control group, and especially in alloxan and dithizon injected group, permanent diabetes occurred in the highest degree.

2. a) The inhibition to the growth of cultured tissues was most manifest in the serum of alloxan injected group, dithizon next, and in the serum of oxin injected group and depancreaticomized diabetic dogs, growth inhibitions were more or less slighter.

b) In each group, the growth inhibition was severest at the initial hyperglycemic phase and at the second hypoglycemic phase. At the early period of the permanent hyperglycemic phase, tissue injuries were slightest, and later the injuries became more manifest again.

c) Among the tissues of chick-embryo, liver was most sensitive to the additioned blood-sera of experimental diabetic animals and always exhibited growth inhibition of various severity.

3. When the sera of the experimental diabetic animals inactivated by the heat or filtered by the chamberland filter and or absorbed by caorin, its controllable power were relatively reduced. This, remarkable at the inactivated serum by the heat, but nicht so remarkable at the serum filtered or absorbed.

4. No correlation was found between the severity of the tissue injuries and blood sugar levels of these experimental diabetic animals. Then, as the late Prof. Iisuka discussed, the diabetogenic "toxin" shall exist nicht related to hyperglycemia.

Pregnanediol in Urine and its Significance in Obstetrics and Gynecology

By

Yoshiyuki NAKTA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tokushima University.

(Director: Prof. Dr. Muni Iida)

The present work, as a part of Prof. Iida's study on the sterilization by forming corpus luteum artificially, has been done to estimate the action of trophoblast hormone (T.B.H.) in relation to its luteinizing and luteotrophic effect.

In Part I of this report, the author examined critically the procedures of the quantitative determination of pregnanediol (PG) in urine. In his own work the author adopted with some modification the chromatographic method of Wattleville for extraction and purification of PG in urine and the sulphuric acid method of Guterman with spectrophotometry for its microdetermination. The sulphuric acid method is said to be the most accurate for microdetermination of PG, but it is not the characteristic reaction for PG alone, so the best attention was paid to extraction of PG from urine and its purification. Thus the author succeeded in isolating two samples of crystal with sublimating property from the urine of a pregnant woman. One of them was ketonic (pregnanedione) and the other non-ketonic (PG). Melting points and the result of the organic microanalysis were satisfactorily coincident with the theoretical values for each of them. Making use of this crystal in the sulphuric acid method of Guterman, the relation between the spectral absorption at $420m\mu$ and the quantity (mg) of PG, i.e. the standard curve for the spectrophotometric microdetermination of PG, was decided by means of Beckman's spectrophotometer (type DU). The recovering test and some other tests confirmed the

accuracy and the reliability of the method above-described for microdetermination of PG in urine. The author believes that this method may be used for clinical purposes.

In Part II of this report, the author tried to ascertain how the amount of PG in urine varies with the menstruation, the conception and related disorders or diseases. He also tried to elucidate the relation of PG in urine to T.B.H. administration, hypophyseal and suprarenal functions. The results were summarized as follows.

1) In the normal menstrual cycle, PG appeared in urine only at the luteal phase and its appearance was less marked in the disorderly menstrual cycle. The time of ovulation may be more easily inferable by the appearance of PG in urine than by other methods now in use. When the periods were changed artificially by administration of T.B.H., PG appeared a little earlier, if administered at the early estrogenic phase, but the T.B.H. administration at the luteal phase caused the elongation of the luteal phase, accompanied by a significant increase in PG excretion.

2) PG in urine reflected truly the ovarian function, particularly the corpus luteum activity, also in the irregular menstrual cycle. The unovulatory cycle were ascertained by PG determination in urine better than by endometrial examination or by B.B.T. test. It was also assured that T.B.H. administration served better in the cure of the irregular menstrual cycle or of the functional sterility than any other hormone therapy, from the view-point of the PG increase in urine.

3) In the earlier stages of the normal conception PG in urine did not show any marked increase as compared with that in the luteal phase, but after the 16th week it remarkably increased and reached its maximum at the 32nd week, which continued till parturition. After parturition PG in urine suddenly decreased and disappeared 98 hours after delivery.

4) The amount of PG in urine was remarkably less in the toxemia of pregnancy as compared with that in the normal conception. This fact was coincident with the results of other clinical examinations. Thus it may be presumable that the toxemia of pregnancy is caused by the disorderly renewal of hormones, so the determination of PG in urine may serve as a factor in judging the prognosis of the toxemia.

5) By administration of T.B.H. for protection from the threatened abortion the amount of PG in urine increased, accompanied by the amelioration of symptoms. PG in urine is not only indicative of the effect of T.B.H., but its determination may serve in deciding the prognosis of the threatened abortion. In case of the threatened abortion the author performed the PG determination with 200cc urine with good results. It is customary that 24 hours urine is used for PG determination even in case of the threatened abortion, but it is absurd and inconvenient.

6) The determination of PG in urine had little value in the diagnosis of the ectopic pregnancy. In this case the 3 urine color test of Dr. Ashidaka may yield better results. In case of the dead fetus PG excretion in urine decreased as the function of placenta became weaker. So the determination of PG in urine, if repeated at intervals, may serve in the diagnosis of the dead fetus.

7) In case of chorioepithelioma the amount of PG in urine was small, although no case was found in which PG did not appear in urine in spite of the positive value in Dr. Shirai's trophoblast test. Such low level of PG in urine may serve in the diagnosis of chorioepithelioma, if PG determination is combined with the Shirai's and the Ashidaka's test.

8) Progesterone, administered by intramuscular injection, was excreted as PG in urine during 48 hours. The amount of excretion was 14.6% at the luteal phase, 6.2% at the estrogenic phase and 6.9% in the

castrated woman. It shows that the conversion of progesterone into PG and its excretion may vary with the functional state of the endocrine glands.

9) Only a slight difference was found in the time of appearance of PG in urine according as the progesterone was given by intravenous, intramuscular or oral administration, though no difference was found in the total amount of PG in urine.

10) No difference was remarkable in the amount of PG in urine according as the estrogen treatment was done or not before administration of progesterone to the castrated woman.

11) Administration of ACTH, cortisone acetate, T.B.H. or testosterone propionate to the castrated woman had no influence upon the amount of PG in urine, though the number of eosinophile leucocytes in blood or the amount of 17K.S. in urine was influenced.

Influence of Thyroid Hormone on the Release of Antidiuretic Hormone from Neurohypophysis.

By

Takashi UENO and Michie KUOKAWA

Institute of Physiology, School of Medicine, University of Nagoya.

The effect of the thyroid activity on the antidiuretic potency of blood serum and on the ADH content in neurohypophysis was studied in rats biologically and also by means of Gomori's alum-chrome-hematoxylin-phloxine staining.

In the thyroidectomized rats, 28 days after the operation, the ADH content in neurohypophysis and the blood ADS were slightly higher than normal levels.

In rats injected hypodermically with 0.05 or 0.5ml of Thyradin (corresponded to 10 or 100mg of desicated thyroid) per 100g body weight daily for the periods of 12 or 28 days, ADH content and blood ADS were moderately lower than normal values.

In neither above mentioned cases, any significant cytological change in the posterior pituitary gland and in neurosecretory nuclei of hypothalamus occurred.

産婦人科領域に於ける尿中 Pregnanediol

排泄量とその意義

徳島大学医学部産婦人科学教室（主任 飯田無二教授）

中 田 善 之

本論文の要旨は第8回日本産科婦人科学会総会（昭和31年4月，東京）第7，8回日本産科婦人科学会中国，四国連合地方部会集談会（昭和29年10月，米子，昭和30年11月，徳島）及び徳島医学会（昭和28年12月，昭和29年6月，昭和30年2月，昭和30年7月，徳島）に於て発表した。

目 次

前 篇 基礎実験	
第1章 緒 言	
第2章 尿中 P.G. 測定法の概略	
第1節 重量測定法	
第1項 Venning, Browne 法	
第2項 Astwood, Jones 法	
第2節 点滴測定法	
第3節 沈降試験法	
第4節 Chromatography 測定法	
第5節 比色測定法	
第3章 実験竝に考按	
第1節 実験方法	
第1項 試 薬	
第2項 使用器具	
第3項 実験操作	
第2節 実験成績竝に考按	
第1項 採尿時に於ける P.G. の損失	
第2項 不純物の除去竝に濃縮法	
第3項 Chromatography について	
第4項 呈色反応について	
第5項 回収試験	
第4章 結 辞	
後 篇 臨床実験	
第1章 緒 言	
第2章 月経周期と尿中 P.G. 排泄量及びこれと T.B.H. との関係	
第1節 正常月経周期と尿中 P.G.	
第1項 実験目的	
第2項 実験方法	
第3項 実験成績	

第4項 考 按	
第2節 異常月経周期と尿中 P.G.	
第1項 実験目的	
第2項 実験方法	
第3項 実験成績	
第4項 考 按	
第3章 妊娠及びこれと関係ある疾患と尿中 P.G. 排泄量	
第1節 正常妊娠，分娩，産褥時の尿中 P.G.	
第1項 実験及びその成績	
第2項 考 按	
第2節 妊娠中毒症時の尿中 P.G.	
第1項 実験及びその成績	
第2項 考 按	
第3節 流早産時の尿中 P.G.	
第1項 実験及びその成績	
第2項 考 按	
第4節 子宮外妊娠竝に死胎時の尿中 P.G.	
第1項 実験及びその成績	
第2項 考 按	
第5節 胞状鬼胎竝に絨毛上皮腫時の尿中 P.G.	
第1項 実験及びその成績	
第2項 考 按	
第4章 補充実験	
第1節 実験目的	
第2節 実験及びその成績	
第3節 考 按	
第5章 全篇の総括竝に結論	
文 献	

前 篇 基 礎 実 験

第1章 緒 言

progesterone (以下 prog. と略す) 分泌器官である 卵巢黄体或は胎盤の存在する場合, 婦人尿中に p e gnanediol (以下 P.G. と略す) が認められることは周知の事実であり, P.G. を定量することによつて prog. の産生並びに体内変化を推測することが出来る.

