

尿 路 腫 瘍 と ホ ル モ ン 環 境

Ⅱ 下垂体副腎皮質と尿路腫瘍

広島大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任 加藤 篤二教授）

石 部 知 行

ENDOCRINOLOGICAL STUDIES ON THE PATIENTS
WITH UROGENITAL TUMORS

II. PITUITARY-ADRENOCORTICAL SYSTEM AND UROGENITAL TUMORS

Tomoyuki ISHIBE

*From the Department of Urology, Hiroshima University**(Director - Prof. T. Kato, M. D.)*

The activity of the pituitary-adrenocortical system of the patients with various genitourinary tumors was studied by measuring urinary gonadotropin and 17-KS excretion.

A. Urinary Gonadotropin

(1) Determination of urinary excretion of gonadotropin was carried out by assay with use of immature female mice of D D strain. Protein material containing the hormone was precipitated by the addition of 40 cc alcohol, and the simple kaolin absorption was applied to remove the protein.

(2) Normal excretion of twelve males over 50 years was 15 to 148 mouse units per twenty-four hours. If an extreme case excluded, it was 15 to 74 units, average being 47 units. In six postmenopausal females, it showed rather higher level with broad range of 92 to 499 units.

(3) Forty-two patients with tumor of the prostate showed the excretion within normal limits. In carcinoma of the prostate, it was below 40 units in all cases, being 39 units in average. This level was obviously lower than that seen in the patients with benign prostatic hypertrophy showing the excretion of 56 units in average.

It was observed, as in other kinds of tumors, that the prognosis of prostatic carcinoma was rather poor in the cases whose urinary gonadotropin excretion was low, on the other hand, rather favorable in the cases with high excretion.

(4) In renal tumor, gonadotropin excretion seemed to be a little diminished. Two of three cases of testicular tumors showed excessive excretion. No significant trend was recognized in other tumors.

(5) Under the administration of estrogen or androgen, there was suppression of gonadotropin excretion. Androgen acted less remarkably than estrogen. Castration usually increased its excretion. No specific response was, however, observed in individual tumor.

(6) Under the administration of ACTH-Z 25 mg., gonadotropin excretion diminished to various extent, being more remarkable in benign prostatic hypertrophy than in carcinoma of the prostate, some of which showed even the increased excretion. Continued administra-

tion of cortisone brought an increase of gonadotropin excretion in one week and lowered it in four weeks in a few cases.

(7) Chemotherapeutics for tumor brought the decrease of urinary gonadotropin excretion, whereas ^{60}Co irradiation increased it in one of two cases.

B. Total Urinary 17-Ketosteroid

(1) Urinary 17-KS was determined by Drekter's method modified by Drs. Okinaka and Nishikawa.

(2) Control group, six males of 45 to 82 years of age, showed its excretion to be 4.8 to 14.2 mg. per day, average being 9.9 mg. per day.

(3) Of eighteen cases with prostatic tumor, average daily excretion was 11.1 mg. in carcinoma of the prostate, whereas 10.9 mg. in hypertrophy. There was, therefore, no significant difference observed.

(4) No significant increase or decrease was observed in other genitourinary tumors.

(5) Castration generally lowered the excretion of total 17-KS to the various extent being not so compatible with clinical manifestations. Estrogen administration also lowered its excretion.

(6) Administration of adrenocortical hormone diminished the urinary excretion of total 17-KS in all cases. On the other hand, ACTH-Z raised it in many cases. There was no specific way of response in each tumor individually.

(7) Chemotherapeutics for tumor did not give any influence on its excretion.

From the studies above and in Report I, it was impressed that there was hypofunction of the hypothalamus-pituitary system and hyperfunction of the adrenal cortex in the patients with carcinoma of the prostate.

尿路腫瘍と内分泌臓器との関係は前にも記した如く種々の方法でこれが調べられている。私はすでに下垂体副腎皮質機能検査の一つとして末梢血中好酸球数、ACTH-Z 及びエピネフリンによる Thorn Test を行つてその成績を発表したが、更に下垂体副腎皮質機能の示標とし昭和33年より昭和36年にわたる間に主として広大皮泌科で経験せる尿路腫瘍患者の尿中ゴナドトロピン、尿中総 17KS を測定したのでその成績をここに報告する。

A. 尿中ゴナドトロピン

1928年 Zondeck 等により絨毛性ゴナドトロピンの存在が知られ、後下垂体性ゴナドトロピンが男子にも見られることが明らかにされ⁹⁴⁾、このものが性腺自身、又これを分泌する下垂体腺葉乃至視床下部の機能の変化に応じてその排泄量に変化が起ることが知られて来た。この様な点よりゴナドトロピンの測定は泌尿器科領域に於いても重視され、我国でもすでに一部報告がみられるがゴナドトロピン測定に際しその費用、労力の面より常に大きな困難を伴っており、我国の泌

尿器科領域での報告は志田 (1956)、西村 (1958)、辻 (1957)、松島 (1955)、小野田 (1958) 等にすぎない。かかる点より私は次の如き簡易測定法を利用して各種尿路腫瘍患者についてのゴナドトロピン値を求めてみた。

測 定 法

松島^{m)}の方法に準じて表 I に示す如き簡易測定法を

表 I 測 定 法

- (1) 1 日尿量を 1,000cc 以下にする様飲水の制限。
- (2) 上記 1 日全尿を溜水にて 1,000cc とす。
- (3) この中の 1/10 量、即ち 100cc をとりカオリン吸着、アンモニア抽出、アルコール沈澱により粗 G.T. エキスを得る。
- (4) 6-7gr D-D 系♀マウス 3 匹に全量を 3 日間に分割投与。初回注射後 72 時間目の子宮重量を秤量。
- (5) 上記重量と対照子宮重量との差に尿量、即ち 10 を乗じ単位とした。

測定に要する資材：

95%アルコール 40cc
幼若メスマウス 2～3 匹

利用した。すなわちトルオール 5cc をあらかじめ滴

下した清潔な蓄尿瓶に24時間尿を採取、冷所に保存せしめた。この場合測定上の理由から1日尿量を1000cc以下にするよう飲水の制限を行い、この1日全尿を溜水にて1000ccとし、氷醋酸(特級)でpH 4.5~4.0とした後この1/10量、すなわち100ccを三角コルペンにとり、これに20%カオリン水溶液(久木田製)の5ccを加え一昼夜氷室にて吸着、蒸溜水により水洗を2回行つた後1-Nアンモニア水(特級)5ccで20分宛2回抽出、この抽出物を氷醋酸でもつてpH 8.5とし遠沈、更に上清をpH 5.5とし再び遠沈、この上清に対し40ccの95%特級アルコールを加え一昼夜氷室に保存、これを遠沈し粗ゴナドトロピンエキスを得た。このものに対し溜水3ccを加え、この全量を6~7grのDD系幼若雌マウス3匹に対し3日間にわたり分注した。初回注射後72時間後断頭致死せしめ、その子宮重量を秤量、この秤量値と対照子宮重量との差に尿量、すなわち10を乗じて単位とし、これをもつてその増減を判定した。この場合飼料の質によつて子宮の反応性が異なることも報告されているが¹²⁸⁾、私は一応オリエンタル酵母工業製の実験用ラッテ固形飼料を用い18~22°Cで自由飲水のもとに飼育し実験に供した。

成績並びに考按

(1) 測定法に対する検討

尿中ゴナドトロピンの測定法に関してはZondeckが1930年に動物でこれを検定して以来、bioassayに関しても各種の改良がなされ多数の報告が行われて来たが、Loraine等²⁶⁾ 38) 67)の報告にもみられる如く尿中Nongonadotropic Substanceの汚染等の問題もあり、一般にはその全体として測定されており、なお満足すべき方法はない²⁾ 52) 66)。

ゴナドトロピンの投与量と子宮重量の増加とは直線関係にはなく、ゴナドトロピンが少量である時は全く反応せず、一定量以上になると急激に反応し以後如何に大量を投与しても子宮重量の増加を来さないと云われ²⁸⁾、これを利用してゴナドトロピン量がマウス子宮重量法で多くの場合判定されているが、比較的操作が簡易であり安価且つ毒性が少いといったカオリン吸着法によつても、なお多くのアルコール及び実験動物を必要とし、この費用もその増加乃至減少を明らかにすれば事足りる一般臨床検査においては無視出来ないものがある。かかる意味よりして私は前に述べた如き簡易測定法で全ゴナドトロピンとしてFSH, ICSH, LTHに分ける事なくこれを測定してみた。

