

尿路性器障碍の尿中 17-KS に関する研究

第2編 除睪家兎の尿中 17-KS に対する各種薬剤の影響

大阪医科大学泌尿器科教室 (主任 石神襄次教授)

研究生 吉 田 秀 政

Studies on the 17-KS in Urine of Urogenital Disturbances

II. Influence of Medicament upon Urinary 17-KS in Castrated Rabbits

Hidemasa YOSHIDA

From the Department of Urology, Osaka Medical College

(Director . Prof. J. Ishigami)

Urinary 17-KS output has been estimated on the normal ripe male white rabbits to whom orchidectomy, adrenalectomy, or ligation of the spermduct has been performed, and on the castrated rabbits to whom adrenalectomy has been performed, and on the castrated adrenalectomized rabbits to whom nephrectomy has been performed. Furthermore, daily observations of the influences of the various adrenal activaters, male sex hormone, and other drugs upon urinary 17-KS have been carried out.

1) Urinary 17-KS output of the normal ripe male white rabbits was average 1.97 ± 0.66 mg/48hrs ranging between 0.84 and 3.18 mg/48hrs.

2) Urinary 17-KS output was slightly decreased by unilateral orchidectomy and was markedly decreased by bilateral orchidectomy. However, it was rather increased in few cases comparing with the pre-castrated level.

3) Urinary 17-KS was decreased to 60 per cent of the precastrated level by bilateral orchidectomy. This fact leads us to consider that three-fifth of urinary 17-KS output may be a function of the adrenal and two-fifth of that may be a function of the testicle.

4) Urinary 17-KS was slightly decreased by ligation of the spermduct.

5) Urinary 17-KS was markedly decreased by adrenalectomy, especially this decrease was remarkable if adrenalectomy was done after castration.

6) In the rabbits to whom right nephrectomy was done after adrenalectomy of the same side, urinary 17-KS was twice as much as that of nephrectomy at the 4th day after nephrectomy and there after it was decreased.

7) Changes in urinary 17-KS was investigated on the castrated rabbits after administration of the various drugs.

i) Adrenal activaters: Urinary 17-KS was slightly decreased transiently right after administration of PaA, but it was soon increased and was decreased again as terminating the drug, though the output was still more than that before the administration. ATP increased urinary 17-KS rapidly though its decrease in the output was also rapid. Prae-hormon and GL slowly increased urinary 17-KS and also it was slowly decreased as terminating the drug. No change in urinary 17-KS was observed by single adminis-

tration of 40 units of ACTH. As far as urinary 17-KS output was concerned, the effect of adrenal activation was observed as the following order, PaA, ATP, Prae-hormon, and ACTH, and the duration was the following order, PaA, Prae-hormon, ATP, GL and ACTH.

ii) Male sex hormones (Durotest, Testosterone): Urinary 17-KS was transiently decreased right after administration of male sex hormones, but soon it came back to the control level. Durotest rather increased urinary 17-KS and it was further increased after a month at which time second administration was done.

iii) Urinary 17-KS was decreased by cortisone and ovahormon.

第1章 緒 言

尿中に排泄される 17-Ketosteroids (17-KS) の主なものは androsterone, etiocholanolone, isoandrosterone, dehydroisoandrosterone 等である。17-KS は更に α と β の分割に分けることが出来る。 β -17-KS は Digonin で沈澱するが α -17-KS は沈澱しない

健康人尿中では androsterone と etiocholanolone とからなる α -17-KS が大部分 (約85~95%) を占め、之等はいづれも副腎皮質よりの代謝産物であり、雄性に於ては前3者は一部睪丸より産生される testosterone の代謝産物である事が知られている。又 17-KS はその2/3は副腎に、1/3は睪丸に由来するとされている事は周知の事実である。

家兎に於てもその副腎を破壊すれば尿中 17-KS 排泄量 (以下単に 17-KS と略す) は減少し、睪丸剔除によつても 17-KS は低値となり、testosterone 投与で 17-KS は増加する事実より明らかなる如く、家兎の 17-KS も亦、人のそれと同様に副腎及び睪丸に由来している。

著者は第1編に於て、尿路性器障碍者の尿中 17-KS を測定すると共に、男子性腺機能障碍患者に於ては、睪丸間質組織に障碍を認めるとき、精囊腺の幼弱型を示すものに 17-KS 低下を認め、更に副腎機能及び精液量と 17-KS とは相関関係あるものの如く、果糖量とは相関関係が認められなかつた事等を報じた。本編に於ては正常成熟雄性家兎について、その尿中 17-KS を測定すると共に、精管結紮、両側睪丸剔除、片側づつの睪丸剔除、副腎剔除及び去勢家兎について副腎剔除並びに去勢・副腎剔出家兎について腎剔除を行い 17-KS を逐日的に測定し、更に除睪丸家兎について各種副腎賦活剤、

男性ホルモン、Cortison、天然卵胞ホルモン等を投与して、その 17-KS に及ぼす影響を観察した。

第2章 実験方法

第1節 検査材料

生後 120 日以上経過した正常雄性白色家兎を業者より購入し、一定期間飼育し、体重 2.5~3.2kg のものを研究の対象とした。

兎はオカラ及び人蔘、白色野菜等の一定量を 1 日 2 回に与え、室温を四季を通じて 15°~27°C の範囲に可及的に一定させ、採尿漏斗付飼育器に入れて飼育した。

採尿に就ては尿が瓶中に集まる様にし、且つ飲料等が混入しない様に漏斗の受口を 2 重のガーゼで被い、Toluene 等の尿防腐剤を使用せず 48 時間の採尿終了後直ちに測定した。

第2節 尿中 17-KS 測定法

家兎の尿中 17-KS 測定法に就ては既に吉田・今井、鈴木、赤沢、宮井等諸家の詳細な報告を見るので略述する。

尿の中性粗製エキスをを用いて Zimmermann 反応を応用した場合、本反応呈色干渉物質がしばしば測定値の誤りを招く事は Talbot 等の認めている所で、その誤りを避ける為に、Girard 試薬により非ケトン分割を除去し、ケトン分割のみについて測定する Talbot 法、Pincus 法や、Fraser の補正式を用いて測定する方法等が考え出されている。

特に家兎尿の中性 17-KS 測定に際しては、人尿よりも一層 Zimmermann 反応呈色干渉物質を多く含む為、それについて留意する必要があることが諸家によつて指摘されている。即ち鈴木は家兎尿について、粗製中性エキスのみで得た測定値と Fraser の補正式を用いて得た値と更に Girard 試薬 T を使用して得た値とを比較検討して、Girard 試薬の使用により得た値以外、いづれも過剰評価していることを報じ、更

