Single dose metyrapone 負荷後の 血中 ACTH level と 11-deoxycortisol level 間の解離

川崎医科大学内分泌内科

(主任：堀野正治教授)

松 木 道 裕

The Discrepancy Between ACTH and 11-Deoxycortisol Levels in a Single Dose Metyrapone Test

Michihiro MATSUKI

Division of Endocrinology, Department of Medicine

Kawasaki Medical School

Kurashiki, Okayama, 701-01, Japan

(Director: Prof. Masaharu Horino)

Five healthy men were given 1.0 gr of metyrapone p.o. (MTP test) with and without 0.5 gr of 1- dopa p.o. (DOPA-MTP test) or 10 mg of metoclopramide p.o. (MTC-MTP test) and plasma 11-deoxycortisol, cortisol, ACTH and pregnenolone (only in MTP test) were determined before and hourly after the drug administraitng for 6 hrs. In the MTP test, plasma 11-deoxycortisol increased significantly at 1 hr with peak at 5 hrs, whereas the significant increases of pregnenolone and ACTH were not seen until 2 hrs, although plasma cortisol levels were reduced definitely at 1 hr. Thus, the increase of 11-deoxycortisol in the MTP test should be divided into two phases; the increase in the phase II (later than 3 hrs) is due to pituitary ACTH reserve, and that in the phase I (until 2 hrs) is due to unknown mechanism other than pituitary reserve. In the DOPA-MTP test, the 11-deoxycortisol rise was significantly larger than that in the MTP test. The increases in 11-deoxycortisol at 4 hrs and 5 hrs in the MTC-MTP test were significantly smaller than those in the MTP test. The cortisol/(cortisol + 11-deoxycortisol) ratio reached its lowest point at 3 hrs in the MTP test and at 2 hrs (a 1 hr advance) in the DOPA-MTP and MTC-MTP tests. However, there were no significant differences in the responses of cortisol and ACTH to metyrapone in these tests. This provides evidence for a discrepancy between plasma 11-deoxycortisol and ACTH responses in a single dose metyrapone test, as disclosed by the simultaneous administration of dopamine agonist or antagonist with metyrapone.

緒 言

Metyrapone test は従来より、尿中17OH-CS を指標として下垂体 ACTH 分泌予備能検査の目的

に汎用されてきた。¹²⁾近年,radioimmunoassayの進歩にともない,cortisolの前駆物質である11-deoxycortisolの血中濃度の測定も可能となり,血中11-deoxycortisolを指標とするsingle dose metyrapone test^{11) 13) 21) 23) 24)}が広く臨床に応用されるようになった。

副腎皮質11 β -hydroxylation阻害剤であるmetyraponeは11-deoxycortisolからcortisolへの合成を抑制し,血中cortisol濃度の低下をきたす。血中cortisolの低下はnegative feed backにより,内因性ACTHの濃度を上昇せしめ,この増加したACTHが副腎皮質を刺激して11-deoxycortisolの産生を促進する。しかしながら,Berson¹¹⁾らの報告によるとヒトにおけるmetyrapone負荷による内因性ACTHの増加は投与後3時間まで認められず,したがって,一般的にsingle dose metyrapone testにおいてmetyrapone負荷直後に認められる11-deoxycortisolの増加は内因性ACTHの関与を受けていない事が唆される。また,著者らは正常者におけるsingle dose metyrapone testでACTHやpregnenolone(cholesterolから最初に合成されるステロイドホルモン)と11-deoxycortisolの増加反応との間で反応時間にずれのあることを報告した¹⁹⁾。これらの成績は,ともにmetyrapone負荷に対する血中ACTHと11-deoxycortisolの反応の間に解離のあることを示唆している。本実験では,最近,特にaldosteroneへの作用を端緒として,そのステロイド産生への作用^{3) 4) 19) 20) 22)}が,解明されつつあるdopamine作働薬の11 β -hydroxylationに及ぼす影響を正常者について検討した。

対象および方法

1) Metyrapone test (MTP test)

健常男性(23~29才)5例に,午前9時にmetyrapone 1.0gを経口投与し,投与前,投与後1時間毎に6時間まで採血し,血漿11-deoxycortisol, cortisol, pregnenolone, ACTH, prolactinを測定した。

2) L-dopa-metyrapone test (DOPA-MTP test), Metoclopramide-metyrapone test (MTC-MTP test)

