

# 小児の下垂体・副腎皮質系機能検査に関する研究

## 第2編 小児の下垂体 ACTH 分泌予備能試験における SU-4885 の投与量について

金沢大学医学部小児科学教室(主任 佐川一郎教授)

国 谷 勝

(昭和41年9月14日受付)

1949年 Nelson & Woodard<sup>1)</sup> は DDD (2,2-bis-(P-chlorphenyl)-1, 1-dichlorethane) が犬の副腎皮質を萎縮させることを報告し、ついで尿中の 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) の排泄を減少させることもみとめられた<sup>2)</sup>。その後この誘導体が次々に合成されたがこのうち Amphenone B は犬の副腎皮質のステロイド合成を抑制し、しかも副腎皮質を萎縮させずむしろ肥大させることをみとめた<sup>3)~7)</sup>。

さらにこの Amphenone B より毒性の少ない Metyrapone すなわち SU-4885 (1,2-bis-(3-pyridyl)-2-methyl-1-propanone) が Bencze & Allen<sup>8)</sup> によつて開発された。

Metyrapone は人の副腎皮質内におけるステロイド生成過程において 11-β hydroxylase を特異的に抑制し<sup>9)10)</sup> 図1のごとく Cortisol および Corticosterone の生成を減じ、その前段階である 11-desoxycortisol (Compound-S) と、desoxycosterone (DOC) が蓄積し、これから異常代謝産物が生成される。しかしこれらの物質は下垂体の ACTH 分泌を抑

制する作用がなく、一方 ACTH 分泌に関係のある血中の Cortisol の濃度が減少する結果いわゆる“feed back” 機序により下垂体の ACTH 分泌が促進され 11-desoxycortisol 等の産生のみがますます増加することになる。しかし尿中にその代謝産物が多量に排泄され、これらを 17-OHCS 等として測定することにより下垂体の ACTH 分泌予備能をうかがうことができる。ただこれらは副腎皮質を介して間接的に知るものであるため副腎皮質が健全であることが前提となる。

この原理を Liddle<sup>9)11)</sup> らは臨床的に下垂体の機能状態を知る方法として応用して以来次第にその実用性がみとめられ、成人においては多くの報告がみられるが<sup>12)~26)</sup>、小児についてはまだ少ない<sup>27)~39)</sup>。ことに Metyrapone の投与量についてはなお論議の段階である。

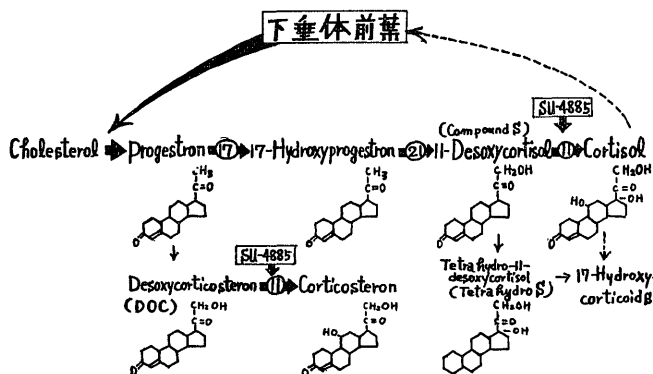
このような内分泌系臓器に対する一種の刺激反応では ACTH 負荷試験の場合と同じくことに機能の低下が疑われる場合には最大刺激下にあつて反応を検し、評価されることが望ましい。

本編は以上の観点にもとづいて Metyrapone (SU-4885) の内服剤, SU-4885 ditartrate (静注用) (以下すべて SU 剤と略す) を使用する場合の適量, ことに最大刺激を得る量を求めるため次の研究を行なつた。

### 研究方法

1) 対象 3歳より14歳の ACT-HZ 負荷試験で正常の反応をしめし副腎皮質系など内分泌系に異常をみ

図1 SU-4885 の作用機序



Studies on Pituitary-Adrenocortical Function in Children Part II. The Pituitary-Adrenocortical Reserve Test With SU-4885 (Metyrapone) in Healthy Children. Masaru Kunitani, Department of Pediatrics (Director: Prof. I. Sagawa) School of Medicine, Kanazawa University.

