

尿中 Pregnanediol 排泄状態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）

西 部 仰 二

〔原稿受付 昭和34年7月30日〕

ENDOCRINOLOGICAL STUDIES ON NEOPLASTIC DISEASE OF THE BREAST IN THE LIGHT OF THE EXCRETION OF URINARY PREGNANEDIOL

by

KOJI NISHIBE

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

With patients having neoplastic disease of the breast, particularly mastopathy and mammary cancer, to which attention has recently begun to be paid in the region of surgery as to their relations to the pituitary gland, adrenal gland and sexual gland hormones in connection with their generation, an investigation was made with variations in the amount of excretion of urinary pregnanediol, as well as the balance between the gonadotrophin, 17-OHCS, and estrogen fractions in the urine, and the 17-KS and its fraction, with the following results.

1. In mastopathy, the amount of excretion of urinary pregnanediol was mostly found within the normal range, and such was proved in 73.7% of the total cases, while any drop was seen in 26.3%.

2. In mammary cancer, the amount of excretion of urinary pregnanediol was found to have dropped in most cases. Such drops of 80% of the total subjects were recognized.

3. As viewed from the condition of urinary excretion of various hormones such as gonadotrophin, 17-OHCS, estrogen fractions, 17-KS and its fractions, pregnanediol, etc., estrogen fractions, 17-KS and its fractions, pregnanediol, etc., mastopathy was characterized by the distinct drop in the total of 17-KS and also in the IV-V fractions.

In mammary cancer, a special case was noticed in that the IV and V fractions indicated a drop, while the total 17-KS remained within the normal range.

4. Based on the observation of the variations in various hormones of the pituitary gland, adrenal cortex and sexual glands, it can be presumed that in mastopathy, any organic changes can take place in a highly significant degree.

5. It is considered that the imbalance among the hormones of the pituitary gland, adrenal cortex and sexual glands system in the urine, of which androgen plays the principal role, can cause tumorigenous changes to the mammary gland which is the target organ.

目

次

緒言

第1章 尿中Pregnanediol(P_G)排泄量の測定法I. P_Gの定義及びP_GとProgesteroneII. P_Gの測定法

A) 実験方法

1) 試薬

2) 被検尿

B) P_Gの加水分解並びに抽出法C) P_Gの定量法

III. 検出成績並びに考按

第2章 健康婦人に於ける尿中P_Gの排泄量第3章 乳腺腫瘍患者に於ける尿中P_G排泄量

1) マストパチー

2) 乳癌

所見小括

総括及び考按

結語

緒言

正常な乳腺が性ホルモンの影響を受けており、しかも性ホルモンの分泌は脳下垂体、卵巣、副腎等によつて調節されていると云う考え方は、今日多数の研究者が肯定しているところである。また、健康人の月経周期の間に於ても、乳腺に周期的な組織学的変化の起ることはWhitehouse, Taylor 等も報告しており、したがつて乳腺の病的状態、特に乳腺腫瘍の際にも、これら性ホルモンが重要な役割を演じているであろうことは容易に想像されるところである。

その乳腺腫瘍と性ホルモンの関係に関しては1889年 Schinzinger が乳癌に対して卵巣切除が有効であると述べて以来動物を用いての腫瘍発生に関する研究や、Androgenの制癌作用等に関する夥しい研究が行われている反面、乳腺腫瘍患者の尿中或いは血中中性ホルモン値に関する研究が行われて来た。

しかしながら現在まで諸家の報告は必ずしも一致せず、例えば Wanke の如くマストパチーの場合にEstrogen 値が低下すると云うものや、反対に Desmarest の如く増加すると主張するものがあり、また治療面でも Estrogen を用いて効果があつたと云うものもあり、反対に Androgen を利用して治療したと云うものもあり一定しない状態である。

此れは性ホルモンの尿中或いは血中濃度は非常に微量であり、しかもその測定法に未だ完全なものがないため、かゝる患者の状態を確実に知る事が困難

なことゝ、性ホルモンには卵巣や、睪丸の他の内分泌器管、例えば脳下垂体や副腎皮質或いは甲状腺等と密接な関係があつて甚だ複雑な為、その間の消息が未だ明らかでない点が少ない現状によるものであると思われる。

その上、尿中ホルモンは新陳代謝の終産物であり、決して組織中のホルモンの状態をそのまま再現しているものとは限らないと云うことも大きな理由と考えられる。

しかし Estrogen, Androgen, 或いは Progesterone のような種々の成分の尿中排泄値を、多数の乳腺腫瘍患者、更には他の疾患、健康人等と比較することにより、或る程度乳腺腫瘍患者と性ホルモンの関係を明らかにするものと考えられる。

かゝる意味からわれわれは乳腺腫瘍患者についてその尿中 Androgen, Estrogen, Gonadotrophin, 17-OH CS, Pregnanediol の排泄量の消長を検討し乳腺腫瘍の性腺に関するホルモンのアンバランスを追求しているのであるが、私はその一環として尿中に於ける Progesterone 即ち、その指標となる Pregnanediol (以下 P_Gと略記) の排泄量の消長を測定したのである。

第1章 尿中 Pregnanediol 排泄量の測定法

臨床的に乳腺に腫瘤を認めた患者は、出来得る限り入院させ、その前後の月経をたしかめ少くとも排卵期とおぼしき時期より、黄体期の半ば過ぎ迄、出来得

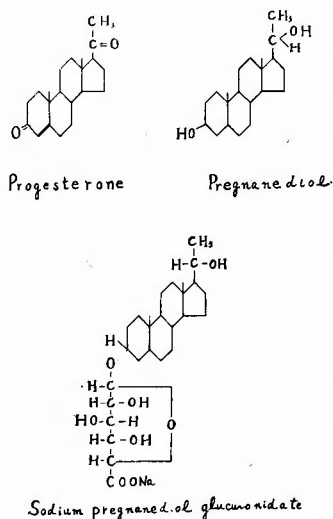
ば月経全周期に亘り、連日或いは隔日に24時間の尿中Pg排泄量を後述の方法に依り測定した。

一方患者について月経、分娩、授乳、ホルモ注射、婦人科的疾患、妊娠、流産、早産、死産、妊娠中絶等個体のホルモン環境に関係あると思われる因子について調査し、他方手術によつて剔出した腫瘍の組織学的検査を行つた。

I. Pgの定義及びPgとProgesterone

PgはProgesterone分泌器管である卵巢黄体或いは、胎盤の存在する場合、婦人尿中に認められることは周知の事実である。而もこのPgは1929年 Marrian が発情ホルモンの研究中、妊婦尿より Progesterone と化学的に近似し、その上生理作用のない物質を得たことにより、1930年 Butenandt がPgと命名し、その構造式を決定したものである、(第1図)。 $C_{21}H_{36}O_2$ の分子式を有し、生理作用なく、白色板状の結晶で、融点 $223\sim 235^{\circ}C$ 、benzene, toruene, alcohol, chloroform等には容易に溶解するがetherには難溶、水には不溶である。

第 1 図



その後1934年 Butenandt 及びSchmidtにより黄体ホルモン作用を有する Progesterone に変換されうることが証明され、このことによつてPgはProgesteroneの尿中排泄体であろうと考えられた。

次いで1936年 Venning 及び Brown 等の研究により Progesterone の終末代謝産物として生物学的に不活性な Sodium pregnanediol glucuronide (第1図)として尿中に排泄されることが判明し、その重量法による測定法が発表された。そして翌1937年には

Venning, Henry, 及び Brown が非妊婦尿中にも月経周期の黄体期に一致して Sodium pregnanediol glucuronide の認められることを報告した。

このようにPgはProgesteroneの代謝産物であると考えられているが、他方Progesteroneの代謝産物としてはこの他、Pregnanolone, Allopregnanediol等があり、またProgesteroneのみならず Desoxycorticosterone, Cholesterol 及び Pregnanolone等もPgに転換されうることが証明されている。しかしながらその代謝順序に関しては不明の点も多く、現在のところ生理的状态のもとでは、PgはProgesteroneより由来するものであり、その他の物質より由来するPg量は24時間尿では非常に微量で意義の少ないものであるとされている。

従つて尿中Pg排泄量の消長を知るとは、Progesteroneの分泌及びその代謝を推定するに欠くべからざる意義を有するものと思われる。

II. Pgの測定法

Progesteroneは生物学的にCorner法(1928)及びClauberg法(1930)、或いは微量定量法としてのHarker-Forbes法(1947)等によつて測定されるが、一般に生物学的測定法は操作が煩雑な上に多数の動物群と日時を要し、その上判定に際しても主観が入るのを防ぎ得ない。また臨牀的に多くの症例について、しかも日を追つて測定する上にはまことに不便な方法であると思われる。

