

小児における下垂体前葉機能の検討-3-ステロイド剤による下垂体前葉機能の抑制と回復

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/2297/8722

小児における下垂体前葉機能の検討

〔Ⅲ〕ステロイド剤による下垂体前葉機能の抑制と回復

金沢大学医学部小児科学教室（前主任：中島博徳教授）

（現主任：谷口 昂助教授）

増 山 毅

（昭和53年5月2日受付）

ステロイド剤（以下S剤と略す）の下垂体前葉ホルモンに対する抑制的影響は個別にはよく知られているが、下垂体前葉機能全体としてみた成績は少ない。又その抑制された下垂体前葉機能がいつ正常に回復するかも明らかではない。今回この2点につき検討を加え古くて新しい問題であるS剤の副作用対策に一知見を加えたいと考えた。

対象と方法

対象としたS剤投与者は27名で、このうちプレド

ニゾロン（以下Prと略す）の連日投与を受けた24名（I群とする）の診断名や治療の詳細は表1に示した。I群の大半はPr投与期間が1～2ヶ月間である。2例だけ（図1、症例番号23、24）約4～6ヶ月間の連日投与後およそ1ヶ月間の隔日投与を受けているがこれもI群として扱った。少数だがS剤の投与法が明らかに異なる3名をII群、長期間歇投与群（図1）とした。このII群は小児急性白血病例でtotal therapy¹⁾を受けており寛解導入後、約3ヶ月毎に2週間のPr連日投与（30mg/日）を2～10回受けてい

表1 対象（I群）の診断名、例数及びプレドニゾロンの投与量と投与期間

患 者	人 数	年 令 (年)	投 与 量 (mg/kg/日)	投与期間 (日)	総投与量 (mg)
急性白血病	11	2-12	1.4±0.3	46±11	1270±530
ネフローゼ症候群	3	5-14	1.5±0.3	70±58 *	2693±2208*
若年性リウマチ様関節炎	4	1-9	1.0±0.2	39±15	812±469
リウマチ熱	2	11-12	1.2±0.1	23±24	1066±998
川 崎 病	1	2	0.8	32	312
横断性脊髄炎	1	4	1.0	24	345
多発神経炎	1	12	0.6	46	1040
再生不良性貧血	1	15	0.3	201 **	3433 **
合 計	24	1-15	1.2±0.4	51±39 (40±14)	1357±1094 (1086±561)

注：合計欄の()内の値は図1、症例番号23* (137日, 5230mg), 24** (201日, 3433mg)をのぞいた値である。

Studies on anterior pituitary Function in Children. (III) Suppression and Restoration of anterior pituitary function after corticosteroids treatment. **Tuyoshi Masuyama**, Department of pediatrics, (Predirector : Prof. H. Nakajima, Director : a. Prof. N. Taniguchi) School of Medicine, Kanazawa University.

る。

これらの各症例にインスリン, thyrotropin releasing hormone (TRH), luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) の三種同時負荷試験 (以下 triple 試験と略す) を症例当り 1~3 回合計 42 回行ない, Radioimmunoassay 法により growth hormone (GH), thyrotropin (TSH), luteinizing hormone (LH), cortisol, prolactin (PRL) を測定した。検査法, ホルモン測定の詳細は第 I 編に準ずる。triple 試験の正常値及び判定基準は第 I, 第 II 編に載せた。PRL の測定法及び正常値は教室の小林の報告²⁾に準じた。なお cortisol の測定キットは Pr と約 75% の交叉反応がみられたので, 負荷試験は Pr 投与後 24 時間以上の間隔を置いて施行した。

成 績

1) Pr 投与量と cortisol 反応の関係

I 群の 24 名に行なった 39 回の triple 試験で得られた cortisol 頂値と Pr 体重 kg 当り 1 日投与量, 総投与量との間の相関を調べたが図 2 の如く関係はみられなかった。

2) Pr 投与期間と cortisol 反応の関係

同様に cortisol 頂値と Pr 投与期間との間にも図 2

の如く有意な相関関係はなかった。

3) Pr 投与中止後の期間と下垂体前葉ホルモンの関係

I 群の連日投与例において Pr 投与中止後の期間と下垂体前葉ホルモン分泌能との関係を経時的に調べた。その反応性は結果的に Pr 投与中止後 1 週間以内, 2~3 週以内, 4~8 週以内, 9 週以後の 4 つの時期に分かれた (表 2, 3 参照)。

i) Pr 中止後 1 週間以内

この時期に triple 試験を行なった 12 例の cortisol, GH, TSH, LH 各頂値の平均値は正常対照に比しいずれも有意に低値であった。また cortisol は 8/8 例 (100%), GH は 3/12 例 (25%), TSH は 2/12 例 (17%), LH は 1/12 例 (8%) にそれぞれ低反応がみられた。PRL は以下 4 つの時期すべて基礎値も頂値も正常対照と有意差なく, 低反応例もなかった。

ii) Pr 中止後 2~3 週以内

この時期に調べた 10 例では cortisol, TSH, LH (10~14 才) 各頂値の平均値はなお正常対照に比し有意に低値であった。また cortisol は 5/10 例 (50%), TSH は 1/10 例 (10%) に低反応をみた。LH (10~14 才) の低反応例はなかった。GH と LH (10 才以下) の頂値の平均値は正常対照と有意差なく, そ

