手術前後における下垂体および副腎皮質ホルモンの 動態に関する研究

弘前大学医学部泌尿器科 足 木 淳 男
(指導: 舟生富寿教授)

THE STUDY OF PITUITARY AND ADRENAL CORTICAL HORMONES BEFORE AND AFTER OPERATION

Atuo Ashiki

Department of Urology, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan
(Director: Prof. Tomihisa Funyu)

In order to study the reaction of the pituitary adrenal cortical system to surgical stress, as well as the convalescent process, and to make clear correlations of hormone, the daily variation of each hormone level was observed, before, on the day of, and 1,2,7 days after the operation. The examination was made on 20 patients who were to undergo operations in the Department of Urology of Hirosaki University. They were classified into three groups according to operation time. Tested were pituitary hormones such as adrenal cortical hormone (ACTH), prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), and follicle stimulating hormone (FSH), adrenal cortical hormones such as cortisol (F), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-S) and aldosterone (Ald); testosterone (T) as a male hormone. The results of the examination are as follows:

- 1) Hormones such as ACTH and F increased under the surgical stress. Though their increasing rates depended on the magnitude and duration of the influence, F seemed to reflect the influence more clearly than ACTH.
- 2) LH and FSH showed a different reaction to the surgical stress and the process of transition was also different.
- 3) Like ACTH, PRL increased under the surgical stress. However, it is not clear why it is so.
- 4) DHA-S decreased 7 days after an operation, which was different from the result of F. From this fact, it might be concluded that factors other than ACTH worked on it.
- 5) The decrease of testosterone preceded that of LH. It is possible that the increase of F should have affected this decline.

要旨: 手術の侵襲に対する下垂体副腎皮質系の反応および各ホルモン間の関連を検索するために, 弘前大学泌尿器科において手術を施行した20例を対象に, 手術前, 手術当日, 手術後1, 2, 7日目の各ホルモンの日内変動を観察した。検索項目は下垂体ホルモンとして adrenocorticotrophic hormone (ACTH), prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), 副腎皮質ホルモンとして cortisol (F), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-S), aldosterone (Ald), および男性ホルモンとしての testosterone (T) であり, 結果は次のごとくであった。

- 1) ACTH-F系は手術侵襲により亢進, その程度は侵襲の大きさ, 持続時間に関連する。しかし ACTH と F の推移には明らかな差異が認められた。ACTH よりも F が侵襲の様相をより反映していると思われる。
- 2) LH, FSH は手術侵襲に対し異なる反応推移を示す。
- 3) PRL は ACTH と同様に手術侵襲により増加反応を示すものの, その意義については不明である。
- 4) DHA-S は術後7日目に低下するなど, F と異なる推移を示すことから, ACTH 以外の因子も関係している可能性が考えられた。
- 5) T の低下が LH に先行しており, その低下には F の増加が関与している可能性がある。

I. 結 言

下垂体-副腎皮質系は、生体に加わる種々のストレスに微妙に反応し、先ずadrenocorticotropic hormone (ACTH) 分泌が亢進、次いでcortisol (F) 分泌量が増加する。またFが減少するとACTH分泌が増加するnegative feed back mechanismも重要な働きであり、これらが相まって各種ストレスに対する反応や日内変動等が調節されている。手術に際しての出血や輸血、補液は水、電解質代謝に強く影響し、aldosterone (Ald) の分泌を刺激すると考えられる。他方手術侵襲によりteststerone (T) の産生が低下すると言われている^{1)~3)}。

このように手術により下垂体ホルモン、副腎皮質ホルモンなどが変化するが、これら各ホルモンの変化の相互の関連性、殊に手術後これらがストレスからどのような経過で回復するのかを経時的に明らかにすること、更に手術侵襲の大きさに対するホルモンの反応性の差などに関し詳細に検討した報告は極めて少ない。

そこで、著者は手術侵襲により各ホルモンが相互に関連しながらどのように変化するかをみるために、下垂体-副腎皮質系としてACTH-F系を、その他ACTH依存性と言われているdehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-S)、ストレス反応性の大きいprolactin (PRL)、下垂体-性腺系としてfollicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) とT、更にAldなどを同時に測定した。各ホルモンは日内変動を把握することができればそのホルモンの分泌動態の詳細が明らかにされる。そこで前述の各ホルモンを手術日から連続して3日間1~8時間毎に測定し、さらにFが術前値にはほぼ回復すると言われている⁴⁾⁵⁾。術後7日目の日内変動まで追跡して術前の日内変動に対比した。更に手術侵襲の大きさとホルモン反応性との関連をみるために、手術侵襲をI~III群に分類し、群別に各ホルモンの変化を対比し、興味ある成績を得たので報告する。

Table 1 Subjects, operations performed and other data.

Group	Case	Name	Age, Sex	Diagnosis	Ope. performed	Op. time	Blood loss (ml)	Ane. time
I	1	T.S.	17, M	lt. renal tumor	lt. nephrectomy	1°36'	243	3°12'
	2	H.K.	24, M	lt. renal stone	lt. pyelolithotomy	1°47'	244	2°58'
	3	T.O.	26, M	lt. ureteral stone	lt. ureterolithotomy	1°30'	173	2°10'
	4	Y.T.	39, M	lt. renal stone	lt. nephrolithotomy	1°53'	672	2°40'
	5	Z.S.	47, M	ditto	ditto	1°50'	351	2°53'
	6	Y.T.	68, M	prostatic hypertrophy	suprapubic prostatectomy	1°35'	400	2°30'
	7	N.Y.	57, F	rt. renal stone	rt. nephrolithotomy	1°50'	348	3°05'
II	8	H.S.	58, M	lt. renal tumor	transperitoneal lt. nephrectomy	3°39'	2385	5°05'
	9	M.N.	60, M	ditto	ditto	3°55'	760	6°55'
	10	K.K.	64, M	prostatic hypertrophy	suprapubic prostatectomy	2°20'	277	3°01'
	11	H.S.	66, M	ditto	ditto	2°02'	423	3°30'
	12	A.T.	18, F	bil. renal stone	lt. pyelolithotomy	2°07'	197	4°05'
	13	A.T.	18, F	ditto	lt. nephrolithotomy	2°40'	643	3°53'
	14	K.M.	46, F	rt. renal tumor	transperitoneal rt. nephrectomy	3°15'	446	4°10'
III	15	S.O.	25, M	stenosis of rt. renal artery	autotransplantation of rt. kidney	7°13'	935	8°30'
	16	N.K.	47, M	bil. renal stone	lt. nephrolithotomy	5°43'	790	7°02'
	17	T.H.	60, M	vesical. tumor	total cystectomy and ileal bladder formation	6°59'	2475	8°03'
	18	K.S.	62, M	ditto	ditto	7°05'	1316	9°48'
	19	T.S.	67, M	lt. renal tumor	transperitoneal lt. nephrectomy	4°10'	1386	5°40'
	20	T.K.	53, F	vesico-vaginal fistula	repair of vesicovaginal fistula	4°10'	2124	5°02'

