

前立腺腫瘍の実験的研究

III. 下垂体・副腎皮質ホルモンの影響

広島大学医学部泌尿器科教室（主任：加藤篤二教授）

竹 中 生 昌

EXPERIMENTAL STUDIES OF PROSTATIC TUMORS

Part III Effects of Pituitary and Adrenocortical Hormones

Ikumasa TAKENAKA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director : Prof. Tokuji Kato)*

As similar procedures as described in the Part II, effects of various pituitary and adrenocortical hormones on the development of experimental prostatic tumors produced by intraprostatic injection of 0.1cc of 3% 20-MCT in Tween 80 were observed on the characteristics of the tumors after 6 months of injection.

1) ACTH administration.

The initial occurrence of the tumor was seen in 120 days and the incidence was recorded as 55% (11 out of 20 animals) after 6 months and as 52.1% throughout the observation. The results indicate presence of a slight suppressing effect of ACTH on the tumor development, but the tumor was found to be relatively large, being the mean weight of 1.589 gms.

2) HCG administration.

A slightly high rate of occurrence of tumor, 64.2%, was demonstrated throughout the observation, but the rate after 6 months was only 56.4% (9 out of 16) and the weight of the tumor developed was only 0.227 gms as the mean, which is indicating relatively mild effect of the hormone on tumor acceleration.

3) Prolactin administration.

A relatively early initiation in development of tumor, 100 days, as squamous epithelial type, was seen. However the incidences after 6 months and throughout the observation were 62.5% (10 out of 16) and 60% respectively, which is not particularly different from that of in the group given 20-MCT alone.

4) Cortisone administration

The incidences of the tumor throughout the observation and after 6 months were 64.0% and 68.4% (13 out of 19) respectively, which are the highest values in the all experimental groups. The tumor developed weighed 2.424 gms as the mean, which is heavier than the other groups. The results indicate marked accelerated and proliferative effects of cortisone.

5) Metopiron administration.

The incidences were slightly lower than that of in the cortisone treated group and were 52.7% (10 out of 19) after 6 months and 52% throughout the observation. The mean weight of the tumor was 2.049 gms. It is supposed that the hormone has minimal suppressing effect.

Summarizing these results, it is postulated that the development of prostatic tumor shows

a closed correlation to the pituitary and adrenocortical glands even though it is not so strikingly as sexual hormones. It should be mentioned that for development of prostatic tumors, which are believed to be depend upon male sexual hormones, not only the gonadotropic hormones but also the adrenocortical disfunctions or subsequent changes of the pituitary functions might be emphasized as important factors, although the physico-chemical characteristics of hormones, correlation between the hormones and the carcinogenic agents, genetic factors of the experimental animals and many other factors must be considered.

緒 言

広汎な癌病巣の退化が宿主のホルモン環境の変化により見られることがある。特に前立腺腫瘍、乳腺腫瘍の治療として性ホルモンが利用されていることは周知の如くであり、実験的にも種々のホルモンにより腫瘍の増殖ないし発生について多数の成績が報告されている。

私は既に第 I 編で得られた 20-MCT による前立腺腫瘍の発生が性ホルモンの異常によりかなり修飾されること、ことに男性ホルモン依存性といわれている前立腺癌において、発情ホルモンの投与により高率にその発生をみとめたことを報告した。しかしその作用機構についてはそれら性ホルモン単独の作用としてのみでは理解し得ない問題が多く、ホルモンの腫瘍発生に対する影響としてはさらに高位中枢の関与があるものと考えざるを得ない。

悪性腫瘍と下垂体副腎皮質系とが密接な関係を有することは臨床的にも実験的にも種々の報告がみられるが、その成績については腫瘍の発育を促進さすとするもの^{2) 86)}、あるいは抑制さすとするものなどあり^{6) 30) 78) 97)}。結論は出ていない。ホルモン依存性の認められ、しかも臨床的に下垂体破壊あるいは副腎皮質の抑制ないし剔除が治療法の一つとなっている前立腺癌についてのこれらホルモンによる実験的な報告はまだみられないようである。

そこで今回は第 II 編にひきつづき、性ホルモンと密接な関係の深い下垂体前葉ホルモンならびに副腎皮質ホルモンを投与し、前立腺の 20-MCT 腫瘍発生に及ぼす影響について検討した。

実験方法

実験動物は第 I 編と同じく体重 70 g 前後のウィスター系雄性ラット 75 匹を用いた。実験方法も全て同様に 3% 20-MCT・Tween 80 溶液 0.1cc を前立腺前葉

に向つて注入した。実験期間も同じく 6 カ月を目標として、生存しえたものは全て 200 日以内に屠殺し、第 I 編と同じ方法で検索を行なつた。

ホルモン投与としては、

1) 下垂体前葉ホルモンとして

1. ACTH (第一製薬, ACTH-Z) 4 単位.
2. HCG (帝国臓器, Gonadotropin) 100 単位.
3. Prolactin (同上, Prolactin) 5 単位.

2) 副腎皮質ホルモンとして

1. Cortisone (ドイツシュering, Schererson) 10mg.
2. Metopiron (Ciba, Su-4885) 25mg.

を 1 回注射量として 1 週 1 回の割合でラット背部筋肉内注射を行なつた。

実験成績

(1) 下垂体前葉ホルモン群.

成績は一括して表 1~5 に示す。

1. ACTH 投与群

腫瘍の初発は 120 日で死亡した No. 1 例に重層扁平型がみとめられた。発生率は 1~100 日まで屠殺した 2 例では腫瘍の発生はみられなかつた。また第 2 群 (101~180 日) では 3 例中 2 例, 66.6% にみとめられたが、第 3 群 (181~200 日) では発生率はあまり高くなく、20 例中 11 例, 55.0% で、全体的にも 25 例中 13 例で 52.1% に過ぎなかつた。

腫瘍の大きさは平均重量 1.589 g, 比体重 0.738 とかなり大きかつたが、転移例はなく、合併症としては肺炎 2 例、水腎症ならびに尿管水腫を 2 例にみとめた。

組織像としては比較的肉腫が多く、13 例中 4 例 (30.7%) にみとめられたが、やはり大半は扁平上皮型で 9 例にみとめられ、このうち 1 例に乳嚢腫の存在がみとめられた。

No. 10 体重 220 g, 殺, 生存日数 195 日, ACTH-Z 108 単位投与。

肉眼的には 20-MCT 注入部に一致して小腫瘍がみとめられた。

組織像: 正常の前立腺組織は全く消失し、同心円状、癌真珠を呈する角質をとり囲む如く、上皮細胞の

第1表 ACTH 投与群

ラット No.	生存日数	死・殺	体重(g)	腫		瘤		備 考
				有 無	重量(g)	比体重	組 織 型	
第一群	12	90	殺	120	—			
	13	100	〃	170	—			
第二群	1	120	死	190	+	0.079	0.042	重 層 扁 平 肺 炎
	14	153	殺	220	+	0.201	0.092	扁 平 角 化 肺 炎
	2	160	死	140	—			
第三群	8	181	殺	240	—			
	16	181	〃	190	—			
	21	181	〃	200	—			
	25	181	〃	170	—			
	4	183	死	250	—			
	6	184	〃	220	+	4.05	1.841	扁平・角化，一部乳嘴状
	3	185	殺	250	+	4.15	1.662	角 化 扁 平
	23	185	〃	210	+	0.166	0.079	紡 錘 型 肉 腫
	24	185	〃	300	—			
	11	186	死	240	+	0.195	0.082	扁 平 浸 潤
	22	187	〃	140	—			
	5	189	〃	240	+	6.55	2.74	紡 錘 形 肉 腫
	15	190	殺	190	+	0.126	0.065	角 化 扁 平
	17	190	〃	250	+	0.242	0.097	角 化 扁 平
	18	190	〃	270	+	0.313	0.115	角 化 浸 潤
	7	192	死	300	—			
	10	195	殺	220	+	0.601	0.275	扁 平 角 化
	19	195	〃	280	+	0.906	0.325	紡 錘 型 肉 腫
	9	200	〃	320	—			
	20	200	〃	240	+	0.175	0.073	紡 錘 型 肉 腫

