

手術侵襲時及び副腎皮質ステロイド投与時の尿中 Gonadotropin 総値に及ぼす影響

金沢大学医学部産科婦人科学講座(主任 赤須文男教授)

酒 井 良 一 郎

(昭和43年9月21日受付)

近時, adrenocorticotropin (ACTH と略す) gonadotropin (以下Gと略す), 下垂体後葉ホルモンなど下垂体ホルモンの精製純化, 強力な副腎皮質ステロイドの合成成功, また尿中各種ホルモン測定法の改良進展などに伴って, 間脳, 下垂体系に関する研究は著しい発展を示しているが, 未だ, 未明の分野も少なくない. Gに関する研究も進歩をみせ, Gの中のFSH(卵胞成熟ホルモン)とLH(排卵ホルモン)との分離定量も可能となり, 各種Gの分泌動態やその調節機序に関しても著しい発展をみせている.

他面, stress と間脳, 下垂体, 副腎系の関係については, Selye¹⁾, 赤須²⁾の研究を始めとして, 内外に多数の研究がある. 著者は, 下垂体機能のうち, Gの手術侵襲下における動態, 更に, 副腎皮質ステロイド投与時における尿中Gの観察を試みた. これは手術侵襲と副腎皮質ステロイド投与とは一連の深い関係があるからである.

また, 下垂体前葉からのGの分泌は更に上位の間脳, 殊に, 視床下部の支配調節をうけ, また, 標的臓器である卵巣や睪丸から分泌される性ステロイドホルモンにより逆に調節されているので, 各種ホルモン投与により影響をうけることは当然に考えられるところである.

下垂体の機能状態の一端を知るのに, 尿中Gの測定があり, 従来から, これに関して, 各種の方法が行なわれているが, 大別して, 生物学的方法と化学的方法がある. 両者の優劣には, 種々, 論議のあるところであるが, 近時は前者が高く評価されている. また, 先に述べた如く, FSH と LH の分離定量が可能となって来ているが, これらを分離せず, いわゆるGの総値を検することも意義が大きく, 本研究においては, 各種影響下における total G の変動をみたのである.

著者は生物学的方法により, 1. 手術侵襲によるG値の変動, 2. 術後に cortisol, dehydroepiandrosterone (以下DHAと略す)あるいは, DHA + cortisolなどを投与したときの尿中G値の変動, 3. 正常婦人に, 合成あるいは天然副腎皮質ステロイドを投与したときにおけるG値の変動等, 一連の実験を試み, 婦人の下垂体機能に及ぼす影響について, 2, 3の知見を得たので以下これを記述する.

実験材料及び実験方法

I. 実験材料

実験材料としては, 当科に入院し手術をうけた婦人あるいは健康成熟非妊婦人(月経周期の中で分泌期及び増殖期)に次述のような各種ステロイドを投与して, 投与前, 投与中, 後の24時間尿のそれぞれの全尿あるいは正確にとった部分尿について尿中Gを測定した.

使用ステロイドとしては,

1. cortisol
2. dehydroepiandrosterone
3. cortisol + dehydroepiandrosterone
4. paramethasone acetate (paramesone)
5. cortisone

等である.

II. 尿中G抽出及び測定法

前報³⁾の如く, Bradburyら⁴⁾, Lorainら⁵⁾, 及びAlbertら⁶⁾により確立され, 梶原⁷⁾, 藤井⁸⁾, 松島⁹⁾, 西川ら¹⁰⁾により追試改良せられた kaolin 吸着法があり, 著者は教室の矢吹¹¹⁾に準じて, これを実施したが詳細は既報³⁾したので省略する.

