前立腺癌に対する下垂体組織内照射法の研究

第1編 下垂体破壊に関する文献的考察

百瀬 剛一 外間 孝雄
 千葉大学医学部泌尿器科教室 片山 喬 中田 瑛浩
 (主任: 百瀬剛一教授) 北原 敬二 今津 曄
 深谷 邦男 吉田 豊彦

A STUDY OF RADIATION HYPOPHYSECTOMY FOR PROSTATIC CANCER

(1) Review of the pituitary ablation in literatures

Goichi Momose, Takashi Katayama, Keiji Kitahara, Kunio Fukaya, Takao Sotoma,
 Teruhiro Nakata, Akira Imatsu, & Toyohiko Yoshida

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof. G. Momose)

We reviewed the literatures of pituitary ablation for several diseases, including prostatic cancer, mammary cancer, Cushing's disease, acromegaly and others.

We pointed out several problems about these methods.

緒 言

人の前立腺は精囊腺と共に男子性機能の維持に大きな役割を果すものであるが、之が主として睾丸から分泌される Androgen, 特に Testosterone により正常の発育を遂げ、又その機能を維持していることは周知の事実である。斯様な前立腺の Androgen 依存性は、前立腺を基盤として発生した前立腺癌に於ても同様に保持されて居り、之が本腫瘍がホルモン依存性(Hormone-dependent)を持つとされる所以である。

前立腺癌の根治的治療法は云う迄もなく、手術的に癌組織全てを除去することにあるが、前立腺の占める位置的関係から自覚症状発現時には既に前立腺被膜をこえて精囊腺或いは膀胱等に浸潤している場合が少なくない。又初診時既に骨、肺等に遠隔転移を有するものも多い。こうしたことは自覚症状発現が遅いことの他に、早期診断法が尚不十分な事や、殊に本邦に於ては一般に本症に対する理解不足のため、症状発現後も仲々専門医師を訪れないこと等により早期発見の機会を失っている様に思われる。又患者が高令者のため、他に多くの合併症を有し、ために根治手術の侵襲に耐え得ないとみられるもの

が多いことも事実である。

以上の如く本症に於ては、根治手術不能例が多く、かくて前立腺癌に於ける保存的療法、特に前述のホルモン依存性を利用した内分泌療法の価値が高く評価されるのである。

第1表 前立腺癌の内分泌療法

去勢術
 女性ホルモン療法
 去勢術 + 女性ホルモン療法
 副腎皮質ホルモン療法
 副腎切除術
 間脳下垂体X線照射
 下垂体抑制物質療法
 下垂体切除術
 下垂体組織内照射
 Cryohypophysectomy

現在前立腺癌の内分泌療法と称せられるものには第1表に示す如き種々のものがあげられるが、1941年 Huggins & Hodges¹⁾ の創始せる所謂抗男性ホルモン療法が一般に広く応用されていることは云う迄もない。即ち去勢術と Estrogen 投与により癌の進展阻止をみることは

よく知られた事実であり、誠に価値ある方法と云い得る。併し本療法では必ず再燃のみられることも又周知の事実であり、ここに更に形の異つた内分泌療法の出現が期待されてきた。去勢術及び Estrogen 投与後の再燃が如何なる機序に基づくかは尚議論もあり、不明の点も多いが副腎性 Androgen の役割もその原因の一つにあげられ、この点よりみれば副腎切除による副腎性 Androgen の除去も意義を有することになる。前立腺癌に対する副腎切除術は1945年 Huggins & Scott²⁾ が最初に報告して以来、諸家の報告がみられる。我々も本療法の経験を有しているが、之に関する成績については別に報告する予定である。

又更に徹底した Androgen 除去の目的で行はれ始めたのが下垂体抑制療法である。下垂体機能抑制の方法としては第2表に示す如き種々のものが行われているが、我々は之のうち、アイソトープを下垂体組織内に経皮的に刺入し、アイソトープによる組織破壊を目的とした

第2表 下垂体抑制療法
下垂体抑制物質
Estrogen, Androgen, PHP
Chlorpromazine, Reserpine
外部照射
X線
Heavy particle
外科的下垂体剔除術
外科的
凝固法
stalk section
組織内照射法
Cryohypophysectomy

下垂体組織内照射法を行い、若干の成果を得たので、我々の本法に関する一連の研究を逐時報告したい。この下垂体組織内照射法を含む種々の下垂体機能抑制は前立腺癌のみならず、乳癌、その他の悪性腫瘍、Cushing 症候群、末端肥大症、糖尿病性網膜症等にも行われて居り、この問題に関しては Danowski³⁾ の綜説もあるが、我々は本編に於てはまず下垂体機能抑制法に関する諸家の業績を概説し、若干の考察を加えたい。

前立腺癌及び乳癌に対する下垂体抑制とその効果

前立腺癌及び乳癌の所謂ホルモン依存性癌に対する下垂体破壊を初めて行つたのは1952年の Luft & Olivecrona で彼等は進行性乳癌9例に対する外科的下垂体剔除術を報告し(1953)⁴⁾、好結果を得たと述べている。その後多くの研究者により追試され、何れも可成りの効果

をあげたと報告されている。

(1) 外科的下垂体剔除術

i) 前立腺癌に対する下垂体剔除術

Luft 等(1956⁵⁾, 1957⁶⁾) は前立腺癌10例に対し下垂体剔除術を行い、術後早期に夫々心不全、肺炎及び脳血栓のため死亡した3例を除いた残りの7例中5例に病変の寛解を認めたという。手術死亡の3例中2例は60才以上の高齢者で poor risk のものであつたというが、死亡率は可成り高い。又寛解を示した2例では以前の内分泌療法に反応を示さなかつたことは興味深い。

Pearson 等(1956)⁷⁾ も前立腺癌5例に対する下垂体剔除術の成績を報告しているが、評価を下し得た4例中1例に改善を認めている。この症例は除睾術及び Estrogen 療法後の再燃例であるが、術後血清 Acid Phosphatase が速やかに正常に戻り、前立腺自身も縮小したという。又この症例は第6胸椎の腫瘍浸潤による完全な Paraplegia があつたが、術後2カ月の中に膀胱及び直腸障害が回復し、下肢の運動能力も改善されたと述べている。Scott (1954)⁹⁾ も前立腺癌5例に下垂体剔除術を行い、2例に寛解をみたという。

第3表 前立腺癌に対する外科的下垂体剔除術の効果

Author	施行例	評価可能例	寛解例
Luft 等 (1956, 1957)	10	7	5
Pearson 等 (1956)	5	4	1
Scott (1954)	?	5	2
R. Smith (1959)	5	4	4
Whitemore (1956)	8	6	2
計		26	14

寛解率 54%

Radley Smith 等(1959)⁹⁾ は前立腺癌5例に対して下垂体剔除術を行い、術後生存した4例は全て自覚的及び他覚的改善をみ、2例は1年以上寛解がつづいたといい、3例では Estrogen 投与に反応したが再燃し、下垂体剔除で再び改善をみたと述べている。

Whitemore (1956)¹⁰⁾ も8例に下垂体剔除を行い、機能的にみて完全に下垂体を破壊し得たと思われる6例中改善をみたのは2例にすぎなかつたと述べている。

以上の症例を総合すると26例中14例(54%)に自覚的又は他覚的改善が認められる。

ii) 乳癌に対する下垂体剔除術

Luft 等 (1952)¹¹⁾は乳癌に対する下垂体剔除術の経験を最初に報告、同年 Perrault 等 (1952)¹²⁾も肺転移を伴う乳癌の1例に下垂体剔除術を行い、一般状態の改善と体重の増加をみたと述べている。Luft & Olivecrona (1953)⁴⁾は更に進行性乳癌9例に対する下垂体剔除術の効果を報告し、1955年には¹³⁾37例の経験を述べ、評価可能な30例中50%に改善を認めている。その後彼等は (1956, 1957)¹⁴⁾⁵⁾⁶⁾乳癌55例に対する効果を述べ、評価可能な41例中22例に病状の寛解を認めたという。この中術後2年以上の観察を行い得たものが14例あり、うち2年後も尚寛解状態にあるものは1例にすぎず、その効果には明らかに限界のあることを指摘している。彼等の症例では臨床効果と閉経時期との間には関連性があり、閉経期後の症例では効果のみられることが少く、又閉経期後の期間の長い者程治療に反応し難かつたという。従つて60才以上の高令者では効果が少なかつた。男子乳癌2例に於ても病状寛解をみている。

