Clinical Studies on Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) in Human Plasma

Part II. Effects of Adrenal Cortical Inhibitor, SU-4885, and Physical Stress on Plasma ACTH and the Diurnal Variation of Plasma ACTH

Shigeru MATSUKURA

Second Division, Department of Internal Medicine, Kyoto University School of Medicine

(Director : Professor Masaichi Fukase, M.D.)

Plasma ACTH was determined by a modification of the method of Lipscomb and Nelson (femoral method) but, in some cases, test materials were injected into the aorta (aortic method).

1) After the oral administration of SU-4885, 3.0 g. per one day, plasma ACTH rose to a mean $\pm$ standard error (S.E.), 1.6 ± 0.4 mU/100 ml, ranging from 0.6 to 4.0 mU per 100 ml. in 9 endocrinologically normal subjects. In 5 patients after long-term steroid treatments plasma ACTH was not detectable except in one case. All 5 patients with anorexia nervosa had distinctly elevated ACTH levels after the administration of SU-4885. Two of 5 patients with anorexia nervosa showed more than normal rises both in plasma ACTH and in urinary 17-OHCS excretion. In 2 patients with Cushing's syndrome due to adrenal cortical hyperplasia no detectable ACTH in plasma was found, whereas one patient with Cushing's syndrome due to adrenal cortical adenoma had an elevated ACTH level after the administration of SU-4885, who showed good response to ACTH. However, no ACTH was detected in one unilaterally adrenalectomized patient for a adrenal cortical adenoma, even 2 years after an operation. Elevated ACTH levels were also noted in one patient with liver cirrhosis and one patient with Laurence-Moon-Biedle's syndrome. Generally, the elevated plasma ACTH levels were associated with high values of urinary 17-OHCS excretion, although there were several exceptional cases.

2) In 8 of 13 patients undergoing a major operation, such as laparotomy or thoracotomy, plasmas obtained one hour after the incision were found to have elevated ACTH levels ranging from 0.6 to 19.1 mU per 100 ml of plasma, which returned toward nondetectable levels within 24 hours postoperatively with the exception of one case. It was noted that increases in plasma ACTH occurred coincident with elevations in plasma cortisol when both were measured simultaneously in 6 cases. Plasma from two schizophrenic patients receiving electroconvulsive therapy was found to contain elevated ACTH levels.

3) The normal diurnal rhythm of plasma ACTH, that is, the rise in the early morning and the decline in the evening was noted in normal subjects, whereas it was absent in patients with Cushing's syndrome due to adrenal cortical hyperplasia. On the other hand, 4 patients with adrenogenital syndrome and 10 patients with Addison's disease maintained the diurnal variation, showing greater differences than normal subjects between plasma ACTH levels in the early morning and those in the evening. (pp. 516~526)

血中 ACTH に関する臨床的研究

第二編 副腎皮質抑制剤 (SU-4885) およびストレスの血中 ACTH への影響ならびに ACTH の日内変動について

京都大学医学部内科第二講座 (指導 深瀬政市教授)

松 倉 茂

(昭和41年10月15日受付)

1 緒 言

下垂体よりの Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) の分泌調節には現在三つの因子が関与しているものと考えられている¹⁴⁾²²⁾。その第一は血中の Cortisol 値の変化による Feedback 機構とよばれているもの、第二は種々の身体的または精神的ストレス、第三は日内変動である。従つて下垂体よりの ACTH 分泌の動態を詳細に知るためには、Feedback 機構、ストレスによる分泌機構、日内変動の機構を解明する必要がある。

近年 Amphenone B の誘導体である SU-4885 は Feedback 機構を介して ACTH の分泌増加を起こすことが明らかにされ¹⁷⁾²³⁾、ACTH 分泌予備能検査として広く臨床に用いられている¹²⁾¹⁷⁾²⁰⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾。しかしこの方法は一般に副腎皮質ホルモンの代謝産物 17-OHCS 又は 17-KGS を測定する間接的な検査法であり、SU-4885 投与時の ACTH 分泌の動態に関してはなお知見が乏しい。

ストレスによる ACTH の分泌をみるために種々の方法¹⁾⁸⁾¹⁹⁾があるが、最も強力なストレスは外科的侵襲³⁾⁷⁾である。従つて大手術時の血中 ACTH の変動を血中ステロイドの変動とともに観察することは、ストレスの際の ACTH 分泌機構を明らかにする重要な手がかりとなる。

副腎皮質よりのステロイド分泌には日内変動があり、クッシング症候群⁵⁾⁶⁾、脳内腫瘍¹⁵⁾³³⁾、意識障害³⁴⁾³⁷⁾などではそれが消失することはかなり古くより知られていたが、この日内変動が ACTH 分泌の変動に基づくものか、もしくは副腎皮質の反応性の変動によるものかは長い間明らかでなかつた。最近 Ney ら²⁹⁾は血中 17-OHCS の変動と平行して血中 ACTH 値にも変動が起こることを明らかにした。しかし ACTH 分泌に異常をきたすような各種内分泌疾患で日内変動が保たれているかいないかはなお充分明らかでない。

著者はすでに第一編で各種内分泌疾患における血中 ACTH 値について報告したが、本編では SU-4885 投与、手術侵襲や電気ショックなどのストレスの血中 ACTH 値への影響を観察するとともに、ACTH 分泌の日内変動についても検討したのでその成績を報告する。

