

# 甲状腺機能亢進症における肝障害並びに肝庇護に関する実験的研究

## 第1編 実験的甲状腺機能亢進症の肝に及ぼす Anoxia の影響

昭和34年8月18日 受付

信州大学医学部 九田外科教室  
渡 辺 元 治

### Experimental Studies on Liver Disturbance and its Treatment in the Hyperthyroid State

#### Part 1. On the Influences of Anoxia upon the Liver of Hyperthyroid State

Motoharu Watanabe

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. K. Maruta)

#### 緒 言

甲状腺機能亢進症において肝機能障害が稀ならず見られることは多くの学者によつて指摘され<sup>①②③</sup>、又その剖検例の肝において著しい組織学的変化の存在することが多数報告されている<sup>④⑤</sup>。丸田<sup>⑥⑦</sup>はかかる肝障害は術後バセドウ反応の発現と密接な関係があると述べ、Lahey<sup>⑧</sup>も重症甲状腺機能亢進症による死亡例の多くは肝臓死であると主張している。その他 Boyce<sup>⑨</sup>、Crile, Jr.<sup>⑩</sup>、Maddock<sup>⑪</sup>等も術後バセドウ反応あるいは術後バセドウ死における肝機能障害の意義を重要視している。いずれにせよ、甲状腺機能亢進症における肝機能障害が、手術を契機として重篤な症状を招来する原因の一つとなり得ることは疑ないところである。

甲状腺機能亢進症が Anoxia に対して抵抗の弱いことはすでに指摘されているが<sup>⑫</sup>、一般に麻醉並びに手術に関連して種々の型の Anoxia が発生し易いことも周知のことである。従つて、甲状腺機能亢進症の肝に及ぼす Anoxia の影響を追求することは、本疾患の外科臨床上極めて重要な意義を有するものであるが、かかる研究業績は未だ誠にすくなく、特に Anoxia の際の肝の組織学的変化を系統的に観察した研究は二三を数えるにすぎない<sup>⑬⑭⑮</sup>。余は本編においてはかかる観点から、実験的甲状腺機能亢進症の Anoxia に対する抵抗性を生存時間の面より検討し、併せて肝の組織学的変化を追求した。

#### I. 実方 験 法

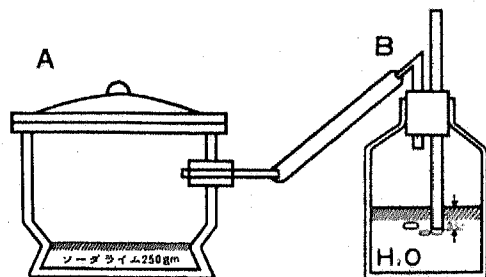
実験動物は体重 200g 前後の成熟雄性白鼠を用い、

一匹宛一定の飼育箱に入れて、小麦、米、玉蜀黍、魚粉、クローバ等で10~14日間飼育し、一定の環境に馴らした後に実験に供した。

無処置白鼠を給食後20時間絶食せしめた後に断頭し、肝の一定部位より小切片を採取したものを対照群とし、同一条件の白鼠に Anoxia を負荷し、死亡後直ちに肝より小切片を採取したものを無処置+Anoxia 群とし、甲状腺末(藤沢薬品、以下甲末と略す)1日 0.1g 宛3日間、7日間、15日間経口投与し、20時間絶食せしめた後に断頭し、肝より小切片を採取したものを甲末投与群とし、同一条件の白鼠に Anoxia を負荷し、死亡後直ちに肝より小切片を採取したものを甲末+Anoxia 群とした。

Anoxia の負荷は、第1図の如く、容量7,500ccのデンケーターAをBに連結し、A中に250gの Soda Lime を入れ、呼気中の炭酸ガスを吸収せしめ、吸収された炭酸ガスと同容積の空気をBより補給し、徐々

第1図 Anoxia 負荷装置



に Anoxia を生ずるように工夫した。B のガラス管は水中へ 5cm 挿入して Anoxia 負荷の速度を一定にした。

肝切片は可及的速かに 10%ホルマリン液、ツェンカー・ホルモール液、カルノア氏液等で固定し、10 $\mu$  の凍結切片又はパラフィン包埋後 3 $\mu$  の連続切片を作り、ズダンⅢ、ヘマトキシリン・エオジン、ワンギーソン、リリー氏多糖類、唾液消化試験及びピロニン・メチルグリーン染色等を行つた。

## II. 実験成績

### A. 対照群

肝小葉構造は判然としており、肝細胞索の乱れ、肝細胞の萎縮等は認められず、細胞境界は明瞭であつて、明調細胞と暗調細胞との混在はなく、核の濃縮は認められない。細胞体のピロニン好性物質は大小様々の顆粒をなし極めて鮮明且つ美しく染まる。一部の細胞体は膨化し、核が細胞体の中心にピロニン好性物質の索に支えられる様に位置するものも認められ、中間層、外層に於ては両者がほぼ等分に混在するものもある(写真1, 2)。糖原は全例に豊富に認められ、小葉内層に特に著明である(写真3)。脂肪沈着は全層に極めて僅かに散在性に認められるにすぎない(写真4)。

肝重量体重比は 0.033~0.040, 平均 0.037 である(第1表)。

### B. 甲末投与群

#### 1. 甲末3日投与群

肝細胞索の乱れ、肝細胞の萎縮は認められず、細胞境界は明瞭で核の濃縮もないが、小葉内層に赤血球が軽度に増加しているものもある。肝糖原はすでに全く認められない(写真5)。ピロニン・メチルグリーン染色では、肝細胞は小葉全体に亘り均等に淡赤色に染まり、その中に極めて微細な桿状のピロニン好性顆粒が認められるが、空胞は認められない。この変化は肝小葉内層に強く、外層に行くに従い漸次顆粒は大きく且つ鮮明となる(写真6, 7)。

肝重量体重比は 0.030~0.036, 平均 0.033 である(第1表)。

#### 2. 甲末7日投与群

肝細胞索の乱れはなく、細胞境界は明瞭であるが、小葉内層の肝細胞は軽度に萎縮し、且つ細胞内に空胞の存在を認め、毛細血管洞に軽度の鬱血を認める。間質結合織の増殖は認められないが、脂肪沈着は小葉全層にわたり散在性に認められ、その分布は2例は内層に、1例は外層に多く(写真8)。糖原は全例に認められない。ピロニン・メチルグリーン染色の所見では

甲末3日投与群と大差は無いが、小葉外層に行くに従い細胞体が膨化し、核が細胞体の中心にピロニン好性物質の索に支えられる様に位置した細胞の増加が認められる(写真9, 10)。

