

分裂病の内分泌学的考察；尿中17-ketosteroid 及び 17-hydroxycorticosteroid について

I 正 常 対 照 値

岡山大学医学部精神々経学教室（主任：奥村二吉教授）

小 林 潤 三

〔昭和37年8月6日〕

緒 言

内因性疾患殊に精神分裂病の内分泌学的考察は、既に1950年以来、世の人々の注目を集めて来たところである。生涯前後の発育と生長の各時期における精神的特質が強く内分泌機能の変動と関連している実事は今更述べる迄もない。又内分泌系障害や、代謝異常の存在する際に所謂症候性精神障害として知られている精神変調が見られる事も殆んど周知の事実である。近年 Cannon の homeostasis, Selye の general adaptation syndrom¹⁾ 等の概念から、精神病もひつきよう適応の破綻であるとするアメリカ学派が副腎皮質ホルモン測定法の確立と相俟つて、この方面の研究に力を入れて来た。すなわち、Worcester 学派の Hoagland, Pincus²⁾⁻⁵⁾ 及びその共同研究者達は分裂病者副腎皮質機能の有意の低下或は障害が存在すると結論し、Hemphill 及び Reiss⁶⁾⁷⁾, Faurbye⁸⁾, Friedlander⁹⁾, Gottfried, Willner¹⁰⁾ 等も略々同様な結論に達したと述べている。これに対し、Altschule¹¹⁾, Gildea¹²⁾, Hiatt¹³⁾, Parson¹⁴⁾, Stein¹⁵⁾, Bliss¹⁶⁾ 等は明らかな障害はなかつたと云っている。又 M. Bleuler¹⁷⁾ は分裂病者に特定の内分泌的異常はなく、多くのものは正常であるが、軽度の異常は正常人群より高い頻度で出現し、極く一部の分裂病群において精神病像と内分泌障害との明らかな関連を示すものがあると云っている。この様に結論が区々であるのは、M. Bleuler も云っている様に、第一に精神分裂病群の取扱いに一定の規範をもたなかつたこと又病像及び実験測定値の平均値的観察を行つた為ではなからうか。第二に副腎皮質ホルモンは性、年齢、人種、食物、気候、温度、環境その他の状況により、複雑な反応を示し、精神病理に直結する特異な所見を得る為の条件が困難な為であろう。第三に、副腎皮質ステロイドはその測定

方法の相異により、得られる値に多少の差異があり、測定方法を異にする場合にはその比較検討に考慮が払われなければならない事等が挙げられよう。然し乍ら、これ等の課題は現段階においては、ある程度迄不可避的な問題であろうと思われる。著者はこれらの問題点に慎重な態度を保留しつつ、対照群、分裂病者群、ロボトミーを受けた分裂病者群の尿中ステロイド (17 KS, 17 OHCS の総量、遊離型、結合型) を同一条件と同一方法により、注意深く測定し、臨床症状と対比しつつ比較検討を試みた。この論文はⅡ篇において検討する分裂病の対照正常値をどの辺におくかと云う基準について実験考察を試みた成績を記載する。

研究試料

無処置の分裂病患者及びロボトミーを受けた分裂病患者の24時間尿中、17-ketosteroid (K. S. と略記する) 総量及び 17-hydroxycorticosteroid (OHCS と略記する) 総量及びその遊離型、結合型を測定し、対照群のそれと比較した。被検者は岡山大学医学部精神々経科病室及び岡山市周辺の精神病院収容中の患者であり、対照群としては、男子は主として当教室医局員及び岡山大学医学部学生であり、女子は岡山大学附属看護学校の生徒及び当科看護婦である。なお女子にあつては月経周期に伴う 17 KS, 17 OHCS の変動を考慮し、月経第1日より通算し第18日目より第23日目迄の中間期に採尿を行つた。

実験方法

17 KS の場合：Modification method of Koch & Holtorff¹⁸⁾ により測定した、方法は大約次の通り。

試 薬

1. 濃塩酸（試薬特級）
2. エーテル（試薬特級）

3. 2.5 N NaOH, 10% NaOH
4. 氷醋酸
5. Girard-T 試薬 (試薬特級) .
6. 2.5% Na₂CO₃
7. 無水エタノール (ケトン体を含まぬ純品)
8. 5 N KOH (KOH は炭酸カリ等を含まぬ最純品).
9. Metadinitrobenzene の 1% エタノール溶液 (Metadinitrobenzene は再結晶せしめて、精製したものの、1% エタノール溶液は毎使用時に調整する.)
10. 60% エタノール
11. Dehydroisoandrosterone 100 γ /ml エタノール溶液

