前立腺癌に対する下垂体組織内照射法の研究

第2篇 下垂体照射後の内分泌機能の変動と 臨床効果との関係について

千葉大学医学部泌尿器科教室 北 原 敬 二
(主任: 百瀬剛一教授)

A STUDY OF RADIATION HYPOPHYSECTOMY FOR PROSTATIC CANCER REPORT 2. ENDOCRINE FUNCTION AND CLINICAL EFFECT AFTER RADIATION HYPOPHYSECTOMY

Keiji Kitahara

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof. G. Momose)

Observations were made on 20 patients with prostatic cancer before and after the radiation. to pituitary gonadotropin, urine 17 ketosteroid, urine 17 hydroxycorticosteroid and urine 17 ketogenic steroid were measured. ACTH test and Metopirone test were also performed.

The results were as follows:

- 1) Urine gonadotropin became very low within a week after a sufficient pituitary ablation. However, this low urine gonadotropin had no direct relationship with complete anatomical ablation of the pituitary gland.
- 2) Urine steroids continued to fall for 3 weeks after the radiation, but some patients showed temporary high levels of urine 17 OHCS and 17 KGS.
- 3) Metopirone test is useful to evaluate the degree of hypophyseal ablation, but there were some cases which had needed a long period until the slow reaction appeared.
- 4) Our present procedure had no influences on the adrenocortical reserve function.
- 5) It was Metopirone test that was most useful to determine the clinical effect of this procedures.

緒 言

前立腺癌の内分泌療法は1941年 Huggins & Hodges¹⁾ による抗男性ホルモン療法を嚆矢とし、次いで1945年副腎性 androgen 除去を目的とした副腎切除術が Huggins & Scott²⁾ により行われた。これは更に徹底した androgen 除去を狙う下垂体抑制療法へと進み、外科的下垂体切除術が1954年以降 Luft 等³⁾⁴⁾, Pearson 等⁵⁾ Scott⁶⁾, R. Smith⁷⁾ 等, Whitemore⁸⁾ の諸家により報告されたその端を開いた。然し高令者に対する観血的方法による手術侵襲の大きさ等よりこれに代る手技として、下垂体組織内照射法が案出され1957年の Fergusson⁹⁾ 以来多くの報告が見られる様になった。これらに関する文献的考察は既に第1篇¹⁰⁾で述べたが、諸家の論文は本法による臨床効果面についての紹介が多く、術後の下垂体並にそ

の支配内分泌臓器機能の変動に関する報告は比較的乏しい。

下垂体破壊の程度の判定には下垂体ホルモン測定と下垂体支配臓器よりのホルモン測定が必要であるが、現在一般的に行われるものとして、下垂体ホルモンを尿中 gonadotropin 値により、内分泌臓器では甲状腺機能を¹³¹I uptake 並に PBI により、副腎皮質性腺系機能を尿中 17-ketosteroid (17-KS), 尿中 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS), 尿中 17-ketogenic steroid (17-KGS) により測定することがある。

筆者も1962年より1971年にかけて前立腺癌20例に21回の Rn seed による下垂体組織内照射法を施行し、その術前後における内分泌機能の変動を尿中 gonadotropin, 17-KS, 17-OHCS, 17-KGS により検討を加え、その臨床

成績との関係を追求したので報告する。

対象並びに方法

(1) 症例

対象症例は60才より79才の末期前立腺癌患者で、その年令分布は表 (1)の通りである。

20名の患者に21回の下垂体組織内照射法を施行した。年令表中の () 内は第2回目手術時の年令である。

表 1

年令分布				去 勢		
60才 1 名	65才 1 名	70才 2 名	74才 3 名	術 前	3 週	2 例
62 1	66 1	71 2 (1)	75 1	術 前	6 週	2 例
63 1	67 1	72 1	77 1	術 後	1 月	2 例
64 1	68 2	73 1	79 1	術 後	6 月	1 例
計 20 (1) 名						

術前のホルモン療法については、4 例に去勢術施行、3 例に短期間の女性ホルモン投与を行つている。去勢を行つたものの内訳は表 (1)に示してある。術前の女性ホルモン療法については、症例1に術前3週より hexesterol 1 日30mg経口投与を、症例6に術前5週より stilb-esterol diphosphate 1 日 250mgを25日間、症例10は7年前前立腺全剔除術施行時 hexesterol 30 mgを1年間使用している。

(2) 術式

下垂体組織内照射法は刺入針を用い paranasal transethmoid sphenoidal route により Rn seed 15~20mc を下垂体前葉に刺入する。

(3) ホルモン測定方法

i) 尿中 gonadotropin

カオリン吸着マウス子宮重量法 (Bradburg-松島変法^{11) 12) 13)})

ii) 尿中 17-KS

Drekter- 神戸川変法^{14) 15)}

iii) 尿中 17-OHCS

Glenn, Nelson-神戸川変法^{16) 17)}

iv) 尿中 17-KGS

Few-神戸川変法^{18) 19)}

v) ACTH 試験

ACTH 50単位 8 時間点滴静注法

試験当日尿中 17-OHCS, 17-KGS 値にて判定。

vi) Metopirone 試験

Metopirone 3 g 6 回分服経口投与法

検査翌日の尿中 17-OHCS, 17-KGS 値にて判定。

測定成績

(1) 尿中 gonadotropin

尿中 gonadotropin 値の変動については表 (2)、表 (3)に全症例の経過を示した。術前値は16例中2例にて4 m.u.u. 以下と低値を示し、48m.u.u. 以上の高値のものは2例のみである。術後第1日測定12例中、術前値と対比し得た10例は全例低下を見ている。1週値も1例を除いて更に低下、あるいは先と同様の低値を維持し、この傾向は1カ月後迄続いている。

表 2 尿中 Gonadotropin 値

なお、症例7は術後も低下を見ない1例である。術後去勢術を施行せる3例にては各々 gonadotropin 値上昇をみている。長期観察4例中1例は去勢施行例であるが、3例中2例は増加をみて術前値に復している。1例のみは6年6カ月経過後も4 m.u.u. 以下と低値を示している。

(2) 尿中 17-KS

全症例の測定値並びにその変動状態は表(4)、表(5)に示したが、術前測定21例は0.37mg/day より 6.45mg/day の範囲を占め、その平均値は2.75mg/day である。術施行第1日の 17-KS 値は術前値に比し増加5例、不変6例・減少7例であり、その平均値は2.72mg/day と術前と差をみない。

術後1週値は増加1例・不変6例・減少10例と減少傾

表 3 尿中 Gonadotropin 値 (m.u.u.)