Pearson & Ray も1954年乳癌患者に対する下垂体剔除術の成績につき多くの報告を行つて居り、1954年¹⁵⁾¹⁶⁾には18例の経験を述べ、その後 (1955, 1956)¹⁷⁾⁷⁾41例中、他覚的改善をみたもの21例 (51%)、1956年¹⁸⁾には67例中36例に寛解をみたと述べている。閉経との関係では Luft 等の成績と異り、閉経期後の症例でも良い成績を示している。更に1959年¹⁹⁾にはそれ迄の218例の経験例中、最低17カ月の follow up を行つた109例を報告しているが、之によると約50%が他覚的改善をみ、35%は少なくとも6カ月以上改善状態が続いたという。彼等は下垂体剔除術後の5例に対し Estrogen の投与を行つたが、特に腫瘍の発育促進のみられなかつたことより、Estrogen の乳癌発育促進には下垂体性因子又は下垂体を介する因子の必要なことを示すものと考えた。又同じく下垂体剔除術後の5例に Growth Hormone を投与した所、うち2例に腫瘍の発育がみられたことから、乳癌と Growth Hormone との関係を推測している。その後彼等 (1960, 1962)²⁰⁾²¹⁾²²⁾は乳癌343例に対する下垂体剔除術の効果につき論じ、うち144例に他覚的改善をみたと述べている。又以前卵巣剔除をうけ、一時的にもせよ効果のみられたものでは、下垂体剔除に対しても反応を示すことが多いと述べ、60才以上の症例ではむしろ反応を示すものが多かつたと述べている。更に前述の Growth Hormone の他、Prolactin も乳癌発育促進の役割を演ずることがあるのではないかと推測を下し、転移性乳癌の保存的療法として下垂体剔除が実用的且つ効果的な

方法であると結論している。

Schutte 等 (1954)²³⁾も進行性乳癌4例に下垂体剔除術を行い、うち3例に有効であつたといい、Russell (1955)²⁴⁾もその有効性を報告している。Driesen (1955)²⁵⁾も乳癌6例中2例に寛解をみたという。LeBeau 等 (1956)²⁶⁾は先の報告¹²⁾以後25例の乳癌症例に下垂体剔除術を行い、その90%は術後直ちに疼痛の緩解をみているが、肝転移のあるときは禁忌であると述べている。

Kennedy 等 (1956)²⁷⁾は下垂体剔除を行つた28症例中18例に他覚的改善をみたと述べ、その後の報告では (1965)²⁸⁾²⁹⁾71例中55%に改善をみたと云うが、以前にホルモン療法に反応しなかつたものを除くと、寛解率は60%に迄増加したという。即ち、彼等は Hormone-independent になつたものでは下垂体剔除術にも反応し難いと考えている。

Anderson (1956)³⁰⁾は進行性乳癌20例に下垂体剔除術を行い、その45%に改善をみたが、その後50例の報告を行い (1958)³¹⁾、21例に寛解を、28例には疼痛の消失を認め、寛解の持続期間は半年以上のもの13例、1年以上のもの7例であり、閉経との関係は特に認めなかつた。又肝や脳への転移のある症例では反応がみられなかつたという。Matson (1956)³²⁾も施行13例中9例に効果を認めている。Hortling 等 (1956, 1958)³³⁾³⁴⁾も42例に施行し、その効果を報告している。

Freshwater 等 (1957)³⁵⁾は転移のある乳癌患者14例に下垂体剔除術を行い、評価可能な10例中8例に明らかな効果を認め、うち6例は6カ月乃至1年6カ月間生存したと述べている。James (1957)³⁶⁾も乳癌21例に下垂体剔除術を行い、手術死亡2例、2例が1年以上生存したというが、又妊娠中の乳癌症例2例に行つたが、妊娠に影響を与えなかつたと述べている。妊娠中の乳癌患者に下垂体剔除を行つた症例はその後 Little 等 (1958)³⁷⁾が報告し、詳しい内分泌的検索を行つている。又Bartels & Fager (1957)³⁸⁾も7例の乳癌症例に下垂体剔除術を施行、29%に効果を認め、7~10カ月の生存率は71%であつたという。

Escher 等 (1957, 1958)³⁹⁾⁴⁰⁾は21例の乳癌症例に paranasal transtethmoidal route により下垂体剔除術を行い15例に治癒を認め、うち5例は4~5カ月の比較的短期間の寛解であつたが、約半数は6カ月以上の寛解をみたといい、この手術法としては従来行われて来た transcranial の方法より本術式が優れていると述べ

ている。その後 Escher & Ludi (1961)⁴¹⁾は前述の症例を含めた45例の結果を報告しているが、その $\frac{2}{3}$ に他覚的改善を認め、その平均寛解期間は9.7カ月、平均生存期間は18.7カ月であり、明らかな寛解のみられなかつたものでも疼痛は著明に減少したという。

Jessiman 等 (1959)⁴²⁾⁴³⁾は transcranial の下垂体剔除術を行つた乳癌症例で7カ月乃至3年間 follow up した45例につき報告し、その60%に改善を認め、その生存期間は反応を示さなかつたものに比し5倍以上延長したという。その最長の病状寛解期間は15カ月で、最長3年間生存しているという。Gros 等 (1960)⁴⁴⁾、Van Buren & Bergenstal (1960)⁴⁵⁾も同様の方法を行い、その効果を報告している。Pardal 等 (1960)⁴⁶⁾も乳癌の保存的療法として下垂体剔除術を行い、疼痛の寛解を認め、10例中7例に生存期間の延長を認めた。Cobb & Scoville (1960)⁴⁷⁾も19例中10例に病状の寛解をみている。

Riscaer 等 (1961)⁴⁸⁾も transsphenoidal の方法で下垂体剔除術を行い、47例の乳癌症例で自覚的改善36例 (77%)、他覚的改善25例 (53%) を認めたと報告、Escher 等と同様 transsphenoidal の方法の優劣性を述べると共に、Kennedy 等とは異り、以前ホルモン療法や去勢術に反応しなかつた例でも下垂体剔除で病状の寛解をみるものも多く、以前 Hormone-independent であつたからと云つて下垂体剔除の適応外とはならないと述べている。

進行性乳癌に対する療法として Androgen 投与及び卵巣剔除の他に副腎剔除術も行はれている。その下垂体剔除術と副腎剔除術との効果を2、3の研究者が比較している。Atkins 等 (1957)⁴⁹⁾は下垂体剔除30例、副腎剔除30例をその予後から比較検討し、両者の間に統計的有意差は無いが、下垂体剔除の方がよりよい効果を示すように思われると述べたが、その後下垂体剔除70例、副腎剔除79例の比較報告を行い (1960)⁵⁰⁾、進行性乳癌に於ては生存率及び臨床効果の両面からみて卵巣剔除+副腎剔除より下垂体剔除の方がよりよい効果を収めたという。Bulbrook 等 (1960)⁵¹⁾は之等の症例に関して内分泌的検索を行い、予後判定上尿中 etiocholanolone 及び尿中 17-OHCS が有用であるとの結論を下している。更に Atkins 等 (1966)⁵²⁾は以前にホルモン療法を行うことなく下垂体剔除又は副腎剔除を行つたものと、ホルモン療法後之等の外科的処置を加えたものの生存率等につき予後を比較検討し、この両者の予後に差異がみられなかつたと述べている。又 American physician's & surgeon's

Joint Committee⁵³⁾ が1961年に12の center に於て行はれた進行性乳癌に対する調査で、下垂体剔除 467例、副腎剔除 404例のうち、術後死亡例及びその後の評価不能例を除いた夫々 358例、315例に検討を加え、寛解は夫々 112、100例にみられ、これは31.3%、31.7%に当つたという。又術後生存期間では下垂体剔除例で反応のみられたもの20.6カ月、反応のみられぬもの 6.5カ月に対し、副腎剔除例では夫々22.0カ月、7.6カ月であり、この両者間には殆ど差がみられなかつたと述べている。又この Committee の報告をその後 MacDonald (1962)⁵⁴⁾が行っているが、下垂体剔除 390例と副腎剔除 801例の症例から夫々評価可能な 340例と 690例につき検討を加え、この両者間には効果の差がないことを確認している。又以前に卵巣剔除を行つたのち、下垂体剔除又は副腎剔除を行つた 120例につき検討を加えているが、この卵巣剔除に反応したものでは、その後の治療にも約半数が反応するが、卵巣剔除に反応を示さなかつたものでは、その後の治療に反応するものが少なかつた。即ち前述の Pearson & Ray, Kennedy 等の知見を確認するデータであつた。

