

内臓下垂症の内分泌学的研究

I. 尿中17ケトステロイド中性ケトン分画について

昭和34年10月8日受付

信州大学戸塚内科(指導:戸塚忠政教授)

遠藤 亮

Endocrinological Studies of Enteroptosis

I. Urinary Excretion of Ketone Fraction in Neutral 17 Ketosteroids

Akira Endo

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

緒言

個体の体質形成に内分泌が重大な影響を及ぼすことは既に認められているところであるが^{①②}, 内臓下垂症についても主因と見做されている先天性無力性体質と内分泌との関係について古くから深い関心もたれ古くは Boenheim^③, Strauss^④が内分泌機能の失調を示唆しており, 就中内臓下垂症性悪液質 (Potosen-Kachexie) なる臨床像は今日の内分泌学的知見よりすれば下垂体前葉機能不全, 副腎皮質機能不全の存在を想起せしめる。Katsch^⑤も内臓下垂症は体質及び内分泌障害として把握すべきであると述べており, 事実近年内臓下垂症の治療に ACTH, コルチゾン, アンドロゲン, エストロゲン等が使用され或る程度の臨床的効果が認められているが^{⑥⑦⑧⑨}, その内分泌学的基礎及び効果発現の機序については尙明らかとされるに至っていない。私はこれらを臨床的に解明する一方法として内臓下垂症の尿中17ケトステロイド中性ケトン分画について検査を行つたので以下その成績について述べる。

検査対照

昭和32年10月以降当内科入院及び外来で治療された内臓下垂症62例につき1ヶ月毎に尿中17ケトステロイド中性ケトン分画を測定し, 最短2ヶ月, 最長18ヶ月にわたり, 臨床的推移を観察した。62例のうち Rovsing^⑩の Virginelle 型に相当するもの男18例, 女23例であり, Maternelle 型に相当するもの女21例うち分娩3回以上経過するもの11例である。

検査方法

尿中17ケトステロイド中性ケトン分画(以下17ケトステロイド, 図表中17KSと略す)測定方法増田^⑪, Holtroff-Koch^⑫に準じ24時間尿の一部を1.6N-塩酸で加熱水解, 水解物をエチルエーテルで抽出, 抽出物を2N水酸化ナトリウム, 蒸溜水で洗滌し, フェノ

ール性及び酸化合物を除去, 還流冷却器を付し蒸発乾固, 得た粗エキス中の非ケトンは Girard T 試薬 ($H_2NNHCOCH_2NCCH_3$)₂Cl で Girard 分析^⑬を行い出来る限り除去, 得た中性ケトン分画についてメタジニトロベンゼン, 5N-水溶性水酸化カリで Zimmermann 反応により呈色させ 530m μ で比色, 標準曲線, 尿量から1日排泄量を算出した。試薬は増田に従つて精製し, 標準物質はデヒドロイソアンドロステロンを使用した。

他に次の方法により間接的に下垂体副腎皮質機能を窺い17ケトステロイドの排泄状況と比較検討した。基礎代謝率測定は Benedict-Roth 型呼吸計で酸素消費量を測定し算出した。糖代謝の様相は Radoslav に準じてインシュリンに対する血糖の反応様式を窺い Waversik^⑭に従つて正常型, 血糖の下降著しいものを敏感型, 下降の軽度のもを鈍感型, 血糖の却つて上昇するものを逆型, 下降上昇が相ついで現はれ一定しないものを失調型に分類し, 同時にインシュリンによる発汗を観察して勝木^⑮に従つて I, 普通型, II, 早発型, III, 強反応型, IV, 遅発型, V, 無反応型, VI, 遅発強反応型に分け, I 正常, II, III, VI, インシュリン発汗亢進, IV, V インシュリン発汗減退とし, II 乃至 VI を異常と判定した。Oleesky 試験^⑯は原法通りコルチゾンアセテート 50mg~75mg を投与し前後の分時最大尿量排泄率を比較して判定した。

検査成績

健康人28例について17ケトステロイドを測定した結果は次の通りであつた。成人男子13例(13才~65才)分布 9.8mg~16.4mg, 平均値 11.9mg, 棄却限界値 11.9mg \pm 4.8mg, 成人女子15例(16才~53才)分布 4.7mg~10.3mg, 平均値 7.5mg, 棄却限界値 7.5mg \pm 3.0mg で増田の測定よりやゝ低値であるが, 三宅^⑰の測定値に略々一致する。Manson^⑱, Kenigsberg^⑲,