MTP testと同一者に,午前9時にmetyrapone 1.0gとl-dopa 0.5g(DOPA-MTP test)または,metoclopramide 10mg(MTC-MTP test)を同時に経口投与し,投与前,投与後1時間毎に6時間まで採血し,血漿11-deoxycortisol, cortisol, ACTH, prolactinを測定した。L-dopaは体内でdopamineとnoradrenalineに変換され¹⁶⁾, metoclopramideは抗dopamine作働薬として作用する⁸⁾。

血漿11-deoxycortisol¹⁴⁾, pregnenolone¹⁸⁾はcolumn chromatographyを用いたradioimmunoassayで測定し,血漿cortisolは第1ラジオアイソトープのスパクコルチゾールキット,血漿ACTHはCIS社ヒトACTHキット,血漿prolactinはダイナボットRI研究所のヒトプロラクチンキットを用いて,radioimmunoassayにより測定した。

結果はすべて平均値 $\pm$ 標準誤差で表現した。副腎皮質11 β -hydroxylationの活性indexはNicolis¹⁷⁾らの報告にもとづき, $100 \times \text{cortisol} / (\text{cortisol} + 11\text{-deoxycortisol})$ で表わした。有意差検定は, Student's t-testを用い, 5%以下の危険率をもって有意とした。

成 績

1) MTP test

健常男性におけるmetyraponeに対する血中11-deoxycortisolの反応(Fig. 1)は,著者ら¹⁵⁾が既に報告したように前値 $1.0 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ に対し,投与1時間後から有意に増加を認め,投与5時間後には $131.0 \pm 10.5 \text{ ng/ml}$ とピークを示し,前値の130倍の上昇を示した。Metyrapone負荷による血中11

Fig. 1. The response of plasma 11-deoxycortisol to MTP (●—●), DOPA-MTP (□- - -□) and MTC-MTP (△- - -△) in 5 normal men. Values are expressed as mean $\pm$ SEM.

*: significant from basal at $p < 0.01$.

★: significant from the MTP test at $p < 0.05$.

-deoxycortisol の増加量は phase I (前値から投与 2 時間後)において 47.0ng/ml, phase II (投与 2 時間後から最大値)では, 83.0ng/ml であった。Metyrapone に対する血中 ACTH の反応は Fig.2 に示したように, 投与 2 時間後までは前値に対し有意な増加は示さなかったが, 投与 3 時間後に 39.8 ± 6.3 pg/ml と初めて有意な増加反応を認めた。血中 cortisol の metyrapone に対する反応は前値 150 ± 21 ng/ml から投与 1 時間後に 47.0 ± 7.2 ng/ml と有意な低下を示し, 以後投与 6 時間後まで 25~60 ng/ml の低値を示した (Fig. 2)。血中 pregnenolone の MTP test に対する反応は Fig. 3 に示したように, 前値 0.8 ± 0.1 ng/ml に対し, 投与 2 時間までは血中 ACTH 同様, 有意な増加を認めず, 投与 3 時間後 1.3 ± 0.2 ng/ml, 4 時間後 2.6 ± 0.2 ng/ml, 5 時間後 3.6 ± 0.4 ng/ml と有意な増加を認めた。

2) DOPA-MTP test, MTC-MTP test

両テストにおける metyrapone に対する血中 11-deoxycortisol の反応は Fig. 1 に示した。DOPA-MTP test では投与 3 時間後 129.3 ± 8.5 ng/ml, 4 時間後 149.5 ± 5.0 ng/ml, 5 時間後 162.5 ± 7.6 ng/ml, 6 時間後 159.7 ± 8.0 ng/ml を示し, MTP test の 11-deoxycortisol の増加反応に比し, 投与 3~6 時間後に有意に高値を示した。一方, MTC-MTP test における血中 11-deoxycortisol の増加反応は, 投与 4 時間後 108.2 ± 5.4 ng/ml, 投与 5 時間後 105.6 ± 4.0 ng/ml と MTP test の増加反応に比し, 有意に低値を示した。

Fig. 2 に示した, DOPA-MTP test, MTC-MTP test における metyrapone に対する血中 ACTH の反応は MTP test と同様, 投与 2 時間後までは前値に比し有意な増加はなく, 投与 3 時間以後に有意な増加を認めた。両テストにおける ACTH の増加反応と, MTP test における増加反応との間には有意な差は認めなかった。

Table 1 に各テストにおける血中 prolactin の反応を示したが, MTC-MTP test, MTC test では投与 1 時間後をピークとした増加反応を認め, DOPA-MTP test, DOPA test では MTP test に比し, prolactin は有意な低下反応を認めた。

Fig. 2. The responses of plasma ACTH and cortisol to MTP (●—●), DOPA-MTP (□—□), MTC-MTP (△—△) in 5 normal men. Values are expressed as mean $\pm$ SEM. *: significant from basal at $p < 0.01$.