Variation of Urinary Total Gonadotropin Levels of Female Subjects, with Special Reference to the Influence of the Operation and the Administration of some Corticosteroids. Ryoichiro Sakai, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

表1 手術後における尿中G値

症例 番号 No.	患 者 氏 名	年 令	病 名 手 術	尿 中 G 排 泄 値 (M. u. u.)										
				術 前	術 後 日 数									
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	吉 〇	35	卵巣腫除	16<<32	<<8<<8	-	8<<16	-	-	8<<16	-	-	16<<32	
2	堀 〇	52	子宮筋腫	16<<32	<<8<<8	-	16<<32	-	-	16<<32	-	-	16<<32	
3	〇 中	44	子宮筋腫	12<<24	<<12<<12	-	24<<48	-	-	24<<48	-	-	24<<48	
4	抽 〇	60	子宮筋腫	16<<32	<<8<<8	-	<<8	-	-	8<<16	-	-	32<<64	
5	〇 木	54	子宮筋腫	32<<64	<<8<<8	-	<<8	-	-	8<<16	-	-	32<<64	

図1 手術後における尿中G値

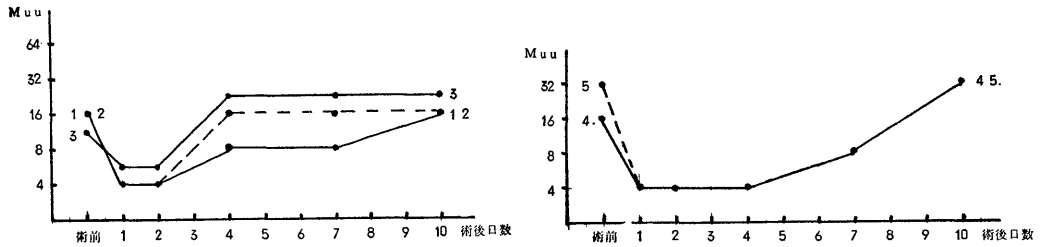
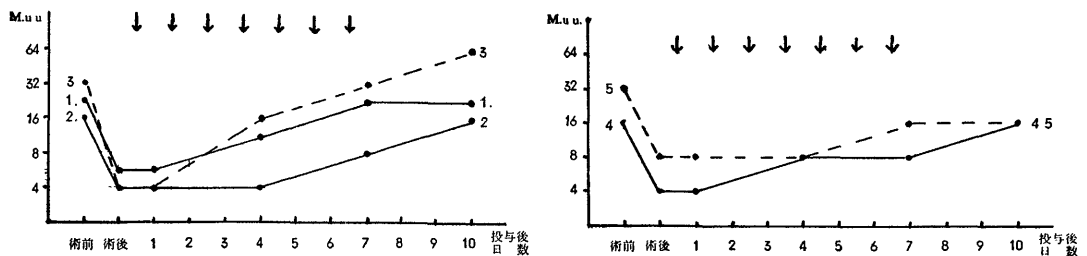


表2 手術後 cortisol 1日 4mg 7日間連用投与群の尿中G値

症例 番号 No.	患 者 氏 名	年 令	病 名 手 術	尿 中 G 排 泄 値 (M. u. u.)											
				投与前		投 与 後 日 数									
				術前	術後	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	中 〇	58	子宮筋腫	24<<48	12<<12<<	-	-	12<<24	-	-	24<<48	-	-	24<<48	
2	太 〇	42	子宮筋腫	16<<32	8<<8<<	-	-	8<<16	-	-	8<<16	-	-	16<<32	
3	〇 西	50	子宮筋腫	32<<64	8<<8<<	-	-	16<<32	-	-	32<<64	-	-	64<<128	
4	田 〇	46	子宮筋腫	16<<32	8<<8<<	-	-	8<<16	-	-	8<<16	-	-	16<<32	
5	鳥 〇	53	子宮筋腫	32<<64	8<<16	8<<16	-	-	8<<16	-	-	16<<32	-	16<<32	