とめなかつた健常小児14例(男児10例, 女児4例)およびステロイドホルモンの使用をうけた患児で, 投薬中止後 ACTH-Z 負荷試験に正常の反応をしめた男女各1例(No. 7,8)の小児で, この患児のステロイド剤の投与内容は次のごとくである。

番号7 7歳の男児。診断名 気管支喘息。乳児期より喘鳴。咳嗽を時々みとめたが近年呼吸困難をともなう咳嗽発作を頻発し, 入院前やく2カ月前より毎日のように発作をみるため入院, プレドニソロン 15 mg/日より漸減し22日間の投与をうけた(総量 317.5mg)投薬中止後10日目に ACTH-Z 20単位2日法で正常反応を得た。これにひきつづいて SU 剤による反応をみた。この間発作はみられなかつた。

番号8 8歳の女児。診断名 気管支喘息。3歳頃より咳嗽発作を時々みとめ, 呼吸困難をともなうこともあつた。しかしやく6カ月前より呼吸困難をともなう発作が頻発し, 入院前やく10日間はとくに著明となりステロイド剤(デカドロン 2 mg より漸減, 総量 20 mg 18日間)の投与をうけた。投薬中止1週間後に ACTH-Z, SU 剤の投与による反応をみた。この間発作はみられなかつた。

## 2) SU 剤投与方法

次の3群に分け投与された。

第1群 3歳より14歳の対象児(番号1~8)の8例に SU 剤を経口的に1日量として 50 mg/kg および 100 mg/kg を数日の間隔をおいて投与し, その反応を比較した。

第2群 4歳より9歳の4例(番号9~12)は経口的に1日量として 100 mg/kg および 150 mg/kg を第1群と同様に投与した。

第3群 5歳より12歳の4例(番号13~16)は静脈内に同じく1回量として 50 mg/kg および 150 mg/kg を第1群と同様に投与した。

投与方法は経口法では3~4時間ごとに24時間にわたつてなるべく均等になるよう午前6時投与開始, 翌朝まで6~8回に分服させた。静注法は Henke<sup>15)</sup>らの方法に準じ5%ブドウ糖 300~500 ml に SU-4885 ditartrate salt を溶解して午前8時より9時までの間に点滴を開始, 4時間にわたつて注入した。

## 3) SU 剤負荷試験の判定方法

採尿 SU 剤投与当日およびその前後の数日間の24時間尿を採取した。

反応量は単位体表面積当り24時間尿中総 17-OHCS 排泄量によつた。体表面積は Crawford<sup>42)</sup>らの計算図表を用いた。

尿中総 17-OHCS の測定は第1編に述べた方法<sup>40)41)</sup>によつた。

基礎排泄量は SU 剤の投与前3日間の平均値を用いた。

SU 剤の投与後の反応の判定は尿中総 17-OHCS の最高の排泄量をしめた最高排泄量と基礎排泄量との差を最高反応量とし, 総反応量(R)は図2のごとく SU 剤の投与後基礎排泄量をこえて排泄した尿中総 17-OHCS の量で囲まれた面積(斜線の部分)で求めると  $R=b+c+d+e-4a$  となり反応量の総和に一致する(第1編参照)。

## 成 績

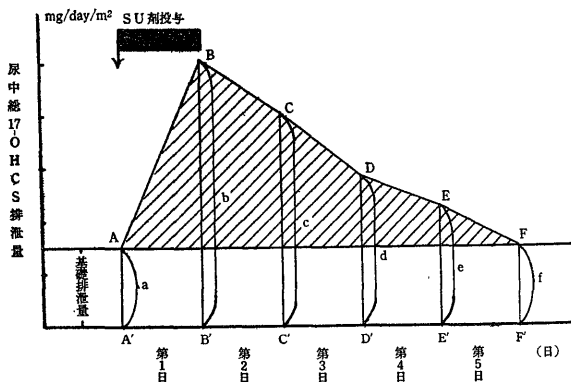
SU 剤を上述のごとく経口的または静脈内にそれぞれ同一の小児において量を変えて2回投与し, その反応を尿中総 17-OHCS の排泄量の推移によつて観察し, 次の成績を得た。

1. SU 剤の投与後尿中総 17-OHCS の排泄量の最高値をしめた日は投与方法, 投与量にかかわらず大部分は投与開始第1日で, ついで第2日であつた(表1)。

3. SU 剤を経口的に 50 mg/kg と 100 mg/kg の2回の投与を行なつた第1群では表1-(1), 図3のごとく3歳より9歳の小児(番号1~3)では2回の投与に得た最高反応量は投与量の増加によりやく2倍以上の差をみ, 総反応量でもやく1.5倍から2倍の差がみられた。

これに対し11歳以上の小児(番号4~6)の最高反応量, 総反応量はともに大差がなく

図2 SU 剤投与による下垂体機能試験反応量算出



投与量を増加しても反応に変化がみられなかつた(表1-1), 図4)。

またステロイドホルモン使用後の患児(番号7, 8)では表1-1(1), 図5のごとくSU剤の50mg/kgの投与による反応は弱かつたが, 100mg/kgの投与では著明に増加し最高排泄量はやく4倍におよんだ。また総反応量もほとんど反応のなかつたものが著明に増加した。