2 実験方法

α. 実験対象および試料の採取法

(1) **SU-4885 投与**：正常人9例、Table 1 に示したような各種疾患に長期に副腎皮質ステロイドを投与した後の5例、神経性食思不振症5例、Laurence-Moon-Biedle 症候群1例、早発性青春期症1例、低性腺刺激ホルモン性性腺機能低下症2例、クッシング症候群4例(副腎過形成2例、副腎腺腫2例)、肝硬変症1例、粘液水腫1例、異常色素沈着症1例、計30例について SU-4885 試験をおこなつた。患者はその大部分が京都大学附属病院内科中病舎に入院中のものであつた。SU-4885 は3.0gを6回分割、午前9時より4時間毎に投与した。ACTH 測定のための採血は投与開始24時間後に行なつた。また投与前2日、投与当日、投与中止後2日全尿を採取し尿中 17-OHCS の測定をおこなつた。

(2) **ストレス**：京都大学附属病院外科北病舎、同南病舎、結核研究所外科病舎に入院した13例を対象にした。年齢、性別、手術術式、手術時間、麻酔薬品は Table 2 に示すごとくである。各症例とも術前に

Morphine 剤の投与をうけている。手術室に入る直前、執刀開始1時間後、24時間後の三回採血し、血中 ACTH、一部の症例では血中 Cortisol を同時に測定した。また京都大学附属病院精神科病舎に入院中の精神分裂症患者2例では電気ショック施行15分後に採血し、血中 ACTH、血中 Cortisol の測定を行なった。なお2例ともイソゾールの前処置をうけていた。

(3) 日内変動：正常人3例、副腎皮質過形成によるクッシング症候群4例、副腎性器症候群4例、アジソン病10例について午前8時、午後6時の2回にわたり採血し、血中 ACTH、一部の症例では同時に血中 Cortisol を測定した。なおすでに治療を受けていた副腎性器症候群、アジソン病の症例では一週間から数カ月にわたり補償療法を中止した後測定を行なった。

b. 血中 ACTH、血中 Cortisol および尿中 17-OHCS の測定法

血中 ACTH の測定は第一編に述べた方法に従った。しかしながら本方法では血中 ACTH の正常値またはこれに近い値を測定するには感度が充分でないために、日内変動に関する血中 ACTH の測定には一部次のごとき改良をおこなった。すなわち下垂体摘出2時間後のラットを用いまず開腹の後カテーテルを大動脈に挿入、その先端を副腎動脈の分岐している高さまで到達せしめて試料を注入、注入6分後より12分間左副腎静脈に挿入したカテーテルにより採血し、その Corticosterone 含量を測定した。本方法により USP Reference ACTH の 0.01mU まで測定が可能で、血漿 5.0ml を注入した場合 0.2mU/100ml plasma のあたりまで測定可能となつた。用量Xと反応量Yの間には $Y=1.97\log X+4.34$ なる関係式が成立し、精度指数λは0.30であつた。尿中 17-OHCS は教室の佐古により、Reddy, Jenkins and Thorn の変法を用いて測定された。また血中 Cortisol は Van der Vies の変法を用い教室の本田によつて測定された。

3 実験成績

1. SU-4885 投与の血中 ACTH 値への影響

内分泌学的に正常な9例における SU-4885 投与後の血中 ACTH 値および尿中 17-OHCS 排泄値は Table 1 に示すとおりである。なお SU-4885 投与前には正常人では本法によつては血中 ACTH 活性を検出できないため、いずれの症例でも投与前値の測定は行なわなかつた。SU-4885 投与後の血中 ACTH 値は 0.6~4.0mU/100ml plasma で、平均値±標準誤差は $1.6\pm 0.4\text{mU}/100\text{ml plasma}$ であつた。副腎皮質ステロイド投与群はいずれも約4カ月から約4年間にわたりステロイドの投与をうけた症例であつたが、SU-4885投与後5例中4例に ACTH 活性の明らかな増加を認めなかつた。(Table 1)。神経性食思不振症5例ではいずれも SU-4885 投与後血中 ACTH 値の増加を認め、症例 K.S., K.A. ではとくに著明な増加がみられた。また尿中 17-OHCS の増加もこれら2例では著明であつた (Table 1)。クッシング症候群のうち副腎皮質過形成による2例ではいずれも血中 ACTH 値の増加を証明できなかつた (Table 1)。これに対

Table 1. Plasma ACTH levels after oral administration of SU-4885.

1. Endocrine normal

No.	Name	Age & Sex	ACTH	Urinary 17-OHCS	Note
1	O.N.	22M	0.6mU/100ml	13.5mg/day	
2	S.O.	23M	0.6	6.7	
3	M.K.	22M	0.6	8.8	
4	H.I.	25F	0.7	22.9	
5	Y.S.	24M	1.6	17.3	
6	S.K.	31M	1.6	13.4	Ulcer Ventriculi
7	A.I.	23F	1.9	18.6	
8	S.M.	22M	3.2	8.0	
9	H.T.	27F	4.0	19.2	Pylorus Stenosis

2. After withdrawal of corticoid treatment

No.	Name	Age & Sex	ACTH	Urinary 17-OHCS	Note
1	S.M.	37 F	ND*mU/100ml	8.6mg/day	Rheumatoid Arthritis
2	H.Y.	57M	ND	3.9	Apoplexy
3	Y.K.	53M	ND	18.8	Rheumatoid Arthritis
4	T.A.	48M	2.0	14.1	Sclerodermia
5	K.S.	19F	ND	4.4	Acne Vulgaris

