Hypothalamo-Pituitary Adrenocortical Function in Nephrotic Patients during Corticoid Treatment

Kenji MATSUOKA

The Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan (Director : Professor Susumu Marumoto)

The inevitable and harmful suppression of hypothalamo-pituitary adrenocortical function results from the corticoid administration. In order to check the iatrogenic adrenocortical dysfunction and to prevent this side effect, the periodical ACTH-Z tests before, during and after treatment for the 13 nephrotic patients were performed.

The adrenocortical function was examined by daily urinary excretion of Porter-Silber chromogen, Zimmermann chromogen and 17-KGS. Functional reserve of hypothalamo-pituitary adrenocortical system was examined by response of intramuscular injection of 25 units of ACTH-Z and then by response to oral administration of 3 gm of SU-4885.

Both the daily urinary excretion of corticosteroids and the response to ACTH-Z in the nephrotic patients before corticoid treatment showed no significant difference from those in normal adults. Poor responses to SU-4885 were observed in four patients before treatment.

There was no correlation between the daily excretion of the response value to ACTH-Z and the results of renal function in the patients.

In the course of treatment with betamethasone, urinary corticosteroid promptly decreased. However, the response to ACTH-Z was gradually depressed. The mean "adrenocortical response value" in terms of the increments in urinary Porter-Silber chromogen showed the following values : 20.1 ± 10.9 mg before the corticoid treatment, 16.1 ± 7.4 mg in 2 weeks after administration, 10.0 ± 6.9 mg in a month, 7.9 ± 5.9 mg in 2 months, 7.3 ± 5.0 mg in 3 months, 4.6 ± 4.9 mg in 4 months, 12.0 ± 5.1 mg in a week after discontinuing betamethasone and 14.6 ± 7.5 mg a month later. Similar changes in the adrenocortical response value from the increments in Zimmermann chromogen or 17-KGS in urine were observed. However, Porter-Silber chromogen was verified to be the most reliable measurement for tracing the response of adrenal cortex during the betamethasone treatment.

After the dosage of betamethasone tapered at 1.0 mg or less per day, the daily excretion of urinary corticosteroids and the response value to ACTH-Z were gradually elevated.

After discontinuation of corticoid therapy, the recovery of suppressed adrenocortical function was observed in all cases. A rebound phenomenon was observed within a

week. The response value to ACTH-Z after discontinuing corticoid therapy also showed improvement but showed no significant difference from the level before treatment of corticoid or from normal range. The response to SU-4885 in only three cases were significantly reduced.

No inverse correlation was observed between the daily corticosteroids excretion, as well as the response value to ACTH-Z after treatment, and the sum of administered doses of betamethasone, or the duration of corticoid therapy. Throughout the course of treatment, there was no case who showed clinical manifestations or laboratory findings indicating adrenocortical insufficiency.

From these observations, it is concluded that the ACTH-Z test before, during and after treatment with betamethasone is a reliable test to evaluate the adrenocortical reserve. The withdrawal adrenocortical insufficiency will be safely avoided in so far as "adrenocortical response value" to ACTH-Z remains within the above-mentioned ranges.

(See pp. 1018~1032)

ネフローゼ症候群の合成コルチコイド療法時の 間脳下垂体副腎皮質機能動態

京都府立医科大学第二内科（指導 丸本晋教授）

松 岡 謙 二

（昭和46年12月3日受付）

ベタメサゾン治療のネ症13症例の治療前中後における尿 corticosteroid（以下 CS）排泄量を測定し、ACTH-Z, SU-4885 負荷による間脳下垂体副腎皮質予備能の推移を経時的に追求した。治療前のネ症には副腎皮質機能低下を認めなかつた。治療中、CS 排泄量は急速に、予備能は徐々に低下した。しかし corticoid 投与による機能抑制は可逆的で、投与中止とともに CS 排泄量は反撥的に増化し、予備能の回復正常化をみた。治療終了1週後の予備能と corticoid 投与の量、期間との間に相関を認めない。

I ま え が き

Hench, Kendall¹⁾ (1949) らがコーチゾンを関節リウマチの治療にはじめて用い、ついで1950年にはThorn²⁾, Farnsworth³⁾ らによつて腎疾患の治療に導入された。

その後はコーチゾンに代る新合成剤が相ついで開発されたが、そのためにすぐれた治療効果を發揮するばかりでなく、その副作用を軽減するために並々な努力が払われた。合成コルチコイドは種々の型の腎疾患の治療に試みられたが、ネフローゼ症候群（以下ネ症と略す）に著効をおさめ、完全寛解に導入させることさえ可能であるところから、もつぱらネ症治療剤として重要な地位を獲得するに至つた。

この合成コルチコイドのネ症に対する治療はいわゆるホルモン剤としての補償療法と異なり、生理的量をはるかに超えた量が投与され、その薬理的作用を期待したところの治療法である。したがつてこの生理的量を超えたコルチコイドの投与はすぐれた治療効果を示すが、一方において多彩な副作用をも出現することになる。しかもその適応の多くが原因療法というよりはその抗炎症作用を期待した対症療法的色彩がつよいで、治療の実際面では結果的に長期かつ大量になることも少なくない。しかもその多くは治療終了後におこるであろう副腎クリーゼの出現を恐れて、ともすれば消極的な漸減療法の形をとり、あるいはさまざまな副腎皮質機能不全の防止策の試みがされるのである。しかもその防止策のほとんどは客観的な実験成績や臨床成績などの厳密な裏づけもなしに実行されることが多い。このように副作用への対策が安易に論じられる以前に、合成コルチコイド治療にあつて患者の間脳下垂体副腎皮質機能を客観的に認識することが必要であると考えられるので、長期の合成コルチコイド療法を余儀なくされるネ症を対象として、ベタメサゾン治療前、中、後における間脳下垂体副腎皮質系の機能動態を追求し、これを客観的にとらえるためにこの研究をおこなつた。副腎皮質機能不全に対する無駄のない効果的な防止策をこのような客観性をもつた認識から導きうると考えたからである。

II 研究の対象と測定の方法

(A) 対象

いずれも成人ネフローゼ症候群治療研究会の診断基準を満足する13症例で、肝機能障害の合併、高度の腎機能障害例も含まない。この13症例には、ベタメサゾン治療は再発に対する再治療をも含めて17治療をおこ

ない, うち著効, 有効併せて13, 無効4であつた. ベタメサゾンとは他の治療薬剤を併用することなく, 単独投与し, その初回量 4 ないし 6 mg を, DiRaimondo⁴⁾, 井林ら⁵⁾の推奨する朝3, 昼2, 夕1の漸減3分割法により連日投与した. 初回量を2ないし4週間維持し, 以後は尿蛋白の減少を指標として, 夜→昼→朝の順で漸次0.5mgまで減量してから投与を中止した. ベタメサゾン投与は個々の症例によつて異なり, 投与総量は203.5から509.75mg, 投与日数は76から535日にわたつた. (Table 1)