ゴナドトロピンの測定には抽出及び検定の何れも

がうまく行われねばならない。抽出方法に関してはZondeckが1929年にアルコール沈澱法を記し、後多くの改良がなされた⁵⁾ 21) 41) 42) 62) 67) 68) 103) 122)が、カオリン吸着法が現在の所安価で容易且つ毒性が少いといった点から多く使用され一般の承認を得ている²⁾ 52) 66) 76) 85)。又検定動物に関してAlbert²⁹⁾は毒性に強いこと及び均一性という点からラットを使用することをすすめているが、高価であり又感度が悪いといった欠点もあり、臨床的検査法としてはLoraine等⁶⁸⁾ 69) 70)の未熟雌マウスを用いる方法が費用並びに感度の面からも便利であるし、又カオリン吸着法は毒性が少く動物の死亡も長期保存後注射した例を除けば私の経験でもみられなかつた。

ゴナドトロピン測定法に対する検討を特に行つたわけではないが、前述の方法にて行つた場合尿量が一定しない時は増加、減少は判つたにしても的確な比較は困難ではないかと思われたので、本操作に於ける尿量と子宮重量の反応性において尿量の占める意義について一応調べてみた。投与ゴナドトロピン量と反応子宮重量の間に何等かの関係があれば、この関係を利用して子宮重量からゴナドトロピン量を測定することが出来、吉住¹³³⁾はArmour社のゴナドトロピンの結晶を標準とし、ラット卵巣重量増加率との関係を半対数で示し、その有用であることを認めている。しかし私は下垂体性ゴナドトロピンの純品乃至国際単位標準品を得ることが出来なかつたので尿量を一定にしてSerotropin, Primogonylの量を変え、その際の子宮重量の変化を1ℓ中に0~800単位の間にてこれを半対数表に示してみると表の2・3の如くであり、尿量を

表2 Serotropin

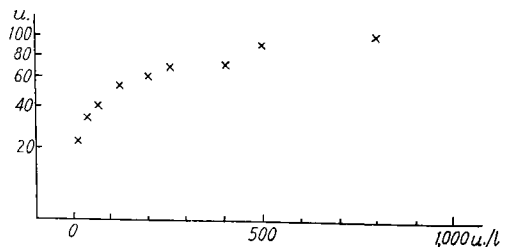
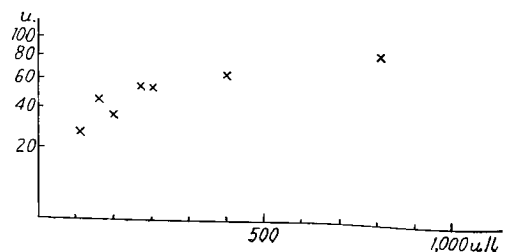


表3 Primogonyl



一定にしておけば此等100~800単位の間では投与量により子宮が不充分ではあるにしても比較的一定した反応をするとはいえ、これより標準品を得れば尿中ゴナドトロピン量を逆算推定し得るものと思われる。次に Serotropin 及び Primogonyl の200単位を夫々種々の濃度とし、それから 100cc 宛をとり同様の実験をした所そのゴナドトロピン値は表4 5の如く尿量の

表4 Serotropin (200u.)

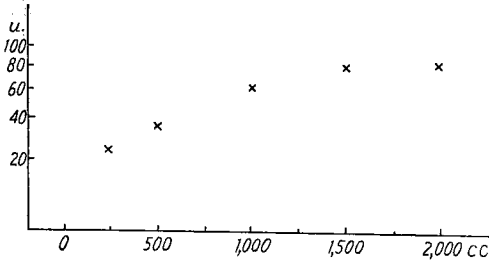
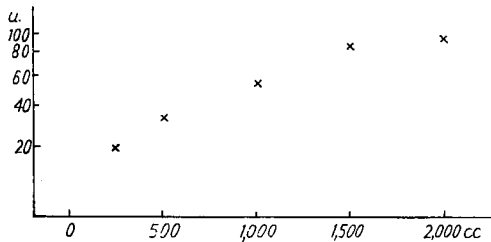


表5 Primogonyl (200u.)



少ない程低い値を示していた。早乙女¹⁰⁷⁾は Anteron を用い用量曲線を作っており本曲線の使用価値のないと述べているが、私の行つた所では尿量を一定にしてこれを抽出し投与すれば、前記せる如く尿量を一定にしない場合より不充分であるにしても一定濃度内では相互関係が成立する如き成績を得た。Umberger¹²⁷⁾は絨毛性ゴナドトロピンを用いた場合でも溶解液の性状により、すなわち pH がアルカリ性の場合マウス子宮重量が強く反応することを報告しているし、Banik⁷⁾等もキニーネ、Atropin 等を溶解液に加えるとゴナドトロピン作用の低下することを報告している様に pH の影響等も重視すべきであるが、私は松島等⁷⁸⁾に従つて pH 7 の溜水でもつてこれを溶解した。以上より1日量の1/10をとり私の如き判定法を用いる時は、尿量を一定にすることがこれを一定にしないより正確な結果を得るものと思われ、1日全尿量を 1000cc と一定にしておけばその比較がより容易であるということになる。

しかしながら前記せる如く下垂体性ゴナドトロピンの標準を有しないためもあり標準曲線も作り得ず又抽出法、検定法も測定法によつて異と思われ、特に私

の場合一般に用いられているマウス子宮単位を使用していないので、私が当科来院の正常患者男子32例、女子23例計55例について測定した結果を示すと表6 7の如くであつた。これで見ると40—50才でやや高値を示しているが、男子老人ではなを睾丸機能を有するため増加しないという成績⁴⁴⁾¹⁰⁸⁾と一致していた。勿論女子では更年期後著増することは古くより知られている⁴⁸⁾所であり、私の場合も同様であつた。なお尿中ゴナドトロピンは日内変化があり、又個人差もあり、従つて正常とすべきゴナドトロピン値には相当の巾があり、このため尿中ゴナドトロピンによる診断には他の診断との総合判定によらなければ極めて多い場合が少ない場合とか言つた時の他余り臨床価値がないという。かかる意味よりすれば今日迄に発表されている簡易測定法の多くが1日尿量の1/4—1/2乃至1/32—1/64及び1/4—1/8量を使つて行つていものである、マウス子宮重量への換算が不便であるという欠点及び極めて少量乃至大量の場合誤差が比較的大きいという欠点を我慢すれば、私の方法でも充分臨床目的に安価に、すなわちアルコール 40cc とマウス2~3匹をもつて利用し得ると思われるので、その概要を報告すると共に本測定法によつて得た尿路腫瘍患者の値を報告する。

(2) 対 照 値

対照値の決定には前記せる如く抽出方法、生物検定を行うにあつての検定動物又飼育条件などにより異なると思われ⁴⁾¹⁶⁾、又特に女子に於ては同一人においても性周期によつて日変動のあることも⁸⁾¹²⁸⁾知られているので、私の方法での正常値を示すと表6 7の如くであつた。すなわち男子の場合10—19才では8—39単位で(6例)、20—49才では13—78単位(14例)、50—59才では18—68単位(6例)、60才以上15—148単位(6例)であり、癌年令と目される50才以上の12例については1例を除けば15—74単位、平均47単位を示した。又女子についてみれば10—19才では4—58(5例)、20—49才の場合12—91(12例)、50—59才では92—170(2例)、60才以上では125—499(4例)であり、癌年令とみられる閉経期以後の女子6例では92—499単位と極めて高値を示すものがみられた。このことは閉経期以後の婦人の場合 H.M.G. として理解されているものが尿中に大量排泄されるからである。

以上の成績で見ると女子の場合その分布が広く、又症例数も少いので正常値を出すにいたらなかつたが、男子の場合大体その値が一定であることは Schou¹¹⁰⁾が報告している所であり、私の場合も大体20—70単位の内に含まれており本実験においてはこの値を正常とした。