症 例	年 令	術前治療	術 前 値	術 後 値										術後治療
				日		週			月					
				1	4	1	2	3	1	2	3	6	6<	
1	72	Hexesterol	32	4>									32 (14月)	
2	68	去 勢	>48			8>							4>(10月) 4>(78月)	
3	70	去 勢	16		4>	4>	4>	+						
4	73		8	4>			2>		4>	4>		4>	16 (7月)	去勢 (6月)
5	74		8>	4>	4>		8>		4>		4>			
6	65	Hexesterol	64	8	4>	4>	4>							
7	60		16			16	16	8						
8	74		16			4	4		4>	16				去勢 (1月)
9	67		32	16		4	4	4		8				去勢 (1月)
10	71	Hexesterol	4>	4>		4>		4>	4>					
11	64		4>											
12	62		16			4>	4>							
13	63	去 勢	16	4>			4>				+			
14	70		8	4>			4>						8 (9月)	
15	74			4										
16	68							+						
17	75						8	4>			+			
18	79		32	8	4	4	4>	4>	2>					
19	77	去 勢		4>				4>	4>					
20	66		8	4>		4>	8>		8>	16				

向を示し始め、その 平均値も2.03mg/day と術前値に比し低下をみている。この傾向は 2 週値、3 週値にても変わりなく、不変群と減少群のみであり、その平均値も1.81 mg/day, 1.26mg/day と低値を示している。1 カ月経過後この傾向は変化し増加 3 例・不変 2 例・減少 7 例となり、その平均値も1.51mg/day とやや増加に転じている。長期観察例についてみると、6 カ月以上経過した死亡直前並びに去勢例を除く 4 例では、増加・減少各 1 例・不変 2 例となり、その平均値も 2.62mg/day と術前値に復している。

(3) 尿中 17-OHCS

尿中 17-OHCS の測定値並びにその変動状態を表 (6)、表 (7)に示してあるが、術前値は測定15例にて1.52mg/day より5.33mg/day に亘り、その平均値は2.63mg/day である。術施行第 1 日目では増加・不変・減少に分れるが、その値は11例にて1.01mg/day より 10.93mg/day に亘り、増加 6 例・不変 2 例・減少 3 例であり、その平均値は4.30mg/day と術前に比し増加している。1 週経過

後、この増加値は減少を始め、平均値も2.15mg/day と術前平均値より低下し、1 例を除き他の 9 例は減少乃至不変である。この傾向は更に続き 2 週値11例にては術前値に比し減少が 7 例を占め増加例は認めず、その平均値は1.42mg/day と低下している。術後 3 週値も同様の傾向を示しているが、1 カ月経過後はやや増加の態度をみせ、術前値に比し増加 2 例・不変及び減少は各 3 例であり、その平均値も2.56mg/day と術前値に復している。6 カ月以上経過の 3 例では、増加・不変・減少各 1 例にして、その平均値も術前と差をみない。

(4) 尿中 17-KGS

尿中 17-KGS の全測定成績並びにその変動は表 (8)、表 (9)に示してあるが、術前値は 測定21例にて0.75mg/day より9.50mg/day に亘り、その平均は5.83mg/day を示す。術施行第 1 日のこの値は 3 群に分れ、増加13例・不変 3 例・減少 4 例となる。測定値1.34mg/day より 19.59mg/day の範囲を占め、その平均値は8.37mg/day と術前に比し著増をみる。しかし 1 週経過後この値は半

表 4 尿中 17-KS 値 (mg/day)

症 例	術 前 値	術 後 値															
		日						週			月						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	1	2	3	4	5	6	6<
1	1.80	1.19						2.04			3.16				4.83		3.46 (14月)
2	4.13				2.71			5.19									2.56 (10月) 0.56(7, 6月)
3	1.54				5.14			1.39	0.30	+							
4	2.00	1.52							3.41		2.59	3.00	3.02			2.02	1.13 (7月)
5	3.72	5.50		4.31				2.55	4.43		1.40	4.43	3.26	3.54			
6	1.72	1.74		1.78		1.36		1.05	1.40								
7	6.45	7.20						3.93	4.99	4.82							
8	1.44	1.29			0.62			0.89	1.03		0.73	0.76					
9	3.02	2.19						1.49	1.51	1.53	0.69	0.69					
10	2.84	1.29						0.33		0.48	0.26	0.54					
11	4.65	6.52						4.29	1.35	0.78	0.63	2.68					
12	4.53	2.22		1.66	1.98				0.47			0.29					
13	3.21	4.50						1.14	0.63				+				
14	2.58	2.33	1.03		1.54			1.85	2.22	1.84	3.02						2.22 (9月)
	2.22							1.67		0.54							
15	3.13	2.04						1.85	1.30		2.32						
16	0.37	1.09							0.16	+							
17	0.94	0.80						0.84	0.76	0.38				+			
18	2.94	1.87	1.39					0.18	0.57	0.38	0.53						
19	3.60	1.23	0.88		1.12	0.92	1.16	1.08	4.11	1.53	2.76						
20	1.01	4.48		3.33	4.34	3.26	3.61	3.74	1.89	0.27	0.07	1.34					

表 5 尿中 17-KS 値

表 7 尿中 17-OHCS 値

表 6 尿中 17-OHCS 值 (mg/day)