図2 手術後 cortisol 1日 4mg 7日間連用投与群の尿中G値



実験成績

I. 手術後における尿中G値の消長

術中および術後、比較的順調に経過したものを対照とし、むしろ上述したステロイド使用はさけた。実験成績は表1、図1の如く術直後において、尿中G値の一過性の低下を認めた。そして、No. 1においては術後4日目よりG値の上昇傾向を認め、10日目において旧値に復した。No. 2においては、第4日目に旧値に復し、No. 3においては、第4日目には術前値より大なる値を示し、No. 4においては、術後7日目に上昇傾向を示し、10日目に術前値に比し高値である。No. 5においては、7日目より上昇傾向があり10日目に旧値に復している。要するに手術侵襲により尿中G値は、全例において一過性に低値を示しほぼ10日目で旧値に復した。

II. 手術後 cortisol 1日 4mg 7日間連用投与群の尿中G値

手術後 cortisol 1日 4mg 7日間投与して尿中G値を測定した。実験成績は、表2、図2の如くで、全例において、G値の下降をみたが、No. 1においては、術後4日目に上昇傾向を示し、第7日目で旧値に

復した。No. 2においては、10日目で旧値に復し、No. 3においては4日目に上昇傾向を示し、10日目は術前値より高値を示した。No. 4においては、4日目より上昇傾向を示し10日目に旧前に復し、No. 5においては、7日目で上昇傾向を示し術前値より低い値を示した。要するに、cortisol 1日 4mg 7日間という少量投与ではG値には影響は殆んどみられなかった。

III. 手術後 DHA 1日 20mg 7日間連用投与群の尿中G値

手術後 DHA 1日 20mg 7日間投与により尿中G値は、表3、図3の如くで、No. 1においては、術後、僅かに減少傾向を示したが、投与中及び後においても術前値に比し僅微の差であった。No. 2においては、投与後5日目で術前値よりかなり高くなり投与後においては、更に上昇傾向を示した。No. 3においては、投与後5日目までは減少を示したが、投与後においては術前値に比しかなり高い値を示している。No. 4においては、投与後5日目に旧値に復し投与後においては、術前値より僅かに高値を示している。No. 5においては、投与後5日目で上昇傾向を示し、投与後においては術前値より高い値を示している。要する

表3 手術後 DHA 1日 20mg 7日間連用投与群の尿中G値

症例 番号 No.	患 者 氏 名	年 令	病 名 手 術	尿 中 G 排 泄 値 (M. u. u.)											
				投与前		投 与 後 日 数									
				術前	術後	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	長 ○	32	卵 巢 囊 腫 摘 除	8<<16	<<8<<8	8	-	<<8	-	<<8	-	-	-	-	<<12
2	○ 西	45	卵 管 炎 摘 除	8<<16	<<8<<8	8	-	<<8	-	32<<64	-	-	-	-	12<<256
3	鷺 ○	45	子 宮 筋 腫 摘 除 腔 上 部 切 断	12<<24	<<12<<12	-	<<12	-	<<12	-	-	-	-	-	96<<192
4	○ 上	26	卵 巢 囊 腫 摘 除	8<<16	<<8<<8	-	<<8	-	8<<16	-	-	-	-	-	16<<32
5	吉 ○	58	子 宮 筋 腫 全 摘	32<<64	<<8<<8	-	16<<32	-	16<<32	-	-	-	-	-	64<<128

