プロラクチン産生脳下垂体 microadenoma

— I 診断および内分泌学的考察 —

佐藤 修・田辺 純嘉・土田 博美

Prolactin-secreting Pituitary Microadenomas

—I Diagnosis and Endocrinological Evaluation—

OSAMU SATO, SUMIYOSHI TANABE and HIROMI TSUCHITA

Department of Neurosurgery, Sapporo Medical College, Sapporo 060

Summary

The authors report 12 cases of prolactin-secreting pituitary microadenomas and discuss the neuroradiological diagnosis and endocrinological evaluations.

The patients were all females between 28 and 38 years of age. Eleven cases sustained amenorrhea or oligomenorrhea with galactorrhea and one case sustained only amenorrhea. Four cases had already experienced delivery and the symptoms had continued since the last delivery in three cases. Transsphenoidal surgery confirmed the size of the tumor within 10 mm in diameter.

Plain radiograms of the sella turcica showed a normal sellar area and sellar volume but indicated two cases with a double floor of the sella and one case with localized ballooning along the anteroinferior portion of the sella. Hypocycloidal tomograms at 2 mm intervals in the lateral view showed localized 'expansion' with 'cortical thinning' along the sellar floor in all cases. The findings were located at the anteroinferior portion of the sella in nine cases and at the inferior or posteroinferior portion in three cases. Hypocycloidal tomograms in the AP view, however, showed abnormalities of the sellar floor in only four cases.

Conventional CT scans with contrast could not definitely delineate microadenomas. The wide width 'bone window CT scan' showed localized expansion of the central portion of the sella in two cases, diffuse expansion of the sella in one case and localized lateral expansion of the sella in one case.

Subtraction magnification angiograms were normal and pneumoencephalotomograms did not demonstrate suprasellar extension of the tumors.

Results of the endocrinological examinations were compared with those of prolactin-secreting pituitary macroadenomas.

The basal serum PRL levels tended to be higher in macroadenomas but no clear separation could be made between the two groups. Retarded response of serum PRL to TRH was observed in a single case of microadenoma but not in cases of macroadenomas. Diurnal changes of serum PRL were absent both in microadenomas and macroadenomas. The L-dopa suppression effect on serum PRL was observed in nine out of 11 microadenomas and four out of five macroadenomas. The Bromocriptine suppression effect on serum PRL was observed in about half of both groups.

The L-dopa stimulation effect on serum HGH was normal in six out of ten microadenomas and one out of five macroadenomas. The insulin tolerance test on serum HGH was normal in four out of five microadenomas and subnormal in both macroadenomas. The HGH reserve was subnormal in five out of 12 microadenomas and

札幌医科大学脳神経外科

〔連絡先：〒060 札幌市中央区南1条西16丁目，札幌医科大学脳神経外科，佐藤 修〕

1980年2月15日 受稿

four out of five macroadenomas.

The LH and FSH reserves for LH-RH were impaired in three and one case respectively out of 11 microadenomas and were greatly impaired (three out of six and two out of five respectively) in macroadenoma cases.

The TSH and ACTH reserves were rarely impaired both in microadenomas and macroadenomas.

In conclusion, hypocycloidal tomograms in the lateral view proved very valuable in the detection of microadenomas. In the endocrinological examinations, the PRL and HGH reserves were impaired but the TSH, LH, FSH and ACTH reserves were only slightly impaired in microadenomas. In macroadenomas, however, the LH and FSH reserves were also impaired.

Key words: functioning pituitary adenoma, microadenoma, prolactin, neuroradiology, endocrinology

I はじめに

Radioimmunoassay によるホルモン測定の進歩, hypocycloidal tomography によるトルコ鞍の検索法の進歩により, その臨床症候の特徴と相まって, ホルモン産生脳下垂体腺腫の診断は容易となり, 特に初期の microadenoma の時期に発見される例が増えてきた. 我々は, 無月経, 乳汁漏出を主訴とし, 血中プロラクチン(PRL)値が高値を示す microadenoma について, 特に神経放射線学的診断, 内分泌学的所見について検討を行ったので報告する.

II 症 例

1978年10月から1979年11月まで札幌医科大学脳神経外科で手術が行われた PRL 産生脳下垂体 microadenoma は12例である. 症例はすべて女性で, 年齢は 28 ~ 38 才 (平均32才) である. 臨床症候として, 無月経と乳汁漏出を伴うもの10例, 月経減少と乳汁漏出を伴うもの1例, 無月経のみのもの1例である. 無月経の持続期間は 8 カ月 ~ 8 年 (平均5年2カ月) で, 11例中10例が2年以上の長期にわたっている. 出産の既往のあるもの4例で, うち3例は出産後から症候が持続している. 視力, 視野障害がみられたものは1例もない. 腺腫の直径は10 mm 以下で, トルコ鞍面積¹²⁾, トルコ鞍容積⁸⁾ はともに正常範囲にあった.