実施

1. 24時間尿中 150 ml を 500 ml 容量の三角フラスコに採り、15容量%の濃塩酸を加え、7分間煮沸水解後流水にて冷却す。
2. 冷却後水解尿を 200 ml 容の分液濾斗に移し 30 ml のエーテルにて 1 回、続いて 15 ml のエーテルにて 3 回抽出した後水解尿を除去する。
3. エーテル相を 10 ml の 2.5 N NaOH で 2 回、次いで 10 ml 蒸留水で 2 回洗滌し、100 ml の三角フラスコに移して乾涸すれば、フラスコの底部に粗料を得る。これをエタノールで溶かし、普通試験管に移し管底に集めて乾燥せしめ、更にデシケーター中で 6 時間以上乾燥する。
4. 乾燥した材料に 0.5 ml の氷酢酸及び 100 mg の Girard-T 試薬を加え、固く栓を施し、10分間煮沸しよく振盪後更に 10分間煮沸する。
5. ジラード反応を終了した材料を 15 ml の氷冷蒸留水で手早く溶かし分液濾斗へ移す。約 3.0 ml の冷却 10% NaOH を加え、試料を 90% 中和した後 (0.5 ml の氷酢を 90% 中和するに要する 10% NaOH の量を前以て正確に滴定しておく、大体 3.0 ml 内外である)、約 15 ml のエーテルで手早く 3 回抽出する (これ迄の操作を 5 分以内で終るようにつとめる)。
6. エーテル相を蒸留水 10 ml で抽出洗滌し、洗滌液を前水相に合せ、エーテル相を除去する。
7. 水相に 3 ml の濃塩酸を加え、2 時間以上室温に放置水解し、水解後再び 15 ml エーテルで 3 回抽出、今度は水分割を除去する。エーテル抽出相を 10 ml の 2.5% Na₂CO₃ で 1 回、10 ml の水で 2 回洗滌した後、100 ml 三角フラスコに採り、前回同様、エーテルを蒸発乾涸せしめて中性 17-KS 試料を得る。

8. この試料を正確に 10 ml の無水エタノールに溶かし、その 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ml 等必要量を夫々分け採り早色反応に供する。

KOH, Metadinitrobenzene, alcohol による Zimmerman 反応を型の如く行い 25°C 90分暗所に保温し、発色せしめ、60% エタノール 5 ml を以て稀釈し、Coleman Jr. Type 光電比色計を用い、波長 520 m μ で比色する。標準液は Dehydroisoandrosterone エタノール溶液を使用、試薬による盲検値を同時に測定し、次の計算式により、尿中総中性 17-KS 値を算出する。

計算

$$\frac{\text{試料 1 ml 当りの吸光度}}{\text{Dehydroisoandrosterone 100}\gamma \text{ の吸光度}} \times \frac{1 \text{ 日尿量 (ml)}}{\text{使用せる尿量 (150 ml)}} = \text{尿中 17-KS 1 日排泄量 (mg/24 h)}$$

17 OHCS の場合: Porter-Silber⁽⁹⁾⁽²⁰⁾ の方法に準じた、即ち尿中 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroid の定量である。大約次の通り。

試薬

1. 醋酸緩衝液 (0.2 mol 氷醋酸溶液及び 0.2 mol 醋酸ソーダ溶液)
2. β -glucuronidase (Warner-Chilcot 社製牛肝 β -glucuronidase, 力価 5000 Fishman unit/ml)
3. クロロフォルム (特級品を使用直前 2, 4-dinitrophenylhydrazine を加え、蒸留精製する.)
4. 0.1 N NaOH
5. 呈色試薬
10 ml 62% 硫酸 (三菱化成製造精密分析用特級試薬を稀釈し、冷暗所に保存.)
6.5 mg: 塩酸フェニールヒドラジン
3.3 ml: 無水エタノール
氷冷下以上の割合に混合溶解して使用した。なお本試薬は毎時使用直前に調整を要する。
6. 盲検試薬
塩酸フェニールヒドラジンを加えず、その他の組成は呈色試薬同様である。
7. 標準液 (Cortisol 100 γ /ml エタノール溶液)

実施

1. 24時間尿を使用する。遊離型 17OHCS 測定に 4 ml, 又 2 ml を総量測定に用いる。
2. 試料に醋酸緩衝液を加え、pH を 4.7 に調整する。総量測定試料には β -glucuronidase 7500 Fishman unit (Warner-Chilcot 社製牛肝 β -

glucuronidase の 1.5 ml) を加え, 37.5°C 24 時間保温水解する。

3. 試料を 200 ml 容分液漏斗へ移し, 25 ml のクロロフォルムで 2 回抽出し, クロロフォルムを 2 ml の 0.1 N NaOH で 2 回, 10 ml の蒸留水で 2 回洗滌後充分脱水する。脱水剤として, 無水硫酸ソーダを使用する場合は, 各試料に対し定量を投入する。普通 2 g でよい。
4. 脱水したクロロフォルム相を 20 ml 宛二つの分液漏斗に分ち, 一方に 2 ml の呈色試薬, 他方に 2 ml 盲検試薬を加え, 15 秒間強く振盪し, 20 分間静置し, 夫々の試薬相を 3 ml 容 Coleman Tube に採り, 60°C 30 分間保温, Coleman Jr. Type 光電比色計を用い, 波長 410 m μ で測定する。
5. 標準として, Cortisol 20 γ 含有液を用い, 上記同様の処置を行い比色する。

