

# 体外性 Progesterone, Pregnenolone および $\Delta^4$ -androstenedione の代謝におよぼす 卵巣の影響に関する研究

The Effect of Ovary on Metabolism of Exogenous  
Progesterone, Pregnenolone and  $\Delta^4$ -Androstenedione

徳島大学医学部産科婦人科学教室 (主任 足立春雄教授)

黒 部 来 Itaru KUROBE

**概要** 正常月経周期を有する成熟婦人ならびに去勢婦人にそれぞれ許しを得て、体外性 steroid hormone である progesterone, pregnenolone および  $\Delta^4$ -androstenedione を投与し、投与後経日的に採取した同一尿より、17-KS, 17-OHCS, Pt, Pd, Total estrogen (Eo + Ed + Et) を測定し、これらの steroid hormone の排泄動態より、投与 hormone の代謝および転換におよぼす卵巣の影響を検討してつぎの如き知見を得た。

- 1) 正常成熟婦人の尿中 Pd 値は明らかに卵胞期に比らべて、黄体期に高値を認めた。
- 2) 正常成熟婦人に progesterone 20mgを投与した場合の尿中 Pd および total estrogen 値は、卵胞期、黄体期ともに増加することを認めた。(p<0.01)
- 3) 正常成熟婦人に pregnenolone 30mgを投与した場合は、尿中 pd 値は卵胞期にのみ増加を認め (p<0.01) total estrogen 値は卵胞期、黄体期ともに増加を認めた。(p<0.01)
- 4) 正常成熟婦人に  $\Delta^4$ -androstenedione 30mgを投与した場合は、尿中 17-KS 値は卵胞期、黄体期ともに投与後1日のみ排泄増加が認められた。(p<0.01) Total estrogen 値は卵胞期に投与後3日目まで排泄増加が認められ (p<0.01) 黄体期には著変がみられなかった。
- 5) 去勢婦人に progesterone 50mgを投与した場合は、尿中 Pd 値の排泄量の増加量はあまり多くなかった。(0.01<p<0.05)。
- 6) 去勢婦人に  $\Delta^4$ -androstenedione 30mgを投与した場合は、尿中17-KS 値は投与後1日目のみ増加が認められ (p<0.01), Pd 値は増加傾向が認められたに過ぎない。(0.01<p<0.05)

## 緒 言

Steroid hormone の生体内での生合成およびその代謝は、間脳一下垂体を介しての feed-back 調節機構や、内分泌臓器代謝臓器内での steroid hormone 代謝酵素活性に対する調節機構、および steroid hormone による自己調節機構等の影響を考慮しなくてはならない。近年アイソトープの導入により生体内の steroid hormone 生合成および代謝に関する研究は、さらに究明されるに至り、pregnenolone, progesterone,  $\Delta^4$ -androstenedione, estrone および dehydroepiandrosterone などにも改めて新しい意義づけが行なわれている。これらの生理作用とその役割については Tait et al(1968) の仮説もあるが、性ホルモンの体内代謝経路の内部的調節因子としての役割を果していると思われる点も少なくない。産婦人科臨床で治療のため

に投与されたある hormone が、他の内分泌腺におよぼす影響や hormone 代謝に変化をきたすことに対しても、当然、考慮がはらわれなければならないはずであるが、これらについては未だ十分な研究がなされていないように思われる。そこで性 steroid hormone の precursor である progesterone, pregnenolone および  $\Delta^4$ -androstenedione を投与した際に尿中 steroid hormones が如何に変動し、卵巣あるいはその他の臓器にどのような影響をおよぼし、ことに、hormone 代謝に関する酵素の活性にどのような変化を与えるものであるかを追求して、性ホルモンの臨床応用に対する知見の拡大に資するため、次のような実験を試みた。

## 実験対象および方法

### 1. 実験対象

正常成熟婦人群は基礎体温測定により、正常月

経周期を示す20~25才の有志成熟婦人を対象とし、去勢婦人群では40~50才の子宮癌患者で広汎性子宮全摘出術をうけ、術後1カ月目に肝機能、腎機能および甲状腺機能などが正常で、炎症および糖尿病などの合併症を伴わない有志婦人を対象とした。

## 2. 実験方法

正常成熟婦人群は基礎体温測定により、卵胞期は、月経開始後第8日目に黄体期は高温相第8日目に、去勢婦人群は術後1カ月目に、progesterone 20—50mg (油性), pregnenolone 30mg (油性),  $\Delta^4$ -androstenedione 30mg (油性)をそれぞれ1回筋肉内注射し、投与前および投与後4日目までの各24時間尿中の17-Ketosteroids (以下17-KS と略), 17-Hydroxycorticosteroids (以下 17-OHCS と略), Pregnanetriol (以下 Pt と略), Pregnanediol (以下 Pd と略) Estrone (以下 Eo と略), Estradiol (以下 Ed と略), Estriol (以下 Et と略)を測定した。各測定方法は全て神戸川変法を用いた。分光光度計は日立, 139 UV-Vis Spectrophotometer を使用し、投与に用いた Progesterone (油性)は、日独シーリング社の製品を使用し、Pregnenolone および  $\Delta^4$ -androstenedione は帝国臓器製薬より供与をうけた。今回、行なつた測定方法の回収率は平均17-KS : 94.8%, 17-OHCS : 80.1%, Pt : 82.8%, Pd : 88.0%, Eo : 25.3%, Ed : 32.4%, Et : 60.2%であつた。