II. 検索対象および検索方法

1. 検索対象

対象には、弘前大学泌尿器科において手術が施行され、肝および腎機能検査上、全く異常が認められなかった患者20例〔男子15例、女子5例（4症例）〕を選んだ。これらの対象を Table 1 に示した。手術侵襲の大きさを推定する指標としての手術時間の長さより3群に分類した。すなわち I 群：2 時間未満（男子 6 例、女子 1 例）、II 群：2 時間以上、4 時間未満のもの（男子 4 例、女子 3 例）、および III 群：4 時間以上（男子 5 例、女子 1 例）である。

手術施行時、麻酔方法は、case 6, 10, 11 に硬膜外麻酔 + neuroleptoanesthesia (NLA), case 4, 5, 7, 13 に NLA, 他は G.O.F. が用いられた。また、case 7, 8, 15, 19 に対しては、術中 Hydrocortisone Sodium Succinate (Solu-Cortef) が投与されている。

なお、以後成績の図には各群とも男子例を太実線、女子例を破線および Solu-Cortef 投与例を細実線で、平均値 ± 標準偏差で示した。

2. 検索方法

a. 採血方法：採血は、術前には手術の 2～7 日前、安静時の 5 時、9 時、15 時、21 時に、手術日には 5 時、9 時、手術開始時、手術開始 1 時間、手術終了時、21 時の 6 回、術後 1、2 日目には 5 時、9 時、15 時、21 時の 4 回、術後 7 日目にも同じ時刻に行なった。

b. ホルモン測定法：末梢静脈血 8ml を EDTA 8mg 添加のプラスチック製試験管に採血し、直ちに冷却、血漿分離し、 -20°C 以下で保存した。測定はすべてラジオイムノアッセイ法で行なった^{6)~12)}。ACTH は CIS 社製キットを用いて行ない、その精度はアッセイ間の変動係数 (C.V.) が 50pg/ml 以上では 15% 以下と十分な信頼性であったが、 30pg/ml 以下では C.V. が 20% を越え信頼性に欠けると思われた。PRL はダイナボット社製キット、LH および FSH は栄研化学社製キットをそれぞれ用いて行ない、これらの精度はいずれもアッセイ間の C.V. で 10% 以下であった。F, DHA-S および T はそれぞれ帝国臓器社製の steroid-3-oxime-BSA 抗体と NEN 社製 ^3H 標識抗原、Sigma 社の標準物質を用いてデキストラン-炭末法、Ald は CIS 社製の Ald- ^3H キットを用いて測定した。これらの各ステロイドの測定精度はアッセイ間の C.V. でいずれも 8% 以下であった。

III. 検索成績

1. 下垂体ホルモンの推移

a. ACTH: Fig. 1 に推移を示したが、 50pg/ml 以下の測定値は信頼性が乏しいため、平均値で 50pg/ml 以下のレベルの増減については論外とした。I 群の男子 6 例における成績では手術日を除くといずれも平均値が 50pg/ml 以下であった。手術日には 5 時および 9 時には 50pg/ml 以下の低値で、手術開始時より増加しはじめ開始 1 時間で $312 \pm 212\text{pg/ml}$ となった。手術終了時は $366 \pm 218\text{pg/ml}$ とさらに増加傾向となったが、当日の 21 時には、術前値に復した。Solu-Cortef 静注の女子例では、手術開始 1 時間および終了時で 500pg/ml 以上の高値を示した。手術翌日以後は全例術前値に復帰していた。

II 群の男子 4 例では 1 例に Solu-Cortef が静注された。本群の術前 5 時には 69pg/ml のやや高値が認められた。手術日には、手術開始 1 時間で 359 ± 250 、終了時 340 ± 210 、21 時 126 ± 147 各 pg/ml となり 21 時にも高い傾向が示された。以後は 50pg/ml 以下の術前類似の推移であった。Solu-Cortef 投与例では手術中、終了時には特別の変化は示さなかったが、手術後 1 日目に高値、

Fig. 1 Changes of ACTH during surgical stress.

○—○ : males, ○—○ : Solu-Cortef injected,
○---○ : females

2日目からは術前推移となつた。女子の3例においても男子例とほぼ同様の推移であつた。

III群の男子5例では2例でSolu-Cortefを静注している。本群では、手術開始1時間 228 ± 96 、終了時 223 ± 96 、21時 257 ± 97 pg/mlと推移し、以後は50pg/ml以下に存した。Solu-Cortef投与群では開始1時間には $1,007 \pm 500$ pg/mlときわめて高値であつたが、終了時には 289 ± 187 pg/ml、21時には50pg/ml以下と低下し、以後も50pg/ml以下で推移した。

女子例では手術終了時から低下した。術後2日目5時に324pg/mlと高値であつたが、他はほぼ50pg/ml以下で推移した。

b. 男子におけるPRL: Fig. 2にPRLの成績を示したが、I群において術前には $15.8 \sim 9.9$ ng/mlのほぼ平坦な日内変動であつた。手術日には手術開始時にすでに増加しており、開始1時間では 53.4 ± 16.3 、終了時 35.5 ± 9.8 ng/mlと高値であつたが、21時にはほぼ術前値に復し、以後術後7日目まではほぼ術前と同様のレベルを推移した。

II群では術前 $20.7 \sim 14.4$ ng/mlで、手術開始1時間で 64.3 ± 18.9 、終了時 57.9 ± 6.1 ng/mlと高値であつたが21時には 23.7 ± 13.1 ng/mlまで低下した。以後7日目まではほぼ術前のレベルで推移した。Solu-Cortef投与による影響は特に観察されなかつた。

Fig. 2 Changes of PRL during surgical stress.

