

# Tumor-Host Relationship に関する研究

(担癌生体における下垂体との関連)

金沢大学医学部外科学第二講座(主任 水上哲次教授)

島 弘 三

(昭和44年8月1日受付)

(本論文の一部は1967年10月, 第26回日本癌学会総会において発表した.)

生体内のすべての代謝過程はホルモンによって調整されていることは周知の事実であるが, 個体の体細胞から発生した癌腫の増殖もまた宿主生体の内分泌環境に影響されることは推定に難くないところである。

1896年 Beatson<sup>1)</sup> は乳癌末期患者に両側の 卵巣剔除術をおこない, 癌増殖抑制効果を認めているが, これを嚆矢として, 癌の増殖と個体のホルモン環境との関連性について多数の研究<sup>2)-10)</sup>がなされ, 1954年 Huggins および Scott<sup>11)</sup> により 腫瘍をホルモン依存性とホルモン非依存性の二つの型に分類することが提唱され, 前者の型の腫瘍に対しては今日種々のホルモン療法<sup>12)-16)</sup>が試みられ, ある程度の制癌効果が挙げられるにいたっている。しかし, このようなホルモン療法の対象となるいわゆるホルモン依存性腫瘍はヒトの癌全体からみると少数であるが, 冒頭に述べた如く, 現在ホルモン非依存性とされている腫瘍も宿主の内分泌環境との関連性が判明すれば, 少なくともその増殖抑制の立場からいわゆる全般的な癌のホルモン療法が期待されるところである。

ところで, 種々の内分泌臓器は相互に関連しつつ一定の機能を保持しているのであるが, その中枢調節的な役割を演じている下垂体と腫瘍の増殖についても古くより注目, 研究され, 下垂体剔除動物では腫瘍の増殖が抑制されること<sup>17)-23)</sup>, また, 下垂体抽出物の投与で腫瘍の増殖に変化をおこさしめ得ること等<sup>24)-30)</sup>の知見から一般に腫瘍の増殖に下垂体が重要な影響を及ぼしていることを知ることができる。しかし, その機作に関しては現在なお不明の点が多い。一つのホルモンの腫瘍増殖に及ぼす影響はそのホルモン自体の作用によるほかに, それと機能的関連を有する他の内分泌臓器を介しての二次的な作用も考慮する必要がある。

以上の観点から著者はまず, 従来ホルモン非依存性

とされてきた移植腫瘍をもつラットについて下垂体の組織学的ならびに機能的な変化を腫瘍の増殖との関連において追求し, 併せて, 臨床癌症例における下垂体機能についても検討を加え, 2, 3の興味ある知見を得たので報告する。

## 〔I〕 担癌生体における脳下垂体前葉の組織変化

腫瘍をラットの皮下に移植し, 経時的に脳下垂体構成細胞比の変化を検討した。

### I. 実験方法

体重約 100 g の雄性ドンリュラットを同一条件下に飼育し, これに腹水肝癌 AH109A\*, または, AH130\* の腫瘍細胞1,000万個を左背部皮下に移植し, 移植後1週目, 2週目, 3週目, 4週目, 5週目, 6週目に屠殺, また, AH130 移植ラットでは移植後5日目, 10日目, 15日目, 20日目, 25日目, 30日目および自然治癒の経過をとったものについては移植後60日目に屠殺, 直ちに開頭して下垂体を摘出し, Carnoy 氏液<sup>31)</sup>により固定した。なお, 対照として同一条件で飼育した健常ラットについても実験開始当日およびその後30日目に屠殺, 下垂体を摘出し, すべての下垂体をヘマトキシリン・エオジン染色<sup>32)</sup>, アザン染色(マロリー法)<sup>33)</sup>を施行し, Rasmussen<sup>34)</sup>の方法に準じて脳下垂体前葉中の好酸性細胞( $\alpha$ 細胞), 好塩基性細胞( $\beta$ 細胞), 色素嫌性細胞( $r$ 細胞)数を算出し, 各々の細胞の百分比(下垂体構成比)を求めた。

### II. 実験成績

1. 対照とした無処置ラット下垂体前葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比は10例平均値で各々38.8, 10.8, 50.4%であった(写真1)。

2. 腹水肝癌 AH109A 皮下担癌ラットの下垂体前

\* 佐々木研究所(東京)より分譲さる。

A Study of Tumor-Host Relationship, with Special Reference to Attitude of Pituitary Gland in Tumor-Bearing Host. Kozo Shima, Department of Surgery (II) (Director: Prof. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比は, 移植後 1 週目で各々 39.8, 8.7, 51.5%, 2 週目で各々 42.9, 4.4, 52.7%, 3 週目で各々 44.2, 3.2, 52.6%, 4 週目で各々 44.3, 1.8, 53.9%, 5 週目で各々 42.7, 1.3, 56.0%, 6 週目で各々 42.7, 1.2, 56.1% であって, 担癌 2 週目頃より  $\alpha$  細胞の増加と  $\beta$  細胞の減少が認められ, さらに腫瘍の著明に増大した担癌末期の 5 ないし 6 週目では  $\beta$  細胞の減少が顕著で,  $\alpha$ ,  $r$  細胞の軽度増加が認められた (写真 2).

3. 次に腹水肝癌 AH130 皮下担癌ラットにおいては下垂体前葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比は, 移植後 5 日目で各々 39.7, 8.9, 51.4%, 10 日目で各々 44.8, 4.1, 51.1%, 15 日目で各々 45.4, 3.9, 50.7%, 20 日目で各々 42.3, 3.8, 53.9%, 25 日目で各々 40.5, 4.8, 54.7%, 30 日目で各々 38.9, 5.1, 56.0% であって, AH130 担癌ラットにおいても AH109A 担癌ラットと同様, 皮下腫瘍の顕著に増大した 10 ないし 15 日目では下垂体前葉の  $\beta$  細胞は著明に減少し,  $\alpha$  細胞の増加が認められた. さらに担癌末期である 25 ないし 30 日目でも  $\beta$  細胞の減少と,  $r$  細胞の軽度の増加が認められ

た. これに対し, AH130 担癌ラットでは移植後 15 日までに皮下腫瘍は増大したが, それ以後腫瘍が退縮して治癒経過をとるものが約 10% に認められたが, かかるラットの下垂体前葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比は移植後 60 日目で各々 38.6, 8.4, 53.0% で対照非担癌ラットのそれらと殆んど差異が認められなかった (写真 3. 表 I).

### III. 小 括

AH109A 皮下担癌ラットにおける下垂体前葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比は腫瘍の増大する担癌 2 週目頃より対照ラットに比して,  $\alpha$  細胞の増加と  $\beta$  細胞の減少が認められ, さらに腫瘍の著明に増大した担癌末期の 5, 6 週目でも  $\beta$  細胞の減少が顕著で,  $\alpha$ ,  $r$  細胞の軽度増加が認められた. また, AH130 皮下担癌ラットにおける下垂体前葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比でも腫瘍の増大する担癌 10 ないし 15 日目で  $\alpha$  細胞の増加と  $\beta$  細胞の著明な減少が認められ, さらに腫瘍の顕著に増大した担癌末期の 25 ないし 30 日目でも  $\beta$  細胞の減少と  $r$  細胞の軽度増加が認められたが, これに対し, 自然治癒の経過を呈したラットの下垂体前葉細胞構成比は対照のそれ

表 I 担癌ラットの下垂体前葉細胞構成比

	例 数	下垂体前葉細胞構成比 (%)*		
		$\alpha$ 細胞	$\beta$ 細胞	$r$ 細胞
対 照 群	10	38.8±0.51	10.8±0.41	50.4±0.66
AH 109A 移植後				
1 週	8	39.8±0.58	8.7±0.32	51.5±0.56
2 週	8	42.9±0.56	4.4±0.29	52.7±0.78
3 週	8	44.2±0.56	3.2±0.28	52.6±0.82
4 週	8	44.3±0.62	1.8±0.23	53.9±0.53
5 週	8	42.7±0.58	1.3±0.24	56.0±0.68
6 週	8	42.7±0.42	1.2±0.18	56.1±0.62
AH 130 移植後				
5 日	10	39.7±0.47	8.9±0.28	51.4±0.56
10 日	10	44.8±0.46	4.1±0.31	51.1±0.62
15 日	10	45.4±0.86	3.9±0.42	50.7±0.52
20 日	10	42.3±0.57	3.8±0.41	53.9±0.58
25 日	8	40.5±0.42	4.8±0.32	54.7±0.62
30 日	8	38.9±0.63	5.1±0.36	56.0±0.51
60 日 (自然治癒)	7	38.6±0.26	8.4±0.32	53.0±0.86

※平均値±標準偏差

らと殆んど差異が認められなかった。

## (II) 担癌生体における血中 ACTH 活性の生物学的測定<sup>35)</sup>

### I. 実験方法

体重約 100 g の雄性ドンリュラットに腹水肝癌 AH 109A の腫瘍細胞 1,000 万個を左背部皮下に移植し、移植後 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目にヘパリン液で軽く湿めらした注射器で腹部大動脈より 3 ないし 5 ml 採血し、可及的すみやかに遠心して血漿を分離し、この血漿の ACTH 活性を測定した。

