

Neurol Med Chir (Tokyo) **18**, Part II, 221~229, 1978

高プロラクチン (PRL) 血症を伴う下垂体腺腫の治療成績

高野橋正好・景山 直樹・桑山 明夫
中根 藤七・蟹江 規雄・深谷 皓孝

The Results of Treatment of Pituitary Adenomas with Hyperprolactinemia

MASAYOSHI TAKANOHASHI, NAOKI KAGEYAMA, AKIO KUWAYAMA,
TOSHICHI NAKANE, NORIO KANIE and TERUTAKA FUKAYA

Department of Neurosurgery, Nagoya University

Summary

1. We studied serum PRL abnormalities in patients with various disorders of hypothalamo-hypophyseal system. When the basal serum PRL level was above 300 ng/ml, the presence of pituitary adenoma was strongly suggested.

2. Of 16 pituitary adenomas with hyperprolactinemia, 9 were associated with acromegaly (6 males, 3 females) and 7 with Forbes-Albright syndrome (amenorrhea-galactorrhea syndrome). Galactorrhea was also found in 6 of these 9 acromegalic patients, interestingly 3 of them were male cases. Amenorrhea was seen in all female cases with hyperprolactinemia except for one acromegalic case.

3. Serum PRL levels ranged from 46.2 to 508.2 ng/ml (mean: 203.2 ng/ml) in acromegalic patients and from 222.0 to 2100.0 ng/ml (mean: 1289.9 ng/ml) in patients with Forbes-Albright syndrome. Thus, the latter showed significantly higher levels of serum PRL.

4. Acromegalic patients showed more than 50% increment of serum PRL to TRH infusion, whereas, almost all patients with Forbes-Albright syndrome did less than 50%.

5. Intratumoral hemorrhage was found in 4 patients with Forbes-Albright syndrome by surgery. Two of them had episodes of pituitary apoplexy preoperatively.

6. It should be emphasized that early diagnosis and treatment is essential to normalize the dysfunction of hypothalamo-hypophyseo-gonadal axis. We consider that in patients with Forbes-Albright syndrome, visual disturbances and galactorrhea could be cured in almost all patients and ovarian dysfunction could also be normalized about more than half by transsphenoidal surgery combined with CB-154 and/or irradiation.

Key words: transsphenoidal surgery, hyperprolactinemia, acromegaly, Forbes-Albright syndrome, TRH infusion test

I はじめに

近年、種々の血中下垂体ホルモン測定技術の進歩に伴い、視床下部・下垂体系疾患の病態生理の詳細が次第に明らかになりつつある。なかんずく、下垂体腺腫におい

ては、現在臨床的な観点から functioning adenoma と non-functioning adenoma とにわけて考えるのが一般的になってきており、すでに前者においては、GH 産生腫瘍、PRL 産生腫瘍、ACTH 産生腫瘍がその代表的な疾患として知られている。

名古屋大学脳神経外科

〔連絡先：〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65, 名古屋大学脳神経外科, 高野橋正好〕

1978年2月6日 受稿

PRL産生腫瘍に関しては1954年, Forbes, Hanneman, Griswold & Albright⁷⁾らによって, はじめてその存在が推定された. すなわち, 末端肥大症を伴わない, 非受乳性の乳汁漏出, 無月経ならびに低尿中 FSH を伴った15症例をあげ, そのうち8例にトルコ鞍の拡大を認め, 3例に biopsy を行い, chromophobe adenoma と診断し, これらの症候群は, 下垂体腺腫から分泌される PRL に起因するのであらうと報告した. そして, 1971年, PRLの radioimmunoassay が確立し, さらに, 組織培養, 蛍光抗体法, 電子顕微鏡等の技術が導入され, その存在が実証されるに至った. このように, PRL 産生腫瘍は functioning adenoma の一つとして注目されるようになり, その病態生理の解明ならびに治療における関心が著しく高まってきている. しかし, PRL の radioimmunoassay 開発後の日も浅く, いまだ未解決な面が多い. 今回我々は, 高 PRL 血症を伴った下垂体腺腫に, 末端肥大症と Forbes-Albright症候群とを認めたが, これら両群の病態生理および治療結果について比較検討し考察を加えたので報告する.

II 症例および方法

症例は, 1975年1月から1977年9月までに名古屋大学脳神経外科において経験した末端肥大症9例(男6, 女3, 年令32~49才), Forbes-Albright 症候群7例(全例女, 年令20~32才)である. これらの症例に対し, 術前, 内分泌症状および視交叉圧迫による眼症状の有無, X線検査によるトルコ鞍の形態ならびに腫瘍の進展状況の把握, PRL の基礎値ならびに各種薬剤による PRL 分泌動態等を検索した後, 全例に手術を施行した. 手術後, Forbes-Albright症候群においては3例に放射線療法を施行し, 全例に CB-154 を投与した. そして, これらの治療効果を症状の改善, PRL の基礎値の低下および PRL 分泌動態の改善という観点から検討を加えた.