下垂体剔除術後の下垂体組織の残存については、Olivecrona & Luft (1957)⁵⁵⁾は多くの症例に於て剔除は不完全であつたと述べ、Falconer (1957)⁵⁶⁾は術後 necropsy を行つた6例に於て1~10%の下垂体組織の残存を認めている。併し Jessiman 等 (1959)⁴²⁾は下垂体剔除の完全さが必ずしも治療効果の良好であることを意味せず、術後内分泌機能検査で下垂体機能の残存が認められず、又 autopsy でも下垂体組織が認められなかつたもので、術後病状の寛解をみなかつたものも少くないという。又逆に極めて良好な経過をとつたものが術後正常な甲状腺機能を示し、死亡後の検査でも下垂体組織の残存がみられたものもあるといい、この症例では術後骨転移の改善、皮膚転移の縮小、疼痛の消失があり、9カ月間も家事に従事し得たという。又彼等は術後再燃時に尿中 Estrogen の増加を指摘しているが、この原因等については不明であるという。

下垂体機能抑制の手術的方法の1つとして Russell (1956)⁵⁷⁾が考案した視床下部と下垂体の間の連絡をたつより簡単な方法—stalk section がある。彼は人の pituitary stalk を切断することにより前葉の壊死を来すことをみ、臨床的には total hypophysectomy と同様の効果があると述べている。本法を乳癌症例に最初に応用したのは Connolly & Connell (1958)⁵⁸⁾であるが、彼等は

前立腺癌 1 例、乳癌 2 例に施行し、前立腺癌、乳癌各 1 例では下垂体前葉の壊死を認めたが完全ではなく、残りの 1 例では下垂体前葉は再生され、pituitary stalk が再建されていたと述べている。その後 Dugger 等 (1958)^{59) 60)} は 15 例の乳癌症例に本法を施行、40% に他覚的改善がみられたと報告、Ehni & Eckles (1959)⁶¹⁾ は 17 例の進行性乳癌患者に stalk section に加え、金属板を挿入して下垂体門脈系の再建を防ぐ方法をとつたが、臨床的には術後生存した 15 例中 5 例に於て腫瘍の縮小を認めた。しかしこの方法でも下垂体前葉細胞を完全に破壊させることは出来ず、約 1/4 は残存しているが、ACTH や TSH 排泄は減少したという。その後 Le Beau 等 (1960)^{62) 63)} も 4 例の経験を述べ、Newsome (1961)⁶⁴⁾ も 32 例に施行し他覚的改善 41% と報告している。本法は pituitary stalk 中の下垂体前葉栄養動脈を遮断するのであるが、前述の如く本血管は再建され易く、又前葉の破壊も不十分で、簡単ではあるが理想の手術法とは云い難く、Connolly & Connell も述べる如く、その効果も短いのので total hypophysectomy の方が有効と思はれる。

(2) 外部照射法

外科的下垂体剔除術は前述の如く可成り有効な成績を取めているが、Escher & Ludi⁴¹⁾ の transsphenoidal hypophysectomy の如く、手術死亡率 0 の報告もあるが、多くの transfrontal の方法では Greening (1956)⁶⁵⁾ 5%, Luft & Olivecrona (1956)¹⁴⁾ 6%, Ray & Pearson (1956)¹⁸⁾ 7.3% の如く、可成り高率の死亡を示して居り、こうした点より放射線を用いる下垂体機能抑制法が重視されるようになった。

下垂体は頭部の可成り深部にあり、しかも視束その他の重要近接臓器をもつという位置的關係から、外部照射により之を破壊することは通常の X 線照射では不可能である。しかし Gramegna (1909)⁶⁶⁾ の人下垂体に対する X 線照射の最初の報告以来、下垂体腫瘍、Cushing 症候群、末端肥大症、高血圧、Exophthalmos 等に対する下垂体 X 線照射が行はれて来た。前立腺癌に対しては Augrist & Knorrry (1944)⁶⁷⁾、Alyea (1945)⁶⁸⁾、Herbst (1945, 1947)^{69) 70)}、Herger & Sauer (1947)⁷¹⁾、Murphy & Schwippert (1951)⁷²⁾、Gibba & Gandini (1955)⁷³⁾、三浦 (1961)⁷⁴⁾ 等の報告があり、乳癌についても Kelly 等 (1951)⁷⁵⁾ の報告がある。前立腺癌に関しては未治療例に好結果を得たという (中野, 1961)⁷⁶⁾ が、Kelly 等の乳癌例では効果がなかつたという。

もし外部照射で下垂体を破壊せんとすれば Lawrence

の如く Cycrotron や Proton による他はない。乳癌に対するこの応用は Lawrence 等^{77) 78)} の独壇場であるが、彼等は 1963 年⁸⁰⁾ にはこうした所謂 heavy particle により乳癌患者 159 例を治療し、その約 30% に寛解を認め、その寛解期間は 6 カ月から 4 年以上に及ぶという。

他に興味ある報告として、Hickey 等 (1961)⁸¹⁾ は ultrasound による下垂体抑制の試みを 5 例の乳癌症例に行つて居るが、臨床的には何れも改善を認め得なかつたという。

(3) 組織内照射法

下垂体組織内に放射性同位元素を挿入し下垂体を破壊する組織内照射法は Rasmussen 等 (1953)⁸²⁾ が最初に行つて居る。即ち彼等は mc level の小 pellet の ⁹⁰Y を作る方法を示し、之を猿のトルコ鞍内に挿入し、その pellet 周囲組織の破壊程度を測定した。その結果組織学的に bead の 2~4 mm 以内の全細胞が破壊されることをみた。その破壊に要する線量は第 4 表の通りである。かくて人下垂体の破壊にはトルコ鞍内に 0.5~1.0mc の

第 4 表 下垂体及びその周囲組織を破壊するに要する線量 (Rasmussen 等)

下垂体前葉	110000~190000rad.
視床下部	60000~120000
視束交叉、視索	60000~140000
動眼神経	30000~60000

bead 4~6 コを適当におくことにより、その完全破壊が可能と考えた。その後組織内照射法の臨床的応用が行はれるようになったが、それに用いられて来た放射性同位元素は radioactive chromic phosphorus, ²²²Rn, ¹⁹⁸Au 及び ⁹⁰Y である。

(i) 前立腺癌に対する下垂体組織内照射

Rothenberg 等 (1955)⁸³⁾ は前立腺癌の 1 例に対し craniotomy を行つて radioactive chromic phosphate を下垂体内に注入した。併しこの症例は術後 2 日目に死亡している。

Fergusson (1957)⁸⁴⁾ は前立腺癌 30 例に対し、針を経鼻腔的にトルコ鞍内に挿入し、⁹⁰Y rod を刺入することにより下垂体の破壊を試みている。多くの症例に於て明らかな効果を認め、特に転移の疼痛消失が顕著であつた。本症により尿閉があり、脊椎転移による麻痺を伴う症例が、術後歩行可能となり自然排尿も出来るようにな

り2年間寛解がつづいたという。又リンパ腺転移のため下肢に浮腫を来した2例では術後浮腫の消失、リンパ腺の縮小がみられたと述べている。これら症例の内分泌機能検査を I^{131} uptake, 尿中 Gonadotropin 排泄等でみているが、必ずしも減少傾向を示さず、又共同研究者の Young (1957)⁸⁵⁾ が報告している autopsy のデータでも下垂体が完全に壊死に陥っているものはみられなかつたと云い、臨床的所見と併せて考える時、下垂体の全部が radionecrosis になることが望まれるけれども、前立腺癌の内分泌的療法としての下垂体機能の抑制は下垂体の部分的破壊で達成し得ると結論している。その後 Fergusson & Stevenson (1959) は前立腺癌と乳癌の41例に対する ^{90}Y 組織内照射の経験を述べているが、特に前立腺癌に於ては以前に Estrogen 投与や除癌術に反応したか否かが本法の適応を決めるのに役立つと述べている。その後 Fergusson & Phillips (1962)⁸⁷⁾ は前立腺癌50例に対する ^{198}Au 及び ^{90}Y Implant の結果を報告し、著効22例、有効12例、無効16例で、著効例の平均生存期間は36週であつたという。特に骨転移による疼痛を訴えた症例に於て、38例中著効18例、有効9例のあつたことは意義深い。

