Adrenal Androgens

Hiroshi IBAYASHI and Touru YAMAJI

The Third Department of Medicine, University of Tokyo School of Medicine, Tokyo, Japan

Compared to the close and extensive studies by many investigators on the adrenal glucocorticoids, mineralocorticoids and gonadal steroid hormones, it has still more to be explored as to the adrenal androgens.

We will summarize our own studies which we have been doing especially in respect to the nature and the significance of human adrenal androgens - C-19 androgens and related steroids -, using mainly gaschromatographic analysis, and report them under the following items.

1) Gaschromatographic and gas-mass spectrometric identification of C-19 androgens and other related steroids in the human adrenal vein blood with special emphasis on Δ^5 - 3β -OH steroid sulfates and the proof of definite differences between them and those in the human spermatic vein blood.

2) Clinical usefulness of the determination of peripheral plasma DHEA sulfate by our revised gaschromatographic determination method as a reliable index of adrenal androgen secretion with particular stress on the definite changes in puberty and advanced age as well as in patients with pituitary-adrenocortical disorders.

3) Existence of the specific qualitative species differences in adrenal androgens among human, monkeys, dogs, rabbits, guinea pigs and rats.

4) Regulatory mechanism of the adrenal androgens secretion.

5) Physiological significance of the adrenal androgens and their clinical applications.

(pp. 858~884)

4. 副腎 androgens

東京大学医学部中尾内科

井 林 博, 山 路 徹

I 緒 言

臨床的に尿中 17KS 値を一応副腎 androgens の示標とする見解は歴史的には既に steroid hormone 研究初期の知見であるにもかかわらず, 副腎 androgens の本態とその生理作用に関しては従来諸家の副腎 glucocorticoids, mineralocorticoids ないし性腺 steroid hormones における広汎かつ精細な研究成果に比べてなお極めて未開拓の現状である¹⁾. 吾々は副腎 androgens という課題につき主に gaschromatography (島津製作所 GC4APF型)を用いる分析方法により検討を加えた自験成績を以下報告する.

先づ正常男女子多数症例の尿中 17OHCS (β -glucuronidase 水解, Porter-Silber 反応法) 及び著者らの gaschromatography 定量法²⁻⁵⁾による 11-deoxy-17KS の年齢に対する regression line, regression coefficient は Fig. 1 の如く, 男女子共に何れも尿中 11-deoxy 17KS 値は 17OHCS 値に比較して加齢に伴ない

著明な減少, 低下を示す. なお吾々は^{5,6)}尿中 17KS の約 2/3 が副腎由来, 約 1/3 は性腺由来とする従来諸家の見解は修正を要するものであり, その約90%前後は副腎皮質由来という自験成績をえている. 次に Horning, Ikekawa ら⁷⁾(1967)の方法に若干の考按を加えた「estrogen 以外の尿中 glucuronide 及び sulfate 結合型を含む総 neutral steroids」の gaschromato profile を methoxym TMSi ether 誘導体の OV17 カラム昇温ガスクロマト法で分析せる若年女子の pattern は Fig. 2 の如く, 左より 17KS 分画, progesterone 系 metabolites 次いで corticoids metabolites 群の相対的量的関係を端的に示す. 一方老年女子症例 Fig. 3

Fig. 2.

Fig. 3. Urinary steroids profile

Fig. 4.

Fig. 5. Urinary steroids profile

では corticoids metabolites peak に比べ, 17KS 及び progesterone metabolites の著明減少という特徴的な pattern を示す。

若年男子における dexamethasone 投与前後の同様尿中 neutral steroids profile は Fig. 4, 5 の如く, dexamethasone 投与後 progesterone metabolites 分画をも含め全分画の著しい減少低下が指摘される。

