5) Chlorpromazine and acetylcholine administration caused marked elevations in rabbit serum β -glucuronidase activity and the former produced increase in mouse kidney and muscle β -glucuronidase.

6) By glucose, alloxan, and insulin administration, rabbit serum β -glucuronidase activity fluctuated in parallel with the change of the blood sugar level. The fluctuation was more sensitive and uniform than that of glucuronidogenic hormone administration.

7) From these results, though direct evidence to connect β -glucuronidase and glucose is lacking, glucose and related sugar metabolism may be one of the major components influencing the change of the β -glucuronidase activity, and glucuronidogenesis per se' is presumably not a major factor affecting the β -glucuronidase activity and elevation in the β -glucuronidase activity induced by hormone administration might be due to their action upon sugar metabolism.

It is undoubtedly premature to make any conclusion about β -glucuronidase action in vivo and at present, it would be proper to consider the main action of β -glucuronidase is a hydrolytic one, and in some cases it may be associated with the change of the sugar metabolism.

A New Method of Urinary ACTH Determination and its Clinical Application

Hiroshi IBAYASHI, M.D. and Takuo FUJITA, M.D.

Prof. Okinaka's Clinic, University of Tokyo School of Medicine (Director : Prof. Shigeo Okinaka)

A new benzoic acid absorption method and Sayers, Sayers, Woodbury's bioassay method was successfully used for quantitative determination of urinary ACTH in healthy subjects as well as patients with pituitary-adrenal disorders and under synthetic steroids therapy.

The recovery experiments showed about 76% by this method.

In 25 normal subjects the adrenal ascorbic acid depletion in hypophysectomized rat (AAD) caused by 26 extracts from 24 hr urine was 51 ± 6.5 ($M \pm SE$) mg/adrenal 100g, while ten samples corresponding to 12 hr urine from 4 patients with Addison's disease gave highly significant increase of the AAD ($p < 0.001$).

In both hypopituitarism (12 samples in 7 cases) and patients under steroid therapy (18 samples in 12 cases), significant decreases were noted (the former aver. 22 ± 8.7 $p < 0.02$, the latter aver. 15 ± 7.9 $p < 0.01$).

In 5 cases of anorexia nervosa, 5 samples showed no significant difference both from normal or hypopituitarism.

In 10 samples from 6 cases of Cushing's syndrome with conclusive evidence of adrenal hyperplasia only 2 cases gave high ADD values, and one case with unilateral adenoma showed low AAD, followed by normal level postoperatively. Possible explanations for this are discussed. It was concluded that our new method of urinary ACTH determination was of great clinical usefulness.

尿中 ACTH 新定量法及びその臨床知見

東京大学医学部冲中内科教室

井 林 博
藤 田 拓 男

I 緒 言

下垂体副腎皮質機能検査法として尿中皮質ステロイドの測定と共に、血中ないし尿中 ACTH 定量は臨床的に極めて有用であることは論を俟たない。下垂体 ACTH の化学的性状に関しては最近そのアミノ酸組成に到る迄可成り詳細な知見がえられているが、なおその化学的定量法は確立されていない。著者の1人藤田⁹⁾は1957年 Oxycellulose 吸着, Sayers, Sayers, Woodbury³²⁾ (1948) の bioassay を用いた血中及び尿中 ACTH 定量法を考案発表した。

本法による尿中 ACTH 定量に関しては、本邦においても斎藤等³⁵⁾ (1958), 勝木¹⁷⁾ (1959)等の追試をみるが、その後吾々自身の検討によれば回収率が必ずしも一定せず、又精度の点においてなお多くの検討の余地が残されている。吾々は Lerner, Takahashi¹⁸⁾ (1959) が尿中メラニン細胞刺激ホルモン (MSH) の定量に用いた安息香酸吸着法に準じ、之に若干の考案を加えた尿中 ACTH 抽出法により、同じく Sayers 等の bioassay 法により検定する新しい尿中 ACTH 定量法を試み、その臨床的有用性を認めると共に、現在2, 3の興味ある知見をえたのでここに発表し、諸家の御批判、御検討に俟ちたいと思う。

II 方 法

〔抽出法〕 予じめ 6 N, HCl 30ml を加えた蓄尿瓶に 24hr 尿を可及的冷暗所で蓄尿する。直ちに 40% NaOH を以て pH5.2~5.5に調整する (水素イオン検定用紙 BSG 又は pH meter を用いる)。

次いで安息香酸飽和エタノールを尿100ml当り 5 ml, 輸血針付き注射筒で急速に注入し、攪拌器を用いて30~60分充分に攪拌して、ACTH を安息香酸に吸着させる。ヌッチエにより之を吸引濾過すると共に、安息香酸飽和 Aq. dest. 100mlで4~5回充分に洗滌して尿色素、尿酸等を除去し、安息香酸はヌッチエのまま60°C恒温器で略々乾固せしめる。