Moseley 等 (1959)⁸⁸⁾ も6例の前立腺癌症例に経鼻的 ^{90}Y Implant を行い、うち4例に自覚的並びに他覚的改善をみたといひ、Fraser 等 (1959)⁸⁹⁾ も前立腺癌2例に経鼻的 ^{90}Y Implant を行つているが、その結果は明らかでない。Frey & Cocchi (1959)⁹⁰⁾ も ^{198}Au Implant による治験を報告している。

Klar (1960)⁹¹⁾ は前立腺癌15例に対し percutane paranasale-transethmoidale Wege により ^{198}Au seed を Implant し、うち7例に他覚的寛解を認めたという。

我々 (1964)⁹²⁾⁹³⁾ も Rn Implant による前立腺癌治療の一部を述べたが、その後 Straffon 等 (1968)⁹⁴⁾ が ^{90}Y Implant による13例の治験を報告している。それによれば13例中著効7例、有効4例、無効2例であつたという。

又最近 Radiation hypophysectomy とは別に下垂体の凍結破壊を目的とする所謂 Cryohypophysectomy が行はれるようになり、前立腺癌に対しても Wilson 等 (1966)⁹⁵⁾ 及び Bleasel & Lazarus (1965)⁹⁶⁾ の報告がみられる。

(ii) 乳癌に対する下垂体組織内照射

Rothenberg 等 (1955)⁸³⁾ は前述の前立腺癌と同じ方法で radioactive chromic phosphate により3例の乳癌

患者を治療し、良好な結果を得たと報告した。

^{222}Rn を使用した報告では Forrest & Brown (1955)⁹⁷⁾ のものが最初で、彼等は頭部固定装置を用い、定位的に挿入針を経鼻腔蝶骨的に下垂体窩に刺入し、Radon seed を Implant する方法を行い、乳癌9例で良好な結果を得、患者はすぐ歩行可能となつたという。Forrest 等 (1956)⁹⁸⁾ はその後25例の乳癌症例に対する本法の効果を報告し、7例に於て効果を認めている。Radon の量は当初10mc を、その後15—20mc を用いているがうち4例に於て視神経障害をみている。彼等はその後(1959)⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾ 36例の施行例につき、寛解10例、停止1例であつたと述べている。この症例の術後の尿中 17-KS 排泄に関し Hobkirk (1958)¹⁰¹⁾ が報告を行つている。

本邦では金田等 (1956)¹⁰²⁾ が Radon seed 10mc を用い、末期乳癌患者10例に対する効果を報告しているが、1例を除き他の9例全てに著しい食欲の増進と倦怠感の消失がみられ、疼痛の軽減乃至消失があつた。他覚的にも転移巣の縮小、発育停止がみられたというが、その改善期間は比較的短い。我々も数例の乳癌に Radon seed Implant を行い、若干の効果を認めたが、これに関しては別に報告する。 ^{122}Rn はβ線その他γ線も放出し、近接臓器、特に視神経に障害を与えるとの Forrest 等のデータより、現在欧米では余り用いられなくなつてゐるが、金田等や我々の成績からは視神経障害を来すものは少かつた。こうした副作用の問題に関しては篇を改めて考察することとする。

広戸 (1960)¹⁰³⁾ は末期乳癌2例に対し、経鼻的に Radium を挿入し、疼痛の寛解等の効果はあつたという。

^{198}Au の下垂体 Implant については多くの報告があるが、Talairach 等 (1955, 1956)¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾ は経鼻腔的に乳癌症例に施行、Greening 等 (1956, 1957, 1958)⁶⁵⁾¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾ も同様の方法で50例に対し ^{198}Au 20mc 迄を用いて治療を行い、11例に他覚的改善をみたという。

又 Heidelberg 大学の Bauer, Klar, Becker, Scheer 等 (1956, 1958, 1959)^{91)108)~112)} は paranasal-transethmoidal route により ^{198}Au の下垂体 Implant を行て、Scheer & Klar (1958)¹¹¹⁾ は乳癌98例中自覚的改善33例、他覚的改善23例、Becker & Scheer (1959)¹¹²⁾ は142例中自覚的改善33例、他覚的改善23例、Klar (1960)⁹¹⁾ は294例中他覚的改善15.7%、自覚的改善29.0%、無効22.6%であつたという。

Ellis 等 (1958)¹¹³⁾、Gros 等 (1960)¹¹⁴⁾ も同様の方法

を行い、Schlungbaum & Penzholz (1959)¹¹⁵⁾ は28例の乳癌で20~30%に改善を、Gauwerky (1959)¹¹⁶⁾ も35%に改善を認めてる。

Bogasch 等 (1961)¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾ は ^{198}Au Implant により自覚的改善が $\frac{2}{3}$ に見られたが、他覚的改善は35例中2例にすぎなかつたといい、Escher & Ludi (1961)⁴¹⁾ は12例中5例に改善をみている。又 Burian 等 (1961)¹¹⁹⁾ は56例中9例に自覚的並びに他覚的改善を、16例に自覚的改善をみている。半田等 (1962, 1967)¹²⁰⁾¹²¹⁾ も4例に施行している。

^{90}Y によるものでは、Evans 等 (1959)¹²²⁾ は乳癌患者31例に ^{90}Y Implant を行つたが、8例に症状の停止をみた。又彼らは transcranial より transsphenoidal の術式の方が死亡率が低いといい、この場合下垂体の完全破壊は必ずしも必要なく、完全破壊が病状の寛解を長くするかどうかは不明であり、更に予めホルモン依存性を知る方法はないと述べている。Forrest 等 (1959)⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾ も ^{90}Y rod 及び ^{90}Y screw Implant (10-20mc) を73例に施行し、評価可能例で約 $\frac{1}{3}$ に効果を認めている。以前に副腎切除を行つた8例では全例無効であつたという。Fraser 等 (1959)⁸⁹⁾¹²³⁾ も paranasal に28例に施行、他覚的改善65%であつたと云い、Fergusson & Stevenson (1959)⁸⁶⁾ もその経験を述べている。

Notter (1959)¹²⁴⁾ は51例の乳癌症例に ^{90}Y Implant を行い、その効果を報告しているが、他に Bateman (1959)¹²⁵⁾、Greening 等 (1960)¹²⁶⁾、Gros 等 (1960)⁸⁴⁾¹¹⁴⁾、Juret & Hayem (1961)¹²⁷⁾、Moseley 等 (1959)⁸⁸⁾ の報告もある。Jadresic 等 (1965)¹²⁸⁾ も43例に transfrontal に施行し、27%に改善を認め、McCullagh 等 (1965)¹²⁹⁾ も術後の内分泌機能の変動を報告した。

手術と放射性同位元素との併用の報告もあり、Baron 等 (1958, 1991)¹³⁰⁾¹³¹⁾ は transcranial hypophysectomy に ^{198}Au を併用する術式を乳癌 104例に施行し、他覚的改善33%であつたと云う。Edelstyn 等 (1958, 1964)¹³²⁾¹³³⁾ は外科的下垂体剔除術を行つて出来る限り下垂体を剔除した後、 ^{90}Y oxide で pack する方法を行い、他覚的改善が59%にみられ、下垂体剔除術のみの38%より高率であつたと云う。又 Ellis (1959)¹³⁴⁾ も手術に放射性同位元素を併用したものと手術単独例とを比較している。

Radiation hypophysectomy に関しては他に Implant 後の autopsy による下垂体組織の検索を行つたもの⁸⁵⁾¹³⁵⁾¹³⁷⁾ や、本法の副作用に関する文献¹³⁷⁾¹³⁸⁾、更には術

後の内分泌機能の変動^{101)120)137)139)~153)}、代謝面の変化についての研究等¹⁵⁴⁾¹⁵⁵⁾ がみられるが、これらは後続篇に於て述べる。

更に Cryohypophysectomy による乳癌治療を Rand 等 (1964)¹⁵⁶⁾、Wilson 等 (1966)⁹⁵⁾、Bleasel & Lazarus (1965)⁹⁶⁾ 及び半田等 (1967)¹²¹⁾ が報告しててることをつけ加えておく。

その他の疾患に対する下垂体抑制

下垂体剔除術や下垂体組織内照射法は下垂体腫瘍は勿論、末端肥大症、Cushing 症候群、糖尿病性網膜症や種々の悪性腫瘍の際に行はれることがある。このうち下垂体腫瘍を除く他の疾患に於ける下垂体破壊について若干触れておく。

