プロラクチン産生脳下垂体 microadenoma

— II 手術成績の検討 —

佐藤 修・土田 博美・中垣 陽一
鶴田 潤介・田辺 純嘉

Prolactin-Secreting Pituitary Microadenomas

— II Evaluation of Surgical Treatment —

OSAMU SATO, HIROMI TSUCHITA, YOHICHI NAKAGAKI,
JUNSUKE TSURUTA and SUMIYOSHI TANABE

Department of Neurosurgery, Sapporo Medical College, Sapporo 060

Summary

The authors evaluated results of surgical treatment for 12 cases of prolactin-secreting pituitary microadenomas with respect to the effect on the endocrinological status and compared these results with those for 10 cases of macroadenomas.

The cases of microadenomas were all female; 10 cases with amenorrhea and galactorrhea, a case with oligomenorrhea and galactorrhea and a case with only amenorrhea. Both microadenomas and macroadenomas were operated on through the transsphenoidal route. Microadenomas were considered to have been removed completely but macroadenomas were not always removed completely because of their larger size.

The relation between operative findings of microadenomas and basal serum PRL levels was analysed. Two elastic and firm adenomas showed elevated serum PRL levels ($p < 0.001$) exceeding 400 ng/ml and two eosinophilic and two mixed adenomas showed higher serum PRL levels than the chromophobes ($p < 0.01$). Adenomas with serum PRL levels around or over 200 ng/ml were all peripheral types. Localization within the sella turcica or size of the tumors had little relation to serum PRL levels.

In microadenomas, serum PRL levels fell to the normal level in nine cases (75.0%) within a month after the operation. Three cases with normal PRL levels, however, gradually returned to elevated levels in the follow-up after a month. Conversely, no drop to the normal level was observed in cases of macroadenomas.

Surgical impacts on HGH, TSH, LH, FSH and ACTH reserves were examined. Only four out of 18 cases (22.2%) among the microadenomas and macroadenomas had impaired hormonal reserves after transsphenoidal surgery which was considered to be a safe procedure.

Regular menses were restored in nine out of 12 cases (75.0%) of microadenomas after a mean interval of a month and a half after the operation. Six cases showed ovulatory menses. One case experienced normal delivery and two cases became pregnant among the six patients. Galactorrhea disappeared in nine out of 11 cases (81.8%) of microadenomas after a mean interval of 2 months and a half after the operation and another case showed a remarkable decrease in lactation. However, none of the seven cases of macroadenomas showed restored menses, only one out of six cases had cessation of lactation and another two cases showed a decrease in lactation after the operation.

Transsphenoidal removal of prolactin-secreting microadenomas was a safe and satisfactory treatment of choice.

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3月24日 受稿

Key words: functioning pituitary adenoma, microadenoma, prolactin, amenorrhea-galactorrhea syndrome, transsphenoidal surgery

I はじめに

無月経、乳汁漏出を主徴とし、高プロラクチン (PRL) 血症を示す PRL 産生脳下垂体腺腫の中で、その大きさが直径10 mm 以下の microadenoma について、我々は神経放射線学的診断、内分泌学的所見について報告²⁴⁾したが、今回はそれらの症例の手術療法の成績について、特に術前および術後の血清 PRL 値と腺腫の手術所見との関係、手術のホルモン分泌機能に及ぼす影響、血清 PRL 値の follow-up 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、症例はすべて女性であった。臨床症候として二次的無月経と乳汁漏出を伴うもの10例、二次的月経減少と乳汁漏出を伴うもの1例、二次的無月経のもの1例であった。乳汁漏出がみられた11例では、乳房を圧迫して初めて乳汁漏出がみられる軽度のもの3例、自発的乳汁漏出8例で、後者の中に出産後連日2,500~3,000 ml の搾乳を必要としたものが1例あった。

腺腫の直径は10 mm 以下で、トルコ鞍面積、トルコ鞍容積はともに正常範囲にあった。

術前行った① PRL 分泌機能、② GHG 分泌機能、③ TSH 分泌機能、④ LH, FSH 分泌機能、⑤ ACTH 分泌機能に関する内分泌学的検査法²⁴⁾を術後10~14日目に再検し、内分泌学的所見に及ぼす手術の影響について検索し、特に PRL 産生脳下垂体 macroadenoma の成績と比較した。

III 手術所見 (Table 1)

