

蛋白同化ステロイド投与の肝機能検査成績に及ぼす影響

Effects of the Administration of Protein Anabolic Steroids on some Liver Function Tests

金沢大学医学部産科婦人科学教室（主任 赤須文男教授）

大学院学生 富 原 啓 吉 Keikichi TOMIHARA

第1章 緒 言

近年、蛋白同化作用が強く、男化作用や水分貯溜作用の極めて弱いいわゆる蛋白同化ステロイドが相ついで合成され広く臨床に応用されるようになったが、これらは人工的に合成されたものであるために使用に際して、当然、副作用の発現を警戒する必要がある、その副作用として上述した男化作用や水分貯溜作用の他に肝、腎、心などに対する影響が注目されてきている。特に肝臓に対する影響として Kinsell¹⁾, Werner et al²⁾ が Methyltestosterone 投与による黄疸の発生を記載して以来、相ついで同様の報告^{3)~7)}が行われているが、その後、蛋白同化ステロイドとして登場した 17 α -ethyl-19 nortestosterone (Nilevar) の使用時にかなり高率に Bromsulphalein 貯溜を来たすという報告^{8) 9) 21)}がなされ、又、時には血清ビリルビン^{9) 18)}、血清酵素活性値^{9) 19) ~21)}の上昇などもみられることが報告されている。そこで著者は新しい蛋白同化ステロイドたる 4-Chlorotestosterone acetate (Macrobin, 以下 4-CITA と略), 2-hydroxymethylene-17 α -methyl-dihydrotestosterone (Anadrol, 以下 HMD と略), 19-norandrostenedione decanoate (Deca-Durabolin, 以下 19-NADC と略) 及び 4-Hydroxy-17 α -methyltestosterone (Oranabol, 以下 HMT と略) を慢性の消耗性疾患患者、主に性器癌患者に投与してその肝臓に及ぼす影響を各種の肝機能検査成績の面から追求したのでここにその大要を記述する。

第2章 実験材料及び方法

第1節 実験材料

実験材料としては当科に入院した患者48名を選びその尿及び血清を用いた。

第2節 実験方法

蛋白同化ステロイドの投与方法は第1表に示す如く、(1)4-CITA 経口投与例は1日60mgを5~24日間連続投与し、筋注例では1日10mg或は20mgを全量40~220mg迄投与し、(2)HMDは1日30mgを7~10日間連続的に経

口投与、(3)19-NADC は50mgを1回だけ筋注し、(4)HMTは1日30mgを6~22日間連続的に経口投与した。なお、実験期間中は肝機能になんらかの影響を及ぼす薬剤、例えば抗生剤、ACTH、副腎皮質ステロイド、抗脂肝剤、グルクロン酸あるいはチオクト酸等のような一般に用いられている肝疾患治療剤は全く使用しなかつた。肝機能検査は4-CITA、HMD 及び HMT投与の場合は投与前、投与中及び投与中止後1~3週間にそれぞれ1回づつ、19-NADC 投与の場合は投与前、投与後2週目及び4週目にそれぞれ1回づつ次のような各種検査を行った。

1) 尿中ウロビリノーゲン¹⁰⁾

尿は早朝尿を用い一般に実施されている Ehrlich の Aldehyd法によつた。判定の基準は室温にて5分以内に赤色となるものを異常とし、色の程度により(+)、(++) などとした。5分以上放置後或は加温により初めて微紅色を呈するものを正常(±)とし、加温しても赤変せぬものは(−)でやはり異常とした。

2) 高田反応¹⁰⁾

方法は9本の試験管に生理食塩水1cc宛入れ、第1の試験管に血清1ccを加え稀釈倍列を作り、然る後各試験管に10%炭酸ソーダ液0.25cc宛加え室温にて3時間及び24時間放置した後に判定した。判定基準はこの試験管に1本でも著明な絮状沈澱があれば(±)で異常とし、2本乃至3本の場合は(+)、4本の場合は(++)とした。

3) グロス反応¹⁰⁾

方法は血清1ccを試験管に採り、これを軽く振盪しつゝピュレットから Hayem 液を滴下して持続性雲絮を生ずるために要した試薬の量を検した。判定は Hayem 液の使用量により 0.99cc以下(卅)、1.0~1.24cc(++)、1.25~1.49cc(+), 1.50~1.99cc(±), 2.0cc以上(−)とし、(±)以上を異常とした。

4) Cephalin-cholesterol flocculation test (以下C.C.

昭和38年2月1日

富原

113—33

第1表 被検者及び同化ステロイド投与法

投与ステ ロイド	例	氏 名	年 令	診 断	投与 方 法	
					投与 期間 (日)	全量 (mg)
4 Cl T A 60mg/日 経口投与	1	朝山	23	絨毛上皮腫	11	660
	2	山	60	子宮頸癌	8	480
	3	中	35	卵巣癌	11	660
	4	中	47	子宮頸癌	16	960
	5	高	41	両側付属器炎	8	480
	6	高	60	子宮頸癌	9	540
	7	高	60	子宮頸癌	9	540
	8	島	41	続発性貧血	5	300
	9	鉛	48	子宮頸癌	9	540
	10	板	60	子宮頸癌	19	1140
	11	岩	51	子宮頸癌	24	1560
	12	大	38	子宮頸癌	9	540
	13	大	36	絨毛上皮腫	9	540
	14	大	38	子宮頸癌	8	800
	15	吉	52	子宮頸癌	15	900
4 Cl T A 筋注	16	山	47	子宮筋腫	10	60
	17	山	60	子宮頸癌	10	40
	18	水	50	卵巣癌	10	70
	19	水	50	卵巣癌	10	150
	20	水	37	左卵管膿腫	10	170
	21	大	62	子宮頸癌	10	170
	22	桶	45	子宮頸癌再発	10	80
	23	小	57	子宮頸癌	10	80
	24	笠	66	子宮頸癌	10	100
	25	金	65	子宮頸癌	10	60
	26	谷	53	更年期障害	10	70
	27	飛	47	子宮頸癌	10	170
	28	山	53	子宮頸癌再発	20	220
	29	坂	36	胃癌	20	120
	30	徳	71	外陰癌	20	200
	31	浜	35	右付属器炎	20	120
	32	大和	48	子宮筋腫	20	200
HMD 30mg/日 経口投与	33	南	36	子宮周囲炎	7	210
	34	田	49	右慢性付属器炎	7	210
	35	瀧	57	子宮頸癌	7	210
	36	北	78	外陰癌	7	210
	37	今	37	子宮傍結合織 よりの出血	12	360
	38	中	45	子宮脱	11	330
NADC 筋注	39	原	42	子宮頸癌	15	450
	40	室	62	子宮頸癌		50
HMT 30mg/日 経口投与	41	佐	57	子宮筋腫		50
	42	笹	36	子宮外妊娠		50
	43	里	63	子宮頸癌再発	12	360
	44	中	28	子宮頸癌	22	660
	45	木	37	腹部腫瘍	10	300
	46	松	29	右付属器炎	9	270
	47	前	70	外陰癌	11	330
	48	高	56	子宮頸癌	6	180

