男子尿路・性器悪性腫瘍患者に対する制癌剤・放射線療法の
視床下部・下垂体・性腺系と副腎皮質機能に
及ぼす影響に関する研究

岡山大学医学部泌尿器科学教室 光 畑 直 喜
(主任: 大森弘之教授)

STUDIES ON THE EFFECTS OF ANTICANCER COMBINATION CHEMOTHERAPY
AND RADIOTHERAPY ON HYPOTHALAMO-PITUITARY-GONADAL AXIS AND
ADRENOCORTICAL FUNCTION IN MALE GENITOURINARY
CANCER PATIENTS

Naoki Mitsuhata

Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama
(Director: Prof. Hiroyuki Ohmori)

In order to investigate the effects of anticancer combination therapy and radiotherapy on hypothalamo-pituitary-gonadal axis or adrenocortical function in 65 male urological cancer patients, plasma basal levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (F), dehydroepiandrosterone (DHA), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-S) and prolactin (PRL) and LH-releasing hormone (LH-RH) test, clomiphene citrate test and rapid ACTH test were evaluated before and after therapy.

Damage to germinal epithelium was assessed by testicular biopsy or examination of sperm count in testicular tumor patients.

The results were as follows:

1) As to pre-treatment evaluation in patients with urothelial cancer, penile cancer or renal cell carcinoma, significant high plasma levels of LH, FSH associated with significant low plasma levels of T showed the influence of male senescence, but no specific effect of any primary malignancies. By contrast, significant increase in plasma FSH levels with significant decrease of plasma T levels and hypospermatogenesis revealed by testicular biopsy or sperm counting in testicular tumor patients before cancer therapy suggested that contralateral testicular dysfunction had been pre-existing. Pre-treatment DHA concentrations tended to be subnormal with contralateral gonadal dysfunction, suggesting the decline of testicular origin DHA levels in these patients.

2) FSH levels rose significantly after cancer therapy in testicular tumor patients and fall of sperm count or germinal cell damage revealed by testicular biopsy developed further. None of these patients has so far recovered pre-treatment FSH levels or pre-treatment spermatogenesis in a follow up periods of 12 months, whereas LH and T levels did not change throughout radiotherapy or combination chemotherapy.

3) Significantly high levels of FSH ($p<0.01$) and mild rise in LH levels ($p<0.05$) with unchanged T levels were demonstrated after combination chemotherapy including radiotherapy in patients with urothelial cancer, penile cancer or renal cell carcinoma, while plasma gonadotropins and T had no change in patients treated with radiotherapy alone. Declining FSH and LH levels to pre-treatment levels seemed to take place 12 months after cessation of cancer therapy.

4) Responses of plasma gonadotropins to LH-RH or responses of gonadotropins and T to clomiphene citrate remained intact before and after cancer therapy. The effects of anticancer combination therapy and radiotherapy on hypothalamo-pituitary-gonadal axis seemed to be primary testicular failure,

mainly showing seminiferous tubular damages by cytotoxic action of each therapeutic drugs or by scattered fractionated irradiation to the testis.

5) Plasma F, DHA and DHA-S and responses to synthetic ACTH showed insignificant damage throughout adjuvant chemotherapy or radiotherapy.

6) PRL levels in patients with urological cancer showed no significant change before and after anti-cancer therapy in the present study.

要旨：前立腺癌を除く65例の男子尿路性器悪性腫瘍患者を対象として血中 LH, FSH, T を中心に ACTH, F, DHA, DHA-S を測定し、一部症例に LH-RH テスト, clomiphene citrate 負荷テスト, rapid ACTH テスト, 精液検査, 睪丸生検を行ない、制癌剤の多剤併用療法及び放射線療法の視床下部・下垂体・性腺系と副腎皮質機能に及ぼす影響を検討した。治療前値の検討では、尿路上皮腫瘍、陰茎癌、腎癌例に加齢による睪丸機能低下と一部症例に DHA-S の低下が認められたのに対し、睪丸腫瘍例では有意な FSH の上昇, T の低下がみられており、精子濃度、睪丸生検を含めて健側睪丸の機能低下が示唆された。これに関連して睪丸腫瘍例の DHA の低下傾向は睪丸性 DHA の低下によるものと推定される。放射線療法を含む制癌剤療法後尿路上皮腫瘍、陰茎癌、腎癌例では FSH ($p<0.01$), LH ($p<0.05$) の上昇が認められ、また主に放射線療法を実施した睪丸腫瘍例では、FSH ($p<0.01$) のみ上昇した。しかし放射線単独療法を行なつた腎癌例では全く FSH, LH に変化が認められなかつた。血中 T に関しては治療中、治療後も有意な変動はなかつた。対放射線療法を含む制癌剤療法では少なくとも視床下部、下垂体の障害は認められず、個々の制癌剤の cytotoxic action と scattered fractionated irradiation による精細管障害を主体とする原発性睪丸機能低下を惹起すると推察される。またこれらの治療前後の副腎皮質機能は影響を受けないと考えられた。PRL についても同様に治療により有意の差は認められなかつた。

緒 言

近年尿路性器悪性腫瘍に対する化学療法、特に多剤併用療法及び放射線療法は積極的に実施される傾向にあるが、生体に及ぼす障害については、骨髄・肝・腎・肺・消化器等においてかなり検討されているものの、視床下部、下垂体・睪丸機能及び副腎皮質機能に対する影響については殆んど報告されていないのが現状である。本研究では、除睪術・ホルモン療法が主体を占める前立腺癌を除く男子尿路性器悪性腫瘍患者における制癌剤、放射線療法前後の内分泌動態を検討するために、血中 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T) 値を中心として adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (F), dehydroepiandrosterone (DHA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S), prolactin (PRL) を測定し、一部症例に LH-RH テスト, clomiphene テスト, rapid ACTH テストを行つた。

また睪丸腫瘍患者を中心に治療前後の精液検査及び睪丸生検を実施し、上記各種ホルモン動態とともに検討を加えたので報告する。

対象および測定方法

I. 対象症例及び治療法 (Table 1)

1975年4月より1981年5月までに当科において入院

Table 1 Summary of urogenital cancer patients that have been studied.

Type of tumor	Patients n	Age (mean)	Chemotherapy. Radiotherapy
Cancer of testis	15	22 - 46 (32.8)	VIB (3) CIA (1) Radiation alone (11)
Seminoma	11		
Choriocarcinoma	2		
Embryonal carcinoma	2		
Cancer of kidney	15	28 - 71 (50.7)	VIB (3) MFC (4) CAF (2) Radiation alone (6)
Cancer of urothelium	33	49 - 75 (64.1)	VIB (23) CAF (4) FOBEM (4) AM (2)
Cancer of penis	2	60 - 77 (68.5)	Peplomycin (2)

VIB : Vincristine, Ifosfamide and Bleomycin. CIA : CPDD, Ifosfamide and Adriamycin.
MFC : Mitomycin, 5FU and Cytosine arabinoside. CAF : CPDD, Adriamycin and 5FU
FOBEM : FT-207, Vincristine, Bleomycin, Cyclophosphamide and Mitomycin.
AM : Adriamycin and Mitomycin.

治療を行つた男子尿路性器悪性腫瘍患者65症例を対象とした。

1) 睪丸腫瘍15症例

年齢は22～46歳、平均32.8歳である。病理組織学的には seminoma 11例, choriocarcinoma 2例, embryonal carcinoma 2例である。11例の seminoma 症例は、UICC 分類¹⁾によれば N₀M₀ 10例, N₄M₀ 1例であり、その治療法は全例 orchiectomy 後2,600～3,000 rads の放射線療法のみ施行した。これに対し chor-

iocarcinoma N_4M_1 2例, および embryonal carcinoma N_2M_0 , N_4M_1 に対しては放射線療法を実施せず, combination chemotherapy として Vincristine, Ifosfamide, Bleomycin の3者併用療法²⁾ (以下 VIB と略す) を3例に行ない, 残る1例に Cis platinum (II) Diammine-dichloride (CPDD), Ifosfamide, Adriamycin (以下 CIA と略す) の3者併用療法を行なった。

2) 腎癌15症例

年齢は28~71歳, 平均50.7歳である。

Robson 改変分類³⁾による staging では, stage I : 5例, stage II : 1例, stage III : 3例, stage IV : 6例であり治療は, stage I, II については腎摘出術施行後4,000~7,000rads の放射線療法を行ない, stage III, IV については, palliative nephrectomy を施行したものが4例あり, 9例全例に放射線療法併用を含む制癌剤療法が施行され, その内訳は VIB 療法3例, Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytosine arabinoside (以下 MFC と略す) 4例, CPDD, Adriamycin, 5-Fluorouracil (以下 CAF と略す) 2例である。

3) 尿路上皮腫瘍33症例

その内訳は腎盂腫瘍4例, 尿管腫瘍5例, 膀胱腫瘍24例であり, 年齢は49~75歳, 平均64.1歳であり, 全例すべて進行尿路上皮腫瘍として手術, 化学療法, 非特異的免疫療法が実施されており, そのうち25例には放射線療法を併用した。

制癌剤による多剤併用療法として VIB 療法が最も多く23例に施行されている。放射線量は Linac 2,000~4,000rads, 一部症例で cobalt γ 線 3,000~4,000rads であつた。

4) 陰茎癌2症例

症例は60歳及び70歳であり, UICC 分類¹⁾で $T_4N_0M_0$, $T_2N_0M_0$, 治療は Kracoff ら⁴⁾の方法に準じて Pelomycin の持続点滴静注法を実施し, 1例に Linac 5,000rads を併用した。

