

— 原 著 —

## 唇顎口蓋裂患者の胸腺肥大と副腎皮質機能に関する研究

阿 部 正 樹

新潟大学歯学部口腔外科学第二教室（指導：大橋 靖教授）

（昭和55年12月1日受付）

Enlarged Thymus and Adrenocortical Function in Cleft Lip  
and/or Palate Patients

Masaki ABE

*The 2nd Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Niigata University  
(Director: Prof. Yasushi Ohashi)*

## 要 旨

著者らは先に、胸部X線写真上で生後4カ月前後の唇顎口蓋裂児に胸腺肥大を高率に認め、報告した。今回、本症患者38例〔I群（生後2～7カ月）13例、II群（生後12～19カ月）13例、III群（4～39歳）12例〕を対象に、胸腺肥大と副腎皮質機能との関係を明らかにすることを目的に、RIAで安静時および負荷時の血漿 cortisol, ACTH 値を計測し以下の結果を得た。

1. 胸部X線写真上での胸腺肥大発現頻度はI群61.5%、II群15.4%で、III群には胸腺肥大を認めなかった。
2. 術前午前9時の血漿 cortisol 値は、3群間および健康成人値と比較して差を認めなかった。
3. 麻酔挿管後の血漿 cortisol 値は、術前午前9時と比較し3群ともに、また手術終了時ではI、II群で有意の上昇が認められた。
4. rapid ACTH test では、全例が手術時より良好な血漿 cortisol 値の上昇を示した。
5. I群の術前午前9時の血漿 cortisol 値は、胸腺肥大が著しい程低くなる傾向を示した。
6. 血漿 ACTH 値は、3群とも手術時で術前午前9時の値より上昇を認めた。
7. 以上総括すると、唇顎口蓋裂児の胸腺肥大

例において、副腎皮質機能は十分に保持されていると結論した。しかし、I群の胸腺肥大率と血漿 cortisol 値との関係から、生後早期においては血漿 cortisol の基礎値が、胸腺の肥大に対して何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

## 緒 言

唇顎口蓋裂は顎顔面領域に発症する頻度の高い先天奇形であり、近年、その治療法は急速の進歩を遂げている。しかし、その発症原因、発症機序をはじめとして、未だ不明の点も少なくない。一方、臨床的に多くの異常を合併する<sup>1),2)</sup>ことが知られており、本症患者の治療にあたっては全身的な病態像を正しく把握することが必要である。

先に、私達はこのような観点に立って唇顎口蓋裂児を対象に、生後4カ月前後の1次口唇形成術時の術前全身所見を検索し<sup>3)</sup>、胸部X線写真上で胸腺肥大を79.4%と高率に認め、従来の胸腺肥大発現頻度として報告されている Capper ら<sup>4)</sup>の30%、Peterson and Miller<sup>5)</sup>の43.3%、久保ら<sup>6)</sup>の33.3%と比較し明らかに差を示すことを報告し、さらに口蓋形成術時の生後15カ月前後について同様の検索を行い、34.8%とその発現頻度が減少することを報告<sup>7)</sup>した。

胸腺肥大の臨床的意義は、そもそも Paltauf

(1889)<sup>8)</sup>が、乳児突然死症候群 Sudden infant death syndrome (SIDS) 症例の剖見所見より共通所見として胸腺肥大を指摘し、胸腺リンパ体質なる概念を発表して以来問題にされてきた。しかし、その後 Hammer (1921)<sup>9)</sup>が、小児期の胸腺は実際には従来考えられていたものより大きく、リンパ組織の増殖も著明であることを報告し、更に Selye (1936)<sup>10)</sup>が副腎皮質ホルモンは胸腺を退縮させ、また副腎摘出後の ACTH 投与が胸腺に何ら変化を与えないとの報告後、しだいに胸腺と副腎との関係が明らかにされるにつれ、胸腺リンパ体質の本質は胸腺肥大でなく、副腎皮質機能不全であり、胸腺肥大はその2次的変化である (Nelson (1951)<sup>11)</sup>, 久保 (1956)<sup>6)</sup>, 大谷 (1965)<sup>12)</sup>) と考えられるにいたった。しかし、小児、特に乳児を対象に副腎皮質機能を検索することが、測定法などの面で困難を伴うことから、未だ胸腺肥大と副腎皮質機能不全との関係は十分に解明されているとはいえない難い現状である。

このような状態のなかで、唇顎口蓋裂患児において胸腺肥大が高率に認められたことは、本症患者では生後3カ月で口唇形成術が、1～2歳で口蓋形成術が施行され、それぞれ手術侵襲が加えられることから、その意義、特に副腎皮質機能との関連を明らかにしておくことが必要と考えられる。

副腎皮質機能検査としては各種のものが開発されているが、下垂体-副腎皮質系の機能を知る上で血漿 cortisol の計測は重要で、古くより種々の測定法が行なわれてきた。その1, 2を挙げると、Rudd ら (1963)<sup>13)</sup>による蛍光法、Murphy ら (1963)<sup>14)</sup>による competitive protein binding analysis (CPBA) 法などがあるが、前者においては煩雑な操作および多くの血漿量を必要とし、更に特異反応でない欠点があり、また後者では蛋白との結合能の強さや、特異性などで必ずしも満足できるものではなかった。一方、radioimmunoassay (RIA) が、Berson と Yalow (1959)<sup>15)</sup>によって開発され、検査法は飛躍的な進歩をとげた。血漿 cortisol の RIA は、Ruder ら (1972)<sup>16)</sup>により <sup>3</sup>H-cortisol を用い初めて報

告され、更に <sup>125</sup>I-cortisol を用いる RIA 法が開発された<sup>17)</sup>ことより、簡便で、かつ微量の血漿量で、再現性の高い測定が行えるようになってきた。

このように測定法の改良により血漿 cortisol の測定は容易になったとはいえ、まだ乳児において血漿 cortisol 値を計測した報告は比較的少なく、特に、唇顎口蓋裂児を対象にした報告は見当たらない。

今回、私は以上の観点から唇顎口蓋裂患者、特に1次口唇形成術、1次口蓋形成術時の乳・幼児を中心に、胸部X線写真上での胸腺肥大の有無ならびに安静時および stress 負荷時の血漿 cortisol, ACTH 値を RIA で計測し、本症患者の副腎皮質機能を検索すると同時に胸腺肥大との関係を検討し、若干の知見を得たので報告する。

## 研究対象ならびに方法

### 1. 研究対象

対象は、昭和53年1月から昭和54年8月までの1年8カ月間に新潟大学歯学部第2口腔外科で、全身麻酔下に口唇形成術、口蓋形成術、咽頭弁形成術、口唇修正術、瘻孔閉鎖術などを施行した唇顎口蓋裂患者38例である。これら患者を年齢を基準にして、以下の如く3群に分類した。

I 群：生後2カ月から7カ月、平均4.0カ月の13例で、男性6例、女性7例。

II 群：生後12カ月から19カ月、平均13.7カ月の13例で、男性7例、女性6例。

III 群：4歳から39歳、平均16.8歳の12例で、男女各6例である。

各症例の症型、施行手術は表1に示す如くである。

一方、対照として健康成人14名（男性10名、女性4名）の午前9時の血漿 cortisol 値を測定した。

### 2. 研究方法

唇顎口蓋裂症例3群について、各々胸腺肥大度の算出および血漿 cortisol, ACTH 値の測定を行い、それぞれについて比較検討を加えた。

#### 1) 胸腺肥大度<sup>7)</sup>

表 1 対象症例

I 群 (2~7カ月)					II 群 (12~19カ月)					III 群 (4~39歳)				
No.	性	年齢	症型	手術	No.	性	年齢	症型	手術	No.	性	年齢	症型	手術
1	m	2月	左側唇顎口蓋裂	口唇形成術	1	m	13月	軟口蓋裂	口蓋形成術	1	m	14歳	左側唇顎口蓋裂	咽頭弁形成術
2	m	3	左側唇裂	口唇形成術	2	m	12	左側唇顎口蓋裂	口蓋形成術	2	f	17	口蓋裂	咽頭弁形成術
3	f	3	左側唇顎口蓋裂	口唇形成術	3	m	13	両側性唇顎口蓋裂	口蓋形成術	3	f	9	口蓋短小症	咽頭弁形成術
4	f	4	両側性唇顎口蓋裂	口唇形成術	4	m	19	両側性唇顎口蓋裂	口唇形成術	4	m	17	右側唇顎口蓋裂	瘻孔閉鎖術
5	f	7	両側性唇顎口蓋裂	口唇形成術	5	f	15	右側唇顎口蓋裂	口蓋形成術	5	m	16	右側唇顎口蓋裂	瘻孔閉鎖術
6	m	7	両側性唇顎口蓋裂	口唇形成術	6	m	12	左側唇顎口蓋裂	口蓋形成術	6	f	17	両側性唇顎口蓋裂	口唇修正術
7	f	5	左側唇顎口蓋裂	口唇形成術	7	f	12	口蓋裂	口蓋形成術	7	f	24	右側唇顎口蓋裂	口唇修正術
8	f	3	両側性唇顎口蓋裂	口唇形成術	8	f	17	口蓋裂	口蓋形成術	8	m	39	右側唇顎口蓋裂	口蓋形成術
9	f	5	両側性唇顎口蓋裂	口唇形成術	9	f	13	左側唇顎口蓋裂	口蓋形成術	9	f	9	粘膜下口蓋裂	口蓋形成術
10	f	3	左側唇顎口蓋裂	口唇形成術	10	f	13	左側唇顎口蓋裂	口蓋形成術	10	m	4	粘膜下口蓋裂	口蓋形成術
11	m	4	左側唇顎口蓋裂	口唇形成術	11	m	13	Robin anomalad	口蓋形成術	11	m	6	両側性唇顎口蓋裂	口唇修正術
12	m	2	左側唇裂	口唇形成術	12	m	13	両側性唇顎口蓋裂	口蓋形成術	12	f	30	左側唇顎口蓋裂	口唇修正術
13	m	4	軟口蓋裂	—	13	f	13	軟口蓋裂	口蓋形成術					

胸腺肥大を客観的に表現するため、先に私達は胸部X線写真上の第2, 第4肋間部で胸腺陰影幅と胸郭幅との比を求め、胸腺肥大率 (thymus hypertrophy index, THI) (図1)

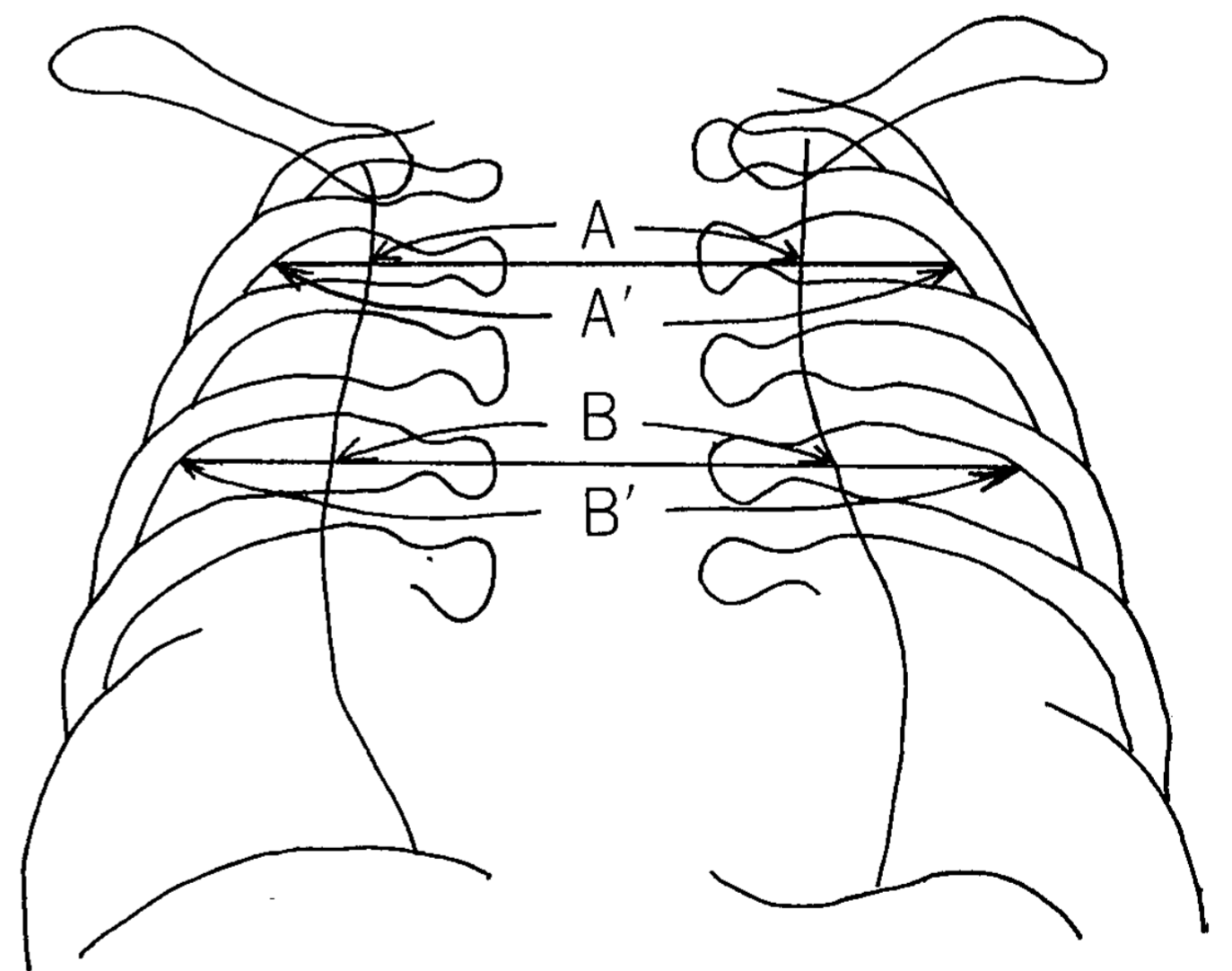
$$THI = \frac{A+B}{A'+B'} \times 100 (\%)$$

