

# 精神病患者の間脳・下垂体・副腎皮質系機能及び 前頭葉関与に関する研究

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：奥村二吉教授）

出 宮 一 徳

〔昭和42年7月28日受稿〕

## 緒 言

精神機能と内分泌の関係は精神医学領域で古くから深い関心が払われ、近代精神医学の祖といわれる Kraepelin (1896)<sup>1)</sup>, Freud (1905)<sup>2)</sup> らが、内因性精神病の病因や治療の窮極の解決点をそこに見出そうと試み、Laignell-Lavastine が1908年初めて“Psychiatrie endocrinienne” という表現を用いたことは<sup>3)</sup> 周知のところである。そして研究は主として、1) 精神疾患患者の内分泌異常とそのホルモン療法の効果、2) 内分泌疾患における精神障害の研究の二方向で続けられた。なかでも1950年前後にウースターの Hoagland, Pincus 等が、精神分裂病者の2/3に副腎皮質機能低下があると指適して以来<sup>4)-7)</sup>、この方面は当時の副腎皮質ホルモン測定法の急速な進歩と相俟つて飛躍的な発展に向つた。一方ウースターにほど遠くないボストンの Altschule 一派はこれに対して否定的な立場をとり<sup>8)9)</sup>、一定の傾向をとらないと主張した。ブリストルの Reiss は初期の研究者のおかした誤りを指適し、それらを分析して将来の問題への新しい接近方法を述べ、精神疾患における内分泌平衡、神経系と内分泌との関係について詳説した<sup>10)</sup>。

本邦においては、諏訪らが情動の精神生理の研究をなし<sup>11)-14)</sup>、鳩谷らは周期性精神病における内分泌学的研究を<sup>15)16)</sup>、高坂らは内因性精神病の間脳・下垂体・副腎皮質系機能の研究を主として続け<sup>17)-19)</sup>、更に沖中らの自律神経と内分泌の相関<sup>20)</sup>、石原の神経刺激と副腎皮質<sup>21)</sup>、勝木らの間脳下部と副腎皮質<sup>22)</sup>等、内分泌機能とその中枢支配をめぐつて基礎並びに臨床の両面で活発な研究が続けられている。

これらの研究も各人の結論は様々で、特に臨床的研究では一見相反する結果も提唱されている。この問題の困難性は Kraepelin の早発性痴呆に関する論文以来、分裂病の生化学的研究に常にまつわり来たもので、現段階ではある程度さげえられないも

のであり、1) 対象の可及的厳密な選択、2) 精神医学者と内分泌学者のチーム・ワーク、3) 実験測定条件の統一と、単一測定値の統計的、あるいは平均値的観察に止まらず、4) 症状の変化と内分泌機能の縦断的、多面的動的研究を行なつて補わなければならないものとする。

著者はこれまでに分裂病66例（うちロボトミーを受けたもの17例を含む）、うつ病28例、正常対照例20例について尿・血中コルチコイドを測定した。又ロボトミー患者については9例にメコリール試験を行ない、他の17例に ACTH 負荷試験を併せ行なつた<sup>19)</sup>。ロボトミーのあとにみられる、自己および環境に対する関心の減少、感情のうごきの単純化、感情経験のふかさの減退などの人格変化が内分泌系に反映するのは勿論、前頭葉における恒常的病理組織的变化が視床の背内側及び前核群の変性を惹起し、それが自律神経機能や視床下部の C. R. F. (Corticotrophic Releasing Factor) の産生の場合とも関連して、ステロイド代謝に影響を及ぼすのは必至である。そこでロボトミーを受けた分裂病者と受けなかつたものとのステロイド代謝の相違を検し、前頭葉の脱落症状と尿・血中コルチコイド像を並視して、間脳・下垂体・副腎皮質系機能に関与する前頭葉の役割についても考察しようとするのであつたのである。

## I. ACTH 負荷試験を中心として

実験対象：被検者は岡山市内の精神病院に入院中の精神分裂病患者で、標準術式による両側前頭葉白質切離術を受け、術後5年以上経過した17例と、受けてない9例（以下非ロボトミー群）の2群である。ロボトミー群17例中10例は31～38才の男子で症状の起伏も少なくほぼ恒常的に経過し、無為、好癖、不関性、自閉等慢性の欠陥症状を主とした状態で投薬も行なつていない（以下ロボトミー群A）。残り7例（以下ロボトミー群B）中4例は陳旧ながら特殊薬物によつて精神運動亢奮を抑制し、現在必要な維持量を服薬中の患者であり、2例は喘息患者で両者

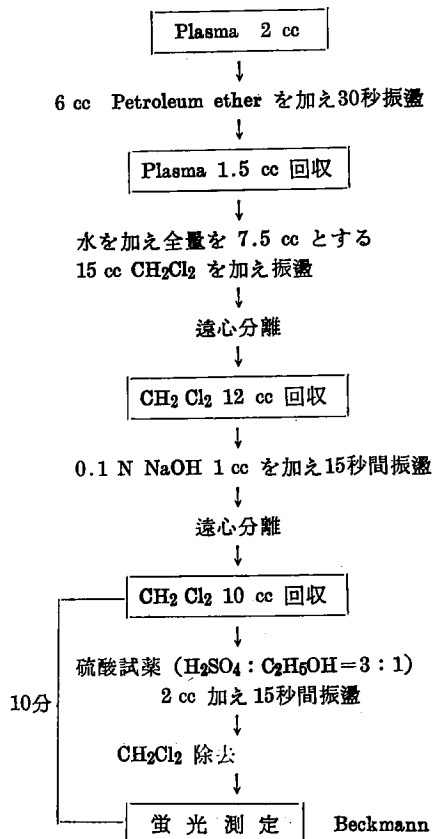
共に実験中に発作を惹起し、他の1例は痙攣発作をフェノバルビタールで抑制しているものである。非ロボトミー群は26~56才の男子で欠陥固定的な症状を主とした患者である。

### 実験方法

#### 1) 螢光法による Plasma Corticoids の測定

実験の性格上早朝空腹時をさけ、午前9時半(朝食後約2時間)に採血し、オルガノン社製注射用 ACTH 25単位を筋注し、爾後10分、30分、60分、120分240分後に採血して、De Moorの方法<sup>29)</sup>に準じて測定した。本法は血漿 2 cc を試料として迅速且、多数の検体を同時に測定出来る点など臨床検査としての価値も大きい。本邦の正常平均値は、Cortisol  $21.9 \pm 4.767/dl$ <sup>29)</sup>で著者も  $207/dl$  のほぼ同様の値を得た。この方法の信頼性に関する詳細な検討は、H. Brausberg<sup>24)</sup> らによつてなされ、改良も試みられ

図1. Plasma Corticoids の測定



- 1) Primary filter, 430m $\mu$  interference filter
- 2) Secondary filter, 560m $\mu$  glass filter
- 3) 原法は Primary 470m $\mu$ , Secondary 560m $\mu$  filter

ている。図1にその方法の概要を示した。

現在血中 17-OHCS 測定法には種々の方法があるが、なかでも Nelson-Samuels<sup>25)</sup> の Porter-Silber<sup>26)</sup> 反応を用いているものが多く、著者も従来その方法で精神病者の血中 Corticoids を測定して来た。本法は血漿抽出後ハイドロコチゾンの分離純化にカラムクロマトグラフィーやペーパークロマトグラフィーを使用する必要があり、かつ、又測定にかなり大量の血液があるので、本実験のごとく頻回の採血と経時的の変動を観察するには患者の負担が大きく、臨床実験を困難にする。そのような理由で現状では螢光法が簡便であり本法を用いた。

#### 2) 血漿中総コレステロールの測定

1) で採血して得られた血漿 0.1cc を Zak の変法<sup>27)</sup> に準じて測定した。

#### 3) 血漿並びに尿中カリウムの測定

血漿カリウムは 1) で得られた血漿より、尿中カリウムは ACTH 25 単位筋注前と、1時間後、2時間後の尿について燐光光度計(日立)で測定した。

#### 4) 尿中 17-HOCS の測定

Porter-Silber の方法<sup>26)</sup>に準じて測定した。測定法の詳細は省略する。正常平均値は25才から47才の男子20名で総 17-OHCS が  $6.14 \pm 1.74mg/day$ 、そのうち遊離型  $0.88 \pm 0.51mg/day$ 、結合型  $5.26 \pm 1.57mg/day$ 、18才から33才までの女子20名で総 17-OHCS が平均  $5.48 \pm 2.07mg/day$ 、そのうち遊離型  $0.65 \pm 0.42mg/day$ 、結合型  $4.83 \pm 1.85mg/day$  である<sup>28)</sup>。

