各種疾患に於ける尿中フォルマリン生成ステロイドの消長

金澤大日置内科 笠 島 宗 夫

Studies on the Excretion of Formaldehydogenic Steroids
in the Urine in Various Diseases.
Muneo Kasazima

緒 論

今日副腎皮質機能の検査には各種の方法があるが、所謂 Thorn 試験と稱するもの、尿中尿酸とクレアチニンの比率、同じく尿中 K とクレアチニン比率、インシュリンブドウ糖耐容血糖曲線、ブドウ糖耐容血糖曲線、尿素及び Cl の尿中並に血漿中測定を行つて或種の比を算出せんとするもの (Robinson 試験)、血漿中の Na, Cl, K, P 等無機物の測定、血漿中ヒヨレスチレン價、アルブミンとグロブリンの比率、 γ グロブリンの測定、ヒアルロニダーゼフルオレスチン皮膚試験等はいずれも間接的であり、須可らくはホルモン自体の測定を行うに如くはない。然るに周知の如く副腎皮質に於いて見出される6種の生物學的活性ステロイドは夫々一定の代謝過程を経て尿中に所謂コルチコイド及び17ケトステロイドの型に於て排泄せられる。即ち今之等ステロイドの尿中排泄量によつて各種疾患に於ける副腎皮質機能の消長を窺わんと欲するも、厳正なる意味に於て所期の目的を一氣に達し得られるものではない。實に之等化學的に定量せられるステロイドは生物學的に活性なるもの、非活性なるものを含め、副腎の機能及び之に關する代謝過程の集計を表わすに過ぎないのである。併し尠く共副腎皮質機能に異常が存する時、その結果は上記ステロイドの尿中排泄量に如實に現われ得べき事は當然の事であつて、斯る化學的定量法の重要性は毫も減殺さるべきでない。唯此際尿中の如何なるステロイドを對象として検索を進むべきかが問題である。實に總中性17ケトステロイド量の如きは之等物質の一部が性腺ホルモンに由來する事を忘れられないのであるが、17ケトステロイドに於ては或はそのアルコール性を考

慮に入れ、或はデギトニン沈澱性を利用し、又或はフルフロール呈色反應を適用してその副腎性のものを捕捉することも出来ないでない。然も之に比すればコルチコイド排泄量の方は一層副腎機能をよく代表するものの如く思考せられる。後者の測定に當つても、或は還元力を應用し第二銅イオン乃至隣モリブデン酸を用いる方法、或は過沃素酸により17ケトステロイドを生成しそれを測定する法、又或はその際生ずるフォルムアルデヒドを測定する方法等夫々があり、漸次改良の一途を辿りつつあるものであるが、之等輓近の方法に依り多數臨床例に就いて測定を行つたものは未だ必ずしも多くはないので、著者は茲に Daughaday 氏法に則り、凡そ100例に餘る各種疾患に就いて所謂尿中 Formaldehydogenic Corticoids (以下 FC と略記) を測定した。今その成績を次に録し、尙参考として測定した總中性17 Ketosteroids 量 (以下17 KS と略記) をも併せ掲げる。

實 驗

1) 被驗例 健康例男子は當内科教室の醫師、女子は同教室附屬看護婦である。又症例は同じく本學附屬病院の内科、外科及び産婦人科入院患者中より之を選び、その數119例、測定回數128回に達した。測定の實施期間は凡そ5月より9月に涉つた。

2) 測定方法 FC 測定 Daughaday 氏法に準じた。但しより之を簡易にし、尿 200cc (尤も尿量に應じ時に増減した) を採り、55°C 以下にて減圧蒸溜して $1/10$ に濃縮し、5モル硫酸にて pH 1.7 となし3回クロロホルム抽出を行い (各回 20, 15, 10cc)、クロロホルム蒸發、残渣をベンゼンにて再抽出、後再び蒸發 (減圧並びに 40°C 以下に保

つ), 次いで少量のベンゼン(總量 2 cc)で共栓遠心管に移し, 之を 5 cc の水にて振盪抽出, その 4 cc を採り呈色反應實施に供した. 要するにその原法と些か異りしはクロロホルムに於ては使用量を原法の約 $\frac{1}{10}$, ベンゼンでは約 $\frac{1}{8}$ の少量に止めた事である. 標準液たるフォルマリン發生にはウロトロピン純品を用い, Leifo の比色計でフィルタ-510の使用の下に測定した.

