

抑うつ状態における間脳-下垂体-副腎 皮質系機能に関する研究

II. 血中 Steroid 像について

岡山大学医学部神経精神医学教室 (主任: 奥村二吉教授)

辻 治 憲

[昭和 38 年 4 月 18 日受稿]

緒 言

著者は第 1 編において内因性うつ病, 反応性うつ病, 激越型うつ病及び脳動脈硬化症を伴う抑うつ状態患者の, 尿中に排泄される 17-Ketosteroids, (17-KS と略記する) 17-Hydroxycorticoids (17-OHCS と略記する) を検査し, 対照群の正常値と比較して 17-KS, 総 17-OHCS 値の低下, 遊離型 17-OHCS の増加, 結合型 17-OHCS の減少, それに伴う C/F, C/T% の縮小を明らかにした. 本編においては, 末梢血漿中における 17-OHCS 像の動態を検査し, 尿中ステロイド像との比較において抑うつ状態の間脳-下垂体-副腎皮質系機能を検討したいと思う.

実験方法及び材料

1) 実験材料

肘静脈血約 30 ml を早朝空腹時 (午前 8 時) に採取して用いた. 対照正常人は 18~21 才の岡山大学医学部附属看護学院の女子学生 12 名と, 25~47 才の医学部学生及び精神科教室員の男子 10 名計 22 名である. これらの対照群は採血前日から特に刺激を避け, 女子の場合は月経第 1 日目より数えて第 18 日乃至第 23 日目の間に採血することにした.

抑うつ状態群は岡山大学医学部附属病院精神科及び岡山市内の精神病院に内因性うつ病, 反応性うつ病, 更年期うつ病, 初老期うつ病, 脳動脈硬化症を伴ううつ状態等の診断で入院したものであり, 治療又は投薬を行っていない状態で検査したものである. 内訳は男子 24~64 才 (平均 40.5 才) の 12 名と, 女子 22~61 才 (平均 45.3 才) の 10 名であり, 診断名, 採血時主要症状は表 4 に一括して掲げている. 抑うつ状態群においても女子の場合は正常群と同様に月経周期との関係を考慮して採血した.

2) 実験方法

測定方法は Nelson & Samuels¹⁾ の方法を用い, 結合型測定には Bongiovanni の方法⁹⁾¹⁰⁾ を応用した. 大要は次の通りである.

試 薬

1. ヘパリン酸ソーダ
 2. 95% エタノール
 3. エチル醋酸 (61.2°C で再蒸溜したもの)
 4. 0.1 N-NaOH
 5. 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)
 6. β -Glucuronidase (Warner-Chilcot 社製牛肝 β -Glucuronidase, 力価 5000 Fishman unit/ml)
 7. クロロフォルム (使用直前に脱水剤及び 2, 4-dinitrophenylhydrazine を加え, 蒸溜精製する).
 8. 無水メタノール
 9. 呈色試薬
 - 10 ml : 62% 硫酸 (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 (白色微細針状結晶となる迄精製したもの)
 - 3.3 ml : 無水エタノール
- 氷冷下で以上の割合に混合溶解して使用した. 尚本試薬は毎時使用直前に調製することが必要である.
10. 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.
11. 標準液 (Compound F 100 γ /ml エタノール溶液を 2 γ , 0.2 ml に稀釈して, その都度作成する).

実施

1. ヘパリン酸ソーダ 1 mg を加えて末梢血約 30 ml を採取し, 冷凍遠沈器にて血漿を分離する.

2. 血漿 10 ml につき 2.5 Vol (25 ml) の 95% エタノールを加えて充分攪拌後, 約 10 分間遠沈し上清を 1~2 ml までに減圧乾燥させる。

3. 上記資料を約 10 ml の蒸留水にて分液漏斗中に洗い移し, これをエチル醋酸 25 ml で 3 回抽出し, 抽出相全部を合わせ, 0.1N-NaOH 10 ml で 2 回, 蒸留水 10 ml で 2 回洗滌し, 丸底フラスコに移す。廻転式 quick evaporator を用い約 40°C (47°C 以下) の恒温水槽に浸して低圧乾燥させる。これを遊離型 17-OHCS 測定用の資料とする。

4. 3 で行つたエチル醋酸抽出後の資料を醋酸緩衝液により pH 4.7 とした後, β -Glucuronidase 2 ml (10,000 Fishman unit) を加えて, 38°C の恒温槽内に 48 時間保温する。

5. 保温したものを取り出し流水で冷却した後, 3 と同様に操作して結合型 17-OHCS 測定に供する。

6. 資料を精製するため Florisil カラムに通す。即ち 3 及び 5 の資料を夫々 12 ml のクロロフォルムを用い 6, 4, 2 ml 宛 3 回にて完全に溶解し, 約 7 cm (直径 8 mm) の高さに詰めた Florisil カラムに注ぐ。

7. 次にクロロフォルム 20 ml をカラムに注ぎ, 終了後メタノール 2% を含むクロロフォルム 25 ml で洗い流し, 最後にメタノール 25% を含むクロロフォルム 45 ml を流下せしめこの分劃を採取する。これを窒素ガス下又は減圧乾燥させる。

8. これに 6 ml のエタノールを加えてよく溶解させ 2 本の試験管に 2 ml 宛分注し, 一方の列に呈色試薬を, 他の列に盲検試薬を夫々 3 ml 宛加えてよく混合させ, 60°C, 30 分間保温発色後, Beckmann 型光電比色計 410 μ m で Optical Density (O. D.) を測定する。

9. 基準として Compound F 27/0.2 ml エタノールを 2 本とり, 一方は資料と同様に抽出操作後カラムを通し, 他はそのまま試薬と反応させる。カラムを通したものはカラム Standard であり, 直接試薬と反応させたものより回収率を算定する。

10. 計算方法

$$27 \times \frac{\text{Sample の O. D.}}{\text{Standard の O. D.}} \div \text{Recovery \%} \times$$

$$\frac{100}{\text{Plasma Vol}} \times 3$$

$$\text{Recovery \%} = \frac{\{(\text{カラム Stand}) - (\text{カラム Stand の O. D.} - \text{Blank})\}}{\text{Stand の O. D.} - \text{Blank}}$$

$$\frac{\text{Blank}}{\text{O. D.}} \times 100$$

使用した硫酸は三菱化成工業株式会社の精密分析用特級を, エタノール, メタノール, エチル醋酸, クロロフォルムは和光純薬工業株式会社の特級を精製して使用した。

実験成績

1) 対照群

対照群の測定結果は表 1, 2, 3 に示す通りである。男子においては総 17-OHCS 値は 14.0~41.87 g/dl で, 平均 28.68 ± 9.667 g/dl を示し, そのうち遊離型は 5.7~18.6 γ g/dl, 平均 10.37 ± 4.287 g/dl で, 結合型は 7.7~31.57 g/dl で, 平均すると 18.31 ± 8.25 γ g/dl となる。結合型と遊離型の比をみた C/F 値は 1.04~5.52 の範囲にあり, 平均すると 2.03 ± 1.45 となる。

表 1 男子対照群血中 17-OHCS (γ g/dl)

