Studies on the Hypothalamo-Hypophyseal Control of the Thyroid

By

Iwao WATANABE

Department of Surgery, Fukushima Medical College, Fukushima, Japan. (Director : Prof. S. Endo)

The present study was made to evaluate the hypothalamo-hypophyseal control of thyroid.

The results obtained were as follows :

In euthyroid rabbits, injected with ^{131}I , the posterior pituitary had more affinity for ^{131}I than that in median eminence and anterior pituitary.

In hyperthyroidism, produced by the administration of TSH and thyroid hormone, ^{131}I uptake in these tissues was remarkably increased. On the contrary, in hypothyroidism, by the thyroidectomy and administration of MTU of cortisone, concentration of the ^{131}I in these tissues was significantly reduced.

As to the hypothalamic neurosecretory function and TSH secretion, in hyperthyroidism, these functions were inhibited, while they were stimulated in hypothyroidism.

These results revealed that the sites where ^{131}I was concentrated, corresponded to regions of the neurosecretory system, and also that the concentration of ^{131}I by the posterior pituitary and median eminence was associated with neurosecretory phenomena. This may be related to the functional control of the TSH secretion by the anterior pituitary.

Clinical Studies on the Adrenocortical Function : with Emphasis on the Response of Plasma 17-Hydroxycorticosteroids Level to ACTH

II. Adrenocortical Reserve Capacity During Long-term Corticoid Therapy

By

Naoji SHIBUKAWA

Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai
(Director, Prof. Tatuo TORIKAI)

In treatment with adrenal glucocorticoids, the side-effect requiring strictest attention is a suppression of adrenocortical function. With the aim of estimating the reserve capacity of the adrenal cortex during prolonged corticoid therapy, ACTH test were performed in 15 patients who had received continuous corticoid therapy (group A) and 6 patients who had received intermittent therapy, giving corticoid only 3~4 days in the week (group B). Besides, in 5 cases who apparently showed secondary adrenocortical hypofunction during continuous corticoid therapy, ACTH-Z 40 I.U. were daily administered on 5~7 consecutive days to reactivate the decreased function of adrenal cortex.

1) In 9 of the 12 patients who had received long-term continuous corticoid therapy, the plasma

17-OHCS response to the ACTH test was markedly decreased, but remained within normal limits in the other 3, who showed seriously deteriorated general conditions and were suffering from psychic or somatic stress.

2) In 12 cases of group A excepting the 3 cases serious deterioration of general condition, a significant negative correlation of response to ACTH with the duration and total dosis of corticoid administration could be established. That is with lengthening of the administration and the increase of total dosis, the response was found enfeebled. Within the range of dosage used in this study (not less than 17mg daily in prednisolone equivalent), however, no correlation could be observed between the mean daily dosis and the response to ACTH.

3) In 5 patients of the group A, the suppressed adrenocortical function was reactivated by the administration of ACTH-Z 40 I.U. for 3~5 consecutive days.

4) In 4 of the 6 cases of group B, the response to ACTH showed results within normal limits and in the other 2 cases also the response was little anomaly.

Inhibitory Effect of β -PIPH on Some Enzymic Activities Related to Vitamin B₆

By

**Kōzō YAMADA, Shunji SAWAKI, Chuya YAZAKI,
Masaru HAYASHI and Akira FUKUMURA**

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Nagoya University, Nagoya

Inhibition of some vitamin B₆ enzymes by carbonyl reagents, metal-chelating agents and phenyl-alanine derivatives has been reported. Recently, monamine oxidase inhibition by β -phenyl-isopropyl-hydrazine has also been demonstrated, but it is not clear whether monamine oxidase is related to vitamin B₆ enzyme and vitamin B₂ enzyme or not. In the present paper, we report on our studies, on the mechanism of inhibition of the tryptophanase (vitamin B₆ enzyme) and d-amino acid oxidase (vitamin B₂ enzyme) by β -phenyl-isopropyl-hydrazine.

The results were as follows ;

1) β -PIPH was found to be inhibitory on the tryptophanase, although it did not influence the inhibitory response on the d-amino acid oxidase.

2) Detailed study indicated that β -PIPH is a nonspecific, formally noncompetitive inhibitor of the tryptophanase.

3) This inhibition is achieved by the removal of cotryptophanase added to the system in vitro through nonenzymatic reaction with β -PIPH.

4) This conclusion was strengthened by the preparation and characterization of the product of the reaction between pyridoxal and β -PIPH, and its identification as a substituted pyridoxylidene- β -phenyl-isopropyl-hydrazine.

副腎皮質機能に関する臨床的研究 主として ACTH に対する血中 17-OHCS の反応について

第2報 副腎皮質ステロイド剤を長期間投与した際の 副腎皮質予備能について

東北大学鳥飼内科教室（指導 鳥飼竜生教授）

大学院学生 洪 川 直 次

（昭和36年11月15日受付）

第1章 緒 言

副腎皮質ホルモン療法に際し、最も注意すべき副作用の一つは下垂体副腎皮質機能の抑制である。

Ingle ら¹⁾の実験以来、副腎皮質ステロイド剤（以下ステロイドと略す）長期間投与により副腎皮質の萎縮を来すことは周知の事実である。この原因について Sayers²⁾ は皮質物質が下垂体からの ACTH 分泌を抑制する結果であると推論しており、その後の研究からも副腎皮質ホルモンの血中濃度が下垂体からの ACTH 分泌を調節する重要な因子であることは、現在広く認められている。副腎皮質腫瘍による Cushing 症候群で対側副腎皮質の萎縮が認められる事実はこの説を裏づけるものであり、また Jailer 試験、及び先天性副腎性器症候群のステロイド療法はこの理を応用したものである。

最近 Holub ら³⁾はラツテの下垂体 ACTH 濃度を直接定量した成績から、Cortisone を数日間投与すると副腎の萎縮及び下垂体中の ACTH 濃度の著明な低下を来とし、Stress に際しての ACTH 分泌が低下することを認めた。更に彼ら⁴⁾は Cortisone 治療を受けた剖検例について、下垂体中の ACTH 濃度と Cortisone 投与量との間には逆相関が認められたと述べている。然しある種の条件下では、ACTH の分泌調節を血中副腎皮質ホルモン濃度のみによつては説明出来ない事実があり⁵⁾、また一方副腎皮質からの糖質代謝コルチコイド分泌は ACTH による体液性支配の他に、神経性支配をも受けていると推定される成績が報告されている⁶⁾⁷⁾。

