

尿路腫瘍とホルモン環境

I 下垂体副腎皮質と尿路腫瘍

広島大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任 加藤篤二教授）

石 部 知 行

Endocrinological Studies on the Patients with Urogenital Tumors

I. Pituitary-adrenocortical System and Urogenital Tumors

Tomoyuki ISHIBE

From the Department of Urology, Hiroshima University

(Director : Prof. T. Kato, M. D.)

For the clinical investigations on the pituitary-adrenocortical system of the patients with urogenital tumor, eosinophilic leukocyte count in the peripheral blood and Thorn test with epinephrine and ACTH-Z were carried out.

1. Circulating eosinophils: The control group of 25 adults, all older than 45, gave the counts of 57-583 per mm³, mostly 100-300. In 29 patients with hyperplasia and one with sarcoma of the prostate, eosinophilic count was larger than that of 17 patients with carcinoma of the prostate. The former was 273 per mm³ and the latter 121 per mm³ in their average. But there was no remarkable variation noted among other kinds of tumors. Administration of sex hormones raised the count, while castration brought its fall with initial rise. Antineoplastic agents induced no remarkable changes.

2. Simultaneous Thorn test with epinephrine: The control group of 21 adults showed eosinophils percent fall of 39-70%. In 10 cases with carcinoma of the prostate the percent fall was within 30% except for two cases; on the other hand, 21 of 26 prostatic hypertrophy showed the fall more than 30%. Sex hormones reduced the falling rate, but cortisone gave no remarkable change after the administration of short duration in small dosage.

3. Thorn test with ACTH-Z: The results were almost same as Thorn test with epinephrine.

尿路腫瘍の発生機転に関しては、性による発生頻度の差等と共に、古くより幾つかの仮説があり、他方内分泌臓器との関係、例えば去勢を行つたものには殆んど¹²¹⁾ 前立腺癌の発生がない¹³⁾といった事も知られて来たし、Steiner¹²⁷⁾が人間の全腫瘍の25%は直接ホルモンと関係していると述べている事も興味ある事実であり、ステロイドホルモンの平衡失調が発癌に対し何等かの作用、恐らくは促進的に作用し得ることを示している⁷⁹⁾

実験的には1786年 Hunter が去勢の前立腺に対する影響を明かにし、又臨床的には1932年 Wungmeister が前立腺肥大症に女性ホルモンの有効であることを報告して以来、経験的に前立腺腫瘍の治療にステロイドホルモンが用いられて来た。又前立腺癌は乳癌に比しホルモンによく反応することも知られたが、なお発癌との関係についての我々の知識は極めて少ないといわねばならない。すなわちこれら尿路腫瘍の発生には下垂体、副腎、性腺等のホルモン失調が

推定されているがなお定説なく、またこれが老人病として近時特に注目されつつある現在、これら尿路腫瘍と種々内分泌臓器との関係を明らかにし、その発癌に対するこれら内分泌臓器の関与を知ることが意義ある事と思われる。

よつて私は昭和32年以来主として広大皮泌科入院で経験した各種尿路腫瘍患者について種々の検査を行つて来た。勿論検査対象により、又検査者の術式により検査法は多数あり、その何れの1つのみをもつてしてもその機能の全貌を明らかにし得る検査法は現在の所確立されていない。この意味よりしてなるべく多くの面より検査を行う様心がけるべきであり、先づ今回は下垂体、副腎、性腺等と尿路腫瘍との関係を明らかにすべく2-3の検査を行つたのでその成績について報告する。

検査対象並びに検査術式

昭和32年より36年にわたる主として広大皮泌科で経験した各種尿路腫瘍患者について末梢血中好酸球数、エビネフリン、及びACTH ZによるThorn Testを行うと共に各種ホルモン、抗腫瘍剤等の投与によるこれらの値の変動をもその一部について追及した。

(1) 末梢血中好酸球数並びにThorn Test

検査前夜就寝後より飲食、喫煙等を禁じた上、早朝8時に耳朵を切開して自然に流出する毛細血管血を白血球用メランデュールの1の目盛まで採血、ついで佐藤¹¹³⁾に従つてHinkelmannの染色液を10の目盛まで吸い、充分振盪した後4枚のFuchs-Rosenthalの計算盤に分注し算定、その算術平均をもつて末梢血中好酸球数並びにThorn Testの対照とした。上記の第1回採血直後1,000倍の塩化エビネフリン(第一)0.3cc、又はACTH Z(第一)25単位を筋注し4時間後、再び同様採血しその好酸球数を投比しその減少率を決定した。

この際私は八木沢等に従つて飢餓をストレスとみなし、患者には第1回採血直後に軽食をとらしめた。しかし入浴、大量の飲水、喫煙、注射等を禁ずると共に、出来るだけ精神衝動を避けるべく務めた。なお季節による変動^{84,48,62,140,149,150,156)}も注意を要するものであるが、これについての考慮は行わなかつた。

実験成績並びに考按

(1) 末梢血中好酸球数

末梢血中好酸球数については約120年前Wharton, Jones(1846)が記述して以来、種々の研究が行われて来た。その機能についてはなおはっきりしていないが、副腎皮質機能の低下があると増加するといわれ^{9,70)}、又各種ストレスの場合減少する^{68,72)}ことが知られている。その算定にあつて直接算定法でも相互対比の場合は充分であり^{17,109)}、私は上記せる如き方法、すなわち直接算定法によつて各種尿路腫瘍患者の末梢血中好酸球数を算定した。

(a) 正常値

正常値としてはZappert¹³³⁾が55~275/mm³を正常とし250/mm³以上を増多としたのに始まるが、Thornは100~250/mm³を、又Rudは159(54~465)/mm³を正常とし、我国でも松岡、竹村等^{83,64,129,156)}を始めとし井上⁹²⁾は41~86才ではその平均110~103/mm³はであるとし、宮川⁹²⁾は30~430/mm³、脇坂¹⁴⁷⁾は平均179/mm³、田多井¹³⁸⁾は男子では40~830/mm³、女子では28~380/mm³に分布するとし、又脇坂、田多井、井上ともに男女間に有意の差を認めていない。しかしながら此等の成績からみられる如く正常末梢血中好酸球数はその分布範囲がかなり広いものである。

勿論対照としては対象が少ないが、私の対象とした45才以上の比較的正常と思われる患者男子16例、及び女子9例計25例の成績は第1図にみられる如くであり57~583/mm³を示しており、その算術平均は244/mm³、多くは100~300/mm³であつた。

なお判定に対する注意として上記の如き方法によつた場合でも食事、日内変動等を考慮する必要がある。食事に関する影響についてFischer, Rud等^{20,28,42,46,97,144)}はかなりの変動があるとしている。すなわちBonnerは検討例の12%に-50%以上、Fischer等は23.5%に-40%以上の減少を認めているが、他方Appel等^{2,28,109)}は無関係であるとしている。以上よりみる限り食事の末梢血中好酸球数に対する効果についてはなお一定した見解がないといえる。又末梢血中好酸球数には日内変動のあることは衆知の事実であり、古くDamarus(1931)、Djavid(1935)等の報告があると田多井¹³⁸⁾は述べている。Jacobson等^{19,95,141,142)}はこの末梢血中好酸球数の日内変動発現には副腎皮質乃至皮質ホルモンが必要であると述べているが、早朝に多く、午前減少、午後より夜間にかけて増加するというのが一般に認められている所であり^{18,28,47,68,100,108,147)}田多井¹³⁸⁾は睡眠が夜間の末梢血中好酸球数増加に重要な意味のあることを報告し、Taylorは早朝8時に血中17 OHCSが最高となると

