男子尿中17-KS 及び17-OHCS の研究

—殊に前立腺疾患, 性機能との関係について—

東京大学医学部泌尿器科教室 松 本 恵 一
(主任: 市川篤二教授)

STUDIES ON THE MALE URINARY 17-KS AND 17-OHCS, ESPECIALLY IN CONNECTION WITH PROSTATIC DISEASE AND SEXUAL FUNCTION

Keiichi Matsumoto

From the Urology Department, Medical Faculty, University of Tokyo

(Director: Prof. Dr. T. Ichikawa)

目 次

第1編 男子尿中総 17-KS 及び 17-OHCS の研究

I. まえがき

II. 前立腺と内分泌との関係についての研究の歴史

III. 実験方法

1. 実験対象

2. 尿中総 17-KS 測定法

3. 尿中総 17-OHCS 測定法

4. 副腎皮質機能検査法

IV. 実験結果

1. 正常人の尿中総 17-KS 及び 17-OHCS 値

2. 類宦官症及び去勢者の 17-KS 値

3. 前立腺肥大症及び前立腺癌の治療前の17-KS 及び 17-OHCS 値

4. 前立腺肥大症及び前立腺癌の治療前に於ける副腎皮質機能

5. 前立腺摘除術前後の 17-KS 値

6. 前立腺癌に対する除睾術或は女性ホルモン療法による副腎皮質機能の変化

7. 副腎皮質機能と性機能との関係

V. 総括並びに考按

1. 正常人男子に於ける 17-KS 値について

2. 前立腺肥大症及び前立腺癌の治療前の 17-KS 及び 17-OHCS 値について

3. 副腎皮質機能検査法に於けるACTH試験について

4. 前立腺肥大症及び前立腺癌の治療前の副腎皮質機能について

5. 前立腺摘除術前後の 17-KS 値について

6. 前立腺癌の治療による副腎皮質機能の変化について

7. 副腎皮質機能と性機能との関係について

VI. 結論

第2編 尿中 17-KS 分割の研究

I. まえがき

II. 実験方法

1. 実験対象

2. 実験方法

III. 実験結果

1. 前立腺癌及び前立腺肥大症の治療前の 17-KS 分画

2. 前立腺癌, 前立腺肥大症の治療前及び正常例のACTH-Z試験

3. 前立腺癌の去勢術及びホルモン療法によるACTHに対する副腎皮質反応の変化

4. 長期間抗男性ホルモン療法を施行せる前立腺癌患者の副腎皮質機能

5. 前立腺癌, 前立腺肥大症及び正常例に於けるandrosterone/etiocholanolone 比

IV. 総括並びに考按

1. 前立腺癌の 17-KS 分画について

2. 前立腺癌, 前立腺肥大症の治療前及び正常例

のACTHに対する副腎皮質反応について

3. 去勢術及びホルモン療法による17-KS分泌の変動について
4. ホルモン療法後のACTHに対する副腎皮質反応の変化について
5. 長期間抗男性ホルモン療法を施行した場合の副腎皮質機能について
6. androsterone/etiocholanolone 比について

V. 結論

第1編 尿中総 17-KS の研究

I. まえがき

泌尿器科領域に於ける老人病の中で、前立腺疾患はその主たるものである。前立腺に対する内分泌的調節の研究は、1786年 Hunter が去勢の前立腺への影響について観察を行つて以来枚挙にいとまがない。かくて男性附属性器である前立腺腫瘍が内分泌と密接な関係をもつことは疑いの余地がない事実として、今日の前立腺癌に対する内分泌療法へと発展して来た。しかしながら今日迄未だ内分泌学的に前立腺癌の成因に関する解明がなされるには到っていない。

著者は本論文第1編に於て前立腺癌に対する内分泌学的観察を、主として尿中総 17-KS, 17-OHCS 排泄値を指標として行つた。

II. 前立腺と内分泌との関係についての研究の歴史 前立腺のホルモンに対する反応：

前立腺のホルモン感受性に関する知識は、恐らく1780年代 John Hunter が去勢による前立腺の萎縮について注目したことが最初であつたと思われる¹⁸⁶⁾。その後 Gruber (1847) は思春期の初めに去勢した65人の男子の前立腺に著明な萎縮があることを観察し、Bilharz (1847), Pelican (1875) は宦官症の前立腺に於て Gruber の観察を確認した¹⁸⁸⁾。更に Civiale も去勢者の前立腺が殆んど消失していること、又 Harrison が不妊症の症例に萎縮した前立腺を認めたこと等の観察が知られている。以上の如き知識に基づいて、前立腺の内分泌的な影響について最初に実験的に報告したのは White (1893)^{31) 32) 55) 60) 189)}である。彼は女性に於ては卵巣摘除は子宮の萎縮を起し、男性では去勢は正常前立腺に対して同様萎縮の作用があり、犬を用いて実験的に証明した。Cabot (1896) も同様に良性前立腺肥大症の患者に去勢術を施行し、臨床的な改善を認めた⁶⁰⁾。去勢により前立腺肥大症の症状改善或は治癒をもたらす症例のあること

は、Piercy, Lilienthal, Hodenphy やその他の人々によつても報告された³¹⁾。更に Deming, Jenkins & Van Wagenen (1935)^{31) 32)}は動物実験により去勢が真の前立腺萎縮を起すことを明らかにした。

一方ではこれらの観察結果と相反する報告もKelsey, Robinson, その他多くの人によつて報告されて来た³¹⁾。

Burrows (1935)¹⁹⁾及び Owen & Culter (1936)¹³²⁾は新生児の一時的な前立腺の肥大に注目し、それは母の性ホルモンのためであると考えた。

又 Cushing 等 (1915)²⁷⁾は下垂体摘除術後に前立腺及び睪丸の萎縮が起ることを観察した。その後この萎縮は下垂体前葉の抽出物の投与によつて予防され得た。前立腺の変化は又男性ホルモン投与によつて予防或は回復された。

前立腺上皮細胞が睪丸ホルモンの支配下にあるという説を支持するものに Huggins & Stevens (1940)⁷⁷⁾の観察がある。即ち前立腺肥大症3例に去勢術を行つた際、去勢後29, 86, 91日目に得られた生検を比較すると、29日目では前立腺上皮の萎縮はみられなかつたが、86, 91日目では明らかに萎縮がみられた。そして1例では去勢術後1カ月以内に前立腺の大きさの減少と、尿線の太さが増したことを観察しており、前立腺肥大症を去勢することによつて証明したのである。この問題についての再検討は Huggins & Clarke (1940)⁷⁸⁾によつてなされ、年をとつた犬の前立腺に自然発生した嚢胞性肥大例に去勢術或は女性ホルモンの投与を行うと、前立腺分泌を除去し、前立腺萎縮を来し、testosterone によつて前立腺は増大されるということを観察している。

1933年には初めて女性ホルモンの実験的研究が Lacassagne によつて行われ、5カ月間の長期にわたつて女性ホルモンをマウスに投与したところ、前立腺背葉が主として扁平上皮化生により非常に増大したことを観察した¹⁵⁸⁾。この最初の観察はその後 Burrows 等 (1934)¹⁸⁾、David 等 (1934)²⁸⁾、Korenchevsky 等 (1934)⁹⁷⁾の多くの研究者によつて確認された。猶 Huggins 等 (1949)⁸²⁾も犬及び猿に於て同様な結果を観察している。女性ホルモンは又去勢した家兎の前眼房中に移植した前立腺片の肥大を起すが⁹⁸⁾、しかし成熟ラットの前立腺は縮小を来す⁸²⁾。これに反して天然或は合成女性ホルモンの或る量を投与すると、成熟ラットの前立腺を萎縮させ、前立腺液分泌を止めることも観察されている¹⁵⁸⁾。

男性ホルモンが人間の前立腺の良性肥大を起すことは Mc Cullagh (1932)¹⁰⁸⁾によつて主張されると共に、そ

れをなおすという逆の作用についても亦論ぜられて来た³⁰⁾。男性ホルモンは丁度女性ホルモンの作用と同じく、去勢家兎の前眼房中の前立腺片に影響を与える。かくて Scott (1953)¹⁵⁹⁾は正常成人の前立腺に対する男性ホルモン及び女性ホルモンの影響について、我々の知識の乏しさを強調している。

副腎皮質ホルモンが前立腺に作用するという資料は見当たらないが、Reichter (1952)¹⁴⁵⁾は去勢に起因する副腎肥大は前立腺萎縮を伴うことを示した。Huggins (1941)⁷⁹⁾は DOCA の大量を犬に注射した場合、前立腺液の僅かの減少だけが観察されたと報告している。Sayer (1950)¹⁵⁴⁾は非常に肥大した副腎より産生された皮質ホルモンの量でも、前立腺に影響を与える程のものではないことを示唆している。Cortisone は犬の前立腺上皮に作用せず^{171), 172)}、またラットの前立腺上皮にも影響を与えないことも報告されている¹⁵⁹⁾。

下垂体及び下垂体ホルモンは猿の前立腺及び膀胱の平滑筋の肥大を起すことが報告されている⁵⁴⁾。これは去勢された猿にも起り、且副腎皮質ホルモンは前立腺肥大を惹き起さない故に恐らく直接作用であると考えられている。Martins 等 (1931)¹⁰⁶⁾は正常ラットと去勢ラットとを併体融合し、去勢した方からの下垂体による過剰刺激のために正常ラットの前立腺肥大が惹き起されるものと考えた。Fergusson (1933) は性腺刺激ホルモン値の高い、睾丸畸型腫で死んだ若い人に前立腺肥大のあったことを報告した²⁶⁾。Powell (1939)¹⁴¹⁾は17才の停留睾丸の患者に対して下垂体性性腺刺激ホルモンで長期間治療の後に前立腺肥大が起り、治療中止により正常の状態に近くなった症例を報告している。しかしながら Tillisch 等 (1938)¹⁷⁸⁾は20才代の男子に自然発生した前立腺肥大症をみており、それらの観察の意義は明確に断定出来ないのである。

癌とホルモン：

ホルモンの知識の乏しかつた1世紀も前から乳癌のホルモン療法が純経験的になされるようになって来た。即ち1889年先づ最初に Schinzinger が乳癌の場合に去勢術を行うということを建議した^{105), 127)}。そして1896年 Stanley-Bogd により、更にその後も乳癌及びその転移に対して去勢術が行われるようになった。しかし間もなくそれは忘れ去られてしまつたが、レントゲン時代に入り、レントゲン去勢術という異つた方法に於てまた新しい理論的な認識が支持されるようになり、乳癌に対する治療武器として再び取上げられて来た。これらの観察は

癌を刺激する因子に、卵巣中の限局した内分泌的な意義があることを示している。即ち卵巣の活性は癌発育の促進をもたらし、去勢は抑制をする。故に去勢が臨床治療の決定的な方法とされ、ホルモンと癌の問題が示されたのである。その後1939年に到り、Loeser や Ulrich が初めて男性ホルモンを乳癌に応用し、現在の如き化学的去勢術 (Chemische Kastration) が行われるようになった²¹⁷⁾。

女性の乳癌に対する男性の類似の癌は前立腺癌であるが、前立腺癌の原因も不明である。

Scott は男性ホルモンの持続的投与により発生したと思われる症例を知らないが、発生因子として男女ホルモン平衡異常が疑わしいとしている。Lesser 等 (1955)¹⁰³⁾は男性ホルモンを与えた45才以上の100人の男子について研究したが、対照群の男子100人よりも前立腺疾患が多いという事実は発見されなかつた。

要するに Lacassagne (1939) が動物実験にて女性ホルモン投与により乳癌を発生させることが出来たのとは異つて、性ホルモンを用いて前立腺に腫瘍を発生せしめた実験は見当たらない。

前立腺癌に対する男性ホルモンの影響：

男性ホルモンが前立腺癌に悪影響を及ぼすということは一一般的な通念となつてはいるが、確実な立証はない。

Huggins 等 (1941)⁸⁰⁾は3例の骨転移を来せる前立腺癌患者に testosterone propionate 25mg を11~18日間筋肉注射を行つた所、血清の酸フォスファターゼの上昇と、1週間後に下肢の疼痛が増加したことを観察している。また男性ホルモンが前立腺癌の促進的因子であることを示す実験として、Deming (1949)³⁹⁾は人の前立腺癌組織をモルモットの前眼房に移植して、雄ではその半数以上が継代移植出来たが、去勢した雄や、雌の前眼房には移植出来なかつた。しかし雌でも妊娠時或は男性ホルモンを投与した場合には移植出来たということを観察している。

これに反して Brendler 等 (1950)¹⁵⁾は3人の前立腺癌の患者に大量の testosterone (25~100mgを毎日) を2カ月以上与えたが、投与中悪化をみず却つて状の症好転をみ、投与後の生検でもあまり変化をみなかつたと報告しており、前立腺癌に対する男性ホルモンの役割について、更に研究されることが是認されるのを信じている。

以上より男性ホルモンは前立腺癌の促進因子らしいが、特に大量は必要ではないらしいという考えは妥当であろう。

前立腺癌に対する去勢術：

性腺摘除術後に進行した乳癌が退化するという事実が、Huggins 等 (1941)⁷⁹⁾ が前立腺癌の患者に対して去勢術を行うようになったことに影響を与えていることは想像にかたくない。

一方に於て前立腺癌と深い関係があると考えられている所の、酸フォスファターゼの機能は未知であり、是とアルカリフォスファターゼの間の相違は不明である。1935年に Kutscher & Wolbergs⁹⁹⁾ は成人の前立腺は他のどの組織よりも酸フォスファターゼを多量に含んでいることを明らかにした。この報告後間もなく Gutman 等 (1936)⁶⁰⁾ は前立腺癌の骨転移の部分に酸フォスファターゼが前立腺と同じ様に増加していることを発見した。更に1938年に Sproul は未成熟の前立腺には酸フォスファターゼは少ないが、testosterone 投与で増加することを観察した。間もなく Gutman 等、Barringer 等⁹⁾ 及び Huggins は前立腺癌の転移のある数人の患者の血清中に、酸フォスファターゼが増加していることを発見した。以上の如き酸フォスファターゼに関する発見が、前立腺癌に対し去勢術を行うことの理論的根拠の1つになっていることも想像にかたくない。

1939年に Huggins 等は進行した前立腺癌をもつ21人の患者を去勢した⁷⁹⁾。これらの中で85%は疼痛の軽減、食欲及び体重の増加を示し、前立腺病巣部を柔らかくし、縮小させた。また或る症例では転移病巣の回復等の改善をみせた。血清酸フォスファターゼ値は快方に向つている間は正常値の近く或は正常値に低下した。

前立腺癌治療上、去勢術は確かに効果的な治療法であることは幾多の報告により立証されている。しかし去勢術により好転をみた患者もそのみによつて持続的な回復状態を得られず、再発ということが大多数の症例に於て早晚起つて来る。また去勢術によつても20~30%は全く改善を示さないことも報告されている。

尿中男性ホルモン或は女性ホルモン排泄値は去勢術後短期間は低値であるが、多くは徐々に術前値或はそれ以上に増量して行くのが、Scott 等 (1942)¹⁵⁷⁾ の報告を始めとし、Frame 等 (1944)⁴⁷⁾、Dean 等 (1944)²⁹⁾、Huggins 等 (1945)⁸¹⁾ 等多数の報告がある。Huggins 等 (1945)⁸¹⁾ はその観察を基として、再発は去勢によつて非常に活動性となつた下垂体に刺戟された副腎皮質からの男性ホルモン産生が増した結果起ると推定した。かくて Huggins 等は1945年に副腎全摘除術を4人の患者に施行した。しかしその効果を評価するに足るだけの期間

患者を生存せしめることが出来なかつた。

前立腺癌と女性ホルモン：

前立腺癌のホルモン療法は、1940年 Huggins 等⁷⁸⁾ のしばしばみられる犬の前立腺肥大症は diethylstilbestrol 投与で著明に縮少し、testosterone 投与によつて増大されるという観察に出发点を置くようである。翌年には Herbst は前立腺癌の患者の多数に外科的去勢術或は女性ホルモン投与を行い、驚く程の改善に成功した¹²⁷⁾。このホルモン療法即ち抗男性ホルモン療法は直ちに多方面に深い印象を与え、効果が確かめられた。

1950年に Nesbit & Baum¹²⁵⁾ は“男性ホルモン調節”(androgen control) で治療した多数の患者について研究した。その結果去勢後5年間に明らかな転移をみないものが31%生存した。一方女性ホルモン療法をうけている群の29%は同様5年間生存したことを観察した。この数字は去勢と女性ホルモン療法を併用することによつて44%に上昇した。また転移を有する患者では生存者は21%、10%及び21%に低下した。その方法で治療した対照群に於ける相当数に10%及び6%であつた。Straubitz 等 (1954)¹⁶⁸⁾ は Nesbitz 等が推断した単独療法よりも去勢術及び女性ホルモン療法の併用療法の方がよいということを確認した。従つて Huggins が前立腺癌の患者の安楽と長命に重要な満足すべき貢献をしたことは明白であり、前立腺癌のホルモン療法の効果は、男性ホルモンが癌の発育に際して本質的な役割をもっているという仮定を妥当とするようにみえる。

前立腺癌に対するその他の療法：

前項に述べた如く、前立腺癌治療に於ける最良の結果は去勢術と女性ホルモン療法の併用によつて得られて来たことは明白である。しかしながら、元来男性ホルモン依存性でない前立腺癌及び最初はホルモン療法に反応しやすい型に於ける再発の問題は未解決である。去勢術と女性ホルモン投与は効果が略々等しいことはよく認められているところであるが、最初に1つの方法で治療が成功した後に再発を起した患者が、更に他の治療法を行つた時、幾分症状が軽減することがある。猶女性ホルモン療法後の再発の場合、時に投与量を増大することによつて改善をみることがあると Hudson (1953)⁷⁶⁾ は報告している。

Huggins 等 (1951)⁸³⁾ はコーチゾンの出現によつて副腎摘除術が可能となつたので、それを復活し、他の人によつても試みられた。しかしながら、その反応は非常に不定で、一時的なものであつたので、現在では多くの人

は再発前立腺癌に対する有効な治療法とはみなしていない。除腫後の副腎全摘除術は理論上尿中男性ホルモンを殆んど零にまで減少させるのであるから、この上の再発ということは癌が男性ホルモン依存性でなくなるからであると考えられる。この事実は、或る前立腺癌では最初からこの特徴を有していることから推定される。Götz (1949)⁶⁵⁾も前立腺癌患者の5%は殆んどホルモン療法の効果を有しないものであると報告している。

次いで Scott (1952)¹⁵⁸⁾は前立腺癌6例(5例は再発のあるもの、1例は未治療のもの)の下垂体摘除術を報告した。更に Murphy 等 (1951)¹²¹⁾は治療後平均15.6カ月の生残期間をもつ30人の患者に対して下垂体をレ線照射した。これらの治療法は副腎皮質の活動性を減ずるのが目的であるが、男性ホルモン依存性を有しない癌には効果は期待され得ない。

また Trunnell 等 (1951)¹⁷⁹⁾は Progesterone を未治療の前立腺癌及び再発癌に用いたが、その効果は不確実であつた。

女性ホルモンが無効となつたものに testosterone を投与すると、最初 Huggins 等⁸⁰⁾によつて注目された悪化作用よりむしろ改善に導くという逆の効果を示すことがある。これは Brendler 等 (1950)¹⁵¹⁾及び Flocks 等 (1955)⁴⁴⁾によつて報告されている。そしてその理由はホルモン環境の変化として説明されて来た。Leadbetter 等 (1953)¹⁰²⁾, Hayward (1953)⁶⁸⁾, Valk & Owens (1954)¹⁸³⁾等はコーチゾンで“medical adrenalectomy”を行うことを探究した。しかし報告された効果は気分の爽快ということと、それ以外の如何なるものによるかは決定的な証明はされていない。Hinman & Smith (1957)⁷³⁾はコーチゾンの作用方式を次の如くに分けて説明している。即ち

1. 副腎皮質機能抑制: ACTH 産生を抑制し、副腎皮質萎縮を起す。17-KS 値は低下。

2. a) 薬物の直接効果: magnificent aspirin と呼ばれている。

b) 非ホルモンの抗炎症効果

c) 蛋白分解作用

d) ホルモン代謝環境の変化

である。また彼等は進行した再発患者に対して ACTH 療法を行った。ACTH を投与すると副腎皮質から生物学的作用のある男性ホルモンの産生(2倍以上)と同時にコーチゾン様物質の産生を刺激する。男性ホルモン産

生の増加にもかかわらず、臨床的に改善を示した症例が認められたことより、コーチゾンは副腎皮質機能抑制による以外に臨床的効果を及ぼすことが暗示されると結論している。

以上前立腺癌と内分泌との関係について考察を行ったが、前立腺癌の多くは男性ホルモン依存性のものであるという通念の下に内分泌学的考究を行うことは当を得た考え方であろう。このような考え方に立脚して著者は男性ホルモンと密接な関係を有し、第2の性腺とも言われる副腎皮質の機能面より前立腺癌の内分泌学的観察を行った。