一方臨床面に於いては1948年 Hench が Cortisone を関節リウマチ患者に用いて劇的効果をおさめて以来、各科領域に於いてその適応範囲は益々拡がりつつある。最近本剤は急速な進歩をとげ、Prednisolone, Methyl-prednisolone, Triamcinolone, 更に Dexamethasone と抗炎症作用の強力な合成剤が発見され、副作用の一つである塩類蓄積作用の除去には成功したが、反面下垂体抑制作用は抗炎症作用に比例して強力となり、この2つの作用の分離は現在なお未解決の段階である。また本剤はその薬理的性質上、多くの疾患に対しては対症療法としての意義をもつに止まり、長期にわたる大量投与が避けられない。ステロイドの長期間投与中または投与中止後に、副腎皮質機能低下時と極めてよく似た症状または代謝異常を起し⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、あるいは外科的手術及び感染等の Stress に際し副腎発症を起して死亡した例も報告されている¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

ステロイドを長期間投与した際の副腎皮質機能低下については、Forsham ら⁹⁾が Cortisone 療法中尿中 17-KS 排泄量が低下することを見出して以来、多くの報告がなされているが、その詳細はなお不明な点が多く、ステロイド投与中の皮質機能の検索は Dexamethasone の登場以前は困難であつた。またステロイド間歇投与時の副腎皮質機能についての報告は極めて少ない。

私はステロイドを長期間連続的に、また間歇的に投与した患者の副腎皮質予備能について、主として血中 17-OHCS の ACTH 投与による反応を指標として検索し、若干の知見を得たのでここに報告する。

第2章 実験対象並びに方法

1) 実験対象

当内科の入院患者で、ステロイド連日投与療法を行なったネフローゼ症候群 5 例、リウマチ性関節炎 3 例、リウマチ熱 2 例、リウマチ性肺線維症 1 例、Sarcoidosis 1 例、末梢性顔面神経麻痺 2 例、Banti 症候群 1 例計 15 例、及びステロイド間歇投与療法を行なったネフローゼ症候群 6 例の総計 21 例を対象とした。

これらの中、リウマチ熱の 1 例はステロイド投与中にも拘らず 38°C~39°C の発熱があり、ネフローゼ症候群の 1 例は高度の浮腫及び腹水を伴ない、またリウマチ性肺線維症の 1 例は高度の呼吸困難及び発熱を呈し、何れも一般状態が重篤な例であつた。間歇投与療法は毎週 3~4 日間ステロイド投与を反復持続したものである。

2) 測定方法

血中 17-OHCS, 尿中 17-OHCS, 尿中 17-KS 及び好酸球数の測定は第 1 報⁴⁷⁾に述べたと同様の方法によつた。

3) 実験条件

ステロイドとしては Prednisolone, Triamcinolone, Methyl-prednisolone 及び Dexamethasone を使用した。投与量は総べて Prednisolone に換算し、その効力比率を Prednisolone : Triamcinolone : Methyl-prednisolone : Dexamethasone = 1 : 5/4 : 5/4 : 7.5 とした。

投与方法は 1 日量を 3~4 回に分割投与し、間歇投与法は全例においてまず連日投与法を 22~253 日間実施した後引続き行なつた。

ACTH 試験は ACTH 25 単位点滴静注法、または ACTH-Z 40 単位筋注法の何れかを用い、採血時間及び採尿は第 1 報に述べたところに従い、連日投与例では投与中に施行し、間歇投与例では間歇期の前半に施行した。なお血中 17-OHCS は点滴静注法では 3 時間値、筋注法では 4 時間値を中間値とし、それぞれの 6 時間値及び 8 時間値を終値とした。また Dexamethasone による連日投与中の 5 例では、ACTH-Z 40 単位筋注を 5~7 日間併用し、これによる血中 17-OHCS 値、尿中 17-OHCS 値及び 17-KS 値の変動を追求した。

第3章 実験成績

1) 連日投与例

a) ACTH 投与による血中 17-OHCS, 尿中 17-OHCS, 尿中 17-KS 及び好酸球数の変動

(第 1 表, 第 1, 2, 3, 4, 5, 6 図)

ステロイドを連日投与中の 15 例について、ACTH 試験を施行した際の血中 17-OHCS 値の変動を第 1 図に示した。長期 (3 週間以上) 投与例 12 例中 9 例では ACTH に対する反応が著明に低下しており、その 9 例中 6 例では終値が中間値より低く、山型の反応曲線を示した。また 1 例では中間値及び終値が共に前値より低く、皮質予備能の欠如が推定された。長期投与例の残りの 3 例は ACTH に対し正常の反応を示したが、これは何れも一般状態が重篤な症例であつた。これらの平均値は第 2 図に示した如く、15 例全体の平均値は前値 7.8 γ /dl, 中間値 15.7 γ /dl, 終値 15.9 γ /dl で正常以下であつた。その中の長期投与例 12 例中、一般状態重篤であつた 3 例の平均値は前値 8.1 γ /dl, 中間値 23.2 γ /dl, 終値 35.5 γ /dl で正常であつたが、他の 9 例の平均値は前値 7.6 γ /dl, 中間値 12.6 γ /dl, 終値 7.8 γ /dl で低値を示し、且つ山型の反応曲線を示した。またこれらの平均増加率は 15 例全体では中間値 101.2%, 終値 103.8% で、中間値と終値がほぼ等しかった。長期投与例 12 例中、一般状態重篤であつた 3 例では中間値 186.7%, 終値 338.2% で正常の増加率を示したが、他の 9 例では中間値 65.7%, 終値 2.6% と途中から再び減少してほぼ前値に戻つた。