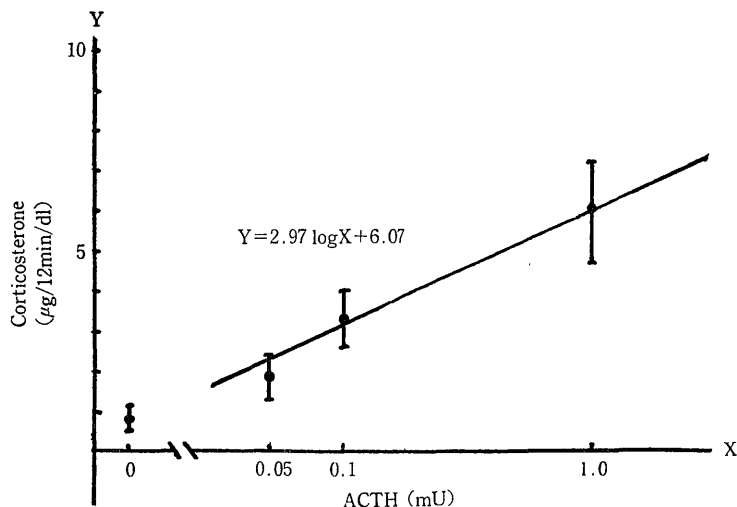
ACTH 活性の生物学的測定法: 体重 160 ないし 200 g の健常雄性ドンリュラットの腹腔内に体重 100 g につき 4 mg 宛のラボナールを投与して麻酔し、右副腎を背部より全摘出し、1 週間後に前回同様ラボナール麻酔下に小山氏の外耳道法<sup>36)</sup>、田中氏変法<sup>37)</sup>により下垂体を摘出し、その後 2 時間から 6 時間の間に ACTH 活性の測定に供した。なお、下垂体摘出は実験終了後に開頭して確認した。被検血漿の ACTH 活性の測定は被検血漿の 1 ml を前記下垂体、右副腎剔除ラットに 40 ないし 50 秒かけて左股静脈より注入し、直ちに開腹して左腎静脈、左副腎静脈を周囲組織より剝離遊離し、生理食塩水ガーゼで腹腔内諸臓器を湿潤保護しながら 20 ないし 22 ゲージの注射針を、左腎静脈下縁より左副腎静脈に可及的深く挿入し、被検血漿の注入後 3 分から 15 分までの間の 12 分間にヘパリン加注射器で吸引採血した。採血後直ちに遠心して血漿を分離し、その血漿の 11-hydroxycorticosteroids (11-OHCS)

を DeMoor<sup>38)</sup> による硫酸蛍光比色法により測定した。被検血漿の ACTH 活性値は標準 ACTH の既知量溶解液について上記と同様の方法により得た用量反応曲線グラフによって算出した。

用量反応曲線は ACTH (U.S.P.) を溶解液 (0.01 N-HCl/0.2% Gelatin/生理食塩水) で 1.0, 0.1, 0.05, 0 ミリ国際単位/ml (mU) になるように稀釈し、各々 1 ml を用量試料として、下垂体ならびに右副腎剔除ラットの股静脈より注入して前記同様左副腎静脈血漿中の 11-OHCS を測定することにより作成した。その結果、標準 ACTH の 1.0, 0.1, 0.05, mU による左副腎静脈血の血漿 11-OHCS 値は 4 例平均で各々 6.07±1.34, 3.41±0.75, 1.82±0.62, 0.89±0.31 (μg/12 min./dl) であって副腎静脈血中の 11-OHCS 値を Y とし、ACTH の用量を X とすると、 $Y=2.97 \log X+6.03$  なる比例式が得られた (図 I)。

血漿 11-OHCS 測定法<sup>38)</sup>: 血漿 11-OHCS の定量は De-Moor らの方法によった。すなわち、被検血漿および対照としたコルチコステロン (東京化成製コルチコステロン 25 μg/dl 水溶液) ならびに蒸溜水を各々 1, または 0.5 ml 宛別々の共栓試験管に取り、これらを蒸溜水 3 ml で稀釈後、石油エーテル 12 ml を加えて 30 秒間振盪、下層の 3 ml を蒸溜水 4.5 ml で稀釈した後、15 ml のジクロールメタンを加えて 20 回転倒振盪し、11-OHCS の抽出をおこなう。次いで、1,000 回転 10 分遠心後、ジクロールメタン層の 12 ml を共栓試験管に取り、1/10 N-水酸化ナトリウム

図 I Dose-response curve



1 ml を加えて15秒間軽く振盪洗滌し、ジクロールメタン層の10 ml にエタノール硫酸 (25: 75) 5 ml を加え、15秒間充分に振盪し、5分後にエタノール硫酸層の4 ml について1次フィルター 470 m $\mu$ 、2次フィルター 520 m $\mu$  で、ベックマン製 Ratio Fluorometer により 螢光比色した。血漿コルチコステロン値の算出方法は次式によった。

$$C = \frac{S - B}{St - B} \times 25 \text{ (}\mu\text{g/dg)}$$

C : 血漿コルチコステロン値

St : 標準物質の読み

S : 被検血漿の読み

B : ブランクとした蒸溜水の読み

## II. 実験成績

血漿 ACTH 活性の測定に用いた右副腎および下垂体剔除ラットの左副腎静脈血中の血漿 11-OHCS 値は4例平均で 0.89  $\mu\text{g}/12 \text{ min.}/\text{dl}$  であって、被検血漿静注後の左副腎静脈血の血漿 11-OHCS 値が 0.89  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以下の場合には ACTH 活性測定不能、それ以上の値を示す場合を ACTH 活性測定可能であるとした。非担癌対照ラットの血漿 ACTH 活性は、13例中6例は左副腎静脈血中 11-OHCS に変動なく測定不能であったが、残りの7例では平均 2.27  $\mu\text{g}/12 \text{ min.}/\text{dl}$  の 11-OHCS の上昇を認めて測定可能であり、血漿 ACTH 活性は 0.04 mU/100 cc Plasma であった。これに対し、担癌ラットの ACTH 活性は担癌

1, 2, 3, 4週目の各8例で各々2, 1, 3, 3例が測定不能であったが、残りの測定可能であったものの左副腎静脈血の血漿 11-OHCS 値は各々 5.22, 5.52, 5.36, 4.74  $\mu\text{g}/12 \text{ min.}/\text{dl}$  であって血漿 ACTH 活性は 0.52, 0.68, 0.60, 0.36 mU/100 cc Plasma であった (表II. 図II)。

## III. 小 括

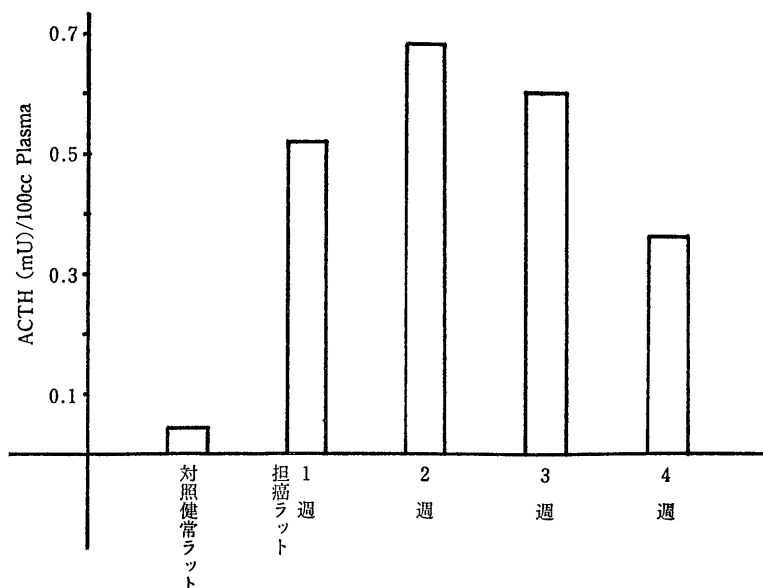
AH109A 皮下担癌ラットにおける血中 ACTH 活性は活性の測定可能なものが対照非担癌ラットより高率で、担癌2週目にピークを持つ ACTH 活性の増加が認められた。

表II AH 109A 皮下担癌ラット  
血漿の ACTH 活性

	例数	左副腎静脈血中 11-OHCS ( $\mu\text{g}/12\text{min}/\text{dl}$ )	
		測定不能例	測定可能例(※)
対照健全ラット	13	6	7 (2.27 $\pm$ 0.96)
担癌ラット			
担癌 1週	8	2	6 (5.22 $\pm$ 1.67)
2週	8	1	7 (5.52 $\pm$ 1.72)
3週	8	3	5 (5.36 $\pm$ 1.93)
4週	8	3	5 (4.74 $\pm$ 0.71)

(※); 平均値 $\pm$ 標準偏差

図II AH109A 担癌ラットの血漿 ACTH 活性の変化  
(測定可能例の平均値)



## 〔Ⅲ〕 臨床癌症例における下垂体予備機能の検討

前述の如く担癌ラットにおいて腫瘍の増殖に伴う下垂体の組織学的な変化と血漿 ACTH 活性の増加が認められたので、臨床癌症例について、その下垂体予備機能を SU-4885 試験<sup>39)-44)</sup>をもって検討した。

