成長ホルモン産生下垂体腺腫に合併する高プロラクチン血症 発症の病態に関する内分泌学的ならびに組織学的研究

河島 研吾・魚住 徹・迫田 勝明・向田 一敏・大田 正博*

Hyperprolactinemia associated with Growth Hormone-secreting Pituitary Adenoma

Endocrinological and Histological Evaluation

Kengo KAWASHIMA, Tohru UOZUMI, Katsuaki SAKODA, Kazutoshi MUKADA
and Masahiro OHTA*

Department of Neurosurgery, Hiroshima University, Hiroshima; *Department of Neurosurgery, Ehime
Prefectural Central Hospital, Matsuyama

Abstract

Forty patients with growth hormone (GH)-secreting pituitary adenomas were included in a histological and endocrinological investigation. Thirteen were found to have hyperprolactinemia. Light and electron microscopic studies showed no morphological differences between the adenomas of patients with and without hyperprolactinemia. Neither mammosomatotroph cell adenoma nor acidophil stem cell adenoma was detected in GH-secreting pituitary adenomas associated with hyperprolactinemia. Immunohistochemical study revealed 90% of the tumors to contain prolactin (PRL)-positive cells, in both patients with hyperprolactinemia and those with normal PRL values. These findings suggest that GH-secreting pituitary adenoma might more accurately be termed "mixed GH cell-PRL cell adenoma." In addition, there was a statistically significant correlation between the preoperative serum PRL values and the proportion of immunoreactive PRL-secreting in the tumor cells ($p < 0.05$). Among the 13 hyperprolactinemic patients, three whose tumors contained few or no immunoreactive PRL-secreting cells were nonresponders to thyrotropin releasing hormone (TRH). In one of these patients the tumor protruded into the suprasellar region and the suspected cause of the hyperprolactinemia was interference with the release of prolactin inhibitory factor. In the other two patients the hyperprolactinemia could not be explained. The remaining 10 hyperprolactinemic patients responded to TRH and their tumors contained many immunoreactive PRL-secreting cells. Thus, it appears that in TRH responders the hyperprolactinemia was attributable to PRL secretion within the tumor.

Key words: pituitary adenoma, growth hormone, prolactin, acromegaly

I はじめに

成長ホルモン(GH)産生下垂体腺腫症例に高プロラクチン(PRL)血症がかなりの頻度(20~40%)^{7,9,12)}で発見され

ることは周知の事実であるが、その発症機序は明らかにされていない。近年、免疫組織化学的検査法の進歩により、組織学的に下垂体腺腫内の各種ホルモンの存在を認識できるようになった。そこで我々は、GH産生下垂体腺腫を組

広島大学脳神経外科 *愛媛県立中央病院脳神経外科

Address reprint requests to: K. Kawashima, M.D., Department of Neurosurgery, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734.

受稿 1987年5月28日 受理 1988年3月28日

組織的に検索し、内分泌学的検査所見と比較し、高 PRL 血症発症の病態について検討したので報告する。

II 対象および方法

1. 対象

1979年3月より1984年9月までに経験した GH 産生下垂体腺腫で、手術時に採取された腫瘍が組織学的に十分検索可能であった40症例について検討を行った。年齢は10～60才、平均37.9才であり、男性22例、女性18例であった。

2. 方法

内分泌学的検討：血中 GH および PRL 値は radioimmunoassay 法により測定し、thyroid releasing hormone (TRH) 500 μ g, luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) 100 μ g のそれぞれの負荷試験による血中 GH 値の反応性から、血中 GH 基礎値より100%以上の増加をきたすものをそれぞれの反応型とした。

組織学的検討：経蝶形骨洞法により手術時採取した腫瘍組織を Bouin 固定し、hematoxylin-eosine (HE) 染色および免疫組織化学的検索(Peroxidase-antiperoxidase 法)により、GH および PRL (GH および PRL 抗体は NIAMDD, Dr. Salvatore Raiti より提供)の免疫反応を検討した。免疫反応は、吸収試験 (GH および PRL 抗原は Dr. Salvatore Raiti より提供)、交叉試験、positive control, negative control を行い、明らかに濃染する細胞を免疫反応陽性細胞として判定し、全腫瘍細胞に対する免疫反応陽性細胞の割合(混在率)について検索した。混在率は、明らかに腫瘍性の増殖を示す部位について random に 5 ヶ所検索し、その単位面積当りの全腫瘍細胞中の免疫反応陽性細胞の比率を計算して平均化し算出した。また、腫瘍組織の一部は採取時即座に約 1 mm³ の大きさに細切し、0.2 M カコシル酸緩衝 2% グルタルアルデヒド、1% パラホルムアルデヒド混合液にて 2 時間固定したのち、リン酸緩衝 1% オスミウム酸で 1.5 時間の後固定を行い、アルコール系列脱水、エポキシ包埋後 Portor-Blum ultramicrotome で超薄切片を作製し、ウラニウムおよび鉛の二重染色後に日本電子 JBM 100B 型電子顕微鏡で観察した。

