

# 乳腺腫瘍患者の尿中総 17-hydroxycorticoids 排泄値に関する内分泌学的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 青柳安誠教授)

副 島 均

(原稿受付 昭和34年8月8日)

## ENDOCRINOLOGICAL STUDIES ON THE EXCRETION OF TOTAL 17-HYDROXYCORTICOIDS IN URINE OF THE PATIENT WITH NEOPLASTIC DISEASES OF THE BREAST

by

HITOSHI SOEJIMA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Relating to the neoplastic diseases of the breast, TAKUMA and HANEDA in our clinic have already reported histological changes of pituitary glands, adrenal glands, and ovaries, associated with imbalance of sexual hormones in mice. While the results obtained by such animal experiments are not considered to be directly applicable to humans, certain changes may well be presumed to exist in the sexual hormones and corticoids excreted in urine, if it is admitted that certain organic or functional changes are seen in the sexual glands, adrenal glands and the anterior lobe of the pituitary glands in case of human mastopathy or mammary carcinoma.

The author, by slightly modifying the method of REDDY et al (1954) for the determination of 17-OHCS in urine, which is the key to the clarification of the adrenal glands function, undertook to measure the 17-OHCS excretion throughout the menstrual cycle of normal females and patients suffering from the neoplastic disease of the breast, and conducted a comparative study of the excretion in these two groups.

(I) The method of REDDY et al (1954), when applied in its original form was found to be trouble some and to render the measurement difficult. Ac-

cordingly, the concentration of the sulfuric acid reagent, used to bring out the color, was reduced to 20.5 N as suggested by SMITH et al, and, by preliminary adsorption of the urinary chromogen for 30 seconds in 0.2 g activated char coal and also by prolonging the heating time to 30 minutes, the present writer succeeded in stabilizing the specificity of PORTER-SILVER's reaction.

(II) The excretion throughout the menstrual cycle in eight normal females by means of this method as modified by the present writer, ranged between 7.54 mg and 0.51 mg/24 hr, the average being  $2.91\text{mg} \pm 0.65 \text{ mg}/24 \text{ hr}$ . The excretion tended to rise slightly during the ovulation and the period of the corpus luteum. Thus, the function of the adrenal cortex was confirmed to have a close relation with the ovary.

(III) Similiar measurements conducted on patients suffering from the neoplastic diseases of the breast, both in the cases of mastopathia and mammary carcinoma, showed no significant difference as compared with normal females. However, an extreme irregularity in the mastopathia curve was seen to the extent of 61.1% in the case of mastopathia and 70% in the case of mammary carcinoma.

(IV) The co-workers of the present writer measured the fractions each of 17-KS and Estrogen, Gonadotrophin and Pregnanediol in urine during the menstrual cycle, while the present writer estimated urinary 17-OHCS; covering the same normal females, mastopathia and mammary carcinoma. The results thus obtained were compared their relation to steroids and the metabolic process, with emphasis placed on chemocorticoids. In most normal females, the curve of the urinary excretion of sex hormones of the anterior pituitary gland roughly coincided that of corticoid steroid hormones, although a considerable difference was seen in the excretion quantity. A tendency was observed that estrogen, through the medium of the anterior lobe of the pituitary gland and adrenal gland, stimulated the secretion of 17-OHCS. In the case of mastopathia and mammary carcinoma, a considerable differences was seen in the excretion value of corticosteroid as compared with that of normal females, or, the values were found to vary over an extremely wide range. In many cases, the excretion curves were irregular. With 17-OHCS, too, no difference was seen in the excretion value, although the excretion curves were irregular, not showing any paralleled relation with estrogen.

(V) In the seven of these above mentioned results, the existence of certain functional or organic abnormality may be presued in the adreno-gonadal gland system in the case of mastopathia and mammary carcinoma. In other words, the adrenal corticoids, under the direct or indirect influence of the imbalance in the sex hormones of the anterior pituitary gland, are considered to cause certain organic or functional changes for the purpose of protecting the living body following the onset of the tumor, entailing irregular changes, also, in the excretion of corticoids.

	目	次
緒 言		(I) マストパチー患者
第1章 尿中総 17-OHCS 測定法		(II) 乳癌患者
(I) 試 薬		小 括
(II) 抽出法		第4章 Gonadotrophin, Estrogen, 17-KS,
(III) 比 色		Pregnandiol 排泄値と 17-OHCS 排泄値
(IV) 実験方法に関する吟味		との関係
第2章 健常婦人尿中総 17-OHCS 排泄値	総 括	
第3章 乳腺腫瘍患者尿中総 17-OHCS 排泄値	結 語	

緒 言

19世紀中頃、Thomas Addison が副腎の生理学的機能を発表して以来、副腎は幾多の生理学者の注目する所となり、遂には1901年高峰氏が、アドレナリンの分離に成功した事は周知の事実である。1910年 Biedle が副腎皮質のみを剔出し、定型的脱落症状を惹起し、致死せしめる事を報告して以来、副腎皮質の研究が企てられるに至つた。殊に、アメリカの研究家は皮質エキスの研究に力を入れた。

Hartman (1931) は皮質有効物質を Cortin と名づけ、次いで Groffman, Kendall 等によつて結晶性物質として分離されて、それが Steroid である事が確認され、Corticoid と呼ばれるに至つた。その後副腎皮質から次々と多数の Steroid が分離され、現在迄に28種に及ぶ皮質ステロイド Corticosterone が発見されている。

その主要なものは、Dehydrocorticosterone, Corticosterone, 17-hydroxy-11-dehydro corticosterone などである。皮質ステロイドの基幹をなす物質は、Allopregnane 及び Androsterone であるが、生理学的に重要なのは主として Allopregnane の誘導体である。副腎皮質ホルモンの生体に及ぼす作用は極めて多種多様で、その作用機序についてはいまだに十分に明かにされていない。Selye (1949) は多様な作用を説明する為、Glucocorticoid, Mineral corticoid, Lipocorticoid, Testo-corticoid に分けている。この中副腎皮質と性腺との関係を少し述べてみよう。副腎を剔出すると性腺機能は一般に抑制され、この際 Adrenal cortex (ACE) を注射するとその抑制作用が消失し、性ホルモンは副腎と直接に作用して減退した性腺機能を矯正するが如き所見を呈する。また副腎皮質から男性ホルモン作用を有する物質 dehydroisoandrosterone、また女性ホルモン例えば

Estrone や Progesterone の分泌も行なわれることが明らかになつている。

副腎皮質の乳腺発育に対する役割についても、まだ決定的な結論がない。まず副腎皮質ホルモンが乳腺の発育を促進すると云う報告には、Mineralcorticoid の1つである Desoxycorticosterone を下垂体剔除ラツテ (Chanano, Nelson, Gardner & White, Folly 1939)、マウス (Mixner & Turner)、或は猿及びモルモット (Speert, Van Hauverswyn) 等に投与すると何れもその乳腺発育が促進せられるというものがある。併しその作用は Progesterone の  $\frac{1}{2}$  であると云われている (Mixner & Turner)。これに反し、下垂体剔除ラツテに Desoxycorticosterone を単独に或いは Estrogen と共に使用しても、乳腺の発育には影響がないと云うものもある (Leonard & Reece, Bachner)。即ちこの様に一定した説がないのである。ただ、Desoxycorticosterone や Dhydrocorticosterone は Estrogen の黄体化作用に拮抗性があるといわれている点は興味深い。又副腎皮質は卵巣機能の代行をする様な所見も認められている。例えばマウスの卵巣を剔出すると、次第に副腎皮質に卵胞細胞に似た細胞が現われ、乳腺の発育を促進すると云われる (Flex 1954)。性腺ホルモンと乳腺腫瘍の関係の深い事は周知の事実であるが、また副腎皮質が性腺機能と直接及び間接に複雑な相関関係を有している事も今日究明されつつあるところである。女性では Androgen の産生母地が副腎皮質と考えられているので、この点副腎は乳腺腫瘍発生にも何等かの因果関係を有している事は想像に難くない。

われわれの教室においても乳腺腫瘍患者の性腺に関するホルモンのバランスを追求しているが、私は、その一環として、その副腎皮質機能状態の指標として、尿中総 17-hydroxycorticosterone (以下 17-OHCS) を性周期を通じ測定し、副腎と乳腺腫瘍との関係を追

求した。副腎機能測定法には色々あるが、尿中に排泄される Corticosteroid の主なものは C-17 に OH 基を有する Comp. F. Tetrahydro cortisone であつて、Paper chromatograph の結果から推定されている。而も 17-OHCS の量を測定する事が、よりよく副腎皮質機能状態を知る上に役立つものと考えられているので、17-K S の他に 17-OHCS を測定したのである。

## 第1章 尿中総 17-OHCS 測定法

Porter-Silber が Cortisone, Hydrocortisone のような 17, 21, -hydroxy, -20 Ketosteroids が、硫酸溶媒中で Phenyl hydrazine と反応し、410m $\mu$  で最高の吸光度を有する黄褐色の呈色反応を示すことを発表して以来、Reddy-Jenkins-Thorn (1952), Smith (1954), 中尾・相沢 (1954), 市川及び和久 (1954), 鳥居等 (1955), 三宅 (1956) 等の改良法あるいは変法が多数報告されている。併し未だ確定的な測定法はない様で、私は Reddy 等の変法 (1954) を検討し、これに若干の改良を加えた。

### (I) 試 薬

- 1) n-butanol (石津製特級試薬)
- Smith 氏法により精製純化した。
- 2) 無水硫酸ソーダ (特級試薬)
- 3) 無水炭酸ソーダ (特級試薬)
- 4) 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- 5) 20.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- 6) 硫酸 Phenyl hydrazine (特級試薬)

