

ACTH 投与後の副腎由来黄体ホルモンの消長に就いて

On the Fluctuations of Progestin Derived from the Adrenal Gland following the Administration of adrenocorticotrophic Hormone

大阪大学医学部産科婦人科学教室（主任 足高善雄教授）

助手 米 沢 耕 造 Kōzō YONEZAWA

目 次

序 論

第1編 家兎に於けるACTH投与後の内因性黄体ホルモンの消長

第1章 緒 言

第2章 実験材料並びに方法

第3章 実験成績

第1節 成熟雌性家兎にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

第2節 成熟去勢家兎にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

第3節 成熟下垂体剔除家兎にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

第4節 去勢並びに下垂体剔除家兎にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

第4章 考 按

第5章 総 括

第2編 去勢婦人、正常男子に於けるACTH投与後の内因性黄体ホルモンの消長

第1章 緒 言

第2章 実験材料並びに方法

第3章 実験成績

第1節 去勢婦人にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

第2節 正常男子にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

第4章 考 按

第5章 総 括

全編の総括並びに結語

序 論

今日、黄体ホルモン（以下黄体「ホ」と記す）

分泌臓器としては女性の場合、黄体、胎盤の他に副腎皮質が注目されている。

黄体「ホ」代謝に於て占める副腎の地位は近時益々重要視されるに至った。Levy等（1954¹⁾）は牛副腎皮質の溜流実験によつて progesterone の前物質と見做される Δ^5 -pregnenolone が progesterone に転換する事を認めた。又 Samuels 等（1951²⁾）、Nissim等（1952³⁾）は牛副腎の培養実験で同様の成績を報じている。従つて何等かの刺激によつて副腎は progesterone を分泌する可能性を持つものと推定される。

副腎皮質に於ける黄体「ホ」の存在については既に幾多の報告がある。Engelhart（1930⁴⁾、1932⁵⁾）は牛副腎皮質の lipid extract を幼若家兎に注射して子宮に黄体「ホ」様の変化、即ち子宮粘膜の樹枝状変化が起る事を見出した。Callow & Parkes（1936⁶⁾）は同様に牛、馬、豚、羊殊に馬の皮質の lipid extract 中に黄体「ホ」様作用を有する物質の存在を認め、更にこの extract を Allen-Meyer の方法によつて estrone を除去し、200 g の新鮮な皮質の抽出物が 1 mg progesterone に相当する変化を起すと述べている。更に Beall（1938⁷⁾）は牛の副腎皮質から化学的に progesterone を分離することに成功した。

Hoffmann（1940⁸⁾）は生物学的定量法を用いて牛の副腎皮質中の黄体「ホ」定量を行い、副腎中に比較的多量の黄体「ホ」の存在を認め、牝牛の皮質 200 g につき約 1 corner 単位の黄体「ホ」を測定している。又 Engelhart（1942⁹⁾）、Hoff-

mann (1947¹⁰) は人胎児副腎中に黄体「ホ」を生物学的に証明している。

更に副腎が黄体「ホ」を分泌する事の *in vivo* に於ける推定する証拠として次の諸事実を挙げる事が出来る。即ち progesterone の主要代謝産物である尿中 pregnanediol (以下 PG と記す) は副腎皮質の増殖又は腫瘍のある場合 (Venning 等 (1939¹¹), Malley & Bradshaw (1941¹⁴), Talbot 等 (1942¹³), Lloyed 等 (1951¹⁴), ACTH 投与後の患者の尿中 (Zimmermann 等 (1952¹⁵), Davis 等 (1952¹⁶, 1953¹⁷), Bongiovanni 等 (1954¹⁸), Kloppe 等 (1957¹⁹) 及び術後の患者尿中 (Zimmermann 等 (1952¹⁵), Kloppe 等 (1957¹⁹) にその排泄増加が報じられている。又 Lyons 等 (1953²⁰) は去勢下垂体剔除白鼠に ACTH を投与し子宮に deciduoma を形成せしめ得たと発表している。以上の成績から副腎は黄体「ホ」の分泌を営むのではないかと推定し得る。

最近, Zarrow & Lazo-Wasem (1955²¹) は去勢せる白鼠及び家兎に ACTH を注射し, Hooker-

Forbes 法によつて血中に黄体「ホ」活性物質 (Progestin, 以下 P と記す) を証明し, その際副腎剔除白鼠にては血中 P を証明し得ない事, 更に白鼠副腎を ACTH の種々の量で培養し ACTH 量の増加するにつれて P の増量を来す事実から ACTH は副腎を刺激し血中に P を放出すると報じて注目を惹いた。

ACTH 投与後の副腎由来黄体「ホ」の消長を論ずる場合, 血中 P 及び尿中 PG の両者を同時に測定する事が望ましく, 之によつて副腎の黄体「ホ」分泌能をより明かに為し得るとの期待を持つ事が出来る。然し乍ら未だ ACTH 投与後, 血中 P 及び尿中 PG を同一対象で同時に測定した報告は見当らない。

著者は血中 P 及び尿中 PG を同時に測定する事によつて家兎, 去勢婦人及び正常男子の副腎が黄体「ホ」を分泌するや否やを究明すべく次に述べる実験を行い興味ある成績を得たので報告する。

第1編 家兎に於ける ACTH 投与後の内因性黄体ホルモンの消長

第1章 緒言

近年, 副腎皮質は代償性腺と呼ばれ卵巣 steroid 分泌の期待が持たれるに至つた。教室峯田 (1959²²) は去勢家兎に絨毛性 gonadotrophin (以下絨毛性 G と記す) を注射し Hooker-Forbes 法によつて血中 P を証明した成績から副腎は絨毛性 G の刺激に応じて黄体「ホ」を分泌すると報じている。更に小西 (1955²³) は下垂体剔除白鼠に, 教室笠原 (1958²⁴) は成熟去勢家兎及び下垂体剔除去勢家兎に絨毛性 G を投与し尿中 17-Ketosteroids (以下 17-KS と記す) の排泄増加を発表している。

