

# 脳腫瘍における下垂体・副腎皮質機能の研究

金沢大学医学部外科学第一講座(主任 卜部美代志教授)

太 田 陽 一

(昭和43年1月13日受付)

ACTH の合成および分泌の調節に関して中枢神経系が重要な役割を演じていることは広く容認されている。臨床的にも脳腫瘍をはじめとして、脳血管障害ならびに脳損傷の場合、種々の ACTH 分泌異常が認められ、それについて幾多の研究が報告されてきた<sup>1)~5)</sup>。ACTH 分泌に対しては、stress 時の調節機構が働き、また末梢血中 corticoid level によって feedback 機構が働いて、面者の作用によって規制されている。その分泌調節中枢として視床下部が重要とされている<sup>6)7)</sup>。しかし、まだ視床下部内の詳細な部位の決定については意見の一致がみられていない。また、視床下部は上位中枢によって調節されている。すなわち、大脳辺縁系<sup>8)~12)</sup>、中脳網様体<sup>13)14)</sup>、大脳皮質<sup>15)</sup>などが ACTH 分泌調節機構に関連があると考えられている。このように、ACTH 分泌調節には多くの要素が関連している。私共が日常臨床的に経験する脳腫瘍は、単一の神経核や神経路に限局する脳腫瘍は極めて稀れであって、一般にはより広い範囲を占居して脳組織を破壊している。従って、それが、内分泌中枢調節機構に複雑に関係しているのである。

一方、実験的にこの ACTH 分泌調節機構を解明するにも複雑な問題が介在している。中枢神経系の構造が複雑なこともその一つである。また、実験方法、実験動物の種族の相異並びに下垂体・副腎皮質機能の示標の相異などによって複雑な事象を呈するために容易に統一されないであろう。

そこで著者は、まず第一に、臨床上の脳腫瘍患者の、下垂体・副腎皮質機能状態を観察し、腫瘍の局在部位別に検討した。次いで、従来、電氣的または薬物的に中枢神経系を刺激、破壊する実験方法に代えて、Brown-Pearce 家兔嚙細胞<sup>16)~18)</sup>を脳内、とくに視床下部および大脳辺縁系に注入移植して実験的腫瘍を作製し、それが下垂体・副腎皮質系に及ぼす影響を観察した。

## I. 臨床的研究

### 1. 研究対象および研究方法

#### 1) 研究対象

研究対象は金沢大学医学部第一外科並びに脳神経外科に入院した脳腫瘍患者51名である。年齢は6歳から62歳までにわたり、男20名、女31名である。脳腫瘍を腫瘍局在部位別によって、表1の如く5群に区分した<sup>19)</sup>。腫瘍の局在部位は手術、脳血管写法、脳室造影法、剖検により確認した。下垂体・副腎皮質機能検査の対照値は、同第一外科に入院した患者中脳神経系疾患、内分泌系疾患、および悪性腫瘍疾患を除外したものをを選び、それより得られた値である。

#### 2) 研究方法

##### i) 採尿法

午前5時から翌日の同時刻までの24時間尿を採り、採尿の条件を可及的に一定ならしめた。

ii) 尿中総 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) 排泄値の測定法として Silber & Porter<sup>20)</sup>の方法によって、 $\beta$ -glucuronidase (東京臓器KK製) 水解法、methylenchloride 抽出法を用いた。試薬を、すべて試薬特級より調製した。

##### iii) 尿中総 17-OHCS 基礎排泄値の測定

無負荷安静時に連続2~3日間にわたり、24時間尿より尿中総 17-OHCS 値を測定し、平均値を求め基礎値とした。

表1 脳腫瘍症例

皮質・皮質下白質腫瘍群	13
天幕下腫瘍群	8
大脳核・間脳腫瘍群	9
頭蓋咽頭腫瘍群	12
下垂体腫瘍群	9
	51例

Studies of Pituitary-Adrenocortical Function In Clinical and Experimental Brain Tumors. Yohichi Ohta, Department of Surgery (I) (Director : Prof. M. Urabe), School of Medicine, Kanazawa University.

iv) ACTH-test

ACTH-Z 40単位 (ACTH “第一”, N. V. Organon 製) を3日間連続筋注し, また, 負荷反応の経過を観察する目的で, ACTH 投与第1日目から以後6日間の24時間尿の尿中総 17-OHCS 値を測定した. ACTH-Z 40単位は朝9時に筋注することにした.

v) Metopirone-test

Metopirone の負荷は ACTH-test 施行後に行なわれた. 外因性 ACTH の影響をさけるため, ACTH-test 終了後2~3日の間隔をおいて施行するようにした. Metopirone (250 mg/capsel, CIBA 製) 3g を6回に分割し, 4時間毎経口的に投与した. Metopirone 投与は1日だけである. 投与当日以後3日間にわたり尿中総 17-OHCS 値を測定し, 下垂体予備能力を推考した.

vi) ACTH-test および Metopirone-test の反応は尿中総 17-OHCS 基礎値に対する最高反応値をもって判定された.

2. 検査成績

1) 対照者群 (表2, 図1, 2)

対照者21名について ACTH および Metopirone の負荷をそれぞれ20名, 10名 (うち9名は両負荷試験を受けた) に施行した.

尿中総 17-OHCS 基礎値の平均値は  $3.2 \pm 1.23 \text{ mg/day}$  ( $1.4 \sim 5.3 \text{ mg/day}$ ) であった. ACTH および Metopirone 負荷後の最高反応の平均値は, それぞれ  $18.9 \pm 3.32$  ( $12.7 \sim 24.7$ ),  $16.8 \pm 3.41$  ( $10.8 \sim 22.1$ ) となった.

ACTH 負荷後の副腎皮質反応の判定は金田<sup>21)</sup>の方法に準じた. すなわち, 負荷前値を横軸に, 負荷後の最高反応値を縦軸として各例を plot すれば, (負荷前値の平均値)  $\pm 1.8 \times$  (標準偏差) と (最高反応の平均値)  $\pm 1.9 \times$  (標準偏差) によって囲まれた長方形 (図1に実線にて示した) を対照群の ACTH 負荷に対する範囲と定めることができる. 同様の方法によって Metopirone 負荷後の反応について判定すると, (負荷前値の平均値)  $\pm 1 \times$  (標準偏差) と (負荷後の最高反応の平均値)  $\pm 1.8 \times$  (標準偏差) によって囲まれた長方形 (図1に点線にて示した) をもって対照群の Metopirone に対する範囲と定めることができる.

表2 正常対照者の ACTH & Metopirone 投与に対する尿中総 17-OHCS の反応値

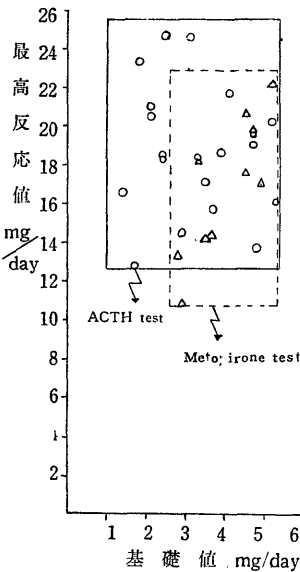
症例	年令	性別	尿中 total 17-OHCS 値										
			ACTH 負荷反応							Metopirone 負荷反応			
			前	AC TH	AC TH	AC TH	1	2	3	前	Met.	1	2
M.K.	26	♂	4.7	11.3	19.5	19.0	9.7	2.3	3.1	4.9	17.2	16.1	3.2
Z.K.	24	♂	2.1	8.2	14.2	20.5	4.3	2.2	2.3				
O.Y.	64	♂	3.9	10.9	18.6	17.5	11.9	4.7	2.5	3.6	10.2	14.4	5.3
T.M.	31	♀	5.3	8.0	15.7	16.2	6.0	3.4	2.7	5.2	12.9	22.1	7.4
S.I.	30	♂	2.4	9.4	19.3	18.1	10.7	3.1	3.2				
F.K.	24	♀	1.8	12.2	16.7	23.3	7.8	2.4	2.5				
I.H.	21	♀	4.7	9.3	14.4	19.6	11.2	2.9	3.1				
S.U.	38	♂	2.4	8.8	15.3	19.1	14.9	4.8	2.8				
M.W.	51	♀	5.2	13.4	18.1	20.2	8.8	1.4	1.8				
Y.W.	57	♀	4.8	6.9	10.3	13.7	7.7	2.1	2.7	4.7	19.9	9.7	
I.T.	47	♂	1.4	12.8	18.6	17.1	10.7	—	1.9				
Y.S.	35	♂	2.9	5.7	13.4	14.5	7.6	3.4	1.7				
B.T.	42	♂	3.1	10.8	17.2	24.6	4.5	4.1	2.6				
M.K.	63	♀	3.5	6.1	12.3	17.1	7.4	2.8	3.2	2.8	9.4	13.4	
S.Z.	69	♂	1.7	7.6	9.8	12.7	5.4	2.4	1.9				
H.M.	11	♀	3.7	9.8	14.3	15.7	5.9	5.9	2.8				
T.S.	9	♀	2.1	13.8	18.5	21.0	8.7	1.7	2.3	4.5	17.6	13.2	5.0
J.I.	8	♂	3.3	7.3	15.3	18.4	6.3	3.5	4.2	3.5	12.2	14.2	9.5
T.K.	15	♀	2.5	18.1	22.1	24.7	7.7	2.7	1.4	2.9	10.8	7.6	2.7
T.M.	13	♂	4.1	13.6	19.1	21.7	10.1	3.7	2.4	3.3	18.3	15.9	1.5
Y.T.	29	♂								4.5	11.8	20.6	6.3

図1 脳腫瘍臨床例における尿中総 17-OHCS の基礎排泄量

	2	4	6	8 mg/day
皮質・皮質下白質腫瘍群	●●●○	○●○	○	○
天幕下腫瘍群	○	○●○	○	○
大脳核・間脳腫瘍群	●●○	●○	○	
頭蓋咽頭腫瘍群	●●●●	●●●●		
下垂体腫瘍群	○●●	●●●	●●	
正常対照	○●○	○●○○○○	○●	

●: 視力障害例

図2 正常対照群(臨床例)の ACTH-test & Metopirone-test に対する尿中総 17-OHCS の最高反応値の範囲



2) 皮質および皮質下白質腫瘍群(表3, 4, 図1, 3)

腫瘍が前頭葉, 頭頂葉, 側頭葉, 大脳辺縁系に存在するものである。後頭葉に腫瘍の存在するものはなかった。患者は14歳から62歳までの13名で, その組織像からみると, meningioma 7名, glioma 5名, leptomeningial sarcoma 1名である。

尿中総 17-OHCS 基礎値の平均値  $2.4 \pm 1.58$  (0.6~5.7), ACTH 負荷後の最高反応の平均値  $14.1 \pm 5.85$  (3.8~21.6), Metopirone 負荷後の最高反応の平均値  $10.6 \pm 5.48$  (2.9~17.7) となった。尿中総 17-OHCS 基礎値の減少しているもの 5名, ACTH 負荷後最高反応の低下しているもの 4名であった。また, Metopirone 負荷後最高反応の低下をみたもの 3

名があった。ACTH および Metopirone 負荷共に反応低下しているものに, 側頭葉腫瘍2名, 前頭葉腫瘍(嗅窩) 1名の3名である。側頭葉腫瘍に下垂体・副腎皮質機能の低下をみたものが多く, また, それらの多くは視力障害を伴うものであった。

3) 天幕下腫瘍群(表3, 4, 図1, 3)

脳腫瘍が小脳, 橋および延髄に局在するものである。患者は6歳~57歳の年齢に亘っている。腫瘍局在部位からみると小脳中部2名, 小脳橋角部5名, 小脳半球1名の計8名である。腫瘍の組織学的分類からみると neurinoma 3名, astrocytoma 2名, glioma, angioblastoma, sarcoma 各1名である。

尿中総 17-OHCS 基礎値の平均値は  $3.8 \pm 2.04$  (1.7~8.4), ACTH 負荷後最高反応の平均値  $18.4 \pm 9.53$  (12.6~30.5), および Metopirone 負荷後最高反応の平均値  $15.6 \pm 6.23$  (10.6~26.3) となる。小脳半球の angioblastoma の1名に Metopirone 負荷に対する反応でやや低下を認め, 橋部 glioma の1名は, ACTH, Metopirone の両方の負荷に過剰反応を示したものがあった。

4) 大脳核, 間脳腫瘍群(表3, 4, 図1, 3)

大脳核, 視床, 視床下部, 視床後部, 視床上部を含む部位に腫瘍の存するもので, 頭蓋咽頭腫は除かれた。患者は11歳から56歳までの年齢層に亘っており, 腫瘍局在からみると鞍上部, 傍鞍部4名, 第Ⅲ脳室周囲部2名, 尾状核, 視床下部, 松果体各1名となり, 組織学的にみると meningioma 5名, glioma 2名, neurofibroma, pinealoma 各1名で計9名である。

尿中総 17-OHCS 基礎値の平均値は  $2.7 \pm 1.29$  (0.7~4.3), ACTH 負荷後の最高反応の平均値  $11.1 \pm 3.8$  (6.6~16.3), そして Metopirone 負荷後の最高反応の平均値は  $6.1 \pm 4.01$  (2.2~13.5) となる。

尿中総 17-OHCS 基礎値の減少しているものは3名, ACTH と Metopirone との負荷反応の低下した

表3 脳腫瘍患者の ACTH & Metopirone 投与に対する尿中総 17-OHCS の反応値

番号	症例	年齢	性別	脳上 脊髄 圧昇	視力 障害	尿中 total 17-OHCS 値 (mg/day)										腫瘍占居部位および組織診断
						ACTH 負 荷 反 応					Metopirone 負 荷 反 応					
						前	AC TH	AC TH	AC TH	TH	1	2	3	前	Met.	