睪丸腫瘍及び尿路上皮腫瘍症例のうち follow up 対象例については各成績の項で述べる。

II. 検体採取法

早期空腹時に肘静脈よりヘパリン採血を行ない, 測定に供するまでは -70°C の deep freezer に保存した。採血時期については入院直後, 術後, 放射線療法・制癌剤療法実施前後を原則とした。これらの治療中に副作用軽減のため使用される antiemetics 及び時として投与される各種合成ステロイドの視床下部・下垂体・

性腺系, 副腎系に及ぼす影響を考慮して採血時期は各 course 終了後1週間とした。尚手術による stress のための gonadotropin, T, ACTH, F, DHA, DHA-S の動態については副腎系及びTにおいて48~72時間まで影響が残り LH, FSH では変化がみられないという報告^{5)~7)}があるため手術後採血は術後1週間を原則とした。

また follow up 症例の採血時期については各成績の項で述べる。

III. ホルモン測定法

LH, FSH, PRL は2抗体法による radioimmunoassay (RIA) kit で測定した。F については free と bound の分離をポリエチレングリコールによる RIA kit で測定した。T については, $T_{11\alpha}$ ・succ-BSA を抗原として作製された抗体 (帝国臓器製薬) を用いた without chromatography⁸⁾, 及び一部症例に対しては ^{125}I -RIA kit により測定した。

尚 without chromatography と ^{125}I -RIA kit 間における T 値に関しては, $r=0.984$, $Y=1.09X-22.74$ ($n=45$) と良好な相関を示した。ACTH は dextran coated charcoal を利用した ^{125}I -ACTH kit を使用した。DHA, DHA-S の測定は国分ら⁹⁾の方法に準じた RIA 法で行なつたが, 測定法の詳細は既に教室の大橋が報告¹⁰⁾しているので省略する。

各種ホルモンの当教室における正常男子の mean $\pm$ S.D. は以下の如くである。

LH: $10.8 \pm 6.3 \text{ mIU/ml}$, FSH: $9.6 \pm 6.7 \text{ mIU/ml}$ ($n=32$, age 5—80), T: $623 \pm 243 \text{ ng/dl}$ ($n=18$, age 18—75), ACTH: $20 \sim 60 \text{ pg/ml}$ ($n=20$), F: $12.6 \pm 4.9 \mu\text{g/dl}$ ($n=15$, age 24—75), DHA: $552 \pm 345 \text{ ng/dl}$, DHA-S: $135.0 \pm 87.8 \mu\text{g/dl}$ ($n=15$, age 24—77), PRL: $11.7 \pm 4.8 \text{ ng/ml}$ ($n=20$, age 20—82)。

IV. 検査方法

1) ホルモン検査法

a) LH-RH テスト

合成 LH-RH (第1製薬) 0.1mg を静注負荷し静注前, 30分後にヘパリン採血し LH, FSH を測定した。

b) rapid ACTH テスト

合成 ACTH (cortrosyn, 第1製薬) 25単位を生食20ml に溶解, 静注し30分, 60分後に DHA, DHA-S, F, T を測定した。尚前値は ACTH も含めて採血した。

c) clomiphene テスト

clomiphene citrate 1日100mg を朝夕に分け連続7日間投与し, 前後の LH, FSH, T を測定した。

Fig. 1 Plasma profiles of LH, FSH and T in patients with testicular tumor before and after therapy.

Fig. 2 Plasma LH, FSH and T in patients with treated testis tumors during and following therapy.

2) 精子濃度及び睾丸生検
精液採取は5日間以上禁欲のうえ用手的に行ない60分以内に検査した。また睾丸生検は、睾丸腫瘍症例の一部に orchietomy 時、及び治療後1カ月の時点で局麻下に open biopsy し、Bouin 氏液に固定後 Hematoxylin-Eosin 染色を行ない、組織学的分類については市川、熊本の分類法¹¹⁾を用いた。ホルモン検査及び精子濃度測定の実施時期については前述した各種ホルモン測定時期に準じた。また HCG 産生 choriocarcinoma 2 例についてはいずれも遠隔転移を有していたため LH, FSH 測定の対象外とした。

成績

I. 睾丸腫瘍症例 (Fig. 1, 2, 3)

放射線療法あるいは制癌剤療法を施行した15例中、HCG 産生の choriocarcinoma 2 例を除いた13例について治療前術の LH, FSH, T 及び精子濃度・睾丸生検を検討した。

治療前 LH は 14.4 ± 4.6 mIU/ml (meas±S.D) であり当教室における正常男子 10.8 ± 6.3 mIU/ml との間に差を認めなかったが、FSH は 19.3 ± 9.3 mIU/ml と高値であり正常男子の 9.6 ± 6.7 mIU/ml に比し有意の差を認めた ($p < 0.001$)。T に関しては、 439 ± 172 ng/dl であり正常男子 623 ± 243 ng/dl に比して低値を示した ($p < 0.05$)。

即ち放射線療法あるいは化学療法施行前に既に睾丸

腫瘍患者の FSH は高値を示し、逆に T は低値を認めたことは興味ある知見であった (Fig. 1)。

Fig. 3 Sperm count data in testicular tumor patients during and following therapy. (n=9)

治療後の LH は 18.1 ± 6.6 mIU/ml であり, 治療前値 14.4 ± 4.6 mIU/ml の間に差はなかったが, FSH については治療後 31.5 ± 10.6 mIU/ml と, 治療前値 19.3 ± 9.3 mIU/ml に比して有意に高値を示した ($p < 0.01$). T については 494 ± 155 ng/dl であり, 治療前値 439 ± 172 ng/dl と差はなかった.

個々の症例についてみると, 治療前後で LH はやや上昇傾向があり FSH は全例上昇が認められたが, T は一定の傾向を示さなかった. また少数例ではあるが,

化学療法単独群も放射線療法単独群と同様な傾向が治療前後で見られた (Fig. 1).

放射線療法あるいは制癌剤療法を施行した睾丸腫瘍症例の中治療終了後 6 カ月以上 follow up し得た 8 例につき, LH, FSH, T の推移を検討した. 治療前後で有意な上昇を認めた FSH は, 治療終了後 6 カ月の時点で更に増加するものと漸減する 2 つのパターンがみられたが, 12 カ月の時点では, ほぼ治療前値に復した. しかし治療前値そのものが既述した如く正常男子より有意に高値にあるため尚 12 カ月の時点で健側睾丸の精細管に何らかの障害が残っていると推察された. LH も FSH とほぼ同様の傾向を示したが, T については一定の傾向は認めなかった (Fig. 2).

睾丸腫瘍症例における精子濃度につき検討した. 精子濃度 40×10^6 /ml 以上を正常精子濃度, $10 \sim 40 \times 10^6$ /ml を乏精子濃度, 10×10^6 /ml 以下を高度乏精子濃度とすると治療前 9 例中 3 例のみが正常精子濃度を有していたにすぎず, 残り 6 例は乏精子～高度乏精子濃度を示した. 治療後では全例精子濃度の低下が認められ治療終了後 2～4 カ月の時点で無精子症例を含めて最低を示し, 治療後 12 カ月まで漸増する傾向が認められたが, 殆どどの症例で治療前精子濃度まで回復していなかった (Fig. 3).

5 例に施行した睾丸生検における治療前後の検討では, 治療前 normal 1 例, III a 2 例, III b 2 例であつ

Fig. 4 Plasma profiles of LH, FSH and T in patients with renal cell carcinoma before and after combination chemotherapy. (n=9)

: mean $\pm$ S.D. ** $P < 0.01$ vs. basal level. * $P < 0.05$ vs. basal level.
$P < 0.001$ vs. normal level. + $P < 0.05$ vs. normal level.

たが治療後1カ月の時点でII～III a 4例, III a 1例と精細管障害が明らかであったが, 間質は光顕レベルでは著変を認めなかった。

II. 腎癌症例 (Fig. 4, 5, Table 2)

制癌剤療法単独または放射線療法併用群9例(平均50.9歳, 46～66)と放射線療法単独群6例(平均49.7歳, 28～71)の2群に分け治療前後のLH, FSH, Tを検討した。放射線療法併用を一部含む制癌剤療法群では, 治療前LH, FSH, Tはそれぞれ 22.8 ± 8.4 mIU/ml, 16.6 ± 5.6 mIU/ml, 527 ± 145 ng/dlであり正常男子に比しLH ($p < 0.001$), FSH ($p < 0.01$)で有意に高値を示した。一方Tについては差が認められなかった。LH, FSHの有意の上昇は対象症例の老化による影響が推察された。治療後のLH, FSH, Tはそれぞれ 39.9 ± 16.9 mIU/ml, 32.2 ± 11.5 mIU/ml, 517 ± 259 ng/dlであり, 治療前値との間でLH ($p < 0.05$), FSH ($p < 0.01$)と有意に上昇が認められたがTでは, 差がみられなかった。

個々の症例についてみるとLH, FSHで1例を除き治療前後で上昇を示した (Fig. 4)。一方放射線療法単独群における治療前LH, FSH, Tはそれぞれ 21.3 ± 4.5 mIU/ml, 14.4 ± 7.9 mIU/ml, 417 ± 97 ng/dl, であり正常男子に比しLH ($p < 0.001$)で高値, T ($p < 0.01$)で低値がみられた。これらの変化は加齢による影響に個人差があるものと推察される。治療後のLH, FSH, Tはそれぞれ 23.9 ± 11.6 mIU/ml, 15.8 ± 9.9 mIU/ml,