### 実験成績

1. 正常成熟婦人および去勢婦人における progesterone 投与前後の各種尿中 steroid hormones 排泄動態。

a) 正常成熟婦人 (卵胞期黄体期各5例) に progesterone 20mg 1回筋肉内注射し、投与前後の各種 steroid hormone 排泄動態は、表1~3に示す如くである。すなわち17-KS, 17-OHCS, Pt の各尿中排泄値は、progesterone 投与に拘らず卵胞期および黄体期の両時期に変動はなく、Pd 値は卵胞期の投与1日目に著増 ( $p < 0.01$ ) し、以後、減少傾向を示した。黄体期では、正常尿中排泄動態に比し投与後漸増傾向 ( $p < 0.01$ ) を示し

た。Total estrogen 値は、卵胞期では投与後漸増し、投与後3日目には有意の増加 ( $p < 0.01$ ) を認めた。黄体期には、投与後1日目に排泄増加 ( $p < 0.01$ ) を認め以後減少する傾向を認めた。

b) 去勢婦人 (5例) に progesterone 50mg 1回筋肉内注射し、投与前後の各種 steroid hormone の尿中排泄動態は、表3~4に示す如くである。

尿中17-KS, 17-OHCS, Pt の各値においては、progesterone 投与前後の排泄は一定の傾向が認められず、Pd 値は投与後1日目に軽度増加 ( $0.01 < p < 0.05$ ) し、以後漸減傾向を認めるが、投与1日目の排泄量、排泄率ともに大量のprogesterone 投与にもかかわらず、卵胞期投与群における投与1日目の値よりはるかに少なかつた。Total estrogen 値においては一定の傾向が認められなかつた。

2. 正常成熟婦人の卵胞期 (5例) および黄体期 (4例) にそれぞれ pregnenolone 30mg投与した場合、その前後の尿中 steroid hormones 排泄動態は、表5~7に示す如くである。尿中17-KS, 17-OHCS, Pt の各値には卵胞期、黄体期ともに有意の変化はみられなかつた。Pd 値は卵胞期投与後2日目まで有意の排泄増加 ( $p < 0.01$ ) を示し、progesterone 投与群と異なり投与後2日目まで高値を示しており、これに反して黄体期では、排泄動態は増加傾向を示していたが、増加率は30~40%程度であつた。Total estrogen 値は卵胞期においては投与後4日目まで有意の増加 ( $p < 0.01$ ) を認め、黄体期では投与後2日目まで同様に有意の増加 ( $p < 0.01$ ) を認めた。

3. 正常成熟婦人並びに去勢婦人に  $\Delta^4$ -androstenedione を投与した前後における尿中 steroid hormones の排泄動態。

a) 正常成熟婦人の卵胞期 (5例) および黄体期 (4例) にそれぞれ  $\Delta^4$ -androstenedione 30mgを投与した場合、その前後における steroid hormones 排泄動態は表8~10に示す如くである。尿中17-KS 値は卵胞期、黄体期ともに類似した排泄動態を示し、投与後1日目に著明な排泄のピークを示し、投与後2日目には投与前値に復した。尿中

1974年4月

黒部

291

表1 成熟婦人に progesterone 20mg投与した場合の尿中 17-KS, 17-OHCS 排泄動態 (mg/day)

17-KS

氏名	年齢	卵胞期			
		7日	8日	9日	10日
N. Y.	20	4.51	4.85	5.63	6.36
K. I.	22	7.62	8.60	6.36	7.99
M. J.	22	6.73	7.85	6.68	9.93
A. Y.	20	5.30	5.30	5.70	7.89
O. H.	21	7.67	7.40	6.88	6.91
Means		6.37	6.80	6.25	7.81
S.E		0.63	0.73	0.25	0.61

↓

氏名	年齢	黄体期			
		7日	8日	9日	10日
S. T.	23	5.48	6.41	4.71	6.55
K. F.	21	6.37	6.18	6.00	7.12
A. M.	22	6.54	7.43	5.52	7.23
H. W.	20	3.85	5.61	6.96	4.80
F. T.	21	4.34	4.84	4.21	5.00
Means		5.32	6.09	5.48	6.14
S.E		0.53	0.42	0.48	0.52

S.E: standard error

17-OHCS

氏名	年齢	卵胞期			
		7日	8日	9日	10日
N. Y.	20	3.03	2.86	2.93	4.21
K. I.	22	4.34	4.08	4.39	4.12
M. J.	22	3.50	3.77	4.46	3.17
A. Y.	20	2.64	2.64	3.62	3.58
O. H.	21	3.36	3.36	2.80	2.94
Means		3.35	3.34	3.64	3.60
S.E		0.28	0.26	0.34	0.25

↓

氏名	年齢	黄体期			
		7日	8日	9日	10日
S. T.	23	2.68	4.45	2.86	2.45
K. F.	21	2.50	3.43	3.47	3.08
A. M.	22	2.19	2.73	2.49	3.31
H. W.	20	2.94	3.48	2.32	2.93
F. T.	21	2.17	2.76	3.18	3.46
Means		2.50	3.37*	2.86	3.04
S.E		0.14	0.31	0.21	0.17

\*: 0.01 &lt; p &lt; 0.05

表2 成熟婦人に progesterone 20mg投与した場合の尿中 Pt, Pd 排泄動態 (mg/day)

Pt

氏名	年齢	卵胞期			
		7日	8日	9日	10日
N. Y.	20	0.26	0.34	0.29	0.40
K. I.	22	0.44	0.45	0.50	0.41
M. J.	22	0.63	0.83	0.54	0.51
A. Y.	20	0.30	0.40	0.44	0.41
O. H.	21	0.57	0.71	0.69	0.58
Means		0.44	0.54	0.49	0.46
S.E		0.07	0.09	0.06	0.03

