

岡山醫學會雜誌

第69卷9号(第743号)

昭和32年9月30日発行

616.37-002.1:612.461.8

急性膵炎時尿中 17-KS 量の変動に関する研究

第 1 編

急性膵炎時尿中 17-KS 量の変動

岡山大学医学部津田外科教室(主任:津田誠次教授)

講師 井 上 一 郎

[昭和32年8月22日受稿]

目 次

第1章 緒 言
第2章 実験材料並びに実験方法
第1節 飼育条件と集尿法
第2節 抽出, ケトン分割分離法と呈色反応
第3章 健常時尿中 17-KS 量とその変動
第1節 ケトン分割と非ケトン分割とについて
第2節 尿中 17-KS 量の正常値
第3節 日差, 年齢, 尿量との関係
第4章 予備実験(一般非特異性侵襲時の

第1章 緒 言

昭和16年日本外科学会宿題報告に於いて, 恩師津田教授は急性膵炎の病態生理を明確に解明し, その診断治療上有力な根拠が与えられている。近時内分泌学特に下垂体皮質系に関する業績の進歩は目ざましく, 各種の環境変化, 疾病, 手術等は非特異性の侵襲と見做され, これ等に対する個体の反応現象を Selye は順応症候群なる語を以て説明している。著者は急性膵炎を個体に対する1つの非特異性

尿中 17-KS 量の変動)

第1節 実験方法
第2節 実験成績
第3節 考 按
第5章 実験的急性膵炎時尿中 17-KS 排泄量, 尿量, 好酸球数, 副腎重量の変動について
第1節 実験方法
第2節 実験成績
第3節 考 按
第6章 結 論

侵襲と考え, 順応症候群の遠隔概念をこの際起る状態に引用して, 下垂体皮質系機能の態度を尿中 17-KS 量の変動の面より観察すると同時に, 尿中 17-KS 量の変動其物の意義についていさゝか明らかにしたので茲に報告する。

第2章 実験材料並びに実験方法

第1節 飼育条件と集尿法

実験動物には体重 2kg 前後で生後 1 年前後の成熟雌家兔を使用した。飼育条件を一定と

するため飼料として1日おから(卵の花)200g, きやべつ中葉2枚 100g を常食とした。その総熱量は 182 Cal, 蛋白 18.3g, 脂肪 3.4g, 糖 24.8g である。又特に寒冷時や暑熱時の実験は避けた。

集尿には24時間尿を用い、飼育箱下に金属製尿受を備付け排尿を糞や飼料片と区別して蓄尿するが、蓄尿瓶中には濃塩酸をあらかじめ数滴々下しておく。一定時間に導尿してその尿は当日尿に加えこれを以て1日尿とする。この尿は 5°C 前後の冷蔵庫中に貯え少くとも3日以内に測定を行う。

第2節 抽出, ケトン分割分離法と呈色反応

尿より粗中性エキスの抽出には1日尿を充分混和した後、その 20cc を 100cc のフラスコにとり濃塩酸 6cc を滴下、80°C 重湯煎中で30分加水分解を行う。冷却後その内の 10cc を 100cc の分液漏斗にとり 20cc エーテルにて1分間振盪抽出、残つたエーテルエキスを 10cc の 10% NaOH 及び 10cc の溜水で各1回30秒間洗滌後室温下で減圧蒸発乾固して粗中性エキスを得る。

ケトン分割分離¹⁾には粗中性エキスを 4cc の 95%アルコールに溶解、0.5cc の氷醋酸と 0.5g の Girard T 試薬を加える。還流冷却器を付して1時間沸湯水中で加温、急冷後0°C の溜水 40cc を加える。更に 10% NaOH 3cc を加えた後2回 40cc のエーテルで抽出し残液を〔A〕液とする。エーテルを3回 20cc の溜水で洗滌し、この洗滌水を以て 1cc の濃硫酸を稀釈する。これに残液〔A〕を徐々に加え更に 20cc のエーテルも加えて室温に2時間放置する。1cc の濃硫酸を滴下した後2回 40cc のエーテルで抽出、エーテルは 20cc の溜水で3回洗滌後減圧蒸溜乾燥させる。

チンメルマン氏呈色反応にはケトン分割乾燥物質に 1% m-dinitrobenzene 無水酒精溶液 0.8cc と 8N KOH 0.6cc を加える。密栓混合し 25°C に放置 20 分間、直に冷却後稀釈液 (75%酒精) 2cc を加える。20分以内に filter として波長 530m μ を用い electro-photometer

で比色定量する。この吸光係数を E_G とする。対照には 1% m-dinitrobenzene 無水酒精溶液 0.8cc と 8N KOH 0.6cc との混合液を用う。

$$17\text{-KS 1 日 排 泄 量 (mg)} = E_G \times C \times S \times U$$

但し

$$C = 1 / \text{標準ステロイド (dehydroisoandrosterone) 17 に対する平均吸光係数} \\ = 1 / 0.00785$$

$$S = 1 / \text{呈色に用いた尿サンプル量 (cc)} \\ = 1 / 20 \times \frac{10}{20+6} = 0.13$$

$$U = 1 \text{ 日 尿 量 (L)}$$

其他尿中チアスターゼ測定方法は Wohlgemuth—野口氏法 (38°30' 法) による。好酸球数算定は間接法²⁾による。Thorn's test として塩化アドレナリン 0.02mg 皮下注後4時間値を用う。

第3章 健常時尿中 17-KS 量とその変動

1931 Butenandt³⁾ は男子尿中より結晶ステロイドを分離して 1934⁴⁾⁵⁾ これが androsterone と同一物である事を認めたのが尿中 17-KS の最初のものであり、引続いて dehydroisoandrosterone を分離した。17-KS とは Perhydrocyclopentanophenanthrene 核なるステロイド核の C₁₇ にケトン基の附着したものを総称であり、他の部の構造は多少異つてもこの C₁₇ 部のケトン基の存在により特異な呈色反応を呈する。普通尿中に出現する 17-KS としては次の 6 つがある。Androsterone, Etiocholanolone, Dehydroisoandrosterone, Isoandrosterone, Androstanedione, Androstanedione であるが Lieberman⁶⁾ はこの外に 11 種類のステロイドを挙げている。正常状態では之等のうち前 3 者が大部分を占める。一般に androgenic な性質を持つているが、生物学的に不活性な etiocholanolone の様なものもある。17-KS は中性分割を指しているもので、例えば estrone などは 17-KS であるが phenol 基を持つているため酸性で、アルカリ洗滌により除かれる。自然の状態では硫酸又はグルクロン酸等と結合して存在するが、尿より抽

