

慢性肺結核症に対するステロイドホルモン刺激療法 に関する臨床的研究

安 達 満

東京医科歯科大学内科学第二講座 (指導 大淵重敬教授)

受付 昭和 42 年 10 月 25 日

STUDIES ON STEROID HORMONE STIMULATION THERAPY FOR CHRONIC LUNG TUBERCULOSIS*

Mitsuru ADACHI

(Received for publication October 25, 1967)

It is often seen that antituberculous agents are ineffective for cases of chronic lung tuberculosis with caseous lesions encapsulated by connective tissue. Possibility of softening and resolution of such lesions through destruction of fibrous capsule by artificial means combined with antituberculous drugs was first discussed by Hart.

In order to attain such changes in the lesion, various kinds of stimulation therapy have been tried. The purpose of this study is to evaluate the stimulation therapy with steroid hormone.

Thirty two patients were divided into three groups, each of which received prednisolone and/or ACTH in addition to isoniazid and PAS as described in Fig. 1.

For cases showing such reactions as perifocal exudation or cavity formation during the stimulation therapy, SM or secondary antituberculous drugs (KM, 1314 Th or CS) were immediately added.

Changes in chest roentgenogram, blood chemistry, pituitary-adrenocortical function and other side effects were examined during the therapy.

On six cases of group C (see Fig. 1), furthermore, changes of 17-ketosteroid fractions were analysed by gaschromatography.

The results were summarized as follows :

- 1) No marked changes in chest roentgenogram was noted in group A.
- 2) Slight changes in chest roentgenogram was observed in group B.
- 3) In group C, nine out of eleven cases showed improvement in roentgenogram, and in four cases, marked clearing of lesions was noted. It could be said that the large dose steroid and ACTH-Z therapy for 9 months is the best steroid-hormone stimulation therapy among these three methods.
- 4) Moon face, acne vulgaris, striae cutis and disturbance of menstruation were often observed, but they disappeared soon after the cessation of the stimulation therapy. Severe complications such as grave infection, glycosuria, hypertension and peptic ulcer were not found.
- 5) Cases in all the three groups suffered from pituitary-adrenocortical hypofunction due to

* From the Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine (Director : Professor Shigeyoshi Ohbuchi, M. D.), Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.

the therapy, although this side effect was relieved soon after the withdrawal of hormone administration.

6) According to gaschromatographic analysis of urinary 17-ketosteroids, dehydroepiandrosterone fraction was significantly decreased in cases of group C compared with that of normal adults. In group C, decrease of androsterone fraction and increase of etiocholanolone fraction were also observed after ACTH loading.

Interesting finding was that etiocholanolone fraction increased at first, and decreased later by SU-4885 administration in some cases of group C.

I. 緒 言

人類における結核の歴史は文明の歴史と同様に古い。Osler がこの病気を Captain of Men of Death と呼んだのはつい最近のことであり、人類は防御の方法も知らずにその攻撃にさらされ続けてきた。Long¹⁾の調査によれば、1800 年以前には人口の実に 5 分の 1 がこの病気で死亡していたのである。

それゆえに 1944 年の Waksman²⁾ による Streptomycin 発見以来の抗結核剤の発展は、たんなる結核病学上の大事件というより人類の歴史における画期的な出来事であったというべきである。諸疾患の死因順位における結核の凋落がこれを雄弁に物語っている。大気、安静、栄養などという消極的な結核治療体系がここにはじめて積極的な武器を手にしたのである。

しかしながら結核との戦いが完全な勝利に終わったのではない。抗結核剤の使用にあたっては常に耐性の問題につきあたり、いまなお難治結核に関する討論がしきりである。かかる事情は一面では化学療法剤の不完全さに起因すると考えられるが、さらに重要なことは結核性炎症のあの特異的な組織反応が原因であろう。小範囲の初期滲出性の結核は化学療法単独で吸収ないし瘢痕性治癒を期待できるが、肺結核はしばしば被包乾酪巣へと進展する。血管に乏しい乾酪巣は常に再燃悪化の危険を宿しながらも、周囲の結合織のために一時的安定を保持するものである。

生菌を内蔵した慢性被包性結核巣は抗結核剤の浸透性が悪く、われわれの目的とする瘢痕性治癒に到達せしめえないことが多い。

ところで学研の病型分類をまつまでもなく、化学療法以前には進行が急速なため、予後不良とされていた滲出性変化の強い新鮮な肺結核ほど現在では化学療法の効果が著明である。かつては安静が絶対的要請とされたが、今日では病勢によつてはその功罪両面が検討されるようになっており、それはとりもなおさず安定した結核巣がただちに結核患者の安全につながらないことを物語っている。一方、シュープといわれる事態にさいして、化学

療法の効果は病勢をシュープ以前の状態に押し戻すのみでなく、シュープ前にみられた被包乾酪巣を瘢痕治癒にまで到達せしめることがあるのは臨床的にときどき遭遇する事実である。

このような経験と事実とに照して、停止性結核巣を人為的に滲出性病巣に変更する可能性、さらに薬剤浸透性が高まつて軟化融解した病巣を一気に瘢痕治癒にもつてゆく可能性について検討するのは妥当な考えと思われる。

1954 年の Hart³⁾ の報告以来、わが国でもステロイドホルモンのほか、旧ツベルクリンやグリチルリチンなどによる刺激療法の成績が発表されている^{4)~8)}。著者の教室では、すでに田谷⁹⁾、久保¹⁰⁾ が体動負荷と化学療法を併用することの利点を報じており、また大淵ら¹¹⁾ の提唱した INH 大量療法の価値の一端は慢性結核巣に対する軟化融解機転に存する。当教室では、さらに大貫、大塚、谷合ら^{12)~14)} が前記の目的に従つてステロイドホルモンおよび ACTH を用いて刺激療法としての価値を主として実験的にまた一部は臨床的に検討し報告してきた。これらの研究の一環として、今回著者は、慢性停止性肺結核症 32 例に対し、ステロイドホルモン投与を試みて、刺激療法としての効果を検討するとともに、本法によつてひき起こされる各種副作用ないしは全身の代謝に及ぼす影響を追求した。とくに下垂体副腎皮質機能に及ぼす影響に関しては最も注意を払った。すなわち尿中 17-hydroxycorticoid (17-OHCS) 測定のみならず、ACTH-テスト、SU-4885 テストのほか、さらに Gaschromatography を用いて、尿中 17-ketosteroids (17-KS) の各分画測定まで施行して、下垂体副腎皮質機能に及ぼすステロイドホルモン刺激療法の影響を観察した。

以下これらの成績に関して述べる。

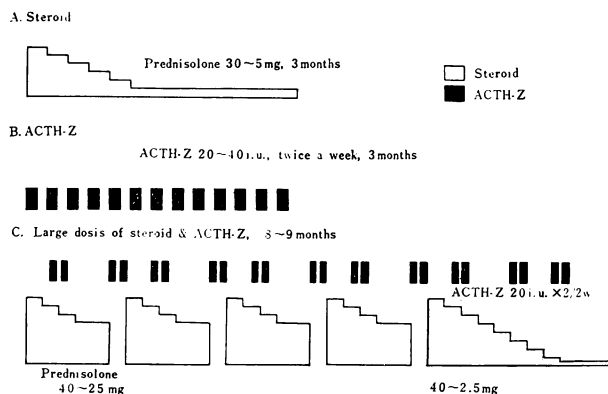
II. 実験方法

1. 対 象

下記の選択基準によつて 32 症例を選び、後述のステロイドホルモン投与方法に従い 3 群に分けて観察した。すなわち、

i) 停止性の肺結核で、学研分類 CC または CB に該

Fig. 1. Methods of Steroid Therapy



当するもの。一部有空洞例も含む

- ii) 排菌は塗抹、培養とも陰性のもの
- iii) SM, INH, PAS および SF 以外のいわゆる二次抗結核剤未使用のもの
- iv) 将来融解の危険がある乾酪巣を有するもの
- v) 尿中ステロイドの測定により、副腎皮質機能低下を認めないもの