Talbot²⁰, Fraser²¹, Pincus²²の測定値より低値であつた。

17ケトステロイド測定成績 (Fig. 1, Fig. 2)

男 Virginelle型18例のうち4例は正常値(棄却限界内値)を示し, 14例は正常値以下で, 平均 6.6mg を示し, 健康人に比し低値であり, 平均値は健康人に対して有意の差を示した。女 Virginelle 型23例のうち3例は正常値を示し, 20例は正常以下で, 平均 3.7mg を示し, 健康人に比し低値であり平均値は健康人に対して有意の差が認められた。女 maternelle 型21例のうち

7例は正常値を示し, 14例は正常値以下で, 平均 4.8mg を示し, 健康人に比し低値であり, 平均値は健康人に対して有意の差が認められた。本症の男女各型を合せ観察すると17ケトステロイドが低値を示すものは48例 77.4%で正常値を示すもの14例22.6%より多く, 男女各型を通じて低値を示すものが多いことが認められた。男女各型を通じて17ケトステロイドの全く排泄されないものは見られなかつた。

17ケトステロイドと基礎代謝率 (Table. 1)

男 Virginelle 型の基礎代謝率は-25%から+16%に分布し, 平均-1.6%で, +15%以上1例, +14%~-14%12例, -15%以下5例であつた。女 Virginelle 型の基礎代謝率は-35%から+12%に分布し, 平均-15.6%で, +14%~-14%4例, -15%以下19例であり, 女 maternelle 型の基礎代謝率は-28%から+5%に分布し, 平均-13.4%で, +14%~-14%7例, -15%以下14例であつた。男女各型を併せ観察すると-14%以上を示すもの24例38.1%, -15%以下を示すもの38例61.9%で-15%以下のものが多いことが認められた。

Fig. 1

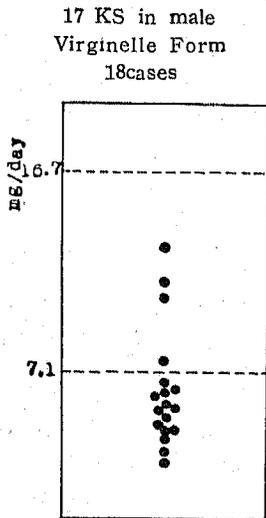


Fig. 2

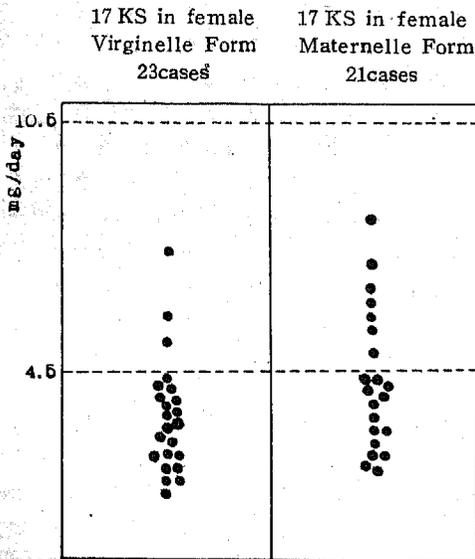


Table. 1

type	BMR 17KS	BMR		
		+15% ~	+14% ~-14%	~ -15%
male Virginelle Form 18cases	normal	1	2	1
	decreased		10	4
female Virgnelle Form 23cases	normal		2	1
	decreased		2	18
female maternelle Form 21cases	normal		4	3
	decreased		3	11

17ケトステロイドと基礎代謝率の関係は男 Virginelle 型では17ケトステロイド低値例でも基礎代謝率-14%以上のものが多くケトステロイドと基礎代謝率との間に一定の関係は認められないが, 女 Virginelle 型では17ケトステロイド低値例は基礎代謝率-15%以下のものが多く, 女 Maternelle 型でも17ケトステロイド低値例は基礎代謝率も-15%以下を示すものが多いことが認められた。

糖代謝の動向と17ケトステロイド

(Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5, Table. 2, Table. 3)