皮質・皮質下白質腫瘍群

1	E.M.	43	♀	↑	+	3.3	12.7	15.1	20.7	6.6	2.5	2.9	4.1	11.4	9.5	frontal lobe, glioma
2	E.M.	47	♂			2.8	9.4	15.9	15.1	4.7		1.8	3.5	10.1	13.7	front. groove, meningioma
3	K.Y.	52	♂			0.6	3.7	10.9	9.2	8.7	1.6	0.8	1.2	2.6	2.9	olfact groove, meningioma
4	K.N.	34	♀	↑	+	1.1	4.4	5.8	9.4	2.3	2.7	4.8	3.9	8.4	12.3	pariet-temp, meningioma
5	K.Y.	55	♂	↑		4.5	11.2	15.6	21.6	10.9	3.7	2.5	2.4	14.8	10.7	parietal, meningioma
6	K.M.	62	♀			3.6	10.5	13.8	18.8	6.9						temporal lobe, meningioma
7	H.Y.	53	♂		+	2.1	7.4		14.3		3.7	0.9	1.8	4.6	2.7	temporal lobe, glioma
8	R.M.	29	♀	↑	+	4.8	4.8	11.8		2.4	1.9					temporal lobe, meningioma
9	H.N.	52	♀	↑	+	0.9	3.7	6.6	5.4	2.4	0.7	1.1	0.7	3.2	2.8	temporal lobe, sarcoma
10	S.H.	14	♂	↑↑	+	0.8	1.2	3.0	3.8	2.3	0.7	3.4				temporal lobe, glioma
11	T.S.	26	♂	↑		3.2	9.7	15.3	17.9	8.6	3.1		4.9	14.5	12.0	temporal lobe, glioma
12	M.M.	45	♀	↑		5.7	9.4	11.4	10.6	3.2		2.2	2.0	17.7	9.2	temporal lobe, glioma
13	H.S.	41	♀	↑		1.8	5.6	11.2	18.3	9.0	1.3					temporal lobe, glioma

天幕下腫瘍群

14	E.K.	6	♂	↑	+	2.4	12.7	17.2	21.9	7.7						vermis, sarcoma
15	M.S.	46	♀	↑		3.1	9.8	12.6	12.1	5.3						pontin-angle, neurinoma
16	J.N.	14	♂	↑		4.7	8.2	13.2	11.8		4.3	2.2	3.0	10.8	12.8	pontin-angle, astrocytoma
17	T.H.	12	♀	↑		2.8	6.3	9.5	15.7	7.0	2.3	3.4	2.0	4.0	15.9	vermis, astrocytoma
18	T.M.	42	♀	↑↑		1.7	6.6	15.2	19.3	9.4	3.9	2.0	2.4	12.7	9.2	pontin-angle, neurinoma
19	K.N.	57	♀	↑		3.3	9.3	18.1	16.7	5.4	2.8	1.8	3.7	8.9	19.3	pontin-angle, neurinoma
20	H.U.	19	♀	↑↑		8.4	17.0	21.2	30.5	15.1	2.8	3.7	2.1	3.9	10.6	non-operated, glioma
21	M.M.	54	♀			3.8	4.3	6.7	16.4	4.8						hemispher, angioblastoma

大脳核・間脳腫瘍群

22	S.M.	30	♂				1.4	14.5	5.6	10.1	8.6		1.6						neurofibroma
23	M.N.	11	♀	+			0.7	3.7	3.7	5.6	10.1	8.6		2.3	2.1	2.5			parasellar meningioma
24	S.S.	55	♂	+			3.1	5.3	6.5	15.7	8.5	2.2	2.6	2.8	9.9	13.5	4.7		suprasellar meningioma
25	M.T.	28	♂		↑		3.0	9.3	12.2	13.4			1.8	1.5	3.8	7.7	0.8		pinealoma
26	S.H.	57	♀		↑		1.9	7.9	14.1	16.2	9.4		2.3	2.1	2.7	3.3	1.3		parasellar meningioma
27	J.K.	56	♂		↑		0.7	4.5	9.0	12.7	7.2	2.4	2.7	3.9	6.7	6.3	3.1		hypothalamus glioma
28	S.T.	44	♀		↑		4.3	7.6	9.2	8.1	3.7		2.7	3.7	4.4	7.1	1.7		meningioma
29	T.T.	35	♀		↑		3.3	5.4	12.7	16.3	7.7		2.8	3.7	4.4	7.1	1.7		glioma
30	F.F.	43	♀	+			1.0	1.6	5.2	6.6	3.2	1.2	1.8	2.2	2.2	1.6	0.8		suprasellar meningioma

頭蓋咽頭腫瘍群

31	Y.N.	29	♀	+	↑		2.3	9.8					1.1	1.3	0.9	3.4	1.5	0.7	intrasellar
32	R.S.	40	♂	+	↑		0.6	4.3	5.1	9.8									extrasellar
33	R.S.	13	♀	+	↑		1.8	6.9	13.7	12.6	4.2								mixed
34	T.I.	14	♀	+	↑		0.9	4.0	5.3	10.8	3.7		1.8						intrasellar
35	R.N.	9	♂	+			3.4	6.5	11.9	9.3	7.9	3.0			2.9	10.9	13.7		intrasellar
36	M.I.	29	♂	+			1.2	3.3	3.1	6.9	2.4		0.8		0.8	1.6	2.0	1.1	extrasellar
37	S.H.	58	♂	+			2.6	2.9	13.5	19.7	9.8								extrasellar
38	T.M.	17	♂	+			0.6	2.8	4.1	4.7	2.4	1.7	0.9		1.5	3.5	6.8	2.3	mixed
39	S.S.	24	♀	+	↑		0.8	1.5	1.9	2.3	0.6	0	0.4	1.1	2.1	0.9			mixed
40	G.O.	22	♂	+	↑		4.2	10.4	9.3	12.6	3.8		2.9	5.2	9.4	15.6	2.7		mixed
41	A.H.	17	♀	+			1.3	5.6	6.0	9.8	7.6	2.4	0.7	1.5	5.5	7.9	2.2		mixed
42	Y.T.	11	♀	+	↑		1.2	2.4	4.6	6.7	2.1	1.3		0.9	0.7	1.3	0.4		extrasellar

下垂体腫瘍群

43	M.I.	24	♀	+			1.1	7.3					5.4	3.7	3.0	7.7	4.2	2.6	adeno-Ca. 再発
44	H.N.	56	♀	+			2.8	19.1	27.3	31.0	15.2								acromegaly, eosinophile
45	J.I.	51	♂	+			4.6	7.8	13.1	11.5	9.1	2.1	3.0	4.7	16.2	13.4	4.1	4.1	obesity, chromophobe
46	H.T.	48	♀	+	↑		0.4	3.5	7.8	9.2	6.2		1.1	1.4	1.7	1.1	0.6		undiagnosed
47	R.Y.	37	♂	+			0.9	10.8	13.4	14.1	9.2	1.8		1.5	8.7	11.3			undiagnosed
48	F.Y.	48	♀	+	↑		3.8	7.4	12.4	18.3	8.9	3.7	2.5	2.8	11.5	15.8	7.4		undiagnosed
49	H.M.	29	♀	+	↑		0.8	1.7	2.5	2.1	0.6	0	1.4	1.3	0.9	2.4	2.0		chromophobe
50	T.T.	40	♂	+			2.5	6.9	9.5	12.7	7.7	2.8		3.1	7.2	9.5	4.9		chromophobe
51	R.O.	30	♀	+			2.8	4.9	5.4	5.2	2.2	1.1		1.9	4.7	5.5	2.1		acromegaly, adeno-Ca. 再発

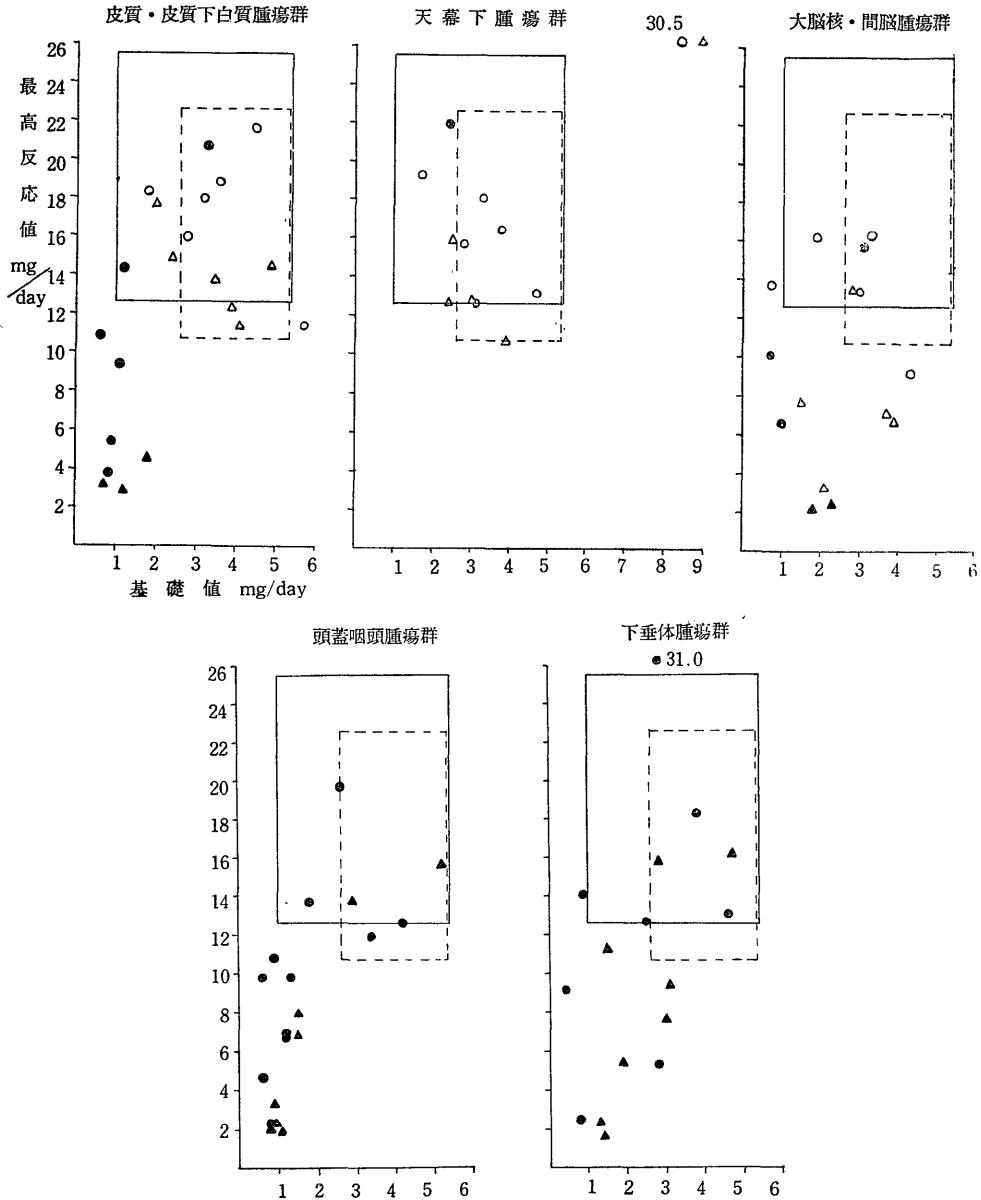
ものはそれぞれ4名, 6名であり, 正常範囲の反応を示しているものでも正常の下限にあった. pinealomaの1例では機能は正常に保たれていた. 視力障害を伴うもの3名では, ACTH および Metopirone 両者の負荷または, いずれか一方の負荷に対して低反応がみられた.