F. と略)¹⁰⁾

方法は小試験管に生理食塩水4ccをとり、これに血清0.2cc及びCephalin-cholesterol乳剤1ccを加え、振盪混和し室温に放置し24時間及び48時間後に成績を判定した。判定は管を光にかざして見て絮状物を認めず、一様に乳状を呈するものを(一)、微量の絮状物を認めるものの(十)、(十)より強い絮状を呈し管底に沈まないもの

(卅), 上層混濁絮状, 管底に重い沈澱を生ずるもの(卅)とし、(十)以上を異常とした。

5) ルゴール反応¹⁰⁾

血清1滴とルゴール試薬1滴を載せガラス上で混合し、5分後沈降現象の程度を検した。判定は混合物が透明で血清はルゴール液のための色調変化を示すのみの場合を(一)、混濁が載せガラスを1～2回動揺後現われ、しかも微細沈降物に止まる場合を(十)、(十)よりやゝ程度の強いもの(卅)、血清が強度の顆粒状の沈降を示す場合を(卅)とし、(十)以上を異常とした。

6) 血清黄疸指数 (Meulengracht 法)¹⁰⁾

血清0.5ccを正確に Meulengracht 比色計附の目盛附小試験管にとり、規準液と比色しながら生理食塩水で稀釈し、全く同色調に達せしめそのときの稀釈倍数を黄疸指数とした。黄疸指数4～6が正常値とされているのでこれを採用した。

7) Bromsulphalein 試験 (以下BSPと略)¹⁰⁾

方法は5% Hepatosulphalein 水溶液を体重1kgにつき0.1ccの割合に被検者の肘静脈内に除々に注入し、30分後に他側の肘静脈より5cc採血し血清を分離した。血清を2本の小試験管に2分し一方に10%NaOHを加え充分に呈色させ、他方に5% HCl 2滴を加え対照とし、Comparator を用いて標準液と比色した。正常値は5%以下とされている。

8) 血清総蛋白量¹⁰⁾

屈折計により測定したが、著者の場合正常値は6.5～8.2g/dlである。

9) A/G¹¹⁾

濾紙電気泳動法より得たAlbumin値とglobulin値から計算により求めた。正常範囲は著者の場合0.92～1.25である。

10) globulin 分画値¹¹⁾

これも濾紙電気泳動法により測定したが著者の場合正常範囲は α_1 -globulin値(以下 α_1 -gl.と略)4～5%, α_2 -globulin値(以下 α_2 -gl.と略)7～9%, β -globulin値(以下 β -glと略)11～15%, γ -globulin値(以下 γ -gl.と略)21～26%とした。

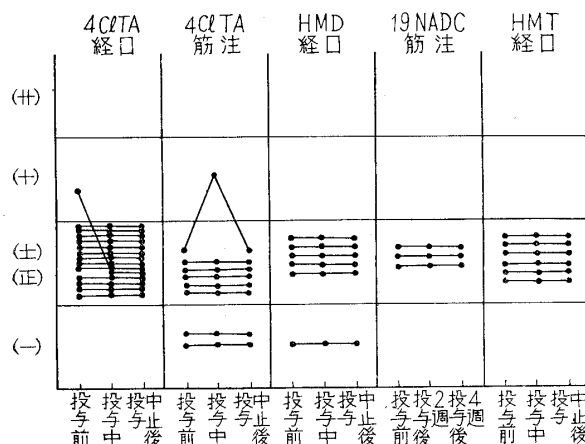
第3章 実験成績

第1節 尿中ウロビリノーゲンに及ぼす影響

周知の如くウロビリノーゲンは胆汁として腸内に排泄されたビリルビンが腸内細菌により還元されて生じたもので、その大部分は糞便中に排泄されるが、一部は再吸収され門脈循環に入って肝に帰り、更に一部は肝に摂取

されず一般循環に入り腎より尿中に排泄される。従つて健康な人間の尿中にも少量現われるが、肝実質に障害があると、腸肝循環に由来するウロビリノーゲンを肝が再吸収し胆汁中に再排泄する能力が低下しその結果尿中ウロビリノーゲンが増加する。したがつて本検査は肝実質障害の鋭敏な指針として広く用いられている。さて蛋白同化ステロイド投与の本検査に及ぼす影響は第1図に示す如く、4-CITA 経口投与の場合、14例中13例は投与前後共に正常機能を示しなれば著変なく、1例は投与前(+)を示していたが投与後正常機能に復し、筋注の場合は8例中6例は投与前正常機能を示し、1例のみが投与により(+)となり投与中止後正常機能に戻り、投与前(-)を示していた2例は投与により変化なかつた。HMD投与の6例 19-NADC投与の3例及びHMTの6例はいずれも投与前後に変化は認められなかつた。以上のことから同化ステロイド投与は本検査に対し殆んど影響を及ぼさないように思われる。