症例番号	氏名	年齢	Total	Free	Conj.	C/F
1	M. K.	47	22.0	9.8	12.2	1.24
2	H. T.	30	14.0	6.3	7.7	1.22
3	J. K.	31	15.5	7.5	8.0	1.07
4	N. M.	26	41.8	14.3	27.5	1.92
5	M. H.	26	31.9	13.7	18.2	1.33
6	M. Y.	25	26.3	12.9	13.4	1.04
7	A. T.	25	34.0	7.6	26.4	3.47
8	Y. F.	25	25.4	7.3	18.1	2.46
9	M. S.	25	37.2	5.7	31.5	5.52
10	Y. M.	25	38.7	18.6	20.1	1.08
平均値			28.68	10.37	18.31	2.03
標準偏差			9.66	4.28	8.25	1.45
標準誤差			3.06	1.35	2.61	0.46

女子においては総 17-OHCS 値は 16.9~54.1 γ g/dl の範囲にあり, 平均値は 32.85 ± 13.53 γ g/dl を示す。そのうち遊離型は 2.4~22.0 γ g/dl で, 10.35 ± 5.38 γ g/dl の平均値を示し, 結合型は 11.7~39.3 γ g/dl で, 平均 22.50 ± 11.62 γ g/dl となる。C/F 値は 1.00~6.05 の範囲にあつて平均すると 2.66 ± 1.63 という値を示している。

これら対照群の個々の値を通過すると, 男女共可成り大きいバラツキがあり, 又平均値よりも離れた値も 2, 3 見受けられる。総量においても遊離型, 結合型も夫々可成りの偏差値を示しているが, C/F 値については男女共すべて 1.0 以上の値を示している。男女別の平均値を推計学的に比較検討したが有意の差は認められなかつた。従つて次の抑うつ状態

表2 女子対照群血中 17-OHCS (γ g/dl)

症例番号	氏名	年齢	Total	Free	Conj.	C/F
1	A. T.	21	37.6	10.9	26.7	2.45
2	M. I.	21	16.9	2.4	14.5	6.05
3	Y. T.	21	53.6	17.9	35.7	1.99
4	S. K.	18	26.6	11.4	15.2	1.33
5	S. S.	18	25.5	11.3	14.2	1.26
6	K. M.	18	42.2	8.4	33.8	4.04
7	Y. T.	18	46.6	7.3	39.3	5.39
8	Y. M.	18	28.8	6.7	22.1	3.29
9	S. Y.	18	54.1	22.0	32.1	1.54
10	M. Y.	18	18.2	6.5	11.7	1.80
11	Y. H.	18	25.4	12.7	12.7	1.00
12	H. N.	18	18.7	6.7	12.0	1.79
平均値			32.85	10.35	22.50	2.66
標準偏差			13.53	5.38	11.62	1.63
標準誤差			3.91	1.55	3.36	0.47

群の検査結果は一応状態像で統一し、性差を特別視しなかつた。

2) 抑うつ状態群

抑うつ状態群の検査成績は表4, 5に示す通りで、総量は7.8~88.9 γ g/dlの範囲にあつて、平均値は 44.34 ± 21.18 γ g/dlであつた。そのうち遊離型は5.5~45.7 γ g/dlの範囲で、平均 23.88 ± 11.17 γ g/dl、結合型は2.3~48.2 γ g/dl、平均 20.93 ± 11.43 γ g/dlを示した。C/F値をみると0.33~2.07の範囲にあり、 0.95 ± 0.48 が平均値である。これらの値を対照群と比較すると、総量においては22例中5例が正常範囲にあつて、4例が減少しており、13

例が増加した値を示し、平均値をみても明らかに増加の傾向が窺われる。遊離型においては7例が正常範囲内の値を示し、減少したものは1例もみられず、22例中の15例が増加し、平均値において2倍以上も大きな値を示している。又対照群で10 γ g/dl以上を示すものが22例中10例あるのに比して、抑うつ状態群では22例中18例が10 γ g/dl以上の値を示し、中でも対照群ではみられない25 γ g/dl以上の値を示すものが11例もみられる。結合型においては22例中13例が正常範囲内の値を示し、5例が減少し、4例が増加している。対照群で20 γ g/dl以上を示すものが9例あるのに比して、抑うつ状態群は12例でやや増加の傾向をみせ、平均値は両群共大体近似した値を示している。C/F値においては、対照群はすべて1.0以上の値を示すのに比して、抑うつ状態群は僅か5例が1.0以上を示し、他はすべて1.0以下の値であり、明らかに縮少の傾向を認めうる。

両群の値を推計学的に検討すると表6に示す通り、総量においては2~1%の範囲の危険率で有意の差を認め、遊離型は0.1%以下の危険率で有意の差があり、結合型では有意差なく、C/F値においては0.1%以下の危険率で有意の差を証明しうる。

3) 病型別にみた値について

これら22例の抑うつ状態の中には、男女共2例ずつの反応性うつ病と、脳動脈硬化症を伴う抑うつ状態4例があるが、抑うつ状態全体の血中17-OHCS値とこれらの小群を分けて比較検討してみる。

反応性うつ病群においては表7に示す通り、血中17-OHCS値は総量、遊離型、結合型、C/F値共に

表3 血中17-OHCS対照群一覧表

	例数	年齢	γ g/dl	平均値	標準偏差	(範囲)	標準誤差
男子	10	25~47	Total	28.68	± 9.66	(14.0~41.8)	3.06
			Free	10.37	± 4.28	(4.3~18.6)	1.35
			Conj.	18.31	± 8.25	(7.7~37.5)	2.61
			C/F	2.03	± 1.45	(1.04~8.72)	0.46
女子	12	18~21	Total	32.85	± 13.53	(16.9~54.1)	3.91
			Free	10.35	± 5.38	(2.4~22.0)	1.55
			Conj.	22.50	± 11.62	(11.7~39.3)	3.36
			C/F	2.66	± 1.63	(1.00~6.05)	0.47
計	22	18~47	Total	30.77	± 10.23	(14.0~54.1)	2.18
			Free	10.36	± 5.00	(2.4~22.0)	1.07
			Conj.	20.41	± 10.59	(7.7~39.3)	2.26
			C/F	2.35	± 1.59	(1.00~8.72)	0.34

