The Japan Neurosurgical Society

ホルモン分泌性下垂体腺腫（成長ホルモン過剰症及びプロラクチン過剰症）の臨床的問題点

森　信太郎・松村茂次郎・児玉　安紀・魚住　徹・渡部　優*
滝本　昇*・岩田　吉一*・黒田良太郎*・越野兼太郎*・六川　二郎*
神川喜代男*・最上平太郎*・橋本　琢磨**・大西　利夫**・宮井　潔**
熊原　雄一**・松本　圭史***

Clinical Study on Functioning Pituitary Adenomas (Prolactin Secreting and Growth Hormone Secreting Adenomas)

Shintaro Mori, Shigejiro Matsumura, Yasunori Kodama, Tohru Uozumi, Masaru Watanabe*, Noboru Takimoto*, Yoshikazu Iwata*, Ryotaro Kuroda*, Kentaro Koshino*, Jiro Mukawa*, Kiyoo Kamikawa*, Heitaro Mogami*, Takuma Hashimoto**, Toshio Ohnishi**, Kiyoshi Miyai**, Yuichi Kumahara** and Keishi Matsumoto***

Department of Neurosurgery, Hiroshima University
**Department of Neurosurgery, Osaka University*
***Department of Clinical Pathology, Osaka University*
****Department of the Second Pathology, Osaka University*

Summary

1. Thirteen of 35 chromophobe adenoma cases revealed abnormally high blood levels of prolaction (1380–15000 ng/ml). In these cases high levels of prolactin was disclosed in the cerebrospinal fluid and the media in which the tumor specimens were incubated. Three of these 13 cases were verified to have had recurrence in 3 years after treatment, while the other 22 cases with relatively lower prolactin levels showed no recurrence. Quantitative determination on PEG, according to our own method, showed that tumor size of these abnormally high prolactin cases was larger than that of relatively lower prolactin cases. Abnormally high blood levels of prolactin were found to maintain more than 1000 ng/ml after surgery and irradiation.

2. Sixteen cases of growth hormone secreting adenoma was examined endocrinologically. From the examination of GH responsiveness to various stimuli, these 16 cases were supposed to be classified to 3 types, i.e. TRH-responsive type (8 cases), LH–RH-responsive type (4 cases) and non-responsive type (4 cases). In 5 cases of the TRH-responsive type, the basal blood levels of GH decreased significantly in one year after irradiation.

3. In three groups of pituitary adenomas, i.e. prolactin secreting adenoma (13 cases), GH secreting adenoma (16 cases) and non-functining adenoma (22 cases), the frequency of impaired ACTH and gonadotropin secretion was observed to be the highest in prolactin secreting adenomas and the lowest in GH secreting adenomas, however the frequency of impaired TSH secretion was the highest in GH secreting adenomas and the lowest in the prolactin secreting adenomas.

Key words: functioning pituitary adenoma, prolactin secreting adenoma, GH secreting adenoma, hypothalamic releasing hormone, radioimmunoassay

広島大学脳神経外科
*大阪大学脳神経外科
**大阪大学中央臨床検査科
***大阪大学第2病理

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

I はじめに

近年，下垂体ホルモンの直接測定と TRH, LH-RHなどの視床下部ホルモンを用いた下垂体ホルモン分泌能検査が開発され下垂体およびその近傍の疾患の病態の詳細が次第に明らかとなってきている．たとえば従来ホルモン分泌性下垂体腺腫としてはGH分泌腫瘍がもっとも多く，ACTH分泌腫瘍がこれに次ぎ，これら以外の下垂体ホルモンを分泌する腫瘍は極めてまれであると考えられていた[17]．しかし血中 prolactin (PRL)の測定が行なわれるようになってかなりの高い頻度で PRL 分泌腫瘍が存在すること[37]が明らかとなって従来の下垂体腺腫に関する臨床内分泌学的概念は大幅に変わりつつある．

1972年に下垂体およびその近傍腫瘍症例における系統的内分泌学的研究を開始して，過去3年間にわれわれが経験した現時点でホルモン分泌性と考えられる下垂体腺腫はGH分泌腫瘍とPRL分泌腫瘍のみであって，ACTH分泌腫瘍およびその他の下垂体ホルモン分泌腫瘍は残念ながら経験していない．以下GH分泌腫瘍および PRL 分泌腫瘍自験例において明らかにされた臨床内分泌学的知見を中心として述べる．

II 対　　象

対象とした症例は1972年2月より1975年10月までに大阪大学脳神経外科およびそれに引き続いて広島大学脳神経外科においてわれわれが経験した下垂体腺腫症例51例である．このうち16例がGH分泌腫瘍，13例が PRL 分泌腫瘍，残り22例は現時点では内分泌学的に非分泌性下垂体腺腫と診断された．

III 方　　法

下垂体ホルモン分泌検査は従来より報告[36]しているごとく，ITT における GH[31], TRH test における TSH[25], PRL[30], LH-RH test における LH, FSH[12] の血中濃度の変動をそれぞれ radioimmunoassay により測定した．ACTH 分泌能に関しては metyrapone test[8] における尿中 17-OHCS の反応および ITT における血中 cortisol の反応を各々 Porter-Silver reaction および competitive protein binding analysis[29] を用いて測定した．それぞれのホルモンの反応性を多数の健常人より得られた正常範囲に照らして判定を行なった．

腫瘍の大きさはわれわれの考案した PEG autotomography におけるトルコ鞍および第3脳室先端部の計測法[39]を用いて測定した．

IV 結　　果

1. PRL 分泌腫瘍

1) 血中 PRL 濃度について (Fig. 1)

従来 PRL はその分泌調節機構の major な因子は PIF (prolactin inhibiting factor)であると考えられており，下垂体の病変においては正常ないし分泌低下，一方視床下部の障害においては分泌亢進が起り，従って血中PRLの測定が視床下部あるいは下垂体の病変の鑑別診断に有用であろうと考えられてきた[20]．われわれが，PRL の測定を開始した目的もここにあったのであるが，実際にこれまでに経験した視交叉部腫瘍症例の TRH test の sample を測定してみると，典型的な視床下部障害をきたしていると考えられる頭蓋咽頭腫および視交叉部異所性松果体腫[34]の症例において血中 PRL 濃度が 50 ng/ml を越えるものは1例もなく，またしばしば galactorrhea の合併が報告されている acromegaly を呈したGH分泌腫瘍例16例においても 100 ng/ml を越えるものは1例にすぎない[40]．