## I. 研究方法

## 1. 探索対象

探索対象は金沢大学医学部第二外科に昭和42年4月1日から同年9月30日迄に入院し、手術および病理組織学的に確診された癌症例52例(胃癌37例, 結腸癌11例, 食道癌4例)および対照非癌症例18例(胃炎6例, 胃潰瘍5例, 胃ポリープ3例, 頰首部結核2例, 肺結核1例, 耳下腺良性混合腫1例)であって、いずれもとくに肝臓, 腎臓機能にとくに異常の認められないものである。

## 2. SU-4885 試験

採尿法: 午前6時から翌日の同時刻迄の24時間蓄尿し, これを一日尿として正確に尿量の測定をおこなない, 全尿を充分に混和してその約20ccを採取し, 一20°Cに氷結保存した。

尿中17-OHCS総量測定法<sup>45)</sup>: 上記の氷結保存した尿を常温で融解し, 濾紙で濾過して沈澱物を除去したのち, 20.5-N硫酸で cresol-red 試験紙を指標として pH1.0 に調整し, これの試量10mlにn-ブタノール5ml, 無水硫酸ナトリウム約2gを加えて3分間強振抽出後1,500回転で10分間遠心して共栓試験管に移す。下層の水性層に同操作を加えて遠心後先のブタノール層を合一して水性層はすてる。ブタノール抽出液に0.1N水酸化ナトリウム2mlを加え約30回軽く振盪し, 液層分離後下層をすてる。この操作を再び行なう。次いでブタノール抽出液に0.01-N硫酸4mlを加えて30回軽振後下層をすてる。次にブタノール液が透明になる迄無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 乾燥濾紙を用いてこれを濾過, 濾液を1.0mlづつ2本の試験管にとり, 一方に発色試薬(塩酸フェニールヒドラジン65.0mgを20.5-N硫酸100mlに溶解した液)4.0mlを加えて検体(S)とし, 他方に20.5-N硫酸4.0mlを加えてブランク(Sb)とした。n-ブタノール, コルチゾール標準液(50mg/ml)についても発色試薬または, 20.5-N硫酸を加えて, それぞれの試料(B, ST)とブランク(Bb, STb)を作成した。各試料の吸光度をコールマン光電比色計( $\lambda=410\text{m}\mu$ )を用いて比色した。尿中17-OHCS総量の一日排泄量は次式により算出した。

$$\text{尿中17-OHCSの24時間排泄量 (mg)} = \frac{\text{ES}-\text{EB}}{\text{EST}-\text{EB}} \times 50 \times \text{尿量 (cc)}$$

ES; Sb を対照としたSの吸光度

EST; STb を対照としたST吸光度

EB; Bb を対照としたBの吸光度

SU-4885 投与方法および判定基準<sup>39)47)48)</sup>: 対照2日

間に続いて, 3日目の午前6時よりSU-4885の0.5gを4時間毎に6回(総投5量3g)経口投与, または, 体重kg宛30mgを4時間で点滴静注し, 第3日目(投与当日), 第4, 第5日目の各尿中17-OHCS総量のいずれかが対照2日間の尿中17-OHCS総量の平均値(基準排泄量)の1.5倍以上の場合を正常反応とし, 1.5倍にみえないものを不全反応とした。

3. ACTH-Z 試験<sup>46)</sup>

SU-4885 試験で不全反応を示した症例にACTH-Z試験を施行した。尿中17-OHCS基準排泄量測定のため2日間蓄尿し, 第3日目より午前6時にACTH-Zの40単位を3日間筋注し, 第3日目より5日間蓄尿して, それぞれの尿について17-OHCS総量を測定した。判定基準はACTH-Z投与後5日間の尿のうちのいずれかの排泄量が17-OHCS基準排泄量の2倍以上に増加したものを正常反応とし, それ以下のものを不全反応とした。なお, SU-4885 試験とACTH-Z試験との間隔は5日以上である。

## II. 検査成績

1. 癌症例における尿中17-OHCS排泄量: 対照とした非癌症例18例中1日尿中17-OHCS排泄量(基準排泄量)が3mg/日以下のもの6例, 3.1~6.0mg/日のもの6例, 6.1~9.0mg/日のもの6例であって, 基準排泄量が9mg/日以上のは認められなかった。これに対し, 癌症例52例中基準排泄量が3mg/日以下のものは8例(15.4%)で, 3.1~6.0mg/日のもの14例(26.9%), 6.1~9.0mg/日のもの16例(30.8%)および9.1mg/日以上のもの14例(26.9%)であって, 癌症例においては基準排泄量で3mg/日以下のものが減少し, 9.1mg/日以上の高値を示すものが増

表Ⅲ 癌症例における尿中17-OHCS基準排泄量

基準排泄量 (mg/日)	非癌症例(%)	癌症例(%)
3.0以下	6 (33.4%)	8 (15.4%)
3.1~6.0	6 (33.3%)	14 (26.9%)
6.1~9.0	6 (33.3%)	16 (30.8%)
9.1以上	0	14 (26.9%)
	18	52

加する傾向が認められた(表Ⅲ)。

2. 癌症例における SU-4885 試験成績: 非癌症例 18例における SU-4885 試験では全例正常反応を示したが, 癌症例では52例中10例(19%)に不全反応が認められた。この不全反応を示した10例中, 基準排泄量が 6.1~9.0mg/日のものは2例, 9.1mg/日以上のもは8例であり, 基準排泄量の増しているものに不全反応を示すものが増多する傾向が観察された(表Ⅳ)。

表Ⅳ 癌症例における SU-4885 試験

基準排泄量 (mg/日)	非癌症例		癌症例	
	正常反応	不全反応	正常反応	不全反応
3.0以下	6	0	8	0
3.1~6.0	6	0	14	0
6.1~9.0	6	0	14	2
9.1以上	0	0	6	8
	18(100%)	0	42(81%)	10(19%)

表Ⅴ 各種臓器癌における SU-4885 試験

臓器別癌	例数	SU-4885 試験	
		正常反応	不全反応
胃 癌	37	31	6
結 腸 癌	11	8	3
食 道 癌	4	3	1

3. 各種臓器癌における SU-4885 試験成績の比較: 前述の如く癌症例では SU-4885 試験で不全反応を示すものが多い傾向にあることが認められたのであるが, これを癌腫の臓器別について検討すると, 胃癌症例では37例中不全反応を示したものは6例(16.2%)であり, 結腸癌症例では11例中3例(27.3%)が不全反応を示し, さらに比較的進行した食道癌4例においても1例の不全反応が認められた。このように, いずれの臓器の癌症例でもその発現率に差異はあるが, 不全反応を示す可能性のあることが観察された(表Ⅴ)。

表Ⅵ 胃癌進展度と SU-4885 試験

進展度※ (Stage 分類)	尿中17-OHCS 基準排泄量 (mg/日)	例 数	SU-4885 試験	
			正常 反応	不全 反応
I 度	6.1~9.0	1	1	0
	3.1~6.0	1	1	0
II 度	6.1~9.1	1	1	0
	3.0以下	4	4	0
	3.1~6.0	4	4	0
	6.1~9.0	3	3	0
III 度	9.1以上	2	1	1
	3.0以下	4	4	0
	3.1~6.0	6	6	0
IV 度	6.1~9.0	5	5	0
	9.1以上	6	1	5

※ 胃癌研究会規約による

表Ⅶ ACTH-Z 試験成績

No.	症 例	症 病 名	ACTH-Z 試験 (尿中 17-OHCS mg/日)						
			1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
16	I.K.	胃 癌	7.81	8.42	15.83	15.77	23.87	12.42	5.90
33	M.T.	"	13.06	10.12	10.59	17.18	27.38	19.13	9.86
34	T.S.	"	8.94	12.79	16.11	24.56	26.32	19.57	14.52
35	M.T.	"	10.78	9.77	26.06	28.76	20.90	12.83	4.78
36	Y.I.	"	9.20	8.17	11.91	18.62	18.37	12.05	8.21
37	S.S.	"	7.45	6.90	19.79	20.57	55.25	20.03	3.14
46	O.M.	結 腸 癌	13.80	16.33	18.18	27.29	37.78	22.93	7.93
47	M.M.	"	7.20	8.17	7.91	16.62	18.37	12.05	8.21
48	S.K.	"	6.27	7.40	11.41	18.41	16.41	7.29	5.78
52	Y.S.	食 道 癌	7.95	11.09	19.76	19.40	24.95	7.98	6.62

