

高プロラクチン血症における内分泌動態と その治療に関する臨床的研究

名古屋大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 友田 豊教授)

木 村 隆 成 田 収
鈴 木 正 利 友 田 豊

名古屋大学医学部脳神経外科学教室 (主任: 景山直樹教授)

桑 山 明 夫 景 山 直 樹

An Endocrinological Study of Hyperprolactinemia prolactinemia and its Treatment

Takashi KIMURA, Osamu NARITA, Masatoshi SUZUKI and Yutaka TOMODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

(Director: Prof. Yutaka Tomoda)

Akio KUWAYAMA and Naoki KAGEYAMA

Department of Neurosurgery, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

(Director: Prof. Naoki Kageyama)

概要 続発性無月経患者138例のうち、高プロラクチン血症 (高 PRL 血症) を示した36例を対象とし、sulpiride による薬剤関連性高 PRL 血症 3 例を除く33例を、血中 PRL 値及び放射線学的検査法により、第1群: 主として macroadenoma(10例)、第2群: 主として microadenoma(16例)、第3群: functional hyperprolactinemia (7例) の3群に分類し、各種ホルモン測定、負荷、手術療法、Bromocriptine 療法などを施行した。その結果、

(1) 第1群の PRL 値が最も高く (平均1,308.8ng/ml)、次いで第2群 (平均438.9ng/ml)、第3群 (平均110.0ng/ml) であった。腫瘍の大きさと血中 PRL 値はほぼ平行した。

(2) Gonadotropin の基礎値は、第1群が最も低く、次いで第2群、第3群であった。LH-RH に対する反応値は、第1群では無反応、第2群では正常反応、第3群ではむしろ過剰反応を示した。第2群で下垂体腺腫が存在しても、過剰反応を示す例があった。

(3) TRH に対する PRL は、各群とも反応性低下を示した。

(4) 治療は、第1群において手術療法のみでは PRL 値は正常化せず、全例 Bromocriptine の併用が必要であった。2例のみ排卵周期が回復し、1例が妊娠した。

(5) 第2群では、手術により4例中3例に、Bromocriptine により8例中7例に排卵周期が回復した。また7例が妊娠した。

(6) 第3群では、Bromocriptine により6例全例に排卵周期が回復し、4例が妊娠した。

(7) 妊娠中合併症は特に認められず、分娩時母体血 PRL 値と乳汁分泌量との間に関連はなかつた。

(8) 排卵周期回復に及ぼす諸因子のうち、特に血中 PRL 値の正常化とともに、LH-RH 負荷による Gonadotropin 分泌の反応性が保たれていることが重要であるとの結果を得た。

Synopsis Twenty-six cases of women with pituitary adenoma and seven cases of women with functional hyperprolactinemia were studied to evaluate the effects of neurosurgery and Bromocriptine treatment.

In the patients with pituitary adenoma, the mean serum PRL level was significantly higher than that in the functional cases. Among the patients with pituitary adenoma, the serum PRL levels were roughly correlated to the size of the tumors. Basal serum LH, FSH and 17β -estradiol levels were lower in the patients with pituitary macroadenoma than in those with microadenoma.

Neurosurgery was performed on fourteen patients of pituitary adenoma. Of ten cases with visual dis-

turbance, it was necessary to use Bromocriptine to reduce the serum PRL to the normal level after operation.

In the treatment of sixteen patients with microadenoma, Bromocriptine alone was used for eight of them and surgery was performed on four. As a result, there was a significant lowering of the serum PRL level and induction of regular menses in ten patients. Regular menses were induced by means of Bromocriptine treatment in all of the patients with functional hyperprolactinemia. Our data indicate that neurosurgery, either selective or combined with Bromocriptine, can normalize PRL levels and induce regular menses in patients with hyperprolactinemia.

Key words: Hyperprolactinemic amenorrhea・Pituitary tumor・Bromocriptine

緒言

1971年, Hwang et al.⁹⁾ により prolactin (以下 PRL) の免疫学的測定法が開発され, 臨床応用が進むにつれて, PRL の分泌動態が次第に明らかにされてきた. すなわち PRL は, 男性・女性の性機能と密接な関係を有し, PRL の過剰分泌状態では, 女性において無月経, 不妊, 乳汁分泌などを, 男性においてはインポテンツ, 精液減少などを来すことが知られてきた.

