

尿中 17-Ketosteroids 分画成績からみた乳腺腫瘍の 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）

黒 田 大 典

〔原稿受付 昭和34年8月8日〕

ENDOCRINOLOGICAL STUDIES ON NEOPLASTIC DISEASES OF THE BREAST IN THE LIGHT OF THE FRACTION- ATION OF URINARY 17-KETOSTEROIDS

by

TAISUKE KURODA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

As part of the endocrinological studies on neoplastic diseases of the breast, the determination of both the urinary excretion of neutral 17-KS and its fractionation was carried out. In addition, the variation and balance of various urinary hormones in the menstrual cycle in normal females and patients with neoplastic diseases of the breast was determined by co-operative experiments in our laboratory.

The above-mentioned data were taken into examination, and the following results were obtained.

1) In mastopathia, III-fraction, namely adrenal fraction was low in many of the cases in comparison with the average (47.8%). VI·VII-fraction was high in many of them, and IV·V-fraction, namely sex glands fraction, was low also in many of them.

2) In mammary cancer, adrenal fraction got high in more cases than in mastopathia, especially III-fraction was high in most of the cases in opposition to mastopathia (42.8%). VI·VII-fraction was also high in 33.3 per cent of cases, but sex glands fraction was low in 57.1 per cent.

3) Neutral 17-KS was low in many cases of mastopathia, and this was chiefly due to the lowering of IV·V and III-fraction. In many cases of mammary cancer, neutral 17-KS was normal, and it is conceived that, this was because, different from the case of normal subject, adrenal fraction was high in spite of the lowering of sex glands fraction.

4) Judging from the variation of urinary 17-KS (sex glands fraction) in patients with mastopathia and mammary cancer after injecting androgen, namely the difference between sex glands fraction before and after the injection, it was suggested to us that, in case of mammary cancer, the rate of disfunktion of the

liver or kidney was high.

5) The urinary excretion of various hormones in the menstrual cycle in normal females and patients with neoplastic diseases of the breast was determined by co-operative experiments. In case of mastopathia and mammary cancer, the data of determination of the various hormones originated in sex glands showed not only the differences in quantity, but also the irregularity of curves of their excretion. The condition of hormone imbalance caused not by hyperfunction nor hypofunction, but by disfunction was proved.

6) The imbalance in various hormones of sex glands-pituitary system in organism was caused by the environment of life, the faulty lactation and so on. It is possible to conclude that the repetition of these abnormal stimuli in organism generated the peculiar variation in mammary glands which is the target organ of hormone, namely mastopathia, and mammary cancer.

目

次

緒 言

第1章 尿中17-KS分画測定法

1. 試 薬

2. 抽出法

3. 分 画

4. 比色定量法

第2章 健康婦人尿中17-KS分画成績

第3章 乳腺腫瘍患者尿中17-KS分画成績

I. マストパチー

II. 乳 癌

小 括

第4章 男性ホルモン剤投与前後の乳腺腫瘍患者

尿中17-KS分画像の変動

総括及び考按

結 語

緒 言

乳腺腫瘍患者の尿中17-KS 値については、教室の伊勢田がすでに、マストパチー患者では低下しているものが多く、乳癌患者では正常範囲にあるものが多い事を指摘した。しかし、尿中17-KS には、testosterone の代謝産物の他に、副腎皮質由来の Δ^4 -androstene-3, 11, 17-trione (adrenosterone), Δ^4 -pregnene-17(β)-o 1-3, 20-dione (17(β)hydroxyprogesterone), Δ^4 -androsterone-3, 17-dione やその代謝物, androsterone, dehydro-iso-androsterone, iso-androsterone, 11-hydroxy-androsterone, androstane-3, 17-diol, etiocholanolone 等が含まれ、更にcortisone 等多数の物質の代謝産物が含まれている。そこで17-KS を構成する性腺由来のアンドロゲンである 11-desoxy-17KS と、副腎由来のアンドロゲンである dehydro-isoandrosterone, 更に副腎固有のglucocorticoid由来の11-oxy-17-KS等の中、どのような fraction が乳腺腫瘍患者において、排泄異常を来しているかをたどす目的で、マストパチー患者及び乳癌患者について、尿中17-KS の

分画測定を行ない、健康者のそれと比較検討した。

第1章 尿中 17KS 分画測定法

1. 試薬

a 水解抽出用試薬

特級塩酸

エチルエーテル (Mallinckrodt 麻醉用エーテル, 又は再蒸溜特級エーテル)

10%苛性ソーダ溶液蒸溜水

活性炭 (Norit 吸着)

b. 分画用試薬

無水酸化アルミニウム (Merck製-Brockman 標定クロマト用活性アルミナ)

無水エタノール

特級ベンゼン

溶出用混合溶剤 (使用毎作成)

0.1%エタノール・ベンゼン溶液 0.2%エタノール

・ベンゼン溶液 1.0%エタノール・ベンゼン溶液

c. 比色用試薬

無水エタノール

8N苛性カリ溶液(約1ヵ月毎作成, 試薬特級苛性カリ使用)

1% meta-dinitro-benzene アルコール溶液(約1週間毎作成, 試薬特級使用)

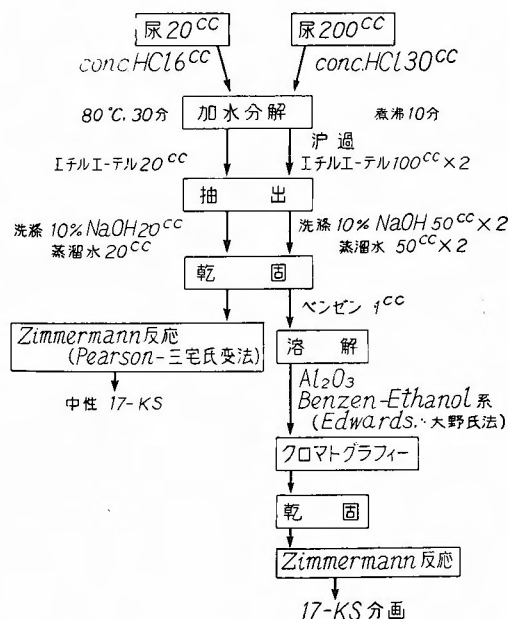
稀釈液(アルコール3容, 水1容混合液)

2. 抽出法

24時間尿を200cc(中性17-KS約500 γ 以上を含む)を, 防腐せずに採集使用した。すなわち尿200ccに15 vol-%(30 cc)の塩酸を加え, 環流冷却管を施し, 10分間煮沸水解を行ない, 速やかに冷却, 濾過。濾過終了後に, エチルエーテル100cc 2回で抽出し, 10%苛性ソーダ溶液50cc 2回, 水50cc 2回の洗滌を行ない, フェノール分画及び色素を除去して得られたエーテル抽出液を, 蒸発乾固させて, クロマト用に供する。そして色素の多い場合は, Norit 吸着を行なつた。

なお, 同時に測定した中性17-KSは, Pearson 等の三宅氏変法(図1)を施行した。

図1 尿中17-KS 及び分画測定



3. 分画

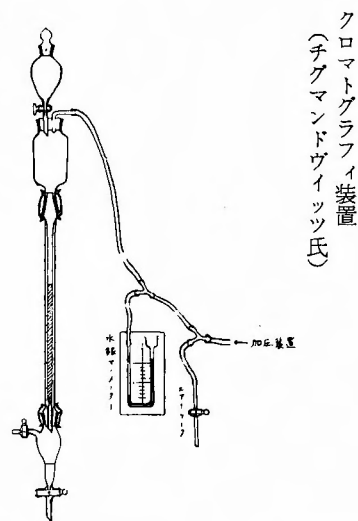
尿中17-KS 分画法には, Dingemans (1946) が人尿について分離方法を完成して以来, 次第に研究が進み, 最近では, 臨床的に容易に応用する microscale の方法についての報告が, Pond (1951), Henry (1953), Edwards (1954) 等によつてなされたが, 本邦でも, 鈴木, 大野等によつて報告されている。私は Edwards の法を改良した大野氏の方法に準じ, microscale li-

quid column chromatography による方法を実施した。

a) 実験装置

クロマトグラフィーの装置として, Zygmuntowicz (1951) にならい, 図2のような加圧法による装置を作成した。最上部は加圧のための挿入管, 及び溶媒を注入する漏斗をもつた内容約50ccの glass reservoir で, これにすり合せで緊密に接したcolumn(内径4 mm)を装着し, 最下部に溶出された液を貯溜する梨形の漏斗を接し, 2 cc貯溜する毎に下部の試験管に採取する。加圧管は, 一部水銀マンオメーターに, 一部 air-

図 2



leakに接続し, 圧を調整する。

b. 実施法

吸着剤として, Merck 製 Brockman 標定の活性アルミナを使用した。アルミナは, 58%硫酸デシケター中に保存し, 直前に活性度を測定し使用した。アルミナ1.5gを, クロマト用カラムに少量ずつ詰め, これを90mg水銀柱圧下にベンゼン5ccで洗滌し, アルミナ密度を一定にする。次で1ccのベンゼンに溶解した前記粗抽出物をアルミナ柱上に重畳し, 吸着, 展開を行なわせ, 吸着終了と共に, 以下の elution program により溶出を行なつた。

溶媒濃度と溶出速度に関しては, 表1のようであつて, dehydroisoandrosterone (以下 D. I. A.) と, androsterone (以下 A. S.) の完全分離を考慮し, 以下のように0.1%エタノール・ベンゼン溶液30cc 15本, 0.2%エタノール・ベンゼン溶液30cc 15本, 1.0%エタ

表1 標準物質による溶媒濃度と溶出速度の検定

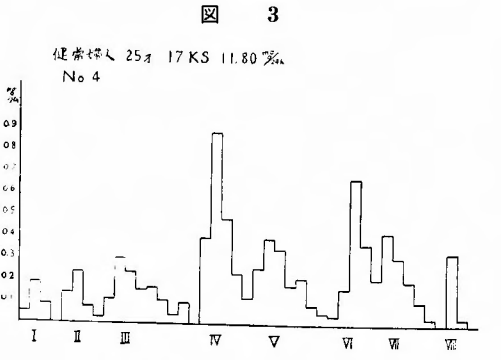
	Dehydroisoandrosterone																																					
溶媒濃度	5	6	7	8	9	10	11	試 験 管 番 号												12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
0.05%	- ± + + ++ ++ ++ + - -																																					
0.1 %	- ± ± + ++ ++ ++ + + + ± - -																																					
	Androsterone																																					
0.1 %	- ± + ++ ++ ++ + + ± -																																					
0.2 %	- - ± + ++ ++ ++ + + -																																					
(試験管番号)	Dehydroisoandrosterone + Androsterone																																					
00.5% (1~15)	- ± ± + ++																																					
0.2 % (16~30)	++ ++ + ++ ++ ++ + + ± ± -																																					
0.1 % (1~15)	- ± + ++ ++ ++ + +																																					
0.2 % (16~30)	+ - ± + + ++ ++ ++ + - -																																					