↓

氏名	年齢	黄体期			
		7日	8日	9日	10日
S. T.	23	0.99	1.20	0.94	0.96
K. F.	21	0.75	0.80	0.64	0.59
A. M.	22	0.87	0.86	0.88	0.68
H. W.	20	0.50	0.70	0.80	0.61
F. T.	21	0.64	0.94	0.63	0.70
Means		0.75	0.90	0.78	0.71
S.E		0.08	0.08	0.06	0.06

S.E: standard error

Pd

氏名	年齢	卵胞期			
		7日	8日	9日	10日
N. Y.	20	0.23	0.94	1.10	0.71
K. I.	22	0.30	1.50	1.27	0.64
M. J.	22	0.54	1.81	1.62	0.80
A. Y.	20	0.44	1.20	0.78	0.66
O. H.	21	0.34	1.68	0.94	0.35
Means		0.37	1.42**	1.14**	0.63*
S.E		0.05	0.15	0.14	0.07

↓

氏名	年齢	黄体期			
		7日	8日	9日	10日
S. T.	23	2.64	2.98	4.76	3.67
K. F.	21	2.76	3.34	2.86	3.46
A. M.	22	3.35	4.63	4.02	3.62
H. W.	20	2.85	3.61	3.35	3.96
F. T.	21	3.42	4.25	3.98	4.02
Means		3.00	3.76	3.79	3.75**
S.E		0.15	0.30	0.32	0.10

\*\* : p &lt; 0.01

\* : 0.01 &lt; p &lt; 0.05

表3 成熟婦人に progesterone 20mg, 去勢婦人に progesterone 50mg投与した場合の尿中 Total estrogen 排泄動態 ( $\mu\text{g/day}$ )

氏名	年齢	卵胞期			
		7日	8日	9日	10日
N. Y.	20	12.5	17.5	24.0	20.6
K. I.	22	14.5	19.0	16.4	22.8
M. J.	22	15.8	21.7	26.0	21.3
A. Y.	20	17.0	26.4	23.0	27.9
O. H.	21	18.2	24.0	19.3	25.8
Means		15.6	21.7*	21.7*	23.6**
S.E		0.9	1.6	1.7	1.3

氏名	年齢	去勢婦人				
		0	1	2	3	4
H. Y.	45	11.4	10.8	8.4	12.4	10.4
K. M.	46	9.6	11.4	10.6	8.4	7.6
T. S.	46	12.4	10.8	11.4	9.6	11.4
T. M.	44	15.4	17.4	16.4	14.6	16.8
K. F.	48	13.6	16.4	14.6	15.4	12.8
Means		12.4	13.3	12.2	12.0	11.8
S.E		0.9	1.4	1.4	1.3	1.5

S.E: standard error

\*\* :  $p < 0.01$ \* :  $0.01 < p < 0.05$ 

氏名	年齢	黄体期			
		7日	8日	9日	10日
S. T.	23	11.8	18.4	14.6	13.0
K. F.	21	12.8	16.0	14.4	11.2
A. M.	22	14.0	22.1	17.5	12.5
H. W.	20	14.6	19.3	20.8	15.9
F. T.	21	15.7	21.0	18.4	19.8
Means		13.7	19.3**	17.1*	14.4
S.E		0.6	1.0	1.2	1.5

表4 去勢婦人に progesterone 50mg投与した場合の尿中 steroid hormones 排泄動態 (mg/day)

氏名	年齢	17-KS				
		0	1	2	3	4
H. Y.	45	3.83	4.53	4.07	3.74	3.63
K. M.	46	3.68	4.01	4.87	3.14	3.97
T. S.	46	2.86	2.82	3.24	3.04	3.55
T. M.	44	4.71	5.12	4.32	3.47	5.11
K. F.	48	3.24	3.15	3.93	3.72	3.44
Means		3.66	3.93	4.08	3.42	3.94
S.E		0.31	0.42	0.26	0.14	0.30

氏名	年齢	Pt				
		0	1	2	3	4
H. Y.	45	0.30	0.16	0.23	0.20	0.24
K. M.	46	0.27	0.26	0.30	0.27	0.25
T. S.	46	0.12	0.09	0.08	0.09	0.10
T. M.	44	0.33	0.30	0.23	0.26	0.25
K. F.	48	0.36	0.31	0.29	0.31	0.33
Means		0.28	0.22	0.23	0.23	0.23
S.E		0.04	0.04	0.03	0.03	0.03

氏名	年齢	17-OHCS				
		0	1	2	3	4
H. Y.	45	2.35	3.50	2.39	2.34	2.69
K. M.	46	4.07	4.62	3.85	4.34	4.76
T. S.	46	3.33	3.62	2.63	3.41	3.01
T. M.	44	2.92	3.77	2.69	2.28	2.97
K. F.	48	4.17	4.30	4.00	3.27	3.84
Means		3.37	3.96	3.11	3.13	3.45
S.E		0.34	0.21	0.33	0.38	0.37

氏名	年齢	Pd				
		0	1	2	3	4
H. Y.	45	0.16	0.23	0.23	0.10	0.17
K. M.	46	0.09	0.19	0.16	0.13	0.10
T. S.	46	0.08	0.17	0.14	0.11	0.09
T. M.	44	0.10	0.35	0.27	0.14	0.10
K. F.	48	0.12	0.33	0.24	0.16	0.12
Means		0.11	0.25*	0.21*	0.13	0.12
S.E		0.01	0.03	0.02	0.01	0.01

S.E: standard error

\* :  $0.01 < p < 0.05$

表5 成熟婦人に pregnenolone 30mg投与した場合の尿中 17-KS, 17-OHCS 排泄動態 (mg/day)

