
シンポジウム

ホルモン産生下垂体腺腫の臨床

Clinical Aspects of Hormone-secreting Pituitary Adenomas

第 427 回新潟医学会

日時 昭和62年4月18日(土)
会場 新潟大学医学部研究棟第Ⅱ講義室

司会 田中隆一(新潟大学脳神経外科)
演者 三宅崇雄(新潟大学産婦人科), 金子兼三(長岡赤十字病院内科), 谷 長行(新潟大学第一内科),
鴨井久司(長岡赤十字病院内科), 横山元晴(新潟大学脳外科), 黒木瑞雄(新潟大学脳外科)
発言者 佐藤幸示(ガンセンター新潟病院内科), 鷺山和雄(新潟大学脳外科)

司会 本日のテーマはホルモン産生下垂体腺腫の臨床ということになっておりますが、近年、下垂体腺腫、特にホルモン産生下垂体腺腫の臨床が大きく様変わりしております。その診断、治療も画期的な進歩をとげました。その背景となっております要因がいくつかありますが、まず診断面におきましては、ラジオイムノアッセイの進歩を中心とする内分泌学的診断法の確立が挙げられます。それから CT スキャンを代表とする画像診断法の進歩が、もう一つの大事な要因ではないかと思われまゝ。一方治療面におきましては transsphenoidal approach による microsurgery (経蝶形骨洞手術) による選択的腺腫摘出術の開発や bromocriptine による薬物療法の開発が挙げられるかと思ひます。その他各種ホルモンの

免疫組織化学的な研究が進みまして、下垂体腺腫の病態全体が解明されたという事を見逃せない点であろうと思われまゝ。このように医学全体の進歩に支えられてホルモン産生下垂体腺腫の早期発見と早期治療が可能になり、その治療成績も非常に向上しているかと思われまゝ。今日は6名の演者の先生方に、まず、それぞれ御専門の分野の進歩と現状につきまして、御紹介して頂く予定になっております。それから、まだ現時点におきましては未解決の問題もございますので、時間の許す限りフロアの皆様と一緒に御討論をお願いできればと思ひております。それではまず最初に新潟大学産婦人科の三宅先生にプロラクチン産生腺腫についてお話し頂きたいと思ひます。

1) プロラクチン産生腺腫

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

三宅 崇雄・荒川 修
丸山 晋司・西村 満
阿久津 正・三沢 芳夫
佐藤 芳昭

Prolactinoma

Takao MIYAKE, Osamu ARAKAWA, shinji MARUYAMA,
Mituru NISHIMURA, Tadashi AKUTU, Yoshio MISAWA,
and Yoshiaki SATO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata
University School of Medicine
(Director: Prof. Shoshichi TAKEUCHI)*

Computerized tomography (CT scan) has now become a most useful method to determine the presence or absence, and extension of pituitary adenoma. Endocrinologically, 75 percent of patients with prolactinoma show abnormally high PRL levels over 200 ng/ml, but most patients with functional GAS show the levels under 200 ng/ml.

Hardy's operation has been employed for the selective removal of macroadenoma (> 1cm in diameter) and microadenoma, and that is effective in restoring menstrual function and eliminating lactation in most women. In case of microadenoma, however, conservative therapy with bromocriptine which is highly successful in inducing ovulation and in tumor regression can be indicated. No significant increases in the rate of spontaneous abortion, multiple pregnancy, and newborn anomaly were recognized in pregnancies treated with bromocriptine therapy.

