Changes in Fractions of Urinary Free 17-OHCS before and after Operation

Tomihisa FUNYU, Shigenobu KUDO, Yasuo SHIRAIWA,
Yuriko TERAYAMA and Kazuo NIGAWARA

Department of Urology, Hirosaki University, School of Medicine, Hirosaki, Japan
(Director : Professor Tominisa Funyu, M.D.)

Ten patients who underwent various operations were examined in this study. Urinary total 17-OHCS and its fractions were determined with β -glucuronidase hydrolysis using thin layer chromatography. The method of analysis of fractions of urinary free 17-OHCS is outlined as follows: A 100 to 200 ml aliquot of 24 hour urine was extracted with dichloromethane without hydrolysis. The oillike low polar impurity was removed using column chromatography. The steroids were dissolved from column with ethanol and evaporated. The next process is exactly the same as the determination of total 17-OHCS. The recovery in this method was 72% on the average as in the fractions of total 17-OHCS. The following results were obtained.

The excretion volume of individual fractions of urinary free 17-OHCS was about 0.05 mg/day before operation. After operation, free comp. F increased significantly. In addition there was a limit to the amount of excretion of free comp. E, THF and THE. However, the excretion volume of THE in total evidently exceeded the other three fractions before operation. After operation, individual fractions increased in the following ascending order, THE, THF and comp. F, varying with the degree of stress. Therefore, the excretion pattern of fractions of urinary free 17-OHCS was quite different from that of fractions of total 17-OHCS that were hydrolyzed with β -glucuronidase.

The excretion volumes of free comp. F and comp. E were several tens percent of comp. F and comp. E calculated as fractions of total 17-OHCS. However, the excretion volumes of free THF and THE were only a few percent of THF and THE calculated as fractions of total 17-OHCS. It is clear that comp. F and comp. E are also conjugated with glucuronic acid though the degree of conjugation is much lower than their metabolites, THF and THE.

After operation, the above mentioned percentage increased in free comp. F and comp. E, while it decreased in free THF and did not change in free THE. It is clear that the rate of conjugation of free comp. F and comp. E with glucuronic acid diminish compared with control, and that the metabolism of cortisol shifts to THF pathway during surgical stress.

(See pp. 432~442)

手術侵襲時における尿中遊離型 17-OHCS 分画の変動

弘前大泌尿器科 (主任：舟生富寿教授)

舟 生 富 寿, 工 藤 茂 宣
白 岩 康 夫, 寺 山 百 合 子
二 川 原 和 男

(昭和47年5月10日受付)

手術前後の尿中遊離型 17-OHCS 分画, および β -glucuronidase 加水分解による総 17-OHCS 分画を測定した. 遊離型分画の術前値は4分画とも 0.05mg/day 前後のほぼ均等量を示し, 術後は comp. F の増加が特徴的で, 総量分画とは量的, 質的に全く異なる排泄パターンを呈した. 遊離型各分画のそれぞれの総量分画に対する割合は, comp. F, comp. E は数10%を占めたが, THF, THE は数%にすぎなかった. comp. F, comp. E のグルクロン酸抱合が明らかであった.

緒 言

血中における corticosteroids は蛋白と結合した遊離型, 蛋白と結合しない全くの遊離型, 抱合型の3つの型で存在することは一般の認めるところである¹⁾. すなわち活性型である遊離型は α -globulin, 一部は albumin と結合して肝における代謝, 腎よりの喪失を防いでいるとされているが²⁾³⁾, 手術侵襲により biological active な nonprotein bound cortisol 濃度は20倍にも著増することが浜中⁴⁾, 魚住ら⁵⁾により報告されている. 代謝された cortisol, cortisone は THF, THE のように tetrahydro 型として大部分はグルクロン酸と, 一部は硫酸と抱合して尿中に排泄される¹⁾. したがって尿中 17-OHCS の測定で, β -glucuronidase によるグルクロン酸抱合の加水分解による測定法では, 抱合をうけない corticosteroids およびその代謝型も含まれており, これらの総量は別個に加水分解を行わずに測定され, 普通尿中遊離型 17-OHCS とされている. しかし, その24時間排泄量は微量であり, それらの分画量についての報告は本邦では全く見あたらない.

