

# Kaufmann 療法の尿中 17-hydroxycorticosteroids 値に及ぼす影響

金沢大学大学院医学研究科産科婦人科学講座(主任 赤須文男教授)

五十嵐 辰 博

(昭和45年12月23日受付)

副腎と卵巣は学生学的にみて、胎生期にはともに原腎附近から発生しており<sup>1)</sup>、両者から出るホルモンをみても、卵巣からは **estrogen, progesterone**, 男性ホルモン様物質, 副腎皮質ホルモン様物質が見出されている<sup>2)</sup>。一方、副腎皮質からは **glucocorticoid, mineralcorticoid, androgen** に属する **dehydroepiandrosterone** が分泌される他、**estrogen**<sup>3)4)</sup>, **progesterone**<sup>5)</sup> も分泌されている。そしてこれらを調節する機構として、間脳一下垂体系があり、互いに密接な関係を有していることも周知のことである。しかし、これらの間にはなお不明な点が多く、とくに更年期婦人や卵巣機能異常の場合には、卵巣の内分泌状態が副腎に反映し、いろいろな異常状態が惹起され、解明されるべき点である。著者は前報において、更年期婦人に各種 **steroid hormone** を投与しその結果を尿中 **17-hydroxycorticosteroids** (以下 **17-OHCS** と略) 値より観察したが、さらにこれを推しすすめ **estrogen** や **gestagen** などの欠乏あるいは、欠如している更年期あるいは去勢婦人に投与し、また、同ホルモンを外來診断にて第Ⅰ度無月経、第Ⅱ度無月経、無排卵周期症等の症例にいわゆる **Kaufmann 療法**<sup>6)</sup> による投与を行ないその前中後における尿中 **17-OHCS** 値を測定した。その中でとくに卵巣機能低下症のある症例に対しては、治療後の排卵の有無と尿中 **17-OHCS** 値との関係を検した。すなわち、従来、外來診断で第Ⅰ度無月経、第Ⅱ度無月経、無排卵周期症等と診断された症例に **Kaufmann 療法**により **3 Kur** 施行していたが、それには可成りの期間を要するので、婦人科医にとってはこれを出来れば短期治療にて予後の判定が出来れば、それにこしたことはないと思われる。しかし、それを判定するには尿中 **gonadotropin, estrogen, pregnanediol** 等の測定によらねばならず、これも簡単には出来ず、また、たとえ測定

するとしても日数もかかり、加えて薬剤投与により測定値が **interfere** されるおそれもある。今回は卵巣と密接な関係にある副腎皮質の機能状態より予後判定を観察出来ないものかと考え本研究を行なった。

## 実験材料および実験方法

当教室入院患者、外來患者の24時間尿を用いた。いずれも肝、腎疾患に罹患せず、現在、臨床検査上異常のないものを選んだ。また、**estrogen, progesterone** の **Kaufmann 療法**によって治療した患者の採尿方法は次のごとく施行した。

1) **mestranol** 1日 **0.08 mg** を消退出血開始5日目より11日間服用せしめ、12日目より **mestranol** **0.08 mg** と **chlormadinone acetate** **2 mg** の混合錠を10日間服用させ、この際の採尿方法は以下のごとくである。

A尿: 対照尿

B尿: 投与中10日目

C尿: 投与中20日目

D尿: 投与終了後2日目

2) **conjugated estrogen** 1日 **1.25 mg** を消退出血開始5日目より14日間服用せしめ、15日目より **conjugated estrogen** **1.25 mg** と **dydrogesterone** **10 mg** の混合錠を7日間服用させ、この際の採尿方法は以下のごとくとした。

A尿: 対照尿

B尿: 服用中12日目

C尿: 服用中20日目

D尿: 服用後2日目

**17-OHCS** 値の測定方法は、既報論文<sup>7)</sup>に記述した方法によった。

Effects of so-called Kaufmann therapy on the female urinary 17-hydroxycorticosteroids excretions. **Tatsuhiko Igarashi**, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

実験成績

健康婦人における尿中 17-OHCS 値は既報のごとく、その平均値は  $4.77 \pm 1.049$  mg/24 hrs. の範囲にあった。

I. 更年期あるいは去勢婦人の Kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値について

1. mestranol, chlormadinone acetate の投与について

表 1 および図 1 に示すごとく投与前値は  $2.06 \pm 1.41$  mg/24 hrs. でこれを成熟婦人値と比較すると低値であるのは既報したごとくである。mestranol 投与中の尿中 17-OHCS 値は  $2.46 \pm 1.58$  mg/24 hrs. でこれは前値より増加傾向にあり、ひきつづき混合投与中は  $2.45 \pm 1.73$  mg/24hrs. と mestranol 単独投与に

