男子肝疾患患者における尿中 Estrogen 排泄値について

第二編

肝機能検査成績, 肝組織所見, 臨床経過および臨床症状との関連

岡山大学医学部第一内科教室(主任:小坂淳夫教授)

福 島 功

[昭和47年9月19日受稿]

緒 言

Estrogen は主として卵胞より分泌されるが副腎や 睾丸からも分泌される. 肝は他の steroid hormone と同様に estrogen の代謝とくにその不活性化に関 与することが知られており、その代謝として現在、 化学的に全く不明な物質への転化、抱合体の生成、 不活性あるいは活性の弱い異性体への転換などの可 能性が考えられている。そこで肝障害があれば上記 の可能性を失ない体内に活性 estrogen の増加の起 ることが推測される. 事実, 肝硬変症の男性にしば しば胸毛, 腋毛, 陰毛の脱落, 睾丸萎縮, 性交不能 gynecomastia などが認められている!! 2) また, 妊娠 時に estrogen の著明な排泄増加があり、肝障害時 にしばしばみられる vascular spider や palmar erythema などの症状が、この際高頻度にみられる ことから, 肝障害時のこれらの症状の原因として hyperestrogenism をもった estrogen 代謝異常が 考えられてきた30 Bio-assay による estrogen 測 定では実験的肝障害で estrogen の不活性化が障害 されることが報告され。 り 人の肝疾患でも約半数に 尿中 estrogen 排泄增加,血中 estrogen 濃度上昇 が認められ、かつその主要部分は遊離 estrogen で あるために前記の諸症状が発現するとされていたが 71819) 他方, Zondeck ら10) は急性および慢性肝疾患 時に血中および尿中 estrogen 値は正常で、重篤な 状態になった時にのみ estrogen 代謝障害がみられ ると報告している. Bio-assay は estrogen 活性の 高い estrogen, 特に estradiol に左右され, その 他の metabolites の消息は十分みられない欠点があ り,最近の進歩した化学定量法によると,肝疾患患 者の尿中 estrogen 排泄量は必ずしも増量している

とは限らないことが報告され。II 肝疾患時の上記症状と estrogen 代謝との因果関係はなお十分解明されていない.

そこで、肝疾患時における estrogen 代謝異常を解明する目的で、肝疾患患者の臨床症状、肝機能検査成績、肝組織所見、臨床経過などと新しい化学的定量法により測定した尿中 estrogen 排泄量との関係を比較したところ、興味ある知見を得たので報告する.

対象および測定方法

岡山大学医学部附属病院第一内科および岡山市内の関連病院に入院した肝疾患患者71例を対象とした(Table 1). 対象はすべて男子で、年令は19才より66才までであった. 臨床経過および各種肝機能検査成績により診断した24症例以外はすべて肝機能検査と共に腹腔鏡直視下針生検肝組織について組織学的診断を行ない、肝硬変症は三宅の分類¹²¹ により、慢性肝炎は太田の分類¹³¹ にしたがって分類した.

採尿および測定法は第一編で検討した方法にしたがって行ない, estrone (E_1) , estradiol- 17β (E_2) estriol (E_3) および総estrogen (E_T) を測定した.

成 績

1. 肝機能検査成績と尿中 estrogen 排泄値.

Dubin-Johnson 症候群と Gilbert 病の2例を除いた肝障害例69例について次のような検査成績と尿中 estrogen 排泄値とを対比して検討した.

- 1) 血清総 bilirubin 値
- 2) 血清直接型 bilirubin 値と総 bilirubin 値との
- 3) 血清 alkaline phosphatase

福

- 4)血清 choline esterase
- 5) 血清 GOT
- 6) 血清 GPT
- 7) CCF
- 8) CoR
- 9) TTT
- 10) ZTT
- 11) B. S. P試験
- 12)血清 cholesterol 値
- 13) 血清総蛋白量
- 14)血清 γ-globlin 量
- 15) 血清 albumin 分画と globulin 分画との比.

これらの検査成績と E_1 , E_2 , E_3 および E_7 との間には推計学的に有意 (p < 0.05) の相関関係は認められなかった。また、 $E_3/(E_1+E_2)$ は肝機能検

査成績が悪化しているものほど低値となる傾向が認 められたが、有意な相関関係はなかった.

- 2. 肝疾患病態および肝組織所見と尿中 estrogen 排泄値(Table 2, Fig. 1~5)
- 1)急性肝炎

功

典型的臨床症状と臨床経過をとったもの11例について検討した。

- a)黄疸を伴った急性極期:4 例の平均年令は34才であった.青壮年正常男子の尿中 estrogen 排泄値と比較して, E_1 , E_2 および E_7 は有意に高値であり E_3 および E_3 /(E_1 + E_2) は有意に低値であった. (p <0.05).
- b) 黄疸が消褪した緩解期:7例の平均年令は32才であり、青壮年正常男子の尿中 estrogen 排泄値と比較して有意に高いのは E₂のみで E₁, E₃ および

ug/day

Estrone

6 H. A. Table 1 Materials (icteric Number H. A. (not icteric of cases • • • • • • H.C. II ac Normal subjects 15 Pre~ Hepatitis acuta* icteric cirrhosis not icteric 7 L. C. A' Hepatitis chronica II Aa II Ab 2 B' L. C. II Ac 5 **Hepatic** II Ad 1 necrosi II Ae 3 2 Hepatitis chronica* Estradiol ug/day Fig. 2 7 Precirrhosis Liver cirrhosis A' 10 H. A. 7 B' (icteric Liver cirrhosis* 12 H. A. Hepatic fibrosis 1 (not icteric 4 Hepatic necrosis H.C. IIac Toxic hepatitis 1 Pre-1 Biliary cirrhosis* cirrhosis Subacute hepatitis 1 L. C. Α Dubin-Johnson's syndrome 1 Gilbert's disease 1 L. C. B Total 71 Hepatic • necrosis (aged 19-66) * clinical diagnosis