III. 実験方法

1. 実験対象

正常人男子62例、男性性器不全症13例、前立腺肥大症43例、前立腺癌38例、内分泌に関係のない疾患3例、機能障害を主訴とした男子18例等を対象として実験を行った。全例男子のみが対象となっている。

2. 尿中総 17-KS 測定法

岸本、松本 (1953)⁹⁴⁾が発表した Drechter 法 (1952)の変法にて測定す。

3. 尿中総 17-OHCS 測定法

Silber & Porter 法 (1954)¹⁶⁴⁾の変法により測定す。

4. 副腎皮質機能検査法

まづ無処置の患者の24時間尿を2日間集める。そしてこの 17-KS 及び 17-OHCS を測定する。これを対照値とする。

i) ACTH “gel” を用いた場合

ACTH “gel” を連続3日間、1日量20mg、20mg、40mgと筋注する。その1日量は2回に分けて投与した。この3日間24時間尿を集め、各々の 17-KS (及び 17-OHCS) を測定した。この他に好酸球減少率(末梢血液中)を検査した。ACTH “gel” は米国 Armour 会社製のものをを用いた。

ii) ACTH-Z を用いた場合、

ACTH-Z を連日2日間、1日量25 i.u., 40 i.u.と筋注する。そして2日間24時間尿を集め、各々について 17-KS 及び 17-OHCS を測定した。同時に好酸球減少率も検査を行った。ACTH-Z は米国 Armour 会社製の第一製薬より発売されている ACTH-Z “第一” を使用した。

IV. 実験結果

1. 正常人の尿中総 17-KS 及び 17-OHCS 値

前立腺疾患の内分泌学的考察を行うに先だつて、著者

第 1 表 正常人男子の17-K S 値 (mg/24hrs)

年令	例数	分 布	平均値	標 準 偏差
5~10	6	1.0~ 5.0	2.23	±1.79
11~15	2	2.2~ 6.5	4.35	±2.14
16~19	5	6.0~13.0	8.3	±2.64
20~29	15	8.31~ 24.37	13.3	±3.82
30~39	10	6.8~ 17.94	12.21	±3.59
40~49	8	5.6~ 14.72	8.74	±2.44
50~59	6	3.78~8.86	6.96	±1.79
60~69	5	3.28~12.0	6.53	±2.93
70~78	5	3.56~7.12	4.89	±1.3

第 2 表 正常男子の17-O H C S 値 (mg/24hrs)

年 令	例数	分 布	平均値	標準偏差
青 壯 年	5	2.42~5.12	4.04	±0.91
50才以上	5	2.45~4.15	3.45	±0.58

第 3 表 類宦官症及び去勢者の17-K S 値

年 令	例数	分 布	平均値	標 準 偏差
16~41	13	3.73~8.75	6.31	±1.36

が行った測定法に於ける正常人男子の尿中総 17-KS (以下 17-KS と略す) 値及び尿中総 17-OHCS (以下 17-OHCS と略す) 値についての成績を述べる。即ち第 1 表, 第 2 表に示す如く, 17-KS 値は20才代にピークを示すが, 17-OHCS 値は青壮年層と老年層の間に著明な差異を認めなかつた。そして分布でも開きが小さい。

2. 類宦官症及び去勢者の 17-KS 値

著者の研究の主たる対象は老人であり, しかも内分泌学的変動を追究することにあるので, 明らかに正常人に比して低値を示すと思われる類宦官症や, 去勢者の 17-KS 値について観察した結果は, 第 3 表の如くて, 全例 9 mg /24hrs 以下の排泄値を示し, 明らかに青壮年の値に比して低値であることがわかり, 老人群の値と略々同値であることが示された。

3. 前立腺肥大症及び前立腺癌の治療前の 17-KS 及び 17-OHCS 値

前立腺肥大症43例, 前立腺癌38例について 17-KS 値を比較すると, 第 4 表, 第 5 表及び第 1 図の如くて, 50 才代で両疾患群とも正常人の同年代群より高値を示すもの多く, 平均値は前立腺肥大症9.06±4.12mg, 前立腺癌 10.16 ±4.19mgとなっており, 両群の間には殆んど差異

第 4 表 前立腺肥大症治療前に於ける17-K S 値

50 才 代			
番号	症 例	年令	17-K S mg/24hrs
1	鈴 木 (仲)	52	12.4
2	関 根	56	6.8
3	鈴 木 (登)	57	4.26
4	三 野	57	5.1
5	金 井	57	19.1
6	佐 藤 (喜)	58	7.1
7	角 田	58	10.6
8	谷	58	7.1
布 分		4.26~19.1	
平 均		9.06	
標 準 偏 差		±4.12	
60 才 代			
9	米 山	61	7.9
10	中 島	62	7.5
11	市 川	63	6.1
12	羽 田	64	5.6
13	望 月	65	6.0
14	町 田	66	5.64
15	斎 藤 (政)	66	6.0
16	伊 藤	66	6.5
17	小 林	66	7.3
18	岩 下	67	4.31
19	隈 元	67	7.75
20	野 村	67	4.5
21	鈴 木	67	6.3
22	加 納	67	3.9
23	岩 井	68	2.75
24	浅 賀	68	3.75
25	前 田	69	4.1
26	鈴 木 (正)	69	5.8
27	玉 井	69	6.07
分 布		2.75~ 7.9	
平 均		5.67	
標 準 偏 差		±1.44	
70 才 代			
28	遠 藤	70	5.22
29	根 本	70	4.95
30	川 上	71	2.8
31	星 野	72	2.88
32	深 沢	72	4.6
33	岡 崎	72	5.5
34	中 川	73	4.68

35	広	沢	74	5.89
36	椎	野	74	9.45
37	梶	間	74	9.09
38	三	上	75	4.87
39	平	井	77	3.7
40	松	岡	77	7.1
41	勝	島	78	4.8
分 布			2.8~9.45	
平 均			5.39	
標 準 偏 差			±1.95	
80 才 代				
42	鈴	木 (平)	80	2.85
43	佐	野	85	4.3
分 布			2.85~ 4.3	
平 均			3.58	
標 準 偏 差			±0.72	

第 5 表 前立腺癌治療前に於ける17-K S 値

40 才 代			
番号	症 例	年令	17-K S mg/24hrs
1	中 野	40	8.6
2	早 坂	45	5.5
分 布		5.5～ 8.6	
平 均		7.05	
標 準 偏 差		± 1.5	
50 才 代			
3	小 林	55	14.35
4	水 野	56	12.1
5	石 渡	57	11.0
6	矢 部	59	3.2
分 布		3.2～ 14.35	
平 均		10.16	
標 準 偏 差		±4.19	
60 才 代			
7	和 田	60	8.0
8	遠 藤	60	5.8
9	大 関	60	4.24
10	神 山	61	7.2
11	竹 内	61	7.5
12	仁 平	61	10.61
13	池 田	62	6.05
14	佐 藤	63	6.22
15	松 浦	63	9.24
16	田 原	63	6.4
17	大 和 田	64	3.4
18	高 橋	65	3.8

19	森 田	65	4.8
20	中 尾 次	65	15.8
21	相 沢	67	6.3
22	酒 井	67	8.2
23	海 老 名	67	9.4
24	鈴 木 (宜)	68	7.3
25	山 下	68	5.61
26	熊 田	68	8.1
27	安 達	69	8.96
分 布		3.4~15.8	
平 均		7.58	
標 準 偏 差		±2.73	
70 才 代			
28	坪 野 内	70	1.97
29	大 久 保	71	3.15
30	田 村	72	6.0
31	緒 方	72	8.6
32	遠 山	73	8.47
33	田 口	73	5.88
34	鳥 畑	73	7.6
35	鈴 木 (方)	74	4.88
36	見 沢	75	5.09
37	松 本	76	7.6
38	本 多	76	4.65
分 布		1.97~ 8.6	
平 均		5.81	
標 準 偏 差		±2.04	

第 1 図．前立腺肥大症及び前立腺癌に於ける17-K S 値

を認めない。60才代では前立腺肥大症5.67±1.44mg、前立腺癌7.58±2.73mgで、前立腺肥大症は正常人同年代の平均値と略く同じ値であるが、前立腺癌は前立腺肥大症及び正常人の同年代群の平均値よりやゝ高値を示す。そ

第 6 表 前立腺肥大症及び前立腺癌治療前に於ける17—K S 値 (mg/24hrs)

疾 患 群	年 令	症例数	分 布	平 均 値	標準偏差
前立腺肥大症	56~74	11	2.08~4.75	3.38	±0.49
前立腺癌	59~74	13	2.1~4.13	3.17	±0.64

第 2 図．前立腺肥大症及び前立腺癌に於ける17—O H C S 値

の分布は前立腺肥大症2.75～ 7.9mgで正常人の分布と大差はないが、前立腺癌は3.4～15.8mgで高値を示すものがある。70才代に於ては前立腺肥大症5.39±1.95mg, 前立腺癌5.81±2.04mgで、正常人の同年代群の平均値と比較するときは前立腺癌が最も高値であつた。分布は前立腺肥大症 2.8～9.45mg, 前立腺癌1.97～ 8.6mgで両者と正常人のそれとは大差がなかつた。従つて 17-KS 値については、前立腺肥大症及び正常人よりも前立腺癌に於て

は高値を示すものが多いようである。
17-OHCS 値は第 6 表及び第 2 図に於て示す如くて、前立腺肥大症及び前立腺癌の両者の間には著明な差異は認められず、正常人値と略々同様である。そして 17-KS の如く分布に於て開きが大きくないのも正常人の場合と同様であつた。
4. 前立腺肥大症及び前立腺癌の治療前に於ける副腎皮質機能

ACTH-Z 投与に対する副腎皮質反応を、主として 17-KS 値の変動より検討してみよう。
i) 前立腺肥大症
第 7 表及び第 3, 4 図にみられる如くて、50才代の 3 例は前立腺腫瘍以外の疾患で正常な副腎皮質機能を有すると思われる 3 例 (第 9 表) と同様な 17-KS 増加度の型を示し、その増加値 (=ACTH-Z 投与による 17-KS 最大排泄値と投与前値の差) は No. 2 関根の症例が最小で 6.54mg, 他の 2 例はいずれも 9 mg 以上で比較的高値であつた。60才代の 7 例では 17-KS 増加度の型に著る

第 7 表 前立腺肥大症治療前に於ける A C T H—Z 試験

番号	症 例	年 令	17—K S mg/24hrs			17—K S 最大増加値 mg	好酸球減少率 %	F S H m.u.u.	性欲	勃起	性 交	射精
			前	ACTH-Z 25i.u.	ACTH-Z 40i.u.							
2	関 根	56	6.8	10.34	13.34	6.54	50		+	+	1～2 回/週	+
3	鈴木(登)	57	4.26	9.96	13.3	9.04	53		+	+	不 能	?
6	佐藤(喜)	58	7.1	13.32	16.4	9.3	94		+	+	1 回/月	+
12	羽 田	64	5.6	8.82	9.32	3.72	60		+	+	—	—
14	町 田	66	5.64	8.4	9.0	3.37	71		+	+	—	—
15	斎藤(政)	66	6.0	8.25	9.6	3.6	76		+	+	1 回/月	—
18	岩 下	67	4.31	7.3	8.26	3.95	65	< 6	—	—	—	—
19	隈 元	67	7.75	10.05	11.56	3.81	75	24<<48	+	+	?	—
23	岩 井	68	2.75	5.65	8.08	5.33	58	24<<48	—	—	—	—
24	浅 賀	68	3.75	6.2	8.74	4.99			—	—	—	—
28	遠 藤	70	5.22	8.16	10.87	5.65	78		+	+	1 回/月	?
29	根 本	70	4.95	8.05	9.04	4.09	55	≒48	+	—	—	—
31	星 野	72	2.88	5.91	8.47	5.59	53	6<<12	—	+	—	—
34	中 川	73	4.68	8.36	9.0	4.32	90		+	+	1 回/ 2～3 週	+
35	広 沢	74	5.89	9.23	11.3	5.41	83		+	+	1 回/月	+
42	鈴木(平)	80	2.85	4.26	8.6	5.75	52		—	—	—	—

第 8 表 前立腺癌治療前に於けるACTH-Z試験

番号	症 例	年 令	17-K S mg/24hrs			17-K S 最大増加値 mg	好酸球減少率 %	F S H m.u.u.	性欲	勃起	性 交	射精
			前	ACTH-Z 25i.u.	ACTH-Z 40i.u.							
6	矢 部	59	3.2	7.91	15.56	12.36	96	6<<12	+	+	1回/月	+
9	大 関	60	4.24	4.58	4.9	0.66	81		-	-	-	-
10	神 山	61	7.2	6.53	9.5	2.97	55	< 6	-	-	-	-
13	池 田	62	6.05	8.54	10.0	3.95	80	12<<24	+	+	1回/2月	+
14	佐 藤	63	6.22	8.6	12.5	6.28	60	24<<48	+	+	1回/月	+
15	松 浦	63	9.24	13.45	17.59	8.35	65	< 6	+	+	2回/月	+
18	高 橋	65	3.8	5.37	4.84	1.57	65		-	-	-	-
21	相 沢	67	6.3	7.9	13.88	7.58	60		+	+	1~2回/月	+
25	山 下	68	5.61	6.11	8.4	2.79	53	6<<12	-	-	-	-
27	安 達	69	8.96	9.62	11.02	2.06			-	-	-	-
28	坪野内	70	1.97	5.84	13.02	11.05	64	< 6	+	+	1回/月	-
29	大久保	71	3.15	7.17	7.65	4.5	86	< 6	-	-	-	-
32	遠 山	73	8.47	13.25	22.54	14.07	75	24<<48	+	+	?	?
33	田 口	73	5.88	7.77	9.5	3.62	90	12<<24	+	+	1回/2月	+
34	鳥 畑	73	7.3	9.01	14.3	7.0			+	+	1回/2月	-
35	鈴木(方)	74	4.88	7.96	10.31	5.43	75	≒ 6	-	-	-	-
36	見 沢	75	5.09	6.6	8.08	2.99			-	-	-	-

第 3 図. ACTH-Z 試験

しい差異をみず、増加値は略々一定した値を示しているが、50才代に比して明らかに増加度は低下しており、増加値も最高5.33mg (No. 23, 岩井) でやや減少の傾向がある。70才代以上の6例についても17-KS 増加度は60才代のものと著明な差異はみられない。又増加値は最高が5.75mg (No. 42, 鈴木) であった。

ii) 前立腺癌

第8表及び第3, 4図に示す如く、50才代は1例であるが増加度著しく、増加値は12.36 mgであった。60才代

の症例については、増加度が前立腺肥大症及びその他の疾患のものに比較すると不規則であり、増加値は前立腺肥大症より高値を示すものと、逆に著しく低値を示すものがみられる。極度に反応の低下を示した No. 9, No. 18の2例は抗男性ホルモン療法による臨床的效果不良で、No. 9の症例は約半年後に死亡した。70才代に於ても増加度は前立腺肥大症に比して不規則で且つ増加度が非常に大なるもの (No. 28, No. 31) がみられた。

次に好酸球減少率についてみると、この検査を施行した症例に於ては、ACTH-Z 25i.u. 或は40i.u. 投与後に全て50%以上の減少率を示した。特に ACTH-Z 投与後に17-KS に対する反応が不良であった No. 9, No. 18の2例に於ても、それぞれ81%, 65%の減少率を示した。

猶尿中性腺刺激ホルモン (FSH) 測定 (当教室小野田博士による生物学的測定法¹²⁹⁾) の結果 (第7, 8表) は前立腺肥大症及び前立腺癌に特有な傾向は見出し得ず、FSH の高低と17-KS 及び副腎皮質反応との間にも相関関係は認められなかった。

以上より前立腺肥大症では50才代はACTH に対する副腎皮質反応が良好であるが、60才代、70才代は明らかに低下の傾向を認めた。前立腺癌の場合には前立腺肥大症にみられたような傾向を示すことなく、各年代を通

第 9 表 前立腺腫瘍以外の疾患に於ける A C T H—Z 試験

番号	症 例	年 令	病 名	17—K S mg/24hrs			17—K S 最 大 増 加 値 mg	好酸球 減少率 %	F S H m.u.u.	性欲	勃起	性 交	射 精
				前	ACTH -Z 25i.u.	ACTH -Z 40i.u.							
1	堤	46	陰 茎 癌	8.55	9.6	11.56	3.01	78	12<<24	±	±	?	?
2	星 野	59	膀胱腫瘍	5.6	6.75	9.34	3.74	51		+	+	1×/M	+
3	渡 辺	67	前立腺症	4.66	9.09	10.72	6.06	75		±	±	?	?

第10表 前立腺摘除術前後の17—K S 値

番号	症 例	年 令	術 前		術 後	
			17—K S mg/24hrs	日 数	17—K S mg/24hrs	
1	鈴 木	52	12.4	14	11.9	
4	三 野	57	5.1	15	6.48	
5	金 井	57	19.1	22	11.5	
7	角 田	58	10.6	20	11.6	
9	米 山	61	7.9	6	3.9	
11	市 川	63	6.1	14	6.55	
13	望 月	65	6.0	30	6.2	
16	伊 藤	66	6.5	13	6.31	
17	小 林	66	7.3	90	8.2	
20	野 村	67	4.5	16	5.9	
25	前 田	69	4.1	20	5.0	
27	玉 井	69	6.07	12	5.24	
30	川 上	71	2.8	48	3.62	
32	深 沢	72	4.6	10	2.4	
33	岡 崎	72	5.5	20	4.6	
38	三 上	75	4.87	25	5.27	
41	勝 島	78	4.8	10	4.4	
43	佐 野	85	4.3	51	6.04	

じて副腎皮質反応の著しいものが注目される一方、非常に反応の不良なものが認められることが特徴であると考えられる。

好酸球減少率、FSH に関しては前立腺肥大症及び前立腺癌に特有な差異を認め得なかった。

5. 前立腺摘除術前後の 17-KS 値

前立腺肥大症18例について前立腺摘除術前後の17-KS 値を比較すると第10表の如くて、術後測定日は第6日より第90日の間であり、その中 No. 9 及び No. 32の症例では術後6日及び10日目の 17-KS 値が術前値に比して明らかに減少を示した以外は術前値と略と同値となっている。術直後の 17-KS の消長は強度の血尿をみる場合が多く測定困難なため観察出来なかったが、要するに術後約10日以後の 17-KS 値は大体術前値に戻る 경우가