Key words: prolactinoma, bromocriptine

プロラクチン産生腺腫, ブロモクリプチン

Reprint requests to: Takao MIYAKE,
Department of Obstetrics and
Gynecology, Niigata University
School of Medicine,
Niigata City, 951, Japan.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学産科婦人科学教室 三宅崇雄

1973年に radioimmunoassay よる Prolactin (PRL) の測定が開発されて以来現在まで、PRL に関する研究はめざましく発展しつつある。しかし、高 PRL 血症の病態はまだ十分に解明されたとはいえない。

臨床的には、高 PRL 血症の患者は乳汁分泌無月経、不妊等を呈するため婦人科を受診するが多いが、その原因は多岐にわたるため他科との関連を持つことがしばしばある。特に下垂体腺腫は脳外科的手術を必要とするので重要であるが、bromocriptine が PRL 産生抑制作用及び腫瘍縮小効果があることより、その治療方針は種々の variation を考慮する必要があると考えられる。

今回、当科における乳汁分泌性無月経患者の臨床統計と高 PRL 血症研究会の全国集計成績等を参考にして、高 PRL 血症の病態と prolactinoma の取り扱いについて考察した。

高 PRL 血症の病態

下垂体からの PRL 分泌を調節している一番重要な物質は dopamine と考えられ、弓状核より正中隆起の portal vein へ神経分泌されることにより PRL を抑制的に調節している¹⁾。dopamine 以外に PRL 分泌を刺激したり抑制したりする物質がいくつか知られているが、その生理作用はまだよく知られていない。opioid peptides は、dopamine の神経分泌を減少させることにより、PRL 分泌を促進するといわれている。

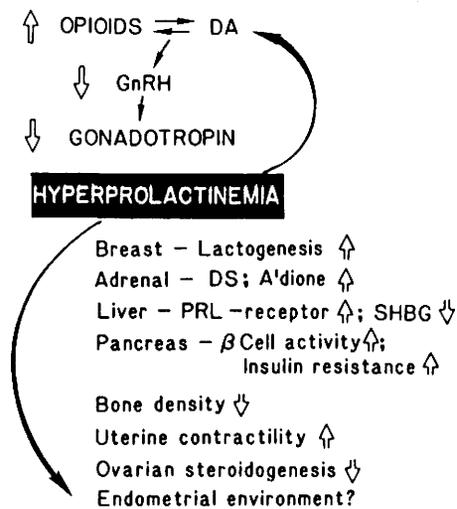


図 1

何らかの原因で高 PRL 血症になると多くは無月経となる。その機序はいまだに充分解明されたとはいえないが、中枢性と末梢性の機序が存在し中枢性の方が main と考えられている (図 1)。すなわち、高 PRL 血症では short-loop feedback mechanism により dopamine 系²⁾と opioid 系³⁾が相互に影響しあいつながら GnRH 分泌を阻害しており、さらに PRL は下垂体における GnRH receptor を減少させる⁴⁾と説明されている。一方、卵巣においては、高 PRL 環境は卵胞発育初期に granulosa cell における progesterone 分泌を阻害し、卵胞発育を抑制している⁵⁾。さらに、黄体に対しても抑制的にはたらき luteolysis を起こすことが知られている。

高 PRL 血症の鑑別診断

高 PRL 血症は、種々の原因により発症するので、まずその鑑別診断に努めなければならない。種々の薬剤内服による乳汁分泌無月経を呈する症例が意外に多い (約 20%) ので、問診時に必ずチェックする必要がある。

特に、prolactinoma と機能的 (特発性) の鑑別は、その頻度も多く最も重要である。現在では computerized tomography (CT) により腺腫の有無や進展度を観察するのが一般的となっている。内分泌学的には石黒の報告によると⁶⁾、PRL 基礎値が 200ng/ml 以上を超えるものは、機能的ではまれであるが、prolactinoma では 75% を占めている。さらに、prolactinoma の大きさと各ホルモンの血中基礎値の関係を Hardy 分類によってみると、腺腫の大きさと PRL 値に相関が認められている。血清 FSH, LH, E2 値は prolactino-

表 1 原因分類

| | |
|--------------------------|------------|
| 1. 特発性 | 28 (27.5%) |
| 2. 下垂体腺腫 (疑いの 4 例を含む) | 26 (25.5%) |
| 3. empty sella | 2 (2.0%) |
| 4. 末端肥大症 | 2 (2.0%) |
| 5. 薬物性 | 20 (19.6%) |
| 6. 原発性甲状腺低下 | 2 (2.0%) |
| 7. 慢性腎不全 | 2 (2.0%) |
| 8. 単純乳汁漏* | 9 (8.8%) |
| 9. その他 | 11 (10.8%) |
| 計 | 102 (100%) |