図3 手術後 DHA 1日 20mg 7日間連用投与後の尿中G値

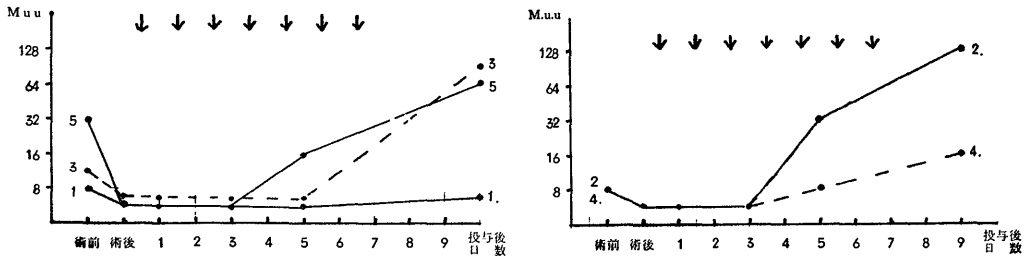


表4 手術後1日 DHA 20mg + cortisol 4mg 7日間連用投与群の尿中G値

症例 番号 No.	患 者 氏 名	年 令	病 名 手 術	尿 中 G 排 泄 値 (M. u. u.)										
				投与前		投 与 後 日 数								
				術前	術後	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	板 ○	62	子宮癌 広汎全摘	32<<64	12<<24	12<<24	—	—	16<<32	—	16<<32	—	—	96<<192
2	○ □	32	子宮附属器炎除摘	<<8	<<8	<<8	—	—	<<8	—	8<<16	—	—	8<<16
3	大 ○	56	子宮癌 広汎全摘	48<<96	<<12	<<12	—	—	<<12	—	12<<24	—	—	96<<192
4	○ 田	51	子宮癌 広汎全摘	96<<192	<<12	<<12	—	—	48<<96	—	48<<96	—	—	48<<96
5	皆 ○	57	子宮癌 広汎全摘	48<<96	24<<48	24<<48	—	—	24<<48	—	96<<192	—	—	96<<192

図4 手術後1日 DHA 20mg+cortisol 14mg 7日間連用投与群の尿中G値

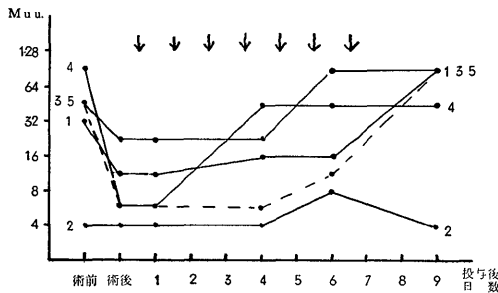


表5 正常婦人に paramesone 1日 4mg 5日間連用投与群の尿中G値

症例 番号 No.	氏 名	年 令	尿中G排泄値 (M. u. u.)		
			投与前	投与中 (3日目)	投与後
1	山 ○	25	<<8	<<8	8<<16
2	○ 野	22	<<6	<<6	<<6
3	寺 ○	27	<<6	<<6	6<<12

表6 正常婦人に cortisone 1日 100mg 5日間連用投与群の尿中G値

症例 番号 No.	氏 名	年 令	尿中G排泄値 (M. u. u.)		
			投与前	投与中 (3日目)	投与中
1	○ 西	20	<<6	<<6	<<6
2	玉 ○	26	6<<12	12<<24	12<<24
3	今 ○	28	16<<32	16<<32	32<<64

に、術後に DHA 1日 20mg 7日間投与では、術後対照群に比し尿中G値の上昇傾向を示す日数が遅延し、DHA による下垂体への抑制傾向が窺えた。また術前値に比し投与後では、かなり高い値を示している。

IV. 手術後 DHA 20mg + cortisol 4mg. 7日間連用投与群の尿中G値

手術後 DHA 20mg + cortisol 4mg を7日間連続投与したときの尿中G値は、表4、図4の如くで、No. 1においては、術後G値の減少は、投与後、4日目に増加傾向を示し、投与後においては、術前値より高値を示している。No. 2においては、術前値も8m.u. u. 以下で、投与中一時的に僅かに上昇を示したが、投与後においては、術前値に復し変化を認めなかった。No. 3においては、投与後6日目に上昇傾向を示し、投与後では術前値より高値を示した。No. 4及び5においては、投与後4日目で上昇傾向を示し、No. 4は投与後でも術前値より低値を示し、No. 5においては高値を示した。要するに、DHA にcortisol を加えることにより尿中G値は DHA 単独投与に比し早く上昇傾向を示すようであった。