ノール・ベンゼン溶液20cc10本，純エタノール6cc3本，計86cc43本で溶出を終了した。全溶出に約4時間を要した。

4. 比色定量法

分画操作でえられた各試験管は，恒温乾燥器中で蒸発乾固させた後，各試験管について三宅氏法にしたがい，1%メタジニトロベンゼンアルコール溶液0.8cc，8N苛性カリ溶液0.6ccを加えて，25℃20分間，暗所で温浴，呈色反応をおこさせ，反応終了後，稀釈液2ccを加えて稀釈し，Beckmann 分光光度計（島津QB50型）で比色した。標準にはD.I. A. を使用し，Fraserの補正式を用いた。

以上の操作でえられた各試験管の濃度を縦軸に，試験管番号を横軸にとり，グラフを作成すると，図3のように，大体8分画に分けられるが，この溶出部位に関しては，Dingemanse等により，次のようになって



いる。

I 分画：chlor-dehydroisoandrosterone など non alcoholic steroid 主にβ-17KSの水解人工産物，及び非ケトン分画。

II 分画：i-androstan-6-ol-17one及び非ケトン分画，

III 分画：isoandrosterone, D. I. A.

IV 分画：A.S.

V 分画：etiocholanolone

(IV, V 分画には少量のΔ⁹-derivate—Δ⁹-11-androsten-3(α)-ol-17-one, Δ⁹-11-etiocholen3(α)-ol-17-oneを含む)

VI 及び VII 分画：11-oxygenated-17-KS(11-hydroxy-androsterone, 11-hydroxyetiocholanolone等)

VIII 分画：不明17-KS及び非ケトン分画

III 及び IV 分画は，D. I. A. 及び A. S. の標準結晶によつて直接証明しえた。又 IV・V 分画は，testosterone 投与後の変動によつて間接的に証明された。なお，IV と V，VI と VII の分画は，充分に分割出来ない場合が少なくないので，それぞれ，その和，IV + V (11-desoxy-17-KS)，VI + VII (11-oxy-17-KS) で表現した。

以上の17-KS 分画測定法的全操作は，前述の図1に簡単に図解表示した。

附. 尿中中性 17-KS 測定法

17-KS 分画と同時に測定した中性17-KSは，Drekter 法と Pearson 法の三宅氏変法を用いた。すなわち，24時間尿の20ccに濃塩酸6ccを加え，80℃30分間加熱水解し，急冷して，その10ccを分液漏斗にとり，20cc

の麻醉用エーテルで1分間抽出し、次で20ccの10%苛性ソーダ溶液、及び20ccの蒸留水で各1回洗滌し、酸分画、フェノール分画を除去して、得たエーテルエキスの10ccをとり蒸発乾固。この乾燥残渣に、1%メタジニトロベンゼン無水酒精溶液0.8ccを加えて溶解し、更に8N苛性カリ水溶液0.6ccを加え混和し、25°C20分間温溶中で反応させ、反応終了後直ちに冷却して稀釈液（アルコール3容、水1容の混和液）2.0ccを加えて比色した。

第2章 健常婦人尿中17KS分画成績

健常成年婦人10例についての尿中17-KS分画の成績

は、表2に示す通りである。平均値は、Ⅰ分画3.88% (1.64~5.85), Ⅱ分画3.95% (0.62~6.12), Ⅲ分画11.23% (7.22~17.13), Ⅳ+Ⅴ分画47.71% (39.23~62.01) Ⅵ+Ⅶ分画30.49% (19.44~42.63), Ⅷ分画2.74% (0.82~4.97) であつたが、個人差はかなり強い。各分画共、かなりの変動がみられたが、Robinson (1954) も、健康者の17-KS分画を行ない、個人差がかなり強いとのべ、17-KSのPatternを、4型に分けている。本邦においての研究者の健常婦人尿中17-KS分画成績（平均値%）は、表3の通りであつて、われわれの成績は、興津 (1958) の報告に近い値であつた。このように測定者によつて、かなりの変動がみられるが、測定方法に

表2 健常婦人尿中17-KS測定成績

症 例	年 令	17-KS 分 画 像 (%)						17-KS mg/24h	摘 要
		I	II	III	IV + V	VI + VII	VIII		
1 S.A.	28	5.09	5.90	10.19	43.70	32.44	2.68	14.36	
2 X.H.	36	4.76	4.37	11.90	41.27	34.92	2.78	12.81	
3 K.K.	28	1.64	0.62	9.04	62.01	25.87	0.82	6.51	
4 C.K.	25	3.61	5.42	13.86	43.37	29.52	4.22	11.80	
5 M.N.	52	2.60	3.72	13.01	49.44	29.00	2.23	5.16	
6 A.T.	29	2.06	1.45	8.21	44.08	42.63	1.57	7.82	
7 M.T.	30	4.42	2.03	11.41	39.23	40.33	2.58	7.16	
8 E.T.	17	5.85	6.12	10.34	52.24	22.59	2.86	12.64	
9 K.W.	44	4.97	4.97	17.13	39.78	28.18	4.97	12.77	
10 Y.Z.	31	3.78	4.89	7.22	62.00	19.44	2.67	9.40	
平均(%)	(32)	3.88	3.95	11.23	47.71	30.49	2.74		分画比 平均1.14
標準偏差		1.33	1.84	2.73	8.10	6.94	1.12		分画比範 囲0.76~
範 囲		1.64~5.85	0.62~6.12	7.22~17.13	39.23~62.01	19.44~42.63	0.82~4.97		2.33

表3 本邦における健常婦人 17-KS 分画像

報 告 者	17-KS 分 画 像 (平 均 値 %)					
	I	II	III	IV V	VI VII	VIII
阿部 1958	10.5 (3.1~24.4)	8.8 (6.8~10.9)	4.9 (1.2~7.3)	62.5 (47.8~79.6)	10.7 (7.1~14.8)	2.6 (0~4.6)
興津 1958	5.29 (3.13~14.61)	3.04 (0.73~8.43)	12.61 (6.46~19.55)	41.67 (30.00~54.90)	33.45 (21.04~51.92)	3.94 (1.03~7.68)
大野 1955	10.2 (2.6~17.7)	9.7 (0.9~17.4)	7.7 (0~21.5)	38.6 (10.5~49.5)	27.9 (8.8~49.7)	6.1 (0.7~17.9)
鈴木 1958	9.8 (3.3~15.0)	13.4 (4.7~23.6)	12.6 (0~25.2)	40.9 (20.6~71.5)	15.8 (10.6~21.8)	7.6 (2.8~9.8)
福田 1957	11.73	6.12	9.44	15.06 17.09	24.49 16.07	

図4 健康婦人 44才 17-KS 12.77mg/24h No. 9

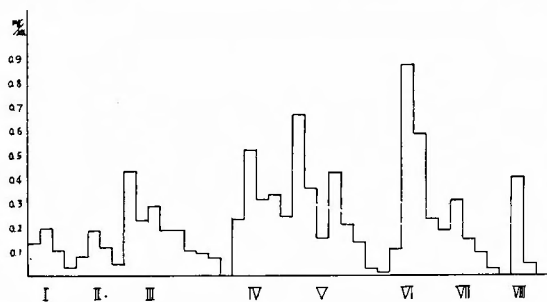


図5 健康婦人 52才 17-KS 5.16mg/24h No. 5

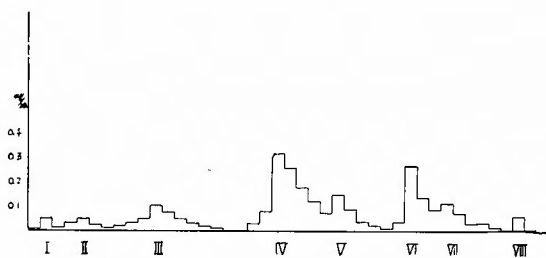


図6 健康婦人 30才 17-KS 7.16mg/24h No. 7

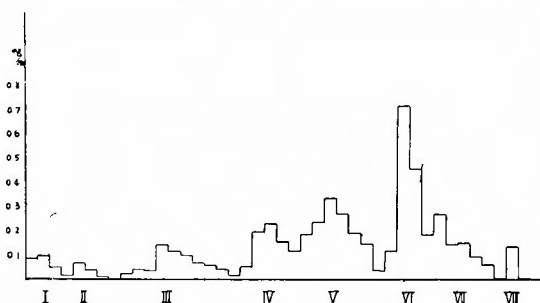
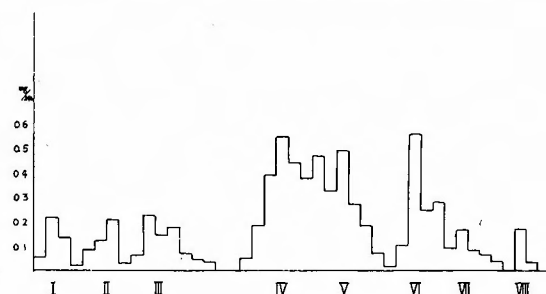


図7 健康婦人 17才 17-KS 12.64mg/24h No. 8



多少の相違があり、且個人差がみられるためであろう。

われわれが行なった成績では、健康婦人の性腺分画 (IV + V) と副腎分画 (III + VI + VII) との比 (分画比) は、平均 1.14 であつた。

図4～7に、健康婦人の異つた Pattern を数例示した。これによつても、VI分画の高いピークを示すもの、IV分画がV分画より高いピークのもの、逆にV分画が高いものなど、いろいろの形状を示した。

第3章 乳腺腫瘍患者尿中17KS分画成績

過去3年間に於いて、われわれの教室に入院したマストパチー、乳癌患者について、尿中17-KS分画を測

定した成績は次の通りである。

I. マストパチー患者

マストパチー患者、23例の尿中17-KS分画成績は、表4に示したが、健康者と大差のないもの7例 (30.4%) (図8)、III分画の減少しているもの8例 (34.8%) (図9)、IV + V分画の減少しているもの9例 (39.1%) (図10)、III分画が増加し、IV + V分画が正常又は低下しているもの3例 (13.0%) (図11) 等、およそ四つの型に分けることが出来る。VI + VII分画は、正常範囲内か、増加するものが多く、低下例は僅少であつた。一括して、表5に示した。

