180分後の6回、計8回採血し、DHAおよびcortisolの測定に供した。得られた結果は図10に示すごとくであった。

血清DHAの注射直前値は $0.23 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{dl}$ であった。ACTH静注後のDHA値は上昇し、15, 30, 45, 60, 120, 180分後の値はそれぞれ平均 0.39 ± 0.18 , 0.42 ± 0.20 , 0.43 ± 0.21 , 0.45 ± 0.23 , 0.53 ± 0.21 , $0.46 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{dl}$ で、静注後15分では約2倍となり、その後2時間までは徐々に上昇し、2時間を過ぎると低下し始めた。すなわち、ACTH静注のDHA分泌に対する反応は注射後2時間は持続し、その後に元に復するものと示唆された。また、午前6時の値は $0.32 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{dl}$ であった。

Cortisolの値は、静注前、静注後15, 30, 45, 60, 120, 180分後の値はそれぞれ 12.2 ± 1.4 , 24.7 ± 1.9 , 23.2 ± 2.8 , 25.6 ± 1.1 , 24.7 ± 2.5 , 29.4 ± 1.5 , $32.5 \pm 7.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ で、静注直後約2倍に上昇し

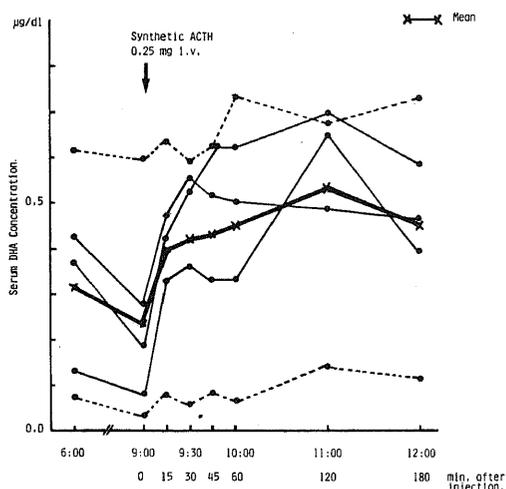


Fig. 10. Effects of ACTH Administration on Serum DHA Concentrations

たが、その後も徐々に上昇を続け、3 時間後には約 3 倍となった。5 例のうちの 3 例では 2 時間後に peak がみられ、その後は低下した。午前 6 時の値は $16.5 \pm 3.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ であった。

これらから、ACTH 静注に対する反応は DHA よりも cortisol の方が鋭敏でより強いとの印象を受けた。

2. 合成 ACTH-Z 筋注による影響

合成 ACTH-Z (Cortrosyn-Z) 1mg を 3 日間、毎日午前 7 時に筋注し、その効果を検討した。対象として 18 ~ 70 歳の女性 10 名を選んだ。初回注射 1 時間前の午前 6 時に採血を行ない、その値を対照とし、その後では各日の筋注後 23 時間後の毎日午前 6 時に採血し、DHA, cortisol 値を測定し、比較検討した。

得られた結果は図 11 のごとくであった。血清 DHA 値の平均値は、注射前の対照では $0.24 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、第 1 回筋注まる 1 日後の値は $0.40 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{dl}$ と約 1.7 倍に増加し、第 2 回筋注後翌朝では $0.67 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{dl}$ と対照値の約 2.9 倍とさらに増加した。一方、第 3 回筋注後ではそれほど著しい増加はなく、平均 $0.73 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{dl}$ と前日より比較的軽度の増加を示すに止まった。第 1 回筋注後では 10 例の

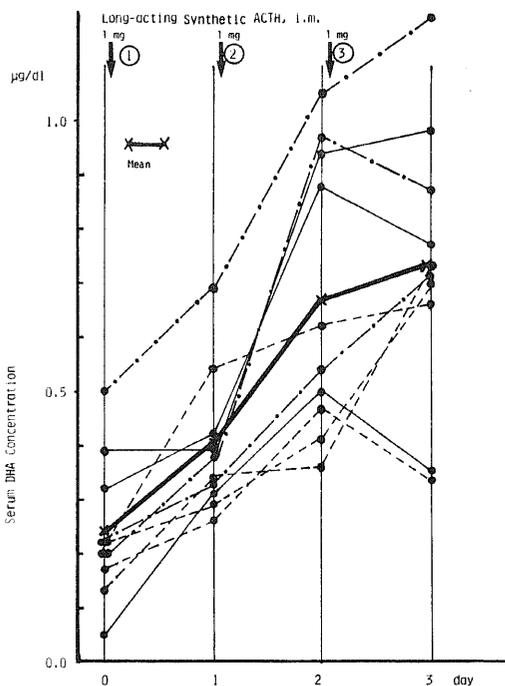


Fig. 11. Effects of ACTH-Z Administration on Serum DHA Concentrations

うち 9 例が上昇し、第 2 回筋注後も同様 9 例が上昇を示したが、第 3 回筋注後にさらに上昇したものは 4 例のみで、2 例はほぼ同値に止まり、他の 4 例は低下を示した。なお、第 1 回筋注により上昇しなかったものは、第 2 回筋注後に上昇を示した。

Cortisol の値は、対照、第 1, 2, 3 回筋注後では、それぞれ平均 $17.6 \pm 4.1, 30.3 \pm 5.4, 37.9 \pm 6.6, 42.7 \pm 7.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と第 3 回注射後も前日に比し比較的高く上昇し、対照値の約 2.4 倍に達した。なお、第 3 回注射後において 7 例がさらに上昇し、3 例が低下した。

一方、合成 ACTH および ACTH-Z 投与時における血清 DHA および cortisol の変動 pattern と加齢との関係について検討したところ、cortisol の上昇 pattern には加齢による影響がほとんどみられなかったのに対し、DHA では ACTH および ACTH-Z 投与前の対照値と刺激後の最高値との差には明らかに加齢による影響がみられた。すなわち、ACTH 投与群の場合には、その差の平均値は 40・50 歳代群では $0.46 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、60 歳以後群では $0.13 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{dl}$ で、ACTH-Z 投与群の場合には、20・30 歳代で $0.65 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、40・50 歳代で $0.53 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、60 歳以降で $0.46 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{dl}$ と高齢者とともに 60 歳以降で上昇の幅が小さいことが認められた。

Ⅶ. 副腎皮質抑制試験の女性血清 DHA 値に及ぼす影響

Glucocorticoid 投与が女性血清 DHA 値に及ぼす影響を検討する目的で、5 名の女性 (18 ~ 49 歳) に dexamethasone を 1 日 2 mg を 4 回に分割し、1 週間