症 例	術 前 值	術 後 値															
		日						週			月						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	1	2	3	4	5	6	6<
1	1.99	1.31							1.28		0.89				2.24		1.73 (14月)
2	1.52				2.49			1.90									3.03 (10月)
3	1.77				7.28			3.28	0.24	+							
4	2.64	1.18							1.20		4.54	4.32	2.70			1.74	2.47 (7月)
5	2.90	10.93		3.98				2.71			1.42	3.43	4.03	1.65			
6	1.52	4.77		4.76		1.98		1.35	1.30								
7	3.39	9.11						3.12	2.57	2.05							
8	2.00	1.01			3.34			0.44	1.89		2.10	1.25					
9	5.33	2.74						1.10	1.22	2.69	4.28	2.04					
10	2.15	1.32						0.96		1.56	0.68	1.47					
11	4.25	6.52						3.56	0.53	1.01	1.20	1.66					
12	1.52	3.89		4.95	6.14				2.10			1.14					
13	2.60	4.52							1.83				+				
14	3.07							3.09	1.45	2.17	5.37						
15	2.78																

表 8 尿中K G S 値 (mg/day)

症 例	術 前 值	術 後 値															
		日						週			月						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	1	2	3	4	5	6	6<
1	4.91	1.34							2.53		3.64				5.00		3.95 (14月)
2	6.62	10.53						6.64									6.16 (10月) 3.05 (78月)
3	4.27	10.85						4.23	0.98	+							
4	3.65	1.39							2.38		7.16	7.07	3.72			5.30	6.13 (7月)
5	8.66	19.59		6.92				4.70	8.15		3.47	7.23	6.37	4.82			
6	3.80	12.19		5.86		3.92		3.64	4.17								
7	7.59	17.96						8.24	4.82	4.14							
8	5.07	3.60			5.05			3.04	3.52		3.27	3.18					
9	6.70	10.01						2.91	3.41	4.44	5.42	3.22					
10	5.71	4.47						1.61		1.73	1.10	1.67					
11	6.92	9.56						8.64	1.40	1.58	1.22	1.35					
12	9.50	6.96		4.59	9.28				1.10			0.90					
13	5.98	9.70						3.60	1.04				+				
14	3.89	8.11	6.73		4.40			3.69	3.94	4.86	5.79						6.28 (9月)
	6.28							5.35		0.98							
15	5.43	3.12						3.11	0.80		2.61						
16	0.75	2.48							0.46	+							
17	4.47	8.19						4.91	2.56	0.52			+				
18	8.04	10.75	3.06					3.18	1.12	0.90	0.63						
19	6.46	7.87	3.36		1.68	1.69	1.69	1.66	0.70	0.91	1.43						
20	4.65	8.73		10.57	5.53	3.40	3.92	4.88	3.46	4.55	4.06	3.73					

表9 尿中 17-KGS 値

表10 ACTH test (17-KGS)

減を示す。即ち、術第1日値に較べると不変2例を除き他の13例はいずれも減少をみている。又術前値に比して増加例はなく、不変9例・減少8例であり、その平均値は4.35mg/dayと術前よりも低値を示している。

この減少傾向は更に続き術後2週値は術前に比し減少13例・不変3例であり、その平均値は2.61mg/day、3週

値は2.46mg/dayと術前値に比し半減をみる。1カ月経過後この低値は稍増加の傾向を示し、術前に比し増加2例・不変2例・減少8例となり、その平均値も3.32mg/dayを示している。6カ月以上を経過観察した4例では増加・不変各2例となり、その平均値も術前域に復している。

(5) ACTH 試験

副腎皮質予備能検査として ACTH 試験を術前後に施行し、尿中 17-OHCS、17-KGS により判定を行つた。尿中 17-KGS 値測定による術前後の反応態度を表 (10) に示してあるが、術前は数例に反応過剰を認める他は正常反応を示す。

表11 ACTH test (17-OHCS)

術後2週より9カ月に亘る期間の検査では、2例に反応低下をみる他は正常乃至過剰反応を示している。特に3例は術前に比し反応の亢進をみる。即ち、全体として術施行による反応の変化は認めない。尿中 17-OHCS 値測定成績も表 (11) の如くはば同様の傾向を示している。

(6) Metopirone 試験

下垂体予備能検査として SU 4885 投与による Metopirone 試験を術前後に施行した。尿中 17-OHCS、17-KGS 測定による本試験の結果は表 (12~15) に示してある。

尿中 17-KGS についてみると、術前は症例3・4・5の3例にて過剰反応を示す他は全例正常反応を示している。術後2週より1年2カ月に亘る期間での反応は、

表12 Metopirone 試験 17-KGS (mg/day)

症 例	術 前			術 後			
	前値	後値	反応度	経 過	前値	後値	反応度
1				1年2月	3.95	14.22	3.6
2				3月	6.16	13.75	2.2
3	3.07	46.78	15.2	2週	0.98	1.08	1.1
4	3.65	46.05	12.6	2週	2.38	21.03	8.8
				7月	5.30	10.56	2.0
5	8.66	84.37	9.7	5週	3.47	19.28	5.6
				4月	4.83	10.55	2.2
6	3.80	14.04	3.7	2週	4.27	9.31	2.2
7	7.59	20.93	2.8	3週	4.14	11.88	2.9
8	5.07	17.90	3.5	2週	3.52	5.66	1.6
9	6.70	19.36	2.9	3週	4.44	13.53	3.0
10	5.71	11.04	1.9	9週	1.10	2.66	2.4
11	6.92	35.09	5.1	2月	1.35	0.65	0.5
12	9.50	25.53	2.7	2月	0.90	0.45	0.5
14	3.89	12.23	3.1	1月	5.79	13.43	2.3
				9月	6.28	5.75	0.9
18	8.04	32.39	4.0	1月	0.63	0.82	1.3
19	6.46	29.08	4.5	1月	1.43	3.29	2.3
20	4.65	36.21	7.8	1月	4.06	13.80	3.4

表13 Metopirone test (17-KGS)