3. SU剤を経口的に4~9歳の小児4例(番号9~12)に100mg/kgと150mg/kgとを投与した第2群の成績は表1-2(1), 図6のごとく番号9の総反

応量が1.6倍とやや増加をみたが他はいずれも最高反応量および総反応量ともに著明な増加はみられなかつた。

4. SU剤を静脈内に点滴注入した第3群の成績では50mg/kgと100mg/kgとの投与の成績では表1-3(1), 図7のごとく12歳の番号16は投与量の増加により反応の増加はほとんどみられなかつたが, 9歳以下の番号13~15では最高反応量, 総反応量ともかなりの増加をみた。

5. 最大刺激を得るに要するSU剤の投与量

上記の成績をまとめると10歳以上の小児ではSU剤

表1 健常小児におけるSU-剤の投与による尿中総17-OCS排泄量の推移

(1) 経口的に50mg/kg, 100mg/kgの投与

番号	年齢	性別	基礎排泄量	単位 mg/day/m <sup>2</sup>												
				SU50投与第1日	第2日	第3日	第4日	最高反応量	総反応量	SU100投与第1日	第2日	第3日	第4日	最高反応量	総反応量	体表面积
1	3歳	男	0.81	1.77	1.71	1.30	0.78	0.96	2.37	2.32	3.25	0.77	0.70	1.51	3.95	0.56
2	7	男	1.03	2.24	1.64	1.24	1.02	1.21	2.03	4.10	2.16	1.44	1.00	3.07	4.61	0.80
3	9	女	0.80	4.17	2.15	1.82	1.50	3.34	6.44	7.02	2.51	2.10	1.07	6.22	9.18	0.88
4	11	女	1.68	5.68	2.85	2.15	1.70	3.92	5.68	5.86	2.64	2.05	1.59	4.18	5.51	1.05
5	13	男	1.05	4.50	4.22	1.46	1.05	3.45	7.09	4.52	3.60	2.82	1.60	3.47	8.34	1.23
6	14	女	2.14	9.41	2.29	2.41	2.45	7.27	8.00	8.37	2.49	2.25	2.28	6.23	6.86	0.98
7*	7	男	0.95	0.98	0.96	0.68	0.82	0.03	0.04	3.77	1.87	1.87	1.13	2.82	4.86	0.78
8*	8	女	0.82	0.96	1.02	0.92	0.86	0.20	0.48	4.12	1.56	1.08	0.90	3.30	4.38	0.80

\*番号7, 8はステロイド剤の投与をうけた例

(2) 経口的に100mg/kg, 150mg/kgの投与

番号	年齢	性別	基礎排泄量	単位 mg/day/m <sup>2</sup>												
				SU100投与第1日	第2日	第3日	第4日	最高反応量	総反応量	SU-150投与第1日	第2日	第3日	第4日	最高反応量	総反応量	体表面积
9	4歳	男	1.44	2.82	3.28	1.32	1.09	1.84	2.62	3.02	4.10	1.42	1.43	2.66	4.24	0.67
10	5	女	0.82	1.38	3.56	1.32	0.78	2.74	3.90	1.90	4.14	1.10	0.88	3.32	4.76	0.65
11	7	男	1.74	5.11	3.34	1.81	1.45	3.37	4.87	2.99	5.17	1.44	1.59	3.43	4.68	0.75
12	9	男	0.87	2.24	5.85	3.25	0.83	5.08	8.83	3.07	6.00	3.17	0.95	5.13	9.71	0.94

(3) 静脈内に50mg/kg, 100mg/kgの投与

番号	年齢	性別	基礎排泄量	単位 mg/day/m <sup>2</sup>												
				SU50投与第1日	第2日	第3日	第4日	最高反応量	総反応量	SU100投与第1日	第2日	第3日	第4日	最高反応量	総反応量	体表面积
13	5歳	男	1.40	4.20	1.63	1.10	1.65	2.80	3.28	4.85	1.89	1.67	1.45	3.45	4.26	0.66
14	7	男	0.92	2.39	0.96	0.77	0.75	1.47	1.56	2.95	2.26	0.91	0.95	2.03	3.40	0.77
15	8	男	0.66	1.05	0.69	0.85	0.50	0.39	0.66	2.09	1.10	0.54	0.67	1.43	1.88	0.78
16	12	男	2.40	5.25	3.72	1.89	2.40	2.85	4.17	4.75	4.10	2.15	2.30	2.35	4.05	1.06