かがわれる。

6. 前立腺癌に対する除睾術或は女性ホルモン療法による副腎皮質機能の変化

前立腺癌の治療前後の副腎皮質機能について検索した症例は第11表及び第5図の如くである。即ち

i) No. 6, 矢部, 59才。治療前の 17-KS 値は 3.2 mg, ACTH-Z 25i.u. 投与後及び40i.u. 投与後の 17-KS 値は夫々7.91mg及び15.56 mgであり非常に良好な反応を示していた。2回目の ACTH-Z 試験は左側除睾術後14日目、その間に Hexron 25mgを連続11日間計 275mgの投与を行つた。その後も Hexron 25mg投与を継続し、更に右側除睾術後14日目に第3回目の ACTH-Z 試験を行つた (Hexron 総計 675mg)。第2回目及び第3回目の試験の結果は明らかに治療前と相違し、副腎皮質機能は 17-KS に対する反応面に於て著明な低下を示した。一方 17-OHCS の反応面に於ては 17-KS の如き反応低下は著明ならず、ACTH-Z 投与前の値は第1回目に比し第2回目、第3回目の試験と漸次軽度の低下をみ、同時に ACTH-Z 投与に対する反応性もやや低下の傾向を認めたが、反応は猶比較的良好に保たれていた。好酸球減少率については全く変化をみなかった。治療効果は良好であつた。

ii) No. 13, 池田, 62才。治療前の ACTH-Z 試験は良好な副腎皮質反応を示した。去勢術後5日目に第2回目の ACTH-Z 試験を行つた所、17-KS の反応は術前に比して僅かに上昇をみた。17-OHCS は ACTH-Z 投与前値が術前より低下し、ACTH-Z 40i.u. 投与時の値が術前に比し低下を認めたが、増加率は却つて上昇していた。その後 Hexron 5mgを毎日投与し、2週間後に第3回目の ACTH-Z 試験を行つた。副腎皮質機能は著明な低下を来さず、前回に比して 17-KS 及び 17-OHCS の反応は僅かに低下を認めたのみで、治療前の反応と比較すると殆んど不変であつた。治療効果は臨床的にやや改善をみた。

iii) No. 14, 佐藤, 63才。治療前の ACTH-Z 試験

では副腎皮質反応は良好であつた。去勢術施行後7日目より Hexron 1日5mgを21日間計105mg投与した時第2回目の ACTH-Z 試験を行つた。その結果は治療前に比して 17-KS に対する反応は減退をみたが、17-OHCS の反応は増加率の減少を示さず、良好な反応を保っていた。臨床的に改善が認められた。

iv) No. 15, 松浦, 63才, 治療前に試験された副腎皮質反応は非常に良好であつた。第2回目の ACTH-Z 試験は、去勢術と同時に Hexron 1日25mgを20日間、その後1日12.5mgづつ12日間投与した後に施行した。ACTH-Z 投与前の 17-KS 値は明らかに治療前の値より減少してをり、増加値も8.25mgから 5.3mgに減少したが、増加率の減少は認められない。即ち反応が極度に低下したのではなく、猶相当な反応力を有していることが推測される。17-OHCS は治療後 ACTH-Z 投与前値の低下を認め、その反応もやや減退の傾向にはあるが、増加率は却つて上昇しており、猶非常に良好な反応を示していた。好酸球減少率についてもやはり治療前後の変化は認められなかつた。

v) No. 18, 高橋, 65才。治療前の副腎皮質機能検査に於ては、17-KS の増加度は非常に不良で殆んど反応を示さぬようにみえる。17-OHCS の反応は比較的良好に保たれている。治療として去勢術並びに Hexron 25mgを毎日10日間、後毎日12.5mgづつ18日間投与を行つてから第2回目の ACTH-Z 試験を施行した。副腎皮質反応は 17-KS の面に於ては治療前と同様に不良であつたが、17-OHCS は治療前の反応型よりやや良好な型を呈した。その後治療として更にコーチゾン毎日 100mg 5日間、プレドニソロン10mgを毎日、5日間投与した。そして第3回目の ACTH-Z 試験を行つた。17-KS に対する反応は前2回に比してやや上昇の傾向を示したが、良好な反応とはいえない。この症例は臨床的治療効果不良であつた。

vi) No. 21, 相沢, 67才, この症例は治療前の ACTH-Z 試験に於て、17-KS, 17-OHCS 及び好酸球減少率等に良好な反応を認め、副腎皮質機能は正常に保たれていた。治療は去勢術と同時に Hexron 25mgを毎日投与した。2週間後に ACTH-Z 試験を施行した結果は、17-KS 及び 17-OHCS の反応面に著明な低下はみられなかつた。治療効果は臨床的に腰痛の軽減等を認めた。

vii) No. 25, 山下, 68才, 入院時の ACTH-Z 試験は 17-KS ではあまり良好な反応を示さなかつた。17-OHCS の反応は良好であつた。これに対して去勢術及

第4図. ACTH-Z 投与後の 17-KS 最大増加量 (mg/24hrs)

び女性ホルモン療法として、estrogen で発情ホルモン作用のないとされる 16-Ketoestradiol, 3-Methylether 30mgを毎日11日間、次いで Hexron 25mgを毎日10日間投与した後に第2回目の ACTH-Z 試験を行つた。17-KS の試験前値は治療後著明に低下を示し、反応は治療後やはり不良であつた。17-OHCS の反応に於ては治療後に軽度の増加率減少を認めたが、猶良好な反応を保っていた。臨床的治療効果はあまり認められなかつた。

viii) No. 33, 田口, 73才。治療前の副腎皮質機能は ACTH-Z 試験では略々正常と考えられる。治療として去勢術を施行し、20日後に第2回目の ACTH-Z 試験を行つたが、それに先だつて8日前より Hexron 5mgを毎日投与した。その結果は 17-KS の試験前値に極めて軽度の低下を認めたのみで、17-KS 及び 17-OHCS の反応に於ては著変を示さなかつた。臨床的には軽度の改善をみた。

ix) No. 35, 鈴木, 74才。最初の ACTH-Z 試験では比較的良好的な副腎皮質反応を示していた。これに対し 16-Ketoestradiol, 3-Methylether 40mgを連日18日間投与後に第2回目の ACTH-Z 試験を行つた。17-KS に対する反応は顕著な減退を認めたが、17-OHCS に於ては試験前値が治療後に減少をみたのみで、増加度は低下をみず、上昇を示した。その後更に治療として前記ホルモン剤を毎日40mg17日間継続投与を行い、併せてその間に去勢術を施行し、術後10日目に第3回目の ACTH-Z 試験を行つた。17-KS の試験前値は低下を示し、反応もやはり著明に減退していた。17-OHCS に対する反応は、増加率に於て前回より減少を認めたが、著しい低下を示さず、猶良好に保たれていた。治療効果は比較的良好的で、臨床的改善をみた。

x) No. 36, 見沢, 75才。治療前の副腎皮質機能は17-

第11表 前立腺癌治療によ

番 号	症 例	年 令	試回 驗数	17—K S 17—O H C S mg/24hrs			17—K S 最 大 増加値 mg	17—K S 最大増加 百 分 率
				mg/24hrs				
				前	A C T H—Z 25i.u.	A C T H—Z 40i.u.		
6	矢 部	59	1	3.2 2.99	7.91 6.5	15.56 16.52	12.36 13.53	386 452
			2	2.69 2.8	4.52 5.44	6.6 10.56	3.91 7.76	145 277
			3	2.97 1.96	4.58 4.9	6.53 9.03	3.56 7.07	119 360
13	池 田	62	1	6.05 3.22	8.54 10.04	10.0 20.1	3.95 16.88	65 524
			2	6.4 1.8	8.5 9.0	12.5 14.2	6.1 12.4	95 688
			3	5.64 2.24	6.87 8.3	9.25 15.33	3.61 13.09	64 584
14	佐 藤	63	1	6.22 3.05	8.6 6.4	12.5 14.8	6.28 11.75	101 385
			2	5.44 2.07	7.42 5.51	8.13 11.62	2.69 9.55	49 461
15	松 浦	63	1	9.24 4.13	13.45 11.0	17.59 21.55	8.25 17.42	89 421
			2	4.5 2.26	6.06 8.8	9.8 16.2	5.3 13.94	117 616
18	高 橋	65	1	3.8 3.02	5.37 6.82	4.84 9.5	1.57 6.48	41 214
			2	5.03 2.05	5.4 6.4	6.26 10.5	1.23 8.45	24 412
			3	3.9	6.61	8.36	4.46	114
21	相 沢	67	1	6.3 2.1	7.9 9.52	13.88 21.65	7.58 19.55	120 930
			2	4.04 2.34	5.81 9.18	11.46 18.9	7.42 16.56	183 707
25	山 下	68	1	5.61 2.66	6.11 9.01	8.4 12.96	2.79 10.3	49 387
			2	2.15 2.77	3.5 5.44	4.23 11.3	2.08 8.53	96 307
32	田 口	73	1	5.88 3.1	7.77 10.02	9.5 18.24	3.62 15.14	61 488
			2	4.3 2.96	6.5 9.8	9.0 14.9	4.7 11.94	109 403
34	鈴 木	74	1	4.88 3.12	7.96 8.21	10.31 13.73	5.43 10.61	111 340
			2	4.66 1.55	4.12 5.5	6.33 12.38	1.67 10.83	35 698
			3	2.9 2.5	3.16 5.25	4.29 10.91	1.39 8.41	47 336
35	見 沢	75	1	5.09	6.6	8.08	2.99	58
			2	3.04	3.97	5.3	2.26	74

〔註〕 H = Hexron E =
 Co = Cortisone P =

る副腎皮質機能の変化

好減	酸少%	球率	性欲	勃起	性交	射精	治療
96			+	±	1回/月 (不完全)	少量	前
96			—	—			右側除臍術(14日前) H. 25mg/日. 11日
100			—	—			去勢術(14日前) H. 25mg/日. 16日
80			+	+	1回/2月	+	前
73			+	+	?	?	去勢術(5日前)
95			±	—	?	?	H. 5mg/日. 14日
60			+	+	1回/月	+	前
55			—	—			去勢術(30日前) H. 5mg/日. 21日
65			+	+	1回/2~3週	+	前
85			±	+	?	?	去勢術(30日前) H. 25mg/日. 20日, H. 12.5mg/日. 12日
65			—	—	—	—	前
70			—	—			去勢術(26日前) H. 25mg/日. 10日, H. 12.5mg/日. 18日
			—	—			Co. 500mg P. 50mg
60			+	+	1~2回/月	少量	前
55			±	±	?	?	H. 25mg/日. 16日 去勢術(14日前)
53			—	—	—	—	前
83			—	—			去勢術(30日前) E. 30mg/日. 11日, H. 25mg/日. 10日
90			+	+	1回/2月	少量	前
74			±	±	?	?	去勢術(20日前) H. 5mg/日. 8日
75			—	—	—	—	前
85			—	—			E. 40mg/日. 18日
77			—	—			E. 40mg/日. 35日 去勢術(10日前)
80			—	—	—	—	前
71			—	—			H. 25mg/日. 40日

16-Ketoestradiol, 3-Methylether
Predonisorone

第5図 前立腺癌治療による副腎皮質機能の変化

〔註〕 H=Hexron Co=cortisone P=Predonisorone
E=16-Ketoestradiol, 3-Methylether C=去勢術

第12表 去勢術後の17-K S 値の変動

症 例 (前立 腺癌)	年 令	17-K S 値 mg/24hrs											
		術 前	術 後 日 数										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
熊田	68	8.1	3.4	4.1				11.6		9.1			7.6
木村	76	4.2		2.8				3.1	10.0	11.3			7.9

KS の面では機能不全の状態を示した。治療として He-xron 25mgを毎日40日間投与を行つた後、ACTH-Z 試験を施行した。17-KS の反応は僅かながら存在するが非常に低下しており、試験前値も治療前のものより減少していた。この症例は予後不良で約1年後に死亡している。

以上より去勢術、女性ホルモン療法等によつて治療を行つた場合、17-KS 値の低下と同時に、副腎皮質刺激後の 17-KS 及び 17-OHCS の反応状態からみて、明らかに副腎皮質の抑制を来している。しかし女性ホルモン療法を行つた後の 17-KS と 17-OHCS の反応面に於いては、前者の低下が著しく、後者は軽度であつたことが相違している。即ち 17-KS 値の最大増加百分率の分布は、治療前の41%～386%から治療後の24%～183%に低下しているが、17-OHCS の最大増加百分率の分布は、

治療前の 214%～930%から治療後の 307%～707%の如く、治療前後の変動は著明ではなかつた。たゞ No. 13の症例にみられる如く、去勢術のみでは 17-KS 値及び副腎皮質機能の抑制を来さぬ場合もあることがわかる。猶去勢術を行つた場合には術後の 17-KS 値は減少するが、1～2週間以内に術前値或はそれ以上に増加することはこの症例のみではなく、第12表に示す如き症例を著者は経験している。

7. 副腎皮質機能と性機能との関係

第7、8及び9表に示す如く、副腎皮質機能検査を施行した患者についての性機能を、性欲、勃起、性交、射精等の面より調査してみた。

先づ各症例の治療前に於ける観察の結果についてみると、全例36例中（前立腺肥大症16例、前立腺癌17例、その他の疾患3例で、年令は46才より80才迄）、性欲のあ

るもの23例で、その副腎皮質機能は ACTH-Z 投与前値が 9.0mg 以下の場合には、ACTH-Z 40i.u. 投与により 17-KS 値が全例 9 mg 以上に上昇している。性欲のあるもので ACTH-Z 40i.u. 投与後に 17-KS 値が 9 mg 以上にならなかった症例は 1 例もなかった。たゞ安達、鈴木、鈴木の症例の如く ACTH-Z 40i.u. 投与後に、17-KS 値は 9 mg 以上に増加したが全く性欲等のないものもある。試験前値が 9 mg 以上であつた松浦の症例では、副腎皮質機能は非常に良好であつた。

ACTH-Z 試験による 17-KS 値の増加量と性欲の関係について観察してみると、3 mg 以上の増加を示さなかった大関、神山、高橋、山下、安達、見沢等の症例では全く性欲がなく、従つて当然性活動も欠如していた。しかし鈴木、鈴木等の症例の如く、5.43mg の増加を示したが性欲等の性機能は全くない場合もある。猶性欲を有するもの23例の中でも勃起を全くみないものが 1 例あり、逆に性欲は全くないが不完全ながら勃起をみる場合もある。

17-OHCS に関しては性機能との間に特別な関係を見出し得なかつた。即ち性機能不全のものに於ても ACTH に対する反応は比較的良好であつた。

更に前立腺癌患者の抗男性ホルモン療法による副腎皮質機能の変化と性機能の変化との関係について観察してみると(第11表)、性機能が保たれていた症例に於て治療により性欲の減退或は消失を来した場合には、ACTH-Z 試験により 17-KS の増加度が治療前に比して低下を示し、17-KS の増加値の減少或は最高排泄値が 9 mg 以下を示すようになる。

17-OHCS については性機能との間に 17-KS にみられた如き傾向が ACTH-Z 試験からは得られなかつた。

さて著者は青壮年に於ける性機能と副腎皮質機能との関連性についても探究を進めてみた。

先づ正常な性機能を有する男子の副腎皮質機能について ACTH “gel” を使用した場合の結果は第13表の如くて、17-KS 値は ACTH “gel” 20mg 投与により全例常に前値より増加を示し、減少をみるようなことはなかつた。40mg 投与では著明な増加を認め、増加値は 9.3 mg 以上であつた。ACTH-Z 使用例では第14表に示す如くて、25i.u. 投与時に全例 17-KS 値は前値以上に増加し、40i.u. 投与により更に急激な増加を認めた。

陰萎を主訴とせる症例に於ける ACTH “gel” 及び ACTH-Z 試験の結果は第15表及び第16表の如くてある。即ち性欲がない症例では ACTH “gel” 20mg 第 2 回目投与後に於ても 17-KS 値は投与前値より著明な上

昇を示さず、むしろ不変或は低下をみるものが多い。ADTH-Z 使用の場合でも 25i.u. 投与後の 17-KS 値の変動が少なかつた。No. 2 及び No. 6 の症例に於いては ACTH “gel” 40mg 投与後の 17-KS 値は前値に比し著明な増加を認めており、性欲のないものに於ても ACTH の強力な刺激に対しては副腎皮質の反応(17-KS の)が保持されていることが想像される。No. 9 の症例は性欲を全く欠くが反応は正常であつた。その他性欲の弱い症例 (No. 4, No. 14, No. 15) は 17-KS 増加度が低い傾向を示した。No. 11 の症例は脊髄膀胱(慢性脊髄炎による)の患者で入院時は性欲・勃起なく性交不能であつた。コーチゾン療法により自然排尿可能となり、残尿が減少するにつれて先づ勃起をみるようになった。その時期に ACTH-Z 試験を行つたところ、治療前全く不良であつた副腎皮質の 17-KS の反応がやゝ改善の徴候を示し、治療後約 2 カ月後には性欲も出て来たので、更に ACTH-Z 試験を施行したところ、前回に比し一層良好な反応を示した。即ち 17-KS 値は 40i.u. 投与後 9.87mg となり、増加値も治療前に比して明らかに上昇した。

以上より性機能特に性欲は副腎皮質機能と密接な関係を有していることが観察された。

V. 総括並びに考按

1. 正常人男子に於ける 17-KS 値について

1931年 Butenandt が初めて男子の尿中より結晶ステロイドを分離し、1934年このものが androsterone として分離された¹⁰⁷⁾。これが現在 17-KS として知られている物質の中の最初のものである。17-KS の化学的測定は 1892 年に既に von Bittó によつて発見されていた m-dinitrobenzene とアルカリで処理すると、ステロイドケトンには赤紫色の反応を呈するという基本反応を Zimmermann (1935)¹⁹⁰⁾ が 17-KS の分析に応用して以来普及され、急速に臨床面に応用されて来た。

その正常値については幾多の研究者によつて報告がなされている。即ち Callow, Callow & Emens (1938)²³⁾, Holtorff & Koch (1940)⁷⁴⁾, Hamburger (1948)⁶²⁾, Mason & Engstrom (1950)¹⁰⁷⁾ 等、また本邦では三宅等 (1950)¹¹⁶⁾, 増田 (1951)¹¹⁰⁾, 山内 (1951)¹⁸⁹⁾, 中瀬 (1952)¹²³⁾, 関 (1953)¹⁶¹⁾, 大野 (1953)¹³⁰⁾, 木本 (1955)⁹²⁾, ト部 (1955)¹⁸¹⁾, 田村 (1959)¹⁷³⁾ 等である。これらの報告よりみると、20~40 才代のいわゆる青壮年期に於ける 1 日の排泄値は外国に於ては大体平均値 14mg~18mg であり、本邦に於ける平均値は一般に 9mg~14mg という値が示されている。故に本邦の値は欧米のものより全般に低値であ

る。しかしこれは人種による差異、測定法の相違、測定数或は対象の違いなどの因子によって生じた結果であることは間違いない。50才代以上の男子正常人値についても内外の多くの報告をみるが、平均値はやはり区々である。けれども大体 9 mg 以下を示すのが普通で、平均値が 9 mg 台というのは高値の部に属するようである。高令になるに従って 17-KS 値は減少して行く傾向にあることが、多数の研究者の報告から明白である⁴⁷⁾¹⁰⁷⁾¹⁶¹⁾¹⁷³⁾¹⁸⁰⁾。依つて老人の 17-KS 値は 9 mg 以下と見做して差支えないであろう。なお青壮年代に於ける値が常に 9 mg 以下を示すものは正常値とはいへなく、これは類宦官症及び去勢者についての著者の観察(第 3 表)にみられる如く、彼等の 17-KS 値が全例 9 mg 以下であつたことから裏付けられる。

17-OHCS 値に関しては Silber 等(1954)¹⁶⁴⁾、佐々木(1954)¹⁵¹⁾、Mac Farlane 等(1956)¹⁰⁹⁾等によつて示された如く 5 mg ~ 6 mg 前後が正常値であり、男子と女子の差異或は青壮年と老人の差異は著明ではない。また去勢者に於ても同様な値を示すことが Hamilton 等(1959)⁶³⁾により報告されている。著者の実験成績も以上の如き結果を示した。

これらを基準とし考察をすゝめることにする。

2. 前立腺肥大症及び前立腺癌の治療前の 17-KS 及び 17-OHCS 値について

前立腺肥大症と前立腺癌との間に 17-KS 値の差異があるか否かについて検討すること、又両者と正常人値との間の比較を行うことは前立腺が内分泌に関係深い臓器であることから当然行われるべきことであり、価値のあることと思われる。しかしこの点について Satterthwaite 等(1941)¹⁵²⁾、Scott 等(1942)¹⁵⁷⁾、Frame 等(1944)⁴⁷⁾、Valk 等(1955)¹⁸⁴⁾、増田(1951)¹¹⁰⁾、児玉(1957)⁹⁵⁾、ト部(1958)¹⁸²⁾、田村(1959)¹⁷³⁾等の報告では、両者と正常人の同年代の値及び両疾患の間に於いて特に著明な差異を認めていない。たゞ Brendler 等(1948)¹⁴⁾は前立腺肥大症、前立腺癌及び正常人の 3 群について観察し、肥大症群が他の 2 群より高値を示し、次は癌群で、正常人群は最低であつたと報告している。

前立腺疾患の尿中 androgenic substance に関する報告は 1933 年 Bühler の “free male hormone” が前立腺肥大症の患者の尿中に同年代群の者より多いというものがあり¹⁷⁾、これに対して Rusch 等(1937)¹⁴⁹⁾は前立腺肥大症患者の尿中 androgen が減少しているのをみており、Moore 等(1940)¹¹⁸⁾は前立腺疾患々者

の尿中 androgen は健康若年者に比して減少しており、更に同年代の正常人に比較すると僅かに減少していることを確認している。更に Dingemanse 等(1940)³⁷⁾、Hellström 等(1957)⁷¹⁾もこれを認めている。一方正常人と比較して前立腺肥大症に於ては androgen 量に差異のないことが Miller 等(1942, 1943)¹¹³⁾¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾により発表されている。

著者の測定成績からは前立腺肥大症及び前立腺癌の両者の間及び両者と正常人の同年代群との間に特異な差は明らかではなかつたが、前立腺癌の 60 才代及び 70 才代は前立腺肥大症、正常人の同年代群に比し僅かに高値を示す傾向がみられた。

いづれにしても尿中 androgenic substance 乃至 17-KS 測定上から前立腺肥大症及び前立腺癌の両者の間に差異を明確に求めることは出来ない。特に尿中 17-KS 排泄量は、a) 毎日の生理的変動、b) 患者の年令、c) 副腎の状態、d) 性腺の状態、e) 外部からの原因、f) 下垂体の状態、g) 全身の障碍等の様々の因子によつて影響をうけるのであつて¹⁸⁴⁾、単に前立腺疾患そのものの状態を反映しているのではないことは当然であるから、両者の相違を単に 17-KS 値のみから引出すことは無理なのである。

17-OHCS 値は前立腺肥大症、前立腺癌及び正常人群の 3 群の間に全く差異を認めなかつたことは、性ホルモンが前立腺と密接な関係を有しているのに対し、生命保持の上に直接関係の深いコルチコイドである 17-OHCS は前立腺とは直接の関係を持たず、独自の立場をとつていることを物語っている。