Reddy 等は塩酸 Phenyl hydrazine を使用しているが、わが国では入手困難なため、硫酸 Phenyl hydrazine を蒸留水に溶解し、よく焼いた活性炭を加え、水溶液とし30分間加温、濾過し活性炭を除き、吸引濾過、エーテルで洗い、更にデシケーターの中で乾燥したものを使用した。

### 7) Phenyl hydrazine 硫酸試薬

精製した硫酸 Phenyl hydrazine 65mg を 100cc の 20.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> に溶解し、氷室に保存する。

### 8) 純植物性活性炭

### (II) 抽出法

48時間の尿一部20cc を取り、純植物性活性炭の 0.2g で約30秒間処理し直ちに濾過、その中の10cc を共栓遠沈管にとり、50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を滴下し PH1.2 に修正

する。次に無水硫酸ソーダ 2.5g~3.0g を加え、更に精製 n-butanol 10cc を加え5分間強振した後、5分間2500回転遠心沈澱、その butanol 層から下部の尿が入らない様にして静かに 5.0cc を他の共栓遠沈管に移す。そこへ 0.5g の無水炭酸ソーダを加え約5分間強振し脱水し、暫らく放置してから2500回転5分間遠心沈澱して抽出を終る。

### (III) 比 色

抽出した n-butanol 層から各 1.0cc を共栓試験管に2本とり、一方の試験管に Phenyl hydrazine 硫酸試薬4.0ccを加えたものを Sample A, 他の試験管に 20.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 試薬を加えたものを Sample B とする。対照として使用した n-butanol を各 1.0cc 2本の試験管にとり、一方に Phenyl hydrazine 硫酸試薬 4.0cc を加えたものを Blank A, 他の試験管に 20.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 試薬4.0cc加えたものを Blank B とする。共に 60°C の水浴中で30分間加温した後直ちに5分間流水で冷却する。

比色には分光々度計(島津Q B50型)を用い、410m $\mu$  におけるそれぞれの吸光度  $-\log T$  を読む。

$$\text{Sample A} - \text{Sample B} = a$$

$$\text{Blank A} - \text{Blank B} = b$$

とすると (a-b) を Cortisone acetate の吸光度と比較する。すなわち、1日の尿中 17-OHCS の排泄量は次の式であらわされる。

$$\text{1日排泄量} = \frac{48\text{時間の尿量}}{10 \times 2} \times \frac{5}{1} \times (a-b) K$$

$$\text{但し } K = \frac{\text{標準の Cortison の mg}}{\text{その吸光度}}$$

標準曲線；Cortisone acetate (帝國臓器) をメタノールに溶解し、2.5r, 5.0r, 10.0r, 15.0r, 20.0r の吸光度を読みこれを縦軸にとり、波長を横軸にとつた図は図1のように明らかに原点を通る直線となつた。

回収率；メタノールに溶解した Cortisone acetate を尿に加え回収試験を行うと、回収率は最高91.4%, 最低74.6%, 平均83.7%であつた。Reddy 等は平均95%以上を回収すると述べている。

### (IV) 実験方法に関する吟味

Reddy 等の測定法は特異性も高く、直接遊離型、結合型も併せて測定出来る利点があるが、試薬 (Merck 社製) の入手困難なことから、次のような点を改良する必要があると指摘するものもある。すなわち Smith et al (1954), 鳥居等 (1955) は i) n-butanol を完全に精製する事。ii) Porter-Silber 反応に使用する

硫酸濃度を低下せしめる事. iii) 加温時間を延長する事の3点を改めるべき事を述べている. 私も以上の3点について検討した.

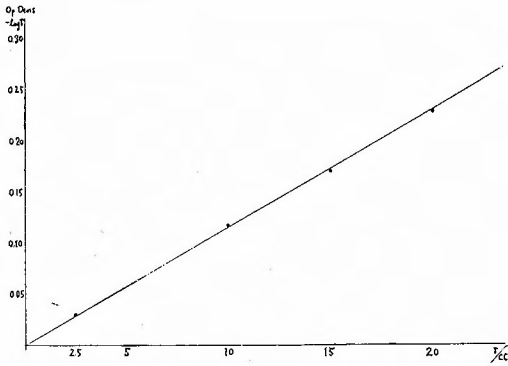


図1 標準曲線

1) n-butanol 精製法

原法通りに精製したところ Blank A-Blank B は -0.012, -0.009, -0.013 と常に負の値を示した. この事は精製した n-butanol 中に硫酸により発色を呈する不純物の含まれている事を示している. Smith 法による精製法は蒸溜する前に予め, n-butanol を Phenyl hydrazine 硫酸試薬で60°C, 1時間反応させて後蒸溜するのでこの難点を克服した最良の方法で, 私もこの方法で精製した所 Blank A-Blank B の平均値は 0.017 で回収率も大体15%内外で好結果を得た.

2) 尿クロモゲンと硫酸濃度

この精製された n-butanol により抽出して, 原法の62%硫酸試薬を使用して, 比色すると Sampl A-Sample B の値が非常に低いか, 負の値を示す場合さえあつた. このことは濃い硫酸溶媒中では尿クロモゲンの存在によつて, Phenyl hydrazin 反応が阻碍されていることを意味しているもので, 硫酸濃度を 15N, 17N(鳥居), 19N, 20.5N (Smith), 22N (原法) の各々につき Phenyl hydrazine 硫酸試薬を作成し, 尿抽出エキスと Cortisone につき吸光度を求めた成績は図2のようである.

即ち Cortisone は硫酸濃度を増す毎に吸光度は上昇し, 原法の規定濃度で最高値を示した. 尿抽出エキスでは20.5Nで最高値を示し, 原法の規定濃度では寧ろ低いか, 負の値を得た.

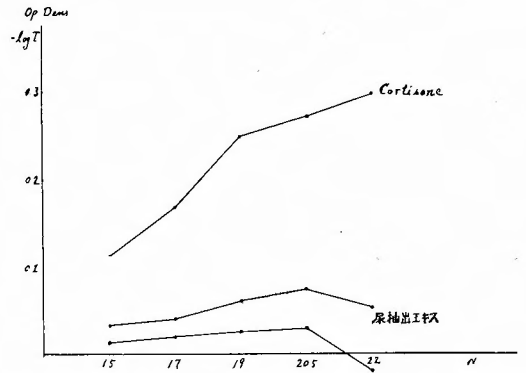


図2 硫酸濃度と(a-b), 60°C, 20分, 410mμ

更に原法の規定濃度と 20.5N 硫酸試薬を使用して Cortisone と尿抽出エキスとの各波長に対する吸光度曲線を検索した所, 図3のような所見をえた.

即ち勿論 Cortisone では 410mμ で最高値を示し, 尿抽出エキスでは, 20.5Nを使用した方は 410mμ で最高値を示し, 原法の濃度では寧ろ 400mμ~390mμ で最高値を示す傾向であつた.

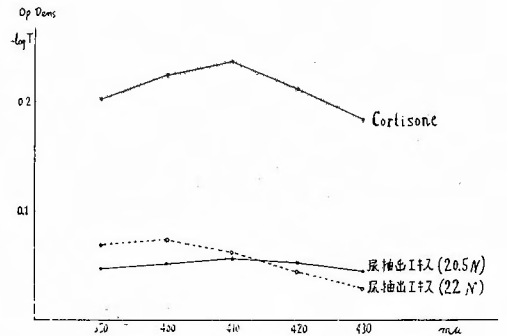


図3 Cortisone と尿抽出エキスの各波長に対する吸光度

また, 尿クロモゲン除去については諸説が多く, Reddy (1952) は 0.1N・NaOH, 0.01N・H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> による洗滌を, 市川等はアルカリによる洗滌を省略することにより回収率が上昇する事を認め, Liddle 等は 1N-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で30秒間洗滌している. 何れにせよクロモゲンの除去は同時に Corticoids の損失をまぬがれない様である. Smith 等は抽出の際, 無水硫酸ソーダを使用する事によつて, 尿より butanol 層への

Corticoids の移行を阻碍せずに、尿クロモゲンの移行を防ぎ、また同時に emulsion を作る困難さを除去出来る利点はあるが、やはり尿クロモゲンの butanol 層への移行を完全に防ぎ得ず、尚不充分であつた。私は尿に 0.2g の純植物性活性炭を加えて30秒震盪し尿クロモゲンを吸着させた。これはこの処理をしないものより  $410\text{m}\mu$  で18%吸光度が増加した。活性炭も勿論 Corticoids を吸着するが、0.2g で30秒間の処理では最少限度に Corticoids の吸着を防ぎ得るものと考えられる。そして Porter-Silber 反応の特異性を常に安定ならしめる事によつて、略満足すべき結果を得たのである。

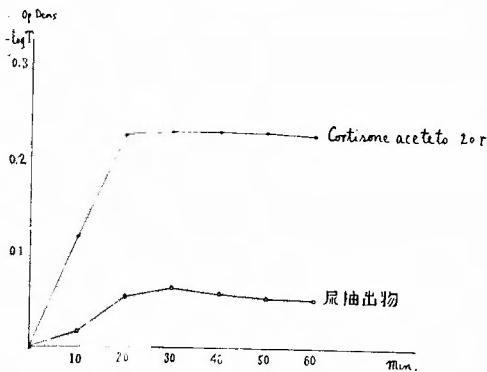


図4 加温時間と吸光度  $60^{\circ}\text{C}$ ,  $410\text{m}\mu$

### 3) 加温時間

Cortisone 尿抽出エキス共に原法の20分より30分に延長する事によつて吸光度は図4の如く夫々7.1%後者では16.2%増加した。加温時間を延長しても尿クロモゲンによる Corticoids 発色阻碍はないものと推定される。