- A: 第2肋間における胸腺陰影幅
- B: 第4肋間における胸腺陰影幅
- A': 第2肋間における胸郭幅
- B': 第4肋間における胸郭幅

を設定したが、胸腺肥大の判定に当たっては、前回の報告<sup>7)</sup>同様 THI 50%以上を肥大症例とした。

2) 血漿 cortisol 値の測定方法

副腎皮質機能を明らかにするには、安静時のみでなく stress 負荷時の状態をも把握する必要がある。そこで血漿 cortisol 値の測定は、入院後全身状態の良好な日を選んで午前9時頃に採血を行なった後、一部の症例にのみ直ちに前坂ら<sup>18)</sup>と



$$\text{胸腺肥大率 (THI)} = \frac{A+B}{A'+B'} \times 100\%$$

- A: 第2肋間における胸腺陰影幅
  - B: 第4肋間における胸腺陰影幅
  - A': 第2肋間における胸郭幅
  - B': 第4肋間における胸郭幅
- 胸腺肥大の診断は THI 50%以上とする

図1 胸腺肥大計測方法

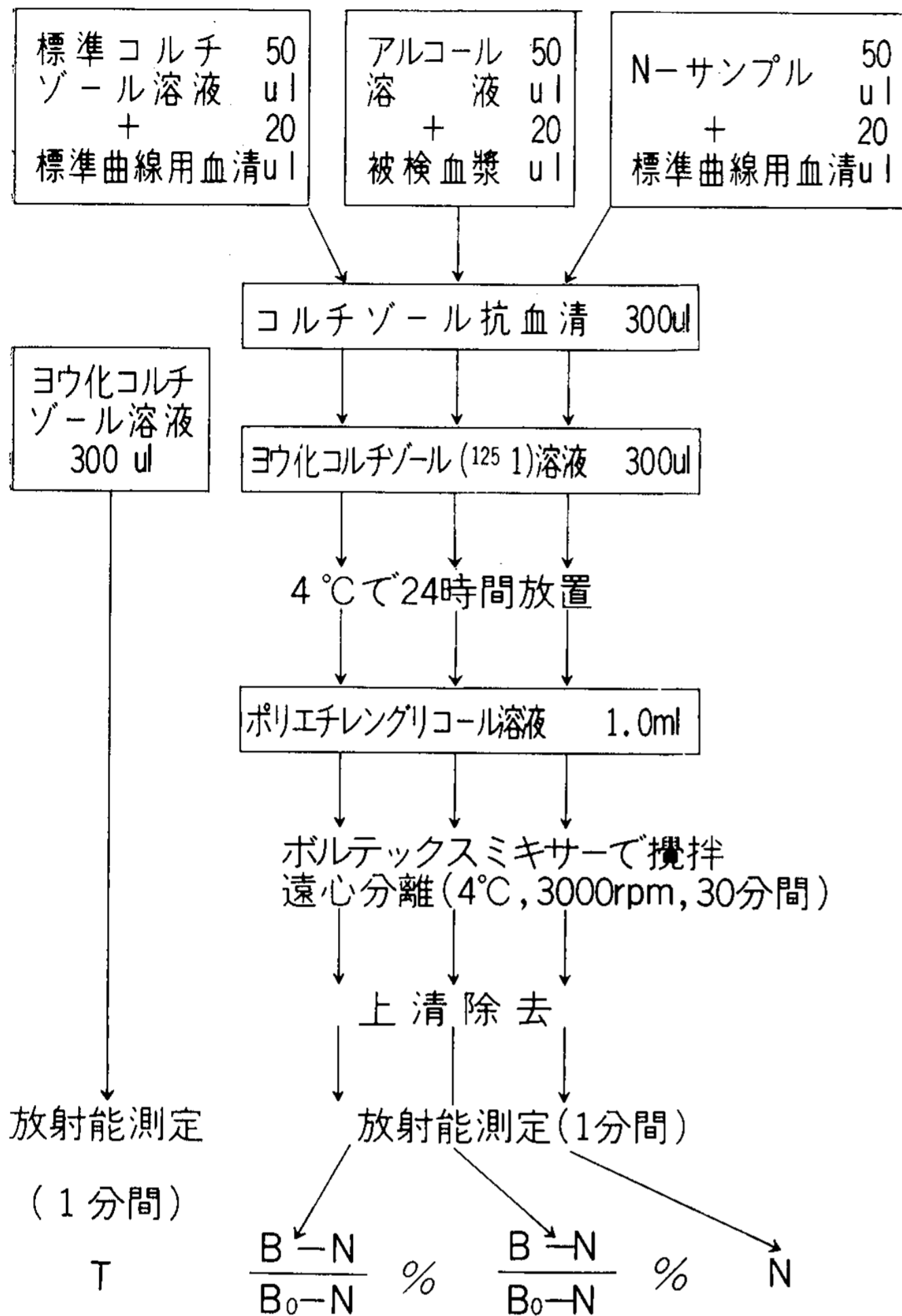


図2 cortisol 測定操作法

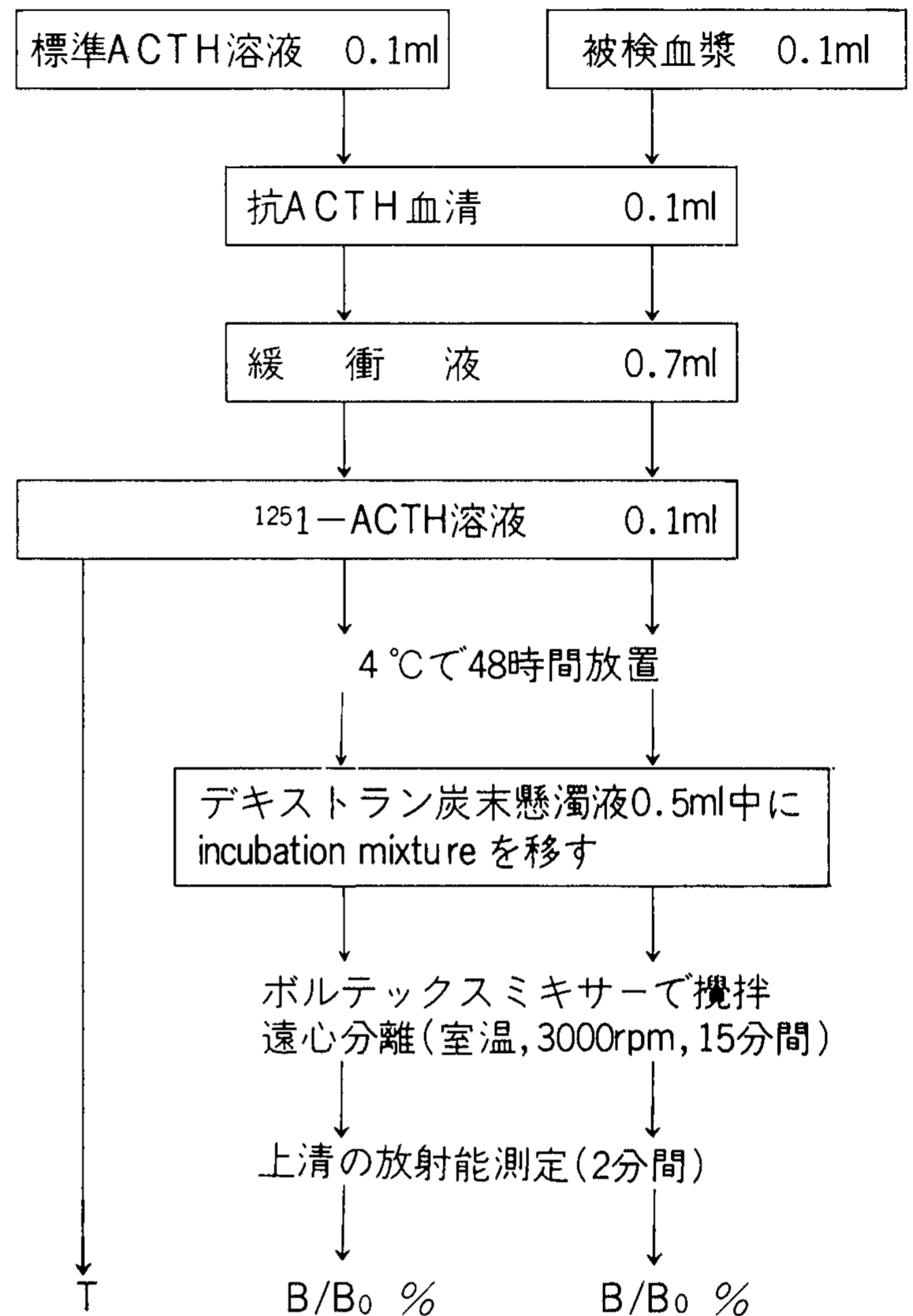


図3 ACTH 測定操作法

同様に Cortrosyn-Z (ACTH-Z) 0.25 mg を筋注し、4時間後に2回目の採血を行った。また手術当日には、麻酔挿管後、手術終了時にそれぞれ採血した。検体は全て heparin 採血で行い、直ちに血漿分離して -20°C で凍結保存した。

計測は、第一ラジオアイソトープ研究所製の <sup>125</sup>I-cortisol kit を用い、radioimmunoassay (RIA) で図2に示す手順で行い、各試験管の沈査の放射能をウェル型シンチレーションカウンターで測定し、その都度作成した標準曲線より cortisol 濃度を求めた。また、各計測は2重測定 (duplicate) で行い、平均値を測定値とした。

### 3) 血漿 ACTH 値の測定方法

血漿 cortisol 値は下垂体機能の影響を受けるため、一部の症例について血漿 ACTH 値の測定を行い、下垂体の ACTH 分泌能を調べ cortisol と ACTH の関係を検討した。

採血は EDTA・2Na を用い、採血時間、測定

までの前操作は血漿 cortisol 値の測定と同様に行った。

計測は、ミドリ十字社製の ACTH-I-125 kit を用い RIA で図3に示す方法で、各試験管の上清の放射能をウェル型シンチレーションカウンターで測定し、標準曲線より ACTH 濃度を求めた。この場合も2重測定で行い、平均値を測定値とした。

## 研究結果

### 1. 胸腺肥大発現頻度

各症例の THI は表2に示す如くで、先に述べたように THI 50% 以上を胸腺肥大症例として胸腺肥大発現頻度を求めると、I 群は13例中8例、61.5%、II 群は13例中2例、15.4%であった。尚、III 群においては胸部X線写真上で1例も胸腺肥大を認めなかった。

### 2. 血漿 cortisol 値



表 2 胸腺肥大計測

I 群 (2~7 ヵ月)							II 群 (12~19 ヵ月)						
No.	A	B	A'	B'	THI	胸腺肥大	No.	A	B	A'	B'	THI	胸腺肥大
	mm	mm	mm	mm	%			mm	mm	mm	mm	%	
1	38	35	68	86	47.4	—	1	42	50	86	125	43.6	—
2	41	46	79	101	48.3	—	2	35	36	74	103	40.1	—
3	45	57	72	95	61.1	+	3	43	55	91	125	45.4	—
4	40	56	74	94	57.1	+	4	42	42	91	130	38.0	—
5	44	59	86	110	52.6	+	5	34	46	81	117	40.4	—
6	42	52	80	108	50.0	+	6	38	46	90	112	41.6	—
7	39	45	71	94	50.9	+	7	41	48	84	122	43.2	—
8	45	50	72	90	58.6	+	8	53	65	87	116	58.1	+
9	38	44	70	95	49.7	—	9	34	62	87	109	49.0	—
10	34	42	69	89	48.1	—	10	55	51	75	111	57.0	+
11	43	64	38	88	53.3	+	11	32	38	83	115	35.4	—
12	41	47	71	91	54.3	+	12	35	36	79	106	38.4	—
13	39	51	75	95	52.9	+	13	37	58	79	113	49.5	—
MN	40.7	49.8	71.2	95.1	52.6	61.5%	MN	40.1	48.7	83.6	115.7	44.6	15.4%
SD	3.2	7.9	11.2	7.3	4.2		SD	7.1	9.5	5.7	7.9	7.1	

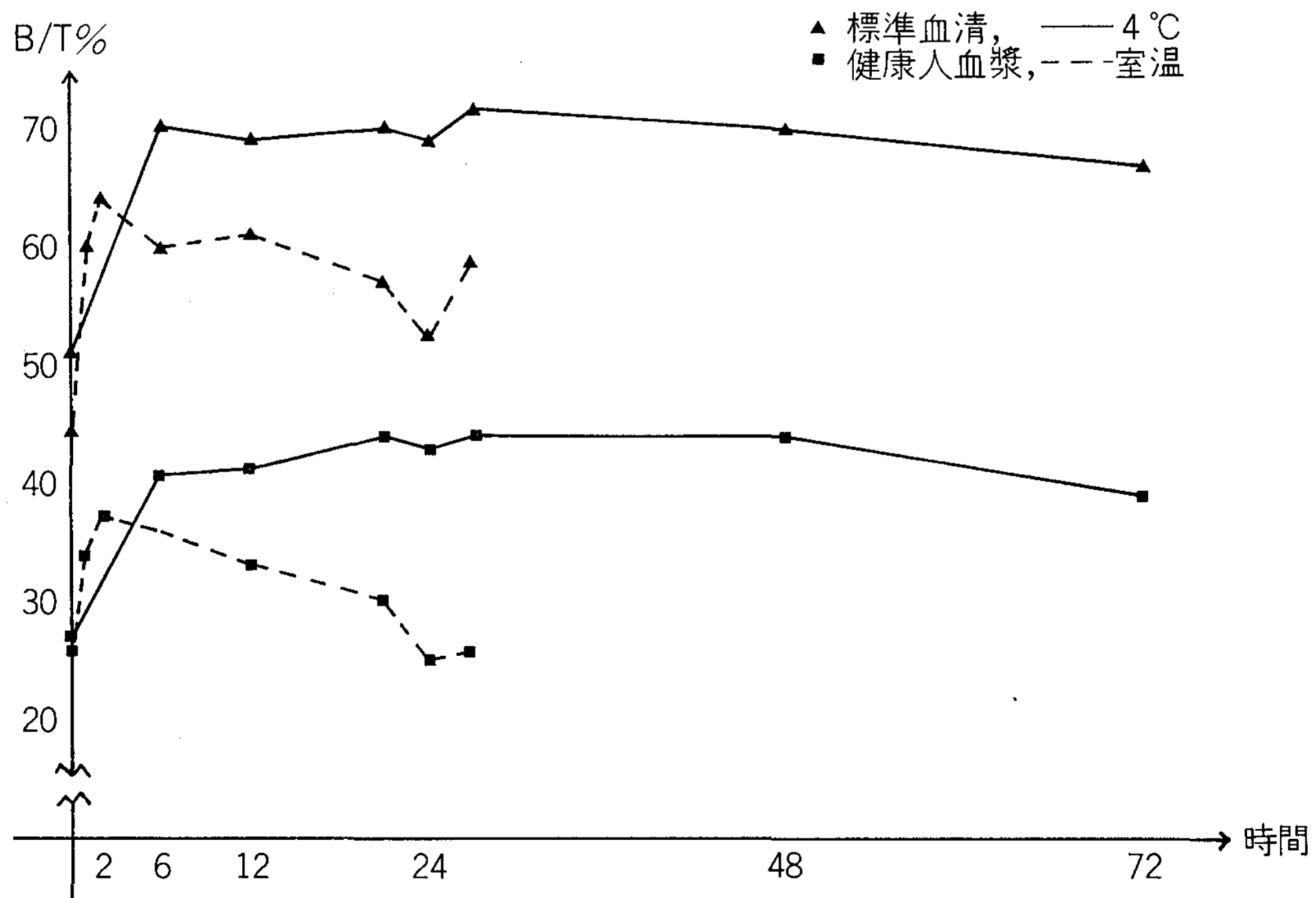


図 4 Incubation

1) <sup>125</sup>I-cortisol kit の基礎的検討  
 今回使用した <sup>125</sup>I-cortisol kit について以下の項目につき基礎的検討を行った。

