高プロラクチン血症を伴った下垂体腺腫の臨床的検討

中村 恒夫・小林 一夫・安芸都司雄・岩田 隆信・市来崎 潔
塩原 隆造・飯坂 陽一・戸谷 重雄・亀谷 徹*・阿部 薫**

Clinical Study on Pituitary Adenoma with Hyperprolactinemia

Tsuneo NAKAMURA, Kazuo KOBAYASHI, Toshio AKI, Takanobu IWATA, Kiyoshi ICHIKIZAKI, Ryuzo SHIOBARA, Youichi IISAKA, Shigeo TOYA, Toru KAMEYA* and Kaoru ABE**

Department of Neurosurgery, Keio University, Tokyo; *Pathology and **Endocrinology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo

Abstract

Clinical symptoms, endocrinological findings, neuroradiological findings, and the results of treatments were studied in 24 patients with pituitary adenoma with hyperprolactinemia (over 30 ng/ml). The excised tumor tissues were examined light-microscopically and electron-microscopically, and hormones in the tumor culture medium were measured. The subjects in this study were 19 female and 5 male patients. All of the female patients had had amenorrhea and 14 of them had shown galactorrhea. Nine of the 24 patients had had visual disturbance and 2 had had diplopia or blepharoptosis. These 24 patients were classified into 3 groups according to the prolactin (PRL) values and the neuroradiological findings. The first group consisted of 4 patients who were rather aged (mean age, 44.5 years) and had low PRL values ranging from 30 to 112 ng/ml. The tumor showed suprasellar extension, and all the 4 patients had had visual disturbance. Electron microscopy and immunological staining did not yield confirmation of PRL-productive pituitary adenoma. The second group consisted of 12 patients who had high PRL values ranging from 116 to 1,040 ng/ml. The tumor was intrasellarly localized. PRL value returned to normal after surgery in 18% of the patients. Menstruation started again in 27% of them. After administration of CB154 the PRL value was restored to normal in 75% of them, and menstruation started again in all of the 12 patients. The third group consisted of the remaining 8 patients where the tumor showed parasellar extension. Sufficient effects could not be obtained by surgery alone. Even after administration of CB154, the PRL value was restored to normal in only 2 of the 8 patients, and menstruation and pregnancy were observed in only 1 of the 4 female patients. Thus, patients who belong to the second and third groups with PRL-productive pituitary adenoma should be treated as follows: In patients with PRL-productive intrasellarly localized pituitary adenoma, the tumor should be totally excised. In patients with PRL-productive pituitary adenoma which invades the cavernous sinus and so cannot be totally excised, CB154 should be administered after surgery.

Key words: prolactinoma, pituitary adenoma, hyperprolactinemia, parasellar extension, amenorrhea-galactorrhea syndrome

I はじめに

近年 radioimmunoassay 法による血中プロラクチン (PRL) 測定の普及に伴い、従来 nonfunctioning adenoma と考

えられていたものの中に PRL 産生下垂体腺腫が多く含まれていることが明らかとなった。また不妊と無月経を主訴として産婦人科で治療を受けている者の中にも、PRL産生性の microadenoma を有する症例が高頻度に存在すること

慶応義塾大学脳神経外科 国立がんセンター * 病理 ** 内分泌部

Request reprints to: T. Nakamura, M. D., Department of Neurosurgery, Keio University, 35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160.

受稿 1981年9月10日 受理 1982年2月15日

Table 3 Parasellar extension cases (Group 3)

Preoperative findings								Postoperative findings				
Case No.	Age	Sex	Symptoms and signs	Galact-orrhea	Menses	PRL (ng/ml)	Therapy	Galact-orrhea	Menses	Pregnancy	PRL (ng/ml)	after CB154 therapy PRL (ng/ml)
17	34	M	visual disturbance	—	—	1,200	OP→IRR	—	—	—	600 ↑	
18	36	F	diplopia ptosis	+	—	1,600	OP→CB154	—*	—	—	1,050	13
19	33	F		+	—	2,600	OP→CB154	—*	—*	—	1,800	20
20	24	F	visual disturbance	+	—	4,900	OP→IRR→CB154	+	—	—	4,900	90
21	41	M	subarachnoid hemorrhage	—	—	unknown	OP→IRR	—	—	—	13,000	
22	45	M	headache	—	—	16,800	OP→IRR→CB154	—	—	—	14,000	663
23	36	M	visual disturbance, diplopia	—	—	19,300	OP→IRR	—	—	—	500	
24	37	F	visual disturbance, headache	—	—	20,000 ~30,000	OP→IRR→CB154	—	—	—	10,000 ~20,000	737