## 第2章 健康婦人尿中総 17-OHCS 排泄値

健康で普通の家庭生活を営んでいる所謂健康婦人8例について、月経中の数日を除いた月経周期を通じ、連続的に尿中総 17-OHCS 排泄値を測定した。測定値は表1に示す通りである。すなわち最高値は  $7.54\text{mg}/24\text{hr}$ 、最低値は  $0.51\text{mg}/24\text{hr}$ 、平均  $2.91\text{mg} \pm 0.65\text{mg}/24\text{hr}$  で、信頼限界  $3.56\text{mg} \sim 2.26\text{mg}/24\text{hr}$  で

可成り変動が多い。以上の実測値を他の報告者の場合と比較すると、Reddy は平均  $4.7\text{mg}/24\text{hr}$ 、Thorn et al は平均  $4.2\text{mg}/24\text{hr}$  中尾一相沢は  $3.5\text{mg} \sim 11\text{mg}/24\text{hr}$  平均  $6.9\text{mg}/24\text{hr}$ 、三宅氏は平均  $5.1\text{mg}/24\text{hr}$ 、鳥居等は  $6.0\text{mg}/24\text{hr}$  で、私の測定値はやや低い。この様に定量値が、実施者によつて変動を来たす理由としては、抽出法、反応型式に改良の余地がある事、及び年令、環境、季節、個人差等の影響及び他の性腺系ホルモンとの直接、間接に複雑な相互関係がある事等が挙げられる。尚健康男子27才、32才2例につき測定した所  $5.37\text{mg} \pm 0.58\text{mg}/24\text{hr}$  と  $5.05\text{mg} \pm 0.31\text{mg}$  で諸家の報告と大体大差なかつた。

性周期に於ける排泄値の変動；

健康婦人8例中6例は図5のように明かに次の月経開始日の16~14日前すなわち排卵期に相当する時期に  $3.92\text{mg} \pm 1.0\text{mg}/24\text{hr}$ 、6~4日前の黄体期と思われる時期に  $5.08\text{mg} \pm 1.15\text{mg}$  とやや増加する傾向を認めたものであるが、これも Estrogen 様の明らかなピークを示すものではなかつた。月経中の婦人2例につき測定したが、 $2.35\text{mg} \pm 0.48\text{mg}$  とやや低値を示した。閉経期の婦人(58才)、機能的無月経婦人26才と48才2例では排泄値は前者が  $2.81\text{mg} \pm 0.77\text{mg}/24\text{hr}$ 、後者の平均値は  $3.06\text{mg} \pm 0.47\text{mg}/24\text{hr}$  で、健康婦人に比べて有意の差は認めなかつたが、健康婦人の多数にみられた様な排卵期、黄体期に相当する時期の軽度の増加は認められなかつた。以上の事実から、健康婦人尿中 17-OHCS 排泄値が、性周期中の時期により多少変動している事を認め、副腎機能が性周期により何等かの変化を示すものではないかと考えられる。

副腎と卵巣の関係については幾多の研究報告があるが、発生学的に見て副腎は両原腎間の体腔上皮の肥厚部分より発生し、卵巣は原腎の内腹側面の被包上皮の増殖による性器隆起より発生するから、両者には密接な関係があるのみならず、黄体細胞と皮質細胞とは細胞学的類似性があるのみならず、両者より分泌されるホルモンが共に Steroids で化学構造が極めて近似している等両者間に深い関係があることが想像される。Meckel (1803)は副腎が性成熟に関係しており、何等かの形で性の副腺として働いているらしいと述べ、その後150年間にこの考えを肯定する多数の業績が発表されている。性周期と副腎皮質組織構造との関係については、遠く Kolmer (1912)、さらに Hunt (1910)、Szego (1948)、原野 (1947)、Elftman (19

表1 健常婦人

例 生命 日	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	(28)	(25)	(28)	(25)	(28)	(28)	(28)	(31)
1								
2								
3				2.95			3.45	
4	3.74					2.76		
5		2.60	2.50	2.03	0.91		4.73	2.65
6	3.05					3.16		
7		0.98	0.51	2.60	1.20		3.41	1.90
8	2.70					2.44		
9		1.90	1.40	3.40	3.12		4.14	2.75
10	1.63					2.25		
11		0.65	1.90	3.25	2.10		5.03	1.05
12	4.40					2.81		
13		2.10	0.74	2.70	2.85		5.15	3.25
14	4.70					3.40		
15		2.20	3.14	5.05	1.61		2.82	1.50
16	6.30					3.13		
17		1.25	1.31	2.10	3.35		1.90	0.61
18	4.20					2.10		
19		0.80	2.50	3.60	2.25		3.00	3.81
20	1.90					1.84		
21		1.40	2.30	2.72	2.90		2.87	3.53
22	5.07					2.73		
23		2.70	1.80	7.54	2.90		3.82	4.26
24	5.90					4.40		
25		4.40	3.00	3.33	2.30		5.70	3.14
26	4.25					3.91		
27		5.00	3.90	2.51	1.80		5.50	
28	4.50					2.75		
29		4.40	2.63				2.11	
30	5.15							
31								
平均	4.11	2.31	2.08	3.37	2.28	2.89	4.12	2.53

47) は夫々動物実験により密接であることを証明している。Davis & Hulet (1949) は副腎皮質ホルモンの直接反応でなく、代謝による2次的影響だと主張している。Zondek (1952) はモルモットを使用して尿中17-OHCSの変動を認め、更に去勢するとCorticoids排泄の周期性が消失し、又Estrogen注射により皮質

ステロイド排泄量が急増したことなどから Estrogen が下垂体を刺激しこれを介して副腎機能亢進を来したものと推論しており、又一戸(1954)、川原(1953)はマウス、ラットについて同様のことを証明した。また物質代謝面から沢崎(1953)、小川(1954)は尿中N排泄量の性周期変動を認めている。小林(1956)、中尾(19

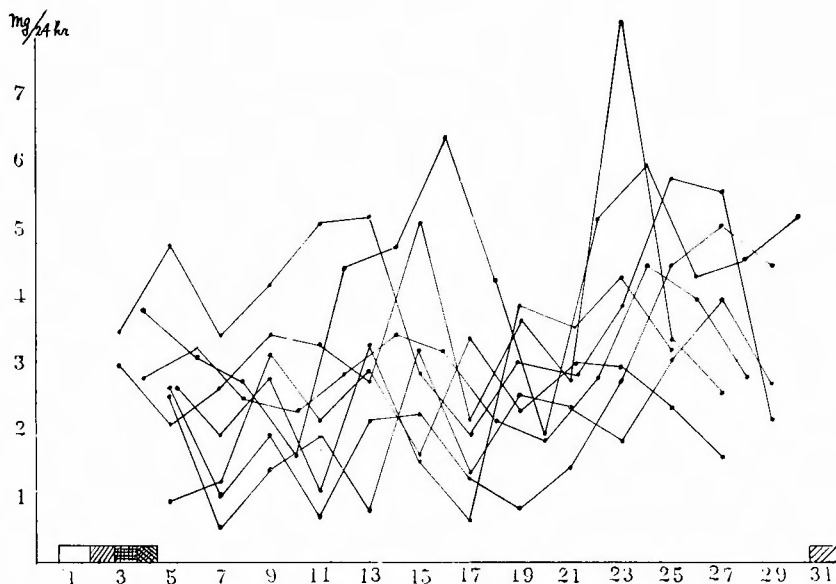


図5 健常婦人尿中 17-OHCS 排泄値の消長

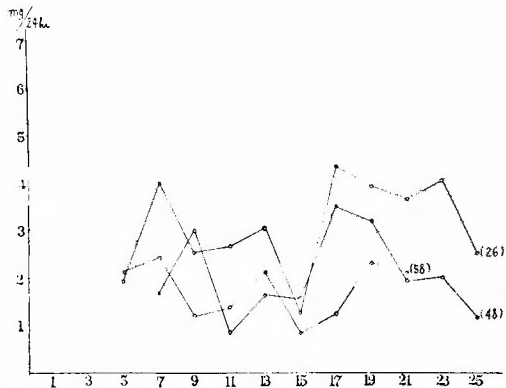


図6 無月経婦人の排泄値消長 ( )は年令

皮質であり、健常婦人の 17-K S 分割の中副腎分割の多い事からも容易に想像できる。

### 第3章 乳腺腫瘍患者尿中総17-OHCS 排泄値

アレルギー体質者、寄生虫保持者を除いた乳腺腫瘍患者について1月経周期全期間を通して48時間尿を連続採取して測定した。

#### (1) マストハチー患者

18例のマストパチー患者について尿中 17-OHCS 排泄値を1月経周期全期間に亘り測定した。その測定値は表2、表3に示す通りであつて、全例の平均値は  $2.81\text{mg} \pm 0.79\text{mg}/24\text{hr}$  即ち  $3.63\text{mg} \sim 2.05\text{mg}/24\text{hr}$  で、 $8.23\text{mg}$  から  $0.52\text{mg}$  に分布し、健常婦人の平均値と比較して有意の差を認めなかつた。

性周期による排泄値の変動；

18例中排卵期、黄体期と思われる時期にやや増加を示したものが7例(38.9%)みられた(図7)。その7例の排卵期に相当すると思われる時期の値は  $3.81\text{mg} \pm 0.72\text{mg}/24\text{hr}$ 、すなわち  $4.13\text{mg} \sim 3.09\text{mg}$ 、黄体期

59)等も健常婦人尿中総 17-OHCS 排泄値の性周期変動を認めている。Corticoids の周期的変動の説明として排卵期の Estrogen 増加により、下垂体→副腎皮質刺激作用の他に黄体期には Pregnanediol 排泄増加がある事から、その代謝過程において、Progesterone から一部 Corticoids へ転換することも考えられる。Corticoids の性周期変動は性ホルモンのバランスを援助しているかの様にも思われる。即ち Estrogen の拮抗ホルモンである Androgen の産生母地が、副腎