Fig. 3. The response of plasma pregnenolone to MTP in 5 normal men. Values are expressed as mean $\pm$ SEM. *: significant from basal at $p < 0.01$.

	Before	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr
MTP test	16.6±2.1	10.1± 0.5	9.6±0.7	10.7±1.7	10.9±1.1	10.4±1.7	12.3±1.8
DOPA-MTP test	13.4±2.5	4.2± 0.5	2.0±0.6	4.2±0.6	9.8±1.2	10.1±1.4	12.0±1.5
DOPA test	12.3±2.3	5.1± 0.7	4.3±0.6	5.7±0.6	10.3±0.9	13.2±1.3	12.9±1.7
MTC-MTP test	13.7±1.8	78.0±12.1	52.9±7.3	41.9±5.2	34.4±4.5	25.8±3.4	27.4±2.7
MTC test	11.9±0.6	91.1± 8.1	62.0±3.0	44.7±3.1	35.0±3.3	27.0±2.0	23.8±1.8

Table 1. The response of plasma prolactin to tests in 5 normal men.

Values are expressed as mean ± SEM. (ng/ml)

*: significant from basal at p<0.01.

3) 各テストにおける11 β -hydroxylation活性index (table 2)

11 β -hydroxylation活性indexを表わすcortisol/(cortisol+11-deoxycortisol)の比はMTP testでは前値99.5に対し、投与1時間後には85.6と有意に低下を認め、投与3, 4時間後には18.3と最低値を示し、以後6時間までは有意な低値が持続した。DOPA-MTP test, MTC-MTP testでは投与2～6時間後に最低値となる有意な低下を示した。

	Before	1h	2h	3h	4h	5h	6h
	Phase I			Phase II			
MTP test	99.5	85.6	33.0	18.3 ^a	18.3 ^{ab}	26.7 ^b	32.7 ^b
DOPA-MTP test	99.4	71.0	34.2 ^c	25.2 ^{cd}	29.0 ^{cd}	30.4 ^{cd}	40.9 ^{cd}
MTC-MTP test	99.3	79.7	40.7 ^c	28.7 ^{cd}	30.0 ^{cd}	34.6 ^{cd}	41.3 ^{cd}
Control	99.3	99.4	99.2	99.1	99.1	99.0	99.2

Table 2. The cortisol/(cortisol + 11-deoxycortisol) in the tests (%).

a: significant from 2 hr at p<0.05.

b: not significant from 3 hr.

c: significant from 1 hr at p<0.05.

d: not significant from 2 hr.

考 按

血中11-deoxycortisolを指標としたsingle dose metyrapone testには多くの報告がみられる^{10, 11)}。その報告の大部分は、深夜(午後11時)に30mg/kg体重のmetyraponeを服用し、投与翌日午前8時の血中11-deoxycortisolを測定し、投与当日午前8時の基礎値と比較して、その増加量で下垂体ACTH予備能を評価するものである。Single dose metyrapone testにおける血中11-deoxycortisolの増加量は正常者で100～160ng/ml^{5) 10)}、汎下垂体機能低下症や、副腎不全では15～30ng/ml^{5) 10)}前後である。Berson¹⁾らはmetyrapone負荷後に惹起される内因性ACTHの増加反応はmetyrapone投与直後には認められず、投与3時間後から認められると報告している。今回の実験におい

