女性における血中11-Deoxy-17-Ketosteroid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: 富田, 嘉昌
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8768

金沢大学十全医学会雑誌　第88巻　第1号　210－232　(1979)

女性における血中 11-Deoxy-17-Ketosteroid 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）
富　田　嘉　昌
（昭和54年1月26日受付）

本論文の要旨の一部は，1st International Congress on the Menopause（1976，France）において発表した．

女性においても副腎皮質から，androgen 作用を有するいわゆる副腎性 androgen が相当量分泌されている．その生理学的意義としては，思春期における性毛，腋毛の発生，acne，骨成長などに関与するとされ，また，testosterone，estrogen の前駆物質 precursor としての役割などが認められているが，なおそれらの詳細に関しては不分明な面が極めて多い．

卵巣と副腎皮質は内分泌学的にも発生学的にも密接な関連性を有しており，臨床面でも副腎皮質機能の異常は直ちに卵巣機能に異常を招来する．卵巣と副腎皮質は共に間脳－下垂体系の支配下にあり，また，非妊娠女性においては steroid hormone を分泌するのはこの両臓器のみであり，種々環境下において相互に影響し合っている．

副腎性 androgen の主要な分画は dehydroepiandrosterone (DHA) とされ，とくにその硫酸抱合型である dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S) の型で分泌されているとされる[1)~3)]．また，その他の分画としては，Δ^4-andrstenedione, 11β-hydroxy-androstenedione などがある[4)]．卵巣から分泌される steroid hormone の主なものは，estrogen 各分画と progesterone であるが，androgen として少量ではあるが，DHA，testosterone，Δ^4-androstenedione などの androgen 分泌が正常卵巣からも認められている[4)~6)]．一方，DHA-S に関しては，卵巣からの分泌はないとする報告が多く[7)~11)]，血中 DHA-S は副腎皮質に由来するとされている．

血中副腎性 androgen の動態の研究においては，性腺由来の androgen の影響を除去することが望ましいが，この両者は測定法の上では分離しえない．男性では，血中 androgen の動態を追究しても，そのかなりの部分は性腺の状態に影響されるので，血中 androgen の動態をもって，副腎皮質由来の androgen の動態を推定することは比較的困難である．その点，女性においては，卵巣由来の androgen は副腎皮質由来のものに比して量的に negligible であるので，血中 androgen の動態を，副腎皮質由来 androgen の消長とみなすことができる．すなわち，副腎 androgen の研究には，男性よりも女性の方が被検者として適しており，また，閉経後女性や両側卵巣摘除女性では血中 androgen のすべてが副腎皮質に由来しているので，副腎皮質の androgen 分泌に関する研究には，このような被検者が最も望ましいことになる．

女性における尿中 androgen の消長に関しては従来からも研究され，産科婦人科学領域においてもわれわれの教室の一連の研究があり[12)13)]，また多くの検討が加えられてきている．

一方，血中 androgen に関しては，古くから試みられながら[14)15)]，測定方法が血液試料に必ずしも適しなかったため，かなり多量の血液を必要とすること，干渉物質の除去の不充分なこと，測定精度の低いこと，再現性 reproducibility の高くないことなどの難があり，多数例についての詳細な検討は行なわれない傾向にあった．近年，radioimmunoassay (RIA) による血中 steroid hormone 測定の発達と共に，血中副腎性 androgen の RIA による測定も可能となったが，女性血中 androgen の動態に関する比較的多数例によ

Changes of serum 11-deoxy-17-ketosteroids concentrations with age, during menstrual cycle and other conditions in women. **Yoshimasa Tomita,** Department of Obstetrics and Gynecology, (Director: Prof. E. Nishida), School of Medicine, Kanazawa University.

る詳細な研究はほとんど全くない．

われわれは，従来からの，われわれの教室における女性副腎性 androgen に関する研究の一端として，RIA を応用して，種々の生理学的状態下における女性の血中副腎性 androgen の動態を検討し，さらに婦人科疾患患者についても検討を加えた．

生理学的状態としては，5 才より 85 才に至る年令推移による変動，性周期による変動，日差変動，日内変動などについて検討し，次で，婦人科疾患患者で両側卵巣摘除を行なう症例についてその前後の血中副腎性 androgen 値の変化を測定し，また，glucocorticoid により副腎皮質機能を抑制した場合の変化，さらに，卵巣動静脈内から得た血液中の androgen 値などについて検討を加え，これらの結果について種々の面から考察を加えると共に，近年注目される女性副腎性 androgen と性機能発達との関連性，他 steroid への代謝などを含めた女性における副腎性 androgen の生理学的意義[16)~32)]について考究した．

なお，血中副腎性 androgen には，DHA-S, DHA を始めとして多くの分画が含まれるが，これら androgen の各分画の総値を代表するものとして，17-ketosteroid (17-KS) の androgen に由来する部分である 11-deoxy-17-KS を測定し，この消長について比較検討した．

実　験　方　法

被検者は約 200 名の健常女性と，約 30 名の婦人科疾患患者であり，被検者の年令範囲は 5 才から 85 才であった．

採血量および時間はそれぞれの実験により異ったが，原則として採血量を 5 ml とし，採血時間は午前 9 ～ 10 時とした．肘静脈より採血後，血清を分離し，直ちに－ 20℃ に冷凍し，ホルモン測定まで保存した．なお，採血時には stress を与えないよう留意した．

血清中 11-deoxy-17-KS 測定には，RIA 法[33)]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. ethanol 特級（和光純薬）：抽出に用いられた．

b. 抗 11-deoxy-17-KS 抗血清溶液：抗血清として，DHA-3・0・COCl から作製された[34)] DHA-3・0・CO-BSA で免疫した家兎血清から得られたものが用いられた．この抗血清は 0.05M　硼酸緩衝液（pH7.8）で 1：15,000 に稀釈され，その中に下記の物質が添加された．

DHA-S-7α-^{3}H アンモニウム塩（10Ci/mM, New England Nuclea Co.）：終末濃度 10,000dpm/0.5 ml，

ペプシン処理ヒト免疫グロブリン pepsin treated human immune 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 %，

および，防腐剤として終末濃度 0.1 % アジ化ナトリウム natrium azide（和光純薬）が加えられた．

c. 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．

d. ブレイ・シンチレーター Bray's scintillator：下記のものが処方に従って調製された．

p-dioxane（有機シンチレーター用純溶媒），

naphthalene（有機シンチレーター用），

ethylene glycol 特級，

methanol 特級，

2，5-diphenyloxazol (DPO),

1，4-bis〔2-(5-phenyloxazolyl)〕-benzene (POPOP).

e. 11-deoxy-17-KS の標準 standard としては，dehydroepiandrosterone sulfate (Sigma Chemical Co.) が用いられた．また，測定法の再吟味に androsterone sulfate（同社），etiocholanolone sulfate（同社）が用いられた．

f. 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 1cm，長さ 15cm の先細の特殊試験管が用いられ，試験管内容の撹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.)，Thermomixer (Thermonics Co. Ltd.) が用いられた．

測定方法の大要は図 1 に示す如くであった．

5μl の被検血清を 1 ml の ethanol に加え，震盪器にて充分撹拌混和し，次で，3,000r/min. で 5 分間遠心した．その上澄 10μl を先細試験管に移し，蒸発乾固した．また，多くの場合，同時に上澄 20μl のものも作り，同様操作を行ない比較した．

これに，抗 11-deoxy-17-KS 抗血清溶液 500μl を加え，震盪器にて充分混合せしめ，混和後 4℃ 前後の冷蔵庫内に 1 夜静置した．1 夜の incubation 終了後，氷水槽中で，これに飽和硫安水溶液 500μl を加え混和

Serum Sample 5 μl
↓ + Ethanol 1 ml
Vortex in Mixer
Centrifuge
Supernatant 10 or 20 μl
↓ Evaporate
+ Diluted Anti-11-Deoxy-17-KS Antiserum containing DHA-S-7α-^{3}H 0.5 ml
Vortex in Mixer
Incubate at 4°C overnight
Separation of Free and Bound Form
↓ + Saturated Ammonium Sulfate
Vortex in Mixer
Centrifuge
Supernatant 0.5 ml
↓
Count Free

Fig.1 Radioimmunoassay for Serum 11-Deoxy-17-Ketosteroids

し，10分間静置し，次で3,000r/min.で10分間遠心した．

その上澄500μl を count vial に移し，Bray's scintillator 10 ml を加え，その放射能を liquid scintillation spectrometer により測定した．そして，この上澄放射能の抗血清溶液全放射能に対する比を求めた．

標準曲線は毎回作製された．すなわち，DHA-S の 0，10．25．50，100，200，300，500pg をそれぞれ先細の試験管に入れ，蒸発乾固し，それぞれに抗血清溶液500μl を加え混和した．その後の操作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．この標準曲線を用いて，DHA-S 値に換算された被検血清中の 11-deoxy-17-KS 値を求め，単位を μg/dl として表わした．

実 験 成 績

I. 測定法の精度，回収率，再現性に関する検討

予備実験として測定法の精度 accuracy，回収率 recovery rate，再現性 reproducibility 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．

上記の実験条件の下に作られた 11-deoxy-17-KS の標準曲線を平均したものは図2の如くであった．X 軸には本実験条件下における換算量を併記した．

11-deoxy-17-KS 値の代表として DHA-S を選びその量に換算した．DHA-S の絶対量が 500pg の点は，被検血清 5μl で ethanol 抽出上澄 20μl の場合の 500μg/dl に相当する．また，それは，同様 ethanol 抽出上澄 10μl の場合の 1,000μg/dl に相当する．

本法における DHA-S の最小検出量は約 10pg である．従って血清 11-deoxy-17-KS のそれは 10 ～ 20μg/dl となり，充分実用に堪えうる精度であった．

標準曲線は毎回作製するので，各標準曲線の変動は，測定上あまり問題とならないが，試みに 10 回作製した標準曲線上の各点の平均値をとると，500pg では 75.6 ± 3.3 %であり，平均値を 100 とすると相対的な標準偏差（S.D.）は ± 4.4 であった．

同様に 300pg では 68.8 ± 2.9 %（相対的 S.D. は ± 4.2），200pg では 62.0 ± 3.5 %（± 5.6），100pg では 52.2 ± 3.2 %（± 6.1），50pg では 44.8 ± 2.0 %（± 4.5），25pg では 41.3 ± 1.7 %（± 4.1），10pg では 39.3 ± 1.8 %（± 4.6）であった．なお，DHA-S の全く無い場合は上澄に残る放射能は全体の 37.0 ± 1.9 %（± 5.1）であり，抗血清溶液中の DHA-S-7α-^{3}H の約 2/3 がウシ血清アルブミンと結合して沈下した．

一般に血中 11-deoxy-17-KS 値は 30 ～ 300μg/dl であるから，終末 DHA-S 量が 25pg 以下であることはあまりない．この範囲では本曲線の勾配は極端に強くもなくまた弱くもなく，これらの点からも本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-S の回収率