V. 正常婦人に paramethasone acetate (paramesone) 1日 4mg 5日間連続投与群の尿中G値

正常婦人に、paramesone 1日 4mg 宛5日間投与して尿中G値を測定した。測定成績は、表5の如くで、No. 1及び3において、投与中、投与後において、僅かであるが上昇傾向を示したが、No. 2においては変化を認めなかった。

VI. 正常婦人に cortisone 1日 100mg 5日間連続投与群の尿中G値

正常婦人に、cortisone 1日 100mg 5日間投与し

て、投与前、投与後3日目、投与後の尿中G値を測定した。測定成績は、表6の如くで、No. 1で変化なく、No. 2及び3においては、尿中G値の僅かながら上昇傾向がみられた。

考 察

既報³⁾の如くGの検定方法には、生物学的、化学的方法があり、早くより生物学的方法が行なわれて来たが種々欠点などのために、1952年 Crooke ら¹²⁾により化学的方法が行なわれて来たが、この方法にも種々欠点があり、再び改良された生物学的方法が採用されて来ている。近時、既述したようにFSHとLHとの分離定量法が開発され、その成果の発表がみられるが、なおいくつかの問題点もある。FSHについては、Steelman-Pohley¹³⁾法がその実用性と精度とが秀れていることから一般に実施されており、LHについては、Parlow¹⁴⁾により考案されたラットの卵巢アスコルビン酸減少法が、感度、精度、特異性の点ですぐれていることから応用されている。本邦においては、五十嵐¹⁵⁾の研究がその発端をなしているけれども前葉の性腺刺激ホルモン分泌状態の総体を把握する方法としてGの総値を測定することも価値があり、今、なお実施されている。

著者は、手術侵襲例、及び、そのさい各種ステロイド投与例についてGの変動を観察した。

さて生体に侵襲要素が加わったときは、内分泌系に著しい変動が起ることは周知の事実である。侵襲時のGの変動に関して、諸家の報告をみると、Glendening ら¹⁶⁾は、火傷後における尿中Gの増加を、Sohval ら¹⁷⁾は、cortisoneあるいはACTH療法をうけた患者の尿中Gの上昇を報告し、更に、Sohval ら¹⁸⁾が1952年、外科的侵襲をうけた患者において、G活性の上昇を報告し、McCullagh ら¹⁹⁾はCushing's syndrome患者における尿中Gの上昇を、Nyiri ら²⁰⁾は、手術的侵襲患者における尿中Gの上昇を、また、明石ら²¹⁾、高野²²⁾は、婦人科手術と尿中Gとの関連において、化学的測定値のGA値と生物学的測定値は平行し、性成熟婦人においては、侵襲の大小と尿中G値との間に関連性があるとし、何れも、一過性のG値の上昇を報告している。一方、玉岡²³⁾は、生物学的測定により、術後、有経、閉経例を問わず一過性の尿中Gの減少を報告し、ACTHの過剰分泌のために、脳下垂体内にSelye¹⁾のいう、いわゆるshift現象が起り、G排泄が抑制され、尿中Gの減少を来たしたものであろうとしている。

また、五十嵐¹⁵⁾は、成熟メスラットに対する寒冷

刺激の結果、ACTH分泌亢進と同時にLH放出抑制を立証し、cold stressに関する限り、Selye¹⁾のいうshift説の成立することを立証している。以上の如く侵襲時において、Gの分泌亢進、あるいは抑制と甲論乙駁があるが、著者の成績によれば、十分な例数ではないが、一過性に、全例に手術後尿中Gの減少を示し、術後、4ないし7日間に上昇傾向を示し、ほぼ10日目に術前値に復している。これは、生体に、stressの加わった場合など、ACTHの分泌が増加すると他のGや成長ホルモンなどの分泌が低下するという、いわゆる“shift” in pituitary hormone formation¹⁾(下垂体性ホルモン生成の移動)の現象と考えてよいと思う。