家兎に於て絨毛性 G の刺激によつて副腎由来 P の増加並びに尿中 17-KS の増量が立証せられているので若し副腎皮質から P の分泌があるとするならば ACTH の刺激によつても当然 P の分泌は期待出来るわけである。この目的に沿つて次の実験を試みた。

第2章 実験材料並びに方法

成熟雌性家兎, 成熟去勢家兎, 成熟下垂体剔除家兎並びに去勢下垂体剔除家兎 (体重 1760 g ~ 2550 g) の各群

に ACTH (20i.u., 30i.u.) (日独薬品) の1回筋肉注射を行い, 注射前後の血中 P 及び尿中 PG を追求した。

家兎の去勢はエーテル麻酔のもとに開腹去勢を行い, 下垂体剔除は石塚, 真下の周咽頭法 (1957²⁵) に従つた。

progesterone の生物学的測定法には家兎子宮内膜に於ける樹枝状変化を判定基準とする Corner & Allen (1930²⁶), Clauberg (1930²⁷) 及び Mc Phail (1934²⁸) 等の方法があり従来は主として之等の方法が用いられてきた。然し之等は何れも感度が低く (progesterone 0.3mg ~ 0.5mg 以下の量では検出し難い), 従つて多量の検体を要する欠点があるので組織或は血液中の微量の progesterone を定量する事は全く不可能といつてよい状態であつた。

然るに Hooker & Forbes (1947²⁹) は去勢マウスの子宮腔内に直接検体を注入し子宮粘膜間質核の変化を目

昭和34年8月1日

米 沢

1327—21

標とする事により $0.0002\mu\text{g}$ の如き極めて微量の progesterone を検出し得る上に且つ progesterone に比較的特異性を有するという劃期的な progesterone の生物学的微量定量法を樹立した。

本法の特異性については原著者(1949³⁰⁾、藤井他(1954³¹⁾、田中(1955³²⁾)等が比較的詳細に検討しているが、progesterone 以外の2, 3の物質でも微量陽性結果が報じられているので陽性に検出された値を直ちに progesterone であると解する事は出来ない。然し現在の段階では本法は最も優れた progesterone の生物学的定量法である事は誤りない事実である。

著者は本法によつて血中P測定を行つた。家兎の採血は耳静脈より行い適時、時間的に採血し、暫時室温に放置して血液が凝固した後、直ちに遠心沈澱を行つて血清を分離した。得た血清を生理的食塩水で稀釈し遊離 progesterone の微量定量を行つた。稀釈の割合は原液、1:2, 1:5, 1:8, 1:14, 1:20, 1:29, 1:35, 1:44とした。之等は夫々 $0.33\mu\text{g/ml}$, $0.99\mu\text{g/ml}$, $1.98\mu\text{g/ml}$, $2.97\mu\text{g/ml}$, $4.95\mu\text{g/ml}$, $6.93\mu\text{g/ml}$, $9.90\mu\text{g/ml}$, $11.88\mu\text{g/ml}$, $14.85\mu\text{g/ml}$, progesterone に相当する値であり、陽性を示す最大稀釈度によつてその濃度を決定した。

PGは Marrian (1929³³⁾)によつて初めて妊婦尿より分離され、Butenandt (1930³⁴⁾)によつてその化学的構造が決定され、尿中には Sodium pregnanediol glucuronidate として排泄される。今日、産婦人科領域では progesterone の代謝産物としてPGが最も重要視される事には異論がない。

従つて血液或は組織中の progesterone を直接定量出来る Hooker-Forbes 法とともに尿中PGの消長を知る事は生体内に於ける progesterone の分泌及びその代謝を推測する上に欠くことの出来ない意義を持つている。

本実験に際しては Guterman-Watteville 並びに Stimmel 法に若干の改変を加えた前山氏変法(1953³⁵⁾)を用いて尿中PGの定量を行つた。

家兎は豆腐粕、野菜で飼育し、尿は嚴重に糞便が混入しない様に採取して蓄尿瓶中に1日尿、場合によつては2日尿を集め濾過後、その全尿をPG定量に供した。

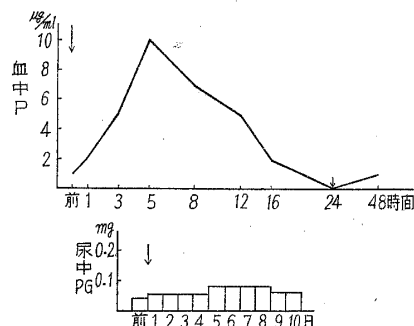
第3章 実験成績

第1節 成熟雌性家兎にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

2例についてACTH (20i.u.) 1回注射を試みた。

第1例 (体重2540g, 第1図)

第 1 図



ACTH (20i.u.) 注射後1, 3, 5, 8, 12, 16, 24, 48時間目の血中Pを測定した。注射前は $0.99\mu\text{g/ml}$, 注射後は1時間値 $1.98\mu\text{g/ml}$, 3時間値 $4.95\mu\text{g/ml}$, 5時間値 $9.90\mu\text{g/ml}$, 8時間値 $6.93\mu\text{g/ml}$, 12時間値 $4.95\mu\text{g/ml}$, 16時間値 $1.98\mu\text{g/ml}$, 24時間値 $0.33\mu\text{g/ml}$ 以下, 48時間値 $0.99\mu\text{g/ml}$ の値を得た。

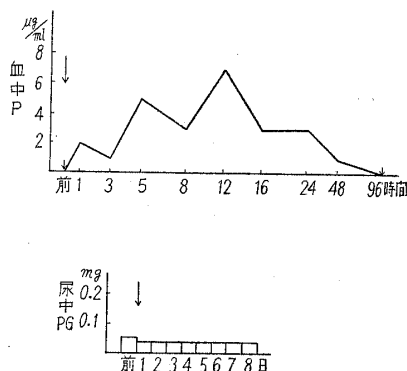
尚注射5時間後に最高値を示した。

尿中PGは注射後10日間に亘り毎日測定を行つたが何れも 0.1mg/day 以下の値を示し有意の増量は見られない。

第2例 (体重2460g, 第2図)