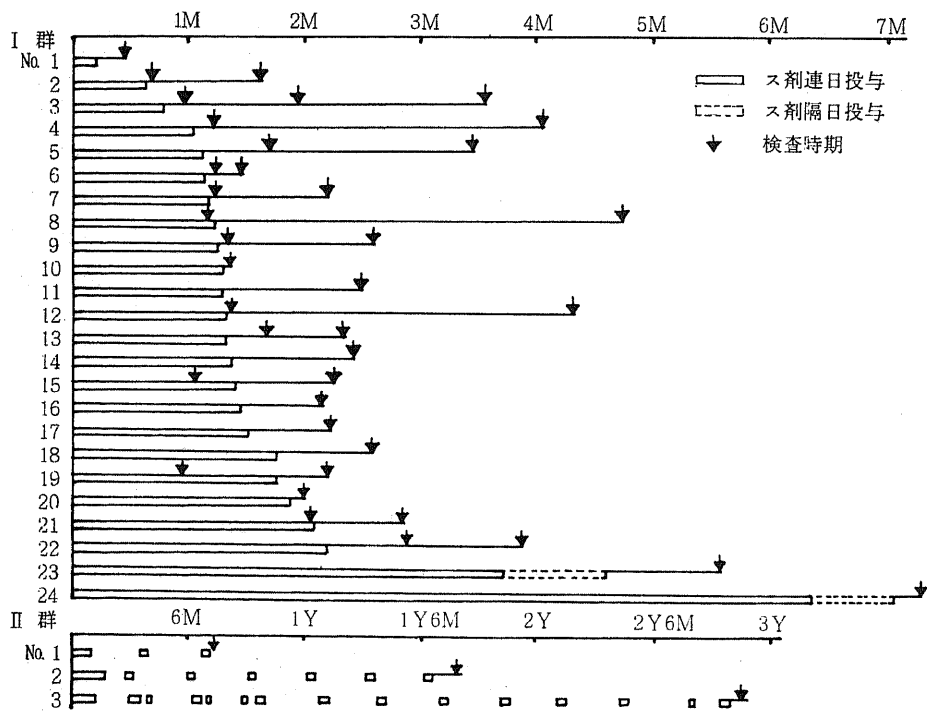


図 1 I, II 群のプレドニゾン投与期間と検査時期

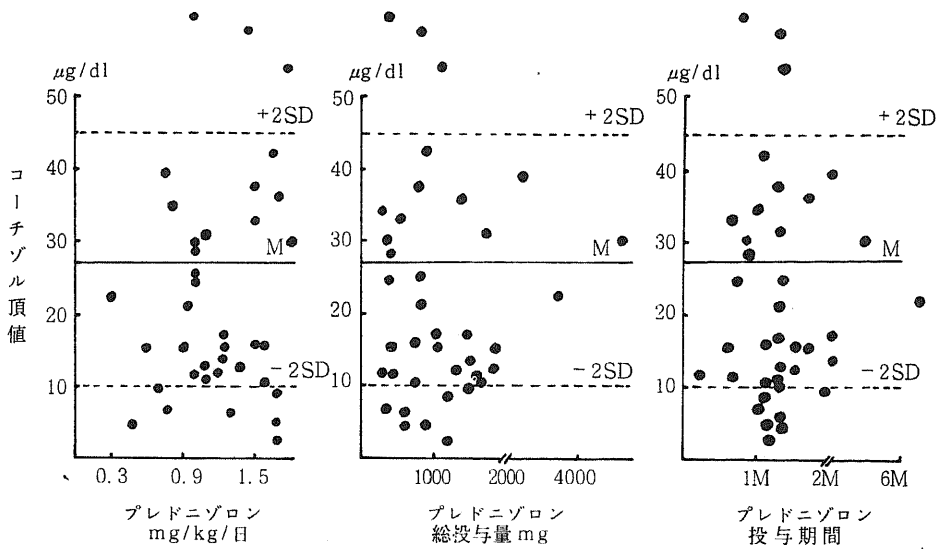


図2 Cortisol 頂値と投与量、投与期間との関係

れぞれ低反応例もなかった。

iii) Pr 中止後 4～8 週以内

この時に検査した11例では cortisol と LH 頂値の平均値が正常値に比し有意に高値であった。また cortisol には Paradoxical 反応 (基礎値 > 頂値) が 3/11 例 (27%) にみられた。GH 頂値の平均値は正常対照と有意差はなかったが 2/11 例 (18%) に低反応がみられた。TSH 頂値の平均値は正常対照に比しなお有意に低かった。TSH 低反応例はなかった。すなわちこの時期には cortisol と LH は過大反応を示すと考えられるが、両反応について10名の個人別経過を追ってみると、cortisol 反応にはあきらかな回復傾向がみられたが (図3)、LH 反応には特にこの時期に上昇するという一定の傾向はみられなかった。

iv) Pr 中止 9 週以後

この時期に triple 試験を行なった 6 例では cortisol, TSH, LH 各頂値の平均値は正常対照と有意差なくそれぞれ低反応例もなかった。GH は低反応例はなかったが、頂値の平均値が正常値に比し有意に低かった。検査対象となった 6 例中 3 例は急性リンパ性白血病の症例で頭部コバルト照射を 2400 rads 受けている。文献的³⁾に白血病小児において頭部コバルト照射後 3 ヶ月頃から一過性に GH 抑制がみられているので、9 週以後の GH の低値はその影響かもしれない。