3. Anorexia nervosa

No.	Name	Age & Sex	ACTH	Urinary 17-OHCS	Note
1	M.K.	17 F	1.0mU/100ml	12.9mg/day	
2	T.N.	28 F	2.1	16.4	
3	A.I.	38 F	2.2	16.9	
4	K.S.	17 F	24.8	18.9	
5	K.A.	15 F	66.4	27.2	

4. Cushing's syndrome

No.	Name	Age & Sex	ACTH	Urinary 17-OHCS	Note
1	Y.N.	36 F	NDmU/100ml	25.2mg/day	Adrenal Hyperplasia
2	Z.M.	37M	ND	31.8	Adrenal Hyperplasia
3	K.Ma.	31 F	0.6	17.5	Adrenal Adenoma
4	K.Mo.	37M	ND	4.5	8 mos. after right Adrenalectomy
			ND	7.3	2 yrs. after right Adrenalectomy

5. Miscellaneous disorders

No.	Name	Age & Sex	ACTH	Urinary 17-OHCS	Note
1	H.Y.	19M	NDmU/100ml	7.3mg/day	Hypogonadotropic Hypogonadism
2	S.Y.	23M	0.6	17.6	Hypogonadotropic Hypogonadism
3	K.A.	14M	ND	11.2	Pubertas Precoc
4	K.W.	12M	4.2	9.5	Laurence-Moon-Biedle's Syndrome
5	T.M.	29M	0.6	7.5	Myxedema
6	S.M.	54M	ND	9.8	Abnormal Pigmentation
7	M.N.	51M	7.8	22.8**	Liver Cirrhosis

*Not Detectable **17-KGS

して副腎皮質腺腫による症例 K.Ma. ではかえつて血中 ACTH の増加を認めたがこの症例は ACTH 試験にも反応良好で、手術により正常副腎組織の萎縮はほとんど認められなかった。症例 K.Mo. は、右副腎腺腫のため副腎摘除術をうけ、術後副腎発症を起こした症例である。術後 8 カ月、2 年の 2 回 SU-4885 投与をおこなったがいずれも血中 ACTH 値の増加を証明し得なかった。同時におこなった ACTH 試験でも 2 回とも反応は不良であつたが、2 年後には 8 カ月後に比較して幾分反応の改善がみられた。その他の疾患についての結果は Table 1 に示すごとくである。肝硬変症の 1 例で著明な血中 ACTH の増加を認めた。

以上の結果をまとめて図示すると Fig. 1 のごとくである。また SU-4885 投与後の尿中 17-OHCS の最大反応の絶対値と血中 ACTH 値を対比したのが Fig. 2 である。副腎皮質過形成によるクッシング症候群の

Fig. 1. Plasma ACTH levels after oral administration of SU-4885

Fig. 2. Relationship between plasma ACTH and urinary 17-OHCS levels after SU-4885 administration (3.0g per os)

Table 2. Plasma ACTH levels in surgical stress

Pat.	Age & Sex	Anesthetic	Operation	Time	Plasma ACTH		
					Preop.†	1°p.op.††	24°p.op.†††
S. N.	53M	G.O.F.*	Lobectomy	3°30'	ND	19.1	ND
M. T.	53M	G.O.F.	Lobectomy	3°10'	ND	1.0	0.6
N. H.	41M	G.O.F.	Thoraco-plasty	3°	ND	0.8	ND
H. N.	40M	G.O.F.	Thoracotomy	1°50'	ND	0.7	ND
S. O.	26M	G.O.F.	Lobectomy	3°50'	ND	0.9	ND
H. N.	48F	G.O.F.	Thoraco-plasty	1°40'	ND	2.3	ND
K. I.	27M	G.O.F.	Splenectomy	2°40'	ND	0.6	ND
T. T.	35F	G.O.E.**	Adrenalectomy	2°05'	ND	0.6	ND
T. S.	20M	G.O.F.	Lobectomy	4°	ND	ND	ND
Y. K.	58M	G.O.F.	Subtotal Gastrectomy	2°30'	ND	ND	ND
T. O.	60M	G.O.F.	Gastrectomy	2°15'	ND	ND	ND
M. O.	69M	G.O.F.	Subtotal Gastrectomy	2°35'	ND	ND	ND
S. M.	19M	G.O.F.	Thoracotomy	2°37'	ND	ND	—

(mU/100ml)

*G.O.F.=Nitrous oxide, Oxygen, Fluothane

**G.O.E.=Nitrous oxide, Oxygen Ether

† Preoperation †† 1 hr. Postoperation ††† 24 hrs. Postoperation

ごとく尿中 17-OHCS 値が著明に増加しているにもかかわらず血中 ACTH 値の増加を証明できなかった症例もあり、両者の間に必ずしも相関が認められなかった。なお、血中 ACTH 値が検定できた症例だけで、尿中 17-OHCS 値との相関係数を求めると、0.48であった。

2. 外科手術侵襲の血中 ACTH への影響

Table 2 に示すように術前にはいずれも血中 ACTH 活性を認めず、執刀1時間後には13例中8例に 0.6～19.1mU/100ml plasma の増加を認めた。執刀24時間後には1例に 0.6mU/100ml plasma の値を得たのみで、その他の症例では ACTH 値の増加を証明し得なかった。同時に血中 Cortisol を測定した6例について血中 ACTH 値と比較すると Fig. 3 に示すごとく執刀1時間後に血中 ACTH 値の増加を認めた4例においては、証明できなかった2例よりも血中 Cortisol が高値であった。症例 T.T. はクッシング症候群のため右副腎摘除術をうけた患者であるが、術中 Hydrocortisone 80mg の点滴静注をうけていたにもかかわらず血中 ACTH 値の増加を認めた。