平均値では、I分画4.86% (0.91～15.27) II分画5.11% (0～14.12)、III分画9.97% (3.22～20.62)、IV + V

図8 マストパチー 45才 17-KS 4.01mg/24h No. 8

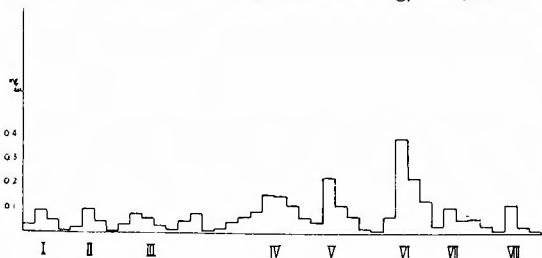


図9 マストパチー 42才 17-KS 3.93mg/24h No. 22

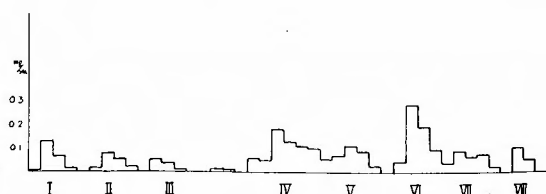


図10 マストパチー 41才 17KS 3.52mg/24h No. 6

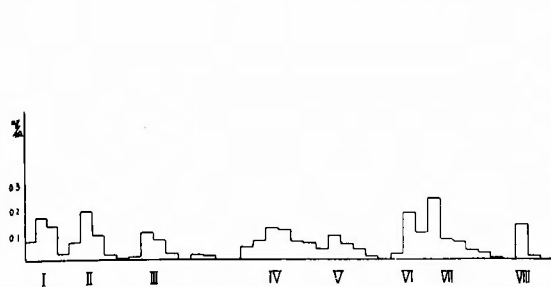


図11 マストパチー 32才 17-KS 3.86mg/24h No.20

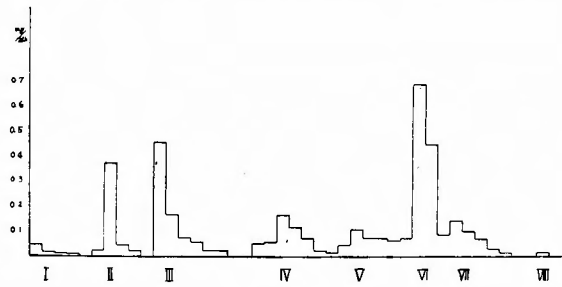


表 4 マストパチー患者尿中 17-KS 分画測定値

症 例	年 令	17-KS 分 画 像 (%)						17-KS (mg/24h)	摘 要
		I	II	III	IV + V	VI + VII	VIII		
1	35	4.03	5.37	13.42	34.90	38.26	4.03	3.40	
2	26	2.63	1.21	17.69	41.66	33.37	3.44	11.43	
3	40	5.44	0.56	3.22	20.33	66.89	3.56	10.58	
4	41	3.51	3.95	10.96	55.26	23.25	3.07	3.33	
5	40	1.91	4.46	3.82	42.68	41.40	5.73	2.10	
6	41	15.27	14.12	8.78	27.10	29.01	5.72	3.52	
7	42	4.70	3.87	8.84	40.05	34.25	8.29	4.78	
8	45	5.57	5.25	10.82	37.70	35.74	4.92	4.01	
9	38	1.42	1.71	6.84	43.02	43.31	3.70	6.60	
10	26	3.45	3.45	9.65	49.65	29.66	4.14	1.50	
11	27	6.18	8.90	5.03	52.77	25.13	1.99	9.74	
12	48	7.17	4.64	14.35	47.26	21.94	4.64	2.45	
13	36	2.72	9.83	8.02	33.74	41.61	4.08	8.61	
14	30	12.38	9.60	7.74	39.63	26.63	4.02	4.00	
15	37	1.06	0	20.62	21.89	53.03	3.40	12.56	
16	37	2.19	0.82	4.92	40.16	46.99	4.92	7.91	
17	36	0.91	1.52	11.52	43.03	36.66	6.36	3.29	
18	34	10.75	7.49	8.47	38.44	29.97	4.88	4.11	
19	38	6.52	9.78	14.13	28.26	34.79	6.52	1.19	
20	32	1.82	11.98	20.57	22.14	43.23	0.26	3.86	
21	37	1.08	0.43	7.56	36.29	50.10	4.54	4.21	
22	42	8.68	6.61	4.13	38.43	35.95	6.20	3.93	
23	28	2.48	2.07	8.26	51.24	30.99	4.96	4.56	
平均(%)		4.86	5.11	9.97	38.51	37.05	4.51		分画比平均 0.82
範 囲		0.91~15.27	0~14.12	3.22~20.62	20.33~55.26	21.94~66.89	0.26~8.29		分画比範囲 0.29~1.75

分画38.51% (20.33~55.26), VI + VII分画37.05% (21.94~66.89). VIII分画4.51% (0.26~8.29) であり, 健常者に比べて, III分画, IV + V分画は低値を示し, VI + VII分画はやや高値を示した。これは, 例数においても, II, IV + V分画は, 低下例が多く, VI + VII分画は, 増加例が多い。しかしその逆の例も全く無い訳ではな

く, 僅少ながら認められた (表5)。
分画比は, 平均0.82で, 健常者より低値であり, 副腎皮質機能の軽度亢進, あるいはアンドロゲン分泌の低下を思わせる成績である。
中性17-KS値も, 3,4例を除いて, いずれも減少しているため, 殆どの分画における絶対値(mg)は減少し,

グラフにその pattern を示すと、いずれもピークが低い(表5)。

II. 乳癌患者

表5 マストパチー分類表

型	III	IV + V	VI + VII	例数 23	%	各型 例数	例数(23) に対する 百分率(%)	性PKS 低下数 計16
A	—	—	—	7	30.4	7	30.4	7
B	↓	—	—	3	13.0	8	34.8	2
	↓	—	↑	3	13.0			1
	↓	↓	↑	2	8.7			1
C	—	↓	—	4	17.4	9	39.1	4
	—	↓	↑	1	4.3			0
	↑	↓	↑	2	8.7			1
D	↑	—	—	1	4.3	3	13.0	0
上昇	↑	5	0	9				
正常範囲	—	7	12	12				
低下	↓	11	11	2				

乳癌患者21例についての尿中17-KS 分画成績は、表6の通りである。この場合も、マストパチーの場合と同様に、大体四グループに分けることが出来る。すな

表7 乳 癌 分 類

型	III	IV + V	VI + VII	例数 21	%	各型 例数	例数(21) に対する 百分率(%)	性PKS 低下数 計12
A	1	—	—	3	14.3	3	14.3	1
B	2	↑	—	4	19.0	9	42.9	3
	3	↑	↓	4	19.0			3
	4	↑	↓	1	4.8			0
C	5	—	↓	1	4.8	11	52.4	0
	6	—	↓	2	9.5			1
	7	↓	↓	3	14.3			3
D	8	↓	—	2	9.5	6	28.6	1
	9	↓	↑	1	4.8			0
上昇	↑	9	1	7				
正常範囲	—	6	8	13				
低下	↓	6	12	1				

表6 乳 癌 患 者 尿 中 17-KS 分 画 測 定 値

症 例	年 令	17-KS 分 画 像 (%)						17-KS (mg/24h)	摘 要
		I	II	III	IV + V	VI + VII	VIII		
1	34	4.00	5.33	24.00	25.33	36.67	4.67	1.92	卵巣別出 マストパチー 合併 マストパチー 合併
2	51	1.84	0.92	10.60	29.50	50.23	6.91	2.06	
3	48	7.03	3.13	21.87	30.47	34.37	3.13	1.92	
4	31	0.94	0.31	1.87	22.74	64.79	9.35	3.19	
5	31	3.14	0.70	3.83	21.60	59.23	11.50	3.37	
6	31	1.30	0.65	14.94	46.10	35.06	1.95	6.33	
7	31	1.38	0.83	4.70	25.41	66.85	0.83	4.55	
8	30	2.26	2.76	11.78	45.61	30.58	7.01	4.84	
9	30	4.17	3.67	7.11	64.46	16.18	4.41	5.34	
10	30	3.12	2.83	6.80	47.03	30.31	9.91	4.59	
11	30	0.53	0.35	5.42	44.58	38.81	10.31	7.25	再発 死亡 マストパチー 合併
12	41	7.79	6.55	20.56	38.32	24.29	2.49	3.64	
13	47	2.19	0.27	37.26	19.73	25.21	15.34	3.93	
14	33	3.80	3.56	16.15	42.28	31.60	2.61	4.27	
15	42	6.60	5.61	22.44	26.08	32.34	6.39	14.64	
16	42	3.49	3.49	17.44	40.12	31.39	4.07	1.72	マストパチー 合併 再発
17	29	7.72	6.62	13.79	45.77	23.71	2.39	7.44	
18	39	1.10	1.10	9.48	26.75	58.78	2.79	10.49	
19	39	0.74	0.75	26.80	20.85	50.12	0.74	13.20	
20	44	4.52	5.42	12.27	37.00	36.10	4.69	6.48	
21	44	5.16	5.63	13.62	43.20	26.76	5.63	13.22	分画比平均 0.67 分画比範囲 0.27~2.77
平均(%)		3.47	2.88	14.42	35.38	38.26	5.60		
範囲		0.53~7.79	0.27~6.62	1.87~37.26	19.73~64.46	16.18~66.85	0.74~15.34		