而して、手術後、急激に減少したGが、次第に上昇を示すのは、stressのために下垂体よりのACTH分泌が亢進した結果、副腎皮質機能は亢進しactiveな生体防衛機構の発現のため、人為的な去勢状態を招来しGの分泌減少、性ホルモン分泌の減退が起り、この性ホルモンの減少は、次にfeedbackによってGの上昇を誘発すると推量される。次に、手術後に、Cortisol投与の例をみると、外因性の副腎皮質ステロイドホルモン投与は、下垂体性のACTH分泌を抑制しGの分泌を高めるとするWilkins ら²⁴⁾の発表以来、Smith²⁵⁾、Maddock ら²⁶⁾、Segaloff ら²⁷⁾、五十嵐ら²⁸⁾により尿中総G値の上昇を報告したものが多し。著者の成績においては、投与量が過少であったためでもあってか著変をみないが、5例中3例においてG値の上昇傾向を認め、1例は7日目、1例は10日目にして上昇傾向を示し、術後の対照例に比し著しい変化を認めなかった。

次に、副腎androgenの主要成分であるDHAに関して、当教室西田の研究^{29)~32)}があり、DHAを、幼若ラットに単独投与による卵巢重量の減少は、DHA、cortisolの混合投与により消失するとし、DHAの卵巢重量の減少は、下垂体性Gの生成分泌抑制であろうと推定しているが、前報³⁾において、安定状態の婦人にDHA並びに、DHA、cortisol混合投与の尿中Gの変動をみたが、本実験においては、手術後の不安定な状態の婦人のDHA投与により、5例中4例に5日目以後に上昇傾向がみられ、うち1例においては、術前G値が低値のためか変動を示さなかったが、DHA投与により僅微であるがG値の抑制傾向がみられ、投与後、著明に上昇しているのは、はねかえり現象とみてよいであろう。

次に、DHAにcortisol混合投与例をみると、G値の上昇傾向は、5例中3例において、4日目に上昇

傾向を示し、6日目においては全例に上昇傾向を示し、混合投与が生体に有意に作用したといえよう。次に、正常婦人に、合成、天然両副腎皮質ステロイド投与して結果をみると、少数例ではあるが、上昇傾向をみるに止まり、両ホルモンによる差は見出せなかった。

以上を総括結論すると、

1. 手術時侵襲においては、G値は全例において一過性の減少を示し、漸次上昇を示した。

2. 手術後 cortisol 投与においては、投与量の少量のためもあつてか対照例に比し著変を認めなかった。

3. 手術後 DHA 投与により僅微ではあるが下垂体の抑制傾向がみられ、その後には著しい上昇値を示した。

4. 手術後、DHA, cortisol 混合投与により DHA による抑制傾向が改善された。

5. 正常婦人に、合成副腎皮質ステロイドホルモンである paramesone, 天然ホルモンの cortisone 投与により僅かであるがG値の上昇傾向がみられた。

