

# 癌腫の下垂体前葉-副腎皮質系機能に 及ぼす影響について

## 第4編 副腎皮質予備能について

岡山大学医学部津田外科教室 (主任: 津田誠次教授)

講 師 森 茂 樹

[昭和29年5月10日受稿]

### 緒 言

副腎皮質機能が下垂体の支配を受けていることは Smith<sup>1)2)</sup> により明らかにされ、下垂体摘出による副腎の萎縮その他の組織学的変化は皮質にのみ限局し、前葉移植又は前葉抽出物の注射によつて正常状態に復することから、その支配因子は adrenocorticotrophic hormone (ACTH) と命名された<sup>3)</sup>。その後 Li 等<sup>4)</sup> は羊下垂体を用い、遂に均質な純 ACTH の単離に成功した。

ACTH の生理学的な作用は副腎皮質に対する刺激作用によるものであり、貯蔵副腎皮質ホルモンを排出させると同時に、corticoids の産生を増加させるように働くと考えられている<sup>5)</sup>。両側副腎摘出動物あるいは Addison 氏病患者に投与してもそれ自身では何等の作用も有していない。Thorn 等<sup>6)</sup> は ACTH を人の筋肉内に注射すれば循環好酸球数が減少することを認め、Hills 等<sup>6)</sup> は 17-hydroxy-corticosterone の静注でやはり好酸球は減少し、ACTH 注射後<sup>7)</sup> の好酸球減少は 11-17-oxysteroids の分泌増加に関連するものであることを明らかにした。

このようなことから、ACTH による副腎皮質の興奮は、分泌される 11-17-oxysteroids の全量に比例する好酸球減少反応によつて推測し得るであろう<sup>7)</sup>。Thorn 等<sup>8)</sup> はこれを副腎皮質機能不全の診断に応用することを提唱し、主として臨床的に広く用いられている。Speirs 等<sup>9)</sup> は実験動物としてはマウスを使用するとよい結果が得られると述べている。

また Bertelli 等<sup>10)</sup> および Godlowski<sup>11)</sup> は人および動物において、アドレナリン投与後循環好酸球数減少の見られることに注目しているが、その好酸球減少と副腎皮質機能との関連については考慮していなかつた。Babes 等<sup>12)</sup> はアドレナリンを何回も静注すれば副腎は腫大し、そのリポイドの減少を来すことを認めており、Long および Fry<sup>13)</sup> はこの反応が下垂体摘出白鼠に缺如していることから、アドレナリンは下垂体を介して副腎に作用するものと結論した。Recant 等<sup>14)</sup> はこれらの研究をもとにして、アドレナリン投与後の循環好酸球数減少は pituitary-adrenal integrity に関連するものであるとし、更に 1950 年<sup>15)</sup> アドレナリンによる Anterior Pituitary Adrenocortical Integrity Test を創唱した。すなわちアドレナリン投与は下垂体副腎皮質系機能正常の時にのみ好酸球減少を来し、4 時間後に最低値を示すという。その後の研究によりアドレナリンの好酸球減少機構は ACTH と異なり複雑であることが明かにされた。

私は前編において癌毒素が副腎皮質機能を亢進せしめることを述べたが、更に副腎皮質予備能 (reserve function) を知る目的を以て次のような実験を行つた。

### 実験方法

1) 実験動物としては体重 20g 前後 (18~23g) の成熟したマウスを使用し、環境による影響をつとめて避ける為に、実験群とその対照群とは同時に同一飼育箱中に飼育した。

2) 好酸球数の算定は前編におけると同様であり、好酸球の継時的変動を知る為には、前編と同じ理由によつて各々別のマウスを使用した。

3) ACTHとしては Armour 社製 ACTHAR (LOT NO. K 80709) を使用し、その 0.1mg を 0.2cc の生理的食塩水に溶解して筋肉内に注射した。

4) アドレナリンは生理的食塩水を以て、3,000,000 倍に稀釈し、その 0.3cc を背部皮下に注射した。

5) 好酸球の増減率は、ACTH またはアドレナリン注射直前の好酸球数に対する注射後の好酸球数の増減を、注射前好酸球数の百分率として示した。

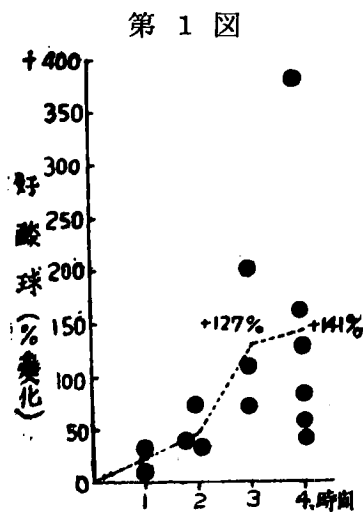
6) 前編におけると同一理由を以て、検査は常に午前 11~12 時に開始した。

7) 可移植性マウス乳癌、癌抽出液、癌患者尿等は総て前編におけると同様のものであり、癌抽出液およびその対照液は、毎日 1 回 10 日間注射、癌患者尿およびその射照尿は毎日 1 回 5 日間注射し、最後の注射から 24 時間を経て検査を開始した。

