Parkinson病, 脊髄小脳変性症における視床下部下垂体系 ドーパミンニューロンの変化 —プロラクチン分泌を指標として—

自治医科大学神経内科 城下 裕

概要 Parkinson病(PA), 脊髄小脳変性症(SCD)の視床下部下垂体系ドーパミン(DA)ニューロンの機能変化を推定しTRH, スルピライド負荷試験を実施し, PRL反応の対照例での加令変化と, PA, SCDでの変化を検討した. 対照例のPRL基礎値, 両負荷試験のPRL反応は加令の影響を受けない. 男PA, SCDの基礎値は対照より有意に低い. 両負荷試験の前値を100%としてPRL反応値を%換算すると, 男女PA, 男SCDのPRL反応高値とPRL過剰分泌(最高値の平均値+標準偏差値の2倍以上)例の比率が有意に高い. 以上よりPRL分泌は加令の影響を受けず, PA, SCDに見られたPRL反応高値は病態を反映したもので, 視床下部下垂体系DAニューロンの異常を示唆する所見と考えられる.

[日内会誌 76: 59~66, 1987]

緒 言

Parkinson病(PA)の最も顕著な変化は黒質線条体ドーパミン(DA)ニューロンの変性であるが, カテコールアミン系ニューロンの系統的変性症である可能性が示唆されている. 脳内DAニューロンの主要なものには, ①黒質線条体系, ②視床下部下垂体系, ③中脳皮質辺縁系がある. このうち黒質線条体系病変は髄液ホモバニリン酸の低下に反映される¹⁾. 我々は適切な内分泌学的負荷試験により視床下部下垂体系DAニューロンの動態を知ることが出来ないかと考えた. 下垂体からのプロラクチン(PRL)分泌は視床下部からの調節を受け, 分泌抑制因子としてはDAが, 促進因子としてはTRHが強力なものとして知られている²⁾. そこでTRHおよびDA受容体ブロッカーであるスルピライド(SLP)負荷によるPRL分泌動態をPAにて検討した. 又脊髄小脳変性症(SCD)もパーキンソニズムおよび黒質変性の合併が希でないので対象に加えた. しかしPAの場合

にはその発病年齢がSCDの場合に比べて高令に片寄っているのでPRLの反応が即病態を反映しているとは言い切れない. すなわち単に生理的加令を反映している可能性が有る. そこで対照例にて性差, 加令の影響を検討した上でPA, SCDにおけるPRL分泌動態を検討した.

対象患者並びに方法

昭和55年1月より昭和59年2月までの間に自治医科大学病院神経内科へ入院した患者を対象とした. 対照は男87例, 女54例, PAは男8例, 女18例, SCDは男20例, 女10例である. なお対照患者は正常対照ではなく何らかの疾患を持った病的対照であり, PAおよびSCDの診断は臨床的に行ない症候性の症例は除外して本態性の症例のみを対象とした. また臨床所見および頭部CTスキャンより視床下部, 下垂体, その附近に粗大病変を有したり, PRL分泌に影響を与える種々の薬剤, すなわちレルセピン, α -メチルドーパ, フェノチアジン系,

[昭和61年4月15日受稿]

Studies on hypothalamic-pituitary dopaminergic system in Parkinson's disease and spinocerebellar degeneration.

—Response to TRH and sulpiride—

Yutaka JOSHITA, Department of Neurology, Jichi Medical School

表1. 対照患者の疾患

疾患名	例数	疾患名	例数
変形性頸椎症	20	多発性神経炎	4
ラクナ ストローク	15	被殻出血	4
ラクナ ステート	11	TIA	3
頸椎間板ヘルニア	9	頭蓋底骨異常	3
重症筋無力症	8	骨折外傷	3
多発性硬化症	7	周期性四肢麻痺	3
大脳皮質梗塞	6	Behcet病	3
Guillan Barre症候群	5	頭痛	3
てんかん	5	脳動脈瘤 AVM	3
髄膜炎	5	その他	26

表2. Parkinson病患者（上段）、脊髄小脳変性症患者（下段）の臨床像

性	例数	年齢	発病年齢	経過年数	Yahr I	Yahr II	Yahr III	Yahr IV	Yahr V
男	8	56±10	51±12	5±3	1	3	4	0	
女	18	60±10	54±12	6±6	0	9	8	1	

性	例数	年齢	発病年齢	経過年数	LCCA	OPCA	SDS	Marie	SND
男	20	48±11	43±13	4±5	8	5	4	2	1
女	10	52±15	46±18	6±4	2	1	2	5	0