の1日量として 50 mg/kg の投与でじゆうぶんな反応が得られ、もはや投与量を増しても反応に変化がみられない。しかし10歳未満の小児ではふじゆうぶんで7~8歳では 100 mg/kg 前後、3~6歳では 100~150 mg/kg でじゆうぶんな反応が得られるものと

推定される。これら最大刺激を得るSU剤の投与量を単位体表面積当り (m<sup>2</sup>) に換算すると年齢にかかわらず一定ではば 3g となつた。

6. 最大刺激下の健常小児の最高反応量および総反応量

図3 健常小児におけるSU剤投与による尿中総17-OHCS排泄量の推移 (50 mg/kg, 100 mg/kg 経口法)

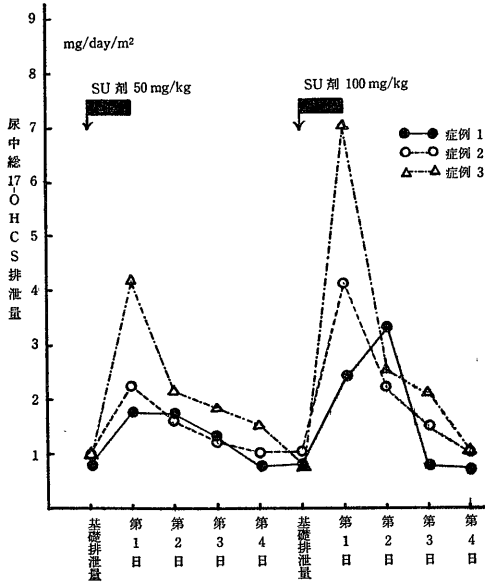


図5 ステロイド剤使用例のSU剤投与による尿中総17-OHCS排泄量の推移 (50 mg/kg, 100 mg/kg 経口法)

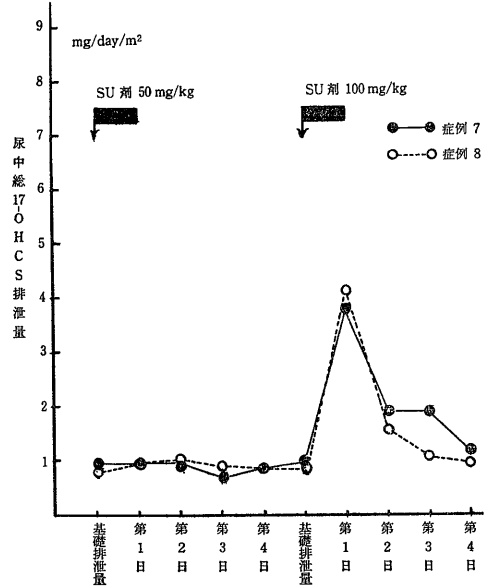


図4 健常小児におけるSU剤投与による尿中総17-OHCS排泄量の推移 (50 mg/kg, 100 mg/kg 経口法)

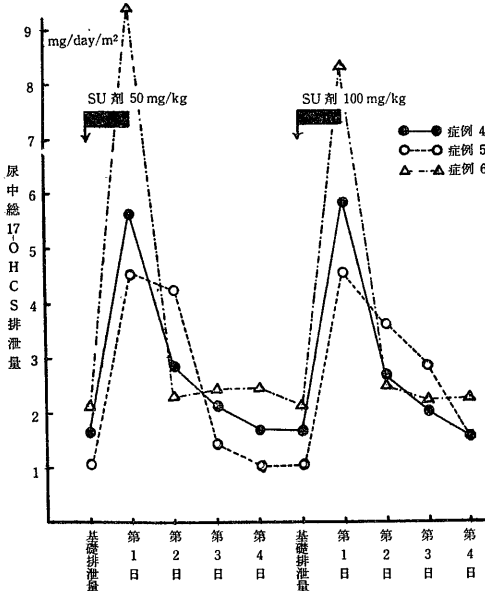


図6 健常小児におけるSU剤投与による尿中総17-OHCS排泄量の推移 (100 mg/kg, 150 mg/kg 経口法)