実験成績

1. 正常マウスにおける循環好酸球数の日内変動。

前編にも述べた通り、マウスにおいては循環好酸球数は



著明な日内変動を示し、午前 11~12 時に検査を開始すれば、3~4 時間後には著しく増加し、減少するものは 1 例も認められなかつた (第 1 図)。

II. アドレナリン試験

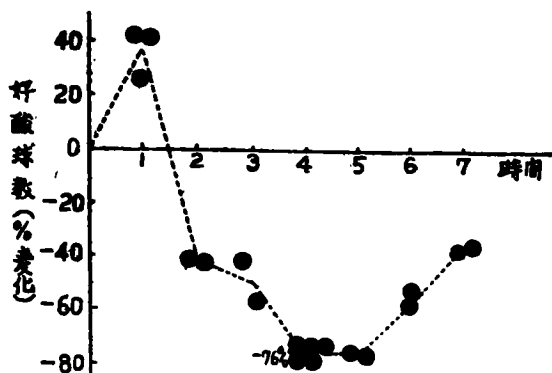
(1) 対照正常無処置群

アドレナリン注射後における循環好酸球数の継時的変動を窺う目的で、健康な無処置マウス 18 匹を 1 時間群、2 時間群……7 時間群の 7 群に分ち、3,000,000 倍アドレナリン 0.3cc を注射し、注射直前の循環好酸球数に対する注射後の循環好酸球数の増減率をみると、1 時間後においては平均 36% の増加を来し、2 時間目より減少し始め、4~5 時間後に最高の減少率 (平均 76% 及び 77%) を示す (第 1 表及び第 2 図)。これは人体における諸家の報告と同様であり、Samuels<sup>16)</sup> によれば、注射後 1 時間目の好酸球数の増加はアドレナリン自体による反応の結果と解され、2 時間目より減少し始め 4 時間後に最高に達

第 1 表

No.	注射後時間	循環好酸球数		増減率(%)
		注射前	注射後	
1	1	340	430	+26
2	"	800	1,130	+41
3	"	1,600	2,270	+42
				平均+36%
4	2	380	220	-42
5	"	370	220	-41
				平均-42%
6	3	230	100	-57
7	"	2,290	1,330	-42
				平均-50%
8	4	1,170	240	-79
9	"	370	78	-79
10	"	260	67	-74
11	"	340	89	-74
12	"	1,170	310	-73
				平均-76%
13	5	380	89	-77
14	"	230	56	-76
				平均-77%
15	6	380	160	-58
16	"	720	340	-53
				平均-56%
17	7	1,600	1,040	-38
18	"	910	580	-36
				平均-37%

第 2 図



する反応は副腎皮質ホルモンの為と考えられている。然しながらマウスにおいては、本実験の如く午前 11~12 時に検査を開始すれば、1 時間後には好酸球数は自然にかなり増加してくるから (第 1 図), 前記の成績を以て直ちにアドレナリン注射による増加と解することは困難である。

アドレナリンの使用量は、臨床的に人体に通常使用されている量 (1,000 倍アドレナリン 0.3cc) から、マウスの体重 (20g) に相当する量を換算したのであるが、第 1 表の通り適当な好酸球減少率を示すので、以下本実験においては総て 3,000,000 倍アドレナリン 0.3cc を使用した。

(2) マウス乳癌移植群

癌研究所系マウス乳癌をマウスの背部皮下に移植し、これが拇指頭大に発育した時期において、アドレナリンを前記と同量注射し、4 時間後における循環好酸球数の変動をみるに、アドレナリン注射直前に比し平均 47% の増加を来す (第 2 表)。すなわちアドレナリンの好酸球減少作用を著明に抑制している。この増加はマウスにおける日内変動によるものと解されるが、その増加の程度は正常マウスにおける自然増加には及ばないことから、相対的にはアドレナリンにより僅かに好酸球の減少を来すものと考えられる。

(3) 癌抽出液注射群

胃癌患者から採取した癌組織を 10 倍量の生理的食塩水を以て抽出し、その液を 0.2cc 宛 10 回皮下注射したマウスにおいて、同様にアドレナリン試験を行うに、循環好酸球数は 4

第 2 表

	No.	循環好酸球数		増減率(%)
		Adr. 注射前	4 時間後	
正常無処置群	1	1,170	240	- 79
	2	370	78	- 79
	3	260	67	- 74
	4	340	89	- 74
	5	1,170	310	- 73
				平均 -76%
乳癌移植群	1	680	1,230	+ 81
	2	440	610	+ 39
	3	1,180	1,430	+ 21
				平均 +47%
癌抽出液注射群	1	2,290	3,780	+ 65
	2	1,000	1,770	+ 77
	3	520	720	+ 38
	4	420	780	+ 86
	5	440	730	+ 66
				平均 +66%
胃液粘膜抽出群	1	1,520	1,160	- 24
	2	520	330	- 37
	3	740	310	- 58
	4	430	240	- 44
				平均 -41%
癌注射患者尿群	1	360	670	+ 86
	2	170	300	+ 77
	3	170	340	+100
	4	240	420	+ 75
				平均 +85%
健康注射者尿群	1	420	490	+ 17
	2	340	300	- 12
	3	480	570	+ 19
				平均 +8%