我々はすでに, 手術侵襲時におけるこれら corticosteroids の代謝過程^{6)~9)}, および外因性 corticosteroids の尿中排泄パターン¹⁰⁾¹¹⁾ について報告してきたが, その過程で尿中遊離型 17-OHCS 分画の量的, 質的変動は如何という点の解明の必要を感じ, 手術前後についてこれらの測定を行ない, 総量分画との比較検討も行ない, 興味ある知見を得たので報告する.

I 検索対象および方法

泌尿器科入院患者中, 原則として全身麻酔のもとに手術が行なわれた尿管結石症2, 腎結石症2, 膀胱癌3, その他3の計10例で, 21才から75才までの男子5例, 女子5例を対象とした. いずれも肝機能は正常で, 副腎皮質ホルモンの投与歴はない. 採尿方法は原則として手術数日前までに午前5時より24時間, 対照尿を採取しておき, 手術後の尿は患者が手術台上に登った時刻(全例午前10時頃)より正確に24時間(op. 1と略)採取し, 手術操作により術中の尿が失われる例では, 手術終了後より蓄尿を開始した. 1例については, 術後48時より72時まで(op. 3と略)と手術第7日目(op. 7と略)の24時間尿も採取した. 以上の検索尿について, 尿中総 17-OHCS 量とその分画量, および遊離型 17-OHCS 量とその分画量(comp. F, comp. E,

THF, THE) を測定した。

尿中 17-OHCS の総量、遊離型量、総量の分画の測定法については、すでに舟生ら¹²⁾ 寺山ら¹³⁾ が報告しているので省略する。ただし、遊離型 17-OHCS 分画の測定にあたっては、1 日排泄量がきわめて少ないので通常測定のはば10倍にあたる24時間尿の 100~200ml (ほぼ1/10日尿) を使用した。抽出操作後の薄層 chromatography を行なう場合、用いる尿が多量なため油状物質の混入が著しく、薄層への spotting に支障をきたすためこの極性の低い夾雑物を column chromatography により排除した。この方法は、内径 6 mm の column に Silica Gel (100mesh 以上) 1.5g を benzen : ethylacetate (85 : 15) の混合溶媒を用い湿式で充填し、これに同じく benzen : ethylacetate (85 : 15) の混合溶媒 3 ml に溶解した尿抽出物を通した。抽出物を完全に column に移すためのこの操作は 3 回繰り返した。溶液が通過した後、この column を上述と同じ混合溶媒 30ml で洗滌し、流出液は捨てる。この中には $C_{19}O_2$ -17-KS 程度の極性をもつもののまでが含まれているはずである¹⁴⁾。次いで、column から ethanol 30ml で溶出し、これを遊離型 17-OHCS 分画測定を試料として減圧下、60°C 以下で蒸発乾固した。これ以後の操作は 17-OHCS の総量の分画と全く同様に行なつた。この方法における回収率は総量の分画測定の際とはほぼ同じく 72% であつた。したがって、Silica Gel column chromatography における 17-OHCS の回収率の低下はほとんど無視し得た。検出の下限界については、使用する尿の量を変化させることができるので明確に規定することはできない。機械的には、最終測定試料中の濃度で 0.2 μ g/ml 以上ならば一応検出可能であり、遊離型 17-OHCS 分画の測定に使用する尿量としては通常 100~200ml を必要とした。

検索10例については、全身状態、手術術式、手術時間、出血量などより侵襲の軽重を推測し、Table 1 の

Table 1. Subjects, operations performed and other data.

Case	Name	Age, Sex	Diagnosis	Operation performed	Ope. time (hr., min.)	Blood loss (ml)	Anes. time (hr., min.)
1	A.O.	23, F	lt. ureteral stone	lt. ureterolithotomy	1,20	112	1,40
2	R.A.	21, F	rt. ureteral stone	rt. ureterolithotomy	1,25	150	1,50
3	S.M.	39, M	rt. renal stone	rt. nephrectomy	2,00	395	2,30
4	S.S.	63, M	lt. renal stone	lt. nephrectomy	2,15	785	3,50
5	S.K.	44, M	lt. renal tbc.	lt. nephrectomy	1,35	260	lumbar
6	S.I.	32, F	rupture of rt. renal pelvis	transperitoneal rt. nephrectomy	3,10	1000	5,50
7	S.Y.	36, M	vesical cancer	trial of total cystectomy bil. ureterocutaneostomy	2,50	550	3,50
8	N.M.	71, M	lt. ureteral cancer	lt. total nephroureterectomy, partial cystectomy	5,10	1214	6,30
9	T.T.	39, F	vesical cancer	making of artificial bladder by ileal loop with bil. ileoureterostomy	8,05	2000	9,40
10*	K.K.	75, F	vesical cancer	total cystectomy, bil. ureterocutaneostomy	3,30	800	4,55

