

副腎皮質系ホルモン投与の女子尿中 17-Ketosteroids 分画値に及ぼす影響

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)

近 江 外 喜 雄

(昭和40年1月9日受付)

尿中中性 17-Ketosteroids (以下尿中 17-KS と略す) は C17 位に CO 基を有する多数の Steroids の総称であり、女子では主として副腎及び一部卵巣から分泌される Androgens あるいは Corticosteroids の代謝産物よりなるとされている。

さて、これら各種ステロイドを Chromatography によりそれぞれ分離測定することは、副腎あるいは性腺機能の検査法として、あるいはステロイドの代謝の研究に、また諸種内分泌性疾患や特殊な副腎性器症候群、Cushing 症候群などの診断に極めて有用である。

1931年 Butenandt¹⁾ が男性尿より Androsterone を分離したのをはじめ、以後多数の steroids が発見単離された。即ち、Callow & Callow²⁾ は Androsterone, Dehydroepiandrosterone, Etiocholanolone を分離し、Dobriner ら³⁾ は42種類の steroids を分離し、Robinson & Goulden⁴⁾ は更にこれに追加している。

一方、Dingemans ら⁵⁾⁶⁾ は Alumina を用いて Ethanol-Benzene の elution program で、24時間尿中 17-KS を Zimmermann 反応により8分画に分離測定し、また各種 17-KS 純結晶と比較同定した。

尿中 17-KS は遊離型が少量で、大部分が sulfates あるいは glucuronides として排泄され、従来よりこれら結合型を解くために強酸による酸加熱水解が行なわれて来た。しかしこの酸加熱水解法では、操作途上で Steroid 構造の破壊、人工産物の生成などの欠点があり、特に分画像への影響が大きかった。

1952年 Dingemans ら⁶⁾ は塩酸加熱水解で dehydration の結果 dehydroepiandrosterone (以下 DHA と略す) → $4^{\beta,15}$ -androstadiene-17-one, androsterone → 4^{β} -androstene-17-one, 11-hydroxy-androsterone → 4^{β} -androstene-3 α -ol-17-one, 11-hydroxy-etiocho-

lanolone → 4^{β} -etiocholane-3 α -ol-17-one などの人工産物が生成するため、水解操作は可及低温で短時間のうちに行なわねばならず、Benzene による同時抽出がある程度これらの条件を満足させるものと述べた。その後次第に改良された水解法が報ぜられて来たが、1958年 Burstein & Lieberman⁷⁾ は Dehydroepiandrosterone sulfate を用い、Solvent として Ether 及び Ethyl acetate を使用して Solvolysis を行ない 100% の水解率をえ、DHA の破壊、人工産物の生成はみとめられず、しかもこの方法は尿中あるいは血中の 17-KS 抱合型にも応用できると発表した。またこの反応機序について organic phase における ion 作用⁸⁾を推測している。

以来、この Solvolysis が steroid conjugates の水解に応用され、Solvolysis を組合わせた段階的水解法 step hydrolysis が試みられるようになった。本邦では神戸川⁹⁾ が詳細な基礎実験を行ない、Solvolysis と hot acidolysis の two step hydrolysis により満足すべき成績をえている。即ち、dehydroepiandrosterone sulfate を用いた酸室温水解で DHA の回収量は 74.4% であり人工産物生成は 5.8~12.0% で、DHA の酸加熱時に人工産物が 39.7% も生成されたのに比較すると極めて少なく、酸室温水解は Chromatography で β 分画 (DHA) を重要視するには欠くべからざる方法であると述べている。

教室の松田¹⁰⁾ は、同一人の同一尿を用いて、従来の hot acid hydrolysis と Solvolysis を応用した two step hydrolysis を同時に行ない比較検討を試みている。それによると、hot acid hydrolysis に比較して two step hydrolysis では 1) 主に DHA を含む III 分画の増加を、2) DHA の人工産物である I 分画の減少傾向を、3) IV, V 分画の比較的減少に伴う VI, VII 分画の比較的増加をみとめており、以上より、two

Effects of the Administration of ACTH and Adrenocorticosteroids on the Urinary 17-Ketosteroid Fractions Levels in Women. **Tokio Ohmi**, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

step hydrolysis により DHA の破壊ないし人工産物形成は防止され、11-hydroxy-17-KS よりの 4⁹-derivatives 形成もある程度防止されたのではないかと考えている。

さて、当教室では女子における Androgen あるいは 17-KS について 特別の関心を抱き従来から研究を続行しているが、我が領域で尿中 17-KS を測定した報告は少なくないが尿中 17-KS の分画を測定した報告ははなはだ少なく、しかも性腺と副腎皮質とは特に密接な関係があると考えられているので、この点に留意して以下の実験を行なった。

実験方法

著者は我が領域における2, 3の問題点を解明するため神戸川法⁹に準じて two step hydrolysis を行ない尿中 17-KS 分画を測定したが、この測定法について既に発表した¹¹⁾のでここでは簡単に触れたい。

(1) 使用した溶媒及び試薬

和光純薬の製品を使用した。

(i) ether : 特級。

(ii) H₂SO₄ : 特級硫酸。

(iii) ホルマリン : 局方品を5倍に稀釈して使用した。

(iv) 洗滌用 NaOH : 一級水酸化ナトリウム40g. を蒸留水に溶かして 1*l*. とする。

(v) 脱水用 Na₂SO₄ : 一級硫酸ナトリウム。

(vi) 1% m-dinitrobenzene ethanol 溶液 : 特級 m-dinitrobenzene 1.0g. を特級 ethanol に溶かし 100ml. とする。

(vii) 8N-KOH : 特級水酸化カリウム 50g. を蒸留水 100ml. に溶かす。

(viii) 稀釈用 70% ethanol 液 : 一級エタノールを使用。

(ix) DHA 標準液 : DHA 10.0mg. を特級 ethanol に溶かし 100μg./ml. とする。

(x) クロマト用 benzene 及び ethanol : とともに特級。

(xi) アルミナ : 5%の水分を含有する Wolem の酸化中性アルミナを使用した。Brockmann の活性度検定¹²⁾でⅡ~Ⅲの中間に位する。

(2) 加水分解及び抽出

加水分解は表 I に示す two step hydrolysis で行なった。24時間尿につき、総 17-KS 値の約 700μg. 相当量尿に5倍稀釈ホルマリン 2 vol. %, 50% H₂SO₄ 10 vol. % 及び ether を加え、20°C. 以上の室温で6日間 incubate し1日2回強く振盪する。incubate

終了後 ether で2回抽出する。残尿に濃硫酸を 5 vol. % 加え 100°C. 15分間加熱し氷水で冷却後 ether で2回抽出する。次いで、ether 抽出液を 4% NaOH で2回、更に蒸留水で中性となるまで洗滌する。硫酸ナトリウムで脱水し、ether を還流冷却しつつ蒸溜し粗抽出物を得る。ホルマリンは尿干渉色素除去の目的で添加した。

(3) Chromatography

表 II に示す elution system で行なった。Wolem 社製酸化中性のアルミナに5%の水分を含有させて活性度Ⅱ-5に調製し、その 2.1g. を内径 5mm. のクロマト管に軽い衝撃を加えつつ充填する。benzene 10 ml. で prewash し、次いで試料を benzene 5 ml. で加温しつつ溶解し、一旦冷却後アルミナの上に静かに重畳し吸着させ、続いて溶出展開する。以下、各々 5ml. 宛計50本の試験管に automatic fraction collector で採取した。乾燥空気圧 150mmHg を加圧す

表 I Two step hydrolysis

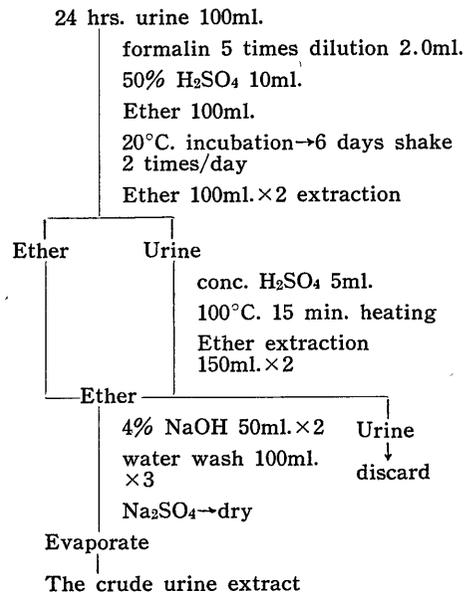


表 II Chromatographic elution system

Elution liquid	Volume
benzene	5ml. × 3
0.07% ethanol, benzene	5ml. × 16
0.1% ethanol, benzene	5ml. × 12
0.35% ethanol, benzene	5ml. × 12
1% ethanol, benzene	5ml. × 5
ethanol	5ml. × 2

