

各種性ステロイド投与, 並びに各種侵襲の婦人尿中 総ゴナドトロピン値に及ぼす影響

金沢大学医学部産科婦人科学講座(主任: 赤須文男教授)

正 木 康 之

(昭和45年12月22日受付)

周知の如く, 1920年広瀬¹⁾が人工黄体の研究から胎盤組織中に性腺刺激物質を発見して以来, 早くも50年の歳月が経ったがこの間, 数多くの研究者の努力により gonadotropin (以下Gと略す)の本態および生理作用が次第に明らかにされて来た。Gに関する研究の分野で多数の業績を持つ長老 Dr. Hamburger²⁾は1965年G研究の歴史を回顧しこれを年表として紹介している。それによれば, 第I期 (prehistoric era) はGとして形成される以前の段階であり, 上記広瀬の業績および Evans³⁾らの研究等が紹介され, 第II期は period of great discoveries と名づけられ, 1926年 Aschheim⁴⁾が脳下垂体から hormonal な作用物質として性腺刺激 hormone を確認したのに始まり, 1928年 Aschheim⁵⁾が妊婦尿中に性腺刺激物質すなわち今日の人絨毛性性腺刺激 hormone (HCG) の存在を証明し, その後1934年にかけて次第に尿, 血清, 妊馬血清からG作用物質が発見され (妊馬血清性G, PMS-G), かつこれらが脳下垂体性G, 胎盤性G, 妊馬血清Gに三大別出来ることが明らかにされた時期で, この間に現在の “gonadotropin picture” はほぼ確立されたといえる。第III期の intermediary period はG研究の発展拡張期であり, この間に HC G, PMS, 閉経婦人尿性 gonadotropin HMG と順次に標準品が設定され生物学的検定法も確立された。また各種Gの臨床応用も体系化され, とくに人の脳下垂体性Gが有効であることが明らかにされた。最後に第IV期として immunological era を挙げ, 1960年 Brody⁶⁾, Wide⁷⁾, その他⁸⁾⁹⁾によって開かれた HCG の血清学的検定法の実用化以降をさし, 下垂体Gに関する研究がこの時期を境にして活発化して現在に至っているとなしている。

さて, 脳下垂体前葉からのG分泌がさらに上位の間脳殊に視床下部から支配調節を受けている事実を始め

て予言したのは Hohlweg¹⁰⁾であり, その後この問題に関する研究は次第に開拓され, 本邦でも小林¹¹⁾, 藤井¹²⁾, 鈴木¹³⁾, 松本¹⁴⁾, 倉智¹⁵⁾らの宿題報告による研究で急速に進展し, 最近では視床下部と下垂体前葉とを機能的に連絡しG分泌を刺激する neurohumoral mediator, すなわち releasing factor (R. F.) そのものが発見されるに至った¹⁶⁾¹⁷⁾。ここに性機能には中枢神経系ことに間脳, 視床下部が密接に関与していることが証明され, 間脳一下垂体一性腺系の軸概念はますます強固なものになって来た。しかし乍ら前葉からのG分泌に関する中枢神経支配, 換言すれば視床下部による前葉の神経体液的調節機構¹⁸⁾⁻²¹⁾および, 末梢性腺から性上位部への逆調節, つまり性 steroid の中枢作用に基づく feed back 現象などの本態に関しては種々の実験的根拠に基づいてその存在ならびに機序についての研究により明確化されて来てはいるが, なお不明な点が少くない。

一方, 視床下部, 前葉, 卵巣の3者は性周期を営むための基本的構成因子をなしており, これらが自動制御的に相互に調節し合う, いわゆる機能的閉鎖環を形成することは幾多の業績によって次第に解明され今日では疑う余地のない所である²²⁾⁻²⁸⁾。

臨床的に見て興味深いことは, 上行性にすなわち卵巣 hormone の抑制作用に基づき下垂体機能の低下を来たすことは当然であって, 時には下垂体と無関係に卵巣一副腎皮質系の密接な関係を取り上げて検討される場合が少なくない。卵巣機能の反応力の低下またはその欠如は, 多くは下垂体前葉からの刺激によって副腎皮質で代償的に産生される²⁹⁾, あるいは皮質で産生される androgen の転化によって再び増量されるという説³⁰⁾が妥当となった。ここに間脳一下垂体一副腎皮質 (第3性腺 dritte gonade) 系の問題が注目され Stieve³¹⁾, Cheng³²⁾, Mc Dermotte³³⁾, 本邦で

Effects of the Administrations of some Sex-Steroids and of Stress on the Female Total Gonadotropin Excretions. Yasuyuki Masaki, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

も赤須³⁴⁾⁻³⁷⁾、西川³⁸⁾らが代償性腺としての副腎皮質を詳しく研究報告している。

性機能の衰えたときまたは去勢後に第3性腺が下垂体を刺激することによって性の調整をしているものと考えられるが、明らかに去勢後および更年期に17-KSの増量すること、去勢婦人の尿中にも *estrogen* が存在すること、更年期後にも子宮内膜の増殖が現われることなど何れも副腎の反応によって説明される。しかしこの反応の機序については未だ充分解明されていない。この問題に関してすでに1929年 Evans³⁹⁾によって去勢動物におけるG含量の増量が説明されており、その後も数多くの研究成果により人でも閉経後Gが著明に増量することは明白となっている⁴⁰⁾⁻⁴⁶⁾。いずれにせよ、間脳一下垂体一性腺系の機能を知る一つの指標として尿中に排泄される下垂体性Gの量を測定することは臨床重要な手段であることは論をまたない。

周知の如く、尿中に排泄される下垂体性Gは性腺の機能は勿論のこと、これを分泌する下垂体自身、さらに高次の支配中枢である視床下部の機能を鋭敏に反応して、その変化に応じて排泄量に変化を及ぼすことが認められている。

一方、尿に含まれるGは一般には極めて微量であるため、特殊な方法によって抽出しなければならない。1929年 Aschheim ら⁴⁷⁾がアルコール沈澱法⁴⁸⁾を発表して以来、尿中Gの抽出法は次々とその改良法⁴⁹⁾、さらにはタンニン酸法⁵⁰⁾⁵¹⁾、タングステン酸法⁵²⁾、限外濾過法⁵³⁾⁵⁴⁾、と開拓され研究報告されたが Bradbury⁵⁵⁾が脳下垂体性Gの吸着剤として *kaolin* が有効であると報告して以来急速な発展をとげ、Albert 法⁵⁶⁾⁵⁷⁾、Loraine & Brown 法⁵⁸⁾、松島法⁵⁹⁾、等相次いで改良法が発表され、現在 Albert 旧法や Loraine 法が最も普及しており本邦では松島変法が多く実施されている。一方、抽出された尿中 total G の定量法としては Levin ら⁶⁰⁾が発表した幼若雌マウス子宮重量法が鋭敏であるため最も広く利用されているが⁵⁴⁾⁵⁸⁾⁶⁰⁾⁻⁶⁴⁾、近時とくに排卵との関係を観察するためGの中の卵胞成熟 hormone FSH、黄体化(排卵) hormone LH の分離定量法が採用され、FSH の定量法としては Steelman-Pohley⁶⁵⁾の方法が最適とされていたが、最近五十嵐—Mc Cann 法⁶⁶⁾がより FSH に特異的反応であることが証明され、また LH の定量法としては Parlow⁶⁷⁾の発表した OAAD 法 (ovarian ascorbic acid depletion method 卵巣アスコルビン酸減少法) が共に広く普及されつつある。けれども尿中 total G の測定法の必要性は強く主張されており、ために尿中Gの定量手段として尿中

Gを構成する FSH、LH の総合的な効力、すなわち total G の定量法である幼若マウスの子宮重量法は現在なお広く実施されている。これは前葉Gの状態を大きく把握しうるからである。

著者は今回、女子における性 hormone と生体反応および、stress と生体反応の関係を推察する目的で各種 *steroids* を主として閉経後婦人に投与し、中枢機能に影響を及ぼすか否か、すなわち *feed back* 機構の存在と機序を尿中に排泄される下垂体性G値を測定することによって推察し、次いで各種婦人科手術や放射線照射等の stress が生体に及ぼす影響についても同様の実験で推測し、下垂体における *adrenocorticotropin* (ACTH) や *gonadotropin* (G)、副腎皮質由来の性 *steroids* や *glucocorticoids* との関連性を知り、ひいては間脳一下垂体—副腎系と間脳一下垂体—卵巣系などの相互関係を推知しようとした。

実験材料および実験方法

I 実験材料

金沢大学医学部附属病院産科婦人科入院患者を対象とし、術前、術後のもおよび慢性疾患にて治療中であるが、肝、腎機能に異常がなく一般状態が安定し、実験により病状および全身状態に異常を起さないとと思われる者を選出して行った。術後の患者については手術侵襲によるGの動揺をさけるため、少くとも術後3週間以上経過し安定した時期にあるものを対象とした。全例52名の内分けは、子宮頸癌36名、子宮体癌1名、続発性腔癌および外陰癌各1名、子宮筋腫6名、卵巣腫瘍3名、その他3名でありその内、有経婦人12名、閉経後および去勢婦人は40名であった。更年期後婦人および去勢婦人には尿中G排泄が多く、しかも日差変動が少ないことから、著者の研究目的より尿中G値の変動を正確に知るために出来る限りG排泄量の多い閉経後婦人を対象とした。各実験の対象材料および投与した性 *steroid* の種類および投与量に関しては、各実験の項に詳述する。

II. 実験方法

1. 実験材料の選択および処置

下記実験の内、性 *steroids* 投与例の場合、投与前48時間尿 (A)、投与第1日～第2日目の合わせて48時間尿 (B)、第3日～第4日目の合わせて48時間尿 (C)、および投与後48時間尿 (D) を各々正確に採取畜尿し、これらの正確な尿、すなわち24時間相当尿を本実験に使用し、残り24時間相当尿は他の各種 *steroids* 測定用に供した。

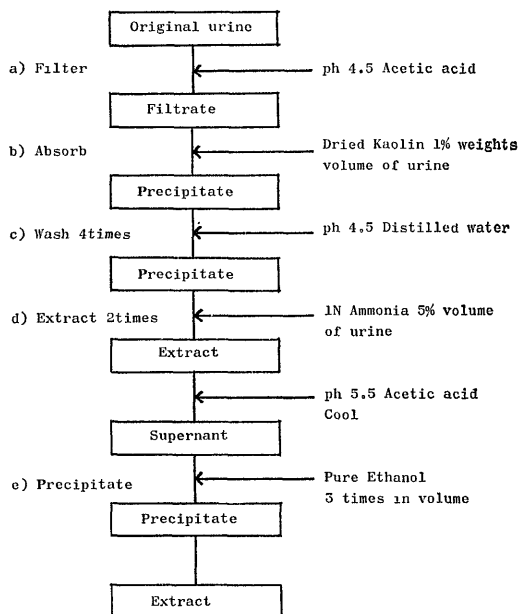
手術施行例および放射線照射例の場合は同様に術前

および放射線照射前48時間尿 (A), 術後あるいは放射線照射第1~第2病日 (B), 第5~第6病日 (C), 第10~第11病日 (D) の各48時間尿を採取畜尿と同様に処理し実験に使用した。尿量に関しては松島らは閉経後婦人その他Gの力価が高いと思われる例では1/4日尿程度で検定を行ない得るとしているが, 当教室の宮本⁴⁶⁾は1/2日尿で loss もあるとしているため著者は24時間尿を使用した。尿の保存に関してはGは一種の蛋白質であり酵素の分解作用によってGの活性度は25°Cで3日, 10°Cで2週間で効力低下があり, 著者の予備実験でも失効が証明されたので, 腐敗に注意し採取畜尿後は可及的速かに抽出操作に着手し, やむなく尿を保存する場合も防腐剤として一般に実施されている如くトリオールを尿量の約1%使用し, 4°Cの冷蔵庫に保存し4日以内に実験に着手した。抽出操作は凡て18°C以下で行ない夏期は roomcooler 下で行なった。検定動物である幼若雌マウスは生命力が弱く, 冬期寒冷のため, 死亡することがあるのでとくに保温に留意し, 死亡による測定誤差の生じないように注意した。

2. 尿中Gの抽出法

1949年 Bradbury⁵⁵⁾ によって発表された kaolin 吸着法に基づき Albert⁵⁶⁾, Brown ら⁵⁸⁾によって改良され, 松島によって改変された kaolin 吸着法⁵⁹⁾を用いた (図1)。

Fig. 1 Method of Urinary Gonadotropin Extraction (Kaolin absorption, Ammonia extraction)



1) 採尿と濾過: 上述した24時間相当尿を原尿としこれに氷酢酸を加え PH 4.5 に調整し東洋濾紙 No.2 で濾過し透明な尿を得る。(急速濾過によらず自然濾過による)。

2) 吸着: 濾過尿に和光純薬製 kaolin 未を尿量 1 l につき 10 g の割合で加え, 3 角コルベンに移し magnetic stirrer にて20分間攪拌振盪した後, 5 時間以上 4°C の冷蔵庫内に静置し自然沈澱させる。