計 算

$$20\gamma \times \frac{\text{試料の吸光度}}{\text{標準液の吸光度}} \times \frac{1 \text{ 日尿量 (ml)}}{\text{使用した尿量 (ml)}} \\ = 17 \text{ OHCS 1日排泄量} (\gamma/24 \text{ h}) \\ 17 \text{ OHCS 結合型 1日排泄量} \\ = 17 \text{ OHCS 総量 1日排泄量} - 17 \text{ OHCS 遊離型} \\ 1日排泄量$$

Creatinine Correction Factor²¹⁾ (CCF):

正常対照例の場合の採尿には何等の問題もないが, 分裂病患者の場合には 24 時間尿の採取は何時も全く無難と云うわけにはいかない。従つて蓄尿量は一応クレアチニン係数を用いて, 24 時間尿か否かの検定を試みる事にしている。著者は正常対照人は勿論, 分裂病患者を含めてクレアチニン代謝障害の存在の疑いのもたれる様な Case は全く除外してあり, 測定した Creatinine 値を標準のそれと比較する CCF を求め, 得られた 17-KS, 17-OHCS の値に乗じて補正することにしてはいる。

Cs...Pound 体重で graph から Creatinine 標準排泄量を求める。

Cs'...試料 (1 日尿) より比色計算により Creatinine 排泄量を求める。

$$\frac{Cs}{Cs'} = C. C. F.$$

結果及び小括

健康青年男女夫々 18 例を選び, 1 日尿中 17 KS, 17 OHCS (総量 Total 又は T, 遊離型 Free form 以下 Free 又は F と略す。結合型 Conjugated form

以下 Conj. 又は C と略す, 結合型と遊離型の比 C/F, 及び結合型と総量の百分比 C/T %) を測定した結果は表 1 及び表 2 の通りである。又表 3²²⁾ 及び表 4²³⁾ は夫々他報告者による健康青年男女の 17 KS, 17 OHCS の尿中排泄量と著者のそれを比較したものである。

1) 17 KS

尿中へ排泄される 17 KS は男子においては年齢的な差異が著明であると云われ, Hamilton²⁷⁾ はその排泄量は 20 才以上の場合には年齢の増加と共に減少を示すと報告し, 西村²⁸⁾ は思春期に急激に増加し, 成年後も更に上昇を続け男子では 30~35 才最高となり, その後年齢と共に漸減, 女子では 20~29 才で最高値となり, その後年齢と共に減少するが, その減少度は男子程著明でないと述べている。著者の測定例は年齢的に少々限られた範囲内のものであり, そういつた傾向を此の 2 つの表から求める事は出来なかつた。平均値においては男子 8.3 \pm 0.6, 女子 5.8 \pm 0.4 と他の報告と同様に男子排泄量が女子のそれを上廻っていた。即ち Sayers²⁹⁾ の云う様に平均して女子の値は男子のその 2/3 であつた。然し乍ら, 西村²⁸⁾ はこれを単位体表面積当りに換算して平均すると, 両性の排泄量の差は甚だ少くなると云つて居り, Borth は又 17 KS を体重 kg 当りに換算してもなお且男子は女子より 30% 程高い値を示すと云っている。著者の得た平均値の標準偏差は男子 8.3 \pm 2.4, 女子 5.8 \pm 1.7 であつて, 男子の方が大きい。男性が女性に比して排泄量の多い点については何等の異論はない。

Testicular の KS がどれだけ関与するかと云う問題である。著者の値から計算すれば Borth の云う男子 30% 高値と全く一致している。然し, Callow³⁰⁾³¹⁾などは性による相異はしかく高いものではないと云う成績をあげている。渡辺³²⁾に依ると, 17 KS 1 日尿中排泄量には季節的変動があり, 男女共 1 月が最高であり, 7 月が最低であつたと報告している。季節的変動は当然考慮さるべきものであるが, 著者の対照群は 5 月に測定したものである。得られた値は表 1, 2 の通りであるが, この値を他の報告と比較してみると表 3 の如く, 何れの報告も著者のそれと同様可成大きな偏差を持つている。平均値の比較では男子が女子より大きく, 又著者の値は男女其他のそれより幾分低かつた。