我々の教室でも, 3年前より無月経, 乳汁分泌などを示した患者の血中 PRL を測定し, さらにトルコ鞍のX線撮影を行って高 PRL 血症の患者を3群に分類し, 内分泌動態を比較検討した. 又, 各群に対し, 手術療法, Bromocriptine 療法を行って, その適応, 臨床効果等を検討したのでここに報告する.

研究対象及び方法

当科外来を受診した続発性無月経患者138例を対象とした.

これらの患者の血中 PRL 値を測定し, 30ng/ml 以上の値を示した36例について, 外傷, 薬剤投与の有無などを問診した後, 成長ホルモン (GH), 甲状腺ホルモン (T_3 , T_4), TSH, FSH, LH, エストラジオール (E_2) 及び各種負荷試験を施行した.

PRL の測定は, 第1化学社製の RIA 測定 kit を用いた. LH-RH テストは, LH-RH 100 μ g を静注し, 投与前, 投与後15分, 30分, 60分, 120分にそれぞれ採血し, 測定に供した. TRH テストは, TRH 500 μ g を静注し, 投与前, 投与後15分, 30分, 60分, 90分に採血し, 血中 PRL 値の変動を観察した.

放射線学的診断法としては, 頭部単純レ線撮

影, トルコ鞍断層撮影, また症例により pneumoencephalography, computed tomography (CT) を施行した.

頭部単純レ線撮影は, 前後, 後前, 左右, 右左及び Towne の5方向, 断層撮影ではトルコ鞍を含む冠状面及び正中矢状面で3mm ないし4mmの間隔で撮影を行った.

眼科的検査法としては, 視力, 視野, 眼底検査を施行した.

研究成績

(1) 高 PRL 血症の分類と臨床症状

総計36例中3例は, sulphiride を服用しており, 薬剤関連性高 PRL 血症と診断された.

残り33例をトルコ鞍X線像の所見より次の3つの群に分類した.

第1群: トルコ鞍に ballooning, double floor などを認め, 明らかなトルコ鞍拡大を示したもの (症例1~10: 主として macroadenoma).

第2群: トルコ鞍断層撮影で, トルコ鞍の非対称, 限局的変化を認めたもの (症例11~26: 主として microadenoma).

第3群: トルコ鞍に特に異常を認めなかつたもの (症例27~33; functional hyperprolactinemia).

以上の3つの群の臨床症状を表1に示した. 年齢は21歳から37歳にわたり, 月経異常の程度は, 無排卵周期症から12年間にわたる長期の無月経症まで種々の程度に認められた. 乳汁分泌は33例中27例 (82%) に認められ, その期間は最低1ヵ月, 最高11年であった.

視力低下, 視野欠損などの視神経障害は, 第1群の全例に認められた.

(2) ホルモン動態

33例の血中 PRL, FSH, LH, E_2 の値を測定

表1 Clinical and laboratory data of patients with hyperprolactinemia

Case	Age	Preg.	Duration of Am. (mo.)	Duration of Galact (mo.)	Visual disturbance	Withdrawal bleeding by gest.	PRL (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E ₂ (pg/ml)
1	31	0	72	60	+	-	2,265	6.5	21.0	25.4
2	30	0	96	132	+	-	2,100	8.0	6.0	45.2
3	34	0	144	72	+	-	2,080	7.0	14.0	-
4	37	0	108	-	+	-	2,000	7.0	5.0	-
5	32	0	144	120	+	-	1,434	2.0	2.0	36.4
6	24	0	24	-	+	+	1,301	8.0	6.0	-
7	26	0	72	12	+	-	996	7.0	4.0	42.6
8	32	2	132	-	+	-	648	7.0	8.0	26.1
9	22	0	5	2	+	-	202	12.0	7.0	-
10	26	0	7	1	+	-	62	12.0	12.0	-
11	21	0	48	36	-	-	800	12.0	9.0	-
12	34	1	24	72	-	-	504	34.0	11.0	62.1
13	31	2	30	30	-	+	180	14.0	7.0	21.3
14	30	0	48	36	-	+	190	13.1	14.5	30.0
15	25	0	3	2	+	+	1,200	12.0	14.0	61.2
16	29	0	42	6	-	+	793	2.0	4.0	<10.0
17	31	0	84	6	-	+	620	13.0	19.0	26.0
18	37	0	60	-	-	-	524	18.0	10.0	<10.0
19	29	0	72	36	-	-	488	-	-	-
20	31	0	120	120	-	-	346	23.0	11.0	<10.0
21	38	2	60	60	-	+	335	-	-	-
22	29	0	72	96	-	-	252	19.0	10.0	18.3
23	25	0	non-ov. menses	60	-	-	230	-	-	-
24	28	1	7	2	-	+	200	8.0	21.0	110.0
25	22	0	36	1	-	+	180	-	-	-
26	27	0	60	3	-	+	180	-	-	83.8
27	25	0	96	60	-	+	192	17.0	41.0	48.2
28	27	0	30	30	-	+	128	16.0	18.0	34.1
29	29	0	120	120	-	-	125	21.0	14.0	52.3
30	35	0	120	60	-	-	115	-	-	-
31	28	0	non-ov. menses	36	-	-	99	14.0	34.0	41.4
32	34	0	132	-	-	-	62	18.0	9.0	33.5
33	36	0	60	-	-	-	56	-	-	40.6