本測定法により血清中の DHA-S がどの程度回収されるかを検討する目的で，血清中に DHA-S および DHA を全く検出しえない Sheehan 症候群患者血清に 5,000pg/5μl，10^4pg/5μl，2 × 10^4pg/5μl の割合に DHA-S を加えてそれぞれ測定を行なった．各々の理論上の終末 DHA-S 量は 50pg，100pg，200pg であった．

各 10 回ずつ測定を行なった平均回収率は，それぞれ 108 %，101 %，94 %であり，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．

同一被検血清を 5 つに分け，同時に測定した場合の価（intra-assay precision 同時測定内精度）は，ある被検血清では平均 102 ± 9μg/dl であり，相対的な標準偏差は ± 8.9 %であった．

この血清を 5 日間にわたって，毎日測定した場合の価（inter-assay precision 経時測定間精度）は，平均 96 ± 7μg/dl で，相対的な標準偏差は ± 7.3 %であ

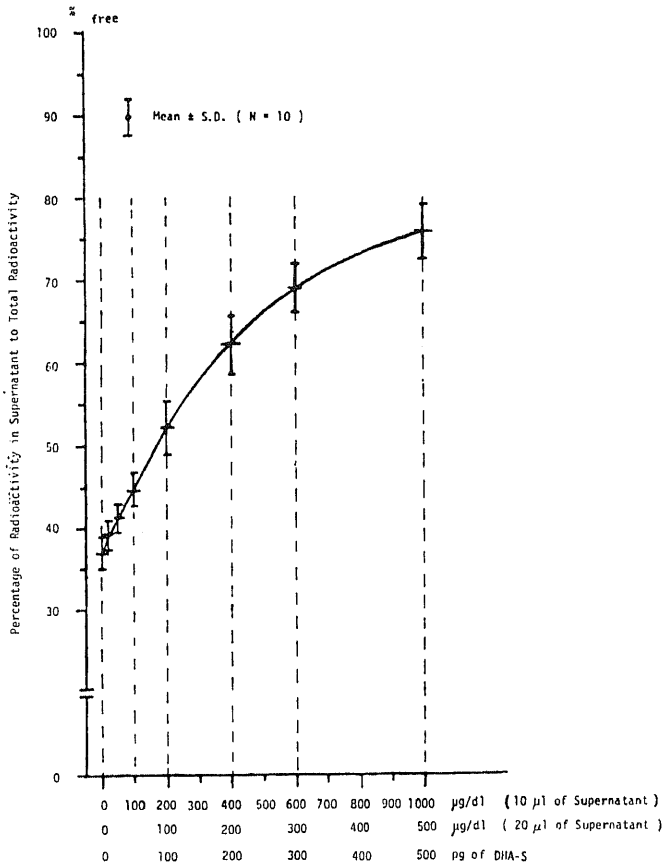


Fig.2　Standard Curve of RIA for 11-Deoxy-17-KS (1 : 15,000 dilution)

り，測定日が異っても測定値には，同時測定値の誤差範囲内の変化しかおこらなかった．

また同様に，他の被検血清においても，5 回の同時測定で平均 47 ± 7μg/dl であり，5 回の経時測定で平均 49 ± 5μg/dl で良く一致した値が得られた．

すなわち，本測定における再現性は良好であり，血清を－ 20℃以下で冷凍保存する限り，相当期間後の測定にも堪えうることが推測された．

D. androsterone sulfate, etiocholanolone sulfate 分画の回収率とその検討．

本法は測定原理上からは，血清中の DHA-S 量を測定しているわけであるが，この場合反応するのは DHA-S だけでなくその他の 17-KS 分画も反応するので，実際には血中 17-KS 値とくに 11-deoxy-17-KS 値を表わすことになる．

血清中 DHA-S は上記のようにほぼ全部測定される．また，DHA-S 分画は 11-deoxy-17-KS の全体のほぼ 2/3 以上を占めるので，DHA-S 値が正確に測定されることが全体の測定値の精度に大きな影響を与える．

一方，11-deoxy-17-KS の他の分画，すなわち，androsterone sulfate (AS-S), および etiocholanolone sulfate (EC-S) はそれぞれ全体の約 1/3 および 1/100 とされ，その変動も一般に DHA-S の動きに一致するとされるので，これらの測定精度や回収率の良否は，DHA-S のそれらに比し重要性は少い．

これらについて吟味する目的で，AS-S および EC-S の回収率を測定した．DHA-S の回収率測定同様，Sheehan 症候群患者血清に AS-S を DHA-S の場合と同様に 3 段階にわけて添加混和し，これを測定し回収率を算出した．EC-S についても同様に行なった．これを 8 ～ 10 回くりかえした場合の平均値は AS-S では 40 %（終末量50pg の場合），41 %（ 100pg），42 %（ 200pg）であり，EC-S ではそれぞれ 38，35，32 %であった．

このように本法では，11-deoxy-17-KS の主要 3 分

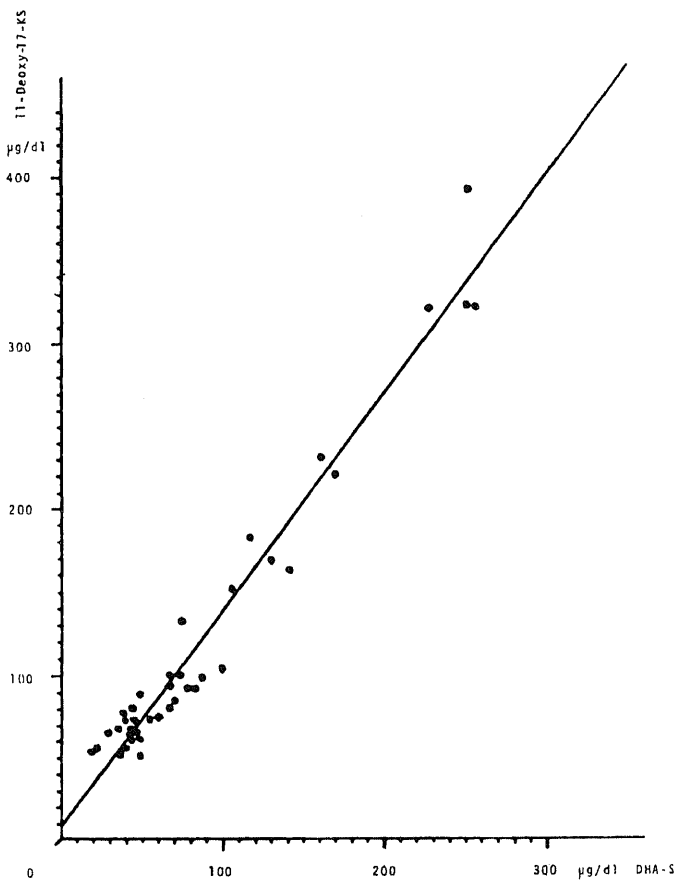
画であるDHA-S, AS-S, EC-S のうち，DHA-S の回収率はほぼ 100 %であるが，AS-S, EC-S の回収率はさほど良くない．すなわち，AS-S, EC-S の約 2/3 は loss となり回収されない．しかし，AS-S 自体全体の約 1/3 程度の量とみなされるので，AS-S の loss は全体の約 20 %程度の loss となる．また，EC-S 量の loss は全体からみれば negligible の loss であり無視しうる．すなわち，本法による 11-deoxy-17-KS の全体の回収率は，通常の場合では約 80 %となる．この回収率の値は，一般に正常範囲幅の広いホルモンを測定する上で本法が充分役立つことを意味している．AS-S 分画や EC-S 分画のみに著明な増大がおこる場合は本法の誤差は大きくなるが，そのような場合は一般におこらず，とくに本論文の主目的である女性の生理学的状態の動態を検討しようとする場合には，とくにその点を考慮する必要はない．

本法は血清 11-deoxy-17-KS 値を測定するのに有用な方法であるが，その分画中とくに DHA-S の変動をよく反映するという偏りがある．これは本法の測定原理に由来するものであり，測定技術上の問題ではない．

E. 血清 DHA-S 値と血清 11-deoxy-17-KS 値との比較．

血清中の DHA-S 値と，AS-S, EC-S など DHA-S 以外の 11-deoxy-17-KS 分画値とを間接的に比較する目的で，solvolysis および paper chromatography, RIA を応用した DHA-S 測定法で血清 DHA-S 値を測定し，これと本法による 11-deoxy-17-KS 測定値と比較検討した．

健常女性 39 名について，同一検体の DHA-S 値および 11-deoxy-17-KS 値を測定し，回収率を補正しない場合の結果は，図 3 に示す如くであった．両者は良く相関し，11-deoxy-17-KS(Y) の DHA-S(X) に対する回



The regression line of 11-Deoxy-17-KS (Y) on DHA-S (X)
was expressed as Y = 1.31X + 8.97 (r = 0.98, N = 39)

Fig.3 The Correlation between Serum 11-Deoxy-17-KS and DHA-S in Women

帰直線は，Y = 1.31 X + 8.97 であり，$\gamma = 0.98$，$p < 0.01$ であった．DHA-S 分画の 11-deoxy-17-KS 全体に占める割合は平均 68.8 ± 14.1 %であった．11-deoxy-17-KS 測定法における DHA-S の回収率は 90 ～ 100 %であったが，DHA-S 測定法では solvolysis，paperchromatography などのため loss が生じるので回収率はやや低下する．従って回収率を補正すれば，DHA-S 分画の占める比率はさらに増大する．いずれにしろ，このことからも健常女性における場合は 11-deoxy-17-KS の大部分は DHA-S で占められ，AS-S および EC-S の占める比率はさほど大きくないことがうかがわれる．すなわち，本法による測定値は，11-deoxy-17-KS 値をよく現わしており，また，この値の変動は DHA-S 分画の変動とほぼ平行的とみなしうることが確認された．

Ⅱ．健常女性における血清 11-deoxy-17-KS の年令推移．

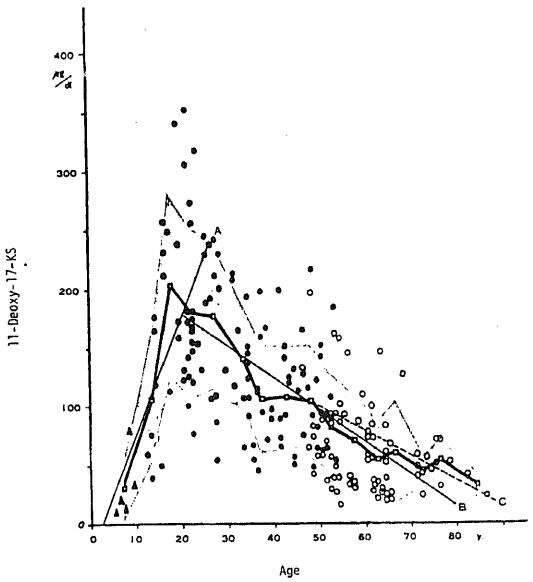
生理学的状態における血清 11-deoxy-17-KS 値の年令による推移を検討する目的で，5 才から 86 才までのとくに疾患のない健常女性 188 名について測定を行なった．採血は前記の如くに行なった．なお予め，性周期にはほとんど全く影響をうけないことを確めた．