3日目, 4日目, 5日目に ACTH-Z 40単位を筋注した。  
尚, 上記試験は SU-4885 試験で不全反応を示した症例に行なった。

表Ⅶ 癌症例における SU-4885 試験

No.	症 例	年令	性別	進 行 度 *(1)	SU-4885 試験 (尿中 17-OHCSmg/日)					判 定 *(2)
					1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	5 日 目	
胃 癌 症 例										
1	K.T.	47	♀	S I	6.73	7.63	12.35	10.17	8.25	正
2	H.K.	48	♂	S II	6.93	7.26	13.07	12.28	10.71	正
3	U.Y.	40	♀	S II	4.88	1.94	10.21	6.68	1.89	正
4	K.H.	68	♂	S III	2.30	3.32	24.57	2.31	3.26	正
⑤	T.S.	43	♂	S III	5.15	3.72	13.07	19.68	6.95	正
6	S.K.	62	♂	S III	11.21	9.56	8.29	26.32	34.76	正
⑦	S.K.	52	♀	S III	6.12	6.34	12.08	8.32	6.08	正
⑧	S.M.	69	♂	S III	3.09	4.82	5.54	7.83	13.65	正
9	K.K.	71	♀	S III	3.17	4.03	4.03	12.63	5.15	正
10	Y.S.	68	♂	S III	1.85	3.90	4.58	8.28	7.19	正
11	H.K.	48	♂	S III	1.71	1.55	2.10	15.97	8.06	正
⑩	K.Y.	66	♀	S III	5.15	7.84	9.74	12.32	14.28	正
13	N.Y.	59	♀	S III	2.66	2.74	5.34	9.07	7.18	正
14	N.N.	53	♂	S III	8.04	5.59	16.38	11.24	10.67	正
15	A.S.	41	♀	S III	6.54	4.91	6.78	12.43	4.16	正
16	I.K.	68	♂	S III	10.16	9.68	10.71	11.21	5.76	不
17	T.S.	54	♂	S IV	2.57	2.93	4.12	6.58	5.23	正
18	M.S.	59	♂	S IV	3.42	3.62	11.50	15.13	21.63	正
19	H.S.	65	♂	S IV	6.00	6.80	10.2	12.55	3.77	正
20	O.M.	45	♂	S IV	3.05	2.20	8.51	15.7	7.63	正
21	N.T.	52	♂	S IV	16.83	14.28	66.73	39.18	33.28	正
22	K.A.	67	♂	S IV	2.43	3.19	14.68	4.76	3.89	正
23	H.H.	46	♀	S IV	6.86	3.15	11.33	21.50	10.25	正
24	N.T.	59	♂	S IV	5.58	7.76	6.77	13.87	10.63	正
25	T.T.	46	♂	S IV	4.81	5.31	5.73	12.24	3.64	正
26	I.H.	66	♂	S IV	8.43	6.45	8.35	8.70	13.57	正
27	M.K.	67	♀	S IV	3.35	1.00	12.38	12.91	11.71	正
28	M.K.	68	♂	S IV	4.00	4.97	8.59	6.21	1.77	正
29	Y.Y.	36	♀	S IV	7.08	4.07	7.19	9.45	11.93	正
30	T.H.	54	♂	S IV	7.99	4.52	11.58	13.88	5.18	正
31	K.H.	51	♂	S IV	6.00	7.52	8.37	11.85	9.12	正
32	B.K.	72	♂	S IV	5.52	2.16	3.30	20.41	7.39	正
33	M.T.	54	♀	S IV	16.36	12.00	12.55	13.81	9.90	不
34	T.S.	65	♂	S IV	11.30	11.36	11.98	11.97	5.83	不
⑮	M.T.	54	♀	S IV	13.39	9.17	14.27	16.48	13.24	不
36	Y.I.	43	♂	S IV	7.30	14.70	9.87	12.25	7.75	不
37	S.S.	53	♂	S IV	10.98	7.64	7.24	5.31	5.26	不

\* (1) S I, II, III, IV; Stage I, II, III, IVを表わす。

結腸癌症例										
38	H.E.	56	♂		5.38	6.69	25.19	25.43	11.01	正
39	N.U.	77	♂		8.90	6.49	28.63	15.46	16.40	正
④①	M.T.	57	♂		11.09	8.65	9.49	29.37	11.72	正
41	S.K.	57	♀		7.69	9.39	11.43	17.65	9.61	正
④②	E.M.	55	♀		7.29	8.00	11.96	15.61	7.27	正
43	Y.K.	49	♂		5.46	4.56	6.10	9.75	3.49	正
44	M.K.	36	♂		10.09	8.67	9.49	29.37	11.72	正
④⑤	S.T.	50	♂		10.36	7.76	23.29	41.18	27.32	正
46	O.M.	32	♂		17.08	22.30	28.28	22.36	18.05	不
47	M.M.	68	♂		8.96	11.55	11.65	6.35	8.37	不
48	S.K.	43	♂		5.04	6.35	5.62	6.28	5.73	不
食道癌症例										
49	M.M.	61	♀		3.61	3.58	13.91	16.91	12.59	正
50	U.D.	60	♂		9.91	6.28	16.39	8.56	5.75	正
⑤①	K.Y.	62	♂		5.21	6.33	11.24	14.69	15.12	正
⑤②	Y.S.	62	♂		15.97	12.11	13.03	18.60	13.90	不
⑤, ⑦, ⑧, ⑫, ⑮, ⑳, ㉑, ㉒, ㉓, ㉔; 点滴静注法にて SU-4885 を投与したもの。										
対照非癌症例										
53	N.T.	34	♂	(胃ポリープ)	5.20	4.59	13.67	10.88	2.13	正
54	K.T.	47	♀	( " )	6.73	7.63	12.35	10.17	8.25	正
55	T.N.	53	♀	( " )	7.03	8.77	8.77	18.45	10.4	正
56	S.M.	69	♂	(胃潰瘍)	2.55	0.92	1.31	6.34	0.49	正
57	B.K.	46	♂	( " )	9.45	7.32	19.36	16.56	15.26	正
58	I.J.	75	♂	( " )	7.26	9.10	25.36	19.40	11.45	正
59	H.H.	55	♀	( " )	1.46	1.46	3.86	6.09	1.19	正
60	Y.U.	22	♀	( " )	0.70	2.98	2.73	13.23	3.17	正
61	A.T.	69	♂	(胃炎)	3.79	5.58	10.25	5.06	2.74	正
62	T.I.	70	♂	( " )	4.35	7.58	12.01	12.38	22.17	正
63	M.K.	60	♀	( " )	1.21	2.14	4.74	8.90	6.27	正
64	M.M.	48	♀	( " )	3.05	2.71	2.29	7.72	2.35	正
65	I.T.	50	♀	( " )	1.69	0.45	2.52	10.19	1.19	正
66	F.Y.	31	♀	( " )	8.46	4.74	4.87	16.17	12.92	正
67	T.S.	70	♀	(廻盲部結核)	4.53	7.00	11.09	10.67	6.67	正
68	N.M.	62	♀	( " )	5.69	4.86	5.96	21.60	9.23	正
69	H.H.	48	♂	(肺結核)	6.34	6.47	5.61	19.22	9.54	正
70	A.U.	38	♀	(耳下腺 良性混合腫)	3.93	4.21	5.10	8.28	3.27	正

\* (2) 正; 正常反応, 不; 不全反応.

尚, SU-4885S 試験では3日目に SU-4885 を投与した。



4. 胃癌症例の癌進展度と SU-4885 試験成績: 癌腫の臨床的進展度の判定が確立されている胃癌について, その進展度と SU-4885 試験の成績を比較検討してみると, 検索対照となった胃癌症例37例中不全反応を示した6例は Stage III度のもの1例および Stage IV度のもの5例ですべて進行癌であり, 全例尿中 17-OHCS の基準排泄量が 9.1 mg/日以上の高値を示した(表VI, VII).

5. ACTH-Z 試験成績: 癌症例52例における SU-4885 試験で不全反応を示した10例に ACTH-Z 試験を施行した結果, 全例一日尿中 17-OHCS 排泄量が2倍以上に増加し, 正常反応を示した(表VIII).

### III. 小 括

胃癌を主とした癌症例52例ならびに対照とした非癌症例18例に SU-4885 試験を施行した結果, 非癌症例では全例尿中 17-OHCS 基準排泄量が 9 mg/日以下で, 1例の不全反応をも認められなかった. これに対して, 癌症例では尿中 17-OHCS 基準排泄量が 9 mg/日以上のもので52例中14例(26.9%)もあり, 不全反応を示したものは10例(19%)で, しかもその不全反応症例は基準排泄量 6.1~9.0 mg/日で2例, 9.1 mg/日以上で8例であって, 基準排泄量の高値を示すものに不全反応が多数認められた. また SU-4885 試験成績を各種臓器癌別に検討すると, 不全反応は胃癌37例中6例, 結腸癌11例中3例, 食道癌4例中1例でいずれの症例でもその発現率に差異はあるが不全反応を示す可能性のあることが観察された. さらに癌進展度の判定の確立されている胃癌の進展度と SU-4885 試験成績を比較すると, 胃癌症例37例中不全反応を示した6例は Stage III度のもの1例および Stage IV度のもの5例でいずれも進行癌であり, 全例基準排泄量が 9 mg/日以上の高値を示した.