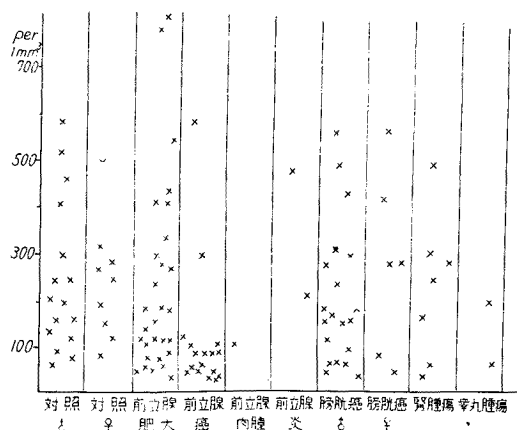
述べ、副腎皮質機能との関係については疑問ありとしたが、Ely^{24,25)} は血中 17 OHCS が直接末梢血中好酸球数を変えらるわけではないから、その濃度と末梢血中好酸球数減少との間に時間的、量的にずれがあつてもよいとしている。そして Bonner¹⁰⁾ は午後 1 時より午後 5 時の間が日内変動が少ないことよりこの時間に Thorn Test を行うことをすすめ、渡辺¹⁴⁸⁾ は 11 時 30 分から 12 時に末梢血中好酸球数を測定することが一定した値を得るために必要であると述べ、又 Kelly は午前 8 時、12 時に行う Thorn Test は末梢血中好酸球数の急落期にあたり意味がないとした。しかし岡崎⁷⁾ は午前 9 時、午後 1 時でもたいした支障のないことを認めている。私は Thorn の方法¹³⁴⁾ に従つて午前 8 時、12 時に末梢血中好酸球数を算定し Thorn Test を行つた。その他光線^{3,27,46,144)} を変動の原因とみる人もある。更に Rud, Best⁸⁾ は短時間内にも強い変動のみられることを報告し、その変化は 40% 以内である^{108,147)} にしても、Thorn Test における数値の判定には慎重を要することを指摘している。

以上の如く日内変動の原因には種々あるが夜間には下垂体副腎皮質系の機能の抑制乃至休止があり、ために此等から出るホルモン分泌が減少し、末梢血中好酸球数が増加するののも一つの原因であると推定されている¹³³⁾。

(b) 前立腺腫瘍に於ける末梢血中好酸球数

前立腺腫瘍に於ける末梢血中好酸球数を対比した報告は少なく、一般には大差がないといわれている。一方私の成績は第 1 図にみられる如く、前立腺癌の場合

第 1 図 末梢血中好酸球数



前立腺肥大症に比し少ないものが多く前立腺肥大症の 29 例、前立腺癌の 17 例についてみるとその値は前者で 36~805/mm³、後者では 26~582/mm³ を示し、平均

はそれぞれ 273, 121 であり、又 1mm³ あたり 100 ケ以上の割合を比較してみると前立腺癌の場合 17 例中 5 例、すなわち 29.4% にすぎないのに対し、前立腺肥大症では 29 例中 21 例を占め 72.5% とかなりはつきりした差を認め得た。勿論末梢血中好酸球数に対しては副腎皮質以外の因子も関与していることはアレルギーの場合末梢血中好酸球数の増加があり、marrow hyperplasia の場合末梢血中好酸球数減少がみられる等の事からも推定し得る所である。しかしながら副腎切除で末梢血中好酸球数が増加し、コーチゾン投与で減少するなどの所見は、直接副腎皮質機能と関係はないにしてもやはり末梢血中好酸球数と副腎皮質との間に何等かの密接な関係のある事を思わせ、かかる点より前立腺肥大症と前立腺癌の間に末梢血中好酸球数に変動のある事は、次にみられる Thorn Test の差と共にこれら両者間に副腎皮質乃至 ACTH 分泌にいくらかの差がある事を思わせる所見である。

(c) 前立腺以外の尿路腫瘍

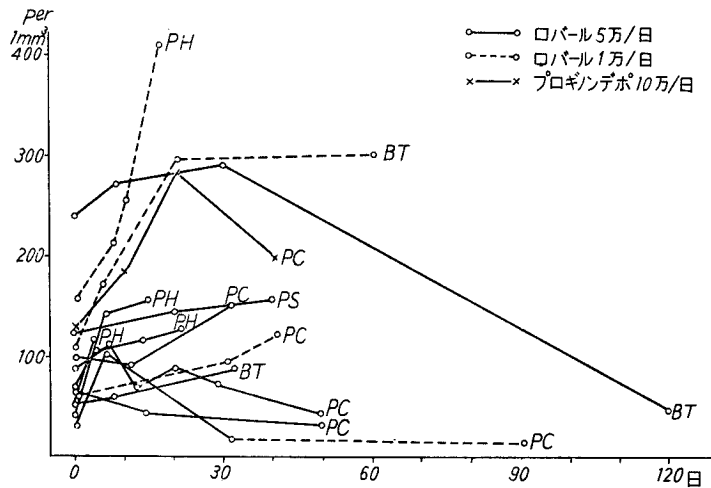
膀胱腫瘍男子 20 例、女子 6 例計 26 例、腎腫瘍 7 例等合計 35 例の成績は第 1 図の如くであり、腎腫瘍、膀胱腫瘍においては大体正常範囲内に分布し、他の腫瘍の場合は症例も少なく特有な傾向を見出し得なかつた。

(d) 各種ホルモン投与による末梢血中好酸球数の変動

ステロイドホルモンの癌治療への応用は前記せる如く主として前立腺に対し経験的に用いられて来たが、なおこれらの作用機序は充分明らかにされていない。多くの実験はこれらステロイドホルモンが直接前立腺に作用する事を認め^{5,11,16,78,89,90)}、Dirschel 等は前立腺腫瘍に in vitro でステロイドホルモンを投与すると、その嫌気性呼吸乃至解糖過程に変化がみられる事を実験的に示している。しかしながらステロイドホルモンの作用は同時に全身的影響からの作用も無視する事は出来ない。かかる点よりステロイドホルモンを主とする各種薬剤投与の場合の末梢血中好酸球数の測定を行つた。

Dworetsky 等^{15,23,112,117)} は末梢血中好酸球数が雌に多いことを報告し、又 Crafts¹⁴⁾ は下垂体別出で雄ラットの末梢血中好酸球数が増加することを報告しているが、これらの所見はステロイドホルモンが末梢血中好酸球数に変動を及ぼすことを示している。佐伯¹²⁾ は女性ホルモンの投与で末梢血中好酸球数は減少すると述べ、Schweizer¹¹⁸⁾ は去勢によりモルモットの末梢血中好酸球数が増加する事を報告したが、反対に Speirs¹²⁰⁾ はラットに性ホルモンを投与しても末梢血中好酸球数の変動はないとした。私の場合エストロゲ