II 人副腎静脈血及び末梢血中 C19 androgen 及び関連 steroids の分析, 特に睪丸静脈血中 androgens との差異について

試料を Zander 法で脂質及び蛋白成分を充分除去せる後, steroids hormone を free 型 steroids 及び McKenna, Rippon⁸⁾(1965) 法で pyridinium salt として抽出後 solvolysis (Burstin, Lieberman⁹⁾ 1958) を行なつた sulfate 結合型を, Fig. 6 の如く Bush A 系 paperchromatography の Marker dye D4¹⁰⁾ を伴走せる overrun 法で先づ Fraction I~V 分画に分離し, 第 I 分画は更に Bush B₃ 系に再展開する方法により分離純化して, 図中に示す夫々の steroids を直接又は TMSi ether 化, acetylation 後, 又は methoxym TMSi ether 誘導体として SE30, XE60, OV1, OV17 などの各種カラムを用いて微量分析定量ならびにその同定を行なつた. 乳癌患者の卵巣及び副腎全剝手術の術中採取せる副腎静脈血及び末梢血中の C19 androgens 及び関連 steroids の gaschromatogram の二, 三の実例を図示すると, 副腎静脈血中 androst-4-ene-3, 17-dione (Δ^4 -A-dione と略, Fig. 7), pregnenolone 及び progesterone (Fig. 8), pregnenolone sulfate (Fig. 9) 及び多量の dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA sulfate, Fig. 10) などが証明される. 最も多量に証明される DHEA sulfate は solvolysis 後 TMSi ether 化し OV17 カラムガスクロマト連結の mass spectrometry (日立 RMU-6D 型) で検討を加え完全同定を行なつた (Fig. 11).

上述の乳癌患者及び Conn 症候群患者など Cushing 症候群以外患者の副腎静脈血中 C19 androgens

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

Gas-Mass spectrum of the TMSi ether of solvolized DHEA sulfate
isolated from human adrenal vein blood

及び関連 steroids と cortisol (F_K , Rudd 法)濃度を末梢血のそれと対比した成績の一部を一括図示すると Fig. 12 の如く、従来諸家^{11,12)}の指摘する free 型の Δ^4 -A-dione, 11β OH- Δ^4 -A-dione の他に, DHEA, androst-5-ene- 3β , 17β -diol (Δ^5 -A-diol), pregnenolone, 17α -OH-pregnenolone などの Δ^5 - 3β -OH steroids に加えて、極めて注目すべき所見として更に大量の Δ^5 - 3β OH steroid sulfates 就中 DHEA sulfate が副腎主要 C19 androgen として同定される。なお free 17α -OH-progesterone, testosterone は全く証明不能

であり, 特に testosterone に関しては electron capture detector つき超微量ガスクロ分析装置(島津製作所 GC4APE 型, detector ^3H -ECO, silicon grease HV1%, XE1%, Reoplex 400 0.2%混合ガラスカラム $3\text{ mm} \times 1\text{ m}$, 担体 Neosorb NCS 60-80mesh, testosterone 及び epi-testosterone の各 heptafluorobutyrate 誘導体使用)により $1\text{ ng}(1/1000\mu\text{g})$ の定量可能条件下(Fig. 13)で検討を試みたが, その証明は不可能であることが重視されよう。

一方 Cushing 症候群患者では副腎過形成 3 例では副腎静脈血中 DHEA sulfate の著明増加, 逆に副腎腺腫 2 症例では特異的にむしろこれを欠如する点も臨床的に極めて興味ある知見と考えられる (Fig. 14).

次に非内分泌疾患男子の HCG 前処置時 (Primogonyl 2000i.u.) の睾丸静脈血中及び末梢血中 C19 androgens の分析定量成績は Fig. 15, 16 の如く, 老年者, 若年者共にその主要 androgen は予期の如く testos-

Fig. 13.

Fig. 15.

Fig. 16.

sterone であり, この他興味ある知見として有意の 17α -OH progesterone が同定されるほか Δ^5 -A-diol, 17α -OH pregnenolone, pregnenolone, DHEA などの free Δ^5 -3 β OH steroids が証明される.

一方 DHEA sulfate など Δ^5 -3 β OH steroid sulfates は全く証明しえぬ点は, 前述の副腎静脈血における成績と対比して, 極めて対照的な注目すべき所見である. 要約すると人副腎の主要 androgens の本態は DHEA sulfate, 睪丸 androgen は testosterone で質的に全く異なつたものであると結論される.

III 人副腎 androgen の示標としての末梢血中 DHEA sulfate 測定とその臨床的意義

Table 1.

