

ステロイドの体内代謝：精神病患者における尿・血中コルチコイド相関

岡山大学医学部精神々科 (主任：奥村二吉教授)

高	坂	睦	年
小	林	潤	三
辻		治	憲
出	宮	一	徳
長	尾	堯	司
藤	原	恒	広
菊	井		茂

〔昭和40年4月17日受稿〕

緒 言

分裂病や憂うつ症において尿、血中コルチコイド像が正常者のそれと異なることについては既に多くを記す必要はあるまい。唯その変化が病気の根本的なものとの関連性については議論があるところである¹⁾²⁾³⁾。一般的には精神状態の変化と共に動く部分的な身体的指標の一つであり、殊に情動の変化が最も強い影響力を持つものであろうとされている。⁴⁾⁵⁾ 然し乍ら一般臨床検査で測定されているのはコルチコイドのうち17-KS と17-OHCS であり、その他のものは余りルーチンには行なわれていない。この二つのものは日常測定されているにも拘らず、同時に変化するのか、別々に動くのか、或いは又ある症状と何らか特異的な結びつきのもとに変化するのか、更に尿中値と血中レベルとはいつも平行するものか無関係のものかなどの問題については今日迄殆んど何等の決定もなされていない。最近動物を使用して視下床下部における性ホルモン、副腎皮質ホルモン分泌中枢の推定に努力している多くの人々もこの問題については殆んど何等の解答も与えていない⁶⁾⁷⁾。

われわれも数年来、精神神経科領域で内分泌的検査をして来ているので今迄の手もとの材料を再検討して上記の問題を考えて見たいと思う。

材 料 と 成 績

分裂病男子10例、女子7例、年齢は16才より58才

迄、平均28才、新鮮例が外い。次に憂うつ症男子10例、女子7例、年齢は20才より64才迄、平均41才。又標準両側ロボトミー術を受けた陳旧分裂男子10例、女子1例、年齢28才より52才、平均39才、何れも検査の前少くとも一週間は投薬その他特別の処置を行なつておらず、ロボトミー群は手術後6カ月以上を経過している者である。正常対照例としては男子8例、女子9例、年齢18才~47才、平均26才、又下垂体腫瘍、下垂体嚢腫、クラニオファリンジオーマ、間脳症等12例、総計74例である。尿中17-KS及び17-OHCS の測定にはそれぞれ Koch & Holtorff の変法及び Siller-Porter and Bongiovanni 法を用い、尿の水解には細菌性 β -glucuronidase を使用した。表1はそれらの成績をまとめたものである。まず尿中17-KS 値の相互比較で気付くことは、男子分裂病、憂うつ症ではその値が正常人値より明らかに減少すること。又女子では分裂病も憂うつ症も正常人値と殆ど変わらないこと。ロボトミーを受けた患者では逆に正常人値をはるかに凌駕していることである。

次に尿中17-OHCS の総量において、分裂病男子の値は他の何れの値よりも高い。その他のものでは特別の傾向を見出すことは出来ない。遊離型の値では病気の有無に拘らず全般に男子が女子よりも高く、分裂病、憂うつ症ではすべて正常人値より高い。結合型の値では遊離型の場合と同様男子が女子よりも高く、分裂病男子の値を除き他は何れも正常人値より低い。遊離型に対する結合型との比率 (C/F) は、病気のものでは皆正常人値より明らかに小さい。以

Table 1. Urinary and serum corticoids in normal, schizophrenic and depression

	case	sex	17KS mg/d	Urine				Serum			
				17OHCS mg/d				17OHCS γ /d			
				Total	Free	Cenj	C/F	Total	Free	Conj	C/F
Normal	8	♂	8.0	5.8	1.0	4.8	4.8	27.7	7.0	20.7	3.0
	9	♀	5.2	4.6	0.4	4.2	10.7	39.7	10.6	29.1	2.8
Schizophrenic	10	♂	6.1	9.4	3.0	6.4	2.1	34.4	1.5	15.9	0.9
	7	♀	4.9	4.4	1.4	3.0	2.2	35.1	24.6	10.5	0.4
Depression	10	♂	5.6	5.7	2.2	3.5	1.6	40.7	20.9	19.8	0.9
	7	♀	4.9	4.0	1.8	2.2	1.2	39.9	21.6	18.3	0.8
Lobotomized	11	♂	9.8	6.8	2.9	3.9	1.4				