2) 17 OHCS

17 OHCS もまた, 可成のパラツキを示し, 殊に女

表 1 対 照 群 男 子

| No. | Name | Age | 17KS mg/d | 17 OHCS | | | | |
|-------|-------|-----|--------------|---------------|--------------|---------------|-------|----------|
| | | | | Total mg/d | Free mg/d | Conj. mg/d | C/F | C/T % |
| 1 | Y. N. | 25 | 5.1 | 6.7 | 1.1 | 5.6 | 5.1 | 83.6 |
| 2 | K. M. | 25 | 8.6 | 6.5 | 1.2 | 5.3 | 4.4 | 81.7 |
| 3 | S. T. | 25 | 8.2 | 4.7 | 0.7 | 4.0 | 5.7 | 85.2 |
| 4 | T. O. | 28 | 6.8 | 3.8 | 0.2 | 3.6 | 18.0 | 94.8 |
| 5 | M. D. | 32 | 7.5 | 4.8 | 0.3 | 4.5 | 15.0 | 93.7 |
| 6 | Y. D. | 32 | 7.3 | 5.8 | 1.0 | 4.8 | 4.8 | 82.8 |
| 7 | T. N. | 29 | 5.4 | 6.3 | 0.5 | 5.8 | 11.6 | 92.1 |
| 8 | I. M. | 29 | 8.6 | 5.2 | 0.3 | 4.9 | 16.3 | 94.3 |
| 9 | K. Y. | 30 | 13.4 | 5.7 | 0.7 | 5.0 | 7.1 | 87.8 |
| 10 | W. N. | 30 | 10.5 | 8.7 | 1.0 | 7.7 | 7.7 | 88.5 |
| 11 | K. S. | 47 | 8.5 | 8.6 | 0.6 | 8.0 | 13.3 | 93.1 |
| 12 | S. M. | 29 | 8.1 | 7.5 | 0.5 | 7.0 | 14.0 | 93.5 |
| 13 | H. M. | 26 | 13.8 | 7.8 | 1.8 | 6.0 | 3.3 | 77.0 |
| 14 | I. K. | 30 | 6.6 | 7.6 | 1.9 | 5.7 | 3.0 | 75.0 |
| 15 | T. T. | 29 | 6.6 | 8.7 | 1.9 | 6.8 | 3.6 | 78.2 |
| 16 | H. S. | 26 | 5.8 | 5.0 | 1.0 | 4.0 | 4.0 | 80.0 |
| 17 | T. J. | 27 | 9.7 | 9.4 | 1.7 | 7.7 | 4.5 | 82.0 |
| 18 | K. S. | 44 | 9.2 | 6.6 | 1.0 | 5.6 | 5.6 | 85.0 |
| Mean | | 30 | 8.3 | 6.6 | 1.0 | 5.7 | 8.2 | 86.0 |
| S. E. | | | ± 0.6 | ± 0.4 | ± 0.1 | ± 0.3 | ± 1.2 | ± 1.5 |
| S. D. | | | ± 2.4 | ± 1.6 | ± 0.6 | ± 1.3 | ± 5.0 | ± 6.5 |

子においては標準偏差が男子以上に大きかった。18例の平均値は男子 6.6 ± 0.4 、女子 6.2 ± 0.9 と 17 KS の如き大きな性差はみられなかつた。Borth は男女両性に亘り、17 KS、17 OHCS を同時に測定し、17 KS、17 OHCS 共男子の方が高いが 17 OHCS は体重 kg に換算すると、その性差は消失したと報じている。

表 4 において、他の報告と比較してみても、性差の著明なものは殆んどない。遊離型の値では各報告者共 1.0 を超えるものはなく、此の点一致した限界を示している。総量又は結合型の値では、著者のものは本邦の他の報告より高く、牛肝 β -glucuronidase 使用、クロロフォルム抽出により測定せる値としては Reddy の測定値と一致し、Bacterial β -glucuronidase、クロロフォルム抽出の Silber-Porter や Revoire らの値と同じであつた。従来本邦人は諸外国人よりその尿中 17 OHCS 排泄量が少いと云われ、学会においても問題となつたところであるが、著者の値は外国における報告と一致する。本邦において

低値を出している報告者達の考えている理由として、体質の差、食物の差等を挙げているが、最近の本邦人の食生活の著しい変化と、それよりも問題は抽出の全過程にあるのではなからうかと考えられるのである。方法論的に考えるとクロロフォルム、試薬硫酸、塩酸フェニールヒドラジン等に多くの問題があり、殊に本邦のクロロフォルムには充分警戒を要する。先に記した如く、特級試薬と記入されてあるものも必ず使用直前にフェニールヒドラジンの少量を混じて後再蒸留しなければならない。又フェニールヒドラジンは硫酸塩が良いことは定説になっているが、塩酸塩の場合でも再結晶を繰返し、純白の針状結晶品を使用すれば何等の障害も起らない。その上、比色測定の際旨検値の高かつた場合は再測定を行うようにする。n-Butanol 抽出を行つた場合と、 β -glucuronidase 水解を行い、Chloroform 抽出を行つた場合とでは前者の方が高く出ると云う報告もある³³⁾。その理由は不詳だが β -glucuronidase 水解の不充分な場合は当然考えられる所である。著者は

