

蛋白結合型エストロゲンと肝臓機能とに関する研究

Studies on Protein-bound Estrogen and Liver Functions

東京大學醫學部産科婦人科學教室（主任 長谷川教授）

津 野 正 夫 Masao TSUNO

内 容 目 次

緒 言

第1章 肝臓と蛋白結合型エストロゲン

第1節 序 言

第2節 血液の有形、無形兩成分とエストロゲンとの関係

第1項 實驗方法

第2項 實驗成績

第3項 考 按

第4項 小 括

第3節 血清蛋白分割とエストロゲンとの関係

第1項 實驗方法

第2項 實驗成績

第3項 考 按

第4項 小 括

第4節 エストロゲンと肝臓との組織培養試験

第1項 實驗方法

第2項 實驗成績

第3項 考 按

第4項 小 括

第5節 血中エストロゲンと肝組織との培養

第1項 實驗方法

第2項 實驗成績

第3項 考 按

第4項 小 括

第6節 本章の總括並びに考按

第2章 肝臓によるエストロゲンクリアランス

第1節 序 言

第2節 機能性子宮出血患者の血中エストロゲン

第3節 機能性子宮出血患者のエストロゲンクリアランス

第1項 實驗方法

第2項 實驗成績

第3項 考 按

第4項 小 括

第3章 全編の總括並びに結語

主要文献

緒 言

肝臓が Estrogen（以下Eと略）の代謝に重要な役割を演じている事は、種々な実験によつて明らかにされて来た。即ちEを不活化する作用があることは、in vitro では Silberstein¹⁾, Zondek²⁾に始まるEと肝片との組織培養試験で、又in vivo ではEと肝臓を通過してから全身に循環する様に脾内に注射又は Pellet 移植を行うと、皮下に投与した場合に比して著しく効力を減ずる事^{3)~5)}から証明されて居り、その他に特殊な処理能力としてEが胆汁中に排泄され、腸管から再吸収されて門脈を経て再び肝臓に運ばれ、次で胆汁中に排泄される所謂腸肝循環を行う事が Cantarow等⁶⁾⁷⁾によつて唱えられ、その後の追試によつて実証された^{8)~11)}。

この様に肝臓は体内のEの代謝、調節に重要な地位を占めると考えられ、その機能の低下によつて臨床的にE過剰状態を来すであろう事は、肝障害に際して尿中Eが増量する事から推定される¹²⁾¹³⁾。

一方体内を循環する血液中のEについては、その一部が蛋白と結合しているといわれ¹⁴⁾、特にβ-Globulin と密接な関係にあるとされている¹⁵⁾。余はこの蛋白結合型E（Protein-bound E 以下PbE と略）と肝臓との関係について実験を試み、興味ある結果を得たので報告する。

第1章 肝臓と蛋白結合型E (PbE)

第1節 序 言

1937年 Mühlbock は妊馬血¹⁶⁾，次いで妊婦血¹⁷⁾について，アルコール及びベンゼンを用いてその中に含まれるEを抽出除去した後塩酸で加水分解すると，生物学的に活性化したEを検出し得る事を認め，尿中Eに結合型があるのと同じ様に，血中では蛋白と結合したEがあるものと考えた。その量は総E量の30~50%に達するという。Goldberger, Frank¹⁸⁾はこの問題を検討したが，加水分解法の不備のためか満足すべき結果が得られなかつた。Albrieux¹⁹⁾は血中Eは血清，血球に等量に配分されていると唱えたが，Rakoff 等¹⁴⁾は全血中のEと血清中のそれとの間に著差がない点から之に反対し，更に妊婦血清について実験の結果，そのエーテルアルコールによる抽出物のE量と，血清自体についての定量値とが一致するに反し，血清を塩酸によつて強力に加水分解するとE量が35~60%増加するのを認め，エーテルアルコールに依る抽出物を遊離型(Free E以下FE と略)，加水分解で得られるものをPbEと称し，後者がコロチオン膜を通らないこと，蛋白を沈澱させた後の上清にはもはや存在しない事，その解離には強力な加水分解が必要であること等の点から，Eと蛋白との密接な結合を推論した。次いでSzego, Roberts²⁰⁾は血中Eの60%前後は蛋白と結合し，他は水溶性の遊離型で存在すると報じ，更にPbEは血漿蛋白の内でも特にCohnのFraction III-0に含まれる事を見出し，併せて0.3 M炭酸ソーダで抽出される点から，Eの種類はEstriolであろうとし，之をEstroproteinと呼称すべきことを提唱した¹⁵⁾。