17 KS 測定. Dreker 氏等の方法により水解抽出を行い, Pincus 氏等の方法によりマイクロジラール分割を行つて非ケトン部を除き, ケトン部のみに就き Pearson 氏等の方法により呈色反應を行つた. 17 KS の呈色には或は三塩化アンチモン及び醋酸を用いる Pincus 氏法, 或は Zimmermann のメタジトロベンゼン反應を應用した Callow 又は Holtorff の法があるが, Pincus 氏法では呈色度弱く, Callow 氏法では毎常必ずしも一定せる結果を得ること難く, 又盲驗値が僅か乍ら陽性に得られるので, 試薬調製上簡易でもあり, 上記の各種欠点の少い Holtorff 氏法を採つた. 標準にはデヒドロイソアンドロステロンを用い, Leifo の比色計でフィルタ-460を用い測定した.

實驗成績

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿 量	備 考
1		♀	12	日本腦炎	3.66	8.0	880	發熱期
2		♂	42	腸チフス	3.28	11.1	2200	〃
3		♂	28	流行性肝炎	4.60	9.1	1100	〃
4		♂	43	〃	1.72	3.5	50J	無熱, 黄疸あり
5		♂	29	〃	1.70	9.3	1240	〃
6		♀	44	〃	0.36	8.2	850	遷延型

2) 急性傳染病 日本腦炎, 腸チフス, 流行性肝炎各1例の發病して間もない有熱期にそれぞれFCの甚だ高い値を認めた事は, 所謂ストレスに對する副腎の反應と解して理解できぬ事はない. 流行性肝炎の既に解熱せるものに於ては正常値であつた. 最後の和氣例は發病後經過著しく遷延

次に測定成績を疾患別に掲げる. 下記表中 FC 並びに 17 KS の量は 1 日に排泄せられた總量である.

1) 健康人例 健康人例に於いては FC は男女共 1 乃至 2 mg pro die の範圍内にあり, 之は Daughaday の成績と一致する.

番號	姓 名	性	年 齡	FC mg	17 KS mg	尿量 cc
1		♂	30	2.45	12.6	1440
2		〃	29	2.07	8.8	1750
3		〃	24	1.87	12.5	1670
4		〃	27	1.69	12.8	1750
5		〃	25	1.56	10.7	1680
6		〃	25	1.41	12.2	1010
7		〃	28	1.26	5.6	540
8		〃	28	1.24	7.9	940
9		〃	28	1.17	6.5	850
10		〃	24	1.14	8.2	1270
11		〃	29	0.97	6.6	1500
12		♀	21	1.89	7.4	1940
13		〃	21	1.62	10.5	1040
14		〃	19	1.57	7.2	905
15		〃	21	1.48	8.8	900
16		〃	23	1.40	6.6	980
17		〃	22	1.27	12.8	790
18		〃	19	1.24	5.5	1240
19		〃	21	1.23	5.2	790

17KS は平均男子に於て 9.5mg, 女子に於て 8.0 mg, 一般に男子に於て高い傾向を有する.

FC と 17KS の相關關係は一見して餘り明瞭なるものはない.

し, バイオブシーにより肝のフィブローシスを來せる事を證しており, 之は別の意味に於て興味がある例である.

3) 亞急性心内膜炎 亞急性心内膜炎乃至リウマチ性心内膜炎かと解せられた2例に於て, 同じく FC の増量を認めた事も上記急性傳染病に於け

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿量 cc	備 考
1		♀	12	亞急性心内膜炎(リウマチ?)	6.55	2.0	1450	發熱期
2		♂	24	亞急性心内膜炎	3.08	8.7	1450	發熱期

るが如く解されね事はない。

4) リウマチ リウマチ第1例は陳舊な多發性關節リウマチ患者であつて症状の再燃を來せるものであり、第2例は關節症状は頗る少かつたが、心筋炎症状、微熱、筋肉痛等不定のチウマチ症状

を呈したものであつた。共に著るしく低値を示した事は近來副腎皮質の障害が同疾患に關係ありとせられる事に鑑みて興味が深い。上述亞急性心内膜炎を同じく一種の膠原病と解せんとする向もあるが、本症に於てFCが甚だ高くリウマチ症に於