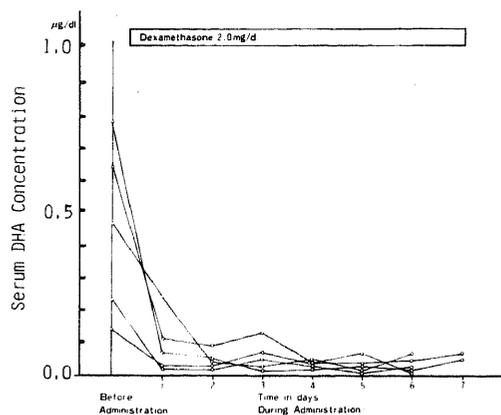


Fig. 12. Suppressive Effects of Dexamethasone on Serum DHA Concentrations

連続経口投与した。採血を毎日午前6~7時に行なった。得られた結果は図12のごとくであり、内服開始後第1日目から急激なDHA値の低下が認められた。すなわち、投与前の血清DHAの平均値は $0.47 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、投与第1日目には $0.09 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{dl}$ と約1/5に低下し、さらに投与第2日目では $0.05 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{dl}$ と約1/9に低下した。その後投与期間中は、ほぼその値を保った。血清cortisolも投与翌日より急減することが認められた。

これらから、女性のDHAはglucocorticoid投与によりほとんど血中から消失し、その分泌の大部分は副腎皮質に由来することが確認された。

考 察

血中androgenに関して、ヒト末梢血中よりdehydroepiandrosterone (DHA) sulfateが分離・同定⁶⁷⁾されて以来いわゆる血中副腎性androgenについてZimmerman反応およびgas chromatographyを用いた測定法による研究が多数なされてきたが、測定に必要な血液量、測定方法の煩雑さ、特異性、再現性などにおおむね種々の問題点があった。

近年、極少量のサンプルで、特異性、測定精度および再現性の高いradioimmunoassay (RIA)による血中各種steroidやpeptide hormoneの測定法が開発され、硫酸抱合型DHA (DHA-S)に比し血中濃度の低い遊離型DHAについてもRIAによる測定が可能となり、多数例を対象とした研究が行なえるようになった。

本研究に用いた血清遊離型DHAの測定法では2種の抗血清を混合した抗体が用いられたが、anti- 3β -hydroxy- Δ^4 -antiserumはandrostenediol, pregnenoloneと親和性をもち、また、anti-11-deoxy-17-KS-antiserumはandrostenedione, androsterone, etiocholanoloneと主に親和性をもつが、本法による交叉反応cross-reactivityはいずれのものに対しても10%以下であり、また、これら各steroidの生理的血中濃度が一般に微量であることから、²²⁾⁶⁾⁶⁹⁾これら類似構造steroidの存在が本法のDHA測定値に影響することはほとんどないとみなされた。また一方、同一血清サンプルについての本法によるDHA測定値とpaperchromatography操作を附加した方法⁶⁸⁾による測定値と比較したところ、両者間の差は小さく、両法による測定値の相関は極めて良好であった。これらのことから、本法は血中遊離型

DHA測定法として有用であり、感度、精度、再現性とにも満足されるものと確認された。

生体においては日内変動、すなわち24時間内でのサイクル変動circadian rhythmをもって機能しているものが少なからずある。ホルモンにおいても幾つかのものが1日内の周期性を有しながら作用している。血清DHAについてもそのような変動を確認しておくことは、採血時間の決定や異なった時間に採血したサンプル間の値を比較する場合に重要なことであり、もし日内変動が強く認められても採血時間が厳密に一定時間に一致しておれば、それなりに比較検討に耐えるデータとなるであろう。また、ヒトを対象とした研究では採血時間を厳密に決定しても短時間のズレの生ずることが実際面で間々あることであるが、このような場合に得られたデータ処理の上でも日内変動を確認しておくことが大切である。本研究の日内変動に関する成績は1日の6, 9, 15, 19時の4点のみで測定されたものであるが、推計学的には6時のもののみ高値を示し、9時以降の値の相互間には有意の差は認められなかった。すなわち、9時以降夕方までの間に採血されたサンプルであれば多少の時間的ズレがあっても、それらから得られた測定値は特殊状態でない限り、一応日内変動を無視して比較し得るものと考えられた。なお、他の種々の測定法による血中DHA値の日内変動については、早朝に高く夕方より夜間にかけて低いとする報告が多い¹⁷⁾²²⁾³¹⁾⁷⁰⁾⁻⁷⁶⁾。

日差変動についての報告はあまりないが、10%以内との報告がある⁷⁰⁾。本実験ではほぼ20%以内の変動で有意差はみられず、血中ホルモン値の正常範囲の広さなどからみて、女性血清DHA値には日差変動は認められないと判断して差支えないものとみなされた。

血清DHA値と性周期との関連性については、本実験では一定の変動patternがみられなかった。他の報告でも同様に性周期での著明な変動は認められないとしている³⁸⁾⁴⁰⁾⁷⁷⁻⁷⁹⁾。しかし、排卵前後において逐日的に血清DHA, FSH, LHを測定し、LH peakおよび基礎体温と比較した今回の研究では、LH peakに一致して血清DHA値の上昇するものが1/3の例に認められた。この理由としては、排卵時における卵巣からの直接分泌の増加、卵巣性steroidとくにestrogenの排卵前の分泌増加の副腎への影響、排卵に対する間脳・視床下部-下垂体-副腎系の積極的関与、排卵あるいは排卵痛などが生体にとって一種のstressとして作用しそれに対する副腎の反応として起るDHA分泌増加など種々の機序が思考されるが、その何れであるかの解明は今後の問題と考えられる。また、このDHA上昇

の傾向が正常女性よりも卵巣機能不全とくに黄体機能不全のものに高率にみられたことから、卵巣機能と DHA については副腎機能との密接な関連性を示唆する興味ある現象のように思われた。なお、排卵に対する間脳-下垂体-副腎系の積極的関与や DHA との関連性を示唆する研究には次のようなものがある。性周期において LH peak に一致して血中 ACTH, cortisol が上昇を示すこと⁸⁰⁾、メヌママでは排卵前に血中 DHA の peak がみられること⁸¹⁾、未熟ラットへの PMS-G と DHA の投与により卵巣および子宮重量の増大が認められること^{60,61)}などである。このようなことから、DHA が卵巣機能の維持や排卵の機構に関連している可能性についての詳細な検索は生殖内分泌学面での進歩をもたらすものと考えられた。

血中遊離型 DHA 値について思春期を中心に検討したものは最近かなり報告されてきているが¹⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁸⁾²⁾⁻⁸⁴⁾、全年代にわたっての年齢的推移に関する報告はほとんどなく、とくに全年齢のもの多数例について詳細に解析した報告はない。本実験で得られた血清 DHA 値の年齢的推移の成績について、以下若干考察した。