4 つに分けた各時期における cortisol の基礎値と Δ cortisol の平均値の経時的変動を図示してみると (図4)、Pr 投与中止後 1 週間以内では基礎値 (表 2 参照)、 Δ cortisol ($1.2 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$) とともに正常対照に

比し有意に低値であった。中止後 2～3 週以内では基礎値は正常域に上昇したが、 Δ cortisol ($4.5 \pm 2.5 \mu\text{g/dl}$) はなお正常対照に比し有意に低かった。中止後 4～8 週以内では基礎値は正常対照に比し有意に高値を示した。一方 Δ cortisol ($15.1 \pm 11.4 \mu\text{g/dl}$) も上昇して正常域値をとった。中止後 8 週間すぎると基礎値、 Δ cortisol ($17.6 \pm 11.6 \mu\text{g/dl}$) とともに正常値を示した。

以上の如く S 剤による下垂体前葉抑制と S 剤中止後の期間との間には有意な相関関係がみられた。すなわち Pr 投与中止後 1 週間以内は下垂体前葉機能に強い抑制がみられ、中止後 2 ヶ月間すぎると抑制された下垂体前葉機能は正常化する結果であった。

4) Pr 投与形式が異なる場合

Ⅱ群の長期間間歇投与例 3 例の triple 試験の結果は表 4 の通りである。それぞれ一番最後の Pr 投与中止から triple 試験までの期間は症例 1 が 1 週間以内、症例 2 と 3 が 4～8 週以内のグループに入る。この 3 例においてみられた異常は症例 1 の LH 低反応、症例 2 の GH 低反応、症例 3 の cortisol 基礎値の上昇であった。従ってⅡ群は投与期間が長期間にわたるにもかかわらず下垂体前葉抑制は軽度であった。ちなみにこの 3 例の年間の身長伸びは 6.5～8.8 cm で GH 低反応例も含めて正常であった。

考 按

下垂体前葉の個々のホルモンに対する S 剤の抑制的作用及びその機序に関しては、adren-

表2 プレドニゾン投与中止後の下垂体前葉機能回復過程

	1 週間以内	2 ~ 3 週	4 ~ 8 週	9 週以上	正常対照
Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	基礎値 6.9 $\pm$ 4.2 (8)** 頂値 8.0 $\pm$ 3.7 (8)***	11.6 $\pm$ 6.9 (10) 16.1 $\pm$ 6.5 (10)***	19.1 $\pm$ 8.9 (11)*** 34.2 $\pm$ 15.1 (11)*	13.3 $\pm$ 9.7 (6) 31.0 $\pm$ 15.7 (6)	11.5 $\pm$ 3.7 (50) 27.5 $\pm$ 8.3 (50)
GH (ng/ml)	基礎値 3.6 $\pm$ 3.1 (12) 頂値 10.7 $\pm$ 11.4 (12)**	3.6 $\pm$ 4.6 (10) 18.9 $\pm$ 11.8 (10)	4.1 $\pm$ 3.9 (11) 16.3 $\pm$ 12.1 (11)	2.3 $\pm$ 1.1 (6) 10.1 $\pm$ 4.1 (6)**	2.8 $\pm$ 2.2 (50) 16.7 $\pm$ 5.6 (50)
TSH ($\mu\text{U/ml}$)	基礎値 4.8 $\pm$ 3.0 (12) 頂値 12.0 $\pm$ 7.9 (12)**	5.6 $\pm$ 4.4 (10) 12.0 $\pm$ 6.7 (10)**	5.8 $\pm$ 3.7 (11) 14.6 $\pm$ 8.0 (11)*	4.2 $\pm$ 3.1 (6) 16.9 $\pm$ 10.0 (6)	4.6 $\pm$ 2.3 (90) 19.3 $\pm$ 7.0 (90)
LH (mIU/ml)	基礎値<10才 10-14才 頂値<10才 10-14才	4.7 $\pm$ 2.3 (8) 4.8 $\pm$ 3.4 (3) 10.8 $\pm$ 4.5 (8)** 41.5 $\pm$ 28.9 (3)***	5.0 $\pm$ 2.4 (8) 6.3 $\pm$ 2.0 (2) 30.0 $\pm$ 15.8 (8)** 216 $\pm$ 274 (2)**	2.4 $\pm$ 1.7 (4) 6.2 (1) 22.2 $\pm$ 11.0 (4) 114 (1)	4.3 $\pm$ 2.8 (40) 7.1 $\pm$ 7.4 (30) 18.8 $\pm$ 7.4 (40) 80.2 $\pm$ 41.4 (30)
PRL (ng/ml)	基礎値 4.1 $\pm$ 2.9 (5) 頂値 14.7 $\pm$ 3.1 (5)	4.3 $\pm$ 1.4 (5) 14.2 $\pm$ 5.7 (5)	4.5 $\pm$ 3.3 (4) 15.3 $\pm$ 4.0 (4)	3.4 $\pm$ 1.3 (4) 13.4 $\pm$ 1.0 (4)	4.8 $\pm$ 2.1 (20) 19.4 $\pm$ 8.3 (20)