比しあまり差異はなく、投与終了後では  $4.76 \pm 2.63$  mg/24hrs. 前値より増加した。

2. conjugated estrogen, dydrogesterone の投与について

投与前値は  $2.03 \pm 1.14$  mg/24 hrs. で mestranol, chlormadinone acetate の投与方法における尿中 17-OHCS 値とほぼ同値を示した。また、conjugated estrogen の単独投与と dydrogesterone の混合投与における尿中 17-OHCS 値は、それぞれ  $3.73 \pm 2.38$  mg/24hrs.,  $3.18 \pm 1.41$  mg/24hrs. となり、投与終了後では  $3.70 \pm 1.65$ mg/24hrs. とやはり前値に比し増加傾向を示した。これを表 2 および図 2 に示した。

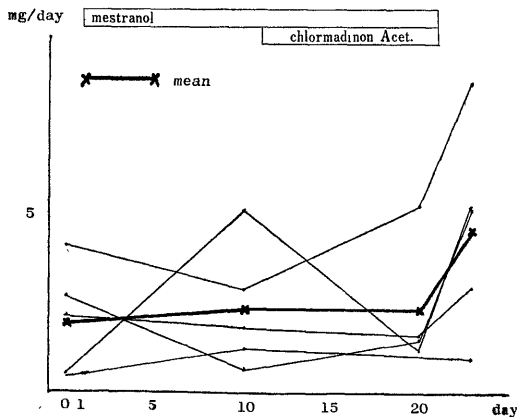
II. 外来にて第 I 度あるいは第 II 度無月経、無排卵周期症などと診断された婦人の Kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値について

表 1. mestranol, chlormadinone acetate 投与例

番号	名前	年齢	備考	尿中 17-OHCS 値 (mg/day)			
				A*	B*	C*	D*
1	○ 田 ○ 子	43	両側卵巣摘除	2.80	0.78	1.57	5.31
2	○ 川 ○ 子	44	両側卵巣摘除	0.55	1.37	/	1.06
3	○ 村 ○ 子	63	閉 経	4.25	3.00	5.43	8.93
4	○ 江 ○ み	40	更年期障害	0.51	5.26	1.21	5.39
5	○ 山 ○ 子	40	両側卵巣摘除	2.24	1.91	1.57	3.09
平均				2.06	2.46	2.45	4.76
標準偏差				$\pm 1.41$	$\pm 1.58$	$\pm 1.73$	$\pm 2.63$

\*A: 投与前 \*B: 投与中10日目 \*C: 投与中20日目 \*D: 投与後

図 1. 更年期あるいは去勢婦人の kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値



1. mestranol, chlormadinone acetate の投与について

表 3 および図 3 に示す通り、投与前値は  $1.47 \pm 0.72$  mg/24hrs. で成熟婦人値に比し低値を示し、mestranol 単独投与と chlormadinone acetate との混合投与における尿中 17-OHCS 値はそれぞれ、 $2.78 \pm 0.99$  mg/24hrs.,  $2.21 \pm 0.58$  mg/24hrs. となり、投与終了後では  $2.47 \pm 1.37$ mg/24hrs. と投与前値に比し増加傾向を示した。

2. conjugated estrogen, dydrogesterone の投与について

表 4 および図 4 に示す通り、投与前値は  $2.15 \pm 1.42$  mg/24hrs. で conjugated estrogen の投与中では  $4.27 \pm 2.52$  mg/24 hrs. と増加し、dydrogesterone との混合投与では  $3.45 \pm 2.72$  mg/24 hrs. となり投

表 2. conjugated estrogen, dydrogesterone 投与例

番号	名 前	年令	備 考	尿中 17-OHCS 値 (mg/day)			
				*A	*B	*C	*D
1	○ 村 ○ 子	47	更年期障害	0.83	5.70	3.51	3.69
2	○ 田 ○ 子	43	両側卵巣摘除	3.86	7.10	4.71	3.64
3	○ 近 ○ 子	48	閉 経	0.95	3.25	2.93	2.83
4	○ 本 ○ 子	48	更年期障害	1.77	0.55	0.62	1.67
5	○ 友 ○ 子	42	更年期障害	2.76	2.07	4.15	6.66
平 均				2.03	3.73	3.18	3.70
標 準 偏 差				± 1.14	± 2.38	± 1.41	± 1.65

\*A: 投与前 \*B: 投与中12日目 \*C: 投与中20日目 \*D: 投与後

表 3. mestranol, chlormadinone acetate 投与例

番号	名 前	年令	備 考	尿中 17-OHCS 値 (mg/day)			
				*A	*B	*C	*D
1	○ 洋 ○ 子	23	第Ⅱ度無月経	1.13	1.40	2.81	2.34
2	○ 川 ○ 枝	19	第Ⅱ度無月経	0.72	/	2.16	1.30
3	○ 浦 ○ 枝	21	第Ⅰ度無月経	1.36	3.66	1.30	1.49
4	○ 松 ○ 子	26	第Ⅰ度無月経	2.65	3.28	2.58	4.75
平 均				1.47	2.78	2.21	2.47
標 準 偏 差				± 0.72	± 0.99	± 0.58	± 1.37