第2図 女性ホルモン投与による末梢血中好酸球数の変動



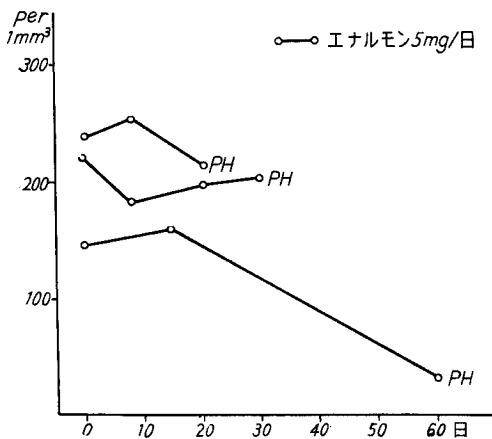
ン投与による末梢血中好酸球数の変化を第2図にみられる如く前立腺肥大症4例, 前立腺癌6例, 膀胱腫瘍3例の合計13例について調べてみた。前立腺癌と前立腺肥大症の間に明らかな反応上の差異はみられなかったが, 前立腺肥大症では前立腺癌に比しやや増加度が大なるものが多い様であった。しかし何れの場合にも上記の成績と逆に先づ増加し, ついで1ヶ月位すると減少する傾向を示したものが多かつた。

又アンドロゲン投与の場合の変化については雌モルモットは雄モルモットより末梢血中好酸球数が多い^{15, 22, 116)} ということ, 下垂体剔除後雌より雄モルモットの方が末梢血中好酸球数の増加が大であること^{14, 116)} 男性ホルモン長期投与でその減少がみられること¹⁴⁾, 又副腎剔除ラットに男性ホルモンを投与すると4—8時間後に末梢血中好酸球数が増加すること¹²⁶⁾ や, 又

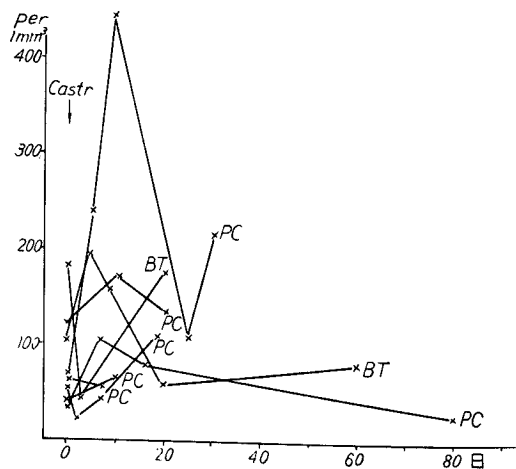
男性ホルモン投与後10—24時間においては特有な変化がない⁴⁶⁾ といったことが実験的に示されており, 鈴木^{112, 128)} 等は睾丸製剤を投与した場合末梢血中好酸球数の減少があると報告し, Landau⁷⁶⁾ はプロゲステロンを大量長期投与した場合増加する事を報告しているが, 私の場合は第3図の如く症例は少く長期投与例もないが, 3例中1例が減少を示し他の2例はまづ不変であつた。しかしその変動は女性ホルモンに比し軽度であつた。

Schweizer¹¹⁸⁾ はモルモットで去勢を行うと末梢血中好酸球数が1ヶ月後には85%の増加を示すことを報告しているが, 私の場合前立腺癌6例, 膀胱腫瘍2例, 合計8例についてこれを見ると第4図にみられる如く数日後より2例を除きその増加傾向がみられ減少した1例も20日後には増加を認めた。これはラツテを

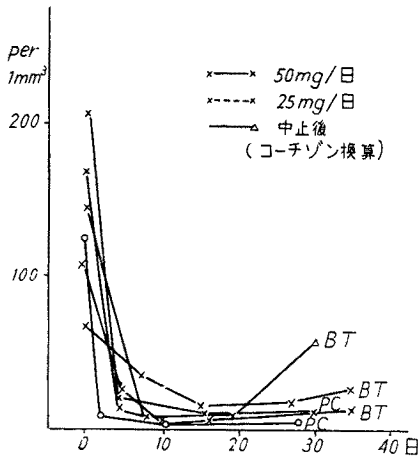
第3図 男性ホルモン投与による末梢血中好酸球数の変動



第4図 去勢による末梢血中好酸球数の変動



第5図 コルチコイド投与による末梢血中好酸球数の変動



用いた佐伯¹¹²⁾の成績と反するものである。しかし長期投与を行つた場合は特に増加が明らかではなく一度増加した後やや減少するのではないかとと思われる変化を示していた。

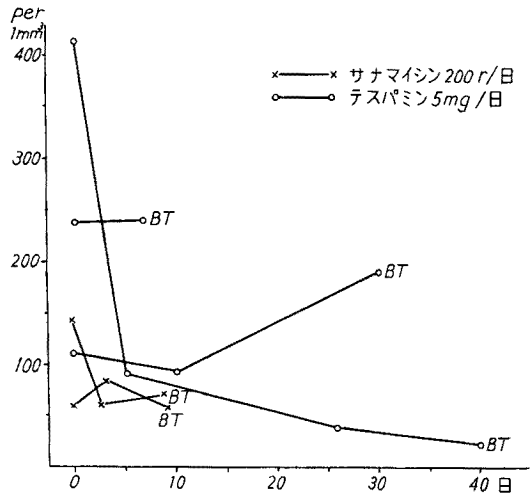
コルチゾン投与による場合投与量の増加と共にその末梢血中好酸球数は著明に減少した。この事については Germuth, Halberg 等^{1,21,39,45,74,106,112,122,138)}の報告を始めとし多くの報告があり、50mg 以上を経口投与すれば4—6時間後には末梢血中好酸球数が100%減少すると Nelson 等^{94,96)}は述べている。私の場合膀胱腫瘍を主とする6例に対しこれを使用した第5図にみられる如く何時も零となつたわけではなく、多くの場合なお少くとも10~20/mm³を残しており、Miller 等^{26,91)}のそれと一致した成績を得た。

他方抗腫瘍剤の投与による変化を膀胱腫瘍の5例についてみると、第6図にみられる如く2例では末梢血中好酸球数の減少がみられ、2例はまず不変、1例は増加を示した。このうち減少を示したものは末梢血中白血球数の減少による部分減少とみられる変化より大きな変化であつた。しかし症例数も少くサナマイシンは副作用がテスパミンに比し比較的強いため長期投与例を有せず、今の所はつきりした傾向は見出し得ないにしても末梢血中好酸球数の減少が起るものと考えられた。

放射線療法による末梢血中好酸球数の変化は著しいものではないといわれているが¹³⁰⁾私はいかかる症例を経験しなかつた。

以上の各種処置による末梢血中好酸球数の変動については腫瘍の種類による反応上の差は明らかではなかつた。

第6図 抗腫瘍剤投与による末梢血中好酸球数の変動



(2) Thorn Test

1936年 Dalton 等が末梢血中好酸球数がストレスの場合減少する事を明らかにしてから多くの人によりこの事実が指摘されている^{4,29,44,60,63,67,72)}又 Selye¹²⁰⁾がストレス学説を発表して以来、下垂体副腎皮質系の研究に末梢血中好酸球数動態が注目され、その性格あるいはその意義に関して種々論議されて来た。すなわち1936年 Selye¹¹⁹⁾は副腎皮質抽出物の投与が末梢血中好酸球の減少を来す事を認め、1948年 Hills^{69,135,136)}等により副腎皮質機能と末梢血中好酸球数が密接な関係にある事が知られ、いわゆる Thorn¹³⁴⁾の ACTH Test が考案され、下垂体副腎皮質系の機能診断上有力な方法として、エピネフリンと ACTH を注射した4時間後の末梢血中好酸球数減少率が50%以上でない場合副腎皮質機能不全とする方法が定式化された。以来この方法は副腎皮質の機能をみる1つの指標として一般に広く用いられ、ACTH 25単位及び1,000倍エピネフリン 0.3cc 投与によるテストを併用する事により、副腎皮質の一次障害か下垂体不全に基く2次障害かを推測出来るとした。

