Studies on the Maintenance of the Adrenalectomized Patients with Advanced Cancer of the Breast

Masaaki OKUMURA M.D.

Second Department of Surgery, Nagoya University, School of Medicine

(Chief : Prof. Hajime Imanaga)

During the past seven years or so, adrenalectomy has been considered advisable for 43 patients with advanced cancer of the breast and for whom the possibilities of direct surgery or irradiation and hormone therapy have been exhausted.

With the advent of hydrocortisone, total adrenalectomy became a practical consideration, and it has been supplied as the only drug for replacement therapy after the ablative procedures. However, in recent years, various glucocorticoids such as hydrocortisone, cortisone, prednisolone, 6-methyl-prednisolone, triamcinolone and dexamethasone have become available. Therefore, if we could select more adequate activities of glucocorticoids for replacement therapy than that of cortisone, it would be desirable for the adrenalectomized patients to give them a sense of well being without unwanted side effects for a long term after adrenalectomy.

From this point of view, all the adrenalectomized patients, on whom we employed various glucocorticoids as replacement therapy, were observed through 1) clinical signs and symptoms, 2) various side effects, 3) maintenance of daily blood pressure normal, 4) urinary excretion of sodium and potassium, 5) liver function, 6) carbohydrate metabolism.

Conclusions are as follows :

1) From the clinical observation, single glucocorticoid such as prednisolone, 6-methyl-prednisolone, triamcinolone, dexamethasone at equivalent doses of glucocorticoid activity of hydrocortisone (20 mg of hydrocortisone in daily dosis) was not capable of maintaining the adrenalectomized patients and could not prevent the development of symptoms of adrenal insufficiency (weakness, fatigue, nausea, vomiting and hypotension).

2) In the adrenalectomized patients maintained on hydrocortisone or cortisone, their urinary excretion of sodium and potassium was within the normal limits and the serum sodium and potassium concentration was also within the normal limits. On the other hand, urinary excretion of sodium and potassium in the patients maintained on prednisolone, 6-methyl-prednisolone, triamcinolone and dexamethasone, was increased.

3) Evaluation of blood sugar, pyruvic acid, lactic acid following the ingestion of glucose in the adrenalectomized patients.

a) In the adrenalectomized patients maintained on hydrocortisone, cortisone, or prednisolone, the blood sugar curve was almost normal. Blood pyruvic acid level reached the maximum in 30 to 60 minutes after the ingestion of glucose, and fell to

the fasting level within 3 hours. Blood lactic acid level showed a parallel curve to that of pyruvic acid.

b) Blood sugar, pyruvic acid, lactic acid curve of the patients maintained on 6-methyl-prednisolone, triamcinolone, or dexamethasone showed slightly diabetic in some cases. There was a significant rise in the level of pyruvic acid, and it remained elevated even 3 hours after the ingestion of glucose.

4) Serum level of albumin was reduced and the level of serum globulin remained elevated in many of the adrenalectomized patients maintained on cortisone.

5) Replacement therapy was withdrawn from adrenalectomized patients under carefully controlled conditions. On the third to fourth day of withdrawal, all the patients developed the symptoms of adrenal insufficiency. No adrenalectomized patients were capable of maintaining their lives without the administration of the parenteral glucocorticoid.

6) Hydrocortisone 20 mg daily provides the most adequate replacement therapy for the adrenal glucocorticoids, in the long term treatment of the adrenalectomized patients. The administration of DOC and supplementary salt was not necessary.

(pp. 1566~1580)

副腎全剝患者の維持に関する研究

名古屋大学医学部今永外科 (主任: 今永一教授)

奥 村 昌 明

(昭和39年12月12日)

目 次

第1章 緒 言	5) Dexamethasone 1mg/day による維持
第2章 研究方法	6) Cortisone 25mg/day による維持
第1節 研究対象	7) Hydrocortisone 20mg/day による維持
第2節 用いた Adrenal Steroid の種類 投与方法	第2節 尿中及び血中電解質の推移
第3節 臨床症状	1) 維持別の尿中電解質排泄量
第4節 尿中電解質排泄量の測定	2) 血中電解質の推移
第5節 肝 機 能	第3節 肝 機 能
第6節 ブドウ糖負荷試験	第4節 糖負荷試験による血糖, 焦性ブドウ酸, 乳酸値の消長について
1) ブドウ糖経口投与方法	1) 維持別にみた血糖, 焦性ブドウ酸, 乳酸値
2) 採血方法	イ) 血 糖 値
3) 血糖値測定法	ロ) 焦性ブドウ酸値
4) 焦性ブドウ酸定量法	ハ) 乳 酸 値
5) 乳酸定量法	2) ブドウ糖経口負荷試験による血糖 焦性ブドウ酸, 乳酸値の消長について
第3章 成 績	第5節 副腎全剝患者の維持中止試験
第1節 臨床症状及び血圧の推移について	第6節 副腎全剝患者に対する外科的浸襲
1) Prednisolone 5mg/day による維持	第4章 考 按
2) Prednisolone 10mg/day による維持	第5章 結 論
3) 6-Methyl-prednisolone 12mg/day 持維による	
4) Triamcinolone 4mg/day による維持	

I 緒 言

1952年 Huggins¹⁾ は遠隔転移や広範な局所再発を持つ所謂末期乳癌に対して, 両側副腎全剝術を行ない効果を収めた. 之は乳癌の発生に重要な因子と考えられている Estrogen 分泌源を除くとの考えによるものである. 以来諸外国では Hellström²⁾, Pearson³⁾, Whitmore⁴⁾, Galante⁵⁾ らの多数の報告があり, 教室でも1956年以来副腎外科症例は68例に及び, その中, 両側副腎全剝術を行なった患者は43例を数えている. 対象が末期乳癌であることからあくまで姑息的手術であることはいなめないが, 副腎全剝術は教室の症例では約50%に有効であり従つて副腎全剝術は末期乳癌患者に対して試みらるべき手術であるといふことができる.

Table 1. Result of Adrenalectomy and Oophorectomy

Patient No. yr.	Maintenance	Location of metastasis	Time since mastectomy	Survival since adrenalectomy	Time of palliation	Objective response	Subjective response
13 44	Cortisone 25mg	Lymphnode	0	3yr. 1mo.	2yr. 9mo	Diminution in size of tumor	+
14 34	Cortisone 25mg	Lymphnode	2yr. 2mo	3yr. 1mo.	2yr. 9mo	Diminution in size of tumor, Healing of ulcer	+
15 47	Cortisone 25mg	Lymphnode Skin, Lung Pleura	8yr.	Died	—	None	None
17 35	Cortisone 25mg	Lymphnode Lung, Liver	1mo.	6mo.	—	None	None
22 24	Cortisone 25mg	Lymphnode Lung, Bone Liver	8mo.	Died	—	None	None
23 56	Cortisone 25mg	Lymphnode	1mo.	5yr. under our observation			
25 49	Cortisone 25mg	Lymphnode Skin, Liver	—	4yr.	1yr. 7mo.	Healing of ulcer Diminution in size of tumor	+
26 38	Cortisone 25mg	Lymphnode	5mo.	1yr. 5mo.	11mo.	Diminution in size of tumor	+
29 54	Cortisone 25mg	Lymphnode	7yr.	2yr. 11mo.	9mo.	Diminution in size of tumor,	Getting appetite
30 35	Cortisone 25mg	Lymphnode	10mo.	5mo.	—	None	None
31 52	Cortisone 25mg	Lymphnode Bone, Liver Brain, Pleura	4yr. 2mo.	1mo.	—	None	Cessation of pain
32 40	Cortisone 25mg	Lymphnode Bone	3yr.	2yr. 3mo.	1yr. 1mo.	Recalcification of osteolytic lesion	Cessation of pain
33 42	Cortisone 25mg	Lymphnode Bone, Skin, Lung, Pleura	—	1mo.	—	None	None