表6 尿中ゴナドトロピン(対照) ♂

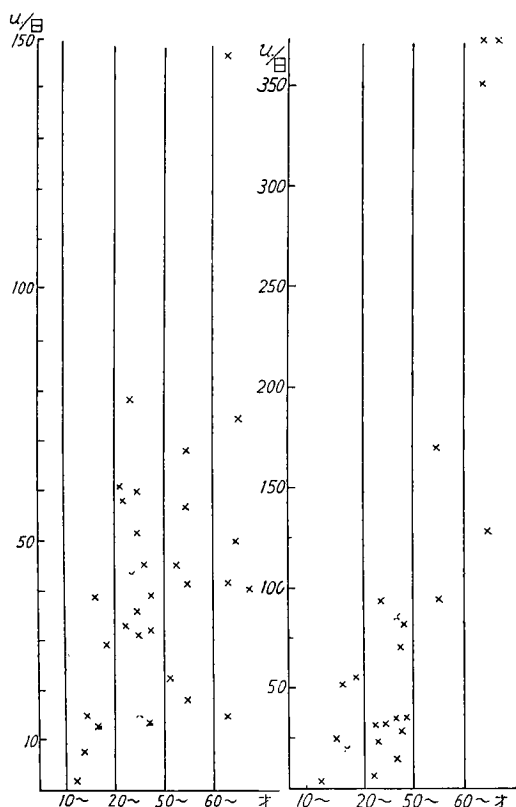
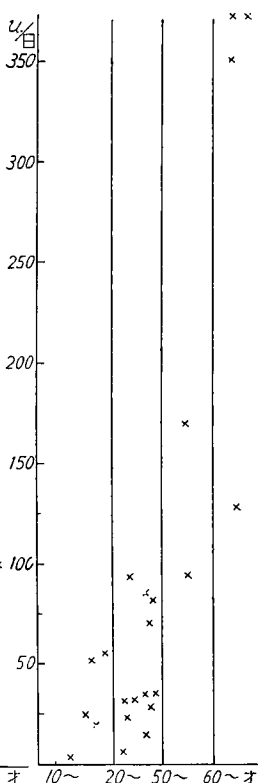


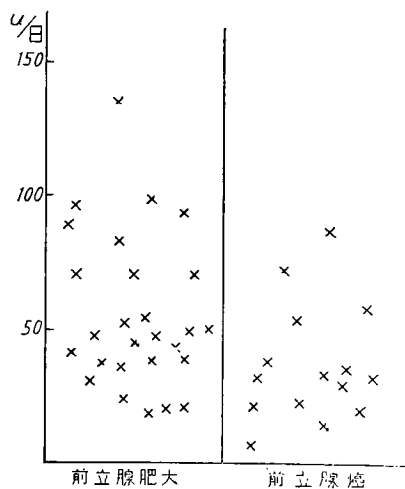
表7 尿中ゴナドトロピン(対照) ♀



(3) 前立腺腫瘍

私の方法による前立腺癌15例, 前立腺肥大症27例計42例の測定結果は表8に示す如くであり, 前立腺腫瘍

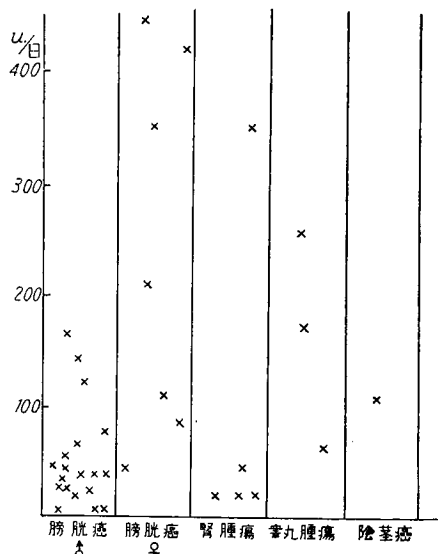
表8 尿中ゴナドトロピン



はその多くが正常範囲内にあるが前立腺肥大症の多くは40単位以上であり, 平均56単位と正常乃至やや高値を示すのに対し, 前立腺癌ではその多くが40単位以下で平均39単位と正常乃至やや低値を示していた. このことは前立腺癌の場合末梢血中好酸球数の少ないことと共に興味ある事実であり, Thorn¹²⁸⁾ は下垂体疾患(Cushing 氏病)の場合末梢血中好酸球数が少ないとしている点からみて, 前立腺癌の場合視床下部下垂体系の異常乃至副腎皮質機能の亢進があると推定出来, Geiger³⁵⁾の述べている所と一致する所見であると思われる.

(4) その他の尿路腫瘍(表9)

表9 尿中ゴナドトロピン



膀胱腫瘍の男子19例, 女子7例計26例についてみると女子では高値を示すものが多く広く分布していた. 男子の場合その殆んどは正常範囲内にあつたが, 女子の場合高値を示すのは高年者を多く含むため H.M.G. によるものと考えられ, 女子に少ないといわれる膀胱腫瘍の発生と関係しているのかも知れない.

腎腫瘍の場合も症例は少ないが, 4例中3例は正常低値を示しており, やや尿中ゴナドトロピン量が少ないのではないと思われた. 嚢丸腫瘍は症例が少ないが, 3例中2例は高値を示していた. 勿論この2例は Seminoma であり, Teratoma の場合大量のゴナドトロピン様物質が排泄されるとの報告が多い^{39) 98)} が, Ferguson³⁰⁾ は Teratoma の場合でも増加しない場合が多いと多数の症例でもつて結論している. 私の低値を示した1例は Teratoma であつたが, これらの

差は腫瘍の性質によるものであろう。陰茎癌の1例はやや高値を示していた。

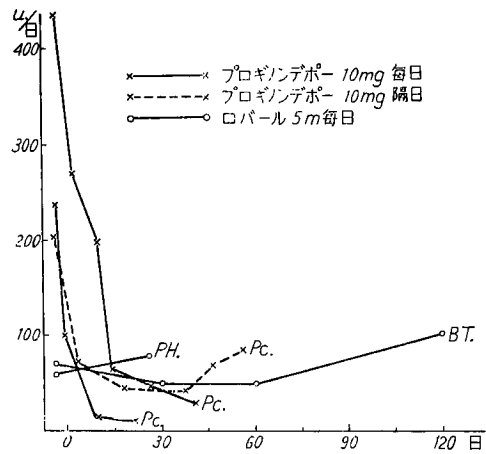
以上よりみると悪性腫瘍を有する患者では睾丸腫瘍を除けば一般にゴナドトロピンが少ない様な傾向を有し、女子に尿路腫瘍が少ないというのもゴナドトロピンの増量との関係をつけ得るかも知れない。更に悪性腫瘍患者では Cachexy が存在すること多く、飢餓の時にみられる Pseudohypophysectomy と同一の状態にあるとの報告もあり、ゴナドトロピンに関しても Physiological Hypophysectomy が行われゴナドトロピン値が少くなつたと考え得るかも知れない。しかし前立腺癌の場合末梢血中好酸球数が少ないという点との間に何等かの関係ありと思われ、もしこれを副腎皮質機能亢進と解すれば前記せる如き視床下部、下垂体の障碍乃至 Pseudohypophysectomy の状態にあると云える。そして始めからゴナドトロピンの少ない様な症例乃至低下を治療後に強く示す症例の方が予後の悪い成績を得た。

(5) 女性ホルモン投与の影響

女性ホルモン投与の尿中ゴナドトロピンに及ぼす影響については Frank 等⁹¹⁾により古くより調べられ、多くの場合女性ホルモンの投与により尿中ゴナドトロピン量の低下があると(45)49)60)64)64)80)82)92)106)107)され、Tokuyama 等¹²⁴⁾はこのゴナドトロピン抑制作用でもって女性ホルモンの作用の強さを決め得るとのべ、大量に用いる場合は何れの形の女性ホルモンの投与しても強い抑制の起ることを報告しているが、一部には不変であるとする人もある(42)43)58)59)101)。又投与量との関係については一般に大量乃至長期間投与した場合は殆んど例でその低下がみられるが、投与量が少いとその抑制効果がないことが認められているし、これを利用して女性ホルモンの効力を測ることも試みられている⁶⁰⁾。しかし少量乃至1回投与では増加することもあるという(14)16)17)44)113)。そしてこのゴナドトロピンの分泌抑制は女性ホルモン乃至男性ホルモンの分泌が多い時にみられると考えられている。