① incubation time

4°C および室温で incubation time の違いによる B/T % を検討した。その結果、室温では図

4 に示す如く、2 時間後で B/T % が最大になり以後急速に低下した。一方、4°C では6 時間から48 時間でほぼ一定の値を示した。以上の結果から、今回の測定には incubation time として 4°C、24 時間を用いた。

② 標準曲線

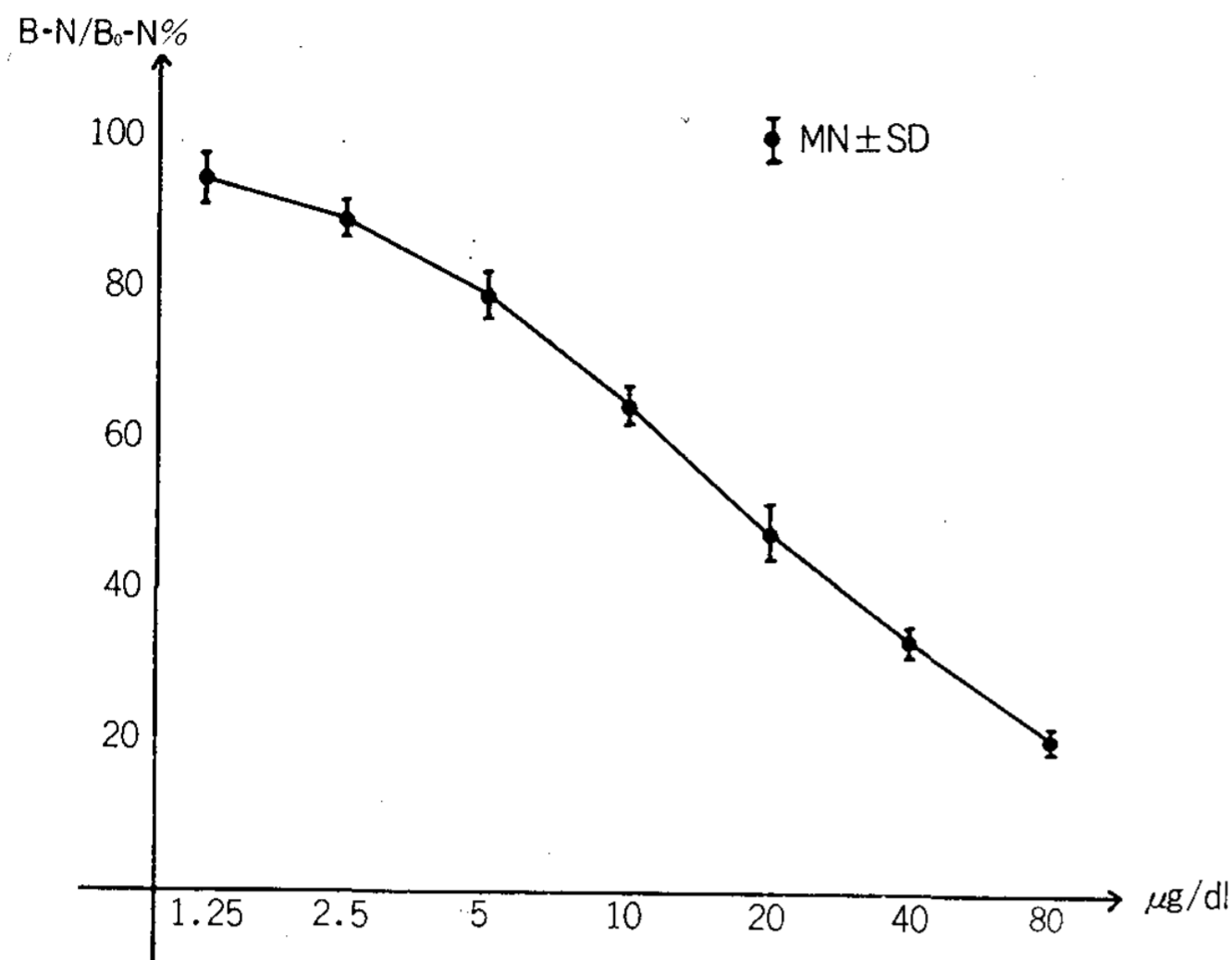


図5 標準曲線

4回の assay の各濃度での  $B-N/B_0-N$  %の平均値および標準偏差を求め、それを表示した標準曲線は図5の如くで、 $1.25\sim 80 \mu\text{g/dl}$  の範囲でほぼ直線を示した。

### ③ intraassay variance

血漿 cortisol 値が、低・中・高値を示す既知の3検体について各8回測定した結果、変異係数(CV)は低値( $5.4 \mu\text{g/dl}$ ) 18.9%、中値( $18.8 \mu\text{g/dl}$ ) 9.8%、高値( $29.3 \mu\text{g/dl}$ ) 9.7%で、低値で高い変異係数を示したが、ほぼ満足できる値であった(表3)。

### ④ interassay variance

前項同様に低・中・高値の3検体について各々3回の assay による CV は、intraassay の場合と同じく、低値25.8%と高かったが、中値0.9%、高値7.5%で良好な再現性を示した(表4)。

#### 2) 術前午前9時の血漿 cortisol 値

術前午前9時の血漿 cortisol 値は、I群では $3.1\sim 34.5 \mu\text{g/dl}$ 、平均(MN $\pm$ SD)  $10.9\pm 8.8 \mu\text{g/dl}$ 、II群では $4.3\sim 24 \mu\text{g/dl}$ 、平均 $11.3\pm 5.1 \mu\text{g/dl}$ 、III群では $5.5\sim 20 \mu\text{g/dl}$ 、平均 $12.8\pm 4.8 \mu\text{g/dl}$ を示した(表5、図6)。

これら3群を比較すると、各群間に有意差は認められなかった。また、対照とした健康成人の午前9時の血漿 cortisol 値  $14.6\pm 3.9 \mu\text{g/dl}$  と比較しても有意差を認めなかった。

3) 術前午前9時、麻酔挿管後、手術終了時の血漿 cortisol 値の比較

表3 Intraassay variance

	血漿 cortisol 濃度		
	No. 1	No. 2	No. 3
	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$
1	7.0	16.5	25.5
2	6.9	20.0	31.0
3	5.2	22.5	32.0
4	5.1	18.0	31.0
5	4.3	18.0	27.0
6	5.1	19.5	28.0
7	4.4	18.5	26.5
8	5.4	17.5	33.0
MN	5.4	18.8	29.3
SD	1.02	1.85	2.83
CV (%)	18.9	9.8	9.7

表4 Interassay variance

	血漿 cortisol 濃度		
	No. 1	No. 2	No. 3
	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$
1	5.4	18.8	29.3
2	4.6	18.5	30.0
3	7.5	18.5	26.0
MN	5.8	18.6	28.4
SD	1.49	0.17	2.14
CV (%)	25.8	0.9	7.5

麻酔挿管後の血漿 cortisol 値は、I群では $15\sim 53 \mu\text{g/dl}$ 、平均(MN $\pm$ SD)  $30.1\pm 10.3 \mu\text{g/dl}$ 、II群では $17.5\sim 48 \mu\text{g/dl}$ 、平均 $34.3\pm 8.9 \mu\text{g/dl}$ 、III群では $12.5\sim 37 \mu\text{g/dl}$ 、平均 $20.5\pm 7.3 \mu\text{g/dl}$ であった(表5、図6)。各群間の値を比較すると、I群( $P<0.05$ )、II群( $P<0.01$ )はIII群より有意に高い値を示した。

手術終了時の血漿 cortisol 値は、I群では $8.4\sim 55 \mu\text{g/dl}$ 、平均(MN $\pm$ SD)  $36.8\pm 19.2 \mu\text{g/dl}$ 、II群では $14\sim 73 \mu\text{g/dl}$ 、平均 $33.4\pm 18.1 \mu\text{g/dl}$ 、III群では $5.2\sim 33 \mu\text{g/dl}$ 、平均 $15.9\pm 8.1 \mu\text{g/dl}$ で(表5、図6)、各群間の比較では、麻酔挿管後と同様にI、II群はIII群より有意( $P<0.01$ )に高い値を示した。

次に各群において、術前午前9時、麻酔挿管後、

表 5 血漿 cortisol 値

I 群 (2~7 ヵ月)					II 群 (12~19 ヵ月)					III 群 (4~39 歳)			
No.	午前 9 時	ACTH 後	麻 酔 挿管後	手 術 終了時	No.	午前 9 時	ACTH 後	麻 酔 挿管後	手 術 終了時	No.	午前 9 時	麻 酔 挿管後	手 術 終了時
	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$		$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$		$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$
1	34.5		35.5	42	1	13.5		27	26.5	1	10	14	15.8
2	24	58	24	12	2	4.3	50	48	27	2	19	26	7.7
3	4.3		29	31	3	13.5	36	17.5	22	3	11.5	12.5	22
4	3.1	72	32	8.4	4	11.5		29	21	4	10.9	22.5	21.5
5	8.3		15	26	5	14.5	37	23	27	5	13.3	18	14.5
6	11.1	60	28	74	6	9.2	36	37	36	6	10.5	16	11.3
7	8.4		53	44	7	10	48	35	64	7	12	27.5	10.3
8	8		19.8	34	8	15	54	41	40	8	18.5	25	5.2
9	7.2		37	55	9	5.8		33	45.5	9	16.5	37	9
10	6.4		35	51	10	24		38	24	10	20	14	25
11	12.2		23	27	11	10.2	75	40	73	11	5.5	19	33
12	9.1				12	7.3		30.5	14.3	12	6.1	14.5	15
13	4.4				13	8.3		47	14				
MN	10.9	63.3	30.1	36.8	MN	11.3	48.0	34.3	33.4	MN	12.8	20.5	15.9
SD	8.8	7.6	10.3	19.2	SD	5.1	14.0	8.9	18.1	SD	4.8	7.3	8.1

