Studies on the Steroid Metabolism Especially on the Change of Urinary 17-KS Fractions by Pituitary Suppression

By

Yoshio HAMAZUMI

Prof. Torikai's Clinic, Tohoku University School of Medicine (Direktor : Prof. T. Torikai)

This study was made to clarify the mechanism of steroid metabolism in human adrenal cortex by the estimation of total urinary 17-ketosteroids (17-KS), their fractions (by the microscale alumina-column elution chromatography), and urinary 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS). The subject for this study were healthy adults, patients receiving large doses of steroid hormone for a long time, and patients with pituitary-adrenocortical disorders. The influence of ACTH infusions and dexamethasone on urinary corticoid-excretions patterns of healthy adults were also studied.

The results are as follows :

- 1) In 21 healthy adults, 17-KS fraction patterns had individual variations to some extent, but little sex differences.
- 2) In healthy adults, there were no significant correlations between 17-OHCS and total 17-KS, III (Dehydroepiandrosterone), IV + V (11-Desoxy-17-KS), VI + VII (11-Oxy-17-KS) fractions, respectively. But in patients with pituitary-adrenocortical disorders, there was a close correlation between them, except in III fraction.
- 3) In ACTH infusion of 1, healthy male and 1 healthy female, the rate of increase of urinary corticoids was high : 17-OHCS, VI + VII, IV + V fraction in descending order.
- 4) After 3 days of successive administration of dexamethasone to 9 healthy adults, the rate of decrease of urinary corticoids was high : 17-OHCS, VI + VII, IV + V fraction in descending order. The quantitative change of III fraction was indefinite.
- 5) In 9 patients receiving large doses of steroid hormone for a long time, the urinary 17-OHCS, 17-KS and its fractions all decreased remarkably. Especially, the decrease of 17-OHCS was high.
- 6) From these data, it was concluded that the hydrocortisone-biosynthetic system is the most sensitive among all the adrenocortical steroid-biosynthetic systems under the pituitary-ACTH control, and that the adrenal androgens (C_{19} steroids) change, as Dorfman said, as a "by-product" accompanying this control. The evaluation of III fraction must be made with careful consideration because it is unstable in acid hydrolysis and it is an intermediate and not the end metabolite in steroid metabolism.
- 7) The corticoid excretion of 18 cases of pituitary-adrenocortical disorders showed various abnormal patterns. But 17-KS fractions, by this methods, have little specificity concerning diseases or disease types, and therefore I feel that their meaning is limited.

Steroid 代謝に関する研究

特に下垂体抑制時の尿中 17-KS 分画の変動に就て

東北大学医学部鳥飼内科教室 (指導 鳥飼竜生教授)

濱 住 吉 郎

(昭和36年4月10日受付)

目 次

I 緒 言	〔III〕 ACTH 点滴静注による尿中Steroid 排泄 Pattern の変動
II 実験方法	〔IV〕 Dexamethasone 短期投与時の尿中 Steroid 排泄 Pattern の変動 (小括)
〔I〕 尿中 17-OHCS 及び総 17-KS の測 定	〔V〕 合成 Steroid Hormone 大量長期使 用者の尿中 Steroid 排泄 Pattern (小括)
〔II〕 尿中 17-KS 分画の測定	〔VI〕 下垂体・副腎系疾患患者の尿中 Ste- roid 排泄 Pattern
1) 測定装置	IV 考 按
2) 実施	V 総括並に結語
3) 同定, 及び水解上の問題点	参考文献
III 実験成績	
〔I〕 17-KS 分画の正常 Pattern	
〔II〕 尿中 17-OHCS と 17-KS 各分画と の関係 (小括)	

I 緒 言

尿中中性 17-Ketosteroids (17-KS) は, Steroid 核の C₁₇ 位に Carbonyl 基を有する Steroid の総称で, その測定法の比較的簡易な事もあつて, 早くから 副腎皮質機能 或は時に 男性 Hormone 活性度の指標として用いられて来た. 併しこのものは副腎から分泌される種々の Steroid Hormone の代謝物から成り, 更に男子に於いては睾丸から分泌される男性 Hormone (Testosterone) の代謝物も加わるので, 構成が複雑であり, 又年齢及び性による排泄量の差も少なくない.

一方, 尿中 17-Hydroxycorticosteroids (17-OHCS) は, 之が副腎皮質から分泌される 主要な Steroid Hormone である Hydrocortisone の直接の反映と見なし得る所から, 副腎皮質機能の指標としては更に鋭敏である事が一般に認められ, このことは ACTH 試験の成績からも確かめられている¹⁾.

併し 17-KS は, 所謂副腎 Androgen といわれる Steroid Hormone の代謝物を見えて含んでいるという点, 或いは網状層より分泌されるものを主にしていう点で, 17-OHCS とは少々異なつた皮質機能の一面を表わしているということも云い得るであろう.

斯く 17-KS といつても, その構成は複雑であるので, 之を質的に分離測定せんとする試みがなされている. 即ち1946年 Dingemans²⁾³⁾ は Liquid Column Chromatography による分離を行なつたが, その後種々の優れた縮小法が考案された^{4)~10)}. ただこれらの方法による分析はその精密さに於いて限界がある¹¹⁾. 欧米では Chromatography により分離した後更に赤外線分析により詳細な同定も行なわれているが, かなり

煩雑で広く普及する事は困難と思われる。

しかし 17-KS のこの様な分析は、下垂体・副腎系疾患其他における副腎皮質の Steroid 代謝異常の詳細を知るのには有効で、副腎性器症候群其他における病態生理の解明に寄与する所が大であつた。

一方これらの方法を用いて、外因性 ACTH により副腎皮質を刺激した時、或いは合成 Steroid Hormone 投与により下垂体 ACTH 分泌を抑制した時の尿中 Corticoid 排泄 Pattern の異常を見、或いは諸種副腎皮質疾患の際における排泄 Pattern の異常を見る事は、副腎皮質 Steroid 代謝の面から極めて興味ある所であり、既に ACTH 投与時の変動についての報告は少なくない。

合成 Steroid Hormone が下垂体 ACTH 分泌抑制を介して尿中 17-KS を減少せしめる事は、臨牀的には Jailer 氏試験として皮質病変の鑑別に用いられているが、この際の個々の 17-KS に対する影響については、Cortisone 投与による分画の変動について 2, 3 の報告があるにすぎない¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾。しかも投与された Cortisone は尿中 17-OHCS としては勿論、一部 17-KS としても代謝されるので、測定値に干渉することとなり、皮質自身の分泌の変化を的確には予測し得ない欠点があつた。