第1表 連日投与例

症 例	年 令	病 名	副腎皮質 ステロイド剤				ACTH 試験 (ACTH 25単位点滴静注又は ACTH-Z 40単位筋注)										
			+ 種類	期間 (日)	総量** (mg)	平均 1日 量 (mg)	++ 方法	血中17-OH CS (γ/dl)			好酸球数 (ヶ/mm ³)		尿中17- OHCS (mg/day)		尿中17- KS (mg/day)		
								前値	中間 値	終値	前数	変動率 (%)	対照	AC- TH	対照	AC- TH	
1 ♂	38	Banti's Syndrome	D	9	345	38	I.M.	3.8		10.1							
2 ♂	43	Facial Paralysis	P	19	475	25	I.M.	10.5	21.3	25.1	133	-15.8					
3 ♀	21	Nephrotic Syndrome	T	19	475	25	I.M.	9.6		26.9	34	+23.5	0.3	0.8			
4 ♂	33	Rheumatic Fever	P	24	1050	44	I.V.	3.2	4.5	8.2	147	-78.9			7.2	6.6	
5 ♂	33	Facial Paralysis	P	43	1290	30	I.M.	6.3	2.6	7.6	16	+100.0					
6 ♀	57	Rheumatoid Arthritis	D	53	1020	19	I.V.	5.1	0	1.4	34	-64.7	0.3	0.3	4.1	3.7	
7 ♂	36	Rheumatoid Arthritis	P	55	1185	22	I.V.	8.7	14.4	12.4	137	-66.3					
8 ♀	26	Sarcoidosis	P	57	1005	18	I.V.	9.4	16.2	13.7	44	-50.0					
9 ♀	30	Rheumatic Fever*	P.M.	60	1345	22	I.V.	11.2	20.7	25.0	91	-70.6	0.8	1.6			
10 ♀	25	Nephrotic Syndrome*	D	61	1590	26	I.V.	6.8	21.4	37.0	76	+63.2	1.3	2.4	3.2	5.5	
11 ♀	23	Nephrotic Syndrome	D	76	1823	24	I.M.	6.9	13.3	9.5							
12 ♂	30	Rheumatic Lungfibrosis*	P	76	2385	31	I.V.	6.3	27.6	44.5	99	+22.2			3.9	6.2	
13 ♂	16	Rheumatoid Arthritis	D	78	1913	25	I.V.	10.6	19.8	6.5	44	-59.3	0.3	0.5	5.0	5.5	
14 ♂	23	Nephrotic Syndrome	P	94	3200	34	I.M.	11.4	21.3	4.5	41	+242.0					
15 ♂	16	Nephrotic Syndrome	P	22	2785	23	I.V.	6.8	21.3	6.2	43	+76.7	0.2	0.3	2.3	7.9	

* 一般状態重篤例

** 投与量は Prednisolone に換算

+ D=Dexamethasone, P=Prednisolone, T=Triamcinolone, M=Methyl-prednisolone,

++ I.V.=ACTH 25単位点滴静注, I.M.=ACTH-Z 40単位筋注

第1図 副腎皮質ステロイド剤連日投与中の例にACTHを投与した際の血中17-OHCS値の変動

第2図 副腎皮質ステロイド剤連日投与例及び間歇投与例に ACTH を投与した際の血中17-OHCS の平均値

第3図 血中17-OHCSの前値とACTH 刺激値との関係

第4図 尿中17-OHCS 排泄量の前値とACTH 刺激値との関係

第5図 副腎皮質ステロイド剤連日投与例にACTHを投与した際の好酸球変動率

第6図 副腎皮質ステロイド剤連日投与例及び間歇投与例にACTHを投与した際の血中17-OHCS変動率と好酸球変動率との関係

短期（3週間以下）投与例の3例中2例では ACTH に対する反応が正常であつたが、残り1例では正常以下であり、その平均値は第2図に示した如く、前値 7.9 γ /dl, 終値 20.7 γ /dl で、反応の軽度の低下がみられた。またこの平均増加率は、終値160.0%であつた。

第3図は血中 17-OHCS の前値及び ACTH 刺激終値を対数目盛にとつたものである。直線 $y = x$ 上の点は前値と刺激値が等しいことを示し、この直線より上方の点は ACTH 投与により増加したことを示し、下方の点は減少したことを示す。従つてこの図から前値と刺激値との関係が一目瞭然となる。即ち前値は15例中7例では正常範囲内にあつたが、前値が正常でも全く反応を示さなかつた例があり、また逆に前値は正常以下でもかなりの反応を示した例もあつて、前値と刺激値との間には一定の関係は認められなかつた。

ステロイド連日投与例に ACTH を投与した際の尿中 17-OHCS 排泄量の変動は、第4図に示した如く、4例では前値も ACTH に対する反応も低下していた。一般状態重篤であつた2例では前値の低下は軽度であり、ACTH に対してもかなりの反応を示した。

ACTH 投与による好酸球数の変動率は第5図に示した如く、11例中1例を除いて他はすべて正常以下であつた。また ACTH 投与による好酸球数の変動率と血中 17-OHCS 値の変動率との間には、第6図から明らかな如く、何らの相関も認められなかつた。元来 ACTH による好酸球数の減少は副腎皮質ホルモン分泌増加の間接的指標にすぎない。且つステロイド投与中の患者では好酸球数は既に投与されたステロイドによつてある程度減少しているものである。この様な点から、ステロイド投与中の例では ACTH 試験に好酸球減少率を指標とすることは不適当と考えられる。

小 括

1) ステロイド長期連日投与例における血中 17-OHCS の ACTH に対する反応は、一般状態重篤であつた3例を除いては著明に低下しており、皮質予備能の減少が推定された。

2) これらの例において、血中 17-OHCS の前値は必ずしも皮質予備能と平行するものではないことが認められた。

3) ステロイド投与例では ACTH 試験に際し血中 17-OHCS の反応と好酸球減少反応との間には相関が認められなかつた。この場合後者は ACTH 試験の指標としては不適当と考えられた。

b) ACTH 投与による血中 17-OHCS 値の変動とステロイド投与期間、総投与量及び平均1日投与量との関係

(第1表、第7、8、9図)

ステロイドを連日投与した15例について、ACTH 投与による血中 17-OHCS 変動値と投与期間との関係を検索した成績は第7図に示した如くである。即ち一般状態重篤であつた3例を除いては、投与期間が長い程反応は低下する傾向を示し、投与期間と変動値との間の相関係数 $r = -0.7216$ であり、危険率1%以下で逆相関が認められた。然し長期投与

第7図 副腎皮質ステロイド剤連日投与例に ACTH を投与した際の血中 17-OHCS 変動値と投与期間との関係

第8図 副腎皮質ステロイド剤連続投与例に ACTH を投与した際の血中 17-OHCS 変動値とステロイド総投与量との関係

第9図 副腎皮質ステロイド剤連日投与例に ACTH を投与した際の血中 17-OHCS 変動値と平均 1 日投与量との関係

の9例に限った場合には、両者の間の相関係数 $r = -0.5678$ であり、5%の危険率をもつてしても相関は認められなかった。一般状態重篤であった3例は、投与期間が夫々60日、61日及び76日でかなり長期間であったにも拘わらず、正常またはそれに近い増加値を示した。