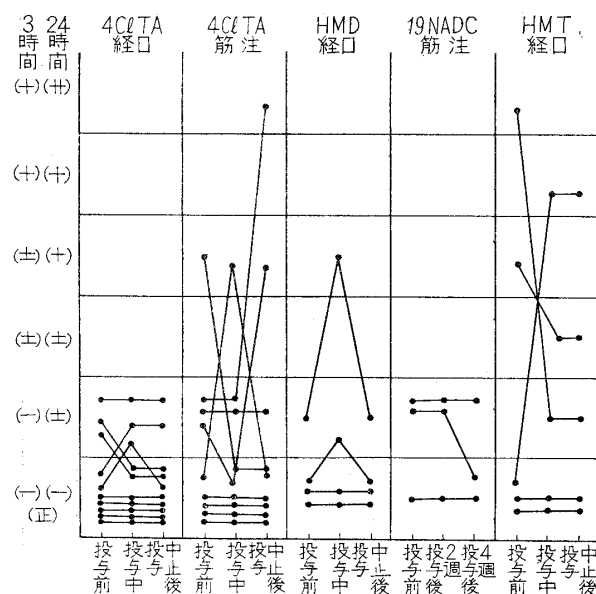
第1図 尿中ウロビリノーゲンに及ぼす影響



第2節 高田反応に及ぼす影響

本反応は肝臓の蛋白代謝に関連した血清の膠質不安定度をみる検査であるが、本反応に対する同化ステロイド投与の影響は第2図に示す如く、4-CITA 経口投与の場合、10例中5例は投与前後共に正常機能を示し、2例は投与前正常であつたが投与により軽度陽性、2例は投与前軽度陽性が投与により正常となり、1例は投与前後共に軽度陽性を示していた。筋注の場合は9例中4例は投与前後共に正常、1例は投与前正常、投与により悪化像を呈し4例は投与前軽度陽性が投与により正常機能に戻り、1例は投与前後共に軽度陽性を示し不変であつた。HMD投与では4例中2例は投与前後共に正常機能を示し投与により軽度の悪化像を示し投与中止後再び投与前の状態に復した。19-NADC投与では3例中1例は投与

第2図 高田反応に及ぼす影響

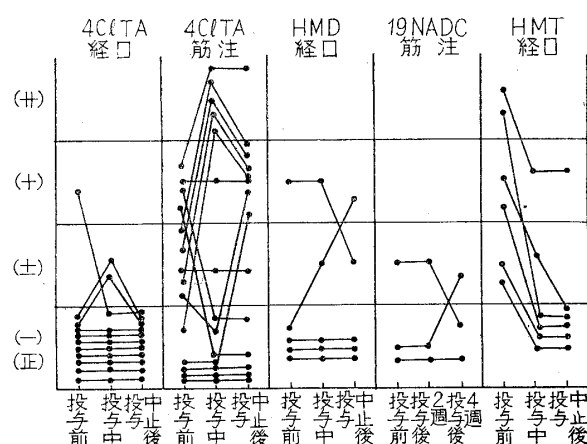


前正常、2例は軽度陽性を示していたが投与により変化なく、HMT投与では5例中2例は投与前後共に正常、2例は投与により改善像を1例は悪化像を示した。以上の如く高田反応は 4-CITA, HMD, 19-NADC 投与では殆んど影響なく、HMT投与ではむしろ改善の傾向が認められた。

第3節 グロス反応に及ぼす影響

本反応は前節の高田反応と同じく血清の膠質不安定度をみる検査で成績は第3図に示す如く、4-CITA 経口投与では11例中8例は投与前後共に正常機能を示し、2例は投与前正常機能を示していたが投与により軽度陽性、投与中止後正常機能に復した。残りの1例は投与前(+)を示していたが投与により正常機能に復した。筋注

第3図 グロス反応に及ぼす影響



の場合14例中5例は投与前正常機能を示し、そのうち4例は投与後も変化なく、1例は投与後やゝ悪化像を示し、又14例中9例は投与前病的陽性を示していたが、投与により4例が更に悪化像を、3例が改善像を示し2例は不変であつた。HMD投与では5例中4例が投与前正常、1例は(+)を示していたが投与により4例不変1例やゝ悪化の像を示した。19-NADC投与では3例中2例は投与前正常、1例は(+)であつたが投与により共に変化なく、HMT投与では6例全例共投与により改善された。以上の如く本反応は4-CITA 経口投与、HMD、19-NADC投与では著変なく、4-CITA 筋注では一定傾向は認められず、HMT投与では改善の傾向がみられたが、これは前節の高田反応に対する成績とほぼ並行する結果であり、このことは両反応が同様な意義を有する反応であるところから考えても当然のことと思われる。

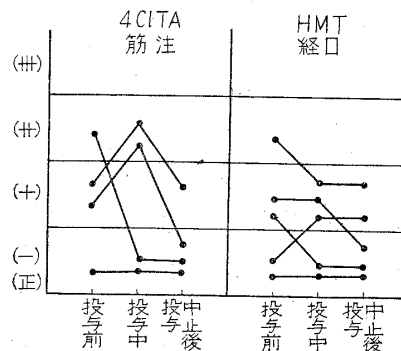
第4節 C.C.F. に及ぼす影響

本反応も血清の絮状反応をみる検査であるがその成績は第4図に示す如く、4-CITA 筋注の場合10例中3例は投与前後共に正常で変化なく、7例は投与前陽性を示していたがそのうち4例は投与後も変化なく、2例は悪化像を示し1例が改善像を示した。19-NADC投与では3例中1例は与後変化なく、2例は悪化像を示し、HMD投与では2例中1例は投与後不変を、1例は軽度の悪化像を示した。以上C.C.F.に対する同化ステロイドの影響は4-CITA投与では投与後変化を認めなかつた例が多く19-NADC、HMT投与では例数が少いためにつきりした傾向はうかがえなかつた。

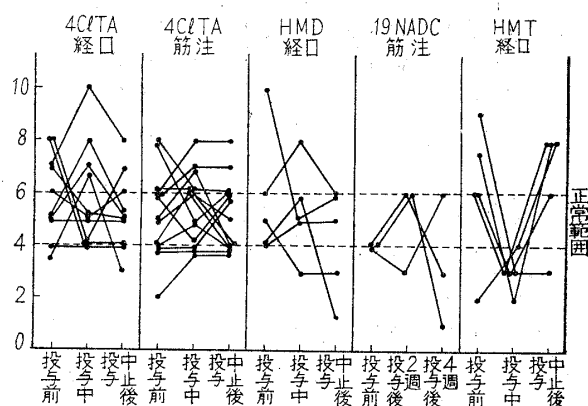
第5節 ルゴール反応に及ぼす影響

第5図に示す如く4-CITA 筋注の場合、4例中1例

第5図 ルゴール反応に及ぼす影響



第6図 血清黄胆指数に及ぼす影響

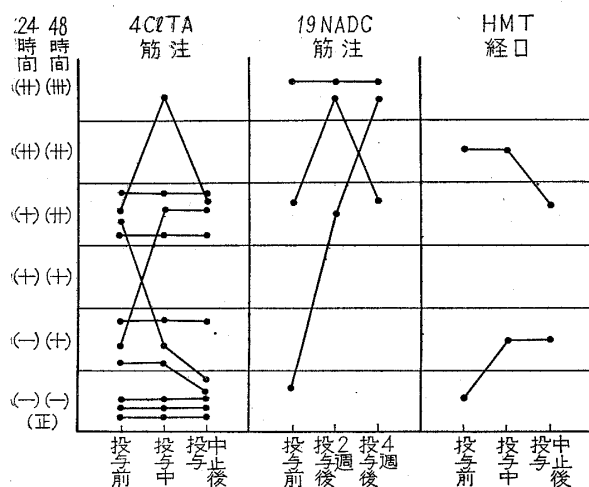


は投与前後共に正常で変化なく、2例は投与後軽度の悪化像を、1例は改善像を示し、HMT投与では5例中1例は投与前後共に正常で変化なく、2例は投与後改善像を、1例は軽度悪化像を示し、1例は投与により変化なく投与中止後正常になつた。本反応もC.C.F.同様血清の絮状反応をみるものであるが、同化ステロイド投与の本反応に対する影響は顕著なものでなかつた。