(i) 末端肥大症

本症は下垂体より産生される Growth Hormone の増加によるものである。従つて下垂体機能の抑制が必要となる。このため従来より下垂体剔除術が行はれてきたが、それは total hypophysectomy と云うよりも、むしろ出来る限り多くの腫瘍をとることを目的としたものが多く、著明な改善はみられなかつた。一方外部からのX線照射も時に有効なことはあつても必ずしも良い成績とは云えなかつた。

Hamberger 等 (1959)¹⁵⁷⁾ は10例の本症に total hypophysectomy を行い全例著効をみたといい又 Ray (1960)¹⁵⁸⁾ も良好な結果を得ている。Lawrence 等 (1962)¹⁵⁹⁾ は前述の heavy-particle による外部照射を行い、15例中5例に効果をみたという。

下垂体組織内照射法については、まず Northfield (1949)¹⁶⁰⁾ の Rn seed による治験があるが、その後 Molinatti 等 (1961, 1962)¹⁶¹⁾¹⁶²⁾ は末端肥大症16例に ^{90}Y のトルコ鞍内挿入により、臨床的並びに代謝面での改善を認めている。又 Hartog 等 (1965)¹⁶³⁾ は22例に対し ^{90}Y 、 ^{198}Au の Implant 又はその併用により著効13例、有効6例を得、他の下垂体機能は13例で傷害をうけず、所謂 partial pituitary ablation を行うことが出来たという。Greenwood 等 (1965)¹⁶⁴⁾ も末端肥大症患者14例に対し ^{90}Y 及び ^{198}Au で治療を行い、その plasma Growth Hormone 値を検索し、本療法は臨床上有効であり、又 plasma Growth Hormone 値の減少を来すが、彼等の用いた線量ではその全症状を除くことは出来なかつたと述べている。更に McCullagh 等 (1965)¹⁶⁵⁾ は末端肥大症2例に ^{90}Y Implant を行い臨床的に改善をみると共に、その内分泌の変化についても記載してい

る。

又前述した Cryohypophysectomy も末端肥大症に応用されており, Rand 等 (1964)¹⁵⁶⁾, Wilson 等 (1966)⁹⁵⁾, Bleasel & Lazarus (1965)⁹⁶⁾, Earll 等 (1966)^{26c)}, 半田等 (1967)¹²¹⁾の治験が報告されている。

近年成長ホルモンの Radioimmunoassay が広く行われる様になり, 血中の該ホルモン値が測定可能となつたため, 本症の診断は勿論, 前述の如き治療法の効果判定にこれを応用することが好都合である。これにより本症の治験には外科的療法に代つて, Radiation hypophysectomy 又は Cryohypophysectomy が多く行われるようになるであろう。

(ii) Cushing 症候群

本症は副腎皮質より産生される Corticoid の過剰により起る症候群として知られているが, 副腎腫瘍や異所性 ACTH 産生腫瘍によつて二次的に惹起される副腎過形成を除く両側過形成例では下垂体の関与が考えられ, こうしたものでは plasma ACTH 値が高値をとり, Cushing's disease と呼ばれている。即ち本症の Corticoid 過剰が下垂体の ACTH 分泌能増加に基くため, 下垂体機能の抑制法が行われる様になつた訳である。

外部照射の報告では Johnson (1952)¹⁶⁷⁾, Dohan 等 (1957)¹⁶⁸⁾, Soffer 等 (1961)¹⁶⁹⁾が X 線照射による寛解例を述べ, heavy-particle による照射は Lawrence, Linfoot 等 (1963)¹⁷⁰⁾により有効例が報告されている。

下垂体組織内照射に関しては, Northfield (1949)¹⁶⁰⁾が Rn を使用し, 又 colloidal ¹⁹⁸Au を使用した Klotz (1958)¹⁷¹⁾の報告もある。Mollinatti 等 (1959)¹⁷²⁾は 27 才男子の Cushing 症候群の 1 例に ⁹⁰Y を刺入し, 8 カ月後には臨床症状の完全な寛解を得, そのホルモン測定では軽度の副腎不全をみる他, 甲状腺及び性腺機能は正常であつたという。Joplin 等 (1961)¹⁷³⁾も 6 例に施行 (¹⁹⁸Au Implant); 4 例で病状の寛解をみたと述べ, この症例を含め Hartog 等 (1965)¹⁷⁴⁾が報告した所では, 20 例に対する ⁹⁰Y, ¹⁹⁸Au 又はその併用により著効 8 例, 有効 8 例であつたという。McCullagh 等 (1965)¹⁶⁵⁾も本症 2 例に ⁹⁰Y の治療を行つて, 両側共完全な臨床的寛解を認めている。本症に対しては Cryohypophysectomy も応用され, Rand 等 (1964, 1966), ¹⁵⁶⁾175) Wilson 等 (1966)⁹⁵⁾の報告がみられる。

両側副腎皮質過形成による Cushing 症候群に対しては現在両側副腎切除術が一般に行われているが, 時には術後 Nelson 症候群を来すものもあり, 下垂体への侵襲

がより合理的とも考えられる。従つて下垂体破壊のコントロールがよろしきを得れば, 本症に対する下垂体抑制法は益々採用される様になると考える。

(iii) 糖尿病性網膜症

本症に対して初めて下垂体破壊を行つたのは Luft 等 (1955)¹⁷⁶⁾の外科的下垂体切除術の報告である。その後外科切除術^{177)~180)}, 外部照射⁸⁰⁾, 組織内照射¹⁹¹⁾¹⁹²⁾法及び Cryohypophysectomy⁹⁵⁾⁹⁶⁾¹²¹⁾¹⁵⁶⁾¹⁷⁵⁾による治療に関し多くの報告がみられる。

例えば Pearson 等 (1964)¹⁸⁹⁾は本症 14 例に下垂体切除術を行い, うち 8 例に 2 年半乃至 6 年以上もつゞく他覚的改善を認めている。Lawrence 等 (1963)⁸⁰⁾は 79 例に対し heavy-particle による外部照射を行い, うち評価不能の 61 例中の 14 例に改善を認めている。Ray 等 (1968)¹⁹²⁾は ⁹⁰Y Implant を行つた 22 例の成績で, 生存者の 75% が症状の改善若くは進行停止をみたと報告している。

本症に下垂体破壊が有効な機構については未だ不明と云う他はないが Schimek (1967)¹⁹³⁾は下垂体機能低下に伴う副腎皮質機能の減退が insulin の必要量を減ずるためといい, 又 Pearson 等 (1964)¹⁸⁹⁾は成長ホルモン分泌を消滅させることが良いのではないかと述べているが, この点の解明には更に検討を必要としよう。

(iv) その他の疾患

その他 Exophthalmos, 高血圧等の内分泌障害や睾丸その他の悪性腫瘍, Melanoma 等の際に下垂体破壊が試みられている。こうしたものでは稀に有効の結果をみることはあるも, 従来の文献上では大多数が無効に終つている。

文献からのまとめ

前述の如く下垂体切除術及び下垂体組織内照射法を中心とする下垂体破壊は諸種疾患に行われているが, 末端肥大症及び Cushing's disease の如く明らかに下垂体機能亢進のみられるものではその意義は明らかであるが, 前立腺癌, 乳癌及び糖尿病性網膜症に於ける下垂体破壊の意義は尚十分解明されているとは云い難い。前立腺癌の Androgen-dependent の機構及び下垂体性ホルモン, 特に Gonadotropin, Prolactin, Growth Hormone 等の前立腺癌進展への役割等が問題となるが, この点も不明確である。前立腺癌に対する下垂体破壊の症例は乳癌に比し少く, 特に本邦では我々の報告の他発表されていない。併し下垂体切除術で 50% 以上, 組織内照射法に於ても之と同等以上の成績が示され, 優れた治療法の 1 つと

云えよう。唯この方法がより確立されるためには尚多くの問題を残している。即ち 1) 下垂体破壊の術式は他のホルモン療法、去勢術、Estrogen 投与又は副腎剔除術に比し効果があるか否か。又他の内分泌療法が無効となつた時に初めて行うべき方法か否か、或いは下垂体破壊をまず行うべきか否か。2) 下垂体剔除に去勢術を併施するにしても、Estrogen 投与を行うべきか否か。3) 種々の下垂体破壊術式の選択、特に前立腺癌が老人に限られている点は乳癌とやや異つており、risk の面からも検討を要するであろう。4) 下垂体破壊により効果が得られるか否かを術前予知し得るか否か。5) 所期の目的を達するため下垂体破壊の程度は如何、又これをcontrolする方法とその程度を追究し得る内分泌検査法の選択。6) 術式の改良、特に Radiation hypophysectomy を行う場合の放射性同位元素の選択、7) 副作用の阻止。特に眼障害と尿崩症の予防法、又は副作用の治療法。8) 術後ホルモン補償の有無の決定等の諸問題があげられよう。こうしたことは外科学、内分泌学、放射線医学等の今後の進歩にまたねばならぬ点も多く、直ちに解明出来る問題ではないにしても、一応の結論を下す必要があろう。我々は後続篇に於て我々の経験を述べると共に、下垂体破壊法の諸問題にも触れてみたいと思う。

