クッシング病に対する経蝶形骨洞手術

—特に残存下垂体前葉機能について—

桑山 明夫・景山 直樹・中根 藤七
渡辺 正男・高野橋正好

Transsphenoidal Adenectomy in Cushing's Disease, with Special Emphasis on Residual Adenohypophysial Function

AKIO KUWAYAMA, NAOKI KAGEYAMA, TOSHICHI NAKANE,
MASAO WATANABE and MASAYOSHI TAKANOHASHI

Department of Neurosurgery, Nagoya University, Nagoya 466

Summary

The success of transsphenoidal adenectomy in 10 patients with Cushing's disease was judged by the residual adenohypophysial function. Surgery was indicated mainly by endocrinological results. Radiologically, the sella turcica was slightly enlarged in three cases, which had all macroadenomas with the diameter of more than 10 mm. The other seven had microadenomas 3–7 mm in diameter with normal-sized sella. In two cases, localized bulging of the floor was confirmed by polytomography. In one case the adenoma was far away from the midline and was completely buried in the lt-lateral wing. All the others were located in the center of the adenohypophysis. Complete adenectomy involving adjacent normal tissue resulted in amazing clinical improvement with hypoadrenocorticism in all cases except one in which the surgical maneuvers appeared incomplete.

The preoperative basal levels of plasma ACTH were 135.6 ± 27.5 pg/ml ($M \pm S.E.$) and responsiveness to insulin hypoglycemia was absent in all cases with a loss of diurnal rhythmicity, whereas conspicuous ACTH responsiveness to 8-lysine vasopressin (LVP) was observed in most cases, as shown by the increase from 107.8 ± 23.8 to 362.5 ± 98.7 pg/ml. The postoperative basal plasma ACTH levels dropped to 24.6 ± 11.3 pg/ml and their responses to LVP became blunted in most cases with a peak value of 57.0 ± 21.4 pg/ml, whereas hypoglycemic responses became positive in most cases, as shown by the peak value of 62.7 ± 12.6 pg/ml. The diurnal rhythmicity of plasma ACTH and cortisol became apparent in all five cases examined 6 months after surgery.

Preoperative plasma GH responses to insulin hypoglycemia were impaired in all cases and the peak value did not exceed 10 ng/ml in any case. Postoperatively, the peak value significantly increased at an average of 7.9 ± 3.9 ng/ml ($M \pm S.D.$) and in four cases it exceeded 10 ng/ml. TSH responses to TRH and LH to LH-RH were also significantly improved postoperatively. FSH responses to LH-RH and PRL to TRH did not change significantly.

These results support the concept that ACTH hypersecretion of pituitary adenoma is the primary abnormality in Cushing's disease and hypothalamic CRF activity is suppressed by long-standing hypercortisolism. Furthermore, the hypothalamic-pituitary functions of other anterior pituitary hormones such as GH, TSH and LH are impaired by hypercortisolism and could be returned to normal by selective transsphenoidal adenectomy. We

名古屋大学脳神経外科

〔連絡先：〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65, 名古屋大学脳神経外科, 桑山明夫〕

1980年1月8日 受稿

conclude that this operation is the first choice of treatment of Cushing's disease for clinical and endocrinological improvements.

Key words: Cushing's disease, diurnal rhythm, insulin, vasopressins, anterior pituitary hormones

I はじめに

ごく最近まで、クッシング病の病因は、下垂体ホルモン分泌を調節する視床下部、またはその上位中枢の機能異常によるものではないかと推察されてきた。その主たる理由としては、大部分のクッシング病症例では、下垂体腺腫の存在を示唆するごとき明らかなトルコ鞍の形態異常を認めず、その内分泌異常も ACTH およびコルチゾールの過剰分泌のみでなく、GH, TSH, LH など他の下垂体前葉ホルモン分泌機能障害も高頻度に認められることなどである¹⁴⁾⁷⁹⁾。しかしながら経蝶形骨洞法による手術症例の増加に伴い、トルコ鞍の形態異常の有無にかかわらずその大部分の症例で下垂体腺腫の存在が確認され、腺腫摘除により、他のホルモン産生腺腫と同様にあるいはそれ以上に、著しい臨床症状の改善をもたらす事実が判明し、腺腫摘除により完治しうる期待も高まってきた。したがって、この下垂体腺腫摘除術が、クッシング病に対する治療法として今後さらに高い評価を得るためにも、またその病態生理をより深く理解する上でも、術前・術後にわたる内分泌機能動態の検索は必要不可欠と思われる。今回、我々はクッシング病手術症例10例につき以上の観点より検討したので、その手術所見と併せて報告する。