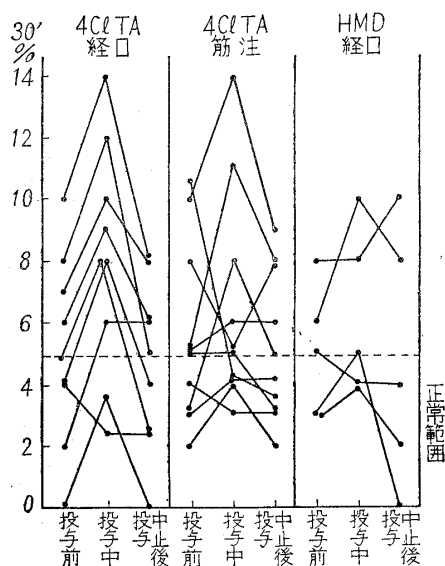
第6節 血清黄胆指数に及ぼす影響

同化ステロイドの血清黄胆指数に及ぼす影響は第6図に示す如く、4-CITA 経口投与の場合、10例中3例は投与前後共に6以下で著変なく、3例は投与前6以下が投与より6～8と軽度上昇し、投与中止後は再び投与前値迄戻り、3例は投与前6～8が投与により6以下と減少し1例は投与前7が投与により10と上昇し投与中止により8となつた。筋注では14例中9例は投与前後共に6以下で著変なく、3例は投与前6以下が投与により7～8と上昇し2例は投与前7～8であつたが投与により6以下となつた。HMD投与の5例中3例は投与前後共に6以下で著変なく、1例が投与前6が投与により8と軽度上昇し、投与中止後再び6と戻り、1例は投与前10が投与により5と減少し、19-NADC投与では3例全例とも

第4図 C.C.F. に及ぼす影響



第7図 BSP停滯値に及ぼす影響

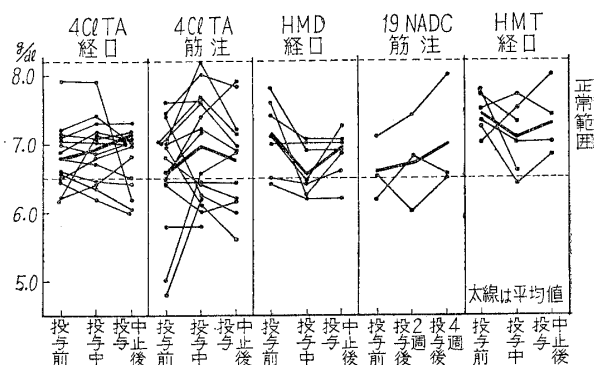


投与前後6以下で変化なく、HMT投与の5例中3例は投与前後共に6以下でこれも著変なく、2例は投与前軽度上昇していたが投与により6以下となり投与中止後再び上昇した。以上の如く血清黄胆指数はいづれの同化ステロイドを投与しても投与前後共に6以下で著変なかった例が多く、投与により上昇或は減少した例もその変化は極めて軽微であり、又投与中止により速やかに投与前の状態に戻っていることが多かった。

第7節 BSP停滯値に及ぼす影響

BSPは肝臓の異物排泄機能検査であり、色素の血中停滯を見る方法で、Bromsulphaleinを血中に注入すると30分後にはその大部分が肝臓より胆汁に排泄されるが、肝機能障害があるときは長く血中に停滯する。従つてBSP停滯値の増減は肝臓の機能を現わす1つの指標と考えられる。さて同化ステロイドのBSP停滯値に及ぼす影響は第7図に示す如く、4-CITA経口投与の場合9例中2例は投与前後共に5%以下で正常範囲内にあり、投与前正常値を示していた4例は共に投与により3~4%のBSP停滯値の増加を認めたが、投与中止により殆んど例が速やかに投与前値迄回復した。筋注の場合は10例中4例は投与前後共に正常範囲にあり、4例は投与により4~6%のBSP停滯値の増加を認めた。残りの2例は投与によりむしろ減少を示した。投与により増加した4例中3例は、経口投与の場合と同様、投与中止後は投与前値迄回復した。HMT投与の5例では3例は投与前後共に5%以下で正常範囲内にあり、投与前異常値を示していた2例中1例は投与により4%の増加を示し投与中止により回復し、他の1例は投与により変化

第8図 血清総蛋白量に及ぼす影響



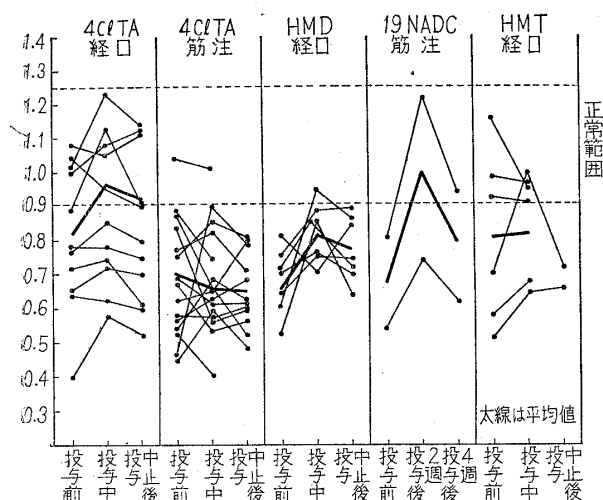
なかった。以上の如くHMT投与でははつきりした傾向はうかがえなかったが、4-CITA投与の場合、投与により明らかなBSP停滯値の増加がみられ、しかも投与中止により速やかに投与前値迄回復する傾向を認めた。