(*高プロラクチン血症を伴わない例)

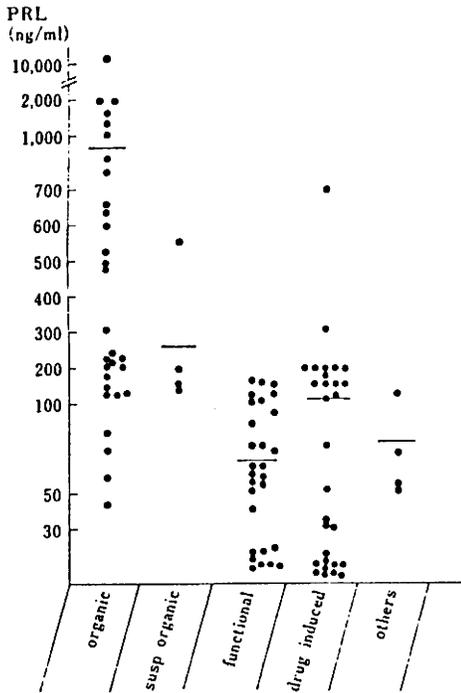


図2 当科における Galactorrhea Amenorrhoea Syndrome の血中 Prolactin 値

ma では低値の傾向が認められている。TRH 負荷に対する PRL の変動は、prolactinoma では機能的や薬剤性に比し反応が少ないので、ある程度鑑別に役立つとされている。

Prolactinoma の治療方針

下垂体の PRL 産生細胞の dopamine receptor に結合することができる bromocriptine は、機能的のみならず prolactinoma に対しても PRL 分泌を抑制する効果があり、腫瘍縮小効果も認められている。また、Castillo⁷⁾ の剖検例の検討より subclinical な下垂体腺腫が 22.5% に認められたこと、さらに、prolactinoma は他の下垂体腺腫と違って必ずしも体に重大な障害を与えるとは限らないことなどから、prolactinoma をすべて外科的に摘除する必要はないとする意見が多い。

高プロラクチン血症研究会の報告によると⁸⁾ prolactinoma に対する bromocriptine 療法による排卵率は 71.3%、妊娠率は 54.1% と良好な成績で、しかも非手術群と手術群とで差を認めなかった。しかし、妊娠した場合の頭痛と視野障害の発生率は妊娠前の prolactinoma の大きさに強く影響を受け、macroadenoma (16.7%) は microadenoma (4.3%) より高率であった。以上より、microadenoma の場合は bromocriptine 療法を優先してもよいが、jumbo adenoma を除く macroadenoma の場合には、妊娠中合併症を少なくするために腫瘍を予め摘除してから妊娠を図るのが望ましいとしている。

妊娠中の prolactinoma の増大による視野狭窄に対しては、bromocriptine の投与によりコントロールできるものが多い。もし、bromocriptine が奏効しないときは、児が成熟しているなら分娩を誘発し、そうでな

表2 Outcome of pregnancy in women with gas

| ovulation | Group* | | | Labor | | | Neonate | | | anomaly |
|------------------------------|--------|----|---|-----------------------------|----------------------|--------|------------------|----------|---|---------|
| | A | B | C | abortion or premature birth | spontaneous and term | C-sec. | low birth weight | asphyxia | | |
| | | | | | | | | I | I | |
| spontaneous | 3 | 2 | 3 | 1 | 7 | 3 | 2 | — | 1 | — |
| induced with** | | | | | | | | | | |
| CB-154 | 9 | 5 | — | 3**** | 12 | 1 | 1 | 1 | — | — |
| CB-154+clomid and/or HMC-HCG | 6 | 6 | — | 1 | 10 | — | 1 | 1 | 1 | 1 |
| total | 18 | 13 | 3 | 5 | 29 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1*** |

* : Group A : pituitary adenoma B : idiopathic C : others (drug etc.)