結 語

前立腺癌、乳癌の所謂ホルモン依存性癌を中心に、その下垂体抑制療法に関する従来の文献を紹介すると共に、現在の問題点若干を指摘した。

文 献

- Huggins, C. & Hodges, C.: *Cancer Res.*, **1**, 293, 1941.
- Huggins, C. & Scott, W.W.: *Ann. Surg.*, **122**, 1031, 1945.
- Danowski, T. S.: *Clinical Endocrinology*, Vol. I, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1962.
- Luft, R. & Olivecrona, H.: *J. Neurosurg.*, **10**, 301, 1953.
- Luft, R., Olivecrona, H., Ikkos, D., Nilson, L. & Ljunggren, H.: *Am. J. Med.*, **21**, 728, 1956.
- Luft, R. & Olivecrona, H.: *Cancer*, **10**, 789, 1957.
- Pearson, O. H., Ray, B. S., Harrold, C. C., West, C. D., Li, M. C. & Maclean, J. P.: *J. A. M. A.*, **161**, 17, 1956.
- Scott, W. W.: *Tr. Am. A. Genito-urin. Surgeons*, **46**, 33, 1954, 5)より引用.
- Radley Smith, E. J., Gurling, K. & Baron, D.: *Brit. J. Med.* **21**, 657, 1956.
- Whitemore, A.: *Am. J. Med.*, **21**, 657, 1956.
- Luft, R., Olivecrona, H. & Sjögren, B.: *Nord Med.*, **47**, 351, 1952, 4)より引用.
- Peault, M., Le Beau, J., Klotz, B., Sicard, J. & Clavel, B.: *Thérapie*, **7**, 290, 1952, 5)より引用.
- Luft, R. & Olivecrona, H.: *Cancer*, **8**, 261, 1955.
- Luft, R. & Olivecrona, H.: *Schweiz. med. Wschr.*, **86**, 113, 1956.
- Pearson, O. H., Ray, B. S., West, C. D., Harrold, C. C., MacLean, J. P. & Li, M. C.: *J. Clin. Invest.*, **33**, 956, 1954.
- Pearson, O. H. & Ray, B. S.: *J. Clin. Endocrinol.*, **14**, 828, 1954.
- Pearson, O. H., Ray, B. S., Harrold, C. C., West, C. D., Li, M. C., MacLean, J. P. & Lipsett, M. B.: *Trans. Ass. Amer. Physic.*, **68**, 101, 1955.
- Ray, B. S. & Pearson, O. H.: *Ann. Surg.*, **144**, 394, 1956.
- Pearson, O. H. & Ray, B. S.: *Cancer*, **12**, 85, 1959.
- Pearson, O. H. & Ray, B. S.: *Am. J. Surg.*, **99**, 544, 1960.
- Ray, B. S. & Pearson, O. H.: *Surg. Clin. N. Amer.*, **42**, 419, 1962.
- Ray, B. S.: *J. A. M. A.*, **200**, 974, 1967.
- Schutter, J. A., Picaza, J. A., Marinello, Z. & Marquez, J. F.: *J. Clin. Endocrinol.*, **14**, 827, 1954.
- Russell, P. W.: *J. Kansas M. Soc.*, **56**, 481, 1955.
- Driesen, W.: *Schweiz. Med. Wschr.*, **85**, 249, 1955.
- Le Beau, J. A. M. A., **162**, 999, 1956.
- Kennedy, B. J., French, L. A. & Peyton, W. T.: *New Engl. J. Med.*, **235**, 1165, 1956.
- Kennedy, B. J. & French, L. A.: *Am. J. Surg.*, **110**, 411, 1965.
- Kennedy, B. J.: *Cancer*, **18**, 1551, 1965.
- Anderson, E.: *Danish med. Bull.*, **3**, 51, 1956.
- Anderson, E.: *Acta Endocrinol.*, **29**, 295, 1958.
- Matson, D. D.: *Symposium on hypophysectomy, at the Sloan Kettering Institute, New York, 1956.* 5)より引用.
- Hortling, H. & Björkstén, G.: *Acta Endocrinol.*, **22**, 166, 1956.
- Hortling, H., Malmio, K., Björkstén, G. &

- Hiisi-Brummer, L.: *Acta med. Scand.*, **162**, 387, 1958.
- 35) Freshwater, D.B., Crue, B.L., Shelden, C.H. & Püdenz, R.H.: *Cancer*, **10**, 105, 1957.
 - 36) James, J.A.: *J.A.M.A.*, **164**, 319, 1957.
 - 37) Little, B., Smith, O.W., Jessiman, A.G., Selenkow, H.A., Van't Hoff, W., Eglin, J.M. & Moore, F.D.: *J. Clin. Endocrinol.*, **18**, 425, 1958.
 - 38) Bartels, E.C. & Fager, C.A.: *Lahey Clin. Bull.*, **10**, 98, 1957.
 - 39) Escher, F., Roth, F. & Cottier, H.: *Schweiz. Med. Wschr.*, **88**, 49, 1958.
 - 40) Escher, F., Roth, F. & Cottier, H.: *Ann. Otol.*, **66**, 1009, 1958.
 - 41) Escher, F. & Ludi, P.: *Schweiz. med. Wschr.*, **91**, 709, 1961.
 - 42) Jessiman, A.G., Matson, D.D. & Moore, F.D.: *New Engl. J. Med.*, **261**, 1199, 1959.
 - 43) Jessiman, A.G.: *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, **24**, 213, 1959.
 - 44) Gros, C., Roilgen, A. & Vlahovitch, B.: *Ann. Chir.*, **14**, 253, 1960.
 - 45) Van Buren, J.M. & Bergenstal, D.M.: *Cancer*, **13**, 155, 1960.
 - 46) Pardal, E., Belou, A. & Walder, A.R.: *J.A.M.A.*, **172**, 864, 1960.
 - 47) Cobb, N.L. & Scoville, W.B.: *California Med.*, **90**, 132, 1960.
 - 48) Riskaer, N., Fog, C.V.M. & Hommelgaard, T.: *Arch. Otolaryng.*, **74**, 483, 1961.
 - 49) Atkins, H.J.B., Falconer, M.A., Hayward, J.L. & MacLean, K.S.: *Lancet*, **1**, 489, 1957.
 - 50) Atkins, H.J.B., Falconer, M.A., Hayward, J.L., MacLean, K.S., Schurr, P.H. & Armitage, P.: *Lancet*, **1**, 1148, 1960.
 - 51) Bulbrook, R.D., Greenwood, F.C. & Hayward, L.: *Lancet*, **1**, 1154, 1960.
 - 52) Atkins, H.J.B., Falconer, M.A., Hayward, J.L., MacLean, K.S. & Schurr, P.H.: *Lancet*, **1**, 827, 1966.
 - 53) American physician's & Surgeon's Joint Committee: *J.A.M.A.*, **175**, 787, 1961.
 - 54) MacDonald, I.: *Surg. Gynec. & Obst.*, **115**, 215, 1962.
 - 55) Oliverona, H. & Luft, R.: *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, **20**, 267, 1957.
 - 56) Falconer, M.A.: *Proc. R. Soc. Med.*, **50**, 857, 1957.
 - 57) Russel, D.S.: *Lancet*, **1**, 466, 1956.
 - 58) Conolly, C. & Connell, A.M.S.: *Brit. J. Surg.*, **46**, 118, 1958.
 - 59) Dugger, G.S., Van Wyke, J. & Newsome, J.F.: *Amer. Surgeon*, **24**, 603, 1958.
 - 60) Dugger, G.S., Van Wyke, J., Newsome, J.F.: *J. Neurosurg.*, **19**, 589, 1962.
 - 61) Ehni, G. & Eckles, N.E.: *J. Neurosurg.*, **16**, 628, 1959.
 - 62) Le Beau, J.: *Neuro-chirurgie*, **6**, 628, 1959.
 - 63) Le Beau, J. & Foncin, J.F.: *Acta Psychiat.*, **35**, 13, 1960.
 - 64) Newsome, J.F.: *J.S.C. med. Ass.*, **57**, 505, 1961.
 - 65) Greening, W.P.: *Lancet*, **1**, 728, 1956.
 - 66) 78) より引用.
 - 67) Augrist, A. & Khoury, E.N.: *Urol. & Cutan. Rev.*, **48**, 577, 1944.
 - 68) Alyea, E.P.: *J. Urol.*, **53**, 143, 1945.
 - 69) Herbst, W.P.: *J.A.M.A.*, **127**, 57, 1945.
 - 70) Herbst, W.P.: *J. Urol.*, **57**, 296, 1947.
 - 71) Herger, C.C. & Sauer, H.P.: *New York State J. Med.*, **47**, 494, 1947.
 - 72) Murphy, W.T. & Schwippert, H.: *Radiology*, **56**, 376, 1951.
 - 73) Gibba, A. & Gandini, D.: *Urologia*, **22**, 220, 1955.
 - 74) 三浦樹也: *日泌尿会誌*, **52**, 525, 昭36.
 - 75) Kelly, K.H., Feldsted, E.T., Brown, R.F., Ortega, P., Bierman, H.R., Low-Beer, B.V.A. & Shinkin, M.B.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **11**, 967, 1951.
 - 76) 中野欣也: *日泌尿会誌*, **52**, 1047, 昭36.
 - 77) Lawrence, J.H.: *Cancer*, **10**, 795, 1957.
 - 78) Tobias, C.A., Lawrence, J.H., Born, J.L., McCombs, R.K., Roberts, J.E., Anger, H.O., Low-Beer, B.V.A. & Huggins, C.B.: *Cancer Res.*, **18**, 121, 1958.
 - 79) Lawrence, J.H.: *J.A.M.A.*, **166**, 1501, 1958.
 - 80) Lawrence, J.H., Tobias, C.A., Born, J.L., Gottschalk, A., Linfoot, J.A. & Kling, R.P.: *J.A.M.A.*, **186**, 236, 1963.
 - 81) Hickey, R.C., Fry, W.J., Meyers, R., Fry, F.J. & Bradburg, J.T.: *Arch. Surg.*, **83**, 620, 1961.
 - 82) Rasmussen, T.B., Harper, P.V. & Kennedy, T.: *Surg. Forum*, **4**, 681, 1953.
 - 83) Rothenberg, S.F., Jaffe, H.L., Putman, T.J. & Simkin, B.: *AMA Arch. Neurol. & Psychiat.*, **73**, 193, 1955.
 - 84) Fergusson, J.D.: *Brit. J. Urol.*, **29**, 215, 1957.
 - 85) Young, S.: *Lancet*, **1**, 548, 1957.
 - 86) Fergusson, J.D. & Stevenson, J.J.: *Lancet*, **1**, 635, 1959.
 - 87) Fergusson, J.D. & Phillips, D.E.H.: *Brit. J. Urol.*, **34**, 485, 1962.

