

各種疾患における尿中 17-Ketosteroids 並びにその分劃について

金沢大学医学部第二内科教室(主任 日置教授)

東 弘

(昭和32年9月6日受付)

Urinary 17-Ketosteroids and Their Fractionation in Various Diseases

HIROSHI AZUMA

*The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. Dr. M. Heki)*

結 言

1931年 Butenant が男性尿より androsterone を分離して以来, steroid 核の C-17 位に ketone基を有する多くのものが尿中に存在することが明らかとなり, そのうちフェノール核を有する estrone を別として, 中性のものを 17-ketosteroids (以後 17-KS と略記) と総称するに至つた. androsterone, etiocholanolone, isoandrosterone, dehydroisoandrosterone 並びに 11-oxygenated 17-KS がそれらの主たるもので, 主として副腎皮質より分泌せられるが, 前三者の一部は testosterone の代謝物でもある.

而うしてこれらのうち androsterone, dehydroisoandrosterone, isoandrosterone 等は微力ではあるが androgens としての作用を有し, 殊に女性では testosterone の生成を欠くと 雖も 副腎皮質由来のこれら 17-KS の生成過剰が男性化を招来するに至る.

然るに1938年 Zimmermann¹⁾が KOH 及びエタノールの下に *m*-dinitrobenzene が 17-KS の $-CH_2CO-$ と反応して紫赤色を呈すること (Zimmermann 反応) を発見して以来, 本反応は汎く 17-KS の定量に適用せられ, なおこれに基いて Callow, Holtorf-Koch 等諸家の変法が行われて, 副腎皮質並びに睪丸の機能診断に役立てられて来た.

しかし上述の如く 17-KS は副腎皮質並びに睪丸に由来するのでこれが総量を知るのみにては意義少なく, 更に進んでこれを或いは定性的に, 或いは定量的

に分離測定せんとする試みが行われるに至り, Callow & Callow (1940)²⁾ は初めて androsterone, dehydroisoandrosterone, etiocholanolone を分離, 更に Dingemanse (1946)³⁾ は尿エキスを chromatography により 8 分劃に分離することに成功した. 次いで Dobriner & Lieberman (1948)⁴⁾ は尿中より 35 種の α -ketosteroids と 7 種の β -ketosteroids を分離し, 融点測定と赤外線吸収よりこれら steroids の種類を検討し, Robinson (1949)⁵⁾ は更にこれを追試して 7 種の steroids を追加報告している. 而うして比較的簡易な上述 chromatography 法はその後も諸家によりて検討が続けられ, Devis (1950)⁶⁾, Zygmontowicz et al (1951)⁷⁾, Pond (1951 & 1954)⁸⁾,⁹⁾ 等は吸着剤として alumina を使用, Rubin et al (1953)¹⁰⁾ は silica gel を使用せる報告が行われ, 又 Clayton (1955)¹¹⁾ は初めて血漿中 17-KS の chromatography による分離に関しての成績を述べた. これらのうち Dingemanse 法並びに Dobriner 法が広く実施せられているが, いずれも多量の試料と溶媒とを必要とし, Dingemanse 法を改良した Pond 法すらもなお臨床的に応用するには煩雑である. 又それ故に多くの臨床例に 17-KS の分劃法を実施せる報告は今日迄必ずしも多きを教えないので, 茲に方法に関し著者自ら検討を加えると共に, 各種内科疾患例に同法を適用し, 尿中排泄 17-KS の解析を試みた.

実 験

I) 実験方法とその検討

試 薬

1) Benzene : ベンゼン中のチオフェンを除去するため濃硫酸にて数回、次いで水、10%苛性ソーダ、水の順にて洗滌し、塩化カルシウムを用いて脱水、再蒸溜する。

2) Ethanol : エタノール中のアルデヒド、ケトンを除くため、エタノール 1000ml に亜鉛末 5g, 50%苛性ソーダ 5ml を加え30分間還流煮沸し、再蒸溜す。初溜と末溜はこれを捨てる。

3) Methanol : メタノール 500ml に 2,4-dinitrophenylhydrazine 50mg を投じ、数時間還流煮沸し、後再蒸溜する。

4) Formaline : 40%ホルマリン液。

5) 醋 酸 :

6) 0.2mol 醋酸緩衝液 : 0.2mol 醋酸ソーダ並びに 0.2mol 醋酸を各々等量宛混和する (pH 4.7)。

7) *m*-Dinitrobenzene : 結晶 5g を95%エタノール 190ml に溶解し 40°C に加温、2N 苛性ソーダ 25ml を加える。5分後溶液を冷却し水 625ml を加え、沈澱した *m*-dinitrobenzene を Buchner 漏斗に集め充分に水洗せる後、吸引乾燥し、30及び 20ml の無水エタノールより2回再結晶する。融点は 90.5°~91°C である。

上記の如くにして精製した *m*-dinitrobenzene の 2g/dl エタノール溶液を調製、これを褐色瓶に入れて密栓し、冷暗所に保存すれば約10日間の使用に耐える。

8) β -Glucuronidase : Bernfeld 法¹²⁾により牛肝臓より抽出する。その 1 ml 中に 3300 Fishman 単位を含有せるものを使用した。

9) 苛性カリ : 1.25 N KOH の無水エタノール液を使用する。試薬特級 KOH 1 g を純エタノール 10 ml に溶かし、ガラスフィルターにて濾過し、フェノールフタレンを指示薬として稀酸で滴定し 1.25 N に補正する。溶液は使用に際し新調する。

10) 濃塩酸 :

11) 蒼鉛酸ソーダ :

12) 苛性ソーダ : 10%水溶液。

13) Alumina : 和光製活性アルミナ(200mesh)を精製する。即ち飽和石灰水を加え20分間 100°C の温浴上にて加温した後1時間流水にて洗滌し、脱水乾燥後

電気炉にて 600°C に4時間加熱する。使用に際しニッケル皿に入れ直火で加熱し、乾燥並びに活性化を行う。

14) 基準液 : dehydroisoandrosterone の 50 γ /dl エタノール液を調製する。

実験方法

(i) 尿の加水分解

1) 酸水解法

24時間尿より総 17-KS 測定には 5~10ml を、17-KS 分劃測定には1日量の 1/10~1/20 をとり、ホルマリン水 0.1ml 及び 1/10 容量の濃塩酸を加えて沸騰水中にて15分間加温した後、直ちに流水にて冷却する。

2) β -Glucuronidase 処理法

Glenn & Nelson 法¹³⁾に従い、尿 10ml に 0.2mol 醋酸緩衝液 0.75ml を加えて pH 4.5~4.8 に修正し、次に β -glucuronidase 1 ml を混和、更に雑菌繁殖防止のためペニシリン 8000 単位を加えて密栓し、47°C の恒温槽内に48時間静置する。

検 討

17-KS は尿中においてグルクロン酸抱合型又は硫酸抱合型として排泄されているので、有機溶媒にて抽出するためにはこれを加水分解する必要がある。glucuronide は β -glucuronidase により水解されるので、尿を予め酵素処理を施行した後、グルクロン酸抱合型を遊離型と共に抽出せる尿に更に酸水解を施せば硫酸抱合型を分離、抽出し得る。この両者の値の合計と、最初から酸水解を施行した場合の値を比較するに、後者の方法は glucuronide その他酸抱合型共に殆んど完全水解し得て総17-KS量を1回の操作にて抽出し得た。(第1表)

なお No'ra Antunes¹⁴⁾が述べている如く、予め尿にホルマリン水を 0.5% の割合に加えて酸水解を施せば、17-KS の抽出に支障を招来することなく比色定量を妨害する尿着色物質の産生、混入を避け得る。

(ii) 抽 出

前述の如く加水分解せる液を分液漏斗を用い 30ml のベンゼンにて3回抽出、これを合せて 1/10 容量の10%苛性ソーダにて3回洗滌してフェノール分劃及び尿色素を除き、次いで水にて2回洗い、ベンゼン液を減圧蒸溜、乾固する。

(iii) Column chromatography

クロマト管は内径 0.7cm, 長さ 17cm, その上端に容積約 40ml の球状膨らみを有し、下端には摺合せに

第1表 尿中 17-KS のグルクロン酸抱合型と酸水解抱合型

姓 名	性	年齢	病 名	17-KS mg/day (最初より 酸水解)	17-KS mg/day		
					遊離型及び グルクロン 酸抱合型	その他酸 水解型	合 計
東	♂	26	健 康	5.25	3.07	2.27	5.34
本 田	〃	30	〃	8.8	5.65	2.79	8.44
青 木	♀	22	〃	4.8	2.66	2.44	5.10
清 水	♂	49	本態性高血圧症	3.2	2.4	1.0	3.4
小 木	〃	16	胆 嚢 炎	2.99	2.3	0.7	3.0
菅 野	♀	34	アクロメガリー	1.36	1.19	0.2	1.39
牛 塚	〃	60	バンチ氏症候群	1.6	1.12	0.5	1.62
市 島	〃	40	肝 硬 変 症	2.33	0.83	1.5	2.33