時間後に平均 66% 増加する (第 2 表)。すなわちアドレナリンの有する好酸球減少作用を著明に抑制しており、乳癌移植群と同様に解してよいであろう。

(4) 対照胃粘膜抽出液注射群

胃・十二指腸潰瘍患者より得た潰瘍胃の健康部粘膜を、10 倍量の生理的食塩水を以て抽出し、その液を 0.2cc 宛 10 回皮下注射したマウスについてアドレナリン試験を施すに、循環好酸球数は平均 41% 減少する (第 2 表)。

この減少率は正常無処置群に比較すれば僅かに低度であり、人体の健常なる胃粘膜抽出液の頻回注射もまたアドレナリンの好酸球減少作用を軽度ながら抑制するものと考えられる。

(5) 癌患者尿注射群

癌患者早朝尿を遠沈し、その上清 1.0cc を 5 回皮下注射したマウスについてアドレナリン試験を行うと、循環好酸球数は 4 時間後に平均 85% 増加する。この増加は日内変動による増加と略々同率であり、従つて癌患者尿の注射はアドレナリンの有する好酸球減少作用を殆んど完全に抑制しているものと考えられる。なお本群においては、アドレナリン注射前すでに好酸球数の少ないことが注目される。また本実験には比較的重症の男性胃癌患者の尿を使用したことを附言しなければならない。

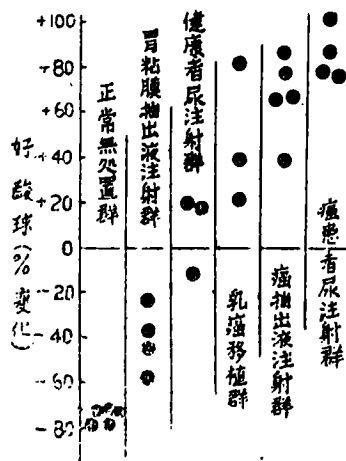
(6) 対照健康者尿注射群

健康なる男子早朝尿 1.0cc を 5 回皮下注射したマウスでは、アドレナリン注射 4 時間後においても好酸球は僅かに 8% の増加を示すに過ぎず、アドレナリン注射前に比較して殆んど変動のないことを示している。然し日内変動を考慮すれば相対的にはかなり減少していることが考えられ、従つて健康者尿はアドレナリンの有する好酸球減少作用を中等度抑制するものと解してよいであろう。

(7) アドレナリン試験小括

3,000,000 倍アドレナリン 0.3c.c を正常マウスの皮下に注射すれば、

第 3 図 アドレナリン試験



循環好酸球数は 4 時間後には著明な減少を来すに反し、癌研究所系マウス乳癌移植マウス、あるいは癌抽出液および癌患者尿で予め処置したマウスに

於ては、循環好酸球数は全例増加を来すのが認められた(第 3 図)。この増加は好酸球の日内変動によるものと思われ、従つて本実験群は何れもアドレナリンの好酸球減少作用を著明に抑制していると考えられる。対照として潰瘍胃の健常部粘膜抽出液および健康者尿で予め処置したマウスを使用したか、その場合においても軽度あるいは中等度の抑制が認められる。然し本実験群はそれぞれ対照群に比較してさらに著しくアドレナリン・エオジノペニーを抑制している。

III ACTH 試験

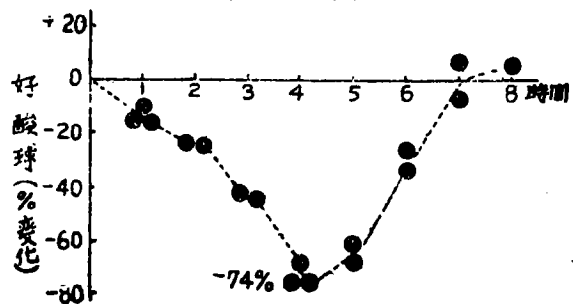
(1) ACTH 注射量決定の為の予備試験

体重 20g 前後の健康なるマウスを用い、各 3 例について ACTH 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1mg, 0.2mg 宛筋肉内に注射し、注射直前の循環好酸球数に対する 4 時間後の好酸球数の変動をみると、ACTH 0.05mg 以下の注射では好酸球の減少が 60% 未満のものが多く、0.1mg 以上を使用すれば全例に於て好酸球が 60% 以上減少するのを認めた。よつて本実験には ACTH 注射量は総て 0.1mg とした。

(2) 対照正常無処置群

健康なるマウス 17 匹について ACTH 0.1mg 注射後の循環好酸球数の変動を追求するに、1 時間後にはすでに減少し始め、4 時間後には最も減少する。(平均 74%)。その後漸次回復に向い、7~8 時間後には注射前の値に回復する(第 3 表及び第 4 図)。アドレナリン注射後に見られる好酸球の一時的増加は、ACTH 注射後には認められない。4 時間後に最も減少することは両者に共通しており、その減少率も略々同様であるが、回復は ACTH の方が少し速いようである。