○—○: males, ○—○: Solu-Cortef injected

III群では術前 $17.1 \sim 12.4$ ng/mlで、手術開始時には 80.3 ± 78.5 ng/mlと高値をしめしたが、開始1時間には 42.7 ± 15.6 ng/mlと低下し始め、21時以後術後7日目まで術前とほぼ同レベルを推移した。Solu-Cortef投与群では手術開始1時間 97.2 ± 30.9 ng/mlで、以後術後2日目まで全体に高値を推移したが、7日目には非投与群との差がみられなくなつた。

c. 男子におけるLHおよびFSH: LHの推移をFig. 3に示した。I群でLHが50mIU/ml以上の高値のため図に別に示した1例(case 5)を除いた5例の成績では、術前 12.9 ± 9.8 mIU/mlのほぼ平坦な日内変動であり、手術日にも全体にこのレベルで推移した。術後1, 2日目には約10mIU/ml以下でやや低値傾向であつたが、7日目には 15.7 ± 14.0 mIU/mlと術前より高値傾向となつた。術前のLH高値例では手術日に明らかな低下を示し、術後1日目にやや増加して以後は7日目まで漸減した。

II群では術前 30.9 ± 27.8 mIU/mlを推移、手術日に

Fig. 3 Changes of LH in male patients during surgical stress.

○—○: males, ○—○: Solu-Cortef injected,
○---○: Case 5

は手術開始時に $41.9 \pm 5.8 \text{ mIU/ml}$ まで増加したが、以後は術後1日目の $30.2 \sim 21.7 \text{ mIU/ml}$ まで漸減し、術後2日目にはやや回復した。全体にレベルが高く手術開始時から終了時まで術前より高値を示した点が注目された。Solu-Cortef投与例では非投与群と明らかな差は観察されなかった。

III群では術前 $22.1 \sim 16.2 \text{ mIU/ml}$ で、手術日にはほぼ不変であったが、術後1、2日目に $15.5 \sim 10.3 \text{ mIU/ml}$ と低下傾向、7日目には $17.6 \sim 12.3 \text{ mIU/ml}$ となった。Solu-Cortef投与群では術後1日目に非投与例よりやや高値であったが、2日目以後はほぼ同様に経過した。

次にFSHの推移をFig. 4に示した。I群のLH高値例ではFSHも高値であったので別に示し、5例での成績についてみると、術前から術後7日目まで $7.1 \sim 4.5 \text{ mIU/ml}$ を推移し大きな変化は認められなかったが、術後1、2日目には 5 mIU/ml となることが多く、わずかに低下傾向がみられた。FSH高値例では術後漸減し、7日目にはFSH正常群よりも低値となった。

Fig. 4 Changes of FSH in male patients during surgical stress.

○—○ : males, ○—○ : Solu-Cortef injected, ○---○ : Case 5

II群では術前 $18.2 \sim 17.2 \text{ mIU/ml}$ で推移、手術開始1時間まではほぼ術前のレベルを維持し、終了時から低下傾向となった。術後1日目から明瞭に低下が認められ、1～7日目に $15.5 \sim 9.1 \text{ mIU/ml}$ を推移した。Solu-Cortef投与例では手術開始1時間で高値となり、術後1日目まで持続している点が異なっていた。

III群では、術前 $15.9 \sim 12.6 \text{ mIU/ml}$ で、手術日にはほぼこのレベルを維持した。術後は漸減傾向を示し、7日目でも $5.8 \sim 4.4 \text{ mIU/ml}$ で術前レベルに復していなかった。Solu-Cortef投与群においても、ほぼ同様の推移であった。

d. 女子におけるPRL, LHおよびFSH：女子においては閉経前後で分類した成績を、閉経前2例について破線で、閉経後3例について実線でFig. 5に示した。

PRLは閉経前の群において術前 $15.0 \sim 4.5 \text{ ng/ml}$ で、手術開始時には 88.2 ng/ml と増加し、以後漸減して21時には術前のレベルまで低下、以後術前レベルを推移した。閉経後の群では術前 $26.2 \sim 20.0 \text{ ng/ml}$ とや

Fig. 5 Changes of PRL, LH and FSH in female patients during surgical stress.

○---○ : premenopausal patients, ○—○ : postmenopausal patients

や高値で、手術開始時に100ng/ml以上まで増加したが、以後漸減し21時にはほぼ術前値に復した。術後1, 2日目ともこのレベルで、7日目にやや増加傾向を示した。

LHは閉経前の群で術前17.2~9.2mIU/mlであり、術後は1日目に10mIU/ml以下とやや低下し、2日目からやや増加する変化を示した。閉経後の群では術前68.9~54.4mIU/mlと高値であつたが、手術開始時から低下し、術後1日目は40mIU/ml程度を推移、2日目以後はほぼ術前のレベルに復した。

FSHの推移を閉経前の群でみると術前~術後を通して5mIU/ml程度を推移し、明瞭な変化は観察できなかった。閉経後の群では術前89.3~84.9mIU/mlで、手術開始時から低下傾向を示し、術後1, 2日目は60mIU/ml程度で推移、7日目には70mIU/ml程度まで回復した。

2. ステロイドホルモンの推移

a. F: Fig. 6に推移を示した。I群の男子では術前9.6~3.2 μ g/dlで、正常な日内リズムを示した。手術日9時には術前より高値傾向で手術開始時から上昇し始め、開始1時間には19.4 $\pm$ 3.7 μ g/dlと明らかに増加

Fig. 6 Changes of F during surgical stress.

○—○ : males, ○—○ : Solu-Cortef injected, ○---○ : female

し、以後21時までほぼこのレベルで推移した。術後1, 2日目にも20.5~14.9 μ g/dlの高レベルを推移したが、術後7日目には17.5~10.7 μ g/dlとなり、術前より全体に高いながらほぼ日内リズムが示されるようになった。Solu-Cortefを投与した女子例では、手術開始1時間にSolu-Cortefの影響で著増したが、手術日の21時にはほとんど影響がみられなくなり、術後1日目からは男子とほぼ同様に推移した。

II群の男子では術前に12.0~2.7 μ g/dlで、明瞭な日内リズムが認められた。手術日には9時より高値傾向で開始1時間で16.3 $\pm$ 9.0 μ g/dlと増加し、以後術後1~2日目まで高値で26.1~14.5 μ g/dlに維持されていた。この高値傾向は術後7日目でも依然として続き、日内リズムも示されなかった。Solu-Cortef投与例では投与後著増し、21時にも依然として高値であつたが、術後1日目以後は非投与例と同様な推移を示した。女子では術前から術後2日目までは男子例と差が認められなかったが、術後7日目では18.0~4.7 μ g/dlとなり、術前と同様の明瞭な日内リズムが認められた。

Fig. 7 Changes of DHA-S during surgical stress.

