プロラクチン産生下垂体腫瘍におけるプロラクチン分泌特性

東北大学医学部第2内科教室

(指導: 吉永 馨教授)

佐藤 秀一

The Properties of Prolactin Secretion in Patients with Prolactin Secreting Pituitary Adenomas

Shuichi Sato

The Second Department of Internal Medicine,

Tohoku University School of Medicine,

Sendai, Japan

(Director: Prof. Kaoru Yoshinaga)

Plasma prolactin (PRL) responses to several exogenous agents are variable in patients with prolactinomas. In this study the factors determining the responsiveness to exogenous stimuli were investigated in 35 patients with prolactinomas. Among these patients, 14 patients were responder ($>150\%$ increase of basal value) to TRH, sulpiride (DA D_2 -receptor blocker) and arginine, and remaining 21 were non-responder to these three agents. Plasma TSH responses to sulpiride, an indirect indicator of hypothalamic dopaminergic tone on pituitary gland, were similar between responder (Δ TSH: $M \pm SEM$; $5.3 \pm 0.2 \mu U/ml$) and non-responder (Δ TSH: $5.6 \pm 0.2 \mu U/ml$), and were greater than those in normal subjects (Δ TSH: $0.7 \pm 0.2 \mu U/ml$, $n=18$) ($P<0.001$).

The plasma PRL responses to dopaminergic agents (L-dopa, CB-154, dopamine) were greater in responders than in non-responders (% of basal: L-dopa, $33.7 \pm 3.7\%$ vs $51.6 \pm 5.6\%$ at 150 min, $P<0.05$; CB-154, $16.5 \pm 2.6\%$ vs $30.9 \pm 2.8\%$ at 6 hr, $P<0.05$; dopamine, $31.7 \pm 5.6\%$ vs $44.9 \pm 4.3\%$ at 90 min, $P<0.05$). When all patients were divided into microadenoma ($n=12$) and macroadenoma patients ($n=23$), there were no differences in plasma PRL responses to these agents between the two groups. Again, there were no differences in the duration of illness between the responder and non-responder patients (61.9 ± 13.7 vs 54.1 ± 12.0 months). During the short term CB-154 treatment (7.5mg/day for 3 ~ 5 weeks) in 8 responders and 15 non-responders, all responder patients showed normalization of plasma PRL levels, while such normalization was observed in only 6 non-responder patients.

These results suggest that in prolactinoma patients variable responsiveness to several exogenous agents are depending on the sensitivity to several exogenous agents are depending on the sensitivity of prolactinoma itself, regardless of the endogenous hypothalamic dopaminergic tone, tumor size or duration of the illness.

緒 言

プロラクチン産生下垂体腫瘍 (prolactinoma) では、プロラクチン (PRL) 分泌刺激因子 (たとえば、dopamine antagonist, TRH, arginine, VIPなど) に対するPRLの反応が一般には正常人に比し不良であるとされている¹⁾³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾¹⁸⁾³⁵⁾。しかしprolactinomaの中には、これら刺激因子に明らかなPRLの反応を示す例も存在し、本症のPRL分泌刺激因子に対する反応性は均一ではないと思われる⁴⁾¹⁶⁾。また、ヒトのPRLの分泌にとってdopamineは主要な調節因子のひとつと考えられているが²⁰⁾²²⁾²⁹⁾、prolactinoma例ではdopamineやdopamine agonistに対するPRLの低下反応が正常人と同様であるとする報告や⁶⁾¹²⁾²¹⁾²⁴⁾²⁸⁾³¹⁾、正常人より減弱しているとの報告もあり²⁾³⁶⁾³⁹⁾、prolactinomaの外因性dopamineに対する感受性には一定の見解が得られていない。一方、本症のhypothalamic dopamine neuronのactivityについても減弱しているとする説や²⁾⁹⁾¹²⁾、亢進しているとする説¹⁶⁾³³⁾³⁶⁾など一定の結論は得られていない。この様にprolactinomaではPRL分泌刺激因子や抑制因子に対する反応が均一ではないが、この不均一性がhypothalamic dopaminergic toneや、lactotrophのdopamineへの感受性の相違と如何なる関係を有しているのか、未だ明らかではない²³⁾³⁶⁾⁴⁰⁾。

著者はこの様なprolactinomaの反応の不均一性がいかなる因子により規定されているのか又、本症のかかる反応性とCB-154 (bromocriptine) 療法の有効性との間に何らかの関連があるか否かを明らかにする目的で以下の研究を行った。即ち、一般的なPRLの分泌刺激因子であるsulpiride (dopamine D₂ receptor blocker), TRH, およびarginineを投与し、便宜上本症をPRLが充分反応するgroupと反応しないgroupの2群に分け、本症の反応の不均一性が視床下部dopaminergic toneの差異に基いているのか、あるいは、下垂体腺腫の有する特性に依存しているのかを明らかにすることを試みた。また腫瘍の大小 (micro-macroadenoma) や病悩期間が本症のlactotrophの反応性といかなる関連を有するかについても検討を加えた。さらに、本症に短期間のCB-154療法を試み、両群における治療成績を比較した。