注: ()内の数は検査人数, * 印は正常対照に対して * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ を表わす;

ocorticotrophic hormone (ACTH) 系, GH 系, TSH 系, LH 系それぞれの系列の末梢標的ホルモン, 下垂体前葉ホルモン, 視床下部ホルモン等への抑制が直接的にも間接的な生化学検査でもしられている。すなわち ACTH 系では剖検例における副腎萎縮や下垂体萎縮^{4)~8)}, 下垂体 ACTH 含量の減少⁹⁾¹⁰⁾, in vitroでの副腎皮質ステロイド産生^{11)~13)}, ACTH 産生^{14)~16)}, corticotropin releasing factor (CRF) 活性^{17)~19)}等の低下の観察, そして視床下部その他への S 剤の移植実験による CRF 抑制^{20)~27)}, また ACTH やメチラボン負荷時の尿中^{28)~32)}及び血漿 17-hydroxycorticosteroids^{33)~36)} (17-OHCS) あるいは血中 cortisol³⁷⁾³⁸⁾等の低反応, さらにインスリンや lysine-8-vasopressin (L-8-V) 負荷時の血中 cortisol の低反応³⁹⁾⁴⁰⁾, 血中 ACTH 濃度の低値⁴¹⁾等である。GH 系ではインスリン負荷時の GH 低反応^{42)~46)}, クッシング症候群にみられる GH 抑制⁴⁷⁾, ソマトメジン^{48)~52)}や growth hormone releasing factor⁵³⁾等への直接抑制も考えられている。TSH 系では TRH 負荷時の TSH の低反応^{54)~59)}, 下垂体 TSH 産生細胞の減少⁶⁰⁾, メチラボン負荷による TSH 基礎値の上昇⁵⁹⁾等の下垂体前葉レベルでの抑制, 又末梢における thyroxine $\rightarrow$ triiodothyronine 代謝^{61)~63)}や視床下部の TRH⁶⁴⁾⁶⁵⁾等への直接抑制も確かめられている。LH 系では LH-RH 負荷時の LH, follicle Stimulating hormone (FSH) の低反応^{66)~69)}, メチラボン負荷時の LH 基礎値の上昇⁶⁹⁾等の下垂体前葉レベルでの抑制またエストラジオールやテストステロン産生⁷¹⁾⁷²⁾への直接抑制, 視床下部の S 剤移植実験による LH-RH への抑制^{73)~75)}も報告されている。PRL 反応については TRH やインスリン負荷時に反応は抑制されずにただ基礎値の低下の報告がある⁵⁸⁾⁵⁹⁾⁷⁶⁾。

以上のように S 剤投与により下垂体前葉機能が抑制されることは明らかであるが, S 剤による下垂体前葉の抑制機序が直接的なものかあるいはより上位中枢の抑制による二次的なものかは未だ不明の点である。さらに可能性として上位中枢, 下垂体前葉, 末梢いずれも直接抑制を受けていることも考えられるが, 抑制部位の相互関係は今後の問題である。

下垂体前葉の個々のホルモンに対する S 剤の抑制作用に関してはこれまで多くの発表があったが下垂体前葉機能全体としてみた報告は少ない。また下垂体前葉機能を見るためには triple 試験は下垂体や視床下部機能をもチェック出来る点で, 従来行なわれていた ACTH 試験等よりも方法論的に適当な検査法と考えられる。そこで triple 試験により下垂体前葉抑制を全体的にと

表3 I群における、低反応を示した症例数と頻度

	1週間以内	2～3週	4～8週	9週以上
Cortisol	8/8 (100%)	4/10 (40%)	1/11 (9%)	0/6 (0%)
GH	3/12 (25%)	0/10 (0%)	2/11 (18%)	0/6 (0%)
TSH	2/12 (17%)	1/10 (10%)	0/11 (0%)	0/6 (0%)
LH	1/12 (8%)	0/10 (0%)	0/11 (0%)	0/6 (0%)
PRL	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)

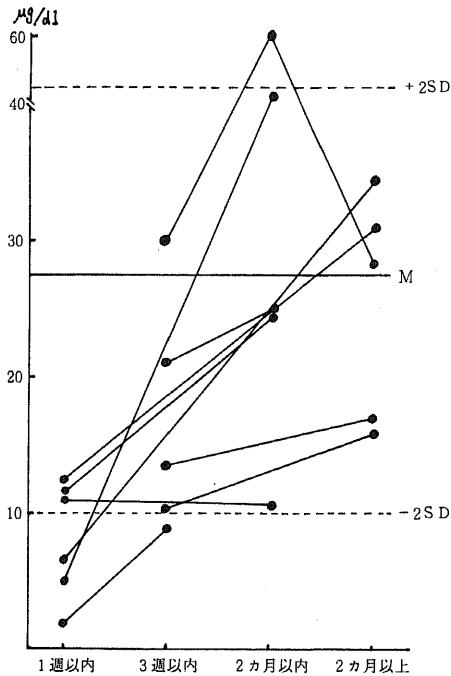


図3 プレドニゾロン投与中止後の cortisol 反応の個人経過 (頂値による)

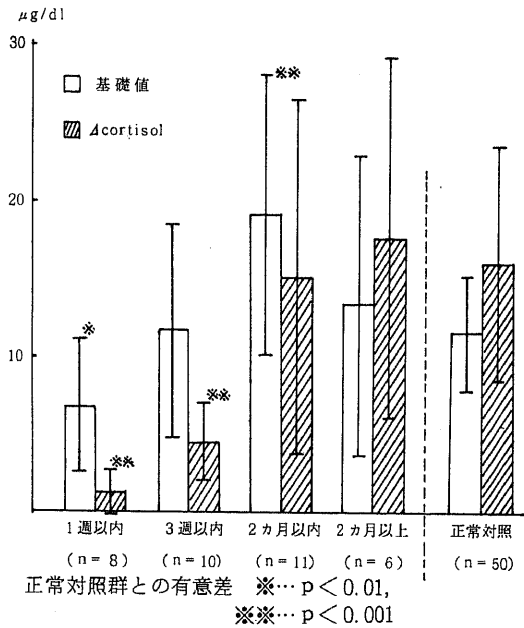
図4 プレドニゾロン投与中止後の cortisol 基礎値, Δ cortisol の回復過程