3. 電気ショックの血中 ACTH への影響

電気ショックを行なった2例では Table 3 に示すごとく15分後にそれぞれ 4.9, 0.6mU/100ml plasma と血中 ACTH の増加を認めた。なお症例 S.H. は治療上の目的で連続3回のショックを施行された例で

ある。血中 ACTH 値と血中 Cortisol 値とを比較してみると、15分後に血中 ACTH 値は増加しているが、血中 Cortisol は増加せず、30分後になり始めて血中 Cortisol の増加がみられた。

4. 血中 ACTH の日内変動

正常人では Fig. 4 に示すごとく早朝に高く午後到低い血中 ACTH の日内変動を認めたが、副腎皮質過形成によるクッシング症候群では明らかな日内変動が認められず、かえって午後に高い症例もみられた。副腎性器症候群においては Fig. 4 に示すごとく正常人と同様の日内変動が認められたが、午前8時と午後6時の較差は正常人に比して大きい例を半数において認め、いわば拡大された日内変動が存在することが知られた。アジソン病においては、10例中8例に於て著明な日内変動を認めた。

副腎性器症候群およびアジソン病において血中 ACTH と血中 Cortisol を同時に測定した症例について両者の関係を見るために示

Fig. 3. Change of plasma ACTH and cortisol levels in surgical stress

Table 3. Effect of electroshock on plasma ACTH and cortisol levels

Subjects	before Electroshock		15min. after Electroshock		30min. after Electroshock	
	ACTH (mU/100ml)	Cortisol (μg/dl)	ACTH (mU/100ml)	Cortisol (μg/dl)	ACTH (mU/100ml)	Cortisol (μg/dl)
S. H.	—	17	4.9	17	—	26
S. N.	—	13	0.6	12	—	25

Fig. 4. Diurnal variation of plasma ACTH levels in normal subjects and patients with endocrine disorders

*Minimum Effective Dose by Aortic Method

**Minimum Effective Dose by Femoral Method

Fig. 5. Diurnal variation of plasma ACTH and cortisol levels

したのが Fig. 5 である。副腎性器症候群においては血中 Cortisol 値は正常ないし正常下限で、すべての症例において日内変動がみられたのにたいし、アジソン病においては血中 Cortisol 値は極めて低く、かつ日内変動も 1 例を除き明らかでなかつた。

5. 血中 ACTH と血中 Cortisol の関係

ストレス、副腎性器症候群、アジソン病における血中 ACTH 値と血中 Cortisol 値の関係は Fig. 6 に示すごとくである。ストレスの際には血中 ACTH と Cortisol 値は共に増加したが両者の間に必ずしも一定の相関は認められなかつた。副腎性器症候群では血中 Cortisol 値に比し血中 ACTH 値がより高い傾向にあり、またアジソン病においては ACTH 値は著るしく高いにもかかわらず血中 Cortisol は低値であつた。

4 考 按

副腎皮質の 11β -Hydroxylase 阻止剤である SU-4885 (Metopirone, Methopyrapone) は Cortisol の合成を抑制するため Feedback 機構を介して下垂体よりの ACTH 分泌が亢進し、尿中に 11-Desoxycortisol またはその代謝産物が増加する¹⁷⁾²³⁾ので、これを尿中 17-OHCS, あるいは 17-KGS として測定することにより下垂体の ACTH 分泌予備能を知りうる¹²⁾¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾²⁴⁾。しかし SU-4885 投与後の尿中ステロイドを指標とする方法は、副腎皮質を介する間接的な方法であるため副腎皮質の反応性に影響を受ける

Fig. 6. Relationship between plasma ACTH and cortisol levels in surgical stress, adrenogenital syndrome and Addison's disease

可能性がある²⁶⁾。従つて理論的には SU-4885 投与後の血中 ACTH の測定を行なうことが望ましいが、現在の生物学的測定法は簡便でなく、かつ精度、感度も不十分であるためなお実用化の段階には至っていない。

Cushman ら⁴⁾は SU-4885 を犬に静注後血中 ACTH 活性の増加を認めたと報告しているが、人間では増加を認めたとするもの¹⁰⁾²²⁾²⁸⁾と、認めなかつたとするもの³⁹⁾とがある。すなわち Vance ら³⁹⁾は正常人ならびにクッシング症候群患者に SU-4885 を点滴静注および経口投与後のいずれにおいても血中 ACTH 値の増加を認めなかつたと報告している。同様にまたアジソン病 2 例においても血中 ACTH の増加をみなかつたとし、Ganong ら⁹⁾が副腎摘除犬で SU-4885 静注後血中 ACTH 値の上昇を認めたという報告と反対の事実を示している。一方 Liddle ら²²⁾は Carboxylic Resin にて ACTH を抽出、測定する方法により、正常人に経口的に 500mg 4 時間毎に投与をした場合、8 時間後より血中 ACTH が上昇しはじめ 24 時間ないし 72 時間後には 1.0~3.0mU/100ml plasma になると報告している。著者も 500mg を毎 4 時間経口投与する方法により、正常人 9 例全例に 0.6~4.0mU/100ml plasma の血中 ACTH の増加を認め平均値±標準誤差は 1.6 ± 0.4 mU/100ml plasma であつた。