対 象 と 方 法

対象

対象は35例のprolactinoma例で男性4例、女性31例、年齢は17-55歳 (30.7±1.5歳) であった (Table 1)。これらのprolactinomaはcase14 (transfrontal adenomectomyを受けたが尚adenomaの残存がある) を除き、全例未治療であり、本症の診断は高PRL血症、トルコ鞍部X線写真、断層写真、CT scanおよび一部症例においては、手術時の病理学的所見により下された。いずれの例も副腎皮質機能及び、甲状腺機能は正常に保たれていた。これらの症例のトルコ鞍容積 (sella volume) は、Di ChiroとNelsonの方法により計測した¹⁰⁾。又腺腫のGradeはHardyの方法により分類した。即ち、Grade 1は直径10mm以下の非浸潤性のmicroadenoma、Grade IIは直径10mm以上で周囲への浸潤、骨破壊がなく、Grade IIIはトルコ鞍内に局限しているが浸潤性のもの、Grade IVはびまん性浸潤性のmacroadenomaである。基礎血漿PRL値は40.7ng/mlより8179ng/mlと広範囲に分布し、sella volumeとの間に有意な相関がみられた ($r=0.5$, $p<0.05$)。病悩期間は女性の場合無月経や乳汁漏出を自覚するようになってから受診までの期間であり、男性の場合は不妊 (Case13) や視野異常 (Case 1, 3, 13) に気づいてから当院受診までの期間を示した。なお、対照として、内分泌学的に異常を認めない健康な正常人24例 (男15例、女9例) を用いた。

Table 1. Clinical and laboratory data in 35 patients with prolactinoma.

Case	Age	Sex	Sella volume (mm ³)	grade	PRL level (ng/ml)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μg/dl)	Duration of illness (months)
1	39	M	5060	IV	8179	121	8.0	118
2	29	F	720	II	3143	136	7.0	24
3	55	M	4988	IV	3054	89	8.6	1
4	34	M	3980	IV	2138	108	5.8	12
5	26	F	3400	IV	1103	126	8.5	48
6	26	F	1536	II	610	90	5.4	118
7	30	F	760	II	552	95	7.4	168
8	28	F	1485	II	506	90	5.6	118
9	26	F	644	I	342	119	7.3	16
10	37	F	900	III	342	103	6.4	120
11	26	F	770	I	285.6	149	12.5	17
12	24	F	1344	III	250	101	8.4	12
13	26	M	1050	I	241	104	8.2	6
14	46	F	1683	IV	220	120	8.6	48
15	21	F	870	I	210	120	8.6	32
16	25	F	1850	III	207	118	11.0	24
17	32	F	1200	III	192.5	69	9.2	156
18	17	F	2484	II	186	109	6.6	36
19	35	F	1024	I	175	105	9.0	118
20	31	F	840	I	145	142	11.4	132
21	26	F	1058	I	144	123	9.0	24
22	28	F	1536	I	126.7	134	6.9	24
23	35	F	1470	II	125.5	133	10.0	18
24	21	F	1365	II	120	120	7.5	60
25	25	F	1248	I	117	82.4	5.8	24
26	23	F	2550	IV	110	111	7.9	120
27	17	F	1920	II	97	84	4.0	32
28	47	F	1176	I	95	79.7	6.3	6
29	30	F	6831	IV	91	103	7.7	36
30	26	F	900	II	80	112	8.1	42
31	30	F	1296	V	78	80	6.5	120
32	29	F	1025	I	77	94	7.2	14
33	28	F	3240	IV	67.7	88	8.5	9
34	43	F	739	I	59.4	109	8.5	38
35	52	F	3795	IV	40.2	80	8.2	132

方法

これらの症例を一晩の絶食後安静臥床とし、午前8時より9時の間に下記の負荷試験を施行した。採血は、肘静脈に翼状針を留置し、生理食塩水を緩除に点滴しながら三方活栓より行った。sulpiride test (100mg 筋注) は35例のprolactinomaと18例の正常人(男性9例, 女性9例)に施行し、採血は筋注前30分と直前、および筋注後15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180分に行った。又、dopamineのinfusion testは28例のprolactinomaと6例の正常男性を対象とし、infusion pumpを用い、5 μg/kg/minの割合で90分間点滴静注し、採血はinfusion開始の30分前と直前および以後は15分ごとと180分まで行った。prolactinoma例に対しては、この他に、TRH (500 μg静注) test, Arginine tolerance test (ATT: 10% L-arginine hydrochloride 0.5g/kg/30min点滴静注), L-dopa (500mg経口) test, CB-154 (2.5mg経口) testを施行した。TRH test, ATT, L-dopa testは型のごとく施行し、CB-154 testは2.5mg経口投与後180分までは30分ごとに、以後は60分ごとに300分まで採血を行った。又これらprolactinoma例にCB-154を短期間(3-5週間)投与し、基礎PRL値の推移をみた。CB-154は7.5 mg/dayで8時間ごと、1日3回投与とした。