肝重量体重比は 0.034~0.048, 平均 0.039 で、1例のみが対照群に比してやゝ増加している(第1表)。

第1表 対照群及び甲末投与群

	肝重量 (g)	肝重量 / 体重 平均値	処置前 体重 (g)	処置後 体重 (g)	体重 減増 (g)
対照群	1	5.6	0.033	170	
	2	5.0	0.037	135	
	3	6.6	0.040	165	
甲末3日 群	4	5.9	0.030	210	200
	5	5.4	0.032	185	170
	6	6.0	0.036	175	165
甲末7日 群	7	7.0	0.034	180	205
	8	5.6	0.035	175	160
	9	8.0	0.048	180	165
甲末15日 群	10	7.1	0.036	220	200
	11	7.3	0.037	220	200
	12	7.6	0.040	215	190

### 3. 甲末15日投与群

肝細胞索の乱れは軽度であるが、細胞境界は小葉内層においてやゝ不明瞭となり、肝細胞の萎縮、鬱血も内層において強度となり、空胞は主として内層に認められるが、外層に及ぶものもある。脂肪沈着は全例において内層に著明である(写真11)。肝糖原は消失し、間質結合織の増殖はない。ピロニン好性顆粒は小葉内層、中間層にはほとんど認められず、外層においても極めて微細なものが認められるにすぎない(写真12, 13)。

肝重量体重比は 0.036~0.040, 平均 0.038 で、対照群に比して差がない(第1表)。

以上の肝所見は、実験的甲状腺機能亢進症における肝障害は小葉内層よりはじまり、漸次外層に及ぶことを示している。

### C. 無処置+Anoxia 群

肝細胞索の乱れ、毛細血管洞の拡大及び鬱血、空胞変性等は内層に強く、肝糖原は全く消失し(写真14)、脂肪も散在性に極めて僅かに沈着しているにすぎない。小葉内層の肝細胞は萎縮し、ピロニン好性顆粒を失い、泡沫様構造を示すが、中間層へ移行するに従いかゝる細胞は減少し、微細なピロニン好性顆粒を有す

る細胞を認める様になり、外層においては、均等に淡赤色に染まつた細胞質中に比較的大きなピロニン好性顆粒が認められる(写真15, 16)。

肝重量体重比は0.034~0.038, 平均0.036で、対照群に比して差がなく、Anoxia 負荷後の生存時間は260~290分, 平均273分である(第2表)。

#### D. 甲末+Anoxia 群

##### 1. 甲末3日+Anoxia 群

肝糖原脂肪及び肝細胞索の所見は、無処置+Anoxia 群と大差はないが、毛細血管洞の拡大及び鬱血はやゝ強度である。ピロニン・メチルグリーン染色では、泡沫様構造を示す細胞は中間層においても増加するが、肝小椽外層においては、やゝ小形のピロニン好性顆粒を有する細胞を認める(写真17, 18)。

肝重量体重比は0.036~0.041, 平均0.038で、対照群並びに無処置+Anoxia 群に比して差はないが、Anoxia 負荷後の生存時間は136~195分, 平均164分で、無処置+Anoxia 群に比して短縮している(第2表)。

##### 2. 甲末7日+Anoxia 群

肝細胞索の乱れは内層に著明で、毛細血管洞の拡大及び鬱血は外層にまで及んでいる。肝細胞境界は内層、中間層において不明瞭である。肝糖原は認められず、脂肪沈着も外層に僅かに認められるにすぎない。ピロニン・メチルグリーン染色においては、泡沫様構造を示す肝細胞は肝小葉内層及び中間層に多く、外層においては微細なピロニン好性顆粒を有する細胞が認められ、泡沫様構造を示す細胞は僅かに認められるにすぎない。肝細胞の萎縮も肝小葉内層及び中間層において著明である(写真19, 20)。

肝重量体重比は0.047~0.056, 平均0.052と増加し、生存時間は135~170分, 平均150分である(第2表)。

##### 3. 甲末15日+Anoxia 群

毛細血管洞の拡大及び鬱血、肝細胞索の乱れ及び肝細胞変性は更に強度且つ広範囲となり、内層に円形細胞浸潤を伴う壊死像を認めるものもある(写真21)。肝糖原は認められず(写真22)、間質結合織の増殖はないが、脂肪沈着は外層において中等度に認められる(写真23)。ピロニン好性顆粒は肝小葉全層に亘って消失し、泡沫様構造を示す肝細胞も中間層より外層に及んでいる(写真24, 25)。

肝重量体重比は0.053~0.062, 平均0.056と更に増加し、生存時間は55~90分, 平均70分と著しく短縮している(第2表)。

即ち甲末+Anoxia 群においては、甲末投与日数が長くなるに伴って肝は腫大し、肝組織の病変は悪化

第2表 無処置+Anoxia 群及び甲末+Anoxia 群

	肝重量(g)	肝重量/体重	平均値	処置前重(g)	処置後重(g)	体重増減(g)	生存時間(分)	平均値
無処置+Anoxia 群	13	8.8	0.034	260			270	273
	14	10.6	0.036	290			260	
	15	11.9	0.038	310			290	
甲末3日+Anoxia 群	16	8.5	0.036	260	240	-20	195	164
	17	9.6	0.038	275	255	-20	160	
	18	11.6	0.041	300	280	-20	136	
甲末7日+Anoxia 群	19	8.5	0.047	200	180	-20	170	150
	20	9.8	0.052	210	190	-20	145	
	21	8.9	0.056	185	160	-25	135	
甲末15日+Anoxia 群	22	9.6	0.053	200	180	-20	55	70
	23	10.8	0.054	205	200	-5	65	
	24	11.5	0.062	190	185	-5	90	

し、生存時間は著しく短縮する。

#### III. 考 按

甲状腺機能亢進症に見られる肝機能障害をその外科的治療経過に従つて観察すれば、一般に治療前には軽度乃至中等度の肝機能障害が認められ、抗甲状腺剤の投与により多くは改善されるが、手術侵襲により一時的に却つて肝機能の増悪することが認められている<sup>①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>。又肝の病理組織学的変化についても従来多数の研究業績が報告されているが<sup>①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>、これ等を総括すれば、急性変化としては、鬱血、肝細胞の萎縮、変性、壊死及び円形細胞の浸潤等で、慢性変化としては肝硬変が剖検において認められる主なる病変である。しかしながら、肝の生検所見では病変はほとんど認められないとの報告もあり<sup>⑳㉑</sup>、甲状腺機能亢進症における肝機能障害の原因あるいは病態を追求することは極めて複雑且つ困難な問題である。