** : There is no case which succeeded to become pregnancy without CB-154 administration.

*** : Anencephalus

**** : one induced abortion because of in situ IUD.

いなら腫瘍摘除をして妊娠を継続することも可能とされている⁹⁾.

Bromocriptine 療法による妊娠の転帰と児の予後

bromocriptine 療法により妊娠した婦人はたいてい妊娠成立後に内服を中止するので、その1) 流産率 2) 多胎妊娠率 3) 新生児奇形発生率は大きな問題である。当科の成績では¹⁰⁾、28例(34妊娠)のうち流産1例、奇形は無脳児の1例、また1例の双胎はHMG-HCG療法を併用した例であった。

高プロラクチン研究会の報告によると¹¹⁾、bromocriptine 単独投与による自然流産率(9.5%)多胎妊娠率(1.2%)は、コントロールの自然排卵後の妊娠例の転帰と差を認めず予後は良好と結論している。新生児の外表奇形率についても1.8%、コントロールと差がみられなかった。生後1年までの各種運動機能、知能、感覚機能の発達も標準の範囲内であった。

参 考 文 献

- 1) Fuxe, K. and Hokfelt, T.: Further evidence for the existence of tuberoinfundibular dopamine neurons. *Act. Physiol. Scand.*, **66**: 245, 1966.
- 2) Quigley, M.E., Judd, S.J., Gilliland, G.B., and Yen, S.S.C.: Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **48**: 718, 1979.
- 3) Lamberts, S.W.J., Timmers, J.M., and Jong, F.H.: The effect of long-term naloxone infusion on the response of gonadotropins to luteinizing hormone-releasing hormone and on plasma prolactin-secreting pituitary adenoma. *Fertil. Steril.*, **36**: 678, 1981.
- 4) Marshetti, B. and Labrie, F.: Prolactin inhibits pituitary luteinizing hormone-releasing hormone receptors in the rat. *Endocrinology.*, **111**: 1209, 1982.
- 5) McNatty, K.P. and Sawers, R.S.: Relationship between the endocrine environment with in the graffian follicle and the subsequent secretion of progesterone by human granulosa cells in culture. *J. Endocrinol.*, **66**: 391, 1975.
- 6) 石黒隆雄: 乳汁分泌無月経症候群の内分泌学的背景に関する研究. *日本不妊学会誌*, **28**: 472~477, 1983.
- 7) Castillo, R.J.: Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am. J. Pathol.*, **12**: 205, 1936.
- 8) 倉智敬一, 他: Prolactinoma 婦人における Bromocriptine の治療効果・産と婦, **50**: 1583~1590, 1983.
- 9) Kajtar, T. and Tomkins, G.H.: Emergency hypophysectomy in pregnancy after induction of ovulation. *Br. Med. J.*, **4**: 88, 1971.
- 10) 佐藤芳昭, 花岡仁一, 広橋 武, 須藤祐悦, 田中邦男, 西村紀夫: 乳汁分泌無月経症候群の妊娠例について. *日本不妊学会誌*, **28**: 472, 1983.
- 11) 倉智敬一, 他: Bromocriptine 投与により出生した448例の新生児所見および生後発育・産と婦, **53**: 1758, 1986.

司会 有難うございました。最後に先生の方から問題提起がございましたが、治療の点に関しましては、できましたら外科的治療の話聞いてからにさせて頂きたいと思いますが、その他の点で御質問なり、御発言がございましたらお願いしたいと思います。

鴨井 bromocriptine が出てからすでに10年たち、その長期のフォローの成績が出ておりますが、妊娠した時まで使うべきか、妊娠後も継続して使うものかという点に関して、まだ見解の一致は見えておりません。その点に関していかがでしょうか。それから、ホルモン下垂体腺腫の中で一番多いのが、プロラクチンなんですけれども、なぜ多いのでしょうか。プロラクチンは、「negative feedback」がはっきりしていないですね。一つわかっている事は、プロラクチンそのものが逆に「negative feedback」をかけるのではないかということですけど、これもまだはっきり結論が出ていないわけです。このような特異性が下垂体腺腫をおきやすくしているかどうか、その2点について、いかがでしょう。