ることにより約3時間で Chromatography は完了する。予備実験として、DHA, Androsterone, Etiocholanolone の各標準結晶で plot される位置を決め、次いで各標準結晶を 100 μ g. 宛混合し、表 II で示した elution system で Chromatography を行ない、それは各々 102.3%, 90.2%, 105.1% の回収率であり(図 I 参照), 完全に tailing のないことを確認して実験を開始した。なお 11-oxygenated-17-KS の標準結晶が入手できなかったため Cortisone 投与により確認した。以上の予備実験から、各分画はそれぞれ Dingemans⁵⁾ら, Pond¹³⁾¹⁴⁾の成績よりして、表 III に示すものに該当するものと考えられる。

(4) 比色定量

比色定量は 1% m-dinitrobenzene 0.4 ml. を加えて 25°C. 30 min incubate した後 70% ethanol 4 ml. で希釈し、日立製の分光光度計で 460 m μ ., 520 m μ ., 580 m μ . の波長で吸光度 optical density (OD と略す) を求め Allen の補正式 OD 520m μ . -1/2 (OD 460 m μ . + OD 580 m μ .) を適用した。標準 DHA を同時に発色し比例式で算出した。

図 I Chromatogram of standard 17-ketosteroid crystalline.

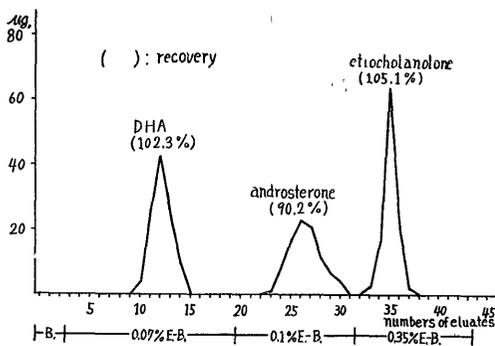


表 III

Numbers of eluates	Eluated 17-KS
1-3	(I) artifacts
4-9	(II) i-androstane-6-ol-17-one
10-19	(III) DHA, epiandrosterone
20-31	(IV) androsterone
32-37	(V) etiocholanolone
38-43	(VI) 11-hydroxyandrosterone
44-48	(VII) 11-hydroxyetiocholanolone
49-50	(VIII) unidentified 17-KS

()は分画番号を示す。

実験成績

(1) 健康成熟婦人の尿中 17-KS 分画値

健康成熟婦人の卵胞期における 12例で 17-KS の総値の平均値±標準誤差は 5.77±0.553 mg./24 hrs. で範囲は (2.32~8.69) であり、各分画値(以下 24hrs. を略す)及び各分画比(総値中の%)のそれは次の通りである。なお、()内は範囲を示す。

- I 分画, 0.04±0.007mg. (0~0.09)
0.7±0.12% (0~1.4)
- II 分画, 0.03±0.004mg. (0.01~0.06)
0.5±0.04% (0.2~0.8)
- III 分画, 0.65±0.119mg. (0.27~1.66)
10.8±1.11% (7.3~19.1)
- IV 分画, 1.33±0.156mg. (0.63~2.27)
23.8±2.01% (11.5~35.9)
- V 分画, 1.54±0.186mg. (0.39~2.63)
25.9±1.18% (16.6~30.9)
- VI 分画, 0.16±0.019mg. (0.10~0.29)
3.0±0.28% (1.3~4.7)
- VII 分画, 1.60±0.185mg. (0.72~2.95)
25.5±2.16% (18.8~40.4)
- VIII 分画, 0.41±0.037mg. (0.16~0.91)
7.2±0.82% (2.5~12.3)
- III+VI+VII, 2.41±0.253mg. (1.15~3.58)
41.9±1.64% (34.5~49.9)
- IV+V, 2.88±0.308mg. (1.02~4.90)
49.7±1.72% (38.0~57.8)

(2) ACTH 投与の去勢婦人尿中 17-KS 分画値に及ぼす影響

実験材料として、当科に入院した患者で、子宮筋腫あるいは頸癌初期などの診断で手術的に卵巣を完全に剔除し、しかも剔除後手術侵襲から回復し比較的安定した状態にある婦人を選んで対象(去勢婦人)とした。

(i) 去勢婦人の尿中 17-KS 分画値

去勢婦人 4例について、17-KS の総値の平均値±標準誤差は 1.60±0.108 mg./24 hrs. で範囲は (1.47~1.91) であり、その主な分画値(以下 24hrs. を略す)及び分画比(総値中の%)は次の通りである。なお、()内は範囲を示す(表 IV 及び図 II 参照)。

- III 分画, 0.17±0.017mg. (0.14~0.22)
10.5±0.45% (9.2~11.3)
- IV 分画, 0.39±0.038mg. (0.31~0.51)
24.2±1.59% (20.4~27.2)
- V 分画, 0.38±0.091mg. (0.25~0.64)

23.2±4.11% (16.5~33.3)

VI 分画, 0.16±0.042mg. (0.08~0.24)
10.5±3.00% (4.2~15.9)

VII 分画, 0.33±0.012mg. (0.30~0.35)
20.6±1.73% (16.2~24.1)

III+VI+VII, 0.66±0.035mg. (0.59~0.74)
41.6±3.80% (31.7~49.1)

IV + V, 0.78±0.129mg. (0.56~1.15)
47.5±4.83% (37.0~59.8)

これを前項の健康成熟婦人の値と比較すると, 17-KS の総値は明らかに有意差をもつて低下しており, 各分画値も減少しているが, 分画比では去勢婦人でVI

分画がやや高値を示すほかはほぼ同傾向の pattern を示した. なお, IV+V/III+VI+VII比は去勢婦人でもほぼ同じ値を示し, 性腺系及び副腎系ともに低下していた. V/IV 比には一定傾向がみとめられなかった.

(ii) ACTH 投与による変化 (表V参照)

ACTH の投与の仕方には種々あるが広く行なわれている方式に従い, 著者は ACTH-Z 20i.u. 1回筋注によりその影響を観察した. ACTH 投与後 17-KS の総値の平均値±標準誤差は 3.47±0.596mg./24hrs. と著明に増加し(増加率+116.9%), 各分画値も著増したがその増加率は平均して, III分画が +111.8%, IV分画が +97.4%, V分画が +115.8%, VI分画が +

表IV ACTH 投与の去勢婦人尿中 17-KS 分画値に及ぼす影響
投与前 (対照) mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+VI+VII	IV+V	V/IV
1	T. M.	38	mg. %	0.04 2.8	0.03 1.7	0.16 10.7	0.31 20.4	0.25 16.6	0.24 15.9	0.34 22.5	0.12 9.3	1.50	0.74 49.1	0.56 37.0	0.8
2	K. A.	52	mg. %	0.03 2.0	0.02 1.2	0.16 10.6	0.41 27.2	0.25 16.5	0.23 15.4	0.30 19.7	0.11 7.4	1.52	0.69 45.7	0.66 43.7	0.6
3	H. N.	52	mg. %	0.03 1.8	0.03 1.8	0.14 9.2	0.34 22.8	0.39 26.8	0.10 6.6	0.35 24.1	0.10 7.0	1.47	0.59 39.9	0.73 49.6	1.1
4	K. H.	53	mg. %	0.02 1.2	0.02 1.0	0.22 11.3	0.51 26.5	0.64 33.3	0.08 4.2	0.31 16.2	0.12 6.4	1.91	0.61 31.7	1.15 59.8	1.3
			mg.	0.03 ± 0.004	0.03 ± 0.004	0.17 ± 0.017	0.39 ± 0.038	0.38 ± 0.091	0.16 ± 0.042	0.33 ± 0.012	0.11 ± 0.005	1.60 ± 0.108	0.66 ± 0.035	0.78 ± 0.129	
			%	2.0 ± 0.33	1.4 ± 0.19	10.5 ± 0.45	24.2 ± 1.59	23.2 ± 4.11	10.5 ± 3.00	20.6 ± 1.73	7.5 ± 1.98		41.6 ± 3.80	47.5 ± 4.83	
5	K. T.	42	mg. %	0.03 1.1	0.03 1.1	0.30 11.8	1.06 41.9	0.31 12.4	0.27 10.7	0.33 13.1	0.20 7.9	2.52	0.90 35.6	1.37 54.3	0.3