近年性ホルモンの研究が著しく発展したのは, 血液中又は尿中に於けるそのホルモン量を測定することによるといつても過言ではあるまい. 従来 steroid hormone の中 prog. が estrogen や androgen 等に比して余り究明されなかつたのは, その代謝過程に於て生理的作用のない或物質に還元されてしまうために prog. そのものを尿中或は体液中から証明することが困難なためであつた. 然るに1929年 Marrian¹⁾ は発情ホルモンの研究中, 妊婦尿より prog. と化学的に近似しているが生理的作用のない物質を得た. 而して Butenandt²⁾ (1930) はこれが妊娠と密接な関係を有することから P.G. と命名し, その構造式を決定した. P.G. とは pregnans (妊娠), e (C₄, C₅間の飽和), di(2), ol (アルコール) より命名されたもので, benzene, toluene, alcohol, chloroform 等には容易に溶解するが ether には難溶, 水には不溶である. その後本物質は Butenandt 及び Schmidt³⁾ (1934) によりハロゲンに触媒として prog. に酸化し得ること, Venning 及び Browne⁴⁾

(1936) 等の研究により prog. の終末代謝産物として生物学的に不活性な sodium P.G. glucuronidate (Fig.1) として尿中に排泄されるものであることが判明し, 重量法による測定法が発表され, 1937年には非妊婦尿中にも月経周期の黄体期に一致して, この認められることを報告するに至つて, prog. は体内で Δ^4 -3ketone と C₂₀ketone の還元体として代謝することが考えられ, prog. 代謝の研究は尿中P.G.を測定することによつて間接的ではあるが比較的容易に行い得るようになった.

以来我国に於てもこの種の研究は急速に盛となり, 既に幾多の報告がなされているが, 現在尚 P.G. の意義に関する研究も未だ完成の域に達せず, その測定法も日進月歩着々と改良されている状態で P.G. 発見当時諸家の胸に抱かれた期待は未だ極く一部分しか達成されていない. これには Plotz⁵⁾ 等の云う如く, その研究途上 desoxycorticosterone 等の如き他の steroid hormone も P.G. として排泄されることが判明し, 研究結果を混迷させたことも一因となつていゝと思われる.

るが, その成績を十分に吟味検討するならば, 尿中 P.G. の測定は生体に於ける prog. 産生状況を瞥見するための貴重な手段であり, prog. に関する諸研究もこの種の研究によつて益々発展するものと予想される. 而して妊婦及び非妊婦の尿中より発見された steroid で prog. の代謝産物として問題になつてゐるのは Fig.2 に示す如きものであるが, これ等の中で特に重要な代謝産物は P.G. 及び allo-P.G. である. 然しながら妊婦尿中に於て P.G. は妊娠の進むに従つて次第に増量するが, allo-P.G. は常に殆ど一定した排泄曲線を示しており (Tompsett⁶⁾ 1949), これ等以外の C₂₁ steroid はすべて prog. 分泌の盛な妊娠期間中に於てのみ見られるものであるとされている.

本研究は恩師飯田教授の人工黄体形成による人工不妊化, 即ち対卵子不妊法研究の一環として trophoblast

Fig.1 Sodium pregnanediol glucuronidate

Fig. 2 Metabolic products of Progesterone in urine of pregnant and non pregnant women

hormone (以下 T.B.H. と略す) の諸作用の中, 特に luteinizing effect 並びに luteotrophic effect を究明するために始めたもので, 先づ尿中 P.G. の定量法を確立し, これが産婦人科領域に於ける臨床的価値について検討すると共に, prog. の体内産生場所及びその還元機序を追求し, 更に T.B.H. がこれらに対して如何なる影響を及ぼすか, 又これと他のホルモンとの関係は如何を知るを目的としたものである。

第2章 尿中P.G.測定法の概略

prog. は生物学的に Corner 法 (1928) 及び Clauberg 法 (1930), 或は微量定量法としての Hooker-Forbes 法 (1947) によつて測定されるが藤井⁷⁾等は testosterone, desoxycorticosterone, diethylstilbestrol 等も用量が多ければ Hooker-Forbes 反応も陽性となるといつている。これに反し P.G. は専ら化学的に測定されるが, 尿中より P.G. 量を測定したのは Venning 及び Browne が sodium P.G. glucuronidate (以下 s.P.G.g. と略す) を buthanol で抽出して, その重量を測つたのが最初である。以来幾多の方法が報告されているが, これを大別すれば次の2群となる。

- 1) 尿中より buthanol を用いて glucuron 酸と結合した抱合 P.G. を抽出する方法
- 2) 尿を加水分解して遊離 P.G. を toluene にて抽出する方法

第1節 重量測定法

第1項 Venning, Browne 法^{4), 8)} 本法の特色は s.P.G.g. が buthanol に極めてよく溶解し, 又酸性, 中性, アルカリ性水溶液の何れからも抽出し得るという点にあるが, s.P.G.g. の分子式は $C_{27}H_{43}O_8 \cdot NaH_2O$ であるから $82\%_{30} = 0.597$ を乗じて P.G. に換算せねばならない。又 Westphal⁹⁾ 法は Na 部分を Ba で置換して, 水に不溶な化合物となして沈澱せしめるのである。然しながら何れにせよ最初から尿中に遊離して存在する P.G. は本法では測定されず, 而も操作が複雑で実験誤差の大なるため, 今日では余り顧られない。

第2項 Astwood, Jones 法¹⁰⁾ 本法は s.P.G.g. のみならず遊離 P.G. も共に秤量されるので, prog. 代謝の研究には比較的正確な方法として, 大いに注目せられ検討された。然しながら各段階に於て少からず P.G. の損失を招き, 実験の統計的觀察から Astwood は秤量 P.G. 値(mg) $\times$ (24時間全尿量/被検尿量) $\times 1.47 =$ 1日の排泄 P.G. 値(mg)としている。何れにしても重量法は最早陳腐化し, その後の進展は見られないが,

各種の測定法はすべてこの重量法の途中段階までの操作を基として案出されたもので、頗る意義の深いものである。

第2節 点滴測定法

別名 glucuron 酸測定法ともいわれ s.P.G.g. を抽出後、その Na 部分を他のものと置換して沈澱せしめてから加水分解し、遊離した glucuron 酸を種々の方法で測定するもので Allen 法¹¹⁾ (1941) 及び意義が多少異なるが松田¹²⁾ (1953) の変法がある。

第3節 沈降試験法

Mack, Parks¹³⁾ (1947) により報告されたもので、Astwood, Jones 法に於て toluene 抽出物を乾固し、残渣を acetone にて溶解して後、温 0.1N NaOH 25cc を加えて P.G. を沈澱せしめる。而して冷却後、沈澱物或は沈降物の状態を Kahn の視察器を用いて判定する P.G. 定性法であるが、同時に定量も可能であるといっている。

第4節 chromatography 測定法

Huber¹⁴⁾ (1947), Watteville¹⁵⁾ (1948) 等は酸化アルミニウムを吸着剤とした Chromatography によつて他の steroid 体より P.G. を純粋に分離し得ることを発表し、0.2~0.8mg の微量をも測定し得るといっている。本法は充分検討して使用するならば、大変よく分離せられ推奨すべき方法である。

第5節 比色測定法

Talbot¹⁶⁾ (1941), Guterman¹⁷⁾ (1948), Semmons¹⁸⁾ (1949), Smith¹⁹⁾ (1950) 等は Astwood, Jones 法の最終段階に於て、重量測定の前代りに濃硫酸を加えて、Kober 氏呈色反応を応用し、より正確に P.G. を測定し得ると発表した。今日同法に些少の改良を加えた方法が最も広く応用されているが、これは現在同法が最も確実な測定法であり、就中微量定量法としては無比なものであるという特性によるのであろう。然しながらこの硫酸による呈色は極めて鋭敏であるが、Zimmermann 等により P.G. のみに特異な反応でないことが明かにされたために、その抽出、精製、純化の諸段階が充分検討されねばならない。

第3章 実験並びに考按

第1節 実験方法

Guterman 法¹⁷⁾ に Watteville¹⁵⁾ の Chromatography を採用し、これに若干の改良を加えて実験法とした。更にこれを基準として松田変法¹²⁾ をも一部併用し、比較検討した。

第1項 試薬 (1)精製トルエン (2)濃塩酸 (3)2N NaOH 20% NaCl 溶液 (4)2%苛性ソーダメタノール溶液 (5)クロマトグラフ用活性アルミナ (6)精製ベンゼン (7)ベンゼンメタノール溶液 (95:5) (8)精製エタノール (9)濃硫酸(特級)。

第2項 使用器具 (1)磨丸底球形コルベン(300cc, 500cc)附垂直逆流冷却器(Liebig) (2)分液漏斗 (200cc, 500cc) (3)平底コルベン(200cc) (4)減圧蒸溜装置並びにトルエン回収装置(Fig.3) (5)fritted glass filter (medium porosity pyrex G3) (6)濾過瓶(200cc) (7)カラムクロマトグラフ装置(Fig.4) (8)磨合蓋付三角コルベン(40cc, 100cc) (9)島津製 Beckman Spectrophotometer DU 型。

第3項 実験操作 toluene を数滴々下して採集せる24時間尿を濾過し、その100cc (場合により200cc)を磨合丸底コルベンにとり、半量の toluene を加え Liebig 逆流冷却器に連結し、石棉付金網上にて加熱する。而して沸騰に先立ち冷却器の上部口より $\frac{1}{4}$ 尿量の濃塩酸を静かに注入し、15分間沸騰せしめて十分に加水分解並びに toluene 層へ抽出した後、流水にて急速に冷却する。この混合液を分液漏斗にとり、尿層を分離し、更に別の分液漏斗を用いて 25cc の toluene にて 2~3 回再抽出する。これらを 1 個の分液漏斗に定量的に集めて、2N NaOH 20% NaCl 溶液 20cc にて 3 回洗滌し鹼化物を除き、次で蒸留水 30cc にて数回洗滌する。かゝる操作により透明な赤紫色の toluene 抽出液を得る。