し、更に LH-RH, TRH を負荷し、その変動を観察した。

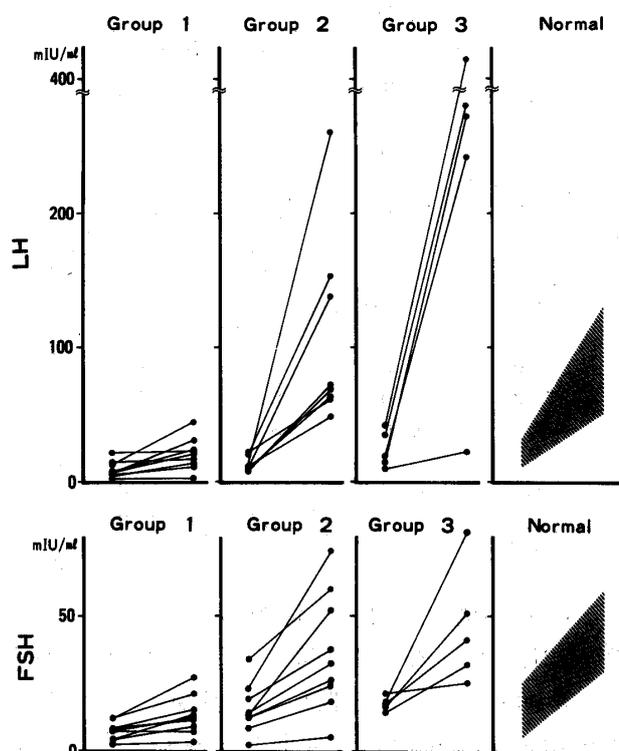
第1群、10例の初診時の血中 PRL の平均基礎分泌値は、 $1,308.8 \pm 257.0$ ng/ml (M \pm SEM 以下同様) で、 $2,000$ ng/ml 以上の異常高値を示す症例が認められた。一方、 100 ng/ml 以下の低値を示す症例もあつたが、腫瘍の大きさと血中 PRL 値とはほぼ平行した。

第2群の血中 PRL の平均基礎分泌値は、 438.9 ± 73.6 ng/ml、第3群では 110.0 ± 17.3 ng/ml で、第1群に比しそれぞれ低値を示した ($p < 0.01$)。FSH, LH の基礎分泌値は、第1群では FSH :

7.7 ± 1.0 mIU/ml, LH : 8.6 ± 2.0 mIU/ml と正常月経婦人の卵胞期における FSH : 12.7 ± 2.9 mIU/ml; LH : 18.4 ± 4.7 mIU/ml に比し、低値を示した ($p < 0.01$)。第2群では FSH : 15.3 ± 2.5 mIU/ml, LH : 11.9 ± 1.5 mIU/ml、第3群では FSH : 17.2 ± 1.2 mIU/ml, LH : 18.4 ± 4.7 mIU/ml であつた。E₂ は第1群では 35.1 ± 4.1 pg/ml、第2群では 39.0 ± 10.7 pg/ml、第3群では 41.7 ± 3.1 pg/ml と、正常月経婦人の卵胞期 E₂ : 46.2 ± 9.8 pg/ml に比し、低下傾向にあつた。

次に LH-RH 100 μ g 静注による FSH, LH の反応をみると、第1群では Maximal FSH : $13.5 \pm$

図1 Maximal increase of serum LH and FSH to intravenous administration of $100\mu\text{g}$ of LH-RH in patients with hyperprolactinemia