投与後 mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+VI+VII	IV+V	V/IV
1	T. M.	38	mg. %	0.05 1.8	0.04 1.6	0.32 11.5	0.43 15.5	0.40 14.6	0.37 13.6	0.98 35.8	0.15 5.6	2.74	1.67 60.9	0.83 30.1	0.9
2	K. A.	52	mg. %	0.07 1.3	0.06 1.2	0.60 11.9	1.19 23.4	1.10 21.7	0.53 10.4	1.22 24.0	0.31 6.1	5.07	2.35 46.3	2.29 45.1	0.9
3	H. N.	52	mg. %	0.05 1.3	0.04 1.0	0.25 6.8	0.79 21.6	1.05 28.6	0.23 6.4	1.01 27.6	0.24 6.6	3.66	1.49 40.8	1.84 50.2	1.3
4	K. H.	53	mg. %	0.03 1.1	0.02 1.0	0.26 10.8	0.68 28.5	0.71 29.6	0.13 5.4	0.48 20.0	0.09 3.6	2.40	0.87 36.2	1.39 58.1	1.0
			mg.	0.05 ± 0.008	0.04 ± 0.008	0.36 ± 0.082	0.77 ± 0.158	0.82 ± 0.163	0.32 ± 0.087	0.92 ± 0.156	0.20 ± 0.048	3.47 ± 0.596	1.60 ± 0.304	1.59 ± 0.312	
			%	1.4 ± 0.15	1.2 ± 0.14	10.3 ± 1.17	22.3 ± 2.67	23.6 ± 3.48	9.0 ± 1.88	26.9 ± 3.36	5.5 ± 0.57		46.1 ± 5.36	45.9 ± 5.89	
5	K. T.	42	mg. %	0.10 4.5	0.05 2.5	0.32 15.2	0.34 16.2	0.25 11.6	0.28 13.1	0.57 26.8	0.21 10.1	2.11	1.17 55.1	0.59 27.8	0.7

表V 去勢婦人に ACTH を投与した場合の増加 (あるいは減少) 率*

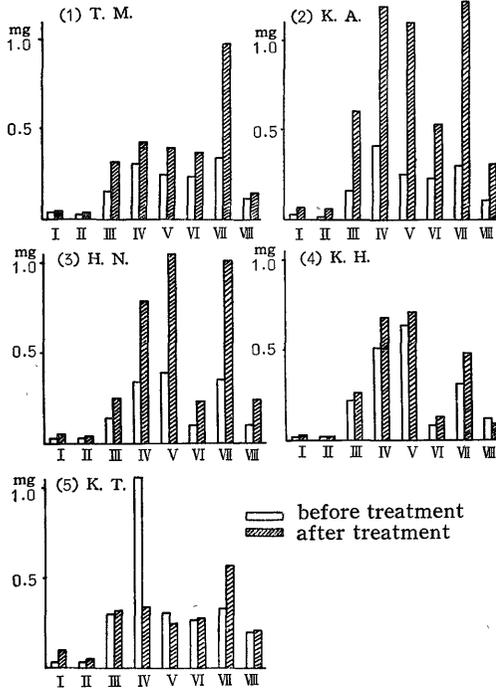
		III	IV	V	VI	VII	T	III+VI+VII	IV+V
ACTH 投与後	mg.	+111.8	+97.4	+115.8	+100.0	+178.8	+116.9	+142.4	+103.8
	%	-1.9	-3.7	+1.7	-14.3	+30.6		+10.8	-3.4

$$* \text{増加 (あるいは減少) 率 (\%)} = \frac{\text{B値} - \text{A値}}{\text{A値}} \times 100$$

A値; 投与前 17-KS 分画値 (あるいは分画比) の平均値

B値; 投与後 17-KS 分画値 (あるいは分画比) の平均値

図II Effects of the administration of ACTH-Z (20i. u. a single dose) on the urinary 17-ketosteroid fractions levels in ovariectomized women.



100.0%, VII分画が+178.8%であった。分画比ではVII分画が軽度増加したほかは大体不変であった。IV+V/III+VI+VII比はやや低下して副腎系がより増加し、V/IV比は4例中3例で増加した。

次に、症例 No. 5, K. T., 42歳であるが、この患者は子宮筋腫で単純子宮全切除後約1年で多毛症を訴え来院した。17-KSの総値は2.52mg./24hrs.で去勢婦人の平均値と比較すればやや高値であり、男化作用の比較的強い Androsterone を含むIV分画が著しく増加していた。ACTH投与で総値及び他の分画は大体不変で反応を示さなかったのに反し、IV分画は著明に減少した。ためにV/IV比は0.3から0.7に増加した。このことは、去勢後惹起された内分泌環境の変化

が下垂体-副腎皮質系の何らかの機能異常を来とし、5 α への代謝が亢進していたのがACTH投与により是正されたのではないかと考えられる。

(3) 副腎皮質ステロイド投与の健康成熟婦人尿中 17-KS 分画値に及ぼす影響

実験材料として当科勤務看護婦ならびに附属看護学校生徒に協力を求め、その24時間尿を用いた。ホルモン剤投与は卵胞期に行ないその影響を観察した。

(i) Paramethasone acetate を漸減投与した場合 (表VI, VII及び図III参照)

副腎皮質と性腺とは極めて密接な関連性を有しており、個体の生命を維持するものが前者であり、種族の生命を存続させるのが後者であり、この二者の完全な連繋により生命の永遠性が保持されるものであることはかねてより赤須¹⁵⁾の強調しているところであるが、この観点に立てば、副腎皮質機能異常が月経や排卵現象に影響を及ぼすことは当然考えられるところである。

既に、1950年 Wilkins ら¹⁶⁾¹⁷⁾は副腎性器症候群に Cortisone を使用し男化症の進行が阻止され卓効をみとめたと報告し、その機序として副腎皮質ホルモン投与が下垂体に作用しACTHの分泌を抑制し、その結果副腎からの分泌過多が是正され、SelyeのいうShift現象でGonadotropinの分泌が亢まると説明した。Jones, Howard & Langford¹⁸⁾やGreenblatt¹⁹⁾は潜在性副腎皮質機能異常症ともいふべき症例、即ち男性型多毛症や尿中17-KSの高値を伴う無排卵症に対してもCortisone投与が著効を示すことを報じ、更にJafferies ら²⁰⁾²¹⁾, Greenblatt ら²²⁾, Perloff & Channick²³⁾, Tompkins ら²⁴⁾, Verschoof & Smalbraak²⁵⁾らは多毛症もなく尿中17-KS値も正常で副腎皮質機能がほぼ正常と考えられる症例でも排卵の誘発に成功することがあると報告した。本邦でも松本²⁶⁾, 五十嵐ら²⁷⁾は無排卵症にPrednisoloneやDexamethasoneを用い、尿中17-KSの比較的高値を示す無排卵症でかなりの排卵誘発率をみとめ、副腎皮質ホルモン投与が卵巣のGonado-

tropin に対する感受性を高めると考えている。

今回、著者は副腎皮質ホルモンの作用機序の一端を窺う目的で、正常婦人に Paramethasone acetate (化学構造は 6 α -fluoro-16 α -methyl-prednisolone-21-acetate であり、動物実験で Cortisol の50~60倍の抗炎症作用を有し、著しい Na 排泄作用があるとされている) を投与しその影響を観察した。使用法は、生

体内部環境を変化させるのが目的であり間葉性疾患などに用いるような長期大量投与は必要でなく、(3mg./日×3日)+(2mg./日×3日)+(1mg./日×3日)と9日間にわたり短期大量急減法(赤須)によつた。

Paramethasone acetate 投与後 17-KS の総値及び各分画値は著明に減少した。まず総値ではその減少率は平均値で投与第3日で-52.1%，第6日で-56.6

表VI Paramethasone acetate 漸減投与の女子尿中 17-KS 分画値に及ぼす影響
投与前 (対照) mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+ VI+VII	IV+V	V/IV
1	S. H.	23	mg. %	0.04 1.0	0.02 0.5	0.36 10.0	1.15 31.7	0.92 25.3	0.17 4.7	0.72 19.8	0.25 6.9	3.64	1.25 34.5	2.07 57.0	0.8
2	Y. S.	19	mg. %	0.06 0.8	0.06 0.8	1.19 16.2	0.85 11.5	1.95 26.5	0.29 3.9	2.06 27.9	0.91 12.3	7.37	3.54 48.0	2.80 38.0	2.3
3	H. K.	20	mg. %	0 0	0.02 0.3	0.53 7.3	1.16 15.9	1.77 24.2	0.10 1.3	2.95 40.4	0.77 10.5	7.31	3.58 49.0	2.93 40.1	1.5
4	S. K.	19	mg. %	0.09 1.4	0.03 0.5	0.75 12.0	1.18 19.0	1.72 27.6	0.21 3.4	1.66 26.7	0.58 9.3	6.22	2.62 42.1	2.90 46.6	1.5
5	A. I.	20	mg. %	0.06 0.7	0.03 0.3	1.66 19.1	2.27 26.1	2.63 30.3	0.18 2.1	1.63 18.8	0.22 2.5	8.69	3.47 40.0	4.90 56.4	1.2
6	T. M.	19	mg. %	0.06 0.7	0.06 0.7	0.62 7.8	1.82 22.8	2.47 30.9	0.22 2.8	2.41 30.1	0.33 4.1	8.00	3.25 40.7	4.29 53.7	1.4
mean ± standard error			mg.	0.05 ± 0.012	0.04 ± 0.007	0.85 ± 0.197	1.41 ± 0.216	1.91 ± 0.249	0.20 ± 0.025	1.91 ± 0.311	0.51 ± 0.117	6.87 ± 0.727	2.95 ± 0.369	3.32 ± 0.431	
			%	0.8 ± 0.11	0.5 ± 0.08	12.1 ± 1.93	21.2 ± 2.96	27.5 ± 1.09	3.0 ± 0.50	27.3 ± 3.20	7.6 ± 1.55		42.4 ± 2.19	48.6 ± 3.39	