図12 乳癌 30才 17-KS 4.84mg/24h No. 8

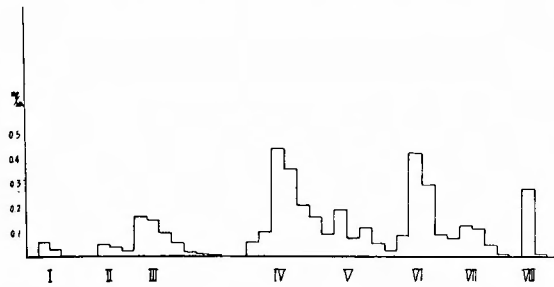


図13 乳癌 41才 17-KS 3.64mg/24h No. 12

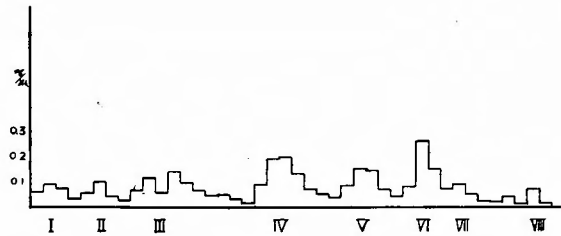


図14 乳癌 42才 17-KS 14.64mg/24h No. 15

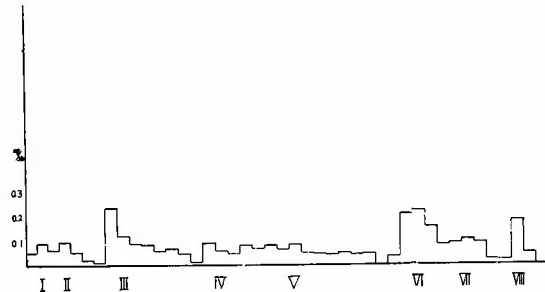
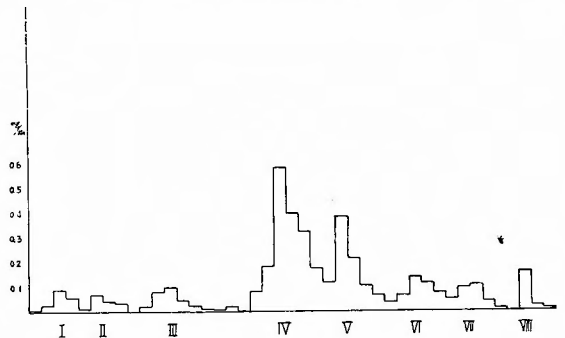


図15 乳癌 30才 17-KS 5.34mg/24h No. 9



わち、健常者と大差のないもの3例(14.3%) (図12), III分画の増加しているもの9例(42.9%) (図13), VI + V分画が低下し, VI + VII分画が正常又は増加しているもの11例(52.4%) (図14), III分画が低下するもの6例(28.6%) (図15)となり,これを総体的にみると,表7の如く,III分画は,増加9,正常6,低下6と不定であるが,増加の傾向を示し,平均値も増加していた。VI + V分画は,低下例が過半数を占め,又,VI + VII分画は,増加7,低下1となり,やや増加の傾向を示すようである。

平均値をみると, I分画 3.47% (0.53~7.79), II分画 2.88% (0.27~6.62), III分画 14.42% (1.87~37.26), VI + V分画 35.38% (19.73~64.46), VI + VII分画 38.26% (16.18~66.85), VII分画 5.60% (0.74~15.34)となっている。健常者に比べて, III分画, VI + VII分画は増加し, IV + V分画が低下していた。

分画比は, マストバチーの場合より更に低く, 平均 0.67であった。

マストバチーを合併した乳癌4例では, 2例にIII, IV + V分画の低下, VI + VII分画の増加をみとめ, 他の2例では, IV + V, VI + VII分画は正常で, III分画は逆に増加していた。

重症の末期乳癌, 並びに再発したもの5例についてみると, III分画は, 増加4例, 低下1例, IV + V分画は, 低下4例で, 他の1例も正常範囲の下界に近く, VI + VII分画は, 増加2例, 正常2例, 低下1例で, 不定であった。

次に, 中性17-KS値では, 過半数の12例に低値がみられたが, 伊勢田の述べたように, マストバチーより移行したと考えられる乳癌では, 中性17-KS値が低下するものが多く, 又, 重症乳癌では, 肝機能障害度が大きく, したがって中性17-KS値が低下すると考えられるために, 12例の中, マストバチーを合併した乳癌4例全例と, 末期重症乳癌5例中4例の, 計8例が低値であることを除外すると, 4例が低値で, 他は正常範囲であった。なお, 再発患者の1例は, 中性17-KSが高値を示した。

小 括

マストバチー患者尿中17-KS分画成績は, III分画の低下するものがやや多く, IV + V分画の低下するものも, 約半数を占めたが, VI + VII分画は, 健常者と大差のないものが多く, またやや増加の傾向を示した。

乳癌患者においては, III分画は不定であったが, 多少増加の傾向強く, 平均値は上昇していた。IV + V分

画は、低下するものが過半数に達し、増加例は僅かに1例にみられただけであった。Ⅵ+Ⅶ分画は、正常及び増加するものが大半を占めた。

また重症患者では、Ⅲ分画が増加し、Ⅳ+Ⅴ分画が低下するものが大半で、Ⅵ+Ⅶ分画は不定であった。

マストバチーを合併した乳癌患者では、Ⅲ及び、Ⅳ+Ⅴ分画が低下し、Ⅵ+Ⅶ分画の増加したものと、Ⅲ分画が逆に増加し、Ⅳ+Ⅴ、Ⅵ+Ⅶ分画の正常であったものが各半数を占めた。

第4章 男性ホルモ剤投与前後の乳
腺腫瘍患者尿中17-KS分画像の変動

人体に testosterone を投与した際、尿中に排泄される代謝産物は、主として androsterone と etiocholanolone で、一部 androstan-3,17-dione, etiocholan-3, 17dione, androstan-3, 17-diol, etiocholan-3,17-

diol であるといわれている。従つて testosterone 投与時、前二者を含む、Ⅳ+Ⅴ分画が、いちじるしく増加するが、testosterone体内代謝において、 4^{Δ} -androsterone $3(\beta)$ -17(α)diol を経て D. I. A. となり、これが尿中に排泄され、また 4^{Δ} -androsterone-3, 17-dione を経て isoandrosterone も尿中に排泄されるので、これらの属するⅢ分画も増加を示すのである。更に、testosterone 投与が脳下垂体に働き、糖質コルチコイドの分泌増加を来たすことが考えられ、従つて糖質コルチコイド由来のⅥ+Ⅶ分画も増加を来たす。しかし、性腺分画の著しい増加のため、Ⅲ、Ⅵ+Ⅶ分画の投与前後の百分率では、増加率が少なく、かえつて低下する場合もあつた。

乳癌3例、マストバチー1例に男性ホルモ剤を投与（筋注）してえられた17-KS分画像の変化は、それぞれ表8、図16~19に示した。マストバチーの1例

表8 男性ホルモ剤投与前後における乳腺腫瘍患者尿中 17-KS 分画の変化

症 例	投与時	17-KS 分 画 (%)						17-KS (mg/24h)	摘 要
		I	II	III	IV + V	VI + VII	VIII		
No. 1	前	4.00	5.33	24.00	25.33	36.67	4.67	1.92	乳癌 Enarmon-depot 100mg
	後	4.60	5.35	13.28	48.72	25.16	2.89	10.92	
No. 2	前	1.84	0.92	10.60	29.50	50.23	6.91	2.06	乳癌 Durabolin 25mg
	後	0.00	0.62	14.91	34.10	45.40	4.97	2.31	
No. 3	前	2.19	0.27	37.26	19.73	25.21	15.34	3.93	乳癌 Durabolin25mg×3
	後	0.49	0.49	40.47	28.43	27.45	2.67	10.15	
No. 4	前	1.42	1.71	6.84	43.02	43.31	3.70	6.60	マストバチー Enarmon-depot 100mg
	後	0.99	0.37	4.09	73.11	20.14	1.30	19.49	
平 均	前	2.36	2.06	19.68	29.40	38.85	7.65	3.63	
	後	1.52	1.71	18.18	48.59	27.04	2.96	10.72	