に Davis 等は動物では 17-KS 中 Androgen の占める割合は少なく、家兎では 2% 前後であるから Girard 試薬で分割測定をしなければその意義少ないと強調している。

Girard 試薬 T は Trimethylacet hydrazide-ammonium chloride で, Keton 群をもつた Steroids と結合して水溶性 Hydrazone を作り, 容易にケトンと非ケトンとに分離しうるものである。

著者は上述の諸家の報告に従つて Drekter 法, 三宅法に準じて, 家兎尿について中性粗製エキスを製し, Pincus Micro-Girard 法に準じて非ケトン分割を除き, ケトン分割について Pearson, 三宅法に準じて呈色反応を行ない, 既に第 1 編に於て発表した標準曲線により尿資料について得た吸光係数で濃度を求め, 家兎尿中 17KS 48 時間排泄量を算出した。

更に一部症例に於て志田のホルマリン添加法をも併用して測定を行なつた。

第 1 項 試 薬

- 1) Girard 試薬 T 乾燥に留意した。
- 2) 氷酢酸 市販特級品を用いた。
- 3) 2.5% Na₂CO₃ 水溶液
- 4) その他濃塩酸, Ethyl ether, 10% NaOH, 純 Ethyl alcohol, 1% m-Dnb alcohol 溶液, 8N-KOH, 蒸留水, 稀釈液等は第 1 編に於て述べたものを使用した。

第 2 項 測定法の実際

48 時間尿より 50cc をとり, 第 1 編に述べた如く, Drekter 法及び三宅法に準じて, 中性粗製エキスを得, 次いで呈色反応の障碍となる非ケトン物質を除く為に Pincus の Micro-Girard 法に準じてケトン分割の抽出を行なう。即ち中性粗製エキスを純 Ethyl alcohol 4cc を加えて溶解し, これに氷酢酸 0.5 cc, Girard 試薬 T 0.1 g を加え, 還流冷却器を附けて 90°~100°C, 20 分間加熱し, その後直ちに冷却し, 氷水 15cc と 10% NaOH 水溶液約 3cc を中和する迄加え, これを Ether 20cc で抽出し, Ether 層を更に蒸留水 10cc で洗滌す。この Ether 層が非ケトン分割である。さきに Ether 抽出した残りの液と洗液とを合したものに濃塩酸 3cc を加え室温 2 時間放置する。ついでこの液を Ether 20cc で抽出し, 2.5% Na₂CO₃ 水溶液と蒸留水各 10cc で洗滌し, 40°~50°C で蒸発乾固する。この乾固物質がケトン分割である。このケトン分割について, 第 1 編に於て述べた Pearson 法, 三宅法に準じて比色し, 48 時間尿の 17-KS 排泄量を算出した。

Girard 試薬 T を使つた本実験の精確度を知る目的

で諸家に倣い, 水解前に Dehydroisoandrosterone の一定量 (50 γ , 100 γ) を加えて, 回収実験を行なつた結果 86.0~92.2% 平均 88.0% を得た。この回収成績は Talbot 平均 93%, Kimeldorf 88%, 鈴木 88.7%, 赤沢 89~95% 等と略々一致し, その有用性を認めた。(第 1 表)

第 1 表 回 収 成 績

	被 検 尿 17-KS 含量 (γ)	添加被検尿 17-KS 含量 (γ)	標準 17-KS 添加量 (γ)	添 加 検 出 量 (γ)	回 収 率 (%)
1	1,324.0	1,367.1	50.0	43.1	86.3
2	967.0	1,013.1	50.0	46.1	92.2
3	1,613.0	1,699.0	100.0	86.0	86.0
4	1,286.5	1,374.0	100.0	87.5	87.5

第 3 節 手 術 方 法

第 1 項 睪丸剔出方法

家兎を仰臥位に固定し, 陰囊附近の毛を剪み消毒し, 次いで下腹部を軽く下方に圧排して腹腔内にある睪丸を陰囊内に出現させる。このとき精糸部を圧迫し, 睪丸が再び腹腔に還入するのを防ぎ, 陰囊上部を緊張させて約 1cm 切開し皮下で総夾膜を剥離し, 精糸部を結紮し, 睪丸及び副睪丸を共に切除し, 皮膚を縫合する。

第 2 項 精管結紮方法

上記方法に準じ, 両側精管を血管等を傷つけぬ様に留意して二重結紮し, その中央部で切断した。

第 3 項 腎, 副腎剔出方法

腹臥位で脊筋群の外側に沿つて皮膚切開し, 脊筋と斜腹筋の間を分けて後腹膜に達し, 剔出臓器を傷つける事なき様注意しつつ, その周囲より剥離剔出した。

第 3 章 実 験 成 績

第 1 節 正常成熟雄性家兎の尿中 17-KS

正常成熟雄性家兎 (体重 2.5~3.2kg) 8 羽に於ける尿中 17-KS 排泄量 (以下 17-KS) は 0.84~3.18mg/48hour, 平均 1.97 $\pm$ 0.66mg/48hour であつた (第 2 表)

第 2 節 各種手術に於ける尿中 17-KS

正常成熟雄性家兎について両側睪丸剔出, 片側づつの睪丸剔出, 精管結紮及び副腎剔出更に去勢家兎について副腎剔出等の手術を施行し, その尿中 17-KS の変動を逐日的に観察した。

第 1 項 両側睪丸剔出に於ける尿中 17-KS

体重 2.7~3.2kg の正常成熟家兎 4 羽について両側

第2表 正常成熟雄性白色家兎の尿中 17-KS

家兎 No.	体 重	17-KS (mg/48h)		尿 量 (cc)	
		分 布	平 均	分 布	平 均
1	3.0	3.08	2.76	570	533
		2.68		490	
		2.53		540	
2	3.0	2.78	2.14	580	530
		2.05		550	
		2.04		540	
		1.67		450	
3	3.0	2.62	2.06	540	498
		2.15		550	
		1.76		400	
		1.72		500	
4	2.8	1.58	1.34	550	428
		1.34		360	
		1.30		400	
		1.15		400	
5	2.5	1.62	1.21	550	470
		1.39		370	
		0.99		460	
		0.84		500	
6	3.2	3.18	2.88	510	568
		3.15		510	
		2.62		630	
		2.58		620	
7	3.0	2.30	1.81	510	518
		2.08		570	
		1.49		370	
		1.37		620	
8	2.5	2.16	1.71	600	368
		1.86		500	
		1.11		370	

17-KS. 0.84~3.18mg/48h. 平均 1.97 ± 0.66 mg/48h.