○—○ : males, ○—○ : Solu-Cortef injected, ○---○ : females

III 群の男子では術前 $12.8 \sim 4.4 \mu\text{g/dl}$ の正常な日内リズムで、手術日はやはり9時から高値で、手術開始1時間 18.9 ± 3.7 、終了時 29.5 ± 1.5 、21時 $41.3 \pm 1.8 \mu\text{g/dl}$ と終了後もさらに増加した。術後1日目から7日目までやはり高値で推移した。Solu-Cortef 投与群では投与後著増し、その影響は術後1日目の午前中まで残っているとみなされた。女子例では手術日から術後1日目に男子例より低値を経過し、2日目には日内リズムが認められるようになった。

b. DHA-S: Fig. 7 に DHA-S の推移を示した。I 群の男子では術前 $222 \sim 171 \mu\text{g/dl}$ で日内リズムは認められず、手術日から術後2日目までは $252 \sim 196 \mu\text{g/dl}$ とやや高値を推移した。7日目には $156 \sim 147 \mu\text{g/dl}$ で2日目までのレベルより低値傾向であった。女子例では Solu-Cortef を投与した例であるが、術前から手術開始1時間までは $74 \sim 65 \mu\text{g/dl}$ ではほぼ不変であった。手術終了時から増加傾向となり、術後1、2日目は術前よりやや高値を推移したが7日目には低下した。

II 群の男子では術前 $121 \sim 96 \mu\text{g/dl}$ で手術開始1時間から上昇し、術後2日目まで全体に高値であった。術後7日目には $109 \sim 80 \mu\text{g/dl}$ で術前より低値傾向となった。Solu-Cortef 投与例では手術日から2日目まで時にかなりの高値を示すことがあった。女子においては全体に $75 \sim 42 \mu\text{g/dl}$ と低値であるため明瞭な変化は認められなかったが、男子と同様の推移とみなされた。

III 群男子では術前から手術日までは $197 \sim 173 \mu\text{g/dl}$ のほぼ平坦な推移で、術後1日目に $254 \sim 187 \mu\text{g/dl}$ と増加傾向を示したが、2日目はほぼ術前値に復し、7日目に $90 \sim 63 \mu\text{g/dl}$ まで低下した。Solu-Cortef 投与群では手術終了時、21時にやや高値となり、術後1、2日目もほぼこのレベルを推移したが、7日目には術前より低下した。女子では手術日から術後2日目までは $143 \sim 74 \mu\text{g/dl}$ を推移したが、7日目ではやはり低下し $50 \mu\text{g/dl}$ 以下となった。

c. T: Fig. 8 は T の推移であるが、女子については図の下に平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。I 群男子において LH, FSH 高値のため別にした1例は T も別に示した。LH, FSH の正常な男子において術前 $727 \sim 480 \text{ng/dl}$ の推移であった。手術日にも手術開始1時間まではほぼ術前のレベルであったが、終了時には 440 ± 195 、21時には $266 \pm 199 \text{ng/dl}$ と漸減傾向を示し、術後1日目 $267 \sim 232$ 、2日目 $249 \sim 221 \text{ng/dl}$ と変化し、全体に低レベルであった。7日目には $379 \sim 303 \text{ng/dl}$ となり、や

Fig. 8 Changes of T during surgical stress.

や上昇傾向を示した。LH 高値の1例では術前高値であったが、術後は LH 正常群と類似の変化であった。

II 群においては、術前 $438 \sim 357 \text{ng/dl}$ の推移で以後手術日の9時までほぼ同レベルを維持した。手術開始時より低下し始め、当日の21時には $186 \pm 8 \text{ng/dl}$ となり、術後1日目には $178 \sim 136 \text{ng/dl}$ とさらに低下傾向を示したが、2日目、7日目と漸減傾向となった。ただし術後7日目になっても術前のレベルまでは復していなかった。Solu-Cortef 投与例では、術後2日目の5および9時の低値を除けばむしろ術前とはほぼ同じレベルであった。

III 群における術前のレベルは $603 \sim 473 \text{ng/dl}$ の推移で、手術開始1時間より低下し、当日の21時に $335 \pm 72 \text{ng/dl}$ となった。術後1日目は $266 \sim 210 \text{ng/dl}$ と変化し、7日目になっても依然として低値であった。Solu-Cortef 投与群では手術日の21時には 331 ± 150 と低下し術後1日目は $417 \sim 313$ 、2日目 $260 \sim 209 \text{ng/dl}$ と漸減したが、7日目にやや増加する経過となった。

女子においてはいずれも 50ng/dl 以下であり、手術前後での変動も小さいが、手術開始1時間からわずかに増加し、術後1日目もやや高値で推移するように思われた。術前と術後7日目ではほぼ同レベルで明らかな日内変動は認められなかった。

d. Ald: Fig. 9 に Ald の成績を示した。I 群の男子

Fig. 9 Changes of Ald during surgical stress.

○—○ : males, ○—○ : Solu-Cortef injected,
○---○ : females, ○---○ : Case 15

では術前 $14.3 \sim 6.7 \text{ ng/dl}$ の推移で、手術開始1時間では $22.6 \pm 5.7 \text{ ng/dl}$ と増加したが、以後漸減し21時に $13.0 \pm 8.6 \text{ ng/dl}$ となった。術後は7日目まで術前よりやや高値で推移した。女子においても手術中上昇し、21時まで高値を維持したが、術後は漸減し2日目ではほぼ術前のレベルに復した。

II群男子においては、術前 $7.7 \sim 5.8 \text{ ng/dl}$ とほぼ平坦な推移で、手術開始時に $14.2 \pm 3.9 \text{ ng/dl}$ と増加して21時まで持続した。術後1, 2日目も高値傾向であったが、7日目ではほぼ術前値に復帰した。Solu-Cortef投与例では手術開始1時間より低下し21時には 3.1 ng/dl となり、術後2日目までほぼ術前レベルであった。女子では術前やや高値、手術開始1時間で $28.0 \pm 2.5 \text{ ng/dl}$ となり以後2日目まで漸減した。