Table 2 Changes in plasma LH, FSH and T in patients with renal cell carcinoma before and after therapy. (n=15)

		C, or C,R, (n=9)		R, alone (n=6)
LH	before	22.8 ± 8.4	— NS —	21.3 ± 4.5
	after	39.9 ± 16.9	— NS —	23.9 ± 11.6
FSH	before	16.6 ± 5.6	— NS —	14.9 ± 7.9
	after	32.2 ± 11.5	— * —	15.8 ± 9.9
T	before	527 ± 145	— NS —	417 ± 97
	after	517 ± 259	— NS —	414 ± 175

R; radiation therapy

C; chemotherapy

** $P < 0.01$ * $P < 0.05$

414 ± 175 ng/dl であり治療前値との間に全く差が認められず, また個々の症例についても殆んど変化がなかった (Fig. 5)。

以上腎癌における治療群別検討では, Table 2の如く放射線療法単独では治療前後でLH, FSHに全く差がみられなかったのに対し放射線療法併用を含む制癌剤療法では治療前後で有意な上昇を認めた。後療法としてのrenal bedへの放射線療法単独ではgonadotropin, Tへの影響は無視出来るものと思われる。

III. 尿路上皮腫瘍及び陰茎癌症例 (Fig. 6, 7-A, B,

Fig. 5 Plasma profiles of LH, FSH and T in patients with renal cell carcinoma before and after radiation therapy alone. (n=6)

Fig. 6 Plasma profiles of LH, FSH and T in patients with urothelial cancer and penile cancer before and after chemotherapy alone or radiation therapy in combination (n=35)

C)

治療法は Table 1 で示した如く制癌剤療法単独 9 例, 放射線併用制癌剤療法 26 例であり, 放射線療法単独症例は除外した. 治療前 LH は 24.5 ± 13.7 mIU/ml, FSH は 25.1 ± 21.6 mIU/ml, T は 439 ± 179 ng/dl であり正常男子と比較して LH, FSH で有意に高値を示し ($p < 0.001$), T では低値であった ($p < 0.01$). これらの変化は腎癌症例と同様に対象症例の老化に伴うものと考えた. 治療前後での LH, FSH, T の推移をみると, LH は 32.7 ± 18.2 mIU/ml, FSH は 40.7 ± 20.4 mIU/ml, T は 510 ± 151 ng/dl であり前値と対比すると LH ($p < 0.05$), FSH ($p < 0.01$) で有意の上昇を認めたが, 一方 T に関しては差がなかった.

個々の症例についても LH, 特に FSH において殆どどの症例で上昇傾向を示したが, T については治療前後で上昇傾向を示すものと下降傾向を示すものが約半数づつ認められた (Fig. 6).

これらの尿路上皮腫瘍及び陰茎癌症例において治療後 3 カ月以上 follow up し得た 18 症例につき LH, FSH, T の推移をみた. 血中 LH については, 治療前後で 18 例中上昇傾向を示したものが 13 例, 下降傾向を示したものが 5 例あったが, follow up 中に治療後 6

カ月以内に peak に達し以後漸減した. なお治療前後で下降傾向がみられた症例も follow up 中に上昇を認めており制癌剤, 放射線療法による影響に個人差が推察された (Fig. 7-A). FSH については治療前後ではほぼ全例に上昇傾向を認めたが, 治療後の follow up 中に LH と同様 6 カ月以内に peak に達し以後漸減し, 12 カ月の時点で治療前値に復するパターンがうかがえた (Fig. 7-B). T に関しては治療前後及び follow up を通じて一定の傾向はなく差が認められなかった (Fig. 7-C).

IV. 尿路性器悪性腫瘍に対する VIB, および CAF 療法の影響 (Fig. 8, 9)

尿路性器悪性腫瘍症例に対して実施された多剤併用療法は Table 1 に示した如く VIB 療法 29 例, CAF 療法 6 例, MFC, FOBEM 療法各 4 例, その他 5 例であったが, この中症例数の多い VIB 及び CAF 療法につき検討した. VIB 療法対象症例は尿路上皮腫瘍 23 例, 腎癌 3 例, 睪丸腫瘍 1 例であり, CAF 療法対象症例は尿路上皮腫瘍 4 例, 腎癌 2 例であり加齢の進んだ尿路上皮腫瘍患者が多くを占めたため治療前 LH, FSH は上昇傾向を認めたが, 治療前後における LH, FSH, T については, VIB 療法, CAF 療法とも FSH の有意の

上昇がみられた($p<0.05$). LH については上昇傾向が認められたが、有意差はなく T も変化を示さなかった。

V. 放射線療法を含む制癌剤療法の視床下部、下垂体予備能に及ぼす影響について (Fig. 10A, B, Fig.

Fig. 7 Plasma LH, FSH and T in patients with treated urothelial cancers during and following chemotherapy.

11A, B)

1) LH-RH テスト (Fig. 10A, B)

対象は睾丸腫瘍 1 例, 腎癌 4 例, 尿路上皮腫瘍 17 例の 22 例であり全例放射線併用を一部含む制癌剤療法が実施されている。

治療前 LH の basal level は 23.8 ± 13.7 mIU/ml, FSH は 24.8 ± 22.8 mIU/ml であり, LH-RH 負荷後 LH, FSH はそれぞれ 84.1 ± 52.3 mIU/ml, 44.6 ± 36.7 mIU/ml となり, Fig. 10B に示す如く治療前の反応率は LH で 3.73 ± 1.67 倍 (mean $\pm$ S.D.): FSH で 1.94 ± 0.74 倍となり治療前の下垂体予備能は、正常に保たれていると考えられる。治療後の LH の basal level は 34.9 ± 18.1 mIU/ml, FSH は 42.4 ± 18.1 mIU/ml であり対象症例の治療前後の basal level の検討でも今まで述べてきたように, LH ($p<0.05$) FSH ($p<0.01$) に上昇傾向が認められた。治療後における LH-RH 負荷の反応率は LH, FSH でそれぞれ 5.59 ± 3.89 倍, 2.56 ± 0.77 倍であり, 治療前後で LH-RH 負荷に対する反応性は LH, FSH とともに有意に増加 ($p<0.05$) を示した事は, 制癌剤投与により下垂体 gonadotropin 放出が亢進した事が示唆された。

2) Clomiphene テスト (Fig. 11A, B)

放射線療法を含む制癌剤療法が施行された腎癌 2 例, 尿路上皮腫瘍 7 例を対象として, 治療前後に clomiphene citrate 100mg を連続 7 日間投与し, 投与前後の LH, FSH, T を検討した。対象 9 症例の治療前後における basal level の検討では FSH にのみ上昇を認めた ($p<0.05$)。治療前後における反応性は LH, FSH, T のいずれも差がなかった。

LH-RH clomiphene citrate 負荷による視床下部下

Fig. 8 Plasma concentrations of LH, FSH and T in patients treated with Vincristine, Ifosfamide and Bleomycin combination chemotherapy.

Fig. 9 Plasma concentrations of LH, FSH and T in patients treated with Adriamycin, 5Fluorouracil and CPDD combination chemotherapy.

垂体の反応については、放射線療法を含む制癌剤療法前後で少なくともその予備能力の障害は認められないと考える。

VI. 放射線療法を含む制癌剤療法の副腎系に及ぼ

す影響について (Table 3, Fig. 12A, B)

副腎性 androgen である DHA, DHA-S への影響については、殆んど報告がないため今回血中 T, ACTH 及び glucocorticoid である F を含めて測定し検討を

Fig. 10 A) Response of plasma LH, FSH to LH-RH administration in genitourinary cancer patients treated with chemotherapy. (n=22, 4 renal cell carcinoma, 17 urothelial cancer, 1 testicular tumor)

Fig. 10 B) Changes in response ratio after LH-RH administration.

Table 3 Plasma concentration of ACTH, DHA, DHA-S, T and F in patients with urological malignancy before therapy.

Case (age)	ACTH pg/ml	DHA ng/dl	DHA-S μg/dl	T ng/dl	F μg/dl
*Cancer of testis					
1) Seminoma(41)	16.5	274	151.0	310	6.8
2) Seminoma(46)	10.0	216	41.7	220	9.4
3) Seminoma(37)	21.2	369	388.9	196	13.3
4) Choriocarcinoma(32)	46.7	294	147.3	316	9.7
*Cancer of kidney					
1) Cancer of kidney(28)	38.1	352	140.6	516	12.5
2) Cancer of kidney(60)	11.6	313	315.5	446	3.4
3) Cancer of kidney(57)	68.0	453	335.5	350	6.4
*Cancer of bladder					
1) Cancer of bladder(75)	14.9	183	62.0	71	12.0
2) Cancer of bladder(64)	49.5	246	28.9	201	12.6
3) Cancer of bladder(71)	26.7	337	23.9	640	15.8
4) Cancer of bladder(64)	46.2	396	155.0	426	13.6
5) Cancer of bladder(64)	10.0	518	268.0	860	5.7
*Cancer of penis(77)	39.9	323	40.9	620	15.2

除く10例に対し制癌剤による治療がなされている。治療前のDHAは $330 \pm 90 \text{ ng/dl}$ であり正常男子の $552 \pm 345 \text{ ng/dl}$ に比し低値を示したが($p < 0.05$)、同年齢の正常男子に比し睾丸腫瘍症例では平均 288 ng/dl と低値が認められた。DHA-Sについては治療前値は $161.5 \pm 121.9 \mu\text{g/dl}$ ($23.9 \sim 388.9 \mu\text{g/dl}$)でありFは

加えた。
対象は睾丸腫瘍4例、腎腫瘍3例、尿路上皮腫瘍6例であり放射線療法のみ施行したseminoma3例を

Fig. 11 A) Response of plasma LH, FSH and T to clomiphene citrate administration in patients with combination chemotherapy. (n=9, 2 renal cell carcinoma, 7 urothelial cancer)

Fig. 11 B) Changes in response ratio after clomiphene citrate administration.