A．年令との関連性．

得られた結果は図 4 に示す如くであった．血清 11-deoxy-17-KS の正常範囲は比較的広いが，年令推移に伴って特徴的な変動が認められた．全体的な推移では，5 ～ 6 才までの幼年期では 20μg/dl 以下のごく低値を示したが，7 ～ 8 才のいわゆる praepubertas 思春期前期頃から急激な増加を開始し，50 ～ 80μg/dl となった．初経 menarche の年令である 13 ～ 14 才では 100μg/dl 以上に急増したが，200μg/dl をこえるものはみられなかった．

15 才をこえると，血清 11-deoxy-17-KS 値は 200μg/dl 以上の値を示す例が多くなり，19 ～ 23 才では peak に達し，250 ～ 300μg/dl をこえる値を示すものが少なからず認められた．20 才代後半になると急激に減少し，30 才代，40 才代では比較的安定した一定値を保った．50 才代になると漸次低下の傾向を示し，60 才代，70 才代では年令推移と共に低下の傾向が強く認められた．

この特徴的な年令推移を数値的に種々な面から詳細に解析することは，血中 11-deoxy-17-KS 値ひいては副腎性 androgen の女性における生理学的意義を解明する上で，重要なことと思考される．われわれはそ



A: The regression line between 5 to 25.　Y = 10.4X - 25　(r=0.59, N =46)
B: The regression line between 20 to 86.　Y =-2.80X +235　(r=-0.67, N=167)
C: The regression line of postmenopausal women.　Y =-1.41X +149　(r=-0.33, N=74)
▲:Children, ●:Menstruating women, O:Postmenopausal women
▭:Means(each 5-years)

Fig.4 Changes of Serum 11-deoxy-17-KS Concentrations with Age in Normal Women.

れらについて種々検討を加えてきているが，その一部についての成績は次の如くであった．

年令推移のpatternに従って解析を試みると，7才以下の小児期では血中17-deoxy-17-KS値の平均は14μg/dlであり極めて少量であり，8～13才の思春期前期ないし思春期における平均値は58μg/dlに増量した．

月経開始後の14～18才で平均値も177μg/dlと急増し，19～20才で平均196μg/dlとさらに増加し，われわれの成績では，21才に最大のpeakを示し，平均199μg/dlとなった．22～23才では平均184μg/dlとやや減少を始めた．

年令推移patternで大きな山を画くのは19～23才の間であり，peakは21才であった．すなわち21才±2才の5年間の年令区間において，女性血中11-deoxy-17-KS値は著しく増量する結果が得られ，この区間の平均値は191μg/dlであった．この最高値を示す年令区間の特徴は，被検例25例中250μg/dl以上の値を示すものが約1/4の6例あり，そのうち，300μg/dl以上のものが4例認められたことであった．なお，300μg/dl以上の値を示すものは他の年令区間には認められなかった．21才±2才の区間では，女性の生涯において最も多量の11-deoxy-17-KSが血中に存在し，その大体の正常範囲は100～300μg/dlで平均値は約200μg/dlであった．100μg/dl以下の値を示したものは25例中1例のみであり，300μg/dl以上の値を示したものは前記のように4例であり，最高値は356μg/dlであった．この年令での正常値の上限は350μg/dl，下限は100μg/dlとみなしうる結果を得た．

20才代後半になると急激な減少を示し，250μg/dlをこえる値の例は認められなくなったが，下限はなお100μg/dlでこれ以下の値を示すものはごく少数例のみであった．すなわち，20才代後半では上限250μg/dl，下限100μg/dlであった．なお，24～29才の平均値は175μg/dlであり，24～26才の3年間の平均値は193μg/dlで高く，27～29才の3年間の平均値は160μg/dlとかなりの減少を示した．

30才代前半では平均値は142μg/dlとさらに減少したが，最高値は216μg/dlと200μg/dlをこえる例も数例認められ，また，下限はなお100μg/dl以下となるものは少数例であった．30才代前半では上限ほぼ200μg/dl，下限100μg/dl，平均値約150μg/dlとみなすことができた．

35才をすぎると100μg/dl以下の値を示す例が多くなり，35～39才の12例中100μg/dl以下のものは7例で過半数を占めた．しかし，50μg/dl以下のものは1例のみであった．上限はなお200μg/dlに達するものがあり，平均値は107μg/d mlであった．

40才代前半の平均値は，109μg/dlであり，100μg/dl以下のものは12例中5例で，50μg/dl以下のものはなく，上限はほぼ200μg/dlであった．40才代後半になると，月経のなお存在するものと，既に閉経となったものとが混在してくる．月経の有無による比較検討は後記するが，本項ではそれを一応無視して年令のみについて検討を加えると，45～49才の平均値は105μg/dlであり，上限はなお，ほぼ200μg/dlであり，下限は50μg/dlで50μg/dl以下のものは18例中2例にすぎなかった．なお100μg/dl以上のものは8例であった．

35才から50才までの15年間を5年毎に区分すると，平均値はそれぞれ107，109，105μg/dlとほぼ一定した値を示し，上限200μg/dl，下限50μg/dlとこれもほぼ一定の値を15年間保った．なお，50才の6例では62～153μg/dlで平均102μg/dlであった．

50才をこえると，上限はなお200μg/dlに近い値を示す例が存在するが，一方，低値のものは50μg/dl以下を示すものが多くなった．50才代前半の平均値は84μg/dlで，15～186μg/dlとかなりの広がりがみられ，100μg/dl以上のものは28例中7例，50μg/dl以下のものは7例であり，50μg/dl以下のものはすべて閉経後の例にみられた．50才代後半になるとすべて閉経後女性であったが平均値は72μg/dlで，上限はほぼ150μg/dlでそれをこえるものはみられなかった．

60才代では，平均56μg/dlと激減し，20才前後の平均値の1/3以下となり，初経前の思春期前期の値とほぼ同様の値となる．上限は一応100μg/dlとみなすことができ，100μg/dlをこえるものは26例中2例のみであった．50μg/dl以下のものは12例で約半数を占めた．

70才代では平均49μg/dlとさらに軽度の減少をみたが，極端な減少はなく漸減傾向を示しながらなお一定の値を保った．12例中50μg以上のものは6例の半数に認められたが，100μg/dl以上の値を示すものは認められなかった．80才代でもなお，30μg/dl前後の値を保った．

以上のpatternを一応その大風の上限と下限を基準として模型的に表わすと次の如くとなる．12才以下では100μg/dl以下，13～18才では上限250，下限50μg/dl，19～23才では上限350，下限100μg/dl，24～29才では上限250，下限

100μg/dl，30 才代前半では上限 200，下限 100μg/dl，35 才代後半および 40 才代では上限 200，下限 50μg/dl，50 才代前半では 200μg/dl 以下，50 才代後半では 150μg/dl 以下，60 才代および 70 才代では 100μg/dl 以下，80 才代では 50μg/dl 以下であった．

以上，女性における血中 11-deoxy-17-KS の年令推移を，その pattern の動きに従って，それを中心として年令を区分すると，上記のような区分が認められた．一方，pattern を離れ，単純にいわば機械的に 5 才毎ないしは 10 才毎の年令区分を行ない，それに従って，各年代毎に平均値と標準偏差とを算出すると，表 1 に示す如くとなった．

5 年毎の区分では，10 才代の後半が最高値を示し，20 才代前半，次で後半とやや減少し，30 才代前半では比較的急速に減少した．30 才代後半，40 才代前半，後半の計 15 年間は，ほぼ一定値を保つことは前記同様であった．平均値では，10 才代後半および 20 才代に比較すると，40 才代では約 1/2，60 才代では約 1/3 であった．

Table 1. Influence of age on serum 11-deoxy-17-ketosteroids levels in normal women

Age (years)	11-Deoxy-17-Ketosteroids		
	N	Mean level ±S.D. μg/dl	Mean level ±S.D of each decade μg/dl
0－4	0		－
5－9	5	31±26	
10－14	6	107±53	168±84
15－19	10	205±79	
20－24	22	182±73	180±69
25－29	14	178±64	
30－34	13	142±44	125±48
35－39	12	107±46	
40－44	12	109±43	106±47
45－49	18	105±49	
50－54	28	84±44	81±43
55－59	8	72±40	
60－64	22	55±31	56±33
65－69	4	60±43	
70－74	7	45±11	49±14
75－79	5	55±15	
80－	2	32±10	－

N : Numbers of subjects

また，これらの年令区分を，小児期，思春期，成熟期，更年期，閉経後の期間に分けて平均値と標準偏差を算出してみると，表 2 の如き結果となった．女性におけるそのような年令区分に関しては，種々の見解があり，必ずしも統一されてはいないが，一応，表の如き年令区分を採用した．その結果，いわゆる成熟期 maturity とよばれる一般に分娩可能な有月経期間である 16 ～ 44 才の年令区間の平均値は約 160μg/dl となった．更年期区間として設定した 45 ～ 54 才の平均値は約 90μg/dl で，思春期区間とした 12 ～ 15 才の平均値約 100μg/dl とほぼ同値を示した．

さらに，20 才以降の漸減傾向を，一応直線とみなして，血清 11-deoxy-17-KS 値（Y）の暦年令 chronological age（X）に対する回帰直線を求めてみると，

$Y = -2.80X + 235$ となるが，$\gamma = -0.67$ でさほど良い相関は示されなかった．なお，25 才以前のものは $Y = 10.4X - 25$ で $\gamma = 0.59$ であった．

B. 更年期における卵巣機能の有無と血中 11-deoxy-17-KS 値との関連性．

女性血中 11-deoxy-17-KS 値は一般に年令に密接な関連性を有することは前項でも示されたが，月経の有無との関連性について検討が加えられた．この場合，同一被検者について，経時的，経年的に測定を続け，閉経の比較的直前と直後とを比較し，その間に急激な変化が有るか無いかを検討するのも一つの良い方法とみなされるが，この方法ではいつ自然閉経となるか予測しえないので相当長年月にわたって測定を続ける必要があり，また，その間の測定方法の進歩や変化などに伴なう測定値の修正や検討などの問題も生じ，必ずしも最善の方法ではない．

まずわれわれは本項では更年期区間を，平均閉経年令である 50 才を中心とした前後各 5 年間として，45 ～ 54 才の 10 年間をとり，その間の年令に相当する被検者を月経の有無で 2 分し，単純比較を行なった．更年期年令でとくに疾患や妊娠でなく，1 年間以上無月経の続いたものを自然閉経後女性とし，他を有月経更年期女性とした．得られた結果は図 5 に示す如くで，閉経後の群では 26 例の平均値は 79μg/dl で，閉経前の群の 20 例の平均値 109μg/dl に比して低下が認められた．しかし，このような単純比較では，両群の例数も異なり，また，平均年令も閉経後の群では閉経前の群より数才高くなったので，両者の差は年令による影響も相加されているとみなされた．