最近広く用いられるに至つた新合成 Steroid Hormone である Dexamethasone は、Cortisone, Prednisolone 等に比べ更に強力な作用をもつので、投与量は少量ですみ、しかも特に下垂体抑制力が強いといわれる¹⁴⁾。私は本剤を用いればその尿中 Corticoid 排泄、特に 17-OHCS にさえも干渉する事僅少であり、下垂体抑制時の副腎皮質自身の Steroid 代謝の変動をより正確に知る事が出来ると考えた。よつて正常人にこの Dexamethasone を短期間投与した場合、又諸種疾患で合成 Steroid Hormone の大量を長期間使用した患者、更に下垂体・副腎系疾患患者につき、尿中総 17-KS 及びその分画、尿中 17-OHCS を測定し、下垂体の副腎皮質 Steroid 代謝に対する調節機序につき考察を加えたのでここに報告する。

II 実験方法

〔I〕尿中 17-OHCS 及び総 17-KS の測定

尿中 17-OHCS の測定には Rivoire et al.¹⁵⁾ 及び竹本¹⁶⁾の変法を用い、水解には細菌性 β -Glucuronidase を使用した。その正常値は男子 $2.8 \pm 0.8 \text{ mg/day}$ 、女子 $2.3 \pm 0.8 \text{ mg/day}$ である。

尿中総 17-KS の測定には Dreker¹⁷⁾ 及び三宅¹⁸⁾の変法を用い、尿 Blank 及び Fraser の補正式¹⁹⁾により補正を行なつた。男女各年代における正常値分布は、略々 Hamburger²⁰⁾ のそれと一致し、成人男子で $8 \sim 23 \text{ mg/day}$ 、女子で $5 \sim 15 \text{ mg/day}$ の範囲にあつた。

〔II〕尿中 17-KS 分画の測定

鈴木法⁷⁾の変法である村木の方法⁹⁾を若干改良して行なつた。

1) 測定装置

第 1 図の如く、吸着塔部は内径 8 mm のガラス管を用い、上側方コックよりの加圧で流出速度を一定（1 分間 34 滴、約 1.4 cc）に調節した。

2) 実施

24 時間尿につき総 17-KS 値を測定し、その約 1 mg 相当量尿（多くは 100～300 cc）に濃塩酸 10 Vol. % を加え、これに赤色尿色素の発生を防ぐ為 0.4 cc の Formalin を加え、還流冷却器を附し 10 分間煮沸により加水分解を行なう。この条件は常に一定になる様にした。其後直ちに冷却し、濾紙を用い濾過し、Benzene 100 cc ずつで 2 回充分に抽出する。其後 Benzene 分を 10% NaOH 70 cc で洗滌して尿色素及び Phenol 性 Steroid を除去し、更に蒸留水で 2 回洗滌する。この Benzene を減圧加温（90℃以下）して蒸発せしめ、17-KS 粗抽出物を得る。

使用前 1 週間、58% 硫酸を入れたデシケーター中に保存して一定活性度を保つた Brockmann 標定 Alumina 2.5 g を吸着塔につめ、Benzene の少量で Column を洗滌する。粗抽出物は 5 cc の Benzene に溶き、之を Column 中に入れ充分吸着展開させる。次で第 1 表の如き順序で展開溶出を行ない、5 cc ずつ計 43 本で溶出を終る。全溶出操作に約 3 時間を要した。

各試験管を90°C以下で蒸発乾固せしめ、総 17-KS の場合と同様に比色定量した。この場合 Sample Blank の必要はないが、第1～第4試験管に生ずる不定の Chromogen については補正を行なった。

3) 同定、及び水解上の問題点

かくして本法による 17-KS 分画には8峯が認められる。この8峯を形成する物質は Dingemans²⁾ 及び Pond²¹⁾ によればそれぞれ第2表の如くである。このうちⅢ及びⅣ分画については、私も第2図の如くそれぞれ Dehydroepiandrosterone 及び Androsterone を用いて溶出部位を確めた。またⅥ+Ⅶ分画については、Addison 氏病例へ Cortisone を投与した時にこの分画が増加したことから、間接的にこれが 11-Oxy-17-KS であることを確認した。なお本法ではⅣとⅤ、ⅥとⅦの分画の分離が充分でない事が少なくないので、他の報告と同様それぞれⅣ+Ⅴ、Ⅵ+Ⅶ分画として一括して表わした。

塩酸加熱水解法はわが国でも多く行われているが、Pond⁴⁾ 及び大野²²⁾が指摘する如く、特に Dehydroepiandrosterone の破壊が起り易い為検討の余地があり、少なくとも水解条件を厳密に一定に保ち、それぞれの方法における正常範囲を定めてそれと比較検討する必要があると思われる。

Ⅲ 実験成績

〔Ⅰ〕 17-KS 分画の正常 Pattern

第1図 溶出装置

第1表 溶 媒

溶 媒	溶 媒 量	フラクション番号
17-KS Benzene 溶液	5 cc × 1	1
Benzene	5 cc × 2	2~3
0.05% Methanol-Benzene	5 cc × 12	4~15
0.2% Methanol-Benzene	5 cc × 15	16~30
0.5% Methanol-Benzene	5 cc × 10	31~40
Methanol	5 cc × 3	41~43

健康者、神経症及び軽症肺結核患者等で殆んど代謝障害のないと考えられる男子11例及び女子10例につき、安静24時間尿の 17-KS 分画を測定した。その成績は第3表の如くで、分画比 (Pattern) で見るとⅥ+Ⅶ分画が女子で少々高い比率を占める以外には性差は少なく、個人差もそう大ではない。これらは Plantin & Birke の報告⁶⁾と一致する。絶対値について見ると総 17-KS 値には性、年齢及び個体による差が大であるが、この差は分画では主としてⅣ+Ⅴ分画に現われており、Ⅵ+Ⅶ分画の排泄量は比較的一定している。これは男子ではⅣ+Ⅴ分画に睾丸分泌の Testosterone の代謝物が現われ、又男女ともに所謂 Androgen と

第2表 尿中 17-KS 各分画を占める物質

I	: Non-alcoholic sterids
II	: i-Androstanolone
III	: Dehydroepiandrosterone, Epiandrosterone
IV	: Androsterone
V	: Etiocholanolone } 及び少量の 11-Oxy-17-KS の Δ^9 -Derivatives
VI	} 11-Oxy-17-KS (11-Hydroxyandrosterone, 11-Ketoandrosterone
VII	
VIII	: Unidentified Fraction