表 4 抑うつ状態群尿中・血中値

男 女 別	症 例 番 号	年 令	主 要 症 状	尿 (mg/day)						血液 17-OHCS (γg/dl)			
				17- KS	17-OHCS					To- tal	Free	Conj	C/F
					To- tal	Free	Conj	C/F	C/T %				
男	1 A. T.	27	心痛, 悲観, うつ感情, 心気念慮, 不眠, 関係念慮(反応性うつ病)	8.4	4.1	1.2	2.9	2.42	70.73	50.0	26.8	23.0	20.87
	2 H. N.	38	心痛, うつ感情, 抑うつ思考, 関係念慮, 自殺念慮(反応性うつ病)	4.5	8.0	3.1	4.9	1.58	61.25	71.6	37.0	34.6	60.94
	3 Y. I.	64	うつ感情, 不眠, 頭重, 感情刺戟性, 心気念慮, 眼底 Scheie S II度	3.1	7.3	2.3	5.0	2.17	68.49	45.9	14.6	6.31	32.07
	4 H. O.	45	うつ感情, 抑うつ思考, 意志制止, 関係念慮, 不眠, 自殺念慮	4.4	10.9	4.9	6.0	1.22	55.05	33.3	20.0	13.3	30.67
	5 T. K.	24	うつ感情, 思考制止, 不眠, 意志制止, 自殺念慮	6.5	6.2	1.2	5.0	4.17	80.65	16.1	9.6	6.5	0.68
	6 K. S.	53	頭重, 不眠, 食思減退, うつ感情, 思考渋滞, 眼底 Scheie S II度	4.6	7.6	2.3	5.3	2.30	69.74	29.6	9.9	19.7	1.99
	7 I. W.	45	うつ感情, 思考制止, 活動欲低下, 頭重, 不眠	7.9	6.5	3.5	3.0	0.86	46.15	46.7	15.6	31.1	11.99
	8 A. K.	32	うつ感情, 思考制止, 関係念慮, 罪業念慮, 自殺念慮	6.9	1.9	1.3	0.6	0.46	31.58	35.1	19.4	15.7	0.83
	9 N. K.	57	うつ感情, 思考渋滞, 心気念慮, 離人症, 不眠	3.2	1.4	1.0	0.4	0.40	28.57	18.1	10.3	7.8	0.76
	10 M. T.	32	うつ感情, 思考制止, 意志制止, 強迫観念, 離人症	6.4	2.7	1.2	1.5	1.25	55.56	60.8	45.7	15.0	10.33
	11 Y. T.	31	うつ感情, 思考制止, 関係罪業念慮, 頭重, 不眠							62.0	35.4	26.6	60.75
	12 A. Y.	36	うつ感情, 思考渋滞, 関係念慮, 自殺念慮							67.3	38.2	29.1	10.76
女	1 H. T.	35	心痛, 悲観, 無力観, うつ感情, 心気念慮, 不眠(反応性うつ病)	3.0	2.0	0.9	1.1	1.22	55.00	48.3	25.2	23.1	10.92
	2 M. T.	48	うつ感情, 思考制止, 関係念慮, 心気念慮, 不眠, 厭世観							7.8	5.5	2.3	0.42
	3 Y. T.	24	うつ感情, 思考渋滞, 活動欲低下, 自殺念慮							88.9	40.7	48.2	21.18
	4 A. K.	57	うつ感情, 思考渋滞, 不眠, 頭重, 感情失禁, 不寐	2.9	3.0	1.8	1.2	0.67	40.00	60.3	31.5	28.8	0.91
	5 H. A.	60	頭重, 不眠, 食思減退, うつ感情, 不眠, 厭世観, 眼底 Scheie S II度	4.3	4.4	1.6	2.8	1.75	63.64	26.9	18.1	8.8	0.54
	6 T. W.	61	不眠, 頭重, 食思減退, 耳鳴, うつ感情, 自殺念慮, 不眠, 眼底 Scheie S II度	9.7	5.7	3.2	2.5	0.76	43.86	53.4	26.9	26.5	0.91
	7 A. H.	43	うつ感情, 不眠, 興味喪失, 頭重, 耳鳴, 食思減退							62.4	38.5	23.9	0.62
	8 M. O.	28	うつ感情, 思考渋滞, 関係罪業念慮, 不眠, 自殺念慮							32.3	15.0	17.3	1.15
	9 Y. O.	22	心痛, うつ感情, 不眠, 関係念慮, 自殺念慮, (反応性うつ病)	4.4	4.8	1.4	3.4	2.43	70.83	10.5	6.3	4.2	0.67
	10 K. I.	35	うつ感情, 思考制止, 離人症状, 関係念慮, 不眠							48.5	25.2	23.3	0.92

表 5 血中 17-OHCS 抑うつ状態群一覽表

例数	年 令	γg/dl	平均値±標準偏差(範囲)	標準誤差
男12	24~64	Total	44.34±21.18 (7.8~88.9)	4.52
女10	22~61	Free	23.88±11.17 (5.5~45.7)	2.38
		Conj.	20.93±11.43 (2.3~48.2)	2.44
		C/F	0.95±0.48 (0.33~2.07)	0.10
計22				

抑うつ状態全体の値と大差がない様である。

脳動脈硬化症を伴う抑うつ状態群においては表 8 に示す通り, 抑うつ状態全体の平均値偏差の範囲内にあり, 余り大差がない様である。

表 6 血中 17-OHCS 対照群と抑うつ状態群との比較 (γg/dl)

	Total	Free	Conj.	C/F
対 照 群	30.77	10.36	20.41	2.35
抑うつ状態群	44.35	23.88	20.93	0.95
Student T	2.642	5.220	0.156	3.888
P %	2<1	0.1以下	90<80	0.1以下

4) 治療前後の値について

以上22例の抑うつ状態群の値は, 前述した通りすべて入院直後の未だ何ら治療を加えていない抑うつ

状態時の血中 17-OHCS 値であるが、そのうち男子 2例、女子 2例は加療により寛解乃至は軽快した時に再び血中 17-OHCS 値を測定している。この 4例について治療前後の値を示すと図 1、表 9 の通りで

ある。治療前と比較して、治療後において 17-OHCS 総量はすべて増加し、遊離型においては女子 Y.O. 例のみ増加して他は減少値を示し、結合型はすべて増加している。C/F 値は治療前と比較してはるか

表 7 反応性うつ病群 (γg/dl)

	症例番号	Total	Free	Conj.	C/F
男子	1	50.0	26.8	23.2	0.87
	2	71.6	37.0	34.6	0.94
女子	1	48.3	25.2	23.1	0.92
	9	10.5	6.3	4.2	0.67
平均値		45.10	23.82	21.28	0.85

表 8 脳動脈硬化性うつ状態群 (γg/dl)

	症例番号	Total	Free	Conj.	C/F
男子	3	45.9	14.6	31.3	2.07
	6	29.6	9.9	19.7	1.99
女子	5	26.9	18.1	8.8	0.54
	6	53.4	26.9	26.5	0.91
平均値		38.95	17.38	21.58	1.34