2. 治療方法

ステロイドホルモンの投与法は Fig. 1 に示すような3法を試みた。すなわちステロイドホルモンとしてプレドニソロン1日30mgから始めて漸減し、3カ月投与したA群、ACTH-Z 40 国際単位を週2回3カ月間筋注したB群、およびプレドニソロン1日40mg 1週、35mg 1週、30mg 1週、25mg 1週を1クールとし、数日休んでこれを6クール繰返し、以降8ないし9カ月まで漸減し、その間2週ごとにACTH-Z 1日40 国際単位を2~3日間断続的に併用するいわゆる長期大量のC群に分けた。併用抗結核剤はINH (10mg/kg), PAS (8~10g) あるいはINH, SFに限定した。ステロイドホルモン療法の途中あるいは終了後、X線所見の経過および他の臨床所見を参照して刺激効果の出現した場合には適宜SM, KM, CS, 1314 Thを追加した。

3. 観察方法

i) X線所見の経過

学研経過判定基準は参照しがたい。著者の研究はあくまで停止性肺結核を対象としており、しかも排菌例を除外している。

X線所見の変化は刺激療法効果の判定上最も重要な基準であるが、学研基準の基本病変改善度の表現は滲出性変化の強い病変に関する判定基準というべきで、ステロイドホルモン刺激療法の効果判定にはおのずから異なる基準が必要である。

ステロイドホルモン刺激療法は学研基本型CまたはCB およびTの病巣に対して行なわれるのであるから、

効果判定上重要なX線所見の変化は著明な周焦炎に対応する滲出性陰影の出現やまた結核腫の空洞化として現われる。そして次の段階で陰影の吸収がみられれば成功である。さらにそれが瘢痕治癒となるのが望ましい。したがって本療法の効果判定はX線像の変化の過程と最終像を組合わせて行なつた。

ii) その他の臨床検査成績の変動

結核診療の慣例に従い排菌、赤沈値、体温を観察したほか、検尿、血算、各種血液化学を調査した。とくにヘモグロビン、血清総蛋白、A₁G 比、 γ -グロブリン、黄疸指数、血清電解質の測定を定期的に行なつた。

iii) 副作用

- 第一に自覚的異常を、1) 皮膚症状、2) 消化器症状、3) 精神神経症状、4) その他の症状に分け、おのおのをさらに細分した数項目について医師による聞きとり調査を施行した。他覚的異常としては、混合感染、高血圧、尿糖、消化性潰瘍、骨粗鬆症等の出現に注意した。

iv) 下垂体副腎皮質機能

ステロイドホルモン刺激療法の前後および療法中はもちろんのこと、終了1年後まで定期的に尿中17-KS, 17-OHCS 1日排泄量 (Resting Level) を測定した。またACTHテストを定期的に行なつた。すなわちACTH-Z 40 単位を筋注し、その前日と注射当日および翌日における尿中17-KS, 17-OHCS 排泄量の変動を追跡して皮質予備能を推定した。

C群についてはさらに刺激療法終了直後およびその6カ月後にSU-4885テストをも併せ施行した。これはLiddleら¹⁵⁾に従いSU-4885 (Metopiron) 750mgを4時間ごとに6回(全量4.5g)服用せしめその前後の24時間尿中の17-OHCS排泄量の変動を調べ下垂体のACTH分泌能を推定するものである。

尿中17-KSはZimmermann法のDrekter法変法で、また尿中17-OHCSはGlenn-Nelson-神戸川法に従つて測定した。

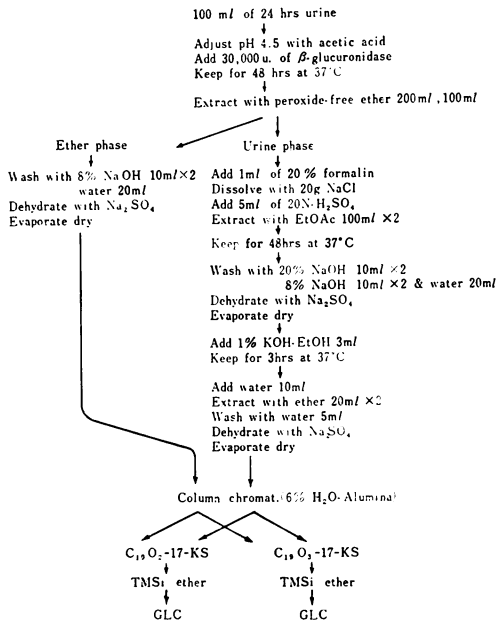
v) 尿中17-KSのGaschromatography

C群のうち6例について、尿中17-KSの各分画をGaschromatographyを用いて測定し、それを正常人8例のそれと比較した。

Gaschromatographyによる尿中17-KS分画測定法は、Fig. 2に示したとおりである。

この場合、一般に行なわれているtrimethylsilyl-ether化してからGaschromatographyにかける方法と、遊離型のままの測定の差をあらかじめ比較検討してみたが純品でもまた尿サンプルによつても、多くの場合両者の方法の間には大差を認めなかつた。しかし遊離型17-KS Gaschromatogramではそのピークが、しばしば

Fig. 2. Urinary 17-KS Fractionation in GLC



尿中共存物質の著名なピークと重なることがみられ、その点では trimethylsilylether のほうがよりすぐれているものと思われる。

また Girard T 試薬により ketone 分画を分離してから trimethylsilylether 体を作製する方法は尿中共存物質によるピークをかなり整理するが、Girard 化の Step だけで 17-KS 各分画の損失が約 30% に達することを考慮して、Fig. 2 に示す方法を採用した。これは Segal¹⁶⁾らの方法を神戸川、高橋¹⁷⁾に従い一部改良したものである。

有機溶媒は市販の試薬特級、 β -glucuronidase は東京臓器製(犢肝)を用いた。

trimethylsilylether 体は Chamberlain 法にて作製したが、市販の hexamethyldisilazane, trimethylchlorosilane, pyridine からでは部分的 ether 化に終ることがあるため (Fig. 3), 島津製作所の Trimethylsilylethers Kit を用いた。標準ステロイドはすべて Ikapharm (Israel) 製を用いた。装置, カラム, クロマト条件の詳細は Fig. 4 に記載のとおりである。今回は尿中 17-KS のうち 11-deoxy-17-KS 分画 (androsterone, dehydroepiandrosterone, etiocholanolone) につきステロイドホルモン大量長期投与による変動を観察し, さらに ACTH テストにおける分画の変動を健常例のそれと比較し, さらに SU-4885 負荷時の分画の変動をも追跡した。

III. 実験成績

1. X線所見

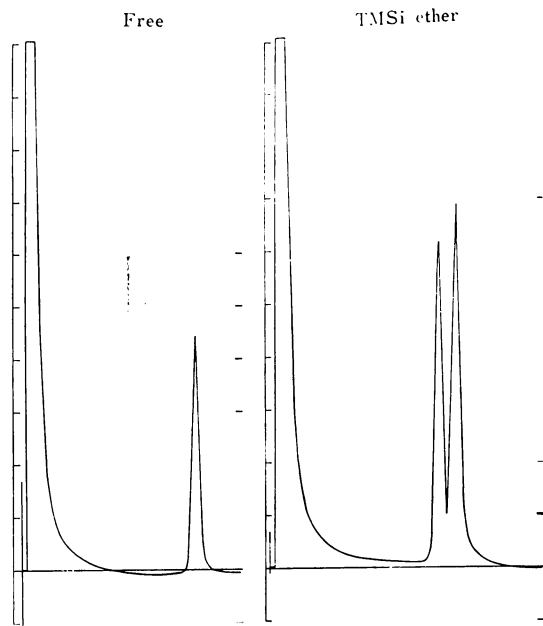
Fig. 3. Trimethylsilyl Ether
(5α -androst- 3α , 11 β -diol-17-one)

Table 1 に症例一覧および刺激療法による X線所見上の効果を一括して示した。

A 群すなわちステロイド普通量投与群では 12 例中 3 例に軽度の滲出性変化または吸収を認めたにすぎなかった。症例 3, 10 および 11 とともにステロイド療法終了後 1