総投与量と血中 17-OHCS 変動値との関係は第8図に示した如くであり、この場合も一般状態重篤であった3例を除いた12例では、投与量が多い程反応は低下する傾向を示し、総投与量と変動値との間の相関係数 $r = -0.7512$ であり、危険率1%以下で逆相関が認められた。然し長期投与の9例に限った場合には両者の間の相関係数 $r = -0.6452$ であり、5%の危険率をもつてしても相関は認められなかった。一般状態重篤であった3例では、総投与量が Prednisolone に換算して夫々1345mg、1590mg 及び2385mg とかなり大量であったにも拘わらず、正常またはそれに近い増加値を示した。

この際1日の投与量が問題になる。そこで総投与量を投与期間で除した値、即ち平均1日投与量について検討を加えた。その最小量は 17.6mg/day、最大量は 43.7mg/day で、全例における平均は 27.3mg/day であり、この最小量でも下垂体を抑制するに充分な量と考えられる。これらの各例における平均1日投与量と血中 17-OHCS 変動値との間には、第9図に示した如く何らの相関も認められなかった ($r = +0.0745$)。

小 括

ステロイドを連日投与した例における副腎皮質予備能には低下が認められたが、然しその程度と平均1日投与量との間には有意の相関は認められず、一般状態重篤であった3例を除いては、投与期間及び総投与量との間に有意の逆相関が認められた。然しこれらの例のうち投与期間が3週間以上に及んだ例では投与期間及び総投与量との間に有意の相関は認められなかった。

c) ACTH-Z を連続併用した際の血中 17-OHCS, 尿中 17-OHCS 及び尿中 17-KS の変動

(第2表, 第10, 11, 12図)

ステロイド連日投与中に ACTH を併用した場合には, 低下した副腎皮質機能がどの位の期間で回復するかを知る目的で, まず ACTH 試験を行なつて反応が不十分であることが認められた 5 例に, Dexamethasone 1.5~4.5mg 投与を持続しながら ACTH-Z 40単位を 5~7 日間筋注し, その際の血中 17-OHCS 値, 尿中 17-OHCS 及び 17-KS 排泄量の変動を検索した. その結果は第10図から明らかな如く, 血中 17-OHCS 値の反応は 5 例中 4 例では ACTH-Z 3~5 日間の投与で, 正常対照例に ACTH-Z を 1 回投与した後の値と同じ値に達したが, 他の 1 例では 5 日目でもその反応値は正常以下であつた. 尿中 17-OHCS 及び 17-KS

第2表 副腎皮質ステロイド剤連日投与例で ACTH に対する反応不十分な例に
ACTH-Z 40単位連日筋注した際の血中 17-OHCS, 尿中 17-OHCS 及び
17-KS 値

症 例		1	2	3	4	5
投 与 期 間 (日)		9	70	78	118	127
総 投 与 量 (mg) *		345	1204	1913	2995	2954
Dexamethasone 併用量 (mg)		2.0	1.5	2.0	4.5	4.5
ACTH-Z 投与日数						
血 中 17-OHCS (γ /dl)	1 { 前 値	3.8	5.1	10.6	2.6	6.8
	2 ** { 8 時間値	10.1	1.4	6.5	8.8	6.2
	3	22.6				
	4	26.4	17.6	6.3	27.0	
	5	28.8				64.0
	6		35.1	16.9		
	7				35.1	59.0
尿 中 17-OHCS (mg/day)	対 照		0.3	0.3	0.2	0.2
	1		0.3	0.5	0.8	0.3
	2					
	3		4.5	2.6	7.0	3.1
	4		4.7	3.2	13.8	
	5		7.0	5.3	13.0	16.6
	6		8.5		13.9	24.7
	7					23.9
尿 中 17-KS (mg/day)	対 照		4.1	5.0	4.5	2.3
	1		2.1	5.5	4.5	7.9
	2					
	3		6.9	5.9	13.2	3.1
	4		6.5	9.3	21.8	
	5		9.0	15.5	20.2	2.9
	6		8.4		26.2	4.2
	7				17.4	5.3

* 投与量は Prednisolone に換算

** 2 日目以後は ACTH-Z 筋注後 8 時間値

第10図 副腎皮質ステロイド剤連日投与例で ACTH に対する反応不十分な例に ACTH-Z 40単位を連日筋注した際の血中17-OHCS, 尿中17-OHCS及び17-KS値

第11図 副腎皮質ステロイド剤連日投与例に ACTH-Z を3～4日間投与した際の血中 17-OHCS 値と投与期間との関係

第12図 副腎皮質ステロイド剤連日投与例に ACTH-Z を3～4日間投与した際の血中 17-OHCS 値と総投与量との関係

の反応も同様の傾向を示した。

投与期間と ACTH-Z 3～4日間投与後の血中 17-OHCS 値との関係は第11図に示した如くであり、両者の間には何らの相関も認められなかった。また総投与量と ACTH-Z 3～4日間投与後の血中 17-OHCS 値との関係は第12図に示した如くであり、これも両者の間に何らの相関も認められなかった。

小 括

第3表 間 歇 投 与 例

症 例	性 令	年	副腎皮質ステロイド剤										ACTH 試験 (ACTH 25単位点滴静注又は ACTH-Z40単位筋注)									
			連続投与			間 歇 投 与							方 法	血 中 17-OHCS (γ /dl)			好酸球数 ($\times$ /mm ³)		尿 中 17- OHCS (mg/day)		尿 中 17-KS (mg/day)	
			期間 (日)	総量 (mg)	種 類	期間 (日)	実投 与期 間 (日)	総量 (mg)	平均 1日 量 (mg)	実平 均1 日 量 (mg)	前 値	中 間 値		終 値	前数	変動率 (%)	対照	AC- TH	対照	AC- TH		
1 *	♂	23	94	3200	P	63	27	930	15	34	I.V.	9.4	3.8	18.9	775	-92.3	1.6	2.5	3.7	6.0		
2	♂	25	22	439	D	64	24	270	4	11	I.V.	3.8	17.5	24.5	205	-18.8						
3 **	♂	16	134	3190	D	76	34	683	9	20	I.M.	8.2	21.4	40.7	191	-12.0						
4	♂	26	253	1680	P.T.	121	48	525	4	11	I.V.	8.9	25.7	38.6								
5	♂	21	253	2131	P	197	81	1410	7	17	I.V.	23.0	36.4	46.8								
6	♀	21	151	1903	P	452	253	4230	9	17	I.V.	8.2	25.1	20.1	313	-29.7	0.8	4.6	4.2	7.6		

* 第1表症例14と同一例

** 第1表症例15と同一例

ステロイドを連日投与した際の ACTH に対する皮質反応の低下は、ACTH-Z 40単位 3～5日間の投与でほぼ回復した。この反応回復性と投与期間及び総投与量との間には何らの相関も認められなかった。