インシュリン4単位静注による血糖の反応様式は男 Virginelle 型18例のうち敏感型11例, 鈍感型1例, 逆型1例, 失調型5例で, 女 Virginelle 型23例のうち敏感型14例, 鈍感型1例, 逆型3例, 失調型5例, 女 Maternelle 型21例のうち敏感型11例, 逆型1例, 失調型9例であつた。男女各型を通じて正常反応を示したものはなく36例58.1%は敏感型, 5例8.1%は逆型, 2例3.2%は鈍感型, 19例30.5%は失調型で敏感型のものが最も多く認められた。

インシュリンによる発汗は男 Virginelle 型で敏感型を示すものはⅡ, Ⅲ型, 鈍感型を示すものはⅡ型,

Fig. 3 male Virginelle Form

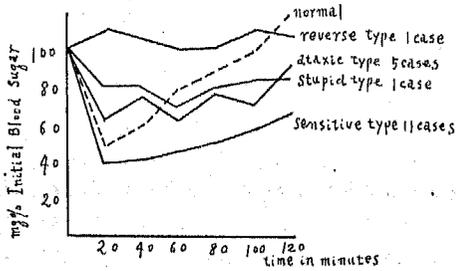


Fig. 4 female Virginelle Form

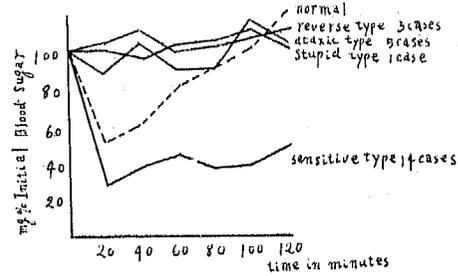


Fig. 5 female Maternelle Form

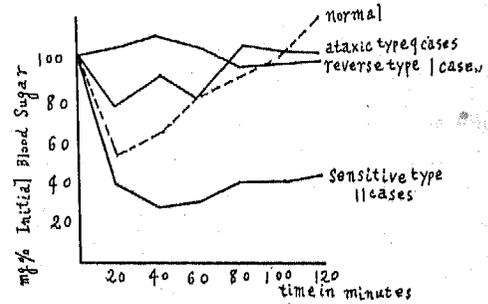


Table. 2

type	※	perspiration		perspiration type						
				I	II	III	IV	V	VI	
male Virginelle Form 18cases	sensitive	11			6	5				
	stupid	1			1					
	reverse	1			1					
	ataxic	5			4	1				
female Virginelle Form 23cases	sensitive	14			9	5				
	stupid	1			1					
	reverse	3			1	2				
	ataxic	5			2	3				
female Maternelle Form 21cases	sensitive	11			9	2				
	stupid									
	reverse	1				1				
	ataxic	9			4	5				

※ Blood Sugar response type in Insulin Administration

逆型を示すものはⅡ型, 失調型を示すものはⅡ, Ⅲ型であつた。女 Virginelle 型で敏感型を示すものは, Ⅱ, Ⅲ型, 鈍感型を示すものはⅡ型, 逆型を示すものはⅡ, Ⅲ型, 失調型を示すものはⅡ, Ⅲ型であつた。女 Maternelle 型で敏感型を示すものはⅡ, Ⅲ型, 逆型を示すものはⅢ型, 失調型を示すものはⅡ, Ⅲ型であつた。

男女各型を通じてインシュリンによる発汗は異常亢進が認められ, Ⅱ型を示すもの38例61.3%, Ⅲ型を示すもの24例38.7%であつた。

Table. 3

type	17KS ※		normal	decreased
male Virginelle Form 18cases	sensitive		2	9
	stupid		1	
	reverse		1	
	ataxic			5
female Virginelle Form 23cases	sensitive		2	12
	stupid		1	
	reverse			3
	ataxic			5
female maternelle Form 21cases	sensitive		1	10
	stupid			
	reverse		1	
	ataxic		5	4

※ Blood Sugar response in Insulin Administration

17ケトステロイドとインシュリンによる血糖反応様式を比較検討すると男 Virginelle 型で敏感型11例は17ケトステロイド正常のもの2例, 低値を示すもの9例で低値を示すものが多く, 鈍感型1例, 逆型1例は正常値であり, 失調型5例は全例低値を示した。女 Virginelle 型で敏感型14例は17ケトステロイド正常値例2例, 低値のもの12例で低値を示すものが大部分を占め, 鈍感型1例は正常値を示し, 逆型3例は全例低値を示した。女 Maternelle 型で敏感型11例は17ケトステロイド正常1例, 低値例10例で低値を示すものが多く, 逆型1例は正常値を示し, 失調型9例は正常値例5例, 低値例4例であつた。男女各型を通じて敏感型のもは17ケトステロイド低値を示すものが大部分を占め, 鈍感型のもは正常値を示し, 逆型のもは