て活栓を附した。

クロマト管の底に円形濾紙を敷き、その上に乾燥アルミナ 0.7g を充填、ベンゼンにて洗滌後、前述乾固せしめたる尿抽出エキスをベンゼン 3ml に溶解し、定量的にクロマト管に移しアルミナ柱に吸着せしめる。容器は更に 2ml のベンゼンで洗い、これもアルミナ柱を通過せしめる。次いで第2表の如き順序の下に溶媒を流し、各々 5ml 宛小試験管に集め、夫々を減圧蒸溜、乾固する。溶出はクロマト管上方に連結した二連球で加圧し乍ら毎分 1 ml の速度でこれを行う。

第2表 Column chromatograph の溶出系

溶 出 液	量 (ml)	試験管 No.
ベンゼン溶液	5	1
ベンゼン	5	2
0.05% メタノール・ベンゼン	40	3-10
0.1% メタノール・ベンゼン	40	11-18
0.4% メタノール・ベンゼン	30	19-24
2.0% メタノール・ベンゼン	10	25-26

本法により 17-KS を 8 分割に分ち得た。即ち第 I 分割は試験管 No. 1 に、第 II 分割は No. 3、第 III 分割は No. 5~8、第 IV 分割は No. 11~13、第 V 分割は No. 14~17、第 VI 分割は No. 19~21、第 VII 分割は No. 21~23、第 VIII 分割は No. 25 に夫々捕捉し得た。但し第 VI と第 VII 分割はこれを明確に分離することは屢々困難であつた。

検 討

標準 17-KS として dehydroisoandrosterone, androsterone, 11-keto-isoandrosterone 並びに 11-hydroxy-etiocholanolone の夫々 100γ の混合液をアル

ミナ柱に吸着せしめ、上記溶出系にて分離した成績は第1図に示した如くであつた。

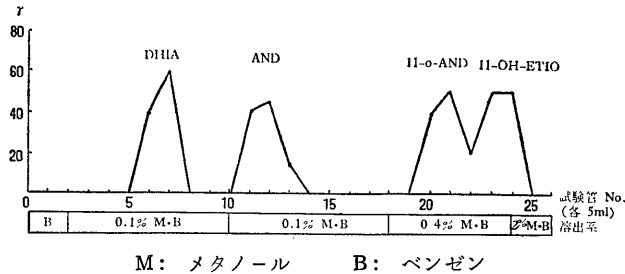
次いで尿エキスそのもの、及び同エキスに上記標準 17-KS 夫々 100γ 宛を附加せしめたものを chromatography に付したる成績を求めたるに第2図に示す結果を得た。

かくて分割せられた第 III 分割は dehydroisoandrosterone, 第 IV 分割は androsterone, 第 VI 分割は 11-keto-isoandrosterone, 第 VII 分割は 11-hydroxy-etiocholanolone を含むことは明らかであるが、その他については Dingemans, Dobriner, Pond 等の成績に従い、夫々次のものに該当するものとこれを考えた。

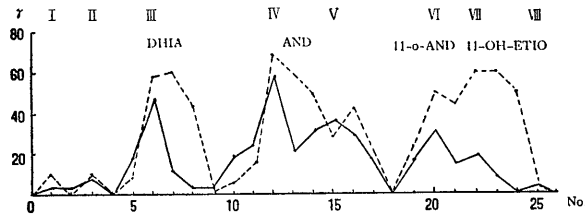
- 第 I 分割 artifacts (androst-2-en-17-one, 3-chloro-androst-5-en-17-one, androsta-3=5-dien-17-one).
 - 第 II 分割 *z*-androsten-6-ol-17-one & others
 - 第 III 分割 dehydroisoandrosterone, isoandrosterone
 - 第 IV 分割 androsterone, androst-9-en-3-ol-17-one
 - 第 V 分割 etiocholan-3 α -ol-17-one, etiochol-9-en-3-ol-17-one
 - 第 VI 分割 11-keto-androsterone, 11-hydroxy-androsterone
 - 第 VII 分割 11-keto-etiocholanolone, 11-hydroxy-etiocholanolone
 - 第 VIII 分割 unknown
- (註)

11-keto-isoandrosterone 並びに 11-hydroxy-etiocholanolone は Norymberski et al の法¹⁵⁾ に従い作製した。即ち cortolone 及び tetrahydrocortisone 夫々 500γ 宛を 50% 醋酸 2ml に溶解、蒼鉛酸ソーダ 0.1g を加えて 30 分間振盪する。これをクロロホルムに

第1図 標準 17-KS の column chromatogram
 DHIA : dehydroisoandrosterone
 AND : androsterone
 11-O-AND : 11-keto-isoandrosterone
 11-OH-ETIO : 11-hydroxy-etiocholanolone



第2図 尿中 17-KS 並びに同エキスに標準 17-KS を附加せる場合 (点線を以つてこれを示す) の chromatogram (DHIA, AND, 11-O-AND, 11-OH-ETIO 夫々 100γ 宛附加す)



て抽出後、抽出液を10%苛性ソーダ、水にて洗滌、クロロホルムを減圧蒸溜、乾固する。かくて cortolone より 11-keto-isoandrosterone を、tetrahydrocortisone より 11-hydroxy-etiocholanolone を得る。但し後者の収量は約50%に留る。

(iv) 比色定量

次いで Zimmermann 反応実施のため、乾固物質に前述 1.25N KOH 試薬 0.4ml, 2% *m*-dinitrobenzene 試薬 0.2ml を加え、同時に試薬盲検及び標準液も同様に処理し、25°C の暗所に60分間放置後、夫々に 3 ml のエタノールを更に加えて比色に供する。

測定は Beckman 型光電分光光度計を用い、夫々波長 520, 460, 580m μ にて試薬盲検に対する吸光度 OD を測り、次いで非ケトン物質による発色を補正するため Allen 法¹⁶⁾により式

$$OD_{corr.} = OD_{520} - \frac{1}{2}(OD_{460} + OD_{580})$$

にて OD_{corr.} を計算し、dehydroisoandrosterone を用い同様にして作製した吸光度標準曲線より濃度を求める。

検 討
 ○○○○

Zimmermann 反応には KOH 水溶液を用いる

Holtorff-Koch 法¹⁷⁾と、KOH エタノール溶液を使用する Callow 法¹⁸⁾とがあり、微量定量で正確を期するには鋭敏なる後者の方法によらねばならない。

又尿エキスの Zimmermann 反応に際し、第3図に示す如く尿抽出エキス中には 17-KS 以外の呈色物質が存在し、chromatography にて分割に分離するも非ケトン物質を除くことが不可能であつて、このため従来、1) 尿エキスより Girard 試薬 T¹⁹⁾を用いケトン分割を非ケトン分割から分離する法、2) 尿エキスを Holtorff-Koch 法により反応せしめ、発色液をエーテル、四塩化炭素、クロロホルム²⁰⁾等を用いて抽出して測定する法、3) Gibson & Evans の補正式²¹⁾ 或いは Talbot et al の補正式²²⁾ (後者は Holtorff-Koch 法により発色した場合に適用)により吸光度を補正する法 等が用いられて来た。

これらのうち Girard 試薬 T による法は正確ではあるが大量の試料を要し且つ複雑であり、発色液をクロロホルム等で抽出する法ではその抽出率は90~70%に留る。それ故に一般に Gibson & Evans の式

$$\text{補正した } E_{530} \text{ の吸光度} = \frac{ki E_{530} - E_{430}}{ki - ks}$$

E_{530} , E_{430} は波長 530, 430 $m\mu$ の吸光度

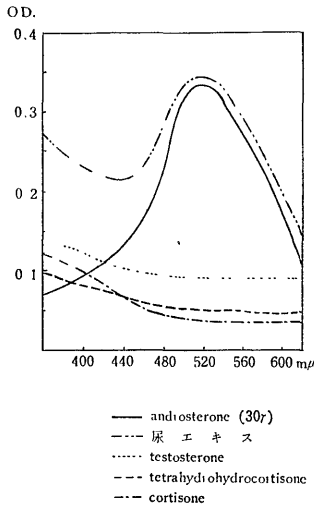
k_i : 未知呈色物質の E_{530}/E_{430}

k_s : 純 17-KS の E_{530}/E_{430}

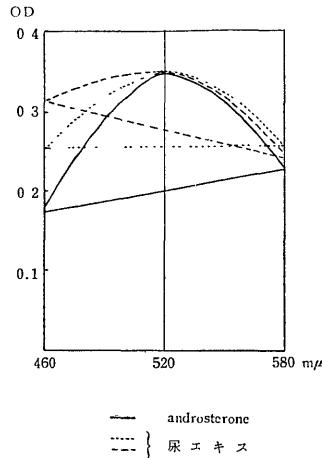
により 530 $m\mu$ における吸光度の補正值を求める法が

広く用いられて来たが, k_i の値は第 4 図に示した如く尿抽出エキス並びに分割各々につき異なるため, k_i^2 を一定としてこの補正式を用いることはかなり大きな誤差をもたらすものである。