一方，従来非分泌性と考えられてきたいわゆる嫌色素性下垂体腺腫35例中の13例に1,380～15,000 ng/ml という血中 PRL 異常高値を示す症例が見出された．これら13例を除いた嫌色素性下垂体腺腫22例の血中 PRL 濃度は negligible～66 ng/ml であって，これら異常高値群が他の腫瘍群と明らかに異なった PRL 分泌様式を有していることは明白である．

この事実からわれわれは自験下垂体腺腫51例を22例の非分泌性下垂体腺腫，13例の PRL 分泌腫瘍および16例のGH分泌腫瘍の3群に大別して検討した．

2) 腫瘍組織培養の medium 中および髄液中の PRL 濃度について

Table 1 に PRL 分泌腫瘍1例および非分泌性下垂体腺腫5例の血中，培養24時間，48時間の medium 中およ

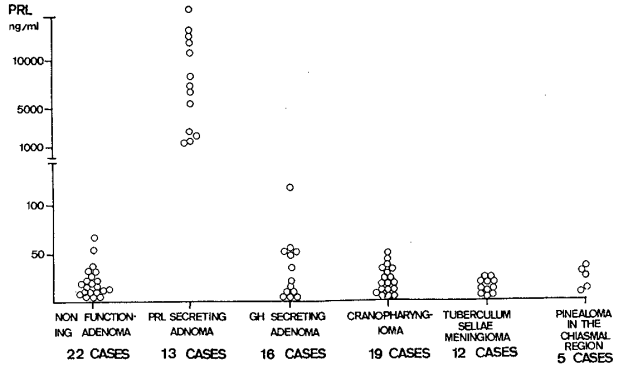

Fig. 1 Basal plasma prolactin level in sellar and suprasellar tumor cases

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

Table 1 PRL levels in plasma, incubation medium and CSF in pituitary adenomas (ng/ml)

CASE NO	DIAGNOSIS	PLASMA	INCUBATION MEDIUM 24 hrs	INCUBATION MEDIUM 48 hrs	CSF
44	PRL SECRETING	1210	2400	3000	1550
18	NON FUNCTIONING	10	NEG	NEG	ND
26	NON FUNCTIONING	3	NEG	NEG	5
45	NON FUNCTIONING	31	50	37	ND
52	NON FUNCTIONING	13	79	31	NEG
60	NON FUNCTIONING	5	NOT DETERMINED		5

NEG : NEGLIGIBLE ND : NOT DETERMINED 1975·10·19

Table 2 Frequency of impaired pituitary hormone response in pituitary adenoma (%)

PITUITARY ADNOMA NO. OF CASES	GH↓	ACTH↓	LH↓	FSH↓	TSH↓	PRL↓
NONFUNCTIONING 22	100	18	59	36	59	38
GH SECRETING 16	−	0	44	25	69	6
PRL SECRETING 13	100	27	85	77	38	−
TOTAL 51	100	21	61	43	57	24

1975·10·19

び髄液中の PRL 濃度を示した.

PRL 分泌腫瘍症例においては medium および髄液ともに 1,000 ng/ml 以上の高い濃度が示され，一方同じ条件で検討した非分泌性下垂体腺腫 5 例においては測定しえた medium，髄液ともに negligible～79 ng/ml であった.

3) PRL 分泌腫瘍症例の治療前の下垂体ホルモン分泌能について

Table 2 は下垂体腺腫 3 群の治療前の下垂体ホルモン分泌能低下の頻度を示したものである．PRL分泌腫瘍症例の ACTH, LH, FSH の分泌低下発生の頻度はそれぞれ27%，85%，77%で下垂体腺腫 3 群中もっとも高く，逆に TSH 分泌低下の頻度は38%で 3 群中もっとも低い.

4) 治療後の血中 PRL 濃度の推移

Fig. 2 に PRL 分泌腫瘍症例および非分泌性腺腫症例の治療後および follow up における血中 PRL 濃度の推移を示した．PRL 分泌腫瘍においてはいずれも治療後の血中 PRL 濃度は 1,000 ng/ml 以上と高濃度を保っている.

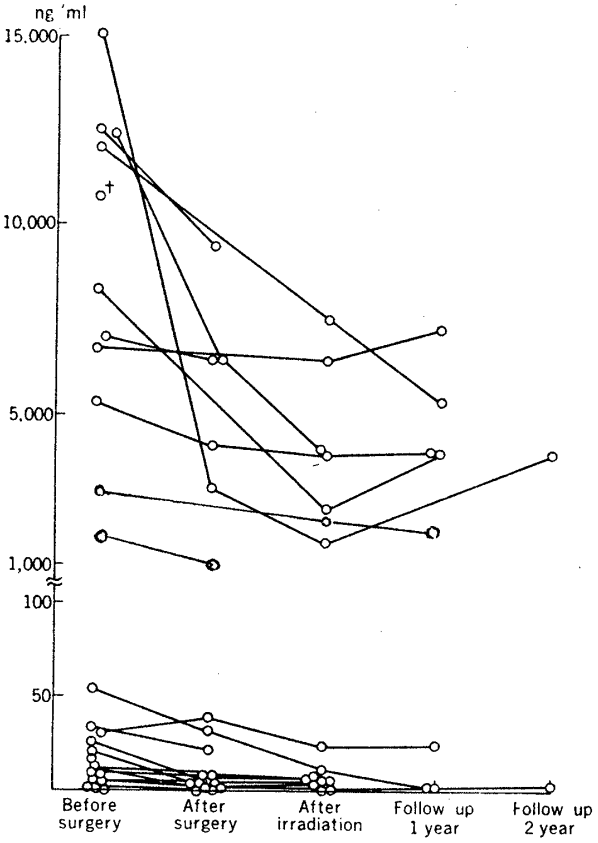

Fig. 2 Changes of plasma prolactin level before and after treatment

被膜内に腫瘍を亜全剔し，術後照射を行ない治療後の PEG において鞍内は空洞化し suprasellar extension もまったくないと考えられた症例においても血中 PRL は術前と比べてほとんど変化がなく依然として極めて高い濃度を保っている[37].

5) PRL 分泌腫瘍の臨床的特徴

PRL 分泌腫瘍 13例の臨床像を非分泌性腺腫 22例と比較した（Table 3）.

われわれの方法[39]によりPEG上の腫瘍の大きさを検討するとトルコ鞍の深さVが 17 mm を越えるものは60%，鞍上部伸展の比較的大きさを示す ΔT が 300 mm² を越えるもの50%といずれも非分泌性腺腫症例と比較して大きなものが多い．この結果として手術に際して partial removal に終らざるをえなかったものが半数を占める．また 3 年以内の follow up において再発の確認された 3 例および組織学的に pleomorphism の指摘された 3 例はいずれも PRL 分泌腫瘍であった.