低値例多く, 失調型のもも低値例が多い。ケトステロイドとインシュリン発汗の関係は男 Virginelle 型ではⅡ型12例のうち17ケトステロイド正常4例, 低値8例, Ⅲ型6例は全例低値であり, 女 Virginelle 型でⅡ型13例のうち17ケトステロイド正常3例, 低値10例, Ⅲ型10例は全例減少し, 女 Maternelle 型でⅡ型13例のうち17ケトステロイド正常5例, 低値8例, Ⅲ型8例のうち正常は2例, 減少は6例であつた。男女各型を通じてインシュリン発汗Ⅱ型で17ケトステロイド正常のもの12例, 減少26例であり, Ⅲ型で17ケトステロイド正常のもの4例, 低値を示すもの22例であり, 17ケトステロイド減少はインシュリン発汗異常亢進と平行する傾向を示すことを認めた。

17ケトステロイドと Oleecky 試験 (Table. 4)

男 Virginelle 型18例のうち Oleecky 試験陽性例7例, 陰性例は11例であり, 女 Virginelle 型23例のうち Oleecky 試験陽性例16例, 陰性例7例であり, 女 Maternelle 型21例のうち Oleecky 試験陽性例10例, 陰性例11例であつた。男女各型を通じ33例53.2%は Oleecky 試験陽性で29例46.8%は陰性であり略々相半していた。17ケトステロイドと Oleecky 試験を比較すると男 Virginelle 型では Oleecky 試験陽性例7例は全例17ケトステロイドの減少をみたが, 陰性例11例では17ケトステロイド正常4例, 減少7例であつた。女 Virginelle 型では Oleecky 試験陽性16例は17ケトステロイドは全例減少し, 陰性例7例では正常3例, 減少4例であつた。女 Maternelle 型では Oleecky 試験陽性例10例は17ケトステロイド全例減少していたが, 陰性例11例では17ケトステロイド正常7例, 減少4例であつた。男女各型を通じて陽性例33例は全例17ケトステロイドは減少していたが, 陰性例29例では17ケトステロイド正常14例48.3%, 減少15例51.7%であつた。

Table. 4

type	17KS		normal	decreased
	olees- kytest			
male Virginelle Form 18cases	+			7
	-		4	7
female Virginelle Form 23cases	+			16
	-		3	14
female maternelle Form 21cases	+			10
	-		7	4

治療による17ケトステロイドの推移 (Fig. 6)

腹帯による治療を主とし、瀟々著明で17ケトステロイド低値を示し、間接的下垂体副腎皮質機能検査所見から内分泌機能失調が認められた症例に腹帯と下垂体製剤 (プレホルモン, ヒポホリン, シナホリン), 一部セールモン, 又は, インシュリンを併用し, 17ケトステロイドの推移を観察した。腹帯治療を行った男 Virginelle 型 6 例, 女 Virginelle 型 11 例, 女 Maternelle 型 10 例の 17ケトステロイドの推移を平均値からみると 3 ヶ月後男女各型とも殆んど変化は認められず, 6 ヶ月後男 Virginelle 型は軽度の増加が認められ, 女 Virginelle 型もやゝ増加したが, 女 Maternelle 型は変化なく, 12 ヶ月後男 Virginelle 型はやゝ減少し, 女 Virginelle 型は増加の傾向が認められ, 女 Maternelle 型はやゝ減少し, 15 ヶ月後男 Virginelle 型は殆んど変化なく, 女 Virginelle 型, 女

Maternelle 型に増加の傾向が認められた。18 ヶ月以上治療を継続した男 Virginelle 型 3 例は著明な増加を示し, 女 Virginelle 型 12 例は軽度な増加の傾向が認められ, 女 Maternelle 型 10 例でも増加の傾向を示し正常値に復した。