出するに際して強酸による加熱加水分解を行うのでその過程に変化を起し人工産物が形成され、之等が混在する慮が多分にある。

元来 17-KS その物は副腎組織中には見出されないで、17-KS が直接副腎に由来するとは云えないが⁷⁾、17-KS の前階物質は一般的に云つて皮質が主要源泉であり、男性に於いては睾丸が若干寄与するが、女性に於ける卵巣の寄与は甚だしい。健康者では男性は女性に比し平均して多量の 17-KS を尿中に排泄し、男性の去勢により両者間の差異が消失する⁸⁾。男性では Addison 氏病時や皮質除去時にもなお少量の排泄があるが、女性に於いては同様の事情下で殆んど欠如する⁹⁾。この睾丸との関連については testosterone 又はその propionate 投与時尿中に androsterone¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾、isoandrosterone¹⁴⁾¹⁵⁾、etiöcholanolone¹⁰⁾¹³⁾¹⁶⁾等の増量があり、睾丸間質細胞腫瘍時¹⁷⁾には著明に増加する一方去勢によつて減少する。鼠や廿日鼠では testosterone 代謝産物の大部が糞便中に排泄されるが¹⁸⁾、Burstein¹⁹⁾等は radioactive の testosterone-3-C¹⁴ を雄モルモットに投与して尿中代謝物中に radioactivity の 83% を見出した。以上より尿中 17-KS の一部が睾丸機能に関連する事は確である。そしてこの比率は普通環境下で皮質が $\frac{2}{3}$ 、睾丸が $\frac{1}{3}$ の割合で関与するといわれるし、又 Heller²⁰⁾等は尿中 17-KS の $\frac{5}{8}$ は皮質に、残り $\frac{3}{8}$ が testosterone に由来するといふ。反対に女性では上述の様な Addison 氏病時や皮質除去時に殆んど尿中 17-KS が欠如する事より、皮質はその主源泉である。従つて尿中 17-KS の内重視されている androsterone、etiöcholanolone、dehydroisoandrosterone についていえば、前二者は男性ホルモン特に testosterone と密接な関係があり、dehydroisoandrosterone が皮質固有の代謝産物といつてよい。testosterone propionate 投与は dehydroisoandrosterone 排泄には影響がない²¹⁾、反対に副腎皮質腫瘍患者尿中にはこの物質の大量排泄が認められて、腫瘍摘出により激減する²²⁾²³⁾。去勢男性尿中には去勢前よりもや

や多量に認められる場合がある²⁴⁾。以上より dehydroisoandrosterone 其物は adrenal extract 中には証明されないが²⁵⁾、皮質機能亢進時や ACTH 投与時に尿中に増量を超える点よりも、その前階物質が副腎皮質に由来する事は間違いない²⁶⁾。標準物質として用いる理由もこゝにある。

第1節 ケトン分割と非ケトン分割について

一般に粗中性エキスは過剰の非特異性色素を含み、これがチンメルマン氏反応によりケトステロイドと同様の呈色反応を呈する。この物質は例えば人に於いては非ケトンのアルコールであり、女性では pregnandiol、男性でもこの非ケトンアルコールが 17-KS と同量位排泄されている。之等の非ケトンアルコールは又皮質に由来するもので、Schneidén²⁷⁾等は家兎の肝切片が 17-KS を非ケトンアルコールに変換し得る事を示したが、一般には皮質機能の亢進低下につれて 17-KS 量と比例する場合が多く、皮質機能の別の相を表示するものと考えられる²⁸⁾²⁹⁾。Kimeldorf²⁹⁾は Girard T 試薬により粗中性分割よりケトン分割の収率として 52% の数字を挙げている。

著者の実験では雌家兎で健常時 dehydroisoandrosterone を標準として粗中性エキスよりケトン分割の収率は 65.0~37.6% 平均 48.2% (5 匹 13 回測定)、急性肺炎で第 2 日に急増の場合の収率は 68.7~43.1% 平均 (3 匹 3 回測定) であり健常時に比し急性肺炎時やケトン分割の占める比率が増加している。

第2節 尿中 17-KS 量の正常値

正常人に於ける 1 日尿中 17-KS 量は Forbes³⁰⁾に拠れば、男性では 6.7~27.2 mg/day 平均 12.5 mg/day、女性では 3.8~16.9 mg/day 平均 8.2 mg/day であり、これは他の成績とも大体近似している³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾。我国の統計では齊藤³⁶⁾が健康人 (18~40 才) 男性で Callow 氏法で 11.9 ± 2.1 (7.7~14.9) mg/day、Drekter 氏法で 14.1~20.2 平均 17.4 ± 3.8 mg/day、女性は Callow 氏法で 3.2~10.6 平

均 6.2 ± 1.8 mg/day, Dreker 氏法で $10.2 \sim 16.0$ 平均 13.0 ± 3.0 mg/day. 鈴木³⁷⁾ は健康成年男子で $6.3 \sim 7.2$ 平均 10.58 ± 3.05 mg/day, 女子で $6.6 \sim 9.3$, 平均 7.70 ± 0.98 mg/day としている. 動物に於いては Dorfmann³⁸⁾ は成熟北インド猿に於いて $1.6 \sim 2.0$ mg/day で, 生殖腺と副腎除去後も雌雄共になお $1/3$ を排泄する事より, 猿に於いては生殖腺と副腎以外にも 17-KS の源泉がある事を示すという. 犬に於いては $0.5 \sim 1.5$ mg/day が排泄され性による差異がない (Paschkin³⁹⁾). 廿日鼠に於いては糞便中排泄が多いので尿中値は使用されない (Samuels⁴⁰⁾). Del Greco⁴¹⁾ は雌白鼠に於いて $198 \mu\text{gm/day}$ を報告している. 家兎では雄で体重 $9.5 \sim 11.5$ ポンドで, $1.28 \sim 3.45$ 平均 2.23 ± 0.48 mg/48hrs で, 皮質破壊は 17-KS 排泄量の著明な低下を来すし, 去勢は 41% に減少を来す. 雌家兎で Callow⁴²⁾ 等は去勢により正常値以下に下降するというが, Fraser⁹⁾⁴³⁾ 等は去勢による差異を認めない. De Konig⁴⁴⁾ も New Zealand 種雌家兎について年令 $1 \sim 2\frac{1}{2}$ 年のものは 1.45 ± 0.07 mg/48 hrs, 卵巣除去後は 1.56 ± 0.27 mg/48 hrs, 年令 5~6 月のものでは 3.88 ± 0.89 mg/48 hrs, 卵巣除去兎は 4.29 ± 0.85 mg/48 hrs の数字を挙げている. 即ち彼の場合も卵巣除去は尿中 17-KS 量に差異を与えない. 以上より雌家兎に於いては尿中 17-KS の大部分が皮質に由来するといえる. 鈴木³⁷⁾ は体重 2kg 前後の家兎に於いて雄平均 1.47 , 雌 1.16 mg/day を, 大坂⁴⁵⁾ 等は同じく体重 2kg 以上の成熟家兎に於いて雄 0.93 mg/day の数字を挙げている.

著者は雌家兎 32 匹の 56 回測定に於いて $0.36 \sim 0.87$ 平均 0.50 ± 0.14 mg/day の成績を得た. この様に 17-KS の尿中排泄量は性別以外にも個体差が甚だ大であり, 各個体に於いても可成り広い変差を持つている. 又各著者の統計に可成りの差異が認められるが, この差異の生ずる原因としては抽出方法, 非ケトン体の分離の有無, 呈色反応方法の差等の測定方法自体の違いに基づく事は当然であるが,

その他の原因と考えられるものに日差, 年令, 尿量等を挙げ得る.

第 3 節 日差, 年令, 尿量との関係

日差: 健康体に於いても 17-KS 排泄量は毎日又は 1 日でも 24 時間を通じ絶体的に均等ではない. Cope⁴⁶⁾ は同一人に於ける排泄値の日差は連続測定平均値の 25% 以内であるという. Forbes³⁰⁾ は同一人に於ける 2 回測定で平均差異を女子 3.0 mg, 男子 2.5 mg (1 日値で) とした. 又 1 回の 24 時間値が反復測定で得た平均値に対する誤差として 15% 以内 (Talbot 等⁴⁷⁾), $\pm 40\%$ (Werner³⁴⁾), $\pm 20\%$ (Chou and Wu⁴⁸⁾), 30% 以内で 36% を越す事はない (Dreker⁴⁹⁾), 5.5% (Miller⁵⁰⁾), $\pm 30\%$ (Kenigsberg⁵¹⁾) 等の数字が挙げられているが, 正常人に於ける同一条件下の偏差は排泄量が甚だ高いか反対に甚だ低い場合に大であるという⁵²⁾. 著者は同一家兎に於ける連続 10 日間測定の平均値として