検体は採血後、直ちに氷冷し4℃にて遠心分離後血漿を得、ホルモンの測定まで-20℃に凍結保存した。

血漿PRLの測定は市販のRIAキット(CIS社)により、又、血漿TSHの測定は市販のRIAキット(第一ラジオアイソトープ研究所)の測定方法を改め高感度RIA systemにて測定した³³⁾。血清T₃, T₄も市販のRIAキット(ダイナボット社)を用いて測定した。各種ホルモンの基礎値の正常範囲は

血漿PRL: 2-18ng/ml, 血漿TSH: 0.3-4.0 μ U/ml, 血清T₃: 60-180ng/dl, 血清T₄: 4.5-15 μ g/dlであった。なお種々の値はMean $\pm$ SEで表わし, 統計学的処理にはStudent t-testを用いた。

結 果

1) 35例のprolactinoma例における各種薬剤に対する血漿PRLの反応 (Table 2)

Table 2 はPRLの一般的な刺激因子 (TRH, sulpiride, arginine) と抑制因子 (dopamine, CB-154, L-dopa) に対する最大反応 (頂値又は最低値) を基礎値の%で表わしたものである。prolactinoma例の種々の負荷試験に対する対照として, 生理食塩水のみを緩急に点滴静注してPRLの基礎分泌を検討したところ, 基礎値 (0 分値) の150%以上の変動を示す例は1例も存在せず (n=21), 0 分値からの最大変動は+11.6 $\pm$ 2.1%から-8.9 $\pm$ 1.4%と僅かであった。それ故150%以上の反応を増加反応とした。表の中の数値は刺激因子と抑制因子に対する血漿PRLの頂値と最低値を各々基礎値の%で示している。TRHに対して34例中10例が, またsulpirideに対して35例中9例が, arginineに対しては34例中4例が基礎値の150%以上の増加反応を示し, これら薬剤のいずれかに反応を示した症例は35例中14例で (responder群), 残りの21例はいずれの薬剤に対しても反応を示さなかった (non-responder群)。なお, arginineに反応を示した例はTRHやsulpirideのいずれかにも反応を示し, 又, TRHに反応を示した10例ではsulpirideに5例, arginineに2例反応を示し, responder群ではそれぞれの薬剤に反応しやすい傾向がみられた。

Table 2. Plasma PRL responses(% of basal level) to stimulatory and inhibitory agents in patients with prolactinoma.

Case	TRH (peak)	Sulpiride (peak)	ATT (peak)	Dopamine (nadir)	CB-154 (nadir)	L-dopa (nadir)
1	172	190	115	—	—	51
2	110	114	112	43	—	79.5
3	124	140	97	91	—	91
4	108	104	86	61	49	53
5	111	140	129	67	62	62
6	85	135	115	46	—	50
7	124	132	90	67	32	42
8	137	127	106	30	17	33
9	100	114	135	59	15	51
10	76	120	101	—	—	92
11	185	115	150	22	13	44
12	106	101	99	51	—	40
13	110	101	135	34	24	53
14	218	113	103	—	—	30
15	108	103	132	26	14	48
16	117	121	97	50	20	58
17	118	122	120	26	—	29
18	109	124	107	38	53	74
19	161	109	101	43	11	42
20	153	258	112	34	—	42.2
21	105	114	110	36	15	24.5
22	155	122	108	35	14	20
23	138	120	122	18.5	40	22
24	203	150	123	—	32	51.5
25	110	111	111	27	—	29
26	110	151	—	—	64	27.8
27	134	124	145	48	—	—
28	150	150	144	42	20	24
29	165	119	126	23	8	15.4
30	540	309	182	—	—	23.3
31	137	159	150	—	19	27
32	110	131	120	42	—	45
33	126	150	154	17	10	44
34	114	135	117	24.5	7	18
35	—	218	118	27	—	20

Fig. 1. Maximal plasma PRL responses to three stimulatory agents in responder and non-responder.

Fig. 2. Plasma TSH response to sulpiride in responder and non-responder. The shaded area represents the Mean $\pm$ SEM in normal controls.

2) responder群とnon-responder群におけるTRH, sulpiride, arginineに対する血漿PRLの反応性の比較 (Fig 1)

次にTRH, sulpiride, arginineに対するPRLの反応性にresponder群 (14例) とnon-responder群 (21例) で差があるか否かにつき全例で検討した。TRHに対しresponder群の頂値は基礎値の $188.8 \pm 30.0\%$ ($n=13$) であるのに対し, non-responder群のそれは, $112.7 \pm 3.2\%$ ($n=21$) と前者が後者に比し有意に高値であった ($p < 0.001$)。同様にsulpirideに比しても前者 $165 \pm 16\%$ ($n=14$) , 後者 $120 \pm 2.7\%$ ($n=21$) と前者で有意に高値であった ($p < 0.01$)。またarginineに対しても反応例は35例中4例と少なかったにもかかわらず, 前者 $130 \pm 6.7\%$ ($n=13$) , 後者 $113.6 \pm 3.4\%$ ($n=21$) とresponder群が高値を示した ($p < 0.05$)。

3) responder群とnon-responder群におけるsulpirideに対する血漿TSHの反応 (Fig 2)