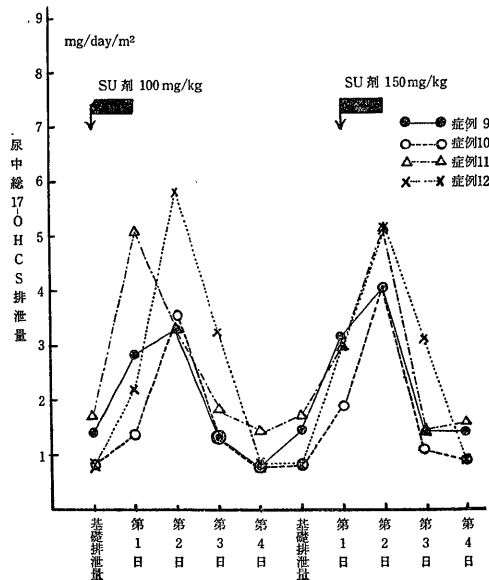
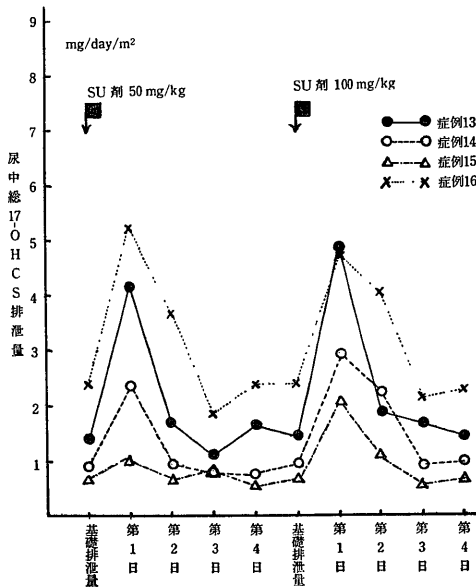


図7 健常小児における SU 剤投与による尿中総 17-OHCS 排泄量の推移 (50 mg/kg, 100 mg/kg 静注法)



ついで上記の成績から SU 剤の最大刺激すなわち体表面積 1m<sup>2</sup> 当り 3g 以上の投与によつて得られた経口投与群の成績についてみると表 2 のごとくである。

最高排泄量は 4.1~9.4 (平均 5.6) mg/day/m<sup>2</sup> でこれをそれぞれの基礎排泄量との比でみると 2.9~8.8 倍 (平均 4.8 倍) であつた。

最高反応量は 2.7~7.3 mg/day/m<sup>2</sup> の範囲内で平均値および標準偏差は 4.3±1.5 mg/day/m<sup>2</sup> であつ

た。

総反応量は 4.2~9.7 mg/day/m<sup>2</sup> で平均値および標準偏差は 6.6±2.0 mg/day/m<sup>2</sup> で棄却限界は 5% の危険率で 6.6±4.9 mg/day/m<sup>2</sup> であつた。

7. 副作用

これらの SU 剤の投与に際し静注法の 1 例に (番号 5) 100 mg/kg を点滴終了直後に軽度の眩暈, 悪心を一過性にみとめたほかはとくに副作用と思われるものはなかつた。

考 察

SU 剤が臨床的に下垂体機能検査の一つとしてとり入れられて以来下垂体・副腎皮質の機能を知る上に有力な手段となつたが, この SU 剤を使用する場合の投与方法, 投与量および反応の判定方法は種々多様である。

成人の場合については Gold<sup>12)</sup> らは SU-4885 ditartrate の静注法で体重当り 10 mg, 30 mg, 60 mg を 1 回量として投与し, いずれの場合にも反応に大差はなく体重 kg 当り 30 mg が適当と報告している。Henke<sup>16)</sup> らは 2g と 5g の SU-4885 ditartrate を体重に関係なく投与し, 2g ではふじゆうぶんで 5g が適当であり, 投与方法も午前 8 時~9 時の間に開始し 4 時間の点滴静注がよいと述べている。

経口法では Liddle<sup>11)</sup> らが 500~750 mg を 4 時間ごとに 1 日 6 回, 計 3~4.5 g を投与している。

小児では多くは成人に準じて 1 日量として体重 kg 当り 30 mg または 50 mg らが用いられている。

表 2 SU 剤の最大刺激下の尿中総 17-OHCS 排泄量 単位 mg/day/m<sup>2</sup>

症例	年齢	性別	基礎排泄量	最高排泄量	最高排泄量と基礎排泄量との比	最高反応量	総反応量
2	7 歳	男	1.03	4.10	4.0	3.07	4.61
3	9	女	0.80	7.02	8.8	6.22	9.18
4	11	女	1.68	5.86	3.5	4.18	5.51
5	13	男	1.05	4.52	4.3	3.47	8.34
6	14	女	2.14	9.41	4.4	7.27	8.00
9	4	男	1.44	4.10	2.9	2.66	4.24
10	5	女	0.82	4.14	5.1	3.32	4.76
11	7	男	1.74	5.17	3.0	3.43	4.68
12	9	男	0.87	6.00	6.9	5.13	9.71
平均					4.8	4.31	6.58
標準偏差						1.48	2.02
棄却限界 5% 危険率						3.91 (0.4~8.2)	4.85 (1.7~11.5)