斯の如く血中Eと蛋白との関係は漸次明らかにされて来たが，肝臓との関係については尙不明の点が多いので，余は之を明らかにすべく以下のよう一連の実験を試みた。

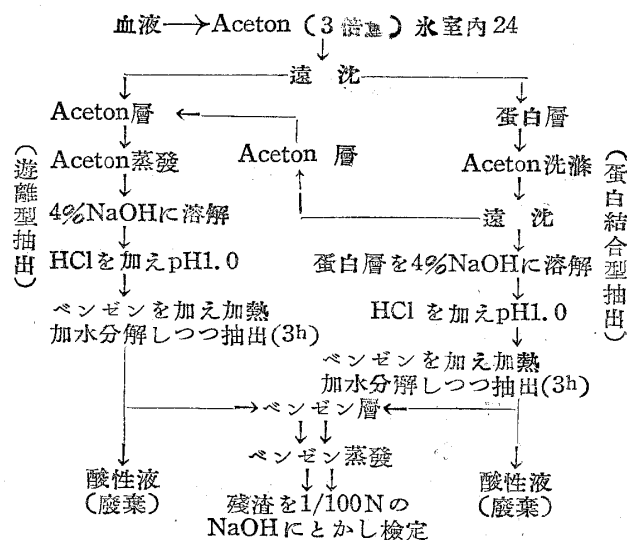
第2節 血液の有形，無形両成分とEとの関係

第1項 実験方法

比較的多量にEを含む妊娠末期の妊婦血を用い，まずその全血液についてFE及びPbEの値を，次いでこの

血液を血漿と血球との两部分に分ち，各々についてFE及びPbEを測定した。血液は碳酸塩により凝固を防止し，遠心によつて血球を分離した後生理食塩水で反復洗滌した。FE及びPbEの抽出は，Roberts, Szego²¹⁾法を第1表の如く一部変更した方法により行い，その力価の測定には生物学的微量定量法(小林, 中山法²²⁾¹⁵⁾を用いた。

第1表 血中E抽出法



第2項 実験成績

第2表に示す如くで，第1例について見れば，全血の直接試験では10陰単位(以下V. U. と略)，アセトン抽出物(FE)も同じく10V. U.を示し，沈澱した蛋白層は直接試験ではE作用を認めなかつたが，加水分解によつて5 V. U. が得られた。以上は何れも陰内注入量0.1cc当りの値なので，之を採血総量10ccに換算するとFEは1000V. U.，PbEは500V. U.を含むこととなる。

血漿について行つた実験では，直接試験及びアセトン抽出物(FE)は何れも15V. U.を示し，蛋白層の直接試験はやはりE反応を示さなかつたが，加水分解により5 V. U. が得られた。ヘマトクリットにより，全血10ccの内血漿が6 ccを占めていたので，この6 ccの中に含まれる量はFEが900V. U.，PbEは300V. U.となる。

血球部分は直接試験によつてはE反応を示さず，抽出物を1/10量に濃縮して検査したが，やはり陰性であつた。加水分解物も1/10量に濃縮したがE反応を認めなかつた。従つて血球部分4 ccに含まれる量はFE，PbE共4 V. U. 以下となる。他の例でも第1例と同様の成績が得られた。

第3項 考 按

昭和31年12月1日

津 野

1439—17

第 2 表

被 験 材 料		直接試験	アセトン抽出物 (FE)	残渣直接 試験	残渣加水分解後(PbE)	被験物總量	被 験 物 總 量 内 の E 全 量
井 上 氏 (妊10ヵ月)	全 血	10V. U.	10V. U.	(-)	5V. U.	10cc	FE1000V. U. PbE 500V. U.
	血 漿	15	15	(-)	5	6cc	FE 900V. U. PbE 300V. U.
	血 球	(-)	1/10以下	(-)	1/10以下	4cc	FE 4V. U. 以下 PbE 4V. U. 以下
佐 藤 氏 (妊10ヵ月)	全 血	10	10	(-)	3	10cc	FE1000V. U. PbE 300V. U.
	血 漿	15	15	(-)	5	6cc	FE 900V. U. PbE 30 V. U.
	血 球	(-)	1/10以下	(-)	1/10以下	4cc	FE 4V. U. 以下 PbE 4V. U. 以下
柏 木 氏 (妊10ヵ月)	全 血	15	15	(-)	2	10cc	FE1500V. U. PbE 200V. U.
	血 漿	20	20	(-)	3	6.5cc	FE1300V. U. PbE 195V. U.
	血 球	(-)	1/10以下	(-)	1/10以下	3.5cc	FE3.5V. U. 以下 PbE3.5V. U. 以下

全血又は血漿の直接試験によるE値と、そのアセトン抽出物即ちFEの値とがよく一致することは、GoldbergerやRakoffの成績と一致し、血液中のEの生物学的活性はFEによつて示されるものと考えられる。之に反しPbEは直接試験ではE反応を示さず、加水分解によつて活性を示す事から、一応生物学的に不活性の状態にあるのではないかと推定される。又之等Eの殆ど総ては血漿中に含まれ、血球部分に含まれる量はFE総量1000V. U.、PbE総量500V. U. に対してFE、PbE共4V. U. 以下で、實際上0と見なし得る。Albrieux 説即ち血中Eが血清、血球に等しく配分されるということに対してRakoff等は反対しているが、余も以上の成績から後者の見解を支持したい。