*200mg of cortisol was intravenously administered during operation.

ごとく軽度例より高度例へと羅列し, これらをその侵襲程度の類似性より便宜上, I 群~IV 群に分類して観察した。

II 検 索 成 績

(1) 尿中遊離型 17-OHCS 量および総 17-OHCS 量の変動

Fig. 1 に示すごとく, 遊離型 17-OHCS 量は総 17-OHCS 量の増減にほとんど一致した変動を示してい

Fig. 1. Changes in urinary free and total 17-OHCS before and after operaton.

All cases were classified into four groups according to the degree of stress estimated from such data as method of operation and operation time.

Abbreviation : cont. ; control. op. 1 ; from beginning of operation to 24hrs. op. 3 ; from 48hrs. to 72hrs. op. 7 ; on the 7th day.

る。すなわち, 個々の症例における臨床状態を考慮した観察では, case 1, 尿管切石術例では対照値の総量は 3.33mg/day (以下すべて単位は mg/day でこれを省略) に対し, 遊離型は 0.500 (総量の 15%, 以下カッコ内同じ) であり, op. 1 では総量 2.66 に対し遊離型は 0.47 (17%) であり, この例では op. 1 以降に最大反応が示されたものと考えられる。同じ術式の case 2 では対照値の総量は 6.29 と高値を示したが, 対照尿採尿時に偶然検査のためヒマシ油投与, 高圧浣腸が 2 回行なわれている。遊離型は 0.77 (12%) で, 続いて op. 1 で遊離型は 1.80 (15%) と増加した。腎摘除術の case 3 では対照値は 0.42 (14%), op. 1 で 0.65 (5%) を示した。同じく腎摘除術の case 4 では対照値は 6.23 と 0.92 (13%) で高値を示したが, 臨床状態に特に皮質機能を亢進させる因子はみあたらず, op. 1 で 1.42 (10%) に排泄量が増加した。同じく case 5 では対照値は 7.93 と 1.15 (14%) と高値を示したが前例同様, 臨床状態に変化はなく採尿も手術 3 日前に行なわれている。op. 1 で 2.25 (14%) に増加した。経腹膜的腎摘除が行なわれた case 6 では, 対照値は 5.31 と 1.16 (21%) と高値であるが, 腎盂破裂による持続的な右側腹痛と著明な筋性防禦が存した。op. 1 で 1.27 (14%) に増加した。膀胱全摘術の試みと両側尿管皮膚瘻術が行なわれた case 7 では対照値は 0.37 (8%) が op. 1 で 1.52 (13%) となつた。経腹膜的腎尿管全摘除術と膀胱部分切除の case 8 では 0.06 (2%) が op. 1 で 1.43 (12%) に増加した。この例は, 手術開始 5 時間後より蓄尿を開始している。

膀胱全摘除術1年6ヶ月後に回腸による代用膀胱造設術を行なった case 9 では対照値は8.73と0.97 (11%) で対照値としては著明な高値であるが、両側尿管にカテーテルを挿入し、採尿袋を装着している他発熱などはみられていない。op. 1 で27.35と2.91 (10%) を示した。前例同様、手術開始8時間すぎより24時間著尿を開始している。case 10 は膀胱全摘除術中 shock に陥り、200mg の cortisol が静注されている。対照値は0.27 (12%) が op. 1 で7.40 (27%) の排泄量を示した。

小括 10例における尿中遊離型 17-OHCS の排泄量は対照値で0.06~1.16の範囲の排泄を示し、総量に対する割合は10例中7例が12%~15%の範囲であつた。手術第1日目では1例を除き9例に対照値以上の排泄量の増加がみられ、総量の増減にほとんど一致した。総量に対する割合は内因性のみの9例中7例が10%~15%の範囲を示し、対照時とあまりかわらなかつた。ただし、術中外因性に200mg の cortisol を静注した1例のみは総量の27%を遊離型として排泄した。