実験的甲状腺機能亢進症における肝の組織学的変化についても、thyroxineの投与量その他の実験条件の差により多種多様な変化が認められるが、教室の浦野<sup>㉔</sup>は肝細胞の糸粒体の変化を詳細に追求し、実験的甲状腺機能亢進症においては肝細胞に一見変化がないように見えても、糸粒体は早期から鋭敏に反応し、肝機能の面より見れば、肝に重大な影響が波及しつゝあることを認めている。Sternheimer<sup>㉕</sup>は甲状腺剤の1回注射によつて肝の肥大及び蛋白の増加を、Canzaneli et al<sup>㉖</sup>も核酸の増加を認めているが、余の実験条件においては、甲末3日投与群よりすでに肝小葉内層においてピロニン好性顆粒の消失傾向が認められ、教室の浦野<sup>㉔</sup>の成績と同様の傾向が看取される。

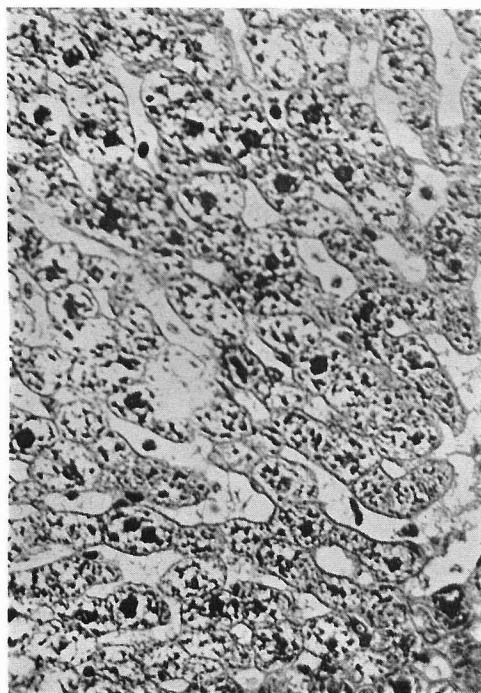


写真 1. 对 照 群 No. 1  
P-M 染色, 内層 (×400)

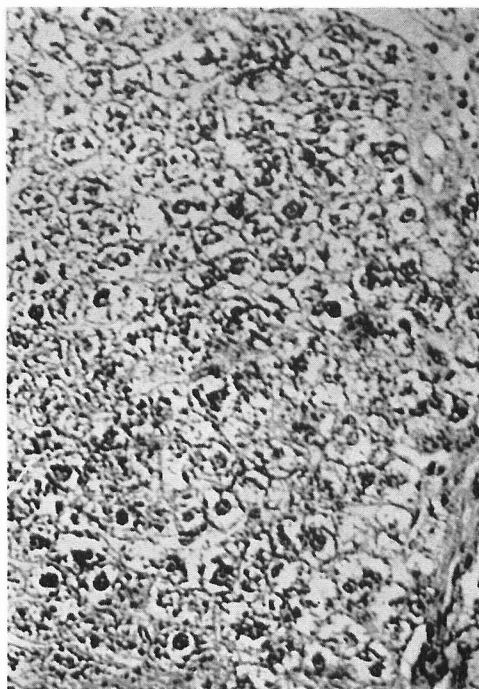


写真 2. 对 照 群 No. 1  
P-M 染色, 外層 (×400)

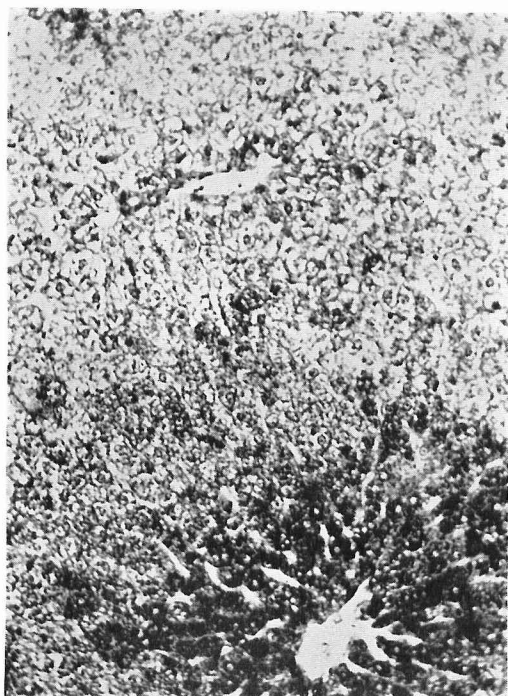


写真 3. 对 照 群 No. 1  
肝 糖 原 卅 (×200)

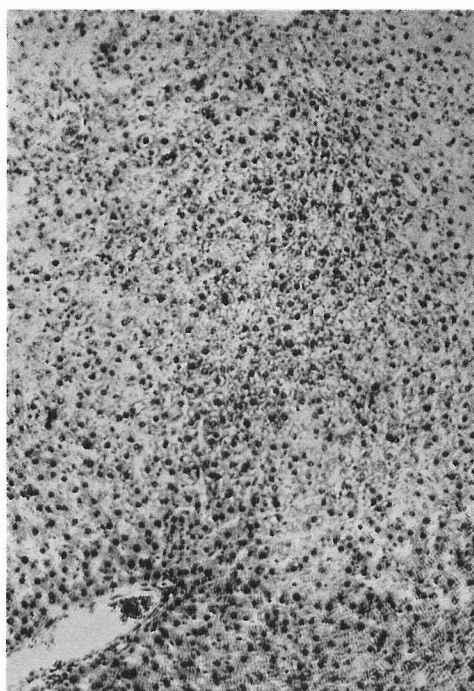


写真 4. 对 照 群 No. 1  
脂 肪 沈 着 + (×100)

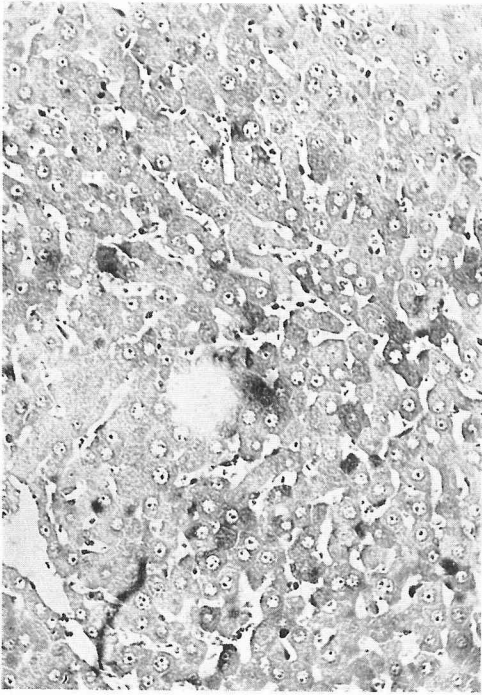


写真 5. 甲末投与 3 日群 No. 5  
肝糖原 — (×200)