## 考 察

生体内のすべての代謝過程はホルモンによって調整されているものであり, したがって個体の体細胞から発生した癌腫の増殖もまた宿主生体の内分泌的環境によって左右されることは推定に難くないところである. 種々の内分泌臓器は相互に関連しつつ, 一定の機能を保持しているのであるが, その中枢調整的な役割を演じている下垂体と腫瘍の発生, 増殖との関連性についても古くから注目, 検討されてきた. Lacasagne<sup>17)49)</sup>, Moon<sup>ら</sup><sup>18)-20)</sup>, 林<sup>21)</sup>は下垂体剔除ラットにおける誘発癌の発生が遅延し, かつ, その増殖も抑制されることを認めており, 下垂体剔除マウスにおいても同様の成績が報告されている<sup>23)</sup>. また, 移植腫

瘍について Druerkrey<sup>22)</sup> が Jensen 肉腫の増殖は下垂体剔除により抑制されることを認めていることから, 下垂体は腫瘍の発生, 増殖に重要な役割を演じているものであろうということが一般の容認を得つつあるが, 下垂体の如何なる構成成分が腫瘍の発生, 増殖機転に関与するかという問題は未だ充分に解明されていない. しかしすでに Reiss<sup>ら</sup><sup>24)</sup>, Robertson<sup>ら</sup><sup>25)</sup>, Engel<sup>24)</sup>, 林<sup>21)</sup>は脳下垂体前葉の抽出物を投与した際のラットまたはマウスの移植腫瘍の増殖を観察し, いずれも腫瘍増殖促進作用を認めているが, 他方, Maler<sup>27)</sup>, Flsner<sup>28)</sup>の如く下垂体前葉抽出物はむしろ腫瘍の増殖を抑制すると主張するものもある. さらに下垂体後葉の抽出物についても, Borza<sup>29)</sup>は腫瘍増殖抑制効果を認めているが, 逆に林<sup>21)</sup>の如く腫瘍増殖促進作用を主張するものもあり, 一方 Maler<sup>27)</sup>の如く腫瘍の増殖には殆んど影響しないとすものもある. また, 下垂体漏斗部の抽出物の作用についても腫瘍増殖に促進的とするもの<sup>27)</sup>, あるいは Seel<sup>50)</sup>の如く腫瘍増殖に抑制的とするものもあり, 現在のところ下垂体の各種成分の腫瘍増殖におよぼす影響に関しては一定した見解が得られていないのが現状である. このような見解の相違は用いられた下垂体抽出物の質的, 量的な相違に起因するとも考えられるが, 前述の如く下垂体は各種内分泌臓器に相互に影響を及ぼす臓器であるのでその抽出物の投与により惹起される下垂体以外の内分泌臓器の機能変化の差異によるものとも考えられる. そこで著者は定型的な担癌経過を示す移植腫瘍を用いて下垂体, とくにその前葉の組織学および機能的な変化を腫瘍の増殖との関連において追求し, 併せて臨床癌症例の下垂体機能についても検討を加えた.

脳下垂体前葉を構成する細胞は主として好酸性( $\alpha$ -), 好塩基性( $\beta$ -), および色素嫌性( $r$ -)細胞であるが, これら3種の細胞の下垂体構成比は種々の疾患により変化するものとされている. 例えば, Addison 氏病では $\beta$ 細胞が変性, 減少し,  $\alpha$ 細胞および $r$ 細胞が増加する<sup>51)52)</sup>が, Cushing 氏病では $\beta$ 細胞が増加するとされている<sup>53)-55)</sup>. 癌症例の剖検例における下垂体前葉細胞構成比については, Karlefors<sup>56)</sup>は $\alpha$ 細胞が減少し,  $r$ 細胞が増多する傾向を認め, かかる所見は癌腫の大きいもの程顕著であるとしている. これに反し, Wyth<sup>57)</sup>は下垂体の重量が増加し, かつ, 前葉の $\alpha$ 細胞の増加するものが多いことを指摘し, Kraus<sup>58)</sup>, Kiyono<sup>59)</sup>は $\beta$ 細胞が減少するとしている. 以上の如く, 臨床癌剖検例における下垂体前葉の組織学的変化についても一定した所見が得られて

いないのであるが、これは、検索の対象となった症例が一定しておらず、内分泌臓器、非内分泌臓器の癌腫を区別することなく一括して論じているためであろう。下垂体の機能は生体内の他の内分泌諸臓器の機能により変化するので、担癌生体における下垂体の組織検索に当たってはすくなくとも癌腫の存在部位を内分泌臓器またはホルモン標的臓器とそれ以外の臓器とに区別して検索する必要があるものと考えられる。かかる見地から、著者はまず、内分泌臓器ではなく、またホルモンの直接の標的臓器ではない肝臓から発生した移植腫瘍をもつラットについて、その下垂体前葉の組織学的変化を経時的に検索した。ところで腹水肝癌 AH 109A, AH130 は共にアゾ色素により誘発された肝癌の腹水化されたもので、これをドンリュ系ラットに皮下移植すると AH109A は漸次進行性に増殖して移植後40日目頃に宿主ラットを殆んど 100% 腫瘍死させる。また、AH130 も AH109A と同様ドンリュ系ラットに皮下移植すると移植後30日目頃までに大多数の宿主ラットに腫瘍死するが、一部のものでは増殖した腫瘤が退縮して自然治癒の経過をとるものもある\*。

そこでまず腹水肝癌 AH109A の腫瘍細胞 1,000万個をドンリュラットの皮下に移植すると、腫瘍は漸次進行性に増大して下垂体前葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞構成比は担癌 2 週目で各々 42.9, 4.4, 52.7% であって非担癌対照の各 38.8, 10.8, 50.4% に比し  $\beta$  細胞の減少が顕著で  $\alpha$  細胞の増加が認められた。また、移植後 6 週目では殆んど全例のラットが腫瘍死したが、その時期の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比は各々 42.7, 1.2, 56.1% で  $\beta$  細胞の減少がさらに顕著となり、かつ、 $\alpha$ ,  $r$  細胞の増加が認められた。次に AH130 皮下担癌ラットでは皮下腫瘍の増殖の旺盛な移植後15日目の下垂体前葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比は各々 45.4, 3.9, 50.7% で  $\beta$  細胞の減少と  $\alpha$  細胞の増加の傾向が認められた。また、AH 130 皮下担癌ラットで移植後15日目頃に皮下腫瘍が増大していたがその後腫瘍が退縮して自然治癒の経過をとったと思われる移植後60日目のラットの下垂体前葉の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $r$  細胞比は各々 38.6, 8.4, 53.0% で対照非担癌ラットの細胞構成比と殆んど差異を認めなかった。このように腹水肝癌 AH109A および AH 130 のいずれにおいてもその皮下腫瘍をもつラットでは腫瘍の増殖に伴って  $\beta$  細胞が減少し、 $\alpha$  細胞および  $r$  細胞の増加が認められた。水上<sup>2)</sup> は吉田肉腫担癌ラットおよび消化器癌、肺癌の剖検例で著者と同様の所見を得ており、一般にホルモン非標的臓器の癌をも

つ生体では癌の増殖と密接に関連して下垂体の  $\beta$  細胞が減少し、 $\alpha$  細胞が増加するものと思われる。

さて、以上の如き担癌生体で認められる下垂体の組織学的変化が如何なる意義を有するかは甚だ興味のあるところである。下垂体前葉を構成する各種細胞の機能については現在いまだ十分には解明されていないが、 $\alpha$  細胞は成長ホルモン (STH)、乳腺刺激ホルモン (LTH) を、 $\beta$  細胞は向甲状腺ホルモン (TSH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体形成ホルモン (LH) を分泌するとされているが、向副腎皮質ホルモン (ACTH) 産生細胞に関しては  $\beta$  細胞説をとるもの<sup>60)-63)</sup>、 $\alpha$  細胞説をとるもの<sup>64)-67)</sup>、どちらともしがたいとするもの<sup>68)</sup>があり確定していない。著者の検索では担癌ラット下垂体で  $\beta$  細胞の減少が顕著で  $\alpha$ ,  $r$  細胞の増加が認められたのであるが、担癌ラットでは  $\beta$  細胞の減少に起因する TSH 分泌の減少、すなわち甲状腺機能の低下が窺われる。事実、水上<sup>69)</sup> は吉田肉腫担癌ラットでは血中 PBI および <sup>131</sup>I 摂取率の低下を報告しており、また、Bilschowsky 一派<sup>4)70)</sup> の述べる如く甲状腺機能低下は癌増殖に対し促進的に作用するという報告もあるので担癌ラット下垂体の  $\beta$  細胞の減少は腫瘍の増殖を助長する一因ともなっているものと推定される。また、Moon 氏<sup>18)-20)</sup> は純化した成長ホルモンをラットに連続投与して肺リンパ肉腫を発生せしめ、腫瘍の増殖に成長ホルモンが促進的に作用していることを示唆しているが、成長ホルモンは  $\alpha$  細胞より分泌されるため担癌ラット下垂体での  $\alpha$  細胞の増加は腫瘍増殖に対して促進的に作用しているものと考えられよう。

さて、担癌ラットにおいては一般に副腎は肥大し、かつ、血中の副腎皮質ホルモンが増加していることは教室の藤井<sup>73)</sup> らの研究で明らかにされたところであるが、著者の認めた担癌ラット下垂体の組織学的変化はこの副腎皮質機能の亢進とも関連があるように思われる。この関連性の一端を明らかにするために著者は下垂体一副腎系の機能上重要な役割を演ずる ACTH に着目し担癌ラット血漿の ACTH 活性を測定した。血中の ACTH 活性の測定法としては Sayer 氏<sup>71)</sup> によって考案された下垂体摘出ラットの副腎アスコルビン酸減少度を指標とする生物学的測定法が一般的であったが、アスコルビン酸の減少は直接コルチコステロイド産生を示すものではなく、この方法の感度、特異性に関してもなお問題があるので、1959年 Lipscomb および Nelson<sup>35)</sup> は右副腎および下垂体摘出ラットの左副腎静脈血中の 11-OHCS 値の増減を指標とした ACTH 活性の生物学的測定法を考案したが、この方