従って，次に両群の年令分布を同一にするために，両群の各年令毎に同数を選び，それらのみについて比較検討した．これらの被検者では自然閉経のみられた

Table 2. Serum 11-deoxy-17-ketosteroids levels in childhood,puberty, maturity, and postmenopause in females

Period (Age range, years)	11-Deoxy-17-Ketosteroids		
	N	Average age ±S. D. yrs.	Mean level ±S. D. μg/dl
childhood (5−11)	5	7 ± 1	31 ± 26
puberty (12−15)	7	14 ± 1	99 ± 52
maturity (16−44)	82	29 ± 8	158 ± 70
climacterium (45−54)	46	50 ± 3	92 ± 47
postmenopause (55−86)	48	65 ± 9	56 ± 31

N : Numbers of subjects

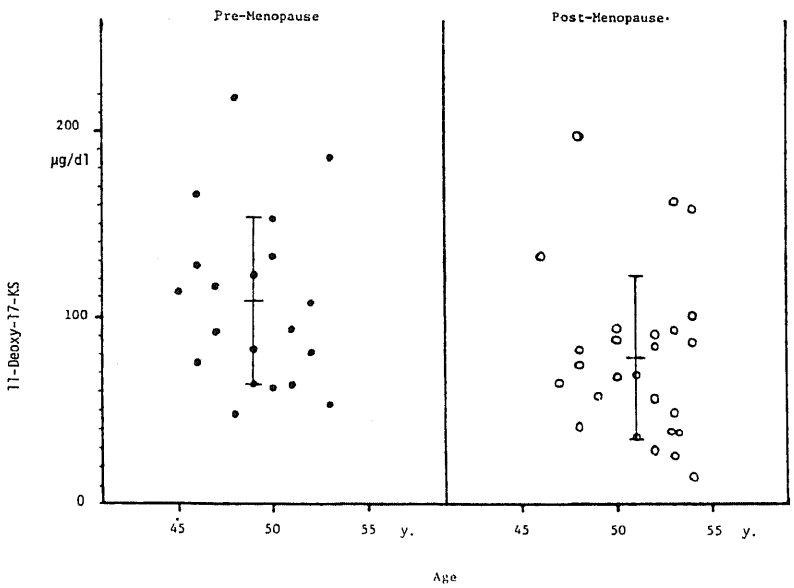


Fig.5 Serum 11-Deoxy-17-Ketosteroids Levels before and after Menopause

のは46才以降であり，また，月経のみられた最高年令は53才であったので比較はその年令区間のものに限定した．各年令毎に，両群の内，例数の少いものを規準として選び，他群の例数の多い方は，測定値の高いものから規準数だけ選んだ．すなわち，ある年令において一群が2例で他群が4例の場合は，4例のもののうち高い値のものから2例のみを選び，他は除外して計算し比較した．そのようにして各群14例が選択された．内訳は50才各3例，51，52，53才各2例，48才各2例，46，47，49才各1例の計14例であった．平均年令は両群共に50.0才で一致した．血中11-deoxy-17-KS値は，閉経後群では平均 95 ± 41 μg/dl(最低値36 ～最高値198μg/dl) で，閉経前群の平均 116 ± 50 μg/dl (48 ～218μg/dl) に比して軽度の低下傾向が認められた．しかし，両群共に正常範囲の幅はかなり広く，明らかな有意差は認め難かった．

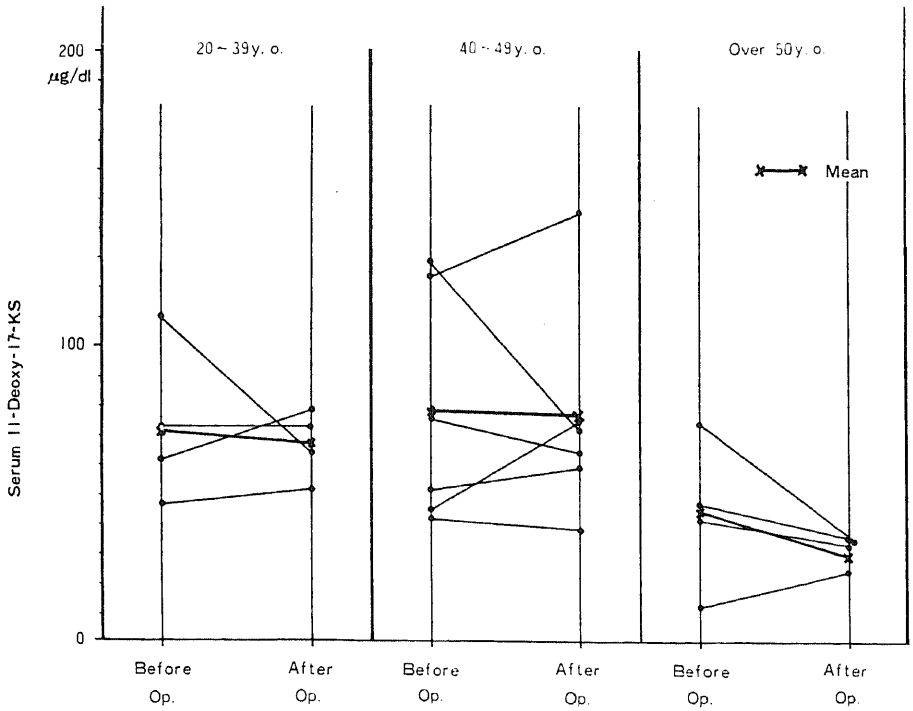


Fig.6 Effects of Bilateral Oophorectomy on Serum 11-Deoxy-17-KS Concentrations

自然閉経により卵巣機能が消失した前後の血中 11-deoxy-17-KS 値の差を，成熟期女性などで手術的に卵巣機能が消失した場合の前後の値の差と比較検討する目的で，20 ～ 49 才の月経のある女性で，子宮筋腫などで，両側卵巣を摘除するものについて，その前後の血中 11-deoxy-17-KS 値を比較した．手術前のものは，なるべく手術に近い日で，輸液，輸血などを行なう前の値をとり，手術後のものは，手術後の経過の良好なもので，手術後 4 週間後の値を選んだ．得られた結果は図 6 に示す如くであり，20 才代，30 才代(平均年令 31.0 ± 5.4 才）では術前 71 ± 24μg/dl，術後 68 ± 11μg/dl で著変なく，40 才代（平均年令 46.0 ± 3.4 才）でも同様，術前 78 ± 36μg/dl，術後 76 ± 34 μg/dlで，卵巣の有無による変化は認められなかった．数例において下降を示すものもあるが変動しない例が多い．

また，50 ～ 63 才（平均年令 57.6 ± 5.2 才）の閉経後女性の子宮および両側卵巣を摘除した場合も，参考までに測定したが，術前 44 ± 22μg/dl，術後 29 ± 5μg/dl で，やや低下傾向が認められたが，有意差は認められなかった．

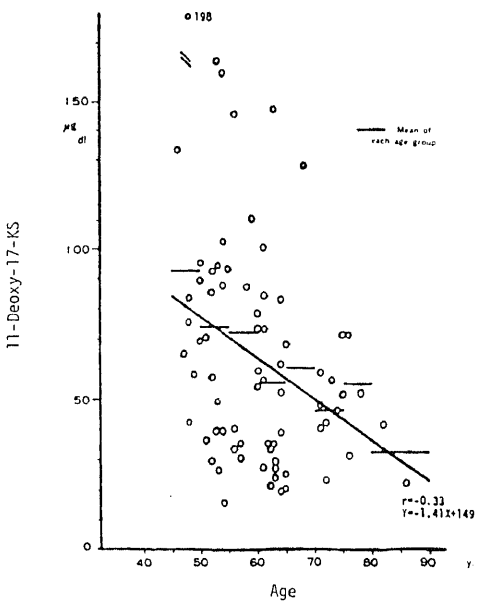


Fig. 7 Serum 11-Deoxy-17-KS Levels in Postmenopausal Females

C. 閉経後女性における推移.

更年期の月経のある被検者を除き，閉経後のもののみについて，血清 11-deoxy-17-KS 値と年令との関係を示すと図7の如くであった.閉経のみられた 46 才以降 86 才までの約 40 年にわたる 63 例について,各5年毎の平均値の推移をみると，加令とともにほぼ直線的な下降を示した．しかし，仮に 50μg/dl 以上のものを除いて比較してみると,年令推移は認められなかった.

すなわち,閉経の始まる年令以降では,若年時の 1/5 ～ 1/10 程度の量しか検出しえない例が少なからずみられ，下限には年令推移は認められなかった．なお，下限の値の代表として，70 才代の 12 例について各数値をみてみると，20μg/dl 台および 30μg/dl 台のもの各 1 例，40μg/dl 台 4 例，50μg/dl 台 4 例，70μg/dl 台 2 例，計 12 例であった．このように，老年になれば血中 11-deoxy-17-KS はかなり減少するが,消失することはなく,平均 40 ～ 50μg/dl の見方によっては比較的多いともいえる量を保持していることが確認された．また，閉経後の 50μg/dl 以下のものでは，年令推移が認められないことからも，相当高令になっても健常女性ではこの値を保つものとみなされた.

閉経後では，下限は一定値が保たれ，一方，上限の高値を示すものの数が，年令推移と共に減少し，老年

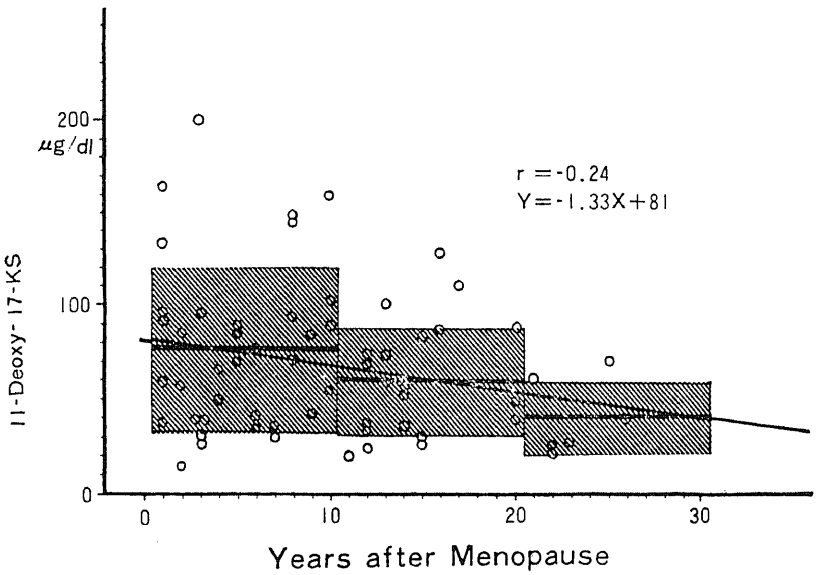


Fig. 8 Relationship between the Years after Menopause and Serum 11-Deoxy-17-KS Concentrations