3. 副腎皮質機能検査法に於ける ACTH 試験について

副腎皮質機能検査法として多数の方法が知られているが、著者は ACTH 試験を用いた。この検査法は主としてホルモンの変動をもつて判定するものであり、17-KS 値のみからは殆んど前立腺肥大症或は前立腺癌に於ける特異な結果を求めることが困難であるのは前述の如くである故、内分泌学的な変化を知るために性ホルモン分泌の上に重大な役割を果している副腎皮質機能を追究することが有意義であるのは論をまたぬ。

この副腎皮質ステロイド代謝の様相を検査する方法は Thorn 等により案出された。即ち 1948 年 Thorn 等¹⁷⁵⁾は ACTH 25mg を筋注して循環好酸球数を算定する方法から、ACTH 10mg を 6 時間間隔で 2 日間筋注する 48 時間法に発展し¹⁷⁶⁾、この際、尿中 17-KS も測定してそ

の増加により判定をした。又尿中コルチコイドの測定が1946年 Heard 等⁶⁹⁾によつて行われるようになり、その後急速に測定法の進歩をみた。1949年 Sayers 等¹⁵³⁾が初めて ACTH を静脈内に投与することを行つてから、1951年には Renold 等¹⁴³⁾による ACTH 25mgを5%ブドウ糖或は生理的食塩水 500ccと共に8時間点滴静注し、好酸球減少率、17-KS 値測定に加えて 17-OHCS 値の測定も行う方法が用いられるようになった。この検査は時に2日間に亘つて行われた。1953年 Thorn 等¹⁷⁷⁾は ACTH 25mgを 500ccの生理的食塩水に溶解し、8時間以上に亘つて点滴静注を3日間連続し、その3日間の尿中 17-OHCS を測定する標準法を発表した。1952年に ACTH を gelatin 中に溶解した製剤が紹介され⁵²⁾、ACTH の使用量が比較的少量でしかも持続的に長時間副腎皮質を刺激することが可能となり、その製剤である ACTH “gel” を用いて機能検査が行われるようになって来た。即ち Thorn 等(1953)¹⁷⁷⁾は ACTH “gel” 40~80mgを2日間筋注し、好酸球減少率及び 17-OHCS、17-KS の測定を行う方法、また Forsham 等 (1954)¹³¹⁾は ACTH “gel” 80mg 1回筋注後8時間迄の尿中 17-OHCS の測定を行う検査法を発表し、更に Jenkins 等 (1955)⁸⁹⁾も ACTH “gel” 40mgを12時間毎に2回筋注後 17-OHCS、17-KS を測定する方法を発表した。

古くから亜鉛塩が蛋白ホルモンの作用を強め或はひきのぼすことが出来 (Maxwell, 1934¹¹²⁾; Scott 等, 1935¹⁵⁵⁾; Rabinowitch 等, 1936¹⁴²⁾)、亜鉛が数種の蛋白分解酵素を抑制する (Bang, 1946⁵⁾; Adams 等, 1951¹²⁾; Green 等, 1952⁷⁷⁾)ということが知られており、副腎皮質刺激ホルモンの作用に於ける亜鉛塩の影響について観察がなされた。即ち ACTH を磷酸亜鉛及び水酸化亜鉛に結合させた水溶液について Homan 等 (1954)⁷⁵⁾の研究を始めとし、ACTH-Zinc phosphate について Greene 等(1954)⁵⁸⁾、den Ouden 等(1954)³⁵⁾、Ferriman 等 (1954)⁴²⁾等が副腎皮質に対して持続的で強力な刺激効果があることを報告した。また Geller 等 (1957)⁵²⁾は ACTH “gel” と Zn-ACTH の作用の比較実験を行い、夫々投与後の血漿中 17-OHCS 値の最高値は略々等しいが、作用時間は Zn-ACTH がはるかに長く、ACTH “gel” では8時間後には対照値にもどるのに対し、Zn-ACTH では8時間後でも同様上昇値を示しており、ACTH 20~25mgの静脈内投与後に得られた値と同じであつたと報告している。更に最近では1958年 Jenkins⁹⁰⁾が24例に ACTH-Z を投与して、全例に 17-OHCS の

明らかな上昇が起つたことを観察している。

著者はかゝる ACTH 亜鉛塩である ACTH-Z “第一”並びに ACTH “gel” を用いて実験を行つたのである。

次に ACTH 試験の判定基準について諸家の見解を述べてみよう。ACTH 25mg筋注法では好酸球減少率50%以上を正常、ACTH 48時間法では好酸球減少率77%、投与第2日目の 17-KS 排泄増加は男子平均10.1mg、女子平均 7.2mgを正常と見做し、ACTH 点滴静注法では Renold 等によれば、正常人に於ける好酸球減少率85%~100%、尿中総 17-OHCS 第1日目平均14mg、第2日目平均24mgの増加を、17-KS は夫々平均4mg、6mgの増加を認めており、Jenkins 等⁸⁹⁾によると、正常人では好酸球減少率は平均94%、17-OHCS 増加値平均15.2mg、17-KS 増加値平均 5.2mgと報告している。ACTH “gel” 筋注法では Jenkins 等⁸⁹⁾は好酸球減少率平均88%、17-OHCS 増加値平均19.6mg、17-KS 増加値平均 6.1mgという結果を正常人に於て得ている。ACTH-Z 試験では前述の Jenkins (1958)⁹⁰⁾が 17-OHCS は、投与日には平均16.1mg、次の日は平均36.6mgの増加をみることを確かめている。青壮年と老人との ACTH 試験による差異については、Friedberg (1954)⁴⁹⁾が臨床実験にて、老人では 17-KS は ACTH 投与によつて増加されぬこともあるが、17-OHCS は著明な増加を認め、老人に於ても 17-OHCS に対する副腎皮質機能は減退を認めないといつている。Mac Farlane 等(1956)¹⁰⁹⁾によつても青壮年と老人との ACTH 試験による副腎皮質機能の差異に関しては、ACTH “gel” 投与の際は 17-KS の増加は両者同様であつたが、17-OHCS は老人に於て特に著しい増加をみている。即ちこの ACTH “gel” の投与形式は、20mg 2日間次いで80mg 2日間投与を行うもので、80mg 2日目の 17-OHCS 増加値は青壮年群平均20mg、老人群平均32mgであり、20mg 2日目の増加値は夫々 8mg、9mgであつた。他方 17-KS 増加値は ACTH 80mg投与 2日目には夫々平均19mg、20mgで、ACTH 20mg投与 2日目では夫々平均 6mg、2mgという結果を報告した。また静注法にては gel 使用の場合と異つて、老人群に 17-OHCS の著明な増加がみられなかつたことを観察している。Engbring 等 (1956)⁴¹⁾は ACTH 静注法と ACTH “gel” 筋注法とを15才より85才迄の諸疾患患者 (男35人、女22人)に行つて比較検討し、筋注法の優位を証明するとともに、若し 17-KS 及び 17-OHCS の試験前値が 2mg以上の場合には、有意の上昇は

第13表 正常な性機能を有する男子のACTH“gel”試験

症 例	年 令	17-K S mg/24hrs				17-K S 最 大 増 加 値 mg	好酸球 減少率 %	性 欲	勃 起	性 交	射 精
		前	ACTH “gel” 20mg	ACTH “gel” 20mg	ACTH “gel” 40mg						
山 〇	24	13.3	17.5	17.8	22.6	9.3	76	+	+	可 能	+
鈴 〇	27	9.9	11.5		25.2	15.3	94	+	+	可 能	+
松 〇	28	12.2	17.4	21.6	26.7	13.5	100	+	+	可 能	+
和 〇	29	12.0	14.1	14.0	25.6	13.6	58	+	+	可 能	+

第14表 正常な性機能を有する男子のACTH-Z試験

症 例	年 令	17-K S mg/24hrs			17-K S 最 大 増 加 値 mg	好酸球 減少率 %	性 欲	勃 起	性 交	射 精
		前	ACTH-Z 25i.u.	ACTH-Z 40i.u.						
稲 〇	23	12.2	14.26	21.9	9.7	96	+	+	可 能	+
大 〇	27	11.64	15.2	19.91	8.27	78	+	+	可 能	+
阿 〇	29	14.9	17.86	23.58	8.68	85	+	+	可 能	+

第15表 性的機能障害を主訴とする患者のACTH“gel”試験

番 号	症 例	年 令	17-K S mg/24hrs				17-K S 最 大 増 加 値 mg	好酸球 減少率 %	性 欲	勃 起	性 交	射 精	備 考
			前	ACTH “gel” 20mg	ACTH “gel” 20mg	ACTH “gel” 40mg							
1	中 山	23	16.4	13.5	11.65			24	—	不充分	?	+	未婚
2	鈴木(春)	25	13.4	12.91	11.56	23.2	9.8	70	—	—	—	—	未婚
3	松 永	26	8.9	7.0	8.2	11.0	2.1	64	—	不充分	?	?	未婚
4	大 竹	30	16.1	12.5	19.2	17.6	3.1	51	±	不充分	?	+	未婚
5	鈴木(福)	30	13.2	13.3	14.4			37	—	不充分	—	?	
6	伊 藤	32	19.6	17.1	20.8	26.1	6.5	48	—	不充分	—	?	
7	清 水	38	13.2	13.0	22.4			73	+	不充分	±	?	
8	竹 内	38	7.4	7.4	5.9			27	—	不充分	—	+	

第16表 性的機能障害を訴える患者のACTH-Z試験

番 号	症 例	年 令	17-K S mg/24hrs			17-K S 最 大 増 加 値 mg	好酸球 減少率 %	性 欲	勃 起	性 交	射 精	備 考	
			前	ACTH -Z 25i.u.	ACTH -Z 40i.u.								
9	丸谷	20	11.6	17.0	21.6	10.0	92	—	不充分	?	+	未 婚	
10	松林	26	6.8	9.6	9.9	3.1	77	+	不充分	?	+	未 婚	
11	田村	28	6.9	7.2	5.3	0.3	90	—	—	—	—	脊髓膀胱(慢性脊髄炎)	
12	森田	28	4.8	8.6	12.6	7.8	65	±	不充分			脳腫瘍術後	
13	酒井	30	6.0	8.2	10.55	4.55	60	±	+	1回/週	+	クライネフェルター氏症候群	
14	外川	33	9.2	9.2	13.2	4.0		±	+	1回/週	?	巨 人 症	
15	佐藤	35	7.4	10.8	10.2	3.4	93	±	±	—	—		
16	橋本	44	3.8	3.1	5.2	1.4		—	—	—	—	痛 風	

100%或はそれ以上であり、若し前値が2 mg以下の場合には有意の上昇は200%或はそれ以上であると判定した。そして17-KSよりも17-OHCSの方が副腎皮質活動のより敏感な指標であるといっている。またHibbitt等(1958)⁷²⁾によれば、17人の正常男子に対しACTH点滴静注法(2日間)を施行し、17-OHCS値は平均5.3 mgより22.15 mgに、即ち16.85 mgの増加を、17-KS値は平均18.64 mgから22.99 mgに、即ち4.35 mgの増加を示したことを観察している。

以上より著者が行つたACTH試験による副腎皮質機能の正常或は低下の判定基準について考えてみよう。

ACTH “gel”試験はACTH “gel” 20mg, 20mg, 40mgの3日間筋注法という方法を採用しており、正常青年男子の実験結果(第13表)では20mg投与2日目の17-KS平均増加は5.3mg、分布2.0~9.4mgで、40mg投与後の平均増加は12.67 mg、分布9.3~15.3mgであつた。従つて正常機能の判定にはACTH “gel” 20mg投与2日目の17-KS増加値は2 mg以上、40mg投与後の増加値は9 mg以上とするのが妥当であろう。

ACTH-Z試験の判定法については、ACTH-Z第1日目25i.u.、第2日目40i.u.筋注法により、先づ正常青年男子の試験結果は(第14表)、25i.u.投与後の17-KS平均増加2.85mg、40i.u.投与後の平均増加8.88mgで、分布は夫々2.06~3.54mg及び8.27~9.7mgを示している。従つてACTH-Z 25i.u.投与後の17-KS増加値は2 mg以上、40i.u.投与後の増加値は8 mg以上を正常と見做してよいであろう。また老人の場合について観察すると(第9表)、ACTH-Z 25i.u.投与後の17-KS平均増加は2.2mg、40i.u.投与後の平均増加は4.27mgで、夫々の分布は1.05~4.41mg及び3.01~6.06mgであつた。それ故試験前値が老人群の17-KS値である9 mg以下の場合には、ACTH-Z 25i.u.投与後の17-KS増加値は1 mg以上、40i.u.投与後の増加値は3 mg以上で且つ40i.u.投与後の17-KS値(24時間値)は、9 mg以上を示したものは略々正常な副腎皮質機能を有するものと考え。

4. 前立腺肥大症及び前立腺癌の治療前の副腎皮質機能について

前項に述べたような副腎皮質機能検査の判定基準に従つて前立腺肥大症及び前立腺癌の副腎皮質機能を比較検討した結果では、前立腺肥大症のそれは同年代のものと略々同様で、特別な所見は見られないが、前立腺癌に於ては趣を異にし、機能の非常に旺盛なものと、逆に低下の著しいもの等区々で明らかに相違が認められた。かく

の如く前立腺癌に副腎皮質機能の旺盛なものがみられることは、癌の発生或は発育の上に何等かの意義を有しているかも知れない。一方機能低下のみられた前立腺癌の症例の中に治療効果不良なものがあつたことは、癌細胞がホルモン依存性を失つてしまつた時期か、或は全身的な影響による衰弱等の出現した時期にたまたま機能検査が行われた結果と解釈することが出来よう。かかる症例も必ずやもつと早い時期に於ては副腎皮質機能が旺盛であつたのではなからうかと推察される。前述の如く17-KS排泄値による前立腺肥大症と前立腺癌とを比較した場合、両者の間に判然とした差異が認められなかつたことを考えると、副腎皮質機能(17-KSに対する反応面)より観察した結果は、前立腺肥大症では比較的一定した反応状態を呈したのに反し、前立腺癌では反応の顕著なもの或は不良なものと動揺が目立ち、且つ反応の旺盛なものが比較的多くみられたことは注目に値する。なお治療前の17-KS値が低いものでもACTHには対する反応の著しいものがある故に、抗男性ホルモン療法の意義は特に深いと考えられ、その治療効果判定にはACTH試験によるのが最も適切であると思う。

5. 前立腺摘除術前後の17-KS値について

手術直後の17-KS値の変動の問題は当然一般の外科的侵襲が17-KS値に及ぼす影響と同様であろう。しかしこの時期には血尿が強い場合が多く、17-KS値の変動を追究することは困難であつた。外科的侵襲と17-KS値の関係はForbes等(1947)⁴⁵⁾、渋沢等(1951)¹⁶³⁾等によつて詳細に研究されているところである。普通術後10日乃至2週間て手術の侵襲による影響はなくなり、17-KS値は術前値に復帰することが認められている。前立腺摘除術後も著者の実験結果から同様なことが観察された。本邦に於てもト部¹⁸²⁾、児玉⁹⁵⁾、田村¹⁷³⁾等により、それに関する報告がなされている。即ちト部及び児玉は術後の17-KS値は減少をみるものが多いといふ、田村は著者と同様不変であると報告している。いづれにしても顕著な変動を示さないものと考えて差支えないであろう。

6. 前立腺癌の治療による副腎皮質機能の変化について

前立腺癌に対する去勢術、女性ホルモン療法の効果的な事はこゝに再び述べる迄もないことであり、著者の実験結果からみても、それらの治療により内分泌学的に17-KS値が明らかに減少を示すこと、また臨床的に症状の改義をみること等によつて明白である。しからば治療

による影響を性ホルモン分泌の上に重要な役割を演じている副腎皮質の機能の上から検討することは、非常に有意義であると同時に、それらの治療の作用機序の解明にも大いに役立つことと思われる。

i) 去勢と副腎皮質機能

去勢術後減少した 17-KS 値の持続は永久的なものではないことは既に述べた通りである²⁹⁾⁴⁷⁾⁸¹⁾¹⁵⁷⁾。実際 Scott 等 (1942)¹⁵⁷⁾の観察によると去勢術前の 17-KS 値を遙かに越すようになる場合が多く、Harrison 等 (1955)⁶⁴⁾⁶⁵⁾の研究では大部分が去勢術により 17-KS 値の変化をみなかったことを確めている。Scott 等はその理由として、性腺分泌の不足が副腎の活動性増加によつて代償されるためか、また患者の全身状態の改善によつてステロイドの産生及び分泌が旺盛になるという 2 つの因子をあげている。いづれにせよ副腎皮質の機能の状態が問題となつて来ることは間違いない。

去勢後の副腎皮質機能について Harrison 等 (1955)⁶⁵⁾は前立腺癌の患者に去勢術を行つても行わなくても、ACTH を投与した場合には生物学的に活性な男性ホルモン (biologic androgen) の排泄を 100%或はそれ以上増加させるということを示しており、このことは障害をうけていない下垂体前葉—副腎皮質系が前立腺癌の再活動(再発)に対する刺激元として有力なものであることを表示していると結論している。Hinman 等 (1957)⁷³⁾は去勢術、女性ホルモン療法及びコーチゾン療法を行つた前立腺癌の再発例に対して ACTH 療法を行つている。それによると、副腎皮質の反応の非常に旺盛なものがあることを観察しており、それらは ACTH 療法により臨床的改善を示したと報告している。Burt 等 (1957)²⁰⁾²¹⁾は男性ホルモン及びコルチコイド代謝物の両方に対する ACTH の作用は、去勢によつて非常に高められることを観察している。著者も前立腺癌の症例 (No. 13, 池田) に於て、去勢後の ACTH-Z 試験の結果、副腎皮質反応 (17-KS に対する) は去勢前より増強したことをみている。これらの事実を裏付ける如く、去勢によつて副腎過形成 (adrenal hyperplasia) が起るけれども、女性ホルモンによつて機能亢進は抑制されるということも分つている。

以上より去勢術後には副腎皮質機能を亢進させるような結果をまねくということが推測され、こゝに既に述べた再発の問題更に女性ホルモン療法、コーチゾン療法等の必要性が再認識されよう。

ii) 前立腺癌と女性ホルモン療法

女性ホルモンの作用機序に関しては、既に1913年 Hattai⁶⁶⁾が形態学的研究によつて、女性ホルモンを種々の雌動物に投与した時その副腎重量は雄に投与した場合より増加することを観察しており、その後も多くの人々によつて実験的に証明されて来た¹⁶⁹⁾。Selye (1940)¹⁶²⁾は estradiol が副腎皮質を肥大させることをネズミを用いて観察し、それは雄ネズミの方が大であると述べている。Suchowsky (1958)¹⁶⁹⁾は大量の estradiol benzoate 投与を健康な雌ネズミ、卵巣摘除ネズミ及び去勢した雄ネズミに行い、副腎重量の著明な増加を観察している。又 1932年 Moore 等¹¹⁹⁾によつて女性ホルモンは下垂体前葉からの gonadotrophin 分泌を抑制することにより、睪丸に対し萎縮作用のあることが示された。それ以来 Jungck 等 (1947)¹⁴⁰⁾、Gaarenstroom 等 (1948)⁵¹⁾、Rowlands 等 (1950)¹⁴⁸⁾、Greep 等 (1950)⁵⁹⁾、Byrnes 等 (1951)²²⁾、Salhanick 等 (1952)¹⁵⁰⁾、Brown 等 (1952)¹⁶⁾等によつて女性ホルモンが下垂体前葉の gonadotrophin 生成を抑制することが実験的に証明されて来た。しかし女性ホルモン投与量が大量の場合にのみそのような効果がみられ、適量では影響がみられないとするものも多く、これに対して Greep 等や Byrnes 等は生理的な量でも抑制効果がみられるという結論を下している。更に女性ホルモンには副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) に対する刺激作用があり、それが副腎肥大を起す原因であるということが証明されている。即ち Gemzell (1952)⁵³⁾は女性ホルモンを投与された実験動物の血中に ACTH が増加したと報告している。しかしこの関係の重要な点は Selye (1950) が云つてゐる如く、全く非特異性の Stress によつて起り得る程女性ホルモン投与量が多かつたことである¹⁰⁾。また成人では FSH が減少すれば ACTH 分泌が増加するということも認められている⁸⁷⁾。若しも ACTH 分泌が高められるならば、去勢術後に女性ホルモンを投与するのは 17-KS の分泌を増加させることが予想され合理的ではないことになる。これに対して Birke¹⁰⁾等は去勢術後の女性ホルモン療法の効果について研究したが、尿中 17-KS 値及び androsterone, etiocholanolone 等の排泄にあまり変化をみなかったことを観察し、女性ホルモン投与は睪丸よりの androsterone, etiocholanolone 等の尿中排泄は抑制するが、副腎皮質から分泌されると思われるステロイドは抑制出来ないようであると述べている。一方 Burt 等 (1957)²¹⁾によれば、去勢者に於ても stilbestrol を投与したときは androgen の代謝産物が減少する