ブチロフェノン系向精神薬、3環系抗うつ薬、スルピライド、メトクロプラマイド、ドンペリドン、シメチジン、5HTP、L-DOPA、ブロモクリブチン、パクロフェン、バルプロ酸ナトリウム、塩酸シプロヘプタジン、プレドニゾロン等を服用している者は除外した。対照患者の疾患を表1に、PA、SCD患者の臨床要約を表2に示した。負荷テストの際の注射と採血は原則として著者が実施し朝6時を開始時間とした。TRHテストは前採血直後にTRH 500 μ gを静注し、15、30、60、120分後に採血し、SLPテストはTRHテストの翌日に行ない、前採血直後にSLP 100mgを筋注し、30、60、120、180分後に採血した。PRL測定はダイナボット社のRI-PRL測定キットを用いて中央検査室にて測定した。PRLの単位はng/mlである。

結 果

〔A〕対照例

対照における負荷テストの年代別の結果を表3、4に示す。各年代における両負荷テストの前値の差は女では10代、40代と60代で10~20ng/mlの差が見られたが59才以下と60才以上にわけてみると両群間に有意差はなかった。男では両負荷テストの前値の差は各年代とも5ng/ml以下であった。両負荷テストの前値を各年代で比較すると女

表3. 対照患者でのTRH負荷による血清PRL実測値の平均値 (ng/ml)

性	年代	例数	前 値	15分値	30分値	60分値	120分値	最高値
女	10代	3	42.0±7.3	130.0±51.1	116.3±38.4	58.7±8.4	31.0±11.0	130.0±50.0
	20代	5	17.8±10.2	112.6±65.0	103.6±52.1	53.8±23.3	21.2±9.8	119.0±59.0
	30代	6	19.2±9.9	114.3±41.5	96.7±45.4	67.8±36.5	32.5±17.9	105.0±42.0
	40代	8	29.8±21.1	108.1±46.6	88.9±45.0	68.4±30.6	42.0±22.5	113.0±50.0
	50代	10	20.1±13.7	125.6±64.8	103.4±53.9	65.0±37.8	29.4±21.2	125.0±64.0
	60代	9	35.3±21.6	88.2±35.2	87.0±33.6	70.2±24.9	48.7±20.9	89.0±34.0
	70代	9	16.0±4.4	80.0±20.5	80.2±23.7	56.8±17.1	31.0±10.0	84.0±21.0
	80代	4	12.3±4.0	53.5±15.5	58.0±15.9	46.0±13.6	26.3±9.1	58.0±15.0
	計	54	23.7±16.8	101.6±50.9	93.1±43.5	62.5±28.7	34.3±19.5	104.6±50.6
	59才以下		24.0±16.2	117.5±56.1	102.8±48.9	64.0±32.3	32.0±19.8	120.2±55.8
男	60才以上		23.2±17.4	78.5±29.6	78.9±29.0	60.3±22.1	37.6±18.2	81.9±29.5
	10代	4	12.3±6.0	64.5±10.4	51.0±8.3	29.8±5.9	15.3±3.0	64.0±10.0
	20代	9	19.3±13.3	44.4±15.9	44.2±18.7	27.6±12.3	16.2±9.9	48.0±17.0
	30代	13	16.4±7.0	67.5±19.8	61.2±20.8	38.4±13.3	16.8±6.1	67.0±19.0
	40代	8	14.1±6.7	49.1±11.6	43.9±10.1	28.6±6.4	16.1±5.4	49.0±11.0
	50代	20	17.2±10.9	56.1±22.9	52.0±18.1	37.1±14.9	22.5±12.0	57.0±22.0
	60代	22	15.5±10.0	45.2±18.4	42.9±16.9	30.5±11.1	18.3±9.2	45.0±18.0
	70代	10	14.0±8.9	64.2±27.5	66.7±28.9	48.6±19.7	26.3±11.7	67.0±28.0
	80代	1	14	37	42	38	26	42
	計	87	15.9±9.8	54.4±21.8	51.0±20.6	34.6±14.4	19.4±9.9	55.3±21.8

p<0.01

表4. 対照患者でのSLP負荷による血清PRL実測値の平均値 (ng/ml)

