

## 鞍上部腫瘍の視床下部一下垂体一副腎皮質系機能について

武内 重二・大塚 信一・武部 吉博・三輪 聡一  
山崎 俊樹・好井 寛・半田 肇

### Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Function in Patients with Suprasellar Tumors

JUJI TAKEUCHI, SHINICHI OHTSUKA, YOSHIHIRO TAKEBE,  
SOICHI MIWA, TOSHIKI YAMAZAKI,  
SATOSHI YOSHII and HAJIME HANDA

*Department of Neurosurgery, Kyoto University*

#### Summary

Hypothalamo-pituitary-adrenal (H-P-A) function in 49 patients with suprasellar germinoma, craniopharyngioma, pituitary adenoma, tuberculum sellae meningioma, and other parasellar tumors was investigated. Plasma cortisol and urinary 17-OHCS were evaluated in basal conditions and after the following tests: ACTH, lysine-vasopressin, insulin (hypoglycemia), and metopirone.

Insulin test revealed that H-P-A function was impaired in 44.4% of suprasellar germinomas, 36.4% of craniopharyngiomas, 25.0% of pituitary adenomas, and 20% of tuberculum sellae meningiomas. After treatments, improvements of H-P-A function were observed generally, which probably reflected the improved surgical techniques using microscope.

H-P-A function was normal when the tumor was confined in the sella turcica, and was first disturbed when tumors reached the junction of hypothalamus and pituitary stalk or hypothalamus itself. However, the grade of H-P-A dysfunction was not correlated with the extension of tumors into the hypothalamus.

**Key words:** hypothalamo-pituitary-adrenal function, suprasellar germinoma, craniopharyngioma, pituitary adenoma, tuberculum sellae meningioma

#### I はじめに

視床下部一下垂体一副腎皮質系 (H-P-A 系) は Fig. 1 に示されるごとく、視床下部よりの corticotropin releasing factor (CRF) の分泌にはじまり、下垂体前葉よりの ACTH 分泌を経て副腎皮質よりの cortisol 分泌に終る。この cortisol が手術その他のストレスから生体を守る作用があるため、術前術後の管理上もっとも重要視されるわけである。

最近 cortisol の測定法には radioimmunoassay 法が導入され、従来の測定法にくらべはるかに感度と特異性が高く、少量のサンプルを用いて迅速、簡便、正確に測定できるようになった。特に、 $^{125}\text{I}$  標識コルチゾール測定キットが発売されてからは一層簡便となった。

我々は市販のコルチゾール測定キットを用い、種々の鞍上部腫瘍患者の血漿 (plasma) cortisol の測定を行い、H-P-A 系機能の検索を行い、若干の知見を得たので報告する。

京都大学脳神経外科

〔連絡先：〒606 京都市左京区聖護院川原町54, 京都大学脳神経外科, 武内重二〕

1978年3月13日 受稿

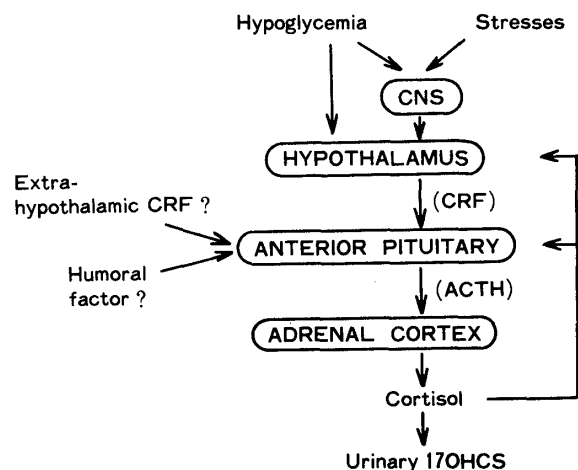


Fig. 1 The mechanisms controlling the secretion of cortisol.