増生があり，不規則索状に配列する扁平角化上皮組織がみとめられる．一部では炎症細胞の比較的小さい間質に軽度の浸潤増生像が認められる．

No. 5 体重240 g，死，生存日数189日，ACTH-Z 108単位投与．

前立腺部に白色，やや硬い半鶏卵大の腫瘍をみとめる．これに接して膀胱は拡張し貯留状態で，両側の腎も水腫状である．

組織像：紡錘型細胞を主体として種々な多型細胞が

不規則に配列している．細胞は異型で，その核は紡錘型，あるいは巨細胞状の大型のものなど一般に多型を示し，紡錘型細胞肉腫，あるいは滑平筋肉腫などの混在を思わせる．

2. HCG 投与群

第1群(1～100日)で屠殺した2例には腫瘍の発生はみとめられなかつた．しかし第2群(101～180日)になると，110日で屠殺した例に腫瘍形成があり初発を認めたが，以下この群6例中全例に腫瘍の発生を認

第2表 HCG 投与群

ラット No.	生存日数	死・殺	体重(g)	腫		瘤			備 考
				有	無	重量(g)	比体重	組 織 像	
第一群	7	90	殺	170	—				
	8	100	〃	190	—				
第二群	9	110	殺	200	+	0.185	0.091	角 化 扁 平	
	11	110	死	120	+	0.218	0.183	乳 嘴 腫	肺 炎
	2	136	〃	160	+	0.194	0.118	重 層 扁 平	
	3	158	〃	160	+	4.911	3.063	紡 錘 型 肉 腫	腎 水 腫
	10	160	殺	200	+	0.124	0.625	重 層 扁 平	
	12	160	〃	210	+	0.104	0.484	扁 平 角 化	
	15	170	〃	180	+	0.252	0.139	角 化 扁 平	
第三群	1	181	死	180	+	0.172	0.096	角 化 浸 潤	
	13	181	殺	210	+	0.052	0.028	重 層 扁 平	
	14	181	〃	200	—				
	20	181	〃	290	+	0.260	0.090	角 化 扁 平	
	4	183	死	190	—				
	19	183	〃	220	+	0.297	0.134	紡 錘 型 肉 腫	
	22	183	殺	250	+	0.196	0.784	角 化 浸 潤	
	25	183	〃	380	+	0.386	0.108	角 化 扁 平	膀 胱 結 石
	21	185	〃	260	+	0.104	0.040	扁 平 角 化	
	23	185	〃	210	—				
	16	190	〃	290	—				
	17	190	死	310	+	0.213	0.069	角 化 扁 平	
	18	190	殺	300	—				
	24	190	〃	380	—				
	5	200	〃	280	+	0.364	0.129	紡 錘 型 肉 腫	
	6	200	〃	290	—				

めた。また第3群(181~200日)では16例中9例と減少した。

全般に腫瘤は小さく平均重量は0.227gで比体重も0.164と最少であつた。そのためか転移形成もなく、合併症として肺炎、両側腎水腫、膀胱貯留、膀胱結石を1例にみとめた。

組織像ではやはり扁平上皮癌が多く16例中12例75%を占め、次いで肉腫3例、乳嘴腫1例であつた。

No. 9 体重200g, 殺, 生存日数110日, HCG 1500

単位投与。

肉眼的には前立腺部に柔らかな小腫瘤をみとめる他著変なし。

組織像：嚢胞化した大きな腺腔がみとめられ、その壁は一部円柱上皮、一部は多列化および扁平化した上皮より成り、腔内には壊死物、ケラトヒアリン様硝子様物、縫合糸断片などで充たされている。これに接して一方では不規則な乳嘴状構造を呈し、角化の強い、また一部ではそれ程強くない多列扁平上皮に被われた

第3表 Prolactin 投与群

ラット No.	生存日数	死・殺	体重(g)	腫 瘍				備 考
				有 無	重量(g)	比体重	組 織 像	
第 一 群	7	92	殺	180	—			
	15	100	〃	110	+	4.015	3.641	重層扁平, 膿瘍
第 二 群	14	101	殺	100	—			
	2	106	死	220	+	0.315	0.144	扁 平 角 化
	3	113	〃	140	—			
	21	113	殺	250	+	0.125	0.050	角 化 扁 平
	5	121	〃	200	+	0.451	0.226	扁 平 角 化
	17	135	死	135	—			貯留膀胱
	8	167	〃	220	—	0.172	0.078	腺 腫
第 三 群	4	181	死	260	—			
	19	181	殺	210	—			
	1	183	〃	250	—			
	6	183	〃	180	+	0.176	0.098	扁 平・角 化
	18	183	〃	190	+	0.138	0.073	重 層 扁 平
	22	187	死	190	—			
	24	189	殺	230	+	0.175	0.076	重 層 扁 平
	25	189	〃	290	—			
	20	190	〃	260	+	0.284	0.195	扁 平 角 化
	23	190	〃	210	+	0.321	0.152	角 化 扁 平
	16	193	死	210	+	0.469	0.224	角 化 浸 潤
	9	197	殺	240	+	0.266	0.111	扁 平 角 化
	10	197	〃	260	+	0.464	0.178	乳 嘴 腫
	11	197	〃	210	+	1.101	0.525	移行上皮・乳嘴状
	12	197	〃	210	—			
	13	197	〃	190	+	0.232	0.122	角 化 扁 平

第4表 腫 瘍 発 生 率

	ACTH 群	HCG 群	Prolactin 群
第1群 (1~100日)	0/2 (—)	0/2 (—)	1/2 (50.0%)
第2群 (101~180)	2/3 (66.6%)	7/7 (100.0%)	4/7 (59.1%)
第3群 (181~200)	11/20 (55.0%)	9/16 (56.4%)	10/16 (62.5%)
Total	13/25 (52.1%)	16/25 (64.2%)	15/25 (60.0%)

第5表 6ヵ月後にける腫瘍発生状況

	ラット数	腫瘍ラット	重量(g)	比体重	発生率(%)
ACTH 群	20	11	1.589	0.738	55.0
HCG 群	16	9	0.227	0.164	56.4
Prolactin 群	16	10	0.363	0.175	62.5

腺腔群をみると、一方では小嚢胞状に拡張し、上皮は散子形またはさらに圧平されているが増生と扁平上皮化傾向に乏しい腺腔群もみとめられる。この腺腔内には壊死物、若干の好塩基性物質あるいは赤血球などがみとめられる。

3. Prolactin 投与群

初発日数は100日で死亡した No. 15 に扁平上皮型をみとめた。発生率は1群(1~100日)で2例中1例(50%)、2群(101~180日)に7例中4例(59.1

第6表 Cortisone 投与群

ラット No.	生存日数	死・殺	体重(g)	腫 瘍				備 考
				有 無	重量(g)	比体重	組 織 型	
第一群	20	90	殺	170	—			
第二群	21	101	殺	150	—			肺 炎
	19	110	死	130	+	0.249	0.191	
	1	125	〃	110	—			
	22	148	〃	190	+	1.241	0.653	
	4	169	〃	260	+	0.247	0.950	扁平角化
第三群	8	182	殺	220	—			前立腺後葉浸潤
	9	182	〃	250	+	0.356	0.142	
	11	184	死	210	+	0.301	0.144	
	2	184	殺	190	+	0.480	0.252	
	12	184	〃	230	—			
	18	189	死	180	+	0.253	0.141	
	10	189	殺	210	+	0.296	0.142	水腎、尿管水腫
	13	189	〃	260	+	1.475	0.565	
	3	191	死	360	+	22.300	6.220	
	7	191	殺	200	+	0.139	0.069	
	25	191	〃	280	—			
	14	193	死	260	+	1.351	0.578	
	24	193	殺	300	—			
	5	194	死	280	+	0.292	0.141	
	16	196	殺	210	+	0.420	0.500	
	6	200	死	280	+	3.300	1.179	
	15	200	殺	280	+	0.554	0.198	
	17	200	〃	320	—			
	23	200	〃	300	—			