投与第3日

mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+ VI+VII	IV+V	V/IV
1	S. H.	23	mg. %	0.02 1.2	0.02 1.2	0.18 14.1	0.26 20.0	0.38 29.4	0.05 4.1	0.29 22.4	0.10 7.6	1.29	0.52 40.6	0.64 49.4	1.5
2	Y. S.	19	mg. %	0.07 2.1	0.04 1.2	0.25 7.4	0.41 12.4	1.16 34.7	0.10 2.9	1.01 30.2	0.30 9.1	3.34	1.36 40.5	1.57 47.1	2.8
3	H. K.	20	mg. %	0.01 0.5	0.05 2.1	0.21 9.5	0.70 31.6	0.26 11.6	0.10 4.7	0.61 27.4	0.28 12.6	2.23	0.92 41.6	0.96 43.2	0.4
4	S. K.	19	mg. %	0.01 0.3	0.01 0.3	0.42 9.9	0.97 23.1	1.27 30.3	0.13 3.2	1.17 28.0	0.21 4.9	4.19	1.72 41.1	2.24 53.4	1.3
5	A. I.	20	mg. %	0.03 0.7	0.04 1.1	0.48 13.5	1.04 29.1	1.32 36.8	0.08 2.2	0.52 14.5	0.08 2.1	3.58	1.08 30.2	2.36 65.9	1.3
6	T. M.	19	mg. %	0.03 0.5	0.05 0.9	0.45 8.9	1.25 24.4	1.13 22.1	0.20 4.0	1.72 33.6	0.27 5.6	5.11	2.37 46.5	2.38 46.5	0.9
mean ± standard error			mg.	0.03 ± 0.009	0.04 ± 0.002	0.33 ± 0.054	0.77 ± 0.156	0.92 ± 0.192	0.11 ± 0.021	0.89 ± 0.212	0.21 ± 0.038	3.29 ± 0.557	1.33 ± 0.265	1.69 ± 0.309	
			%	0.9 ± 0.27	1.1 ± 0.23	10.6 ± 1.08	23.4 ± 2.78	27.5 ± 3.79	3.5 ± 0.37	26.0 ± 2.74	7.0 ± 1.48		40.1 ± 2.18	50.9 ± 3.29	

投与第 6 日

mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+ VI+VII	IV+V	V/IV
1	S. H.	23	mg. %	0.04 2.4	0.03 -1.8	0.20 12.0	0.36 21.1	0.50 31.1	0.08 4.8	0.30 18.1	0.14 8.5	1.64	0.58 34.9	0.86 52.4	1.4
2	Y. S.	19	mg. %	0 0	0.04 2.0	0.24 12.5	0.40 20.7	0.73 37.9	0.07 3.5	0.31 16.0	0.14 7.4	1.93	0.62 32.0	1.13 58.6	1.8
3	H. K.	20	mg. %	0 0	0.02 1.0	0.27 11.8	0.39 16.7	0.27 11.8	0.09 3.9	0.96 41.2	0.32 13.7	2.32	1.32 56.9	0.66 28.5	0.7
4	S. K.	19	mg. %	0.05 1.0	0.03 0.7	0.39 8.6	0.63 14.0	1.49 33.1	0.15 3.3	1.32 29.3	0.45 10.0	4.51	1.86 41.2	2.12 47.1	2.4
5	A. I.	20	mg. %	0.03 1.0	0.01 0.3	0.42 13.5	0.92 29.7	0.98 31.6	0.06 1.9	0.63 20.3	0.05 1.7	3.11	1.11 35.7	1.90 61.3	1.1
6	T. M.	19	mg. %	0.03 0.6	0.05 1.2	0.57 13.1	1.21 27.7	1.28 29.4	0.11 2.5	0.97 22.3	0.14 3.2	4.36	1.65 37.9	2.49 57.1	1.1
mean ± standard error			mg.	0.03 ± 0.008	0.03 ± 0.005	0.35 ± 0.056	0.65 ± 0.141	0.88 ± 0.189	0.09 ± 0.013	0.75 ± 0.166	0.21 ± 0.06	2.98 ± 0.503	1.19 ± 0.214	1.53 ± 0.303	
			%	0.8 ± 0.36	1.2 ± 0.26	11.9 ± 0.71	21.7 ± 2.48	29.2 ± 3.66	3.3 ± 0.41	24.5 ± 3.81	7.4 ± 1.50		39.8 ± 3.64	50.8 ± 4.91	

投与第 9 日

mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+ VI+VII	IV+V	V/IV
1	S. H.	23	mg. %	0.02 0.9	0.02 0.9	0.23 9.0	0.53 11.6	0.78 40.7	0.08 3.2	0.61 24.2	0.24 9.6	2.52	0.92 36.4	1.32 52.3	1.5
2	Y. S.	19	mg. %	0.04 0.7	0.05 0.9	0.85 14.4	1.19 20.0	2.04 34.4	0.11 1.8	1.20 20.3	0.45 7.6	5.93	2.16 36.5	3.23 54.4	1.7
3	H. K.	20	mg. %	0.02 0.6	0.04 1.3	0.34 10.6	0.77 24.0	0.77 24.0	0.15 4.8	0.88 27.6	0.23 7.1	3.20	1.37 43.0	1.54 48.0	1.0
4	S. K.	19	mg. %	0.05 0.8	0.04 0.6	0.49 7.8	1.28 20.3	2.18 34.6	0.21 3.3	1.66 26.4	0.40 6.3	6.29	2.36 37.5	3.46 54.9	1.7
5	A. I.	20	mg. %	0.05 1.0	0.03 0.9	0.77 16.0	1.37 29.0	1.39 29.3	0.15 3.1	0.94 19.8	0.05 1.0	4.73	1.86 38.9	2.76 58.3	1.0
6	T. M.	19	mg. %	0.06 1.4	0.06 1.4	0.49 12.2	1.31 32.3	1.07 26.9	0.13 3.2	0.78 19.4	0.13 3.1	4.04	1.40 34.8	2.38 59.2	0.8
mean ± standard error			mg.	0.04 ± 0.006	0.04 ± 0.005	0.53 ± 0.098	1.08 ± 0.139	1.37 ± 0.251	0.14 ± 0.017	1.01 ± 0.152	0.25 ± 0.062	4.45 ± 0.608	1.68 ± 0.221	2.45 ± 0.357	
			%	0.9 ± 0.11	1.0 ± 0.12	11.7 ± 1.28	22.9 ± 2.99	31.7 ± 2.47	3.2 ± 0.38	23.0 ± 1.48	5.8 ± 1.29		37.9 ± 1.16	54.5 ± 1.67	

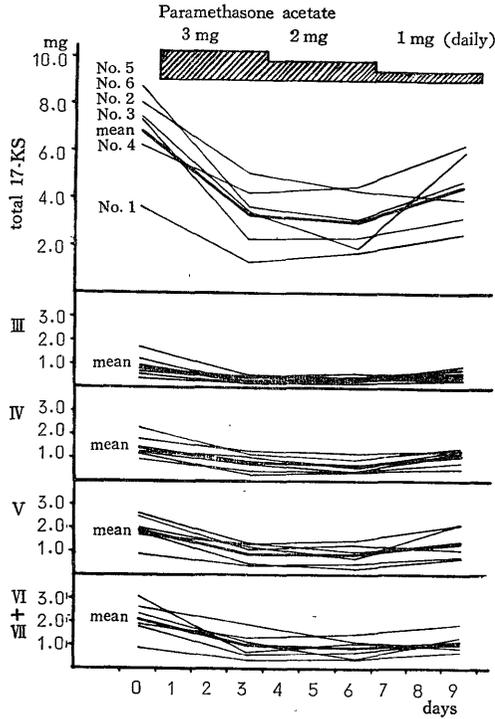
%, 第 9 日で -35.2% と明らかに有意差をもつて減少していた。次に分画値では, III 分画は投与第 3 日で -61.2%, 第 6 日で -58.8%, 第 9 日で -37.6% と著減しており, IV, V, VI 及び VII の各分画値も減少していた。しかし投与量の漸減に伴い総値及び各分画値ともに回復傾向を示した。分画比ではいずれも著変なく, 比較的その pattern がよく保たれていた。IV+V/III+VI+VII 比は増加傾向にあり, 副腎系がやや強