## II 対象および方法

対象は、下垂体嫌色素性腺腫15例、頭蓋咽頭腫11例、鞍上部胚芽腫（異所性松果体腫）9例、末端巨大症5例、鞍結節部髄膜腫5例、その他の傍鞍部腫瘍4例、計49例である。その男女比および年齢は Table 1 に示した。

Cortisol の測定は第一ラジオアイソトープ社のラジオイムノアッセイキットを用いた。血中の cortisol は大部分 corticosteroid binding globulin (CBG) と結合しているので、メタノールを加えて両者を分離させ、そのcortisolを一定量の  $^{125}\text{I}$ -cortisol および一定量の anticortisol antibody と一緒にすると、cortisol と  $^{125}\text{I}$ -cortisol とが競合して antibody と結合する。得られた複合体をポリエチレングリコールで分離し、その比放射能を測定すると、これは血中 cortisol の量とある範囲で反比例する。したがって標準 cortisol 溶液に対する比放射能がわかれば、血中 cortisol の量を知ることができる (Fig. 2)。

Table 1 Sex and age distributions

| Diagnosis             | Sex  |        | Age   |      |
|-----------------------|------|--------|-------|------|
|                       | Male | Female | Range | Mean |
| Chromophobe adenoma   | 3    | 12     | 19-67 | 38.5 |
| Craniopharyngioma     | 2    | 9      | 1-72  | 31.3 |
| Suprasellar germinoma | 4    | 5      | 6-34  | 15.6 |
| Acromegaly            | 3    | 2      | 29-43 | 33.0 |
| Parasellar tumors     | 1    | 3      | 32-66 | 49.5 |

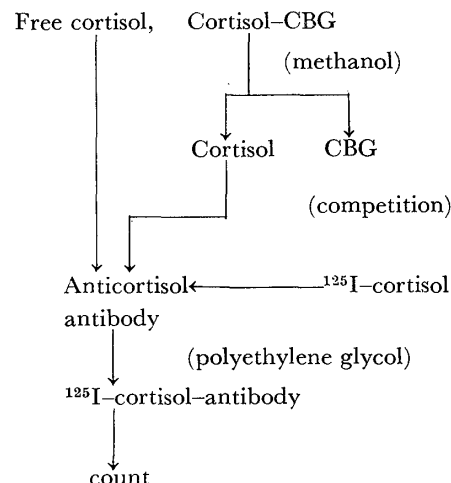


Fig. 2 The method of radioimmunoassay of cortisol.

負荷試験としては insulin test, lysine-8-vasopressin test, rapid ACTH test, さらに一部の例で metopirone test を行った。これら負荷試験の詳細はすでに報告した<sup>10)11)</sup>。

## III 結 果

### 1. 負荷に対する cortisol の反応

諸負荷に対する cortisol の反応は、a) 正常反応、b) grade 1 hypofunction、c) grade 2 hypofunction に分けられた (Fig. 3)。基礎値（朝 9:00 時の値。測定初期は 10~20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、最近は 6~18  $\mu\text{g}/\text{dl}$  を正常としている）が、正常で、最高値が 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上もしくは基礎値 + 8  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上のものを正常反応とした。Grade 2 hypofunction は、基礎値が 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以下で最高値が 7  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以下のものとし、grade 1 hypofunction は正常反応と grade 2 hypofunction の中間の反応を示すものを含めた。

### 2. 各負荷試験の特徴

Insulin test は H-P-A 系全機能を調べ、rapid ACTH

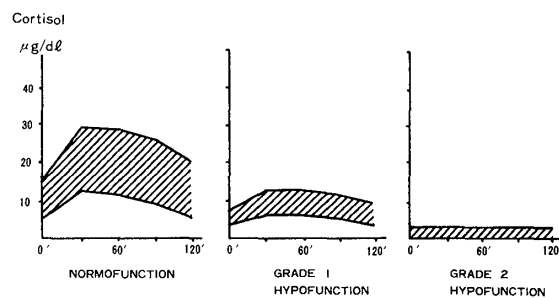


Fig. 3 The 3 responses of cortisol to various stimuli; normal reaction, grade 1 hypofunction and grade 2 hypofunction.

test は A 機能を調べ, lysine-vasopressin test は P-A 機能を調べる. しかし lysine-vasopressin test は, H-P-A 機能を調べるという意見もあり, 定説はない.

### 3. 腫瘍の種類と insulin test

Insulin test でみると, H-P-A 系機能障害は鞍上部胚芽腫で一番頻度が高く, 44.4%, 次いで頭蓋咽頭腫36.4%, 下垂体腺腫(嫌色素性および末端巨大症を合わせて)25%, 鞍結節部髄膜腫20%, その他の傍鞍部腫瘍0%の順であった. Grade 2 hypofunction をおこしている頻度は, 鞍上部胚芽腫, 頭蓋咽頭腫, 下垂体腺腫の順であった (Fig. 4).