#### 5) 尿中 17-KS 測定

Peterson-Pierce 法<sup>30)</sup>に準じて測定した。すなわち尿 5cc を 0.5cc 濃塩酸の入った 40cc の共栓附遠沈管に移し、沸騰した湯の中で20分間水解する。冷却後、1:1の石油エーテル・ベンゼン混合液 25cc を加え、15~20秒間振盪し、毛細管ピペットで下層を排除し、残った石油エーテル・ベンゼン液相を 1/15 容の 5% KOH で1回洗滌し、1/10 容の水で2回洗滌する。その 20cc を 100cc 梨型コルベンに移し  $40^{\circ} \sim 45^{\circ}C$  の水浴上で減圧乾燥する。次にそれを 0.4cc のエタノール加メタダイナイトロベンゼン(M. D. B.)に溶解する。一方 0.4cc のエタノール加 M. D. B. 溶液を含む二つの試薬ブランクを用意し、標準液としては 30 $\mu g$  のデハイドロエピアンドロステロン(D. H. E.)に 0.4cc のエタノール加 M. D. B. を加えたものを2本用意する。それから 5N・KOH 0.2cc を各々に加えて  $25^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$  で90

分間暗所においてインクベートする。インクベート後50%エタノール 3cc を加えて混ぜ、更にダイクロールメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3cc を加え、栓をして10秒間激しく振盪する。そのまま5分間暗所に静置し、二層に分れてから CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を排除し、残液を2滴のエタノールを入れた 3cc コールマンチューブに移し、蒸水をブランクとして 520m $\mu$  で測定する。本法は Girard 分配、カラムクロマトグラフィー、Allen の補正を必要としないことに特徴がある。この方法により男性尿で 10~24mg/day, 女性で 6~14mday の 17-KS が検出される。

実験成績

1. 血中 17-OHCS 値の変動

表1は非ロボットミー群9例について ACTH 負荷試験を行なった際の血中 17-OHCS 値の成績である。10分後に9例中6例は前値平均の22%低下し、2例は変化なく、1例のみ前値の60%上昇を示した。30分後には7例が前値平均の30%上昇を示し、10分後に上昇した1例は30分後には10分後より低下したが前値の33%上昇を示した。60分後、120分後には6例がそれぞれ前値平均の32%, 19%の上昇を示し

表1 ACTH 25単位筋注後の血中 17-OHCS 値の変動 (非ロボットミー群)

$\gamma$ /dl

No.	Name	Age	before	after			
				10 min.	30 min.	60 min.	120 min.
1	T. A.	29	42.5	68.2	56.7	62.1	57.3
2	K. H.	37	45.7	15.8	73.1	54.8	77.4
3	T. Y.	34	74.3	74.3	78.0	98.7	80.4
4	K. A.	56	43.5	42.3	45.8	46.4	56.4
5	K. F.	27	41.4	36.5	42.6	47.5	54.8
6	I. M.	27	58.8	45.1	58.5	60.9	68.2
7	Y. K.	40	38.8	38.8	38.8	38.8	45.2
8	N. Y.	47	34.1	29.4	38.8	34.1	38.2
9	S. K.	37	59.1	50.0	58.5	69.5	34.1
Mean		37.1	48.7	44.5	54.5	57.0	56.9
S. D.			12.7	18.1	14.3	19.4	16.2

表2 ACTH 25単位筋注後の血中 17-OHCS 値の変動 (ロボットミー群)

$\gamma$ /dl

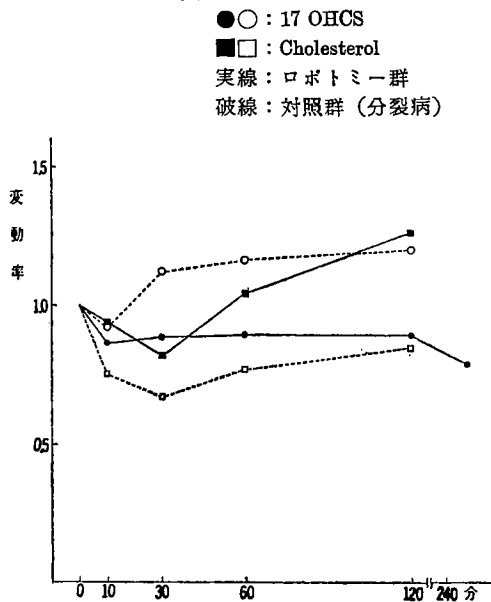
No.	Name	Age	before	after				
				10 min.	30 min.	60 min.	120 min.	240 min.
1	A. D.	45	72.0	46.5	59.6	53.4	64.6	67.4
2	S. O.	48	27.7	27.8	21.6	27.7	14.4	12.0
3	Y. T.	36	30.1	20.7	25.0	35.2	29.5	40.9
4	K. D.	40	63.7	51.2	38.8	38.8	37.5	35.0
5	T. O.	31	21.1	23.1	17.6	24.8	20.3	20.9
6	M. S.	35	30.8	23.2	31.3	32.9	33.7	28.4
7	S. T.	47	29.3	21.7	13.7	14.3	16.8	9.3
8	E. H.	48	6.2	7.5	8.1	5.0	5.0	
9	B. N.	47	21.6	17.4	21.6	18.0	21.0	
10	F. W.	32	18.2	18.2	21.9	20.1	25.6	
Mean		40.9	32.1	25.7	25.9	27.0	26.8	30.5
S. D.			20.3	13.3	14.6	11.7	16.3	19.9

た。

表2はロボットミー群Aで無投薬の10例に ACTH 負荷試験を行なった結果である。ACTH 注射10分後において10例中6例は非ロボットミー群と同様に前値平均の30%低下し、4例は殆んど変化せず、30分後には6例が10分値より平均47%上昇し、他の4例は更に低下し、60分および120分後には各々5例が5.17, 4.67%上昇したのみで、ACTH に対する反応が著明に低下している。

図2は ACTH 注射前値を1とした場合の変動を示したが、非ロボットミー群では全例 ACTH に反応し、120分後に最高値をとり、前値と1%の危険率で有意の差を認め、最低の10分後の値と30分後では5%, 60分後とは1%, 120分後の値とは5%の危険率で有意の差を示す。ロボットミー群Aでは10分後にはのみ5%の危険率で有意差を認め、10例の平均値は常に前値より低く、240分経過後も前値まで回復しなかつた。

図2. ACTH 25単位筋注時の血中 17-OHCS 値並びに血中総コレステロール値の変動



非ロボットミー群とロボットミー群Aにおける ACTH 投与前血中 17-OHCS 値平均を比較すると、非ロボットミー群は  $48.7 \pm 12.77$  mg/dl で極めて高く、ロボットミー群では  $32.1 \pm 20.7$  mg/dl で両者の間に相当のひらきがある。然しロボットミー群Aの S.D. が  $\pm 20.37$  で一段と大きいため両者の間に有意の差は認められな

い。

#### 小 括

1) 非ロボットミー群においては ACTH 投与に対し血中 17-OHCS レベルの反応は一旦低下したあと反跳するかなりはつきりした経過を示し、反応型としてはくずれていない。しかし反応の高さにおいて低下があり、副腎皮質予備能の減少が推定される。

2) ロボットミー群では ACTH 投与に際し血中17-OHCS レベルの反応は一旦降下のもと非ロボットミー群の様な反跳を示すもの示さぬものなどその型は甚だ不定で、しかも反応の高さは著しく低く、投与240分後においても前値に回復せず、feed back メカニズムの変調が推定される。

#### 2. 血中総コレステロール値の変動

非ロボットミー群9例について ACTH 25単位筋注後の血中総コレステロール値を表3に、ロボットミー群Aのうち5例のそれを表4に示し、注射前値を1とした場合の値を血中 17-OHCS 値の変動と比較して平均値で図2に示した。

非ロボットミー群における注射前値は平均  $189.0 \pm 41.8$  mg/dl で、ACTH 25単位筋注により一旦減少して30分後には最低値  $127.3 \pm 58.7$  mg/dl となり、以後上昇するが120分後においても  $160.6 \pm 64.8$  mg/dl で前値まで回復していない。

ロボットミー群5例の注射前値は平均  $159.2 \pm 40.7$  mg/dl で、ACTH筋注10分後やはり低下して  $147.4 \pm 42.9$  mg/dl となり、30分後には  $129.8 \pm 23.5$  mg/dl で最低、以後反騰して60分後  $169.8 \pm 27.7$  mg/dl となり前値より高く、120分後には  $193.6 \pm 35.9$  mg/dl で全例前値を稼した。

#### 小 括

1) ACTH 刺激に対して非ロボットミー、ロボットミー両群共に血中総コレステロール値は一旦減少する。そしてロボットミー群は30分後に回復のものが多く、非ロボットミー群ではこの時に最低値を示すものが多かつた。

2) 非ロボットミー群は60分後、120分後、その後も時間の経過と共に上昇はしているが、前値に回復しない。

3) ロボットミー群では120分後に全例そろって前値より高くなつた。

#### 3. 血漿カリウム (S. K.) 並びに尿中カリウム (U. K.) の変動

図3は ACTH 注射前 S. K. 値に対する注射後 S. K. 値の時間的変動を示したものであるが、非ロ

表3 ACTH 25単位筋注時の血中総コレステロール値の変動 非ロボットミー群

No.	Name	before	after			
			10 min.	30 min.	60 min.	120 min.
1	T. A.	184	170	269	202	197
2	K. H.	191	135	168	180	97
3	T. Y.	141	126	103	101	
4	K. A.	186	172	82		166
5	K. F.	263	101	120	92	
6	I. M.	179	80	31	115	101
7	Y. K.	257	207	176	153	
8	N. Y.	140	124	139	92	121
9	S. K.	160	166	58	232	282
Mean		189.0	142.3	127.3	145.8	160.6
S. D.		41.8	37.4	58.7	50.6	64.8