家兎 A	……………	0.31 ± 0.04 mg/day
家兎 B	……………	0.44 ± 0.06 mg/day
家兎 C	……………	0.74 ± 0.11 mg/day

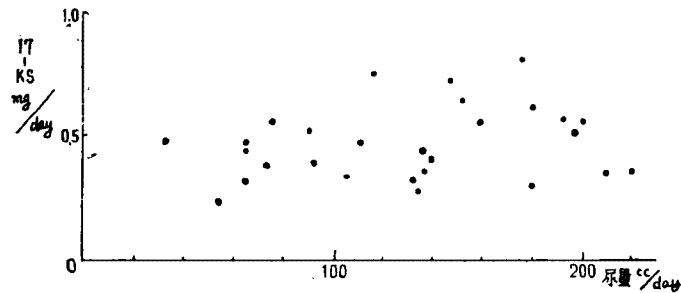
なる結果を得た. これによると基準排泄量が多い程偏差値も大となる傾向がうかがわれる. この様に或る 1 個体に就いては基準排泄量が大体一定しているが, 可成りの日々の偏差があるため, 24 時間尿よりも 48 時間尿についての排泄量の方がより正確であるとする者もある³⁰⁾. 然し実際上皮質機能の急激な変動が起る場合は, 24 時間値よりも更に短時間値が必要となる場合がある. 1 日内での排泄量の変動について Bachman 等は昼間夜間で差を認めないが, Callow 等³¹⁾ は 1 日中に於いて変動を認め, Pincus⁵⁴⁾ は覚醒時には睡眠時に比し 30~50% 多く朝が最高値を示すとし, Forbes 等³⁰⁾ は睡眠中の排泄量は覚醒時に比し 22% 少いとする. この様な 1 日中に於ける変動に対し Reifenstein⁵⁵⁾ は基礎排泄量として (睡眠中の排泄量/睡眠時間) $\times 24$ を提唱している.

年令: 人に於いて Kenigsberg⁵¹⁾ によれば小児は 5 才迄は極めて少く, 6~7 才頃から急激に増加し 16~17 才でほぼ成人の域に達し,

は男子で 30 才頃が最高でその頃には標準偏差が最少となる。以後排泄量は漸減する。Hamilton⁵⁶⁾ も正常男子に於いて 30 才代が最も多く 70 才代では半分以下、80 才代では最多時の唯 27% となる。又年令を通じて体重との間に相関々係を認めている。

尿量と 17-KS 量との関係であるが 17-KS の腎よりの排泄については、Dorfman⁵⁷⁾ は腎に於ける排泄閾はないとし、Huis⁵⁸⁾ も腎は 17-KS 排泄に対しては単なる濾過によるものか又は排泄閾のない物質であり、高度の腎不全に際しても正常排泄レベルが維持されるという。1 日の尿量と 17-KS 排泄量との関係については両者間に相関々係ありとするものは、人に於いて Henry⁵⁹⁾、兎に於いて Danford⁶⁰⁾ 等の説があるが、De Koning⁴⁴⁾、Kimeldorf²⁹⁾ 及び Kassenaar⁶¹⁾ 等は夫々家兎、人

表 1 1 日尿量と 17-KS 量との関係



に於いて相関々係を認めず、17-KS 量は尿量とは独立して一定値を維持するものとしている。Wilkins⁶²⁾ は之等の諸説を批判して、尿量と 17-KS 量間に相関々係ありと認める説に対しては、呈色前の 17-KS の純粋化が行われていない点を指摘している。例えば飲水による尿量の増加の際は、チンメルマン試薬に反成して高い 17-KS 値を起す非特異性色素の排泄が増加するのみで、若し非ケトン体を分応して 17-KS を純粋化した場合は、利尿の有無とは無関係に 1 日の 17-KS 量は同じであるという。著者は標準飼料を与え特別に利尿処置を講じない場合、1 日尿量と 17-KS 量間の関係を検したが、尿量は可成りの範囲に増減するのに反し 17-KS 量との間に

相関々係を認めない(表 1, 9 匹家兎, 29 回測定)。

以上尿中 17-KS 量は健康正常時に於いても比較的広い偏差を持つと共に、実に種々な因子に影響されるので、種々の侵襲に対する変動を追及するに当つては、単に 1 回の測定のみによつてその高低を論ずる事は正常異常の判定が困難で、診断的価値に乏しいと言つて差支えない。侵襲前後を通ずる一定期間の経過観察即ち排泄曲線が必要となる。

第 4 章 予備実験 (一般非特異性侵襲時の尿中 17-KS 量の変動)

第 1 節 実験方法

- 1) 火傷：家兎を台上に固定し側腹部皮膚を剪毛する。沸湯水を入れたコルペン底部を 5 秒間密着し、全皮膚面積の $1/10$ に及ぶ第 2 度火傷を発生さす。
- 2) 骨折：家兎の片側下腿を木製台の隅角に圧迫して皮下骨折を発生さす。
- 3) 単開腹術：家兎を背位に台上に固定し腹部皮膚を剪毛消毒する。0.5% Procaine 液 20 cc の局麻下で上腹部正中線上に於いて、剣状突起より起し 6 cm 長の皮切を加え腹腔を開き、10 分間放置後絹糸にて 2 層縫合する。
- 4) 化膿性腹膜炎：菌種として自己兎糞 1 白金耳をブイオン液 15 cc 中にて 37°C 2 日間培養する。開腹時操作は前記単開腹時と同様で、開腹後腹腔内に本培養液に浸した $3 \times 3\text{cm}$ 平方のガーゼ片を残置する。

第 2 節 実験成績

火傷例(表 2)、骨折例(表 3)共に第 1 日に於いて増加が見られる。その増加状態は火傷例がより著明である。何れも第 5 日に於てもまだ術前値を超過している。

単開腹例(表 4)、化膿性腹膜炎例(表 5)は何れも等しく第 1 日に減少が起る。第 2 日には急峻な上昇が認められ、ほぼ 2 週間前後

表2 火傷時尿中17-KS量の変動
(mg/day)

家兎 No.	術前値	第1日	2	3	4	5
24	0.65	1.19 (+0.54)	2.30	0.51	1.24	1.35
25	0.32	0.48 (+0.16)	1.36	1.49	0.70	0.94

() 内は術前値に対する増減(以下同様)

表3 下腿骨折時尿中17-KS量の変動
(mg/day)

家兎 No.	術前値	第1日	2	3	4	5
26	0.48	0.90 (+0.42)	0.65	1.21	0.68	0.84
27	0.33	0.51 (+0.18)	0.39	0.89	0.98	0.66

表4 単開腹術時尿中17-KS量の変動(mg/day)

家兎 No.	術前値	第1日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20
28	0.78	0.52 (-0.26)	1.45	1.42	0.87	1.01	1.09	0.95	0.76	0.96	0.88	1.04	0.92	0.74	0.69	0.71
29	0.45	0.23 (-0.22)	1.37	0.49	0.30	0.75	0.92	0.63	0.44	0.78	1.03	0.55	0.71	0.39	0.45	0.47

表5 化膿性腹膜炎時尿中17-KS量の変動(mg/day)

家兎 No.	術前値	第1日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20
30	0.54	0.11 (-0.43)	1.12	1.28	1.22	0.56	1.27	0.90	0.61	0.46	0.62	0.81	0.56	0.52	0.57	0.24
31	0.50	0.42 (-0.08)	0.59	1.07	0.98	1.10	0.33	0.84	0.65	0.64	0.56					