3) 洗滌: 上清を可及的除去した後, 再び 5 分間振盪し, 容量 250 ml の遠沈管に移し毎分3000回転15分間遠沈を行ない, 上清を捨て沈澱物を残す。この沈澱物に氷酢酸で PH4.5 に調整した蒸留水を加え攪拌, 洗滌し再び同様に遠沈し上清を捨てる。この操作を 3 回繰返すと不純物が除去され上清は殆んど尿色を呈しなくなる。

4) 抽出: 洗滌した沈澱物に少量の PH 4.5 酢酸水を加え攪拌し, これを容量 50 ml の栓付遠沈管に移し同様に遠沈10分間行ない上清を捨てる。この沈澱物に冷却した 1N-NH₄OH を原尿量の 5%量加え 20 分間振盪機にかけた後, 冷蔵庫内に 1 時間以上静置し自然沈澱させる。次にこれを15分間遠心分離し上清液を容量 50 ml の無栓遠沈管に採取する。沈澱物に再び前回と同量の 1N-NH₄OH を加え同様に遠心分離し, 2 回分の抽出液を合せる。

5) 沈澱: この抽出液を氷水中で冷却し乍ら氷酢酸を滴下し, PH 5.5 に調整し暫時静置後生じた沈澱を遠心分離して除き, 上清を氷水中の 3 角コルベンに採取する。この溶液に 3 倍量の冷却した 100% ethanol を除々に攪拌し乍ら添加し一夜冷蔵庫内に静置する。この際白色雲状の沈澱物を生じる (G)。

6) 検体の調整: 上清をある程度捨ててから容量 50 ml の無栓遠沈管に移し3000回転10分遠心分離し, 沈澱を集め暫時乾燥させ所定量の生理食塩水に溶解する。

3. 尿中 total G の定量法

著者は Levins ら⁶⁰⁾の発表した幼若雌マウス子宮重量法を採用し, 松島の変法⁵⁹⁾により定量した。

1) 検体の溶解: 前述の抽出法によって得られた最終沈澱物を生理食塩水でもって溶解し総量 6 ml としこれを正確に等分し, 一方を 2 の倍数系列, 他方を 3 の倍数系列に合わせて稀釈し, 各々 3 ml および 4.5 ml ずつの注射液を作成した。すなわちこの注射液中には一方は 1/4, 1/8, 1/16, ……日量のGを, 他方は 1/6, 1/12, 1/24, ……日量のGを含むことになる。

2) 検定動物: 7~10g の DD 系幼若雌マウスを使用し, 1 検体当たり 5 群, 1 群に 2~3 匹, 計10~15匹

のマウスを使用した。マウスの平均体重は 8 g であり、子宮重量は 8 mg であった。

3) 注射: 上記の方法で得られた注射液を 1 検体当たり 5 段階の注射液を患者の年齢その他により任意に選び出し、各々マウスに 1 日 1 回宛 3 日間連続背部皮下に注射した。1 回の注射量はマウス 1 匹につき 0.5 ml すなわち 3 日間で 1.5 ml 注射した。

4) 解剖: 初回注射より 72 時間後にマウスを ethel 麻酔で殺し子宮を剔出し軽く濾紙で拭い、torsion balance で秤量した。

5) 判定: 子宮重量が 20 mg 以上になった場合陽性とする松島の方法⁵⁹⁾を採用した。

6) 単位の表示: 1 群の動物中 50% 以上が陽性を示す最少用量を 1 単位 (mouse uterine unit, M.U.U.) とし 1 日全尿中 G 量を M.U.U. で表現した。

すなわち 1/2, 1/4, …… 日量で陽性の場合には 12, 24 M.U.U. として表示した。

4. 予備実験

上記実験方法そのものについては松島⁵⁹⁾⁶⁸⁾らの解説、検討さらに当教室宮本⁴⁶⁾の若干の問題について予

備試験がありとくに問題視されることはない。そこで著者は G 活性度について 2, 3 の検討を加えてみた。

1) 尿中 G 活性度の経日的変動

G の失効は尿の腐敗がなくても、長時間水溶液の状態に置いた場合変性によっても起ることは上記松島の実験でも明らかである。著者は閉経後婦人 (いずれも子宮頸癌患者) 3 名について 3 日間連続畜尿し、第 1 日目の 24 時間尿は即日 G 抽出操作を開始 (a), 第 2 日目の 24 時間尿は 1 週間実験室内に放置 (b), 第 3 日目の 24 時間尿は 1 週間 4 °C の冷蔵庫内に保存 (c) し、b, c については各々一週間目に G 抽出操作を開始し、各々の尿中 total G 値を比較検討した結果は表 1 に示す如くであった。結果より判断すれば b 群が対象である a 群に対して 2 単位以上の低下を示していることが注目され、室温放置の場合は 1 週間でその活性度が 55% 低下することを示しており、同じく c 群では a 群との間に有意差が見られなかったことは温度差による G の活性度が可成り異なることを示すものである。G 排泄の日差変動に関しては、西川⁶⁹⁾、宮本⁴⁶⁾ら

Table 1 Day-to-day variation of the values on the urinary Gonadotropin

Subjects			G Vol of urine	(a) Same day	After 7 days	
No.	Name	Age			(b) Room	(c) Refrigerator
1	M. O.	57	M. U. U.	96	48	64
			ml.	1250	1040	1360
2	M. B.	60	M. U. U.	128	48	96
			ml.	940	1080	860
3	Y. S.	55	M. U. U.	96	48	48
			ml.	1260	1650	1350

Table 2 Day-to-day variation of the values on the crystal Gonadotropin

Subjects			G Vol of urine	(a) Same day	In Refrigerator	
No.	Name	Age			(b) After 7 days	(c) After 30 days
1	R. A.	64	M. U. U.	96	128	96
			ml.	1100	1220	1000
2	A. W.	53	M. U. U.	48	64	32
			ml.	1240	1420	1400
3	Y. H.	54	M. U. U.	192	128	128
			ml.	1600	1260	1450

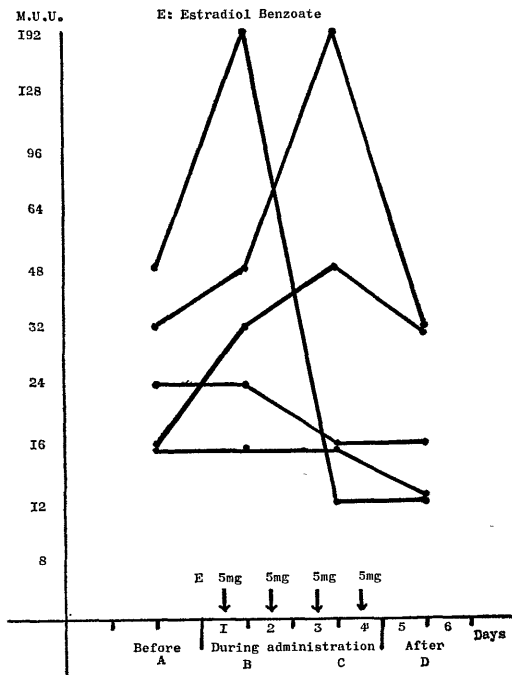
の実験で閉経後婦人の場合は若干の変動はあるものの有経婦人の level 以上の変動であって意表外の値の出る危険性は少ないとしていることからみても著者の結果は意義が深い。

2) 結晶Gの活性度の経日的変動
対象として閉経後婦人3名(いずれも子宮頸癌患者)について3日間連続して畜尿し各々即日G抽出操作を開始し結晶Gを得た。a群は結晶Gについてただちに

Table 3 Effect of the Administration of Estrogen on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions E: Estradiol Benzoate

No.	Name	Age	Diagnosis	Total G Vol. of urine	Before	During administration		After
					A	B (1,2)	C (3,4)	D (5,6)
1	M.H.	57	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	32 1575	48 1215	192 1400	32 1350
2	H.K.	47	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	48 1300	192 1310	12 1290	12 1350
3	M.O.	55	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	16 815	32 900	48 780	32 750
4	K.K.	56	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	24 1050	24 1035	16 820	16 720
5	H.H.	49	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	16 1890	16 1310	16 1530	12 2110

Fig. 2 Effect of the Administration of Estrogen on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions



生物学的定量を開始し、b群は4°Cの冷蔵庫内に1週間凍結乾燥保存し、c群は同様に1カ月間保存し各々その時点でGの生物学的定量を行なった。結果は表2に示す如くである。a, b, c, 群には各々に有意差はみられず若干の変動は日差変動によるものであり、またその域を越えないものと判断された。

以上1), 2), の実験により被験尿は可及的速やかにG抽出操作を開始すべきであり、不可能な時は冷蔵庫に保存しても1週間迄はG活性度は失われない。また生物学的検定法で実験動物の間に合わない際でも、G抽出後、結晶として凍結乾燥させればその活性度は失われず測定誤差も少ないことが証明された。

実験結果

I. Estrogen 投与の場合

対象として子宮頸癌第I~第III期で広汎子宮全摘手術を施行したほぼ全治状態にある患者5名を選び、各々にestrogenとしてestradiol benzoate 5mgを連続4日間注射し、その尿中total G値に及ぼす影響について検討した。結果は表3・図2に示す通りである。対象患者5名についてその平均値でみると、年齢52.8歳、月経歴には何れもとくに異常なく、妊娠回数4.2回、分娩回数3.6回、閉経年齢48.3歳、閉経後経

過年数4.8年である。

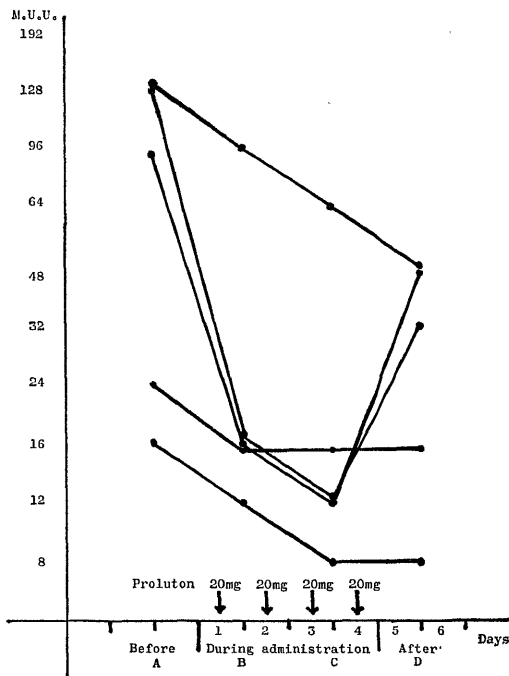
estrogen 投与前 (A) における尿中 total G 値の平均は 27.2 M.U.U. であり、最高 48 M.U.U.、最低 16 M.U.U. と比較的low値を示した。estrogen 投

与第1～第2日目 (B) では1例において高値を示した他、2例に若干上昇傾向がみられ、2例では不変であった。平均G値では 62 M.U.U. と (A) に比して上昇を示したが、1例の極端な高値が影響しているた

Table 4 Effect of the Administration of Progesterone on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions

No.	Name	Age	Diagnosis	Total G Vol. of urine	Before	During administration		After
					A	B (1,2)	C (3,4)	D (5,6)
1	H.H.	49	Ca. colli st. III	M.U.U. ml.	16 2050	12 1800	8 2200	8 1980
2	K.A.	46	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	24 1300	16 1080	16 1350	16 1050
3	M.H.	57	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	128 1580	96 1635	64 1680	48 1790
4	T.N.	37	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	96 2070	16 1370	12 1700	48 650
5	S.K.	64	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	128 860	16 1000	12 1170	32 640

Fig. 3
Effect of the Administration of Progesterone on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions



めであろう。estrogen 投与第3～第4日目 (C) になると (B) において高値を示した例ではここで極端な低下をみせ、他2例に上昇、1例に不変と平均G値でも 56.8 M.U.U. となり依然として高値が続いた。estrogen 投与中止後 (D) では (C) で高値を示した例ではまた極端な低下、その他2例に低下傾向2例は不変となり平均G値でも 20.8 M.U.U. と低下傾向を示している。このように estrogen 投与中、2例において一時的な高値を示し、測定結果としては可成りの動揺がみられるが、1例では (B) での急上昇の後 (C) でまた急低下を示していることをみてもある程度の測定誤差も考慮に入れて判断せざるを得ない。従って各平均値では estrogen 投与により上昇傾向がみられるものの全体として検討すれば、5例中3例に低下傾向、2例に上昇傾向があったと判断してよく、この結果でみる限り結論は差ひかえない。なお尿量平均は (A) 1326 ml, (B) 1154 ml, (C) 1164 ml, (D) 1256 ml と尿量による誤差は考えられない。

II. Progesterone 投与の場合

対象として前回と同様状態の子宮頸癌第I～第III期患者5名に progesterone として proluton 20 mg₂を連続4日間注射し、その尿中 total G 値に及ぼす影響について検討した。結果は表4・図3・に示す通り