Steiker<sup>27)</sup> は年齢にかかわらず1日3g, 吉田<sup>39)</sup> は同様に1.5~2.0g, さらに糸賀<sup>34)</sup> は体重kg当り40~50mgを1日量として2日間連続に経口的に投与方法を採用している。

このようにSU剤は小児の場合その投与量については一定せず標準化されたものではなく, ことに最大刺激を得るといふ観点にたつた量についてはじゆうぶん検討されていない。しかしACTH負荷試験において荒木<sup>43)</sup> が機能低下の疑われる場合には最大刺激下において反応を判定することが望ましいと述べているがSU剤を用いるような一種の刺激反応も同様に最大刺激下において判定すべきものと思われる。著者はこの点についてSU剤を1日量体表面積1m<sup>2</sup>当り3gの投与で最大刺激を得るとの成績であつた。これと前述の先人の成績を比較すると, 体重当りの投与量では年齢により反応の差がみられたかから不適当と思われ, また吉田<sup>39)</sup> の1.5~2.0gでは年齢のすすむにつれ不足し, さらにSteiker<sup>27)</sup> の値はほぼ著者の成績と一致しているが副作用の点を考えると若年者には過量とも思われる。

ついでSU剤による下垂体機能の判定は一般にSU剤投与前後の尿中総17-OHCS等のコルチコイド排泄量の増加の程度でなされているがその正常反応と異常反応との間の量的な検討を加えたものはみられない。著者は第1編のACTH-Zによる副腎皮質予備能試験と同様にSU剤投与後の尿中総17-OHCS排泄量の最高反応量と総反応量について検討した。この総反応量については加藤<sup>35)</sup> らもほぼ同様の方法を用いている。著者の成績ではSU剤により最高排泄量をしめたのは投与当日またはその翌日であり, 多くの先人諸家の報告と一致している。

SU剤の静脈内への点滴注入法は経口投与とことなり腸管よりの吸収とか, 体内の利用率等を考慮に入れる必要が少なくすぐれた方法であるが, 小児では長時間にわたる臥床を要するためかなりの苦痛を訴えるものもあり, 注射の恐怖などが一種のストレスともなること, また比較的短時間に大量を投与することによる副作用の点より経口投与がよいと思われる。

SU剤による下垂体ACTH分泌予備能試験の指標には著者の用いた尿中総17-OHCSによるものが多いが, この他に17-ketogenic steroids (17-KGS), 17-Ketosteroids (17-KS) および11-Desoxycorticosteroids (11-DOCS)<sup>16)</sup> を指標とするものがある。理論的には11-β Hydroxylaseが抑制されるため11-DOCSを定量することは望ましいが, 今日一般的に臨床検査としてわが国で実施することは困難で

ある。

またSU剤による下垂体の機能試験は副腎皮質のコルチコイド生成過程を介して行なうため, 副腎皮質の機能が正常であることが前提となりACTH-Z負荷試験などにより副腎皮質の機能が正常であることをたしかめる必要がある。この報告の対象も多くはACTH-Z負荷試験をSU剤の試験数日前に実施した。この点についてACTHによる下垂体抑制が起らないかとの疑問がおこるが, Plager<sup>44)</sup> が成人において3日間ACTH-Gel 40単位1日2回ずつ前処置, 48時間後に実施した静注によるSU剤試験の成績では対照群に比し低値であつたと述べている。このことからACTHによる前処置は下垂体の反応力を減弱させるとも考えられる。しかし一方短期間のACTH投与は下垂体を抑制するにいたらないともいわれ, HoIub<sup>45)</sup> らは, ACTH1日40単位より漸減法で132日間連続使用後, 3日~28日後にSU試験を行ない正常の反応を得たと報告している。このように外来性ACTHに対しては加藤<sup>35)</sup> もふれているごとく, 下垂体抑制はあつても非常に短く軽度なものと思われ, このSU試験の前に行なうACTH-Z 20単位2日間のような少量かつ短期では問題はないと思われる。ことに著者のACTH-Z負荷試験は負荷開始後尿中総17-OHCS排泄量が上昇後再び基礎排泄量にもどるまでの5~6日間以上を過ぎてからSU試験を実施しているので影響は少ないと思われる。