2.5mIU/ml, Maximal LH: 20.0 ± 4.0 mIU/ml と低反応であったが、第2群では Maximal FSH: 36.4 ± 7.3 mIU/ml, Maximal LH: 110.4 ± 26.6 mIU/ml, 第3群では Maximal FSH: 46.0 ± 9.8 mIU/ml, Maximal LH: 245.8 ± 63.3 mIU/ml と第1群に比し、良好な反応を認めた ($p < 0.01$) (図1)。

また第3群の Maximal LH は正常月経婦人の卵胞期の 144.3 ± 28.3 mIU/ml に比して、過剰反応の傾向が認められた ($p < 0.05$)。

図2は、TRH $500\mu\text{g}$ 静注による血中 PRL の反応をみたものである。各群とも TRH に対する反応性の低下が認められる。

(3) 下垂体腺腫摘除及び Bromocriptine 投与の性機能に及ぼす影響

第1群に主として trans-sphenoidal 法、1部は trans-frontal 法による下垂体腺腫摘除術を行った。trans-sphenoidal 法は、歯齦上部を切開し、鼻中隔、蝶形骨洞よりトルコ鞍底に至り、腫瘍摘

図2 Maximal increase of serum Prolactin to intravenous administration of $500\mu\text{g}$ of TRH in patients with hyperprolactinemia

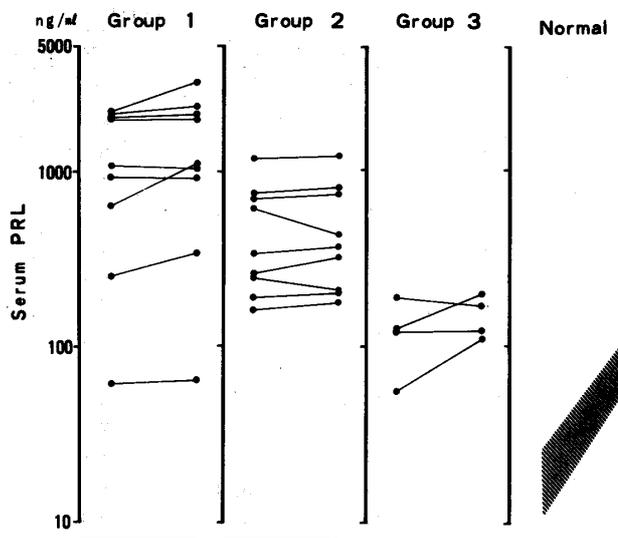
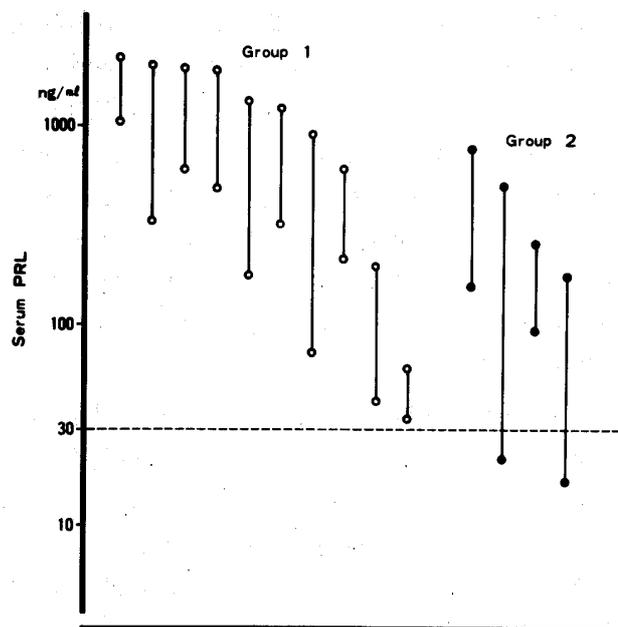


図3 Serum prolactin levels before and after operation of pituitary tumors in patients with hyperprolactinemia



除を行う方法である。また、第1群から第3群につき、Bromocriptine を1日5mg から15mg の範囲で連日経口投与を行い、月経周期に与える影響を、FSH, LH の分泌動態、更に基礎体温を測定して観察した。