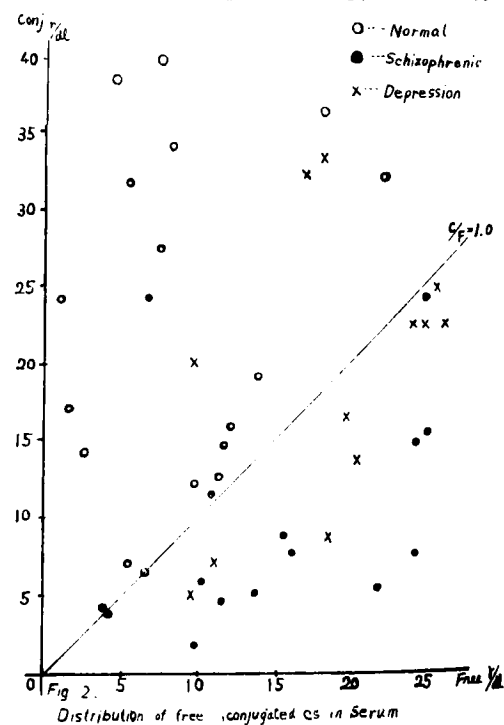
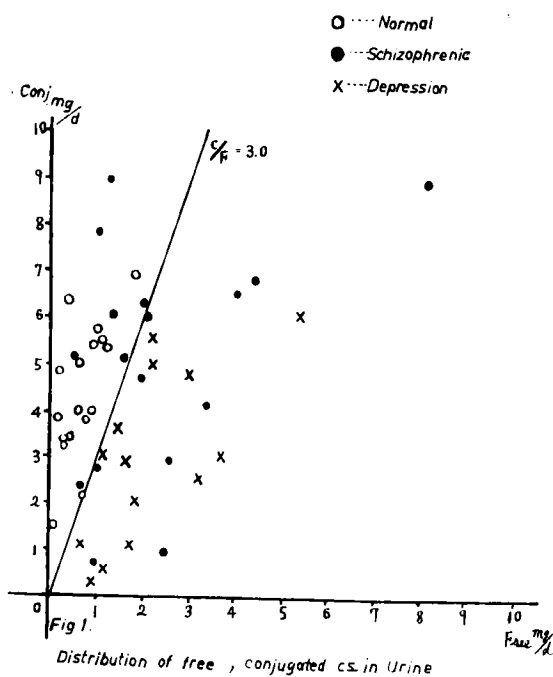
上の数値の差がもつ意味については共同研究者小林, 辻等が推計的検討を加え, 17-KS の差, 遊離型の増加, C/F 値の縮小などは有意であることを確認している¹⁰⁾¹²⁾.

次に血中レベル (γ /dl) について眺めて見る. 17-OHCS 総量では正常人男子の値だけが他の群より一段と低値を示し女子の値よりも低い, 何故この値だけが他の群より低い (10 γ 以上) のか分からない. その他の例では何れも 40 γ /dl 前後で大差がない. 一般に分裂病者血中 17-OHCS レベルは高騰するという意見が多いが少なくとも血中 17-OHCS 総量では, その点を強張するわけにはいかない. 遊離型では, 尿の場合と同様に正常人値より高く, 何れも倍に近い

値であり, 推計学的にも有意である. 尿および血中の遊離型の高騰は何時も平行してみられ分離しない. 結合型の値は遊離型の値とは逆に正常人値に比べて病者の方が低い. 従つて C/F の値は正常人値と比べて確実に縮小しておりこれも又有意である.

図 1 (尿), 図 2 (血液) は C/F の値について分り易くしたものである.

図 1 において正常対照群 (○印) では C/F=3.0 の線の上側に位し, うつ病群では全部下方にあり, 分裂病群ではやや広範囲に散在しているが, やはり大半は 3.0 線より下側に集つている. 即ち遊離型の増大によつて C/F の縮小している姿はつきり分



る。血中レベルのC/F (図2) では尿中値より更に明瞭である。C/F=1.0 で区分けして見ると、正常人対照値は全部その上側にあり、分裂病とうつ病は殆んどその下部に位している。

以上尿と血中値の意義を夫々別個に考えてたが、次に表1の左から右へ尿と血中値の間の相互の変動を比較してみると凡そ図3のような関係になる。

即ち血中 17-OHCS 総量は分裂病も憂うつ症も男子だけが増加し、尿中 17-OHCS 総量は男子分裂病に限り増加している。それにひきかえ血中遊離型 17-OHCS は分裂病、憂うつ病何れの場合も何時も増加し、尿中遊離型 17-OHCS も又何時も増加している。この二つの値は、だから、平行して動いていると見て差支えない。総 17-OHCS の増加は不確定で遊離型の増加が必発の事実であるから、残っている結合型は減少しているのが当然である。