ACTH (20i.u.) 注射後1, 3, 5, 8, 12, 16, 24, 48, 96時間目の血中Pを測定した。注射前は $0.33\mu\text{g/ml}$ 以下, 注射後は1時間値 $1.98\mu\text{g/ml}$, 3時間値 $0.99\mu\text{g/ml}$, 5時間値 $4.95\mu\text{g/ml}$, 8時間値 $2.97\mu\text{g/ml}$, 12時間値 $6.93\mu\text{g/ml}$, 16時間値 $2.97\mu\text{g/ml}$, 24時間値 $2.97\mu\text{g/ml}$, 48時間値 $0.99\mu\text{g/ml}$, 96時間値 $0.33\mu\text{g/ml}$ 以下の値を得た。尚注射12時間後に最高値を示した。

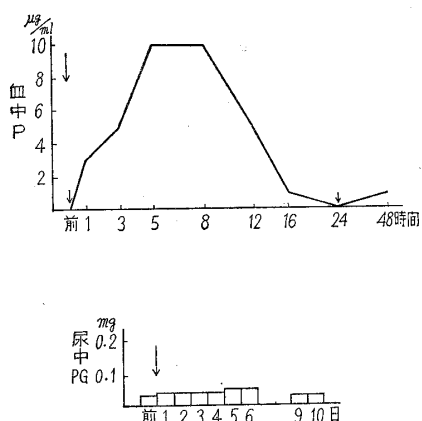
第 2 図



尿中PGは注射後8日間、連日測定を行つたが何れも 0.1mg/day 以下の低値を示し増量は見られない。

第2節 成熟去勢家兎にACTH投与後の血中P並びに

第 3 図



に尿中 P G

去勢後 9 日及び 24 日の 2 例について ACTH (20i.u. 及び 30i.u.) 1 回注射を試みた。

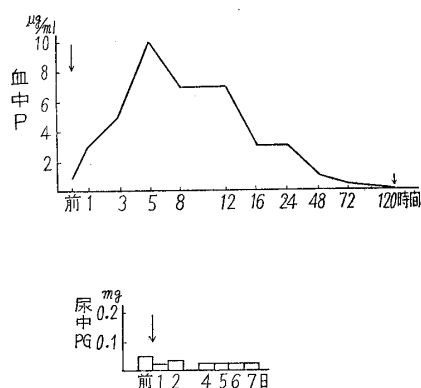
第 1 例 (去勢後 9 日, 体重 2280 g, 第 3 図)

ACTH (20i.u.) 注射後 1, 3, 5, 8, 12, 16, 24, 48 時間目の血中 P を測定した。注射前は 0.33 μg/ml 以下, 注射後は 1 時間値 2.97 μg/ml, 3 時間値 4.95 μg/ml, 5 時間値 9.90 μg/ml, 8 時間値 9.90 μg/ml, 12 時間値 4.95 μg/ml, 16 時間値 0.99 μg/ml, 24 時間値 0.33 μg/ml 以下, 48 時間値 0.99 μg/ml の値を得た。尚注射後 5 時間及び 8 時間目に最高値を示した。

尿中 P G は注射後 10 日間, 随時に測定したが 0.1 mg/day 以下の低値を示し, 殆ど有意の増量を示さない。

第 2 例 (去勢後 24 日, 体重 2520 g, 第 4 図)

第 4 図



ACTH (30i.u.) 注射後 1, 3, 5, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 120 時間目の血中 P を測定した。注射前は 0.99 μg/ml, 注射後は 1 時間値 2.97 μg/ml, 3 時間値 4.95 μg/ml, 5 時間値 9.90 μg/ml, 8 時間値及び 12 時間値 6.93 μg/ml, 16 時間値及び 24 時間値 2.97 μg/ml, 48 時間値 0.99

μg/ml, 72 時間値 0.33 μg/ml, 120 時間値 0.33 μg/ml 以下の値を得た。尚注射 5 時間後に最高値を示した。

尿中 P G は注射後 7 日間に亘り随時に測定を行つたが常に 0.1 mg/day 以下の低値を示し有意の増量を来さない。

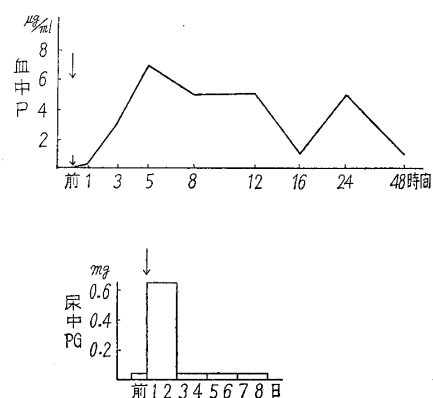
第 3 節 成熟下垂体剔除家兎に ACTH 投与後の血中 P 並びに尿中 P G

家兎の下垂体剔除後 8 日及び 6 日間経過した 2 例について ACTH (20i.u.) 1 回注射を試みた。

第 1 例 (垂剔除後 8 日, 体重 2550 g, 第 5 図)

ACTH (20i.u.) 注射後 1, 3, 5, 8, 12, 16, 24, 48 時間目の血中 P を測定した。注射前は検出不能, 注射後は 1 時間値 0.33 μg/ml, 3 時間値 2.97 μg/ml, 5 時間値 6.93 μg/ml, 8 時間値及び 12 時間値 4.95 μg/ml, 16 時間値 0.99 μg/ml, 24 時間値 4.95 μg/ml, 48 時間値 0.99 μg/ml の値を得た。尚注射 5 時間後に最高値を示した。

第 5 図

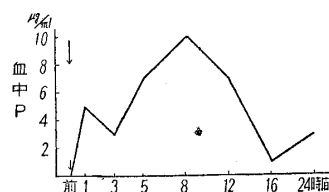


尿中 P G は注射後 48 時間尿にて 0.64 mg と僅かに増量したが以後 0.1 mg/day 以下の低値を示した。

第 2 例 (垂剔除後 6 日, 体重 1760 g, 第 6 図)