II 術前の検査所見

症例は昭和52年1月より同53年5月までに手術を施行した女性9例、男性1例で、年齢は13~52才、平均35.8才であった。これらの症例のうち1例(Case 8)では、すでに副腎の亜全摘出術と下垂体照射の併用を受け症状一時寛解後再発したものである。症状初発後当科受診までの罹病期間は6カ月から最長13年で、平均3年4カ月であった。

1. 内分泌検査所見

1) 視床下部-下垂体-副腎皮質系機能

多くの症例では、尿中17-OHCS はデキサメサゾン少量(2 mg/day)では抑制不十分、大量(8 mg/day)では部分抑制を示した。しかしながら、2例ではデキサメサゾン8 mg 以上の大量でも有意の抑制を認めなかった。メトピロン負荷試験では、1例を除き全例とも100%以上の尿中17-OHCS の増加反応を認めた。術前の血漿 ACTH 値は59~260 pg/ml、平均135.6±27.5 pg/ml (M

±S.E.)であり、4例では常に100 pg/ml 以下の正常範囲内であった。血漿 ACTH およびコルチゾールの明らかな日内リズムは全例で消失していた。インシュリン低血糖(0.1~0.15 U/kg, i.v.)に対する血漿 ACTH の分泌増加反応は6例で検討した(Table 1, Fig. 2)。投与前の平均血漿 ACTH 値は102.8±15.0 pg/ml であったが、インシュリン負荷後の頂値の平均は101.5±23.4 pg/ml であり、有意の増加反応を示さなかった。個々の症例についてみても、頂値が基礎値の50%以上の増加を認めた症例は1例もなかった。これに反し、リジンバゾプレシン(LVP)投与後は(10 U, i.m.)6例全例で50%以上の血漿 ACTH 値の分泌増加を認めた(Table 1, Fig. 3)。すなわち投与前の平均基礎値は107.8±23.8 pg/ml であったが、LVP 投与後の頂値は362.5±98.7 pg/ml と明らかな増加反応を認めた。

2) 他の下垂体前葉機能

ACTH 系以外の下垂体前葉ホルモン分泌機能に関しては、インシュリン低血糖に対する GH, TRH 負荷(500 µg, i.v.)に対する TSH と PRL, LH-RH (100 µg, i.v.)に対する LH, FSH の分泌機能を検討した(Table 2)。インシュリン低血糖刺激に対する血漿 GH の分泌増加反応は、高度の精神障害のため施行不可能であった1例を除く9例に施行した。血漿 GH 基礎値は0.8~2.8 ng/ml (平均1.6±0.6 ng/ml, M±S.D.)で、インシュリン負荷後の頂値は平均2.7±1.9 ng/ml とわずかに増加したが、10 ng/ml 以上の正常増加反応を示したのは、1例も認めなかった。術前の血漿 TSH 値は10例中3例で測定不能であり、全体の平均値も2.3±2.3 µU/ml と低値を示した。TRH 負荷後の頂値も5.4±3.5 µU/ml と低値であり、10 µU/ml 以上の明らかな増加反応を示したのは2例のみであった。閉経後女子症例(Case 2, 5, 7)を除く7例の血中 LH, FSH 平均基礎値は、それぞれ6.9±5.9, 10.2±4.5 mIU/ml であり、LH-RH 負荷後の頂値はそれぞれ37.5±35.7, 17.9±10.9 mIU/ml であった。LH の頂値が30 mIU/ml 以下の高度分泌障害を4例に認めた。なお、無月経はこれら4例中の3例を含め4例に認められた。術前の血漿 PRL 基礎値は8例で検討したが、全例とも25 ng/ml 以下の正常範囲内であった。

2. 頭部X線検査所見

頭部単純写上、軽度のトルコ鞍容積の増大と balloon-

Tumor location & sella morphology in Cushing's disease

Fig. 1 Size of the adenoma and its location is schematically presented on the trace of the sella turtica.

Table 1 Plasma cortisol and ACTH responses to insulin hypoglycemia and 8-lysine vasopressin before and after transsphenoidal adenomectomy in patients with Cushing's disease.