第1群の視神経症状を呈した macroadenoma の症例の手術前後の血中 PRL 値を図3に示し

表2 LH-RH test before and after operation in patients with pituitary tumors

Case	Reaction to LH-RH							
	Before surgery				After surgery			
	LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	Basal	Maximal	Basal	Maximal	Basal	Maximal	Basal	Maximal
1	21.0	22.0	6.5	9.0	—	—	—	—
2	6.0	30.0	8.0	13.0	5.0	17.0	3.0	7.0
3	14.0	16.0	7.0	12.0	—	—	—	—
4	5.0	10.0	7.0	7.0	4.0	8.0	6.0	11.0
5	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	9.0	4.0	14.0
6	6.0	20.0	8.0	17.0	6.0	18.0	14.0	24.0
7	4.0	13.0	7.0	8.0	4.0	9.0	5.0	9.0
8	8.0	12.0	7.0	10.0	7.0	—	9.0	—
9	7.0	23.0	12.0	27.0	2.0	7.0	5.0	8.0
10	12.0	44.0	12.0	21.0	11.0	19.0	12.0	18.0
11	9.0	137.0	12.0	24.0	13.0	145.0	9.0	20.0
12	11.0	57.0	34.0	60.0	—	—	—	—
13	7.0	68.0	14.0	32.0	14.0	81.0	10.0	14.0
14	14.5	49.0	13.1	25.0	11.0	51.0	4.0	26.0

た。これら視神経症状を呈した macroadenoma の症例では、手術療法のみでは血中 PRL 値は十分に下降し得ず、症例1, 2, 4, 5は放射線療法(4,000R)と Bromocriptine を、症例3, 6, 7, 8, 9, 10は Bromocriptine を併用し、血中 PRL 値は正常域に復した。しかし、月経が再開したのは10例中2例にすぎず(症例2, 6)、この2例も Bromocriptine の服用を中止すると、すみやかに血中 PRL 値が上昇し、無月経となつた。月経の再開した2例のうち1例(症例2)は妊娠した。

手術前後の LH-RH 負荷に対する FSH, LH の反応をみると(表2)、手術前後で基礎値、反応値とも変化なく、低値を示し、症例によつては術後さらに反応性の悪化が認められた。

第2群の症例11, 12, 13, 14は trans-sphenoidal 法による下垂体腺腫摘除術を施行し、このうち症例12, 13, 14(症例14は術後 Bromocriptine を併用)は、血中 PRL 値が正常に復し、月経が再開した(図3)。これら microadenoma と確認された手術症例4例の術前後の LH-RH 負荷に対する FSH, LH の反応値をみると(表2)、FSH, LH の基礎分泌値は低値を示したが、反応性は第1群に比べ保たれていた。

第2群の他の症例は、症例15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 26の8症例に1日5mg から15mg の Bromocriptine を投与し、症例によつては clomiphene を併用し、症例22を除く7症例に治療開始後14日から180日で最初の排卵を認めている。症例19, 23は HMG-HCG 療法により排卵し、症例24, 25は現在手術待機中である。

第3群では6名の患者に1日5mg の Bromocriptine を投与し、全例月経が再開した。症例32では開腹による卵巣の病理組織診断で、多嚢胞性卵胞症候群(P.C.O.)と診断されている。症例33は、HMG-HCG 療法にて排卵した。排卵性月経を回復した症例を表3にまとめた。

(4) 高 PRL 血症における妊娠時血中 PRL 値及び乳汁分泌量

図4は、妊娠成功例の妊娠中の血中 PRL 値の変動を示す。手術のみで排卵妊娠した症例12, 13では、妊娠期間中はほとんど増加を示さなかつた。しかし手術に Bromocriptine を併用した例、Bromocriptine 単独使用例(症例2, 14, 15, 16, 17, 30)では、Bromocriptine 服用中止とともに、治療前又はそれ以上に PRL 値は急増し、以後妊娠末期まで漸増した。HMG-HCG 療法妊娠例(症例19, 33)では、初期より PRL 高値が