く抑制されるように考えられた。V/IV 比は 3 例で増加, 3 例で減少し一定傾向はみとめられなかった。

(ii) Cortisol と DHA を混合連続投与した場合 (表 VIII, IX 及び図 IV 参照)

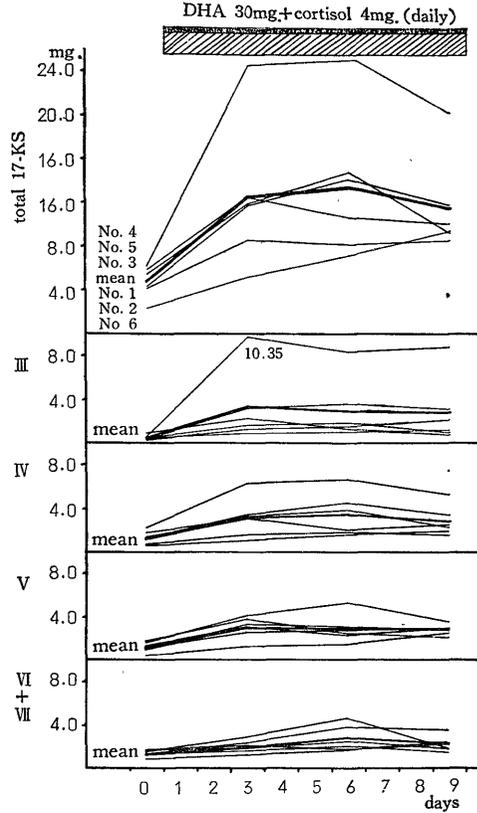
DHA は従来より Steroids 代謝における中間代謝産物としての興味から各方面で研究されているが, その生物学的作用については殆んど注目すべきものがないようである。近年の研究によると, 正常人の副腎静

図Ⅲ Effects of the diminishing administration of paramethasone acetate on the primary 17-ketosteroid fractions levels in healthy women.



脈血を採した成績で、DHA は Cortisol とほぼ同量の 15~30 mg. が 1 日量として分泌されるといわれており²⁸⁾、赤須²⁹⁾は特に DHA の生理的意義に注目し、DHA が 4⁴-androstenedione から testosterone あるいは estrogen に転換して行く precursor としての役割のほかに、Cortisol の多彩な作用(殊にその catabolic effect) を control しているのではないかと考え、DHA を広義の天然同化ステロイドとしてとりあげている。DHA の性器に及ぼす影響について、

図Ⅳ Effects of the consecutive combined administration of cortisol and DHA on the urinary 17-ketosteroid fractions levels in healthy women.



西田³⁰⁾は動物実験で DHA は Anabolic androgenic ratio では Testosterone propionate より上位にあり、雌ラットに投与した場合子宮は肥大し、DHA に Cortisol を 10 : 1 の比率で混合投与すると子宮重量の増加は更に促進され、また卵巣の PMS-G に対する反応性が高められるとしている。更に両側副腎剔除去

表Ⅶ Paramethasone acetate 漸減投与した場合の増加(あるいは減少)率*

		Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	T	Ⅲ+ Ⅵ+Ⅶ	Ⅳ+Ⅴ
投与第3日	mg. %	-61.2 -12.4	-45.4 +10.4	-51.8 0	-45.0 +16.7	-53.4 -4.8	-52.1	-54.9 -5.4	-68.2 +4.7
投与第6日	mg. %	-58.8 -1.7	-53.9 +2.4	-53.9 +6.2	-55.0 +10.0	-60.7 -10.3	-56.6	-59.7 -6.1	-71.2 -4.5
投与第9日	mg. %	-37.6 -3.3	-23.4 +8.0	-28.3 +15.3	-30.0 +6.7	-47.1 -15.8	-35.2	-43.1 -10.6	-53.9 +12.1

$$* \text{増加(あるいは減少)率}(\%) = \frac{\text{B値} - \text{A値}}{\text{A値}} \times 100$$

A値; 投与前 17-KS 分画値(あるいは分画比)の平均値

B値; 投与後 17-KS 分画値(あるいは分画比)の平均値

勢ラットでも子宮の著明な肥大のみとめられるところから、これらの作用は肝における転換も考慮しなければならないが、一応 DHA 自体の作用によるものとみなしている。教室における臨床実験³¹⁾³²⁾では DHA 及び Cortisol を連用して、BBT の排卵前の drop の著明化及び单相の 2 相層化、無月経における月経発来、子宮の發育増大などをみとめた。著者は以上のような観

点から、まず健康成熟婦人について卵胞期に DHA 15mg. 及び Cortisol 2mg. の混合錠を 1 日 2 錠宛 9 日間連用してその影響を観察した。

投与後 17-KS の総値は著明に増加し、その増加率は平均値で、投与第 3 日で +166.3%、第 6 日で +185.8%、第 9 日で +144.8%であつた。分画値ではⅢ分画が著増し、投与第 3 日で +626.7%、第 6 日で

表Ⅷ Cortisol と DHA 混合連続投与の女子尿中 17-KS 分画値に及ぼす影響

投与前 (対照)

mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+ VI+VII	IV+V	V/IV
1	S. H.	19	mg. %	0.04 1.0	0.02 0.5	0.31 7.3	1.13 26.3	1.11 25.9	0.15 3.4	1.11 25.9	0.42 9.8	4.30	1.57 36.6	2.24 52.2	1.0
2	N. H.	19	mg. %	0.01 0.2	0.01 0.2	0.35 8.6	0.72 17.7	1.00 24.6	0.11 2.6	1.58 38.7	0.31 7.5	4.07	2.04 49.9	1.72 42.3	1.4
3	K. Y.	19	mg. %	0.03 0.6	0.03 0.5	0.41 7.7	1.20 22.3	1.60 29.8	0.12 2.3	1.62 30.2	0.35 6.6	5.36	2.15 40.2	2.80 52.1	1.3
4	K. M.	18	mg. %	0.06 1.0	0.04 0.6	0.52 8.5	2.18 35.9	1.27 21.0	0.12 1.9	1.52 25.1	0.36 6.0	6.06	2.16 35.5	3.45 56.9	0.6
5	T. T.	18	mg. %	0.03 0.5	0.03 0.5	0.83 14.1	1.71 29.3	1.67 28.5	0.17 2.9	1.18 20.1	0.25 4.2	5.87	2.18 37.1	3.38 57.8	1.0
6	A. I.	19	mg. %	0 0	0.01 0.6	0.27 11.5	0.63 27.0	0.39 16.6	0.10 4.2	0.78 33.4	0.16 6.7	2.32	1.15 49.1	1.02 43.6	0.6
mean ± standard error			mg.	0.03 ± 0.008	0.02 ± 0.001	0.45 ± 0.084	1.26 ± 0.242	1.17 ± 0.190	0.13 ± 0.010	1.30 ± 0.135	0.31 ± 0.037	4.66 ± 0.573	1.88 ± 0.168	2.44 ± 0.391	
			%	0.6 ± 0.16	0.5 ± 0.06	9.6 ± 1.07	26.4 ± 2.52	24.4 ± 2.00	2.9 ± 0.33	28.9 ± 2.70	6.8 ± 0.75		41.4 ± 2.64	50.8 ± 2.67	