### 4. 腫瘍の症状, 鞍上部進展の程度, 症状, 期間の長さ と insulin test

嫌色素性腺腫と頭蓋咽頭腫について, 上記の事柄について調べてみた. 術中肉眼的にみて, 腫瘍が実質性であるか嚢腫性であるかは, 術前の insulin testの結果とは無関係であった.

鞍上部進展の程度は, PEG上第3脳室前半部前端より腫瘍の後縁にそって, dorsum sellae 頂上までの距離をとった. これは側面像上の距離であり, また PEG は断層撮影のため拡大があるゆえ, X線管球フィルム間1mのコントロール撮影フィルム上の距離に補正した. 鞍上部進展の程度と insulin testの結果との間には関係は認められず, むしろ中程度進展のときに H-P-A 機能障害が強く認められるようであった.

症状期間としては, 症状初発より入院までの期間をとったが, 一定の関係は認められなかった. 症状が発現して1年目頃に, すでに H-P-A 系機能の低下している例

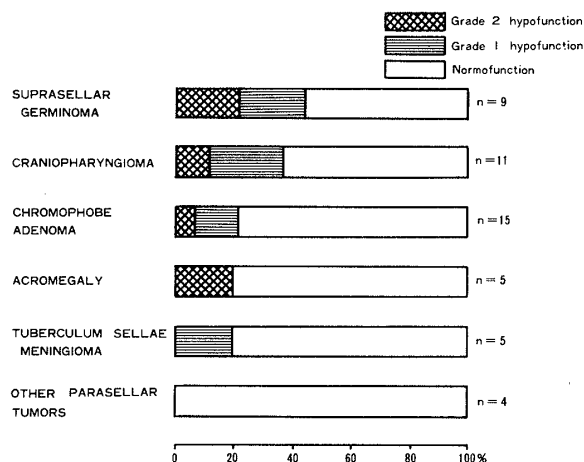


Fig. 4 The results of insulin test in suprasellar germinoma, craniopharyngioma, chromophobe adenoma, acromegaly, tuberculum sellae meningioma and other parasellar tumors.

もあり, 2~3年たっても正常機能を有しているものもあった.

### 5. 手術, コバルト照射の及ぼす影響

術後の内分泌検査は, 原則としてコバルト終了時, すなわち術後 1.5~2 カ月目に行った. ただし鞍結節部髄膜腫ではコバルト照射はもちろん行わず, 術後約2週間目頃に行った. Fig. 6 のごとく, かなりの例で加療後に H-P-A 系機能の好転が認められた.

### 6. 鞍上部胚芽腫の特殊性

鞍上部胚芽腫 9 例中 4 例に, 次のような特徴が認められた. (1)Cortisol 基礎値が正常もしくはやや高値であるのに, 尿中 17-OHCS はむしろ低値を示す. (2)諸種の負荷に対して, cortisol が異常な反応を示す. そうした例を Fig. 7 に示した. たとえば insulin test に対して 1 例は過剰反応を示し, 他の 1 例は遅延反応を示し, 120 分値に最高値を示した.

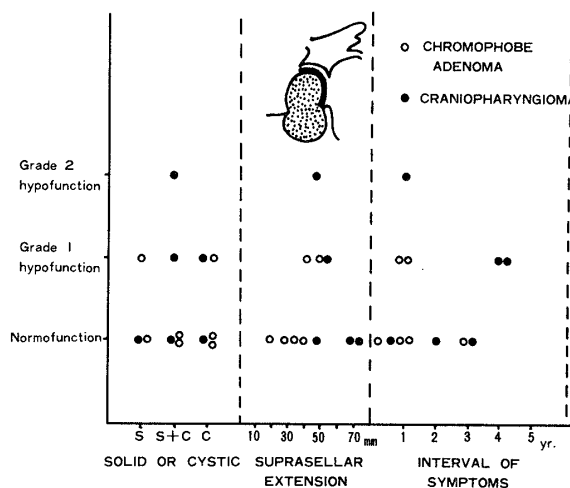


Fig. 5 No correlation was found between the results of insulin test and nature, degree of suprasellar extension or interval of symptoms in pituitary adenoma and craniopharyngioma.