\*A: 投与前 \*B: 投与中10日目 \*C: 投与中20日目 \*D: 投与後

図 2. 更年期あるいは去勢婦人の kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値

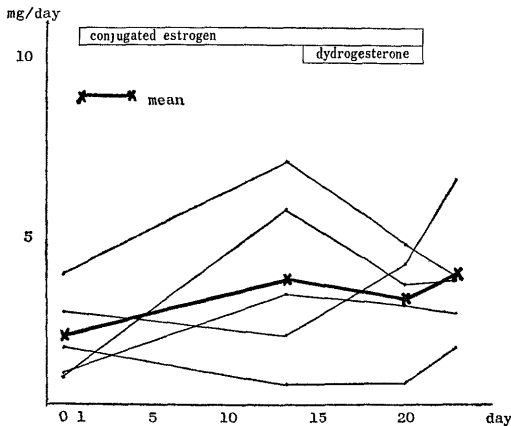


図 3. 卵巣機能低下症の kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値

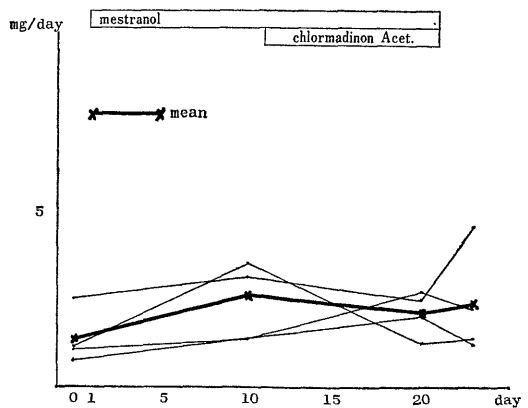


表 4. conjugated estrogen, dydrogesterone 投与例

番号	名 前	年齢	備 考	尿中 17-OHCS 値 (mg/day)			
				*A	*B	*C	*D
1	○ 島 ○ 子	19	第Ⅱ度無月経	4.41	7.33	9.24	3.45
2	○ 部 ○ 子	31	稀発月経	3.72	3.14	3.18	2.26
3	○ 村 ○ 子	29	稀発月経	1.49	4.31	5.18	4.37
4	○ 木 ○ 子	33	第Ⅱ度無月経	2.89	7.76	2.55	1.97
5	○ 塚 ○ 子	33	無排卵症	0.91	1.95	1.17	4.04
6	○ 山 ○ 子	35	第Ⅰ度無月経	1.15	1.14	2.13	3.00
7	○ 原 ○ 子	33	過多月経	0.46	/	0.70	0.77
平 均				2.15	4.27	3.45	2.84
標準 ± 偏差				± 1.42	± 2.52	± 2.72	± 11.6

\*A: 投与前 \*B: 投与中12日目 \*C: 投与中20日目 \*D: 投与後

図 4. 卵巣機能低下症の kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値

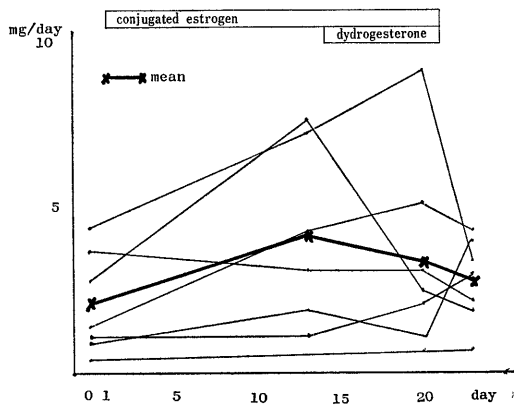
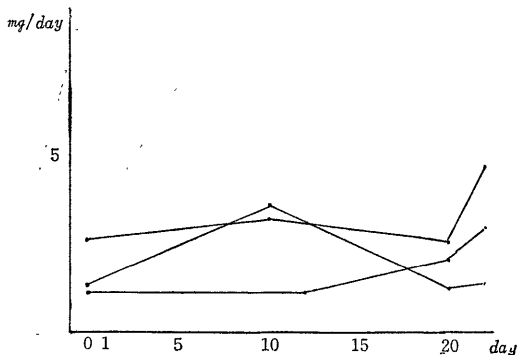


図 5. 第Ⅰ度無月経の kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値



与終了後では  $2.84 \pm 1.16 \text{ mg/hr.}$  と減少傾向を示したが、前値と比較すれば増加傾向にあった。

3. 上記 1. あるいは 2. 投与方法にて治療した症例のうち、第Ⅰ度および第Ⅱ度無月経患者の尿中 17-OHCS 値について

1) 第Ⅰ度無月経患者の尿中 17-OHCS 値について

図 5 に示した通り、投与前の尿中 17-OHCS 値は  $1.72 \pm 0.81 \text{ mg/24 hrs.}$  となり、投与終了後のそれは  $3.08 \pm 1.63 \text{ mg/24 hrs.}$  となり増加傾向を示した。