一方エピネフリン投与による末梢血中好酸球数減少はすでに1910年 Bertelli⁰⁾により報告され、このためには副腎皮質の存在が必要であるとされ⁸⁷⁾、その後も一時的にエピネフリン投与直後に増加を伴うことがあつても末梢血中好酸球数の減少が起る事が多くの人により知られ^{40,77,108,162)}。Vogt 等^{81,87,114,126,145)}は生理的のエピネフリン投与が下垂体を介して副腎皮質ホルモンの分泌を増加させるという実験成績を基とし、Long⁸¹⁾のいうエピネフリンは下垂体を經由して副腎

皮質系に作用するという仮説が犬やラットに用いて実験的に証明されたのである^{72,132,146} Recant 等^{107,108}はこの仮説を自らの経験に基き ACTH に代るエピネフリン 4 時間試験でもつて、下垂体副腎皮質機能を推定し得ることを人間や動物で明らかにしたが、ある範囲内ではこの方法は簡便である事、又安価なることにより一般に副腎皮質機能検査の Screening Test として広く利用されるに至つた^{108,134}

後 Speirs 等^{62,126,138,139,146}により下垂体乃至副腎剔出動物やアデソン氏病患者で ACTH に末梢血中好酸球数が反応しない様な場合でも、エピネフリンにより充分末梢血中好酸球数が減少することが明らかにされ、エピネフリンによる末梢血中好酸球減少は下垂体副腎皮質系以外の機序によるものと考えられるに至つた^{98,99}。又 Hungerford 等^{38,41,60}はエピネフリンが直接副腎皮質に作用する可能性もあるといい、Recant¹⁰⁸はエピネフリン投与による血糖の変化も末梢血中好酸球数に関係するのではないかとしている。更に最近末梢血中好酸球数調節中枢乃至 ACTH 分泌調節帯に関しては視床下部が重視される様になつた^{49,103}。Lohmeyer⁸⁰はエピネフリン試験を行う時正常者の42%に不全の反応が出たと述べており、この場合でも ACTH Test を行えば10%の誤差しかないと述べ、ここにエピネフリンテストの下垂体副腎皮質機能検査としての価値について多くの批判がなされ^{7,55,56,71,80,110,131,153}、これが下垂体副腎皮質機能状態を反映しないとした。その他 Fetterics 等^{61,66,69,151}はエピネフリン投与による末梢血中好酸球数減少は血中乃至尿中 17 KS, 17 OHCS と平行せずといい、Grinspoon 等^{43,84}もエピネフリンテストと ACTH Test の成績は平行しない事を指摘した。

以上の如きエピネフリンテストに対する疑義を生む報告は他にも多数報告され、エピネフリンが ACTH 分泌にどれだけ関与しているか、又エピネフリンによる末梢血中好酸球数の減少が果たして副腎皮質ホルモンを介してのみ起るか^{54,132}、他の機序の介入、あるいは全く別の機序によるものであるかはなを未解決の問題として残されている¹³⁸。しかし末梢血中好酸球数減少反応はまず内因性 ACTH の増加、あるいは副腎皮質分泌機能亢進に基くものではないにしても極めて興味ある生体反応の1つと考えられる。

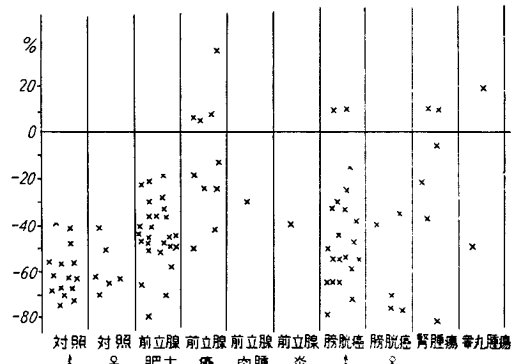
他方泌尿器科領域における Thorn Test の報告は意外に少く¹⁵⁵、今迄の多くの報告から尿路腫瘍、なかんずく前立腺癌の発生には下垂体副腎皮質系機能と何らかの関係がある事が推定されており、エピネフリンテストは上記せる如く種々の批判があり、本来の副腎

皮質機能検査としては必ずしも充分なものではなく、検討を要する点も少なくないが、エピネフリンによる末梢血中好酸球数の減少は前記せる如く1つの事実であり、ACTH Test 等と併用すれば前記せる如く、Screening Test として臨床的には総合的考察により副腎皮質機能の状態を評価し得るものであり^{63,164}、しかも何度もくり返し行う時我国では ACTH Z 試験はなお高価につくなどの欠点あるため、エピネフリンによる本試験を各種尿路腫瘍患者について行つた。

(a) 正常者のエピネフリン試験

正常値については前記せる如く Thorn 等^{29,64,96,97,108,134}は-50%以上を正常としたが、各人によつて異つた値が正常値として示されており堀内⁵⁷はエピネフリンによる好酸球減少の半分は日内変動であり、エピネフリンそのものによる末梢血中好酸球の減少率は多くとも約25%であると述べている。又 Possey¹⁰⁵は-50%以上を正常、-49--30%を疑わしいもの、-30%以下を異常とし、八木沢は-20%以下を病的としている。

第7図 Epinephrine による Thorn Test



一方私の行つた44才から76才に及ぶ対照症例21例でみると第7図に示す如くエピネフリン試験の場合-39--76%を示し、ACTH Z による場合18例でみると第13図にみられる様に-42--82%を示していた。よつて私はその何れの試験に於ても Possey に従つて-30%以上減少をもつて正常値とした。

(b) 前立腺腫瘍におけるエピネフリンテスト

第7図にみられる如く前立腺癌では前立腺肥大症に比し明らかにその減少率の少い事を見出し得た。すなわち前立腺癌の場合八木沢に従つてその減少率-20%以下を病的と見なせば、-20%以上の減少を示したものは10例中4例、すなわち40%にすぎないのに対し、前立腺肥大症の場合-20%以下の減少にすぎないものは26例中わづかに2例、8%であつた。又 Possey に

従つて-30%以下をもつて病的とすれば前立腺癌の場合わづかに10例中2例、すなわち20%が正常の反応を示したにすぎないのに対し、前立腺肥大症の場合は26例中21例、すなわち80.8%が正常の反応を示した。すなわち両群の間に明らかな反応上の差がある事が知られた。

以上の成績並びに末梢血中好酸球数が前立腺肥大症に比し前立腺癌が少ないということは本試験を副腎皮質の機能示標とみなせば、前立腺癌の場合前立腺肥大症に比し副腎皮質の機能亢進があると推定される。