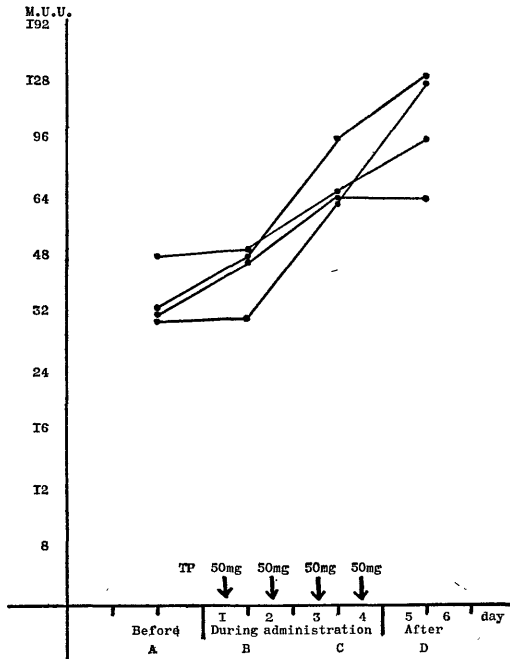
である。患者は子宮頸癌第Ⅰ～第Ⅱ期で広汎子宮全摘出術施行例4名、子宮頸癌第Ⅲ期で放射線照射後のもの1名でありその平均値では、年令50.6歳、月経歴に何れもとくに異常なく、妊娠回数4.5回、分娩回数3.2回、3名については閉経年令48歳、閉経後経過年数7.3年である。proluton投与前(A)における尿中

total G値は最高128 M.U.U.、最低16 M.U.U.と可成りの開きがあるが年令の開きより考えれば当然のことといえる。平均G値は78 M.U.U.であった。proluton投与第1～第2日目(B)では尿中G値は全例に低下傾向を示し、中でも2例ではG単位で5段階以上の有意差をもって低下したことは注目され、平

Table 5 Effect of the Administration of Testosterone Propionate on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions

No.	Name	Age	Diagnosis	Total G	Before	During administration		After
				Vol. of urine		A	B (1,2)	
1	T. F.	57	Myoma ut.	M.U.U.	32	32	64	128
				ml.	895	1170	630	1190
2	K. K.	69	Myoma ut.	M.U.U.	32	48	96	128
				ml.	2030	1990	1420	1685
3	T. K.	50	Ca. colli in situ	M.U.U.	32	48	64	64
				ml.	1505	990	1200	1110
4	H. H.	49	Ca. colli in situ	M.U.U.	48	48	64	96
				ml.	1460	1670	1870	1725

Fig. 4 Effect of the Administration of Testosterone Propionate on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions



均でも31.2 M.U.U.と61%の低下率を示した。proluton投与第3～第4日目(C)でもなお5例中4例が(B)よりさらにG排泄低下を見せ平均でも22.4 M.U.U.とA値に比して実に71.1%の低下率である。proluton投与中止後(D)では、5例中2例が有意差を持ってG排泄亢進を見せ、1例がわずかに低下、2例が不変となり平均G値でも30.4 M.U.U.とはねかえりをみせており、中でも子宮頸癌第Ⅰ期患者の2例がproluton投与により尿中G排泄に著しい低下をみせ(D)においては尿量が前値の半量になっているにも拘らず可成りの回復をみせている。以上の結果より判断すれば、prolutonは明らかに尿中G排泄に対して抑制作用を示すことが判明した。尿量平均は(A)1572 ml, (B)1377 ml, (C)1680 ml, (D)1222 mlと(D)の尿量はやや減少傾向がみられた。

III. Androgen 投与の場合

対象として子宮頸部上皮内癌患者2名、子宮筋腫患者2名のいずれも単純子宮全摘出術施行後の全治状態下にある計4名にandrogenとしてtestosterone propionate(以下TPと略す)50mgを連続4日間注射し、同様にその尿中total G値に及ぼす影響について比較検討した。結果は表5・図4に示す通りである。患者の平均では、年令56.3歳、月経歴に何れも

異常なく、妊娠回数4.9回、分娩回数3.2回、閉経年齢47.8歳、閉経後経過年数8.5年である。

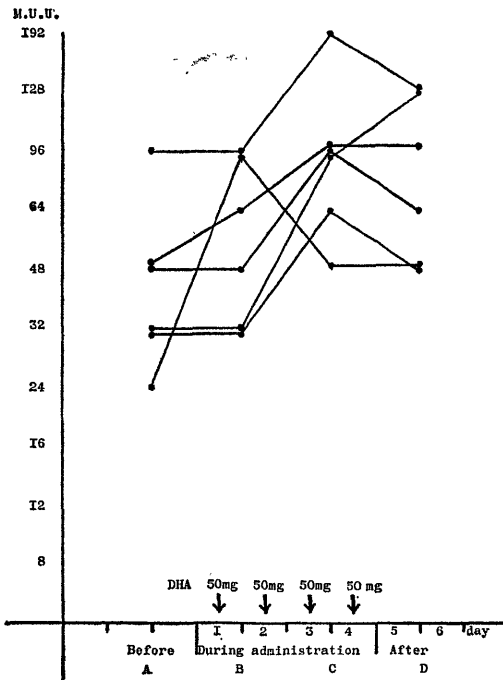
TP 投与前 (A) における尿中 total G は最高 48

M.U.U., 最低 32 M.U.U. と何れも低値を示し、平均G値は 36 M.U.U. であった。TP 投与第1～第2日目 (B) では4例中2例にわずかに尿中G排泄上昇

Table 6 Effect of the Administration of Dehydroepiandrosterone on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions

No.	Name	Age	Diagnosis	Total G Vol. of urine	Before	During administration		After
					A	B (1,2)	C (3,4)	D (5,6)
1	M.O.	58	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	32 840	32 1090	64 970	48 200
2	M.D.	68	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	48 1380	48 1485	96 710	64 440
3	Y.N.	75	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	48 1340	64 1300	96 1890	96 620
4	M.H.	57	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	24 1950	96 1750	48 1930	48 1360
5	H.K.	47	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	32 1660	32 1760	96 1820	128 1900
6	U.K.	55	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	96 1060	96 520	192 810	128 610

Fig. 5 Effect of the Administration of Dehydroepiandrosterone on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions



傾向がみられ、2例では不変、平均でも 48 M.U.U. と有意の差はみられなかった。TP 投与第3～第4日目 (C) では全例上昇傾向を示し、内2例については有意差を見せ平均でも 72 M.U.U. と (A) に比して2倍の上昇率である。TP 投与中止後 (D) ではなお上昇傾向を示すもの3例、不変1例、平均G値では 104 M.U.U. となり (A) より連続して尿中G排泄は増加している。全体として検討すれば、全例にTP投与によりG排泄上昇傾向が見られ (D)-(A) で 68 M.U.U. と明らかに有意の差を示した。またTP投与中止後もなお上昇傾向がみられることは、TP投与中止後もなお生体に影響を及ぼしていることを示している。尿量平均では (A) 1473 ml, (B) 1455 ml, (C) 1280 ml, (D) 1428 ml であり著差はない。

IV. Dehydroepiandrosterone (DHA と略) 投与の場合

対象として子宮頸癌第I～第II期で広汎子宮全摘出術施行後の患者6名に DHA 50 mg を連続4日間注射し同様に尿中 total G を測定した。結果は表6・図5に示す如くである。対象患者の平均値では、年齢60歳、月経歴に何れも異常なく、妊娠回数 5.0回、

分娩回数 3.2回, 閉経年齢は48.5歳, 閉経後経過年数 11.5年であった.

DHA 投与前 (A) では尿中 total G 値は平均で 46.7 M.U.U. であった. DHA 投与第1~第2日目 (B) では6例中2例に G排泄に上昇傾向が見られ,

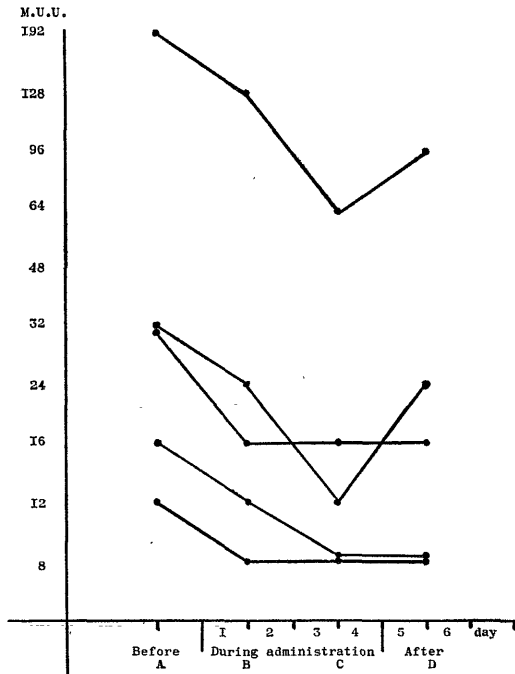
その内1例は上昇が著しく, その他4例は不変であり平均G値は 61.3 M.U.U. とわずかに上昇している.

DHA 投与第3~第4日目 (C) になると, 6例中5例にG排泄上昇傾向が現われ, その内4例は有意差を持って上昇した. (B) において急上昇した1例にお

Table 7 Effect of the Administration of ACTH on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions

No.	Name	Age	Diagnosis	Total G	Before	During administration		After
				Vol. of urine	A	B (1,2)	C (3,4)	D (5,6)
1	R. Y.	56	Myoma ut.	M.U.U. ml.	32 1210	24 1300	12 1400	24 1400
2	Y. H.	39	Ca. colli in situ	M.U.U. ml.	12 980	8 1040	8 650	8 880
3	T. Y.	60	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	192 300	128 1480	64 1000	96 1180
4	T. O.	55	Ca. colli st. I	M.U.U. ml.	32 1330	16 1500	16 1530	16 2050
5	H. H.	49	Ca. colli st. II	M.U.U. ml.	16 1790	12 2000	8 2355	8 1800

Fig. 6 Effect of the Administration of ACTH on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions



いてのみ若干の低下がみられたが, 平均G値でも98.7 M.U.U. と (A) に比して2倍の上昇率でこれは明らかに DHA 投与による反応と考えられる. DHA 投与中止後 (D) では, (C) に比して不変2例, わずかに上昇1例, わずかに下降3例, 平均でも 85.3 M.U.U. と下降傾向がみられるが有意の差はない. しかし乍ら採取尿量が (D) では6例中3例まで極端な減少をみせており, 患者の状態から乏尿は考えられず, 明らかに採尿ミスと思われ当然測定値に誤差が生じて来る筈である. 西川⁶⁹⁾, 宮本⁴⁶⁾, 徳山⁷⁰⁾の報告を参考にすれば, この低尿量の3検体に関する限り信頼性に乏しいと判断せざるを得ない. 平均尿量は (A) では 1372 ml, (B) 1318 ml, (C) 1355 ml, (D) 855 ml であった.

V. ACTH 投与の場合

対象として子宮頸癌第0~第II期4名, 子宮筋腫1名で手術予定の患者計5名に合成 ACTH 0.5mg を連続4日間注射し, 同様に尿中 total G 値に及ぼす影響について検討した. 結果は表7・図6に示す如くである. 患者の平均値では, 年齢51.8歳, 月経歴には何れも異常なく, 妊娠回数3.0回, 分娩回数2.0回, 閉経後の4名については閉経年齢48.9歳, 閉経後経過

年数6.3年である。

ACTH 投与前 (A) では、尿中 total G 値は最高 192 M.U.U.、最低 12 M.U.U. と可成り開きがあり平均G値では 56.8 M.U.U. であった。ACTH 投与第1～第2日目 (B) では5例共尿中G値はわずかなら低下傾向を示したが有意差はみられず平均では 37.6 M.U.U. となった。ACTH 投与第3～第4日目 (C) では5例中3例になお低下傾向がみられ内2例はG単位で2段階の低下を示した。残り2例は不変で平均G値は 21.6 M.U.U. となり (A) と比較して 62% の低下率を示した。ACTH 投与中止後 (D) では (C) に比して上昇傾向を示すもの2例、不変3例、

平均でも 30.4 M.U.U. とわずかにG値排泄回復がみられるものの有意の差はない。総合結果よりすれば、ACTH 投与により5例全例にG排泄抑制傾向がうかがえ、2例においてはその傾向が著しく、有意差がみられた。平均尿量は (A) 1122 ml, (B) 1464 ml, (C) 1387 ml, (D) 1462 ml で大差はない。