前立腺癌3例、前立腺肥大症1例、膀胱腫瘍1例計5例について女性ホルモンの投与した場合の私の成績は表10にみられる如くであり、多くは投与後数日すると著明に低下を示し、1—2週間後には殆んど0になつた様な症例もみられ、かなり長期間投与した例でもなを低値を示しており、Albert 等²⁰⁾³²⁾⁵³⁾¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾の成績と大体一致した結果を得た。私はエストロゲン長期投与による17KSの変動を追及しなかつたがBulbrook¹⁸⁾は17KSより早くゴナドトロピンが再び増加を来すと述べており、私の場合は1カ月以上すると増加の傾向

表10 女性ホルモン投与による尿中ゴナドトロピンの変動



を認め得た。又去勢により高値となつた場合でも女性ホルモンの1日5mg以上の大量を投与すれば数日乃至2週間で強い低下を示した。勿論この場合でも Heller 等⁴³⁾⁷⁹⁾は投与量が少ないとその減少度は少ないとして居り、かかる傾向は私の場合でもみられており、ロパール1万単位毎日よりプロギノン10mg毎日の方が強く減少を示していた。女性ホルモン投与中止を行うと数日以内に正常乃至高値にもどつた。しかし臨床症状の改善との間に相関々係を認めなかつた。

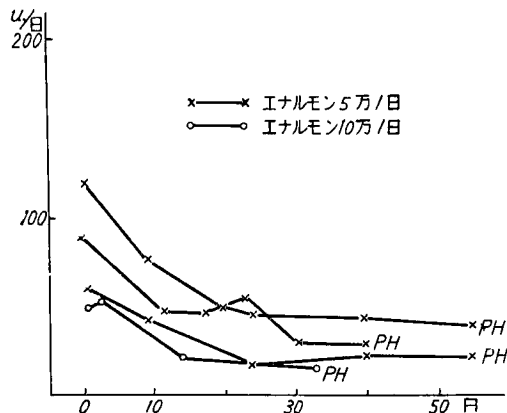
(6) 男性ホルモン投与の影響

男性ホルモン投与によつても Frank 等³⁸⁾の如く一部には増加乃至不変との成績もあるが²⁴⁾³³⁾⁶⁶⁾⁷⁹⁾、女性ホルモン同様尿中ゴナドトロピン排泄を抑制するとの報告が多く²³⁾³³⁾⁴⁶⁾⁷¹⁾¹¹²⁾¹¹⁴⁾、特に大量乃至長期間にわたつて投与した場合は殆んど例でその低下を認めており、少量投与した場合時に増加がみられると考えられる⁶⁰⁾⁷⁹⁾⁸⁹⁾¹²⁴⁾。そしてCatchpole²³⁾は投与量が治療量である場合投与開始後10—13日目にもつとも強く尿中ゴナドトロピンが減少し、かかる状態が続くとした。

私の前立腺肥大症の4例についての成績は表11に示す如くであり、何れも低下の傾向を示したが、不十分なものもあり、小野田、長田等³³⁾³⁴⁾⁹²⁾⁹³⁾の成績と同じく女性ホルモンの比しその変化は軽く、又やや遅れてみられた。ゴナドトロピン排泄抑制効果は制癌効果に比例するとの考えもあり¹³⁾⁶³⁾、この点よりみても前立腺癌に対して女性ホルモンの投与することは男性ホルモンの比し強くゴナドトロピンを抑制、多分下垂体副腎皮質系も抑制すると考えられ、潜在性前立腺癌に男性ホルモンの促進的に働らくという一般的通念と共に⁸⁰⁾⁸⁹⁾、Anderson 等⁶⁾⁹⁵⁾が述べている如く前立腺癌

に対し女性ホルモンを投与する方が男性ホルモン投与を行うよりよいと考えられる。

表11 男性ホルモン投与による
尿中ゴナドトロピンの変動

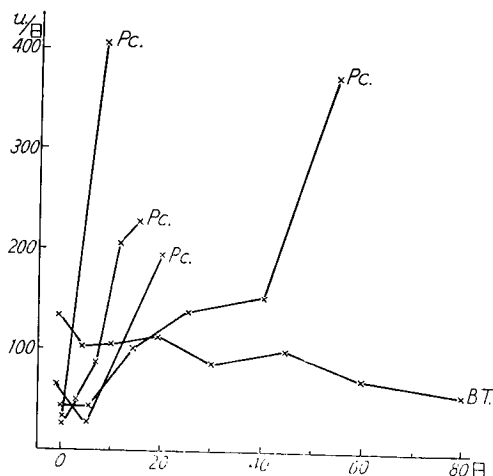


以上の如く性ホルモンの投与で尿中ゴナドトロピン値の下ることが知られたが、これは一般に知られたことではあるがな量的な面で時に逆の成績が出るといわれている²²⁾。

(7) 去勢の影響

去勢を行つた場合増加することは古くより知られ^{33) 36)}、多くの報告が見られるが私の場合も前立腺癌4例、膀胱腫瘍1例計5例に去勢を行つたがその結果は表12に見られる如く全例にその増加がみられた。しかしその増加割合は症例により異り、殆んど増加しない様な例もみられた。

表12 去勢による尿中ゴナドトロピンの変動

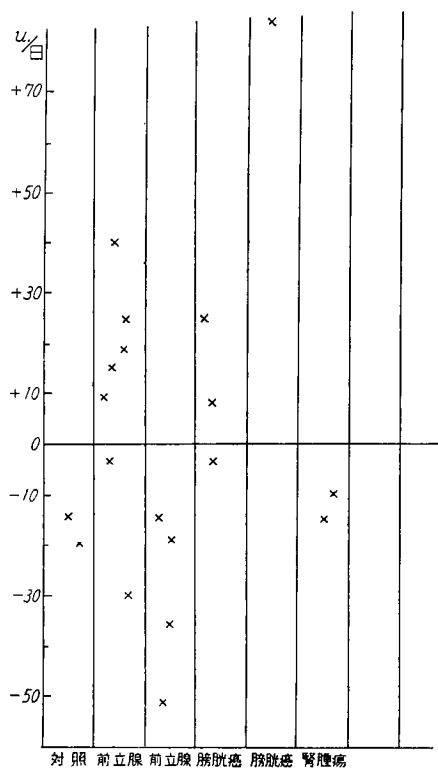


(8) ACTH投与による変化

多くの報告はACTH投与により尿中ゴナドトロピ

ンの減少がみられるとしており、私の成績も表13の如くこれに一致したがその減少度は前立腺肥大症と前立腺癌の間にいくらか差があり、前立腺肥大症の場合前立腺癌に比しその減少度が大きであつたし、前立腺癌の場合増加を示したものがかなりあつた。

表13 Thorn Test (ACTH Z) による
尿中ゴナドトロピンの変動



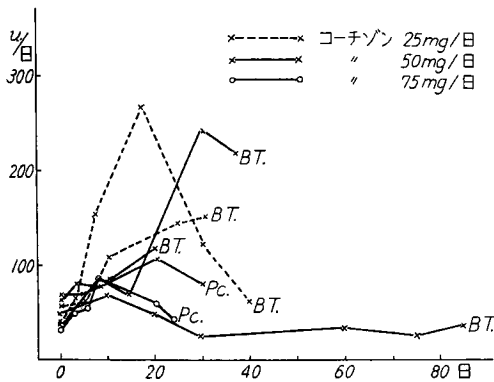
(9) 副腎皮質ホルモン投与による変化

近時前立腺癌に対しコーチゾンがしばしば投与される傾向にあり、これを Pecherstorfer 等⁹⁶⁾はコーチゾンの投与が副腎皮質の Androgen 作用を抑制し、他方では組織に対する抗炎症作用を利用したものであると説明している。勿論かかる目的には Pecherstorfer は1日 300mg から始めて総量が 4000mg 以上を投与すべきであるとした。私も膀胱腫瘍を主とする尿路腫瘍患者に対しこれを副腎抑制というより抗炎症作用乃至疼痛除去を期待して使用したので、その場合の尿中ゴナドトロピンの変化を調べてみた。