表4 ACTH 25単位筋注時の血中総コレステロール値の変動 ロボットミー群 A

No.	Name	before	after				
			10 min.	30 min.	60 min.	120 min.	240 min.
1	A. D.	146	129	150	144	167	192
2	S. O.	100	201	60	148	183	120
5	T. O.	227	196	196	213	263	
6	M. S.	158	97	97	144	160	162
9	B. N.	165	114	146	185	195	
Mean		159.2	147.4	129.8	166.8	193.6	158.0
S. D.		40.9	42.9	23.5	27.7	35.9	29.5

ボトミー群では ACTH 筋注後 10 分には 8 例中 6 例が減少し、30 分後減少した 6 例のうち 5 例が上昇、60 分、120 分では上昇するもの低下するものが相半ばしている。すなわち S. K. は ACTH 投与により一旦低下し、そのあとジグザクの経過を辿り乍ら前値にもどつている。ロボットミー群では 10 分後に 9 例中 7 例が低下し、30 分後ではそのうちの 4 例が引続き低下し、3 例は反転上昇を示し、30 分値より低下したものの 1 例であとは全部上昇し、120 分後には 60 分値より低下したものはなく、そのままあるいは軽度程度上昇を示した。10 分後低下の割合は平均約 8 % で、120 分後には前値に回復している。

非ロボットミー群を比較するに、両群共 ACTH 注射 10 分後に S. K. は一旦減少する。しかし爾後の経過に於いて非ロボットミー群ではジグザグに増加する傾向をとり、部分的には減少するものもあり、不安

定である。一方ロボットミー群はゆつくりと比較的一定の傾向をもつて増加を続ける。

尿中カリウム (U. K.) の変動を図 4 に示した非ロボットミー群で注射前値より減少したものは 2 例あるが、その他は何れも前値より明らかな増加を示している。増加の型は注射後 60 分以後に強く、120 分寄り急に急である。ロボットミー群にあつては注射前値より増加したものは 2 例で、その他は 120 分迄では皆前値より減少している。

#### 4. 尿中 17-OHCS 値の変動

##### (1) 尿中総 17-OHCS

尿中に排泄された総 17-OHCS を計算すれば図 5 に示される如く、非ロボットミー群では注射前値 (2 時間尿)、2 時間値 (1 時間尿) がそれぞれ 438 $\gamma$ 、594 $\gamma$ 、719 $\gamma$  と順次増加しており、ロボットミー群では 7 例の平均で前値 (2 時間尿) 295 $\gamma$ 、1 時間値

図3. ACTH 25単位筋注時の血漿カリウム値の変動

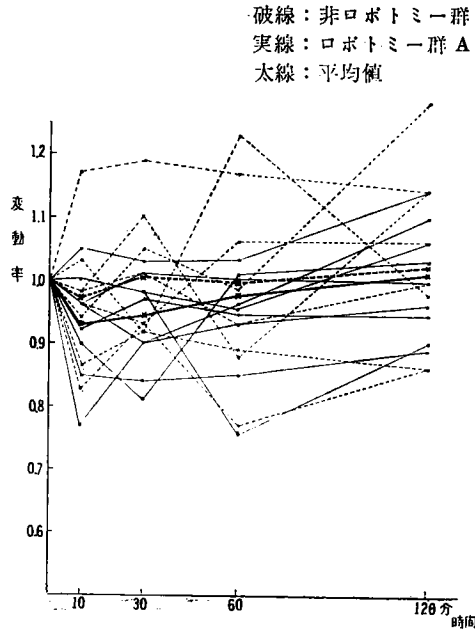
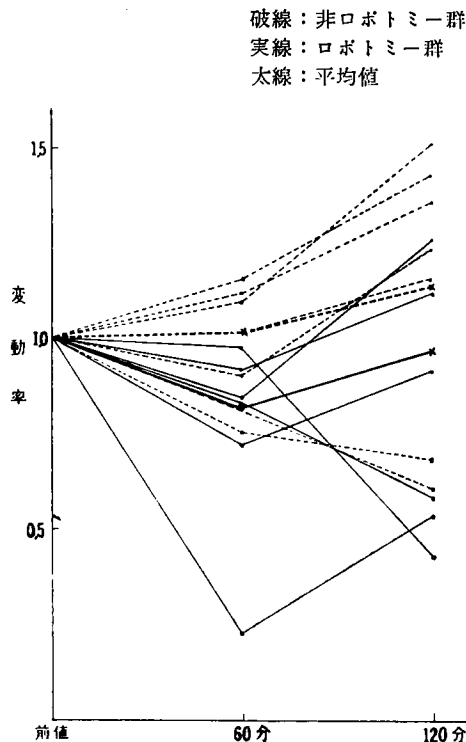


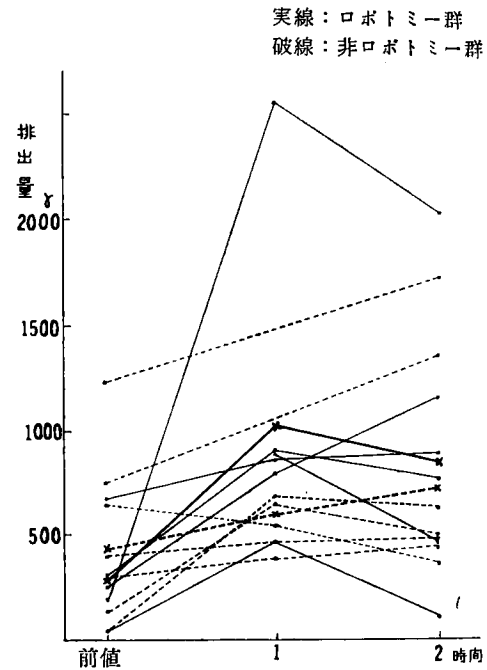
図4. ACTH 25単位筋注時の尿中カリウムの変動



(1時間尿) 1018 $\mu$ , 2時間値 (1時間尿) 855 $\mu$  と非ロボットミー群に比し前値は低く, 注射後1時間目

が最高値を示し, 又前値に比べると著しく増加するという傾向を示していることになる. 両群の一般比較をすれば, ACTH 注射による尿中 17-OHCS 排出総量は, 増加する一般反応と何等変らない. しかしロボットミー群の反応は増減の経過がやや急で1時間目を頂点としたはつきりした山型をなしている.

図5. ACTH 25単位筋注時の尿中総 17OHCS の変動



非ロボットミー群は1時間を頂点とした山型の経過を示すものもあるが, 緩かに増加するものもあり, つき混ぜた傾向としては, 1時間目の頂点は低い.

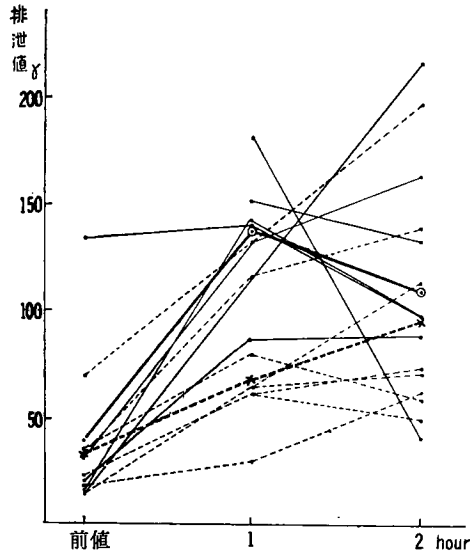
#### (2) 尿中遊離型 17-OHCS 値

1日尿において非ロボットミー群は  $0.98 \pm 0.597/cc$ , ロボットミー群は  $0.63 \pm 0.157/cc$  であり, 前者が約2倍量である. ACTH 試験では非ロボットミー群の前値, 1時間値, 2時間値がそれぞれ  $0.97 \pm 0.817/cc$ ,  $1.17 \pm 0.247/cc$ ,  $2.41 \pm 0.0987/cc$  であるのに対し, ロボットミー群の前値, 1時間値および2時間値はそれぞれ  $0.66 \pm 0.427/cc$ ,  $2.03 \pm 1.867/cc$ ,  $1.31 \pm 0.687/cc$  である.