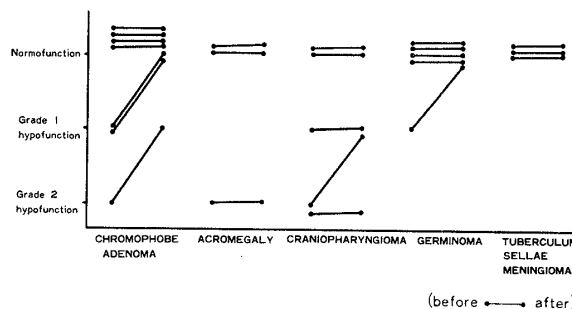


Fig. 6 The effect of therapy on insulin test

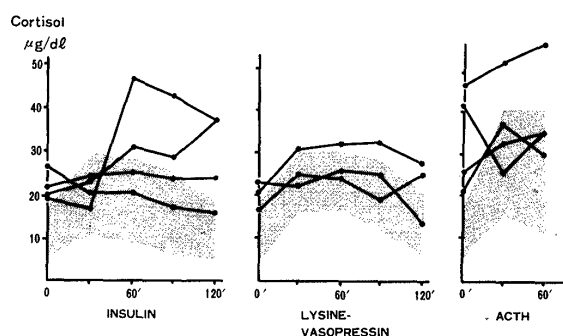


Fig. 7 The normal or exaggerated cortisol responses to various stimuli with disproportionately low urinary 17-OHCS in suprasellar germinoma.

#### IV 考 按

##### 1. H-P-A 系機能のおかされる頻度

H-P-A 系機能の測定には血中 ACTH を指標とするもの、血中 cortisol または 17-OHCS を指標とするもの、尿中 17-OHCS を指標とするものなどいろいろあり、また負荷 test としても insulin, metopirone, pyrogen, lysine-vasopressin などいろいろある。Cortisol にしろ 17-OHCS にしろ、その標準値は department により少しずつ差があり、それを無視して簡単に比較するわけにはいかない。また血中 ACTH, cortisol, 尿中 17-OHCS を全部測定しているところは少なく、ACTH を測定しているところは cortisol を測定していなかったりして、なかなか H-P-A 系機能障害の頻度の普遍的なデータを出すことは困難である。

魚住ら<sup>13)</sup>の報告では、鞍上部腫瘍の ACTH 分泌障害は比較的少ないという。しかし cortisol ないし 17-OHCS の測定では、鞍上部腫瘍の H-P-A 系機能障害は比較的しばしば認められる点で、諸家の報告は一致しているように思われる<sup>1)2)3)4)5)6)7)8)9)10)11)12)13)14)</sup>。

Faglia ら<sup>1)</sup>は嫌色素性腺腫で 52.4%、末端巨大症で 59%、両者合わせて 55.8%、一方頭蓋咽頭腫で 71.4% とし、Jenkins ら<sup>2)</sup>は頭蓋咽頭腫で 50%、Korsgaard ら<sup>4)</sup>は頭蓋咽頭腫で 38.5%、中沢ら<sup>6)</sup>は頭蓋咽頭腫で 50%、Landon ら<sup>7)</sup>は嫌色素性腺腫で 48%、西田ら<sup>8)</sup>は嫌色素性腺腫で 21%、頭蓋咽頭腫で 17%、真田ら<sup>9)</sup>は下垂体腺腫で 55.6%、頭蓋咽頭腫で 100% というように大抵 20~50% に H-P-A 系の機能低下を認めている。我々も insulin test に対する cortisol の反応よりみて、鞍上部胚芽腫で 44%、頭蓋咽頭腫 36%、下垂体腺腫 25% という H-P-A 系機能低下の値を得たが、ほぼ諸家の報告に一致するものと思われる。

##### 2. H-P-A 系機能の術前術後の比較

術前術後の H-P-A 系機能の比較については、あまり報告がない。今より約 10 年前 1966 年に、北村ら<sup>3)</sup>は下垂体腺腫の術前術後の副腎皮質機能を調べ、術後やや悪化すると報告している。しかし 1974 年になって<sup>8)</sup>、下垂体腺腫と頭蓋咽頭腫で、術後に一過性に H-P-A 系機能の好転することの多いのを報告している。これはやはり microsurgery の導入等の手術手技の向上等によるものと思われる。

魚住ら<sup>14)</sup>はおそらく尿中 17-OHCS の測定によると思われるが、頭蓋咽頭腫では術後 14% より 20% に悪化するのに対し、下垂体腺腫では 23% より 11% に好転すると報告している。