Fig. 1

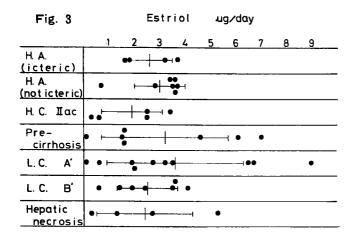


Fig. 4	1	[otal	Est	roge	'n	ug/d	lay			
	2	4	6_	8	10	12	14	16	18	<u>2</u> 0
H.A. (icteric)			• ⊢	_		+				
H. A. (not icteric)	•		⊢		•	•				
H. C. Iac	•⊩	•• 	—	•						
Pre- cirrhosis	•	•		• +	•		-	•	•	
L. C. A'		•	•	••	+			•		•
L C B'	• 1	••	•	••	→	•	•			
Hepatic necrosis	•		••	1			+	•	•	

Estriol/(Estrone + Estradiol) Fig. 5 H. A. 100 (icteric) H. A. (not icteric) H.C. Iac Precirrhosis L, C. A В L. C. **Hepatic** F00| necrosis

 E_r には有意の変動は認められなかった(p < 0.05).

2)慢性肝炎ⅡAc

5例の年令は19才から57才までであり平均38.4才であった。血清bilirubin 値はすべて正常範囲にあったが,他の肝機能検査成績では軽度ないしは中等度の障害が認められた。 E_3 にバラツキが多く $0.3 \sim 3.4 \mu g/day$ の範囲にあり,そのために $E_3/(E_1+E_2)$ の値は $0.2 \sim 2.4$ とバラツキが大きかった。青壮年健康男子と比較すると E_3 と E_7 が有意に低く(p<0.05),老年健康男子と比較すると E_2 が 有意に低値であった(p<0.05)。

3) 前硬変症

7例の年令は35才から49才まで であり平均44.9才であった. 血清 bilirubin 値は正常ないし軽度上 昇しており、他の肝機能成績にお いても軽度ないし中等度の障害が 認められた. 尿中 estrogen 排泄 値はバラツキが大きく、 E, では $0.2\mu g/day \sim 7.9\mu g/day$, $E_2 ct$ $0 \sim 6.6 \mu g/day$, E₃ $\tau t = 0.2 \sim 7.0$ $\mu g/day$, E_{τ} $\mathcal{C}i$ $\mathbf{1}$ $0.2 \sim 7.5 \mu g/day$ であった. $E_3/(E_1+E_2)$ はパラ ツキが少なく 0.5~1.0の範囲 に あった. 健康男子に比較して, す べての分画に有意の変動は認めら れなかったが E₃/(E₁+ E₂)の有 意の低下がみられた(p<0.05)

4) 肝硬変症A'

病状の異なった時間に 3 回測定した症例を含めた10測定例の年令は35才から45才までの平均46.9才であった。肝機能検査成績および臨床症状は軽症のものから重症のものまで含まれている。尿中 E_T は正常以上が 6 例あり,最高 $20\mu g/d$ day の症例があったが,尿中 estrogen 排泄値のすべての分画および E_T はバラツキが非常に大きく,いずれも P < 0.05において健康男

Diagnosis		Average ages	No. of cases		E ₁ μg/day	E ₂ µg/day	E ₃ µg/day	Total µg/day	E 1/(E1+E2)
Normal	abult	29. 3	11	mean s. d	1. 7 0. 5	1.7	3. 5 0. 6	7.0	1. 19 0. 62
subjects	old	65. 0	4	mean s. d	1.3	2. 5 0. 4	2. 6 1. 1	6. 4	0. 65 0. 23
Hepatitis	icteric	34. 0	4	mean s.d	2.9	6. 0 3. 1	2. 6 0. 9	11. 3.	0. 33 0. 10
acuta	not icteric	31. 9	7	mean s. d	2. 4	2. 7	3.0	8.1	0. 71 0. 28
H. c IIAc		38. 4	5	mean s. d	1. 5 0. 7	1. 0 0. 7	1. 9 1. 2	4.3	0. 90 0. 79
Р. с		44. 9	7	mean s.d	3. 4 2. 4	1. 9 2. 2	3. 2 2. 5	8. 6 5. 6	0. 81 0. 19
L. c	A'	46. 9	10	mean s.d	2. 4 1. 0	3. 1 2. 5	3. 6 2. 7	9. 1 5. 2	0. 71 0. 48
L. U					1.0	1.0	0 =	0.0	0.00

Table 2 Urinary Estrogens in Patients with Liver Disease

H. c; Hepatitis chronica

B'

48.1

54.8

P. c; Precirrhosis

mean

mean

s.d

s. d

7

1.6

2.0

1, 2

1. 1

1.9

2.7

1.5

3.4

L. c; Liver cirrhosis

2.5

2.4

1. 2

1. 9

6.0

7.1

3, 4

5.9

0.83

0.54

0.32

0.27

H. n; Hepatic necrosis

子との間に有意差は認められなかった.