Patients No.	Age	Sex	{Pre-OP Post-OP	Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)				ACTH (pg/ml)			
				Insulin		Vasopressin		Insulin		Vasopressin	
				Basal	Peak	Basal	Peak	Basal	Peak	Basal	Peak
1.	27	F	{Pre Post	24.5 9.9	17.5			158 48			
2.	51	F	{Pre Post	35.0 6.9	38.0 11.7	7.0	12.6	223			
3.	43	F	{Pre Post	24.0 14.9	14.1	11.6	37.0	260 68	75		
4.	13	F	{Pre Post	53.0 28.0	40.0 39.0	51.0	85.0	98 54		68	110
5.	52	F	{Pre Post	30.4 UD	20.5 UD	20.4 UD	31.4 UD	92 UD	62 23	92 UD	170 14
6.	31	F	{Pre Post	23.0 UD	23.5 10.9	11.8 2.8	20.5	76 UD	70 50	UD	53
7.	50	F	{Pre Post	29.0 UD	28.0	23.5	41.5	110 UD	95 59	134 24	730 29
8.	25	F	{Pre Post	21.0 1.9	21.4 11.2	20.8 3.2	25.7 6.5	165 UD	210 115	215 UD	580 160
9.	34	F	{Pre Post	23.9 9.1	23.5 16.5	19.0 UD	45.5 6.5	59 32	57 76	64 22	305 33
10.	32	M	{Pre Post	37.1 UD	33.3 12.9	39.0 3.1	61.5 6.2	115 19	115 53	74 28	280 53

UD: Undetectable

ing を 3 例に認めたが、残り 7 例はまったく正常のトルコ鞍を示した。これら症例に 2mm 間隔で正側両面のトルコ鞍多断層撮影を施行してみると、鞍底の限局性陥凹

など、microadenoma を示唆する所見を 2 例に認めた。気脳写断層撮影は全例に施行したが、軽度のトルコ鞍隔膜の上方伸展を 1 例 (Case 1) に認めたのみであり、下

Fig. 2 Plasma ACTH responses to insulin hypoglycemia before and after surgery.

垂体腺腫の診断にはほとんど無効であった (Fig. 1). 時にトルコ鞍隔膜が逆に下方へ軽度の陥凹を示す症例もあり、結果的にみてこのような場合には microadenoma でもきわめて小さなものであり、発見困難な場合が多かった。脳血管撮影は、拡大撮影や断層撮影も一部症例に應用して施行してみたが、microadenoma の存在を示唆する所見は1例も認められなかった。

Ⅱ 手術所見と治療成績

1. 手術所見

経蝶形骨洞法により手術を施行したクッシング病10症例の全例で、下垂体腺腫を確認し、これを摘除した (Fig. 1). このうち、症例1, 2, 3, 8の4症例では、直径10mm前後かまたはそれ以上でトルコ鞍内をほぼ充滿する macroadenoma であり、発見は容易であった。残り6症例では、腺腫の直径3~7mm前後の microadenoma であった。このうち、症例7と9の2例では、下垂体前葉の中央底面部に腺腫が一部直接露出しており、容易に発見できた。なお症例7の場合では、腺腫は中央部から右側の lateral wing 内へかなり深く側方伸展していた。症例4, 6, 10の3例では、下垂体表面はまったく正常であり、これに切開を加え慎重に検索した結果、前葉組織内に完全に埋没した腺腫が確認された。

特に症例10では、左側の lateral wing 内に腺腫が偏在しており、発見困難であった。また症例5では、術前の

Fig. 3 Plasma ACTH responses to 8-lysine vasopressin before and after surgery.

トルコ鞍断層写真にて鞍底から後床突起への移行部におずかの陥凹を認めたが、イメージテレビで点検しつつ同部を慎重に検索した結果、直径3mmのきわめて小さな腺腫が発見できた。術中、少量の髄液流出を症例8で認めた。この症例を除き、全例とも腺腫摘除部位を無水アルコールで5~10分間十分に洗滌した。

2. 治療成績

10例中1例 (Case 4) を除き、腺腫摘除後2~3カ月以内に満月様顔貌、中心性肥満の減少や皮膚色素沈着の消失など、臨床症状の著しい改善を認めた。また術前4例に無月経を認めたが、全例とも術後数カ月以内に規則的な月経再来を得た。これらの症例ではほとんどの場合、術直後より高度の副腎皮質機能不全症状を来し、副腎皮質ホルモンの持続投与を必要とした。なお、10例中7例では術後1年以内に中断しえたが、残り3例では引き続き経口服用中である。腺腫摘除が不完全であったと推察される1例 (Case 4) では、明らかな症状改善が得られず、術後の副腎皮質機能不全症状も軽微であった。