(2) 尿中遊離型 17-OHCS 分画および総 17-OHCS 分画の変動

4群に分類した前述10例の分画測定値を comp. F (以下Fと略), THF を縦軸に, comp. E (以下Eと略), THE を横軸にとり座標として表わし、観察した。

まず尿管切石術のI群では Fig. 2 に示すごとく case 1 の遊離型の対照値はFは0.022 (総量分画中のF

Fig. 2. Changes in fractions of urinary free (above figure in each case) and total (lower figure in each case) 17-OHCS before and after operation.

The rhombus of free fractions extended to comp. F ordinate. However, it extended to THE abscissa in total fractions.

の13%), Eは0.06(総量分画中のEの30%)であり、これらの tetrahydro 型である THF は0.006 (総量分画中の THF の 2%), THE は0.016(総量分画中の THE の 1%, 以下同様)と0.06以下の小スケールの不整の菱形を示した。一方、対照時の総量の分画は THE 方向延長のパターンを呈している。op. 1 では遊離型は F 0.019 (15%), E 0.071 (22%) に対し THF 0.029 (1%), THE 0.033 (2%) と総量の分画が変化がないのと同様、排泄量において対照時とほとんど変化がなかつた。case 2 では対照値は F 0.036 (45%), E 0.079 (60%), THF 0.040 (7%), THE 0.086 (2%) と排泄量では4分画とも0.05前後のほぼ均等な排泄

Fig. 3. Changes in fractions of urinary free (above figure in each case) and total (lower figure in each case) 17-OHCS before and after operation.

The rhombus extended to comp. F ordinate in free fractions. However, it extended to THE abscissa and THF ordinate in total fractions.

Fig. 4. Changes in fractions of urinary free (above figure in each case) and total (lower figure in each case) 17-OHCS before and after operation

Almost same tendency as Group IIa.

量を示した。しかし、総量分画に対する割合ではF、Eとこれらの tetrahydro 型では明らかな差異がみられた。op. 1 では、Fは0.462 (67%)と著増、Eは0.044 (7%)と対照値より低く測定され、THFは0.094 (5%), THEは0.071 (2%)を示し、F方向へ著明に延長したパターンを呈した。一方総量分画はTHE方向へ最も延長している。総量分画に対する割合はFが67%に著増したが、THFは軽度減少、THEは不変である。

腎摘除術よりなるII群の成績はFig. 3, 4, に示した。case 3では対照値はF 0.043 (6%), Eは0.079と総量分画より高値に測定され、THF 0.072 (9%), THE 0.072 (3%)と4分画のほぼ均等な菱形を呈した。これがop. 1ではFは0.316 (33%)に増加、Eは0.088と総量分画より高く、THF 0.074 (3%), THE 0.213 (3%)とF方向へ最も、次いでTHE方向へ延長したパターンを示した。総量分画に対する割合は、Fは増加、THFは減少、THEは不変である。一方、総量分画パターンは、THE、次いでTHF方向へ延長している。case 4では対照値はF 0.032 (16%), E 0.064 (53%)に対しTHF 0.031 (2%), THE 0.027 (1%)と小スケールの菱形を呈した。op. 1ではFは0.490 (60%)と排泄量、総量分画に対する割合ともに著増し、Eは0.177 (66%), THFは0.286 (8%), THEは0.129 (2%)と排泄量において少しく増加し、パターンはF方向へ最も、次いでTHF方向へ延長した。一方、総量分画はTHFの増加量がTHEのそれとほぼ等しくなっている。case 5では対照値パターンはTHF方向へ延長しており、F 0.010, E 0.040, THF 0.250 (32%), THE 0.070 (2%)であつた。これがop. 1ではF 0.310 (32%), E 0.130 (45%), THF 0.590 (10%), THE 0.250 (2%)とTHF方向へ最も、次いでF方向へ延長したパターンを呈した。総量分画に対する割合は、THFは減少、THEは不変である。総量分画のパターンはTHFの増加量がTHEのそれに近接している。case 6では対照値は0.028 (22%), E 0.060 (33%), THF 0.023 (6%), THE 0.037 (2%)とほぼ正菱形の小スケールパターンを呈したが、これまでの例と同様、F、Eとそれらの tetrahydro 型とでは総量分画に対する割合は明らかに異なっている。op. 1ではFは0.502 (76%)と排泄量、総量分画に対する割合ともに著増、Eは0.228 (57%)と、共に増加した。THFは0.098 (5%), THEは0.126 (2%)と排泄量の僅少増加がみられるが総量分画に対する割合はTHFがわずかに減少、THEは不変であり、F方向へ最も、次いでE方向へ延長したパターンを呈した。一方、総量分画のパターンはTHEの排泄量、増加量が最大で、むしろI群の最も軽度の侵襲のパターンを呈している。