手術は microsurgery のもとに、経蝶形骨洞到達法で行った。術後、鞍鼻をきたさぬように前鼻棘突起、梨状口を除去開放することなく、鼻中隔の前上部を除去せず、右外方にこれを圧排して蝶形骨洞に到達した。蝶形骨洞中隔が特に片側に偏在している場合、あるいは蝶形骨洞中隔が2個存在していた5例では、蝶形骨洞粘膜を除去せざるをえなかったが、その他の7例では、蝶形骨洞粘膜を左右に分け保存した。トルコ鞍底に限局性の骨菲薄化が明らかなものは7例で、うち2例では腺腫被膜がすでに表面に露出していた。トルコ鞍底を除去し、硬膜を露出すると、4例ではすでに硬膜の限局性欠損ないし菲薄化がみられ、うち2例 (トルコ鞍底を破壊していたもの) では、すでに腺腫が表面に露出していた。硬膜を切開開放後、腺腫が表面から確認できる例 (peripheral type) は8例、正常脳下垂体を切開して深部に腺腫を確認できる例 (centrolobar type) は4例であった。

Table 1 Location and nature of microadenomas and their relationships to the mean basal serum PRL levels

Patient	Age	Thinning of sellar floor	Dural thinning or defect	Peripheral (P) or Centrolobar (C)	Size of tumor (mm)	Midline (M) or Lateral (L)	Anteroinf. (A) or Posteroinf. (P)	Soft (S) or Firm (F)	Pathology	PRL (ng/ml) (mean)	
										Preop.	Postop.
M.F.	29	++	++	P	9	M	A	S	E	186	9
I.S.	31	—	+	P	8	L	A	S	M	191	5
T.T.	36	+	—	P	7	M	A	F	M	>400	7
N.K.	28	+	—	P	5	M	A	F	E	>400	192
S.R.	35	—	—	C	8	M	A	S	C	94	37
N.Y.	38	++	++	P	10	M	A	S	C	86	27
K.M.	30	+	—	P	8	M	A	S	C	244	24
U.Y.	34	+	—	C	10	L	P	S	C	107	37
T.C.	32	—	—	C	7	M	P	S	C	131	17
O.S.	31	+	+	P	5	L	P	S	C	93	69
Y.K.	32	—	—	C	7	L	A	S	C	73	11
T.K.	29	—	—	P	5	L	P	S	C	118	30

C: chromophobe, E: eosinophilic, M: mixed

Centrolobar type では正常脳下垂体に横切開を加えただけで腺腫に到達でき、さらに縦切開を加える必要はなかった。腺腫の直径は金属製のメジャーで計測した。腺腫の局在、大きさは Table 1 のごとくである。腺腫が外側に偏在していたものは5例にすぎず、7例ではほぼ正中部に存在していた。また、腺腫がトルコ鞍の前下部に存在していたものは8例で、残りの4例では後下部に存在していた。

腺腫の性状が軟らかで暗赤灰色をおび、周囲の淡赤色の正常脳下垂体と明瞭に区別できたものは10例で、腺腫が弾性で硬く赤灰色をおび、硬さの上からでは正常脳下垂体との区別が困難で、鉗刀あるいは鋭匙鉗子で鋭的に切除しなければならなかったものは2例であった。腺腫が固有の被膜を有し、一塊として周囲から剝離剔出できた例はなかった。腺腫が軟らかな例では、できるだけ ring curette で腺腫を搔爬剔出した。正常脳下垂体は迅速組織診断で確認した。腺腫剔出後、純 alcohol を周囲に塗布するなどの特別の操作は行わなかった。術中、クモ膜が破れ髄液が術野に漏出してきたものが1例あったが、術後、腰椎クモ膜下腔持続 drainage を行い、髄液鼻漏はみられなかった。腺腫は全例、肉眼的に全剔出されたと考えられた。

術後の合併症は、一過性の尿崩症が1例にみられたにすぎない。

腺腫の病理組織学的診断は、chromophobe adenoma 8例、eosinophilic adenoma 2例、mixed adenoma 2例であった。

ここで、手術所見と術前の血清 PRL 基礎値(平均値)との関係を検討してみる。トルコ鞍底の骨菲薄化ないしは硬膜の限局性菲薄化、欠損など腺腫が蝶形骨洞内に伸展する傾向と血清 PRL 値の間には一定の関係はみられなかった。Centrolobar, peripheral type の間には血清 PRL 値の間に有意差はないが、血清 PRL 値が 200 ng/ml に近いかこれを越えるものは、すべて peripheral type であった。しかし、これは必ずしも腺腫が大きいことを意味するのではなく、腺腫の大きさと血清 PRL 値の高値とは microadenoma では平行関係になかった。