以上の如く血中Eは血球等の有形成分には含まれないことから、血中Eの定量には血清を用いても差支えないであろう。

第4項 小 括

1) 血中Eは血球等の有形成分には含まれず、血漿又は血清中に存在する。

2) 血中EにはFEとPbEとがあり、後者は加水分解によつて生物学的活性を得る。

第3節 血清蛋白分劃とEとの関係

第1項 実験方法

妊娠10ヵ月の妊婦血清につき、まずFEとPbEとの総量を前述の方法で抽出、定量し、次にエーテル抽出によつてFEを除去した血清及び無処置のものについて、夫々を濾紙電気泳動によりAlbumin、 β -Globulin及びその他の分劃に分ち、各分劃についてEを抽出定量した。

又去勢婦人に Estradiol 10mg, Estron 10mg (何れも油溶液)を筋注し同じく濾紙電気泳動にかけ、各分劃についてFE及びPbEを測定した。

第2項 実験成績

その成績は第3表の如くで、妊婦血清ではFEは β -Globulin分劃及びAlbumin分劃に、PbEは β -Glo-

第 3 表

1) 妊婦血清 (10ヵ月)

	Total	無 處 置			エーテル後		
		アル ブ ミ ン	β -グ ロ ブ リ ン	他の 分劃	アル ブ ミ ン	β -グ ロ ブ リ ン	他の 分劃
1 Free	V. U. 15	V. U. 5	V. U. 10	V. U. (-)	V. U. (-)	V. U. (-)	V. U. (-)
Protein bound	3	(-)	3	(-)	(-)	3	(-)
2 Free	20	3	15	(-)	(-)	(-)	(-)
Protein bound	3	(-)	3	(-)	(-)	3	(-)
3 Free	10	5	5	(-)	(-)	(-)	(-)
Protein bound	2	(-)	1	(-)	(-)	1	(-)

2) 去勢婦人に負荷

負 荷 量		Total	アル ブ ミ ン	β -グ ロ ブ リ ン	他の 分劃
エストラザ オール 10mg	Free	V. U. 20	V. U. 10	V. U. 10	V. U. (-)
	Protein bound	1	(-)	1	(-)
エストロン 10mg	Free	5	4	2	(-)
	Protein bound	0.2	(-)	0.2	(-)

buln 分劃のみに認められた。予めエーテルで FE を除去した血清では、FE は何れの分劃にも認められず、PbE のみが β -Globulin 分劃に見られた。

E を負荷した場合も同様で、FE は Albumin 及び β -Globulin 分劃に、PbE は β -Globulin 分劃に存在するのを認めた。

第3項 考 按

Szego, Roberts は PbE は特に Cohn III-0, 即ち β -Globulin 及び Lipid の分劃に存する事を報じたが、余が濾紙電気泳動法によつて行つた実験でも、 β -Globulin 分劃に PbE が存在するのを認めた。このことから PbE の生成には、 β -Globulin が重要な役割をなしているものと考えられる。

FE が濾紙電気泳動の際に Albumin 及び β -Globulin と共に移動する事は、之等蛋白分劃と何等かの関係を有するものと思われ、特に最近 K. Eikness 等²⁹⁾によつて種々な Steroid と蛋白との結合について実験が行われて居り、E と Albumin との結合が証明されているので、今後の興味ある問題となろう。

第4項 小 括

PbE は β -Globulin と密接な関係を有する。

第4節 E と肝臓との組織培養試験

第1項 実験方法

ラットの肝臓を剔除し、細挫又は細切して pH 6.4 磷酸ソーダ緩衝液加リンゲル氏液 5 cc に混じ、之にプロピレングリコールに溶解した Estron 又は Estradiol 500 γ を加え、37°C の恒温槽中で 1～4 時間振盪した後、この液から前記の如くアセトンにより FE 及び PbE を分離抽出し、この抽出物を更に教室小林（賀）の Chromatography 法²⁴⁾により E 分劃に分ち、Kober の比色法を用いて定量した。

第2項 実験成績

第4表に示す様に、Estradiol 500 と肝3gとを培養した結果では、総量20 γ 程度が PbE として回収される。FE の回収は50 γ 程度である。更に E 分劃に分つて観察すると、No. 3～No. 7 の如くなり、Estron (EO), Estradiol (ED), Estriol (ET) の何れの分劃をも証明した。Estron 500 γ を培養した場合も略々同様な成績が得られた (No. 8～No. 12)。