ACTH (20i.u.) 注射後 1, 3, 5, 8, 12, 16, 24 時間目の血中 P を測定した。注射前は検出不能, 注射後は 1 時間値 4.95 μg/ml, 3 時間値 2.97 μg/ml, 5 時間値 6.93 μg/ml, 8 時間値 9.90 μg/ml, 12 時間値 6.93 μg/ml, 16 時間値 0.99 μg/ml, 24 時間値 2.97 μg/ml の値を得た。

第 6 図



昭和34年8月1日

米 沢

1329—23

尚注射8時間後に最高値を示した。

尿中PG定量は本例では行わなかつた。

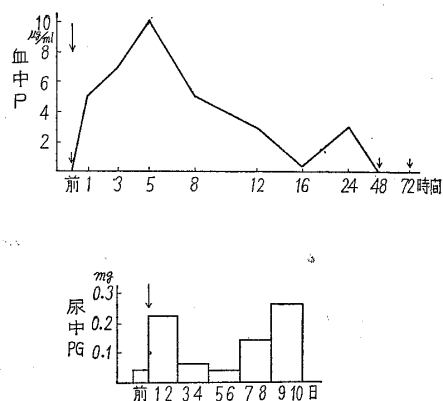
第4節 去勢並びに下垂体剔除家兎にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

家兎を先ず去勢し、25日及び33日経過した2例について下垂体剔除を行い、術後8日目にACTH (20i.u.) 1回注射を試みた。

第1例 (体重2040 g, 第7図)

ACTH (20i.u.) 注射後1, 3, 5, 8, 12, 16, 24, 48, 72時間目の血中Pを測定した。

第7図



注射前は検出不能、注射後は1時間値4.95 μ g/ml, 3時間値6.93 μ g/ml, 5時間値9.90 μ g/ml, 8時間値4.95 μ g/ml, 12時間値2.97 μ g/ml, 16時間値0.33 μ g/ml, 24時間値2.97 μ g/mlを示し48時間後及び72時間後は検出不能であつた。

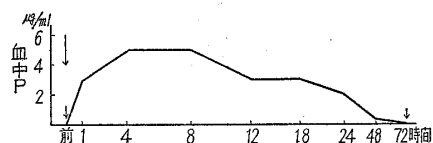
尚注射5時間後に最高値が得られた。

尿中PGは注射後10日間に亘り2日尿を集めて測定したが何れも0.3mg以下の低値であつた。

第2例 (体重2240 g, 第8図)

ACTH (20i.u.) 注射後1, 4, 8, 12, 18, 24, 48, 72時間目の血中Pを測定した。注射前は検出不能、注射後は1時間値2.97 μ g/ml, 4時間値及び8時間値4.95 μ g/ml, 12時間値及び18時間値2.97 μ g/ml, 24時間値1.98 μ g/ml, 48時間値0.33 μ g/mlを示し、72時間後は検出不能であつた。尚注射4時間後及び8時間後に最高値

第8図



が得られた。

本例では尿中PG定量は行わなかつた。

第4章 考 按

副腎皮質と性器とは発生学的に極めて密接な関係にあり従つてその機能も必然的に類似性が認められる。皮質細胞と黄体細胞との組織学的な類縁性、更に desoxycorticosterone と progesterone との間の緊密な化学的関係からして以前から副腎が性成熟に関係しており何らかの形で性の副腺として働いているのではないかと考えられていた。

Botella (1953³⁶⁾) は副腎と性器との関聯について綜説し副腎は性器の補助器官或は予備器官として働くとし網状層より progesterone, estrone 及び17-KS が産生されると述べている。今日、副腎は卵巣、下垂体と共に性ホルモン代謝に重要な意義を有する事には異論がない。

副腎皮質に於ける黄体「ホ」の所在については既に Engelhart (1930⁴¹⁾), Callow & Parkes (1936⁴²⁾), Hoffmann (1940⁴³⁾) 等によつて生物学的に、又 Beall (1938⁴⁴⁾) によつて化学的に証明されており副腎中に progesterone 或は progesterone 様作用を持つ物質が存在する事は疑い得ない事実と見做されてきた。然し副腎がかかる黄体「ホ」を生理的に放出しているか否かという課題については未知の点が多い。

教室峯田 (1959²²⁾) は家兎の排卵を中心としたPの産生は卵巣性のものであるが去勢家兎に於ても血中Pを証明する事、更に去勢並びに副腎剔除家兎に絨毛性Gを注射した際に副腎の存在せる場合にのみ血中Pを証明した事実より副腎は絨毛性Gの刺激に応じてPを分泌すると報じている。Ring (1945³⁷⁾) は去勢雌性白鼠は estrogen 単独注射によつても mating response を起すが副腎剔除動物では然らざる事実を認め、之は estrogen が副腎皮質を刺激して progesterone 或は progesterone 作用を持つ物質の放出を来すためによると説明している。又 Lyons 等 (1953²⁰⁾) は去勢下垂体剔除白鼠に ACTH を投与して deciduoma を惹起せしめ得たと報じ、Lazo-Wasem 等 (1954³⁸⁾) は雄性白鼠の血中Pを Hooker-Forbes 法によつて測定し最高 1.0 μ g/ml の値を証明し副腎がその分泌源であると述べている。

Zarrow 等 (1955²¹⁾) は去勢白鼠及び家兎に ACTH 40i.u. 1回注射を行い注射後10時間迄、時間的に採血し Hooker-Forbes 法を用いて 0.3~8 μ g/ml (注射後5時間値, 最高 8 μ g/ml) の血中Pを検出した。又去勢家兎

に寒冷刺激を与え血中P出現を証し、更に白鼠副腎とACTHを培養し培養medium中のP増加を認め副腎よりのP放出を結論している。Zarrow & Neher(1955³⁹⁾)は家兎の産褥2～21日の間にHooker-Forbes法により0～1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中Pを検出し、この根源を副腎に求めている。