症例 3・11・12・14 (38週後)・18の5例にて反応の消失を認め、下垂体破壊による予備能消失を思わせるものがある。

表14 Metopirone 試験 17-OHCS (mg/day)

症 例	術 前			術 後		
	前値	後 値	反応度	前値	後 値	反応度
1				1.73	17.67	10.2
2				3.03	13.23	4.4
3	1.84	32.85	17.9	0.24	0.30	1.3
4	2.64	33.04	12.5	1.20	9.06	7.6
				2.23	4.39	2.0
5	2.90	67.75	23.4	1.42	11.05	7.8
				1.65	3.96	2.4
6	1.52	8.58	5.6	1.30	5.71	4.4
7	3.39	11.80	3.5	2.05	8.52	4.2
8	2.00	13.46	6.7	1.89	4.83	2.6
9	5.33	13.79	2.6	2.69	5.67	2.1
10	2.15	6.32	2.9	0.68	1.94	2.9
11	4.25	19.04	4.5	1.66	2.10	1.3
12	1.52	13.88	9.1	1.14	0.81	0.7
14	3.07	13.19	4.3			
15	2.78	14.64	5.3			

表15 Metopirone test (17-OHCS)

一方、症例 7・9・10・14 (4週後) の4例では尿中 17-KGS 値の減少を認めるものの、反応は術前後にて変化を示さず、予備能よりみる時は下垂体破壊の効果は認められない、残りの症例は術後正常の反応は示しているが、術前に比し反応の低下が著明であり、下垂体破壊の

効果を示しているものと考えられる。

症例4. 5. 14の3例は長期間経過後反応低下を示しており予備能減少をみた。

尿中 17-OHCS 値の変動も 17-KGS 値と同様の態度を示していた。

臨床効果との関係

尿中 gonadotropin 値と Metopirone 試験の成績を総括したものは表 (16, 17) に示してあるが、Metopirone 反応消失群5例中4例に術前存した下肢並に腰部の神経痛様疼痛が消失あるいは軽快をみており、これらはホルモン測定値成績と一致しているようである。

表16 内分泌成績と臨床所見との関係

症例	臨床所見				術後内分泌機能	
	前立腺	疼痛	骨転移	歩行	G	Met
1	硬軟	(-)	(-)	可	32	?
2	硬軟	(-)	(+)	可	4>	?
3	硬	(+) → (-)	(+)	不可	4>	(-)
4	硬軟	(+) → (-)	(+)	不可	4>	↓
5	硬	(-)	(±)	可	4>	↓
6	硬	(+) → (+)	(-)	可	4>	→
7	硬	(-)	(+)	可	8	→
8	硬	(-)	(-)	可	4>	↓
9	硬軟	(+) → (-)	(+)	不可	4	→
10	軟	(+)	(+)	可	4>	↓
11	硬	(+) → (-)	(-)	可	?	(-)
12	硬	(+) → (-)	(+)	可	4>	(-)
13	硬	(-)	(+)	不	4>	?
14	硬軟	(+) → (+)	(+)	可	8	→
14	軟	(+) → (-)	(+)	不可	?	(-)
15	軟	(+) → (+)	(+)	不可	?	?
16	硬軟	(+) → (-)	(+)	不可	?	?
17	硬	(+) → (+)	(+)	可	4>	?
18	硬軟	(+) → (-)	(+)	不可	4>	(-)
19	硬軟	(+) → (-)	(+)	不可	4>	↓
20	硬軟	(+) → (-)	(+)	不可	> 8	↓

表17 術後 Metopirone 試験と疼痛との関係

Metopirone 試験		正 常	低 下	消 失	不 明
疼 痛	術 前	+	+	+	+
	術 後	+	+	+	+
症 例 数		3 1 1	0 3 2	0 4 1	2 1 3
		5	5	5	6

しかしながら Metopirone 試験にて術前同様術後も正常反応を示すにも拘らず、著明な臨床効果の改善をみた1例がある。即ち、症例9では触診上前立腺の硬度の減少、下肢・腰部の疼痛消失並に歩行が可能となつたものである。

又 Metopirone 反応低下群3例も著明な臨床効果を挙げている。即ち、術前は仰臥位すら疼痛のためとれなかつたものが術後1週以内には疼痛は全く消失し、その後体動も可能となつた。

疼痛の軽減をみない症例は全て Metopirone 反応が保たれており、反応の低下、消失をみた例では疼痛が全例軽減をみている事は注目値する。尿中 gonadotropin 値は臨床効果との相関関係に乏しく、これに対し Metopirone 試験の成績は臨床効果と比較的平行することが推測された。

症例の検討

ここでいくつかの症例における術後の経過と内分泌機能の変動を紹介してみたい。

(1) 症例4

73才にて臨床症状は数年来排尿障害・腰痛が続いていたが、近時これら愁訴が増強し起立不能となつた。前立腺は触診上小児拳大、表面平滑なるも全体に軟骨様硬である。

生検による組織所見は腺癌であり、第5腰椎、右腸骨に転移を認める。

下垂体に Rn seed 20 m Ci を刺入せる術後2日にて腰痛緩解をみ、10日目には起立可能となる劇的效果を示し

表18 症例4

た。術後1カ月前立腺は縮小軟化を来たすも排尿障害は軽快をみない所より経尿道的前立腺切除術を施行した。術後6カ月の前立腺は半鶏卵大に縮小せるも右葉に稍硬の結節を触れるので去勢術を施行した。レ線的に骨転移像は変化をみない。

尿中ホルモン値の変動は表18に示してあるが、尿中 Gonadotropin 値は術前 8 m.u.u. のものが術後第1日より 4 m.u.u. 以下に低下し、術後6カ月迄この低値は続き、去勢後 16 m.u.u. と上昇をみている。尿中 17-KS, 17-OHCS, 17-KGS の変動は、術後第1日に術前値より著明に減少をみたものが2週より増加の徴を示し、1カ月値は術前値より高値を示している。3カ月経過後術前域に迄低下し、その後の長期経過観察にても、術前と著差をみない。