腺腫がトルコ鞍内で正中部に存在するか、外側に偏在するか、あるいは前下部に存在するか、後下部に存在するかは、血清 PRL 値と一定の関係はみられなかった。腺腫が硬く弾力性のある2例は、すべて血清 PRL 値が高く ($P < 0.001$), 400 ng/ml を越えていた。これは腺腫が変性をきたさず、活発に増殖していることを示しているものと思われる。腺腫の病理組織像から、eosinophilic, mixed adenoma は、chromophobe adenoma に比し血清

Fig. 1 Mean basal serum PRL levels before and after the transsphenoidal removal of microadenomas (12 cases).

PRL 値の高い例が多かった ($P < 0.01$).

IV 術後成績

1. 内分泌学的所見

1) PRL 分泌機能

術後の血清 PRL 基礎値は、術後10~14日目の検査で術前に比しいずれも低下し、12例中8例 (66.7%) が正常 (30 ng/ml 以下) に復した (Table 1, Fig. 1). 術後10~14日目で正常範囲に低下しない4例中1例も、その後正常に復し、結局12例中9例 (75.0%) で血清 PRL 値が正常に復した。血清 PRL 値を術後早期に測定した例では、手術終了3時間後、23 ng/ml と正常範囲に低下していた (Fig. 2). 一方、経蝶形骨洞到達法で、できるだけ腺腫を剔出した macroadenoma の10例でも、術後血清 PRL 値は低下するが、低下の程度は microadenoma と異なり正常範囲に低下したものは1例もなかった (Fig. 3).

Microadenoma で術後血清 PRL 値が正常に復さない3例 (症例 N.K., U.Y., O.S.) について、術前の血清 PRL 値、蝶形骨洞への伸展の傾向、腺腫の大きさ、病理組織像を検討したが、いずれも一定の関係は得られ

Fig. 2 Early effect of the removal of a microadenoma on the basal serum PRL level (Case I.S.).

Fig. 3 Follow-up results of basal serum PRL levels after the transphenoidal removal of PRL-secreting pituitary adenomas.

なかった。症例 N.K. は、腺腫が弾性に富み、鋭くに切離しなければならなかったもので、腺腫を取り残した可能性は考えられる。腺腫の局在の上から、症例 U.Y., O.S. および術後の血清 PRL 値が正常の上限の症例 T.K. は、腺腫がいずれもトルコ鞍内後下部外側に位置していたが、このような例では腺腫の前部が正常脳下垂体の陰になること、および外側部が海绵静脈洞であることなどから、腺腫が完全に剔出できたか確認が不十分で

Fig. 4 Pre- and postoperative serum PRL response to TRH in microadenomas.

あったことも考えられる。

血清 PRL の TRH (500 μ g 静注) に対する反応は、microadenoma では術前10例中わずか1例に60分後に遅延反応がみられたにすぎないが²⁴⁾、術後血清 PRL 値が正常に復した7例中3例に、15分後正常反応(前値の100%以上の増量)がみられた (Fig. 4)。これに反し、macroadenoma では、術前(4例)、術後(6例)とも正常反応がみられたものは1例もなかった。

L-dopa (500 mg 内服) の血清 PRL に対する正常抑制効果(前値の50%以上減少)は、術前 microadenoma の11例中9例、macroadenoma の5例中4例にみられた²⁴⁾が、術後 microadenoma の10例中9例、macroadenoma の4例中3例にみられ、術前後および両群の間で有意の差はみられなかった。

血清 PRL の日内変動は、術前 microadenoma の5例、macroadenoma の3例いずれも睡眠中に有意の上昇がみられなかった²⁴⁾が、術後、血清 PRL 値が正常に復した microadenoma の3例中1例に有意の上昇(覚睡最低値の100%以上増量)がみられるようになり、macroadenoma の3例ではいずれも血清 PRL 値が高値で、睡眠中に有意の上昇はみられなかった。

2) その他のホルモン分泌機能 (Table 2)

① HGH 分泌機能は L-dopa 試験, ITT, 睡眠に対す

Table 2 Microsurgical impacts on the endocrinological reserve in 12 cases of PRL-secreting pituitary microadenoma compared with six cases of macroadenoma.