第3表 両側睪丸剔除前後の尿中 17-KS
(但し剔除後の値は術後の最低値を示す)

家兎 No.	両側睪丸 剔 出		後/前 %	平均 %
	前 (mg/48h)	後 (mg/48h)		
1	2.76	1.87	67.8	$60.3 \pm 5.5\%$
2	2.14	1.19	55.6	
3	1.88	1.19	63.3	
4	1.34	0.73	54.5	

睪丸剔除を行ない、その前後の 17-KS の変動を検索した結果は第3表の如く剔除前 1.34~2.76mg/48h. 剔除後 0.73~1.87mg/48h. 剔除前値に対する剔除後値の百分率は 54.5~67.8%, 平均 $60.3 \pm 5.5\%$ であつた.

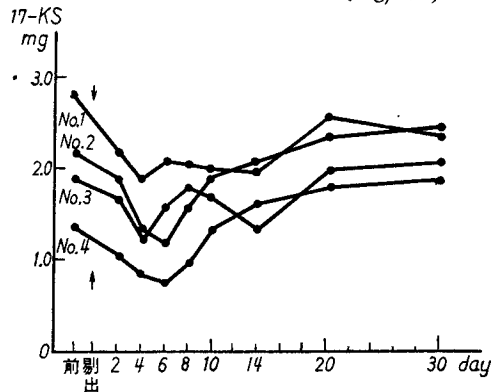
更に両側睪丸剔除後 17-KS を逐日的に測定した結果は第4表, 第1図に示す如くであつた.

No. 1 では両側睪丸剔除(去勢)前 17-KS 平均値 2.76mg/48h. 去勢第4日目 1.87mg/48h. と最低値を示し, 低値のまま2週間を経過し, 以後漸次 17-KS は恢復を示したが, 去勢前値迄には戻らなかつた.

第4表 両側睪丸剔除による尿中 17-KS

家兎 No.	1	2	3	4
前	2.76	2.14	1.88	1.34
剔除後				
2 日後	2.16	1.80	1.62	1.02
4	1.87	1.32	1.19	0.84
6	2.04	1.19	1.53	0.73
8	2.02	1.58	1.78	0.99
10	1.98	1.90	1.65	1.30
14	1.96	2.05	1.25	1.54
20	2.52	2.32	1.94	1.76
30	2.38	2.45	2.02	1.82

(mg/48h)

第1図 両側睪丸剔除と尿中 17-KS
(mg/48h)

No. 2 では去勢前値 2.14mg/48h. 去勢後6日目に 1.19mg/48h. と最低となり, 以後漸次恢復し, 術後14日目に略々去勢前値迄増量し以後引続き高値を示した.

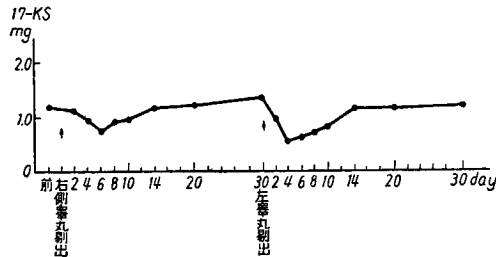
No. 3 は去勢前 1.88mg/48h. 去勢後4日目に 1.19mg/48h と最低となり, 8日目に去勢前値迄恢復したが, 術後10日目より4日間に亘つて下痢, 飼料摂取減少を来し, その間 17-KS も著明に減少を示したが, 下痢の恢復及び飼料の摂取も正常となるにつれて, 17-KS も恢復し, 以後去勢前値に戻つた.

No. 4 は去勢前 1.34mg/48h. 去勢6日目には 0.73mg/48h と最低となり, 以後漸次恢復し, 10日目には去勢前値迄となり, 以後更に高値を示した.

第2項 片側睪丸づつの剔除と尿中 17-KS

体重 2.5kg の正常成熟家兎1羽 (No. 5) について初め右側睪丸剔除を行ない, その 17-KS を逐日的に測定し, 17-KS の変動の一定した1ヵ月後に更に左

第2図 片側づつの睪丸剔除と尿中 17-KS
(mg/48h)



側睪丸剔除し、17-KS を逐日的に測定した結果は第2図の通りである。

即ち右側睪丸剔除6日目には 0.73mg/48h. と除睪前値 (1.21mg/48h) の略々60%と減少し、以後漸次増量し、20日目以後は除睪前より高値を続けた。更に1ヵ月後左側睪丸剔除を行なつたが、17-KS の減少度は前回よりも強く4日目に 0.53mg/48h. と約40%の減少を示し、以後漸次増量し、2週間後には両側睪丸剔除前値迄となり、以後その間にあつた。

第3項 精管結紮と尿中 17-KS

体重 3.2kg 正常成熟家兎 (No. 6) について精管を結紮し、その尿中 17-KS を逐日的に測定した結果は第3図の如く、結紮施行前 2.88mg/48h. 4日目に

第3図 両側精管結紮と尿中 17-KS
(mg/48h)



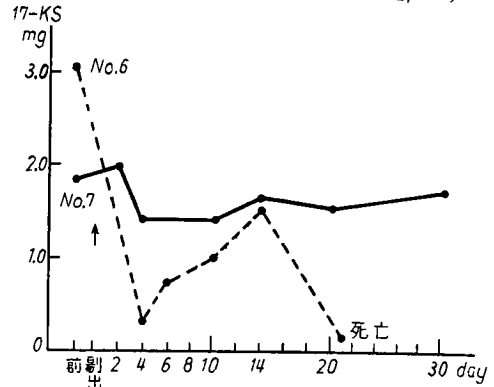
2.24mg/48h. と少々低値を示し、以後増量し手術施行前に戻つた。

第4項 副腎剔除と尿中 17-KS

正常家兎及び去勢家兎について夫々片側副腎を剔除し、その前後の尿中 17-KS の変動を逐日的に測定した。

1) 正常成熟雄性家兎 (No. 7) について右側副腎剔除を行ない、その尿中 17-KS を逐日的に測定した結果は第4図の如く、剔除前 1.81mg/48h. 術後6日目に 0.64mg/48h. と術前の略々35%に減量し、10日後より術前値に戻つた。

第4図 右側副腎剔除と尿中 17-KS
(mg/48h)

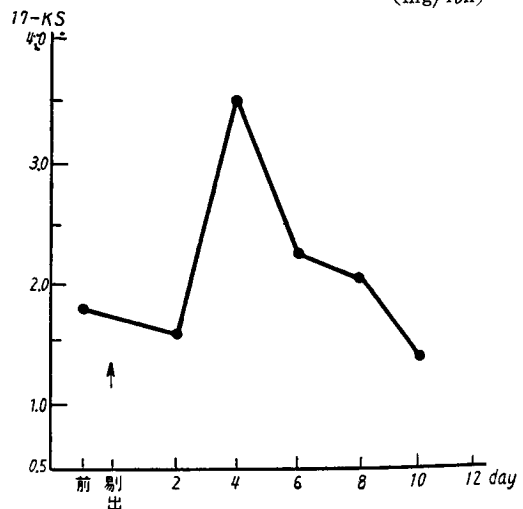


2) 両側睪丸剔除家兎 (No. 6) について、その尿中 17-KS の略々一定した1ヵ月後に右側副腎剔除を行なつた。尿中 17-KS は副腎剔除前 3.04mg/48h., 剔除4日目には 0.33mg/48h. と約 1/10 迄減量し、引続き減量を続け、死の直前には 0.17mg/48h. と約 1/20 に減量した (第4図)。