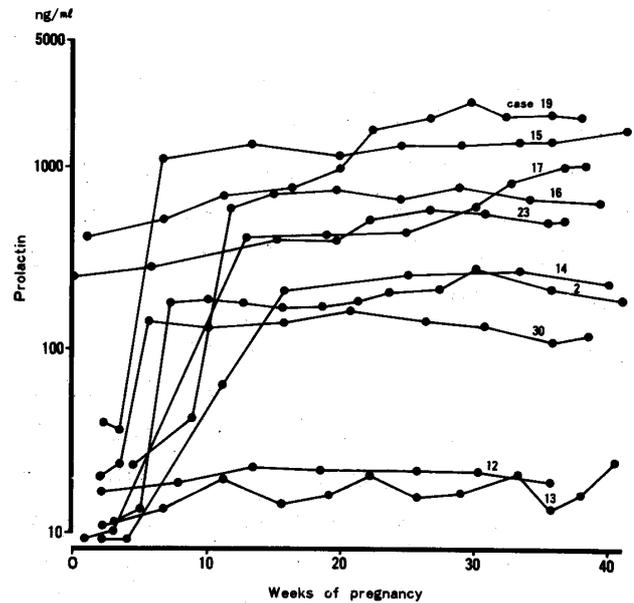
表3 Clinical course after treatment

Case	Treatment	First ovulation	Outcome of pregnancy
2	TSR+RT+Br.	Day 229	+
6	TSR+Br.	Day 187	-
12	TSR	Day 70	+
13	TSR	Day 33	+
14	TSR+Br.	Day 78	+
15	Br.+clom.	Day 143	+
16	Br.	Day 180	+
17	Br.+clom.	Day 33	+
18	Br.+clom.	Day 120	-
19	HMG	Day 14	+
20	Br.	Day 14	+
21	Br.	Day 41	-
23	HMG	Day 10	+
26	Br.	Day 28	-
27	Br.+clom.	Day 35	+
28	Br.	Day 46	-
29	Br.	Day 27	+
30	Br.	Day 18	+
31	Br.	Day 30	-
32	Br.	Day 43	+
33	HMG	Day 23	+

TSR: transphenoidal resection of pituitary tumor
 RT: radiation
 Br.: Bromocriptine
 clom: clomiphene

続き、末期には著しい高 PRL 血症を示した。妊娠例は、妊娠中期、後期、産褥期に視力、視野、眼底等眼科的検査及びレントゲン検査を施行した

図4 Serum prolactin levels throughout pregnancies in 10 patients



が、腫瘍増大を示す症例はなかつた。

表4は、生児の状態、母体血、羊水、臍帯血の PRL 値、乳汁分泌値を示した。分娩時の母体血 PRL の基礎分泌値と乳汁分泌量との関係は、症例15のように非常に高 PRL 血症にもかかわらず、産褥期の乳汁分泌量が少ないこともあり、また症例13のように PRL 値が低くても母乳のみで十分な場合もあり、分娩時母体血 PRL 値と乳汁

表4 Occurrence of delivery in patients with hyperprolactinemia

Case	Labor-delivery	Newborn		Prolactin levels (ng/ml)			Lactation*
		Birth weight (g)	Sex	Maternal blood	Cord blood	Amniotic fluid	
2	N.D. 41w-1d	2,760	♀	189.0	235.8	249.6	Good
12	N.D. 39w-6d	3,400	♀	26.7	159.9	321.3	Poor
13	N.D. 40w-6d	3,540	♀	24.5	—	—	Good
14	N.D. 39w-2d	2,820	♂	219.6	—	—	Good
15	N.D. 41w-5d	2,620	♂	1,677.5	300.0	—	Poor
16	N.D. 39w-2d	3,020	♂	621.6	292.8	564.0	Good
17	N.D. 39w-3d	2,910	♂	996.0	75.0	—	Moderate
19	N.D. 38w-2d	2,200	♂	2,263.8	301.8	67.2	Moderate
		3,060	♂		306.6	481.8	
23	N.D. 37w-3d	2,600	♂	426.6	126.0	—	Poor
		2,950	♀		213.0		
30	N.D. 41w-4d	3,110	♀	113.7	—	—	Good
33	C.S. 37w-4d	2,400	♂	548.9	171.6	—	Good
		2,210	♂				
		2,320	♂				

N.D.: normal delivery
 C.S.: cesarean section
 * Good: breast feeding only
 Moderate: mixed feeding
 Poor: milk only

分泌量との間には特に関連はなかつた。

考 案

無月経に乳汁分泌を伴った疾患は、従来、Chiari-Frommel 症候群 (1882年), Argonz del Castillo 症候群 (1953年), Forbes-Albright 症候群 (1954年) などの名称で知られていたが、PRL の免疫学的測定法が確立されるにつれて、これらの疾患に高 PRL 血症が重要な位置を占めていることが次第に解明されてきた。

我が教室において続発性無月経を訴えて来院した138例のうち、高 PRL 血症を示したのは36例26%で、そのうち乳汁分泌を認めた症例は27例75%であつた。残り102例のうち、正常 PRL 値で乳汁分泌が認められたのは20例で、内訳は Anorexia nervosa 2例, P.C.O. 2例, Chiari-Frommel 症候群 2例, 附属器摘除術後 1例, 原因不明 13例であつた。また、正常排卵周期を示した症例でも乳汁分泌が認められた症例もあり、種々のタイプの無月経症において、PRL の排卵現象と乳汁分泌に与える影響については異なつたメカニズムが働いていることが推察される。

