

副腎皮質ホルモンの腩外分泌に及ぼす影響に関する 実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8794

正 誤 表

十全医学会雑誌 第88巻 第6号

坂 根 義 博：副腎皮質ホルモンの腭外分泌に及ぼす影響に関する実験的研究

誤

正

679頁 右欄 3行目～7行目

膵蛋白質量当たりの Amylase 活性値は、対照群が 730.8 ± 232.8 I.U./mg・protein (M ± SD) であるのに比し、両側副腎摘出群は 333.3 ± 142 I.U./mg・protein (M ± SD) と有意の差で両側副腎摘出群の方が減少した ($P < 0.01$) (図5).

膵蛋白質量当たりの Amylase 活性値は、対照群が 73.08 ± 23.28 I.U./mg・protein (M ± SD) であるのに比し、両側副腎摘出群は 33.33 ± 14.2 I.U./mg・protein (M ± SD) と有意の差で両側副腎摘出群の方が減少した ($P < 0.01$) (図5).

680頁 図5

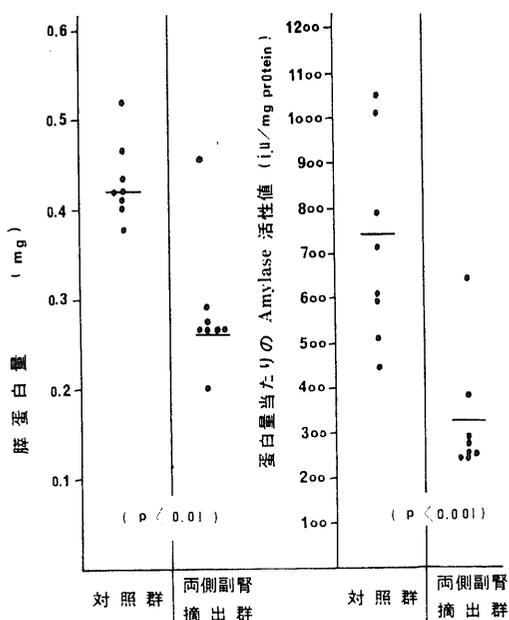


図5 両側副腎摘出術後12日目におけるラット膵蛋白質量および蛋白量当たりの Amylase 活性値の変化

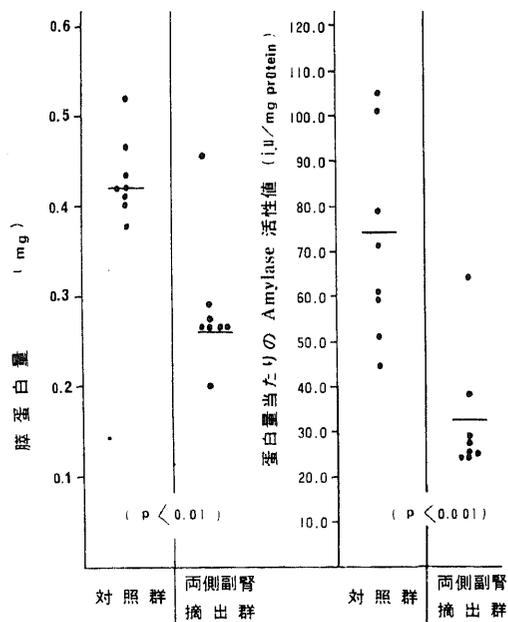


図5 両側副腎摘出術後12日目におけるラット膵蛋白質量および蛋白量当たりの Amylase 活性値の変化

副腎皮質ホルモンの膵外分泌に及ぼす 影響に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第2講座 (主任:宮崎逸夫教授)

坂 根 義 博

(昭和54年10月9日受付)

本論文の要旨の一部は1977年第19回日本消化器病学会秋季大会において発表した。

副腎皮質ホルモンと膵外分泌との関係については、ステロイド膵炎という概念で注目され始めた。すなわち、Dubois¹⁾のSLEに合併した膵炎の報告以来、他の疾患においても、ステロイド投与中に急性膵炎を併発した報告がみられる²⁻⁶⁾。また、副腎皮質ホルモン投与による膵炎⁷⁾あるいは膵病変⁸⁾の発生頻度が観察され、さらに、Stumpf⁹⁾及びBencosme¹⁰⁾らは、家兎に大量のコーチゾン投与によって惹起される膵の病理組織学的変化を詳細に検討し、ステロイド膵炎の発生機序に関する見解が述べられている¹¹⁾。

他方全く逆に、膵炎をステロイドで治療する試みもみられ^{12,13)}、Mañon¹⁴⁾らは、実験的急性膵炎犬に、投与されたステロイドは、膵の小葉間腔の血管変化の進展を制御すると述べている。また、ステロイド投与により、死亡率を改善させ得ると言う実験的報告がある¹⁵⁻¹⁷⁾。しかし、急性膵炎に治療目的でステロイドの投与が有効であるとする報告のいずれにおいても、ステロイドの膵実質に及ぼす影響について殆ど考察されていない。

ところで、Cope^ら¹⁸⁾は犬に視床下部並びに副腎摘出術を施行し血清アミラーゼ値の低下をみ、Nelp^ら¹⁹⁾は副腎皮質ホルモン投与により膵液分泌量と粘稠度が増加したと報告している。また、Paterson²⁰⁾は、ヒトに副腎皮質ホルモンを投与し、十二指腸液の増量と粘稠度の低下、及び膵酵素活性値の上昇を認めている。一方、Dreiling^ら²⁰⁾は、犬にACTHやステロイドを急速投与すると、膵液量、重炭酸塩及びアミラーゼの分泌が、いずれも低下することを見ており、それは、類似の結果を得たPfeffer^ら²¹⁾の報告を裏付けるものであるとしている。この様に、副腎皮質ホルモンは、膵外

分泌に対し促進的に作用するとするものと、抑制的に作用するものの相反する報告があり、一致した見解をみていない。そこで、著者は副腎皮質ホルモンの膵外分泌に及ぼす影響を明らかにする為に実験的研究を行い、若干の成績を得たので報告する。

〔1〕膵酵素分泌に対する副腎皮質ホルモンの影響 (in vitro)

実験材料並びに方法

1. 材 料

- 1) 動物 膵スライス作製に最適である為、White-Hinge系の雌性ハト(体重280g~360g)を実験に供した。
- 2) 薬剤 Hydrocortisone-sodium-succinate (商品名 Solu-Cortef 日本アツプジョン)を使用した。

2. 方 法

1) 実験方法

in vitroにて膵酵素分泌に対する副腎皮質ホルモンの影響を検索する目的で、用手的にハトの膵スライスを作製し、インキュベーション法を用い実験を行った。ハト膵スライスを小シャーレ(直径2.3cm、深さ0.8cm)のmedium中に入れincubateしたものを対照群とし、このmediumの中に副腎皮質ホルモン(Solu-Cortef)を添加したものを処置群とした。その各々のmedium中に放出されるAmylase及びLipaseを測定し、比較検討した。即ち、5分間のPre-incubationの後、incubationを開始し、10分、20分、30分、40分後の各々の時間に、medium中よりAmylase測定には0.1mlづつ、Lipase測定には0.2mlづつを採取

An Experimental Study on the Effects of Adreno-corticoid Upon the Pancreas Yo-shihiro Sakane. Department of Surgery II, (Director : Prof I, Miyazaki) School of Medicine, Kanazawa University.