これに反してPgは専ら化学的に測定されるが、その方法に関してはVenning及びBrownがSodium pregnanediol glucuronide ($NaPg$)をbutanolで抽出し、その重量を測つて以来幾多の方法が報告されているがこれを大別すると次の3群に分けられる。

- 1) $NaPg$ を測定する方法
- 2) 遊離 glucuron 酸測定法。
- 3) 加水分解により $NaPg$ より遊離Pgを測定する方法。

$NaPg$ を測定する1)群には $NaPg$ を尿から抽出、純化、秤量してPgに換算するVenning-Brown法(1937-38)があるが、この方法では最初から尿中に遊離して存在するPgは測定されず、またPgのみならず Pregnanolone も同時に混在測定されたり、しかも操作が煩雑で実験誤差が大なる為に今日ではあまり行われない。

2)群には $NaPg$ を加水分解し、遊離する glucuron 酸をその還元性を利用してヨード滴定するAllen-

Viergiver 法等がある。

3) 群は尿中 NaPg を酸或は glucuronidase を用いて加水分解し遊離 Pg をトルエンに抽出する方法で、純化した結晶を秤量する Astwood Jones (1941) の重量法を原法として、純化してから一定条件で acetone 中に生ずる沈降物の程度を観察する Mack-Parkes 法、純化したものを硫酸で呈色し比色定量する Sommerville 法 (1948), Guterman-Schreder 法 (1948) 等があり、また Stimmel (1952), Watteville (1948) 等のクロマトグラフ法等種々の改良法が報告されている。そして今日この比色定量法及びクロマトグラフ法が最も広く応用されている。

われわれは Guterman-Schreder 法の改良法に拠って実験を行った。

A) 実験方法

1) 試薬

試薬は次の通りである。

- 1) 精製トルエン
- 2) 濃塩酸 (特級)
- 3) 2N 苛性ソーダ 20% 食塩水溶液
- 4) 2% 苛性ソーダ無水メタノール溶液
- 5) 精製アセトン
- 6) N/10 苛性ソーダ溶液
- 7) 精製エタノール
- 8) 濃硫酸 (特級)
- 2) 被検尿

24時間尿を蓄尿し、尿量を測定してから充分に混和した後、一定量を採取して測定に供した。しかも、採取後、少なくとも 2~3 日以内に測定した。

B) Pg の加水分解並びに抽出法

まずフラスコに尿を取り、これに 1/2 容量のトルエン及び、1/10 容量の濃塩酸を加え、冷却還流装置に接続し、15 分間煮沸後、急速に水道栓下で室温まで冷却する。

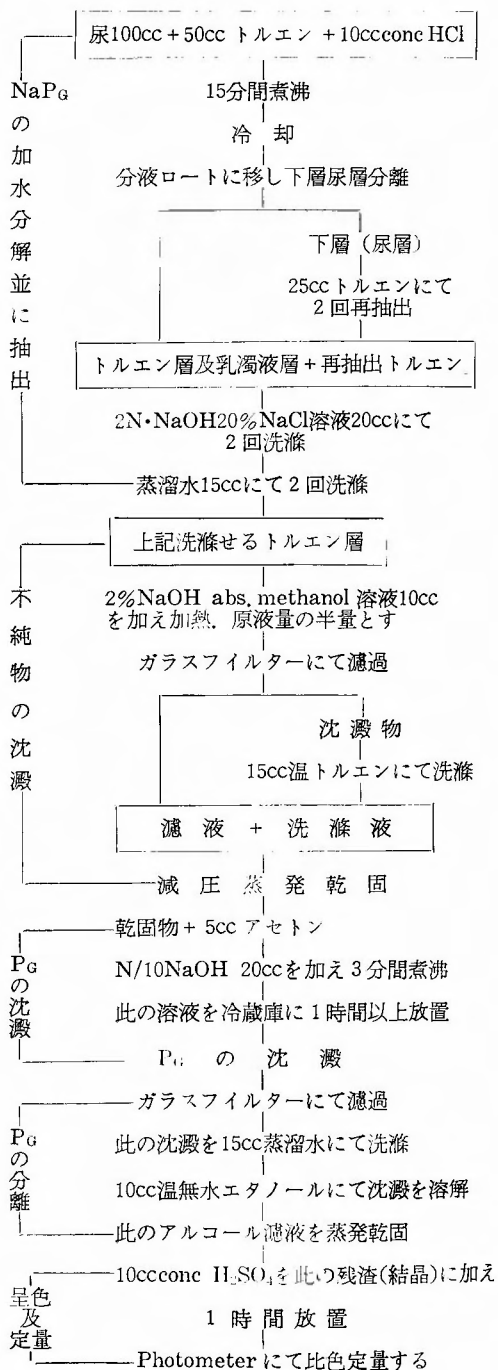
この混液を分液ロートに移し下層 (尿層) を分離、尿層を 25cc のトルエンで 2 回再抽出。

次いでこれらを 1 個の分液ロートに集め 2 N 苛性ソーダ 20% 食塩水溶液 20cc にて 2 回洗滌。次に蒸溜水 20cc にて同じく 2 回洗滌する。

上記洗滌せるトルエン抽出液を三角マイヤーフラスコに移し hot-plate 上にて加温、水分を完全に除いた後、2% 苛性ソーダ無水メタノール溶液 10cc を加え加熱、不純物を沈澱させると共に大体原液量の半量となるまで加温する。

次にこのトルエン混合液を fritted glass filter (Medium porosity Pyrex G4) で吸引濾過する。この際濾液は黄色或は黄緑色を呈する。

第 1 表



この沈澱物を15ccの加温トルエンで洗滌。そしてこの濾液を減圧下に蒸発乾固させる。

次に5 ccのアセトンをおの乾固物に加えて完全に溶解せしめ、次いで20ccのN/10苛性ソーダ溶液を注加し、この混液を3分間 hot-plate で沸騰せしめ、これを冷蔵庫内に入れ1時間以上放置し、PGを沈澱せしめる。

これを fritted glass filter で徐々に吸引濾過する。次いでこの沈澱を15ccの蒸溜水で洗滌したる後、10ccの水エタノールで溶解せしめ、hot-plate 上で蒸発乾固せしめる。

C) PGの比色定量法

10ccの濃硫酸を上記乾固物に加えて1時間放置し呈色せしめ、これをSpectrophotometer (波長430m μ) で濃硫酸を対照として比色定量する。

以上述べた実験方法を一括表示すると第1表に示すようである。

III. 検出成績並びに考按

本法による負荷 PG の検出成績は第2表に示すようで、Guterman の検出率95%に比較すれば幾分低い、3mg/Liter 以上で満足すべき成績が得られた。

第2表 回収成績

尿 量	添加PG量 (M.G)	回収PG量 (M.G)	回収率(%)
200cc	0.3	0.27	90
200cc	0.3	0.22	75
200cc	0.5	0.48	97
200cc	0.5	0.45	91
200cc	0.7	0.76	109
200cc	0.7	0.60	85
200cc	1.0	0.93	93
200cc	1.0	0.87	87
		平均	90.8%

一般に本法は100ccの少量尿を用いるため、微量のPGを測定する場合にはPG以外の着色物質の影響が相当多いのではないかと考えられているが、これは使用尿量を全尿の1/3或いは1/2と云うような大量に行なうことによりある程度解決されるものと思われる。

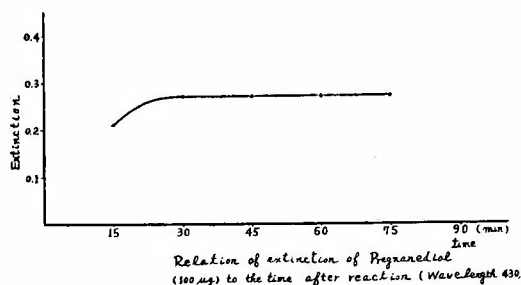
また Stimmel によれば硫酸呈色反応に於けるPGの420m μ /410m μ の Spectral ratio は1より大であるが、他の Steroids のそれは凡て1より小である。従つて420m μ /410m μ の Spectral ratio が1より大である場合はPGと判定しうる。