17-KS ↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
I. S.	24	9.32	11.15	11.90	11.46	11.27
T. Y.	22	7.25	8.02	6.45	7.47	6.69
O. H.	25	6.60	6.36	6.96	5.19	8.96
Y. Y.	21	8.84	9.36	9.55	8.70	7.01
A. S.	22	9.10	8.75	7.37	8.39	8.16
Means		8.22	8.71	8.44	8.24	8.42
S.E		0.54	0.78	1.01	1.01	0.82

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
U. Y.	23	12.19	10.21	11.04	10.25	10.84
E. T.	25	7.43	7.31	9.71	7.69	6.74
M. S.	22	8.84	8.06	7.94	6.78	6.26
K. A.	23	11.23	10.62	9.54	7.73	8.99
Means		9.92	9.05	9.56	8.11	8.21
S.E		1.08	0.80	0.63	0.74	1.05

S.E: standard error

17-OHCS ↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
I. S.	24	3.27	2.67	3.85	3.19	2.21
T. Y.	22	2.94	3.61	3.75	3.51	2.72
O. H.	25	3.43	3.69	4.08	4.80	3.64
Y. Y.	21	2.49	3.09	3.99	4.10	2.77
A. S.	22	2.17	2.80	2.16	2.01	3.33
Means		2.86	3.17	3.56	3.52	2.93
S.E		0.23	0.20	0.35	0.46	0.25

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
U. Y.	23	4.03	3.12	3.87	2.20	2.77
E. T.	25	3.26	2.34	3.41	2.59	2.80
M. S.	22	3.95	4.43	3.13	3.55	3.56
K. A.	23	6.27	4.81	5.28	3.04	4.55
Means		4.38	3.68	3.92	2.85	2.72
S.E		0.65	0.57	0.47	0.29	0.97

表6 成熟婦人に pregnenolone 30mg投与した場合の尿中 Pt, Pd 排泄動態 (mg/day)

Pt ↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
I. S.	24	0.42	0.50	0.41	0.54	0.55
T. Y.	22	0.48	0.43	0.63	0.59	0.68
O. H.	25	0.63	0.56	0.55	0.62	0.66
Y. Y.	21	0.35	0.42	0.46	0.56	0.49
A. S.	22	0.38	0.42	0.49	0.46	0.38
Means		0.45	0.46	0.51	0.55	0.55
S.E		0.05	0.02	0.03	0.02	0.05

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
U. Y.	23	1.39	1.23	1.43	1.29	0.96
E. T.	25	1.07	1.01	1.35	1.28	0.85
M. S.	22	1.42	1.24	1.61	1.30	1.08
K. A.	23	0.89	0.71	0.77	0.95	0.81
Means		1.19	1.05	1.29	1.20	0.92
S.E		0.12	0.12	0.18	0.08	0.06

S.E: standard error

Pd ↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
I. S.	24	0.36	1.20	1.35	0.88	0.73
T. Y.	22	0.33	1.07	1.12	0.63	0.69
O. H.	25	0.40	0.74	0.79	0.49	0.54
Y. Y.	21	0.35	0.74	1.02	0.84	0.50
A. S.	22	0.28	0.64	0.63	0.63	0.30
Means		0.35	0.88**	0.98**	0.69*	0.55
S.E		0.02	0.10	0.12	0.07	0.07

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
U. Y.	23	4.43	4.98	5.98	5.28	5.05
E. T.	25	4.14	5.74	5.28	4.84	4.77
M. S.	22	3.91	4.19	4.26	4.11	3.02
K. A.	23	3.00	4.25	3.77	3.72	3.70
Means		3.87	4.79	4.82	4.49	4.14
S.E		0.30	0.36	0.49	0.35	0.47

\*\* :  $p < 0.01$ \* :  $0.01 < p < 0.05$

表7 成熟婦人に $\Delta^4$ -pregnenolone 30mg投与した場合の尿中 Total estrogen 排泄動態 ( $\mu\text{g/day}$ )

↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
I. S.	24	16.0	21.4	23.4	25.9	24.5
T. Y.	22	18.1	22.0	30.3	25.6	34.7
O. H.	25	18.3	23.4	33.0	30.7	25.2
Y. Y.	21	16.1	27.1	29.5	25.7	28.2
A. S.	22	15.3	21.9	25.7	32.5	24.8
Means		16.7	23.1**	28.3**	28.0**	27.4**
S.E		0.6	1.0	1.7	1.4	1.9

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
U. Y.	23	13.1	24.7	25.1	19.4	14.5
E. T.	25	17.1	29.6	24.0	19.9	17.2
M. S.	22	11.3	18.9	22.3	16.4	20.7
K. A.	23	10.1	19.2	17.1	15.9	12.2
Means		12.9	23.1**	22.1**	17.5*	16.1
S.E		1.5	2.5	1.7	1.0	1.8

S.E: standard error

\*\* :  $p < 0.01$ \* :  $0.01 < p < 0.05$ 表8 成熟婦人に $\Delta^4$ -androstenedione 30mg投与した場合の尿中 Pt, 17-KS 排泄動態 (mg/day)

Pt ↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
S. I.	23	0.80	0.71	1.13	0.87	0.68
T. J.	25	0.54	0.58	0.65	0.58	0.46
K. M.	24	0.29	0.29	0.29	0.42	0.38
N. N.	23	0.24	0.16	0.18	0.29	0.23
E. Y.	21	0.23	0.21	0.24	0.24	0.21
Means		0.42	0.39	0.50	0.48	0.39
S.E		0.11	0.10	0.17	0.11	0.08