表2 マストパチー (1)

例 年 令 日	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8	例 9
	(40)	(37)	(38)	(37)	(42)	(24)	(41)	(26)	(53)
1									
2									
3		1.84			2.40				
4									
5		1.82		0.23	3.07	1.85			
6			1.26						
7		1.15		0.10	3.18	1.19	3.25	2.30	0.42
8			1.22						0.35
9	1.83	2.15		0.31	5.27	1.38	4.87	3.40	
10			0.80						2.34
11	3.52	0.78		5.04	6.94	2.00	1.53	3.60	
12			2.71						0.86
13	3.48	1.18		1.72	2.90	1.65	1.26	2.17	
14			2.23						3.10
15	3.03	2.05		0.41	1.82	3.14	1.40	8.81	
16			3.12						1.61
17	0.65	2.71		0.95	1.30	3.81	1.84	4.41	
18			2.14						2.35
19	3.11	2.38		2.30	3.37	0.92	1.86	3.43	
20			2.47						2.18
21	1.14	1.71		4.32	4.25	1.58	2.18	4.29	3.24
22			1.41						
23	4.25	1.50		2.44	1.60	1.83	1.56	1.45	3.55
24			2.90						
25	1.42	2.27		3.08	3.12	1.00	1.75	0.90	3.82
26			3.95						
27	0.52	1.95		1.30	3.36	1.11		1.82	2.30
28			2.42						
29	3.35							1.85	
30									
31	7.22								
平均	2.88	1.78	2.22	1.41	3.27	1.71	2.15	2.71	1.83

と思われる時期の値は、 $3.86\text{mg} \pm 0.63\text{mg}/24\text{hr}$  即ち  $1.50\text{mg} \sim 3.23\text{mg}/24\text{hr}$  で、健常婦人の同期と思われる時期の値と夫々比較すると、前者の値がやや低下の傾向を示した。

排泄値の変動曲線で対照と比較し著しく不規則な型を示したものが11例であつた。その中6例は図8の様に月経の前後、中間期にのみ異常な高い値を示し、排泄値にも可成りの差を認めた。また図9の様に排泄値の差に余り変動がなく全般的に低い値を示したものが

5例あつた。

以上の結果を排泄値と排泄曲線の両面から検討すると、大体対照と同じ傾向を示したものは5例に過ぎず、過半数は排泄曲線が不規則であつた。

### (II) 乳癌患者

組織学的検査によつて乳癌と診断された患者20例の測定値は表4、表5に示す通りである。全例の平均値は  $2.53\text{mg} \pm 0.93\text{mg}/24\text{hr}$ 、信頼限界は  $3.46\text{mg} \sim 1.60\text{mg}/24\text{hr}$  で、 $6.75\text{mg}/24\text{hr}$  から  $0.20\text{mg}/24\text{hr}$

表3 マストパチー (2)

例 年 命 日	例 10	例 11	例 12	例 13	例 14	例 15	例 16	例 17	例 18
	(41)	(26)	(32)	(34)	(34)	(27)	(43)	(42)	(36)
1									
2									
3	0.42				6.87				
4									
5	1.40	1.65		6.54	4.06				
6							2.57		
7	2.72	2.83		1.30	3.47	1.09		4.20	1.21
8							2.03		
9	1.81	2.31		2.18	3.21	2.79		5.12	0.81
10							2.21	4.56	
11	3.25	2.85	1.81	2.95	2.09	3.42			1.53
12							3.00	4.12	
13	3.63	0.48	2.61	2.08	3.81	1.80			2.81
14							2.81	7.14	
15	1.36	0.50	2.17	1.74	2.70	1.54			0.62
16							2.50	8.23	
17	0.84	0.56	2.36	2.18	4.88	2.80		2.37	1.30
18							3.07		
19	5.46	2.80	2.96	3.08	5.81	2.21		2.40	2.45
20								3.18	
21	2.10	1.54	3.20	2.37	3.17	1.46	4.31		2.89
22								4.64	
23	2.00	2.92	3.86	3.61	3.98	2.47	3.80		2.07
24								1.75	
25	0.91	3.08	3.17	4.05	3.43	2.61	3.52		2.50
26								3.19	
27	1.51	1.63	2.14	3.35	2.94	1.55	2.71		
28								4.65	
29	1.75								
30									
31									
平均	2.08	1.84	2.91	2.95	3.88	2.24	2.95	4.27	1.82

の間に分布し健常婦人のそれと比較して有意の差を認めなかつた。

性周期による変動；

20例中健常婦人と大体同型の変動曲線を認めたものは図10に示す通りで7例にみられた。その中の2例は排卵期と思われる時期の排泄値が  $3.65\text{mg} \pm 0.64\text{mg}/24\text{hr}$  で、黄体期と思われる時期の排泄値は  $4.12\text{mg} \pm 0.57\text{mg}/24\text{hr}$  で対照の夫々と比較して、両者ともやや低値であつた。

#### 小 括

副腎皮質と性腺機能の深い事は前述した通りである。著者は健常婦人尿中総17-OHCS排泄値を性周期を通じて測定し、副腎皮質機能が性周期によつて変動している事を確認した。副腎機能が下垂体前葉の支配を受けている事は勿論であるが、ACTH以外の因子即ち性ホルモンが下垂体前葉を介して、或いは代謝過程に於て、直接間接に影響を与えていると考えられる。乳腺腫瘍と性ホルモンが密接な関係にあるとす

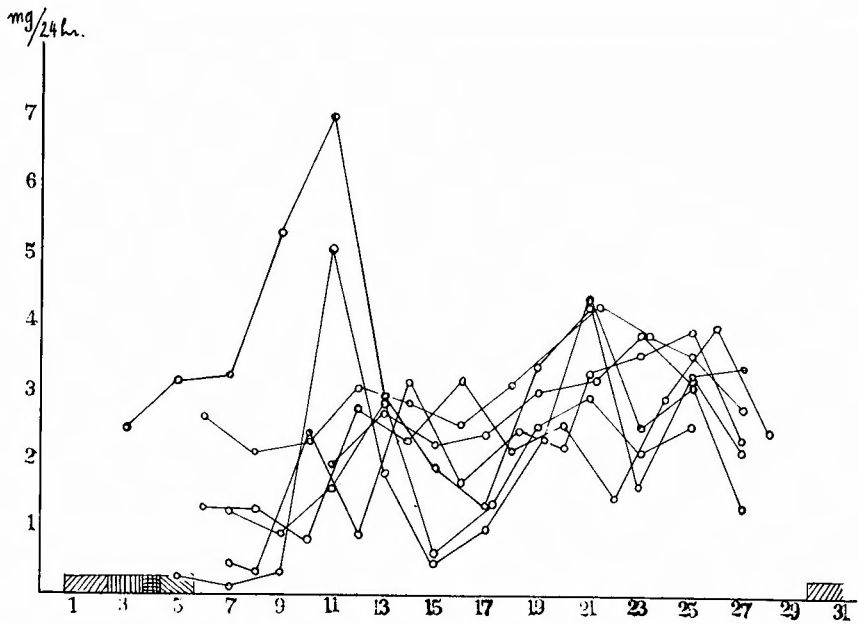


図7 マストパッチー (1)

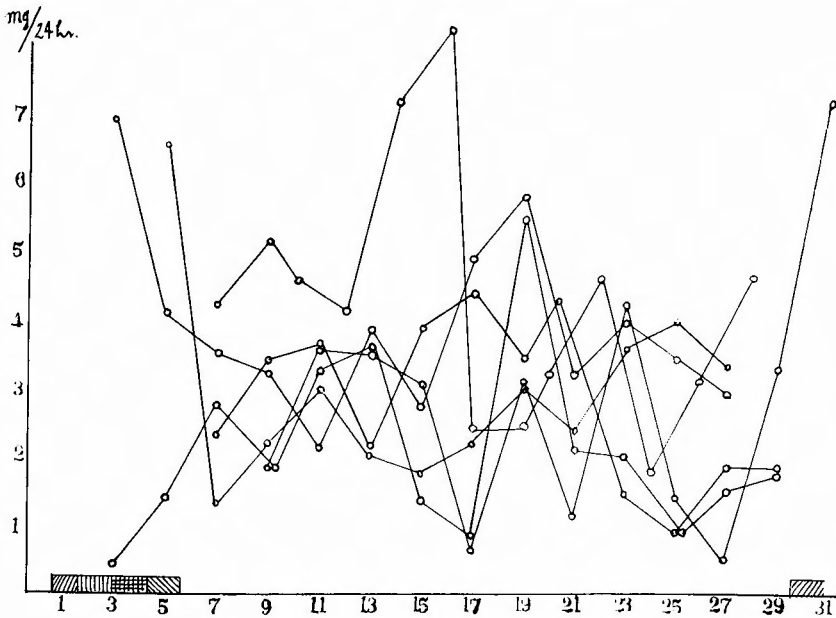


図8 マストパッチー (2)