10.5±3.8 μ g/dl いずれも正常範囲にあつたが、DHA-Sの変動が大きく、老化もしくは全身状態の悪化した尿路上皮腫瘍症例に低値が認められた。Tにおいては、398±210ng/dl と正常男子に比し低値を示した (p<0.05)。これは既に検討した如く睾丸腫瘍、尿路上皮腫

瘍における治療前T値の低下によるものと考えるが、いずれにしても睾丸腫瘍症例で、治療前DHA、Tの低値を認めた事は興味ある知見であつた (Table 3)。放射線療法を含む制癌剤療法による治療前後でDHA、DHA-S、T、F、ACTH に差があるか否かを検討

Fig. 12 A) Response of plasma DHA, DHA-S, T and F to rapid ACTH stimulation in patients with urogenital malignancy before (●—●) and after (○---○) chemotherapy.
(n=13, 3 renal cell carcinoma, 6 urothelial cancer, 4 testicular tumor) : mean ± S.D. +p<0.05 vs. normal level.

Fig. 12 B) Changes in peak/basal ratio after rapid ACTH stimulation.

Fig. 13 Plasma profiles of PRL in patients with urogenital malignancy before and after chemotherapy.

したが、いずれにおいても差は認められなかった。更に合成 ACTH を負荷して治療前後の副腎皮質機能を対比したが、DHA の30分値に有意差を認めたのみであり基礎値に対する peak 値の ratio における検討でも治療前後で有意差はなく副腎皮質予備能の障害は認められなかった。

VII. 制癌剤療法前後の PRL の変化について (Fig.

13).

泌尿器科領域の担癌患者で血中 glycoprotein と関連して PRL の上昇がみられたという報告¹²⁾や Hodgkin's disease における制癌剤投与により thyroid stimulating hormone (TSH) と PRL の上昇

を来たしたとする報告¹³⁾もあるため、今回15例(腎癌6例, 尿路上皮腫瘍5例, 睪丸腫瘍4例)を対象として治療前後のPRL値を検討した。治療前PRLは 8.8 ± 5.9 ng/ml, 治療後 10.7 ± 7.3 ng/mlであり、いずれも正常男子と比較して全く差が認められなかった。個々の症例についても治療前後で一定の傾向はみられず、腎癌の1例のみ治療前より軽度上昇を認めたにすぎず、HCG産生のchoriocarcinoma 1例を含む睪丸腫瘍症例4例はいずれも正常範囲内に変動を示した。

考 按

1. 制癌剤の及ぼす影響

制癌剤による睪丸機能低下特に精細管障害については、alkylating agents及びplant alkaloidsにおいて比較的多くの検討がなされている¹⁴⁾。

制癌剤としての歴史の古いalkylating agentsについては、1949年Landing¹⁵⁾らがマウスにおいてMechlorethamineの精細管障害を報告し、また臨床上使用機会の多いCyclophosphamideに関してGerlinger¹⁶⁾らが、家兎に同薬剤を投与したところgonocyteが激減したと述べている。その他のalkylating agentsであるThiotepaも動物実験で同様な精細管障害を惹起することが知られている¹⁷⁾。

人の睪丸機能に対するcyclophosphamideの影響については悪性腫瘍、nephrotic syndromeが対象疾患となっており、Fairly¹⁸⁾らは成人のnephrotic syndrome患者に1日50~100mgを投与し経過を追いながら精子濃度を観察したところ投与後3週間で低下が認められ、4ヵ月後31人中18人に、6ヵ月後全例に無精子症が発現したと報告している。またKumar¹⁹⁾らも同疾患患者8名に3mg/kg/dayで6ヵ月以上投与し、2~28ヵ月間の休薬期間を経てもなお6名が睪丸生検でgerminal cell aplasia, 2名にspermatogenic arrestを認めたと述べており、さらにLeydig cellには何ら組織学的に障害が認めなかったと報告している。

一方思春期前もしくは思春期におけるcyclophosphamideの睪丸機能に及ぼす影響については投与量及び投与期間だけでなく成人と違ってその使用開始年齢にも関係があり、思春期前のimmature testesでは、spermatogenesisが活発化している思春期の睪丸に比し萎縮を起しにくいといわれている²⁰⁾。これに関連してKirkland²¹⁾らは思春期にcyclophosphamideによる治療を受けた患者で血中LH、FSHを測定したところ同年齢に比して有意の上昇が認められ、更にLH-

RH負荷テストでも反応性の増加を来たしたとし、原発性睪丸障害を警告したが、しかしTについては正常範囲であつたと報告している。

単独投与されたその他のalkylating agentsによる人睪丸における検討については、Busulfan²²⁾, Mechlorethamine²³⁾, Thiotepa²⁴⁾, Chlorambucil²⁵⁾においてもCyclophosphamideと同様な精細管障害が知られている。特にGuesry²⁶⁾らは思春期又は思春期前にChlorambucilによるnephrotic syndrome治療後の血中LH、FSH、T測定、精液検査を行ない、21例中17例に無精子症、2例に高度乏精子症が発生し、精細管障害によるFSHの有意の上昇を13例に認めたが、LH、Tは変化を示さなかったとしている。

次にplant alkaloidであるVinblastineについては、Vilar¹⁴⁾が8名の患者に1日10mgを1~5週間使用したところ、8名中6名に乏精子症を認めたと報告しているが、血中gonadotropin、Tは影響を受けなかったとしている。一方Vincristineに関しては単独投与によるgynecomastiaの報告²⁷⁾はあるが、直接人睪丸機能障害について言及した文献は著者が調べ得た範囲ではなかった。

antimetabolitesについては、6Mercaptopurine (6MP)²⁸⁾, 8-Azaguanine^{17) 28)}, Cytosine arabinoside²⁹⁾³⁰⁾, Hydroxyurea²⁹⁾³⁰⁾による動物での精細管障害が知られているが、人睪丸機能に及ぼす影響を検討したものは少なく、Methotrexate (MTX)についてなされているのみである。しかしpsoriasis症例でMTX投与後男性不妊をひき起したとする報告³¹⁾がある反面、治療前後で精液検査、睪丸生検を実施しても全く異常がなかった³²⁾とする報告もあり、MTXの精細管障害については一定した見解が得られていない。

5Fuによる人睪丸機能障害の報告はないが、雌ラットにおける卵巣重量の低下と血中Estrone, Estradiolの上昇を認めたとする報告はある³³⁾。

Antitumor antibioticsについては、Mitomycin Cでマウス睪丸に対する障害を伊藤²⁸⁾が報告し、AdriamycinについてもBertazzoli³⁴⁾らが家兎、犬でのspermatogenesisの抑制を、またAnderson³⁵⁾らはラットにおけるstem cell, Sertoli cellの障害がnon-toxic doseで起ると述べている。Bleomycinについてもラット睪丸でのspermatogenesisの障害の可能性が示唆されている³⁰⁾。

その他の制癌剤であるProcarbazineは、Hodgkin'

s disease に対する多剤併用療法 MOPP³⁶⁾の一環として頻用されているが、マウスでの精細管障害が知られており²⁹⁾、また最近の新しい制癌剤である CPDD, Ifosfamide に関してもそれぞれ動物実験レベルで、spermatogenesis が抑制されたとする報告が散見される³⁷⁾³⁸⁾。

単独投与された各種制癌剤が、人睪丸における spermatogenic cycle のどの段階で影響を及ぼすのかを直接知することは困難であるためそれらの検討は、いきおい動物実験にたよらざるを得ない。Lu³⁰⁾らは、マウス睪丸における 7 種の制癌剤の影響を検討した結果 Adriamycin, Cyclophosphamide, Cytosine arabinoside, Hydroxyurea, Bleomycin, Vinblastine, Vincristine のすべての薬剤に対して differentiated spermatogonia が最も感受性が高く、Adriamycin を除く 6 種の制癌剤に対し stem spermatogonia 及び preleptotene 以後の spermatocytes, spermatids は抵抗を示したとしており、個々の制癌剤の spermatogenic cells への影響にはそれぞれの cytotoxic action の差異に基づくスペクトラムの相違があると述べている。しかしこの点に関連して Lee²⁹⁾らは cytosine arabinoside が spermatogonia における DNA 合成を阻害するが、これは DNA polymerase inhibitor としての作用によるものと推察し、Cyclophosphamide は spermatogonia の DNA 合成と early-elongated spermatids の RNA 合成を障害し Vincristine は DNA, RNA 合成障害だけでなく late elongated spermatids の protein 合成まで影響を及ぼすと述べ Lu³⁰⁾らの見解と相違している。しかし動物実験における単一制癌剤の spermatogenic cells に対する dose は LD₅₀あるいは maximally tolerated dose (MTD)に近く、かつ single shot でありそのまま人の睪丸機能に対する障害として理解することは出来ないが、Lu³⁰⁾による動物実験では、通常の臨床用量での換算において Adriamycin, Cyclophosphamide, cytosine arabinoside, Hydroxyurea で differentiated spermatogonia に障害が認められ、特に Adriamycin では stem cell にも重大な影響が起ると述べている。したがって作用機序だけから考えるなら Adriamycin と同様のいわゆる DNA dependent RNA polymerase inhibitor である Daunomycin, Actinomycin D に関しても人睪丸障害の可能性もあると推察される。