第5項 腎剔除と尿中 17-KS

右側副腎剔除家兎 (No. 7) について、右側副腎剔除3ヵ月後に右側腎剔除を行なつた。17-KS は腎剔除前 1.80mg/48h., 剔除2日後には 1.55mg/48h. と減量し、4日目には 3.50mg/48h. と腎剔除前の略々倍量になり、弊死する前日即ち10日目には 1.38mg/48h. となつた。(第5図)

第5図 腎剔除と尿中 17-KS
(mg/48h)



第3節 各種薬剤投与に於ける除睪丸家兎の尿中 17-KS

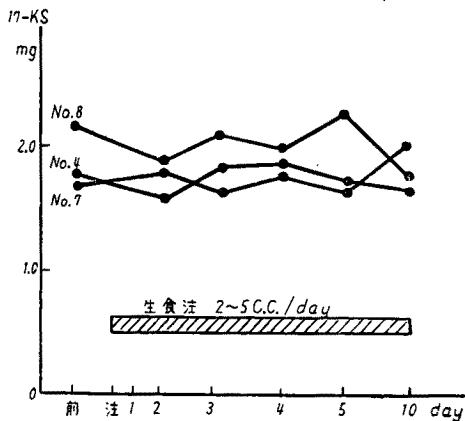
両側睪丸剔除後その尿中 17-KS の変動の略々一定

した時期に各種薬剤を投与して、17-KS の変動を逐日的に観察した。

第1項 对照実験

除睾九家兎に各種薬剤投与施行するに先立つて、对照実験として正常成熟雄性家兎、去勢家兎、右側副腎剔除家兎に夫々生理的食塩水 2~5cc を10日間連日投与して、その尿中 17-KS の変動を逐日的に調べたが、いずれも生理的動揺を示すのみであつた。(第6図)

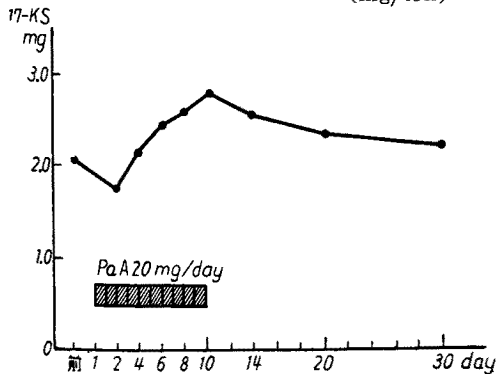
第6図 生理的食塩水投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



第2項 副腎賦活剤投与と尿中 17-KS

1) Pantothenic acid (PaA) 注射と尿中 17-KS
PaA 20mg 宛連日10日間投与(皮下注)した。投与2日目に於て僅かに 17-KS は低値を示したが、以後増量を続け10日目 2.75mg/48h. と最高値を示し、以後投与中止したに拘らず高値を続けた。(第7図)

第7図 Pantothenic acid 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)

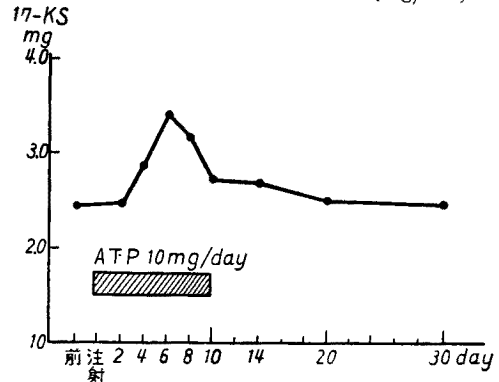


2) Adenosine triphosphate (ATP) 注射と尿中 17-KS

ATP 10mg 宛 10日間連日皮下注射した。注射前 17-KS は 2.45mg/48h. で、注射後減少することな

く、注射開始4日目より増量し、6日目 60mg に達したとき 3.42mg/48h. と最高値を示し、以後注射を続けたに拘らず漸次減少の傾向を示し、20日以後は注射前値の前後にあつた。(第8図)

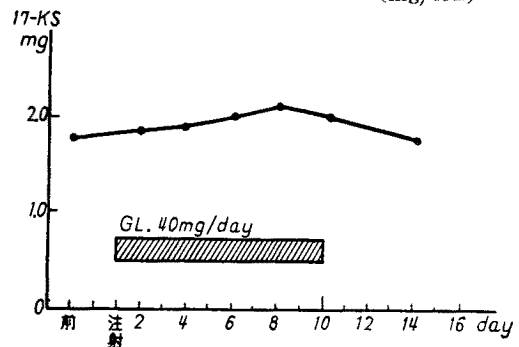
第8図 ATP 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



3) Glycyrrizin (GL) 注射と尿中 17-KS

Glycyrrizin 40mg 宛10日間連日皮下注射により、17-KS は注射と共に緩徐に増量し8日目 GL 320mg に達したときを頂点として、漸次減量の傾向を示した。偶々15日目に死亡したが、その前日、14日目の 17-KS は 1.84mg/48h. と注射前値と略々一致した。(第9図)

第9図 Glycyrrizin 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



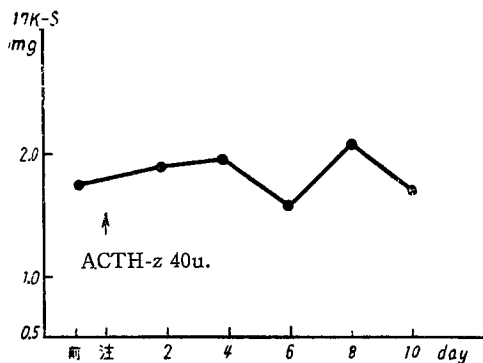
4) ACTH 注射と尿中 17-KS

ACTH-Z 40単位1回注射では注射前 1.76mg/48h., 2日目 1.92mg/48h., 4日目 1.94mg/48h., 6日目 1.60mg/48h., 8日目 2.10mg/48h., 10日目 1.74mg/48h. と特別な変動を認めなかつた。(第10図)

