cianoethylene derivatives were discussed comparing with those of bibenzyl derivatives described before by NISHIZUKA et al (Trans. Soc. Path. Jap. 40 (Ed. Reg.) : 274, 1951, *idem*. 41 (Ed. Reg.) 41:73, 1952). And it is revealed that the necessary conditions of the chemical structure in the former group in order to exhibit biological action differ from those in the latter. In rats treated with the former estrogens, more prominent proliferation of the endometrial tissues, more intense hypertrophy of the adrenal cortex and less atrophic changes in the parenchymal tissues of the ovary were found microscopically than those in rats treated with estradiol and hexestrol.

Study on the Urinary Gonadotropin in Patients with Endocrine Disorders.

Kenji MOTOHASHI

Prof. Okinaka's Clinic, School of Medicine, Univ. of Tokyo.

Summary

Gonadotropin (GTP) in 24 hours urine was assayed in patients with endocrine disorders hospitalized in our clinic during the last two years. For the extraction of GTP from the urine, Bradbury's method was used. For the bioassay, mouse uterine-weight method was used. Following results were obtained.

1) In eight patients with panhypopituitarism, including three pituitary dwarfs, the values were low, but normal value was obtained in a case with idiopathic diabetes insipidus.

2) One of the two acromegalic patients secreted high value of GTP, and another case showed low value. In a patient with precocious puberty high value was obtained. In this patient urinary GTP demonstrated strong effect of ICSH.

3) Normal or subnormal levels were observed in all three cases of Cushing's syndrome. In a case of Addison's disease, low value was observed.

4) Normal value was observed in a case of primary myxedema.

5) Among the cases of male hypogonadism, one showed normal value, and the other three cases low values. Two eunuchs showed high values.

6) The urinary GTP in patients who received atomic radiation at Bikini had high biological activity. In all of these cases the spermatogenesis was intensively disturbed, but low urinary 17KS level was obtained only in a few cases.

These results shows that urinary GTP assay by this method is useful to determine one aspect of pituitary function, but the differentiation between the lower normal value and abnormally low value is not so easy. Further improvement of this method should be expected.

One Case of Scleroderma Diffusum

By

**Eishiro YAMADA, Masao FUKUSHIMA, Maasamitsu OGURI,
Kazunari OKITSU, Keiko FURUHASHI**

The Third Department of Internal Medicine, Nagoya, University School of Medicine.

(Director : Prof. Dr. Kozo Yamada)

Since the concept of collagen disease was established by Klemperer and his associates in 1942, sclero-

derma diffusum has also been considered to be under that category. However, concerning the treatment of that disease many problem are yet remained.

The authors had recently a 42 year-old female patient of scleroderma diffusum with stiffening of skin and pigmentation in the extremities. Since conceptions of occurrence of this disease expressed up to this day and various methods of treatment were examined by the authors, and this patient could be observed for a long period, this report was presented.

Methods of treatment are as follows;

- (1) Administration of Meticorten and Predonine.
- (2) Transplantation of the suprarenal body and the hypophysis.
- (3) Administration of Hyaluronidase and Chondroitin sulfate.
- (4) Vitamines, especially C and D.
- (5) Penicillin.

Now, under the present state that the chief symptom of this disease is that appeared mainly in the skin and there is found no symptom by which pathological conditions can be certainly grasped, objective estimation of treatment effects is extremely difficult. Moreover, observing the progress of this disease it can not be cured by only one treatment. Therefore, combined used of various methods is desirable. Also in our case above mentioned methods were all used and Meticorten, Hyaluronidase and Penicillin are thought to have been most effective.

Study of the Treatment for Hyperthyroidism with Radioisotop I^{131}

N. KUSUNOKI, T. IBA, K. KATO, T. MASUDA

Depart. of Surgery School of Medicine, Hiroshima University. (Prof. R. Uemura, M.D.)

The result of treatment with 27-434 $\mu\text{C/g}$ of radioisotop I^{131} on hyperthyroidism is as follows.

On first administration, 88.8% of male and 91.8% of female healed. Including, however, second administration the result reversed, namely, greater number of female result in healing than male.

Both P.B.I. and B.M.R. reduced proportionately to after administration of I^{131} .

Before institution, comparing a up-take value of 1 hr with of 24 hrs, first one showing more close relation than later. This relationship becomes rather rough after administration.

Vit. C in blood is extremely high or low before administration, but this returned to normal level after.

In relationship, between total protein and I^{131} no significance obtained. Of electrophoretic analysis of protein, however, the amount of γ -globulin increased after I^{131} given.