TSHはPRLと同様に内因性のdopamineにより抑制を受けており, dopamineによる抑制が大きい程この抑制を解除した際のTSHの反応も大きいと考えられてきた²⁵⁾²⁸⁾³³⁾³⁵⁾。従ってprolactinomaにおけるpituitary glandに及ぶdopaminergic toneの強弱を知る目的で, 本症の2群にsulpirideを投与し, 正常TSH細胞の反応性を検討した。基礎血漿TSH値は3例 (Case 6, 7, 21) で $4.0 \mu\text{U/ml}$ 以上であったが, 全例 T_3 , T_4 またはTRH test時のTSHの反応は正常であった。Fig 2に示すごとく, 両群の反応はshaded areaに示した正常人18例の反応 (基礎値: $1.2 \pm 0.1 \mu\text{U/ml}$, 頂値: $2.1 \pm 0.3 \mu\text{U/ml}$) に比し明らかに過大であった。しかしresponder群 (基礎値: $2.0 \pm 0.2 \mu\text{U/ml}$, 頂値: $7.4 \pm 1.1 \mu\text{U/ml}$) とnon-responder群 (基礎値: $2.5 \pm 0.3 \mu\text{U/ml}$, 頂値: $7.8 \pm 1.0 \mu\text{U/ml}$) の間には何ら差異は認められなかった。

Fig. 3a, b. Plasma TSH responses to sulpiride in patients with prolactinomas.

4) 35例のprolactinomaにおける血漿PRLの基礎値とsulpirideへの血漿TSHの反応性の相関 (Fig 3)

前述のhypothalamic dopaminergic toneがPRL値の高低と関連を有しているか否かを知るために、基礎PRL値を100ng/ml未満, 101-200ng/ml, 201-500ng/ml, 501ng/ml以上の4段階に分け、sulpirideに対するTSHの相関の有無について検討した。基礎PRL値が100ng/ml未満の例 (n=9) ではTSHの基礎値 $1.8 \pm 0.3 \mu\text{U/ml}$ より頂値 $7.5 \pm 1.3 \mu\text{U/ml}$ の反応を示し、PRL値101-200ng/mlの例 (n=10) では、 $2.4 \pm 0.3 \mu\text{U/ml}$ より $10.9 \pm 1.0 \mu\text{U/ml}$ 、PRL値201-500ng/mlの例 (n=8) では、 $2.7 \pm 0.6 \mu\text{U/ml}$ より $6.4 \pm 0.7 \mu\text{U/ml}$ 、PRL値501ng/ml以上の例 (n=8) では、 $3.4 \pm 0.5 \mu\text{U/ml}$ より $10.9 \pm 2.2 \mu\text{U/ml}$ の過大な反応を示した。しかし、PRL値が高い程TSHの反応も亢進しているという結果は得られなかった (Fig 3a)。また、これら4群の基礎値の%で示した頂値の平均値はそれぞれ、基礎PRL値100未満: $452.2 \pm 71.0\%$, 101-200: $434.0 \pm 51.0\%$, 201-500: $492 \pm 100\%$, 501以上: $341 \pm 25.3\%$ と4群間に明らかな有意差はなかった (Fig. 3b)。

Fig. 4. Plasma PRL responses to dopamine in responder and non-responder.

5) responder群とnon-responder群におけるdopamine, L-dopaおよびCB-154に対する血漿PRLの反応 (Fig. 4. 5. 6)

Fig. 4 に示すごとく、dopamine infusionに対する血漿PRLの低下反応はnon-responder群 (n=20) や正常コントロール群 (n=6) に比し、responder群でより著しく、90分値 ($30.9 \pm 2.8\%$) はnon-responder群 ($44.7 \pm 4.3\%$) を有意に下回った ($p < 0.05$)。

またdopamine infusion終了に伴う抑制後の最大増加反応もresponder群 ($13.5 \pm 7.0\%$) がnon-responder群 ($112.0 \pm 5.0\%$) を有意に上回った ($p < 0.05$)。さらにL-dopa経口投与に対し、responder, non-responder群とも明らかなPRLの抑制を示したものの、前者でより著しい傾向がみられ、150分値は後者に比し有意に低値であった ($33.7 \pm 3.7\%$ VS $51.6 \pm 5.0\%$, $p < 0.05$) (Fig. 5)。次に2群のCB-154経口投与時のPRLの反応は両群とも明らかなPRLの抑制を示したものの、前者で著しい傾向を認め、6時間値では、後者に比し有意に低値であった ($16.5 \pm 2.6\%$ VS $31.7 \pm 5.6\%$, $p < 0.05$) (Fig. 6)。

Fig. 5. Plasma PRL responses to CB-154 in responder and non-responder.

Fig. 6. Plasma PRL responses to L-dopa in responder and non-responder.