下垂体ホルモン分泌能に関しては前述のごとく ACTH, gonadotropin 分泌能低下の頻度は 3 群中もっとも高く，TSH 分泌能低下の頻度は 3 群中もっとも低い.

PRL の生理的作用としての galactorrheaは13例中 3 例

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

Table 3 Characteristics of prolactin secreting pituitary adenoma

PITUITARY ADENOMA		PROLACTIN SECRETING	NON FUNCTIONING
NO. OF CASES		13	22
PEG	V >17mm	60 %	40 %
	ΔT >300mm²	50 %	20 %
SURGERY	SUBTOTAL	50 %	80 %
	PARTIAL	50 %	20 %
RECURRENT CASES		3/13	0/22
PLEOMORPHISM		3/13	0/22
PITUITARY HORMONE RESPONSE	GH ↓	100 %	100 %
	ACTH ↓	27 %	18 %
	LH ↓	85 %	59 %
	FSH ↓	77 %	36 %
	TSH ↓	38 %	59 %
	PRL(ng/ml)	1380–15000	NEG–66
GALACTORRHEA		3/13	0/22

JAN '76

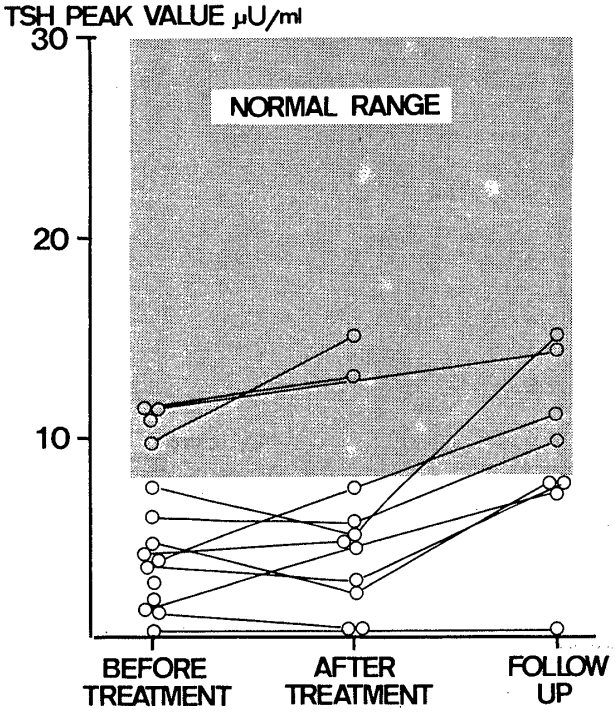

Fig. 3 Changes of TSH response to TRH after treatment in patients with acromegaly

に認められたが，いずれも注意を喚起して初めて自覚する程度のもので患者の愁訴とはなっていない．

2. GH 分泌腫瘍

1) 下垂体ホルモン分泌能について

われわれが過去3年間に経験したGH分泌腫瘍は16例であって，いずれも著明な末端肥大症を呈しており，うち4例に顕性糖尿病が認められた．また3例に視交叉症候群がみられ PEG により suprasellar extensionが確認された．

これら症例の下垂体ホルモン分泌能に関しては Table 2 に示したごとくACTH, LH, FSH分泌能低下の頻度はそれぞれ0%，44%，25%で下垂体腺腫3群中もっとも低率であるのに反し，TSH 分泌能低下の頻度は69%で3群中もっとも高率である．TRH 投与後の血中 TSH濃度の peak は正常と判定された症例においても正常範囲下限をわずかに上回る程度で全般的に低反応であることは明らかであるが，これを治療後および follow up において追求すると，この TSH の低反応性は治療後血中GH濃度の下降とともに次第に改善し正常化してくる傾向を示している (Fig. 3)．

2) 各種負荷試験におけるGHの反応性について

GH分泌腫瘍症例におけるGH分泌動態を検討する目的で ITT, TRH test, LH-RH test, OGTT, arginine test, exercise, chlorpromazine test, PEG の各種負荷試験における血中GH濃度の反応性を調べた．Controlとして行なった生理食塩水静脈内投与後の血中GHの変動は +18～−49% であることから±100% 以上の変動を有意の反応とするとこれら症例中いずれの負荷試験に対しても有意の反応を示さなかった症例は pituitary apoplexy 直後の状態にて検査された case 90 TT[38] を除き15例中2例(case 136 ST, case 168 TK) にすぎない．このようにGH分泌腫瘍の多くが外因性の刺激に反応しやすいものであることを示している (Fig. 4)．

3) TRH, LH-RHに対するGHの反応性の比較

各負荷試験のうち TRH および LH-RHに対するGHの反応がもっとも著明でかつもっとも高頻度であることから TRH に対する反応性を縦軸に LH-RHに対する反応性を横軸にとって plot して検討した (Fig. 5)．TRH, LH-RH に対してともに 100%以上反応するものはなく TRH に対してのみ100%以上反応するもの8例，LH-RH に対してのみ 100%以上反応するもの4例，いずれに対しても反応しないもの4例が認められ，GH分泌腫瘍が TRH, LH-RH に対する反応性に関して TRH 反応型，LH-RH 反応型および無反応型の3群に分類されることが判明した．