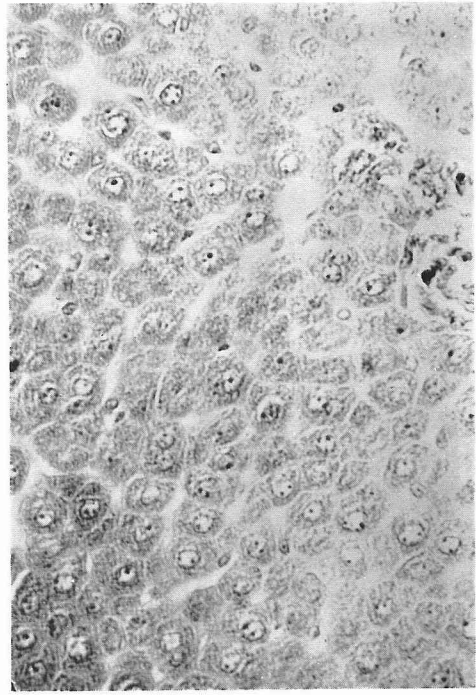


写真 6. 甲末投与 3 日群 No. 6  
P-M 染色, 内層 (×400)

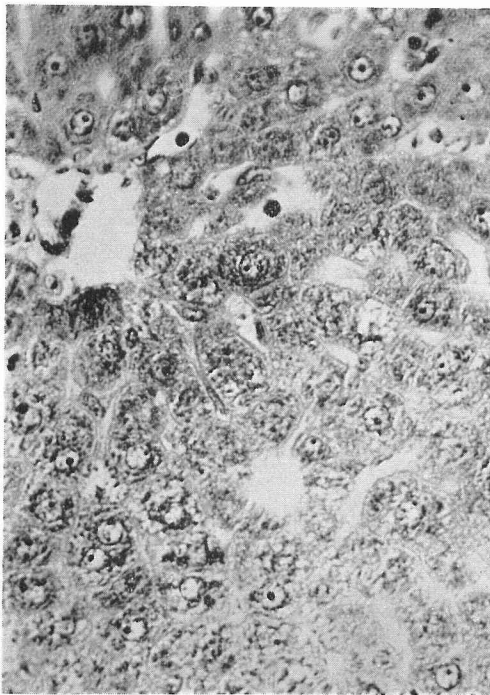


写真 7. 甲末投与 3 日群 No. 6  
P-M 染色, 外層 (×400)

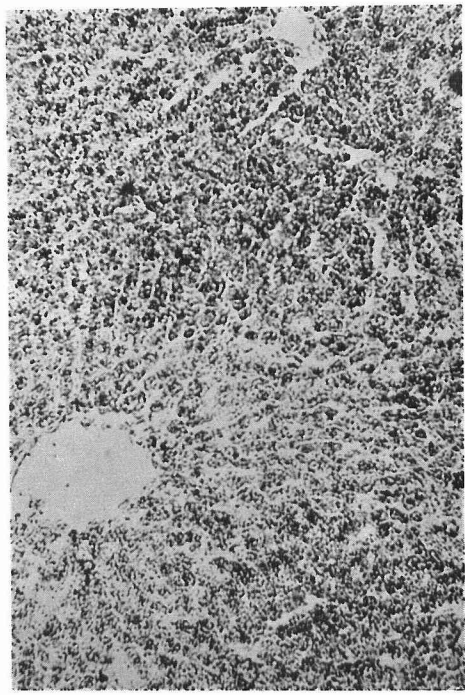


写真 8. 甲末投与 7 日群 No. 8  
脂肪沈着 卅 (×100)

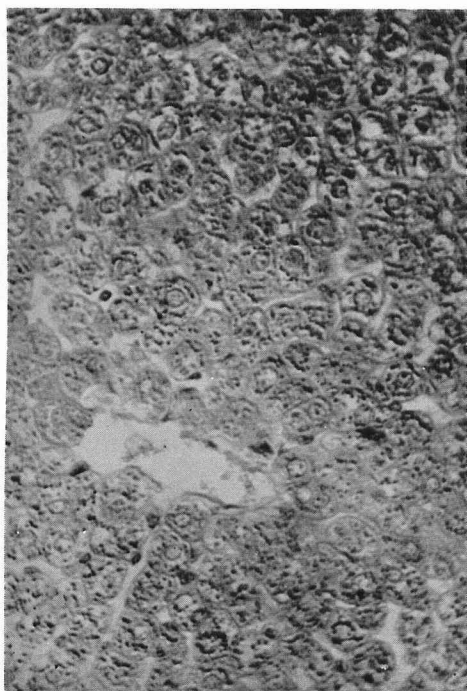


写真 9. 甲末投与 7 日群 No. 8  
P-M 染色, 内層 (×400)

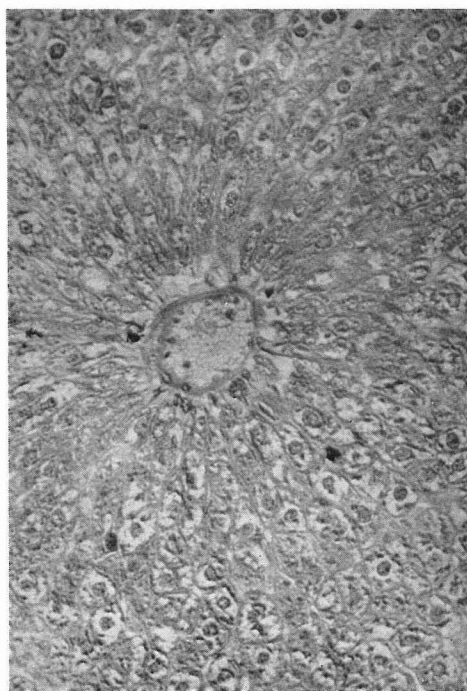


写真10. 甲末投与 7 日群 No. 8  
P-M 染色, 内層 (×400)