表 2 対照群女子

| No. | Name | Age | 17KS mg/d | 17 OHCS | | | | |
|-------|-------|-----|--------------|---------------|--------------|---------------|-------|----------|
| | | | | Total mg/d | Free mg/d | Conj. mg/d | C/F | C/T % |
| 1 | S. M. | 21 | 6.1 | 4.7 | 0.3 | 4.4 | 13.3 | 93.7 |
| 2 | I. I. | 21 | 6.0 | 4.0 | 0.4 | 3.6 | 9.0 | 90.0 |
| 3 | T. K. | 18 | 7.6 | 3.3 | 0.4 | 2.9 | 7.3 | 88.0 |
| 4 | S. M. | 18 | 7.4 | 3.2 | 0.6 | 2.6 | 4.3 | 81.3 |
| 5 | K. M. | 18 | 6.3 | 6.8 | 0.6 | 6.2 | 10.3 | 91.2 |
| 6 | S. M. | 18 | 8.9 | 6.3 | 0.9 | 5.4 | 6.0 | 85.8 |
| 7 | N. H. | 18 | 4.7 | 8.2 | 0.5 | 7.7 | 15.4 | 93.8 |
| 8 | M. O. | 18 | 5.0 | 5.2 | 0.3 | 4.9 | 16.3 | 94.3 |
| 9 | F. I. | 18 | 4.8 | 8.9 | 0.6 | 8.3 | 13.8 | 93.2 |
| 10 | W. D. | 18 | 4.9 | 4.2 | 0.3 | 3.9 | 13.0 | 93.0 |
| 11 | T. R. | 18 | 3.8 | 4.7 | 0.3 | 4.4 | 14.7 | 93.7 |
| 12 | T. N. | 18 | 5.5 | 4.1 | 1.0 | 3.1 | 3.1 | 75.7 |
| 13 | O. T. | 18 | 5.6 | 3.6 | 0.7 | 2.9 | 4.1 | 80.7 |
| 14 | Y. M. | 18 | 3.3 | 4.6 | 0.8 | 3.8 | 4.8 | 82.7 |
| 15 | O. K. | 28 | 5.2 | 8.8 | 1.7 | 7.1 | 4.2 | 80.7 |
| 16 | N. Y. | 32 | 4.6 | 19.2 | 3.7 | 15.5 | 4.2 | 80.8 |
| 17 | S. B. | 28 | 9.8 | 3.9 | 0.6 | 3.3 | 5.5 | 84.7 |
| 18 | H. S. | 33 | 5.2 | 8.0 | 0.8 | 7.2 | 9.0 | 90.0 |
| Mean | | 21 | 5.8 | 6.2 | 0.8 | 5.4 | 8.8 | 87.4 |
| S. E. | | | ± 0.4 | ± 0.9 | ± 0.2 | ± 0.7 | ± 0.9 | ± 1.4 |
| S. D. | | | ± 1.7 | ± 3.8 | ± 0.8 | ± 3.1 | ± 4.0 | ± 6.0 |

表 3 尿中 17 KS 成人排泄量 (正常値) mg/day

| Male | | Female | | Authors |
|------------|------|-----------|------|--------------------------|
| Range | Mean | Range | Mean | |
| 6.0 ~15.0 | | 6.9 ~12.6 | | Callow NH |
| 8.1 ~22.6 | 13.8 | 5.1 ~14.2 | 9.0 | Fraser R. W. et al |
| 7.0 ~27.0 | | 5.0 ~18.0 | | Pincus G. |
| 5.0 ~23.0 | | 3.5 ~11.5 | | Pincus G. |
| 12.3 ~18.5 | 15.0 | 6.5 ~17.4 | 10.2 | Talbot N. B. et al |
| 11.0 ~23.0 | | 4.0 ~24.0 | | Barnett etc |
| 5.0 ~19.0 | | 4.5 ~17.0 | | Nishikawa ²⁴⁾ |
| 5.28~16.7 | | 4.68~14.6 | | Ohno ²⁵⁾ |
| 6.0 ~25.0 | | 5.3 ~22.4 | | Nakao ²⁶⁾ |
| 5.1 ~13.8 | 8.3 | 3.3 ~ 9.8 | 5.8 | Kobayashi |