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿量 cc	備 考
1	〃	♀	43	リウマチ	0.55	4.4	1250	コルチゾン100mg/dil 投與中
	〃				3.51	15.8	1860	
	〃				0.57	4.2	840	
2	〃	♂	20	リウマチ	1.10	3.7	750	ジソコルタ+ビ・C 1W後
	〃				1.06	2.0	950	インテレンン2W後
	〃				2.72	2.6	650	アドレックス1W後

て低い事は之等疾患の辨別に或は役立つかもしれない。但し何分症例も少い事であり、將來の研究にまたねばならぬ。兩例とも各種の副腎皮質製剤を用いてFC排泄量の増加している事は當然とは言ひ乍ら本測定方法の之等藥物投與時に於ける藥理を明にする上に於て役立ち得る事を物語つてゐる。

5) 血行器疾患 2例の心筋炎に於て共にFCがほぼ正常であつた事は、例えば前記心内膜炎に於けるFCの増量が單に血行器不全に關知せず、感染と密接な關係にある事を示すものであろう。高血圧症例は僅に2例であつたが、FCの増加は認められなかつた。

番號	姓名	性	年齢	病名	FC mg	17KS mg	尿量 cc	備考
1	〃	♂	76	心筋炎	1.95	2.7	410	
2	〃	♀	44	高血圧	1.45	8.0	960	
3	〃	♂	50	高血圧	0.93	8.8	1550	
4	〃	♂	48	心筋炎	0.93	6.3	1100	

6) 結核性疾患並にその他の肺疾患 肺結核、結核性腹膜炎、肺壞疽に於てFCの低い値を示すものがあつたが、それらの中著るしい榮養不良状態に陥れるものは當然の事としても然らざるものに

番號	姓名	性	年齢	病名	FC mg	17KS mg	尿量 cc	備考
1	〃	♂	24	肺結核	2.20	11.5	1540	
2	〃	♂	29	〃	2.18	8.1	540	
3	〃	♀	34	〃	1.72	4.5	1120	
4	〃	♀	37	〃	1.57	3.4	895	
5	〃	♀	27	〃	1.52	8.9	1130	
6	〃	♀	27	〃	1.30	2.1	1000	
7	〃	♂	28	〃	1.26	6.6	1250	
8	〃	♀	23	〃	1.26	6.9	600	
9	〃	♂	42	〃	1.14	7.0	1760	

10	〃	♂	39	〃	1.10	11.4	1340	
11	〃	♀	23	〃	0.96	2.7	850	
12	〃	♂	29	〃	0.89	7.3	720	
13	〃	♀	36	〃	0.86	4.5	1480	
14	〃	♂	42	〃	0.84	10.8	1140	
15	〃	♂	32	〃	0.68	14.8	750	
16	〃	♂	54	〃	0.67	3.1	730	
17	〃	♀	39	〃	0.65	17.6	2000	
18	〃	♂	22	〃	0.62	16.2	1210	
19	〃	♂	27	〃	0.55	5.6	1400	
20	〃	♀	27	〃	0.47	3.6	580	
21	〃	♀	35	〃	0.43	8.6	740	
22	〃	♀	24	〃	0.29	4.7	1140	榮 養 失 調
23	〃	♂	29	〃	0.27	8.5	700	
24	〃	♂	22	〃	0.25	4.2	620	
25	〃	♀	27	結核性 腹膜炎	1.93	9.2	1120	
26	〃	♀	28	〃	0.53	2.5	380	
27	〃	♂	35	肺壞疽	1.52	4.6	1380	
28	〃	♂	50	〃	0.47	2.6	2550	
29	〃	♀	40	〃	0.41	4.1	910	

於て、折々かゝる事が認められた事は今後更に検討を要する。斯くの如き慢性傳染性疾患に於ける低値は、急性傳染病に於けると對蹠的關係にあるもののようである。

7) 消化器疾患(癌を除く) 胃潰瘍、無酸症に於てFCは餘り著變がない。17KSは一般に低い様である。

番號	姓名	性	年齢	病名	FC mg	17KS mg	尿量 cc	備考
1	〃	♂	61	胃潰瘍	2.70	5.1	910	
2	〃	♂	34	〃	1.95	4.4	820	
3	〃	♂	52	〃	1.71	5.4	800	
4	〃	♂	22	〃	1.15	8.7	940	
5	〃	♂	19	〃	0.91	1.4	1400	
6	〃	♂	32	〃	0.89	6.6	610	
7	〃	♂	25	〃	0.47	5.9	1160	
8	〃	♀	24	無酸症	1.01	4.8	560	
9	〃	♀	27	〃	0.95	5.1	1090	