5) 頭蓋咽頭腫瘍群 (表3, 4, 図1, 3)

この腫瘍は種々の内分泌学的変化を呈するので間脳群と区別した. 年齢は9歳から58歳までに分布しているが半数は20歳未満である. 腫瘍が鞍内性のもの3名, 鞍外性4名, 混合性5名, 計12名である.

尿中総 17-OHCS 基礎値の平均値は  $1.7 \pm 1.03(0.6$

図3 脳腫瘍患者の ACTH-test & Metopirone-test に対する尿中総 17-OHCS の最高反応値



実線, 点線の枠は正常対照群の ACTH-test 並びに Metopirone-test の最高反応値の範囲を示す.

○: ACTH 反応; (●: 視力障害例)  
 △: Metopirone 反応 (▲: 視力障害例)

表4 脳腫瘍患者の ACTH &amp; Metopirone 投与に対する尿中総 17-OHCS の最高反応の平均値

腫瘍占居部位	尿中 total 17-OHCS 値 (mg/日)			
	ACTH 負荷反応		Metopirone 負荷反応	
	前	最高反応値	前	最高反応値
皮質・皮質下白質	2.4±1.54	14.1±5.85	2.7±1.43	10.6±5.47
下 幕 下	3.8±2.04	18.4±9.58	4.1±2.73	15.6±6.23
大脳核・間脳	2.7±1.29	11.1±3.80	2.7±0.92	6.1±4.01
頭蓋咽頭腫	1.7±1.03	9.9±4.99	1.8±1.53	6.6±5.56
下垂体	2.2±1.64	11.8±9.37	2.4±1.16	8.7±4.61
正常対照	3.2±1.23	18.9±3.32	3.9±1.38	16.8±3.41

～4.2), ACTH 負荷後最高反応の平均値 9.9±4.99 (2.3～13.7), Metopirone 負荷後のそれは6.6±5.56 (1.3～15.6) となる, 尿中総 17-OHCS 基礎値の減少するものは6名, ACTH 負荷反応の低下しているもの8名, Metopirone 負荷反応の低下しているもの6名となっている。

#### 6) 下垂体腫瘍群 (表3, 4, 図1, 3)

この群に属する患者は9例あり, 年齢は24歳から56歳まで分布している。組織学的にみると, 嫌色素性腺腫3名, 好酸性腺腫1名, 悪性腺腫再発2名, 不名3名である。

尿中総 17-OHCS 基礎値の平均値は 2.2±1.64(0.4～4.6), ACTH 負荷後の最高反応平均値 11.8±9.37 (2.7～31.0), そして Metopirone 負荷後最高反応の平均値は 8.7±4.61 (1.7～16.2) である。

尿中総 17-OHCS 基礎値の減少しているもの4名あるが, 組織像に基づいての一定の傾向はみいだせない。ACTH 負荷後最高反応の低下しているもの3名, Metopirone 負荷後最高反応の低下を認めたもの5名である。好酸性腺腫の1例では尿中総 17-OHCS 基礎値は正常範囲にあるが, ACTH 負荷に対して過剰反応を示した。しかし Metopirone 負荷に対する反応は低下していた。acromegaly は嫌色素性並びに好酸性腺腫の各1例はみられ, とくに好酸性腺腫のものは糖尿病を伴い, しかも, hypophysectomy 後も消失しなかった。

#### 3. 小 括

脳腫瘍患者51名について, 下垂体・副腎皮質機能検査を行ない, その腫瘍の局在部位を下垂体・副腎皮質機能障害との関係について検討し次の如き結果を得た。

腫瘍の局在部位により, 大脳皮質・皮質下白質腫瘍群, 天幕下腫瘍群, 大脳核・間脳腫瘍群, 頭蓋咽頭腫瘍群, および下垂体腫瘍群の5群に分けた。皮質・皮

質下白質腫瘍群の13例のうち, 尿中総 17-OHCS 基礎値の低下しているもの5例, 副腎皮質予備能力, 下垂体予備能力の低下しているものは, それぞれ4例, 3例であった。副腎皮質並びに下垂体の予備能力が共に低下しているもの3例である。視力障害を伴うもの7名あるが, そのうち5例では下垂体・副腎皮質機能が低下しており, とくに, 側頭葉腫瘍で視力障害例においては全例機能低下がみられた。腫瘍の組織学的分類からみると meningioma に機能低下が多くみられる。

天幕下腫瘍群の8例のうち, 左小脳半球の angioblastoma の1例に下垂体予備能力が低下しているものがある。小脳橋角部腫瘍の1例では ACTH および Metopirone の負荷に対して過剰反応を示した。

大脳核・間脳腫瘍群に属する9例のうち, 7例に下垂体・副腎皮質機能障害が認められた。異常がなかったのは pinealoma の1例だけである。

頭蓋咽頭腫瘍部に属する12例のうち, 7例に下垂体・副腎皮質機能低下が認められる。

下垂体腫瘍群の9例のうち, 6例に下垂体・副腎皮質機能低下がある。尿中総 17-OHCS 基礎値の低下しているものは5例, 副腎皮質予備能力の低下しているものは3例, 下垂体予備能力低下しているものは4例であった。好酸性腺腫の1例では ACTH 負荷に対して過剰反応を示したが, meningioma 負荷に対して反応低下を示している。

以上5群を通じて, 頭蓋咽頭腫瘍群および下垂体腫瘍群の多くの例に下垂体・副腎皮質機能の低下をみるのは当然のことと考えられるが, 皮質・皮質下白質腫瘍群, 天幕下腫瘍群, 大脳核・間脳腫瘍群においても, ことに, 視力障害を伴うものに下垂体・副腎皮質機能低下の傾向がみられるのは注目に値しよう。

ACTH 負荷第1日目に低反応を示しても, 第2, 第3日目に対照群と同等の最高反応を示すものがあ

り、この現象の発現は尿中総 17-OHCS 基礎値の高低と直接の関係がない。また、下垂体腫瘍群における二次的副腎皮質機能不全の発現は頭蓋咽頭腫瘍群におけるそれより軽度であり、ACTH 3 日間連続投与により、最高反応が正常範囲に入っているものがある。

## II. 実験的研究

### 1. 実験動物および実験方法

動物は体重 2.0~3.0 kg の雄成熟家兎である。

Nembutal (25 mg/kg) の腹腔内注入麻酔の下に、東大脳研型脳定位固定装置に頭蓋を固定する。頭頂部正中線上に長さ 2 cm の皮膚小切開を加え、骨膜と共に側頭筋も頭蓋骨より剝離する。次いで、目的部位に一致した骨に、直径約 0.5 mm の小円孔を穿ち、23 gage の長注射針を目的部位まで挿入し、固定する。microinjector を使用し、Brown-Pearce 家兎癌細胞浮遊液 ( $5\sim7\times 10^6$  cells/ml) を両側性に注入して、創を閉じる。一側の注入量は 0.05~0.1 ml である。なお、家兎脳挫標は Fifkova ら<sup>22)</sup> の図によった。

#### Brown-Pearce 家兎癌細胞浮遊液製法

Brown-Pearce 家兎癌細胞は、成熟家兎辜丸に累代移植されてきたもので、腫瘍を辜丸内に移植すると約 20 日経過して腹腔内に腫瘤を触知し得るようになったものを使用する。移植腫瘍を無菌的に摘出し、鉗で細切してから、Hanks 溶液<sup>23)</sup> 中で metal mesh を用いてさらに圧切して、腫瘍細胞浮遊液の状態にする。同浮遊液を遠心濾過し (700~900 rpm, 10 分間)、これを 2~3 回繰返して血球層を除去する。次いで、腫瘍細胞層のみを growth medium (山根培地)<sup>24)</sup> に移して  $3\sim5\times 10^4$  cells/ml 濃度の細胞浮遊液として、さらに培地の 1/10 容の glycerin を重畳して deep freezer (-70~80°C) 中に保存する。使用に臨んで、保存浮遊液を常温下で溶解し、Hanks 液で 2 回洗滌後、細胞層を山根培地に移して  $5\sim7\times 10^6$  cells/ml の濃度の浮遊液として使用する。細胞の生死は、eosin 染色で判定する。

一般に、この凍結保存腫瘍細胞の浮遊液が脳内に注入移植された場合、脳内において発育成長し、腫瘍は結節状になり、家兎は約 3~4 週間すると食思不振に陥り間もなく死亡する。従って、腫瘍細胞浮遊液を脳内注入して 2 週間目に再び Nembutal (25 mg/kg 腹腔内注入) 麻酔下にて次の実験を行なった。

急性 stress 負荷実験としては、仰臥位に固定して、開腹し左副腎摘出術を負荷し、1 時間後の反応を観察する。下垂体・副腎皮質機能の示標として副腎重量、副腎中の corticosterone 値、末梢血中の cor-

ticosterone 値を測定した。

副腎重量: 開腹直後摘出した左副腎を対照として、stress 負荷後の右副腎重量の変化を観察した。

副腎中の corticosterone 値: 左副腎中の corticosterone 値を対照した、それを摘出した 1 時間後の右副腎中 corticosterone 値を測定した。測定法としては重量測定後直ちに homogenize して、Silber<sup>25)</sup> らの方法によって methylenchloride にて抽出測定した。

末梢血中の corticosterone 値: 開腹直後に経横隔膜的に心穿刺を行ない採血してこの corticosterone 値を対照値とし、左副腎を摘出した後 1 時間後右副腎を摘出する直前に再び心穿刺により採血してその corticosterone 値を測定した。採血直後血液を遠心分離し、血漿 corticosterone 値を Silber<sup>25)</sup> らの方法によって測定した。

屠殺断頭後、脳を 10% formalin 溶液で固定した。固定された脳に多数の前額断を入れて移植腫瘍の着床着育部位、および、その拡りを Fifkova らの脳挫標と比較してきめた。

下垂体は 10% formalin 溶液で固定した後 hematoxylin-eosin 染色<sup>26)</sup>並びに PAS 染色<sup>27)</sup>を施して、下垂体前葉を組織学的、組織化学的に検索した。すなわち、好酸性腺細胞 ( $\alpha$  細胞)、好塩基性腺細胞 ( $\beta$  細胞)そして嫌色素性腺細胞 (c 細胞)の 3 群に腺細胞を大別して各細胞の分布比を観察すると共に、 $\beta$  細胞内の PAS 陽性顆粒の増減の変動についても検索した。

なお、この実験操作の対照値は、正常無処置家兎並びに sham operation (脳内に注入針のみ挿入して腫瘍細胞浮遊液を注入しない)を行なった家兎に対して前述の stress 負荷を行なって得た測定値である。

### 2. 実験成績

実験に用いた家兎は対照群 12 匹、Brown-Pearce 腫瘍細胞浮遊液注入群 36 匹である。細胞浮遊液注入後 2 週間を経ずして死亡したもの 5 匹、その死因は頭蓋内出血、麻酔剤過量によるものであった。腫瘍細胞の移植できなかったもの 4 匹あり、結局、実験的脳腫瘍作製ができて、実験の対象となったもの 27 匹である。