III 検 査 方 法

1. 神経放射線学的検査法

トルコ鞍単純撮影, 2 mm 間隔 hypocycloidal tomography, CT scan (横断像, 前頭断像), bone window CT scan²⁵⁾, subtraction 拡大連続血管撮影, 気脳断層撮影を行った.

2. 内分泌学的検査法

(1) PRL 分泌機能

血清 PRL について, ①日内変動測定 (8.00 a.m., 12.00 a.m., 4.00 p.m., 8.00 p.m., 12.00 p.m.,

4.00 a.m.), ② TRH 試験 (500 μ g 静注), ③ L-dopa 試験 (500 mg 内服) および Bromocriptine 試験 (2.5 mg 内服) を行った.

(2) HGH 分泌機能

血清 HGH について, ①日内変動測定, ② ITT (insulin 0.1 U/kg 静注), ③ L-dopa 試験を行った.

(3) TSH 分泌機能

血清 TSH について TRH 試験を行い, さらに血清 T_3 , resin 摂取率および T_3 , T_4 値を測定した.

(4) LH, FSH 分泌機能

血清 LH, FSH について, LH-RH 試験 (100 μ g 静注) を行った.

(5) ACTH 分泌機能

①血清 cortisol の日内変動測定, ②血清 ACTH について ITT, ③尿中 17-OHCS, 17-KS を測定した. 血清 11-OHCS を測定した例もある.

IV 結 果

1. 神経放射線学的検査所見

トルコ鞍単純撮影側面像で異常所見を呈したものは3例で, double floor が2例, トルコ鞍底前下部の限局性 ballooning が1例にみられた (Fig. 1). これに反し, hypocycloidal tomography²⁶⁾ では, 側面像で全例にトルコ鞍底の限局性 "expansion" と "cortical thinning" がみられた. これらの変化の大部分はトルコ鞍底の前下部にみられ, 下部および後下部にみられたのは3例に過ぎない (Fig. 2). Hypocycloidal tomography の正面像で異常がみられたのは4例に過ぎない.

CT scan で contrast enhancement でトルコ鞍内に限局性の高吸収域がみられたのは2例で, いずれも手術所見での腺腫の大きさと位置が一致しなかったため, 正常脳下垂体と考えられた (Fig. 3).

Bone window CT²⁵⁾ でトルコ鞍に異常がみられたものは4例で, トルコ鞍中央拡大型2例, トルコ鞍全体拡大型1例, トルコ鞍内限局性側方拡大型1例であった.

Subtraction 拡大連続血管撮影で異常所見がみられた

Fig. 1 Plain radiograms of the sella turcica showed a double floor of the sella turcica (a) in 2 cases and localized ballooning along the anteroinferior margin of the sella turcica (b) in one case.

Fig. 2 Hypocycloidal tomograms in the lateral view showed localized 'expansion' with 'cortical thinning' along the anteroinferior margin of the sella turcica (a) in 9 cases and along the inferior or posteroinferior margin (b) in 3 cases.

例は1例もなかった。

気脳断層撮影で鞍隔膜の形を検索すると水平型10例、上方凹型2例で、上方凸型は1例もなかった。

以上の所見から、microadenoma の神経放射線学的診断には、hypocycloidal tomography の側面像がもっとも有用であった。

2. 内分泌学的検査所見

主な検査結果を Table 1 に示す。腺腫の直径が11 mm 以上で、トルコ鞍の拡大、破壊が明らかで、高 PRL 血症を伴う PRL 産生脳下垂体 macroadenoma を10例経験しているが、このうち比較的内分泌学的検査が行えた6例を対比して Table 1 に示す。なお、腺腫が視床下部

に伸展し、二次的に高 PRL 血症を呈したと考えられる例は除外した。

(1) PRL 分泌機能

各種負荷試験における血清 PRL 基礎値（正常：30 ng/ml 以下）の平均値が200 ng/ml を越えるものは、microadenoma では12例中3例（25%）で、macroadenoma の10例中7例（70%）に比し、明らかに少ない（Fig. 4）。したがって、腺腫の大きいほど、血清 PRL 値は高い傾向にあるといえる。しかし、血清 PRL 値だけで両者を鑑別することはできなかった。

TRH 試験では、microadenoma で基礎値が400 ng/ml を越えた2例を除き、10例中わずか1例に60分後に遅延

Fig. 3 Conventional CT scans showed a slightly hyperdense nodular area (a) with enhancement effect (b) within the sella turcica in 2 cases but it was considered to be a normal pituitary gland according to the location of the tumor which was confirmed by surgery.

Table 1 Results of endocrinological examinations in 12 cases of PRL-secreting pituitary microadenoma compared with 6 cases of macroadenoma.