OP: operation, IRR: irradiation, *: after CB154 therapy,

認められなかった。

これら24例を神経放射線学的所見から、腫瘍の大きさとその伸展方向により3群に分類した。第1群は腫瘍が明らかに鞍外伸展を示すが特に鞍上部伸展が著しいもの、第2群は腫瘍が鞍内に留まっているもので、microadenoma も含まれる。第3群は鞍外伸展を示すが特に傍鞍部伸展の強いものである。これら3群について、PRL 基礎値、神経放射線学的所見、臨床症状、電顕、免疫染色ならびに組織培養所見、さらには治療法および治療成績を比較検討した。

III 結 果

1. PRL 基礎値(早朝安静時血漿 PRL 濃度)

第1群<症例1~4>のPRL基礎値は30~112 ng/mlと低値を示した。第2群<症例5~16>のPRL基礎値は第1群に比し高値を示し、116~1,040 ng/mlであった。第3群<症例17~24>のPRL基礎値は1,200 ng/ml以上の異常高値を示した。

2. 神経放射線学的所見

第1群はCTスキャン(以下CTと略す)上、下垂体腺腫が鞍上脳槽へ突出するように伸びたほぼ円形の形態を示している。Fig. 1は<症例2>の造影剤注入後のCTとトルコ鞍スポットであるが、CT上トルコ鞍上方へ伸展したほぼ円形の腫瘍を認め、単純写真上トルコ鞍の拡大と鞍背の菲薄化を認めている。

第2群は下垂体腺腫がトルコ鞍内に限局した症例であ

る。<症例10>はPRL基礎値が287 ng/mlと比較的低値を示す症例であるが、CT上は腫瘍を示す所見はなく、Fig. 2のごとくpolytomeによるトルコ鞍断層写真にてかろうじて鞍底の一部に菲薄化を認めるのみであった。<症例16>はPRL基礎値が1,040 ng/mlと高値を示す症例であるが、Fig. 3にみられるように、単純写真上トルコ鞍底は明らかなdouble floorを示し、CT上トルコ鞍底の著明な片べりと鞍内に限局した腫瘍とが認められた。

第3群はCT上腫瘍の鞍外への伸展が認められ、特に側方への伸展が強い傾向を示した。Fig. 4に<症例22>のCTを示すが、腫瘍は海綿静脈洞から中頭蓋窩まで伸展しているのが認められる。

3. 臨床症状

第1群の4例は全例視力視野障害を主訴として来院した。女性例は3例で、無月経を全例に、乳汁分泌を1例に認めた。

第2群は全例無月経を主訴として来院したForbes-Albright症候群の症例で、そのうち乳汁分泌を認めたものは10例(83%)であった。視力視野障害を認めたものは<症例9>の1例のみで、自覚症状はなく定量視野検査で初めて両耳側1/4盲を指摘されたにすぎなかった。

第3群は鞍外伸展を示しているにもかかわらず、視力視野障害を主訴として来院したものは8例中<症例17, 23, 24>の3例にすぎなかった。このほか複視あるいは眼瞼下垂を主訴として来院したものが2例、頭痛を訴えて来院したものが3例あり、頭痛を訴えた3例のうち1例はクモ膜

Fig. 1 Post infusion CT scan showing isodense mass lesion (arrow) (left), and plain skull film showing thinning (arrow) of the dorsum sellae (right). (Case 2)

Fig. 2 Hypocyctoidal tomograms. Lateral view showing antero-inferior cortical thinning (arrow) of the floor of the sella (left), and antero-posterior view showing localized thinning of the sella floor (right). (Case 10)