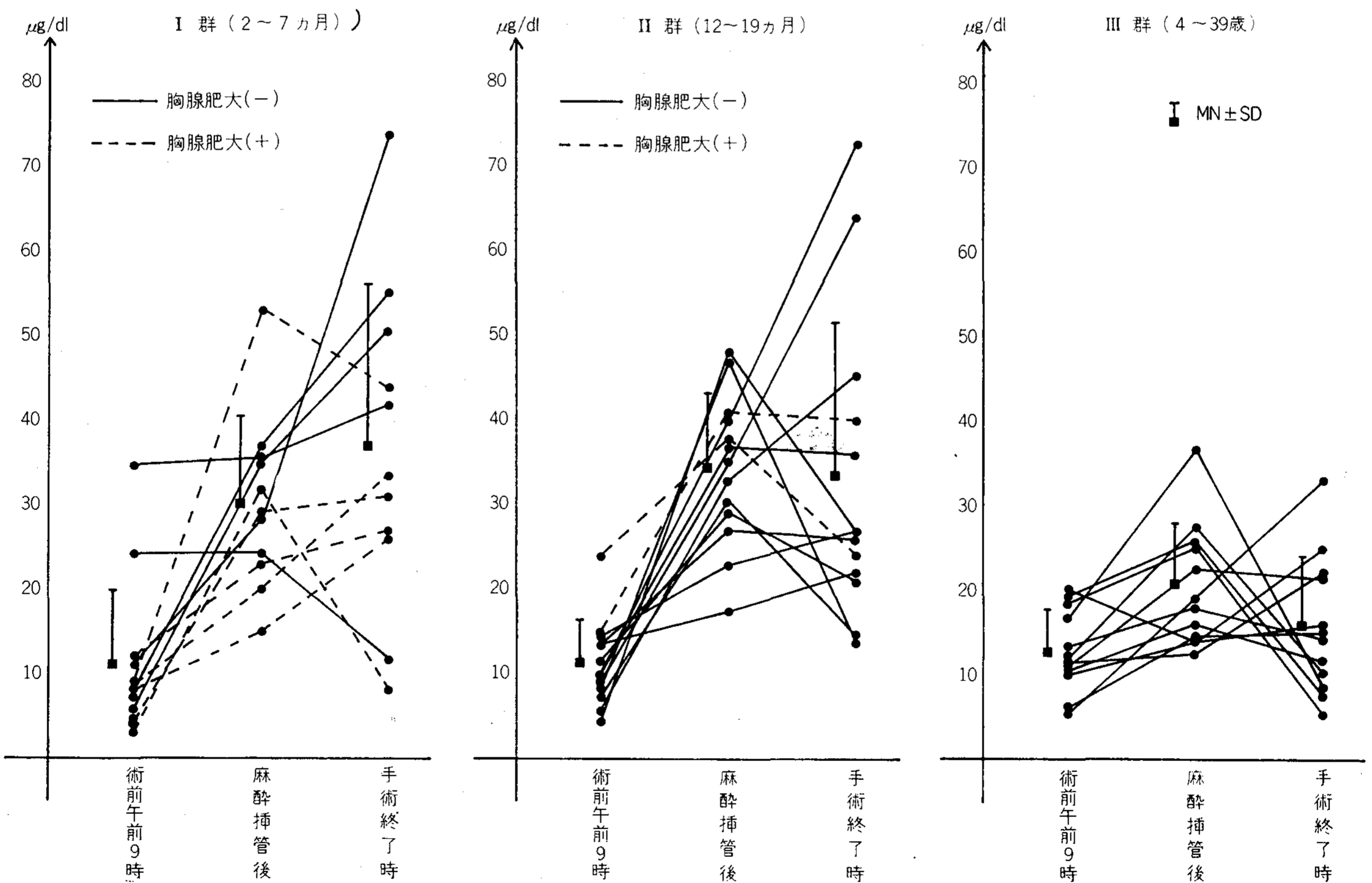


図 6 血漿 cortisol 値の変動

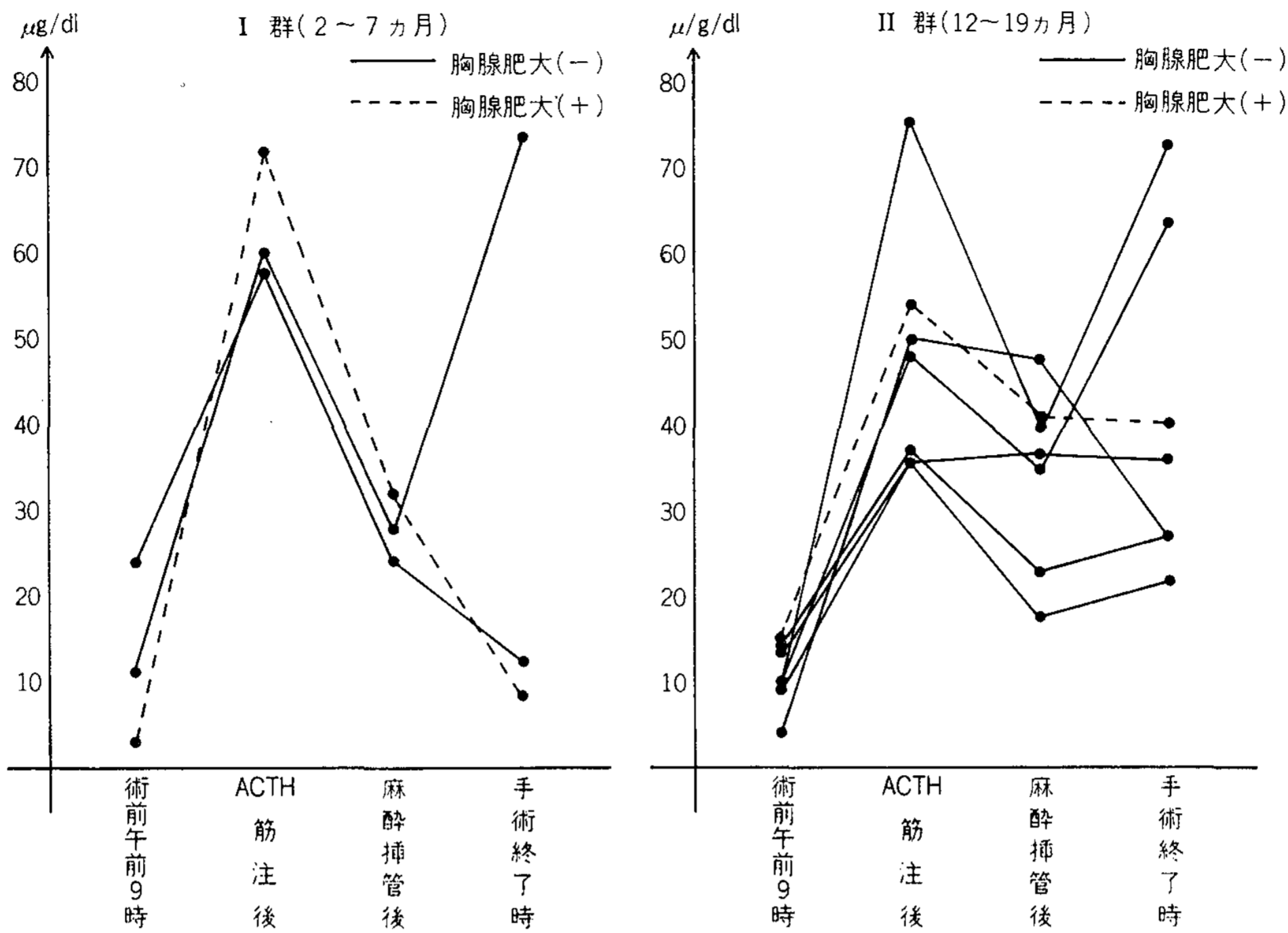


図7 血漿 cortisol 値の変動 (rapid ACTH test 群)

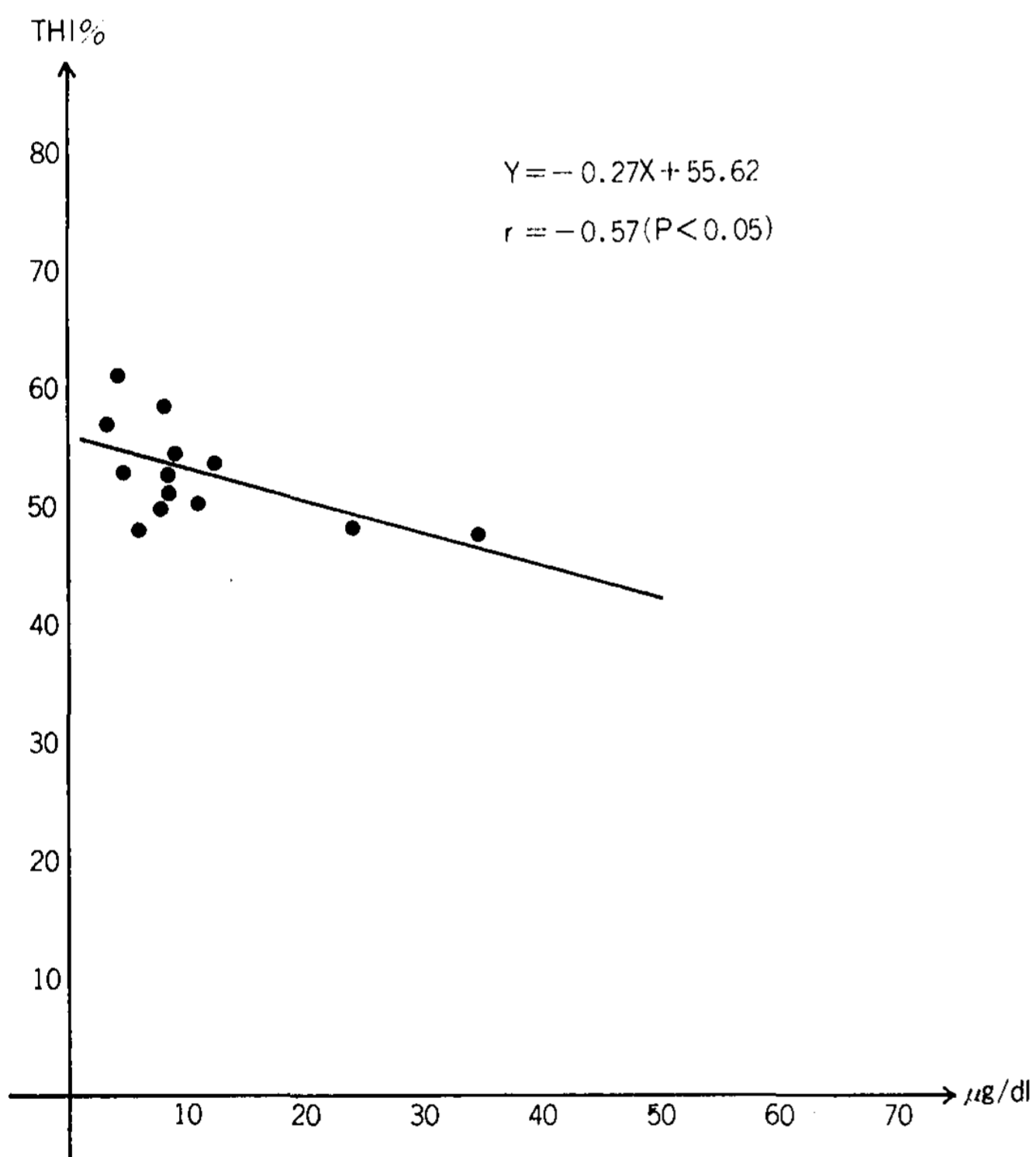


図8-1 血漿 cortisol 値と胸腺肥大率 (THI) との関係  
I 群, 術前午前9時

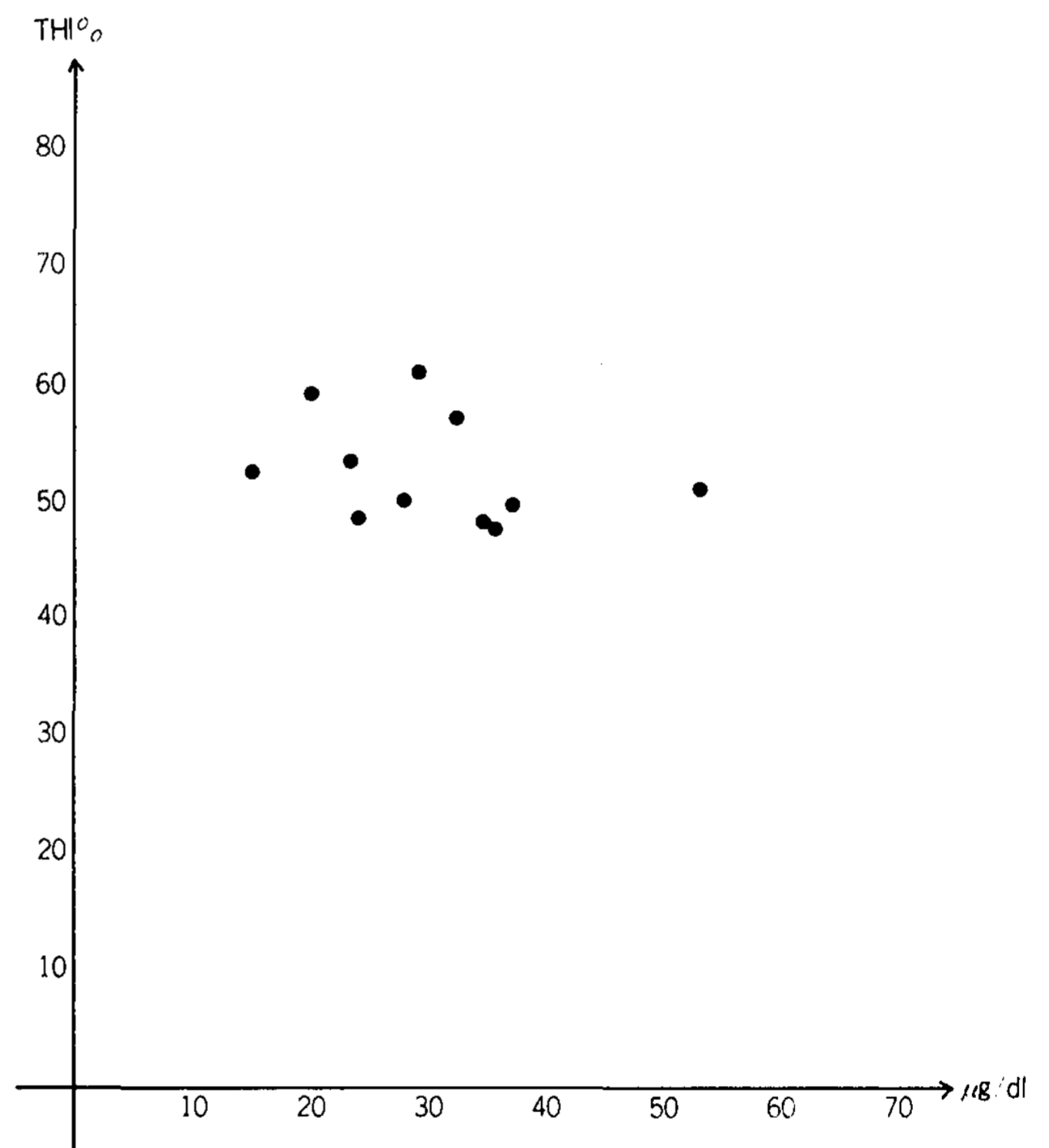


図8-2 血漿 cortisol 値と胸腺肥大率 (THI) との関係  
I 群, 麻酔挿管後

手術終了時を比較すると, I, II 群では麻酔挿管後, 手術終了時で, 術前午前9時の血漿 cortisol 値より有意の上昇 ( $P < 0.01$ ) を示した。一方, III 群では麻酔挿管後で術前午前9時より有意の上昇 ( $P < 0.01$ ) を認めたが, 手術終了時の値は下降し有意の差を認めていない。

また, 麻酔挿管後と手術終了時の比較では, 3 群とも有意差を示さなかった。

#### 4) rapid ACTH test

I 群3例 (症例2, 4, 6), II 群7例 (症例2, 3, 5, 6, 7, 8, 11) の計10例を対象に, 術前午前9時に採血を行った直後, 一律に Cortrosyn-