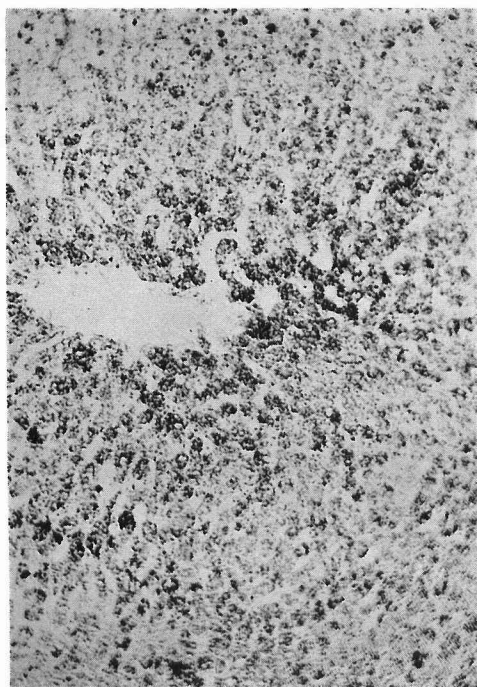


写真11. 甲末投与 15 日群 No.10  
脂肪沈着 卅 (×100)

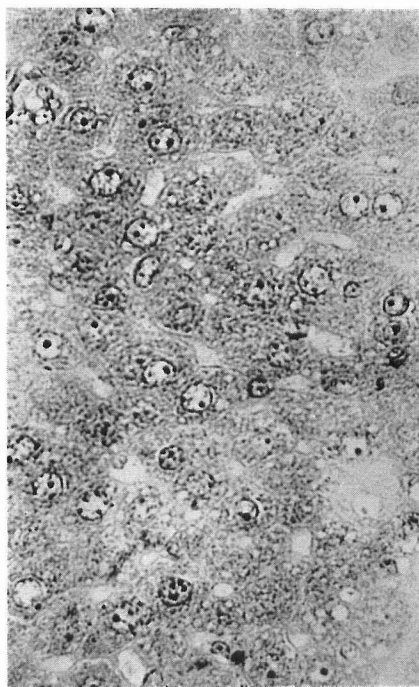


写真12. 甲末投与 15 日群 No.10  
P-M 染色, 内層 (×400)

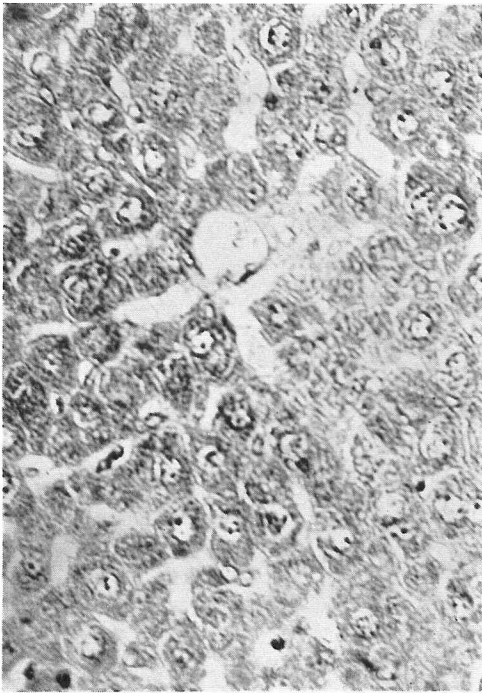


写真13. 甲未投与15日群 No.10  
P-M 染色, 外層 (×400)

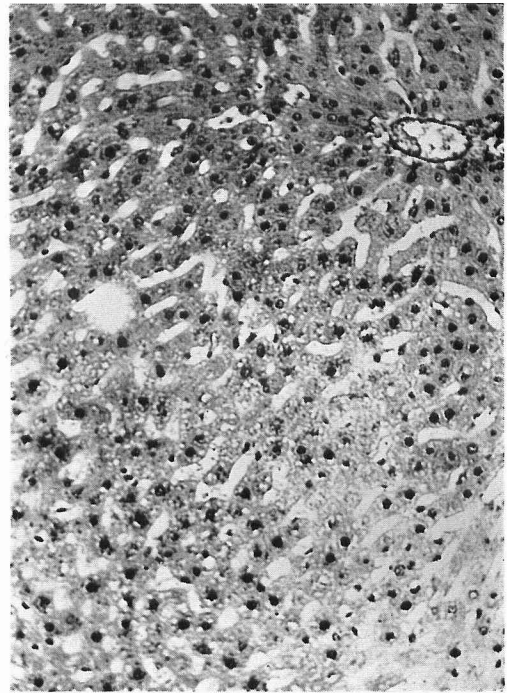


写真14. 無処置+Anoxia群 No.15  
肝糖原 - (×200)

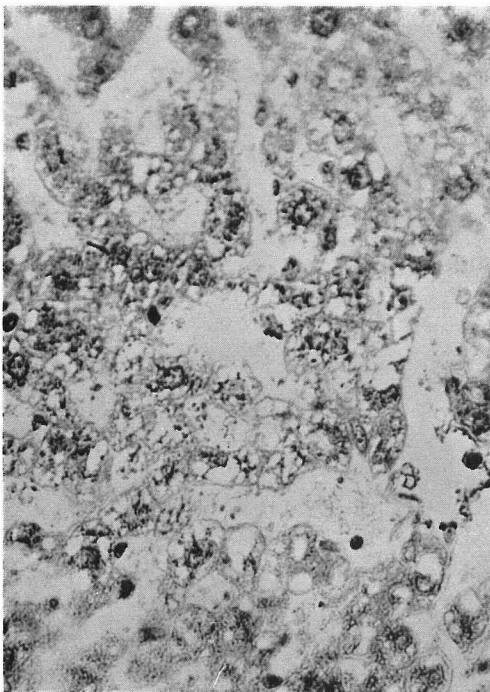


写真15. 無処置+Anoxia群 No.15  
P-M 染色, 内層 (×400)

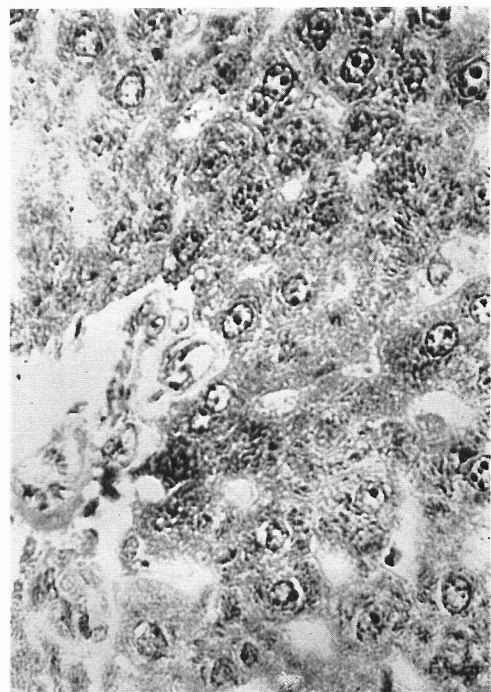


写真16. 無処置+Anoxia群 No.15  
P-M 染色, 外層 (×400)