Table 3. Relationship between the years after menopause and the levels of serum 11-deoxy-17-ketosteroids in postmenopausal

Period (Postmenopausal years)	11-Deoxy-17-Ketosteroids		
	N	Average year ±S. D.	Mean level ±S. D. μg/dl
1 − 10	35	5 ± 3	77 ± 44
11 − 20	21	15 ± 3	60 ± 28
21 − 27	7	24 ± 2	41 ± 19

N : Numbers of subjects

者の一定値に近ずくことが示された．これらから女性血中 11-deoxy-17-KS 値の多寡は，暦年令とは別の何かの老化ないしは加令 ageing の一つの指票とみなされた．

また，試みに血中 11-deoxy-17-KS 値と閉経後女性の年令との相関係数を求めてみると，$\gamma = -0.33$ で良い相関は得られなかった．回帰直線は $Y = -1.41X + 149$ であった．

これらの成績を，閉経後の経過年数について示すと，図8，表3の如くであった．この結果もほぼ上記と同様であったが，相関係数は $\gamma = -0.24$ とさらに悪くなった．このことからも，閉経ないしは閉経後の年数と血中 11-deoxy-17-KS 値とはさほどの因果関係はないものと推定された．

Ⅲ．性周期における女性血中 11-deoxy-17-KS の消長．

基礎体温の測定その他により正常排卵があると認められた健常女性 14 例について性周期と血中 11-deoxy-17-KS との関連性について検討を加えた．また，一部のものではできるだけ逐日的に血清 LH, FSH と共に測定し，また，数周期にわたって検討した．

逐日的に測定した 4 例のうち 1 例では，排卵期および LH peak に一致した 2 日間の血中 11-deoxy-17-KS 値に明らかな上昇が認められた（図9）．他の例ではこのような著明な変化は認められなかった．この少数例ではあるが，排卵期に一致して血中 11-deoxy-17-KS 値の特徴的な上昇のあることから，これらが生理学的に排卵機構に関与しているものとみなされた．

また，月経期，増殖期，分泌期における消長については，月経期として月経開始後第 2 日目に採血し，増殖期としては第 7 ～ 10 日目に，分泌期としては第 21 日目に採血して測定に供した．なお，第 14 日前後にも採血しこれを一応排卵期としたが，前述の如く，もし変動があっても 1 ～ 2 日であるので，このような非逐日的採血で排卵期の変化の有無をとらえうるか否かは疑問であるが，一応そのように表現した．得られた結果は表 4 に示す如くであり，各期の平均値間に著しい変化は認められなかった．このことからも，年令推移の動態を検討する場合の採血はとくに性周期の時期にこだわる必要のないことが確認された．

Ⅳ．女性血中 11-deoxy-17-KS 値の日差変動および日内変動．

内分泌状態の比較，薬剤投与などの影響の検討，採血時間の決定などの基礎的事項として，日差変動 day to day variation および日内変動 diurnal variation（または circadian rhythm 概日周期）の動態と程度

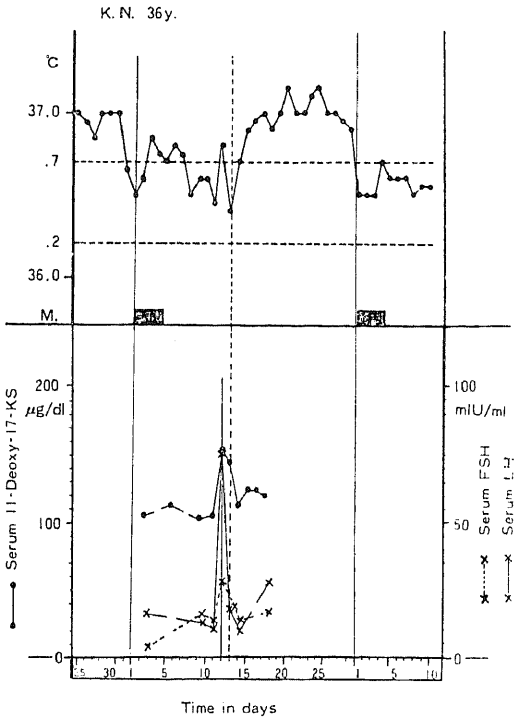


Fig.9　Peri-ovulatory Patterns of Serum 11-Deoxy-17-KS Concentrations

を確認しておくことは重要な事項である．

日差変動については 9 日間にわたって隔日に，午前 9 時に採血し，測定した．その結果は表 5 に示す如くであった．平均値にはほとんど変動が認められなかった個々の例では，前回の値を 100 %とすると次回は約 180 %に増加するものや，55 %に減少するものがみられたが，2 倍以上に増加するものや，1/2 以下に減少するものはみられなかった．すなわち，少数例について前後を比較する場合は，それが 2 倍以上の変化であれば変化があったとすることができるが，それ以下の変化の場合には，多数例について統計的処理を行なうことが必要となることが明確にされた．各例について 5 回の測定の平均値を 100 %として変動の巾をみると，最大の増加例は 146 %，すなわち + 46 %の増加率となり，減少例では 67 %，すなわち − 33 %の変動であり，これらの増加率，減少率を平均すると，増加率は + 15 %（S.D. ± 11 %）であり，減少は − 14 %（S.D. ± 10 %）であった．

24 時間内の日内変動については，午前 6 時，9 時，午後 3 時，6 ～ 7 時の 4 回採血し比較し，表 6 の成績が得られた．一定傾向は認められず，平均値もほぼ同様の価で変動は認められなかった．

Table 4. Serum 11-deoxy-17-ketosteroids during menstrual cycles

No.	Name	Age	17-Deoxy-17-Ketosteroids (μg/dl)			
			Follicular	Proliferative	Ovulatory	Secretory
1	Y. H.	22	300	307	276	193
2	K. T.	22	262	340	322	273
3	T. T.	33	75	130	89	105
4	N. U.	20	120	83	104	102
5	Y. W.	22	95	133	95	104
6	T. O.	22	280	436	350	320
7	Y. O.	21	127	233	157	224
8	K. K.	28	218	180	207	216
9	K. K.	29	240	209	178	213
10	M. H.	30	90	64	85	87
11	K. N.	34	105	102	155	125
12	T. Y.	33	72	90	79	111
13	C. K.	30	260	98	103	223
14	M. Y.	29	211	257	180	220
Mean ± S. D.			175±82	190±108	170±87	180±71

Table 5. Day to day variations of serum 11-deoxy-17-ketosteroids

No.	Name	Day / Age	11-Deoxy-17-Ketosteroids (μg/dl)				
			1st	3rd	5th	7th	9th
1	Y. W.	22	105	78	113	90	91
2	N. U.	20	133	84	69	69	99
3	Y. O.	21	189	172	204	115	182
4	T. O.	22	277	278	259	316	229
5	K. C.	25	211	168	191	164	236
6	M. M.	20	181	175	124	228	207
Mean ± S. D.			183±55	159±67	160±64	164±86	174±59

V. 副腎皮質抑制試験の女性血中 11-deoxy-17-KS 値に及ぼす影響.

Glucocorticoid 投与の場合の血中 11-deoxy-17-KS 値に及ぼす影響を検討する目的で，18 ～ 49 才の健常女性に，dexamethasone を 1 日 2mg を 4 回に分割投与し，1 週間連続投与した．毎日採血し測定に供し，同時に血清 cortisol 値も測定し，図 10，11 の結果を得た．血清 11-deoxy-17-KS 値は，投与第 1 日に約 1/2 に減少し，投与第 4 日目には約 1/3 以下に低下した．血清 cortisol 値は投与第 1 日目に約 1/10 に激減した．これらから，血清 11-deoxy-17-KS の大部分は副腎皮質機能の影響をうけることが明確にされた

Table 6. Diurnal variations of serum 11-deoxy-17- ketosteroids

No.	Name	Age	Diagnosis / Time	11-Deoxy-17-Ketosteroids (μg/dl)			
				6 : 00	9 : 00	15 : 00	18 : 00–19 : 00
1	S. S.	24	Asherman syndrome	91	92	90	56
2	T. H.	44	Myoma of the uterus	87	124	95	134
3	T. N.	43	Myoma of the uterus	83	87	70	82
4	A. T.	44	Myoma of the uterus Pelveoperitonitis	64	44	62	52
5	Y. S.	63	Prolapse of the uterus	72	93	94	122
6	C. I.	38	Myoma of the uterus	146	141	139	139
7	S. T.	25	Fistula of the abdominal wall	93	99	77	138
8	K. N.	34	Normal	147	105	122	135
9	N. U.	27	Normal	199	268	227	196
10	K. U.	32	r. Ovarian cyst	212	175	175	149
Mean ± S. D.				119±51	123±59	115±50	120±42

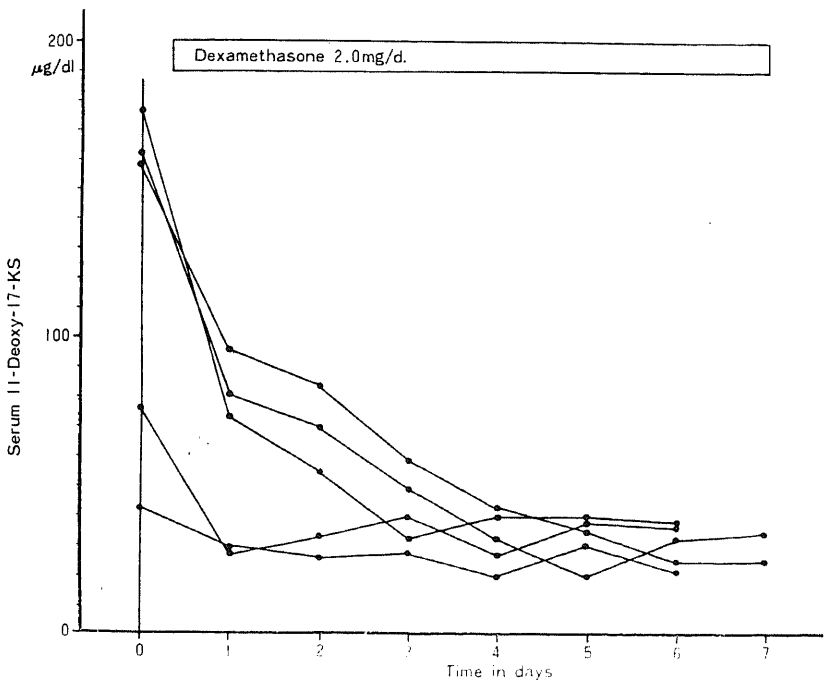


Fig.10 Suppressive Effects of Dexamethasone on Serum 11-Deoxy-17-KS Concentrations