II. 放射線療法の及ぼす影響

一方 radiation による精細管障害については、DNA

合成が障害されるためには differentiated spermatogonia 及び preleptotene primary spermatocyte が最も影響を受ける。その結果としてそれ以下の spermatocytes, spermatids の枯渇を招くとされている³⁹⁾。Single dose として 600 rads 以内であれば精細管障害は reversible であるが、200 rads を越すと radiation 後 prolonged aspermia をひき起し完全回復まで 5 年以上を必要とするといわれている⁴⁰⁾。しかし臨床上睪丸機能障害に与える radiation の影響を検討する場合、single dose よりも fractionated dose の方がはるかに重大であり、その dose も single dose に比較して小線量で問題を生じる^{41)~46)}。一般に Hodgkin's disease に対する inverted Y pelvic radiation では睪丸への fractionated dose は 140~300 rads⁴²⁾あるいは total dose の 4.0~4.4%⁴⁴⁾と報告されており、また seminoma の場合の dog-shaped radiation では 90~150 rads⁴¹⁾⁴³⁾、前立腺癌での radiation therapy で seminoma 症例の 2~3 倍量⁴⁰⁾あるいは 250~500 rad⁴⁷⁾の scattered dose が睪丸へ影響を及ぼすとされている。

自験例の場合 radiation 単独の腎癌症例については、照射野である renal bed からの睪丸への scattered fractionated dose は無視出来るものと考えるが、通常の dog-shaped area に平均 2,800 rads 照射した seminoma 症例及び膀胱部を含む骨盤内へ平均 3,000 rads 照射した尿路上皮腫瘍症例における睪丸への fractionated dose は、seminoma で約 100 rads、尿路上皮腫瘍で約 150~200 rads と推定される。睪丸への fractionated dose と精子濃度について Sandeman⁴⁸⁾は、睪丸腫瘍症例を対象として検討しており、それによると、35 rads 以上で aspermia が発生し、50~100 rads では 8~26 カ月後より回復が始まり、105~160 rads では 13~38 カ月、210~312 rads では 12~14 年経てようやく回復して来ると述べているが、Ash⁴⁶⁾も 200 rads を越すと aspermia は permanent であり得ると報告している。自験例の seminoma 症例では radiation therapy 後 2~4 カ月で aspermia を含めて精子濃度は最低となり 12 カ月の時点でなお治療前値に復しておらず、また睪丸への fractionated dose が約 100 rads と推定されることより、完全回復までには更に数カ月~十数カ月を要すると考える。自験例の尿路上皮腫瘍患者では、少なくとも seminoma 症例よりも fractionated dose は多く、かつまた泌尿器科領域における通常の X-ray 検査でも 2~10 rads づつの睪丸への

scattered dose⁴⁹⁾があることを考慮すると回復まで数年を要すると推定される。しかし文献上睾丸への scattered fractionated dose と精子濃度との関係についての検討は殆んどが比較的若年者を対象としてなされたものであり⁴²⁾⁴⁴⁾⁴⁸⁾、老年者での精子濃度の回復パターンにそのままあてはめて考える事には無理があると思われる。

III. 放射線治療を含む、多剤併用療法の及ぼす影響

近年癌化学療法は作用機序の異なる各種の制癌剤を組合せる多剤併用療法が主体をなしているが、同時に先に述べた個々の制癌剤の人睾丸に対する cytotoxic action が相乗化することも考えられ、更に放射線療法が加つた場合に視床下部・下垂体・性腺系に与える影響はより大きいと考えられる。しかし文献上泌尿器科領域の悪性腫瘍疾患について検討されたものは少なく、ましてや疾患別、対象症例の加齢を考慮したものは見あたらない。今回の検討でも、睾丸腫瘍と腎癌、尿路上皮腫瘍の各年齢構成が異なり、また睾丸腫瘍そのものの内分泌学的特徴も報告されているため^{12)50)~52)}、これらを考慮に入れ検討されなければならない。

自験例の睾丸腫瘍症例では、入院時又は、orchiectomy 後既に内分泌学的には FSH の高値、T の低値を認め、かつ精液検査、睾丸生検でも健側睾丸の精子形成能低下が示唆されたが、この点に関して Hamburger⁵³⁾ら、Umiker⁵⁴⁾も seminoma 症例で尿中 FSH の上昇を報告し、古畑⁵⁵⁾も seminoma, non-seminoma を問わず尿中 FSH は高値を示し、orchiectomy 後もこの高値傾向が認められたと報告し、反対側睾丸において治療前既に有意の睾丸容積の縮小と80%に spermatogenesis の低下をみており、この spermatogenesis の低下に対して FSH 分泌亢進が起ると述べている。また42名の睾丸腫瘍例の精子濃度を検討した Thachil⁵²⁾らも seminoma, non-seminoma にかかわらず診断時、orchiectomy 後も $2,000 \times 10^4/\text{ml}$ 以下が52%にみられたとしている。睾丸腫瘍の血中 T の低値について choriocarcinoma を除いた症例で認められたとする報告⁵¹⁾もあるが、測定時期は制癌剤療法あるいは放射線療法中であり治療前については測定していない。また Lindenmeyer⁵⁰⁾らは seminoma 例で orchiectomy 前正常であつた血中 T が術後低値を示した事を認め、彼らは orchiectomy 後の血中 T の低下は、単に unilateral semicastration のためであると述べている。著者の経験では、入院直後と orchiectomy

後1~2週間での血中 T には変化を認めておらず、さらに治療前血中 DHA も低値傾向を示したことを考えあわせると、睾丸腫瘍症例では治療前既に睾丸機能低下が示唆される。

睾丸腫瘍と異なり50歳以降の老齢期に好発する腎癌、尿路上皮腫瘍については、治療前の患者の老化による内分泌環境を考慮しなければならない。一般に血中総 T は40~50歳代より漸減し、50~60歳代になつて有意に低下が認められ、それにつれて free T, T の metabolic clearance rate (MCR) の低下及び Testosterone-estradiol binding globulin (Te BG) の上昇がある事が知られている^{56)~58)}。

一方 LH, FSH については、40歳代⁵⁶⁾⁵⁹⁾ないしは50~60歳代⁵⁷⁾から上昇しはじめ LH-RH, HCG 負荷による反応性より、老年者における視床下部、下垂体性腺系の老化はまず睾丸より始まるとされている⁵⁷⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾。更には性腺における動脈硬化症による血流障害も加齢とともに進行する⁶²⁾といわれていることも考慮に入れておかなければならない。自験例における腎癌、尿路上皮腫瘍患者の平均年齢もそれぞれ50.7歳、64.2歳であり、LH, FSH の上昇と T の低下を治療前に既に認めており、LH-RH テスト、clomiphene テストの結果でも分かるように視床下部、下垂体予備能は正常に保たれていることから考えて個人差はあるものの、何らかの原発性睾丸機能低下が治療前既に存在していると考えられた。

次に放射線療法を含む制癌剤の多剤併用療法による睾丸機能に及ぼす影響については、Sherins⁶³⁾らが若年者特に思春期における精細管障害及び Leydig cell dysfunction の危険性を警告している一方成人については、lymphoma¹³⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾、soft tissue sarcoma⁶⁶⁾、testicular tumor⁵²⁾での報告があり、いずれも精細管障害に基づく FSH の上昇を認めたとしているが、LH については軽度上昇⁶⁵⁾⁶⁶⁾ないしは正常であり¹³⁾⁵²⁾⁶⁴⁾、T については殆んど正常であり、一部症例に低下傾向を認めたに過ぎないとしている。しかし自験例のように対象症例の治療前内分泌動態を検討したものはなかった。制癌剤の多剤併用療法を行なつた尿路上皮腫瘍、腎腫瘍における著者の検討では、治療後 FSH ($p < 0.01$), LH ($p < 0.05$) の有意の上昇を認めており、特に FSH において顕著であり、また follow up を行なつた尿路上皮腫瘍例での FSH, LH の治療前値への回復に約12カ月を要したことは諸家^{13)64)~66)}の報告と大体一致しており、投与した制癌剤の種類、期間、および

治療前の対象症例の加齢及び個人差によりその回復速度が左右されると考える。

一旦上昇を示した FSH が正常域へと降下することが、治療により障害された spermatogenesis の回復を如実に物語るとするものが殆んどであるが、症例によっては FSH が正常復帰しているにもかかわらず aspermia であつた報告¹³⁾もあり注意を要する。

治療前後における視床下部、下垂体への影響を論じた文献は殆んどなく比較出来ないが、自験例では clomiphene テスト、LH-RH テストでそれぞれ視床下部予備能、下垂体予備能を検討した結果、少なくとも放射線療法を含む制癌剤の多剤併用療法では視床下部、下垂体の障害を認めなかつたことより、これらの治療による視床下部・下垂体・性腺系への影響は、睾丸機能低下が主体をなすと考えられる。また尿路上皮腫瘍、腎癌症例における変化とは違つた意味で、治療前既に睾丸機能低下が存在する睾丸腫瘍症例については、放射線療法あるいは制癌剤療法による影響が更に加重されたものと推察された。