次いで安息香酸エキスをビーカーに移し、之に0.005N, HCl 1.0~2.0mlを加えて精製エーテル(10%FeSO₄ 1/5Vol. で2回洗滌) 100mlで3~4回洗つて安息香酸を溶解除去し、少量の水層エキスをうる。この水層エキスを試験管に移して、100°C温浴中にて5分間加温して残存する少量エーテル毒性物質を除去し、直ちに遠沈して上清の約0.5ml無色乃至淡黄褐色の ACTH Extract をうる。

検体は氷室に保存し速かに bioassay を行なう。

〔検定法〕 検定には Sayers, Sayers, Woodbury (1948) の下垂体剔出白鼠副腎アスכולビン酸減少法による in vivo bioassay 法を用いた。アスכולビン酸定量は Roe, Kuether 法²⁹⁾ (1944) によつた。即ち25°C恒温飼育室において予め約1週間、オリエンタル固形食で餌育した体重130g前後の Wistar 系♂白鼠を、傍咽頭法により下垂体剔出を行ない、24hr 後検定に供した。検定には1検体に1匹宛用いたので、後述の如く成績は各検体群間に統計処理を行なつた。

個々の症例についての定量値をうるためには4, 5日間の尿を集め ACTH 抽出を行ない、之を4, 5匹の白鼠を用いて bioassay する事が望ましい。

下垂体剔出白鼠はオーロパンソーダ麻酔後、まず左副腎を剔出したる後、左大伏在静脈から検体を1分間で静注する。1hr後右副腎を剔出する。剔出した副腎は直ちに秤量して (少くも0.1mgの位迄測定) 4%三塩化酢酸10ml及び少量の砂を入れた厚手スピッツに移し碇子棒で完全に挫砕する。次いで約0.3gの活性炭末を

第1表 USP ACTH 投与時の下垂体剔除白鼠AAD

ACTH mu	No. of Exptl.	hypophysectomized rat AAD (mg/Adrenal 100g)	M±SE
0	7	-19, 13, 21, -10, -7, 0, -10	0±5.3
0.25	6	38, 90, 16, 58, 25, 36	44±7.6
0.5	9	90, 89, 77, 61, 30, 41, 60, 43, 109	66±8.7
1.0	6	118, 88, 112, 91, 68, 84	93±7.6
2.0	13	106, 128, 152, 162, 143, 93, 105, 104, 132, 227, 108, 150, 169	136±10.1

第1図 USP ACTH と下垂体剔除白鼠 AAD

第2表 USP ACTH 回収試験 (Pugsley 検定)

No.	ACTH	hypophysectomized rat AAD	M±SE	回収率
I	2mu	87, 102, 112, 193, 114	122±18.5	77.8% (96.0~63.1)
	0.5mu	24, 51, 81, 61, 75	58±10.1	
II	2mu	101, 162, 81, 122, 79	109±15.4	75.1% (94.0~60.0)
	0.5mu	87, 43, 67, 84	70±10.1	

0.50 mg/dayであつた。次に Addison 病 4 例について加療前の12hr尿10検体の ACTH(AAD) は平均136±14.2で (17OHCS 0.3±0.03mg/day, 17KS 4.0±0.92mg/day) 第3表, 第4表の如く有意の著増 ($P < 0.001$) を示したが, 興味ある事は No. 3, No. 4 の2例では Hydrocortisone 20~40mg/day の加療後1週~1ヵ月後に臨床的改善と相俟つて正常化の傾向をみた事である。

加えて少くも1分間硝子棒で攪拌したる後濾過する。濾液4.0ml をとりチオ尿素液1~2滴(10gのチオ尿素を50%エタノール溶液 100ml に溶解したもの)と2, 4 dinitrophenylhydrazine 溶液1ml(2gを9N H₂SO₄ 100ml に溶解)を加え, 60°C, 1hr. 温浴後, 氷水中に保ちながら 85% H₂SO₄ 5ml を加える。室温で30分間放置後 Uni

versal Coleman 光電比色計で540mμの吸光度を求める。対照には検体濾液4mlの代りに4%三塩化酢酸4mlを用いて作製すると共に, アスコルビン酸標準液と比色して溶液中のアスコルビン酸含有量を求める。副腎100g中のアスコルビン酸量を算出して, 左副腎100g中のアスコルビン酸含量と右副腎のそれとの差 (Adrenal ascorbic acid depletion, AAD L-R) が ACTH に対する副腎反応を定量的に示す。予備実験によれば下垂体剔除白鼠の左右副腎アスコルビン酸量は左右同時又は1hr 間隔で剔出した際も AAD 20mg<のことはなく, 10mg<のことは稀である。なお検定時にはその都度同時に USP 標準 ACTH による AAD を求めることが望ましい。USP Standard ACTH 投与時の AAD は第1表, 第1図の如くであり, 投与 ACTH 量の対数と AAD が比例し, $y = 116x - 13.8$, $\lambda = 0.21$ である。又, 2mu, 0.5mu における Pugsley 検定による本法の回収率は第2表の示す如く75~78%である。