Ⅳ 術後の内分泌機能

1. 視床下部-下垂体-副腎皮質系機能

下垂体腺腫摘除後3~6週の時点で術後の内分泌検査を施行した。したがって大部分の症例では副腎皮質ホルモンを服用中であるが、検査施行前少なくとも24時間は一旦服用を中止した。検査項目としては血漿 ACTH お

Table 2 Pre- and Post-operative responses of anterior pituitary hormones.

Patients No.	{Pre-OP Post-OP	Insulin		TRH test				LH-RH test			
		GH (ng/ml)		TSH (μ U/ml)		PRL (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
		Basal	Peak	Basal	Peak	Basal	Peak	Basal	Peak	Basal	Peak
1.	{Pre Post	0.8 5.0	0.9 5.0	5.0 4.5	8.5 9.5	11.7 10.5	30.0 61.0	6.0 14.0	10.0 31.0	10.0 9.0	13.0 12.0
2.	{Pre Post	1.9 2.7	2.0 10.6	0.6 7.0	1.7 34.5	21.5		32.0 97.0	114.0 332.0	80.0 100.0	130.0 174.0
3.	{Pre Post	1.5 3.3	5.0	5.0 2.5	10.5 12.5	22.7 47.0	38.7 124.0	5.0 7.0	7.0 31.0	8.0 5.0	8.0 8.0
4.	{Pre Post	2.2 1.4	2.2 2.7	3.2 3.0	6.2 4.0	13.5 14.5	51.5 49.0	0.6 5.0	3.9 12.0	1.0 3.0	3.1 14.0
5.	{Pre Post	1.2 1.9	1.3 3.4	1.0 1.0	2.5 4.0	9.3 22.5	78.0 46.0	8.3 44.0	9.8 128.0	14.1 45.0	18.4 65.0
6.	{Pre Post	1.4 1.1	2.8 6.2	1.5 2.0	10.5 20.0	22.5 51.5	62.0 111.0	3.0 14.0	81.0 292.0	14.0 9.0	38.0 22.0
7.	{Pre Post	1.9 2.4	2.4 5.3	6.5 4.5	7.5 9.0	25.0 36.1	83.0 103.5	3.0 24.0	9.0 57.0	4.0 36.0	15.0 41.0
8.	{Pre Post	2.8 3.0	7.5 14.0	UD 3.0	3.0 11.5	7.3 27.8	47.2 85.0	20.0 14.0	101.4 52.0	15.8 10.0	17.7 13.0
9.	{Pre Post	0.8 1.4	3.9 11.8	UD 4.5	4.0 19.0	15.8 16.5	61.0 84.0	4.0 15.0	31.0 42.0	10.0 17.0	27.0 27.0
10.	{Pre Post	1.5 1.8	1.3 11.7	UD 4.0	UD 11.0	19.4	53.5	9.4 35.0	28.3 95.0	12.6 15.0	18.4 23.0
Mean $\pm$ S.D.	Pre-OP	1.6 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 1.9	2.3 $\pm$ 2.3	5.4 $\pm$ 3.5	16.0 $\pm$ 6.3	56.5 $\pm$ 17.3	6.9 $\pm$ 5.9 ^a	37.5 $\pm$ 35.7 ^a	10.2 $\pm$ 4.5 ^a	17.9 $\pm$ 10.9 ^a
	Post-OP	2.3 $\pm$ 1.1	7.9 $\pm$ 3.9	3.6 $\pm$ 1.6	13.5 $\pm$ 8.6	26.7 $\pm$ 13.2	79.7 $\pm$ 27.2	14.9 $\pm$ 9.0 ^a	79.3 $\pm$ 90.1 ^a	9.7 $\pm$ 4.6 ^a	17.0 $\pm$ 6.5 ^a
P Value		<0.05	<0.01	NS	<0.05	<0.02	NS	<0.05	<0.05	NS	NS