%)，さらに3群(181~200日)になると16例中10例(62.5%)と増加し，全体の平均としては25例中15例，60.0%を占め，HCG 群に次ぐ成績であつた。

しかし腫瘍の発育は比較的緩徐で，その重量も0.363 g，比体重0.175と小さかつた。また合併症は殆んどなく，転移として膀胱に移行上皮型腫瘍をみとめた。

組織像では1例に腺腫を，2例に乳嘴腫をみとめた以外は全て扁平上皮腫で15例中12例(80%)にみとめられた。

No. 8 体重220 g，死，生存日数167日，Prolactin 120単位投与。

肉眼的には前立腺部にやや腫大した比較的柔らかい腫瘍の形成がみとめられた。

組織像：全体に壊死傾向および細胞浸潤がつよく，一見H E染色では腺様構造不明瞭であるが，AZANおよび鍍銀標本によつて検討すると組織全体にわたり不規則な形状の腺構造がみとめられ，そのあるものでは腔内への上皮剥脱が著明であり，あるものでは剥脱

第7表 Metopiron 投与群

ラット No.	生存日数	死・殺	体重(g)	腫 瘍				備 考
				有 無	重量(g)	比体重	組 織 型	
第一群	12	87	死	110	—			肺 炎
	13	100	殺	220	—			
第二群	14	110	殺	210	—			腰部リンパ腺腫大
	19	120	〃	160	+	0.065	0.041	
	16	154	死	200	+	0.136	0.068	
	17	167	〃	190	+	0.225	0.113	
第三群	5	181	殺	240	—			骨盤リンパ腺腫大 水腎症
	10	〃	〃	260	—			
	18	183	死	200	+	0.176	0.088	
	2	184	〃	340	+	1.620	0.477	
	23	186	殺	210	+	0.219	0.104	
	24	〃	〃	280	—			
	25	〃	〃	260	—			
	22	190	死	196	+	0.164	0.086	
	7	191	〃	320	+	3.571	1.118	
	1	193	殺	350	+	8.340	2.388	
	21	〃	〃	220	+	0.095	0.043	
	3	195	〃	200	—			
	4	〃	〃	340	—			
	15	〃	〃	290	—			
	6	196	死	230	+	0.182	0.078	
	11	〃	殺	340	—			
	20	〃	〃	280	—			
	8	200	〃	290	+	4.321	0.485	
	9	200	〃	320	+	1.812	0.565	

第8表 腫瘍発生率

	Cortisone 群	Metopiron 群
第1群(1~100日)	0/1 (—)	0/2 (—)
第2群(101~180)	3/5 (60.0)	3/4 (75.0)
第3群(181~200)	13/19 (68.4)	10/19 (52.7)
Total	16/25 (64.0)	13/25 (52.0)

第9表 6ヵ月後における腫瘍発生状況

	ラット数	腫瘍ラット	重量	比体重	発生率(%)
Cortisone 群	19	13	2.424	0.785	68.4
Metopiron 群	19	10	2.049	0.643	52.7

上皮は壊死におちいり、またある部分の腺腔はケラトヒアリン質で満たされている。剥脱の著明な腺上皮およびケラトヒアリン化の著明な腺上皮の一部はかなり多型で異質であると考えられる。

(2) 副腎皮質ホルモン群

(成績は一括して表6~9に示す)

1. Cortisone 投与群

1~100日間の第1群では1例のみ検索したが、これには腫瘍の形成はみとめられなかつた。第2群(101~180)では110日で死亡したNo. 19例に角化性扁平上皮腫の発生があり、この間の発生率も5例中3例(60%)にのぼつた。さらに181~200日の第3群では19例中13例と高く、68.4%にみとめられた。そして全群における発生率は25例中16例で、64.0%と比較的高率であつた。また腫瘍はかなり大きく、平均重量2.424g、比体重0.785で、もつとも大きいものはNo. 3にみとめられた22.3gで、組織学的には紡錘型肉腫であつた。

組織像では全体的に扁平上皮型が多く、16例中12例(75%)を占め、次いで腺腫2例、乳嘴腫1例、肉腫2例で、うち1例(No. 14)に扁平上皮腫の混在がみとめられた。

合併症としては肺炎像1例および尿路障害としての水腎症、膀胱貯溜が1例にみとめられたが、転移は遠隔臓器にはみられず、1例に前立腺後葉に浸潤像をみとめた。

No. 22 体重190g、死、生存日数148日、Cortisone 210mg 投与。

肉眼的には拇指頭大に腫大した黄白色のやや硬い腫

瘍を前立腺部に一致してみとめる。

組織像：梁状に増殖する間質の結合織に包まれて不規則腺状の上皮成分の増生がびまん性にみとめられる。これら腺上皮の排列は乱れており、細胞は一般小型の核を有し、エオジン好性で多型の細胞質を有し、一部では円形の淡明な大型の核を有する細胞もみられる。増生細胞は部分的には腺腔内に剥脱して壊死におちいるが、一部ではケラトヒアリン形成を示す。浸潤性の増生傾向があつて、細胞自体すでに悪性化を呈しているものと考えられる。

2. Metopiron 投与群

腫瘍の初発は120日で屠殺せしめたNo. 19例に乳嘴腫の発生がみられた。発生率は100日以内に検討した第1群では2例とも腫瘍形成はみとめられなかつた。また、101~108日間の第2群では4例中3例(75%)にみとめられた。続いて第3群(181~200日)では19例中10例で52.7%とやや低率で、全体的にも25例中13例で52.0%に過ぎなかつた。

腫瘍は平均2.049g、比体重0.643でやや大きかつたが、1例に腰部リンパ腺の腫大を、また合併症としてやはり腎水腫、尿管水腫および感染症として肺炎が1例にみとめられた。組織像では扁平上皮型が13例中9例と大半を占め69.2%に、ついで肉腫2例、乳嘴腫および腺腫が1例にみとめられた。

No. 16 体重200g、死、生存日数154日、Metopiron 550mg 投与。

肉眼的には20-MCT注入部に一致して、小指頭大の膿瘍様の黄色、柔軟な腫瘍が認められる。また右側腰部リンパ腺の腫大があり、やや硬い。

組織像：前立腺部では本来の腺組織は全く失なわれ、索状に配列される線維性結合織の増生に伴つて、種々な形状を呈する腺構造がみとめられる。一部の上皮細胞は不規則に配列された腺構造をとるが、あるものでは壊死に陥入り、管腔内に剥脱しているものもみとめられる。

また腫大したリンパ腺組織では大小種々のリンパ性細胞にまじつて、一部には明らかに異型と思われる多型性上皮細胞の浸潤増生巣の形成がみとめられる。

考 按

間脳と共にホルモン環境の中枢をなす下垂体の腫瘍発生あるいは抑制に及ぼす効果については、既に数多くの報告がみられるが、最近ではその多くは体組織の生理的な成長と共に腫瘍の増大にも促進的に作用するとし^{19) 70) 101) 106)}、その摘出により腫瘍の多くが発育の抑制ないし阻

止をみるとされ^{1) 28) 72) 76)}。逆に下垂体抽出物の投与により癌の発育増殖を促進さすとし、Robertson⁸⁶⁾をはじめ多くのものがこれを実験的に証明している⁶⁰⁾。即ち下垂体機能低下性の悪液質による systemic effect にもとづくもので^{90) 99)}、このことは担癌動物において下垂体前葉に著明な変化が存在していることから明らかである^{17) 18) 45)}。さらに Estrogen とならんで Gonadotropin もそれ自体癌原性を有することは以前より知られており³⁷⁾、その他 ACTH, TSH など夫々の標的臓器の腫瘍発生に重要な役割をはたすとされているように、腫瘍の発生・増殖には下垂体の存在は不可欠の因子と考えられる。

一方前立腺組織に対しても古く Smith など¹²⁾は下垂体切除によつて去勢術と同様に前立腺の萎縮を来すことを認めているが、Huggins など⁴⁰⁾はこれは Gonadotropin の消失による男性ホルモンの分泌停止の結果生じた二次的变化で、従つて男性ホルモンを投与すれば防止出来、この際の下垂体前葉の作用機序としては LH(ICSH) が辜丸間質細胞に作用し、男性ホルモンの分泌がおこり、これによつて前立腺が刺激されることに基づくとし、Scott など⁸⁸⁾も去勢および垂剔ラットで同様の成績を報告している^{39) 79)}。