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

S: subnormal, N: normal

る反応から、② TSH 分泌機能は TRH 試験を主とし、 T_3 、 T_4 値も参考とし、③ LH、FSH 分泌機能は LH-RH 試験から、④ ACTH 分泌機能は血清 cortisol の日内変動を主とし、ITT、血清 11-OHCS、尿中 17-OHCS、尿中 17-KS の結果も参考として判定した。これを要約すると、microadenoma の 12 例中 6 例に、術後分泌不全が改善し (HGH 分泌機能 2 例、TSH 分泌機能、LH 分泌機能、LH および FSH 分泌機能、ACTH 分泌機能各 1 例)、3 例で不変、3 例で新たに分泌不全が加わった (LH 分泌不全 2 例、LH および FSH 分泌不全 1 例)。Centrolobar type で正常脳下垂体を切開して腺腫に到達した 4 例をみても、1 例に LH 分泌不全が加わったが、2 例では HGH 分泌不全が改善され、1 例では不変であった。LH、FSH 分泌不全が加わった 3 例は、その後いずれも月経の再来をみた。一方、macroadenoma の 6 例中 1 例で、術後 TSH 分泌不全が改善され、4 例では不変、1 例で LH および ACTH 分泌機能が障害され、結局、microadenoma、macroadenoma を含め、術後ホルモン分泌不全が加わったものは 18 例中 4 例 (22.2%) で、

しかも軽度であり、経蝶形骨洞到達法は安全な手術方法であるといえる。

3) 血清 PRL 基礎値の follow-up

術後の血清 PRL 基礎値の経過は Fig. 3 のごとくである (妊娠による血清 PRL 値上昇は除外した)。Microadenoma では、術後 10~14 日目に低下した血清 PRL 値が 1 カ月後さらに下降 (15%以上) するのが 11 例中 6 例にみられたが、macroadenoma では 9 例中 2 例にしかみられなかった。

問題は、microadenoma でも術後 1 カ月を過ぎると血清 PRL 値が上昇するものがあることで、一旦正常範囲に低下した 9 例中 3 例が、術後、1、3、6 カ月の追跡で 30 ng/ml を越えていた。術後 10~14 日目の血清 PRL 値が 20 ng/ml 以下に低下しない例では、将来の再上昇が問題となるように思われる。

2. 臨床症候

Microadenoma について、術後の無月経、乳汁漏出の改善について検討すると、術前、無月経がみられた 11 例中 8 例に術後月経が再来し、月経減少がみられた 1 例に

規則的月経がみられるようになったが、改善までの期間は1カ月から3カ月（平均1.5カ月）で、これら9例のうち6例に排卵がみられ、その中で1例が正常の出産をし、2例は現在妊娠中である。術後、無月経が持続しているものが3例で、このうち1例は血清PRL値が正常、2例は30 ng/ml以上である。血清PRL値が正常より高い1例でも月経が再来した。

術前、乳汁漏出のみられた11例中9例に乳汁漏出が消失し、その期間は3日～8カ月（平均2.5カ月）であった。術前、連日2,500～3,000 mlの搾乳を必要とした例は、術日から搾乳が不必要となり、2カ月後に完全に乳汁漏出が消失した。他の1例では、術後、乳汁漏出は著明に減少し、残りの1例では不変であったが、最後の例は、血清PRL値が69～85 ng/mlである。血清PRL値が正常より高くても乳汁漏出が消失したものが2例で、それぞれ110 ng/ml、38 ng/mlであった。また、血清PRL値が正常になると直ちに乳汁漏出が消失したのは2例で、その他の5例では1～8カ月を要した。

一方、macroadenomaについてみると、術前無月経のみられた7例は術後も無月経が持続し、術前乳汁漏出がみられた6例中1例に消失、2例に減少がみられ、3例は持続していた。

V 考 案

我々は、PRL産生脳下垂体microadenomaについて、経蝶形骨洞到達法による手術所見と、血清PRL値の関係および術後血清PRL値が正常に復さない例について、その手術所見との関係について検討を加えたが、このような報告はほとんど見当たらない。

PRL産生microadenomaの場合、腺腫はすべて脳下垂体の外翼に存在する¹²⁾²⁵⁾といわれているが、我々の例では外側に偏在していたのは5例(41.7%)にすぎなかった。Robertson & Newton²³⁾も、hypocycloidal tomographyの所見から、PRL産生microadenomaは必ずしも選択的にトルコ鞍の外側を破壊せず、したがって、microadenomaの種類を推測することはできないといっている。