図16a Enarmon-Dépot 100mg 筋注前後、17-KS 分画像
症例1 乳癌 34才

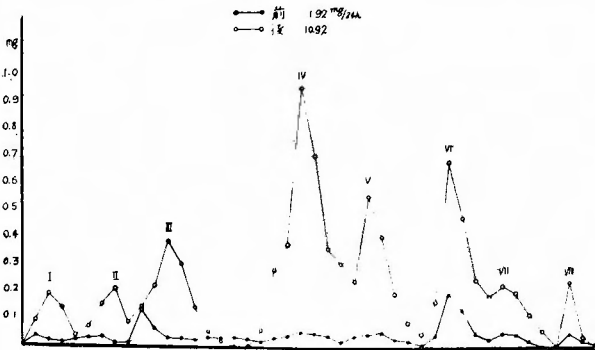


図16b Enarmon-Dépot 100mg 筋注
症例1 乳癌 34才早

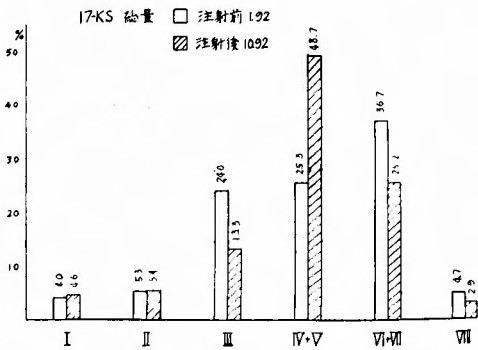


図17a Durabolin 25mg 筋注 症例2 乳癌 51才

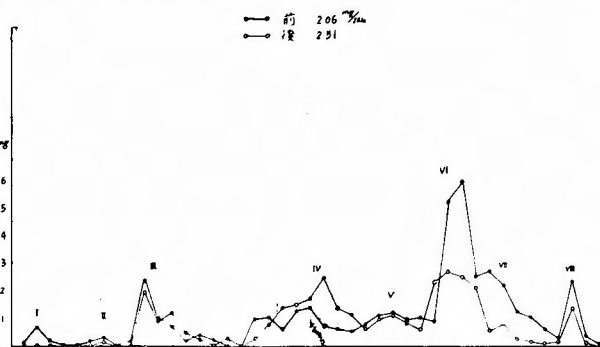


図17b Durabolin 25mg筋注 症例2 乳癌 51才早

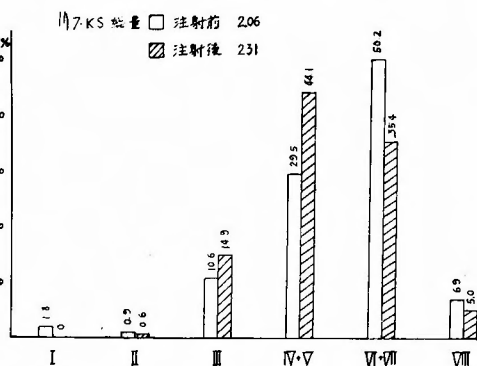


図18a Durabolin 25mg×3 筋注 症例3 乳癌 47才

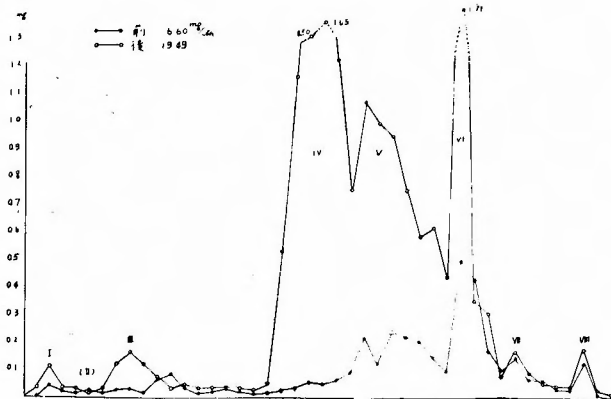


図18b Durabolin 25mg×3 筋注
症例3 乳癌 47才早

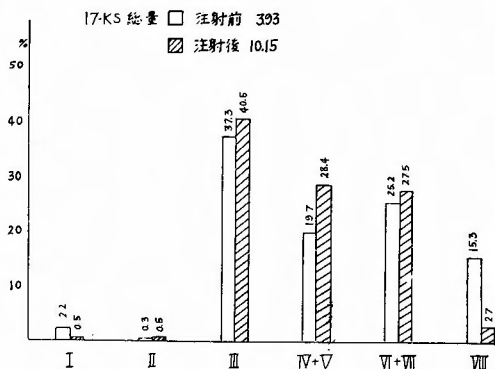


図19a Enarmon-Dépot 100mg 筋注
症例4 マストバチー 38才

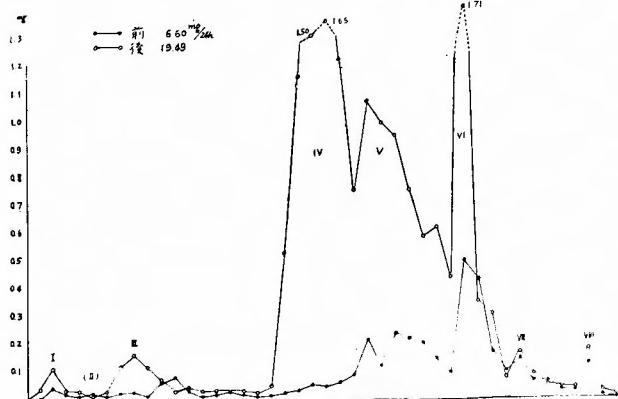
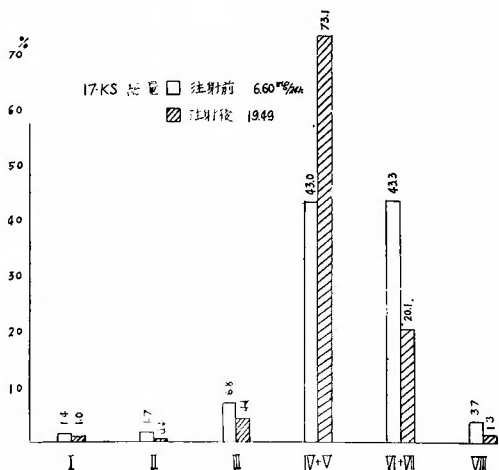


図19b Enarmon-Dépot 100mg 筋注
症例4 マストバチー 38才早



と、乳癌の1例(No.4及び1)には、testosterone heptanoate (ENARMON-DÉPOT, 帝国臓器) 100 mg筋注、乳癌2例(No.2, 3)には、19-norandrostenedione-phenyl-propionate(DURABOLIN N. V. Organon)を筋注後測定した。

各症例共、性腺分画であるⅣ・Ⅴ分画は、著しく増加し、Ⅲ分画も、No.2が大差なかつたほかは増加し、Ⅵ・Ⅶ分画は、No.2で低下したが、他は増加した。

testosterone 投与前後のⅣ・Ⅴ分画の変動をみると、No.1より順次4.17%, 0.28%, 2.88%, 10.29%増となつてゐるが、この測定結果から、マストパチーの方が、乳癌より変動(増加度)が大きいといえる。

アンドロゲンの代謝に、肝が重要な役割を演じ、肝機能障害時に、尿中に排泄される17-KSが減少するという多数の報告があるが、これは testosterone のステロイド構造の中、A環の還元と、C₁₇位のOHが、Keto基に酸化される事、すなわち17-KSとして尿中に排泄されることを障害されるために、17-KSの減少となつて現われるのであつて、この場合に性腺分画も増加することが少ない。同じ事が、腎機能障害時にも、興津(1958)によれば、代謝率の低下を来したと報告している。従つて、乳癌の場合、マストパチーよりも変動が小さいのは、肝、あるいは腎機能障害度が大きいことを示唆するものと考えられる。

総括並びに考按

1. 先に教室の伊勢田が、乳腺腫瘍患者の中、前癌状態として注目され、最近とくに数多くみられるようになったマストパチーを中心に、乳癌、線維腺腫等について、従来いわれてきた内生殖腺の機能失調が、はたしてどのような状態であるかを、尿中17-KS排泄量、及びエストロゲンとのバランスの上から検討して、マストパチーでは、尿中17-KS値が低下しているものが多く(65.7%)、乳癌では、正常のものが多く(81.4%)、マストパチーから移行した乳癌では、75.0%に低下例をみとめた。またエストロゲンとのバランスでは、マストパチーは、バランス曲線に異常を示すものが多く、かつピーク以外のバランスの平均についても、エストロゲンの排泄増加よりも、17-KS低下による相対的エストロゲン過剰を示すものが多く、乳癌では、バランス曲線、並びにピーク以外のバランスについても、正常であるものが多く、またマストパチーから移行した乳癌では、バランス曲線は全例異常

で、ピーク以外のバランスも異常のものが多かつた、と報告したが、今回は更に、過去3年間における乳腺腫瘍患者の尿中17-KS分画測定を行ない、各分画の消長を検討した。

17-KS分画の測定は、Callow(1939)によつて試みられ、E.Dingemans(1946)により、人尿についての測定方法が、ほぼ完成をみた。その後これをmicro-scale化する方法が考案され、Pond(1951), Henry(1953) Edwards(1954)等、次々と報告され、臨牀的に充分応用しうる段階に至つた。本邦でも、鈴木(1954)の報告以来、Edwardsにならつた大野氏法(1956)など、広く応用されるようになってゐる。

尿中17-KSは、副腎皮質アンドロゲンの代謝産物、corticosteroidsの終末代謝産物、更には性腺系アンドロゲン(睾丸、卵巣等)の代謝産物を含むため、17-KSを分割測定し各分画の消長を検討する事は、ステロイド代謝の研究上はなほ重要な事と考えられる。すなわちⅢ分画は、dehydroisoandrosterone, isoandrosterone, Ⅳ分画は、androsterone, Ⅴ分画は、etiocholanolone, Ⅵ・Ⅶ分画は11-oxy 17-KSであつて、dehydroisoandrosteroneは、副腎皮質固有の17-KSと考えられるが、その代謝課程については、いまだ詳細に分明していない。Lieberman等(1953)によれば、dehydroisoandrosteroneが、corticosteroids生合成途上のC₂₁ステロイドであるpregnenoloneと同様構造の Δ^5 -3(β)-OH-steroidであり、 Δ^4 -3-ketoneを有するステロイドからは転化しえない事実から、副腎皮質ホルモン生合成途上の中間代謝物であろうと考へてゐる。Ⅳ・Ⅴ分画をしめるandrosterone, etiocholanoloneについては、testosteroneを投与した際に、これらの分画の増加を来す事でも分るように、性腺ホルモンの代謝産物であることは疑いないが、実際上は、副腎皮質よりのアンドロゲンの代謝物が大部分を占めるのである。Ⅵ・Ⅶ分画では、Burstein等(1953)が、in vivoの実験で、cortisone, hydrocortisoneを投与した際、尿中に排泄されるステロイドのペーパー・クロマトグラフィーにより、androsterone, etiocholanoloneは発見しえず、いずれもC₁₁位に酸素を有するC₁₉ステロイドであつたとのべ、Masuda(1957)は、健康者と、congenital adrenal hyperplasiaの尿中17KSにつき、11-oxy 17-KSとして代謝されるC₂₁ステロイドは、21-desoxyhydrocortisone及びhydrocortisoneであろうとのべてゐるが、いずれにしても、11-oxy 17-KSは、糖質コルチコイド由来

の副腎皮質固有の分画であるといえる。

以上の如き点を考慮しつつ、乳腺腫瘍患者の尿中17-KS 分画像を観察すると、マストバチー患者は、Ⅲ分画が健常婦人に比べて低下するものがやや多く、23例中11例(47.8%)で、増加するものは5例(21.8%)であった。Ⅳ・Ⅴ分画も、やはり低下するものがやや多く、11例(47.8%)にみられ、増加例は認められなかった。Ⅵ・Ⅶ分画は、約半数が正常範囲内であり、増加9例39.1%、低下2例(8.7%)であった。乳癌患者では、Ⅲ分画で増加をしめすものが、21例中9例(42.8%)、低下もまた6例(28.6%)にみられ不定であったが、全体として多少増加の傾向がみられた。Ⅳ・Ⅴ分画は、低下するものが過半数の12例(57.1%)を占め、増加1例(4.8%)のみであり、Ⅵ・Ⅶ分画は、増加7例(33.3%)低下1例(4.8%)でやや増加を示した。これらを総合すると、表9・図20の通りである。