5) 脳下垂体前葉ホルモン注射と尿中 17-KS

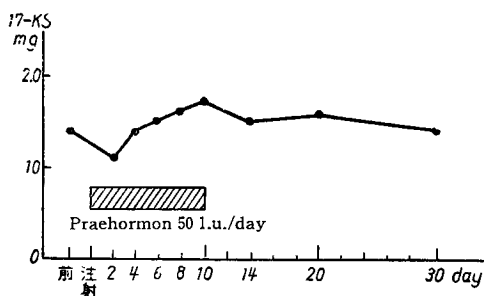
脳下垂体前葉ホルモンたる Praehormon 50国際単位を連日10日間皮下注射したが、注射前 17-KS は

第10図 ACTH 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



1.40mg/48h., 2日目 1.10mg/48h., 以後漸次増量し Praehormon 500国際単位に達した10日目 17-KS は 1.82mg/48h. と最高値となり, 注射中止後漸次減量し, 注射前に戻った. (第11図)

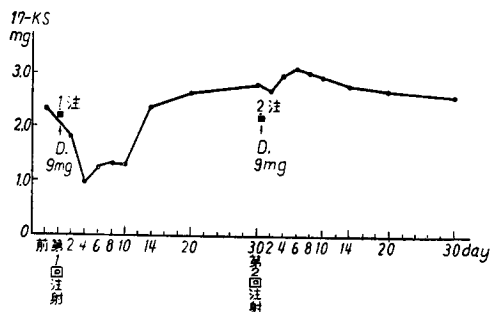
第11図 Praehormon 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



第2項 男性ホルモン注射と尿中 17-KS

1) 長期持続性男性ホルモンの1である Durotest (Testosterone acetate 10mg, T, n-valerate 20mg, T, undescenoate 60mg の混合製剤) Pro Kilo 3mg 即ち 9mg 筋肉内注射例では第1回注射4日目に 0.98mg/48h. と注射前値 2.38mg/48h. の約

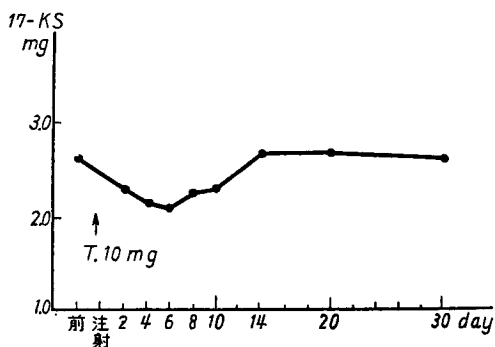
第12図 Durotest 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



40%に減少し, 以後漸次恢復し, 14日後には略々注射前値となり, 更に増量を示した. 更に1ヵ月後第2回目筋肉内に注射したが, 今回は減量を示すことなく, 高値となり, 注射6日目に最高値を示し, 以後漸次減量の傾向を示したが, 1ヵ月後もなお第1回の注射前より高値を維持した. (第12図)

2) Testosterone cyclopentyl propionate 10 mg を前記 Durotest 注射家兎に就て, Durotest 注射後 17-KS の変動の略々一定した時期に注射した結果は, 注射後 17-KS は減少し, 注射後6日目に最低となり以後増量し, 注射前と略々同値となった. (第13図)

第13図 Testosterone 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



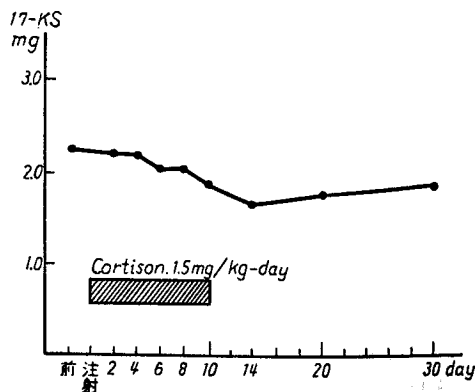
第3項 その他の薬剤投与

1) Cortison acetate 注射と尿中 17-KS

Cortison acetate Pro Kilo 1.5mg 宛連日10日間皮下注射した.

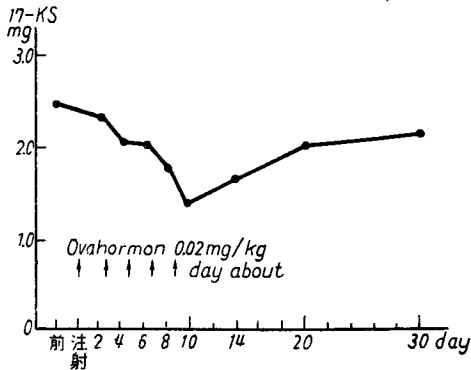
注射開始と共に尿中 17-KS は漸次減少の傾向を示し, 注射中止後4日目に最低値 1.64mg/48h. を示したが, 以後僅かに恢復を示した. (第14図)

第14図 Cortison 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



2) 天然卵胞ホルモンたる Ovahormon Benzoate Suspension を Pro Kilo 0.02mg 宛隔日5回注射したが、注射に従つて 17-KS は低下を示し、10日目を最低とし、以後漸次増量したが、1ヵ月経過するも注射前値に戻らなかった。(第15図)

第15図 Ovahormon 投与と尿中 17-KS
(mg/48h)



第4章 総括と考按

第1節 正常成熟雄性白色家兎に於ける尿中 17-KS に就て

雄性家兎の尿中 17-KS に就ては内外の研究者によつて数多く報告されている。

即ち Kimeldorf は $2.23 \pm 0.48 \text{ mg/48h}$, Koning 等は $1.5 \sim 4.0 \text{ mg/48h}$, Davis 等は $2.4 \sim 5.8 \text{ mg/48h}$, 平均 3.4 mg/48h , Danford & Danford は $2.95 \sim 6.14 \text{ mg/48h}$, 鈴木は $0.61 \sim 2.4 \text{ mg/day}$, 大阪等は $0.715 \sim 1.231 \text{ mg/day}$, 宮井は $0.42 \sim 3.80 \text{ mg/day}$, 平均 1.30 mg/day , 大平は 1.23 mg/day , 住田等は $530 \sim 1,032 \text{ r/day}$ 平均 770 r/day , 吉田・今井は $0.224 \sim 0.543 \text{ mg/day}$, 鈴木は $0.717 \sim 1.872 \text{ mg/day}$, 平均 $1.255 \pm 0.28 \text{ mg/day}$, 内宮は $281 \sim 482 \text{ r/day}$, 平均 378 r/day , 赤沢は $2.41 \pm 0.20 \text{ mg/48h}$, 田村は $0.30 \sim 0.68 \text{ mg/day}$, 平均 0.39 mg/day 及び $0.25 \sim 0.60 \text{ mg/day}$, 平均 0.43 mg/day 等である。