さらにFig 4.5.6に示したPRL分泌抑制因子に対する反応性の差異が腫瘍の大小と関連を有するか否かにつき, prolactinomaの全例をresponder, non-responderとは無関係にmicroadenomaとmacroadenomaに分類し検討した。microadenoma 12例中5例がresponderで残る7例がnon-responderであり, 一方macroadenomaの23例中9例がresponder, 14例がnon-responderであった。

dopamine infusion test時のPRLの抑制は各時間において, microadenoma群, macroadenoma群とも両者でほとんど同様であり, 反跳的増加反応においても全く差異を認めなかった。

また, responder群内のmicroadenoma (n=5), macroadenoma (n=9) に対するdopamine, L-dopa, CB-154に対するPRLの反応に関しても両群でほとんど差を認めなかった。

6) responder群とnon-responder群における病悩期間の比較 (Table 3)

本症の発症から受診までの期間 (病悩期間) が長くなるにつれて, 腫瘍のホルモン分泌特性に変化が生ずるか否かは腫瘍の加齢に伴う質的变化の面で興味をもたれる。そこで, responder群と, non-responder群における病悩期間に差異が有するか否かについて検討してみた。尚, 男性は女性に比し病状が発現しにくいとため, 除外した。responder群 (n=14) では 61.9 ± 13.7 ヶ月であったのに対し, non-responder群では 54.1 ± 12.0 ヶ月 (n=19) と前者で若干長い傾向がみられたが統計学的に両者間で有意な差はなかった。

Table 3. Duration of illness (month).

<u>responder</u> (n=14)	61.9 ± 13.7 (M $\pm$ SE) (6~132)
<u>non-responder</u> (n=17)	54.1 ± 12.0 (M $\pm$ SE) (6~168)

Fig. 7. Plasma PRL levels in responder (closed circle) and non-responder (open circle) before and during CB-154 therapy.

7) responder群とnon-responder群におけるCB-154療法の治療効果の比較 (Fig. 7)

responder群, non-responder群でのCB-154短期療法 (3-5週間: 7.5mg/day) に対する基礎PRL値の反応性を比較した。responder群 (●—●), non-responder群 (○—○) とも全例でPRL値が低下した。しかし, responder群では検査し得た8例全例が正常域へ入ったのに対し, non-responder群は15例中6例でのみ正常化がみられた。

考 察

今回の検討で, プロラクチン産生下垂体腫瘍 (prolactinoma) 例においては, TRH, sulpiride, arginineのいずれかの刺激に反応を示すタイプ (responder群) といずれにも反応を示しにくいタイプ (non-responder群) が認められ, 前者では後者に比し, dopamineやそのagonistsに対する低下反応がより著明であった。

prolactinomaは既述のごとく, 外来の分泌刺激因子に対する反応が不良であり, 事実, 正常人ではTRH, dopamine receptor blocker (sulpirideなど), arginineのいずれに対してもよく反応を示すのに対し¹⁾⁴⁾¹⁸⁾³⁵⁾, 今回の35例のprolactinoma中, 3種の薬剤すべてに反応を示したのは, 1例にすぎなかった。この様なprolactinoma例と, 正常人およびprolactinoma例相互における外来刺激に対する反応性の差異がどのような因子により規定されているのかはいまだに明らかにされていない。in vivo, in vitroの報告では, 本症におけるPRLの上昇がshort loop positive feed backにより, 視床下部のdopamine neuronのactivityを亢進させているとする報告や¹⁹⁾²⁵⁾³³⁾³⁵⁾, 逆に本症では低下しているとの報告があり²⁾⁵⁾⁹⁾¹²⁾³²⁾, かかる中枢のdopaminergic activityの異常がtumor lactotrophの外来刺激に対する反応性を修飾しているとする指摘がある²³⁾²⁶⁾。しかしsulpirideに対するTSHの反応を示標として内因性のdopaminergic toneを検討した結果では, prolactinoma例ではいずれもnormal control群よりも下垂体へのdopaminergic toneは亢進しており, しかもresponder, non-responderの2群でまったく差異を認めなかった。またPRL levelの上昇に伴い内因性のdopaminergic toneに差異が生じ, そのために外来刺激に対する反応を変化させているとも考えられるが, 我々の検討ではPRL levelと反応性との間に一定の関連はみられなかった。このことは必ずしも, prolactinoma例とnormal controlとの間の反応性の差異が中枢のdopamine activityの差異に依存しないことを示している。次に, prolactinoma例では, dopamine infusion testに対し, normal controlに比し, 抑制をうけにくいとする報告や²⁾³⁶⁾³⁹⁾, 逆に抑制をうけ易いとする報告¹²⁾¹³⁾²¹⁾²⁴⁾²⁸⁾³¹⁾など一定の見解が得られていない。また, 本症のmicroadenomaとmacroadenomaではdopamineに対する反応が異なり, in vivoにおいては, 0.02μg/kg/minのlow doseのdopamineをinfusionするとmicroadenoma例の方が正常人やmacroadenoma例よりも, PRLの分泌抑制能が不良とする報告や³⁶⁾, またin vitroにおいてもmacroadenomaよりもmicroadenomaの方が, dopamineによるRPL分泌抑制が不良とする報告³⁷⁾がある。さらに, 両者の反応性の相違より両者が最初から質的に異なるものであるとする報告もみられる¹¹⁾³⁰⁾。一方, rat下垂体門脈血中のdopamineの濃度は0.25~6 ng/mlとされており¹⁴⁾¹⁵⁾, またrhesus monkeyにおいては下垂体門脈血中のdopamine濃度は0.76 ng/mlであり, dopamineを0.01μg/kg/minの割合で点滴静注すると末梢濃度は下垂体門脈血中とほぼ同程度の0.62ng/mlになるとされている²⁷⁾。さらにヒトにおいては, dopamineをinfusionする場合は0.02μg/kg/minの投与で末梢血中dopamineの濃度は0.8ng/mlに上昇し³⁶⁾, PRLの分泌を抑制するには充分な量であることが知られている。従って文献上の本症へのdopamine infusionに対するPRLの反応性の多様性は, dopamineの投与量が0.004~8 μg/kg/minと一様でないことを反映して