第 3 図 Zimmermann 反応による吸収スペクトル



第 4 図 尿エキスの吸収スペクトル (E_{520}/E_{460} が夫々異なることを示す)



然るに非ケトン物質の吸光曲線は 460~580 $m\mu$ の範囲において殆んど直線を示す故、寧ろ著者は上記の如く Allen の補正式を用いることとした。

即ち Zimmermann 反応は 17-KS に対してのみ 520 $m\mu$ で最大の吸収を示すが(第 3 図), 他の 3-keto-(testosterone), 11-keto-(cortisone), 20-keto-(tetrahydrohydrocortisone) steroid 及びその他の物質には

最大吸収波長を異にし、従つて上述の補正式を適用することにより 17-KS の測定に支障を来たさしめない。

II) 健康人における尿中総 17-KS 排泄量並びにその分割

21歳より45歳にわたる健康男, 女子尿につき著者の測定せる 1 日尿中総 17-KS 排泄量を第 3 表に示した。その平均値は本邦諸学者の報告せるところと大差

第 3 表 健康人尿中総 17-KS 排泄量

姓 名	性	年齢	17-KS mg/day	姓 名	性	年齢	17-KS mg/day
宮 保	♂	25	9.0	石 瀬	♀	21	7.3
伊 予	♂	26	7.6	平 岡	♀	21	6.5
辰 口	♂	26	12.4	工	♀	21	9.2
東	♂	26	8.4	黒 口	♀	22	4.8
泊	♂	27	8.3	西 村	♀	22	6.5
竹 田	♂	28	6.4	松 本	♀	22	7.6
小 村	♂	28	11.5	青 木	♀	22	5.1
橋 本	♂	30	10.5	清 波	♀	26	4.6
本 田	♂	30	8.4	鈴 木	♀	32	7.7
吉 野	♂	45	8.1	南 川	♀	45	8.6
男子	Means±S.D.		9.06±1.35	女子	Means±S.D.		6.79±1.12

なく、又先に教室笠島²³⁾が測定したものと大体一致して男子 9.1mg/day, 女子 6.8mg/day である。男女性別、年齢別の外に季節的關係についても論ずべきものがあるが、茲には触れないこととする。

而うしてこれを各分劃に分け検討を加えるに、第5

図にその例を示す如く、男女間に顯著な差が認められず、17-KS 各分劃の割合は dehydroisoandrosterone (III) 21%, androsterone (IV) 32%, etiocholanolone (V) 28%, 11-oxygenated 17-KS (VI & VII) 17% である。

第5図 健康人尿中 17-KS の分劃及びその抱合型

姓名	性	年齢	17-KS 分劃						総 17-KS mg/day	総 17-KS mg/day	
			I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII		グルクロン酸 抱合型	その 他 酸 水 解 型
東	♂	25							8.4	4.9	3.5
									8.4		
本 田	♂	30							8.8	5.7	2.8
									8.5		
工	♀	22							9.2	5.3	4.2
									9.5		
青 木	♀	22							4.8	2.7	2.5
									5.2		

□ グルクロン酸抱合型
 ■ その他酸水解型

註：棒グラフの1目盛は 1 mg を示す。(以下の図も同様)

唯小児に比較し(第10図参照),成人では総 17-KS 量は勿論多く,各分割については男女ともに androsterone, etiocholanolone の占める比率は小児のそれに比して高い。

なお第5図に見る如く総 17-KS につきそのグルクロン酸抱合型とその他酸抱合型を分離測定した結果,前者の方が各分割とも後者より多く排泄せられる。

III] ACTH, 副腎皮質ホルモン並びに Testosterone 投与の尿中 17-KS に及ぼす影響

(i) ACTH 負荷の影響

ACTH 20~50mg を点滴静注或いは筋注により負荷せる健康人3例の尿中 17-KS への影響は第6図に示した如く,総 17-KS 排泄量は不変乃至は僅かに増量を示し,各分割に関しては dehydroisoandrosterone

第6図 健康人における ACTH 負荷前後の尿中 17-KS 及びその分割

姓名	性	年齢	ACTH 投与量	17-KS 分割							総 17-KS mg/day	
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII	投与前	投与後	
本田	♂	30	40mg 筋注	~	~	~	~	~	~	~	8.6	8.8
吉野	♂	45	50mg 筋注	~	~	~	~	~	~	~	8.1	10.9
森	♂	30	20mg 点滴静注	~	~	~	~	~	~	~	5.5	5.7

(□) ACTH 負荷後

及び 11-oxygenated 17-KS が稍々増加した。

(ii) 副腎皮質ホルモン投与の影響

健康人10例に hydrocortisone (Cpd. F) 40~200mg を経口投与し,尿中 17-KS 排泄に及ぼす影響を第4表に示した。同一人においても増加する場合と時に却つて減少を示す場合もあつた。又第1日に減少して第2日に増加した場合もあるが多くは第2日に正常に復したが,いずれも投与量と直接の関係を求めることは出来なかつた。しかし一般に皮質ホルモン投与により尿中 17-KS 排泄量はかなりの増加を示した。

次に cortisone (Cpd. E), cortisone acetate, hydrocortisone (Cpd. F) 80~200mg を投与して尿中 17-KS 各分割につき調べるに,第7図に示す如く投与されたホルモンの一部は 11-oxygenated 17-KS (VI & VII) に代謝されることは明らかで,その転化率は3~4%と見なしてよい。又一部の例では dehydroisoandrosterone (III), androsterone (IV) 及び etiocholanolone (V) 迄増加を見たが,これらに直接代謝されたとは考えられない。

なおこの際,胆道並びに消化管中へ 17-KS が排泄されるか否かにつき検討を試みたが,投与前後いずれ

においても 17-KS を証し得なかつた。

第4表 健康人における Cpd. F 経口投与前後の尿中 17-KS

姓名	性	年齢	Cpd. F 投与量 (mg)	総 17-KS mg/day	
				投与前	投与後
東	♂	26	200	6.0	第1日 6.0
					第2日 9.5
辰口	♂	26	100	12.4	5.9
			100		18.7
宮保	♂	25	100	6.0	5.0
			40		7.3
青木	♀	22	100	4.5	10.5
伊予	♂	26	100	7.6	7.0
			50		4.6
黒口	♀	22	50	4.7	2.9
石瀬	♀	21	50	7.3	6.3
竹田	♂	28	50	6.4	7.9
泊	♂	27	50	8.3	12.5
清波	♀	26	50	4.6	6.3

第7図 健康人に Cpd. E, F 投与前後の尿中 17-KS

姓名	性	年齢	投与ホルモン	17-KS 分割							総 17-KS mg/day		11-oxygenated 17-KS 転化率 %
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII	投与前	投与後		
東	♂	25	Cpd. E 100mg 内服		8.4	9.3	1.4						
			Cpd. E-acetate 100mg 筋注		8.4	7.4	0.						
			Cpd. F 200mg 内服		8.4	17.9	2.3						
			Cpd. F 200mg 内服		8.4	10.1	0.5						
本田	♂	30	Cpd. F 80mg 内服		8.8	16.6	4.1						

(□) ホルモン投与後

(iii) Testosterone 投与の影響

健康人に testosterone 10mg を経口投与、及び多

発性骨髄腫、ギネコマスター、下垂体性侏儒並びにシ

モンズ氏病及び胃癌患者に testovirone depot (testo-

sterone enantate) 100mg 筋注した場合 (注射後 3 日目), 第 8 図に示す如く明らかに androsterone (IV), etiocholanolone (V) に代謝されるのを見, 健康人例

より見るにその転化率は 38% と考えられる. 唯全身状態不良の後 2 症例においては肝機能障害が証し得なかつたにかかわらず, 転化率は略々 零に近かつた.

第 8 図 Testosterone 投与前後の尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	投与ホルモン	17-KS 分割							総 17-KS mg/day		
					I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII	投与前	投与後		
東	♂	26	健康	Testosterone 10mg 内服	■	■	■	■	■	■	■	■	8.4	12.2
越	♂	48	多発性腫	Testovirone depot 100mg	■	■	■	■	■	■	■	■	4.5	9.5
村上	♂	18	ギネコマステー	Testovirone depot 100mg	■	■	■	■	■	■	■	■	3.7	5.3
渡辺	♂	21	下垂体性侏	Testovirone depot 100mg	■	■	■	■	■	■	■	■	0.8	1.0
岸	♂	53	胃癌	Testovirone depot 100mg	■	■	■	■	■	■	■	■	3.5	4.1

(□ ホルモン投与後)

IV) 下垂体・性腺系内分泌疾患における尿中 17-KS 排泄

(i) 一次性性腺疾患 (第 9 図)

1) 両睾丸切除

睪丸結核並びに前立腺癌による両睾丸切除例 (前者 1 例, 後者 3 例) 中, 若年者では健康人に比し総 17-KS は稍々低値を示すが, 各分割に関しては正常人のそれと変わらず, testosterone 代謝物を含む androsterone (IV), etiocholanolone (V) が特に減少を示すことはなかつた. 老年者ではいずれも総 17-KS 排泄量は低く, 各分割については androsterone (IV), etiocholanolone (V) が他の分割に比し低値を示した

が, かかる変化は老年者一般に見られ, 去勢に特徴ある変化は認められなかつた.