5) 肝硬変症 B'

H. n

7例の年令は25才より61才までであり、平均48.1才であった。臨床的に軽症な症例から重症なものまで含んでいる。尿中 estrogen 排泄値は,肝硬変症 A'の場合と同様にバラツキが大きく低値の症例が多く認められたが,各分画および E_r のいずれも健康対象群との間に有意差は認められなかった (p < 0.05)

6) 肝壊死

これらの症例は組織学的には massive or submassive hepatic necrosis であり臨床的には重症のものが多かった. 54才から56才までの4例で平均54.8

才であった. 尿中 estrogen 排泄値は各分画ともバラツキが大きく E_2 には $8.6\mu g/day$ もある 1 例があった. 健康男子対象群との間に p<0.05において,すべての分画および $E_3/(E_1+E_2)$ の値に有意差は認められなかった. しかし重症例をみると尿中 estrogen 排泄値は各分画とも低く,また $E_3/(E_1+E_2)$ は低値となる傾向にあった.

7) その他の肝疾患

31才の Dubin-Johnson 症候群の 1 例と30才の Gilbert病の 1 例を Table 3 に示した。 E_s がどちらも非常に低値であった。 したがって $E_s/(E_1+E_2)$ はそれぞれ0.29, 0.30と低値であった。

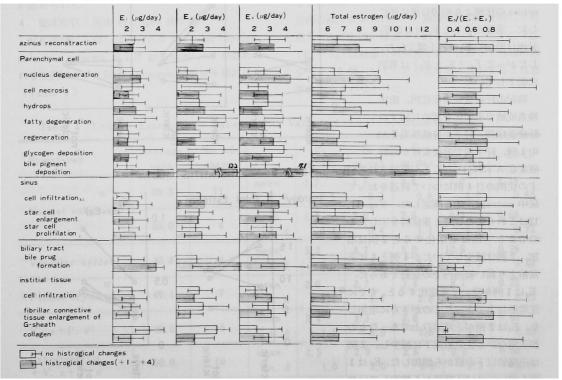
Table 3 Urinary Estrogens in Patients with Constitutional Jaundice

	Ε, μg/day	E₂ μg/day	E₃ µg/day	Total <i>µ</i> g/day	E ₃ /(E ₁ +E ₂)
Dubin-Johnson's syndrome	2.0	2.5	1.3	5.8	0. 29
Gilbert's disease	4.5	4.6	2.8	11.6	0. 30

8) 肝組織所見

肝疾患患者43例について, 肝生検を施行した時期 に尿中 estrogen 排泄量を測定し、次のような肝組 織所見と対比した. ①小葉改築, ②肝実質細胞の核 変性, 肝細胞壞死, 水腫性腫脹, 脂肪変性,再生象, グリコーゲン沈着と胆汁色素沈着,③静脈洞の細胞 浸潤,星細胞肥大および増殖, 4)胆管の胆栓形成, ⑤間質の細胞浸潤, グリソン鞘結合織線維膨化と膠 原化. これらの組織変化の有無と尿中 estrogen 排 泄値との関係を検討した. その結果は Fig. 6 に示 した. 組織変化の程度は(±)から(+++), まであ り、ここでは(+)~ (###) をまとめて有組織変 化群とした. 有組織変化群も無組織変化群も尿中 estrogen 排泄値にバラツキが大きく, 両群間に有 意差の認められるものは少なかった。 肝細胞内への 胆汁色素沈着のある症例では有意に尿中 estrogen 値は各分画ともに高く、特に Ez分画は 12.2 µg/day と著明に高くなっていた. また $E_3/(E_1 + E_2)$ の値 は非常に低値であった. 細胆管に胆栓形成のある症 例は estrogen の各分画は平均値で明らかに高くな っていたが、有意差は認められなかった. 間質の膠 原化のある症例では E_T は低下し、 E₂/(E₁+E₂) は有意に高くなっていた. Er増加の傾向は小葉改 築,核変性,肝細胞の水腫性腫脹,静脈洞の細胞浸 潤,星細胞の変化,胆管の胆栓形成などにみられた. これらのうち水腫性腫脹では E₃分画が減少してい る以外はすべての estrogen 分画の増加がみられた. 特に胆栓形成のある症例では E2分画の増加が著明で あった. 一方 Er排泄減少傾向は肝細胞の脂肪変性, グリコーゲン沈着, 間質の結合織線維膨化と膠原化 などにみられた. とくに肝細胞の脂肪変性, グリコ ーゲン沈着においては estrogen の各分画とも減少 しているが、 E2分画の減少がより著明であった. 一 方間質の諸変化では E。分画に増加傾向がみられた. $E_3/(E_1+E_2)$ の増加傾向のある症例は小葉改築, 核変性、肝細胞の脂肪変性、再生像、間質の細胞浸 潤,膠原化や結合織線維膨化にみられた. E₃/(E₁ + E,)の減少は胆汁色素沈着と胆栓形成以外にみら れなかった.

FIG. 6
Relationship to Urinary Eatrogens in Patients with Liver Disease and their Histrogical Findings.



3. 臨床経過と尿中 estrogen 排泄値

1)急性肝炎

Fig. 7 にM. T. 25才の症例を示した. 急性極期より病状が緩解するにしたがって, 尿中 estrogen排泄値は各分画とも正常値に近く回復しているが特に E_s の回復が著るしい. しかし $E_s/(E_1+E_2)$ の値は血清 bilirubin 値などの検査成績が全く正常化してもなお1.0以下であり回復が遅延していた.

急性肝炎極期より経過を観察し得た4例について 黄疸期と黄疸消褪期を比較したのが Fig.~8, 9 で ある. 年令は23才,24才,25才,64才であった. E_1 は増加するものと減少するものがあるが, E_2 は減少し, E_3 は増加していた. E_7 は急性期に高値のものが多いが低値のものも1例あり肝炎回復にしたがって減少するものと増加するものとがあった. しかし, $E_3/(E_1+E_2)$ はすべて増加し,正常域にはなお達していないが回復はみられた.