第8節 血清総蛋白量に及ぼす影響

同化ステロイドの血清総蛋白量に及ぼす影響は第8図に示す如く、4-CITA経口投与の場合14例中投与により5例軽度増加、7例軽度減少、2例不変で投与中止後は4例軽度増加、7例軽度減少、3例不変で平均値は投与前6.8 g/dl、投与中6.9 g/dl、投与中止後7.1 g/dlであった。筋注の場合は17例中投与により10例軽度増加、4例軽度減少、3例不変で投与中止後は13例中3例増加、9例減少、1例不変で平均値は投与前6.6 g/dl、投与中7.0 g/dl、投与中止後6.8 g/dlであった。HMD投与では6例中投与により増加は1例もなく、5例軽度減少、1例不変で、投与中止後は2例増加、4例不変で平均値は投与前7.1 g/dl、投与中6.6 g/dl、投与中止後6.9 g/dlであった。19-NADC投与では投与2週後2例軽度増加、1例軽度減少、投与4週後は逆に1例増加、2例減少で平均値は投与前6.6 g/dl、投与2週後6.7 g/dl、投与4週後7.0 g/dlであった。HMT投与の場合6例中投与により2例軽度増加、4例軽度減少を示し、投与中止後は4例中2例増加、1例減少、1例不変で平均値は投与前7.4 g/dl、投与中7.0 g/dl、投与中止後7.3 g/dlであった。以上のように血清総蛋白量は投与により増減区々で一定傾向は認められなかったが、いづれもその変動は軽度でしかも生理的範囲内での変動が多かった。たゞ4-CITA筋注例で投与前総蛋白量4.8 g/dl、5.0 g/dlとかなり低値を示していた2例が投与によりそれぞれ6.2 g/dl、6.6 g/dlと著明に増加し正常値に近い値迄回復したのを認めた。

第9節 A/Gに及ぼす影響

第9図 A/Gに及ぼす影響

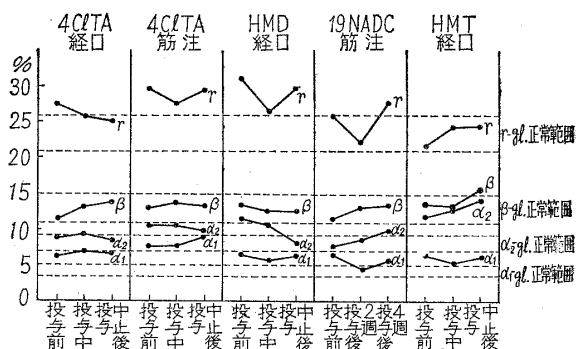


第9図に示す如く、4-CITA 経口投与の場合は11例中投与により7例増加、4例軽度減少を示し、投与中止後は9例軽度減少、2例は軽度の増加を示し、平均値は投与前0.82、投与中0.94、投与中止後0.89であつた。筋注の場合は16例中投与により8例増加、7例減少、1例不変で投与中止後は12例中4例増加、6例減少、2例不変で平均値は投与前0.70、投与中0.69、投与中止後0.65で著明な変動は認められなかつた。HMD投与では7例中投与により6例増加、1例減少を示し投与中止後は1例増加、4例軽度減少、2例不変で平均値は投与前0.66、投与中0.81、投与中止後0.77で投与により増加の傾向を認めた。19-NADC 投与では2例のみ測定したが、2例とも投与により著明に増加し平均値は投与前0.67、投与2週後0.98、投与4週後では再び減少し0.78となつた。HMT投与では5例中投与により3例軽度増加、3例軽度減少で平均投与前0.81投与中0.82であつた。著者の実験では対象として主に性器癌患者を選んだので、大多数の例が投与前すでにかなりの低値を示していたが、4-CITA 経口投与、HMD、19-NADC、HMT 投与では投与により殆どの例が増加を示し A/G の正常化の傾向が認められた。又、4-CITA 経口投与の場合とHMT投与の場合、投与により減少を認めた例があるが、これらはいずれも投与前値が正常範囲内にあり、しかも投与により減少してもなお正常範囲内にとどまっているのを認めた。4-CITA 筋注では投与により増減区々で一定傾向はみられなかつた。

第10節 Globulin 分画に及ぼす影響

第2表及び第10図に示す如く、4-CITA 経口投与の場合7例に Globulin 分画の測定を行つたが、 α_1 -gl. は投

第10図 Globulin 分画に及ぼす影響 (平均値)



与前平均 6.2%で正常よりやや高い値を示していたが、投与中は平均 6.8%、投与中止後平均 6.5%と著変なく、 α_2 -gl. は投与前平均 8.9%、投与中平均 9.4%、投与中止後 8.0%といずれも正常範囲内にあり、 β -gl. は投与前平均11.1%、投与中平均13.1%、投与中止後平均13.7%で投与により軽度増加したが、正常範囲内での変動であり、 γ -gl. は投与前平均 27.8%とやや正常値より高く、投与中平均25.8%、投与中止後平均25.1%と投与により軽度減少し正常範囲内に戻つた。筋注の場合は13例測定したが α_1 -gl. は平均投与前 7.4%とやはり正常値より高く、投与中 7.4%、投与中止後 8.6%と投与により著変なく、 α_2 -gl. は平均投与前10.3%、投与中10.3%、投与中止後 9.9%といずれも正常より高かつたが、投与により著変なく、 β -gl. は平均投与前12.8%、投与中13.6%、投与中止後13.2%と正常範囲内で著変なく、 γ -gl. は平均投与前29.1%と正常より高かつたが投与中27.8%と軽度減少、投与中止後29.1%であつた。HMD投与の6例の成績では α_1 -gl. は平均投与前 6.5%、投与中 5.4%と投与後減少し投与中止後 6.2%であつたが、この場合もいずれも正常より高かつた。 α_2 -gl. は平均投与前11.3%、投与中10.5%、投与中止後 9.8%で投与により著変なく、 β -gl. は平均投与前13.1%、投与中 12.8%、投与中止後12.6%といずれも正常範囲内で著変なく、 γ -gl. は平均投与前 31.0%と正常より高く、投与中26.5%と減少し投与中止後 29.9%と再び増加した。19-NADC 投与では平均値は α_1 -gl., α_2 -gl., β -gl. いずれも投与前後共に正常範囲内で著変なく、 γ -gl. は投与により減少を示したがこれも正常範囲内での変動であつた。HMT投与では6例の成績は、 α_1 -gl., α_2 -gl. は平均投与前それぞれ 6.5%, 11.6%で投与中は 6.1%, 12.4%、投与中止後は 6.3%, 14.2%といずれも正常より高かつたが投与による変動は顕著でなく、 β -gl. は投与前13.3%、