近年副腎皮質ステロイド剤は各種疾患の治療に広く用いられているが、この場合には Feedback 機構を介して下垂体の ACTH 分泌が抑制され下垂体-副腎皮質系の機能低下をきたすことが知られている¹³⁾¹⁶⁾。このような場合当然 SU-4885 投与に対する反応は不良となることが予測され¹⁶⁾¹⁸⁾²⁰⁾²²⁾²⁶⁾、本実験においても 5 例中 4 例に SU-4885 投与後血中 ACTH 値の増加を証明できなかつた。また Graber ら¹³⁾、Meakin ら²⁶⁾は関節リウマチ患者等に長期間副腎皮質ステロイド療法を行ないこれを中止するとまず下垂体機能が回復しついで副腎皮質機能が正常にもどることを明らかにした。しかし SU-4885 に反応しない場合にも、ストレスには反応することがあることは、以前より知られているところであり¹²⁾¹⁸⁾²²⁾²⁴⁾³³⁾、これは恐らく Feedback 機構とストレスに対する分泌機構とが異なつたものであることを示唆するものであろう。

神経性食思不振症は精神的な原因に基づく食思不振が主因とされているが、しばしば内分泌異常もともない汎下垂体機能低下症とまぎらわしい病像を呈する。本症における SU-4885 試験に関しては、Gold ら¹²⁾は 3 例中 1 例に、Liddle ら²²⁾は 7 例中 3 例に、河野ら²⁰⁾は 5 例中 1 例に反応不良の例を認め、栄養障害による下垂体萎縮によるものであろうと推測している。しかしながら著者の測定した 5 例では全例に SU-4885 投与後血中 ACTH 値の増加を認め、とくにそのうち 2 例ではむしろ正常以上の反応がみられたが、これらの例では尿中 17-OHCS 値の増加も極めて顕著であつた。その原因としては、るい瘦のため SU-4885 の体重当りの投与量の相対的増加、体内における ACTH 代謝の遅延、ACTH の放出低下により蓄積された下垂体 ACTH の急激な放出などの可能性が考えられる。一方また本症においては ACTH の投与に対して副腎皮質は正常ないしむしろ過剰に反応する例もある²⁰⁾ことが知られており今後本症の正確な診断と共に、その下垂体副腎系の機能については更に検討を要する問題と考えられる。

一般にクッシング症候群のうち、副腎皮質過形成によるものでは SU-4885 に対し副腎皮質は過剰反応を示し、副腎皮質腫瘍によるものでは無反応であるため、本試験は両者の鑑別診断に応用されている¹²⁾²⁰⁾²²⁾²⁴⁾。Williams ら²²⁾⁴¹⁾は、副腎皮質過形成による本症で副腎全摘除術後血中コルチコイドが正常になるように補償療法をおこなつたところ、血中 ACTH 値の著るしい増加を認めたと報告している。このことより副腎皮質過形成の症例では SU-4885 投与により血中 Cortisol 値が低下した場合当然血中 ACTH 値の正常以上の増加がおこるものと予想された。しかし著者の測定した 2 例ではいずれも尿中 17-OHCS の著しい増加があるにもかかわらず血中 ACTH の明らかな増加を認めなかつた。Miyake ら²⁸⁾は 3 例中 1 例に血中 ACTH 値の増加を証明したが、Vance ら³⁹⁾、Garmendia ら¹¹⁾も著者と同様全例に増加を認めなかつたとしている。このように副腎皮質過形成によるクッシング症候群では、SU-4885 の投与により著明な尿中 17-OHCS の反応がみられるにもかかわらず血中 ACTH の著明な増加が証明できない理由は明らかでないが、肥大した副腎皮質はごくわずかの ACTH の増加に対しても充分 Cortisol 産生を高めうる可能性も否定できない。また SU-4885 の 11 β -Hydroxylase 阻害は完全なものではないため副腎皮質が著明に反応した場合には 11-Desoxycortisol のみでなく Cortisol もかなり産生され⁴⁰⁾、これが下垂体よりの ACTH の分泌を

ある程度抑えることも考慮されねばならない。一方副腎皮質腺腫に基づくクッシング症候群では腫瘍よりの自律性の Cortisol 過剰分泌のため下垂体および残存正常副腎皮質組織の萎縮をきたすことが知られている²¹⁾。事実経験した症例 K.Mo. は副腎皮質腺腫のため右副腎摘除術をうけた後、副腎癆症を起こした症例で、術後2年たつても充分下垂体予備機能の回復がみられなかつた。しかし他の症例 K. Ma は術前の ACTH 試験に対する反応も良好で、SU-4885 投与に対しても血中 ACTH の増加がみられたが、これは正常副腎組織の萎縮が起つていながつたものと考えられる。以上要するにクッシング症候群に対する副腎皮質および下垂体の機能的関係はなお未解決の点が多く今後の研究が必要であると考えられる。

SU-4885 投与後の血中 ACTH 値と尿中 17-OHCS 増加の絶対値とを対比させてみると、副腎皮質過形成によるクッシング症候群のごとく尿中 17-OHCS の増加があるにもかかわらず血中 ACTH 値の明らかな増加を証明できなかった症例もあり、必ずしも一定の相関は認められなかつた。