Name	Age	Sex	PRL (ng/ml) (mean) (TRH) base max.	HGH (ng/ml) (L-dopa) base max.	TSH (μ U/ml) (TRH) base max.	LH (mIU/ml) (LH-RH) base max.	FSH (mIU/ml) (LH-RH) base max.	Cortisol (pg/dl) (diurnal) min. max.
M. F.	29	F	186 183 204	(1.2 14.9)*	2.0 15.0	4.5 164.5	9.9 58.0	(22.3 34.9)*
I. S.	31	F	191 134 199	(<1.3 2.0)*	(T ₃ : ↓)	—	—	3.6 22.1
T. T.	36	F	>400 ?	1.7 9.4	4.5 19.5	7.0 117.7	13.9 36.5	(11-OHCS: ↓ 14.1 μ g/dl)
N. K.	28	F	>400 ?	<1.3 4.5	4.3 4.0	5.3 38.7	2.3 6.9	—
S. R.	35	F	94 89 136	<1.3 4.9	2.8 21.9	5.8 142.3	8.1 41.6	—
N. Y.	38	F	86 47 108	1.4 5.7	4.3 31.5	3.6 45.5	5.8 45.4	12.1 —
K. M.	30	F	244 120 120	1.6 2.7	6.1 43.2	8.9 128.9	5.6 30.6	(urine 17-OHCS: ↓)
U. Y.	34	F	107 107 111	4.3 4.7	2.9 16.3	3.4 92.4	4.9 40.8	<1.0 18.0
T. C.	32	F	131 137 170	<1.3 4.8	<2.0 11.6	11.8 140.6	9.8 45.4	1.2 17.3
O. S.	31	F	93 86 100	<1.3 23.7	3.5 29.0	9.2 158.5	10.6 38.6	1.9 11.0
Y. K.	32	F	73 73 86	1.3 11.3	3.4 28.4	16.2 228.4	8.3 23.5	4.0 13.5
T. K.	29	F	118 134 142	9.3 31.0	<2.0 23.9	15.4 165.5	6.8 22.7	1.7 13.3
(Macroadenoma)								
M. K.	30	F	>400 ?	<1.3 <1.3	6.6 26.0	2.4 63.3	—	(urine 17-OHCS: ↓)
S. J.	32	F	82 74 138	<1.3 2.5	26.2 101.7	10.9 70.8	18.7 55.0	—
T. H.	27	M	445 470 490	1.0 2.2	1.6 8.4	4.1 31.0	4.4 8.3	—
S. N.	31	F	130 —	1.8 5.8	4.6 21.7	12.1 31.0	7.6 22.7	—
N. K.	27	F	337 350 541	—	2.2 25.5	13.3 90.7	7.3 16.9	5.9 23.6
K. U.	33	F	115 113 117	<1.3 1.9	3.2 18.4	3.1 5.2	3.3 8.5	6.8 23.9

*: insulin tolerance test.

Fig. 4 Mean serum PRL levels and the size of tumors. Macroadenomas (>10 mm) tend to have higher PRL levels than microadenomas but the PRL level itself can not clearly differentiate between the two groups (↑ indicates out of scale measurement at the level).

して上昇反応（前値の100%以上増量）がみられたに過ぎず、macroadenoma では、4 例いずれも反応がみられなかった。

血清 PRL の日内変動は、microadenoma の 5 例、macroadenoma の 3 例いずれも睡眠中に有意な上昇がみられなかった。

L-dopa 試験における正常抑制効果（前値の 50% 以上減少）は、microadenoma の 11 例中 9 例に、macroadenoma の 5 例中 4 例にみられ、両者の間で有意の差はみられなかった（Fig. 5）。Bromocriptine 試験における正常抑制効果（前値の 50% 以上減少）は、microadenoma の 8 例中 5 例に、macroadenoma の 2 例中 1 例にみられた。L-dopa 試験、Bromocriptine 試験いずれにも反応しないものが microadenoma の 1 例にみられた。

(2) GHG 分泌機能

血清 GHG 基礎値の平均値は microadenoma, macroadenoma いずれも 5 ng/ml 以下であった。Microadenoma には 2 例の eosinophilic adenoma, 2 例の mixed adenoma が含まれていたが、これらの例でも血清 GHG 値は上昇していなかった。

L-dopa 試験では、microadenoma の 10 例中 6 例が正常反応（最高値 5 ng/ml 以上）を示したが、macroadenoma では 5 例中 1 例に正常反応がみられたに過ぎない。

Fig. 5 L-dopa suppression effect on the serum PRL. The baseline PRL per cent after the oral administration of L-dopa (500 mg) is shown. There is no definite difference between microadenomas and macroadenomas.