図 1 治療前後の尿中血中 17-OHCS 値

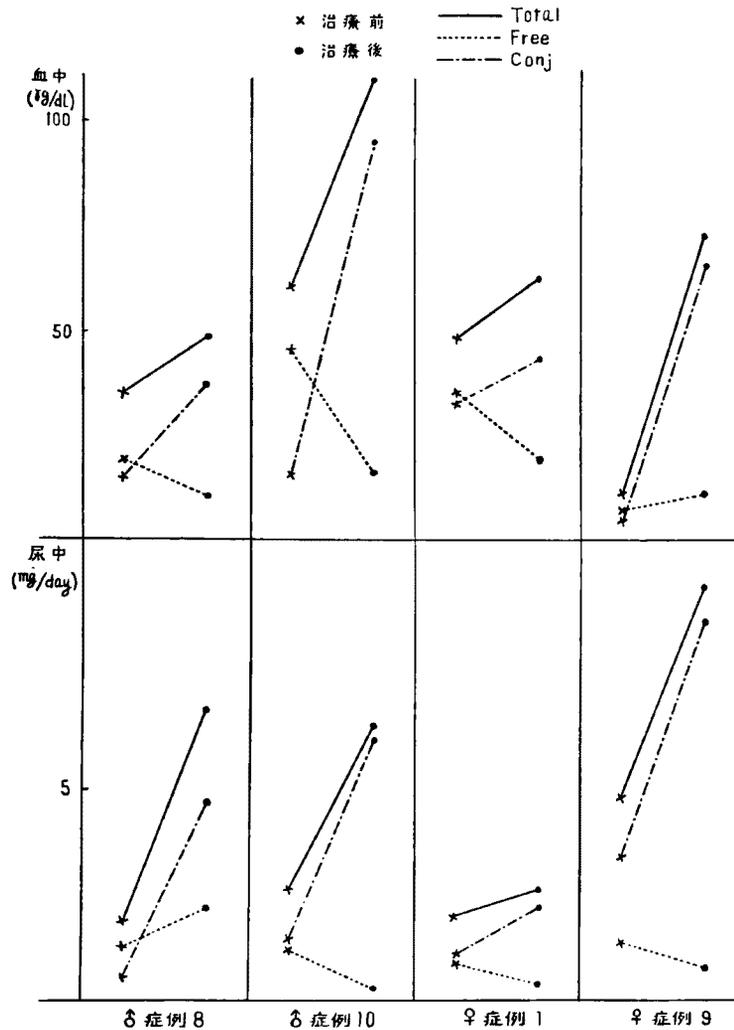


表 9 治療前後の尿中・血中の値

	症例番号	氏 名		尿 (mg/day)							血液 17-OHCS(γg/dl)			
				17-KS	17-OHCS					Total	Free	Conj	C/F	
					Total	Free	Conj	C/F	C/T%					
男	8	A. K.	治療前	6.9	1.9	1.3	0.6	0.46	31.58	35.1	19.4	15.7	0.83	
			治療後	9.0	6.9	2.2	4.7	2.11	68.12	48.2	11.1	37.1	3.34	
子	10	M. T.	治療前	6.4	2.7	1.2	1.5	1.25	55.56	60.8	45.7	15.1	0.33	
			治療後	8.0	6.5	0.3	6.2	20.67	95.38	109.8	15.3	94.5	6.17	
女	1	H. T.	治療前	3.0	2.0	0.9	1.1	1.22	55.00	48.3	25.2	23.1	0.92	
			治療後	3.4	2.6	0.4	2.2	5.50	84.62	62.3	18.9	43.4	2.31	
子	9	Y. O.	治療前	4.4	4.8	1.4	3.4	2.43	70.83	10.5	6.3	4.2	0.67	
			治療後	9.4	9.8	0.8	9.0	11.25	91.84	76.8	10.1	66.7	6.60	

に上昇値を示し、すべて2.0以上の値を示している。

以上の様に抑うつ状態についていえることは、正常対照群と比較して総量における軽度の増加、遊離型の著明な増加による C/F 値の明らかな縮少である。そして反応性うつ病、脳動脈硬化症を伴う抑うつ状態時は、抑うつ状態全部からみた時と大差なく、治療前後において比較検討した場合、治療前の値は治療により著しく改善され、正常値に近付くという所見が明らかにされたわけである。

考 察

1) 血中 17-OHCS 測定の意味と正常値

血中における 17-OHCS の動きは副腎皮質ホルモン全体を反映するもので、Nelson-Samuels¹⁾ の報告以来、その化学的測定法は数々の変法が発表されている。何れにしてもその根本となるものは Porter-Silber²⁾ の呈色反応を応用したものである。その測定法により、それらの正常値は必ずしも同一の値を示してはいない。同時に副腎皮質ホルモンの日内変動や、採血時における諸条件によつてもその値に偏差が起る。従つて採血時における条件を一定にし、抽出・測定のための誤差を最小にして比較検討しなければならない。又女性においては、月経周期との関係に伴う変動を考慮することは当然である。これ迄の報告にみる諸家の値を表示すると表10の通りである。

Blise ら³⁾ は Nelson-Samuels の方法により血中 17-OHCS 遊離型を測定し、早朝が最高値を示し、漸次低下して行き、夕方になるとやや増加する傾向

があることを報告し、又 Reddy ら⁴⁾ は 6 人の成人の総 17-OHCS 値を測定し、午前 8 時 30 分採血時のものは 28~78 γg/dl で、平均 46 γg/dl であったのに比して、午後 5 時採血時のものは 15~197γg/dl で、平均 187γg/dl であったと報告している。又 Doe ら⁵⁾ は、正常人、副腎不全及び Cushing 症候群について各々の血中 17-OHCS 遊離型を測定し、正常人では夜更の 21 時から 24 時に最も低値で 1.9 γg/dl であったのに比して、6 時から 9 時迄は最高値を示し、13.67γg/dl であったと報告している。これらの報告例の共通点は早朝に血中 17-OHCS 値は最高であるということである。著者の撰んだ早朝空腹時採血による正常値は、遊離型は外国の報告者の値よりやや低く目の様であるが、わが国の渡辺ら⁶⁾、坂倉ら⁷⁾、佐々木ら⁸⁾ の値と大体一致している様である。これ迄の報告例は遊離型のみのもが多く、同時に結合型を測定したものは少い様である。

Bongiovanni⁹⁾¹⁰⁾ は牛肝から抽出した β-Glucuronidase を使用して結合型を測定し、遊離型と結合型はほぼ同じ濃度で存在していると報告し、又 Weichselbaum¹¹⁾ も β-Glucuronidase を用いて測定した結果、結合型は遊離型の約 2 倍近く存在すると報告し、わが国では渡辺¹²⁾ が 28 例について遊離型と結合型について測定しているが、その結果は表10に示す通りである。又勝又ら¹³⁾ も細菌性 β-Glucuronidase を用いて結合型を測定した結果、正常値は 10.4±4.77γg/dl であり、同時に測定した遊離型とは 1:0.7 の比を示したと報告している。著者の測定したところによれば遊離型は 10.36±5.00γg/dl、結合型は 20.41±10.59γg/dl で、結合型と遊離型の

表 10 血中 17-OHCS 正常値 ($\gamma\text{g/dl}$)

報 告 者	測定法応用反応	例 数	遊 離 型	結 合 型
Nelson & Samuels ¹⁾	P-S 反応, N-S 法	50	(4~10)	
Silber & Porter ²⁾	S-P 反応	16	13.2 \pm 6.2 (6~25)	
Bliss et al ³⁾	N-S 法	♂ 91	12 (2~34)	
		♀ 21	15 (2~31)	
Bondy & Altrock ³⁶⁾	P-S 反応	30	7.8 \pm 3.3 (3~13.7)	
Doe et al ³⁸⁾		13	12.7	
Sandberg et al ³⁷⁾	P-S 反応	84	13.0 (3~22)	
Eik-Nes ³⁹⁾	S-P 法変法		(7~15)	
Peterson et al ⁴⁰⁾	S-P 法変法	50	1.5 \pm 4.5 (6~25)	
渡辺・熊谷 ⁶⁾	S-P 法	30	11.6 \pm 6.78 (5~20)	
井林 ⁴¹⁾	S, P 法	12	13.5 \pm 9.95 (3~36)	
菊池 ⁴²⁾	S-P 法	24	12.0 \pm 5.15 (0~26.2)	
坂倉・鈴木 ⁷⁾	S-P-法変法	♀ 35	10.2 \pm 6.02 (0~25.0)	
		50	11.3 \pm 5.9 (2~27)	
佐々木・勝又・草間 ⁸⁾	S-P 法	♂ 25	11.6 \pm 6.2 (2~27)	
		♀ 25	11.1 \pm 5.6 (2~25)	
Bongiovanni ⁹⁾ ¹⁰⁾	β -Glucuronidase N-S 法		11.2 \pm 5.2 (2.3~11.3)	5.0 \pm 4.8 (1.9~9.7)
Weichselbaum et al ¹¹⁾	β -Glucuronidase N-S 法		9.5 \pm 1.5 (8.5~9.5)	(16.5~19.5)
Brown et al ⁴³⁾			12.5 \pm 0.5	10.4 \pm 0.6
Ceresa ⁴⁴⁾			12.7 \pm 0.7	9.5 \pm 0.9
Kornel ⁴⁵⁾			13.4 \pm 2.8	14.3
Gore ⁴⁶⁾			(6.3~21.8)	(6.0~14.9)
Steenburg ⁴⁷⁾			11.2 \pm 5.2	5.0 \pm 4.8
渡辺 ¹²⁾	Butanol 抽出法	58	14.4 \pm 11.0	43.1 \pm 22.0
勝又・佐々木・草間 ¹³⁾	β -Glucuronidase		15.6 \pm 4.2	10.4 \pm 4.7
著 者	β -Glucuronidase N-S 法	♂ 10	10.36 \pm 5.00 (2.4~22.0)	20.41 \pm 10.59 (7.7~39.0)
		♀ 12		