III 結 果

1. 病態生理について

全症例の clinical summary を Table 1 に示す.

1) 内分泌症状

高 PRL 血症の主要症状としての乳汁漏出は, 末端肥大症で6例(男3, 女3), Forbes-Albright 症候群で全例

Table 1 16 cases of pituitary adenomas with hyperprolactinemia. No. 1-9, Acromegaly, No. 10-16, Forbes-Albright syndrome. enlar.= enlargement, eosino.= eosinophilic adenoma, chromo.= chromophobe adenoma

No.	Name	Age	Sex	Galactorrhea	Amenorrhea	Sellar Morphology	Tumor Extension (*)	Serum PRL (ng/ml)	Serum GH (ng/ml)	Histology
1	I. H.	38	F	+	+	ballooning	▼	234.0	59.0	eosino.
2	S. M.	36	F	+	+	ballooning	■	400.0	271.0	eosino.
3	M. J.	44	F	+	—	ballooning	▼	93.0	269.0	eosino.
4	T. M.	38	M	+		ballooning	△	95.8	125.0	eosino.
5	C. S.	32	M	+		not enlar.	○	46.0	58.5	eosino.
6	S. M.	47	M	+		ballooning	○	203.5	154.0	eosino.
7	T. K.	32	M	—		ballooning	△	45.1	134.0	eosino.
8	S. J.	41	M	—		saucer	▼	203.5	363.0	eosino.
9	W. M.	49	M	—		ballooning	○	508.2	29.5	eosino.
10	U. M.	21	F	+	+	not enlar.	○	974.0	2.6	chromo.
11	F. H.	32	F	+	+	ballooning	△	2000.0	1.8	chromo.
12	H. E.	27	F	+	+	ballooning	△	2100.0		chromo.
13	S. F.	22	F	+	+	ballooning	△	1301.0	3.2	chromo.
14	O. M.	20	F	+	+	not enlar.	△	222.0	2.3	chromo.
15	K. K.	29	F	+	+	not enlar.	△	1436.0	2.4	chromo.
16	R. A.	25	F	+	+	ballooning	■	996.0	1.3	chromo.

- (*) intrasellar type ○
 suprasellar extension type △
 sphenoid sinus invasion type ▼
 both suprasellar extension & sphenoid sinus invasion type ■

に認めた。また無月経は、末端肥大症の1例を除く全女性に認めた。

2) 眼症状

末端肥大症では鞍上膨隆を示した3例中1例に軽度の視力・視野障害を認めた。これに対し Forbes-Albright 症候群では、鞍上進展を示した6例中、0.1以下の高度の視力低下例2例を含め視力障害を4例、視野障害を5例、眼底の異常を2例に認め (Table 2)、前者に比べ眼症状を認めた例が圧倒的に多く、かつ程度も強いものであった。

3) トルコ鞍について

頭蓋単純写真を用い、McLachlan²⁴⁾, DiChiro⁵⁾らの方法によりトルコ鞍の計測を行った。さらに当科における外来患者20人を対照とし、その volume が 1,000 mm³を越えるものを拡大ありと判定すると、末端肥大症では8例、Forbes-Albright 症候群では4例にトルコ鞍の拡大を認めた。しかし拡大を認めない症例を含め、全例にdouble floor を認めた。

4) 腫瘍の進展情況

末端肥大症では、鞍内に限局しているものが3例、上方(鞍上)進展例が2例、下方(蝶形骨洞内)進展例が3例、上下両方に進展している例が1例であった。For-

bes-Albright 症候群では、鞍内に限局しているものは1例(径5mmのmicroadenoma)、上方進展例が5例、上下両方に進展している例が1例であった。すなわち、鞍上進展においては末端肥大症が33.3%であるのに対し、Forbes-Albright 症候群では85.7%と圧倒的に多く、一方蝶形骨洞内進展においては、前者が44.4%であるのに対し、後者は14.3%と少なかった。

5) 手術所見 (Table 3)

手術時、Forbes-Albright 症候群7例中4例に腫瘍内出血を認めた。そのうち3例は、術前、無月経に対し、Kaufman 療法等を施行していたが、うち2例はその経過中pituitary apoplexy様の発作が認められている。一方末端肥大症では、このような腫瘍内出血を認めなかった。

6) 組織学的所見

H-E染色による組織学的診断では、末端肥大症の全例が eosinophilic adenoma, Forbes-Albright 症候群の全例が chromophobe adenoma であった。

2. PRL の基礎値および分泌動態

1) PRL の基礎値

末端肥大症では46.2~508.2, 平均 203.2 ng/ml, Forbes-Albright 症候群では222.0~2100.0, 平均1289.9 ng/ml と後者がはるかに高値を示した。なお当科における

Table 2 Pre-operative visual disturbances of 6 patients with Forbes-Albright syndrome. bitemporal = bitemporal hemianopsia