非ロボットミー群の遊離型総量は ACTH 注射1時間後平均約210%上昇し, 2時間後更に290%の上昇を見せた. ロボットミー群にあつては ACTH 注射後1時間平均約350%の急上昇を示し, 2時間後はそれから70%降下した. 遊離型の増加は総量の増加に伴うもので遊離型と結合型増加との間にロボットミ

図6. ACTH 25単位筋注時の尿中遊離型 17OHCS 総排泄値の変動

実線：ロボットミー群  
破線：非ロボットミー群



一群では特に解離はなく、非ロボットミー群の間にむしろ解離的現象がうかがわれる。

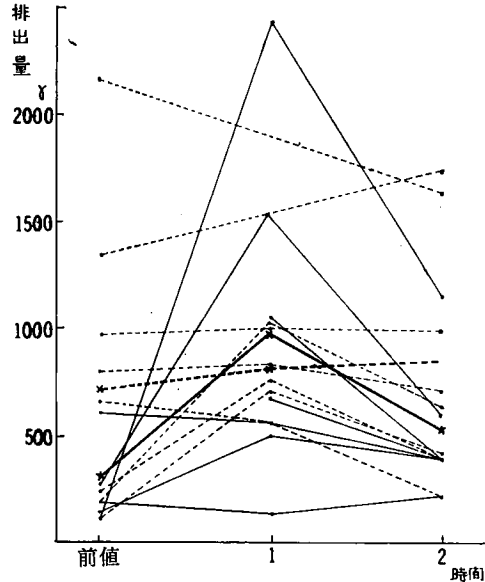
5. 尿中 17-KS 値の変動

図7は ACTH 25単位筋注前(2時間尿), 1時間後, 2時間後の尿中 17-KS 排泄量の変動を示したものである。非ロボットミー群9例の ACTH 投与前1日尿の平均で 14.6 mg/day, 注射前(2時間尿)は 6.87/分, 1時間後 13.57/分, 2時間後 14.17/分で ACTH 注射後 17-KS 排泄は1時間後には前値の約2倍に増加し, 2時間後では1時間後よりやや増加している。

ロボットミー群7例の ACTH 投与前1日尿平均では 5.0 mg/day で, 非ロボットミー群より低く, 注射前 2.47/分, 1時間後 16.57/分, 2時間後 8.67/分

図7. ACTH 25単位筋注時の尿中 17KS 総量の変動

実線：ロボットミー群  
破線：非ロボットミー群



で, 1時間後に著明な増加がみられ前値の約7倍である。ロボットミー群に ACTH 注射で著しい尿量増加を見ることは前にも記した。ロボットミー群で1時間値に山があり, 2時間値において下る形は尿 17-OHCS 排出の時の型と全く同一である。

以上を総合して分る事は, ロボットミー群は尿中 17-KS 値において非ロボットミー群に比較して低値を示すのに ACTH 試験には著しい尿量の増加を伴う 17-KS 排泄量の増加があるという事である。

6. 特殊薬物療法中並びに合併症をもつたロボットミー患者の血中 17-OHCS 値

ACTH 25単位筋注時の血中 17-OHCS 値を表5に示した。

表5 ACTH 25単位筋注後の血中 17-OHCS 値の変動 薬物投与中のロボットミー群

No.	Name	Age	Before	After					投与薬物名・量
				10min.	30min.	60min.	120min.	240min.	
11	K. B.	34	4.2	12.8	9.2	18.4	6.7	クロルシアゼボキサイド 20mg	
12	K. T.	40	77.2	71.4	81.8	59.0	27.2	塩酸プロメタジン 75mg	
13	U. Y.	35	51.5	31.0	34.0	31.0	24.2	エフェドリン 3Tab	
14	K. D.	26	26.6	24.4	26.6	24.4	24.4	フルフェナジン 2mg	
15	K. Y.	38	21.6	17.4	21.6	18.0	19.8	レボメプロマジン 50mg	
16	T. D.	32	24.0	20.4	19.3	27.3	27.2	レボメプロマジン 25mg	
17	K. S.	39	20.9	20.3	20.9	27.5	28.7	ベゲタミン A 1Tab	

この中に2例 (No. 12, No. 13) の喘息患者があり、共に ACTH 25単位筋注後30分位から喘息発作を来し、血中 17-OHCS 値の著明な減少がみられた。この患者はロボットミ施行後に喘息発作を起すようになったといつており、服用中の薬物は一例はエフェドリン 75mg/day で、他の1例は塩酸プロメタジン 75mg/day ではば喘息発作が抑制されていた。発作が ACTH 筋注によつて誘発されたということと、血中 17-OHCS 値が減少したことは、喘息発作の誘発のメカニズムの中に間脳機能というものが大きな役割を持ち、その上位にある前頭葉との関連において大変興味深い。すなわち前頭葉白質切離は ACTH 注射直後に起る一過性 17-OHCS 値低下に続いて起るべき Rebound mechanism に変調を起させたばかりでなく、引続き血中 17-OHCS レベルの上昇を抑制させた。喘息発作は血中コルチコイド低下によつて起された二次的現象と直訳してよいかどうか分らないが、自律神経中枢の興奮緊張の急変によつて発作が起つたとは確かで大変興味のある点である。

その他のものではクロルジアゼポキサイド 20 mg 服用中の患者 (No. 11) で ACTH 試験に著明に反応した1例を認めたが、他の特殊薬物投与例では1で述べたロボットミ群 A と大差がなかつた。

## II. メコリール試験を中心として

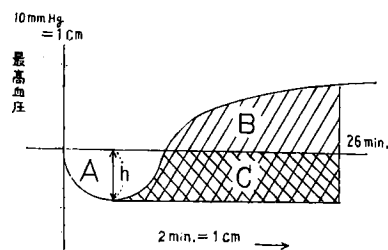
実験対象：標準術式両側ロボットミを受けた分裂病者9例である。これらのものは4年以上比較的良好的経過をとり、少なくとも術前の主症状は軽減ないし消失し、手術による人格の変化を残したまま屋外または病棟内作業に従事している32才~49才 (平均37.7才) の患者である。検査に対して拒否することなく一見従順に採血採尿に応じたが、検査に対する不安等の反応は必ずしも同じでなく平然として検査を受ける者もあれば緊張しているものもあつた。

### 実験方法：

1) メコリール試験の判定法メコリール試験の判定法には Gellhorn 氏原法<sup>31)</sup>、沖中氏法<sup>32)</sup>、諏訪氏法<sup>33)</sup>、阿部氏変法<sup>34)</sup>等が提唱されており議論の多いところである。著者は実験条件を加味して、メコリールを体重 10kg 当り 2mg の割合で筋注し、初めの10分間は1分毎に、その後の16分間は2分毎に計26分間最高血圧を測定した。横軸に2分時を 1cm で、縦軸に血圧 10mmHg を 1cm としてグラフを作成した。図8は最高血圧の最下降値より基線と平

行に引いた線と血圧曲線で囲まれた面積 (B+C) を血圧の最大下降値  $h$  で除した値 (諏訪氏阿部氏変法) をもつて判定の指標とし、その値が大きい程 Sympathetic hyperreactor, 小さい程 Hyporeactor とし、本判定を中心に諸家の方法とも比較しつつ、尿・血中コルチコイド像を眺めた。

図8. メコリール試験時の血圧の変動



### 2) 尿中 17-OHCS 値ならびに 17-KS 値

採尿はメコリール試験直前12時間尿), 注射後30分, 2時間の3回である。尿中 17-OHCS は Porter-Silber 法<sup>26)28)</sup>で、17-KS は Peterson Pierce 法<sup>30)</sup>で測定した。方法の詳細は I で述べた通りである。

### 3) 血中 17-OHCS

メコリール注射直前, 注射後10分 (最高血圧下降が前値に回復する時期), およびメコリール注射後2時間目に採血し、その間は安静横臥させた。17-OHCS の測定法は既に I に述べた De Moor<sup>20)</sup> の方法に準じて施行した。

## 実験成績

### 1. メコリール試験判定結果

表6はメコリール判定成績を従来の三判定法によつて比較したものである。

Gellhorn の判定法<sup>31)</sup>によれば I 型が1例 (11%), II 型が4例 (44%), III 型が4例 (44%) で、Nelson & Gellhorn の報告の正常例に比べると I 型が減少して III 型が増加しており、沖中法では S 型2例 (22%), N 型5例 (56%), P 型2例 (22%) で、奥田<sup>33)</sup> の分裂病 114 例の成績の S 型 47.37%, P 型 18.4% に比べて S 型が減少している。諏訪氏阿部変法では I 型1例 (11%), 2型6例 (67%), 3型2例 (22%) となり、中間型が増加していることになる。すなわちロボットミを受けた分裂病患者も、メコリールに対して反応を表わす。しかし血圧下降の回復がおくれ、または遅延することが総合的にうかがわれる。



表6 メコリール試験判定法並びに結果

報告者 判定法	Gellhorn	諏訪・沖中	諏訪・阿部
	(B-A) cm <sup>2</sup>	S. N. P	B+C/h
Sympathetic hyperreactor	I : >+6.45 症例 19 (11%)	S : 下降した血圧が10分前後で前値を越え, 更に 10mm Hg 以上の上昇を示すもの 症例 15. 19. (22%)	1 : 3.76 以上 症例 19 (11%)
Intermediate group	II : 6.39~35.48 症例 11. 15. 17. 18 (44%)	N : 下降した血圧が10分前後で前値に復し, その後は 10mm Hg 以上の動様を示さないもの 症例 11. 13. 16. 17. 18 (56%)	2 : 2.09~3.76 症例 11. 12. 13. 15. 18. 17. (67%)
Sympathetic hyporeactor	III : <-35.54 症例 12. 13. 14. 16. (44%)	P : 下降した血圧が10分経過するも前値に復さず20分の経過中前値に回復し難く或は強い副症状を示すもの 症例 12. 14. (22%)	3 : 2.09 以下 症例 14. 16 (22%)

表7 メコリール試験後の血中 17-OHCS の変動並びにメコリール反応型 (ロボトミー患者)