なお尿中 ACTH と併せ定量せる尿中 Total 17-OHCS, 17KS は夫々 Sigma 製細菌性 β-glucuronidase による Glenn, Nelson 変法, Drecker 変法によつた。

III 成績

先ず正常人25例 (26検体) の測定成績は第3表の如く 24hr 尿中 ACTH(AAD) は平均51±6.5mg/Adr.100gで, 尿中17OHCS, 17KS は夫々 2.8±0.16mg/day, 8.9±

第3表 尿中 ACTH 並びに17OHCS, 17KS測定成績

I. 正常人

No.	Name	Sex	Age	ACTH (AAD mg/Adr. 100g)	17OHCS (mg/day)	17KS (mg/day)
1	F. I.	♀	15	30	1.9	6.5
2	T. I.	♂	16	57	2.7	10.4
3	Y. O.	♀	19	63	2.9	7.8
4	S. O.	♀	20	80	2.8	8.5
5	N. I.	♂	21	72	3.2	14.0
6	F. S.	♂	21	70	2.1	7.3
7	Y. Y.	♀	22	78	4.3	6.5
8	K. T.	♀	22	-27	2.7	7.3
9	H. I.	♀	25	67	2.0	7.0
10	N. N.	♂	25	73	4.5	9.0
11	A. N.	♀	27	9	4.5	11.0
12	K. O.	♂	28	52	1.8	9.2
13	S. T.	♀	29	82	2.0	4.3
14	Y. O.	♀	30	45	4.0	7.0
15	T. I.	♀	31	38	3.2	9.8
16	S. H.	♂	31	51	2.4	7.4
17	Y. K.	♀	34	63	2.3	9.0
18	H. K.	♂	35	70	3.0	7.6
19	S. T.	♀	35	58	3.5	8.8
20	T. Y.	♂	36	94	2.6	12.4
21	S. F.	♀	45	6	2.5	10.8
22	K. N.	♂	46	55	1.8	8.6
23	K. N.	♂	46	7	2.1	8.4
24	Y. N.	♂	49	-29	3.0	15.0
25	S. S.	♀	54	66	2.3	5.0
26	T. T.	♂	70	90	2.5	12.3
M±S E				51±6.5	2.8±0.16	8.9±0.50

II Addison 病

No.	Name	Sex	Age	ACTH (AAD) 12hr 尿	17OHCS (mg/day)	17KS (mg/day)
1	N. F.	♀	35	105	0.4	4.5
2	S. H.	♂	37	236 190	0.3	0.5
3	K. N.	♂	39	93 123	0.3	5.2
				(Hydrocortisone 20mg/day加療後)		
				1W 60 1M-90		
4	H. K.	♂	42	150 107 127 103 131	0.2 0.3	4.3 5.7

		(Hydrocortisone 20,40mg/day加療後) 2W-31	
M±S E	136±14.2	0.3±0.03	4.0±0.92

III Panhypopituitarism

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	ACTH (AAD)	17OHCS	17KS
1	K.T.	♀	9	Lorain, Levy 症候群	1	0.6	1.3
2	"	"		"	49	1.6	1.1
3	"	"		"	13	0.4	1.3
4	"	"		"	7		
5	Y.K.	♀	29	Simmonds 病	33	0	3.0
6	"	"		"	22	0.8	4.1
7	"	"		"	23	1.4	2.2
8	J.U.	♀	34	Sheehan 症候群	14	0.4	2.0
9	K.T.	♂	36	Simmonds 病	31	0.7	5.4
10	T.I.	♀	37	Sheehan 症候群	-16	0.8	2.8
11	K.M.	♀	37	"	100	0.5	3.4
12	T.I.	♂	39	Simmonds 病	-4	0.4	3.7
				M±S E	22±8.7	0.6±0.14	2.7±0.40

IV Anorexia nervosa

No.	Name	Sex	Age	ACTH	17 OHCS	17KS
1	Y.S.	♀	15	54	0.7	3.2
2	A.N.	♀	16	25	1.5	5.0
3	S.O.	♀	21	37	1.0	6.5
4	S.Y.	♀	27	107	0.9	4.8
5	K.I.	♀	28	-20	2.8	5.8
M±S E				41±20.2	1.3±0.38	5.0±0.55