These above observation lead us to the conclusion, that in order to make exact diagnosis of Hyperthyroidism not one, but several test should be carried out simultaneously.

汎発性鞏皮症治療の一例

名古屋大学山田内科教室（主任 山田弘三教授）

山田 栄士郎, 福島 正夫
小栗 正光, 興津 一成
古橋 慶子

鞏皮症は1634年 Zacutus Lusitanus により記載された疾患で、始めは単なる皮膚疾患と考えられていたが、1942年 Klemperer¹⁾ 等が皮膚膠原病なる概念を打立てて以来、汎発性鞏皮症もその範疇に属する疾患と

第1図 治療前

考えられつつある。一方その発生原因に関しても、伝染説、血管—神経障害説、内分泌腺異常説に始まり、近年では一部は適応の失調に、一部は Homeostasis の失衡にその根拠を求めるなどと現在尚統一的な解明にはほど遠い。従つてその治療面においても、経験より発したもの、種々の病因論或は病座観より出発した治療法があり確実なものを見ないのは遺憾である²⁾。

我々は今回一例の汎発性鞏皮症と思われる患者を経験したので、前述の概念及び発生原因を顧慮し、夫々の治療法に検討を加えつつ臨床症状の特徴と治療との関連、経過をまとめて報告する。

症例 M・T, 女, 42才, 主婦。

家族歴 特記すべきものはない。

既往歴 22才時急性性卵管炎に罹患。23才時には梅毒に感染し Salvarsan 治療を受けている。25才には早産、28才には子宮外妊娠手術を行つている。

治 療 後

「おちよぼ口」である。頭髪には特に異常はないが、腋毛、恥毛は非常に少ない。脈搏は整調、呼吸は胸腹型で異常ない。血圧は最高170、最低80で高血圧であり、頭痛、睡眠障害を訴える。喀痰、咳嗽中等度にあり、便通は秘結しがちで、排尿には全然異常を認めない。皮膚の硬化及び色素沈着の範囲は第1図の如くであり、前額部、頬部、両側前膊より指尖にかけての皮膚は板状硬化し、表面平滑で皺襞を作り難い状態にあり光沢がある。頬部、胸腹部も稍黒味を帯び少し硬化している。肘関節は約30度しか屈曲せず、両側指関節は強度の屈曲を取り自動的、他動的に強く運動制限を有し、関節運動時及び自発的の疼痛を伴う。局所熱はない。爪は萎縮性、爪床は貧血性である。

舌は湿潤で舌苔なく咽頭にも異常なく、口腔粘膜の色素沈着はない。甲状腺の腫張は認めず、打診すると肺肝境界は第5肋間下端で心臓濁音界は右に1横指左に2横指拡大している。心音は不純、しかし雑音を聴取しない。肺では両側後下部に乾性羅音を聴取する。胸部レントゲン写真をみると心臓陰影は両側に拡大し、肺紋理は増強しているが肺野に異常陰影を認めない。心電図にも著変を認めなかった。肝、脾、腎、は触知

現病歴 昭和30年2月頃、両側下腿に稍硬固な指圧により軽い圧痕を生ずる浮腫が現われ、某医よりは脚氣として治療を受けていたが軽快することがなかった。その頃から顔面、上肢皮膚の不快感緊張感を覚え、全身倦怠感も強く現われ、4月頃には心悸亢進も加わってきたので心電図を撮つたが異常なしといわれた。7月頃には両側手指の有痛性強直感及びびびれ感あり、皮膚の“こわばり”が増強し、物をうまく握れぬようになって来た。

某診療所では関節リウマチスとして Irgapyrin 内服、Cortisone 注射を受けたが、軽快するのみか寧ろ悪化の傾向にあつた。11月に入つてからは皮膚は黒ずんだ光沢を帯び、皮膚硬化の程度も中心部への進行を増し、肩、肘部及び手指の運動障害並びに疼痛が強度になったので11月15日当科に入院した。