III 結 果

1. 内分泌学的検討

対象とした GH 産生下垂体腺腫 40 例の術前血中 GH 基礎値は 7.8～385.0 ng/ml、平均 65.6 ng/ml であった。高 PRL 血症(血中 PRL 基礎値 25.0 ng/ml 以上)を示したのは 13 例(32.5%)で、その血中 PRL 基礎値は 25.0～1,000 ng/ml、平均 116.0 ng/ml であった。また、各種反応型において、TRH 反応型が 25 例、LHRH 反応型 4 例、無反応型

11 例であった。高 PRL 血症合併例においては、TRH 反応型 10 例、無反応型 3 例で、LHRH 反応型の症例はなかった。正常 PRL 値症例、すなわち高 PRL 血症非合併例 27 例では、TRH 反応型 15 例、LHRH 反応型 4 例、無反応型 8 例であった。

2. 組織学的検討

1) HE 染色の結果

従来の腫瘍構築像による分類^{5,10)}では、いわゆる diffuse type のもの 22 例(55%)、sinusoidal type 16 例(40%)、papillary type 2 例(5%)であった。正常 PRL 値症例 27 例では diffuse type 15 例(55.6%)、sinusoidal type 11 例(40.7%)、papillary type 1 例(3.7%)で、高 PRL 血症合併例 13 例では diffuse type 8 例(61.5%)、sinusoidal type 4 例(30.8%)、papillary type 1 例(7.7%)であり、高 PRL 血症合併例に特徴は認められなかった。

次に細胞質内の染色性による分類では、acidophilic type 19 例(47.5%)、chromophobic type 3 例(7.5%)、mixed type 18 例(45%)であった。正常 PRL 値症例 27 例では acidophilic type 12 例(44.4%)、chromophobic type 2 例(7.4%)、mixed type 13 例(48.1%)であるのに対し、高 PRL 血症合併例 13 例では acidophilic type 7 例(53.8%)、chromophobic type 1 例(7.7%)、mixed type 5 例(38.5%)であり、高 PRL 血症合併例は非合併例に比してやや acidophilic type が多く mixed type が少ない傾向を認めるものの、有意差はなかった。

2) 免疫染色の結果

ホルモン陽性細胞の陽性率について：ホルモン陽性細胞は GH および PRL のいずれも散在性に存在し、cluster のような集簇状態で存在することはきわめてまれであった (Fig. 1)。多数の組織切片を丹念に検索した上で、明らかに腫瘍性の増殖を示す組織像の中にホルモン陽性細胞を認める場合には、たとえその割合が乏しくてもホルモン陽性細胞“存在”とした (Fig. 2)。

明らかな GH 陽性細胞が 37 例(92.5%)に認められ、PRL 陽性細胞は 36 例(90.0%)に認められた。正常 PRL 値症例 27 例では、GH 陽性細胞あるいは PRL 陽性細胞がそれぞれ 24 例(各 88.9%)に認められた。一方高 PRL 血症合併例 13 例においては、GH 陽性細胞が全例(100%)に、PRL 陽性細胞が 12 例(92.3%)に認められた。このように、高 PRL 血症例と血中 PRL 値正常例との間で、腫瘍内にみられる PRL 細胞の存在する率、すなわち陽性率に有意差はまったく認められなかった (Table 1)。

ホルモン陽性細胞の混在率について：腫瘍内に混在するホルモン陽性細胞は、観察部位によってその割合がかなり異なる症例もあることが判明したため、方法の項で述べた

Fig. 1 Immunoreactivities of growth hormone (GH) (*upper*) and prolactin (PRL) (*lower*) in GH-secreting pituitary adenoma. Many immunoreactive cells are scattered throughout the tumor. Peroxidase-antiperoxidase (PAP) method, $\times 200$.

Fig. 2 Immunoreactive PRL-secreting cells are scant within the tumor (*arrow*). PAP method, $\times 200$.