第 4 図



第 3 表

No.	注射後 時 間	循環好酸球数		増減率(%)
		注射前	注射後	
1	1	130	110	-15
2	"	2,730	2,430	-11
3	"	190	160	-16
				平均-14%
4	2	2,780	2,090	-25
5	"	890	680	-24
				平均-25%
6	3	2,820	1,600	-43
7	"	1,670	920	-45
				平均-44%
8	4	290	70	-76
9	"	2,750	840	-69
10	"	890	210	-76
				平均-74%
11	5	940	360	-62
12	"	190	60	-68
				平均-65%
13	6	1,280	850	-34
14	"	110	80	-27
				平均-31%
15	7	170	180	+ 6
16	"	770	710	- 8
				平均- 1%
17	8	1,630	2,270	+ 4

(3) 癌抽出液注射群

予め癌抽出液 0.2cc を 10 回注射したマウス 5 例について、ACTH 0.1mg を投与し 4 時間後における循環好酸球数の変動を検するに、第 4 表の通り平均 7% の減少を示すに過ぎない。正常マウスにおける平均 74% の減少と比較すれば、その減少率は著しく低度である。すなわち癌抽出液の注射は ACTH の好酸球減少作用を著明に抑制している。

(4) 対照胃粘膜抽出液注射群

癌抽出液の対照として健常胃粘膜抽出液を 0.2cc 宛 10 回注射したマウス 5 例について ACTH 試験を行うに、好酸球は 4 時間後に全例 50% 以上減少するのを認めた。すなわち胃

第 4 表

	No.	循環好酸球数		増減率(%)
		ACTH注射前	4時間後	
正無 処 置 常群	1	290	70	-76
	2	2,750	840	-69
	3	890	210	-76
				平均-74%
癌 抽 出 液 注 射 群	1	1,320	1,110	-16
	2	390	380	- 3
	3	710	610	-14
	4	590	620	+ 5
	5	560	530	- 5
				平均- 7%
胃注 粘 膜 抽 出 液 群	1	160	60	-63
	2	1,670	470	-72
	3	910	310	-66
	4	670	310	-54
	5	2,170	850	-61
				平均-63%
癌 患 者 尿 注 射 群	1	510	910	+78
	2	310	580	+87
	3	190	210	+11
	4	270	410	+52
	5	390	640	+64
				平均+58%
健注 康 者 尿 群	1	1,930	1,300	-33
	2	470	360	-23
	3	1,320	1,120	-15
				平均-24%

粘膜抽出液の注射は ACTH の有する好酸球減少作用に殆んど影響を与えないことが分る。

(5) 癌患者尿注射群

比較的重症の男性胃癌患者を選び、その早朝尿 1.0cc を 5 回注射しておいたマウスに ACTH 0.1mg を投与すれば、好酸球は 1 例を除き他は総て 4 時間後に 50% 以上の増加を示した。この増加は日内変動による増加(第 1 図)に略々匹敵するところから、癌患者尿の注射は ACTH の好酸球減少作用を殆んど完全に抑制するものと考えられる。

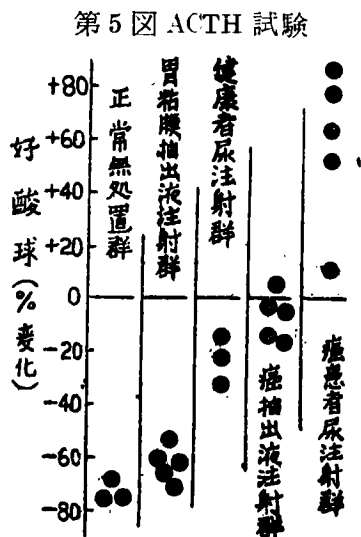
(6) 対照健康者尿注射群

健康なる男子の早朝尿 1.0cc を同様に注射

した場合には、ACTHによる好酸球減少率は平均24%であり、正常マウスにおける減少率は74%であるから、健康者尿もまたACTHの有する好酸球減少作用をある程度抑制するものと思われる。

#### (7) ACTH 注射試験小括

Armour社製ACTHAR (LOT NO. K 80709) 0.1mgを健康マウスの筋肉内に注射すれば、循環好酸球数は4時間後に著明な減少を来すに反し、癌組織抽出液および癌患者尿で予め処置しておいたマウスにおいては、循環好酸球数は殆んど減少しないか、あるいは却つて増加するのが認められた(第5図)。



て本実験群はACTHの好酸球減少作用を著明に抑制していると考えられる。好酸球の増加を来すのはマウスにおける日内変動による自然増加に起因するものと思われる。対照

の潰瘍胃健常部粘膜抽出液で予め処置したマウスにおいては、好酸球の減少率は殆んど正常であつたが、健康者尿を注射しておいた場合には中等度の抑制が認められた(第5図)。然しながら癌患者尿注射群はさらに著明にACTHの有する好酸球減少作用を抑制しているのが認められた。