2) 両卵巢切除

子宮癌及び悪性絨毛上皮腫により両卵巢並びに子宮剔除を受けた 2 症例では, いずれも総 17-KS 排泄量の減少を示したが, 各分割では変化を認めなかつた.

3) ゼミノーマ

全身に転移巣を有するゼミノーマの 1 例では総 17-KS は略々正常値を示し, 分割では androsterone (IV), etiocholanolone (V) が稍々他の分割に比し多い.

睪丸間細胞腫で 17-KS の増加を示した報告があるが, ゼミノーマの本例では他の悪性腫瘍例に見られる

如き 17-KS の排泄減少を証し得ず、又全身状態不良にもかかわらず略々正常値を示すことは腫瘍の発生、増殖と関係を有するものであろうか。

4) 仮性半陰陽

仮性半陰陽の 2 例はいずれも外陰部は女性のそれを呈し、1 例は手術により腹腔より睪丸(組織標本により睪丸と判明し、精母細胞の分裂像は認められなかった)を発見し、他の 1 例は鼠蹊部に停留睪丸(発育不

全)を思春期に至り見出したもので、両例共に総 17-KS は稍々低値を示したが、分割では変化を認めなかった。

(ii) 二次性性腺疾患(第10図)

1) 類官宦症

下垂体性類官宦症と考えられた例で、四肢は細長で、一次及び二次性徴の発育は不良であつたが、総 17-KS 量は極めて低値を示し、且つ分割では変化を

第 9 図 一次性性腺疾患における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	17-KS 分割						総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII	
船戸	♂	79	両睪丸剔出 (前立腺癌)							1.6
藤田	♂	69	両睪丸剔出 (前立腺癌)							2.7
小村	♂	32	両睪丸剔出 (睪丸結核)							5.6
小川	♂	59	両睪丸剔出 (前立腺癌)							1.1
堀井	♀	39	両卵巢剔出 (子宮癌)							4.8
吉野	♀	39	両卵巢剔出 (悪性絨毛上皮腫)							4.6
坂井	♂	27	ゼミノーマ							6.4
有沢	♂	19	仮性半陰陽							7.0
清水	♂	23	仮性半陰陽 (片側睪丸剔除)							6.2

認めなかつた。

2) 早発青春期症

脳腫瘍による早発青春期症例では総 17-KS 量は略々正常で、分割では 11-oxygenated 17-KS (VI & VII)

が多い。もつとも本例は脳圧亢進症状が著しく、それによる代謝障害を考慮する必要がある。

3) 副腎性器症候群を呈した早発青春期症

本例は急速な肥満並びに性器発育を見た7歳の男子で、血漿中蛍光 corticoids, 尿中 17-OH-CS (Porter-Silber chromogen) 共に低値を示し、且つ ACTH 投与後も増加が著しくなく、副腎性器症候群と考えられた症例である。

尿中 17-KS は同年齢男児に比し特に増加を示さないが、分割ではさすがに androsterone (IV) が著しく多く、ACTH 25mg 筋注により生成は一層亢進した。cortisone 50mg 投与により androsterone は減少し dehydroisoandrosterone (III) が増量したが、連日投

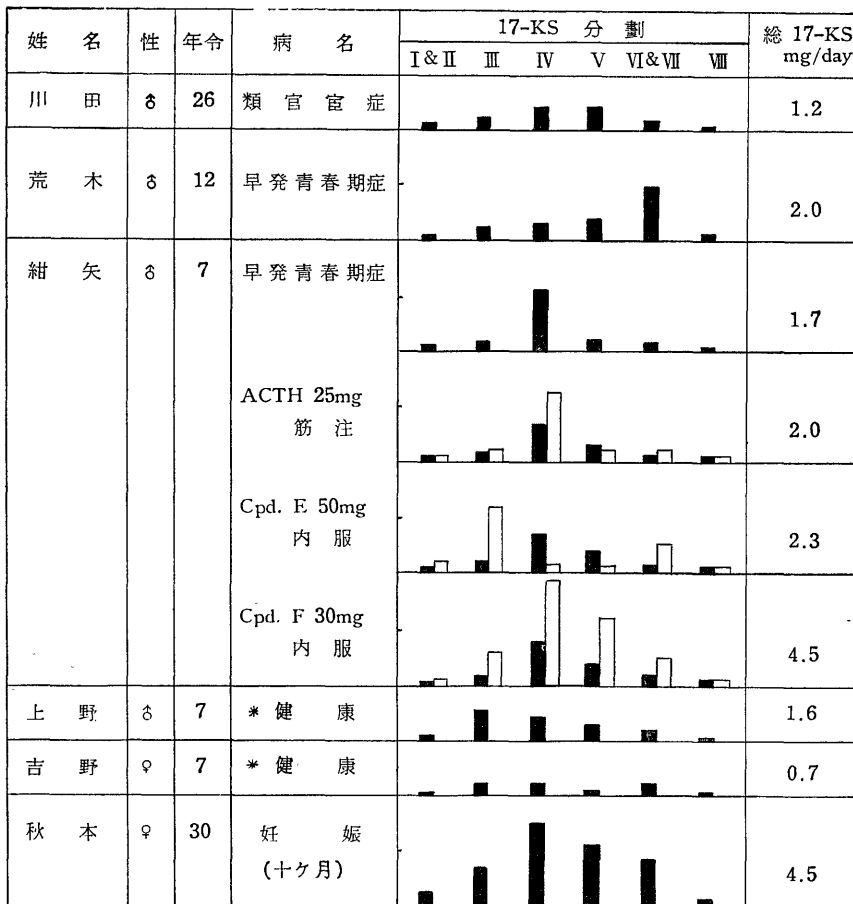
与中旧に復した。次いで hydrocortisone 30mg 投与により androsterone は更に増加を示し、同時に性徴の発育も更に顕著になった。

その後、脳圧亢進症状が出現し、剖検により間脳、視床、大脳にわたる腫瘍を証し、恐らく腫瘍のために副腎性器症候群に見る如き血中 CS 及び尿中 17-OH-CS の減少を示したと考えられるが、尿中 17-KS の androsterone 増加は早発青春期症をよく裏付けており、副腎性器症候群における dehydroisoandrosterone の増加と異なるものがあつた。

附. 妊娠

正常妊娠例で分娩前日に測定を行ったが、17-KS 排泄量は稍々低値を示し、分割では変化が見られなかつ

第10図 二次性性腺疾患における尿中 17-KS



(□) ホルモン投与後

* 対 照 健 康 人

た。

V) 下垂体・副腎系内分泌疾患における尿中

17-KS 排泄

(i) 副腎機能低下 (第11図)

1) アジソン氏病

6例のアジソン氏病ではいずれも 17-KS 排泄は著しく減少し, ACTH 50mg の筋注後も増加を示さず, 又 cortisone 50mg 投与後も変化を示さなかつた. 分割では androsterone (IV), etiocholanolone (V) の低下が稍々著しかった.

なおいずれの例においても血中 CS 及び尿中 17-

OH-CS の低下を証し, ACTH 負荷後も殆んど増加を見ず, 所謂副腎の capacity の低下を見た.

2) 副腎剔出の影響

乳癌の再発により副腎摘出を受けた2例(既に両卵巢剔出を施行)中, 片側副腎剔出術施行を受けた1例では尿中 17-KS 排泄量は約半分減じ, 他の1例においては片側の剔出後も 17-KS 量に殆んど変化がなく, 更に他側 $\frac{2}{3}$ 切除後に 17-KS が $\frac{1}{2}$ に減少した. 分割ではアジソン氏病における場合と異なり変化に認められなかつた. なお後者の例は健全な副腎組織にかなりの代償機能が存することを示している.