著者の正常成熟雄性白色家兎8羽に就て、30回測定を行なつた成績は $0.84 \sim 3.18 \text{ mg/48h}$, 平均 $1.97 \pm 0.66 \text{ mg/48h}$ で諸家の報告に略々一致するものである。

更に尿量と 17-KS 排泄量との関係に就ては Kimeldorf, Koning, 鈴木, 赤沢等は相関関

係を認めないとしているが、著者の実験成績もこの事実を裏づけるものである。

兎の生後日数と 17-KS との関係に就て赤沢, 鈴木の詳細な報告がある。

即ち赤沢によれば生後50日ではその 17-KS は成熟家兎の約 $1/3$, 70~80日で約 $1/2$, 120日以後は成熟値に近似し、更に赤沢, 鈴木は生後70日前後より雌雄の差が現われ、雄の値が雌のそれより高値を示すと報じている。

又 17-KS の季節的変動について渡辺・今井が冬(最高は12月)多く、夏(最低は8月)少い様な年間1週期形を認めている。

著者はこれ等の報告に基づいて、生後120日以上経過せる成熟雄性家兎に就き、飼育条件を出来る限り一定せしめる様に留意して実験を行なつたものである。

第2節 各種手術と尿中 17-KS について

手術侵襲の尿中 17-KS に及ぼす影響に就ては, Forbes et al, 渋沢等の報じた如く、一般に術後一兩日に亘り、17-KS は増加し、次で術前値以下に減少し、1週間前後から再び増加し、一般状態の改善と共に術前値に戻るとなすものが多い。

更に渋沢等は 17-KS の分割測定により、手術直後の 17-KS 増加は ACTH 作用を介する副腎皮質ホルモンの分泌増加により、更に2回目の 17-KS 増加は Gonadotropin の作用を介する性ホルモンの分泌増加によると述べ、又福田も一般に手術侵襲によつて、17-KS 及び Gonadotropin が増加するが、侵襲初期の 17-KS 増加は副腎皮質分割に見られると述べている。

然し一方井上は単純開腹では 17-KS は術後第1日目に減少し、2日目以後に増加し、10日~2週間で術前値に戻ると少々異つた見解を述べている。

第1項 睪丸剔出と尿中 17-KS

尿中 17-KS の発生由来に関して、雄性では副腎皮質及び睪丸に由来するステロイドホルモンの中間乃至終末代謝産物であることは前述した通りであるが, Callow & Callow, Mason

& Engstrom 等は 17-KS の 1/3 が睪丸に, 2/3 が副腎皮質に, 大野は約 2/5 が睪丸に, 約 3/5 が副腎皮質に, 児玉・小山は約 1/3~3/8 が睪丸に, 残りの大部分が副腎皮質に, 又鈴木は 40%前後が睪丸に, 大約60%が副腎に由来している」と報じている。

著者の成績は鈴木, 大野等と略々一致し, 約 60%, 即ち3/5が副腎皮質に, 又 40% 約 2/5 が睪丸に由来するものである事を表わしている。

去勢後逐日的に尿中 17-KS を測定した結果, William は一旦下降した 17-KS は 1~2 週間後には元に復し, その後再び次第に減少するといひ, 児玉は去勢 3 日後に最低値となり, 1~2 週間で殆んど去勢前値に恢復し, 一部去勢前値よりも高値をとるものがあると報じ, 又内宮は去勢後の 17-KS は 1~2 週間で恢復し, 1 側除睪の場合も略々 1 週間に亘つて低値を示した後に恢復するが, 両側除睪時に比して下降度少なく, 且つ恢復も早いとし, 1 側除睪の場合は副腎皮質の代償というよりも, 寧ろ他側睪丸の健全性と代償を考えるべきであると述べている。

著者の成績では去勢後 4~6 日に最低値を示し, 8 日~2 週間で去勢前値に戻るが, 引続き去勢前よりも高値となる場合と, 去勢前より稍々低値となる場合とあつた。

尙 No. 3 は去勢後経過の途中で下痢と飼料摂取の減退を來たし, それに応じて 17-KS は低値となり, 下痢の恢復と飼料摂取の正常化に従つて, 17-KS は恢復したが, これは Thorn et al の飼料や栄養状態により下垂体前葉ホルモンの分泌相は変化し, 絶食時には向性腺ホルモンの分泌低下とこれに伴う性ホルモンの減少及び 17-KS の低下を來たすというのに略々一致すると考えられる。

内宮は家兎に於て片側を除睪し, 一旦下降した 17-KS が術前値に戻つた約 2 週間後に, 更に他側を除睪すれば, 17-KS は 2 日目に急激に下降し, その後は減少せず, 漸次ゆるやかに増加して 12 日目に元の値となつたと報じているが, 著者の症例では 1 側除睪により, 術後 6 日目には術前値の約 60% 減少し, 以後増量し, 20

日以後は除睪前よりも高値を続け, 次いで他側の除睪を行なつたが, 4 日目には約 40% と前回より一層減少し, 2 週間後に略々去勢前値に戻つた。

第 3 項 精管結紮と尿中 17-KS について

精管結紮は初め Steinnach が若返りの目的で施行したが, 最近では専ら不妊手術として脚光を浴びている。

志田は精管結紮により, 精子機能の障碍と副性器機能の低下を認め, 17-KS は術後数日にして減少し, 数カ月後に恢復の傾向を示すが, この 17-KS 低下は間質細胞の萎縮による androgen の分泌減少を示すものであると述べている。

児玉は成熟白鼠について精管結紮を行ない, 結紮 8~12 週後に造精機能は著明に障碍され, 20 週後に軽減し, Leydig 細胞は増殖を示したと報じ, 齊藤は雄性成熟海狸について精管結紮を施行し, その 5 カ月及び 6 カ月後に精細管内変化は軽度で, 造精機能は軽度に障碍され, 従つて精子の減少が認められ, Sertoli 細胞に異常なく, Leydig 細胞にも殆んど変化は認められず, 副性器機能も大体正常範囲であつたと報じ, 更に 檜原・児玉は精管切除者 38 人の尿中 17-KS について, 健康人のそれと有意の差が認められなかつたと報じている。

著者の成績に於ては, 結紮後の尿中 17-KS は 2~4 日目に稍々低値を示したが, 2 週以後は略々結紮前値に戻つた。

第 4 項 副腎剔出と尿中 17-KS

両側副腎剔出では Fraser, 住田等一般に尿中 17-KS は著減する事を報じ, 一方土橋は片側副腎剔出ではそれほど低値を來たさなかつたと報じている。又鈴木によると右副腎剔出により剔出前値の大略 1/2, 次いで左副腎剔出により前値の 1/4 に減少したと報じ, 大平は片側副腎剔出後 2 日目には 17-KS は 400% に増加し, その後直ちに減少し, 両側副腎剔出では術後 1 日に僅かに増加を示した後, 直ちに減少し, 4 日目には最低値となり, その後時日の経過と共に軽度の増減を繰り返えし, 漸次高値を示し,