2) 第Ⅱ度無月経患者の尿中 17-OHCS 値について

図 6 に示すごとく、4 例中 2 例は投与後値が前値に比し低値を示し、1 例は前値とほぼ同値、1 例はやや増加したが、全体的にみて投与後値が前値に比し減少

図 6. 第Ⅱ度無月経の kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値

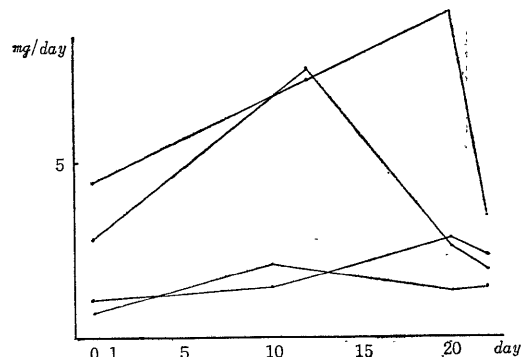


表 5. 排卵成功例の kanfmann 療法 1 kur 目における尿中 17-OHCS 値

番号	名 前	年齢	備 考	尿中 17-OHCS 値 (mg/day)			
				*A	*B	*C	*D
1	○ 松 ○ 子	26	第 I 度無月経	2.65	3.28	2.58	4.75
2	○ 村 ○ 子	29	稀発月経	1.49	4.31	5.18	4.37
3	○ 塚 ○ 子	33	無排卵症	0.91	1.95	1.17	4.04
平 均 標 準 偏 差				1.68 ± 0.72			4.38 ± 0.24

\*A: 投与前 \*B: 投与中10~12日目 \*C: 投与中20日目 \*D: 投与後

表 6. 排卵不成功例の kanfmann 療法 1 kur 目における尿中 17-OHCS 値

番号	名 前	年齢	備 考	尿中 17-OHCS 値 (mg/day)			
				*A	*B	*C	*D
1	○ 川 ○ 枝	19	第 II 度無月経	0.72	/	2.16	1.30
2	○ 島 ○ 子	19	第 II 度無月経	4.41	7.33	9.24	3.45
3	○ 部 ○ 子	31	稀発月経	3.72	3.14	3.18	2.26
4	○ 木 ○ 子	33	第 II 度無月経	2.89	7.76	2.55	1.97
5	○ 浦 ○ 子	21	第 I 度無月経	1.36	3.66	1.30	1.49
6	○ 洋 ○ 子	23	第 II 度無月経	1.13	1.40	2.81	2.34
平 均 標 準 偏 差				2.37 ± 1.39			2.14 ± 0.70

\*A: 投与前 \*B: 投与中10~20日目 \*C: 投与中20日目 \*D: 投与後

図 7. 排卵成功例の各種 kaufmann 療法 1 kur 目における尿中 17-OHCS 値

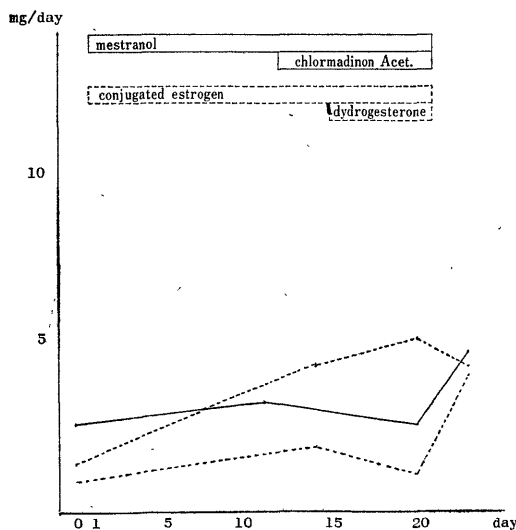
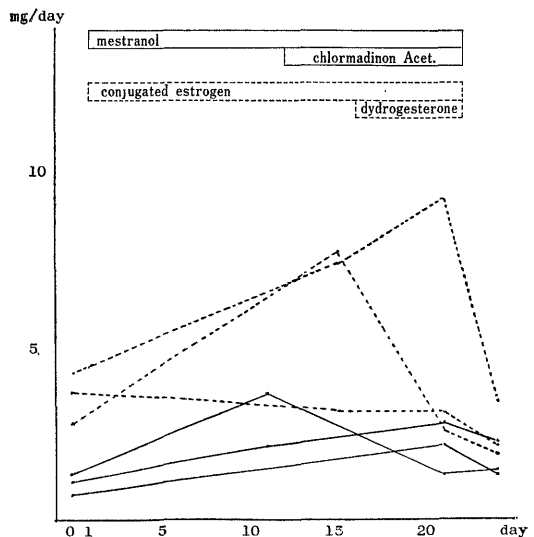


図 8. 排卵不成功例の各種 kaufmann 療法 1 kur 目における尿中 17-OHCS 値



傾向を示した。

4. 前記 1. あるいは 2. の投与方法にて 3 kur 行ないその後の排卵の有無と 1 kur 目における尿中 17-OHCS 値との関係

#### 1) 排卵成功例の尿中 17-OHCS 値

表 5 および図 7 に示す通り、投与前値は  $1.68 \pm 0.72$  mg/24hrs. となり、投与終了後では  $4.38 \pm 0.24$  mg/24hrs. と上昇した。

#### 2) 排卵不成功例の尿中 17-OHCS 値

表 6 および図 8 に示す通り、投与前値は、 $2.37 \pm 1.39$  mg/24hrs. であったが、投与終了後では  $2.14 \pm 0.70$  mg/24hrs. と前値と比較してほぼ差異はなく、中には前値より減少している症例もみられた。