2) 間歇投与例

a) ACTH 投与による血中 17-OHCS, 尿中 17-OHCS, 尿中 17-KS 及び好酸球数の変動 (第3表, 第2, 3, 6, 13図)

ステロイドを長期間間歇投与した6例について、ACTH 試験を施行した際の血中 17-OHCS 値の変動は第13図に示した如くであり、6例中4例では正常の反応が認められたが、他の2例では軽度の反応低下がみられた。その中の1例は山型の反応曲線を示したが、この例は投与日数の方が間歇日数より長かった例である。

6例における血中 17-OHCS 値の平均値は第2図に示した如くであり、前値10.3 γ /dl, 中間値21.7 γ /dl, 終値 31.6 γ /dl で正常であった。またこの平均増加率は、中間値 111.2%, 終値208.2%で正常であつた。

第13図 副腎皮質ステロイド剤間歇投与例に ACTH を投与した際の血中17-OHCS値の変動

血中 17-OHCS 前値と ACTH 刺激値との関係は第3図から明らかな如く、前値の高低と ACTH に対する反応との間に相関は認められなかつた。

血中 17-OHCS 変動率と好酸球変動率との関係は第6図から明らかな如く、血中 17-OHCS が正常の反応を示した例でも好酸球減少率が不十分な例があり、両者の間に相関は認められなかつた。

尿中 17-OHCS 及び 17-KS の ACTH に対する反応もほぼ正常であつた。

b) ACTH 投与による血中 17-OHCS 値の変動とステロイド投与期間、総投与量及び平均1日投与量との関係 (第3表, 第14, 15, 16図)

第14図 副腎皮質ステロイド剤間歇投与例にACTHを投与した際の血中 17-OHCS増加値と投与期間との関係

第15図 副腎皮質ステロイド剤間歇投与例に ACTH を投与した際の血中 17-OHCS 増加値と総投与量との関係

第16図 副腎皮質ステロイド剤間歇投与例にACTHを投与した際の血中17-OHCS増加値と平均1日投与量との関係

ステロイドを始め連日投与し、のち間歇投与に切換えた6例におけるACTH投与時の血中17-OHCS増加値と投与期間との関係は第14図に示した如くであり、その増加値は間歇投与期間の日数とも、連日投与期間及び間歇投与期間の和の間にも相関を示さなかつた。また総投与量と血中17-OHCS増加値との関係は第15図に示した如くであり、両者の間に相関は認められなかつた。

間歇投与期間内の総投与量を間歇期間の日数で除した値、即ち平均1日投与量は4.2~14.8mg、平均8.1mgであり、その量が下垂体を抑制するに不充分と思われた例もあつたが、総投与量を間歇投与期間中の実投与日数で除した値、即ち実平均1日投与量は11.0~34.4mg、平均18.5mgで、下垂体を抑制するに充分と考えられる量であつた。これらの平均1日投与量と血中17-OHCS増加値との関係は第16図に示した如くであり、前述の何れの平均1日投与量との間にも相関は認められなかつた。

第4章 考 按

臨床上也最も特異的且つ定量的な副腎皮質予備能検査法は、ACTHを静注負荷した際の血中17-OHCSの変動を測定することであるとされている¹⁰⁾。私は、既に第1報に述べた如く、ACTH-Z 40単位筋注法にACTH 25単位点滴静注法と同等の皮質刺激効果があることを認めたので、本報告ではACTH-Z筋注またはACTH点滴静注により、血中17-OHCSの変動を主な指標として、ステロイド連日投与例及び間歇投与例の皮質予備能を検索した。

長期間ステロイドを投与した際に副腎皮質の抑制がおこることは臨床的⁹⁾¹¹⁾にも実験的¹³⁾⁴⁰⁾にも認められていたが、1953年Salassaら¹²⁾がCortisone療法中または中止後の患者に外科的手術を行なつた際、急性副腎皮質不全を起して死亡した例を報告し、これがCortisone投与による副腎萎縮と関係があると述べて以来、この合併症の重要性が認識される様になり、今日なお临床上重要な問題となつている。

この臨床症状に関係をもつ解剖学的変化については、Salassaら¹²⁾はCortisone治療を行なつた剖検例で副腎重量の有意の減少と皮質細胞のLipoidの減少、及び下垂体好塩基細胞の顆粒の消失等の変化を認め、O'Donnellら¹⁷⁾も束状層及び網状層の萎縮と球状層の拡大を認めている。またBennett¹⁸⁾はCortisone投与

患者の剖検例で下垂体好塩基細胞の変化、及びこれとほぼ平行した皮質細胞の Lipoid の消失を認めたと述べている。然し Holub ら⁴⁾は5例のステロイド投与患者の剖検例のうち、下垂体の好塩基細胞に変化を認めたのは1例のみで、他の4例では正常であつたと述べている。

ステロイドを投与した際のこの様な副腎皮質の萎縮が、ステロイドの副腎皮質に対する直接の抑制効果によるものではなく、下垂体からの ACTH 分泌を抑制する2次的結果であることは、下垂体摘出動物に ACTH と Cortisone を同時に投与した場合の副腎重量が ACTH 単独投与の場合と変りなく、更に下垂体摘出ラットの副腎萎縮の程度が Cortisone を投与しても変りがない¹⁹⁾ことから現在広く認められている。臨床的に 9 α -Fluorohydrocortisone または Dexamethasone を投与すると尿中 17-OHCS 排泄量が著減し²⁰⁾²¹⁾、血中 17-OHCS 値が著明に低下する²²⁾ことが知られている。

ステロイドを長期間投与した際の皮質予備能の低下については、Sprague ら¹¹⁾が尿中 17-KS の ACTH に対する反応低下を認めて以来、多くの報告がなされているが、血中 17-OHCS を指標とした報告には、Eik-Nes ら²³⁾、Christy ら²⁴⁾、Sandberg ら²⁵⁾及び Bierich ら²⁶⁾等の報告がある。Christy ら²⁴⁾は9例の患者において Prednisolone 投与前後に夫々 ACTH 点滴静注を施行し、Prednisolone 中止直後の血中 17-OHCS 値は7例で正常であつたが、ACTH に対する反応は全例正常以下であつたといひ、Bierich ら²⁶⁾もステロイド中止後の血中 17-OHCS 値は全例正常範囲内にあつたが、その ACTH に対する反応は全例正常以下であつたと述べている。私の成績では、連日投与例16例中7例では血中 17-OHCS 前値は正常範囲内にあつたが、ACTH に対する反応は一般状態重篤であつた3例及び短期間投与例中の2例を除いた10例では著明に低下していた。この点に関して Christy ら²⁷⁾は、Addison 病患者の血中 17-OHCS 値は7例中4例では正常であつたが ACTH には全く反応を示さなかつたと述べている。この様に皮質予備能は低下していても血中 17-OHCS 値は正常に保たれている例が屢々みられる。