投与第 3 日

mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+ VI+VII	IV+V	V/IV
1	S. H.	19	mg. %	0.14 1.2	0.08 0.7	3.11 26.3	3.38 28.6	2.54 21.5	0.26 2.2	1.30 11.0	0.99 8.4	11.83	4.67 39.5	5.92 50.1	0.8
2	N. H.	19	mg. %	0 0	0.02 0.2	0.86 9.9	1.60 18.5	3.35 38.8	0.29 3.4	1.77 20.5	0.74 8.6	8.64	2.92 33.8	4.95 57.3	2.1
3	K. Y.	19	mg. %	0.07 0.6	0.09 0.8	1.68 14.3	3.35 28.5	4.07 34.6	0.21 1.8	1.71 14.5	0.61 5.2	11.76	3.60 30.6	7.42 63.1	1.2
4	K. M.	18	mg. %	0.12 0.5	0.20 0.8	10.35 42.1	6.27 25.5	3.07 12.5	0.52 2.1	2.39 9.7	1.65 6.7	24.59	13.26 52.5	9.34 38.0	0.5
5	T. T.	18	mg. %	0.10 0.8	0.08 0.6	2.28 18.2	3.11 24.8	3.83 30.5	0.38 3.0	1.89 15.1	0.90 7.2	12.54	4.55 36.3	6.94 55.3	1.2
6	A. I.	19	mg. %	0 0	0.05 0.9	1.33 25.9	1.04 20.3	1.27 24.8	0.13 2.6	1.15 22.4	0.16 3.1	5.12	2.61 50.9	2.31 45.1	1.2
mean ± standard error			mg.	0.07 ± 0.024	0.09 ± 0.025	3.27 ± 1.665	3.13 ± 0.745	3.02 ± 0.414	0.30 ± 0.055	1.70 ± 0.180	0.84 ± 0.200	12.41 ± 2.686	5.27 ± 1.634	6.15 ± 0.977	
			%	0.5 ± 0.19	0.7 ± 0.10	22.8 ± 4.66	24.4 ± 1.70	27.1 ± 3.89	2.5 ± 0.24	15.5 ± 2.06	6.5 ± 0.85		40.6 ± 3.71	51.5 ± 3.68	

投与第 6 日

mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+ VI+VII	IV+V	V/IV
1	S. H.	19	mg. %	0.07 0.5	0.04 0.3	3.56 25.3	4.52 32.1	2.72 19.3	0.27 1.9	1.80 12.8	1.10 7.8	14.08	5.63 40.0	7.24 51.4	0.6
2	N. H.	19	mg. %	0.04 0.5	0.02 0.3	0.96 11.8	1.81 22.3	3.03 37.3	0.19 2.3	1.51 18.6	0.56 6.9	8.13	2.66 32.7	4.84 59.6	1.7
3	K. Y.	19	mg. %	0.07 0.5	0.03 0.2	1.91 12.9	3.93 26.5	5.28 35.6	0.22 1.5	2.30 15.5	1.08 7.3	14.84	4.43 29.9	9.21 62.1	1.3
4	K. M.	18	mg. %	0.18 0.7	0.18 0.7	8.42 33.6	6.57 26.2	2.28 9.1	0.83 3.3	3.91 15.6	2.76 11.0	25.07	13.16 52.5	8.85 35.3	0.3
5	T. T.	18	mg. %	0 0	0.04 0.4	1.28 12.0	1.86 17.5	2.36 22.2	0.54 5.1	3.36 31.6	1.18 11.1	10.64	5.18 48.7	4.22 39.7	1.3
6	A. I.	19	mg. %	0 0	0.02 0.3	1.45 20.3	1.64 22.9	1.54 21.6	0.18 2.5	1.67 23.3	0.65 9.1	7.15	3.30 46.1	3.18 44.5	0.9
mean ± standard error			mg.	0.06 ± 0.027	0.06 ± 0.025	2.93 ± 1.160	3.39 ± 0.808	2.87 ± 0.523	0.37 ± 0.106	2.43 ± 0.403	1.22 ± 0.324	13.32 ± 2.665	5.73 ± 1.554	6.26 ± 1.033	
			%	0.4 ± 0.12	0.4 ± 0.07	19.3 ± 3.61	24.6 ± 2.00	24.2 ± 4.33	2.8 ± 0.66	19.6 ± 2.81	8.9 ± 0.53		41.7 ± 3.68	48.8 ± 4.41	

投与第 9 日

mg./day

No.	name	age		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	T	III+ VI+VII	IV+V	V/IV
1	S. H.	19	mg. %	0.07 0.6	0.06 0.5	3.09 26.7	3.27 28.3	2.86 24.7	0.22 1.9	1.31 11.3	0.68 5.9	11.56	4.62 39.9	6.13 53.0	0.9
2	N. H.	19	mg. %	0 0	0.04 0.5	1.07 12.5	1.55 18.1	2.90 34.0	0.22 2.6	1.98 23.2	0.78 9.1	8.54	3.27 38.3	4.45 52.1	1.9
3	K. Y.	19	mg. %	0.04 0.4	0.03 0.3	1.03 11.4	2.17 24.1	3.52 39.0	0.16 1.8	1.59 17.6	0.49 5.4	9.02	2.78 30.8	5.69 63.1	1.6
4	K. M.	18	mg. %	0.06 0.3	0.10 0.5	8.79 43.7	5.17 25.7	3.00 14.9	0.24 1.2	1.59 7.9	1.17 5.8	20.12	10.62 52.8	8.17 40.6	0.6
5	T. T.	18	mg. %	0.09 0.9	0.03 0.3	0.84 8.4	2.46 24.7	2.08 20.9	0.34 3.4	3.17 30.9	0.94 9.4	9.95	4.35 42.7	4.54 45.6	0.8
6	A. I.	19	mg. %	0.03 0.3	0.03 0.3	2.21 23.8	1.92 20.7	2.50 26.9	0.16 1.7	2.04 22.0	0.39 4.2	9.28	4.41 47.5	4.42 47.6	1.3
mean ± standard error			mg.	0.05 ± 0.013	0.05 ± 0.011	2.84 ± 1.197	2.76 ± 0.537	2.81 ± 0.198	0.22 ± 0.027	1.95 ± 0.268	0.74 ± 0.117	11.41 ± 1.793	5.00 ± 1.160	5.57 ± 0.597	
			%	0.4 ± 0.12	0.4 ± 0.01	21.1 ± 5.41	23.6 ± 1.49	26.7 ± 3.56	2.1 ± 0.32	18.8 ± 3.29	6.6 ± 0.86		42.0 ± 3.11	50.3 ± 3.15	

+551.1%, 第 9 日で +531.1% の増加率であつた。
また, IV, V, VI, VII の各分画値も増加ないし著増した。分画比では III 分画が投与第 3 日で +137.5%, 第 6 日で +101.0%, 第 9 日で +119.8% の増加率であつたのに対し, IV, V 分画は不変で, VII 分画はやや減少傾向を示した。IV+V/III+VI+VII 比はやや低下した。V/IV 比では一定傾向がみとめられなかつた。

考 按

尿中 17-KS は, 副腎皮質及び一部性腺よりの Androgens の代謝産物あるいは Corticosteroids の終末代謝産物より構成されているわけであるが, 近年の測定技術の進歩により分画測定を行なうことが比較的容易になり, これによつて単に 17-KS の総値の測定のみでは窺いえなかつた点も解明でき, 分画測定の意

表IX Cortisol と DHA 混合連続投与した場合の増加 (あるいは減少) 率*

		III	IV	V	VI	VII	T	III+ VI+VII	IV+V
投与第3日	mg. %	+626.7 +137.5	+148.4 -7.6	+158.1 +11.1	+130.8 -13.8	+30.8 -46.4	+166.3	+180.3 -1.9	+152.0 +1.4
投与第6日	mg. %	+551.1 +101.0	+169.0 -6.8	+145.3 -8.2	+184.6 -3.4	+86.9 -32.2	+185.8	+204.8 +0.7	+156.6 -3.9
投与第9日	mg. %	+531.1 +119.8	+119.0 -10.6	+140.2 +9.4	+69.2 -27.6	+50.0 -34.9	+144.8	+166.0 +3.9	+128.3 -1.0

* 増加 (あるいは減少) 率 (%) = $\frac{B \text{ 値} - A \text{ 値}}{A \text{ 値}} \times 100$

A 値; 投与前 17-KS 分画値 (あるいは分画比) の平均値

B 値; 投与後 17-KS 分画値 (あるいは分画比) の平均値

義が極めて大きいことが明らかにされた。そこで、まず各分画を構成する各 Steroids 及びその由来について以下触れてみたいと思う。

(1) 尿中 17-KS 各分画を構成する各 Steroids 及びその由来

I 分画は従来から知られている如く人工産物で VII 分画も同様未同定 17-KS でありあまり問題とならない。

II 分画については、著者の実験では極めて低値であり一定した変動を示さず、i-androstanolone が硫酸室温水解で DHA へ移行したのではないかと⁶⁾³⁸⁾³⁴⁾と考えられる。