手術所見と術前の血清PRL値の関係については、血清PRL値が400 ng/mlを越える2例は腺腫が弾性で硬く、活発な増殖が考えられ、血清PRL値の上昇も理解できる。Eosinophilic, mixed adenomaは血清PRL値が高く、また、血清PRL値が200 ng/ml近傍以上のものはperipheral typeであったがその理由は明らかでない。腺腫がトルコ鞍内で、正中、側方、前方、後方に存在するかということと、血清PRL値の間には一定の関係は

みられなかった。腺腫の大きさと血中PRL値の関係については、一般に関係がないという報告¹⁶⁾²⁶⁾と、腺腫が大きいほどPRL値が高いという報告⁴⁾⁶⁾²²⁾があり、microadenomaについても一定の関係がないという報告¹⁾、あるという報告²⁸⁾があり、意見の統一をみない。我々の例では、macroadenomaはmicroadenomaに比し血清PRL値が高い傾向にあるが、PRL値のみから両者を区別できず²⁴⁾、また、microadenomaの間ではその大きさとPRL値の間に一定の関係はみられなかった。

術後、血中PRL値が正常に復する例をmicroadenomaについてみると、50%以下の悪い成績¹⁾²⁰⁾、60%をやや越える比較的良好な成績⁴⁾¹⁹⁾が多いが、Gómez et al.¹¹⁾は7例中6例(85.7%)ときわめて良好な成績を得ている。我々の例では、12例中9例(75.0%)に血清PRL値が正常に復したが、これはきわめて満足すべき成績である。Tindall et al.²⁵⁾は、microadenomaでは63.6%で、macroadenomaでは60.0%で血中PRL値が正常に復し、両者の間にはあまり差がなく、むしろ術前の血中PRL値の値の方が重要で、200 ng/ml以下の群では67.9%、200 ng/ml以上の群では35.7%が正常に復したという²⁶⁾。またHardy et al.¹³⁾は、PRL産生脳下垂体腺腫全体について、80例中59例(73.8%)で血中PRL値が正常に復したと報告しているが、一般にはmacroadenomaでは血中PRL値が正常に復することは少なく¹⁷⁾、我々のmacroadenomaの例でも、手術療法のみで正常に復したものは1例もなかった。PRLの半減期は15～20分と短いので、手術で腺腫が十分剔出されれば、術直後に血中PRL値は正常に復する¹²⁾はずである。しかし、術後14日目やや高値を示し、1カ月後に正常に復したものが1例あり、また、14日目からやや高値を維持しているものが1例あった。このような例でも、必ずしも腺腫が残存しているのではなく、手術操作による脳下垂体柄の障害のためにPIFの抑制がとれ、正常PRL産生細胞がPRLを分泌するようになった²⁵⁾²⁷⁾ことも考えられる。しかし、血中PRL値が術直後正常に復さない例では、腺腫の剔出が完全でない⁸⁾ことはまず念頭に置かねばならない。術後、一旦正常に復した血清PRL値が再上昇したものが3例あり、そのような例では、PRL産生脳下垂体腺腫の一次的原因が視床下部にある²⁾⁷⁾ことも考えられるが、腺腫の剔出が完全でなかったことを考慮しなければならず、特に腺腫が弾性に富み硬いものの、腺腫がトルコ鞍内後下部外側に存在しているものについては、術中、純アルコールの浸潤²⁵⁾²⁹⁾など特別の操作を行うべきと考えている。三隅ら¹⁹⁾の報告では、1年以上のfollow-upで血中PRL値が再上昇するものが

5例中4例あるという。Macroadenomaで術後血清PRL値が正常に復さなかったのは、腺腫の剔出が不十分であったと考えられる。

術後のPRL以外のホルモン分泌機能についてTindall et al.²⁶⁾は、脳下垂体—甲状腺、一性腺、一副腎皮質系機能からみて、microadenoma, macroadenomaを含めて、30例中26例(86.7%)に術後新たな障害がみられなかったという。我々の例でも、もっとも障害されやすいHGH分泌機能を同時に考慮に入れても、microadenomaで12例中9例、macroadenomaで6例中5例、両者を総括して18例中14例(77.8%)に、術後新たな障害はみられず、経蝶形骨洞到達法は安全な手術法と考えられる。Gómez et al.¹¹⁾は、小さな腺腫の剔出は脳下垂体機能の不可逆的な障害を残さなければ困難であるというが、Wilson & Dempsy²⁹⁾は、正常脳下垂体組織に切開を加えるだけでは明らかな障害を残さないという。我々のcentrolobar type 4例でも、術後軽度の障害がみられたものは1例で、他の3例ではホルモン分泌機能が改善ないし不変であった。