硫酸呈色反応の420/410m μ の Spectral ratio は島津製 Beckman QB50型の Spectrophotometer に

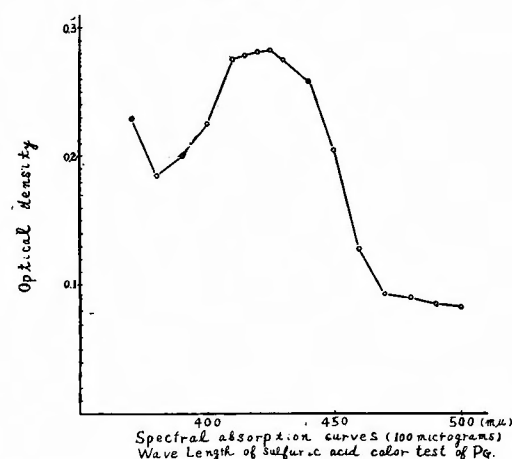
よつて測定した。

PG結晶100 μ gを濃硫酸10ccにて反応せしめ、430m μ の波長を用いて時間的に測定した結果は第2図に示すようで、30分で反応がほぼ完了することが窺える。

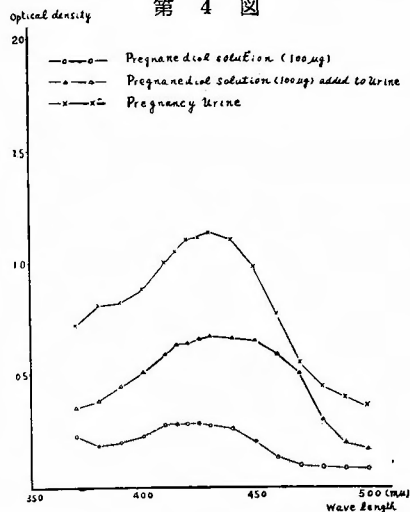
第2図



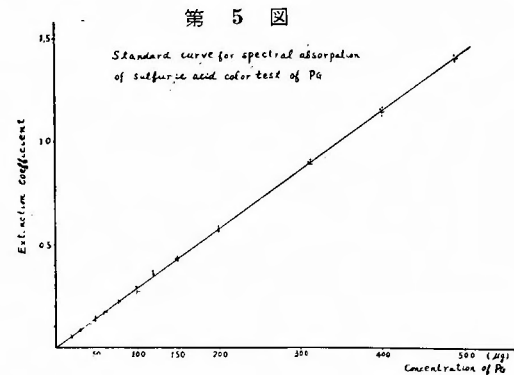
第3図



第4図



そこで次に、同条件で1時間反応せしめた後、各波長についての absorption curve を描くと第3図に示すように425m μ に於て最大となつた。しかし P_G溶液を尿に加え再抽出したもの及び妊婦尿から抽出した P_Gについてその Spectral absorption curve をみると第4図に示すようで、再抽出した P_G及び妊婦尿から抽出した P_Gは430m μ の波長で最大の absorption を示した。そこでわれわれも430m μ の波長を使用することとした。

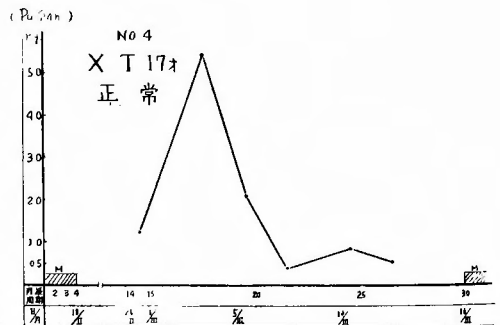
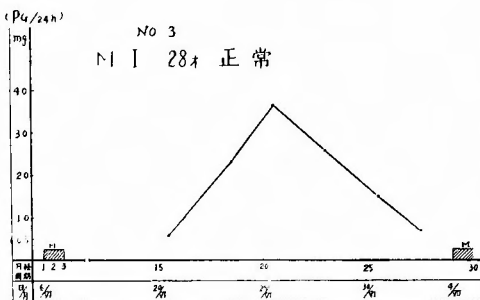
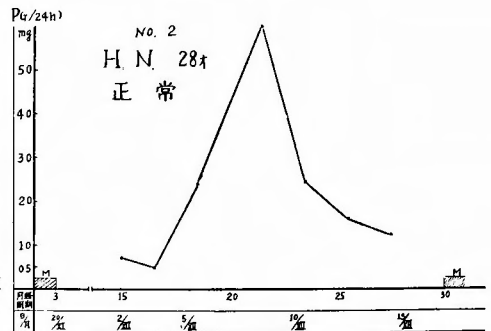
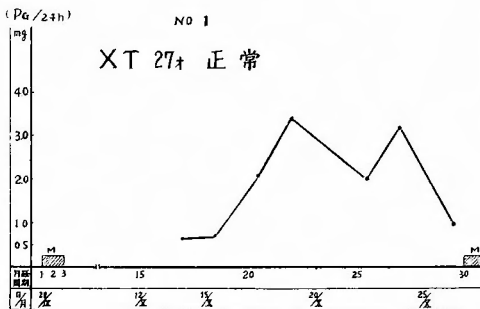


第 6 図 (1)

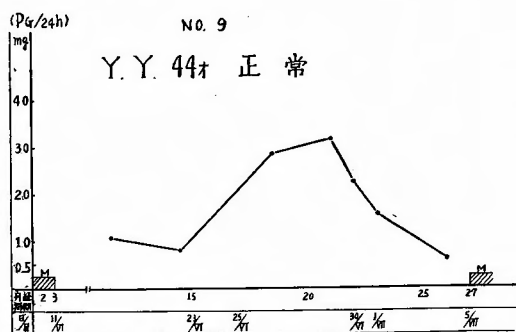
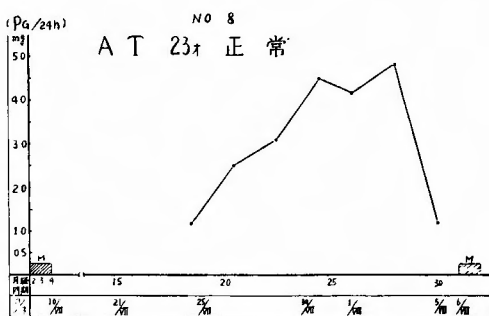
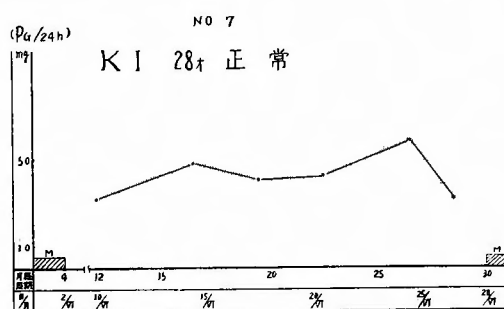
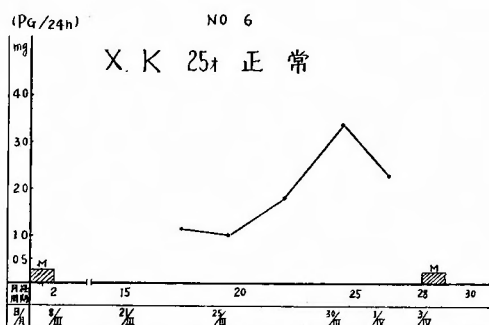
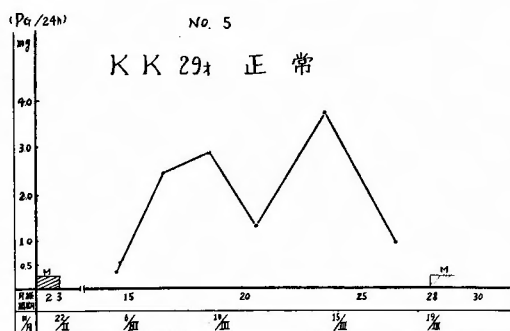
更に各濃度の P_G (0.01~0.5 mg) を5ccの濃硫酸で呈色せる場合の Standard Curve は第5図に示すように、少なくとも0.5mgまでは略々 Lambert-Beer の法則に従いうる事がわかつた。そしてこれを標準として未知の P_Gを比色定量したのである。

第2章 健常婦人に於ける尿中 P_Gの排泄量

健常婦人の1月経周期間に於ける尿中 P_Gの排泄量はその測定法により区々であるが、最高値を示す時期に関しては諸家の報告は大体一致しており、次回月経前5~7日とされている。しかも毎日の排泄量は必ずしも一定ではなく、相当大きな変動がみられる。24時間尿中には1~7mg排泄され、月経開始の1~3日前に消失するとの報告が多い。私は正常月経周期婦人9例について測定した結果、その最高値は次回月経前3~8日頃にあるのを認めた。その各々については第6図 No. 1~No. 9に示すようである。そこでその最高値の平均は、4.39 $\pm$ 1.06 mg/24h (3.2~6.1 mg/24hに分布)であり大体諸家の報告と一致している。



第 6 図 (2)