第3項 考 按

培養後 FE として回収される量が甚だ少いのは、恐らくその大部分が従来明らかにされている様に肝組織によつて破壊されたものと思われる^{1)25)～31)}。PbE として一

第 4 表

エストロゲンと肝との組織培養
(37°C, pH 6.4, Buffer Ringer 液加)

	培 養 條 件			遊 離 型			蛋白結合型		
	ラッテ肝	時間	E	EO	ED	ET	EO	ED	ET
1	3 g 細切	2 h	ED 500 _r	44 [*]			19 _r [*]		
2	3 g 細挫	4	"	48 [*]			18 [*]		
3	3 g 細切	1	"	48	9	9	21	3	6
4	3 g 細挫	4	"	57	33	64	9	1.5	3
5	4 g "	1	"	21	16	6	22	8	12
6	4 g "	2	"	17	12	13	15	8	6
7	3 g "	2	"	48	32	29	6	1	6
8	4 g "	1	EO 500 _r	39	32	34	10	3	6
9	4 g "	4	"	35	26	31	7	4	9
10	4 g "	4	"	47	23	33	16	2	10
11	4 g "	4	"	41	5	32	32	3	14
12	3 g "	2	"	50	5	20	5	1	6

註 1) * は Total として測定 (Estron に換算)

2) Chromatography により分劃, Kober 法で比色定量

3) EO: Estron, ED: Estradiol, ET: Estriol を示す

部が回収される事は、Cantarow 等⁹⁾もラッテ及び犬の肝片による Estradiol の in vitro に於ける不活化実験で認めている。この点は従来あまり顧みられなかつたことであるが、PbE が in vitro で肝組織によつて生成されることは、肝臓の E に対する代謝作用の一つとして注目する必要がある。

次に Estron, Estradiol のいずれを用いた場合も培養液からは Estron, Estradiol, Estriol の 3 分劃が回収されることは興味がある。之は恐らく肝酵素によつて他の型に転換 (degradation) されるためと考えられる。Estron から Estradiol への転換は、Heller²⁵⁾によれば肝酵素の還元作用に基づくという。M. Rossi³⁰⁾, Roberts, Szego³²⁾等も肝に於ける Estron の活性化を報告した。即ち肝の E に対する作用は単に不活化のみならず、活化作用もあることは注目に値する。

又 PbE に関しては、Szego 等は専ら Estriol が結合すると推定したが、余の実験ではその他に Estron, Estradiol も亦結合しているのを認めた。

第4項 小 括

(1) Estron, Estradiol とラッテ肝とを培養すると、PbE が生成するのを認めた。

(2) Estradiol から力価の低い Estron, Estriol への

転換、並に逆に Estron から Estradiol への活化が認められた。

(3) PbE は単に Estriol のみならず, Estron, Estradiol によつても形成される。

第5節 血中Eと肝組織との培養

第1項 実験方法

4) の実験と同様に緩衝液加リンゲル氏液に細挫ラッテ肝及び FE, PbE 各値の既知な妊婦血清を混じ, 37°C 2時間振盪を行つたもの, 又同じ血清から予めエーテル抽出により FE を除去し PbE のみとしたものを加え, 同様の実験を試みた。又一部対照のため腎組織との培養をも試みた。定量は生物学的方法(小林, 中山)によつた。

第2項 実験成績

培養前 FE 15 V.U., PbE 5 V.U. の血清は肝 5g との培養によつて FE 5 V.U., PbE 5 V.U. の値を示した。

又この血清からエーテル抽出によつて FE を除去したものは, 培養により PbE 5 V.U. から FE 2 V.U. と PbE 2 V.U. とを生じた。他の例でも同様の傾向が見られた(第5表)。

第5表 血中Eと肝又は腎組織との培養
(37°C, 2h)

	處置	← 前		培 養		→ 後	
		F	Pb	血清	組織	F	Pb
1	(-)	V. U. 15	V. U. 5	cc 5	g 肝 5	V. U. 5	V. U. 4
	エーテル抽出	0	5	5	肝 5	2	2
2	(-)	15	4	5	肝 4	5	5
	エーテル抽出	0	4	5	肝 4	2<	1
3	(-)	15	4	6	肝 4	5	4
	エーテル抽出	0	4	6	肝 4	2	2
4	(-)	20	4	6	肝 5	5	5
	エーテル抽出	0	4	6	肝 5	2	2
5	(-)	15	5	5	肝 5	5	5
	エーテル抽出	0	5	5	肝 5	2	2
	エーテル抽出	0	5	5	腎 1.5	1>	1