次で該抽出液を平底コルベンに定量的に移して hot-plate 上に暫時放置するか、或は完全に乾燥せる他のコルベンに移すかして、水分を完全に除去して後、2% NaOH-methanol 溶液 10cc を加え減圧蒸溜装置を附

Fig. 3 Apparatus for distillation under reduced pressure and for recovery of toluene

Fig. 4 Apparatus for Chromatography

して toluene を回収しつゝ water bath にて加熱し、不純物を沈澱せしめると共に大約 $\frac{1}{10}$ 量にまで濃縮する。放冷後、該液を fritted glass filter にて弱く吸引濾過し、残渣を少量の温 toluene にて洗い、定量的に濾液を聚集する。この際濾液は黄色乃至黄緑色を呈する。該濾液を減圧下にて出来るだけ加熱を避けつゝ 10~15 cc となるまで蒸発せしめ、これを Chromatography にかけて P.G. を分離抽出する。

〔クロマトグラフ法〕 吸着管の底に脱脂綿を充填した後、吸着用活性アルミナ約 0.5g 入れて benzene を加え、その中に活性アルミナ(全量 5g)を沈下せしめて、空気の入らぬよう注意しつゝ均等に充填し、最後に再び脱脂綿を充填する。但し benzene はその表面以上にあるようにする。

次に前記操作にて得た toluene 抽出液を加えて弱く吸引しつゝ P.G. を吸着柱に吸着せしめる。然る後

Fig. 5

benzene 20cc にて展開し、次で benzene-methanol 溶液 30cc にて磨合蓋付コルベン中に elute し、該液を減圧下にて加熱を避けつゝ蒸発乾固せしめる。この residue を 10cc の 95% alcohol にて溶解し、90~100 °C の蒸溜水 50cc を加えて、密栓下にて冷蔵庫に入れる。而して晶出せる P.G. を fritted glass filter にて集め、30cc の加温 95% alcohol にて磨合蓋付コルベン中に elute し、減圧下にて蒸発乾固せしめると、P.G. の白色結晶が得られる。これを濃硫酸 10 cc にて 70 分間呈色せしめた後、

Fig. 6

spectrophotometer を用いて 420m μ 波長にて濃硫酸を対照として比色定量する。

第2節 実験成績並びに考按

前述の測定法を検討すると共に、比色定量に必要な standard curve を作成するために妊婦尿2000~3000 ccを用いて、前記操作を実施し Chromatography に於て elute せる物質を2種に分離することを得た。而も共に昇華性を有することを発見し、これらを純粋に昇華晶出せしめると、前者は Fig. 5 に示す如き針

Table 1. Organic elementary microanalyses

融点 209~219°C	試料 3.478mg	H ₂ O 3.298mg	CO ₂ 10.093mg	H 10.61%	C 79.14%
融点 228°C	試料 3.466mg	H ₂ O 3.438mg	CO ₂ 9.968mg	H 11.08%	C 78.43%

Theoretical amount

Pregnanedion	分子式 C ₂₁ H ₃₂ O ₂	H 10.19%	C 79.68%
Pregnanediol	分子式 C ₂₁ H ₃₆ O ₂	H 11.32%	C 78.68%

Table 2. The loss of P.G. in collection of urine (dropped toluene in winter)

貯 日	蔵 数	含 P. G.	有 量	損 失 百分率
0		9.4mg		
1		9.1mg		3.2%
2		8.6mg		8.7%
4		7.4mg		21.3%
6		6.9mg		26.6%
8		5.6mg		40.4%

状結晶で、その融点は209~219°Cで Zimmermann 法²⁰⁾により ketonic なることが窺われ、後者は Fig. 6 の如き結晶で 228°C の融点を有し、meta-dinitrobenzene では着色せず、non-ketonic なることが想像される。

而して共に steroid の一般反応としての Liebermann-Buchard²¹⁾ 反応は陽性を呈するも、共軛二重結合を有する sterine に特有とされる Rosenheim²²⁾ 反応は陰性であつた。又両者の有機微量元素分析を施行して前者を pregnanedion の、そして後者を P.G. の理論値と比較すると Tab. 1 に示す如くで、所謂 P.G. の結晶としては充分満足し得ると思われる。そこでこれを用いて次の如き検討を試みた。

第1項 採尿時に於ける P.G. の損失 尿中 P.G. の排泄量は尿量により、又個人によつても容易に変動し、同一人に於ても時間的に決して均一でない。従つて1日の P.G. 量は是非共24時間蓄尿を用いて測定すべきであつて、決して単位時間内の測定値より

帰納してはならない。而も蓄尿の場合は時間と共に、種々の変化や分解が起り、P.G. 量も刻々変化することが考えられる。そこで toluene を滴下して24時間尿を採集するが、興石²³⁾は何等の防腐の措置を施すことなく、妊婦尿1日量を6分し、時間的経過による P.G. の損失を2日で 17.6%、6日で 39.0%であつたといつてゐる。余も亦實際的に toluene を滴下して採集した妊婦尿1日量を6分し、更に夫々に toluene を滴下して貯蔵したものについて、その損失を測定した成績は Tab. 2 に示す如くである。以上の結果から出来る限り新鮮尿を使用すべきであり、又 toluene を滴下して採集すべきである。

第2項 不純物の除去並びに濃縮法 分液漏斗より赤紫色の toluene 抽出液を平底コルベンに移してその中の水分を除去する場合、2~3個の乾燥せるコルベンに移すか、或は hot-plate 上に放置すべきであつて電熱器等で直接加熱してはならない。又2% NaOH-methanol 溶液を加えて濃縮する場合にも、単に沸騰棒を入れて加熱する時は toluene の損失のみならず引火する危険が多分にある。余は Fig. 3 に示す如き

装置を用いて water-bath 上にて行い、安全に且つ濃縮時間も余程短縮することを得た。

Fig. 7 Relation of extinction of P.G.
(500 micrograms) to the time after reaction
(Wave length 420m μ)

Fig. 8 Spectral absorption curve of
sulfuric acid color test of P.G.
(500micrograms)

第3項 chromatography についでこの場合充填より elution に至るまで、吸着層に空気を含まぬよう注意すべきであり、又液の流出速度が問題となる。そこで活性アルミナの benzene 中への自然沈下を利用するならば充分満足し得る。又濾液を10~15ccまで蒸発せしめて chromatography にかけるのと、乾固せしめた後0.5ccの methanol に溶解し、更に25ccの benzene を加えて用いるのとでは大差なく、寧ろ前者の方が時間的にも、又成績もよいことを知った。次に活性アルミナの使用量や benzene と methanol との混合比並びに elute 量等について種々検討した結果、前記 chromatography の略々完全であることを認めた。その成績の一部は回収試験の項に於て示す。

第4項 呈色反応について 本法は非常に鋭敏であるが、その難点は或種の 17K.S.や Cholesterol 等にも起り得ることである。従つて抽出、精製、純化の過程が充分検討されねばならないことは前述の如くである。前記結晶を用いて行つた成績を次に示す。

(a) 反応時間 結晶0.5mgを濃硫酸10ccにて反応せしめ、420m μ 波長を用いて時間的に測定し、対数表にて換算すると Fig. 7 に示す如き curve が得られ70分で反応が略々完了することが窺える。

(b) spectral absorption curve
そこで同条件で70分間反応せしめた

Fig. 9 Standard curve for spectral absorption of sulfuric acid color test of P.G.

Fig. 10 Spectral absorption curve of sulfuric acid color test

後、各波長についての absorption curve を画くと Fig. 8 に示す如く、415m μ 波長の最適であることが窺えるが、Beckman 以外の比色計を使用する場合を考慮して、これと大差のない420m μ 波長を使用することとした。

(c) standard curve 以上の実験より濃硫酸10ccにて70分間呈色せしめた後、420m μ 波長を用いた場合の standard curve を作成すると、Fig. 9 の如く少く共1.1mgまでは略々 Lambert-Beer の法則に従った。

因みに前述の結晶を光学的に検討するために、P.G.に関係ある dehydroisoandrosterone 及び cholesterol について、同様な spectral absorption curve を作成し、P.G. のそれと比較すると Fig. 10 に示す如く、cholesterol のそれはP.G.のそれに少々近似するがP.G.の如く、420m μ /410m μ の spectral ratio が必ずしも1より大でないことが認められる。

第5項 回収試験 男性尿に前記結晶を混入して前述の操作を施行し、回収試験を行つた結果、その回収率は Tab. 3 の如く92.0~96.3%の満足すべき値を得た。

Table 3. Recovery test of P.G.

尿 量	添 加 P. G. 量	P. G. の 回 収 量	回 収 率
500cc	1.0mg	0.94mg	94.0%
500cc	0.8mg	0.77mg	96.3%
200cc	1.0mg	0.95mg	95.0%
200cc	0.7mg	0.67mg	95.7%
200cc	0.5mg	0.46mg	92.0%

第4章 結 辞

現在最も正確な P.G. 定量法であり、就中微量定量法としては、確実無比なるものであると考えられてい

る硫酸による比色定量法は極めて鋭敏であるが、P.G.のみに特有な反応でないことが明かとなつた今日、その抽出、精製、純化の諸段階が当然検討されねばならない。余は Guferman法¹⁷⁾に Watteville¹⁸⁾の chromatography を採用し、これに若干の改良を加えて実験方法とした。而して比色定量法に於て最も問題となる呈色物質について、その抽出分離せる結晶が昇華性を有することを発見し、純粋に昇華晶出せしめた結晶像を提示すると共に、これの融点測定並びに有機微量元素分析等を施行し、更に分光学的にも検討して、極めて満足すべき成績を得たので、これを用いて比色定量に必要な standard curve を作成した。

以上の研究を基礎として、余は尿中 P.G. 測定の産婦人科領域に於ける臨床的価値を追求し、更に尿中 P.G. が prog. の産生並びにその代謝機序及び T.B.H. 等と如何なる関係にあるか等について究明した成績を後篇に述べる。

後 篇 臨 床 実 験

第1章 緒 言

前篇に於て従来行われている P.G. 測定法を吟味すると共に、現在最も広く利用されている硫酸による比色定量法に於て、最も問題となる呈色物質について充分検討した結果、余の測定法の極めて満足し得るものであることを確信したので、更にこれを臨床的に応用して、月経周期、妊娠並びにこれと関係ある疾患について、P.G.の尿中排泄量を測定し、更に夫々の場合に於ける T.B.H. の影響を追求して、興味ある成績を得た。尚補充実験として prog. の他、DOCA, Testosterone, ACTH, 等をも投与して尿中 P.G. の態度を究明すると共に、必要に応じて白井氏 Trophoblast 反応⁴⁴⁾、足高氏 3 尿呈色反応⁴²⁾、BBT、尿中 17K.S. 等の測定並びに開腹検査をも施行して成績を検討し、以て体内 prog. の産生並びにその代謝機序に関して種々考察を試みた。

第2章 月経周期と尿中 P.G. 排泄量及びこれと T.B.H. との関係

第1節 正常月経周期と尿中 P.G.

