質問 (獨協医大) 正岡 薫

1) Tyrosine は CA の precourser であるが、これの投与が逆に CA の activity を低下させるのは何故か。

2) 末梢の CA system への影響を除外できないと思うが、中枢性 CA の活性といつてよいのか。

回答 (聖マリアンナ医大) 石塚 文平

1) Tyrosine hydroxylase の活性が多量の Tyrosine の存在でかえって阻害されるのではないかなどの可能性が考えられますが、あくまで推論にすぎません。

2) 血中の free のこれら代謝産物濃度は主に脳内のモノアミン活性を反映すると考えられてはおりますが、これも末梢の影響を全くうけていないと断言はできないと思います。

質問 (大阪大) 三宅 侃

Tyrosine 投与を昼頃されているが朝などにされたことはありますか。

回答 (聖マリアンナ医大) 石塚 文平

Tyrosine 投与は今の所、昼頃のみに行なっており、Tyrosine 投与への response の日内変動に関しては今後検討して行きたいと思えます。

94. いわゆる normoprolactinemia における prolactin (PRL) の夜間放出現象と PRL 分泌予備能との相関

(大分医大)

森 宏之, 合阪 幸三, 松岡 良

小池 貞徳, 水谷 勝美, 木川 源則

血中 PRL 値が30ng/ml 未満の排卵障害婦人18例(無排卵周期症3例, 第1度無月経5例, 第2度無月経1例, 黄体機能不全9例)と正 PRL 性乳汁漏出症3例(G群)とを対象として、血中 PRL の日内変動と、TRH 負荷に対する反応性の相関を検討した。13例の夜間高値出現群(NS ⊕群)の TRH への反応性は、5例の夜間高値が出現しなかつた群(NS ⊖群)に比して有意の過剰反応を示した。NS ⊕群の日内変動と TRH 反応性はG群と一致した。NS ⊖群の日内変動は正常婦人の卵胞期のそれと一致した。日中の PRL 値の平均は、NS ⊖群では 9.2 ± 6.1 ng/ml (M ± S.D. 以下同じ)で正常卵胞期と同じであつたが、NS ⊕群は 17.01 ± 7.53 ng/ml と有意に高く、この値はG群の 16.3 ± 3.29 ng/ml と差がなかつた。Bromocriptine を投与し、排卵の誘発又は黄体期の正常化を観察し、有効率をみると、NS ⊖群は0/5、NS ⊕群は11/13、G群は3/3で、夜間に高値が出現する症例に有効であつた。

これらのことより、排卵障害婦人のなかには① 昼間の PRL 値は正常域にあるが、夜間に高プロラクチン状態が数時間にわたって出現する occulted hyperprolactinemia の症例がある。② 正プロラクチン性乳汁漏出症も occulted hyperprolactinemia が病態の本質である。③ それらの occulted hyperprolactinemia は prolactin secreting capacity の増加を伴っており、TRH への反応性を検討することによつて診断可能である。④ Occulted hyperprolactinemia では昼間値は30ng/ml 未満であつても、高値を示している。NS ⊕群と NS ⊖群および正常卵胞期の平均値からみると、血中 PRL の正常上限値は15ng/ml とし、15~30ng/ml は潜在性高プロラクチン血症、30ng/ml 以上を高プロラクチン血症とすることが妥当と考えられた。

質問 (大阪大) 青野 敏博

排卵障害症例の80%位に潜在性高プロラクチン血症が見付かつたとのことですが、顕在性の高プロラクチン血症が全体の20%であることと合わせると、全排卵障害の90%近くがプロラクチンに関連した無排卵症であることとなりますが、それでよろしいのでしょうか。

回答 (大分医大) 森 宏之

1. 日内変動を検討しえた群内での結果であり、全排卵障害に対する割合は15~20%程度と考えます。

質問 (山口大) 加藤 紘

負荷するために TRH を使用された特別な理由があれば御教示下さい。

TRH 以外にもドパミン拮抗剤(メトクロプラマイド、ドンペリドンなど)ではいかがでしょうか。

回答 (大分医大) 森 宏之

1. MCP 等については検討していません。また TRH 負荷量として500 μ g が適当な量とは思っておりませんので、今後検討します。

質問 (防衛医大) 関 克義

夜間血中 PRL が30ng/ml 以上に増加しなかつた患者群は正常婦人と比較して PRL の分泌が低下しているのではないか。またこれらの患者の血中 PRL は統計的有意な日内変動から見られましたか。

質問 (大分医大) 森 宏之

1. 夜間に30ng/ml をこえない群でも夜間に高まつており、またこれは正常卵胞期の値と同じことから、プロラクチン分泌が逆に低下しているということは考えられません。