III群の成績はFig. 5に示した。case 7では対照値はF 0.074 (57%), E 0.088 (88%), THF 0.009 (1%), THE 0.070 (2%)とTHFを除く3分画はほぼ均等な値を示した。op. 1では、F 0.149 (41%), E 0.483 (30%)と排泄量ではEが最も、次いでFが増加した。しかし総量分画に対する割合ではF、Eともに減少している。次いでTHFは0.263 (9%), THEは0.163 (3%)と排泄量が少しく増加したが、割合も増加し全体としてE方向とF方向へ延長したパターンを呈した。一方、総量分画のパターンはII群とあまり変わらないが、Fが1.0を超えている点でII群とは異なる。case 8では、対照値は測定不能であつた。op. 1はFは0.646 (60%)と内因性の9例中排泄量で最高値を示し、Eは0.089 (22%), THFは0.126 (3%), THEは0.079 (1%)とF方向にのみ著明に延長した。一方、総量分画ではTHFはTHEに近接し、Fは1.0を超えている。case 9では対照値はFは0.027 (54%), Eは0.106 (22%), THFは0.011 (2%), THEは0.042 (1%)であり、op. 1ではFは0.453 (30.0%), Eは0.453 (45%)と、排泄量では増加しているが総量分画に対する割合ではFは減少、Eは増加している。THFは0.144 (2%), THEは0.155 (1%)と排泄量で僅少の増加を示すも、総量分画に対する割合では変化が全く示されなかつた。次いでop. 3ではFは0.599 (90%), Eは0.508 (63%)と排泄量、総量分画に対する割合においても増加し、一方THFは0.295 (10%), THEは0.189 (2%)と排泄量において少しく増加している。op. 7ではFが最も減少している。他方総量分画ではop. 1ではFは1.51, Eは1.01, THFは7.27, THEは15.15、ときわめてスケールの大きいパターンを示している。

IV群の成績はFig. 6に示した。case 10は膀胱全摘除術中に200mgのcortisolが静注されている。対照値はFは0.042 (38%), Eは0.065 (20%), THFは0.042 (9%), THEは0.037 (3%), と4分画のほぼ

Fig. 5. Changes in fractions of urinary free (above figure in each case) and total (lower figure in each case) before and after operation.

The rhombus extended to comp. F ordinate and comp. E abscissa in free fractions. However, it extended to THF ordinate more evidently than Groups I and II in total fractions.

Fig. 6. Changes in fractions of urinary free (left figure) and total (right figure) 17-OHCS before and after operation.

200mg of cortisol was intravenously administered during operation. The rhombus of free fractions extended strikingly to comp. F ordinate and the excretion volume of the other three fractions is limited. On the other hand it extended strikingly to comp. F and THF ordinates in total fractions.

均等な排泄量を示している。op. 1 ではFは6.792 (95%)と驚異的な排泄量を示し、総量分画に対する割合でも10例中最大値を示した。Eは0.380と総量分画よりも高値に測定されている。一方、THFは0.570 (5%), THEは0.238 (2%)と、排泄量、総量分画に対する割合ともに、他の9例とほとんど変りない値を示しているのが注目される。他方、総量分画はTHFは11.55, THEは9.82と、THF>THEとなり、Fは7.40ときわめて高値を示した。Eは0.19の排泄をみたにすぎない。

小括 対照時における尿中遊離型17-OHCS分画の排泄量は、4分画とも0.05前後のはほぼ均等量の排泄を示した。手術第1日尿では、4分画ともに排泄量の増加がみられたが、Fは手術侵襲の程度にほぼ相関して増加、Eも相関して増加する傾向を示したが、0.5程度に排泄量の限界が存した。THF, THE, は侵襲程度および外因性のcortisol注入にはほとんど関係せず、それぞれ0.25, 0.6程度に限界がみられた。術後のパターンは、特にF方向の延長が特徴的であり、術前後のいずれにおいても総量分画の排泄パターンとは量

的, 質的に全く異つていた.