36	61	Cortisone 25mg	Lymphnode	—	1mo.				
37	42	Cortisone 25mg	Lymphnode	3yr.	Died	—	None	None	Cessation of pain
38	40	Hydrocortisone 20mg	Lymphnode	3mo.	2yr. 4mo.	1yr. 2mo.	Diminution in size of tumor	+	
40	40	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode	6mo.	4mo.	—	None	None	
41	57	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode	16d.	3yr. 7mo. under our observation				
42	42	Hydrocortisone 30mg	Skin, Liver Peritoneum	5mo.	2yr. 6mo.	2yr. 4mo.	Diminution in size of tumor	Cessation of pain	
44	38	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode	—	8mo.		Diminution in size of tumor		
45	65	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode, Chest wall ulceration	—	1yr. 8mo.	1yr. 4mo.	Diminution in size of tumor, Healing of ulcer	+	
46	56	Hydrocortisone 20mg	Lymphnode Pleura	—	1yr. 6mo.	7mo.	Disappearance of shortness of breath	+	
47	38	Hydrocortisone 30mg		—	1yr. 5mo.	1yr.			
48	40	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode Brain	1yr.	4mo.	—	None	None	
49	34	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode Lung	2yr. 2mo.	4mo.	—	None	None	
50	56	Hydrocortisone 30mg	Osseous, Liver	2yr. 5mo.	3mo.	2mo.	+	Cessation of pain	
51	37	Hydrocortisone 20mg	None	3mo.	2yr. 8mo. under our observation				
52	43	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode Lung	2yr. 10mo.	1yr. 2mo.	8mo.	Diminution in size of tumor	+	

53	52	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode	—	6mo.	—	None	None
54	38	Hydrocortisone 30mg	Skin, Brain	6mo.	2mo.	—	None	None
55	54	Hydrocortisone 20mg	Pleura	4yr.	1yr. 1mo.	7mo.	Cessation of pleural effusion	
56	45	Hydrocortisone 20mg	Lymphnode, Skin Osseous	8yr.	1yr.	8mo.	Diminution in size of tumor, Recalcification of osteolytic lesion	Cessation of pain
57	62	Hydrocortisone 20mg	Lung, Pleura	7yr.	Died	—	None	None
58	45	Hydrocortisone 20mg	Lymphnode, Skin	4yr.	2mo.	—	None	None
59	43	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode, Liver Lung	4yr.	1mo.	—	None	None
60	54	Hydrocortisone 20mg	Lymphnode, Bone Brain	—	10mo.	4mo.	Diminution in size of tumor, Epithelization of ulcer	Cessation of pain
62	55	Hydrocortisone 20mg	Liver, Pleura Lung	2yr. 9mo.	2mo.	—	None	None
63	36	Hydrocortisone 30mg	Lymphnode	1yr. 10mo.	2mo.	—	None	None
64	32	Hydrocortisone 20mg	Lymphnode	1yr	lyr. 1mo. under our observation		Diminution in size of tumor	
65	38	Hydrocortisone 30mg	Local development		5mo.	—	None	None
66	56	Hydrocortisone 20mg	Local development	1mo. 15d.	3mo.	—	None	None
67	50	Hydrocortisone 20mg	Liver, Bone		3mo.		None	Cessation of pain
68	61	Hydrocortisone 20mg	Lymphnode	5yr. 5mo.	10mo. under our observation			

しかし、両側の副腎を全剝すると内分泌環境の急変があり、物質代謝障害がおこるので Glucocorticoids による維持が不可欠である。近時各種合成 Steroid が実用に供されるようになったが、副腎全剝患者の維持 Steroid としては次の様な性質を持つことが望ましい。即ち 1) 一般状態が長期間にわたって正常に維持されること、換言すれば、糖、蛋白、電解質代謝、肝機能、血圧等が正常に維持されなければならない。

2) 浮腫、肥満等の副作用がないこと。3) 投与法が容易であること。4) 投与 Corticoids から Estrogenic Substance への転換の可能性を考えると出来るだけ少量で維持でき且つ構造上転換しがたい Steroid が望ましい。

Huggins 以来副腎全剝後の置換療法 (replacement therapy) として Cortisone が一般的に用いられているが、市販になつてゐる各種合成 Steroids の中に Cortisone よりも上述の点で優れた薬剤があれば、一層望ましいことである。かかる観点からこれらの合成 Steroids を用い、臨床症状、副作用の有無、血圧の保持尿中電解質の排泄、肝機能、糖代謝について観察した。

II 研究 方 法

1. 研究対象

1956年より1963年に至る7年間に今永外科教室に於いて副腎外科を行なつた末期乳癌患者は68例で、その中副腎全剝患者は43例である。(Table 1)

2. 用いた Adrenal Steroid の種類、投与法

使用せる Adrenal Steroids は Hydrocortisone, Cortisone, Prednisolone, 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone, Dexamethasone の6種類で経口的に朝1回又は半量づつ朝夕2回に分けて投与している。それぞれの Hormone のNa-貯溜作用、糖質作用等は, Soffer⁶⁾によれば, Table 2 の如くである。Bondy⁷⁾

Table 2. Comparative Effects of the Adrenal Steroids on Sodium Retention
Potassium Diuresis, Protein and Carbohydrate Metabolism, and
on the Inhibition of the Adenopophyseal Elaboration of Corticotropin

Hormonal Agent	Sodium Retaining Effects	Potassium Diuretic Effects	Effect on Protein and Carbohydrate Metabolism	Inhibition of the Adenohypophyseal Secretion of Corticotropin
Cortisone	1	1	1	1
Cortisol	1.25	1	1.25	1.25
Prednisolone	none	slight	3~5	3~5
6-Methyl-Prednisolone	none	slight	4~6	3~5
Triamcinolone	none	?	4~6	3~5
Dexamethasone	none	?	25~35	25~35

らによると経静脈カテーテル法を用いて副腎から分泌される 17-Hydroxy-Corticosteroids を測定して、人の副腎からは1日に凡そ 25mg の Hydrocortisone が分泌されると述べている。教室では Hydrocortisone 20mg の糖質作用に相当する量をその基準として用いた。更に Na-貯溜作用を補う目的で DOC も使用した。