ても, metyrapone 投与直後から血中11-deoxycortisol は上昇し, また血中 cortisol も投与直後から明らかに減少しているにもかかわらず, 内因性 ACTH の上昇は metyrapone 投与 2 時間後までは認められず, 投与 3 時間後に初めて上昇が認められた。血中 pregnenolone の metyrapone に対する反応も, ACTH 同様投与 3 時間後より上昇を示している。この pregnenolone の投与 3 時間以後の上昇は内因性 ACTH の上昇が投与 3 時間後に始ったことを示唆するものである。すなわち metyrapone 負荷後血中11-deoxycortisol の増加反応は, 内因性 ACTH の増加反応を認めない投与後 2 時間までの時期 (phase I) と, 内因性 ACTH の影響を受け, 副腎皮質が刺激され, 血中 pregnenolone も上昇を示した時期 (phase II) とに分けられる。したがって metyrapone 負荷後の血中11-deoxycortisol の増加量が全て下垂体 ACTH 予備能を反映しているとは言い難く, phase II (投与 3 時間以後) における血中11-deoxycortisol の増加量が実際には内因性 ACTH 予備能に相当するものであると考えられた。健常者の metyrapone 負荷後の血中11-deoxycortisol は前値 $1.0 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ に対し, 投与 2 時間後 $48.0 \pm 8.8 \text{ ng/ml}$, 5 時間後に最大値 $131.0 \pm 10.5 \text{ ng/ml}$ を示した。11-deoxycortisol の最大値と前値との差は 131.0 ng/ml であるが, 実際に増加した内因性 ACTH の作用を受けたと考えられる投与 3 時間以後の 11-deoxycortisol の増加量 (最大値 - 2 時間値) は 83 ng/ml であり, この値は最大増加量 (最大値 - 前値) の 63.8% であった。

Metyrapone 負荷後の副腎 11β -hydroxylation 活性 index は table 2 に示したように投与後 3, 4 時間後に最低値となり, 以後 6 時間後まで有意な差は認められなかった。このことは, metyrapone 投与 3 時間以後にはじめて増加した内因性 ACTH の作用により血中11-deoxycortisol が増加したことを裏付けるものである。この様に, metyrapone に対する反応において ACTH と 11-deoxycortisol の間に解離がみられることは興味深い事実である。

最近, dopamine 作用が ACTH や renin-angiotensin 系とは別に副腎皮質ステロイドホルモンの合成分泌に関与していることが注目されてきた。Dopamine antagonist である metoclopramide や sulpiride の投与により aldosterone^{3) 4) 19) 20) 22)} の産生が増加する。さらに, ラットの副腎皮質球状層に dopamine receptor が存在するという報告⁶⁾ もある。今回の実験では副腎皮質 11β -hydroxylation に dopamine 作用が何らかのかたちで関与しているのではないかと考え, metyrapone 負荷時に dopamine antagonist である metoclopramide, または dopamine agonist である l-dopa を同時投与し, その影響を検討した。Metoclopramide や l-dopa の dopamine 作働性は血中 prolactin の変化によって観察した。その結果, metyrapone 負荷に対する血中 cortisol や ACTH の反応には, dopamine 作働薬は影響を与えず, 血中11-deoxycortisol の増加反応に差異を認めた。すなわち, dopamine agonist である l-dopa を同時投与すると metyrapone に対する血中11-deoxycortisol の増加反応は増強され, dopamine antagonist を同時投与すると血中11-deoxycortisol の増加反応は抑制された。また DOPA-MTP test や MTC-MTP test においても MTP test 同様 metyrapone に対し, 血中 ACTH の反応と 11-deoxycortisol の反応との間に時間的解離が存在した。

Hsu ら⁹⁾ はサルを用いて, metyrapone 負荷時に l-dopa を同時投与すると内因性 ACTH の反応は増強され, それに伴い血中11-deoxycortisol の反応も増強すると報告している。これは視床下部における cortisol の negative feed back system に l-dopa 投与で何らかの変化が起こるためと推察している。Van Loon ら²⁵⁾ は l-dopa をイヌに大量投与した場合, ストレスによる cortisol の分泌が抑制されると報告し, Ganong ら⁷⁾ はラットにおいて中枢性 noradrenergic system がストレスによる ACTH の分泌を抑制すると報告している。一方, Boyd ら²⁾ は l-dopa で治療中の Parkinson 病患者に mety-