遊離型 4 分画のそれぞれの総量分画排泄量に対する割合は, F は対照時では 6~57% (大部分は 13~54%) の範囲が op. 1 では 15~76% (大部分は 32~67%) の範囲で, ほとんどの例が増加し, 特に cortisol 注入例は 95% を占めた. E は対照時は 20~88% をしめ, op. 1 では 7~301% の範囲を示し大部分が術後の割合が増加した. (しかし, 測定し得た 20 検体の E の測定値中 5 検体が対応する総量分画値よりも高値に測定された.) 一方, これらの代謝型では THF は対照時では 1~32% (大部分は 2~9%) の範囲が, op. 1 では 1~10% (大部分は 2~8%) の範囲で, 対照値不明の 1 例を除き 9 例中の 6 例が総量分画に対する割合が軽度減少した. ところが THE は対照時 op. 1 とともに全例 1~3% の範囲で術後の割合の変化はみられなかった.

III 総括ならびに考按

尿中遊離型 17-OHCS 分画についての報告は, 外国文献が散見されるのみでほとんどみあたらない¹⁵⁾¹⁶⁾. 我々は微量の排泄量をより正確に測定するために, 用いる尿量を 100~200ml とし夾雑物を column chromatography により除去した. それでも E の 20 中 5 検体, F の 20 中 1 検体に遊離型値が総量分画値よりも高値に測定されている. これは寺山ら¹³⁾が報告しているごとく, 我々の教室における総量分画の回収率は 58~86% であり, 一応平均回収率を 72% として補正しているため, 総量分画測定の際の実際の回収率が遊離型分画 (平均回収率 72%) 測定の際の実際の回収率を下まわった場合にはこのようなことが起り得ると考えられる.

遊離型 17-OHCS 量は総 17-OHCS 量とは一定の比例関係はないとする報告もみられるが¹⁷⁾, 我々の成績では総量の変動によく一致し, 工藤ら^{6)~9)}の報告と同じ結果である. ただし, 尿中に存在する β -glucuronidase による水解も考慮されねばならないが, 榎屋, 加藤ら¹⁸⁾は平均 556 ± 140 単位/dl とし, 東¹⁹⁾は午前中に高く, 午後到低いとしている. 我々の測定法では, 総量分画の測定には尿 20ml に対し 6400 単位を加えており, かつ至適 pH を 4.6 としているので尿中 β -glucuronidase による遊離型量への影響は重視していないが, 詳細な検討は行なっていない. 遊離型の総量分画に対する割合は対照時で 12~15% で手術侵襲後も排泄量は増加したが, 割合はほとんど変わらず, 工藤ら^{6)~9)}の術前後のデータを計算してみても最高度の侵襲例を除き同様であつた. しかし, 術中にさらに cortisol を注入された例では著明に割合が増加した. これらは Daughaday ら²⁾, 田村²⁰⁾が述べているごとく, 血中 cortisol 濃度が増加するにつれ, 血中での遊離型の占める割合, 尿中への排泄が増加するとは言え, 舟生ら¹⁰⁾¹¹⁾が報告しているごとく, 侵襲時では血中レベルの上昇にもかかわらずそれらが肝における代謝容量の範囲内であれば代謝型として排泄され, 代謝容量が限界に達した時点では代謝型の排泄量が限界に達して cortisol のみの排泄が著増するとする意見に合致し, ある程度の血中 cortisol 濃度までは総量と遊離型はほぼ一定の割合で排泄されるものと考えられる.