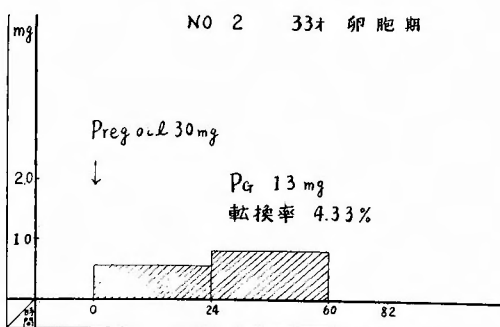
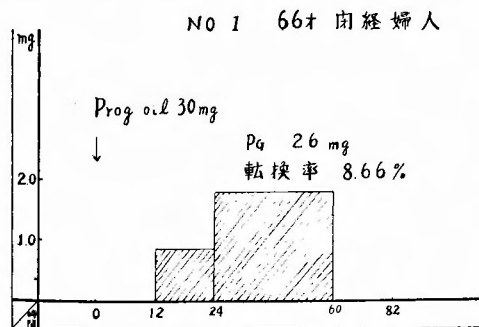


そこで私は差当り、私の測定値をもとにして、所謂正常値の範囲を決めた。即ち平均値Mに標準偏差 σ の値を加減した値、 $M \pm \sigma$ の範囲内を正常値と見做し、更に明らかな低下或いは増加と云う意味で2.5mg/24h以下、6.5mg/24h以上を異常と判定した。

次に閉経婦人及び、成熟婦人卵胞期にProgesteroneを投与した後の尿中Pg排泄を検索した。

即ち第7図に示すように、No. 1は66才閉経婦人にProgesterone in oil 30mgを注射したが、注射後12時間までの尿にはPgは殆んど証明されず、12時間～24

第 7 図



時間0.83mg, 24時間～60時間1.79mg, 計2.6mg (転換率8.66%) であった。

No. 2は成熟婦人卵胞期に Progesterone in oil 30mgを注射したのであるが, 注射後24時間迄に0.53mg, 24時間～60時間0.8mg60時間以後証明されず, 計1.33mg (転換率4.4%) であった。

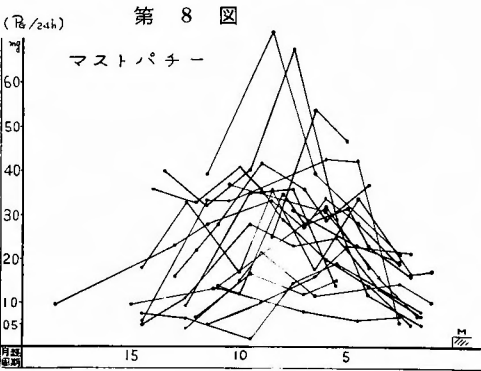
この転換率に関しては Stimmel 等によれば 7.7～17.0%, Roger, Somers, Sturgis 等の成績では3.4～1.8%, 前山4.2～9.7%, 石塚等によれば 4.20～16.55% となっており大体一致している。

第3章 乳腺腫瘍患者に於ける Pgの排泄量

乳腺腫瘍患者の尿中 Estrogen の排泄値については, 西谷, 栗田, 松井等の報告にあるように, 排泄曲線の異常を認めるものが多いが, 黄体からのホルモンである Progesterone の代謝産物である Pgの排泄は果して如何であろうか。血中 Progesterone 値については藤森等の報告があるが, 尿中Pgについては未だその報告は少ない。

そこで私は最近3年間に当教室を訪れた乳腺腫瘍患者について, 尿中Pg排泄量を検討した。

1) マストパチー



マストパチー患者の尿中 Pg 排泄量は第8図及び第3表に示すようで, 即ちマストパチー患者19例の1月経周期に於ける尿中 Pg 排泄量の最高値は正常範囲にあるものが多くて, 14例 (73.7%), 僅かに5例 (26.3%) に於て2.5mg/24h以下の低値を認めた。

この他1例ではあるが妊婦のマストパチー患者について, その妊娠第74日の尿中 Pg 排泄値を測定した結果は17.3mg/24hであった。

妊婦では妊娠黄体並びに胎盤の形成等活発な Progesterone産生機能の向上により, 尿中Pg排泄量もま

第 3 表

次回月経前 (日)	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
例																		
No. 1 35才				0.95				1.3					3.2		1.8			
No. 2 51才							0.6		1.7			1.2	1.5					
No. 3 33才								3.7					3.1		1.6		0.7	
No. 4 40才				0.6	3.36			3.34					4.3	4.28		0.6		
No. 5 38才							3.94			7.2		3.8				2.1		
No. 6 37才						0.4		1.5	2.2			1.2				1.4	1.0	
No. 7 25才	1.0					2.3	2.8			3.3	3.3	3.4	2.8			1.9		
No. 8 37才				0.76	0.64			0.25		1.45			1.9				0.79	
No. 9 37才				1.8		3.3		1.7	3.6		1.8		3.4			1.6	1.75	
No. 10 42才						0.5			1.0		1.6		2.3			2.15		
No. 11 24才				0.5	1.1				2.8		2.3		2.5		1.3		0.7	
No. 12 34才											3.16		2.32			1.98		
No. 13 43才									1.39			0.8	0.6			0.7		
No. 14 21才					4.0	3.2			4.1		6.76		2.9		1.2		0.5	
No. 15 26才					0.9				3.5			3.6	1.4					
No. 16 26才										2.5		5.4	4.7					
No. 17 38才								1.4	1.2		3.5	2.8		3.2	2.3		1.6	
No. 18 41才					3.6	3.3			4.1	3.6	2.9		2.0		1.4		0.5	
No. 19 41才					1.6	2.2	2.8			4.2		3.6	2.9		3.7			

第 4 表

次回月経前 (日)	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
例																		
No. 1 51才					0.3		0.2				0.3	1.5			0.6			
No. 2 32才					0.6				1.0			0.8				0.5	0.7	
No. 3 30才						0.5		0.3		1.2			0.8		0.8		1.0	
No. 4 51才							0		0.5			0			0.4		0	
No. 5 39才											0.8		0			0.3	0.6	
No. 6 31才			0.14		0.22		0.3			1.14		0.2			0			0.35
No. 7 41才								0.8			1.7			1.04		0.7		
No. 8 22才										1.2		0.8		1.3		0.6	0.4	
No. 9 34才						0.6			0.7		0.8			0.95		0.65		
No. 10 53才				0.3		0.7	0.5	1.2		0.8								
No. 11 33才								2.6	3.3	2.9				1.69		0.5	1.0	
No. 12 42才					0.76		1.2				0.8		1.5				0.5	
No. 13 44才								2.3				5.7	4.9		0.73		0.4	
No. 14 44才												1.1	0.8	1.0	0.6		0.6	0.5
No. 15 29才									1.5		2.5	3.2	2.0	1.3				

た増大するのは当然で諸家の報告も大体一致しており、通常妊娠月数と共に排泄量も増し、35～38週に最高値に達し、以後漸減すると云われている。

妊娠第74日前後の排泄量については Guterman によれば15～38mg/24h、であり、また本邦に於いても瀧寝11～24mg/24h、等大体に於て一致した値を示している。

私は健常妊婦24才の妊娠第71日目の尿中 P_G を測定したがその値は15.4mg/24hであつた。従つてこの患者の排泄値は正常値の範囲にあるものと考えられる。

2) 乳 癌

乳癌患者の尿中 P_G 排泄量は第9図に示す如く健常婦人に比べて可成り低い値を継続したものが多かつた。後癌患者15例について各々の尿中 P_G 排泄量を測定した結果は第4表に示すようで、その最高値は正常

範囲よりも低下したものが多く、12例(80.0%)は2.5mg/24h以下の低値を示し、3例(20.0%)は正常範囲値を示した。

所見小括

マストパチー患者の尿中 P_G 排泄量は、正常値を示すものが多かつた。

1例ではあるが妊婦マストパチー患者の尿中 P_G 排泄量を測定する機会を得たが、その値は正常範囲にあつた。

乳癌患者に於ては尿中 P_G 排泄量は低下しているものが多く、転移、再発等の重症例では低下の度合いが強いように思われた。

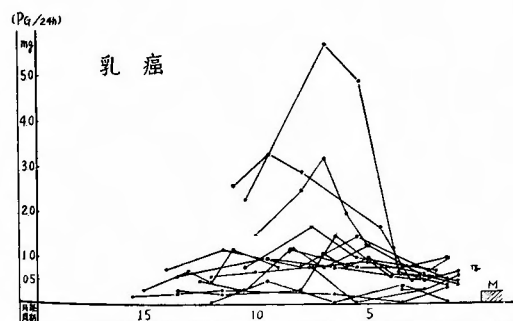
総 括 及 び 考 按

最近3年間にわれわれの教室を訪れた乳腺腫瘍患者、特に前癌状態として注目されているマストパチー及び乳癌について、従来云われて来た“内生殖腺の機能失調”が果して如何なる状態にあるかを知る目的で、その尿中 P_G 排泄状態を検討した結果、マストパチー患者は尿中 P_G 排泄量の正常範囲のものが多く73.7% (19例中14例)、低下例はわづかに26.3% (19例中5例) にすぎなかつた。