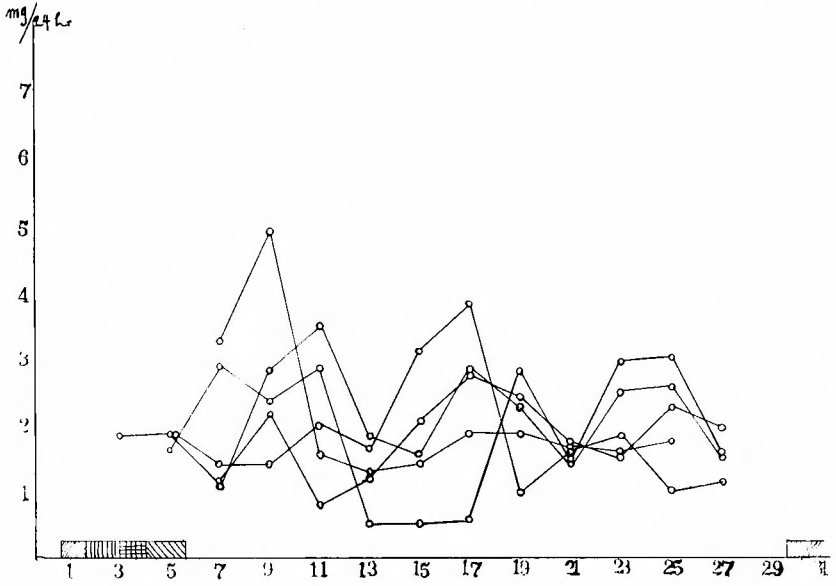


図9 マストパチー (3)

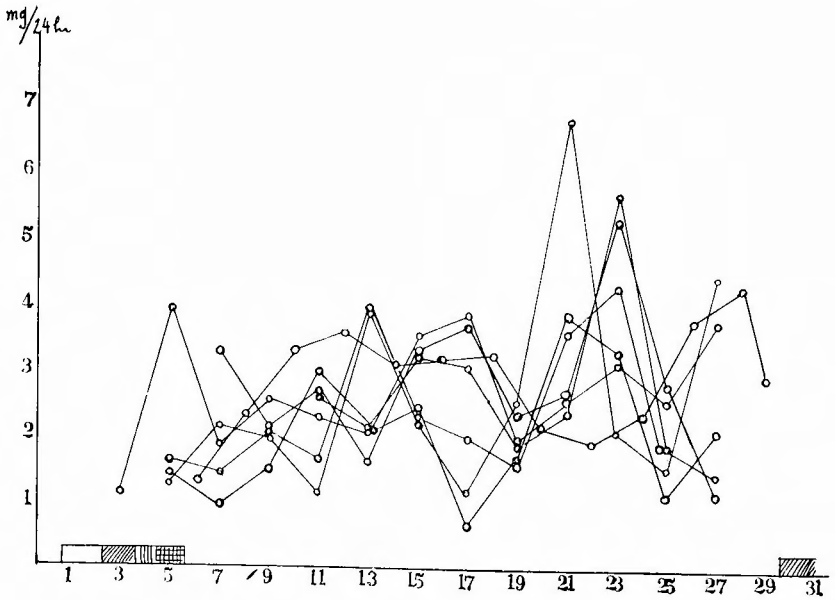


図10 乳 癌 (1)

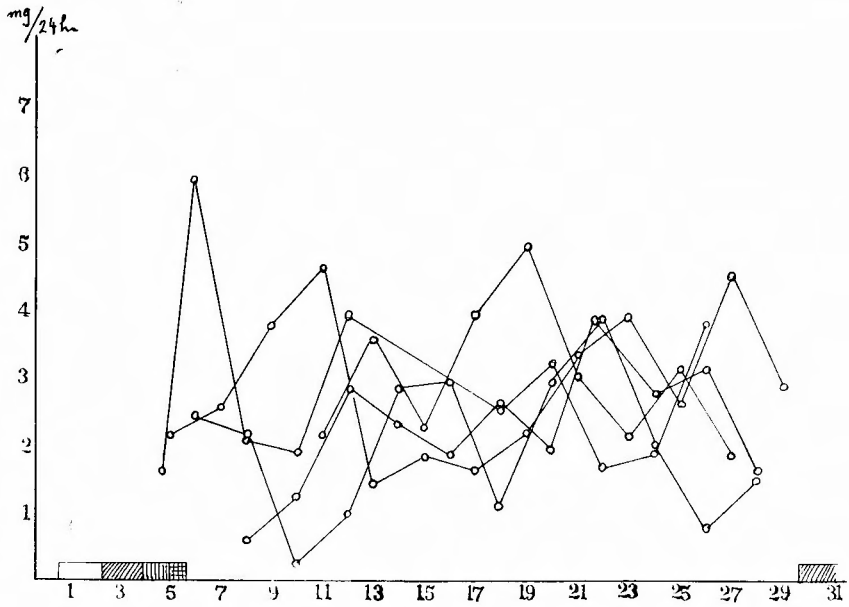


図11 乳 癌 (2)

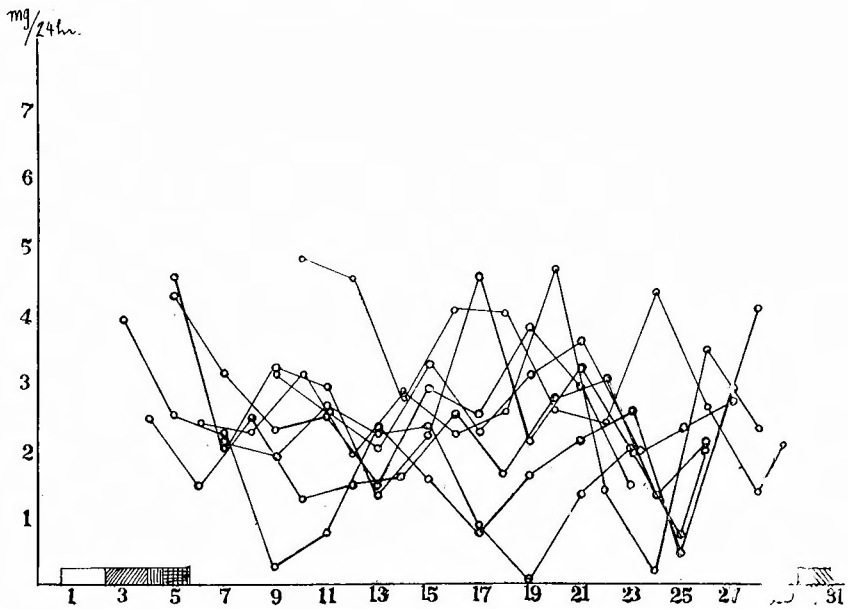


図12 乳 癌 (3)

表4 乳 癌 (1)

例 日 合	例 1 (30)	例 2 (50)	例 3 (56)	例 4 (44)	例 5 (44)	例 6 (42)	例 7 (38)	例 8 (34)	例 9 (47)	例 10 (33)
1										
2										
3							3.91			
4				1.62	2.41					
5	2.15		1.61				2.50	1.38	4.21	
6		1.30		5.90	1.42					2.38
7	2.55		1.39			3.27	2.25	0.92	3.15	
8		2.21		2.04	2.44					2.25
9	3.70		2.01			2.03	0.23	1.46	2.28	
10		3.25		1.85	1.26					3.10
11	4.60		1.65			2.63	0.77	2.93	2.47	
12		3.54		3.91	1.45					1.87
13	1.41		3.86			1.58	2.24	2.00	1.46	
14		3.00			1.57					2.81
15	1.80		2.25			3.24	1.54	2.41	2.82	
16		3.11			2.52					2.20
17	1.61		1.93			3.64	0.73	0.67	2.50	
18		3.18		2.48	1.62					3.05
19	2.15		1.55			2.28	1.64	1.57	3.78	
20		2.10		3.19	2.71					4.70
21	3.30		3.56			2.67	2.12	3.81	2.84	
22		1.85		1.65	3.02					1.42
23	3.87		4.21			5.21	2.59	3.28	1.45	
24		2.30		1.81	1.31					0.24
25	2.61		1.85			2.73	0.44	1.08		
26		3.74		3.71	2.10					3.47
27	4.43					1.16	2.88	2.10		
28		4.28					4.20			2.30
29	2.87	2.90								
30										
31										
平均	2.85	2.83	2.03	2.69	1.86	2.53	2.00	1.83	2.72	2.48

れば、当然副腎皮質、脳下垂体にも組織学的或は組織化学的变化の現われる事は想像に難くない。乳腺腫瘍と副腎との関係については、古来諸説があるが、定説はない様である。動物では腫瘍をもつた場合、副腎の肥大を招くものが多い。ダイコクネズミの Wolker 癌 256、マウス可移植性リンパ肉腫、肉腫180などで副腎肥大を来す事が認められている。人の乳癌では副腎全体としての肥大は認められていないが、皮質の組織学的変化のあるものがあることは認められている。例

えば Huggins (1953) によれば、乳癌患者の剔除副腎の重量、リポイド、アスコルビン酸等を検査したところ、剖検によつて得た正常副腎との間に差が認められなかつたと述べているが、宅間は副腎被膜の腫瘍性増生を認めている。また宅間は乳癌マウスの副腎重量には対照と有意の差を認めないが副腎皮質の球状層から束状層にかけての結節性増生を認めている。私は副腎機能を知る上に最も指標となる尿中総 17-OHCS 排泄値をマストパチー、乳癌患者について測定した所、

表5 乳 癌 (2)

例 年 合 日	例 11	例 12	例 13	例 14	例 15	例 16	例 17	例 18	例 19	例 20
	(44)	(45)	(51)	(35)	(41)	(41)	(45)	(31)	(32)	(54)
1										
2										
3		1.09								
4										
5		3.83				4.51				1.23
6							2.38			
7		1.82		2.10		2.05				2.11
8							2.17	0.62		
9		2.50		1.87	3.08	3.12				1.91
10							0.24	1.21	4.81	
11	2.53	2.23	2.13	2.62	2.61	2.91				1.10
12							0.97	2.86	4.46	
13	2.08	2.01	2.52	2.20	1.98	1.31				3.85
14							2.80	2.30	2.75	
15	3.15	3.47	2.21	2.33	3.25	2.14				2.13
16							2.91	1.83	4.05	
17	3.00	3.81	3.90	0.83	2.27	4.53				1.10
18							1.09	2.65	4.00	
19	1.82	1.90	4.91	0.04	3.10	2.10				2.47
20							2.90	1.95	2.61	
21	2.33	2.51	3.00	1.32	3.62	3.17				6.72
22							3.85	3.90	2.38	
23	5.62	3.09	2.13	2.00	1.94	2.00				2.03
24							2.00	2.71	4.35	
25	1.84	2.51	3.08		2.30	0.70				1.51
26						2.00	0.73	3.09	2.64	
27	1.31	3.70	1.82		2.70					4.40
28							2.41	1.63	1.40	
29									2.10	
30										
31										
平均	2.64	2.34	3.01	1.70	2.69	2.47	2.40	1.63	3.23	2.55