し、採取により減少した液量は、同じ medium を用いて補い、計算による濃度補正を行なった。

2) 検索方法

(1) スライスの作製. 24時間絶食したハトを断頭屠殺し、速やかに開腹後、膵を摘出し、膵の湿重量をトランスパーションで秤量した。それを、あらかじめ通気してある冷却リングーの中に浸し、直ちに、Stadie - Riggs 型スライサーにて、厚さ 0.3 mm 前後で、重量が 100 mg (65 - 120 mg) 前後のスライス片を作製した。

(2) Medium の作製. 199 培養液 1.9 ml + Aprotinin 0.1 ml (対照群) および 199 培養液 1.8 ml + Aprotinin 0.1 ml + Solu - Cortef 0.1 ml (処置群) の 2 群の medium を作製した。

(3) Pre-incubation 並びに Incubation. 作製した 2 群の medium を、小シャーレの中に入れ、それを、O₂ 95% + CO₂ 5% の混合ガス通気下の培養器中で、37℃にて 5 分間 Pre-incubation した。そして、上記の方法で作製したスライス片を、速やかに medium 中に解置した。

Incubation 開始後、10 分毎に、対照群及び処置群の medium 中より液を 0.1 ml 採取し、0.1% のリン酸 buffer で 10 倍に希釈後、これを遠心分離 (1500r / 5分) し、上清を Amylase 測定用に供した。なお、Lipase 測定用には medium 中より 0.2 ml を採取した。

(4) Amylase 測定. Blue - Starch 法を用いて、Amylase 活性値を測定し、単位は I.U. (国際単位) / ml を使用した。

(5) Lipase 測定. Sigma - Lipase - Kit を用いて Lipase 活性値を測定し、単位は Sigma - Tiez - unit を使用した。

実験成績

Medium 中に放出される Amylase 活性値の時間的推移をグラフで表わすと、副腎皮質ホルモンを全く添加しない対照群の場合、40 分迄の incubation では、ほぼ直線状の増加傾向を示した (図 1)。一方、medium 中に、5mM の Hydrocortisone を添加した場合には、30 分値で、や、上昇の傾向を認めるものの、殆ど対照群と同様であり、両者間に有意差を認め得なかった。しかし、Hydrocortisone の濃度を、10mM に増加した場合には、10、20 分値で著差は認めないにも拘らず、30 分値では、対照群の 23.39 ± 2.91 I.U. / ml (M ± SD) に比し、Hydrocortisone 10mM 添加群は、 30.17 ± 3.77 I.U. / ml と有意に上昇した (P < 0.001)。更に、Hydrocortisone の

濃度を 20mM と増加した場合には、20 分値において、対照群の 17.88 ± 4.75 I.U. / ml に比し、 23.12 ± 2.35 I.U. / ml と有意差で高値を示し (P < 0.001) 30 分値でも、有意 (P < 0.001) に高値であった。また、対照群は前述の如く、40 分迄、ほぼ直線状の増加曲線を描くが、Hydrocortisone 10mM と 20mM における曲線は、20 分から 30 分にかけて、や、急峻な上昇を示し、30 分から 40 分にかけては、勾配が水平に近づいた。

次に、medium 中に放出される Lipase 活性値の時間的推移をみると、対照群では、40 分値迄、ほぼ直線状に Lipase 活性値の上昇をみた (図 2)。また、medium 中における Hydrocortisone の濃度が、10mM のものでは、対照群とほぼ同様の測定値の上昇をみ、Hydrocortisone 添加による Lipase 活性値の変化を認め得なかった。しかし、Hydrocortisone の濃度を 20mM 迄増加すると、対照群に比し、上昇勾配が、急峻となり、30 分で、対照群の 7.01 ± 0.52 Sigma - Tietz - Unit に比し、 7.69 ± 0.45 Sigma - Tietz - Unit と有意の差で高値となった (P < 0.05)。また、Lipase 活性値の場合は、Amylase 活性値の場合とは異なり、20mM の濃度においても、ほぼ直線状の上昇曲線を示した。

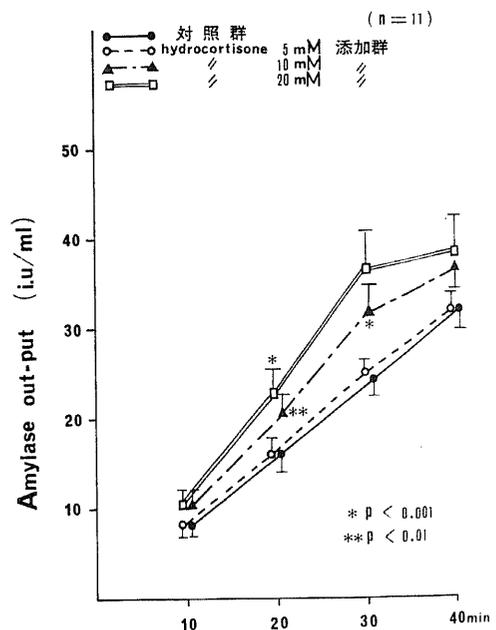


図1 副腎皮質ホルモン(ハイドロコルチゾン)添加時におけるアミラーゼ放出量(ハト)

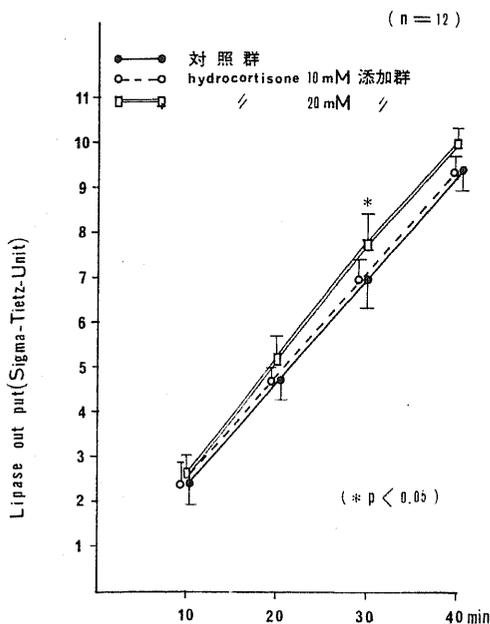


図2 副腎皮質ホルモン(ハイドロコルチゾン)添加時におけるリパーゼ放出量(ハト)

小 括

ハト腭スライスによる incubation 法を用いた *in vitro* の実験結果では、medium 中への Hydrocortisone (Solu - Cortef) の添加濃度を 10mM 以上とすると、medium 中に放出される Amylase 活性値は、対照群に比べ有意に増加した。

同様に、medium 中へ放出される Lipase 活性値は、medium 中への Hydrocortisone (Solu - Cortef) の添加濃度を 20mM 以上にすると、対照群に比べ有意に増加した。しかし、Amylase 活性値と Lipase 活性値の増加曲線には、幾分の相異が認められた。

〔I〕両側副腎摘出の腭酵素におよぼす影響 (*in vivo*)

実験材料並びに方法

1. 材 料

- 動物 24 時間絶食した体重 300g 前後の呑竜系雄性ラットを実験に供した。
- 薬剤 (1) Hydrocortisone - sodium - succinate (商品名 Solu - Cortef 日本アップジョン)
(2) Corticosterone (Δ^4 - pregnene -

11 β ,21 - diol - 3,20 - dione)

(3) DL - Leucine - 4.5 - $^{-3}$ H を使用した。

2. 方 法

1) 実験方法

(1) 血清および腭組織内 Amylase の推移。ラットに両側副腎摘出術を施行した場合の、術後の血清および腭組織内 Amylase の推移を検索する目的で以下の実験を施行した。

ラットにエーテル吸入麻酔施行後、各々につき体重を測定し、手術的に次の 2 群を作製した。

(A) 単開腹対照群

(B) 両側副腎摘出群

これら両群は、術後最長 12 日目まで経過観察するものとし、両群の各々を、更に、術後 2 日目群、4 日目群、8 日目群、10 日目群、12 日目群と細分した。これら各群は各々 8 匹づつとし、血清および腭組織内 Amylase 活性値を測定した。副腎の摘出方法は、背部横切開施行後に、同時に両側の副腎を摘出する方法を採用した。術後は、一定量の固形飼料と、飲料用として 1% NaCl 水を投与した。

(2) Hydrocortisone 投与による血清および腭組織内 Amylase の変化。両側副腎摘出術を施行したラットに Hydrocortisone を投与した場合の、血清および腭組織内の Amylase の変化を検索する為、以下の実験を施行した。

(A) 両側副腎摘出群

(B) 両側副腎摘出術後 Hydrocortisone 投与群

副腎の摘出法は上記により、また、Hydrocortisone は両側副腎摘出術施行直後に 100 mg/kg を筋注投与した。術後は飲料用として 1% NaCl 水のみを投与し、24 時間目における各群の血清および腭組織内 Amylase 活性値を測定した。