III群の男子においては腎動脈狭窄例(case 15)が術前高値であったので別に示した。残る4例では術前 $8.3 \sim 3.2 \text{ ng/dl}$ の推移で、手術開始1時間で 10.1 ± 4.7 とやや上昇し、21時にも $12.7 \pm 4.9 \text{ ng/dl}$ となお術前より高値を維持していた。術後1, 2日目まで高値傾向が持続したが、7日目にはほぼ術前値に復した。Solu-

Cortef投与例では手術開始1時間に上昇するものの21時には低下、術後1～7日目まで術前のレベルで推移した。別に示したcase 15では手術終了時に 40.9 ng/dl と高値であったが、術後1日目には漸減し、2日目以後は低値となった。女子では手術日から術後2日目はやや高値で推移したが、7日目には低値となった。

IV. 考 案

手術侵襲に対する各ホルモンの反応は種々であるが、下垂体-副腎皮質系の亢進は代表的反応として古くから知られている。教室の工藤も1971年に侵襲の大きさと尿中17-OHCS排泄量に関連性があることを報告した⁴⁾。その後、ラジオイムノアッセイによるホルモン測定法の進歩と共に、PRLなどの下垂体ホルモン⁶⁾⁷⁾、下垂体-性腺系ホルモン¹⁾³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、およびAld¹⁷⁾¹⁸⁾など手術侵襲との関係について報告されるようになった。しかし、同一例においての測定が僅少であったり、術後の測定回数が少なかつたりで、手術前後における各種ホルモンの反応、これらホルモンの相互関係については必ずしも十分に論じられていない。

そこで、著者は下垂体ホルモンとしてACTH, PRL, LHおよびFSH、副腎皮質ホルモンとしてF, DHA-SおよびAld、更に性腺ホルモンとしてTを測定することにした。

周知のようにほとんどのホルモンは日内変動について観察されており、ACTHやFなどは朝5～7時に最高値、夜20～23時に最低値を示す。PRLやLHなどはFとは異なり睡眠中から早朝覚醒時頃に高値を示し、日中は低値である。したがって、これらのホルモンは朝夕1日2回の測定で一応の変化を観察することが出来る。しかし、手術患者は常に精神的、肉体的ストレスに暴露されているので各ホルモンはストレスに反応して変化するものと考えられる。そこで、各ホルモンが高値を示す早朝5時と、Fが低値の時間であつ患者の睡眠を妨害しない21時の2回の他に、日中のストレスが多いと思われる時間にも測定することにした。日中の採血時間として食事はFを増加させる¹⁹⁾ので食直後を避けて午前と午後の各1回すなわち9, 15時を選び、1日4回の測定とした。手術日には手術の進行に伴うホルモンの変化を把握するため間隔を短くして6回とし、術後2日目まで連続3日間、さらに術後7日目にも測定した。

手術侵襲の大きさと各ホルモン反応性との関連をみるために手術時間の長さにより各群6～7例から成る3群に分類し、各群における各ホルモンの推移を比較、

観察した。硬膜外麻酔は全身麻酔に比較し、術中のFの増加が少ないと言われている^{20)~22)}が、著者は手術時間を基準として分離したので麻酔方法については特に考慮しなかつた。以上のような群別による術前、手術日から連続3日間および術後7日目における各ホルモンの推移を詳細に観察した成績について、ACTH-F系とDHA-Sとの関連性およびFSH、LH-T系の関連性の面から主として考察を加える。

ACTHおよびFについては次のような成績が得られている。すなわち、ACTH分泌はI~III群ともに手術開始時に急激に上昇し始め、1時間で最高に達し終了時まで高値を維持したが、III群ではさらに高値を維持する傾向がみられた。これに対してFはI~III群とも手術開始前から既に増加し始め、術中、術後も軽度ながら増加し続け、術後1、2日目も高値を推移、7日目に至りI群では術前に復帰し、IIおよびIII群では依然として術後1日目と大差のない高値であつた。

ACTHは手術開始時から終了時まで200~400pg/mlと極めて高値を推移したのに対し、Fの増加は軽度で手術開始時の10~15 μ g/dlから終了時の20~30 μ g/dlに留まつた。21時にはACTHの急激な低下にもかかわらずFは終了時の高値を維持し、侵襲の大きいIII群ではさらに増加して40 μ g/dlとなつた。術後はACTHが50pg/ml以下となつたがFは依然高値を推移した。

ACTHがFより先に低下することはすでに指摘されている^{23)~25)}が、その理由については未だに結論が得られていない。

著者らはACTHとFの濃度関係をみるために、内因性ACTHを抑制後外因性にACTHを投与した場合のACTHとFの推移を観察した²⁶⁾。ACTH 250 μ gを静注後のACTHレベルは30分後に約600pg/mlであつたが、以後漸減し120分後で100pg/ml以下となつたのに対し、Fは静注後30分で約20 μ g/dlとなり、120分まで漸増して30 μ g/dlとなつた。ACTH 5 μ gを静注した場合には、ACTHレベルは30分後にすでに50pg/ml以下となるのに対し、Fは30分~120分後でも20 μ g/dl以上であつた。ACTHを1 μ g静注すると、ACTHはやはり30分後に50pg/ml以上であつたが、Fは30~120分後でも10 μ g/dl以上を推移した。したがって、ACTHが極めて高値となつてもFの増加には限界があり、逆にACTHが50pg/ml以下の低値であつてもFは充分分泌されることが判明した。

手術前後においてACTHとFの変化が必ずしも一

致しなかつたことは以上のことで説明しうる。また、ACTHが50pg/ml以下の場合現在の測定法では信頼性が乏しく、詳細な変動が把握出来ないため、下垂体-副腎皮質系の反応の指標としてFを観察するのが適切であり、Fの推移が手術侵襲の様相を明確に表しているものと考えられた。術後日内リズムが回復するのは浜中らが6日目であつたと報告している⁹⁾ので著者のI群の場合とはほぼ一致した。

手術中Solu-Cortefを投与した例においては、ACTHは手術中高値であつたものの21時には全例低下した。Fは投与後著増し、その影響は長い例で術後1日目の9時まで認められた。Solu-Cortef投与例においてはSolu-CortefのACTH抑制効果と思われるACTHの低下が早くみられた。