のが確められている。更に Acevedo 等 (1958)¹¹⁾によつても、女性ホルモンの 17-KS 排泄抑制作用は去勢術によつて高められることが確認されている。著者の実験結果では、去勢術後女性ホルモンを比較的大量投与を行つたが、尿中 17-KS, 17-OHCS 値に殆んど変動を認めず、ACTH-Z 試験に於て 17-KS の反応面でも低下を示し、17-OHCS の反応面では著変を示さない症例が多かつた。要するに女性ホルモンが ACTH の分泌を増加する作用があるとは考え難いが、ACTH への女性ホルモンの作用は性腺・副腎の関係がまだ概して漠然としているように、未解決の問題であることは明らかである²⁵⁾ 133)。

女性ホルモンには更に Huggins 等 (1940)⁷⁸⁾が指摘した如く、癌組織に対する直接作用というものが考えられると Birke 等 (1954)¹⁰⁾、Hellström 等 (1957)⁷¹⁾によつて実験的に観察されている。この作用機序は前述せる Birke 等の観察の如く、去勢後に女性ホルモン療法を行つてもステロイド排泄を減少させないが、治療効果(臨牀的)の認められることを説明するには好都合である。またこの直接作用を組織学的に証明した Nicol 等 (1952)¹²⁶⁾の報告もみられる。

著者の実験によれば、女性ホルモン投与及び去勢術を行つた場合には、17-KS 値は多少低下の傾向がみられ、17-OHCS 値は不変或は 17-KS と同様減少傾向を示す。ACTH-Z 試験に於ては、17-KS に対する反応面では投与ホルモン量の如何にかかわらず反応の低下を証明出来た。17-OHCS の反応はやはり低下の傾向を示すものはあるが、17-KS の場合の如く顕著な反応低下は認められなかつた。これは最大増加百分率によつて示された通りであり、反応不良を示すようになった症例は 1 例もなかつた。かかる事実は女性ホルモンが副腎皮質の 17-KS 分泌層(通常網状層といわれている)の機能を比較的选择的に抑制したと考えられる。

次に女性ホルモン投与量の問題について考えてみると、Nesbit 等 (1950)¹²⁵⁾は毎日 1～5 mg の女性ホルモンが有効なことを報告し、また Baker (1953)³⁾は 1 日量が 0.25 mg の如き小量で、前立腺癌の転移のある患者に有効であつたことを報告しているが、Birke 等 (1955)¹¹⁾は毎日 10 mg、その後の維持量としては毎日 5 mg を推奨している。彼等は stilbestrol 1 日 5 mg 5 日間の投与で尿中 androsterone 及び etiocholanolone の排泄は激減するのを観察している。しかし男性ホルモン産生を完全に阻止するには、なお長期間の投与を必要とするが、1 日 30 mg では 5 日間、10～15 mg では 15～20 日間て目的が

達せられるとした。以上のことは去勢前の場合であつて、すでに睪丸に於ける男性ホルモン生成が停止している老人では、去勢術及び女性ホルモン療法は無意味であるとした。Hudson (1953)⁷⁶⁾は女性ホルモン療法を行つた後に再発が起つた場合には、毎日 25～500 mg の大量投与まで試みるべきであると述べている。このように女性ホルモンの適当量の選択は、Scott が云っている個々の腫瘍の生物学的潜勢力の差異によつて非常に困難である。著者の成績よりみると、副腎皮質の 17-KS 分泌を抑制する作用は、女性ホルモン 1 日投与量が大きく且つ投与期間が長い程確実であるといえる。即ち Hexron 5 mg では不確実で、少くも 25 mg を必要とし、期間も 20～30 日以下では不十分な場合もある。

7. 副腎皮質機能と性機能との関係について

成人に於ける去勢の影響は個々の例によつて著しく異なるのである。即ち性欲と性能力の漸減するもの、性能力の減弱はあるが性欲は殆んど変化しないもの、更にあるものでは全く変化をみないものなどであり、いづれにしても一度性的活動力の表現型式が心理的・神経的に形成されてしまつた後では、睪丸の欠如は必ずしも性機能に大きな影響を与えないものと考えてよい。いゝかえるならば人間の性欲が男性ホルモんに直接依存する程度は極めて低いというわけであり、このことは老人に於ける性欲の問題にも非常に重要なことである。以前から脊椎動物によつて去勢後の性行動が相当時間持続していることを観察した報告 (Stone, 1927¹⁶⁶⁾, 1932¹⁶⁷⁾; Beach, 1944)⁷⁾があり、更にそれに対する説明として、去勢雄に於て副腎皮質からの睪丸外性男性ホルモンが持続性の性活動の原因であるといつている (Sollenberger 等, 1939¹⁶⁵⁾; Beach, 1948⁸⁾; Morgan 1950¹²⁰⁾; Dempsey, 1951³⁴⁾; Kinsey 等 1953⁹³⁾)、しかし実験的な確証は殆んどなされてない。近年性的能力の問題に対する科学的資料が発表され、論ぜられる傾向にある。これらの人々は老人の性能力の減弱という傾向は、男性ホルモンの減少によるのではなく、心理的要素が重要な役割を演じていると解釈している。

元来多くの研究者 (Pfau, 1952¹³⁴⁾等)によつて男性ホルモン療法が性的機能障害の治療に有効であつたという症例が断片的に報告されているが、高井及び著者 (1957)¹⁷⁰⁾の研究によつて観察された如く、男性ホルモンの効果は宦官症、類宦官症以外の 17-KS 正常値の性機能障害者には全く認められないのが普通であらう。Warren 等 (1956)¹⁸⁶⁾は実験的に hamster を用いて去勢による性

機能の障害はみられないこと、また更に副腎摘除術を行つても猶性機能に影響を及ぼすことなく、前述の副腎皮質の *androgen* が去勢後の性機能維持の役割をしているとする仮説を否定する如き論文を発表している。しかし彼等は性腺及び副腎皮質以外の組織から *androgen* が分泌されないとは断言出来ぬといつており、Jacot 等 (1952)⁸⁶⁾ が卵巣摘除術と副腎摘除術を行つたネズミに ACTH 投与を行つた実験結果からは、他に性ホルモン分泌組織が存在する可能性を否定出来ないという見解も成立するようと思われる。それ故に去勢後の性能力は *extra-gonadal androgens* によるという多くの暗示に対しては、現在迄信疑の程は不明である。しかしながら副腎皮質が性機能の上に重要な影響を与えていることに関しては、最近 Waxenberg 等 (1959)¹⁸⁷⁾ が卵巣摘除術後と副腎摘除術後に於ける性欲、性活動、性的反応等について観察を行い、卵巣摘除によるそれらに於ける減退は少いが、副腎摘除後は明らかに減退を示すことが多くなるのをみている。そして彼等は副腎皮質からの *androgen* が婦人の性機能を保持する上に微妙な要素を有していると断定している。更に副腎皮質機能が性欲と関係があるかも知れぬと考えられる例として、*chromophobe adenoma* による 2 次的汎下垂体機能低下症の患者に、長期 ACTH 治療とコーチゾン治療を行つたとき、40~50 日目に性欲が最高点に達したという報告がみられる¹²⁴⁾。

著者は先に (1957) 性的機能障害者の中に副腎皮質機能低下を認めるものがあることを報告した¹⁷⁰⁾。今回同様の性的機能障害を主訴とせる患者について、ACTH 試験を行つた結果から、副腎皮質機能の低下と性欲は非常に密接な関係があることを観察した。即ち副腎皮質機能の不良なものは性欲がないという結果が得られた。殊に No. 11、田村の症例の如く副腎皮質機能の回復につれて、性欲が出て来たということは大変興味深いものがある。著者は更に前立腺癌患者に治療を行つた際の性機能を観察し、去勢術による性機能への影響は殆んどなかったと思われる症例を経験し、女性ホルモン投与を行つた場合には投与量が大きくと長期に亘ると性機能は減退し、大多数は殆んど消失するのが普通である。この際副腎皮質機能も漸次低下を示し、その 17-KS に於ける反応が正常限界以下となつた場合には、必ず性欲等の欠如が起つた。以上のことから性機能は睾丸外性の *androgen* により維持され、副腎皮質の 17-KS 分泌の活動性の良否が性欲の有無と密接な関係にあるということは想像に難

くない。

VI. 結論

1. 正常男子 62 例 (5~78 才) の尿中総 17-KS 値を測定し、20 才代までは年令の増すにつれて排泄値は上昇を示し、20 才代をピークとして以後漸次下降した。

2. 正常男子の尿中総 17-OHCS 値は、青壮年代及び 50 才以上の年令群の間に殆んど差異は認められなかつた。

3. 類宦官症及び去勢者 13 例の尿中 17-KS 値は、平均 6.31 ± 1.36 mg であり、正常老年群のそれと略々同値であつた。それ故老人の 17-KS 値は 9 mg 以下、青壮年は 9 mg 以上が正常と考えられ、その境界線を 9 mg に引くのが妥当と思われた。

4. 前立腺肥大症 43 例、前立腺癌 38 例について尿中 17-KS 値を測定した結果、50 才代の平均値は前立腺肥大症 9.06 ± 5.0 mg、前立腺癌 10.16 ± 4.19 mg であり正常人の同年代群より高値であつた。60 才代では前立腺肥大症は正常人の平均値と略々等しい 5.67 ± 1.44 mg、前立腺癌は 7.58 ± 2.73 mg でやゝ高値を示した。分布は夫々 $2.75 \sim 7.9$ mg、 $3.4 \sim 15.8$ mg であり、前立腺癌に於て高値をみるものが多い。70 才代では前立腺肥大症 5.39 ± 1.95 mg、前立腺癌 5.81 ± 2.04 mg であり、前立腺肥大症は正常人の平均値に比し大差がないが、前立腺癌はやゝ高値を示す傾向があつた。依つて 17-KS 値は前立腺癌に於て前立腺肥大症及び正常人群よりも高値を示すものが多いようである。

17-OHCS 値は前立腺肥大症及び前立腺癌の両者の間に差異は認められず、正常人群と略々同値を示した。

5. 前立腺摘除術前後の 17-KS 及び 17-OHCS 値について、18 例の観察を行つた結果、術後約 10 日以後の値は大体術前値に戻ることがうかがわれた。

6. 副腎皮質機能検査法として ACTH “gel” 試験 (ACTH “gel” 20mg, 20mg, 40mg 3 日間筋注法) 及び ACTH-Z 試験 (ACTH-Z 25i.u., 40i.u. 2 日間筋注法) を施行した。正常皮質反応は ACTH “gel” 試験の場合、20mg 投与 2 日目の 17-KS 増加値は 2 mg 以上で、40mg 投与後の増加値は 9 mg 以上とした。ACTH-Z 試験の場合は、試験前値 (17-KS) が 9 mg 以下 (老人群の値) であれば、25i.u. 投与後の 17-KS 増加値は 1 mg 以上、40i.u. 投与後の増加値は 3 mg 以上で且つ 40i.u. 投与後の 17-KS 値 (24 時間値) は 9 mg 以上を示したものであり、試験前値が 9 mg 以上のときには、25i.u. 投与後の 17-KS 増加値 2 mg 以上、40i.u. 投与後の増加値

は 8 mg 以上とした。

17-OHCS の正常な反応については、Engbing 等の判定に従えば、著者の験実成績に於ては全例正常反応を示していたといえる。即ち最大増加百分率は全て 200% 以上を示していたのである。

7. 前立腺肥大症 16 例、前立腺癌 17 例の治療前に於ける ACTH-Z 試験の結果は、前立腺肥大症では各年代層を通じて 17-KS に対する反応は略と同様な型を示し、正常反応を呈するものが多かった。これに対して、前立腺癌に於ては反応の型が一定せず、副腎皮質機能の亢進しているものが目立ち、反対に非常に反応の不良なものが認められた。好酸球減少率、FSH に関しては、前立腺肥大症及び癌に特有な差異を認め得なかつた。

8. 前立腺癌に対する除手術後の 17-KS 値は一時低下するが、1～2 週以内に術前値或はそれ以上に増加する。又副腎皮質機能は術前に比し低下は認められなかつた。即ち 17-KS に対する反応はやゝ増強を示し、17-OHCS は反応の型が全体として下降したが、最大増加百分率は却つて上昇しており、機能低下を来さなかつた。

9. 前立腺癌に女性ホルモン療法と去勢術を併用した場合、副腎皮質機能(特に 17-KS 分泌機能)の低下を来すことは明白で、女性ホルモン療法のみによつても副腎皮質機能は抑制される。女性ホルモン 1 日投与量が大きく投与期間が長い程、副腎皮質機能抑制効果は確実に見られた。女性ホルモン投与量は 1 日 5 mg では不確実な場合がみられるので、少くとも 25 mg 以上を使用すべきであると考える。投与期間が 20～30 日間に及んでも猶副腎皮質抑制効果の不十分な場合がみられたが、一般に 10 日間以後には抑制効果がみられるようである。17-OHCS の反応型は治療により全体として低下して行く傾向にはあるが、17-KS とは異り、増加百分率は殆んど顕著な変動を示さず、良好な反応が常に保たれていた。

10. 去勢術を行つても性機能に障害を来さないことは老人の場合には普通であり、性欲が睾丸の男性ホルモンに直接依存する程度は極めて低いということが云える。

11. 性欲のないものは青壮年、老人を問わず、副腎皮質機能の 17-KS 面に於ける低下が必ずみられた。副腎皮質機能の変動と性機能の変動とはよく一致し、相関々係がみられた。

第 2 編 尿中 17-KS 分画の研究

I. まえがき

過去 20 年来前立腺癌に対し、性ホルモンの影響を利用

することによつて、臨床上に好結果が得られて来たことは第 1 編に述べた所である。しかし未だ前立腺癌の男性ホルモン依存性について明確なる実証はなされるに到っていないし、又治療上に於てもホルモン療法の作用機序に関して一定した説明がなされていない状況である。

1906 年に近代のクロマトグラフィーが Tswett により創案せられて以来¹⁰⁰⁾、これまでステロイドの分析に応用されるようになり、尿中総 17-KS について行われて来た研究にも、Dobriner 等 (1947, 1948)³⁸⁾³⁹⁾によつて 17-KS 分画の研究が採用され、特に前立腺癌患者の尿について異常が認められてから、この方面の関心は高まつて来た。

著者はこゝに尿中 17-KS の分画の測定を行い、17-KS の量的変動のみならず質的変動を観察することによつて、前立腺癌の成因並びに治療に対する追究のメスを加えた。そして特に第 1 編に述べた副腎皮質機能の面に対する観察に 17-KS 分画測定を応用することによつて、若干興味ある知見を得た。

II. 実験方法

1. 実験対象

実験の対象は東大泌尿器科教室に入院した前立腺癌患者を主とし、他にこれと比較する意味で、前立腺肥大症及び正常例を選んだ。

2. 実験方法

i) 17-KS 抽出法は Holtorff-Kock 法 (1940)⁷⁴⁾に従つた。

ii) 17-KS 比色 Zimmermann 反応には Callo-w-Callow-Emmens 法 (1938)²³⁾を用いた。

iii) Girard 分析によるケトン、非ケトン分画の分離は Pincus 等 (1941)¹³⁵⁾の方法に準じて行つた。

iv) 17-KS 分画測定法は Pond 法 (1951, 1954)¹³⁸⁾¹³⁹⁾に準じて行つた。

v) 比色測定時、干渉色素は Girard 分析を行つても完全には除去されないため Allen の補正法を適用した¹³⁾。

即ち、 $E_{520}m\mu$ 補正值 $= E_{520}m\mu - \frac{E_{460}m\mu + E_{580}m\mu}{2}$ である。

先づ 24 時間尿を正確に集め、よく混じて、その中より濾紙で濾過した尿 200 cc を採り、濃塩酸 30 cc (15 Vol. %) を加え 15 分間煮沸し、加水分解を行つた後、冷却濾過し分液ロートに移す。これにエーテル 100 cc, 70 cc, 70 cc で 3 回、各 3 分間振盪抽出し、エーテル層を集め、9 % Na₂CO₃ 水溶液 50 cc にて 2 回、10 % NaOH 水溶液

第6図. dehydroisoandrosterone 及び androsterone の標準結晶各1mg溶出のクロマトグラフィー

第7図. 唐鎌 68才 前立腺癌

50ccにて2回洗滌し、フェノール分画を除去し、更に蒸留水50ccにて3回洗滌し、エーテル分に Na_2SO_4 を加え脱水した後、蒸発乾固する。次いでこの尿粗エキスを對して Girard 処理を行う。即ち粗エキスを Girard 試薬 T (Trimethylacet—hydrazid—ammonium—chloride) 20mg + 氷醋酸 1 cc + エチルアルコール 1 cc を加えて 24時間放置す。これに氷水 15cc を加え、更に 10% NaOH 水溶液約 4 cc, 5% NaHCO_3 溶液約 8 cc を加えて pH = 8 とす。この溶液をエーテル 30cc で 3 回抽出、このエーテル分は非ケトン分画を含む。残った水溶液に濃塩酸 2 cc を加えて酸性とし、室温で 2 時間放置後、エーテル 30cc で 3 回抽出、エーテル分を集め、2.5% Na_2SO_4 水溶液 15cc で 1 回、蒸留水 15cc で 3 回洗滌後、 Na_2SO_4 を加え脱水、蒸発乾固する。次に Girard 処理を行つ

た尿エキスを 4 cc のベンゼンに溶き、その 0.2cc をもつて総 17-KS 測定を行い、残りの 3.8cc を分画測定用とする。Merk 製 alumina oxide (Brockmann 検定による活性度 III に調製したもの) を吸着剤として使用し、Column は内径 5 mm の総ガラス製で、これにベンゼンを満し、alumina oxide 2.1gr を少量づつ沈澱させて均等な alumina oxide の Column を作る。この Column に上記ベンゼン抽出物を吸着展開させる。展開終了後窒素ガスにて +9 cmHg 圧を加えて、ベンゼン 15cc 各 5 cc づつ 3 本、0.05% エタノール・ベンゼン 60cc 各 5 cc づつ 12 本、0.1% エタノール・ベンゼン 60cc 各 5 cc づつ 12 本、0.5% エタノール・ベンゼン 60cc 各 5 cc づつ 12 本、1% エタノール・ベンゼン 25cc 各 5 cc づつ 5 本、純エタノール 5 cc 1 本計 45 本を、東洋濾紙製自動的フラクション・コレクターを用いて溶出させた。得られた 43 本は蒸発乾固させた後、各々について Zimmermann 反応を実施した。この際使用した光電分光光度計は、日立製作所製 E P V 2 型である。

溶出部位に関しては、Dingemans (1952)^{36), 191)} によれば、I 分画は人工産物及び非ケトン分画で主として 3-chloro- Δ^5 -androsten-17-one, Δ^2 -androsten-17-one, Δ^3 - Δ^5 -androstadiene-17-one, II 分画及び III 分画は β -steroid group で、夫々 i-androstene-6-ol-17-one と dehydroisoandrosterone + isoandrosterone, IV 分画及び V 分画は α -steroid group で夫々 androsterone + Δ^2 -androsten-3 (α)-ol-17-one と etiocholan-3 (α)-ol-17-one + Δ^2 -etiocholan-3 (α)-ol-17-one, VI 分画及び VII 分画は 11-OH-steroid group で夫々 11-hydroxyandrosterone と 11-hydroxyetiocholan-olone, VIII 分画は不明の ketosteroid group であると報告されている。著者の方法により dehydroisoandrosterone 及び androsterone の結晶を溶出させた場合 (第 6 図), dehydroisoandrosterone は 8 本目 ~ 15 本目の間に、androsterone は 16 本目 ~ 27 本目の間に溶出され、後述する各種実験結果とから間接に III 分画及び IV 分画が dehydroisoandrosterone と androsterone であると同定された。

猶各分画の意義については、I 分画の前述の主な 3 種の non-alcoholic 17-KS は夫々 i-androsterone, androsterone, dehydroisoandrosterone からの加水分解による人工産物であり、II 分画及び III 分画のステロイドは副腎皮質から由来したものであり、IV 分画は辜丸のより由来したものと、11-hydroxyandrosterone からの人工産物であり、V 分画は一部辜丸より、一部副腎皮質よ