UD: Undetectable, NS: Not significant

^a Postmenopausal patients (No. 2, 5, 7) were excluded

よびコーチゾールの日内変動およびインシュリン低血糖刺激とLVPに対する反応を重点的に測定した (Table 1)。術後の血漿 ACTH 基礎値は平均 24.6 ± 11.3 pg/ml となり、術前の平均値 135.6 ± 27.5 pg/ml に比し著しく低下した。9 例中 4 例では測定限界 (>10 pg/ml) 以下となった。インシュリン低血糖刺激に対して術前は全例とも無反応であったが、術後は 7 例中 6 例で血漿 ACTH の明らかな分泌増加反応を認めた (Table 1, Fig. 2)。これら症例の平均基礎値は 8.5 ± 5.6 pg/ml ($M \pm S.E.$) であり、インシュリン負荷後の頂値は 62.7 ± 12.6 pg/ml と明らかな増加反応を示した。一方、LVP に対する術前の著しい血漿 ACTH 分泌増加反応は、腺腫摘除に伴い明らかな減弱を示すか、完全に無反応となった (Fig. 3, 4)。すなわち、LVP 投与前の平均基礎値 12.3 ± 5.6 pg/ml に対し、頂値は 57.0 ± 21.4 pg/ml であった (Table 1)。術直後の日内変動に関してはほとんどの症例が持続的低値を示すものが多く、明らかな日内リズム

の出現を認めなかったが、術後 6 カ月以上にわたって経過観察しえた 5 例では全例とも明らかな日内リズムの出現が認められた (Fig. 5)。

2. 他の下垂体前葉機能

(1) GH: 全症例における術後の血漿 GH 基礎値は平均 2.3 ± 1.1 ng/ml ($M \pm S.D.$) であり、術前の平均値 1.6 ± 0.6 ng/ml より軽度ながらも増加した。さらに、インシュリン負荷後の血漿 GH の頂値は平均 7.9 ± 3.9 ng/ml となり、術前の平均値 2.7 ± 1.9 ng/ml に比し有意の増加反応を認めた ($p < 0.01$) (Table 2)。また、術前は 1 例も 10 ng/ml 以上の頂値を示さなかったが、術後は 4 例で 10 ng/ml 以上の明らかな GH 分泌反応を認めた (Fig. 6)。

(2) TSH: 術前高頻度に認められた TSH 分泌障害は、下垂体腺腫摘除に伴い著しく改善した。すなわち術前では 10 例中 3 例で TSH 基礎値は測定不能であったが、術後は全例とも測定可能となり、全体の平均値も術

Fig. 4 Plasma ACTH responses to 8-lysine vasopressin in Case 7. Note complete disappearance of preoperative conspicuous response after selective adenomectomy.

前の $2.3 \pm 2.3 \mu\text{U/ml}$ ($M \pm S.D.$) より術後は $3.6 \pm 1.6 \mu\text{U/ml}$ と増加した。また TRH 負荷後の頂値も術前の $5.4 \pm 3.5 \mu\text{U/ml}$ より $17.5 \pm 8.6 \mu\text{U/ml}$ と著しい増加を示した ($p < 0.05$) (Table 2, Fig. 6)。

(3) LH, FSH: 閉経後症例 (Case 2, 5, 7) を除く術後の血漿 LH および FSH の平均基礎値は、それぞれ 14.9 ± 9.0 , $9.7 \pm 4.6 \text{ mIU/ml}$ ($M \pm S.D.$) であった。また、LH-RH 負荷後の頂値はそれぞれ 79.3 ± 90.1 , $17.0 \pm 6.5 \text{ mIU/ml}$ であり、術後の LH 基礎値、頂値とも術前値に比し有意の増加を認めた ($p < 0.05$) (Table 2)。術前高度の LH 分泌障害を認めた症例 (Case 1, 3, 6, 10) では、特に著しい改善を認めた (Fig. 7)。また、閉経後症例 (Case 2, 5, 7) についてみても、術後の LH, FSH 分泌機能は、基礎値、頂値とも著しい改善が認められた。これらの結果は、術前の無月経症例が術後はすべて規則的な月経再来を回復した臨床結果とも一致する。

(4) PRL: 術後の血中 PRL 基礎値および TRH 負荷後の頂値はそれぞれ 26.7 ± 13.2 , $79.7 \pm 27.2 \text{ ng/ml}$ であり、術前に比し軽度の増加を認めた。3 例 (Case 3, 6, 7) では、術前の血中 PRL 値は正常範囲内であったが、術後は軽度の分泌増加 (平均 44.9 ng/ml) を示した。

Diurnal rhythm of plasma ACTH & cortisol

Fig. 5 Normal diurnal rhythmicity of plasma cortisol and ACTH returning within 3 months after surgery in Case 9. Normal suppression of plasma cortisol and ACTH by dexamethasone is also evident.