第11図 副腎機能低下症における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	17-KS 分割						総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII	
吉本	♀	44	アジソン氏病							2.4
田近	♀	50	アジソン氏病							1.2
油野	♂	43	アジソン氏病							4.8
上浦	♂	60	アジソン氏病							3.5
			ACTH 50mg 筋注							4.0
板井	♂	65	アジソン氏病							2.3
安原	♀	40	アジソン氏病							0.8
			ACTH 50mg 筋注							0.8
			Cpd. E 50mg 内服							0.9
荒木	♀	40	(乳癌)							4.5
			右副腎剔出							4.0
			左副腎 $\frac{2}{3}$ 切除							1.5
浜田	♀	43	(乳癌)							8.0
			右副腎剔出							4.6

(□) ホルモン投与後

(ii) カッシング氏症候群 (第12図)

カッシング氏症候群 3例のうち, 1例は下垂体塩基

嗜好性細胞腫並びに副腎肥大を証し、定型的な本症候群を呈した17歳の男子で、他の2例は肥胖と高血圧を主徴とした50歳の女子及び肥胖、眼球突出、下肢発毛を主訴として来た17歳の女子で、いずれも血中CSの異常増加を証したものである。

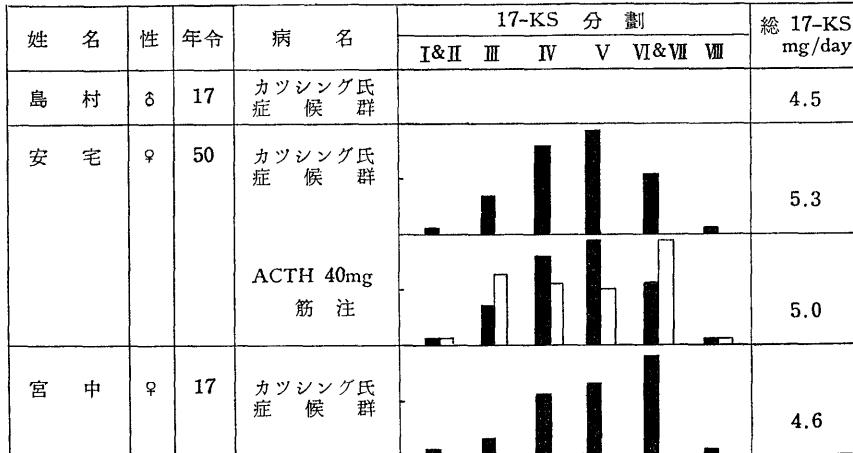
尿中 17-KS は3例とも略々正常範囲にあり、分割では 11-oxygenated 17-KS (VI & VII) に軽度の増量を示した。ACTH 負荷により dehydroisoandrosterone

(III) と共に 11-oxygenated 17-KS にもかなりの増量を見たが, androsterone (IV), etiocholanolone (V) が却つて減少し総量としては変化を示さなかつた。

なお尿中 17-OH-CS 量は3例とも略々正常値を示した。

カッシング氏症候群では 17-KS は一般に増加するが、本例の如く正常範囲を示すものもあることは留意すべきである。

第12図 カッシング氏症候群における尿中 17-KS



(□) ホルモン投与後

(iii) 下垂体機能不全 (第13図)

1) 下垂体性侏儒並びにシモンズ氏病

シモンズ氏病の症状を伴つた下垂体性侏儒の例では尿中 17-KS は極度の低値を示した。肝機能検査では異常を認めなかつたが testovirone depot 100mg 筋注後も 17-KS の排泄増量を認めず, cortisone 25mg 経口投与後も変化は見られなかつた。分割では小児のそれ(第10図参照)の如く androsterone (IV), etiocholanolone (V) の低下が見られた。

なお血中 CS は正常で、尿中 17-OH-CS は 17-KS と同様に減少が著かつた。

2) シモンズ氏病

シモンズ氏病の2例ではいずれも、就中1例ではかなりの尿中 17-KS の減少を認め、ACTH 25mg 筋注並びに cortisone 100mg 内服後も 17-KS に変化を認めなかつた。分割では著しい変動を示さない。

なお血中 CS 及び尿中 17-OH-CS も低下が認められた。

3) 下垂体アノレキシア

下垂体アノレキシアの1例ではかなりの尿中 17-KS 排泄量の減少が認められたが, cortisone 50mg 投与により 17-KS の排泄増加を見た。分割では変化を示さなかつた。なを本例は治療によりかなり軽快した。

(iv) その他の下垂体、脳疾患 (第14図)

脳腫瘍4例のうち、中脳腫瘍では尿中 17-KS は正常範囲にあり、肥胖性器障害を伴う脳腫瘍の例では増加を示した。一方視力障害を伴う下垂体腫瘍の1例では尿中 17-OH-CS の増加が認められたにもかかわらず 17-KS は減少し、アクロメガリーの例においても 17-KS はかなりの低値を示した。

尿崩症は vasopressine の欠乏により発病するが、最近 vasopressine が ACTH-releasing activity を有し視床下部より分泌されて下垂体前葉に達し、その ACTH 分泌を亢進せしめる²⁰⁾といわれている。特発性尿崩症の1例では尿中 17-KS は略々減少し、分割では dehydroisoandrosterone (III), 11-oxygenated

第13図 下垂体機能低下症における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	17-KS 分割							総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII		
渡 辺	♂	21	下垂体性侏儒 並に シモンズ氏病 Cpd E 25mg 内服 Testovirone depot 100mg								0.8
											0.8
											1.0
吉 田	♀	20	シモンズ氏病 ACTH 25mg 筋注 Cpd. E 100mg 内服								2.6
											2.7
											2.4
天 谷	♀	26	シモンズ氏病								4.6
小 林	♀	21	下垂体アノレ キシア Cpd. E 50mg 内服								2.1
											4.4

(□ ホルモン投与後)

第14図 下垂体、脳疾患における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	17-KS 分割							総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII		
吉 本	♂	42	脳腫瘍 (中脳)								11.6
池 上	♀	24	脳腫瘍 肥性器障害								3.0
北 村	♂	25	下垂体腫瘍								1.3
菅 野	♀	34	アクロメガリー								4.9
武 苗	♂	26	特発性尿崩症 Pyrogen 5γ								4.9
											6.4
笠 間	♂	35	特発性 眼球突出症								9.4

17-KS (VI & VII) の低下が認められた。

バセドウ氏病の症状を呈せず単に眼球突出を主症状とし、恐らく下垂体の機能障害によると考えられた1例では 17-KS は正常値を示した。

VI) 下垂体・副腎系機能と直接関係の寡いと見られる疾患における尿中 17-KS 排泄

(但し steroids 代謝障害を含む)

(i) 甲状腺疾患 (第15図)

附. 副甲状腺疾患

1) 甲状腺機能亢進症

バセドウ氏病5例のうち1例では尿中 17-KS は治療後のそれに比べて増加を証した。他の4例では一般

に軽度の減少を示したが、cortisone 50mg 内服後かなり増加した。分割では著しい変化を認めない。

なお5例とも血中CSは変化がなかつたが尿中17-OH-CSは排泄増加を証した。

2) 単純性甲状腺腫

3例の単純性甲状腺腫では軽度の17-KS排泄減少を示し、分割では変化はなかつた。

3) 甲状腺機能低下症

悪性甲状腺腫の1例では尿中17-KSは極めて少なく、バセドウ氏病により甲状腺切除を受けた例では正

常であつた。

クレチン病の1例は粘液水腫の症状を欠き、智能並びに身体の發育不良でthyroxine投与によりかなり身長増加を認めた例であるが、血中CSは時に正常、時には著しい高値を示し、尿中17-OH-CSは血中CSとは逆に高値並びに低値を示したが、17-KSは常に著しい減少を証し、cortisone 50mg投与後も17-KSの変化を見なかつた。分割ではandrosterone (IV), etiocholanolone (V)が少なく、小児の17-KS(第10図参照)に近似している。

第15図 甲状腺、副甲状腺疾患における尿中17-KS

姓名	性	年齢	病名	17-KS 分割						総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII	
有原	♂	35	バセドウ氏病							2.4
広瀬	♂	32	バセドウ氏病							4.6
室谷	♀	20	バセドウ氏病							8.3
			治療後							3.8
藤江	♀	18	バセドウ氏病							3.9
中谷	♀	51	バセドウ氏病							3.9
			Cpd. E 50mg 内服							6.0
川上	♀	25	単純性甲状腺腫							4.0
土井	♀	44	単純性甲状腺腫							2.5
市井	♀	65	単純性甲状腺腫							3.5
中島	♀	37	悪性甲状腺腫							1.7
柴田	♀	22	甲状腺切除							8.4
蔵川	♀	14	クレチン病							0.5
			Cpd. E 50mg 内服							0.5
松井	♀	24	低カルシウム血症 テタニー							1.7
藤木	♀	34	低カルシウム血症 テタニー							4.8

第16図 糖尿病並びに特発性低血糖症における尿中 17-KS

姓 名	性	年令	病 名	17-KS 分 割							総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII		
山 口	♂	25	糖 尿 病 Cpd. E 50mg 内 服								4.4
											5.2
斎 藤	♂	34	糖 尿 病								7.4
橋 本	♀	58	糖 尿 病								7.4
石 橋	♀	59	糖 尿 病 Cpd. E 50mg 内 服								6.9
											10.0
木 村	♀	58	特発性低血糖症 Cpd. E 25mg 内 服								3.2
											3.3