2) 慢性肝炎および肝硬変症

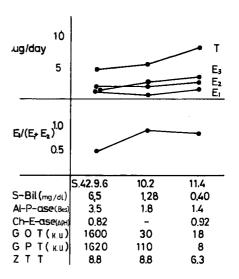
Fig. 10 は軽症糖尿病を合併した肝硬変症の重症化例である. 肝組織診断は肝硬変症 B'であった. 昭和42年6月1日頃から腹水貯溜を認め, gynecomastia 出現しprecoma の状態より約10日後に死亡した. 重症化すると E_1 および E_2 分画は増加し E_3 は若干減少した. したがって $E_3/(E_1+E_2)$ は著明に低下していた.

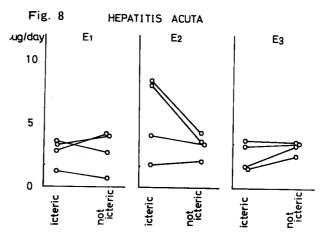
前記の肝硬変症重症化例,臨床 検査成績で重症化を認めた53才の 肝硬変症例,57才の慢性肝炎ⅡAb の1例,肝生検で前硬変症から肝

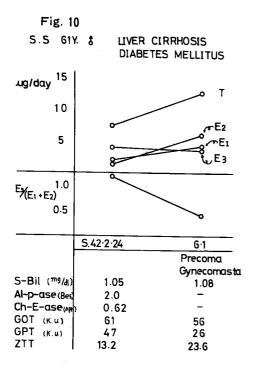
硬変症 A'に移行したことが確認された52 才の症例の計4例について経過をおって 尿中 estrogen 値を測定した。 Fig. 11, 12はこれらの軽症時と重症時を示したも のである。 E,は重症化すると2例は増加,2例は減少していたが4例ともに正 常値より高い範囲内での変動であった。

 E_2 は1例を除いて重症化すると、すでに 正常値以上であったものがさらに増加し た. E_3 は2例が正常値以上であったもの が正常ないし正常値以下に減少し、2例 は正常値以下の値から増加した. E_7 は1 例を除いてほぼ正常値から増加していた.

Fig. 7
M.T 25Y & HEPATITIS ACUTA







しかし全例において, E₁/(E₁+E₂)の著明な減少 が認められた.

4. 臨床症状と尿中 estrogen 排泄値

肝疾患時にしばしばみられる vascular spider, palmar erythema および gynecomastia が認めら れる症例について尿中 estrogen 排泄値を検討した (Table 4)

1) Vascular spider

急性肝炎1例, 肝硬変症3例に vascular spider が認められた。年令は27才から56才までで平均43.8 才であった. 尿中 estrogen 排泄値は健康対照群の 若年者に比較して E1, E2, E7は有意の増加(p < 0.05) があり、老年者に比較すると E₁, E_r におい て有意の増加がみられた. E₃/(E₁ + E₂) は正常に 比し低下の傾向が認められたが有意なものではなか った.

2) Palmar erythema

慢性肝炎1例と肝硬変症6例にpalmar erythema をみとめた. 年令は26才から63才までで平均49.1才 であった. それらの尿中 estrogen 排泄値は健康対 照群に比較して E1と E2においてやゝ増加していた が有意差は認められなかった. E₃/(E₁+E₂)につ いても同様に有意差は認められなかった.

3) Vascular spider と Palmar erythema の合併

慢性肝炎1例, hepatic necrosis 2例と肝硬変 症11例に vascular spider と palmar erythema が 合併していた。年令は35才から57才までで平均49.5 才であった。 E_T は平均 8.4 / g/day で正常値に比較 して増加はみられず、E₁、E₂分画の軽度増加、E₃ 分画の減少がみられたが,健康対照群に比較して有 意差 (p <0.05) は認められなかった. しかし E_s/ (E₁+E₂)は健康対照群若年者と比較して有意に減 少(p<0.05)していたが老年者と比較すると有意 差は認められなかった.

lable 4	Urinary	Estrogens	ın	Patients	with	various	Clinical	Symptomes
			N.T			-		

Symptomes	Average ages	No. of cases		Ε ₁ μg/day	Ε, μg/day	E ₃ μg/day	Total µg/day	E ₃ /(E ₁ +E ₂)
Normal subjects	29. 3	11	mean s. d	1. 7 0. 5	1.7	3. 5 0. 6	7.0	1. 19 0. 62
	65. 0	4	mean s. d	1.3 0.4	2. 5 0. 4	2. 6 1. 1	6. 4	0. 65 0. 23
Vascular spider	43.8	4	mean s. d	3. 2 0. 5	4. 7 2. 9	5. 0 3. 0	12. 8 5. 2	0, 76 0, 48
Palmar erythema	49. 1	7	mean s. d	2. 0 1. 1	2. 7 1. 4	3. 4 1. 8	8. 1 3. 9	0. 75 0. 25
V. s+P. e	49. 5	14	mean s. d	2. 4 1. 5	3. 3 3. 0	2. 8 1. 5	8. 4 5. 1	0. 61 0. 53
Gynecomastia + V. s+ P. e	50.0	10	mean s. d	2. 5 1. 0	2. 9 2. 0	2. 8 1. 6	8. 2 3. 3	0. 50 0. 21

V. s; Vascular spider

P. e; Palmar erythema

4) Gynecomastia, Vascular spider, Palmar erythema の合併例 Gynecomastia のみのものは無 ⟨ vascular spider と palmar erythema を合併しているものが 大多数であったので vascular spider の無い2例も含めて統計処 理することとした. 対象は前硬変 症1例, hepatic fibrosis 1例, hepatic necrosis 1例, 肝硬変 症7例の計10例である. 年令は31 才から63才までで平均50才であっ た. 尿中 estrogen 排泄値は前記 vascular spider & palmar erythema の合併例と同様の傾向に あったが $E_3/(E_1+E_2)$ はさらに 低値となり,健康対照群若年者と は有意差(p <0.05)を認めた. ただし老年者の対照とは有意差を 認めることはできなかった.