制癌剤あるいは放射線はその cytotoxic action により主に精細管障害を惹起し、二次的な FSH の上昇をもたらしたと考えるが、制癌剤の多剤併用あるいは high dose の放射線で Leydig cell dysfunction も起りうるとされており⁶³⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾、FSH の増加に伴う LH の軽度上昇の主要原因として推察している報告⁶³⁾⁶⁶⁾もある。

一般に、germinal cell damage 及び Leydig cell damage の中枢への feed back 機構においては、FSH、LH の分泌調節因子として seminiferous tubular factor (inhibin) と血中 T がそれぞれ便宜上独立して考えられているが、ラット睾丸に local irradiation を行ない、睾丸の組織学的検討と血中 FSH、LH、T の変動を観察した Hopkinson³⁹⁾らは、spermatid の消失時期に一致して FSH、LH の有意な上昇を報告し、inhibin は FSH、LH の両方に feed back 機構が働くとして述べている。又 Main⁶⁸⁾らも同様の報告をしているがその際彼らは、feed back の強さは FSH、LH の順であつたとしている。放射線だけでなく制癌剤投与による精細管障害時にも血中及び下垂体中の FSH、LH の上昇を観察した Debeljuk⁶⁹⁾らは、その feed back 機構に immature spermatid 及び primary spermatocyte の関与を推察し特に前者の役割を重視した。

一方血中 T は LH の feed back における physiological factor であるが、正常者に T を負荷した場合に LH のみならず FSH も速やかに低下する事は

よく知られており、Bürsch⁷⁰⁾らは、FSH の調節に T と inhibin が関与しており、T は下垂体よりの FSH の放出を調節し、inhibin は下垂体よりの FSH 合成を調節しているものではないかと推論している。自験例も含めて治療により血中 T の有意の低下を認めたものは殆んどなく、physiological normal range 内での血中 T の変動でもって LH のみならず FSH にまで影響を及ぼして来るとは考え難い。この点に関して Bain⁷¹⁾らは、local irradiation によるラット睾丸障害の際に上昇した FSH は inhibin によるものと考えるが、FSH にもなつて軽度上昇を認めた LH は血中 T level では測ることの出来ない微細な Leydig cell dysfunction による feed back であろうと報告している。

いずれにしても放射線療法を含む制癌剤の多剤併用療法による視床下部・下垂体・性腺系における影響は、原発性睾丸機能低下、特に精細管障害であり内分泌学的には精細管障害に基づく FSH の上昇が主体となっている。FSH の上昇に伴い軽度上昇を認めた LH については、FSH 同様精細管障害によるものかあるいは血中 T には反映しない程度の Leydig cell damage が関与したものかは不明であるが、今後 Leydig cell function の予備能力に及ぼす影響だけでなく aromatization を含む T の代謝産物⁷²⁾あるいは老化により high reset された negative feed back 機構⁵⁷⁾についても検討する必要があるものと考えられる。

IV. 副腎皮質機能に及ぼす影響

副腎系に及ぼす放射線療法、制癌剤療法の影響について検討する際には対象症例の治療前の副腎皮質機能を検索しておかなければならない。一般に DHA、DHA-S、androstendione のいわゆる C₁₉ androgens は F、aldosterone とは異なり老化とともに漸減⁷³⁾⁷⁴⁾するといわれており、主として ACTH 刺激により副腎皮質より分泌されるが、F と異なり ACTH の feed back factor とはならない。また DHA に関しては一部睾丸より分泌されていることが知られており、HCG 4,000iu 投与で 1.4~2.5 倍の血中 DHA の増加を認める⁷⁵⁾。

DHA-S は、血中に多量に存在し、日内変動も少なく、教室の大橋¹⁰⁾、森岡⁷⁶⁾らは泌尿器科悪性腫瘍患者の high stage 群で低値を認めたと報告しており、老化だけでなく全身状態を示す 1 つの指標となり得る。著者の検討では、治療前 DHA-S は症例により変動が大きく、尿路上皮腫瘍症例に低値が認められる傾向にあり、老化による影響と共に全身状態の悪化も関与している

ものと考えた。DHA が治療前正常男子群に比較し有意な低下が認められた要因として睾丸腫瘍症例において同年代の正常男子に比し低値を示したことが考えられ、治療前既に精細管障害と血中Tの低下が認められたこととあわせて、健側睾丸よりの睾丸性DHAの低下の可能性も推察される。一方血中Fについては正常であり、rapid ACTH テストによるDHA, DHA-S, Fの反応も正常であつたことから自験例の治療前副腎予備能は何ら問題がないと考える。

臨床上制癌剤による副腎皮質機能低下を検討したものでは、Vivacqua⁷⁷⁾らのBusulfanについての報告と、Tobin⁷⁸⁾らの6MPについての報告をみるのみである。彼らは投与前後のMetyraponテスト、ACTHテスト、血中F、尿中17OHCS, 17KSの変動より副腎皮質機能障害は二次的であり、いずれも下垂体機能抑制が原発であつたと述べている。

個々の制癌剤のsteroidogenesisに対する影響を検討したMichael⁷⁹⁾らは、人の副腎皮質のmonolayer cultureを用いた実験で、5Fu, 5Fluorodeoxyuridine, 6MPの順に11-deoxycortisol (S), F, Corticosterone (B), deoxycorticosterone (DOC), androstenedione, 11 β -hydroxy androstenedioneの産生を抑制したと報告しており、彼らによれば、臨床上の通常使用量と考えられる5Fuの血中濃度である10 μ g/mlでsteroidogenesisが80%障害を受けたとしているが、DHA, DHA-Sについては検討されていない。

制癌剤自体のactionより考えてVinblastine⁸⁰⁾, Chloramphenicol⁸¹⁾がsteroidogenesisに促進的に作用するのではないかといわれているが、前述のMichael⁷⁹⁾らはこれを否定している。

自験例では放射線療法単独3例を含む13症例の治療前後におけるACTH, F, DHA, DHA-Sのbasal level, rapid ACTHテストによる反応値を検討したが、いずれも差が認められず、少なくとも制癌剤により副腎皮質機能は障害をほとんど受けないと考える。

尿路性器悪性腫瘍では、その治療前よりthyroid stimulating hormone (TSH), Prolactin (PRL)が上昇しているという報告¹²⁾があり、特にnon-seminoma症例で観察されるとしている。その理由としてHCG産生によりEstrogenが上昇し、二次的にPRLが上昇⁵¹⁾するとされている。また臨床上hyperthyroidismを伴わないTSHの上昇についてCochran⁸²⁾らは、glycophormoneであるLH, FSH, HCGの2-subunitsとTSHがcross reactionしたためではないかと述べている。

ている。

PRLは直接副腎皮質に作用しDHA-S, DHAの分泌促進するという報告⁸³⁾もあるが、著者の検討では、治療前PRLは1例を除き正常範囲内であり、著しい高値を示さないかぎり副腎へのPRLの働きは無視出来ると思われる。

制癌剤、放射線療法前後におけるPRLの変動については、治療中、治療後も有意差を認めなかつた。この点に関してChapman¹³⁾らは、cyclical combination therapyを施行した74名のHodgkin's disease症例の42%にPRLの上昇を認めたが、TSHとの間に何ら相関関係はなかつたと報告している。またSeal⁴⁷⁾らは、前立腺癌の放射線療法前後におけるPRL, T, TeBGに全く変化がみられなかつたと述べている。動物実験における制癌剤のPRLへの影響に関しては、MTXがthyroidに働きTSHを介して二次的にPRLを上昇³³⁾させたり、Vinblastineが逆にTSHのthyroidへの取り込みを抑制する報告⁸⁴⁾もあるが、自験例ではTSHを測定していないため検討は出来ないが、いずれにしても副腎・甲状腺への制癌剤の影響を検討する場合：個々の制癌剤そのものの直接作用なのか、それとも視床下部・下垂体系あるいはその他の内分泌環境の変化を介する作用であるのかを検討しなければならず今後の検討が望まれる。

結 語

男子尿路性器悪性腫瘍患者に対する制癌剤による多剤併用療法及び放射線療法の視床下部・下垂体・性腺系、副腎皮質機能に与える影響を検討するために、治療前後の血中LH, FSH, Tを中心として、ACTH, F, DHA, DHA-S, PRL測定し、一部症例にLH-RHテスト、clomipheneテスト、Rapid ACTHテストを実施した。また睾丸腫瘍患者における治療前後の精子濃度、睾丸生検も併せ行ない検討を加え以下の結果を得た。

1) 治療前に関しては、睾丸腫瘍以外の尿路上皮腫瘍、陰茎癌、腎癌症例における加齢によるLH, FSHの上昇とTの低下を認めた。

一方睾丸腫瘍例では、FSHの上昇 ($p < 0.001$)、Tの低下 ($p < 0.05$)を認め、精子濃度、睾丸生検でも健側睾丸の精細管障害が示唆された。尚治療前睾丸腫瘍症例のDHA低値については睾丸性DHAの低下によるものと推察された。

2) 放射線療法あるいは制癌剤療法を実施した睾丸腫瘍例では、治療によりFSHは上昇 ($p < 0.01$)を示し、治療後12カ月でも精子濃度と同様に治療前まで回

復しなかつた。なお LH, T は治療前後で変化を認めなかつた。

3) 腎癌, 尿路上皮腫瘍, 陰茎癌例に関しては, 放射線療法を含む制癌剤療法後で FSH ($p<0.01$), LH ($p<0.05$) に上昇が認められ, 特に FSH において顕著であつたが, 放射線単独療法を施行した腎癌症例では LH, FSH に全く変化を示さなかつた。また治療により上昇した FSH, LH は個人差があるものの, 約12カ月で治療前値に復した。