第17図 肝並びに胆嚢疾患における尿中 17-KS

姓 名	性	年令	病 名	17-KS 分 割							総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII		
南 部	♀	34	肝 炎								1.6
中 村	♀	22	肝 炎 並 に 妊 娠 (6ヶ 月)								2.4
宮 下	♀	32	肝 炎 Cpd. E 50mg 内 服								0.9
											0.8
市 島	♀	40	肝 硬 変 症								2.3
高 塚	♀	47	肝 硬 変 症 Cpd. E 50mg 内 服								0.9
											0.7
尾 藏	♀	60	肝 膿 瘍								1.0
小 木	♂	16	胆 嚢 炎 Cpd. E 50mg 内 服								2.3
											2.1
中 宮	♂	64	胆 嚢 炎								3.1
野 村	♂	64	胆 嚢 炎								1.7
木 引	♀	54	胆 嚢 炎								0.4

附. 低カルシウム血性テタニー

低カルシウム血性テタニー 2例のうち1例は尿中 17-KS の著しい減少を, 他の1例は軽度の減少を示した。

〔ii〕糖尿病並びに特発性低血糖症 (第16図)

1) 糖尿病

糖尿病の4例では総 17-KS は略々正常範囲にあり, cortisone 50mg 内服後もかなりの 17-KS 増加を見た。分割では変化は示さなかつた。

2) 特発性低血糖症

特発性低血糖症の1例では尿中 17-KS は稍々減少し, cortisone 25mg 内服後も変化しなかつた。分割

では 11-oxygenated 17-KS (VI & VII) が他の分割に比し多い。

〔iii〕肝疾患 (第17図)

流行性肝炎3例, 肝硬変症2例及び1例の肝膿瘍につき調査を進めたが, いずれも尿中 17-KS の著しい減少があり, cortisone 50mg 内服後も殆んど変化せず, 分割では androsterone (IV), etiocholanolone (V) の減少が著しい。

なお尿中 17-OH-CS も著しく減少し, 血中 CS も減少を示した例があつた。

又黄疸を伴つた胆嚢炎4例ではいずれも尿中 17-KS の減少を見た。

第18図 肺結核症における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	17-KS 分割						総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII	
北崎	♂	49	肺結核	■	■	■	■	■	■	3.5
立花	♂	46	肺結核	■	■	■	■	■	■	2.0
南	♀	22	肺結核	■	■	■	■	■	■	3.2
角	♀	24	肺結核	■	■	■	■	■	■	3.5
田中	♀	21	肺結核	■	■	■	■	■	■	3.4
奥野	♀	22	肺結核	■	■	■	■	■	■	6.9
				Cpd. E 50mg 内服	■	■	■	■	■	■
花岡	♀	35	肺結核並に 気管支喘息	■	■	■	■	■	■	3.5
				Cpd. E 50mg 内服	■	■	■	■	■	■

〔iv〕肺結核 (第18図)

肺結核の7例のうち軽症なるものを除いていずれも 17-KS の排泄低下を認め, cortisone 50mg 投与後も

殆んど変化しなかつた。分割では著明な変動は見られない。

なお血中 CS も屢々, 又尿中 17-OH-CS はかなり

第19図 悪性腫瘍における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	17-KS 分割							総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII		
小林	♂	45	胃癌								3.2
藤沢	♂	35	胃癌	■	■	■	■	■	■	■	2.3
山田	♀	47	胃癌								3.5
村松	♂	53	肝癌								3.5
建部	♀	64	肝腫瘍並びにレクリンクハウゼン氏母斑症								0.9
北	♀	23	乳癌								2.0
中村	♀	38	乳癌	■	■	■	■	■	■	■	8:2
重森	♀	34	マストパチー								7.4
村上	♂	18	ギネコマステー	■	■	■	■	■	■	■	3.7

第5表 血液並びに循環器疾患における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	総 17-KS mg/day	備 考
江岸	♂	58	貧血 (X線障碍)	3.2	
三枝	♂	29	白血球減少症(X線障碍)	3.6	
奈良	♀	47	減色性貧血	4.4	Cpd. E 50mg 内服後 5.0
樽見	♂	20	再性不良性貧血	7.0	Cpd. E 50mg 内服後 10.6
池田	♀	43	貧血 (鉤虫症)	3.4	
今崎	♀	41	〃	3.9	
高森	♀	48	慢性骨髓性白血病	4.1	
越	♂	48	多発性骨髓腫	4.5	
向井	♀	22	ホジキン氏病	3.3	
内田	♂	25	〃	6.4	
牛塚	♀	60	パンチ氏症候群	1.6	
蛭子	♂	48	〃	7.0	
水上	♂	61	敗血症	0.8	Cpd. E 50mg 7日間内服後 0.9
田賀	♂	20	心内膜炎	4.3	Cpd. E 50mg 内服後 3.0
高田	♂	16	〃	0.9	
清水	♂	49	本態性高血圧症	4.8	Cpd. E 50mg 内服後 3.2
油野	♂	50	〃	8.8	
藤卷	♂	49	〃	8.0	
平井	♀	16	慢性腎炎	3.9	Cpd. E 50mg 内服後 5.7
伊藤	♂	23	〃	6.3	

低値を示した。

〔v〕 悪性腫瘍 (第19図)

悪性腫瘍の7例のうち、全身状態の良好な1例の乳癌を除き他はいずれも尿中 17-KS の著しい減少を認めた。分割では変化を証しなかつた。

乳癌、マストパチー及びギネコマスチーの発生と androgens の関係は estrogen と共に問題になるが、ギネコマスチーの1例で androsterone (IV), etiocholanolone (V) の減少が見られたが、他は例数も少なく推定は困難である。

なお悪性腫瘍では血中及び尿中 17-OH-CS は略々正常範囲にあつた。

〔vi〕 血液並びに循環器疾患 (第5表)

血液疾患並びに循環器疾患では尿中 17-KS は正常値或いは軽度の減少を示すが、発熱或いは全身状態不良な例ではかなりの減少が認められた。これらの多くは cortisone 50mg を投与した場合、17-KS には殆んど変化を認めなかつた。

〔vii〕 アレルギー性疾患 (第6表)

気管支喘息の発作前後及び蕁麻疹の発疹前後に尿中 17-KS 排泄に影響するかを調べたが、発病時に僅かに

排泄値の増加を示した。

第6表 アレルギー性疾患における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	総17-KS mg/day	
				平常時	発病時
原田	♂	66	気管支喘息	5.2	5.6
吉野	♀	39	蕁麻疹	4.6	5.3
小寺	♂	27	〃	8.3	8.5

〔iiiv〕 膠原病 (第20図)

附. いたい-いたい病

リウマチ性関節炎の4例ではいずれも尿中 17-KS の減少を見、1例は cortisone 50mg 投与により 17-KS は更に減少を示したが、他の2例は ACTH 40mg の筋注或いは cortisone 50mg の内服により 17-KS のかなりの増加を証した。分割では著変は見られない。

結節性紅斑並びに鞏皮症各1例を得たがいずれも尿中 17-KS の減少を示し、前者においては hydrocortisone 100mg の投与後も 17-KS の変化は見られなかつた。

第20図 膠原病における尿中 17-KS

姓名	性	年齢	病名	17-KS 分割						総 17-KS mg/day
				I&II	III	IV	V	VI&VII	VIII	
片岡	♀	45	リウマチ性関節炎 Cpd. E 50mg 内服							3.6
										1.5
東	♀	19	リウマチ性関節炎 ACTH 40mg 筋注 Cpd. F 100mg 内服							1.3
										3.1
										2.1
植村	♀	24	リウマチ性関節炎 ACTH 40mg 筋注 Cpd. F 50mg 内服							1.7
										5.7
										4.4
藤又	♀	35	リウマチ性関節炎							4.0
柳瀬	♀	18	結節性紅斑 Cpd. F 100mg 内服							1.3
										1.4
川崎	♀	19	鞏皮症							2.6

附. いたい—いたい病 (第7表)

いたい—いたい病は富山県下神通川流域に発生を見る風土病で、疾患はすべて中年後の多産婦に限り発生し、腰痛、筋肉痛を主訴とするが、全身の骨格に粗鬆化と萎縮、変形延いては骨折を来たすものである。一種の骨軟化症であろうかと思われ、リウマチ性関節変形とは趣を異にするものようであるが本項に附した。

血中 CS は一般に低値に属し、尿中 17-OH-CS 排泄量もかなり減少を示した例もあつたが、尿中 17-KS は年齢の関係を考慮に入れてもなお頗る低いものがあることを認める。

第7表 いたい—いたい病に
おける尿中 17-KS

姓 名	性	年齢	総 17-KS mg/day
角	♀	48	1.6
吉 田	♀	53	5.0
沢 村	♀	66	1.7
古 田	♀	46	3.3
石 原	♀	55	4.0
荒 家	♀	62	1.6
野 上	♀	67	1.6
稲 葉	♀	64	0.9
武 内	♀	47	1.0

第8表に見る如く、1例では却つて減少を示したが他の4例はかなりの増加を証した。17-KS 排泄は ACTH 負荷によつては殆んど増量を見ないのに反し Pyrogen 負荷により増加することは後者が間脳・下垂体系に対しかなり強い刺戟作用を有することを示すが、唯注射後の発熱はそれ程でないにしても注射局所の疼痛、全身倦怠感等の副作用が著しく、副腎刺戟のため使用するには未だなお難点なしとしない。