3. 臨床症状

上記合成 Steroids を用いて副腎全剝後の維持を行ない、血圧を測定、浮腫、肥満、高血圧、満月様顔貌、多毛、男性化等の副作用の有無について臨床的に観察した。

4. 尿中電解質排泄量の測定には、日立の分光光度計の附属装置である焰光々度計を用いた。吸収スペクトルは Na 589m μ ., K 768m μ の波長について測定した。

5. 肝機能

Hydrocortisone 20mg~30mg 維持群及び Cortisone 25mg 維持群について、血清総蛋白, Albumin, Globulin, T.T.T. C.C.F. Cholesterol, B.S.P. alkali-phosphatase, G.O.T. G.P.T. 等について術後長期間にわたり検索を行なった。

6. ブドウ糖負荷試験

1) ブドウ糖 30g 2回経口投与法, 50g 経口投与法により、血糖値, 焦性ブドウ酸値, 乳酸値を測定してブドウ糖負荷後3時間にわたりその消長について観察した。

2) 採血方法

運動, 食事, うつ血等による影響をさけるために早朝空腹時に肘静脈より採血した。焦性ブドウ酸値に影響を与える薬剤, 糖, ビタミン等は検査の数日前からさけた。尚 Steroid Hormone は検査終了後に投与した。

3) 血糖値測定法

Hagedorn-Jensen 法を用いた。

4) 焦性ブドウ酸定量法

焦性ブドウ酸定量法で最も簡単なのは Clift & Cook⁸⁾ の重亜硫酸法であるが、その後 Friedman, Hagen⁹⁾ 清水¹⁰⁾ らによつて改良された。ここでは清水法を採用した。

5) 乳酸定量法

Barker-Summerson 法¹¹⁾によつた。

III 成 績

1. 臨床症状及び血圧の推移について

1) Prednisolone 5mg/day による維持

症例25. 49才女子, 左乳癌の進行せる患者で, 1959年8月12日に両側副腎全切除術を行なった。術後2ヶ月経過してから Cortisone 25mg による維持を Prednisolone 5mg に変えて維持すると (Fig. 1) 約1ヶ月

Fig. 1. Clinical course of a 49year-old woman after adrenalectomy, in response to the maintenance of Prednisolone 5mg a day

後には全身倦怠感著明となり、頭痛、耳鳴、食思不振、血圧下降等副腎不全の徴候発現し、Cortisone の投与で速かに症状が改善された。従つて Prednisolone 5mg による維持は不可能である。

2) Prednisolone 10mg/day による維持

4名の副腎全剝患者に就て行なつたが、副作用なくほぼ維持が可能であつた。しかし、Glucocorticoid としては Hydrocortisone 40mg に相当し大量にすぎ、漸次満月様顔貌、肥満の傾向が出現し中止のやむなきに至つた。

3) 6-Methyl-prednisolone 12mg/day による維持

同じく症例25に対して維持を試みたが、12日目に耳鳴、頭痛が高度となり維持は不可能であつた。Glucocorticoid としては大量であり、長期間の維持はできない。6-Methyl-prednisolone は Na-貯溜作用が非常に弱いので、これを補う目的で、6-Methyl-prednisolone 8mg 経口投与に DOC. 5mg 週2回筋注を加えて維持を行なうと、比較的無症状に経過するが、他覚的には Na、水分貯溜などの副作用があり且つ投与法が繁雑でしかも電解質代謝の調節がむづかしく、これも長期間の維持には不適当である。

4) Triamcinolone 4mg/day による維持

症例26. 1959年、9月9日に両側副腎全剝術を行なつている。術後2ヶ月目に Triamcinolone 4mg/day で維持を行なうと (Fig. 2) 全身倦怠感が強く現われ、食思不振、嘔吐を伴い11日目には、血圧が下降、頭

Fig. 2. Clinical course of a 38 year-old woman after adrenalectomy, in response to the maintenance of Triamcinolone 4mg a day

Case No. 26

痛嘔吐等の副腎不全の症状が発現し維持が不可能となつた。

症例53にも同様に Triamcinolone 4mg/day により維持を試みたが副作用のため維持はできなかつた。

症例46に対しては、Triamcinolone 8mg/day と増量して維持を試みたが、20日目に高血圧発作をおこし維持は不能となつた。Hydrocortisone 20mg, Cortisone 25mg 相当量では副腎不全症状が発現し、倍量では副作用として高血圧を招来した。従つて Triamcinolone は適量の決定が困難であり replacement therapy としては用い難い。

5) Dexamethasone 1mg/day による維持

症例26, 46, 52の3名に Dexamethasone 1mg/day による維持を試みたが、いずれも全身倦怠感、嘔吐、食思不振等が現われた。Dexamethasone を5mgに増量すると、一般状態に著変なく維持が可能だが、

Glucocorticoid としては非常に大量であり，過コルチコイド症状を呈することは不可避である．

6) Cortisone 25mg による維持

両側副腎全剝症例43例中12例に Cortisone 25～37.5mg による維持を行なっている．臨床的には副作用は認められず長期間の維持が可能である．

Table 3. Urinary excretion of sodium and potassium after adrenalectomy, in response to various change in adrenal replacement program

Patient No.	yr.	Maintenance		Time since adrenalectomy	Urine volume	Urinary excretion of Na mEq	K mEq
38	40	Hydrocortisone	20mg	1mo.	1150	135	31
					1400	126	21
					1200	103	22.4
40	40	Hydrocortisone	20mg	2mo.	1600	120	21.5
					1000	114	32
					1000	125	37
					900	142	34.5
42	42	Hydrocortisone	20mg	1yr.	1000	140	27
					1000	118	22
					1000	108	31
					1200	129	37
23	56	Cortisone	25mg	1mo.	1000	143	32
				2mo.	600	144	57
25	49	Cortisone	25mg	1mo.	1000	107	28.8
26	38	Cortisone	25mg	2mo.	900	168	45.6
32	40	Cortisone	25mg		2000	270	33.3
					1400	153	46.2
23	56	Prednisolone	10mg	1mo.	1700	214	35.4
26	38			1mo.	1600	166	49.1
30	35				1800	214	83.2
					1300	155	56.9
					2000	220	87.9
25	49			1mo.	950	107	32.6
		Prednisolone	5mg	1mo.	900	129	37.4
					900	113	37.4
		6-Methyl Prednisolone	12mg	1mo.	1500	189	62.3
			24mg		1600	250	36.8
32	40				900	141	35.1
					1200	209	40.5
					1100	176	47.1
26	38	Triamcinolone	4mg	2mo.	1800	211	57.6
					1800	313	68.4
					1500	189	57.8
23	56	Dexamethasone	2mg	3mo.	1700	184	40.1
					1900	215	43.7

7) Hydrocortisone による維持

副腎全剝患者28例に Hydrocortisone 20~30mg による維持を行なつた。多くの症例は1日20mg~30mgの投与で充分で、40mgを必要とした症例は少なく、且つ一時的な投与であり、長期間 40mg を必要とした症例はなかつた。