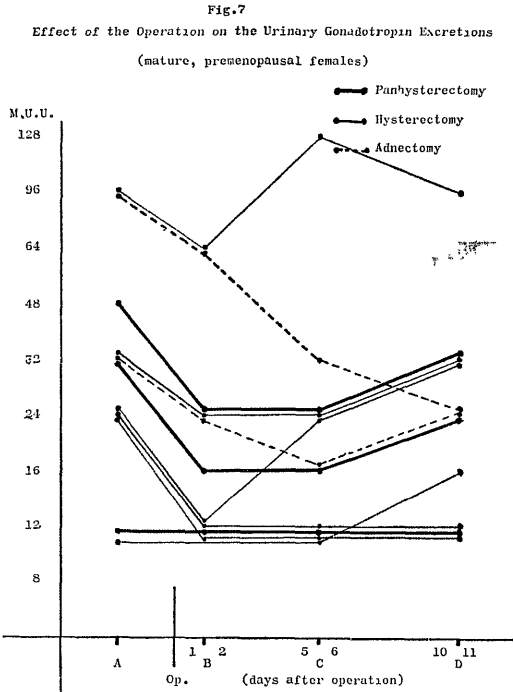
VI. 手術操作を加えた場合

I. 有経婦人の場合

対象として婦人科的疾患により手術治療を必要とする患者11名につき、手術操作が生体に及ぼす影響について、尿中G排泄値により推察するために同様に実験を行ないその変化を検討した。結果は表8・図7・に

Table 8 Effect of the Operation on the Urinary Gonadotropin Excretions (mature, premenopausal females)

No.	Name	Age	Diagnosis	Operation method	Total G Vol. of urine	Days after op,			
						Before A	B (1,2)	C (5,6)	D (10,11)
1	I. H.	40	Cystoma ovarii	Hysterectomy	M.U.U. ml.	32 545	24 1625	24 980	32 1050
2	M. K.	25	Cystoma ovarii	Adnectomy	M.U.U. ml.	96 700	64 1310	32 1390	24 1190
3	O. K.	51	Ca. colli st. I	Panhysterectomy	M.U.U. ml.	32 640	16 1180	16 2030	24 1900
4	U. M.	34	Cystoma ovarii	Adnectomy	M.U.U. ml.	32 1380	16 1875	16 520	24 1060
5	U. O.	45	Ca. corporis ut.	Hysterectomy	M.U.U. ml.	12 1305	12 1410	12 1405	16 1890
6	M. O.	47	Ca. colli st. II	Panhysterectomy	M.U.U. ml.	48 900	24 2200	24 520	32 630
7	S. H.	41	Ca. of cervical stump	Panhysterectomy	M.U.U. ml.	12 1100	12 1020	12 425	12 1000
8	T. M.	38	Myoma uteri	Hysterectomy	M.U.U. ml.	24 950	12 1200	12 730	12 760
9	T. M.	51	Hydatidiform Mole	Hysterectomy	M.U.U. ml.	96 570	64 1200	128 650	96 660
10	T. A.	39	Myoma uteri	Hysterectomy	M.U.U. ml.	24 1000	12 1000	24 600	32 630
11	T. T.	25	Ovarial bleeding	Wedged shaped resection of ov.	M.U.U. ml.	32 1200	24 800	16 680	24 1340



示す如くである。対象患者は 1) 子宮頸癌で広汎子宮全摘出術を必要とした者 3 名, 2) 子宮筋腫その他で単純子宮全摘出術を必要とした者 5 名 3) その他の手術操作を必要とした者 3 名の総計 11 名であり, その平均値では年令 39.6 歳, 月経歴に何れもとくに異常を認めず, 妊娠回数 3.8 回, 分娩回数 2.2 回である。

術前 (A) の尿中 total G 値の平均は 40 M.U.U. である。術後第 1～第 2 病日 (B) では, 11 例中 9 例まで尿中 G 値は低下傾向を見せその内 5 例では G 単位で 2 段階の低下を示したことは注目される。(A) で低値であった 2 例は不変で平均 G 値は 25.5 M.U.U. となり (A) に比して 36.2% の低下率である。術後第 5～第 6 病日 (C) になると, (B) に比して不変 7 例, 上昇 2 例, 下降 2 例で平均 G 値も 28.7 M.U.U. と全体的に (B) との差異は見られない。術後第 10～第 11 病日 (D) では 11 例中 6 例までわずかに上昇傾向を見せているものの有意の差はなく, その他不変 3 例, 低下 2 例となっており, 平均 G 値でも 29.8 M.U.U. と (B)(C)(D) の間には差はなく (A) より低値を示したまま回復は見られなかった。

2. 閉経後婦人の場合

対象として子宮頸癌で広汎子宮全摘出術を必要とした者 3 名, 子宮筋腫その他で単純子宮全摘出術を必要とした者 3 名, その他 1 名の計 7 名につき有経婦人の場合と同様に尿中 total G 値を測定し比較検討した。

結果は表 9・図 8 に示す如くである。患者の平均値は年令 55.0 歳, 月経歴に何れも異常なく, 妊娠回数 5.3 回, 分娩回数 4.2 回, 閉経年令 46.8 歳, 閉経後経過年数 8.1 年である。

術前 (A) の尿中 total G 値の平均は 69.1 M.U.U. であったが, 2 例については予想外の低単位であった術後第 1～第 2 病日 (B) では 7 例中 6 例まで G 排泄低下を示し, その内 4 例まで 2 段階の低下を見せ, 平均 G 値でも 38.3 M.U.U. と (A) に比して 44.6% の低下率であった。術後第 5～第 6 病日 (C) では 7 例中 5 例まで (B) と変わらず, 1 例で低下を示したものの平均でも 38.3 M.U.U. と (B) との差はなかった。術後第 10～第 11 病日 (D) でも (C) に比して不変 4 例, わずかに上昇 2 例, 下降 1 例で平均 G 値でも 44.0 M.U.U. とこの場合も (B)(C)(D) の間に有意差は見られず尿中 G 排泄は抑制されたままであった。従って手術という大きな stress が生体に加わった場合, 術後第 1 病日より尿中 G 排泄は低下を示し, 第 10 病日になって漸く回復のきざしを見せるものなお低単位のままであることは, 手術の侵襲が術後 10 日目に至ってもなお生体に可成りの影響を及ぼしていることを示しており, 手術 stress が下垂体に対して抑制的に作用することを示している。なお手術の際の麻酔方法は凡て全身麻酔 (G.O.F.) による。

有経婦人, 閉経後婦人の各々で手術操作別に検討した結果については後述する。

VII. 放射線照射を行なった場合

対象として子宮頸癌第 I～第 III 期患者 8 名, 腔癌患者 1 名の計 9 名に対して, 治療として放射線照射を加えた場合の尿中 total G 値に及ぼす影響について検討した。結果は表 10・図 9 に示す如くである。

上記 9 名の内広汎子宮全摘出術後放射線照射を行なったもの 4 例, 手術不可能で放射線照射のみ施行したもの 5 例であり, 放射線照射としては Telecobalt 遠隔照射例 (1 門 350r を 1 日 2 門ずつ 18 日間照射で計 12600r の照射量) 3 例, 頸管内直接照射例 (40mCih ⁶⁰Co を 60 時間照射で計 2400mCih の照射量) 6 例である。患者の平均値では, 年令 51.0 歳, 月経歴に何れもとくに異常なく, 妊娠回数 6.2 回, 分娩回数 3.2 回, 閉経年令 46.1 歳, 閉経後経過年数 4.9 年であった。

放射線照射前 (A) における尿中 total G 値平均は 83.6 M.U.U. と可成りの高値を示した。照射第 1～第 2 病日 (B) では 9 例中 8 例に尿中 G 排泄減少を見せ, その内 3 例でははっきり有意差を見せて低下している。残り 1 例は不変で平均 G 値は 45.3 M.U.U. と (A) に比して 45.8% の低下率を示した。放射線照射

Table 9 Effect of the Operation on the Urinary Gonadotropin Excretions (aged, postmenopausal females)

No.	Name	Age	Diagnosis	Operation method	Total G Vol. of urine	Before	Days after op.		
						A	B (1,2)	C (5,6)	D (10,11)
1	S. T.	40	Myoma uteri	Hysterectomy	M.U.U. ml.	128 1430	64 500	96 605	96 1590
2	S. I.	52	Ca. colli st. II	Panhysterectomy	M.U.U. ml.	48 1290	24 1460	24 280	24 1280
3	S. U.	63	Ca. vulvae	Radical vulv.	M.U.U. ml.	24 675	16 850	16 705	16 940
4	M. G.	57	Ca. corporis ut.	Hysterectomy	M.U.U. ml.	12 640	12 705	12 285	12 350
5	S. T.	64	Prolapsus ut.	Hysterectomy	M.U.U. ml.	96 560	64 1225	64 420	96 1090
6	U. K.	55	Ca. colli st. III	Panhysterectomy	M.U.U. ml.	128 1100	64 1230	32 800	16 400
7	S. O.	54	Ca. colli st. III	Panhysterectomy	M.U.U. ml.	48 1760	24 940	24 660	48 950

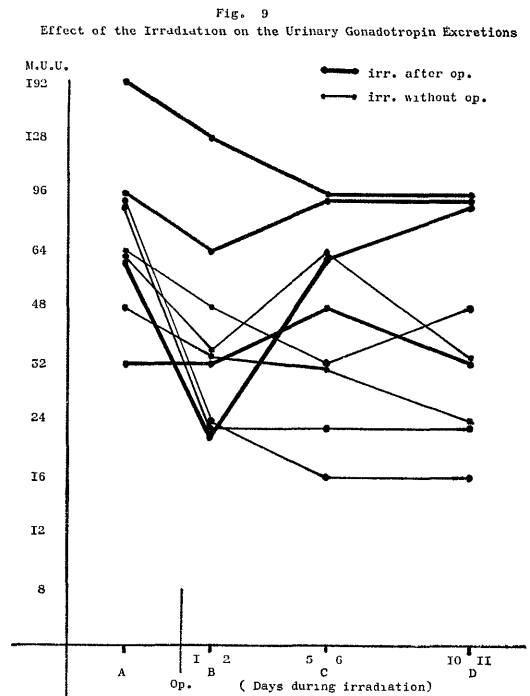
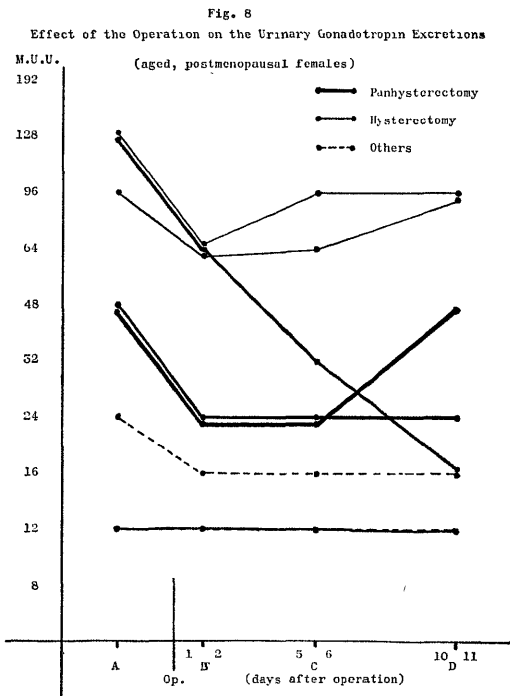


Table 10 Effect of the Irradiation on the Urinary Gonadotropin Excretions

No.	Name	Age	Diagnosis	Treatment	Total G Vol. of urine	Before	During irradiation		
						A	B (1,2)	C (5,6)	D (10,11)
1	M. O.	59	Ca. colli st. III	Local application (⁶⁰ Co 3days 2400mCih)	M.U.U. ml.	48 950	32 1150	32 1325	24 825
2	N. T.	53	Ca. colli st. III	Tele ⁶⁰ Co 12600r.	M.U.U. ml.	64 1180	48 850	32 380	48 600
3	M. O.	47	Ca. colli st. II	Local application (⁶⁰ Co 3days 2400 mCih)	M.U.U. ml.	32 870	32 935	48 780	32 1000
4	H. K.	47	Ca. colli st. II	Local application (⁶⁰ Co 3days 2400 mCih)	M.U.U. ml.	192 1550	128 1270	96 2050	96 1750
5	S. H.	41	Ca. of cervical stump	Local application (⁶⁰ Co 3days 2400 mCih)	M.U.U. ml.	96 1350	64 1100	96 830	96 825
6	M. M.	53	Ca. colli st. III	Local application (⁶⁰ Co 3days 2400 mCih)	M.U.U. ml.	64 840	32 750	64 1100	32 1280
7	S. K.	61	Ca. colli st. I	Tele ⁶⁰ Co 12600r.	M.U.U. ml.	96 1080	24 1325	24 1220	24 900
8	H. H.	60	Ca. colli st. III	Tele ⁶⁰ Co 12600r.	M.U.U. ml.	96 2150	24 980	16 2190	16 2090
9	K. Y.	38	Secondary ca. of vagina	Local application (⁶⁰ Co 3days 2400 mCih)	M.U.U. ml.	64 1110	24 1100	64 1475	96 1450

第5～第6病日 (C) では (B) よりわずかながら低下を示すもの3例, 上昇4例, 不変2例と変らず, 平均でも 52.4 M.U.U. と (B) の低値を保っている。しかし頸管内照射の場合は照射開始より60時間後に終了しており (C) におけるG値上昇例は全て頸管内直接照射例であることは留意しなければならない。放射線照射第10～第11病日 (D) になっても全体として変化は少なく, 平均G値でも 51.6 M.U.U. と (B) (C) (D) の間に差はない。