10% formalin にて固定された脳をみると、移植腫瘍細胞はよく着床発育して直径 2~3 mm 大の比較的限局された結節状病巣を形成している。hematoxylin-eosin 染色した標本で検索すると病巣は限局性で、その周辺に被膜はなく、正常脳組織との移行部の組織反応は弱い。所々に、glia 細胞増殖を認めるが、移植腫瘍の内部は glia 線維の融解変性がみられる。移



植腫瘍がその周辺の脳実質を圧迫し萎縮せしめているものもみられる。これらの所見は腫瘍の占居部位に関係なく常に一様の像を示している。また、他臓器への転移をみせたものはない。(写真8)

脳内に腫瘍細胞液を注入移植して2週間目では、体重の増減の変動は殆んど認められず、悉液質に陥っているものは1匹もなかった。

視床下部、扁桃核、海馬に作製した実験的脳腫瘍の占居部位は Young<sup>20)</sup>, Fifkova ら<sup>22)</sup> に従って次の5群に大別した。

i) 視床下部前部移植群

視束上核 (SO), 交叉上核 (SCH), 外側視束前領域 (APL), 内側視束前領域 (APM)

ii) 視床下部中部移植群

前視床下部領域 (AHA), 外側視床下部領域の前部 (AHLA), 副視束上核 (SOD), 背内側核 (HDM), 腹内側核 (HVM), 漏斗核 (ARC)

iii) 視床下部後部移植群

乳頭内側核 (MM), 乳頭外側核 (ML), 乳頭上

核 (SM), 後側核 (NHP), 外側視床下部領域の後部 (AHLP)

iv) 扁桃核移植群

前扁桃領域 (AAA), 扁桃基底核 (AB), 扁桃外側核 (AL), 扁桃皮質核 (ACO), 扁桃内側核 (AME), 扁桃中心核 (AC)

v) 海馬移植群

1) 無処置正常対照群 (表5, 8)

5匹の家兎を使用して対照群とした。

副腎重量平均値は左  $0.43 \pm 0.04$  g/adrenal (0.39~0.48g/adrenal), 右  $0.42 \pm 0.14$  (0.37~0.47), 副腎 corticosterone 平均値左  $1.05 \pm 0.01$   $\mu$ g/g · adrenal (0.89~1.20  $\mu$ g/g·adrenal), 右  $2.70 \pm 0.06$  (1.77~3.22), 末梢血中 corticosterone の平均値は stress 負荷前  $11.2 \pm 2.48$   $\mu$ g/dl (8.0~13.8), 負荷後  $18.1 \pm 2.00$  (14.9~20.1) となる。

下垂体前葉腺細胞の3細胞の分布をみると  $\alpha$  細胞 40%,  $\beta$  細胞10%, そして c 細胞 50% の比率になる。この対照群において、とくに指摘しうる病的所見を呈

表5 正常家兎の stress 負荷前後の副腎重量, 副腎, 血漿 corticosterone 値の変動

家兎番号	体重 (kg)	副腎重量 (g)		corticosterone			
		左	右	副腎 ( $\mu$ g/g·adren)		血漿 ( $\mu$ g/dl)	
				左	右	負荷前	負荷後
1	2.7	0.48	0.47	0.89	1.77	9.1	17.8
2	2.1	0.45	0.37	1.15	3.22	13.8	20.1
3	2.3	0.39	0.37	1.20	2.00	12.3	19.7
4	2.7	0.43	0.45	0.91	2.10	8.0	14.9
5	2.9	0.42	0.46	1.07	2.32	12.7	18.0

下垂体前葉腺細胞の分布比は,  $\alpha$  細胞 (40%),  $\beta$  細胞 (10%), c 細胞 (50%) の構成になる。

表6 sham operated 家兎の stress 負荷前後の副腎重量, 副腎・血漿 corticosterone 値の変動

家兎番号	体重 (kg)	副腎重量 (g)		corticosterone				下垂体前葉腺細胞		
		左	右	副腎 ( $\mu$ g/g·adren)		血漿 ( $\mu$ g/dl)		$\alpha$	$\beta$	c
				左	右	負荷前	負荷後			
6	2.5	0.43	0.41	0.51	1.62	14.8	19.2	⇌	⇌	⇌
7	2.1	0.51	0.45	1.10	2.74	8.3	10.6	⇌	⇌	⇌
8	2.3	0.38	0.40	0.97	2.37	6.2	14.4	↓	⇌	↑
9	2.1	0.34	0.38	1.15	2.84	8.5	11.3	⇌	⇌	⇌
10	2.8	0.36	0.44	1.14	2.06	11.1	18.2	⇌	⇌	⇌
11	2.6	0.43	0.39	0.93	2.01	10.2	13.5	⇌	⇌	⇌
12	2.2	0.46	0.47	0.96	2.49	13.9	19.6	⇌	⇌	⇌

≡: 著増, ≡: 増, ↑: 軽度増, ⇌: 対照群と同等

≡: 著減, ≡: 減, ↓: 軽度減

する細胞は認められない。

## 2) sham operation 群 (表 6, 8)

7 匹の家兎に対して前述の sham operation を施行した。

副腎重量平均値は左  $0.41 \pm 0.02$  (0.34~0.51), 右  $0.42 \pm 0.01$  (0.38~0.47), 副腎 corticosterone 値の平均値は左  $0.96 \pm 0.02$  (0.51~1.14), 右  $2.29 \pm 0.43$  (1.62~2.84) である。末梢血中 corticosterone 値の stress 負荷前平均値は  $1.04 \pm 3.10$  (6.2~14.8), stress 負荷後のそれは ( $15.2 \pm 3.76$ ) となる。

下垂体前葉の組織学的変化は 1 匹 (No. 8) について c 細胞の増加と  $\alpha$  細胞の減少しているものがあったが、他の家兎には細胞数の分布比にとくに、異常を示したものはないし、また、異常所見を呈した細胞も認められなかった。

## 3) 視床下部前部移植群 (表 7, 8, 写真 1, 2, 9, 10)

6 匹の家兎に対して腫瘍細胞浮遊液を注入移植することができた。

副腎重量の平均値は左  $0.39 \pm 0.01$  (0.32~0.44), 右  $0.38 \pm 0.01$  (.31~0.44) となり、腫瘍の占居部位、stress 負荷の影響は明瞭でない。副腎 corticosterone 値の平均値は左  $0.79 \pm 0.24$  (0.54~1.13), 右  $1.65 \pm 0.65$  (0.81~2.56) であるが、一方、末梢血中 corticosterone 値の平均値は、stress 負荷前  $6.2 \pm 2.61$  (3.5~10.3), 負荷後  $10.5 \pm 5.05$  (5.2~18.7) となる。腫瘍主占居部位が視床上核、交叉上核の部分にあるもの (No. 16, 18) において、stress に対する反応は抑制されているのがみられる。

下垂体前葉腺細胞において、腫瘍主占居部位が外背側部 (APL, APM) がにあるものは  $\beta$  細胞の軽度減少と c 細胞の著増がみられる (No. 13, 15, 17)。腹内側の部分 (SO, SCH) にあるものでは c 細胞の減少が目立っている (No. 16, 18)。stress 負荷によく反応したのものにおいては、 $\beta$  細胞中の PAS 陽性顆粒が減少の傾向にある。

## 4) 視床下部中部移植群 (表 7, 8, 写真 3)

4 匹の家兎が本群に属した。

副腎重量の平均値は左  $3.2 \pm 0.01$  (0.28~0.36), 右  $3.2 \pm 0.01$  (0.27~0.37) である。副腎 corticosterone 値の平均値は左  $0.91 \pm 0.32$  (0.57~0.92), 右  $1.47 \pm 0.43$  (0.94~2.02) となる。末梢血中 corticosterone 値の平均値は、stress 負荷前  $5.7 \pm 2.80$  (3.2~9.1), 負荷後  $8.2 \pm 4.51$  (4.5~12.9) となっている。副腎および血中 corticosterone 値の変動からみると腫瘍主占居部位が視床下部中部の腹側にあ

るものにおいて stress による反応が抑制されている (No. 21, 22)。副腎重量には stress 負荷前後の差はないが、前後ともに減少している。

下垂体前葉腺細胞の変化をみると、腫瘍が主に腹側にあるものにおいて c 細胞が減少し、 $\beta$  細胞が増加している (No. 21, 22)。No. 22 の  $\beta$  細胞には PAS 陽性顆粒の減少がみられる。

## 5) 視床下部後部移植群 (表 7, 8, 写真 4, 11)

視床下部後部に腫瘍占居部位を有する家兎は 5 匹である。

副腎重量の平均値は左  $0.42 \pm 0.09$  (0.33~0.56), 右  $0.39 \pm 0.07$  (0.36~0.44), 副腎 corticosterone 値の平均値は左  $0.91 \pm 0.20$  (0.62~1.09), 右  $1.54 \pm 0.32$  (1.17~2.72), そして、末梢血中 corticosterone 値の平均値は stress 負荷前  $5.6 \pm 2.84$  (2.9~9.7), 負荷後  $8.6 \pm 3.30$  (5.6~13.3) となる。腫瘍主占居部位を視床下部後部の内側および外側乳頭核、乳頭上核の近くに有するものにおいては、stress による反応が抑制されている (No. 23, 25)。

下垂体前葉腺細胞の分布をみると、腫瘍の主占居部位が、内、外側乳頭核、乳頭上核を含む部分にあるもの (No. 23, 25, 26) において  $\alpha$  細胞の増加 (No. 25, 26), c 細胞の減少 (No. 23, 25, 26) がうかがわれる。 $\beta$  細胞の増減や PAS 陽性顆粒の増減と腫瘍占居部位との間に一定の関係がみられない。hyaline material の沈着を認めた症例 (No. 26) もある。

## 6) 扁桃核移植群 (表 7, 8, 写真 5, 6, 12)

扁桃核に腫瘍細胞を注入移植した家兎 6 匹について観察した。

副腎の平均重量は左  $0.33 \pm 0.03$  (0.26~0.37), 右  $0.35 \pm 0.02$  (0.30~0.36), 副腎 corticosterone 値の平均値は左  $0.92 \pm 0.02$  (0.65~1.25), 右  $1.68 \pm 0.31$  (1.15~2.76) となる。末梢血中 corticosterone の平均値は stress 負荷前  $5.9 \pm 2.96$  (3.0~10.5), 負荷後  $8.8 \pm 5.20$  (4.4~16.6) となる。扁桃基底核の領域を中心に内側寄りに腫瘍占居部位のあるもの (No. 30, 32, 33) において stress に対する反応が抑制されている。しかし、副腎重量は stress 負荷前後において差を示さないが、対照群に比して減少している。

下垂体前葉腺細胞の分布をみると前扁桃領域の破壊 (No. 29, 31) のものにおいて  $\alpha$  細胞の減少, c 細胞の増加がみられる。腫瘍が基底核領域に広く占居しているもの (No. 28, 32, 33) では、逆に  $\alpha$  細胞の増加と c 細胞の減少, そして、 $\beta$  細胞に PAS 陽性顆粒の増加がみられる。家兎 No. 30 の下垂体前葉は萎縮し、3 細胞のいずれも減少し、新鮮な出血巣がある。

表7 Brown-Pearce 腫瘍細胞移植家兔の stress 負荷前後の副腎重量, 副腎・血漿 corticosterone 値の変動

家兔番号	体 重 (kg)	副腎重量 (g)		corticosterone				下垂体前葉腺細胞				腫瘍主占居部位
				副 腎 (μg/g·adren)		血 漿 (μg/dl)		α	β	c	そ の 他	
		左	右	左	右	負荷前	負荷後					

視床下部前部移植群

13	2.5	0.41	0.38	0.83	1.92	5.7	10.5	↓↓	↓	↑↑		APM
14	2.0	0.37	0.44	1.03	1.84	8.6	13.8	↓↓	≒	↑		APM
15	2.3	0.32	0.37	1.13	2.56	10.3	18.7	≒	↓	↑↑		APL
16	2.7	0.42	0.37	0.64	0.97	4.4	5.7	↑↑	≒	↓		SO, SCH
17	2.9	0.44	0.39	0.54	1.72	5.1	9.1	≒	↓	↑↑		APL
18	3.0	0.37	0.31	0.59	0.81	3.5	5.2	↑	↑	↓↓		SO, SCH