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
M. J.	24	0.47	0.40	0.40	0.32	0.22
F. S.	25	0.40	0.44	0.39	0.53	0.52
H. Y.	23	0.79	0.83	0.73	0.78	0.78
F. M.	23	1.21	1.15	0.96	1.01	0.95
Means		0.72	0.70	0.62	0.66	0.62
S.E		0.18	0.17	0.13	0.15	0.15

S.E: standard error

17-OHCS, Pt の各値は卵胞期, 黄体期ともに有意の排泄増加は認められなかつた. Pd 値は, 黄体期のみ排泄の減少傾向 ( $0.01 < p < 0.05$ ) がみられた. 尿中 Total estrogen 値は卵胞期には投与後3日目まで, 有意の排泄増加 ( $p < 0.01$ ) を認め, 黄体期には投与後漸増傾向を示し, 投与後3日目には排泄の増加を認めた ( $p < 0.01$ ).

b) 去勢婦人 (5例) における $\Delta^4$ -androstenedione 30mg投与した場合, その尿中 steroid hormones 排泄動態は, 表10~11に示す如くである. すなわち, 尿中17-KS 値は成熟婦人と同様に投与後1日目に排泄のピークを示し, 投与後2日目には, ほぼ投与前値に復した. Pt 値は投与後2日目に減少傾向 ( $0.01 < p < 0.05$ ) を認め, Pd 値は逆に投与後2日目増加傾向 ( $0.01 < p < 0.05$ ) を認めた. Total estrogen 値には一定の傾向はみられなかつた.

## 考案

すでに足立 (1964, 1967) の steroid hormone による酵素活性の変動についての報告にみる如

17-KS ↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
S. I.	23	5.75	15.14	8.30	6.14	6.02
T. J.	25	9.80	15.22	9.84	8.63	10.70
K. M.	24	7.40	20.60	9.27	7.36	7.80
N. N.	23	3.83	11.99	6.37	4.96	5.13
E. Y.	21	4.32	12.60	7.96	3.35	4.62
Means		6.22	15.11**	8.35	6.09	6.85
S.E		1.09	1.52	0.59	0.91	1.10

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
M. J.	24	3.90	15.36	7.07	4.89	3.15
F. S.	25	5.86	17.15	8.36	6.11	5.76
H. Y.	23	3.94	16.29	6.03	4.25	4.30
F. M.	23	7.96	18.03	6.54	9.88	8.69
Means		5.42	16.71**	7.00	6.28	5.48
S.E		0.96	0.57	0.49	1.26	1.19

\*\* :  $p < 0.01$

表9 成熟婦人に  $\Delta^4$ -androstenedione 30mg投与した場合の尿中 17-OHCS, Pd 排泄動態 (mg/day)

17-OHCS ↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
S. I.	23	4.73	3.70	5.00	4.70	3.82
T. J.	25	2.83	2.99	3.82	3.23	4.64
K. M.	24	2.64	2.42	2.67	3.26	2.72
N. N.	23	2.30	2.06	2.28	2.23	2.41
E. Y.	21	1.86	2.10	2.99	2.01	1.98
Means		2.87	2.66	3.35	3.09	3.11
S.E		0.49	0.30	0.48	0.47	0.48

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
M. J.	24	2.85	3.47	2.73	3.10	2.90
F. S.	25	3.60	3.80	3.62	3.85	3.42
H. Y.	23	4.25	5.53	4.86	4.23	4.93
F. M.	23	2.11	2.64	2.91	2.54	2.23
Means		3.20	3.86	3.53	3.43	3.37
S.E		0.46	0.60	0.48	0.37	0.57

S.E: standard error

Pd ↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
S. I.	23	0.28	0.25	0.32	0.51	0.39
T. J.	25	0.31	0.30	0.24	0.21	0.35
K. M.	24	0.29	0.26	0.34	0.20	0.29
N. N.	23	0.52	0.43	0.51	0.46	0.56
E. Y.	21	0.23	0.22	0.29	0.39	0.29
Means		0.32	0.29	0.34	0.35	0.38
S.E		0.04	0.03	0.04	0.06	0.04

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
M. J.	24	2.59	1.73	1.73	2.10	1.90
F. S.	25	3.61	3.54	2.51	1.47	1.91
H. Y.	23	4.10	3.95	2.16	2.66	1.86
F. M.	23	4.62	4.14	2.95	3.06	2.22
Means		3.73	3.34	2.34*	2.32*	1.97*
S.E		0.43	0.55	0.25	0.34	0.08

\*: 0.01 &lt; p &lt; 0.05

表10 成熟婦人および去勢婦人に  $\Delta^4$ -androstenedione 30mg投与した場合の尿中 Total estrogen 排泄動態 ( $\mu$ g/day)

↓

氏名	年齢	卵胞期				
		7日	8日	9日	10日	11日
S. I.	23	16.2	29.6	39.2	39.9	23.0
T. J.	25	19.3	31.0	35.7	43.6	30.3
K. M.	24	14.6	29.0	38.8	26.4	26.6
N. N.	23	15.0	25.9	38.4	30.8	26.3
E. Y.	21	18.1	30.5	31.1	39.2	30.5
Means		16.6	29.2**	36.6**	35.9**	27.3**
S.E		0.9	0.8	1.5	3.1	1.4

↓

氏名	年齢	黄体期				
		7日	8日	9日	10日	11日
M. J.	24	10.3	10.4	13.1	18.4	15.8
F. S.	25	17.1	15.1	23.1	23.4	19.6
H. Y.	23	10.7	14.1	13.8	16.4	13.5
F. M.	23	12.7	11.2	14.9	20.5	16.7
Means		12.7	12.7	16.2	19.4**	16.4
S.E		1.1	0.9	1.7	1.4	1.3