いる可能性が考えられる。しかし、今回著者の用いたdopamineの量は、 $5 \mu\text{g/kg/min}$ と比較的大量であったにもかかわらず、responder群とnon-responder群で明らかな有意差を認め、更に、L-dopa、CB-154の急性投与及びCB-154の短期療法においてもresponder群においてよりPRLが低下する傾向を認めた。このことは、prolactinomaにおいてはhypothalamusのdopaminergic toneが亢進していると想定されるにもかかわらず、tumor lactotrophをさらに充分な量のdopamineで飽和してもなお、両者のdopamineに対する感受性に差異が生ずることを示している。本症のdopamine agonistsに対する反応性が均一でないことは、Thornerら⁴⁰⁾により報告されており、従って文献上の本症のdopamineに対する反応の多様性は、対象として選ばれた症例のdopamineに対する感受性が一様でないことを反映している可能性を否定できない。

著者は、responder内、あるいはresponderとnon-responderの両群における下垂体腫瘍をmicroadenomaとmacroadenomaに分け、dopamine infusionやdopamine agonistsに対する反応性を比較検討したが、両者間でまったく差異を認めることができなかった。更に腫瘍の加令に伴う質的变化の有無に関しても、responder群とnon-responder群とでそれぞれの病悩期間に差異を認めず、その可能性は乏しいと考えられた。これらの事実は、prolactinomaの外来刺激に対する反応性が腫瘍の大小や加令とは関係なく、腫瘍発生の時点ですでに決定づけられていることを示唆している。なお、responder群では、non-responder群に比し、dopamineによる抑制後の反跳的增加がより著明であった。かかる反跳的增加はlactotrophにたくわえられたhormone (PRL)のover shootや外因性に投与したdopamine作用の減弱に伴うものと考えられ、responder群では減弱してゆくdopamine作用に対してもよりsensitiveである可能性が考えられる¹⁷⁾。またdopamine agonistsを³Hでラベルしたin vitroの実験において⁸⁾、prolactinoma細胞も正常下垂体細胞と同様にdopamine affinityには差がないとの報告があるが、上記のresponder群、non-responder群の反応性の相違が薬剤のreceptor結合以後の反応性の相違³⁶⁾⁴⁰⁾によるのかあるいは、両群間のreceptorに根本的差異があるのか⁸⁾⁹⁾³⁶⁾、今後解明されなければならない問題であろう。

臨床的には、TRH, sulpiride, arginineといった分泌刺激因子に対し、反応を示しやすいresponder群においては、反応しにくいnon-responder群に比し、短期間のCB-154療法で血漿中PRLがすみやかに正常化しやすい傾向を認め、responder群においては、少量のCB-154投与により、充分な効果が得られることが推定された。さらに、TRH, sulpiride, arginineの3者では、TRH testがresponder群を判定するうえで有用と考えられた。以上prolactinoma例を便宜上、外来刺激に対し反応を示しやすい例と反応を示しにくい例に分類し、PRLの分泌特性を検討した結果、両者の反応性の差異は視床下部dopaminergic toneの差異、腫瘍の大小や加令といった因子には規定されず、むしろ腫瘍が発生と同時に有する反応特性に基づいている可能性が考えられた。

結 論

1) prolactinomaを便宜上外来刺激因子に対し反応を示しやすい例(responder)と反応しにくい例(non-responder)に分類し、本症のPRL分泌特性について検討した結果、これら2群においては、いずれも正常人に比し内因性のdopaminergic toneが亢進しており、両者間には差異のないことが想定された。

2) responder群ではdopamine及び、dopamine agonistsに対する反応性がnon-responder群に比し、より著明であった。

3) これら3群の外来刺激に対する反応性の相違は、内因性のdopaminergic toneの差異、腫瘍の大小、病期期間などとは関連がないものと考えられた。これは腫瘍そのものの刺激因子や抑制因子に対する感受性の差に基づくものであると推測された。

4) 臨床面においては、responder群では、non-responder群に比し、短期のCB-154療法においてよりすみやかに正常化しやすい傾向が認められた。なお、両群を判定するうえでTRH testが最も有用と考えられた。

謝辞 稿を終えるに臨み、御指導御協力を賜りました東北大学第二内科学教室羽二生邦彦、佐々木厚、呉明彦、清水泰行、村上治の諸先生並びに第二病理学教室安藤紀昭、笹野伸昭の両先生に深く謝意を表します。なお、本研究の一部は厚生省特定疾患「間脳下垂体機能障害」調査研究班の研究助成金によった。