入院時所見 体格小、顔面は一様に黒ずんだ光沢を有し、表情に乏しく、口は

し得ず，腱反射，皮膚反射共に正常．両手骨のレントゲン像には第2図の如く高度の萎縮像を見，指骨末端

第2図 両側手骨レントゲン像

第1表 臨床検査所見（I）

検査回数		1	2	3	4
血液像	R × 10 ⁴	268	421	351	369
	Hb %	62	70	75	74
	W	6800	7200	6800	5200
	百分比				
	E %	2	2	2	1.5
	N %	66	68	51	69.5
	L %	15	26	39	25.5
	M %	7	4	7	3.5
血沈値（1時間）mm		12	12	10	14
血糖 mg/dl		117.0	109.0		102.7
血清電解質	Cl mg/dl	168.3	369	683	
	Na mg/dl		316	347	338
	K mg/dl		18.6	22.5	15.0
	Ca mg/dl			12.0	9.4
Thorn 試験 %		-57		-58.3	
血液梅毒反応		(-)		(-)	(-)
血漿蛋白質分層	T-P g/dl	7.72	8.04	8.63	8.11
	Al g/dl	2.83	3.35	4.52	3.63
	Gl g/dl	4.06	3.60	3.59	3.41
	α g/dl	1.06	0.94	1.03	1.49
	β g/dl	1.02	1.24	1.13	0.85
	γ g/dl	1.98	1.41	1.43	1.07
	Fib g/dl	0.83	1.09	0.52	1.07
	A/G	0.69	0.94	1.25	1.06
	r/G	0.48	0.38	0.4	0.31
	i/A	0.70	0.4	0.31	0.31

には骨溶解が見られた．トルコ鞍は正常より全般に小であるが骨の変形は見られなかった．臨床検査成績は大凡第I表（I）のI及び（II）の如くである．即ち血液所見に於ては中等度の貧血，γ-グロブリンの増加，A/Gの逆転を認め，ACTH 25単位筋注による好酸球減少率は-57%で正常であつた．血糖は比較的高値を示し，肝機能検査では高田反応陽性，ブロムサルファレン試験軽度の排出遅延を見た．コレステリン値は大体正常．腎機能検査に於ては，GFRの軽度低下その他は正常の下界にあり，基礎代謝率は+28%で稍亢進を示した．尚尿中17KS排泄は4.9mg/dayと著しく低値を示し，第3図に見るように microscale-elution Chromatography による分割測定では特に4，5分割の低値を示し，性腺系ステロイドの減少をものごとっている．

自律神経機能検査は交感神経緊張型を呈し，胃液は低酸度を示し，検尿，検便所見には異常を認めなかった．

皮膚の組織検査に於ては，ヘマトキシリン・エオジン染色で表皮の萎縮，一部に異常角化を呈し，乳頭消失，膠原線維の肥大等を認めている．（第4図）

治療並びに考按

以上の症例をもつて我々は第2表に挙げた治療を順次その経過に従つて実施し，治療の効果と臨床症状の推移を観察した．

1. メチコーテン及びプレドニン

最近の膠原病について共通の治療として登場した下垂体-副腎皮質系ホルモンは，鞏皮症の場合に於ける内分泌失調説に対して劃期的な飛躍を与え，その治療への試みは種々の

第1表 臨床検査所見 (I)

検 査		測 定 値
肝 機 能	血清高田氏反応	(+)~(-)
	血清コバルト反応	R ₅ ~R ₄
	BSP 排出試験 (30分値%)	8 ~ 5
	血清総コレステリン mg/dl	207.5
	血清エステルコレステリン mg/dl E/T	177.5 0.85
腎 機 能	Fishberg 氏濃縮試験	1015~1022
	PSP 排泄試験 (15分%)	21~16
	クリアランス	GFR cc/min 79.74
	試 験	GPF cc/min 552.8
		RBF cc/min 1005.1
血 圧 mmHg		170/90~142/82~160/90
基 礎 代 謝 率 (%)		+28 ~ +2
尿 中 17KS mg/day		4.9~2.8~4.2
ト ル コ 鞍	b ~ e mm	15.2
	c ~ e mm	10.6
	T mm	7.5
	t mm	6.6

批判はありながら、難治とされていた本症に対しても一つの光明を見出し得たようである。特に本症の場合、Sharnoff³⁾, Steiner⁴⁾, Whittle 等はコーチゾンにより治療効果を認めているようであるが、それも矢張り症状の根治には至らしめず、中止すれば再発を見、その効果も初期に認め萎縮期には無効のようである。本邦ではこの種の治療による例は未だ少くあるが、川島⁵⁾, 日野⁶⁾, 倉田⁷⁾等はその効果を認めているようである。

最近にこの種の薬剤でコーチゾンに比し抗ロイマチス性及び抗炎症作用がその3~5倍とされ、副作用なく使用量も $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{6}$ で充分なるものとしてメチコーテン、プレドニンなるものが現われたので、我々も最初はメチコーテンを行つた所、治療開始後約3週間頃より頸部、鎖骨上窩附近の皮膚は軟化し、顔面色素沈着の軽減を見、四肢の緊迫感、関節部疼痛