4) 治療後の TRH および LH-RHに対するGHの反応性

治療後および follow up における TRH および LH-

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

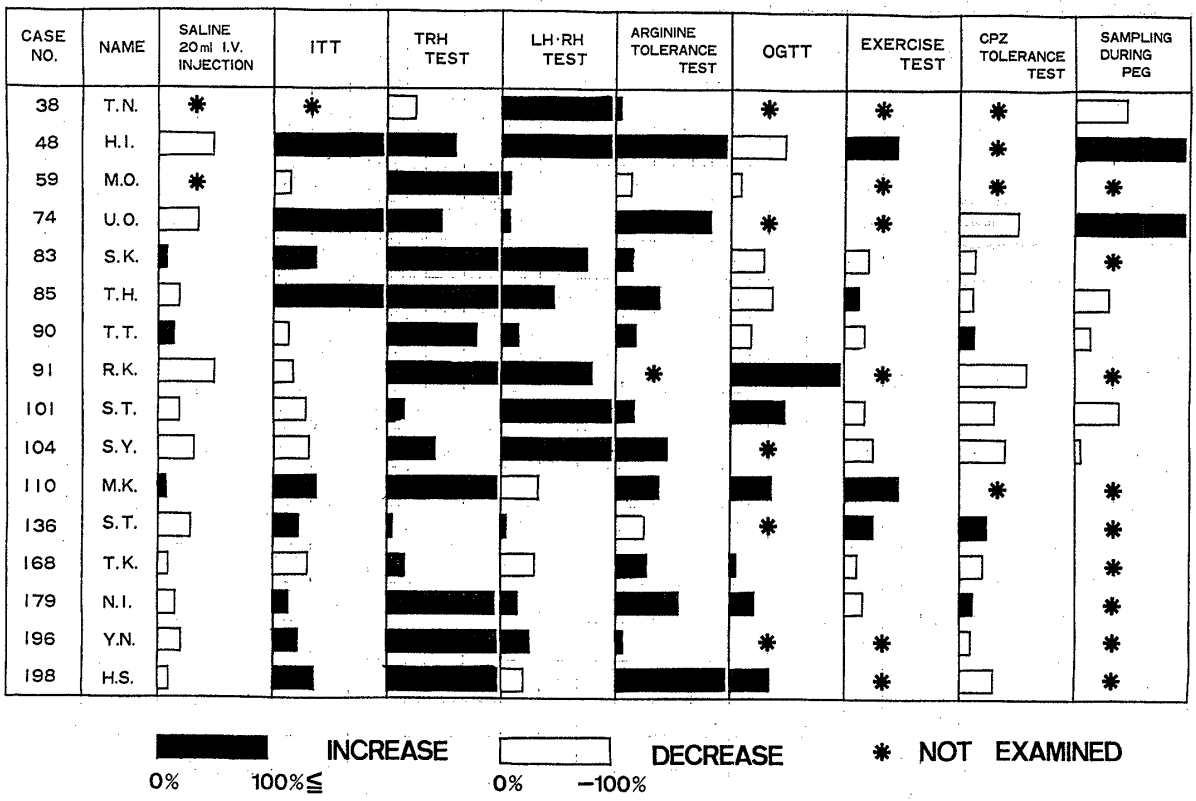

Fig. 4 GH response in various examination in acromegaly before treatment (%)

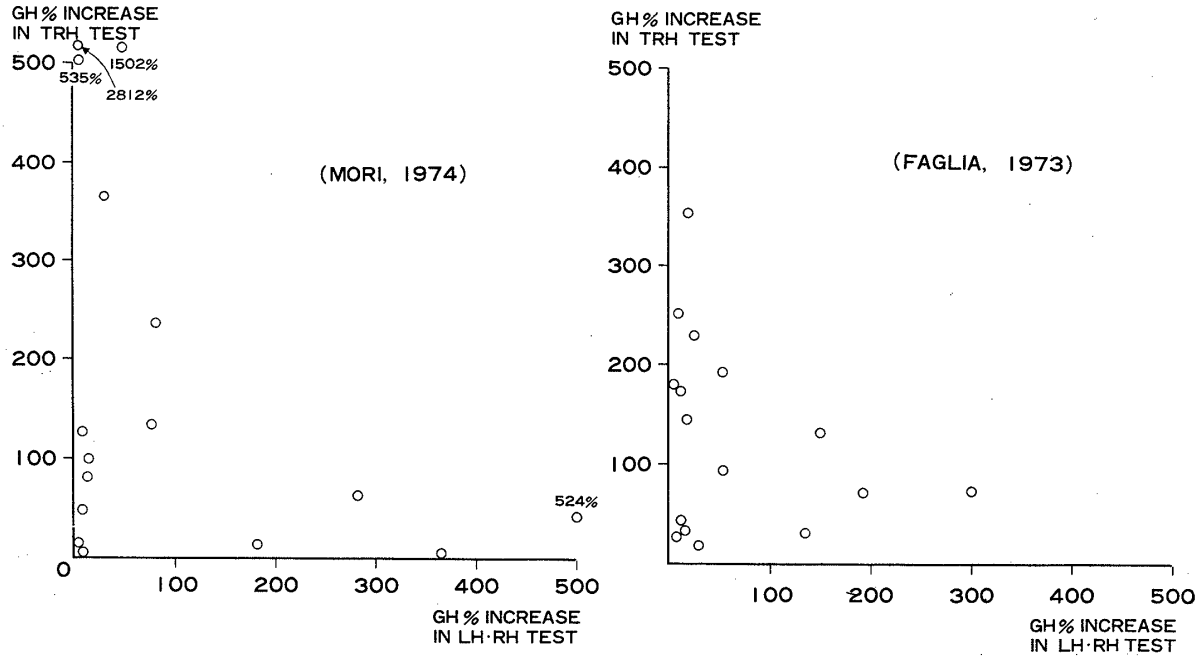

Fig. 5 Plasma GH response to TRH and LH–RH in patients with acromegaly

RH に対するGHの反応性を検討した.

TRH, LH-RHに対するGHの反応性は治療後血中GH濃度の下降した時点においても 100%を境としてほとんど変化しないことを示している (Fig. 6).

5) 照射療法後の血中GH濃度の推移

Fig. 7 はGH分泌腫瘍3群の照射療法を受けた9例 (TRH 型5例, LH-RH型2例, 無反応型2例) の照射療法前後に施行された各種負荷試験における血中 GH basal level の平均値を plot したものであるが TRH型の