前述の Christy ら²⁴⁾及び Bierich ら²⁶⁾の報告は何れも ACTH 投与前後2回の測定であるが、私は ACTH 投与前、中間、及び後の3点の血中 17-OHCS を測定した。その成績では ACTH 投与後の終値は反応不十分であつた例でも中間値はかなりの反応を示し、山型の反応曲線を示した例が多くみられた。この様な反応曲線は、私の第1報⁴⁷⁾の Addison 病及び Addison 病の疑いの2例でもみられた。また同じく山型の反応曲線は、Christy ら²⁷⁾によれば妊娠中の Addison 病患者の1例に、Marks ら²⁸⁾及び Eik-Nes ら²⁹⁾によればステロイド長期投与中の各2例にみられたという。私の成績及びこれらの報告から、ステロイドを長期間投与した患者においても、その副腎皮質には或る程度の予備能が残っており、それが ACTH 刺激にある程度反応し血中 17-OHCS 値は一時増加するが、間もなく停止し、その後急速に下降するものと推定される。

Samuels²⁹⁾によると ACTH の皮質刺激作用は1次的作用と2次的作用の2つに分けられ、前者は既に存在する酵素による生合成単位に直接作用して活性を高めるもので、ACTH 投与後2分以内で効果が現われ始める。後者は生合成単位の数の増加、即ち究極的には微視的または巨視的の肥大の現象を生ぜしめるもので、投与後2～4時間後にはじめてその効果が現われるものであるという。この説により山型反応を説明すると、ステロイド長期投与例の副腎皮質には或る程度の酵素生合成単位が残っており、ACTH の1次的作用により Cortisol が血中に分泌され血中 17-OHCS 値は一時上昇するが、その生合成単位の数の増加機構に障害があり ACTH の2次的作用は発現されにくく、その為分泌が著減して血中 17-OHCS 値は下降するものと推定される。若しこの説明が妥当であるならば、ACTH 投与による血中 17-OHCS の反応を3点でみることは副腎皮質機能の詳細を窺うに有用な方法であるといえる。事実これを証左すると思われる報告がある。即ち甲状腺機能亢進症患者における皮質予備能について Felber ら³⁰⁾は ACTH 点滴静注を連続2日間施行した際の尿中 17-OHCS 排泄量が正常とは逆に第2日目に第1日目より低下するのを認め本症では皮質予備能の低下があることを明らかにした。一方 Mikulaj ら³¹⁾も同じく甲状腺機能亢進症患者に ACTH の少量を6時間点滴静注した際の血中 17-OHCS が、3時間値ではほぼ正常に増加しているが6時間値では正常とは逆に低下し山型曲線を示し予備能低下のあることを認めている。

ステロイド剤長期間投与中の患者の副腎皮質の ACTH に対する反応に個体差があることは既に Sprague

ら¹¹⁾も認めており、Vermeulen³²⁾も13例中2例が正常の反応を示したと報告している。しかしその理由についての考按はなされていない。私の成績ではステロイド長期間投与例13例中3例は前述の如くステロイド投与中、発熱、腹水及び浮腫、または高度の呼吸困難を訴え一般状態重篤であつた例である。この中呼吸困難の強かつた1例では、剖検により副腎皮質が萎縮していなかつたことが確認されている³³⁾。Stress が加わると血中 17-OHCS が上昇することは既に認められている⁵⁾³⁴⁾。然しその直接の原因については不明な点が多い。Sayers²⁾はその実験研究の結果から、Stress の際には末梢組織における副腎皮質ステロイドの代謝または利用が亢進する為、血中ステロイド濃度が低下し、その結果下垂体が刺激されて ACTH 分泌が増加すると説明した。然し Eik-Nes³⁾及び Done³⁵⁾は、Stress 状態下でも静注負荷した Cortisol の血中からの消失速度は正常と比べて亢進していないことを認め、更に Dougherty³⁶⁾は Cortisol 4-C¹⁴ を用いた実験的研究により、卵アルブミン皮下注射による炎症組織中のステロイド量は正常組織中のそれより多いが、血中からの消失速度は正常であつたと述べている。この様に Sayers の説は Stress 状態下の急速な ACTH 分泌機序としては現在一般に否定的である。一方視床下部が ACTH 分泌に深い関係を有していることは Harris³⁷⁾ 及び Porter³⁸⁾ により報告されて以来現在広く認められており、更に大脳辺縁系が ACTH 分泌に関係していることが最近知られてきて、精神的 Stress が下垂体副腎皮質系を賦活することは、実験的³⁹⁾ 及び臨床的研究⁴⁰⁾⁴¹⁾によつて一般に認められている事実である。また内臓神経刺激が副腎皮質ホルモン分泌を促進するという報告⁴²⁾もあり、Stress 時の下垂体副腎皮質系の反応は複雑である。然し Feed-back 機構は少なくとも Stress 状態下では発現されず、副腎皮質ホルモンの血中濃度とは関係なく、精神的 Stress または組織の破壊による肉体的 Stress が下垂体を介し、或いは一部は神経を介して副腎皮質ホルモン分泌を刺激すると推定される。私の一般状態重篤であつた3例も、精神的または肉体的 Stress が下垂体を介した一部は神経を介して副腎皮質を刺激していた為、ステロイドを長期間投与したにも拘わらず副腎皮質の抑制が起らなかつたものと考えられる。

ステロイドの投与期間または投与量と副腎皮質機能低下の程度との関係については、未だ一致した意見をみない。Ingle⁴³⁾は既に実験的研究から、副腎の萎縮はステロイド投与期間に関係するが、投与期間が或る程度以上長くなると両者の間に関係がないことを認めている。Christy²⁴⁾は臨床的に血中 17-OHCS の ACTH に対する反応から、ステロイドの皮質抑制は1日の投与量よりむしろ投与期間に関係すると述べ、Carreon⁴²⁾、Bierich²⁶⁾も同意見を記載している。一方 Vermeulen³²⁾は尿中 17-OHCS を指標とした臨床的研究から、ステロイドの投与期間及び投与量と皮質の ACTH に対する反応との間には有意の相関は認められなかつたと述べ、Meakin⁴³⁾も同様の意見を述べている。私の成績では、3週間以下の短期投与例を含めた場合は投与期間及び総投与量と皮質反応性との間に有意の相関を認めたが、3週間以上の長期投与例では両者の間に有意の相関は認められず、1日投与量と皮質反応との間には全く関係が認められなかつた。