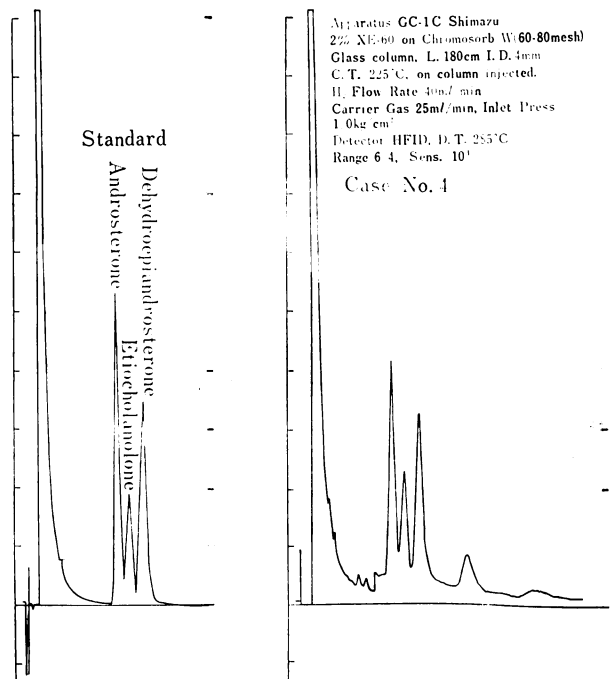
Fig. 4. Gaschromatograms of 11-deoxy-17-KS
Trimethylsilyl Ethers

Table 1. Effects of Stimulation Therapy on Chronic Lung Tuberculosis

Group	Case No.	Age	Sex	Period of previous chemotherapy	Chest X-ray findings	Effects on roentgenogram
A	1	33	M	2 y. & 1 m.	CC ₁	— No changes
	2	22	M	1 " 1 "	CC ₁ , T ₁	— "
	3	38	M	6 "	CB ₁	± Slight resolution
	4	22	M	4 "	CC ₁	— No changes
	5	19	M	1 " 2 "	CC ₁	— "
	6	20	M	5 "	CC ₁	— "
	7	19	F	2 " 1 "	CC ₁	— "
	8	30	M	2 " 4 "	CC ₁ , Kx ₁	— "
	9	43	M	5 "	CC ₂ , Plv	— "
	10	21	M	4 "	CC ₁ , Plv	± Slight exudation
	11	21	F	6 "	CB ₁ , Plv	± Slight resolution
	12	40	M	6 "	CC ₁ , Kd ₁	— Slight enlargement of cavity
B	1	22	M	1 " 2 "	CC ₁ , Ka ₁	+ Cavity disappeared
	2	20	M	1 " 1 "	CB ₁ , T ₁	— No changes
	3	35	M	6 "	CB ₂ , Ka ₂	+ Cavity disappeared
	4	24	M	6 "	CB ₁ , Ka ₁	+ Cavity reduced in size
	5	32	M	2 " 1 "	CB ₁	— No changes
	6	18	M	2 " 1 "	CB ₁ , Ka ₁	± Cavity condensed
	7	26	M	4 "	CB ₁ , Kb ₁	+ Cavity reduced in size
	8	33	M	2 " 1 "	CB ₂ , Ka ₂	+ Exudation disappeared
	9	24	M	2 " 3 "	CC ₁ , Kx ₁	— No changes
C	1	27	F	2 " 9 "	CC ₁ , T ₁	— No changes
	2	23	F	1 " 3 "	CB ₂	### Remarkable softening and resolution
	3	28	F	1 " 3 "	CB ₂ , T ₁	## Slight resolution at 2nd month, softening and resolution of T ₁ at 7th month
	4	24	M	1 " 3 "	CB ₁ , T ₂	### Remarkable softening and resolution
	5	20	M	1 " 2 "	CB ₁ , T ₁	+ Cavity formation and resolution
	6	65	M	6 "	CC ₂ , T ₃	## Softening and cavity formation, then remarkable resolution
	7	17	M	5 "	CC ₁	— No changes
	8	25	M	9 "	CC ₂	± Slight resolution
	9	22	M	5 "	CB ₁ , Kb ₂	## Softening and cavity formation, then considerable resolution
	10	37	M	9 "	CC ₁ , T ₁	± Slight resolution
	11	24	M	7 "	CB ₁	## Softening and cavity formation, at last considerable clearing

Table 2. Changes of Blood Constituents during Steroid Therapy

		Group A (12 cases)		Group B (9 cases)		Group C (11 cases)	
		Before therapy	After therapy	Before therapy	After therapy	Before therapy	After therapy
Hemoglobin	Mean (g/dl)	12.9	13.9	14.6	15.4	13.3	14.7
	S.E.	±0.5	±0.5	±0.9	±0.4	±0.5	±0.6
Serum protein	Mean (g/dl)	7.5	7.6	7.7	7.4	7.5	7.3
	S.E.	±0.2	±0.3	±0.2	±0.1	±0.1	±0.2
A/G ratio	Mean (g/dl)	1.05	1.25	0.97	1.15*	1.21	1.32
	S.E.	±0.11	±0.08	±0.05	±0.05	±0.04	±0.03
γ-Globulin	Mean (g/dl)	0.92	0.83	1.05	0.95	0.88	0.79*
	S.E.	±0.16	±0.13	±0.04	±0.05	±0.03	±0.03
Jaundice index	Mean (g/dl)	5.5	5.4	6.1	6.2	5.5	6.1
	S.E.	±0.4	±0.6	±0.5	±0.6	±0.5	±0.5

* Significant difference at 5% level

Table 3. Side Effects Observed during Steroid Therapy (Group C)

Symptoms	Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Skin	Moon face	++	++	+	+	+	+	+	+	±	-	+
	Edema	+	-	±	-	-	+	-	-	-	-	-
	Striae cutis	+	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
	Acne	+	++	++	+	-	-	++	++	++	+	+
	Exanthema other than acne	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-
	Hypertrichosis	+	±	++	+	+	-	+	-	-	-	-
	Sweating	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-
Digestive system	Increased appetite*	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+
	Nausea	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Epigastric pain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Psychosis	Lassitude	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+
	Headache**	-	++	+	+	-	+	-	±	-	+	-
	Tinnitus	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sleeplessness	+	+	+	+	±	-	+	++	-	-	-
	Excitation	-	++	++	++	-	±	-	-	-	+	-
	Depressive state	-	-	+	-	-	-	-	±	-	-	-
	Palpitation	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
	Tremor	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-
	Ocular pain	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Others	Polyuria	-	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-
	Disturbances of menstruation***	+	+	+	/	/	/	/	/	/	/	/

* Observed at the early stage of steroid therapy

** When the steroid therapy was interrupted

*** Tendency to oligomenorrhea and hypermenorrhea

年間の経過観察ではその後も特別な変化がみられなかつた。その他の症例も変化なく経過した。

B群すなわち ACTH による治療群はたまたま有空洞例が多かつたが、9例中5例(症例1, 3, 4, 6 および7)に空洞の縮小、濃縮または消失を認めた。また症例8の基本型は刺激療法開始時 CB_2 であつたが、終了時 CC_1 の安定した病巣になつた。

C群すなわちステロイド大量長期、ACTH 間歇投与群は3群のうち最大の刺激効果がみられた。X線所見上の効果がほとんどみられなかつた症例は11例中2例にすぎず(症例1および7)、6例(症例2, 3, 4, 6, 9 および11)に著明ないしは中等度の効果を認めた。その他の3例にも軽度の変化がみられた。写真1~12は症例2および6の刺激療法による効果を示したものである。

これらC群の有効例にみられたX線所見の変化としてはまず滲出性の変化が現われ、続いて陰影の吸収が起こる場合(症例2, 3 および4)、あるいは病巣が最初空洞化し、やがて空洞の消失、病巣の縮小がみられる場合(症例5, 6, 9 および11)などであつた。

これらの刺激効果は、症例6以外は、すべて刺激療法中にみられたものである。症例6は写真にも示したごと

く直径 5 cm×3 cm の巨大結核腫を有する症例であつたがステロイド長期大量の刺激療法終了後6カ月目に急に結核腫の空洞化と周囲への急性滲出性病巣の出現を認め二次抗結核剤によつて、12カ月後には著明な吸収のみならず、結核腫もほとんど消失するにいたつたものであ

Table 4. Increasing Rate of Urinary 17-OHCS by ACTH-Z Test (Before and after the Stimulation Therapy)