また乳癌患者では逆に尿中 P_G 排泄量の低下しているものが多く80.0% (15例中12例)、正常範囲のものは20.0%であつた。

乳腺腫瘍の組織学的研究は可成り古くから比較的詳細

第 9 図



な報告が多いが、本疾患と性ホルモンの関係は、性ホルモンの定量法が確立されていない為に報告例が少く、1938年 Wanke がマストパチー患者は健康婦人よりも卵胞ホルモンが低下していると云う報告をしている。

従来 Progesterone の乳腺に対する作用は、発育促進的であると云われている。即ち腺葉の形成及び発育の主役を演じ、また分泌細胞の顆粒もこのホルモンによつて促進される。

しかし腺葉に対するこのような Progesterone の効果は、乳腺の充分な発育を前提条件とし、Estrogen と Progesterone の共同作用によつてはじめて充分な乳腺の発育と維持が達せられるものである。Geschickter (1945) によれば、乳腺の正常な発育をもたらし両ホルモンの適正比は、ラッテの乳腺で Progesterone 1 単位対 Estrogen 5 gamma といわれる。そして大量ではかえつて乳管の発育を抑制する場合もあるのである。ところが Progesterone が Estrogen と異なる点は、このように乳腺に対して共同作用を示す反面、Estrogen に対して拮抗的な作用を有することである。即ち Estrogen の腫瘍発生作用に対して拮抗性を示すのである。Lipschutz (1950) によれば、Estrogen は実験的にラットの腹部内臓に Fibroid を発生せしめ得るが、Progesterone はその発育を阻止させる作用があると述べて、乳腺に対しても Progesterone は Estrogen に拮抗して抗腫瘍性をもつものと考えられている。

1952年 Kier はそれを裏付けするように、乳腺組織中の、発情作用を呈する Benzenoid と男性ホルモン作用を呈する不飽和 3-Ketosteroid を定量し、マストパチーは Estrogen 過剰或いは、これに拮抗するホルモンの欠乏による相対的な発情ホルモン過剰、特に排卵障害従つて黄体の形成障害にもとづくものと述べており、15例のマストパチー患者中5例に於て子宮内膜の組織学的検索により、排卵障害による卵巣機能不全にもとづく異常を認めたと報告しているが、この報告はその検査方法に正確性を欠くうらみがある。

マストパチー患者の尿中 Pg 排泄量についての報告は極めて少なく、Tayler (1942) は adenosia 型に於て、Buchner (1945) は adenosia 型及び cystic disease 型に於て、Nathanson (1943) は cystic disease 型及び nonpuerperal secretion 型に於て低下すると述べ、また Geschickter (1945) は mastodynia 型、adenosia 型、cystic disease 型のいずれの型に於ても、

尿中 Pg 排泄量は低下または激減すると報告している。

わが国に於ては、われわれの結果を増田 (1958) が報告したが、藤森 (1953) はマストパチー患者の血中 Progesterone を Hooker-Forbes 法により生物学的に測定し、その結果血中 Progesterone 排泄値はその殆んど (95%) に於て低値を示すことを報告し、その血中 Estrogen 測定値と相俟つて、マストパチーに於ては、黄体機能低下を条件とする卵巣機能の亢進と云う状態が持続するものと推論し、先に述べた Lipschutz の考え方を支持した。

また乳癌患者の尿中 Pg 排泄量にいつては更に少なく、わが我に於て藤森 (1953) が血中 Progesterone 値を測定し、その低下を報告している。

即ち以上の如く、諸家報告は大体に於て、マストパチー、乳癌共にその尿中 Pg 排泄量或は血中 Progesterone 値は低下していることを報告している。

しかるにわれわれの結果ではマストパチーに於ては、尿中 Pg 排泄量は殆んど健康人と変りなく、乳癌に於てはその殆んどが低値を示したのであるが、此の事実はマストパチーと乳癌の關係に興味ある示唆を与えるものであると考えられるのである。即ちマストパチーの際には黄体機能は低下しておらず、正常である場合が多いと考えられるのである。それではマストパチーの際には Progesterone は乳腺に対してどの様に作用するのであるのか、と云うことが問題となつて来るのであるが、この場合、恐らく Progesterone は Estrogen に対しての拮抗作用である抗腫瘍性として作用するのではなくて、Estrogen との共同作用として、乳腺の発育に対し Estrogen の作用を助長する様に、増殖性に作用するものと思考されるのである。

教室の宅間 (1955~56) は乳癌或いはマストパチー様変化を呈したマウスについて、その卵巣機能の組織学的検索を行つたが、その結果はマストパチー様変化を来したマウスの黄体は、形成良好なものが多く 83% であり、黄体を欠如したものは 17% であつたと述べ、更に乳癌マウスでは逆に、黄体を欠くものが多く 67% であつたと報告している。そして乳癌マウスとマストパチー様変化を来したマウスの卵巣に於ける変化を比較すると、乳癌の場合にははるかに器質的变化が高度であり、マストパチーの場合は軽度であることを示した、と結論している。

われわれの成績は、此の組織学的検索を化学的に裏付けたものと思われる。

次に乳腺腫瘍患者に於けるホルモンのバランスにつ

いて、他の共同研究者の成績を参考に2, 3考察を加えてみたい。

従来乳腺腫瘍の発生とホルモンに関しては、Schinzinger (1889) が乳癌に対し、卵巣切除が有効であろうと示唆して以来多数の報告があり、乳腺腫瘍とホルモン、とくに性ホルモンとの関係が浅くないことは疑問の余地がないところであるが、それではたしてどのような関係にあるか、と云う点になると未だ定説をみない現状である。しかしながら最近では、Estrogen或いは Androgen 等特定のホルモンの増加または減少、即ち脳下垂体、副腎、性腺系ホルモンの Hyperfunction 或は Hypofunction と云う事ではなくて、Dysfunction と云う様な状態にあるのではないかと云う様な考え方に傾きつゝある様である。

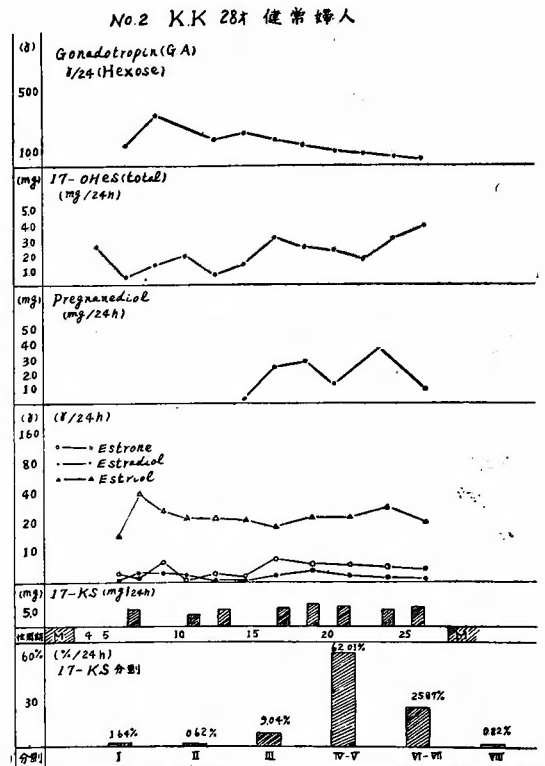
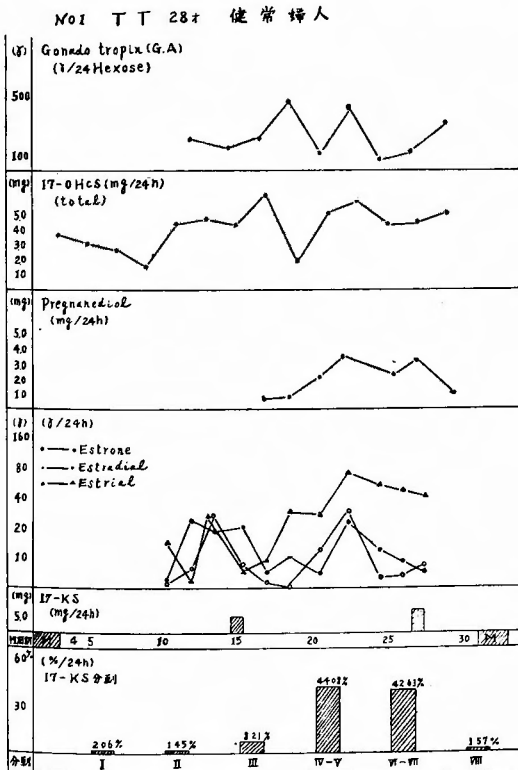
それではその様なホルモンアンバランスがどの様なものであるかを知る為には、同一人に於てその全月経周期にわたつて、脳下垂体ホルモン、副腎皮質ホルモン、男性ホルモン、卵胞ホルモン、黄体ホルモン等の排泄状態を追求する必要があるが、この様な数多くのホルモンの排泄状態を同一尿について、同時に観察し