高 PRL 血症の原因としては、器質性疾患と機能性疾患の2つをあげることができる。器質性疾患としては、prolactin producing pituitary adenoma がその主なものであり、これらは腫瘍の大きさによつて1 cm以上の macroadenoma と、1 cm以下の microadenoma に分類されることが多い。

我々は、トルコ鞍のX線像の形態の所見より高 PRL 血症を3群に分類し、それぞれの群のホルモン分泌動態、手術あるいは Bromocriptine 療法による治療成績について検討を加えた。その結果、トルコ鞍X線撮影 (単純撮影, 断層撮影) によりトルコ鞍に何等かの病変を認めた症例 (第1群及び第2群) は、33名中26名 (79%) で高 PRL 血症の中で器質性疾患が極めて重要な位置を占めていることが明らかとなつた。他に、B. Corenblum et al.⁵⁾ は高 PRL 血症患者の64%, M. Asfour et al.¹⁾ は75%に器質性疾患を報告している。

次に各群におけるホルモン分泌動態について考

察すると、血中 PRL 値は第1群で最も高値を示し、次いで第2群及び第3群の順であつた。すなわち、血中 PRL 分泌値が高値を示すほど腫瘍の大きさも大きく、特に血中 PRL 値が200ng/ml 以上の値を示す場合には下垂体腺腫と診断して間違いないようである。またX線像で明らかな腫瘍の存在が認められるにもかかわらず、血中 PRL 値が100ng/ml 以下を示すものは、いわゆる non-functioning tumor と考えられる。

Gonadotropin の分泌について考察すると、その基礎分泌値では第1群が最も低値を示し、次いで第2群であつた。第3群では、ほぼ正常月経周期婦人卵胞期に近似する値を示した。LH-RH に対する Gonadotropin の反応性をみると、第1群では低反応を示し、第2群、第3群となるにつれて反応性が認められ、特に第3群の LH の反応性は正常婦人に比しむしろ過剰反応の傾向が認められた。

以上のように、高 PRL 血症を伴う続発性無月経患者は、かなり大きな腫瘍で、圧迫などによる luteotrophic cell の障害が認められる症例以外では、たとえ下垂体腺腫が存在しても、Gonadotropin の低下は示さず、LH-RH には正常または過剰反応を示す事が明らかとなつた。

次に TRH 負荷による PRL の反応値は、第1群、第2群とも低値を示し、腫瘍細胞が既に十分な PRL を分泌しており、それ以上の刺激に反応しないのか、あるいは腫瘍細胞それ自身が TRH には反応しないのが、その原因と考えられる²⁾¹⁰⁾。

高 PRL 血症の治療については、その病因に従い、手術療法あるいは Bromocriptine 療法が行われる。下垂体腺腫の手術療法については、従来の主として開頭による trans-frontal 法に代わつて、経鼻的な trans-sphenoidal 法が急速に普及し、優れた治療成績が得られるようになった。我々は、第1群の全例に手術を行つたが、手術療法のみで血中 PRL 値を正常域値へ下降させることは困難で、Bromocriptine 併用投与が必要であつた。

すなわち、第1群のように腫瘍が大きく、視

神経症状が発現しているような症例群においては、手術を行つても腫瘍細胞の一部が残存し、血中 PRL 値の正常化を妨げているものと考えられる。

第2群の主として microadenoma の症例に対しては、Bromocriptine 療法をまず最初に行うべきであるという意見と、明らかに腫瘍が存在する場合には、その大小に関係なく手術を行うべきであるとする意見がある³⁾⁷⁾¹²⁾。

我が教室においては、第2群の16例に対しては手術例、Bromocriptine 治療例で、排卵率、妊娠率ともに大差はみられなかつた。ただ、microadenoma が将来増大し、種々の障害をもたらす可能性が存在するなら、腫瘍が小さい時に手術をすべきだと考える。一方、Bromocriptine の抗腫瘍作用の存在を指摘する報告もあり¹¹⁾、microadenoma に対する治療には、現在でも意見の一致をみていない。