#### 総括並びに考按

人および動物にACTHを投与すれば、流血中の好酸球数が減少することは既に明らかにせられており<sup>5)9)</sup>、本実験に使用したマウスにおいても、ACTH (Armour社製 LOT NO. K 80709) 0.1mgを筋肉内に注射すれば、循環好酸球数は直ちに減少し始め、4時間後には最高の減少率(74~76%)を示すのを認めた。

この好酸球減少が副腎皮質ホルモンの作用であることは緒言に述べた。Selye<sup>17)</sup>はACTHが副腎皮質を介する他に直接 eosinopenic, lympholytic action を有すると述べているが、一般にはやはり副腎皮質ホルモン殊に 11-17-oxysteroids の分泌充進に起因するものと解釈して異論のないところであろう。而して循環好酸球数減少の程度は血中ステロイド濃度に比例することから<sup>7)18)19)20)</sup>、ACTH投与における好酸球減少率の低下乃至好酸球の増加は、ACTHによる副腎皮質の興奮の低下すなわち予備能の減弱乃至喪失を考えさせる。

他方 Recant, Thorn 等<sup>15)</sup>の提唱したアドレナリンによる好酸球減少試験は、その後の追試検討の結果、アドレナリンは一部下垂体-副腎皮質系とは全く無関係に好酸球の変動を来し、従つてACTH試験とは自らその機構を異にするものと考えられ<sup>21)</sup>、本来の下垂体-副腎皮質系の Screening Test としての意義に甚だ懐疑的な見解をとるものも少なくない。すなわち De Fossey<sup>22)</sup>は副腎全摘出白鼠にアドレナリンを投与して著明な好酸球減少を見たとき報告し、アドレナリンの好酸球減少反応には下垂体-副腎皮質系の関与は必要でなく、かなり多様性の機序によるものと想定した。須賀氏<sup>23)</sup>はアドレナリンを犬の骨髓栄養動脈内に注入すれば、栄養静脈内の好酸球並びにリンパ球の著減乃至消失を認めることから、この減少は恐らく血管運動神経を介する動脈系収縮、血流緩慢化による血球滞溜に起因するものとしている。

然しながら Speirs<sup>9)</sup>は、副腎を完全に摘出したマウスにおいてはアドレナリン投与後好酸球減少は全く見られず、好酸球の減少したものには副腎の再生を認めている。而もその減少率は正常のものに比し低度であり、このことからアドレナリン試験は副腎皮質が完全であるか否かの試験として役立つという。Gellhorn 等<sup>24)</sup>はアドレナリンの腹腔内注射はACTHと同様に著明なリンパ球減少と好中球増加を来すが、副腎摘出動物にはこの反応は缺けていることを報告している。Vogt<sup>25)</sup>

はアドレナリン投与により副腎静脈血中における皮質ホルモン濃度の増加を認め、Long等<sup>13)</sup>はアドレナリン投与白鼠皮質のアスコルビン酸およびコレステロール量の著減することを報告し、その後の追試によつて確認せられている。<sup>26)27)</sup> なお Hungerford<sup>28)</sup> は下垂体摘出白鼠にアドレナリンを注射して流血中リンパ球の減少を認め、沖中氏等<sup>21)</sup> も下垂体摘出犬における少量のアドレナリン投与が、副腎静脈血中 chemocorticoid の増加を来すことを確認している。Pickford等<sup>29)</sup> もアドレナリンが下垂体を介せず、直接副腎皮質に作用する様な機序を有する可能性を示唆している。然し Sayers等<sup>30)</sup> および中尾氏等<sup>3)</sup> は下垂体摘出白鼠にアドレナリンを注射しても流血中リンパ球並びに副腎アスコルビン酸含有量に変化を見なかつたので、本説を承認できないという。Speirs等<sup>9)</sup> は下垂体摘出マウスにアドレナリンを投与すれば循環好酸球数は減少するが、その減少率は正常マウスにおけるものに及ばないことから、アドレナリンの好酸球減少機構には下垂体副腎皮質を介する他に直接副腎皮質に作用する等の2種以上の径路があるであろうと述べている。

一方、アドレナリンが下垂体および副腎皮質を介して循環好酸球数を減少させるという説を支持する実験成績も少なからず存在し、Long等<sup>12)</sup> および Sayers等<sup>31)</sup> はアドレナリン投与後の副腎腫大、lipid 減少は下垂体摘出白鼠には缺如していることから、アドレナリンの反応は下垂体を介しているとし、Recant等<sup>15)</sup> がアドレナリンの好酸球減少作用は専ら下垂体-副腎皮質系の健全性にかゝると考えたことはすでに緒言に述べた。又 Long等<sup>13)12)</sup> はアドレナリン投与白鼠副腎皮質のアスコルビン酸、コレステロール濃度は著明な減少消失を見るが、下垂体摘出後はかゝる副腎変化を認め難いことを指摘し、更に皮質アスコルビン酸減少と末梢血好酸球減少とは相関々係を示すことを認めた。次いで下垂体を前眼房に移植した白鼠を用いて実験し、アドレナリンは直接下垂体前葉細胞に働き