Table 1

Case	Before Treatment									After Treatment									Sum of Admini- st. Doses of B-M. (mg)	Durati- on of B-M. Therapy (days)
	Daily Excretion			Response Value to ACTH-Z			Response Value to SU-4885			Daily Excretion			Response Value to ACTH-Z			Response Value to SU-4885				
	P.S.	Z.	KGS	P.S.	Z.	KGS	P.S.	Z.	KGS	P.S.	Z.	KGS	P.S.	Z.	KGS	P.S.	Z.	KGS		
1. H.M.	8.6	3.1	8.8	37.6	3.1	58.2				4.1	2.7	5.2	6.7	3.2	17.0				332.0	142
2. T.T.	5.2	3.8	9.4	12.3	8.0	2.4				5.4	2.8	16.7	8.3	0.9	18.6				266.5	105
3. T.K.										6.4	4.7	7.2	9.1	0.4	19.7				241.5	200
4. Y.O.	7.9	3.5	8.3	37.8	6.9	49.1														
	3.8	1.6	9.6	22.0	1.3	11.6	4.9	6.1	3.8	2.3	2.9	4.5	25.3	2.5	33.9	-0.5	1.2	4.8	257.0	94
	5.1	1.5	7.9	25.3	1.9	37.8	1.7	2.1	4.0	1.7	2.1	4.0	7.0	0.7	18.1				334.0	76
5. T.M.	4.0	1.7	2.1	7.0	0.7	18.1													463.25	535
	6.2	4.0	10.0	5.5	3.3	13.0													271.0	100
	7.2	6.1	22.0	28.2	2.9	22.0				7.3	3.3	15.0	14.0	11.4	35.3				227.0	99
7. K.S.	4.8	1.1	11.0	15.6	3.0	11.7				5.1	2.2	15.1	11.9	0.5	11.3				270.0	172
8. Y.K.	4.4	6.5	11.8	10.1	10.2	15.4													466.5	195
9. K.W.	6.0	2.6	13.6	37.1	6.0	17.0	17.3	2.2	17.1	2.0	2.1	3.7	11.2	1.9	13.2				203.5	115
10. S.Y.	3.5	2.0	10.6	25.3	4.7	27.1													230.5	224
	5.8	2.2	7.4	17.8	2.2	11.5	12.3	5.5	6.6										509.75	292
	2.1	1.8	5.2	5.6	1.5	8.9	12.1	4.7	31.8	4.4	0.6	4.9	13.3	1.8	20.3				310.5	137
12. H.Y.	7.4	6.4	10.9	11.0	13.0	10.4				2.5	2.3	5.1	13.3	2.4	18.4				478.5	169
13. H.K.	5.1	7.7	10.3	22.6	10.0	56.1														

離脱にあつて ACTH の併用, コルチコイドの間歇投与はおこなつていない. 減量中に再燃したものに對しては原則としてベタメサゾンを増量せず, いったん漸減中止の上, 暫時の休業期間をおいて再度初回量から治療を再開した.

(B) 尿コルチコイド代謝物の測定法

尿コルチコステロイド (以下尿 CS と略す) の推移はつぎのような測定法によつてこれを追求した. すなわち, Reddy-Jenkins-Thorn 法 (1952)⁶⁾ の熊谷変法⁷⁾により Porter-Silber chromogen (以下 P.S. Chr.), Dreker 法の Sobel (1958)⁸⁾-岡田変法 (1965)⁹⁾により Zimmermann chromogen (以下 Z. Chr.), および Norymberski 法 (1953)¹⁰⁾により 17-Ketogenic steroid (以下 17-KGS) を測定した.

(C) 副腎皮質機能検査法

P.S. Chr., Z. Chr., および 17-KGS の尿24時間排泄量を副腎皮質機能の指標とし, ついで渡辺 (1960)¹¹⁾, 熊谷 (1961)¹²⁾らの方法に準じた天然 ACTH-Z 25単位1回筋注による ACTH-Z 試験より, 魚住ら (1960)¹³⁾の計算式から ACTH-Z 負荷反応量と求め, これを副腎皮質予備能とした. さらに河野ら (1964)¹⁴⁾に準じてメトピロン (SU-4885) 3gm を経口投与して SU-4885 試験をおこない, 中村¹⁵⁾の計算式から SU-4885 負荷反応量を算出し間脳下垂体副腎皮質系予備能とした.

このようにして間脳下垂体副腎皮質系の機能動態を求め、ネ症の治療前の副腎皮質機能をしらべ、ベタメサゾン投与開始後2, 4週, 2, 3, 4ヶ月と以後1ヶ月ごとの時点でベタメサゾンの投与を中断することなしに ACTH-Z 試験を反復した。ベタメサゾン投与中止後は, 7日目に ACTH-Z 試験, これにひきつづき SU-4885 試験をおこない, 以後1および2ヶ月の時点で ACTH-Z 試験によつて機能回復の追つた。なお検査にあたって, 尿 CS 測定に干渉するものとして Borushek (1965)¹⁶⁾, 三品 (1965)¹⁷⁾, 姜 (1966)¹⁸⁾¹⁹⁾ らが指摘した薬剤の使用を避けたことはいうまでもない。

III 成 績

(A) 治療前の間脳下垂体副腎皮質機能

(1) 尿 CS 24時間排泄量

合成コルチコイド投与前のネ症患者の尿 CS 24 排泄量を Table 1 と Fig. 2 に示した。Fig. 2 のスクリントーンで健康男女27人の尿 CS 24時間排泄量の標準偏差域を示した。対象としたネ症のほとんどの症例がスクリントーン域内に含まれる。その平均値と標準偏差とを Table 2 に示した。表左端に示した健康者の24時間排泄量に比べて, P.S. Chr., 17-KGS, Z. Chr. のいずれも推計学的に有意差はない。

(2) ACTH-Z 試験の反応パターン

Fig. 2 は ACTH-Z ならびに SU-4885 投与による尿中 P.S. Chr. の変化である。スクリントーンは健康

Fig. 1. Daily excretion of urinary corticosteroids in nephrotic patients before treatment.

Fig. 2. Hypothalamo-pituitary-adrenocortical response in nephrotic patients before treatment (Porter-Silber Chromogen).

Table 2. Daily excretion of urinary corticosteroids in normal controls and nephrotic patients before, during & after treatment with betamethasone.

	Normal Control Group (mg)	Before Treatment (mg)	During Administration of Betamethasone (mg)					After Treatment(mg)	
			2 Week	1 Month	2 Month	3 Month	4 Month	1 Week	1 Month
P.S. Chr.	5.7±1.5 (27)	5.4±1.6 (16)	2.1±1.5 (10)	2.5±1.1 (12)	1.8±1.1 (13)	2.9±2.2 (7)	2.7±1.2 (4)	4.1±1.9 (10)	5.7±1.3 (6)
Z. Chr.	4.7±2.0 (27)	3.5±2.0 (16)	2.0±0.9 (10)	2.0±0.8 (12)	1.9±0.9 (12)	1.7±0.5 (7)	2.0±2.2 (5)	2.6±1.0 (10)	2.8±1.0 (7)
17-KGS	13.3±4.7 (16)	9.9±4.1 (16)	8.2±4.1 (10)	8.9±1.0 (12)	6.9±3.4 (11)	5.5±2.3 (7)	6.0±2.5 (5)	8.1±5.0 (10)	11.2±2.2 (6)

Each value is the mean and standard deviation of results.