(3) 腭蛋白質合成能におよぼす副腎皮質ホルモンの影響。両側副腎摘出術を施行したラットにおいて、標識アミノ酸の腭への取り込みを、Hydrocortisone 投与群と非投与対照群と比較し、また、Corticosterone 投与群と非投与対照群と比較する目的で、以下の実験を施行した。

ラットにエーテル吸入麻酔施行後に、手術的に以下の 3 群を作製した。

(A) 対照群 両側副腎摘出群

(B) 処置群① 両側副腎摘出術後 Hydrocortisone 投与群

(C) 処置群② 両側副腎摘出術後 Corticosterone 投与群

Hydrocortisone は 100 mg/kg を、術直後に筋注投

与し、また、Corticosteroneは200 mg/kgを、同じく術直後に筋注投与した。各群共、術後に固形飼料は全く投与せず、飲料水として1% NaCl水のみを投与した。更に、各群につき、術後24時間目に ^3H -Leucine $0.1\mu\text{ci/g}$ を尾静脈内に投与した。

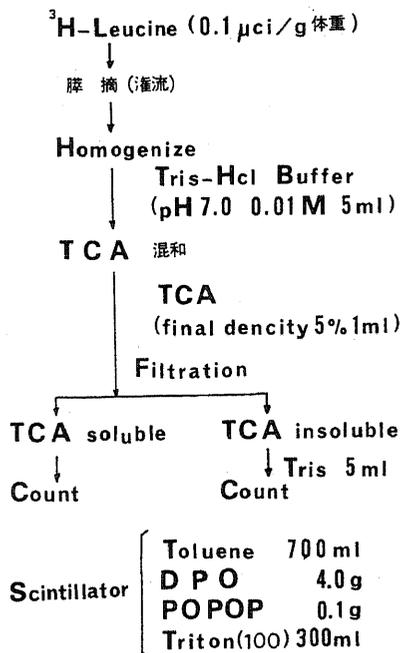
2) 検索方法

(1) 血清および膵組織内 Amylase の測定。ラットにエーテル吸入麻酔を施行し体重測定後、開腹して下大静脈より血液を採取した。更に門脈を切断した上で、約60 mlの生理的食塩水を大動脈より急速注入して、臓器内の血液を洗滌排出した。その直後に膵を摘出し、直ちに重量を測定した。続いて、膵のhomogenateを15,000r/minで遠心して得られた抽出液を、Amylase 活性値の測定用に供した。

先に採取した血液は、血清分離後、その血清を更に20倍に希釈し、また、膵の抽出液は、400倍に希釈して、Blue-Starch法にてAmylase活性値を測定した。単位はI.U./mlで表わした。

(2) 膵蛋白合成能の測定。標識アミノ酸 ^3H -Leucine $0.1\mu\text{ci/g}$ の静脈内投与1時間後に、各ラットをエーテル吸入麻酔下にて開腹し、生理的食塩水約60 mlを大動脈内に急速注入し、膵の灌流を行い、その後膵を摘出し、表(1)に示した方法に従って、 ^3H

表1 標準アミノ酸の膵蛋白分画への取り込み測定方法



- Leucine の膵組織内取り込みを測定した。シンチレーターは表(1)に示したものを用い、液体シンチレーションカウンターにて放射活性値を測定した。なお、Lowry法で測定した膵組織内蛋白量(mg)当たりで、放射活性値を表わした。

実験成績

1. 両側副腎摘出ラットの体重及び膵重量の推移

ラット体重は、術後12日目で対照値群が $270 \pm 13.09\text{g}$ (M ± SD)であるのに比し、両側副腎摘出群は $268 \pm 16.9\text{g}$ (M ± SD)と対照値群と殆ど差がなかった。一方、膵重量も、術後12日目で対照値群が $609.5 \pm 92.5\text{mg}$ (M ± SD)であるのに比し、両側副腎摘出群は $608.6 \pm 71.7\text{mg}$ (M ± SD)であり、両者間には殆ど差を認めなかった(図3)。

2. 血清および膵組織内 Amylase の推移

(1) 血清 Amylase 活性値の推移。術後2日目の血清 Amylase 活性値についてみると、単開腹対照群(以下対照群と略す)は $3.39 \pm 0.46\text{ I.U./ml}$ (M ± SD)で、両側副腎摘出群は $3.42 \pm 0.34\text{ I.U./ml}$ (以下、単位略す)であり、両者間に有意差はないが、第4日目で対照群は 4.72 ± 0.18 、両側副腎摘出群は 3.14 ± 0.16 となり、対照群の方が有意差で増加してくる(P < 0.001)(図4)。また、第6日目で対照群は $3.72 \pm$

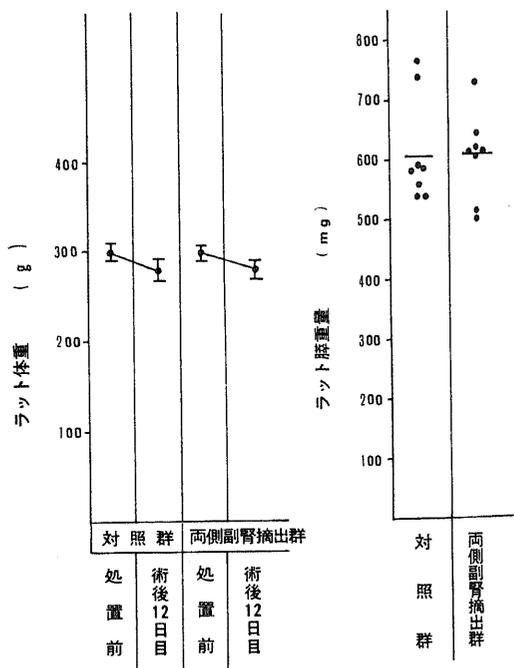


図3 両側副腎摘出術後12日目に於けるラット体重および膵重量の変化

0.48, 両側副腎摘出群は 2.71 ± 0.41 と以然として対照群が有意差で高値を示している ($P < 0.01$)。しかし、第8日目になると対照群は 3.54 ± 0.80 , 両側副腎摘出群は 3.74 ± 0.26 と両者間に有意差を認めず、第10日目も対照群は 3.10 ± 0.27 であり、両側副腎摘出群は 2.99 ± 0.12 と殆ど差はない。第12日目では対照群の 3.51 ± 0.74 に対して両側副腎摘出群は 3.07 ± 0.36 で、僅かに対照群の方が高値を示すが、両者間に有意差を認めない。

(2) 膵組織内 Amylase 活性値の推移。膵組織内 Amylase 活性値についてみると、術後第2日目で、対照群は 31.2 ± 11.40 I.U./mg · protein (M ± SD) で、両側副腎摘出群は 31.6 ± 14.10 I.U./mg · protein (以下、単位略す) と著差はない。また、第4日目においても対照群は 45.20 ± 10.10 で、両側副腎摘出群は 42.90 ± 14.80 と両者間に有意差を認め得ないが、術後6日目になると対照群が 46.64 ± 17.91 であるのに対して、両側副腎摘出群は 29.12 ± 10.02 と有意差で低値を示してくる ($P < 0.01$) (図4)。同様に、第8日目の対照群は 45.20 ± 10.22 で両側副腎摘出群は 27.90 ± 12.10 であり、第10日目の対照群は 50.10 ± 19.30 で両側副腎摘出群は 25.0 ± 9.70 であり、第12日目の対照群は 48.10 ± 16.10 で両側副腎摘出群は 21.30 ± 9.6 。といずれも両側副腎摘出群の方が有意差をもって対照群より低値を示した ($P < 0.001$)。

(3) 膵蛋白量および膵蛋白量当たりの Amylase 活性値の推移。術後12日目における膵蛋白量は、対照群が 0.439 ± 0.056 mg/ml (M ± SD) であるのに比

し、両側副腎摘出群は 0.254 ± 0.068 mg/ml (M ± SD) と有意の差で両側副腎摘出群の方が減少した ($P < 0.001$)。また、膵蛋白量当たりの Amylase 活性値は、対照群が 730.8 ± 232.8 I.U./mg · protein (M ± SD) であるのに比し、両側副腎摘出群は 333.3 ± 142 I.U./mg · protein (M ± SD) と有意の差で両側副腎摘出群の方が減少した ($P < 0.01$) (図5)。