ACTH の分泌を亢進させるものであるという。然し Gellhorn等<sup>24)</sup> は多量の皮質ホルモンを投与しておけば、アドレナリンによるリンパ球減少と好中球増加は見られないといふ、大森氏等<sup>27)33)</sup> も副腎皮質有効抽出物の前処置によつてアドレナリン注射後の副腎アスコルビン酸含有量減少を防止し得ることから、アドレナリンの下垂体直接刺激説に反対しており、Gordon<sup>34)</sup> もまたアドレナリンは他のいわゆる non specific agent の場合と同様の機序によつて下垂体前葉-副腎皮質系に作用するものとしている。Sayers<sup>35)</sup> によればアドレナリンは非特異性の stress として静脈血中の皮質ホルモン量を減少せしめる結果、二次的に ACTH の分泌を亢進せしめるものであるという。又アドレナリンを投与すれば副腎静脈血中における副腎皮質ホルモン量は速かに増加することが Vogt<sup>25)</sup> に引続き Corcoran<sup>36)</sup>、Paschkis等<sup>37)</sup> により確認せられると共に、Hechter等<sup>38)39)</sup> は牛、羊等のいわゆる isolated perfused adrenal gland においては、灌流血液中にアドレナリンを添加しても副腎静脈血中の chemocorticoid は著変がなく、ACTH 添加では増加するという。さらに Farrel<sup>40)</sup> はアドレナリン投与後1分の白鼠血中 ACTH 濃度は対照の2.5倍の上昇を認め、アドレナリンによる ACTH 分泌は極めて速かなことを示している。

以上の如き多数の実験成績からアドレナリンは下垂体を介して、又は直接副腎皮質を刺激してそのホルモン分泌を増加せしめることは明らかであるが、アドレナリン試験による好酸球減少が果して副腎皮質ホルモンを介してのみ惹起されるものであるか、あるいは他の機序の介入、あるいは全く他の機序によるものであるかについては目下未解決の問題が残っているのである<sup>21)</sup>。

本実験に使用したマウスにおいては、無処置群は全例アドレナリンによく反応するとともに、各実験群におけるアドレナリン試験と ACTH 試験とは全く平行する成績を得た(第3図及び第5図)。このことからアドレナリ

ン試験はある程度まで副腎皮質機能を示し得るものと思われる。

本実験にはアドレナリン 0.0001mg, ACTH 0.1mg を使用したが、正常無処置マウスについては、それらの投与後4時間目に循環好酸球数はそれぞれ平均76% (73~79), および74% (69~76) 減少するのを認めた。マウス乳癌移植群ではこのアドレナリンの好酸球減少作用は著しく抑制せられ、かえつて増加するのが認められた。本群について ACTH 試験を施す機会を失つたのは甚だ残念であるが、前述の如く他の実験群におけるアドレナリン試験と ACTH 試験との成績がよく平行する値を示しているところから、本群もまた ACTH による好酸球減少作用をも抑制していることが予想される。すなわち乳癌移植マウスには新に加えられる刺激に対して反応し得る副腎皮質の予備能が著しく減弱しているものと考えられる。腫瘍動物における副腎の病変については、その腫瘍の発育増大期には皮質の腫大と機能亢進像が認められている。<sup>41)42)43)44)45)46)</sup> 私の実験においても第1編に述べた如く、マウス乳癌移植マウスの副腎は腫大し、皮質におけるケトステロイド顆粒は糸球層、束状層共に著しく減少しており、分泌亢進を来しているのを認めた。それ故に更にアドレナリンを以て刺激しても皮質ホルモンの急速な分泌増加を期待し得ない。従つて循環好酸球数は減少しないことが考えられる。かくして副腎皮質の組織化学的検索とアドレナリン試験とはよく一致する成績を示すことが明らかにされた。

次に癌組織抽出液を頻回注射したマウスについては、アドレナリン試験および ACTH 試験はともにその好酸球減少作用が著明に抑制せられていることを示した。すなわち本群においても乳癌移植群と同様に副腎皮質予備能の著明な減弱を認めるのであるが、Arloing 等<sup>47)</sup>ならびに Okamoto<sup>48)</sup> はそれぞれ癌組織の粥状化物あるいは抽出液を動物に注射することによつて、腫瘍移植動物に見られると同様に副腎皮質の肥大と機能亢進像を認めてい

る。私の実験(第1編)によつても癌抽出液を頻回注射することによつて、副腎皮質の束状層におけるケトステロイド顆粒の減少(分泌亢進)と糸球層における増強(貯溜)を明らかにした。従つて ACTH あるいはアドレナリンを以て更に刺激を加えても、束状層の分泌をより一層高めることは困難であろう。循環好酸球数の減少は主として束状層から分泌される 11-17-oxysteroids によるものであるから、この時好酸球は当然減少しないであろうと考えられる。すなわち副腎皮質予備能の減弱は組織化学的検索によつても予想されたのであるが、本実験によつてさらに確かめられたのである。