外科手術侵襲時に血中 17-OHCS³⁶⁾³⁸⁾が増加することは以前よりよく知られていたが、血中 ACTH の分泌亢進が証明されたのは比較的最近のことである³⁷⁾²²⁾²⁹⁾。著者の実験では手術開始一時間後に13例中8例で明らかな血中 ACTH の増加を認めたが、24時間後には低下し一例で血中 ACTH の増加を証明しえたのみであつた。Cooper ら³⁾も手術終了後30分で血中 ACTH の増加がみられ、4時間後には低下しはじめ術後24時間には術前の値にもどることを認めた。また Estep ら⁷⁾も執刀1時間後に血中 ACTH の増加を認め同時に血中 17-OHCS、尿中 17-OHCS も上昇していることを明らかにした。さらにまた手術中に Cortisol の大量点滴静注を行なつても血中 ACTH の増加は抑制されなかつたため、開腹術のような大きな手術侵襲による ACTH 分泌は Feedback 機構によつて制約されないという見解を発表している。著者の実験でも副腎皮質過形成によるクッシング症候群のため右副腎摘除術をうけた症例では、術中2時間にわたり Cortisol 80mg の点滴静注をうけたが血中 ACTH 値の増加が認められた。Liddle ら²²⁾も電気ショックによる血中 17-OHCS の上昇は大量の副腎皮質ステロイドによつても抑制されなかつたとしている。一方、動物実験で、Yates ら⁴²⁾はラットに開腹術により増加する程度の血中 Corticosterone 濃度になるように、充分量の Corticosterone をあらかじめ投与しておく下垂体-副腎皮質系の開腹術に対する反応が全くみられなくなることを認め、ストレスの際には、Feedback 機構がよりたかい血中コルチコイド濃度で作用するように修正 (Reset) されるものであると推論している。しかしながら人間では、少なくとも開腹術のごとき大きなストレスに対してはかような “Resetting” の現象は認められていない。

なお外科手術侵襲中の血中 17-OHCS の上昇は手術にもとづく肝流血量の低下および肝機能低下のため肝臓でのステロイド代謝が障害されることが一つの原因であるとする主張もある³⁶⁾³⁸⁾。Cooper ら³⁾、あるいは著者の実験にみられるごとく術後24時間の血中 ACTH 値は術前の値にもどっているにもかかわらず血中コルチコイド値はなお高値であつた原因の一つとしてこのような Cortisol の代謝遅延が考えられる。しかしまた持続した ACTH の分泌増加が副腎の反応性を高め正常の ACTH に対しても正常以上に副腎皮質が反応したためとも考えられる。

下垂体-副腎皮質系機能の日内変動については、Pincus³⁵⁾により尿中 17-KS 値は昼間が夜間より高いことが報告されて以来血中 17-OHCS²⁷⁾³²⁾³⁴⁾³⁷⁾、尿中 17-OHCS⁵⁾²⁷⁾³⁷⁾にも同様の日内変動が認められることが明らかにされた。このような日内変動をきたす原因に関して Perkoff ら³⁴⁾は、第一に血中よりの Cortisol 消失速度の変動、第二に ACTH に対する副腎の反応性の変動、第三に中枢神経系に存在する ACTH 分泌機構による血中 ACTH の変動の三つの可能性を指摘した。そして彼等は、Cortisol 消失速度は昼夜とも不変であり、夜間の副腎の ACTH に対する反応性の低下は内因性 ACTH 分泌減少による二次的なものであることを明らかにし、意識障害、睡眠時間の転換、脳障害の場合に血中 17-OHCS の日内変動が消失することから ACTH 分泌の中枢支配自体に日内変動があるものと推論した。この副腎皮質機能の日内変動が ACTH 分泌の変動によるものであるとする仮説は、最近 Ney ら²⁹⁾により直接血中 ACTH を測定することによつて証明された。すなわち、正常人では午前6時の血中 ACTH 値は平均 0.25mU/100ml plasma で、夕方6時には血中 17-OHCS の低下とともに血中 ACTH 値も 0.11mU/100ml plasma と低

下することを明らかにした。著者の成績も午前8時 0.23mU/100ml plasma 以下、午後6時 0.20mU/100ml plasma 以下となり同様の結果を得ている。一方副腎皮質過形成によるクッシング症候群では血中 17-OHCS 値が高く、しかも日内変動が消失していることが診断上有用な所見とされているが⁶⁾、Ney ら²⁹⁾は本症の血中 ACTH 値は正常人に比較して一部重なり合いがあるが午前6時の平均値は 0.62mU/100ml plasma と有意に高く、しかも日内変動が明らかでないことを認めた。著者も同様に本症において明らかな日内変動を認めることができなかった。本症においてはおそらく正常値よりわずかに高い ACTH 分泌が一日中持続していることが考えられる。このことは正常人に微量の ACTH を持続的に点滴静注すると、血中 17-OHCS は上昇し日内変動も消失し、しかも ACTH に対する副腎皮質の反応性がたかまるという報告³¹⁾³²⁾に一致するものである。従つて本症では抑制試験にみられるように Feedback 機構の障害²²⁾²⁵⁾とともに、日内変動の調節機構にも何らかの異常があるものと考えられる。

副腎性器症候群では Cortisol 生合成の障害のため Feedback 機構を介し血中 ACTH が著明に増加していることは、すでに第一編で明らかにした通りである。しかし著明な代償性 ACTH 分泌亢進を伴う本症で、果して日内変動が保たれているか否かは従来明らかでなかった。著者は4例の本症において正常人と同様に早朝に高く午後に低い ACTH の日内変動を認め、かつその較差は正常人に比較しはるかに大きいことを明らかにした。また本症と同じく代償性の ACTH 分泌亢進をきたすアジソン病においても、同様な日内変動が観察されたが早朝の値はアジソン病では副腎性器症候群よりも高く、従つて、日内変動の較差も著しく大であつた。Graber ら¹³⁾¹⁴⁾も、アジソン病ならびに長期間のコルチコイド療法中止後の症例で、血中 ACTH 値の日内変動を認め、またアジソン病の患者に通常の血中 Cortisol 値以下で午前6時の血中 17-OHCS 値を午後6時より高くなるよう Cortisol を投与しても日内変動は保持されることを明らかにした。かつ、このような状態でも著者の成績と同様正常よりも較差の大きい日内変動を報告している。このようないわば拡大された日内変動をきたす理由は明らかでないが、正常では早朝の ACTH 分泌亢進はそれに伴う Cortisol 産生増加によつてある程度抑制され一定の範囲に調節されるが、副腎皮質の Cortisol 産生分泌に障害がある場合にはこの調節がなされないため、極めて著明な血中 ACTH の増加をきたすのではないかと考えられる。