第2表 Globulin 分画に及ぼす影響

投与ステ ロイド	症例 番号	α_1			α_2			β			γ		
		投与前	投与中	投与 中止後	投与前	投与中	投与 中止後	投与前	投与中	投与 中止後	投与前	投与中	投与 中止後
4 ClTA 経口	2	8.2	8.9	8.6	8.2	10.6	11.4	14.5	18.1	16.2	30.1	24.1	26.3
	5	4.4	7.7	3.2	8.3	6.6	7.1	10.2	12.9	12.3	26.1	26.9	24.6
	6	3.8	4.6	5.8	10.2	8.3	6.2	7.8	12.7	14.2	27.1	25.7	26.4
	8	5.3	6.5	3.7	6.2	5.4	8.9	12.9	16.8	13.0	23.6	20.1	21.6
	10	6.8	7.6	6.3	15.8	12.9	8.3	10.6	11.9	14.3	23.6	21.9	26.7
	11	6.1	6.2	8.8	11.4	10.9	11.2	12.1	12.9	13.6	23.6	21.9	25.2
	14	8.9	6.1	9.2	12.4	11.1	10.3	9.7	6.5	12.4	40.5	39.8	24.9
	平均	6.2	6.8	6.5	8.9	9.4	8.0	11.1	13.1	13.7	27.8	25.8	25.1
4 ClTA 筋注	16	7.0	5.1	9.0	11.2	11.6	12.9	21.4	20.6				
	17	7.5	8.6	9.7	10.9	14.5	11.2	12.6	13.2	17.9	28.9	29.0	25.4
	18	7.7	9.6	11.2	4.9	6.9	5.4	14.9	13.1	11.6	28.4	24.4	27.1
	19	7.4	6.3	4.5	7.1	10.3	6.8	13.7	11.4	18.1	36.0	33.5	30.2
	20	5.1	4.0	10.0	14.5	11.0	13.1	15.3	14.7	12.3	29.9	29.7	26.4
	23	7.0	9.7	8.1	9.7	8.2	8.9	13.1	16.5	14.1	26.8	20.6	27.4
	25	8.0	8.2	9.6	8.7	8.4	8.6	11.7	13.6	10.5	33.3	30.1	26.6
	26	6.8	6.5	9.8	9.6	9.5	16.5	14.1	15.3	12.3	22.9	29.3	27.2
	27	7.2	8.6	9.4	16.9	15.9	11.1	11.9	13.6	10.7	32.8	24.9	36.4
	28	5.6	5.7	8.4	10.9	11.8	14.0	27.4	26.7				
	30	7.3	8.3	6.8	7.8	6.2	12.3	9.7	14.2	10.4	39.3	35.4	29.6
	31	13.2	9.7	5.8	14.1	9.0	8.1	14.9	12.1	15.4	26.6	22.1	25.6
	32	6.7	5.5	8.6	12.2	11.6	7.0	10.5	11.8	11.4	25.1	35.3	38.7
	平均	7.4	7.4	10.9	10.3	10.3	9.9	12.8	13.6	13.2	29.1	27.8	29.1
HMD 経口	33	5.7	6.0	8.6	11.2	9.1	8.4	12.1	11.9	10.6	30.0	30.3	32.4
	34	8.7	3.6	6.5	10.2	9.8	7.9	15.2	14.2	18.2	31.5	26.0	28.4
	35	2.8	7.1	6.1	10.0	11.4	9.5	15.2	13.4	12.1	27.3	27.3	27.4
	36	6.4	5.7	5.2	10.2	12.2	12.0	13.1	12.7	14.1	28.7	23.7	26.8
	37	4.1	3.7	5.2	10.2	9.8	6.9	10.4	13.7	10.3	37.5	24.3	31.4
	39	11.1	6.2	5.5	15.8	10.5	10.7	12.3	10.7	10.6	30.8	27.5	33.2
	平均	6.5	5.4	6.2	11.3	10.5	9.8	13.1	12.8	12.6	31.0	26.5	29.9
19 NADC 筋注	40	6.7	4.9	6.0	7.4	12.4	12.6	14.8	16.7	13.2	26.1	23.3	29.7
	42	5.8	4.1	5.1	7.2	4.7	7.0	7.9	8.9	13.4	25.4	20.5	25.9
	平均	6.2	4.5	5.5	7.3	8.5	9.8	11.3	12.8	13.3	25.7	22.0	27.8
HMT 経口	44		7.1	6.3	13.2	14.2		13.3	15.4		27.4	24.5	
	45	6.6	5.0		15.4	17.0		13.5	10.5		28.0	27.3	
	46	7.1	6.2		9.9	8.0		13.4	14.8		20.0	23.8	
	47	5.9	6.1		10.6	11.3		13.3	11.6		22.2	24.8	
	48	6.2	6.0		10.6	12.5		13.3	14.6		16.2	20.9	
	平均	6.5	6.1	6.3	11.6	12.4	14.2	13.3	13.0	15.4	21.6	24.8	24.5

注 19 NADC筋注の場合投与中は投与後2週、投与中止後は投与後4週のこと

投与中13.0%，投与中止後15.4%と正常範囲で著変なく， γ -gl. は投与前21.6%，投与中24.8%でやや増加し，投与中止後24.5%であつたがいづれも正常範囲内であつた。以上の如く同化ステロイド投与は α_1 -gl., α_2 -gl., β -gl. に対しては殆んど影響を及ぼさないように思われるが， γ -gl. に対してはその値が正常より高い場合，減少させ正常の値に回復させる傾向を認めた。

第4章 総括並びに考按

男性ホルモンの肝臓に対する影響は以前から論争され，男性ホルモンが肝疾患に対し有効に働らくという報告と肝障害を招来するという報告とがあり，今なお一定

の結論に達していない。たとえば肝疾患に有効とする報告は，1947年 Rosenak et al¹²⁾によつてなされ，続いて Kinsell¹⁾ も慢性のビールス性肝炎患者に Testosterone 或は Testosterone propionate (以下TPと略)を投与して N-Balance の陽性化と共に臨床上著しい改善をみたと報告し，Rosenak et al¹³⁾ は腹水と浮腫の高度な肝硬変症患者に一般肝疾患治療剤とともにTPを投与し腹水と浮腫の減退をみたと述べ，Bisaro et al¹⁴⁾ は4-ClTAを肝硬変症患者に，島田ら¹⁵⁾は β -Androstanoloneを急性或は慢性肝炎の患者に副腎皮質ステロイドと併用し効果のあることを報告している。我が領域においても