性	年代	例数	前 値	3 分値	60分値	120分値	180分値	最高値
女	10代	3	22.0±7.0	235.3±27.5	168.0±22.7	148.7±26.0	113.3±26.0	235.0±27.0
	20代	5	20.4±12.6	295.6±67.7	202.2±77.3	128.3±29.4	110.0±34.8	295.0±67.0
	30代	6	16.7±12.1	172.3±33.4	187.7±134.5	154.5±99.9	130.8±86.8	240.0±129.0
	40代	8	17.0±2.4	230.6±143.3	163.9±81.5	126.3±71.6	109.6±72.6	230.0±143.0
	50代	10	17.3±13.0	212.4±83.4	181.2±52.0	130.5±44.2	98.5±44.4	210.0±78.0
	60代	9	19.0±15.7	166.6±34.5	134.3±44.7	109.8±35.4	84.2±28.0	156.0±50.0
	70代	9	13.9±5.5	186.7±76.9	159.8±55.1	121.8±42.1	101.6±43.4	186.0±76.0
	80代	4	12.8±3.9	116.0±51.3	102.0±40.3	82.5±31.5	69.0±25.4	116.0±51.0
	計	54	17.1±10.9	201.0±96.1	163.3±75.7	124.8±57.7	101.6±53.6	205.7±101.4
	59才以下		18.0±10.7	225.0±106.1	180.1±84.0	135.7±65.5	110.5±60.6	236.9±108.6
男	60才以上		15.7±11.0	105.5±64.3	108.8±52.8	109.7±40.1	87.9±36.3	160.2±67.5
	10代	4	12.0±4.5	73.3±9.6	53.0±9.0	37.5±3.6	27.8±1.9	73.0±9.0
	20代	9	16.9±12.8	80.9±38.7	65.8±31.3	48.0±21.7	33.6±12.0	80.0±37.0
	30代	13	15.8±10.2	95.4±36.5	75.0±29.1	52.6±22.0	35.8±14.5	93.0±38.0
	40代	8	12.9±5.6	96.8±34.1	80.5±34.2	57.6±25.0	43.0±12.9	96.0±34.0
	50代	20	13.5±6.1	101.2±39.9	80.0±32.7	59.3±24.8	47.9±21.0	101.0±38.0
	60代	22	10.2±4.6	82.7±38.2	68.4±32.5	50.0±21.3	40.0±17.6	82.0±38.0
	70代	10	13.4±8.4	95.0±46.0	86.7±41.1	64.2±28.0	54.6±20.4	95.0±45.0
	80代	1	10	68	66	58	49	68
	計	87	13.1±7.9	90.7±38.8	74.2±33.3	54.1±23.7	41.8±18.4	91.0±38.4

p<0.01

では個体差が大きいが70才台、80才台の値が最も低かった。男では各年代のばらつきは女よりも小さく、加齢の影響は見られなかった。両負荷テストの前値の平均値を男女で比較すると男14.6±9.0、女20.4±14.5で女が39.7%高かった (p<0.001)。

負荷テストのPRL反応の経時的変化を見ると、TRHテストでは男女共各年代の大半が15分で最

高値になるが、女の80才台と男の70才台では30分で最高値になった。一方SLPテストでは男女共各年代の大半が30分で最高値になるが、女の30代では60分値が最高値になった。しかしこの年代では値のばらつきが大きかった。次にTRHテストの最高値に関しては男では加齢の影響はない。女では10代より50代まではばらつきが大きいが60代より80代まではばらつきが小さく最高値も低かった。そこで59才以下と60才以上に分けてみると前者が 118 ± 56 、後者が 81 ± 29 と60才以上が低かった ($p < 0.01$)。次にSLPテストの最高値に関しては男では10代から50代までは年代を追うごとに高くなるが、60代で低下し、70代で高く、80代で低かった。女ではTRHテストと同じ傾向を示し、59才以下が 236 ± 108 、60才以上が 161 ± 67 と60才以上が低かった ($p < 0.01$)。両負荷テストの最高値の平均値を男女で比較すると、TRHテストでは男が 55.3 ± 21.9 、女が 104.6 ± 50.6 と女が89.1%高く ($p < 0.001$)、SLPテストでは男が 91.0 ± 38.5 、女が 205.7 ± 101.4 と女が126.0%高かった ($p < 0.01$)。ここでTRHテストでのPRL最高値とSLPテストでのPRL最高値との相関を見ると、図1のように男女とも正の相関を示した。

(B) Parkinson病、脊髄小脳変性症例

次にPA、SCD患者の両負荷テストの結果を対照と比較したものを表5に示した。まず両負荷テストの前値についてみると、男TRHテストの前値は対照の 15.9 ± 9.8 に対してPAは 9.8 ± 6.3 と低い

表5. TRHテスト(上段)、SLPテスト(下段)実測値(ng/ml)