著者は家兎にACTHを注射し、注射後48～120時間に亘りHooker-Forbes法を使用して血中Pを検索した結果、成熟雌性家兎、成熟去勢家兎、成熟下垂体剔除家兎、去勢並びに下垂体剔除家兎何れに於てもACTH注射後0.33～9.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (最高値は注射後4～12時間)の明かな血中P上昇を証明したが之はZarrow等の成績と良く一致する。

卵巣剔除及び下垂体剔除の有無に拘らず血中P上昇を証明した事実はACTHの直接副腎皮質刺激によるP産生であると解される。

家兎にACTHを投与し尿中PGを測定した文献は未だ見ない。血中Pの上昇があれば必然的に尿中PGの増加が期待される。然るに本実験群に於けるPGの測定値は何れも極めて低値であつた。尿量が数回に亘る採血のために減少するに非ざるやをすべての実験例につき1日尿量を測定したが明かな差異を認め得なかつた。

ACTH刺激による血中Pの出現は比較的一過性であるために尿中PGには充分に転換しないか或は他の経路へ代謝の方向が導かれるためかと推定される。ACTHの刺激によつて副腎皮質の代謝能が上昇しcorticoidの

産生に利用される可能性を当然考慮すべきである。

然しながら一方ACTH投与によつて出現する血中Pはprogesterone以外の活性物質である可能性も当然考えねばならない。然し家兎に於ける著者の成績からは直ちにその結論は下し得ない。progesteroneの化学的定量法のより進歩をまつて解明するべき問題であらう。

第5章 総括

家兎にACTH(20i.u., 30i.u.)1回注射を行い血中Pを時間的に検索し、更に同時に尿中PGを逐日的に追跡し次の成績を得た。

1) 成熟雌性家兎2例に於ては注射後1～48時間に亘つて血中P増加を証明し、最高値夫々9.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (注射後5時間)及び6.93 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (注射後12時間)を得た。尿中PGの増量は見られない。

2) 成熟去勢家兎2例に於ては注射後1～72時間に亘つて血中P増加を証明し、最高値夫々9.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (注射後5及び8時間)及び9.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (注射後5時間)を得た。尿中PGの増量は見られない。

3) 成熟下垂体剔除家兎2例に於ては注射後1～48時間に亘つて血中P増加を証明し、最高値夫々6.93 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (注射後5時間)及び9.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (注射後8時間)を得た。尿中PGは1例に於て僅かの増量を呈した。

4) 去勢並びに下垂体剔除家兎2例に於ては注射後1～48時間に亘つて血中P増加を証明し、最高値夫々9.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (注射後5時間)及び4.95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (注射後4及び8時間)を得た。尿中PGの増量は見られない。

第2編 去勢婦人、正常男子に於けるACTH投与後の内因性黄体ホルモンの消長

第1章 緒言

第1編に於て述べた如く家兎の副腎はACTHの刺激に反応して血中Pを放出する事が明かとなつたが人副腎に於てかかる事実が起り得るや否やは極めて興味ある課題である。

Engelhart(1942³⁹⁾), Hoffmann(1947¹⁰⁾)は人胎児の副腎よりprogesteroneを生物学的に証明している。Hoffmann(1940)⁸⁾は牛副腎中の黄体「ホ」を生物学的に定量し副腎に比較的多量の黄体「ホ」の存在を認め且つその含有量は性には無関係で牡牛の皮質でも女性動物と大約同等の量が存在すると報じている。Lazo-Wasem等(1954³⁸⁾)はHooker-Forbes法を用い雄性白鼠の血

中Pを証明し、その根源を副腎に求めている。然し人副腎が黄体「ホ」を血中に放出するや否やという問題に関しては未知の点が多い。

石塚(1957⁴⁰⁾)は去勢婦人に絨毛性Gを注射しHooker-Forbes法によつて血中P出現を証し、且つ尿中PGの増量を来す事実より副腎が絨毛性Gの刺激に応じて黄体「ホ」を血中に放出すると報じた。Decio(1955⁴¹⁾), 小西(1955³⁹⁾), 石塚(1957⁴⁰⁾)は去勢婦人に、Santos-Ruiz等(1951⁴²⁾)は正常婦人、去勢婦人並びに男子に絨毛性Gを投与し尿中17-KS排泄の増加することを報じている。人に於ても家兎と同様に絨毛性Gの刺激によつて副腎由来血中P、尿中PG並びに17-KSの増量する

ことが立証されているのでACTHの刺激によつても当然副腎よりPの分泌が期待される。この目的に沿つて活性黄体或は胎盤の存在を否定し得る去勢婦人、或は正常男子を選んで次に述べる実験を試みた。

第2章 実験材料並びに方法

去勢婦人としては阪大産婦人科にて子宮癌根治手術を受け入院中の婦人（術後第24日目及び第15日目）2例及び正常男子（29才及び31才）の2例を選び夫々ACTH（25i.u. 及び40i.u.）の1回筋肉注射を行い、注射前後の血中P値を Hooker-Forbes 法を用いて注射後1～72時間に亘り検索した。血中P測定と平行して尿中PGを前山氏法によりACTH注射後8～9日間に亘り測定した。