やや特異な所見は 17-KS の態度である。即ち男子の場合は何時も減少しているが、女子の場合は不変である。(ロボットミー患者については後述する。) この事実は 17-KS は単に情緒の変動によつてだけ、動くものではなく、病気の本質と何等かの関係に立つことを示唆するもので甚だ重要な所見といわざるを得ない。従つてこのことに関しては更に例数を重ねて追求してみなければならぬ。17-KS 分割の男女の差にはまだ定説がない。傾向として男子では女子に比して I II III 分割のものがやや多いといわれている。然し男子における 17-KS の減少が女子に比較して多い部分である I II III 分割が特異的に減少するためとも断定しがたい。

ロボットミー患者において 17-KS 値があがる傾向を示すことは(99)の報告にもみられるところである。ロボットミー患者では 17-KS ばかりでなく尿、血中総 17-OHCS、遊離型 17-OHCS もまたある程度増量の傾向を示している。

今血中遊離型 17-OHCS 値と尿中 17-KS 値との比及び血中遊離型 17-OHCS と尿中 17-OHCS 総量との比を計算してみると表2のようになる。血中遊離型 17-OHCS の量が病者では何時も増加し病機の標準とな

		Serum		Urine		
		17OHCS		17KS	17OHCS	
		Free	Total		Free	Total
♂	Schizophrenic	↑	↑	↓	↑	↑
	Depression	↑	↑	↓	↑	↔
♀	Schizophrenic	↑	↔	↔	↑	↔
	Depression	↑	↔	↔	↑	↔

Fig. 3

abb: ↑ increase, ↓ decrease, ↔ no change

るので、このものを基準として、U*. 17-KS, U*. Total 17-OHCS の変化を眺めることも無駄ではなからう。

Table 2.

		U. 17KS	U. Total. 17OHCS
		B. Free×1000	B. Free×1000
♂	Normal	1.14	0.83
	Schizophrenic	0.33	0.51
	Depression	0.27	0.27
♀	Normal	0.49	0.43
	Schizophrenic	0.20	0.17
	Depression	0.25	0.23

U...Urine B...Serum ×1000...adjust to mg

表にみられる通り U. 17KS/B. **Free×1000 と U. 17OHCS/B. **Free×1000の値は男子対照例では 1.14 と 0.83, 女子対照例では 0.49 と 0.43 でおたがいにかなり近い値を示しているが、男子と女子との間の比較では (1.14 と 0.49) 及び (0.83 と 0.43) で女子の値がはるかに低い。此の関係を病者との比較でみると何れも対照例よりはるかに小さく、且つ男子では分裂病>うつ病、女子では分裂病<うつ病となつている。此の数値は小さい程病状が深刻であると考えてよく、分裂病だけを見ると U. 17KS/B. Free×1000 は男子 0.33, 女子 0.20, U. Total 17OHCS/B. Free×1000 は男子 0.51, 女子 0.17 でかなりの変動がある。然しうつ病の場合では U. 17KS/B. Free×1000 は男子 0.27, 女子 0.25, U. Total 17OHCS/B. Free×1000 は男子の 0.27, 女子 0.23 と殆んど同じ値を得ているのはおもしろい。

U*.....尿中, B**.....血中

考 察

血中17-OHCSレベルのうち遊離型が生物活性を持つもので、これの増加が興奮を中軸とする精神症状に関係するものであると考えてもよからう。然し分裂病の興奮状態の時も、うつ病の憂うな状態の時も男子も女子も同じように遊離型17-OHCSが増加するということになる。17-OHCSは病気のうち特別な症状とは無関係であるということになる。遊離型17-OHCSレベルの増加は結合能の低下であると解釈するのがわれわれの成績である¹¹⁾。臨床的に分裂病の興奮とうつ病の憂うつ状態とはつきり区別することが出来る場合もあるが、又全く区別しえないことも多い。これを脳のある特別な部分に帰納して考えることは更に困難である。然し血中17-OHCSの増加が症状の現われる前提の条件であつてそれが分裂病の場合とうつ病の場合に働きかける脳の部分と相に違いがあるためのものであるかも知れない。

血中レベルの昂進が直ちに尿中値に反映するものと考えすることは単純である。然し結合と解離の大部分が肝において行なわれるとすれば、腎濾胞上皮細胞部における役割は分裂病と憂うつ症の場合には特