↓

氏名	年齢	去勢婦人				
		0	1	2	3	4
Y. M.	43	15.9	14.7	15.5	19.9	14.6
N. H.	48	12.5	16.1	15.7	18.1	12.2
H. K.	49	10.0	12.3	13.2	10.6	13.8
A. Y.	50	14.6	20.9	15.5	12.7	24.4
M. Y.	48	15.9	15.4	11.4	9.8	17.3
Means		13.7	15.8	14.2	14.2	16.4
S.E		1.1	1.4	0.8	2.0	2.1

S.E: standard error

\*\* : p &lt; 0.01

\* : 0.01 &lt; p &lt; 0.05

表11 去勢婦人に  $\Delta^4$ -androstenedione 30mg投与した場合の尿中 steroid hormones 排泄動態 (mg/day)

↓

氏名	年齢	17-KS				
		0	1	2	3	4
Y. M.	43	4.3	13.1	5.2	5.8	4.0
N. H.	48	5.0	18.2	8.7	4.5	6.3
H. K.	49	2.7	13.5	2.3	2.7	2.5
A. Y.	50	2.4	9.4	3.1	2.1	3.2
M. Y.	48	3.6	17.8	3.8	3.8	4.1
Means		3.60	14.40**	4.62	3.78	4.02
S.E		0.48	1.63	1.12	0.65	0.63

↓

氏名	年齢	17-OHCS				
		0	1	2	3	4
Y. M.	43	3.7	3.5	3.0	3.8	3.2
N. H.	48	2.6	2.4	3.2	2.2	2.7
H. K.	49	3.0	3.6	3.2	2.6	3.1
A. Y.	50	3.3	3.5	2.9	4.1	4.4
M. Y.	48	4.9	4.4	4.2	4.3	3.9
Means		3.50	3.48	3.30	3.40	3.46
S.E		0.39	0.31	0.23	0.42	0.30

\*\* :  $p < 0.01$ \* :  $0.01 < p < 0.05$ 

↓

氏名	年齢	Pt				
		0	1	2	3	4
Y. M.	43	0.38	0.22	0.27	0.31	0.35
N. H.	48	0.60	0.48	0.33	0.34	0.40
H. K.	49	0.40	0.31	0.29	0.35	0.44
A. Y.	50	0.37	0.24	0.29	0.20	0.26
M. Y.	48	0.31	0.15	0.19	0.14	0.28
Means		0.41	0.28	0.27*	0.26	0.34
S.E		0.04	0.05	0.02	0.04	0.03

↓

氏名	年齢	Pd				
		0	1	2	3	4
Y. M.	43	0.32	0.53	0.51	0.29	0.34
N. H.	48	0.25	0.38	0.34	0.31	0.26
H. K.	49	0.27	0.39	0.31	0.20	0.24
A. Y.	50	0.23	0.27	0.38	0.16	0.18
M. Y.	48	0.20	0.28	0.29	0.22	0.19
Means		0.25	0.37	0.36*	0.23	0.24
S.E		0.02	0.04	0.03	0.02	0.02

S.E: standard error

く、生体内で steroid hormone の重要な代謝の場となる肝臓の酵素活性が、体外性 steroid hormone によつてかなり変動し、このために、二次的に内分泌臓器内での steroid hormone 生合成が変化をうけることが考えられる。そこで Tait (1968) が提唱した Prehormone と同じ意味の progesterone, pregnenolone,  $\Delta^4$ -androstenedione などを取りあげ、体外性 steroid hormone 投与時における生体内の steroid hormone 生合成および代謝機構について検討を加えるとともに、臨床上ホルモン剤による治療をほどこす際に、月経周期の時期により投与ホルモンの動態に差異がみられたことについて検討を加えた。

1. すでに Venning & Browne (1937) が去勢婦人において Pd を検出して以来、progesterone 投与における尿中 Pd に関する報告は、自然閉経婦人においては Huber (1947), 前山 (1953) 等、卵胞期に投与したのものには Guterman (1953), 石塚 (1957) 等、さらには男性においては Hamblen (1940), Dorfmann (1948) 等にみられる。近年 progesterone の生体内での代謝経路については、放射性 steroid を用いた研究が数多くみられ、Chang (1960) はヒトに投与した progesterone の約40~

60%が尿中になんらかの形で排泄され、この尿中より抽出した代謝産物のうち約60%が Pd であると述べている。また、Romanoff (1963) らは平均14%の progesterone から Pd への転換を報告している。さらに、Plotz (1963) らは  $C^{14}$ -progesterone を投与して、内因性の Pd 排泄値にあたる影響を検討した結果、投与した progesterone が内因性 Pd の排泄に変動をおよぼさないことを報告している。今回の実験で正常成熟婦人の卵胞期および黄体期に progesterone をそれぞれ投与した場合、その Pd 排泄増加量は、各時期とも、投与後1日目の排泄量が 1.0~1.3mg とほぼ同じであつたことは、Plotz の報告を裏付けるものであると考えられる。一方去勢婦人では progesterone 50mg の大量投与であるにもかかわらず、progesterone 投与後1日目の Pd 値が 0.1~0.3mg の排泄増加しかみられなかつた。これについては、Plotz (1957) は放射性 progesterone の約18%が12時間で、さらに約34%が24時間で脂肪組織にとりこまれると報告しているように、去勢婦人では脂肪組織へのとりこみが大きくなるためか、あるいは、去勢又は加齢にもとづく肝臓における代謝酵素活性の変化によるものとも考えられる。いずれにせ