Determination of DHEA sulfate in human plasma

- 1 Tracer dosis of DHEA-7 α - 3 H, ammonium sulfate added to 3-5 ml of plasma.
- 2 Shaken $\bar{c}$ equal vol. of 3M pyridinium sulfate & 10 vol. of MeCl_2 .
- 3 MeCl_2 layer evaporated to dryness.
- 4 T.L.C. 1 ($\text{MeOH} : \text{EtAc} : \text{NH}_4\text{OH}$, 25 : 75 : 2)
- 5 Solvolysis (Burstein & Liebermann, 1958)
- 6 T.L.C. 2 ($\text{Benzene} : \text{EtAc}$, 2 : 1)
- 7 A known amount of β -cholestanol added as an internal standard for GLC analysis.
- 8 Preparation of TMSi ethers $\bar{c}$ BSA.
- 9 G.L.C. (1% XE 60 column)
An aliquot taken for the assay of radioactivity in L.S.C.

既に発表せる私共の考案せる人末梢血中 DHEA sulfate のガスクロ定量法による測定成績は男子においては思春期に急激に上昇し、20才前後に最高値を示し以後加齢と共に略々直線的に漸減する (Fig. 17). 一方女子では初経の発来に相前後し、男子に先行して急速に同様著明増加し17, 8才で最高値をとり以降男子同様に加齢と共に漸減を示すが (Fig. 18)一般に男子が同年令の女子に比べ高値を示すことは副腎 androgens

Fig. 17.

Fig. 18.

Fig. 19.

*Plasma DHEA sulfate in identical twins**boys: 11-12 years of age*

Fig. 20.

*Plasma DHEA sulfate in identical twins**girls: 11-12 years of age*

Fig. 21-A.

Plasma cortisol

Fig. 21-B.

分泌に明らかな性差の存在する可能性を強く示唆する所見である。東大教育学部附属中学校入試の満11～12才の男女児各9組の一卵性双生児についてその初経発現、音声変化の有無、その他二次性徴出現の有無、骨年令 (bone age) などと血中 DHEA sulfate 値の関係を検討せる成績は Fig. 19, 20 の如く、男女児共一卵性双生児間 (図中A, B) でその plasma DHEA sulfate 値は極めて酷似し、女兒においては初経出現の有無、骨年令及び性毛、乳房發育など、男児では睪丸發育程度、骨年令などとの相関が認められ、現在なお未詳の点の少なくない思春期発現機序として gene による支配の外、現象論的に副腎 androgen-DHEA sulfate の関与が重視されその意義及び機序の詳細は引続き検討中であり、改めて別紙に発表予定である。

副腎 glucocorticoids 及び副腎 androgen の臨床的示標として夫々 Rudd 法による 9 am の plasma cortisol (F_K) 値と DHEA sulfate 値の加令による変動を図示すると Fig. 21-A, B の如く血中 cortisol 値には加令による著しい変動を欠くこと、一方 DHEA sulfate はこれと対照的に思春期を頂点とした回帰分析 curve を呈し、両者間に極めて definite な pattern の差異が存在することが注目される。次に老年者群ではその plasma DHEA sulfate 値は若年者群に比して有意の低値を示すと共に $\beta 1-24$ ACTH Z 2日間連続投与時の上昇も不良であり (Fig. 22)、老年者における DHEA sulfate 予備能の低下を認める。老年者ではこの際血中 cortisol 反応 pattern は若年者と有意差を全く示さぬ点から“老年者の副腎皮質機能”の特長として Fig. 23 に端的に図示した 17, 20 lyase (side-chain splitting enzyme) 活性の特異的な低下が示唆される¹⁴⁾。この機序の詳細についても目下検討中であるが改めて発表の機会をえたいと考えている。

末梢血中 DHEA sulfate 測定 of 臨床的有用性を支持する更に注目すべき知見として Addison 病14例、下垂体前葉不全患者5例では全例においてその著明な減少を認め、一方手術、剖検などにより副腎病変の確認された Cushing 症候群患者の副腎過形成10症例、ectopic ACTH producing malignant thymoma (Liddle syndrome) 1例¹⁵⁾と副腎腺腫10症例の DHEA sulfate 値は、前者では何れも異常低値を示すものなく概ね異常高値を示すものが多く、一方後者の副腎腺腫群では全例著明な低値を示し、両群間に画然とした差異が

Fig. 22.