血清 DHA 値は 5~6 歳までは低値を示し、7~8 歳頃に増加し始め、初経開始後の 13~14 歳にさらに急増し、20 歳前後に最高値に達することが認められた。思春期前後の血中 DHA の変動についての近年の報告¹⁾⁵⁾⁸⁾では、6~7 歳頃より性毛の発現に先行して増加し始め、思春期前期の 10~11 歳に急増し、その増量は骨年齢や性毛の発育と synchronize し、思春期後期には成人のレベルまで上昇するとされている。また、われわれが幼児期から思春期にかけての多数例の女性を対象とし血清 DHA, DHA-S, 17-KS, testosterone, estrogen, FSH, LH などを測定した別の成績では⁵⁹⁾、DHA の上昇の開始がまず最初にみられ、それに引きつづいて DHA-S, FSH, estrogen, testosterone, LH の上昇がみられた。他の報告⁴⁾⁶⁾⁻⁸⁾¹⁰⁾でも、このような DHA の早期の分泌増加が視床下部-下垂体-卵巣系の機能の発動開始よりも数年前にみられるとされている。また、血中 DHA-S の思春期における増加には pubertal stage と密接な相関がみられ、stage の進行とともに徐々に増加する¹⁾²⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁸⁾⁶⁾のに対し、DHA は pubertal stage と相関がなく思春期開始徴候に先行して上昇し、11~12 歳頃にさらに急上昇すると報告されている⁴⁾⁶⁾¹¹⁾。また、動物実験において、幼若ラットへの DHA 投与で早熟がみられる¹⁴⁾⁸⁾⁷⁾。これらを合せて考察すると、DHA は視床下部-下垂体-卵巣系の機能開始の trigger として思春期女性において重要な役割を果たしており、また、その分泌増加が

卵巣機能の発達と直接あるいは間接的に密接に関連しているものと推測された。

成熟期 20 歳代後半では血清 DHA 値は急激に低下し、peak 時の 1/2 のレベルにまで減じた。その後は 40 歳まではそのレベルを保ち、40 歳代前半で有意ではないが軽度の上昇傾向がみられた。このような 40 歳代の血中 DHA 値の一時的な上昇を指摘した報告はみられないようである。しかし、この更年期における上昇が明らかに存在するの否か、もし存在するとすれば、どのような機序によるのか、また如何なる意義を有するのかについては、今回の実験のみでは明らかにすることはできなかった。40 歳代の血清 DHA の増加が一応存在するものとして、更年期の間脳-下垂体-卵巣系の加齢に伴う変化との関連性を中心に以下文献的に考察した。20 歳代後半より 40 歳頃までは、尿中・血中各種ホルモン値の年齢的推移にみられるように内分泌的に安定した時期であり、血中 DHA もまたほぼ一定レベルを示すものとみなされる。しかし、40 歳代になると臨床的には月経異常、体毛の発生増加などの男性化症状、皮下脂肪の蓄積など更年期の症状が出現するが、これは卵巣機能の衰退により estrogen の分泌が急減し、それに伴う androgen の相対的増加によるものとされている。この期における血中 DHA 値の上昇の原因については次のような機序が推察される。卵巣の加齢に伴う老化により卵巣における steroid 代謝に変化が起り DHA から estrogen への転換の抑制⁸⁾⁸⁾⁹⁾、間脳-下垂体-卵巣系機能の混乱による副腎への直接・間接的影響⁹⁾⁹⁾¹¹⁾、閉経後では卵巣が estrogen 産生臓器というよりもむしろ androgen 産生臓器へと転換するための卵巣性 androgen 分泌の増加⁹⁾²⁾⁻⁹⁾⁷⁾、卵巣機能の減退および停止から起る副腎皮質の代償性の過形成による増大⁹⁾⁸⁾などの単独あるいは総合的な作用によるものが考えられる。

しかし一方、閉経はかならずしも卵巣機能の廃絶を意味するものではないが、更年期女性の月経停止前後で比較した血清 DHA 値には著変がみられなかったこと、また、両側卵巣摘除前後で有意の変動がみられなかった今回の研究成績から推測すると、40 歳代の血中 DHA の上昇に及ぼす卵巣自体からの直接分泌あるいは卵巣機能の変化に基づく直接・間接的な影響があっても非常に小さなものと考えられた。

50 歳代では血清 DHA 値はほぼ成熟期女性のレベルを維持しているが、60 歳代でその低下が認められた。この血清 DHA 値の低下には副腎皮質網状層の老化⁹⁾⁹⁾¹⁰⁾⁰⁾が密接に関連しているものとみなされた。また、DHA 分泌の低下に関与する因子、例えばその支配

ホルモンなどについても考慮すべき問題を含んでいると考えられる。しかし、その後70～80歳代でもある一定レベルを持続することからみて、DHAが個体の続く限り一定量存在することを意味しており、副腎皮質の分泌機能の廃絶が個体生命の消滅に先立って起るものでないことを示唆しているものと思われる。

以上、女性においては血中DHA値は年齢依存性の特有の変動patternを示し、それは主として加齢に伴う副腎のandrogen産生・分泌の変化を反映しているが、年代によっては性腺系の変動を考慮しなければならないと考えられた。

両側卵巣摘除による血清DHA値の変動については、閉経後女性では卵巣摘除後において血中DHAの低下がみられたとの報告がある¹⁰¹⁾。今回の研究成績では両側卵巣摘除後においてDHAの平均値の低下傾向がみられたが、推計学的には有意の差でなかった。また、その変動傾向は一律でなく、逆に術後上昇する例もみられた。これらからもDHA分泌の主体は副腎皮質であり、卵巣からのDHA分泌の末梢血中濃度への寄与は、副腎に比べ極く小さなものであることが確められた。

手術侵襲の間脳-下垂体-副腎系に及ぼす影響については、主として尿中17-OHCS、17-KS、血中corticosteroidの変動の面から多数の研究者によって検討されているが、血中副腎性androgenとくにDHAの手術侵襲時における動態についての報告はなく、また、その意義についても解明されていない。

手術侵襲時にはACTHの増加とそれに伴う血中corticosteroidレベルの急激なそしてかなり長期に及ぶ上昇がみられ¹⁰²⁾⁻¹⁰⁵⁾、手術のような強度のstress下ではACTH分泌の抑制ができず、negative feedback mechanismが認められないとされている¹⁰⁶⁾。

副腎性androgenに関しては、従来より尿中17-KSの変動から術後にその分泌が低下すると推察されていたが⁵⁹⁾、血中DHAは手術日当日の術中・術後においてその上昇patternと上昇度にやゝcortisolと相違がみられるものの、ほぼ同様に急上昇することが認められた。すなわち、血中cortisol値が術後数時間目まで上昇しつづけるのに対し、DHA値は手術開始30分後にほぼpeakに達し、術後数時間にわたりそのレベルを持続した。また、その後の回復過程においては、DHAが術後第2病日で術前のレベルに戻るのに対し、cortisolは術後第7病日でほぼ正常値範囲内に復するものの、その平均値は術後2週間目においても術前のcontrol値よりも高い傾向を示した。このような両者の変動patternの差異から、手術侵襲時および術

後回復過程では、副腎のDHA分泌能には一定の限度があるものと推察された。しかし一方、同時に測定したDHA-Sが術後第1～3病日にさらに上昇しpeakを示すことから⁵⁹⁾、術中および術後早期に大量に分泌されたDHAがその後の術後過程でDHA-Sへの転換が促進されるのではないかと考えられた。このような機序については、ACTH投与により直接分泌されるのはDHAであり、末梢血中のDHA-S値の上昇はDHAのDHA-Sへの転換によるものであるとする報告¹⁰⁷⁾から示唆される。