日内変動と Feedback 機構との関係については著者は実験を行なっていないが、Nichols ら³⁰⁾は Dexamethasone を真夜中に投与した場合には、午前8時、あるいは午後4時に投与した場合より抑制が強いことを見出し、Feedback 機構による ACTH 分泌の抑制にも日内変動のリズムが影響していることを明らかにしている。また日内変動とストレスとの関係はなお明らかでないが、Clayton ら³⁾は ACTH 放出作用を有する Vasopressin 誘導体への反応は昼と夜とで異なることを見出している。ストレスに対する反応にも日内変動のリズムが影響することは充分考えられる。このように Feedback 機構、ストレスによる分泌機構、日内変動の機構はお互に関連しつつ ACTH の分泌調節を行なっているものと考えられる。

5 結 語

下垂体摘出ラット副腎静脈血中 Corticosterone の増加を指標とした生物学的測定法を用い、SU-4885 やストレスの血中 ACTH への影響を観察するとともに、ACTH 分泌の日内変動についても検討を加えた。

1. SU-4885 1日3g 6回分割経口投与により(1)正常人9例では平均値±標準誤差 $1.6 \pm 0.4 \text{ mU/100ml plasma}$ (0.6~4.0mU/100ml plasma) に達する血中 ACTH の増加を認めた。(2)副腎皮質ホルモン療法をおこなつた症例につきその中止後 ACTH の測定をおこなつたところ5例中1例にのみ血中 ACTH 値の増加を認めた。(3)神経性食思不振症5例はいずれも明らかな ACTH の増加を示しそのうち2例ではとくに高値で尿中 17-OHCS も著しく増加していた。(4)クッシング症候群では、副腎皮質過形成によるもの2例でSU-4885 投与後血中 ACTH の増加を証明できず、かえつて副腎皮質腺腫による1例で増加を認めた。しかし他の副腎皮質腺腫の1症例では術後2年以上血中 ACTH 値の増加を証明できなかった。(5)その他の疾患のうちではとくに肝硬変症1例でかなり著明な血中 ACTH の増加を認めた。(6)SU-4885 投与後の尿中

17-OHCS 値と血中 ACTH 値の関係については、副腎皮質過形成によるクッシング症候群のごとく例外もあつたが一般に尿中 17-OHCS の高い例では血中 ACTH 値も高い例が多かつた。

2. 外科手術侵襲時執刀開始1時間後に血中 ACTH 値を測定したところ13例中8例に 0.6~19.1mU/100 ml plasma の血中 ACTH 値の増加を認めた。術後24時間には、13例中1例にのみ血中 ACTH の増加を証明しえた。血中 Cortisol を同時に測定した6例では、血中 ACTH 値の増加を認めた例が、血中 Cortisol 値も高い傾向にあつた。

3. 精神分裂病患者2例に電気ショックをあたえた際2例とも血中 ACTH の増加がみられた。

4. ACTH の日内変動について検討したところ正常人においては早朝に高く午後到低い日内変動を認めたが、副腎皮質過形成によるクッシング症候群では明らかな日内変動を認めなかつた。副腎性器症候群4例、アジソン病10例ではいずれも日内変動を認め、しかも午前、午後の較差が正常人よりはるかに大であつた。

欄筆するに当り御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師深瀬政市教授、三宅儀前教授に深甚の謝意を表します。また終始御助言と御鞭撻を戴いた井村裕夫講師に深く感謝致します。なお諸症例の収集に御協力頂きました野手信哉岐阜大学助教授、西村敏夫講師（現高知赤十字病院長）、静岡県立中央病院内科医長祖父江鮮博士、和歌山赤十字病院内科医長羽山恒人博士に篤く御礼申し上げます。また本田弘、佐古伊康両学士の御協力に感謝いたします。