で術前値に復する。

第3節 考 按

健常個体に対する侵襲時尿中17-KS量の推移変動に関しては先ず減少を来すものとして、Fraser⁹⁾等は外傷、細菌感染外科手術時の或る種の場合は減少が、次いで正常値への緩慢な復帰が認められるとする。Forbes³⁰⁾等も健康女性に対する手術、出産、急性炎症等は減少を起すが特に亜急性虫垂炎の場合を挙げて、この場合尿中17-KS量減少が他の症候に先立つて現われるもので、これが本疾患の最初の徴候をなすもので、手術は更に減少を起すが原疾病の回復につれて漸次正常値に戻る。重労働時に減少し、しかもこの際はステロイドの各成分が平等に減少する(Wilkin⁶²⁾)。飢餓を伴う重労働は31%の減少を起す(Landau⁶³⁾)。イレウス時は人に於いても又犬に於ける実験的小腸絞扼性イレウスに於いても減少を認める(白川⁶⁴⁾)。炎症の1例として虫垂炎に於ける第1日の減少、1週間を要する緩慢な復帰(Moore⁶⁵⁾)等が報告されている。

以上の様に減少を認めるものに反し、一般

的にいつて外科的又は薬物的侵襲の直後には1~3日間にわたる尿中17-KS量の排泄増加が見られ、次いで術前値以下に減少、終には全身状態の回復と共に正常値に復帰するもので、この様に侵襲直後には増加を来すとする実験成績が甚だ多い。火傷は3~7日間にわたる増加を、次いで正常値以下に下降を見るがその減少期間は火傷の範囲と修復の程度に關係する(Cope¹⁶⁾)、Forbes³⁰⁾も同様な推移を認め、特に火傷の場合は正常値への復帰が他の侵襲の場合に比し著しく遅延を認める。骨折に於いても同様であり(Forbes³⁰⁾、Stevenson⁶⁶⁾)、特に大腿骨折では術後に相当量の増加が認められる(Moore⁶⁵⁾)。薬物投与の影響としてチフスワクチン1回注射で1日間発熱時には第1日よりの増加、第5日に正常値への復帰を認める。4日間連続注射時は特に摂取熱量と水分を厳格に同様に維持した結果10日間にわたる増加を認めた。脊髄癆に対するマラリヤ発熱は第1回発熱時の著明な上昇、第2回以後はその影響が認められないか僅少である(Forbes³⁰⁾)。筋肉労働時の増加(Freeman⁶⁷⁾)、航空時の増加は飛行時間と高

度に比例する (Pincus⁶⁸). Pincus⁶⁹ は寒冷曝露 2 時間による増加を認めるが, Long⁷⁰ は寒冷や暑熱時の変動は日常変動の範囲に属するという。

手術の影響であるが, Forbes³⁰ は一般外科手術 (脊椎手術や腰部交感神経手術) 時術後 24~48 時間内に正常の上界以上の上昇を認め, その最高値は 16 時間目になる。第 4~5 日目以後急速に正常値以下に低下し, 正常値復帰は平均して 10 日目である。同様に外科手術後の増加を Stevenson⁶⁶, Cope⁴⁶ も認めている。Hardy⁷¹ の腹部手術 6 例の場合は平均して 4 日間の増加を認め, 最高値は最初の 24 時間に見られる。Nicholas⁷² は特に骨関節に対する手術の結果を観察し, 軽症より重症例になるにつれて手術後は持続的又は急峻な一時的の増加を示すものが多くなる。術後創合併症を併発したものでは特に高値を示す。パセドウ氏病に対する手術は第 1 日に増加を, 第 2 日に最高値を示し, 第 3 日は急減して術前値以下に下降するが, 第 4 日より次第に増加してほぼ第 8 日迄には術後の最高値に再び達する (白川⁷³)。イレウスに対する手術は人に於いても又犬に於ける実験的イレウスに於いても同様で, 解除前の低値は解除により増加するが 48 時間で最高値に達し, その後は減少して術後第 3~4 日目が最低値を示して以後正常値に復帰する。術後経過良好なる急性汎発性腹膜炎でも同様な経過を認める (白川⁶⁴)。肝葉切除手術では手術当日既に著明に増加して最高値を示し, 以後急激に減少して術前値以下に下降, 第 5~6 日頃が最低値を示すが再び次第に増加して, 全身状態の回復と共に第 7 日以後術前値を凌駕する。これと異り胃切除例では当日は一旦術前値以下に降り, 第 1~3 日に著明に増加して最高値を示し, それより急激に下降して以後は肝葉切除とほぼ同様な経過をたどる (齊藤³⁶)。

以上は健常個体に対する侵襲の影響であるが, 性別により, 慢性疾患時, 衰弱時の尿中 17-KS 量の変動は若干異つてゐる。先ず手術に対する反応を両性について比較すると, 女

性は最初の増加値の峰が男性に比し少し低い。然し女性でも肥満, 多毛, 月経不規則等の場合は男性同様術直後増加に高い峰が見られるし, 女性でも平素より比較的高い排泄値を持つ個体も同様の現象が見られる。慢性疾患や衰弱時では術前値が既に非常に低い事は既述の通りであるが, 術直後の反応も極めて僅少な上昇を示すに過ぎないか又は見られない³⁰。

第 5 章 実験的急性膵炎時尿中 17-KS 排泄量, 尿量, 好酸球数, 副腎重量の変動

第 1 節 実験方法

家兎の麻酔と開腹操作は単開腹時に同じ。主輸尿管をその腸管開口部に近く露出, 局法滅菌オリーブ油 0.3cc を徐々に注入, 注入後両端を結紮する。急性膵炎の発生は第 1 日に於ける尿中デアスターゼ値の上昇, 死後剖検による膵体の浮腫, 出血, 白色脂肪壊死斑の存在により確認する。临床上超重症例は死亡せるもの, 重症例は 48 時間以上動物が起立, 摂食不能の場合で, 軽症例はそれ以下のものをいう。副腎重量の測定にはエーテル 20cc 耳静脈内注入による瞬間死亡後直に新鮮材料を秤量する。

第 2 節 実験成績

超重症例は 20~43 時間で死亡したが, その 17-KS 量は第 1 日より著明に減少した儘に止まる (表 6)。

表 6 超重症 (死亡) 時の変動 (mg/day)

家兎 No.	術前値	第 1 日	2
2	0.62	0.08 (-0.54)	/
5	0.51	0.26 (-0.25)	0.22
6	0.42	0.17 (-0.25)	0.09

重症例は対照である単開腹, 化膿性腹膜炎例と同様第 1 日に激減するが, その減少度は対照に比し更に著明である。又第 2 日以後に於ける増加も著しく 1 日排泄量が 4.0mg に達した例もある。対照同様 10 日~2 週間て術

表 7 重症時の変動 (mg/day) (17-KS)

家 兎 No.	術前値	第 1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20
3	0.81	0.06 (-0.75)	4.07	1.75	3.46	4.13	1.60	1.83	1.25	0.54	0.67	1.03	1.02	0.55	0.51	0.66
7	0.49	0.08 (-0.41)	1.83	2.04	0.35	0.92	1.04	1.10	1.51	0.99	0.49	0.42	0.39	0.33	0.31	0.44
11	0.38	0.14 (-0.24)	2.19	1.52	0.47	0.80	2.00	0.51	0.98	0.52	0.35	0.24	0.36	0.31	0.43	0.35

表 8 軽症時の変動 (mg/day) (17-KS)