(Dingemanse,³⁾ Pond²¹⁾ による.)第2図 Dehydroepiandrosterone } の溶出部位
Androsterone }

第3表 健常人の尿中 17-KS 分画 Pattern

		総17-KS	I	II	III	IV + V	VI + VII	VIII
♂ (15~55才 11例)	Range	100.0	2.5~14.3	5.1~18.2	3.2~14.7	49.6~66.6	7.0~17.7	1.7~10.9
	%	—	9.2±4.2	8.6±3.9	9.1±3.4	58.9±6.0	10.7±3.2	3.6±2.4
	M±S	—	9.2±4.2	8.6±3.9	9.1±3.4	58.9±6.0	10.7±3.2	3.6±2.4
	mg/day	6.5~23.0	0.3~2.3	0.4~2.7	0.2~2.5	3.9~14.9	0.7~2.2	0.2~1.2
♀ (22~38才 10例)	Range	100.0	4.1~13.9	3.3~11.4	4.9~17.2	48.0~68.0	10.6~17.3	1.5~5.9
	%	—	7.8±2.6	8.0±2.3	9.5±3.4	57.8±5.5	13.5±1.1	3.4±1.2
	M±S	—	7.8±2.6	8.0±2.3	9.5±3.4	57.8±5.5	13.5±1.1	3.4±1.2
	mg/day	5.2~14.6	0.3~1.7	0.4~1.0	0.3~2.1	3.0~9.1	0.7~1.9	0.1~0.5
	M±S	9.0±2.8	0.7±0.4	0.7±0.2	0.9±0.5	5.2±1.8	1.2±0.4	0.3±0.1

M: 平均値 S: 標準偏差

いわれるものの多くがこの分画に代謝されるので、それに個人差及び年齢差があると思われる事から、当然肯かれる。

〔Ⅱ〕 尿中 17-OHCS と 17-KS 各分画との関係

前述の如く、副腎皮質機能の反映としては尿中 17-OHCS が最も鋭敏であるが、17-KS も皮質機能の一面の表現であるので、17-OHCS と総 17-KS 及び各分画排泄値が全く無関係とも考え難い。そこで健常者及び下垂体・副腎系疾患々々について、これらの間に如何なる関連があるかを観察した。第3, 4, 5, 6図の如く、健常者男女13例においては、17-OHCS と総 17-KS, Ⅲ, IV+V 及び VI+Ⅶの各分画との間の相関係数はそれぞれ0.488, 0.219, 0.385及び-0.107で、何れも有意の相関を認めなかつた。しかし副腎皮質機能亢進例及び低下例15例においては、上記の相関係数はそれぞれ0.982, 0.681, 0.969及び0.980と危険率1%で有意の相関を示し、特にⅢ分画を除いてはかなり密接な相関を認めた。但しこの際、17-OHCS と 17-KS の増減が逆方向に向う先天性副腎皮質肥大増殖による副腎性器症候群は、特殊な病態であるので除外した。

〔小 括〕

尿中 17-OHCS と総 17-KS 及び 17-KS 各分画との間には、健常者については有意の相関を認めなかつたが、副腎皮質機能亢進例及び低下例に於いては、特にⅢ分画を除いてはかなり密接な相関を認めた。ただ

第3図 尿中 17-OHCS と総 17-KS との関係

- $r=0.488$ 健常者
 - $r=0.982$ 下垂体副腎系疾患患者
- (r : 相関係数)

第4図 尿中 17-OHCS とⅢ分画 (DHEA) との関係

- $r=0.219$ 健常者
 ○ $r=0.681$ 下垂体・副腎系疾患患者
 (r : 相関係数)

例数が限られており、このような相関を示さぬ例もある事は当然考えられる。17-OHCS と総 17-KS のこの関係は鈴木¹⁰⁾の報告と一致するが、17-OHCS と 17-KS 各分画値との関係についてはまだ他に報告がない。

〔Ⅲ〕 ACTH 点滴静注による尿中 Steroid 排泄 Pattern の変動

ACTH 投与による 17-OHCS, 17-KS 分画等の変動については既に報告が少なくなく、後に述べる如く結論も略々一致している。それで私は 健常男女各 1 例につき、ACTH 25単位 8 時間点滴静注による尿中 Steroid 排泄 Pattern の変動を見るに止めたが、その結果でも従来の報告と同様の傾向を認めた。即ち第7図の如く 17-OHCS の増加率が最も大であり、17-KS 分画ではⅥ+Ⅶ分画の増加がこれにつき、Ⅳ+Ⅴ分画もこれ程ではないが増加した。これに対しⅢ分画は 1 例で増したが、1 例では寧ろ減少した。これらの意義については考按で触れる。

〔Ⅳ〕 Dexamethasone 短期投与時の尿中 Steroid 排泄 Pattern の変動

健常者、神経症及び軽症肺結核症等の男子 4 例及び女子 5 例につき、Dexamethasone 1 日 3 mg を 8 時間毎に分割、3 日間連続投与し、投与前と投与 3 (又は 2) 日目の尿につき、17-OHCS, 17-KS 及びその分画を測定してそれぞれの変化を見た。その結果は第 8 図の如く、17-OHCS は何れも正常値下限を下廻る著減を示し、第 9 図の如く減少率は 55%~98%、平均 73.6%であつた。総 17-KS はこれ程ではなかつたが何れも明かに減少し、減少率は 30%~62%、平均 50.5%であつた。17-KS 各分画の減少はⅥ+Ⅶ分画が最大 (減少率 41%~92%、平均 70.7%)、Ⅳ+Ⅴ分画がこれに次ぎ (減少率 46%~78%、平均 58.0%)、Ⅲ分画には増減一定の傾向がなかつた。これを Pattern の変化で見ると第 10 図の如く、何れも投与前値に比べⅣ+Ⅴ、Ⅵ+Ⅶ分画の減少傾向、Ⅲ分画の増加傾向を認めた。又男女別では、何れも女子の方が減少度が稍々大なる傾向にあつた。

第5図 尿中 17-OHCS とIV+V分画 (11-Desoxy-17-KS) との関係

- $r = 0.385$ 健常者
 ○ $r = 0.969$ 下垂体・副腎系疾患患者
 (r : 相関係数)

〔小 括〕

Dexamethasone の短期間連続投与により、尿中 17-OHCS は著減し、17-KS も減少したが、17-KS の減少は各分画で様でなく、VI+VII分画で最大で、IV+V分画がこれにつぎ、III分画には一定変動傾向がなかった。従つて Steroid 投与により下垂体の ACTH 分泌を抑制した時の副腎皮質 Steroid 代謝機能の低下は各代謝系統で様でなく、Hydrocortisone 生合成系に於いて最も大であり、又副腎 Androgen 分泌も相当に抑制されると考えられた。