ついでSU剤の副作用としては静注法で点滴終了直後に軽度の眩暈, 悪心を訴えたものが1例あつたほかは特記すべきものはみられなかつた。しかし文献上にはこのほか胸やけ, 食思不振, 服用直後の咽頭部灼熱感, 胸内苦悶等それぞれ少数例であるが報告されている。このため副作用の防止に対する考慮が必要であるが, 加藤<sup>35)</sup> らは1日量体重kg当り50mgを2日間にわたり連続投与する方法をとつている。Gold<sup>12)</sup> の成人における場合では1回量が1g以上の経口投与では副作用の発生頻度が多くなると述べていることから著者は1回量を少なくし250mg~500mgを1日6~8回経口投与することにより副作用をさけることができた。

## 結 論

1) Metyrapone (SU-4885) の使用による下垂体ACTH分泌予備能試験を小児において実施する場合の所要量, ことに最大刺激を得るに適当な投与量を求めるため16例の小児においてSU剤をそれぞれ体重kg当り50mg, 100mgあるいは100mg, 150mg

を1日量として年齢を考慮に入れ数日間隔で投与し、単位体表面積当り24時間尿中総17-OHCSの排泄量を指標として反応の推移をみた結果、年齢にかかわらず単位体表面積当り1日量3gが適当との結果を得た。

2) 健常小児(4~14歳)9例において最大刺激下の17-OHCSの最高排泄量はSU剤投与当日またはその翌日にみられ、4.1~9.4 mg/day/m<sup>2</sup>で平均5.6 mg/day/m<sup>2</sup>、これをそれぞれの基礎排泄量との比でみると2.9~8.8倍(平均4.8倍)であつた。最高反応量は2.7~7.3 mg/day/m<sup>2</sup>の範囲内で平均値および標準偏差は4.3±1.5 mg/day/m<sup>2</sup>であつた。また総反応量は4.2~9.7 mg/day/m<sup>2</sup>の範囲内で平均値および標準偏差は6.6±2.0 mg/day/m<sup>2</sup>で棄却限界は5%の危険率で6.6±4.9 mg/day/m<sup>2</sup>であつた。

稿を終るに臨み、御懇篤な御指導、御校閲を賜つた恩師佐川一郎教授に深く感謝致します。

## 文 献

- 1) Nelson, A. A. & Woodard, G. W. : Arch. Path. (Chicago) 48, 380 (1948).
- 2) Brown, J. H., Crifjin, U. J. & Smith, R. : Metabolism, 4, 542 (1955).
- 3) Hertz, R., Tullner, W. W. Schnickre, J. A. Dhyse, F. G. & Hallmann, L. F. : Recent. Prog. Hormone. Res., 9, 119 (1954).
- 4) Rosenfeld, G. & Bascom, W. D. : J. Biol. Chem., 222, 565 (1956).
- 5) Thorn, G. W., Renold, A. E., Gold, Fin, A. Nelson & Reddy, W. J. : New, Eng. J. Med., 94, 421 (1957).
- 6) Peterson, R. E., Hertz, R. & Lubs, H. A. : Proc. Soc. exp. Bio. (N. Y.) 94, 421 (1957).
- 7) McCullagh, E. P. & Tretber, H. A. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18, 134 (1958).
- 8) Beneze, W. L. & Allen, M. J. : J. Med. Pharm. Chem. 1, 395 (1959).
- 9) Liddle, G. W., Island, D., Lance, E. M. & Horris, A. P. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18, 906 (1958).
- 10) Jenkins, J. S., Meakin, J. W., Nelson, D. H. & Thorn, G. W. : Science, 12, 478 (1958).
- 11) Liddle, G. W., Estep, H. L., Kendall, J. W., Williams, W. C. & Townes, A. W. : J. Clin. Esrdocrinol & Metab. 19, 875 (1959).
- 12) Gold, E. M., Di Raimond, V. C. & Forsham, P. H. : Metabolism, 9, 3 (1960).
- 13) Gold, E. M., Kent, J. R. & Forsham, P. H. : Ann. Intern. Med., 54, 175 (1961).
- 14) Liddle, G. W., Island, D. & Walser, A. : Schweiz. Med. Wochenschr., 47, 1351 (1960).
- 15) Henke, W. J., Doe, R. P. & Jacobsen, M. E. : J. Clin. Endocrinol. & Metab. 20, 1527 (1960).
- 16) Holub, D. A., Wallace, E. Z. & Jailer, J. W. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19, 1540 (1960).
- 17) Meakin, J. W., Tantonco, M. S., Crabbé, J., Bayles, T. B. & Nelson, D. H. : Amer. J. Med., 29, 459 (1960).
- 18) Jailer, J. W., Holub, A. & Frantz, A. G. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104, 243 (1960).
- 19) Froesh, E. R., Labhart, A. Nehr, R. Prader, A. & Ziegler, W. : Schweiz. Med. Wochenschr., 89, 1232 (1959).
- 20) Kleinfelder, H., Bracharz, H. & Gebert, E. : Klin. Wochenschr. 39, 1153 (1961).
- 21) 西川光夫・尾形 稔・会田正道・佐々木英夫・植村未哉・勝又黎子・草間光俊・黒川恒男・竹内正幸・渡辺勝己 : 内科, 11, 157 (1963).
- 22) 河野 剛・八幡三喜男・井村裕夫・吉見輝也・松田孝之・遠藤治男・田村陽市・多田敏明・松下六良 : 日内分泌会誌, 38, 114 (1962).
- 23) 金田又衛・横山鉄夫・長野 喬・蓮井克夫・森本真平・宮保 進・竹田亮祐・倉金丘一・村上元孝 : 日内分泌会誌, 38, 115 (1962).
- 24) 熊谷栄雄・三浦 清・勝島一郎・波川直次・加藤 守 : 日内分泌会誌, 38, 116 (1962).
- 25) 熊谷栄雄・三浦 清・勝島一郎・波川直次・加藤 守・大友利夫 : 日内分泌会誌, 39, 101 (1963).
- 26) 蓮井克夫・横山鉄夫・長野 喬・金田又衛・森本真平・宮保 進・竹田亮祐・村上元孝・菊池 誠・太田陽一 : 日内分泌会誌, 39, 100 (1963).
- 27) Steiker, D. D., Bongiovanni, A. M. Eberlein, W. R. & Leboeuf, G. : J. Pediat., 59, 884 (1961).
- 28) Gans, I. H. & Ulstrom, R. A. : A. M. J. Dis. Child., 104, 258 (1962).
- 29) Klein, R., Taylor, P. M., Hays, P. & Masquelier, U. : J. Pediat. 61, 79 (1962).
- 30) Kogut, M. D., Kaplan, S. A. & Schimizu, C. S. N. : Pediatrics, 31, 538 (1963).
- 31) Eckler, E. Bierich, J. R. & Schönberg, D. : Endocrinologie, 42, 321 (1962).
- 32) Bierich,