術後に於ける 17-KS 増加は非特異的侵襲によるものと考えるが、片側剔出で 17-KS の著明な減少のないのは残存副腎の代償性機能亢進によるものとしている。

著者の成績では右側副腎のみの剔出例では術後6日目に略々術前の35%に減少し、10日後には術前値に略々恢復したが、去勢後の右側副腎剔出例では、17-KS の低下は更に著明で、術前値の1/10となり、死亡直前には約1/20と更に減少を示した。

第5項 腎剔出と尿中 17-KS

右側副腎剔出家兎について、その 17-KS の略々一定した3ヵ月後に右腎剔出を行なつたが、術後4日目に術前値の約2倍に増加した。これは既述の井上の単純開腹例と類似し、渋沢等の一般外科侵襲例に於けるものとは少々趣を異にした。

第3節 各種薬剤投与に於ける除畢家兎の尿中 17-KS について

対照として生理的食塩水注射を施行し、以下実験を進めた。

対照実験に於ては、その 17-KS の変動は有意の差が認められなかつた。(第6図)

第1項 副腎賦活剤投与と尿中 17-KS

1) Pantotenic acid (PaA) 投与と尿中17-KS

Williams によつて発見された PaA は Coencym A (CoA) の前階梯ビタミンとして、CoA がスルファミンのアセチル化の他、糖質、蛋白質及び脂質等の諸代謝に主要な位置を占めることが明らかになつて以来、その重要性が認識されて来た。Bean 等は健康人に PaA 欠乏を起させると、パラアミノ安息香酸のアセチル化能の低下、Cholesterol の減少等の他、ACTH 使用による Thorn's Test の異常及び尿中 17-KS の減少に見られる如く、副腎皮質機能低下を認めたと報じている。更に Schultz 等は PaA 欠乏食で動物を飼育すると副腎皮質ホルモン産生の不良を来たす事実を認めている。この様に PaA は又副腎皮質

ホルモンと密接な関係がある事実が確かめられている。

著者の成績で PaA を投与すると 17-KS の増加を来たした事はこれ等の事実を明らかにしたものであると考えられる。

2) ATP 投与と尿中 17-KS

1928 年 Lohman によつて発見された Adenosine triphosphate (ATP) は adenin の 9 位に ribos が結合し、更に磷酸基が3個連結した。即ち adenin, ribos 及び磷酸よりなる nucleotide であつて、磷酸基が加水分解で外れて Adenosine diphosphate を生ずるときに高エネルギー放出する。この高エネルギーが生体内諸活動の源泉として利用されている。

松島は ATP 投与による人及び Rat の尿中 17-OHCS の増加と、その日内変動及び好酸球減少は ACTH 投与のそれと類似し、下垂体剔出 Rat に ATP を投与しても尿中 17-OHCS は増加しない事実より脳下垂体及び副腎皮質系あるいはその上位中枢に作用することが推定されると報じている。

著者の ATP 投与実験では投与により明らかに 17-KS は増加するが、それは一時的であつて、やがて投与前に戻つた。

3) Glycyrrhizin (GL) 投与と尿中17-KS

GL は甘草の主成分として NH_4 , Ca, K 塩の形で普通 6~14% 含有されている。化学構造の詳細はなお未定であるが、恐らく C_2 の OH 基にグルクロン酸 2 分子が結合しているものと考えられている。なお甘草エキ스는健康人の Na, Cl の尿中排泄を抑制し、K の排泄を促す所謂 DOCA 様作用を有する事が知られている。

Groen 等が GL を Addison 氏病の治療に応用し、その有効性を認めた報告以来、Card, Cavert, 尾形, 平田等も同様に有効であつたと報じている。中村等は 100~150 g の Rat に 0.4 g 宛連日10日間 GL を投与すると、副腎の重量増加、アスコルビン酸の減量、束状層の脂肪減少、移行層の不明瞭化等副腎の亢進像を思わせる所見が得られ、本剤の Corticoid 作用には副腎機能正常の場合、下垂体副腎系を介し

て起る内因性の Corticoid も複雑に関与し、投与量の如何によつては同機能を可成り強く刺激する可能性がある事を報じている。

著者の GL, 40mg 宛連日10日間使用例では 17-KS は漸次緩徐乍ら増加を示し、投与中止後又漸次低下を示した。

4) ACTH 投与

住田等は健常家兎に ACTH を大量投与した場合、尿中 17-KS は投与2日目著明に増加し、副腎皮質ステロイドの分泌過剰が考えられ、4~6日目にその増加が僅少となり、投与中止後は減少傾向にあり、これは ACTH により増加した副腎皮質ホルモンが ACTH 分泌を抑制する為か、あるいは副腎の ACTH 反応性低下の為かと考えると述べている。

著者の除睪家兎に ACTH-Z 40単位投与施行例では 17-KS の変動は殆んど認められなかった。

5) 脳下垂体前葉ホルモン投与

脳下垂体前葉ホルモンの1である Praehormon 投与では 17-KS は殆んど変動を示さなかった。

以上両側除睪丸により、睪丸由来の 17-KS を除去し、副腎皮質由来の 17-KS のみを指標として各種副腎賦活剤が如何なる影響を示すか、逐日的に観察した訳であるが、17-KS の変動に関する限り、その賦活度は PaA, ATP, Praehormon, GL, ACTH の順であり、又その持続性に就ては PaA, Praehormon, ATP, GL, ACTH の順であつた。

第2項 男性ホルモン投与と尿中 17-KS

去勢の代償の意味で男性ホルモンを投与して、尿中 17-KS に及ぼす影響を観察したのであるが、一般に男性ホルモン投与により 17-KS は直ちに増加するとする報告が多いにかかわらず、著者の Durotest, Testosterone 投与例ではいづれも、投与直後 17-KS は寧ろ一旦減少した後、に於て増加を示す特異な変化を認めた。

第3項 その他の薬剤投与と尿中 17-KS

1) Cortison 投与

副腎皮質は中胚葉性の体腔上皮から発生し、

球状帯、束状帯及び網状帯の三層からなり、夫々 Mineralocorticoids (MC), Glucocorticoids (GC) 及び Androgen, Estrogen 並びに Progesteron を分泌し、夫々水、鈣質代謝、糖質代謝及び性腺に関係を有することは周知の事柄である。

Cortison は GC に属し、諸種ステロイドの形で尿中に排泄され、更に脳下垂体の ACTH 分泌を抑制し、次第に副腎皮質ことに網状帯、束状帯の退行性萎縮を来させるが、球状帯には殆んど変化を及ぼさない事が知られている。