又この成績から、Dexamethasone の下垂体抑制作用はやはり相当強力である事が予想される。

〔V〕 合成 Steroid Hormone 大量長期使用者の尿中 Steroid 排泄 Pattern

ネフローゼ症候群、リュウマチ熱、リュウマチ性関節炎其他の治療として、Prednisolone 30mg 或いは Dexamethasone 3mg 以上を少なくとも1ヵ月以上連用中の患者(男子4例、女子5例)につき、その皮質 Steroid 代謝に与えている影響を見る為、尿中 17-OHCS、17-KS 及び分画を測定した。Prednisolone 使用例については、投与 Hormone の尿中代謝物をなるべく少なくする為、採尿数日前よりこれを相当量の Dexamethasone (3~4mg) に切換えることとした。

第11図の如く、尿中 17-OHCS は何れも短期投与時と比べ更に高度に減少し、17-KS も著減し、それに従つて各分画値の低下も短期投与時と比べ更に高度であつた。ただ Pattern では第12図の如く、女子の IV+V 分画減少傾向以外は特有の変動傾向は見られなかつた。

第6図 尿中 17-OHCS と VI+VII 分画 (11-Oxy-17-KS) との関係

- $r = -0.107$ 健常者
 ○ $r = 0.980$ 下垂体・副腎系疾患患者
 (r : 相関係数)

〔小 括〕

合成 Steroid Hormone の連続大量長期投与が、下垂体 ACTH 分泌抑制を介して副腎皮質の抑制乃至萎縮を来たし得る事は、既に明らかとされている。投与 Hormone を、尿中に代謝される事の僅少な Dexamethasone に切換えて測定した所でも、これらの患者では尿中 17-OHCS, 17-KS 共に著るしい低下を示し、特に前者の減少は高度であつた。これにより持続的に Steroid 代謝の著明な抑制状態が存在し、特に Hydrocortisone 生合成系の抑制が最も高度であると考えられた。17-KS 各分画値の低下も著明であつたが、分画比では共通の異常 Pattern といったものは見られず、これは各分画値が一樣に高度の減少を示している為と考えられた。併し正常者とは少々異なつた Pattern を示すものも見られた。

〔VI〕 下垂体・副腎系疾患々々の尿中 Steroid 排泄 Pattern

副腎皮質の Steroid 代謝異常を来たすと考えられる下垂体・副腎系疾患として、第4表の如き18例につき尿中 17-OHCS, 17-KS 及びその分画を測定した。うち数例の Pattern を第13図に示した。なお血漿中遊離 17-OHCS, 尿中 Aldosterone の測定を行なつたものは、参考としてその成績をも附記した。

両側副腎皮質肥大増殖に基く Cushing 氏症候群の成因は、一応下垂体前葉よりの ACTH 分泌過剰と考えられている。勿論尿中 17-OHCS の増加は特殊な例を除いては必発であるが、この際の尿中 17-KS の排泄 Pattern の特長は Jailer ら²⁹⁾によれば 11-Oxy-17-KS (本法のVI+VII分画)の相対的及び絶対的增加に

あるという。私の症例 (K.I.) では同様の特長を示したが、他の1例 (K.T.)²⁴⁾ では特にVI+VII分画の増加はなかった。又2例共III分画の増加はそう著明でなかった。

悪性褐色細胞腫で剖見により皮質への腫瘍浸潤像が認められた1例 (A.I.)²⁵⁾ では、尿中 17-OHCS, 17-KS 共著しい高値を示し、分画でもIV+V及び特に比率から見てもVI+VII分画の著増が認められた。又女子で著明な男性化を来した右副腎皮質腺腫例 (Y.I.) でも 17-KS は著増し、この場合は特にIV+V分画の増加が著しく、この前駆物質である副腎 Androgen が症状発現の原因であると考えられた。一側皮質腺腫による原発性 Aldosterone 症の3例では、何れも尿中 17-OHCS, 総 17-KS は著変を示さなかったが、分画比でVI+VII分画が少々高率を占める傾向を示した。

下垂体性侏儒症 (S.H.), 下垂体腫瘍により下垂体全摘を行なった術後例 (T.S.), 及び下垂体腫瘍による Simmonds 氏病の例 (M.K.) に於いては、何れも尿中 17-OHCS, 17-KS が著減し二次的副腎皮質機能低下の

第7図 ACTH 点滴静注による尿中 17-KS 分画, 17-OHCS の変動

第8図 Dexamethasone 短期投与による尿中 17-OHCS, 17-KS 及び分画の変動 (各欄とも左側男子, 右側女子)