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

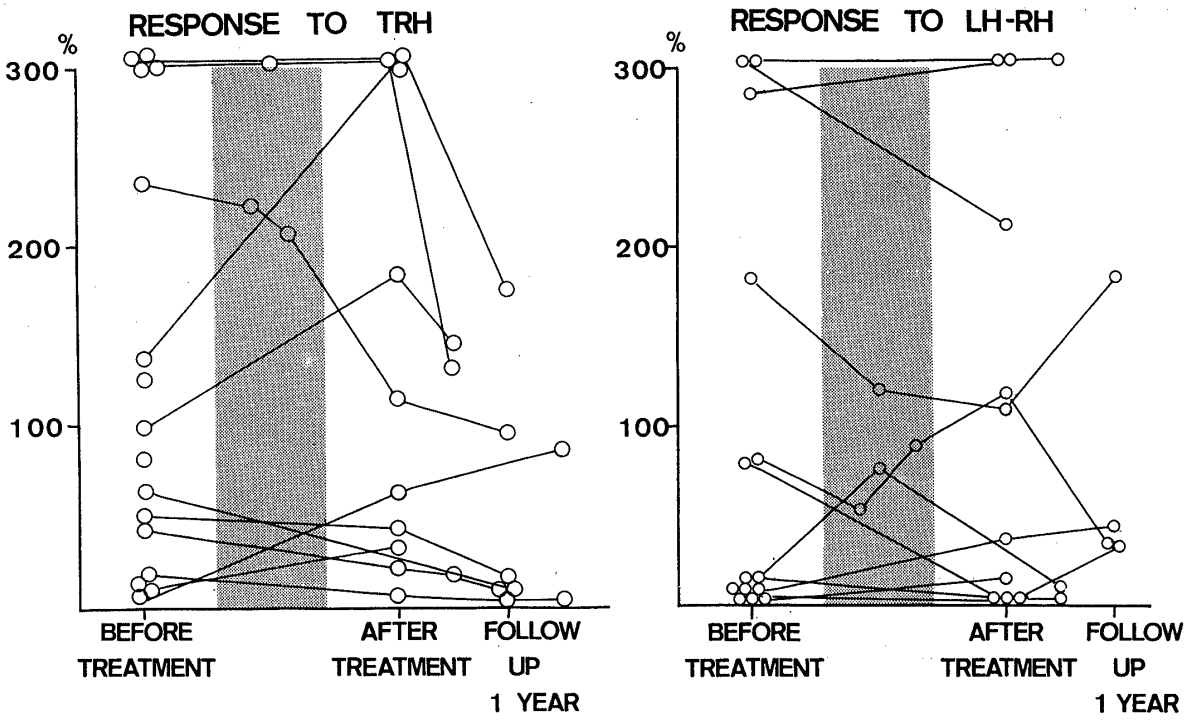

Fig. 6 Plasma GH response to TRH and LH-RH after treatment (% increase)

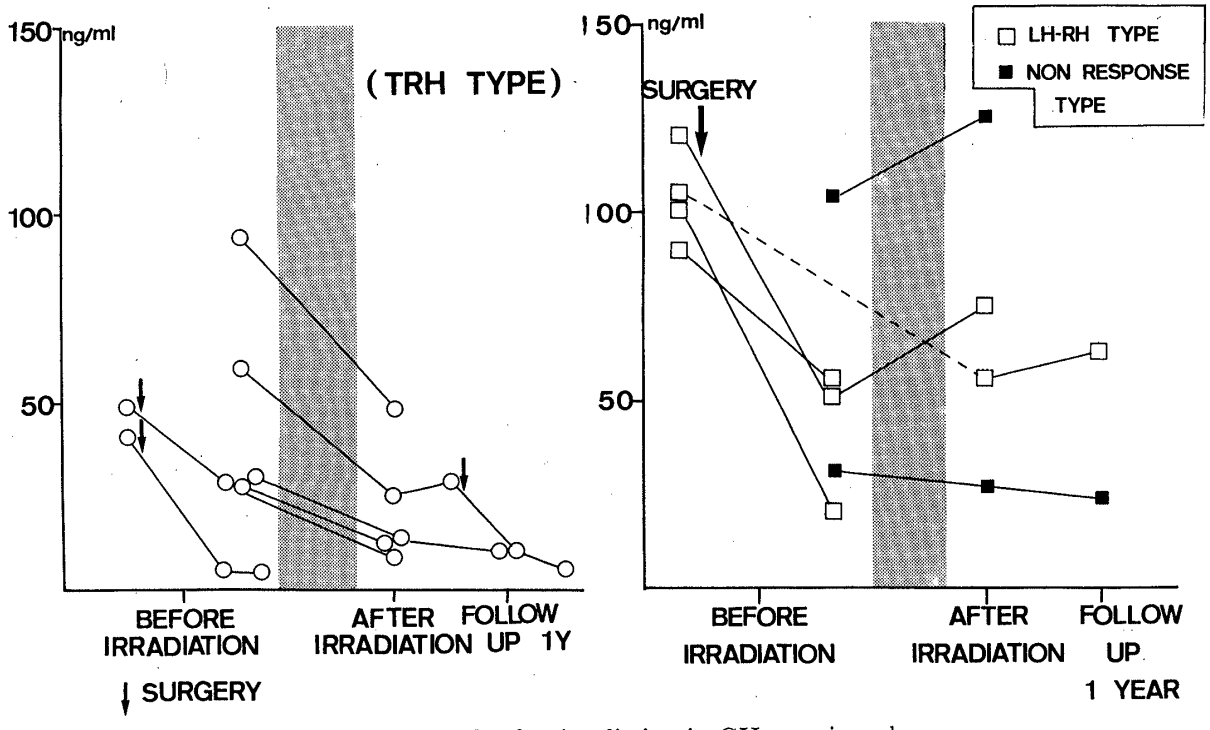

Fig. 7 Plasma GH levels after irradiation in GH secreting adenomas

5例においてはいずれも照射療法後明らかにGH濃度の下降の傾向が認められる．一方 LH-RH型および無反応型の4例においては術後，照射前の data のえられなかった case 101 SaT を除き血中 GH basal level は照射療法前とほとんど変化がないかむしろ上昇するような傾向が認められる．各症例における TRH, LH-RH に対する反応性と照射療法前後における血中 GH basal levelの変化を示したものが Table 4 である．TRH 反応型の5例はいずれも照射療法後，follow up 1年の間に46～64%のGH濃度の下降が認められているが，LH-RH 型の2

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

Table 4 Effect of irradiation and GH response in ITT, TRH test and LH-RH test

CASE NO.	NAME	GH RESPONSE ITT	TRH	LH-RH	GH LEVEL BEFORE	AFTER	EFFECT OF IRRAD.
38	TN		−	+	52.0	47.7	− 8 %
48	HI	+	−	+	101.6	*	
59	MO	−	+	−	278.9	*	
74	UO	+	−	−	30.7	23.8	−22%
83	SK	−	+	−	28.1	10.1	−64%
85	TF	+	+	−	307.1	*	
90	TT	−	−	−	9.2	*	
91	RK	−	+	−	58.9	25.3	−57%
101	ST	−	−	+	(105.3)	56.0	(−47%)
104	SY	−	−	+	90.1	*	
110	MK	−	+	−	93.7	50.5	−46%
136	SuT	−	−	−	104.3	126.0	+21%
168	TK	−	−	−	33.6	*	
179	NI	−	+	−	41.3	*	
196	KN	−	+	−	29.3	8.9	−70%
198	HS	−	+	−	30.1	15.4	−49%

* : CASES WITHOUT IRRADIATION THERAPY

例および無反応型の2例においては22%以下のGH濃度の下降しかえられていない.