No.	Name	Year	Mecholyl Area		Mecholyl 筋注後の血中遊離型 17-OHCS $\gamma$ /dl		
			型	(B-A) cm <sup>2</sup>	Before	After	
						10 min.	120 min.
11	Y. H.	44	N	-30.4	6.0	15.0	1.5
12	M. M.	49	P	-46.0	11.5	35.5	29.5
13	O. N.	39	N	-47.8	53.0	5.5	4.5
14	M. H.	33	P	-52.5	17.5	12.5	8.5
15	N. H.	36	S	+ 2.0	38.0	10.0	22.5
16	S. Z.	35	N	-53.5	24.0	17.5	22.0
17	O. G.	37	N	-14.8	25.0	11.0	14.5
18	K. Z.	32	N	-22.4	36.5	30.0	33.5
19	Y. W.	35	S	+23.2	54.5	66.0	38.5
	Mean	37.7			29.6	22.6	21.7
	S. D.				17.21	18.96	17.63

2. メコリール反応型と血中遊離型 17-OHCS 値の変動

沖中氏法による S 型 2 例 (No. 15, 19) は血中遊離型 17-OHCS 値が高く, P 型 2 例 (No. 12, 14) が低い値を示している。メコリール筋注後の血中遊離型 17-OHCS 値の変動は, 9 例中 6 例が 10 分後に平均 17.87/dl 減少し, 3 例が平均 14.87/dl 上昇

した。上昇例の内訳は, S, N, P 型とそれぞれ 1 例であつた。120 分後には前値より 9 例中 7 例が平均値で 13.27/dl 減少を示し, 上昇した S 型と P 型の 2 例は平均値で 117/dl 増加している。そして全体の傾向としてはメコリール注射で血中遊離型 17-OHCS 値は 10 分後に減少し, 120 分経過した後でも注射前に回復せず, 血圧から見た反応型との間に一

定の相関はみられない。然し、17-OHCS 値の変化はむしろ ACTH を筋肉内に注射した時の血中 17-OHCS の変動経過によく似ており、Stressor に対する一つの反応型と見ることが出来ようか。

### 3. メコリール反応型と尿中コルチコイド

尿中 17KS 総排出値は表 8 に示す如く、前値と比較すると増減が相半ばしているが、増加 4 例中 2 例が S 型であり、減少を示した 4 例中 2 例は P 型であった。尿中総 17-OHCS 値 8 例中、120 分後で前値を示す 4 例中 2 例はやはり S 型で、遊離型 17-OHCS 値は 8 例中 6 例までが前値より増加している。平均値でみると、尿中 17-KS 値はメコリール筋注後、30 分で一時減少し、120 分後には前値に近く回復しているが、尿中総 17-OHCS 値は、メコリール筋注後の減少は少なく、むしろ増加の傾向にある。特に遊離型 17-OHCS は 8 例中 6 例までが 120 分後において前値より高値を示している。

#### 小 括

1. ロボトミー患者のメコリール試験では N 型が増加しているが、血圧下降が視床下部交感中枢を刺激しても、中枢の亢奮が遅延するか反応性が低下している傾向にある。

2. ロボトミー患者ではメコリール筋注後の血中遊離型 17-OHCS は減少傾向を示し、尿中 17-OHCS 総量はむしろ増加する。尿中 17-KS 排泄値はメコリール注射後一旦減少し続いて上昇の道をたどり、尿中 17-OHCS 総排泄量とは平行せず動いている。

3. ロボトミー患者のメコリール反応型と血中・尿中コルチコイド変化との間には一定の相関はみられない。

### 総括並びに考按

生体の防衛反応に下垂体・副腎皮質系を主体とする純体液性防衛機序の存在を強調する H. Selye 説<sup>36)</sup>と、自律神経体液系因子として副腎髄質に注目し Sympathicoadrenal System を中心とした Cannon の見解<sup>37)</sup>、更に両者をあわせた Long 説<sup>38)</sup>等があり、その意義について多くの実験批判がなされて来た。事実精神疾患の際、精神状態の変化が一つのストレスとなり、下垂体副腎皮質系がそれに対する適応機構において重要な役割をなしていることは否定出来ないし、又自律神経機能の関連なしに内分泌機構を考えることは出来ない。内分泌学は下垂体副腎皮質系に関する研究を中心に著しい進歩を遂げ、精神医学領域における内分泌研究も脳の部位的機能との関連に迄進んで来た。

#### 1. 精神疾患における下垂体・副腎皮質機能についての回顧

この方面の研究は 1950 年前後 H. Hoagland, G. Pincus 等のウースター・グループが精神疾患および正常例について ACTH その他のホルモンを投与した場合、実験的・心理的ストレス下の副腎皮質の反応性を、尿中水分、17-KS, Na, K の排泄、中性還元リポイド、燐酸、血中淋巴细胞、好酸球等の変化を間接的指標として調べ、分裂者には副腎皮質の反応性に欠陥があることを結論としたことに始る。分裂病者の内分泌系に関する研究報告は多々あり、Hemphill<sup>39)</sup> および Reis<sup>40)</sup>, Faubye<sup>41)</sup>, Friedlander<sup>42)</sup>, Gottfried & Willner<sup>43)</sup> 等は Hoagland, Pincus らとほぼ同様の結論に達したのに対し、Altschule<sup>44)</sup>,

表 8 メコリール試験と尿中コルチコイドの変動

No.	Name	反応型	尿中 17-KS mg/時		尿 中 17-OHCS mg/時			
			Before	After	Total		Free	
					Before	After	Before	After
11	Y. H.	N	0.62	0.33	0.97	0.57	0.11	0.09
12	M. M.	P	0.65	0.46	0.08	0.78	0.02	0.08
13	O. N.	N	0.43	0.41	0.50	0.65	0.05	0.06
14	M. H.	P	2.95	0.54	0.48	0.14	0.48	0.14
15	N. H.	S	0.08	0.52	0.03	0.28	0.01	0.05
16	S. Z.	N	0.50	0.76	0.36	0.78	0.01	0.05
17	O. G.	N	0.46	0.73	0.16	0.12	0.03	0.06
18	K. Z.	N		0.87		0.65		0.06
19	Y. W.	S	0.55	0.71	0.73	1.02	0.10	0.13
Mean			0.78	0.59	0.41	0.55	0.10	0.08

Gildea<sup>44</sup>), Hiatt<sup>45</sup>, Person<sup>46</sup>), Steiner<sup>47</sup>), Bliss<sup>48</sup>) 等はウスター・グループの見解に対して否定的な立場を表明した。これらの研究を振りかえつてみると臨床的条件に対する顧慮が不充分である。副腎皮質の反応性の異常に反ばくする Altschule<sup>49</sup>) の研究をみても、15例の精神病患者のうち3例の女性はロボットミーを受けており、対照群の6例中に3例の反応性うつ状態の患者が含まれている。その他の研究でも病態像4病型を無視したものが多く、ただちに病因的意義をもたらそうとしたことにも誤りがある。その後の研究では、それ迄に報告された精神病患者の内分泌所見といわれるものも、非特異的な生体反応に過ぎないとする批判的見解が有力となり、情動に伴う生体の homeostasis の一局面として、病態像の変化にもつづいた情動との関連においてとらえようとする研究が多くみられるようになった。

直接血中のコルチコイド測定が可能となつてからは、Persky<sup>50</sup>) が不安患者について勢力的な研究を行ない、21例のノイローゼ入院患者に精神的不安を起すような問題を与え、血中 17-OHCS 値が対照に比して60%高値を示すといひ、胸部手術前21日から手術の朝まで継続的に血中 17-OHCS 値を測定している。それによると手術前日における 17-OHCS 値の平均値は 17.77/dl で不安の強さと相関関係があつたという。更にある情緒反応のみが副腎皮質機能に関与するのか、それとも包括的な意味の不安とか心理的ストレスが関与するのかという課題に対して、正常人を対象に Stressful interview を行つてその際の反応と血中 17-OHCS 値の変化を調べた。それによると苦しみ、怒り、憂うつなどの感情が深まるにつれて血中 17-OHCS 値が上昇したが、特に 17-OHCS 値を上昇させる特定情緒反応は見出し得なかつたという。そして一方5年以上入院の分裂病患者では血中 17-OHCS 値はほぼ正常であつたと述べている。

草間<sup>53</sup>)は神経症72例で血中 17-OHCS を測定し、(Silber-Porter 変法)平均 21.27/dl を得て、神経症の血中遊離型 17-OHCS 値は高く、かつ日差変動、日内変動も概して高いレベルで動き、愁訴が軽減してくると正常化し、愁訴が持続する場合は高値が続くと報告している。

諏訪、山下らは<sup>51)52)53)54)</sup>正常対象および各種精神疾患で寛解あるいは軽快して平穏な精神状態にあるものでは副腎皮質機能は大体正常範囲内で日内変動も少なく安定しており、不安が前景に立つ神経症や