第4表 下垂体・副腎系疾患患者の尿中 17-OHCS, 17-KS 及び分画其他

		尿 中 Aldosterone γ/day	血 中 free 17- OHCS γ/dl	尿 中 17-OHCS mg/day	尿 中 総 17-KS mg/day	分 画 mg/day						分 画 %					
						I	II	III	IV + V	VI + VII	VIII	I	II	III	IV + V	VI + VII	VIII
正 常 値		2.9±1.2	10.7±1.9	♂ 2.8±0.8 ♀ 2.3±0.8	♂ 8~23 ♀ 5~15	♂ 0.3~2.3 ♀ 0.3~1.7	0.4~2.7 0.4~1.0	0.2~2.5 0.3~2.1	3.9~14.9 3.0~9.1	0.7~2.2 0.7~1.9	0.2~1.2 0.1~0.5	2.5~14.3 4.1~13.9	5.1~18.2 3.3~11.4	3.2~14.7 4.9~17.2	49.6~66.6 48.0~68.0	7.0~17.7 10.6~17.3	1.7~10.9 1.5~5.9
症 例																	
Cushing 氏症候群（両側皮質肥大増殖による）	K.I. ♀, 27才	—	—	10.96↑	42.00↑	5.75↑	3.02	2.86	19.91↑	9.79↑	0.67	13.7	7.2	6.8	47.4	23.3↑	1.6
〃 〃	K.T. ♀, 32才	4.6	22.0↑	6.40↑	16.94↑	2.05	1.71	2.69	9.11	1.10	0.42	11.2	10.1	15.9	53.8	3.5	2.5
末端肥大症	Y.T. ♀, 22才	—	12.5	3.80↑	16.27↑	1.06	1.43	0.64	9.58↑	3.14↑	0.42	6.5	8.8	3.9	58.9	19.3↑	2.6
悪性褐色細胞腫の皮質浸潤	A.I. ♂, 24才	19.0↑↑	86.0↑↑↑	35.70↑↑↑	101.23↑↑↑	4.05	0.61	2.42	51.12↑↑	31.79↑↑	11.24	4.0	0.6	2.4	50.5	31.4↑	11.1
副腎性器症候群（一側皮質腺腫）	Y.I. ♀, 22才	—	—	—	216.00↑↑↑	2.81	0.43	6.70	154.87↑↑	18.79↑↑	32.40	1.3	0.2	3.1	71.7↑↑	8.7	15.0
原発性 Aldosterone 症	K.K. ♂, 41才	17.0↑↑	8.0	1.95	12.67	1.77	0.54	0.78	6.92	2.22	0.44	14.0	4.3	6.1	54.5	17.5↑	3.4
〃 〃	T.E. ♀, 42才	2.8	8.8	0.8	4.43	0.29	0.04	0.50	2.36	1.01	0.23	6.5	1.0	11.2	53.3	22.9↑	5.1
〃 〃	T.W. ♂, 37才	12.1↑	5.7	2.1	7.50	0.52	0.03	0.21	5.24	0.98	0.52	6.8	0.4	2.7	69.9	13.3	6.9
Addison 氏病	T.I. ♀, 32才	1.4	—	0.51↑	5.57	0.28	0.02↓	0.12↓	3.05	1.36	0.74	5.0	0.3	2.0	54.8	24.5↑	13.4
〃	T.T. ♀, 39才	2.5	7.2	0.93↑	5.25	0.05↓	0.18	0.77	2.66↓	1.02	0.57	1.0	3.5	14.6	50.6	19.4↑	10.9
〃	J.O. ♂, 36才	—	8.8	0.57↑	4.93↓	0.25	0.72	0.44	2.58↓	0.58↓	0.36	5.0	14.6	9.0	52.3	11.8	7.3
〃	K.T. ♂, 44才	—	3.1	1.20↑	12.0	1.33	0.94	0.48	7.10	1.69	0.45	11.1	7.9	3.7	59.4	14.1	3.8
下垂体性侏儒症	S.H. ♀, 19才	—	7.4	0.65↓	2.70↓	0.16↓	0.03↓	0.14↓	1.79↓	0.45↓	0.13↓	5.8	1.3	5.1	66.3	16.7	4.8
下垂体腫瘍剔除后例	T.S. ♀, 52才	—	6.9	1.30↓	2.52↓	0.37	0.04↓	0.17↓	1.47↓	0.29↓	0.18↓	14.8	1.3	6.7	58.4	11.6	7.2
Simmonds 氏病（下垂腫瘍による）	M.K. ♀, 20才	4.4	7.9	0.50↓	3.35↓	0.59	0.08↓	0.07↓	1.30↓	0.39↓	0.92↓	17.7	2.1	2.0	38.8↓	11.6	27.5↑
下垂体腫瘍	I.O. ♂, 29才	—	7.6	2.9	25.22↑	1.06	0.20	1.13	16.87↑	2.67↓	3.28	4.2	0.8	4.5	66.9	10.6	13.0
先天性副腎性器症候群	M.K. ♀, 15才	—	—	0.84↓	67.50↑↑	3.71	12.35↑	6.82↑	23.36↑↑	20.59↑↑	0.67	5.5	18.1	10.1	34.6↓	30.5↑↑	1.0
（両側皮質肥大増殖による，姉妹例）	N.K. ♀, 12才	—	—	0.36↓	21.60↑↑	0.48	1.27		13.69↑↑	5.77↑↑	0.39	2.2	5.9		63.4	26.7↑↑	1.8

第9図 Dexamethasone 投与による尿中 17-OHCS, 17-KS 及び分画の減少率
(各欄とも左側男子, 右側女子)

第10図 Dexamethasone 短期投与による尿中 17-KS 分画比の変動
(各欄とも左側男子, 右側女子)

存在を示したが, 17-KS 分画では各分画共に低値を示し, この為か分画比ではかえって著明な異常は認められなかった。

原発性皮質機能低下症である Addison 氏病の4例では, 17-OHCS は何れも明らかに減少していたが,

第11図 Steroid Hormone 大量長期使用者の尿中 17-OHCS, 17-KS 及び分画
(各欄とも左側男子, 右側女子)

第12図 Steroid Hormone 大量長期使用者の尿中 17-KS 分画比
(各欄とも左側男子, 右側女子)

17-KS は正常範囲内にあるものも認められた. 分画値では3例にIV+V分画の減少が認められたが, VI+VII分画には案外著減は認められず, 比率でも寧ろ高値である傾向を示した.

先天性副腎肥大増殖による副腎性器症候群では, 副腎皮質の Hydrocortisone 生合成酵素系の一部の欠陥により 17-OHCS は減少するが, その結果下垂体から ACTH が過剰に分泌されて 17-KS は著増を来す

こととなり、両者が解離を示すのが特長的である。本症の姉妹例 (M.K. 及び N.K.) では、総 17-KS の著増と共に分画では IV+V 及び特に比率からも VI+VII の著増が認められ、本例の原因が副腎皮質の 21-Hydroxylase の障害である事が明らかとなつた。姉では又Ⅲ分画の増加も著明であつたが、これらの意義

第13図 下垂体・副腎系疾患例の尿中 17-KS 分画 Pattern ①

30才, ♂, 健康

総 17-KS=17.2mg/day

27才, ♀, Cushing 氏症候群 (両側皮質肥大増殖による)

総 17-KS=42.0mg/day

15才, ♀, 副腎性器症候群 (先天性皮質肥大増殖による)

総 17-KS=67.5mg/day

第14図 下垂体・副腎系疾患例の尿中 17-KS 分画 Pattern ②
 24才, ♂, 悪性褐色細胞腫の副腎皮質浸潤
 総 17-KS=101.2mg/day

については既に発表した²⁶⁾。

IV 考 按

近年、血中及び尿中 Steroid Hormone の測定手技がますます精密の度を加えるにつれて、副腎皮質に関する内分泌学的知見も更に目ざましい進展を遂げつつある。その中にあつて尿中総 17-KS は、副腎皮質機能の指標としてはその一面を表わすに過ぎないものとなつた。現在その質的分析が注目されるに至つたのは、当然の趨勢であつたと言えよう。17-KS 分画測定の意味については、私達も既に発表した²⁷⁾。