rapone を負荷しても副腎ステロイドホルモンの分泌には影響がなかったと報告している。

今回の実験ではmetyrapone 負荷による内因性ACTHの反応はdopamine 作働薬の影響を受けず、血中11-deoxycortisolの反応のみにおいて影響が認められた。11 β -hydroxylationの活性indexにおいては、MTP testとDOPA-MTP, MTC-MTP testとの間ではその活性に関しては各時間ともに差は認めなかったが、各テストの11 β -hydroxylationの時間的経緯を検討してみると、MTP testではmetyrapone 投与3時間以後に最低値を示したにもかかわらず、DOPA-MTP, MTC-MTP testではMTP testより1時間先行して、2時間後に11 β -hydroxylationは最低値を示している。すなわちdopamine agonistやantagonistの同時投与がmetyraponeによる11 β -hydroxylationの阻害を1時間早く惹起させたと考えられる。この様に、dopamine 作働薬がmetyrapone 負荷における11-deoxycortisolの反応時間に影響を与え、11 β -hydroxylationの阻害活性に影響をおよぼさなかったことは、dopaminergicな変化が直接11-deoxycortisolの代謝に関与したことも考えられる。

結 語

Metyrapone 負荷後の副腎皮質11 β -hydroxylationに対するdopamine 作働薬の影響を知る目的で健常者にMTP, DOPA-MTP, MTC-MTP testを行い血中11-deoxycortisol, cortisol, ACTH, pregnenoloneを経時的に測定、検討し、以下の結果を得た。

- 1) 健常者において、metyrapone 投与後の血中11-deoxycortisolの増加は投与2時間までの、内因性ACTHの増加はなく、血中pregnenoloneの反応も認めない時期(phase I)と、投与3時間以後のACTH予備能により副腎皮質が刺激され、pregnenoloneも増加する時期(phase II)に分けられる。
- 2) Metyrapone 負荷による真のACTH予備能はphase II (投与3時間以後)の血中11-deoxycortisolの増加量に相当する。
- 3) すなわち、ACTHと11-deoxycortisolの反応の間には2時間のずれを持つ解離が認められた。
- 4) Metyrapone 負荷における血中11-deoxycortisolの反応はdopamine agonistで増強され、dopamine antagonistで抑制された。
- 5) Dopamine 作働薬はmetyraponeによる11 β -hydroxylationの阻害活性には影響を与えないが、その効果発現時間を早めた。
- 6) Dopamine 作働薬の投与によっても、ACTHと11-deoxycortisolの間の解離が認められた。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜った堀野正治教授、ならびに西田聖幸助教授に深謝致します。

Cortisolの測定キットを御提供願った第1ラジオアイソトープ、ならびにプロラクチンの測定キットを御提供願ったダイナボットラジオアイソトープ研究所に感謝致します。