排泄値そのものは対照の健常婦人と有意の差を認めなかつたが、排泄曲線に不規則なものが多い事を確認した。組織学的研究に依れば、Cramer & Horning (1937) は、動物の Estrogen 乳癌では下垂体の変化と共に副腎皮質の網状層に脂肪沈着を主にした褐色変性があることが報告されてステロイドと乳腺腫瘍発生との関連と云う点ではじめて副腎が注目されるに至つた。他方においてこの変化はマウスの自然発生前にこの病変が、既に出来上つていたと云う。また乳癌の発生

頻度と褐色変性との間に一定の關係が認められないことから、乳癌と副腎の褐色変性との間に因果關係を推定することに反対するものもある (Asdell 1935, Lacassagne 1939, Blaisdell, Gardner & Strang 1941)。また下垂体アンバランスの實驗により、前記と同様の副腎皮質所見を述べているものもある (Fekete, Woolley, Little 1943)。前述の如く宅間も、マストパチー、乳癌マウス副腎の組織学的研究により、マストパチーでは76%、乳癌では87%に束状層

の肥大、結節状増生等の下垂体ホルモンアンバランスによる副腎皮質の組織学的変化と同様の所見を述べているが、私は乳腺腫瘍患者の尿中総17-OHCS排泄値の性周期による消長を検索し、対照と較べて排泄曲線、排泄値の状態から推測して不規則と認めたものがマストパッチ患者では18例中13例(72.2%)、乳癌患者では20例中15例(75%)にみられたのである。この事は宅間の動物実験成績と考え合せるとまことに興味深い。更に脳下垂体前葉ホルモンは性腺と複雑な関係にある事は周知の事実であり、脳下垂体は直接乳腺を支配するのみならず性腺、副腎を介し、間接的にも支配している。したがって乳腺に腫瘍性変化を来したマウスの脳下垂体前葉にも何らかの変化が予想される。羽根田は乳腺腫瘍発生マウスの脳下垂体前葉を組織化学的に検索し、その所見が Estradiol の長期投与時の脳下垂体前葉の変化とよく一致し、腫瘍を移植したマウスのそれらの変化とは異なるもので、少なくとも乳癌発生マウスの所見は腫瘍による二次的变化ではなく、多分に原因的役割を演じているものと考えられ、

しかもそれが性ホルモンアンバランスの出現と深い関係にあることを示唆しているのもであると報告している。これらの動物実験の成績をそのまま人間に適用出来るものとは勿論考えられないが、少なくとも下垂体系性腺ホルモンアンバランスの状態がある期間繰り返し発現する事により、性腺、副腎、脳下垂体にも何らかの機能的、器質的变化を来し、副腎皮質ホルモンの代謝も不規則になることを示すものであると考え

#### 第4章 Gonadotrophin, Estrogen, 17-KS, Pregnanediol 排泄値と17-OHCS排泄値との関係

最近の20年間に下垂体性腺系ホルモンの排泄状態を系統的に検索した報告はおびただしい数にのぼっている。欧米では、Amour (1938), D'amour (1943), Brown (1955), Buchholy (1957), Klopfer (1957) 本邦においても小林、赤須等の報告がある。何れもホルモンの排泄形態は比較的一定しているが、測定値そ

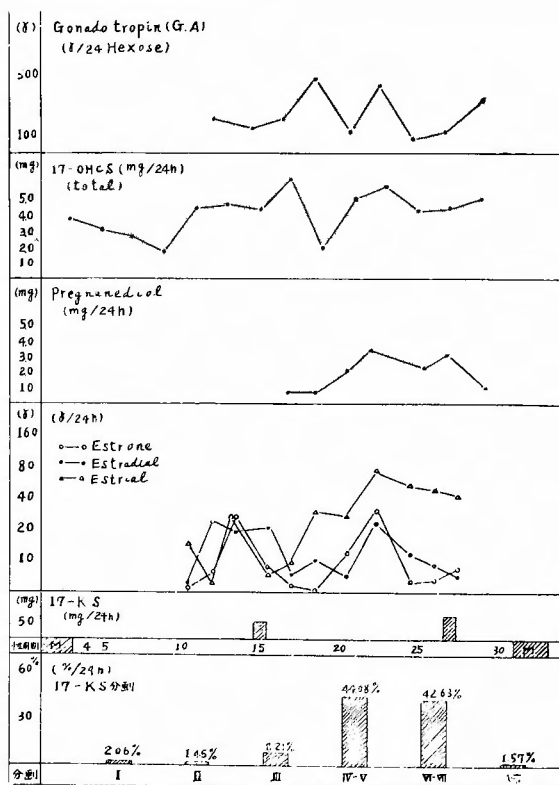


図13 No. 1 T. T. 28 健常婦人



のものは人によつてかなりの差異がある。また乳腺腫瘍患者の尿中性ホルモン、コルチコイド排泄、代謝等の相互関係に関する報告は未だ見当たらないようである。Brown, Klopper, Larine (1958), 本邦では藤森氏等の報告があるが、何れも 17-OHCS についてはふれていない。われわれの教室では、健常婦人、マストパチー、乳癌患者の夫々同一人につき Gonadotrophin, Estrogen 各分割, 17-KS 分割, Pregnandiol, 17-OHCS を同時に測定したのである。すなわち尿中

垂体性腺系ホルモンの排泄状態は Brown 等も記載しているように大体一定しているようで、また後者では Estrone と 17-OHCS は大体平行して増減している傾向がみられる。Selye (1950) によれば、Estrone は ACTH の分泌を亢進せしめる結果、副腎を肥大せしめるものと解しているが、Skelten et al (1936) は Estrogen による副腎皮質像は、単に下垂体 ACTH の分泌亢進に由来するものとは説明出来ない点を述べている。また Greep and Jones (1950) は Estrogen

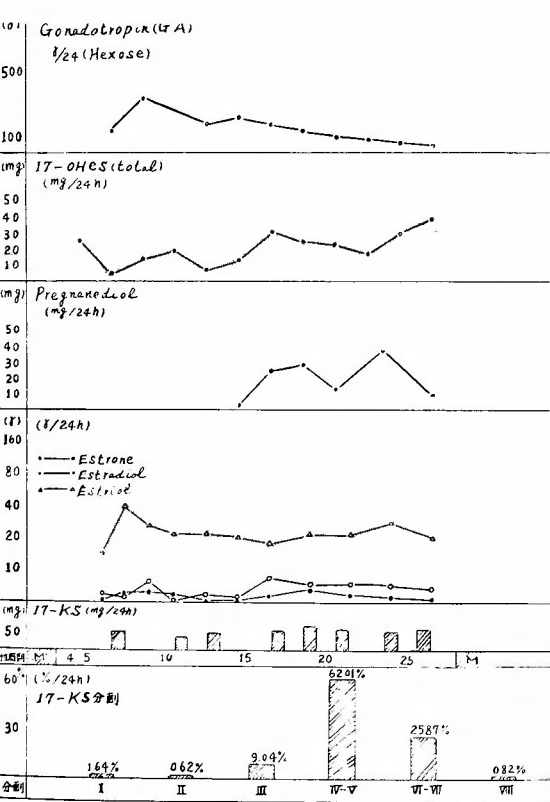


図14 No. 2 K. K. 28才 健常婦人

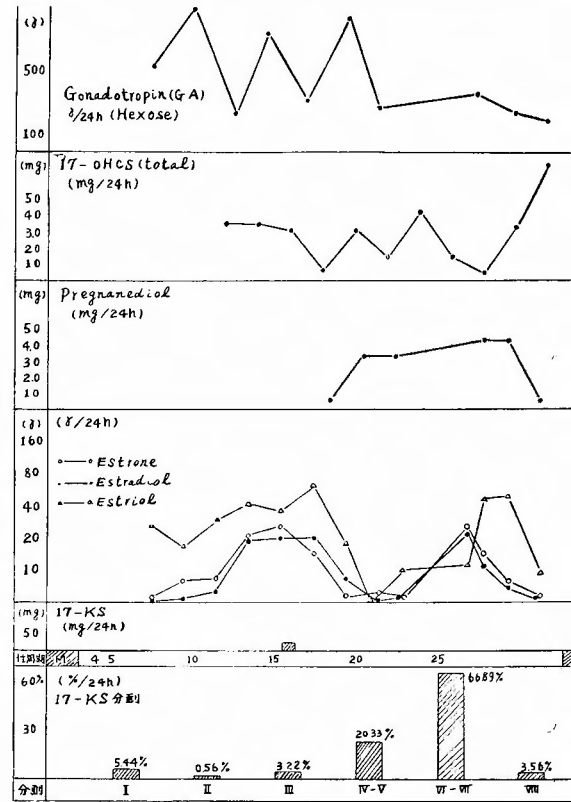


図15 No. 4 S. K. 40才 マストパチー

Gonadotrophin を辻が化学的定量法を Crooke & Butt の方法で分離し、オルシノール反応で GA を測定し、Estrogen の各分割を松井、栗田が Brown の方法で測定し、17-KS 分割を黒田が大野氏法を用い、Pregnandiol を西部が Guterman の改良法で測定したのである。その成績を 17-OHCS を主眼にし、ステロイドとの相互関係、代謝過程について健常婦人と比較検討すると次のようである。