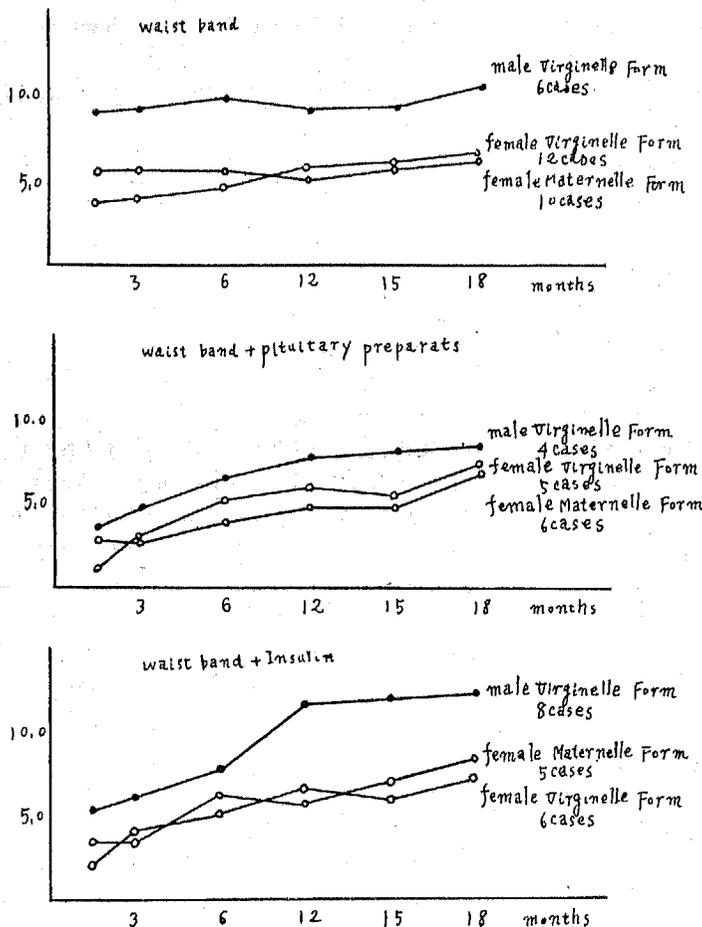
腹帯に下垂体製剤, 一部セールモンを併用した男 Virginelle 型 4 例, 女 Virginelle 型 5 例, 女 Maternelle 型 6 例のケトステロイドの推移をみると 3 ヶ月後男 Virginelle 型, 女 Virginelle 型は著増し, 女 Maternelle 型は不変であり, 6 ヶ月後, 12 ヶ月後男女各型とも増加の傾向を示し, 15 ヶ月後男 Virginelle 型は増加の傾向を示したが, 女 Virginelle 型及び Maternelle 型はやゝ減少した。18 ヶ月以上治療を継続した男 Virginelle 型 2 例, 女 Virginelle 型 5 例, 女 Maternelle 型 1 例は正常値に復した。

腹帯にインシュリンを併用した男 Virginelle 型 8 例, 女 Virginelle 型 6 例, 女 Maternelle 型 5 例の 17ケトステロイドの推移をみると 3 ヶ月後男女 Virginelle 型は増加を示したが, 女 Maternelle 型は不変であり, 6 ヶ月後男女各型とも増加の傾向が認められ, 12 ヶ月後男女 Virginelle 型は増加の傾向を示したが, 女 Maternelle 型は減少し, 15 ヶ月後男 Virginelle 型, 女 Maternelle 型は増加したが, 女 Virginelle 型はやゝ減少した。18 ヶ月以上治療を継続した男 Virginelle 型 3 例, 女 Virginelle 型 3 例, 女 Maternelle 型 3 例では 17ケトステロイドの著しい増加が認められ正常値に復した。

総括並びに考按

本症の発現及び進展の機序についての知見は集積されつゝあるが, 私は Rovsing に従つて 2 型にわけ各々について 17ケトステロイドを検査し 2 型を通じて 17ケトステロイドは低値を示すものが多いことを認め, 基礎代謝率も 17ケトステロイド減少に平行して -15% 以下を示すものが多く, インシュリンによる血糖の反応様式は敏感型のものが多く, 同時に 17ケトステロイド減少を伴い, Olesky 試験陽性例ではその大部分が 17ケトステロイドの減少を示すことを知