\* 佐々木研究所より分譲さる。

法は特異性 および 感度の点で優れており、現在 ACTH 活性の測定にはこの方法が一般に行なわれつつあり、著者もこれを採用した。すなわち、右副腎、下垂体剔除非担癌ラットの左副腎静脈血の血漿 11-OHCS 値は 4 例平均で  $0.89 \mu\text{g}/12 \text{ min.}/\text{dl}$  であったが、かかるラットに ACTH の 0.05, 0.1, 1.0 ミリ国際単位を静注すると左副腎静脈血 11-OHCS 値は各々 1.82, 3.41,  $6.07 \mu\text{g}/12 \text{ min.}/\text{dl}$  と上昇し、副腎静脈血中の 11-OHCS 値を Y, ACTH 用量を X とすると  $Y=29.7 \log X+6.03$  なる比例式が得られ、ACTH 活性測定が可能であることが判明した。そこで非担癌健常対照ラットの血漿 1.0 ml を右副腎および下垂体剔除ラットに静注すると、13 例中 6 例は左副腎静脈血の 11-OHCS 値に変動を認めず、ACTH 活性は測定不能であったが、残りの 7 例では平均  $1.38 \mu\text{g}/\text{dl}$  の左副腎静脈血中 11-OHCS 値の上昇を認め、ACTH 活性  $0.04 \text{ mU}/100 \text{ cc Plasma}$  となり測定可能であった。次に、AH109A 皮下担癌ラットの担癌 1 週目の血漿では 8 例中 2 例は ACTH 活性測定不能であったが残りの 6 例では平均  $4.23 \mu\text{g}/\text{dl}$  の 11-OHCS 値の上昇を認め、ACTH 活性は平均  $0.52 \text{ mU}/100 \text{ cc Plasma}$  となり測定可能であった。また、同担癌 2, 3, 4 週ラット各 8 例の血漿 ACTH 活性の測定では担癌 2 週ラットで 1 例、担癌 3, 4 週ラットで各 3 例が測定不能であったが、残りはすべて測定可能であってこれらの ACTH 活性の平均は担癌 2, 3, 4 週で各々  $0.68, 0.60, 0.36 \text{ mU}/100 \text{ cc Plasma}$  であった。このように担癌ラットでは血漿 ACTH 活性の測定可能なものが増多し、かつ、ACTH 活性は担癌 2 週目にピークをもつ上昇が認められた。このような担癌経過における ACTH 活性の上昇は当然副腎皮質機能の亢進をもたらすことが予想されるが、中島<sup>72)</sup>は腹水肝癌 AH109A 担癌ラットでは担癌 2 週目までに副腎が肥大して血漿 11-OHCS 値が上昇し、それ以後も過コルチコステロイド血症を維持することを報告している。担癌ラットの過コルチコステロイド血症は ACTH 活性の上昇と密接に関連するものと考えられる。Finerty<sup>60)61)</sup>は種々ストレラットに加えると下垂体の  $\alpha$  細胞が増加し、同時に副腎が肥大してコルチコイド産生が増加することを報告しているが、この所見は著者の認めた所見とも一致するため担癌という状態は一つの持続したストレス状態ともいえる。さらに藤井<sup>30)</sup>は移植腫瘍の可溶性画分を健常ラットに筋注すると血中コルチコステロンの上昇を認めたが、下垂体剔除ラットではその値の上昇作用を認めなかったことから腫瘍可溶性画分は下垂体を介して

副腎に作用するものであると考えている。そこで、ラットは担癌になるとまず腫瘍成分が下垂体に作用して ACTH 分泌亢進をきたし、その結果副腎皮質ホルモンの産生が増加して過コルチコステロイド血症になるが、腫瘍からの刺激が持続するために、下垂体—副腎系機能が高いレベルで持続亢進して、過コルチコステロイド血症を保持し続け、その結果として下垂体に組織学的にも前述の如き変化をきたすのであろうと推定される。このことは、ラットが担癌になると、下垂体の組織学的変化の少ない担癌 1, 2 週目ですでに血漿 ACTH 活性の増加および過コルチコステロイド血症が招来され、さらにその組織学的変化が顕著になる担癌 3, 4 週目では、2 週目をピークとした血漿 ACTH 活性の増加状態が維持されていることが明らかとなったことから下垂体—副腎系に何等かの feedback mechanism の破綻が惹起されるものと考えられる。

以上の如く、担癌ラットにあっては下垂体副腎系の機能の feedback mechanism の破綻が推定されたので、次に臨床的な下垂体機能検査を施行した。この目的のためには negative feedback mechanism を応用した SU-4885 試験<sup>39)-44)</sup>が一般に採用されているが、この試験は、副腎皮質におけるコルチコイド合成過程において  $11\beta$ -Hydroxylation を特異的に阻害する SU-4885 の投与により  $11\beta$ -hydroxycorticoids の合成を抑制して下垂体 ACTH の分泌を亢進せしめ、その結果としてあらわれる 17-desoxycortisol の産生増加を尿中 17-OHCS 排泄量を指標として検討する下垂体予備機能検査法である。対照とした胃炎、潰瘍を中心とする非癌症例 18 例の尿中 17-OHCS の基準排泄量は全例が  $9 \text{ mg}/\text{日}$  以下であったが、胃癌を中心とする癌症例 52 例の尿中 17-OHCS 基準排泄量は  $9 \text{ mg}/\text{日}$  以上の高値を示したものの 14 例 (26.9%) であって、癌症例では非癌症例に比し尿中 17-OHCS 基準排泄量の高値を示すものが殊に進行例に多い傾向が認められた。次にこれら症例に SU-4885 を  $3 \text{ g}$  経口投与したものについてみると、非癌症例では全例基準排泄量の 1.5 倍以上の尿中 17-OHCS 排泄量の増加を認めて正常反応を示したが、癌症例では 52 例中 10 例 (19%) に不全反応が認められた。また、この不全反応を示した癌症例中、尿中 17-OHCS の基準排泄量が  $6 \text{ mg}/\text{日}$  以下のものはなく、 $6.1$  ないし  $9.0 \text{ mg}/\text{日}$  のものが 2 例、 $9.1 \text{ mg}/\text{日}$  以上のものが 8 例であって、基準排泄量の増加しているものに不全反応を示すものが多い傾向が認められた。このように癌症例では SU-4885 試験で不全反応を示すものが比較的多数認めら

れる所見が得られたのであるが、これは著者の対象とした症例は消化器癌であるため、経口投与した SU-4885 の吸収不全によるものと考えられるが、SU-4885 の経口投与で不全反応を示した症例の 2 例に SU-4885 の静脈内点滴投与法を施行しても不全反応を示したことから SU-4885 の吸収障害による不全反応発現の可能性はうすいものと考えられる。また、神経性食思不振における SU-4885 試験では不全反応を呈するものもあることが報告<sup>39)40)42)74)</sup>されているが、松倉<sup>41)</sup>は 5 例の神経性食思不振症の全例で正常反応を認めており、しかも神経性食思不振は精神的な原因に基づく食思不振で内分泌学的にはグルココルチコイドの過剰分泌による二次的な下垂体機能不全であると考えられていることから、消化器癌にしばしば発現する食思不振によって不全反応を示す可能性が少ないものと推測される。この SU-4885 試験は下垂体-副腎系の negative feedback 機構を応用した検査法であるので、この feedback mechanism の破綻せる状態では SU-4885 投与に対して不全反応を呈するものと考えられる。著者の症例で SU-4885 試験で不全反応を呈したもので ACTH 試験がすべて正常反応であったことから、この不全反応は下垂体または間脳レベルにおける機能破綻に起因するものといえよう。また、SU-4885 の 11 $\beta$ -hydroxydase 阻害は完全なものではない<sup>42)75)76)74)</sup>で副腎皮質が肥大し、その機能が亢進している場合には下垂体 ACTH 産生をうながすに足るだけの 11 $\beta$ -OHCS 合成阻害がおこなわれず、そのため SU-4885 試験で不全反応を示す場合もあり得る。著者の研究成績から、癌症例で不全反応を呈したものは尿中 17-OHCS の基準排泄量の高値であったものに多い傾向が認められたので、かかる症例では血漿 cortisol 就中遊離 cortisol の増加<sup>72)</sup>が推定される。従って、SU-4885 を投与しても下垂体 ACTH 分泌を促すにただけの 11 $\beta$ -OHCS の排泄量に変化なく、不全反応を示したものと考えられる。一般に、Cushing 症候群のうち副腎過形成によるものでは、SU-4885 に対して副腎皮質は反応を示すが、副腎皮質腫瘍によるものでは無反応であるため両者を鑑別できる<sup>39)40)42)77)78)</sup>とされているが、その機作については現在のところ推定の域を出ていない。著者の検索成績からみて、癌症例の SU-4885 に対する反応はあたかも副腎皮質腫瘍にみられる反応と相似しているが、この起因として腫瘍の存在という特殊な病態は無視し得ないであろう。前述の如く、担癌ラットは腫瘍成分によって下垂体-副腎皮質系機能の亢進が惹起されることが判明しているため、臨床癌症例においても癌の進