V 合成皮質ステロイド剤加療患者

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Steroid 剤* 投与総量mg~投与日 days	ACTH	17OHCS	17KS
1	F.H.	♀	15	脈 無 病	D.56~14	-5	0	10.5
2	M.S.	♀	19	肺 結 核	Pr.140~7	-21	1.0	4.4
3	F.K.	♂	21	"	Pr.280~14	25	0.8	3.7
4	H.O.	♂	25	滲 出 性 肋 膜 炎	Pr.140~7	32	0.3	5.6
5	A.N.	♂	25	"	D.21~7	40	0.9	3.5
6	J.I.	♂	26	血 友 病	M.112~7	-35	1.5	3.2
7	K.O.	♀	31	エリテマトーデス	M.336~21	36	2.8	3.2
8	K.O.	"	"	"	M+D.28~7	-4	1.1	3.5
9	"	"	"	"	M+D.56~14	30	1.2	3.0
10	"	"	"	"	M+D.84~21	80	2.9	3.5

11	//	//	//	//	M + D.112~28	57	1.8	0.5
12	//	//	//	//	M + D.140~35	66	1.5	0.9
13	K.O.	♂	32	蜘蛛膜炎	Pr.700~35	-12	0.5	6.2
14	M.M.	♀	35	脊髄腫瘍	D.63~21	15	0.8	2.2
15	S.T.	♂	42	多発性神経炎	D.84~28 後30日	-26	0.4	1.8
16	S.Y.	♀	59	脊髄腫瘍	D.21~7	-26	1.0	7.9
17	S.Y.	//	//	//	D.118~14	3	1.2	4.6
18	T.T.	♂	70	細胆管性肝炎	D.118~54 後14日	18	1.7	6.8
M ± S E						15 ± 7.9	1.1 ± 0.18	3.6 ± 0.48

* D.: Dexamethasone Pr.: Prednisolone M.: Medrol

Ⅵ Cushing 症候群 * 12hr尿中

No.	Name	Sex	Age	副腎病変	ACTH	17OHCS (mg/day)	17KS (mg/day)
1	H.S.	♂	11	hyperplasia	* 101 * 128	7.5	14.2
2	S.M.	♂	12	hyperplasia	45	5.8	9.1
3	S.E.	♀	25	nodular hyperplasia (1側 adrenalectomy 後)	-60 10日目 90 11日目 60	0.5	4.5
4	K.Y.	♀	26	hyperplasia	* 37 * 6	25.0	3.9
5	T.K.	♀	29	hyperplasia?	-16 15	12.6 12.5	14.2 13.0
6	F.M.	♀	33	hyperplasia	* 125 * 121	7.0	7.6
7	Y.H.	♀	28	1. Adenoma	80 -70 -67 (A.V.-28) (op.後)	3.5 5.8	12.6 12.7
					10日 22 20日 53 90日 -22	0.3 0.8 4.2	3.9 4.5 4.1

Ⅶ その他の内分泌疾患及び肥胖症

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	ACTH	17OHCS	17KS
1	K.S.	♂	25	Acromegaly	32	4.0	11.9
2	M.H.	♂	30	//	77		
	M.H.	♂		//	70	0.8	5.1
3	H.I.	♀	32	// + D.M.	113	2.1	13.7
4	Y.M.	♂	29	Basedow	-9 48 18	4.7	9.0
5	Y.N.	♂	26	Myxödem (加療後)	1 70 63	1.7 2.4	5.7 5.4

6	S.M.	♂	48	Myxödem (加療後)	18 70	1.8 3.6	7.7 14.1
7	Y.U.	♀	17	Turner's syndrome	— 4	0.8	4.5
8	T.F.	♀	11	Novac's pubertas precox	75	3.2	7.0
9	T.S.	♂	9	Obesity	—27	2.0	4.3
10	N.K.	♀	13	//	—19	1.7	9.2
11	H.S.	♀	8	//	45 —32	5.0	5.1

第4表 尿中 ACTH, 17OHCS, 17KS 平均値 * 12hr 尿

Group	No. of Expt.	ACTH (M±SE)	P	17OHCS (M±SE)	P	17KS (M±SE)	P
正 常 人	26	51± 6.5		2.8±0.16		8.9±0.56	
Addison 病	10	136±14.2*	<0.001	0.3±0.03	<0.01	4.0±0.92	<0.01
Panhypopituitarism	12	22± 8.7	<0.02	0.6±0.14	<0.01	2.7±0.40	<0.01
Anorexia nervosa	5	40±20.2	>0.05	1.3±0.38	>0.05	5.0±0.55	>0.05
合成ステロイド剤加療患者	18	15± 7.9	<0.01	1.1±0.18	<0.01	3.6±0.48	<0.01

Lorain, Levy 症候群, Simmonds 病, Sheehan 症候群等の Hypopituitarism の7例(12検体)の尿中 ACTH は、之に反して平均 22 ± 8.7 (17OHCS $0.6 \pm 0.14\text{mg/day}$, 17KS $2.7 \pm 0.40\text{mg/day}$)で正常人に比べ有意の著減を認めた ($P < 0.02$). しかしながら臨床的に本症との鑑別診断が問題となる Anorexia nervosa 5例, 5検体の ACTH (AAD) 平均 40 ± 20.2 (17OHCS $1.3 \pm 0.38\text{mg/day}$, 17KS $5.0 \pm 0.55\text{mg/day}$) との間には有意差は見出しえなかつた。