第1項 実験目的 1924年荻野が排卵は次回月経開始前12~16日の間に行われるとして、従来の伝統的見解を打破したことは、あまりにも有名である。又 Knaus は prog. が子宮筋の pituitrin 感受性を低下せしめることより、子宮内圧の変化を kymograph に描写して、排卵が月経間期に行われることを実験的に立証した。一方婦人の BBT が卵巣周期と深い関連性を有することが、1918年 Eorden により研究せられ、その後 Davis²⁴⁾、Fugo, Tompkins, 藤井等によつて月経周期の後半に於ける BBT の上昇が、prog. の作用によることが判明し、排卵と密接な関係を有することが明かとなつたので、広く臨床的に応用されるようになった。

而してこれ等の排卵期推定法と尿中 P.G. 排泄との関係については、Venning 及び Ercwre 以来、幾多の報告があり、何れも P.G. 測定の臨床的価値の低からざることを認めている。余も亦これを検討すると共に、他方 T.B.H. を投与して、月経を人工的に移動せしめた場合の P.G. 量を測定し、T.B.H. の luteinizing effect 並びに luteotrophic effect を究明せんとして次の如き実験を行った。

第2項 実験方法 実験材料として、徳大附属病院看護婦、看護学校生徒並びに産婦人科外来患者より、過去 6 ヶ月間月経整調にして、予め BBT が明かに 2 相性を有することを確めた者で、出来る限り条件の異つた者を選んで、その 24 時間蓄尿について P.G. を測定すると共に、BBT をも併せて測定した。

第3項 実験成績

〔第1例〕 多〇、21才、未婚、月経周期 (以下 MC と略す) 28 日型、MC 第 11 日目より月経発来まで、隔日に尿中 P.G. を測定した。Fig. 11 (a) に示す如く、BBT は第 14 日より高温相に移行し、尿中 P.G. は第 15 日に至つて始めて認められ、第 21 日に至つて最高 4.1mg を示し、MC 第 27 日まで持続した。而して第 29 日に月経の発来を見た。

〔第2例〕 前記婦人に MC 第 22 日より、T.B.H. 20F.B.U. 宛連続 3 日間投与した。尿中 P.G. は Fig. 11 (b)

に示す如く、BBT が高温相に移行した第14日に始めて認められ、T.B.H. 注射終了日のMC 第24日に於て最高4.6mgを示し、次回月経は4日間遅延し、第32日に漸く発来した。

〔第3例〕 藤○, 24才, 既婚, 未産, MC は30~32日型, MC 第11日より次回月経発来まで11回に亘り測定した。成績は Fig. 11 (c) の如く、BBT は第16日より高温相を示し、P.G. はその前日より認められ、MC 第19日に至つて最高4.7mgを示した。

〔第4例〕 大○, 26才, 経産1回, MC 28~30日型, MC 第10日より13回測定した。BBT は第15日より高温相に移行したが、P.G. は第13日に於て既に僅かながら認められた。而して第19日には最高4.9mgを認

め、第29日より BBT は下降し始め、その翌日月経が発来した (Fig. 11 (d))。

〔第5例〕 中○, 39才, 経産6回, MC 30日型, MC 第12日より17回に亘つてP.G.を測定した。BBT は第15日より高温相を示し、第29日に月経が発来した。尿中 P.G. は第15日より第28日まで持続的に排泄せられ、最低0.8mg, 最高4.6mg, 総排泄量 38.5mgであつた (Fig. 11 (e))。

〔第6例〕 前記婦人にMC 第6日 (月経直後) より、T.B.H. 20F.B.U. 宛連続的に3日間投与した。Fig. 11 (f) に示す如く、BBT は第13日より高温相に移行し、P.G. は第14日に始めて認められ、第27日に月経の発来を見た。その間の P.G. 量は最低1.1mg, 最高4.8mgであつた。

〔第7例〕 江○, 24才, 未婚, MC 30日型, MC 第12日より P.G. 測定を開始した。BBT は第16日より高温相に移行したが、P.G. は第18日に突如2.3mgの排泄が認められ、第26日には3.9mgを示し、その後少々下降し始めたので第29日よりT.B.H. を毎日 20F.B.U. 宛3回連続投与した処、P.G. 量は再び増加し、MC 第33日には最高4.1mgを示し、月経は約1週間遅延し、第37日に発来した (Fig. 11 (g))。

〔第8例〕 野○, 37才, 経産3回, MC 30~32日型, MC 第12日より測定を開始した。BBT は第15日より高温相を示し、P.G. は第16日より認められた。而してMC 第22日より

Fig. 11 The amount of P.G. in urine at the normal periods
[a]

T.B.H. を20F.B.U. 宛3日間連続投与した処、Fig.11 (h)に示す如く、P.G. は少々増量したが子宮腔部瘤のため、MC 第31日(次回月経予定日)に開腹手術を施行した。左側卵巣に1個の新鮮黄体が認められ、子宮内膜は肥厚し、組織学的に腺上皮には明かに分泌活動が認められた。

第4項 考按 以上の実験より婦人性周期に於ける尿中P.G. 排泄状況を窺う時、P.G. は黄体期に於て排泄せられ、正常周期を有する婦人に於ては次節に述べる異常周期を有する婦人に比して明かに多量認められ、而も経産婦、既婚者は未婚者に比して幾分増量しており、尿中P.G. 排泄量は卵巣機能をよく反映する。

又排卵期とP.G. 排泄時期との関係について Venning, Browne²⁵⁾の他、最近 Marrian²⁶⁾等は中間痛或は中間期出血等の如き排卵徴候出現後24~48時間にしてP.G. の排泄が開始すると報告している。他方 Rogers, Sturgis²⁷⁾等はBBTとP.G.とを同時に測定して、9例中4例はBBT上昇前に、3例は上昇日に、残りの2例が上昇後にP.G. の排泄を認めたと述べている。本実験に於ても第3、4例に於てBBT上昇前にP.G. の排泄が認められた。抑々排卵期推定法としてのP.G. 測定の価値を検討するならば、次の事柄を看過することは出来ないであろう。即ち Hoffmann²⁸⁾等が成熟卵胞或は破綻卵胞中に既にprog. の存在を認め、又 Buxton, Engle²⁹⁾等は体温変動期に行つた開腹手術時の統計的観察より、BBTの変動期は単に排卵期に近いことを示すにすぎないと結論しており、Plotz, Darup³⁰⁾等も同じ時期に於ける開腹手術の卵巣所見が単に末期の成熟卵胞のみで、黄体は何等認められないに拘らず、術前24時間に於

のと思される。

次に T.B.H. を使用して月経を人工的に移動せしめる場合、卵胞期の早期に使用した時は、第6例に示す如く幾分早期に P.G. の排泄が認められるにすぎなかつた。然るに黄体期に投与した場合は第2, 7, 8例に示す如く、黄体期の延長と共に P.G. も増量し、殊に黄体期の後半に於て投与した時は、その増量は比較的著しく、T.B.H. による黄体活動の刺激乃至賦活作用が窺える。因みに補充実験の項に於て述べる如く、去勢婦人に T.B.H. を投与しても尿中 P.G. には影響が認められない。

以上正常月経周期に於ける応用として、尿中 P.G. の測定は排卵期の推定及び黄体機能を窺知する上に、重要な役割を演ずるものと思される。

第2節 異常月経周期と尿中 P.G.

第1項 実験目的 初潮期、閉経期に於ける月経は、無排卵性であることが多いと喧伝されているが、成熟婦人に於ても特に不妊の婦人には、この無排卵性周期を示すものが相当あることが知られた。即ち Novak は48%, Griffith は38%, Siegler は29%と報告しているが、何れも子宮内膜検査法によつたものである。然るに Venning, Browne, Henry (1947) は21月経周期について P.G. を測定し、無排卵性周期では P.G. の排泄を認めずと報じ、又 Mack 等³⁰⁾ (1949) は更に BBT をも測定して、2相性を示さず P.G. も認められない例を無排卵性周期であると推定している。余も亦これを検討すると共に、排卵障碍に基くと考えられる機能性出血に T.B.H. のよく奏効する事実及び T.B.H. の初期乃至極期反応として、妊娠率の増加する事実より、これ等に対する T.B.H. の影響を究明せんとし、次の如き実験を行つた。

第2項 実験方法 実験材料には徳大産婦人科入院並びに外来患者及び看護婦の中より、月経不順、不妊症、授乳期、更年期等の無排卵性周期の可能性ありと考えられる者を選んで、その24時間蓄尿について P.G. の測定を行うと同時に BBT をも測定した。

第3項 実験成績

〔第1例〕 木○, 22才, 未婚, MC は不整にして大約50~60日, 月経困難症を伴う。MC 第8日より次回月経発来までの第57日まで、BBT の測定を行つたが第39日以後、僅かに上昇せるのみで、明かな2相性は認められなかつた。その間16回に亘つて P.G. の測定を行つたが、第40日以後に於て最高2.4mg, 最低0.6mg の低値を示した。而して同婦人に次回MC 第7日より隔日に T.B.H. を 20F.B.U. 宛3回投与した処、第22日より0.4mg の P.G. 排泄が認められ、BBT は第20日より幾分上昇すると共に、P.G. 量も漸次増加して最高2.9mg を示し、第36日に月経が發来した。