性		例	前 値	15分値	30分値	60分値	120分値	最高値
男	対照	87	15.9 ± 9.8	51.4 ± 21.8	51.0 ± 20.6	34.6 ± 14.4	19.4 ± 9.9	55.3 ± 21.8
	PA	8	9.8 ± 6.3	58.3 ± 26.2	55.2 ± 23.2	37.5 ± 13.7	19.5 ± 6.8	59.2 ± 25.4
	SCD	20	10.3 ± 5.8	62.6 ± 28.2	58.2 ± 25.1	35.0 ± 15.7	16.9 ± 9.5	65.0 ± 27.2
59才以下	対照	32	24.0 ± 16.2	117.5 ± 56.1	102.8 ± 48.9	64.0 ± 32.3	32.0 ± 19.8	120.2 ± 55.8
	PA	8	25.2 ± 22.1	130.7 ± 69.9	116.5 ± 62.0	64.2 ± 35.2	33.4 ± 23.8	135.2 ± 72.3
	SCD	5	29.6 ± 18.0	120.0 ± 60.0	127.6 ± 58.4	101.6 ± 51.7	57.6 ± 39.9	138.4 ± 63.9
	対照	22	23.2 ± 17.4	78.5 ± 29.6	78.9 ± 29.0	60.3 ± 22.1	37.6 ± 18.2	81.9 ± 29.5
	PA	10	17.1 ± 16.0	101.8 ± 51.6	102.7 ± 55.5	72.0 ± 33.9	33.1 ± 16.9	110.5 ± 55.1
	SCD	5	17.4 ± 13.9	120.2 ± 81.9	108.4 ± 70.9	76.6 ± 48.0	32.4 ± 12.1	114.2 ± 73.7
60才以上								

性		例	前 値	30分値	60分値	120分値	180分値	最高値
男	対照	87	13.1±7.9	90.7±38.8	74.2±33.3	54.1±23.7	41.8±18.4	91.0±38.4
	PA	8	11.2±7.1	89.1±50.4	70.1±38.3	53.2±25.0	43.6±17.0	89.2±50.2
	SCD	20	9.1±4.9	116.6±41.1	87.5±32.9	64.5±30.9	53.2±29.3	116.6±41.1
59才以下	対照	32	18.0±10.7	225.0±106.1	180.1±84.0	135.7±65.5	110.5±60.6	236.9±108.6
	PA	8	17.5±13.8	334.0±183.0	238.8±99.8	157.8±35.4	103.0±28.2	298.6±170.3
	SCD	5	24.8±15.6	320.6±90.6	236.4±68.0	179.2±53.9	161.6±45.4	320.6±90.6
女	対照	22	15.7±11.0	165.5±64.3	138.8±52.8	109.7±40.1	87.9±36.3	160.2±67.5
	PA	10	10.0±3.6	204.8±88.4	172.0±71.7	129.2±39.7	94.2±41.9	199.6±85.1
	SCD	5	16.4±12.1	222.2±99.8	182.0±75.5	130.4±46.4	125.6±35.5	222.2±99.8

□ $p < 0.02$ □ $p < 0.05$ □ $p < 0.1$

傾向が見られ ($p < 0.1$)、SCDは 10.3 ± 5.8 と低かった ($p < 0.02$)。またSLPテストの前値は対照の 13.1 ± 7.9 に対してSCDは 9.1 ± 4.9 と低かった ($p < 0.05$)。女のTRHテスト、SLPテストの前値はPA、SCD共対照より高い場合と低い場合があるが、いずれの場合も有意差はなかった。

一方TRHテストのPRL反応の経時的変化を見ると、SCDについては男の最高値は対照の 55.3 ± 21.8 に対して 65.0 ± 27.2 と高い傾向が見られ ($p < 0.1$)、59才以下の女の60分値は対照の 64.0 ± 32.3 に対して 101.6 ± 51.7 と高く ($p < 0.05$)、120分値は対照の 32.0 ± 19.8 に対して 57.6 ± 39.9 と高く ($p < 0.05$)、60才以上の女の15分値は対照の 78.5 ± 29.6 に対して 120.2 ± 81.9 と高い傾向が見られた ($p < 0.1$)。PAについては60才以上の女の最高値は、対照の 81.9 ± 29.5 に対して 110.5 ± 55.1 と高い傾向が見られた ($p < 0.1$)。

SLPテストのPRL反応の経時的変化を見ると、SCDについては男の30分値は対照の 90.7 ± 38.8 に対して 116.6 ± 41.1 と高く ($p < 0.02$)、180分値は対照の 41.8 ± 18.4 に対して 53.2 ± 29.3 と高く ($p < 0.05$)、最高値は対照の 91.0 ± 38.4 に対して 116.6 ± 41.1 と高く ($p < 0.02$)、59才以下の女の30分値は対照の 225.0 ± 106.1 に対し 320.6 ± 90.6 と

図1. 対照患者でのTRH刺激によるPRL分泌の最高値とSLP刺激によるPRL分泌の最高値との相関図

高い傾向が見られ ($p < 0.1$), 180分値は対照の 110.5 ± 60.6 に対して 164.6 ± 45.4 と高い傾向が見られた ($p < 0.1$). PAについては59才以下の女の30分値は, 対照の 225.0 ± 106.1 に対して 334.0 ± 183.0 と高い傾向が見られた ($p < 0.1$). この様に有意差を示したものは少なかったが, 概してPA, SCDでは負荷テストのPRL反応が高かった. 両疾患におけるTRHテストでのPRL最高値とSLPテストでのPRL最高値との相関を見ると, 図2のように男女PA, SCDでいずれも正の相関を示した.