3. Hydrocortisone 投与による血清および膵組織内 Amylase の変化

(1) 血清 Amylase 活性値の変化。両側副腎摘出群の24時間目における血清 Amylase 活性値が、 2.72 ± 0.57 I.U./ml (M ± SD) であるのに比し、両側副腎摘出術後 Hydrocortisone 100 mg/kg 投与群の24時間目の血清 Amylase 活性値は 5.76 ± 2.45 I.U./ml と有意差で高値を示した ($P < 0.02$) (図6)。

(2) 膵組織内 Amylase 活性値の変化。両側副腎摘出群の24時間目における膵組織 Amylase 活性値が 40.55 ± 11.87 I.U./mg · protein (M ± SD) であるのに比し、両側副腎摘出術後 Hydrocortisone 100 mg/kg 投与群の24時間目における膵組織内 Amylase 活性値は 172.95 ± 84.33 I.U./mg · protein (M ± SD) と有意差をもって高値を示した ($P < 0.01$) (図6)。

4. 膵蛋白合成能におよぼす副腎皮質ホルモンの影響

(1) 副腎摘出ラットに対する Hydrocortisone 100 mg/kg 投与後の³H - Leucine 膵組織内取り込み所見。それぞれの処置後24時間目の膵組織内³H - Leucine の取り込みを、両側副腎摘出群と両側副腎

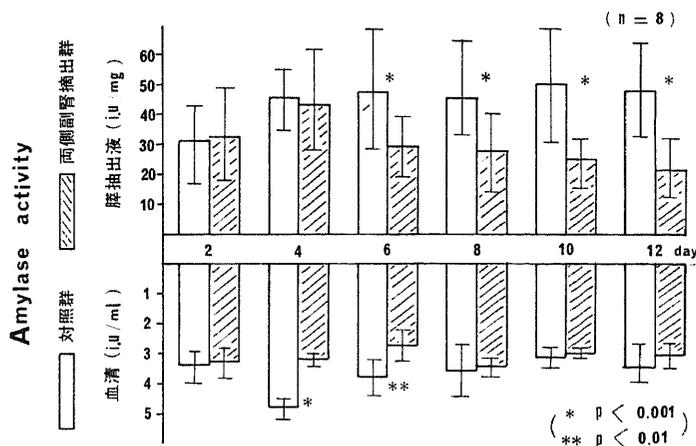


図4 両側副腎摘出後の血清並びに膵抽出液中のアミラーゼ活性値の推移
アミラーゼ活性値の推移

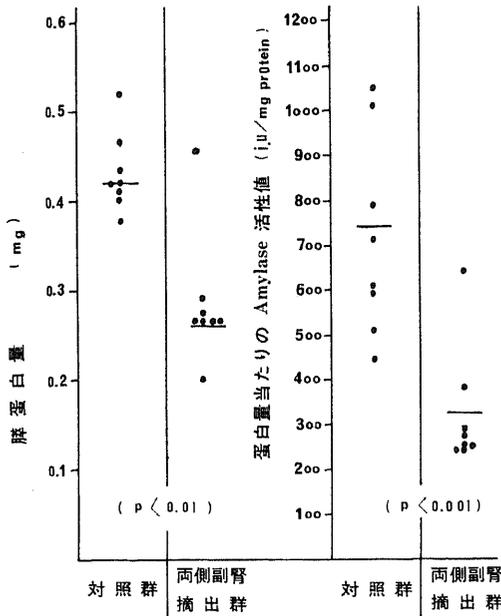


図5 両側副腎摘出術後12日目におけるラット 尿蛋白量および蛋白量当たりの Amylase 活性値の変化

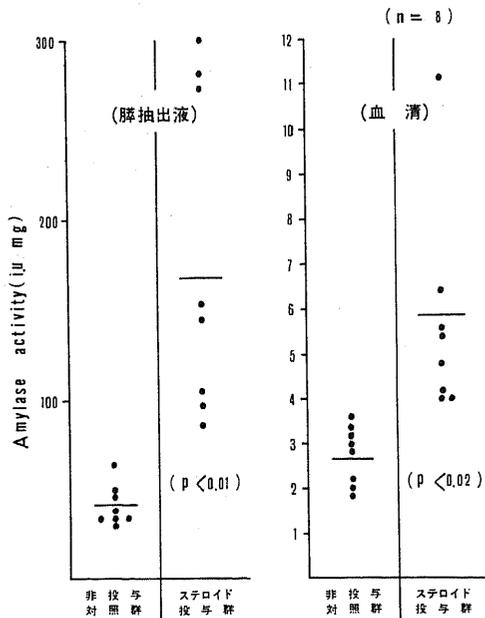


図6 両側副腎摘出後、副腎皮質ホルモン (ハイドロコチゾン100mg/kg) 投与群の 24時間後における膵組織抽出液並びに血清中のアミラーゼ活性値

摘出術後 Hydrocortisone 100 mg/kg 筋注投与群で比較すると、TCA 不溶性分画中の放射能では、両側副腎摘出群が 164.52 ± 43.58 cpm/mg protein (M ± SD) を示したのに比し、両側副腎摘出術後 Hydrocortisone 100 mg/kg 筋注投与群は 272.05 ± 79.98 cpm/mg protein (M ± SD) (以下、単位略す) と有意差をもって高値を示した ($P < 0.01$)。一方、TCA 可溶性分画中における放射能では、両側副腎摘出群が 69.23 ± 27.80 で、両側副腎摘出術後 Hydrocortisone 100 mg/kg 筋注投与群においても 77.09 ± 13.67 であり、両者間に有意差を認めなかった (図7)。

(2) 副腎摘出ラットに対する Corticosterone 200 mg/kg 筋注投与後の ^3H -Leucine 膵組織内取り込み所見。それぞれの処置後 24 時間目の膵組織内 ^3H -Leucine の取り込みを、両側副腎摘出群と両側副腎摘出術後 Corticosterone 200 mg/kg 筋注投与群で比較すると、TCA 不溶性分画中放射能において両側副腎摘出群が 191.27 ± 40.54 cpm/mg protein であるのに比し、両側副腎摘出術後 Corticosterone 200 mg/kg 筋注投与群は 300.88 ± 70.79 cpm/mg protein (以下、単位略す) と有意差をもって高値を示した ($P < 0.01$)。一方、TCA 可溶性分画中放射能においては、両側副腎摘出群が 90.52 ± 31.87 で、両側

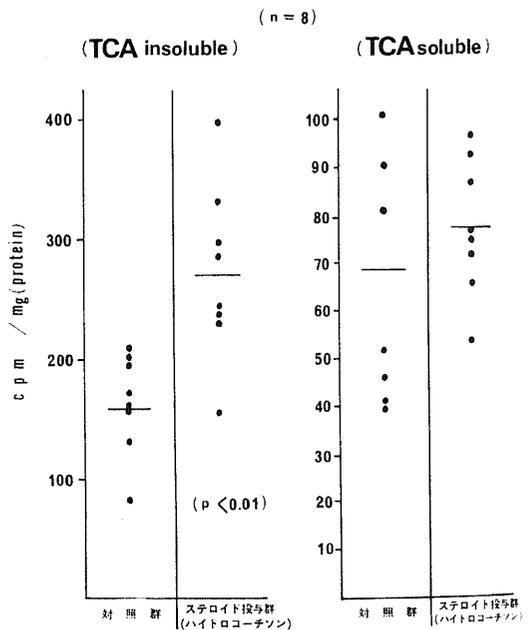


図7 副腎摘出ラットにおける ^3H -Leucine の膵組織への取り込み

副腎摘出術後 Corticosterone 200 mg/kg 筋注投与群においても 85.62 ± 20.97 であり、両者間に著差を認めなかった (図 8)。

小 括

ラットに両側副腎摘出術を施行し、術後 12 日目まで経過観察すると、ラット体重ならびに膀胱重量には殆ど変化を認めなかった。しかし、膀胱組織内における蛋白量当たりの Amylase 活性値は、対照群に比し術後の経過日数に伴い次第に減少の傾向を示した。