視床下部中部移植群

19	2.1	0.36	0.37	0.92	1.54	7.3	12.9	↑	≒	↑↑		HDM, AHL
20	2.5	0.33	0.31	1.36	2.02	9.1	11.5	↓↓	↓	↑		HDM
21	2.3	0.28	0.33	0.57	0.94	3.8	4.5	↑	↑	↓		HVM, ARC
22	2.6	0.31	0.27	0.81	1.41	3.2	4.6	≒	↑↑	↓		HVM, ARC

視床下部後部移植群

23	2.1	0.33	0.36	0.88	1.17	4.4	5.2	≒	↑	↓		MM, ML
24	2.5	0.56	0.41	1.05	2.27	7.4	11.9	↓	↑	≒		AHL, NHP
25	2.2	0.34	0.37	0.62	1.16	3.7	5.8	↑	↑↑	↓	β細胞中に hyaline 物質あり	MM, ML, SPM
26	2.0	0.42	0.44	0.93	1.40	2.9	7.1	↑↑	≒	↓↓		MM, ML, SPM
27	2.8	0.44	0.40	1.09	2.72	9.7	13.3	≒	↓↓	↑		NHP, AHL, TMT

扁桃核移植群

28	2.7	0.26	0.32	0.81	1.15	4.7	6.6	↑	↑↑	≒		AB, AL
29	2.4	0.37	0.30	1.11	2.76	8.8	14.2	↓	≒	↑		AAA
30	2.2	0.33	0.31	0.94	1.64	3.0	4.4	↓↓	↓↓	↓↓	下垂体萎縮 出血集	ACO, AME
31	2.0	0.36	0.36	1.25	1.80	10.5	16.6	↓↓	↑↑	↑		AAA
32	2.9	0.34	0.36	0.68	1.19	5.1	5.9	↑	≒	↓		AB
33	2.8	0.33	0.31	0.81	1.55	3.8	5.0	↑↑	↑↑	↓↓		AB

海馬移植群

34	2.1	0.38	0.42	0.94	2.74	12.5	19.4	↓↓	≒	↑		Hipp, AC, AB
35	2.5	0.43	0.45	1.25	2.80	10.2		↓↓	↑↑	↑		Hipp
36	2.1	0.42	0.39	0.81	1.83	9.2	14.9	↓↓	≒	↓	下垂体萎縮	Hipp, AC, AB
37	2.4	0.35	0.41	1.07	2.07	16.7	21.6	↓↓	↓↓	≒		Hipp
38	2.7	0.42	0.40	1.12	2.00	12.0	16.8	↑	≒	↓		Hipp
39	2.3	0.31	0.37	1.55	2.62	14.3	19.3	↓↓	↑	↑↑		Hipp

表 8 実験家兎各群の stress 負荷前後の副腎重量, 副腎・血漿 corticosterone 値の変動の平均値

		副腎重量		corticosterone			
		(g)		副腎		血漿	
		左	右	( $\mu\text{g/g}\cdot\text{adren}$ )		( $\mu\text{g/dl}$ )	
				左	右	負荷前	負荷後
正常対照群	5	0.43±0.04*	0.42±0.14	1.05±0.01	2.70±0.06	11.2±2.48	18.1±2.00
sham operated 群	7	0.41±0.02	0.42±0.01	0.96±0.02	2.29±0.43	10.4±3.10	15.2±3.76
視床下部前部移植群	6	0.39±0.01	0.38±0.01	0.79±0.24	1.65±0.65	6.2±2.16	10.5±5.05
視床下部中部移植群	4	0.32±0.01	0.32±0.01	0.91±0.32	1.47±0.43	5.7±2.80	8.2±4.51
視床下部後部移植群	5	0.42±0.09	0.39±0.07	0.91±0.20	1.54±0.32	5.6±2.84	8.6±3.30
扁桃核移植群	6	0.33±0.03	0.35±0.02	0.92±0.02	1.68±0.31	5.9±2.96	8.8±5.20
海馬移植群	6	0.38±0.07	0.40±0.03	1.12±0.02	2.34±0.93	12.5±2.70	18.3±2.32

\* standard deviation

その周囲に fibrin の析出, 貪食細胞の浸潤が認められる。

7) 海馬移植群 (表 7, 8, 写真 7)

海馬に腫瘍主占居部位を有するもの 6 匹の家兎について観察した。

副腎の平均重量は左  $3.8\pm 0.07$  (0.31~0.43), 右  $0.40\pm 0.03$  (0.37~0.45), 副腎 corticosterone 値の平均値は左  $1.12\pm 0.02$  (0.81~1.55), 右  $2.34\pm 0.93$  (1.83~2.84) である。末梢血中 corticosterone 値の平均値は, stress 負荷前  $7.1\pm 2.49$  (4.5~10.2), 負荷後  $11.5\pm 2.61$  (7.8~14.3) となる。副腎および血中 corticosterone 値は stress 負荷前において対照群と同様またはそれを上回るものがある。stress 負荷後, No. 36 の扁桃核にまで破壊のおよんでいるものを除くと, stress に対する反応はよく保たれている。

下垂体前葉腺細胞については No. 38 を除き,  $\alpha$  細胞が減少している。 $\beta$  細胞, c 細胞には一定の傾向がみられない。No. 36 においては, 前葉の萎縮があり, 3 細胞共に減少している。

3. 小 括

雄成熟家兎 27 匹に Brown-Pearce 家兎癌細胞を脳内に注入移植して実験的脳腫瘍を作製した。移植腫瘍の局在部位と副腎および末梢血中 corticosterone 値との関係が, 開腹左副腎摘出術という stress によって如何に変動するかを観察し, また併せて下垂体前葉の組織学的変化を検索した。

視床下部前部移植群において, 腫瘍主占居部位が視床前核, 交叉上核を含む腹側にあるときに stress に対する下垂体・副腎皮質反応が抑制される。

視床下部中部移植群において, 腫瘍が腹内側核, 漏斗核を含む中央隆起部を大きく占居しているとき,

stress に対する下垂体・副腎皮質反応が抑制されている。

視床下部後部移植群においては, 腫瘍が乳頭体の一部および全体に占居しているとき, stress に対する反応が抑制されている。

扁桃核移植群においては, 概ね stress に対する反応が抑制されているが, 腫瘍が扁桃核の内側および後方を占居しているとき反応抑制の傾向は強い。No. 30 はその一つであり, 腺性下垂体主部内に新鮮な出血巣がみられ, 腺細胞の萎縮がみられた。

海馬移植群においては, 一般に stress 負荷前の副腎および末梢血中 corticosterone 値は軽度の増加しているものが多く, 負荷に対してもよく反応している。

副腎重量は, 腫瘍移植群において対照群に比して減少している。左副腎を stress 負荷前, 右副腎を負荷後の重量として測定したが, stress 負荷後の重量の変化に有意の所見がみられない。ただ, 視床下部中部, 扁桃核移植群においては副腎重量は, stress 負荷と関係なく著しく減少している。

下垂体前葉の好酸性 ( $\alpha$ ) 細胞, 好塩基性 ( $\beta$ ) 細胞, 嫌色素性 (c) 細胞の分布構成とみると, stress に対して下垂体・副腎皮質機能がよく反応しているものにおいて c 細胞が増加し,  $\beta$  細胞はこれと反対に対照群と同等かまたは減少している。その際,  $\beta$  細胞内の PAS 陽性顆粒の減少がみられる。一方, stress に対する反応の抑制されているものにおいては c 細胞が減少しているが,  $\beta$  細胞はやや増加している。 $\beta$  細胞中の PAS 陽性顆粒は増加している。扁桃核, 海馬移植群のそれぞれ 1 匹ずつに下垂体萎縮がみられた。

以上, 腫瘍が視床下部の腹内側および扁桃核腹内側に占居し, その部を大きく破壊しているときに, stress に対する下垂体・副腎皮質機能の反応が最も

著しく抑制される結果を得た。海馬に限局して比較的小さな腫瘍のとき、stress 負荷前において下垂体・副腎皮質機能亢進の状態にあり、負荷に対する反応も対照群をやや上廻る傾向がうかがわれる成績を得た。

### Ⅲ. 考 察

1. 脳腫瘍と ACTH 分泌異常との関係をみるためには血中 ACTH 値を直接測定することが最も望ましい方法である。しかし、ACTH 測定法は未だ臨床的に簡単に応用される段階に至っていない。著者は脳腫瘍患者を対象として ACTH および Metopirone を負荷し、尿中総 17-OHCS 値の変化を示標として下垂体・副腎皮質機能をうかがった。

ACTH-test において ACTH 投与法に種々の方法がある。ACTH 20単位点滴静注法<sup>29)</sup>を標準方法として、ACTH 反復筋注法<sup>30)</sup>、ACTH-Gel 筋注法<sup>31)</sup>、ACTH-Z 筋注法<sup>32)</sup>などがある。八幡<sup>33)</sup>は副腎予備能力を予測するために ACTH 20単位連続3日間筋注法を行ない、一方、金田<sup>21)</sup>は ACTH-Z 40単位宛12時間ごと2日間にわたり大量投与法を実施している。著者は ACTH 連続投与による副作用、および、ACTH 筋注したときの注射局所の ACTH 不活性化の点を考慮し、しかも副腎皮質を最大に刺激する目的から ACTH-Z 40単位連続3日筋注法を選んだ。

Metopirone-test においては、Metopirone 1日投与量<sup>34)</sup>、4.5<sup>35)</sup>、6g<sup>36)</sup>を経口的投与する方法があるが、1日3g投与法が多く採られている。しかし、1日量の分割法について250mg、2時間ごと<sup>37)</sup>、500mg、4時間ごと<sup>38)</sup>、750mg、6時間ごと<sup>34)</sup>など種々の方法があり、さらに3g/dayを2日間連続投与する方法<sup>38)</sup>もあり一貫していない。著者は脳腫瘍患者の二次的副腎不全も予期して、500mg宛4時間ごと1日投与法をとった。

ACTH-test、Metopirone-test による反応の判定規準も一定していない。熊谷<sup>39)</sup>は ACTH-Z 20単位筋注1回後3日間の反応型を重視し、魚住<sup>40)</sup>はさらにこれに負荷反応量の量的概念を加味した方法を考案している。反応の程度の判定規準に一定期間の排泄量の総和として表わすものや<sup>41)</sup>、反応程度を負荷前値との倍率<sup>42)</sup>によっているものもある。しかし、ACTH-Z を連続投与した場合の反応は、これらの反応と異なった反応型を示すはずである。すなわち、ACTH-Z 筋注第3日目以後に最高反応がくるものとは限らず、第2日目に最高反応を示すものもあり、一定の pattern を示さない場合もある。金田<sup>21)</sup>は反応型の如何を問わず、副腎皮質の反応性を重視して ACTH 負荷後の最

高反応量をもって対照群の値と比較する方法をとっている。著者も最大反応量をもってする金田の方法に準じて判定規準を設けることにした。Metopirone-test の場合にも最高反応値を重視し、同様の方法によって判定した。この方法によれば、年齢、体重、体表面積に関係なく比較的簡単に判定規準を作ることができた。

脳腫瘍における下垂体・副腎皮質機能について頭蓋内圧との関係を検討したものがある。Brilmayer<sup>2)</sup>は6週間以内の頭蓋内圧亢進の持続は尿中遊離型 corticoid 排泄を増加せしめるといふ。著者の成績では小脳腫瘍 (No. 20) の1例において ACTH 負荷に軽度の過剰反応が認められた。この例では、発症後3カ月で高度の脳室拡張を伴った頭蓋内圧亢進が認められたのである。魚住<sup>40)</sup>も小脳腫瘍例の急性脳圧亢進時に ACTH 負荷反応性の増大傾向を指摘している。西川<sup>43)</sup>は、副腎皮質機能亢進を認めた脳腫瘍例は、著明な脳室拡張を伴った急性頭蓋内圧亢進症例のうちに含まれていると報告している。これらのことから、頭蓋内圧亢進が間接的に副腎皮質機能を賦活する要因なることを否定できないであろう。著者の成績では大多数が慢性頭蓋内圧亢進を示しており、ACTH 負荷に対する最高反応が低下しているものである。一方、頭蓋内圧亢進例のうち、Metopirone 負荷に対する最大反応の低下しているものが17例中10例にみられた。