比 C/F 値は 2.35 ± 1.59 となり、結合型の値は Bongiovanni の値よりも高値を示し、渡辺の値に大体近似している様である。

次に性別、年齢別については、Bliss ら³⁾ が性別には特に大差なく、あつても僅かであり、問題とならないと報告し、佐々木ら⁸⁾ や、Board ら¹⁴⁾ も同様な意見で特に性差はない様である。著者の値においても特に性差はみられなかつた。年齢的については Bliss ら³⁾ は、20~45才の成人は2~34 $\gamma\text{g/dl}$ の血中 17-OHCS 遊離型値を示したが、64~95才の老人では3~24 $\gamma\text{g/dl}$ で老人の方がやや低く目の様であつて、平均値の上では大きな差はないが、範囲が狭く、最高値が成人者と比較してはるかに低いことを報告している。佐々木ら⁸⁾ は10~40才迄は大差はないが、40才を越すと高値を示し、50才以上では明らかに高値を示したと述べており、Bliss らの報告

例とは異つた見解を表明している。Board ら¹⁴⁾ によると男女間は勿論、女子の閉経前後の間にも特に大差ないという。以上の様に性差はないということは諸家の一致した意見であるが、年齢的変動については諸説があり、尚統一された見解に至っていない。併しこれらの報告による値がすべて遊離型のみ測定によつており、結合型については精しい比較の値がないため、その是非を論じることには問題がある。

尚女子月経周期による血中 17-OHCS 値の変動についての報告は甚だ少いが、Pepper ら¹⁵⁾ は12例の月経周期について測定した結果、8例で排卵期前後の48~72時間に最高値を示し、更に月経時にも高く、これらの時期には生体にストレス的因子が作用するためであろうと述べている。著者はこの様な月経周期との関係を考慮して実験方法において述べた如く、

月経第1日目より数えて第18乃至第23日目の間に採血したもののみについて測定したわけであるが、著者の用いた対照群女子は18~21才の思春期のものであるため、Board らのいう閉経前後の値について詳しく触れることが出来ない。又、Bliss らや佐々木らのいう成人と老人との血中 17-OHCS の値の差異についても試料が成人層に限定されているため比較に堪えない。この問題についても今後の研究に待つ他はない。

2) 血中ステロイドと肝との関係

ステロイドホルモンの代謝に肝臓、腎臓が重要な役割を果し、甲状腺機能も関係深いことはこれ迄の多くの研究者によつて報告されている。Brown ら¹⁶⁾ は肝疾患患者に Cortisol、或いは Cortisone を静注すると、血中 17-OHCS 値の低下は正常の場合に比して遅延すると報告し、又 Eik-Nes ら¹⁷⁾ は B. S. P. で肝機能を調べた結果と、Cortisol 或いは Cortisone 投与後の血中 17-OHCS 値低下の状態に相関関係があることを認めており、Englert ら¹⁸⁾ も Cortisol を投与して血中 17-OHCS 遊離型の低下する動きをみて、それは肝障害の強さに平衡していると述べている。Bongiovanni ら⁹⁾ は肝硬変症患者ではステロイドホルモン負荷後は血中結合型 17-OHCS 値が著明に減少することを述べ、その他渡辺¹²⁾ は肝疾患患者に hydrocortisone 負荷試験を行い血中 17-OHCS を測定して、肝障害時には負荷 hydrocortisone の血中よりの消失速度が遅延することを認め、肝障害とコルチコイド代謝との関係について報告をしている。

著者はこの様な肝臓とステロイドホルモンとの関係を考慮にいれて、一般肝機能検査を行い、異常のなかつた抑うつ状態群について測定した。

高血圧症と血中 17-OHCS 値との関係については、西川ら¹⁹⁾ によると高血圧症患者は血中 17-OHCS 遊離型が一般に高値をとるものが多く、時々 30~40 γ /dl の異常高値を示し、その変動の中も大きく、而も比較的若年の高血圧症者にこの傾向が著しいと述べているが、高血圧症との関係は遊離型のみではその本態解明は難しい。

3) 精神疾患時の血中 17-OHCS について

中枢神経系、特に視床下部が ACTH 分泌調節に関与していることは広く認められているが²⁰⁾、特殊な情緒反応と ACTH 分泌間の関係については今日尚殆んど知られていない。Selye²¹⁾ によると苦痛な体験はストレッサーであり、それによつて誘発され

た精神身体面の防衛活動は適応症候群の姿をとるわけであり、心身面の随伴現象はいわゆる適応性変化とみなされ、脳下垂体及び副腎皮質の不適切なホルモン分泌に基くものといっている。下垂体副腎皮質系のストレス下の変化について、Sayers²²⁾ は副腎皮質抽出物を投与すると ACTH の分泌減少、副腎萎縮を起し、一方副腎皮質抽出物注射後の動物に、軽度或いは中等度のストレスを与えても ACTH の分泌を起さないことから、ACTH 分泌は副腎皮質ホルモンの血中濃度により調節されているという説を支持している。すなわちストレスが加わると末梢組織は副腎皮質ホルモンを比較的急速に消費するため、ホルモンの血中濃度は低下し、これが直接に、或いは又視床下部を経て下垂体前葉を刺戟して ACTH 分泌量が増加し、副腎皮質ホルモンの増加を来たすということになる。

精神的緊張がストレスとして働き、生体の防禦反応を刺戟することは多くの研究報告がなされており、中でも Persky ら²³⁾ は軽い神経症で入院中の 21 名の患者に精神的不安を惹起させる様な問題を与えてから、血中 17-OHCS 遊離型を測定した結果、対照群に比して 60% の高値を示したと述べ、又正常人に対して stressful interview を行い、その反応と血中 17-OHCS 値の変化を調べた結果、苦しみとか、怒りとか、憂うつなどの感情が深まるにつれて、血中 17-OHCS 値も上昇したが、特に 17-OHCS 値を上昇させる様な特種な情緒反応はなかつたと報告している。

Board ら²⁵⁾ は精神的ストレスと内分泌機能の相関を血中 17-OHCS と甲状腺ホルモンを指標として研究した結果、新しい精神病入院患者 30 名の早朝空腹時の血中遊離型 17-OHCS 値が $19.8 \pm 7.3 \gamma$ /dl であるのに比して、対照群では $12.3 \pm 6.1 \gamma$ /dl という値を示した。又精神病者の方は 60% も値が高く、日内変動による低下が少かつた。又そのうち 11 名の神経症性うつ状態の患者は $16.4 \pm 5.27 \gamma$ /dl で、対照群と比較して有意の差を認め、10 名の内因性うつ病者では $22.2 \pm 6.3 \gamma$ /dl でやはり有意の差があつたが、5 名の分裂病者は 18.1γ /dl で有意の差を認めえなかつたと報告している。Board ら¹⁴⁾ は又、33 名のうつ状態患者の血中遊離型 17-OHCS 値を測定した所、平均 19.57γ /dl で、対照群より 59% 高値を示し、最も抑うつ状態のひどい 9 名は 23.77γ /dl で、対照群より 92% 高値を示したと報告している。著者の抑うつ状態における血中 17-OHCS