ステロイド投与後の副腎皮質機能低下が ACTH 投与により回復することは知られているが、この回復がどの位の期間を要するかについては定説をみない。Vermeulen³²⁾はステロイド投与中止後 ACTH-Z 20単位を5日間投与した際の尿中 17-OHCS の反応から、皮質機能の回復は ACTH の投与期間及び投与量とは関係なく、13例中9例は ACTH 投与5日目にも未だ回復しなかつたと記載している。一方 Eik-Nes³³⁾は Cortisone 長期投与の2例に ACTH 6時間点滴静注を施行した際の血中 17-OHCS の反応から、ACTH 投与3日目に何れも正常の反応を得たと述べている。Christy²⁴⁾らは7例にステロイド投与中止後に ACTH-Gel 20~40単位を連日投与した結果、1例を除き、血中 17-OHCS の反応は3~10日間で正常に回復することを認めている。またこの場合の回復性遅延因子としてはステロイド1日投与量よりも投与期間が重要であると述べている。Dexamethasone 投与中に ACTH-Z 40単位を併用した私の例の血中 17-OHCS の反応では、5例中4例は3~5日間で正常に回復したが、1例では5日後にも回復しなかつた。またその反応回復性と投与期間及び総投与量との間には関係が認められなかつた。

この様にステロイド長期間投与後の副腎皮質の機能低下は ACTH 投与により回復するが、この回復が

ACTH 中止後も続くか否かについては議論がある。Carreon ら⁴²⁾は、ステロイド長期間投与後に ACTH-Gel 40単位を5~7日間投与すると減少していた尿中 17-OHCS 排泄量は正常以上に増加してくるが ACTH を中止すると再び減少し正常以下になることを認め、この際の ACTH 投与はあまり有意義でないと述べている。ここで問題になるのはステロイド投与による下垂体の抑制の程度及びその回復であるが、最近 Holub ら⁴⁾はステロイド長期投与患者の剖検例で下垂体 ACTH 濃度の平均値は正常対照群のそれと比べて低下していないことを認め、また SU-4885 を投与した際の尿中 17-KGS の増加も4例中3例では正常であつたと述べており、Meakin ら⁴³⁾もステロイド長期投与患者に ACTH 試験及び SU-4885 試験を行なつた成績から、下垂体の抑制は副腎皮質の抑制より軽度であり、また回復も速かであると述べている。また Marks ら²⁸⁾は、手術による血中 17-OHCS 増加反応はステロイド長期投与患者では低下していたが、ACTH-Gel 長期投与患者では正常であつたと述べており、ACTH 投与例では Stress に対する下垂体 ACTH 分泌能は正常に保たれていると考えられる。実験的にも正常ラットに ACTH を投与すると内因性ステロイドの分泌が増加するにも拘わらず、下垂体 ACTH 濃度も高まることが認められており⁴⁴⁾、またラットに Cortisone と ACTH とを併用した際には、Cortisone 単独投与時と比べて下垂体 ACTH 濃度の低下は軽度であり、且つ Stress を加えた際の下垂体 ACTH 含量の減少率はほぼ正常に近いことが知られている³⁾。Young ら⁴⁵⁾は長期 Cortisone 投与中、ACTH を間歇的に併用することにより、副腎皮質の ACTH に対する反応を正常に保持出来たと述べている。以上の考察からステロイド投与時の下垂体の抑制は比較的軽度であり、ACTH の併用またはステロイド中止後の ACTH 投与は下垂体副腎皮質機能低下を防止し、急性副腎皮質不全の予防に有用であると考えられる。

1955年 Longe らは、下垂体及び副腎皮質の抑制を避け得るステロイド投与法として間歇投与法を提唱したが、間歇投与例と連日投与例について ACTH に対する副腎皮質反応を比較検討した報告は極めて少ない。Bierich ら²⁶⁾は週4日間投与、3日間休薬の間歇投与例では、ACTH 刺激による血中 17-OHCS の増加がほぼ正常であることを認め、週4日間投与では下垂体副腎皮質の機能低下を起すに期間が短か過ぎることによると考えている。この点に関し、Winter ら⁴⁶⁾はラットに Cortisone を投与した際の副腎皮質の萎縮は投与開始5日目から顕著となり、また投与中止後4日目で組織学的に既に回復することを認めたといひ、Bennett¹⁸⁾は Cortisone 投与5日間以内の9例の剖検例では、副腎重量は全例正常範囲内にあつたと述べている。また Calkins ら¹⁰⁾は長期ステロイド投与患者の3例で投与中止後3日間は皮質不全の症状及び代謝異常を示したが、4日目には内因性皮質ステロイド産生の証拠を認めたと述べている。これらの考察から3~4日間のステロイド投与では下垂体副腎皮質の抑制は不十分であり、またその程度の軽度の抑制は3~4日の間歇期間内に回復し得ると考えられる。

私の成績では間歇投与を行なつた6例中4例は ACTH に対し全く正常の反応を示し、他の2例もほぼ正常の反応を示した。しかも全例間歇投与法を行なう前に長期間連日投与を行なつていた例である。

間歇投与法と連日投与法の臨床効果の差異については全く不明であり、また間歇投与法の適応疾患は現在の所限られている。然しステロイド療法の最も重要な副作用である下垂体副腎皮質系の抑制を避け得るという点で、間歇投与法は優れた方法と考えられる。

第5章 総括並びに結論

ステロイドを連日投与または間歇投与した際の副腎皮質予備能を検索する目的で、ステロイド連日投与例15例及び間歇投与例6例に、血中 17-OHCS を主な指標として ACTH 試験を施行した。更に連日投与例5例に ACTH-Z 40単位を5~7日間投与して、これによる皮質反応の回復性を観察した。

1) 3週間以上の長期にわたる連日投与例12例中9例では、ACTH に対する反応が著明に低下していたが、他の3例は正常の反応を示した。この3例は何れも一般状態が重篤な例であつた。