本研究の一部は川崎医科大学研究プロジェクト(54-402, 55-307, 56-612)に負うものである。

なお本論文の要旨は第54回日本内分泌学会総会(昭和56年6月、岡山)、第55回日本内分泌学会総会(昭和57年5月、東京)、第7回アジア・太平洋州内分泌学会(昭和57年8月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Berson, S.A. and Yalow, R.S.: Radioimmunoassay of ACTH in plasma. *J. Clin. Invest.*, 47: 2725–2751, 1968.
- 2) Boyd, A.E., Lebovitz, H.E. and Feldman, J.M.: Endocrine function and glucose metabolism in patients with Parkinson's disease and their alternation by 1-dopa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33: 829–837, 1971.
- 3) Carey, R.M., Thorner, M.O. and Ortt, E.M.: Effect of metoclopramide and bromocriptine on the renin-angiotensin-aldosterone system in man: dopaminergic control of aldosterone. *J. Clin. Invest.*, 63: 727–735, 1979.
- 4) Carey, R.M., Thorner, M.O. and Ortt, E.M.: Dopaminergic inhibition of metoclopramide induced aldosterone secretion in man: dissociation of responses to dopamine and bromocriptine. *J. Clin. Invest.*, 66: 10–18, 1980.
- 5) Dolman, L.I., Nolan, G. and Jubiz, W.: Metyrapone test with adrenocorticotrophic levels. *JAMA*, 241: 1251–1253, 1979.
- 6) Dunn, M.G. and Bosmann, H.B.: Peripheral dopamine receptor identification: properties of a specific dopamine receptor in the rat adrenal zona glomerulosa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 91: 1081–1087, 1981.
- 7) Ganong, W.F.: Evidence for a central noradrenergic system that inhibits ACTH secretion, In: Brain-endocrine interaction. Median eminence: Structure and function, 254–266, Int. Sym. Munich, Karger, Basel, 1972.
- 8) Hornykiewicz, O.: Dopamine and its physiological significance in brain function, In: The structure and function of nervous tissue, 367–415, Academic Press, N.Y., 1972.
- 9) Hsu, T.H., Hsu, C.K. and Gann, D.S.: Potentiation of the ACTH response to metyrapone by 1-dopa in the monkey. *Endocrinology*, 99: 1115–1118, 1976.
- 10) Jubiz, W., Meikle, A.W., West, C.D. and Tyler, F.H.: Single-dose metyrapone test. *Arch. Intern. Med.*, 125: 472–474, 1970.
- 11) Lee, L.M.Y. and Schiller, H.S.: Nonchromatographic radioimmunoassay of plasma 11-deoxycortisol, for use in metyrapone test, with polyethylene glycol as the precipitant. *Clin. Chem.*, 21: 719–724, 1975.
- 12) Liddle, G.W., Estep, H.L., Kendall, J.W.JR., Williams, W.C.JR. and Townes, A.W.: Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 19: 875–894, 1959.
- 13) Mahajan, D.K., Wahlen, J.D., Tyler, F.H. and West, C.D.: Plasma 11-deoxycortisol radioimmunoassay for metyrapone tests. *Steroids*, 20: 609–620, 1972.
- 14) Matsuki, M., Kakita, K., Tenku, A., Matsumura, S., Oyama, H., Nishida, S. and Horino, M.: Radioimmunoassay for steroid hormones. V. Radioimmunoassay for plasma 11-deoxycortisol. *Kawasaki Med. J.*, 6: 129–134, 1980.
- 15) Matsuki, M., Nishida, S., Horino, M., Tenku, A. and Oyama, H.: The discrepancy between plasma 11-deoxycortisol and ACTH concentrations in a single dose metyrapone test in normal men. *Acta Endocrinol.*, 101: 62–65, 1982.
- 16) McCallum, R.W., Sowers, J.R., Hershman, J.M., Sturdevant, R.A.L., and Meyer, N.: Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42: 1148–1152, 1976.
- 17) Nicolis, G.L. and Gabrilove, J.L.: Studies on the efficiency of adrenocortical 11 β -hydroxylation in the human subject. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 831–836, 1969.
- 18) Nishida, S., Matsumura, S., Horino, M., Oyama, H. and Tenku, A.: Dexamethasone suppressibility of

- plasma pregnenolone (3β -hydroxy-5-pregnen-20-one) in normal men. *Endocrinol. Jpn.*, 23: 359–363, 1978.
- 19) Norbiato, G., Bevilacqua, M., Raggi, U., Micossi, P. and Moroni, C.: Metoclopramide increases plasma aldosterone concentration in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45: 1313–1316, 1977.
- 20) Noth, R.H., McCallum, R.W., Contino, C. and Havelick, J.: Tonic dopaminergic suppression of plasma aldosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 64–69, 1980.
- 21) Sakamoto, N., Matsukura, S., Tsuboi, S., Tokumiya, T., Imura, H. and Tachibana, S.: Radioimmunoassay for 11-deoxycortisol using iodine-labeled tracer. *Endocrinol. Jpn.*, 23: 359–363, 1976.
- 22) Sowers, J.R., Brickman, A.S., Sowers, D.K. and Berg, G.: Dopaminergic modulation of aldosterone secretion in man is unaffected by glucocorticoids and angiotensin blockade. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52: 1078–1084, 1981.
- 23) Spark, R.F.: Simplified assessment of pituitary-adrenal reserve. Measurement of serum 11-deoxycortisol and cortisol after metyrapone. *Ann. Intern. Med.*, 75: 717–723, 1971.
- 24) Spiger, M., Jubiz, W., Meikle, W., West, C.D. and Tyler, F.H.: Single-dose metyrapone test. *Arch. Intern. Med.*, 135: 698–700, 1975.
- 25) Van Loon, G.R., Hilger, L., King, A.B., Boryczka, A.T. and Ganong, W.F.: Inhibitory effect of 1-dihydroxyphenylalanine on the adrenal venous 17-hydroxycorticosteroid response to surgical stress in dogs. *Endocrinology*, 88: 1404–1414, 1971.

(受付日: 57. 9. 3)