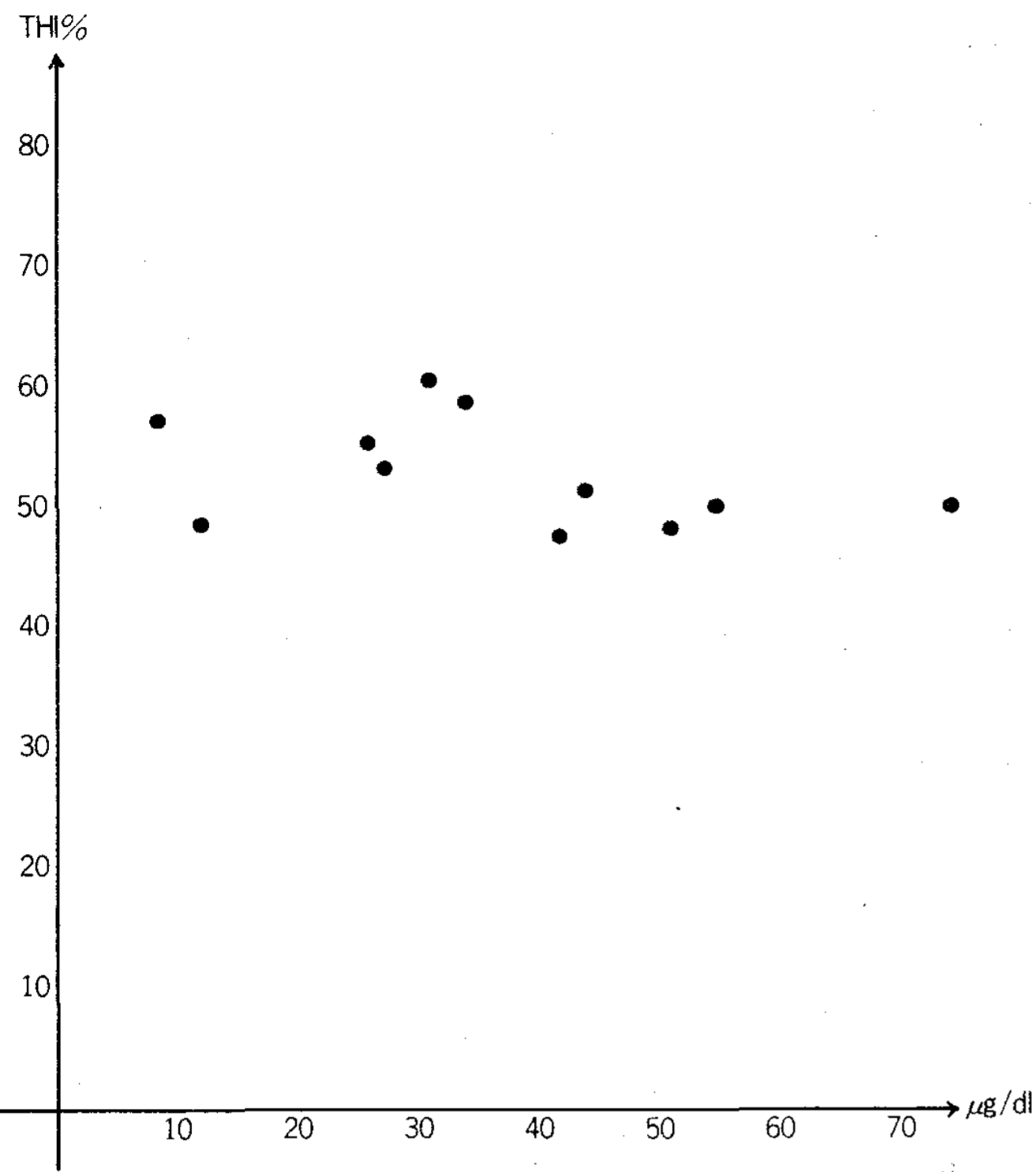


図 8-3 血漿 cortisol 値と胸腺肥大率 (THI) との関係  
I 群, 手術終了時

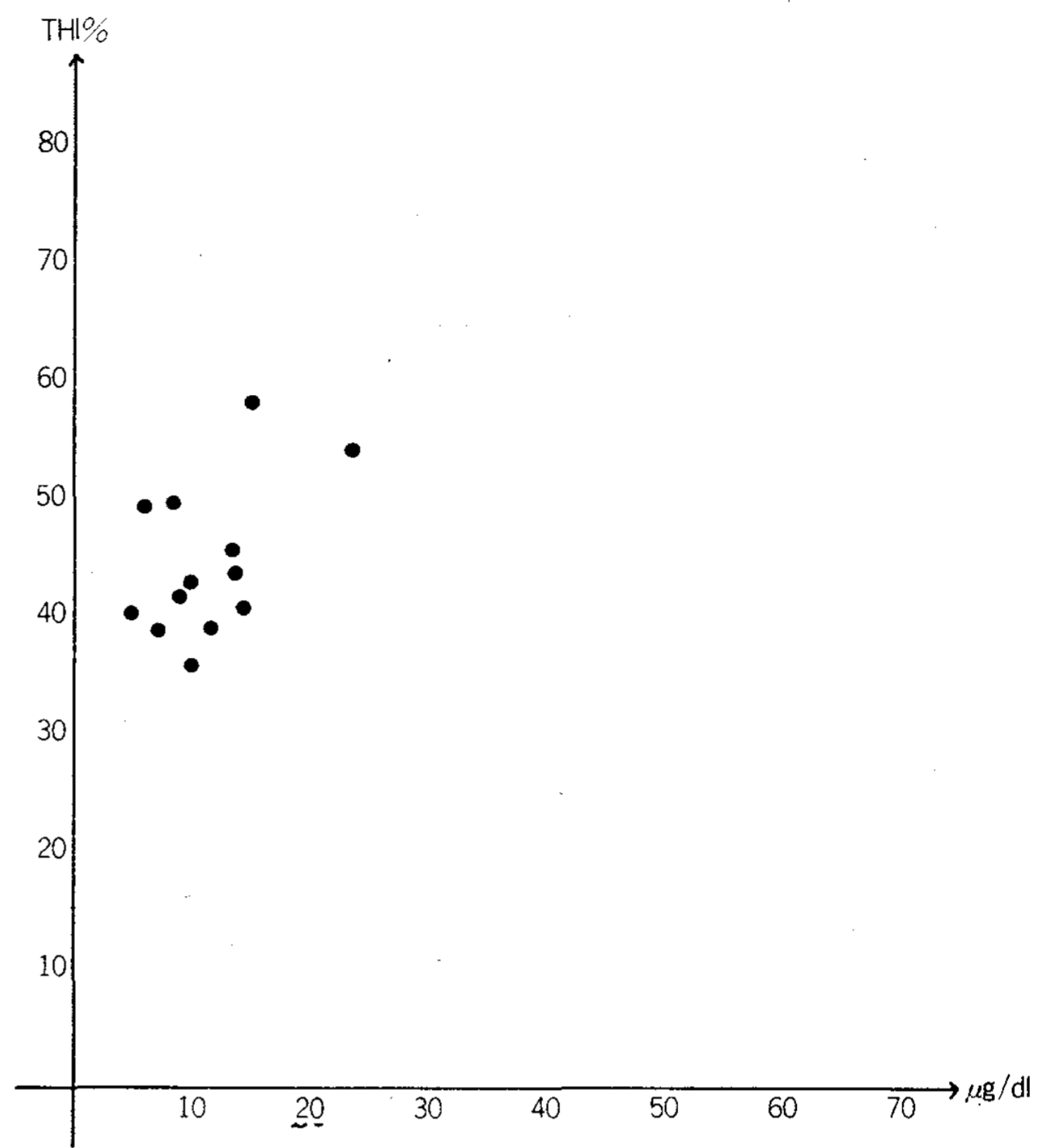


図 8-4 血漿 cortisol 値と胸腺肥大率 (THI) との関係  
II 群, 術前午前 9 時

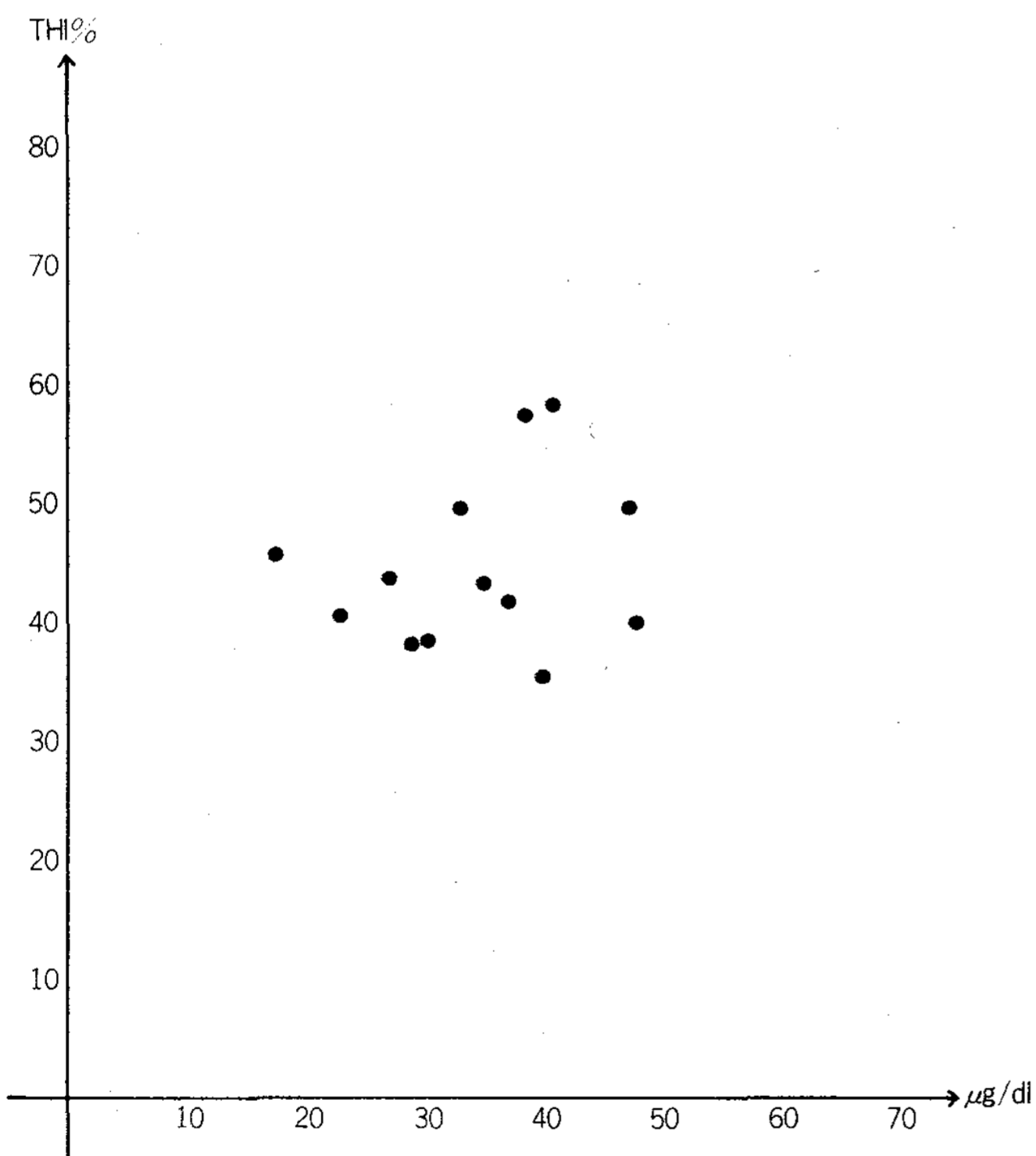


図 8-5 血漿 cortisol 値と胸腺肥大率 (THI) との関係  
II 群, 麻酔挿管後

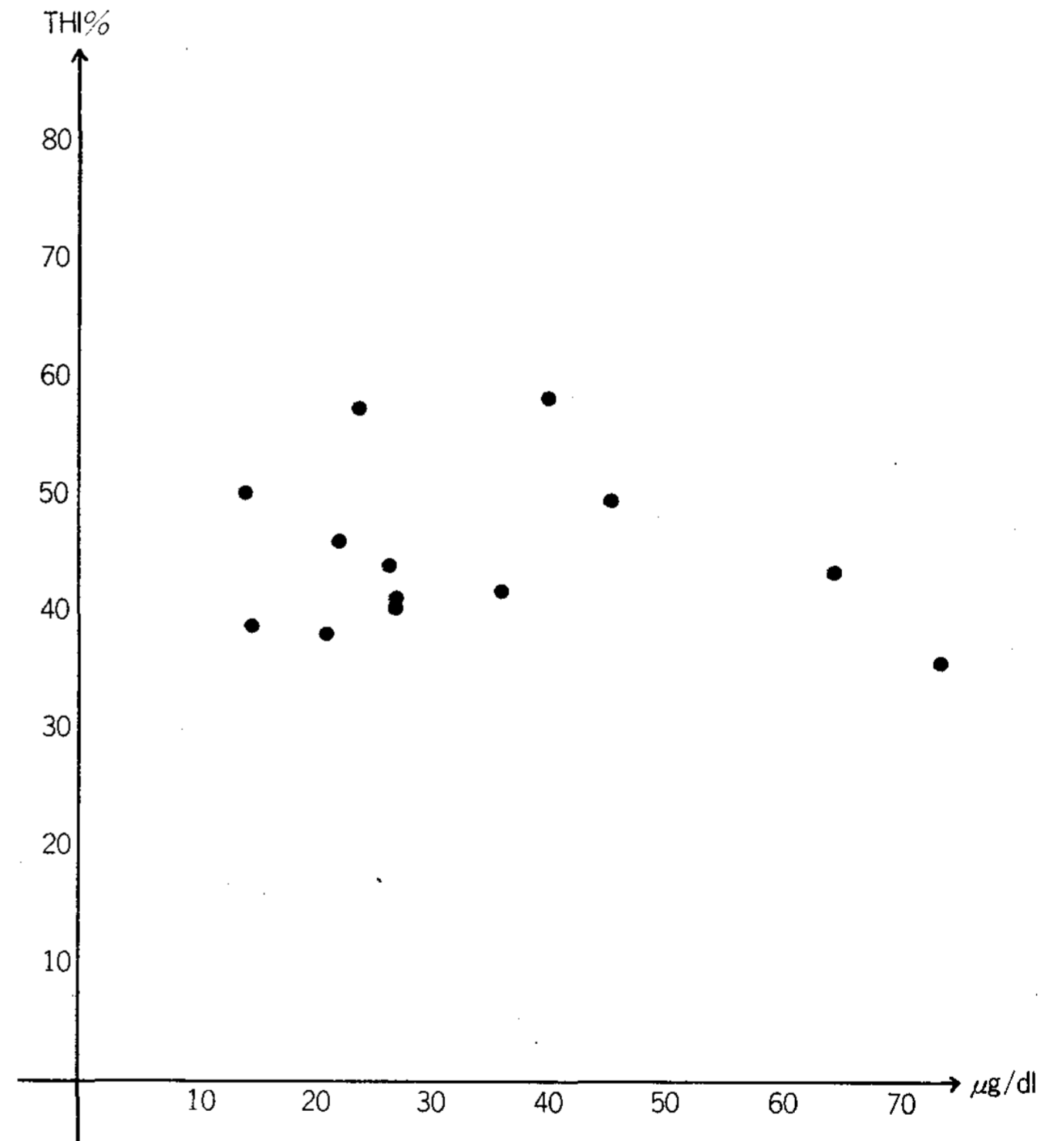


図 8-6 血漿 cortisol 値と胸腺肥大率 (THI) との関係  
II 群, 手術終了時

Z 0.25 mg を筋注し 4 時間後に再度採血し計測した。

血漿 cortisol 値の変化をみると, I 群では ACTH 筋注前では平均  $12.7 \mu\text{g/dl}$  であったものが, ACTH 筋注後では平均  $63.3 \mu\text{g/dl}$  と, また