及が浮腫は全く消失し、第1表 (I) の2に見るように入院当時の貧血は恢復しA/G, γ -グロブリンの改善が見られた。電解質においては著変を見ない。尚尿中17KSの分割測定値は第3図に見る如く、その使用後にはIV, V分割の中等度増加を認め、性腺系ステロイドホルモンの分泌増加を来したと思われ、またVI, VII分割の著明な減少はグリココルチコイドの分泌がそれによつ

第3図 尿 17KS 分割

て抑制されたと考えられた。

メチコーテンの場合、第2表の1に見るように最初の10日間は1日30mg、以後は1日20mgを維持量として総量800mgの使用に終つたが、使用後漸次にして顔面浮腫感、乏尿を訴えたのでその後は塩化カリウムの

第4図 治療前皮膚組織標本

ヘマトキシリンエオジン染色

ワンギーソン染色

用を行つて見るべき副作用なく 800mg の服用を終了した。一方後日に使用したプレドニンでは前者の場合程の明らかな自他覚的の変化を見ず，反つて副作用面のみ強く現われ，第2表7の最初の20mg 服用時には強度の不眠症に悩まれたので漸減して継続していつたが，両側前膊硬皮の部に異常多毛の現象が起つた。

第2表 蕁皮症患者治療の内容及び推移

1. Meticorten (総量 800mg)

2. Chondroitin Sulfate (総量 10g)

1g/日 10日間連用……7/I～18/I

3. 副腎，下垂体移植 (29/II)

4. Hyaluronidase

5% glucose 500cc
 Sprase 5000単位
 Corphyllin 2 cc 隔日5回皮下注射 (26/IV～1/V)

5. Penicillin (総量1020万単位) + Hyaluronidase

13/V 24/V 29/V 4/VI

1日P60万単位
 Hy 5000単位

6. Vitamin D+Vitamin C+Depo-Kallikrein

Vitamin D 10万単位/隔日—21/V～19/VI (15回)

Vitamin C 500mg/日—12/VI～27/VII (46回)

(総量 23.6g)

Depo-Kallikrein 40生物学的単位/日-20/V~26/VII (20回)

7. Predonine (総量450mg)

その作用はかかる同種の薬剤で以上の如くに異なる点で若干の疑義をもつが、量に関しては治療上の効果より少くとも1日量15mg以上を必要とするように思われる。

2. 副腎, 下垂体の移植

吉富等は下垂体を、館石等は下垂体と副腎の移植を行つて効果を見ているが、我々の例においては見るべき変化がなかつたのでこの項における考察は省略する。

3. ヒヨンドロイチン硫酸, ヒヤルロニダーゼ

膠原病なるものが種々の発生原因によつて現われるにせよ、その主要変化をきたすのは細胞間基質であり、鞏皮症の場合にも膠原線維物質代謝の異常、引いてはその部の間質細胞内酵素系の異常ということが密接に結びついて考えられるのである。そして組織の透過性を高めるものとして拡散因子の発見以来、基質の成分である粘液多糖類としてその主体であるヒヤルロン酸及びヒヨンドロイチン酸の作用機序並びに治療への応用面が解明されつつある。

本症例ではヒヨンドロイチン硫酸では特別の効果は認められなかつたが、ヒヤルロニダーゼでは後述のペニシリンとの併用もあるが一応心悸亢進、胸部圧迫感の自覚症状と共に心臓血管系の障害を軽減し、皮膚軟化への一助となつた様である。

4. ビタミン剤

ビタミンCに関しては副島⁸⁾、長沢等がその大量使用により効果を得ており、我々も500mg 連日静脈内注射を行つたが格別の変つた所見を見なかつた。その作用機転に関しては間接的に副腎皮質に対する保護作用を示すと共に、直接皮質ホルモンと共同して膠原病的変化に影響を及ぼすと考えた。またビタミンCが線維形成に重要であることからその欠乏説を重視しているが、これも前者のごとくこれのみで解決のつくものではない。本例でもビタミンCの定量が行つていないのでその価値を論ずることは出来ないが、他の療法の併用により一応は試みてもよい治療の一つではなからうか。

尚ビタミンDに関してはCornbleet等がCaの代謝障害を見る鞏皮症においてその排泄増加を促すと述べているが、本症例では第1表に見られる如く、電解質の著明な変動を何れの治療の場合にも見られず、従つてその治療効果もビタミンC程には積極的に考へべきものではないようである。

5. カリクレイン

本剤はLusschkeの創案になる一種の循環ホルモンであり、ホルモン療法の範疇に付して述べるべきものかも知れないが、鞏皮症とレーノー氏病との関連より血行障害の存するものに著効ありとし、伊藤、山田、Koehler⁹⁾等が本症に効果を認めている。我々は第2表6に示したようにその使用はデポカリクレイン(1cc=40生物学的単位含有)1ccの連日筋肉注射にして20回に及んだ。その結果は指趾末端部の白色調は消失し胸部圧迫感なく皮膚の軟化を来し色素沈着の減少、利尿面にも効果を見たようである。