Numbers in parenthesis means number of cases which were able to be examined.

者15例の標準偏差域であるが、ネ症の ACTH-Z 試験による反応は、1例の反応低下例の他は健康者と大差のないパターンを示している。

(3) ACTH-Z 負荷反応量

ACTH-Z 25単位筋注による負荷反応量を Table 1 と Fig.3 に示した。P.S. Chr. はほとんどの症例は正常域内にあるが、これ以下のもの3例、正常域以上のもの4例がみられる。17-KGS では正常域以下のものが多いが、非常に高値を示すものが3例ある。これは Table 3 の標準偏差が15例の健康者に比べてかなり大きいことからわかる。Z. Chr. の負荷反応量は全例が正常域内にあるが、他の P.S. Chr., 17-KGS と比べるとはるかに小さい。したがってネ症患者の治療前の P.S. Chr., 17-KGS, Z. Chr. 負荷反応量はいずれも対照と比べて推計学的に有意の差はないものといえる。

(4) SU-4885 試験

治療前に SU-4885 試験をおこなったものは13例中5例のみで、ベタメサゾン以外の合成コルチコイド治療を受けた3例を加えた8例のネ症の P.S. Chr. の推移を Fig.2 に示した。1例は ACTH-Z および SU-4885 のいずれにも反応が低下し、1例は反応遅延の傾向を示した。正常域の3例を除き低下の傾向を示す。これらは一応間脳下垂体機能不全を示唆する成績であるが、残念ながら例数が少なく客観性をもつとはいえない。

(5) 尿量ならびに腎機能と副腎皮質機能・予備能

腎疾患を対象とするかぎり、腎機能あるいは尿量と CS の尿中排泄の関係が問題となる。対象症例の腎機能とコルチコイド治療前における尿 CS 24時間排泄量および ACTH-Z 負荷反応量との相関係数を求めると、P.S. Chr. の24時間排泄量と尿量との間に 0.31, PSP 15分値, GFR, RPF などとは 0.47, 0.26, 0.04,

Fig. 3. Response value to ACTH-Z of urinary corticosteroids in nephrotic patients before treatment.

Table 3. Response value to ACTH-Z of urinary corticosteroids in normal controls and nephrotic patients before, during & after treatment with betamethasone.

	Normal Control Group (mg)	Before Treatment (mg)	During Administration of Betamethasone (mg)					After Treatment (mg)	
			2 Week	1 Month	2 Month	3 Month	4 Month	1 Week	1 Month
P.S. Chr.	17.7 ±8.0 (15)	20.1 ±10.9 (14)	16.1 ±7.4 (10)	10.0 ±6.9 (12)	7.5 ±5.9 (12)	7.3 ±5.0 (5)	4.6 ±4.9 (5)	12.0 ±5.1 (10)	14.6 ±9.4 (6)
Z. chr.	7.7 ±6.1 (15)	4.9 ±3.6 (14)	5.3 ±3.7 (10)	4.8 ±3.0 (12)	3.5 ±3.6 (12)	2.4 ±1.5 (5)	2.0 ±1.3 (5)	2.4 ±3.1 (10)	3.1 ±2.2 (6)
17-KGS	25.2 ±7.1 (13)	23.0 ±17.0 (14)	22.8 ±19.6 (10)	14.3 ±12.1 (12)	13.8 ±7.7 (11)	9.5 ±7.2 (5)	7.5 ±5.3 (5)	20.6 ±7.5 (10)	21.0 ±15.0 (6)

Each value is the mean and standard deviation of results.

Numbers in parenthesis means number of cases which were able to be examined.

ACTH-Z 負荷反応量とは-0.09, -0.21, 0.06, 0.24となり, 対象とした症例からは明らかな相関を認めがたい.

(B) 合成コルチコイド治療中の間脳下垂体副腎皮質機能

(1) 尿 CS 24 時間排泄量

合成コルチコイド治療中の副腎皮質機能を知るためには合成コルチコイドおよびそれ以外の投与薬剤の干渉を除外することが必要である. 薬剤の干渉性については Borushek, 姜らの詳細な検討があるがこれは除外しうるので, もつとも問題になるものは治療に用いる合成コルチコイドそのものの干渉で, この問題はとくに本邦では従来あまり注意が払われていない傾向がみられる. 三品ら²⁰⁾²¹⁾はプレドニソロンを投与した患者の P.S. Chr. 尿中排泄量と投与プレドニソロン量の間に明確な正の相関があることを示し, しかも同一患者の投与薬剤をデキサメサゾン, トリアムシノロン, ベタメサゾンと変えることによつて, 尿 CS 排泄が低下し, これがこれら薬剤の P.S. 反応呈色性の低いことによることを証明した. また力価の点からプレドニソロンの 5mg はベタメサゾンの 0.5~0.7mg に相当する力価を示すとされ, しかも投与量はプレドニソロンに比べはるかに少ない. したがつて少なくとも常用量のベタメサゾン投与中の患者尿の示す P.S. Chr., Z. Chr., 17-KGS の実測値はいずれも患者の内因性コルチコイド分泌を反映するものであつて, 治療中の副腎皮質機能の検査にあつてもベタメサゾンの投与を中絶する必要はなく, 内因性コルチコイドの排泄動態を測定しうるものと判断して差し支えない.

患者 K.S. 例 (症例 7) について連日の尿 CS 排泄の推移を追跡した成績が Fig. 4 である. すなわちベタメサゾン投与開始とともに尿 CS 排泄量は速やかに低下し, 不規則な波状の増減を伴う. 尿 CS 24 時間排泄量の減少はベタメサゾン投与開始 1 週以後には著明になり, Table 2 にみられるように治療前と有意差を示している. その後はほぼ同じレベルで推移し, ベタメサゾンの漸減投与をつづけてもあまり変化を示さない. しかし 1 日の投与量が 1 mg 以下となり, これが長期におよぶと徐々に不規則な変動を示しながら 24 時間排泄量が増加する傾向がみられる. かような変化はいずれの症例にもみられるが, 低下の度合には個人差がある.

(2) ACTH-Z 試験の反応パターン

治療中の副腎皮質予備能の検索にはベタメサゾン投与をつづけながら ACTH-Z 25 単位の筋注に対する尿 CS の変化をみたが, これはさきに述べたとおり, ベタメサゾンの投与による外因性コルチコイドの干渉を無視しうることにより可能となるのである. Fig. 4 に示す症例 K.S. の治療中においても, ベタメサゾン投与開始 2, 6, 10 週…の時点でベタメサゾン投与をつづけながら ACTH-Z 25 単位の負荷試験をおこなつた. 投与 2 週後に 24 時間排泄量の低下をみとめるが, ACTH-Z 試験に対する反応態度はベタメサゾン投与前と

Fig. 4. Case 7. (K.S.) 16y.o. male.