ITT は microadenoma の 9 例に行われたが、有効な血糖値の低下（前値の 50% 以上）が得られたのは 5 例のみで、このうち 4 例に正常反応（最高値 10 ng/ml 以上）がみられた。Macroadenoma では 2 例いずれも正常反応がみられなかった。

血清 GHG の日内変動で睡眠中の上昇が確認されたものは 1 例もなかった。しかし、これは採血間隔が長すぎることも関係しているかも知れない。

L-dopa 試験、ITT いずれにも反応せず、GHG 分泌不全と判定されたものは、microadenoma では 12 例中 5 例（41.7%）で、macroadenoma の 5 例中 4 例（80.0%）に比し少なかった（Table 2）。

(3) TSH 分泌機能

血清 TSH の基礎値（正常値：2～10 μ U/ml）に異常がみられたものは、microadenoma, macroadenoma ともにきわめて少なかった。TRH 試験では、microadenoma の 11 例中 10 例が正常反応（最高値 10 μ U/ml 以上）を示し、macroadenoma では 6 例中 5 例が正常反応を示した。

血清 T_3 , T_4 は microadenoma の 10 例中 1 例に T_3 の低下がみられたのみで、macroadenoma の 5 例ではいずれも正常であった。

TRH 試験が行われなかったものについては、 T_3 , T_4 値の結果を考慮し、TSH 分泌不全と判定されたものは、microadenoma で 12 例中 2 例（16.7%）、macroadenoma で 6 例中 1 例（16.7%）といずれも少なかった（Table 2）。

(4) LH, FSH 分泌機能

血清 LH 基礎値が正常（4.8～19.0 mIU/ml）のものは、microadenoma で 11 例中 8 例、macroadenoma で 6 例中 3 例であった。LH-RH 試験（Fig. 6）で LH 分泌

Table 2 Preoperative evaluation of endocrinological reserves in 12 cases of PRL-secreting pituitary microadenoma compared with 6 cases of macroadenoma.

Name	PRL reserve	HGH reserve	TSH reserve	LH reserve	FSH reserve	ACTH reserve
M. F.	S	N	N	N	N	S
I. S.	S	S	S	—	—	N
T. T.	?	N	N	N	N	N
N. K.	?	S	S	S	S	N
S. R.	S	N	N	N	N	N
N. Y.	N	N	N	S	N	N
K. M.	S	S	N	N	N	S
U. Y.	S	S	N	N	N	N
T. C.	S	S	N	N	N	N
O. S.	S	N	N	N	N	N
Y. K.	S	N	N	N	N	N
T. K.	S	N	N	N	N	N
(Macroadenoma)						
M. K.	?	S	N	N	—	S
S. J.	S	S	N	N	N	N
T. H.	S	S	S	S	S	N
S. N.	—	N	N	S	N	N
N. K.	S	—	N	N	N	N
K. U.	S	S	N	S	S	N

S: subnormal, N: normal

不全（正常：最高値50 mIU/ml 以上）と判定されたものは、microadenoma で11例中2例（18.2%）で、macroadenoma の6例中3例（50.0%）に比し少なかった（Table 2）。

血清 FSH 基礎値（正常：10 mIU/ml 以下）が上昇しているものが microadenoma の11例中2例、macroadenoma の5例中1例にみられた。LH-RH 試験（Fig. 6）で FSH 分泌不全（正常：最高値10 mIU/ml 以上）と判定されたものは、microadenoma で11例中1例（9.1%）で、macroadenoma の5例中2例（40.0%）に比し少なかった。

(5) ACTH 分泌機能

血清 cortisol 値の深夜の最低値と早朝の最高値の比較から、正常の日内変動（8 µg/dl 以上の差）が microadenoma 6例、macroadenoma 2例の全例にみられた。

ITT により血清 ACTH の測定を行ったが、microadenoma、macroadenoma いずれも有効な低血糖値が得られなかった。

血清 cortisol 値の日内変動を主とし、その他、血清 cortisol、ACTH 基礎値、血清 11-OHCS、尿中 17-OHCS、尿中 17-KS の結果を参考にして、ACTH 分泌不

全と判定されたものは、microadenoma で12例中2例（16.7%）、macroadenoma で6例中1例（16.7%）といずれも少なかった（Table 2）。

以上を総括すると、PRL 産生脳下垂体 microadenoma では、PRL を除くと HGH 分泌不全が多い（41.7%）が、その他のホルモン分泌不全は少なかった（9.1～18.2%）。これに反し、macroadenoma では、HGH 分泌不全が同様にもっとも多く（80.0%）、ついで LH、FSH 分泌不全が目だつ（50.0%、40.0%）が、TSH、ACTH 分泌不全（16.7%）は macroadenoma と差を認めなかった。