又, Anorexia nervosa と正常人群との間にも特に有意の差異は認め難い。

次に種々合成皮質ステロイド剤加療患者12例(18検体の尿中 ACTH, 17OHCS, 17KS は夫々 15 ± 7.9 , $1.1 \pm 0.18\text{mg/day}$, $3.6 \pm 0.48\text{mg/day}$ で正常人に比べ共に有意の著減を示し ($P < 0.01$), 所謂 iatrogenic adrenal insufficiency の本態は諸家の推定する如く, 内因性の ACTH 分泌合成の抑制が一義的であると理解される。

Cushing 症候群に関しては, その副腎病変が hyperplasia か又は adenoma, cancer であるか否かの鑑別診断上, 血中乃至尿中 ACTH 定量の意義が重視されている。吾々は手術によりその皮質病変を確認せる6例及び ACTH Z Test, Dexamethasone Test 成績から hyperplasia と推定し, 最近正常妊娠分娩をみた No. 5の1例計7例において, 尿中 ACTH を検討せる成績は第3表の如くである。即ち hyperplasia (nodular hyperplasia の No. 3を含む) 6例中, No. 1, No. 6の2例においては予期の如く増加を認めたが, No. 2, 3, 4, 5の4例では有意の増加を示さなかつた事が注目される。左側皮質腺腫の No. 7では術前 ACTH は減少をみとめ, 術後正常化の傾向を示した。従つて本症候群における皮質病変の鑑別診断上, 尿中 ACTH 定量の意義は, 更に今後の検討に残された興味ある問題と考える。

その他の諸種内分泌疾患についての測定成績は第3表の如くであるが, 何れも少数例のため結論はさけるが, 原発性粘液水腫2例で加療後尿中 ACTH の低値が回復の傾向をみた点は興味深く, 今後症例を重ねて検討の予定である。

IV 考 按

尿中 ACTH 定量法に関しては1936年 De Boissezon⁸⁾の報告以降諸家の成績をみるが, その抽出法及び検定法を一括表示すると第5表の如くである。しかし藤田⁷⁾(1957)の Oxycellulose, 下垂体別出白鼠副腎アスコルビン酸減少法による正常人10例23検体の測定値平均約 0.25mu と報ずる成績以前の報告はその抽出法

第5表 尿中 ACTH 定量成績 (文献例)

	References	Source	Preparation	Total Vol. per animal (ml)	Assay method	ACTH Activity
(1)	DeBoissezon ⁸⁾ (1936)	妊 婦	原 尿	16	正常モルモット Adr. Wt ↑ 及び コレステロール ↓ 法	(+)
(2)	Paschkis, Rakoff, a. Cantarow ²⁵⁾ (1942)	norm.	70~86% EtOH 沈澱		幼若雞 } Adr. Wt ↑ 法 幼若rat)	(+)
(3)	Jones a. Bucher ¹⁶⁾ (1943)	norm.	硫酸分劃沈澱	200~ 440	hypophysex rat Adr. Wt. ↑ 法	(-)
(4)	Blumenthal ⁹⁾ (1945)	norm. 妊 婦	原 尿	4~16	正常モルモット Adr. Mitosis ↑ 法	(+)
(5)	Reiss, Peglar, a. Golla ²⁸⁾ (1946)	妊 婦	1) 原尿 2) 安息香酸吸着 3) ピクリン酸沈澱	25	hypophysex. rat sudanophobe zone 消失法	(-) (-) (+)
(6)	Williamson ²⁷⁾ (1946)	norm. ♀	1) 原尿 2) 透析 3) 透析後アセトン 沈澱 4) 透析後, 蒸溜, アセトン沈澱	4 4 120~460 30	norm. rat Adr. Wt. ↑ 法 hypophysex. rat AAD 法	(+)
(7)	Cooke, Graetzer, a. Reiss ⁷⁾ (1949)	norm.	Permutit 吸着	250	hypophysex. rat AAD 法	(+)
(8)	Locks, Albert, a. Kepler ¹⁹⁾ (1949)	norm. Addison Cushing	アセトン沈澱 透析法	24hr 尿中 10~23% Vol.		(-)
(9)	Rubin, Dorfman, a. Dorfman ⁸⁰⁾ (1954)	norm. Cushing リウマチ熱	原 尿		hypophysex, rat AAD 法	(+) ♂ < 1~3.1mu/day ♀ < 1~8.2mu/day
(10)	藤田 ⁹⁾ (1957)	正 常 人	oxycellulose 吸着	24hr 尿	hypophysex. rat AAD 法	ca. 0.25mu/day
(11)	斉藤(史) ²⁵⁾ (1959)	正 常 人 そ の 他	藤 田 法			ca. 0.25~1.0mu/day Addison ↑ 喘息 ↑ 膠原病 ↑ 感染症 ↑ Simmonds ↓
(12)	勝木 ¹⁷⁾ (1959)	脳腫瘍	藤 田 法			下垂体腫瘍, 大脳腫瘍 ↑
(13)	井 林, 藤 田 (1960)	正 常 人 そ の 他	安 息 香 酸 吸 着 法	24hr 尿	hypophysex. rat AAD 法	norm. ca. 0.25~ 0.5mu/day Addison ↑ Hypopituitarism ↓ ステロイド加療患者 ↓