DHAはcortisolとともに手術侵襲時にその分泌が亢進し、その後DHAとDHA-Sとの間に相互転換が行なわれ、侵襲それ自体に対し、また術後の回復過程において、cortisolとDHAおよびDHA-Sの3者が重要な役割を演じているものとみなされた。

ACTHによる副腎刺激試験では血中DHA値の上昇がみられ、²⁸⁾³⁰⁾⁷⁰⁾⁷⁹⁾¹⁰⁷⁾⁻¹¹⁰⁾また、その上昇patternはcortisolとほぼ同じであると報告されている⁶⁹⁾⁷⁴⁾。今回、ACTHによる短期および長期の副腎皮質刺激試験を行ない血清DHA値の変動について検索し、ACTH投与の条件による差異、cortisol値の変動との関係および加齢との関連性などについて検討したところ、DHAはcortisolと類似した反応patternを示すが、cortisolの変動には加齢による影響がほとんどみられないのに対し、DHAには加齢によるACTHに対する反応の減退がみられ、とくに老年期女性ではDHAの上昇幅が小さいことが認められた。すなわち、DHAではcortisolと同様に主としてACTHによりその合成・分泌の調整がなされているが、cortisolと異なりDHA産生予備能は加齢により減退するものと考えられた。このことは副腎皮質におけるandrogenの合成を調整する機構がcorticosteroidのそれと異なり¹¹¹⁾、また、cortisolがACTH支配下で束状層において産生されるのに対し、DHAの産生部位は網状層であり¹¹²⁾、束状層の機能は加齢に影響されずほぼ一定であるのに対し、網状層の機能は加齢により減退すること⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾に起因するものと考えられた。また一方、ACTHに対する副腎皮質のandrogen産生能は卵巣機能の加齢による変化に影響されることが指摘されており⁹¹⁾、とくにestrogenが副腎皮質網状層におけるACTHに対する効果の面で関与していること¹¹³⁾などの報告もあり、これらの点についても留意すべきものと思われた。

Dexamethasoneによる副腎皮質抑制については、その投与量・期間について異なるが、抑制時の血中DHAの変動を検索した報告は多数ある⁴³⁾¹⁰¹⁾¹¹³⁾¹¹⁴⁾。今

回の投与方法で副腎皮質のみが完全に抑制され、卵巣の steroidogenesis への影響がないものと仮定すると、本実験の成績から末梢循環血液中の DHA の 81 ~ 92% が副腎に由来するものと考えられた。なお、dexamethasone 投与による血清 DHA の減少度は cortisol のそれに比し低く、また減少度が個々の例でバラツキが大きいのは、血中 DHA の基礎値が cortisol と比較して個人差が大きく、また加齢による影響がみられること、さらに産生臓器からの直接分泌のみならず末梢における DHA と DHA-S との相互転換²⁵⁾³³⁾³⁴⁾⁴⁴⁾⁻⁴⁷⁾¹⁰⁷⁾¹¹⁵⁾による影響などのためによるものと推察された。

結 論

女性における副腎性 androgen の動態とその意義について考究する目的で、健常女性約 200 名、婦人科疾患々者約 60 名の多数例を対象として、種々状態下における血中遊離型 dehydroepiandrosterone (DHA) を radioimmunoassay (RIA) を用い測定し、その動態について検索した。

まず、その生理的変動を検討するため、日内変動、日差変動および性周期における変動を、加齢および性腺機能の年代的推移との関連性を検討するために、5 歳から 86 歳までの健常女性における暦年齢による変動、更年期での閉経前後の比較および両側卵巣摘除による変動を、さらに stress 状態下における動態を検討する目的で副腎皮質機能刺激試験時と婦人科手術時における変動などについて検索し、種々の面から考察を加えた。

血清 DHA の測定には RIA が用いられ、本法の最小検出量は $0.05\mu\text{g}/\text{dl}$ で、回収率は 90% 以上であり、またその再現性も良好であった。

日内変動では早朝 (a. m. 6:00) に高値を示す pattern が認められた。

日差変動および性周期における月経期、卵胞期、排卵期、黄体期の比較では、個人差が大きく、また、一定の変動 pattern は認められなかった。しかし、排卵前後における遠期的変動では、LH peak に一致した血清 DHA 値の上昇傾向を示す例がみられた。

年齢的推移では幼児期の $0.1\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の低値から、思春期前期に急激に上昇ははじめ、8 ~ 13 歳で平均値 $0.22\mu\text{g}/\text{dl}$ を示した。初経後の 13 ~ 14 歳頃よりさらに急上昇し、14 ~ 18 歳の思春期から青春期までは平均値 $0.54\mu\text{g}/\text{dl}$ で、21 歳頃 peak を示しそのレベルは平均 $0.65\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。その後急激に減少し、20 歳代後半には peak 時の約 1/2 のレベルとなり平均値

は $0.31\mu\text{g}/\text{dl}$ で、30 歳代も平均 $0.31\mu\text{g}/\text{dl}$ とほぼ一定値で推移した。40 歳代前半では平均値 $0.35\mu\text{g}/\text{dl}$ 、後半では平均 $0.33\mu\text{g}/\text{dl}$ となり、25 ~ 39 歳の成熟期女性よりもやや高値を示した。50 歳代では平均 $0.30\mu\text{g}/\text{dl}$ とやや低下し、25 ~ 39 歳と同レベルを示したが、50 歳をこえるとバラツキが大きくなり上限値にはさほどの変動がみられないが、低値を示す例が多くなり、その下限は $0.1\mu\text{g}/\text{dl}$ 程度となった。60 歳代に入ると平均値は $0.21\mu\text{g}/\text{dl}$ と急減し、peak 時の 1/3 のレベルとなり、70 歳以後ではほぼこのレベルを保った。

更年期における閉経前と閉経後のレベルの平均値間には有意の差は認められなかった。また、両側卵巣摘除前後の血清 DHA の平均値の間には有意の差はみられなかった。

手術侵襲においては、血清 DHA 値は術日早朝にやや上昇し、麻酔導入から開腹時までは cortisol とパラレルな上昇 pattern を示すが、手術開始 30 分で最高値となり、術中および術後数時間は同値を維持した。その後翌朝にかけて低下傾向を示した。術後の経日的変動において血清 DHA 値は術後第 2 病日で手術前日値に復するのに対し、cortisol は術後第 7 病日でもなお比較的高い値を保っている例がみられ、手術侵襲からの術後の回復過程の変動 pattern には DHA と cortisol の間に差異がみられた。

ACTH による副腎皮質刺激では、cortisol と同様な急激な上昇反応 pattern がみられた。また、血清 DHA 値には明らかに加齢による反応の減退傾向が認められた。

Dexamethasone による副腎皮質抑制では、cortisol とほぼパラレルな減少 pattern が認められた。

終りに指導と校閲を頂いた西田悦郎教授に深甚の謝意を表します。また終始、指導と教示を頂いた赤祖父一知助教授、種々の援助協力いただいた富田嘉昌教官、中川・穴田・相川各技術員はじめ教室の各位に謝意を表します。併せて、技術面で指導を賜った本学第 1 生化学教室・米山良昌教授、教室員各位、東京大学第 3 内科大沢・関原・村上各博士に感謝致します。

文 献

- 1) Korth-Schutz, S., Levine, L. S. & New, M. I. : Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **42**, 1005-1013 (1976).