II 群でも ACTH 筋注前では平均  $10.9 \mu\text{g/dl}$  であったものが, ACTH 筋注後では平均  $48.0 \mu\text{g/dl}$  と共に良好に上昇し, 麻酔挿管後および手術終了時の値より高値を示した (表 5, 図 7)。

5) 血漿 cortisol 値と胸腺肥大との関係

表 6 血漿 ACTH 値

I 群 (2~7 ヵ月)				II 群 (12~19 ヵ月)				III 群 (4~39 歳)				
No.	午前 9 時	麻酔挿管後	手術終了時	No.	午前 9 時	ACTH 後	麻酔挿管後	手術終了時	No.	午前 9 時	麻酔挿管後	手術終了時
	pg/ml	pg/ml	pg/ml		pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml		pg/ml	pg/ml	pg/ml
3	73	105	125	2	48	720	82	86	7	60	80	68
4	68	250	51	3	67		70	340	8	62	24	82
				8	41	620	24	110	9	84	133	80
									10	59	67	170
MN	70.5	177.5	88.0	MN	52.0	670.0	58.7	178.7	MN	66.3	76.0	100.0

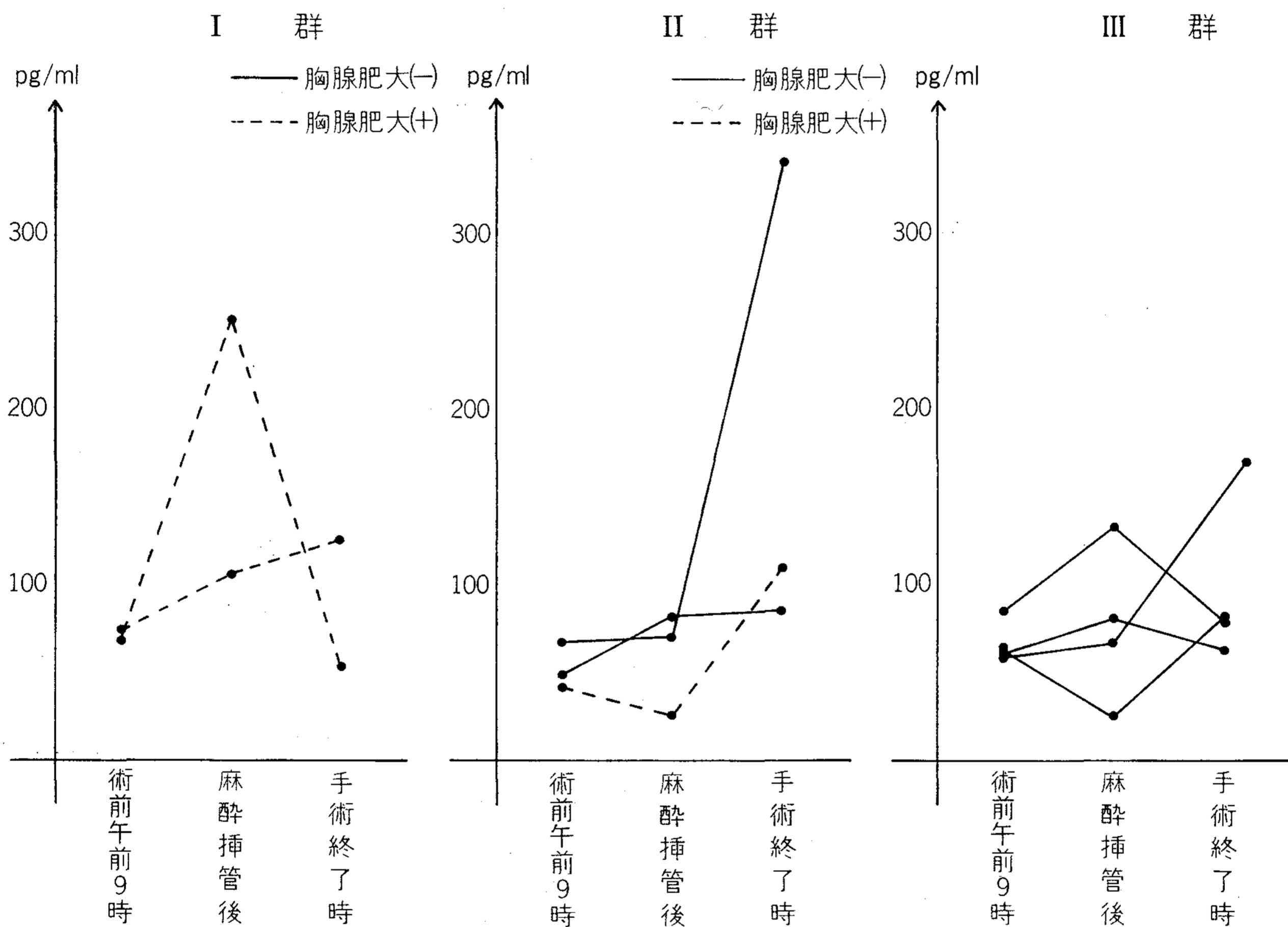


図 9 血漿 ACTH 値の変動

血漿 cortisol 値を横軸に、胸腺肥大率 (THI) を縦軸にとり両者の関係をみると、I 群において術前午前 9 時の血漿 cortisol 値は、THI との間に図 8-1 に示す如く、 $Y = -0.27X + 55.62$ ,  $r = -0.57$  ( $P < 0.05$ ) の相関が認められ、血漿 cortisol 値が低い程、胸腺肥大が著しい事を示している。

しかし、I 群の rapid ACTH test, 麻酔挿管後、手術終了時および II, III 群の各採血時の血漿 cortisol 値と胸腺肥大率との間には、特に有

意の関係を認めなかった (図 8-1~8-6)。

### 3. 血漿 ACTH 値

血漿 ACTH 値の測定は I 群では 3 例、II 群で 2 例、III 群で 4 例、計 9 例に施行したのみであるが、その各々の平均値は I 群の術前午前 9 時は 70.5 pg/ml, 麻酔挿管後 177.5 pg/ml, 手術終了時 88.0 pg/ml, II 群のそれは 52.0 pg/ml, 58.7 pg/ml, 178.7 pg/ml, III 群のそれは 66.3 pg/ml, 76.0 pg/ml, 100.0 pg/ml であり、3 群とも麻酔挿管後および手術終了時には、術前午

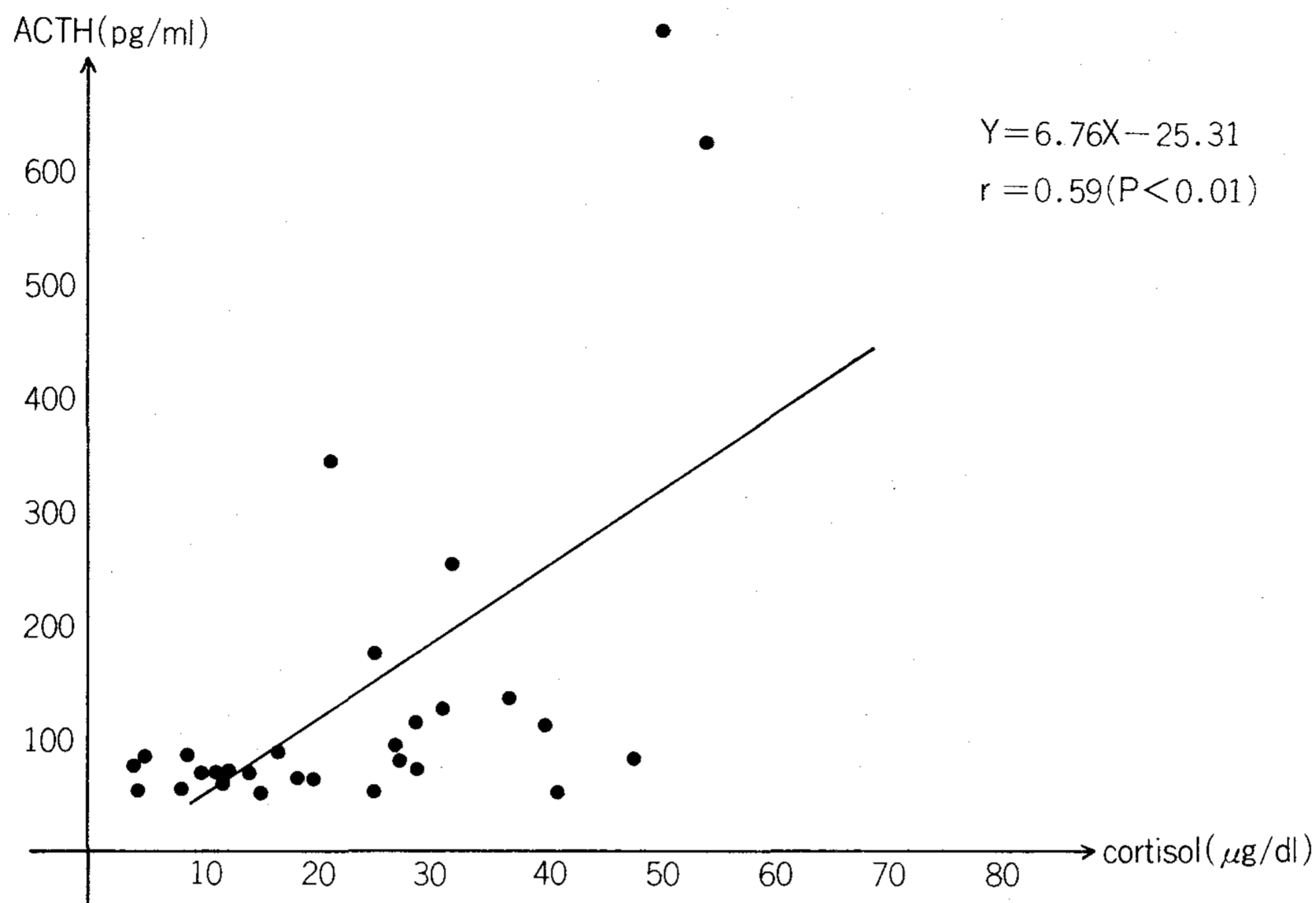


図 10 血漿 cortisol 値と血漿 ACTH 値の関係

前 9 時より高い値を示す傾向が認められた(表 6, 図 9)。

また, 胸腺肥大症例は I 群に 2 例, II 群に 1 例含まれるが, これら症例の各採血時の値は他の症例と比較して大差を認めなかった。

次に, これら血漿 ACTH 値を同時に採血した血漿 cortisol 値と比較すると, 図 10 に示す如く,  $Y=6.76X-25.31$ ,  $r=0.59$  ( $P<0.01$ ) と正の相関が認められた。

以上総括すると, 生後 4 カ月群において術前午前 9 時の血漿 cortisol 値は, 胸腺肥大が著しいほど低くなる関係を認めたが, その他 ACTH-Z および stress 負荷時には良好な上昇を示し, 胸腺肥大症例においても副腎皮質機能は十分に保持されているものと考えられる。

## 考 察

著者らは, 先に唇顎口蓋裂患者について, 生後 4 カ月前後の 1 次口唇形成術時の術前全身所見を検索し<sup>3)</sup>, 胸部 X 線写真上で胸腺肥大を 79.4% と高率に認め, 従来の胸腺肥大発現頻度として報告されている値と比較し明らかな差があることを示し, 更に, 口蓋形成術時の生後 15 カ月前後で同様の検索を行い, 胸腺肥大発現頻度が 34.8% と減少することを報告<sup>7)</sup>した。

また, これら胸腺肥大の臨床的意義について文献的に考察し, 胸腺肥大はまず Paltauf<sup>8)</sup> が SIDS の原因として胸腺リンパ体質なる概念を提唱し最初に臨床で問題にされたが, その後の Hammer<sup>9)</sup> あるいは Selye<sup>10)</sup> の報告などから, 胸腺リンパ体質の本質は副腎皮質機能不全であり, 胸腺肥大はその 2 次的変化であると考えられていることを示した<sup>7)</sup>。しかし, この関係については尚不明の点が少なくない。

一方, 唇顎口蓋裂患者では生後早期より口唇形成術, 口蓋形成術が施行される事から, 胸腺肥大が副腎皮質機能不全の結果であるとするならば慎重な配慮が必要となろう。

本研究は, 以上の観点に立って各年代の唇顎口蓋裂患者の副腎皮質機能を検索すると同時に, 胸腺肥大との関連について検討したものである。

### I. 研究方法について

今回, 著者は副腎皮質機能を血漿 cortisol 値を示標として検索した。この点について, ヒトにおいて副腎皮質より分泌される代表的糖質コルチコイドは, cortisol および corticosterone であり, 正常人の 1 日分泌量は cortisol 20~30 mg, corticosterone は 2~3 mg で cortisol の約 1/10 と少ない<sup>19)</sup>。更に, 副腎皮質からの cortisol 分泌は下垂体の ACTH により, また ACTH 分

泌は視床下部からの corticotropin releasing factor (CRF) により支配されている。一方血中の cortisol 過剰は ACTH の分泌を抑制し、cortisol の不足は ACTH の分泌を促進して血中の cortisol 値を調節している<sup>20)</sup>。従って、種々の負荷試験のもとでの血漿 cortisol 値の測定により、視床下部—下垂体—副腎皮質系の動態を把握し得ることから、副腎皮質機能検査として血漿 cortisol 値の測定が一般に用いられている。