2. 尿中及び血中電解質の推移

1) 維持別の尿中電解質の排泄量

Table 3. に示すごとく、Prednisolone 10mg, 6-Methyl-prednisolone 12mg, 24 mg, Triamcinolone 4mg, Dexamethasone 2mg による維持例には Na の尿中排泄量が増加している。Na-貯溜作用が少ないこれら glucocorticoid の生理作用より当然考えられることである。

2) 血中電解質の推移

Fig. 3 は副腎全剝後 Hydrocortisone で維持された患者で、術後1ヶ月~3年2ヶ月にわたる経過をみ

Fig. 3. Serum electrolyte evaluation of adrenalectomized patients maintained on Hydrocortisone

たものである。血清Naは 132mEq/L~146mEq/L と正常範囲にあり、血清Kは 3.3mEq/L~5.2mEq/L でこれ又正常範囲にある。

3. 肝機能

Hydrocortisone 20mg~30mg/day 維持群14例及び、Cortisone 25mg/day 維持群7例の両群について術後1ヶ月以降の肝機能について観察すると Fig. 4 の如くである。即ち Cortisone による維持群に於て血清蛋白は 8.7g/dl~5.8g/dl で血清 Albumin 値は 2.8g/dl~4.3g/dl で軽度の低下を示し、血清 Globulin 値は 3.6g/dl~4.8g/dl と上昇している。高田反応、T.T.T. C.C.F に障害がみられ、B.S.P. の排泄遅延がある。Hydrocortisone による維持群の血清蛋白は 6.3g/dl~7.8g/dl と正常範囲にあり、他の肝機能検査にも異常はみられない。しかし Cortisone により維持を行なつた症例でも2年以上長期にわたり、肝機能を経過観察してみると、Table 4 のごとく正常に維持されているものもある。即ち Cortisone による維持の全例に肝機能障害がくるとは限らない。6-Methyl-prednisolone, Triamcinolone, Dexamethasone

Fig. 4. Laboratory findings of serum protein and other liver function

Table 4. Long term observations on liver function after adrenalectomy

	Case No. 41 Maintenance : Hydrocortisone							Maintenance : Case No. 23 Cortisone		
Serum Protein g/dl	6.4	7.8	6.9	7.0	7.1	7.9	8.5	7.1	7.0	8.7
Albumin	3.4	4.4	4.0	4.3	3.5	4.7	5.3	5.8	4.8	5.6
Globulin	3.0	3.4	2.9	2.7	3.6	3.2	3.2	1.3	2.2	3.1
A/G	1.1	1.3	1.7	1.6	0.9	1.5	1.7	4.4	2.2	1.8
T.T.T.		4	2	3	1	2		1	2	
C.C.F.										
Cholesterol	148	222	218	230				173	236	
Alkali phosphatase	6.5	1.9	4.0	3.6		7.8		5.7	4.4	
G.O.T.				46	50	43	14		4	15
G.P.T.				42	36	34	29		6	7
days after Bilateral Adrenalectomy	2mo.	3mo.	5mo.	2yr. 3mo.	2yr. 7mo.	3yr.	3yr. 2mo.	2yr. 6mo.	2yr. 10mo.	4yr. 3mo.

等では長期間の維持が不可能であるので、従つて肝機能の観察の対象外であることはいうまでもない。

4. 糖負荷試験による血糖，焦性ブドウ酸，乳酸値の消長について

1) 維持 Steroid 別にみた血糖，焦性ブドウ酸，乳酸値 (Table 5)

イ) 血糖値

副腎全切除後の空腹時血糖値は 65~108mg/dl であり，維持別では特に差はみられない。

ロ) 焦性ブドウ酸値

空腹時血中焦性ブドウ酸値は島園¹²⁾によると，0.91mg/dl，Amatsuzio¹³⁾によると 1.04mg/dl である。肝障害のない対照者の空腹時血中焦性ブドウ酸値は，Table 6 のごとく 0.7mg/dl~1.32mg/dl であった。平均値は 0.95mg/dl である。

Table 5. Evaluation of fasting blood sugarpyruvic-acidlactic-acid after adrenalectomy

Maintenance		Fasting Blood Sugar			Fasting Pyruvic Acid				Fasting Lactic Acid		
Hydrocortisone	20mg	108	68	88	1.10	1.00	0.76		3.20		
Hydrocortisone	30mg	90	90		1.10	1.04	1.10	1.06	3.80	12.0	
Hydrocortisone	40mg	95			2.4	1.25	1.62		5.0	2.2	12.0
Cortisone	25mg	91	76	99	0.77	1.00			8.3		
Prednisolone	10mg	84	83		1.86	1.22	1.22	0.95	6.2	4.8	
6-Methyl Prednisolone	6mg	77			1.24						
Triamcinolone	4mg	80	88	72	1.26	1.26	0.86	0.84	10.0		
Dexamethasone	1mg	65	87		1.14	1.38			11.8		

Table 6. Fasting blood pyruvic acid and lactic acid of control subjects

Control	Sex	yr.	Diagnosis	Fasting Pyruvic Acid (mg/dl)	Fasting Lactic Acid (mg/dl)
Imaeda	M	21	Appendicitis	1.10	9.65
Kanda	M	28	Appendicitis	1.32	18.6
Hasegawa	F	49	Mastopathia	0.88	—
Kawase	M	50	Gastric Cancer	0.70	4.1
Takakura	M	19	Appendicitis	0.90	6.4
Yoshida	M	64	Maxillar Cancer	0.84	11.7

一方、副腎全剝患者の空腹時血中焦性ブドウ酸値は、Hydrocortisone 20mg～30mg による維持例、Cortisone 25mg による維持例では 0.76～1.10mg/dl で大体正常範囲にある。Hydrocortisone 40mg による維持では 1.25mg/dl～2.4mg/dl と上昇している。Prednisolone, 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone, Dexamethasone 等による維持例に於いては Hydrocortisone, Cortisone による維持例より焦性ブドウ酸値は高い傾向にある。

ハ) 乳酸値

空腹時乳酸値は 2.2mg/dl～12mg/dl で正常範囲にある。

2) ブドウ糖経口負荷試験による血糖、焦性ブドウ酸、乳酸値の消長について

Fig. 5 のごとく、正常対照例では、ブドウ糖経口投与後60分に血糖、焦性ブドウ酸値は最高値に達し、3時間後には糖負荷前値以下に或いはそれに近い値に下降している。同様の方法で、副腎全剝患者の術後にブドウ糖負荷試験を行なってみると、先ず血糖曲線は Table 7 のごとく、Hydrocortisone 40mg, Triamcinolone 4mg による維持例 (各1例) はやや diabetic な曲線を示しており、Cortisone による維持例に曲線の平低化がみられている。

Fig. 6 Hydrocortisone 30mg, Cortisone 25mg, Prednisolone 10mg による維持例では、焦性ブドウ酸値は空腹時にはそれぞれ 1.0mg/dl 以下の正常範囲にあり、30～60分後には最高値を示し、3時間後にはいずれも負荷前値に復している。之を Triamcinolone 6-Methyl-Prednisolone, Dexamethasone による維持例についてみると (Fig. 7) 血糖曲線は特に diabetic な曲線を示すものはない。焦性ブドウ酸値は同じく 30分～60分後に最高値を示し、3時間後に至つても未だ高値にとどまり、ブドウ糖負荷前値に復していない。即ち焦性ブドウ酸値の下降に遅延がみられた。これは、Hydrocortisone, Cortisone による維持例の糖負荷試験と異なるところで、糖代謝障害の一端が窺われ、臨床上長期維持に用い難い一つの裏付けと