よ、今回の実験より大量の progesterone 投与による Pd の排泄増加が正常成熟婦人の例に比らべて少量であるということは、去勢および加齢における1つの大きな特徴点であるといえる。Total estrogen 値は卵胞期黄体期ともに排泄の増加 ( $p < 0.01$ ) を認め、去勢婦人では一定の傾向を示さなかつた。正常成熟婦人の estrogen 生合成の主たる場は、卵巣であることは周知の事実であり、今回の結果からみても progesterone 投与による estrogen 生合成の促進には、卵巣という場が必要であることが裏付けされた。Ryan & Smith (1960) は FSH で賦活した卵巣の incubation 実験において、基質に precursor として放射性の acetate, cholesterol, progesterone および  $\Delta^4$ -androstenedione を加えることにより、estrogen (Eo, Ed) への転換を認めている。永富 (1968) も *in vitro* のヒト卵巣灌流実験にて  $C^{14}$ -progesterone を precursor として加え、生物学的活性の最も強い Ed のみが産生されて、Eo 産生は認められなかつたと報告している。しかし今回の実験で、投与した progesterone が卵巣で、どの程度 estrogen 生成に利用されるかに関しては明らかではないが、永富 (1968) の実験からみても、卵胞期、黄体期ともに体外性 progesterone が estrogen 生合成に利用されることがうかがわれる。17-KS 値の排泄動態については、正常成熟婦人および去勢婦人では一定の傾向はみられなかつたが、水元 (1970) は progesterone 40mg を非妊婦に投与した場合、尿中 17-KS 値に有意の増加を認めたと報告し、西田 (1969) は閉経婦人に progesterone (20mg  $\times$  4) を投与した場合、排泄低下傾向を示したと報告している。今回の実験では、投与量が前記報告者に比べて少量のため、androgenic steroids の代謝影響が少なかつたことも考えられる。以上の結果より、投与した卵胞期、黄体期いずれの時期にもかわらず、その量的な差はあつても、体外性 progesterone の主たる代謝の場は肝臓および卵巣であると考えられる。

2. Pearlman (1954) は閉経婦人に pregnenolone を投与した場合、投与後その胆汁中に Pd を証明し、また、足立 (1968) らは、pregnenolone がラット肝の  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -hydroxy dehydrogenase 活性を促進し、副腎、卵巣のそれには変化をあたえなかつたと報告している。Haksar (1967) は卵巣黄体の slice に acetate を基質として incubate した progesterone 生成実験において、これに pregnenolone (20  $\mu$ g/g tissue) を添加すると progesterone の生成は 84% 減少したと報告している。Pregnenolone の *in*

*vivo* における代謝に関する報告は至つて少なく、今回の実験よりみると、尿中 Pd 値の増加量は卵胞期、黄体期にほぼ等しいことより、投与された pregnenolone は肝臓で progesterone に代謝され、尿中に Pd として排泄されるものと思われる。Total estrogen 値も卵胞期、黄体期ともに排泄増加 ( $p < 0.01$ ) がみられたことは、pregnenolone も卵巣での estrogen の precursor であることが裏付けされる。以上のことより pregnenolone は直接 17-KS, 17-OHCS への precursor としての大きな意義は少ないものといえる。

3.  $\Delta^4$ -androstenedione は主に卵巣で生合成され、尿中 testosterone, estrogen の重要な precursor であることは周知の事実である。Abb Jørn (1969) は pregnenolone から  $\Delta^4$ -androstenedione への転換の主経路は、卵胞期には  $\Delta^5$ -intermediates を経て、黄体期には progesterone を経て、 $\Delta^4$ -androstenedione が生成されると報告している。また、Horton (1965) は卵巣静脈血中の  $\Delta^4$ -androstenedione 量が末梢血中のそれよりも 26 倍も高いと報告している。Ryan (1960) らはヒト卵巣の incubation 実験で  $\Delta^4$ -androstenedione から Eo, Ed が同時に産生されることを報告し、永富 (1968) はヒト卵巣の灌流実験で  $C^{14}$ - $\Delta^4$ -androstenedione より Ed のみ生合成されたと報告している。本実験で卵胞期の total estrogen 値が著しい増加 ( $p < 0.01$ ) を示したことは、卵巣内での estrogen への代謝経路が黄体期より円滑なることがうかがわれる。一方、去勢婦人では total estrogen の排泄動態には一定の傾向が認められなかつたことは、少なくとも、 $\Delta^4$ -androstenedione より estrogen への生成、代謝経路を促進させるためには、卵巣という場が必要とすることを意味するものであると考えられる。西田 (1969) は閉経婦人に dehydroepiandrosterone を投与した場合、尿中 estrogen 排泄増加はみられなかつたと述べている。Macdonald (1967) らはヒト卵巣および副腎を摘出して  $C^{14}$ - $\Delta^4$ -androstenedione から estrogen への転換の強さは変わらないし、これは血液中で aromatizing system によつて、 $\Delta^4$ -androstenedione から Eo への転換がおこるものと報告している。しかし、著者の去勢婦人の結果からは、投与された  $\Delta^4$ -androstenedione から卵巣で生成される程度の estrogen が血中および副腎でも転換産生されるとは考えられない。一方、Barlow (1964) は健康婦人 (卵胞期のみ) に ACTH を投与すると尿中 estrogen の排泄増加を認め、卵巣摘出婦人に dehydroepiandrosterone を投与すると尿中 estrogen