V 考 察

1. PRL 分泌腫瘍

ホルモン分泌下垂体腺腫[17]として従来知られているものとしてはGH分泌腫瘍がもっとも多く，これに次ぐ比較的まれなものとして ACTH 分泌腫瘍，すなわち Cushing 病がある．われわれの成績においては ACTH 分泌腫瘍より高頻度に，ほぼGH分泌腫瘍と匹敵する発生頻度で PRL 分泌腫瘍が存在することが明らかとなった．これ以外に実際に下垂体ホルモンの測定が行なわれてホルモン分泌が確認されている腫瘍としては，TSH 過剰分泌と hyperthyroidism を伴った下垂体腺腫の報告[10)23)]があり，ごく最近に下垂体性 gonadotropin 分泌腫瘍が報告されて[4)22)]いるがこのような症例はいずれも極めてまれなものと考えられる．

これらホルモン分泌腫瘍と分泌されているホルモンを調節する視床下部因子との関係，すなわち ACTH, gonadotropin, TSH のように末梢標的ホルモンを有しこれによる feed back mechanism によって調節され視床下部からは RF のみで調節されていると考えられる[15]ホルモンにおいては，これを分泌する腫瘍の発生はまれであって，一方 GH, PRL, MSH のように末梢ホルモンを有しておらず，視床下部からはRFおよび IF の両方で調節されていると考えられる[15]ホルモンのうち GH，PRLの2つに高頻度にホルモン分泌腫瘍が発生することを考えると大変興味深い．

したがって現在非分泌性と考えられている腫瘍症例においても，電顕像において顆粒の見出されているような症例[19]のうちにはまだ十分測定の行なわれていない protein あるいは peptide (hormone) を分泌している腫瘍がかなりの頻度で含まれているのかも知れない．

Forbes が galactorrhea，amenorrheaを伴う下垂体腺腫症例を最初に報告して以来，欧米では PRL 分泌腫瘍がかなりの頻度で存在するであろうと想像されていたが．最近になって実際に PRL が測定された成績[35]をみるとこれら Forbes-Albright 症候群を呈する症例の血中PRL濃度は必ずしも異常高値を示さず，PRL の生理的濃度[7]の上限と考えられる 600 ng/ml を越えるものは数少ない．このようにPRL異常高値を示す下垂体腺腫の報告[2)3)6)41)]はいくつか認められるのであるが，これが実際にどの程度の頻度で存在するかということに関してはまったく知られていなかった．共同研究者の1人，大西が PRL の測定を開始したのは1973年であるがそれまで約1年半の間にわれわれの経験した下垂体腺腫症例の TRH test の sample を測定してみると，5,000 ng/ml 以上の PRL 濃度を示す症例がいわゆる非分泌性と考えられていた嫌色素性下垂体腺腫の⅓以上に見出された．これら症例においては愁訴となりうる程度の galactorrhea を有するものは1例もなく，わずか3例に軽度の galactorrhea が確認されたにすぎず，従来からいわれている Forbes-Albright 症候群とは異種のものであると考えられる．この過剰な PRL が髄液中および摘出腫瘍組織を培養した medium 中にも高濃度に検出されたことは，in vitro system におけるホルモン測定にはいろいろの問題が含まれてはいるものの，この過剰な PRL が腫瘍から分泌されていたことを示す証拠となりうるものと思われる．この分泌機構，すなわち PRL 異常高値が腺腫の自律性分泌によるものかあるいは上位中枢からの強力な分泌刺激により惹起されたものであるのかという問題に関しては議論の多いところである．われわれは前述のごとく腫瘍がほとんど除去されたと考えられるような症例においても治療後血中 PRL 濃度に変化のみられないこと，および典型的に視床下部が障害されていると考えられる鞍上部腫瘍群[28)34)]においても血中 PRL 濃度はせいぜい 50ng/ml 程度までであることから，本腫瘍は視床下部 PRL 分泌機構，殊に PRL releasing factor に異常があって腫瘍の大半が除去されても，視床下部からの持続的強力な分泌刺激により残存するわずかな腫瘍組織および残存正常下垂体からも PRL 分泌が続いているのではないかと想像し

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

ている.

臨床像としてはいわゆる非分泌性腺腫と比較してPRL分泌腫瘍症例に腫瘍の大きなものが多く，治療後3年以内の再発例および組織学的に pleomorphism を示した3例がすべて本群に属することが特徴である．われわれは従来諸家の報告にあるような手術後照射療法を行なった後数年以内に再発をきたす4～8％程度の症例[18)21)24)33)]がこの group に含まれるのであろうと考えている.

本症例群においては galactorrhea というclinical manifestation に乏しいことから，腫瘍から分泌されているPRL は biological activity に乏しいものであろうと考えられる．おそらくはこの radiommunoassayで測定されたPRL は biological activity を有する本来の PRL の prohormone として分泌され，その分泌放出が急速であるために biological activity を有する本来の PRLに変換されないでそのままの形で放出されているのではあるまいかと想像される.

2. GH 分泌腫瘍

GH分泌腫瘍はその過剰なGHのホルモン作用から早期に acromegaly あるいは gigantism を呈するために古くから知られ，また発見診断される時期も PRL 分泌腫瘍およびいわゆる非分泌性腺腫に比較して早期であって腫瘍の小さなものが多く鞍上部伸展も少ないと考えられる.

このことからGH分泌腫瘍症例の ACTH および gonadotropin 分泌能低下の発生が下垂体腺腫3群中もっとも低頻度であることは当然である[40)]．しかし，TSH分泌能低下に関しては逆にもっとも高率に発生するという事実は，腫瘍の単純な圧迫による下垂体機能障害という考え方のみでは説明がつかない．われわれの成績においては治療後血中GHの下降とともにこの TSH の低反応性も次第に改善され正常化していく傾向を示しており，またGH治療により TRH に対する TSH の反応性が低下するという報告[32)]もあって，GH分泌腫瘍における TSH 分泌低下は腫瘍の下垂体への圧迫による障害というよりむしろホルモン相互間の干渉作用によるものと思われる.

GH分泌腫瘍におけるGH分泌能の検討は数多くの報告があり血中GH濃度の変動が大きくかつ頻繁であることおよび外因性の刺激に反応しやすいことは諸家の一致した見解である.

本腫瘍においてもそのGH分泌機構が自律性であるか，視床下部性であるかの問題が論議されている．近年の microsurgery の進歩と trans-sphenoidal approach の普及によって下垂体内に microadenoma が検出され，これを摘出すると血中GH濃度の下降が得られ，一方他の下垂体ホルモン分泌能は保全されていたという報告が次第に増加している[1)11)13)]．残念ながらわれわれはこのような症例を経験していないが，このような症例は autonomous adenoma と考えてよいのかもしれない．しかしながら血中GHの変動および種々の外因性刺激による反応が極めて大きなものが多いこと，腫瘍の大半を除去しえたと考えられる症例においても依然として高い血中GH濃度が保たれる場合のあること，acromegaly 患者血清の in vitro における GH releasing factor 活性が証明されたという報告[9)]などもあって，視床下部GH分泌機構の異常に起因するGH分泌腫瘍の存在する可能性も高いと考えられる．この問題は将来，視床下部因子すなわちGRFおよび somatostatin の測定が可能となれば解明されることではあるが，現在までに得られた成績からみてわれわれはGH分泌腫瘍症例の多くは視床下部 GRF 過剰に基づくものであり，他に少数の自律性腺腫が存在するのではないかと考えている.