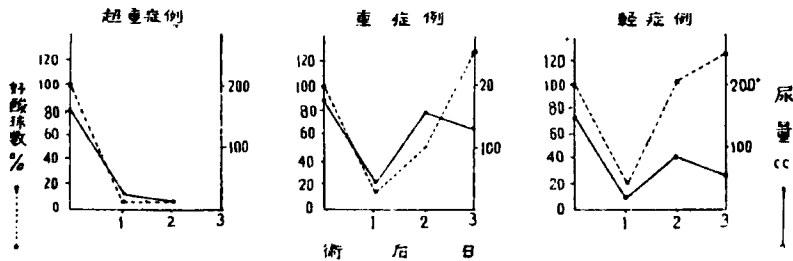
家 兎 No.	術前値	第 1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20
13	0.74	0.49 (-0.25)	0.52	1.02	0.61	0.60	0.13	0.41	0.47	0.45	0.41	0.39	0.44	0.30	0.52	0.54
16	0.45	0.41 (-0.04)	0.30	0.75	0.24	0.29	0.46	0.19	0.39	0.36	0.39	0.31	0.24	0.25	0.28	0.34
21	0.29	0.24 (-0.05)	0.28	0.16	0.11	0.16	0.20	0.45	0.25	0.16	0.19	0.13	0.15	0.18	0.20	0.21

前値に復するが、それ以後は軽く術前値を下廻る傾向がある (表7)。

軽症例では第1~2日に軽度の減少を認め、爾後の増加も著しくなく軽い山を画くのみで、第5日頃以後は軽く術前値を割つた儘の状態を辿る (表8)。

好酸球数と尿量は各症例共第1日に激減し、超重症例ではその儘に止まり死亡する。重症と軽症例では第2日より回復の微を認め、特に好酸球数は第3日には凡て術前値を凌駕する (表9)。

表 9 好酸球数と尿量の変動 (各症例毎の平均値)



副腎重量は急性膵炎術後12時間の測定で増加を認める (表10)。

表10 副腎重量 (mg/100 gm 体重, 左右平均)

対 照 (健常時)	9.6 ± 1.3
急性膵炎12時間後 (3例平均)	11.6 ± 2.7

第3節 考 按

手術, 外傷, 重症疾病, 薬物投与等は侵襲としてその種類とは無関係に個体に対し物質代謝上警告反応又は stress response と称される一連の非特異的系統的変化を惹起するものである。Selye によれば免疫体産生等の特異

的反应とは別に之等の一般的な非特異的傷害に対し個体が抵抗性を助長獲得する様な非特異的機序が起るもので、これは副腎皮質系を主役として演ぜられる。その経路は侵襲→中枢神経系→副腎髓質→Hypothalamus→下垂体→ACTH→皮質→皮質ホルモン分泌の順序に進行する⁷⁴⁾。この際起る順応症候群を臨床には終始が明瞭に区分された訳ではないが、1. 危険反応 (ショック相と反ショック相に分つ) 2. 抵抗期 3. 疲弊期に分ける。ACTH 投与により皮質が個体に対し起し得ると考えられる変化は、1. Kの排泄増加 2. Naの停滞 3. 糖代謝上の変化 4. 抗元抗

体反応上の変化 5. 尿酸代謝上の変化 6. nitrogen 排泄上の変化 7. 循環好酸球数の減少 8. 水分平衡上の変化 9. 尿中 corticoid 及び 17-KS 排泄に及ぼす影響等であるが、原則的にいつて侵襲に対する皮質の反応状況を知る方法は、理論的には副腎静脈中に於ける皮質ホルモン定量が直接的な方法で、その他は凡て間接的であるといえる。即ち之れを大別すれば、1. 血液測定上（好酸球数算定、血液中糖、Na, K 定量）2. 特定物質の代謝平衡を検する方法として Na, K 及び nitrogen 等の平衡測定 3. 尿中排泄物の定量として corticoid, 17-KS の定量を挙げる事が出来る。著者は急性肺炎を個体に対する1つの侵襲と見做し、この際起る個体の反応を順応症候の観点より、下垂体皮質系の機能を尿中 17-KS 量の面より推論しようとする。

皮質の侵襲に対する反応状況の分類：皮質の ACTH 又は侵襲に対する反応は数分後に発現し、その内のある部分は既に数時間で回復する故、上述の皮質機能の指標を解釈する場合、Sayers⁷⁵⁾によれば、1) 刺戟の強度、2) 刺戟の持続時間、3) 測定の時期の3つの要因を考えねばならぬ。彼はこの3つの要因を規準として、刺戟と反応との相互関係を次の5つに区分した。1) 刺戟の急激な短期間作用時、これは例えば epinephrine, histamine, ACTH の1回注射、急性出血、短期間の筋肉労働等の如く刺戟が短期間しかも急激に作用する場合である。組織細胞が皮質ホルモン充足状態に達するに充分な皮質ホルモンが要求されるため、下垂体の向皮質ホルモンは急速に増加して皮質ホルモンの急激な増加が起る。2) 内外環境の甚だ緩慢な変化時。飢餓、季節の温度変化、慢性感染症、妊娠時の様に刺戟強度は持続的に漸増し、需要もこれに平行して高くなるので、下垂体皮質系機能も徐々に高まる。3) 死に至る強烈な持続性刺戟作用時。薬物の致死量投与、致死的感染症、脱水、火傷、出血性外傷性ショックの様に刺戟は甚だ強烈で持続的である。皮質ホルモンに対する需要は大かつ持続的である。4) 重篤

な侵襲よりの回復期。数日間の持続的 ACTH 投与とその後の中止の様に、下垂体皮質系が刺戟作用期間は正常以上は刺戟されるので、その突然な中絶のために皮質中に皮質ホルモンの前階物質が蓄積されて、皮質の分泌能力が正常状態下の個体にとっては過剰になった様な外観を呈する。この時期は又交叉抵抗の増進期にも相当する。5) 侵襲に対する順応状態。anoxia, 低圧, 低温の様な持続的刺戟に対して個体が順応した状態で、例え刺戟が持続的に平等に作用しても、皮質ホルモンに対する個体組織の要求は減少して、侵襲作用以前の皮質機能の状態に戻る。この際皮質が過剰活動状態を経過する場合としない場合とがあり得る。

急性肺炎の原因⁷⁶⁾⁷⁷⁾として管内説、淋巴管説、血管説、自律神経変調説、アレルギー説、外傷説、統発説等色々述べられているが、今日最も多い原因と認められているものは管内説であつて、実験的にも輸尿管内に賦活剤を注入する事によつて、適確に急性肺炎を惹起する事が出来る。実験的に賦活剤を尿管内に注入すると、この時の圧力は生理的尿管圧より屢々数倍も強いので、この注入圧により容易に尿管起始部の腺房内細管や尿管が破壊されてその場所から壊死が起る。壊死に陥つた尿管組織は組織毒を生ずるが、同時に壊死組織は容易に細菌の感染を蒙り細菌毒を発生する。尿管の面からいへば、腹腔内に滲出した多量の酵素は胸管又は血管によつて他臓器へ運ばれるが、尿管より直接リンパ行性や血行性に逸脱したものと合して、他臓器特に肝や腎を強く障碍する。尿管被膜を透して腹腔内に浸出した酵素は化学性腹膜炎を起し、腸管内細菌の腹腔への遊出を促して細菌性腹膜炎を、次いでこれによる麻痺性イレウスが起きる。更に尿管組織破壊による機能低下と消失が加わる。

以上が実験的肺炎の進展過程であるが、この様な定型的経過をとるものを臨床重症型と軽症型との2つの病型に区分するが、第3の病型として超重症型がある。これは上述の

経過をとるものでなくして、インシュリンの急激過度の増量によるインシュリンショックに因るものと解釈されている。賦活剤としてオリーブ油を注入する時の脾の病理組織像は、出血は殆んどなくて浮腫と脂肪組織壊死が主徴となる。酵素中個体に及ぼす影響の最も強いのはトリプシンで、リパーゼが之れに次ぎ、チアスターゼは最も弱い。