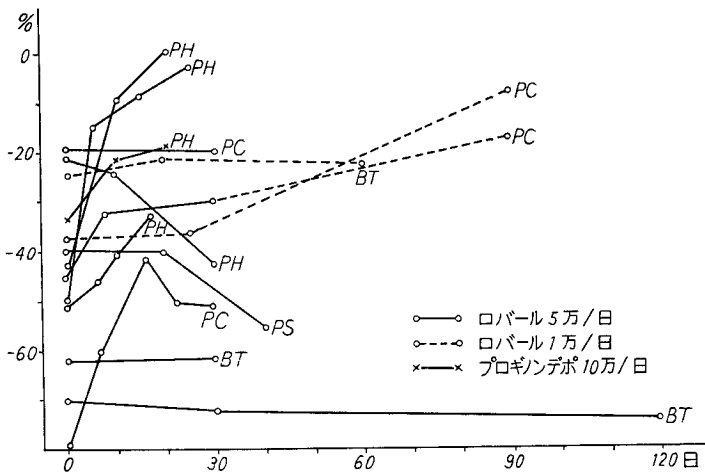
(c) その他の尿路腫瘍のエピネフリンテスト

なお前立腺腫瘍以外の尿路腫瘍の場合は第7図にみられる如く特有な変化を見出し得なかつたが、重症患者では不良なものが多かつた。又前立腺肉腫の症例はわづか1例にすぎないが、このものは正常の減少率を示しており、前立腺癌との鑑別の一助ともなり得るかも知れないと考えられる。

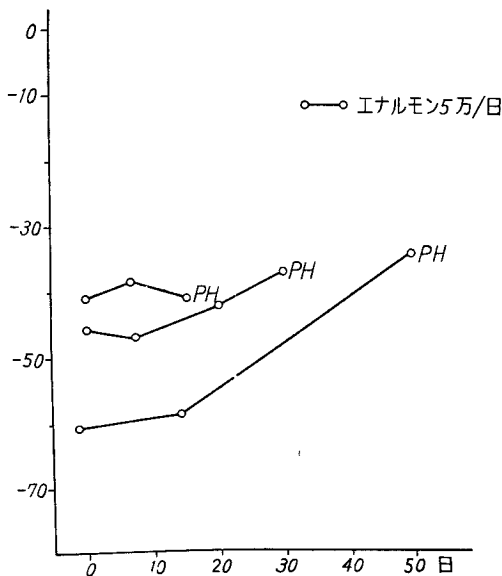
(d) 各種ホルモン投与によるエピネフリンテストの変化

女性ホルモン投与による変化を前立腺癌、前立腺肥大症を主とする13例についてみると第8図の如く2例において先づ不変、2例においてやや好転がみられた

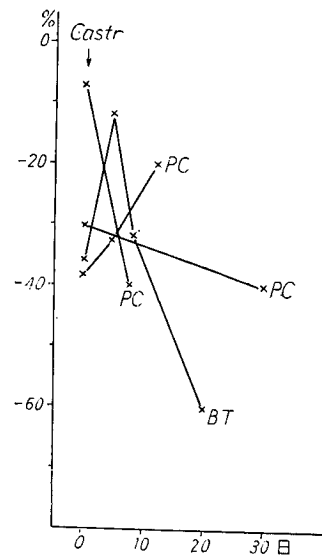
第8図 女性ホルモン投与による Thorn Test (Epinephrine) の変動



第9図 男性ホルモン投与による Thorn Test (Epinephrine) の変動

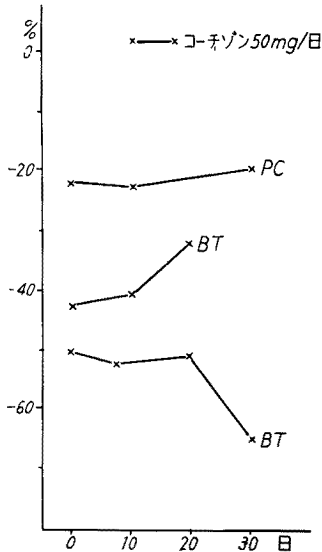


第10図 去勢による Thorn Test (Epinephrine) の変動



が、多くの場合女性ホルモン投与によつてその減少率は明らかに低下を示すものが多く、又男性ホルモン投与の場合前立腺肥大症の3例でみると第9図の如くやはり女性ホルモン投与の場合と同様の傾向を認め得たが、その不良化は軽かつた。去勢による場合第10図の如く前立腺癌を主とする4例についてみたが特に変化をみせなかつた。コルチゾン投与による場合末梢血中好酸球数が少なく、その算定に困難を来したが、一部測定し得た膀胱腫瘍の3例でこれをみると第11図の如

第11図 コルチゾン投与による Thorn Test (Epinephrine) の変動

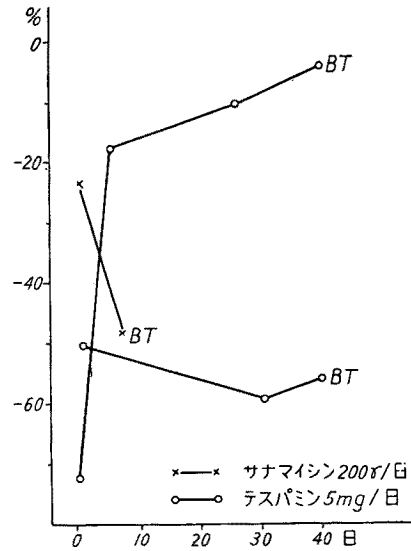


く1ヶ月以内の投与の場合明らかな低下を認め得なかつた。他方Freyberg等^{12,32,73,137}はコルチゾン投与中Thorn Testの不良化、尿中17KSの排泄減少等一時的に副腎皮質機能低下があるとし、O'Danell等もこれを組織学的に証明している。私の1ヶ月以内のコルチゾン50mg/dayという比較的少量にして短期投与例でみるとこれと一致せず大体不変の成績を示していた。

抗腫瘍剤投与による場合末梢血中好酸球数減少率はやや低下するものもあつたが一定の変化を症例数少なく見出し得ず、又薬剤による特異な変化を見出し得なかつた(第12図)。なおこれらの処置を加えた場合前立腺癌と前立腺肥大症の何れに於ても反応上の差を明らかにし得なかつた。

これを要するに性ホルモンの投与は末梢血中好酸球数の増加を来し、又Thorn Testを不良にすることから見れば性ホルモンの投与が下垂体副腎皮質機能を抑制

第12図 抗腫瘍剤投与による Thorn Test (Epinephrine) の変動



していると考えられる。これについてはMaekawa⁸³がラットでアンドロゲンが下垂体を抑制することを証明しておりこれと一致する所見である。

以上より見ると悪性腫瘍患者では一般に末梢血中好酸球数少く、尿中ゴナドトロピンが少いという傾向にあるということはACTHに対する反応の不良性を松岡は老人では末梢血中好酸球数の少いこととACTH反応性の低下とから副腎皮質機能の低下があるとしたが、これをその疲弊のためと解すれば前立腺癌の発生時期に副腎皮質の機能亢進があると推定しうるわけであり、下垂体間脳の機能低下等を推定せしめ得ることと共に興味ある成績かと思われる。更にVerschoof¹⁴³はエピネフリンによる末梢血中好酸球数減少には間脳下垂体が強く関係していると述べ、Russfield¹¹¹は前立腺癌患者の下垂体をみると下垂体は対照に比しより変性が強くみられると述べており、この所見も私の成績と一致するものといえよう。

副腎肥大乃至機能亢進と悪性腫瘍との合併は単なる偶発の合併ではなく、Kovach等^{76,82}は肺癌がCushing症候群と合併してみられたことを報告し、Parker等^{101,124}は癌で死んだ人では副腎皮質の機能亢進を組織学的に5.9%に証明するとし、対照の3.1%に比し多いとした。勿論現在の所副腎皮質の機能亢進と前立腺癌の関係はなお明らかではないにしても呼吸器系、前立腺更に消化器系における悪性腫瘍の場合副腎皮質の機能亢進がよく見られるとしている。又症例は少いが最近の前立腺癌の症例でも同様の成績が得ら