- 2) **Korth - Schutz, S., Levine, L. S. & New, M. I.** : Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **42**, 117-124 (1976).
- 3) **Sizonenko, P. C.** : Maturation of the adrenal androgen secretion during puberty. *Horm. Res.*, **6**, 297-299 (1975).
- 4) **Sizonenko, P. C. & Paunier, L.** : Hormonal changes in puberty III : Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **41**, 894-904 (1975).
- 5) **Sizonenko, P. C., Paunier, L. & Carmignac, D.** : Hormonal changes during puberty IV. Longitudinal study of adrenal androgen secretions. *Horm. Res.*, **7**, 288-302 (1976).
- 6) **Hopper, B. R. & Yen, S. S. C.** : Circulating concentrations of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate during puberty. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **40**, 458-461 (1975).
- 7) **Root, A. W.** : Endocrinology of puberty 1. Normal sexual maturation. *J. Pediatr.*, **83**, 1-19 (1973).
- 8) **De Peretti, E. & Forest, M. G.** : Unconjugated dehydroepiandrosterone plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in human : The use of a sensitive radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **43**, 982-991 (1976).
- 9) **Silverman, S. H., Migeon, C., Rosemberg, E. & Wilkins, L.** : Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development ; "premature pubarche," a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics*, **10**, 426-432 (1952).
- 10) **Ducharme, J. R., Forest, M. G., De Peretti, E., Sempé, M. & Bertrand, J.** : Pattern of plasma androgens and estrogens from childhood through adolescence. *Clin. Res.*, **21**, 1025 (1973).
- 11) **Ducharme, J. R., Forest, M. G., De Peretti, E., Sempé, M., Collu, R. & Bertrand, J.** : Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **42**, 468-476 (1976).
- 12) **Strauss, J. S. & Pochi, P. E.** : Recent advances in androgen metabolism and their relation to the skin. *Arch. Derm.*, **100**, 621-636 (1969).
- 13) **Axelrod, L. R. & Goldzieher, J. W.** : Metabolism in vitro of androstenedione and dehydroepiandrosterone by normal ovarian tissue. *Biochim. Biophys. Acta*, **187**, 450-453 (1969).
- 14) **Knudsen J. F. & Mahesh, V. B.** : Initiation of precocious sexual maturation in the immature rat treated with dehydroepiandrosterone. *Endocrinology*, **97**, 458-468 (1975).
- 15) **Dufau, M. L., De Kretser, D. M. & Hudson, B.** : Steroid metabolism by isolated rat seminiferous tubules in tissue culture. *Endocrinology*, **88**, 825-832 (1971).
- 16) **Mahesh, V. B. & Greenblatt, R. B.** : The in vivo conversion of dehydroepiandrosterone and androstenedione to testosterone in the human. *Acta Endocrinol. (kbb)*, **41**, 400-406 (1962).
- 17) **MacDonald, P. C., Vande Wiele, R. L. & Lieberman, S.** : Influence of daily variation in the metabolism of dehydroisoandrosterone upon the determination of its secretory rate. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **22**, 1229-1233 (1962).
- 18) **MacDonald, P. C., Edman, C. D., Kerber, I. J. & Siiteri, P. K.** : Plasma precursors of estrogen III. Conversion of plasma dehydroisoandrosterone to estrogen in young nonpregnant women. *Gynecol. Invest.*, **7**, 165-175 (1976).
- 19) **Adams, J. B. & Wong, M. S. F.** : Paraendocrine behaviour of human breast carcinoma : In vitro transformation of steroids to physiologically active hormones. *J. Endocrinol.*, **41**, 41-52 (1968).
- 20) **Oertel, G. W. & Menzel, P.** : Ausscheidung von Oestrogenen und Testosteron nach Gabe von Dehydroepiandrosteron - Sulfat. *Arzneim. -Forsch.*, **20**, 1865-1866 (1970).
- 21) **Mahesh, V. B. & Greenblatt, R. B.** : Steroid secretions of the normal and polycystic ovary, p 341-394. In G. Pincus (ed.), *Recent Progr. Horm. Res.*, Vol. 20, Academic Press, New York

and London, 1964.

- 22) **Gandy, H. M. & Peterson, R. E.** : Measurement of testosterone and 17 - ketosteroids in plasma by the double isotope dilution derivative technique. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **28**, 949-977 (1968).
- 23) **De Moor, P. & Heyns, W.** : Gas chromatographic determination of dehydroepiandrosterone sulfate and androsterone sulfate in human plasma. p 54-61. Proc. 2nd sym. Steroid Horm., Int. Congr. Series 101, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1965.
- 24) **Smith, M. R., Rudd, B. T., Shirley, A., Rayner, P. H. W., Williams, J. W., Duignan, N. M. & Bertrand, P. V.** : A radioimmunoassay for the estimation of serum dehydroepiandrosterone sulphate in normal and pathological sera. *Clin. Chim. Acta*, **65**, 5-13 (1975).
- 25) **Rosenfeld, R. S., Hellman, L. & Gallagher, T. F.** : Metabolism and interconversion of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **35**, 187-193 (1972).
- 26) **Jensen, V., Carson, P. & Deshpande, N.** : Some aspects of the control of dehydroepiandrosterone synthesis in the human adrenal gland in vitro. *J. Endocrinol.*, **55**, 311-321 (1972).
- 27) **Cohn, G. L. & Mulrow, P. J.** : Androgen release and synthesis in vitro by human adult adrenal glands. *J. Clin. Invest.*, **42**, 64-78 (1963).
- 28) **Wieland, R. G., De Courcy, C., Levy, R. P., Zala, A. P. & Hirschmann, H.** : $C_{19}O_2$ steroids and some of their precursors in blood from normal human adrenals. *J. Clin. Invest.*, **44**, 159-168 (1965).
- 29) **Deshpande, N., Jensen, V., Carson, P., Bulbrook, R. D. & Doouss, T. W.** : Adrenal function in breast cancer : Biogenesis of androgens and cortisol by the human adrenal gland in vivo. *J. Endocrinol.*, **47**, 231-242 (1970).
- 30) **Nieschlag, E., Loriaux, D. L., Ruder, H. J., Zucker, I. R., Kirschner, M. A. & Lipsett, M. B.** : The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man. *J. Endocrinol.*, **57**, 123-134 (1973).
- 31) **Buster, J. E. & Abraham, G. E.** : Radioimmunoassay of plasma dehydroepiandrosterone. *Analytical Letters*, **5**, 203-215 (1972).
- 32) **Nieschlag, E., Loriaux, D. L. & Lipsett, M. B.** : Radioligand assay for $\Delta^5-3\beta$ -hydroxysteroids I. 3β -hydroxy-5-androstene-17-one and its 3-sulfate. *Steroids*, **19**, 669-679 (1972).
- 33) **Conrad, S. H., Lindberg, M. C. & Herrmann, W. L.** : Significance of plasma dehydroisoandrosterone and androsterone sulfates in the diagnosis of virilizing disorders. *Am. J. Obstet. & Gynecol.* **91**, 449-456 (1965).
- 34) **Vande Wiele, R. L., MacDonald, P. C., Gurbide, E. & Lieberman, S.** : Studies on the secretion and interconversion of the androgens, p 275-310. In G. Pincus (ed.), *Recent Progr. Horm. Res.*, Vol. 19, Academic Press, New York and London, 1963.
- 35) **Finkelstein, M., Forchielli, E. & Dorfman, R. I.** : Estimation of testosterone in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **21**, 98-101 (1961).
- 36) **MacDonald, P. C., Vande Wiele, R. L. & Lieberman, S.** : Precursors of the urinary 11-desoxy-17-ketosteroids of ovarian origin. *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, **86**, 1-10 (1963).
- 37) **Van der Molen, H. J.** : Patterns of gonadal steroids in the normal human female, p 894-901. In C. Gual (ed.), *Progress in Endocrinology*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969.
- 38) **Lloyd, C. W., Lobotsky, J., Baird, D. T., McCracken, J. A. & Weisz, J.** : Concentration of unconjugated estrogens, androgens and gestagens in ovarian and peripheral venous plasma of women : The normal menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **32**, 155-166 (1971).
- 39) **Serio, M., Dell'Acqua, S., Calabresi, E., Fiorelli, G., Forti, G., Cattaneo, S., Lucisano, A., Lombardi, G., Pazzagli, M. & Borrelli, D.** : Androgen secretion by the human ovary : Measurement of androgens in ovarian venous blood, p 471-479. In V. H. T. James, M. Serio & G. Giusty (ed.), *The endocrine function of the human ovary*, Academic Press Inc. Ltd., London,