対照の健常胃粘膜抽出液を頻回注射した場合にも、アドレナリンによる好酸球減少を軽度抑制しているけれども、ACTH 試験成績はほぼ正常を保っており、僅かに抑制の傾向を示すに過ぎない。これは恐らく ACTH とアドレナリンの好酸球減少機構の相違に基くものと思われる。中原氏<sup>49)</sup>は癌組織の産生する毒素は精密な意味で癌特有の物質ではなく、正常細胞の代謝産物として微量に存在するものである可能性が大きく、癌ではその生理的にも出来る物質が法外に大量生産され、その結果病的作用を発揮するのであらうと述べているが、そのことは本実験成績についても云えるであらう。

中川氏等<sup>50)</sup>はかねてより癌患者尿中に癌腫毒素を証明しているが、合掌氏<sup>51)51)</sup>は癌患者尿中に家兎副腎皮質コレステリン・エステルを減少せしめる物質の存在することを指摘している。私の実験(第1編)に於ても、癌患者尿頻回注射はマウス副腎皮質束状層におけるケトステロイド顆粒を著明に減少させることを明かにしたが、ACTH 試験およびアドレナリン試験によつて、副腎皮質予備能は健康者尿注射群に比してさらに強度の減弱を示した。然しながら癌患者尿中には副腎皮質由来のホルモンの増加が認められているから<sup>52)</sup>、これらのホルモンが副腎皮質に影響を及ぼすことも考えられ、又単に癌患者尿と健康者尿



との濃度の相違も考慮しなければならず、従つて副腎皮質予備能の強度の減弱が癌尿中の癌腫毒に起因するものかどうかをこの実験成績から速断することは困難であり、今後の研究にまつところが多い。

以上の如く各実験群は何れも副腎皮質予備能の著しい減弱を示した。従つて新に加わるべき stress に対して副腎皮質はその役割を十分に果し得ないものと思われる。前編における成績から考えて、このような副腎皮質予備能の減弱は皮質機能の衰退によるものではなく、癌腫毒が stress として生体に作用し、皮質の分泌を亢進せしめる結果、他の stress に対する潜在力を失うことに起因するものと考えられる。但しこゝにいう副腎皮質予備能とは glucocorticoids の分泌機能に関するものであり、mineralo-corticoid および androgen 系ホルモンの分泌機能については、この好酸球数の変動から窺い知ることの出来ないのは申すまでもない。なおこの循環好酸球数の変動を指標とする成績の判定については、好酸球数算定上の誤差を常に念頭におかなければならない。

## 結 語

体重 20g 前後のマウスに癌研究所系マウス

乳癌を移植し、あるいは癌抽出液および癌患者尿を頻回注射したものについて ACTH 試験並にアドレナリン試験を行い、次の事を確認し得た。

1) マウス乳癌移植マウスはアドレナリンによる循環好酸球減少作用を著しく抑制する。

2) 癌抽出液注射マウスおよび癌患者尿注射マウスは何れも ACTH およびアドレナリンによる循環好酸球減少作用を著明に抑制する。

3) 癌組織の産生する毒素は stress として下垂体-副腎皮質系機能を亢進せしめ、その結果副腎皮質予備能は減弱するものと考えられ、従つて他の stress に対する生体防衛機構に重大なる弱点を露呈するものと思われる。

本研究は文部省科学研究費の援助を受けた。こゝに記して感謝の意を表する。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師津田教授に心から深い感謝を捧げる。

(本論文の要旨は第13回日本癌学会総会並に第63回岡山医学会総会に於て発表した。)

## 主 要 文 献

- 1) Smith, P. E. . J. A. M. A., **88** ; 158, 1927.
- 2) Smith, P. E. Am. J. Anat. **45** ; 205, 1930.
- 3) 中尾 健: 副腎皮質ホルモン, 第2版, 医学書院, 1952.
- 4) Li, C. H., Evans, H. M. & Simpson, M. E.: J. Biol. Chem. **149** ; 413, 1943. (3)より引用]
- 5) Thorn, G. W. et al. . Ann. New York Acad. Sc. **50** ; 646, 1949. (15)より引用]
- 6) Hills, A. G., Forsham, P. H. & Finch, C. A. : Blood, **3** ; 755, 1948. (8)より引用]
- 7) Thorn, G. W. . Amer. J. Med. **14** ; 139, 1953.
- 8) Thorn, G. W., Forsham, P. H., Prunty, F. T. G., & Hills, A. G. J. A. M. A., **137** ; 1005, 1948.
- 9) Speirs, R. S. & Meyer, R. K. . Endocrinol. **45** ; 403, 1949.
- 10) Bcrtelli, G., Falta, W. und Schweeger, O. . Ztschr. f. klin. Med. **71** , 23, 1910.
- 11) Godlowski, Z. Z. Brit. M. J. **1** ; 46, 1948. (15)より引用]
- 12) Babes, V. & Jonesco, V. M. Compt. rend. Soc. de Biol. **65** ; 267, 1908.
- 13) Long, C. N. H. & Fry, E. G. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **59** ; 67, 1945. (15)より引用]
- 14) Recant, L., Forsham, P. H. & Thorn, G. W. J. Clin. Endocrinol. **8** ; 589, 1948.
- 15) Recant, L., Hume, D. M., Forsham, P. H.