著者の除睪家兎に Cortison 投与して、その 17-KS の減少を来たした事実はこの間の事実を説明して余りあるものであらうと考えられる。

2) Ovahormon 投与により 17-KS は漸次減少し、やがては増加を示したが、投与前値には戻らなかった。

第5章 結 論

正常成熟雄性白色家兎を用いて、その尿中 17-KS 排泄量を測定し、睪丸、副腎剔出及び精管結紮、並びに去勢家兎について副腎剔出、去勢・副腎剔出家兎について腎剔出を施行し、更に除睪家兎に各種副腎賦活剤、男性ホルモン。その他の薬剤を投与して、その尿中 17-KS に及ぼす影響について逐日的に観察した。

1) 正常成熟雄性白色家兎の尿中 17-KS 排泄量は $0.84 \sim 3.18 \text{mg}/48\text{h}$ 、平均で $1.97 \pm 0.66 \text{mg}/48\text{h}$ あつた。

2) 片側睪丸剔出により尿中 17-KS は軽度に減少し、両側睪丸剔出により著明に減少し、一部症例では去勢前より増量するものもあつた。

3) 両側睪丸剔出により尿中 17-KS は去勢前の 60% に減少した。これにより家兎の尿中 17-KS は 3/5 は副腎、2/5 は睪丸由来と考えられる。

4) 精管結紮により 17-KS は軽度の減少を示した。

5) 副腎剔出により 17-KS は著減し、殊に去勢後の副腎剔出例に於て高度の減少を示した。

6) 右側副腎剔出後更に同側腎剔出例に於て

尿中 17-KS は剔出 4 日後に剔出前値の倍量となり、以後減少した。

7) 去勢家兎に対し各種薬剤を投与し、その尿中 17-KS 値変動を検索した。

i) 各種副腎賦活剤投与に於て、PaA は投与直後 17-KS は一時的に軽度減少するが、その後増加し、投与中止と共に漸減するが、投与前よりも高値を続けた。

ATP は投与により 17-KS の増加は速やかであつたが、減少も又速やかであつた。

Praehormon と GL は投与により 17-KS は緩徐に増加し、投与中止と共に徐々に減少した。

ACTH-z 40u, 1 回投与では 17-KS に著しい変化を与えなかつた。

17-KS の変動に関する限り副腎賦活度は PaA, ATP, Praehormon, GL, ACTH の順であり、持続性については PaA, Praehormon ATP, GL, ACTH の順であつた。

ii) 男性ホルモン投与では 17-KS はいづれも投与直後一時的に減少を示すが、やがて投与前に戻り、Durotest では投与前よりも高値となり、1 カ月後の第 2 回投与により更に増加を示した。

iii) その他 Cortison, Ovahormon 投与では 17-KS は減少した。

本論文の要旨は日本泌尿器科学会第 10 回中部連合地方会 (昭 34.11) に於て発表した。

稿を終るに臨み終始御指導、御鞭撻並びに御校閲を賜つた恩師石神教授に感謝の誠を捧げます。

参 考 文 献

- 1) Callow et al : Bioch. J., 32 : 1312, 1938.
- 2) Kimeldorf ; Am. J. Physiol., 152 : 615, 1948.
- 3) Kimeldorf ; Endocrin., 43 : 83, 1948.
- 4) Davis et al : Endocrin., 44 : 83, 1949.
- 5) 吉田・今井 : 内分泌, 2 : 373, 昭 30.
- 6) 鈴木 : 東北医学, 55 : 463, 昭 32.
- 7) 赤沢・日内泌誌, 35 : 776, 昭 34.
- 8) 宮井 : 日大医誌, 14 : 1, 昭 30.
- 9) Talbot et al ; J. Clin. Endocrin., 11 : 1224, 1951.
- 10) Pincus & Pealman : Endocrin., 29 : 413, 1941.
- 11) Fraser et al J. Clin. Endocrin., 1 : 234, 1941.
- 12) 三宅 : 日内誌, 45 : 960, 昭 31.
- 13) 三宅 : 日本臨床, 15 : 69, 昭 32.
- 14) Drechter et al J. Clin. Endocrin., 7 : 795, 1947.
- 15) Pearson et al : J. Clin. Endocrin., 8 : 618, 1948.
- 16) 三宅・扇谷 : 日内泌誌, 26 : 122, 昭 25.
- 17) 志田・内科, 4 : 742, 昭 34.
- 18) Pincus : J. Clin. Endocrin., 5 : 291, 1945.
- 19) 伊藤等 : 最も新しいホルモン検査法, 昭 31.
- 20) Koning et al : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 68 : 320, 1948.
- 21) Danford & Danford . Endocrin., 147 : 139, 1950.
- 22) 鈴木 : 医学研究, 24 : 100, 昭 29.
- 23) 大阪等 : 日内泌誌, 30 : 230, 昭 29.
- 24) 大平 : 日大医誌, 14 : 42, 昭 30.
- 25) 住田等 : 名古屋医学, 69 : 611, 昭 30.
- 26) 白井・安藤 : 実験動物の実際, 昭 7.
- 27) 渡辺・今井 : 日新医学, 45 : 61, 昭 33.
- 28) Forbes et al : J. Clin. Endocrin., 7 : 264, 1947.
- 29) 渋谷 : 臨床外科, 6 : 454, 昭 26.
- 30) 井上 : 岡山医誌, 69 : 2217, 昭 32.
- 31) 鈴木 : 医学研究, 24 : 2122, 昭 29.
- 32) Callow & Callow : Endocrin., 2 : 88, 1940.
- 33) Mason & Engstrom Physiol. Rev., 30 : 321, 1950.
- 34) Thorn et al : Principles of Int. Med., 1954.
- 35) 齊藤 : 日泌尿誌, 49 : 849, 昭 33.
- 36) 児玉 : 日泌尿誌, 49 : 97, 昭 33.
- 37) 檜原・児玉 : 日医新報, 1652 : 10, 昭 30.
- 38) 土橋 : 日大医誌, 13 : 250, 昭 29.
- 39) Bean et al J. Clin. Invest., 34 : 1073, 1955.
- 40) Schultz et al ; Endocrin, 51 : 336, 1952.
- 41) 松島 : 札幌医誌, 15 : 22, 昭 34.
- 42) 中村等 : 臨床皮膚泌尿, 13 : 803, 昭 34.
- 43) 志田 : ホと臨, 5 : 99, 昭 32.
- 44) Ward, M. Odonnell et al : Arch. Int. Med., 88 : 28, 1951.
- 45) Winter et al : Endocrin., 47 : 60, 1950.
- 46) 吉川 : 臨床生化学, 昭 34.