以上より放射線照射は生体に対して第1～第2病日には可成りの stress として作用することが示され, 放射線照射が続いている間はG排泄抑制傾向が認められる。手術操作の有無および放射線照射方法の種類別に検討した結果については後述する。

考 察

内分泌腺は相互に関連し, その関係は極めて複雑である。外部から与えられたあるいは生体内で発生した

神経刺激は, ある hormone を産生しあるいは分泌を促し, または逆にこれを阻止する。また一つの hormone 自体が他の内分泌腺を刺激し, あるいは抑制する。また hormone 投与あるいは欠如によって惹起せられた一つの変化が, 他の内分泌腺に作用することもあり得る。それ故一つの内分腺の変化は各種の内分腺機能に変化をもたらすものといわねばならない。(赤須⁷¹⁾)

1932年 Moore⁷²⁾ が下垂体G分泌と性腺 hormone 分泌との間にいわゆる push-pull の関係が存在することを発表して以来, feed back control または push-pull theory の研究が急速に発展して来た。この説は, 末梢内分泌腺より分泌される steroid hormone が末梢標的器管に作用してその機能を調節する一方, 上行性に中枢神経系いわゆる視床下部および脳下垂体にも作用して下垂体前葉からの hormone 分泌を調節するというもので, 性機能を功みに調節するために重要な homeostasis の機序と考えられている。

去勢によりG分泌が亢進することは古く後藤⁷³⁾によって発見され、その後 Zondek⁴⁰⁾, Drips⁷⁴⁾, Heller⁴²⁾, Loraine⁴⁴⁾, 本邦でも、西川⁴³⁾, 宮本⁴⁶⁾らによって認められている事実であり、この理由として、卵巣からの sex steroids 分泌減少または消失により血中の同 steroid 減少、次いで下垂体の抑制の解除となり、性 steroid の中枢に対するいわゆる negative feed back mechanism のもとにGが放出されるのであろうと考えられている。この際、この去勢後のGの増量の生理的意義については赤須³⁴⁾, 西川⁴³⁾, らの副腎皮質刺激説や、各種組織への直接作用説⁷⁵⁾などがあるがなお明確な実証の根拠に乏しい。去勢によって前葉に反射的に機能亢進を起す、いわゆる去勢前葉の成立は去勢という卵巣 hormone の欠落に対して比較的速やかに生じる前葉の形態学的変化であるが、このような所見の成立機序は性 steroid 調節の立場から見て、性腺—前葉、性腺—視床下部に向ういわゆる上行系の反応過程を示すものであり興味のある問題であるが、性 steroid の投与による中枢への積極的侵襲、すなわち positive feed back の本態を解明することがより重要な意味を持つと思われる。

一方、下垂体前葉から分泌されたG、あるいはACTHのような tropic hormone が卵巣や副腎皮質を介することなく、直接に間脳視床下部に作用してそれ自体の hormone 分泌の調節を行なうという全く新しい機序の問題が指摘され、この新しい feed back 機序は前述の feed back 機序が external feed back 機序 (または long feed back) といわれるのに対し、internal feed back (または short feed back)^{76)~78)}と呼ばれ、さらにまた下垂体 hormone が直接下垂体自身に作用してその分泌調節を行なうという auto feed back 機序⁷⁸⁾の存在も指摘されている。ただしこれら short feed back や auto feed back の作用は steroid feed back 作用に比べると弱いといわれている。従って下垂体 hormone 分泌調節に関する feed back 機序は従来唱えられていたものよりさらに複雑であると考えられ、上記の mechanism が共同して生体の内分泌自動調節機構の円滑な維持に重要な役割をもつことになるといってよい。

周知の如く、脳下垂体前葉から分泌される性腺刺激 hormone すなわち下垂体性Gは、FSH, LH, LTH (lutetrophin⇔prolactin) の3種類が区別される。性成熟期の婦人で女性々徴、排卵、黄体形成、黄体 hormone 分泌、月経といった一連の現象が規則正しく起るのは、結局脳下垂体前葉からの FSH と LH,

LTH の分泌が一定の規則正しい周期で繰返えられるからとされている。FSH と LH は共に分子量 30,000 前後の糖蛋白質で、hexose, fructose, hexosamine, sialic acid などを含むがLHはFSHに比べてsialic acid 含量が少なく、また LTH は糖を含まない単純蛋白質であり、分子量は 25,000 と推定されている。FSH と LH とは未だその化学構造が未決定であり従って合成品もない。

近年、ヒト下垂体G (human pituitary gonadotropin HPG) 閉経期婦人尿中G (human menopausal gonadotropin HMG) と呼ばれるGが開発されたが、HPGは1958年 Gemzell⁷⁹⁾が遺体解剖の際に集められた下垂体から得られた FSH であり今日まだ一般臨床応用はされていない。一方、HMGは1960年 Lunenfeld⁸⁰⁾が閉経婦人尿から得たもので強力な FSH 作用を示す他、微弱ながらも LH 活性を持っているといわれ現在広く用いられている。近い将来、FSH, LH の化学構造が解明され、合成が可能となり合成品が臨床に應用されれば、現在謎とされている種々の疾患の原因究明および治療に大きな力になると思われる。

周知の如く、女子においては閉経を境として内分泌環境は著しく変動する。性 steroid に関しては閉経前卵巣由来の estrogen および progesterone が性器および extragenital に作用を及ぼし、性周期およびそれに一致した全身の変動を示す。一方卵巣機能停止後は生体は卵巣由来の性 steroids の激しい変動から解放されて副腎由来の性 steroids を中心とした比較的安定した内分泌環境におかれる。副腎皮質からは corticosteroids を主とし、極めて少量ながら estrogen, progesterone, および可成りの量の androgen (いわゆる 17-ketosteroids) などの steroid hormone が分泌されており、ために、閉経後婦人においては副腎皮質の機能はこの意味においても極めて重大と考えられる。このように卵巣と副腎皮質は共に脳下垂体前葉からの hormone によって支配されており、卵巣に対しては FSH, LH, LTH, などのGが、一方副腎皮質に対しては、現在下垂体からは ACTH の分泌のみが認められている。上記の卵巣と副腎の臨床的関連としては、例えば cushing 症候群や addison 病などの疾患にも端的に現われており、これら卵巣と副腎との生理的、病理的相互の関連性の詳細な機序については、赤須^{34)81)~85)}, 西田⁸⁶⁾, らの一連の研究がありこの問題を追求しているがまだ未解決な問題が極めて多い。

著者は間脳—下垂体—卵巣系、および間脳—下垂体

一副腎系を解明する基礎的実験的研究の一端として、主として閉経後婦人に steroid hormones を投与した場合、その下垂体 G に及ぼす影響について尿中 total G 値の変動により推察し、さらにまた生体に大きな stress 例えば婦人科手術や放射線照射が加わった時の生体反応も同様に尿中 total G 値により推測せんとして上記実験を試みたが、その結果について考察を行なってみたい。

I. Estrogen 投与の場合

estrogen を大量に投与すると下垂体前葉から反射的に G, 殊に LH 放出が起ることは Hohlweg 現象¹⁰⁾としてすでに知られており、これに関する幾多の研究が報告されている。例えば 1930年 Moore^ら⁸⁷⁾はラットを去勢すれば下垂体 G 含量が増加するが、estrogen を与えることにより下垂体 G の力価が減少し、卵巣を有する場合は卵巣を萎縮させることを報告し、次いで Nelson⁸⁸⁾, Zondek⁸⁹⁾, Kraus⁹⁰⁾, らは estrogen 投与により total G 分泌が抑制されることを実証し、その後も Meyer⁹¹⁾, Greep^ら⁹²⁾, 小林¹¹⁾, 唐沢⁹³⁾, らも同様の結果を得ている。さらに松本¹⁴⁾は benzesterol 1 日 10 mg を去勢婦人に 7 日間注射し Crooke 法⁹⁴⁾により測定した結果、尿中 G は estrogen 投与中一次的な上昇はあるものの全体的に抑制され、estrogen 投与中止後に却って上昇する(いわゆる rebound phenomenon⁹⁵⁾⁻⁹⁷⁾ことを実証している。

一方 FSH, LH の分離定量による研究は未だ少なく、FSH に関しては Shipley⁹⁸⁾は estrogen の慢性投与により下垂体中 FSH 含量が低下すると報告し、次いで Parlow⁹⁹⁾, Mc Cann, 本邦でも倉智¹⁵⁾らも同様に報告しさらに五十嵐⁷⁸⁾は estrogen を 1 回大量に静注すると注射後 30~60 分後に FSH 産生が一過性に亢進し、その後減少することを証明し、また 0.01 μg という極めて微量の estrogen によってもなお FSH 産生が抑制された結果から、中枢に対する estrogen の抑制作用は極めて微量で有効であるとしている。一方、LH に及ぼす影響としては Hohlweg¹⁰⁾効果の発見以来 estrogen の 1 回注射が下垂体からの LH 放出を来たす可能性が考えられているが⁹³⁾, 逆に Greep^ら⁹²⁾はラットで LH 放出作用を立証出来なかったが、長期投与で卵巣に黄体がなくなることから LH の生産と貯蔵が減少するであろうと推論し、Mc Cann¹⁰⁰⁾は去勢ラットで estrogen の 1 回注射が LH 放出を抑制することを証明した。その他、倉智¹⁵⁾, 神保¹⁰¹⁾ら、御園生¹⁰²⁾, 五十嵐⁷⁸⁾らは LH の経時時追跡測定により estrogen 1 回静注後下垂体か

らの LH 放出が 4~8 時間後に最高になり、1 μg の estrogen の連日皮下注射によって常に LH 放出が促進される結果を得ている。

一方、正常婦人では、倉智¹⁵⁾は premarin 20 mg 投与により尿中 LH 排出亢進を認め、これに一致して排卵を見たことから、estrogen の視床下部、下垂体系に対する positive feed back 作用が立証されたとし、同様に去勢婦人に LH 放出実験をし estrogen 衝撃投与後の LH 放出現象は明確でなく、殊に去勢後すでに LH 排出の亢進している症例では estrogen 投与により却って抑制されることを認め、LH 排出値の高い症例では estrogen 負荷により却って LH 排泄は抑制を受けるものもあると報告している。著者は閉経後婦人 5 名に estradiol benzoate 5 mg を連続 4 日間注射した実験では、実験結果に記した如く、estrogen 投与中 2 例に一時的高値を示したが、全体としては 5 例中 3 例に G 排出低下、2 例に上昇傾向が見られ従ってはねかえり現象も明らかでなく、この実験に関する限り結論は得られなかった。しかし尿中 G 値の極端な変動は明らかに間脳一下垂体一卵巣系における上行反応系の存在を定型的に示すものであり、一時的 G 排泄亢進の原因究明の上でもさらに estrogen の投与量、投与期間、estrogen の種類等を考慮に入れ検討を重ねる必要があると思われる。このような estrogen の feed back 現象に関しては、前葉 LH の分泌が estrogen の前葉に対する直接作用であるか、あるいは間脳の性中枢を介するものであるか問題であるが、小林¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾らは estrogen が前葉のみならず高次の中枢すなわち間脳の視床下部に働いて下行的反応を示すことを実験で推定し、五十嵐は estrogen 感受帯が視床下部正中隆起にあることを証明している。しかしいわゆる estrogen の FSH に対する negative feed back 作用、LH に対する positive feed back 作用に関してはなお不明な点が多く、今後の研究にその解明を期したい。

II. Gestagen 投与の場合

体内で分泌される黄体 hormone progesterone と同様ないわゆる progestational activity を有する天然あるいは合成 steroid を指して gestagen と呼ぶことは周知のところである。gestagen はその末梢作用として progestational, estrogenic, androgenic, anabolic activity というように色々な性質を持ち合わせるために、中枢作用に関する考察を加えるにも複雑であり、単に gestagens の本来の目的とする progestational activity の一面からうかがうことは不可能であり、各種の activity の協力的な作用も考慮に

入れて考察しなければならない。この点は中枢作用に対する色々な見解に相違をもたらす可能性がある一面、progesteroneの未解決のまま残された中枢への逆作用の追求のために重要な手掛りを与えるものと考えられる。それ故gestagensの中枢に対するfeed back作用に関する研究は、多くの報告にも拘らず未解決の問題を多く残している。最近内分泌学の進歩と共に強力なgestagensが続々と登場しPincus¹⁰⁵⁾。以来その強力な排卵抑制作用が認められ、臨床的にもいわゆる経口避妊薬として応用されているがその作用機序は必ずしも未だ解決されておらず、結局はgestagensのfeed back作用に関する研究の未完成に帰せられる。gestagensの中枢作用に関しては、Bidulph¹⁰⁶⁾はprogesteroneの大量投与によりラットの去勢による変化を抑制出来たとし、その後倉智¹⁵⁾もprogesteroneの大量長期投与で下垂体内および血中FSH、LH共に抑制を認め、Mc Cann¹⁰⁷⁾は去勢ラットで上昇した血中LHはprogesterone 1回注射で抑制されず、estrogenで前処置するとprogesteroneがLH分泌を抑制すると証明しており、五十嵐⁷⁹⁾、上村¹⁰⁸⁾らも同様pregesteroneの長期連日投与による向性腺直接作用を証明している。臨床的にはRothchild¹⁰⁹⁾らは閉経婦人で、熊坂¹¹⁰⁾は正常婦人でprogesterone投与により尿中Gに減少を認め前葉機能の抑制を推定している。一方Smith¹¹¹⁾、Buchholz¹¹²⁾、本邦でも松本¹¹³⁾、根本¹¹⁴⁾、矢吹¹¹⁵⁾、酒井¹¹⁶⁾らはprogesterone投与によっても尿中Gの変化を認めず、これらの結果は必ずしも一定していない。