4) LH-RH テスト, clomiphene テストによる視床下部, 下垂体予備能は, 治療前, 及び治療前後の検討でも障害は認められず, 放射線療法を含む制癌剤療法の視床下部・下垂体・性腺系への影響は, 個々の制癌剤の cytotoxic action と scattered fractionated irradiation による精細管障害を主体とする原発性睾丸機能障害と考えられた。

5) 放射線療法, 制癌剤療法に伴う治療前後の副腎皮質機能はほとんど障害を認めなかつた。

6) 尿路性器悪性腫瘍例の PRL は治療前, 治療後の検討でも著変を認めなかつた。

擧筆するにあたり御校閲を賜つた恩師, 大森弘之教授に深謝致します。また研究にあたり終始直接の御指導を頂いた大橋輝久講師, 森岡政明博士並びに御懇切な御教示をいただきました松村陽右助教授に感謝致します。更に測定にあたり御協力を頂いた当院中央検査部, 斎藤利興技師長, 河原厚己技官に感謝の意を表します。なお本論文の要旨は第68回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- Harmer, M.H.: TNM-Classification of Malignant Tumors. third ed., 107—128, UICC, Geneva, 1978.
- 吉本 純, 松村陽右, 朝日俊彦, 尾崎雄治郎, 棚橋豊子, 金重哲三, 津島知靖, 大森弘之: 泌尿器悪性腫瘍に対する Vincristine, Ifosfamide, Bleomycin 併用療法の試み(予報). 西日泌尿, 42, 761—766, 1980.
- Holland, J.M.: Cancer of the kidney—natural history and staging. Cancer, 32, 1030—1042, 1973.
- Krakoff, I.H., Cvitkovic, E., Currie, V., Yeh, S. and LaMonte, C.: Clinical pharmacological and therapeutic studies of bleomycin given by continuous infusion. Cancer, 40, 2027—2037, 1977.
- Charters, J.C., Odell, W.D. and Thompson, J.C.: Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence. Radioimmunoassay measurement of blood TSH, LH, FSH and growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 29, 63—71, 1969.
- 水野 茂, 堀尾 静, 舟橋啓臣, 余語 弘, 神戸川明: 血中12種ステロイドホルモンの同時測定法およびその臨床応用. 日外会誌, 81, 1476—1490, 1980.
- McIntosh, T.K., Lothrop, D.A., Lee, A., Jackson, B.T., Nabseth, D. and Eg Dahl, R.H.: Circadian rhythm of cortisol is altered in postsurgical patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 53, 117—122, 1981.
- 森岡政明, 大橋輝久, 赤坂輝明, 大森弘之, 高田元敬, 新島端夫: 男子性腺疾患における内分泌学的検討. 第2報. クロマトグラフィー不要 RIA による血中 Testosterone を指標とする負荷テストの意義. 西日泌尿, 40, 491—495, 1978.
- 国分知子, 久富優子, 大内力男, 森 弘, 神戸川明, 古屋清英, 田根 培, 吉田孝雄, 高本繁夫: Dehydroepiandrosterone および Dehydroepiandrosterone sulfate の Radioimmunoassay による簡易測定法の開発. 日内分泌会誌, 54, 117—130, 1978.
- 大橋輝久: 男子における Estrogen の研究. 第2報. 正常男子および性腺疾患患者における合成 ACTH, HCG 刺激に対する血中 Estrogen 動態. 日泌尿会誌, 70, 915—927, 1979.
- 市川篤二, 熊本悦明, 広瀬欽次郎, 木下健二, 松本恵一: 睾丸の形態学的検査法. ホと臨, 11, 129—139, 1963.
- Dunzendorfer, U., Schumann, W., Drahovsky, D. and Ohlenschläger, G.: Glycopeptides (FSH, LH, TSH, Prolactin) and Glycoproteins in patients with genitourinary cancer. Oncology, 38, 110—115, 1981.
- Chapman, R.M., Sutcliffe, S.B., Rees, L.H., Edwards, C.R.W. and Malpas, J.S.: Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. Lancet, 1, 285—289, 1979.
- Vilar, O.: Effect of cytostatic drugs on human testicular function, Male Fertility and Sterility. edited by Mancini, R.E. and Martini, L., 423—440, Academic Press Inc. LTD., London, 1974.
- Landing, B.H., Goldin, A. and Hoe, H.A.: Testicular lesion in mice following parenteral administration of Nitrogen-mustards. Cancer, 2, 1075—1082, 1949.
- Gerlinger, P. et Clavert, J.: Action du cyclophosphamide injecté à différentes périodes de la gestation sur les cellules sexuelles embryonnaires de Lapin. Comp. Rend. Sci. Soc. Biol., 158, 2464—2466, 1964.

- 17) 山内卯三郎：制癌剤によるマウス睪丸障害と回復に関する実験的研究。鹿児島大学医学雑誌, 18, 783—820, 1967.
- 18) Fairley, K.F., Barrie, J.U. and Johnson, W.: Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet*, 1, 568—569, 1972.
- 19) Kumar, R., Biggart, J.D., McEvoy, J. and McGewon, M.G.: Cyclophosphamide and reproductive function. *Lancet*, 1, 1212—1214, 1972.
- 20) Rapola, J., Koskimies, O., Huttunen, N.P., Floman, P., Vilksa, J. and Hallman, N.: Cyclophosphamide and the pubertal testis. *Lancet*, 1, 98—99, 1973.
- 21) Kirkland, R.T., Bongiovanni, A.F., Cornfeld, D., McCormick, J.B., Parks, J.S. and Tenore, A.: Gonadotropin responses to luteinizing releasing factor in boys treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, 89, 941—944, 1976.
- 22) Galton, D.A.G., Till, M. and Wiltshaw, W.: Busulfan: Summary of clinical results. *Am. N. Y. Acad. Sci.*, 68, 967—973, 1957.
- 23) Spitz, S.: The histological effects of nitrogen mustards on human tumors and tissues. *Cancer*, 1, 383—398, 1948.
- 24) 大井好忠：制癌剤膀胱内注入療法の抗腫瘍効果。西日泌尿, 38, 233—235, 1976.
- 25) Richter, P., Calamera, J.C., Morgenfeld, M.C., Kiersgznbaum, A.L., Lanieri, J.C. and Mancini, R.E.: Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. *Cancer*, 25, 1026—1030, 1970.
- 26) Guesry, P., Leneir, G. and Broyer, M.: Gonadal effects of chlorambucil given to pre-pubertal and pubertal boys for nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, 92, 299—303, 1978.
- 27) Smith, R.H. and Barrett, O.: Gynecomastia associated with vincristine therapy. *California Medicine*, 107, 347—349, 1967.
- 28) 伊藤尚一：各種抗腫瘍物質のマウス精巣に対する影響。日不妊会誌, 4, 187—194, 1959.
- 29) Lee, I.P. and Dixon, R.L.: Antineoplastic drugs effects on spermatogenesis studies by velocity sedimentation cell separation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 23, 20—41, 1972.
- 30) Lu, C.C. and Meistrich, M.L.: Cytotoxic effects of chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. *Cancer Res.*, 39, 3575—3582, 1979.
- 31) Frank, L., Lichtman, H. and Petron, P.: Experiences with methotrexate in psoriasis. *Dermatologica*, 137, 87—96, 1968.
- 32) EL-Beheiry, A., EL-Mansy, E., Kamel, N. and Salama, N.: Methotrexate and fertility in men. *Archives of Andrology*, 3, 177—179, 1979.
- 33) Kuo, E.Y.H., Esher, H.T., Tayler, D.J. and Bogden, A.E.: Effect of cancer chemotherapeutic agents on endocrine organs and serum levels of estrogens, progesterone, prolactin and luteinizing hormone. *Cancer Res.*, 35, 1975—1980, 1975.
- 34) Bertazzoli, C., Chieli, T., Ferni, G., Ricevuti, G. and Solcia, E.: Chronic toxicity of adriamycin: A new antineoplastic antibiotic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 21, 287—301, 1972.
- 35) Anderson, K.J. and Bajpai, P.K.: Effect of adriamycin on testes and seminal vesicles adult male rats. *IRCS Medical Science: Cancer; Cell and Membrane Biology; Drug Metabolism and Toxicology; Endocrine System; Kidneys and Urinary System; Pathology; Pharmacology; Physiology; Reproduction, Obstetrics and Gynecology; Social and Occupational Medicine*, 8, 250—251, 1980.
- 36) Devita, V.T., Canellos, G.P. and Moxley, T.H.: A decade of combination chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer*, 30, 1495—1505, 1972.
- 37) Schaeppi, U., Heyman, I.A., Fleischman, R.W., Rosenkrantz, H., Ilievski, V., Phelan, R., Cooney, D.A. and Davis, R.D., *Tox. Appl. Pharmacol.*, 25, 230—241, 1973.
- 38) Abe, H.H.: Toxicological investigation of Ifosfamide, *Proceeding International Holoxan Symposium* 21—23, 3, 1977, Düsseldorf, 46—49, ASTA-WERKE AG. Bielefeld, 1977.
- 39) Hopkinson, C.R.N., Dulisch, B., Gauss, G., Hilscher, W. and Hirschäuser, C.: The effect on local testicular irradiation on testicular histology and plasma hormone levels in the male rat. *Acta Endocr.*, 87, 413—423, 1978.
- 40) Rowley, M.T., Leach, D.R., Warner, G.A. and Heller, C.G.: Effects of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat. Res.*, 59, 665—678, 1974.
- 41) Smithers, D.W. and Wallace, E.N.: Radiotherapy in the treatment of patients with seminoma and tetatoma of the testicle. *Br. J. Urol.*, 34, 422—235, 1962.
- 42) Speiser, B., Rubin, P. and Casarett, G.: Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer*, 32, 692—698, 1973.
- 43) Van der Werf-Messing, B.: Radiotherapeutic treatment of testicular tumors. *Int. J. Radiat.*