変わらず著明な尿 CS 排泄の増加を示した。しかしその後治療の経過とともに ACTH-Z に対する反応は次第に低下した。

検索した全ネ症の治療中の ACTH-Z 試験の推移を経時的に図示したものが Fig. 5, 6, 7 である。Fig. 5 は P.S. Chr. の推移を示し、治療経過に伴ない ACTH-Z に対する反応が低下遅延する傾向が著明になる。排泄量の最大ピークは低下し、その出現も遅延し、2 峰性のピークを示すものがみられるようになる。症例中には早期からベタメサゾンを経減量し、3 ヶ月前後で 1 mg 以下にしたものに、投与中にもかかわらず ACTH 反応性の回復したものがある。P.S. Chr. にみられる ACTH-Z 試験の推移は Fig. 6 の Z. Chr.,

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 7 の 17-KGS にも同様の傾向がみられる。数例の症例に治療前よりもむしろ治療開始2週後の反応が良好であったものもある。

(3) ACTH-Z 負荷反応量

ベタメサゾン投与中の各時期における ACTH-Z 負荷反応量を算出し、対象全例の平均値および標準偏差を Table 3 に示した。これは Fig. 5, 6, 7 に認める 経時的変化を数量の変化としてとらえたものである。ACTH-Z に対する反応性は個人差が大きく、治療前値が大であればおおむね治療中の反応も大であるが、なかには治療前値が大でありながら2週後に低下が目立つもの(症例1:H.M.)、逆に前値よりも2週後の値が大である症例も P.S. Chr. で3例ある。治療前値より2週後の値が大である症例は、この時期に強い利尿、全身浮腫の著明な改善があつたことの影響も考慮せねばならぬであろう。

(C) 合成コルチコイド治療後の間脳下垂体副腎皮質機能

(1) 尿 CS 24 時間排泄量

合成コルチコイド投与中止直後の尿 CS 排泄量にはかなりの変動がみられる。三品²²⁾はコルチコイド投与中には著明に低下していた尿中排泄量が投与中止とともに一時的に上昇するものがあり、ついで再び低値となり、その後次第に正常化するという。これまでも治療後の下垂体副腎皮質機能については多数の検討がなされてきたが、判定時期についての統一の見解はなく、中止直後におこなうべきとするもの、適当な期間ののちにおこなうもの、さらには、一定の期間を設定せず随時検索をおこなつたものもある。著者は治療終了後の副腎皮質機能の判定には、中止直後の排泄量が変動する時期を避けて、7日目の時点を選んだ。

ベタメサゾン治療7日後の尿CS排泄量をTable 1, 2に示した。P.S. Chr., Z. Chr., 17-KGSのいずれも正常値を示したものは3例あるが、この時点ではなお多くの症例が正常値以下の値をとり、治療前値に比べてとくに17-KGSの低下が目だが、推計学的には有意ではない。

(2) ACTH-Z 試験の反応パターン

症例K.S.の経過 (Fig. 4) をみるとコルチコイド投与140日目のACTH-Z試験で反応の低下遅延をみとめるが、治療終了7日後には良好な反応を示している。対象全症例のACTH-Z試験 (Fig. 5, 6, 7, 8) に

Fig. 8. Hypothalamo-pituitary-adrenocortical response in nephrotic patients after treatment with betamethasone.

おいて、治療前には最大ピークがP.S. Chr.で20mg前後のものが多く、30mgを超えるものもみられるが、治療後では20mgを超えるものは少ない。しかし各症例とも治療終了直前の反応に比べると著明な改善で、明らかに可逆性であることがわかる。また2峰性を示すものは治療後ではなく、治療終了1ヶ月後の反応はさらに良好であった。

(3) ACTH-Z 負荷反応量

治療終了7日後のACTH-Z負荷反応量をTable 1とTable 3に示した。多くの症例は正常値下限近くの値を示し、かなりの個人差があるが、治療前値との間に推計学的有意差はない。治療1ヶ月後の値は1症例を除き1週後の負荷反応量より大となり、回復を示す経過をとっている (Table 3)。

(4) SU-4885 試験

治療終了7日後のACTH-Z試験にひきつづきSU-4885試験をおこないえたものは3例のみである (Fig. 8)。

1例のACTH-Z試験にかなり良好に反応したものではSU-4885にわずかながら反応を示したが、ACTH-Z試験に反応低下の例はSU-4885試験に反応を示さない。つまり検索しえた3例はすべて不良の反応を示したが、SU-4885試験が副腎皮質の反応を介してのものである以上、副腎皮質反応が低下する場合、間脳下垂体副腎皮質系の機能をこれのみでは判定し難いというべきであろう。

(5) 合成コルチコイド投与総量および投与日数と治療後の副腎皮質機能

Table 1に示した各症例のベタメサゾンの投与総量、投与日数と治療終了7日および1ヶ月後の副腎皮質機能との相関をFig. 9, 10に、相関係数をTable 4に一括して示した。

尿CS 24時間排泄量、負荷反応量のいずれにも明らかな相関はなく、このことから治療に用いた合成コルチコイドの総量、日数と下垂体副腎皮質系の機能との間には想像されるような逆相関関係はないものといえ

Fig. 9. Correlation between response value to ACTH-Z after treatment and sum of administered doses of betamethasone.

Fig. 10. Correlation between response value to ACTH-Z after treatment and duration of administration of betamethasone.

Table 4. Coefficient of correlation between adrenocortical function and its reserve and sum of administered doses of betamethasone or duration of corticoid therapy.

		Daily Excretion of Urinary Corticosteroids			Response Value to ACTH-Z		
		P.S. Chr.	Z. Chr.	17-KGS	P.S. Chr.	Z. Chr.	17-KGS
Sum of Administered Doses of Betamethasone	after 1 Week	0.28 (10)	-0.33 (10)	-0.31 (10)	-0.10 (10)	-0.11 (10)	-0.19 (10)
	after 1 Month	-0.11 (6)	0.56 (7)	0.28 (6)	-0.67 (6)	-0.40 (7)	-0.50 (6)
During of Corticoid Therapy	after 1 Week	0.38 (10)	0.26 (10)	0.03 (10)	-0.24 (10)	-0.35 (10)	-0.49 (10)
	after 1 Month	0.31 (6)	0.95 (7)	-0.04 (6)	0.13 (6)	0.09 (7)	0.27 (6)

Numbers in parenthesis means numbers of cases which were able to be examined.