しかるに一方、感染症による発熱時では平熱時に比較して 17-KS の排泄量は第9表の如く増加を証しなかつた。恐らく基礎的疾患による副腎の疲弊のため、発熱による刺戟に応じられないのであろう。

第9表 発熱前後の尿中 17-KS

姓 名	姓	年 齢	病 名	総 17-KS mg/day	
				平熱時	発熱時
中 川	♂	51	脳 梅 毒 (マラリヤ療法)	3.3	3.6
水 上	♂	67	敗 血 症	1.0	0.8
浅 井	♂	24	〃	5.0	4.0
田 賀	♂	22	心 内 膜 炎	3.5	4.3
高 田	♂	16	〃	0.9	0.8
森 田	♂	48	腺熱並びにモニ リア症	3.0	2.8
八 木	♂	52	結核性髄膜炎	5.2	7.4

Ⅶ) 種々 Stress の尿中 17-KS 排泄に及ぼす
影響

発熱物質 Pyrogen (TTG) 5γ 皮下注射により血中 CS の増加を見るが、尿中 17-KS に及ぼす影響は

第8表 Pyrogen 5γ 注射前後の尿中 17-KS

姓 名	性	年 齢	総 17-KS mg/day		備 考
			注射前	注射後	
本 田	♂	30	8.3	13.1	健 康
東	♂	26	6.0	9.4	〃
木 村	♂	31	5.3	3.5	〃
青 木	♀	22	5.4	5.4	〃
武 苗	♂	23	4.9	6.4	特発性尿崩症
花 岡	♀	35	3.5	4.5	肺結核並びに 気管支喘息

手術的侵襲は Stress として下垂体・副腎系にかなり強い影響を及ぼし、第10表に示した如く一部を除き他はいずれも術前に低値を証した 17-KS 排泄は手術後著しく増加し、約1週間を経て手術前の値に復した。而うして1例につきその分割を調べたが第21図に明らかな如くすべての分割が増加した。

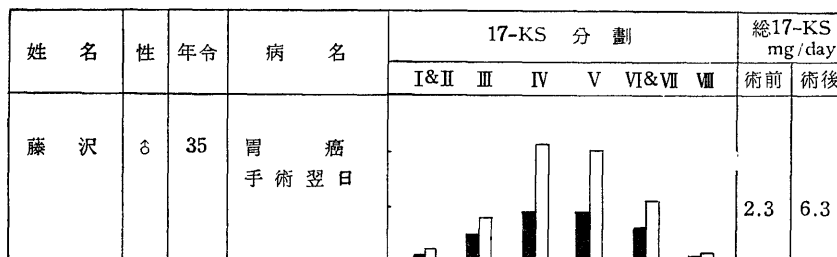
再生不良性貧血の1例に牛下垂体の埋没を実施せるに、術前に比べ手術後10日を経過せるにもかかわらず 17-KS の著しい増加を証した。通常、手術の影響は術後約1週間でこれを認めなくなる故、埋没した下垂体の(それが ACTH であれ、単なる異種蛋白としての刺戟であるにせよ)刺戟によると考えられる。

なお以上に引用した成績中、血中 CS は富田²⁶⁾、尿中 17-OH-CS は本田²⁶⁾、²⁷⁾の測定によるものである。

第10表 手術の尿中 17-KS への影響

姓 名	性	年齢	手 術 名	17-KS mg/day		
				術 前	術 後 第2日	術後第6日
坂 下	♂	20	胸 廓 成 形 術	2.2	5.8	5.2
三 田	♂	20	腹 壁 膿 瘍 切 開	0.7	4.2	2.6
藤 沢	♂	36	胃 癌 試 験 的 開 腹 術	2.3	6.3	5.0
中 村	♂	48	胸 廓 成 形 術	3.1	11.1	4.3
今 村	♀	37	胃 癌 切 除	5.8	5.8	
辻	♂	36	縦隔洞腫瘍, リンパ腺試験切除	5.1	3.8	
鎌 崎	♀	33	右腰部肉腫試験切除	2.8	3.5	2.7
中 島	♀	27	悪性甲状腺腫切除	1.7	1.5	1.3
樽 見	♂	20	再生不良性貧血, 下垂体埋没	6.9		術後第10日 12.2

第21図 手術前後の尿中 17-KS



(□ 手術翌日)

総括並びに考按

副腎皮質はホルモン作用を有するものとして glucocorticoids, mineralcorticoids 並びに androgens を分泌し、その分泌機能は或いは血中 corticoids level を測定し、或いは尿中における種々代謝産物の排泄状況を 17-OH-CS, aldosterone 並びに 17-KS 等の測定により窺い知ることが出来る。

しかし 17-KS はかかる代謝産物の一つであるが、これは独り副腎に由来するのみならず、一部は性腺にも由来し複雑な関係にある故に、その測定結果をどのように意義づけるべきかについては臨床的診断の上にも、亦病態生理研究の上にも重要なことであるが、未だ確定した意見を欠いている。

而うしてこれを論ずる前にその基礎として健康人の総 17-KS 量を見るに、著者の測定成績では男子平均 9mg, 女子 7mg であつて、欧米人の男子 17~20mg, 女子 9mg に比べて特に男子において低値を示した。しかしアフリカ黒人の男子では平均 7.9mg と報告せ

られ²⁸⁾, testosterone を投与して 17-KS への転化率が同時に行つた白人の成績と変らぬことより、黒人の 17-KS 低値は本質的な差に由来するのであろうといわれている。かように尿中 17-KS 排泄量には人種による差異がかなり存在することを考慮すべきである。

成人では小児に比し尿中総 17-KS 排泄量は勿論多いが、その分割に関しては androsterone, etiocholanolone の占める比率は高い。がしかし男女間においては dehydroisoandrosterone, androsterone, etiocholanolone, 11-oxygenated 17-KS の比は殆んど差異を見ない。

従来 17-KS 排泄量は男子が女子より約 $\frac{1}{2}$ 多く、それだけ睪丸の testosterone に由来するかの如く説明されて来たが、容易に理解し難いものがある。

亦、両睪丸剔除例及び子宮、附属器全剔除例(仮性半陰陽も亦前者に類するが)において総 17-KS 量として一体に稍々低値を示すが、各分割の比において

は殆んど差異を証し得ない。そしてこの際における **androsterone** は性腺以外に由来することは明白であるが、性腺以外にその由来を求めるとすれば副腎に帰せねばならない。事実副腎剝出者、アジソン氏病患者においてはこれら分劃の著しい減退を証し得た。

而うして下垂体機能不全者において得た成績においてもすべての分劃に排泄減少を証し得たことは、これらのものが副腎に由来するとして何ら矛盾のないところである。

それ故に成人では男女とも、去勢例においても小児に比し総 **17-KS** 量は多く、又 **androsterone**, **etiocholanolone** の占める割合が高くて、これらが副腎に由来し且つそれが下垂体により調節せられるものと考えてよく、後者の機能障害により招来されるクレチン病、下垂体性類官宦症、下垂体性侏儒等において副腎由来の **17-KS** が小児型を示すと説明され得よう。

副腎中の **androgens** と従来主として **hydrocortisone** や **cortisone** に由来するといわれる **11-oxygenated 17-KS** は別々の行動をとるものであろうか。然るにこの点において著者の得た成績は従来のもの²⁹⁾と相違した。

成程 **hydrocortisone** を投与した場合に **11-oxygenated 17-KS** の著しい増量を証し得たが、同時に **androsterone** 及び **etiocholanolone** も亦増加することがあつたのである。しかし勿論化学的に **17-oxy-corticosterone (C-11 に OH を有す)** たる **hydrocortisone**, **17-oxy-11-dehydrocorticosterone** たる **cortisone** から直接これらの **11-desoxy-steroid** を生成すると考えることは許されない。これら物質が副腎で生成されたとすれば、**ACTH** を介して **17-oxy-progesterone** 又は **17-hydroxy-desoxycorticosterone (Subst. S)** の増生があり、延いて **androsterone**, **etiocholanolone** の排泄増を致したとなさねばならない。しかし彼のもし大量の皮質ホルモンを投与せる場合、副腎中皮質ホルモン生成が一時止むという事実を想起し、これを **ACTH** の分泌が抑制せられるものと解するとき、下垂体を介し性腺に刺激が加つたと理解しなければならなくなる。兎も角この状態は異常のようである。

而うして尿中の **androsterone**, **etiocholanolone** が **testosterone** に由来しないかというに、これは勿論否定すべき絶対の根拠を有しない。早発青春期症において **androsterone** の著しい増加を見ており、又事実 **testosterone** の投与により、正に一部 **androsterone**,

etiocholanolone に転化すること、在来の諸学者の示す如くなのである。

がしかし、この状態をも **testosterone** を一時にかく大量に投与せる時の異常状態において当然起り得る代謝異常と解することは出来ないであろうか、而うしてかかることは平常容易に起り得ないのである。