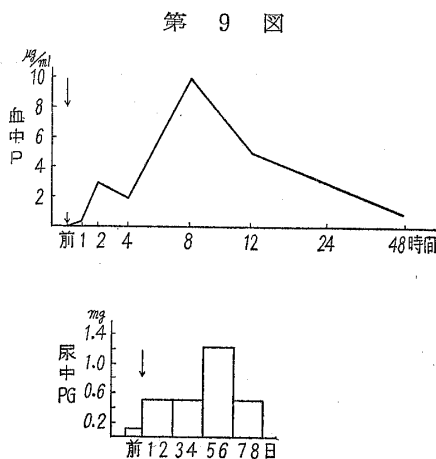
採血は肘静脈より行つた以外は血中P測定は第1編に於て述べたと同様に行つた。

第3章 実験成績

第1節 去勢婦人にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

2例（47才及び46才）の子宮癌根治手術後の婦人（術後第24日目及び第15日目）を選びACTH（夫々25i.u. 及び40i.u.）の1回注射を試みた。

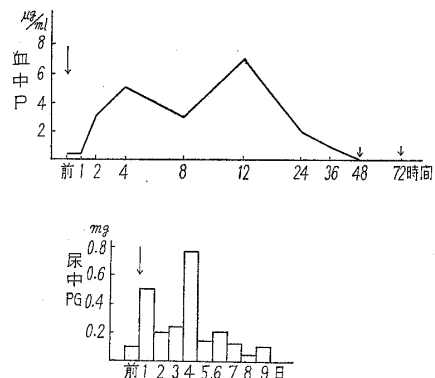
第1例（47才、体重69.2kg、第9図）



子宮癌根治手術後、第24日目にACTH（25i.u.）1回注射を行い注射後、1、2、4、8、12、24、48時間目の血中Pを測定した。注射前は検出不能、注射後は1時間値0.33μg/ml、2時間値2.97μg/ml、4時間値1.98μg/ml、8時間値9.90μg/ml、12時間値4.95μg/ml、24時間値2.97μg/ml、48時間値0.99μg/mlの値を得た。尚注射8時間後に最高値を示した。

尿中PGは注射後、8日間に亘り48時間尿として測定

第 10 図



した結果、注射後第5、6日間に1.2mgを示し明かに増量した。

第2例（46才、体重37.5kg、第10図）

子宮癌根治手術後、第15日目にACTH（40i.u.）1回注射を行い注射後、1、2、4、8、12、24、36、48、72時間目の血中Pを測定した。注射前は0.33μg/ml、注射後は1時間値0.33μg/ml、2時間値2.97μg/ml、4時間値4.95μg/ml、8時間値2.97μg/ml、12時間値6.93μg/ml、24時間値1.98μg/ml、36時間値0.99μg/ml、48時間値及び72時間値0.33μg/ml以下の値を得た。尚注射12時間後に最高値を示した。

尿中PGは注射後9日間に亘り毎日測定した結果、注射後第4日目に最高値0.76mg/dayの排泄を示し尿中PGの明かな増量を示す事実を認めた。

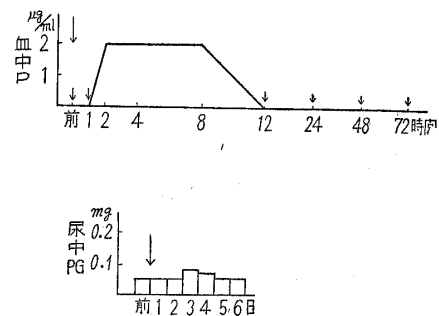
第2節 正常男子にACTH投与後の血中P並びに尿中PG

2例（29才及び31才）の正常男子を選びACTH（夫々25i.u. 及び40i.u.）の1回注射を試みた。

第1例（29才、体重53kg、第11図）

ACTH（25i.u.）1回注射を行い、注射後1、2、4、8、12、24、48、72時間目の血中Pを測定した。注

第 11 図



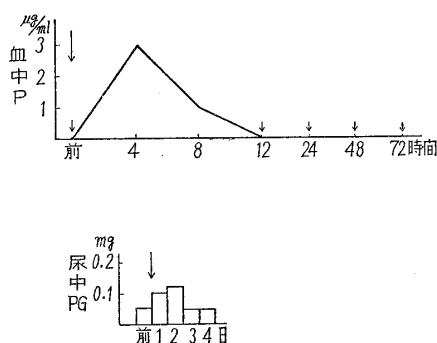
射前は検出不能、注射後は1時間値 $0.33\mu\text{g/ml}$ 以下、2時間値、4時間値及び8時間値 $1.98\mu\text{g/ml}$ 、12時間値、24時間値、48時間値及び72時間値 $0.33\mu\text{g/ml}$ 以下の値を得た。尚注射2、4及び8時間後に最高値を示した。

尿中 P G は注射後6日間に亘り毎日測定したが 0.1mg/day 以下の低値を示したのみで、殆どその増加を認めなかった。

第2例 (31才、体重50kg、第12図)

A C T H (40i.u.) 1回注射を行い、注射後4、8、12、24、48、72時間目の血中 P を測定した。注射前は検出不能、注射後は4時間値 $2.97\mu\text{g/ml}$ 、8時間値 $0.99\mu\text{g/ml}$ 、12時間値、24時間値、48時間値及び72時間値 $0.33\mu\text{g/ml}$ 以下の値を得た。尚注射4時間後に最高値を示した。

第 12 図



尿中 P G は注射後4日間に亘り毎日測定したが 0.12mg/day 以下の低値を示し殆どその増加を認めなかった。

第4章 考 按

去勢婦人及び正常男子に於ても家兎に於ける実験と同様に A C T H の刺激に応じて副腎皮質より P が放出される事が明かとなった。

去勢婦人の血中 P についての報告を見るに Hooker-Forbes 法を用い、田中 (1955³²⁾) は $0.33\mu\text{g/ml}$ 以下 (3例)、石塚 (1957⁴⁰⁾) は $0.99\mu\text{g/ml}$ (2例) と報じ著者の2例では $0.33\mu\text{g/ml}$ 以下及び $0.33\mu\text{g/ml}$ (平均 $0.165\mu\text{g/ml}$) であった。正常男子の場合は Hooker-Forbes 法によつて Lazo-Wasem 等 (1954³³⁾) は $0.3\sim 1.0\mu\text{g/ml}$ (3例、平均 $0.77\mu\text{g/ml}$)、広瀬⁴³⁾ は検出不能 (2例) と報じ、著者の2例では共に検出不能であり何れも諸家の成績と略々一致する。

去勢婦人尿中 P G について Sommerville 等 (1950⁴⁴⁾)、Rothchild (1953⁴⁵⁾)、前山 (1953³⁵⁾)、石塚 (1957⁴⁰⁾)、広