### 考 察

著者は既報において各種性 steroids (estrogen, progesterone, dehydroepiandrosterone) を更年期婦人に投与しその影響について検討した。

その結果、estrogen (estradiol benzoate) を投与した場合尿中 17-OHCS 値は上昇するもの、逆に下降するものなどが参見せられ、全体的にみて有意差はなかった。また、progesterone 投与では尿中 17-OHCS 値は減少傾向を示したが、これも有意差とはならなかった。しかしながら、このことは更年期という内分泌環境では成熟婦人のそれとは非常に異なっている状態の中で検討したものであり、さらにいろいろな問題が残されているものと思われる。今一度、更年期婦人の内分泌環境について考察を加えるならば、閉経前は卵巣由来の estrogen および progesterone が性器および性器外に作用を及ぼしているが、この中で性器外作用は性機能と直接関係のない個体維持に対するなんらかの作用であり、閉経後は卵巣機能停止のため副腎由来の steroid が中心となり個体維持を司っていると思われる。このさい、閉経後における FSH の増量は副腎を刺激し estrogen 分泌を来さしめ、もって防衛に寄与しているとの考え方もある<sup>2)</sup>。しかしこのような過渡期におかれた生体は、これら hormone の imbalance という波に翻弄されて多かれ少かれ、いわゆる更年期障害というものになる。これに対する治療に関しては、従来よりいろいろな方法があるが、当教室では成熟婦人の性周期と類似の内分泌環境におく意味で、estrogen, progesterone の sequential method を応用している。本療法は、後述する卵巣機能低下症にも対する治療法として、estradiol 誘導体である mestranol または妊馬尿より抽出した conjugated estrogen を estrogen とし、一方、pro-

gesterone としては、合成黄体ホルモンである chlormadinone acetate または、dydrogesterone を使用した。その結果、mestranol と chlormadinone acetate の投与群も、conjugated estrogen と dydrogesterone の投与群も、投与前値は成熟婦人値に比し低値を示し、単独投与中は前値より多少上昇傾向を示したが、混合投与中では逆に下降傾向を示した。しかし投与後では両者共前値に比し増加した。さてここで、estrogen あるいは progesterone の副腎、脳下垂体、卵巣に及ぼす影響を先人の文献をみると、Frank<sup>8)</sup>、Allen<sup>9)</sup>は少量の estrogen 投与により下垂体性 gonadotropin を上昇させるが、大量投与では逆に下垂体の萎縮を起し gonadotropin の分泌低下となり、その結果卵巣の萎縮をみるといい、Williamus<sup>10)</sup>は下垂体摘出ラットに estrogen を大量に投与すると卵巣萎縮を防止するという。また、Wolfe<sup>11)</sup>は卵巣摘出ラットに estrogen を投与すると下垂体重量を増加させるというが、一方、Meyer<sup>12)</sup>は卵巣を摘出したときの下垂体の肥大は、estrogen の投与により抑制されるという。また、estrogen の副腎および副腎皮質ホルモンに対する作用は、卵巣をとると副腎重量は減少する<sup>13)</sup>が、estrogen を投与すると副腎重量の減少を防止する<sup>14)</sup>という estrogen の副腎肥大作用を指摘している。しかしこの作用は、垂摘動物では起らないといわれ、Gemzell<sup>15)</sup>が estrogen 投与により ACTH が増量することを示し estrogen の副腎に対する直接作用ではなく、下垂体を介する間接作用であることを指摘している。一方、progesterone の副腎皮質に対する作用は、副腎の萎縮をみたという者<sup>16)17)</sup>や、何ら影響を及ぼさなかったという報告<sup>18)</sup>もある。安達<sup>19)</sup>は、progesterone 投与で尿中 17-OHCS 値の減少を示したものは、妊婦あるいは正常黄体期婦人であり、LH あるいは luteotropin の分泌期と一致しているとし、逆に増加したものは、閉経期婦人および卵胞婦人であったという。また、脳下垂体に対しては、Amir<sup>20)</sup>は、progesterone は脳下垂体の ACTH 産生を抑制するがさらにその上位中枢である間脳をも抑制し、の ACTH·RF の低下が起り、その結果副腎皮質機能を低下させるという。以上 progesterone に関しては、種々の説があり、未だに多くの問題を残しているが、この理由は progesterone

自体がほとんどすべての生体内の steroid hormone の key metabolite であるがためであると思われる。これらのことより上述した更年期婦人の内分泌環境とを照らして考えるならば次のことが推察出来る。すなわち、更年期あるいは去勢婦人では、estrogen