さて, 尿中遊離型 17-OHCS 分画の排泄量であるが, 対照時では 4 分画とも 0.05 前後のほぼ均等量の排泄を示し, 舟生ら¹²⁾²¹⁾, 寺山ら¹³⁾, 工藤ら^{6)~9)}が非ストレス時での総量分画の排泄量は THE が最大, 次いで THF とし, F と E は 1.0 以下の僅少量であると報告しているのに対比し, 全く異なる排泄パターンを呈した. また, その総量分画に対する割合は F, E は数 10% を占めるに反し, それらの tetrahydro 型は数% にすぎなかつた. したがって, F, E が代謝されて尿中に排泄される過程で THF, THE が一部グルクロン酸抱合を受けずに排泄されることが明らかであり, Weichselbaum & Margraf²²⁾が血中遊離型 THE を証明していることからもうなずかれる. これら遊離型の tetrahydro 型が総量分画量の数% にすぎないのはグルクロン酸抱合の意義から言つても, むしろ当然であろう. しかし, F, E が肝による代謝, 腎よりの再吸収を受けず遊離型のまま一部尿中に排泄されるとしても, これらが β -glucuronidase で水解された総量分画量と同量ではなくその数 10% を占めるということは F, E が一部グルクロン酸抱合を受けて排泄されていることの証左であると考えられる. Brouillet & Mattox¹⁶⁾は正常人の尿中遊離型 cortisone $57 \mu\text{g}/24\text{hr}$, cortisone glucuronide $63 \mu\text{g}/24\text{hr}$, 同じく cortisol 19, cortisol glucuronide 25 と述べ, cortisone, cortisol は C-21 でグルクロン酸抱合されるとしている. 我々の検索では抱合部位の決定はできないが, 化学構造上最も可能性

のある部位として1級水酸基を有するC-21が考えられ、次いで2級水酸基を有するC-11であり、C-17はほとんど可能性がないと考えている。

手術侵襲後における遊離型分画の変化は4画とも排泄量の増加をみたが、Fが最も侵襲程度に相関して増加し、次いでEが相関する傾向を示し、THF、THEはほとんど相関せず、分画パターンはF方向延長の特徴的なパターンを呈した。またF以外の3分画には排泄量の限界が存在した。これらは工藤ら^{6)~9)}の総量分画の成績で侵襲軽度の例より高度の例へとTHE、THF、Fの順に増加順位が存するとする成績とは異っており、遊離型分画中ではFとEが主体をなし、ACTH負荷により、主としてFが著増したとするKornel & Richardson¹⁰⁾の報告と一致する。ただし、遊離型分画中でF以外の分画に排泄量の限界が存在したことは、総量分画の成績と同様である。本稿中case 8, case 9の総量分画中のFの値がその侵襲のわりには我々がすでに報告した成績に比し低いのは、これらが手術操作のため5~8時間後より24時間蓄尿を開始しているためと考えられ、実際は遊離型のFとも少しく高値ではなかつたかと考えられる。

術後の遊離型分画値の総量分画値に対する割合はFはほとんどの例で、Eは大部分の例で増加したが、THFは軽度減少する傾向を示し、THEは全例不変であつた。これらの結果侵襲時でのF、Eのグルクロン酸抱合はそれらの血中レベルの上昇にもかかわらず相対的に抱合されにくいことを示唆するものであり、THEがその排泄量において遊離型、総量ともに増加しているにもかかわらず割合が不変であるのは、Engler²³⁾がTHEは抱合されやすいと述べていることに一致することと、THEはきわめてすみやかに抱合され、排泄されるようである。このことは、舟生ら¹⁰⁾¹¹⁾の非ストレス時でのcortisol注入時に2~4時間でTHEの排泄が最大に達することからもうなずかれる。しかしながら、遊離型THFの割合が減少する傾向を示したことは、相対的には抱合型THFが増加したということであり、THEより抱合され難いとは言え²³⁾、侵襲時ではcortisolの代謝が非ストレス時でのF→E→THEの経路よりF→THFの代謝経路へ相対的に推移するものと考察され、総量分画で侵襲が高度になるにつれ、THE、THF、Fの順で尿中排泄が増加してゆくことからもうなずかれる^{6)~9)}。

結 語

各種の手術が行なわれた10例について、術前後の尿中遊離型17-OHCSとその分画量および総17-OHCS量とその分画量を測定し、次の結果を得た。

(1) 遊離型量は対照時で0.06~1.16mg/dayの排泄量を示し、総量の増加に一致して増加したが、術中のcortisol注入例を除き総量に対する割合はあまり変化しなかつた。