1976.

- 40) **Abraham, G. E. & Chakmakjian, Z. H.** : Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized women. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **37**, 581-587 (1973).
- 41) **Kalliala, K., Laatikainen, T., Luukkainen, T. & Vihko, R.** : Neutral steroid sulfates in human ovarian vein blood. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **30**, 533-535 (1970).
- 42) **De Jong, F. H., Baird, D. T. & Van der Molen, H. J.** : Ovarian secretion rates of oestrogens, androgens and progesterone in normal woman and in women with persistent ovarian follicles. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **77**, 575-587 (1974).
- 43) **Abraham, G. E.** : Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **39**, 340-346 (1974).
- 44) **Roberts, K. D., Vande Wiele, R. L. & Lieberman, S.** : The conversion in vivo of dehydroisoandrosterone sulfate to androsterone and etiocholanolone glucuronidates. *J. Biol. Chem.*, **236**, 2213-2215 (1961).
- 45) **Baird, D. T., Horton, R., Longcope, C. & Tait, J. F.** : Steroid dynamics under steady-state conditions, p 611-664. In E. B. Astwood (ed.), *Recent Progr. Horm. Res.*, Vol. 25, Academic Press, New York and London, 1969.
- 46) **Fehér, T. & Halmy, L.** : A comparative study of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate dynamics by the "urinary" and "blood approach" under physiological conditions. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **75**, 314-324 (1974).
- 47) **Sandberg, E., Gurpide, E. & Lieberman, S.** : Quantitative studies on the metabolism of dehydroisoandrosterone sulfate. *Biochemistry*, **3**, 1256-1267 (1964).
- 48) **Baulieu, E.-E., Corpéchet, C., Dray, F., Emiliozzi, R., Lebeau, M.-C., Mauvais-Jarvis, P. & Robel, P.** : An adrenal-secreted "androgen" : Dehydroisoandrosterone sulfate. Its metabolism and a tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in man, p 411-500. In G. Pincus (ed.), *Recent Progr. Horm. Res.*, Vol. 21, Academic Press, New York and London, 1965.
- 49) **西田悦郎** : 産科婦人科領域における副腎性 Androgen に関する研究 1. Dehydroepiandrosterone および Glucocorticosteroids 投与の正常成熟および両側副腎剔除去勢雌ラット性器に及ぼす影響. *日産婦誌*, **15**, 1151-1158 (1963).
- 50) **西田悦郎** : Dehydroepiandrosterone および Cortisol 長期投与の幼若ラット卵巣に及ぼす影響. *日産婦誌*, **18**, 285-290 (1966).
- 51) **西田悦郎** : Dehydroepiandrosterone および Gonadotropin 混合投与の両側副腎摘除ラット卵巣に及ぼす影響. *日産婦誌*, **18**, 383-392 (1966).
- 52) **西田悦郎** : 個体保存からみた Androgen 投与の功罪. *日内分泌会誌*, **44**, 842-850 (1968).
- 53) **西田悦郎** : 産科婦人科学領域における老年医学的研究. とくに閉経後婦人における副腎性 androgen の意義と応用. *日産婦誌*, **21**, 887-894 (1969).
- 54) **Akasofu, K., Tomita, Y., Araki, K., Shinohara, H., Yamamoto, H. & Nishida, E.** : Effects of dehydroepiandrosterone acetate administration on postmenopausal woman with gynecological malignancies. *Acta Obst. Gynaec. Jpn.*, **29**, 1011-1020 (1977).
- 55) **Akasofu, K., Tomita, Y., Araki, K., Shinohara, H., Seki, K., Yamashiro, G. & Nishida, E.** : Effects of surgical stress on concentrations of serum androgens in women. *Acta Obst. Gynaec. Jpn.*, **31**, 737-746 (1979).
- 56) **Akasofu, K., Tomita, Y., Araki, K., Shinohara, H., Seki, K., Yamashiro, G. & Nishida, E.** : Influence of aging on serum dehydroepiandrosterone, DHA sulfate and 11-deoxy-17-ketosteroids in women. *Acta Obst. Gynaec. Jpn.*, **31**, 1871-1876 (1979).
- 57) **荒木克己, 富田嘉昌, 赤祖父一知, 西田悦郎** : Dehydroepiandrosterone, DHA sulfate および acetate 投与の中・高年女性血中ホルモン値におよぼす影響. *日内分泌会誌*, **54**, 393 (1978).
- 58) **富田嘉昌** : 女性における血中 11-deoxy-17-ketosteroid の動態に関する研究. *十全医会誌*, **88**, 210-232 (1979).
- 59) **富田嘉昌, 荒木克己, 関久美子, 山城玄, 赤祖父一知, 西田悦郎** : 思春期女性の内分泌学的検討. *日産婦誌*, **31**, 1215-1216 (1979).