三宅 第一点の方、子供の「follow up」ですけど、一応さきほどは、生後一年までの運動機能その他を見たデータですけど、高プロラクチン血症研究会というのが、全国21大学で編成されておりまして、当大学

も入っておりますが、その研究会では、おそらくずっと「follow up」していると思います。一応今の所は、妊娠がわかった時点で bromocriptine は中止するようしております。妊娠中に頭痛とか、眼症状が出てきた時には、まず、bromocriptine を使い、それでも十分にコントロールできない場合には、妊娠がもう末期で子供が十分に胎外生活に耐えられる場合には子供を分娩させます。まだ胎外生活するには早すぎるという場合には、妊娠中の「Hardy」手術をしても大丈夫であろうということになっております。しかし、bromocriptine は、どういう障害があるかということはまだ十分に確立されたわけではないので、妊娠とわかったらできるだけ使わないようにしております。第2点に関してはプロラクチン産生腫瘍と他の下垂体腺腫との違いというのはよくわからないのですが、「Acromegaly」の患者で、一緒にプロラクチンも上昇する「case」がありますけれど、構造を見ましても「Growth hormone」とアミノ酸配列が共通の部分が多いということで、「Growth hormone」産生腫瘍とは少し関係があるのかもしれないですけど、他の腺腫との違いというのは、ちょっとよくわかりません。

鴨井 第1点に関して、ちょっと言葉が足りなかったのですけれど、高プロラクチン血症の人が妊娠という目的を終わった後も、長期にわたって bromocriptine で治療する必要があるかないかという点に関していかがでしょうか。

三宅 それに関しては、意外と分娩を終わった後にプロラクチンレベルが、むしろ分娩前より低下してくるといふ症例が意外とあると言われております。もしプロラクチノーアがあれば、又、乳汁分泌と無月経が続くわけですから、患者はおそらく外来に来て又、bromocriptine を投与するということになると思いますが、意外と分娩後に腫瘍も縮小してプロラクチンも低下するという例が

あるのだそうです。ただし妊娠中に Prolactinoma が急激に増大する症例が Macroadenoma の場合には結構あるとのことですので、それは注意した方がよいという見解です。

司会 プロラクチノーマの natural course を知りたい所なんですけど、まだよく分かっていません。今後はつきりしてくると思いますが、今の所はまだ、follow up が必要な時期ではないかと思っております。他にございませんでしょうか。機能性の高プロラクチン血症の診断基準はなかなか難しい所だと思います。画像診断上で診断がつくのは、かなりの大きさに成長してからだと思いますが、もっと小さなもので、機能性高プロラクチン血症に分類されている可能性があると思うんですが、その辺の鑑別はできないでしょうか。先程先生はプロラクチン基礎値や TRH 反応を挙げられましたけれど、結局ボーダーラインの値を示すものはなかなかクリアカットにいかないものが、あるように思いますが、いろいろな検査法を組み合わせたら鑑別できるということはないでしょうか。

三宅 それについては、私が自分で考えたことで可能かどうか解かりませんが、Prolactinoma がある場合には dopamine の代謝回転が早くなっているわけで、dopamine はむしろどんどん分泌されている状態ですけれど、もし間脳に障害があって dopamine がプロラクチンを抑制していないということで起こっているのなら、dopamine はむしろ分泌が低下している状態にあるのではないかと思います。だからもし、Portal Vein の血中の dopamine の量を測定できれば、ある程度 prolactinoma と functional の鑑別ができるのではないかと考えられます。

司会 どうも有難うございました。次に長岡赤十字病院内科の金子先生に末端肥大症の診断ということでお話し頂きたいと思っております。