表 4 Normal values of urinary 17OHCS reported by various authors

| Author | Procedure for determination of Total 17OHCS | No. of cases | Free | Conj. | Total | C/T % | Stand |
|----------------|--|----------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|-----------|-----------|
| Reddy | Butanol extraction | ♂ 15 | 0.34 (0~0.79) | — | 5.8 (2.9~12.0) | 94.1 | E |
| Glenn & Nelson | Chloroform extraction & Spleen- β -glucuronidase | 8 | 0.16 (0.08~0.30) | 5.3 (2.0~12.2) | — | 97.2 | F |
| Nakao | | 12 | 0.58 (0.18~1.62) | 0.51~4.15 | 2.52 (0.78~4.45) | 76.6 | E acetate |
| Honda | | ♂ 12 | — | — | 4.2 \pm 0.3 (2.9~5.7) | — | F |
| | | ♀ 8 | — | — | 2.8 \pm 0.6 (2.2~4.3) | — | F |
| Watanabe | | ♂ 124 | 0.19 | 2.62 | 2.81 | 93.2 | E |
| | | ♀ 81 | 0.17 | 1.75 | 1.92 | 91.1 | acetate |
| Kobayashi | ♂ 18 | 1.0 \pm 0.1 | 5.7 \pm 0.3 | 6.6 \pm 0.4 | 86.0 | F | |
| | ♀ 18 | 0.8 \pm 0.2 | 5.4 \pm 0.7 | 6.2 \pm 0.9 | 87.4 | F | |
| Silber, Porter | Chloroform extraction & Bacterial β -glucuronidase | 21 | 0.37 \pm 0.18 | — | 6.6 \pm 3.7 | 94.4 | F |
| Bagget | | ♂ 5 | — | — | 3.3 | — | TetraE |
| | | ♀ 1 | — | — | (2.0~7.4) | — | TetraE |
| Revoire | | ♂ 15 | — | — | 6.15 (5~7.12) | — | TetraE |
| | ♀ 14 | — | — | 5.82 (4.8~6.8) | — | TetraE | |
| Nishigawa | ♂ 16 | 0.249 \pm 0.031 | — | 3.04 \pm 0.23 | 91.0 | E acetate | |
| | ♀ 13 | 0.180 \pm 0.017 | — | 1.99 \pm 0.28 | | | |

β -glucuronidase 量が普通の場合、7500 Fishmanunit で必要十分量であることを確かめている。Butanol との比較は行つてみなかつた。更に注意する点は検料の保管である。新鮮尿は直ちに toluol 又は Chloroform で防腐処置を行い、出来れば deep freezer に入れ凍らせておく必要がある。この注意を不用意に怠つた場合はむしろその検体は捨てて再度採取することが望ましい。17 OHCS も 17 KS 同様男女共 60 才代から減少し始め、80 才代では約半分になると云われる²⁴⁾、著者の選んだ症例では年齢による変動を追跡することは出来なかつた。又 17 OHCS も 17 KS も同一試料より採り、同時に測定しているので、この両者の時間的季節的変動のずれは問題にならない。健康人においては尿中にて排泄せられる 17

OHCS の 90% 以上が Glucuronide であると云われ、表 4 においても C/T% は 90% 以上と報告したものが多し。著者のそれは男子平均 86.0%、女子平均 87.4% と男子にやや低い値を得た。Berliner³⁴⁾、Turner³⁵⁾ 等は内臓特に肝臓を切除した動物では Corticoid の水溶性抱合物は見られなかつたと云い、肝臓が Steroid の抱合機転に強く関与している事がわかる。然し Cohen³⁶⁾ らは腎にも或種の Steroid の抱合能力がある事を認めている。水溶性抱合物が形成されるには先づ Steroid の Ring A が還元をうけ Tetrahydrocompound の形をとるらしいが、これ等の代謝は大部分が肝臓において行われている。従つて肝機能障害が存在すれば結合型の減少を来し、遊離型が増加し C/F、C/T% は縮小する事になる。

表1, 表2を通じ比較的標準偏差の小さい安定した値が得られたのは C/T %で男女共大略同一の値であり, 75%が正常値の下界と見做して良いと思う。C/F の値はやや区々となり, 3.0~18.0の広がりを持つている。3.0を限界とし, これ以上を正常値とし, 3.0以下の値を呈した場合に特別な意味を持たせ度い。実験方法の頃で述べた通り, 総量—遊離型=結合型であり, 総量は正常値を示していても, 遊離型, 結合型の占める割合に変動を来し, C/F 或は C/T %の値が正常範囲外に逸脱する場合は病的であると云い得る。

3) 17 KS と 17 OHCS との関係に就いて。

17 OHCS は遊離型或は結合型として尿中に排泄されるほか, 更に肝臓で代謝を受け, 17 KS となるが, 17 KS の源はこの他, 副腎皮質から直接この形で排泄されるもの, 睪丸に由来するもの, 更にわづかであるが卵巣に由来するもの等がある。