老 核

副腎および性腺で生成された estrogen の代謝は主に肝で行な われる. 肝が estrogen を代謝す る方法として次のようなものがあ げられる. すなわち

- 1) hydroxylation
- 2) methylation
- 3) oxidation
- 4) epoxidation
- 5) conjugation

などである。最近までに明らかにされた主な代謝経路を Fig. 13に示したが、このうちで主要な経路は $I \to II \to III$ であり、肝では $E_1 \to 16\alpha$ -OH- $E_1 \to E_5$ の反応 141 が重要である。 17β - $E_2 \to E_1$ の反応は肝いり、が重要である。 17β - $E_2 \to E_1$ の反応は肝いり、か重要である。 17β - $E_2 \to E_1$ の反応は肝いり、などで行なわれるが逆反応は小さい 211 16α -OH- $E_1 \to E_3$ の反応は肝以外に腎、赤血球 23 卵果 21 胎盤 23 でも行なわれる。また 11β -hydroxylase と 18-hydroxylase は副腎にのみしか存在しないために 17β - E_2 や E_1 の metabolites である 11β -OH- E_2 - 17β , 11β -OH- E_1 , 18-OH- E_1 は副腎特有のものであると考えられている 241 E_3 は extrogen の不活化過程の最終産物ではなく、さらに代謝されてより極性の強い

Fig. 11
CHANGES OF URINARY ESTROGEN EXCRETION
(Liver cirrhosis . Hepatitis chronica)

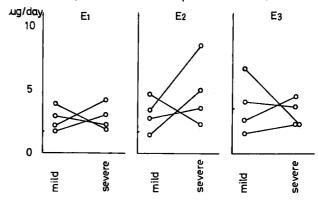
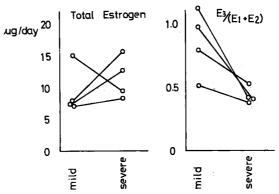


Fig. 12
CHANGES OF URINARY ESTROGEN EXCRETION
(Liver cirrhosis Hepatitis chronica)



non-phenolic compounds や non-estrogenic substances となり分離,同定されなくなる^{25, 26, 27, 28, 28} E_sの抱合は肝に特有の反応と考えられていたがDiczfalusy ら^{29, 28, 28} によって小腸にもかなり強い抱合能があることが明らかにされた。Estrogen の抱合は C-3の水酸基と glucuronic acid や sulfate が結合して行われ不活化される。E_sは C-16の水酸基でも抱合される。Cのような抱合型 estrogen は水溶性となり尿中や胆汁中に排泄される。Glucuronic acid は uridine diphosphate glucaronic acid から glucuronyl trans ferase の作用により各種のsteroid に転移する。Cの酵素は腸粘膜、腎にも証明され。。所,小腸以外に腎でも抱合されると考えら

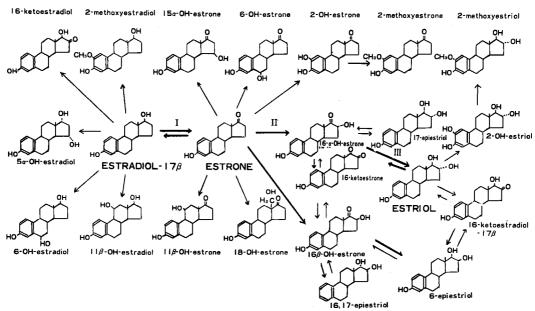


Fig. 13 Pathways of estrogen metabolism

れる.

放射性 estrogen を注射すると50~80%が尿中より回収され,50%が胆汁中に,7~10%が糞便中に回収されることからestrogenは腸管から再吸収され腸肝循環を行なっていると考えられている¹¹⁾

肝疾患時に尿中 estrogen 排泄量はしばしば増量 することがある. Stimmel ら32) は Laennec 型肝硬 変症の末期に総 estrogen 排泄量の増加を認め, Dohan ら³³⁾ は肝疾患重症度に比例して増量すると 報告している. また Gregoris³⁴ は29人の肝患者の 1/4 に総 estrogen の増量を, Muller ** は肝硬変 症15例中14例に(E, + E₂)分画と E₃分画の両方に 尿中排泄増加があったという. Bloomberg ら 35) は南 アフリカ Bantu 族の肝疾患患者に尿中 E₂排泄増加 と白人の肝硬変症で Eaの増量を認めたが, Ea分画 にchromogenが多いことを指摘している. Aitken ら **) は急性肝炎 7 例について経過をおって estrogen 排泄量を測定した. これによると急性極期に E₁の増 量があり回復するにしたがって正常化すること、す なわち E,→E,の代謝が肝炎時に障害されるとした. Schiller ら"も肝障害時には E₁辛 E₂の相互変化は あまり妨げられないが E3への代謝は非常に低下する ことを指摘した. Cameron") は慢性肝障害者12名 のうち2例のみに総 estrogen 排泄増加があり、その うち古典的 estrogen の E_1 , E_2 , E_3 の 3 者とも上昇するものは 1 例で他は E_3 のみ増量していたが,他の症例はすべて正常であったという. Brown $6^{38)}$ は肝疾患 16 例に尿中 estrogen 排泄量の増加を認めたが,興味ある例として急性肝炎初期に総 estrogen と E_3 の増加があり,その後病状が悪化するにしたがって総 estrogen は正常の 3 倍にも増加したにもかかわらず E_3 はほとんど消失し,それにかわって E_1 の増量があったという 1 例を示した.