文 献

- 1) BLISS, E.L., C.J. MIGEON, K. EIK-NES, A.A. SANDBERG and L.T. SAMUELS : Metabolism, 3 : 493, (1954).
- 2) CLAYTON, G.W., L. LIBRIK, R.L. GARDNER and G. GUILLEMIN : J. Clin. Endocr., 23 : 975, (1963).
- 3) COOPER, C.E. and D.H. NELSON : J. Clin. Invest., 41 : 1599, (1962).
- 4) CUSHMAN, P., C.D. WESTERMANN, W.J. ATHOS and J.G. HILTON : Endocrinology, 73 : 529, (1963).
- 5) DOE, R.P., J.A. VONNES and E.B. FLINK : J. Clin. Endocr., 20 : 253, (1960).
- 6) EKMAN, H., B. HÅKANSSON, J.D. McCARTLY, J. LIHMANN and B. SJÖGREN : J. Clin. Endocr., 21 : 684, (1961).
- 7) ESTEP, H.L., D.P. ISLAND, R.L. NEY and G.W. LIDDLE : J. Clin. Endocr., 23 : 419, (1963).
- 8) FARMER, T.A., JR., S.R. HILL, JR., J.A. PITTMAN, JR. and J.W. HEROD, JR. : J. Clin. Endocr., 21 : 433, (1961).
- 9) GANONG, W.F. and E.M. GOLD : The Physiologist, 3 : 63, (1960).
- 10) GARMENDIA, F., W.E. VAUBEL und E.F. PFEIFFER : Klin. Wochen., 41 : 317, (1963).
- 11) GARMENDIA, F., W.E. VAUBEL, H. BUBSER und E.F. PFEIFFER : Klin. Wochen., 41 : 321, (1963).
- 12) GOLD, E.M., J.R. KENT and P.H. FORSHAM : Ann. Int. Med., 54 : 175, (1961).
- 13) GRABER, A.L., R.L. NEY, W.E. NICHOLSON, D.P. ISLAND and G.W. LIDDLE : J. Clin. Endocr., 25 : 11, (1965).
- 14) GRABER, A.L., J.R. GIVENS, W.E. NICHOLSON, D.P. ISLAND and G.W. LIDDLE : J. Clin. Endocr., 25 : 804, (1965).
- 15) HÖCKFELT, B. and R. LUFF : Acta Endocr., 32 : 177, (1959).
- 16) HOLUB, D.A., J.W. JAILER, J.I. KITAY and A.G. FRANTZ : J. Clin. Endocr., 19 : 1540, (1959).
- 17) JENKINS, J.S., L. POTHIER, W.J. REDDY, D.H. NELSON and G.W. THORN : Brit. Med. J., 1 : 398, (1959).
- 18) KAPLAN, N.M. : J. Clin. Endocr., 23 : 953, (1963).
- 19) 河野剛 : 下垂体 ACTH 予備能検査, 三宅儀編, 内分泌疾患 1, (1964).
- 20) 河野 剛, 岩井一義, 井村裕夫, 八幡三喜男, 田村陽市, 遠藤治郎, 多田敏明, 松下六良, 吉見輝也, 松田孝之, 佐古伊康 : 最新医学, 19 : 165, (1964).
- 21) KYLE, L.H., R.J. MEYER and J.J. CANARY : New Eng. J. Med., 257 : 57, (1957).
- 22) LIDDLE, G.W., D.P. ISLAND and C.K. MEADOR : Res. Prog. Hor. Res., 18 : 125, (1962).
- 23) LIDDLE, G.W., D.P. ISLAND, E.M. LANCE and A.P. HARRIS : J. Clin. Endocr., 18 : 906, (1958).

- 24) LIDDLE, G.W., H.L. ESTEP, J.W. KENDAL, JR., W.C. WILLIAMS, JR. and A.W. TOWNES : J. Clin. Endocr., 19 : 875, (1959). 25) LIDDLE, G.W. : J. Clin. Endocr., 20 : 1539, (1960).
- 26) MEAKIN, J.W., M.S. TANTONGCO, J. CRABBÉ, T.B. BAYLES and D.H. NELSON : Am. J. Med., 29 : 459, (1960). 27) MIGEON, C.J., F.H. TYLER, J.P. MAHONEY, A.A. FLORENTIN, H. CASTLE, E.L. BLISS and L.T. SAMUELS : J. Clin. Endocr., 16 : 622, (1956). 28) MIYAKE, T., H. IMURA and H. MURANAKA : Endocr. Jap., 9 : 223, (1962). 29) NEY, R.L., N. SHIMIZU, W.E. NICHOLSON, D.P. ISLAND and G.W. LIDDLE : J. Clin. Invest., 42 : 1669, (1963).
- 30) NICHOLS, T., C.A. NUGENT and F.H. TYLER : J. Clin. Endocr., 25 : 343, (1965). 31) NUGENT, C.A., K.B. EIK-NES, L.T. SAMUELS and F.H. TYLER : J. Clin. Endocr., 19 : 334, (1959). 32) NUGENT, C.A., K.B. EIK-NES, H.S. KENT, L.T. SAMUELS and F.H. TYLER : J. Clin. Endocr., 20 : 1259, (1960). 33) OPPENHEIMER, J.H., L.V. FISHER and J.W. JAILER : J. Clin. Endocr., 21 : 1023, (1961). 34) PERKOFF, G.T., K.B. EIK-NES, C.A. NUGENT, H.L. FRED, R.A. NINER, L. RASH, L.T. SAMUELS and F.H. TYLER : J. Clin. Endocr., 19 : 432, (1959). 35) PINCUS, G. : J. Clin. Endocr., 3 : 195, (1943).
- 36) SANDBERG, A.A., K.B. EIK-NES, L.T. SAMUELS and F.H. TYLER : J. Clin. Invest., 33 : 1509, (1954). 37) SHOLITON, L.J., E.E. WERK, JR. and R.T. MARNELL : Metabolism, 10 : 632, (1961). 38) TYLER, F.H., C.D. SCHMIDT, K.B. EIK-NES, H. BROWN and L.T. SAMUELS : J. Clin. Invest., 33 : 1517, (1954). 39) VANCE, V.K., W.J. REDDY, D.H. NELSON and G.W. THORN : J. Clin. Invest., 41 : 20, (1962). 40) WAXMAN, S.H., D.F. TIPPIT and V.C. KELLEY : J. Clin. Endocr., 21 : 943, (1961). 41) WILLIAMS, W.C., JR., D.P. ISLAND, R.A.A. OLDFIELD, JR. and G.W. LIDDLE : J. Clin. Endocr., 21 : 426, (1961). 42) YATES, F.E., S.E. LOEMAN, D.W. GLENISTER and M.F. DALLMAN : Endocrinology, 69 : 67, (1961).