値は Board らの値と同様に遊離型は明らかに増加しており、対照群が 10.36 ± 5.00 $\gamma\text{g/dl}$ に対し、抑うつ状態群では 23.88 ± 11.17 $\gamma\text{g/dl}$ で、対照群の2倍以上に相当する値を示したことは Board らの値と全く近似している。抑うつ状態において結合型を測定した文献は見当たらない様であるが、著者の場合は血中総 17-OHCS の面において22例中5例が正常範囲にあり、4例が減少し、13例が増加し、全体的にみると抑うつ状態において多少の増加の傾向を窺いうるが、平均値をみると大差ない様である。遊離型と結合型の比 C/F 値では、対照群と比較して明らかに減少しており、0.1%以下の危険率で有意差を認めうる。これは従来報告にはみられない所である。

Bliss ら²⁶⁾²⁷⁾ は主として分裂病について研究し、20~45才の正常群では早朝空腹時の血中遊離型 17-OHCS 値が平均 13 ± 6 $\gamma\text{g/dl}$ であったのに対して、20~40才の慢性分裂病者では 14 ± 6 $\gamma\text{g/dl}$ という値を示して有意の差を認めえなかつたが、興奮の激しい分裂病では 22 ± 8 $\gamma\text{g/dl}$ で1%以下の危険率で有意の差を認めたと報告している。Persky ら²⁸⁾ は入院して5年以上経過した慢性分裂病者の血中 17-OHCS 値は正常であつたと報告し、教室の高坂ら²⁹⁾ は血中 17-OHCS 値は、分裂病者が対照群に比して遊離型は大で、結合型が少く、C/F 値をみると対照群が0.8以上であるのに対して、分裂病群は0.8以下のものが多いと報告している。その後症例を追加検討してまとめた分裂病群の平均値を示すと表11の通りである⁴⁹⁾。これを著者の抑うつ状態群と比較すると、総量において抑うつ状態群は分裂病群の約2倍を示し、遊離型においても同じく抑うつ状態群は分裂病群の約2倍値、結合型も同様に2倍以上の高値を示している。C/F 値においては分裂病群がやや低く目の様であるが偏差の中が大きいため、抑うつ状態群と余り大差ない様である。これらの分裂病群と抑うつ状態群を推計学的に検討すると表12に示す様に総量、遊離型、結合型共に0.1%以下の危険率で有意の差が証明れる。C/F 値のみは有意差がない。又教室の高坂ら³⁰⁾ は女子陳旧性分裂病患者に Cortisol Infusion Test を行い、血中 17-OHCS の結合型、遊離型の排泄曲線は丁度肝障害者や高令者にみられる様な曲線に近似しており、体内における Cortisol 結合能の低下を示すと報告している。

うつ病乃至は抑うつ状態の生化学的研究について振り返ってみると、Georgi³¹⁾ が抑うつ状態では空腹

表11 分裂病血中 17-OHCS ($\gamma\text{g/dl}$)

例数	年齢	$\gamma\text{g/dl}$	平均値 \pm 標準偏差(範囲)	標準誤差
男10	20~36	Total	23.51 ± 12.55 (2.3~50.8)	3.14
		Free	13.91 ± 8.08 (1.0~25.7)	2.02
女6	18~30	Conj	9.72 ± 7.17 (1.3~1.60)	1.79
		C/F	0.83 ± 0.84 (0.30~3.40)	0.21
計16				

表12 血中 17-OHCS 抑うつ状態群と分裂病群との比較 ($\gamma\text{g/dl}$)

	Total	Free	Conj.	C/F
抑うつ状態群	44.35	23.88	20.93	0.95
分裂病群	23.51	13.91	9.72	0.83
Student T.	10.742	9.403	12.595	1.739
P %	0.1以下	0.1以下	0.1以下	10<5

時コレステロール値が上昇する 경우가多く、正常人では朝食前にコレステロール値が低下する傾向を示すのと対照的であると述べている。Müller³²⁾ はうつ病患者の睡眠と覚醒、疲労と回復の交代に伴つて血中イオンの移動があるといひ、Staub³³⁾ は60人の抑うつ状態患者について血糖二重負荷試験を行い、血糖の上昇を認めたが、そのうち12名の心因性抑うつ状態を示す患者では血糖値の上昇は認められず、不安焦燥感の強いうつ病の14例では空腹時血糖値は正常より高く、2回目のブドウ糖投与後の血糖値の回復曲線は正常よりも遅延することが認められ、長時間観察の結果、血糖負荷試験曲線と血中コレステロール変動曲線には異常があり、それが抑うつ状態の軽快とはほぼ平行して正常に復することが分り、抑うつ状態の程度と糖代謝能力の低下、コレステロール代謝障害の3者の間に相関関係があり、診断上の助けになると述べている。血中コルチコイドと血糖値の増減については直接的な実証に乏しい。併し臨床治療の目的で合成 17-OHCS を投与するとしばしば血糖値の上昇を惹起する。それが末梢におけるインシュリンの作用を抑制するためであるのか、或いは又 Glucagon の働きを促進せしめるか現在不明である。併し著者の測定した血中遊離型 17-OHCS 値の増加という成績は Staub の血糖上昇を説明する側に立ち、且つ血中コレステロール増加を来すといふ Georgi の見解とも矛盾しない。

抑うつ状態における血中 17-OHCS 像は、総量において明らかな増加を示し、遊離型においては対照群に比して2倍以上の上昇値を示した成績は Board

らの結果と大体一致している。結合型を抑うつ状態において検査したのは著者が始めてであるため他と比較検討することは出来ないが、結合型と遊離型の比 C/F 値においては対照群とかけ離れた縮少を示すことが明らかであり、このことは未知の肝障害を含めたコルチコイド代謝障害と、情緒の変化に対する視床下部の役割及びそこにあると考えられている Corticotrophin Releasing Factor の賦活が共に関係するものであり、抑うつ感情に導く代謝障害の有無について考えなくてはなるまい。

4) 血中、尿中コルチコイド値変動の相関

血中値と尿中値の相関関係については、今迄の報告例にみる通り、しばしば解離するもので、実際にはどちらが優先して副腎皮質機能を示すか解釈に苦しみが多い。この機序に関しては肝、甲状腺、性腺などの関与することが明らかであり、その間の相関関係が漸次分りつつある。併し複雑な生体反応の経過の途中において内分泌機能のみが画一的な画像を呈することはありえず、先行した変化に次ぐ第二次の変化が起り、それが又近路をして先行するものに影響を与えるという様なことは生化学的な反応過程には常に存在することである。

西川ら³⁴⁾は臨床的に明らかな Cushing 症候群でありながら、頻回に測定した尿中 17-OHCS 値は正常範囲にあり、血中遊離型 17-OHCS 値は 23~31 $\gamma\text{g/dl}$, 51.8 $\gamma\text{g/dl}$ などの高値を示した 2 例を経験し、逆に又 Addison 病で血中遊離型 17-OHCS 値は正常値を示すが尿中値 0 という症例も経験し、Anorexia nervosa では尿中値は著しく低下するが、血中値は略々正常であつた症例も報告している。Brown ら³⁵⁾は甲状腺機能亢進症では逆に血中値に比して尿中値が高い値を示すことを報告し、高血圧者では血中値が高値を示すのに比して、尿中値がそれに相応しない場合もある¹⁹⁾。勿論血中値はそれらの状態の経過中のある限られた時間における値であり、腎クリアランス関門を経過した後の尿中値との解離は理解しうる所である。