Fig. 6 Transition of 17 KS mg/day in various treatments



り、治療として腹帯、腹帯加下垂体前葉製剤、腹帯加インシュリンを行い、各々が17ケトステロイドの増加をもたらすことを認めた。本症の概念は未だ異見が多く夫々新しい問題を含んでおり、種々の角度からの解明が期待され内分泌機能についての検討もされつゝあるが、現在の所一定の体質型と一定の endocrine pattern を組合せることが行はれるにあたり異々理論の行過ぎがみられるようである。自験例を検討すると男女発生頻度については男29.0%、女71.0%で Dennig^⑧男29.7%、女70.3% Bonniger^⑨男26.0%、女74.0%、Strauss^⑩男20.0%、女80.0%、Eihorn^⑪男26.5%、女73.5%に略同様な結果であり、Mosaic of androgeny としては女性的要素が強いことが認められ、内分泌機能から推測しても17ケトステロイドの低値はそれと同じことを示している。而従来主因の一つとされていた頻回分娩については全症例の僅か17.7%に認められるのみで中谷^⑫、高垣^⑬の成績と同じく低率であるので症状発現の契機とはなり得ても主因とは見做し難いと考える。

本症の自覚症状及び他覚所見は既に精細な記載が見られるが、そのうち特に食思不振と羸瘦に関しては興味もたれ近時内分泌機能の面から追求される様になった。羸瘦は複雑な代謝障害の上に成立するものであるがこれと内分泌機能の関聯が注目され、Biekel^⑭は原発性食思不振症を推定して、栄養障害から二次的に下垂体前葉機能低下を誘致するであろうと考え、Godard^⑮は持続的栄養障害から内分泌機能低下が起ると考え、Moeller^⑯はかゝる症例を呈示している。井上^⑰も栄養の量及び質の低格は体液の変化、自律神経系、内分泌系に一定の病変を誘致するものと考えこれは、内分泌機能失調症なる特異状態に迄進展するであろうと云っている。Zubiran 及び Gometz-Mont^⑱、Perloff^⑲も慢性栄養障害の下垂体副腎皮質系機能に及ぼす影響を検討しその機能低下が起るものとし、機能低下の最初の表示として性腺機能低下が見られると云っている。17ケトステロイドをテストステロンの代謝産物と考えれば、本観察例の多くに17ケトステロイド低値を示したことは性腺機能低下を表示したものとみることが出来よう。三宅・西村^⑳Landau は消化吸収障害による栄養障害時17ケトステロイドが低値を示すことを指摘しているが、自験例でも消化吸収障害、羸瘦の著しいもの程17ケトステロイドは低値を示した。本症の羸瘦は17ケトステロイドの著しい減少が認められることから、下垂体副腎皮質系の内分泌失調に関連する一症状であると考えられる。本症の基礎代謝率低下は既に柴田^㉑の報告するところであるが、

私も代謝位相の低下を認めた。一般には下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモン減少の二次的表現とみられているが、Exner^㉒は間脳下垂体系機能障害であると云っている。その機構は簡単なものでなく複雑な代謝障害によるものであろうが、自験例でインシュリンによる発汗の異常亢進が全例に見られたことは、勝木の云う食思中枢及び間脳機能障害に関連しているものと思はれ、Exner の云う如く上位性障害も関与しているものとも考えることも出来よう。Albright^㉓は糖質ホルモンとインシュリンは、拮抗して血糖値の定常性に関与しているといっているが、自験例の過半にインシュリン過敏が認められ、同時に17ケトステロイド減少が伴っていたことは、下垂体副腎皮質機能低下の存在の一表現であると考えることが出来る。Oleesky 試験は過半数例が陽性であつたが、Oleesky の指摘する2~3cc/分以下のものはなく Addison 氏病とは様相を異にし、可逆性のものであろうと考えられた。次に治療効果については、腹帯のみにより17ケトステロイドの増加の傾向と同時に自覚症状も改善されたことは、本症は腹帯のみで快復可能であるとする Kaufmann、Katsch の主張を裏付けるものであり、17ケトステロイド増量の機構は Wenckebach の云う腹腔内血液貯溜過剰が改善され副腎皮質の血液循環量の増加が17ケトステロイド増加となつて現われるものと推定することが可能であろう。腹帯に下垂体前葉製剤及びインシュリンを加えた場合、17ケトステロイドの増加と食思増進、羸瘦の快復がみられたが、下垂体前葉製剤は当然直接の補充効果であると思われ、インシュリンは Permuter、Muffson^㉔ の下垂体前葉機能を活性化すると云うことを裏付けるものであろうと考えられる。

