



Title	再発性乳癌患者における副腎性Estrogen抑制に関する臨床的研究
Author(s)	野崎, 瞭一
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29386
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	野 崎 瞭 一 の ぎき りよう いち
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 972 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 4 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	再発性乳癌患者における副腎性 Estrogen 抑制に関する 臨床的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 陣内伝之助 (副査) 教 授 西川 光夫 教 授 岡野 錦弥

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

再発性乳癌患者に対して、去勢後更に副腎性 Estrogen を除去する目的で両側副腎剔除術が広く行なわれ、約30%前後の症例に客観的改善が認められている。一方、Glucocorticoid 投与により副腎性 Estrogen を抑制しようとする所謂 medical adrenalectomy も少なからず報告され、かなりの臨床的効果が認められている。しかし従来副腎性尿中微量 Estrogen の正確な測定は困難で、medical adrenalectomy における裏付けとしての副腎性 Estrogen 抑制の実態はいまだ解明されていない。

そこで著者はまず尿中微量 Estrogen 測定法を改良してその精度を高め、これを用いて medical adrenalectomy の際の副腎性尿中 Estrogen の減少の推移を検討した。

〔方法並びに成績〕

再発性乳癌婦人症例14例(年齢33~69才)を対象とした。14例中13例はすでに外科的両側卵巣剔除術が施行され、1例は自然閉経後20年を経過したものである。合成 Glucocorticoid は主として Paramethasone を使用し、原則として投与初期は 3.0~6.0 mg/日 を内服せしめ、尿中 steroid hormone の検索を行ないつつ可及的速やかに減量する様にして、以後 1.0~2.0 mg/日の常用量を維持量として使用した。

1) 尿中 steroid hormone 測定法

尿中 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS), 17-ketosteroid (17-KS) の測定は関、松本の方法により部分的にエステル化した Amberlite IRC-50 を用いる吸着 chromatography を用いて分画定量した。この際投与せる Paramethasone の代謝産物の Porter-Silber 反応陽性物質は内因性のものと分離して溶出するので内因性のもののみ極めて正確に測定し得た。

尿中 Estrogen 測定は関、松本の方法 (1963) に従い塩酸加熱加水分解後エチルエーテルで Phenol

分画を抽出，更に鹼化精製し，部分的にエステル化した Amberlite IRC-50 を用いる chromatography を用いて分画，硫酸螢光法にて定量した。しかしこの方法の測定限界は現在広く行なわれている Brown の方法と同様24時間尿中 Estrogen 各分画 1.0~3.0 μg 以上であるので副腎性尿中微量 Estrogen の正確な定量が困難な場合がみられた。そこで著者は更に Dowex 50w \times 4による分配 chromatography を併用することにより測定精度を高めることを試みた。即ち精製した Phenol 分画をまず Dowex 50w \times 4 を用いて分画し，Estriol はこの chromatography のみで不純螢光を含まないのでそのまま定量し，Estrone, Estrdiol-17 β 分画は更に上記 Amberlite IRC-50 を用いて別々に分画し螢光法で定量した。この改良法の2回 chromatography によれば Estrogen 各分画の溶出位置における不純螢光は，松本の方法のほぼ $\frac{1}{10}$ に減少せしめ得た。この方法によると24時間尿中 Estrogen 各分画 0.1~0.2 μg まで定量可能となり，測定精度は約10倍に上昇した。定量に際し chromatography において個々の steroid の溶出位置に一致したピークを認めない場合 negligible と判定した。

2) 抑制前後の尿中 steroid hormone の変化

抑制前尿中 17-OHCS は14例14検体について平均 2636 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。抑制後は14例45検体中18検体は negligible と判定され，抑制前に比し著しい減少を示した。尿中 17-KS は抑制前14例14検体について平均 1426 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。抑制後は14例45検体中32検体は negligible と判定され，17-OHCS 同様著しい減少を示した。

尿中 Estrogen については，関，松本の方法による測定成績では抑制前11例11検体について平均 8.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。抑制後は減少の傾向を示したが19検体中3検体が negligible と判定されたに過ぎない。改良法によれば抑制前6例9検体について平均 3.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり，抑制後は著明な減少を示し，27検体中20検体が negligible と判定された。即ち Estrogen は改善法によれば 17-OHCS, 17-KS とほぼ同程度の減少を示し，約 $\frac{2}{3}$ の検体では殆んど消失していることが判明した。

3) 長期投与例の検討

1年以上継続して Glucocorticoid を投与した症例は4例であり，初回 3.0~4.5 mg/日投与により尿中 steroid hormone は著明な減少を示し，更に減量して 1.0~2.0 mg/日の維持量投与でさえ充分な持続的抑制効果がみられた。又投与中止によりかなり速かに尿中 steroid hormone 排泄量の増加をみた。臨床的效果については12例中5例において3ヶ月以上継続して客観的改善をみて有効例と判定された。

〔総括〕

1) 尿中微量 Estrogen 測定法に関する，関，松本の方法の chromatography 系を改良し，その測定精度を著しく高め（現在行なわれている方法の約10倍の精度），Estrogen 各分画について24時間尿中 0.1~0.2 μg まで定量し得る測定法を考案した。

2) この方法を用いて再発性乳癌患者における medical adrenalectomy の際の副腎性尿中 Estrogen 減少の推移を追求した。臨床的に殆んど副作用の発現をみない維持量 (Paramethasone 投与初期 3.0 mg~6.0 mg, ひきつづき 1.0~2.0 mg/日) の長期間投与により副腎性尿中 Estrogen は有意且つ持続的に減少し殆んど消失するに至ることを証明した。

論文の審査結果の要旨

再発性乳癌患者に去勢後、Medical Adrenalectomy を施行すると、外科的副腎剔除とほぼ同程度の臨床的改善をきたすといわれているが Glucocorticoid の投与方法……質と量……は未だ確定したものが無い。それは尿中微量 Estrogen の測定が困難で、副腎性 Estrogen 抑制の実態が解明されていないからである。

本研究は、臨床的に副作用の発現しない量の合成 Glucocorticoid を投与すれば、副腎性尿中 Estrogen は消失するか否やを検討した研究である。

まず、従来一般におこなわれている尿中 Estrogen 測定法を検討し、これらは測定精度が低いので、副腎性尿中 Estrogen の減少の推移を解明するのは不可能であることを知り、尿中 Estrogen 測定法に関する関、松本の方法 (1963) の chromatography 系を改良し、Dowex 50 w×4、及び Amberlite IRC-50 の2回の chromatography を併用することにより Estrogen 溶出位置に重なる不純物を除去することに成功した。

再発性乳癌患者に種々の量の glucocorticoid を投与して尿中副腎性 Estrogen を測定した結果、最初の約四週間は1日 3~6 mg、以後引き続き1日 1~2 mg を投与すれば、副作用の発現を来すことなく、尿中副腎性 Estrogen は、持続的に減少し、殆んど消失するにいたる事を確認しえた。

尿中 Estrogen 測定の精度を高め、再発性乳癌患者に対して Medical Adrenalectomy を行なうに際し、glucocorticoid の投与方法を確定した有意義な研究である。