Sayers のいう皮質機能の解釈に重要な 3 点即ち刺戟の強度、刺戟の持続期間、測定の時よりこの急性脾炎を観察すれば、超重症型は死に至る強烈な持続性刺戟作用時であり、重症型と軽症型は夫々刺戟の急激なる短期間内作用、この刺戟よりの恢復期に次いで刺戟に対する順応状態を獲得したもので、重症型は過剰状態を経由するが、軽症型はこれを経由しない場合といつてよからう。

Forbes⁷⁸⁾は種々の傷害時の個体の反応現象について Selye のいう警告反応との関係の可能性を説き、後に Takats⁷⁹⁾は Selye のいう順応症候の遠隔概念を手術後起る状態の説明に引用したが、著者も又動物に対する実験的急性脾炎を 1 つの非特異性の侵襲と考え、即ちこの際個体に対する侵襲となるものは、単一簡単なものでなく数個の因子の集積で、動物に対する精神的因子は考えないとしても、麻酔、術前術後の食餌即ち栄養の変化（特に術後の減少）及び最後に組織に対する広義の外傷其物が考えられる。この組織に対する外傷の概念には、発生した実験的急性脾炎其物の範囲軽重が勿論主因子となるが、その外にも手術時間の長短や出血量等も若干関与しているといつてよからう。

皮質ホルモン分泌の本態に関しては、既に Cope⁴⁶⁾に始まる“S”“N”両ホルモンによる 2 元説がいわれている。即ち彼は N-hormone=testosterone 様ホルモンと S-hormone の 2 つに区分し、前者が主として尿中に 17-KS として排泄され、後者は 17-KS としては排泄されないか又は極めて少量排泄されるのみである。彼は侵襲として火傷の場合を例にとり、最初は N S 両ホルモンが平行的に分泌

されるが後には S ホルモンのみとなる。即ち S ホルモンの優先的な撰択的形成増加が起る。然し 17-KS として測定されるのは N ホルモンの増減であり、この様に尿中 17-KS は androgen の代謝産物で一種の排泄物にすぎず、従つて尿中 17-KS の推移は皮質分泌の全相の直接指標とはならないが、皮質機能の或る 1 相の機能亢進や減退の臨床上有力な測定法であるとする。次いで Albright⁸⁰⁾⁸¹⁾⁸²⁾も同様 S N 両ホルモンの 2 元説に賛成して、前者は cortisone 様物質で 11, 17-oxysteroid であり、主として ACTH により分泌され、後者は下垂体の lutein ホルモンにより分泌され尿中 17-KS はこの指標となるという。Pincus⁸³⁾等も尿中 17-KS と corticosteroid との 2 群の排泄量間には規則的な相関々係はなく、又特別な病的状態下では一方が異常であるのに他方は正常の排泄量を示す事がある⁸⁴⁾、Forbes⁸⁰⁾も 17-KS と corticoid の排泄量間に平行関係が認められない事より、皮質機能に 2 種を考え、前者は皮質の androgenic の活力を、後者は皮質ホルモン分泌の指標と考え、侵襲に際しての尿中 17-KS 量の減少は非常に際して皮質ホルモン分泌が優先を占め、皮質の androgenic な活力が減退したためであるとする。Sayers⁷⁵⁾もこの両ホルモン分泌状態に平行関係が見られないのは、皮質分泌の 2 重性を表示するものとした。例えば Cushing's syndrome は S ホルモンの、adrenogenital syndrome は N ホルモン分泌過剰であり、皮質の 2 重性中の各 1 つが亢進した状態であるとす。Wolfson⁸⁵⁾も両ホルモンの尿中代謝産物である 17-KS と 11-oxysteroid の推移を比較して下垂体機能不全、重症甲状腺機能不全、女性に於ける皮質機能不全、男性に於ける皮質と生殖腺機能不全、重症肝機能障碍時には、両者の平行的減少を認めるが、Cushing's syndrome 及び警告反応の抵抗期には 17-KS の減少があるのに 11-oxysteroid の増加がある点より、皮質機能の解離を認めている。Del Greco⁴¹⁾等によれば諸疾患時に見られる尿中 17-KS 量の変動は、皮質分泌

の成分上の変化即ちホルモン分泌に質的变化が起るためであり、C-17-hydroxylated の hydrocortisone 系と no C-17-hydroxylated の corticosterone 系の 2 成分の相対的比率変化により 17-KS の増減が引起される。以上の 2 元説に対し Evans⁷⁴⁾ 等や Mach⁸⁶⁾ 等は 3 元説を唱え、皮質ホルモンを mineral corticoid, glucocorticoid 及び sexhormone の 3 つに大別し、その尿中排泄の代謝産物として夫々 progesterone と pregnandiol, 11-oxysteroid 及び 17-KS を擬している。何れにせよ 17-KS の前階物質の代謝状態が未だ凡て解明されていない現在、17-KS の測定結果に対する説明は或程度不正確となる事は免れないが、尿中 17-KS の排泄量減少と同時に他面に於いて皮質機能亢進を証明する他の間接的証拠（好酸球数減少や副腎重量増加）を急性肺炎時に挙げ得る点より、皮質機能に解離が存在する事は事実で、尿中 17-KS の量的変化が皮質機能の全相ではないが、少くとも皮質分泌の或る 1 相を反映していると思ふ。この様に皮質機能の状態その物が尿中 17-KS 量に影響を及ぼすが、多くの要因がこの両者間の直接関連性に対し影響し得るし又隠蔽をさえないし得るものである⁷⁵⁾。

尿中 17-KS 量に影響する原因として上述の皮質分泌相上の質的変動即ちホルモン分泌上の質的変動の外、17-KS の前階物質であるステロイドホルモン分泌の量的変化に影響する原因が当然主因をなすが、その外にもホルモン代謝過程の分離や結合上の変動や、個体組織の受容細胞に於けるホルモンの需要消費が亢進又は減退する事等が考えられなければならない。

尿中 17-KS の前階物質として testosterone が睾丸性前階物質である事に間違いはないが、皮質性前階物質に関しては不明の点が多い。結晶型で遊離された皮質ホルモンは C-17 部の側鎖に炭素 2 個を持つている故、これが 17-KS に変化するにはこの側鎖が除かれねばならぬ⁵²⁾。現在文献上に報告されているのは C-11 部に酸素を持つ 17-KS は皮質に於い

てのみ作られる事である⁵²⁾。その外 C-17-hydroxylated corticosteroid (cortisone, hydrocortisone) の投与が人⁸⁷⁾⁸⁸⁾、鼠⁴¹⁾⁸⁹⁾に於いて尿中 17-KS 量増加を起す点より、これ又尿中 17-KS の前階物質と見做されている。この内 cortisone は人に於いて少量投与が endogenous の皮質分泌を抑制する事により尿中 17-KS 量の減少を来すが (Polley⁸⁸⁾)、大量投与は明らかに増加を起す。同様に尿中 17-KS が C-17-hydroxylated steroid の代謝過程に生ずるとするものに Fajans⁹⁰⁾、Conn⁹¹⁾ 等がある。dehydroisoandrosterone (DIA) は前述の様に皮質性 17-KS として重要であるが、この物質の前階物質として Munson⁹²⁾ は正常尿中 DIA の一部は少くも cortisone 及び hydrocortisone に由来する代謝産物であり、なお他に不明の steroid が大きな前階物質であると考えられるという。又 Wolfson⁹³⁾ は corticosterone が尿中 DIA の大なる前階物質であるという。