また、今回の計測法として <sup>125</sup>I による RIA 法を用いた。RIA 法と従来の方法を比較すると、従来、糖質コルチコイドの測定には24時間尿中の 17-OHCS<sup>21)</sup> あるいは 17-KS<sup>22)</sup> の測定が用いられてきた。しかし、これらはホルモンの代謝産物の測定であるため、1日の分泌量の指標としての意義はあるものの、生体内での活性ホルモンの動態を把握しうるには到らなかった。一方、血中の糖質コルチコイドの測定法としては、cortisol と corticosterone を合せた遊離型 11-OHCS 測定法<sup>23)24)</sup> をはじめ、Rudd ら<sup>13)</sup> の cortisol のみ測定すべく改良した方法が用いられたが、ともに蛍光法でステロイドに特異的でないことと操作が煩雑である上、通常1~2 ml の血漿が必要とされるため経時的変化をみるには多量の血漿を必要とした。以上のような方法に対して cortisol の RIA は、特異性、再現性、簡便性にすぐれ、尚かつ微量の血漿で計測可能である点から広く利用されるようになってきている。本研究の如く乳児を対象とした場合、経時的に反復して採血する困難性を考慮すると、1回の測定に血漿 20  $\mu$ l という微量しか必要としない点は非常に有用と考える。

次に、今回使用した <sup>125</sup>I-cortisol kit の基礎的検討では、標準曲線、intraassay variance、interassay variance で共に満足すべき結果を示し、諸家<sup>25)~28)</sup> の報告と比較してもほぼ同値であった。

また、incubation time を 4°C、24時間としたことについて、B/T % を経時的に検討した結果6~48時間で反応は安定し、ほぼ同値を示した。この点新実ら<sup>28)</sup> は、室温における40分と3時間および4°C で24時間の incubation を行い、incu-

bation time が長くなる方が B/T % は高いが、B-N/B<sub>0</sub>-N % で表した標準曲線はほぼ同様のものではあったとし、実用的な時間としては室温40分でも十分であるが、抗原抗体反応が時間とともに変化する途中にあるので、多数のサンプルを処理する場合には、incubation time を一定にする様配慮する必要があると報告しており、今回の実験の如く、100本のサンプルを同時に計測する場合には、4°C、24時間の incubation time は妥当なものといえよう。

ACTH-I-125 kit に関しては、特に基礎的検討を加えなかったが、諸家<sup>29)~32)</sup> の報告より、この kit は必要血漿量が 0.1 ml と少なく、抽出操作なしで ACTH の測定が可能で優れた方法とされている。

以上より、今回の視床下部—下垂体—副腎皮質系の機能の評価にあたっては、術前午前9時、ACTH-Z 筋注後、麻酔挿管後、手術終了時に採血し、血漿 cortisol、ACTH 値を測定することにより、基礎値、ACTH に対する副腎皮質の反応、ストレス反応、下垂体の ACTH 分泌能について検討を加えた。

## II. 研究成績について

### 1. 血漿 cortisol 値について

#### 1) 基礎値

術前午前9時の血漿 cortisol 値は、I群 $10.9 \pm 8.8 \mu\text{g/dl}$ 、II群 $11.3 \pm 5.1 \mu\text{g/dl}$ 、III群 $12.8 \pm 4.8 \mu\text{g/dl}$  で3群間に有意差は認められなかった。また、健康成人の午前9時の血漿 cortisol 値と比較しても、有意差を認めなかった。

午前9時の血漿 cortisol 値を基礎値とした点について、血漿 cortisol 値は、新生児、乳児期には覚醒時と睡眠時でわずかに差を示すが、日内変動は少なくほぼ同値を示す<sup>33)34)35)</sup> のに対し、3~5歳以後では成人も含め明らかな日内変動を認める。すなわち、覚醒後1~2時間(ほぼ午前8~9時)に最高値に達し、夜間就眠後数時間(ほぼ午後12時)に最低値を示し<sup>36)37)</sup>、基礎値としては、一定時間での血漿 cortisol 値を比較することが必要とされている。これら基礎値としては、午前8~9時の値を求めたものが多い。



午前9時前後の成人正常基礎値としては、RIAで坂本ら<sup>27)</sup>  $12.8 \pm 5.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、名和田ら<sup>38)</sup>  $12.7 \pm 3.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、吉見ら<sup>39)</sup>  $8.55 \pm 2.69 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、細木ら<sup>25)</sup>  $10.5 \pm 3.3 \mu\text{g}/\text{dl}$  が報告されている。

一方、乳児の血漿 cortisol 値に関する報告は比較的少なく<sup>18)40)41)</sup>、なかでも唇顎口蓋裂児に限って測定した報告は、著者が渉猟した範囲ではみられなかった。

正常乳児について、広瀬<sup>40)</sup>は蛍光法を用いて生後1~11カ月  $11.7 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、前坂ら<sup>18)</sup>はRIAにて生後3~22カ月  $12.7 \pm 5.5 \mu\text{g}/\text{dl}$  と報告し、成人基礎値との間に大差を認めていない。また、大西ら<sup>41)</sup>は高速液体クロマトグラフィーにて血清 cortisol 値を計測し、生後間もなくより一過性に cortisol 濃度が上昇し、ついで3時間前後でいったん低下、生後数時間で再び上昇し、その後漸次低下して生後12~24時間ではほとんど変動を認めなくなり、それ以後は再び漸次増加し、生後15日以後では安定した値を示すと報告している。

今回の成績をこれらの諸報告と比較すると、ほぼ同値を示し、唇顎口蓋裂患者に特有の所見は認められなかった。

## 2) rapid ACTH test

rapid ACTH test では、I群で ACTH 筋注前の血漿 cortisol 値が平均  $12.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、筋注4時間後が平均  $63.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、II群では各々平均  $10.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、 $48.0 \mu\text{g}/\text{dl}$  と共に良好な上昇を認めた。

rapid ACTH test の小児に関する報告も少なく、正常反応として Barnes ら<sup>42)</sup>は蛍光法で基礎値の血漿 cortisol より  $10 \mu\text{g}/\text{dl}$  以上の上昇で、最大値が  $25 \mu\text{g}/\text{dl}$  以上とし、Dluhy<sup>43)</sup>はCPBAで基礎値の2倍以上の最大値と報告している。また、前坂ら<sup>18)</sup>は14例の小児に rapid ACTH test を施行した結果、早朝空腹時の血漿 cortisol 値は  $16.3 \pm 5.1 \mu\text{g}/\text{dl}$  で、Cortrosyn-Z 筋注4時間後は  $38.3 \pm 13.2 \mu\text{g}/\text{dl}$  の値を得、rapid ACTH test の正常反応基準を、基礎値が  $5.0 \mu\text{g}/\text{dl}$  以上で、負荷後の値が  $20 \mu\text{g}/\text{dl}$  以上と報告している。

今回の成績をこれらの報告と比較すると、いずれも良好な上昇を示し、本研究対象においても下

垂体-副腎皮質系の機能には異常を認めないと判定しえた。

## 3) 麻酔挿管後ならびに手術終了時

麻酔挿管後ならびに手術終了時の血漿 cortisol 値は、術前午前9時と比較し、麻酔挿管後で I群は2.8倍、II群は3.0倍、III群は1.6倍の上昇を、手術終了時で I群は3.4倍、II群は2.9倍、III群は1.2倍の上昇を認めた。また、I、II群はIII群より麻酔挿管後および手術終了時とも有意に上昇していた。

各種負荷時における視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能におよぼす影響については、従来種々検討されている。

今回著者は、負荷方法として麻酔ならびに手術侵襲をとった。この点について、同様の負荷に対する反応は従来成人について多くの報告<sup>44)~52)</sup>がある。しかし、小児では馬場<sup>53)</sup>の報告をみるのみで、乳児を対象として麻酔ならびに手術時の血漿 cortisol 値を計測した報告はみあたらない。

成人においては、一般に血漿 cortisol 値は麻酔導入後徐々に上昇し、手術侵襲を加えると更に上昇するといわれ、尾山<sup>51)</sup>は、エーテル麻酔のみ30分行くと、麻酔前値の  $15.6 \mu\text{g}/\text{dl}$  から  $24.1 \mu\text{g}/\text{dl}$  と有意に増加し、手術開始1時間ではさらに  $35 \mu\text{g}/\text{dl}$  と上昇し、高いレベルは手術中、回復室でも持続すると報告している。これに対し、小児(3歳~9歳)を対象に検索した馬場<sup>53)</sup>は、小児は麻酔導入直前時および麻酔20分で血漿 cortisol 値は成人と比較して高く、手術30分での血漿 cortisol の増加率は成人より低かったと報告し、小児においては、術前の精神的ストレスが成人より大であるためであろうと推測している。

一方、奥野<sup>54)</sup>は、新生児を対象にインスリン低血糖負荷を施行し、血漿 cortisol 値は新生児も年長児と同程度の上昇反応を示すことより、新生児においても視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能は作動していると報告している。

今回の成績を、これら報告と併せ考えると、採血時および手術侵襲程度の違いなどから一概に比較はできないが、麻酔挿管後ならびに手術終了時で良好な血漿 cortisol 値の上昇をみたことから、



唇顎口蓋裂児においても生後4カ月以後の乳児で、視床下部一下垂体一副腎皮質系の機能低下は認められないと考えられた。

一方、各群における差をみると、I, II群は麻酔挿管後、手術終了時共にIII群より有意に高値を示した。

大手術と小手術を比較すると、手術侵襲の大きい場合には血漿 cortisol 値の上昇はより大きく、しかもその状態は長く持続する<sup>49)55)</sup>といわれ、血漿 cortisol 値は手術侵襲の大きさに相関するとされている。この点より、I, II群がIII群より高値を示したことは、逆に同じ麻酔挿管、手術であっても、成人より小児ではより大きな stress として作用するものと考えられ、術前評価に際しては十分考慮しておくべきであろう。

また、3群において、平均値で麻酔挿管後の血漿 cortisol 値は手術終了時とほぼ同値を示した。口腔外科における全身麻酔手術においては気管内挿管によるのが一般であり、今回挿管操作を1つの負荷としてその影響を観察した。従来の報告では麻酔それ自体の影響を検索しているものが多く、麻酔導入時にのみ規制され挿管操作の有無は明らかでない。しかし、今回の著者の計測の如く麻酔挿管後と規制してその影響をみると、挿管時の無呼吸、血圧や脈拍の変動などから、挿管時の stress は手術終了時のそれに劣らず大きい事を裏付けたものといえよう。

次に、手術終了時の血漿 cortisol 値について、I, II群で同様な上昇を認めた。I群では口唇形成術、II群では1例を除き口蓋形成術を施行したものであるが、手術侵襲の点より考えると、手術創の大きさ、出血量などから口唇形成術と比較して口蓋形成術の方が手術侵襲は大きいと考えられる。この点について、口唇形成術、口蓋形成術では手術後半は縫合操作が主体となり、両者に侵襲の差を生じないことも考えられ、計測時点を手術終了時のみに限定したことがその一因とみられる。手術侵襲そのものの影響を検索するためには、経時的な計測が必要となろう。

一方、手術終了時では症例により計測値に大きな差が認められたが、この点について、手術終了

間際のため麻酔深度が浅くなっていたことも影響したものと思われる。

#### 4) 胸腺肥大と副腎皮質機能との関連

I群(生後4カ月)において、胸腺肥大が著しい程基礎値の血漿 cortisol 値が低くなる傾向がみられたが、rapid ACTH test や stress 負荷時には、胸腺肥大、非肥大にかかわらず共に良好な上昇が認められた。

この点に関し、久保<sup>6)</sup>は胸腺肥大39例に Thorn's test を行い、陽性例を34例中17例(50%)に認め、尿中の遊離ケモコルチコイド排泄量は10例中4例に異常低値を認め、副腎皮質機能不全を思わせるものが比較的多かったと報告している。また大谷<sup>12)</sup>も同様に Thorn's test で、生後6カ月の胸腺肥大乳児の50%に副腎皮質機能低下を証明したが、生後1年の乳児では胸腺肥大、非肥大両群に差を認めず、副腎と胸腺の関係には月齢も影響すると報告している。

今回、血漿 cortisol 値を示標としているため、これら報告と同等に比較することはできないが、rapid ACTH test や stress 負荷時の成績より副腎皮質機能をみると、機能低下は認められないと結論できる。しかし、上述したように生後4カ月群の基礎値では、胸腺肥大率と血漿 cortisol 値との間に負の相関が認められた点を考慮すると、糖質コルチコイドが胸腺を縮小させる<sup>56)57)</sup>ことから、生後早期においては血漿 cortisol の基礎値が、胸腺の肥大に対してなんらかの影響を及ぼしていることも否定できない。

#### 5) 血漿 ACTH 値について

術前午前9時の血漿 ACTH 値は、I群平均70.5 pg/ml, II群52.0 pg/ml, III群66.3 pg/mlで3群間に有意差を認めず、RIAによる健康成人の基礎値、末岡ら<sup>32)</sup>83±26 pg/ml, 大野ら<sup>31)</sup>51.6±27.3 pg/mlと比較しても同値を示し、乳児期で既に成人の値に達するものと考えられた。この点について、清水<sup>58)</sup>は乳児の基礎値は新生児より有意に低い、幼児期よりは有意に高いとし、一方、Cacciari<sup>59)</sup>は出生後間もなくは上昇しているが、数日で年長児のレベルに達すると報告し、見解は未だ一致していない。

次に、麻酔ならびに手術終了時の血漿 ACTH 値をみると、共に上昇する傾向を認め、馬場<sup>53)</sup>の小児における報告と同じ傾向を示し、stress 反応が認められた。

また、血漿 ACTH 値と血漿 cortisol 値を比較すると、両者の間に正の相関が認められ、副腎は ACTH に十分反応していることが裏付けられた。

以上総括すると、胸腺肥大症例においても十分な視床下部—下垂体—副腎皮質系の機能が存在すると結論しうる。しかし、生後4カ月群で胸腺肥大率と血漿 cortisol の基礎値との間に負の相関が認められ、生後早期においては血漿 cortisol の基礎値が胸腺の肥大に対して何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

一方、今回唇顎口蓋裂児に胸腺肥大を高率に認めたことについて、胸腺肥大が唇顎口蓋裂奇形の発症に関して何らかの関連があると考えるのか、あるいは Miller<sup>60)</sup> の報告以来胸腺と免疫との密接な関連が指摘されていることから、本症患者の器質的な異常に継発する上気道の易感染性に対し、反応性に胸腺が肥大し未熟な防ぎょ機能を補っていると考えるのか、今後更に検討を加える必要がある。

## 結 論

唇顎口蓋裂患者 38 例 [I 群 (生後 2~7 カ月) 13 例, II 群 (生後 12~19 カ月) 13 例, III 群 (4~39 歳) 12 例] を対象に、胸腺肥大と副腎皮質機能との関係を明らかにすることを目的に、術前午前 9 時、ACTH-Z 筋注 4 時間後、麻酔挿管後、手術終了時の各々で採血し、RIA で血漿 cortisol, ACTH 値を計測し、本症患者の各年代における副腎皮質機能を知ると同時に、胸部 X 線写真上で診断した胸腺肥大と比較し以下の結果を得た。