Response of Plasma DHEA Sulfate to β^{1-24} ACTH-Z Administration
(2mg daily for 2 days)

Fig. 23.

Fig. 24.

Plasma DHEA sulfate in hyper- & hypo-adrenocorticism

Fig. 25.

*Change of Plasma DHEA Sulfate
after Dexamethasone Administration
(2 mg daily for 3 days)*

存在し (Fig. 24) Cushing 症候群における副腎病変の術前鑑別診断に, plasma DHEA sulfate 定量の簡便かつ reliable な new biochemical differential diagnosis method としての有用性を指摘したいと思う。

なお血中 DHEA sulfate 値は dexamethasone 処置で有意に低下し (Fig. 25) Primogonyl (Schering 社) 投与では全く有意の変動を欠く点も極めて注目される (Fig. 26)。

Fig. 26.

Response of Plasma DHEA Sulfate to HCG

Fig. 27.

C19 androgens & related steroids in canine adrenal vein blood under ACTH stimulation

IV 副腎 androgens における種属特異性の存在について

副腎 glucocorticoids には動物種属差が存在することは既に周知の事実であり、副腎 androgens に関しても同様種属特異性の存在が予想されるがこの方面の検索も皆無である。この点につき検討を加えた吾々の成績にふれる。先づ犬の $\beta 1-24$ ACTH $250\mu\text{g}$ 投与下副腎静脈血中 C19 androgens 及び関連 steroids は Fig. 27 の如く、人とは全く異なり先づ DHEA sulfate その他 $\Delta^5-3\beta$ OH steroids sulfates を全く欠き、free 型 17α -OH pregnenolone が最も多量で次いで pregnenolone, 11β -OH- Δ^4 -A-dione, progesterone, Δ^4 -A-dione などが同定される。なお free 型 DHEA は trace ないし証明不能、即ち吾々のガスクロマト

測定状態で $1\gamma/\text{dl}$ 以下である。一方 LH 投与時の犬辜丸静脈血中 androgens は testosterone の他, free 型 DHEA, $\Delta^5\text{-A-diol}$ などが主要 androgen であり sulfate 結合型を全く欠く点のみが人の測定成績に一致する (Fig. 28)。次に同じく cortisol を主要分泌 corticoids とするモルモットの副腎静脈血及び動脈血を $\beta 1\text{-24}$ ACTH $125\mu\text{g}$ 投与下で 5 匹を各 1 群として採血 pool せる 2 群の sample 分析成績では何れも DHEA sulfate は測定不能であり (Fig. 29) 1.5% SE 30, 3%OV17 カラムガスクロマトにて adrenosterone のみが証明された (Fig. 30, 31)。

Fig. 28.

Fig. 29.

Fig. 30.

Fig. 31.

次に家兎副腎静脈血中にも DHEA sulfate は証明出来ず又 adrenosterone もまた同定しえず, 更に β 1-24 ACTH Z 0.1mg/day 3 週間に亘り連続投与して glucocorticoids 分泌 pattern が corticosterone (B_K) から cortisol (F_K) へ転換せる家兎群 5 例についても全例副腎静脈血中に DHEA sulfate, adrenosterone は証明不能であつた (Fig. 32, 33).

次に猿の実験成績について述べるが, 体重 1.7kg, 推定年令約 1 年半の雄カニクイザル (*macaca irus*) を用い術前去勢後 β 1-24 ACTH 125 μ g 点静下で採取せる副腎静脈血及び股動脈血中の C19 androgens 分析結果は Fig. 34 の如く人と同様有意の DHEA sulfate を証明しえた. 更に pregnenolone sulfate もまた同定しえたが, 副腎静脈血中には動脈血中より明らかに高値の cholesterol sulfate を証明しえたことが注目される (Fig. 35). 相当 peak は Fig. 36 の如く gas-mass spectrum により cholesterol sulfate に全く符合することを確認しえた. Adrenosterone もまた同定されるが, 人と異なる唯一の特異所見として副腎静脈血中に多量の free DHEA を証明しうる点が注目され目下引き続き各種猿について検討中である (Fig. 37).