腎組織との培養では, 1例は FE 4 V.U. を生じたが, 他の2例では FE, PbE 共に 1 V.U. 陰性であつた。

第3項 考 按

血清そのままを培養に加えた結果では, 従来の実験の様に FE の力価は 1/3 程度に減じたが, PbE には増減はみられない。然るに予めエーテルで FE を除去した血清の場合には, PbE の一部は活化されて FE として検出される。上述の如く FE の大部分は肝組織によつて不活化されるが, 4) の実験に見られたように一部は PbE に変ずるものと考えられる。その FE は本実験のように肝によつて再活化されて FE に変ずるので, 之等が差引されて見かけの上では増減がない様な結果となるのであろう。この様に PbE は化学的な加水分解と同等な作用を肝からも受けるので, この意味では PbE は一種の Estrogen 予備 reserve とも見なすことが出来るであろう。対照として腎組織との培養も行つたが, 肝の場合のように, PbE から FE を生ずるものと, 然らざるものとの両者がある様で, 堀口³¹⁾が腎の Estron に対する作用として, 増強作用を有するものと, 不活化を示すものとの2種を認めているのと, 関連があるのではないかと思われる。

第4項 小 括

肝には PbE に対し化学的加水分解と同等の作用, 即ち FE を生ずる作用がある。

第6節 本章の総括並びに考按

血中には Mühlbock, Rakoff 等の説のように, FE と PbE とが存在するのが認められた。生物学的に E 作用を発現する主体は FE であると考えられるが, PbE も加水分解することによつて FE と同様に活性を示した。之等血中 E は血球等の有形成分には殆ど無関係で, 血漿乃至血清に含まれる。PbE は Roberts 等の言うように β -Globulin と密接な関係を有することが明らかとなつた。然し氏等の説くように Estradiol のみが結合するのではなく, Estron, Estriol も蛋白と結合すると考えられる。この結合は肝臓で行われ, 又逆に PbE から FE に変化せしめられる。この様に PbE から FE を生ずるのは, 肝の一種の活化作用と見られ, PbE は Estrogen reserve であるとも言えよう。又 Heller 等は肝の活化作用として Estron から Estradiol を生ずる事を推定しているが, 余も Estron と肝との培養物に就き, Chromatography に依て之を実証し得た。

之等の作用の他に肝臓には従来明らかにされた

様に、酵素的な分解に基く E の不活化作用、胆汁内への排泄作用、Estradiol より Estron, Estriol への転換作用がある。この中最も重要なものは Heller, Lieberman 等の言うように不活化作用であり、他の諸作用は之を助ける安全弁の機能と考へべきであろう。孰れにしても之等諸機能の総和が E の血中濃度として現われるわけであるから、性器外調節因子としての肝臓の重要性が改めて認識される。従つて一定量の E を負荷した後、血中 E の消長を見れば、肝臓の E 処理機能の良否を判定することも出来るわけで、次に述べるような肝臓による E-クリアランスの根拠が見出される。

第 2 章 肝臓による E クリアランス

第 1 節 序 言

前章に述べたように、E を負荷してその消長を見れば、肝機能の一面を窺い得るわけで、この試みは Zondek 等³³⁾によつて始められた。即ち氏等は Estron 25mg を臀筋内に注射し、血清及び尿中 E 量を Allen-Doisy 法で測定した結果、正常では血中 E は 4 時間で注射前の値に復し、尿中には 24 時間以内に投与量の大部分が排泄されるが、肝硬変例では E の排泄が遅延し、その程度の甚しい程臨床状態も重篤であり、急性肝炎では正常と大差がなく、E 不活化の能力は尿素合成能力よりも更に永く保有される性質があること等を確めた。次いで Rakoff 等³⁴⁾³⁵⁾は Estron sulfate の静注によつて E クリアランスを検討した。即ち注射後 5', 1 h, 5 h, 24 h 目に採血し、血清中の E を Fluhmann 法で定量したところ、正常者では 5 h 後に大部分が排泄されて男女間に差が無く、注射量を増すと 5' には極めて高くなるが、5 h 後には同様に大部分が排泄され、肝疾患では排泄が遅延があるが、無月経ではその型の如何にかかわらず正常者と差がなく、妊婦では総体的に高値を示すが、消長曲線そのものは正常の場合と平行すること等を明らかにした。Charbonnier 等³⁶⁾は Estradiol 20mg 筋注後の尿中 E を測定し、肝疾患では正常よりも排泄が遅延するのを認め、中山³⁷⁾は Estradiol 5mg 静注後の血中値が、正常で

は 1 h 後 8 V. U., 3 h 後 4 V. U. で、12 h 後は旧に復し、頸癌及び肝疾患では之より高い値を示すと報じた。

余は機能性出血患者について中山の方法に準じて E クリアランス値を求め、以下のような興味ある成績を得た。

第 2 節 機能性子宮出血患者の血中 E

当科外来に不正子宮出血を主訴として来院した患者の中、内膜組織所見から所謂機能性子宮出血と診断された 20 例につき血中 E を生物学的に定量した成績は第 1 図の如くである（本出血のうち特に腺嚢性増殖の見られたものをメトロパチーとした）。メトロパチーでは明らかに FE の増加があり、其他の機能性出血でも大部分は之が見られる。正常月経周期に於ける増殖期の FE は平均 0.2 V. U. 程度にすぎないから、本症に見られるような E の増量は当然内膜の増殖を来すであろう。こゝで興味があるのは、本症のこのような FE の増量にもかかわらず PbE が著しく少い事である。即ち本疾患では E の増加に対する上述のような肝の PbE 形成能力の低下が推定される。従つて E 負荷後、FE の消長のみならず PbE をも併せ追及すれば、尙一層確実に肝臓の E 処理能力を窺い得るのではないだろうか。