拙筆に当り御指導、御校閲を戴いた赤須教授に深く謝意を表すと共に、御助言、御支援下さつた西田助教授をはじめ教室員各位に感謝します。

文 献

- 1) Selye, H. : Textbook of Endocrinology, 2nd ed., P. 266, P. 837, Montreal, Canada, Acta Endocrinologica Inc. (1950).
- 2) 赤須文男 : 日産婦誌, 7, 655 (1955).
- 3) 酒井良一郎 : 十全医会誌, 71, 517 (1965).
- 4) Bradbury, J. T., Brown, E. S., & Brown, W. E. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 71, 228 (1949).
- 5) Lorain, J. A., & Brown, J. B. : J. Clin. Endocr., 16, 1180 (1956).
- 6) Albert, A., Kelly, S., Silver, L., & Kobi, J. : J. Clin. Endocr., 18, 600 (1958).
- 7) 梶原和人 : 産婦臨床検査法, 第1版, 476頁, 東京, 医歯薬出版, 1958.
- 8) 藤井久四郎 : 日内分泌会誌, 37, 604 (1961).
- 9) 松島早苗 : ホルモンと臨, 8, 794 (1960).
- 10) 西川光夫・尾形 稔・会田正道 : 日内分泌会誌, 37, 594 (1961).
- 11) 矢吹俊彦 : 日産婦誌, 12, 1811 (1960).
- 12) Croke, A. C., Butt, W. R., Ingram, J. D., & Romanchuck, L. E. : Lancet, 1, 379 (1952).
- 13) Steelman, S. L., & Pohley, F. M. : Endocrinology., 53, 604 (1953).
- 14) Parlow, A. F. : Fed proc, 17, 402 (1958).
- 15) 五十嵐正雄 : 第19回日産婦総会宿題報告要旨, (1967).
- 16) Glendening, M. B., Winter, H. A. & Abbott, W. E. : Endocrinology., 35, 220 (1954).
- 17) Sohval, A. R., & Soffer, L. J. : J. Clin. Endocr., 11, 677 (1951).
- 18) Sohval, A. R., Weiner, I & Soffer, L. J. : J. Clin. Endocr., 8, 1053 (1952).
- 19) McCullagh, E. P., & Cuyler, W. R. : Endocrinology., 21, 8 (1937).
- 20) I. Nyiri, L. Lampé, u B. Zsolnai. : Zbl. Gynäk., 31, 1210 (1957).
- 21) 明石勝英・篠原 護・高野純一・道免聚二・菊地和男 : 日産婦誌, 17, 1159 (1963).
- 22) 高野純一 : 日産婦誌, 17, 45 (1965).
- 23) 玉岡尚士 : 日内分泌会誌, 42, 125 (1966).
- 24) Wilkins, L., Lewis, R., & Klein, R. : J. clin. Endocr., 11, 1 (1951).
- 25) Smith, R. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 74, 308 (1950).
- 26) Maddock, W., John, D. & Nelson, W., : J. Laborat. Clin. Med., 41, 608 (1953).
- 27) Segaloff, A., & Carabasi, R., : Cancer, 71, 331 (1954).
- 28) 五十嵐正雄・佐藤 昭 : 日産婦誌, 12, 171 (1960).
- 29) 西田悦郎 : 日産婦誌, 15, 1151 (1963).
- 30) 西田悦郎 : 日産婦誌, 18, 285 (1966).
- 31) 西田悦郎 : 日産婦誌, 18, 383 (1966).
- 32) 西田悦郎 : 日産婦誌, 18, 1275 (1966).

Abstract

It is generally admitted that the vigorous activity of the endocrine system is involved in the complicated and well-organized stress conditions of the living organisms. Most investigations on this subject, however, have been carried out to explore the dynamic behaviour of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). The present investigation was undertaken to observe the urinary output of gonadotrophic hormone (hereafter called G for brevity). G was estimated by measuring uterine the weight of a young female mouse which was treated with G prepared by the kaolin-adsorption method. This biological assay was found to be highly reliable. The assay was conducted on the patients under stress from gynecologic operations, on the patients provided with corticosteroids (cortisol and/or dehydroepiandrosterone) after operation, and on the normal female subjects supplied with synthetic or natural corticosteroids. Thus, the pituitary functions under the influences of various stress situations were observed in relation to G levels. The results Obtained were as follows :

1. During stress from the operative procedure, G transiently decreased in all cases, then gradually increased.
 2. Post-operative administration of cortisol showed no appreciable change in G level when compared it with the group with no administration of cortisol.
 3. Post-operative administration of dehydroepiandrosterone appeared to slightly lower G level in the initial stage, thereafter G remarkably increased.
 4. Post-operative administration of dehydroepiandrosterone with cortisol was effective to protect the initial depression of G level mentioned above.
 5. Normal female subjects who had paramethasone (synthetic corticosteroid) or cortisone (natural corticosteroid) administered showed to slightly elevate G level.
-