Fig. 32.

Fig. 33.

Fig. 34.

Fig. 35.

Fig. 36.

Fig. 37.

Table 2 Species differences in adrenal androgens and corticoids

	DHEA sulf.	Pregn. sulf.	17 α -OH Pregn. sulf.	5-A-diolsulf.	4-A-dione	11 β -OH 4-A-dione	Adrenosterone	DHEA	5-A-diolsulf.	Pregnenolone	17 α -OH pregn.	Progesterone	17 α -OH prog.	Testosterone	F _K	B _K
human adrenal vein	(##)*	(#)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(#)	(+)
human spermatic vein	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(#)		
dog adrenal vein	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(#)	(-)	(-)	(-)	(#)	(#)	(#)	(-)	(-)	(#)	(+)
dog spermatic vein	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(#)	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)		
monkey adrenal vein	(##)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(#)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(#)	(+)
guinea pig adrenal vein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(#)	(+)	(-)	(-)	(-)	(#)	(+)
rabbit adrenal vein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(#)
ACTH treated rabbit adrenal vein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)

* Cushing's syndrome : adrenal hyperplasia ($\uparrow$), adedoma (-), cancer ($\blacklozenge$)

**Cholesterol sulfate was also identified in addition to above steroids.

何れにしても Table 2 に一括表示するごとく DHEA sulfate は一応靈長類固有の adrenal androgen であると考えられ、その生理的意義と共に、一般 steroid hormone に関する生合成、代謝の研究上、動物種属差への配慮が不可欠であることを再認識する必要性を痛感する。

V 副腎 androgens 分泌調節機構

既述の如く人末梢血中 DHEA sulfate は ACTH で有意の増加, dexamethasone 負荷時に著明な減少を示すに反し HCG 即ち LH 投与時には全く有意の変動を欠く。実験的に下垂体別出及び去勢後約 2hr の雄成犬 5 例について, その副腎静脈血中 C19 androgens 及び関連 steroids を HCG(Primogonyl, Schering 社) 負荷, 引続き β 1-24 ACTH 投与下で検討せる成績は Fig. 38 の如く, 全例 HCG 負荷時には全く有意の増加を欠き, ACTH 投与下で初めて犬副腎 androgens 及び関連 steroids の有意増加を認めた。

以上の成績は adrenal androgens が下垂体 LH ではなく ACTH により分泌調節されることを支持する所見であるが, 性腺ホルモンとの相互関係, 従つて LH 長期投与時の成績, adrenal androgens における negative feed-back 機構の存在の有無とその本態などの興味ある諸課題に関しては引き続き検討中であり, 改めて発表の予定である。なお犬副腎静脈血中に testosterone を同定する試みとして去勢雄成犬に metopirone を負荷し Δ^4 -A-dione $\rightarrow$ 11β -OH Δ^4 -A-dione 転換を block して Δ^4 -A-dione $\rightarrow$ testosterone 転換の有無を検討した成績は Fig. 39 の如く cortisol, 11 -deoxycortisol 及び 11β -OH Δ^4 -A-dione, Δ^4 -A-dione の著明な変動にもかかわらず testosterone の同定は全く不能であつた。

Fig. 38.

Effects of HCG & ACTH on adrenal C19 & related steroids secretion in hypox. & castrated dogs

Fig. 39.