一方、血清 Amylase 活性値は、術後早期では対照群に比し低値を示したが、8 日目以後 12 日目では著しい変化は示さなかった。

また、両側副腎摘出術後に Hydrocortisone 100 mg/kg を筋注投与した場合、術後 24 時間目では血清 Amylase 活性値、膀胱組織内 Amylase 活性値とも、有意に上昇した。

両側副腎摘出ラットにおける ^3H -Leucine の膀胱組織内への取り込み所見を検索すると、TCA 不溶性分画中では、 ^3H -Leucine の取り込みは Hydrocortisone 100 mg/kg 筋注投与により、有意に増加するが、TCA 可溶性分画中では著しい変化を認めなかった。更に、 ^3H -Leucine の膀胱組織への取り込みは、Corticosterone 200 mg/kg を筋注投与した場合でも、Hydrocortisone 筋注投与の場合と、ほぼ

同様の結果を示した。

(Ⅲ) 臨床例の膵酵素分泌におよぼす副腎皮質ホルモンの影響

検索材料および方法

1. 材 料

進行胃癌で膵頭十二指腸切除術が施行された年齢 44～63 才の 3 人 (男 2 人、女 1 人) の患者を研究に供した。

2. 方 法

1) 研究方法

膵酵素分泌におよぼす副腎皮質ホルモンの影響を、進行胃癌で膵頭十二指腸切除術を施行した患者につき、術後の平均 14 日目 (13～15 日) に絶食下で検索した。Hydrocortisone の投与は、静注投与方法により、また、膵液は手術時に、残存膵の主膵管内に設置したドレナージチューブ (径が 0.8 mm のシリコンチューブで、体外に誘導されている) より直接に採取した。

対照用として、術後 14 日目に静脈血と膵液を採取した。静脈血は直ちに血清を分離した後に、以下に述べる方法で Amylase 活性値を測定した。なお、研究施行時の血清 Amylase および膵液 Amylase 共に正常範囲にある事を確認し、本研究を行った。即ち、Hydrocortisone 4 mg/kg を静脈内投与し、投与後 40 分にわたり経時的に資料を採取した。静脈血は血清分離後に、また、膵液は液量を測定した後に、それぞれを Amylase 活性値の測定に供した。血清は希釈倍数 $\times 1$ で、また、膵液は希釈倍数 $\times 400$ で、それぞれ Blue - Starch 法により Amylase 活性値を測定した。

研 究 成 績

1) Hydrocortisone 4 mg/kg 投与による血清 Amylase 活性値の変化。

対照値である Hydrocortisone 投与前 10 分の血清 Amylase 活性値が 85.00 ± 6.43 I.U./1000 ml (M \pm SD) (以下、単位略す) であるのに対し、Hydrocortisone 投与直後の血清 Amylase 活性値は 87.3 ± 6.24 であり、10 分後においても、 91.67 ± 22.60 といずれも対照値に比較して著差を認めない。しかし、20 分後の活性値は 156.00 ± 40.90 と増加を示したが、30 分後においては 98.00 ± 1.73 と対照値近くまで下降し、40 分後では 101.30 ± 4.10 とほぼ 30 分値に類似した値となった (図 9)。

2) Hydrocortisone 4 mg/kg 投与による膵液 Amylase 活性値の変化。

対照値である Hydrocortisone 投与前 10 分の膵液

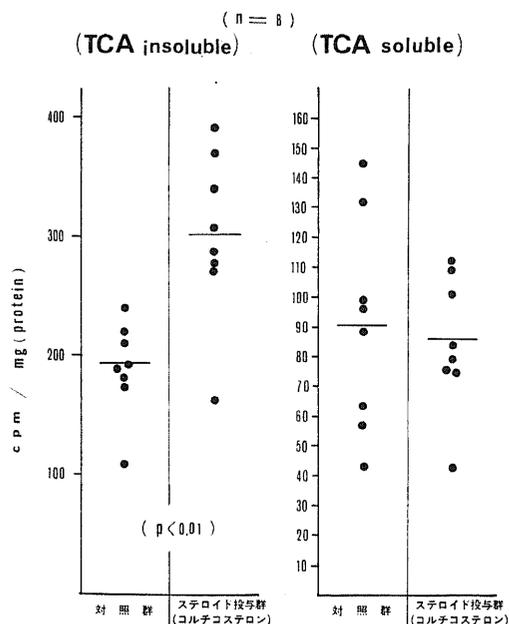


図 8 副腎摘出ラットにおける ^3H -Leucine の膀胱組織への取り込み

Amylase 活性値は、 37.90 ± 2.13 I.U./ml (M \pm SD) (以下、単位略す) であり、Hydrocortisone 投与直後の膵液 Amylase 活性値は、 38.12 ± 3.26 と殆ど対照値と変わらない。投与後 10 分値においては 49.40 ± 6.01 、20 分値においては 54.73 ± 5.78 といずれも対照値に比較して幾分増加の傾向を示した。しかし、30 分値は 140.50 ± 47.79 と、10 分および 20 分値に比較すれば急激な増加を示したが、40 分値では 63.01 ± 9.00 と下降した (図 9)。

3) Hydrocortisone 4 mg/kg 投与による膵液量の変化。

対照値である Hydrocortisone 投与前 10 分間の膵液量は $282.0 \pm 28.2 \times 10^{-3}$ ml (M \pm SD) であり、Hydrocortisone 投与直後より 10 分間の液量は $332.3 \pm 86.6 \times 10^{-3}$ ml (M \pm SD) と、や、上昇の傾向を示したが、10 分～20 分値は $495.6 \pm 50.7 \times 10^{-3}$ ml (M \pm SD) と、や、減少し、30～40 分値では $324.6 \pm 21.4 \times 10^{-3}$ ml (M \pm SD) と殆ど Hydrocortisone 投与前 10 分間の膵液量に近似した値を示した (図 9)。

小 括

胃癌で膵頭十二指腸切除術を施行した 3 人の患者に、Hydrocortisone 4 mg/kg を静脈内投与し、血清

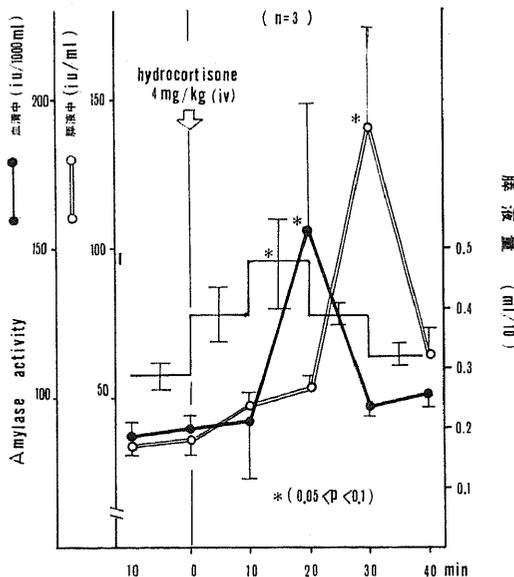


図 9 副腎皮質ホルモン(ハイドロコチゾン)投与後の膵液量、並びに、血清および膵液中のアミラーゼ活性値の変化(ヒト)

Amylase 活性値、膵液 Amylase 活性値、及び膵液量の変化を検索した。血清 Amylase 活性値は、Hydrocortisone 投与後 20 分で上昇傾向を示した。膵液 Amylase 活性値は、Hydrocortisone 投与後 30 分で急激な増加を示した。膵液量も、Hydrocortisone 投与後 10 分～20 分の間に最大の増加を示した。

考 案

膵外分泌機構は摂取、合成、放出の 3 段階にわたる連続した細胞機能によると考えられ、cck - pz や acetylcholine などによる zymogen 顆粒の放出増大の機構も、近年次第に解明されつつある^{22,23)}。

Zymogen 顆粒の形成や分泌に関する研究は多いが²⁴⁻²⁸⁾、現在、zymogen の腺腔への放出は exocytosis が定説となっている³⁰⁻³²⁾、また、生体においては、secretin と pancreozymin が膵外分泌を亢進させる主要因子であり、これに加えて、迷走神経、交感神経、及び parasymphomimetic, sympathomimetic な薬物などの膵外分泌に及ぼす影響も確認されている³³⁾。