2) ACTH に対する反応が低下していた9例中の6例では、血中 17-OHCS の中間値が前値及び終値より高く山型の反応曲線を示した。

- 3) 短期投与例3例中2例は ACTH に対し正常の反応を示したが、他の1例は正常以下であつた。
- 4) 連日投与例15例における血中 17-OHCS 前値は、7例で正常範囲にあつた。これら15例における ACTH に対する反応と前値との間には、相関は認められなかつた。
- 5) ACTH 投与による血中 17-OHCS 変動率と好酸球変動率との間には、相関は認められなかつた。
- 6) 連日投与例15例中一般状態重篤であつた3例を除いた12例では、ACTH に対する反応と投与期間及び総投与量との間に有意の逆相関が認められたが、そのうちの長期投与例9例では両者の間に有意の相関は認められなかつた。また平均1日投与量との間には、全く相関が認められなかつた。
- 7) 連日投与例中の5例に ACTH-Z を連日投与したところ、低下していた皮質反応は3～5日間ではほぼ回復した。この反応回復性とステロイドの投与期間及び総投与量との間には、全く相関が認められなかつた。
- 8) 連日投与から間歇投与に移行した6例中4例では ACTH に対し全く正常の反応を示したが、他の2例では反応はやや低下していた。この ACTH に対する反応とステロイドの投与期間、総投与量及び平均1日投与量との間には全く相関は認められなかつた。

以上の結果から、ステロイドを長期間連日投与すると一般に2次的副腎皮質機能低下を起すが、精神的または肉体的 Stress が加わつた例ではこれが起り難いこと、また間歇投与法は2次的副腎皮質機能低下が避け得るという点で、連日投与法より優れていることが認められた。更にステロイド連日投与中止時に ACTH-Z を数日間投与することは、急性副腎皮質不全の予防に有用であると推定された。

本論文の要旨は、第33回日本内分泌学会総会において発表した。

稿を終るにあたり、終始御懇切な御指導、御校閲を賜つた恩師鳥飼教授に深甚なる謝意を表します。

なお、この研究に使用した ACTH-Z は第一製薬株式会社より贈与されたものであり、ここに感謝の意を表します。

文 献

- 1) Ingle, D.J. et al. : *Anatom. Rec.*, 71 : 363, 1938.
- 2) Sayers, G. : *Physiol. Rev.*, 30 : 241, 1950.
- 3) Holub, D.A. et al. : *J. Clin. Invest.*, 38 : 291, 1959.
- 4) Holub, D.A. et al. : *J. Clin. Endocrinol.*, 19 : 1540, 1959.
- 5) Eik-Nes, K. & L. T. Samuels : *Endocrinol.*, 63 : 82, 1958.
- 6) 伊藤徳治 : 日内会誌, 47 : 333, 昭33.
- 7) 吉田 尚 : 日内分泌誌, 35 : 57, 昭34.
- 8) Forsham, P.H. et al. : *J. Clin. Invest.*, 29 : 812, 1950.
- 9) Mc Intosh, H.W. & C.B. Holmes : *Lancet*, 261 : 1061, 1951.
- 10) Calkins, E. et al. : *J. Clin. Endocrinol.*, 15 : 856, 1955.
- 11) Sprague, R.G. et al. : *Arch. Int. Med.*, 85 : 199, 1950.
- 12) Fraser, C.G. et al. : *J.A.M.A.*, 149 : 1542, 1952.
- 13) Salassa, R.M. et al. : *J.A.M.A.*, 152 : 1509, 1953.
- 14) Bayliss, R.I.S. : *Brit. M. J.*, 2 : 935, 1958.
- 15) Stevens, A.E. : *Lancet*, II : 234, 1960.
- 16) Eik-Nes, K. et al. : *J. Clin. Invest.*, 33 : 1502, 1954.
- 17) O'Donnell, W.M. et al. : *Arch. Int. Med.*, 88 : 28, 1951.
- 18) Bennett, W.A. : *J. Bone & Joint Surg.*, 36 : 867, 1954.
- 19) Stebbins, R.B. : *Endocrinol.*, 49 : 671, 1951.
- 20) Goldfien, A. et al. : *J. Clin. Endocrinol.*, 15 : 850, 1955.
- 21) Goldfien, A. et al. : *New England J. Med.*, 252 : 415, 1955.
- 22) Bunim, J.J. et al. : *Arthritis & Rheumatism*, 1 : 313, 1958.
- 23) Eik-Nes, K. et al. : *J. Clin. Endocrinol.*, 15 : 13, 1955.
- 24) Christy, N.P. et al. : *J. Clin. Endocrinol.*, 16 : 1059, 1956.
- 25) Sandberg, A.A. et al. : *J. Lab. & Clin. Med.*, 50 : 286, 1957.
- 26) Bierich, J.R. et al. : *Acta Endocrinol.*, 31 : 40, 1959.
- 27) Christy, N.P. et al. : *J. Clin. Invest.*, 34 : 899, 1955.
- 28) Marks, L.J. et al. : *J. Clin. Endocrinol.*, 19 : 1458, 1959.
- 29) Samuels, L.T. : 内分泌と代謝 2 : (3), 165, 昭35.
- 30) Felber, J.-P. et al. : *J. Clin. Endocrinol.*, 19 : 895, 1959.
- 31) Mikulaj, L. & S. Nemeth : *J. Clin. Endocrinol.*, 18 : 539, 1958.
- 32) Vermeulen,

- A. : Acta Endocrinol., 28 : 321, 1958. 33) 剖検例をめぐつて : 最新医学, 15 : 2465, 昭35. 34) Klein, R. et al. : J. Pediat., 43 : 385, 1953. 35) Done, A.K. & V.C. Kelley : J. Clin. Endocrinol., 16 : 921, 1956. 36) Dougherty, T.F. et al. : Endocrinol., 62 : 455, 1958. 37) Harris, G.W. : Ciba Found. Colloquia Endocrinol., 4 : 106, 1952. 38) Porter, R.W. : Amer. J. Physiol., 169 : 629, 1952. 39) Mason, J.W. : Endocrinol., 60 : 741, 1957. 40) Persky, H. et al. : Arch. Neurol. & Psychiat., 76 : 549, 1956. 41) Price, D.B. et al. : Arch. Neurol. & Psychiat., 77 : 646, 1957. 42) Carreon, G.G. et al. : J. Lab. & Clin. Med., 56 : 235, 1960. 43) Meakin, J.W. et al. : Amer. J. Med., 29 : 459, 1960. 44) Kitay, J.I. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 97 : 165, 1958. 45) Young, I.I. et al. : Arch. Int. Med., 100 : 1, 1957. 46) Winter, C.A. et al. : Endocrinol., 47 : 60, 1950. 47) 渋川直次 : 日内分泌誌, 37 : 992, 1961.