乳腺腫瘍の組織学的研究は、古くから行われてきたが、本疾患と性ホルモンとの関係は性ホルモンの定量法が確立されていなかった関係上報告例は少なく、殊にその分画成績についての報告は殆ど見当たらない。僅かに仙石(1957)により、マストバチー、乳癌の17-KS 分画が行われたが、両者の分画において、有意義の差はみられず、ただ健常者に比べて、分画比の低下をみたものが多く、エストロゲンとⅣ・Ⅴ分画の比が、より正確にホルモンバランスを示す、と報告し、われわれの成績とはいささか異つている。実験的にマウスに乳腺腫瘍(マストバチー様変化及び乳癌)を発生せしめ、その卵巣、副腎皮質の変化を検討した教室の宅間(1955, 1956, 1958)の成績によると、マストバチー様変化を来したマウスの卵巣は、対照と差のないものが61%で、发育障害のみられたのは39%であり、黄体形成の良好なものは83%にみられた。乳癌発生マウスでは、一般に卵巣の障害が著明で、原始卵胞が少なく、卵胞の发育課程が不明瞭のもの、卵胞が嚢腫化したもの、間質出血著明で硝子様変性、空胞変性の著明なもの等、卵胞成熟課程の障害が67%にみられ、黄体が欠除しているものが多く67%あり、又、副腎皮質では、マストバチー様変化を来したマウスには、被膜及び球状層より、束状層に向つて、Basophilicitätの強い細胞の結節状増生が65%にみられ、束状層の細胞肥大が76%にみられ、更に網状層(X層)は増生の著明なものが29%、褐色変性を来したものが41%に認められた。乳癌発生マウスでは、マストバチー様変化を来したマウスより、前記の所見がいずれも更に高度に認め

表9 マストバチー、乳癌における性腺並びに副腎分画分布及び分画化

	例数		Ⅲ		Ⅳ + Ⅴ		Ⅵ + Ⅶ	
				%		%		%
マストバチー	23	高 値	5	21.8	0	0	9	39.1
		正常範囲	7 $\frac{2}{5}$	30.4	12 $\frac{4}{5}$	52.2	12 $\frac{7}{6}$	52.2
		低 値	11	47.8	11	47.8	2	8.7
乳 癌	21	高 値	9	42.8	1	4.8	7	33.3
		正常範囲	6 $\frac{4}{2}$	28.6	8 $\frac{0}{2}$	38.1	13 $\frac{8}{5}$	61.9
		低 値	6	28.6	12	57.1	1	4.8

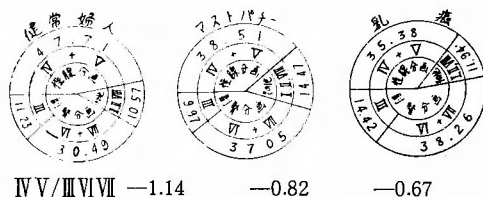
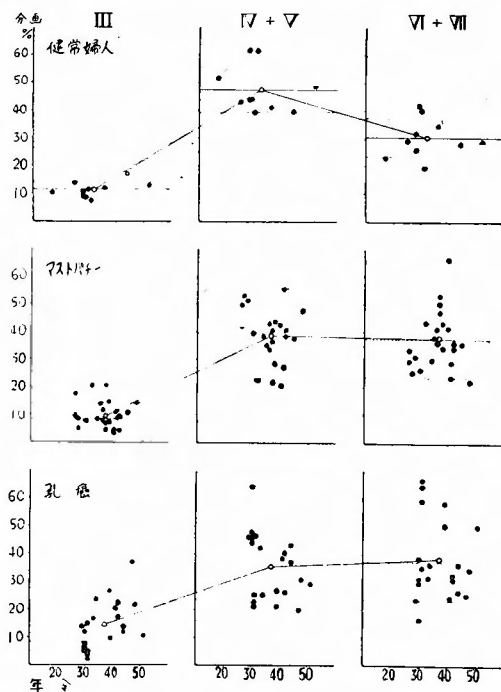


図20 性腺・副腎分画分布(年令別)



られた——球状層、束状層の結節状増生87%、束状層の肥大87%、X層の褐色変性73%——ことから、乳腺腫瘍の際には、副腎皮質は機能亢進の状態にあり、乳癌の場合、より高度であり、又X層の褐色変性から、アンドロゲン分泌低下の状態であると報告した。また、Fekete, Woolley等は、性腺下垂体系のアンバランス

の実験、すなわちマウスの卵巣剔除を行ったあとの副腎皮質に、結節状増生を認め、これがホルモンアンバランスによるものであるとのべ、Flux(1954)もこれを支持した。Furth等(1947)も、卵巣脾内移植マウスに同様の変化をみたとのべている。

このように、マストパッチー様変化を来したマウスにおいては、卵巣は、機能的障害を認める程度で、副腎皮質機能はやや亢進し、又 Jones のいう androgenic zone であるX層は、機能低下と考えられ、乳癌発生マウスでは、卵巣は機能的にも器質的にも、障害をみると、副腎皮質機能は、マストパッチーに比べて更にその程度が強いものと解せられ、この点において、人間の尿中17-KS分画の成績とよく一致している。これは、人間の場合にも、マウスの場合と同様に、何らかの副腎皮質機能の失調状態が、そして更には、相互間に密接な関係を有する性腺下垂体系の disfunktion が、性ホルモンのアンバランスを惹起せしめ、マストパッチー発生の原因的役割を演じているものと考えられる。これは乳癌の場合にも、同様であろう。

2. 正常な乳腺に対するホルモンの作用はホルモンの種類により、もちろんその作用は異なるが、いずれも影響を与えるのは事実で、数多くの実験で実証されている。個々のホルモンについてみると、まずエストロゲンが、乳腺に対し増殖性に働くのは明らかで、乳管の発育を促進するのみならず、間質に対しても、増殖性に作用するが、エストロゲンの投与を中止すると、次第に乳腺の萎縮を来す。これは殊に細乳管の部分に強く、エストロゲン投与をくり返すと、乳管の増殖と萎縮をくり返し、これがひいては、マストパッチー様変化を生ぜしめる原因ともなるのである。次にプロゲステロンは、エストロゲンと共同的に、腺葉の増殖を来すといわれ、また Selye の如く、乳管及び腺葉の増殖を、単独でも来すという人もあり、一方エストロゲンと拮抗的作用をも所持している。アンドロゲンは、エストロゲンほど明らかでなく、マウスで乳管増殖を唱える人もあり、これを否定する人もあつて、一定しないが、アンドロゲンの投与により副腎皮質の萎縮を招来し、アンドロゲン分泌の低下となり、この事がエストロゲンの相対的過剰をひきおこすことが考えられ、一定時期を経ると、増殖を来す場合がある。副腎皮質ホルモンが、アンドロゲン、エストロゲン等の性ホルモン産生、並びに代謝に関係があるのは周知の事であつて、副腎皮質ホルモンの中にも、乳腺に対する作用は不明な点が多いが、desoxycorticosterone

などの如く、乳腺の発育を促進するといわれるものもある。脳下垂体前葉ホルモンでは、動物の脳下垂体剔除により、乳腺の退化、萎縮がおこることから、mam-mogenic hormone を予想し、これに Mammogen I (乳管発育促進) と Mammogen II (腺葉発育促進) がある他、LTH (Prolactin) は乳汁分泌作用のみならず乳腺の増殖作用のある事が最近報告されている。その他、卵巣刺激ホルモン (FSH) あるいは黄体刺激ホルモン (LH) 又副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) などは、それらの Target organ を介して間接的に乳腺に対して影響を与えることはもちろんである。また、甲状腺ホルモン、胎盤などのホルモンが、乳腺に対して影響を与える事が考えられているが、いまだ不明の事が多い。

以上のように、脳下垂体、副腎、性腺の各ホルモンが、正常乳腺に対して影響を与えている事は明らかであるが、乳腺腫瘍患者では、果してこれら各種ホルモンの代謝はどうなっているであろうか。健常婦人、マストパッチー、乳癌患者について、尿中の各種ホルモンを、共同測定者である辻、副島、西部、松井、栗田等と共に、同一材料で同時に測定した結果は、図21, No. 1~7の通りである。月経週期にわたる各種ホルモンの連日測定については、いまだ報告も少く、Brown 等(1958)が、gonadotrophin, pregnanediol, estrogen 分画について測定しているが、17-OHCS, 17KSは測定していない。また、月経週期における各ホルモン間の関係を検討しただけで、乳腺腫瘍との関係には言及していない。本邦では、小林(1955)中山等(1958)の報告があるが、これらも健常婦人についてのみの測定で、やはり月経週期における各ホルモン間の関係を論じているのみであり、乳腺腫瘍と月経週期間の各ホルモンの関係についての報告は、いまだその例をみない。

Brown 等の報告は、乳癌2例と健常者7例についてではあるが、その測定成績につき考察すれば、乳癌患者は、gonadotrophinは健常者と量的差異はあまりみられず、pregnanediol も、われわれの成績と異なり、健常者との差はあまりなく、むしろ増加しているものもあり、estrogen でも、健常者と大差なく、estriol, estrone等むしろやや増加しているようであり、これもわれわれの成績とおもむきを異にしている。小竹、中山等の報告は、健常者のみの成績で、各1例ずつなので比較検討の対象とすることはむしろさなければならぬ。