なる。乳酸値の消長については、6-Methyl-Prednisolone による維持例に糖負荷60分後に 著明な上昇をみた他は特に異常はみられなかった。

Fig. 5. Serial changes in blood sugar-pyruvate-lactate response to p.o. glucose on control subject
(↓ 30g of glucose)

Table 7. Results of glucose tolerance tests performed on adrenalectomized patients

Patient No.	yr	Maintenance	Time (min)	Fasting	30	60	90	120	150	180	
51	37	Hydrocortisone	20mg	Blood sugar mg/dl	85	120	145	110	125	—	100
40	40	Hydrocortisone	30mg		90	120	127	94	129	—	115
41	57	Hydrocortisone	40mg		95	115	167	153	190	—	150
23	56	Cortisone	25mg		95	130	105	121	126	155	128
25	49	Cortisone	25mg		76	112	152	130	129	141	128
				99	140	141	168	167	108	72	
26	38	Cortisone	25mg	91	95	100	102	96	102	84	
		Prednisolone	10mg	84	121	82	115	139	80	68	
23	56	Prednisolone	10mg	82	124	100	80	120	115	82	
52	43	6-Methyl Prednisolone	6mg	77	170	125	136	159	142	111	
53	52	Triamcinolone	4mg	72	146	150	—	—	—	190	
52	43	Dexamethasone	1mg	83	144	133	106	155	150	106	

Fig. 6. Serial changes in blood sugar-pyruvate-lactate response to p.o. glucose
on an adrenalectomized patients (↓ 30g of glucose)

Fig. 7. Serial changes in blood sugar-pyruvate-lactate response to p.o. glucose
on an adrenalectomized patients (↓ 30g of glucose)

5. 副腎全剝患者の維持中止試験

副腎全剝患者は、各種の Stress に弱く有事の際は危険な状態に陥入る事が考えられる。患者自身が副腎

不全の初期症状を知っておくことは、かかる危険を未然に防ぐのに役立つ。この目的をもって、教室では副腎全剝患者の全例に厳重なる監視の下に、維持中止試験を行なっている¹⁴⁾。すべての症例で中止3～4日にして全身倦怠感、頭重感を訴え、耳鳴、眩暈、嘔気、嘔吐、微熱、冷汗等副腎不全の症状を発現し、テストを中止せざるを得ぬ状態になつている。維持中止試験中の空腹時血糖値の消長をみると、Fig. 8のごとく5例中3例に54mg/dl～68mg/dlと低血糖の発現をみている。尿中電解質の排泄は、Table 8のごとく尿中Naの排泄増加、Kの排泄減少がみられる。血中の電解質はTable 9のごとく著変は認められなかつた。尚、副腎全剝後の患者で、置換療法を必要としなかつた症例は1例もなかつた。

6. 副腎全剝患者に対する外科的侵襲

副腎全剝術の施行にあつては、その術前術後の置換療法はHugginsによるとCortisoneの筋注を用

Fig. 8. Effect of cortisone withdrawal or adrenalectomized patients

Table 8. Effect of cortisone withdrawal on urinary excretion of sodium, potassium and calcium

Case No.	Maintenance	Na	K	Ca
13	Cortisone 25mg	150	31.3	14.1
	1st day	186	21.9	12.0
	2nd day	171	20.5	12.0
	3rd day	208	14.7	12.8
26	Cortisone 25mg	153	64.7	4.9
	1st day	195	34.7	5.4
	2nd day	191	45.1	6.1

いて行なっている。著者らの教室ではHydrocortisoneの静注を用いて下記の如き方法で行なっている。

手術前日 DOC 5mg 筋注

(これは、副腎全剝術をはじめた初期にはDOCの筋注を術前に行なっていたが、現在は用いていない。)

手術中 Hydrocortisone 100mg 静注

(5%ブドウ糖500ccに混入、総量100～200mg)

術後第1日 Hydrocortisone 200mg 静注

第2日 “ 150mg “

第3日 “ 100mg “

第4日 “ 60mg 経口

第5日 以後漸減して維持量 Hydrocortisone 20mg/day とする。

Hydrocortisone Sod. Succinate (Solu-Cortef-Uptohn) を用いて静脈投与を行ない、術中術後の管理を安全に行なうことができる。

Table 9. Effect of hydrocortisone withdrawal on serum electrolyte level

Case No.	Maintenance	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L
45	Hydrocortisone 20mg	146	2.7	100
	1st day of withdrawal	148	3.1	92
	2nd day of withdrawal	148	4.2	96
	3rd day of withdrawal	144	3.8	93
46	Hydrocortisone 20mg	140	4.1	105
	1st day of withdrawal	149	4.7	103
	2nd day of withdrawal	142	5.3	95
	3rd day of withdrawal	138	5.9	90

術後経口投与が可能となれば速かに Hydrocortisone の錠剤を経口的に投与している。

生体に外科的浸襲が加わる場合には、副腎皮質機能が亢進し、Steroid-hormone の産生が増加することは知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかるに副腎全剝患者に於いては、経口的に投与されている exogene な Steroid-hormone は、日常生活に於て健康を保持するに必要な維持量であり、この他に分泌源はないので、当然これら副腎全剝患者に外科的浸襲を加える場合は、Hydrocortisone の投与量を増さなければならない。教室では副腎全剝患者 7 名に種々の外科的浸襲が加えられ、副腎不全症状の発現もなく Table 10 のごとく

Table 10. Operations performed on totally adrenalectomized patients

Case No.	Operation	Days after adrenalectomy	before Operation	Operations day	1	2	3	4	5	6	7
25 T.N.	r-Mastectomy	2yr. 8mo.		H.C. 300mg	80	40	40	40	40	30	20mg
30 T.O.	r-Mastectomy	2mo.	DOC 5mg	H.C. 200mg	100 (Cortisone)	75	50	50	50	50	25mg
32 T.Y.	Incision of abscess	1mo.	DOC 5mg	H.C. 100mg	10 (Prednisolone)	10	10	10	10	10	10mg
45 T.	local Removal of tumor	3mo.		H.C. 100mg	20	20	20	20	20	20	20mg
48 M.T.	frontal Craniotomy	2mo.	DOC 5mg	H.C. 300mg	150	150	80	80	80	40	40mg
53 S.K.	Tumor extirpation	1mo.		H.C. 300mg	200	120	120	80	80	60	40mg
64 Y.I.	Tumor extirpation	1mo.		H.C. 100mg	20	20	20	20	20	20	20mg