よう。

上述の結果は、さきに中村¹⁵⁾が白血病のプレドニソロン大量投与患者について副腎皮質機能を検索した成績と一致するが、またベタメサゾン以外の合成コルチコイドを投与した症例をも併せて、治療後の副腎皮質機能を追跡した46例のネ症患者中にも治療によって副腎皮質機能不全を示したものは1例もなかったことを附記する。

IV 考 案

(A) ネ症患者の間脳下垂体副腎皮質機能

ネ症に ACTH や合成コルチコイドが有効であることから、その病因と副腎皮質機能との関連は以前から論議的であつたが、Küchmeister²³⁾ はネ症には鉱質コルチコイド優勢、糖質コルチコイドおよびアンドロゲン劣勢というステロイドホルモン相互の不均衡状態があり、これがネ症病態のひとつの特徴であると同時に、コーチゾン療法、ACTH 療法が有効である原因ともなるとした。Weisbecker²⁴⁾ はネ症患者の尿 Z. Chr. の低下を報告し、本邦でも、日置²⁵⁾、辻²⁶⁾、三輪²⁷⁾、星野²⁸⁾ らはネ症の副腎皮質機能は低下状態にあるとし、大貫²⁹⁾ らは症状の増悪期に副腎皮質機能の低下が著明となるとし、村上³⁰⁾、楠³¹⁾ らもその再発、再燃の原因として副腎皮質機能の低下を重視している。さらに星野のごとく、血中 P.S. Chr. レベル、ACTH-Z に対する遅延反応を示す症例に合成コルチコイドが有効な例が多いと述べているように、現在でも Küchmeister の流れをくむ思想は跡を絶たない。

いうまでもなくネ症とは高度の蛋白尿、低蛋白血症を必須条件とし、さらに浮腫、高脂血症をともなう症候群であつて、一般には腎機能の低下はみられないとされる。しかし症例の型によつては、また経過とともに次第に腎機能の低下が加わる場合もある。これらの病態生理が患者の間脳下垂体副腎皮質系機能になんらかの影響を及ぼすであろうことは、むしろ当然ともいえることで、とりわけ極度の乏尿が CS の排泄に及ぼす影響も見逃しえないところであろう。³⁵⁾⁹¹⁾ ネ症の尿 CS 排泄量の減少をネ症の腎機能低下と結びつけようとするものも少なくない。尿 CS 排泄量と GFR との間に相関性はみられないとする Scheadle³²⁾ らの報告もあるが、Marks³³⁾、Englert³⁴⁾、辻²⁶⁾ らのように相関性があるとするものも少なからずある。しかし最近の三浦³⁵⁾、星野²⁸⁾ の検討では尿 CS の排泄低下は腎機能が高度に障害されたときにはじめておこるとし、GFR が 20ml/dl 以上では、通常、尿 P.S. Chr. 排泄量は正常域に止まるとしている。

著者が、ここで対象とした症例について尿量、PSP 15分値、GFR 等と尿 CS 24時間排泄量、ACTH-Z 負荷反応量などとの間の相関について検討を加えたが、相関性はまつたくみとめられなかつた。これはこの研究の対象としたネ症がさきに述べたように、すべて成人ネフローゼ症候群治療研究会の診断基準にあてはまり、しかも乏尿、浮腫はあつたが、腎機能はほぼ正常域にある症例であることによるのかも知れない。

このような症例を対象として検討した場合、治療前のネ症患者の尿 P.S. Chr., Z. Chr., 17-KGS 24時間排泄量、ACTH-Z 負荷反応量はほとんど正常範囲内にあつた。しかし一方、ACTH に対する反応低下をみとめたという星野²⁸⁾、三輪²⁷⁾ らの成績、SU-4885 に対する反応低下をみとめたとする Henke³⁷⁾、三輪²⁷⁾ らの報告もあり、さらに辻²⁶⁾ はネ症の血中 ACTH 活性が低下することを報告している。これらの ACTH に対する反応低下にかんしては、Streeten³⁸⁾ はネ症では筋注時のみに低下し、静注時には低下しないとし、Filippis³⁹⁾ も筋注部位での吸収を問題にしている。しかし一方では、Geller⁴⁰⁾、浜川⁴¹⁾、星野²⁸⁾ らは筋注部位での吸収には問題はないという成績をえている。

著者が研究の対象とした症例でも SU-4885 に対する負荷反応量が低下しているという成績がえられ、これは ACTH-Z 負荷反応量との関連において考えると、間脳下垂体系に機能不全が存在すると理解せざるをえない成績であるが、少数例なので決定的な事実とはいえない。しかし全般的にはネ症の間脳下垂体副腎皮質系には著明な機能失調はなく、少なくともかつて病因論的にも取りあげられたネ症の副腎皮質機能低下、ないしは一次性の副腎皮質ステロイド分泌の不均衡は存在しないものと考えられる。

(B) 合成コルチコイド投与中の間脳下垂体副腎皮質機能

投与された合成コルチコイドの量が成人のコーチゾル 1 日必要量、すなわち生理的量相当量では、副腎皮質機能は抑制されないという Shuster⁴²⁾、Danowski⁴³⁾、西川⁴⁴⁾、佐藤⁴⁵⁾、三浦³⁵⁾ らの報告があるが、投与量が生理的量を超えるとやはり間脳下垂体副腎皮質機能は抑制されるという報告が多く、合成コルチコイド投与により血中コーチゾル値の低下をみとめたとする Bierich⁴⁶⁾⁴⁷⁾、Geller⁴⁸⁾、Bertrand⁴⁹⁾、Sandberg⁵⁰⁾、Graber⁵¹⁾ らの報告、尿 CS 排泄の低下をみとめたという Carreon⁵²⁾、Breuer⁵³⁾、Graber⁵¹⁾、糸賀⁵⁴⁾、坂内⁵⁵⁾、山形⁵⁶⁾ らの報告など枚挙にいとまがない。

このような外因性合成コルチコイドの内因性コーチゾルの分泌に対する抑制機序としては、これが直接副腎皮質に作用して抑制するという Birmingham⁵⁷⁾, Péron⁵⁸⁾ らの報告に対し Sayers⁵⁹⁾, Farrell⁶⁰⁾ の実験にはじまり、多くは間脳、ついで下垂体に作用して、これを抑制するいわゆる negative feedback mechanism によつておこるとする実験成績が支配的である⁶¹⁾⁶²⁾⁶³⁾⁶⁴⁾。

合成コルチコイド投与時の尿 P.S. Chr., 17-KGS の動きについては Jailer ら⁶⁵⁾, 西川ら⁴⁴⁾ に代表されるように、投与されている合成コルチコイドの量と質とを無視したまま論じられることが多く、その結果として客観性を疑わせる業績も少なくない。三品²⁰⁾²¹⁾はこの点に着目して、投与合成コルチコイドの P.S. 反応呈色率、概合成コルチコイドの尿中への排泄動態を追求し、合成コルチコイド投与中に尿中へは投与したコルチコイドが同時に排泄され、これが P.S. 反応呈色に関与する可能性が少なくないことを立証し、P.S. 反応に干渉しない合成コルチコイドとして、トリアムシロンおよびベタメサゾンあげている。著者の研究に投与合成コルチコイドとしてベタメサゾンのみを選んだのはこの理由によるものである。