われわれの研究では、健常者2例、マストパッチー3

図 21 1~3

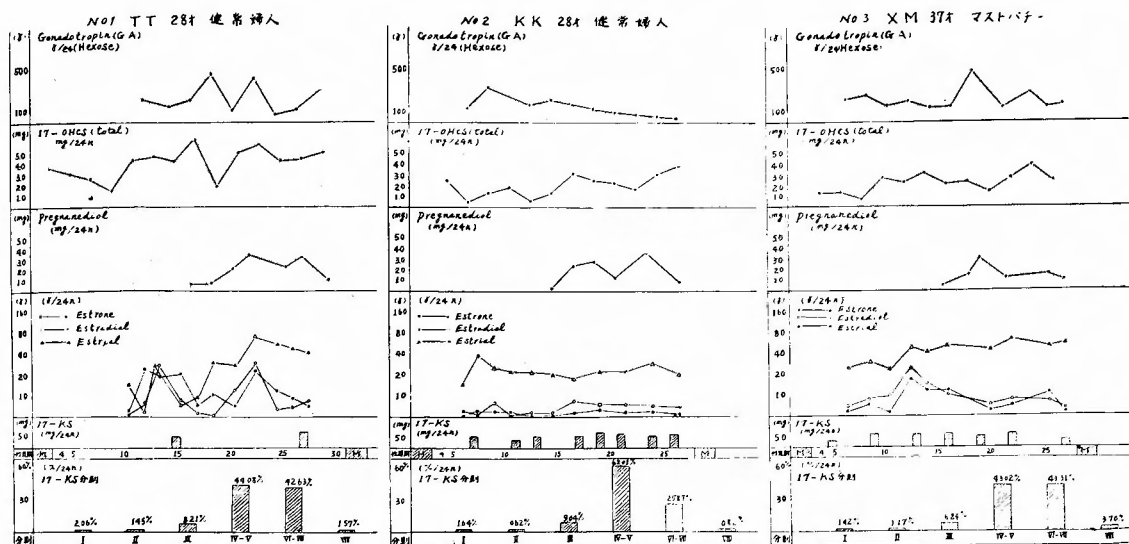
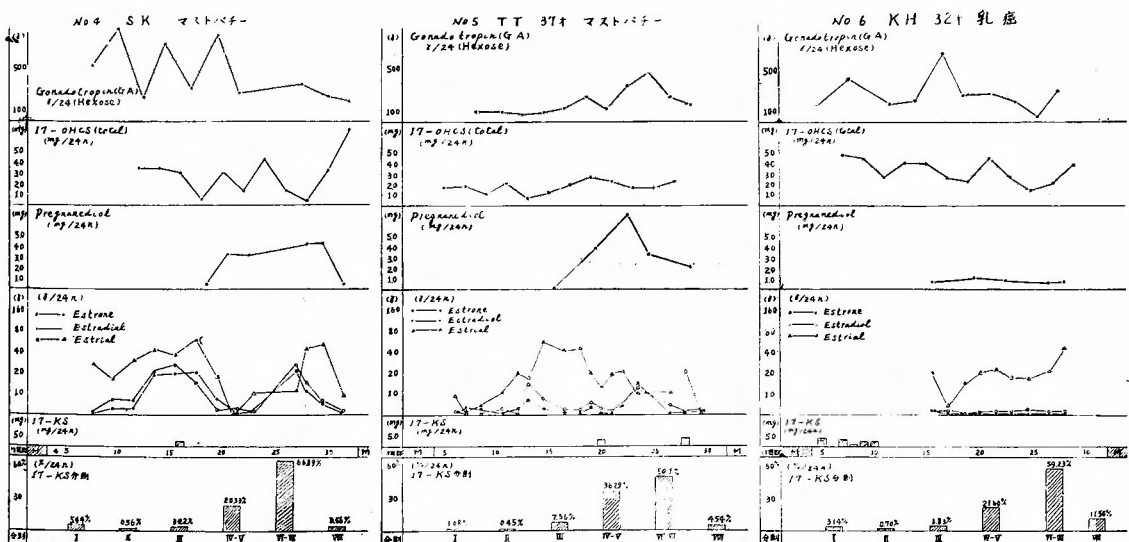


図 21 4~6



例, 乳癌2例につき, gonadotrophin(GA), 総17-OHCS, pregnenediol, estrogen 分画, 17-KS の測定を行つた。

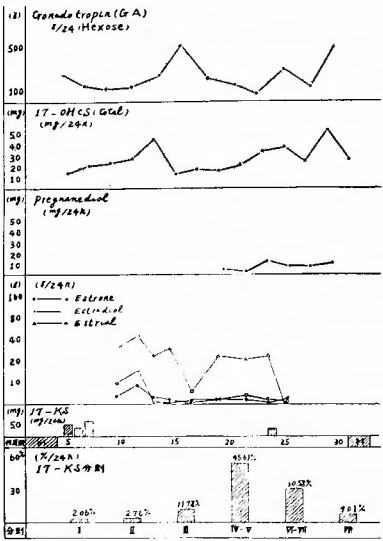
gonadotrophin(GA) は, Crooke & Buttの法で分離し, オルシノール反応により測定したが, マストパチーでは, 健康者と大差なく, 曲線がやや不規則であり, 乳癌では, やや増加の傾向を示し, やはり曲線が不規則であり, 卵巣機能の低下を思わせた。

総 17-OHCS は, Reddy-Smith 等の法により測定

したが, マストパチー, 乳癌共健康者との差異はあまり認められず, マストパチーがやや低下の傾向を乳癌がそれより更に低下の傾向を示し, いずれも排泄曲線がやや不規則であつた。

pregnenediol は Guterman & Schreder の改良法により測定したが, マストパチーでは, 健康者との差なく, 宅間の組織実験において, マストパチー様変化を来したマウスの黄体形成良好のものが多かつた(83%)という報告によつて一致し, 藤森等が, マスト

図21 7 No. 7 K.K 30才 乳癌



パチーにおいては、黄体機能低下を条件とする、卵巣機能の亢進という状態が持続し、これが一義的な発癌物質の活動に有利に作用して、乳癌が発生するものと推定し、またTayler, Buchner, Nathanson, Geschickter等は、いずれもマストパチーあるいはマストパチーのある種の型において、プロゲステロンが減少又は消失するとのべているが、われわれの結果はこれらの報告とは異なり、pregnanediol 排泄は大体正常であつた。これに反して、乳癌ではpregnanediol の排泄は減少し、ピークを示さないものが多かつた。この場合でも、宅間の実験が、乳癌マウスの卵巣に、黄体欠除を67%にみたという変化とよく一致した。

estrogen は Brownの測定法で分画を測定した。マストパチーでは、estriol, estroneは、健常者との間に絶対値では大差なく、曲線がやや不規則で、中にはestradiol のピークが、わずかに低いものがあつた。乳癌では estrone, estradiol は曲線が不規則であると共に、量的にも低下していた。これはマストパチーでは卵巣機能の障害が少なく、乳癌では、障害が多い事を示すもので、GA値、pregnanediol測定値からも推察しうる。また、宅間の研究で、卵巣發育障害が、マストパチー様変化を来たしたマウスで少なく(39%)乳癌マウスで多い(67%)事にも一致をみた。

17-KSは、前述のように健常者に比べてマストパチーでは、中性17-KS値が低い事が多く、これが性腺分画の低下に由来しているものと思われたが、乳癌で

は、中性17-KSは正常範囲か、やや低下し、これが健常者と異なっている点は、性腺分画の低下にもかかわらず、副腎分画が増加をみたためと解される。分画成績では、マストパチー、乳癌共、性腺分画の低下、副腎分画の増加を認めたが、乳癌においてその度が大であつた。

以上を総合的にみるとマストパチー患者の性腺には確かに機能的もしくは器質的な変化を予想させ、とくにその主役はエストロゲン過剰とばかりはいえないのであり、またプロゲステロンの低下もあまり考えられず、むしろアンドロゲンの低下がその主役を演じているものと思われるのであるが、いずれにしても、この程度の性ホルモン異常は、その標的臓器である乳腺に対して、増殖性のみ作用するとは考えられない。これはマストパチーでは、ある部分は強度の増殖像があり、ある部分には萎縮像がみられる点からも推察することが出来る。従つてこれら脳下垂体性腺系ホルモンのアンバランスによつて、時には増殖性に、時には萎縮性に作用する刺激がくり返されるような時に、乳腺の末梢細乳管のような性ホルモンの感受性の高い部分が異常に反応すると、そこに腫瘍性変化がおこるものと解せられるのである。乳癌の場合は、乳癌発生後、乳癌自身の個体に与える影響が、尿中各種ホルモンの排泄値に現われて、不定の値をとるものが多くなるものと考えられるのである。

結 語

乳腺腫瘍の内分泌学的研究の一環として、尿中の17 KS分画測定を行ない、次のような結果を得た。

1. マストパチーにおいては、副腎分画であるⅢ分画は、正常よりやや低下の傾向にあり、Ⅵ・Ⅶ分画は、やや増加の傾向にあつた。性腺分画であるⅣ・Ⅴ分画はやや低下していた。
2. 乳癌においては、副腎分画は、マストパチーの場合より更に増加の傾向を示し、Ⅲ分画、Ⅵ・Ⅶ分画の増加は、おのおの42.8%、33.3%にみられたが、性腺分画は低下するものが、過半数の57.1%にみられた。
3. 中性17-KSが、マストパチーには低下するものが多いが、これは主として、Ⅳ・ⅤあるいはⅢ分画の低下に由来し、乳癌に正常範囲のものが多いのは、健常者とは異なり、性腺分画が低下しながら副腎分画が増加したためのものと解せられる。
4. 男性ホルモン剤投与後のマストパチー、乳癌患者の尿中17-KS(性腺分画)の変動、すなわち、投与

前後の性腺分画の量差から考えて、乳癌の場合、肝あるいは腎機能障害度が大きいことを示唆するものと考えられる。

5. 共同測定によつて健常者及び乳腺腫瘍患者の月経週期における尿中各種ホルモンを測定し、マストバチー及び乳癌の際には、これらの性腺に起源を有する各種ホルモンがその測定成績において、過剰あるいは減少などの量的差違のみでなく、いずれもがその排泄曲線の不規則となつて現われ、すなわち hyperfunction とか hypofunction とかでなく、disfunction によるホルモンアンバランスの状態にある事を確かめえた。

6. 生体内における脳下垂体性腺系の各種ホルモンのアンバランスが、生活環境、授乳異常その他の原因によつて招来され、この異常刺激がくり返されることによつて、その標的臓器である乳腺に特異的な変化マストバチーを発生せしめ、更には乳癌を発生するに至るものと考えられる。