山田¹⁶⁾が子宮頸癌患者の肝機能障害に対しTestosteroneを投与して肝機能検査成績の改善を認めたという報告がある。これに反し蛋白同化ステロイド投与により肝障害を招来するという報告は、まづ、Emerson et al.¹⁷⁾が高脂肪、低コリン食によつて生ずるラットの肝障害をTPが悪化させると述べ、臨床的にはWerner et al.¹⁸⁾がMethyltestosterone (以下MTと略) 投与により特異な黄胆の出現を認め、同時に肝機能検査においてCCFは陰性であるが、血清アルカリフォスファターゼ値及び血清ビリルビン値の軽度上昇を認め、又、生検によつて肝臓の組織学的変化をかなり詳細に観察している。その後Brick a. Kyle¹⁹⁾, Almaden a. Ross²⁰⁾もMT投与による黄胆の発生を報告し、黄胆はかなり重症であるにも拘らず肝機能検査における異常や肝細胞障害は認められないと述べ、又、Wood⁴⁾, Hoffbaner⁶⁾, Kaplen⁷⁾もMT投与でIntrahepatic cholestasisを起すことを報告している。Waston et al.⁸⁾は羸瘦患者に17- α -ethyl-19-nortestosterone (以下17-ENTと略) を使用して体重増加を来したが、6週後そのうち1例にBSP停滯値が41%にも達したと述べ、続いてKory et al.⁹⁾が17-ENTを同じく羸瘦患者に6カ月投与してBSP停滯値増加が47例中74%に認められたと報告し、同時に血清ビリルビン値及び血清アルカリフォスファターゼ値の上昇が2例あつたとしている。この理由については明らかにしていないが、17-ENTがBSPの血中から胆汁への移行を阻害するためであろうと述べている。又、17-ENT投与によつて、Dunning¹⁸⁾は黄胆の発生を、Schaffner et al.¹⁹⁾は肝にCholestasisの像を、Stokes et al.²⁰⁾は血清のGlutamic oxalatic transaminaseの著明な上昇を報告し、最近、Marquardt et al.²¹⁾は38人の健康成人に17-ENT, 17- α -methyltestosterone, Methandrostenolone, fluoxymesterone, SC-7294を5週間にわたり投与していずれの場合もBSP停滯値の増加とlactic dehydrogenaseの著明な上昇がみられたと述べ、その機序として、BSPは肝実質によつてCystineとglutathioneと結合して胆汁内に排泄されるが、BSP停滯値の増加はBSPの結合が阻害されるのではなくBSP結合物の排泄が阻害されるのであろうと推定している。我が国においても堂野前ら²²⁾は感染症及び膠原病患者38名にHMDを1日30mg1カ月投与して4例にBSP排泄遅延をみており、勝木ら²³⁾も19-NADC, HMD及びMethandrostenoloneを老年者に投与してやはりBSP排泄遅延を認めたが休薬、減量により大部分は正常に復したと述べ、又、赤須ら²⁴⁾、梅原²⁵⁾ら、熊谷²⁶⁾らも同化ス

テロイド投与によりBSP排泄遅延傾向を認めたことを報告している。著者の実験においても同化ステロイド投与によりBSP停滯値は増加した例が多く、肝機能障害を思わせる像を呈したが、これは同化ステロイドが肝の蛋白代謝に或る種の干渉を与えた結果と考えられ、この程度の使用では、その変動は可逆的であり、これをもつてたゞちに肝障害が発生したとは云えないと思う。このことは同化ステロイド投与がBSP以外の肝機能検査成績に対して殆んど著明な影響を与えていないこととBSPも投与中止により速やかに回復していることから推定される。

血清蛋白はAlbumin及びglobulinなど種々の分画にわけられ、体内の各部で生成されるが、そのうちもつとも重要視されるものは肝細胞における生成である。一般に肝障害時における血清蛋白像の変化は肝の型態や機能とよく一致することが知られており、したがつて血清蛋白像の観察は肝障害を知るうえに極めて重要なことである。さて蛋白同化ステロイド投与が血清蛋白にどのような影響を及ぼすかについては多くの報告があるが、血清総蛋白量に対しては投与により増加するというもの^{22) 27) ~ 36)}、減少するというもの^{37) ~ 39)}、不変であるというもの^{4) 40) ~ 44)}など一定でなく、著者の前回の実験⁴⁵⁾では投与後軽度の増加を示す例が多かつたが、いずれも生理的範囲内での変動であり、今度の実験では投与により増加するもの減少するものなどあつて一定でなかつたが、その変動はいずれも軽微で生理的範囲内での変動であつたのは前回の実験と同様であつた。このように血清総蛋白量の変動が不定で、しかも軽微であるのは、血清蛋白は肝蛋白と組織蛋白の間で動的平衡にあり、血清蛋白を一定に維持させるなんらかの機構が具備されてその変動を防ぐように働いているためと思われる。しかしながら投与前、強い低蛋白血症を示していた2例が、同化ステロイド投与により著明に増加し正常値に近づいたことは注目してよいと思う。A/Gに対しては同化ステロイド投与により増加するという報告が多く、Leathem²⁷⁾はラットを去勢することによりAlubuminの減少とglobulinの増加がおこるがTPはこれを防止すると述べ、赤須ら⁴⁶⁾、山下³¹⁾らは β -Androstanolone投与により、又、赤須⁴³⁾らは17-ENT投与によりA/Gはかなり増加すると報告している。今泉²²⁾も19-norandrostenolone phenylpropionate投与で増加をみており、HMDについては堂野前ら²²⁾岡本ら⁴⁷⁾、王子ら⁴⁸⁾及び木村ら⁵⁰⁾の報告では、やはりA/Gの増加をみている。斎藤³³⁾らは