別異つたプレーを行なつていないようである。そうすると血中17-OHCSレベルは尿中値で理解しうることになるのであるが、此の問題も更に多くの材料を集めて考えなければならない。17-OHCSの値は病状の変化に従つて分裂病もうつ病も共に増加する姿であつたが(新鮮例)、17-KSの場合は反対の成績であつた。即ち病気の場合には正常人値より低下するのである。尤も男子においてその態度ははつきりしており、女子では数字による減少は認めても有意の差ではなかつた。男子と女子でもし異なるものとすれば根本的には17-KS分割のうち変り易い部分だけが男子にあるということになり、そしてその分割がいずれであるかは今日まだ分つていない。低年齢層ではI II III分割が男女の間でやや異なり、男子に多いようである。然し分裂病及びうつ病の場合での各分割の男女差をみていない。現在何ともいえない。唯ここでいえることは17-OHCSは病状が悪い時に増加し、17-KSは反対に悪い時に低下するということである。ここで今一つ参考にした成績がある。表3は最近迄にわれわれが測定しえた脳腫瘍或いは間脳疾患と見られる患者についての測定値である。

Table 3.

case	Sex	Diagnosis	Urine mg/d			
			17KS	17OHCS		
				Total	C/F	
1	U	♂	Craniopharyngeoma	8.4	13.5	0.9
2	O	♂	"	5.2	8.0	0.8
3	O	♂	"	9.3	8.0	2.8
4	F	♂	"	7.3	3.2	1.9
5	K	♀	"	1.3	2.6	1.4
6	A	♀	"	1.4	2.7	0.3
7	K	♂	Pit. tumor	19.8	10.7	0.7
8	U	♂	"	15.6	12.9	2.8
9	I	♂	"	8.5	8.6	3.3
10	N	♀	Pit. cyst	1.0	2.7	0.5
11	M	♂	Paroxysmal Paralysis	8.6	3.7	11.0
12	A	♀	Laurence-Moon-Biedl Syndrome	10.6	5.8	0.3
Normal value		♂		8.0	5.8	4.8
average		♀		5.2	4.6	10.7

この表の成績は前頭葉には、何等の障害もなく直接間脳一下垂体部に圧迫或いは破壊過程が存在するためのものと考えてよい。C/F値2.0以下のものは遊離型17-OHCSが増加しているものである。遊離型の増加を規準として17-OHCS総量及び17-KS値

を眺めると、まず症例5, 6, 10の3例は3者とも全部極めて貧弱な数値であり、下垂体機能の明瞭な衰えがうかがわれる。遊離型17-OHCSが多くて17-KSが縮少しているというものは此の表の中には見当らない。例えば第1, 2, 7, 12の4例は遊離型17-

OHCS が多い。然し 17-KS 値も上から 8.4, 5.2, 19.8, 10.6mg/d と何れも十分な値であり、分裂病や憂うつ病の場合の如き遊離型の増大、17-KS の低下という型は表われていない。第 7, 8 の 2 例は総 17-OHCS も 17-KS 値も高い。この型はロボットミーケースに見られたもので前頭葉と視床下部の連絡路が断たれた折か、或いは下垂体の刺激状態の時に現れるものと見られる。以上の参考成績を見てもやはり分裂病や憂うつ病は等しく視床又は視床下部に障害があるものとしても（仮説）表 3 にあげたような疾患群とはプロセスに於て異なるものと考えなければならぬ。そして前頭葉は明らかに 17-KS 値の高値に対して責任があり、17-OHCS とは分離した分泌機構を想定しなければならない。

結 語

内因性精神疾患のうち分裂病男女 17 例、うつ病男女 17 例、正常人对照例男女 17 例、他に分裂病者でロボットミー手術を受けたもの男女 11 例、脳下垂体腫瘍、脳下垂体嚢腫、クラニオファリンジオーマ、間脳症など 12 例について血中 17-OHCS, 尿中 17-OHCS,

17-KS 値を測定し、尿、血中コルチコイド相関について考察し次の結果を得た。

1. 分裂病も憂うつ症も悪化時には尿、血中遊離型 17-OHCS 値は例外なく高くなる。
2. 分裂病も憂うつ症も悪化時には尿中 17-KS 値が低下する。
3. 女子の場合にあつては 17-KS 値の低下は有意でない。
4. 血中 17-OHCS レベルの上昇は尿中 17-OHCS 排泄増加を招く。
5. 尿、血中結合型 17-OHCS と遊離型 17-OHCS の比 (C/F) は分裂病も憂うつ症も悪化時には何時も縮少する。
6. 血中遊離型 17-OHCS と尿中 17-KS, 尿中 17-OHCS 総量との比は分裂病或いは憂うつ症に於て有意の相関を示し悪化時には縮少する。
7. 前頭葉は尿中 17-KS 排泄に関係し、前頭葉抑制の解除が 17-KS 値を高騰させる。
8. 精神病の場合 17-OHCS と 17-KS の動きは平行せず、逆に動くことが多い。