また臨床的にも石部⁴³⁾は前立腺癌患者について種々の検査を行い、副腎皮質機能亢進ならびに間脳下垂体系機能の低下をみとめており、Geiger など^{43) 74)}も下垂体機能の減退は腫瘍の発育を抑制し、反対にその亢進はそれを促進さすと報告している^{46) 60)}。

以上のような見解にもとづいて、下垂体機能の抑制を目的とし、前立腺癌に対する治療法の一つとして垂剔術が施行されているが、従来の女性ホルモンおよび去勢治療ほどの効果は認められていない。例えば Scott など⁹⁹⁾は前立腺癌患者 5 例に垂剔を施行し、死亡した 2 例を除いては良好化したが、Leadbetter⁶⁷⁾と同様に効果のわりに危険を伴うことが多いと反対している。これに反して Luft など⁶⁹⁾は乳癌のみならず前立腺癌に対しても垂剔が良好であつたと

し^{34) 80)}、最近では内分泌療法の一つとして垂剔術あるいは放射性物質による破壊が著効を奏するとの見解があるが^{20) 71) 76)}、絶対的な適用にはなおかなりの困難を伴うようである。

そこで今回は各種下垂体前葉ホルモンを投与し、20-MCT 腫瘍の発生が異常下垂体ホルモン環境下に如何に影響されるかを目的として本実験を行なつたのであるが、その成績は上述の如くで、全般に腫瘍発生の遅延があり、ACTH 群 120 日、HCG 群 110 日、Prolactin 群 100 日で、発生率においても先に報告した性ホルモン群に比してかなり低率であつたが、20-MCT 単独群に比べると殆んど有意の差は認められないものであつた。即ち 100 日までには Prolactin 群に 2 例中 1 例 (50%) にのみ腫瘤形成がみとめられたのみであつたが、101~180 日になると HCG 群 100%、ACTH 群 66.6% と高率であつたが、Prolactin 群では 59.1% に過ぎなかつた。また 181 日以降では ACTH 群 55%、HCG 群 56.4% といずれも低率で、僅かに Prolactin 群に 62.5% と増加をみとめた。また腫瘤も ACTH 群の平均 1.589 g を除いてはかなり小さく、HCG 群 0.227 g、Prolactin 群 0.363 g で、増殖度が低く、転移形成も殆んどみとめられなかつた。組織学的にはこの群においては肉腫の形成が多く、ACTH、HCG 群では 20~30% の割合でみとめられた。また Prolactin 群の 1 例に腺癌がみとめられたけれど、やはり扁平上皮型が多く過半数を占めていた。しかし未分化傾向は比較的少ないようであつた。

ACTH は副腎皮質を直接支配する重要な因子で、その役割は殆んど全て副腎皮質を介して発現される。したがつて前立腺に対しても Corticoid の作用と全く類似していると考えられ、加藤⁴⁷⁾は ACTH 投与による副腎皮質の機能亢進と共に前立腺の肥大および機能亢進を認めており、道中など^{68) 77)}も Huggins dog による前立腺分泌能が ACTH により著しく増強されることを報告している。

一方腫瘍組織については Silberberg など⁹¹⁾は ACTH によりリンパ性腫瘍の発育ないし増強が著明に促進されたとし⁶⁰⁾、城口⁹²⁾も Ehr-

lich 癌の増殖をみとめ、ACTH は促進的に作用すると見做している。これに反して Gottschalk²⁶⁾ はマウスの移植乳癌の発育が ACTH により特別影響されなかつたとし、Plenk もリンパ腫瘍の前眼房内移植を行つたが、その増殖には直接効果がみとめられなかつたと報告している。私の成績でも Lannek など⁵⁰⁾ の成績に反して抑制作用がみとめられた。石川⁴⁴⁾ は Estrogen にて誘発されたリンパ性 MN 肉腫が ACTH 投与により著明に抑制されたとしているが、従来よりの ACTH の作用機構としては、ACTH 投与により副腎皮質の増殖肥大を来たし、二次的に Androgen の生産を増加さすものである。従つてその影響については男性ホルモン依存性とも関連するもので、対象腫瘍の性状によつても差が出て来るものであるが、本実験の成績を検討するに、他種ホルモンに比し量的に大量であつたため逆に下垂体機能の抑制を来たし、腫瘍発生の遅延化を来したものと考えられ、この成績は後に述べる Cortisone 群の促進化によつて裏づけられるものである。

Gonadotropin は FSH, LH(ICSH) および LTH に分類され、FSH は雄性に対しては精上皮細胞の発育に、ICSH は間質細胞の分泌能を刺激して Androgen の分泌を増強し間接的に副性器をも支配するものである。

私の使用した HCG は妊娠尿性の性腺刺激ホルモンで主として LH 作用を有するが、また FSH 作用をも若干有するものである。従つてこの物質の腫瘍への影響としては妊娠尿抽出物または HCG 投与により腫瘍の増殖促進をみとめたものが多く^{18) 30) 102)}。Biskind など¹⁰⁾ は卵巢の脾内移植を行なつて顆粒細胞腫の発生に成功しており、さらに Furth は X 線照射により、また Bielschowsky⁸⁾ も並体癒合のラットで去勢しなかつた雌に卵巢腫瘍の発生をみており、発情ホルモンの異常、あるいは卵巢機能の停止によつて下垂体卵巢系のホルモン異常を来たし、Gonadotropin の分泌が促進された結果腫瘍発生を高めたものと考えられる。

前立腺癌についても加藤¹⁶⁾ は家兎前眼房内に

人の組織片を移植し、Gonadotropin を投与してその腫瘍組織の増殖・促進を認めているが、私の成績では既述の如く 20-MCT による腫瘍発生に際しては僅かではあるが抑制する傾向がみとめられ、Katz など⁴⁸⁾ の成績と一致するものである。さらに Heiman³³⁾ は Gonadotropin 投与において移植乳腺腫瘍の増殖には性差があり、雄では雌に比して増殖度が強く、雌では抑制をみたとしているが、石川⁴⁴⁾ は逆にリンパ肉腫の増殖が雌に著しいことを報告しており、投与量あるいは対象動物などの相異もあり、一定した見解はないようである。

また LTH とも称されている Prolactin の雌に対する作用としては卵巢の機能維持、乳汁分泌促進などが一般にみとめられているが、男子性腺に対しては Sonneberg⁹³⁾ は放射性 Prolactin をラットに投与した所、雄では前立腺に、雌には卵巢に摂取されたことを報告している。次いで Scott など⁸⁸⁾ は下垂体剔出ラットの前立腺は無処置ラットに比し男性ホルモンに対する反応性が弱い、これに Prolactin を併用すると前立腺の発育がより促進されたとし、Prolactin の前立腺に対する特異的な関連性を認めている²⁷⁾。即ち Prolactin は下垂体から分泌される一種の向性腺ホルモンと思われ、男性ホルモンの作用を増加させる補助因子と考えられるものである。これに対し Segaloff など⁸⁹⁾ は Prolactin 単独投与では前立腺の重量に何らの影響を及ぼさないとし、Maddock など⁶⁰⁾ も LH 投与で Leydig 細胞の増大がみとめられたものの、Prolactin 単独投与のみでは組織学的にみるべき変化はなかつたとし、Prolactin よりも寧ろ他種下垂体ホルモン、例えば成長ホルモンなどの効果による所が多いとしている⁹²⁾。

このような見解にもとづいて私の実験でも Prolactin を投与したのであるが、その結果は上述の如く僅かながら発生率の増加・促進をみとめたが、この値は 20-MCT 単独投与群に比して有意の差はないものとする。前立腺腫瘍について高橋⁹⁶⁾ は家兎前眼房への移植片が増殖維持に有効であつたとし、加藤も前立腺癌について同様の実験を行ない、腫瘍組織の萎縮退化