No.	Name	Visual Acuity		Visual Field	Eye Ground
		RT	LT		
1	F. H.	1.0	1.0	bitemporal	normal
2	H. E.	0.9	0.6	normal	normal
3	S. F.	1.0	0.06	central scotoma	atrophic
4	O. M.	1.2	1.2	bitemporal	normal
5	K. K.	0.01	0.01	bitemporal	atrophic
6	R. A.	0.06	0.03	bitemporal	normal

Table 3 Characteristics of 7 PRL producing adenomas (Forbes-Albright syndrome). clomiphene = clomiphene citrate

No.	Name	Age	Tumor Nature	Therapy for Amenorrhea	Duration of the Therapy	Worsening of Clinical Signs
1	K. K.	29	hemorrhagic fluid	Kaufman	13M.	pituitary apoplexy
2	R. A.	25	hemorrhagic fluid	Kaufman, clomiphene	2M.	acute worsening of V.A.
3	S. F.	22	hemorrhagic fluid	Kaufman	16M.	no change
4	O. M.	20	clot	—		
5	H. E.	27	cystic tumor	Kaufman	previous 5Y.	no change
6	F. H.	32	cystic tumor	—		
7	U. M.	21	microadenoma	—		

健常男女の値は、男が5.3~13.9, 平均 9.0 ng/ml, 女が9.8~26.2, 平均 18.1 ng/mlと男女に有意差はあるものの, 30 ng/ml を越えなかった (Fig. 1). ちなみに当科で経験した視床下部・下垂体系疾患の症例について, PRLの基礎値を検討してみたところ, 視床下部障害に基づくと思われる疾患はおよそ 300 ng/ml 以下であり, 下垂体腺腫においては, 300 ng/ml 以上, 平均 1,000 ng/ml を

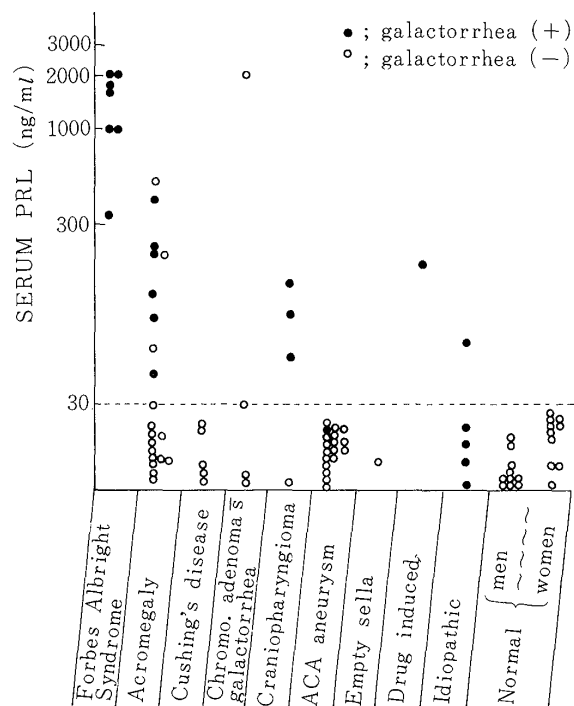


Fig. 1 Basal serum PRL levels in disorders of hypothalamo-hypophyseal system.

越す異常高値を示し, 明らかな基礎値の相違を認めている.

2) TRH に対する PRL の反応 (Table 4)

術前, 末端肥大症の 6 例, Forbes-Albright 症候群の 5 例に施行された. PRL の反応を, 前値から頂値への増加分を前値に対するパーセント増加率で示すと, 末端肥大症では 981% の異常増加反応を示した 1 例以外, ほぼ 50~400% の正常反応を示したのに対し, Forbes-Albright 症候群では 108.3% を示した 1 例以外, 他は 50% 以下の低反応を示した. しかもそのうちの 1 例は, むしろ逆に減少する paradoxical response を示した.

3) L-DOPA および CB-154 に対する PRL の反応 (Table 5)

末端肥大症の 6 例, Forbes-Albright 症候群の 4 例に施行された. 末端肥大症の 1 例以外, 全例が 50% 以上の減少反応を示した. L-DOPA に比べ, CB-154 の方がやや抑制率が高いようであった.

3. 治療結果

1) 手術効果

眼症状を認めた全症例は, 術後, 視力が 1.0 以上, 視野の欠損ならびに眼底の乳頭所見も正常に復した. しかし乳汁漏出は術前より減少したものの, ほとんどの例で消失までには至らず, 無月経も回復しなかった. これは多くの例で術後の PRL 値が術前より低下したものの, 依然として正常より高いことに起因するものと思われる. すなわち, 末端肥大症では 21.8~124.3, 平均 48 ng/ml, Forbes-Albright 症候群では, 30.0~400.0, 平均

Table 4 Pre-operative PRL response to TRH

No.	Name	Sex	Basal Value (ng/ml)	Peak Value (ng/ml)	Percent Change (%)
1*	S. M.	M	203.5	308.0	+ 51.4%
2	W.M.	M	508.2	1034.0	+103.5%
3*	I. H.	F	234.0	552.0	+135.9%
4*	T. M.	M	126.5	352.0	+178.3%
5*	M.J.	F	93.0	400.0	+330.0%
6	S. J.	M	203.5	2200.0	+981.0%
(Acromegaly)					
1	K. K.	F	1089.0	891.0	- 18.2%
2	U. M.	F	695.0	819.0	+ 17.8%
3	R. A.	F	1155.0	1529.0	+ 32.4%
4	O. M.	F	306.8	429.0	+ 39.8%
5	S. F.	F	624.0	1300.0	+108.3%
(Forbes-Albright Synd.)					