真田ら<sup>9)</sup>は、下垂体腺腫で術後好転悪化相なかばすると報告している。

我々の例では、どの腫瘍でも術後にやや好転しているが、このように department により治療方針が異なることゆえ、一概に比較するわけにはいかない。しかし最近の治療成績の向上は、microsurgery の導入によるところが大きいと考えられる。顕微鏡下で、直視下に他の組織に障害を加えることなく腫瘍を剔出することができ、視床下部を障害することが少なくなったこと、またコバルト照射の経験がある程度蓄積されて照射法の改善が行われていることなどによるものと思われる。

##### 3. CRF 分泌障害機構の推定

Lysine-vasopressin の作用機序に関しては議論のあるところではあるが、我々のデータでは、insulin test の結果とはかなり相違のあるところより、下垂体そのものに作用して ACTH 分泌を促すのが大きいと考えられる<sup>10)</sup>。Insulin test > lysine-vasopressin test > rapid ACTH test という順に障害のあることよりして、鞍上部腫瘍における H-P-A 系機能低下はまず視床下部よりの CRF 分泌障害が第一義的であると考えられ、下垂体前葉細胞が第一義的におかされるとは考えにくい。

現在までのところ CRF 分泌に関してはあまりよくわかっておらず、たとえば CRF は視床下部全域に分布するらしいけれども、median eminence に集積されるらしいこと、視床下部以外にも CRF 様物質が存在するらしいこと、しかし視床下部を必ず中継するらしいこと程度のことしか判明していない<sup>5)</sup>。これは CRF がいまだ精製分離されていないためである。

我々は H-P-A 系機能低下が CRF 分泌障害によるもの考え方より、insulin test の結果と PEG 視床下部への腫瘍の進展の程度の比較を行ったが、こうした報告はいまだなく、したがって我々のデータより推定する他ない

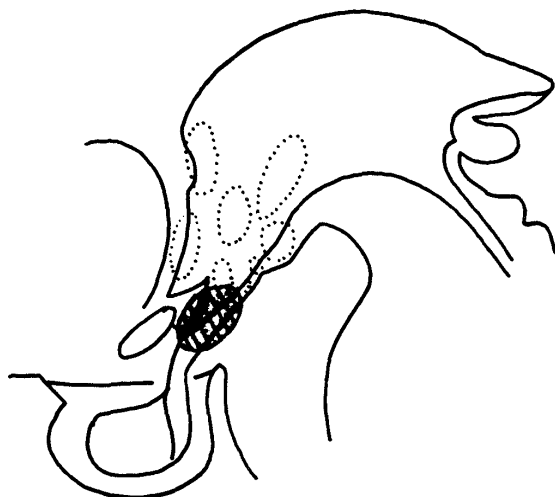


Fig. 8 A very small suprasellar germinoma

が、次のようなことが推定される。(1)CRF 分泌障害は腫瘍が intrasellar に限局されているときにはおこらない。(2)腫瘍が鞍上部に進展しおそらく視床下部に到達してはじめておこる。(3)腫瘍が視床下部を圧迫しても CRF 分泌障害はかなり複雑な機構でおこる。

この意味で、鞍上部胚芽腫の分析は重要であると思われる。すなわちこの腫瘍は視床下部そのものに発生すると思われるからで、小さいものであれば視床下部のどの部分にできているか推定することができるからである。Fig. 8 は最近我々が経験した鞍上部胚芽腫の1例であるが、腫瘍は下垂体柄上部より Nucl. infundibularis にかかって存在し、この例の血中 cortisol は正常で、尿中 17-OHCS は低値ながらも metopirone test には反応し(すなわち尿中 17-OHCS の grade 1 hypofunction), 少なくとも Nucl. infundibularis より下垂体柄上部の障害で軽度の CRF 分泌障害が推定された。

## V 結 論

鞍上部腫瘍49例に、radioimmunoassay 法による血中 cortisol の測定を行い、視床下部—下垂体—副腎皮質系機能の検索を行った。諸種の負荷試験に対する cortisol の反応は正常反応, grade 1 hypofunction, grade 2 hypofunction に分けられた。視床下部—下垂体—副腎皮質系の全機能の検査には insulin test が便利で、この test では鞍上部胚芽腫(異所性松果体腫)で44.4%, 頭蓋咽頭腫で36.4%, 下垂体腺腫で25%, 鞍結節部髄膜腫で20%にこの系の機能低下が認められた。こうした機能低下は、手術コバルト療法により幾分か改善傾向が認められた。