瀬⁴³⁾ 等の報告があり、一方正常男子尿中 P G に関しては Engel 等 (1941⁴⁶⁾)、Westphal (1944⁴⁷⁾)、Sommerville 等 (1948⁴⁸⁾)、1950⁴⁴⁾)、Marrian (1949)⁴⁹⁾、Stimmel 等 (1952⁵⁰⁾)、Chaney 等 (1952⁵¹⁾)、Bongiovanni (1953⁵²⁾)、Klopper 等 (1957¹⁹⁾)、石塚 (1957⁴⁰⁾)、広瀬⁴³⁾ 等の測定成績が報じられている。上記報告に於ては勿論測定方法の差異によつてその成績は一定しないが一般に何れも黄体期婦人又は妊婦の P G 排泄量に比し極めて低値である。

著者の去勢婦人、正常男子各2例の尿中 P G 測定値も諸家の報告と同じく 0.1mg/day 以下の極めて僅微の値を示した。

尚実験に選ばれた4症例は何れも尿中 17-KS 測定及び Thorn test によつて副腎皮質機能が正常である事を確かめた。

去勢婦人及び正常男子に於て A C T H 投与後、血中 P を証明したとの報告は未だ見ないが著者は Hooker-Forbes 法を用いて最高値夫々 $9.90\mu\text{g/ml}$ 、 $6.93\mu\text{g/ml}$ 及び $0.99\mu\text{g/ml}$ 、 $2.97\mu\text{g/ml}$ と注射前の値に比し明かな血中 P 出現を立証した。然し男子に於ては去勢婦人に比し明かな低値を示すに過ぎなかつた事実から推して、之は女性と男性では A C T H に対する副腎の態度が根本的に異なっていることに由来するのではないかと推定される。

去勢婦人及び正常男子に於ても A C T H を注射し血中 P 出現を証したが、この場合血中 P が progesterone 以外の活性物質である可能性も当然考慮されねばならない。

Zimmermann 等 (1952¹⁵⁾) は正常男子に、Davis 等 (1952¹⁶⁾)、1953¹⁷⁾) は続発性無月経を呈せる婦人及び去勢婦人に於て、Klopper 等 (1957¹⁹⁾) は正常男子及び卵胞期婦人に於て A C T H 投与後、尿中 P G の増量する事実を認めたと報じている。更に Klopper 等は去勢副腎剔除婦人に A C T H を注射しても尿中 P G の増加が見られない事実から推して A C T H に反応して排泄された P G は副腎に由来するものであると論じている。Zimmermann 等、Klopper 等は手術的ストレスを加えることによつても尿中 P G が増加すると報じている。

著者も去勢婦人及び正常男子に A C T H を投与し特に前者に於て著明に尿中 P G の増量することを確認し諸家の成績と一致した。

去勢婦人の場合に見られる如く尿中 P G の明かな増加から推定するならば A C T H 投与によつて出現する血中 P は矢張り progesterone であると考えの方が妥当であろう。

第5章 総 括

去勢婦人及び正常男子にACTH (25i.u., 40i.u.) 1回注射を行い、血中PをHooker-Forbes法によつて時間的に検索し、更に同時に尿中PGを前山氏法を用いて逐日的に追求し次の成績を得た。

1) 去勢婦人2例に於ては注射後1~48時間に亘つて血中P増加を証明し、その最高値は夫々 $9.90\mu\text{g/ml}$ (注射後8時間) 及び $6.93\mu\text{g/ml}$ (注射後12時間) であった。尿中PGもACTH注射によつて明かに増量した。

2) 正常男子2例に於ては注射後2~8時間に亘つて血中P増加を証明し、最高値夫々 $1.98\mu\text{g/ml}$ (注射後2, 4及び8時間) 及び $2.97\mu\text{g/ml}$ (注射後4時間) を示した。然し尿中PGの増量についてはこれを証明し得なかつた。

全編の総括並びに結語

最近、副腎皮質は卵巢、胎盤と共に性ホルモン産生に重要な意義を有する場であると考えられ代償性腺と呼ばれるに至つた。

副腎の代償性腺の意義からいうならば副腎固有のsteroid即ちcorticoidの他に卵巢steroidの産生を問題としなければならない。Botellaは皮質の網状層よりprogesterone, estrone 及び17-KSが産生されると論じ之を第3性腺 dritte Gonade と名付けた。

著者は副腎のprogesterone産生能を究明せんと目的を以て先ず第1編に於てACTH投与による家兎副腎刺戟実験を試み、次いで第2編に於て去勢婦人及び正常男子について同様ACTHを注射し、その副腎に及ぼす影響について、副腎より放出されると想定されるprogesteroneを直接に検索し、更に同時にprogesteroneの主要代謝産物であると見做される尿中PGを測定する事によつてACTHの副腎皮質に対する刺戟態度を窺い、次の如き知見を得た。

1) ACTHを成熟雌性家兎、成熟去勢家兎、成熟下垂体剔除家兎並びに去勢下垂体剔除家兎に注射するとその副腎皮質を刺戟して血中に黄体「ホ」様物質を放出せしめる。

2) 本作用はACTHの直接副腎皮質刺戟によるものである。

3) ACTH投与家兎尿中PGの排泄値につい

ては何れも特異的に低値を示したが之は血中の黄体「ホ」様物質の出現が一過性であるにすぎないためか或は他の代謝経路へ導かれて排泄されるためかと推論した。

4) ACTHは去勢婦人及び正常男子の副腎皮質を刺戟して血中に黄体「ホ」様物質を放出せしめる。

5) ACTH投与後、去勢婦人に於ては尿中PGの増量を認めた。然し正常男子の場合は殆どその増量を証明し得なかつた。

去勢婦人に於てはACTH投与後、血中黄体「ホ」様物質及び尿中PGが共に増量する事実から推測して血中に出現する黄体「ホ」様物質はprogesteroneと考えられ、副腎の第3性腺としての意義に1つの裏付けを与えたものと思われる。