6. ペニシリン

本症の原因に関しては他の疾患に於ける如く、矢張り結核及び梅毒との関係が問題とされ、就中梅毒は本邦例においてもその17%に梅毒反応陽性例をもつており、鞏皮症が駆梅療法によつて奏効することより第1義的な意味をもつものではなく、その治験例についてもDoerr, Brunner¹⁰⁾、三浦、石田等の著効例と共に、一方では無効例も多数報告せられてはいるが、矢張り前述の治療と共に、抗生物質としての利用以外にペニシリンの血管拡張作用のある点を認めて試みるべき療法の一つとはいへよう。

この症例においても血液ワ氏反応陰性であるが，疑わしい既往歴並びに配偶者にその陽性成績をみたので，駆梅毒療法も兼ねて水性ペニシリン1日60万単位を17日間総量1020万単位（第2表5）を使用したところその治療中に於て関節痛の消失，四肢の運動制限消失し肘関節部の屈曲も可能となり，皮膚は柔軟 elastic に感じ顔面を除いては正常色に近づいた．尚指関節の変形には各々の治療とも全て影響を見ない．

以上現在に至る本例の治療並びにその効果を検討するに，鞏皮症の病的状態における種々薬剤の効果を客観的に判定することは仲々困難である．本症例ではその臨床成績は第1表（Ⅰ），（Ⅱ）に示す如く割合にその変動は少いが，第5図にあげるように皮膚組織所見に於ては上皮は萎縮性であるが細胞はほぼ正常で真皮

第5図 治療後皮膚組織標本

ヘマトキシリンエオジン染色

ワンギーソン染色

部は幾分膠原線維は太いものもあるが比較的粗糙，乳頭は低いがほぼ正常に近い単純な萎縮の像を認めるのみであり，皮膚硬化の範囲も第1図治療後に示したように組織所見並びに皮膚症状の改善に著しい効果を認めた．一方 Boyd¹¹⁾の強調するようなレントゲン所見の変化，とりわけ指骨の変化に及ぼす影響は見なかつた．鞏皮症そのものの経過より見ても一つの薬剤により治療を継続出来るものでもなく，従つて治療を中止すれば必然的に悪化の傾向を来す現状にあつては，その原因が解決をみない今日では病勢の進行を停止するのみに精一杯の有様のようである．

我々がこういった鞏皮症も含めての皮膚膠原病の治療に際し，それ等の発生原因が多様多岐な状態にある今日一体何を対象とすべきか，その取捨選択に甚だ困難を来す次第であり，永久治癒をもたらすことは本症の場合にも望み難い段階にあると思われる．

結 語

我々は一例の汎発性鞏皮症について比較的長期にわたる観察をする機会を得，在来のビタミン，ペニシリンの原因療法に検討を加え，更にメチコテン，ヒyaluronicダーゼ，カリクレインにより治療し，皮膚症状，組織所見，並びに臨床成績の好転を認め病勢の停止を見た．

稿を終るに臨み御校閲を賜った山田教授並びに小林助教授に深謝すると共に、本例の治療に御援助を戴いた皮膚科加納教授、臨床病理検査室牛島講師の御協力に深謝する。尚本論文要旨は昭和31年9月15日、日本内科学会東海地方会第46回例会に於て発表した。

参 考 文 献

- 1) Klemperer, P., Pollack, A. D. & Baehr, G., : J.A.M.A. 119 : 331, 1942.
- 2) 沖中 : 綜合臨牀. 1 : 515, 昭27年.
- 3) Sharnoff, J.G. et al. : J.A.M.A. 145 : 1230, 1951.
- 4) Steiner, K. & Frank, C. : Arch. Dermat. Syph. 65 : 531, 1952.
- 5) 川島 : 京都医学会雑誌, 4 : 2, 24, 昭28年.
- 6) 日野 : 診断と治療, 44 : 757, 昭31年.
- 7) 倉田 : 皮膚と泌尿, 17 : 25, 昭30年.
- 8) 福島 : 治療. 32 : 1023, 昭25年.
- 9) Koehler, H. : Arch. Dermat. Syph. 200 : 459, 1955.
- 10) Brunner, N. : Hautarzt. 3 : 30, 1952.
- 11) Joseh, A. Boyd et al. : Arch. Int. Med. 94 : 248, 1954.