次に対照例での負荷テスト後のPRL最高値の平均値 $+2 \times$ 標準偏差値以上の反応をPRL過剰分泌と定義して, この定義に基づいてPRL hyper-responderの比率を見たのが図3であるが, 男女合わせて見た場合にはその比率はTRHテストでは対照の5.6%に対してPAで15.3%, SCDで

図2. Parkinson病患者, 脊髄小脳変性症患者でのTRH刺激によるPRL分泌の最高値とSLP刺激によるPRL分泌の最高値との相関図

16.1%と χ^2 検定にていずれも高い傾向が見られた ($p < 0.1$).

次に負荷テストにおけるPRL分泌実測値の前値を100%として, 負荷後のPRL値を%換算してその変化を見たが, 男女共対照では加齢変化, 閉経前後での変化は見られなかった. しかしPA, SCDでは(表6), 男のTRHテスト, SLPテストの最高値は対照の 443 ± 262 , $889 \pm 598\%$ に対してPAは 948 ± 802 , $1444 \pm 1230\%$ と高く ($p < 0.001$, $p < 0.05$), SCDは 861 ± 547 , $1602 \pm 972\%$ と高かった ($p < 0.001$, $p < 0.001$). また59才以下の女のTRHテスト, SLPテストの最高値は対照の 666 ± 475 , $1696 \pm 1142\%$ に対してはPAは 1110 ± 926 ,

表6. TRHテスト(上段), SLPテスト(下段)%換算値(前値=100%)

性		例	15分値	30分値	60分値	120分値	最高値	
男	対 照	87	436 ± 260	399 ± 222	264 ± 135	137 ± 59	443 ± 262	
	パーキンソン病	8	539 ± 809	858 ± 704	571 ± 463	275 ± 213	948 ± 802	
	脊髄小脳変性症	20	436 ± 557	758 ± 483	545 ± 281	390 ± 99	861 ± 547	
女	59才以下	対照	32	655 ± 480	547 ± 330	321 ± 162	147 ± 61	666 ± 475
		P A	8	1099 ± 935	882 ± 691	433 ± 301	163 ± 92	1110 ± 926
	S C D	5	441 ± 185	924 ± 1024	732 ± 811	273 ± 185	958 ± 1006	
	60才以上	対照	22	501 ± 412	497 ± 381	374 ± 305	217 ± 202	523 ± 413
		P A	10	955 ± 596	960 ± 624	674 ± 413	267 ± 128	1074 ± 653
	S C D	5	670 ± 197	697 ± 181	506 ± 148	237 ± 80	736 ± 196	

性		例	30分値	60分値	120分値	180分値	最高値	
男	対 照	87	876 ± 606	726 ± 510	526 ± 362	390 ± 217	889 ± 598	
	パーキンソン病	8	1443 ± 1231	1126 ± 962	827 ± 656	558 ± 490	1444 ± 1230	
	脊髄小脳変性症	20	1602 ± 972	1199 ± 740	894 ± 643	727 ± 582	1602 ± 972	
女	59才以下	対照	32	1660 ± 1193	1272 ± 768	969 ± 582	772 ± 497	1696 ± 1142
		PA	8	3326 ± 3327	2778 ± 2100	1820 ± 1408	1136 ± 1082	2918 ± 2087
	SCD	5	2658 ± 3241	2260 ± 2719	1506 ± 1609	1441 ± 1636	2858 ± 3241	
	60才以上	対照	22	1384 ± 733	1166 ± 685	921 ± 528	722 ± 431	1349 ± 799
		PA	10	2365 ± 1191	2031 ± 976	1536 ± 703	1112 ± 737	2351 ± 1131
	SCD	5	1722 ± 911	1477 ± 872	1029 ± 471	1053 ± 468	1722 ± 911	

■ $p < 0.001$ ■ $p < 0.01$ □ $p < 0.02$ □ $p < 0.05$ □ $p < 0.1$

図3. Prolactin hyper-responder
tentative definition: $M+2 \times SD < \text{TRH test}$ $\square$ sulpride test