文 献

- 1) Ayalon, D., Persitz, E., Ravid, D., Jedwab, G., Avidan, S., Cordova, T., Harell, A.: The diagnostic value of pharmacodynamic tests in the hyperprolactinemic syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 11: 201-215, 1979.
- 2) Bansal, S., Lee, L.A., Woolf, P.D.: Abnormal prolactin responsivity to dopaminergic suppression in hyperprolactinemic patients. *Am. J. Med.*, 71: 961-966, 1981.
- 3) Barbarino, A., De Marinis, L., Maira, G., Menini, E., Anile, C.: Serum prolactin response to thyrotropin releasing hormone and metoclopramide in patients with prolactin secreting tumors before and after transphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 1148-1157, 1978.
- 4) Barbieri, R.L., Cooper, D.S., Gilbert, H.D., Nathan, D., Klibanski, A., Ridgway, E.C.: Prolactin response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in patients with hypothalamic pituitary disease. *Fertil. Steril.*, 43: 66-73, 1985.
- 5) Bression, D., Brandi, A.M., Martres, M.P., Noursbaum, A., Cesselin, F., Racadot, J., Peillon, F.: Dopaminergic receptors in human prolactin-secreting adenomas: A quantitative study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 1037-1043, 1980.
- 6) Camanni, P., Genajjani, A.R., Massara, F., La Rosa, R., Cocchi, D., Müller, E.E.: Prolactin releasing effect of domperidone in normoprolactinemic and hyperprolactinemic subjects. *Neuroendocrinol.*, 30: 2-6, 1980.
- 7) Cowden, E.A., Thomson, J.A., Doyle, D., Ratoliffe, J.G., Macpherson, P., Teasdale, G.M.: Test of prolactin-secretion in diagnosis of prolactinomas. *Lancet*, 1: 1155-1158, 1979.
- 8) Cronin, M.J., Cheung, C.Y., Wilson, C.B., Jaffe, R.B., Weiner, R.I.: [³H]Spiperone binding to human anterior pituitaries and pituitary adenomas secreting prolactin, growth hormone and adrenocorticotrophic hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 387-391, 1980.
- 9) Crosignani, P.G., Reschini, E., Peracchi, M., Lombroso, G.C., Mattei, A., Caccamo, A.: Failure of dopamine infusion suppress the plasma prolactin response to sulpiride in normal and hyperprolactinemic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45: 841-844, 1977.
- 10) Di Chiro, G., Nelson, K.B.: The volume of the sella turcica. *Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy and Nuclear Med.*, 87: 989-1008, 1962.
- 11) Fahlbusch, R., Giovarelli, M., Crosignani, P.G., Falia, G., Rjosk, H.K., Von Werder, K.: Differentiated therapy of microadenomas: Significance of transsphenoidal adenectomy. In: Faglia, G., Giovanelli, M.A., MacLeod, R.M.(eds). *Pituitary Macroadenomas*. Academic

- press, New York, p.443–449, 1980.
- 12) Fine, S.A., Frohman, L.A.: Loss of central nervous system component of dopaminergic inhibition of prolactin secretion in patients with prolactin-secreting pituitary tumors. *J. Clin. Invest.*, 61: 973–980, 1977.
- 13) Genazzani, A.R., Cavagnini, F., Picotti, G.B., Ghigo, E., De Leo, V., Galva, M.D., Maraschini, C., Müller, E.E.: Different rebound rise in plasma prolactin during the post dopamine infusion phase in puerperal women and patients with pathological hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57: 1159–1163, 1983.
- 14) Gibbs, D.M., Neill, J.D.: Dopamine levels in hypophysial stalk blood in the rat are sufficient to inhibit prolactin secretion in vivo. *Endocrinology*, 102: 1895–1900, 1978.
- 15) Gudelsky, G.A., Porter, J.C.: Release of newly synthesized dopamine into the hypophysial portal vasculature of the rat. *Endocrinology*, 104: 583–587, 1979.
- 16) Hanew, K., Sasaki, A., Sato, S., Murata, K., Fukui, M., Kho, K., Shimizu, Y., Murakami, O., Yoshinaga, K.: The autonomy of prolactin secretion in patients with prolactin producing tumor. *Tohoku, J. exp. Med.*, 137: 101–105, 1982.
- 17) Hanew, K., Sato, S., Sasaki, A., Gho, M., Shimizu, Y., Murakami, O., Yoshinaga, K.: Modulation of post inhibitory increase in plasma prolactin by dopamine in patients with prolactin secreting adenoma. *Endocrinol. Japon.*, 32: 811–817, 1985.
- 18) Klijn, J.G.M., Lamberts, S.W.J., De Jong, F.H., Birkenhager, J.C.: The value of the thyrotropin releasing hormone test in patients with prolactin-secreting pituitary tumors and suprasellar non-pituitary tumors. *Fertil. Steril.*, 35: 155–161, 1981.
- 19) Lamberts, S.W.J., Ulterlinden, P., Bons, E.G., Zuiderwijk, J.M., Verleun, T., Oosterum, R., Hackeng, W.H.L.: Hyperprolactinemia exerts a negative effect on the β -endorphin content of the rat neurointermediate pituitary lobe. *Endocrinology*, 114: 2349–2353, 1984.
- 20) Leblanc, H., Lachelin, G.C.L., Abu-Fadil, S., Yen, S.S.C.: Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 668–674, 1976.
- 21) Leebaw, W.E., Lee, L.A., Woolf, P.D.: Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 480–487, 1978.
- 22) MacLeod, R.M.: Regulation of prolactin secretion. In: Martini, L., Ganong, W.F. (eds): *Frontiers of Neuroendocrinology*, Raven Press, New York, Vol 4, p.169–194, 1976.
- 23) Martin, M.C., Weiner, R.I., Monroe, S.E., Roberts, J.M., Licko, V., Jaffe, R.B.: Prolactin-secreting adenoma in woman: VII. Dopamine regulation of prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59: 485–490, 1984.
- 24) Massara, F., Camanni, F., Vergano, V., Belforte, L., Molinatti, G.M.: Inhibition of thyrotropin and prolactin secretion by dopamine in man. *J. Endocrinol. Invest.*, 1: 25–31, 1978.
- 25) Massara, F., Camanni, F., Belforte, L., Vergano, V., Molinatti, G.M.: Increased thyrotropin secretion induced by sulpiride in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 9: 419–428, 1978.
- 26) Molinatti, G.M., Camanni, F., Massara, E., Ghigo, E., Ciccarelli, E.: Neuropharmacologic control of GH, PRL and TSH secretion in acromegaly and some hyperprolactinemic conditions. In: *Pituitary hyperfunction; physiopathology and clinical aspects* (F. Camanni and E.E. Müller ed.). Raven Press, New York, p.193–207, 1984.
- 27) Neill, J.D.: Frawley, L.S.,