表4 II群における triple 試験の成績

	症 例	Na 1	Na 2	Na 3
Cortisol (μ g/dl)	基 礎 値	—	7.2	22.5*
	頂 値	—	15.5	33.0
GH (ng/ml)	基 礎 値	2.1	1.8	2.7
	頂 値	7.0	4.5*	11.0
TSH (μ U/ml)	基 礎 値	1.2	7.4	7.5
	頂 値	21.0	18.5	19.0
LH (μ IU/ml)	基 礎 値	6.4	6.2	5.0
	頂 値	4.1*	29.5	29.5

(*印は異常値を示す)

らえてみた。Pr 中止後 1 週間以内は cortisol, GH, TSH, LH いずれの反応も抑制を受けており、中でも cortisol の抑制が最も強く次いで GH, TSH, LH の順に抑制頻度は少なくなった。また PRL は全く抑制がみられなかった。

S 剤の下垂体前葉抑制と S 剤の体重 kg 当り 1 日投与量、総投与量、投与期間との間には有意な相関はなかった。この点に関しては見解が分かれている^{29)33)35)36)39)77)~81)}。S 剤の投与期間が長短ははっきり異なる症例間の比較では抑制程度にちがいはあることは当然で著者の成績とくらべられない。実験的には S 剤投与期間と下垂体 ACTH 量に有意な相関がみられているが⁹⁾¹⁰⁾、今回扱った範囲の臨床例では条件を一定に出来ない面もあり相関はなかった。又 5mg/ 日前後の Pr 投与例は長期間の投与でも抑制がおこらないとする意見には反論もあり^{78)82)~84)}、判定方法が ACTH 試験等末梢標的器官に対する強い刺激法や単なる尿中ステロイド代謝産物の基礎値に基づいているので、今回の成績との比較は困難である。

S 剤により抑制された下垂体前葉機能がいつ正常反応を示すかは関心のある所だが、S 剤中止後 2 日から 1 年ぐらいまで成績は様々である^{36)77)81)85)~88)}。cortisol の基礎値のみあるいは ACTH 試験等による観察では短期間に回復するようであるが下垂体機能が問題にされていない。又明らかに投与量や投与期間がことなる症例と一緒にしているための混乱もみられる。著者は 24 名の Pr 連日投与例において投与中止後経時的に下垂体前葉機能を調べた所、いずれの前葉ホルモンについても抑制は 2 ヶ月後に回復した。

この回復時期について文献的にみると、Salassa ら⁶⁾、Bennett ら⁷⁾は(副腎萎縮と副腎機能は平行しないのだが)²⁰⁾²³⁾³⁴⁾⁸⁹⁾S 剤投与後の剖検例で死亡 20 日~4 ヶ月前半に投与中止している症例では副腎萎縮をみていない。Plumpton ら⁹⁰⁾は S 剤投与後の手術例では投与中止後 2 ヶ月たてばショックの心配なしに手術できると臨床の見地から述べている。Zurbrugg ら⁹¹⁾⁹²⁾は 19 名のネフローゼ患者に Pr 連日投与 1 ヶ月(60mg/m²/日)+3 投 4 休 1 ヶ月(40mg/m²/日)と一定条件のもとに、ACTH 試験を用いて個々の症例別に各々が Pr 投与前値を対照とする厳密な観察を行ない、投与中止後 2 ヶ月間で副腎機能の正常化を確かめている。これらの成績は著者の成績と一致している。

一方年単位の長期 S 剤投与者については Graber ら⁴¹⁾の血中 ACTH、血漿 17-OHCS 濃度を指標にした成績、Livanou ら⁸⁰⁾のインスリン負荷による血漿 17-

OHCS 反応を指標にした成績等から、抑制された下垂体-副腎系の機能は中止後 9 ヶ月~1 年で正常に復するとの見解が一般に支持されている。今回調べた II 群の長期間投与症例では S 剤の下垂体前葉機能への影響は少なく回復に要する期間も I 群とそれほどちがわない印象であった。この理由は I 群の結果から推定すると II 群の回復する S 剤投与の間に 2 ヶ月半の Pr 休薬期間が常にあるため、下垂体前葉の抑制と回復が交互にくりかえされていると思われる。治療目的はなれ副作用の軽減だけから投与法を論じてはいけませんが、S 剤の投与法として II 群のような 2 ヶ月間の休薬期間をおく長期間投与法は今後考慮に値すると思われる。

結 論

Pr 2mg/kg/ 日以内、総投与量 5000mg 以内、投与期間 6 ヶ月以下の連日投与例 24 名に行なった triple 試験では、

1) Pr 投与中止後 1 週間以内は下垂体前葉機能に強い抑制がみられ cortisol, GH, TSH, LH 分泌能は正常対照に比し有意に低く、また cortisol は 8/8 例(100%)、GH は 3/12 例(25%)、TSH は 2/12 例(17%)、LH は 1/12 例(8%)に低反応をみた。PRL は基礎値、頂値とも正常対照と有意差なく低反応例もなかった。