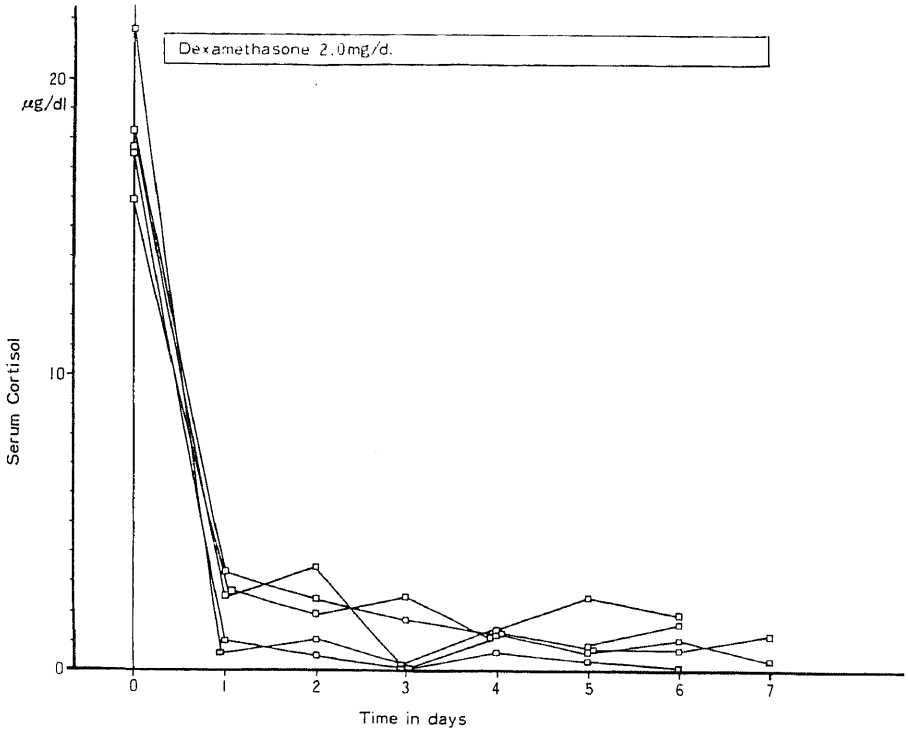


Fig.11 Suppressive Effects of Dexamethasone on Serum Cortisol Concentrations

が，その反応態度はcortisolほどには直接的ではなく，例によっては比較的緩徐な減少を示すことが知られた．

Ⅵ．卵巣静脈内の11-deoxy-17-KSの検討．

卵巣内での11-deoxy-17-KSの動態を推測する目的で，卵巣静脈血を採取し，その血中11-deoxy-17-KS値と，末梢血（主に肘静脈，一部は頸静脈より採血）のそれと比較した．被検者は39～49才の子宮筋腫手術患者で，卵巣に肉眼的に著変のないものを選び，開腹直後に卵巣静脈および肘静脈から採血した．得られた結果は表7の如くであり，卵巣静脈血中の平均値は80±30μg/dlであり，肘静脈血中の平均81±42μg/dlとの間に差が認められなかった．1例（第2例）において，卵巣静脈血中の値の高いものが認められたが，断定的な値ではなかった．なお，卵巣動脈血中の値もほぼ同様の値を示した．これから，正常卵巣内では11-deoxy-17-KS値がとくに大きく変動することはないものとみなされた．

考　　察

ヒトにおいて副腎皮質は卵巣組織と共に中胚葉性の体腔上皮mesothelium, celomic crestに由来し，両者の発生部位は近接しており，また胎生期のほぼ同じ頃すなわち，発生第4週の終りないし第5週に発生増殖を始める．

胎児副腎は体重に比して大きく，成人では体重の0.01％であるのに比して，胎生4ヵ月では0.5％であり，新生児では0.1％である．胎児副腎皮質の全体の厚さの2/3以上はいわゆる胎児層fetal zoneであり，ここから多量のdehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S)が分泌され，胎児-胎盤系を介して，16α-OH-DHA-S, 16α-OH-DHA, 16α-OH-Androstenedioneを経て，女性ホルモンであるestriolにconvertされる．このように，女性においては副腎皮質と卵巣および女性ホルモンとは極めて密接な関連性を有している．

また，副腎性器症候群adrenogenital syndrome

Table 7. Concentrations of serum 11- deoxy-17- ketosteroids in ovarian vein, ovarian artery, and peripheral vein blood

No.	Name	Age	Diagnosis	Phase of cycle		Serum 11-Deoxy-17-KS concentration(μg/dl)				
				Endometrium	Ovary	Peripheral vein blood	Ovarian vein blood		Ovarian artery blood	
							right	left	right	left
1	T.H.	46	Myoma of the uterus	Secretory phase	Corpus luteum	118	107	106	93	
2	K.M.	39	Myoma of the uterus	Proliferative phase	Ovulation	24	61			
3	K.B.	49	Myoma of the uterus	Atrophic endometrium	Atrophic ovaries	52	69	53		57
4	M.H.	44	Myoma of the uterus	Secretory phase	Corpus luteum	147	130	138		
5	M.K.	45	Myoma of the uterus	Secretory phase	Corpus luteum	94		63		
6	N.S.	46	Myoma of the uterus	Secretory phase	Corpus albicans	52	51	56		

The means and S. D. of 11-deoxy-17- ketosteroids in peripheral and ovarian vein blood were 81±42 μg/dl, 80±30 μg/dl, respectively.

(AGS) の場合も多くは副腎皮質より多量の androgen が分泌され，卵巣機能を障害する．

閉経後女性においては副腎皮質が estrogen の主な分泌源となる．閉経後女性に DHA や Δ^4-androstenedione を投与すると，副腎皮質および extraglandular（内分泌）腺外の組織で estrone および他の estrogen に convert され，閉経後女性血中 estrogen 値を上昇させる．これからも女性における副腎性 androgen の動態とその生理学的意義の検討と考究は極めて重要である．

これらの研究にはまず副腎性 androgen の測定法が重要となるが，本実験に応用した RIA による測定法は種々の面から詳細に検討したところ充分有用であることが確認された．本法は原理面からも実測値の上からも，血清 11-deoxy-17-KS 値と DHA-S 値との間に密接な正比例的関係があり，これは正常状態下の場合のみならず，ACTH 投与や手術侵襲時などの stress 状態下の場合のわれわれの測定値においても同様の関係を保つことが確められた[35)~37)]．

本法には，DHA-S の他 androsterone sulfate (AS-S) および etiocholanolone sulfate (EC-S) が影響を及ぼすが[38)]，DHA-S，AS-S, EC-S 3 者の濃度は正常女性血中ではそれぞれ 113 ± 28，36 ± 9，1.7 ± 0.6μg/dl とされ[39)]，ほぼ 1 : 1/3 : 1/100 の比となっているので AS-S の影響は少く，EC-S の影響はほとんど全くないとみなされる．

女性における副腎性 androgen の年令推移については，従来主に，尿中 17-KS 値の変動として検討されている[12)13)40)~42)]．西田らわれわれの教室における，3 才から 70 才までの正常女性約 170 名についての尿中 17-KS の報告では，10 才頃まではほとんど上昇せず，ほぼ 0.5mg/24hrs 以下であるが，10 才を過ぎる頃から急激に上昇しはじめ，10 才代の前半では平均 2.36mg/24hrs（平均年令 12.3 才），10 才代の後半では平均 4.23mg/24hrs（16.9 才）ときわめて著増し，20 才代では 5.34mg/24hrs（23.7 才）と peak に達し，30 才代では減少し 3.26mg/24hrs（35.5 才）となり，40 才代では 3.51mg/24hrs（43.6 才）と一

定の値を保ち，閉経後も約10年間は50才代3.34mg/24hrs（56.4才）とほぼ閉経前の値を維持しているが，その後は急減し，60才代では2.02mg/24hrs（64.3才），70才代では 2.01mg/24hrs（73.2才）と年令の増加とともに減少したく報告している．また，その成績では，50才以前では低値を示す例はわずかであるが，50才を過ぎると低値を示す例が急激に増えている．さらに，60才以前では，比較的高値を示す例がなおかなりみられ，その高域値の面では40～60才間に著差は認められないが，60才を過ぎると高域値を示す例は急激に減少している．

24時間の尿中排泄量を測定して検討する方法は，日内変動を消去しているので1日全体として考究する場合に優れている．しかし，腎機能の良否や排泄機構の変化に影響され，また，尿中の各分画の種類や比率が，必ずしも血中のそれらと同一ではない．すなわち，生体内での直接的動態を検索するには血中のものを測定することが，緊要である．血中のものの測定の場合には，日内変動すなわち採血時間が問題となる．

血中17-KSやDHA-S値などについてはいくつかの報告があるが[43)~47)]，測定法上の制限その他のため充分な成績は得られていない．比較的近年の報告においても[33)48)49)]，多数例についての詳細な解析を行なっている報告は少い．

年令推移については20才頃から直線的に減少するとしているものが多いが，われわれの成績では，明らかな年代的な特徴が認められ，単純な直線的減少とみなすことは相当困難であると判定せざるを得ない結果が得られた．思春期の副腎性androgenの急増については，性毛の発育とsynchronizeしておこり[32)]，また，視床下部-脳下垂体-卵巣系の発動をうながすtriggerとしての役割を果すと推測されている[26)28)]．また，増加の開始は7～8才に認められている[30)-32)43)]．このように，思春期における副腎性androgenの急激な増加は，女性の性周期の開始，第2次性徴の発現に密接な役割を果しているとみなされるが，われわれはその他に副腎性androgenの有する骨・筋肉などに対する全身的発育作用や食欲増進作用などから，思春期における女性の急速な身体的発育にも促進的な重要な作用を行なっていると考えている．思春期におけるacneの発生と副腎性androgenとの関連性は確定的のように思われる．さらに，思春期にacneのほとんど発生しなかった女性に，子宮発育不全，不妊傾向がより多く現れる印象を，実地臨床面でうけることがしばしばである．

この思春期における副腎性androgenの急増のtriggerや支配する機構については種々研究されているが，今日全く不明である．ACTHを投与すれば副腎性androgenは明らかに増加するが，思春期にACTHが急増することは全くない．FSH，LHなどのgonadotropinはほぼ同時期に増加するので，gonadotropinが，副腎性androgenの急増を促すとの説もあるが，ヒトではgonadotropin投与により副腎性androgen分泌放出を直接的に促進したとする明確な実証は未だない．prolactinとの関連性も推測されているが，思春期にprolactinの変動はみられないようである．

更年期における閉経前後の副腎性androgenの変化については，血中DHA-Sは閉経後の方が低値とされ[50)51)]，閉経後女性にestrogenを投与すると血清DHA-S値が上昇すると報告されている[52)]．閉経後卵巣ではestrogen分泌低下に伴い，androgen分泌優位となっているが[53)~55)]，その量は微量であり，血中11-deoxy-17-KS値にはほとんど全く影響を与えない．