ただしいずれの症例も乳漏症の発症は認めていない。

V 考 察

神経放射線学的に microadenoma を診断するには自ら限界があり、現時点ではトルコ鞍の形態異常の有無にかかわらず、内分泌学的にクッシング病の診断が確定した総ての症例が経蝶形骨洞手術の対象となりうる^{23,24}。我々の印象では、トルコ鞍の ballooning とか鞍底の変化を認める場合には比較的大きな腺腫の可能性が高く、骨変化の部位に一致して腺腫が直接表面に一部露出したり、あるいはその直下に存在し、腺腫を比較的容易に確認できる場合が多い。これに反し、まったく正常なトルコ鞍を示し、しかもトルコ鞍隔膜が下方に concave している場合には腺腫はきわめて小さく、しかも正常下垂体組織内に埋没している可能性が高い。ACTH 産生腺腫は、主

Fig. 6 Plasma GH responses to insulin hypoglycemia and TSH responses to TRH before and after surgery. GH responses were normalized in four cases after surgery.

Fig. 7 Plasma LH responses to LH-RH.

として中間葉下端部の正中線上に存在するといわれるが、Wilsonらの報告と同様に¹⁴⁾、我々も腺腫が側方伸展を示したり、一侧の lateral wing 内に偏在する症例を経験した。したがって腺腫確認が困難な場合には、トルコ鞍内を隈なく捜査する必要がある。時に直径が1 mm 以下ときわめて小さな腺腫も経験されており、このような場合にはたとえ手術用顕微鏡下でも肉眼的に確認するこ

とは困難であり、病理組織学的検査結果を待つが、術後の臨床症状や内分泌所見より判断せざるをえない場合も存在する。一般に microadenoma の完全摘出の可能性は大であるが、腺腫が下垂体被膜に直接接して存在する場合には、microadenoma の段階ですでに被膜内浸潤をきたしうるものであり¹⁰⁾、不完全治癒あるいは再発の主たる原因となりうる。これに対する対策としても、腺腫摘

除後アルコールで十分洗滌することはある程度有効であると推察される¹⁵⁾。

腺腫摘除に伴い血中 ACTH, コーチゾールの過剰分泌はすみやかに消失するのみならず、ほとんどの場合副腎皮質機能不全を認めた。下垂体前葉組織を十分に残存しえたにもかかわらずこのような分泌不全を来す理由としては、すでに報告したごとく⁶⁾、残存組織中の ACTH 分泌細胞が Crooke 変性等の形態的異常や内分泌機能障害に落ち込んだ結果と考えられる。血漿 ACTH 基礎値の低下のみでなく、LVP に対する術前の著しい分泌増加反応もほとんど完全に消失することより、残存組織中の ACTH 分泌予備能もきわめて減少しているものと推察される。須田¹³⁾、鎮田¹²⁾らは手術時一部採取した非腺腫組織中の ACTH, β -endorphin 含有量を測定し、共に正常値に比し著しく低下している事実を認めた。

したがって手術前の状況下では、非腺腫組織中の ACTH 分泌細胞はホルモン合成、分泌の抑制作用を強く受けていたものと推察される。低血糖刺激に対する ACTH 分泌増加反応は視床下部よりの CRF 分泌を介するとされているが、この刺激に対してクッシング病の場合ほとんど無反応である³⁾⁵⁾。しかるに、腺腫摘除直後から軽度ながらも正常者と同様の増加反応を認めた。また、ACTH やコーチゾールの日内リズムも出現した。以上の結果を総合すると、腺腫発生の原因は未だ不明であるが、少なくとも腺腫発生後では視床下部およびその上位中枢の機能亢進による CRF 分泌増加は考えられず、逆に CRF 分泌抑制が推察される¹²⁾。さらには、腺腫摘除後の ACTH 分泌動態よりみて、視床下部の CRF 分泌機能の改善が示唆される。ただし残存組織中の ACTH 分泌細胞は、手術時すでに高度の機能障害を受けており、ACTH 分泌機能が正常に復するには、術後数月から年余を要するものと考えられる¹¹⁾。