著者の測定した 22 例の抑うつ状態時における血中 17-OHCS 値の特徴は、総量において 22 例中 13 例が増加し、平均値の推計学的検討でも 2~1% の危険率で有意差があり、又遊離型は 22 例中 15 例が増加して、平均値において対照群の 2 倍以上の上昇値を示し、結合型は対照群と大差ないが、C/F 値の縮少は 0.1% 以下の危険率で有意差が認められることであつた。これら 22 例中同時に尿中 17-KS, 17-OHCS

値を測定した 15 例について、血中と尿中の相関関係を比較検討してみることにする。(表 4 参照)

尿中 17-KS は抑うつ状態において減少値を示し、17-OHCS 総量も低下の傾向を示している。遊離型では尿中値は男女共正常対照値の 2 倍以上の増加を示し、結合型は男女共減少し、C/F 値は著明な減少を示している。血中 17-OHCS 値が遊離型正常値の 2 倍以上の増加を示すことと、C/F 値が著明に減少する点は尿中、血中共に相通じる所見であるが、血中 17-OHCS 総量の上昇は必ずしも尿中の 17-OHCS 総量の増加を意味しない。又尿中 17-OHCS 結合型が低下しているのに対して血中値は対照群と大差がないことは血中コルチコイドと尿中コルチコイドの意味の相異を示唆し、その相異を疾患或いは状態像との関連と結びつけられるか否かが今後の問題であろう。

分裂病における尿中、血中の 17-OHCS 像の関係について小林⁴⁰⁾の尿中値と比較して考察する。小林によると、尿中分裂病新鮮群 17-OHCS 総量は対照群に比して増加しており、遊離型は 2 倍以上の上昇値を示し、結合型がやや上昇し、その結果 C/F 値は著明に減少するが、慢性群 17-OHCS 総量は対照群と大差なく、遊離型は 2 倍以上上昇し、結合型が低下して、その結果 C/F 値は著明に減少すると述べ、新鮮群、慢性群共に遊離型の 2 倍以上の上昇と、C/F 値の低下が共通する所見の様である。高坂ら⁴⁹⁾の報告した分裂病 16 例では、血中 17-OHCS 総量は対照群に比して著明に減少し、尿中値と全く異つた所見を示す。遊離型は対照群と大差なく、尿中値とは全く異つている。結合型は対照群の 1/2 以下に減少して、尿中値とは異つた所見を示している。C/F 値の著明な縮少は尿中、血中共に共通する所見である。この様に尿中、血中共に C/F 値が対照群と比較して著明に低下していることは、抑うつ状態群の尿中、血中の C/F 値の低下をもたらす機序とは大いに異なるところである。

次に表 9 に示す様に、4 例の治療前後の尿中、血中 17-OHCS 値をみるに、萎縮した治療前の尿中総 17-OHCS の値が治療後においては總体的に増加し、反対に遊離型は男子 A. K. 例を除いては減少して、結合型はすべて増加し、C/F 値の著明な上昇を示している。血中において遊離型の減少、結合型の増加、C/F 値の上昇は尿中コルチコイド像の改善と同じ傾向であるが、総 17-OHCS は正常値より高いところから更に高く飛躍している。併しこの高騰は症状の改善後充

分な日時をにおいて測定すれば、おそらく治療前の値より低下して正常値に近い値を示しているであろう。症状改善のために血中 17-OHCS の総量が一旦増加する所見は極めて興味ある事実といわなければならない。

以上のことから抑うつ状態においては、血中 17-OHCS 値は対照群と比較した場合、総量の増加と、結合型は大差ないが遊離型の著明な増加に伴い C/F 値が遙かに減少することが明らかになった。又分裂病群においては総量が対照群よりも低値を示すにも拘わらず、遊離型は対照群と大差なく、逆に結合型が対照群の半分以下の低値を示すことによつて C/F 値が減少している。抑うつ状態における C/F 値縮少の主因は結合型の縮少ではなくて、遊離型の増大であり、その点分裂病とその赴を異にしているわけである。

血中 17-OHCS の遊離型と結合型のもつ意味には夫々異つたものがあると考えるのが普通であろう。即ち遊離型の増減は直接間脳—下垂体—副腎皮質系機能の緊張度を反映し、結合型の増減は肝機能を含めた全身代謝に多くの比重をもたせるものではなからうか。これ迄の測定結果が教えてくれるものは分裂病と抑うつ状態の Corticoid pattern から推量される両疾患の相異が前者では主に Diencephalon を中心とした中枢性のものであり、後者では中枢と末梢を含めたより全身性のものと考えべきではなからうか。これらの説明は今後の総合的な研究の結果をまづ他はないが、等しく内因性精神病と呼ばれているこの両疾患の相異について一つの重要な判定資料を提供するものと考えたい。

結 語

1) 健康な男子10名と女子12名を対照群として、反応性うつ病4例、脳動脈硬化を伴う抑うつ状態の患者4例を含む計22名のうつ病乃至抑うつ状態者の血中 17-OHCS 総量、遊離型、結合型を測定した。測定方法は Nelson-Samuels 及び Bongiovanni の方法であり、結合型の水解には牛肝 β -Glucuronidase を使用した。

2) その結果、総量においては22例中13例が増加、遊離型では22例中15例が増加しており、結合型は男女共対照群と大差ないが、C/F 値において著明な縮少を示した。総量、遊離型、C/F 値は夫々推計学的にも対照群と比較して有意差を証明した。

3) 反応性うつ病、脳動脈硬化を伴う抑うつ状態等を夫々小群に分けて比較したが、全抑うつ状態群と大差なかつた。

4) 治療前と治療により軽快、又は寛解したもの4例について血中 17-OHCS を測定し、病状の改善に伴つて対照群の値に近付き、減少した C/F 値が著しく増加することを認めた。

5) 分裂病と比較し、C/F 値が低下することは抑うつ状態時と共通する所であるが、分裂病者は結合型が減少して C/F 値が低下し、抑うつ状態では遊離型が著明に増加するために C/F 値が減少する点が相異点であることを知り、その持つ意味について考察した。

6) 15例の血中、尿中 17-OHCS 値を同時に測定したものについて比較した所、血中遊離型の増加は尿中遊離型の増加を招き、C/F 値の低下の直接原因となる。又血中総量の増加は必ずしも尿中総量の増加を意味せず、更に血中結合型と尿中結合型値の増減が平行しない等を知り、その意味について間脳—下垂体及び肝機能の受け持つ役割りと病因について考察した。

(本論文の要旨は第16回中国四国精神神経学会において発表した。)