コーチゾン投与による場合 Smith 等¹¹⁶⁾は 1~100 mg のコーチゾンを毎日短期投与した場合尿中ゴナドトロピンの排泄には影響を及ぼさないと述べ、又 Verschoof 等¹³⁰⁾はプレドニゾンを12例に投与した場

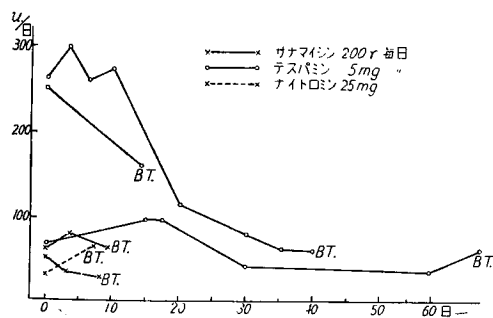
合尿中ゴナドトロピンは10例に増加を認めずわづか2例に軽度の増加があつたとしコーチゾンとプレドニソンはこの点に於て異つた作用があるとのべている。しかし尿中ゴナドトロピン排泄の増加がみられるとの報告が多く¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾、Sohval¹¹⁷⁾は ACTH 又はコーチゾンで治療した場合22例中9例に尿中ゴナドトロピンの増加がみられるとのべており、私の成績もこれに一致し表14にみる如く数日後より増加の傾向を認め1—2週間後には明らかに増加を示し、1ヵ月間投与後に於てもなお高値を維持していたがそれ以後低下する傾向を認め得た。

表14 コルチコイド投与による
尿中ゴナドトロピンの変動



(10) 抗腫瘍剤投与による変化は余り報告されていない。私は膀胱腫瘍の6例にテスパミン等を投与し尿中ゴナドトロピンの変化を測定してみると表15にみられる如くその変化は多くの場合減少する傾向を示した。

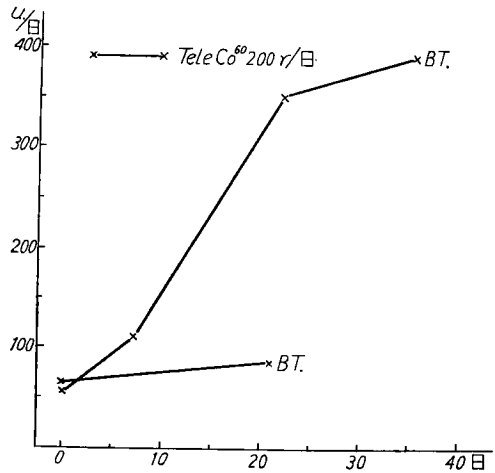
表15 抗腫瘍剤投与による
尿中ゴナドトロピンの変動



(11) ^{60}Co 照射による影響を膀胱腫瘍の2例についてみたが泌尿器科の特性から下腹部に照射すること多く、表16にみる如くその中の1例は尿中ゴナドトロピンの著明な増加を来した。これは ^{60}Co が睾丸機能を

を障碍した為と思われる。

表16 Telecobalt-60 照射による
尿中ゴナドトロピンの変動



B. 尿中総 17KS

前立腺癌が老人に多く性ホルモンに支配されていることは1941年 Huggins が発表して以来明らかであり、これらホルモンの変化、特にアンドロゲン、エストロゲンの変化が前立腺癌の発生に関係あるものと推定され¹⁹⁾²⁶⁾、前立腺癌の再発のある場合尿中 Adrenal Androgen の変化を伴うことが多く、かかる点よりステロイドの代謝物の測定は前立腺癌の予後の判定等と共に大切な検定法であると思われる。しかも Birke 等⁸⁾は Androgen の投与により尿中 17KS の増加が起ることを報告し、尿中 17KS の一部は Androgen に由来するものと推定され、かかる意味より尿中 17KS の測定は男性ホルモンと直接の関係はないにしても尿路腫瘍患者のホルモン環境、特に男性ホルモンとの関係を知る上において1つの示標となるものと思われる。かかる意味よりして今迄多くの報告があるが、私もその消長について調べ得たのでその成績をここに報告する。

尿路腫瘍患者の尿中 17KS の測定は Zimmermann¹³⁶⁾の報告以来多くの報告があり、尿中17KS 全体として測つたものには1941年 Satterthwaite¹⁰⁹⁾のものがあり、彼は去勢により尿中全 17KS が低下することを見出し、1942年 Scott¹¹¹⁾は去勢後一時尿中 17KS が低値を示すが後増加し、去勢前値よりも高くなると報告した。その他 Birke, 増田等⁸⁾⁷³⁾⁷⁶⁾⁸³⁾⁸⁶⁾⁹⁰⁾¹²¹⁾¹²⁹⁾¹³²⁾により種々な方法により測定され各々すでに報告されている。

測定法

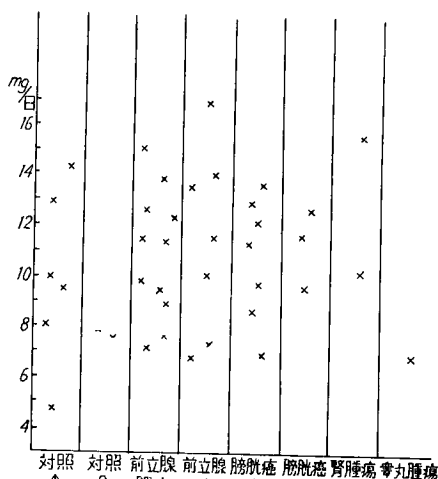
沖中, 西川の報告した Drekter の変法に従った。すなわち24時間尿中の 20cc を検体として濃塩酸 6cc を加え共栓をして 80°C 15分間加水分解し, 直ちに冷却した後東洋濾紙 2号にて濾過, 濾過分 10cc と分液漏斗に移し, エチルエーテル 20cc を加えて30秒振盪, 抽出, 10% NaOH 10cc を加えフェノール分割及び色素を除去し, 再蒸溜水 10cc で2回順次洗滌液, エーテルエキス 10cc を夫々2本の試験管に分注し, 蒸溜乾固後この 17KS 抽出物について Zimmermann 反応の Pearson の変法を 25°C 20分間行ない, Coleman junior 型光電比色計でフィルター 520 m μ , 430m μ で比色検定し, Fraser の補正式によりこれを補正した。

実験成績並びに考按

(1) 対 照

一般に尿中ステロイドホルモンの排泄は年令の増加と共に減少するといわれるが⁽²⁷⁾⁽³⁷⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁹⁹⁾, 年令45—82才に及ぶ男子対照症例6例について測定してみた場合表17にみられる如く, 4.8~14.2mg/day でありその平均は 9.9mg/day であった。

表17 尿中総 17KS



この値は卜部⁽¹²⁹⁾の報告せる男子 12.45 (7.02~21.2) mg/day, 女子 8.49 (4.2~13.8) mg/day, 松本⁽⁷⁵⁾の報告した40才以上の症例については 5.6~14.7mg/day, 平均 4.89~8.74mg/day 等と比較してみた場合, 測定法により夫々異つた値が得られるわけであるが, 私の方法による場合後者に近い値を得た。外国の成績は一般に我国の報告より高値を示すものが多いが,

Borth 等⁽¹²⁾⁽⁶¹⁾の成績の如く 4~12mg/day と低い値を示すものもある。その他正常値については三宅等⁽⁷⁴⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾⁽⁹¹⁾多数の報告がみられる。

(2) 前立腺腫瘍

58才より69才に及ぶ前立腺癌患者の7例について測定した結果は表17にみられる如くであり, その多くは 7~17mg/day の間にあり対照に比しやや高値を示し平均は 11.1mg/day で対照のそれよりやや高い値を示していた。

又前立腺肥大症の11例についてみるとその年令分布は52才より80才に及ぶものであるが, その24時間内排泄値は 7.3~15mg の間にあり, 平均 10.9mg/day と対照の 9.9mg に比しやや高い値を示していたが前立腺癌の 11.1mg/day に比しやや低値を示していた。前立腺肥大症が対照より高いことは大場等⁽⁸⁸⁾⁽¹³⁴⁾の成績と反するものであるが何れも有意の差なしと云えるかも知れない。若し有意とすればこの成績は副腎皮質機能乃至睾丸機能と副腎皮質機能が前立腺癌の場合前立腺肥大症の場合より強いと推定される成績である。しかしながら何れも有意の差ではなく, ゴナドトロピンの高い場合 17KS が低いというはつきりとした関係も見出し得なかつた。