結 論

1) 内臓下垂症の尿中17ケトステロイド中性ケトン分画は男 Virginelle 型18例平均6.6mg、女 Virginelle 型23例平均3.7mg、女 Maternelle 型21例平均4.8mgで、正常人に比し低値であり、正常人に対し有意の差が認められた。62例中48例77.4%に正常値以下の減少を認めた。

2) 基礎代謝率は男女各型を併せ観察すると、基礎代謝率-14%以上のもの24例38.1%で、基礎代謝率-15%以下のもの38例61.9%で低下例が多い。17ケトステロイドと基礎代謝率との関係は、男 Virginelle 型では17ケトステロイドの減少例でも基礎代謝率-14%以上のものがあり、一定の関係を認め得なかつたが、女 Virginelle 型及び女 Maternelle 型では17ケトステロイドの減少例は基礎代謝率-15%以下に低下しているものが明らかに多いことを認めた。

3) 17ケトステロイド減少例の多くは、インシュリン過敏性が認められ、インシュリンによる発汗は異常亢進を示した。

4) 17ケトステロイド低値例の大部分は Oleesky 試験陽性であつた。

5) 内臓下垂症に腹帯を用うると17ケトステロイドの増加の傾向が認められ、腹帯は有効と思はれるが、下垂体前葉製剤、セールモン、インシュリンの併用によつて17ケトステロイドの増加は明らかに認められ、合理的な治療法と思はれる。

本論文の要旨は第22回内科学会信越地方会で発表した。

文 献

- ①Bauer, J.: Innere Sekretion, 2927. ②Jores, A.: Bumke-Foerster Hd. d. Neur, Bd 15, 1937.
 ③Boenheim, G.: Neue Deutsche Klinik, Bd 3, 1929. ④Strauss, H.: Neue Deutsche Klinik, Bd 3, 1929. ⑤Katsch, G.: Hd. d. Inn. Med, Bd 3, 1952. ⑥Markson, L.: J. A. M. A. 141: 379, 1949. ⑦Rome, H. et al.: Am. J. Psychiat, 108: 108: 641, 1952. ⑧高垣・他: 臨床消化器病学, 5: 28, 昭32. ⑨鬼川: 治療, 41:417, 昭34. ⑩Rovsing, : Gastroptse, 1914. ⑪Holtroff, A. F. & F. C. Koch.: J. Biol. Chem, 135: 377, 1940. ⑫増田: 日新医学, 38: 546, 1951. ⑬Girard, A. et al.: Helv. Chem. Acta, 19:1095, 1936. ⑭Waversik, F.: Allg. z. Psychiat, 125: 247, 1949. ⑮勝木: 日内誌, 43: 223, 1955. ⑯Oleesky, S.: Lancet, 6764: 769, 1953. ⑰三宅: 臨床, 4: 772, 昭26. ⑱Manson, H. L.: Physiol. Rev. 30: 321, 1950. ⑲Kenigsberg, S. et al.: J. Endocr. 9: 426, 1949. ⑳Talbot, N. B. et al.: J. Clin. Invest. 21: 559, 1942. ㉑Fraser, R. W. et al.: J. Clin. Endocr. 1: 234, 1941. ㉒Pincus, G.: J. Clin. Endocr. 3: 301, 1943. ㉓Stauss, H.: Neue Deutsch Klinik, Bd 3, 1929. ㉔中谷: 治療, 34:439, 昭27. ㉕Bickel, G.: Press m'd. 2: 1204, 1936. ㉖Godard, P.: Nutriation, 5: 433, 1935. ㉗Moeller, F.: Klin. Wschr. 1575, 1924. ㉘井上: 臨床, 3: 302, 昭25. ㉙Zubiran, S. et al.: Vitamin and Hormones, 11: 97, 1953. ㉚Perloff, W. H. et al.: J. A. M. A. 155: 1307, 1929. ㉛西村: 日内誌, 43: 223, 昭29. ㉜柴田: 日消誌, 40: 169, 昭16. ㉝Exner, R.: Der Spirometrischen Analytik und Diagnostik, 1952. ㉞Albright, F.: Ann. int. Med. 27: 861, 1947. ㉟Perlmutter, H. & M. Muffson.: J. Clin. Endocr. 11: 277, 1951.