図4 Prolactin hyper-responder

tentative definition: $M+2 \times SD <$ TRH test

□ sulpiride test

2918±2087%と高く ($p<0.1$, $p<0.05$), 60才以上の女のTRHテスト, SLPテストの最高値は対照の523±413, 1349±799%に対してPAはそれぞれ1074±653, 2351±1131%と高かった ($p<0.01$, $p<0.01$). この様にTRHテスト, SLPテストの実測値で見られたPA, SCDでPRL反応が高いという傾向は%換算値では一層明確なものとなり, 又PRL hyper-responderの比率の上昇としても表れた (図4). すなわち%換算値でのPRL hyper-responderの比率を χ^2 検定してみると, 男のTRHテストでは対照の2%に対してPAは38%と高く ($p<0.005$), SCDも37%と高かった ($p<0.005$). 男のSLPテストでは対照の3%に高してPAは40%と高く ($p<0.005$), SCDも18%と高かった ($p<0.01$). 女59才以下のTRHテストでは対照の3%に対してPAは25%と高く ($p<0.05$), SLPテストでは対照の6%に対してPAは37%と高く ($p<0.025$), 女60才以上のTRHテストでは対照の5%に対してPAは40%と高かった ($p<0.025$).

次にPA患者をYahr重症度分類のIIIとIV, 経過年数の長短, 発病年令の早い遅いによりそれぞれ2群に分けて, それぞれのPRL hyper-responderの比率を χ^2 検定してみたが一定の傾向は見出せなかった. 又SCD患者を錐体外路症状, 自律神経症状の有無 (自律神経症状有りとの判断は収縮期

血圧の低下が25mmHg以上の起立性低血圧, Val-salva Maneuverで第4相の欠如, norepinephrin点滴静注 (0.1 μ g/kg/分) で収縮期血圧25mmHg以上の上昇を示す除神経過敏, cystometryで神経因性膀胱の各所見のうちいずれか一つ以上を持つ場合とした.), 小脳症状のみを呈するか否か, 経過年数の長短, 発病年令の早い遅い等により同様に2群に分けて χ^2 検定をしてみたところ, 女のSCDのTRHテストでは, 自律神経症状の陽性率はPRL nonhyper-responder群 (0/6例) よりもPRL hyper-responder群 (2/4例) で高い傾向が見られた ($p<0.1$).

考 察

(A) 加齢の影響

PRL基礎値については従来よりエストロゲンが低値である女子思春期前, 閉経後, 男子でPRLが低く, 女子性成熟期では月経周期の卵泡期より黄体期で高く, さらに男子や卵巣摘除後の女子にエストロゲンを投与するとPRLが増加するとの報告³⁴⁾がある. 我々の結果でも女が男より高値を示し, 男では加齢の影響がなく女では70才台, 80才台が最も低かった点は, PRL分泌にエストロゲンが関与している事を示唆するものである. しかし女の思春期 (10代), 性成熟期 (20代~30代), 閉経後 (50代~70代) を比較した場合, ばらつきが大きくエストロゲンの関与を考えさせる結果は得られなかったが, これは月経周期を考慮せずに採血した事が一因として考えられる.

TRH負荷に対するPRL反応は, 女ではPRL基礎値におけると同様に卵泡期より黄体期で高いとされている⁵⁾. 我々の結果は女ではTRH-PRL反応, SLP-PRL反応の最高値はいずれも59才以下より60才以上で低かったが, この差はやはり閉経に伴う変化, すなわちエストロゲンの変化によると考えられる. 一方男では, 井林⁶⁾がTRH負荷では老年者と若年者でPRL反応に差がないが, 抗DA剤のドンペリドン静注で老年者は若年者よりPRL反応が低かったとしている. 我々の結果でもTRH-PRL反応には加齢の影響はないが, SLP-PRL反応では10代から50代までは加齢により

PRL反応の亢進が見られた。この解釈としては加齢により下垂体DAニューロン受容体の数が減少したために、抗DA剤であるSLPにより容易にDA受容体がブロックされてPRL反応が亢進したためとも考えられる。しかし60代と80代が低値であるので、加齢変化ありとの断定はさけたい。

一方負荷テストのPRL反応の経時的变化を見ると、山路⁷⁾はTRH-PRL反応の最高値には加齢の影響はないとしているが、経時的变化については最高値出現が若年群より高令群で遷延しており、さらに最高値に達した後のPRLの減衰の遅延が見られるとしている。また重政⁸⁾はTRH負荷に対するPRL反応は、TSH反応よりも加齢の影響を受けやすく、PRLの経時的变化も遷延するとした。我々の結果でも高令者は一部遷延の傾向があり、やはり加齢の影響は全く否定出来ず、PRL分泌を調節している最も重要な因子である視床下部下垂体系DAニューロンの加齢による機能変化が無視出来ない。