が Prolactin の少量では抑制をみたことを報告している。さらに最近浅野⁴⁾ は詳細な研究を行い、Prolactin は男性ホルモンの存在下にラットの前立腺、精囊腺の発育を促進させ、しかも投与量に比例するとし、臨床的にも前立腺癌患者の尿中 Prolactin 値が前立腺肥大症および正常人に比して高く、且つ悪性度に比例するものであると前立腺癌に特異性を認めている。

一般に腫瘍に対する影響として Funk など²²⁾ は LH が垂別ラットにおける移植 Walker Carcinoma の発育を促進さすとし、Kim など⁴⁹⁾ も乳腺腫瘍において Prolactin の投与はその発育を増加さすとして報告している如く、ホルモン依存性のある乳腺腫瘍では明らかに促進作用を有するものと思われる。しかし前立腺などの性腺発育に対する Estrogen の抑制作用としては下垂体 Gonadotropin 分泌抑制による Androgen の減少と共に Prolactin 分泌もまた抑制されるためと考えられる。そして Prolactin そのものの作用としても Scott など⁸⁸⁾ は Testosterone と同様の Androgenicity ないしは協同作用を有するとしているけれど²⁾¹⁴⁾、私の成績からすれば Prolactin 投与によつても Estrogen 投与に比し発生率は低く、また Androgen ほどの促進作用もみとめられなかつたことよりして、Prolactin 単独投与では腫瘍の発生、増悪化に対しては特別な効果は発揮されなかつたものと考えられ、Lipsett⁶¹⁾ の報告と一致するものである。

以上の如く垂別動物でなく正常動物への投与は被検動物のホルモン分泌能も加わつて体内のホルモン環境は一層複雑化されることが考えられる。Bischoff など⁹⁾ が述べている如く、FSH、LH とともに乳腺、性腺の増大をもたらし、逆に発癌過程については FSH はその発育を抑制するけれども、LH についてはなお不明の点が多く、この種ホルモンの明確な作用機序が解明されていない今日、その対象、投与量などの因子により種々の異なつた成績が得られるのも当然ではないかと考える。

Cortisone の腫瘍に対する影響については、Heilman など³²⁾ がリンパ性腫瘍の著明な抑制

効果をみて以来、種々の報告がみられ、一般にリンパ系腫瘍に対しては抑制的に作用するとされている。これに反してホルモン依存性と無関係と思われる腫瘍、例えば Walker carcinoma²²⁾⁴⁹⁾⁹⁷⁾、Sarcoma 180⁶⁾³⁵⁾、あるいは炭化水素による実験的腫瘍⁶⁾¹⁰³⁾ などが副腎剔出で抑制され、Cortisone 投与により発育の促進を認めたとする一方、Trainin⁹⁸⁾ など⁸⁷⁾ は Benzpyrene 皮膚腫瘍の発生が副腎剔出で逆に促進されたと報告しているように定説はなく、腫瘍組織の性状などの対象によつても異なるものと思われる。Cortisone と関係の深いリンパ系組織の腫瘍に対しても絶対的なものでなく、一次的な抑制効果をみるに過ぎないとの見解もある⁵⁸⁾

副腎皮質と前立腺の関係についてそのホルモン活動、特に性ホルモンの分泌に関して、Callow など¹³⁾ は尿中男性ホルモンの排泄が去勢により Androsterone の減少とは逆に dehydro-isoandrosterone の増加を来すが、これは副腎皮質の破壊によつてはじめて消失するものであるとし、臨床的にも前立腺腫瘍患者において dehydro-isoandrosterone の相対的増加がみとめられることを Moore など⁷³⁾ は報告している。また Price⁸³⁾ は家兎前眼房内に移植された前立腺上皮組織が副腎皮質抽出物により 40 日間も培養出来たとしているように、前立腺の増大に関して重要な役割を有するものと思われる。

前立腺癌患者において女性ホルモン投与、あるいは去勢によつて最初臨床症状の軽快をみるのがち再び増悪化を来たすこと、さらに幼若ラットの去勢が副腎の肥大を来たすことは副腎皮質からの男性ホルモンの分泌を物語るもので、副腎皮質は睾丸に次いで男性ホルモンの二次供給源であると考えられるものである。この副腎皮質の男性ホルモンに注目して Huggins ら⁴¹⁾ は去勢術によつても前立腺癌の増大を抑制出来なかつた 4 例に対し、副腎皮質剔出術を施行して 1 例に著しい効果があつたとし、Franks²¹⁾ など²⁰⁾ も病理学的に癌病巣の壊死を認め、副腎皮質の剔出により男性ホルモンの供給が停止し、癌細胞の萎縮を来たしたものと説明している。

さらに Cox¹⁰⁾ も偏側の副腎剔除によつても Estrogen による効果が大となり、病状の緩解、17-KS の減少などが著明であると報告している。しかしながらその後の追試によれば副剔による癌細胞の退縮は明らかでないとするものが多く^{80) 84)}、特に Scott など⁸⁷⁾は人体における副腎皮質由来の男性ホルモンの作用はあまり重要でなく、去勢後の副腎皮質より男性ホルモンの代償的增加があつたとしても、去勢による脱落現象を防止することは不可能で、ただ臨床的に疼痛の緩解をみるのみで、生存期間の延長は認められないとしている^{11) 64) 69)}。

以上の如く Steroid Hormone と前立腺癌の関係について種々の見解があり、Lipschutz⁶⁰⁾などはこのホルモンの失調が癌発生の原因であるとしているが、私はここに実験的前立腺腫瘍の発生がこれらホルモンにより如何に影響されるかを目的として本実験を行なつたものである。その結果副腎摘出は施行しなかつたが、20-MCT による前立腺腫瘍の発生は先の ACTH 群に比して Cortisone 投与により軽度ながら増強される所見を得た。即ち Cortisone は6ヵ月以後における腫瘍発生率は ACTH 群の55% に比して 68.4% と高く、その重量も平均 2.424 g と大きく発癌過程を促進さすものと思われ、Cortisone 生成の抑制を来たすという Metopiron の投与により逆に 52.7% と抑制を認めたことはこれを裏づけるものであろう。

前立腺腫瘍に対する Cortisone の実験的研究は少なく、僅かに加藤⁴⁷⁾は家兎前眼房内に前立腺癌組織片を移植し、これに Cortisone を投与したところ、投与量に比例して腫瘍細胞の残生が減少し、変性が強くみとめられた。しかし少量投与では腫瘍の延命に好都合であるとの成績を報告している。しかし臨床的には Huggins^{37) 38)}をはじめ多くのものが自覚症の軽快と共に他覚所見の改善をみとめたとし^{31) 100)}。Feed back 機構による ACTH の分泌を来たすため副腎剔除術と同一の効果がみられ^{29) 100)}、しかも危険が少ないとしており、さらには副腎皮質機能の抑制と同時に Gonadotropin の分泌抑制を認めているものもある^{39) 67) 100)}。

Cortisone の生理学的意義について炎症反応と同様に腫瘍形成においても下垂体副腎皮質系を中心とする生体防禦機構とが密接な関係を有するものと考えられ、Selye⁹⁰⁾は Walker carcinoma をマウスに移植して Cortisone, DOCA を与えた所 Cortisone により発育は抑制されたが、DOCA, STH によつては逆に促進されたことより、Cortisone が抗炎症性ステロイドであるのに比し、Compound S、あるいは DOCA などは炎症促進ステロイドとして作用するとしており、さらに Schober⁸⁷⁾も Benzyrene 皮膚腫瘍が Cortisone により抑制されたことより、腫瘍発育の場としての間葉系組織における生体反応に注目し、その間質反応も本質的には一種の炎症であり、DOCA により促進され、Cortisone では抑制されると述べ^{7) 15) 50 55)}、化学構造上からも発育の速い腫瘍周辺の間質では基礎物質の低重合化があると述べているものもある^{3) 25)}。