2) Pr による下垂体前葉機能の抑制は Pr の体重 kg 当り 1 日投与量、総投与量、投与期間とは無関係であった。

3) Pr により抑制された下垂体前葉機能は Pr 投与中止後 2 ヶ月間で完全に回復していた。個々のホルモンでみると cortisol, GH, TSH は中止後 2 ヶ月間、LH は中止後 3 週間すぎると全例正常反応に復した。

4) cortisol 反応は回復過程で一過性に過大反応の時期がみられた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導を賜りました前小児科学教授中島博徳先生、また御校閲を賜りました谷口昂助教授に深く感謝の意を表します。また貴重な御助言、御支援を賜った佐藤保講師、そして種々の御協力をいただきました教室の諸先生および渡辺嬢に深く感謝致します。

(本論文の要旨は第 20 回日本内分泌学会東部部会、第 9、11 回日本小児内分泌学会研究会で発表した。)

文 献

- 1) Simone, J. V. : Advances Pediatr., 19, 13 (1972).
- 2) 小林文雄 : 金沢大学十全医学雑誌, 86, 1 (1977).

- 3) Dacou-Voutetakis, C., Haidas, St. & Zannos-Marioleas, L. : *Lancet*, ii, 1206 (1975).
- 4) Ingle, D. J. & Kendall, E. C. : *Science*, 86, 245 (1937).
- 5) Fraser, C. G. Preuss, F. S. & Bigford, W. D. : *J. A. M. A.*, 149, 1542 (1952).
- 6) Salassa, R. M., Bennett, W. A., Keating, Jr. F. R. & Sprague, R. G. : *J. A. M. A.*, 152, 1509 (1953).
- 7) Bennet, W. A. : *J. Bone Joint Surg.*, 36-A, 867 (1954).
- 8) Hodges, J. R. & Sadow, J. : *Br. J. Pharmac.*, 36, 489 (1969).
- 9) Farrell, G. L. & Laqueur, G. : *Endocrinology*, 56, 471 (1955).
- 10) Holb, D. A., Jailer, J. W., Kitay, J. I. & Frantz, A. G. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 19, 1540 (1959).
- 11) Péron, F. G., Moncloa, F., Dorfman, R. I. Duclos, R. & Duclos, T. : *Endocrinology*, 67, 379 (1960).
- 12) Fukui, S., Takeuchi, K., Watanabe, F., Kumagai, A., Yano, S. & Nishino, K. : *Endocrinol. Japon.*, 8, 43 (1961).
- 13) Fekete, GY. & Görög, P. : *J. Endocrin.*, 27, 123 (1963).
- 14) Holub, D. A., Kitay, J. I. & Jailer, J. W. : *J. Clin. Invest.*, 38, 291 (1959).
- 15) Pollock, J. J. & LaBella, F. S. : *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 44, 549 (1966).
- 16) Fleischer, N. & Vale, W. : *Endocrinology*, 83, 1232 (1968).
- 17) Arimura, A., Bowers, C. Y., Schally, A. V., Saito, M. & Miller, M. C. : *Endocrinology*, 85, 300 (1969).
- 18) Takebe, K., Kunita, H., Sakakura, M., Horiuchi, Y. & Mashimo, K. : *Endocrinology*, 89, 1014 (1971).
- 19) Sakakura, M., Saito, Y., Takebe, K. & Ishii, K. : *Endocrinology*, 98, 954 (1976).
- 20) Smelik, P. G. & Sawyer, C. H. : *Acta Endocr.*, 41, 561 (1962).
- 21) Davidson, J. M. & Feldman, S. : *Endocrinology*, 72, 936 (1963).
- 22) Chowders, I., Feldman, S. & Davidson, J. M. : *Am. J. Physiol.*, 205, 671 (1963).
- 23) Corbin, A., Mangili, G., Motta, M. & Martini, L. : *Endocrinology*, 76, 811 (1965).
- 24) Chowders, I., Conforti, N. & Feldman, S. : *Neuroendocrinology*, 2, 193 (1967).
- 25) Davidson, J. M. & Feldman, S. : *Acta Endocr.*, 55, 240 (1967).
- 26) Kendall, J. W. & Allen, C. : *Endocrinology*, 82, 397 (1968).
- 27) 武部和夫・坂倉宗樹 : *日本臨床*, 34, 3508 (1976).
- 28) Christy, N. P., Wallace, E. Z. & Jailer, J. W. : *J. Clin. Endocrinol.*, 16, 1059 (1956).
- 29) Larzelere, Jr., R. G., Barthold, E. A., Wilett, F. M., Feichtmeir, T. V., Wilson, L. & Engleman, E. P. : *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 99, 888 (1957).
- 30) Carreon, G. G., Canary, J. J., Meyer, R. J. & Kyle, L. H. : *J. Lab. Clin. Med.*, 56, 235 (1960).
- 31) Andersson, E. & Kierulf, Kaj. : *Acta Med. Scand.*, 169, 577 (1961).
- 32) Savage, O., Copeman, W. S. C., Chapman, L., Wells, M. V. & Treadwell, B. L. J. : *Lancet*, i, 232 (1962).
- 33) Sandberg, A. A., Eik-Nes, K., Migeon, C. J. & Koepf, G. F. : *J. Lab. Clin. Med.*, 50, 286 (1957).
- 34) Marks, L. J., Chute, R. & Sallade, R. L. : *New Eng. J. Med.*, 264, 10 (1961).
- 35) Landon, J., Wynn, V., James, V. H. T. & Wood, J. B. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25, 602 (1965).
- 36) Farmer, T. A., Hill, S. R., Pittman, J. A. & Herod, J. W. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 21, 433 (1961).
- 37) Greig, W. R., Browning, M. C. K., Boyle, J. A. & Maxwell, J. D. : *J. Endocrin.*, 34, 411 (1966).
- 38) Kehlet, H. & Binder, C. : *Brit. Med. J.*, 21, 147 (1973).
- 39) Jasani, M. K., Boyle, J. A., Greig, W. R., Dalakos, T. G., Browning, M. C. K., Thompson, A. & Buchanan, W. W. : *Quart. J. Med.*, 36, 261 (1967).
- 40) Jasani, M. K., Freeman, P. A., Boyle, J. A., Reid, A. M., Diver, M. J. & Buchanan, W. W. : *Quart. J. Med.*, 37, 407 (1968).
- 41) Graber, A. L., Ney, R. L., Nicholson, W. E., Island, D. P. & Liddle, G. W. : *J. Clin. Endocrinol.*