Sandberg, Samuel³⁷⁾等は同一—24時間尿で 17 KS glucuronide 及び 17 OHCS glucuronide を測定し, 両者の間に相関関係の乏しい事を指摘し, 且つ 17 KS 値は 17 OHCS の値よりも変動が多いと云つてゐる。Sandberg らは又 ACTH に対する態度を観察し, 20例に25単位の ACTH を静注する前と後の 17 OHCS 及び 17 KS glucuronide を測定した結果, 17 OHCS では24時間尿につき 5.3 mg から 28.5 mg に及ぶ増加がみられたが, 17 KS glucuronide では 2.2 mg の減少から 13.0 mg の増加に至る迄その結果は区々であつたと云つてゐる。すなわち ACTH により 17 OHCS は必ず増加を見るが, 17 KS は必ずしもそうでない場合があるところから 17 OHCS から 17 KS に移行する道はそう広いものではない様である。Sayers²⁹⁾は 17 KS 排泄率と他の方法に依つて得られた副腎皮質機能検査値との間には関連性が乏しいから副腎皮質機能検査の指標としての 17 KS は却下されるべきであると迄極論している。私の成績によつても, 17 OHCS の値が低いものは 17 KS が高値だとか, 17 OHCS の値が高いものは 17 KS が高いとか反対に又低値だとか云つた相関は認められなかつた。尤も私も又従来の報告者も 17 KS 総量として測定しているのであり, Androsterone,

5 β -Androsterone, Androstenolone 等の分割を別々に測定して 17 OHCS との相関を論じているのではないから, 俄かに 17 OHCS との関係を否と決めて了うわけにはいかない。これらの点については更に進んだ研究成果が望まれる。

4) 17 KS, 17 OHCS の正常対照値に対する私見

17 KS, 17 OHCS 総量の24時間排泄量は可成り個体差が大きいとは云え, 17 KS において男 5.1~13.8 mg/day, 女 3.3~9.8 mg/day 17 OHCS 総量において男 3.8~9.4 mg/day, 女 3.2~19.2mg/day であり, 全36例中 17 KS も 17 OHCS も 1~2 の例を除けば大体揃つた値即ち 17 KS においては男 5.1~10.5 mg/day, 女 3.3~7.6 mg/day, 17 OHCS 総量に於ては男 3.8~9.4 mg/day, 女 3.2~8.9 mg/day の範囲にしばられる。

第二篇において分裂病群と比較するに当つては, 1~2 の異常高値のものを除外せずこれも含めた標準偏差を採用し, これの範囲以外の増加及び減少を見る場合を夫々増加(又は上昇)及び減少(又は低下)とし, 平均値(+標準誤差)より多いが, 標準偏差内にあるものを増加(又は上昇)の傾向にあるものとし, 平均値(-標準誤差)より少ないが, 標準偏差内のものを減少(又は低下)の傾向にあるものとした。17 OHCS 遊離型, 結合型についても同様の基準に順じて稍々きびしい標準によつて検討し, 結果に対する甘い妥協を排除した積りである。

結 語

1) Koch & Holtorff の変法並びに Porter-Silber の変法に準じて, 健常人 36 例(男子 18 例, 女子 18 例)について, 尿中 17 KS, 17 OHCS (総量及びその遊離型, 結合型) 1 日排泄量を測定した。

2) 17 KS 1 日排泄量平均は男子 8.3 \pm 0.6 mg/day, 女子 5.8 \pm 0.4 mg/day で男子が多く, 両群間に推計学上有意の差が認められた。

3) 17 OHCS 総量 1 日排泄量平均は男子 6.6 \pm 0.4 mg/day, 女子 6.2 \pm 0.9 mg/day で本邦他の報告値より高く, 且つ性差は殆んど認められず, 男女共 C/F=3.0, C/T %=75%以下のものは見られなかつた。