ACTHに対するnegative feed back mechanismの作用はないがACTH依存性と言われているDHA-Sについては、術前II、III、I群の順に高値であつたが、全体的推移はI~III群とも類似していた。すなわち、手術日には特に変化がみられなかつたが、術後1日目に術前よりやや高値となり、2日目には低下し始め、7日目には術前より低値となつた。低下の程度はIII群で最も強く、女子では全体的レベルで低値であつた。全体的なレベルの差は年齢、性別によるものとみなされ、III群で低下が著しかつたのは侵襲の大きさによるものと思われた。

末梢血中のDHA-Sはほとんどが副腎由来のものと考えられている。Akasofuらは女子において手術前後のDHA-Sを観察したところ、Fより遅れて術後1~3日目に術前の約2倍まで増加し、その後低下して術後10日目には術前より低値となると、著者と類似の成績を報告している²⁷⁾。DHA-Sはrapid ACTH testのような短時間の刺激ではわずかに増加するのみであるが、ACTH-Z test 3日法のような長期の刺激では明瞭な増加を示すので、術後1日目の増加傾向はACTHに反応したものと考えられ、増加し始める時間が遅く、程度が小さいのはACTHに対する反応性がFより弱いためと思われた。DHA-SがFより遅れて変化してもACTHのみに調節されているのであれば7日目で術前より低値とはなりえない。DHA-Sは加齢の影響が大で²⁸⁾、思春期頃より著増し、20歳を過ぎると漸減していくのに対し、Fはそれほど加齢の影響を受けず小児期から老年期までほぼ一定であるのでDHA-SにはACTH以外の因子の関与もあるものと思われる。手術侵襲のようなストレスが加わると術後1日目位の早期

には ACTH に刺激されて増加するが、時間の経過とともに ACTH 以外の何らかの抑制因子が関与してくるものと考えられた。

PRL は、手術日の反応では I および II 群で手術開始時から増加し、終了時まで高値を維持、21時にはほぼ術前のレベルに復し、III 群ではやはり手術開始時から増加したが、手術終了時にすでに低下傾向となつた。手術日以外は I~III 群のいずれも術後 1 日目に術前に復帰し、以後 7 日目まで不変であつた。

PRL の推移は、ACTH と比べ手術開始時から増加する点で類似していたが、III 群で手術終了時すでに低下傾向がみられる点で異なっており、侵襲の大きさと直接的な関連性はないものと思われた。PRL は手術侵襲以外にも運動負荷や向精神薬投与などによって増加することが知られている¹³⁾。しかし、PRL の生理作用については不明のことが多く、特に男子の場合ではほとんど解明されていないので、手術侵襲に対して増加反応を示した意義については明らかにしえなかつた。

LH と T については男子で次のような結果が得られている。LH は術前のレベルが I, III, II 群の順に高値であつた。手術日には術前とほぼ同じレベルを推移するとされたが、手術中 II 群にのみ上昇傾向がみられた。術後は 1~2 日目に最低となり、7 日目に回復傾向がみられ、この傾向は術前値の高い II, III 群でことに明瞭であつた。一方、T は術前 II 群が最も低値であつた。全体的推移では手術開始 1 時間から低下し始め、術後 1~2 日目に最低となり、7 日目にやや上昇傾向がみられたが、III 群では I, II 群より上昇傾向が小さかつた。T の推移においても手術侵襲の大きい III 群で影響が最も大きいと思われた。

LH と T の推移を比較すると、術前において II 群で LH が最も高値、T が最も低値であつたのは年齢によるものと思われた。手術日には一般に LH は明瞭な変化を示さないものとみなされ、T が手術終了時には明らかに低下しているので両者の推移に差がみられた。術後 1~7 日目においては LH と T はほぼ平行して変化した。術後 T が減少することは尿中 17-KS 分画の測定成績により従来から推測されていた²⁹⁾³⁰⁾。その後 LH および T を直接測定した結果、術後に低下することが報告されている¹¹⁻³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。手術日には術中 LH が増加し、T が漸減すると言われている。著者の場合、手術中の LH の増加は一部にみられたのみであつたが、T はいずれも手術日から低下した。手術日から術後に T が変化する機序については未だ充分に説明され

ていない。

正常男子に ACTH や F を投与すると T が低下すること³¹⁾³²⁾が知られている。また、著者らは正常男子に ACTH-Z 3 日間投与を行つたところ、F は当然増加したが、T は低下、LH および FSH はやや増加傾向を示す成績を得ている³³⁾。したがつて、LH がまだ低下しない手術終了時から T が低下したのは、増加している F が T 分泌を抑制し、以後遅れて低下してくる LH と依然増加状態の F により T はさらに低下したものと考えられた。術後 1~2 日目に LH, T とともに低下しているのは negative feed back mechanism が作動せず、手術侵襲は LH 分泌にも影響を与えているものと思われた。7 日目には LH の上昇傾向に、F の低下傾向も加わり T も上昇傾向となつたものと考えられた。

通常 LH と平行して変化する FSH は全体的レベルおよび推移がやはり LH とほぼ類似の変化を示した。ただし、術後 7 日目には LH にみられた回復傾向が認められず依然として低値で、I~III 群での差も特にみられなかつた。

FSH については術後 2 日目までは LH と同様に低下すると言われており²⁾、著者の場合と一致した。FSH は LH より代謝が遅い³⁴⁾³⁵⁾ので侵襲の影響が LH と同程度であれば LH より変化が少なくなる。しかし、FSH は術後 7 日目にも依然低値を示しているので、手術侵襲に対して LH より強く影響を受けたものと思われた。

Ald については、手術日には I~III 群ともに手術開始時から終了時まで高値で、21時には I, II 群で低下したが、III 群では手術中よりも高値傾向を示した。I~III 群とも術後 1~2 日目は術前よりやや高値傾向、7 日目には II, III 群で術前値、I 群では術前よりやや高値傾向を推移した。

手術中に Ald が増加することはすでに報告されており¹⁸⁾³⁶⁾³⁷⁾、術後についても板垣らが 1, 4, 7 日目に測定し、4 日目には増加するものの 1, 7 日目では術前値と同じであつたとしている³⁸⁾。Ald が増加する機序については、ACTH に支配されている¹⁸⁾とか、R-A 系の関与も無視できない³⁶⁾³⁷⁾との報告がある。著者の場合も手術中にやはり増加し、手術日の推移は ACTH と極めて類似、F ともやや類似しており、この点からみれば Ald 分泌刺激因子として ACTH も関与しているように思われた。術後の推移では 1 日目にも術前より高値であつた点が板垣らと異なっているが、術中、術後の補液などの処置に差があるものと考えられた。