1. 胸部 X 線写真上での胸腺肥大発現頻度は I 群 61.5%, II 群 15.4% で III 群には認められず、生後 4 カ月前後で胸腺肥大が高率に認められた。

2. 術前午前 9 時の血漿 cortisol 値は、I 群  $10.9 \pm 8.8 \mu\text{g/dl}$ , II 群  $11.3 \pm 5.1 \mu\text{g/dl}$ , III 群

$12.8 \pm 4.8 \mu\text{g/dl}$  で有意差が無く、正常人の基礎値とも差を認めなかった。

3. 麻酔挿管後、手術終了時の血漿 cortisol 値は、I 群  $30.1 \pm 10.3 \mu\text{g/dl}$ ,  $36.8 \pm 19.2 \mu\text{g/dl}$ , II 群  $34.3 \pm 8.9 \mu\text{g/dl}$ ,  $33.4 \pm 18.1 \mu\text{g/dl}$ , III 群  $20.5 \pm 7.3 \mu\text{g/dl}$ ,  $15.9 \pm 8.1 \mu\text{g/dl}$  で、術前午前 9 時の値より、麻酔挿管後には 3 群とも、手術終了時には I, II 群で有意に上昇していた。

4. rapid ACTH test では、全例で血漿 cortisol 値は麻酔挿管後、手術終了時より良好な上昇を示した。

5. 胸腺肥大と血漿 cortisol 値の間には、I 群の基礎値で胸腺肥大が著しいもの程、血漿 cortisol 値が低くなる傾向が認められたが、その他の時点の計測では両者間に有意の関係は認められなかった。

6. 血漿 ACTH 値は、血漿 cortisol 値の場合と同じく術前午前 9 時では 3 群で有意差なく、麻酔挿管後、手術終了時には上昇がみられ、また胸腺肥大との関連は認められなかった。

7. 以上総括し、stress 負荷時には良好な血漿 cortisol, ACTH 値の上昇を示したことにより、唇顎口蓋裂児の胸腺肥大症例において、視床下部—下垂体—副腎皮質系の機能は十分に保持されているものと結論しえた。しかし生後 4 カ月群で胸腺肥大率と血漿 cortisol 値との間に負の相関が認められた点より、生後早期においては血漿 cortisol 値の基礎値が胸腺の肥大に対して、何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました大橋 靖教授に深甚なる謝意を表します。

また、測定法について御指導、御助力を賜りました本学内科学第一教室山田幸男博士（現在信楽園病院勤務）ならびに御援助を頂いた教室員各位に心より感謝いたします。

なお本研究は、文部省科学研究費奨励研究 A による。

本論文要旨は、第 7 回日本歯科麻酔学会総会（昭和 54 年 9 月 28 日、郡山）において発表した。

## 文 献

- 1) 藤野 博, 教正院靖子: 口唇, 口蓋裂患児の管理の実際, 第1報, 特に術前管理について, 口科誌, **12**: 77-80, 1963.
- 2) Pannbacker, M.: Congenital malformations and cleft lip and palate. *Cleft Palate J.*, **5**: 334-339, 1968.
- 3) 阿部正樹, 大橋 靖, 大西 真, 水谷英守, 上田 昇: 唇顎口蓋裂患者の治療に関する研究, 第1報, 第1次口唇形成手術患者の術前全身所見について, 日口外誌, **22**: 338-345, 1976.
- 4) Capper, A. and Schless, R. A.: 6) より引用.
- 5) Peterson, R. and Miller, N. F.: Thymus of new-born and its significance to the obstetrician. *J. A. M. A.*, **83**: 234-238, 1924.
- 6) 久保政治, 四倉健守: 胸腺肥大と所謂胸腺死の問題, 臨床内科小児科, **10**: 67-77, 1955.
- 7) 阿部正樹, 大橋 靖: 唇顎口蓋裂患者の治療に関する研究, 第2報, 胸腺肥大の年齢的推移について, 日口蓋誌, **2**: 13-20, 1977.
- 8) Paltauf, A.: Ueber die Beziehungen der Thymus zum plötzlicher Tod. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **2**: 877-881, 1889.
- 9) Hammer, J. A.: The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus. *Endocrinology*, **5**: 543-573, 1921.
- 10) Selye, H.: Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication. *Brit. J. Exp. Path.*, **17**: 234-248, 1936.
- 11) Nelson: 6) より引用.
- 12) 大谷敏夫: 小児科臨床における胸腺の意義, 最新医学, **20**: 2741-2748, 1965.
- 13) Rudd, B. T., Sampson, P. and Brooke, B. N.: A new fluorimetric method of plasma cortisol assay with a study of pituitary-adrenal function using metyrapone (SU. 4885). *J. Endocrin.*, **27**: 317-325, 1963.
- 14) Murphy, B. P., Engelberg, W. and Pattee, C. J.: Simple method for the determination of plasma corticoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **23**: 293-300, 1963.
- 15) Yalow, R. S. and Berson, S. A.: Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature*, **21**: 1648-1649, 1959.
- 16) Ruder, H. J., Guy, R. L. and Lipsett, M. B.: A radioimmunoassay for cortisol in plasma and urine. *J. Clin. Endocrinology Metab.*, **35**: 219-224, 1972.
- 17) 吉見輝也, 南野正隆, 遠藤治郎: コルチコイド, ホと臨床, **22**: 1289-1294, 1974.
- 18) 前坂機江, 田中敏章, 諏訪城三: 血清コルチゾール (radioimmunoassay) の測定による小児の下垂体副腎分泌予備能の検討, 小児科臨床, **30**: 671-675, 1977.
- 19) 宮保 進: グルココルチコイド, 臨床医, **4**: 774-777, 1978.
- 20) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要, XV 37-39頁, 金原出版, 東京・京都, 1975.
- 21) Porter, C. C. and Silber, R. H.: A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy-20-Ketosteroids. *J. Biol. Chem.*, **185**: 201-207, 1950.
- 22) 屋形 稔, 土田雅子: 尿中 17-Ketosteroids 測定法に関する検討, ホと臨床, **14**: 198-204, 1966.
- 23) De Moor, P., Steeno, O., Raskin, M. and Hendrikx, A.: Fluorimetric determination of free plasma 11-hydroxy-corticosteroids in man. *Acta. Endocr.*, **33**: 297-307, 1960.
- 24) Mattingly, D.: A simple fluorimetric method for the estimation of free 11-hydroxy-corticoids in human plasma. *J. Clin. Path.*, **15**: 374-379, 1962.
- 25) 細木秀美, 森 正彦, 高原二郎, 大藤 真: <sup>125</sup>I-cortisol radioimmunoassay による血漿 cortisol 測定法の検討, ホと臨床, **23**: 721-729, 1975.
- 26) 工藤 剛, 工藤美穂子: コルチゾールキット「第一」によるコルチゾール測定の検討, ホと臨床, **23**: 837-840, 1975.



- 27) 阪本 登, 坂井誠吉, 徳宮俊信, 宇多雅信, 難波紀久子, 松倉 茂, 井村裕夫:  $^{125}\text{I}$ -コチゾールを用いた血漿コチゾールのラジオイムノアッセイ, ホと臨床, **25**: 781-788, 1977.
- 28) 新実光朗, 山本昌弘, 松井信夫:  $^{125}\text{I}$ -cortisol radioimmunoassay kit を用いた血中コルチゾール測定法の基礎的検討および臨床的応用, ホと臨床, **25**: 1029-1038, 1977.
- 29) 吉田尚義, 上甲純子, 清水直容, 荒川道子, 宮部修司: 抽出操作を要しない ACTH RIA kit (CEA-IRE-SORIN association) の基礎的ならびに臨床的検討, ホと臨床, **25**: 435-442, 1977.
- 30) 鈴木 伸, 土井 豊, 村山雅恵, 青井 渉, 橋場邦武: 抽出操作を要しない血漿 ACTH の Radioimmunoassay 法とその臨床応用, ホと臨床, **25**: 443-448, 1977.
- 31) 大野太郎, 服部 信, 河合昂三: 新しい ACTH 測定用 Radioimmunoassay kit を用いた ACTH 測定法に関する基礎的検討, ホと臨床, **25**: 551-555, 1977.
- 32) 末岡 悟, 吉見宏樹, 松倉 茂, 坂本 登, 深瀬正晃, 東野英明, 井村裕夫: 抽出操作不要の ACTH Radioimmunoassay kit (C. I. S.) の基礎的検討とその臨床的応用, ホと臨床, **25**: 921-927, 1977.
- 33) Franks, R. C.: Diurnal variation of plasma 17-hydroxy-corticosteroids in children. *J. Clin. Endocr.*, **27**: 75-78, 1967.
- 34) 松浦信夫, 遠藤美智子, 阿部和男, 藤田仁子, 藤枝憲二, 福島直樹, 山田 豊, 野原八千代, 奥野晃正, 中山久美子, 田口哲夫: コチゾール値を指標とした小児の間脳-下垂体-副腎皮質機能, ホと臨床, **26**: 499-507, 1978.
- 35) Anders, T. F., Sachar, E. J., Kream, J., Roffwarg, H. P. and Hellman, L.: Behavioral state and plasma cortisol response in the human newborn. *Pediatrics*, **46**: 532-537, 1970.
- 36) 加藤達雄: ステロイドホルモンのすべて, 血液, 臨床医, **4**: 809-812, 1978.
- 37) Krieger, D. T., Allen, W., Rizzo, F. and Krieger, H. P.: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J. Clin. Endocr.*, **32**: 266-284, 1971.
- 38) 名和田 新, 梅田文夫, 加藤堅一, 井林 博:  $^{125}\text{I}$ -cortisol radioimmunoassay kit の臨床的検討, ホと臨床, **24**: 959-962, 1976.
- 39) 吉見輝也, 南野正隆, 遠藤治郎, 立花清司: コチゾール, 最新医学, **30**: 774-777, 1975.
- 40) 広瀬安之: 小児期における血漿 cortisol 並びに corticosterone に関する研究, 第1編, 健康小児における血漿 cortisol 並びに corticosterone 値, 日児誌, **73**: 1215-1223, 1969.
- 41) 大西鐘寿, 松永智幸, 山路和彦, 宮沢玄治, 稲垣 浩, 藤掛守彦: 高速液体クロマトグラフィーによる母児血清および羊水中のステロイドパターンの比較と生後の変動に関する検討, ホと臨床, **24**: 303-313, 1976.
- 42) Barnes, N. D., Joseph, J. M., Atherden, S. M. and Clayton, B. E.: Functional tests of adrenal axis in children with measurement of plasma cortisol by competitive protein binding. *Arch. Dis. Child.*, **47**: 66-72, 1972.
- 43) Dluhy, R. G., Himathongkam, T. and Greenfield, M.: Rapid ACTH test with plasma aldosterone levels. Improved diagnostic discrimination. *Ann. Intern. Med.*, **80**: 693-696, 1974.
- 44) Sandberg, A. A., Eik-Nes, K., Samuels, L. T. and Tyler, F. H.: The effects of surgery on the blood levels and metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in man. *J. Clin. Invest.*, **33**: 1509-1516, 1954.
- 45) Lewis, R. N.: Plasma hydrocortisone concentrations in relation to anaesthesia and surgery. *Brit. J. Anaesth.*, **35**: 84-90, 1963.
- 46) 浜中雄二: 外科手術侵襲時の尿中, 血中 Glucocorticoid の経時的変化に関する臨床的研究, 日本内分泌学会雑誌, **46**: 53-72, 1970.
- 47) 滝口雅博, 角田由美子, 神 敏郎, 佐藤根敏彦, 工藤 剛, 尾山 力: Droperidol-Fentanyl-笑気麻酔および手術侵襲の副腎皮質機能に及ぼす影響, 手術, **27**: 420-425, 1973.
- 48) 篠崎義和: ケタミン麻酔, 脊髄麻酔および手

- 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.
- 49) 豊田幹夫: モルフィン—笑気麻酔およ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, **26**: 279-286, 1977.
- 50) 谷口一男, 高沢柄子, 工藤美穂子, 松木明知, 尾山 力: 高齢者における麻酔および手術侵襲の内分泌機能に及ぼす影響, 麻酔, **28**: 11-16, 1979.
- 51) 尾山 力: 麻酔および手術侵襲と内分泌機能, 麻酔, **28**: 459-465, 1979.
- 52) 国分正廣, 鮫島良三, 瀬畑 宏, 鈴木長明, 久保田康耶: 口腔外科領域における全身麻酔と手術侵襲の副腎皮質機能に及ぼす影響, 日歯麻誌, **7**: 181-190, 1979.
- 53) 馬場祥子: ハロセン麻酔および手術侵襲の小児下垂体—副腎皮質機能に及ぼす影響, 麻酔, **28**: 1678-1686, 1979.
- 54) Okuno, A., Nishimura, Y. and Kawarazaki, T.: Changes in plasma 11-hydroxycorticosteroids after ACTH, insulin and dexamethasone in neonatal infants. *J. Clin. Endocr.*, **34**: 516-520, 1972.
- 55) Plumpton, F. S., Besser, G. M. and Cole, P. V.: Corticosteroid treatment and surgery. 1 An investigation of the indications for steroid cover. *Anaesthesia*, **24**: 3-11, 1969.
- 56) 中尾 亨: 胸腺肥大に対する副腎皮質ホルモンの影響について, 臨床小児医学, **10**: 84-87, 1962.
- 57) Björklund, S.: ACTH-induced thymic atrophy. *Acta Paediatrica*, **50**: 491-496, 1961.
- 58) 清水 節: 小児の間脳—下垂体—副腎皮質系の研究, 血漿 ACTH 値測定を中心として, 日児誌, **79**: 589-603, 1975.
- 59) Cacciari, E., Cicognani, A., Pirazzoli, P., Dallacasa, P., Mazzaracchio, M. A., Tassoni, P., Bernardi, F., Salardi, S. and Zappulla, F.: Plasma ACTH values during the first seven days of life in infants of diabetic mothers. *J. Pediat.*, **87**: 943-945, 1975.
- 60) Miller, J. F. A. P.: Immunological function of the thymus. *Lancet*, **2**: 748-749, 1961.