ここで、考察を進める上に 17-KS の各分画の由来を知つておく必要がある。各分画を占める物質は先に掲げた第2表の如くであり、I, VIIは人工産物或いは未同定 Steroid 等であつて、主に意味のあるのは III, IV+V, VI+VII分画の3群である。III分画は所謂 β -Steroid である Dehydroepiandrosterone (DHEA) であり、副腎固有の分泌 Steroid であるといわれる。このものは Androsterone, Etiocholanolone に代謝されるが、一部は DHEA のまま Sulfate として排泄されIII分画として現われる。IV+V分画は Androsterone, 及び Etiocholanolone より成る。これは前記副腎分泌の DHEA, 及び Δ^4 -Androstene-3,17-dione, 男子ではこれに加えて睾丸分泌の Testosterone 等よりの代謝物であるが、一部 (主として Etiocholanolone) は 17α -Hydroxyprogesterone, 17α -Hydroxy-11-desoxycorticosterone 等の C_{21} -Steroid から生ずる。VI+VII分画は所謂 11-Oxygenated-17-KS であり、 11β -Hydroxy- 及び 11-Keto-androsterone と 11β -Hydroxy- 及び 11-Keto-etiocholanolone より成る。副腎皮質よりの Adrenosterone, 11β -Hydroxy- Δ^4 -androstene-3,17-dione 等の C_{19} -Steroid からは主に前者が、Cortisone, Hydrocortisone 等の C_{21} -Steroid からは主に後者が代謝される。両者のVI+VII分画において占める割合は、ほぼ同じか前者が稍々多い位と想定されている²⁸⁾。勿論この様に 17-KS に代謝されるのは、分泌された Cortisone, Hydrocortisone より見ればそのごく一部分であり (3%²⁸⁾~5%²⁹⁾)、主要部は C_{21} -Steroid のまま Tetrahydro- 誘導体として代謝され尿中 17-OHCS として測定される。Corticosterone 及び Desoxycorticosterone は 17-KS には代謝されない。これら17-KSの代謝関係は Dorfman により明らかにされているが²⁸⁾³⁰⁾~³²⁾、その概要は第5表の如くである。即ち各分画共、それぞれの前駆物質が種々重複しており、ここにこの方法による分画測定の意味の限界があ

第5表 尿中各 17-KS とその由来 (Dorfman²⁸⁾³⁰⁾~³²⁾ による。)

尿中 17-Ketosteroids	副腎 (及び睾丸) における前駆物質	
Dehydroepiandrosterone←	Dehydroepiandrosterone (Adrenal)	
Androsterone ←	Δ^4 -Androstene-3,17-dione (Testis, Adrenal, Ovary)	Testosterone (Testis, Adrenal?)
	← Dehydroepiandrosterone

る。ただ赤外線分析により更に精密な同定を行なえば、計算により個々の前駆物質量をほぼ推定し得る事が示されている²⁸⁾。

ACTH 投与が副腎皮質における Hydrocortisone の生合成及び分泌を著明に促進し、これが尿中 17-OHCS の増加となつて現われる事は既に明らかであるが、この際の個々の 17-KS の変動についても報告が少なくない^{12)19)23)~25)}一般に 11-Oxy-17-KS (VI+VII分画) の増加率が最も大で、11-Desoxy-17-KS (IV+V分画) もこれ程ではないがやはり増加するとされている。β分画 (III) もかなり増加し得る事が認められ

ているが、ただその増加程度は他の分画のそれと必ずしも並行せず、前駆物質の代謝調節機構の異なる事が予想されている⁸⁴⁾。

合成 Steroid Hormone 投与はその“feed back”機構により下垂体 ACTH 分泌を抑制すると考えられるので、この際の尿中 Corticoid 排泄 Pattern の変動は ACTH 投与時と同様に興味ある問題である。この際の個々の 17-KS の変動については、Cortisone を用いての 2, 3 の報告¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾があるにすぎないが、何れも投与 Cortisone の代謝物の現われる VI+VII 分画を除く各分画の低下を認めている。私は Dexamethasone を用いる事により、投与 Steroid の尿中出現は 17-OHCS についてさえも殆んど顧慮する必要がなく、従つて下垂体抑制時の皮質自身の分泌の変動をより明確に観察し得た。

即ち実験成績から、その短期投与により尿中 Steroid 排泄は著明に減少し、本剤の下垂体抑制効果の大きな事が覗えたが、中でも 17-OHCS の減少は最も高度であり、17-KS の VI+VII 分画の減少度がこれに次いだ。これらは、ACTH 投与時に最も著明な増加を示したことと丁度逆の変化であり、皮質 Steroid 生合成各系統の内でも特に Hydrocortisone 生合成系が ACTH の増減に対し最も鋭敏に反応して変動する事を示す。前述の如く、17-KS の VI+VII 分画の半ばは Cortisone 及び Hydrocortisone の代謝物であり、17-KS の中ではこの分画の減少度が最も大であるのも同様の理由で当然と考えられる。

又 IV+V 分画の減少もかなり著明であつたが、減少率は VI+VII 分画程ではなかつた。これもこの分画が ACTH 投与によりある程度増加する事と逆の変化として、副腎分泌の C_{19} -Steroid (副腎 Androgen) がやはり ACTH の影響下にある事を示す。Kappas¹³⁾ は ACTH の影響により増減するこの分画の前駆物質として C_{21} -Steroid は考え難いとし、副腎性 C_{19} -Steroid 即ち DHEA, Δ^4 -Androstene-3,17-dione 副腎性 Testosterone 等を想定し、 β 分画の増減がそう著明でない事から後 2 者の可能性が強いとしている。私の成績でも III 分画は増減一定の傾向を示さなかつたので、この際の前駆物質としては DHEA 以外の C_{19} -Steroid の方が考え易い。ただ DHEA はその多くが Δ^4 -Androstene-3,17-dione を経て Androsterone 及び Etiocholanolone に代謝されるものであるから、IV+V 分画の減少は DHEA の減少も一因となつている事を否定は出来ない。

この様に III 分画は Dexamethasone 投与により増減一定の傾向を示さず、明らかに他の分画とは異なる態度を示した。ただ排泄量が比較的少ないので実際の変動値は小さい。DHEA が ACTH 投与により増加する事は、尿中⁸⁶⁾ 及び血中⁸⁷⁾ のこの物質のみの測定成績からも明らかにされているが、先に述べた如く他の 17-KS の増加と必ずしも並行せず、又 Cortisone 投与時の減少も他の分画程著明ではないといわれる¹³⁾。Kappas¹³⁾ はこの値が不定であり、必ずしも生理的乃至化学的 Process と一定の関連を有しないのではないかと推測している。これらの報告及び私の成績から、一応は本分画が下垂体よりの調節に対し他の分画とは少々異なつた独特の態度をとるとも考え得る。ただこの物質は前述の如く代謝終末産物ではないので、皮質癌に於いて想定せられている様な 3β -Dehydrogenase の比較的欠乏という様な特殊な条件がなければ、容易に代謝過程を進行して Δ^4 -3-Ketone に移行するものであり、またその水解に際しても不安定なものであるから、尿中排泄値の多少の変動を以つて直ちに分泌量の変動を的確に表現しているとは断じ得ない。臨床的にも、Jailer ら²⁹⁾ により両側副腎皮質肥大増殖による Cushing 氏症候群では意外にもこの分画の増加が殆んどない事が認められており、私の本症 2 例でも僅かの増加を見たのみである。この物質については、なお多くの問題が残つていると言えよう。

