

SH-582 投与による尿中ステロイド分画への影響

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

岡田 謙一郎
加藤 篤二
友吉 唯夫
高橋 陽一

EFFECTS OF SH-582 ON THE EXCRETION OF URINARY STEROIDS

Kenichiro OKADA, Tokuji KATO,
Tadao TOMOYOSHI and Yoichi TAKAHASHI*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

There are few reports describing the metabolism following administration of progestational agents in men. It has so far been reported that SH-582 has no endocrinological activities in the organism, and that the compound may have only a mild influence on the adrenal glands and testis. In an attempt to see the excretory patterns of urinary C-19 and C-21 steroids following SH-582 administration, we performed a simultaneous analysis of those steroids by means of gas chromatography before and 3 days after SH-582 administration in old men, which was compared with that in the control subjects consisting of men and women in youth or prime of life who were supposed to have nothing unusual in their endocrinological activities.

はじめに

SH-582 のような gestagen を男性に投与したさいに、これが生体内で性腺あるいは副腎皮質に対してどのような影響をおよぼすであろうか、興味あることであるが、同時にまたなかなかの難問題である。

その一端をうかがうべく、われわれは、内分泌環境の異なる3例に SH-582 を投与して、投与前後で尿中ステロイド分画の変動を検討したので、以下いささかの私見をまじえて要約してみた。

対象と方法

次の3例を実験の対象とした。

- 1) SH-582 の投与対象である老年男子として74歳の健康男子。
- 2) 外科的に anorchid となった33歳男子。
- 3) 正常月経周期を有する37歳女子。

以上3例について、それぞれ SH-582 投与前、300 mg 筋注後3日目、7日目の24時間尿を試料とし、 β -

glucuronidase、酸による加水分解後、酢酸エチルによるステロイド抽出、不純物の除去、MO 化、シラン化をおこなった後、ガスクロマトグラフィーによる分画および定量をおこなった (Table 1)。使用したガスクロマトグラフは島津製作所製の GC-4APTF 型、カラムは 1% OV-1 充填のガラスカラムである。

この方法によれば C₁₉ および C₂₁ ステロイドが同

Table 1. 尿中ステロイド同時分析

加水分解	(β -glucuronidase 50% H ₂ SO ₄)
↓	
ステロイド抽出	(酢酸エチル)
↓	
不純物除去	(2N-NaOH)
↓	
MO 化	(塩酸メトキシラミン Trimethyl silyl ether)
↓	
洗浄	(10% 食塩水 5% 炭酸ナトリウム液)
↓	
シラン化	(BSA)
↓	
ガスクロマトグラフ	

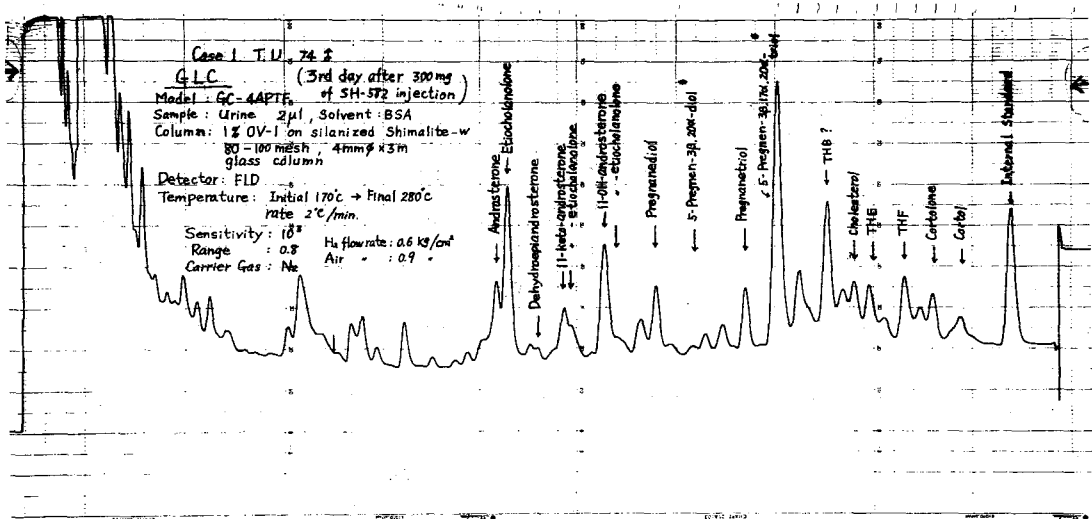


Fig. 1. ガスクロマトグラム (症例1. SH-582 300 mg 投与後3日目)

* 純品を使用した同定, および相対保持時間からこれらのピークは 4^{β} -pregn 系と判断されるが, そのいずれか (この場合 4^{β} -pregnenetriol) に SH-582 の metabolite が含まれる。

時分析されるが, ガスクロマトグラムでのピークの同定, 定量法等の詳細は別の機会にゆづりたい。

結 果

3例の, SH-582 投与前, 投与後3日目・7日目の尿中ステロイド分画は, それぞれ Table 2~4 に示すとおりである。これを要約すると,

1) 17-KS 分画のうち, androsterone, etiocholanolone は SH-582 投与によって, ほとんど変動しない。

2) Dehydroepiandrosterone も変動して一定の傾向はない。

3) 11-keto-17-KS は症例1では投与後7日目に, 症例3では投与後3日目に減少をみた。

4) 11-hydroxy-17KS はほとんど変動しない。

5) THE, THF は症例1, 2では投与後7日目に著明に減少した。

6) 症例1, 3で投与後7日目に cholesterol の著増をみとめた。

7) 最も著明な変化は, 症例1では投与後3日目, 症例2では7日目における “pregnenetriol” 分画の増加, また症例1での7日目, 症例2での3日目における “pregnenediol” 分画の著増である。後述のごとく, これらのピークの異常な上昇は, 内因性のもの