乃至検定法の不備及び少数例のため比較的信頼性が少い。藤田法に関しては斎藤²⁵⁾ (1959) の追試によると正常人33例 (♂ 16, ♀ 17例) の尿中 ACTH は概ね 0.25~1.0mu/day (男子0.55mu, 女子0.64mu) で, Addison 病で中等度の増加, 重症気管支喘息, 中毒性皮膚炎, 慢性関節リウマチ, 痛風, 感染症の各1例で増加が認められると記載されてゐる。勝木¹⁷⁾ (1959) は間脳腫瘍, 小脳, 橋角腫瘍の各3例で正常値, 下垂体腫瘍2例中2例, 大脳半球腫瘍5例中2例で増加を指摘した。しかし乍ら本法も吾々自身の再検討によれば回収率が不定であり, 又正常人でも屢々有意のAAD値を認めえず, 更に今後抽出法に関して検討改良の余地が残されている様に思われる。その点今回報告した安息香酸吸着法は操作の簡便さと相俟つて, 回収率の点で更に改良されたよい方法と信ずる。

ACTH 検定法についても第6表の如く従来種々の方法が考按報告されているが, その特異性, 感度, 精度等に関して現在最も信頼性の高いものは Sayers, Sayers, Woodbury³²⁾ (1948) の方法とされ, 周知の如く国際 USP 単位の決定にも採用されている¹⁹⁾。本邦においても武田, 峰下等^{22), 26)} (1955, 1958) の広汎な検討がある。正常白鼠副腎切片のステロイド産生を示標とする in vitro bioassay 法 (Saffran, Schally³¹⁾ (1955) は, 操作が比較的簡便ではあるが, Roberts²⁷⁾ (1957) の精細な検討成績によると, 下垂体別出白鼠血清中の

第6表 ACTH の検定法

In vivo	Ascorbic Acid による方法	I A.A.減少法	1. Sayers 原法 (Sayers et al. ³²⁾ 1948) 2. Munson 変法 (Munson et al. ²⁰⁾ 1948) 3. Hodges 変法 (Hodges ¹²⁾ 1955) 4. Rerup 変法 (Rerup ²⁶⁾ 1958)
		II A.A.放出法	Munson, Toepel ²¹⁾ (1958)
	Steroid による方法	I 下垂体剔出犬副腎静脈血中 17OHCS 法	Nelson, Hume ²³⁾ (1955)
		II 下垂性剔出白鼠血中 Cortico-sterone 法	Guillemin, Clayton, Lipscomb ¹¹⁾ (1958)
In vitro	Steroid による方法	I 白鼠副腎切片ステロイド産生法	Saffran, Schally ³¹⁾ (1955)
		II 副腎皮質腫瘍スライス法	Cohen, Furth ⁶⁾ (1959)

ACTH 活性は正常白鼠中のそれと全く差異を示さぬことが指摘され、一般にその特異性の点で本法は重大な疑問が残されている現状である。

Nelson, Hume 等²³⁾ (1955) の下垂体剔出犬副腎静脈血中 17OHCS 法は方法論的に興味があり、吾々も之を追試したが、Standard ACTH の検定を含めて 1 匹の下垂体剔出犬で試料 5 検体程度しか検定が出来ず、又その感度も 1mu<であり、routine な bioassay 法としては Sayers 法に劣ると考える。次に吾々の 2, 3 の臨床成績について検討を加えてみたいと思う。先ず Addison 病に関しては、Sydnor, Sayers 等³⁴⁾ (1953) は本症 3 例の血中 ACTH を oxycellulose 吸着、AAD 法により定量し、全例に著明増加 (2~4 mu/血液 100ml) をみとめ、しかも DOCA, Cortisone 加療後もなお高値を示したと報じた。Bethune¹⁾ (1957) も患者冷凍血漿直接注射後の下垂体剔出犬副腎静脈血中 17OHCS 増加法により $8.4 \pm 7.4 \text{ mu/100ml}$ と同様増加を指摘した。斎藤³³⁾ (1959) は藤田法により本症 2 例の尿中 ACTH の中等度増加をみたと述べているが、吾々の成績は本症全例に著明増加を認めると共に、更に興味ある事は Hydrocortisone 加療後正常化の所見をえたことである。又、hypopituitarism の 12 例で正常人に比べ有意の減少を認めたが、本症との鑑別診断上臨床的に重視される Anorexia nervosa 群との間には特に有意の差異は証明出来なかつた。従つて尿中 ACTH 定量は、従来の GTH, 17OHCS, 17KS 等と同じく両者の鑑別診断的意義は少なく、既報¹⁴⁾ (1959) の如く ACTH 負荷試験、水負荷試験等が有用と考えられる。次に各種合成皮質ステロイド剤加療患者の iatrogenic adrenal insufficiency については最近漸く臨床的に重視され、吾々も最近二、三の自験成績を中心にその詳細を紹介した¹⁴⁾。吾々の尿中 ACTH 測定成績から iatrogenic adrenal insufficiency の本態は下垂体 ACTH 合成乃至分泌抑制が一義的であることを実証するものである。