視床下部の病理学的変化は朝長⁹⁾によれば、視床前核、室傍核、後視床下部の大型神経細胞が加齢により減少傾向にある。又視床下部の生化学的变化はAdolfsson¹⁰⁾によれば、DAが淡蒼球や中脳、海馬、尾状核ほどではないが加齢により減少している事などより、やはり視床下部の老化は形態的にも機能的にも無視出来ない。

[B] Parkinson病, 脊髄小脳変性症例

PAの発症機序について永津¹¹⁾は初期には黒質線条体DAニューロンのDAが低下し、中期には節後DA受容体が代償的に増加して脱神経過敏の状態になるが、末期にはtranssynaptic degenerationにより節後受容体の変性を生じると言う仮説を提唱した。小長谷¹²⁾はShy-Drager症候群(SDS)におけるSLP-PRL反応、bromocriptine-PRL反応でそれぞれ低反応を示す例と過剰反応を示す例が存在したとして、その理由として永津の仮説より下垂体D₂受容体がsupersensitivityの状態にある例がPRL過剰反応を示し、下垂体D₂受容体に変性が及んだ例がPRL低反応を示したと考察した。Eisler¹³⁾はPAではTRH-PRL反応が正常であるが

DOPA, carbidopa, bromocriptineのそれぞれ前処置後のTRH-PRL反応は強く抑制されたとして、その理由は下垂体D₂受容体が脱神経過敏にあるためとした。

我々の結果ではTRH, SLPのそれぞれ負荷前後のPRL分泌実測値は対照と比べて、男のSCDでは前値が有意に低くかつ最高値が有意に高く、男女PA、女のSCDでも同様の傾向が見られた。そこで前値を100%として負荷後値を%換算すると男女PA、男のSCDではTRH, SLPのそれぞれ負荷後のPRL最高値が有意に高かった。又TRH, SLPのそれぞれ負荷後PRL分泌実測値でのPRL hyper-responderの比率は対照と比べてPA, SCDで高い傾向が見られ、%換算率でのPRL hyper-responderの比率は男女PA、男のSCDで有意に高かった。

今回得られた結果は臨床経過年数の異なつたPA, SCD患者についての横断面的な検査結果のみで、同一患者の臨床経過を追つての縦断面的なデータは無いが、今回の結果よりPAやSCDの一部では視床下部にも病変が及んでいると考えられる。すなわちPRL分泌調節に最も重要な働きをしているのは弓状核DAニューロンなので、我々の結果は弓状核障害を示しているものと考えられる。しかもPRL基礎値が低く、負荷テストでPRL反応が高かつた事より、下垂体D₂受容体の脱神経過敏が考えられる。さらにSCD, PAのPRL反応値の標準偏差が概して対照より大きかつたがこれは小長谷¹²⁾の推察を支持するものかもしれない。

Langston¹⁴⁾はPAの視床下部の病理所見について弓状核は比較的障害される頻度も程度も少なく、隆起乳頭核、外側核、後部視床下部が最も障害されやすいとし、朝長⁹⁾も同様な報告をしている。又PA、多系統変性症では視床下部のDAが低下している事が知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。一方PAの視床下部病変と臨床症状との対応についてはしばしば見られる自律神経障害を視床下部病変に求めるものがあり、実際に後部視床下部の病変が強い¹⁴⁾。PAの視床下部弓状核病変は後部視床下部病変と比較すると軽いとされているが、L-DOPA投与に

よるHGHの分泌障害¹⁷⁾, アポモルフィン投与によるGHRF releaseの障害¹⁸⁾, MSHの著明な増加¹⁹⁾, 等の内分泌障害が注目されておりこれらはいずれも前部視床下部の病変によると考えられている。我々の結果でも女のSCDのTRHテストについては自律神経症状の陽性率がPRL hyper-responder群で高い傾向が見られ、自律神経症状と視床下部病変との関係がPRL値に反映されている可能性が示唆された。

視床下部病変の存在によりPRL反応が高くなる原因としては、第一に下垂体D₂受容体の脱神経過敏状態、第二にPRLのfeed back機構の障害、第三に視床下部下垂体系に対するエストロゲンの作用の影響などが考えられる。臨床的に、このエストロゲンには錐体外路系に及ぼす相反する二つの作用がある事が知られている。すなわちエストロゲン高値が原因と考えられる妊娠舞踏病や、経口避妊薬によるchoreaが存在する一方、DOPA誘発性、向精神薬誘発性のdyskinesiaにエストロゲンが有効とする報告²⁰⁾がある点である。このエストロゲンの相反する作用は、向精神薬が本来抗DA作用を有しながら黒質線条体DAニューロンの脱神経過敏によりtardive dyskinesiaを生ずるのと似た作用と考えられる。この様に考えてみるとPAではエストロゲンにも異常が存在し、これがPRL分泌の異常として反映されている可能性も考えられる。