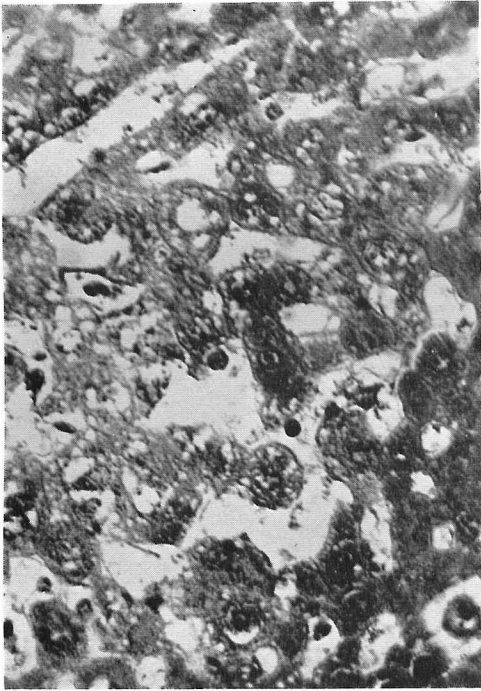


写真17. 甲末3日+Anoxia群 No.17  
P-M 染色, 内層 (×400)

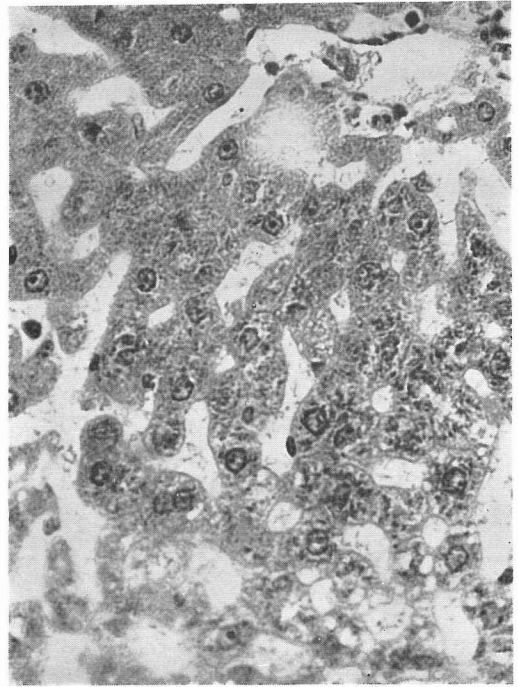


写真18. 甲末3日+Anoxia群 No.17  
P-M 染色, 外層 (×400)

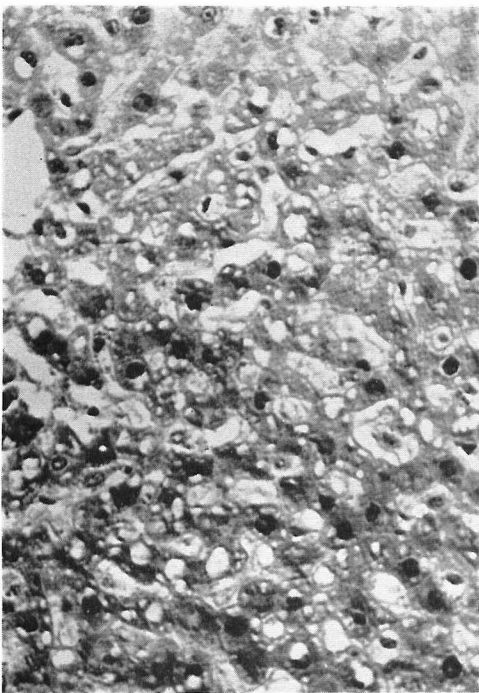


写真19. 甲末7日+Anoxia群 No.19  
P-M 染色, 内層 (×400)

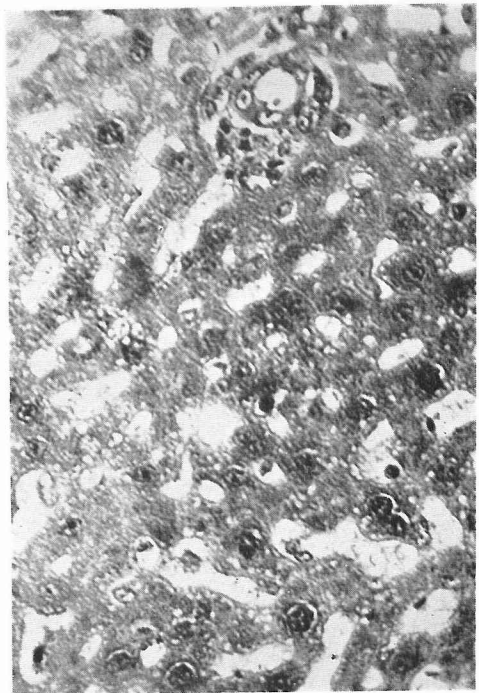


写真20. 甲末7日+Anoxia群 No.19  
P-M 染色, 外層 (×400)



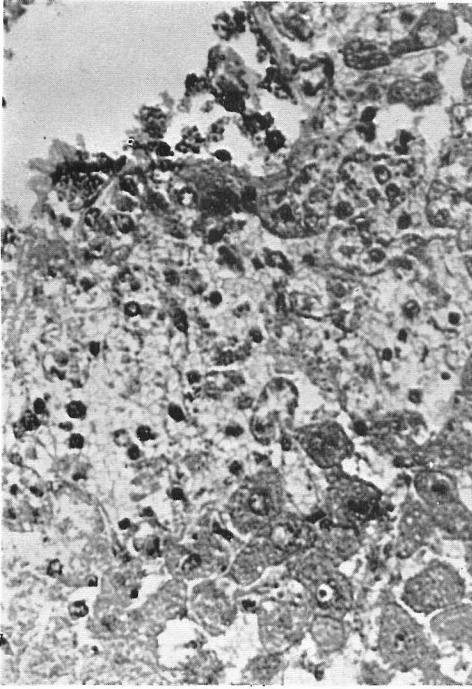


写真21. 甲末15日+Anoxia 群 No.22  
P-M 染色, 内層 (×400)