III 分画は主として DHA で副腎皮質固有の 17-KS と考えられている。Lieberman & Teich³⁵⁾ は DHA が Δ^5 -3 β -hydroxy steroid であり、 Δ^4 -3-ketone の構造を有する steroids から転化しえないところから、DHA の precursor として corticoids 生合成途上の早期の中間代謝産物を推定したが、現在図 V³⁶⁾に示すように cholesterol \rightarrow Δ^5 -pregnenolone \rightarrow 17α -hydro-

xypregnenolone \rightarrow DHA³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾ あるいは cholesterol \rightarrow DHA⁴⁰⁾ の代謝経路がみとめられている。また DHA は Androsterone, Etiocholanolone 及び不変 DHA として尿中に排泄される⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾。

IV 分画及び V 分画は Androsterone 及び Etiocholanolone であり、DHA, Δ^4 -androstene-3,17-dione⁴⁴⁾ 及び testosterone⁴⁵⁾ などの代謝産物であり、一部は 17α -hydroxyprogesterone, 17α -hydroxy-11-desoxycorticosterone などの C 21-steroid から生ずる⁴⁶⁾。

VI 分画及び VII 分画はいわゆる 11-oxygenated-17-KS であり、 11β -hydroxy- 及び 11-keto-androsterone と 11β -hydroxy- 及び 11-keto-etiocholanolone よりなる。副腎皮質よりの C₁₉O₃ androgen である adrenosterone, 11β -hydroxy- Δ^4 -androstene-3,17-dione からは主に 5α 型が、また cortisone, cortisol からは 5β 型が代謝される⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

次に、個々の場合について考察を加えて行きたい。

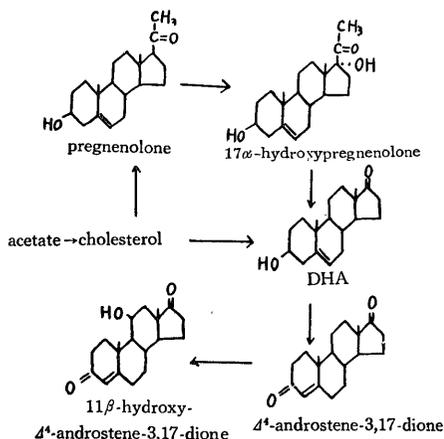
(2) 去勢婦人に ACTH を投与した場合についての考察

かねてから、内分泌の立場からいえば、赤須¹⁵⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾ は個体の防衛保持は副腎皮質ホルモンにより営まれるが、全身の代謝機能を全うさせるには少量の性ホルモンが不可欠であり、ために性ホルモンは副腎皮質からも分泌され、全身作用即ち性器外作用を営むものであることを強調している。

卵巣剔除後にみとめられる Androgen は即ち副腎性 Androgen であり、著者はこれがどのように変化するかという点に興味を抱いて分画測定を行なった。

卵巣剔除後に尿中 17-KS 値が低下するという報告⁵²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾ が多いが著者の成績も同様で、正常婦人に比較して総値は明らかに有意差をもって低下しており、III, IV, V 分画も減少していた。これは Estrogen に

図V Biosynthesis of adrenal androgens



よる副腎皮質への刺激がなくなつたことや、卵巣由来の Androgen が欠如したためと考えられる¹⁵⁾⁵⁵⁾。しかし、分画比の pattern は卵巣剔除により性腺分画であるIV, V分画の減少が期待されたにもかかわらず正常婦人のそれと大差なく、比較的良好に保持されていた。この点に関しては、赤須¹⁵⁾⁵⁶⁾が Gonadotropin の副腎皮質賦活作用を提唱し、副腎性々ホルモンは Gonadotropin で分泌され、FSH が LH よりその作用が強いと述べ、西川⁵⁷⁾、大野⁵⁸⁾が ACTH は Corticosteroids 系ホルモンに、Gonadotropin は Androsterone, Etiocholanolone などの方向に向くとしていくところから、卵巣剔除後にみとめられる pituitary gonadotropin (特に FSH) の増加により副腎皮質が刺激され Androgen たる Androsterone, Etiocholanolone が分泌され、よつてその pattern が保持されているのではないかと考えられる。

ACTH 投与後 17-KS の総値及び各分画値ともに増加したが、VII分画の増加率が最も大であつた。11-oxygenated-17-KS の増加はその由来よりして当然であるが III, IV, V分画も増加しており、副腎性 Androgens の分泌に ACTH も関与することが知られた。けれども、ACTH も Gonadotropin もいくつかの polypeptide の集合でありその中には両者に共通した polypeptide もあるだろうから、ACTH により性ホルモンの分泌されることは当然ありうることであろう。

症例 No. 5 は卵巣剔除後多毛症を訴え、IV分画が著明に増加していたが、この Androsterone の増加が多毛症の一原因とも考えられる。Hirsutism 及び Virilism で Androsterone, Etiocholanolone が増加するという報告は多数ある⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾⁶³⁾⁶⁴⁾。

(3) 健康婦人に副腎皮質ステロイドを投与した場合についての考察

Paramethasone acetate 投与により 17-KS の総値及び各分画値ともに著明に減少し、IV+V/III+VI+VII比はやや増加し副腎系がより強く抑制されていた。これは Feedback mechanism により ACTH 分泌が抑制されたことと、直接副腎皮質が抑制された結果と考えられる。ACTH の作用部位は steroid hormone 生合成途上で、cholesterol から pregnenolone を生ずる過程と 17-hydroxylation にあるとされており³⁰⁾、この観点からすれば DHA 及び C21-steroid 由来の VI, VII分画の減少が期待される。IV, V分画の減少は DHA 分泌低下に伴い二次的に起つたとも考えられる。投与量の漸減化に伴いこれらの変化は回復傾向を示し、その抑制効果は二次的副腎皮質機能不全を惹

起するほど強くなく reversible であることが知られた。

Cortisol 及び DHA の混合投与により 17-KS の総値及び III, IV, V分画は著明に増加し、VI, VII分画も増加した。III分画の増加は投与した DHA がそのまま不変 DHA として代謝されたのであり、IV, V分画の増加は DHA が 4⁴-androstene-3,17-dione を経て Androsterone, Etiocholanolone に代謝されたのであろう⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。しかし、VI, VII分画の増加は Cortisol の投与量も少なくその転換ということのみでは説明できない。現在、DHA から C21-steroid への生合成の pathway がみとめられていないところから、外因性 DHA 投与に拮抗して Cortisol の分泌増加が惹起されたものと考えられ、DHA と Cortisol が緊密な関連性のもとに活動していることが推察される。教室の安達⁶⁵⁾は DHA 投与により非 Stress 状態下で尿中 17-Hydroxycorticosteroids 値が増加することをみとめており、著者の成績と一致する。

結 論

著者の実験成績は次の如く要約される。

(1) 健康成熟婦人の尿中 17-KS 値は12例平均で $5.77 \pm 0.553 \text{mg./24hrs.}$ であり、またその分画値及び分画比を示した。

(2) 去勢婦人の尿中 17-KS 値は4例平均で $1.60 \pm 0.108 \text{mg./24hrs.}$ であり、健康婦人の値と比較して明らかに低下していた。しかしその分画比の pattern には大差はみとめられなかつた。

(3) 去勢婦人に ACTH-Z 20i.u. 1回筋注により、17-KS の総値及び III, IV, V 及び VI, VII分画ともに著明に増加し、VII分画の増加率が最も大きかつた。IV+V/III+VI+VII比はやや低下した。

(4) 健康婦人に Paramethasone acetate 9日間連続投与により、総値、III, IV, V 及び VI, VII分画は著明に減少した。IV+V/III+VI+VII比はやや増加した。これらの変化は投与量の漸減化に伴い回復傾向を示した。

(5) Cortisol 4 mg./日及び DHA 30mg./日の9日間混合連続投与により、17-KS の総値及び III, IV, V 分画は著増し、また VI, VII分画も増加した。III分画の増加率が最も大であつた。