- Metab., 25, 11 (1965).
- 42) Frantz, A. G. & Rabkin, M. T. : New Eng. J. Med., 271, 1375 (1964).
- 43) Hartog, M., Gaafar, M. A. & Fraser, R. : lancet, 2, 376 (1964).
- 44) Nakagawa, K., Horiuchi, Y. & Mashimo, K. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 29, 35 (1969).
- 45) Chen, R., Kenny, F. M. & Drash, A. L. : Johns Hopk. Med. J. 125, 134 (1969).
- 46) 真野敏明・平林和夫 : 小児科臨床, 29, 579 (1976).
- 47) Morrow, L. B., Mellinger, R. C., Prendergast, J. J. & Guansing, A. R. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 29, 1364 (1969).
- 48) Root, A. W., Bongiovanni, A. M. & Ebrlein, W. R. : J. Pediatr., 75, 826 (1969).
- 49) Phillips, L. S., Herington, A., Mueller, M. C. & Daughaday, W. H. : Clin. Res., 21, 68 (1973).
- 50) Clarke, J. S., Wingfield, B. S., McNatt, M. L., Elders, M. J. & Hughes, E. R. : Clin. Res., 21, 109 (1973).
- 51) Phillips, L. S., Herington, A. C. & Daughaday, W. H. : Endocrinology, 97, 780 (1975).
- 52) Elders, M. J., Wingfield, B. S., McNatt, M. L., Clarke, J. S. & Hughes, E. R. : Am. J. Dis. Child., 129, 1393 (1975).
- 53) Pecile, A. & Muller, E. : J. Endocrin., 36, 401 (1966).
- 54) Wilber, J. F. & Utiger, R. D. : J. Clin. Invest., 48, 2096 (1969).
- 55) Nicoloff, J. T., Fisher, D. A. & Appleman, M. D. : J. Clin. Invest., 49, 1922 (1970).
- 56) Faglia, G., Ferrari, C., Beck-Peccoz, P., Spada, A., Travalini, P. & Ambrosi, B. : Horm. Metab. Res., 5, 289 (1973).
- 57) Brown, M. R. & Hedge, G. A. : Endocrinology, 92, 1305 (1973).
- 58) Dussault, J. H. : Can. Med. Assoc. J., 111, 1195 (1974).
- 59) Re, R. N., Kourides, I. A., Ridgway, E. C., Weintraub, B. D. & Maloof, F. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 338 (1976).
- 60) Halmi, N. S. & McCormick, W. F. : Arch. Path., 94, 471 (1972).
- 61) Duick, D. S., Warren, D. W., Nicoloff, J. T., Otis, C. L. & Croxson, M. S. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 39, 1151 (1974).
- 62) Chopra, I. J., Williams, D. E., Orgiazzi, J. & Solomon, O. H. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 911 (1975).
- 63) Degroot, L. J. & Hoyer, K. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 42, 976 (1976).
- 64) Otsuki, M., Sakoda, M. & Baba, S. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 95 (1973).
- 65) Fukatsu, H., Sakoda, M. & Baba, S. : Endocrinol. Japan., 20, 81 (1973).
- 66) Hagino, N. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 716 (1972).
- 67) 須田俊宏・出村 博・矢野喬史・小田桐恵美・市川敬子・前田忠雄・出村黎子・鎮目和夫 : 日内分秘会誌, 50, 374 (1974).
- 68) Baldwin, D. M. & Sawyer, C. H. : Endocrinology, 94, 1397 (1974).
- 69) Sakakura, M., Takebe, K. & Nakagawa, S. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 774 (1975).
- 70) Cortés-Gallegos, V., Gallegos, A. J., Tovar, N. B., Cervantes, C. & Parra, A. : Clin. Endocrinol. Metab., 41, 215 (1975).
- 71) Hajjar, R. A., Hill Jr., C. S. & Samaan, N. A. : Acta Endocr., 80, 339 (1975).
- 72) Doerr, P. & Pirke, K. M. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 622 (1976).
- 73) Hagino, N., Watanabe, M. & Goldzieher, J. W. : Endocrinology, 84, 308 (1969).
- 74) Smith, E. R., Johnson, J., Weick, R. F., Levine, S. & Davidson, J. M. : Neuroendocrinology, 8, 94 (1971).
- 75) Hagino, N. & Yamaoka, S. : Anatomical Record, 169, 331 (1971).
- 76) Copinschi, G., L'hermite, M., Leclercq, R., Golstein, J., Vanhaelst, L., Virasoro, E. & RoByn, C. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 442 (1975).
- 77) Livanou, T., Ferriman, D. & James, V. H. T. : Proc. Royal. Soc. Med., 58, 27 (1965).
- 78) KerreBiin, K. F., DeKroon, J. P. M. & Harders, C. L. : Arch. Dis. Child., 42, 532 (1967).
- 79) 平間元博 : 日内分秘会誌, 39, 342 (1963).
- 80) Livanou, T., Ferriman, D. & James, V. H. T. : lancet, ii, 856 (1967).
- 81) Kobayashi, A., Utsunomiya, T., Senthoh, H., Tomita, K. & Ohbe, Y. : Helv. Paediat. Acta, 28,