〔第2例〕 金○, 29才, 既婚, 未経産, MC は大約30日型, Hysterosalpingography により両側卵管は疎通性であることが認められ、MC 第5日より BBT 及び P.G. の測定を行つた。BBT は単相性にして、一定の規律は認められず、P.G. は11回に亘り測定したが、第15日に漸く0.8mg の排泄が認められ、第31日に月経の發来するまでに最高2.9mg, 最低0.6mg の排泄が認められた。而して同婦人に次回MC 第3日よりブレ

て既に P.G. を証明し得たといつてゐる。これ等の事実は当然排卵前に既に尿中 P.G. 排泄の開始、或は BBT 高温相の發現を暗示し、延いては排卵に対する prog. の必要性さえ思考される。又 BBT は全月経周期中の測定によつて、始めて排卵期の推定が行われるが、この点排卵と密接な関係のある尿中 P.G. の出現時期を追求することによつて充分補強され、益々その真価を發揮するものと

ホルモン500単位宛隔日に5回、次でオバホルモン1000単位宛隔日に5回、更に3日毎にオ、ホルミンルテム5mg宛2回投与して、第32日に月経の発来をみた。BBTはprog.投与翌日より僅かに上昇したが、P.G.はこれより先、第19日より0.4mgの排泄が認められ、最高3.2mg、最低0.4mgの排泄量を示した。

〔第3例〕山〇、44才、経産4回、MCは従来整調であつたが、約2年前より漸次不順となり、現在約40~50日型となつている。MC第7日より次回月経発来の第46日まで、BBT及びP.G.の測定を行つた。BBTは2相性を示さず、P.G.も14回に亘つて測定したが殆ど認められなかつた。組織検査の結果、子宮腔部癌と診断され、MC第14日に開腹手術を施行したが、卵巣は両側共萎縮し、黄体は勿論、卵胞の発育も認められなかつた。

〔第4例〕松〇、26才、経産2回、MCは28日型、現在授乳中にして、分娩後106日目に始めて月経が発来し、続いて141日目より再度月経が5日間あつた。分娩後147日目よりBBT及びP.G.の測定を行つたが、BBTは殆ど单相性にして、P.G.も15回に亘つて測定したが、その排泄は殆ど認められなかつた。而して第174日即ちMC第6日よりT.B.H.を隔日に20F.B.U.宛5回投与した処、BBTはMC第14日より上昇し、P.G.も第16日より最高2.8mg、最低0.6mgの排泄が認められ、MC第29日に月経が発来した。

第4項 考按 以上の成績より考按するに、定型的BBTを示さず、異常月経周期を有する婦人に於ては正常周期を有する婦人に比して、尿中P.G.の排泄は著明でなく、その排泄量は卵巣機能殊に黄体活動をよく反映すると思われる。又無排卵性周期の決定に関して、Novakは子宮内膜検査法が最も優秀であるといつてゐるがHamblen³¹⁾は子宮内膜検査の結果と尿中P.G.の測定成績と一致しない場合が少なくないといつており、又排卵及び黄体の形成が行われても、子宮内膜が分泌期を呈さないことが少なくないといわれている。従つて無排卵性周期の決定には、単に子宮内膜検査法乃至BBTの測定のみでは不十分で、P.G.測定の必要性が痛感される。抑々尿中P.G.がprog.の代謝産物であることは疑のない事実であり、又排卵後には黄体形成のあることも事実である。然らばMCに於て尿中P.G.排泄の欠如は即ち排卵の欠落であり、寧ろ他の如何なる検査法にも勝つて無排卵性周期の確実な指標となり得ると思考される。

尚異常月経周期乃至機能的不妊症に於て、T.B.H.は卵巣機能を高め、よく奏効することは臨床的に認められているが、かゝる場合、第2例の如く従来のホルモンを順次補足投与する方法よりも、T.B.H.投与の方がよくP.G.の排泄を促した。

第3章 妊娠及びこれに関係ある疾患と尿水 P.G. 排泄量

Fig.12 The amount of P.G. in urine at the normal conception

第1節 正常妊娠、分娩、産褥時の尿中 P.G.

第1項 実験及びその成績 実験材料には徳大産婦人科入院患者並びに特にこの実験に協力してくれた外来患者の24時間蓄尿を使用した。正常妊娠時に於ける妊娠各週のP.G.量は大約Fig.12に示す如きcurveを画く。即ち第16週以後、急速に上昇を示し、第32週前後で最高に達する。而して妊娠第39~40週に於ける分娩時のP.G.量は64~76mgで、産褥時に於ては急速に減少し、分娩後100時間以内にP.G.は認められなくなつた。又特に初産婦2名について、第8週より4週毎に24時間蓄尿して、これを測定すると共に分娩、産褥に至るまで、逐次その変化を観察した成績はTab.4に示す如くである。

第2項 考按 一般に妊娠初期に於けるP.G.1日の排泄量は測定者により差があり、大約3~

Table 4. The amount of P.G. in urine at the normal pregnancy, parturition and delivery

症 例	年 令	妊 娠 週 の P. G. 量 (mg)									分 娩 時		産 褥				
		8	12	16	20	24	28	32	36	40	P. G.	尿量 (cc)	時間 (時間)	24 (時間)	48	72	98
大 ○	22	8.2	11.3	19.8	27.6	39.1	47.4	64.4	65.1	62.7	36.1	940	18	18.2	9.3	3.1	0
片 ○	24	8.9	10.1	18.2	24.8	36.0	45.1	62.8	62.2	64.1	24.2	760	14.5	13.1	6.8	0	0

40mgを報告し、意見も異つてゐるが、本実験に於ては10mg内外を示し、黄体期のそれと左程著明な差異を示さない。従つて P.G. 定量は妊娠早期診断法としては、特異的な価値を有するとは云い難く、寧ろ白井反応或は足高反応を施行する方が賢明である。

又妊娠第16週以後に於て、P.G. 排泄の急に増量することは異論のない処であるが、妊娠末期 ⅓ に於ては実験者によつて多少異つてゐる。即ち Venning, Browne (1937), Kaufmans, Westphal³²⁾ (1951) 等は P.G. 排泄曲線は略々同じ傾向を辿つて分娩に至るといふ、Portes³³⁾ (1941), Jones, Delf 及び Straw³⁴⁾ (1944), Mauzey³⁵⁾ (1950) 等は分娩前 3～10日頃より排泄量の低下を認めており、更に Mauzey は分娩直前に再び軽い上昇をみている。本実験に於ては妊娠各週に於ける個々の成績の他、同一妊婦について連続的に測定した結果、第32週前後に於て最高に達した P.G. は、以後同様な排泄量を示しつゝ分娩まで持続し、分娩に至りて減少し、胎盤の娩出と共に急速に下降することを認めた。この事は明かに胎盤の prog. 産生分泌を裏付けるものであり、而も妊娠の比較的早期に於てさえ、妊娠黄体を剔除しても P.G. 排泄に著変なく、妊娠も継続するという Llusia³⁶⁾, Venning³⁷⁾, Davis³⁸⁾, 前山³⁹⁾等の報告より考按しても、妊娠初期に於て既に妊娠の維持、継続に対して黄体及び胎盤の両者が内分泌的に相互協調的役割を演ずることは甚だ興味深きことであり、後述の T.B.H. の切迫流早産に対する効果にも一示唆を与えるであろう。

第2節 妊娠中毒症時の尿中 P.G.

妊娠中毒症の本態に関する研究は、枚挙に遑のない程であるが、これを妊娠中のホルモン代謝異常に求めんとする見解は古くより行われ、Cope³⁹⁾ (1940) 等は estrogen の破壊減少を認め、或は estrogen と prog. の量的不均衡によるともいわれている。余も亦晩期妊娠中毒症に於て P.G. 排泄状況を検討し、これと臨床症状並びに治療の効果との関係をも追求してみた。

第1項 実験及びその成績 実験材料としては徳大産婦人科入院患者の蓄尿を使用した。

〔第1例〕 武○, 37才, 経産3回, 入院時妊娠第35週, 両下肢に中等度の浮腫を認め、1日2～3回の嘔吐あり、血圧110～80mmHg, 尿蛋白(+)、眼底には著変なく、尿中P.G.は46.2mg(尿量860cc)であつた。入院第8日にはメチオニン投与等の加療により嘔吐は止み、浮腫も尿蛋白も殆ど消失した。而してP.G.は54.7mg(尿量1250cc)と増量し、10日にして退院した。

〔第2例〕 山○, 34才, 経産1回, 入院時第29週, 両下肢に中等度の浮腫があり、血圧は166～110mmHg, 尿蛋白(++)、眼底には血管の単純な硬化を示す他、浮腫等は認められない。而して尿中P.G.量は39.8mg(尿量1500cc)であつた。翌日ブジーを挿入して約15時間後に男子を分娩した。産褥12～36時間のP.G.は9.6mg(尿量1250cc)であつた。

〔第3例〕 蔵○, 32才, 経産1回, 入院時第35週, 両下肢に浮腫高度、血圧118～64mmHg, 尿蛋白0.7%, 眼底には浮腫著明にして、尿中P.G.は48.2mg(尿量1450cc)であつた。而してメチオニン500mg宛4時間毎に5回投与後24時間のP.G.50.3mg(尿量1270cc)で、更に3日後グロンサン200mg宛4時間毎に5回投与後のそれは54.1mg(尿量1400cc)で尿蛋白は0.3%であつた。

〔第4例〕 前記婦人が第38週に一時退院して第40週に再び入院した。浮腫益々高度、血圧130～86mmHg, 尿蛋白6.3%にして眼底所見も悪化し、ヘパトサルファレイン試験15%, 血清高田反応(-), フェノールズルフォフタレイン排泄試験25%(2時間)であつた。而して尿中P.G.は47.3mg(尿量960cc)で、その後4回