V 考 案

PRL 産生脳下垂体 microadenoma の報告は近年増加しつつある¹⁾³⁾⁵⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾²³⁾²⁸⁾³¹⁾³²⁾。しかしながら、“microadenoma”の定義は必ずしも統一されていない。トルコ鞍単純撮影の所見と手術で確認された腺腫の大きさの両者を考慮して、Hardy¹²⁾は、トルコ鞍の大きさが正常（トルコ鞍前後径が16 mm 以下、高さが13 mm 以下、面積が208 mm² 以下）で、腺腫の大きさが3～10 mm のものと定義し、Wiebe et al.³¹⁾は、トルコ鞍が正

Fig. 6 Serum LH and FSH response to LH-RH. Normal response of serum LH was obtained in 9 out of 11 cases of microadenomas but only 3 out of 6 cases of macroadenomas. Normal response of serum FSH was obtained in 10 out of 11 cases of microadenomas but in 3 out of 5 cases of macroadenomas.

常で、腺腫の大きさが0.5~1.1 cm のものと定義している。腺腫の大きさだけを問題にして、Wilson & Dempsey⁸²⁾ は3~9 mm のものを、Chang et al.⁵⁾ は10 mm 以下で鞍外伸展のあるものも含み、Tindall et al.²⁸⁾ は9 mm 以下のものをいい、中根ら¹⁸⁾ は10mm 以下のもので、トルコ鞍容積が大きいものも含んでいる。Robertson & Newton²¹⁾ は、トルコ鞍単純撮影の所見を重視し、トルコ鞍面積、トルコ鞍容積がともに正常なものをいい、腺腫は1.5 cm までのものを含んでいる。手術で腺腫の大きさを正確に計測することは必ずしも容易ではないので、我々はトルコ鞍単純撮影で、トルコ鞍面積、容積が正常であることを条件として、腺腫の大きさが10mm までのものを microadenoma と定義した。

脳下垂体 microadenoma の神経放射線学的診断上、hypocycloidal tomography の側面像におけるトルコ鞍底の限局性の expansion, bulging, blistering あるいは cortical thinning が重要であるといわれている¹¹⁾²¹⁾³⁰⁾。我々の例でもそれは確認された。Microadenoma が CT scan で描出されるか否かは、まだ議論の多いところである。Belloni et al.²⁾ は、chromophobe adenoma では contrast enhancement でトルコ鞍内に結節性の高吸収域

として描出されると報告し、Wolpert et al.³³⁾ は、PRL 産生腺腫では28例中1例が enhancement で高吸収域として描出され、5例の壊死性腺腫では低吸収域として描出されたという。Syvertsen et al.²⁴⁾ は、microadenoma の診断には、横断像は partial volume averaging のために判読が困難で、前頭断像が優れ、PRL 産生 microadenoma では、enhance された正常脳下垂体の中に低吸収域として描出されるという。PRL 産生 microadenoma の CT scan による正確な診断は、high resolution CT scanner による今後の検討を待つべきであろう。

PRL 産生脳下垂体腺腫の診断として、血中 PRL 値が 100 ng/ml 以上³¹⁾あるいは150 ng/ml 以上²⁸⁾といわれているが、Friesen & Hwang¹⁰⁾によると、macroadenoma では200 ng/ml 以上であるが、microadenoma あるいは二次的に視床下部を侵す病変の場合には、30~200 ng/ml のこともあるという。したがって、血中 PRL 値のみで PRL 産生脳下垂体腺腫と診断することはできない。PRL 産生脳下垂体腺腫の間でも、Chang et al.⁵⁾によると血中 PRL 値は microadenoma では15~133(72±2) ng/ml、macroadenoma では110~1,500(494±82) ng/ml と後者の方が高いが、Tindall et al.²⁸⁾によると、micro-

adenoma では 25~1,345 ng/ml, macroadenoma では 26~4,000 ng/ml と両者の間にあまり差がない。我々の例では, macroadenoma は microadenoma に比し血中 PRL 高値の例が多いが, PRL 値だけで両者を区別することはできなかった。

高 PRL 血症と乳汁漏出の関係について, 我々の microadenoma の 12 例中 11 例に, macroadenoma の女性例 7 例中 5 例に乳汁漏出がみられたが, 血中 PRL 値の高さと乳汁漏出の発現との間には関連性がみられなかった。高 PRL 血症がありながら乳汁漏出のない例¹⁾⁵⁾¹⁸⁾では, その原因として, Malarkey & Johnson¹⁷⁾ は, 測定された PRL の生物学的活性が正常もしくは低下しているのではないかという。しかし他の多くの考えでは, 乳汁漏出をきたすためには, 他のホルモン (estrogen, progesterone, corticosteroid, insulin) による乳房の準備状態が必要で, PRL だけでは乳汁漏出が起こらないという⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾¹⁴⁾。Zárate et al.³⁴⁾によると, 視床下部障害による二次的 PIF 障害の場合は乳汁漏出がみられないという。一方, 乳汁漏出がありながら血中 PRL 値が正常の例も稀にみられる¹⁾⁵⁾¹³⁾ので注意を要する。