文 献

- 1) M. Bleuler, *Endokrinologische psychiatrie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. (1954).
- 2) M. Reiss, *Psychoendocrinology*, Grune & Stratton, (1958).
- 3) 鳩谷 龍：精神分裂病における内分泌的研究。最新医学 14 : 51 (昭34)。
- 4) 諏訪 望：神経症と自律神経内分泌機能。日本の医学。V : 537 (1959)。
- 5) 高坂睦年：間脳一下垂体一副腎皮質系機能考察への一寄与。日本内分泌学誌。39 : 767 (昭38)。
- 6) 沖中重雄, 井林 博, 本橋賢二, 藤田拓男, 吉田尚, 大沢伸昭, 村川章一郎：下垂体副腎皮質系の中樞性調節。内分泌と代謝 2 : 97 (昭34)。
- 7) 勝木司馬之助：中枢障害と内分泌機能。日本の医学。1 : 731 (1959)。
- 8) R. E. Hemphill, Return of Virility after Prefrontal Leucotomy, *Lancet*, 2 : 345 (1944)。
- 9) D. Mark & M. D. Altschule, Adrenocortical Function in Anorexia Nervosa Before and After Lobotomy, *New Engl. J. Med.* 248 : 808 (1953)。
- 10) 小林潤三, 分裂病の内分泌学的考察：尿中 17-KS, 17-OHCS について。岡山医誌。74 : 559 (昭37)。
- 11) 高坂睦年：内分泌から見た精神病。最新医学 14 : 8 (34)。
- 12) 辻 治憲, 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：尿中 Sterod 像について。岡山医誌 75 : 431 (昭38)。

**Corticoid Metabolism in the Body :
Correlation Pattern of Blood and Urine Corticoids in
Psychiatric Patients**

by

Mutsutoshi Kohsaka, M. D, Junzo Kobayashi, M. D.,
Harunori Tsuji, M. D., Kazunori Izumiya, M. D.,
Takashi Nagao, M. D., Tsunehiro Fujiwara, M. D.,
Shigeru Kikui, M. D.

(Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School, Japan)
Chief : Prof. Nikichi Okumura

To investigate the corticoid metabolism In Vivo of endogenous psychosis, authors have studied the relationship between urinary and serum corticoid patterns.

Twenty four hour urine and blood samples were taken from 17 cases of both sexes of schizophrenic patients, 17 cases from both sexes of depressed patients, 17 cases from both sexes of normal control persons, 11 cases of right and left lobotomized chronic schizophrenic patients and 12 cases from both sexes of patients with pituitary tumors, pituitary cysts, cranio-pharyngeomas, disturbances in hypothalamus and so on.

The urinary 17-KS were measured by a modified method of Koch and Holtorff and 17-OHCS were measured by Silber-Porter and Bongiovanni. Bacterial β Glucuronidase was used in hydrolysis.

The results were as follows :

1. Free 17-OHCS in the urine and the serum were increased in schizophrenic and depressed patients in aggravating situations without exception.
 2. Urinary 17-KS were decreased in aggravating situations in both schizophrenic and depressed patients.
 3. The decrease of urinary 17-KS was significant in the male but not in the female.
 4. High serum 17-OHCS levels were followed by high urine 17-OHCS values; in other words the values moved parallel in psychotic patients.
 5. The value of conjugated 17-OHCS over free 17-OHCS (C/F) in the urine and blood always decreased in schizophrenic and depressed patients.
 6. The ratios of urinary 17-KS over free serum 17-OHCS, and urinary total 17-OHCS over free serum 17-OHCS showed significant relationships in both schizophrenic and depressed patients; these ratios are decreased in an aggravating situation.
 7. The frontal lobe plays a role in urinary 17-KS excretion. It should be emphasized that separating the frontal lobe from the thalamus or hypothalamus area will cause an increase in urinary 17-KS excretion.
 8. Urinary or serum 17-OHCS values do not move in parallel to urinary 17-KS but rather in a reverse manner in psychotic patients.
-