特に周期的に症状の増悪をくりかえす傾向の強い分裂病の増悪期などでは副腎皮質機能はきわめて不安定で、状態像に応じて大きな変動を示すという。又荒廃状態にある分裂病では外観の状態像とはむしろ無関係に激しく、且不規則に変動し、分泌の基礎的律動は破綻し、憂うつ病でも病相の極期には同様に不規則ないちじるしい変動を示すと報告している。他方加藤<sup>55</sup>)、石川<sup>56</sup>)、小林<sup>57</sup>)らも分裂病患者で新鮮例と陳旧例とは異なる副腎皮質機能を示すと報告し、高坂らは慢性分裂病患者の尿中総 17-OHCS 値は対照に比べて少なく、急性慢性を問わず結合型遊離型の値が対照例の 1/3 であることを特徴的な所見とした。又、辻<sup>29</sup>)は抑うつ状態における間脳下垂体・副腎皮質機能に関する研究で、尿中ならびに血中のコルチコイド像を調べ、分裂病よりむしろうつ状態の方が鮮明な間脳・下垂体・副腎皮質系機能の変調を示していると報告している。

さて、われわれが観察したこれまでの成績でいえることは、内因性精神病における間脳下垂体・副腎皮質系機能の態度は分裂病とうつ病との間に本質的な相違はなく、内因性精神病のコルチコイド像は、1) 尿・血中遊離型 17-OHCS の増加、2) 結合型遊離型比の縮少、3) 尿中 17-KS/血中 17-OHCS 遊離型、および尿中 17-OHCS 総量/血中 17-OHCS 遊離型の縮少など<sup>19</sup>)によつて正常対照例と区別出来ることであつた。

著者はロボットミーを受けた患者 17 例の ACTH 負荷試験時の血中・尿中コルチコイド像の変化を観察し、従来の意見の通り分裂病患者の副腎皮質予備能の減少傾向を再確認し、且対 ACTH 反応に相異があること、更にロボットミーを受けた患者の 9 例にメコリール試験を行ない前頭葉切離により前脳抑制から開放された間脳の部分および視床下部の態度について考察しようとした。

## 2. ロボトミー患者でみられる下垂体・副腎皮質系機能とコルチコイド代謝について

これまでに述べた如く情動の変化により内分泌機能が著しく影響され、これが更に内分泌支配中枢系にはわ返り、複雑な経過を経て生体の体勢が整えられていると考えられる。そのために内分泌調節機序の中枢をきめることは、単に内分泌系の要路を知る許りでなく、精神機能の理解を進める上に是非必要なことである。実験生理学的に動物の視床下部を破壊し、その折のビヘービヤの変化と内分泌系の反応等より追求する研究はこの目的に沿つたものである。

が、ヒトを対象とする臨床実験では自ら制約があり、知るところ甚だ少ない。参考にすべきものに脳腫瘍、頭部外傷などの場合に観察されたものがわずかにある。

治療の目的でロボトミーを受けた患者が、感情鈍麻、人格変調を来すと同時に、それ迄あつた妄想、幻覚、不安、焦躁、亢奮等の精神症状の消失ないし改善をもたらすという多くの過去の経験から、この手術が内分泌機能にも変化を来すであろうと考えるのは当然である。ロボトミーで切離された部分の前頭皮質 (Area 9, 10, 11, 12) は皮質迷走神経を代表する部分であり、この部分と視床更に視床下部の間には密接な関係がある<sup>(58)(59)(60)</sup>。この間の線維の切離は、視床の Nucleus dorsalis medialis (Nucl. D. M.) に、又帯状回の変化は前内側核群の変性を来す事は早くから知られている。更に nucl. D. M. よりは中隆起部に視床前核群よりは乳頭体にそれぞれ線維を送っている。中央隆起部と乳頭体の間に内分泌高次中枢が配列されているらしいということは、これ迄の諸家の一致した意見である、又室旁核や視索上核が直接下垂体後葉線維を走らせて、下垂体副腎皮質系内分泌機構に主要な役割を果していることも知られている、近年 Rumfeld, Roster<sup>(61)</sup> は、下垂体門脈の血漿中に下垂体 ACTH を放出させる物質を見出して Corticotrophic Releasing Factor (C. R. F.) と名づけ、これが体液性には末梢副腎皮質ホルモンと、神経性には大脳皮質および皮質下高位神経組織の二方向により刺激と抑制の作用を受持つているのだといっている、C. R. F. の産生を求めて Winkler<sup>(62)</sup> らは視床下部とくに腹内側核の刺激、背内側核の選択的破壊が ACTH 分泌及びストレスに対する動物の反応性を抑制するとし、恐らくこれらの核が C. R. F. の産生であろうと推定しているが、ロボトミー後の恒常的変性所見が視床背内側核の変性であるとすれば、C. R. F. の産生に無関係ではありえない、又、下垂体・副腎系の良好な機能状態を發揮させるためには大脳機構の安全性は不可欠であり、Eik Nes<sup>(63)</sup> らも重篤な大脳損傷患者の血漿 17-OHCS の分泌状態が無秩序であることから、副腎皮質ホルモンの産生と分泌調律に対し、大脳皮質および皮質下神経系が明らかに影響を及ぼすと報じている、

著者の実験結果ではロボトミーを受けた患者の血中 17-OHCS は受けない者より低いが、これは感情のうごきの単純浅薄化、感情経験のふかさの減退な

どの人格変化と関係を持つていると考えてよからう、不安の強い神経症患者が高値を示すのと考え合せて興味深い、又、ACTH 負荷試験によつてロボトミー群に対し ACTH 反応の異常を認めたことは feed back メカニズムの破たんが存在するものとも考えられる、非ロボトミー群血中 17-OHCS が 60 分後には全例前値より高く反応しているのにロボトミー群では 240 分後迄観察しても半数以上が前値より低いのはこの間の見方に一つの資料を与えるものであろう、

ACTH 投与の際は視床下部、後部中央隆起部などの生理的興奮なしで副腎皮質ホルモンの動員が起り、下方の中脳 (網様体を含む) を介して feed back mechanism が組立てられるという事になる、ロボトミーを受けていない者では ACTH 投与 10 分後の急激な血中 17-OHCS レベルの低下に伴う視床下部後部や中央隆起部の興奮が起り血中 17-OHCS 値の反跳が見られ、ロボトミー群ではその反応が不十分であると考えられる、

更に ACTH 負荷時の血中総コレステロールが両群共に 30 分後まで減少し、爾後正常値に回復するのが一般傾向であるが、それが両群とも全く一致しているのではなくて、非ロボトミー群では 120 分後 6 例中 3 例しか正常値に回復していないのに反し、ロボトミー群では全例前値より高い、血中 17-OHCS 値と血中総コレステロールとは全体的に密接な関連があり、血中コルチコイド値の高い時にコレステロール値は低く、コレステロール値の高い時期はコルチコイド値が低い、この成績は Adlersberg<sup>(4)</sup> らの観察とよく似ているが、血中コレステロールの変動は 17-OHCS 値よりむしろエストロゲンや甲状腺の方が強い関係をもつているという点で、コルチコイドとの相関をしかく簡単に取扱うわけにはいかぬ、しかしロボトミーが起す視床下部の変化と 17-OHCS 分泌で見るロボトミー群の対 ACTH 反応との関連性においてかなり特異な所見ということが出来る、すなわち体外性の ACTH に対する血中 17-OHCS の変動は、30 分後まで両群ともに同じように行なわれても爾後の体内性 ACTH 分泌の調律が乱れ、ロボトミー群においてコルチコイド産生の上位中枢であろうと考えられる視床下部の負傷から、ACTH およびストレスに対する反応性に欠陥を生じ、その結果一面高コレステロール、他方低コルチコイドという状態を生じたもので、下垂体剔除ラットに ACTH を投与してコレステロール増加を見た内田<sup>(64)</sup>の成績と相通ずるものがある、すなわち前頭下面後方と視

床下部下垂体の連絡が傷害されるとコレステロール合成は低下しないままコルチコイド合成が低下したことが、ロボトミー群の特徴であるといえよう。Corticoids rebound の考えからすれば負傷した背内側核及び前核群と視床下部の定繫帯は体外より投じられた ACTH によつて起つた一過性血中コルチコイド低下というストレスに対し反応する機能を損じ、そのためにプールされていたコルチコイド排出予備能は、最初のストレスで消費され、その補いが充分出来ないという状態を起しているのではあるまいかと考えられる。

ロボトミー群のステロイド代謝異常は更に尿中コルチコイド像にもうかがわれる。尿中 17-KS 値をみると ACTH 刺激で尿中排泄量は増加するが、ロボトミー群において特に著しい尿量の増大があり、これに伴う 17-KS の排出量の増加がみられた。尿量の増加は索上核、室旁核への上部支配に異常を生じた事を意味するが、感情緊張が尿量増加を来し尿中 17-KS の高騰を招くという従来経験からしても、ロボトミー患者の尿中 17-KS 増加は示唆するところが多い。この所見は前頭皮質と視床下部前核群との連繫の存在および前頭皮質が灰白隆起群、乳頭体を経て内分泌調節上位中枢と密に結ばれている証拠ともなる。又 17-KS が 17-OHCS とはストレスに対して異なつた産生態度を示すことは、17-KS、17-OHCS の分泌支配中枢と代謝過程の問題を含めて今後更に追求すべき問題を含んでいると考えられる。なお、尿中 17-OHCS の変動で ACTH 負荷後、非ロボトミー群において遊離型増加の割合が結合型増加の割合を引離していたが、ロボトミー群ではそれを認めなかつた。分裂病の急性期、あるいは急な情緒反応が遊離型 17-OHCS 分泌を増加させるのは、これ迄のわれわれの成績から分つていることで Conjugate/Free (C/F) が縮少する機構の一つを示したことになる。小林<sup>7)</sup>はロボトミーを受けた分裂病患者で尿中 17-KS、17-OHCS 総量共に不安定で平均を取つてみても偏差はかなり大きく、全体の傾向としては正常対照群とほぼ同じで、副腎皮質機能面に強い障害はなく、対照群と異なるのは 17-OHCS の遊離型対結合型の割合で、分裂病群と同じく遊離型の増加、結合型の減少がみられたと報告し、肝の中樞神経系支配の変調について考察し、17-OHCS 代謝変調は、肝を含む全身的な代謝異常の上に平板化した感情と幼児性人格がもたらしたコルチコイド・パターンであろうと考えた。草間<sup>8)</sup>は神経症