TRH および LH-RH に対するGHの反応性は1972年入江ら[16)]，1973年 Faglia ら[5)]によりそれぞれ発見されたが，われわれは自験例のこの2つの反応を比較して，それぞれが互いに独立性を有することを見出し，GH分泌腫瘍が TRH，LH-RH に対するGHの反応性からTRH反応型，LH-RH 反応型および無反応型の3群に分類しうると考えた.

この事実は，1973年の Faglia らの成績[5)]を検討してみると同様の傾向が認められること (Fig. 5)，および自験例における治療後および follow up, すなわち血中GH濃度の下降した時点においても個々の症例の TRH，LH-RH に対するGHの反応性は，100％を境としてほとんど変化していないことから間違いないと考えている.

一方 in vitro の検討において腫瘍組織が TRH あるいは LH-RH に反応するという報告もあり，われわれも同様の事実を確認している[26)]が腫瘍を除去した時点においてもこれら releasing hormone に対して反応するという事実は，GH分泌腫瘍症例において残存した正常下垂体もこれら releasing hormone に反応しているという可能性を示していると思われる．したがってわれわれはGH分泌腫瘍におけるGH分泌動態は本来各症例に個有の3つの pattern があって，この pattern は視床下部の GH分泌機構の異常を反映しているものではあるまいかと考えている.

ごく最近になって microadenoma の摘出後に TRH に対する反応が消失したという報告[13)]があるが，この報告に関してわれわれは反応の有意性の判定の問題および治療前後それぞれ1時期のみの検索であることから，必ず

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

しもTRHに対する反応性が消失したと断定することは難しいと考えている.

GH分泌腫瘍におけるこの3つの分類が臨床的にどのような意味を持っているのかという問題に関しては現時点ではいまだに症例が少ないこともあって不明であるが[27], われわれは自験例の照射療法後1年以内のfollow upにおいて血中GH濃度を検討し, 少なくともTRH型はGH濃度の下降という点に関しては照射療法が有効であるという可能性が見出されたと考えている.

GH分泌腫瘍の照射療法に関する諸家の見解は悲観的な報告が多い. しかし少数ではあるが照射によりGH濃度がまったく正常域にまで下降する症例があることはまぎれのない事実であり, われわれも現在の系統的研究を開始する以前の症例ではあるが, 照射療法後現在血中GH濃度が5 ng/ml以下に下降し, 他の下垂体ホルモン分泌能はまったく正常に保たれ, TRHに対して反応するという1例を経験している.

1973年Gillingham ら[14]はGH分泌腫瘍症例の照射療法後長期のfollow up studyを行ない, 多くの症例が照射後2年ないし7年の間にGH濃度の漸減を示し治療効果が得られたと報告している. このことからみて従来の報告は治療後GH濃度の経過観察の期間が短いため, すなわち治療効果の判定にあまりに短兵急であったため, その遷延するGH下降の効果を見逃していたのではないかと思われる. したがって今後多数例の照射療法後長期の詳細なfollow up studyを行ない, どのような症例に照射療法が有効であるかを決定してゆかなければならないと考えている.

VI 結　　論

1. 非分泌性下垂体腺腫と考えられた35症例中13例, すなわち37%に血中PRL 1,380～15,000 ng/mlという異常高値が発見された.

これら症例の髄液中および摘出腫瘍組織を培養したmedium中にも高濃度のPRLが検出された. これら症例は腫瘍の巨大なものが多く手術および照射療法後3年以内の再発例3例はすべてこの群に属し, 治療後もその血中異常高濃度は持続する.

2. GH分泌腫瘍16例に対して各種負荷試験を行ない, これら症例がTRHおよびLH-RHに対する血中GHの反応性に関してTRH反応型, LH-RH反応型および無反応型の3群に分けられ, このうちTRH反応型がGH分泌に関して比較的radiosensitiveであるという可能性が見出された.

3. 下垂体腺腫の3群, すなわちPRL分泌腫瘍13例, GH分泌腫瘍16例, 非分泌性腺腫22例の下垂体ホルモン分泌能を比較するとACTH, gonadotropinはPRL分泌腫瘍にもっとも高率に, GH分泌腫瘍にもっとも低率に障害されているのに対し, TSH分泌は逆にGH分泌腫瘍にもっとも高率にPRL分泌腫瘍にもっとも低率に障害されていた.

稿を終えるにあたり, ご協力頂いた大阪厚生年金病院尾藤昭二博士, 国立大阪病院赤木功人博士, 大阪労災病院狩野光将博士, 大阪成人病センター山本智英博士, 市立豊中病院無留井宏昌博士に感謝いたします.

本研究は昭和50年度文部省科学研究費補助（一般B）, 昭和50年度厚生省癌研究助成金（佐野班）「脳腫瘍の診断ならびに治療大系の確立に関する研究」及び厚生省下垂体機能障害調査研究班（鎮目, 熊原班）から助成を受けた. 本論文の要旨は第34回日本脳神経外科学会（昭和50年, 名古屋）において発表した.

文　　献

1) Allen, J. P., Cook, D. M., Greer, M. A., Poxton, H. & Castro A.: serial plasma growth hormone concentration during selective removal of pituitary tumors in acromegaly, J. Neurosurg., 41: 38–43, 1974
2) Buckman, M. T., Kaminsky, N., Conway, M. & Peake, G. T.: Utility of L-dopa and water loading in evaluation of hyperprolactinemia, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 36: 911–919, 1973
3) Daughaday, W. H., Cryer, P. E. and Lawrence, S. J.: The role of the hypothalamus in the pathogenesis of pituitary tumors, edited by Kohler, P. O. and Ross, G. T.: Pituitary tumors, Chap. I Pathology, pathogenesis and endocrine evaluation, Excerpta Medica, USA, 26–34, 1973
4) 出村　博：下垂体機能検査法, 第9回脳神経外科特別問題懇話会口演, 東京, 1976
5) Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Travaglini, P., Paracchi, A., Spada, A. & Lewin, A.: Elevation of plasma growth hormone concentration after luteinizing hormone releasing hormone (LRH) in patients with acromegaly, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 37: 338–340, 1973
6) Friesen, H.: Prolactin synthesis & secretion in a patient with the Forbes-Albright syndrome, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 34: 192–199, 1972
7) Friesen, H. & Hwang, P.: human prolactin, Ann. Rev. Med., 24: 251–270, 1973
8) Gold, E. M.: The combined estimation of cortisol and 11 desoxycortisol in plasma as Porter-Silber chromogens, J. Clin. Endocrinol.