性周期に伴なう副腎性androgen値の変化の有無に関しては，尿中17-KSについては，著変を認めないとする報告も多いが[56)]，中間期[57)]，ないし黄体期[58)~60)]に，軽度の上昇を報告しているものもある．血中DHA-S値については，著変を認めないもの[43)]，2相性を示すとするもの[61)]，正常女性では著変はないが，両側副腎摘除女性や，dexamethasoneで副腎皮質を抑制した場合の性周期では，その中間期にpeakを認めるとするもの[10)11)62)]などの報告がある．われわれの結果では逐日的に測定を行なった4例のうち1例のみであったが，排卵に一致して明らかな上昇を認めた．このことは，何らかの状態においては，排卵に伴なって明らかに血中副腎性androgen量が増量することを示唆し，副腎性androgenと卵巣機能との関連性についての今後検討さるべき重要な課題を提示しているものと思考された．

副腎性androgenの日内変動については，血中DHA-Sについて著変を認めないものが多いが[8)45)62)~65)]，午前8～9時に高値とするもの[43)49)66)67)]，逆に午前8～9時に低値とするもの[68)69)]，また，17-KS sulfateは日内の変動巾が大きく一定傾向が認められないとするもの[48)]，軽度に変動するが著明ではないとするもの[70)]，などがある．

一方，DHAはcortisolと共にepisodicに分泌されるとされ，両者間に分泌の同時性が認められるとされている．このDHAとDHA-Sのpatternの相違にはDHAのhalf lifeが30分以内であるのに[16)17)]，DHA-Sのそれは7～11時間と長いこと[17)18)]，なども関与し

ているものと思われた．

日差変動については，それのみに限定して報告したものは少いが，一般に有意差は認められていない．

副腎皮質機能を dexamethasone 投与により抑制した場合には，cortisol は急速に激減したが，11-deoxy-17-KS 値の低下はそれに比して緩徐であった．このことについては，肝における DHA-S の動態や[71]，腹部，腋窩，乳房などの脂肪組織内の androgen 代謝[72]が関与しているものと推測された．

卵巣静脈内副腎性 androgen については，DHA-S 値は，卵巣静脈内の方が，末梢血中よりも高いとするものもあるが[73]，卵巣動静脈内，末梢血内共に，DHA-S も[7)~9)]，AS-S も[7)]有意差が認められなかったとする報告もある．われわれの結果からも，卵巣からある程度の androgen が分泌されているとしても，副腎皮質由来の androgen に比し量的に僅少であり，特殊の還流実験などを行なわない限り検出は困難であろうと推測された．

結　　語

女性の種々生理学的状態下における血中副腎性 androgen の動態を検討し，女性における副腎性 androgen の生理学的意義を考究する目的で，健常女性約 200 名，婦人科疾患患者約 30 名について血中 11-deoxy-17-ketosteroid (11-deoxy-17-KS)の年令推移による変動，性周期による変動，日差変動，日内変動，さらに両側卵巣摘除前後の比較，副腎皮質機能抑制時の動態，卵巣動静脈内濃度の比較などの検索が行なわれ，種々の面から検討が加えられた．

11-deoxy-17-KS の測定には radioimmunoassay が用いられ，予め測定法について詳細な検討が加えられた．その結果，本実験に採用した方法では，血中 11-deoxy-17-KS の最小検出量は 10μg/dl であり，回収率は 90 %以上で，再現性も良好であった．本法で測定される 11-deoxy-17-KS の 70 % が dehydro-epiandrosterone sulfate 分画で占められた．

5 ～ 86 才の健常女性 188 名の血中 11-deoxy-17-KS 値の年令推移では明らかに age dependent な，特徴的な変動が認められた．7 才以下では平均 14μg/dl で極めて微量であり，8 ～ 13 才の prepuberty ないし思春期では，平均 58μg/dl と増量し，月経開始後の 14 ～ 18 才では平均 177μg/dl と急増し，19 ～ 20 才では平均 196μg/dl とさらに高値となり，21 で peak となり平均 199μg/dl となった．22 ～ 23 才では平均 184μg/dl とやや減少し始め，24 ～ 29 才では平均 175μg/dl，30 才代後半では平均 142μg/dl と漸減した．

35 才から 50 才までの 15 年間では，各 5 年毎の平均値はそれぞれ 107，109，105μg/dl とほぼ一定した値を示した．

50 才をこえると，上限の高域値にはさほど急激な変化はみられず，なおかなりの値を保つが，下限は急激に，約 30μg/dl ほど低下した．また，60 才をこえると上限が急減し，比較的高値を示すものはみられなくなった．50 才代前半，後半，60 才代のそれぞれの平均値は，84，72，56μg/dl であった．70 才代では 49μg/dl，80 才代では 32μg/dl と減少したがなお一定の値を保った．

更年期において同じ年令区間における閉経前女性と閉経後女性との血中 11-deoxy-17-KS 値の平均を比較すると，閉経前群では平均 116 ± 50μg/dl，閉経後群では 95 ± 41μg/dl と閉経後群がやや低い傾向がみられるが有意の差ではなかった．なお，月経を有する女性で手術的に両側卵巣摘除した場合，その前後の血中 11-deoxy-17-KS 値に著変は認められなかった．

閉経後の年数と血中 11-deoxy-17-KS 値との間には直接的な関連性は認め難かった．

性周期との関連性については，性周期に伴なう変動の認められないものが多かったが，少数例ではあるが，排卵に一致して明らかな血中 11-deoxy-17-KS の surge が認められたものがあった．

日差変動および日内変動は認められなかった．

dexamethasone により副腎皮質抑制を行なうと，血中 11-deoxy-17-KS は減少するが，cortisol のそれに比して緩徐であった．

卵巣動静脈内，末梢血内の値の 3 者間に著明な差は認められなかった．

これらの結果から，女性においては性機能の発動に副腎性 androgen の急増が密接に関与していることが推測され，副腎皮質の卵巣に及ぼす密接な影響が示唆された．また，卵巣の有無は副腎性 androgen の分泌に強い影響を与えないことが確認された．

更年期以降における副腎性 androgen の減少は，estrogen の減少と共に，女性の性器および性器外組織における老化過程に，直接的，間接的に関与するものとみなされた．

また，副腎性 androgen 分泌を支配する機構，排卵その他卵巣機能との関連性，RIA による副腎性 androgen 測定法の利点と限界などについて，種々の面から考察が加えられた．

終りに指導と校閲をいただいた西田悦郎教授に感謝します．指導，助言をいただいた赤祖父一知助教授，種々の援助

協力いただいた荒木教官，穴田，小杉，中川各技術員はじめ教室の各位に謝意を表します．技術面で指導をいただいた本学第一生化学教室，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) **Vande Wiele, R. L., MacDonald, P. C., Gurpide, E. & Lieberman, S.** : Studies on the secretion and interconversion of the androgens. Recent Prog. Horm. Res., **19**, 275－310 (1963).

2) **Baulieu, E. －E.** : Studies on the secretion and interconversion of the androgens, in discussion, Recent Prog. Horm. Res., **19**, 306－307 (1963).

3) **Wieland, R. G., Levy, R. P., Katz, D. & Hirschmann, H.** : Evidence for secretion of 3β-hydroxyandrost-5-en-17-one sulfate by measurement in normal human adrenal venous blood. Biochim. Biophys. Acta, **78**, 566 － 568 (1963).

4) **Gower, D. B. & Fotherby, K.** : Biosynthesis of the androgens and oestrogens. p77-104, *In* H. L. J. Makin (ed.), Biochemistry of steroid hormones, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.

5) **Serio, M., Dell'acqua, S., Calabresi, E., Fiorelli, G., Forti, G., Cattaneo, S., Lucisano, A., Lombardi, G., Pazaggli, M. & Borrelli, D.** : Androgen secretion in the human ovary : Measurement of androgens in ovarian venous blood. p471－480. *In* V. H. H. T. James, M. Serio & G. Giusty (ed.), Endocrine function of the human ovary, Academic Press Inc. Ltd., London, 1976.

6) **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).

7) **Kalliala, K., Laatikainen, T., Luukkainen, T. & Vihko, R.** : Neutral steroid sulfates in human ovarian vein blood. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **30**, 533－535 (1970).

8) **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).

9) **De Jong, F. H., Baird, D. T. & van der Molen H, J.** : Ovarian secretion rate of oestrogens, androgens and progesterone in normal women with persistent ovarian follicles. Acta Endocrinol., **77**, 575－587 (1974).

10) **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).

11) **Abraham, G. E.** : Ovarian and adrenal cotribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **39**, 340－346 (1974).

12) 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).

13) 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，72 － 87 (1969).

14) **Gardner, L. I.** : Plasma neutral 17-ketosteroids 1. Technique of estimation. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **13**, 941－947 (1953).

15) **Migeon, C. J. & Plager, J. E.** : Identification and isolation of dehydroepiandrosterone from peripheral human plasma. J. Biol. Chem., **209**, 767－772 (1954).

16) **Rosenfeld, R. S., Hellman, L. & Gallagher, T. F.** : Metabolism and interconversion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **35**, 187－193 (1972).

17) **Baulieu, E. －E., Corpéchot, C., Dray, F., Emiliozzi, R., Lebeau, M. －C., Mauvais-Jarvis, P. & Robel, P.** : An adrenal-secreted "androgen" : Dehydroepiandrosterone sulfate. Its metabolism and a tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in man. Recent Prog. Horm. Res., **21**, 411－500 (1965).

18) **Sandberg, E., Gurpide, E. & Lieberman, S.** : Quantitative studies on the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate. Biochem., **3**, 1256－1267 (1964).

19) **Mancuso, S., Mancuso, F. P., Tillinger, K.-G. & Diczfalusy, E.** : Lack of aromatisation of circulating dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone in amenorrhoeic women stimulated with human gonadotropins. Acta Endocrinol., **49**, 248－261 (1956).

20) **MacDonald, P. C., Grodin, J. M. & Siiteri, P. K.** : Dynamics of androgen and oestrogen. p157－174, *In* D. T. Baird & J. A. Strong (ed.), Control of gonadal steroid secretion, Edinburgh University Press, Edinburgh, 1971.

21) **Poortman, J., Thijssen, J. H. H. & Schwarz, F.** : Production of androgens and oestrogens in postmenopausal women. Acta Endocrinol., Suppl. **155**, 79 (1971).

22) **Poortman, J., Thijssen, J. H. H. & Schwarz, F.** : Androgen production and conversion to estrogens in normal postmenopausal women and in selected breast cancer patients. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **37**, 101－109 (1973).

23) **MacDonald, P. C., Edman, C. D., Kerber, I. J. & Siiteri, P. K.** : Plasma precursors of estrogen Ⅲ. Conversion of plasma dehydro-epiandrosterone to estrogen in young nonpregnant women. Gynecol. Invest., **7**, 165－175 (1976).

24) **Baird, D. T., Horton, R., Longcope, C. & Tait, J. F.** : Steroid dynamics under steady-state conditions. Recent Prog. Horm. Res., **25**, 611－664 (1969).

25) **Drucker, W. D., Blumberg, J. M., Gandy, H. M., David, R. R. & Verde, A. L.** : Biologic activity of dehydroepiandrosterone sulfate in man. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **35**, 48－54 (1972).

26) **Collu, R. & Ducharme, J. －R.** : Role of adrenal steroids in the regulation of gonadotropin secretion at puberty. J. Steroids Biochem., **6**, 869－872 (1975).