第 3 節 機能性子宮出血患者の E クリアランス

第 1 項 実験方法

当科外来の機能性子宮出血患者につき、Estradiol 5mg（プロピレングリコール溶液）を静注し、30' 及び 1 h 後

第 1 図

Estrogen 量		FE 0.2 V.U. 0.5	1.0	PbE 0.2 V.U. 0.4
正 常	増殖期	0.2	0.5	0.2
	排卵期	0.2	0.5	0.2
	黄体期	0.2	0.5	0.2
機 能 性 出 血	腺嚢性増殖	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
	〃 (軽度)	0.5	1.0	0.2
機 能 性 出 血	増殖像	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2
	〃	0.2	0.5	0.2

に肘静脈より5cc採血し、第1表の抽出法によつてFE及びPbEを分離して、小林、中山法で定量した。対照として正常婦人及び肝疾患婦人患者について同様の実験を試みた。

第2項 実験成績

第6表に示すように、正常婦人では30'後に平均FE10 V.U., PbE 5, 1h後FE5, PbE 2であつたに対し、肝疾患では30'後FE15, Pb2, 1h後FE15, Pb1となり、FEは高値で低下せず、一方PbEの生成が極めて少いのは注目に値する。機能性子宮出血でも30'後FE15, Pb2, 1h後FE10, PbE1となり、概ね肝疾患に近い値を示した。之等を模型的に示せば第2図の如くである。

第 6 表 (1)

ED 5mg 静注後の血中E
(肝のEクリアランス)

			遊 離 型		蛋白結合型	
			30'	60'	30'	60'
正 常	S		10V.U.	5	5	2
	T		10	5	5	2
	K		10	5	4	5
	Y		10	5	5	5
肝 障 害	M	BSP 12.5%	15	10	4	1
	O	21	15	15	2	1
	Y	15	10	10	2	1

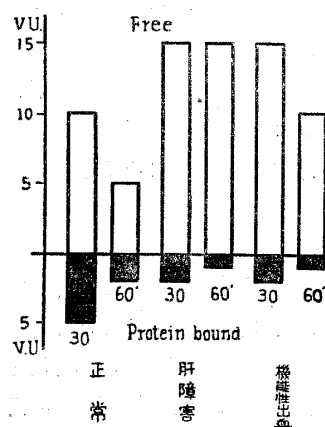
第 6 表 (2)

				遊 離 型		蛋白結合型	
				30'	60'	30'	90'
機 能 性 出 血	メトロパチ	O	22 腺嚢性	15V.U.	10	2	1
		K	27 "	15	10	2	1
		S	40 "	15	10	2	1
		K	33 "	15	10	2	1
		K	22 "	15	10	2	0.5
	その他のもの	S	34 増殖像	15	10	5	2
		M	47 "	20	15	2	0.5
		Y	43 "	15	10	2	0.5
		I	42 "	15	10	2	0.5
		S	46 "	10	10	2	2
		K	39 "	15	10	2	1
		S	34 "	15	10	4	1
そ の 他	D	42 内膜炎		10	5	5	2
	T	38 流産		10	5	5	2
	H	44 "		10	5	4	2
	I	36 "		10	5	5	1