稿を終るにあつて、本研究に終始御懇切な御教示を賜つた教室増田強三講師に深く感謝致します。本研究を始めるにあつて、適切な御忠告御教示を載いた教室伊勢田幸彦博士に深謝致します。また、ホルモン剤及び種々の御援助を載いた帝国臓器株式会社に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 阿部務：産科領域における尿中17-KSに関する研究。② 後期妊娠中毒症。ホと臨牀, **6**, 412, 1958.
- 2) 赤須文男：女子における男女性ホルモンの動態(その生理的意義に関する一考察)。日本内分泌誌, **33**, 129, 1958.
- 3) Brown, J. B. et al.: The Urinary Excretion of Oestrogens, Pregnandiol and Gonadotrophins During the Menstrual Cycle. J. Endocrin., **17**, 401, 1958.
- 4) Burstein, S. et al.: The in vivo Metabolism of Hydrocortisone. Endocrinol., **53**, 88, 1953.
- 5) Burstein, S. et al.: The in vivo Metabolism of Cortisone. Endocrinol., **53**, 448, 1953.
- 6) Burstein, S. et al.: The in vivo Metabolism of 21-Desoxycortisone. Endocrinol., **53**, 627, 1953.
- 7) Dingemans, E. et al.: Clinical Method for the Chromatographic Colorimetric Determination of Urinary 17-Ketosteroids. I. J. Clin. Endoc., **6**, 535, 1946.
- 8) Dingemans, E. et al.: Clinical Method for the Chromatographic Colorimetric Determination of Urinary 17-Ketosteroids. II. Normal Adults. J. Clin. Endoc. and Metab., **12**, 66, 1952.
- 9) Dobriner, K. et al.: Studies in Steroid Metabolism. I. Methods for the Isolation and Quantitative Estimation of Neutral Steroids Present in Human Urine. J. Biol. Chem., **172**, 241, 1948.
- 10) Dorfmann, R. I.: Neutral Steroid Hormone Metabolites. Rec. Prog. Horm. Res., **9**, 5, 1954.
- 11) Edwards, R. N. H.: The Determination of Adrenocortical Steroid and their Metabolism. London, Dennis Dobson, 1954.
- 12) 藤森正雄：ホルモンと乳癌。内分泌叢書, **5**, 1953.
- 13) 藤森正雄：内分泌学的にみた乳腺症と乳癌。日本内分泌誌, **31**, 618, 1955.
- 14) 藤森正雄：内分泌機能よりみた乳癌。内分泌のつどい, **3**, 567, 1953.
- 15) 藤森正雄他：内分泌機能よりみた乳癌の前癌状態。日外誌, **54**, 219, 1953.
- 16) 藤森正雄：内分泌機能よりみた乳癌の前癌状態。とくに下垂体性腺系の関与について。日外誌, **55**, 533, 1954.
- 17) 福田美恵子：外科侵襲から見た視床下部一下垂体一性腺系に関する研究(前編)日内分泌誌, **33**, 464, 1957.
- 18) 福田美恵子：外科侵襲と17-KS分画。日外誌, **57**, 773, 1956.
- 19) 稲垣昌雄：尿中17-KSの分画測定。日内誌, **42**, 90, 1953.
- 20) 稲垣昌雄：Steroid Hormonに関する研究。日内分泌誌, **30**, 472, 1954.
- 21) 伊勢田幸彦：尿中17-KS排泄状態よりみた乳腺腫瘍特にマストバチーの内分泌学的研究。日胸部外科誌, **4**, 1416, 1956.
- 22) Johnsen, S. G.: Fractionation of Urinary 17-Ketosteroids. II. Normal Values for Men and Women at Different Ages. Acta Endoc. **21**, 146, 1956.
- 23) Jones, I. C.: The Relationship of the Mouse Adrenal Cortex to the Pituitary. Endocrinol. **45**, 514, 1949.
- 24) Jones, J. K. N. et al.: The Separation of Ketosteroids by Partition Chromatography using Nitromethane as Stationary Phase. Bioc. Jour., **53**, 679, 1953.
- 25) 小林快三：腎疾患尿中分17-KS画。日内分泌誌, **32**, 121, 1956.
- 26) 小林隆：性機能の調節機序に関する基礎的研究一間脳一下垂体一卵巣系を中心として一日

- 産婦誌, 8, 475, 1956.
- 27) Koshi, T.: Experimental Studies on the Histogenesis of Mammary Tumors and Sexual Hormones. Arch. J. Chir., 27, 323, 1958.
 - 28) 栗田昌治: 乳腺腫瘍患者の尿中エストロン, エストラジオール分画の消長について. 日外宝, 28, 1784, 1959.
 - 29) Lieberman, S. et al.: Studies in Steroid Metabolism. II. Identification and Characterization of Ketosteroids Isolated from Urine of Healthy and Diseased Persons. J. Biol. Chem. 172, 263, 1948.
 - 30) Lieberman, S. et al.: Metabolic Precursors of Urinary Dehydroisoandrosterone. J. Clin. Endoc. and Metab. 13, 1140, 1953.
 - 31) Mason, H. L.: Steroid Nomenclature. J. Clin. Endoc. 8, 1948.
 - 32) 増田強三他: マストパチーと性ホルモン. 診療 6, 891, 1953.
 - 33) 増田強三他: 乳腺腫瘍の内分泌学的研究. 臨牀外科, 10, 1, 1955.
 - 34) 増田強三他: 乳腺腫瘍の内分泌学的研究特にステロイドホルモンと組織像の関係. 日外誌 56, 593, 1955.
 - 35) 増田強三: 乳腺腫瘍とホルモン. 診療, 8, 55, 1955.
 - 36) 増田強三: ステロイドホルモンの外科領域における諸問題. 最新医学, 10, 257, 1955.
 - 37) 増田強三他: 乳腺腫瘍と副腎皮質. 日本臨牀 14, 243, 1956.
 - 38) 増田強三他: 乳腺腫瘍の内分泌学的研究特にマストパチーと卵巣. 副腎皮質の関係. 日外誌, 57, 803, 1956.
 - 39) 増田強三: 乳腺腫瘍と性ホルモン. 日本臨牀 14, 70, 1956.
 - 40) 増田強三: 乳癌及びマストパチーのホルモン療法. 総合医学, 13, 1195, 1956.
 - 41) 増田強三他: 乳腺腫瘍と卵巣. 副腎皮質の関係. 癌の臨牀, 2, 459, 1957.
 - 42) 増田強三: 乳癌と乳腺症 (マストパチー) 診療, 10, 972, 1957.
 - 43) 増田強三: 乳癌, マストパチー (乳腺症) の形態発生—動物特にマウスについて, 外科研の進歩, 7, 31, 1958.
 - 44) 増田強三: 腫瘍の成立と内分泌. 最新医学, 13, 215, 1958.
 - 45) 増田強三: 乳腺腫瘍の成立と性腺. 日内分泌誌, 34, 847, 1958.
 - 46) 増田正和: 尿中ケトステロイドの定量について. 日新医学, 38, 546, 1951.
 - 47) 増田正和: 尿中17-KS. 日誌, 43, 41, 1952.
 - 48) Masuda, M.: Urinary K. S. Excretion Patterns in Congenital Adrenal Hyperplasia. J. Clin. Endoc. and Metab. 17, 1181, 1957.
 - 49) 松井章: (印刷中)
 - 50) 三宅儀他: チンメルマン反応の応用. 日内分泌誌, 26, 122, 1950.
 - 51) 三宅儀: 17-KS排泄値と臨牀. 臨牀, 4, 772, 1951.
 - 52) 中瀬渉夫: 各種環境変化に伴う尿17-KSの排泄状態. 大阪市医大誌, 2, 162, 1953.
 - 53) 中山徹也: 女子性腺内分泌の病理と臨牀. 日内分泌誌, 34, 722, 1958.
 - 54) 西部仰二: 尿中プレグナンチオール排泄状態よりみた乳腺腫瘍の内分泌学的研究. (印刷中)
 - 55) Nishiya, K.: Endocrinological Studies on Neoplastic Diseases of the Breast in the Light of the Excretion of Urinary Estrogens. Arch. J. Chir., 26, 249, 1957.
 - 56) 興津一成: 「腎疾患におけるステロイド代謝の研究」, 特に17-KS分画について. 日内分泌誌, 33, 996, 1958.
 - 57) 大野文俊: ケトステロイドの分画測定法. ホと臨牀, 4, 61, 1956.
 - 58) 大野文俊: 17-KSに関する臨牀的知見補遺, 第四報. 邦製材料による17-KSのMicroscale Liquid Column Chromatographyの考察並に成績. 日内分泌誌, 31, 355, 1955.
 - 59) Pond, M. H.: A Microchromatographic Method for the Separation of Certain Fractions of 17-Ketosteroids in Human Urine. Lancet, 2, 906, 1951.
 - 60) Riddle, O.: The Preparation, Identification and Assay of Prolactin-A Hormone of the Anterior Pituitary. Amer. Jour. Physiol., 105, 191, 1933.
 - 61) Robinson, A. M.: The Uses and Limitations of Adsorption Chromatography for the Separation of Urinary Ketosteroids. Rec. Prog. Horm. Res., 9, 163, 1954.
 - 62) 斉藤達雄他: 諸種薬物投与による糖尿病体の尿中17-KS及びその分画の変動. 日内分泌誌, 34, 446, 1958.
 - 63) 斉藤達雄: 糖尿病体の尿中17-KS分画. 日内分泌誌, 32, 167, 1956.
 - 64) Samuels, L. T. et al.: The Intermediary Metabolism of the Non-benzenoid Steroid Hormones. Vitamins and Hormones, New York, 10, 251, 1952.
 - 65) Selye, H. et al.: Effect of Testosterone on the Mammary Gland. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 34, 201, 1936.
 - 66) 仙石克彦: 乳腺腫瘍における17-KS分画の意義. 日外誌, 58, 1655, 1958.
 - 67) 志田圭三: 男性ホルモンと臨牀. 日独医報,

- 1, 97, 1956.
- 68) 副島均：乳腺腫瘍患者の尿中総 17-OHCS 排泄値に関する内分泌学的研究（印刷中）
- 69) 鈴木雅州：中性ステロイドホルモンの人体内代謝。ホと臨牀, **2**, 29, 1954.
- 70) 鈴木幸三：尿中17-KS分画と副腎皮質。日内分泌誌, **34**, 768, 1958.
- 70) 鈴木雅州他：簡易クロマトグラフによる17KS分画。内分泌, **1**, 397, 1954.
- 72) 高橋宏他：乳癌、乳腺症における内分泌機能の研究。Ⅰ報。血漿。尿中デヒドロインアンドロステロンについて。日内分泌誌 **33**, 46, 1958.
- 73) 高橋宏他：乳癌、乳腺症における内分泌機能の研究。Ⅲ報。去勢。副腎全切除後の尿 17-KS 分画について。日内分泌誌, **33**, 47, 1958.
- 74) 宅間皓：乳癌発生マウスにおける卵巣、副腎皮質の変化について。日内分泌誌, **31**, 552, 1955.
- 75) 宅間皓他：副腎皮質及び卵巣の組織的变化と乳腺腫瘍について。日内分泌誌, **32**, 154, 1956.
- 76) Takuma, K.: Histological Studies on the Relation of the Adrenal Glands and Ovaries to the Neoplastic Diseases of the Breast. Arch. J. Chir. **27**, 650, 1958.
- 77) 津田昭雄：17-KS概説。日赤医学, **8**, 231, 1955.
- 78) 辻秀哉：尿中ゴナドトロピンの測定法について。日外科宝函, **27**, 1373, 1958.
- 79) Zygmuntowicz, A. S. et al.: Studies of Urinary 17-Ketosteroid Excretion by Means of a New Micro-chromatographic Fractionation Procedure. J. Clin. Endoc., **11**, 578, 1951.
- 80) 内分泌のつどい編集委員会編：最も新しいホルモンの検査法。1956.