Effect of SU4885 on Canine Adrenal Androgen

VI 副腎 androgens の生理的意義とその臨床応用について

副腎 androgens 特に今回吾々が人副腎 androgens の本態と同一しえた DHEA sulfate の生理作用は文献的にもなお全く不明の現状であり, 少なくともその血中半減期は 5hr 以上という極めて長時間であるにもかかわらず¹⁷⁾, 従来 Greep, Munson らの bioassay では, DHEA sulfate 自体の所謂 androgenicity は極めて微弱ないしこれを欠くとの見解が支配的である¹⁸⁾. 一方生体内で DHEA sulfate が androgenicity の高い testosterone へ in vivo conversion をしうる所謂 testosterone precursor としての意義に注目する見解も散見される. 吾々は尿中クレアチンが正常小児及び成人では女子に限り証明される臨床的事実に着目し, 一方既述の如く血中 DHEA sulfate は思春期前には極めて低値で, 思春期以降急増するが男子が女子に比して明らかに高値を示す自験成績を勘案し, 腎クレアチン生合成面における Key enzyme である amidinotransferase (Fig. 40) に対する DHEA sulfate の効果を検討した. 即ち生後約 3 週未熟雄 rat を用い対照群には溶剤のゴマ油を, androgen として testosterone, epi-testosterone, Δ^4 -A-dione, DHEA 及び DHEA sulfate の各 1mg をゴマ油に suspend せるものを夫々 1 回皮下注射し, 72 時間後の腎 amidinotransferase 活性を guanidoacetic acid 生成量を示標とする Van Pilsum ら¹⁹⁾(1957) の方法により測定し比較検討した成績は Fig. 41 の如く, DHEA sulfate は testosterone と同力価の推計学的に有意の強力な amidinotransferase 活性増加作用を有することを証明しえた. 一方 Epi-testosterone, Δ^4 -A-dione 及び free DHEA は control と全く有意差を欠く点から, 以上の成績は DHEA sulfate の極めて特異な生理作用の

Fig. 40.

Creatine biosynthesis in kidney

Fig. 41.

*Effect of androgens on kidney amidinotransferase activity
of young male rats*

一端を窺いしる注目すべき知見と考えられる。

DHEA sulfate の臨床応用面に関しても二、三新しい適用を開発中であるが、未だ例数も少なく次回の発表にゆづる。

VII 結 語

以上吾々は副腎 androgens に関して自験成績を中心に報告したが要約すると次の如くである。

1) 人副腎 androgens の本態は直接人副腎静脈血、末梢血のガスクロ分析対比成績から、従来諸家の指摘する Δ^4 -A-dione, 11β -OH Δ^4 -A-dione よりはむしろ DHEA sulfate を主体とする Δ^5 - 3β OH steroids

sulfates である。Testosterone, 17 α -OH progesterone は証明出来ない。

2) 一方, 人臍丸静脈血中の C19 androgens 及び関連 steroids は前述の Δ^6 -3 β OH steroids sulfates を全く欠き, testosterone の他 17 α -OH progesterone などであることを同定した。

3) 人末梢血中 DHEA sulfate 定量の臨床的有用性, 特にその思春期発現の有無の判定, 正常人における年齢推定, 下垂体副腎皮質系機能検査, 就中 Cushing 症候群における副腎皮質病変として 副腎過形成と副腎腺腫の鑑別診断における秀れた有用性を有することを指摘した。

4) Adrenal androgens は質的に corticoids と同様明らかな動物種属特異性が存在するか必ずしも corticoids pattern の種属差との間には相関はなく, DHEA sulfate は目下の所人及び猿にのみ証明しうる霊長類固有の C19 androgen であると考えられる。

5) Adrenal androgens は臨床的諸知見及び犬の実験成績から下垂体 LH ではなく ACTH により分泌調節機序をうけている。

6) DHEA sulfate の生理的意義の一端として腎クレアチン生合成の Key enzyme である amidino-transferase 活性を testosterone と同力価で特異的に増加することが証明された。

7) 人の adrenal androgen として DHEA sulfate の他の生理的意義及びその臨床応用面については目下引き続き検討中であり後日改めて発表の機会をえたいと考える。

協同研究者 本橋賢二, 大沢仲昭, 谷岡達男, 内川 澄, 宮地幸隆, 森井浩世。

実験助手 望月栄子, 郡山静子, 富松信江, 大塚誠子, 坂井さち子, 牧野幸恵, 内野充枝。

終りに本 symposium 参加の機会を与えられた吉田秀雄会長, 座長赤須文男教授に感謝すると共に, 御鞭撻いただいた恩師沖中名誉教授, 中尾教授に深謝致します。なお御協力, 御教示をいただいた国立癌センター阿部令彦博士, 実中研 Medical Lab. 所長柳田知司博士, 東大泌尿器科教室 (高安教授, 阿曾講師), 東京医科歯科大学泌尿器科教室 (落合教授, 大島博士), 東大応微研奥田教授, 森崎尚子学士, 理研池川博士, 日本化薬 K.K. 宮崎浩博士, 東大双生児研究 group (中尾内科三上理一郎博士) の御好意と共に, 協同研究者, 実験助手各位の御尽力に厚く御礼申し上げます。