体内組織の皮質ホルモン需要消費の問題については、既に Ingle⁹⁴⁾ 等がこの事を提唱し、Vogt⁹⁵⁾ も実験動物に於いて侵襲と同時に末梢血液中にホルモンが欠如している事をその理由としている。細胞がエネルギーを転換するには皮質ホルモンが必要で、この皮質ホルモンは体組織中で迅速に変化し、その程度は細胞の活力に比例するとされている⁹⁶⁾⁹⁷⁾⁹⁸⁾。Sayers⁷⁵⁾ も侵襲時体細胞の活力と分泌された皮質ホルモン消費の増加とが比例関係にある事を認めている。Haves⁹⁹⁾ も下垂体皮質系不全がある時は外科的侵襲に対して抵抗性が低下しているのが、皮質ホルモン投与によつて向上される事より、下垂体皮質系不全があるか又は侵襲の程度が甚だ加速的に大であれば、身体組織の皮質ホルモンに対する要求が、下垂体皮質系の能力を超過する事が起り得るといふ。従つて個体が侵襲を受けて細胞がそれに対応するため、エネルギーを転換するには皮質ホルモンが組織中に於いて迅速に消費され変化を受けるもので、これが侵襲時尿中皮質ホルモン排泄減少の一因となり得ると認め

てよい。

侵襲と好酸球数及び塩類代謝について：

Selye¹⁰⁰⁾, Browne¹⁰¹⁾ and Moore¹⁰²⁾等によれば外科手術や外傷後の皮質機能は電解質代謝上及び好酸球数減少よりして、術直後より2～4日間は亢進が、次いで減退が見られる。Hardy¹⁰³⁾は5例の胃、胆道、結腸等の手術に於いて、尿中17-KS量は唯3人に於いて増加するのみであるが、corticoidは4例に平均4日間の増加があり、同時に好酸球数の減少を認め、両者間に反比例的関係を認めた。彼は又⁷¹⁾一般腹部手術に於いて尿中17-KS増加と共に、尿中corticoid creatinineの増加、nitrogenの負平衡と同時に好酸球数減少を認めたが、興味ある事は術後第6日を境として之等尿中排泄物は術前値以下になるが、逆に好酸球数は術前値を超過する事である。Schoen¹⁰⁴⁾も手術なる非特異性下垂体皮質系の刺激時に、尿中11-oxysteroidの排泄増加と共に好酸球数減少を認める。この様に皮質とgluco-corticoid及び循環好酸球数との相関々係に注目したのはForsham¹⁰⁵⁾, Roche and Thorn¹⁰⁶⁾等であり、Evans⁷⁴⁾等も主としてcompound F (Kendall)に好酸球数減少作用がある事を述べ、Schoen¹⁰⁴⁾は11-17 oxygluco-corticoid (Compound E and F)の投与又はendogenousの増加によつて好酸球数減少が起るが、mineralo-corticoidはその減少を来さないか僅少であるという。即ち侵襲時の好酸球数減少はglucogenic corticoid (11-oxysteroid)相亢進の間接的証明法であるといえる。Nicholas⁷²⁾等は骨関節に対する手術時好酸球数算定、尿中K排泄増加、Na排泄減少、nitrogen排泄増加等により推定される皮質機能亢進は手術後3～4日間持続するのに対して、尿中17-KS排泄はただ単に24時間のピークが見られるのみであるという。即ちこの場合は好酸球数と電解質代謝により反映される皮質機能の一定相の亢進状態は、17-KSのそれに比し2～3日間延長持続している訳である。言い換えれば17-KSの変化は一時的であるといえる。又彼等⁷²⁾の場合軽

症例では好酸球数の術後減少は著明であるのに17-KSには変動が認められない。この点から17-KSは侵襲の程度に関係する事がより大であるといえる。

第6章 結 論

1. 健常雌家兎の尿中17-KS定量に際し、Girard T 試薬により粗中性エキスよりのケトン分割の収率は65.0～37.6% (平均48.2%)、急性肺炎(重症)時第2日の急増の場合の収率は68.7～43.1%平均54.5%で、急性肺炎時にはケトン分割の占める比率がやゝ増している。

2. 健常雌家兎の17-KS正常値は0.87～0.36 mg/day 平均0.50±0.14 mg/dayである。

3. 1日の基準排泄量に対して15%以内の日差が認められる。

この偏差と個体差が相当大である事より、尿中17-KSは単なる1回の測定値では意義が少く、侵襲前後を通ずる一定期間の経過観察が必要である。

4. 尿量と17-KS量間には相関々係はない。

5. 骨折、火傷時は第1日に増加が起り、第5日に於いてもなお術前値を超過している。

6. 単開腹術と化膿性腹膜炎時にはこれに反し、第1日には減少が起り、増加は第2日以後に見られる。10日～2週間で術前値に復する。

7. 急性肺炎時には超重症型では、第1日に著明に減少し、減少状態に止まつた儘死亡する。

8. 重症型でも同様に第1日に激減し、第2日以後急激な増加を示す。この激減と急峻な増加の程度は対照(単開腹、腹膜炎)に比し何れも著明である。10日前後で術前値に迄下降するが、それ以後は軽く術前値を割つた状態に止る。

9. この特徴ある排泄曲線は、軽症型では僅かではあるがその痕跡が認められる。

10. 急性肺炎時好酸球数は凡て第1日に著

明に減少し、生存例では第3日に於いて術前値を超過する。

11. 副腎重量は術後12時間で増加を認める。

12. 急性肺炎時第1日に於ける尿中17-KS量の減少は、飢餓(後述)、皮質ホルモンに対する組織の需要消費の増加、皮質分泌相の質

的変動等が一因をなすと考えられるが、他面に於いて皮質機能の解離を再認した。

(本論文の要旨は第66回岡山医学会総会に発表した)

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師津田教授に深謝します。

文 献

- 1) Talbot, N. B. et al.: J. B. C. 132, 596, 1940.
- 2) 福武: 日医新報, 1485, 68, 昭27.
- 3) Butenandt, A.: Zt. schr. angew. Chem. 44, 905, 1931.
- 4) Butenandt, A. and K. Tscherning: Zt. schr. physiol. Chem. 229, 167, 1934.
- 5) Butenandt, A. and Daumenbaum: ibidem. 229, 192, 1934.
- 6) Lieberman, S. et al.: J. B. C. 172, 263, 1948.
- 7) Jacobson, R. P. and G. Pincus: A. J. M. 10, 531, 1951.
- 8) Scott, W. W. and Vermeulen, C.: Endocrinol. 2, 450, 1942.
- 9) Fraser, R. W. et al.: J. C. E. 1, 234, 1941.
- 10) Callow, N. H.: Biochem. J. 33, 559, 1939.
- 11) Dorfman, R. I. et al.: J. B. C. 130, 285, 1939.
- 12) Dorfman, R. I. and J. B. Hamilton: J. B. C. 133, 753, 1940.
- 13) Schiller, S. et al.: Endocrinol. 36, 355, 1945.
- 14) Dorfman, R. I.: P. S. E. B. M. 46, 351, 1941.
- 15) Dorfman, R. I. and W. M. R. Fish: J. B. C. 135, 349, 1940.
- 16) Dorfman, R. I.: P. S. E. B. M. 45, 739, 1940.
- 17) Venning, E. H. et al.: J. B. C. 146, 369, 1942.
- 18) Aschmore, J. et al.: J. B. C. 200, 661, 1953.
- 19) Burstein, S. et al.: Endocrinol. 56, 267, 1955.
- 20) Heller, C. G. et al.: J. C. E. 8, 345, 1948.
- 21) Callow, N. H. and R. K. Callow: Biochem. J. 33, 931, 1939.
- 22) Croke, A. C. and R. K. Callow: Quart. J. Med. 32, 233, 1939.
- 23) Engstrom, W. W.: Yale J. Biol. and Med. 21, 21, 1948.
- 24) Callow, N. H. and R. K. Callow: Biochem. J. 34, 276, 1940.
- 25) Landau, R. L. et al.: Endocrinol. 48, 506, 1951.
- 26) Landau, R. L. et al.: Endocrinol. 48, 489, 1951.
- 27) Schneiden, J. T. and Mason, H. L.: J. B. C. 175, 231, 1948.
- 28) Tompset, S. L.: J. C. E. 11, 61, 1951.
- 29) Kimeldorf, D. T.: Am. J. Physiol. 152, 615, 1948.
- 30) Forbes, A. P. et al.: J. C. E. 7, 264, 1947.
- 31) Callow, N. H. et al.: J. Endocrinol. 1, 76, 1939.
- 32) Friedgood, H. B. and H. L. Whidden: Endocrinol. 27, 258, 1940.
- 33) Baumann, E. T. and N. Metzger: Endocrinol. 27, 664, 1940.
- 34) Werner, S. C.: J. C. E. 1, 951, 1941.
- 35) Engstrom, W. W. and Mason, H. L.: J. C. E. 4, 517, 1944.
- 36) 齊藤: 日外会誌, 54, 24, 昭28.
- 37) 鈴木: 医学研究, 24, 2122, 昭29.
- 38) Dorfman, R. I.: The Hormones: Pincus-Thimann. I. 467, 1948.
- 39) Paschkin, K. E. et al.: P. S. E. B. M. 53, 213, 1943.
- 40) Samuels, L. T. et al.: Cancer Research. 7, 722, 1947.
- 41) Del Greco, F. et al.: P. S. E. B. M. 80, 354, 1952.
- 42) Callow, N. H. et al.: J. Endocrinol. 2, 88, 1940.
- 43) Hamblen, E. C. et al.: Endocrinol. 25, 491, 1939.
- 44) De Koning, J. et al.: P. S. E. B. M. 68, 320, 1948.
- 45) 大坂等: 日内泌誌, 30, 230, 昭29.
- 46) Cope, O. et al.: Ann. Surg. 117, 937, 1943.