前記せる如く前立腺腫瘍患者の尿中 17KS についての報告は多く, 前立腺癌において前立腺肥大症より増加しているというもの⁽⁷⁸⁾⁽⁸⁶⁾⁽¹⁰⁸⁾⁽¹²¹⁾⁽¹²⁶⁾, 前立腺肥大症の場合前立腺癌より多いとするもの⁽¹²⁹⁾, 又全く有意の差のないというもの⁽¹⁸⁾⁽¹²⁰⁾があるが, 私の場合には有意でないにしても田村等と同様の傾向, すなわち前立腺癌が前立腺肥大症に比しやや高いという結果を得た。しかして有意の差なしとするものの一部には前立腺癌の発生時期にはこれらホルモンの不均衡が発癌に役立つが, 一度発生してしまえばホルモン環境の変化は必要でないか, 又は変化の起る組織のみが僅かの性ホルモンの変化に敏感なのかも知れないとしており, 此等の主たる因子は下垂体にあると推定されている。

かかる点より前立腺癌患者の末梢血中好酸球数, Thorn Test 尿中ゴナドトロピン, 17KS 等の成績をみると, 前立腺肥大症患者に比し視床下部乃至下垂体の不全, 副腎皮質機能の亢進, アンドロゲン乃至 Androgen-like Function の亢進等の変化がなをいくらか残つていると考えられ, かかる因子が前立腺癌の発生に強く作用しているとの説を支持する成績である。

(3) その他の尿路腫瘍

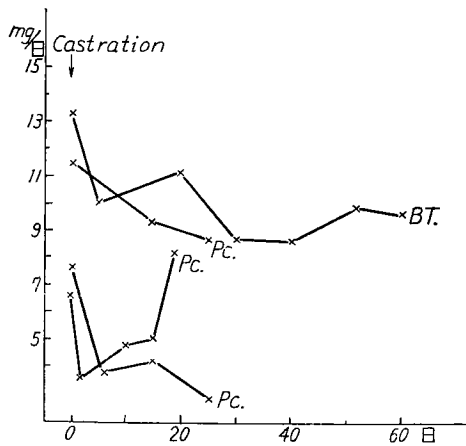
我国でのこれらに関する測定成績は卜部等⁽¹⁰⁸⁾⁽¹²⁹⁾の報告をみるが, 何れも特有の変化を認めていない。し

かし卜部は悪性腫瘍患者ではやや低値を示すものが多いとのべ、又佐藤は同年令健康人に比し高値を示しているとしている。又大場は Grawitz 腫瘍の場合高値を得たとのべているが、私の測定によれば佐藤のそれと同じく、腎腫瘍は他の腫瘍と共に特別な差を認め得なかつた。

(4) 去勢乃至女性ホルモン投与の影響

去勢によりアンドロゲン代謝物が減少することは Burt 等²⁰⁾¹⁰⁹⁾により報告されている所であり、田村は去勢を行うと術後 1—3 日に 17KS は著明に低下するが、1—2 週間で再び増量し術前値にもどるとし、Acevedo 等¹⁾¹⁸⁾¹²⁰⁾もその低下、次いでその増加を来たすことを認めている。一部の前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱腫瘍患者について少なくとも 3 日以上対照期間をおいてから此を測定してみた結果は表 18 に示す如くであり、去勢後 20—50 日間は低値を示す様であるが、その低下の割合は一定しなかつた。Bulbrook¹⁸⁾は長期低値を示した例を報告し、これらの低下の強いものが治療開始後 2 年以内ならば臨床症状の好転も強いものであるとのべているが、卜部¹²⁹⁾は臨床症状と尿中 17KS とはまづ無関係であるとしており、私の場合も観察期間が短かくこれを明らかにし得なかつた。

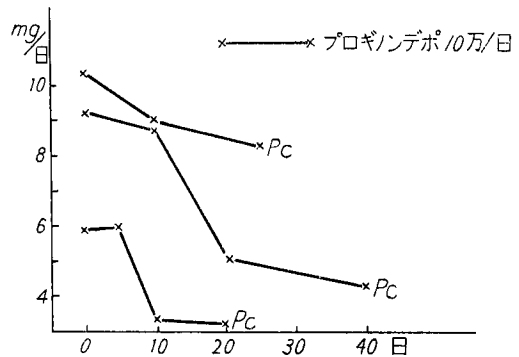
表 18 去勢による尿中総 17KS の変動



又女性ホルモンを投与してみた場合、尿中 17KS が低下を示すという報告が多いが¹⁾¹⁸⁾⁹⁶⁾、田村¹²¹⁾は一定の傾向を見出し得ないとした。私の場合表 19 にみる如く卵胞ホルモン 5mg を毎日投与すると尿中 17KS は急激な低下を示さないにしても、多くは数日乃至 2 週間後に明らかな低値を示すものが多く、Peterson 等⁹⁶⁾の成績よりやや早くその低下がみられた。この点に関して Sokal¹¹⁸⁾は此等の処置を加えた場合 24 時間以内には殆んど尿中 17KS の値に変動を与えないとの

べていることと、同時に組織生検等を加えることと血尿を伴うことも多いことから私は 3 日以後に於てこれを測定した。更に Acevedo¹⁾は同時に去勢を行うと女性ホルモンのこの抑制作用が強くなることを認めている。しかし私の場合この両者を併用しても 1 カ月位すると再び上昇の傾向を認め得たものがあつた。このことは Burt 等²⁰⁾¹²⁹⁾の実験に一致する成績であり、Burt 等²⁰⁾¹⁰²⁾は女性ホルモンの投与は下垂体を經由して副腎皮質の抑制と睾丸の抑制を起すものであるとこれを組織化学的に証明している。Bulbrook¹⁸⁾は投与が 70 週間に及ぶと再び正常値に戻るものが多いとのべ、又再燃時には尿中 17KS が増加する¹⁾⁷⁹⁾とのべているが、私の場合かかる長期観察例を有せず、観察し得た期間内ではかかる傾向を見出し得なかつた。

表 19 女性ホルモン投与による尿中総 17KS の変動



男性ホルモン投与に際しては尿中 17KS が増加する¹⁾²⁾との報告もあるが私はかかる症例を経験し得なかつた。

(5) 副腎皮質ホルモン投与による変化

Wilkins¹²¹⁾はコルチゾンの 50—200mg の投与により副腎皮質が抑制され、尿中 17KS の排泄の抑制、減少が起り 5—10 日後に最高に達すると報告した。その他 Birke 等⁸⁾¹⁰⁾²⁹⁾⁹⁷⁾¹⁰⁵⁾¹³⁰⁾もコルチゾン乃至プレドニソロンの投与により尿中 17KS の低下がその投与期間並びに投与量に応じて起ることを報告している。しかし逆に増加する¹⁾⁷²⁾との報告もあり、Sokal¹¹⁹⁾は前立腺癌の場合ステロイド投与後 24 時間における排泄値が他の疾患の場合に比しその増加する割合が大であり、これはその代謝過程の変化があると推定されその鑑別に少しは役立つとしている。私の場合は何れも減少傾向を認めたが症例も少なく特有な変化を見出し得なかつたし、治療効果との関係は明らかではなかつた。

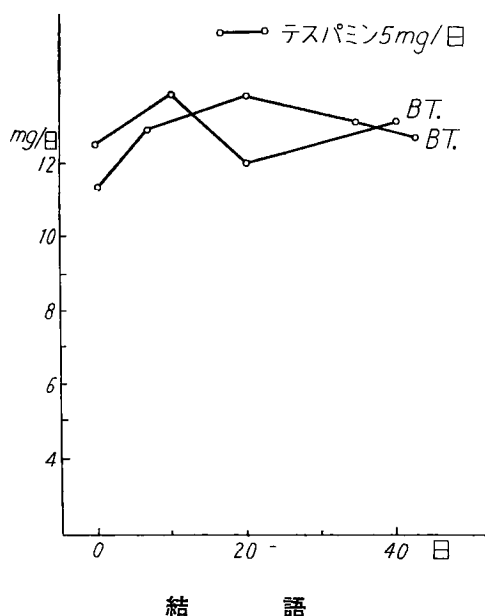
又 ACTH 投与時の尿中 17KS の変化は増加するものの方が多かつたが、その増加は極めて少なく、