れている¹²⁴⁾。もし副腎皮質の機能亢進と癌の合併がしばしばあるということを承認するとしても、副腎が癌の発生に働くのか、癌の副腎への直接、間接的作用によるのかは不明である。癌によつて副腎が作用されるという事は下垂体前葉の変化が、癌を有する患者では対照に比し多くみられる^{40,103,104)} ことから推定し得るし、かかる変化の下垂体にみられることは Feed back 説からみると副腎皮質の機能亢進を証明するものであるかも知れない。勿論この場合にも前立腺癌を有する患者の下垂体における Microscopic amphophil adenoma や好塩基性細胞の硝子化は対照と全く差がないとの報告もある¹¹¹⁾

(3) ACTH Z による Thorn Test

ACTH による末梢血中好酸球の減少は Thorn¹³⁵⁾ が報告し、Recant¹⁰⁸⁾ は ACTH による末梢血中好酸球数減少には副腎皮質の存在が必要であるとした。ACTH Z による末梢血中好酸球数減少算定試験にも種々の方法があり、Ferriman は20単位の ACTH Z 筋注による場合正常者では10時間後に平均75%と最高の減少を示すと述べているし、Hansen は Depot-ACTH を使用した場合6時間で最高の減少を示すと述べている。しかし Heni¹⁵¹⁾ はこの様な ACTH による副腎皮質機能検査を行う場合でも20-40単位の ACTH の筋注法は信用するに足りないし、又 ACTH 20単位静注8時間法も副腎皮質を強く刺激し少しでもいい所があれば70%以上の減少を来し、これらを併用してもまだ不充分であるがこれらの成績とホルモン測定を同時に行うことによりたしかめるべきであると述べている。

私の ACTH Z 25単位による実験結果は前立腺癌の8例、前立腺肥大症の6例でみると第13図に示す如く前立腺肥大症の平均-46.7%に比し、前立腺癌の平均-31.5%と前立腺癌がやや不良であり、又-30%以上

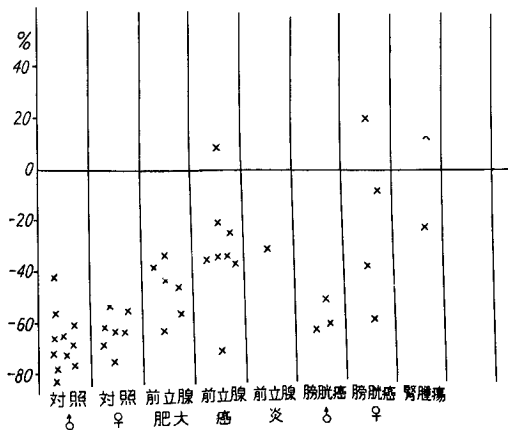
の減少を示さないものを比較しても前立腺癌ではこれを3例、すなわち37.5%と認めたのに対し、前立腺肥大症では全例何れも-30%以上の減少を示していた。以上よりみると ACTH Z による試験でもエピネフリン試験の結果と大体類似の傾向がある様に考えられたが、エピネフリン試験の場合の様にはつきりした傾向を見出し得なかつた。この事に関しては Recant¹⁰⁸⁾ は大で前視床下部に障害を起させると、ACTH に対する末梢血中好酸球数の反応性は保持されるが、エピネフリンに対する反応性が減退する事を報告しているし、Solomon¹²³⁾ は ACTH を26人の老人に投与した場合、その末梢血中好酸球減少率は成人と大差を見なかつたのに対し、エピネフリンを投与せる場合成人に比しその減少率は低下していたと述べており、福田等^{85,150)} もエピネフリンに対する反応性が老人で低下している事実を認めている。又八村¹⁵⁰⁾ はこの老人のエピネフリンに対する反応性の低下は、エピネフリンが作用して ACTH 分泌が起るまでの機構、多分間脳下垂体前葉の機能低下によるものであり、副腎皮質の ACTH 反応性の減弱によるものではないとした。これらの点から見れば私の被検対象が老人を主とするため ACTH Z による Thorn Test とエピネフリンによる Thorn Test との間に差を見たものであろう。この際老人では上記の如く間脳機能の低下が推定されており^{123,150)}、私の場合 ACTH Z test では前立腺肥大症と前立腺癌の間にエピネフリンテストの場合程はつきりした差を認め得なかつたが、エピネフリンではかなりの差が見られる事は、間脳下垂体機能が前立腺癌の場合前立腺肥大症に比し強く侵されているのかも知れないと推定される。このことは次にのべるゴナドトロピンが前立腺癌の場合前立腺肥大症に比しやや少い例が多いということと一致する成績である。

その他の尿路腫瘍の場合大体正常の反応を示し、女子の膀胱腫瘍の場合不良の症例が4例中2例に見られたが、まず特記すべき変化をエピネフリンテストの場合と同様見出し得なかつた。又症例は少いがホルモン投与を行つた時も大体エピネフリンテストを行つた場合と同様の変化を示す様であつた。

結 語

昭和32年より36年に至る間に於て主として広
大皮泌科で経験した各種尿路腫瘍患者について
その下垂体副腎皮質機能を末梢血中好酸球数、
エピネフリン並びに ACTT Z による Thorn
Test でもつて調べた。

第13図 ACTH Z Thorn Test による



(A) 末梢血中好酸球数

(1) 末梢血中好酸球数の正常値は45才以上の男女25例でみると57~583/mm³を示し、多くは100~300/mm³であった。

(2) 前立腺腫瘍についてみるとその末梢血中好酸球数は癌の場合17例でみると平均121/mm³(26~582/mm³)と、肥大症の場合の29例の平均273/mm³(36~805/mm³)に比して少い値を示した。

(3) 女性ホルモン投与を行つた前立腺肥大症4例、前立腺癌6例等12例についてみると何れの場合においても増加の傾向を示し、1ヶ月位すると減少し始め正常値に近くなつた。又男性ホルモン投与によつても同様の傾向がみられた。去勢によつてはまず増加がみられ、ついで減少する傾向がみられた。これらの処置による各種尿路腫瘍の間における反応上の差異は明らかでなかつた。

(4) 抗腫瘍剤の投与によつて末梢血中好酸球数の減少がみられた。

(B) エピネフリンによる Thorn Test

(1) 1,000倍エピネフリン0.3cc注によるThorn Testを施行した結果は、44才より70才に及ぶ21例でみると-39--76%の減少率を示していた。

(2) 前立腺癌10例、前立腺肥大症26例の成績は-30%以上の減少を示したものはそれぞれ癌では2例(20%)、肥大症では21例(80.8%)であり、両群の間に有意の差を認めた。前立腺肉腫では正常の反応を示した。

(3) 女性ホルモン投与によりその減少率は低下の傾向を認め得た。男性ホルモン投与によつても同様の傾向がみられたがその変化は軽度であつた。コーチゾン投与による場合50mg/日1ヶ月以内の投与では大体正常の反応を示していた。