著者は閉経後婦人5名にprogesteroneである、proluton 20 mgを4日間連続注射しその作用について検討を加えた結果、実験結果に示す如く、proluton投与により5例全例に尿中G排泄抑制を見、その内2例ではとくにその傾向が著明に現われ、投与中止後にはねかえりを見せ投与前値近くまで回復している。これは明らかにprolutonが中枢神経系に作用してG排泄を抑制したものであることを示唆している。このgestagenの中枢抑制作用に関しては上述のgestagenの諸作用のいずれによるものかは現在なお一致した見解はない。小林⁹⁾はこのgestagenの中枢作用は実験によりestrogenic activityとは関係なく、gestagen独自の作用と考えており、性中枢に対する抑制作用をgonadotropin releasing factor (G.R.F.)を阻害する作用としG.R.F. blocking actionと推定している。また中枢神経に対する作用部位に関しても諸説⁹⁾ 15) 78) 117)があり見解は一致していない。いずれにせよgestagenの中枢作用機序の解明は臨床的にも重要な

意味をもつものであり今後の研究の課題といえる。

Ⅲ. Androgen 投与の場合

androgenのfeed back作用の特異性に関してはestrogenやgestagenのそれ以上に未解決の問題が多い。文献上から見てもHeller¹¹⁸⁾はandrogen投与により去勢ラットで下垂体内total G含量が低下するとし、齊藤¹¹⁹⁾、高木¹²⁰⁾らも同様の結果を得ている。一方Clini¹²¹⁾、安藤¹²²⁾ら、市川¹²³⁾らはandrogenで下垂体抑制効果は少ないとしており一定していない。一方臨床面ではNathanson¹²⁴⁾が去勢婦人にTPを30~40日間に総量12.5~212.5mgを投与し、尿中FSHの減少を認めたとし、Buchholz¹¹²⁾は去勢婦人にTP 50 mg投与でG排泄値に変化なく100 mg投与でわずかに減少、25mg隔日投与で50%の減少を認めたと報告し、Blackburn¹²⁵⁾も同様にG排泄抑制を認めているが、一方梅原¹²⁶⁾、酒井¹¹⁶⁾らは変化を認めないとし、逆にandrogen投与により下垂体FSHは増加するという報告も多く^{15) 92) 127)}、また五十嵐⁷⁸⁾らは去勢ラットではandrogen投与でFSHの産生と放出には影響せず、LHだけを抑制、また非去勢ラットでは下垂体中FSHは500 μ g以上のandrogen投与で増加し、LHの放出はむしろ促進されるとしている。

上述の様に現在の所、androgenのfeed back作用に関して未だ一致した見解が見られない。著者はandrogenとして臨床で使用されているTP 50 mgを去勢婦人に連続4日間注射した結果は、実験成績に記した如く4例全例に尿中G排泄亢進を見た。TP投与中第1~第2日目のG排泄亢進はわずかで、第3~第4日目に急上昇し、投与中止後もなお上昇傾向がみられたことはTPが投与中のみならず、投与中止後もなお生体に影響を及ぼしていることを示唆しており、TPの中枢に対するfeed backの存在と作用が明らかになったものといえる。一方androgenのfeed back作用部位についてはLHに対するfeed back作用は視床下部前部に対する作用でFSH、LHのnegative feed back作用は視床下部正中隆起に対する作用だとする意見⁷⁸⁾もあるが、未だ文献上にも研究が少なく、androgenの中枢に対する作用自体にも見解の相異があることをみても、まだまだ未解の分野といえよう。

Ⅳ. DHA 投与の場合

正常女子尿中には1日平均5~6 mg(男子の $\frac{1}{3}$ 量)の可成り大量の17-KSが排泄されているが、女子では尿中androgenの殆んど凡ては副腎皮質に由来しており、正常の卵巢からも少量のandrogenが分泌

されているにすぎない。(赤須³⁴⁾ この副腎由来の androgen として代表される DHA については DHA は単なる intermediate ではなく(1) 男化作用が極めて弱く蛋白同化作用が比較的強い、いわば natural anabolic steroid ともいべきものであり、(2) 必要に応じて estrogen や testosterone に転換するいわば reserve steroid ともいえる面を持ち、(3) cortisol の多彩な作用を control するのではないかとしている(赤須¹²⁸⁾ - ¹³⁰⁾, 西田¹³¹⁾, 紺谷¹³²⁾ ¹³³⁾). また DHA は副腎皮質においてその分泌部位や全身的作用の面からも cortisol と密接な関係にありながら、cortisol が去勢動物の性器に何らの反応を示さないにも拘らず、DHA が著明な作用を及ぼすことは注目される所である。しかし乍らこの DHA が下垂体由来 G に対する作用など中枢との関連については文献に乏しく、酒井¹¹⁶⁾ は去勢婦人に DHA 1日 20 mg 5日間投与しわずかながら下垂体性 G 値に減少傾向がみられたとし、正常婦人に対しても同様の結果を得ている。一方 DHA + hydrocortisone 投与例においても G 値に変化がみられなかったとしている。

著者は子宮頸癌第 I ~ 第 III 期の患者 6 名に対し、DHA 50 mg 4日間連続投与した結果は実験成績に示した如く、投与第 1 ~ 第 2 日目には 2 例にわずかに尿中 G 排泄亢進が見られたが 4 例は不変、投与第 3 ~ 第 4 日目には 1 例に抑制傾向があるものの、6 例中 5 例に有意の差を見せて G 排泄が亢進した。投与中止後にはわずかながら抑制傾向を見せている。この結果から明らかなように、DHA 50 mg 投与では尿中 G は明らかに排泄亢進を見せ、中枢に対する positive feed back 作用のあることを示している。当教室の紺谷¹³²⁾ は去勢ラットに DHA および DHA + ACTH を投与し副腎重量の減少をみたことから DHA が副腎に対して強く抑制的に作用したことを示し、ACTH の副腎刺激ないし肥大作用に関しても干渉し、これに抑制的に作用した結果とし、下垂体重量には変化はみられなかったと報告している。諸家の研究により DHA は女性性器に対しては閉経後の progesterone の意義を有するという生物学的作用から推察すれば、DHA 投与により尿中 total G 排泄には抑制傾向を示してしかるべきであるが、DHA の作用は多種多様であり DHA 投与により現われる作用は DHA 自体の作用と共にその metabolite の作用も含まれていると考えられるが、投与された個体の内分泌環境にも関連することが多く、また DHA は副腎皮質より直接分泌され、また尿中にも可成りの部分がそのままの DHA の conjugate の形のまま排泄されるので、DHA に

生物学的作用が有れば DHA 自体の直接的な作用が生体に及んでいることになる。副腎由来の androgen は閉経後婦人の生体内になお多量に分泌される性 steroid でありまた閉経後も著しい変動を示す。一方下垂体由来の G は閉経後 1 年以内に 5 ~ 10 倍の値を閉経後 10 年間保ち、10 年後より漸時低下するが 20 ~ 30 年後もなお可成りの高値を保っている⁴⁰⁾。このように閉経後婦人の年齢増加と共に著しい変化がみられ、閉経後も age-dependent であるのは副腎由来 androgen と下垂体由来の G の両者であり他の hormone の変動は軽微である。この両者の相関々係からみて DHA 投与により下垂体性 G 排泄が促進されたことは、上記 DHA の生物学的性質、閉経後婦人の G 値の著増、等から理解されるが、作用機序、作用部位についてなお今後研究の余地が残されている。

V. ACTH 投与の場合

下垂体前葉からの ACTH 分泌調整機構には、従来の副腎皮質 hormone による feed back 機序の外に、近時、もう一つの ACTH の直接上位部作用による short feed back 乃至 auto feed back 機序が存在し両者相俟って、より delicate な自動調節機構が行動していると考えられている。ACTH 投与の下垂体に対する影響については文献的にも研究が少ないが、Sohval ら¹³⁴⁾, Smith ら¹³⁵⁾, Brown ら¹³⁶⁾ は ACTH 療法を行なった患者に尿中 G 値の排泄増加をみた報告し、三浦¹³⁷⁾ も corticoids 連続投与により明らかに尿中 G 値は排泄増加の傾向を認めたとしている。一方、最近、玉岡¹³⁸⁾ は ACTH 投与時の尿中 G 値は減少傾向を示し、corticoids 投与時には増加傾向を認めたとしている。

著者は子宮頸癌患者 5 名に合成 ACTH 0.5 mg を 4 日間連続注射した結果、5 例全例に尿中 G 値低下を認め、とくに投与第 3 ~ 第 4 日目にはその傾向が著しく全体では 62% の減少率を示した。投与中止後はわずかながら回復傾向を示しているが、閉経後婦人での ACTH 投与は明らかに尿中 G 排泄には抑制的に作用することが実証された。

副射後では ACTH 産生は増加するが、他の前葉 hormone の産生は抑制される。正常動物で ACTH の増量は他の tropic hormone の産生を抑制し、性器の機能低下は性腺刺激 hormone 分泌低下を考えさせ、また外部から投与した ACTH または生体内における ACTH 産生の抑制は、性腺刺激 hormone の産生を高める。しかし内因性 ACTH 産生過剰(例えば cushing 病)の場合などは G の産生は低下する³⁶⁾。すなわち外因性の ACTH を投与した場合は内分泌臓器

の一般的性質として、内因性 ACTH の分泌は減少すると見なされ、同時に G 分泌増加を招来すると考えられ、これは著者の実験結果と相反するものとなる。尿中 G 排泄抑制は ACTH が副腎または卵巣に作用して副腎性 steroids を分泌しこれが下垂体 G を inhibit したとも考えられる。これに対し五十嵐⁷⁸⁾は成熟ラットに prednisolone 1000 μ g を20日間、合成 ACTH 0.2 IU. を20日間投与した時の FSH, LH の分泌変動をしらべ、prednisolone 1000 μ g 投与では血中 FSH, 下垂体および血中 LH 共に増加し、これに対し合成 ACTH 0.2 IU. 20日間投与では血中 FSH, LH 共に減少したと報告し、この低下は投与量不足のためと推論している。著者の実験での合成 ACTH 0.5mg 4日間投与では投与量不足に起因する G 値低下とも考えられるが、また一つに外因性蛋白である ACTH を注射すること自体が一種の stress として作用する可能性も考えられ、さらに、前述の ACTH の作用機序として副腎皮質による feed back 機序の上に、直接視床下部に作用する short feed back 機序、下垂体自体に作用する auto feed back 機序が可成り大きな力として働いているものと考えられ、shift 的現象として単純に割切れないものがあるように思われる。

VI. 手術操作を加えた場合

生体が stress 状態下におかれた時、ACTH 並びに副腎皮質 hormone の分泌亢進が起ることは Selye¹³⁹⁾の研究以来広く認められている。すなわち stressor が作用した時、下垂体前葉からの ACTH 分泌亢進と同時に G の生成分泌が低下し、卵巣機能不全、無月経などが起り、また、corticosteroids を投与したときなどは、ACTH 分泌は抑制され、G 分泌は亢進する。いわゆる Selye の仮説、shift 現象から推察すれば stress 下においては G 分泌は減少する筈である。実際には生活環境の急変や精神的 stress により無月経が起りうることは知られているが、松本¹⁴⁾は拘

禁性無月経、心因性無月経の婦人尿中 total G の低下、17-KS の高値を認めており、shift 現象が婦人にも起ることを証明している。

さらに文献的に見れば Conner¹⁴⁰⁾, Christian¹⁴¹⁾, Grönroos¹⁴²⁾, Sackler¹⁴³⁾, Soiva¹⁴⁴⁾, 五十嵐¹⁴⁵⁾, らは shift 説を支持する報告をしている。他方, Zuckerman¹⁴⁶⁾は shift 説に反対して、子宮摘出や寒冷のような非特異的な stressor が卵巣肥大と早期腔開口を来たすことから stress 時 ACTH 分泌亢進と同時に G 分泌も亢進するらしいと述べ、Swingle¹⁴⁷⁾, Mandle¹⁴⁸⁾, 赤須¹⁴⁹⁾, 竹脇¹⁵⁰⁾, Zondek¹⁵¹⁾ 等も同様 G の増加を認めた報告をしている。しかし上記文献の中でも下垂体中 G または血中 G を直接定量したものは少なく、卵巣、子宮、腔内容などの所見から間接に G の動態を推測しているにすぎない。一方、宮本⁴⁶⁾は抗 stress 剤 (thiethylperazine 等) 投与により尿中 G 値の上昇を認め、これら中枢干渉剤の投与は下垂体機能に影響を及ぼし、恐らくは ACTH 分泌の抑制、G 分泌の亢進を招来し、そのため尿中 G 排泄量が増加したものと shift 説を肯定している。また一方 stress に際して生体反応を chlorpromazine で抑制した場合の下垂体、副腎系の反応を検討した研究が多いが、ここでも一致した見解は得られていない¹⁵²⁾⁻¹⁵⁶⁾。このように stress 状態下での生体内に起る現象は複雑であり、文献上もまだ結論に達していない現状である。