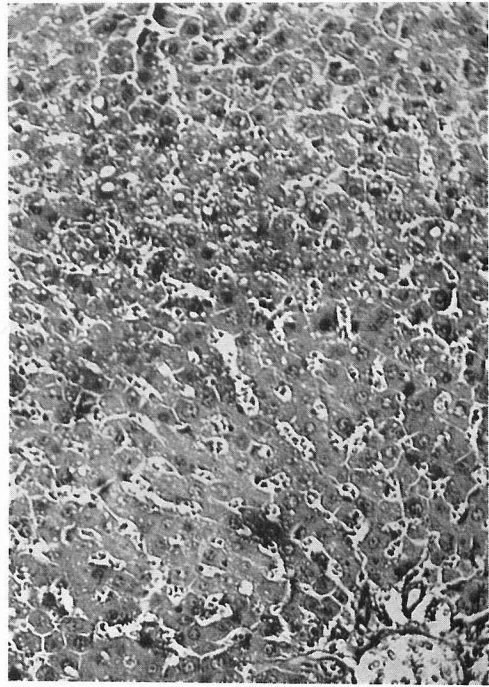


写真22. 甲末15日+Anoxia 群 No.24  
肝糖原 - (×200)

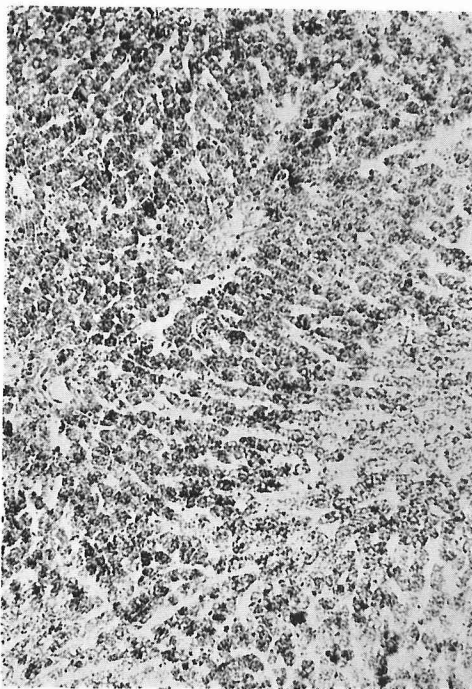


写真23. 甲末15日+Anoxia 群 No.24  
脂肪沈着 卅 (×100)

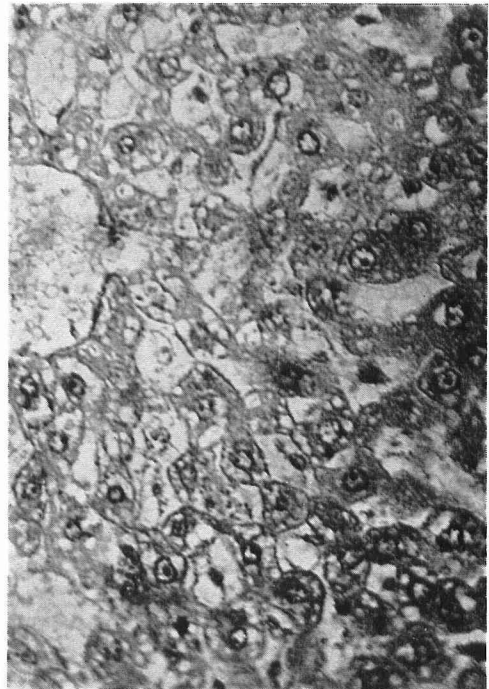


写真24. 甲末15日+Anoxia 群 No.24  
P-M 染色, 内層 (×400)

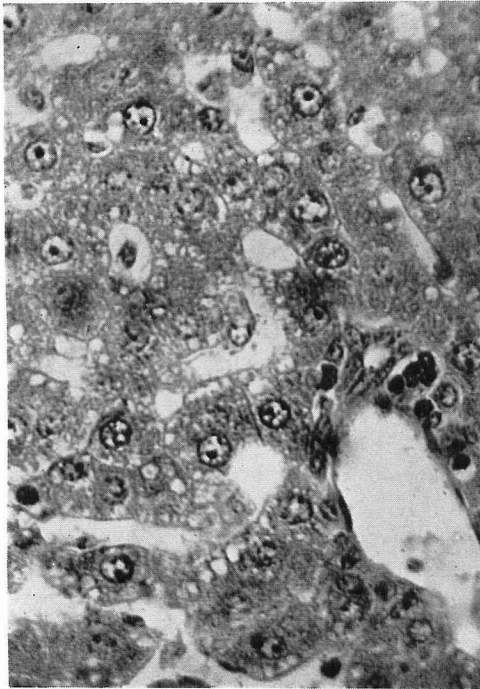


写真25. 甲末15日 + Anoxia 群 No.24  
P-M 染色, 外層 (×400)

P-M 染色: ピロニン・メチルグリーン染色

— : 無し  
+ : 僅微  
++ : 軽度  
+++ : 中等度

細胞質リボ核酸は蛋白代謝及び酵素系の活動に重要な役割を果すものと考えられているが、肝細胞質リボ核酸の消長については、柴谷<sup>26</sup>がピロニン好性物質の変化を追求し、蛋白質を充分投与した白鼠の肝においては、ピロニン好性物質は豊富で、且つ顆粒状をなして存在しており、これを第Ⅰ型と称し、饑餓の初期においてはピロニン好性物質は均等に肝細胞質にひろがっているが、これを蛋白代謝の旺盛な第Ⅱ型(反応期型)とし、饑餓の末期あるいは感染、あるいは他の代謝障害により死戦期あるいは死亡した場合には肝細胞は萎縮し、ピロニン好性物質は消失して肝細胞は泡沫様構造を示すが、これを第Ⅲ型(カタストロフ型)と称し、回復期においては肝細胞は腫大し、核は肝細胞の中心にピロニン好性物質の索によつて支えられる様に位置すると述べ、これを第Ⅳ型(回復期型)とした。余の実験成績においては、甲末投与日数が長くなるにつれ、柴谷の云う第Ⅱ型の細胞が小葉内層より外層に向つて次第に増加し、更に長期に亘つて投与する

と第Ⅲ型のカタストロフ型細胞が内層に出現することを認めた。

Reinwein & Singer<sup>25</sup>は動物に甲末を少量投与すれば肝細胞の酸素消費量は増加し、大量投与すれば減少すると報告したが、Asher & Duran<sup>22</sup>は実験的甲状腺機能亢進症においては酸素欠乏に対して感受性が強く、極めて軽度の Anoxia に対しても抵抗出来ないことを観察し、Streuli & Asher<sup>26</sup>も甲状腺摘出白鼠は正常白鼠が死亡する程度の低酸素状態にもよく耐え得ることを認めている。また甲状腺機能亢進症が Anoxia に対して特に抵抗が弱いことは早くから知られた事実である<sup>8</sup>。