以上により、下垂体 ACTH による副腎皮質 Steroid 代謝調節は血中 Hydrocortisone 濃度の維持という事を主軸として働いており、これに相伴つて副腎 Androgen も増減する機構が想定される。副腎における Steroid Hormone 生合成代謝過程は、第 6 表の如く C_{21} -Steroid 系と C_{19} -Steroid 系に大別される。ACTH がこの過程の何れの場所に働くかについてはなお充分明らかではないが、Pincus³⁸⁾ は Cholesterol から C_{20} における側鎖の離断により Pregnenolone を生じる過程が ACTH-labile なのであり、これによつて間接的には Hydrocortisone に至る一連の ACTH-independent-enzyme-system をも調節すると考えている。ただ Pregnenolone を生じた後の過程で、何故 Hydrocortisone のみが多く生成されるのかはなお明らかで

第6表 副腎における Steroid Hormone 生成経路

ない。何れにしても、Hydrocortisone は質的、量的に最も主要な皮質 Steroid であり、下垂体への “feed back” 作用についても最も強力かつ支配的であるので、逆に ACTH の増減について最も敏感に反応するのも生体の合目的性から見て当然と考えられる。

この間にあつて副腎 Androgen の調節は如何に行なわれるのであろうか。諸報告及び私の成績より、ACTH の調節下にある事は明らかであるが、その増減は Hydrocortisone 程鋭敏ではない。Cholesterol より C₁₇ 側鎖離断により C₁₉-Steroid を生ずる機構を調節する因子はまだ明らかでないが³⁸⁾、Dorfman³⁹⁾は C₂₁-Steroid 系と同様に Cholesterol より DHEA に至る過程も ACTH の調節下にあると予想している。ただその際独特な点は、その生成が、生じた Androgen になしに Hydrocortisone (→それによつて変動する ACTH) に間接的に依存する形をなしている事であり、云い換えれば副腎 Androgen は Hydrocortisone 生成の際の “Side-Reaction” により生ずる “副産物 (By-Product)” であるとしている。この観点よりすれば、副腎 Androgen が Dexamethasone により抑制され、かつその減少が Hydrocortisone 代謝物程大ではない事が理解出来る。この特殊な関係の最も象徴的な臨床的表現が、Hydrocortisone 生成障害→ACTH の過剰刺激→副腎 Androgen 著増→男性化という因果関係によつて起つている先天性副腎性器症候群であると考えられる。

このほか、副腎 Androgen 調節に関しては、性腺との平衡という問題とも関連して、Gonadotropin もこれに関与する事を示唆する報告もあるが³⁹⁾、この点に関してはまだ結論は得られていない。ただ Gonadotropin は副腎に於いて Androgen 生成のみを刺激する事はあるとしても ACTH とは異なる機構によるのであり、普通の Tropic Hormone と Target Organe の様な相互関係にはないとも考えられており⁴¹⁾、この点では更に解明されるべき問題が多い。

次に合成 Steroid Hormone 大量長期使用者について見ると、尿中 17-OHCS、17-KS 及び各分画の何れもが著しい減少を示しており、長期使用により Hydrocortisone 生合成系は勿論、副腎 Androgen 生合成系も高度の抑制を受けている事を示している。尿中 17-OHCS の減少が最も著明な所から、やはり Hydrocortisone 生合成系の抑制が最大であると見られる。この様な高度の抑制の持続は、これによつて当然招来され得る二次的副腎皮質不全と関連して、臨床的使用の際特に留意せねばならぬ点であろう。

下垂体・副腎系疾患は副腎皮質 Steroid 代謝異常の実例と考えられ、その尿中 Corticoid 排泄 Pattern は興味ある問題である。私の限られた症例に就いては 17-OHCS と 17-KS 及びそのⅢ、特にⅣ+Ⅴ、Ⅵ+Ⅶ分画との間にかかなり密接な相関が認められたが、この様に相伴つて増減せぬ事も勿論あるであろう。私はこれらの疾患例を下垂体の調節という観点から第7表の如き5群に大別して何らかの特有な異常 Pattern が

第7表 下垂体・副腎系疾患の病態別分類

	Hydrocortisone 分泌亢進あれば
I. 一次的副腎皮質機能亢進 (皮質 Hormone の或る種のもの $\uparrow \longrightarrow$ ACTH $\downarrow$) 副腎皮質腫瘍 (Cushing 氏症候群…Hydrocortisone $\uparrow$, 副腎性器症候群…副腎 Androgen $\uparrow$, 原発性 Aldosterone 症…Aldosterone $\uparrow$, …), 腫瘍の副腎皮質転移の或る種のもの.	
II. 一次的副腎皮質機能低下 (皮質 Hormone $\downarrow \longrightarrow$ ACTH $\uparrow$) Addison 氏病, …, 腫瘍の副腎皮質転移による破壊.	
III. 二次的副腎皮質機能亢進 (ACTH $\uparrow \longrightarrow$ 皮質 Hormone $\uparrow$) 両側副腎皮質肥大増殖による Cushing 氏症候群.	
IV. 二次的副腎皮質機能低下 (ACTH $\downarrow \longrightarrow$ 皮質 Hormone $\downarrow$) 下垂体性侏儒症, Simmonds 氏病, ….	
V. 解離性機能亢進 (Hydrocortisone $\downarrow \longrightarrow$ ACTH $\uparrow \longrightarrow$ 副腎 Androgen $\uparrow$) 先天性副腎皮質肥大増殖による副腎性器症候群.	