* acromegaly case with galactorrhea

Table 5 Pre-operative PRL response to L-DOPA and CB-154.

No.	Name	Sex	L-DOPA			CB-154		
			Basal Value (ng/ml)	Minimum Value (ng/ml)	Percent Change (%)	Basal Value (ng/ml)	Minimum Value (ng/ml)	Percent Change (%)
1	T. K.	M	132.0	92.0	-30.3	134.0	103.0	-23.1
2*	S. M.	M	87.3	33.6	-61.5	129.0	55.0	-57.4
3*	C. S.	M	56.0	23.6	-57.9	60.0	17.0	-71.7
4*	I. H.	F	43.5	5.7	-86.9	47.1	2.4	-94.9
5*	T. M.	M	118.0	9.0	-92.4	98.0	4.5	-95.4
6	S. J.	M	320.0	41.0	-87.2	318.0	12.0	-96.2
(Acromegaly)								
1	U. M.	F	1136.0	452.0	-60.2	1058.0	359.0	-66.0
2	F. H.	F	2000.0	600.0	-70.0	1000.0	360.0	-64.0
3	S. F.	F	1408.0	390.5	-72.3	1870.0	363.0	-80.6
4	O. M.	F	58.2	16.5	-71.6	364.0	69.0	-81.0
(Forbes-Albright syndrome)								

* Acromegaly cases with galactorrhea

Table 6 The effect of operation on serum PRL level.

No.	Name	Pre-Op. (ng/ml)	Post-Op. (ng/ml)	Percent Change (%)
1	C. S.	46.0	28.8	-37.4%
2	S. J.	203.5	124.3	-38.5%
3	T. K.	45.1	22.0	-51.2%
4	I. H.	234.0	70.7	-69.8%
5	T. M.	95.8	21.8	-77.2%
6	S. M.	400.0	47.6	-88.1%
7	W.M.	508.2	29.5	-94.2%
(Acromegaly)				
1	F. H.	2000.0	400.0	-80.0%
2	H. E.	2100.0	353.0	-83.2%
3	U. M.	974.0	163.3	-83.2%
4	S. F.	1301.0	210.0	-83.9%
5	O. M.	222.0	30.0	-86.5%
6	K. K.	1436.0	184.8	-87.1%
7	R. A.	996.0	59.4	-94.0%
(Forbes-Albright synd.)				

200.1 ng/ml で、30 ng/ml 以下の正常範囲に達したのは前者で4例、後者で1例のみであった (Table 6). また術後の TRH テストは、末端肥大症の5例、Forbes-Albright 症候群の7例に施行されたが、末端肥大症で異常増加反応を示していた1例が正常の反応に戻り、Forbes-Albright 症候群で paradoxical response を示していた1例が低反応の状態に移行し、低反応を示していた

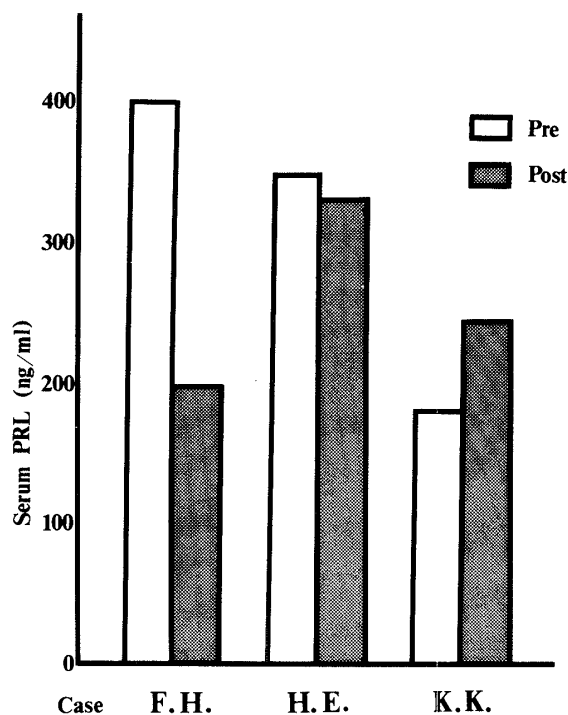


Fig. 2 The effect of irradiation on serum PRL level.

他の2例が50%を越える反応に回復した.