1mgr 前後にすぎず前立腺癌と前立腺肥大症の間に反応上の差を見出し得なかつた。このことについて Burt²⁰⁾ は ACTH を前立腺癌患者に投与した場合去勢の前後において差があり、去勢によりこの反応性が強められることを報告しているが、私の場合去勢によつても ACTH Z に対する反応性に明らかな変化を見出し得なかつた。

(6) 抗腫瘍剤投与による変化

⁶⁰Co を前立腺癌患者に照射し変動のみられたことを田村は報告しているし、佐藤は抗癌剤、⁶⁰Co 照射によつても変動がないとしているが私の場合も表20にみる如く後者と同じく症例は少いが特有な変化を認め得なかつた。

表20 抗腫瘍剤投与による尿中総 17KS の変動



結 語

前回と同じく昭和32年より36年に至る間において主として広大皮泌科で経験した各種泌尿器科腫瘍患者について、その下垂体副腎皮質機能を尿中ゴナドトロピン、尿中総 17KS をもって調べた。

A. 尿中ゴナドトロピン

(1) アルコール 40cc と DD 系幼若雌マウス 2—3 匹をもつてする簡易カオリン吸着法により尿中ゴナドトロピンを測定し、尿量を一定にすることのより重要であることを述べた。

(2) 正常値は50才以上の男子12例についてみると 15—148 単位であり、1 例を除けば15—74

単位、平均47単位であつた。又閉経期以後女子の6例では 92—499 単位と高値を示し極めて広い範囲に分布していた。

(3) 前立腺腫瘍患者42例についてみると何れも正常の範囲にあるが、前立腺癌では多くは40単位以下で平均39単位と前立腺肥大症の平均56単位に比しやや低値を示していた。又前立腺癌にして低値を示したものは高値を示した例に比し他腫瘍の場合と同様予後不良であつた。

(4) その他の尿路腫瘍では腎腫瘍はやや低値を示す様であり、睾丸腫瘍は3例中2例が高値を示しており、その他の腫瘍では特有な傾向を見出し得なかつた。

(5) 女性ホルモン投与によつてはゴナドトロピンの低下がみられ、男性ホルモン投与でも同様の傾向を認めたが、女性ホルモンに比しその作用は弱かつた。去勢によつては多くの場合その増加がみられた。しかしながら之等の反応性に腫瘍による差を認めなかつた。

(6) ACTH Z 25 単位投与を行つた場合ゴナドトロピンの減少が起つたが、その減少度は前立腺肥大症の方が前立腺癌に比し大であり、前立腺癌の場合増加を示すものもみられた。コーチゾン投与によつて尿中ゴナドトロピンの増加が1週間位してみられ、1ヵ月位すると低下傾向を示すものがみられた。

(7) 抗腫瘍剤投与によつては尿中ゴナドトロピンは減少する傾向を認め、⁶⁰Co 照射によつて1例では尿中ゴナドトロピンの増加もみられた。

B. 尿中総 17KS

(1) 沖中、西川の報告した Drekter の変法により尿中総 17KS を測定した。

(2) 対照値は45才—82才の男子6例についてみると 4.8—14.2mg/day でありその平均は 9.9mg/day であつた。

(3) 前立腺腫瘍患者18例についてみると前立腺癌では平均 11.1mg/day であり、前立腺肥大症の 10.9mg に比し大差を認め得なかつたがやや高値といえる成績を得た。

(4) その他の尿路腫瘍では特記すべき変化を認め得なかつた。

(5) 去勢により尿中総 17KS は低値を示すがその低下の割合は一定しなかつたし臨床症状との関係も明らかにし得なかつた。女性ホルモン投与によつてもその減少がみられた。

(6) 副腎皮質ホルモン投与では何れの例に於ても減少傾向を認めた。ACTH Z 投与によつて尿中総 17KS の増加をみるものが多かつた。以上の処置による腫瘍間の反応上の差異はみとみられなかつた。

(7) 抗腫瘍剤投与によつては特有な変化をみとめ得なかつた。

第一報並びに以上の成績より前立腺癌の場合前立腺肥大症に比し視床下部、下垂体等の機能低下、副腎皮質機能の増加があると推定した。

(稿を終るにあたり恩師加藤教授の御指導、御校閲を感謝致します。)

(尚本稿の要旨は第47回日本泌尿器科学会総会、第11回西日本皮泌尿科連合地方会、第33回日本内分泌学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Acevedo, Lobo-Onell & Zanartu : Cancer, 11 : 1003, 1958.
- 2) Albert : Recent Progress in Hormone Research, 12 : 227, 1956, (Academic Press, N. Y.)
- 3) Albert, Kelly, Silver, Kobi & Bloodsworth : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18 : 843 1958.
- 4) Albert, Paulsen, Maddock, Mellinger, & Kline : ibid, 18 : 1428, 1958.
- 5) Albright, Halsted & Cloney : New England J. Med., 212 : 192, 1935.
- 6) Andersen : Acta Clin. Scand., 246 : 74, 1959.
- 7) Banik & Chakravarti : Ann. Biochem. Exptl. Med., 17 : 63, 1957.
- 8) Birke & Franksson : Acta Endocrinol., Suppl. 17 : 1, 1954.
- 9) Birke, Franksson & Plantin : ibid, 13 : 17, 1954.
- 10) ibid : Acta Chir. Scand., 109 : 1, 1955.
- 11) Bonner, Homburger & Fishman : Cancer, 9 : 234, 1956.
- 12) Borth, Linder & Riondel : Acta Endocrinol., 25 : 33, 1957.
- 13) Brendler & Winkler : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19 : 183, 1959.
- 14) Brown : J. Endocrinol., 13 : 178, 1956.
- 15) ibid : ibid, 14 : 257, 1956.
- 16) ibid : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 17 : 805, 1957.
- 17) Brown, Bradbury & Jungck : Amer. J. Obst. & Gynec., 65 : 733, 1953.
- 18) Bulbrook, Franks & Greenwood : Acta Endocrinol., 31 : 481, 1959.
- 19) Burrows : Amer. J. Cancer, 23 : 490, 1935.
- 20) Burt, Finney & Scott : Cancer, 10 : 825, 1957.
- 21) Büttner : Arch. Gynäk., 163 : 487, 1937.
- 22) Byrnes & Meyer : Endocrinology, 49 : 449, 1951.
- 23) Catchpole, Hamilton & Herbert : J. Clin. Endocrinol., 2 : 181, 1942.
- 24) Clayton & Prunty : J. Endocrinol., 17 : 29, 1958.
- 25) DeJongh : Acta Brev. Neerland, 5 : 28, 1935.
- 26) Diczfalussy & Heinrichs : Arch. Gynäk., 187 : 556, 1956.
- 27) Dingemanse, Borchardt & Laqueur : Biochem. J., 31 : 500, 1937.
- 28) Doe, Flink & Flint : Amer. J. Med. Sc., 221 : 32, 1953.
- 29) Dordick & Gluck : J.A.M.A., 158 : 166, 1955.
- 30) Ferguson : Amer. J. Cancer, 18 : 269, 1933.
- 31) Frank & Salmon : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 32 : 1237, 1935.
- 32) ibid : ibid, 33 : 311, 1935.
- 33) ibid : ibid, 34 : 804, 1936.
- 34) Frank, Salmon & Friedman : ibid, 32 : 1666, 1935.
- 35) Geiger : Arch. Geschwulstforsch., 17 : 307, 1961.
- 36) Hamburger : Ugesk. Laeg., 93 : 27, 1931.
- 37) ibid : Acta Endocrinol., 1 : 19, 1948.
- 38) ibid : ibid, Suppl. 31 : 59, 1957.
- 39) Hamburger, Bang & Nielsen : Acta Path.