- 88) Moseley, R. D., Ironside, W.M.S., Harper, P.V. & McCrea, A.: *Am. J. Roentg.*, **82**, 604, 1959.
- 89) Frash, R., Joplin, G.F., Laws, J., Morrison, R. & Steiner, R.E.: *Lancet*, **1**, 382, 1959.
- 90) Frey, E. & Cocchi, U.: *Schweiz. med. Wschr.*, **89**, 652, 1959.
- 91) Klar, E.: *Langenbecks Arch. Klin. Chir.*, **294**, 497, 1960.
- 92) 百瀬剛一, 片山喬: 癌の臨床, **10**, 383, 昭39.
- 93) 百瀬剛一: 日泌尿会誌, **40**, 1267, 昭39.
- 94) Straffon, R.A., Kiser, W.S., Robitaille, M. & Dohn, D.F.: *J. Urol.*, **99**, 102, 1968.
- 95) Wilson, C.B., Winternitz, W.W., Bertan, V. & Sizemore, G.: *J.A.M.A.*, **198**, 587, 1966.
- 96) Bleasel, K. & Lazarus, L.: *Med. J. Aust.*, **2**, 148, 1965.
- 97) Forrest, A.P.M. & Brown, D.A.P.: *Lancet*, **1**, 1054, 1935.
- 98) Forrest, A.P.M., Brown, D.A.P., Morris, S.R., Illingworth, C.F.W.: *Lancet*, **1**, 399, 1956.
- 99) Forrest, A.P.M., Blair, D.W., Brown, D.A.P., Stewart, H.J., Sandison, A.T., Harrington, R.W., Valentine, J.M. & Carter, P.T.: *Brit. J. Surg.*, **47**, 61, 1959.
- 100) Forrest, A.P.M., Blair, D.W., Valentine, J.M. & Sandison, A.T.: *Lancet*, **1**, 971, 1959.
- 101) Hobkink, R.: *J. Clin. Endocrinol.*, **18**, 636, 1958.
- 102) 金田弘, 前田盛正, 奥孝行, 谷川一夫, 新田輝夫, 長谷川正秀, 小林孝俊, 中塚次郎: 日医新報, 第1939号グラフ, 昭36.
- 103) 広戸幾一郎: 臨床と研究, **37**, 1016, 昭35.
- 104) Talairach, J. & Tournoux, P.: *Neurochirurgie*, **1**, 127, 1956.
- 105) Talairach, J., Aboulber, J., Tournoux, P. & David, H.: *Neurochirurgie*, **2**, 3, 1956.
- 106) Greening, W.P.: *Proc. R. Soc. Med.*, **50**, 867, 1957.
- 107) Greening, W. P.: *International Symposium on mammary cancer*, 351, Perugia, Division of Cancer Research, 1958, 97) より引用.
- 108) Bauer, H.: *Rev. méd. suisse rom.*, **76**, 320, 1956.
- 109) Baue, H.: *Langenbecks Arch. Klin. Chir.*, **284**, 438, 1956.
- 110) Bauer, H. & Schweitzer, L.A.: *Endocrine Aspects of Breast Cancer*, Edinburgh, 1958.
- 111) Scheer, K.E. & Klar, E.: 100) より引用.
- 112) Becker, J. & Scheer, K.E.: 100) より引用.
- 113) Ellis, F., Jackson, G., Lawis, C.L., Nias, A. & Oliver, R.: *Second United Nations International Conference on Peaceful Uses of Atomic Energy*, Geneva, 1958, 133) より引用.
- 114) Gros, C., Gary-Bobo, J. & Belotte, J.: *Monpellier med.*, **58**, 168, 1960.
- 115) Schlungbaum & Penzholtz: 100) より引用.
- 116) Gauwerky, F.: 100) より引用.
- 117) Bogasch, U., Kasbauer, H., Kunlen, H.: *Münch. med. Wschr.*, **103**, 147, 1961.
- 118) Bogasch, U. et al.: *J.A.M.A.*, **177**, 809, 1961.
- 119) Burian, K., Beringer, A., Ellegast, H. & Frishauf, H.: *Z. Laryng. Rhinol.*, **40**, 186, 1961.
- 120) 半田肇, 菊池晴彦, 田中敬正, 田辺正也: 日本臨床, **20**, 1202, 昭37.
- 121) 半田肇, 谷栄一, 青柳実, 高瀬卓郎, 富永伸郎: ホと臨, **15**, 819, 昭37.
- 122) Evans, J. P., Fenge, W., Kelly, W. A. & Harper, P.V.: *Surg. Gynec. & Obst.*, **108**, 393, 1959.
- 123) Frash, R., Joplin, G.F., Laws, J.W., Morrison, R. & Steiner, R.E.: *Lancet*, **1**, 787, 1959.
- 124) Notter, G.: *Acta radiol., Suppl.* **184**, 1, 1959.
- 125) Bateman, G.H.: *J. Laryng. & Otol.*, **73**, 631, 1959.
- 126) Greening, W. P., Ramsay, G.S., Stevenson, J.J., Boyland, E., Righy-Jones, P.C. & Godsmark, B.: *Brit. J. Cancer*, **14**, 627, 1960.
- 127) Juret, P. & Hayem, M.: 133) より引用.
- 128) Jadrisic, A., Poblete, M., Reid, A., Riera, M., Matus, A. & Heneros, M.: *J. Clin. Endocrinol.*, **25**, 686, 1965.
- 129) McCullagh, E.P., Feldstein, M.A., Tweed, D.C. & Dohn, D.F.: *J. Clin. Endocrinol.*, **25**, 832, 1965.
- 130) Baro, D.N., Gurling, K.J. & Smith, E.J.R.: *Brit. J. Surg.*, **45**, 593, 1958.
- 131) Boesen, E., Smith, E.J.R. & Baron, D.N.: *Brit. med. J.*, **2**, 790, 1961.
- 132) Edelstyn, G.A., Gleadhill, C.A., Lyons, A.R., Rodgers, H.W., Taylor, A.R. & Welbourn, R.B.: *Lancet*, **1**, 467, 1958.
- 133) Edelstyn, G.A., Gleadhill, C.A. & Lyons, A.R.: *Brit. Med. J.*, **32**, 1964.
- 134) Ellis, F.: *J. Laryng. & Otol.*, **73**, 654, 1959.
- 135) Kelly, W.A., Evans, J.P., Harper, P.V. & Humphreys, E.M.: *Surg. Gynec. & Obst.*, **106**, 600, 1958.
- 136) Oppenheimer, D.R.: *J. Laryng. & Otol.*, **73**, 670, 1959.
- 137) Li, M.C., Rall, J.E., MacLean, J.P., Lipsett, M.B., Ray, B.S. & Pearson, O.H.: *J. Clin. Endocrinol.*, **15**, 1228, 1955.
- 138) Newell, F.W. & Ironside, W.M.S.: *Am. J. Ophthal.*, **49**, 476, 1960.