た報告は、われわれの結果を増田 (1958) が報告したものが唯一のものである。

共同研究者 辻、松井、栗田、黒田、副島の成績を示せば、第10図 No.1~No.7 のようであつてその各々について、各ホルモンの排泄状態を検討するにあつて、先ず各ホルモンの乳腺に対する作用を簡単に述べると、Estrogen は乳腺に対し増殖性に作用することは明かであるが、従来は乳管とその周囲の間質の発育を促進するものと考えられていたが、近來動物の種類によつては、Estrogen単独でも腺葉の発育を促進することがわかつた (MacBryde (1939))。

また Progesterone は Estrogen の腺葉発育促進作用に対し、その共同作用によつて、より効果的とする作用をもつものである。しかしこの様な乳腺の発育促進作用も、その作用量が適量の場合で、適量を越えて大量に作用した場合には、乳管の発育はかえつて抑制される場合もあり、また乳管を囊胞性に拡張するのみならず、良性または悪性の腫瘍を発生せしむることがあると云われる。このEstrogenについては共同研究者松井、栗田が Brown の方法により、各分割を測定

第 10 図 (1)



したが、その健常婦人に於けるピーク時の値はEstro-ne 15~30gamma/24h, Estradiol 10~20 gamma/24h, Estriol 60~100gamma/24hと云われる。

Androgen (testosterone) の乳腺に対する作用は Estrogen 程明らかではなく、その発育を促進する場合も、抑制する場合もあり一定しない様である。しかし一般に少量では発育を促進し、大量では抑制する様である。また Progesterone 程ではないが、抗腫瘍性があると云われている。要するに動物の種類、投与量、作用時間等によつて作用が異ると云えよう。

Androgen についてはその尿中指標たる17KSについて教室伊勢田 (1956) が三宅法により測定した結果、健常婦人では $7.97 \pm 2.50 \text{ mg/24h}$ であつた。更に17-KSの分割については共同研究者黒田が大野氏法を用い測定した結果、健常婦人のⅢ、Ⅳ・Ⅴ、Ⅵ・Ⅶ分割の平均はⅢ分割11.23%、Ⅳ・Ⅴ分割47.71%、Ⅵ・Ⅶ分割30.49%であつた。

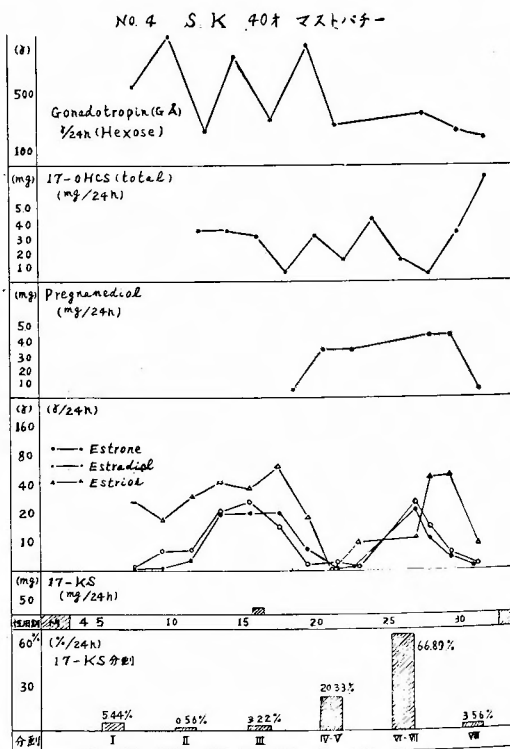
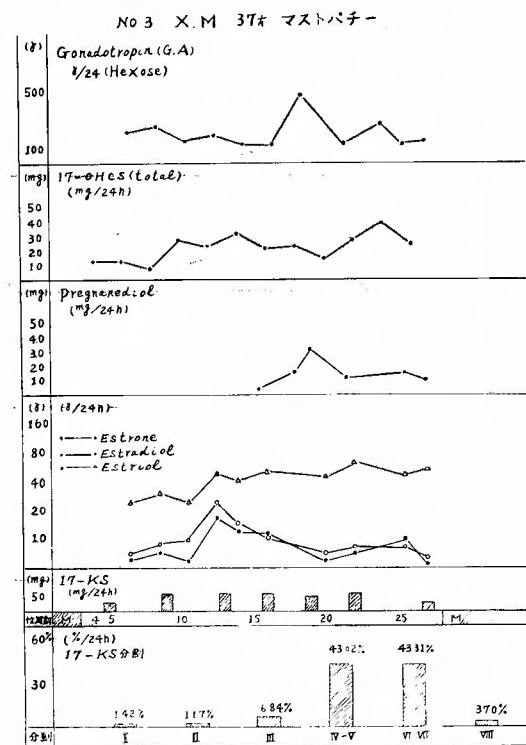
副腎皮質ホルモンの乳腺に対する作用は、その中のDesoxycorticosterone が乳腺の発育を促進すると云

うが、反対に影響がないと云うものもあり一定しない。しかし Desoxycorticosterone や Dehydrocorticosterone が Estrogen の腫瘍発生作用に対し拮抗性があり、Estrogen の黄体化作用にも拮抗性があると云われる。此の他卵巣別出動物に於て、卵巣細胞を思わせる様な細胞の変化が見られることから、副腎皮質は卵巣機能を代行するものではないかとさえ考えられる。

此の副腎皮質ホルモンについては、共同研究者副島が、その尿中指標たる 17-OHCS について測定を試みたが、健常婦人に於ける卵胞期及び黄体期のピーク時の値の平均は 3.12 mg/24h であつた。

脳下垂体前葉ホルモン：脳下垂体前葉から分泌される Gonadotrophin の乳腺に対する作用は間接的である。即ち卵胞刺激ホルモン (FSH) と黄体刺激ホルモン (LH) の両者は卵巣を介して、各々 Estrogen 及び Progesterone の機能を刺激するわけであるが、此の際の作用を次の如く考えるものもある。即ち Riddle, Turner 等は脳下垂体からは2種類の乳腺機能を刺激

第 10 図 (2)



するホルモン (mammogenic Hormone) が分泌され、その1つ (mammogenic I) は乳管の發育を促進し、他の1つ (mammogenic II) は腺葉の發育に関係があるとしている。

此の他黄体維持及び乳汁分泌促進作用をもつホルモン (prolactin) があり、此れには乳腺の發育を促進する作用もあると云う。

またGonadotrophinは卵巣機能を支配すると云われるが、卵巣機能もまたGonadotrophinの作用を支配すると云われる。此の他脳下垂体からはACTHも分泌され、成長ホルモン、甲状腺作用ホルモン等も明らかになつており、脳下垂体前葉の乳腺支配は二重三重になつているものと考えられる。

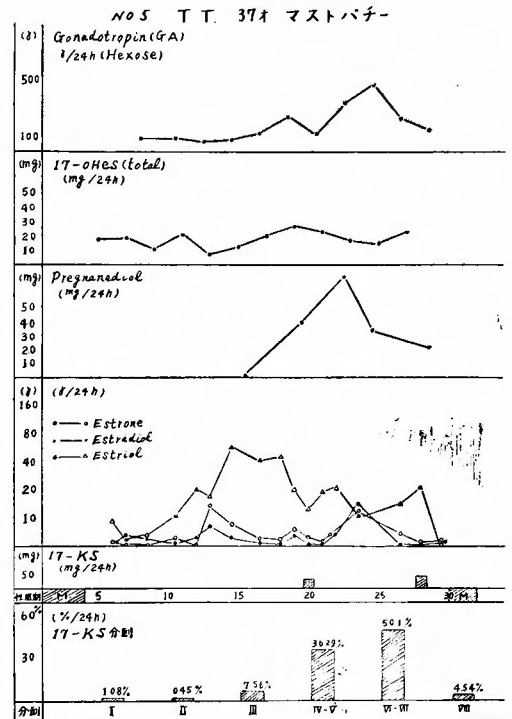
Gonadotrophinについては共同研究者辻が、化学的定量法と幼若マウスを用いて子宮重量を測定する方法を行つたが、Crooke and Butt の方法で分離し、オルシノール反応で測定したGAについては、健康婦人に於てピーク時の値は400~1200 γ /24hであり、ピーク時以外の値は100~500 γ /24hであり個人差による変動が激しいと云われる。