脳腫瘍の局在部位と下垂体・副腎皮質機能との関係について魚住<sup>40)</sup>は前頭葉、鞍後部、小脳の腫瘍11例において ACTH 負荷に対して高反応を認めている。著者の成績では急性頭蓋内圧亢進を伴う小脳腫瘍1例と末端肥大と、糖尿病を伴う好酸性下垂体腺腫の1例に ACTH 負荷により高反応が認められただけであった。それに比して、二次的副腎皮質不全の症例が圧倒的に多く、腫瘍の局在部位や組織学的分類に関係なくみられる。負荷に対する反応低下は、下垂体腫瘍例の半数にみられ、その傾向は頭蓋咽頭腫瘍において一層強い。その傾向は頭蓋咽頭腫瘍の発症は幼小時に始まり、長時間にわたり下垂体、視床下部を圧迫しているためであろう。間脳腫瘍もまた視床下部・下垂体系に浸潤圧迫が及んでいるとは当然予想される。皮質・皮質下白質腫瘍例、とくに側頭葉腫瘍例で ACTH 負荷に対して反応の低下しているものがみられる。腫瘍が大きくなって直接視床下部・下垂体系を圧迫浸潤していることもあるが、辺縁系<sup>10)~12)</sup>に及ぼす影響も考慮しなければならないであろう。これら脳腫瘍例の二次的副腎皮質不全を伴うものにおいては ACTH 大量連続投与に対して種々の反応型を示している。それは、

三宅<sup>44)</sup>もいごとく、正常範囲内の最大反応値であっても遅延反応を示す場合が比較的多い。この反応型の生理学的意義については直ちに解明されないが、ACTH 大量連続投与法は副腎皮質の予備能力の一端を知る上で有用な方法であるとして差支えないであろう。

一方、Metopirone-test を脳腫瘍患者に施行した報告も多数みられる<sup>35)45)46)</sup>。Lundberg<sup>47)</sup> は Metopirone-test と腫瘍の局在部位との関係を重視し、鞍外性腫瘍で視床下部前部を圧迫しているものにおいては、Metopirone 負荷に対して無反応か、または、低反応を示し、鞍内性のものにおいては低反応、または、正常反応を示したと述べている。著者の成績では、鞍上性髄膜腫や鞍外性頭蓋咽頭腫の例において無反応または、低反応を呈したが、鞍内性腫瘍例においても無反応を示したものもある。これらの点については、Metopirone 投与量、extravascular cortisol pool が血流中へ移行<sup>37)</sup>する点などを考慮してさらに検討を要するものと考えられる。また、側頭葉腫瘍例においても低反応、無反応を示したものがある。Oppenheimer<sup>48)</sup> は側頭葉腫瘍例において Metopirone-test、および、suppression-test に無反応であっても pyrogen 刺激に充分反応するものがあり、feedback 機構も考慮しなければならぬし、また stress に対する反応に解離の存在する場合のあることも考慮しなければならない点を指摘している。

この ACTH および Metopirone 負荷に対して低反応を示したものが視力障害を伴うものに多くみられる。間脳並びに傍鞍部の腫瘍が直接視覚路を圧迫浸潤している場合の多いのは当然としても、皮膚・皮質下白質部腫瘍にし視力障害を伴う例に ACTH や Metopirone 負荷に対する反応が低下しているものが多いことも注意しなければならない。腫瘍が大きくなり、視覚路を直接、間接に圧迫浸潤すれば、その近傍にある間脳や下垂体に影響を及ぼすものと考えられる。脳腫瘍患者で間脳や鞍近傍の腫瘍だけでなく、その他の部位の腫瘍でも、視力障害を伴うときには、下垂体および間脳に影響を及ぼし、間脳・下垂体系機能が障害されていることの証左を提供しているものといえよう。

このように、ACTH あるいは Metopirone-test によって下垂体・副腎皮質機能不全と推定される脳腫瘍症例は多いにも拘らず、実際に手術などの侵襲が加えられたときに機能不全による合併症に遭遇することは比較的少ない。この原因は、手術手技、hormonal replacement などの治療上の進歩も考慮されなければならないが、検査法自体の限界も問題であろう。

ACTH 負荷試験と実際の手術侵襲との生体に加えられる負荷量に相当の差があることも考えられよう。また、Metopirone-test も Metopirone という外因性薬剤によって corticosteroid の代謝合成過程を介して feedback 機構から下垂体予備能力を判定している点も原因の一つといえよう。一方、Ganong<sup>49)</sup> らも述べているように下垂体機能自身が非常に代償性に富んでいることも見逃すことができない。このようなことが互いに関連して、機能検査の機能不全と実際上の機能不全の間隙を生じせしめていると思われる。

2. ACTH 分泌の中樞調節機構を実験的に解明するために、中枢神経系の特定部位を電気的に刺激、または、破壊し、あるいは化学的物質を注入して stress 負荷反応や feedback 機構を観察することが多くなされてきた。著者は可及的に生理的状態の破壊病巣を中枢神経系に作製するために Brown-Pearce 家兎癌細胞を家兎脳内に注入移植することを試みた。その結果、2~3 mm 大きさの限局性結節性の移植腫瘍病巣を作製することができ、これを臨床上の各種脳腫瘍と対比せしめて、その実験成績において類縁性を求めることができたわけである。菊地<sup>50)</sup> は Brown-Pearce 腫瘍の小組織片を挿入移植して実験的脳腫瘍を作製したが、著者は腫瘍細胞浮遊液を凍結保存したものを用以臨んで一定細胞濃度の浮遊液として脳内に注入移植した。この方が、腫瘍の発育増殖は緩慢で、当初、小さい病巣からしだいに大きく増殖する過程において実験を遂行し観察することができた。電気的破壊病巣は経過日数と共に形態学的にも機能的にも代償性が現われるが<sup>51)</sup>、著者の実験の破壊病巣は腫瘍による進行性病巣で regeneration は考慮する必要はなくなる。

しかし、Brown-Pearce 家兎癌は家兎自身にとっては悪性腫瘍とみなされるべきものであり、その全身に及ぼす影響が考慮されなければならない。腫瘍細胞移植後20日目位になると、食思不振、体重減少が目立つものもみられるので、14日目に stress 負荷実験をするようにした。その結果、実験中に死亡するものなく目的を達成することができた。

著者は ACTH 分泌の示標の一つとして副腎重量を測定したが、腫瘍移植したものにおいては対照群に比して副腎重量が減少している。これは腫瘍移植そのものの影響と考えるべきであろう。文献上には、視床下部、とくに、中央隆起破壊によって副腎の移植がおこるとするもの<sup>52)~55)</sup>、あるいは、萎縮がみられないとするものがある<sup>51)56)</sup>。著者の成績は、視床下部中部、扁桃核に腫瘍が占居しているものにおいて副腎重量は減少している。左右の副腎重量に有意の増減なく、

stress による影響はみられないのである。

副腎 corticosterone 値は血中 corticosterone 値の急激な変動を反映せず<sup>57)</sup>, ACTH を皮下注射したときには1~2時間後に最高値を示す<sup>58)</sup>といわれている。Nembutal 麻酔によって対照値の75%増加すると述べているものもある<sup>57)</sup>。著者は Nembutal 麻酔の影響を最小限度にとどめ, stress に対する副腎の反応をできるだけ高めるように心掛けた。そのため, Nembutal の追加注入を行なわないようにし, 左副腎摘出は開腹後可及的速やかに行ない, そして, stress 負荷の時間は1時間とするようにした。左右の副腎 corticosterone 値には有意の差があり, 従ってこの側定は stress 負荷に対する ACTH 分泌の示標として有用な方法と思われる。

中枢破壊時の下垂体主部の組織学的所見について, 視床下部破壊により下垂体主部腺細胞に特別の認化を認めないとするもの<sup>59)60)</sup>, 漏斗破壊により下垂体の萎縮と蝶形線維化がみられ<sup>61)</sup>, 下垂体基部切断は下垂体前葉の萎縮をもたらす<sup>52)</sup>とするものもある。三宅<sup>62)</sup>も漏斗破壊によって下垂体前葉に高度の機能低下の所見を得, 視床下部後部破壊によって $\alpha$ 細胞にも機能低下の所見をみている。そして視床下部前部を破壊したときには核濃縮型 $\alpha$ 細胞を多数認めている。著者の成績では, 下垂体前葉の萎縮を認めたものが2匹あったが, それは, 扁桃核, 海馬破壊それぞれ1匹ずつである。Crooke & Russel<sup>63)</sup>のいうように嫌色素性細胞の増加,  $\beta$ 細胞の減少, そしてPAS陽性顆粒の消失を下垂体前葉のACTH分泌像とみなすならば, 著者の例では, stress 負荷によく反応したものにACTH分泌亢進像をみたわけである。また, 反応が抑制されたものにおいて $\gamma$ 細胞の減少が目立っている。しかし,  $\beta$ 細胞の分布状態には増減のばらつきが多く, その成績から Crooke & Russel の考えに一致する結論は得られないが, 他の corticosterone 値の変動と関連づけて考えると, 下垂体前葉のACTH分泌の活動を暗示せるものが多数みられるのである。

ACTH 分泌の中枢調節機構の局在についても議論の多いところである。視床下部前部, 中部を重視するものは supraoptico-hypophyseal tract が深い関係を有するとしている<sup>51)64)</sup>。中央隆起は stress の“final common pathway”としてこの部の破壊は, CRF の下垂体流入を妨げ, すべての stress を無効にするというものもある。McCann & Sydnor<sup>66)</sup>はこの際中央隆起の完全な破壊“effective hypothalamic lesion”によって stress の遮断をすることができると述べている。Åhrén<sup>67)</sup>は stress そのものを

慢性と急性に区別し, 視床下部背内側核, 腹内側核, 乳頭体後部破壊によって急性 stress が阻止されるともいっている<sup>68)~70)</sup>。一方, 視床下部後部を重視するものもあるが, stress による ACTH 分泌反応の示標を何にするかによって stress を阻止するための破壊部位が一致しないともいわれている<sup>54)</sup>。

著者の成績では, 開腹並びに左副腎摘出術を stress として, ACTH 分泌の示標に末梢血中および副腎 corticosterone 値をもってすると, 視床下部全体, とくに, 腹内側部の腫瘍破壊によって stress 反応が抑制または阻止されていると推定される。Brodish<sup>71)</sup>は“diffuse hypothalamic network”を想定し, 視床下部全体が ACTH 分泌を調節しているといっているが, 著者の成績はこの考えに類するものであろう。さらに Brodish<sup>72)</sup>は視床下部破壊が stress による ACTH 分泌反応を阻止するものでなく, ただ遅延せしめるだけであるともいう。

視床下部後部は中脳網様体, 大脳辺縁系と視床下部との連絡路として評価され<sup>65)73)</sup>, 視床下部後部には ACTH 分泌に対して刺激, または, 抑制線維が混在するといわれている<sup>74)</sup>。Gloor<sup>75)</sup>は視床下部・下垂体路系の調節に与かる求心性神経路はその大部分を大脳辺縁系から受けているといい, ACTH 分泌の高位中枢として大脳辺縁系を重視している。Endröczy らは海馬の刺激により副腎皮質活動は抑制され<sup>10)12)76)</sup>, stress 反応は一樣に抑えられる。そして, この部を破壊すると resting stage の血漿 corticoid level が上昇するという<sup>11)77)</sup>。扁桃核の刺激は逆に下垂体・副腎皮質系を賦活化し, 破壊によって抑制されるとも述べている<sup>10)12)</sup>。著者の実験では, 扁桃核破壊例で stress 負荷後の血漿 corticoid level は低く, stress 反応が抑制されているのがみられている。Mason<sup>10)78)</sup>や Knigge<sup>77)</sup>は扁桃核を破壊して stress を負荷すると血漿 corticoid level の上昇反応が遅延するというが, 経時的に血漿 corticoid level を測定していないのでこの実験成績からはそれを支持する根拠は得られていない。