結 論

TRH, SLP負荷によるPRL分泌を指標として、PRL分泌に最も強い影響を持つ視床下部下垂体DAニューロンの加齢による機能変化の有無を検討した上でPA, SCDで視床下部下垂体DAニューロンに障害を来しうるかを検討した。

1) 対照141例(男87, 女54)のPRL基礎値には加齢の影響は無い。

2) 両負荷テストのPRL反応は男の対照では10才台から70才台まで加齢の影響はない。女の対照では59才以下が60才以上より反応が高かったが、これは閉経前後のエストロゲンの変化による影響と考えられる。

3) 男のPA 8例, SCD 20例の基礎値は対照より有意に低かったが女のPA 18例, SCD 10例では差は無かった。

4) 両負荷テストのPRL反応は男女ともPA, SCDで高い傾向を示した。この傾向は前値を100%に標準化して経時的値を%換算すると一層有意に明らかとなった。

5) %換算値のPRL過剰分泌を平均値+2×標準差値以上と定義すると、hyper-responderの比率は男のPA, SCD, 女のPAで有意に高かった。

以上よりPRL分泌は加齢の影響を受けずPA, SCDに見られるPRLの過剰分泌は病態を反映したもので、視床下部弓状核DAニューロンの異常を示唆する所見と考えられる。さらに男のPA, SCDではPRL基礎値が低く、両負荷テストのPRL反応が高かった事より下垂体PRL分泌細胞のDA受容体の脱神経過敏状態を示唆する所見と考えられる。

文 献

- 1) 水野美邦：神経生化学ことに髄液HVA, MHPGの変動。総合臨床 28：873, 1979.
- 2) 玉田太郎, 水上尚典：プロラクチンと女性の生涯, プロラクチン, 倉智敬一編, 南山堂, 東京, 1984, p96.
- 3) Frantz AG, et al: Studies on prolactin in man. Recent Progr Hormone Res 28: 527, 1972.
- 4) Yen SSC, et al: Augmentation of prolactin secretion in hypogonadal women. J Clin Invest 53: 652, 1974.
- 5) Boyd AE, Sanchez-Franco F: Changes in the prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone during the menstrual cycle of normal women. J Clin Endocrinol Metab 44: 985, 1977.
- 6) 井林 博, 他：加齢と視床下部下垂体系機能, 神経難病の発生機構 (I), S59年度研究業績集, 1985, p409.
- 7) Yamaji T, et al: Effects of age and sex on circulating and pituitary prolactin levels in human. Acta Endocrinol 83: 711, 1976.
- 8) 重政千秋, 他：TRH負荷による健康高齢者の下垂体反応。日老医誌 18: 403, 1981.
- 9) 朝長正徳, 他：パーキンソン病における視床下部の病理変化について。自律神経 16: 97, 1979.
- 10) Adolfson R, et al: Postmortem distribution of dopamine and homovanillic acid in human

- brain, variations related to age, a review of the literature. *J Neurol Transm* 45: 81, 1979.
- 11) 永津俊治, 永津郁子: パーキンソン病, 共立出版, 東京, 1981. p127.
 - 12) Konagaya Y, et al: Tuberoinfundibular dopaminergic system and anterior pituitary dopamine receptor in Shy-Drager syndrome. *J Neurol Sci* 67: 93, 1985.
 - 13) Eisler T, et al: Prolactin secretion in Parkinson disease. *Neurology(Ny)* 31: 1356, 1981.
 - 14) Langston JW and Forno LS: The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol* 3: 129, 1978.
 - 15) Javoy-Agid F, et al: Biochemistry of the hypothalamus in Parkinson's disease. *Neurology (Cleveland)* 34: 672, 1984.
 - 16) Spokes E, et al: Multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Sci* 43: 59, 1979.
 - 17) Malarkey WB, et al: Dissociation of growth hormone and prolactin secretion in Parkinson's disease following chronic *L*-DOPA therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 229, 1974.
 - 18) Brown WA, et al: Effect of apomorphine on growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 37: 463, 1973.
 - 19) Shuster S, et al: Melanocyto-stimulating hormone and parkinsonism. *Lancet* 1: 463, 1973.
 - 20) Bedard P, et al: Interaction between estradiol, prolactin and striatal dopaminergic mechanisms. *Adv Neurol* 40: 489, 1984.
-