- 60) 瀬川秀隆 : Dehydroepiandrosterone の膈上皮に及ぼす影響に関する研究. 十全医会誌, **86**, 190 - 219 (1977).
- 61) 林政宏 : Dehydroepiandrosterone, estriol, hCG 投与の副腎皮質に及ぼす形態学的変化に関する研究. 十全医会誌, **87**, 698 - 723 (1978).
- 62) 細野 泰 : Human menopausal gonadotropin および dehydroepiandrosterone 併用投与によるラット hyperprolactinemia に関する研究. 十全医会誌, **88**, 816 - 830 (1979).
- 63) 杉田直道 : Dehydroepiandrosterone 投与ラットにおける膈上皮細胞の超微構造的変化に関する研究. 十全医会誌, **88**, 798 - 815 (1979).
- 64) 石川宏 : Dehydroepiandrosterone 添加投与のラット deciduoma の増大作用. 日内分泌会誌, **54**, 735 - 751 (1978).
- 65) Sekihara, H. & Ohsawa, N. : A non-chromatographic radioimmunoassay for serum dehydroepiandrosterone using a mixture of antisera. *Steroids*, **24**, 317-326 (1974).
- 66) Sekihara, H., Yamaji, T., Ohsawa, N. & Ibayashi, H. : A radioimmunoassay for serum dehydroepiandrosterone. *Endocrinol. Jap.*, **21**, 115 - 119 (1974).
- 67) Migeon, C. J. & Plager, J. E. : Identification and isolation of dehydroisoandrosterone from peripheral human plasma. *J. Biol. Chem.*, **209**, 767 - 772 (1954).
- 68) Demisch, K., Magnet, W., Neubauer, M. & Schöffling, K. : Studies about unconjugated androstenediol in human peripheral plasma. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **37**, 129 - 134 (1973).
- 69) Abraham, G. E., Buster, J. E., Kyle, F. W., Corrales, P. C. & Teller, R. C. : Radioimmunoassay of plasma pregnenolone. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **37**, 40 - 45 (1973).
- 70) Kirschner, M. A., Lipsett, M. B. & Collins, D. R. : Plasma ketosteroids and testosterone in man : A study of the pituitary - testicular axis. *J. Clin. Invest.*, **44**, 657 - 665 (1965).
- 71) Gandy, H. M. & Saxena, B. B. : Diurnal and cyclical variation in concentration of C₁₉ - steroids, pregnenolone, progesterone and the sulfate ester of dehydroepiandrosterone and pregnenolone in women, p 212. 3rd Int. Congr. Horm. Steroids. Int. Congr. Series 210, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1970.
- 72) Aedo, A. R., Nuñez, M., Landgren, B. - M., Cekan, S. Z. & Diczfalusy, E. : Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **84**, 320 - 332 (1977).
- 73) De Jong, F. H. & Van der Molen, H. J. : Diurnal variation of plasma concentrations of dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulphate in man. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **155**, 157 (1971).
- 74) Rosenfeld, R. S., Hellman, L., Roffwarg, H., Weitzman, E. D., Fukushima, D. K. & Gallagher, T. F. : Dehydroisoandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **33**, 87 - 92 (1971).
- 75) Rosenfeld, R. S., Rosenberg, B. J. & Hellman, L. : Direct analysis of dehydroisoandrosterone in plasma. *Steroids*, **25**, 799 - 805 (1975).
- 76) Rosenfeld, R. S., Rosenberg, B. J., Fukushima, D. K. & Hellman, L. : 24 - hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **40**, 850 - 855 (1975).
- 77) Guerrero, R., Aso, T., Brenner, P. F., Cekan, Z., Landgren, B. - M., Hagenfeldt, K. & Diczfalusy, E. : Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. I. Simultaneous assays of progesterone, pregnenolone, dehydroepiandrosterone, testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, oestradiol and oestrone. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **81**, 133 - 149 (1976).
- 78) Kumari, G. L., Collins, W. P. & Sommerville, I. F. : Further studies on the gas - liquid chromatographic determination of C₁₉ - steroids in human plasma using nickel - 6₃ electron capture detection. *J. Chromatog.*, **41**, 22 - 36 (1969).
- 79) Vermeulen, A. & Verdonck, L. : Plasma androgen levels during the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, **125**, 491 - 494 (1976).
- 80) Genazzani, A. R., Lemarchand - Béraud, Th., Aubert, M. L. & Felber, J. P. : Pattern of plasma ACTH, hCG, and cortisol during menstrual

- cycle. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **41**, 431 - 437 (1975).
- 81) **Rance, T. A., Park, B. K., Rowe, P. H. & Dean, P. D. G.** : A preovulatory rise of dehydroepiandrosterone in the mare measured by radioimmunoassay. *J. Steroid Biochem.*, **7**, 677-681 (1976).
- 82) **Ducharme, J. R., Alberti, G., Forest, M. G., De Peretti, E., Sempé, M. & Bertrand, J.** : Pattern of plasma androgens and estrogens from childhood through adolescence. *Acta Paediat. Scand.*, **63**, 324-325 (1974).
- 83) **Lee, P. A., Kowarski, A., Migeon, C. J. & Blizzard, R. M.** : Lack of correlation between gonadotropin and adrenal androgen levels in agonadal children. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **40**, 664-669 (1975).
- 84) **Forest, M. G., Saez, J. M. & Bertrand, J.** : Assessment of gonadal function in children. *Paediatrician*, **2**, 102-128 (1973).
- 85) **Reiter, E. O., Fuldauer, V. G. & Root, A. W.** : Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. *J. Pediatr.*, **90**, 766-770 (1977).
- 86) **Rosenfeld, R. S. & Hellman, L.** : Measurement of solvolizable esters of androsterone and dehydroisoandrosterone in human plasma. *Steroids*, **14**, 675-684 (1969).
- 87) **Parker, C. R. & Mahesh, V. B.** : A study of the relationship between circulating steroids and ovulation in the DHA-treated rat. *Gynecol. Invest.*, **6**, 51-52 (1975).
- 88) **Poortman, J., Thijssen, J. H. H. & Schwarz, F.** : Production of androgens and oestrogens in postmenopausal women. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **155**, 79 (1971).
- 89) **Baird, D., Horton, R., Longcope, C. & Tait, J. F.** : Steroid prehormones. *Perspectives Biol. Med.*, **11**, 384-421 (1968).
- 90) **Abraham, G. E.** : The application of steroid radioimmunoassay to gynecologic endocrinology, p111-144. In M. L. Taymor & T. H. Green (ed.), *Progress in gynecology*, Vol. 1, Grune & Stratton, New York, 1975.
- 91) **Abraham, G. E. & Maroulis, G. B.** : Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol, and androgens in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.*, **45**, 271-274 (1975).
- 92) **Horton, R. & Tait, J. F.** : Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J. Clin. Invest.*, **45**, 301-313 (1966).
- 93) **Mattingly, R. F. & Huang, W. Y.** : Steroidogenesis of the menopausal and postmenopausal ovary. *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, **103**, 679-693 (1969).
- 94) **Monroe, S. E. & Menon, K. M. J.** : Changes in reproductive hormone secretion during the climacteric and postmenopausal periods. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **20**, 113-122 (1977).
- 95) **Fienberg, R.** : The stromal theca cell and postmenopausal endometrial adenocarcinoma. *Cancer*, **24**, 32-38 (1969).
- 96) **Novak, E. R., Goldberg, B., Jones, G. S. & O'toole, R. V.** : Enzyme histochemistry of the menopausal ovary associated with normal and abnormal endometrium. *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, **93**, 669-682 (1965).
- 97) **Plotz, E. J., Wiener, M., Stein, A. A. & Hahn, B. D.** : Enzymatic activities related to steroidogenesis in postmenopausal ovaries of patients with and without endometrial carcinoma. *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, **99**, 182-197 (1967).
- 98) **Hamburger, C.** : Normal urinary excretion of neutral 17-ketosteroids with special reference to age and sex variations. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **1**, 19-37 (1948).
- 99) **Parker, L. N. & Odell, W. D.** : Decline of adrenal androgen production as measured by radioimmunoassay of urinary unconjugated dehydroepiandrosterone. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **47**, 600-602 (1978).
- 100) **Cameron, E. H. D., Jones, T., Jones, D., Anderson, A. B. M. & Griffiths, K.** : Further studies on the relationship between C₁₉- and C₂₁-steroid synthesis in the human adrenal gland. *J. Endocrinol.*, **45**, 215-230 (1969).
- 101) **Vermeulen, A.** : The hormonal activity of