(2) 遊離型分画の対照時での排泄量は4分画とも0.05mg/day前後のほぼ均等量を示した。総量分画に対する割合はcortisol, cortisoneは数10%を占めるに反し、THF, THEは数%にすぎなかつた。

(3) tetrahydro型の一部がグルクロン酸抱合を受けずに排泄されること、およびcortisol, cortisoneのグルクロン酸抱合が明らかであつた。

(4) 術後の遊離型分画の排泄量は、4分画とも増加したが、特にcortisolの増加が著明で総量分画とは量的、質的に全く異なる排泄パターンを示した。

(5) 総量分画と同様、cortisol以外の分画に排泄量の限界が存在した。

(6) 術後の総量分画に対する割合は、cortisol, cortisoneは増加、THFは軽度減少、THEは不変であり、前2者がストレス時では相対的に抱合され難くなること、およびストレス時でのcortisol系への代謝経路の相対的推移が推察された。

(本論文の要旨は第45回日本内分泌学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 梅原千治, 佐藤武雄: ステロイドホルモン, V糖質副腎皮質ステロイド, (1967), 797, 南江堂, 東京,
- 2) Daughaday, W.H. and Mariz, I.K.: Metabolism, 10: 936, (1961). 3) Beisel, W.R., Raimondo, V.C. and Forsham, P.H.: Ann. Intern. Med., 60: 641, (1964). 4) 浜中雄二: 日内分泌誌, 46: 53, (1970).
- 5) 魚住 徹, 田中英之, 浜中雄二, 曲直部寿夫, 松本圭史: 日本臨床, 26: 1999, (1968). 6) 工藤茂宣: 日内分泌誌, 47: 532, (1971). 7) 工藤茂宣, 寺山百合子, 田村瑞穂, 二川原和男, 白岩康夫, 舟生富寿: ホと臨床, 20: 149, (1972).
- 8) 工藤茂宣, 舟生富寿, 白岩康夫, 田村瑞穂, 寺山百合子, 二川原和男: 外科, 34: 713, (1972). 9) Kudo, S., Funyu, T., Shiraiwa, Y., Tamura, M., Terayama, Y. and Nigawara, K.: Tohoku J. exp. Med., 掲載予定.
- 10) 舟生富寿, 工藤茂宣, 白岩康夫, 田村瑞穂, 寺山百合子, 二川原和男: ホと臨床, 20: No. 9, (1972).
- 11) 舟生富寿, 工藤茂宣, 白岩康夫, 田村瑞穂, 寺山百合子, 二川原和男: 手術, 掲載予定. 12) 舟生富寿, 田村瑞穂, 寺田裕子: ホと臨床, 14: 981, (1966). 13) 寺山百合子, 白岩康夫, 田村瑞穂, 工藤茂宣, 新谷洋三, 二川原和男, 舟生富寿: ホと臨床, 19: 489, (1971).
- 14) 舟生富寿, 寺山百合子, 工藤茂宣, 白岩康夫, 二川原和男: ホと臨床, 20: No. 9, (1972). 15) Kornel, L. and Richardson, S.: Metabolism, 10: 18, (1961).
- 16) Brouillet, J.C. and Mattox, V.R.: J. Clin. Endocr., 26: 453, (1966). 17) Daughaday, W.H., Farr, A. L. and Houghton, E.: Endocrinology, 49: 146, (1951).
- 18) 榎屋富一, 加藤堅一: 臨床酵素学, (1964), 398, 朝倉書店. 19) 東 国雄: 日泌尿会誌, 49: 50, (1958).
- 20) 田村瑞穂: 日内分泌誌, 47: 246, (1971). 21) Funyu, T., Shiraiwa, Y., Tamura, M., Nigawara, K. and Terada, Y.: Tohoku J. exp. Med., 94: 377, (1968).
- 22) Weichselbaum, T.E. and Margraf, H.W.: J. Clin. Endocr., 19: 1011, (1959).
- 23) Englert, E., Brown, M.D., Wallach, S. and Simons, E.L.: J. Clin. Endocr., 17: 1395, (1957).