PRL 産生脳下垂体腺腫と無月経ないし月経不順の関係を見ると, 我々の microadenoma の 12 例中 11 例に無月経, 1 例に月経減少がみられた。Hardy¹³⁾の 20 例の乳汁漏出がみられた腺腫中 18 例に, Chang et al.⁵⁾の高 PRL 血症を示した腺腫 28 例中 27 例に無月経, 月経減少がみられた。高 PRL 血症と無月経との間の機序についてはまだよくわかっていない¹⁾が, Boyar et al.³⁾は, microadenoma の場合, LH, FSH の基礎値, LH-RH に対する反応も正常であることから, 腺腫による正常脳下垂体への圧迫の影響は考えられず, 高 PRL 血症そのものが, 周期的な性腺刺激ホルモンの作用を妨げるのではないかという。Friesen & Hwang¹⁰⁾も microadenoma の場合, PRL が卵巣, 視床下部のいずれか, あるいは両者に作用して LH, FSH の正常な周期的分泌を抑制しているのであるかといっている。Thorner et al.¹⁵⁾も PRL が LH, FSH の合成, 分泌を抑えるよりも, LH, FSH が性腺に作用するのを阻止すると考えている。このことは, 我々の microadenoma の例で, LH-RH に対する LH, FSH の反応が正常な 9 例にも無月経, 月経減少がみられたことからもうなずける。しかし, Quigley et al.²⁰⁾の例では, microadenoma でも血中 LH 基礎値が著明に低下しており, dopamine の視床下部における LH-RH に対する抑制作用の亢進による LH 分泌不全が無排卵の原因であると考えている。Franks et al.⁹⁾はまた, 高 PRL 血症の場合, estrogen 産生障害があることを無月

経の原因と考えている。

血中 PRL の TRH に対する反応は, 佐藤²²⁾の microadenoma 6 例中 3 例に正常ないし遅延反応がみられたが, これはむしろ例外的で, microadenoma, macroadenoma いずれも反応がみられないか, ごく稀にしか反応がみられないのが普通で³⁾¹⁴⁾²³⁾²⁹⁾³⁴⁾, 我々の例でも microadenoma の 1 例で遅延反応がみられたに過ぎない。TRH に対する反応がみられない原因は, Kleinberg et al.¹⁴⁾によると, ①腫瘍細胞が最大限に PRL を分泌し, それ以上刺激に反応しないか, ② TRH に対する受容性が消失ないし変化したのであろうという。血中 PRL の日内変動は, microadenoma⁹⁾, macroadenoma¹⁷⁾ いずれの場合にも消失するといわれている。

血中 PRL に対する L-dopa の抑制効果は, 約 50~100% の例にみられ, microadenoma, macroadenoma の間で有意な差はみられず⁴⁾⁹⁾¹⁷⁾²³⁾³¹⁾, 我々の例でも同様であった。L-dopa の作用は¹⁶⁾, ①脳下垂体に対する直接作用と, ②視床下部の PIF に対する刺激作用が考えられるので, L-dopa に対する抑制効果の有無から PRL 産生脳下垂体腺腫の成因を論ずることはできない。また, L-dopa で PRL が抑制されないことを microadenoma の診断根拠としている Wiebe et al.³¹⁾の考えは正しくない。Bromocriptine の PRL に対する抑制効果は, 中根ら¹⁹⁾によると, microadenoma, macroadenoma の全例にみられたというが, 我々の例では半数にしかみられなかった。

血中 HGH の基礎値は, microadenoma, macroadenoma いずれも正常範囲にあるといわれている⁵⁾¹⁵⁾。ITT に対する反応は, microadenoma では 40~50% の例に低下がみられる⁵⁾²²⁾というが, Wiebe et al.³¹⁾の例では 4 例中 3 例に, Schaison et al.²³⁾の 8 例すべてに正常反応がみられ, 我々の例でも 5 例中 4 例に正常反応がみられた。一方, macroadenoma では Chang et al.⁵⁾によると 7 例中 2 例にしか正常反応がみられず, Zárate et al.³⁴⁾の例では 7 例中 6 例に正常反応がみられたが, 後者の判定基準が最高値 5 ng/ml 以上という点が問題である。

Microadenoma における血中 HGH の L-dopa に対する反応についての報告は見当たらないが, 我々の例では, microadenoma では macroadenoma に比し障害される例が少なく, Malarkey & Johnson¹⁷⁾の macroadenoma の例でもすべて反応がみられなかった。

血中 TSH の基礎値は microadenoma, macroadenoma とも正常のことが多い⁵⁾¹⁵⁾²²⁾³¹⁾。また, TRH に対する反応は microadenoma ではほとんど正常のことが多

く¹⁾³⁾²²⁾, これに対し macroadenoma では 60~70% の例に正常反応がみられるという¹⁵⁾¹⁸⁾²⁴⁾. 我々の例では、両者とも TRH に対する反応の低下がみられたものは少なかった. 血中 T_3 , T_4 は microadenoma では正常のことが多いが³⁾⁵⁾²²⁾²³⁾³¹⁾, Lundberg et al.¹⁵⁾ の macroadenoma の例では 8 例中 4 例に T_4 の低下がみられた.