(C) ACTH Z による Thorn Test

(1) ACTH Z 25単位注によるThorn Testを施行した結果は癌年令の18例でみると-42--82%の減少を示した。

(2) 尿路腫瘍特に前立腺癌並びに前立腺肥大症の間における反応上の差はエピネフリンテス

トの場合程はつきりしなかつたが、やはり前立腺癌の場合その減少率がより不良であつた。

以上の成績より前立腺癌の場合前立腺肥大症に比し副腎皮質の機能亢進、並びに間脳下垂体系機能の低下があると推定した。

稿を終るにあたり恩師加藤教授の御指導、御校閲を感謝致します。

本稿の要旨は第1回アジア汎大洋内分分泌学会並びに第33回日本内分分泌学会総会に於て発表した。

文 献

- 1) Antopol: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 73: 262, 1950.
- 2) Appel: Zschr. exptl. Med., 104: 15, 1935.
- 3) Appel & Hansrn Deut. Arch. klin. Med., 199: 530, 1952.
- 4) Baird & Dixon: Amer. J. Clin. Path., 18: 470, 1948.
- 5) Bern J. Endocrinol., 9: 312, 1953.
- 6) Bertelli, Falta & Schweeger Zschr. klin. Med., 71: 23, 1910.
- 7) Best, Muehrcke & Kark: J. Clin. Invest., 31: 733, 1952.
- 8) Best & Samter: Blood, 6: 61, 1951.
- 9) Bethell, Sturgis, Rundles & Meyers Arch. Int. Med., 77: 196, 1946.
- 10) Bonner J. A. M. A., 148: 634, 1952.
- 11) Breuler: Acta Endocrinol., 26: 322, 1957.
- 12) Christy, Wallace & Jailer: J. Clin. Endocrinol., 16: 1059, 1956.
- 13) Colby: Essential Urology, 441, 2. ed. W. Wilkins Co., Baltimore, 1953.
- 14) Crafts Endocrinology, 39: 401, 1946.
- 15) Dews & Code: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 77: 141, 1951.
- 16) Dirscherl & Breuer: Zschr. Krebsforsch., 59: 253, 1953.
- 17) Discombe: Lancet, 250: 195, 1946.
- 18) Doe, Flink & Flint: Amer. J. Med. Sci., 221: 32, 1953.
- 19) Doe, Flink & Flint: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 14: 774, 1954.
- 20) Donato & Strumia: Blood, 7: 1020, 1952.
- 21) Dougherty & White: Endocrinology, 35: 1, 1944.

- 22) Dworetzky, Code & Higgins : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 75 201, 1950.
- 23) Elmadjian & Pincus : J. Clin. Endocrinol., 6 : 287, 1946.
- 24) Ely, Bray, Raile & Kelley J. Clin. Invest., 33 1587, 1954.
- 25) Ely, Kelley & Raile : Amer. J. Physiol., 171 : 722, 1952.
- 26) 江本, 三木, 矢野 : 四国医誌, 4 : 147, 1953.
- 27) Feldman, Feinmesser & Landow : Acta med. Scand., 149 485, 1954.
- 28) Fisher & Fisher : Amer. J. Med. Sci., 221 : 121, 1951.
- 29) Forsham, Thorn, Prunty & Hills : J. Clin. Endocrinol., 8 : 15, 1948.
- 30) Fortier Amer. J. Physiol., 159 : 433, 1949.
- 31) Fortier : Amer. J. Physiol., 165 466, 1951.
- 32) Frawley : Arch., Indust. Hyg. & Occup. Med., 3 : 587, 1951.
- 33) 藤沢, 吉村, 那須 : 北海道医誌, 28 79, 1953.
- 34) 福田, 八村 : 日生理会誌, 14, 198, 1952.
- 35) 福田, 八村 : 日内分泌会誌, 28 : 198, 1952.
- 36) Ganong, Fredrickson & Hume : Endocrinology, 57 : 355, 1955.
- 37) Ganong & Hume Endocrinology, 55 : 473, 1954.
- 38) Gellhorn & Frank : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 69 : 426, 1948.
- 39) Germuth, Nedzel, Ottinger & Oyama : Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 76 : 177, 1951.
- 40) Godlowski : Brit. Med. J., 1 : 46, 1948.
- 41) Greep & Deane : Endocrinology, 40 : 417, 1947.
- 42) Greual : Klin. Wschr., 30 : 902, 1952.
- 43) Grinspoon, Sagild, Blum & Marble : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 13 : 753, 1953.
- 44) Groisser & Ruberman : J. Lab. Clin. Med., 43 386, 1954.
- 45) Halberg : J. Pharm. & Exptl. Therap., 106 : 135, 1952.
- 46) Halberg, Visscher & Blittner : Amer. J. Physiol., 174 109, 1953.
- 47) Halberg, Visscher, Flink, Berge & Bock : Lancet, 71 : 312, 1951.
- 48) 島原 : 日新医学, 40 : 574, 1953.
- 49) Harris & Groot : Fed. Proc., 9 : 57, 1950.
- 50) 林, 田中, 坂, 鈴木 : 日内分泌会誌, 30 : 464, 1954.
- 51) Heni & Mast : Endokrinologie, 36 : 304, 1958.
- 52) Henry, Oliver & Ramey : Amer. J. Physiol., 174 : 455, 1953.
- 53) Hills, Forsham & Finch : J. Haemat., 3 : 755, 1948.
- 54) 平林, 内藤, 森田, 関野, 清水, 菱山 : 日内分泌会誌, 28 : 203, 1952.
- 55) 平木, 須賀 : 東京医事新誌, 70 : 257, 1953.
- 56) 平木, 須賀 : 東京医事新誌, 70 : 383, 1953.
- 57) 堀内 : 日血会誌, 15 : 300, 1952.
- 58) Hume : J. Clin. Invest., 28 : 799, 1949.
- 59) Hume & Nelson : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 15 : 839, 1955.
- 60) Hungerford Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 70 : 356, 1949.
- 61) Hunter : Lancet, i : 884, 1955.
- 62) 井上 : 東邦医誌, 7 : 280, 1960.
- 63) 石原, 飯田, 石垣 : 日内分泌会誌, 29 : 212, 1953.
- 64) 岩月, 戸谷 : 信州医誌, 1 : 205, 1952.
- 65) Jacobson & Hortling : Acta med. Scand., 174 Suppl., 287 42, 1953.
- 66) Jefferes, Bockner & Dorfman : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 12 924, 1952.
- 67) 勝沼 : 日内科会誌, 23 : 1, 1935.
- 68) 勝沼 日血会誌, 13 : 42, 1951.
- 69) Kelly, Ely, Roile & Bray Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 81 611, 1952.
- 70) Kirk Internat. Clin., 1 : 219, 1942.
- 71) Knowlton : Med. Clin. North Amer., 36 : 721, 1952.
- 72) 小林, 青木 : 千葉医会誌, 27 : 29, 1951.
- 73) 小堀, 平出, 宇野, 鳴海 : 内分泌のつどい, 5 : 145, 協同医書, 東京, 1954.
- 74) Köhn Frankf. Zschr. Path., 65 : 5, 1954.
- 75) Kovach & Kyle : Amer. J. Med., 24 : 981, 1958.
- 76) Landau Acta Endocrinol., 15 : 53, 1954.