2) 放射線療法 (Fig. 2)

鞍上進展が著しく、腫瘍の完全摘出ができなかった Forbes-Albright 症候群の3例に、5,000rads 前後のライナック照射を施行した. 放射線療法による PRL の分泌抑制効果については、1例において50%の低下を認めしたが、他の2例においてはあまり効果を認めなかった. し

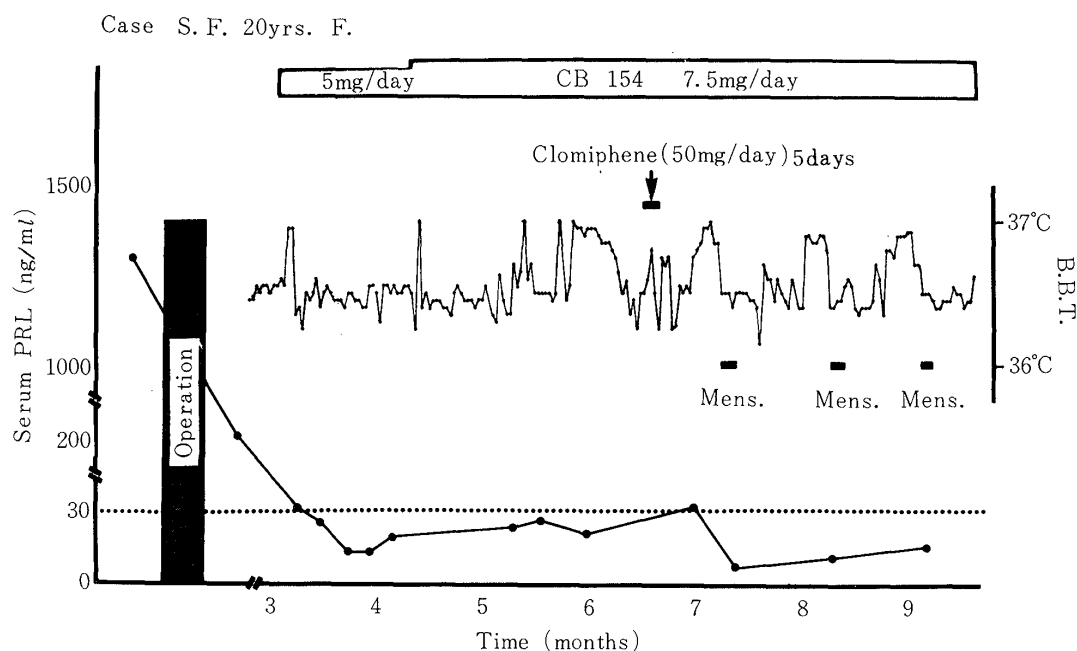


Fig. 3 One of successful treatments of CB-154 with recovery of ovarian function.
clomiphene = clomiphene citrate, mens. = menstruation, B.B.T. = Basal Body Temperature

かし, follow up の期間が2カ月と短いため, 効果については今後の検討を要する。

3) CB-154による薬物療法

Forbes-Albright 症候群全例に CB-154 5.0~7.5 mg/day を投与した。服用後まだ日の浅い1例を除き全例が, 投与後2~3週間以内に PRL 値は正常化し, さらに2~3カ月後には乳汁漏出が消失した。また2例に月経の自然再来を認めた。さらに他の1例に排卵誘発剤 (clomiphene citrate 50 mg/day, 5日間投与) を使用したところ, 排卵を示す2相性の基礎体温を認め, 以後月経の自然再来が持続している (Fig. 3)。

IV 考 案

Friesen によれば下垂体腺腫のうち, non-functioning adenoma が50%と最も多く, 次に PRL 産生腫瘍が30%を占め, GH 産生腫瘍が15~20%, ACTH 産生腫瘍が1~3%となっており, functioning adenoma の中では PRL 産生腫瘍が最も多いといわれている⁴⁾。我々の経験した40例の functioning adenoma では, GH 産生腫瘍が67.5% (27例) と最も多く, 次に PRL 産生腫瘍が17.5% (7例), ACTH 産生腫瘍が15% (6例) という結果であったが, chromophobe の約1/3以上が PRL を分泌しているという事実⁹⁾¹⁹⁾²⁵⁾から今後 PRL を測定してゆけば, Friesenらの結果と同じように PRL 産生腫瘍がもっとも多くなることが想像される。

Forbes-Albright 症候群において, PRL が腫瘍細胞から分泌されていることを実証した報告は多く⁸⁾⁹⁾¹⁹⁾²⁶⁾²⁸⁾, また末端肥大症においても, Guyda ら¹¹⁾は, 5才女児の acromegalic gigantism の症例から得た eosinophilic adenoma の組織培養において GH と PRL が同時に産生されていることを報告し, また Zimmerman ら³²⁾も, 高 PRL 血症を伴った末端肥大症4例において腫瘍細胞内に GH と PRL が同時に存在することを免疫組織学的に証明している事実から, PRL も腫瘍細胞から分泌されていると考えられる。