Hydrocortisone の増量により安全に手術を施行している。膿瘍切開、小腫瘍の摘出術等比較的手術浸襲が小さい時は、術中 Hydrocortisone 100mg を静注、術後は第 1 日目より直ちに維持量に移行している。しかし、乳房切断術等全身麻酔を行ない、大きな手術浸襲の加わる場合は、副腎全剝術の場合に準じて置換療法を行なえば安全に手術を行なうことができる。副腎全剝患者 7 名に対して、外科浸襲が加えられたが、1 例も shock をおこさず術後も良好に経過している。

IV 考 按

Pfaffner¹⁷⁾, Rogoff¹⁸⁾らは1929年にはじめて副腎全切除の維持を adrenal extract を用いて行ない、生命維持の延長に成功しこの物質を Interrenaline と呼んだ。更にこれと時期を同じくして、Hartmanら¹⁹⁾は adrenocortical extract を用いて副腎切除猫の維持に成功している。

1945年に至り Huggins²⁰⁾は人の副腎全切除患者にはじめて adrenocortical extract 5~10cc と DOC を用いてその維持を行なった。1946年には Surret により Cortisone が抽出されて1948年には臨床的に応用されるようになり、副腎全切除患者の維持が容易になつて来た。

1952年に Hugginsら¹⁾は広汎な局所再発、遠隔転移を持つ所謂末期乳癌患者に対して両側副腎全切除を行なつて効果を収めて以来、諸家によつて試みられて来た。しかし副腎全切除術を施行された患者は、術後種々の困難な問題に直面しなければならない。即ち、感染、外傷等の Stress に対し自動的に対処することができないからである。よつて副腎全切除術後の replacement therapy は注意深い観察の下になされなければならない。

1日の Glucocorticoid の投与量についてみると、投与法は諸家により異なり一定していない。

Buttlerら²¹⁾は Cortisone 25~50mg/day を1日2回に分けて投与している。Cade²²⁾, Pearson²³⁾らは Cortisone 50mg/day を単独投与している。Cortisone 50mg により糖尿をみたときには Cortisone を 37.5mg に減じて 0.1mg~0.3mg の Hydrocortisone acetate を加えると糖尿が消失するといっている。Na-貯溜作用を補う意味では、F.A. Collier²⁴⁾は 9-alpha-Fluorohydrocortisone を加えて Hydrocortisone 37.5mg/day により維持を行なっている。Galante²⁵⁾は1955年に Cortisone 37.5mg と DOC 25mg~50mg を月に1回投与し、血圧を正常に保ち Na の喪失を防ぐのに役立つといっている。又 Simkin²⁶⁾は Cortisone 37.5mg~50mg に DOC 2mg を毎日舌下に投与している。之に対し Huggins¹⁾は Cortisone 37.5mg~50mg で維持され、DOC の投与の必要はないと述べているが食餌には 2~4g の食塩を加えている。

副腎全切除動物の生命維持は、電解質作用が主体である DOC, Aldosterone でも可能だが、これのみでは勿論副腎全切除後の維持は不可能である。又 DOC は生体内で Estrogen への転換が推定されており²⁶⁾乳癌患者に用いることは好ましくないと思われる。C. Franksson は先に Cortisone 50mg~75mg/day に DOC 1mg~2mg を用いて replacement therapy を行なつており、1956年には副腎全切除患者81名に Cortisone 50mg 1例に62.5mg, 19例には75mgのが必要であつたと述べているが²⁾、教室の Cortisone により維持された14例は1日25mg で充分であり、彼等は極めて大量を用いているといえよう。これは欧米人と日本人との体軀の差によるものであろうか。更に Franksson は Prednisolone 10mg でも維持が可能だとしており、又9例を Hydrocortisone 20~50mg で維持している。著者も Prednisolone 10mg で自他覚的に副作用なく35日間維持できた症例を経験している。先に Bondy⁷⁾は1日に分泌される cortisol を測定し、人の副腎からは25mg の cortisol が分泌されると述べている。最近 Isotope dilution method により測定されているが、それによると1日の Cortisol 分泌量は Cope²⁷⁾: 4.9~27.9mg, Flood : ²⁸⁾ 12.2~20.5mg, Romanoff²⁹⁾: 15.9~31.3mg である。教室では、Hydrocortisone 20mg/day を基準として用い、生理的に長期間維持できるという点で最適な Glucocorticoid であると考えている。

Triamcinolone, 6-Methyl-Prednisolone, Dexamethasone 等の維持では、尿中 Na 排泄増加がみられる。これは Na-貯溜作用の少ない Glucocorticoids であることから当然考えられることである。6-Methyl-Prednisolone 8mg/day にDOC 5mg 週2回、Dexamethasone に DOC を併用して維持を行なうと、自覚的には比較的副作用なく用い得るが、水分、Na 貯溜等他覚的には異常がみられ、電解質作用の調整がむづかしく又投与法が繁雑で長期間の維持には適さない。

Henkenら³⁰⁾は副腎切除動物の salt taste threshold について研究し、副腎切除後は salt taste threshold の値が低下し、Glucocorticoid の投与で正常化すると述べている。この閾値低下の機序は明らかにされていないが、副腎不全の時の Na 喪失、食塩に対する嗜好の問題と関連して興味深い。Addison 氏病患者が特

に食塩に対する嗜好が強いことは知られており, Thorn³¹⁾³²⁾ らによると, 68例の Addison 氏病患者の中16%に食塩に対する強い嗜好がみられたという. この場合副腎は, hypo~dysfunction の状態にあると想像され, 且つ慢性の副腎不全が続いており, この点で副腎全切除後, 適切に replacement therapy が行なわれている状態とは明らかに相違がある. 教室の副腎全切除患者では特に食塩に対して強い嗜好を示した症例は1例もなかった. Buttler¹⁸⁾は患者の食餌には約 6g の食塩が含まれていると述べているが, 日本人の食餌には普通約 18g の食塩が含まれており, 欧米人との食生活の相違を, 食塩を特に必要としない理由の一つにあげることができると思う.

Steroid-hormone は代謝系に関与し, Steroid hormone 自身の代謝は肝に於いて行なわれるとされている. 従つて副腎全切除患者に対して, 長期間にわたり Steroid hormone を投与する場合, その代謝の場を提供する肝臓に影響を与えることは容易に想像される. Heaney³³⁾, Kory³⁴⁾らは, Steroid hormone を長期間投与すると B.S.P の排泄遅延がおきると述べている. Friedgood³⁵⁾, Bermer³⁶⁾らは, 副腎切除動物の肝機能障害は Glucocorticoid の投与で改善されるといつている. Begg³⁷⁾によると副腎切除ラットでは肝に於ける Catalase activity の低下が来るといふ. 又, 久米³⁸⁾は副腎切除マウスで肝蛋白の減少, 肝 catalase 活性 cholinesterase 活性の低下並びに血清アルブミンの低下を認めている. 教室の Cortisone による維持群には血清アルブミンの低下と血清グロブリンの上昇がみられている. がしかし, Cortisone による長期間の維持例に肝機能障害のない症例もあり, 全例に肝機能障害が来るとは限らない. Hydrocortisone による維持群には肝機能障害を来したものは少ない. この点からも Hydrocortisone による維持が優れていると考える. 教室の吉田は, 副腎全切除術後が副腎脾静脈吻合術後に比して肝障害の発現率が高いことに注目し³⁹⁾, 肝機能障害は副腎皮質機能の廃絶により, 二次的に発現したと考えているが, この問題に関しは内因性の Steroid 欠除が重要な役割を演じているものと思われる.