第17表 前立腺癌，前立腺肥大症の治療前及び正常人の17-K S 分劃

	症 例	治 療	檢 査 年 月 日	A C T H - Z 投与 単位 i.u.	17-K S 分 劃								17-K S mg/24hrs
					% mg/24hrs								
前 立 腺 癌	唐 鎌 68才	前	33		3.4	0	0.72	13.28	44.0	36.03	0.74	0.71	5.10
			8—30		0.17	0	0.036	0.67	2.24	1.83	0.037	0.036	
			33	20+40	2.3	1.07	1.97	8.84	35.96	47.71	0.6	1.28	21.25
			9—2		0.48	0.22	0.41	1.87	7.64	10.13	0.12	0.27	
	岡 沢 75才	前	33		3.9	5.6	10.8	24.3	31.8	28.4	4.2	2.7	2.52
			8—11		0.09	0.14	0.27	0.61	0.8	0.71	0.1	0.06	
			33	20+40	1.7	0.36	4.4	14.9	40.5	27.8	1.7	5.9	7.61
			8—16			0.12	0.02	0.33	1.13	3.08	2.01	0.12	
	渡 辺 58才	前	33		4.2	1.2	10.9	19.9	37.7	21.2	1.7	1.2	7.47
			7—5		0.31	0.08	0.81	1.48	2.81	1.58	0.12	0.08	
			33	20+40	1.1	0.1	2.3	21.4	26.0	38.7	3.26	0.8	17.76
			7—7			0.19	0.01	0.4	3.8	6.69	6.87	0.57	
	石 黒 85才	前	34		3.7	5.4	9.6	14.9	26.6	25.2	8.7	1.7	8.98
			1—12		0.33	0.48	0.86	1.33	2.38	2.26	0.78	0.15	
			34	20+40	3.9	4.0	5.9	22.4	37.5	18.4	2.7	3.1	13.2
			1—17			0.51	0.52	0.77	2.01	4.95	2.42	0.35	
	勝 間 田 70才	前	33		3.4	2.1	6.2	23.2	31.7	21.5	7.2	3.2	5.45
			12—14		0.18	0.11	0.33	1.26	1.72	1.17	0.39	0.17	
			33	20+40	3.1	2.5	7.3	14.8	47.4	18.3	2.5	2.2	7.67
			12—16			0.23	0.19	0.55	1.13	3.63	1.4	0.19	
前 立 腺 肥 大 症	笠 井 56才	前	33		7.73	3.53	8.79	14.89	26.93	32.05	2.95	2.95	5.13
			11—10		0.39	0.18	0.45	0.76	1.38	1.54	0.15	0.15	
			33	25	3.4	1.2	7.8	32.0	37.9	13.4	4.5	3.5	8.50
			11—11			0.28	0.1	0.66	2.72	3.22	1.33	0.38	
	市 川 67才	前	34		0.7	1.4	1.0	11.0	43.7	27.2	0.6	3.1	9.22
			1—12		0.06	0.12	0.09	1.01	4.02	2.5	0.05	0.28	
			34	20+40	0.6	0.33	2.7	14.2	40.4	28.5	1.9	2.6	15.50
			1—14			0.09	0.05	0.41	2.2	6.26	4.41	0.28	
	古 谷 68才	前	34		4.4	6.0	11.6	24.8	25.4	16.5	6.2	2.8	3.92
			2—12		0.17	0.23	0.45	0.97	0.99	0.64	0.24	0.1	
			34	20+40	5.2	4.0	9.7	21.5	28.6	22.2	5.4	1.4	8.52
			2—14			0.44	0.34	0.82	1.83	2.43	1.89	0.46	
	小 鮒 71才	前	34		3.5	2.3	4.9	8.4	43.7	29.3	2.8	2.9	5.22
			1—29		0.18	0.12	0.25	0.43	2.28	1.52	0.14	0.15	
			34	20+40	2.0	1.4	6.3	13.3	56.7	13.9	1.68	1.4	6.80
			1—31			0.13	0.09	0.42	0.9	3.85	0.94	0.11	
正 常	吉 岡 57才		34		9.8	5.1	8.9	27.2	21.6	15.6	7.2	2.3	6.28
			2—18		0.61	0.32	0.55	1.7	1.35	0.97	0.45	0.14	
			34	20+40	3.4	3.7	11.7	23.2	33.5	19.4	3.0	1.0	11.61
			2—20			0.39	0.42	1.35	2.69	3.88	2.25	0.34	

第18表 前立腺癌，前立腺肥大症の治療前及び正常人のACTH-Z試験による17-KS分劃の比較

	症 例	Ⅳ+Ⅴ分劃 排泄値 mg/24hrs		Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分劃 排泄値 mg/24hrs		17-K S mg/24hrs	
		前	ACTH-Z	前	ACTH-Z	前	ACTH-Z
前立腺癌	唐 鎌	2.91	9.51	1.93	10.88	5.10	21.25
	岡 沢	1.41	4.21	1.22	2.48	2.52	7.61
	渡 辺	4.29	10.49	2.64	7.85	7.47	17.76
	石 黒	3.71	6.96	4.38	4.06	8.98	13.20
	勝 間 田	2.98	4.76	2.00	7.28	5.45	7.67
	平 均	3.06	7.18	2.43	6.51	5.90	13.89
	増加値分布	1.78~ 6.6		-0.32~ 8.977		2.22~ 16.15	
前立腺肥大症	笹 井	2.14	5.94	2.32	2.47	5.13	8.50
	市 川	5.03	8.46	2.76	5.15	9.22	15.50
	古 谷	1.96	4.26	1.56	3.51	3.92	8.52
	小 鮒	2.71	4.75	2.03	1.56	5.22	6.80
	平 均	2.98	5.85	2.16	3.17	5.87	9.83
	増加値分布	2.04~ 3.8		-2.29~2.39		1.58~6.28	
正 常	吉 岡	3.05	6.57	2.29	4.36	6.28	11.61
	増 加 値	3.52		2.07		5.33	

第 8 図. 渡辺 58才 前立腺癌

り由来するものと，11-hydroxyetiocholanolone からの人工産物であり，Ⅵ分画及びⅦ分画は副腎皮質から由来したものであるとされている。

vi) 副腎皮質検査法は第1編に述べた ACTH-Z 試験に従った。

III. 実験結果

1. 前立腺癌及び前立腺肥大症の治療前の 17-KS 分画

第17表に示す如くで，前立腺癌患者の 17-KS 分画はⅤ分画に於ける百分率が最も高くなっている。次いでⅥ及びⅣ分画の順序となっている。前立腺肥大症の場合も

大体前立腺癌と同様な型を示した。正常人男子の場合はⅣ，Ⅴ分画が略々同じ百分率で，Ⅳ分画にピークかある型を示した。いづれにしてもこれら 17-KS 分画は，睪丸由来の性腺分画が過半を占めることがわかる。

2. 前立腺癌，前立腺肥大症の治療前及び正常例の ACTH-Z 試験

この3者に於ける 17-KS 分画の ACTH-Z 試験による変動を比較してみると（第17，18表），前立腺癌では前立腺肥大症及び正常例よりⅣ+Ⅴ分画即ち性腺分画の排泄増加がやや優るようであり，更にⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画即ち副腎分画の排泄値の増加度もやはり前立腺癌に於て顕著なものが注目された。即ちⅣ+Ⅴ分画の増加値及びⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の増加値は前立腺癌の場合に前立腺肥大症及び正常例のそれに比して非常に大なるものがあると同時に逆に低値を示すものもあつて，ACTH に対する副腎皮質反応は一定していない。これに反して前立腺肥大症の場合には比較的一定した反応態度を示すことが知られた。

3. 前立腺癌の去勢術及びホルモン療法による ACTH に対する副腎皮質反応の変化

第19表，20表に示す如くで，唐鎌例では治療として Hexron 毎日25mg22日間筋注後（この間に去勢術を施行している）に ACTH-Z 試験を行つたが，Ⅳ+Ⅴ分画の増加値は治療前の 6.6mgより1.18mgと著明な減少を示

第19表 前立腺癌治療前後のACTH-Z試験による17-KS分泌の比較①

症 例	治 療	検 査 年 月 日	ACTH-Z 投与単位 i.u.	17-KS 分 割 % mg/24hrs								17-KS mg/24hrs
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
唐 鎌 68才	前	33- 8-30		3.4	0	0.72	13.28	44.0	36.03	0.74	0.71	5.10
				0.17	0	0.036	0.67	2.24	1.83	0.037	0.036	
	C. H. 25mg×22	33- 9- 2	20+40	2.3	1.07	1.97	8.84	35.96	47.71	0.6	1.28	21.25
				0.48	0.22	0.41	1.87	7.64	10.13	0.12	0.27	
岡 沢 75才	前	33-11- 9		5.2	2.4	4.4	17.3	34.1	31.5	1.1	1.9	3.89
				0.20	0.09	0.17	0.67	1.32	1.22	0.04	0.07	
	C. 40mg×7 K. 25mg×10	33-11-11	20+40	6.1	8.3	16.4	21.8	13.5	18.3	9.9	3.0	9.01
				0.54	0.74	1.47	1.96	1.21	1.64	0.89	0.27	
渡 辺 58才	前	33- 8-11		3.9	5.6	10.8	24.3	31.8	28.4	4.2	2.7	2.52
				0.09	0.14	0.27	0.61	0.8	0.71	0.1	0.06	
	C. 40mg×7 K. 25mg×10	33- 8-16	20+40	1.7	0.36	4.4	14.9	40.5	27.8	1.7	5.9	7.61
				0.12	0.02	0.33	1.13	3.08	2.01	0.12	1.44	
石 黒 85才	前	33-11- 9		1.0	2.5	6.1	17.2	39.7	27.3	0.6	3.4	2.70
				0.02	0.06	0.16	0.46	1.07	0.73	0.01	0.09	
	C. 40mg×13 K. 20mg×33 H. 25mg×39	33-11-11	20+40	1.4	2.8	6.0	10.8	20.7	41.1	6.4	3.2	4.63
				0.06	0.12	0.15	0.50	0.95	1.9	0.29	0.14	
前	前	33- 7- 5		4.2	1.2	10.9	19.9	37.7	21.2	1.7	1.2	7.47
				0.31	0.08	0.81	1.48	2.81	1.58	0.12	0.08	
	C. 40mg×13 K. 20mg×33 H. 25mg×39	33- 7- 7	20+40	1.1	0.1	2.3	21.4	26.0	38.7	3.26	0.8	17.76
				0.19	0.01	0.4	3.8	6.69	6.87	0.57	0.14	
58才	前	33-10-12		1.9	0.3	1.1	11.1	32.0	43.5	10.4	0	3.24
				0.06	0.009	0.03	0.35	1.03	1.4	0.33	0	
	H. 25mg×19 K. 25mg×12 K. 20mg×46	33-10-14	20+40	1.7	3.5	8.5	8.7	22.1	47.3	3.6	2.6	3.98
				0.06	0.13	0.33	0.34	0.87	1.88	0.14	0.10	
前	前	34- 1-12		1.9	4.0	8.0	11.3	32.3	32.1	6.5	2.5	1.52
				0.02	0.06	0.12	0.17	0.49	0.48	0.09	0.03	
	C. 40mg×13 K. 20mg×33 H. 25mg×39	34- 1-14	20+40	1.9	0	2.9	10.1	33.0	42.9	3.5	3.7	1.18
				0.02	0	1.03	0.11	0.38	0.50	0.04	0.04	
85才	前	34- 1-12		3.7	5.4	9.6	14.9	26.6	25.2	8.7	1.7	8.98
				0.33	0.48	0.86	1.33	2.38	2.26	0.78	0.15	
	C. 40mg×13 K. 20mg×33 H. 25mg×39	34- 1-17	20+40	3.9	4.0	5.9	22.4	37.5	18.4	2.7	3.1	13.2
				0.51	0.52	0.77	2.01	4.95	2.42	0.35	0.4	
前	前	34- 3- 3		6.9	6.2	14.2	21.8	25.8	16.0	4.3	2.3	4.81
				0.33	0.29	0.68	1.04	1.24	0.76	0.2	0.11	
	C. 40mg×13 K. 20mg×33 H. 25mg×39	34- 3- 5	20+40	1.5	0.94	5.1	7.1	49.2	28.5	1.9	1.9	4.93
				0.07	0.04	0.25	0.35	2.42	1.4	0.09	0.09	

〔註〕 C = 去勢術 H = Hexron K = Kenacort

第20表 前立腺癌治療前後のACTH-Z試験による17-KS分割の比較②

症 例	治 療 前				治 療 後				治 療
	Ⅳ＋Ⅴ 分割 排泄値 mg/24hrs		Ⅱ＋Ⅲ＋Ⅵ＋Ⅶ 分割 排 泄 値 mg/24hrs		Ⅳ＋Ⅴ 分割 排 泄 値 mg/24hrs		Ⅱ＋Ⅲ＋Ⅵ＋Ⅶ 分割 排 泄 値 mg/24hrs		
	前	ACTH-Z	前	ACTH-Z	前	ACTH-Z	前	ACTH-Z	
唐 鎌	2.91	9.51	1.903	10.88	1.99	3.17	1.52	4.74	C H 25mg×22
岡 沢	1.41	4.21	1.22	2.48	1.53	1.45	0.96	2.46	C K 40mg× 7 H 25mg×10
渡 辺	4.29	10.49	2.64	7.85	1.38	1.21	1.769	2.48	C K 40mg×13 K 20mg×33 H 25mg×39
〃	／	／	／	／	0.66	0.49	0.75	0.57	H 25mg×19 K 25mg×12 K 20mg×46
石 黒	3.71	6.96	4.38	4.06	2.28	2.77	1.75	1.78	C H 50mg×18

〔註〕 C=去勢術 H=Hexron K=Kenacort

第21表 抗男性ホルモン療法を長時間施行せる前立腺癌患者のACTH-Z試験による17-KS分割 ①

症 例	治 療	検 査 年月日	ACTH-Z 投与単位 i.u.	17—K S 分 割								17—K S mg/24hrs
				$\frac{\%}{\text{mg/24hr}}$								
				I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	V	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ	
斎 藤 68才	C. H. 2000mg E. pellet O. pellet H.12.5mg×44	33—12— 3	20+40	3.9	2.8	10.1	6.2	41.4	25.7	3.1	4.1	2.53
				0.09	0.07	0.25	0.15	1.04	0.65	0.07	0.10	
		33—12— 5		3.2	2.4	5.6	10.4	43.6	26.5	3.5	5.1	3.69
				0.11	0.08	0.2	0.38	1.6	0.97	0.12	0.18	
相 沢 69才	C H 4000mg (25mg×83 12.5mg× 154)	34— 2—12	20+40	4.9	1.79	9.2	21.4	41.6	13.29	1.5	4.5	5.02
				0.24	0.89	0.46	1.07	2.08	0.66	0.07	0.22	
		34— 2—14		0.6	1.1	7.0	42.5	14.3	27.4	2.0	2.8	11.56
				0.06	0.12	0.8	4.91	1.65	3.16	0.23	0.32	
本 多 78才	C. H. 600mg H. 200mg H. 700mg H. 250mg	34— 1—29	20+40	5.6	4.9	9.9	22.3	19.2	27.1	3.4	4.3	5.01
				0.28	0.24	0.49	1.11	0.96	0.85	0.17	0.21	
		34— 1—31		2.7	3.1	5.9	14.5	35.6	31.5	3.0	1.7	13.63
				0.36	0.42	0.8	1.97	4.85	4.29	0.4	0.23	

〔註〕 C=去勢術 H=Hexron E=Estradiol O=Ovahormone

第22表 抗男性ホルモン療法を長期間施行せる前立腺癌患者のACTH-Z試験による17-KS分割②

症 例	Ⅳ+Ⅴ分割 排泄値 mg/24hrs		Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分割 排泄値 mg/24hrs	
	前	ACTH-Z	前	ACTH-Z
斎 藤 ¹⁾	1.19	1.98	1.04	1.37
相 沢	3.15	6.56	2.08	4.31
本 多 ²⁾	2.07	6.82	1.75	5.91

1), 2) は臨床症状悪化を来せる症例

第23表 androsterone: etiocholanolone

前立腺癌		前立腺肥大症		正 常 人	
症 例		症 例		症 例	
唐 鎌	0.29	笠 井	0.55	吉 岡	1.25
岡 沢	0.76	市 川	0.25		
渡 辺	0.52	古 谷	0.97		
石 黒	0.55	小 鮒	0.18		
勝間田	0.73				
荻 田	1.09				

第24表 androsterone: etiocholanolone の治療による変化

症 例	ACTH-Z 投与単位 i.u.	治 療 前	治 療 後	治 療 後	治 療 法	経 過
唐 鎌		0.29	0.50		C. H	臨床的 (十)
	20+40	0.24	1.61			組織学的 (士)
岡 沢		0.76	0.42		C. K. H	臨床的 (一)
	20+40	0.30	0.52			組織学的 (一)
渡 辺		0.52	0.33	0.34	C. K. H	臨床的 (十)
	20+40	0.56	0.39	0.28		組織学的 ?
石 黒		0.55	0.83		C. H	臨床的 (十)
	20+40	0.40	0.14			組織学的 (十)

〔註〕 (十) 好転, (士) 著変なし, (一) 悪化
H=Hexron 投与

C=去勢術
K=Kenacort 投与

した。又Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の増加値は治療前の 8.977 mgより3.22mgに低下した。治療効果は臨床的に良好であり、組織学的にも改善を認めている (第7図)。

岡沢例では治療前のⅣ+Ⅴ分画の増加値は 2.8mg, Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画のそれは1.26mgであつた。治療は Kenacort (triamcinolone acetanide) 毎日40mg 7日間内服, その後去勢術施行し, 更に Hexron 25mgを毎日10日間筋注した。こゝで ACTH-Z 試験を行つたところ, Ⅳ+Ⅴ分画は全く増加をみず, Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画は増加値 1.5mgで, 治療前と殆んど同程度であつた。この症例では治療効果は, 臨床的にも組織学的にもみられず不良であつた。

渡辺例に於ては, 治療前のⅣ+Ⅴ分画の増加値は 6.2 mg, Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画のそれは5.21mgであつた。治療として Kenacort 毎日40mg13日間内服, 以後20mgを33日間継続し, 更に Hexron 毎日25mg39日間筋注を施行し, この間に去勢術を併用した。こゝで ACTH-Z 試験を行つた所, Ⅳ+Ⅴ分画は試験前値の低下は勿論, ACTH-Z 投与後の増加は全く認められなかつた。Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の増加値は 0.711mgで, 治療前の5.21mgに比して減少は顕著であつた。この症例では更に治療として, Hexron 毎日25mg19日間筋注, Kenacort 毎日25mg 12日間, 20mg46日間内服を続けた後に再び ACTH-Z 試験を行つた。その結果はⅣ+Ⅴ分画及びⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画ともに前回試験時に比し, 試験前値の低下と, 両分画群に全く増加を認めなくなつた。臨床的な治療効果は非常に良好であつた (第8図)。

石黒例に於ては, 治療前のⅣ+Ⅴ分画の増加値は3.25 mg, Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画は増加を認めなかつた。治療として去勢術及び Hexron 毎日50mg18日間筋注を行つて

ACTH-Z 試験を施行した。その結果はⅣ+Ⅴ分画の増加値0.49mgで, 治療前に比して著明な減少を示した。Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画は治療前に比し試験前値の低下が著明で, 治療前同様に増加は認められなかつた。

dehydroisoandrosterone (Ⅲ分画) は治療後には全例排泄減少をみる傾向にあつた。

4. 長期間抗男性ホルモン療法を施行せる前立腺癌患者の副腎皮質機能

第21表, 22表に示す如く, 斎藤例に於ては, 去勢術をうけ, Hexron 4000mg, Estradiol 及び Ovahormone pellet 移植, その後 Hexron 毎日12.5mg44日間投与をうけた。しかし腰痛等の症状が出現し, 臨床的に悪化をみたため入院した。ACTH-Z 試験を施行した結果は, 17-KS 値は2.53mgより3.69mgと1.46mgの増加をみたのみで, 反応低下は著明であつた。Ⅳ+Ⅴ分画の増加値 0.79mg, Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の増加値0.33mgでやはり反応は共に低下を示すが, 両分画群の反応は全く消失したわけではない。

相沢例は, 治療として去勢術及び Hexron 毎日25mg 83日間, その後は Hexron 毎日12.5mgを筋注し, Hexron 投与量が総計4000mgに達した時に ACTH-Z 試験を行つた。その結果は, 17-KS 値は5.02mgより11.56 mgと正常な副腎皮質機能を示していた。そしてⅣ+Ⅴ分画の増加値は4.41mg, Ⅱ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画のそれは2.23 mgで共に比較的良好な反応をみせた。

本多例に於ては, 去勢術及び最初 Hexron 毎日25mg 筋注を行い, 以後漸次減量して行き, Hexron の総計 1750mgが約2年の間に投与された。しかし排尿困難等の出現により臨床的に悪化を来したために入院した。ACTH-Z 試験を行つた結果は, 17-KS 値は5.01mgより13.63

mgと良好な反応を示した。IV+V分画の増加値は4.75 mg, II+III+VI+VII分画のそれは4.16mgで共に比較的良好な反応がみられた。

5. 前立腺癌, 前立腺肥大症及び正常例に於ける androsterone/etiocholanolone 比

第23表にみられる如く, 前立腺癌と前立腺肥大症との間に相違は認められず, 前立腺癌に特に比率の上昇も観察されなかつた。

6. 前立腺癌の androsterone/etiocholanolone 比と治療効果との関係

第24表に示す通り, 岡沢例は治療前の androsterone/etiocholanolone 比は0.76であつた。去勢術及びホルモン療法を行つたが, 臨床的にも組織学的にも治療効果は認められていない。他の2例は治療前のその比は0.6以下で, 観察期間は短いが治療効果は良好であつた。