さて, 高 PRL 血症による内分泌症状の一つに乳汁漏出がある。末端肥大症がこれを伴う率は15%程度と報告されているが²⁸⁾, 我々の症例では27例中6例, 22.2%であった。乳汁漏出の程度も様々で, 指で強く圧迫してはじめて認めることもあり, 注意深い観察が必要と思われる。生理的な lactation の中枢として視床下部の arcuate nucleus, ventromedial nucleus が考えられており¹³⁾, その発現には, estrogen, progesterone, PRL の少なくとも三つのホルモンの作用が必要で, いったん lactation が起こると, PRL 高値は必ずしも持続しなくともよいと考えられている¹⁷⁾。我々も Fig. 1 に示したごとく, PRL 値が正常範囲内の症例においても乳汁漏出があることを認めており, 必ずしも PRL の値とパラレルなものではないと理解している。興味あることは男性における乳汁漏出で, 我々も末端肥大症の3例に認めた。しかし他の報

告⁶⁾¹⁰⁾にもあるように、要因はやはり高 PRL血症によるものと考えられ、そして稀なことでとされている。

次に無月経の症状があるが、これには従来の chromophobe adenoma における hypopituitarism によるものも含まれるが、むしろ高 PRL 血症そのものが主な原因と考えられ、その発現機構がまったく異なることに注意しなければならない。実験的にも PRL と下垂体 gonadotropin は antagonism の関係にあることが知られ²⁾、高 PRL 血症のときは、一般に LH, FSH の基礎値は低いことが多い。そしてこのような無月経が発現する機構としては、内因性の LH-RH の分泌障害¹⁶⁾、LH の positive feedback の障害²⁾等が考えられている。一般に高 PRL 血症の場合、乳汁漏出よりも無月経の頻度の方が多く、これが初発症状になることも多い。

次に Forbes-Albright 症候群においては、トルコ鞍の大きさが正常範囲内にあるにもかかわらず、腫瘍が高度に鞍上進展し、しかも腫瘍内出血を起こしやすい特徴をもっていると考えられる。我々は 7 例中 4 例に腫瘍内出血を認め、2 例(28.6%)が pituitary apoplexy 様の発作を起こし、米松ら³¹⁾も 4 例中 1 例(25%)にこれを認めている。いわゆる pituitary apoplexy の頻度は、全下垂体腺腫においておよそ 6~10%程度で、non-functioning adenoma がもっとも多いとされている¹⁵⁾²³⁾。しかし、比率的には末端肥大症や Cushing 症候群等の functioning adenoma の方が多い²⁷⁾とされているが、我々の結果から functioning adenoma のうちでは、PRL 産生腫瘍がもっとも頻度が高いのではないかと考えている。この要因として、我々の症例では無月経に対し、estrogen 製剤をはじめとするホルモン療法が行われていたものが多く、特に estrogen は pituitary gland の hypertrophy をおこすことや²²⁾、血流増大作用、血管透過性亢進作用を有し、慢性硬膜下血腫の原因¹⁸⁾や血栓症の原因¹⁴⁾にもあげられ、この薬剤が腫瘍の増大を促進し、腫瘍内圧を上昇せしめ、腫瘍内およびこれに流入する血管が圧迫を受け、出血性梗塞をきたす可能性も考えられる。

さらに Forbes-Albright 症候群において、TRH に対する PRL の低反応という事実がわかった。この要因としては、PRL 基礎値が異常に高く、かつその生物学的半減期が 15 分²⁸⁾、20 分⁹⁾と速いことから、腫瘍細胞が自己のもつ最大容量で PRL を分泌していることが想像される。このような状況においては、腫瘍細胞は TRH などの新しい刺激にはもう応じられないのかもしれない。もう一つの可能性として、TRH に対しむしろ減少する paradoxical response を示す例もあることから、腫瘍細胞の TRH に対する receptor site の変化ないし消失等も関

与している可能性もある。

Forbes-Albright 症候群の治療においては、すでに述べたごとく、鞍上進展が高度のために視神経の圧迫症状を伴っていることが多いので、これらの圧迫を除去することと PRL 分泌の正常化という二つの対策が必要である。

手術療法において、我々の結果では眼症状の改善率は非常に良かった。Transsphenoidal approach による眼症状の改善については、Laws²⁰⁾も述べているごとく腫瘍が anterior あるいは middle fossa に進展している症例を除けば 81% に改善をみたしており、従来の transfrontal approach より侵襲も少なく、安全で、しかも好結果を期待できるように思われる。一方、手術のみによる乳汁漏出、無月経等の改善率は、可般的徹底的に腫瘍組織をとる努力をしたにもかかわらず必ずしも好結果ではなかった。これは、我々の症例のほとんどが鞍上進展が著しく大きい腫瘍ばかりであり、一つのアプローチのみで腫瘍全摘出を行うことが困難な例であったのが最大の原因と思われる。したがって術後の PRL 値は、術前値より 80~90% と減少したが、依然として正常値より高かった。しかし Hardy¹²⁾は、microadenoma を伴う 20 例の婦人において transsphenoidal surgery を施行し、全例乳汁漏出の消失を認め、5 例に月経の再来を認めていることから、やはり microadenoma の時期に手術を行えばより徹底的に腫瘍がとれるので結果もよく、そういった意味からこの腫瘍は早期発見、早期治療が行われることが望ましい。