対象とした症例はベタメサゾン 3~5mg を初回量とした連日投与をうけているが、その尿 P.S. Chr., Z. Chr., 17-KGS 排泄量は投与数日から 7 日ごろにかけて次第に低下し、その後は不規則な凹凸を示しながら、1~3mg/日のレベルで推移する。しかし初回量がそのまま維持されている投与 2 週後の時点での ACTH-Z 負荷反応量は、Table 3 にみるように治療前値とあまり有意差がないという良好な予備能を保っており、さらに 2 週を経過した 1 ヶ月後の時点ではじめて反応低下を示す成績がえられ、ついで次第に ACTH 反応遅延、負荷反応量の低下がみられるようになる。しかし漸減療法をつづけ、ベタメサゾンの投与量が 1.0mg から 0.5mg にまで減量された時点では、すでに P.S. Chr. 排泄量は増加を示すようになり (Table 2)、間脳下垂体副腎皮質機能の回復傾向がうかがえるのである。これは合成コルチコイド投与中でも、投与量がプレドニソロン 7.5mg 以下と 10mg 以上の群とでは血中 11-OHCS 値に有意差がみとめられるとする Livanou⁶⁶⁾ の報告、漸減療法で投与量がプレドニソロン 5 mg 以下となった場合にはほとんどの症例の血中コーチゾル値は正常化するという Daly⁶⁷⁾ の成績に一致する所見とも考えられる。

合成コルチコイド治療後におこる副腎皮質機能不全に由来すると考えられるショック死が Fraser⁶⁸⁾, Salassa⁶⁹⁾, Lewis⁷⁰⁾, Harnagel⁷¹⁾, Kushlan & Hayes⁷²⁾, Christy⁷³⁾, Slaney⁷⁴⁾, Allanby⁷⁵⁾, 梅原⁷⁶⁾ らによつて報告されている。しかしこれらの危険は合成コルチコイド治療を中止した後に間脳下垂体副腎皮質機能検査を実施したのでは遅きに過ぎるうらみがあり、臨床家はやはり合成コルチコイド治療中から患者の間脳下垂体副腎皮質機能動態、副腎皮質予備能を注意深くとらえ、それにもとづいた慎重な合成コルチコイドの離脱をはかるべきであろう。この研究で著者がえたベタメサゾン治療中のネ症患者の治療開始後の一定間隔での ACTH-Z 負荷反応量の経過は医原性副腎皮質機能不全による事故をおこすことなく、しかも間脳下垂体副腎皮質系機能の抑制が可逆性であつた症例群のひとつの基準を提示しえたものと考えられる。

(C) 合成コルチコイド治療終了後の間脳下垂体副腎皮質機能動態

合成コルチコイド投与中止後の副腎皮質機能を検討した報告は数多く、その多くは中止後の血中、または尿中 CS 値をもつて判定している。しかし合成コルチコイド投与中止後のいかなる時点での測定値が患者の副腎皮質機能をあらわすかの問題はきわめて困難な課題である。

合成コルチコイド投与中止直後の血中 P.S. Chr., あるいはコーチゾル分泌量は正常域内にあつたとする Christy⁷³⁾, Robinson⁷⁷⁾ らの報告もあるが、多くは血中コーチゾル値^{46)~51)}, 尿 CS 排泄量⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾ は低下するとしている。しかし中止直後では低下しても短時間内に急速に正常化するという報告も少なくない。Bierich⁴⁶⁾ はコルチコイド投与中止 4~7 日後に患児の血中 P.S. Chr. 値は正常化するとし、Breuer⁵³⁾ は 2~5 日で尿 P.S. Chr., Z. Chr. は治療前値に復するという。同様の尿 P.S. Chr. の経過は糸賀ら⁵⁴⁾, 西川ら⁴⁴⁾, 三品²²⁾ によつても報告されており、三品は尿 P.S. Chr. 24 時間排泄量は治療終了 3~5 日後の時点で反撥し、いつたん正常化するが、再び低下するという経過をとり、その後徐々に正常化するという現象について報告している。

したがって著者の研究では合成コルチコイド治療終了後の ACTH-Z 試験を治療終了後 7 日後の時点におこない、さきの反撥現象のおこる時期を避けて ACTH-Z 負荷反応量の計出を意図した。そして治療終了 1

週後の時点での負荷反応量は Table 3 にみられるように, P.S. Chr. はわずかに治療前値に劣るが, 17-KGS はほとんど変化しないという成績をおさめ, Z. Chr. は治療前値に比べて低下がみとめられた. 治療終了1ヶ月後の副腎皮質予備能はさらに回復するが, 治療前値をわずかに下廻るという成績である. しかしこれらの症例中から, その後副腎皮質機能不全にもとづくと考えられる事故は発生せず, 昭和46年末に至るまで, ネ症の再発, 再燃はさておき, 副腎皮質機能にかんするかぎり良好な経過をたどっている.

治療終了後の副腎皮質機能にかんしては, Bierich⁴⁶⁾⁴⁷⁾, Sprague⁷⁸⁾, 糸賀⁵⁴⁾らは1週以内に回復するといひ, Carreon⁵²⁾は治療1ヶ月後の時点で治療患者の4分の3が正常化するとし, Vermeulen⁷⁹⁾も臨床的には副腎皮質機能不全を示さないが, 少なくとも1ヶ月間は反応性の減弱が存在し, Subclinical な不全状態にあるという. しかし反応低下はさらに長期にわたり存在するという報告も多く, 数ヶ月はつづくという井林⁵⁾, Geller⁴⁸⁾, Marks³³⁾, Lazelere⁸⁰⁾ら, 6ヶ月つづくという Farmer⁸¹⁾, 2年にわたるとの Salassa⁶⁹⁾, Kyle⁶⁴⁾, Bayliss⁸²⁾らの報告もある.

さらに外因性の合成コルチコイドによる機能の抑制は副腎皮質のみならず, 間脳下垂体にも及ぶところから, 間脳下垂体機能あるいはその予備能を検討することの必要性がみとめられている. その意味において SU-4885 試験をおこない, 合成コルチコイド治療後に間脳下垂体予備能の低下をみとめるとする Liddle⁸³⁾, Farmer⁸¹⁾, Janches⁸⁴⁾, Treadwell⁸⁵⁾, 三宅⁸⁶⁾, 中村¹⁵⁾らの成績があり, Meakin⁸⁷⁾のごとく下垂体の回復が早いとするものもあるが, 一般に SU-4885 に対する反応からうかがえる間脳下垂体予備能は ACTH-Z に対する反応から判定される副腎皮質予備能より遅れて回復に向かうといわれる. そして Farmer⁸¹⁾, Janches⁸⁴⁾, 中村¹⁵⁾らは SU-4885 負荷に対する反応と, 治療に用いた合成コルチコイドの投与総量, あるいは投与期間との間にはなんらの相関性はみられないという.

(D) 合成コルチコイド治療後の間脳下垂体副腎皮質機能と投与総量あるいは投与期間との相関性

合成コルチコイド治療後の副腎皮質機能低下と治療に用いた合成コルチコイドの投与量, 投与期間については, はじめ Bennet⁸⁸⁾, O'Donnel⁸⁹⁾らが剖検例の副腎皮質の萎縮度が投与量ならびに投与期間に比例して強くなることを報告し, Ingle⁹⁰⁾が投与総量との相関を実験的に証明して以来, 多くの研究者によって検討されたが, 臨床的には治療後の副腎皮質機能低下, あるいは間脳下垂体副腎皮質機能の低下と投与期間とが相関するという Bierich⁴⁶⁾⁴⁷⁾, Christy⁷³⁾, Carreon⁵²⁾, Sandberg⁵⁰⁾らの主張が容認されている.