なお本研究は一部文部省総合研究費 (中尾健班長, 山崎三省班長), 蓬庵舎研究助成金, U.S.A. Public Research Grant AM10131 の補助によつた。

主 要 文 献

- 1) SAMUELS, L. T. a. T. UCHIKAWA: The Adrenal Cortex edited by Eisenstein A.B. p. 61 (1967), Little, Brown and Company, Boston.
- 2) 井林博: ホルモンと臨床, 12: 21, (1964).
- 3) 井林博他: 日本臨床, 25: 1191, (1967).
- 4) 井林博: 代謝, 3: 439, (1966).
- 5) 井林博: 第17回日本医学会総会学術講演集Ⅲ, 459, (1967).
- 6) 谷岡達男他: 第41回日本内分泌学会総会発表, 1968年4月.
- 7) HORNING, E.C., M.G. HORNING, N. IKEKAWA et al: J. Gaschromatography 5: 283, (1967).
- 8) McKENNA, J. a. A.E. RIPPON: Biochem. J. 95: 107, (1965).
- 9) BURSTEIN, S. a. S. LIEBERMAN: J. Biol. Chem. 233: 331, (1958).
- 10) 井林博他: 生物物理化学, 12: 31, (1966).
- 11) SHORT, R.V.: The Biosynthesis and Secretion of Adrenocortical Steroids edited by Grant, J.K. p. 59 (1960), University Press, Cambridge.
- 12) WEINHEIMER, B. et al.: Androgens edited by Vermeulen, A. p. 36 (1966), Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- 13) DORFMAN, R.I. and F. UNGAR: Metabolism of Steroid Hormones, (1965), Academic Press, New York & London.
- 14) 本橋賢二, 大沢仲昭: 日本老年医学会雑誌, 5: 55, (1968).
- 15) 山路徹: ホルモンと臨床, 15: 791, (1967).
- 16) 井林博他: Steroid Dynamics edited by Pincus, G., T. Nakao a. J.F. Tait p. 91, (1966), Academic Press, New York & London.
- 17) SLAUNWHITE, JR., W.R., M.J. BURGETT a. A.A. SANDBERG: J. Clin. Endocrinol. & Metabol. 27: 663, (1967).
- 18) DORFMAN, R.I.:

Methods in Hormone Research V-C : 235, (1966).

19) Van PILSUM, J.F., D.A. BERMAN a. E.A. WOLIN : Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med. 95 : 96, (1957).

質問1 : 吉利内科 清水 直容 末梢血DSの測定は、Cushing 症候群の鑑別診断に有用な方法を提供されたが、その原因は副腎内の Sulfokinase 活性と関係があるか。又、Ectopic ACTH 産生腫瘍による Cushing 症候群の時のDSは高値をしめすか。

質問2 : 京大深瀬内科 辰己 学 1. DHEA-S の plasma level が20才を peak とし、男性の方が女性よりも高い傾向がある事実と DHA-S の Androgenicity が小である事実をどのように結びつけて考えたらよいか。2. DHEA-S の生物学的意味がいまだ判然としない現在では比較的判然としている DHEA との interconversion を追求する必要があるのではないか。2. DS と DHEA との interconversion に関する欧米の文献が多数あるということだがどのような文献なのか。

質問3 : 名大産婦人科 鈴木 正英 井林先生の DHEA-S の動態の成績を興味を持って拝聴致した。というのは妊娠時に DHEA-S が増加しており、恐らくこれは副腎性のものと考えられています。私以前、血中 DHEA-S 増加の機序に HCG が何等かの役割を果たしているのではないかと考え、HCG 投与し 3 β -hydroxy steroid dehydrogenase を測定し、HCG 投与により repression を受けるという成績を持っています。先生の投与された HCG の量は如何ほどであるか。妊娠時に非常に多量の HCG が出ているので大量に投与した際の DHEA-S の推移についての成績があつたらお教え頂きたい。