Metopirone 試験の成績は表 (12・14・18) に示す如く、術前過剰反応を認めたものが、術後2週にては依然過剰反応を示すが術前に比し反応の低下がみられる。6カ月後の成績も2週時のものと大差をみないが、7カ月経過去勢後の反応の低下は著明であり、その反応度は2倍と術前の13倍に比し低下が著しい。即ち、下垂体前葉予備能の低下を認め下垂体破壊の結果を推測せしめるものである。ACTH 試験は術前後共に正常反応を示し副腎皮質予備能への影響はないものと考え。

(2) 症例14

70才男子で、排尿痛並に右座骨神経痛を主訴としたものである。前立腺は触診上半鶏卵大軟骨様硬であり、周囲との境界は不鮮明である。組織学的には腺癌であり、両側仙骨部に転移像を認める。下垂体内に Rn seed 15 mc を刺入せる所、約1週にて排尿痛の消失・疼痛軽減の臨床効果を認めた。

約6カ月後座骨神経痛並に肛門周囲部疼痛の再発を来

た。触診上前立腺は右葉のみ稍硬く境界も不鮮明であるが、左葉は弾力性硬に軟化している。第2回目の下垂体組織内照射法を施行せる所2週後に臨床症状の改善をみた。

尿中ホルモン値の変動は表19の如くである。尿中 gonadotropin 値は術前 8 m.u.u. であったが術翌日には 4 m.u.u. 以下と減少し、2週経過後も同値を示している。9カ月後再発時の値は再び 8 m.u.u. へと上昇をみた。尿中 17-KS, 17-KGS の測定値についてみると、17-KS 値では全経過を通じて大きな変動を示さないが、17-KGS 値は術後第1日に倍増し一過性の高値を示した。術後4日、7日とこの高値は減少を示して術前域に戻り、その後は再び上昇の傾向をみせ1カ月値は術前より稍高値となつている。9カ月経過後もこの値は変わらず、第2回術施行後3週にて一般状態の悪化と共に激減をみている。

Metopirone 試験の結果は表 (12. 14. 19) に示す如く術前正常反応を示しているが、術後1カ月経過時も同様の反応を残しており、下垂体破壊の効果を示していない。しかし9カ月経過の成績では 17-KGS 値は変化をみせないにも拘らず Metopirone への反応は消失し、下垂体破壊が行われている事を推測せしめた。

ACTH 試験は術前後を通じて正常反応を示し副腎予備能健在を思ひした。

(3) 症例18

79才。男子で頻尿を主訴とし、前立腺は触診上超鶏卵大・表面不平・軟骨様硬にして周囲との境界は不鮮明である。組織学的には腺癌であり仙骨に転移像を認める。組織内照射法施行後症状の軽快をみ、2カ月後の前立腺

表19 症例14

表20 症例18

は触診上硬度の軟化著しく境界も鮮明となつた。術前の疼痛も軽減、歩行可能となり臨床症状の改善をみた。

尿中ホルモン測定成績は表20の如くで、尿中 gonadotropin 値は術前32m.u.u. のものが術後経時的に漸減し、術後第1日8 m.u.u., 以後4 m.u.u. 以下と低値を示している。尿中 17-KS 及び 17-KGS 値は術後第1日に稍増加をみるも、その後は著明に減少し、1カ月値は極めて低値を示した。Metopirone 試験の成績は表(12・20)に示す如く術前過剰反応を示したものが、1カ月後には反応消失を来し、尿中 gonadotropin の低値と相まつて下垂体破壊の効果を現わすものと考ええる。ACTH 試験は術前の正常反応が術後も認められ、副腎予備能には変化をみなかつた。

(4) 症例20

66才、排尿障害は軽度なるも腰痛・下肢痛・下肢知覚異常を主訴とし、初診時起立歩行は不能で、かつ又仰臥位もとれず半起座位の状態であつた。

前立腺は触診上半鶏卵大であり、左葉には軟骨様硬の結節があり、周囲との境界は不鮮明であつた。前立腺所見に比し骨転移が著しく、 ^{87}Sr による骨 scanning にて仙骨・恥骨・腸骨・左座骨及び腰椎・胸椎の全域に転移像が認められた。腸骨部骨生検により前立腺腺癌の転移所見を認めている。

表21 症例20

Rn seed 20 m Ciの使用下垂体組織内照射法により術前に存した臨床症状の改善は顕著なものであつた。即ち、術後第1日より仰臥位可能となり、疼痛も軽減、1週では自力で下肢の運動も可能となつた。筋萎縮のため massage を続け2カ月経過時には起立可能となり、排尿障害は全く消失した。

尿中ホルモン検索は表21に示してあるが、尿中 gonadotropin は術前値8 m.u.u. が術翌日並に1週後には4 m.u.u. 以下と低下を示した。しかし2週より上昇を始め、2カ月値は16m.u.u. と術前より高値となつた。尿中 17-KS, 17-KGS 値共に術施行第1日、第3日は術前に比し著増をみるが、その後減少を始め1週値、2週値にては術前値以下に低下している。以後2カ月経過観察期間内では術前値と差を見ていない。Metopirone 試験は表(12・21)に示す如く術前反応過剰を示したが、術後1カ月の反応は有意に低下している。術後の ACTH 試験は術前に比し反応過剰を示した。

本症例は術後2カ月の尿中 gonadotropin 高値、Metopirone 試験にての反応残存よりみて下垂体破壊が十分になされていないと考えられるが、それにも拘らず臨床所見の改善が劇的であつた例である。

考 按

観血的下垂体剔除術並に下垂体組織内照射法を含め、下垂体破壊に際しての内分泌機能の変動は、乳癌症例を中心とし種々の疾患について諸家の報告がみられる。以後自験症例を中心とし前立腺癌症例に検討を加えてみたい。