本論文の要旨は昭和31年5月、第14回近畿産科婦人科医会及び昭和32年6月、第9回日本産科婦人科学会石塚助教授宿題報告の一部として発表された。

稿を終るに当り御指導御校閲を賜わつた恩師足高教授、石塚助教授に衷心より感謝申上げると共に教室同僚諸君の御協力に謝意を表するものである。

尚本研究に当り研究費の一部を文部省科学研究費に負うた。又日独薬品よりACTH注射液の御恵与を受けた。併せ記して感謝の意を表する次第である。

参考文献

- 1) Levy, H., Jeanloz, R.W., Jacobsen, R.P., Hechter, O., Schenker, V. & Pincus, G.: J. Biol. Chem., 211 : 867, 1954. — 2) Samuels, L.T., Helmreich, M.L., Lasater, M.B. & Reich, H.: Science, 113 : 490, 1951. — 3) Nissim, J.A. & Robson, J.M.: J. Endocrinol., 8 : 329, 1952. — 4) Engelhart, E.: Klin. Wschr., 9 : 2114, 1930. — 5) Engelhart, E.: Arch. Gynäk., 149 : 688, 1932. — 6) Callow, R.K. & Parkes, A.S.: J. Physiol., 87 : 28p, 1936. — 7) Beall, D.: Biochem. J., 32 : 1957, 1938. — 8) Hoffmann, Fr.: Zbl. Gynäk., 64 : 1075, 1940. — 9) Engelhart, E.: Klin. Wschr., 21 : 937, 1942. — 10) Hoffmann, Fr.: Zbl. Gynäk., 69 : 43, 1947. — 11) Venning, E.H., Weil, P.G. & Browne, J.S. L.: J. Biol. Chem., 128 : CVII~CVIII, 1939. — 12) Malley, K. & Bradshaw, T.G.: Brit. Med. J., 1 : 454, 1941. — 13) Talbot, N.B., Butler, A.M. & Berman, R.A.: J. Clin. Invest., 21 : 559, 1942. — 14) Lloyed, C.W., Lobotsky, J., Jones, J., Fredericks, J. & Wyatt, T.C.: J. Clin. Endocrinol., 11 : 857,

1951. —15) *Zimmermann, B. & Wojack, A.J.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 12 : 972, 1952. —16) *Davis, M.E., Test, C.E., Navari, C.A., Hryse, B., Pottinger, R.E. & Dunkle, F.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 12 : 697, 1952. —17) *Davis, M.E., Test, C.E., Navari, C.A., Hryse, B., Pottinger, R.E. & Dunkle, F.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 13 : 181, 1953. —18) *Bongiovanni, A.M., Eberlein, W. R. & Cara, J.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 14 : 409, 1954. —19) *Klopper, A., Strong, J.A. & Cook, L.R.*: J. Endocrinol., 15 : 180, 1957. —20) *Lyons, W.R., Li, C.H. Johnson, R.E. & Cole, R.D.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 84:356, 1953. —21) *Zarrow, M.X. & Lazo-Wasem, E.A.*: Acta Endocrinol., 18 : 273, 1955. —22) 峯田春光: 日産婦誌, 11 : 61, 昭34. —23) 小西行男: 日産婦誌, 7 : 1585, 昭30. —24) 笠原胤通: 日産婦誌, 10 : 1471, 昭33. —25) 石塚直隆, 真下昌興: ホと臨, 5 : 811, 昭32. —26) *Corner, G.W. & Allen, W.M.*: Amer. J. Physiol., 88 : 326, 1929. —27) *Clauber, C.*: Zbl. Gynäk., 54 : 1154, 1930. —28) *McPhail, M.K.*: J. Physiol., 83 : 145, 1935. —29) *Hooker, C.W. & Forbes, T.R.*: Endocrinol., 41 : 158, 1947. —30) *Hooker, C.W., & Forbes, T.R.*: Endocrinol., 45 : 71, 1949. —31) 藤井久四郎, 星野一正, 青木一郎: ホと臨, 2 : 1512, 昭29. —32) 田中壮: 産婦の進歩, 7 : 179, 昭30. —33) *Marrian, G.F.*: Biochem. J., 23 : 1090, 1929. —34) *Butenandt, A.*: Ber. dtsh. Chem. Ges., 63 : 659, 1930. —35) 前山昌男: 日産婦誌, 5 : 1243, 昭28. —36) *Botella-Llusia, J.*: Arch. Gynäk., 183 : 73, 1953. —37) *Ring, J.R.*: Endocrinol., 37 : 237, 1945. —38) *Lazo-Wasem, E.A., Neher, G.M., Shoger, R.L. u. Zarrow, M.X.*: Endokrinol., 31 : 166, 1954. —39) *Zarrow, M.X. & Neher, G.M.*: Endocrinol., 56 : 1, 1955. —40) 石塚直隆: 日産婦誌, 9 : 907, 昭32. —41) *Decio, R.*: Acta Endocrinol., 19 : 185, 1955. —42) *Santos-Ruiz, A.D., Gomez-Maestro y J. Botella. Ll.*: 36) による. —43) 広瀬五郎: 40) による. —44) *Sommerville, I.F. & Marrian, G.F.*: Biochem. J., 46 : 285, 1950. —45) *Rothchild, I.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 13 : 1213, 1953. —46) *Engel, L.L., Thorn, G.W. & Lewis, R.A.*: J. Biol. Chem., 137 : 205, 1941. —47) *Westphal, U.*: Hoppe-Seyl. Z., 281 : 14, 1944. —48) *Sommerville, I.F., Marrian, G.F. & Kellar, R.J.*: Lancet, CCLV, II, 89, 1948. —49) *Marrian, G.F.*: Rec. Prog. Horm. R., 4 : 3, 1949. —50) *Stimmel, B.F., Randolph, J.D. & Conn, W.M.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 12 : 371, 1952. —51) *Chaney, A.L., McKee, W.E., Fischer, R.H. & Mc Colgan, S.P.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 12 : 735, 1952. —52) *Bongiovanni, A.M.*: Bull. Johns. Hopkins Hosp., 92 : 244, 1953.

(No. 990 昭34・2・6 受付)