治療前後の androsterone/etiocholanolone 比の変化をみると, 去勢術と女性ホルモン療法による場合(唐鎌, 石黒の症例)にはその比が上昇したが, kenacortを併用した治療を行つた場合(岡沢, 渡辺の症例)にはその比が減少する傾向を認めた。しかし治療後の経過との関係は, 比の増減と一致をみなかつた。

また治療前後に於ける ACTH-Z 投与後の androsterone/etiocholanolone 比の変化には, 特有な傾向は全く見出し得なかつた。

IV. 総括並びに考按

著者は 17-KS 分画について考察するにあたり, 各分画の意義にもとづいて, 性腺分画はIV+V分画となし, 副腎分画は測定に Girard 処理を行つているので, II分画中に非ケトン分画の混入はない故, II+III+VI+VII分画をもつてした。

1. 前立腺癌の 17-KS 分画について

前立腺癌がホルモン依存性であることを実証するために, 内分泌学的研究が多くの研究者によつて行われて来た。1947年 Dobriner 等³⁸⁾は 17-KS のクロマトグラフィーを行うことによつて, 前立腺癌患者の尿中より正常人とは異つたステロイドを見出した。即ち Δ^9 -etiocholanolone がそれである。これは正常人尿中には殆んど証明されることのないステロイドであるが, 前立腺癌患者にのみ特有なものではなく, 各種癌患者の尿中に認められることが, Rhords (1948)¹⁴⁴⁾によつても報告されているところである。更に副腎皮質より由来すると考えられる Δ^9 -androsthenolone, 11-ketoetiocholanolone 排泄値も正常人に比すれば上昇していることが観察

されている。

かくの如く癌を尿中ステロイドの分析より追求せんとする研究が進められるようになった。

Birke 等 (1954)¹⁰⁾も前述の Δ^9 -etiocholanolone を赤外線吸収スペクトルによる分析で確認しており, 去勢術をうけた前立腺癌患者に副腎全摘除術を行つた場合, コーチゾン投与を行つているときにはそのステロイドを認めるが, コーチゾン投与を中止すると排泄が認められなくなることから, それはコーチゾンの排泄産物の一つであるとの仮定が正しいことを証明した。Birke 等⁹⁾はそれ以前にもコーチゾンの 17-KS 代謝産物の主なるものは, 11-keto- 及び 11-hydroxy-etiocholanolone 或は 11-hydroxyetiocholanolone の加水分解による人工産物であり, 男性ホルモン作用のない Δ^9 -etiocholanolone であるということを証明している。それ故に Δ^9 -etiocholanolone というものは副腎皮質のホルモンの中に前段階物質があるといえる。しかし彼等もこのステロイドが特に前立腺癌患者の尿中にみられるということは確認していない。

また Birke 等¹⁰⁾は9人の70才代の健康男子と, 21人の前立腺癌の患者との 17-KS 分画を比較検討し, 特に相異を認めたのは36番目の fraction (VII分画と考えられる)であり, これは赤外線吸収スペクトル分析で 11-keto-etiocholanolone と, 多分 11-hydroxy-etiocholanolone と思われるステロイドであることを確かめ, その百分率が前立腺癌患者の方が大であるということであつた。

Robinson (1954)¹⁴⁷⁾は前立腺癌患者では, dehydroisoandrosterone 排泄値が少ないことを報告している。

以上の如き研究報告から考えられることは, 前立腺癌が副腎皮質の 17-KS と密接な関係があるのではないかとということであり, この線より研究を進めることは大いに意義があるということがうなづける。

一方 Robinson 等 (1949)¹⁴⁶⁾は健康な男子と前立腺癌患者とについて, 尿中 androsterone/etiocholanolone 比を比較して, 健康人では同じ割合であるが, 前立腺癌の場合には etiocholanolone の絶対量が増加を示したことを観察している。

Zygmuntowicz 等 (1951)¹⁹²⁾は健康男子に於ては尿中では androsterone の方が etiocholanolone よりも多いことを報告している。

また Dobriner 等 (1953)⁴⁰⁾は正常人に於ては, 50才迄は androsterone 排泄値は平均 3.3mg, 50才以上は

1.5mg, etiocholanolone 排泄値は50才迄は平均4.9mg, 50才以上は2.6mgであり, etiocholanoloneの方が多く排泄されていると報告している。

Birke 等¹⁰⁾は健康男子に於ては, Zygmuntowicz 等と同様な知見を得ており, また前立腺癌患者の尿中 androsterone は比較的, 絶対的に増加していないことを証明し, 更に Robinson 等の報告の如き etiocholanolone の絶対量の増加をみることなく, 且つ比較的増加もみられなかつたと報告している。

かくの如く, 性腺ホルモンの分画の面からの研究も数多く行われているが定説はない。

Brendler 等 (1948)¹⁴⁾は Girard 処理, 干渉色素の補正及びステロイドの同定等をせず, 17-KS 分画の測定を, 前立腺癌6例, 前立腺肥大症5例について行い, 分画の型には差異を認めなかつたと報告している。

著者の実験結果からは, 前立腺癌と前立腺肥大症の17-KS 分画の型に殆んど差異は認められず, 共に etiocholanolone が androsterone に比し比較的増加を示した。正常人の1例では逆に androsterone > etiocholanolone という結果を示した。また Birke 等の認めた前立腺癌患者に於けるⅦ分画の百分率の増加は観察されず, 前立腺肥大症や正常人の排泄値と大差がなかつた。

要するに前立腺癌と前立腺肥大症との間には, 治療前の17-KS 分画の上からは相異点は見出し得なかつた。

2. 前立腺癌, 前立腺肥大症の治療前及び正常例のACTHに対する副腎皮質反応について。

前項に述べた如く, 前立腺癌, 前立腺肥大症, 正常例の3者の尿中17-KS 分画からは, 前立腺癌に於ける内分泌学的な特徴は求め得なかつたのである。そこで副腎皮質の活動性の面からみた場合について考察してみよう。

ACTH-Z 試験を行うと, 前立腺癌の場合には他のものに比して, IV+V 分画の増加度がやゝ優るようであり, 更にⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の増加度は一層顕著なことが注目される。即ち後者の観察より癌と副腎皮質との関係が深いものであることが想像され, 副腎皮質の反応性の活潑か否かは, 前立腺癌の成因或は発育に重大な役割を演じているのかも知れない。

3. 去勢術及びホルモン療法による17-KS 分画の変動について

治療による17-KS 分画の変動に関して, 先づ去勢術の影響について述べると, Birke 等によれば, andro-

gen の代謝産物である androsterone 及び etiocholanolone は去勢術後約60%に減少するが, 2~3週間後には再び術前値にもどることが多いと報告され, この経過は17-KS 値のそれと同様である。また去勢術後間もなく11-oxysteroid 代謝産物は減少するが, 急速に旧値に復することも実験的に確認されている。

Burt 等 (1957)²⁰⁾²¹⁾も去勢術後 androgen の代謝産物が減少することを観察しており, また去勢術によつて androgen 及び corticoid の代謝産物に対する ACTH の作用は, 著しく高められることが示されている。そしてこの事実は去勢術後の早期再発を説明するものだと言べている。

その他去勢術後短期間の17-KS 分画の変動について, Scott 等 (1942)¹⁵⁷⁾, Franksson 等 (1954)⁴⁸⁾, Plantin 等 (1954)¹³⁷⁾, Harrison 等 (1955)⁶⁴⁾⁶⁵⁾, 福田 (1957)⁵⁰⁾等によつて観察された如く, 性腺分画の減少が著明となるため, 副腎分画対性腺分画の比が上昇することが認められている。

以上より去勢により性腺分画の減少をみることはわかるが, 去勢のみでは androgen 分泌抑制という抗男性ホルモン療法の目的は達せられなくなることは明白であり, その目的遂行の上には他のホルモン療法の併用は必要欠くべからざることであると断言出来る。

次に女性ホルモン療法による17-KS 分画への影響に関しては, Robinson (1954)によれば, stilbestrol 投与によつて dehydroisoandrosterone が増加し, androsterone の減少がみられたことを観察している。

Halkerstone 等 (1956)⁶¹⁾は estradiol 投与により, 17-KS 中の dehydroisoandrosterone の百分率の増加を報告している。そしてその理由として, estrogen が β -steroid, androsterone 及び etiocholanolone への dehydroisoandrosterone の分解を阻止するのかも知れないし, 或は副腎皮質から dehydroisoandrosterone 産生を直接または間接に刺激する結果みられたのかも知れぬと述べている。

etiocholanolone は Robinson (1954)¹⁴⁷⁾によれば, stilbestrol 投与では不変であつた。

Birke 等によると, Stilbestrol 毎日5mg投与で androsterone 及び etiocholanolone は約34%減少し, 30mg投与の場合は63%の減少を示し, より効果的であつたことを観察している。

猶, Halkerston 等も estradiol 投与により, androsterone の減少と同時に etiocholanolone も同様な傾向を示すと報告している。

コーチゾン療法による 17-KS 分画の変動は, Birke 等によれば, 辜丸の完全な患者にコーチゾン投与を行った場合には, androsterone 及び etiocholanolone の尿中排泄は減少する。そして去勢術後にコーチゾン療法を行うときは, 完全に androsterone 及び etiocholanolone を消失させることが出来たと報告しており, コーチゾン療法は去勢術及び女性ホルモン療法よりすぐれ, 尿中の androsterone 及び etiocholanolone 減少に関しては副腎摘除術と同等であると述べている。

著者の実験結果は, 去勢術と女性ホルモン療法の併用によつて, dehydroisoandrosterone 排泄は全例に減少を認めた。androsterone 及び etiocholanolone も大体減少の傾向にあり, 11—OH—steroid 群等に極度の排泄減少を認めたことは, Birke 等の結果に一致するものである。

さて以上の如く, ステロイドの排泄値がホルモン療法によつて低下の傾向にあつたとはいえ, その絶対量の減少値が非常に僅かな場合, 或は殆んど不変の場合もあつて, そのような時にはホルモン療法の 17-KS 分泌抑制効果の本質を表明した結果とは考え難い。殊にそれらの症例の治療に, ホルモン療法のみではなく, 去勢術が併用されている故, 術後 androsterone 及び etiocholanolone の如き性腺分画の或程度の減少がもたらされるのは当然の結果と考えられ, ホルモン療法によつて更に如何なる影響をうけたかという点に関しては全く不明である。

かゝるが故に, 著者が行つたところの ACTH-Z 試験により, 副腎皮質反応の状態を 17-KS 分画の面から観察し, ホルモン療法の本態を究明しようという試みの有意義なことは明らかであろう。

4. ホルモン療法後の ACTH に対する副腎皮質反応の変化について

ACTH 投与により, 17-KS 分画の中で, 副腎分画が増加することは当然であるが, androsterone や etiocholanolone の排泄が増加するのは, Kappas等(1955)⁹¹⁾によれば, 副腎皮質より分泌される testosterone から 4⁴-androsten-3, 17-dione の増加によるためであり, androsterone と etiocholanolone の増加は割合は一致していたと報告している。

著者の実験成績の検討を行つてみると, 去勢術及び女性ホルモン投与を行つた後では, 明らかに性腺分画とされるⅣ+Ⅴ分画の増加度は減退を示した。また副腎分画であるⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画に於ても, 増加度が減退することは明らかであつた。そして女性ホルモン投与量が1日50mgという大量の場合には, 両分画群の増加を殆んど完全に抑制した。

去勢術と女性ホルモン療法に更に kenacort 療法を併用した症例に於ては, 性腺分画の増加は全く消失し, 副腎分画のみの増加が僅かに認められるにすぎなかつた。その上渡辺例にみる如く, 治療を更に継続した後, ACTH-Z 試験を行つたときには, 両分画群の増加は完全に消失していた。

以上より女性ホルモン療法は, 毎日25mg投与より50mgの如き大量を投与した方が副腎皮質の活動性を抑制する作用は大で且つ早期に効果が認められるように思われる。また副腎皮質ホルモンは抑制効果が一層顕著であり, 体内の androgen を除去する作用は最も強力であるといえる。そしてその投与量は triamcinolone acetone 1日20mg内服で充分効果的であると考ええる。但しホルモン療法に対する上述の見解はいづれも去勢術を併用した場合のものである。

ホルモン療法による副腎皮質の活動性抑制の方式は, ACTH に対する性腺分画であるⅣ+Ⅴ分画の反応が最初に抑制をうけ, 次いで副腎分画であるⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の反応が抑制されると考えられる。かゝる事実と, 前述せる前立腺癌患者に於て ACTH に対する副腎分画の反応が特に顕著であつた点などを考え合せると, 前立腺癌と副腎皮質の反応性の問題は, 前立腺癌の成因或は発育の原動力に重大な役割を与えているのではないかということが考えさせられる。

著者は猶ホルモン療法により副腎皮質の反応性が相当抑制されたにもかゝらず, 癌そのものに対する効果がそれに伴わない場合が生ずるのを認めざるを得ない。この理由として, 前立腺癌の癌細胞はホルモン依存性のものから非依存性のものへ変化し, 完全な自律性を獲得して行くという過程をとるものと推定するならば, この間の治療の時期により上述の如き現象がみられても不思議ではないと考える。

5. 長期間抗男性ホルモン療法を施行した場合の副腎皮質機能について

著者は3例の長期間治療をうけていた患者について, ACTH-Z 試験を施行し, その中の2例にⅣ+Ⅴ分画及

びⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の両方に未治療の患者と同程度の反応を認めたことは非常に興味ある事実と思われる。即ち去勢術後は下垂体前葉から性腺刺激ホルモンの分泌が旺盛になり、17-KS の排泄増加を来すとする説（第1編に既に述べたところである）、或はそのような刺激ホルモンの影響ではなく、全身状態の改善にともないステロイドの分泌が亢進する結果であると実験的に証明した Birke 等の説のどちらによるにしろ、一旦減少した 17-KS 値は術前値或はそれ以上に上昇することは疑いのない事実である。この場合女性ホルモン投与を併用するときは、17-KS 排泄の抑制をもたらすことは既に述べて来た如くて、著者の実験成績からも証明されている。しかし女性ホルモンの作用機序に関しては中枢（間脳・下垂体系）抑制作用か或は副腎皮質系の直接の抑制作用かは確認されていないのであるが、ここに示した如き抗男性ホルモン療法長期施行患者の副腎皮質反応の状態を説明する為には、中枢抑制作用が該ホルモンの慣れによる低下を生じたか、或は間脳・下垂体・副腎皮質系の機能亢進によると解釈せざるを得ない。著者の実験に於てもこれを裏付ける如く、相沢例で FSH を測定した所（小野田博士による）、96m.u.u. 以上という高値を示していたことは注目される。

以上に述べた如き状態の出現から考えられねばならぬことは、ホルモン使用量の限界の問題、1日投与量の増加或は他種ホルモン剤の使用の必要性、更に副腎摘除術や下垂体摘除術の妥当性等である。

著者の観察結果より考えるに、無制限のホルモン療法の継続は無意味であり、定期的副腎皮質機能検査により、ホルモン療法によるステロイド分泌活動の抑制効果が充分達せられているか否かを確認しつつ治療を継続することが望ましい。そして適時適切な治療方法が臨床経過にもとづいて選択されるべきである。内分泌学的抑制効果判定の検査法としては、ACTH 試験が最もすぐれたものであるといえよう。

6. androsterone/etiocholanolone 比について

前立腺癌に対する各種ホルモン療法の効果の良、不良に関して、Burt 等は androsterone/etiocholanolone の比の高いものは治療効果が不良であると報告している。即ちその値が 0.6 以上のものは全て不良であり、0.6 以下のものは良好な成績を示している。

著者の実験から得られた結果では、岡沢例が治療前の androsterone/etiocholanolone 比の値が 0.76 で、治療効果が不良であつた。他はいづれも 0.6 以下を示してお

り、治療効果は良好で、Burt 等の観察と略々同結果を得ている。落合 (1958)¹²⁸⁾ も実験的にこの点の一致を認めている。

猶、この比率を前立腺肥大症及び正常人について観察比較したが、前立腺癌に特有なものは見られなかつた。

更に治療による androsterone/etiocholanolone 比の変化は、Kenacort 投与例に低下をみ、他は上昇していた。しかし比の値が上昇したものでも経過は良好な症例、低下したものでも治療効果のみられなかつた例があつて、特別な関係は得られなかつた。それ故にこの比の値より予後の判定等は不可能である。

V. 結論

著者は 17-KS 分画の測定を、Pond の方法に準じて行つた。そして各 Sample は全て Girard 処理を行つた上で、クロマトグラフィーに供した。

実験は主として前立腺癌患者を対象とし、その副腎皮質の反応を、第1編に述べたと同じ形式で ACTH-Z を使用して、17-KS 分画の面より追究した。そして次の結果が得られた。

1. 前立腺癌患者の治療前の尿中 17-KS 分画の型は、前立腺肥大症のそれと差異を認めなかつた。

2. 前立腺癌、前立腺肥大症及び正常人の 3 者に ACTH-Z 試験を行つた成績の比較をすると、性腺分画であるⅣ+Ⅴ分画の反応は、前立腺癌が他の 2 者よりやや優るようであり、副腎分画であるⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の反応にあつては、前立腺癌に於て特に著しいことが注目された。

3. 前立腺癌に対して去勢術及び女性ホルモン療法を行つた場合、性腺分画及び副腎分画共に排泄値は治療前に比し減少の傾向を認めた。ACTH-Z 試験による副腎皮質反応の変化は、Hexron 25mg 宛投与の場合には性腺分画の反応が副腎分画のそれより著明な抑制をうけた。また Hexron 50mg 宛の大量投与の場合には副腎皮質反応の抑制効果は一層顕著であつた。Kenacort を併用した場合には比較的速やかに性腺分画の反応は消失し、僅かに副腎分画のみの反応が認められたにすぎなかつた。更にその治療を継続するときは、副腎分画の反応も全く消失した。

以上より、女性ホルモン療法は、投与量が 1 日 25mg 宛よりは 50mg 宛の方が副腎皮質の活動性を抑制する作用は強く、早期に効果が認められることがわかり、副腎皮質ホルモン併用の場合は抑制効果が一層顕著で、体内の androgen を除去する作用は最も強力であるといえる。

猶, ホルモン療法の副腎皮質抑制の方式は, ACTH に対する性腺分画であるⅣ+Ⅴ分画の反応が最初に抑制をうけ, 次いで副腎分画であるⅡ+Ⅲ+Ⅵ+Ⅶ分画の反応が抑制されると推断することが出来る。

4. 2及び3項に示された, 癌に於ける副腎分画の反応性の旺盛なこと及びホルモン療法によつて副腎分画の方が抑制をうけにくいことより, 前立腺癌の成因或は発育に副腎分画がかなり重要な意義をもっているように考えられた。

5. 女性ホルモン療法を長期間多量にうけている前立腺癌患者で, 副腎皮質の ACTH に対する反応が相当顕著なものがみられた。これは中枢(間脳・下垂体前葉)が女性ホルモンの抑制作用に対する慣れを生じたものか, 間脳・下垂体・副腎皮質系の機能亢進が発現したものかと解釈せざるを得ない。

6. Burt 等は androsterone/etiocholanolone の比の上昇を認めた前立腺癌患者は, 各種のホルモン療法を行つても経過は不良であつたことを報告したが, 著者も治療前その比の上昇していたもので治療効果の不良な1例を経験した。

然し androsterone/etiocholanolone の比の治療による変化と治療効果との間には関連性は見出せなかつた。

更に前立腺癌。前立腺肥大症及び正常人の間の androsterone/etiocholanolone 比を比較したが, 癌特有な傾向は認められなかつた。

稿を終るに当り, 終始御懇篤な御指導並びに御校閲を賜つた恩師市川教授に深甚なる感謝を捧げます。又多くの御助力御協力をいただいた東大医学部泌尿器科教室の先輩並びに同僚諸兄に感謝致します。

又本論文に関して生化学的の御指導を賜つた東大薬学部伊藤教授並びに生理化学教室森学士に衷心より感謝致します。

尚研究に御便宜をいただいた帝國臓器研究部の方々及び第一製薬に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Acevedo, H., Lobs-Onell, C. and Zauartu, J.: *Cancer*, 11, 1003, 1958.
- 2) Adams, E. and Smith, E.L.: *J. Biol. Chem.*, 191, 651, 1951.
- 3) Baker, R.: *Ann. Surg.*, 137, 1, 1953.
- 4) Baker, W.: *J. Urol.*, 70, 275, 1953.
- 5) Bang, H.O.: *Acta Pharm. Tox.*, Kbh.: 2, 89, 1946.
- 6) Barringer, B.S. and Woodard, H.Q.: *Tr. Am. A. Genito-Urinary Surgeons*, 21, 363, 1938.
- 7) Beach, F.A.: *J. Clin. Endocrinol.*, 4 : 126, 1944.
- 8) Beach, F.A.: *Hormones and Behavior*, 1948, p. 25.
- 9) Birke, G. and Plantin, L.-O.: *Acta Med. Scandinav.*, 144, 184, 1953.
- 10) Birke, G., Franksson, C. and Plantin, L.-O.: *Acta Endocrinol. Suppl.*, 17, 3, 1954.
- 11) Birke, G., Franksson, C. and Plantin, L.-O.: *Acta Chir. Scandinav.*, 109, 129, 1955.
- 12) Bonner, C.D., Homburger, F. and Fishman, W.H.: *Cancer*, 9, 234, 1956.
- 13) Braunsberg, H.: *Acta Endocrinol.*, 210, 923, 1954.
- 14) Brendler, H. and Scott, W.W.: *J. Urol.*, 60, 937, 1948.
- 15) Brendler, H., Chase, W. E. and Scott, W. W.: *Arch. Surg.*, 61, 433, 1950.
- 16) Brown, W.E., Bradbury, J. T. and Jungck, E.C.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 65, 733, 1952.
- 17) Bühler, F.: *Z. Ges. Exper. Med.*, 86, 650, 1933. (184) より引用.
- 18) Burrows, H. and Kennaway, N.M.: *Am. J. Cancer*, 20, 48, 1934.
- 19) Burrows, H.: *Am. J. Cancer*, 23, 490, 1935.
- 20) Burt, F.B., Finney, R.P. and Scott, W.W.: *Cancer*, 10, 825, 1957.
- 21) Burt, F.B., Finney, R.P. and Scott, W. W.: *J. Urol.*, 77, 485, 1957.
- 22) Byrnes, W.W. and Meyer, R.K.: *Endocrinology*, 48, 133, 1951.
- 23) Callow, N.H., Callow, R.K. and Emmens, C.W.: *Biochem. J.*, 32, 1312, 1938.
- 24) Conn, J. W., Louis, L. H. and Johnston, M. A.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 34, 255, 1949.
- 25) Courrier, R., Baclesse, M. and Marois, M.: *J. Physiol.*, 45, 327, 1953.
- 26) Creevy, C.O.: *Geriatrics*, 12, 565, 1957.
- 27) Cushing, H. and Goetsch, E.: *J. Exper. Med.* 22, 25, 1915.
- 28) David, K., Freud, J. and de Jongh, S. E.: *Biochem. J.*, 28, 1360, 1934.
- 29) Dean, A.L., Woodard, H.Q. and Twombly, G.H.: *Surgery*, 16, 169, 1944.
- 30) de Jongh, S.E.: *Arch. Internat. Pharmacodyn*, 50, 348, 1935.
- 31) Deming, C.L., Jenkins, R.H. and van Wageningen, G.: *J. Urol.*, 33, 388, 1935.