下出血で発症したものである。無月経は女性4例全例に認められており、このうち3例に乳汁分泌を認めた。

4. 電顕、免疫染色ならびに組織培養

我々は下垂体腺腫の摘出腫瘍に対し、全例電顕、免疫染色、組織培養を行っている。しかしながら摘出した腫瘍組織が小さく、組織培養あるいは電子顕微鏡的観察ができなかったり、全例に電顕、免疫染色、培養等の情報が得られてはいない。

第1群では<症例14>のみに電顕と組織培養が行われているが、電顕ではFig. 5に示すように多数のミトコンドリアがみられ、その他に小さな円形の分泌顆粒が散在しており、いわゆる下垂体の oncocytoma といわれるものに相当し、大部分の PRL 産生下垂体腺腫にみられる細胞形態とは異なっている。また組織培養でも contamination のため PRL 産生腫瘍の確証は得られなかった。

Fig. 3 CT scan showing a slightly high density area and asymmetry of the sella floor (arrow), and skull plain film showing double floor of the sella (right). (Case 22)

Fig. 4 CT scans showing a tumor mass growing into the cavernous sinus (arrow). Axial view (left) and coronal view (right). (Case 22)

第2群は12例中4例に電顕ならびに組織培養等の情報が得られた。Fig. 6は<症例15>の腫瘍組織を抗 PRL 抗体を用い酵素抗体間接法で染めたものであるが、ほとんどの細胞質が褐色に染まっている。したがって腫瘍細胞内に PRL が貯留していることは明らかである。第2群の症例は、電顕、免疫染色、培養の情報が得られた症例はすべて PRL 産生腫瘍であることが確認されている。

第3群は8例中6例に電顕ならびに組織培養等の検索が行われた。Fig. 7は<症例17>の腫瘍組織を一次培養し、培養濾液中に約3日間に分泌された PRL の1 ml 当たりの量である。これで見ると、100日以内にしだいに分泌の低下はみられるが、PRL が大量に培養濾液中に分泌されていることがわかる。なお他の5種の下垂体ホルモンは検出不能ないしきわめて低値で、PRL のみを大量に分泌していた腫瘍であることが確認できる。第3群の症例も

Fig. 5 Electron microphotograph of a sparsely granulated adenoma cell. (Case 4)
Numerous mitochondria and scattered small secretory granules are seen. Bar=1.0 μ

Fig. 6 Adenoma of Case 15 immunostained by the human anti-PRL immunoperoxidase method. Nuclei are lightly stained with methylgreen. $\times 200$

検索された症例すべてが PRL 産生腫瘍であることが確認されている。

5. 治療法ならびに治療成績

治療は原則として手術を行い、術後必要に応じて放射線療法と CB 154 投与を追加した。

第1群は全例手術と術後の放射線治療を行っている。術後の PRL 値の低下は4例中3例(75%)にみられ、正常化(30 ng/ml 以下)は4例中2例(50%)に認められた。視力視野障害は4例全例に改善がみられ、月経再来は女性例3例中1例に認められた。

第2群は12例中11例に手術が行われた。＜症例12＞は CB 154 投与のみで治療を行っている。術後に放射線治療を行ったものは3例で、3例ともさらに CB 154 投与を行っている。術後 CB 154 投与のみを追加したものは6例で、手術療法のみで補助療法を行っていないものは2例で

Fig. 7 Changes of PRL release from cultured adenoma cells (Case 17) into the culture medium (ng/ml) over 3 to 4 days of culture.

ある。術後の PRL 値の低下をみると、手術によって11例中10例(91%)で PRL 値が低下し、2例(18%)が正常化した。CB 154 投与により12例中9例(75%)で PRL 値の正常化がみられた。手術により月経の再来がみられたものは11例中3例(27%)であったが、CB 154 投与により12例全例に月経の再来がみられている。このうち妊娠したものは5例で、1例は無事に出産している。乳汁分泌の消失は術後10例中2例(20%)に、CB 154投与後には10例中8例(80%)に認められている。

第3群の8例は全例手術を行っている。術後放射線治療を行ったものは6例、さらに CB 154 投与を追加したものは3例であった。術後 CB 154 投与のみ行ったものは2例であった。術後の PRL 値の低下は8例中5例(63%)にみられたが、全例500 ng/ml 以上で、正常化したものはみられなかった。CB 154 投与により PRL 値の正常化がみられたものは5例中2例(40%)であった。視力視野障害は4例全例に改善がみられた。月経の再来は女性例4例中1例にしか認められなかったが、その＜症例19＞は妊娠し、無事に男児を出産した。