第3群の機能性高 PRL 血症に対しては、我々はまず基礎疾患の有無を確かめた後、Bromocriptine 療法を行つている。Bromocriptine 投与により6例全例に排卵性周期が回復し、4例が妊娠した。

高 PRL 血症を手術療法、Bromocriptine 療法や HMG-HCG 療法、clomiphene 療法などの単独、あるいは併用療法により治療し、15例の妊娠成功例を得た。

下垂体腺腫を伴った患者が妊娠した場合、妊娠中腫瘍が急速に増大し、視神経の圧迫による失明や、pituitary apoplexia をひき起こすことがあり、慎重な配慮が望ましいとの報告がある⁴⁾⁹⁾。

我々は、妊娠例に対しX線学的方法で、下垂体腺腫の増大、及び視神経症状発現の有無についてチェックを行つているが、現在までのところ、急速な腫瘍の増大が認められた症例はない。

また、Bromocriptine 投与による妊娠例においては、Bromocriptine の胎児に対する催奇形作用はないと報告されているが⁸⁾、その投与については慎重に考慮されなければならない。

我々は、高温期が18日以上続き、妊娠成立が疑

われた時点で、Bromocriptine 服用を中止させ、経過を観察している。現在までに11例の出産例を経験しているが、1例の胎児奇形も認めていない。

以上、高 PRL 血症患者を放射線学的に分類し、その内分泌動態、治療成績について述べた。本疾患は、PRL の免疫学的測定法が確立され、ようやくその病態生理が解明されてきたところであり、依然不明な点が多い。しかし、最初に示したように、続発性無月経症の26%に高 PRL 血症が認められ、そのうちの約半数以上が、適切な各種治療法により排卵周期が回復しており、無月経症のすべてに血中 PRL の測定を行い、早期に治療を開始することが重要である。

本論文の要旨は、第23回日本不妊学会総会（於東京1978）及び第31回日本産科婦人科学会学術講演会（於東京1979）において発表した。

又、本研究の一部は昭和54年度文部省科学研究費No. 467271による。

文 献

1. Asfour, M. and L'Hermite, M. Hedouin-Quincaipoix, M. and Fossati, P.: Hypogonadism, galactorrhoea and hyper-prolactinaemia: Evaluation of pituitary gonadotrophins reserve before and under Bromocriptine. *Acta Endocrinol.*, 84: 738, 1977.
2. Barbarino, A., Marinis, L., Menini, E., Anile, C. and Maira, G.I.: Prolactinsecreting pituitary adenomas: Prolactin dynamics before and after transsphenoidal surgery. *Acta Endocrinol.*, 91: 397, 1979.
3. Bergh, T., Nillius, S.J. and Wide, L.: Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrhoeic women with hyperprolactinaemia and pituitary tumours. *Brit. Med. J.*, 1: 875, 1978.
4. Child, D.F., Gordon, H., Mashiter, K. and Joplín, G.F.: Pregnancy, prolactin and pituitary tumours. *Brit. Med. J.*, 4: 87, 1975.
5. Corenblum, B. and Taylor, P.J.: Prediction of response to Bromocriptine in the galactorrhea-amenorrhoea syndrome. *Fertil. Steril.*, 30: 338, 1978.
6. Gemzell, C.: Induction of ovulation in infertile women with pituitary tumours. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 311, 1975.
7. Gemzell, C. and Wang, C.F.: Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma.

- Fertil. Steril., 31: 363, 1979.
8. *Griffith, R.W., Turkalj, I. and Braun, P.*: Outcome of pregnancy in mothers given Bromocriptine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 5: 227, 1978.
 9. *Hwang, P., Guyda, H. and Friesen, H.*: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.*, 68: 1902, 1971.
 10. *Kleinberg, D.L., Noel, G.L. and Frantz, A.G.*: Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N. Engl. J. Med.*, 296: 589, 1977.
 11. *Vaidya, R.A., Aloorkar, S.D., Rege, N.R., Maskati, B.T., Jahangir, R.P., Sheth, A.R. and Pandaya, S.K.*: Normalization of visual fields following Bromocriptine treatment in hyperprolactinemic patients with visual field constriction. *Fertil. Steril.*, 29: 632, 1978.
 12. *Werder, K.V., Fahlbusch, R., Landgraft, R., Pickardt, C.R., Rjosk, H.K. and Scriba, P.C.*: Treatment of patients with prolactinomas. *J. Endocrinol. Invest.*, 1: 47, 1978.

(特別掲載 No. 4669, 昭55・3・12受付)