分泌の減少の結果、FSHの増量を来たしているため、Shift<sup>21)</sup>現象によりACTH分泌が低下し、尿中17-OHCS値の減少をみるが、ここでestrogen単独投与により上述機序を是正し結果として副腎皮質を刺激し尿中17-OHCS値の増加をみるものと考えられる。ひきつづきestrogenとprogesteroneとの混合投与では、estrogenの長期連用による副腎皮質機能の低下、あるいは下垂体抑制とprogesteroneの副腎皮質抑制が相まって、尿中17-OHCS値の減少を起し、投与終了後においては、そのreboundにより増加するのではないかと思われる。しかし単に薬剤の投与というStressによるものか、あるいは代謝面に関係するのかは、今後の研究に待ちたい。

性周期と副腎皮質との関係について、Stilling<sup>22)</sup>は蛙で産卵期に副腎皮質の増大を指摘し、同様のことをAndersonら<sup>23)</sup>も報告しているが、性周期による副腎の大きさは、下垂体や卵巣には無関係であり副腎が直接性器に対して作用するという報告<sup>24)</sup>もある。林<sup>25)</sup>は成熟婦人の卵胞期と黄体期における尿中17-OHCS値を測定しているが、これによると卵胞期の方が黄体期よりわずかに高い値を示しているが、総じて著変はなさそうと思われる。それでは、性周期が乱れたり、無月経婦人と尿中ホルモンとの関係について考察してみるに、尿中17-OHCS値は成熟婦人に比し低値を示したという報告者<sup>26)</sup>もあれば、尿中17-Ketosteroidsが上昇するという成績<sup>27)</sup>もあり、また、無月経婦人にACTHの投与により出血をみたという報告<sup>28)</sup>もある。一方、大橋<sup>29)</sup>らは無排卵性周期症婦人の尿中17-OHCS値は正常値が多かったという。著者はこれについて測定したが、成熟婦人値に比し低値を示した。このような症例に対する治療としては、幾種々も方法があるが、例えばHohlweg<sup>30)</sup>はestrogenの大量を幼若ラットに使用し排卵を起すことに成功し、これはestrogenの視床下部-下垂体系に対する、positive feedback作用として報告しているが、これを利用してKupperman<sup>31)</sup>はconjugated estrogenを静注し排卵異常患者55例中26例に排卵が成功したという。また、progesteroneにより排卵を誘発したという報告もあるが、著者はestrogen, progesteroneのKaufmann療法を用いた。この方法は両ステロイドの作用により、脳下垂体とくにLHの放出を抑制し、いわゆるrebound現象を期待するといわれているが、これと副腎皮質機能との関係についての文献はあまり見当らない。著者は前項にて更年期あるいは去勢婦人に投与したのと同じ薬剤を使用し、投与方法も全く同じ方法で行なった。その結果両方

法共estrogen単独の場合の尿中17-OHCS値は多少上昇きみであり、混合投与中はそれより低いかあるいは同値であったが、投与終了後ではmestranol, chlormadinone acetateの使用例では上昇傾向があった。一方、conjugated estrogenとdydrogesterone投与例では、逆に減少傾向を示したが、これらの違いは両方法共その対象を第I度無月経、第II度無月経あるいは無排卵性周期症などの内分泌環境の異なった症例に投与した結果と思われる。そこで、この両群より第I度無月経、第II度無月経の症例のみを分類して検討してみると、第I度無月経群では投与後凡て上昇し、第II度無月経群では前値に比し逆に減少傾向が認められた。さらに、この中でKaufmann療法を、II Kur, III Kur行ないその後排卵したと思われる症例と排卵不成功と思われる症例に分類してみると、排卵成功例のI Kur目における尿中17-OHCS値は、投与後は凡て前値に比し増加した。これは第I度無月経群と大体同じカーブを示していると思われる。また、排卵不成功例と思われる症例のI Kur目における尿中17-OHCS値は、投与前値に比し投与後は大体同値かあるいはより低値を示した。これと第II度無月経群ともよく似たカーブであった。以上について考えてみると全例共非常に例数が少なく、これだけで検討を加えるのは危険であると思われるが、排卵成功例における尿中17-OHCS値の増加は、脳下垂体の抑制解除によるreboundのためFSHの増加が起り、副腎皮質が刺激され、尿中17-OHCS値の増加となり、さらに、FSHによって生じた卵胞から分泌されたestrogenは下垂体からのLHの分泌を促すという報告<sup>32)33)</sup>もあるように少なくとも排卵を起し易い状態におかれたものと思われる。この点につきSohvolら<sup>34)</sup>は血中におけるglucocorticoidの上昇によって下垂体のgonadotropin放出を上昇させることを見出している。その結果、表5のNo.1の症例は、Kaufmann療法3 Kur終了後に妊娠をみ、現在順調であることを附記したい。以上を要約すれば、Kaufmann療法は、第I度無月経に有効であり、1 Kur目に尿中17-OHCS値を測定すれば、その予後判定がある程度可能であることを示唆した。

## 結 論

著者は更年期婦人や去勢婦人、あるいは外来にて第I度無月経、第II度無月経、無排卵周期症等と診断された婦人に各種estrogen, progesteroneのKaufmann療法を行ない、その投与前、中、後における尿中17-OHCS値を検した。使用したステロイドの