これに反して Cortisone が必ずしも抑制効果を有するものではないとの見解もみられ、その長期投与は副腎皮質の萎縮と共に癌組織の拡大をみることがあるとしている^{53) 67)}。そして Sprague⁹³⁾は副腎皮質ホルモンの分泌抑制、17-KS 排泄量の減少、さらには副腎皮質の機能形態について ACTH と全く反対に作用するなどの点より副腎皮質の機能低下を来たし、これに伴なつて間質反応の減少と共に免疫抗体の産生が抑制され⁶⁴⁾。腫瘍組織の増殖を助長し、累代移植、転移巣の成立があると説明している^{17) 82) 101)}。

私の実験でも 20-MCT による前立腺腫瘍の発生が Cortisone 投与により促進を、Metopiron により抑制をみとめたが、これは Merker など^{67) 95)}の成績と同様に Cortisone 投与にもとづく副腎皮質機能の低下が免疫抗体の産生抑制と共に老化現象にもとづく間葉系の減弱を来たし、癌発生に対する Promoting Factor を増強するのみでなく、落合⁷⁰⁾などが述べているように、既に形成された癌組織においては、さらに転移拡大の促進を招くものと考えられる。しかしながら Cortisone が乳癌^{26) 35)}、リンパ性腫

瘍^{51) 74) 105)}あるいは白血病⁵⁹⁾などの治療に実際に供されていることよりして、ホルモン環境の変化に伴なつて Cortisone 投与により癌細胞の生活反応および代謝異常を来すものと考えられ、ホルモン治療の効果の主因が、ホルモンそのものの影響のみでなく²⁴⁾、量的な問題⁴⁷⁾、あるいは時期的な要素⁹⁸⁾をこえてさらに多くの因子が作用していると推定されるものである。

前立腺腫瘍についても癌発生とホルモンの関係については極めて複雑であると考えられ、本実験では Initiating Factor の存在に対して、この種ホルモンの癌化形成ないし増殖作用について前回にひきつづき実験を行なつたのである。その結果は Cortisone 群では促進著明であつたが、ACTH ならびに Metopiron 投与では僅かながら抑制がみとめられた。また Gonadotropin 投与群では軽度の促進をみとめたものの、20-MCT 単独群に比して有意の差とは考えられないものであつた。ホルモンによつても特定の臓器に対してはそのホルモンの超効果作用により肥大・増殖をまねき、場合によつては不可逆性の変化を来すことがある。しかしこの移行については充分解明されていないけれど、ホルモンの作用を考えると、ホルモン自体が癌原性を有するのか、あるいは代謝産物によるものか、さらには発癌における媒体としての作用などについて、今後は単に病理学的な面のみならず、物理生化学的な面より広く取りあげるべき問題であると思われる。

結 語

第II編にひきつづいて、20-MCT 腫瘍発生におよぼすホルモンの影響について前回と同様にウィスター系雄ラットのの前立腺に向つて3% 20-MCT Tween 80溶液 0.1cc を注入し、これと同時に各種下垂体副腎皮質ホルモンを投与し、6カ月後発生した腫瘍について種々の検討を行つた。その結果、

1) ACTH 投与:

初発は120日にみとめられ、その発生率も6カ月以降では20例中11例(55%)、全体では

52.1%に過ぎず、僅かながら抑制効果がみとめられたが、腫瘍は比較的大きく、平均1.589gであつた。

2) HCG 投与:

腫瘍発生は全体として64.2%とやや高率であつたが、6カ月以降では16例中9例(56.4%)と低く、腫瘍の大きさも平均0.227gと小さく、促進化傾向は比較的緩徐であつた。

3) Prolactin 投与

初発は比較的早く、100日で扁平上皮型をみとめたが、発生率では6カ月以降16例中10例(62.5%)、全体的には60%で20-MCT 単独投与群に比して特別有意の差はみとめられなかつた。

4) Cortisone 投与

発生率は本実験中もつとも高率で、全体として64.0%、6カ月以後では19例中13例、68.4%と高く、その平均重量も2.424gと大きく、促進ならびに増殖傾向が著明であつた。

5) Metopiron 投与

Cortisone 群に比してやや低率で、6カ月以降では19例中10例(52.7%)、全体的には52%で、その重量も2.049gで軽度ではあるが抑制効果を有するものと思われる。

以上の成績を総括するに前立腺腫瘍の発生に関して、性ホルモンほどの著しい影響は認められなかつたけれど、間脳下垂体および副腎皮質に対しても密接な関連性が存在するものと推定される。勿論ホルモンの物理化学的性状、発癌剤との関連性、あるいは動物における遺伝因子などさらに種々の要因が存在するものであるが、男性ホルモン依存性とされている前立腺腫瘍において、性腺刺激ホルモンのみが重要なものでなく、副腎皮質機能の失調、またこれにもとづく下垂体機能の変調も大きな因子を有するのではないかと考える。

稿を終るにあたり御指導、御校閲をいただいた恩師加藤篤二教授に感謝すると共に、病理学検索について御教示いただいた本学病理学教室飯島宗一教授に深謝いたします。

なお本稿の要旨は第52回日本泌尿器学会総会ならびに第16回日本内分泌学会西日本地方会において発表した。

文 献

- 1) Agate F. J., Antopos, W., Glaubach, S., Agate, F. & Graff, S.: *Cancer Research*, **15** : 6, 1955.
- 2) Antiliff, H. R., Prasad, M. R. N. & Meyer, R. K.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **103** : 77, 1960.
- 3) 青木貞章: *GANN*, **44** : 122, 1953.
- 4) 浅野美智雄: *日泌尿会誌*, **53** : 901, 1962.
- 5) Ball, H. L. & Samuels, L. T.: *Am. J. Cancer*, **26** : 547, 1936.
- 6) Benton, D. A.: *Cancer Research*, **22** : 1220, 1960.
- 7) Beserga, R. & Shubik, P.: *ibid*, **14** : 12, 1954.
- 8) Bielschowsky, F. & Bielschowsky, M.: *Brit. J. Cancer*, **13** : 302, 1959.
- 9) Bischoff, F., Long, M. L., Rupp, J. J. & Clarke, G. J.: *Endocrinology*, **28** : 769, 1941.
- 10) Biskind, G. R. & Biskind, M. S.: *Am. J. Clin. Path.*, **19** : 501, 1949.
- 11) Bowers, R. F.: *Arch. Surg.*, **84** : 421, 1962.
- 12) Burrows, H. & Horning, E. S.: *Oestrogens and Neoplasia*, Blackwell, 1952.
- 13) Callow, N. H. & Callow, R. K.: *Biochem. J.*, **34** : 276, 1940.
- 14) Chase, M. D., Geshwind, I. I. & Bern, H. A.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **94** : 680, 1957.
- 15) 中馬英二: *癌研究の進歩*, 49, 医学書院, 1956.
- 16) Cox, H. T.: *Lancet*, **2** : 425, 1947.
- 17) Cramer, W. & Horning, E. S.: 12) より引用.
- 18) Engel, P.: *Z. Krebsforsch.*, **41** : 488, 1935.
- 19) Evans, H. M., Simpson, M. E. & Lyons, W.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **46** : 586, 1941.
- 20) Fergusson, J. D.: *Brit. J. Urol.*, **29**: 215, 1957.
- 21) Franks, L. M.: *Brit. M. J.*, **2** : 359, 1953.
- 22) Funk, C., Thomashefsky, P., Soukup, R. & Ehrlich, A.: *Brit. J. Cancer*, **5** : 280, 1951.
- 23) Furth, J.: *Cancer Research*, **13** : 477, 1953.
- 24) Gellhorn, A.: *ibid*, **13** : 205, 1953.
- 25) Gersch, I. & Catchpole, H. R.: *Am. J. Anat.*, **85** : 457, 1949.
- 26) Gottschalk, R. G. & Grollman, A.: *Cancer Research*, **12** : 651, 1952.
- 27) Grayhack, J. T. & Scott, W. W.: *Endocrinology*, **48** : 453, 1951.
- 28) Griffin, A. C., Rinfret, A. P. & Corsiglia, V. F.: *Cancer Research*, **13** : 77, 1953.
- 29) Harrison, R. G. & Weisner, J. S.: *J. Physiol.*, **107** : 48, 1948.
- 30) 林哲雄: *腫瘍と内分泌*, 熊本大学病理学教室, 1930.
- 31) Hayward, W. G.: *J. Urol.*, **69**: 152, 1953.
- 32) Heilman, F. R. & Kendall, E. C.: *Endocrinology*, **34** : 416, 1944.
- 33) Heiman, J.: *Am. J. Cancer*, **39** : 172, 1940.
- 34) Hertz, R.: *Cancer Research*, **17** : 423, 1957.
- 35) Higgins, G. M., Woods, K. A. & Bennett, W. A.: *ibid*, **10** : 203, 1950.
- 36) Howard, N. J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **34** : 732, 1936.
- 37) Huggins, C.: *J. Urol.*, **68** : 875, 1952.
- 38) Huggins, C. & Bergenstal, D. M.: *Cancer Research*, **12** : 134, 1952.
- 39) Huggins, C., Parsons, F. M. & Jensen, E. V.: *Endocrinology*, **57** : 25, 1955.
- 40) Huggins, C., & Russel, P. S.: *ibid*, **39** : 1, 1946.
- 41) Huggins, C. & Scott, W. W.: *Ann. Surg.*, **122** : 1031, 1945.
- 42) Ingle, D. J. & Baker, B. L.: *Endocrinology*, **48** : 484, 1951.
- 43) 石部知行: *泌尿紀要*, **8** : 103, 1961.
- 44) 石川二郎: *日赤医学*, **12** : 729, 1959.
- 45) Karleforts, J.: *Z. Krebsforsch.*, **17** : 195, 1920.
- 46) 加藤篤二: *日本臨床*, **20** : 1213, 1962.