放射線療法においては、PRL の分泌抑制が認められたという報告はあるが、症状の改善に関しては乳汁漏出には有効だったが⁶⁾²³⁾、無月経には有効ではなかったという報告もある²³⁾。我々の例では、1 例では PRL 値が下がったが、他は下がっていない。今後の検討に待ちたいと考えている。

薬物療法については、すでに L-DOPA²⁹⁾、CB-154³⁾²¹⁾³⁰⁾が PRL 分泌抑制剤として広く使用され効果をあげているが、我々の例でもすこぶる有効であった。

このように手術と放射線療法によって腫瘍の発育を阻止し、神経症状を改善せしめ、さらに少量の CB-154 を加えることで内分泌異常を正常化せしめると、我々の経験したような鞍上進展を伴う大きな PRL 産生腫瘍ですら乳汁漏出の消失は全例に期待でき、そして約半数以上に、月経・排卵・妊娠も可能にしうるものと思われる。

V 結 論

1. 種々の視床下部・下垂体系疾患のうちに高 PRL 血症を認めたが、視床下部障害に基づくと思われるもの

はその基礎値が 300 ng/ml を越えないものが多く、300 ng/ml を越えるものは、下垂体腺腫の存在がほぼ確実と考えられた。

2. 高 PRL 血症を伴った下垂体腺腫に、末端肥大症 9 例 (男 6, 女 3, 年令 32~49 才), Forbes-Albright 症候群 7 例 (全例女, 年令 20~32 才) を認め、乳汁漏出を前者で 6 例 (男 3, 女 3), 後者で全例、無月経は前者の 1 例を除く全女性に認めた。

3. PRL 基礎値は、末端肥大症で 46.2~508.2 平均 203.2 ng/ml, Forbes-Albright 症候群で 222.0~2100.0, 平均 1,289.9 ng/ml と後者がはるかに高く、前者と明らかな相違を認めた。

4. TRH に対する PRL の反応は、末端肥大症では正常人と同じく、基礎値の 50% 以上の増加反応を示すのに対し、Forbes-Albright 症候群のほとんどの例では 50% を越えず、両群に明らかな相違を認めた。

5. Forbes-Albright 症候群においてはトルコ鞍の大きさが正常範囲でありながら、腫瘍が高度に鞍上進展するものがあり、また、しばしば、腫瘍内出血を伴うことが多い (7 例中 4 例)。したがって、眼症状を伴いやすかつ程度が強く、また no-enhancement の CT scan にも認められやすい。さらに 2 例に pituitary apoplexy 様の発作を認め、functioning adenoma のうちではもっともこれを合併しやすいと想像される。一方末端肥大症では、このような腫瘍内出血を認めなかった。

6. 治療においては、早期診断に基づく早期治療が望まれるが、腫瘍がかなり発育した場合でも、手術、放射線療法、薬物療法による併用療法で、眼症状の改善、乳汁漏出の消失は全例に期待でき、約半数以上に月経、排卵、妊娠も可能になると考えられる。

本研究は、厚生省特定疾患視床下部下垂体機能障害調査研究班 (班長鎮目和夫) 研究費の補助によるものである。

本論文の要旨は、第 36 回日本脳神経外科学会総会 (昭和 52 年, 大阪) で発表した。

文 献

- 1) AONO, T., MIYAKE, A., SHOJI, T., KINUGASA, Y., ONISHI, T. & KURACHI, K.: Impaired LH releaser following exogenous estrogen administration in patients with amenorrhea-galactorrhea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 696-702, 1976
- 2) BEN-DAVID, M., DANON, A. & SULMON, F. G.: Evidence of antagonism between prolactin and gonadotrophin secretion: Effect of methallbure on perphenazine-induced prolactin secretion in ovariectomized rats. *J Endocrinol* 51: 719-725, 1971
- 3) BESSER, G. M., PARKE, L., EDWARDS, C. R. W., FORSYTH, I. A. & McNEILLY, A. S.: Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine. *Br Med J* 3: 669-672, 1972
- 4) 千原和夫, 加藤 譲: プロラクチン産生腫瘍. 日本臨床 34: 2949-2954, 1976
- 5) DICHIRO, G. & NELSON, K. B.: The volume of the sella turcica. *Am J Roentgenol* 87: 989-1008, 1962
- 6) FINN, J. E. & MOUNT, L. A.: Galactorrhea in males with tumors in the region of the pituitary gland. *J Neurosurg* 35: 723-727, 1971
- 7) FORBES, A. P., HENNEMAN, P. H., GRISWOLD, G. C. & ALBRIGHT, F.: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: Comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 14: 265-271, 1954
- 8) FRIESEN, H., WEBSTER, B. R., HWANG, P., GUYDA, H., MUNRO, R. B. & READ, L.: Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forbes-Albright syndrome. *J Clin Endocr Metab* 34: 192-199, 1972
- 9) 藤井 卓, 三隅修三, 佐々木亮三, 柴崎 尚, 武田文和: Functioning pituitary adenomas 腺腫組織によるホルモン産生と治療成績. 第 9 回脳神経外科特別問題懇談会講演録, pp 155-162, 1977
- 10) GARIES, F. J., HAYES, J. W. & WILSON, C. B.: Galactorrhea in a 12-year-old boy with a chromophobe adenoma. *J Pediatr* 90: 756-759, 1977
- 11) GUYDA, H., ROBERT, F., COLLE, E. & HARDY, J.: Histologic ultrastructural, and hormonal characterization of pituitary tumor secreting both hGH and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 531-547, 1973
- 12) HARDY, J.: Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. pp 179-194, In, Kohler, P. O. & Ross, G. T. (eds): *Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1973
- 13) HAUN, C. K. & SAWYER, C. H.: The role of the hypothalamus in initiation of milk secretion. *Acta Endocrinol* 38: 99-106, 1961
- 14) INMAN, W. H. W., VESSEY, M. P., WESTERHOLM, B. & ENGELUND, A.: Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 2: 203-209, 1970
- 15) 上笹 皓, 平塚秀雄, 稲葉 穰: Pituitary apoplexy の 2 症例とその病因についての考察.