以上の如く、生体内において pancreozymin や secretin などの蛋白 peptide-hormone や、中枢ならびに自律神経の膵外分泌に対する直接作用は既に明らかにされているが、これら蛋白 peptide-hormone とは全く異なる hormone である steroid-hormone と膵外分泌酵素の分泌酵素の分泌及び合成との関連は未知の点が多い。従って、著者は最初に、in-vitro における steroid-hormone の膵外分泌におよぼす影響を、ハト膵スライスを用いて検索した。Hokin ら^{34,35)}は、最初にこの実験系を用いたが、この中で、種々の medium 中に、好気下でハト膵スライスを incubate した際に、アミノ酸を含んだ medium 中における Amylase 活性値の上昇が最大であることを確認している。Younathan と Frieden ら³⁵⁾は、Hokin の実験を追試し、Hokin らの結果を再確認すると同時に、medium 中に種々の薬剤を添加し、その結果、 10^{-4} M の Hydrocortisone や 10^{-4} M の Testosterone は Amylase 産生に何ら影響の無いことを報告した。

この様に、ハト膵スライスを用いた蛋白合成の研究の方法が Hokin によって詳述されて以来³⁶⁾、多くの実験がこの系を用いることによってなされているが、この受験系は、神経性及び体液性支配を離断することにより、複雑な生体の環境因子を除外し、実験系を単純化し得るという利点を有する。しかし、菅野ら³⁷⁾も指摘している様に、灌流法に比べれば、酸素、電解質、ブドウ糖の供給が不十分であり、また、膵切断面から細

胞内消化酵素や、Lysosome が放出され、何らかの作用を細胞膜に及ぼす可能性があるなどの制約を有している。更に、内藤は、ラット腭スライスの電顕観察により、30分以上の incubation では Mitochondria の Matrix の膨化、膜の断裂などの変化が生じることを指摘している³⁸⁾。しかし、内藤らも述べている様に、incubation-time が 20 分～30 分までの範囲内では、相当の信憑性が期待出来るものと考えられている。

Steroid 剤の生体内における消化吸収は、単純拡散によると考えられるが³⁹⁾、in-vitro の実験で、medium 中に溶解した cortisol (Hydrocortisone-sodium-succinate) もやはり単純拡散によって腭スライスの細胞の中に取り込まれるものと思われる。

組織培養による実験に Steroid 剤を用いる場合、その Cortisol 濃度は 10^{-4} ～ 10^{-9} M と比較的低濃度である。しかし、著者の実験の如く、腭スライスが用いられ、incubation-time が 40 分以内という短時間では、Cortisol 濃度が 0.1mM では、やや低濃度であり、著者は 10mM 以上の濃度が必要であると考えている。medium 中への Amylase 放出量は、Cortisol の添加濃度が 10mM と 20mM になった時に、incubation 後 20 分と 30 分で明らかに対照値より高値となり、更に 20mM の濃度の際には、10mM 濃度値より、medium 中への Amylase 放出量は増大する傾向を示した。即ち、medium 中への Amylase 放出量は、添加 Cortisol の濃度に比例すると考えられる。また、medium 中への Lipase 放出量に関しても、Amylase の場合と同様の傾向がみられた。

Younathan と Frieden らは 0.1mM の Hydrocortisone 添加では、medium 中の Amylase 活性値に変化が認められなかったと報告しているが、著者の実験でも 10mM 以下の濃度では、対照に比較して medium 中の Amylase 活性値に増加は認められなかった。従って、Younathan と Frieden らの実験結果との差異は、Cortisol 添加濃度の相異によると思われる。

以上の事から、medium 中に添加された一定濃度以上の Hydrocortisone は、ハト腭スライスの細胞膜に直接作用することにより、腭酵素蛋白の分泌を促進する方向に働くことと推定された。

動物における副腎摘出後の病態に関する実験は、1856年の Brown-Sequard⁴⁰⁾ に端を発し、その後現在に至るまで、動物の副腎摘出実験に関して数多くの報告がある^{42,43)}。一般に、いかなる動物も皮質組織の完全な欠如の状態においては、数日以上生存出来ないとされている⁴¹⁾。Jaffe⁴¹⁾ は 90 匹の両側副腎摘出ラットのうち、34% は 13 日以内に死亡、46% は慢性的副腎

皮質ホルモン不足の状態で数ヶ月生存し、20% は正常状態で生きるると報告しているが、長期生存の理由として副腎などの顕微鏡的皮質遺残組織の存在を指摘している。従って、著者の実験も、副腎皮質機能の完全欠落というより、機能不全状態における Amylase の変化という方が、より妥当と考えている。また、両側副腎摘出後 2 週間までの全身的病態観察では、Jaffe の成績と同様の結果であった。

Cope ら¹⁸⁾ は、犬で視床下部摘出術と副腎皮質摘出術を施行すると、血清 Amylase が低下するが、副腎不全の状態下では犬の血清 Amylase 活性値の上昇がみられると述べ、副腎を摘出したウサギにおいては、むしろ半数近く血清 Amylase 活性値が著明に減少したと報告している。

ラットを用いた著者の実験では、視床下部摘出術は施行していないが、術後 4 日目と 6 日目の両側副腎摘出術における Amylase 活性値は対照群より低値を示した。しかし、術前値との比較では余り変化は認められなかった。また、術後 8 日目、10 日目、12 日目の血清 Amylase 活性値は、対照群と比較しても著しい差は認めず、それぞれ術前値に近似した値に復している。従って、両側副腎摘出後の血清 Amylase 活性値におよぼす影響は、術直後を除き余りないと推察された。なを、単開腹群(対照群)における 4 日目と 6 日目の血清 Amylase 活性値の上昇の原因としては、術後における食餌摂取量の相異、手術侵襲の相異、腭外性の Amylase の上昇などが考慮される。

一方、腭組織内 Amylase 活性値についてみると、術後 4 日目までは単開腹群(対照群)と両側副腎摘出群の腭組織内 Amylase 活性値は、単開腹群に比し、有意の差で低値となった。更に、術後 8 日目、10 日目、12 日目のものに関しても同様に、両側副腎摘出群の腭組織内 Amylase 活性値は、単開腹群(対照群)に比し著明に低下していた。両側副腎摘出術後 12 日目の体重ならびに腭重量には殆ど変化を認めないが、腭全体に含まれる酵素蛋白量は著明に減少している。また、酵素蛋白量当たりの Amylase 活性値も減少していることは注目すべき所見である。これらの所見は、腭重量の変化に関係なく、両側副腎摘出術を施行したラットの、腭組織内における Amylase 活性値が著明に低下していることを意味する。

副腎皮質ホルモンのうち Glucocorticoid は、筋やリンパ系組織においてタンパク異化促進作用を示すが、一方、肝組織や血清アルブミン中への標識アミノ酸の取り込みを、Glucocorticoid が増加させるという報告や⁴⁶⁾、肝の核 Polymerase 活性が Cortisol に

よって促進されるということも証明されており、肝では、筋やリンパ系組織とは逆に、蛋白同化の促進を示すことが推察されている⁴⁷⁾。また、in-vitroにおける組織培養実験系での報告をみると、H. Suzukiらは、Glucocorticoidの蛋白同化作用に対して、否定的な結果を報告しているが⁴⁸⁾、これに反し Kohler⁴⁹⁾、Bancroft⁵⁰⁾、Topperら⁵¹⁾はCortisolが蛋白合成を促進することを示唆する成績を示している。

これらの組織培養実験系による相反する成績に対して、その原因をGlucocorticoidの濃度に求めようとする考え方があつた。即ち、遠藤は、Glucocorticoidの低濃度はanabolicに働き、高濃度は逆にcatabolicに作用するのではないかと推論している⁵²⁾。