- the postmenopausal ovary. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **42**, 247-253 (1976).
- 102) **Cooper, C. E. & Nelson, D. H.** : ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients. *J. Clin. Invest.*, **41**, 1599-1605 (1962).
- 103) **Ganong, W. F., Alpert, L. C. & Lee, T. C.** : ACTH and the regulation of adrenocortical secretion. *N. Engl. J. Med.*, **290**, 1006-1011 (1974).
- 104) **Ney, R. L., Shimizu, N., Nicholson, W. E., Island, D. P. & Liddle, G. W.** : Correlation of plasma ACTH concentration with adrenocortical response in normal human subjects, surgical patients, and patients with Cushing's disease. *J. Clin. Invest.*, **42**, 1669-1677 (1963).
- 105) **Berson, S. A. & Yalow, R. S.** : Radioimmunoassay of ACTH in plasma. *J. Clin. Invest.*, **47**, 2725-2751 (1968).
- 106) **Estep, H. L., Island, D. P., Ney, R. L. & Ledde, G. W.** : Pituitary - adrenal dynamics during surgical stress. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **23**, 419-425 (1963).
- 107) **Vaitukaitis, J. L., Dale, S. L. & Melby, J. C.** : Role of ACTH in the secretion of free dehydroepiandrosterone and its sulfate ester in man. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **29**, 1443-1447 (1969).
- 108) **Deshpande, N., Mitchell, I., Fancourt, M. & Morgan, A.** : Regulation of dehydroepiandrosterone synthesis in man. *J. Endocrinol.*, **69**, 12-13 (1976).
- 109) **Anderson, D. C. & Yen, S. S. C.** : Effects of estrogens on adrenal 3β -hydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **43**, 561-570 (1976).
- 110) **Arguelles, A. E., Chekherdemian, M., Ricca, A. & Cardinali, D. P.** : Effect of a new synthetic tetracosapeptide on the cortisol levels and aldosterone, dehydroepiandrosterone and catecholamine excretion. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **24**, 1277-1282 (1964).
- 111) **Jensen, V., Carson, P. & Deshpande, N.** : Some aspects of the control of dehydroepiandrosterone synthesis in the human adrenal gland in vitro. *J. Endocrinol.*, **50**, 177-178 (1971).
- 112) **Jones, T., Groom, M. & Griffiths, K.** : Steroid biosynthesis by cultures of normal human adrenal tissue. *Biochem. Biophys. Research Comm.*, **38**, 355-361 (1970).
- 113) **Maroulis, G. B. & Abraham, G. E.** : Ovarian and adrenal contributions to peripheral steroid levels in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.*, **48**, 150-154 (1976).
- 114) **Abraham, G. E.** : Ovarian and adrenal contribution to peripheral steroids during the menstrual cycle in two hirsute women. *Obstet. Gynecol.*, **46**, 29-36 (1975).
- 115) **Doouss, T. W., Skinner, S. J. M. & Couch, R. A. F.** : Synthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate by the human adrenal. *J. Endocrinol.*, **66**, 1-12 (1975).

Changes of Serum Dehydroepiandrosterone Concentrations with Age, under Operation and Other Conditions in Women Katsumi Araki, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, 89, 852-876 (1980).

Abstract Serum concentrations of dehydroepiandrosterone (DHA) were measured in about 200 normal females and about 60 patients with gynecological diseases by means of radioimmunoassay, and its dynamic change and biological significance on aging and pathological conditions were evaluated.

Influences of aging on serum DHA were studied in 169 normal healthy volunteers aged 5 to 86. The levels were low before puberty, and rose remarkably with the onset of puberty, and reached the highest level in a few years before and after the age of twenty. The values abruptly dropped after the peak, maintained about a half of the maximum from the late twenties until the late fifties including a slight upward tendency recognized in the forties, decreased to almost a third of the maximum from the early sixties, and then remained comparatively stable.

Effects of cessation of ovarian function in climacterium on the levels of serum DHA were studied, and there were no significant differences between the levels before and after menopause.

The results were compared as to the difference of the levels of serum DHA between before oophorectomy and at 4 weeks after the operation in 13 gynecologic patients. No significant difference was observed between the levels before and after the operation.

Changes of serum DHA during the menstrual cycle were studied in 14 normal women in menstrual, proliferative, periovulatory and secretory phases. There were considerable individual variations and the uniform pattern was not observed. However, in another study on the day to day changes in serum DHA before and after ovulation in 5 women with ovulatory regular cycle and 3 women with corpus luteum insufficiency, 3 cases showed a certain elevation coincident with the LH surge.

Diurnal variations of serum DHA were studied in 8 hospital patients and its levels were higher in the early morning than in the evening.

Day to day variations were studied in 6 healthy volunteers. The individual concentrations showed somewhat wide fluctuations and no uniform pattern.

Daily variations of serum DHA concentrations from 2 days before operation to 14 days after operation were studied in 10 patients who received gynecologic operations, and the changes of serum DHA concentrations during operations were studied in 5 patients. The levels of serum DHA steeply rose at the beginning of general anesthesia, kept rising and then reached the peak at 30 min. after the beginning of operation, and maintained the similar level during operation and till 2 or 4 hrs. after the end of operation. Thereafter the level showed a decline and returned to the preoperative level on the 2nd postoperative day.

Effects of administration of synthetic ACTH and long-acting synthetic ACTH on serum DHA concentrations were studied in 15 women. The levels showed a rapid uprise and a following gradual increase, respectively, after ACTH injection like the serum cortisol.

Effects of adrenal suppression with dexamethasone were observed in 5 normal women and the levels were abruptly decreased to approximately one-fifth of the levels before the administration on the 1st day after administration.