27) **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).

28) **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).

29) **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).

30) **Forest, M. G., Saez, J. M. & Bertrand, J.** : Assessment of gonadal function in children. Pediatrician, **2**, 102－128 (1973).

31) **Hopper, B. R. & Yen, S. S. C.** : Circulating concentration of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate during puberty. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **40**, 458－461 (1975).

32) **Lee, P. A., Xenakis, T., Winer, J. & Matsenbaugh, S.** : Puberty in girls : Correlation of serum levels of gonadotropins, prolactin, androgens, estrogens, and progestins with physical changes. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **43**, 775－784 (1969).

33) **Sekihara, H. & Ohsawa, N.** : A radioimmunoassay for serum 11-deoxy-17-ketosteroids. Steroids, **23**, 245－258 (1974).

34) **Erlanger, B. F., Borek, F., Beiser, S. M. & Lieberman, S.** : Steroid-protein conjugates I. Preparation and characterisation of conjugates of bovine serum albumine with testosterone and with cortisol. J. Biol. Chem., **228**, 713－727 (1957).

35) 荒木克己・富田嘉昌・赤祖父一知：血中 Dehydroepiandrosterone および 11-deoxy-17-ketosteroid の変動に関する研究-とくに年令的推移と閉経後の変動について-第29回北陸医学会，金沢 (1975).

36) 富田嘉昌・荒木克己・赤祖父一知：女性における血中副腎性アンドロゲンについて．第7回北陸内分泌代謝談話会，金沢 (1977).

37) 赤祖父一知：女性血中副腎性アンドロゲンの動態に関する研究．第25回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会特別講演，札幌 (1977).

38) **Sekihara, H., Ohsawa, N. & Ibayashi, H.** :

A radioimmunoassay for serum dehydroepiandrosterone sulfate. Steroids, **20**, 813 – 824 (1972).

39) **Migeon, C. J.** : Adrenal androgens in man. Am. J. Med., **53**, 606 – 626 (1972).

40) **Hamburger, C.** : Normal urinary excretion of neutral 17-ketosteroids with special reference to age and sex variations. Acta Endocrinol., **1**, 19 – 37 (1948).

41) **Borth, R., Linder, A. & Riondel, A.** : Urinary excretion of 17-hydroxy-corticosteroids and 17-ketosteroids in healthy subjects, in relation to sex, age, body and height. Acta Endocrinol., **25**, 33 – 44 (1957).

42) **Keutmann, E. K. & Mason, W. B.** : Individual urinary 17-ketosteroids of healthy persons determined by gas chromatography : Biochmical and clinical considerations. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **27**, 406 – 420 (1967).

43) **Migeon, C. J., Keller, A. R., Lawrence, B. & Shepard, II, T. H.** : Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma, effect of age and sex ; day-to-day and diurnal variations. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **17**, 1051 – 1062 (1957).

44) **Deshpande, N. & Bulbrook, R. D.** : Simultaneous determination of 17-oxosteroids and 17-hydroxycorticosteroids in plasma from normal women. J. Endocrinol., **28**, 297 – 300 (1964).

45) **De Moor, P. & Heyns, W.** : Gas chromatographic determination of dehydroepiandrosterone sulfate and androsterone sulfate in human plasma. Proc. 2nd Sym. Steroid Horm., Int. Congr. Series **101**, 54 – 61, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1965.

46) **Vihko, R.** : Gas chromatographic-mass spectrometric studies on solvolyzable steroids in human peripheral plasma. Acta Endocrinol., Suppl. **109**, 50 – 64 (1966).

47) **Rosenfeld, R. S. & Hellman, L.** : Measurement of sovolyzable esters on androsterone and dehydroepiandrosterone in human plasma. Steroids, **14**, 675 – 684 (1969).

48) **De Neve, L. & Vermeulen, A.** : The determination of 17-oxosteroid sulphate in human plasma, J. Clin. Endocrinol., **32**, 295 – 302 (1964).

49) **Yamaji, T. & Ibayashi, H.** : Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathologic conditions. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **29**, 273 – 278 (1969).

50) **Maroulis, G. B. & Abraham, G. E.** : Ovarian and adrenal contributions to serum steroids in postmenopausal women. Soc. Gynecol. Invest. 23rd Ann. Meeting, Gynecol. Invest., 7, 73, Abstract No.102, 1976.

51) **Maroulis, G. B. & Abraham, G. E.** : Ovarian and adrenal contribution to peripheral steroid levels in postmenopausal women. Obstet. Gynecol., **48**, 150 – 154 (1976).

52) **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).

53) **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).

54) **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).

55) **Mattingly, R. F. & Huang, W. Y.** : Steroidogenesis of the menopausal and postmenopausal ovary. Am. J. Obstet. Gynecol., **103**, 679 – 693 (1969).

56) **Hamblen, E. C., Ross, R. A., Cuyler, W. K., Baptist, M. & Ashley, C.** : Studies on the metabolism of androgens in women. Endocrinology, **25**, 491 – 508 (1939).

57) **Huis in't Veld, L. G.** : The neutral 17-ketosteroid excretion during the menstrual cycle. Acta Endocrinol., **33**, 494 – 500 (1960).

58) **Patterson, J., McPhee, I. M. & Greenwood, A. W.** : 17-ketosteroid excretion in adrenal virilism. Br. Med. J., **4227**, 35 – 39 (1942).

59) **Laroche, G., Corteel, A. & Delor, J.** : Note sur les dosages urinaires des cétones stéroides chez la femme normalement réglée. Ann. d'endocrinol., **7**, 121 – 123 (1946).

60) **Puck, A., Görter, H. & Niederhofer, M.** : Untersuchungen über die Ausscheidung der 17-ketosteroide bei gesungen und kranken Frauen, inbesondere bei Frauen mit einem Genitalcarcinom. Arch. Gynäkol., **181**, 533－548 (1952).

61) **Kumari, G. L., Collins, W. P. & Sommerville, I. F.** : Further studies on the gas-liquid chromatographic determination of C_{19}-steroids in human plasma using nickel-63 electron capture detection. J. Chromatogr., **41**, 22－36 (1969).

62) **Abraham, G. E., Buster, J. E. & Teller, R. C.** : Radioimmunoassay of plasma cortisol. Analyt. Lett., **5**, 757－765 (1972).

63) **Lamb, E. J., Dignam, W. J., Pion, R. J. & Simmer, H. H.** : Plasma androgens in women. I. Normal and non-hirsute females, oophorectomized and adrenalectomized patients. Acta Endocrinol., **45**, 243－271 (1964).

64) **Mckenna, J. & Rippon, A. E.** : The extraction of plasma3-hydroxy-17-oxo-steroid sulphates and the measurement of the constituent dehydroepianodrosterone sulphate and androsterone sulphate. Biochem. J., **95**, 107－117 (1965).

65) **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).

66) **Eik-Nes, K. B., Oertel, F. W., Nimer, R. & Tyler, F. H.** : Effect of human chorionic gonadotropin on plasma concentrations of 17-hydroxycorticosteroids, dehydroepiandrosterone and androsterone in man. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **19**, 1405－1410 (1959).

67) **Gandy, H. M. & Saxena, B. B.** : Diurnal and cyclical variation in concentration of C_{19}-steroids, pregnenolone, progesterone and the sulfate ester of dehydroepiandrosterone and pregnenolone in women. 3rd Int. Congr. Horm. Steroids, Int. Congr. Series 210, 212, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1970.

68) **De Jong, F. H. & van der Molen, H. J.** : Diurnal variation of plasma concentrations of dehydroepiandrosterone and its sulphate in man. Acta Endocrinol., Suppl. **155**, 157 (1971).

69) **De Jong, F. H. & van der Molen, H. J.** : Determination of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in human plasma using electron capture detection of 4-androstene-3, 6, 17-trione after gas-liquid chromatography. J. Endocrinol., **53**, 461－474 (1972).

70) **Rosenfeld, R. S., Rosenberg, B. J., Fukushima, D. K. & Hellman, L.** : 24-hour secretory pattern of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **40**, 850－855 (1975).

71) **Fries, N., Knapstein, P., Wendlberger, F. & Oertel, G. W.** : Entero-hepatischer Kreislauf von C_{19}-Steroiden. V : Resorption und Rekonjugation von 7α-^{3}H-DHEA-^{35}S-Sulfat im Dünndarm des Menschen in vivo. Acta Endocrinol., **56**, 705－712 (1967).

72) **Nimrod, A. & Ryan, K. J.** : Aromatisation of androgens by human abdominal and breast fat tissue. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **40**, 367－372 (1975).

73) **Aakvaag, A. & Fylling, P.** : A method of the simultaneous determination of progesterone, androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in biological fluid ; Its application in the analysis of venous plasma and cyst fluid from human ovaries in situ. Acta Endocrinol., **57**, 447－456 (1968).

Changes of serum 11-deoxy-17-ketosteroids concentrations with age, during menstrual cycle and other conditions in women. Yoshimasa Tomita, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, Japan. J. Juzen Igk. Z., 88, 210–232 (1979).

Abstract

Serum concentrations of 11-deoxy-17-ketosteroids (17-KS) were measured in 188 normal females by means of radioimmunoassay. The subjects were healthy females aged 5 to 86.

Serum 17-KS showed apparent age-dependant change with advancing age. The levels were low before prepuberty, and rose rapidly at the onset of puberty. The peak was observed approximately at twenty. The levels steeply dropped in the latter half of the twenties, and remained almost constant during 15 years from the late thirties to the end of the fourties.

Effects of ovarian function on the levels of serum 17-KS were studied in climacterium. The mean values of serum 17-KS were higher in climacteric women before cessation of menstruation than in those after menopause in the same age range. The results were compared as to the difference between the levels of serum 17-KS before bioophorectomy and for 4 weeks after the operation in women of the thirties. No significant difference was observed between the levels before and after the operation. A discussion was made on the difference between data in the cases of physiological menopause and those in the cases of surgical bioophorectomy. Serum 17-KS concentrations were gradually decreased as postmenopausal years advanced.

Changes of serum 17-KS, LH and FSH during the menstrual cycle were studied in 14 normal women at menstrual, proliferative, periovulatory and secretory phases.

A slight elevation of serum 17-KS concentrations in periovulatory period was observed in two out of 4 cases where the determinations were performed daily.

Day to day and diurnal variations of serum 17-KS were determined and discussed.

Serum 17-KS concentrations were determined in ovarian vein and artery blood during operation in 6 women, and they were compared with each other and with the concentrations in peripheral vein blood. The level in ovarian vein blood was higher than that in ovarian artery blood in one case, and in other cases no difference was observed. The values in ovarian artery blood were approximately equal to those in peripheral vein blood.

Effects of adrenal suppression with dexamethasone were observed in 5 normal women aged 18 to 49. After the 4th day from the beginning of suppression, the levels of serum 17-KS were decreased to approximately one-third of the levels before the administration. Relationship between suppression rate and aging was discussed.