は Testosteroid とは逆にホルモン形成促進作用を有する傾向のあることを述べているが、明確な証明方法はない。われわれの成績では Estrone が下垂体副腎系を介して Corticoids の分泌を促進しているような傾向がみられた。Pregnandiol との直接作用についてはこの傾向を確認する事は出来なかつた。同じ副腎系のホルモンと云われている、中性 17-KS 値との関係は 17-KS 値を連日測定しなかつたので残念ながら追求する事は出来なかつたが、今日の説では、Estrogen

図13, 14は夫々28才の健常婦人である。両者とも下

に拮抗されているホルモンは Pregnan diol と Testosterone があり, Corticoid も微力ながら抗 Estrogen 作用があると云われている。

値そのものは健常範囲にある。17K S 分期中性腺分泌である IV V 分則は一例では副腎分則より高く, 1例は低く不定である。17-OHCS の排泄曲線は不規則で,

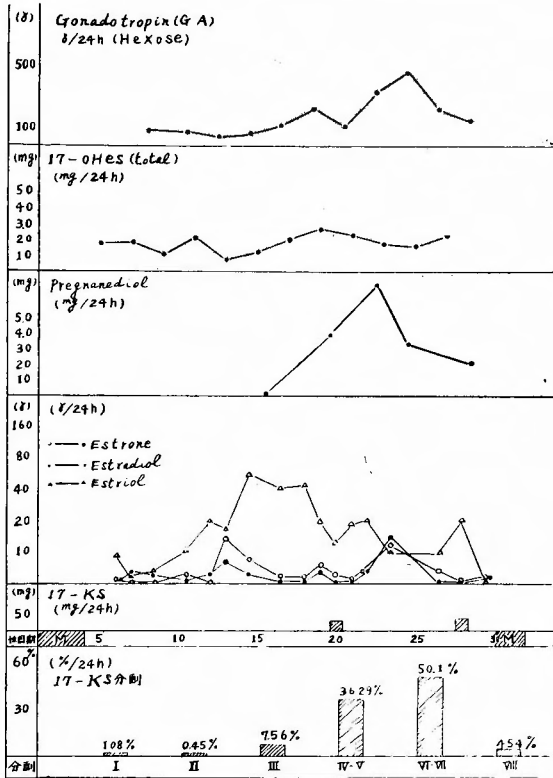


図16 No. 5 T. T. 37才 マストパチー

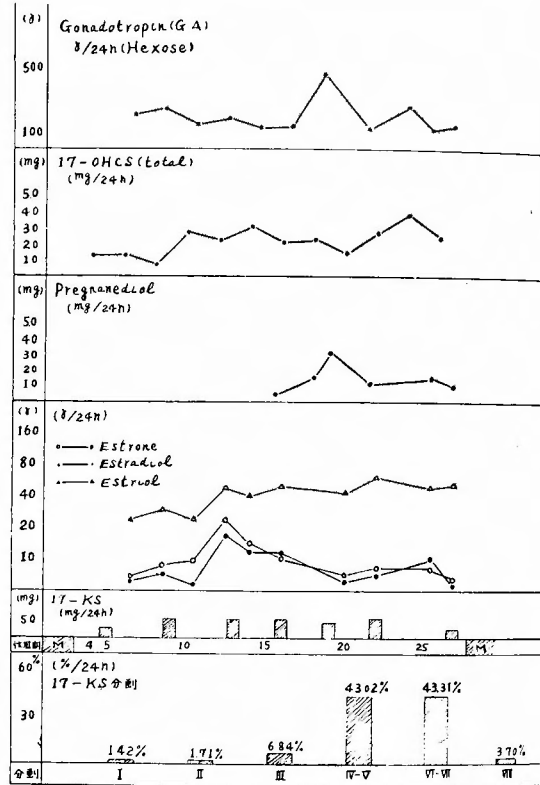


図17 No. 3 X. M. 37才 マストパチー

図15, 16, 17は40才, 37才。37才のマストパチー患者である。図15, 16に於て Gonadotrophin の排泄曲線は不規則で, Pregnan diol の増加している時期に Estrogen は逆に低下している。17-K S は性腺分泌が健常婦人に比べて低下の傾向を示し, 17-OHCS は排泄値に差異を認めないが, 排泄曲線は不規則である。図17については, 下垂体性腺系ホルモンは大體平行して増減している。17-OHCS は大體対照に較べ大差はないが, 17-K S の性腺分泌がやや対照に比べて低下の傾向を示している。なお図16, 17で17-OHCS と Estrogen は相対峙した状態である。

図18, 19は30才と32才の乳癌患者で, Gonadotrophin の排泄曲線は不規則, Pregnan diol は低下している。Estrogen 分則の曲線は一般に不規則でありその値も低い値をつづけているが, Estriol のみは排泄

Estrogen のピークとも平行関係を示していない。

以上総括するとマストパチー、乳癌患者では性腺、副腎系に何らかの機能的若しくは器質的異常のある事を想像させるが、副腎と卵巣機能との関係についても関連性が想像される。生物学的に Estrogen と Androgen が一定の balance を保っている間はその Target organ の状態を正常に保っていると考えられるが、Estrogen が増量すれば Androgen も多少増量しこれに拮抗する事により、Estrogen の作用のゆきすぎを阻止すると考えられ、而もそれは卵巣のみならず副腎系のホルモンによつても調整されているものと考えられる。即ちこのことは17-OHCS から推定されるのである。

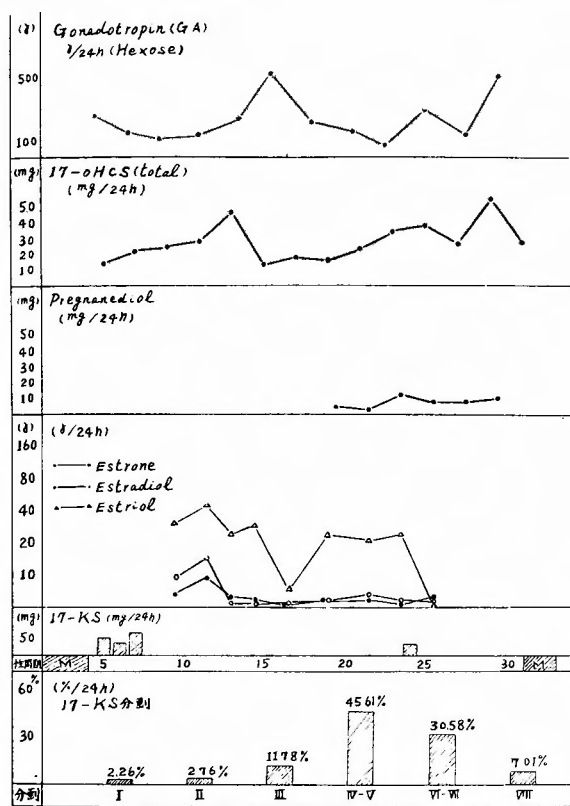


図18 No. 7 K. K. 30才 乳癌

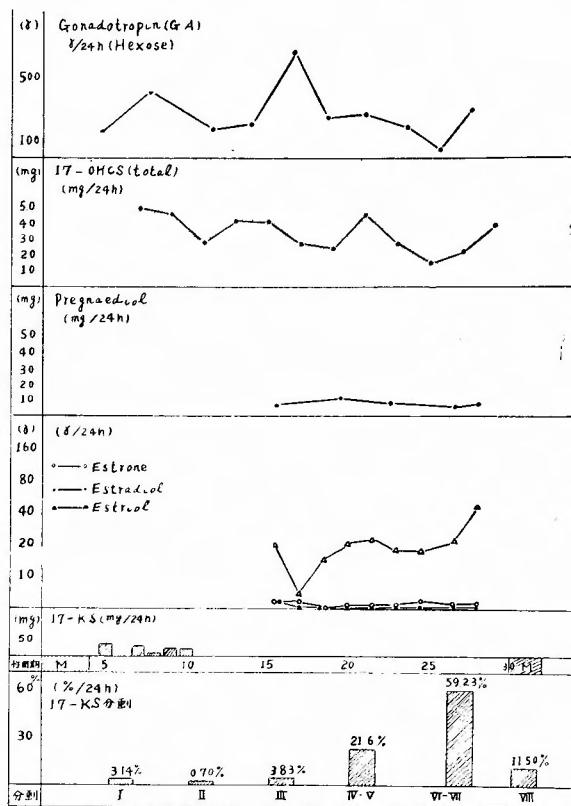


図19 No. 6 K. H. 32才 乳癌

総 括

乳腺腫瘍は増田、宅間、羽根田等のいうごとく脳下垂体-性腺系ホルモンのアンバランスによつて時には増殖性、時には萎縮性に働く刺激が何度も繰返される様な時に乳腺の中で性ホルモンの感受性の高い部分が異常に反応を来たして、そこに腫瘍性変化がおこるものと考えられるが、副腎は直接並に間接的に性腺系ホルモンアンバランスの影響を受け、更に腫瘍発生後は生体防禦の意味からも器質的、機能的变化を来たし、コルチコイド排泄にも不規則な変化をもたらすものと考えられるのである。

結 語

- 1) Reddy 等の尿中総 17-OHCS 測定法を検討して、少しく之を改良し乳腺腫瘍患者について尿中の排泄値を測定した。
- 2) 健常婦人の尿中総 17-OHCS を全性周期を通じて測定し、性周期による排泄値の変動を認めた。