第3項 考 按

機能性子宮出血患者では、負荷されたEが正常のように速かに処理されぬためFEが高値を示し、その反面PbEの生成が少い事は注目に値する。之は肝疾患の場合

第2図 Estradiol 5mg 静注後の血中E



に類似して居り、たまたま実験例のうち、後で組織所見上子宮内膜炎や不全流産と診断された例では正常値を示したと併せ考えると興味深い。之は機能性子宮出血では、肝機能のうち特にE処理能力の低下を示すもので、この点は本疾患の尿中E分働 (Estradiol, Estron, Estriol)のうち Estradiol が正常者よりも多く、E利用率の悪い事実によつて裏書きされる³⁹⁾。本疾患ではこの様な肝のE処理能力が低下していることは、その発生機序乃至治療にとつて重要な意味を持ち、肝臓が性器外調節因子として重視される所以である。本症のE過剰状態を来す原因を Ufer³⁹⁾は卵巣型 (E産生過剰)と肝型 (E不活化不全)とに分け、肝型を来す原因として肝障害と栄養障害とをあげている。肝障害がE過剰を起し得ることは、既に尿中Eの増加¹²⁾や、男子に於けるギネコマスチー¹⁸⁾から証明されているが、機能性子宮出血患者ではこのような明かな肝障害を認め難いのが普通である。即ちE処理能力乃至不活化作用の低下は、従来の肝機能検査法では捕捉し難い程度のものに属するのであろう。元来この肝臓のEに対する作用の主軸をなすものは酵素であるとされているから、本症ではその作用を妨げる何等かの因子が潜在するものと考えられる。その因子としては現在 Vitamin B Complex の欠乏が最も有力視されて居り^{40)~45)}、Uferの言う栄養障害も結局は之に帰するものであろう。尤もすべてのメトロパチ乃至機能性出血が原発的にこの因子に基きE処理能力の低下を起すとは限らず、卵巣のE分泌過剰が先行する場合もあるのであろう。然しその原因は何れであるにせよ、本症にE処理能力が低下しているのは事実であるから、そのため血中Eの上昇を来し、之は又肝に対する負担ともなつて悪循環的にE過剰となるであらう。従つて本症に高単位エストロゲ

ン療法を行う事は、かえつて肝の負担を増し症状を悪化させる惧れがないとは云えない。又一時的に本症が治癒乃至軽快しても、肝のE処理能力が回復しないかぎり再発の可能性も大であろう。この見地から本症に対し Vitamin B Complex や Methionin⁴⁶⁾⁴⁷⁾ を投与して、肝のE処理能力を増強せしめることも必要な治療法と考えられる。

第4項 小 括

機能性子宮出血患者では PbE が血中に少く、Estradiol 負荷を行うと肝疾患と同じく FE が高値を示し、その排泄が遅延するのみならず、PbE の生成が不良である。この事は潜在性或は無症状性肝機能低下があることを思わしめる。

第3章 全編の総括並びに結語

血中Eが蛋白と密接な関係を有することを明らかにし、又その代謝を肝臓を中心として観察した結果、次のような成績を得た。

1. 血中Eには遊離及び蛋白結合の2型があり、血漿部分に含まれる。

2. 遊離型Eの値は血清直接試験によるE値と一致し、血中Eの示す生物学的活性の主体をなすものと考えられる。

3. 蛋白結合型Eは β -Globulin と密接な関係にあり、加水分解によつて生物学的活性を示す。

4. 肝臓には遊離型Eから蛋白結合型Eを生成し、又逆に結合型から遊離型に変ずる作用がある。

5. 肝臓には Estradiol→Estron→Estriol の順に転換 (degradation) する作用があり、一方 Estron→Estradiol の活化作用も認められる。

6. 肝臓はその他にEの不可逆的な不活化及び胆汁への排泄作用をも有し、これらの作用が相俟つて血中Eが調節されるのであろう。

7. 機能性子宮出血に於ては血中の遊離型Eが増量し、反面蛋白結合Eが極めて少いのが認められた。

8. 機能性子宮出血患者にEを負荷して血中Eを追及することにより、本疾患に於ける肝臓のE処理能力の低下を一層よく証明することが出来る。

9. 斯の如く肝臓の性機能に対して演ずる役割は甚だ重要であり、間脳一下垂体一性腺系とは別

に、性器外調節因子としての意義は極めて大きい。

筆を擱くに當り、終始御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師長谷川教授、小林助教授に心から感謝いたします。又 實驗に際し種々御助言をいただいた中山講師、梶原學士、生化学教室佐藤學士に感謝します。小林(賀)學士、古田氏、木本外科 永井學士の御協力を得、又帝國臓器の多大の御援助によることを附記し深謝します。