IV 考 察

1954年 Forbes ら⁵⁾ は乳汁分泌、無月経、尿中 FSHの低値を示す症例を報告し、恐らく腫瘍による PRL の過剰産生によるとして PRL 産生下垂体腺腫(以下 prolactinoma)の存在を示唆したが、1971年になって PRL の radioimmunoassay¹²⁾ が確立されて以後、多くの prolactinoma による Forbes-Albright 症候群の報告がなされている。

下垂体腺腫の患者に高 PRL 血症を認める頻度は62²⁰⁾ ~ 95%¹⁴⁾ と高いが、Friesenら⁸⁾ によると、下垂体腺腫のうちの30%が prolactinoma であるといわれる。

性別に関しては、Peillon ら¹⁸⁾ によると157例の prolactinoma を検討し圧倒的に女性が多いと報告しているが、その多くは無月経、乳汁分泌で発見される microadenoma で、視力視野障害を主訴とすることの多い large prolactinoma¹⁶⁾ も含めると、男性例の頻度がやや高くなる。我々の症例も24例中女性が19例を占めているが、男性例も5例(20%)あり、Derome ら³⁾ の20%、あるいは22例の男性例を報告した Grisoli ら⁹⁾ の17%と同様の割合である。

臨床症状では、女性例全例に無月経を認めている一方、乳汁分泌は女性例19例中14例(74%)に認められ、必ずしも全例には認められなかった。Malarkey ら¹⁵⁾ は prolactinoma 8例中4例に、Franks ら⁷⁾ は13例中4例に乳汁分泌を認めており、必ずしも高 PRL 血症が乳汁分泌を起こすものではないとしている。

Grisoli ら⁹⁾ は男性例の prolactinoma を報告しているが、臨床症状として libido の低下が95%、視力視野障害が54%に認められているほか、女性化乳房が31%、乳汁分泌が18%に認められている。我々の症例でも男性例5例のうち libido の低下は4例(80%)、視力視野障害は3例(60%)に認められたが、女性化乳房や乳汁分泌は認められなかった。

下垂体腺腫の大きさの分類は、トルコ鞍の形態と鞍上伸展の程度より分類した Hardy の分類¹⁰⁾ がよく知られているが、最近では福島ら⁶⁾ が CT 等神経放射線学的検査ならびに臨床所見を基に5段階に分類している。腫瘍の大きさと PRL 値との関係については、1975年に Child ら²⁾ によりトルコ鞍の大きさと PRL 値との間に相関関係があることが報告されている。しかし一方では、prolactinoma は invasive^{16,17)} な腫瘍が多く、また McGregor ら¹⁷⁾ や Landolt¹³⁾ らは、PRL 値が異常高値を示した症例では腫瘍が海綿静脈洞をまき込んでいるものが多いと報告しているなど、PRL 値が異常高値を示す原因として、腫瘍の大きさの増大より腫瘍の海綿静脈洞への浸潤が重要であるという考え²¹⁾もある。

Prolactinoma の治療成績に関しては、Hardyら¹¹⁾ は、microadenoma および Grade I のトルコ鞍を有する症例では89%の月経の再来が得られるが、Grade II のトルコ鞍を有する症例では58%の月経の再来しか得られないと報告している。Tindall ら²³⁾ は PRL 値が200 ng/ml 以下の症例では PRL 値の正常化が73%に得られ、PRL 値が200 ng/ml 以上の症例では27%しか正常化しなかったと報告している。Rawe ら¹⁹⁾ の30例の報告でも同様な結果が得られており、prolactinoma の手術成績は、下垂体腺腫の大きさと術前の PRL 値とに密接な関係があると考えられている。