- 47) Talbot, N. B. and A. M. Butler: *J. C. E.* **2**, 724, 1942.
- 48) Chou, C. Y. and H. Wu: *Chinese J. Physiol.* **11**, 429, 1937.
- 49) Drekter, I. J. et al.: *J. C. E.* **7**, 795, 1947.
- 50) Miller, E. V. O. et al.: *P. S. E. B. M.* **67**, 288, 1948.
- 51) Kenigsberg, S. et al.: *J. C. E.* **9**, 426, 1949.
- 52) Mason, H. L. and W. W. Eugstrom: *Physiol. Review.* **30**, 321, 1950.
- 53) Bachman, C. D. et al.: *J. C. E.* **1**, 142, 1941.
- 54) Pincus, G.: *J. C. E.* **3**, 195, 1943.
- 55) Reifenstein, E. C. Jr. Quoted by Wooster, H.: *J. C. E.* **3**, 483, 1943.
- 56) Hamilton, H. B. and J. B. Hamilton: *J. C. E.* **8**, 433, 1948.
- 57) Dorfman, R. I. and J. B. Hamilton: *J. C. E.* **1**, 352, 1941.
- 58) Huis int Veld, L. G. and Querido, A.: *Acta Brew. Neerland.* **15**, 37, 1947.
- 59) Mc Henry, et al.: *Cancer Research.* **7**, 534, 1947.
- 60) Danford, P. A. and Danford, H. G.: *Endocrinol.* **47**, 139, 1950.
- 61) Kassenaar, A. et al.: *Acta Endocrinol.* **4**, 79, 1950.
- 62) Wilkins, R. B. and L. D. Carlson: *J. C. E.* **12**, 647, 1952.
- 63) Landan, R. L. et al.: *J. C. E.* **8**, 133, 1948.
- 64) 白川 外科の領域, **3**, 91, 昭30.
- 65) Moore, F. D. et al.: *Ann. Surg.* **141**, 145, 1955.
- 66) Stevenson, J. A. F. et al.: *Endocrinol.* **35**, 216, 1944.
- 67) Freeman, W. et al.: *Endocrinol.* **35**, 215, 1944.
- 68) Pincus, G. and H. Hoagland: *J. Aviation Med.* **14**, 173, 1943.
- 69) Pincus, G.: *Recent Prog. Hormone Research.* **1**, 123, 1947.
- 70) Long, C. N. H.: *Fed. Proc.* **6**, 461, 1947.
- 71) Hardy, J. D. and Ravdin, I. S.: *Ann. Surg.* **136**, 345, 1952.
- 72) Nicholas, J. A. et al.: *Surg. Gyn. Obst.* **99**, 1, 1954.
- 73) 白川: 外科の領域, **3**, 112, 昭30.
- 74) Evans, E. I. and W. T. H. Butterfield: *Ann. Surg.* **134**, 588, 1951.
- 75) Sayers, G.: *Physiol. Review.* **30**, 241, 1950.
- 76) 津田 日医新報, **990**, 3363, 昭16.
- 77) 津田: 日外会誌, **42**, 1026, 昭16.
- 78) Forbes, A. P.: Booklet distributed by Josiah Macy, Jr. Foundation, New York. (1942)
- 79) Takats, G. D. et al.: *Surg.* **31**, 13, 1952.
- 80) Allright, F.: *Recent Prog. Hormone Research.* **1**, 293, 1947.
- 81) Reifenstein, E. C., Albright, F. et al.: *J. C. Invest.* **24**, 416, 1945.
- 82) Talbot, N. B., F. Albright, et al.: *J. C. E.* **7**, 331, 1947.
- 83) Pincus, G. et al.: *J. C. E.* **8**, 221, 1948.
- 84) Dobriner, K. and Lieberman, S.: *A Symposium on Steroid Hormones*, 46, 1950.
- 85) Wolfson, W. Q. et al.: *J. C. E.* **9**, 497, 1949.
- 86) Mach, R. S.: *Schw. Med. Wachr.* **80**, 173, 1950.
- 87) Veuning, E. H.: *A Symposium on Steroid Hormones*, 1950.
- 88) Polley, H. F. and H. L. Mason: *J. A. M. A.* **143**, 1474, 1950.
- 89) Del Greco, F. et al.: *Endocrinol.* **52**, 474, 1953.
- 90) Fajans, S. S. et al.: *J. Lab. and Clin. Med.* **38**, 911, 1951.
- 91) Conn, J. W. et al.: *Proc. II. Clinical ACTH Conf. VI*, 221, 1951.
- 92) Munson, P. L. et al.: *J. C. E.* **12**, 969, 1952.
- 93) Wolfson, W. Q. et al.: *J. C. E.* **12**, 970, 1952.
- 94) Ingle, D. J. and E. C. Kendall: *Am. J. Physiol.* **122**, 585, 1938.
- 95) Vogt, M.: *J. Physiol.* **102**, 341, 1943.
- 96) Means, T. H.: *Lancet.* **2**, 543, 1949.
- 97) Nelson, W. O. and H. E. Wheeler: *Fed. Proc.* **7**, 85, 1948.
- 98) Wellach, D. P. and E. P. Reineke: *Endocrinol.* **45**, 75, 1949.
- 99) Haues, M. A. and A. A. Mich: *Surg.* **32**, 811, 1952.
- 100) Selye, H.: *Stress. Montreal: Actadnc.*, 1950.
- 101) Browne, J. S. L. and Veunig, E. G.: *Conf. on Metabolic Aspects of Couvalescence*, 1944.

- 102) Moore, F. D. and Ball, M. R.: The Metabolic Response to Surgery, 1952. 403, 1953.
- 103) Hardy, J. D. et al.: Surg. Gyn. & Obst. 96, 448, 1953. 105) Forsham, P. H. et al.: J. C. E. 8, 15, 1948.
- 104) Schoen, I. et al.: Surg. Gyn. & Obst. 96, 106) Roche, M., Thorn, G. W. et al.: N. Engl. and. J. M. 242, 307, 1950.
-