LH-RH に対する LH, FSH の反応は, LH の方が障害されやすいので, 障害の程度を知る上でより信頼性が高いといわれる³⁴⁾. Microadenoma では血中 LH 基礎値はほとんど正常で, LH-RH に対する反応も約 70% 以上は正常である³⁾⁵⁾²²⁾²³⁾³¹⁾. これに反し, macroadenoma では基礎値は約半数以上が低下し, LH-RH に対する反応も約 70% 以上に正常反応がみられない⁶⁾¹⁸⁾³⁴⁾. 同様に microadenoma では血中 FSH 基礎値および LH-RH に対する反応はほぼ正常で³⁾⁵⁾²²⁾²³⁾³¹⁾, macroadenoma では血中 FSH 基礎値および LH-RH に対する反応の低下がみられる¹⁸⁾³⁴⁾. これらの傾向は我々の例でもみられた. ただ Chang et al.⁵⁾ の報告では, macroadenoma でも LH 分泌不全は稀で, FSH 分泌不全もほとんどみられないのに反し, microadenoma でも Quigley et al.²⁰⁾ の 13 例すべてに著明な LH 分泌不全がみられた.

ACTH 分泌機能は血中 cortisol 値からみて microadenoma ではほとんどの例で正常である¹⁾³⁾⁵⁾²¹⁾³¹⁾. これに反し macroadenoma では 1/3 以下の例に障害される⁵⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾²⁸⁾. 我々の例では, microadenoma, macroadenoma いずれも障害される例は少なく両者の間に差はみられなかった.

VI 結 論

1. PRL 産生脳下垂体 microadenoma 12 例について神経放射線学的診断, 内分泌学的所見について検討を行った.

2. 神経放射線学的診断には, hypocyloidal tomography 側面像におけるトルコ鞍底の限局性“expansion”と“cortical thinning”の所見がもっとも重要であった.

3. 内分泌学的所見として, 血中 PRL の値のみから microadenoma と macroadenoma を区別することはできなかった. 血中 PRL の TRH に対する反応は microadenoma の 1 例に遅延反応がみられたに過ぎない. PRL 以外のホルモン分泌機能は, microadenoma では通常もっとも障害されやすい HGH 分泌障害が多くみられ, その他のホルモンについては障害が少なかった. これに反し, macroadenoma では HGH 分泌障害がより高頻度に見られ, LH, FSH 分泌障害も多くみられたが, TSH, ACTH 分泌障害は少なかった.

稿を終るにあたり, 症例を御紹介いただいた札幌医科大学産婦人科 田中昭一博士に心から感謝します.

文 献

- 1) ANTUNES, J. L., HOUSEPIAN, E. M., FRANTZ, A. G., HOLUB, D. A., HUI, R. M., CARMEL, P. W. & QUEST, D. O.: Prolactin-secreting pituitary tumors. *Ann Neurol* 2: 148-153, 1977
- 2) BELLONI, G., BACIOCCO, A., BORRELLI, P., SAGUI, G., DIROCCO, C. & MAIRA, G.: The value of CT for the diagnosis of pituitary microadenomas. *Neuroradiology* 15: 179-181, 1978
- 3) BOYER, R. M., KAPEN, S., WEITZMAN, E. D. & HELLMAN, L.: Pituitary microadenoma and hyperprolactinemia. A cause of unexplained secondary amenorrhea. *N Engl J Med* 294: 263-265, 1976
- 4) 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
- 5) CHANG, R. J., KEYE, W. R., YOUNG, J. R., JR., WILSON, C. B. & JAFFE, R. B.: Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 128: 356-368, 1977
- 6) CHILD, D. F., NADER, S., MASHITER, K., KJELD, M., BANKS, L. & FRASER, T. R.: Prolactin studies in “functionless” pituitary tumours. *Br Med J* 1: 604-606, 1975
- 7) DAUGHADAY, W. H.: The adenohypophysis. pp 31-79, In Williams, R. H. (ed): “Textbook of Endocrinology”, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1974
- 8) DiCHIRO, G. & NELSON, K. B.: The volume of the sella turcica. *Am J Roentgenol* 87: 989-1008, 1962
- 9) FRANKS, S., MURRAY, M. A. F., JEQUIER, A. M., STEELE, S. J., NABARRO, J. D. N. & JACOBS, H. S.: Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhea. *Clin Endocrinol* 4: 597-607, 1975
- 10) FRIESEN, H. & HWANG, P.: Human prolactin. *Ann Rev Med* 24: 251-270, 1973
- 11) GEEHR, R. B., ALLEN, W. E., ROTHMAN, S. L. G. & SPENCER, D. D.: Pluridirectional tomography in the evaluation of pituitary tumors. *Am J Roentgenol* 130: 105-109, 1978
- 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, American Elsevier Pub-