Case No.	Group	A		B	
		Before therapy (%)	After therapy (%)	Before therapy (%)	After therapy (%)
1		210	138	212	136
2		118	80	280	62
3		135	148	230	126
4		280	200	226	114
5		240	310	162	33
6		133	153	136	216
7		220	175	202	15
8		180	156	295	0
9		127	148	310	136
10		228	214		
11		280	40		
12		118	80		

る。

ステロイド療法による悪化例あるいは髄膜炎、胸膜炎等の発生は全くなかった。

2. その他の臨床検査成績

ステロイド刺激療法中および終了後の観察期間を通じて排菌を認めた症例はなかつた。

赤沈値についても顕著な変動を示した例はみられなかつた。

体温の上昇を示した例もなかつた。

これらの症例におけるステロイド刺激療法前後の主な血液化学的検査をTable 2に示した。

ヘモグロビン値は3群とも増加の傾向が窺われるが、推計学的に有意の差は認められなかつた。

血清総蛋白量はB群およびC群でわずかに減少していたが、有意の差ではなかつた。

A/G比は3群とも増加し、B群における増加は推計学的にも有意であつた。

γ -グロブリン量は3群とも減少の傾向がみられ、C群における減少は有意の変化であつた。

黄疸指数はC群で増加しているが、有意の変化ではなかつた。

またステロイド療法中に血清Na, K値が著明な変動を示した例はなかつた。

その他実験方法の項で述べた各種検査についてはすべて刺激療法前後を通じて著明な変動を認めなかつた。

3. 副作用

C群の症例にみられた主な副作用をTable 3に示した。A群およびB群の症例では、これら副作用の出現頻度ははるかに少なく、またその程度もきわめて軽いものであつたのでTableは省略した。

C群においては皮膚症状としてmoon face, acne vulgarisがほとんど全症例でみられた。striae cutisは女性では3例全部に観察されたが、男性では著明ではなかつた。多毛は6例にみられた。

ステロイド療法の続行を困難にするほどの消化器症状の訴えはなかつたが、ステロイド療法開始当初に食欲が増進する傾向がみられた。

Table 5. Urinary 17-OHCS Excretion Level by ACTH Test and SU-4885 Test in Group C

Case No.	ACTH tests			SU-4885 tests	
		Before the therapy (mg/day)	After the therapy (mg/day)		After the therapy (mg/day)
1	Before	2.1	0.6	Before	1.0
	1st day*	6.3	6.0	M**	3.2
	2nd day	5.8	5.4	Next day	5.0
2	Before	4.2	1.0	Before	2.5
	1st day*	9.4	2.6	M**	6.1
	2nd day	4.4	2.6	Next day	4.5
3	Before	2.0	2.0	Before	3.8
	1st day*	5.5	3.1	M**	3.8
	2nd day	5.0	1.2	Next day	2.3
4	Before	2.8	3.0	Before	3.0
	1st day*	12.6	8.0	M**	8.5
	2nd day	10.6	8.2	Next day	5.1
5	Before	4.9	3.5	Before	5.0
	1st day*	13.3	3.2	M**	17.2
	2nd day	5.6	3.6	Next day	10.0
6	Before	2.4	4.0	Before	2.8
	1st day*	12.0	4.8	M**	3.8
	2nd day	9.8	6.0	Next day	4.0
7	Before	3.0	1.9	Before	2.2
	1st day*	7.7	6.4	M**	5.0
	2nd day	5.4	9.7	Next day	3.8
8	Before	3.2	2.0	Before	1.8
	1st day*	8.2	2.7	M**	3.9
	2nd day	4.5	1.5	Next day	2.5
9	Before	1.5	1.8	Before	1.3
	1st day*	4.5	4.7	M**	2.5
	2nd day	3.0	2.0	Next day	6.7
10	Before	4.7	2.2	Before	1.4
	1st day*	11.6	3.6	M**	4.0
	2nd day	4.2	2.1	Next day	9.1
11	Before	5.0	5.4	Before	2.4
	1st day*	13.8	9.6	M**	3.6
	2nd day	8.7	7.7	Next day	9.0

* ACTH tests were carried out by injecting ACTH-Z 40 I.U. intramuscularly at the beginning of 1st day.

** M represents the day when Metopiron (SU-4885) 4.5g were administered orally every 4 hours.

精神神経症状のうち、睡眠障害やステロイド中止期間中の頭痛はかなりの頻度でみられた。3例が精神興奮を示したが、著明な抑鬱のみられた例はなかつた。

大量長期投与例では、女性3例全部に月経不順がみられた。3例とも周期が延長しながら、量は過多になる傾向を示した。

以上の副作用はステロイド療法終了後速やかに消退した。

acne vulgaris が感染を合併した症例があつたが抗生物質の投与でただちに軽快した。これ以外に重大な感染症の合併は経験しなかつた。

高血圧、糖尿の発生は1例もなかつた。

消化性潰瘍の発病はX線検査で調べたかぎりでは確認された例はなかつた。

osteoporosis もX線検査で認められなかつた。

4. 下垂体副腎皮質機能

Table 4はA群およびB群のACTH-Z 40 単位筋注後の尿中 17-OHCS 1 日排泄量の増加率を示している。

増加率 100% 以下を皮質予備能の低下と考えると、A群では 12 例中 3 例に、B群では 9 例中 4 例に皮質予備能の低下がうかがわれ、B群のほうがより高い頻度で皮質機能低下を惹起するだけでなく、その程度も強いようであつた。

しかしA群およびB群は刺激療法終了6カ月後にACTH テストを施行しているが、尿中 17-OHCS 排泄量の反応は全例良好で正常に復していた。

C群は刺激療法の前後に ACTH テストを行ない、さらに終了時には SU-4885 テストをも施行しているが、Table 5 にその詳細を示した。

ACTH 負荷に対する尿中 17-OHCS 排泄量の反応は症例 1 および 9 を除く全例で多少とも低下していた。

また症例 1 は ACTH に対する反応は良好であるが、尿中 17-OHCS 1 日排泄量は明らかに減少していた。

しかしC群全体についてみるなら、刺激療法前後の尿中 17-OHCS 1 日排泄量に有意の差を見出せなかつた。

SU-4885 テストは ACTH テストに引き続いて施行したが、症例 3 および 6 で尿中 17-OHCS 排泄量の増加が不良であり、下垂体機能の低下がうかがわれた。

しかしこれらの各症例について刺激療法終了6カ月後の ACTH テストおよび SU-4885 テストの成績は全例良好であり、下垂体副腎皮質機能の低下は十分回復しているものと推定された。

5. ステロイド大量長期投与後の 17-KS Gaschromatogram

C群のうち6例について、Gaschromatography により尿中 11-deoxy-17-KS 分画を測定した。その成績は健常者8例の成績とともに Table 6 に示した。また Gaschromatogram の実際の1例を Fig. 4 に示した。

Table 6. Urinary 11-Deoxy-17-KS Fractions

Group	Case No.	Age	Sex	Androsterone (%)	Dehydroepiandrosterone (%)	Etiocholanolone (%)
Normal adults	1	32	M	33.5	33.0	33.5
	2	27	F	40.5	17.5	42.0
	3	28	M	39.7	28.1	32.2
	4	28	M	36.5	39.2	24.3
	5	31	M	41.0	32.5	26.5
	6	32	M	33.0	24.0	43.0
	7	20	M	20.0	33.0	47.0
	8	44	M	36.5	45.5	18.0
Mean ± S. E.				35.2 ± 2.5**	31.6 ± 3.1**	33.2 ± 3.7
Cases of steroid therapy (Group C)	3	28	F	56.5	4.0	39.5
	7	17	M	46.9	10.8	42.3
	8	25	M	58.7	10.8	30.5
	9	22	M	55.5	21.5	23.0
	10	37	M	44.0	20.0	36.0
	11	24	M	49.2	18.2	32.6
Mean ± S. E.				51.8 ± 2.4**	14.2 ± 2.8**	33.9 ± 2.8