8) 腸寄生虫症 鉤虫症に於ては FC の排泄が正常範囲である。

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿 量 cc	備 考
1		♀	41	鉤虫症	2.28	3.9	560	
2		♀	43	〃	1.80	3.4	690	
3		♀	35	〃	1.18	9.4	1370	

9) 胆嚢炎 胆嚢炎に於て FC の排泄は僅かに増加傾向にある事が見られた。

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿 量 cc	備 考
1		♂	24	胆嚢炎	2.52	7.9	440	鉤虫症併合
2		♂	40	〃	2.36	5.5	700	

10) 泌尿器疾患 腎炎に於ては FC の排泄は高低區々であつた。

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿 量 cc	備 考
1		♂	24	腎 炎	2.60	8.4	920	
2		♂	33	〃	0.70	5.5	550	

11) 内分泌疾患 内分泌疾患ではパセドウ氏病に於て概して FC の甚だ高い事は從來あまり研究者の知つていない所である。更に糖尿病に於て FC の排泄は健常人に於けるより一般にやゝ低く、之に反してインシュリン過多症かと思われる1例に於て FC の高い排泄量を認めた事も記憶に値する。黄体残留症に於ける FC の低値は或は下垂体

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿 量 cc	備 考
1		♂	56	糖 尿 病	2.11	10.5	1720	インシュリン療法中
2		♂	48	〃	1.87	8.2	1900	〃 前
		〃		〃	1.77	11.8	1700	〃 中
3		♂	46	〃	1.14	6.5	1350	〃
4		♂	47	〃	1.08	3.5	1550	〃
5		♂	42	〃	0.51	3.1	630	〃
6		♀	30	パセドウ病	8.64	5.0	1150	手術 前
		〃		〃	3.13	2.1	890	手術 後 10 日
7		♀	30	〃	6.12	7.1	780	手術 前
8		♀	48	〃	4.78	5.8	580	手術 前
		〃		〃	1.52	1.5	730	手術 後 10 日
9		♀	38	不全パセドウ病	3.03	5.2	1550	
10		♀	44	甲 狀 腺 腫	2.46	2.5	470	
11		♂	30	〃	1.89	6.8	480	
12		♀	65	〃	1.58	3.5	440	
13		♂	43	インシュリン過多症	3.57	8.1	610	
14		♀	37	黄 体 残 留 症	0.68	3.4	660	術前の値診断は術後確定

ホルモンの分泌異常を示すもの歟。

12) 血液疾患 FC の甚だ高い値は諸種の血液疾患に認められたが、さすがに再生不良性貧血で

は正常或は低値を示した。1例の溶血性黄疸に於て別脾後 FC の著るしい排泄増加が認められた事も、將來の研究に重要な材料を呈するものである

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿 量 cc	備 考
1		♂	57	顆粒細胞減少症	7.80	10.5	1270	高熱を伴う
2		♀	62	慢性骨髓性白血病	4.20	7.4	1550	
3		♂	22	ホザキン氏病	3.56	3.3	830	
4		♂	29	再生不良性貧血	2.10	11.3	1900	
5		♂	25	〃	0.92	12.2	970	
6		♂	28	溶 血 性 黄 疸	2.90	10.7	1850	
		〃		〃	6.16	10.9	1300	別脾後 1 ヲ月

番 號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿 量 cc	備 考
1		♂	39	腦下垂体腫瘍	6.70	3.2	2430	兩耳側半盲を伴う
2		♀	22	腦 腫 瘍	5.59	7.2	510	
3		♂	52	脊 髓 瘍	4.41	16.6	1500	
4		♂	47	腦 梅 毒	3.61	4.4	2150	
5		♂	23	漿液性髄膜炎	0.39	5.5	1490	回 復 期

ように思われる。

13) 神経系疾患 脳下垂体腫瘍の高値は向副腎皮質ホルモンの分泌増多を思わせる。脊髄瘍、脳梅毒に於て高い値を認めた事は、單にストレスの如何を以て容易に理解し難いものがあると思う。

14) 癌疾患 悪性腫瘍に於て胃癌、肝癌、子宮

癌では1, 2の胃癌の例を除き FC 排泄の正常値を越えるものがなかつたが、肺癌並に乳癌に於て FC 排泄の特に高かつた事は、之等が果して如何なる意義を有するか直ちに解釋し難いものがあるが、成因に關し何等か重大なるものを暗示するかの如くである。