著者の³H-Leucineを用いた実験で、ヒトにおける主たるGlucocorticoidであるCortisol (Hydrocortisone-sodium-succinate) 100 mg/kgをラットに投与した場合につき検討すると、ラット尿のTCA可溶性分画中、即ち、酵素蛋白合成前のアミノ酸分画中では対照群とCortisol投与群の間には³H-Leucine取り込みの有意差を認めないにもかかわらず、TCA不溶性分画中では、Cortisol投与群は、対照群に比較して、有意差をもって高い取り込みを示している。この所見は、酵素蛋白の合成がCortisolによって促進されたことによるとと思われる。一方、ラットなど齧歯類の主たるGlucocorticoidであるCorticosteroneの200 mg/kgを投与した場合には、Cortisol投与の場合と同様にTCA可溶性分画中では、Steroid投与群と非投与対照群の間には³H-Leucine取り込みの有意差を認めず、TCA不溶性分画中では、有意差をもってCorticosterone投与群の方が高い取り込みを示している。ところで、Cortisol (Hydrocortisone-sodium-succinate) で100 mg/kgという量はかなり多量であり、遠藤らの云う高濃度に相当すると推定されるが、この濃度でも酵素蛋白に関するanabolicな作用が見られたことは興味深い。

CorticosteroneのGlucocorticoidとしての作用は、Cortisolに比べて弱いものである⁵³⁾とされる為、著者の実験では、Cortisolの2倍の濃度を使用した。なを、Corticosteroneは20% propylene-glycolに溶解したものを使用したが、やはり、Cortisolにおけると同様の傾向を示す結果が得られている。

SamuelとTopkinsのHTC細胞を用いた実験では、Tyrosine-aminotransferaseの誘導能力により、Steroidhormoneを4種に分類しているが、それによつても、CortisolやCorticosteroneは最も酵素誘導を強く惹き起こすものとされ⁵⁴⁾、著者の実験で

も、CorticosteroneもCortisol同様に、酵素蛋白合成に対しては、かなり強力なanabolic作用を有することが推定される。従つて著者は、副腎皮質ホルモンが肝における蛋白合成を促進する様に、膵においても、それは蛋白合成を促進する様に働いているものと推定している。

Paterson⁴⁴⁾はCortisoneを経十二指腸的に投与した患者で、十二指腸液量増加と膵酵素活性の増加を報告し、また、Pfind⁴⁵⁾は、ヒトにHydrocortisoneを長期投与した症例で、軽度ながら統計学的に有意な血清Amylaseの上昇をみて、これをSteroidの膵に対する直接作用と推論をしている。一方、NelpらはCortisone-acetateを筋注投与した患者を6週間観察して、膵液分泌量の増加を認めているが、Amylase活性値には余り変化を認めなかったとしている¹⁹⁾。Dreiling²⁰⁾らは、ACTH、Hydrocortisone、Prednisoloneを急速投与して、膵液量やAmylase分泌がいずれも低下するのを見、Pfefferら²¹⁾の報告とほぼ同一の結果を得ている。この様に、副腎皮質ホルモンの膵酵素分泌におよぼす影響に関しては、促進するものと、抑制するものとの相反する成績が報告されている。

著者の臨床例では、Hydrocortisone-sodium-succinate 4 mg/kgの急速静注によって膵液量は増加を示し、また、血清および膵液量の増加は酵素量の増加より、やゝ早期に起こる所見が認められている。この検索方法は、Dreilingらの方法にやゝ類似したものであるが、その所見に差異が認められた。このことは、対象患者の条件の相異、投与薬剤量の相異、膵液採取法の相異にもよるが、しかし、薬剤投与後20~30分という早期の段階では、Dreilingの成績においても、膵液分泌量もAmylase分泌量も、むしろ一時的には増加傾向を示しており、その点では、著者の成績と相反するものではない。更に、著者の方法が純粋膵液の採取であることは、方法としては、より正確であると考えられる。従つて、Hydrocortisoneは、蛋白合成を促進するのみでなく、合成された酵素蛋白の分泌をも、膵に対するPancreozymin類似の直接作用により促進している可能性を示していると考えられた。

膵炎に対するSteroid療法は、臨床的に有効であったと報告⁵⁵⁾されておられ、また、イヌを用いた動物実験でも、Marion¹⁴⁾、Stewart¹⁵⁾、Anderson¹⁶⁾らは、Steroid投与により急性膵炎の死亡率を改善させ得ると報告している。その中でMarion¹⁴⁾は、Steroidは急性膵炎の初期に、血管透過性の変化を抑えることにより病態の進行を防禦するだろうと推論している。

しかしながら著者の実験結果が示す如く、Steroid 投与の早期には、Pancreozymin 類似の直接作用により、膵液中ならびに血清中の酵素、活性値の増加を来すことから、むしろ膵炎の増悪を生ずる可能性が推定され、また、Steroid を多量に、しかも長期に使用した場合には、膵組織に形態学的な変化をもたらして、その結果、軽症の膵炎を惹起する可能性があると思われる。これらの点から、膵炎に対する Steroid 療法は極めて慎重でなければならないと考えている。

結 語

副腎皮質ホルモンの膵外分泌酵素の分泌および合成におよぼす影響を検討し、次の結論を得た。

1) 副腎皮質ホルモン中の Glucocorticoid である Hydrocortisone は、in-vitro ならびに in-vivo において、膵外分泌酵素 (Amylase ならびに Lipase) の分泌を促進する。

2) ハト膵スライスをを用いての実験では、Hydrocortisone の添加濃度と膵外分泌酵素 (Amylase, Lipase) の放出量は、Hydrocortisone の 5mM ~ 20 mM の添加濃度においては正比例した。

3) ラットに両側副腎摘出術を施行すると、膵組織内 Amylase 活性値は、術後 6 日目頃より著明に低下した。しかし、血清中の Amylase 活性値には殆ど変化を認めなかった。

4) 両側副腎摘出ラットにおいて、Hydrocortisone の投与は、膵組織内および血清中 Amylase 活性値を上昇せしめた。

5) Hydrocortisone ならびに Corticosterone は、ラットの膵蛋白酵素合成を促進した。

6) 膵頭十二指腸切除術が施行されたヒトに対する Hydrocortisone 4 mg/kg の急速投与では、膵液量、血清 Amylase 活性値、膵液中 Amylase 活性値の三者とも、上昇傾向を示した。

以上より、Glucocorticoid である Hydrocortisone および Corticosterone は、膵蛋白酵素の合成、分泌、放出を促進し、Glucocorticoid の投与量が大量であっても、それらの抑制効果は認められなかった。従って、膵炎に対する Steroid 投与は慎重でなければならない。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った宮崎逸夫教授、並びに、終始御教示戴いた木南義男助教授に謹んで謝意を捧げると共に、御教示、御助言を戴いた順天堂大学内藤聖二教授に篤く感謝の意を表します。

文 献

1) Dubois, E. L.: The effect of the L. E cell test

on the clinical picture of systemic lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.* **38**, 1265 (1953)

2) Pollak, V. E. et al., : SLE Stimulating acute surgical conditions of the abdomen. *New. Eng. J. Med.*, **259**, 258 (1958)

3) Sparberg, M.: Recurrent acute pancreatitis associated with SLE. *Am. J. Dig. Dis.*, **12**, 522 (1967)

4) 塩川優一: 全身性エリテマトーデスの死亡原因と治療. *日本臨床* **26**, 121 (1968)

5) Barr, H. S., and Wolff, O. H.: Pancreatic necrosis in cortisone-treated children. *Lancet*, **1**, 812 (1957)

6) Robowska, M. M.: Pancreatic necrosis: In a case of Still's disease. *Lancet*, **1**, 815 (1957)

7) Carone, F. A., and Liebow, A. A.: Acute pancreatic lesions in patients treated with ACTH and Adrenalcorticoids. *New Engl. J. Med.*, **257**, 690 (1957)

8) Oppenheimer, E. H., and Boitnott, J. K.: Pancreatitis in children following adrenal corticosteroid therapy. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, **107**, 297 (1960)

9) Stumpf, H. H., Wilens, S. L., and Somoza, C.: Pancreatic lesions and peripancreatic fat necrosis in cortisone-treated rabbits. *Lab. Investig.*, **5**, 224 (1956)

10) Bencosme, S. A., and Lazarus, S. S.: Pancreas of cortisone treated rabbits. *Arch. Path.*, **62**, 285 (1956)

11) Klatskin, G., and Gordon, M.: Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipemia. *Am. J. Med.*, **12**, 3 (1952)