- 47) 加藤篤二：日本医学の1963年, III, 479, 1963.
48) Katz, K.: Z. Krebsforsch., 45: 139, 1936.
49) Kim, U. & Furth, J.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 103 : 640, 1960.
50) 木股健二：名古屋医学, 79 : 335, 1959.
51) 木村恭一：日本体質学誌, 22 : 288, 1957.
52) 木村忠夫：岡山医学誌, 72 : 1807, 1960.
53) Kittredge, W. E.: J. Urol., 73 : 585, 1955.
54) 木山敏：岡山癌研究会報, 2 集, 143, 1958.
55) Lampkin, J. M. & Potter, M.: J. Nat. Cancer Inst., 20 : 1901, 1958.
56) Lønnek, N.: Brit. J. Cancer, 6 : 369, 1952.
57) Leadbetter, W. F.: New Engl. J. Med., 251 : 562, 1954.
58) Liebelt, R. A. & Eckles, N. E.: Proc. Am. Assoc. Cancer Research, 2 : 227, 1957.
59) Liebelt, A. G. & Liebelt, R. A.: Cancer Research, 22 : 1180, 1962.
60) Lipschutz, A.: Steroidhormones and Tumours. Baltimore, 1953.
61) Lipsett, M. B. & Bergental, D. M.: Cancer Research, 20 : 1172, 1960.
62) Lostroh, A. J. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 103 : 25, 1960.
63) Luft, R. & Olivecrona, H.: Cancer, 8 261, 1955.
64) MacFarlane, D. A., Thomas, L. P. & Harrison, J. H.: Am. J. Surg., 99 : 562, 1960.
65) Maddock, W. O., Epstein, M. & Nelson, W. O.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 55: 657, 1952.
66) Martinez, C. & Bitter, J. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 86 : 92, 1954.
67) Merker, P. C., Baba, T. & Singer, K.: Cancer Research, 20 : 1462, 1960.
68) 道中信也：泌尿紀要, 6 : 188, 1960.
69) Miller, G. M. & Hinmann, F.: J. Urol., 72 : 485, 1954.
70) Mirand, E. A. & Hoffman, J. G.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 95 : 819, 1957.
71) 百瀬剛一・片山喬・深田邦男・北原敬一：日泌尿会誌, 54 : 931, 1963.
72) Moon, H. D., Simpson, M. E., Li, C. H. & Evans, H. M.: Cancer Research, 12 : 448, 1952.
73) Moore, R. A.: Endocrinology of Neoplastic Disease, 194, Oxford, 1947.
74) 森茂樹：GANN, 45 : 114, 1954.
75) Noble, R. L. & Walters, J. H.: Proc. Am. Ass. Cancer Research, 1 : 35, 1954.
76) 落合京一郎：最新医学, 13 : 89, 1958.
77) 大野文夫：泌尿紀要, 7 : 907, 1961.
78) 尾島昭次・飯島敏・東森史郎・佐伯慎也・翠川修：GANN, 45 : 450, 1954.
79) Paesi, F. J. A., Dejongh, S. E. & Hoogstra, M. J.: Acta physiol. et pharmacol. Neerl., 4 : 445, 1956.
80) Pearson, O.H., West, D.D., Hollander, V.P. & Treves, N.: J.A.M.A., 154 : 234, 1954.
81) Plenk, H. P., Fuson, R. B. & Sorensen, F. M.: Proc. Am. Ass. Cancer Research, 2 : 139, 1956.
82) Pomeroy, T. C.: Cancer Research, 14 : 201, 1954.
83) Price, D.: Physiol. Zool., 14 : 145, 1941.
84) Pyrah, L. N.: Brit. J. Surg., 44 : 69, 1956.
85) Reiss, M., Druckrey, H. & Hochwald, A.: Klin. Wschr. 12 : 1049, 1933.
86) Robertson, C. H., O'neal, M. A., Richardson, M. L. & Griffin, A. C.: Cancer Research, 14 : 549, 1954.
87) Schober, R.: Z. Krebsforsch., 59 : 28, 1954.
88) Scott, W. W., Hopkins, W. J., Lucas, W. H. & Tesar, C. J. Urol., 77 : 652, 1957.
89) Segaloff, A., Steelman, S. L. & Flores, A.: Endocrinology, 59 : 233, 1956.
90) Selye, H.: Cancer Research, 15 : 26, 1955.
91) Silberberg, R. & Silberberg, M.: Proc. Am. Ass. Cancer Research, 2 : 46, 1955.
92) 城口護：広島医学, 11 : 919, 1958.
93) Sonnenberg, M., Money, W. L., & Rawson, R. W.: Endocrinology, 54 : 832, 1954.
94) Sprague, R. G.: Arch. Int. Med., 85 : 199, 1950.

- 95) Sugiura, K., Stock, C. C., Dobriner, K.
& Rhoads, C. P. : Cancer Research, **10** :
244, 1950.
- 96) 高橋博元 : 日泌尿会誌, **49** : 959, 1958.
- 97) Talalay, P., Takano, G. M. V. & Huggins,
C. : Cancer Research, **12** : 838, 1952.
- 98) Trainin, N. : ibid, **23** : 415, 1963.
- 99) Ventura, J., Richter, C. L. & Selye, H.:
ibid, **17** : 215, 1957.
- 100) Valk, W. L. & Ozar, M. B. : J. Urol.,
73 : 591, 1955.
- 101) Wase, A. W. & Feng, Y. S. L. : Proc.
Am. Ass. Cancer Res., **2** : 354, 1958.
- 102) Weisner, B. P. & Haddow, A. : Nature,
132 : 97, 1933.
- 103) Wolf, N. S. & Nishimura, E. T : Cancer
Research, **20** : 1299, 1960.
- 104) Wood, J. S., Holyoke, E. D., Sommen,
S. C. & Warren, S.: Bull. Johns Hopkins
Hosp., **96** : 93, 1955.
- 105) 安井晃一 : 日赤医学, **12** : 644, 1959.
- 106) Young, S. : Nature, **190** : 356, 1961.
- (1964年10月3日特別掲載受付)