- Micro. Scand., 13 : 75, 1936.
- 40) Hamilton & Hamilton & Hamilton : J. Clin. Endocrinol., 8 : 433, 1948.
- 41) Heller & Chandler : J. Clin. Endocrinol., 2 : 252, 1942.
- 42) Heller & Heller : Endocrinology, 24 : 319, 1939.
- 43) ibid : J. Clin. Invest., 18 : 171, 1939.
- 44) Heller, Heller & Sevringhaus : Endocrinology, 29 : 1, 1941.
- 45) Heller & Myers : J. A. M. A., 126 : 472, 1944.
- 46) Heller, Segaloff & Nelson : Endocrinology, 33 : 186, 1943.
- 47) Heller & Shipley : J. Clin. Endocrinol., 11 : 945, 1951.
- 48) Henry, Oliver & Ramey : Amer. J. Physiol., 174 : 455, 1953.
- 49) Hisaw, Fevold, Foster & Hellbaum : Anat. Rec., 60 : Suppl. 52, 1934.
- 50) Howard, Kesty & Reifenshtein : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 16 : 966, 1956.
- 51) 伊藤・松島 : 内分泌のつどい, 5 : 219, 1954, 協同医書, 東京.
- 52) Johnsen : Acta Endocrinol., 28 : 69, 1958.
- 53) Jones & MacGregor : Lancet, 2 : 974, 1936.
- 54) Jungek, Heller & Nelson : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 65 : 148, 1947.
- 55) Kirk : J. Gerontol., 4 : 34, 1949.
- 56) 小林 : 内分泌のつどい, 3 : 779, 1953, 協同医書, 東京.
- 57) Krane : Arch. Gynäk., 164 : 101, 1937.
- 58) Lanson, Heller & Sevringhaus : Endocrinology, 21 : 735, 1937.
- 59) ibid : ibid, 23 : 479, 1938.
- 60) Lesser, Vose & Dixey : J. Clin. Endocrinol., 15 : 297, 1955.
- 61) Levell, Mitchell, Paine & Jordan : J. Clin. Path., 10 : 72, 1957.
- 62) Levin & Tyndale : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 34 : 516, 1936.
- 63) Lewison, Trimble & Canelin : J. A. M. A., 162 : 1429, 1956.
- 64) Lipschutz, Igeslias, Brussone, Hemerez & Penarando : Endocrinology, 42 : 201, 1948.
- 65) Loraine : Vitamins & Hormones, 14 : 305, 1956.
- 66) ibid : Acta Endocrinol., Suppl. 31 : 75, 1957.
- 67) ibid : Ciba Found. Coll. on Endocrinol., 11 : 19, 1957.
- 68) Loraine & Brown : Acta Endocrinol., 17 : 250, 1954.
- 69) ibid : J. Endocrinol., 14 : 31, 1956.
- 70) ibid : J. Clin. Endocrinol., 16 : 1180, 1956.
- 71) Louerens, Huis in't Veld & Van der Spek : Acta Endocrinol., 30 : 551, 1959.
- 72) Maddock, Chase & Nelson : J. Lab. & Clin. Med., 41 : 608, 1953.
- 73) 増田 : 日泌尿会誌, 42 : 161, 1951.
- 74) 同上 : 同上, 43 : 41, 1952.
- 75) 松本 : 同上, 50 : 865, 1959.
- 76) 松島 : ホと臨床, 3 : 915, 1955.
- 77) 同上 : 広島医学, 12 : 1, 1959.
- 78) 同上 : 同上, 別冊, 7 : 1, 1959.
- 79) McCullagh & Hruby : J. Clin. Endocrinol., 9 : 113, 1949.
- 80) Meyer, Leonard, Hisaw & Martin : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 27 : 702, 1930.
- 81) 三宅 : 臨床, 4 : 722, 1951.
- 82) Moore & Price : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 28 : 38, 1930.
- 83) 中瀬 : 日泌尿会誌, 43 : 212, 1952.
- 84) 同上 : 大阪市医大誌, 2 : 162, 1953.
- 85) 西村 : 日泌尿会誌, 49 : 213, 1958.
- 86) 大場 : 同上, 42 : 161, 1951.
- 87) 同上 : 泌尿紀要, 6 : 109, 1960.
- 88) 同上 : 同上, 6 : 265, 1960.
- 89) 落合 : 日本医事新報, 1732 : 107, 1957.
- 90) 大野 : 日泌尿会誌, 43 : 212, 1952.
- 91) 同上 : 内分泌のつどい, 3 : 613, 1953, 協同医書, 東京.
- 92) 小野田 : 日泌尿会誌, 49 : 981, 1958.
- 93) 長田 : 同上, 51 : 483, 1960.
- 94) Österreicher : Klin. Wschr., 12 : 896, 1933.
- 95) Pecherstorfer & Ullrich : Krebsarzt, 12 : 8, 1957.
- 96) Peterson, Nokes, Chen & Black : J. Clin. Endocrinol., 20 : 495, 1960.
- 97) Pfetter & Lohr : Deut. Med. Wschr., 83 : 504, 1958.

- 98) Read : Wis. Med. J., 38 : 456, 1939.
- 99) Robinson : Brit. J. Cancer, 2 : 13, 1948.
- 100) Rothermich & Foltz : Endocrinology, 27 : 37, 1940.
- 101) Rowlands & Sharply-Schaper : Brit. Med. J., 1 : 205, 1940.
- 102) Russfield & Byrnes : Cancer, 11 : 817, 1958.
- 103) Saethre : Klin. Wschr., 12 : 1409, 1933.
- 104) ibid : ibid, 14 : 376, 1935.
- 105) Sala, D'Amico, Pargiklian, Amira & Balabio : Reumatismo, 7 : 127, 1955.
- 106) Salmon, Geist & Walter : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 43 : 424, 1940.
- 107) 甲乙女 : 内分泌と代謝, 2(1) : 37, 1959.
- 108) 佐藤 : 久留米医誌, 24 : 804, 1961.
- 109) Satterthwaite, Hill & Packard : J. Urol., 46 : 1149, 1941.
- 110) Schou : Acta Endocrinol., 8 : 149, 1951.
- 111) Scott & Vermeulen : J. Clin. Endocrinol., 2 : 450, 1942.
- 112) Segaloff, Beniamin, Horwitt, Carassam, Murison & Schlosser : Cancer, 8 : 82, 1955.
- 113) Segaloff, Godon, Carabasi, Horwitt, Schlosser & Murison : Cancer, 7 : 758, 1954.
- 114) Segaloff, Gordon, Horwitt, Schlosser & Murison : Cancer, 4 : 319, 1951.
- 115) Smith : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 78 : 868, 1951.
- 116) Smith & Albert : Proc. Mayo Clin., 32 : 340, 1957.
- 117) Sohval & Soffer : J. Clin. Endocrinol., 11 : 677, 1951.
- 118) Sokal, Bondy, Costa, Deming & Harvard : Yale J. Biol. & Med., 26 : 345, 1954.
- 119) Sokal, Buchwald & Elliot : Cancer, 12 : 183, 1959.
- 120) Suardi : Gazz. Int. Med. Chir., 63 : 1623, 1958.
- 121) 田村 : 日泌尿会誌, 50 : 274, 1959.
- 122) Thomsen & Pedersen-Bjergaard : Zschr. Geburt. u. Gynäk., 112 : 202, 1936.
- 123) Thorn, Forsham, Recant & Hillis : J. Clin. Endocrinol., 8 : 589, 1948.
- 124) Tokuyama, Leach, Sheinfeld & Maddok : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 14 : 509, 1954.
- 125) 辻 : 外科宝函, 27 : 1373, 1958.
- 126) 内宮 : 日泌尿会誌, 50 : 22, 1959.
- 127) Umberger : Science, 129 : 1738, 1959.
- 128) Umberger & Gass : Endocrinology, 63 : 801, 1958.
- 129) 卜部 : 泌尿紀要, 4 : 3, 1958.
- 130) Verschoof & Smalbreak : Acta Endocrinol., 30 : 137, 1959.
- 131) Wilkins : J. Clin. Endocrinol., 12 : 227, 1952.
- 132) 山崎 : 日泌尿会誌, 43 : 212, 1952.
- 133) 吉住 : 福岡医誌, 51 : 269, 1960.
- 134) 吉田 : 泌尿紀要, 6 : 914, 1960.
- 135) Zimmermann : Zschr. Physiol. Chem., 233 : 257, 1935.
- 136) 加藤 : ホと臨牀, 8 : 631, 1960.
- 137) 山下 : 日泌尿会誌, 16 : 525, 1954.