- 32) Deming, C.L., Jenkins, R.H. and van Wageningen, G.: J. Urol., 34, 678, 1935.
- 33) Deming, C. L.: J. Urol., 61, 281, 1949.
- 34) Dempsey, E. W.: Handbook of Experimental Psychology, 1951, p. 216.
- 35) den Ouden, S. A., van Leeuwen, L. and Coers, R.J.: Lancet, i, 547, 1954.
- 36) Dingemans, E.: Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology, II, 251, 1952.
- 37) Dingemans, E. and Laqueur, E.: J. Urol., 44, 530, 1940.
- 38) Dobriner, K., Lieberman, S., Hariton, L., Sarett, L.H. and Rhoads, C.P.: J. Biol. Chem., 169, 221, 1947.
- 39) Dobriner, K., Lieberman, S. and Rhoads, C.P.: J. Biol. Chem., 172, 297, 1948.
- 40) Dobriner, K., Kappas, A., Rhoads, C.P. and Gallagher, T.F.: J. Clin. Invest., 32, 940, 1953.
- 41) Engbring, N. H., Truitt, R.B. and Engstrom, W.W.: Arch. Int. Med., 98, 257, 1956.
- 42) Ferriman, D.G., Anderson, A.B. and Turner, P.P.: Lancet, i, 545, 1954.
- 43) Flocks, R.: Tr. Am. A. Genito-Urinary Surgeons, 47, 59, 1955.
- 44) Flocks, R.H., Marberger, H., Beyley, J. B. and Pendergast, L.J.: J. Urol., 74, 49, 1955.
- 45) Forbes, A.P., Donaldson, E.C., Reifstein, E.C. and Albright, F.: J. Clin. Endocrinol., 7, 264, 1947.
- 46) Forsham, P.H., Thorn, G.W., Prunty, F.T. G. and Hills, A.G.: J. Clin. Endocrinol., 8, 1, 1948.
- 47) Frame, E.G. and Jewett, H.J.: J. Urol., 52, 320, 1944.
- 48) Franksson, C., Birke, G. and Plantin, L.-O.: Acta Endocrinol., 15, 17, 1954.
- 49) Friedberg, R.: J. Gerontol., 9, 429, 1954.
- 50) 福田: 日内分泌会誌, 33, 464, 1957.
- 51) Gaarenstroom, J. H. and de Jongh, S. E.: Acta Endocrinol., 1, 97, 1948.
- 52) Geller, J., Gabrilove, J.L. and Soffer, L. J.: J. Clin. Endocrinol., 17, 390, 1957.
- 53) Gemzell, C.A.: Acta Endocrinol., 11, 221, 1952.
- 54) Geschickter, C.F., Lewis, D. and Hartman, C.J.: Am. J. Cancer, 21, 828, 1934.
- 55) Götz, H. and Krebs, W.: Z. Urol., 42, 94, 1949.
- 56) Graves, R.C., Desautels, R.E. and Warren, S.: J. Urol., 79, 324, 1958.
- 57) Green, M.M., Gladner, J. A., Cunningham, L.W. and Neurath, H.: J. Am. Chem. Soc., 72, 2122, 1952.
- 58) Greene, R. and Vanghan-Morgan, J., Lancet, i, 543, 1954.
- 59) Greep, R.O. and Jones, I.C.: Recent Progress in Hormone Research, 5, 197, 1950.
- 60) Gutman, E.B., Sproul, E. E. and Gutman, A.B.: Am. J. Cancer, 28, 485, 1936.
- 61) Halkerston, I. D. K., Hillman, J., Palmer, D. and Rundle, A.: J. Endocrinol., 13, 433, 1956.
- 62) Hamberger, C.: Acta Endocrinol., 1, 19, 1948.
- 63) Hamilton, J.B., Bunch, L.D. and Mestler, G.E.: J. Clin. Endocrinol., 19, 535, 1959.
- 64) Harrison, J.H., Leman, L.B., Munson, P.L. and Laidlaw, J. C., J. Urol., 73, 580, 1955.
- 65) Harrison, J. H., Leman, C., Munson, P. L. and Laidlaw, J. C.: New Eng. J. Med., 252, 425, 1955.
- 66) Hatai, S.: Am. J. Anat., 15, 87, 1913. (169) より引用.
- 67) Haynes, R. C. and Berthet, L.: J. Biol. Chem., 225, 115, 1957.
- 68) Hayward, W.G.: J. Urol., 69, 152, 1953.
- 69) Heard, R. D. H., Sobel, H. and Venning, E. H.: J. Biol. Chem., 165, 699, 1946.
- 70) Hecht-Lucari, G.: Gynaecologica, 140, 169, 1955.
- 71) Hellström, J., Hultberg, S., Westman, A., Birke, G., Diczfalusy, E., Franksson, C. and Plantin, L.-O.: Acta Endocrinol. Suppl., 31, 261, 1957.
- 72) Hibbitt, L. L., Starnes, W. R. and Hill, S. R.: J. Clin. Endocrinol., 18, 1315, 1958.
- 73) Hinman, F.J.R. and Smith, G.I.: J. Urol., 77, 305, 1957.
- 74) Holtorff, A.F. and Koch, F. C.: J. Biol. Chem., 135, 377, 1940.
- 75) Homan, J.D.H., Overbeek, G. A., Neutelings, J.P.J., Booij, C.J. and van der Vies, J.: Lancet, i, 541, 1954.
- 76) Hudson, P.B.: Surg. Gynecol. and Obstet., 96, 233, 1953.
- 77) Huggins, C. and Stevens, R.A.: J. Urol., 43, 705, 1940.
- 78) Huggins, C. and Clarke, P. J.: J. Exper. Med., 72, 747, 1940.
- 79) Huggins, C.B. and Hodges, C. V.: Cancer

- Res., 1, 293, 1941.
- 80) Huggins, C., Stevens, R.E. and Hodges, C. V.: Arch. Surg., 43, 209, 1941.
 - 81) Huggins, C. and Scott, W.W.: Ann. Surg., 122, 1031, 1945.
 - 82) Huggins, C.B., Masina, M. H., Eichelberger, L. and Wharton, J.D.: J. Exper. Med., 70, 543, 1949.
 - 83) Huggins, C.B. and Bergenstal, D.M.: J.A. M.A., 147, 101, 1951.
 - 84) Huggins, C.: J. Urol., 68, 875, 1952.
 - 85) 市川, 和久, 松本: 内分泌, 1, 508, 1954.
 - 86) 市川: ホルモン「基礎と臨床」中巻, 1955.
 - 87) Ingle, D.J.: Adrenal Cortex, III. a Symposium, 1951, p. 73.
 - 88) Jacot, B. and Selye, H.: Endocrinology, 50, 254, 1952.
 - 89) Jenkins, D., Forsham, P.H., Laidlaw, J.C., Reddy, W. J. and Thorn, G. W.: Am. J. Med., 18, 3, 1955.
 - 90) Jenkins, J.S.: J. Clin. Pathol., 11, 78, 1958.
 - 91) Kappas, A., Dobriner, K. and Gallagher, T.F.: J. Clin. Invest., 34, 1559, 1955.
 - 92) 木本: 日小児会誌, 59, 5, 1955.
 - 93) Kinsey, A.C., Pomeroy, W.B., Martin, C.E. and Gebhard, D. H.: Sexual Behavior in the Human Female, 1953, p. 755.
 - 94) 岸本, 松本: ホルモンと臨床, 1, 251, 1953.
 - 95) 児玉: 皮と泌, 19, 139, 1957.
 - 96) 古閑: 日医新, 1492, 3, 27, 1952.
 - 97) Korenchevsky, V. and Dennison, M.: Biochem. J., 28, 1474, 1934.
 - 98) Krichesky, B. J., Belt, E. and Schwartz, M.: J. Urol., 46, 303, 1941.
 - 99) Kutscher, W. and Wolbergs, H.: Z. Physiol. Chem., 236, 237, 1935.
 - 100) 桑田: クロマトグラフィー, 1952.
 - 101) Haydar, N.A., Renold, A.E. and Thorn, G. W.: New Eng. J. Med., 253, 747, 1955.
 - 102) Leadbetter, W.F., Graven, E.J. and Solomon, D.H.: Tr. Am. A. Genito-Urinary Surgeons, 44, 85, 1953.
 - 103) Lesser, M.A., Vose, S.N. and Dixey, G.M.: J. Clin. Endocrinol., 15, 297, 1955.
 - 104) Long, C.N. and Fry, E.G.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 59, 67, 1945.
 - 105) Luft, R., Olivecrona, H. and Ikkos, D.: Acta Endocrinol. Suppl., 31, 241, 1957.
 - 106) Martins, T. and Rocha, A.: Endocrinology, 15, 421, 1931.
 - 107) Mason, H.L. and Engstrom, W.W.: Physiology, 30, 321, 1950.
 - 108) Mc Cullagh, D.R.: Science, 76, 19, 1932.
 - 109) Mc Farlane, D.A., Leman, C. B., Munson, P. L. and Harrison, J. H.: J. Urol., 75, 558, 1956.
 - 110) 増田: 日泌尿会誌, 42, 161, 1951.
 - 111) 増田: 最新医学, 13, 2147, 1953.
 - 112) Maxwell, L. C.: Am. J. Physiol., 110, 458, 1934.
 - 113) Miller, M.L.: J. Urol., 47, 846, 1942.
 - 114) Miller, M.L. and Moore, R.A.: J. Urol., 48, 544, 1942.
 - 115) Miller, M.L. and Moore, R.A.: J. Urol, 49, 861, 1943.
 - 116) 三宅, 扇谷: 日内分泌会誌, 26, 122, 1950.
 - 117) 三宅: 日内分泌会誌, 28, 209, 1952.
 - 118) Moore, R.A., Miller, M. L. and Mc Lellan, A.: J. Urol., 44, 727, 1940.
 - 119) Moore, C.R. and Price, D.: Am. J. Anat. 50, 13, 1932.
 - 120) Morgan, C.T. and Stellar, E.: Physiological Psychology, II. 1950, p. 426.
 - 121) Murphy, W.T. and Schwippert, T.H.: Radiology, 56, 376, 1951.
 - 122) Nadel, E. M., Young, B. G., Hilgar, A. C. and Burstein, S.: Acta Endocrinol., 28, 283, 1958.
 - 123) 中瀬: 日内分泌会誌, 28, 212, 1952.
 - 124) Nelson, H. B. and Robert, B. G.: J. Clin. Endocrinol., 12, 1040, 1952.
 - 125) Nesbit, R.M. and Baum, W.G.: J.A.M.A., 143, 1317, 1950.
 - 126) Nicol, T., Helmy, I.D. and Abou-Zikey, A.: Brit. J. Surg., 40, 166, 1952.
 - 127) Obrecht, P.: Deut. Med. Wschr., 82, 2117, 1957.
 - 128) 落合: 最新医学, 13, 2547, 1958.
 - 129) 小野田: 日泌尿会誌, 49, 981, 1958.
 - 130) 大野: 内分泌のつとめ, 4, 613, 1953.
 - 131) Orr, R., Di Raimondo, V., Rinfret, A., Island, D. and Forsham, P. H.: J. Clin. Endocrinol., 14, 806, 1954.
 - 132) Owen, S.E. and Culter, M.: Am. J. Cancer, 27, 308, 1936.
 - 133) Parkes, A.S.: Physiol. Rev., 25, 203, 1945.
 - 134) Pfau, L.: Z. Urol, 45, 707, 1952.
 - 135) Pincus, G. and Pearlman, W.H.: Endocrinology, 29, 413, 1941.
 - 136) Pincus, G., Romanoff, L. P. and Carlo, J.: J. Geront., 9, 2, 1954.
 - 137) Plantin, L.-O. and Birke, G.: Acta Med. Scandinav., 291, 7, 1954.

- 138) Pond, M.H.: *Lancet*, 6690, 906, 1951.
- 139) Pond, M.H.: *J. Endocrinol.*, 10, 202, 1954.
- 140) Porter, C.C. and Sibber, R. H.: *J. Biol. Chem.*, 185, 201, 1950.
- 141) Powell, T.O.: *J. Urol.*, 41, 206, 1939.
- 142) Rabinowitch, I.M., Foster, J.S., Fowler, A. F. and Carcoran, A.C.: *Canad. Med. Ass. J.*, 35, 239, 1936. (75) より引用.
- 143) Renold, A.E., Jenkins, D., Forsham, P. H. and Thorn, G.W.: *J. Clin. Endocrinol.*, 12, 763, 1952.
- 144) Rhoads, C.P.: *J. Urol.*, 60, 797, 1948.
- 145) Richter, C.P. and Uhlenhuth, E.: *Yearbook of Urology*, 1952, p. 14.
- 146) Robinson, A.M. and Goulden, F.: *Brit. J. Cancer*, 3, 62, 1949.
- 147) Robinson, A.M.: *Recent Progress in Hormone Research*, 9, 163, 1954.
- 148) Rowlands, L. W. and Scharpey-Shafer, E. P.: *Brit. Med. J.*, 1, 205, 1950.
- 149) Rusch, H.P. and Kundert, P.R.: *J. Urol.*, 38, 316, 1937.
- 150) Salhanick, H.A., Hisaw, F.L. and Zarrow, M.X.: *J. Clin. Endocrinol.*, 12, 310, 1952.
- 151) 佐々木, 間, 吉村, 森永, 鳥居: *内分泌*, 1, 382, 1954.
- 152) Satterthwaite, R.W., Hill, J.H. and Packard, E.E.: *J. Urol.*, 46, 1149, 1941.
- 153) Sayers, G., Burnes, T.W., Jager, B.V., Schwartz, T.B., Smith, E.L., Samuels, L. T. and Davenport, H.W.: *J. Clin. Endocrinol.* 9, 593, 1949.
- 154) Sayers, G.: *Physiol. Rev.*, 30, 241, 1950.
- 155) Scott, D.A. and Fisher, A.M.: *J. Pharmacol.*, 55, 206, 1935.
- 156) Scott, D.A. and Fisner, A.M.: *J. Pharmacol.*, 58, 78, 1936.
- 157) Scott, W.W. and Vermeulen, C.: *J. Clin. Endocrinol.*, 2, 450, 1942.
- 158) Scott, W.W.: *Yearbook of Urology*, 1952, p. 5.
- 159) Scott, W.W.: *J. Urol.*, 70, 477, 1953.
- 160) Scott, W.W.: *J. Urol.*, 77, 521, 1957.
- 161) 関: *内分泌のつと*, 3, 645, 1953.
- 162) Selye, H.: *J.A.M.A.*, 115, 2246, 1940.
- 163) 渋谷, 他: *臨床外科*, 6, 454, 1951.
- 164) Silber, R.H. and Porter, C.C.: *J. Biol. Chem.*, 210, 923, 1954.
- 165) Sollenberger, R.T. and Hamilton, J.B.: *J. Comp. Psychol.*, 28, 81, 1939. (186) より引用.
- 166) Stone, C.P.: *J. Comp. Psychol.*, 7, 369, 1927. (186) より引用.
- 169) Stone, C.P.: *J. Genetic. Psychol.*, 40, 296, 1932. (186) より引用.
- 168) Straubitz, W.J., Oberkircher, O. J. and Lent, M.H.: *J. Urol.*, 72, 939, 1954.
- 169) Suchowsky, G.: *Acta Endocrinol.*, 27, 225, 1958.
- 170) 高井, 松本: *日泌尿会誌*, 48, 190, 1957.
- 171) Talalay, P., Dobson, M.M., Ebersole, C.M. and Huggins, C.B.: *Endocrinology*, 50, 574, 1950.
- 172) Talalay, P., Takano, G.M.V. and Huggins, C.B.: *Cancer Res.*, 12, 838, 1952.
- 173) 田村: *日泌尿会誌*, 50, 274, 1959.
- 174) Thorn, G.W., Prunty, F. T. G. and Forsham, P.H.: *Science*, 105, 528, 1947.
- 175) Thorn, G.W., Forsham, P.H., Prunty, F.T. G. and Hills, A.G.: *J.A.M.A.*, 137, 105, 1948.
- 176) Thorn, G.W.: *副腎不全の診断と治療 (渋谷訳)*, 1952.
- 177) Thorn G. W. Jenkins, D., Laidlaw, J.C., Goetz, F.C., Dingman, J.F., Arons, W.L., Streeten, D.H. P. and Mc Caracken, B.H.: *New Eng. J. Med.*, 248, 588, 1953.
- 178) Tillisch, J. H. and Thompson, J.: *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 13, 62, 1938.
- 179) Trunnel, J. B., Duffy, B. J. and Marshall, V.F.: *J. Clin. Endocrinol.*, 11, 663, 1951.
- 180) 宇野: *皮性誌*, 66, 40, 1956.
- 181) ト部: *泌尿紀要*, 1, 173, 1955.
- 183) ト部: *泌尿紀要*, 4, 3, 1958.
- 183) Valk, W.L. and Owens, R.H.: *J. Urol.*, 71, 219, 1954.
- 184) Valk, W.L. and Ozar, M.B.: *J. Urol.*, 73, 59, 1955.
- 185) Vidgoff, B.: *J. Urol.*, 42, 359, 1939.
- 186) Warren, R.P. and Aronson, L.R.: *Endocrinology*, 58, 293, 1956.
- 187) Waxenberg, S.E., Drellich, M. G. and Sutherland, A.M.: *J. Clin. Endocrinol.*, 19, 193, 1959.
- 188) White, J.W.: *Ann. Surg.*, 18, 152, 1893.
- 189) 山内: *日内分泌会誌*, 27, 199, 1951.
- 190) Zimmermann, W.: *Z. Physiol. Chem.*, 233, 257, 1935.
- 191) Zimmermann, W.: *Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten*, 1955.
- 192) Zygmuntowitz, A. S., Wood, M., Christo, E. and Talbot, N.B.: *J. Clin. Endocrinol.*, 11, 578, 1951.