さて次に各ホルモンの乳腺腫瘍に於ける排泄量であるが、第10図No. 3~No. 5にも示す如くマストバチー患者に於ては、Gonadotrophinの尿中排泄量は健康婦人に比し有意の差なく、わずかにその排泄曲線に不規則なものを見た程度である。次に17-OHCSも同様排泄曲線に不規則なものがある他、健康人と特に差なく、Pg排泄量も健康人と変りがなかつた。またEstradiol, Estrone, Estriolも健康人と大差なく、Gonadotrophin, 17-OHCS 同様の排泄曲線の不規則なものが多かつた程度であつた。次に17-KSであるが、これは他のものと異り、もつとも特異な変化を示した。即ち中性17-KSのtotalに於て明らかな排泄量の低下を示し、しかもその分割に於て、IV・Vの性腺分割と云われる部分が健康人に比較し低下しているものが多かつたのである。

以上のことより、マストバチーに於ける、脳下垂体、副腎、性腺系のホルモンアンバランスの主役は増田 (1956) が推論した如く、Androgenであり、しかもその低下に意味があると考えられるもので、藤森の云う黄体機能の低下を条件とする卵巣機能の亢進と云う様な点は見当らなかつたのである。

即ちGonadotrophin, Estrone, Estradiol, Estriol, Pregnanediolの尿中排泄量からは、極端な排泄値の増加、あるいは低下等の傾向は認められずわずかに排

第 10 図 (3)



泄曲線の不規則な傾向があつたのみである。したがつて、脳下垂体、副腎、卵巣等の機能的な障害は軽度であると考えられる。

次に乳癌患者に於ては第10図No. 6, No. 7にも示すように、Gonadotrophin排泄量は、マストバチーの場合同様健康人と大差なかつたが、他の例に於て排泄量の増加を示したものが比較的多かつたと云つてゐる。

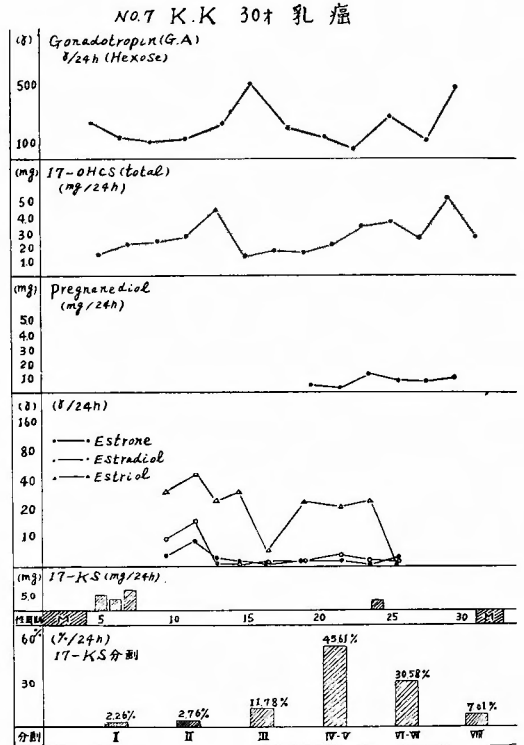
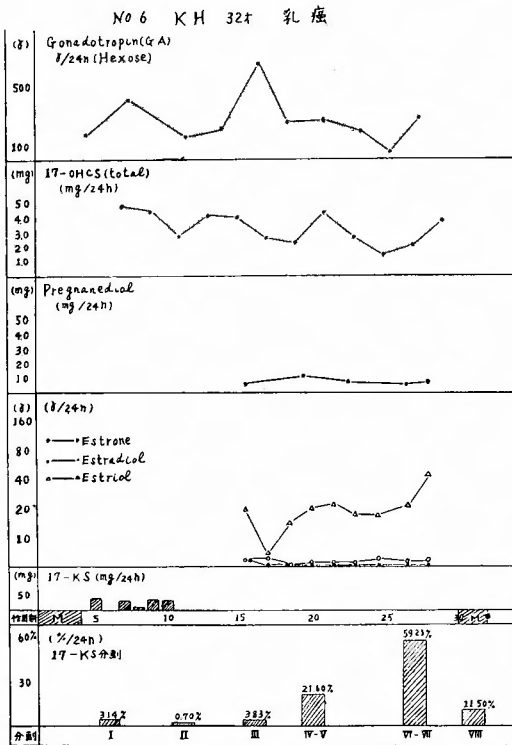
17-OHCS はマストバチー患者の場合と同様、不規則な排泄曲線を示すものが多かつたが、量的には健康人と大差なかつた。

Pg 排泄量はマストバチー患者の場合と異り明らかな低下を示し、中には黄体期のピークを欠くものさえあつて、黄体機能の低下を思はせた。

Estrone, Estradiolも低下が著明で、やはりピークを欠くものもみられ、EstriolもEstrone, Estradiol程ではないがやはり低値を示したものが多かつた。このことはPg排泄量の低下と共に卵巣機能の低下を思はせた。

次に17-KS排泄量はこの場合もマストバチー患者の場合と同様、他のホルモンに比較してや、特異な変化を示した。即ち中性17-KSのtotalに於てその値は健康人と大差がなかつたのである。しかしその分割に於

第 10 図 (4)



では、性腺分割と云われる IV・V 分割がマストパチーの場合よりも更に低値を示すものが多かつたのである。

以上の結果より、乳癌に於ては卵巣機能の低下が見られ、宅間 (1955) が述べた如く卵巣の器質的変化が高度なことを推測させた。

Gonadotrophin 排泄量の増加も、卵巣機能の低下によるものと思われる。そして此の場合もホルモアンバランスの主役はやはり Androgen であるようである。しかも性腺分割が低下しているにもかゝらず、total に於て減少を見ないことは、副腎皮質に由来するものが増加しているためと考えられ、興味あることと思われる。

以上マストパチー及び乳癌の場合に於ける此の様な結果は、脳下垂体、副腎、性腺系に何らかの機能的或いは器質的変化を思わせるにたるものであるが、此の程度ホルモン異常は、乳腺に対して増殖性のみ作用するとは考えられず、時には増殖性、時には萎縮性に作用し、此の様な刺激が何度も繰返される様な時に、乳腺の中で性ホルモン感受性の高い部分が異常に反応し、そこに腫瘍性変化が起るのではないかと考え

られる。しかし此の様な変化から乳癌が発生するには、これらのホルモン以外の因子が相当大きな役割を演じていることは勿論である。

いずれにしろ、以上に示したわれわれの実験成績から、乳腺腫瘍なる変化を来すためには、脳下垂体、副腎、性腺、肝等の Steroidhormone の代謝異常が大いに関係していると云つてよいと思われる。

結 語

1. マストパチーに於ては、尿中 Pg 排泄量は正常範囲のものが多く、全例の 73.7% であり、低下例はわずかに 26.3% であつた。

2. 乳癌に於ては、尿中 Pg 排泄量は低下しているものが多く、全例の 80% に低下例を認めた。

3. 尿中 Gonadotrophin, 17-OHCS, Estrogen 分割, 17-KS 及びその分割, Pregnanediol 等の各種ホルモンの排泄状態から観察すると、マストパチーに於ては、17-KS の total に於ける明らかな低下とその IV・V 分割に於ける低下が特徴的であつた。

乳癌に於てはやはり 17-KS の total は正常範囲にか

ゝわらず、IV・V 分割の低下していることが特異的であつた。

4. 尿中に於ける脳下垂体、副腎皮質、性腺系の各種ホルモンの消長を観察することにより、マストパチーに於ては卵巣の器質的変化は少く、乳癌に於ては高度なことを推定した。