- Plotsky, P.M., Tindall, G.T.: Dopamine in hypophyseal stalk blood of the Rhesus monkey and its role in regulation of prolactin secretion. *Endocrinology*, 108: 489–494, 1981.
- 28) Nicoletti, I., Filipponi, P., Fedeli, L., Gregonini, G., Ambrosi, F., Sfrappini, M., Santeusano, F., Brunetti, P.: Catecholamine and pituitary function. 2. Prolactin response to different dopamine doses in normal cycling women and patients with prolactin-secreting pituitary tumors, both before and endogenous catecholamine synthesis inhibition. *Horm. Metabol. Res.*, 16: 658–662, 1984.
- 29) Quigley, M.E., Judd, S.J., Gilliland, G.B., Yen, S.S.C.: Functional studies of dopamine control of prolactin secretion in normal women and women with hyperprolactinemic pituitary microadenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 994–998, 1980.
- 30) Reichlin, S.: The prolactinoma problem. *N. Engl. J. Med.*, 300: 313–315, 1979.
- 31) Reschini, E., Ferrari, C., Peracchi, M., Fadiri, R., Meschia, M., Crosignani, P.G.: Effect of dopamine infusion on serum prolactin concentration in normal and hyperprolactinemic subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 13: 519–523, 1980.
- 32) Sarkar, D.K., Gottschall, P.E., Meites, J.: Decline of tubero-infundibular dopaminergic function resulting from chronic hyperprolactinemia in rats. *Endocrinology*, 115: 1269–1274, 1984.
- 33) Sasaki, A.: Effect of sulpiride on plasma TSH secretion in various hypothalamo-pituitary disorders. *Folia. Endocrinol. Jap.*, 58: 210–216, 1982.
- 34) Scanlon, M.F., Weightman, D.R., Shale, D.J., Mora, B., Heath, M., Snow, M.H., Hall, R.: Dopamine is a physiological regulator of thyrotropin (TSH) secretion in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 10: 7–15, 1979.
- 35) Scanlon, M.F., Rodrigues-Arnan, M.D., McGregor, A.M., Weightman, D., Lewis, M., Cook, D.B., Gomez-pan, A., Hall, R.: Altered dopaminergic regulation of thyrotrophin release in patients with prolactinomas: Comparison with other tests of hypothalamic-pituitary function. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 14: 133–143, 1981.
- 36) Serri, O., Kuchel, O., Bun, N.T., Somma, M.: Differential effect of a low dose dopamine infusion on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56: 255–259, 1983.
- 37) Spada, A., Nicosia, S., Cortelazzi, L., Pezzo, G., Bassetti, M., Sartorio, A., Giannattasio, G.: In vitro studies on prolactin release and adenylate cyclase activity in human prolactin secreting pituitary adenomas: Different sensitivity of macro- and microadenoma to dopamine and vasoactive intestinal peptide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56: 1–10, 1982.
- 38) Tallo, D., Malarkey, W.B.: Adrenergic and dopaminergic modulation of growth hormone and prolactin secretion in normal and tumor-bearing human pituitaries in monolayer culture. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 1278–1284, 1981.
- 39) Tallo, D., Malarkey, W.B.: Physiologic concentrations of dopamine fail to suppress prolactin secretion in patients with idiopathic hyperprolactinemia or prolactinomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1: 651–655, 1985.
- 40) Thorner, M.O., Schram, H.F., Evans, W.S., Rogal, A.D., Morris, J.L., Macleod, R.M.: A broad spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hyperprolactinemic women: A study of serum prolactin and bromocriptine levels after acute and chronic administration of bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 1026–1033, 1980. (受付日: '87. 1. 19)