番號	姓 名	性	年 齡	病 名	FC mg	17KS mg	尿量 cc	備 考
1		♀	55	胃 癌	2.90	2.6	435	
2		♂	51	"	2.55	2.9	1320	
3		♂	61	"	2.43	3.2	1500	
4		♂	49	"	2.01	8.4	1320	
5		♂	46	"	1.83	8.9	1700	
6		♀	48	"	1.76	12.3	1500	
7		♀	43	"	1.72	3.0	690	
8		♀	45	"	1.43	3.4	1680	
9		♂	61	"	0.78	4.3	780	腹水貯溜間もなく死亡
10		♀	48	"	0.29	5.3	1170	ナイトロジェンマスタード療法後
11		♂	39	肝 癌	1.93	4.0	640	
12		♀	36	子宮癌	2.39	5.9	1010	
13		♀	35	乳 癌	4.67	1.7	380	手 術 前
14		♀	38	"	4.37	8.6	1100	"
	"			"	3.41	8.2	1050	手 術 術 10 日
15		♀	33	"	1.04	2.0	220	手 術 術 前
16		♂	57	肺 癌	4.53	16.5	1100	

第1圖 尿中 Formaldehydogenic Steroids 排泄量

猶17KS に関しては何分健康例に於て最底5.2,

最高12.8を示し甚しい變差があり、從つて疾患者に見られた區々たる高低が直ちに何を意味するものか、FC の増減よりも甚しく不鮮明たるを免がれない。但し例えば胃癌患者の如きに於て、又肺結核のあるもの、一般に肺壞疽、肝癌、甲状腺疾患、リウマチ等で低い値をとる傾向が看取されないではないが、緒論にも述べた様に茲に測定せる總中性 17KS 量は各種のステロイドを包括するものであり、暫らく深く觸れない方がよいと思われる。今参考のため以上の實驗成績を第1圖に一括して掲げる。

總括並びに結論

著者は各種疾患に於て所謂Formaldehydogenic Corticoids(FC)並びに17Ketosteroids (17KS) の尿中排泄量を測定し、その増減に關し次の知識を得た。

1) FC の排泄増加は脳炎、腸チフス、亞急性心内膜炎、バセドウ氏病、インシュリン過多症、顆粒細胞減少症、慢性骨髓性白血病、ホジキン、脳下垂体腫瘍、脳腫瘍、脊髄瘍、脳梅毒、乳癌、肺癌等に、排泄減少は肺結核、リウマチ、黄体殘

留症等に之を認めた。高血圧、心筋炎、胃潰瘍、無酸症、鉤虫症、胆嚢炎、腎炎、糖尿病、胃癌等では FC 排泄量は殆ど正常範囲内にあつた。2) 17 KS は各種の疾患に於て屢々減少をみたが、殊に減少の著るしいものは肺壞疽、リウマチ、肝癌、甲状腺疾患等に経験された。3) 手術例ではバセドウ氏病の2例に於て FC, 17KS 共に術前の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ に低下した。溶血性黄疸の1例では剔脾後 FC は2倍強となり、17KS は不變であつた。1例の乳癌手術例では術後 FC, 17KS に著るしい變動は認められなかつた。4) 藥劑投與例ではリウマチの2例は、投與後 FC はいずれも數倍に

増加している。糖尿病ではインシュリン治療の前後に於て FC に殆ど差を認めなかつた。

文 献

- 1) W. Zimmermann: Z. phys. Chem., 233, 257, 1935; 245, 47, 1937.—2) Callow N.H. et al: Bioch. J., 32, 1312, 1938.—3) A.F. Holtorff et al: J. Biol. Chem., 135, 377, 1940.—4) Dreker et al: J. Clin. Endocr., 7, 795, 1947.—5) G. Pincus et al: Endocrin., 29, 413, 1941.—6) Pearson et al: J. Clin. Endocr., 8, 618, 1948.—7) 三宅, 扇谷: 日内分泌誌, 26, 122, 1950.—8) W.H. Daughaday et al: J. Clin. Endocr., 8, 166, 1948; 8, 244, 1948.—9) H. Selye: Textbook of Endocrinology.—10) Finestone et al: Amer. Rev. Tbc., 64, 630, 1951.