に亘る測定値は治療と共に漸次増量し、分娩前3日に於けるP.G.量は52.7mgであつた。

〔第5例〕 大〇, 25才, 初産, 妊娠第38週にて子癇発作のため入院。浮腫高度, 血圧150~106mmHg, 即日腹式帝王切開術を施行した。術前4時間尿のP.G.量は6.4mg(尿量230cc)で尿蛋白は8%であつた。而して術後24時間に於けるP.G.は16.2mg(尿量860cc)で、その間子癇発作が2回あつた。

〔第6例〕 前〇, 26才, 初産, 入院時妊娠第37週, 浮腫中等度, 血圧118~60mmHg, 尿蛋白(+), 眼底は妊娠蛋白尿性網膜炎の像を呈し、ヘパトサルファレイン試験10%, 血清高田反応(-), フェノールズルフォフタレイン排泄試験50%(2時間)でP.G.量は46.8mg(尿量1260cc)であつた。而して治療により臨床症状の好転と共に、尿中P.G.も漸次増量して7日後には51.3mg(尿量1180cc), 10日では58.7mg(尿量1250cc)であつた。

第2項 考按 以上の成績より考按するに、晩期妊娠中毒症に於ては、正常妊娠に比して尿中P.G.排泄量は可成の減少が認められ、而もこの低下は臨床症状と略々並行する。而してグルクロン酸及びメチオンン等の投与はP.G.の増量を促し、妊娠中毒症に於ける尿中P.G.の測定値は、その予後判定に対して、血中沃度酸値や残余窒素等に匹敵するものと思考される。

Hughes, Lloyd⁴⁰⁾等は晩期妊娠中毒症に於ては正常妊娠に比して、尿中P.G.の減少と全 corticoids の増加、殊に難水溶性分割比率の増加を認めている。而して難水溶性分割に出るものは、P.G.前駆物質の類縁化合物であると考えられている点から考察すると甚だ興味深い。又赤須⁴¹⁾は中毒症に於ては胎盤で産生された prog. は正常胎盤に比して、速に $C_{21}O_3$ corticoids に転化し、而も更に glucocorticoids に転化しないで停止するものであるといつている。

抑々 prog. の体内代謝は他の C_{21} steroids と同様に終末 pregnane 誘導体に還元されるが、そのA環に起る変化は C-20, C-21 ketol 構造を持つ副腎皮質ホルモンと同様であると思考せられ、他方酵素化学の発達と共に漸次究明されつゝある肝に於けるこれ等ホルモンの代謝過程を参照すれば、晩期妊娠中毒症に於けるホルモン代謝異常も推察される。然しながらかような尿中P.G.排泄量の減少には、胎盤に於ける prog. の産生並びに分泌異常のみならず、肝に於ける代謝異常や腎の排泄異常等も複雑に関与しているのではないかと推量される。

第3節 流早産時の尿中 P.G.

第1項 実験及びその成績 実験材料は徳大産婦人科外来並びに入院患者で切迫流産と診断或は流産の危険ありと推定された4例について、T.B.H. 或は prog. を投与して単位尿量中のP.G.を測定すると共に、足高氏⁴²⁾3尿呈色反応を施行して、その臨床的効果を検討した。

〔第1例〕 中〇, 22才, 1回流産, 妊娠第9週, 2日前より性器出血を認めて来院, 異常反応(+), P.G. 0.67mg(尿量200cc中), T.B.H. 20F.B.U. 宛3日間連続投与した処, 3日目に完全止血した。時にP.G.1.52mg(200cc中)にして異常反応(-), その後妊娠は継続した。

〔第2例〕 高〇, 24才, 2回人工妊娠中絶, 妊娠第11週, 2日前より性器出血と軽度の下腹痛を訴えて来院。子宮外口開大せず, 異常反応(+), P.G.1.02mg(200cc中), T.B.H. 20F.B.U. 宛3日間連続投与して, 3日目に止血した。第2日目に於けるP.G.は1.27mg(200cc中), 第3日に於ては異常反応(-), P.G. 2.40mg(200cc中)で以後妊娠は順調に経過した。

〔第3例〕 藤〇, 21才, 未経産, 妊娠第21週, 転倒して1日前より下腹部不快感と少量の性器出血を訴えて来院。異常反応(±), トリプトファン反応(+), ヒスヂチン反応(+), P.G. 2.86mg(200cc中)で同様にしてT.B.H. 3回連続投与した。出血は2日目に止つたが, 第3日目に於けるP.G.は3.28mg(200cc中), 第4日目では3.67mg(200cc中)で, その後来院しなかつた。

〔第4例〕 下〇, 26才, 2回経産, 妊娠第17週, 急性虫垂炎のため開腹手術を施行した。術前P.G.は3.41mg(200cc中)で術後18時間目に採取せる尿中P.G.は2.91mg(200cc中)であつた。以後流産防止の目的でprog. を毎日5mg宛投与したが, 術後3日目の随時尿200cc中のP.G.は3.67mg, 第5日目では3.70mgで流産の徴候なく順調に経過した。

第2項 考按 Cuterman⁽⁴³⁾ (1949) は切迫流産335例の中、191例は尿中P.G.が正常値を示し、その中82%が妊娠を継続し、又141例は正常より低値を示し、その中97%が流産したと報告している。本実験は切迫流産に関して、現在の如く乱用に近きまで人工中絶の行われている中で、特に妊娠を継続せしむべく T.B.H. を投与した4例について行つたもので、従来すべての測定者は24時間尿を使用しているが、余は切迫流産に於ては24時間蓄尿の不便と不合理を慮り、専ら随時尿の単位量を用いて測定し、同時に3尿呈色反応を実施した。得られた成績は両者よく一致し、症状の好転と共に P.G. も増量し、暫時測定を続行するならば、その予後判定並びに T.B.H. の効果判定に充分役立つことを認めた。

第4節 子宮外妊娠並びに死胎時の尿中 P.G.

第1項 実験及びその成績 実験材料には徳大産婦人科入院患者の手術前に於ける蓄尿を使用して、P.G.

Table 5. The amount of P.G. in urine at the ectopic pregnancy and a dead foetus

例	氏名	年令	経産	P.G./24hrs	異常反応	妊娠週数	開腹所見
1	山○	34	3	8.12, 3.91	(+)(++)	9	右卵管流産、卵管周囲血腫 左卵巢萎縮、一部小囊胞変性、右卵巢黄体
2	田○	29	2	5.21	(+)	9	左卵管膨大部妊娠の流産
3	大○保	43	2	6.61	(+)	9	右卵管流産、子宮後血腫
4	永○	21	0	3.10	(++)	7	右卵管峡部妊娠破裂
5	西○	37	7	9.67	(+)	10	左卵管膨大部鶏卵大血腫
6	坂○	39	5	4.86, 2.97	(+)(+++)	15	右卵巢黄体1個 死亡胎児に浸軟は認めず

測定と共に3尿呈色反応をも施行した。成績は Tab. 5 に示す如く、P.G.排泄量は3.10~9.67mgで異常反応は常に(+)~(++)であった。但し即刻手術のため、第2例は6時間、第3例は12時間、第4例は4時間蓄尿について測定して、24時間に換算したものである。又第6例は子宮外妊娠の疑にて開腹手術を行い、膈上部切断術を施行して死胎(4ヶ月)であった例である。

第2項 考按 子宮外妊娠に於けるP.G.排泄量は、前山⁽³⁸⁾も述べる如く絨毛の生存状態の変化或は妊卵の生存如何によつて多少異つた値を呈することが想像され、本実験から考按するも、その診断的価値は余り認められず、寧ろ3尿呈色反応を施行する方が賢明である。又一般に胎児死亡の時は、胎盤の機能衰退に一致してP.G.量も減少することが推測されるが、第6例に於てこれを確認し得た。

第5節 胞状鬼胎並びに絨毛上皮腫時の尿中 P.G.

第1項 実験及びその成績 実験材料には徳大産婦人科に於て胞状鬼胎或は悪性絨毛上皮腫と診断されて入院、手術を施行した患者の24時間蓄尿を用い、必要に応じて白井反応⁽⁴⁴⁾及び3尿呈色反応をも施行した。

〔第1例〕 柏○、48才、経産6回、最終妊娠：25年前正常分娩。主訴：2~3ヶ月前より不正性器出血及び下腹痛。手術所見：子宮底に発生せる鶏卵大の絨毛上皮腫にして、両側卵巢にはルテイン囊腫を形成し、右は鶏卵大にして左は超拇指頭大。而して外陰及び膈に小指頭大の転移を認め、これを核出す。尿中P.G.は術前3.1mg、術後5日には0.6mg、14日には0.7mgで、白井反応は手術の前後3回共に強陽性であった。

〔第2例〕 猪○、40才、経産10回、最終分娩：約1ヶ月前妊娠第11週で胞状鬼胎掻爬。主訴：掻爬後15日頃より不正性器出血持続。手術所見：子宮内腔右側壁より発生した拇指頭大の絨毛上皮腫にして、右卵巢に繊維腫様小指頭大の腫瘤を認めた。術前に於けるP.G.量は3.7mgで、白井反応は強陽性、而して術後10日に於てはP.G.は殆ど認められず、白井反応も陰性であった。

〔第3例〕 大○、30才、経産3回、最終分娩：約2ヶ月前妊娠第13週にて胞状鬼胎流産後、2回掻爬を受けた。主訴：掻爬後も依然止血せず。手術所見：右側卵管口に近く、子宮筋層内に胞状鬼胎の囊胞を10数個埋没す。左側卵巢には出血卵胞多数存在す。術前のP.G.量は4.3mg、白井反応は強陽性にして、術後5日目のP.G.は0.3mgで、第14日に於てはその排泄は認められず、白井反応も陰性であった。