稿を終るに臨み、御校閲を賜りました奥村二吉教授に、又実験の総てについて直接御指導下さいました高坂睦年助教授に深謝致します。

尚実験に御協力下さいました県中岡山病院精神科並びに当精神科医局の諸先生及び実験助手を勤めて下さつた中山寛子、金沢千嘉子の御両名に厚く感謝致します。

- 1) Nelson, D. H. & Samuels, L. T.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*; 12, 579, 1952.
- 2) Silber, R. H. & Porter, C. C.: *J. B. C.*; 185, 201, 1950.
- 3) Bliss, E. L. et al.: *J. Clin. Invest.*; 32, 818, 1953.
- 4) Reddy, W. J. et al.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*; 16, 380, 1956.
- 5) Doe, R. P. et al.: *ibid.*; 20, 252, 1960.
- 6) 渡辺富久子他: *日内分泌誌*; 32, 127, 昭30.
- 7) 坂倉哲夫他: *ホルモンと臨床*; 9, 182, 昭36.
- 8) 佐々木英夫他: *ibid.*; 9, 845, 昭36.
- 9) Bongiovanni A. M. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*; 87, 283, 1954.
- 10) Bongiovanni, A. M. & Eberlein, W. R.: *ibid.*; 89, 281, 1955.
- 11) Weichselbaum, T. E. & Margraf, H. W.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*; 15, 970, 1955.
- 12) 渡辺富久子: *奈良医誌*; 11, 911, 昭35.
- 13) 勝又黎子他: *ホルモンと臨床*; 10, 419, 昭37.
- 14) Board, F. et al.: *AMA Arch. of Neurol. & Psychiat.*; 78, 612, 1957.
- 15) Pepper, H. & Lingdasy, S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*; 104, 145, 1960.
- 16) Brown, H. et al.: *J. Clin. Invest.*; 33, 1524, 1953.
- 17) Eik-Nes, K. et al.: *Acta endocrinol.*; 18, 244, 1955.
- 18) Englert, E. & Brown, H.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*; 17, 1395, 1957.
- 19) 西川光夫他: *内科*; 8, 251, 昭35.
- 20) Harris G. H.: *脳下垂体の神経調節*; 医歯薬出版, 東京, 昭33.
- 21) Selye, H.: *J. Clin. Endocrinol.*; 6, 117, 1946.
- 22) Sayers, G.: *Physiol. Rev.*; 30, 241, 1950.
- 23) Persky, H. et al.: *AMA Arch. Neurol. & Psychiat.*; 76, 549, 1956.
- 24) Persky, H. et al.: *ibid.*; 76, 434, 1958.
- 25) Board, F. et al.: *Psychosom. Med.*; 18, 324, 1956.
- 26) Bliss, E. L. et al.: *The Am. J. of Psychiat.*; 112, 358, 1955.
- 27) Bliss, E. L. et al.: *Psychosom. Med.*; 18, 56, 1956.
- 28) Persky, H. & Sabshin, M.: *ibid.*; 22, 218, 1960. より引用
- 29) 高坂陸年他: *精神経誌*; 62, 727, 昭35.
- 30) 高坂陸年: *最新医学*; 14, 8, 昭34.
- 31) Georgi, F.: *Schweiz. Med. Woch.*; 74, 539, 1944.
- 32) Müller, L. R.: *Über den Schlaf*; 2 Aufl, Urban, 1948.
- 33) Staub, H.: *Helv. Med. Acta.*; 14, 615, 1947.
- 34) 西川光夫他: *内科*; 6, 167, 昭34.
- 35) Brown, H. et al.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*; 18, 167, 1958.
- 36) Bondy, P. K. & Altrock, J. R.: *J. Clin. Invest.*; 32, 703, 1953.
- 37) Standberg, A. A. et al.: *ibid.*; 33, 127, 1954.
- 38) Doe, R. P. et al.: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*; 15, 943, 1955.
- 39) Eik-Nes, K.: *ibid.*; 17, 502, 1957
- 40) Peterson, R. E. et al.: *Anal. Chem.*; 29, 144, 1957.
- 41) 井林 博: *ホルモンと臨床*; 5, 1161, 昭32.
- 42) 菊地順一郎他: *日内分泌誌*; 33, 448, 昭31.
- 43) Brown, H. et al.: *J. Clin. Endocrinol.*; 17, 1191, 1957.
- 44) Ceresa, F. & Cravetto, C. A.: *Acta endocrinol.*; 29, 321, 1958.
- 45) Kornel, L.: *J. Laborat. Clin. Med.*; 54, 659, 1959.
- 46) Gore, M. B. R. & Baron, D. H.: *J. endocrinol.*; 21, 303, 1960.
- 47) Steenburg, R. W. et al *J. Clin. Endocrinol.*; 21, 39, 1961.
- 48) 小林潤三: *岡山医誌*; 74, 659, 昭37.
- 49) 高坂陸年他: *第16回中国四国精神神経学会口演*; 昭37.

Studies on Diencephalo-Pituitary-Adrenocortical Function in Depressive Psychosis

II. On Blood Corticoid Patterns

By

Harunori Tsuji

Department of Neuro-Psychiatry, Okayama University Medical School

(Chief: Prof. Nikichi Okumura, M. D.)

(Directed by Dr. Mutsutoshi Kohsaka, M. D., Associate Professor)

Author's Abstract

As the result of investigation of the urinary steroid patterns in depressive psychosis in previous communication, the author has been able to demonstrate the decreased excretion of total 17-ketosteroid (17-KS) and total 17-hydroxycorticoid (17-OHCS), increased excretion of free 17-OHCS and decreased excretion of conjugated 17-OHCS. Following these results, the ratio of conjugated form/free form (C/F) and the percentage of conjugated form/total 17-OHCS (C/T%) seem to have very significant changes in comparison with those in the control. In the present study the author investigated 17-OHCS in plasma of depressive psychosis.

The plasma specimens were secured from 10 males and 12 females, all healthy persons (in the age range of 18—47 years old and 23 years in average) for controls, and 12 male and 10 female depressives (ranging 22—64 years in age, the average being 41 years). Measurements were taken on total, free and conjugated forms of 17-OHCS by Nelson-Samuel's and Bongiovanni's methods and for the hydrolysis of conjugated form beef-liver β -glucuronidase was employed.

The results are as follows: (Every value shows mean and standard deviation.)

1. Total 17-OHCS values were 30.77 ± 10.23 γ g/dl for controls and 44.34 ± 21.18 γ g/dl for depressives, and those of free form were 10.36 ± 5.00 γ g/dl in controls and 23.88 ± 11.17 γ g/dl in depressives, those of conjugated form were 20.41 ± 10.59 γ g/dl in controls and 20.93 ± 11.43 γ g/dl for depressives and C/F ratio was 2.35 ± 1.59 in controls and 0.95 ± 0.48 in depressives.

2. In comparison with depressives and controls, the total 17-OHCS was higher than normal value, being significant from the statistical standpoint. The value of free form was about 2 times higher than the normal, showing significant difference between the two. The C/F ratio in depressives, however, was about half of the normal value.

3. In comparing all the depressives with the small groups of 4 reactive and 4 cerebral arteriosclerotic depressives, there could be found not any specific differences among them.

4. In the four cases with improvement after treatment it was found that total 17-OHCS was increased, free form decreased and conjugated form increased. As the result of these changes, C/F ratio was also increased and the corticoid pattern approached the normal value.

5. The decrease in C/F values was characteristic common both to schizophrenia and depressive, but a difference between the two was found in the fact that, whereas the C/F value was decreased due to a decrease in conjugated form in schizophrenia, it was diminished as the result of a marked increase in free form in the depressive. A discussion was made on the meaning of these findings.

6. In the comparative values of 17-OHCS in the blood and urine of 15 cases, measured simultaneously, it was found that the increase of free 17-OHCS in the blood induced an increase of the free 17-OHCS in the urine, thus directly causing the diminution of C/F value. In addition, it was clarified that an increase of total blood 17-OHCS did not necessarily mean its increase in the total urinary content, and also there was no parallel increase in its values of conjugated form in blood and in urine. In order to explain this point, a discussion was made on the role played by the diencephalon, hypophysis and liver function as well as on the pathological factors.