- J. R., Eckler, E. & Schönberg, D. : *Endocrinologie*, 42, 335 (1962). 33) 吉田 久 : 小児科, 3, 261 (1962). 34) 糸賀宜三・加藤精彦・高倉 巖・土屋 裕 : 小児科診療, 26, 915 (1963). 35) 加藤精彦・高倉 巖・土屋 裕・糸賀宜三 : 小児科臨床, 15, 1106 (1962).
- 36) 吉田 久 : 小児科臨床, 15, 1101 (1962).
- 37) 吉田 久・藤松 操 : 日内分秘会誌, 39, 102 (1963). 38) 五十嵐良雄 : 日内分秘会誌, 39, 102 (1963). 39) 吉田 久・藤松 操 : 臨内小, 19, 173 (1964). 40) Glenn, E. M. & Nelson, D. H. : *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 13, 911 (1953). 41) 本田重俊 : 内分秘, 3, 69 (1956).
- 42) Crawford, J. D., Terry, M. E. & Rouke, G. M. : *Lehrbuch der Pädiatrie* (Fanconi, G. & Wallgren, A.) 5. Aufl. S. 950, Benno Schwabe & Co. Verlag. Basel/Stuttgart, (1958). 43) 荒木嘉隆・横田 修・加藤達雄・宮崎達男・桑島達部 : 日本臨床, 20, 573 (1962). 44) Plager, J. E. & Cushman, P. : *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 22, 147 (1962). 45) Holub, D. A., Jailer, J. W., Kitay, J. I. & Frantz, A. G. : *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 19, 1540 (1959).

## Abstract

For the purpose of determining adequate dosages of SU-4885, 50 to 150 mg/kg/day was administered orally or intravenously to sixteen healthy children. The response to the drug was estimated by measuring the increase of urinary 17-OHCS.

It was found that 3 mg of SU-4885 per square meter per 24 hours was adequate for this test regardless of age.

The maximum excretion of urinary 17-OHCS had come on the first or second day after administration of the drug, the mean value of maximum excretion was 5.6 mg per square meter per 24 hours (range 4.1~9.4 mg).

The total increase in urinary 17-OHCS following SU-4885 administration was, mean,  $6.6 \pm 4.9$  mg per square meter per 24 hours (P-value 5%).