本實驗は 小林助教授の「間脳一下垂体一性腺系に関する宿題報告」の一環をなすもので、本論文の要旨は第54回東京地方部會に於て發表した。

参 考 文 献

- 1) Silberstein, F., Molner, K., Engel, P.: *Klin. Wschr.*, 12: 1693(1933).
- 2) Zondek: *Skand. Arch. Physiol.*, 70:133(1933).
- 3) Biskind, Mark: *Proc. soc. exp. biol. med.*, 43: 259(1940).
- 4) Segaloff, Nelson: *Proc. soc. exp. biol. med.*, 48:33 (1941).
- 5) 小林, 織田: *日産婦誌*, 2:(2), 425(1950).
- 6) Cantarow, Paschkis, Rakoff, Hansen: *Endocrinol.*, 33: 309(1943).
- 7) Cantarow, Paschkis, Rakoff, Hansen: *Endocrinol.*, 34:370 (1943).
- 8) Twombly, McClintock, Engelman: *Am. J. Obst. & Gyn.*, 56:260 (1948).
- 9) Albert, Heard, Leblond et al: *J. biol. chem.*, 177:247 (1949).
- 10) Hanahan, Everett: *J. biol. chem.*, 185:919(1950).
- 11) 小林, 中山, 津野: *最新醫學*, 11:(2), 104(1956).
- 12) Glass, Edmondson, Soll: *Endocrinol.*, 27:749 (1940).
- 13) Rupp, Cantarow, Rakoff, Paschkis: *J. clin. endocr.*, 11:688(1951).
- 14) Rakoff, Paschkis, Cantarow: *Am. J. Obst. & Gyn.*, 46:856(1943).
- 15) Szego, Roberts: *Endocrinol.*, 39:183(1946).
- 16) Mühlbock: *Zeitschr. f. physiol. chem.*, 250:139(1937).
- 17) Mühlbock: *Lancet*, 1:634(1939).
- 18) Goldberger, Frank: *Am. J. Obst. & Gyn.*, 43:865 (1942).
- 19) Albrieux: *Proc. soc. exp. biol. med.*, 47:381(1941).
- 20) Szego, Roberts: *Proc. soc. exp. biol. med.*, 61:161 (1946).
- 21) Roberts, Szego: *Endocrinol.*, 41: 322(1947).
- 22) 小林, 中山: *日産婦誌*, 4:(8) 374(1952).
- 23) Eikness, K., Schellman, Lumry, Samuels: *J. biol. chem.*, 206:411 (1954).
- 24) 小林(隆), 小林(賀), 細井: *最も新しいホルモン検査法*:384(1956).
- 25) Heller, C. G.: *Endocrinol.*, 26:619(1940).
- 26) Heller, C. G.: *Endocrinol.*, 32:64 (1943).
- 27) Endel, P., Rosenberg, E.: *Endocrinol.*, 37: 44 (1945).
- 28) Lieberman, Tagnon, Schulman:

昭和31年12月1日

津 野

1445-23

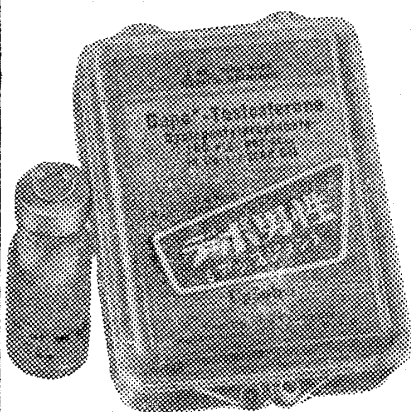
J. clin. invest., 31:341(1952). —29) Lieberman, Tagnon, Schulman: J. clin. invest., 31:346(1952). —30) M. Rossi: Riv. obstetr. (Milano), 35:441(1953). (Ref. Ber. Gynäk., 52 1/2:22 1954). —31) 堀口: 日産婦誌, 7:(3)303 (1955). —32) Roberts, Szego: Endocrinol., 40:73(1947). —33) Zondek, Black: J. clin. endocr., 7:519(1947). —34) Rakoff, Gross: Feder. proc., 10:107(1951). —35) Rakoff, Sosnowski: J. clin. endocr., 12:946(1952). —36) Charbonnier, Cément, Caroli et al.: Rev. internat. d' Hépatol., 2:114(1952) (Ref. Ber. Gynäk., 48 5/6:272 1953). —37) 中山: 日産婦誌,

5:(3)22(1953). —38) 小林: 第8回日産婦總會 (1956). —39) J. Ufer: Ärzt. Wschr., 6, 25:577(1951). —40) M. S. Biskind, G. Biskind: Endocrinol., 31:109(1942). —41) A. Segaloff, Ann Segaloff: Endocrinol., 34:346 (1944). —42) Unna, Singher, Kensler, Tayler: Proc. soc. exp. biol. med., 55:254 (1944). —43) K. Unna: J. biol. chem., 154:79(1944). —44) M. S. Biskind: Vitamin & Hormon, 4:147(1946). —45) Samuels, McCaulay, Sellers: J. biol. chem., 168:477(1947). —46) György: Proc. soc. exp. biol. med. 60:344(1945).

(No. 539 昭31・7・20受付)

Upjohn

社のCyclopentyl基を応用した 優れた長期持続性 ホルモン



〔文献贈呈〕

〔特
徴〕

- (1) サイクロペンチール基がついた強力な持続性ホルモンでしかも副作用がありません。
- (2) 蛋白を同化し、身体組織を再成する作用を有効に促進させます。
- (3) 女性ばかりでなく、男性の本態性高血圧にも著しい効果があります。

1カ月1本のホルモン

1cc ¥1,850
5cc ¥5,000
1cc ¥4,000
(3バイアル入)

デポ男性**女性
両性**

DEPO-TESTOSTERONE CYCLOPENTYL PROPIONATE

アップジョン社・日本総代理店 小玉商事株式会社 東京・神田・佐久間町3

薬品は品質優秀な製品を選びましょう