稿を終るに当り、終始御懇篤な御指導御鞭撻を賜り、御校閣下さいました恩師赤須文男教授に衷心より感謝致します。また、貴重な御助言を戴きました西田悦郎助教授始め教室の諸先生方に感謝致します。また、薬剤を提供下さつた帝國臓器に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Butenandt, A. : *Nature*, **130**, 238 (1932).
 2) Callow, N. H. & Callow, R. K. : *Biochem. J.*, **34**, 276 (1940). 3) Dobriner, K., Liebermsn, S. & Rhoads, C. P. : *J. Biol. Chem.*, **172**, 241 (1948). 4) Robinson, A. M. & Goulden, F. A. : *Brit. J. Cancer.*, **3**, 62 (1949). 5) Dingemans, E., Huis in't Veld, L. G. & Laat, B. M. : *J. Clin. Endocrinol.*, **6**, 535 (1946). 6) Dingemans, E., Huis in't Veld, L. G. & Hartogh-Katz, S. L. : *J. Clin. Endocrinol.*, **12**, 66 (1952).
 7) Burstein, S. & Lieberman, S. : *J. Biol. Chem.*, **233**, 331 (1958). 8) Burstein, S. & Lieberman, S. : *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5235 (1958). 9) 神戸川昭 : *昭和医会誌*, **20**, 608 (1960). 10) 松田春悦 : *日産婦誌*, **15**, 451 (1963). 11) 松田春悦・近江外喜雄 : 第11回日本内分泌学会東部々会シンポジウム (1963), *日内分泌誌*, **40**, 247 (1964), 「ホ」と臨, **12**, 11 (1964). 12) 桑田 智 : *クロマトグラフィー*, 広川書店 (1961). 13) Pond, M. H. : *J. Endocrinol.*, **10**, 202 (1954). 14) Pond, M. H. : *Lancet*, **6690**, 906 (1951). 15) 赤須文男 : *日産婦誌*, **7**, 655 (1955).
 16) Wilkins, L., Lewis, R. A., Klein, R. & Roseberg, E. : *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **86**, 249 (1950). 17) Wilkins, L., Crigler, J. F., Silverman, S. H., Gardner, L. I. & Migeon, C. J. : *J. Clin. Endocrinol.*, **12**, 277 (1952). 18) Jones, G. E. S., Howard, J. E. & Langford, H. : *Fertil. & Steril.*, **4**, 49 (1953). 19) Greenblatt, R. B. : *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **66**, 700 (1953). 20) Jafferries, W. McK., Weir, W. C., Weir, D. R. & Prouty, R. L. : *Fertil. & Steril.*, **9**, 145 (1958). 21) Jafferries, W. McK. & Levy, R. R. : *J. Clin. Endocrinol.*, **19**, 1069 (1959). 22) Greenblatt, R. B., Manautou, J. M., Clark, S. L. & Rosenberg, A. P. : *Metabolism*, **7**, 25 (1958). 33) Perloff, W. H. & Channick, B. J. : *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **77**, 138 (1959). 24) Tompkins, M. G., Morse, W. I., Brennan, C. F. & Stewart, L. : *Canad. Med. Ass. J.*, **81**, 714 (1959).
 25) Verschoof, K. J. H. & Smalbraak, H. B. : *Acta Endocrinol.*, **30**, 137 (1959). 26) 松本清一 : 第14回日産婦総会宿題報告要旨, 191 (1962). 27) 五十嵐正雄・佐藤昭吾・小沢睦男・井上定一・保坂久・藤間幸道 : *日産婦誌*, **12**, 171 (1960). 28) Forsham, P. H. : *The adrenals*, in *Textbook of Endocrinology*, edited by R. H. Williams, 3rd ed., p. 296, W. B. Saunders Co. (1962). 29) 赤須文男 : 第16回日本医学会総会シンポジウム (1963). 30) 西田悦郎 : *日産婦誌*, **15**, 1151 (1963). 31) 赤須文男・西田悦郎 : 第8回日本不妊学会総会 (1963). 32) 赤須文男 : 第16回日産婦総会臨床特別講演 (1964). 33) Fotherby, K. : *Biochem. J.*, **66**, 664 (1958). 34) 大野文俊 : 「ホ」と臨, **7**, 322 (1959). 35) Lieberman, S. & Teich, S. : *J. Clin. Endocrinol.*, **13**, 1140 (1953). 36) Soffer, L. J., Dorfman, R. I. & Gabilove, J. L. : *The human adrenal gland*, p. 49, Philadelphia, Tea & Febiger (1961). 37) Goldstein, M., Gut, M. & Dorfman, R. I. : *Biochem. Biophys. Acta*, **38**, 190 (1960).……(36) より引用). 38) Burstein, S. & Dorfman, R. I. : Unpublished (1960).……(36) より引用). 39) Solomon, S., Carter, A. C. & Lieberman, S. : *J. Biol. Chem.*, **235**, 351 (1960). 40) Unger, F. & Dorfman, R. I. : *J. Biol. Chem.*, **205**, 125 (1953). 41) Mason, L. H. & Kepler, E. J. : *J. Biol. Chem.*, **167**, 33 (1947). 42) Miller, A. M., Dorfman, R. I. & Miller, M. : *Endocrinology*, **46**, 105 (1950). 43) MacDonald, P. C., Vande Wiele, R. L. & Lieberman, S. : *J. Clin. Endocrinol.*, **22**, 1222 (1962). 44) Dorfman, R. I., Wise, J. E. & Shipley, R. A. : *Endocrinology*, **46**, 127 (1950). 45) Schiller, S., Dorfman, R. I. & Miller, M. : *Endocrinology*, **36**, 355 (1945). 46) Lipsett, M. B. : *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **107**, 439 (1961). 47) Burstein, S., Savard, K. & Dorfman, R. I. : *Endocrinology*, **53**, 88 (1953). 48) Dorfman, R. I. : *Ciba Found. Colloq. Endocrinol.*, **8**, 112 (1955). 49) Sandberg, A. A., Chang, E. & Slaunwhite, W. R. : *J. Clin. Endocrinol.*, **17**, 437 (1957).

- 50) 赤須文男 : 日内泌誌, 34, 606 (1958).
 51) 赤須文男 : 日産婦誌, 12, 1223 (1960).
 52) 池川重徳 : 日産婦誌, 8, 1447 (1956).
 53) 森一郎・片瀬游・中村行尤・池田千秋 : 日産婦誌, 10, 731 (1958). 54) 中山徹也・木下国昭・塚田一郎・白石恕人・原富士雄・沖永荘一 : 日産婦誌, 15, 223 (1963). 55) 赤須文雄 : 内分泌のつどい, 第11集 (1959). 56) 赤須文男 : 「ホ」と臨, 5, 805 (1957). 57) 西川光夫 : 最新医学, 10, 1091 (1955). 58) 大野文俊 : 日内泌誌, 31, 360 (1955).
 59) Lipsett, M. B. & Riter, B. : J. Clin. Endocrinol., 20, 180 (1960). 60) Lanthier, A. : J. Clin. Endocrinol., 20, 1587 (1960).
 61) Herrman, W., Buchner, F. & Morris, J. M. : Fertil. & Steril., 11, 74 (1960). 62) DeRitis, F., Minozzi, M., Faggino, M. & Napolitani, D. : Z. Vitamin-, Hormon- u. Ferm. forsch., 10, 1 (1959). 63) Husslein, H. & Schüller, E. : Wien. Klin. Wschr., 71, 579 (1959). 64) Gallagher, T. F., Kappas, A., Hellman, L., Lipsett, M. B., Pearson, O. H. & West, C. D. : J. Clin. Invest., 37, 794 (1958). 65) 安達弘章 : 金大十全誌, 69, 391 (1963).

Abstract

Although hot acid hydrolysis has been generally adopted as the routine procedure for hydrolysis of the urinary 17-ketosteroids conjugates, some disadvantages, however, are found such as the destruction of steroids (especially β -fraction) and the production of artefacts, and ultimately the pattern of the fractionation is very different from the natural one. So in the present study, the urinary 17-ketosteroid fractions were measured by Kambegawa's two step acid hydrolysis procedure with solvolysis and classified according to Dingemans's criteria. To avoid over-estimation optical density measurements were made at 460m μ ., 520m μ . and 580m μ . and Allen's equation was applied.

The results were as follows:

(1) The total excretion of urinary 17-ketosteroids was 5.77 ± 0.553 (standard error) mg. per 24 hrs. in 12 healthy women and was 1.60 ± 0.108 mg. per 24 hrs. in 4 ovariectomized ones. The reduction in the latter was apparently of significance, while its pattern of fractionation was not so different from that of the former.

(2) In the ovariectomized females following the intramuscular injection of ACTH-Z (20 i. u. a single dose) the urinary 17-ketosteroids excretions were markedly elevated, and III., IV., V., VI. and especially VII. fractions were raised significantly.

(3) Significant decreases in the urinary 17-ketosteroids excretions were observed in 6 healthy females treated with 3 mg. per day, 2 mg. per day and finally 1 mg. per day of paramethasone acetate for 3 days respectively, and III., IV., V., VI. and VII. fractions were also decreased. These variations were gradually recovered in parallel with the reduced dosage of paramethasone acetate.

(4) By the consecutive combined administration of cortisol (4mg. daily) and of DHA (30 mg. daily) for 9 days the urinary 17-ketosteroids excretions, especially III. fraction, were strongly elevated in 6 healthy subjects, and IV., V., VI. and VII. fractions were also highly elevated. These increases in 11-oxygenated-17ketosteroids excretions may be elucidated by the response of the adrenals to keep the balance of catabolic-anabolic relationship.