	Progesterone 20, 50mg			Pregnenolone 30mg		$\Delta^4$ -androstenedione 30mg		
	卵胞期	黄体期	去勢婦人	卵胞期	黄体期	卵胞期	黄体期	去勢婦人
17-KS	~	~	~	~	~	↑**	↑**	↑**
17-OHCS	~	↑*	~	~	~	~	~	~
Pt	~	~	~	~	~	~	~	↓*
Pd	↑**	↑**	↑*	↑**	~	~	↓*	↑*
Total estrogen	↑**	↑**	~	↑**	↑**	↑**	↑**	~

↑: 排泄増加

↓: 排泄減少

\*\* :  $p < 0.01$ \* :  $0.01 < p < 0.05$ 

への排泄増加はみられなかつたと報告し、副腎摘出患者に dehydroepiandrosterone を投与すると estrogen の増加をみたと報告している。これらのことより、dehydroepiandrosterone が ACTH の estrogen 代謝への関与を促進し、卵巣の estrogen 代謝に mediator としての役割をはたしているものであろうと述べている。いずれにせよ、dehydroepiandrosterone および  $\Delta^4$ -androstenedione は、投与後の尿中 estrogen 値の有意の増加がみられることより臨床的に卵巣機能をみる一つの手段となりうる可能性がある。Pd 排泄値では、黄体期に減少傾向 ( $0.01 < p < 0.05$ ) がみられたが、これは  $\Delta^4$ -androstenedione からの progesterone 産生が阻害されることによるものと思われる。Kowal (1964) は黄体と副腎の incubation 実験で、dehydroepiandrosterone や  $\Delta^4$ -androstenedione が  $C_{21}$ - $3\beta$ -hydroxy dehydrogenase 活性を著しく阻害したと報告している。去勢婦人に  $\Delta^4$ -androstenedione を投与した場合、Pd 排泄値が増加傾向 ( $0.01 < p < 0.05$ ) を、Pt は減少傾向 ( $0.01 < p < 0.05$ ) を示したことは、西田 (1969) が閉経婦人に dehydroepiandrosterone を投与すると Pd 値が上昇傾向を示したと報告しているように、生体内の steroid 代謝の dynamic な一面を現わしているものと思われる。以上の実験成績より、治療の目的で性ホルモンを使用するに当っては、間脳-下垂体-副腎、卵巣系の feed-back 作用、それに、足立 (1960) が指摘した如く、去勢による他の組織への酵素活性の変動、体外性 steroid hormone の酵素系に対する直接作用および体外性 steroid hormone の体内中間代謝産物による調節等の作用を無視することの出来ないことを意味するものと考えられる。したがって、産婦人科領域におけるホルモン療法は、ただ単に不足しているホルモンを投与すればよいというのではなく、卵巣機能の状態、ならびに、加齢にともなう変化などを考慮した上で行なうべきであると信じる。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師足立春雄教授に深謝します。また、多大の御教示、御協力をいただいた大喜多良夫博士、水谷重康博士、並びに、帝

国臓器研究所の神戸川明博士に感謝します。本論文の要旨は第16回、第18回日本内分泌学会西部部会総会で発表した。

### 文 献

- 足立春雄 (1960): ホルモンと臨床, 8, 455.  
 足立春雄 (1964): 第15回日本産科婦人科学会宿題報告.  
 足立春雄, 大喜多良夫他 (1967): 産婦の世界, 19, 1674.  
 足立春雄, 高橋久寿 (1968): 日本内分泌学会総会.  
 石塚直隆 (1957): 日産婦誌, 8, 907.  
 神戸川明 (1966): ホルモンと臨床, 14, 3, 217.  
 神戸川明 (1967): 総合臨床, 16, 935.  
 河野 剛 (1968): 総合臨床, 17, 1725.  
 永富敬二 (1968): 日産婦誌, 20, 1098.  
 西田悦郎 (1969): 第21回日本産科婦人科学会宿題報告.  
 前山昌男 (1953): 日産婦誌, 5, 1243.  
 水元修治 (1970): 日産婦誌, 10, 1137.  
 Abbfjorn, Aakvaag. (1969): Act Endcr. 60, 517.  
 Barlow, J.J. (1964): J. Clin. Endcr, 24, 586.  
 Chang, E. (1960): J. Clin. Endcr, 20, 1568.  
 Dorfmann, R.I. and F. Ungar. (1965): Metabolism of steroid hormones.  
 Guterman, H.S. (1953): Rec. Prog. Horm. Res, VIII, 293.  
 Haksar, A. (1967): Steroids, 9, 405.  
 Hamblen, E.C. (1940): Endcr, 27, 172.  
 Horton, R. (1965): Act Endcr, 48, 446.  
 Huber, D. (1947): Biochem, J, 41, 699.  
 Kowal, J. and Dorfmann, R.I. (1964): Steroids, 3, 531.  
 Kowal, J. and Dorfmann, R.I. (1964): Steroids, 4, 77.  
 Pearlman, W.H. (1954): J. Biol. Chem, 208, 231.  
 Plotz, E.J. and Wiener, M. (1963): Am. J. Obst. & Gynec, 87, 1.  
 Plotz, E.J. (1957): Biol. Med, 95, 92.  
 Paul, C. Mac-donald. (1967): J. Clin. Endocr, 27, 1103.  
 Ryan, K.J. and Smith, O.W. (1960): J. Biol. Chem, 236, 705 (a)-(d).  
 Tait, J.F. and Baird, D. (1968): Perspect. Biol. Med.  
 Romanoff, L.P. (1963): J. Clin. Endcr, 11, 384.  
 Venning, E.H. and Brown, J.S.L. (1937): Endocr, 21, 711.

(No. 2714 昭48・11・15受付)