Cushing 症候群に関してはその皮質病変の種類と所在について、術前の鑑別診断が治療予後の点で極めて重要である。即ちその病態生理の面から皮質 hyperplasia では血中、尿中の ACTH 増加、逆に腺腫、癌等ではその減少が想定されている¹⁸⁾。

Bornstein⁴⁾ (1950, 1952) は hyperplasia による本症 3 例の血中 ACTH の著増を記載したが、同門 Parrot²⁴⁾ (1955) も同様所見を再び報じた。その後 Mayo Clinic の Sprague³³⁾ (1955) は本症の血中 ACTH を Oxycellulose 吸着、AAD 法 (Sydnor, Sayers 法) で定量、その成績を報告しているが hyperplasia 8 例中 ACTH を証明しえたのは僅か 2 例に止まり、残る 6 例では全く陰性であり、皮質腫瘍の 1 例では逆に陽性という予期に反する成績を報じている。吾々の成績でも hyperplasia 6 例中尿中 ACTH の増加傾向を認めえたのは僅か 2 例にすぎなかつた事は注目される。

なお皮質腺腫の 1 例では術前 AAD 値 80, -70, -67 (平均 -26) で、術後 22, 53, -22 (平均 18) の値をえ

た。副腎皮質 hyperplasia による Cushing 症候群では、その尿中17KS, 17OHCS, 17KGS が屢々大きな日差変動を示し、時に正常値を呈する事は Zimmermann³⁸⁾ (1952), Birke³⁾等 (1956) によつて指摘されているが尿中 ACTH についても同様の考慮を要する点であろう。又、hyperplasia による本症発病の初期には ACTH の増加があるが Hydrocortisone 分泌過剰による feed-back 機序のため漸次 ACTH 合成分泌が抑制されるため ACTH 量の正常化、乃至低下傾向を示すが、hyperplasia 副腎は周知の如く exogene ACTH に hypersensitiv である如く、少量の内因性 ACTH に対しても hypersensitiv であるため皮質からの Hydrocortisone 分泌亢進は依然続くものとも理解される。

又、Jailer 等¹⁵⁾ (1956) が想定した如く hyperplasia 例において分泌亢進をみるのは下垂体の所謂 endogene orthodox ACTH ではなく“Corticotropin potentiating factor”である可能性も否定は出来ない。

今後更に検討の俟たれる興味ある重要な課題と考える。

V 結 語

吾々は安息香酸抽出、下垂体別出白鼠副腎アスコルビン酸減少法による新しい尿中 ACTH 定量法を考案し、その方法の詳細を報告すると共に、2, 3 の臨床知見につき述べた。本法は抽出法の簡便さ、回収率、精度等の点で臨床的に極めて有用な方法と信ずる。正常人 (26例) 尿中 ACTH (AAD) は平均 $51 \pm 6.5 \text{ mg / Adrenal } 100 \text{ g}$ で概ね $0.25 \sim 0.5 \text{ mu/day}$ であり、Addison 病で著増 (10例平均 12hr 尿 AAD $136 \pm 14.2 \text{ /hr}$)、Panhypopituitarism (12例平均 AAD 22 ± 8.7) 及び種々合成皮質ステロイド剤加療患者 (18例平均 15 ± 7.9) で共に著減を認めた。Anorexia nervosa (5例平均 40 ± 20.2) では正常人及び Panhypopituitarism との間に夫々有意の差は認め難かつた。

Cushing 症候群の皮質腺腫による 1 例では術前 ACTH の低下を認め術後正常化の傾向を示したが、hyperplasia の 6 例中、術前 ACTH 増加傾向をみたのは僅か 2 例にすぎなかつた事は興味深く、その点につき二、三の考察を試みたが、更に今後の検討に俟ちたいと思う。その他少数例の 2, 3 内分泌疾患における測定成績を報告したが、個々の症例について正確な測定値をうるためには更に同一人につき 4, 5 日間の尿につき抽出を行ない、かつ 4, 5 匹の下垂体別出白鼠群を用いて検定を試みる事が望ましい。