- 341 (1973).
- 82) Shuster, S. & Williams, I. A. : *lancet*, ii, 674 (1961).
- 83) Arnoldsson, H. & Helander, E. : *Acta Med. Scand.*, 173, 769 (1963).
- 84) Kuzemko, J. A. & Lines, J. G. : *Arch. Dis. Child.*, 45, 215 (1970).
- 85) Danowski, T. S., Bonessi, J. V., Sabeh, G., Sutton, R. D., Webster, Jr., M. W. & Sarver, M. E. : *Ann. Int. Med.*, 61, 11 (1964).
- 86) Bierich, J. R., Kersten, I. & Maruektad, S. : *Acta Endocr.*, 31, 40 (1959).
- 87) Robinson, B. H. B., Mattingly, D. & Cope, C. L. : *Brit. Med. J.*, i, 1579 (1962).
- 88) Aceto, Jr, T., Beckhorn, G. D., Jorgensen, J. R. & Johnson, W. R. : *Pediat. Clin. North Am.*, 13, 543 (1966).
- 89) Yudaev, N. A. : *Fed. Proc.*, 25, 1023 (1966).
- 90) Plumpton, F. S., Besser, G. M. & Cole, P. V. : *Anaesthesia*, 24, 3 (1969).
- 91) Zurbrugg, R. P., Zimmermann, E. & Oetliker, O. H. : *Helv. Paediat. Acta*, 29, 221 (1974).
- 92) Zurbrugg, R. P. : *Monographs in Paediatrics*, vol. 7, *Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation*, P. 60, S. Karger, Inc., 1976.

A b s t r a c t

Anterior pituitary reserves of GH, TSH, LH and ACTH were investigated in 50~80 normal children and 101 patients with various endocrine or central nervous system disorders by simultaneous administration of insulin, TRH and LH-RH intravenously. In addition, the effect of corticosteroid therapy on pituitary hormones reserve and recovery from them were studied in 24 patients who received continuously prednisolone (daily < 2mg/kg, total < 5000mg) for 6-201 days. The results were as follows.

- 1) Normal values in children (1-18yrs)
 - basal GH 2.8 ± 2.2 ng/ml,
 - GH after insulin 16.7 ± 5.6 ng/ml,
 - basal TSH 4.6 ± 2.3 μ U/ml,
 - TSH after TRH 19.3 ± 7.0 μ U/ml,
 - basal LH (1-9yr) 4.3 ± 2.8 mIU/ml,
 - (10-18yr) 7.1 ± 7.4 mIU/ml,
 - LH after LH-RH (1-9yr) 18.8 ± 7.4 mIU/ml,
 - (10-18yr male) 52.9 ± 17.3 mIU/ml,
 - (10-18yr female) 123.8 ± 92.1 mIU/ml,
 - basal cortisol 11.5 ± 3.7 μ g/dl,
 - cortisol after insulin 27.5 ± 8.3 μ g/dl,
 - Δ cortisol 16.0 ± 7.5 μ g/dl.

2) In the responses of GH, TSH and cortisol, no significant differences due to age or sex were observed. LH release, however, was markedly increased with the onset of puberty.

3) Beside the specific impairment for the disease, concomitant abnormalities in anterior pituitary hormone secretion were observed in the patients studied. The frequency of abnormal secretion was as follows.

Pituitary dwarfism : TSH 40%, LH 45%, ACTH 20%.

diabetes insipidus : GH 40%, TSH 20%, LH 20%, ACTH 20%.

hypothyroidism : GH 37.5%, LH 87.5%, ACTH 57.1%,

anorexia nervosa : GH 14.3%, TSH 0%, LH 100%, ACTH 37.5%.

Down's syndrome LH 60%, precocious puberty LH 75%.

Turner's syndrome LH 100%.

4) Frequent dissociation of GH and cortisol responses to the same insulin stimulation was noted, this suggested that different mechanism of the response to insulin was involved in GH and ACTH.

5) Marked suppression in the anterior pituitary function was observed within a week of the discontinuation of prednisolone. The frequency of the low response was cortisol 100%, GH 25%, TSH 17% and LH 8%, but PRL was not inhibited.

6) The degree of suppression in cortisol response was not related to the daily doses, total doses nor the duration of the medication, but appeared to be related to the period between the discontinuation of the therapy and the test performed.

7) The suppressive pituitary function was restored completely after two months from the discontinuation of prednisolone.

8) There was temporarily an exaggerated cortisol response during the course of recovery.