術後月経再来をみる頻度は、microadenomaでは50%以下の低い報告^{11,20)}から、70%を越える好成績の報告^{11,19)}がある。Chang et al.⁴⁾は、術後3カ月では47.1%であるが、6カ月以上18カ月までは94.1%と好成績をあげている。我々の3カ月以上のfollow-upでは、12例中9例(75%)に規則的月経再来をみているが、満足すべきものと思われる。排卵がみられるものは12例中6例(50%)とやや少ないが、さらに長期に観察を続けたい。Macroadenomaで月経再来をみることは、microadenomaに比し少ない⁴⁾が、PRL産生腺腫全体では、Hardy et al.¹⁹⁾は62.5%であるという。

術後乳汁漏出が消失する頻度は、microadenomaで20%と悪い報告¹⁾もあるが、80%を越える報告が多く^{11,18)}、Chang et al.⁴⁾の例では、術後3カ月では58.8%であるが、6カ月以上18カ月では88.2%である。我々の例では、11例中9例(81.8%)で乳汁漏出が消失したが、この成績は満足すべきものと考えられる。無月経と同様、乳汁漏出もmacroadenomaでは術後消失する頻度は低い⁴⁾。

最後に、PRL産生脳下垂体microadenomaの治療法として、bromocriptineによる薬物療法が問題となる。Bromocriptineの抗腫瘍作用²¹⁾は臨床的にも報告^{17,18)}されているが、まだ普遍的に認められたものではない。また、もしPRL産生脳下垂体腺腫を剔出せずに患者が妊娠した場合、腺腫の増大^{3,25)}あるいは正常PRL産生細胞の増加^{10,16)}により、視力、視野が悪化し、ときには緊急

手術が必要となる場合もある^{9,14)}。したがって、妊娠を希望する例については、bromocriptineの催奇性も問題となるので、特に手術療法を優先すべきものと考ええる。また、妊娠を希望しないものについても、我々の手術成績から考えて、腺腫が小さいうちに安全に剔出し、術後の経過を見て必要に応じてbromocriptineの併用を考えてよいのではないと思われる。

Ⅶ 結 論

1. PRL産生脳下垂体microadenoma 12例について、経蝶形骨洞到達法による手術療法の成績について検討し、macroadenoma 10例の成績と比較した。

2. Microadenomaについて手術所見と術前の血清PRL基礎値の関係をみると、腺腫が弾性で硬い2例はPRL値が高く、いずれも400 ng/ml以上であった。病理組織像からeosinophilic, mixed adenomaは、chromophobe adenomaに比しPRL値が高かった。PRL値が200 ng/ml近傍以上のものはすべてperipheral typeであった。

3. 術後、microadenomaの12例中9例(75%)で血清PRL値が正常に復したが、macroadenomaの10例では正常に復したものはなかった。Microadenomaの3例では、一旦正常に復した血清PRL値がその後再上昇した。

4. Microadenomaで、術後血清PRL値が正常に復した7例中3例で、TRH試験に対する血清PRL反応が正常に復した。PRL以外のホルモン分泌機能については、microadenoma, macroadenomaを含めて、術後ホルモン分泌不全が加わったものは18例中4例(22.2%)にすぎなかった。

5. Microadenomaで術前、無月経、月経減少のみられた12例中9例(75%)に、術後規則的月経が再来し、12例中6例(50%)に排卵がみられ、1例が出産、2例が妊娠した。Macroadenomaの7例では、術後も無月経が持続した。

Microadenomaで術前乳汁漏出のみられた11例中9例(81.8%)に、術後乳汁漏出が消失し、1例に著明な減少がみられた。Macroadenomaの6例では、術後1例に乳汁漏出の消失、2例に減少がみられた。