行した時期によっては腫瘍のある種の成分より下垂体が過度刺激されてその予備能力の限界にまで作働するので、SU-4885 投与に対する反応がすくなく、下垂体予備機能検査法としての SU-4885 試験に不全反応を示すに至ったものと考えられる。

ところで、腫瘍の発生、増殖と宿主生体の内分泌環境との関連性については Lacassagne<sup>49)</sup> のマウスにおけるエストロン投与による乳癌の発生実験以来多数の研究がなされ、腫瘍はホルモン依存性とホルモン非依存性なる二つの範疇<sup>11)</sup>に分類されるようになり、ホルモン依存性腫瘍に対しては今日種々の内分泌療法が施行されある程度の効果をあげ得るに至っている<sup>1)13)14)79)-83)</sup>が、かかるホルモン依存性癌はヒトの腫瘍全体からみると頻度の少ないものであるので腫瘍に対する内分泌療法はそれだけ制約を受けることになる。著者のこれまで取り扱ってきた悪性腫瘍は肝臓原発の移植腫瘍または臨床例としては消化器癌で、ホルモン産生またはその直接の標的臓器から発生した悪性腫瘍ではあるが、このようないわゆるホルモン非依存性腫瘍であってもその存在によって宿主生体の下垂体を中心とした内分泌環境の変化が惹起され、しかもこの変化はその腫瘍の発育・増殖と密接に関連していることが観察された。かかる所見から一般に悪性腫瘍は宿主生体をして自己の増殖に好都合な内分泌環境に変化せしめて増殖しているものと考えられよう。従って担癌生体の変化した内分泌環境を人為的に変化是正せしめることにより腫瘍の増殖を抑制し得る可能性が期待されるところであって、今後かかる観点からの詳細な研究が望まれるところである。

## 結 論

担癌ラットの下垂体の組織学的変化と血漿 ACTH 活性を腫瘍の発育との関連において経時的に検索し、併せて臨床癌症例について下垂体予備機能検査を施行し、次の如き成績を得た。

1. 腹水肝癌 AH109A 担癌ドリュラットの下垂体前葉細胞構成比を Rasmussen の方法に準じて検討したところ、皮下腫瘍の増大する担癌 2 週目頃より  $\beta$  細胞の著明な減少と  $\alpha$  細胞の増加が認められ、担癌末期である 5, 6 週目でも  $\beta$  細胞の著減と  $\alpha$ ,  $r$  細胞の増加が認められた。また腹水肝癌 AH130 担癌ラットにおいても皮下腫瘍の顕著に増大した 10 ないし 15 日目では  $\beta$  細胞の著減と  $\alpha$  細胞の増加がみられ、さらに担癌末期である 25 ないし 30 日目でも  $\beta$  細胞の減少と  $r$  細胞の軽度増加が認められた。さらに AH130 担癌ラットにあっては皮下腫瘍が退縮して自然治癒の経過をと

るものが存在したが、かかるラットの下垂体前葉細胞構成比は非担癌対照ラットのそれと差異を認めなかった。

2. 腹水肝癌 AH109A 担癌ラット血漿の ACTH 活性を Lipscomb および Nelson の方法によって測定したところ、担癌ラットでは非担癌対照ラットに比し ACTH 活性の測定可能なものが多く、かつ、測定可能なものあっては担癌 2 週目にピークをもつ ACTH 活性の上昇を認めた。

3. 胃癌を主とした癌症例 52 例ならびに対照とした非癌症例 18 例に SU-4885 試験を施行した結果、非癌症例にあっては全例正常反応を示したが、癌症例では 52 例中 10 例 (19%) に不全反応が認められた。不全反応症例における ACTH-Z 試験は全例正常反応を示したことから、この不全反応は下垂体予備機能の低下に起因するものであるものと考えられた。また、癌症例における不全反応は尿中 17-OHCS 基準排泄量の増加しているものに多い傾向が認められた。

4. 以上の動物実験および臨床的検索から、一般に担癌生体ではある種の腫瘍成分によりまず下垂体一副腎皮質系機能の亢進が惹起され、過コルチコステロイド血状態となるが、かかる状態の持続により下垂体に組織学的な変化をきたし、いわゆる下垂体一副腎皮質系機能の feedback mechanism の破綻状態が惹起され、この状態にあっては腫瘍の増殖が促進されることが推定される。

以上のことから、担癌における下垂体を中心とした異常な内分泌環境を是正することによって腫瘍の増殖を抑制し得ることが示唆される。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師水上哲次教授に衷心より感謝の意を捧げるとともに、本研究に種々御啓示、御鞭撻を頂いた西尾功博士に篤く御礼申し上げます。また、教室諸先生の御協力を厚く感謝致します。なお、本研究は文部省がん特別研究費および厚生省がん研究助成金の援助を受けている。

## 文 献

- 1) Beatson, G. T. : Lancet 1896-II, 104, 162 (1896).
- 2) 水上哲次 : 臨と研, 42, 1100 (1965).
- 3) Bower, F. B. & Gordan, S. G. : Ann. Rev. Med., 16, 83 (1965).
- 4) Bielschowsky, F. : Brit. J. Cancer, 9, 80 (1955).
- 5) Kirschbaum, A. : Cancer Res., 17, 432 (1957).
- 6) Huggins, C., Grand, L. C. & Brillant, F. P. : Nature, 189, 204 (1961).
- 7) Nadel, E. M. & Burstein, S. : J. nat. Cancer. Inst., 17, 213 (1956).
- 8) Ball, H. A. & Samuels, L. T. : Proc. Soc. exp. Biol. Med., 38, 441 (1938).
- 9) 西野和彦 : 代謝, 1, 339 (1964).
- 10) 藤原誠喜 : 札幌医誌, 28, 273 (1965).
- 11) Huggins, C. & Scott, W. W. : Ann. Surg. 122, 1031 (1945).
- 12) 落合京一郎 : ホルモンと臨, 2, 1194 (1954).
- 13) 藤森正雄・泉勝・櫻場正一 : 外科治療, 11, 470 (1964).
- 14) Huggins, C. : Cancer Res, 27, 1925 (1967).
- 15) Atkins, H. : Lancet, 1, 827 (1966).
- 16) Thomas, C. G. : Surg. Gynec. Obstet., 106, 137 (1958).
- 17) Lacassagne, A. : Z. Krebsforsch, 45, 352 (1937).
- 18) Moon, H. D., Simpson, M. E., Li, C. H. & Evans, H. M. : Cancer Res., 10, 297 (1950).
- 19) Moon, H. D., Simpson, Li, C. H. & Evans, H. M. : Cancer Res., 11, 535 (1951).
- 20) Moon, H. D., Simpson, M. E., & Evans, H. M. : Science, 116, 331 (1952).
- 21) 林哲雄 : 腫瘍と内分泌, 能本医科大学病理学教室, 上巻, 257, 1931.
- 22) Druckey, H. : Z. Krebsforsch., 45, 352 (1937).
- 23) Korteweg, R. & Thomus, F. : Amer. J. Cancer, 37, 36 (1936).
- 24) Reiss, M., Druckrey, H. & Hochward, A. : Klin. Wschr. 12, 1049 (1933).
- 25) Robertson, B. T. & Burnett, C. T. : J. Exp. Med., 23, 631 (1916).
- 26) Engel, D. : Z. Krebsforsch., 19, 339 (1923).
- 27) Maler, M. : Vop. Onkol., 1, 129 (1928).
- 28) Flsner, H. : Z. Krebsforsch, 23, 41 (1926).
- 29) Borza, J. V. & Melly, B. : Virchows Arch. Path. Anat. : 262, 275 (1926).
- 30) 藤井 浄 : 印刷中 (1969).
- 31) 緒方知三郎編 : 病理組織顕微鏡標本の作り方手ほどき, 第15版, 19頁, 東京, 南山堂, 1964.
- 32) 緒方知三郎編 : 病理組織顕微鏡標本の作り方手ほどき, 第15版, 138頁, 東京, 南山堂, 1964.
- 33) 緒方知三郎編 : 病理組織顕微鏡標本の作り方手ほどき, 第15版, 157頁, 東京, 南山堂, 1964.
- 34) Rasmussen, A. T. : Amer. J. Path., 9, 459 (1933).
- 35) Lipscomb, H. S. & Nelson, H. D. : Endocrinology, 71, 13 (1962).
- 36) 小山良修 : Jap. J. Med. Sc. Pharma, 5, 41 (1931).
- 37) 田中 明 : 塩野義研年報, 5, 678 (1955).