4-CITA を手術前後に使用し、手術による Alubumin の減少と globulin の増加を 4-CITA が防止することを報告し、梅原ら³⁴⁾は浮血家兎に浮血前から 4-CITA を連続注射し対照群に比べ A/G の速やかな回復を証明している。著者の前回の実験⁴⁵⁾でも A/G に増加の傾向があることを報告したが、今回の実験では、投与前、正常範囲内にあったものは投与後の変動は著明でなかったが、投与前、異常な低値を示していた例ではその大部分が著明に増加し正常値へ回復する傾向を認めた。次に globulin 分画に対してであるが、赤須ら⁴¹⁾は TP 投与により γ -gl. の減少傾向を認め、山下³¹⁾は β -Androstanolone 投与で α_2 -, β -gl. の減少を、Viallier et al³⁰⁾は γ -gl. の減少を、又、Sacks⁴⁹⁾、三宅ら³⁸⁾は 17-ENT 投与により初期において α_1 -, β -gl. の著明な増加をみたと報告している。著者の成績では α_1 -, α_2 -, β -gl. の変動は著明でなかったが、 γ -gl. が投与前、正常値よりやや高かったが、投与により減少し正常値に回復する傾向を認めた。しかし α -gl. や β -gl. は糖蛋白や脂質蛋白と密接な関連をもち、 γ -gl. は種々の抗体成分を含み、生体防禦機構に重要な役割を演じているとされるが、その機能や生成場所についてはなお不明の点が多く、従つて蛋白同化ステロイド投与に対する各分画の態度は今後更に詳細な検討を要するものと考えらる。

第5章 結 論

著者は各種蛋白同化ステロイドを当科入院患者に投与し各種肝機能検査成績に及ぼす影響を観察し次の如き結果を得た。

1) 尿中ウロビリノーゲン、高田反応、グロス反応、CCF、ルゴール反応及び血清黄疸指数に対しては殆んど著明な影響を及ぼさないように思われた。

2) BSP 停滞値は増加を認めた例が多かったが投与中止により速やかに投与前値迄回復した。

3) 血清総蛋白量の変動は軽微で生理的範囲内での変動であつたが、投与前、異常に低値を示していた2例は投与により著明に増加し正常値に近づいた。

4) A/G は投与前、かなり低値を示していた例が多かったが、そのいづれも投与により増加し、A/G の正常化への傾向を認めた。

5) Globulin 分画に対しては α_1 -gl, α_2 -gl. 及び β -gl. に著明な変動は認められなかったが、 γ -gl. は軽度の減少傾向を示した。

(擧筆するに当り終始御懇篤なる御指導と御鞭撻並びに御校閲を賜つた恩師赤須文男教授に深甚の謝意を表し、貴重な御助言、御鞭撻を賜つた西田助教授、御教示を賜つた本学医化学教室高木教授に感謝致します。

文 献

- 1) Kinsell, L.W.: Gastroenterology, 11: 672, 1948. — 2) Werner, S.C. et al.: Am. J. Med., 8: 325, 1950. — 3) Brick, I.B. a L.H. Kyle: New England. J. Med., 246: 176, 1952. — 4) Wood, J.C.: J.A.M.A. 150: 1484, 1952. — 5) Almaden, P.J. a S.W. Ross: Ann. Int. Med., 40: 146, 1954. — 6) Hoffbauer, E.W.: J.A.M.A., 169: 1453, 1959. — 7) Kaplan, A.A.: Gastroenterology, 31: 384, 1956. — 8) Waston R.N. et al.: Am. J. Med., 26: 238, 1959. — 9) Kory, R.C. et al.: Am. J. Med., 26: 243, 1959. — 10) 金井泉: 臨床検査法提要, 金原出版, 1955. — 11) 小林茂三郎他: 濾紙電気泳動法の実際, 南江堂 1956. — 12) Rosenak, B.D. et al.: Gastroenterology, 9: 695, 1947. — 13) Rosenak, B.D. et al.: Gastroenterology, 14: 382, 1950. — 14) Bisaro, A. et al.: J.A.M.A., 170: 1747, 1959. — 15) 島田宜浩他: 診療, 14: 383, 1961. — 16) 山田裕巳: 日産婦誌, 11: 927, 1959. — 17) Emerson, W.J. et al.: Endocrinol., 48: 548, 1951. — 18) Dunning, M.F.: J.A.M.A., 167: 1242, 1958. — 19) Schaffner, F. et al.: Am. J. Med., 26: 249, 1959. — 20) Stokes, P.E. et al.: Metabol., 8: 709, 1959. — 21) Marquardt, G.H. et al.: J.A.M.A., 175: 851, 1961. — 22) 堂野前維摩郷他: 最新医学, 16: 1545, 1961. — 23) 勝木司馬之助他: 最新医学, 16: 1614, 1961. — 24) 赤須文男他: 産婦の世界, 14: 12, 1962. — 25) 梅原千治他: 最新医学, 16: 1554, 1961. — 26) 熊谷朗他: 内科, 6: 691, 1960. — 27) Leatham, J.M.: Am. J. Physiol. 154: 459, 1950. — 28) Basset, S.H.: J. Clin. Endocrinol., 3: 400, 1943. — 29) 徳沢邦輔他: 臨床外科, 16: 83, 1961. — 30) Viallier, J. et al.: Lyon. Medical. Ne 2 12 Janvier, 1958. (Abstr.). — 31) 山下泰正他: 小児科臨床, 12: 1221, 1959. — 32) 今泉真澄他: ホと臨, 9: 68, 1961. — 33) 斉藤純夫他: 新薬と臨床, 9: 295, 1961. — 34) 梅原千治他: ホと臨, 9: 254, 1961. — 35) 有賀槐三他: 治療, 43: 1449, 1961. — 36) 斉藤純夫他: ホと臨, 9: 312, 1961. — 37) Abels, J.C.: J. Clin. Endocrinol., 4: 198, 1943. — 38) 三宅儀他: 最新医学, 16: 1599, 1961. — 39) 佐藤靖夫他: 最新医学, 16: 1578, 1961. — 40) Butler, A.M. et al.: J. Clin. Endocrinol., 5: 327, 1945. — 41) 赤須文男: 産婦の世界, 6: 182, 1954. — 42) Kenjon, A.T. et al.: Endocrinol., 23: 135, 1938. — 43) 赤須文男他: 産婦の実際, 7: 856, 1958. — 44) 日野貞雄他: 最新医学, 16: 1567, 1961. — 45) 富原啓吉: 日産婦誌, 13: 1285, 1961. — 46) 赤須文男他: 最新医学, 13: 1732, 1958. — 47) 岡本健治他: 小児科臨床, 13: 878, 1960. — 48) 王子喜一他: 最新医学, 15: 2122, 1960. — 49) Sacks, B.A. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 16: 1388, 1956. — 50) 木村登他: 治療, 43: 1767, 1961.

(No. 1537 昭37・9・10受付)