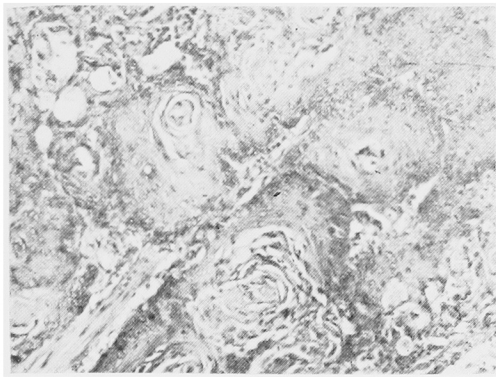


図1 ACTH 投与 (H. E. 200×)
Squamous carcinoma

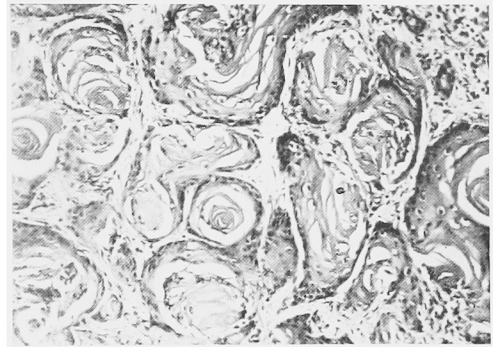


図4 HCG 投与 (H. E. 100×)
Squamous carcinoma

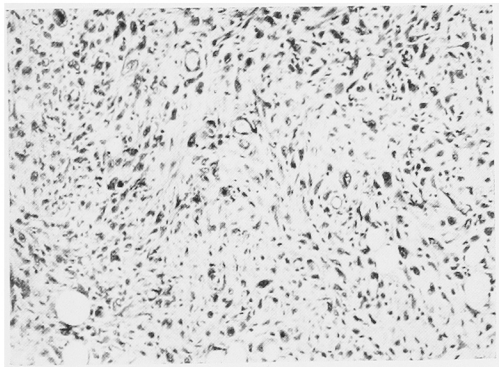


図2 ACTH 投与 (H. E. 100×)
Sarcoma

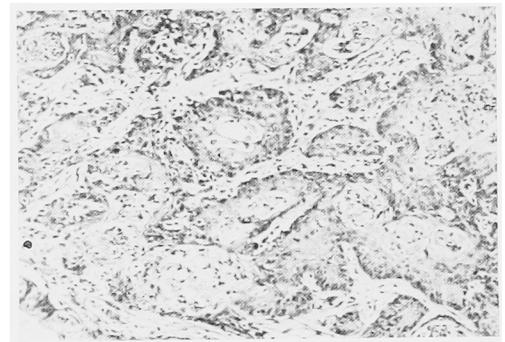


図5 Prolactin 投与 (H. E. 100×)
Squamous carcinoma

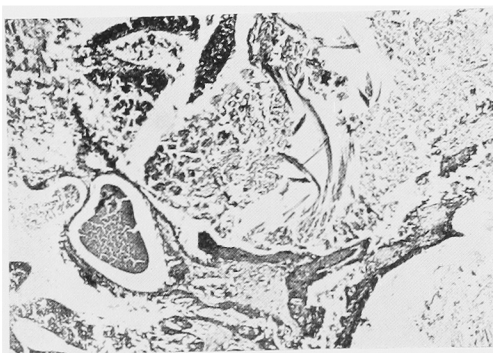


図3 HCG 投与 (H. E. 40×)
Squamous metaplasia with inflammatory
cystic formation

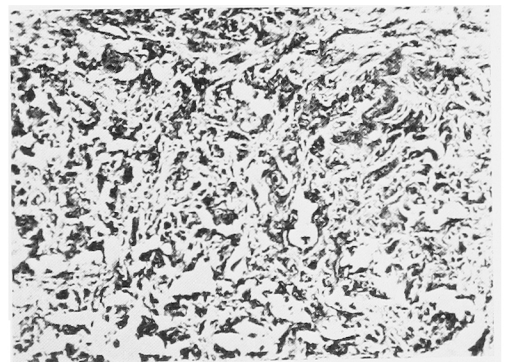


図6 Prolactin 投与 (AZAN 100×)
Adenomatous carcinoma

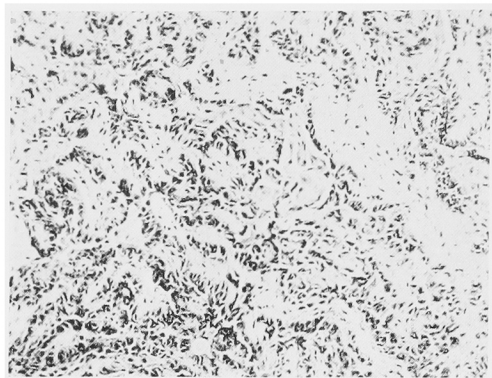


図7 Cortisone 投与 (H. E. 100×)
Adenomatous proliferation with spindle
shaped cells

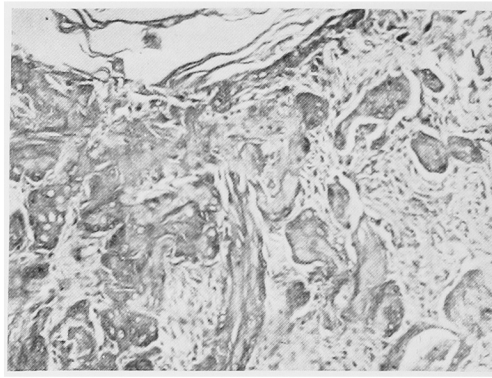


図10 Metopiron 投与 (H. E. 100×)
Squamous carcinoma

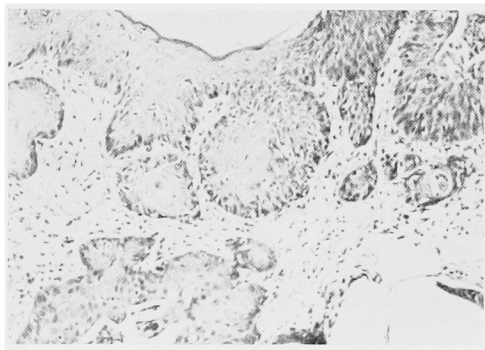


図8 Cortison 投与 (H. E. 100×)
Squamous metaplasia and stromal invasion

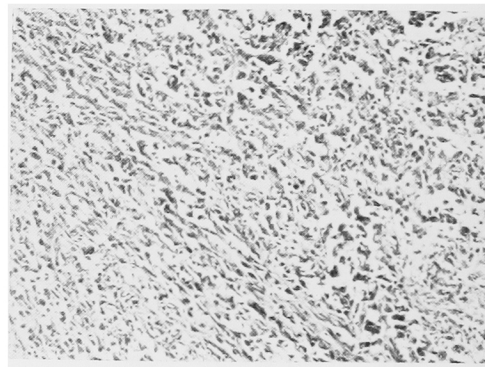


図11 Metopiron 投与 (Gitter. 100×)
Adenomatous carcinoma

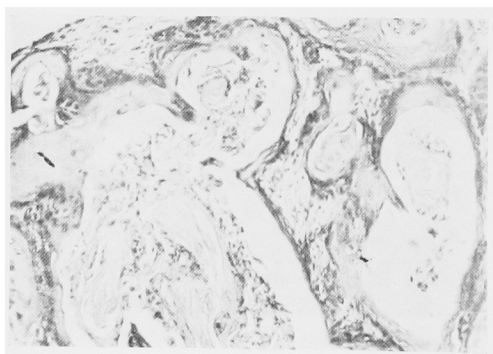


図9 Cortisone 投与 (H. E. 100×)
Keratinization and squamous carcinoma

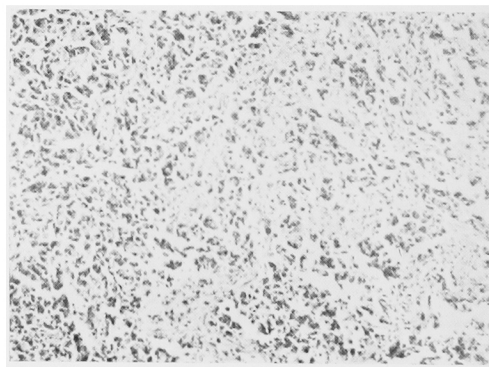


図12 Metopiron 投与 (H. E. 100×)
Lymphatic tissue of the same case (図11)