Table 2. 尿中ステロイド (Case 1. T. U., 74, M)

	Control (mg/day)	I (mg/day)	II (mg/day)
Androsterone	0.20	0.37	1.13
Etiocholanolone	0.24	0.80	0.55
DHA	0.07	0.06	—
11-keto-androsterone-etiocholanolone	0.44	0.32	—
11-OH-androsterone-etiocholanolone	0.47	0.85	0.36
THE	1.07	0.42	—
THF	0.87	0.62	—
Cholesterol	1.41	0.23	9.38
Pregnenediol	362 (r/day)	535 (r/day)	329 (r/day)
Pregnenediol+M ₁ *	237	48	3,675
Pregnatriol	148	332	175
Pregnenetriol+M ₂ *	—	1,221	133

* M₁, M₂ はそれぞれ SH-582 の metabolite を示す。

Table 3. 尿中ステロイド (Case 2. M. N., 33, M)

	Control (mg/day)	I (mg/day)	II (mg/day)
Androsterone	0.61	1.08	1.05
Etiocholanolone	0.70	0.99	0.80
DHA	0.07	0.64	0.30
11-keto-androsterone-etiocholanolone	0.21	0.31	0.43
11-OH-androsterone-etiocholanolone	0.36	0.64	0.55
THE	0.97	0.75	0.03
THF	0.49	0.53	0.03
Cholesterol	0.43	0.13	—
Pregnenediol	288 (r/day)	308 (r/day)	510 (r/day)
Pregnenediol+M ₁ *	4	133	—
Pregnanetriol	171	594	148
Pregnenetriol+M ₂ *	360	969	1,188

* M₁, M₂ は SH-582 の metabolite を示す.

Table 4. 尿中ステロイド (Case 3. T. S., 37, F)

	Control (mg/day)	I (mg/day)	II (mg/day)
Androsterone	0.16	0.06	0.17
Etiocholanolone	1.67	0.17	0.02
DHA	0.05	0	0.07
11-keto-androsterone-etiocholanolone	0.30	0.06	0.54
11-OH-androsterone-etiocholanolone	0.32	0.26	0.36
THE	0.48	0.79	0.42
THF	0.19	0.45	0.11
Cholesterol	0.66	1.12	5.76
Pregnenediol	360 (r/day)	302 (r/day)	114 (r/day)
Pregnenediol+M ₁ *	40	—	225
Pregnanetriol	152	70	135
Pregnenetriol+M ₂ *	262	256	75

* M₁, M₂ はそれぞれ SH-582 の metabolite を示す.

とは考えがたく、SH-582 の代謝産物が加算されたものと想像せざるを得ない。

ま と め

Gestagen の生体に対する内分泌的作用は複雑であり、さらに SH-582 のような 19-nor 系ステロイドを男子に投与したような場合は報告も少なく、結果も一様でないため混屯とした現状である。

われわれは、ガスクロマトグラフィーによる尿中ステロイド分析を、SH-582 投与前後で施行したが、例数も少なく、またそれぞれが内分泌的背景を異にするため、性腺および副腎皮質由来のものにつき、clear-cut に一定の傾向を明示しえなかったが、与えられた結果を要約すると、つぎようになる。

1) 17-KS 分画はほとんど変動なく、睾丸および副

腎由来の androgen 分泌は抑制されないであろう。

2) これに反して THE, THF の減少がみられ、compound E, F の分泌が低下することが示唆される。一方、11-oxy-17-KS の低下は認めえなかったがこれらへの pathway は compound E(F)→THE(F) に比較して低率であるため¹⁾ 有意の変動と認められなかったものと推察される。一般に、progesterone は副腎に対して抑制的であろうと考えられているが、その機序は不明である。

3) 3例とも 5-pregen 系のいずれかの分画で、SH-582 投与後、異常な高値を認めた。このうち例えば 4^β-pregnenetriol の尿排泄は、松本²⁾によれば正常人では 0.29±0.17 mg であるとされ、投与前の尿中より定量したわれわれのそれとよく一致している。この 4^β 型の上昇は内因性の pregnenolone ないし 17-

hydroxy-pregnenolone 由来のものとは考えがたく、SH-582 由来のものが加算されたと考えるほうが妥当である。しかしながら、SH-582 は 19-nor であって、これが生体内で 19-methylation をうけることも考えられない。SH-582 の代謝産物（おそらく、19-nor-pregnanediol, 19-nor-pregnanetriol）の、ガスクロマトグラム上での相対保持時間が、 4^{β} -pregnenediol, 4^{β} -pregnenetriol のそれと一致するかもしれぬが、確認することは、現状ではわれわれには不能である。

標識された SH-582 の使用、あるいは mass-spectrometry による今後の課題とせねばならない。

本論文は1970年7月11日東京でおこなわれた第2回 SH-582 シンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) Fukushima, D. K., et al.: J. Biol. Chem., **235**: 2246, 1961.
- 2) 松本 泰: 日泌尿会誌, **62**: 349, 1971.