- 38) DeMoor, P., Steeno, O., Raskin, M. & Hencdrikk, A. : *Actaendocr.*, 33, 297 (1960).
- 39) Liddle, G. W., Island, P. D., Edward, D. S., Lange, M. E. & Haris, A. P. : *J. Clin. Endocr.*, 18, 909 (1958).
- 40) Gold, E. M., Kent, R. J. & Forsham, H. P. : *Ann. Ints. Path-Med.*, 54, 175 (1961).
- 41) 松倉 茂 : 日内分泌会誌, 43, 505 (1966).
- 42) 河野 剛・岩井一義・井村裕夫・八幡三喜男・田村陽市・遠藤治郎・多田敏明・松下六良・吉見輝也・松田孝之・佐古伊康 : 最新医学, 19, 165 (1962).
- 43) 堀内淑彦・武部和夫 : 最近医学, 23, 999 (1968).
- 44) Schneider, L., George, E. P. & Stuart, M. : *J. Clin. Endocr.* 23, 773 (1963).
- 45) Silber, P. H. Porter, C. C. : *J. Biol. Chem.*, 185, 201 (1950).
- 46) 井村裕夫・八幡三喜男・岩井一義 : 日内分泌会誌, 36, 185.
- 47) Marks, V. & Summers, M. : *Brit. Med. J.* 2, 155 (1963).
- 48) Krieger, D. T., Kolodny, H. & Krieger, P. H. : *J. Clin. Endocr.*, 24, 1169 (1964).
- 49) Lacassagne, A. : *C. R. Acad. Sci. Paris*, 195, 630 (1937).
- 50) Seel, L. : *Z. Krebsforsch.*, 22, 1 (1925).
- 51) Kraus, E. J. & Trauke, O. : *Virch. Arch. Path. Anat.*, 268, 315 (1928).
- 52) Crooke, A. C. & Russell, S. D. : *J. Path. Bact.*, 40, 255 (1935).
- 53) Cushing, H. : *Bull. Johns Hopk Hosp.*, 50, 137 (1932).
- 54) Cushing, H. : *J. Amer. Med. Ass.*, 99, 281 (1932).
- 55) Cushing, H. : *Arch. intern. Med.*, 51, 487 (1933).
- 56) Karlefors, J. : *Z. Krebsforsch* 17, 195 (1920).
- 57) Wyth, G. A. : *Endocrinology*, 18, 59 (1934).
- 58) Kraus, E. J. : *Verh. Dtsch. Path. Ges.*, 22, 196 (1927).
- 59) Kiyono, H. : *Virch. Arch. Path. Anat.*, 259, 388 (1926).
- 60) Finerty, J. C. & Briseno-castrejon, B. : *Endocrinology*, 44, 293 (1949).
- 61) Finerty, J. C., Hess, H. & Binhammer, R. : *Anat Rec.*, 114, 115 (1952).
- 62) Halmi, N. S. & Bogdamove, M. E. : *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 77, 518 (1951).
- 63) Golden, A. & Bondy, K. P. : *Proc. Soc. exp. Biol.* 79, 252 (1952).
- 64) Zecker, J. : *Amer. J. Physiol.*, 123, 266 (1938).
- 65) Mellgren, J. : *Acta. path. Microbiol. scound.*, 25, 284 (1948).
- 66) Golden, A., Bondy, K. P. & Sheldon, H. W. : *Proc. Soc. exp. Biol.* 74, 455 (1950).
- 67) Marshall, J. M. Jr. : *J. exp. Med.* 94, 21 (1951).
- 68) 友成淑夫 : 解剖誌, 32, 149 (1957).
- 69) 水上哲次・長治達雄 : 日内分泌会誌, 43, 251 (1967).
- 70) Bilschowsky, F. & Horning, E. S. : *Brit. Med. Bull.*, 14, 106 (1958).
- 71) Sayers, M. A., Sayers, G. & Woodburny, A. L. : *Endocrinology*, 42, 379 (1948).
- 72) 中島良明 : 十全医会誌, 78, 92 (1969).
- 73) 藤井 浄・中島良明・水上哲次 : 日内分泌会誌, 44, 350 (1968).
- 74) Jailer, T. W., Holub, A. D. & Frantz, G. A. : *Proc. Soc. exp. Biol.* 104, 243 (1960).
- 75) Holub, D. A., Jailer, W. J., Kitay, I. J. & Frantz, G. A. : *J. Clin. Endocr.*, 19, 1540 (1959).
- 76) Kaplan, N. M. : *J. Clin. Endocr.*, 23, 953 (1963).
- 77) Liddle, G. W., Estep, L. H., Kendal, W. J., Jr., Williams, S. W. Jr. & Townes, W. A. : *J. Clin. Endocr.*, 19, 875 (1959).
- 78) Solen, J. H. & Brinck-Johnsen : *Acta. Med. Scand.*, 170, 89 (1961).
- 79) Luft, R. & Olverona, H. : *J. Neurosurg.*, 10, 301 (1953).
- 80) Pearson, O. H., Ray, S. B. Harold, G. C. West, D. C. Li. C. M. & Maclesn, P. J. : *J. Clin. Endocr.*, 14, 828 (1958).
- 81) Block, C. E. : *Surgery*, 47, 877 (1960).
- 82) Crile, G. : *Cancer*, 10, 1119 (1957).
- 83) 半田 肇 : 外科治療, 11, 418 (1964).

## Abstract

Histological change of the pituitary gland and plasma ACTH activity were investigated with the lapse of time as to tumor-bearing rats in connection with tumor growth. Pituitary reserve was also examined in cancer patients. The obtained results were summarized as follows.

1. Cellular constitution of the anterior pituitary in Donryu rats bearing ascitic hepatoma AH 109 A was investigated following the method of Rasmussen. From 2nd week of tumor growth, in which tumor development became manifest, a marked decrease in  $\beta$ -cell and an increase in  $\alpha$ -cell were observed. Even in the terminal stage of tumor growth of 5th or 6th week, the marked decrease in  $\beta$ -cell and the increase in  $\alpha$ -, and  $\gamma$ -cell were observed. In rats with ascitic hepatoma AH 130 also, a marked decrease in  $\beta$ -cell and an increase in  $\alpha$ -cell were observed from 10 to 15 days after inoculation of the tumor, in which subcutaneous tumor remarkably enlarged. Furthermore, in the terminal stage of 25 to 30 days after the inoculation, the decrease in  $\beta$ -cell and the slight increase in  $\gamma$ -cell were observed. Subcutaneous growth of AH 130 sometimes showed spontaneous regression, and in such animals cellular constitution of the anterior pituitary showed little difference from that of non-tumor-bearing rats for control study.

2. Plasma ACTH activity in rats bearing ascitic hepatoma AH 109 A was determined following the methods of Lipscomb and Nelson. In most cases of tumor-bearing rats, ACTH activity was detectable compared with non-tumor-bearing rats, and in those cases an increase in ACTH activity showed its peak at around the 2nd week of tumor growth.

3. SU-4885 test was carried out in 52 cancer patients, mostly gastric cancer, and 18 non-cancer patients. All the cases of the non-cancer patients showed normal response. In the cases of the cancer patients, however, 10 cases out of 52 (19 per cent) showed inadequate response. Judging from the finding that ACTH-Z test in these cases of inadequate response revealed invariably normal response, it was assumed that the inadequate response was caused by the decrease in pituitary reserve. There was also a tendency that inadequate response in cancer patients was frequently observed in the cases with increase in basic excretion of urinary 17-OHCS.

4. From these experimental and clinical investigations, it was assumed that hyperfunction of pituitary-adrenal cortex firstly appeared by the stimulation of certain tumor component in tumor-bearing host, with necessarily resulting hypercorticosteroidism. It was, furthermore, presumed that persistence of such a state led to histological change of the pituitary and disturbance of feed-back mechanism in pituitary-adrenocortical function.

5. These findings suggested that tumor development could be inhibited by improving such an abnormal endocrine environment mainly consisting in the pituitary gland of a tumor-bearing host.

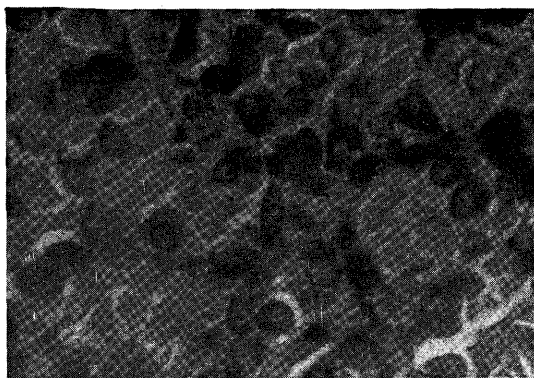


写真1. 無処置ラットの下垂体前葉  
(アザン染色：200倍)



写真2. AH 109A 皮下移植ラットの下垂体  
前葉移植6週目  
(アザン染色：200倍)

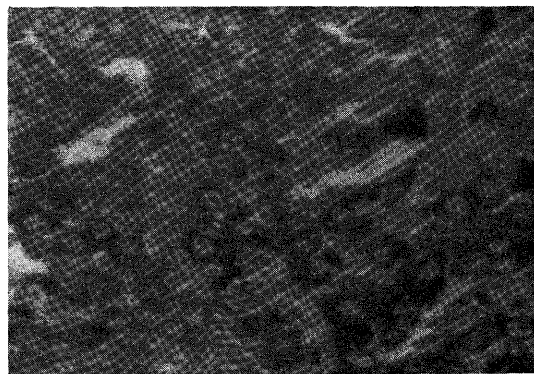


写真3. AH 130皮下移植ラットの下垂体前  
葉移植15日目  
(アザン染色：200倍)