質問4 : 岡大産婦人科 吉田 俊彦 人副腎静脈血の Testosterone は同定出来なかつたとの御成績でしたが、その点について特に臨床的に Hirsutism などとの関連に関して御意見伺いたいと思う。

質問5 : 九大産婦人科 岡村 靖 副腎及び睾丸において androgen の生合成に自律神経系がどの様に関与しているか御教示願いたい。

回答1 : 東大中尾内科 井林 博 1) Cushing 症候群の副腎皮質病変の鑑別診断上 plasma DHEA sulfate 定量の有用性の点に関し、その過形成例と腺腫における差異の実体については、前者では内因性 ACTH の増加、後者でその抑制も勿論一因と考えているが、この他に過形成副腎と腺腫自体における酵素活性、特に 17, 20 lyase 活性の差異についても重視したいと考えている。Sulfokinase の問題について大変興味ある suggestion をいただいたが、臨床材料として実験的には人又は猿の副腎を用いての in vitro experiment で検討してみる必要があり、是非共やつてみたいと考えている。2) Ectopic ACTH producing tumor は私共の malignant thymoma 1例しか現在経験していないが、この症例では212 γ /dlと高値を示していた。

回答2 : 東大中尾内科 井林 博 1) DHEA および DS の androgenicity に関する従来成績はすべて幼若 rat, mice, ヒヨコなどの non-primates を用いての報告であることは忘れてはならないと思う。Mice を用いた成績でも bone maturation については DS の方が DHEA の2倍以上強力であるという data (Howard 1962) もみられる。末梢血中 DS の性差の本態については一応私共は性腺ステロイドの関与を想定しているが現在はお不明とお答えしたい。2) DS の生物学的意味は御質問のように今後の研究に残された点が多いが人で DS の biological activity 存在を確認した報告 (Drucker ら 1966) もある一方、私共が発表しました腎 transaminidase えの特異な効果など今後思いがけぬ metabolic action が漸次明かにされる可能性を期待している。御質問の interconversion の仕事は欧米でも既に有名な steroid 研究者達によつて色々成績が発表されて居り、私も大変興味深く思っているが、自分自身未だ追試はしていない。3) Baulieu (仏), Lipsett, Lieberman, Tait ら(北米)の文献です。

回答3 : 臨床的に HCG 大量長期投与の自験例は現在持つておりません。

回答4 : 東大中尾内科 井林 博 私共の testosterone と epi-testosterone が完全によく分離し夫々 1 ng 即ち1/1000 γ の非常に微量を測定しうる electron capture detector 付き gaschromato. 装置を用いた比較的満足すべき好条件下においても、少くとも乳癌婦人、Conn 症候群などの non-Cushing syndrome の諸症例の副腎静脈血中に testosterone の証明は不可能であつた。Cushing 症候群例では Hirsutism を呈

している副腎過形成例の1症例で 22ng/dl の微量を一応証明しているが、果してこの量の testosterone が今回発表した多量 DHEA sulfate 以外に Hirsutism の主因と考えてよいか否かの点については更に症例を重ねて結論をえたいと思っている。勿論, congenital adrenal hyperplasia とか virilizing adrenal tumor などの症例では可成りの testosterone が定量可能ではないかと考えているが、現在この様な症例に関して私自身の経験はない。

応答5: 東大中尾内科 井林 博 御質問の実験は今回は私共なお未経験であるが、大変興味ある課題で御指摘の様に私個人の見解としては自律神経関与の可能性を強く支持致したく思っている。少々関連があるかと存じ追加させていただくが、私自身以前に沖中教授、現阪大の西川教授の御指導で下垂体剔出犬を用いて N. splanchnicus 電気刺激時の副腎静脈血中 Chemocorticoids (中尾, 相沢氏法) が、刺激側で有意に増加することを発表している (日新医学 42: 42, 1955; ホルモンと臨床 11: 953, 1963, 三宅, 山本教授編集 内分泌学第 I 巻 p. 44—61, 1963)。この問題は明日の慈大中尾教授御司会の Symposium「副腎皮質と髄質の相関」で恐らく論議の焦点となるかと思うが Wurtman, Axelrod ら最近の非常に attractive な成績と見解の面から考慮しても、大変興味ある生体 homeostasis に関する重要な課題かと私は考えている。