尿中 Gonadotropin 値の変動については、前立腺癌症例の報告は僅かに Luft 等²⁰⁾, Fergusson²¹⁾ にみられるのみであるが、前者は外科的剔除術施行3カ月後に 6.5m.u.u. 以下と低下をみた症例を報告、後者は若干例が減少傾向を示したとしている。乳癌症例の報告では外科的剔除術にて Kennedy 等²²⁾ は34例全例検出不能、Baron 等²³⁾ は38例中29例に低下をみている。即ち、術前低値8例では術後測定不能、384u. 以上の高値例は4週後6u. 以下と低下しているが、3例は術前低値が術後上昇をみている。しかし再発時に再上昇の経験はないと述べている。

自験例(症例14)では術後4 m.u.u. 以下と低下せるものが再発時8 m.u.u. と上昇をみている。Jessiman 等²³⁾ は術前値 300u. が 2.5u. 以下と低下を認めている。

乳癌症例の組織内照射法については多くの報告をみるが、Forrest 等²⁴⁾ は25例にて術後1カ月10u. 以下、4カ月後では測定不能となつたとしている。Notter²⁵⁾ は55例につき詳細な成績を示しているが、26例については剖検により下垂体の組織学的検索を行つている。これによると下垂体完全破壊例では、術後15日以内に大半が消失を来し、1カ月以内には全例消失を認めている。下垂体の組織学的未検索20例にても14例が6カ月以内に消失をみ、5例のみが1年経過後も5 mgHMG 以上を検出し

ている。術後1カ月一旦低下を来したが、再び40mg HMG以上と上昇を示した例では、7カ月後に再手術施行以後消失を認めている。Pesonen 等²⁶⁾は10例中3例を除き消失を認めている。McCullagh 等²⁷⁾は29例中6週後19例が正常値以下に低下し、7例が稍減少、3例は正常値を示している。Jadresic 等²⁸⁾は43例中23例にて消失をみている。

その他の疾患として acromegaly につき、Molinatti 等¹⁹⁾は16例に術後2週低値となつたものが、4週後には術前値に復したとしている。

又、Pobbete 等³⁰⁾は14例中5例が増加したと述べている。

自験20例中測定不充分的5例を除く15例につき検討を加えると、1例(症例10)は術前より4 m.u.u. 以下と低値を示し、術後もこれを維持していた。12例は術後1週以内に4 m.u.u. 乃至それ以下へと低下をみた。この12例の予後を見ると、2例(症例3、13)は3カ月以内に死亡、3例(症例4、8、9)は低値を続けるも去勢により上昇をみ、1例(症例14)は9カ月再発時術前値に迄上昇している。又2例(症例1、20)は特に再発の徴候を認めないにも拘らず術後の低値が長期経過後高値へと移行をみせている。4例(症例5、6、12、18)は観察期間内では低値にとどまっている。

以上が12例の内訳であるが、残りの2例中1例(症例2)は1週後8 m.u.u. 以下を示していたが長期経過後4 m.u.u. 以下へと低下を認め、1例(症例7)は3週後迄は変化を示さなかつた。

以上より、尿中 gonadotropin 値は有効なる下垂体破壊が行われた場合は少なくとも1週間後には極めて低値に至る事が考えられる。なお一旦低値を示したものが再上昇する理由は不明であるが、残存下垂体組織の活性亢進を考えるべきものと思われる。

Gonadotropin 分泌低下に関しては多くの報告をみるが、Lipsett 等³¹⁾は完全破壊を確認し得た例でも数週間測定可能であつたものを経験、少なくとも1カ月後迄は gonadotropin 分泌につき評価を下すべきではないとしている。しかし、一般的には分泌低下は術後直ちに始まり、組織学的に完全破壊の場合は1カ月後には消失を来たすとするものが多い。又一時的な低下は部分的破壊を、正常値を示すものは機能的に下垂体 intact を意味するものと考えられる²⁹⁾。しかし尿中 gonadotropin 消失が下垂体の解剖学的破壊とは直ちに結びつかない事は諸家も述べる所である。^{21) 22) 25) 32) 33)}多くの症例では下垂体組

織残存が認められても機能的には完全に低下を来たしているものである。Pearson 等⁵⁾は完全なる下垂体剔除により、尿中 gonadotropin 消失、副腎不全・粘液水腫を認めるとしている。

術後下垂体機能の検索には、副腎皮質・性腺・甲状腺のホルモン測定、下垂体予備能試験等と共に下垂体ホルモン検索としての尿中 gonadotropin 値の測定は必須であり、この値の測定のみが下垂体破壊並に機能抑制の判定に有効であるとする意見が大勢を占めている^{25) 27)}。

副腎皮質性腺系ホルモンとして、尿中 17-KS、17-OH-CS、17-KGS の変動についても gonadotropin と同様に評価されている。Notter²⁵⁾は組織学的に下垂体完全破壊を確認した6例において、17-KS 値術前平均 4.9mg/day が術後2週値 1.9mg/day と低下をみている。しかし、組織学的に下垂体不完全破壊と判明しているものでも術前値 3.2mg/day が術後2週値 0.6mg/day と低下を来している。下垂体残存を認めるにも拘らず低値を来たす事実より、尿中ホルモン分泌量から下垂体の組織学的破壊の程度を推測する事は出来ないとしている。尿中 17-OHCS 値についても同様の見解が示されている。なお下垂体完全破壊症例では副腎不全の症状が、術後2乃至5日で出現し 17-KS、17-OHCS 値は 0.1mg/day 前後に迄低下するとしている。R. Smith 等³⁴⁾は5例の前立腺癌症例にて 17-KS 術前平均値 7.6mg/day が、術後4週値 2.0mg/day へと低下をみている。Forrest 等²⁴⁾も7例の乳癌症例において、4乃至7カ月経過後1例を除き cortisone 補充療法中止により 17-KS 値は 0.8mg/day 以下と極めて低値を来たしている。Hobkirk³⁵⁾は尿中 17-KS 分画測定を行ない、11-deoxy-17-KS 値の減少が著明であり、deoxy/oxy ratio が 2.1より 0.5へと低下し、副腎機能は3分の1乃至4分の1に低下したと述べている。Pesonen 等²⁶⁾も 17-KS 分画にて同様の結果をみている。Baron 等²²⁾は外科的下垂体剔除完全施行例では、17-KS、17-OHCS 値は 2 mg/day 以下となり、17-KS分画ではDHAの消失をみたしと述べている。Bulbrook 等²⁶⁾は59例の乳癌患者にて尿中 17-OHCS 値と etiocholanolone 値について検索し、有効例は 17-OHCS 値の低下並に etiocholanolone 値の上昇をみるとしている。