我々は、高 PRL 血症を伴った下垂体腺腫を血中 PRL 値と神経放射線学的所見から3群に分類し、検討を加えた。第1群の鞍上部伸展を示し PRL 値が比較的低値を示す症例は、平均年齢44.5才と高齢で、また全例視力視野障害を示すなど他の2群とは異なる傾向を有していた。また電顕および免疫染色等の検索にて prolactinoma の確証が得られておらず、腫瘍の鞍上伸展により視床下部あるいは下垂体茎が障害され、PRL inhibiting factor が抑制され PRL が上昇したのではないかと考えている。この第1群は寺本²²⁾ のいう PRL 産生腺腫第II型に相当すると考えられる。第2群および第3群においては、血中 PRL 値と腫瘍の大きさとの間に相関関係が認められた。腫瘍がトルコ鞍内に局限し血中 PRL 値が比較的高値を示す第2群の症例は、手術療法のみで PRL 値の正常化が18%にみられ、月経の再来も27%に認められた。また CB 154 の投与の追加により、12例中9例(75%)で PRL 値が正常化し、12例全例に月経の再来がみられた。しかしトルコ鞍の側方への伸展が強く PRL 値も異常高値を示す第3群の症例は、手術療法のみでは十分な治療効果をあげることができず、CB 154 投与にて8例中2例に PRL 値の正常化と、女性4例中1例に月経の再来と妊娠が得られたにすぎない。この第2群と第3群の治療成績の差は、腫瘍の発育方向と大きさ、特に側方への伸展の有無によると考えられる。

CB 154 は prolactinoma の PRL 値を低下させるだけでなく、腫瘍自体を縮小させるという報告がなされている^{1, 25)}。CB 154 投与のみでかなり大きい下垂体腺腫が縮小したという報告も出てきており²⁴⁾、prolactinoma に対する手術療法の適応も問題となってきた。しかし CB 154 投与にて妊娠した症例で、妊娠中下垂体腺腫の増大を起こし種々の症状を呈した報告⁴⁾ もあり、また CB 154 自体の催奇形性も十分解決されたとはいえない。

以上の結果を総合して我々は、prolactinoma と考えられる第2、第3群の症例に対し以下のような治療方針を考えている。第2群の症例の中には手術療法のみで良好な成績が得られるものもあることから、トルコ鞍内に腫瘍が局限

している症例では、手術療法により積極的に全摘を目指す。第3群の海綿静脈洞への浸潤が十分疑われ手術的に全摘することが危険を伴う症例では、手術と術後のCB 154投与を併用して治療を行う。

V ま と め

1. 高PRL血症(30 ng/ml以上)を伴った下垂体腺腫24例の臨床症状、内分泌学的所見、神経放射線学的所見、および治療成績等につき検討を加えた。また摘出した腫瘍組織の光顕的、電顕的検索と培養液中のホルモン測定も併せて行い検討を行った。

2. PRL基礎値と神経放射線学的な腫瘍の大きさおよび伸展方向より症例を3群に分類した。第1群はPRL基礎値が30~112 ng/mlを示し腫瘍が鞍上方へ伸展した症例で、4例認めた。第2群はPRL基礎値が116~1,040 ng/mlと高値を示し腫瘍が鞍内に限局した症例で、12例認めた。第3群はPRL基礎値が1,200 ng/ml以上と異常高値を示し腫瘍が傍鞍部へ伸展した症例で、8例認めた。第2群と第3群に関しては電顕および組織培養所見よりPRL産生下垂体腺腫と考えられるが、第1群はPRL産生下垂体腺腫の確証が得られなかった。

3. 治療は原則として手術を行い、第2群の鞍内限局型に対しては積極的に全摘を目指す。第3群の傍鞍部伸展型に対しては手術により可及的に腫瘍体積の減少をはかったのち、CB 154投与を追加する。

本論文の要旨は、第39回日本脳神経外科学会総会(1980年10月、金沢)において発表した。

文 献

- 1) Bergh T, Nilius SJ, Wide L: Bromocriptine treatment of seven women with primary amenorrhea and prolactin-secreting pituitary tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 10: 145-154, 1979
- 2) Child DF, Nader S, Mashiter K, Kjeld M, Banks L, Russell Fraser T: Prolactin studies in functionless pituitary tumors. *Br Med J* 1: 604-606, 1975
- 3) Derome PJ, Peillon F, Bard RM, Jedynak CP, Racadot J, Guiot G: Adénomes à prolactine: Résultats du traitement chirurgical 120 cas féminins, 30 cas masculins. *Nouv Presse Med* 8: 577-583, 1979
- 4) Dommerholt HB, Assies J, Van Der Werf AJ: Growth of a prolactinoma during pregnancy: Case report and review. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 62-70, 1981
- 5) Forbes AP, Henneman PH, Griswold GC, 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