下垂体腺腫摘除により、GH, TSH, LH など他のホルモン分泌機能障害も著しく改善したが、その回復速度よりみて、これらの分泌障害は ACTH 分泌障害に比し、より可逆性の高いものと考えられる。ただしこれらホルモンのうちでも、GH 分泌機能の改善が弱い印象を受け、各ホルモン間における分泌機能障害の程度とその回復過程は多少異なるものと思われる。内因性、外因性を問わず、過剰のコーチゾールは主として下垂体前葉に作用して、これらのホルモン分泌を障害する事実が知られている¹³⁾⁴⁾⁷⁾⁹⁾。しかしながら視床下部の TRH 分泌がコーチゾールにより抑制される実験結果も報告されており⁸⁾、一部はコーチゾールによる視床下部の機能障害も考えられる⁹⁾。したがって術後のホルモン分泌機能の改

善は、視床下部一下垂体系機能に対するコーチゾールの抑制作用の解除によるものと結論される。

以上、我々はクッシング病に対する下垂体腺腫摘除術の治療効果を、主として内分泌機能の面より検討した。その結果、単に ACTH 過剰分泌のみならず、他の下垂体前葉ホルモン分泌機能障害も積極的に改善させうる事実が確認された。また内分泌機能動態の経時的観察結果より、下垂体腺腫摘除によりクッシング病を完治させうる可能性も大であると推察される。

本研究は、第37回日本脳神経外科学会総会（1978年10月）で発表した。

本研究は、厚生省視床下部下垂体機能障害調査研究費補助金によった。

文 献

- 1) BOCCUZZI, G., ANGELI, A., BISBOCCI, D., FONZO, D., GAIDANO, G. P. & CERESA, F.: Effect of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 892-895, 1975
- 2) HARDY, J.: Microsurgical exploration of a normal sella turtica for a microadenoma. Presented at 2nd European Workshop on Pituitary Adenomas. Paris, September, 1979
- 3) IMURA, H., NAKAI, Y., MATSUKURA, S. & YOSHIMI, T.: Control of ACTH secretion in normal subjects and patients with Cushing's disease. Proc of 6th Asia & Oceania Congress of Endocrinol 1: 92-97, 1977
- 4) KRIEGER, D. T. & GLICK, S. M.: Growth hormone and cortisol responsiveness in Cushing's syndrome. Relation to a possible central nervous system etiology. *Am J Med* 52: 25-40, 1972
- 5) KRIEGER, D. T. & LURIA, M.: Plasma ACTH and cortisol responses to TRF, vasopressin or hypoglycemia in Cushing's disease and Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 361-368, 1977
- 6) 桑山明夫, 景山直樹, 中根藤七, 高野橋正好, 岡田 力, 蟹江規雄, 原 巖, 富田明夫: クッシング病に対する経鼻的手術. *Neurol Med Chir (Part II)* 18: 279-285, 1978
- 7) LUTON, J. B., THIEBLAT, P., VALKE, J. C., MAHOUDAU, A. & BRICAIRE, H.: Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 488-495, 1977
- 8) 満間照典, 鰐部春松, 野木森剛: 間脳下垂体甲状腺系調節機構に及ぼすデキサメサゾンの影響. *日内誌* 54: 339, 1978

- 9) OTSUKI, M., DAKODA, M. & BABA, S.: Influence of glucocorticoids on TRF-induced TSH response in man. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 95-102, 1973
- 10) PEILLON, F.: Personal communication
- 11) SALASSA, R. M., LAWS, E. R., CARPENTER, P. C. & NORTHCUTT, R. C.: Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. *Mayo Clin Proc* 53: 24-28, 1978
- 12) 鎮目和夫：下垂体疾患の臨床。日内分泌誌 68 : 1-14, 1979
- 13) 須田俊宏, 阿部幸治, 若林 一二, 出村 博, 出村黎子, 鎮目和夫：Cushing 病 下 垂体腫瘍中の ACTH, β -LPH, β -endorphin. 日内分泌誌 55 : 403, 1979
- 14) WILSON, C. B. & DEMPSEY, L. C.: Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg* 48: 13-22, 1978
- 15) WILSON, C. B., TYRRELL, B. J. & FITZGERALD, P.: Treatment of Cushing's disease by transsphenoidal operation. Presented at annual meeting of the American Association of Neurological Surgeons. California, scientific manuscripts, 1979, pp 51-52