〔第4例〕 井○, 35才, 経産3回, 最終分娩: 約10ヶ月前妊娠第11週にて不全流産後, 1回掻爬をうく。主訴: 約3ヶ月前より不正性器出血持続。手術所見: 子宮腔内に於て底部及び前壁より発生せる約小児頭大の絨毛上皮腫にして, 両側付属器は共に著変なし。而して腔壁に拇指頭大の転移巣3個を認め, これをも核出す。術前に於けるP.G.量は3.4mgであつて, 白井反応は強陽性, tryptophane 反応(-), histidine 反応(±)で, 術後14日目のP.G.は0.4mg, 3尿呈色反応は何れも陰性であつた。28日目に於けるP.G.量は0.2mgで, 白井反応は弱陽性であつた。以後P.G.及び白井反応共に略々同様な成績を示したが, 終に粟粒型肺転移を起して, 術後45日目に死亡した。

〔第5例〕 山○, 48才, 経産2回, 最終分娩: 約4年前骨盤位にて生児分娩。主訴: 約20日前より不正性器出血。手術所見: 子宮は小児頭大, 子宮内腔壁全般に亘り, 絨毛上皮腫変性が認められ, 一部壁内に侵入す。両側卵巣にはルテイン嚢腫が認められ, 腔壁左側に小指頭大の転移があり, これをも核出す。術前のP.G.量は3.3mg, 白井反応強陽性, tryptophane 反応(±), histidine 反応(±)にして, 術後14日目にはP.G.排泄は認められず, 白井反応も陰性であつた。

第2項 考按 文献を徴するに胞状鬼胎及び絨毛上皮腫時に於ける尿中P.G.排泄量は一般に予想よりも低値であることが報告されている。Thibault de Beauregard は胞状鬼胎後続発せる絨毛上皮腫に於ては, 尿中P.G.量は chorionic gonadotropin 量に比例すると云い, 又 Pigeaud及び Burthiault⁴⁶⁾ (1952) は24例の胞状鬼胎並びにこれに続発した絨毛上皮腫3例についてP.G.を測定して, 流産前に於てはP.G.測定の診断的価値は低いが, 流産後尚高値且つ持続的なP.G.の排泄は絨毛上皮腫の発生を暗示すると云い, 而してその量は chorionic activity よりも寧ろ卵巣機能に関係すると述べている。

本実験に於ては, あまり症例に恵まれず, 殊に流産前の胞状鬼胎については実験し得なかつたが, その後に発生した絨毛上皮腫に於て, 白井反応が陽性にして, P.G.の認められない例には遭遇しなかつた。抑々絨毛の異常発育を特徴とする胞状鬼胎並びに絨毛上皮腫の際に, T.B.H.の著しく増加することは勿論であるが, 第4章に於て述べる如く, 去勢婦人にT.B.H.を投与してもP.G.排泄には何等影響が認められず, 又既述せる如く妊娠早期に於てはP.G.排泄量は黄体期のそれと著明な差異を示さず, T.B.H.分泌の減弱する頃に急に増量すること等から考按すれば, これ等の場合, P.G.の比較的 low なることが首肯せられ, tryptophane 並びに histidine 反応の陰性乃至弱陽性なることも亦これを裏付ける根拠となり得ると考えられる。又かゝる場合, 往々認められる lutein cyste の存在は, 前山³⁰⁾も述べる如くP.G.排泄に対して重要な役割を演ずるとは考え難く, 又病巣の大小や転移の有無との間にも比例した関係は認められなかつた。

第4章 補 充 実 験

第1節 実験目的

吾人が日常 prog. を投与する場合, その何%がP.G.として尿中に排泄せられるか, 又その投与方法によつて差異があるか, 或は他種ホルモンの存否によつて何等かの影響をうけるか等を正常並びに去勢婦人について追求し, 以て体内に於ける prog. の代謝を推察すると共に, 体内に於てP.G.排泄に影響する可能性ありと考えられる ACTH, Corticoid, Androgen, T.B.H. 等について検討せんとして, 次の如き実験を行つた。

第2節 実験及びその成績

実験材料として, 徳大産婦人科入院患者で子宮癌と診断された者の中, 比較的軽症な者の24時間蓄尿を使用した。

〔第1例〕 山○, 37才, 経産4回, MC 30日型, 子宮腔部癌第1型, MC 第25日に於けるP.G.量は3.10mgで, 第26日に prog. crystal suspension 20mg を1回筋肉内に投与した。その後24時間のP.G.は4.41mgで, 24~48時間のそれは4.71mgであつた。即ち prog. crystal suspension 20mg 投与による48時間に於けるP.G.の増量は約2.92mg(14.6%)であつた。

〔第2例〕 前記婦人の手術後第31日目に尿中P.G.の存在しないことを確めて, その翌日同様の prog. 20mg を投与した処, その後24時間に於けるP.G.排泄量は0.46mg, 24~48時間では0.92mgで合計1.38mg

(6.9%)であつた。

〔第3例〕村〇, 39才, 経産2回, MC 30~32日型, 子宮腔部癌第1型, MC第8日に於てP.G.の存在しないことを確めて, 第9日に前記同様に prog. 20mg を1回筋肉内に投与した, その後24時間の尿中 P.G. は0.59mg, 24~48時間では0.64mgで合計1.23mg(6.2%)であつた。

〔第4例〕前記婦人の術後第29日に proluton intravenous (containing 20mg prog.) を1回静脈内に投与した処, その後24時間に於けるP.G.排泄量は0.97mg, 24~48時間では0.45mgで合計1.42mg (7.1%)であつた。次に術後40日に prog. in oil 20mg を1回筋肉内に投与した, 24時間後のP.G.量は0.47mg, 24~48時間では0.69mg, 48~72時間では0.19mgであつた。更に術後第61日に Proluton C (cont. 20mg pregnenolone) を1回経口投与した, その後24時間のP.G.量は0.21mg, 24~48時間では0.41mg, 48~72時間では0.43mgであつて, 72~96時間のそれは0.13mgであつた。

〔第5例〕大〇, 28才, 未経産, 子宮腔部癌第1型, 術後第37日より T.B.H. 1日1回20F.B.U. 宛隔日に3回投与し, 2日後 oestradiol benzoate in oil を1日1回5mg宛隔日に5回投与した, 更に2日後 prog. crystal suspension 20mg宛3日間連続投与して, BBT, 血中好酸球数, 尿中17k.s. と共にP.G.の測定を行った。T.B.H. 投与時に於ては, 好酸球数の一時的減少と17k.s.の増量が認められたが, P.G.の排泄は認められなかつた。而してP.G.の排泄は prog. 投与後24時間に0.52mg, 第3日に1.48mg, 第4日に2.51mg, 第5日に2.23mgで第6日には殆ど消失した。又 BBT には明かな上昇は認められなかつた。

〔第6例〕二〇, 51才, 経産4回, 子宮腔部癌第Ⅱ型, 術後第61日より第5例と同様にして T.B.H. 及び oestrogen を投与して, prog. 20mg を1回筋肉内に投与した, その後24時間に於ける尿中P.G.排泄量は0.51mgで24~48時間に於ては0.86mg, 48~72時間では0.19mgが認められ, 合計1.56mg(7.8%)で, BBT には明かな上昇は認められなかつた。

〔第7例〕子宮癌術後30日以上経過した婦人に, 予めP.G.の排泄なきことを確めた後, testosterone propionate 25mg, Cortisone acetate 50mg 及び ACTH "Schering" 80I.E. を夫々1回投与して72時間に亘つて尿中17k.s.と共にP.G.を追求したが, 17k.s.の変化のみでP.G.の排泄は殆ど認められなかつた。

第3節 考 按

(1) 投与された prog. の何%がP.G.として尿中に排泄せられるかに関して, Sommerville 及び Marric²³⁾ (1950), Kaufman 及び Westphal²²⁾ (1951) は去勢婦人, 更年期婦人並びに無月経婦人についての実験で9~16%と報告し, Rogers²⁷⁾等 (1950) は3.4~7.8%, Stimmel⁴⁶⁾等は7.7~17.0%, 前山³⁸⁾は4.2~9.7%であつたといつている。本実験では第1, 2, 3例に於ける如く, 投与後48時間に於けるP.G.排泄量は, 黄体期に於ては14.6%, 卵胞期では6.2%, 去勢時に於ては6.9%であつた。即ち生体が prog. 作用の影響下にある場合は, 体外からの prog. の還元代謝も増加するものと思われ, 生体に於ける内分泌腺機能の状態によつて差異のあることが窺われる。

(2) Buxton⁴⁷⁾, Hamblen⁴⁸⁾, Darfman⁴⁹⁾等は健康男子に prog. を投与した場合, 筋肉内投与よりも経口的投与の場合が, 尿中P.G.の排泄は幾分高度であると報告し, 他方 Fisher⁵⁰⁾ (1953) は男子, 去勢婦人及び成熟婦人に prog. を筋肉内, 経口的, バッカルの3方法で投与したが, P.G.量には差異のなかつたことを認め, 更に prog. の肝内代謝に関しても言及している。本実験も亦第4例に於て去勢婦人に筋肉内, 静脈内及び経口的に投与してP.G.排泄量を追求してみた。総排泄量は測定し得なかつたが, 実験範囲内に於ては投与方法により多少時間的な差異を認めたにすぎなかつた。

(3) Smith & Smith⁵¹⁾は中毒症及び糖尿病妊婦に於ける尿中P.G.の減少は, 適當の estrogen を投与することによつて増加せしめ得ると云い, Venning 及び Browne⁵²⁾は子宮發育不全症患者に estrogen を与えると prog. のP.G.への転化は増加すると報告し, Cope³⁹⁾は続発性無月経でこれを認めている。然るに Marrian⁵³⁾は閉経後の婦人に prog. を投与する場合, estrogen の前処置及び併用した群と非使用群とでは, P.G.への転化の比率に著明な差異を認めなかつたといつている。本実験の第5, 6例に於ては直接これを究明し得なかつたが, BBT も2相性を示さず, P.G.量も第2, 4例に比して明かに増量したとは云い難い。これに

は個人差或は Smith & Smith が Marrian の実験に関して指摘した如く, estrogen 及び prog. の両ホルモンの比率乃至投与量に原因があるのかも知れない。