今シモンズ氏病やアジソン氏病における如く、皮質ホルモンの飢餓状態にある時は、よしんば **ACTH** を注射し、皮質ホルモンを投与しても、尿中における **17-OH-CS** の排泄増加は勿論、**17-KS** の増加、従つて上に見るような **androsterone**, **etiocholanolone** の増加を見ないのである。それは皮質ホルモンが直ちに生体に必要な分解を遂げるからである。又 **testosterone** が常時生成される一方旺盛に分解され、又生体がそれを必要とするものであれば、下垂体性侏儒、胃癌患者例の如き欠乏時に **testosterone** を投与するも **17-KS** の増量がなかつた如く、日常 **androsterone**, **etiocholanolone** 生成にそれ程与ることが多くなくとも宜いではなからうか。

これを要するに、一般副腎皮質ホルモンとしての **hydrocortisone** は **11-oxygenated 17-KS** を無暗に多く排泄する程無駄に生成されていないし、**testosterone** にしても無暗に **androsterone** 排泄増加を致す程無駄に生成されていない。普通 **androsterone**, **etiocholanolone** 生成は副腎における **hydrocortisone** 生成過程に産生せられ、pool されているであろうところの **17-hydroxy-progesterone** や **17-hydroxy-11-desoxycorticosterone (Subst. S)** の終末産物の一つと解せられるようにも著者には思われるのである。故にその消長は **11-oxygenated 17-KS** と共に寧ろ副腎機能と関連する比重が性腺と関連するよりも重いであろう。

それ故に手術的侵襲或いは **Pyrogen** 投与の如き強力な **Stress** による下垂体・副腎系の官能的機能亢進状態では **17-KS** の増加を来とし、且つそれが **dehydroisoandrosterone**, **11-oxygenated 17-KS** と共に **androsterone**, **etiocholanolone** も等しく増加を示すのである。

一方尿中 **17-KS** 排泄に対し下垂体・副腎系機能のみならず、**steroids** 代謝機構も亦関与することに無関心ではあり得ない。既に肝酵素系により **cortisone**³⁰⁾, **11-deoxy-17-hydroxy-corticosterone**³¹⁾ が僅か乍ら **17-KS** に酸化され、**testosterone**³²⁾ が **17-KS** に変化し得ることは実験的に証明されたところである。それ故に肝疾患において **17-KS** は著しい減少を

示し、その程度は下垂体・副腎系疾患におけるよりも顕著な場合もあり得ることが了解される。

而うして独り肝疾患のみならず、バセドウ氏病において、尿中 17-OH-CS の排泄増加があるにかかわらず 17-KS の減少を示すことは、steroids の酸化成績体の生成機転が障碍を被つていると認めざるを得ない。なおその外急性感染症を始め、悪性腫瘍、結核、膠原病等各種内科的疾患において尿中 17-KS 排泄量は全身状態の悪化に従い減少し、この時 steroids の分

泌減退と共にその代謝機構の変化も関与することは、cortisone, hydrocortisone 投与により 11-oxygenated 17-KS の転化率の低下を証するのみならず、連続投与するも尿中 17-OH-CS の増加すら殆んど認められなかつたことよりこれを窺い知り得るのである。

要するに種々疾患に際し下垂体・副腎系機能異常に加うるに steroids 代謝機構の変化が 17-KS の複雑な型を呈せしむるのである。

結 論

尿中 17-KS 測定のため、従来の方法に検討を加え若干の変更を行い、種々疾患における尿中排泄 17-KS を column chromatography にて分割を試み、Callow 法にて測定し次の結論を得た。

1) 尿中 17-KS 総量は成人では小児に比し高値を示し、且つその分割では androsterone, etiocholanolone の占める比率が高かつた。男女間では総量において若干の差異を認めるが、その分割に関しては差異を認めなかつた。

2) 性腺剔除により総 17-KS 量は稍々減少を示したが、分割では著変を認めなかつた。副腎剔除、アジソン氏病及び下垂体機能不全では尿中総 17-KS 排泄の著しい減少を来とし、後二者ではその分割において小児型を示した。

一方早発青春期症では androsterone, カッシング氏症候群では 11-oxygenated 17-KS が高い。

3) 肝疾患例では尿中 17-KS の著しい排泄低下を認め、急性感染症を始め悪性腫瘍、結核、その他内科

的諸疾患において全身状態の重篤さに比例して尿中 17-KS は減少する。

4) ACTH により 17-KS は殆んど増加せず、手術による Stress, Pyrogen 投与によりかなり増量する。cortisone, hydrocortisone を投与した場合その 3~4% が 11-oxygenated 17-KS に酸化、排泄され、testosterone を投与した場合その約 $\frac{1}{3}$ が androsterone, etiocholanolone に転化するが、いずれも疾患時にはその転化率の低下を認めた。

これを要するに 17-KS の消長は副腎機能と関連すること、性腺と関連するもりも重く、種々疾患に際して 17-KS の変化は下垂体・副腎系、一部性腺系の機能に關連するのみならず、steroids 代謝機構の影響を受けること甚だ大である。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師故日置教授並びに倉金助教授に深く感謝の意を表すと共に、ホルモン結晶を恵まれた帝國臓器製薬株式会社に感謝致します。

文 献

- 1) Zimmermann, W. : Zschr. f. physiol. Chem. 233 : 257, 1935.
- 2) Callow, N. H. & Callow, R. K. : Biochem. J. 34 : 276, 1940.
- 3) Dingemans, E., Huis in't Veld, L. G. & de Laat, B. M. : J. Clin. Endocrinol. 6 : 535, 1946.
- 4) Dobriner, K., Lieberman, S. & Rhoads, C. P. : J. Biol. Chem. 172 : 241, 1948.
- 5) Robinson, A. M. & Goulden, G. : Brit. J. Cancer 3 : 62, 1949.
- 6) Devis, R. : Revue Blge de Path. et de Med. exp. 20 : 15

- 1, 1950.
- 7) Zygmuntowicz, A. S., Wood, M., Christo, E. & Talbot, N. B. : J. Clin. Endocrinol. 11 : 576, 1951.
- 8) Pond, M. H. : Lancet 261 : 906, 1951.
- 9) Pond, M. H. : J. Endocrinol. 10 : 202, 1954.
- 10) Rubin, B. L., Rosenkrantz, H., Dorfman, R. L. & Pincus, G. : J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 568, 1953.
- 11) Clayton, G. W. : J. Clin. Endocrinol. & Metab. 15 : 693, 1955.
- 12) Bernfeld, P. & Fishman, W. H. : J. Biol. Chem. 20

- 2 : 763, 1953. 12) **Bernfeld, P. & Fishman, W. H.** : J. Biol. Chem. 202 : 763, 1953. 13) **Glenn, E. M. & Nelson, D. H.** : J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 911, 1953. 14) **No'ra Antunes, L.** : J. Clin. Endocrinol. & Metab. 16 : 1125, 1956. 15) **Appleby, J. I., Gibson, G., Norymberski, J. K. & Stubbs, R. D.** : Biochem J. 60 : 453, 1954. 16) **Allen, W. M.** : J. Clin. Endocrinol. 10 : 71, 1950. 17) **Holtorff, A. F. & Koch, F. C.** : J. Biol. Chem. 135 : 377, 1940. 18) **Callow, N. H., Callow, R. K. & Emmens, C. W.** : Biochem. J. 7 : 32, 1938. 19) **Pincus, G. & Pearlman, W. H.** : Endocrinol. 29 : 413, 1941. 20) **Cahen, R. L. & Salter, W. T.** : J. Biol. Chem. 152 : 4891, 1944. 21) **Gibson, J. G. Jr. & Evans, W. A. Jr.** : J. Clin. Investigations 16 : 301, 1937. 22) **Talbot, N. B., Berman, R. A. & MacLachlan, E. A.** : J. Biol. Chem. 143 : 211, 1942. 23) **笠島** : 日本内科学会雑誌, 41 : 799, 1952. 24) **Mc Cann, S. M.** : Endocrinol. 60 : 664, 1957. 25) **富田** : 十全医学会雑誌, 59 : 866, 1957. 26) **本田** : 内分泌, 3 : 69, 1956. 27) **本田** : 内分泌, 3 : 427, 1956. 28) **Barnicot, N. A. & Wolffson, D.** : Lancet 1 : 893, 1952. 29) **Elaine, P. R. & Dorfman, R. I.** : Adrenal Cortex 1953. 30) **Caspi, E. Y., Levy, H. & Hechter, O. M.** : Arch. Biochem. & Biophys. 48 : 480, 1953. 31) **Forchielli, E., Rosenkrantz, H. & Dorfman, R. L.** : J. Biol. Chem. 215 : 713, 1955. 32) **Sweat, M. L. & Samuels, L. T.** : J. Biol. Chem. 185 : 75, 1950.