肝疾患患者の E₂の負荷試験において, Lyngbye ら³³ は重症な肝硬変症では尿中 E₃排泄量が低下し, Brown ら³³ は重症でない例では E₃, E₂ともに増加することを示した.

Schedl 40 は肝疾患時に尿中 estrogen 排泄増加が起る機序について次のような仮説を述べている. 肝障害があまり重症でない間は Fig.~13 の代謝過程は大きな障害を受けないで $I \to II \to III$ を経て抱合され,陽肝循環を行うべき estrogen が肝障害部から血中へ遊離するため尿中排泄増加がある。 さらに肝障害が強くなると Fig.~13 のII の過程の 16α -hydroxylation が障害されるため E_3 の生成が阻害され尿中 E_3 排泄量の減少があり,その前段階の E_1 , E_2 の増加があるのではないかと言う

著者の成績でも急性肝炎では黄疸極期に総 estr-

常値に比べて有意にあり、E₃/(E₁+E₂)の値は有意に減少し estrogen の代謝障害による hyperestro-

genismの影響があることを示している.
Palmar erythema は消化器疾患,悪性腫瘍,関

Palmar erythema は有化器疾患、悪性腫瘍、関節ロイマ、白血病、慢性炎症、甲状腺機能亢進症の時などにも見られ 45 肝疾患に特有の症状ではないがestrogen 代謝異常によるものと考える人が多い. 著者の成績では尿中 estrogen 排泄量、 $E_{\rm a}/(E_{\rm l}+E_{\rm z})$ のいずれにおいても正常値と比べて有意の差はみられなかった.

Gynecomastia は男子慢性肝疾患患者にしばしば 経験され、Bennet らっぱ40%に見られるという. Rupp ら⁴⁸⁾ は尿中 estrogen の bio-assay で gynecomastia を伴った症例には estrogen 活性が上昇 し遊離 estrogen が高値であるという. Jull ら は 15名の gynecomastia をもった男性の 5名にestrogen の高値を認め、しかも gynecomastia が消失 すると estrogen 値も正常値に復したが他の10名で は尿中 estrogen 値は正常か減少していたと報告し ている. Martinら50 や Dalyら51 は gynecomastia を伴った chorion-epitherioma および teratomaの 患者で尿中 estrogen の著るしい排泄増加をみてい る. しかし Jull ら い は思春期における乳房肥大と hormone 分泌との関係をしらべ, 乳房肥大は estrogen 量に関係なく growth hormone の分泌増加が 関与しているという. 著者の成績でも、尿中 estrogen 値は必ずしも高くなく, 尿中 estrogen 排泄量 と gynecomastia との関係は明らかでない. 尿中 estrogen 排泄量の増加があるということは必ずし も体内での estrogen 活性が増加しているとは結論 できないと考えられる. 肝疾患時 estrogen の antagonist である androgen 活性の低下がみられる: 41/52) Androgen拮抗作用は下垂体に対するestrogen の抑制効果により支配されると考えられ, androgen 活性の強い減少があれば estrogen 効果が強く現わ れる. その他の steroid hormone の代謝も肝障害 時に障害され negative feed back 機構により下垂 体性 hormone の分泌異常を起すため各種 hormone の平衡がくずれる. このため gynecomastia などの 症状も estrogen 量の増加のみに関係するのではな く, 尿中 estrogen 排泄量が低くても他の hormone との相対作用による可能性がある. そのために他の 種類の hormone も同時に測定することが望まれる また estrogen 分泌量の測定, 血中や胆汁中のestrogen 濃度,体内の estrogen poolなどの測定が容

ogen の増量,特に E_1 、 E_2 の増量があり、 16α -hydroxylation の阻害を示す E_3 /(E_1 + E_2) の値が減少している。また肝硬変重症例では E_3 /(E_1 + E_2) の値は低下するが総 estrogen 排泄量の増加はみられなかった。急性肝炎例では前記の Schedl の仮説をよく満足するが、あまり重症でない慢性肝障害時にむしろ尿中 estrogen 排泄量が減少している。このことは副腎や性腺で生成される estrogen 量の減少によるものではないかと推測される。すなわちestrogen 以外の steroid hormone の代謝も主に肝でなされ不活化されているため、肝障害があればsteroid hormone 生成の抑制がおきる。 したがって estrogen 分泌量の減少の原因と考えられる。

急性肝炎,慢性肝炎,肝硬変症などの肝疾患病態と尿中 estrogen 排泄量との間に明確な関係はみられず,むしろそれぞれの病態における重症度と関係があった.