** Significant difference at 1% level

Fig. 5. Urinary 11-deoxy-17-KS Fractions

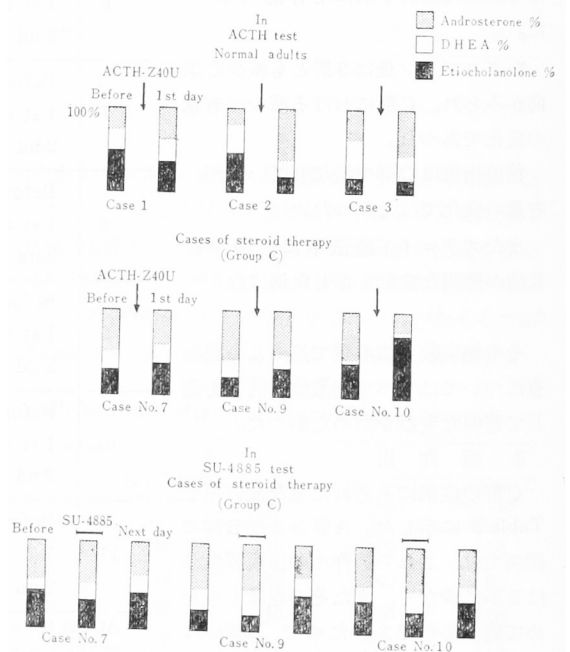


Table 6 によればステロイド大量長期投与例では健常者に比し androsterone 分画が増大しており、dehydroepiandrosterone 分画は減少しともに推計学的に有意の差を認めた。

Fig. 5 は ACTH あるいは SU-4885 負荷による尿中 17-KS 分画の変動の成績であるが、ACTH 負荷による分画の変動をみるに、健常例3例では etiocholanolone

分画が減少の傾向を示し androsterone 分画が増加しているのに反して、ステロイド大量長期投与例では etiocholanolone 分画が増大し、androsterone 分画が減少していた。

またステロイド大量長期投与例では、SU-4885 負荷により etiocholanolone 分画が負荷当日は減少し、翌日再び増加するという pattern がみられた。

IV. 考 察

肺結核症治療の本来の目標は無菌的な癒痕性治癒にある。しかるに十分有効と思われる抗結核剤を使用しても、所期の効果を完全に期待できるのはきわめて初期の滲出性病変に限られることが多い。結核性病変は比較的厚い結合織で被包された乾酪巣（結核結節）という形で安定することが珍しくない。内包されている結核菌は時がたてば死滅するであろうが、ともかく宿主の抵抗力あるいは抗結核剤との平衡にたつて一時的に安定しているのである。被包乾酪巣は血管が乏しく、内外の物質交流が不活発であるため、化学療法剤の浸透性はきわめて低く抗菌効果は期待しにくい。

しかし一見安定している病巣も切除標本で組織学的に検討してみると、被包結合織の間やその周囲に比較的新しい顕微鏡的な小病巣が繰り返し発生していることが多いのである。久保¹⁾、寺松⁷⁾の報ずるところによれば非硬化性病巣では病巣周囲との間に相当活発な物質交流があり、病巣内への薬剤の浸透もかなり高濃度で行なわれていると思われる。それゆえ一時的に安定している被包乾酪巣でも、結合織を人為的に破壊してやるなら、病巣中心部への薬剤透過性が高まり、乾酪巣の軟化融解、排出さらには無菌的癒痕治癒を得ることができるであろう。これが刺激療法の内らいとするところである。

著者の教室ではすでに運動負荷による刺激療法を發表し、さらに ACTH およびステロイドホルモンによる刺激療法の基礎的ならびに臨床的研究をも度々報告してきた¹⁸⁾¹⁹⁾。

Hench²⁰⁾ のリュマチ様関節炎に対するコルチゾン療法の発表以後、Popp²¹⁾ の報告をはじめとして、肺結核症に対するステロイドホルモンの投与は増悪を招くという報告^{22)~27)}が多く、American Trudeau Society²⁷⁾ もステロイドホルモンは活動性結核を悪化せしめ、停止性肺結核を再燃せしめると警告している。実験的肺結核症についての研究でも、Karlson ら²⁸⁾、Bloch ら²⁹⁾、Cummings ら³⁰⁾、Molomut ら³¹⁾ は結核感染動物にステロイドホルモンを投与すると病変が悪化し、抗結核剤の効果が阻害されるとしている。

しかし抗結核剤の発展につれて、適当な抗結核剤と併用するならば有益な治療法であるとする研究がみられるようになった。

Lurie³²⁾、Schmelov³³⁾ らは第 14 回国際結核会議シンポジウムにおいて、薬剤耐性のあるときや過剰投与は危険たししながらも、炎症の強い時期や、胸膜炎、気管支結核に有効であると報告した。そのほかにも Even³⁴⁾、大淵³⁵⁾、篠原³⁶⁾をはじめ、ステロイドホルモンと抗結核剤の併用が有益であったという臨床報告は多数ある。さらに動物実験でもステロイドホルモンの併用が著効を奏するという報告^{37)~40)}があいついで行なわれた。

著者の教室の大貫⁴⁰⁾は SM 系マウスを強毒牛型結核菌で感染し、これに感染直後および 3 週後から ACTH-Z 0.01, 0.05 および 0.25 単位を連日筋注して病像を追跡した成績を報告したが、それによると感染直後から ACTH を投与した群で 0.01 単位では対象との間に差がなく、0.05 および 0.25 単位の投与で対象より全身状態よく、体重増加も著明で、病巣周囲の滲出性変化が抑制されていた。しかし 3 週後からの ACTH 0.05 単位投与では、滲出性変化は抑制されるが全身状態は対照より悪く、3 週から 0.05 単位に INH 200 mcg を併用した群が対照および INH 単独群より良好であったと述べ、さらに ACTH は病巣の乾酪化を促進する傾向があるとも報告している。

以上のように肺結核症のステロイドホルモン併用療法の効果および可否につき今日までのところ諸家の見解は完全に一致するにいたつてないが、その理由はステロイドホルモン投与開始の時期、その量、併用薬剤の量、種類、耐性の有無、適応の適否、実験動物の種類に問題があるようである。

しかし周知のようにステロイドホルモン併用療法は結核性疾患にしばしば応用されるようになり、適応に関して混乱がみられるにしろ、一応急性漿膜炎、急性期粟粒結核は絶対的適応とされており、その他にも肺結核急性期（学研 A ないし BB）、気管支結核、結核性関節炎、腎結核、抗結核剤アレルギーの脱感作、結節性紅斑に使用されるようになったし、さらに術後肺水腫、咯血に對症的に投与して有効であったとする報告が多い。また重症肺結核には副腎皮質機能低下例が多いとされ、これに対する補償療法としてステロイドホルモンが投与されることがある。当教室の大貫¹²⁾は学研 F 群が推計学的に有意の差をもつて尿中 17-KS, 17-OHCS の 1 日排泄量の低下を示すとしながらも「stress に対する皮質予備能は必ずしも低下しているとはかぎらないし、このような重症例においては耐性菌保有者が非常に多いことを考えると、安易に補償療法としてステロイドホルモンを用いることは危険である」と警告している。以上のごとく、結核性疾患のステロイドホルモン併用療法の適応は主に急性期結核症であり、慢性停止性肺結核には一般に無効^{41)~47)}と考えられているが、すでに 1954 年 Hart³⁾ は慢性肺結核病巣をコルチゾンまたは ACTH で攪乱、増

殖遊離する結核菌を併用化学療法剤で処理する可能性を論じている。著者の教室でも 1958 年慢性肺結核例に対する ACTH 併用療法について臨床報告を行なった。

その目的とするところは、単独投与では菌の繁殖を促し、シュープを来たす可能性のあるステロイドホルモンの作用を逆用し、人為的に周炎症を惹起し、これによつて被包結合織を破壊し、中心乾酪巣への薬剤の高濃度浸透を可能ならしめ、全病巣の軟化融解を企図するものであり、終局的には併用抗結核剤と協力して癥痕性治癒に到達せしめようと期待したのである。

さきに教室の大塚¹³⁾、谷合¹⁴⁾は実験的慢性肺結核病巣を作製し、これにプレドニソロンを投与して、組織学的ならびに細菌学的検討を加えた。それによると、慢性病巣に対する抗結核剤 (1314 Th) 単独の効果は十分でなく、プレドニソロン単独投与は病巣内結核菌の繁殖を促し、病巣周囲に菌を遊出せしめるが、抗結核剤とプレドニソロンとの併用で病理組織学的にも細菌学的にも著効が認められた。