(4) Salmon⁽⁴⁾, Mcscn⁽⁵⁾等が副腎皮質の機能亢進或はその腫瘍の場合, P.G. の排泄が著しく増加することを認めて以来, prog. の産生並びに代謝に関して 副腎皮質が重要視されて来た。本実験に於て去勢婦人に T.B.H., ACTH, cortisone acetate, testosterone 等を投与してみたが P.G. 排泄には直接的影響は殆ど認められなかった。そこで下垂体-副腎皮質機能の正常な状態に於ける prog. と gonadotropin 或は corticoids との関係を考按する時は、既述せる妊娠時に於ける胎盤の内分泌的役割や妊娠中毒症に於ける尿中 P.G. と 17 k.s. 或は chemocorticoids との関係等を参照すれば甚だ興味深い関連性を見出し得るであろう。

第5章 全篇の総括竝に結論

尿中 P.G. の研究に於て、現在微量定量法として確実無比なものと考えられ、最も広く応用されている硫酸による比色定量法は極めて鋭敏であるが、P.G. のみに特異な反応でないことが明かとなつた結果、その抽出、精製、純化の諸段階が当然検討されねばならない。余は Guterman⁽¹⁷⁾法に Watteville⁽¹⁸⁾の chromatography を採用して、これに若干の改良を加えて測定法とし、比色定量法に於て最も問題となる呈色物質について、妊婦尿中より 2 つの結晶を分離抽出し得て、これ等が共に昇華性を有することを発見し、Liebermann-Buchard⁽¹⁹⁾ 反応は陽性であるが Rosenheim⁽²⁰⁾ 反応は陰性であつて、Zimmermann⁽²⁰⁾法により一は ketonic、他は nonketonic なることを知つた。而して純粹に昇華品出せる結晶像を提示すると共に、これ等の融点測定並びに有機微量元素分析を施行して、これを理論値と比較検討した。次で島津製 Beckman の Spectrophotometer DU 型を用いて比色定量に必要な Standard curve を作成すると共に Cholesterol 及び Dehydroisandrosterone のそれと比較検討し、回収試験等を実施して極めて満足し得ることを認めた。そこでこれを臨床的に応用して、結論として大略次の如き成績を得た。

(1) 月経周期に於ては尿中 P.G. は卵巢機能、特に黄体活動をよく反映し、排卵期の推定並びに無排卵性周期の決定には BBT 測定法及び内膜検査法に劣らぬ診断的価値を有する。

(2) T.B.H. を使用して月経を人工的に移動せしめた場合、卵胞期に投与した時は極めて早期には尿中に P.G. は認められないが、黄体期に投与した場合は黄体期の延長と共に尿中 P.G. 量も幾分増量する。

(3) 異常月経周期乃至機能的不好症の治療に際して、T.B.H. は他の一般ホルモン療法に比して、よく P.G. の増量を促し、従つて卵巢機能を高めるものであると考えられる。

(4) 正常妊娠の早期に於ける尿中 P.G. 量は黄体期のそれと著明な差異を示さないが、第16週以後急速に増量し、第32週前後にて最高に達し、以後同様な排泄量を示しつつ分娩直前まで持続して分娩に至りて減少し、胎盤の排出と共に急速に減少して分娩後98時間では尿中に P.G. は殆ど認められない。

(5) 晩期妊娠中毒症に於ては、正常妊娠に比して尿中 P.G. は可成の減少を示し、ホルモンの代謝異常が推察されると共に、その予後判定に対しても臨床的価値を有する。

(6) 切迫流産に於ては特に随時尿の単位量を使用したか、尿中 P.G. の測定はその予後判定乃至 T.B.H. の効果判定に対して充分役立つ。

(7) 子宮外妊娠時に於ける尿中 P.G. の測定は余り臨床的価値が認められず、寧ろ足高氏 3 尿呈色反応を施行することが賢明である。又胎児死亡の時は P.G. 排泄の減少が認められ、測定を反覆するならば臨床的価値を有する。

(8) 絨毛上皮腫時に於ける尿中 P.G. は比較的低値を示すが、白井反応陽性にして尿中に P.G. の認められない例には遭遇しなかつた。白井反応並びに 3 尿呈色反応等と併用するならば臨床的価値を有する。

(9) 投与された prog. の尿中 P.G. への転換は黄体期、卵胞期、去勢時等、生体に於ける 内分泌腺の機能状態によつて差異がある。

(10) prog. を投与する場合、静脈内、筋肉内、経口的では多少時間的の差異は生ずるが、尿中 P.G. 排泄量に著明な差異は認められない。

(11) prog. を投与する場合, estrogen で前処置した場合としない場合とで, 尿中 P.G. 排泄量には明かな差異は認められない。

(12) 去勢婦人に T.B.H., ACTH, Cortisone acetate, Testosterone propionate を投与しても尿中 P.G. 排泄には直接的影響は認められない。

拙筆するに当り親しく御指導と御校閲を賜った恩師飯田教授に満腔の謝意を表すると共に教室員各位の御協力と種々便宜を与えられた帝国臓器, 日独薬品, 武田薬品及び伏見製薬 K.K. に深謝す。

又本研究費の一部は昭和30年度文部省科学助成研究補助金に負った。茲に列記して謝意を表する。

尚本論文中的 T.B.H. は伏見製薬製造の水溶性トロホプラスチンを使用したことを附記する。

文 献

- 1) Marrian: Biochem. J. 23, 1090, 1929. 2) Butenandt: Zeitschr. phys. Chem. 19, 140, 1930. 3) Butenandt et al: Ber. dtsh. Chem. Ges. 64, 1901, 1934. 4) Venning, Browne: Proc. Soc. Ex. Biol. & Med. 34, 792, 1936. 5) Plotz, Darup: Arch. Gynäk. 177, 486, 1950. 6) Tompsett: Endocrinology 6, 192, 1949. 7) 藤井: 産婦の世界, 4, 1019, 1952. 8) Venning, Browne: J. Biol. Chem. 126, 595, 1938. 9) Westphal, Buxton: Proc. Soc. Ex. Biol. & Med. 42, 749, 1939. 10) Astwood, Jones: J. Biol. Chem. 137, 397, 1941. 11) Allen, Viergiver: J. Biol. Chem. 141, 837, 1941. 12) 松田: 日産婦, 5, 31, 1953. 13) Parks, Mack: J. Clin. Endo. 7, 351, 1947. 14) Huber: Biochem. J. 41, 609, 1947. 15) Wattleville et al.: J. Clin. Endo. 8, 982, 1948. 16) Talbot et al.: J. Clin. Endo. 1, 668, 1941. 17) Guterman et al.: J. Lab. & Clin. Med. 33, 356, 1948. 18) Semmons et al.: J. Clin. Endo. 9, 853, 1949. 19) Smith: J. Clin. Endo. 10, 496, 1950. 20) Zimmermann: Zeitschr. Phys. Chem. 233, 257, 1935. 21) Liebermann, Buchard: Ber. 14, 1804, 1885. 22) Rosenheim: Ber. 72, 1224, 1939. 23) 興石: 日産婦, 5, 359, 1953. 24) Davis, Fugo: Proc. Soc. Ex. Biol. & Med. 66, 39, 1947. 25) Venning, Browne: Endocrinology 21, 711, 1937. 26) Sommerville, Marrian: Biochem. J. 46, 285, 1950. 27) Rogers, Sturgis: J. Clin. Endo. 10, 89, 1950. 28) Hoffmann et al: Zbl. Gynäk. 67, 1082, 1943. 29) Buxton, Engle: Am. J. Obst. & Gyn. Sep. 1950. 30) Mack et al: J. Clin. Endo. 9, No.1, 1949. 31) Hamblen: Am. J. Obst. & Gyn. 44, 442, 1942. 32) Kaufmans, Westphal: Arch. Gynäk. 179, 247, 1951. 33) Portes: Ann. d'Endo. 2, 215, 1941. 34) Jones et al.: Bull. Jones Hopkins 75, 359, 1944 (Mauzey より). 35) Mauzey: Am. J. Obst. & Gyn. 50, 626, 1950. 36) Llusia: Surgery Gyn. & Obst. 89, 180, 1949. 37) Venning et al.: A.S. Physiology 123, 26, 1938. 38) 前山: 日産婦, 5, 1243, 1953. 39) Cope: Brit. Med. Jour. 2, 545, 1940. 40) Hughes, Lloyd et al: J. Clin. Invest. 31, 1056, 1952. 41) 赤須: 日産婦, 655, 7, 1955. 42) 足高: 日産婦, 547, 6, 1954. 43) Guterman et al.: Am. J. Obst. & Gyn. 58, 495, 1949. 44) 白井: 近畿産婦, 11, 34, 1928. 45) Pigeard, Burthiault: J. Obst. & Gyn. Brit. Emp., LIX.4, 580, 1952. 46) Stimmel et al.: J. Clin. Endo. & Metab. 12, 371, 1952. 47) Buxton: Am. J. Obst. & Gyn. 40, 202, 1940. 48) Hamblen et al.: Endocrinology 27, 169, 1940. 49) Dorfman et al.: Endocrinology 42, 77, 1948. 50) Fischer, Colgan: J. Clin. Endocrin. & Metab. 13, 1043, 1953. 51) Smith & Smith: Am. J. Obst. & Gyn. 39, 405, 1940. 52) Venning, Browne: Am. J. Physiol. 123, 545, 1940. 53) Marrian: Recent Progress in Hormone Res. Vol. IV. P3, 1948. 54) Salmon: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 47, 279, 1941. 55) Mason, Hoffman: Endocrinology 37, 111, 1945. 56) 飯田: 日産婦, 3, 199, 1951. 57) 石塚: 日産婦, 4, 140, 1952. 58) 三宅: 最新医, 8, 1, 1953. 59) 新延: 産婦の世界, 4, 129, 1952. 60) 小林: 日産婦, 8, 475, 1956. 61) 赤須, 河原: 産婦の世界, 2, 187, 1950. 62) 飯田: 産婦の世界, 4, 134, 1952. 63) 飯田, 中田: 日産婦中四国誌, 4, 1, 1955. 64) 安井: 産婦の実際, 3, 712, 1954. 65) 松本: 産婦の世界, 4, 275, 1950. 66) 足高: ホと臨床, 1, 391, 1953.