12) Solem, J. H., Knutrud, O., and Andressen, K.: Treatment of acute pancreatitis with corticoid. *Acta Chir. Scandinav.*, 415~420 (1955)

13) Kaplan, M. H., et al.: Acute pancreatitis: a six-year survey with evaluation of steroid therapy. *Gastroenterol.*, **44**, 835 (1963)

14) Marion, C., Anderson, M. D.: Treatment of acute pancreatitis with adrenocorticoids. *Surgery*, **55**, 551 (1964)

15) Stewart, W. R. C., Elliott, D. W., and Zollinger, R. M.: Cortisone in the treatment of experimental acute pancreatitis. *S. Forum*, **9**, 537 (1958)

- 16) Anderson, M. C., Mehn, W. H. and Method, H. L. : Treatment of acute hemorrhagic pancreatitis with adrenocorticosteroids, *A. M. A. Arch. Surg.*, **78**: 802(1959)
- 17) 永川宅和 : 急性膵炎に関する実験的研究 : 金沢大学十全医学会雑誌, **79**, 63 (1970)
- 18) Cope, O, Kapnick, I., Lambert, A., Piatt, T. D., and Verlot, M. G. : Endocrine function in adrenal-cortical function in dog and rabbit. *Endocrinology*, **25**, 236 (1939)
- 19) Nelp, W. B., et al. : Pancreatic function and the viscosity of pancreatic juice before and during cortisone administration. *Bull Johns Hopkins Hosp.*, **109**, 292 (1961)
- 20) Dreiling, D. A., Janowitz, H. D., and Rolbin, H. : Effect of ACTH and adrenocortical steroids on external pancreatic secretion in man. *New Engl. J. M.*, **258**, 603 (1958)
- 21) Pfeffer, S. B., and Hinton, J. W. : Some relationships between adrenal medullary and cortical substances and exocrine function of pancreas in man. *Gastroenterology*, **31**, 746~757 (1957)
- 22) Jamieson, J. D. & Palade, G. E. : Synthesis, intracellular transport, and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells. *J. Cell Biol.*, **48**, 135 (1971)
- 23) Jamieson, J. D. & Palade, G. E. : Synthesis, intracellular transport, and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells. *J. Cell Biol.*, **50**, 135 (1971)
- 24) Mccuskey, R. S. & Chapman, T. M. : *Amer. J. Anatol.*, **126**, 395 (1969)
- 25) Warshawsky, H., Leblond, C. P. & Droz, B. : Synthesis and migration of proteins in the cells of the exocrine pancreas as revealed by specific activity determination from radioautographs, *J. Cell. Biol.*, **16**, 1-23 (1963)
- 26) 菅野富夫 : シトーシス, 日本医師会雑誌, **70** 1389 - 1397 (1973)
- 27) Kanno, T. : Calcium-dependent amylase release and electrophysiological measurements in cells of the pancreas, *J. Physiol.*, **226**, 353-371 (1972)
- 28) Lioebell, H., Steffen, ch & Bode, ch : Stimulatory effect of pancreozymin-cholecystokinin on calcium secretion in pancreatic juice of dogs, *Gut*, **13**, 477 (1972)
- 29) Rasmussen, H : Cell communication, calcium ion, and cyclic AMP, *Science*, **170**, 404 (1970)
- 30) 菅野富夫 : 分泌顆粒の放出, 臨床生理, **2**, 35 - 46 (1972)
- 31) Douglas, W. W : Stimulus-secretion coupling. *Brit. J. Pharmacol.*, **34**, 451 (1968)
- 32) Orci, L., Amherdt, M., Maldisse-Lage, F. : Insulin release by emicytosis, *Science*, **179**, 82 (1973)
- 33) Ben-Ari, G., Rudick, J., Kare, A. E. & Dreiling, D. A. : Effects of anesthesia on pancreatic exocrine secretion, *Am. Surg.*, **170**, 747 (1969)
- 34) Hokin, L. E. : The synthesis and secretion of amylase by pigeon pancreas in-vitro. *Biochem. J.*, **48**, 320 (1951)
- 35) Younathan, E. S and Frieden, E : Studies on amylase synthesis by pigeon pancreas slices. *J. Biol. Chem.*, **220**, 801 (1956)
- 36) Hokin, L. E., and Hokin, M. R. : Studies of pancreatic tissue in vitro, *Gastroenterology*, **36**, 368 (1959)
- 37) 菅野富夫 : 膵の機能(II)膵の外分泌機能, 代謝, **10**, 954~964 (1973)
- 38) 内藤聖二 : 膵の機能(IV)膵外分泌の調節機構, 代謝, **10**, 57 (1973)
- 39) W. L. Hayton and G. Levy : *J. Pharm. Sci.*, **61**, 367 (1972)
- 40) Brown-Sequard, C. E. : *Compt. rend. Acad. d. Sc.*, **43**, 422(1856)
- 49) P. O. Kohler, W. E. Bridson, P. L. Rayford : Cortisol stimulation of growth hormone production by monkey adenohipophysis in tissue culture, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **33**, 834 (1968)
- 50) F. C. Bancroft, L. Levine, A.H. Tashjian, Jr. : Serum albumin production by hepatoma cells in culture, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **37**, 1028 (1969)
- 51) Y. J. Topper : Multiple hormone interactions in the development of mammary gland in vitro, *Rec. Prog. Hormone Res.*, **26**, 287 (1970)
- 52) 遠藤浩良 : ステロイド剤の薬理作用とグルココルチコイドの生理作用, 薬局, **26**, 35 (1975)

- 53) **Clark. W. S, Blais, J. H. and Bauer W. J. :** Observations concerning the clinical and metabolic effects of corticosterone (Comp. B) in rheumatoid arthritis, *J. Clin. Invest.*, **32**, 769 (1953)
- 54) **Samuels, H. H. and Tomkins. G. M. :** Relation of steroid structure to enzyme induction in hepatoma tissue culture cells, *J. Molec. Biol.*, **52**, 57 (1970)
- 55) **Solem, J. H., Knutrud, O., and Anderson, K. :** Treatment of acute pancreatitis with corticoid, *Acta, Chir. Scand.*, **109**, 415 (1955)
- 56) **Kaplan M. H., et al :** Acute pancreatitis: A six-year survey with evaluation of Steroid-therapy. *Am. J. Digest. Dis.*, **2**, 696 (1957)

An Experimental Study on the Effects of Adreno corticoid Upon the Pancreas. Yoshihiro Sakane, Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, Japan. J. Juzen Med. Soc., 88, 675-688(1979).

Abstract Experiments were carried out *in vitro* and *in vivo* to study the influence of adrenocortical hormones on the secretion and synthesis of pancreatic exocrine enzymes. The following results were obtained.

- 1) By incubation of slices of pigeon pancreas *in vitro*, changes in the release of pancreatic enzymes (amylase and lipase) into the culture medium in response to hydrocortisone were measured. Hydrocortisone stimulated the secretion of pancreatic exocrine enzymes. The release of pancreatic exocrine enzymes (amylase and lipase) was proportional to the concentration of hydrocortisone added, between 5 and 20mM.
- 2) Serum and pancreatic tissue amylase activity in rats was measured for 12 days following bilateral adrenalectomy. The pancreatic tissue amylase showed a marked decrease after the 6th postoperative day, but serum amylase remained essentially unchanged. In 24 hours after bilateral adrenalectomy and immediate intramuscular injection of hydrocortisone, pancreatic tissue and serum amylase activity was elevated, indicating that hydrocortisone functioned in stimulating secretion of pancreatic exocrine enzymes *in vivo*.
- 3) Uptake of ³H-leucine by the pancreas in bilaterally adrenalectomized rats was compared between the hydrocortisone and corticosterone-treated group and non-treated control group. These results showed that hydrocortisone and corticosterone stimulated the synthesis of pancreatic enzymes.
- 4) In some patients, 4mg/kg hydrocortisone was rapidly administered after pancreato-duodenectomy in order to study the influence of hydrocortisone on pancreatic exocrine secretion. The volume of pancreatic juice, serum amylase activity and amylase activity in the pancreatic juice all tended to increase.

These results would call for caution in the use of steroids for the treatment of acute pancreatitis.