今日副腎が糖代謝に重要な役割を演じているということは明らかであり, Long⁴⁰⁾, Cori⁴¹⁾, Britton⁴²⁾ 等数多くの研究者によつて示されている. 従つて副腎全切除患者は, 術後適切な replacement therapy がなされなければ糖代謝に障害がくることは容易に想像される. よつて副腎全切除後に於いて糖代謝障害の有無を知ることには意義である. かかる観点より, ブドウ糖を负荷して糖代謝について検討を加えた.

血糖曲線については, Hydrocortisone 40mg, Triamcinolone 4mg 維持例にやや diabetic な曲線が得られた. 空腹時血糖値もこの2例は高い値を示している. Hydrocortisone を1日 40mg を必要とした症例は少ないが, 維持量としては多すぎて好ましくないと思われる.

Hydrocortisone 20mg, Cortisone 25mg, Prednisolone 10mg による維持例では, 正常対照例と同様の二重性を示し, 3時間後には, ほぼ糖負荷前値に復している. 血糖値については, ブドウ糖負荷後 30~60分後に最高値に達し3時間後には, 負荷前値に復した. 乳酸値は, 血糖値とほぼ平行関係にあり, 異常は認められない.

一方, 6-Methyl-Prednisolone 6mg, Triamcinolone 4mg, Dexamethasone 1mg による維持例では, 血糖曲線については特に diabetic な曲線を呈するものはないが, 血糖値は 30~60分後に最高値を示し, 3時間後にも尚高値にとどまり, ブドウ糖負荷前値に復していない. これは, Hydrocortisone, Cortisone 等による維持例のブドウ糖負荷試験と異なるところで, 糖代謝障害の一端が窺われ, 臨床で長期間維持に用いがたい一つの裏付けとなる.

糖質代謝の中間代謝産物として重要な血糖値の消長を主たる主標として糖処理能の面より副腎全切除後の維持について検討を加えた. この様に血糖値の上昇には, 1) Beuding⁴³⁾ の指摘したように, ビタミンB₁の欠乏による場合, 次に 2) 血糖値の上昇はビタミンB₁のピロリン酸化により促進されるが, この過程に障害がある場合, 3) acetyl-CoA への血糖値の転化の阻害, 蛋白よりの gluconeogenesis 等が考えられる. この点を解明するために, 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone, Dexamethasone による維持例にブドウ糖と同時にビタミン B₁ を负荷して検討したところ Triamcinolone による維持例にはビタミンB₁により血糖値の下降はみられず, 又3時間尿中ビタミン B₁ 量が増加し, 井上⁴⁴⁾

の提唱せるビタミン B₁ の利用障害を思わしめる結果が得られた⁴⁵⁾。Soffer⁶⁾ によれば 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone の糖質効果は, Cortisone の約 6 倍, Dexamethasone のそれは約 30 倍強いので, Henneman が想定したように acetyl-CoA への焦性ブドウ酸の転化の阻害, 蛋白よりの gluconeogenesis の増加, fatsynthesis の減少等も考慮に入れなければならないと考える。しかし, Hydrocortisone で維持するときはこのような障害はみられない。この点からも長期間の維持に適しているといえよう。

副腎全剝患者には, 術後 1 ヶ月以上経過してから, Steroid の維持中止試験を行なっている。これは二つの目的をもつて行なわれた。即ち一つは先述したように患者は各種の Stress に弱く有事の際は危険な状態に陥入ることが考えられる。よつて副腎不全の初期症状をよく知らせ, 不全症状の発現を未然に防ぐことは維持を安全に行なう上に極めて大切なことである。第二には, 術後の再燃に関して補副腎の存在が屢々問題となるが, 副腎全剝後に生命を保持するに十分な補副腎があれば, replacement therapy は不必要となるであろう。このことから間接的に補副腎の有無を知ることができる。以上二つの目的をもつて厳重なる監視の下に維持中止試験が行われたのである。Steroid 維持中止後, 空腹時血糖値の消長を観察した 5 例中 3 例に低血糖の発現をみた。必ずしも全例に低血糖がくるとは限らない。動物実験と異り不全症状が激化する前に glucocorticoid の投与を再開しなければならず, 完全なる不全症状をみることはできないことから当然といへる。尿中 Na の排泄は増加し, Mendelssohn⁴⁶⁾, Lipset⁴⁷⁾らの認めたごとく全例に維持中止 3~4 日後に副腎不全の症状が発現した。Graham⁴⁸⁾ は 100 例の剖検例中 32 例に補副腎を見出しており, Soffer によると或種の動物は complete accessory adrenal gland を持っているのが普通であるが, 人間では 16% に補副腎を持っていると述べている⁴⁹⁾。しかし, 教室の症例では, 中止テストの結果として, 生命を維持するに足る程の有力な副腎組織の存在を否定することができるであろう。

以上副腎全剝術後の維持を各種合成 Steroid を用いて検討した結果, Hydrocortisone 20~30mg/day による単独の維持で, DOC, NaCl の投与を必要とせず長期間何ら副作用なく一般状態を正常に保つことができ, replacement therapy として最適であることを強調したい。

尚副腎全剝患者中 1 例に食中毒による下痢が原因となり, 副腎不全を誘発した。大量の Hydrocortisone のみでは症状の改善はみられず DOC の投与, 電解質液の補液によりはじめて危機を脱し得た。脱水, 電解質喪失による副腎不全には Hydrocortisone のみでなく DOC の投与, 水分, 電解質の輸液は不可欠であることは言を俟ない。

V. 結 論

1956 年より 1963 年に至る 7 年間に, 今永外科教室に於いては, 末期乳癌患者 43 名に対し両側副腎・卵巢剝出術が行われた。これら副腎全剝患者を対象に, Hydrocortisone, Cortisone, Prednisolone, 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone, Dexamethasone の 6 種の合成 Steroid を用い, その維持について検討した結果, 次の如き結論を得た。

1) 臨床症状の観察から, Prednisolone, 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone, Dexamethasone による維持では, Hydrocortisone 20mg の糖質作用に相当する量では, 血圧下降, 全身倦怠, 嘔気, 嘔吐等副腎不全の症状が発現し, 長期間の維持は不可能である。

2) 尿中電解質の排泄については, Prednisolone, 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone, Dexamethasone による維持例の尿中 Na 排泄量は増加している。Hydrocortisone, Cortisone による維持例の尿中 Na の排泄量は正常範囲にあり, 血中電解質にも異常はみられない。

3) ブドウ糖負荷試験の成績から,

① Hydrocortisone, Prednisolone による維持例では, 血糖曲線で血糖値の異常な上昇, 遷延はみられない。焦性ブドウ酸値は, 30~60 分後に最高値に達し 3 時間後には負荷前値に復する。乳酸値もほぼ焦性ブドウ酸曲線と平行関係にある。