- lishing Company, New York, 1973
- 13) HWANG, P., GUYDA, H. & FRIESEN, H.: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci* 68: 1902-1906, 1971
- 14) KLEINBERG, D. L., NOEL, G. L. & FRANTZ, A. G.: Galactorrhea: a study 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 296: 589-600, 1977
- 15) LUNDBERG, P. O., DRETTNER, B., HEMMINGSSON, A., STENKVIST, B. & WIDE, L.: The invasive pituitary adenoma. A prolactin-producing tumor. *Arch Neurol* 34: 742-749, 1977
- 16) MALARKEY, W. B., JACOBS, L. S. & DAUGHADAY, W. H.: Levodopa suppression of prolactin in nonpuerperal galactorrhea. *N Engl J Med* 285: 1160-1163, 1971
- 17) MALARKEY, W. B. & JOHNSON, J. C.: Pituitary tumors and hyperprolactinemia. *Arch Intern Med* 136: 40-44, 1976
- 18) 松村茂次郎, 森信太郎, 大田正博, 魚住 徹, 滝本 昇, 渡辺 優, 大西利夫, 熊原雄一, 宮井 潔: Large prolactinoma の臨床的検討. 神経外科 19: 1107-1113, 1979
- 19) 中根藤七, 景山直樹, 桑山明夫, 渡辺正男, 蟹江規雄: ホルモン産生下垂体腺腫に対する経蝶形骨洞手術. 日外会誌 11: 1004-1008, 1979
- 20) QUIGLEY, M. E., JUDD, S. J., GILLIAND, G. B. & YEN, S. S. C.: Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 718-720, 1979
- 21) ROBERTSON, W. D. & NEWTON, T. H.: Radiologic assessment of pituitary microadenomas. *Am J Roentgenol* 131: 489-492, 1978
- 22) 佐藤恒治: Hyperprolactinemia と下垂体腫瘍. ホルモンと臨床 26: 67-71, 1978
- 23) SCHAISON, G., NATHAN, C., L'HERMITE, M. & GILBERT-DREYFUS: Etude de la prolactine et des gonadotrophines plasmatiques dans les aménorrhées-galactorrhées. Exploration dynamique dans 13 cas. *Nouv Presse Méd* 4: 644-648, 1975
- 24) SYVERTSEN, A., HAUGHTON, V. M., WILLIAMS, A. L. & CUSICK, J. F.: The computed tomographic appearance of the normal pituitary gland and pituitary microadenomas. *Radiology* 133: 385-391, 1979
- 25) 田辺純嘉, 末松克美, 佐藤 修: 下垂体腺腫診断における bone window CT の有用性に関する検討. 脳神経 32: 585-592, 1980
- 26) 田辺純嘉, 佐藤 修: Thin-section hypocycloidal tomography による pituitary microadenoma の診断. 脳外 (投稿中)
- 27) THORNER, M. O., McNEILLY, A. S., HAGAN, C. & BESSER, G. M.: Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J* 2: 419-422, 1974
- 28) TINDALL, G. T., McLANAHAN, C. S. & CHRISTY, J. H.: Transsphenoidal micro surgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia. *J Neurosurg* 48: 849-860, 1978
- 29) 魚住 徹, 森信太郎, 村松茂次郎: プロラクチン産生下垂体腫瘍. ホルモンと臨床 26: 1007-1014, 1978
- 30) VEZINA, J. L. & SUTTON, T. J.: Prolactin-secreting pituitary microadenomas. Roentgenologic diagnosis. *Am J Roentgenol* 120: 46-54, 1974
- 31) WIEBE, R. H., HAMMOND, C. B. & BORCHERT, L. G.: Diagnosis of prolactin-secreting microadenoma. *Am J Obstet Gynecol* 126: 993-996, 1976
- 32) WILSON, C. B. & DEMPSEY, L. C.: Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg* 48: 13-22, 1978
- 33) WOLPERT, S. M., POST, K. D., BILLER, B. J. & MOLITCH, M. E.: The value of computed tomography in evaluating patients with prolactinomas. *Radiology* 131: 117-119, 1979
- 34) ZÁRATE, A., CANALES, E. S., VILLALOBOS, H., SORIA, J., JACOBS, L. S., KASTIN, A. J. & SCHALLY, A. V.: Pituitary hormonal reserve in patients presenting hyperprolactinemia, intrasellar mass, and amenorrhea without galactorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 1034-1037, 1975