著者の研究の対象とした症例のすべてがネ症であつたこと, しかも全症例のベタメサゾン投与量の範囲が 203.5から509.75mg, 投与期間が76から535日であつたためか, その治療1週間後の尿 P.S. Chr., Z. Chr., 17-KGS 24時間排泄量, 尿 P.S. Chr., Z. Chr., 17-KGS から測定した ACTH-Z 負荷反応量と上にのべた投与総量, 投与期間との間には Table 4 にみられるとおり相関性はまずないという成績であつた. これはプレドニソロン投与総量が0.18から 59.4gm にわたり, 投与期間が1から125ヶ月に及ぶ症例を対象とした Treadwell⁸⁵⁾の成績と比べると投与期間がきわめて限定された症例を対象として検討したことになり, 相関性がみられなかつたことはむしろ当然といえるかも知れない. 一方 Treadwell はさきにものべたように, 投与期間でいえば1ヶ月から10年5ヶ月に及ぶという大きなひらきのある対象について SU-4885 負荷反応量を測定し, 投与総量, 投与期間と SU-4885 負荷反応量との間には大まかな相関がみられるとし, 不全例が1年3ヶ月以上のプレドニソロン投与例にみとめられたことを報告している. 要するに著者の成績と Treadwell の結論の相違は対象の治療期間, 治療薬量の分布範囲のひらきの差異に起因するものと考えられるのである. Treadwell の対象に比べると, 著者が対象とした症例はすべてがほぼ同じような巾の狭い投与量, 投与期間の合成コルチコイド治療をうけており, このような対象からは合成コルチコイドの投与総量, 投与期間と治療後の副腎皮質機能との間には一定の関係をひき出しえず, むしろ対象の個人差を強調せざるをえない結果に終つたといえよう.

しかし, このことはきわめて重要なことのように思えるが, 著者が経験したところのせいぜいベタメサゾン投与量 203.5から509.75mg, 投与期間 76から535日という範囲での合成コルチコイド治療では, むしろ患者の個人差を十分に重視すべきであろう. つまり個人差を無視した画一的な予防, あるいは治療法は有害

でこそあれ、益はないといえよう。臨床家は合成コルチコイド治療にあたって、症例ごとに間脳下垂体副腎皮質機能、とくに離脱期あるいは治療前後における患者の間脳下垂体副腎皮質系機能動態を観察し、正確な認識のうえに立つた正しい対策を講ずるべきであろう。また副腎皮質機能低下例では正常化までその副腎皮質機能を追跡することは臨床家の当然はたすべき義務と考える。

V ま と め

昭和39年から42年までの4年間に京都府立医科大学第二内科に入院したネ症患者13症例にベタメサゾン治療をおこない、その治療前、中、後にわたって、尿 P.S. Chr., Z. Chr., 17-KGS を経時的に測定し、同時に ACTH-Z 負荷による間脳下垂体副腎皮質予備能の変化を追求しつぎの結論をえた。

(1) 初回治療前、再発時治療前尿 CS 24時間排泄量、ACTH-Z 負荷反応量、SU-4885 負荷反応量などからみたネ症の間脳下垂体副腎皮質系機能は、SU-4885 負荷反応量に低下傾向がみられる以外、ほとんど正常範囲内にあり、かつて病因論的にも主張されたことのあるネ症における副腎皮質機能の低下は認められなかった。

(2) ベタメサゾン投与開始後2週、1、2、3ヶ月…と一定間隔を置いた時点での尿 CS 24時間排泄量、ACTH-Z 負荷反応量は、治療前値が大であったものでは治療中も大で、その個人差が目立つ。全症例の経過をみると投与開始当初から尿24時間排泄量は低下するが、ACTH-Z 負荷反応量は大で、その後治療経過とともに低下する。しかしベタメサゾンの投与量を1日1.0mg、0.5mgへと漸減するときは、尿 CS 24時間排泄量が投与終了に先立つてすでに増量し、ACTH-Z 負荷反応量も回復傾向を示すものがある。

(3) 投与終了1週、1ヶ月後の時点での ACTH-Z 負荷、SU-4885 負荷による間脳下垂体副腎皮質予備能検査を行なった。合成コルチコイド中止後の尿 CS 排泄量は投与終了後2～6日後の間にいつたん上昇し、ついで再び低値となり、その後は次第に正常化する。

ベタメサゾン治療終了7日後の24時間排泄量はなお低値を示し、ACTH-Z 負荷反応量は正常域下限に近い値を示すものが多いが、治療前の負荷反応量との間には推計学的に有意差を認めなかった。

治療1ヶ月後の負荷反応量は1例を除き1週後の値より大で、回復を示す経過をとった。少数例ではあるがSU-4885 負荷反応量は低値をとったものがあつた。

(4) 投与終了7日後の ACTH-Z 負荷反応量とベタメサゾン投与総量、投与期間との相関性は著者の研究の対象となつた症例にみるかぎりみられず、投与総量が多く、投与期間が長くても負荷反応量が低下するということはなかつた。これは対象となつた症例がすべて同一疾患であり、投与総量203.5から509.75mg、投与日数76から535日というかなり限局した範囲の治療であつたところにあり、これがむしろ対象の個人差を大きく浮彫りにするという結果になつたものと考えられる。

(5) このようにベタメサゾンの3ないし18ヶ月にわたる投与によつておこるところの副腎皮質機能低下は軽度で、すべて可逆性であり、これらの症例は昭和46年末に至るまで間脳下垂体副腎皮質不全に起因すると考えられる不慮の事故を経験しておらない。しかしこれが今後のすべてのネ症の合成コルチコイド療法にあてはまるとは考えない。合成コルチコイド療法にあたっては、やはり今後とも症例ごとの、とくに薬剤の離脱期における間脳下垂体副腎皮質機能および予備能を検査することが大切であつて、もしも機能低下の傾向がみとめられた場合には、その正常化まで間脳下垂体副腎皮質機能を追跡管理することが肝要である。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜つた恩師丸本晋教授に深く感謝すると共に、研究当初より御教示、御指導頂きました三品頼甫講師、実験に当り色々とお協力頂いた中村充男博士ならびに教室内分泌研究グループの諸先生に心から感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Hench, P.S., et al.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 24: 181, (1949)
- 2) Thorn, G., et al.:

- Arch. Int. Med., 86 : 319, (1950) 3) Farnsworth, E.B. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 74 : 57, (1950) 4) DiRaimondo, V.C., et al. : Metabolism, 7 : 5, (1958) 5) 井林 博, 他 : 日臨, 18 : 591, (1960) 6) Reddy, W.J., et al. : Metabolism, 1 : 511, (1952) 7) 熊谷 朗, 他 : 内科, 8 : 879, (1961) 8) Sobel, C., et al. : J. Clin. Endocr., 18 : 208, (1958) 9) 岡田弘二, 他 : 日内分泌会誌, 41 : 856, (1965) 10) Norymberski, J.K., et al. : Lancet I : 1276, (1953) 11) 渡辺富久子 : 奈良医誌, 11 : 911, (1960) 12) 熊谷 朗, 他 : 診療, 14 : 33, (1961) 13) 魚住 徹, 他 : 日内分泌会誌, 37 : 436, (1962) 14) 河野 剛, 他 : 最新医学, 19 : 165, (1964) 15) 中村充男 : 日内分泌会誌, 43 : 1044, (1968). 16) Borushek, S., et al. : Clin. Chem., 10 : 41, (1964) 17) 三品頼甫, 他 : 臨床病理, 14 : 366, (1966) 18) 姜 行捷, 他 : 日内分泌会誌, 42 : 255, (1966). 19) 姜 行捷 : 日内分泌会誌, 45 : 208 (1969). 20) 三品頼甫, 他 : ホルモンと臨床, 14 : 465, (1966). 21) 三品頼甫, 他 : 日内会誌, 56 : 1115, (1967) 22) 三品頼甫, 他 : 日内分泌会誌, 40 : 413, (1964). 23) Küchmeister, H. : Patholog. Physiologie und Klinik d. Nierensekretion (1955), Springer, Berlin. 24) Weisbecker, L. : Probleme d. Hypophysen-Nebennierenrinden-systems (1953), Springer, Berlin. 25) 日置 陸奥夫 : 日内分泌会誌, 32 : 316, (1956) 26) 辻 昇三, 他 : 日腎会誌, 5 : 124, (1963) 27) 三輪清三, 他 : 日内分泌会誌, 40 : 416, (1964) 28) 星野恒夫 : 日腎会誌, 8 : 463, (1966) 29) 大貫 稔, 他 : 日腎会誌, 8 : 133, (1966) 30) 村上勝美 : 小児の腎疾患 (1963), 中外医学社, 東京. 31) 楠 信男, 他 : 綜合臨床, 12 : 2116, (1963) 32) Scheadle, H.P., et al. : J. Clin. Endocr., 19 : 1223, (1959) 33) Marks, L.J., et al. : J. Clin. Invest., 32 : 813, (1953) 34) Englert, E., et al. : J. Clin. Endocr., 18 : 36, (1958) 35) 三浦 清, 他 : 日内会誌, 51 : 634 (1962) 36) Kalant, T.N. : Am. J. Physiology, 182 : 503, (1953) 37) Henke, W.J., et al. : J. Clin. Endocr., 27 : 1567, (1967) 38) Streeten, D.H., et al. : Clin. Res. Proc., 3 : 201, (1955) 39) Filippis, V.D., et al. : New Eng. J. Med., 257 : 1, (1957) 40) Geller, J., et al. : J. Clin. Endocr., 17 : 390, (1957) 41) 渋谷直次 : 日内分泌会誌, 37 : 1052, (1962). 42) Shuster, S., et al. : Lancet II : 674, (1961) 43) Danowski, T.S., et al. : Ann. Intern. Med., 61 : 11, (1964) 44) 西川光夫, 他 : 最新医学, 16 : 1190, (1961) 45) 佐藤昭雄 : ホルモンと臨床, 13 : 39, (1965) 46) Bierich, J.R., et al. : Acta Endocr., 31 : 40, (1959) 47) Bierich, J.R., et al. : Dtsch. Med. Wschr., 87 : 84, (1962) 48) Geller, J., et al. : J.C.E.M., 18 : 409, (1959) 49) Bertrand, J., et al. : J. Pediatr., 57 : 471, (1960) 50) Sandberg, A.A., et al. : J. Lab. Clin. Med., 50 : 286, (1957) 51) Graber, A.L., et al. : J. Clin. Endocr., 25 : 11, (1965) 52) Carreon, G.G., et al. : J. Lab. Clin. Med., 56 : 235, (1960) 53) Breuer, H., et al. : Arzneimittelforschung, 11 : 747, (1961) 54) 糸賀宣三, 他 : 内科, 9 : 493, (1962). 55) 坂内 昇 : 新潟医会誌, 74 : 1291, (1960). 56) 山形敬一, 他 : ホルモンと臨床, 10 : 265, (1962). 57) Birmingham, M.K. : Endocr., 62 : 47, (1958) 58) Péron, F.G., et al. : Endocr., 67 : 379, (1960) 59) Sayers, G. & Sayers, M.K. : Ann. New York Acad. Sc., 50 : 522, (1949) 60) Farrell, G.L., et al. : Endocr., 56 : 471, (1955) 61) Bethune, J.E., et al. : J. Clin. Invest., 36 : 1701, (1957) 62) Holub, D.A., et al. : J. Clin. Invest., 38 : 291, (1959) 63) Kitay, J.I., et al. : Endocr., 64 : 475, (1959) 64) Kyle, L.H., et al. : New Eng. J. Med., 257 : 57, (1957) 65) Jailer, J.W., et al. : Am. J. Med., 16 : 340, (1954) 66) Livanou, T., et al. : Lancet : 856, (1967) 67) Daly, J.R., et al. : Ann. Rheum. Dis., 26 : 18, (1967) 68) Fraser, C.G., et al. : J.A.M. A., 149 : 1542, (1952) 69) Salassa, R.M., et al. : J.A.M.A., 152 : 1509, (1953) 70) Lewis, L., et al. : Ann. Int. Med. 39 : 116, (1953) 71) Harnagel, E.E., et al. : J.A.M.A., 158 : 1518, (1955) 72) Hayes,

- M.A., et al. : *Gastroenterology*, 30 : 75, (1956) 73) Christy, N.P., et al. : *J.C.E.M.*, 16 : 1059, (1956) 74) Slaney, G., et al. : *Lancet I* : 1167, (1957) 75) Allanby, K.D., et al. : *Lancet I* : 1104, (1957) 76) 梅原千治, 他 : 最新医学, 13 : 1456, (1958) 77) Robinson, B.H.B., et al. : *Brit. Med. J.*, 1 : 1579, (1962) 78) Sprague, R.G., et al. : *Arch. Int. Med.*, 85 : 199, (1950) 79) Vermeulen, A. : *Acta Endocr.*, 28 : 321, (1958) 80) Larzelere, R.G. Jr., et al. : *Arch. Intern. Med.*, 99 : 888, (1957) 81) Farmer, T.A., et al. : *J. Clin. Endocr.*, 21 : 433, (1961) 82) Bayliss, R.I.S., et al. : *Brit. Med. J.*, 2 : 935, (1958) 83) Liddle, G.W., et al. : *J. Clin. Endocr.*, 19 : 875, (1959) 84) Janches, M., et al. : *J.C.E.M.*, 25 : 534, (1965) 85) Treadwell, B.L.J., et al. : *Lancet I* : 355, (1963) 86) 三宅 儀, 他 : 最新医学, 19 : 524, (1964). 87) Meakin, J.W., et al. : *Am. J. Med.*, 29 : 459, (1960) 88) Bennett, W.A. : *J. Bone Joint Surg.*, 36A : 867, (1954) 89) O'Donnell, W.M., et al. : *Arch. Intern. Med.*, 88 : 28, (1951) 90) Ingle, D.J., et al. : *Anat. Res.*, 71 : 363, (1938) 91) Lloyd, C.W. : *Rec. Prog. in Hormone Res.*, 7 : 469, (1952)