一方, 海馬を破壊したときには血漿 corticoid 値の basal level はやや上昇し, また, stress 負荷後の反応も対照群を上廻る高値を示したものもある。これは, 海馬の破壊によって ACTH 分泌に対する抑制因子<sup>79)</sup>が取り除かれたためであろう。

このように大脳辺縁系は視床下部に対して直接支配というより, むしろ高位中枢として調節的な影響を与えるものと解される。

## IV. 結 論

1. 脳腫瘍の臨床例51名について下垂体・副腎皮質機能を検する目的で、ACTH, Metopirone 負荷による尿中総17-OHCS 値の変動を追求した。この際、症例を皮質・皮質下白質腫瘍群、天幕下腫瘍群、大脳核・間脳腫瘍群、頭蓋咽頭腫瘍群、下垂体腫瘍群の5群に分けてそれらの成績を検討すると共に、視力障害の有無によって有意の差を示すか否かについても検索し、次の結果を得た。

1) 下垂体・副腎皮質機能の亢進像を示したものは2例あって、それは急性頭蓋内圧亢進を伴った小脳腫瘍と好酸性下垂体腺腫である。

2) ACTH および Metopirone 負荷に対する反応として、好酸性下垂体腺腫、小脳腫瘍の各1例において過剰反応を示した。その他の症例の多くにおいては低反応を示し、とくに大脳核・間脳腫瘍群、頭蓋咽頭腫瘍群並びに下垂体腫瘍群において低反応を示すものが多い。しかし、皮質・皮質下白質腫瘍群の側頭葉腫瘍においても低反応、無反応を示すものがある。

3) 視力障害を伴う脳腫瘍例には、両反応に対して低反応を示したものが多くみられた。

2. 雄成熟家兎27匹を用い Brown-Pearce 家兎癌細胞浮遊液を脳内種々の部位に注入移植して実験的脳腫瘍を作製した。この家兎に開腹左副腎摘出術を stress として負荷し、ACTH 分泌の示標として、副腎重量、副腎並びに血漿 corticosterone 値の変動を追求した。屠殺断頭後の下垂体前葉主部の組織学的変化についても併せて検索した。得られた成績を、脳腫瘍の局在によって、視床下部前部移植群、視床下部中部移植群、扁桃核移植群、海馬移植群の5群に区分し比較観察した。

1) 副腎重量については、左 (stress 負荷前の対照重量) と右 (stress 負荷後の重量) の副腎の間に著しい差異なく、stress に対する反応として一定の傾向はみ出し難い。しかし、腫瘍が視床下部中部と扁桃核をとともに占居しているものにおいては、stress 負荷に関係なく減少の傾向が著明である。

2) 副腎 corticosterone 値の変動からみて、腫瘍が視床下部腹内側部および扁桃基底核より内側部に占居するものにおいて stress 負荷に対する反応が抑制され、corticosterone 値の上昇のみられないものが多かった。腫瘍が海馬にあるものにおいては、対照群とほとんど同様の反応を示している。

3) 末梢血中 corticosterone 値の変動については、副腎 corticosterone 値の変動と同様に、腫瘍が

視床下部腹内側部、扁桃核に占居するものにおいて、stress 負荷後の上昇は低く、stress に対する反応は抑制されている。腫瘍が海馬にあるものにおいては、stress 負荷前の血中 corticosterone 値は軽度上昇しているが、負荷後過剰反応を示すものはなかった。

4) 下垂体前葉腺細胞の変化をみると、腫瘍局在部位と関係なく stress 負荷によく反応したものにおいては、嫌色性細胞の増加と  $\beta$  細胞の減少、PAS 陽性顆粒の減少がみられた。一方、反応の抑制されているものにおいては、嫌色素性細胞の減少と  $\beta$  細胞の PAS 陽性顆粒の増加と濃染化が認められた。下垂体前葉の萎縮をみたものが2匹あるが、それは扁桃核腫瘍群、海馬腫瘍群に属するそれぞれ1匹である。

稿を終るに臨み、本研究を私に命じ、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師卜部美代志教授に対し衷心より感謝の意を捧げると共に、御教示、御協力をいただいた第一外科学教室坪川孝志講師、山本憲一講師、菊地誠博士、齋藤大直学士をはじめ、教室員各位に深く感謝いたします。また、有益なる御助言、御協力を仰いだ脳神経外科山本信二郎教授、第二内科竹田亮祐助教授、宮保進講師に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- 1) Bauer, H. A. : J. Clin. Endocrinol., 14, 13 (1954).
- 2) Brilmayer, H. : Acta Endocrinol., 31, 130 (1959).
- 3) Hökfelt, B. & Luft, R. : Acta Endocrinol., 32, 177 (1959).
- 4) Kahana, L., Lebovitz, H., Lusk, W., McPherson, H. T., Davidson, E. T., Oppenheimer, J. H., Engel, F. L., Woodhall, B., & Odom, G. : J. Clin. Endocrinol., 22, 304 (1962).
- 5) 勝木司馬之助 : 内分泌の中樞調節, 第1版, 1頁, 東京, 医学書院, 1965.
- 6) Harris, G. W. : 脳下垂体の神経性調節 (東大内分泌研究班訳): 102頁, 東京, 医歯薬出版, 1958.
- 7) Martini, L. : The Pituitary Gland (Eds. Harris, G. W. & Donovan, B.), 3, 535, London, Butterworth (1966).
- 8) Porter, R. W. : Am. J. Physiol., 172, 515 (1953).
- 9) Okinaka, S., Ibayashi, H., Motohashi, K., Fujita, T., Yoshida, S., & Ohsawa, N. : Endocrinol., 67, 319 (1960).
- 10) Mason, J. W. : Reticular Formation of the Brain (Eds. Jasper, H. H. et al.), 645, Boston, Little Brown (1958).
- 11) Endoröczy, E., Lissák, K., Szep, C. & Tigyí, A. : Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 6, 19 (1954).
- 12) Endröczy, E., Lissák,



- K., Bohus, B. & Koyács, S. : *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 16, 17 (1959). 13) Anderson, E., Bates, R. W., Hawthorne, E., Haymarker, W., Knowlton, K., Rioch, D. M., Spence, W. T. & Wilson, H. : *Recent Prog. Hormone Res.*, 13, 21 (1957).
- 14) Martin, L., Pecole, E., Saito, S. & Tani, F. : *Endocrinol.*, 66, 501 (1960).
- 15) Covian, M. R., Migliorini, R. H. & Tramezzani, J. H. : *Acta Physiol. Latinoam.*, 9, 24 (1959). 16) 木下良順 : *医学の進歩*, 1, 610 (1942). 17) Albrink, W. S. : *Cancer Res.*, 13, 64 (1953). 18) 小島清秀 : *Gann*, 47, 625 (1956). 19) 小島徳造 : *中枢神経系の解剖学*, 52頁, 東京, 医歯薬出版, 1964. 20) Silber, R. H. & Porter, C. C. : *Methods Biochem. Anal.*, 4, 139, New York, Interscience Publishers 1954. 21) 金田又衛 : *日内泌誌*, 42, 1131 (1967). 22) Fifkova, E. & Marsala, J. : *Electrophysiological Methods in Biological Research* (Eds. Bureš, J., Peytrán, N. & Zacher, J.), 454, New York, Academic Press (1960). 23) 遠藤浩良・山田正篤・奥村秀夫 : *組織培養* (中井, 岡本, 山田, 井上, 小川, 堀川編), 23頁, 東京, 朝倉書店, 1965. 24) Yamane, I. & Nakano, N. : *Tohoku J. Exp. Med.*, 88, 203 (1966). 25) Silber, R. H., Busch, R. D. & Oslapas, R. : *Clin. Chem.*, 4, 278 (1958). 26) 緒方知三郎 : *病理組織顕微鏡標本の作り方手ほどき*, 138頁, 東京, 南山堂, 1959. 27) McManus, J. F. A. : *Nature*, 158, 202 (1946). 28) Young, M. W. : *J. Comp. Neurol.*, 65, 295 (1938).
- 29) Renold, A. E., Forsham, P. H., Maisterrena, J. & Thorn, G. W. : *New Engl. J. Med.*, 244, 796 (1951). 30) Roche, M., Forsham, C. C. & Thorn, G. W. : *J. Clin. Endocrinol.*, 10, 834 (1950).
- 31) Jenkins, D., Forsham, P. H., Laidlaw, J. C. & Reddy, W. J. : *Am. J. Med.*, 18, 3 (1955). 32) Geller, J., Gabilove, J. L. & Soffer, L. J. : *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 390 (1957). 33) 八幡三喜男 : *内科宝函*, 9, 71 (1962). 34) Coppage, W. S., Island, D., Smith, M. & Liddle, G. W. : *J. Clin. Invest.*, 38, 2101 (1959). 35) Liddle, G. W., Estep, H. L., Kendal, J. W., Williams, W. C. & Townes, A. W. : *J. Clin. Endocrinol.*, 19, 875 (1959). 36) Jenkins, J. S., Pothier, L., Reddy, W. J., Nelson, D. H. & Thorn, G. W. : *British Med. J.*, 14, 398 (1959). 37) Buus, O., Binder, C. & Peterson, F. : *Lancet*, 7238, 1040 (1962). 38) 三浦清・勝島一郎・佐々木爾・大友利夫・佐藤重行 : *ホと臨床*, 14, 205 (1966). 39) 熊谷朗・矢野三郎・武内和之 : *診療*, 14, 33 (1961). 40) 魚住徹 : *日内泌誌*, 38, 1146 (1962). 41) 加藤精彦・高倉巖・土屋裕 : *ホと臨床*, 11, 805 (1963). 42) 吉田久 : *小児科臨床*, 15, 1101 (1962). 43) 西川光夫 : *中分泌の中枢調節* (勝木編), 11頁, 東京, 医学書院, 1965.
- 44) 三宅儀・岩井一義・松田辰雄・八幡三喜男・田村陽市・佐古伊康・本田弘 : *ホと臨床*, 12, 713 (1946). 45) Krieger, D. T., Kolodny, H. & Krieger, H. P. : *J. Clin. Endocrinol.*, 24, 1169 (1964). 46) Gold, E. M., Kent, J. R. & Forsham, P. H. : *Ann. Inter. Med.*, 54, 175 (1961). 47) Lundberg, P. O. & Hugosson, R. : *J. Neurosurg.*, 25, 543 (1966). 48) Oppenheimer, J. H., Fisher, L. V. & Joiler, J. W. : *J. Clin. Endocrinol.*, 21, 1023 (1961). 49) Ganong, W. F. & Hume, D. M. : *Endocrinol.*, 59, 293 (1956). 50) 菊地誠 : *十全医会誌*, 68, 216 (1962).
- 51) McCann, S. M. & Brobeck, J. R. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 87, 318 (1954). 52) McCann, S. M. : *Am. J. Physiol.*, 175, 13 (1953). 53) 沢沢喜守雄 : *最新医学*, 12, 2489 (1957). 54) Slusher, M. A. : *Endocrinol.*, 63, 412 (1958). 55) Moll, J. : *Acta Endocrinol.*, 34, 19 (1960).
- 56) Ganong, F. W. & Hume, D. H. : *Endocrinol.*, 55, 474 (1954). 57) Moncloa, F., Péron, F. G. & Dorfman, R. I. : *Endocrinol.*, 65, 717 (1959). 58) Giuliani, G., Motta, M. & Martini, L. : *Acta Endocrinol.*, 52, 497 (1966). 59) Bogdanove, E. M., Spirtos, B. N. & Halmi, N. S. : *Endocrinol.*, 57, 302 (1955). 60) Laquer, G. L., McCann, S. M., Schreiner, L. H.,