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

& Metab., 20: 315–326, 1960
9) Hagen, T. C., Laurence, A. M. & Kirstein, L.: in vitro release of monkey pituitary growth hormone by acromegalic plasma, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 33: 448–451, 1971
10) Hamilton, C. R., Adams, L. C. & Maloof, F.: Hyperthyroidism due to thyrotropin producing pituitary chromophobe adenoma, New Engl. J. Med., 283: 1077–1080, 1970
11) Hardy, J.: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary, Clinical Neurosurgery, 16: 185–217, 1968
12) Hashimoto, T., Miyai, K. & Kumahara, Y.: Gonadotropin response to synthetic LH-RH in normal subjects "Correlation between LH and FSH," J. Clin. Endocrinol. & Metab., 37: 910–916, 1973
13) Hoyte, K. M. & Martin, J. B.: Recovery from paradoxical growth hormone responses in acromegaly after transsphenoidal selective adenomectomy, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 41: 656–659, 1975
14) Hunter, W. M., Gillingham, F. J., Harris, P., Kannis, J. A., McGurk, F. M., McLelland, J. & Strong, J. A.: Serial assays of plasma growth hormone in treated and untreated acromegaly, J. Endocr. 63: 21–34, 1974
15) 井林　博：視床下部下垂体の内分泌(1), 脳神経外科，1：385-395，1973.
16) Irie, M. & Tsushima, T.: Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 35: 97–100, 1972
17) 景山直樹：下垂体腫瘍の臨床, 協同医書出版, 東京，1964
18) 景山直樹：脳下垂体及び周辺部腫瘍の治療法の検討，脳と神経，18：589-595，1966
19) 景山直樹，小林達也，吉田　純, 浅井堯彦，米沢　猛，辻　靖弘：下垂体腺腫のホルモン分泌，脳神経外科，1：295-309，1973
20) 加藤　譲：ヒトプロラクチンの分泌調節, 井村裕夫，宮井　潔編集：下垂体基礎と臨床, 医歯薬出版，東京，78-103，1974
21) 桑原武夫：脳下垂体腫瘍，脳と神経，18：603-611，1966
22) 喜多村孝一，久保長生：厚生省癌研究助成金（佐野班）班会議（昭和51年1月，東京）
23) Lamberg, B. A., Ripatti, J. & Gordin, A.: Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma, Acta Endocrinol., 60: 157–172, 1969
24) Mc Carty, C. S., Hanson, E. J., Randall, R. V. & Scanlon, P. W.: Indication for and results of surgical treatment of pituitary tumors by the transfrontal approach, edited by Kohler, P. O. and Ross, G. T.: Pituitary tumors, Chap. IV, Surgical treatment of pituitary tumors, Excerpta Medica, USA, 139–145, 1973
25) 宮井　潔，小豆沢瑞夫, 熊原雄一：ＴＲＨの臨床的応用，内科，28：34-51，1971
26) 宮井　潔，大西利夫，橋本琢磨，小豆沢瑞夫，沢崎憲夫，西　啓子, 熊原雄一：ヒトにおけるＴＲＨ作用，日本臨床，33：558-566，1975
27) 宮井　潔，魚住　徹：脳腫瘍と内分泌, 第8回河口湖カンファレンス，山梨，1975
28) 森信太郎，魚住　徹，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4報)鞍結節部髄膜腫の術前後の下垂体機能，脳神経外科，4：235-242，1976
29) Murphy, B. E. P.: Some studies of the protein binding of steroids and their application to the routine micro and ultramicro measurement of various steroid in body fluids by competitive protein binding radioassay, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 27: 973–990, 1967
30) 大西利夫，宮井　潔, 熊原雄一：合成ＴＲＨによる prolactin 分泌（第1報）健常人及び甲状腺機能異常者について，日内分泌会誌，51：161-165，1975
31) 岡田義昭, 原田義道：成長ホルモン分泌刺激試験，日本臨床，28：2746-2750，1970
32) Root, A. W., Snyder, P. J., Rezvani, I., DiGeorge, A. M. & Utiger, R. D.: Inhibition of thyrotropin releasing hormone mediated secretion of thyrotropin by human growth hormone, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 36: 103–107, 1973
33) Svien, H. J. & Colby, M. Y. Jr.: Treatment of pituitary chromophobe adenomas, Mod. Treat., 3: 150–159, 1966
34) 滝本　昇，渡部　優，最上平太郎, 橋本琢磨，大西利夫，宮井　潔，熊原雄一，谷沢　修, 松本圭史, 森信太郎，魚住　徹：下垂体及びその近傍腫瘍の内分泌学的検討(第5報）視交叉部異所性松果体腫と考えられる5症例について, 脳神経外科 4, (4) 379-384，1976
35) Turkington, R. W.: Inhibition of prolactin secretion and successful therapy of the Forbes-Albright syndrome with L-dopa, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 34: 306–311, 1972
36) 魚住　徹，森信太郎，渡部　優, 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
37) 魚住　徹，森信太郎，渡部　優，滝本　昇，最上平太郎，大西利夫，橋本琢磨, 宮井　潔, 熊原

NII-Electronic Library Service

The Japan Neurosurgical Society

雄一：下垂体及びその近傍腫瘍の内分泌学的検討（第3報）prolactin 分泌性嫌色素性下垂体腺腫について，脳神経外科，4：143-148, 1976

38) 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，松本圭史：下垂体及びその近傍腫瘍の内分泌学的検討（第7報）下垂体腺腫内出血の4症例における内分泌学的検討，脳神経外科，4(6), in press, 1976

39) 渡部 優，滝本 昇，最上平太郎，御供政紀，河合隆治，大川元臣，橋本琢磨，森信太郎，魚住徹：気脳撮影側面像におけるトルコ鞍及び第3脳室の計測法，脳と神経，27：591-600，1975

40) 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，森信太郎，魚住徹：下垂体及びその近傍腫瘍の内分泌学的検討（第6報）acromegaly の治療前下垂体ホルモン分泌能について，脳神経外科，4(5)，in press, 1976

41) Zimmerman, E. A., Deffendini, R & Frantz, A. G.: Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas: a correlative study of hormone in tumors and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 38: 577–585, 1974

NII-Electronic Library Service