1～7日目には手術中のようにFと必ずしも一致した変化を示さなくなり、ACTHの刺激のみではないように思われた。

V. 結 語

手術侵襲における各種ホルモンの動態を侵襲の大きさと関連から明らかにし、次いで各ホルモン相互の関連性をも検索するために、弘前大学泌尿器科に入院、手術を施行した患者20例を手術時間によつてI～III群に分類、ACTH、PRL、LHおよびFSHの下垂体ホルモン、F、DHA-SおよびAldの副腎皮質ホルモン、さらに男性ホルモンのTについて手術前後の日内変動を検索した。採血は術前には5、9、15および21時に、手術日からは連続3日間、さらに術後7日目にも術前と同様に施行した。各ホルモンの手術前後の動態を手術I～III群において観察した成績は次の如くであった。

1. ACTH：手術日にはI～III群ともに手術開始時から終了時まで高値であつたが、21時にはIからIII群へと次第に高値となる傾向がみられた。手術日を除いては測定法の限界である50pg/ml以下をほぼ推定しており、詳細な変動については明らかにし得なかつた。手術中Solu-Cortefを投与した例では群別に関係なく手術日は高値であつたが、21時には低下した。また男女差はみとめられなかつた。

2. PRL：手術日の反応では、IおよびII群で手術開始時から増加し、終了時まで高値を維持、21時にはほぼ術前のレベルに復し、III群ではSolu-Cortef投与の有無に関係なく手術終了時ですでに低下傾向となつた。手術日以外はI～III群何れも術後1日目に術前に復帰し、以後7日目まで不変であつた。男女差は認められなかつた。

3. 男子におけるLH、FSH：LHは術前のレベルはI、III、II群の順に高値であり、これは年齢によるものと思われた。手術日には術前とほぼ同じレベル、ただし術中II群に上昇傾向がみられ、術後1～2日目に最低となり、7日目に回復してくる傾向がみられた。この傾向は術前値の高いII、III群でことに明瞭であつた。またSolu-Cortef投与による影響はなかつた。

FSHは術前のレベルおよび推移が全体的にLHとほぼ平行して変化するものと見なされたが、7日目にはLHにみられた回復傾向が認められず依然として低値であつた。

4. 女子におけるLHおよびFSH：閉経前の群では全体に低値で、変化は不明瞭であつた。閉経後の群で

はLH、FSHともに手術開始時から低下、術後1日目も低いレベルであつたが2日目からLH、7日目からFSHに回復する傾向がみられた。

5. F：I～III群とも、術前は正常推移、手術日には9時にすでにやや高値で、手術開始時からさらに増加し、術後1、2日目も高値を推移、7日目に至りI群では正常に回復、IIおよびIII群では依然として1日目と大差のない高値であつた。手術時の増加はIII群で最も高値であつた。Solu-Cortefを投与した例では手術終了時、21時、1日目の9時などに幾分の影響が認められた。

6. DHA-S：術後1日目にやや高値となり、2日目にはやや低下し始め、7日目には術前よりも低値となつた。低下の程度はIII群に最も強く、女子では全体的レベルで低値であつた。

7. T：術前はII群が最も低値であつた。全体的に手術終了時から低下し始め、術後1日目または2日目に最低となり、7日目にやや回復する傾向がみられ、この推移はI～III群において類似していた。

8. Ald：手術日にはI～III群ともに手術開始時から終了時まで高値で、21時にはI、II群で低下したが、III群では手術中よりも高値傾向を示した。術後1～2日目はI～III群とも術前よりやや高値傾向、7日目にはII、III群で術前値、I群では術前よりやや高値傾向を推移した。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師舟生富寿教授に深甚なる感謝の意を表します。御助言、御教示を賜つた寺山百合子博士ならびに御協力を頂いた教室の各位に謝意を表します。

なお本論文の要旨は第69回日本泌尿器科学会総会、第44回日本泌尿器科学会東日本総会において発表した。

文 献

- 1) 篠崎義和：ケタミン麻酔、脊髄麻酔及び手術侵襲のヒト血中LH、テストステロン、コルチゾール濃度に及ぼす影響。麻酔、25、572—581、1976。
- 2) Aono, T., Kurachi, K., Mizutani, S., Hamanaka, Y., Uozumi, T., Nakashima, A., Koshiyama, K. and Matsumoto, K.: Influence of major stress on plasma levels of testosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in male patient. J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 535—542, 1972.
- 3) Nakashima, A., Koshiyama, K., Uozumi, T., Monden, Y., Hamanaka, Y., Kurachi, K., Aono, T., Mizutani, S. and Matsumoto, K.: Effects of general anesthesia and severity of surgical