文 献

- 1) Selye, H.: *Brit. Med. J.*, 4667, 1383 (1950).
 - 2) Pincus, G. & Hoagland, H.: *Am. J. Psychiat.*, 106, 641 (1950).
 - 3) Hoagland, H. et al: *Psychosom. Med.*, 12, 73 (1950).
 - 4) Mittelman, A. et al: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 12, 831 (1952).
 - 5) Hoagland, H.: *Int. Rec. Med. & Gen. Pract. Clin.*, 166, 183 (1953).
 - 6) Hemphill, R. E. & Reiss, M.: *ACTH in Psychiatry. International Congress for Psychiatry, Paris (1950).*
 - 7) Reiss, M. et al: *J. Clin. & Exp. Psychopathol.*, 12, 171 (1951).
 - 8) Faurbye, A. et al: *Acta Endocrinol.*, 8, 215 (1951).
 - 9) Friedlander, J. H. et al: *Psychosom. Med.*, 12, 86 (1950).
 - 10) Gottfried, S. P. & Willner, H. H.: *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 62, 809 (1949).
 - 11) Altschule, M. D.: *Int. Rec. Med. & Gen. Pract. Clin.*, 166, 190 (1953).
 - 12) Gildea, E. F.: *Proceedings of the first Clinical ACTH Conference, Philadelphia, Blakiston (1950).*
 - 13) Hiatt, H. H. et al: *Proc. Soc. Exp. Biol & Med.*, 79, 709 (1952).
 - 14) Parson, E. H. et al: *Am. J. Psychiat.*, 105, 573 (1949)
 - 15) Stein, M. et al: *Am. J. Psychiat.*, 108, 450 (1951).
 - 16) Bliass, E. L. et al: *J. Clin. Endocrinol.*, 11, 46 (1951).
 - 17) Bleuler, M.: *Endocrinologische Psychiatrie, Thieme (1954).*
 - 18) Holtorff, A. F. & Koch, F. C.: *J. Biol. Chem.*, 135, 377 (1940).
 - 19) Porter, C. C. & Silber, R. H.: *J. Biol. Chem.*, 185, 201 (1950).
 - 20) Silber, R. H. & Porter, C. C.: *J. Biol. Chem.*, 210, 923 (1954).
 - 21) Rudolf, M.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 43, 798 (1954).
 - 22) 茂手木他: 内分泌機能検査法, 医学書院 (1954).
 - 23) 西川: 内分泌と代謝, 2, 179 (1960).
 - 24) 西川: 日内分泌誌, 31, 205 (1955).
 - 25) 大野: 同上誌, 31, 338 (1955).
 - 26) 中尾: 副腎皮質ホルモン, 医学書院 (1952).
 - 27) Hamilton, H. B. & Hamilton J. B.: *J. Clin. Endocrinol.*, 3, 195 (1943).
 - 28) 西村: 岐医紀, 1, 177 (1953).
 - 29) Sayers, G.: *Physiol. Rev.*, 30, 241 (1950).
 - 30) Callow, N. H.: *Biochem. J.*, 33, 559 (1939).
 - 31) Callow, N. H. & Callow, R. K.: *Biochem. J.*, 34, 276 (1940).
 - 32) 渡辺: 日新医学, 42, 459 (1955).
 - 33) 熊谷: 日内分泌誌, 31, 9 (1955).
 - 34) Berliner, D. L. et al: *Arch. Biochem. & Biophys.*, 77, 81 (1958).
 - 35) Turner, M. D. et al: *Surgical Forum*, 7, 136 (1956).
 - 36) Cohen, G. L. et al: Abstract 366, First. Int. Congress of Endocrinol., Copenhagen (1960).
 - 37) Sandberg, A. A. et al: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 13, 1445 (1953).
-

Endocrinological Studies of Schizophrenia
On the Urinary 17-ketosteroid and 17-hydroxycorticosteroid
In the case of normal subjects

By

Junzo Kobayashi

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School

(Chief Professor. Nikichi Okumura)

(Directed by Mutsutoshi Kohsaka, associate professor)

Although there are many reports by various investigators concerning to the urinary steroids of schizophrenics, the general agreement is not established yet for the normal value.

Prior to the study on urinary steroids of schizophrenics, the author determined the normal values for urinary steroids and also investigated the fluctuation and correlation of free and conjugated forms of urinary 17-hydroxycorticosteroid.

The urine specimens were collected from 18 male and 18 female persons (ranging 18—47 year old of age, the average age 26 year old). Measurement was performed on total neutral 17-ketosteroid, total 17-hydroxycorticosteroid and free and conjugated forms of the later. 17-ketosteroid was measured by the modified Koch & Holtorff's method and 17-hydroxycorticosteroid was carried out by Silber-Porter's method.

The results obtained were as follows. (Every value shows mean and standard error.)

1) Daily excretion of total 17-ketosteroid was 8.3 ± 0.6 mg/day for male and 5.8 ± 0.4 mg/day for female. The difference between both sexes is thought to be significant from the statistical viewpoint.

2) Daily excretion of 17-hydroxycorticosteroid of male were 6.6 ± 0.4 mg/day as total amount, 1.0 ± 0.1 mg/day as free form and 5.7 ± 0.3 mg/day as conjugated form; that of female were 6.2 ± 0.9 mg/day, as total, 0.8 ± 0.2 mg/day as free form, and 5.4 ± 0.7 mg/day as conjugated form. These obtained values are higher than that of other workers in this country. The difference between sexes is seemed to be insignificant. There was no case on both sexes which had lower ratio than 3.0 in conjugated form/free form and also than 75% in conjugated form/total amount.