患者の場合の血中 17-OHCS と尿中 17-OHCS 量解離について、グルクロン酸抱合低下とグルクロン酸抱合 17-OHCS の腎クリアランスの低下、或は  $\beta$ -glucuronidase で水解されない 17-OHCS の増加、 $6\beta$ -OH-Cortisol などへの転換が考えられるといつている。ロボトミー群と非ロボトミー群ではコレステロール代謝に異常が見られたが、グルクロン酸抱合、或はその腎クリアランス、或は又 Cortisol 代謝経路そのものに相異を持つものかどうかは更に今後の問題となるだろう。

前頭葉白質切離と尿中 17-KS 値についてはあまり報告がないが、Hemphill<sup>67)</sup> はロボトミーが著効を奏した 35 才の男子の Anorexia nervosa で、臨床症状の改善、すなわち食思増進、肥満、睡眠良好、Impotenz の治癒等をあげ、17-KS が術前の 3.38mg/day からロボトミー後 4 ヶ月で 8.87mg/day に上昇した原因を、前頭葉から視床に至る線維の切離により、視床下部、更に下垂体へ抑制作用を及ぼしていた視床の dorsomedial nucleus の変性で、間脳下垂体副腎皮質系が賦活されたためとした。Mark<sup>68)</sup> Altschule らも 19 才の女子の Anorexia nervosa にロボトミーを行なつて上記同様の臨床の改善と術後の 17-KS 値の 5 倍の増加 (2.6→18.5mg/day) を報告し、その原因を食思増進によるカロリー摂取の増量とコルチコイドから 17-KS への Transformation が改善されたいと推定している。

私の実験を通していえることは、尿中 17-KS は前頭葉支配を受けており、それが断たれた場合は高値に現われる。高坂<sup>19)</sup>や、辻<sup>20)</sup>の報告に見られる通り憂うつ症の新鮮時に 17-KS の低下が起り、沈うつ感情の回復があつて 17-KS 値も増加するという現象と比較して興味ある問題だと思う。そして Mark や Altschule らの時代には知られていなかった視床下部の Ventromedial nucleus と食慾の関係が一つの Key であるかも知れない。憂うつ状態ではなるほど食欲も低下するが、しかし 17-KS の増減をそれだけにすることは出来ない。私の考えではもつと中枢支配的でもつと素早く反応するものであるということである。

血漿カリウムの変化からみたロボトミーの影響は ACTH 投与により起つた初期減少から 120 分以内には回復し得ないことで非ロボトミー群と異なつている。あたかも血中 17-OHCS の rebound がうまく行つていないのとよく類似している。

ACTH 投与によつて喘息発作を起した 2 例はロボ

トミーを受けているものであるが、この2例の血中 17-OHCS の rebound は更に悪い形のものであつた。コルチコイドが喘息発作に一時的に卓効を奏することはよく知られている事実で、ある程度の血中コルチコイド・レベルを維持することが視床下部の機能平衡のために必要である事は当然であろう。ロボトミーはその平衡維持に困難な条件を与えている。

17-OHCS 遊離型が精神興奮において増加することは数々述べて来たが、ACTH 投与によりロボトミー群で著しい増加を示さないということは、あたかも 17-KS 増加とは逆の現象である。一般には急な刺激に際して先ず血中 17-OHCS 遊離型が増加し、やがて結合型との本来のバランスに還るものと考えられ、それが正常バランスに還つていない状態を分裂病でみるわけである。ACTH 投与の如き急性ストレスに際して、17-OHCS 遊離型が増加していないとすると 17-KS とは反応時間的にも、或は分泌支配の部位的関係からも異なつたものという感を抱かせる。もともと 17-KS と 17-OHCS の持つ生体生理的な意味は大いに異なるが、この二つのもを副腎皮質系機能という一つの場所で同一角度から眺めることに無理があるのであろうか。いずれにしてもロボトミーにより造られた実験条件は、Homeostasis のわくを変えなければならない条件を生体にもたらすということは確からしい。

### 結 語

内因性精神病の間脳・下垂体・副腎皮質系機能に関する研究の一端として、前頭葉が内分泌機能並びに自律神経機能にいかに関与するかを追求すべく、前頭葉切除術を受けた分裂病患者26例について検査した。そのうち17例には ACTH 25 単位筋注試験を行ない、他の9例にはメコリール試験を行ない、いずれの場合も尿・血中コルチコイド排出量を測定した。対照としては施術してない分裂病患者9例について ACTH 試験を行なつて比較した。

1. ACTH 試験で血中 17-OHCS は、非ロボトミー群で皮質予備能の減少傾向があり、ロボトミー群では、皮質予備能の減少の上に、対 ACTH 反応態度に異常が認められた。

2. ACTH 刺激で血中総コレステロールは両群共に一時減少し、30分迄同じ変動を示すが、ロボトミー群においてはその後コレステロールの増加がみられ、血中 17-OHCS の減少態度と対象的な所見を示した。

3. 血中カリウムの変動は両群共 ACTH 注射 10 分後に一時減少し、非ロボトミー群では変動が不安定でロボトミー群は比較的一定傾向を以つて増加した。尿中カリウムの変動は両群共に ACTH 筋注後に排泄は一たん低下し、後に反騰するが、ロボトミー群ではその傾向がよい。

4. ACTH 刺激のさいの尿中 17-KS 値は、ロボトミー群に於いて、尿量の著明な増加に伴う排泄増加があつた。

5. メコリール試験の結果、ロボトミー患者においてもメコリールに対して反応する。然し反応性の低下並びに遅延と見られる傾向があつた。

6. メコリール試験と同時に血中 17-OHCS、尿中 17-OHCS、17-KS の変動を観察した結果では、ロボトミー群では血中遊離型 17-OHCS 値は減少傾向を示し、尿中 17-OHCS 総量はむしろ増加する。尿中 17-KS 排泄値は一旦減少し続いて上昇し尿中総 17-OHCS 排泄経過とは平行せず動いている。同一病態像では、メコリール反応型とコルチコイド像との間の明白な相関は認められなかつた。

7. ロボトミーによる前頭葉の脱落症状と内分泌機能との間に一定の間連が認められつつも、個々の症例を検討すると、病前性格並びに術後の病態像によつて内分泌機能と自律神経機能は複雑な様相を示し、不完全寛解とはいえ平穏な精神状態にあるものは、両機能とも緊張低下の状態を維持しており不安、興奮が前景に見られるものは両機能が不安定となつている。又幻覚、妄想があつても固定欠陥の状態のものは興奮が起らない限り正常値に近い値を示した。

8. 総合的にみれば、慢性分裂病群は間脳、下垂体・副腎皮質系機能で ACTH 刺激に対して反応性減退傾向が存し、測定値の分散は正常者に比して大きく、ロボトミーを受けた群は更にこの傾向が増強されている。又、前頭葉切除は内分泌中枢の緊張機構に欠損的平衡状態をもたらしているが、一旦強い刺激が負荷された場合にはその平衡に乱れを生じ、内分泌リズムの急性動揺が起る。

(本論文の要旨は第60回日本精神神経学会総会において発表した)