恩師沖中教授の御指導御校閲を深謝すると共に、U.S.P. Standard ACTH 入手の御便宜を戴いた塩野義研究所峰下鎮雄博士の御好意に感謝致します。

なお御援助下さった沖中内科医局の同僚諸氏及び実験助手谷口伸子、西川洋子嬢に謝意を表します。

なお本論文要旨は昭和34年11月日本内分泌学会東部部会総会において発表した。

文 献

- 1) Bethune, J.E., D.H. Nelson, a. G.W. Thorn : J. Clin. Invest. 36 : 1701 (1957).
- 2) Birke, G. a. E. Diczfalusy : J. Clin. Endocrinol. a. Metabol. 16 : 286 (1956).
- 3) Blumenthal, H.T. : J. Lab. a. Clin. Med. 30 : 46 (1943).
- 4) Bornstein, J. a. P. Trewella : Lancet 2 : 678 (1950).
- 5) Bornstein, J., C.H. Gray a. D.M.V. Parrot : J. Endocrinol. 8 : 40 (1952).
- 6) Cohen, A.I. a. J. Furth : Cancer Res. 19 : 72 (1959).
- 7) Cooke, D.S., E. Graetzer a. M. Reiss : J. Endocrinol. 5 : 89 (1948).
- 8) De Boissezon, P. : Bull. d'histol. appliq. a. la physiol. 13 : 129 (1936) cited from (19).
- 9) 藤田拓男 : J. Clin. Endocrinol. a. Metabol. 17 : 512 (1957); 日本内分泌学会雑誌, 33 : 334 (1957).
- 10) 藤田拓男, 井林博 : ホルモンと臨床 8 : 517 (1960).
- 11) Guillemin, R., G.W. Clayton a. H.S. Lipscomb : Endocrinol. 63 : 349 (1958).
- 12) Hodges, J.R. : J. Endocrinol. 12 : 152 (1955).
- 13) 井林博, 吉田尚 : 最新医学, 12 : 1081 (1957).
- 14) 井林博 他 : 日本臨床, 17 : 179 (1959); 18 : 591 (1960).
- 15) Jailer, J.W., D. Longson a. N.P. Christy : J. Clin. Endocrinol. a. Metabol. 16 : 1276 (1956).
- 16) Jones, G.E.S. a. N.L.R. Bucher : Endocrinol. 32 : 46 (1943).
- 17) 勝木司馬之助 : 第15回日本医学会総会記録 1 : 731 (1959).
- 18) Lerner, A.B. a. Y. Takahashi : Personal Com-

- munication, 19) Locke, W., A. Albert a. E.J. Kepler : Proc. Soc. exptl. Biol. a. Med. 72 : 470 (1949). 20) Munson, P.L., A.C. Barry, Jr. a. F.C. Koch : J. Clin. Endocrinol. 8 : 586 (1948). 21) Munson, P.L. a. W. Toepel : Endocrinol. 63 : 785 (1948). 22) 峰下鏡雄, 田中明 : 日本内分泌学会雑誌, 33 : 849 (1958). 23) Nelson, D.H. a. D.M. Hume : Endocrinol. 57 : 184 (1955). 24) Parrot, D.M.V. : J. Endocrinol. 12 : 120 (1950). 25) Paschkis, K.E., A.E. Rakoff a. A. Cantarow : Endocrinol. 30 : 523 (1942). 26) Rerup, C. : Acta Endocrinol. 12 : 152 (1955). 27) Roberts, S. : Ciba Foundation Colloquia Endocrinol. 11 : 167 (1957). 28) Reiss, M., H. Pegler a. Y.M.L. Golla : Nature 157 : 413 (1946). 29) Roe, J.H. a. C.A. Kuether : J. Biol. Chem. 147 : 399 (1943) ; 152 : 511 (1944). 30) Rubin, B.L., R.I. Dorfman a. A. Dorfman : J. Clin. Endocrinol. a. Metabol. 14 : 154 (1954). 31) Saffran, M. a. A.V. Schally : Endocrinol. 56 : 523 (1955). 32) Sayers, M.A., G. Sayers a. L.A. Woodbury : Endocrinol. 42 : 379 (1948). 33) Sprague, R.G. : Proc. Inst. Med. Chicago 20 : 258 (1955). 34) Sydnor, K.L. et al. : Proc. Soc. exptl. Biol. a. Med. 79 : 432 (1952) ; J. Clin. Endocrinol. a. Metabol. 13 : 891 (1953). 35) 齊藤史郎 : 東京医学雑誌, 68(4) : (1960) 掲載予定. 36) 武田健一, 峰下鏡雄 : 日本内分泌学会雑誌, 31 : 329 (1955). 37) Williamson, M.B. : Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med. 63 : 191 (1946). 38) Zimmermann, W. : Zentralbl. für Chirurg. 77 : 189 (1952).