稿を終えるにあたり、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) BOYAR, R. M., KAPEN, S., FINKELSTEIN, J. W., PERLOW, M., SASSIN, J. F., FUKUSHIMA, D. K., WEITZMAN, E. D. & HELLMAN, L.: Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic states. *J Clin Invest* 53: i588-i598, 1974
- 3) BOYAR, 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) CHANG, R. J., KEYE, W. R., JR., YOUNG, J. R., 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
- 5) CHILD, D. F., GORDON, H., MASHITER, K. & JOPLIN, G. F.: Pregnancy, prolactin, and pituitary tumours. *Br Med J* 4: 87-89, 1975
- 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) FRIESEN, H. & HWANG, P.: Human prolactin. *Ann Rev Med* 24: 251-270, 1973
- 8) FRIESEN, H., WEBSTER, B. R., HWANG, P., GUYDA, H., MUNRO, R. E. & READ, L.: Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forbes Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 34: 192-199, 1972
- 9) GEMZELL, C.: Induction of ovulation in infertile women with pituitary tumors. *Am J Obstet Gynecol* 121: 311-315, 1975
- 10) GOLUBOFF, L. G. & EZRIN, C.: Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 1533-1538, 1969
- 11) GÓMEZ, F., REYES, F. I. & FAIMAN, C.: Nonpuerperal galactorrhea and hyperprolactinemia. Clinical findings, endocrine features and therapeutic responses in 56 cases. *Am J Med* 62: 648-660, 1977
- 12) HARDY, J.: Transsphenoidal surgery of hypersecreting tumors. pp 179-194, In Kohler, P. O. & Ross, G. T. (eds): "Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors", Excerpta Medica, Amsterdam, American Elsevier Publishing Company, New York, 1973
- 13) HARDY, J., BEAUREGARD, H. & ROBERT, F.: Prolactin-secreting pituitary adenomas: transsphenoidal microsurgical treatment. pp 361-370, In Robyn, C. & Marter, M. (eds): "Progress in Prolactin Physiology and Pathology", North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1978
- 14) HERVET, E., BARRAT, J., PIGNE, A., DARBOIS, Y. & FAGUER, C.: Adénome à prolactine. Hypophysectomie pendant la grossesse. *Nouv Presse Méd* 4: 2393-2395, 1975
- 15) JEWLEWICZ, R., ZIMMERMAN, E. A. & CARMEL, P. W.: Conservative management of a pituitary tumor during pregnancy following induction of ovulation with gonadotropins. *Fertil Steril* 28: 35-40, 1977
- 16) MALARKEY, W. B. & JOHNSON, J. C.: Pituitary tumors and hyperprolactinemia. *Arch Int Med* 136: 40-44, 1976
- 17) 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
- 18) Mc GREGOR, A. M., SCALON, M. F., HALL, K., COOK, D. B. & HALL, R.: Reduction in size of a pituitary tumor by bromocriptine therapy. *N Engl J Med* 300: 291-293, 1979
- 19) 三隈修三, 清水庸夫, 柴崎 尚, 小野田公夫, 藤井 卓, 武田文和: Functioning pituitary microadenoma の外科. 神経外科19: 817-826, 1979
- 20) 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
- 21) QUADRI, S. K., LU, K. H. & MEITES, J.: Ergot-induced inhibition of pituitary tumor in rats. *Science* 176: 417-418, 1972
- 22) ROBERT, F. & HARDY, J.: Prolactin-secreting adenomas. A light and electron microscopic study. *Arch Pathol* 99: 625-633, 1975
- 23) ROBERTSON, W. D. & NEWTON, T. H.: Radiologic assessment of pituitary microadenomas. *Am J Roentgenol* 131: 489-492, 1978
- 24) 佐藤 修, 田辺純嘉, 土田博美: 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. 神経外科20: 1131-1140, 1980
- 25) TINDALL, G. T., McLANAHAN, C. S. & CHRISTY, J. H.: Transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia. *J Neurosurg* 48: 849-860, 1978
- 26) TINDALL, G. T., McLANAHAN, C. S. & FLEISCHER, A. S.: Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia. pp 265-285, In Tindall, G. T. & Collins, W. F. (eds): "Clinical Management of Pituitary Disorders", Raven Press, New York, 1979
- 27) TURKINGTON, R. W., UNDERWOOD, L. E. & VAN WYK, J. J.: Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man. *N Engl J Med* 285: 707-710, 1971
- 28) WIEBE, R. H., HAMMOND, C. B. & BORCHERT,

L. G.: Diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenoma. *Am J Obstet Gynecol* 126: 993-996, 1976

29) WILSON, C. B. & DEMPSEY, L. C.: Transphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg* 48: 13-22, 1978