自験例では尿中 17-KS 平均値 2.75 mg/day が1週値 2.03mg/day、2週値 1.81mg/day、3週値 1.26mg/day と減少をみている。尿中 17-KGS 値は術前平均値 5.83mg/day が、1週値 4.35mg/day、2週値 2.61mg/day、3週値 2.46

mg/day と減少を示し、尿中 17-OHCS 値も同様の結果を得ている。術翌日より 1 週に至る迄のこれらの減少の経過は 17-KS 値と 17-OHCS, 17-KGS 値とでは態度を異にする。即ち、17-KS 値は徐々に減少を示すのに対し、17-OHCS, 17-KGS 値は術後第 1 日に一過性に高値を示すものが半数以上を占める。平均値にて、17-KGS 値は術前 5.83mg/day が 8.37mg/day へ、17-OHCS 値は 2.63mg/day が 4.30mg/day へと上昇をみている。

この現象は諸家も認めている所で、Notter²⁵⁾ の乳癌例、Molinatti 等の acromegaly 例²⁹⁾、同じく Cushing 例³⁷⁾にて同様な報告がある。Hökel³⁸⁾はこの事実を下垂体壊死部より放出される ACTH 刺激の結果、一過性に副腎皮質活性が亢進するためと述べている。

自験例では経過観察中死亡せる 4 例は、cortisone 補充療法を必要とする所謂 cortisone withdrawal syndrome を示し、尿中 steroid 値も極めて低値となつたが、残りの症例にては 1 カ月経過後尿中 steroid 値が 1 mg/day 以下を示すものは僅かであり、組織学的にみた下垂体破壊の完全さは疑わしい事を思わせる。しかし、下垂体剔除後の尿中 steroid 分泌に関しては、犬³⁹⁾、ラット⁴⁰⁾、豚⁴¹⁾において下垂体全剔除後も ACTH 欠如に拘らず少量の 17-OHCS 排泄がみられるという報告がなされている⁴²⁾。自験例を含め諸家の成績をみる時、下垂体完全破壊にても極めて低値の尿中 steroid 排泄は認められるものと考えられる。

下垂体機能の判定として尿中 gonadotropin 値と双壁をなすとされる Metopirone 試験は下垂体予備能試験であるが、これについての報告も多くなされている。Molinatti 等²⁹⁾が acromegaly 7 例中 3 例に反応の消失を、McCullagh 等²⁷⁾は乳癌 29 例中 21 例の反応消失を認めているが、この中 3 例は尿中 gonadotropin 正常値を示し、gonadotropin 値と本試験における尿中 steroid 値とは関連をもたないとしている。Jadresic 等²⁸⁾は乳癌 43 例中 23 例に反応消失を認め、Ditzel 等⁴²⁾は外科的下垂体剔除 6 例中 2 例に尿中 gonadotropin 消失にも拘らず反応を認めたものを報告、本試験は下垂体剔除の完全さを確認する上に有効なものであると述べている。Cushing 症例につき Hartog⁴³⁾等は、術後反応の消失を来したものでは臨床所見の改善著明であつたと述べている。

自験 21 例中術前後に本試験を施行せる 15 例の成績では、術後 5 例が反応の消失を、5 例が著明なる反応低下を認めた。残りの 5 例は正常反応を残している。本試験と尿中 gonadotropin 値との関係についてみると、正常

反応例にて 3 例の gonadotropin 低値を認めた。但し、この中 1 例は術前より低値を示していたもので、他の 2 例は Ditzel 等⁴⁴⁾の述べる如く尿中 gonadotropin 消失にも拘らず下垂体予備能残存を示すものである。なお同一症例にて長期経過後の再検では、術後 1 カ月以内の反応に比し著明に低下を示していた。この事実より術後反応正常の 5 例は 1 カ月以内に検査せる成績である事を考えると、更に経過した後の反応態度は興味ある所である。本試験と臨床所見との関係についてみると、術後反応の低下あるいは消失を示した例は全て疼痛の軽減をみている。これは尿中 gonadotropin 値よりも臨床面との関係が深い事を思わせるものである。

副腎皮質機能への影響についての報告は、Baron 等²²⁾が外科的下垂体剔除 56 例にて ACTH 試験を行い、尿中 17-KS, 17-OHCS 値の増加が正常通り認められたとしている。自験例も一部稍反応低下をみるものもあつたが、術前に比し変化なきもの、あるいは亢進を示すものが殆んどであり、副腎皮質予備能には変化なき事を示すものである。

結 語

前立腺癌患者 20 例に 21 回の下垂体組織内照射法を施行し、術前後の尿中 gonadotropin 値、尿中 17-KS, 17-OHCS, 17-KGS 値を測定、併せて ACTH 試験、Metopirone 試験を行い次の如き結論を得た。

(1) 尿中 gonadotropin 値は有効なる下垂体破壊の場合 1 週以内には極めて低値を示すが、尿中 gonadotropin 値の低下は下垂体の解剖学的完全破壊とは直接結びつかない。

(2) 尿中 steroid 値は術後 3 週迄は減少が続けるが、尿中 17-OHCS, 17-KGS 値は術後一過性に高値を示すものもみられる。

(3) Metopirone 試験は下垂体破壊の程度の推定に有用なものであるが、反応の低下に長期を要するものもあるので注意を要する。

(4) 本法は副腎皮質予備能には影響を及ぼさないものである。

(5) 臨床効果との関係については、尿中 steroid 値の著るしい減少を来たさなくとも有効なる効果をみるものもある。Metopirone 試験にては反応低下を示すものは全て有効と判定される臨床効果を示した点より、Metopirone 試験が臨床効果を最もよく反映するものと考えられる。