鞍上部胚芽腫では、血中 cortisol と尿中 17-OHCS との間に不一致がみられ、これがこの腫瘍の特徴の一つか

と思われた。

下垂体嫌色素性腫瘍と頭蓋咽頭腫で、insulin test の結果と腫瘍の性状、鞍上部進展の程度、症状期間の長さ等の間に特に関係は認められず、CRF分泌障害の機構がなかなか複雑であることを示唆した。

付記：本研究は厚生省癌研究助成金の援助を受けた。

本論文の要旨の一部は、第36回日本脳神経外科学会総会(於大阪)で発表した。

## 文 献

- 1) FAGLIA, G., AMBROSI, B., BECK-PECCOZ, P. & TRAVAGLIA, P.: Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with pituitary tumours. *Acta Endocrinol* 73: 223-232, 1973
- 2) JENKINS, J. S., GILBERT, W. & ANG, V.: Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 394-399, 1976
- 3) 北村勝俊：下垂体腺腫ならびにクラニオファリンジオーマに於ける内分泌機能、手術前後の比較検討。脳と神経 18: 596-602, 1966
- 4) KORSGAARD, O., LINDHOLD, J. & RASMUSSEN, P.: Endocrine function in patients with suprasellar and hypothalamic tumours. *Acta Endocrinol* 83: 1-8, 1976
- 5) LOCKE, W. & SCHALLY, A. V.: The hypothalamus and pituitary in health and disease. C. C. Thomas, Springfield, 1972, pp 206-217
- 6) 中沢省三, 植木幸明：Craniopharyngioma の内分泌及び水分・電解質代謝異常について。脳神経外科 2: 221-228, 1974
- 7) NIEMAN, E. A., LANDON, J. & WYNN, V.: Endocrine functions in patients with untreated chromophobe adenomas. *Q J Med* 36: 357-392, 1967
- 8) NISHIDA, S., ANDO, S., KITAMURA, K. & TOMONAGA, M.: Effects of surgical treatment on hypothalamo-pituitary-adrenal functions in pituitary chromophobe adenoma and craniopharyngioma. *Endocrinol Exp* 8: 269-279, 1974
- 9) 真田祥一, 中村紀夫, 鈴木 敬, 関野宏明, 神尾正己, 宇都宮隆一, 富松 愈, 篠田宗次：トルコ鞍近傍疾患と下垂体前葉機能障害(特に術前術後の比較について)。神経外科 16(II): 55-63, 1976
- 10) 武内重二, 杉本哲夫, 永田 泉, 鳴尾好人, 安里令人, 青木道夫, 半田 肇, 南野正隆, 吉見輝也：鞍上部腫瘍における視床下部—下垂体—副腎皮質系の機能について。第9回脳神経外科特別問題懇話会, 講演録(脳外科と内分泌), pp 103-117, 1977
- 11) TAKEUCHI, J., SUGIMOTO, T., YOSHIMI, T.,

- NANNO, M. & HANDA, H.: Hypothalamo-pituitary-adrenal function in pituitary adenoma and craniopharyngioma. Part I. Insulin test, lysine-vasopressin test, and rapid ACTH test. *Surg Neurol* 8: 423-427, 1977
- 12) TAKEUCHI, J., NARUO, Y., YOSHIMI, T., NANNO, M. & HANDA, H.: Hypothalamo-pituitary adrenal function in pituitary adenoma and craniopharyngioma. Part II. Insulin test and clinical features. *Surg Neurol* 8: 428-430, 1977
- 13) 魚住 徹, 森信太郎, 渡部 優, 滝本 昇, 最上平太郎, 橋本琢磨, 小豆沢瑞夫, 宮井 潔, 熊原雄一: 下垂体及びその近傍腫瘍の内分泌学的検討. *脳神経外科* 2: 389-394, 1974
- 14) 魚住 徹, 森信太郎, 渡部 優, 滝本 昇, 最上平太郎, 橋本琢磨, 大西利夫, 宮井 潔, 熊原雄一: 下垂体及びその近傍腫瘍の内分泌学的検討 (第2報) —術直後 (照射前) の下垂体機能について. *脳神経外科* 4: 73-78, 1976