- Oncol. Biol. Phys., 1, 235—248, 1976.
- 44) Hahn, E.W., Stephen, M., Feingold, B.S. and Nisce, L.: Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment. A progress report. *Radiology*, 119, 223—225, 1976.
 - 45) Moss, W.T., Brand, W.N. and Battifora, H.: The testicle, Radiation oncology. Rationale, Technique, Results, 5th ed., 417—439, The C.V. Mosby Company, London, 1979.
 - 46) Ash, P.: The influence of radiation on fertility in man. *Brit. J. Radiol.*, 53, 271—278, 1980.
 - 47) Seal, U.S. and The Veterans Administration Uro-Oncology Research Group: FSH and LH elevation after radiation for treatment of cancer of the prostate. *Invest. Urol.*, 16, 278—280, 1979.
 - 48) Sandeman, J.F.: The effects of X-irradiation on male human fertility. *Brit. J. Radiol.*, 39, 901—907, 1966.
 - 49) Antoku, S. and Russell, W.J.: Dose to the active bone marrow, gonads and skin from roentgenography and fluoroscopy. *Radiology*, 101, 669—678, 1971.
 - 50) Lindenmeyer, D., Hornung, D. and Körner, F.: Hormonal changes in urine and plasma in patients with various testicular tumors before and after treatment. I. Seminoma. *Urol. Int.*, 28, 135—144, 1973.
 - 51) Stepanas, A.V., Samaan, N.A., Schultz, P.N. and Holoye, P.Y.: Endocrine studies in testicular tumor patients with and without gynecomastia. A report of 45 cases. *Cancer*, 41, 369—376, 1978.
 - 52) Thachil, J.V., Jewett, M.A.S. and Rider, W.D.: The effects of cancer and cancer therapy on male fertility. *J. Urol.*, 126, 141—145, 1981.
 - 53) Hamburger, C. and Goldfredsen, E.: Studies on gonadotropic hormones in cases of testicular tumors. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 13, 75—102, 1936.
 - 54) Umiker, W.: Interstitial cell hyperplasia in association with testicular tumors: A study of its relationship to urinary gonadotropins, testicular atrophy and histological type of tumor. *J. Urol.*, 72, 895—903, 1954.
 - 55) 古畑哲彦: 睾丸腫瘍患者の睾丸機能に関する研究. *日泌尿会誌*, 64, 1009—1026, 1973.
 - 56) Baker, H.W.G., Burger, H.G., DeKretser, D.M., Hudson, B., O'Conner, S., Wang, C., Mirovics, A., Court, J., Dunlop, M. and Rennie, G.C.: Changes in the pituitary-testicular system with age. *Clin. Endocrinol.*, 5, 349—372, 1976.
 - 57) 加藤堅一, 本松利治, 赤嶺康夫, 名和田新, 植田太郎, 合馬 紘, 梅田文夫, 土師正文, 牟田和夫: シンポジウム I: 老化とホルモン 2. 下垂体性腺系 (男子). *日内泌会誌*, 53, 1300—1309, 1977.
 - 58) Vermeulen, A., Rubens, R. and Verdonck, L.: Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J. Clin. Endocr.*, 34, 730—735, 1972.
 - 59) Stearns, E.L., MacDonnell, J.A., Kafman, B.J., Padua, R., Lucman, T.S., Winter, J.S.D. and Faiman, C.: Declining testicular function with age. Hormonal and clinical correlates. *Amer. J. Med.*, 57, 761—766, 1974.
 - 60) Rubens, R., Dhont, M. and Vermeulen, A.: Further studies on Leydig cell function in old age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39, 40—45, 1973.
 - 61) 江夏朝松, 能本悦明: 睾丸内分泌機能の指標としての血中 Testosterone, Estradiol および Estradiol/Testosterone 比の検討. 睾丸機能の研究. 第 9 報. *日泌尿会誌*, 72, 1450—1469, 1981.
 - 62) Sassano, N. and Ichijo, S.: Vascular patterns of human testis with special reference to its senile changes. *Tohoku J. Exp. Med.*, 99, 269—280, 1969.
 - 63) Sherins, R.J., Olweny, C.L.M. and Ziegler, J.L.: Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 299, 12—16, 1978.
 - 64) Sherins, R.J. and Devita, V.T.: Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. Studies of men in remission after therapy. *Ann. Int. Med.*, 79, 216—220, 1973.
 - 65) Roeser, H.P., Stocks, A.E. and Smith, A.J.: Testicular damage due to cytotoxic drugs and recovery after cessation of therapy. *Aust. N. Z. J. Med.*, 8, 250—254, 1978.
 - 66) Shamberger, R.C., Sherins, R.J. and Rosenberg, S.A.: The effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on testicular function in men undergoing treatment for soft tissue sarcoma. *Cancer*, 47, 2368—2374, 1981.
 - 67) Rich, K.A., Kerr, J.B. and De Kretser, D.M.: Evidence for leydig cell dysfunction in rats with experimentally induced seminiferous tubule damage. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 13, 125—135, 1979.
 - 68) Main, S.J., Davies, R.V., Young, M.G.W.L. and Setchell, B.P.: Serum and pituitary gonadotrophins after destruction of germinal

- cells in the testis by X-irradiation or heat. *J. Endocr.*, **69**, 23p, 1976.
- 69) Debeljuk, L., Arimura, A. and Schally, A.V.: Pituitary and serum FSH and LH levels after massive and selective depletion of the germinal epithelium in the rat testis. *Endocrinology*, **92**, 48—54, 1973.
 - 70) Bürsch, G., Mauss, J., Richter, E., Bormacher, K., Leyendecker, G. and Nocke, W.: The role of testosterone in the feedback control of male FSH and LH secretion. *Klin. Wschr.*, **53**, 237—239, 1975.
 - 71) Bain, J. and Keene, J.: Further evidence for inhibin: Change in serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels after X-irradiation of rat testes. *J. Endocr.*, **66**, 279—280, 1975.
 - 72) 野口和美: 雄ラットにおける Gonadotropin の中枢性調節に関する研究. 第1報—Testosterone 代謝産物脳内投与の, 血中 Gonadotropin 値に与える影響. *日内分泌会誌*, **57**, 1139—1147, 1981.
 - 73) 井林 博, 加藤堅一, 本松利治, 名和田新, 植田太郎, 赤嶺康夫, 合場 紘: 老化とホルモン. *日本老年医学会雑誌*, **11**, 138—146, 1974.
 - 74) Zumoff, B., Rosenfeld, R.S., Strain, G.W., Levin, J. and Fukushima, D.K.: Sex differences in the twenty-four-hour mean plasma concentrations of dehydroepiandrosterone (DHA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS) and the DHA to DHAS ratio in normal adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **51**, 330—333, 1980.
 - 75) Nieslag, E., Loriaux, D.L., Ruder, H.J., Zucker, I.R., Kirschner, M.A. and Lipsett, M.B.: The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in man. *J. Endocr.*, **57**, 123—134, 1973.
 - 76) 森岡政明: 前立腺癌の内分泌学的研究. 第1報. 前立腺癌患者における血中内分泌動態. *日泌尿会誌*, **72**, 953—966, 1981.
 - 77) Vivacqua, R.J., Haurani, F.I. and Erslev, A.J.: "Selective pituitary insufficiency secondary to Busulfan. *Ann. Intern. Med.*, **67**, 380—387, 1967.
 - 78) Tobin, M.S., Kyung, S.K. and Kossowsky, W. A.: Adrenocorticotrophic-hormone deficiency in chronic myelogenous leukemia after treatment. *N. Engl. J. Med.*, **282**, 187—190, 1970.
 - 79) Michael, W.E.M. and Michael, J.O.: Cytotoxic drugs and the human adrenal cortex. A cell culture study. *Cancer*, **43**, 969—979, 1979.
 - 80) Temple, R. and Woolf, J.: Stimulation of steroid secretion by antimicrotubular agents. *J. Biol. Chem.*, **248**, 2691—2698, 1973.
 - 81) Tisdale, M.J. and Phillips, B.J.: Inhibition of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase—A possible mechanism of action of bifunctional alkylating agents. *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 211—217, 1975.
 - 82) Cochran, J.S., Walsh, P.C., Porter, J.C., Nicholson, T.C., Madden, J.D. and Peters, P.C.: The endocrinology of human chorionic gonadotropin-secreting testicular tumors: new methods in diagnosis. *J. Urol.*, **114**, 549—555, 1975.
 - 83) Vermeulen, A., Suy, E. and Rubens, R.: Effect of prolactin on plasma DHEA(S) levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **44**, 1222—1225, 1977.
 - 84) Ekholm, R., Ericson, L.E., Josefsson, J.O. and Melander, A.: In vivo action of vinblastine on thyroid ultrastructure and hormone secretion. *Endocrinol.*, **94**, 641—649, 1974.

(1982年9月2日受付)