稿を終るに当り、御指導、御校閲いただきました恩師 百瀬剛一教授に衷心より感謝いたします。また直接御指

導いただきました片山喬講師に深く感謝します。なお、本研究に対し文部省試験研究費の補助を受けたことを附記する。

文 献

- 1) Huggins, C. and Hodges, C.: *Cancer Res.*, **1**, 293, 1941.
- 2) Huggins, C. and Scott, W.W.: *Ann. Surg.*, **122**, 1031, 1945.
- 3) Luft, R., Olivecrona, H., Ikkos, D., Nilson, L. and Liunggren, H.: *Am. J. Med.*, **21**, 728, 1956.
- 4) Luft, R. and Olivecrona, H.: *Cancer*, **10**, 789, 1957.
- 5) Pearson, O.H., Ray, B.S., Harrold, C.C., West, C.D., Li, M.C., Maclean, J.P. and Lipsett, M.B.: *J.A.M.A.*, **161**, 17, 1956.
- 6) Scott, W.W.: *Tr. Am. Genito-urin. Surgeons*, **46**, 33, 1954.
- 7) Radley Smith, E.J., Gurling, K. and Baron, D.: *Brit. J. Med.*, **21**, 657, 1956.
- 8) Whitmore, A.: *Am. J. Med.*, **21**, 657, 1956.
- 9) Fergusson, J.D.: *Brit. J. Urol.*, **29**, 215, 1957.
- 10) 百瀬剛一, 片山 喬, 北原敬二, 深谷邦男, 外間孝雄, 中田瑛浩, 今津 曄, 吉田豊彦: *日泌尿会誌*, **60**, 145, 1969.
- 11) Bradbury, J.T., Brown, E.S. and Brown, W.E.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **71**, 228, 1947.
- 12) 出口雅三: *泌尿紀要*, **7**, 216, 1961.
- 13) 松島早苗: *ホと臨*, **10**, 169, 1962.
- 14) Drechter, I.J.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **4**, 795, 1947.
- 15) 神戸川 明: *昭和医会誌*, **20**, 1, 1960.
- 16) Glenn, E.M. and Nelson, D.H.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **13**, 911, 1953.
- 17) 神戸川 明: *ホと臨*, **11**, 191, 1963.
- 18) Few, J.D.: *J. Endocr.*, **22**, 31, 1961.
- 19) 神戸川 明: *ホと臨*, **11**, 21, 1963.
- 20) Luft, R. and Olivecrona, H.: *J. Neurosurg.*, **10**, 301, 1953.
- 21) Kennedy, B.J., French, L.A. and Peyton, W.T.: *New Engl. J. Med.*, **255**, 1165, 1956.
- 22) Baron, D.N., Gurling, K.J. and R. Smith, E.J.: *Brit. J. Surg.*, **45**, 593, 1958.
- 23) Jessiman, A.G., Matson, D.D. and Moore, F.D.: *New Engl. J. Med.*, **261**, 1199, 1959.
- 24) Forrest, A.P.M., Browne, D.A.P., Morris, S.R. and Illingworth, C.F.W.: *Lancet*, **1**, 399, 1956.
- 25) Notter, G.: *Acta radiol., Suppl.* **184**, 67, 1959.
- 26) Pesonen, S. and Laitinen, O.: *Acta Endocr.*, **39**, 234, 1962.
- 27) McCullagh, E.P., Feldstein, M.A., Tweed, D.C. and Dohn, D.F.: *J. Clin. Endocr. Metab* **25**, 832, 1965.
- 28) Jadresic, A., Pobbete, M., Reid, A., Riera, M., Matus, A. and Herreros, M.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **25**, 686, 1965.
- 29) Molinatti, G.M., Camanni, F., Massara, F., Olivetti, M., Pizzini, A. and Giuliani, G.: *J. Clin. Endocr. Metab.* **22**, 599, 1962.
- 30) Jadresic, A. and Poblete, M.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **27**, 1503, 1967.
- 31) Lipsett, M.B., West, C.D., Maclean, J.P. and Pearson, O.H.: *J. Clin. Endocr., Metab.*, **17**, 356, 1957.
- 32) Matson, D. D: *Hypophysectomy*, p. 33, Charles C. Thomas Co., U.S.A., 1957.
- 33) Forrest, A.P.M.: *Pituitary implantation in the treatment of advanced breast cancer*, Thesis Glasgow, 1958.
- 34) Radley Smith, E.J., Gurling, K.J. and Baron, D.N.: *Brit. J. Urol.*, **31**, 181, 1959.
- 35) Hobkirk, R.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **18**, 636, 1958.
- 36) Bulbrook, R.D., Greenwood, F.C. and Hayward, J.L.: *Lancet*, **1**, 1154, 1960.
- 37) Molinatti, G.M., Camanni, F., Massara, F. and Messina, M.: *J. Clin. Endocr., Metab.*, **27**, 861, 1967.
- 38) Hökfelt, B., Luft, R., Ikkos, D., Olivecrona, H. and Sekkenes, J.: *Acta Endocr.*, **30**, 29, 1959.
- 39) Randschkolb, E.W., Farrel, G.L. and Koletsky, S.: *Am. J. Physiol.*, **184**, 55, 1956.
- 40) Singer, B. and Stack-Dunne, M.P.: *Nature*, **174**, 790, 1954.
- 41) Good, T.A., Ely, R.S., Heisfelt, L.R., Done, A.K. and Kelly, V.C.: *Endocrinology* **58**, 651, 1956.
- 42) Ditzel, J., Hansen, P.F. and Riskoer, N.: *Acta Endocr.*, **45**, 171, 1964.
- 43) Hartog, M., Doyle, F., Fotherby, K., Fraser, R. and Joplin, G. F.: *Brit. Med. J.*, **2**, 392, 1965.

(1971年9月28日受付)