- Roseberg, E., Riach, D. McK. & Anderson, E. : *Endocrinol.*, 57, 44 (1955). 61)
- Barnett, R. G. & Greep, R. O. : *Endocrinol.*, 49, 337 (1951). 62) 三宅 儀 : 内分泌の中樞調節 (勝木編), 220頁, 東京, 医学書院, 1965. 63) Crooke, A. C. & Russell, D. S. : *J. Pathol. Bacteriol.*, 40, 255 (1935).
- 64) 勝木司馬之助 : 内分泌の中樞調節 (勝木編), 64頁, 東京, 医学書院, 1965. 65) Sayer, G., Redgate, E. S. & Royce, P. C. : *Ann. Rev. Physiol.*, 20, 243 (1958). 66) McCann, S. M. & Sydnor, K. L. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 87, 369 (1954).
- 67) Åhrén, C. : *Acta Endocrinol.*, Suppl., 69 (1962). 68) De Groot, J. & Harris, G. W. : *J. Physiol.*, 111, 335 (1950).
- 69) Porter, R. W. : *Recent Prog. Hormone Res.*, 10, 1 (1954). 70) Newman, A. E., Redgate, E. S. & Farrell, G. : *Endocrinol.*, 63, 723 (1958). 71) Brodish, A. : *Endocrinol.*, 73, 727 (1963). 72) Brodish, A. : *Endocrinol.*, 74, 28 (1964). 73) Slusher, M. A. & Hyde, J. E. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 101, 497 (1959).
- 74) Slusher, M. A. & Hyde, J. E. : *Endocrinol.*, 68, 773 (1961). 75) Gloor, P. : *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, 7, 243 (1955). 76) Endrőczi, E. & Lissák, K. : *Acta Physiol. Acad. Sic Hung.*, 21, 257 (1962). 77) Knigge, K. M. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 108, 18 (1961). 78) Mason, J. W. : *Am. J. Physiol.*, 196, 44 (1959). 79) Papez, J. W. : *Arch. Neurol. Psychiat.* (chicago), 38, 725 (1937)

### Abstract

I. Fifty-one patients with brain tumor were presented to study the pituitary-adrenocortical function. The amount of urinary total 17-OHCS was estimated in an unconditioned state and during and after the loading with ACTH & Metopirone. Classifying the patients into five groups: the group of tumor in the cortex and sub-cortical white matter, the group of tumor in the infratentorial region, the group of tumor in the cerebral nuclei and the diencephalon, the group of tumor in the craniopharyngioma, and the group of the tumor in the hypophysis, the results were analysed.

1) As for two of the patients, cerebral tumor and eosinophilic pituitary adenoma, there proved to be slight hyperadrenocorticism. They, also, highly responded to both ACTH & Metopirone. On the other hand, most of the patients with tumor occupying the region of the temporal lobe, cerebral nuclei-diencephalon and hypophysis, reduced the urinary total 17-OHCS values in an unconditioned state and their responsibility to ACTH & Metopirone was either low or none.

2) The patients with visual disorder often showed low levels of urinary total 17-OHCS (63.3%) and low or none response to ACTH (62.9%) & Metopirone (80.9%) loading, regardless of tumor localisation.

II. Using 39 adult male rabbits, the experimental brain tumors were made by the transplantation of Brown-Pearce's cancer cell suspension, injected into the brain. Two weeks after the transplantation, laparotomy and left adrenal extirpation and then one-hour's fixing were done as a stressor. Bilateral adrenal weight and adrenal and plasma corticosterone content were measured as an index of ACTH secretion before and after the procedure. Moreover, the histological changes in the pars distalis of the adenohypophysis were examined. The tumors were classified into five groups by their localization: the group of transplantation in the anterior hypothalamus, the group of transplantation in the posterior hypothalamus, the group of transplantation in the posterior hypothalamus, the group of transplantation in the amygdaloid nuclei, and the group of transplantation in the hippocampus.

1) None of the significant changes were observed in adrenal weight before

and after the stress induced.

2) The increase of the adrenal and plasma corticosterone contents responded to the stress induced, was inhibited, in the case with the tumor localizing in the ventro-medial region of the hypothalamus and medial region of the amygdaloid nuclei. A slight increase of the plasma corticosterone content was seen before the stress in the case with tumor localizing in the hippocampus, but, in none of them, the hyperresponse to the stress was observed.

3) On the histological finding of the pars distalis of the adenohypophysis, the increase of the chromophobes ( $\alpha$  cell), the decrease of the basophiles ( $\beta$  cell), and the degranulation of the PAS-positives, were found in cases of the well-responded to the stress. It was proposed that these findings showed the maintenance of normal pituitary structure and response to the stress induced. Whereas, the ill-responded cases showed the decrease of the chromophobes and the increase of the densely stained PAS-positive granules.

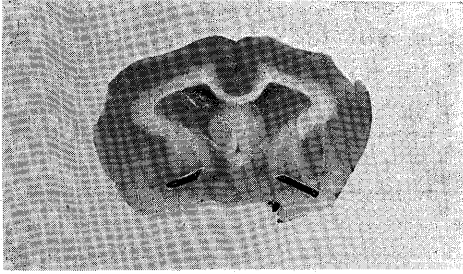


写真1 家兎 No. 13 視床下部前部移植

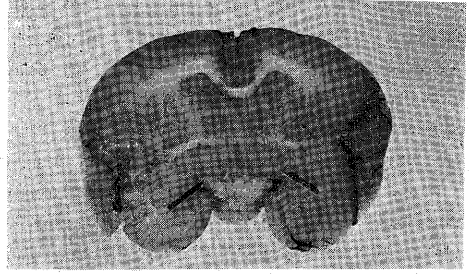


写真2 家兎 No. 16 視床下部前部移植

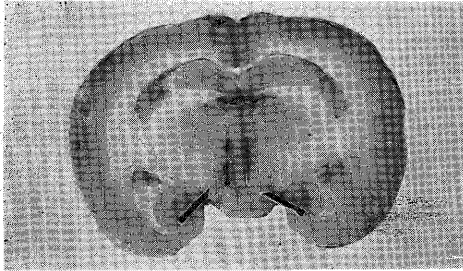


写真3 家兎 No. 21 視床下部中部移植

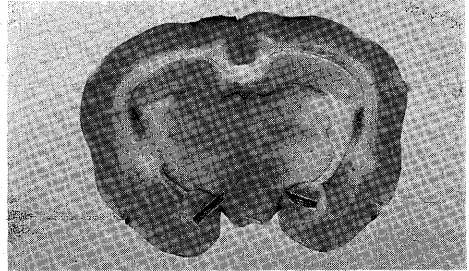


写真4 家兎 No. 26 視床下部後部移植

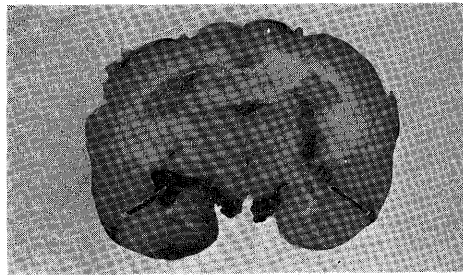


写真5 家兎 No. 30 扁桃核移植

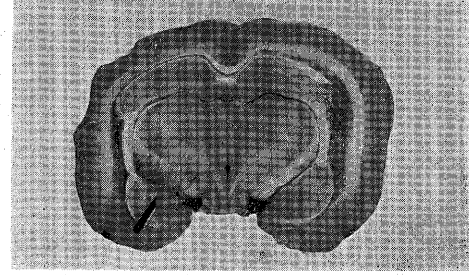


写真6 家兎 No. 33 扁桃核移植

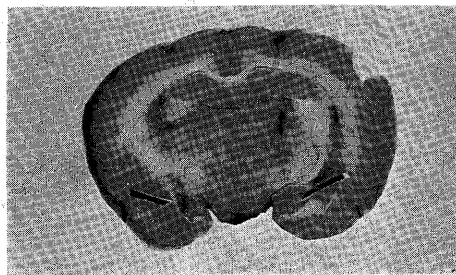


写真7 家兎 No. 34 海馬移植

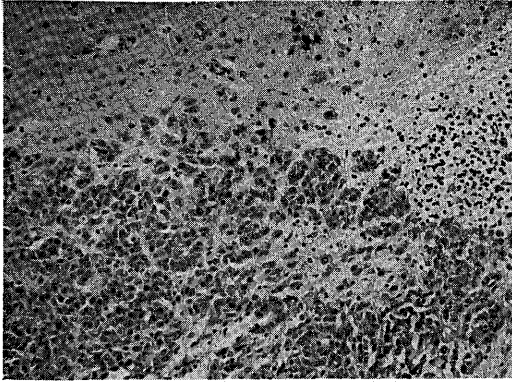


写真8 扁桃核に移植された Brown-Pearce 腫瘍細胞の増殖巣。腫瘍巣は境界明瞭で、これに接する脳実質には軽度の膠線維融解，線維素析出などをみる。膠細胞の増殖，あるいは，滲出性細胞反応は殆んど認められない。H-E 染色 ×300

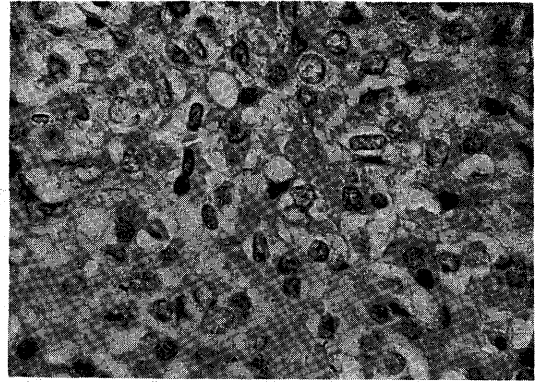


写真9 家兎視床下部前部群下垂体前葉所見。c細胞の比較的増加。H-E 染色 ×690 (家兎 No. 14)

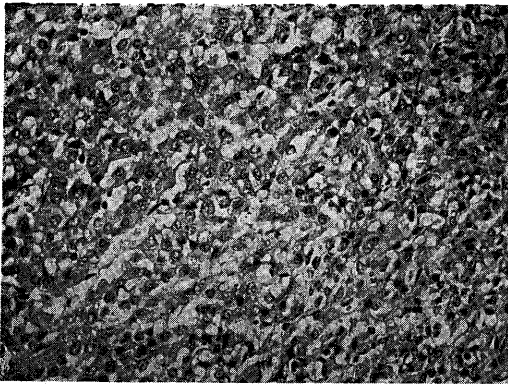


写真10 家兎視床下部前部群下垂体前葉群所見。α細胞の増加に比べc細胞の数は著しく減少している。H-E 染色 ×300 (家兎 No. 16)

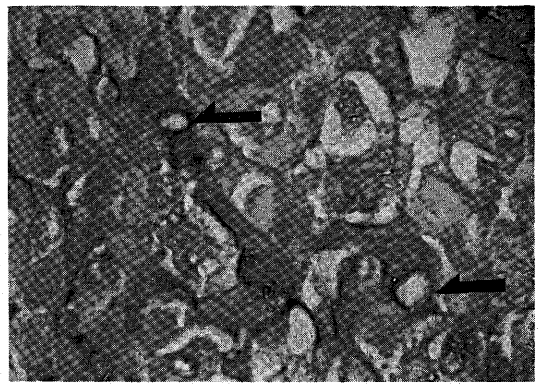


写真11 家兎視床下部後部群の下垂体前葉所見。PAS 陽性顆粒を有するβ細胞の減少が著しい。一部に hyaline material の沈着(矢印)を認める。これは Crooke's hyaline beta cell に酷似する pattern を示す。PAS 染色 ×1235(家兎No. 26)

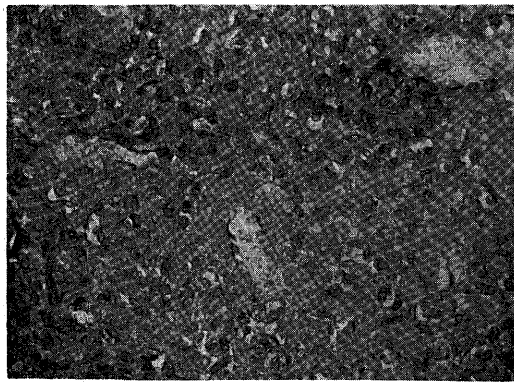


写真12 家兎扁桃核群下垂体前葉所見。β細胞の著しい増加をえる。c細胞も比較的増加を示す。PAS 染色 ×300 (家兎 No. 31)