しかしながら、ステロイドホルモンを臨床実験に使用する場合、ホルモン効果の多様性を慎重に考慮する必要がある。もちろん局所効果すなわち肺結核病巣の病理組織学的、細菌学的な態度が興味を中心となるが、同時に水、電解質代謝や糖、蛋白、脂質代謝に対する影響といった全身的效果にも注目しなければならない。さらに混合感染、下垂体副腎皮質系に及ぼす影響等一般に副作用と称される事項を等閑にふすることはできない。これは大量長期投与にさいしていつそう切実であり、著者が今回の臨床実験に既述の観察項目を設けた真意もこの点にある。

さて慢性停止性肺結核に対するステロイドホルモンによる刺激効果としては従来の臨床報告の多くは否定的であるが、著者の実験でも A 群では X 線所見上の効果はきわめて低かつた。一方 B 群は約半数が空洞の縮小、消失等 X 線像の改善を示し、とくに C 群では実に 11 例中 9 例に明瞭な改善がみられ、うち 4 例は劇的な効果のみせたのである。著者のステロイドホルモン併用療法が多く否定的な臨床報告と異なる点は C 群におけるステロイドホルモン投与の量および期間である。ステロイドホルモン併用療法が慢性肺結核に無効だとする従来の報告の投与方法は、その量がプレドニソロン 20 mg あるいはたかだか 30 mg から漸減する場合が多い。期間も普通 2~3 カ月に止まつている。このような報告は著者の A 群にほぼ一致するものである。厚い被包結合織を破壊するくらいの急性炎症を起こすための critical dosis あるいは critical action period という概念を設定するならば、従来の報告はその dosis あるいは period を下まわるものと思われる。動物実験でも刺激効果を期待するならばプレドニソロン投与量を増してやる必要があると大塚¹³⁾は

述べている。

併用抗結核剤の問題も従来の方法は不相当と思われることが多い。著者が併用薬剤に INH, PAS または INH, SF を選んだ理由はかつて大淵らが INH 大量療法を提唱¹¹⁾して以来、INH 大量が病巣周囲の血管新生ならびに乾酪巣の軟化融解を促進するという経験からである。SM は被包結合織化を促進する傾向があるので刺激療法開始時には併用をさけ、十分な刺激効果の発現を待つて吸収癥痕化の過程で SM あるいは KM, CS, 1314 Th を適宜投与するようにした。このような工夫によつて大塚、谷合の動物実験におけるステロイドホルモン併用療法の最大効果の得られる方法に対応する臨床的治療法を企図したのである。

Table 1 にみるごとく著者の今回の症例は X 線所見上一応安定した病巣を有するもの、または十分な観察期間と化学療法により、これ以上化学療法単独の効果は期待できない症例であるから、C 群の方法は十分価値ある治療法と考えられる。

一方各種血液化学検査に関してはヘモグロビン値の増加と血清総蛋白量の減少がみられたが、ヘモグロビン値の増加は推計学的に有意の差ではなく、その意味も不明である。血清総蛋白量の減少も同様で意味づけは困難である。glucocorticoids の蛋白代謝への影響は異化作用であるが、心、肝等の蛋白蓄積量は増大するし、血清蛋白濃度も増大するといわれており⁴⁸⁾⁴⁹⁾、著者の成績はこれに反する。しいていえば、肺結核症による高いグロブリン、特に γ -グロブリン量が glucocorticoids の抗体産生細胞系抑制によつて低下したためかも知れない。事実 A/G 比および γ -グロブリン量は明らかにそのような変動を示した。

糖、電解質代謝の面で顕著な変化のみられなかつたのは、安定した病巣の症例をしかも入院安静の状態でストレスにさらされることなくステロイドホルモン投与が続けられたためかもしれない。

C 群の一部に striae cutis、高度の moon face をみたものがあつたが、刺激療法終了後速やかに改善したし、治療中断の理由にはならなかつた。

消化性潰瘍、重篤な感染の合併がなかつたのは幸運というべきだが、たとえ起ころうとも慎重な観察を続けていれば十分対処できるであろう。

下垂体副腎皮質系の多少の抑制は覚悟せざるをえず、この臨床実験でも既述のように軽度ながら機能低下を示す例があつた。C 群の ACTH 間歇投与は萎縮し、抑制される皮質を賦活する意味をもつているが、やはり軽度の機能低下はさげえられなかつた。しかしステロイド中止後 6 カ月目には全例が正常の機能に回復しう程度の抑制に止めることができた。

著者はこのような長期大量のステロイドホルモン投与

の皮質機能に及ぼす影響をさらにいつそう詳細に追求するために尿中 17-KS 分画の Gaschromatography による分析を試みた。ステロイドホルモン定量法に関する最近の進歩の中でも Gasliquidchromatography (GLC) の導入は Thin layer chromatography や RI と並んで画期的な出来事といわれている。1963年 Horning⁵⁶⁾ がステロイド GLC の基礎検討を報告して以来、非常に多くの基礎的研究と臨床応用が行なわれている⁵¹⁾⁻⁵⁷⁾。

GLC の特長は、高感度 detector の開発と相俟つて、そのすぐれた分離能と感度にある。しかし GLC にかける前段階の試料精製や適切な誘導体作製の過程に問題が山積しており、これらに関して次々と改良法が報告されつつあるのが現状である。著者は遊離型 17-KS の GLC を行ない、純品では十分な感度、分離を示し、尿サンプルでも遊離型 17-KS の GLC の可能性を示した。諸家の遊離型 17-KS の GLC に関する報告によれば、各分画の回収率が誘導体のそれと多少差があるが、このことは acetate, trimethylsilylether, trifluoroacetate 等の誘導体相互の間にもあてはまる⁵⁷⁾。しかし遊離型 17-KS の GLC は尿中共存物質の示すピークに著しく妨げられることがあり、trimethylsilylether 体の安定した分離には及ばない。したがって遊離型 17-KS の GLC が一般化するには、共存物質除去のすぐれた方法が考案されなければならない。この目的にそつて、著者は Girard T 試薬による試料の精製を行ない、Segal 法改良法の chromatogram と比較した。回収率は各 17-KS とも約 70% に一定し、共存物質のピークもかなり除かれていたが、この過程だけで 30% の損失があり、chromatogram に共存物質の影響をなお強く残している。今後とも試料精製法の改良は続けられるであろう。

17-KS 分画の定量は試料中に一定量の内部標準 (一般には cholestane) を入れ、各分画の peak area を内部標準のそれと比較して算出されるが、著者の用いた 2% XE-60 カラムでは cholestane と androsterone trimethylsilylether の relative retention time が接近しているため、3分画の百分比で表現した。

著者の健常例 dehydroepiandrosterone 分画は、Rivera ら⁵⁶⁾、井林ら⁵⁷⁾の成績に比べて多少高値であつたが、これは試料精製の過程の違いによるものであろう。ステロイドホルモン大量長期投与による尿中 17-KS 分画の変動に関する GLC 分析成績は未だなお報告をみないが、著者の成績では androsterone 分画が増大するとともに、dehydroepiandrosterone 分画が減少していた。従来 dehydroepiandrosterone は副腎由来と考えられており、その減少は副腎皮質機能低下と符合するのかもしれないと思われるが、近時 androsterone, etiocholanolone は性腺由来、dehydroepiandrosterone は副腎由来とする考えに批判があり⁵⁸⁾、今日のステロイド生化学の知識で

は上述の所見に納得ゆく説明を十分与えられない。ACTH テストにおける分画の変動で健常例と大量長期投与例で etiocholanolone 分画に関して相反する動きがみられ、また大量長期投与例の SU-4885 負荷時の分画成績の変動は特異な pattern を示し興味深い、その意味は同様の理由で明確ではないが、いずれも長期ステロイドホルモン投与による皮質機能の変動に関連することは間違いないであろう。谷岡らは正常例では ACTH 負荷で etiocholanolone 分画が増大、Addison 氏病では減少し、正常例の SU-4885 負荷では etiocholanolone が増大したと報告しているが、皮質機能と 17-KS 分画の態度に関しては今後の検討を待たねばならない。