- & Thorn, G. W. : J. Clin. Endocrinol. **10** ; 187, 1950.
- 16) Samuels, A. J. J. Clin. Invest. **30** ; 941, 1951.
- 17) Selye, H. Nature, **168** . 149, 1951.
- 18) Thorn, G. W. and others : New England J. Med. **245** ; 549, 1951.
- 19) Kellgren, J. H. & Janus, O. · Brit. Med. J. **2** ; 1183, 1951.
- 20) Sprague, R. G. et al · Arch. Int. Med. **85** ; 199, 1950.
- 21) 冲中重雄, 井林 博 最新医学, **8** ; 1225, 1953.
- 22) De Fossey, M. et al Ann. d'Endocrinol. **11** ; 341, 1950. [21) より引用]
- 23) 須賀宏文 日内会誌, **42** ; 1, 1953.
- 24) Gellhorn, E. & Frank, S. . Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **69** ; 426, 1948.
- 25) Vogt, M. J. Physiol. **103** ; 317, 1944. [24)より引用]
- 26) 佐藤元彦, 篠原愿 : 成医会雑誌, **65**卷, 原著第3号 ; 133, 1951.
- 27) 大森義仁, 粉木茂穂 東京慈恵医大雑誌, **66** (4号) ; 82, 1952.
- 28) Hungerford, G. F. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **70** ; 356, 1949.
- 29) Pickford, M. & Vogt, M. : J. Physiol. **112** ; 133, 1951.
- 30) Sayers, M. A., Sayers, G. & Woodburg, L. A. Endocrinol. **42** ; 379, 1948.
- 31) Sayers, M. A. & Sayers, G. Fed. Proc. **5** ; 200, 1946. [15) より引用]
- 32) McDermott, W. V., Fry, E. G., Brobeck, J. R. & Long, C. N. H. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **73** , 609, 1950.
- 33) 大森義仁, 他 : 東京慈恵医大雑誌, **66** (4号) ; 70, 1952.
- 34) Gordon, M. L. Endocrinol. **47** ; 13, 1950.
- 35) Sayers, G. Physiol. Rev. **30** ; 241, 1950.
- 36) Corcoran, A. C. & Page, I. H. · J. Lab. & Clin. Med. **33** ; 1326, 1948.
- 37) Paschkis, K. E., Cantarow, A. & Boyle, D. : J. Clin. Endocrinol. **9** ; 658, 1949.
- 38) Hechter, O. ; Fed. Proc. **8** ; 70, 1949. [21) (より引用)]
- 39) Hechter, O. et al · Recent Progr. Hormone Res. **6** ; 215, 1951. [21) より引用]
- 40) Farrell, G. L. & McCann, S. M. : Endocrinol. **50** ; 274, 1952.
- 41) 鳥海照雄 : 癌, **19** , 165, 大14.
- 42) Miscenko, I. Voprossy onkologii, **1** ; 36, 1928. [Ztschr. f. Krebsf. **28** ; Refer 18, 1929 より引用]
- 43) Sokoloff, B. and Arons, I. Am. J. Surg. **49** ; 471, 1940.
- 44) Tamura, T. · Jap. J. Obst. & Gyuec. **17** ; 349, 1934.
- 45) Okamoto, S. · Jap. J. Obst. & Gynec. **18** ; 302, 1935.
- 46) Sure, B., Theis, R. M., Harrelson, R. T. & Farber, L. . Am. J. Cancer **36** ; 252, 1939.
- 47) Arloing, F., Josserand, A. & Charachon, T. : C. r. Soc. Biol. Paris **101** ; 646, 1929. [Ztschr. f. Krebsf. **31** ; Refer 32, 1930 より引用]
- 48) 中原和郎 : 総合医学, **10** ; 517, 1953.
- 49) 中川 諭, 笠井正弘 日内会誌, **40** ; 312, 1951.
- 50) 合掌義二 : 北海道医誌, **22** ; 828, 1944.
- 51) 合掌義二 : 北海道医誌, **22** ; 837, 1944.
- 52) 落合京一郎 : 総合医学, **10** ; 581, 1953.

Department of Surgery, Okayama University medical School.  
(Director : Prof. Dr. S. Tsuda)

**Studies on the Effect of Cancer on the Pituitary-Adrenocortical System.**

**Part IV. The Effect of Cancer on ACTH-, and epinephrine-  
eosinopenia. (Thorn's Test)**

by

Shigeki Mori

The author performed Thorn's tests with ACTH and epinephrine on mice inoculated with cancerous materials, and the following results were obtained :

1. Thorn's tests in mice with transplanted mammary cancer and those injected with cancer tissue extract or urine from cancer patients showed negative results.
  2. The products of cancer tissues are regarded to decrease adrenocortical reserve function as a result of the stimulation the pituitary-adrenocortical system.
-