著者は stress として各種婦人科手術が生体に及ぼす影響について検討し、手術という stress を生体に加えた場合、卵巣の有無に拘らず尿中 total G 値は明らかに減少を示す結果を得た。同じ stress を加えた場合でも、年令的差異による生体への影響は有経婦人の G 低下率 36.2% に対し、閉経後婦人の場合は 44.6% の低下率を示し高年令においては手術がより大きな stress として作用していることが判明した。手術々式による差異については表 11 に示す如く、閉経後婦人

Table 11 Effect of the Operation on the Urinary Gonadotropin Excretions

Operation method		premenopausal females				postmenopausal females			
		A	B	C	D	A	B	C	D
Panhysterectomy	M. U. U.	30.7	17.3	17.3	22.7	74.7	37.3	26.7	29.3
Hysterectomy	M. U. U.	37.6	24.8	40.0	37.6	78.7	46.7	57.3	68.0
Adnectomy & Others	M. U. U.	53.3	34.7	21.3	24.0	24.0	16.0	16.0	16.0
Mean	M. U. U.	40.0	25.5	28.7	29.8	69.1	38.3	38.3	44.0
Vol. of urine	ml.	935	1347	903	1101	1065	987	536	943

の場合、広汎子宮全摘出術施行例では最高66.9%のG値低下、単純子宮全摘出術では40.7%の低下、附属器摘出術その他では33.3%G値低下を示しており、手術侵襲の大きさによる差が歴然と出ている。

有経婦人におけるGはその性周期ともなって変動しているから、それらの減少が性周期の減少に一致することもあり、また卵巣を摘除すればその negative feed back 作用によりG分泌は増加するが、著者の実験では少くとも術後10日目まではその影響は現われないといえる。次に手術という大きな stress が加った場合の生体のその後の生体防衛機構ともいえる術後回復に関しては、今回の結果より推測すれば有経婦人の場合は術後第5～第6病日より回復が始まり、第10病日頃には術前値の74.5%にまで回復しているといえ、一方、閉経後婦人の場合は第5～第6病日にはなお手術侵襲が体に大きく影響し、第10病日頃に漸く回復が見られ、術前の63.7%の回復率である。

VII. 放射線照射の場合

stress として子宮頸癌治療として放射線照射を加えた場合の生体に及ぼす影響については実験結果に記した如く、全体として9例中8例までG値低下を来たし、術前低値を示した例のみ不変という結果にも現われる通り、明らかに shift 現象を裏付けるものであると判断された。これを手術後放射線照射群(1)と、放射線照射のみ(2)の2者に分けて検討すれば表12に示す如く、(1)では最高60.9%のG排出低下、(2)では35.4%の低下を示し、手術後放射線照射を行なった場合には2重の stress のためにその侵襲がより大きいことを示しており、これは前記の広汎子宮全摘出術施行の場合第10病日になお術前の39.2%にとどまっていたことを考え合わせれば、その相乗作用として当然な結果といえる。一方、放射線照射方法の違いによる影響を検討すると同じく表12に示す如く、Telecobalt

遠隔照射(3)に影響が著しく、照射開始後第5～第6病日では実に照射前値の71.9%の低下率を示し、照射1週間目あたりが一番生体にこたえるものと判断され、第10病日目でもなお照射前値の34.3%と低値を保っている。これは照射日数が18日間でG測定日はなお照射中でもあり当然の結果ともいえる。一方頸管内直接照射例(4)では、照射開始第1～第2病日が最も侵襲が大きく、照射前値に比して37.1%の低下であり、60時間連続照射法であってみれば第5～第6病日にはすでに回復傾向を示すもうなづける。

このように生体においては手術、放射線照射などの stress が加わると尿中G値は低下する。これは尿量および代謝排泄とは無関係のように考えられ、stress が下垂体G分泌に影響を及ぼしたものと考えられ、shift 現象を裏付けするものとして明解な解決を与えるものである。すなわち stress が生体に作用した時、血中に多量の ACTH および corticoids が放出され2次的に間脳、下垂体、卵巣、腔に作用し、下垂体前葉では corticotropin の産生が高まり視床下部に反映しG分泌を抑制するものと判断される。ちなみに Sayers¹⁵⁷⁾ は寒冷刺激により ACTH 分泌が亢進し、副腎アスコルビン酸含量は有意に減少すると報告し、五十嵐⁷⁸⁾ も同様の結果を得ており、stress による ACTH 分泌亢進状態において FSH, LH の分泌の亢進は全く証明されず却って LH 放出抑制も証明されたとしている。しかし下垂体前葉からは他多数のものが分泌され、そのような proteohormone 相互間の詳細な変動がなお明らかでない今日、上記実験結果の解釈もこの理論だけでは困難な面が多い。これら実験的事実の真の機序の解明は将来これら各 proteohormone の性質や構造また分泌細胞や代謝面が詳細になるまで待たねばならない。

Table 12 Effect of the Irradiation on the Urinary Gonadotropin Excretions

Subjects	G.	Before	During irradiation			
		A	B	C	D	
(1) Irr. after op.	M. U. U.	96.0	62.0	76.0	80.0	
(2) Irr. without op.	M. U. U.	73.6	32.0	33.6	28.8	
(3) Telecobalt 12600 r	M. U. U.	85.3	32.0	24.0	29.3	
(4) Local application (⁶⁰ Co 3days 2400 mCih)	M. U. U.	82.7	52.0	66.7	62.7	
Mean	M. U. U.	83.6	45.3	52.4	51.6	
Vol. of urine	ml.	1231	1051	1261	1191	

結 論

一般にある steroid を生体に投与してその生物作用を検する場合、その実験条件、steroid の投与方法およびその期間などによりその結果に差異を生じることが当然であり、上述の諸報告に相異がみられるのはこのためと考えられる。また一つの steroid hormone を投与した場合現われた作用が投与した steroid 自身の作用によるものか、それともそれより convert された steroid の作用によるものかを決定することは生体内での steroid hormone の中間代謝産物 metabolite が完全に解明されていない今日必ずしも容易ではない。従って投与された steroid が最終的に細胞内でどのような形で物質代謝に関与しているのか、その作用機序の殆んどが未解明の現段階では、ある steroid を投与して現われる現象をその steroid 作用とみなすことは止むを得ない。

著者は主として閉経後婦人の性機能、とくに性 steroid の中枢に対する negative または positive feed back 作用を知る目的で生体に性 steroid として estrogen (estradiol benzoate) progesterone (proluton), androgen (TP) 副腎由来 androgen (DHA), さらには ACTH (合成 ACTH) を投与した場合の下垂体性 G 動態を尿中 total G 測定により推測し、加えて stress が生体に及ぼす影響について手術、放射線照射等の stress を有経婦人および閉経後婦人に作用させた時の生体反応を同じく尿中 total G 値測定により推察し、併わせて下垂体機能の動態についても推知した。この場合、G の作用がただ単に性腺を刺激するための作用だけであるのか、副腎にも作用するのか、あるいはその他未解の作用があるのか今のところ明らかでない。著者の得られた実験結果は次の通りである。

1. 閉経後婦人に estradiol benzoate 5 mg を 4 日間連続注射した場合、尿中 G 値は 5 例中 3 例に低下、2 例に上昇傾向を示しこの実験での結論は得られなかった。

2. 同様に progesterone 20 mg 4 日間連続注射した場合 5 例全例に尿中 G に抑制傾向が認められ、内 2 例においてはとくにその傾向が著しく、平均でも 71.1% の低下率を示した。また投与中止後にはねかえりを見せて投与前値近くまで回復した。

3. 閉経後婦人に TP 50mg 連続 4 日間注射した場合 4 例全例に尿中 G 排泄亢進がみられ投与中止後にも上昇傾向が続いた。

4. 同様に DHA 50 mg 連続 4 日間注射した場合

6 例全例にわずかながら G 排泄亢進が認められ投与中止後には低下傾向を見せた。

5. 合成 ACTH 0.5 mg を連続 4 日間注射した場合、5 例全例に尿中 G 排泄抑制傾向が認められ、内 2 例では有意差を示した。尿中 G 低下率は 62% であった。

6. stress として婦人科手術を生体に加えた場合、有経婦人、閉経後婦人共に尿中 G 排泄は抑制傾向を示し、術後第 10 病日に至ってもなお術前値に回復しなかった。

また閉経後婦人の場合の方が抑制傾向が著しく手術々式では広汎子宮全摘出術 66.9%、単純子宮全摘出術 40.7%、付属器摘出術 33.3% の順で G 排泄低下率に差が認められ、手術侵襲の大きさに低下率は比例した。

7. stress として放射線照射を生体に加えた場合も同様に尿中 G 排泄低下傾向が認められ、手術施行後放射線照射を加えた場合の方が放射線照射のみの場合に比べて低下率が著しかった。また Telecobalt 遠隔照射群の低下率 71.9% が頸管内直接照射群の低下率 37.1% を大きく上まわり両者共照射第 10 病日に至ってもなお尿中 G 値は低値を示したままであった。

撰筆するにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った 恩師赤須文男教授に深甚なる謝意を捧げると共に、併せて貴重な御助言、御支援をいただいた 西田悦郎助教授ならびに金沢大学産科婦人科学教室員各位に衷心より感謝の意を表します。

文 献

- 1) 広瀬豊一：日婦会誌，16，1055 (1920)。
- 2) Hamburger, C. : CIBA Foundation Study Grudy Group, No. 22 (1965)。
- 3) Evans, H. H. & Long, J. A. : Anat. Res., 23, 19 (1922)。
- 4) Aschheim, S. & Zondek, B. : Dtsch. med. wschr., 25, 343 (1926)。
- 5) Aschheim, S. & Zondek, B. : Klin. wschr., 6, 1322 (1927)。
- 6) Brody, S. & Calström, G. : Lancet, 2, 99 (1960)。
- 7) Wide, L. & Gemzell, C. : Acta Endocrinol., 39, 261 (1960)。
- 8) Harris, G, W. : 脳下垂体の神経調節，東京，医歯薬出版，1955。
- 9) 小林隆：視床下部(沖中・小林・時実編)，p. 488，文光堂，1966。
- 10) Hohlweg, W. : Klin. wschr., 11, 321 (1932)。
- 11) 小林隆：第 8 回日産婦宿題報告，(1956)。
- 12) 藤井久四郎：第 9 回日産婦宿題報告，(1957)。
- 13) 鈴木雅洲：第 13 回日産婦宿題報告，(1961)。
- 14) 松本清一：第 14 回日産婦宿題報告，(1962)。