以上述べたごとく、17-KS Gaschromatography は方法論上の問題が全面的に解決されておらず、得られる分画成績でただちに副腎の病態生理を推定することはできないが、今後の研究によつて多くの有益な情報がもたらされると思われる。

ステロイドホルモン単独投与が結核菌の発育促進効果をもつことは今日の一致した見解であり、したがってシェーブの危険を孕んでいるが、ステロイドホルモン刺激療法はいわばこの危険性を慎重に回避して工夫されたものであり、完全な臨床観察と皮質機能に対する配慮も含めて各種副作用に対する対策を十分にもつた体制でのみすぐれた効果を發揮しうる。かかる配慮のもとに行なうならステロイドホルモン大量長期併用療法は被包乾酪巣をもつた慢性肺結核に対するすぐれた治療法の一つとなるであろう。

V. 結 語

慢性停止性肺結核症 32 例を選び、ステロイドホルモンによる刺激療法を試みた。

ステロイドホルモン投与方法としては、ステロイド普通量漸減群 (A群)、ACTH 群 (B群) およびステロイド長期大量と ACTH 併用群 (C群) の 3 群に分け、併用抗結核剤としては INH, PAS 併用または INH, SF 併用とし、著明な刺激効果を認めてから SM または第二次抗結核剤を追加した。

これらの各群について、X線所見や排菌状態のほか各種血液化学的所見、副作用、下垂体副腎皮質機能を詳細に検討し、さらに C群については Gaschromatography による 11-deoxy-17-KS 分画の変動と、ACTH あるいは Metopiron 負荷によるこれらの分画の変化を追求して、次の成績を得た。

1) ステロイドホルモン普通量漸減法では所期の刺激効果をあげられなかつた。

ACTH 群の効果は普通量漸減法より良い刺激効果を示した。

大量長期投与の C群は、11 例中 9 例の高率に X線所

見上の効果を認めた。とくにそのうち4例は劇的な改善を示し、刺激療法としては最もすぐれた方法と思われた。

2) 血液化学的検査では A/G 比の改善と γ -グロブリンの減少が目立ったが、血清電解質をはじめその他の検査値には著変を認めなかつた。

3) 副作用としては普通量漸減法と ACTH 群では軽度であつたが、大量長期投与群では moon face, acne vulgaris がほとんど全例にみられ、女性では月経不順と striae cutis が目立った。その他の副作用については特記すべきものはなかつた。

4) 3群とも多少の副腎皮質機能の低下を認めたが、大量長期投与群にとくに頻度は高かつた。しかし、その程度はいずれも軽度であり、6カ月後にはすべて正常に回復していた。

5) 尿中 17-KS 分画に関する Gaschromatography による分析の成績としては、大量長期投与群において、dehydroepiandrosterone 分画が著明に減少していた。これに ACTH を負荷すると、健常例とは逆に androsterone 分画が減少し、etiocholanolone 分画が増大した。SU-4885 (Metopiron) 負荷では etiocholanolone 分画が一度減少のあと再び増加する pattern がみられた。

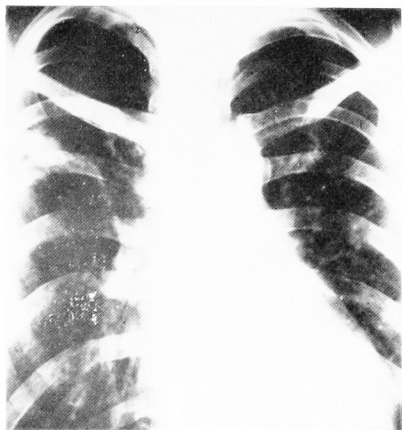
終りにのぞみ終始ご指導ご校閲を賜つた恩師大淵重敬教授、大貫稔講師に深甚なる謝意を表します。また本研究にご協力いただいた第二内科医局諸先生および研究室諸氏に感謝いたします。

本論文の要旨は第 71 回日本結核病学会関東地方会で発表した。

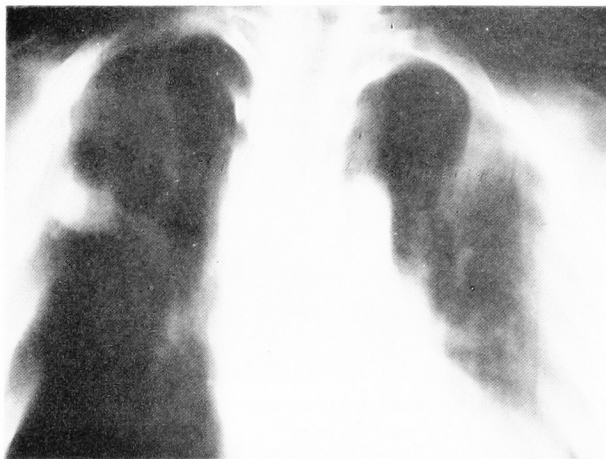
文 献

- 1) Long, E. R. Am. Rev. Tuberc., 36 : 1~7, 1937.
- 2) Waksman, S. A. Am. Rev. Tuberc., 70 : 1, 1954.
- 3) Hart, P. D. A. Brit. M. J., 4891 : 717, 1954.
- 4) 久保克行他 : 胸部疾患, 3 : 1, 昭 34.
- 5) 坂本昌久 : 京大結研紀要, 7 : 285, 昭 34.
- 6) 寺松孝他 : 第 35 回日本結核病学会総会, 1960.
- 7) 寺松孝他 : 結核, 37 : 325, 昭 37.
- 8) 山本利雄他 : 結核研究の進歩, 29 : 181, 昭 35.
- 9) 田谷利光 : お茶の水医学雑誌, 4 : 444, 昭 31.
- 10) 久保浩二 : お茶の水医学雑誌, 7 : 162, 昭 34.
- 11) 大淵重敬他 : 第 31 回日本結核病学会総会, 1956.
- 12) 大貫稔他 : 医学のあゆみ, 53 : 395, 昭 40.
- 13) 大塚英司 : 結核, 41 : 136, 昭 41.
- 14) 谷合哲 : 結核, 42 : 111, 昭 42.
- 15) Liddle, G. W. et al. : J. Clin. Endocr., 19 : 875, 1959.
- 16) Segal, L. et al. : J. Biol. Chem., 235 : 3108, 1960.
- 17) 神戸川明 : 真空化学会, 1965.
- 18) 大貫稔他 : 第 39 回日本結核病学会総会, 1964.
- 19) 大貫稔他 : 第 4 回日本胸部疾患学会, 1964.
- 20) Hench, P. S. et al. : Proc Staff Meet., Mayo Clin., 24 : 181, 1949.
- 21) Popp, C. G. et al. : J. A. M. A., 147 : 3, 1952.
- 22) Hart, P. D. A. et al. : Lancet, 259 : 319, 1950.
- 23) Regan, F. D. et al. : Am. Rev. Tuberc., 64 : 5, 1951.
- 24) Johnson, J. R. et al. : Am. Rev. Tuberc., 70 : 4, 1954.
- 25) Ruml, D. et al. : Am. Rev. Tuberc., 76 : 140, 1957.
- 26) 早瀬 : 日本臨床, 14 : 1, 昭 34.
- 27) American Trudeau Society : Am. Rev. Tuberc., 66 : 254, 1952.
- 28) Karlson, A. G. et al. : Dis. Chest, 20 : 467, 1951.
- 29) Bloch, R. G. et al. : J. Lab. & Clin. Med., 38 : 133, 1951.
- 30) Cummings, M. M. et al. : Am. Rev. Tuberc., 65 : 596, 1952.
- 31) Molomot, N. et al. : Am. Rev. Tuberc., 67 : 101, 1953.
- 32) Lurie, M. 第 14 回国際結核会議 シンポジウム, ニューデリー, 1957.
- 33) Schmelov. : 同上
- 34) Even, R. et al. Rev. Tuberc., 19 : 1249, 1955.
- 35) 大淵他 : 第 33 回日本結核病学会総会, 1958.
- 36) 篠原 : 日本医師会雑誌, 37 : 157, 昭 32.
- 37) Morgan, T. E. et al. : J. Bact., 67 : 257, 1954.
- 38) McCune et al. : Tr. 15. Chem. Conf. V. A. A. & N. 1956, p. 267.
- 39) 徳久他 : 日結, 17 : 580, 昭 33.
- 40) 大貫, 結核研究の進歩, 28 : 183, 昭 35.
- 41) 青木他 : 胸部疾患, 2 : 544, 昭 33.
- 42) Endrei, E. : Dtsch. med. Wschr., 83 : 190, 1958.
- 43) 小田他 : 最新医学, 15 : 1365, 昭 35.
- 44) 岡村他 : 通信医学, 12 : 298, 昭 35.
- 45) Cohen, S. et al. : Dis. Chest, 41 : 150, 1962.
- 46) Murray, J. F. : Clinical Uses of Adrenal Steroids, McGraw-Hill, New York, p. 120, 1962.
- 47) Geisler, von L. : Dtsch. med. Wschr., 90 : 1833, 1965.
- 48) Samuels, L. : Hormonal Regulation of Energy Metabolism, Springfield, p. 59, 1957.
- 49) Silber, R. H. et al. : Endocrinology, 52 : 518, 1953.
- 50) Horning, E. C. et al. : Recent Progress in Hormone Research, 19 : 57, 1963.
- 51) Neher, R. : Steroid Chromatography, Elsevier, Amsterdam, p. 280, 1964.
- 52) Lipsett, M. B. : Gaschromatography of Steroids in Biological Fluids, Plenum Press, New York, 1965.
- 53) Wotiz, H. H. et al. : Gaschromatography in the analysis of steroid hormones, Plenum Press, New York, 1966.
- 54) Hamilton, R. J. et al. : Biochim. Biophys. Acta, 70 : 679, 1963.
- 55) Bailey, E. : J. Eudocr., 28 : 131, 1964.
- 56) Rivera, R. et al. : Acta Endocr., 54 : 37, 1967.
- 57) 井林他 : 日本臨床, 22 : 564, 昭 39.
- 58) 井林 : 代謝, 1 : 259, 昭 39.
- 59) 谷岡他 : 第 37 回日本内分泌学会総会, 1964.