質問 (徳島大) 森下 一

1. 夜間高 PRL 血症例では血中 LH は PRL の変動

と同調しましたか。

2. 夜間高PRL血症例と高PRL血症例とでLH-RHでの血清LHの変動に差異はありましたか。

回答 (大分医大) 森 宏之

1. LH-RHに対するgonadotropinの反応性は両群で差はありませんでした。

2. Prolactin値とLH値の日内変動には明らかな相関はありませんでした。

95. ヒトプロラクチン産生下垂体腺腫由来の細胞株樹立とその細胞増殖におよぼすブロモクリプチンおよびエストラジオールの効果

(防衛医大)

菊池 義公, 百瀬 栄子, 関 克義
石田 雅巳, 加藤 宏一

ヒトプロラクチン産生下垂体腺腫由来の細胞株の樹立は、プロラクチンの産生または放出機構並びにその細胞増殖機構の解明に重要な実験モデルを与える。我々はすでに本細胞株の樹立に成功し、ブロモクリプチンやエストラジオールによるin vitroでの直接効果を検討した。手術時に剔出された下垂体腫瘍は細切後、0.25%トリプシンで処理され、10%FCSおよびペニシリンとストレプトマイシンを含むRPMI 1640メディアム中に移され、通常の条件下で培養された。メディアムは3日毎に交換され、約2カ月後コロニー形成が認められ、株化に成功した。週に一度継代培養され、現在継代50を数え、微量ではあるがメディアム中へのプロラクチンの分泌が認められる。継代数30を数える細胞の倍加時間は14時間と速く、コロニー形成能は9%と低いがヌードマウスへの移植率は100%であった。移植腫瘍では原腫瘍に比しその構造、細胞および核の異型が顕著となり悪性所見を呈した。In vitroでの本細胞の増殖におよぼすブロモクリプチンの効果をみると、2.5~10.0nMの間で濃度依存性の抑制効果が認められ、プロラクチン産生下垂体腺腫としての原性格を明瞭に持っている様に考えられた。

質問 (群馬大) 五十嵐正雄

先生の確立された細胞株のGH分泌能についてはいかがですか。

回答 (防衛医大) 菊池 義公

growth hormoneの産生は本細胞株ではみられませんでした。

質問 (宮崎医大) 宮川 勇生

実験成績よりみますとBromocriptineにはプロラクチン産生細胞へdopamine receptorを介さないで

も作用する。すなわち直接作用を有すると解釈しても良いのでしょうか。

回答 (防衛医大) 菊池 義公

ブロモクリプチンのProlactin cellsに対する効果は、このin vitroの実験に関する限り、Dopamine Receptorを介さないで起こる作用であると考えます。

質問 (名古屋保健衛生大) 米谷 国男

ヒト下垂体Prolactinomaは個々の腫瘍によつてそのエストロゲン感受性が異なると考えられるが、先生の樹立されたprolactinomaの培養細胞株のEstradiolに対する増殖能の態度から、妊娠時に時として増悪するヒトMicroprolactinomaの病態の間に何か考えておられる事がありましたらおきかせ下さい。

回答 (防衛医大) 菊池 義公

プロラクチン産生下垂体腺腫細胞に対するEstradiolの効果は、この使用された濃度では一定の効果は認められなかった。

エストラジオールの刺激効果がプロラクチンを誘導することを期待して行つた実験ですが、そのような効果も認められませんでした。

96. 高プロラクチン血症性無月経における内因性opioid活性の意義

(防衛医大)

関 克義, 上里 忠司, 加藤 宏一

動物およびヒトにおいてopioidがLHの放出を抑制し、プロラクチン(PRL)の分泌を促進することが報告されている。一方、高PRL血症性無月経患者(h-PRL)にdopamine(DA)のantagonistを投与すると、gonadotropinの分泌は増加しh-PRLにおいて内因性DA活性の亢進によりgonadotropinの分泌は抑制されていると考えられる。今回h-PRLにおける内因性opioidおよびDA活性について究明すべく、h-PRL(microadenoma, 9名)および正常婦人(卵胞期初期, 4名)にnaloxone(N)(0.4mg, iv bolus)あるいはmetoclopramide(10mg, iv bolus)を投与し、投与前後において血中LH, FSH, PRLを測定した。h-PRLにおいてLH, FSHの基礎値はcontrolと同様であったが、血中estradiol(E₂)は有意に低下していた。Nの投与によつて正常婦人のLH, FSH, PRLは変化しなかった。N投与によつてh-PRLのPRLは変化しなかったが、LHおよびFSHは9名のh-PRL中5名において有意に増加した(LH-Responder)。他の4名では有意に変化しなかった(LH-Nonresponder)。MCP投与に対するPRLの反応はLH-Responderおよび