- 15) 倉智敬一 : 第17回日産婦宿題報告, (1965).
- 16) **Mc Cann, S. M.** : *Fed. Proc.*, **19**, 292 (1960).
- 17) 小林 隆 : *Endocrinologia Jap.*, **8**, 223 (1961).
- 18) **Brooks, C. M.** : *Am. J. Physiol.*, **121**, 157 (1938).
- 19) **Harris, G. W.** : *J. Physiol.*, **100**, 231 (1941).
- 20) 小林 隆 : 最新医学, **8**, 1257 (1953).
- 21) 小林 隆 : 日産婦会誌, **8**, 475 (1956).
- 22) 大橋敏郎・東条伸平 : 日独医報, **3**, 214 (1958).
- 23) 助川幡夫 : 日産婦会誌, **11**, 1769 (1959).
- 24) 矢吹俊彦 : 日産婦会誌, **12**, 1811 (1960).
- 25) 江本幸三 : 日産婦会誌, **12**, 1981 (1960).
- 26) **Heller, E. J.** : *J. Clin. Endocrinol.*, **28**, 378 (1941).
- 27) **Brown, J. B.** : *J. Endocrinol.*, **17**, 401 (1958).
- 28) 中山徹也 : 日産婦会誌, **17**, 713 (1965).
- 29) **Selye, H. & Collip, J. B.** : *Endocrinology*, **20**, 667 (1937).
- 30) **Fluhmann, C. F.** : *Am. J. Obst. & Gynec.*, **38**, 779 (1938).
- 31) **Stieve, H.** : *Zschr. Geburtsh.u. Gynäk.*, **127**, 210 (1947).
- 32) **Cheng, C. D.** : *Am. J. Physiol.*, **159**, 426 (1949).
- 33) **Mc Dermott, W. V.** : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **73**, 609 (1950).
- 34) 赤須文男 : 日産婦会誌, **7**, 609 (1950).
- 35) 赤須文男 : 産婦の世界, **7**, 437 (1955).
- 36) 赤須文男 : 副腎皮質と胎盤, p. 135, 東京, 医学書院, 1955.
- 37) 赤須文男 : 内分泌のつどい, p. 39, 東京, 共同医事出版, 1959.
- 38) 西川光夫 : 最新医学, **10**, 1091 (1955).
- 39) **Evans, H. M. & Simpson, M. E.** : *Am. J. Physiol.*, **89**, 375 (1929).
- 40) **Zondek, B.** : *Am. J. Obst. & Gynec.*, **24**, 836 (1932).
- 41) **Drip, D. G.** : *Endocrinology*, **23**, 703 (1938).
- 42) **Heller, A. L. & Shipley, R. A.** : *J. Clin. Endocrinol.*, **11**, 945 (1951).
- 43) 西川光夫 : 日内分秘会誌, **31**, 205 (1955).
- 44) **Lorraine, J. A. & Brown, J. B.** : *J. Clin. Endocrinol.*, **16**, 1180 (1956).
- 45) **Johnsen, S. G.** : *Acta Endocrinol.*, **31**, 209 (1959).
- 46) 宮本 博 : 十全医会誌, **74**, 3 (1966).
- 47) **Aschheim, S. & Zondek, B.** : *Klin. wscrh.*, **7**, 1401 (1929).
- 48) **Heller, C. G. & Heller, E. J.** : *Endocrinology*, **24**, 319 (1939).
- 49) **Varney, R. F.** : *Endocrinology*, **30**, 399 (1942).
- 50) **Levin, L.** : *Endocrinology*, **28**, 378 (1941).
- 51) **Leatham, J. H.** : *Endocrinology*, **31**, 318 (1942).
- 52) **Katzman, P. A.** : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **30**, 1188 (1933).
- 53) **Gorbman, A.** : *Endocrinology*, **37**, 177 (1945).
- 54) **van Gilse, H. A.** : *Acta Endocrinol.*, **21**, 19 (1956).
- 55) **Bradbury, J. T.** : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **71**, 228 (1949).
- 56) **Albert, A.** : *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* **30**, 552 (1955).
- 57) **Albert, A.** : *J. Clin. Endocr.*, **21**, 1 (1961).
- 58) **Brown, J. B. & Lorraine, J. A.** : *Acta Endocrinol.*, **17**, 250 (1954).
- 59) 松島早苗 : ホと臨床, **8**, 749 (1960).
- 60) **Levin, L. & Tyndale, H.** : *Endocrinology*, **21**, 619 (1937).
- 61) **Browu, P. S.** : *J. Endocrinol.*, **13**, 59 (1955).
- 62) **Johnsen, S. G.** : *Acta Endocrinol.*, **28**, 69 (1958).
- 63) **Malburg, R. E.** : *J. Clin. Endocr. & Metab.*, **14**, 666 (1954).
- 64) **Butt, W. R.** : *J. Endocrinol.*, **17**, 143 (1958).
- 65) **Steelman, S. L. & Pohley, F. M.** : *Endocrinology*, **53**, 604 (1953).
- 66) 五十嵐正雄 & **Mc Cann, S. M.** : *Endocrinology.*, **74**, 440 (1964).
- 67) **Parlow, A. F.** : *Fed. Proc.*, **17**, 402 (1958).
- 68) 松島早苗 : ホと臨床, **10**, 169 (1962).
- 69) 西川光夫 : 日内分秘会誌, **37**, 594 (1961).
- 70) 徳山一郎 : 日内分秘会誌, **37**, 585 (1961).
- 71) 赤須文男 : 副腎皮質と胎盤, p. 132 より引用, 東京, 医学書院, 1955.
- 72) **Moore, C. R. & Price, D.** : *Am. J. Anat.*, **50**, 13 (1932).
- 73) **Goto, K.** : *Arch. Exp. Path. Pharm.*, **94**, 124 (1922).
- 74) **Drips, D. G. & Osterberg, A.E.** : *Endocrinology*, **23**, 703 (1938).
- 75) **Thung, P. J.** : *Genontologia*, **6**, 41 (1962).
- 76) **Corbin, A.** : *Endocrinology*, **78**, 41 (1966).
- 77) **David, M. A.** : *Endocrinology*, **78**, 55 (1966).
- 78) 五十嵐正雄 : 第19回日産婦宿題報告, (1967).
- 79) **Gemzell, C. A.** : *J. Clin. Endocr.* **12**, 1333 (1958).
- 80) **Lunenfeld, B.** : *Acta Endocr. Suppl.*, **51**, 587 (1960).
- 81) 赤須文男 : 産婦治療, **9**, 34 (1964).
- 82) 赤須文男 : 産婦治療, **9**,

- 45 (1964). 83) 赤須文男・西田悦郎 : 産婦治療, 12, 701 (1966). 84) 赤須文男・西田悦郎 : 綜臨, 12, 598 (1963). 85) 赤須文男・西田悦郎 : 綜臨, 16, 946 (1966).
- 86) 西田悦郎 : 第21回日産婦宿題報告, (1969).
- 87) Moore, C. R. & Price, D. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 28, 38 (1930). 88) Nelson, W. O. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 32, 1605 (1935). 89) Zondek, B. : Lancet, 842 (1936). 90) Kraus, E. J. : Klin. wschr., 9, 1493 (1930). 91) Meyer, H. S., Wade, L. J. & Cori, C. F. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 27, 702 (1937).
- 92) Greep, R. D. & Jones, I. C. : Acta Endocrinol., 8, 251 (1951). 93) 唐沢陽介 : 日産婦会誌, 9, 155 (1957). 94) Crooke, A. C. : J. Endocrinol., 9, 12 (1953).
- 95) 松本清一・五十嵐正雄 : 診療, 8, 12 (1955).
- 96) 五十嵐正雄 : 日産婦会誌, 9, 343 (1957).
- 97) 松本清一 : 産と婦, 26, 691 (1959).
- 98) Shipley, R. A. : In Methods in Hormone Res., 179, Academic. Press, N. T. 1962.
- 99) Parlow, A. F. : Endocrinology, 75, 1 (1964). 100) Mc Cann, S. M. : Rec. Prog. Hormone Res. 3, 20, 131 (1964).
- 101) 神保利春・中山徹也 : 日産婦会誌, 18, 943 (1966). 102) 御園生雄三 : 日内分泌会誌, 42, 343 (1966). 103) 小林 隆 : 日産婦会誌, 3, 83 (1951). 104) 小林 隆 : 日産婦会誌, 5, 31 (1953). 105) Pincus, G. : Acta Endocrinol., 23, 18 (1956).
- 106) Biddulph, C. : Endocrinology, 26, 280 (1940). 107) Mc Cann, S. M. : Am. J. Physiol., 202, 601 (1962). 108) 上村 修 : 日内分泌会誌, 43, 11 (1968). 109) Rothchild, C. : J. Clin. Endocr. & Metab., 17, 754 (1957). 110) 熊坂高弘 : 臨産産, 15, 302 (1961). 111) Smith, R. A. : Proc. Mayoclin., 31, 309 (1956). 112) Buchholz, R. : Geburtshu Frauenheik, 19, 851 (1959). 113) 松本清一 : Geburtshu Frauenheik, 20, 250 (1960). 114) 根本孝 : 日産婦会誌, 12, 523 (1960). 115) 矢吹俊彦 : 日産婦会誌, 14, 12 (1962).
- 116) 酒井良一郎 : 十全医会誌, 71, 3 (1965).
- 117) 兼松重任 : Endocrinology, 76, 691 (1965).
- 118) Heller, C. G. : Endocrinology, 33, 186 (1943). 119) 齊藤信彦 : 日産婦会誌, 11, 1899 (1959). 120) 高木繁夫 : 日産婦会誌, 11, 192 (1959). 121) Clini, V. : Experimentia 14, 94 (1958). 122) 安藤晴弘・小林修 : ホと臨床, 9, 247 (1961). 123) 市川篤二 : 最新医学, 16, 1657 (1961). 124) Nathanson, I. T. : Endocrinology, 25, 754 (1939). 125) Blackburn, C. M. : J. Clin. Endocrinol., 19, 603 (1959). 126) 梅原千治 : 最新医学, 17, 1791 (1962).
- 127) Hoogstra, M. J. & Paesi, F. J. : Acta Endocrinol., 24, 353 (1957). 128) 赤須文男 : 産婦治療, 9, 647 (1964). 129) 赤須文男 : 産婦の世界, 16, 365 (1964). 130) 赤須文男・西田悦郎 : 産と婦, 32, 627 (1965).
- 131) 西田悦郎 : 日産婦会誌, 18, 286 (1966).
- 132) 紺谷昭哉 : 十全医会誌, 77, 3 (1969).
- 133) 紺谷昭哉 : 十全医会誌, 78, 1 (1969).
- 134) Sohval, A. R. & Soffer, L. J. : J. Clin. Endocrinol., 11, 677 (1951). 135) Smith, G. V. & Smith, O. W. : Recent prog. in Hormone Res., 7, 239 (1952).
- 136) Brown, P. S. : J. Endocrinol., 28, 125 (1963). 137) 三浦 高 : ホと臨床, 10, 271 (1962). 138) 玉岡尚士 : 日内分泌会誌, 42, 125 (1966). 139) Selye, H. : Endocrinology, 25, 615 (1939). 140) Conner, M. H. : Endocrinology, 55, 45 (1954).
- 141) Christian, J. J. : Am. J. Physiol., 181, 477 (1955). 142) Grönroos, M. : Acta Endocrinol., 32, 261 (1959). 143) Sackler, A. M. : Acta Endocrinol., 31, 405 (1959).
- 144) Soiva, K. : Geburtshu. u. Frauenheik, 20, 505 (1960). 145) 五十嵐正雄 : International J. of Fertility, 10, 311 (1965).
- 146) Zuckerman, S. : Ciba Foundation Colloquia on Endocrinol., 4, 213 (1952).
- 147) Swingle, W. W. : Am. J. Physiol., 167, 593 (1951). 148) Mandl, A. M. : J. Endocrinol., 11, 359 (1956). 149) 赤須文男 : Endocrinol. Jap., 3, 10 (1956).
- 150) 竹臨 潔 : 日内分泌会誌, 33, 497 (1957).
- 151) Zondek, B. : Am. J. Obst. & Gynec., 80, 1041 (1960). 152) Holzbauer, M. : Brit. J. Pharmacol., 9, 402 (1954). 153)

山口与市 : 日内分泌会誌, 31, 380 (1955).
154) 渋谷喜守雄 : 内分泌, 2, 305 (1955).
155) 西川光夫 : 最新医学, 11, 217 (1956).

156) 赤須文男 : 日内分泌会誌, 32, 599 (1956).
157) Sayers, M. A. & Sayers, G. : Rec.
Prog.in Hormone Res., 2, 81 (1948).

A b s t r a c t

Observations were made on the changes of urinary total pituitary gonadotropin levels in the postmenopausal women after administration of sex steroids, synthetic ACTH or under the situation of stress.

Sex steroids such as Estradiol benzoate, Progesterone, Testosterone propionate, Dehydroepiandrosterone and Synthetic ACTH were injected intramuscularly for 4 consecutive days. Changes of the urinary total gonadotropin level were estimated in specimens 4 times, namely, before, 1st or 2nd day, 3rd or 4th day during administration and after administration. In the series of stress, observations were made 4 times, before, 1st or 2nd day, 5th or 6th day, 10th or 11th day, after operation or irradiation therapy.

The total gonadotropin was extracted via Kaolin absorption and ammonia extraction methods, and then the biological activities of the extract were determined by use of immature female mice.

The results obtained were as follows:

1. There were present certain variations in the urinary gonadotropin levels following the administration of Estradiol benzoate in a dose of 5 mg per day. Among all 5 cases, the increasing tendency was shown in 2 cases and the decreasing one in 3 cases.

2. The urinary gonadotropin levels were significantly decreased in all 5 cases following the administration of Progesterone 20 mg per day.

3. The administration of Testosterone propionate 50 mg per day produced a definite increase in the urinary gonadotropin levels in all 4 cases. These high levels were kept for fairly long even after discontinuity of the treatment.

4. A slight increase of the urinary gonadotropin levels were seen in all 6 cases after the administration of Dehydroepiandrosterone 50 mg per day.

5. Decreasing tendency was shown in all 5 cases following the administration of synthetic ACTH 0.5 mg per day.

6. The urinary gonadotropin levels were lowered by operation in all 20 cases and kept low even 11 days later after operation.

This decreasing tendency was shown stronger in the postmenopausal women than the premenopausal.

As to the operation method, a more marked decrease of urinary gonadotropin was shown in the patients receiving panhysterectomy than those operated otherwise.

7. Concerning the influence of irradiation, most patients showed a decrease in the urinary gonadotropin levels on the 1st or 2nd day of irradiation therapy.

A more marked decrease was observed on the postoperative cases of irradiation therapy in comparison with that of the non operative.

Influence of external irradiation with Telecobalt unit on the gonadotropin levels was stronger than that of local application.

The above results may provide some evidences for the feed back mechanism of the sex steroids on gonadotropin secretion.