投与方法は, mestranol 0.08 mg を11日間服用させ, ひきつづき mestranol 0.08 mg+chlormadinone acetate 2 mg を10日間服用させる方法と, conjugated estrogen 1.25 mg を14日間内服させ, 次に conjugated estrogen 1.25 mg+dydrogesterone 10 mg を7日間服用させる方法の二種類を上記婦人に服用させた。その結果は次のごとくである。

#### 1. 更年期あるいは去勢婦人について

1) mestranol, chlormadinone acetate 投与における尿中 17-OHCS 値

投与前値は  $2.06 \pm 1.41$  mg/24 hrs. で成熟婦人値に比し低値を示し, mestranol 投与中では,  $2.46 \pm 1.58$  mg/24 hrs. であり, chlormadinone acetate との混合投与中は  $2.45 \pm 1.73$  mg/24 hrs. を示した。次いで投与終了後は  $4.76 \pm 2.63$  mg/24 hrs. と投与前値に比し増加した。この値は成熟婦人値とほぼ同値であった。

2) conjugated estrogen, dydrogesterone 投与における尿中 17-OHCS 値

投与前値は  $2.03 \pm 1.14$  mg/24 hrs. で conjugated estrogen 投与中は  $3.73 \pm 2.38$  mg/24 hrs. となり dydrogesterone との混合投与中は  $3.18 \pm 1.41$  mg/24 hrs. となった。投与終了後は  $3.70 \pm 1.65$  mg/24 hrs. でこれも投与前値に比し増加した。

2. 外来にて第Ⅰ度無月経や第Ⅱ度無月経, あるいは無排卵期周期症と診断された婦人について

1) mestranol, chlormadinone acetate 投与における尿中 17-OHCS 値について

投与前値は  $1.47 \pm 0.72$  mg/24 hrs. で mestranol 単独投与と, chlormadinone acetate との混合投与の尿中 17-OHCS 値はそれぞれ,  $4.27 \pm 2.52$  mg/24 hrs.,  $2.21 \pm 0.58$  mg/24 hrs. を示し, 投与終了後では  $2.47 \pm 1.37$  mg/24 hrs. を示した。

2) Conjugated estrogen, dydrogesterone の投与について投与前値は  $2.15 \pm 1.4$  mg/24 hrs. で Conjugated estrogen の単独投与と, dydrogesterone との混合投与の尿中 17-OHCS 値はそれぞれ,  $4.27 \pm 2.52$  mg/24 hrs.,  $3.45 \pm 2.72$  mg/24 hrs. を示し, 投与終了後では,  $2.84 \pm 1.16$  mg/24 hrs. を示した。

3) 第Ⅰ度無月経および第Ⅱ度無月経患者に対する Kaufmann 療法における尿中 17-OHCS 値について

##### i) 第Ⅰ度無月経患者について

投与前値は  $1.72 \pm 0.81$  mg/24 hrs. となり投与終了後のそれは  $3.08 \pm 1.63$  mg/24 hrs. となり増加傾向を示した。

##### ii) 第Ⅱ度無月経患者について

投与前値は  $2.29 \pm 1.69$  mg/24 hrs. となり投与後のそれは  $2.26 \pm 0.89$  mg/24 hrs. となり逆に減少傾向を示した。

4) Kaufmann 療法を 3 Kur 施行しその後の排卵の有無と, 1 Kur 目における尿中 17-OHCS 値との関係について

##### i) 排卵成功例の尿中 17-OHCS 値について

投与前値は  $1.68 \pm 0.72$  mg/24 hrs. となり投与後では  $4.38 \pm 0.24$  mg/24 hrs. と増加した。

##### ii) 排卵不成功例の尿中 17-OHCS 値について

投与前値は  $2.37 \pm 1.39$  mg/24 hrs. となり投与終了後のそれは  $2.14 \pm 0.70$  mg/24 hrs. と著変がなかったが, なかには, 前値に比し減少傾向のみられる症例もあった。

以上により更年期あるいは去勢婦人の Kaufmann 療法における意義は, これらのホルモン投与により副腎機能の低下している内分泌環境を是正し, もってこれら婦人における個体維持に寄与していることが示唆された。

さらに, 無月経や無排卵周期症等の婦人に対しては, 従来 Kaufmann 療法を 3 Kur 施行したが, この際 1 Kur 目における尿中 17-OHCS 値を測定すれば, ある程度の予後判定が可能であることが示唆された。

執筆するにあたり, 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く謝意を表すると共に, 貴重なる御助言, 御支援を賜った教室員各位に感謝します。

## 文 献

- 1) Pattern, B. M. : Human Embryology, 2nd ed., P. 541, New York, Blakiston, Co. Inc., 1953.
- 2) 赤須文男 : 日産婦誌, 7, 655 (1955).
- 3) Beal, D. : J. Endocr., 2, 81 (1940).
- 4) Nathanson, I. T., Engel, L. L. & Kelley, R. M. : Proceedings II Clinical ACTH Conference, Vol. I-Research P. 54, Blakiston, Co. Philadelphia, 1951.
- 5) Balfour, W. I., Comline, R. S. & Short, R. V. : Nature, 183, 467 (1959).
- 6) Kaufmann, C. : Klin. Wschr., 12, 1557 (1933).
- 7) 五十嵐辰博 : 日産婦誌, 22, 201 (1970).
- 8) Frank, R. T. : J.A.M.A., 114, 1504 (1940).
- 9) Allen, E. & Diddle, A. W. : Am. J. Obst. & Gynec., 29, 83 (1935).
- 10) Williamus, P. C. : Nature,