5. Androgen がその主役を演ずる尿中の脳下垂体、副腎、性腺系ホルモンのアンバランスは、その標的臓器たる乳腺に腫瘍性変化を惹起せしめうるものと考え。

稿を終るに臨み、終始御懇切な御教示を賜つた教室増田強三講師に謹んで深く感謝致します。

権威あるステロイドホルモン標準品並びに実験薬剤の御恵受を受けた帝国臓器株式会社へ厚く感謝致します。

参 考 文 献

- 天晶武雄：性ホルモン使用による乳腺症の臨床的、並びに病理組織学的研究。日外会誌，**56**，1034，1955
- 天晶武雄：乳腺症に対する Progesterone 及び Androgen 治療，ホと臨床，**4**，522，1952.
- 青柳安誠他：マストパチーの診断と治療，実験治療，**269**，1，1951.
- Astwood, F. B. and G. F. Sergar Jones : A simple method for the quantitative determination of pregnanediol in human urine; *J. Biol. Chem.*, **137**, 397, 1941.
- Beall, D.: A method for the isolation of pregnanediol from human pregnancy urine: *Bioch. J.* **31**, 35, 1937.
- Brown, J. S. L., J. S. Henry and E. H. Venning: The corpus luteum hormone in pregnancy; *J. Clin. Inv.*, **16**, 678, 1937.
- Brown, J. S. L., J. S. Henry and E. H. Venning: The corpus luteum hormone in pregnancy; *A. S. Physiology.*, **123**, 26, 1938.
- Brown, J. B. A. Kloppe and J. A. Loraine: The urinary excretion of oestrogens, pregnanediol and gonadotrophins during the menstrual cycle, *J. Endoc.* **17**, 401, 1958.
- Davis, M. E. and Nicholas, W. Fugo: A simplified method for the quantitative determination of free pregnanediol excretion in pregnancy. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **66**, 39, 1947.
- 藤森正雄：ステロイドホルモンと腫瘍，診療，**7**，306，1954.
- 藤森正雄：乳癌と性腺ホルモン，ホと臨床，**1**，142，1953.
- 藤森正雄：乳腺症と乳癌，診療，**8**，21，1955.
- 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**，618，1956.
- 藤森正雄：癌とホルモン座談会，癌の臨床，**2**，151，1956.
- 藤森正雄：ホルモンと乳癌，協同医書，東京，1953.
- Geschickter, C. F.: *Disease of the breast*, Lippincott 1945.
- Geschickter, C. F.: Estrogenic mammary cancer in the rat, *Radiology*, **23**, 439, 1939.
- Guterman, H. S. and Madeline, S. Schroeden, B. S.: A simplified technique for the quantitative colorimetric estimation of pregnanediol in urine, *J. Lab. and Clinical Med.*, **33**, 356, 1948.
- Hamblen, E. C., Ashley, C. and Baptist, M.: Sodium pregnanediol glucuronide. The significance of its excretion of pregnanediol in the urine, *Endocrinology*, **24**, 1, 1939.
- Huber, D.: Determination of pregnanediol in urine for diagnostic purpose, *Biochem. J.* **41**, 609, 1947.
- 細井稔：尿中 Pregnanediol 測定法の研究。ホと臨床，**6**，366，1958.
- 稲葉稔：Pregnane-3(α), 20 α -diol の硫酸による呈色反応に関する研究。日本内分泌誌，**34**，1179，1959.
- 石塚直隆：黄体ホルモン代謝に関する研究，日産婦誌，**9**，907，1957.
- Iseda, Y.: Endocrinological studies on neoplastic diseases of the breast in the light of the excretion of urinary 17-Ketosteroids, *Arch. Jap. Chir.* **25**, 443, 1956.
- Kier, L. C. et al.: Endocrine relationships in benign lesions of the breast. *Annals of Surg.*, **135**, 782, 1952.
- 小林隆：性機能の調節機序に関する基礎的研究，日産婦誌，**8**：475，1956.
- 越哲也他：テストステロンの乳腺に及ぼす影響，日内分泌誌，**32**，190，1956.
- Koshi, T.: Experimental studies on the histogenesis of mammary tumors and sexual hormones. *Arch. Jap. Chir.*, **27**, 323, 1956.
- 栗田昌治：(印刷中)
- 黒田大典：17-KS 分割成績からみた乳腺腫瘍の内分泌学的研究，(印刷中)
- Lipschutz, A.: Steroid hormones and tumors. 落合，藤森，英訳 1953.
- MacBryde, C. M.: The production of breast growth in the human female. *J. A. M. A.*, **112**, 1045, 1939.
- 増田強三：マストパチーと性ホルモン，診療，**6**，

- 891, 1953.
- 34) 増田強三：乳腺腫瘍と副腎皮質，日本臨床，24
3, 1956.
- 35) 増田強三：乳腺腫瘍と卵巣，副腎皮質の関係，
癌の臨床，2, 459, 1956.
- 36) 増田強三：Mastopathie, 内分泌のつどい，8
集：346, 1956.
- 37) 増田強三：乳腺腫瘍と性ホルモン，日本臨床，
14, 1522, 1956.
- 38) 増田強三：乳癌と乳腺症マストパチー診療，10，
972, 1957.
- 39) 増田強三：乳腺腫瘍の成立と性腺，日内分泌誌，
34, 847, 1958.
- 40) 増田強三：乳腺腫瘍の形態発生と内分泌，臨床
外科，12, 885, 1957.
- 41) 増田強三：乳癌，マストパチー乳腺症の形態発
生，外科研究の進歩，7集，31, 1958.
- 42) 森茂樹：ステロイドホルモンと腫瘍，ホと臨床，
4, 303, 1956.
- 43) 前山昌男：産婦人科領域に於ける尿中 Preg-
nanediol の態度，日本産婦誌，5, 1243, 1953.
- 44) 前山昌男：Pregnanediol 定量法に関する知
見補遺，ホと臨床，6, 1015, 1958.
- 45) 松田正二：容量法による Pregnanediol の微量
定量法について，日産婦誌，5, 31, 1953.
- 46) Marrian, G. F. and Gough, N.: The isola-
tion of pregnane-3(α), - α 1-20 one from the
hydrolysis products of "Sodium pregnane-
diol glucuronide". Bioch. J., 40, 376, 1946.
- 47) Morrow, A. G., and Benua, R. S., An eva-
luation of the Guterman pregnancy test
Am. J. Obst. & Gynec., 51, 685, 1946.
- 48) 松井章：(印刷中)
- 49) Nathanson, I. R.: The relationship of
hormones to diseases of the breast; Endo-
crinology of Neoplastic Diseases; 138, 1947.
Oxford University Press, New York.
- 50) Nishiya, K.: Endocrinological studies on
neoplastic diseases of the breast in the
light of the excretion of the urinary
estrogens. Arch. Jap. Chir. 26, 249, 1957.
- 51) 中田善之：産婦人科領域に於ける尿中 Preg-
nanediol の排泄量とその意義，日本内分泌誌，
32, 1068, 1957.
- 52) 磯寝重隆：尿中と Pregnanediol とその臨床意
義，日産婦誌，9, 245, 1957.
- 53) Riddle, O.: The preparation, identification
and assay of prolactin, A hormone of the
anterior pituitary, Amer. J. Physiol., 105,
191, 1933. Taylor, H. C.: Endocrine
aspects of chronic cystic mastitis, Surg,
Gyn. & Obst., 74, 326, 1942.
- 54) 斎藤泰一他：Pregnane 3 α , 20 α -diol の螢光定
量法に関する基礎的研究，日本内分泌 34, 1193,
1959.
- 55) 副島均：(印刷中)
- 56) Stimmel, B. F. J. D. Randolph and W. D.
Conn: Procedure for concomitant photo-
metric estimation of pregnanediol and es-
trogens in human urine: J. Clin. Endo,
and metabolism., 12, 371, 1952.
- 57) Taylor, H. C.: Endocrine aspects of chro-
nic cystic mastitis. Surg. Gyn. & Obst.,
74, 326, 1942.
- 58) 辻秀哉：尿中ゴナドトロピン測定法について，
日外宝，27, 1373, 1958.
- 59) 宅間皓他：副腎皮質及び卵巣の組織的変化と乳
腺腫瘍について，日内分泌誌，32, 154, 1956.
- 60) 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.
- 61) Venning, E. H. and Brown, J. S. L.: Stud-
ies on corpus luteum function I. The
urinary excretion of sodium pregnanediol
glucuronide in the humans menstrual
cycle, Endocrinology, 21, 711, 1937.
- 62) Venning, E. H. and J. S. L. Brown.: The
effect of intramuscular injection of gona-
dotrophic substance on the corpus luteum
phase of human menstrual cycle. Am. J.
Physiol., 123, 6, 1938.
- 63) Wanke, R.: Die Mastopathia chronica in
Neuerst Betrachtung. Deutsch. Zeitsch.
Chir., 250, 234, 1938.
- 64) Weil, P. G.: A method for the isolation of
pregnanediol from the urine of pregnant
mares, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 38,
503, 1938.
- 65) Whitehouse, B.: Mastopathia and chroni-
c mastitis, Surg. Gynec. and Obst., 58, 278,
1934.