肝組織所見のうち肝実質細胞中への胆汁色素沈着と胆道系への胆栓形成のあるものは黄疸の出現している重症例が多い。これらの尿中 estrogen 排泄量は各分画とも著明に増加している。これは胆汁排泄障害のために腸肝循環が妨げられるために肝から多量の estrogen が血中に遊離し尿中に排泄されるためと, $E_3/(E_1+E_2)$ の値の著明な低下があることを推測させる。このような estrogen 排泄異常は bilirubinの黄疸発生機序と相似しているが,次に述べるごとく尿中 estrogen 排泄量と血清 bilirubin 値とは相関関係は認められなかった。治癒機転ないし修復過程である肝実質細胞再生像,間質のグリソン鞘結合織線維増殖と膠原化などでは $E_3/(E_1+E_2)$ の値は増大し 16α -hydroxylation の回復が想像された。

臨床診断的に用いられる多数の肝機能検査成績と 尿中 estrogen 排泄値との間には全く相関関係が認められなかったが、 $E_2/(E_1+E_2)$ の値は肝機能検査 成績の悪化しているもの程低値となる傾向があった

Vascular spider の出現と尿中 estrogen 排泄量と平行するという報告はBean ら⁴² をはじめ多数ある. 谷村ら⁴³ は estrogen を人および肝障害家兎に注射して vascular spider を出現させている. しかし必ずしも vascular spider のある時期に尿中estrogen の増量はみられない. 西村⁴⁴ は androgen 対 estrogen の比が減少しているといい,Kalk ⁴⁵ はこの原因を ferritin に求めている. 著者の成績では尿中 E₁, E₂および総 estrogen 排泄値が正

易になれば肝疾患時における estrogen 動態もさら に明らかになると考えられる.

結 論

男子肝疾患患者71例の尿中 estrogen 排泄量を Brown の方法を modify して E₁, E₂, E₃およびE₇ を測定し次の結果を得た.

- 1) 臨床的に用いられる各種の肝機能検査成績と尿中 estrogen 排泄値との相関関係は認められなかった. しかし $E_1/(E_1+E_2)$ の値は肝機能検査成績が悪化する程低下する傾向があった.
- 2) 組織学的に診断された急性肝炎,慢性肝炎,肝 硬変症の病型と尿中 estrogen 排泄値および E₃/(E₁ +E₂) との間には有意の関係は認められなかった.
- 3) 肝組織所見のうち肝細胞内への胆汁色素沈着および胆管への胆栓形成のみられるものは E_r の増加と E_2 分画の著明な増量があり E_3 /(E_1 + E_2)の値は著明に低下していたが、小葉改築、肝細胞の再生像、間質の膠原化や結合織線維増殖のあるものでは尿中estrogen 値および E_3 /(E_1 + E_2)の値は逆に増加の

傾向がみられた.

- 4) 急性肝炎 4 例すべてに黄疸の消失にしたがって E_2 の減少, E_3 の増加, $E_3/(E_1+E_2)$ の値の上昇,正 常化の傾向がみられた。 E_7 は急性増悪時に高値のものが多い。肝硬変症 4 例については病状悪化で E_1 と E_3 分画に増加と減少が 2 例ずつみられ, E_2 分画は 3 例に増加がみられ, E_7 はすべて正常以上への増加, $E_3/(E_1+E_2)$ の値は著減がみられた。
- 5) Vasular spider のみられた症例で E_1 , E_2 と E_7 分画は正常より有意に増加し, $E_3/(E_1+E_2)$ の 値は有意の低下がみられた。Palmar erythema と gynecomastia の症例には尿中 estrogen 排泄の増加はみられなかったが, $E_3/(E_1+E_2)$ の値の低下がみられた。

稿を終るに当り、御指導を賜わった有正修道博士 に深謝いたします。

本論文の要旨および一部は第40回,第41回日本内 分泌学会総会と第15回日本内分泌学会西部部会にお いて発表した.

文 献

- Lloyd, C. W. & Williams, R. H.: Am. J. Med. 4: 315, 1948.
- 2) Morrione, T. G.: Arch. Path. 37: 39, 1944.
- Edmondson, H. A., Glass, S, J. & Soll. S. N.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 42: 97 1939.
- 4) Bean, W. B.: Amer. J. Med. Sci. 204: 251 1942.
- Schiller, J. & Pincus, G.: Endocrinology
 34: 203, 1944.
- Shipley, R. A. & Gyoergy, P.: Proc. Soc.
 Exp. Biol. & Med. 57: 52, 1944.
- Glass, S. J., Edmondson, H. A. & Soll,
 N.: Endocrinology 27: 749, 1940.
- 8) Gilder, H, & Hoagland, C. L.: Proc. Soc.
 Exp. Biol. & Med. 61: 62, 1946.
- Glass, S. J., Edmondson, H. A. & Soll,
 N.: J. Clin. Endocr. 4: 54, 1944.
- Zondeck, B. & Black, R.: J. Clin. Endocr.
 519, 1947.
- 11) Cameron, C. B.: J. Endocr. 15. 199, 1957.

- 12) 三宅仁:日病会誌49:589, 1960.
- 13) 太田康幸:診療20:1580, 1967
- 14) Fishman, J., Bradlow, H. L., Zumoff, B., Hellman, L. & Gallagher, T. F.: Acta Endocr. 37: 57, 1961.
- 15) Engel, L. L., Bagget, B. & Halla, M.: Endocrinology 70: 907, 1962.
- 16) Ryan, K. J. & Engel, L. L.: Endocrinology52: 287, 1953.
- 17) Dowben, R. M. & Radinowitz, J. L.: Nature 178: 696, 1956.
- 18) Jurabak, J., Adams, J. A., Williams-Ashman, H. G. & Talalay. P.: J. Biol. Chem 237: 345, 1962.
- 19) Breuer, H. & Nocke, L.: Acta Endocr.31: 69, 1959.
- Portius, H. J. & Repke, K.: Naturwissenschaften 47: 43, 1960.
- Fishman, J., Bradlow, H. L. & Gallagher,
 T. F.: J. Biol. Chem. 235: 3104, 1960.
- 22) Breuer, H.: Arzneimittel-Forsch. 9: 667