- 77) Laragh & Almy: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., **69** : 449, 1948.
- 78) Lasnitzki Cancer Res., **14** : 623, 1954.
- 79) Lipschutz: Steroid Homeostasis, Hypophysis and Tumorigenesis, Heffer & Sons Ltd., Cambridge, 1957.
- 80) Lohmeyer Klin. Wschr., **31** : 1, 1953.
- 81) Long & Fry: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., **59** 67, 1954.
- 82) Mach: Helvet. Med. Acta, **23** : 301, 1956.
- 83) Maekawa: Endocrinol. Japan., **7** 53, 1960.
- 84) 松浦, 麻田: 総合医学, **2** : 890, 1953.
- 85) McCann: Amer. J. Physiol., **175** 13, 1953.
- 86) McCann & Brobeck: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., **87** 318, 1954.
- 87) McDermott, Fry, Brobeck & Long: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., **73** : 609, 1950.
- 88) *ibid.*: Yale J. Biol. & Med., **23** : 52, 1950.
- 89) McDonald & Latta J. Appl. Physiol., **7** : 325, 1954.
- 90) *ibid.*: Endocrinology, **59** 159, 1956.
- 91) Miller: J. Appl. Physiol., **7** 660, 1955.
- 92) 宮川: 公衆衛生, **11** : 106, 1952.
- 93) Muehrcke, Staple & Kark: J. Lab. Clin. Med., **40** : 168, 1952.
- 94) Nelson: Ciba Found. Coll. Endocrinol., **5** 162, 1953.
- 95) Nelson, Sandberg, Plamer & Tayler: J. Clin. Invest., **31** 843, 1952.
- 96) 二本杉, 金谷, 植田: 博愛医学, **6** : 28, 1953.
- 97) 岡崎: 内科宝函, **7** : 5, 1959.
- 98) 沖中: 最新医学, **7** : 979, 1952.
- 99) 沖中: 最新医学, **8** : 1225, 1953.
- 100) Panline. Albert & Benedict: Amer. J. Med. Sci., **229** : 150, 1955.
- 101) Parker & Sommers: AMA Arch. Surg., **72** 495, 1956.
- 102) Pickford & Vogt J. Physiol., **112** : 133, 1951.
- 103) Porter: Amer. J. Physiol., **169** : 629, 1952.
- 104) *ibid.*: *ibid.*, **172** : 515, 1953.
- 105) Posey, Mathieson, Mason & Bargaen Amer. J. Med. Sci., **219** 651, 1950.
- 106) Quittner, Wald, Sussan & Antopol Blood, **6** : 513, 1951.
- 107) Recant, Forsham & Thorn: J. Clin. Endocrinol., **8** : 589, 1948.
- 108) Recant, Hume, Forsham & Thorn: *ibid.*, **10** : 187, 1950.
- 109) Rud: Acta Psychiat. et Neurol., Suppl., **40**, 1957.
- 110) Ruppel & Hitzelberger: Schweiz. Med. Wschr., **81** : 926, 1951.
- 111) Russfield & Byrnes: Cancer, **11** : 817, 1958.
- 112) 佐伯: 日内分泌会誌, **33** : 614, 1957.
- 113) 佐藤, 田那村: 診断と治療, **40** : 499, 1952.
- 114) Sayers & Sayers Endocrinology, **40** : 265, 1947.
- 115) Schweizer: Endocrinology, **29** : 596, 1941.
- 116) *ibid.*: *ibid.*, **39** : 401, 1946.
- 117) *ibid.*: *ibid.*, **56** 693, 1955.
- 118) *ibid.* *ibid.*, **59** 642, 1956.
- 119) Selye: Brit. J. Exptl. Path., **17** : 234, 1936.
- 120) *ibid.*: J. Clin. Endocrinol., **6** : 117, 1946.
- 121) Sharkey & Fisher: J. Urol., **83** : 468, 1960.
- 122) Simm, Pfeiffenberger & Heinbecker: Endocrinology, **49** : 45, 1951.
- 123) Solomon & Shock: J. Gerontol., **5** : 302, 1950.
- 124) Sommers: Cancer, **10**, 345, 1957.
- 125) Speirs: Amer. J. Physiol., **172** : 520, 1953.
- 126) Speirs & Meyer: Endocrinology, **45** : 403, 1949.
- 127) Steiner: J. Nat. Cancer Inst., **14** : 1204, 1953.
- 128) 鈴木: 東京衛生局会誌, **14** : 55, 1954.
- 129) 竹村: 新潟医学会誌, **70** : 487, 1956.
- 130) 竹内, 高原, 清藤: 北海道産婦会誌, **5** : 87, 1954.
- 131) 田多井: 老年病, **3** : 144, 1959.
- 132) 田多井, 森: 日生理会誌, **12** : 373, 1950.
- 133) 田多井, 長田: 好酸球の動力学, 医学書院, 東京, 1956.
- 134) Thorn: The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency, C. C. Thomas, Springfield, 1949.

- 135) Thorn & Forsham : Recent Prog. in Hormone Res., 4 : 229, 1949.
- 136) Thorn, Forsham, Prunty & Hills : J. A. M. A., 137 ; 1005, 1948.
- 137) Thorn, Jenkins, Laidlaw, Goetz, Dingman, Arons, Streeten & McCaracken : New Engl. J. Med., 248, 588, 1953.
- 138) Thorn, Jenkins & Laidlaw : Recent Prog. In Hormone Res., 8 : 171, 1953.
- 139) Thorn, Harrison, Merrill, Criscitiello, Frawley & Finkenstaedt : Ann. Int. Med., 37 972, 1952.
- 140) 鳥居 : 最新医学, 8 : 999, 1953.
- 141) 鳥居, 堀内, 藤田, 村中, 河野, 横森 : 日血会誌, 16 : 194, 1953.
- 142) Tyler, Migeon, & Castle Ciba Found. Coll. Endocrin., 8 : 254, 1955.
- 143) Verschoof : Acta Endocrinol., 27 : 464, 1958.
- 144) Visscher & Halberg : Ann. New York Acad. Sci., 59 834, 1955.
- 145) Vogt J. Physiol., 103 : 317, 1944.
- 146) ibid. : ibid., 104 : 60, 1945.
- 147) 脇坂, 西川, 松岡 : 日衛生会誌, 8 32, 1953.
- 148) 渡辺 : 総合医学, 11 . 468, 1954.
- 149) 渡辺 : 日公衛会誌, 6 : 430, 1959.
- 150) 渡辺, 青木 : 労働科学, 30 : 226, 1954.
- 151) Weissbecher : Probleme des Hypophysen-nebenrindensystems, Springer, Berlin, 1953.
- 152) White, Ling & Klein : Blood, 5 : 723, 1950.
- 153) Wilson & Hardy : Federation Proc., 12 157, 1953.
- 154) 屋形 : 新潟医学会誌, 68 : 145, 1954.
- 155) 山下 : 日泌尿会誌, 51 : 1045, 1960.
- 156) 八村 : 日生理会誌, 16 : 525, 1954.

血管収縮作用をもち

作用持続時間の長い

新局所麻酔剤

カルボカイン注

本剤はスウェーデン・ボフォース ノーベルクルート社提携品で、同社研究所に於て、12カ年の歳月を費して完成された新局所麻酔剤である。

- 【特長】 1. 本剤はそれ自体血管収縮作用をもつ。
 2. 作用発現が速かで且つ持続時間が長い。
 3. 急性毒性が少く忍容量が大で、組織を損傷しない。
 4. 麻酔成功率が極めて高い。

〔包装〕 0.5%, 1%, 2% 夫々20cc 100cc

製造 吉富製薬株式会社 販売 武田薬品工業株式会社