(↑ 分泌増加, ↓ 分泌減少)

ないか検討したが、明らかな一定傾向は認められなかつた。これらの疾患の代謝障害、異常程度は種々複雑であり、特有の幾つかの Pattern に分類しうる程単純なものではない様であるが、なお多数例につき検討する必要があると思われる。ただ二次的皮質機能低下症例では何れもすべての分画値が一様に低下し、Steroid 長期投与例と同じ様な傾向を示した事は興味深い。

17-KS 分画測定は副腎皮質病変の鑑別上有意義であるとする説も多く^{42)~44)}、事実総 17-KS 測定のみでは明らかなでない代謝異常の詳細を知り得る事も少なくないが、疾患或いは病態についての特異性が乏しい様である。1例として Cushing 氏症候群の病変鑑別は赤外線分析迄行なつても必ずしも容易でない事が明らかにせられており⁴⁵⁾、Pond²¹⁾の述べた如く、本法による分析の臨床的意義には限界のある事が感ぜられる。

V 総括並に結語

健常人、合成 Steroid Hormone 大量長期使用者、下垂体・副腎系疾患々々等につき尿中 17-OHCS, 17-KS 及びその分画を測定し、又 ACTH 投与時、及び Dexamethasone 投与による下垂体 ACTH 分泌抑制時のこれら尿中 Corticoid 排泄値の変動を追究し、次の結果を得た。

1) 健常成人男女21例において、17-KS 分画 Pattern にはある程度の個人差が認められたが、性差は比較的少なかつた。

2) 健常人に於いて尿中 17-OHCS と総 17-KS、及び 17-KS のⅢ、Ⅳ+Ⅴ、Ⅵ+Ⅶ分画の各々との間にはそれぞれ推計学的に有意の相関は認められなかつたが、下垂体・副腎系疾患々々ではⅢ分画を除いてかなり密接な相関が認められた。

3) 健常男女2例への ACTH 点滴静注による尿中 Corticoid の増加率は、従来の報告と同じく 17-OHCS, 17-KS のⅥ+Ⅶ、Ⅳ+Ⅴ分画の順に大であり、Ⅲ分画では増減不定であつた。

4) 健常人男女9例における Dexamethasone 3日連続投与による尿中 Corticoid の減少率は、17-OHCS, 17-KS のⅥ+Ⅶ、Ⅳ+Ⅴ分画の順に大であり、Ⅲ分画では増減不定であつた。

5) 合成 Steroid Hormone 大量長期使用者9例の尿中 17-OHCS, 17-KS 及びその分画値は何れも著減し、特に 17-OHCS では減少高度であつた。

6) 以上より、下垂体 ACTH 分泌の増減に対し副腎皮質で最も鋭敏に反応するのは Hydrocortisone 生

合成系であり、副腎 Androgen (C_{19} -Steroid) はその際の “By-Product” として増減するものと考えられた。又Ⅲ分画 (Dehydroepiandrosterone) については、その水解時の不安定性と共に、これが中間代謝産物である点でその意味づけは慎重を要すると考えられた。

7) 下垂体・副腎系疾患18例における尿中 Corticoid 排泄値は種々異常を示すものが多かったが、本法による 17-KS 分画 Pattern は疾患乃至病態による特異性に乏しく、その意義には限界のある事が感ぜられた。

稿を終るに当り、終始懇切な御指導を賜わった恩師鳥飼教授に深甚の謝意を表し、併せて研究に御協力下さった教室の諸氏に感謝致します。

なお本論文の要旨の一部は、第33回日本内分泌学会総会に於て発表した。

参 考 文 献

- 1) Jenkins, D. et al. : Am. J. Med., **18** : 3, 1955. 2) Dingemanse, E. et al. : J. Clin. Endocrinol., **6** : 535, 1946. 3) Dingemanse, E. et al. : J. Clin. Endocrinol., **12** : 66, 1952. 4) Pond, M.H. : Lancet, **261** : 906, 1951. 5) Zygmuntowicz, A.S. et al. : J. Clin. Endocrinol., **11** : 578, 1951.
- 6) Plantin, L.O. & Birke, G. : Acta Med. Scand. Suppl., **291** : 5, 1954. 7) 鈴木・安達 : 内分泌, **1** : 397, 昭29. 8) 大野 : 日内分泌誌, **31** : 355, 昭30. 9) 村木 : 東北医誌, **58** : 242, 昭33. 10) 鈴木幸三 : 日内分泌誌, **34** : 768, 昭33. 11) Robinson, A.M. : Rec. Prog. Horm. Res. Vol. 9 : 163, 1954. 12) Pond, M.H. : Acta endocrinol., **19** : 1, 1955. 13) Kappas, A. et al. : J. Clin. Invest., **34** : 1559, 1955. 14) Bunim, J.J. et al. : Arthritis & Rheumatism, **1** : 313, 1958. 15) Rivoire, R. et al. : J. Biol. Chem., **213** : 11, 1955. 16) 竹本 : 新潟医学会誌, **72** : 1168, 昭33. 17) Drexler, I.J. et al. : J. Clin. Endocrinol., **7** : 795, 1947. 18) 三宅・扇谷 : 日内分泌誌, **26** : 122, 昭25. 19) Fraser, R.W. et al. : J. Clin. Endocrinol., **1** : 234, 1941. 20) Hamburger, C. : Acta endocrinol., **1** : 19, 1948. 21) Pond, M.H. : J. Endocrinol., **10** : 202, 1954. 22) 大野 : 内分泌と代謝, **1** : 196, 昭33. 23) Jailer, J.W. : J. Clin. Invest., **38** : 357, 1959. 24) 浜住ら : 日本臨床, **18** : 2619, 昭35. 25) 吉永ら : 綜合臨床, **9** : 2147, 昭35. 26) 千葉ら : ホと臨, **7** : 1055, 昭34. 27) 鳥飼ら : 日本臨床, **18** : 1068, 昭35. 28) Dorfman, R.I. : Rec. Prog. Horm. Res., Vol. 9 : 5, 1954. 29) Williams, R.H. : Textbook of Endocrinology. 2nd Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia-London. p.232, 1955. 30) Dorfman, R.I. : Ciba Found. Colloq. Endocrinol., Vol. 8 : 112, 1955. 31) Dorfman, R.I., Pincus, G. & Thimann, K.V., The Hormones, Vol. 3. Acad. Press. Inc. Publishers., New York. p.589. 1955. 32) Dorfman, R.I. : Am. J. Med., **21** : 679, 1956. 33) Dobriner, K. : J. Clin. Invest., **33**, 222, 1954. 34) Kappas, A. & Gallagher, T.F. : J. Clin. Invest., **34** : 1566, 1955. 35) 杉山・松井 : 日内分泌誌, **34** : 301, 昭33. 36) Ronzoni, E. : J. Clin. Endocrinol., **12** : 527, 1952. 37) Migeon, C.J. : Ciba Found. Colloq. Endocrinol. Vol. 8 : 141, 1955. 38) Pincus, G. : Ann. New York Acad. Sc., **61** : 283, 1955. 39) Decio, R. : Acta endocrinol., **19** : 185, 1955. 40) 西川 : 臨床病理, **7** : 25, 昭34. 41) Hibbitt, L.L. et al. : J. Clin. Endocrinol., **18** : 1315, 1958. 42) Johnson, S.G. : Acta endocrinol., **21** : 157, 1956. 43) Kovacic, N. et al. : Acta endocrinol., **24** : 393, 1957. 44) Käser, O. et al. : Schweiz. Med. Wschr., **89** : 415, 1959. 45) Wiele, R.V. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **99** : 520, 1958.