肝は生理的状态においても、流入する血液の約25%のみが動脈性であつて<sup>27</sup>、他の臓器に比較して低酸素状態にあるものと考えられている。Myer<sup>24</sup>は甲状腺機能亢進症では心搏出量は著明に増加するにもかかわらず、肝の血流量はこれに伴つて増加せず、腹部内臓の酸素消費量は著しく増加するにもかかわらず、肝の血流量は正常であるため、肝、特に肝小葉内層が容易に Anoxia に陥る事実を観察し、甲状腺機能亢進症の肝に認められる中心性壊死は Anoxia と密接な関連性があるかと述べている。従つて実験的甲状腺機能亢進症における肝障害の発生も同様の機転によるものと推測される。

Mc Iver<sup>16</sup>は低酸素状態にある実験的甲状腺機能亢進症について、肝の組織学的変化を追求し、毛細血管洞の強度の鬱血、肝細胞境界の不明瞭化、肝小葉内層の変性及び壊死像、核濃縮、円形細胞浸潤、肝糖原消失等の病変を認め、これは甲状腺機能亢進症で死亡した場合の肝に認められる急性変化と同様の変化であると述べ、更に術後ベセドウ死の際の肝組織に認められる急性変化の発生原因には Anoxia が関与しているであろうと論及している。余の Anoxia 負荷実験においても、肝組織の所見は Mc Iver<sup>16</sup>とはほぼ同様の傾向を示しているが、肝小葉内層の壊死は甲末15日 + Anoxia 群に1例認められたのみである。これは甲末投与法あるいは Anoxia 負荷法等の相異によるものと考えられる。

甲状腺機能亢進症の病期期間と肝機能障害との間に平行関係を認めるものはすくないが、疾患の重症度と肝機能障害との間に平行関係を認めるものは多い<sup>①②⑩</sup>。余の成績においても、甲末投与日数が長くなるにつれて Anoxia 負荷後の生存時間は著しく短縮し、実験的甲状腺機能亢進症の Anoxia に対する抵抗性は機能亢進症状の強いもの程減弱していることを示している。Ficarra<sup>28</sup>は、甲状腺機能亢進症において Anoxia

によつて障害された肝は、甲状腺の機能を促進させ、甲状腺と肝との間の機能変調を来し、肝の蛋白及び糖原を消費して肝の予備力を低下せしめ、遂には肝を疲憊状態に陥らせ、バセドウ死を来すと述べている。この見解については種々の論議があるが⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮、余の実験においては無処置+Anoxia群においてもすでに肝糖原は消失し、肝細胞質ピロニン好性顆粒も肝小葉内層において消失しているが、甲末投与群にAnoxiaを負荷すると、甲末投与日数が長くなるにつれて肝は腫大し、肝糖原並びにピロニン好性顆粒の消失のみならず、肝細胞索の乱れ、鬱血、空胞変性等は増強し且つ広範囲に亘ることを認めたと、この成績は、甲状腺機能亢進症においては重症なものほどAnoxiaに対して抵抗性が弱く、Anoxiaに陥ると容易に肝障害が発生し、蛋白並びに糖質代謝の重篤な障害を招くことを示唆するものである。

#### 結 論

1. 実験的甲状腺機能亢進症における肝障害は肝小葉内層より始まり、漸次外層に及び、遂には重篤な肝機能障害を生ずるものと考えられる。

2. 実験的甲状腺機能亢進症にAnoxiaを負荷すれば、疾患の重症度に従つて、その生存期間は短縮し、肝は腫大し、その組織像も著しく増悪する。

3. 以上の成績は、実験的甲状腺機能亢進症はAnoxiaに対して極めて鋭敏に反応することを示すものであるから、甲状腺機能亢進症の術後に見られる肝機能障害の急激なる増悪の主要な原因として肝組織のAnoxiaを重視すべきものと考えられ、従つてバセドウ病の外科臨床においては、Anoxiaの発生に特に留意すると共に、その対策を考究することが肝要である。

#### 文 献

- ①Bartels et al: N. England J. Med., 216; 1051, 1937. ②Lichtman: Ann. Int. Med., 14; 1199, 1941. ③Yamada: Endocrinol. Japon., 3; 203, 1956. ④Beaver & Pemberton: Ann. Int. Med., 7; 687, 1933. ⑤Moschowitz: Arch. Int. Med., 78; 497, 1947. ⑥丸田: 日外会誌, 50; 124, 昭24. ⑦丸田: 日内泌誌, 29; 91, 昭28. ⑧Lahey: N. England J. Med., 213; 475, 1935. ⑨Boyce & Mc Fettridge: Arch. Surg., 37; 427, 1938. ⑩Crile, Jr.: West. J. of Surg., 48; 438, 1940. ⑪Maddock et al: J. A. M. A., 23; 2130, 1937. ⑫Asher & Duran: Biochem. Ztschr., 106; 254, 1920. ⑬Reinwein & Singer: Biochem. Ztschr., 197; 152, 1928. ⑭Myers et al: J. Clin. Invest., 29; 1069, 1950. ⑮Mc Iver et al: Arch. Surg., 46; 171, 1943. ⑯Rössle: Virchows' Arch. f. Path. Anat., 291; 1, 1933. ⑰Weller: Trans Assoc. amer. Physicians., 15; 71, 1930. ⑱Shaffer: Arch. Path., 29; 20, 1940. ⑲Habán: Beitr. Z. Path. Anat. u. z. allg. Path., 95; 573, 1935. ⑳Movitt et al: A. M. A. Arch. Int. Med., 91; 729, 1953. ㉑Piper et al: Acta Med. Scandinav., 127; 439, 1947. ㉒浦野: 信州医誌, 7; 730, 1958. ㉓Sternheimer: Endocrinol., 25; 899, 1939. ㉔Canzanelli et al: Am. J. Physiol., 157; 225, 1949. ㉕Sibatani: Cytologia, 14; 187, 1949. ㉖Streuli & Asher: Biochem. Ztschr., 87; 359, 1918. ㉗Popper & Schaffner: Liver: Structure and Function, 1957, New York. ㉘Ficarra: Disease of the Thyroid and Parathyroid gland, 1958, New York. ㉙Sealy: Ann. Surg., 116; 851, 1942.