稿を終るにあたり、御校閲をいただいた恩師奥村教授に深く感謝するとともに、終始直接御指導をいただいた高坂助教授に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Kraepelin, E. : *Psychiatrie*, 5th (1896). 8th (1913) ed. Barth, Leipzig.
- 2) Freud, S. : *Three Essays on the Theory of Sexuality*, Standard Edition, Vol. VII Hogarth Press, London (1905)
- 3) Laignel-Lavastine, M. : (1908) cited by Bleuler (1954)
- 4) Pincus, G. et al : *Psychosom. Med.* 11 : 74, 1949.
- 5) Pincus, G. et Hoagland, H. : *Am. J. Psychiatr.*, 106 : 641, (I) 1950.
- 6) Pincus, G. et Hoagland, H. : *Am. J. Psychiatr.*, 106 : 660, (II) 1950.
- 7) Hoagland, H. et Pincus G. : *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr.*, 69 : 470, 1953.
- 8) Altschule, M. D. et al : *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr.* 44 : 641, 1950.
- 9) Altschule, M. D. et al : *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr.* 67 : 228, 1952,
- 10) Reiss : *Psychoendocrinology*
- 11) 諏訪 : *日本医事報*, 1844 : 3, 1959.
- 12) 諏訪, 山下 : *医学のあゆみ*, 32 : 1, 1960.
- 13) Suwa, N. et al : *Folia Psychiatr Neurol. Jap.* 16 : 90, 1962.
- 14) Suwa, N. : *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 134 : 268, 1962.
- 15) 鳩谷 : *最新医学*, 14 : 1343, 1959.
- 16) 鳩谷他 : *精神経誌*, 61 : 855, 1959.
- 17) 高坂 : *最新医学*, 14 : 1300, 1959.
- 18) 高坂他 : *精神経誌*, 63 : 381, 1961.
- 19) 高坂他 : *精神経誌*, 65 : 109, 1963.
- 20) 沖中他 : *最新医学*, 17 : 253, 1962.
- 21) 石原 : *最新医学*, 17 : 279, 1962.
- 22) 勝木他 : *最新医学*, 17 : 302, 1962.
- 23) DeMoor P. et al : *Acta Endocrinol.* 33 : 297, 1960.
- 24) Brausberg, H. et al. : *J. Endocrinol.* 25 : 309, 1962.
- 25) Nelson, D. H. et Samuels, L. T. : *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 12 : 519, 1952.
- 26) Porter, C. C. et Silber, R. H. : *J. Biol. Chem.* 185 : 201, 1950.
- 27) Castello et George : *Am. J. clin. Path.* 27 : 108, 1957.
- 28) Silber, R. H. et Porter, C. C. : *J. Biol. chem.* 210 : 923, 1954.
- 29) 辻 : *岡山医誌*, 74 : 431, 1963.
- 30) Peterson-Pierce : *Methods in Hormone Research* Vol. I. P. 69, 1960.
- 31) Nelson, R. et Gellhorn, E. ; *Psychosom. Med.* 19 : 486, 1957.
- 32) 沖中, 田辺他 : *日本医事新報*, 1994 : 116, 1962.
- 33) 諏訪 : *精神経誌*, 59 : 1173, 1956.
- 34) 阿部 : *日本医事新報*, 2032 : 28, 1963.
- 35) 奥田 : *神経質*, I. 43, 1961.
- 36) Selye, H. : "The Stress" *Brit. J. exp. Patholo.* 17 : 238, 1936.—1950.
- 37) Cannon, W. B. : *Am. J. M. Sc.* 189 : 1, 1935.
- 38) Long, C. N. H. : *Ann. Rev. Physiol.* 18 : 409, 1956.
- 39) Hemphill, R. E. et Reiss, M., : "ACTH in Psychiatry" *International Congres for Psychiatry*, Paris. 1950.
- 40) Reis, M. et al : *J. clin. & Exp. Psychopathol.* 12 : 171, 1951.
- 41) Faubye, A. et al : *Acta Endocrinol.* 8 : 215, 1951.
- 42) Friedlander, J. H. et al : *Psychosom. Med.* 12 : 86, 1950.
- 43) Gottfried, S. D. et Willner, H. H. : *A. M. A. Arch. Neurol., Psychiatr.* 62 : 809, 1949
- 44) Gildea E. F. : *Proceedings of the first clinical ACTH conference, Philadelphia, Blakiston* 1950.
- 45) Heath, H. H. et al : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 79 : 709, 1952.
- 46) Parson E. H. et al : *Am. J. Psychiatr.* 105 : 573, 1949.
- 47) Steiner, M et al : *Am. J. Psychiatr.* 108 : 405, 1951.
- 48) Bliss, E. L. et al : *J. clin. Endocrinol.* 11 : 46, 1951.
- 49) Altschule, et al : *Arch. Neurol. Psychiatr.* 64 : 641, 1950.
- 50) Persky, H. et al : *A. M. A. Arch. Neurol. & Psychiatr.* 76 : 549, 1956. *ibd.* 76 : 438, 1956.
- 51) 諏訪 : *精神身体医学*, 3 : 329, 1963.

- 52) 諸治, 山崎他: 精神経誌, 68 : 1421, 1966.
- 53) 諸治, 遠藤他: 精神経誌, 68 : 1435, 1966.
- 54) 諸治: 精神経誌, 68 : 1443, 1966.
- 55) 加藤: 精神経誌54 : 20, 1952.
- 56) 石川他: 東北医誌, 57 : 814, 1958.
- 57) 小林: 岡山医誌, 74 : 459, 1962.
- 58) Ranson, S. W. & Clark, S. L. : Anatomy of the nervous system, Sanden, 1957.
- 59) Fulton, J. F. : Physiology of the nervous system, Oxford, 1951.
- 60) Freeman, ed. "Frontal Lobe in Schizophrenia"
- 61) Rumsfeld., H. W. & Porter J. C. : Endocrinology 64 : 948, 1959.
- 62) Winkler, G., Blobel, R & Jonutti, E. : Acta Neuroveg. 20 : 230, 1959.
- 63) Eik-Nes, K & Clark, L. P. : J. Clin. Endocrinol. & Metab. 18 : 764, 1958.
- 64) Adlersberg, D., L. E. Schaffer & S. T. Drachmann, J. Clin. Endocrinology, 11 : 67, 1951.
- 65) 内田: 日内分泌誌, 39 : 12, 1112, 1964.
- 66) 草間: 日内科誌, 52 : 9, 1052, 1963.
- 67) Hemphill, R. E. : Lancet 2 : 345, 1944.
- 68) Mark, D. & Altschule, M. D. : New Engl. J. Med. 248 : 808, 1953.

## Diencephalo-Pituitary Adrenocortical Functions and Role of Frontal Lobe to These Systems in Mental Diseases

By

Kazunori Izumiya

Department of Neuropsychiatry Okayama University Medical School  
Okayama, Japan (Director : Prof. Nikichi Okumura &  
Supervised by Ass. Prof. Mututoshi Kohsaka)

### Abstract

As a link in the series of studies on the functions of the diencephalo-pituitary adrenocortical system in endogenous psychosis, an investigation was carried out on 26 cases of schizophrenia who received the standard bilateral lobotomy, for the purpose to find out how the frontal lobe affects to the endocrine functions and autonomic nervous systems. For this purpose ACTH (25 units) was administered intramuscularly to 17 cases of them, and the mecholyttest was conducted with the other 9 cases, measuring the levels of corticoids in serum and urine of both groups. For the controls, ACTH was administered to 9 cases of schizophrenia who did not receive lobotomy. The results of the study may briefly be summarized as follows.

1) In the control group after ACTH administration the serum 17-OHCS showed a tendency of a decrease in the cortical reserve capacity, and in the lobotomized group there could be seen an abnormal reaction to ACTH in addition to a decrease in the cortical reserve capacity.

2) Total blood cholesterol after the ACTH stimulation decreased temporarily, showing similar changes up to 30 minutes in both groups, but in the lobotomized group an increase in cholesterol could be observed thereafter, revealing a contrasting phenomenon to the decreasing tendency of the serum 17-OHCS.

3) The blood potassium decreased transiently 10 minutes after the ACTH administration in both groups and such changes were unstable in the control group while the blood potassium in the lobotomized group increased steadily. As for the fluctuations of urine potassium its excretion was decreased transiently after the ACTH administration in both groups, which later rebounded, and this recovery tendency was more marked in the lobotomized group.

4) 17-KS excreted in urine on ACTH stimulation increased accompanying a marked incre-



ase in the amount of urine in the case of lobotomized group.

5) The results of the mecholyl test revealed that even the lobotomized patients respond to mecholyl, but there can be observed a decline and delay in the reactivity.

6) Observations on the fluctuations of serum 17-OHCS, urine 17-OHCS and 17-KS conducted simultaneously with the mecholyl test revealed a declining tendency in serum free 17-OHCS while total 17-OHCS in urine to be rather increased in the lobotomized group. The quantity of 17-KS excreted in urine decreased at first and then increased, and such a tendency did not parallel with the change in the total 17-OHCS excreted in urine. In the patients showing identically the same pathological conditions there could be recognized no distinct correlation between the type of response to mecholyl and the corticoid picture.

7) While we can recognize a certain correlation between defect symptoms of the frontal lobe and the endocrine functions, when we investigate individual cases, we find complex features in the endocrine function and autonomic nervous system according to the constitution before the lobotomy and the postoperative pathological picture. Namely, in those patients in a quiet mental state, though they are not completely cured, both functions maintain the balance in the state of lowered tension. On the other hand, in those who show a premonition of unrest and excitation, both functions have become unstable. Moreover, those who may have hallucination and delusion and are in the state of chronic defect, so long as there occurs no excitation, they show the levels of function close to the normal.

8) Summarizing these findings, it may be said that there is a decreasing tendency of the response to the ACTH stimulation in the functions of the diencephalo-pituitary-adrenocortical system of chronic schizophrenic group, and distribution of the estimated values is larger than that of normal persons, and this tendency is still more pronounced in the lobotomized group. Furthermore, the dissection of the frontal lobe brings about a defective equilibrium in the reaction mechanism of regulating center in endocrine system, but once placed under a strong stimulus, this balance is broken and there occurs a marked disruption in the endocrine rhythm.

(The main part of this paper was reported at the 60th Congress of Japan Neurosychiatric Society).