② 6-Methyl-Prednisolone, Triamcinolone, Dexamethasone による維持例では, 血糖曲線でや

や diabetic な曲線を示したものがあり、乳酸値の異常な上昇をみた例があつた。焦性ブドウ酸値は糖負荷後30～60分後に異常な上昇を示し、3時間後も高値にとどまつた。

4) Cortisone による維持群に血清アルブミンの低下、血清グロブリンの上昇がみられ、B.S.P の排泄遅延等肝機能障害が半数にみられた。

5) 副腎全剝術後、replacement therapy を中止して観察したところ、3～4日にして全例に副腎不全の症状発現し、置換療法の不要な症例はなかつた。

6) 以上の諸点から、副腎全剝患者は、Hydrocortisone 20～30mg/day で最も生理的に且つ長期間維持が可能であり、DOC, NaCl 等の投与は不必要であることが知られた。

(本論文の要旨は、第60回日本外科学会総会の宿題報告「副腎の外科」(1960)、第33回、第35回、第37回日本内分泌学会総会に於いて発表した。)

終りにのぞみ、常に御指導、御教示を賜つた恩師今永教授、永井助教授に心から感謝致します。又終始直接の御指導をいただいた仙石光彦、吉田穰両博士並びに内分泌研究班諸学兄に心から感謝の意を表します。

References

- 1) CHALES HUGGINS DERBERT M. BERGENSTAL : J.A.M.A., 147 : 101, (1951).
- 2) CURT FRANKSON, JOHN HELLSTRÖM : Acta Chir. Scand., 111 : 54, (1956).
- 3) V.P. HOLLANDER, C. D. WEST, W.F. WHITEMORE, H.T. RANDALL, O.H. : PEARSON, Cancer, 5 : 1019, (1952).
- 4) A.A. FRANCIA, A.I. HOLLEB, J.H. FARROW, N.E. TREBES, H.T. RANDALL, W.H. WHITEMORE, CANCER, 12 : 58, (1959).
- 5) MAURICE GALANTE, H.J. MCCOCKLE : Am. J. Surg., 90 : 180, (1955).
- 6) J.L. SOFFER, R.I. DORFMAN, J.L. GABRILOVE, : The human adrenal gland, (1961).
- 7) BONDY P.K., ALTROCK J.R., : J. Clin. Invest., 32 : 703, (1953).
- 8) CLIFT F.P., COOK R.P. : Biochem. J., 26 : 1800, (1932).
- 9) FREEDMAN T.E., HAUGEN G.E. : J. Biological Chem., 147 : 415, (1943).
- 10) SHIMIZU : Medicine and Biology, 17 : 2, (1950).
- 11) S.B. BARKER, W.H. SUMMERSON : J. Biol. Chem., 138 : 535, (1941).
- 12) SHIMAZONO : Vitamin, 5 : 76, (1952).
- 13) AMATUZIO, D.S. NESBIT, S. : J. Clin. Invest., 29 : 1486, (1950).
- 14) RYOJI NAGAI, : J. Jap. Surg. Soc., 61 : 1021, (1960).
- 15) FRANKSSON C. et al : Acta Physiol. Scand., 31 : 1, (1954).
- 16) FRANKSSON C. & GEMZELL, C.A. : J. Clin. Endocrin. and Met., 15 : 1069, (1955).
- 17) PFIFFNER, J.J. SWINGLE, W.W. : Anat. Rec., 44 : 225, (1929).
- 18) ROGOFF, J.M., STEWART, G.N. : Science, 66 : 327, (1929).
- 19) HARTMAN, F.A., MacARTHUR, C.G., HARTMAN, W.E. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 25 : 69, (1927).
- 20) C. HUGGINS, W.W. SCOTT : Ann. of Surg., 122 : 1031, (1945).
- 21) W.S. BUTTLER, J.T. GRAYHACK, C.L. RANSON, W.W. SCOTT : J. of Urol., 70 : 657, (1953).
- 22) SIR S. CADE : Brit. Med. J., 1 : 1, (1955).
- 23) V.P. HOLLANDER, C.D. WEST, W.F. WHITEMORE, H.T. RANDALL, O.H. PEARSON : Cancer, 5 : 1019, (1952).
- 24) G.E. BLOCK, A.B. VIAL, J.D. MacCARTHY, C.W. PORTER, F.A. COLLIER : S.G.O., 118, (1955).
- 25) B. SIMKIN : California Med., 87 : 383, (1957).
- 26) R.I. DORFMAN, FRANK UNGER : Metabolism of Steroid Hormones, publication, (1954).
- 27) COPE, C.C., BLACK, E. : Brit. Med. J. No. 5078, (1958).
- 28) FLOOD, C., LAYNE D.S. : Acta Endocrin., 36 : 237, (1961).
- 29) ROMANOFF, L.P., MORRIS, C.W. : J. Clin. Endocrin. & Met., 21 : 1413, (1961).
- 30) R.I. HENKEN, D.M. SOLOMEN : J. Clin. Endocrin. & Met., 22 : 856, (1962).
- 31) THORN, G.W., DORRANCE, S.S., DAY, E. : Ann. Int. Med., 16 : 1053,

- (1942). 32) THORN S.W. : Diagnosis of adrenal insufficiency and treatment. publication, (1951). 33) HEANEY R.P., WHEDON G.D. : J. Lab. Clin. Med., 52 : 169, (1958). 34) R.C. KORY, M.H. BRADLEY, R.N. WATSON, R. CALLAHAN, B.J. PETERS : Am. J. Med., 26 : 243, (1959). 35) C.E. FRIEDGOOD, H.M. VARS, J.W. ZERBE : Am. J. Physiol., 163 : 354, (1950). 36) D. BERMER, M. SYLVESTER, E.C. HAY, HANS SELYE : Endocrin., 41 : 258, (1947). 37) BEGG, R.W., RENOLD, E.F. : Science, 111 : 721, (1950). 38) KUME : Folia Endocrin. Jap., 35 : 345, (1959). 39) YOSHIDA : J. Nagoya Med.Ass., 84 : 1, (1959). 40) C.N.H. LONG : Endocrin., 26 : 309, (1940). 41) CORI, C.F., CORI, G.T. : J. Biol. Chem., 64 : 473, (1927). 42) BRITTON, S.W., SILBETT, H. : Am. J. Physiol. 100 : 701, (1932). 43) ERNEST BEU-DING, M.H. STEIN, H. WORTIS : J. Biol. Chem., 140 : 697, (1941). 44) INOUE : Progress in Vitamin, part 2, 67. 45) IMANAGA : Vitamin, 27 : 477, (1963). 46) M.L. MENDEL-SOHN, O.H. PEARSON : J. Clin. Endocrin. & Met., 15 : 409, (1955). 47) M.B. LIPSET, C.D. WEST, J.P. MacLEAN, O.H. PEARSON : J. Clin. Endocrin. & Met., 17 : 354, (1957). 48) GRAHAM, L.S. : Cancer, 6 : 149, (1953). 49) J.L. SOFFER, R.I. DORFMAN, J.L. GABRI-LOVE : The human adrenal Gland, (1961).