- stress on serum LH and testosterone in males. *Acta Endocrinol.*, **78**, 258—269, 1975.
- 4) 工藤茂宣：手術侵襲時における副腎皮質ホルモンの代謝. *日内分泌会誌*, **47**, 532—551, 1971.
 - 5) 浜中雄二：外科手術侵襲時の尿中, 血中 Glucocorticoid の経時の変化に関する臨床的研究. *日内分泌会誌*, **46**, 53—72, 1970.
 - 6) 橋内芳一, 高橋重雄, 小川さつき, 三浦 正, 中嶋凱夫, 福地総逸, 齊藤 勝：抽出操作を要しない ACTH RIA Kit の改良. *核医学*, **15**, 1025—1031, 1978.
 - 7) 井上和子, 武田成正, 入江 実, 高木 淳, 高橋忠重：Radioimmunoassay kit を用いた人プロラクチン測定法の基礎的, 臨床的検討. *ホと臨*, **25**, 325—330, 1977.
 - 8) 岡村 隆, 貝原 学, 小林拓郎：HFSH“栄研”および HLH“栄研”の検討. *ホと臨*, **28**, 785—790, 1980.
 - 9) 牧野拓郎, 神戸川明：Radioimmunoassay による血中 Cortisol の測定. *日内分泌会誌*, **49**, 1279—1305, 1973.
 - 10) Sekihara, H. and Ohsama, N.: A radioimmunoassay for serum 11-deoxy-17-ketosteroids. *Steroids*, **23**, 245—258, 1974.
 - 11) 横山久光：直接抽出による chromatography 不要の Aldosterone-radioimmunoassay-Kit(CIS) による血漿 Aldosterone 濃度の測定の基礎的検討. *ホと臨*, **23**, 1151—1158, 1975.
 - 12) 牧野拓雄, 稲富顕二, 吉田孝雄, 田根 培, 高木繁夫, 神戸川明：性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay (その 4) —Testosterone の Radioimmunoassay—. *ホと臨*, **21**, 867—873, 1973.
 - 13) Noel, G.L., Suh, H.K., Stone, J.G. and Frantz, A. G.: Human prolactin and growth hormone release during surgery and other condition of stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **35**, 840—851, 1972.
 - 14) Franz, A.G., Kleinberg, D.L. and Noel, G.L.: Studies on prolactin in man. *Rec. Progr. Hormonol Res.*, **28**, 527—590, 1972.
 - 15) 前田朝平, 滝口雅博, 篠崎義和, 豊田幹夫, 工藤恵美子, 尾山 力：NLA (droperidol, pentazocine-N₂O) および手術侵襲のヒト血中 luteinizing hormone 濃度に及ぼす影響. *麻酔*, **24**, 253—257, 1975.
 - 16) Monden, Y., Koshiyama, K., Tanaka, H., Mizutani, S., Aono, T., Hamanaka, Y., Uozumi, T. and Matsumoto, K.: Influence of major surgical stress on plasma testosterone, plasma LH and urinary steroids. *Acta Endocrinol.*, **69**, 542—552, 1972.
 - 17) 多淵八千代, 河野克彬, 和泉良平, 山口正伸, 石田博厚：手術侵襲下におけるレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系及び水分・電解質平衡に及ぼす麻酔の影響. *術後代謝研究会誌*, **14**, 111—114, 1980.
 - 18) Espine, E.A., Lun, S. and Hart, D.S.: Role of ACTH, angiotensin and potassium in stress-induced aldosterone secretion. *J. Steroid Biochem.*, **9**, 109—113, 1978.
 - 19) Brandenbergen, G., Follenius, M. and Hietter, B.: Feedback from meal-related peaks determines diurnal changes in cortisol response to exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **54**, 592—596, 1982.
 - 20) Gordon, N.H., Scott, D.B. and Pereyio, I.W.: Modification of plasma corticosteroid concentrations during and after surgery by epidural blockade. *Brit. Med. J.*, **10**, 581—583, 1973.
 - 21) Cosgrove, D.O. and Jenkins, J.S.: The effects of epidural anesthesia on the pituitary-adrenal response to surgery. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **46**, 403—407, 1974.
 - 22) Engguist, A., Brandt, M.R., Fernandes, A. and Kehlet, H.: The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anesth. Scand.*, **21**, 330—335, 1977.
 - 23) Cooper, C.E. and Nelson, D.H.: ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients. *J. Clin. Invest.*, **41**, 1599—1604, 1962.
 - 24) 松倉 茂：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. *日内分泌会誌*, **43**, 516—526, 1967.
 - 25) 滝口雅博, 前田朝平, 工藤 剛, 尾山 力, 中井義勝, 井村裕夫：Droperidol-Pentazocine—笑気麻酔および手術侵襲の人血中 ACTH 濃度に及ぼす影響. *外科*, **34**, 828—842, 1972.
 - 26) 寺山百合子, 足木淳男, 二川原和男, 舟生富寿：ACTH 少量投与時の各 corticoid の反応性について. *ホと臨*, 投稿予定.
 - 27) Akasofu, K., Tomita, Y., Araki, K., Shiohara, H., Seki, K., Yamashiro, G. and Nishida, E.: Effects of surgical stress on concentrations of serum androgen in women. *Acta Obstet. Gynec. Jpn.*, **6**, 737—746, 1979.
 - 28) Zumoff, B., Rosenfeld, R.S., Strain, G.W., Levin, J. and Fukushima, D.K.: Sex differences in the twenty-four-hour mean plasma concentration of dehydroisoandrosterone (DHA) and dehydroisoandrosterone-sulfate (DHAS) and the DHA to DHAS ratio in normal adults. *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab., 51, 330—333, 1980.
- 29) 田中英之：外科手術侵襲後の 17-Keto steroid の動態に関する研究。日内分泌会誌, 40, 262—272, 1970.
- 30) 舟生富寿, 寺山百合子, 工藤茂宣, 白岩康夫, 二川原和男：泌尿器科領域における尿中ステロイド(特に17-KS 分画)の研究。臨泌, 26, 27—35, 1972.
- 31) Doerr, P. and Pirke, K.M.: Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adultmales. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 622—629, 1976.
- 32) Doerr, P. and Pirke, K.: Dexamethasone-induced suppression of the circadian rhythm of plasma testosterone in normal adult males. J. Steroid Biochem., 10, 81—86, 1979.
- 33) 寺山百合子, 足木淳男, 二川原和男, 鈴木唯司, 舟生富寿：ACTH-Z 連続投与時における各 steroid の反応性について。ホと臨, 投稿予定.
- 34) Coble, Jr., Y.D. Kohler, P.O., Cargille, C.M. and Ross, G.T.: Production rates and metabolic clearance rates of human follicle-stimulating hormone in premenopausal and postmenopausal women. J. Clin. Inrect., 48, 359—363, 1969.
- 35) Yen, S.S.C., Lierena, L.A., Person, O.H. and Littell, A.S.: Disappearance rates of androgenous follicle-stimulating hormone in serum following surgical hypohysectomy in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 30, 325—329, 1970.
- 36) 河野克彬, 和泉良平, 椋棒正昌, 小林 彰, 村川和重, 西島博之, 石田博厚：手術侵襲下における血中 aldosterone 値に及ぼす術前輸液の影響。術後代謝研究会誌, 13, 218—223, 1978.
- 37) 高橋正彦, 沢口重徳, 北村享俊, 菅沼 靖, 福井正信, 古川敏紀, 八神健一：手術侵襲下におけるアルドステロン分泌機構に関する実験的研究。術後代謝研究会誌, 13, 224—228, 1978.
- 38) 板垣和夫, 荒木富美夫, 菅 優, 浅野 考, 大熊康晴, 佐藤公望, 堀米政利, 柄谷茂温, 東 義治, 富永幹洋, 岡部郁夫, 森田 健：成人および高齢者開腹手術における Renin-angiotensin-aldosterone 系の変動。外科と代謝・栄養, 15, 567—568, 1981.

(1983年2月14日受付)