3) マストパチー、乳癌患者の排泄値は健常婦人と有意の差を認めなかつたが、排泄曲線が不規則である事を認めた。

4) マストパチー、乳癌の同一患者につき尿中 Estrogen と 17-K S の各分割、Pregnandiol, Gonadotrophin, 17-OHCS を同時に測定し、健常婦人と比較すると、マストパチーに於ては、17-K S の total に於ける明らかな低下とその IV V 分割に於ける低下を認め、また乳癌に於てはやはり 17-K S の total は正常範囲にかかわらず、IV V 分割の低下している事が特異的であつた。

5) Androgen がその主役を演ずる、脳下垂体、副腎、性腺系ホルモンアンバランスは、乳腺の中でも性ホルモンに対し感受性の高い部分に反応して同部に腫瘍性変化を惹起せしめるものと思われる。

稿を終るに臨み、終始御懇切な御教示をいただきました増田強三講師に深甚なる謝意を捧げると同時に、御援助いただきました協同研究者の諸先生方に深謝致します。

## 参 考 文 献

- 1) 安藤卓爾・副腎皮質分泌機構の組織学的察(一元的功能局在論). ホルモンと臨床, **1**, 218→230, 1953.
- 2) 赤須文男: 女子に於ける 男女性ホルモンの Balance と Estrogen 過剰による Allergy 的考察, 日内泌会誌, **34**, 906, 1958.
- 3) Akamatsu, Y. and Tsubura, Y.: Segregation of High Mammary Cancer Strain of Mice. *Gann*, **44**, 183, 1953.
- 4) Brown, J. B. et al.: The Urinary Excretion of Oestrogen, Pregnandiol and Gonadotrophins during the Menstrual Cycle. *J. of Endocrinol.*, **17**, 401, 1958.
- 5) Balmain, J. H. & S. J. Folley: In Vitro Effect of Prolactin and Cortisone on the Metabolism of Rat Mammary Tissue. *Arch. Biochem., Biophys.* **39**, 188, 1952.
- 6) 土肥定: Androgen と Estrogen の協力作用について. 日内泌会誌, **34**, 535, 1958.
- 7) Edward, W. H., Kelliet, A. E. and Wade, A. P. The Determination of Adrenocortical Steroids. *Metab.*, **53**, 1933.
- 8) Folley, S. J. & French, T. H.: The Intermediary Metabolism of the Mammary Glands. *Biochem. J.*, **270**—275, 1949.
- 9) Flux, D. S.: Growth of the Mammary Duct System in Intact and Ovariectomized Mice of the CHI. Strain. *J. Endocrinol.*, **11**, 223, 1954.
- 10) 福井定光: 副腎皮質機能検査の実際. 日本臨床, **14**, 328, 1956.
- 11) 藤森正雄 ホルモンと乳癌. 協同医書, 東京, 1953.
- 12) 藤森正雄: 内分泌学的にみた乳腺症と乳癌. 日内泌会誌, **31**, 618, 1956.
- 13) 藤森正雄: 副腎皮質と乳癌. 治療, **37**, 8, 65~70, 1955.
- 14) Gardner, W. U. et al. Carcinoma of the Cervix in mice receiving Estrogen. *J. A. M. A.*, **110**, 1182, 1938.
- 15) Gardner, W. U.: Hormonal Aspects of Experimental Tumorigenesis. *Advanc. Cancer Res.*, **1**, 173, 1953.
- 16) Hartman, F. and K. Brownell: The Adrenal Glands. Lea and Febringer, Philadelphia, 1949.
- 17) Huggins, C. D. M. Bergenstal & A. S. Cleveland Adrenalectomy and Oophorectomy in Treatment of Advanced Carcinoma of the Breast. *J. A. M. A.*, **151**, 1388, 1953.
- 18) Huggins, C. et al. The Adrenal in Cancer. *Recent Progress in Hormone Research.*, **8**, 273, 1953.
- 19) Haneda, Y. Experimental Studies on the Relationship between the Mammary Tumors and the Anterior Lobe of the the Pituitary Gland. *Arch. Jap. Chir.*, **28**, 721, 1959.
- 20) 彦坂恭之助: 女性に於ける男性ホルモン分泌源としての卵巣門細胞, 産科と婦人科, **36**, 82, 1959.
- 21) Iseda, Y.: Endocrinological Studies on Neoplastic Diseases of the Breast in the Light of the Excretion of Urinary 17-Ketosteroids. *Arch. Jap. Chir.*, **25**, 443, 1956.
- 22) 伊藤四十二: 最も新しいホルモンの検査法, 協同医書, 東京, 1956.
- 23) 市川篤二, 和久正良・尿中総 17-OH corticoid 定量法について, 日内泌会誌, 東部部会口演, 1954.
- 24) 川原節: 副腎並に副腎皮質再生について. ホルモンと臨床, **1**, 636, 1953.
- 25) Kurita, S.: Studies on the Excretion of Urinary Estrone and Estradiol Fraction in Patients with Neoplastic Diseases of the Breast. *Arch. Jap. Chir.*, **38**, 5, 1784, 1959.
- 26) 黒田大典: 未発表.
- 27) Koshi, T.: Experimental Studies on the Histogenesis of Mammary Tumors and Sexual Hormones. *Arch. Jap. Chir.*, **27**, 323, 1958.
- 28) 小西行男: 産婦人科領域に於ける尿中皮質ホルモンに関する研究. 日産婦誌, **5**, 1007, 1953.
- 29) 森 茂樹: 新撰内分泌学下巻, 南山堂, 東京, 1955.
- 30) 森 茂樹, 安藤卓爾: 副腎皮質の機能的形態学, 内分泌のつどい, 7集, 1953.
- 31) 増田強三, 武田 進, 西谷奎吾, 伊勢田幸彦: マストパチーと性ホルモン, 診療, **6**, 891, 1953.
- 32) 増田強三: 乳癌と性ホルモン, ホルモンと臨床, **3**, 1203, 1955.
- 33) 増田強三: 乳腺腫瘍と副腎皮質, 日本臨床, **14**, 2, 81~86, 1956.
- 34) 増田強三, 越 哲也: 乳腺腫瘍と卵巣, 副腎皮質の關係, 癌の臨床, **2**, 6, 459, 1956.
- 35) 増田強三: 腫瘍の成立と内分泌. 最新医学, **13**, 8, 215, 1958.
- 36) 増田強三: 乳腺腫瘍の内分泌学的研究. 臨床外科, **10**, 1, 1, 1955.
- 37) 増田強三: Mastopathie 内分泌のつどい, 8集, 346, 1956.
- 38) 増田強三: 乳腺腫瘍の成立と性腺, 日内泌会誌, **34**, 9, 847, 1958.
- 39) 松岡松男: 正常婦人に於ける尿中 Acetaldehydogenic steroids に関する研究, 日内泌会誌, **34**, 11, 1185, 1959.
- 40) 三林 博: 下垂体副腎機能検査法, 日本臨床, **17**, 2, 1~17, 1956.

- 41) 三宅 儀：ステロイドホルモンと臨床，最新医学，**8**, 5, 518, 1953.
- 42) 松井 章：未発表.
- 43) Nelson, W. O., R. Gaunt & M. Schweitzer : Effect of Adrenal Cortical Compounds on Lactation. *Endocrinol.*, **33**, 325, 1953.
- 44) 中山徹也：女子性腺内分泌の病理と臨床，日本内部分会誌，**34**, 722, 1958.
- 45) 中尾 健：副腎皮質ホルモン，第2版，医学書院，1952.
- 46) 西部仰二：未発表.
- 47) 小川玄一：副腎皮質機能と卵巣活動との関係，産婦の世界，**6**, 1080, 1954.
- 48) Porter, C. C., and Silber, R. H. : A quantitative Color Reaction for Cortisone and Related 17, 21-dehydroxy-20-ketosteroids. *J. Biol. Chem.*, **185**, 201, 1950.
- 49) Reddy, W. J. : Modification of the Reddy-Jenkins-Thorn Method for the Estimation of 17-Hydroxy corticoids in Urine. *Metabolism*, **III**, 489, 1954.
- 50) Reddy, W. J., Jenkins, D. and Thorn, G. W. : Estimation of 17-hydroxycorticoids in Urine. *Metabolism*, **1**, 511, 1952.
- 51) Selye, H. : Text book of Endocrinology. Acta Endocrinologia Inc., Montreal, Canada, 1949.
- 52) Selye, H. : The Story of the Adaptation Syndrome. Tokyo in Japan, 1953.
- 53) Smith, R. W. Jr., Mellinger, R. C. and Patti, A. A. : Modification of the Reddy Procedure for 17-Hydroxycorticoids in Urine. *J. Clin. Endocrinol and Metab.*, **14**, 336, 1954.
- 54) 鈴木幸三：尿中 17-ketosteroids 分測と副腎皮質，日内分泌会誌，**34**, 768, 1958.
- 55) Shimkin, M. : Hormones and Neoplasma. *Cancer*, **I**, 52, 1941.
- 56) Takuma, K. : Histological Studies on the Relation of the Adrenal Glands and Ovaries to the Neoplastic Diseases of the Breast. *Arch. Jap. Chir.*, **27**, 654, 1958.
- 57) Tsuji, H. : A Contribution to the Assay Method of the Gonadotropic Substances in Human Urine. *Arch. Jap. Chir.*, **27**, 1373, 1958.
- 58) 谷山宗一：正常非妊及び妊娠の副腎皮質機能，日産婦誌，**9**, 8, 837, 1957.
- 59) 鳥居敏雄：尿中総 17-hydroxy corticoids 測定法，内分泌のつどい，7集，176, 1955.
- 60) Venning, E. et al. : The Determination of Estrin in Urine with the Photoelectric Colorimeter. *J. B. C.*, **120**, 225, 1937.
- 61) Woolly, G. W. : Experimental Endocrine Tumors with Special Reference to the Adrenal Cortex. *Recent Progress in Hormone Research.*, **5**, 385, 1950.