- 脳と神経 23 : 1061-1067, 1971
- 16) 加藤 譲: 乳汁漏出症. 鎮目和夫編集: 下垂体疾患のすべて. 内科シリーズ No. 24, 南江堂, 東京, pp 296-310, 1976
- 17) KLEINBERG, D. L., NOEL, G. L. & FRANTZ, A. G.: Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *New Engl J Med* 296: 589-600, 1977
- 18) 小松伸太郎: 慢性硬膜下血腫の原因としての estrogen. 脳と神経 27 : 645-656, 1975
- 19) 久保長生, 氷室 博, 上条裕朗, 喜多村孝一, 出村黎子, 出村 博, 鎮目和夫: 下垂体腺腫の組織培養に於けるGH, PRL, LH およびFSH 分泌能の経時的変化. 脳神経外科 5: 1135-1141, 1977
- 20) LAWS, E. R. JR., TRAUTMANN, J. C. & HOLLENHORST, R. W. JR.: Transsphenoidal decompression of the optic nerve and chiasm. *J Neurosurg* 46: 717-722, 1977
- 21) LUTTERBECK, P. M., PRYOR, J. S., VARGA, L. & WENNER, R.: Treatment of non-puerperal galactorrhea with an ergot alkaloid. *Br Med J* 3: 228-229, 1971
- 22) MACLEOD, R. M.: Regulation of prolactin secretion. pp 169-194, In Martini, L. & Ganong, W. F. (eds): *Frontiers in Neuroendocrinology*, Vol. 4, Raven Press, New York, 1976
- 23) MARTINS, A. N.: Pituitary tumors and intrasellar cyst. pp 375-439, In, Vinken, P. J. & Bruyn, G. W. (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 17, Tumors of the Brain and Skull, Part 2, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1974
- 24) MCLACHLAN, M. S. F., WILLIAM, E. D., PATH, M. C., FORT, R. W. & DOYLE, F. H.: Estimation of pituitary gland dimensions from radiographs of the sella turcica. *Br J Radiol* 41: 323-330, 1968
- 25) 森信太郎, 松村茂次郎, 児玉安紀, 魚住 徹, 渡辺 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: 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. 神経外科 16 : 215-225, 1976
- 26) NASR, H., MOZAFFARIAN, G., PENSKY, J. & PERSON, O. H.: Prolactin-secreting pituitary tumors in women. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 505-512, 1972
- 27) ROVIT, R. L. & FEIN, J. M.: Pituitary apoplexy: A review and reappraisal, *J Neurosurg* 37: 280-288, 1972
- 28) TURKINGTON, R. W.: Secretion of prolactin by patients with pituitary and hypothalamic tumors. *J Clin Endocr Metab* 34: 159-164, 1972
- 29) TURKINGTON, R. W.: Inhibition of prolactin secretion and successful therapy of the Forbes-Albright syndrome with L-DOPA. *J Clin Endocr Metab* 34: 306-311, 1972
- 30) VARGA, L., LUTTERBECK, P. M., PRYOR, J. S., WENNER, R. & ERB, H.: Suppression of puerperal lactation with an ergot alkaloid: Double-blind study. *Br Med J* 2: 743-744, 1972
- 31) YONEMATSU, Y., KITAMURA, K., OHTA, H., SHIMA, F., KINOSHITA, K., TOMONAGA, M., OMA, H., NAWATA, H., KATO, K. & IBAYASHI, H.: Surgical treatment of functioning pituitary adenoma. *Neurol Med Chir* 16 part 1: 61-75, 1976
- 32) ZIMMERMAN, E. A., DEFENDINI, R. & FRANTZ, A. G.: Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas: A correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 577-585, 1974