- 145, 388 (1945). 11) Wolfe, J. M. & Chadwick, C. S. : *Endcr.*, 20, 503 (1936).  
 12) Meyer, R. K., Leonard, S. L., Hisaw, F. L. & Martin, S. J. : *Endcr.*, 16, 655 (1932). 13) Carter, S. B. : *J. Endcr.*, 13, 161 (1956). 14) Anderson, D. H. & Kennedy, H. S. : *J. Physiol.*, 29, 1 (1933).  
 15) Gemsell, C. A. : *J. Clin. Endcr.*, 13, 898 (1953). 16) Clausen, H. J. : *Endcr.*, 27, 989 (1940). 17) Roger, A. L., Salvador, D. M. & Engenia, R. : *Endcr.*, 45, 504 (1949). 18) Selye, H. : *J.A.M.A.*, 115, 226 (1940). 19) 安達弘章 : 十全医会誌, 69, 398 (1963). 20) Amir, H. A. & Peter, R. B. : *Am. J. Obst. & Gynec.*, 103, 511 (1969). 21) Selye, H. : *Textbook of Endocrinology*, 2nd ed., P. 226, Montreal, Acta Endcr., Inc., 1950. 22) Stilling : *Arch. Microscop. Anat.*, 52, 176 (1898).  
 23) Anderson, D. H. & Kennedy, H. S. : *J. Physiol.*, 76, 247 (1932). 24) Zuckerman & Bourne : *J. Endcr.*, 268 (1940).  
 25) 林 一郎 : 十全医会誌, 76, 33 (1967).  
 26) 川原 浩 : 産護の世界, 9, 1289 (1957).  
 27) Hamblen, E. S. : *J. Clin. Endcr.*, 1, 774 (1941). 28) Forsham, P. H., Thorn, G. W., Prunty, F. T. G. & Hills, A. G. : *J. Clin. Endcr.*, 8, 15 (1948).  
 29) 大橋敏郎・近藤一郎・東条伸平・真鍋英夫 : 産婦の世界, 11, 296 (1959). 30) Hohlweg, W. : *Klin. Wschr.*, 13, 92 (1934).  
 31) Kupperman, H. S. : *Fertil. & Steril.*, 9, 26 (1958). 32) Fevold, H. L., Hisaw, F. L. & Greep, R. O. : *Endcr.*, 21, 343 (1937). 33) Funnell, J. W., Keaty, C. & Hellbaum, A. A. : *J. Clin. Endcr.*, 11, 98 (1951). 34) Sohval, A. R. & Soffer, L. J. : *J. Clin. Endcr.*, 11, 677 (1951).

#### Abstract

This paper is primarily concerned with the changes of urinary 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) measured during treatment of the so-called sequential therapy (Kaufman method) with estrogen and gestagen on the menopausal women, the castrated females, the patients diagnosed as amenorrhea Grade-I, amenorrhea Grade-II or anovulatory cycles.

Determination of the urinary 17-OHCS was performed by the method described by Porter Silber in 1950.

Sex-steroids employed in this experiments were given as follows; The females were divided into two groups according to the method.

In the one group, after priming with the mestranol 0.08 mg daily for 11-days, both mestranol 0.08 mg and chlormadinone acetate 2 mg daily were administered for consecutive 10 days. While, in another, the conjugated estrogen 1.25 mg daily for 21 days and Dydrogesterone 10 mg daily were additionally given during the last 7 days of estrogen treatment.

The results were summarized as follows;

1) In the menopausal or castrated women, the urinary 17-OHCS levels were comparatively lower than those of the normal mature. But these values were increased significantly after the treatment of the sequential methods.

It is suggested that the endocrine milieu of the menopausal or castrated women, whose FSH release were increased, might be modified by these hormonal therapy, and that their adrenal dysfunction could be corrected.

2) In the cases diagnosed as amenorrhea Grade-I, Grade-II or anovulatory cycles, a course of sequential methods yielded the following results in the urinary 17-OHCS levels.

i) The urinary 17-OHCS levels in the amenorrhea Grade-I tend to be higher than those of the non-treated.

ii) Almost no change of the urinary 17-OHCS levels were seen in the amenorrhea

Grade-II during this treatment, and rather a slight decrease was present in some cases.

iii) An observation was attempted with special reference to the relationship between the urinary 17-OHCS levels just after a therapeutic course and the result in induction of ovulation after three courses of this treatment.

It was found that, in the induced ovulation, successful cases, the urinary 17-OHCS levels were increased whereas unchanged in the unsuccessful cases.

Therefore some presumptive diagnosis for ovulation induction in the patients receiving the sequential therapy might be indicated by the determination of the urinary 17-OHCS levels just after the first course.

---