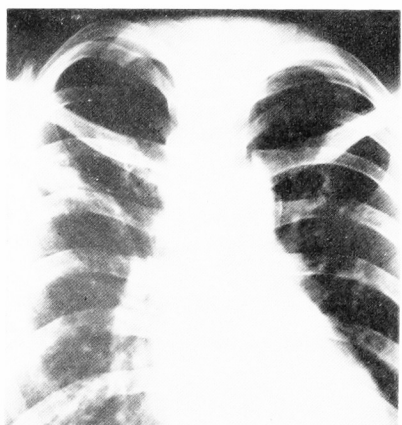
Case 2



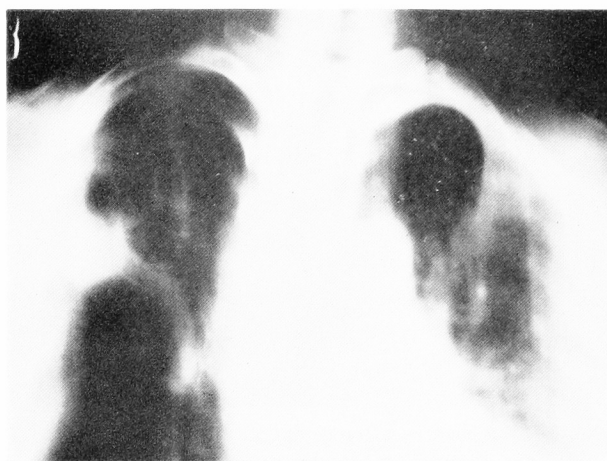
No. 1. Before the stimulation therapy.



No. 4. Tomogram (7 cm) of No. 1.



No. 2. INH, PAS and prednine six months.



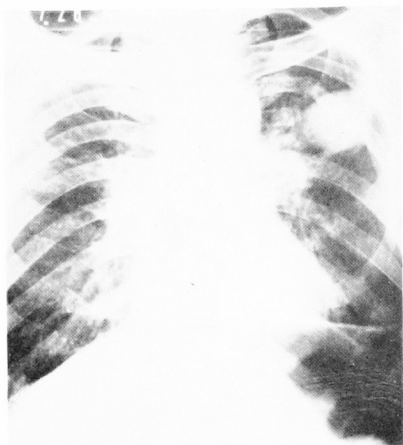
No. 5. Tomogram (7 cm) of No. 2.



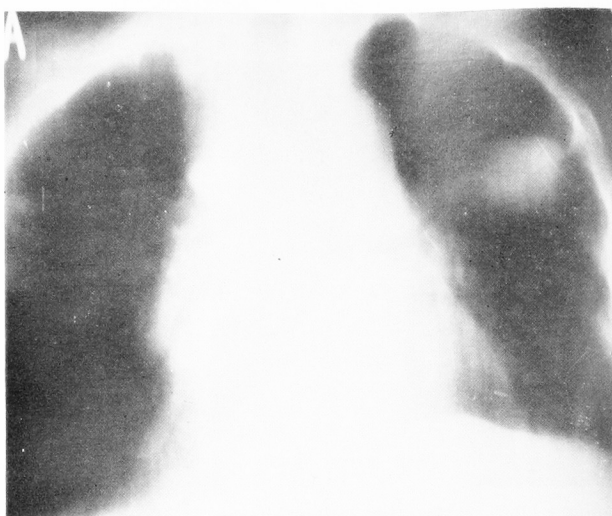
No. 3. INH, PAS and KM six months after No. 2.



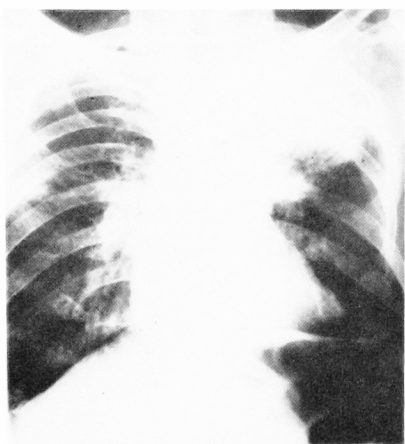
No. 6. Tomogram (7 cm) of No. 3.



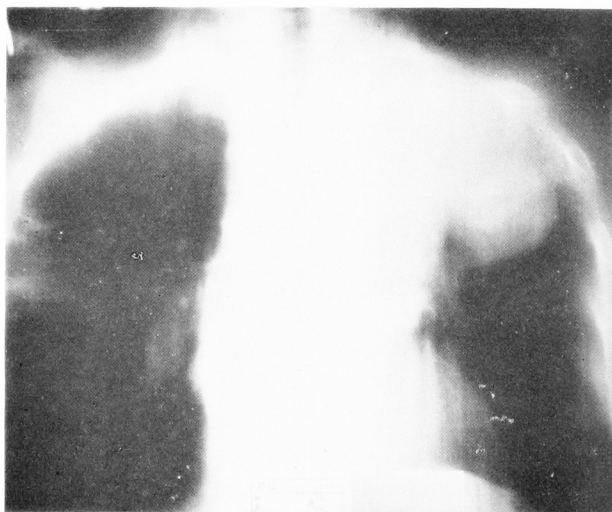
No. 7. Before the stimulation therapy (INH, PAS and prednine).



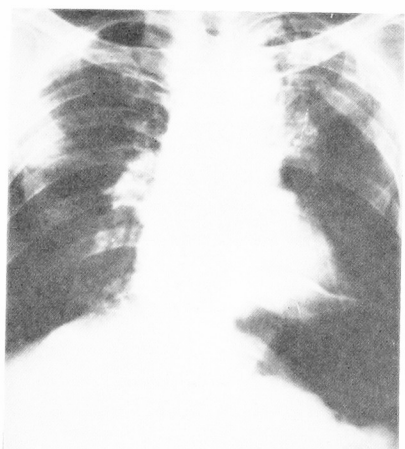
No. 10. Tomogram (9 cm) of No. 7.



No. 8. Six months after cessation of the stimulation therapy.



No. 11. Tomogram (9 cm) of No. 8.



No. 9. INH, KM, CS and ^{131}I Th six months after No. 8.



No. 12. Tomogram (9 cm) of No. 9.