- 139) Ditzel, J., Hansen, P.F. & Riskaer, N.: *Acta Endocrinol.*, 45, 171, 1964.
- 140) Buus, O., Fog, C.V.M. & Møller, P.F.: *Danisch med. Bull.*, 9, 210, 1962.
- 141) Pesonen, S. & Laitman, O.: *Acta Endocrinol.*, 39, 234, 1962.
- 142) Falkheden, T., Norin, T., Sjögren, B. & Skanse, B.: *Acta Endocrinol.*, 41, 457, 1962.
- 143) Sharrer, N.E. & Asper, S.P.: *J. Clin. Endocrinol.*, 16, 1311, 1956.
- 144) Hökfelt, B., Luft, R., Ikkos, D., Olivecrona, H. & Sekkenes, J.: *Acta Endocrinol.*, 30, 29, 1959.
- 145) Lipsett, M.B., West, C.D., MacLean, J.P., Pearson, O.H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 356, 1957.
- 146) Lipsett, M.B., West, C.D. & Pearson, O.H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 16, 912, 1956.
- 147) West, C.D., Li, M.C., MacLean, J.P., Rall, J.E. & Pearson, O.H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 14, 786, 1954.
- 148) Bulbrook, R.D., Greenwood, F.C., Hadfield, G.J. & Scowen, E.F.: *Brit. med. J.*, 2, 15, 1958.
- 149) Scowen, E.F.: *Chemical Abstracts*, 53, 3454, 1959.
- 150) Holliday, M.E., Kellie, A.E. & Wade, A.P.: *Chemical Abstracts*, 53, 3454, 1959.
- 151) Lipsett, M.B. & Pearson, O.H.: *J. Lab. & Clin. med.*, 49, 190, 1959.
- 152) Habener, J.F. & Dashe, A.M.: *Arch. Neurol.*, 14, 177, 1966.
- 153) Luft, R. & Euler, U.S.: *J. Clin. Endocrinol.*, 16, 1017, 1956.
- 154) Mason, A.S.: *Lancet*, 2, 632, 1955.
- 155) MacLean, J.P., Lipsett, M.B., Li, M.C., West, C.D. & Pearson, O.H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 346, 1957.
- 156) Rand, R.W., Dashe, A.M., Paglia, D.E., Conway, L.W. & Solomon, D.H.: *J.A.M.A.*, 189, 255, 1964.
- 157) Hamberger, C.A., Hammer, G., Norlén, G. & Sjögren, B.: *J. Clin. Endocrinol.*, 19, 1500, 1959.
- 158) Ray, B.S.: *J. Neurosurg.*, 17, 1, 1960.
- 159) Lawrence, J.H., Tobias, C.A., Born, J.L., Sangalli, Fr., Carlson, R.A. & Linfoot, J.H.: *Acta radiol.*, 58, 337, 1962.
- 160) Northfield, D.W.C.: *Proc. R. Soc. Med.*, 42, 845, 1949.
- 161) Mollinatti, G.M., Camanni, F., Losana, O. & Olivetti, M.: *Acta Endocrinol.*, 36, 161, 1961.
- 162) Mollinatti, G.M., Camanni, F., Massara, F., Olivetti, M., Pizzini, A. & Giuliani, G.: *J. Clin. Endocrinol.*, 22, 599, 1962.
- 163) Hartog, M., Doyle, F., Fraser, R. & Joplin, G.F.: *Brit. med. J.*, 2, 396, 1965.
- 164) Greenwood, F.C., Stewart, H.J., Forrest, A.P.M. & Wood, R.G.: *Lancet*, 2, 555, 1965.
- 165) Earll, J.M., et al.: 121) より引用.
- 166) Johnson, S.G.: *Acta med. Scand.*, 144, 165, 1952.
- 167) Dohan, F.C., Raventos, A., Boucot, N. & Rose, E.: *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 8, 1957.
- 168) Soffer, L.J., Iannaccone, A. & Gabrilove, J.L.: *Am. J. Med.*, 30, 129, 1961.
- 169) Linfoot, J.A., Lawrence, J.H., Born, J.L. & Tobias, C.A.: *New Engl. J. Med.*, 269, 597, 1963.
- 170) Klotz, H.P.: *Sem. hôp. Paris*, 34, 2539, 1958. 171) より引用.
- 171) Mollinatti, G.M., Camanni, F. & Tedeschi, M.: *J. Clin. Endocrinol.*, 19, 1144, 1959.
- 172) Joplin, G.F., Fraser, R., Steiner, R., Laws, J. & Jones, E.: *Lancet*, 2, 1277, 1961.
- 173) Hartog, M., Doyle, F., Fotherby, K., Fraser, R. & Joplin, G.F.: *Brit. med. J.*, 2, 392, 1965.
- 174) Dashe, A.M., Solomon, D.H., Rand, R.W., Frasier, S.D., Brown, J., Spears, I.: *J.A.M.A.*, 198, 591, 1966.
- 175) Luft, R. & Olivecrona, H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 15, 391 1955.
- 176) Schimek, R.A.: *AMA Arch. ophthalmol.*, 56, 416, 1956.
- 177) Hernberg, C.A., Björkstén, G. & Vannas, S.: *Acta Endocrinol.*, 31, 241, 1959.
- 178) Vannas, S., Hernberg, C.A. & Björkstén, G.: *Arch. ophthalmol.*, 62, 370, 1959.
- 179) Moore, C.V.: *Am. J. Med.*, 48, 810, 1956.
- 180) Kinsell, L.W.: *Bull. New York Acad. Med.*, 33, 171, 1957. 3) より引用.
- 181) Anderson, E. & Kjerulf, K.: *Ugesk. laeger.*, 120, 700, 1958. 3) より引用.
- 182) Slater, J.D.H.: *Proc. R. Soc. Med.*, 51, 365, 1958.
- 183) Javid, M., Gordon, E.S., Erickson, T.C.: *J. Neurosurg.*, 15, 504, 1958.
- 184) Bryan, J.B. et al.: 3) より引用.
- 185) Field, R.A., Contreras, J.S., Sweet, W.H. & Baker, W.H.: 3) より引用.
- 186) Field, R.A., Hall, W.A., Contreras, J.S. & Sweet, W.H.: *New Engl. J. Med.*, 264, 689, 1961.

- 187) Luft, R., Olivecrona, H., Ikkos, D., Kornerup, T. & Ljunggren, H.: Brit. med. J., 2, 752, 1955.
- 188) Pearson, O. H., Ray, B. S., McLean, J. P., Peretz, Greenberg, E. & Pazianos, A.: J.A.M.A., 188, 116, 1964.
- 189) Hardy, J. & Ciric, I.S.: J.A.M.A., 203, 95, 1968.
- 190) Fraser, R., Joplin, G.F. & Steiner, R.E.: Diabetes, 11, 482, 1962.
- 191) Ray, B.S., Pazianos, A.G., Greenberg, E., Peretz, W.L. & McLean, J.M.: J.A.M.A., 203, 107, 1968.
- 192) Schimek, R.A.: Arch. Otolaryng., 86, 50, 1967.

(昭和43年9月5日受付)