- 6) 福島孝徳, 寺本 明, 高倉公朋, 佐野圭司, 杉山弘行, 真柳佳昭, 水谷 弘, 山田 久, 永井政勝: 鼻形成的経蝶形骨根治術によるホルモン産生下垂体腺腫の治療成績—自験100例の分析—. *脳と神* 33: 461-467, 1981
- 7) Franks S, Murray MAF, Jequier AM, Steel SJ, Nabarro JDN, Jacobs HS: Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 4: 597-607, 1975
- 8) Friesen H, Hwang T, Guyda H, Tolis G, Tyson J, Myers R: A radioimmunoassay for human prolactin, in Boyons AP, Griffiths K (eds): *Prolactin and Corcinogenesis*. Cardiff, 1972 (千原和夫, 加藤 譲: プロラクチン産生腫瘍. *日臨* 34: 2949-2954, 1976) から引用
- 9) Grisoli F, Vicentelli F, Jaquet P, Guibout M, Hassoun J, Farnier P: Prolactin secreting adenoma in 22 men. *Surg Neurol* 13: 241-247, 1980
- 10) Hardy J: Transsphenoidal surgery of hypersecreting adenomas, in Kohler PO, Loss GF (eds): *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973, pp 179-194
- 11) Hardy J: Prolactin-secreting pituitary adenomas: Transsphenoidal microsurgical treatment, in *Scientific Manuscripts, 1978 Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons*, New Orleans
- 12) Hwang P, Guyda H, Friesen H: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 68: 1902 pp, 1971
- 13) Landolt AM: Progress in pituitary adenoma biology. Result of research and clinical application, in Krayenbuhl H (ed): *Advances and Technical Standards in Neurosurgery vol. 5*. Berlin, Springer-Verlag, 1978, pp 3-49
- 14) Lhermite M, Caufriez A, Robyn C: Pathophysiology of human prolactin secretion with special reference to prolactin-secreting pituitary adenomas and isolated galactorrhea. in Crosignani PG, Robyn C (eds): *Prolactin and Human Reproduction*. New York, Academic, 1977
- 15) Malarkey WB, Johnson JC: Pituitary tumors and hyperprolactinemia. *Arch Intern Med* 136: 40-44, 1976
- 16) 松村茂次郎, 森信太郎, 太田正博, 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. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 1107-1113, 1979
- 17) McGregor AM, Scanlon MF, Hall K, Cook DB, Hall R: Reduction in size of pituitary tumor by bromocriptine therapy. *N Eng J Med* 300: 291-293, 1979
- 18) Peillon F, Racadot, Moussy D, Vilapocile E, Olivier L, Racadot O: Prolactin-secreting adenomas. A correlative study of morphological and clinical data, in Fahlbusch R, von Werder K (eds): *Treatment of Pituitary Adenomas*. Stuttgart, Georg Thieme, 1978, pp 114-122
- 19) Rawe SE, Williamson HO, Levine JH: Prolactinomas:

- Surgical therapy. Indication and results. *Surg Neurol* 14: 161-167, 1981
- 20) Silvestrini F, Liuzzi A, Chiodini Pg: Prolactin and pituitary tumors. *Curr Top Exp Endocrinol* 3: 131, 1978
- 21) Shucart WA: Implications of very high serum prolactin levels associated with pituitary tumors. *J Neurosurg* 52: 226-228, 1980
- 22) 寺本 明: ホルモン産生下垂体腺腫の免疫組織化学的検討. 脳と神 32: 1163-1174, 1980
- 23) Tindall GT, McInahan CS, Christy JH: Transphenoidal microsurgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia. *J Neurosurg* 48: 849, 1978
- 24) Thorner MO, Martin WH, Rogol AD, Morris JL: Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 438-445, 1980
- 25) Velentzas C, Carrs D, Vassilouthis J: Regression of pituitary prolactinoma with bromocriptine administration. *JAMA* 245: 1149-1150, 1981
- [別刷請求先: 〒160 東京都新宿区信濃町35, 慶応義塾大学 脳神経外科, 中村恒夫]