功

- 1959.
- Cedard, L., Varangot, J. & Yannotti, S.:
 C. R. Acad. Sci. (Paris) 254: 3896, 1962.
- 24) 虎頭廉:最新医学, 22: 2401, 1967.
- Beer, C. T. & Gallagher, T. F.: J. Biol. Chem. 214: 335, 1955.
- 26) Jellinck, P. H.: Biochem. J.: 71: 665, 1959.
- 27) Knuppen, R., Breuer, H. & Pangels, G.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 324: 108 1961.
- 28) Hagen, A. A.: J. Clin. Endocr. 30: 763, 1970.
- Diczfalusy, E., Franksson, C., Lisboa, B.
 P. & Martinsen, B.: Acta Endocr. 40: 537,
- 30) Dutton, C. J.: Biochem. Pharmacol. 6:
 65, 1961.
- Sandberg, A. A. & Slaunwhite, W. R.: J. Clin. Invest. 36: 1266, 1957.
- Stimmel, B. F.: J. Clin. Endocr. 14: 764, 1954.
- Dohan, F. C., Richardson, E. M., Blaemle,
 L. W. Jr. & Gyoergy, P.: J. Clin. Invest.
 481, 1952.
- 34) Gregoris, L.: Acta med. Patav. 17: 277, 1957.
- 35) Mueller, J.: Acta Endocr. 28: 205, 1958.
- 36) Bloomberg, B. M., Miller, K., Keeley, K. J. & Higginson, J.: J. Endicr. 17: 182, 1958
- 37) Aitken, E. H. & Preedy, J. R. K.: Clin. Res. Proc. 6: 148, 1958.

- Brown, J. B., Crean, G. T. & Ginsburg,
 J.: Gut 5: 56, 1964.
- 39) Lyngbye, J. & Mogensen, E. F.: Acta E-ndocr. 36: 350, 1961.
- 40) Schedl, H. P.: Progress in Liver Diseases (Eds. Popper, H. & Schaffner, F.) Vol. II, Grune & Stratton, New York, 1st ed., p. 104, 1965.
- 41) 三宅儀, 河野剛, 鳥塚莞爾: 診療, 45: 1763, 1963.
- 42) Bean, W. B.: Vascular spiders and related lesion of the skin, Charles C Thomas. Publisher, Springfield, III inois, 1st ed., p. 78, 1958.
- 43) 谷村忠保, 吉野一正:治療, 35: 938, 1953.
- 44) 西村敏夫:日内会誌, 42: 1726, 1954.
- 45) Kalk, H.: Dtsch. Med. Wschr. 82: 1637, 1957.
- 46) Perera, G. A.: J. Amer. Med. Asc. 119: 1417, 1942.
- 47) Bennet, H. S., Baggenstoss, A. H. & Butt, H. R.: Amer. J. Clin. Path. 20: 814, 1950.
- 48) Rupp, J., Cantarow, A., Rakoff, A. E. & Paschkis, K. E.: J. Clin. Endocr. 11: 688, 1951.
- Jull, J. W., Bonser, G. M. & Dossett, J.
 A.: Brit. Med. J. 2: 797, 1964.
- 50) Martin, F. I. & Carden, A. B.: Acta Endocr. 43: 203, 1963.
- 51) Daly, D. W., Dossett, J. A. & Jull, J.W.: Brit. J. Surg. 50: 816, 1964.
- 52) 小坂淳夫,有正修道:内科,19: 443, 1967.

Urinary Estrogens in Male Patients with Liver Diseases

2. Relation to Liver Function Tests, Histrogical Findings, Clinical Courses and Symptomes.

By Isao Fukushima

The First Department of Internal Medicine Okayama University Medical School (Director: Prof. K. Kosaka)

Urines of seventy one male patients with liver diseases were analyzed for estrogens by modified Brown's method and Salokangas' micromethod, including fractionations of estrogens to estrone, estradiol and estriol. The following results were obtained.

- 1) No evident correlation between urinary excretion of estrogens and the results of routine liver function tests occured, but ratios of estriol/estrone + estradiol appeared to decrease on aggravation of liver functions.
- 2) Urinary excretions of estrogens and ratios of estriol/estrone + estradiol were not in distinct correlation with histological classification of liver diseases: acute hepatitis, chronic hepatitis and liver cirrhosis.
- 3) Urinary excretions of total estrogens and estradiol were distinctly increased to reduce ratios of estriol/estrone + estradiol in patients with deposition of bile pigment in liver cells and bile plugs in bile ducts as notable histological findings. On the other hand, urinary excretions of both estrogens and ratios of estriol/estrone + estradiol appeared to increase in patients with regeneration of liver cells, distortion of lobular architecture, and increase of connective tissue accompanied with its collagenation.
- 4) At acute icteric stages of most acute hepatitis urinary excretions of total estrogens were increased. On improvement of jaundice, estradiol decreased; estriol increased; and ratios of estriol/estrone + estradiol increased to their normal ranges in all four cases of acute hepatitis. On deterioration of four cases of liver cirrhosis, in two cases of which estrone and estriol in urines increased; and in another two cases decreased, and estradiol increased in three out of four cases. In all four cases of aggrevated liver cirrhosis, increases of total estrogens in urines paralleled with pronounced decreases of ratio of estriol/estrone + estradiol.
- 5) In patients with vascular spider, significant increases of estrone; estradiol; and total estrogens in urines, accompanied with significant decreases of ratios of estriol/estrone + estradiol, were observed. In patients with palmar erythema and gynecomastia, ratios of estriol/estrone + estradiol were decreased without alterations of etrogens excretion in urines.