Table 1 Immunoreactive cells in GH-secreting pituitary adenomas

	No. of cases	Immunoreactive cells	
		GH	PRL
Normal serum PRL	27	24 (88.9%)	24 (88.9%)
Hyperprolactinemia	13	13 (100%)	12 (92.3%)
Total	40	37 (92.5%)	36 (90.0%)

GH indicates growth hormone; PRL, prolactin.

Fig. 3 Correlation between preoperative serum PRL level and the proportion of immunoreactive PRL-secreting cells within the tumor in 40 patients with GH-secreting pituitary adenoma. The regression line is significant ($p < 0.05$).

ごとくホルモン陽性細胞の占める比率(混在率)を算出し、血中ホルモン濃度との関係を検討した。腫瘍内に混在するGH陽性細胞の混在率と術前血中GH基礎値との間には明らかな相関関係は認められなかったが、高PRL血症合併例13例の腫瘍内のPRL陽性細胞の平均混在率は13.7%であるのに対し、正常血中PRL値症例27例の平均混在率は2.4%と低値であり、PRL陽性細胞の混在率と術前血中PRL基礎値との間に正の相関を認めた($p < 0.05$, Fig. 3)。

prolactin inhibitory factor (PIF)障害に起因すると思われる高PRL血症について：高PRL血症を合併した13例のうち鞍上部進展を示したのは2例であり、1例では腺腫内にPRL陽性細胞が高率に存在したが、他の1例には明らかなPRL陽性細胞は存在せず、この症例では高PRL血症の原因としてPIF障害が示唆された。

血中GH値の異常反応と高PRL血症およびPRL陽性細胞混在率の関係について(Table 2~4)：血中GH値の反応がTRH反応型であった25例では、腫瘍中のPRL陽性細胞が全例(100%)に存在し、またその混在率は平均9.1%であった。一方LHRH反応型の4例では全例PRL陽性

Table 2 Histological and endocrinological findings in 13 patients with GH-secreting pituitary adenoma and hyperprolactinemia

Case No.	Age, Sex	Serum GH (ng/ml)	Serum PRL (ng/ml)	Percentages of immunoreactive cells		Type of tumor	Response*
				GH	PRL		
1	53, M	28.9	37.1	3.6	17.3	A	TRH
2	41, M	63.0	31.0	12.4	24.9	A	TRH
3	10, F	57.5	1,000.0	10.4	29.7	M	TRH
4	60, M	36.2	36.2	15.8	9.8	M	TRH
5	11, M	44.5	36.2	5.2	14.0	C	TRH
6	31, F	18.0	25.0	2.2	19.2	A	TRH
7	33, M	83.7	39.6	14.0	13.6	M	TRH
8	46, M	198.3	45.2	25.1	15.0	A	TRH
9	47, M	28.0	85.0	58.3	8.2	A	TRH
10	50, M	37.0	29.0	9.9	24.8	A	TRH
11	42, F	20.8	37.2	11.6	0.8	M	NON
12	30, F	174.0	67.3	0.9	0.0	A	NON
13	45, F	53.0	39.0	9.5	0.5	M	NON

*TRH: A significant increase in serum GH occurred after thyrotropin releasing hormone (TRH) injection. NON: No significant increase occurred after TRH or luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) injection. A indicates acidophilic; M, mixed; C, chromophobe.

細胞が存在したが、その平均混在率は1.25%であり、無反応型を示した11例ではPRL陽性細胞は7例(63.6%)に存在し、平均混在率は1.31%であった。すなわち、TRH反応型症例はLHRH反応型症例に比べてPRL陽性細胞の混在率が高く、また無反応型症例と比べるとその陽性率および混在率ともに著しく高かった。高PRL血症を合併した13例中にはTRH反応型が10例含まれていたが、PRL細胞の混在率は全例8%以上を示し、平均混在率は17.6%と非常に高かった。これに対し残りの3例は無反応型の高PRL血症合併例であり、これら3例のPRL陽性細胞の混在率は全例1%以下、平均0.4%ときわめて低かった。すなわち、無反応型例における高PRL血症の原因が腫瘍内のPRL細胞である可能性は低いと推測された。この傾向は正常PRL値27例においてもほぼ同様であり、TRH反応型15例においてはPRL細胞の平均混在率は3.4%で、2%以上の混在率を認めたのが8例(53.3%)であったのに対し、LHRH反応型や無反応型を示した12例におけるPRL細胞の平均混在率は1.1%で、混在率2%以上は1例(8.3%)のみであった。

3) 電顕所見の結果

GH産生下垂体腺腫は、電顕的にはdensely granulated GH cellとsparsely granulated GH cellに大きく分類され

Table 3 Histological and endocrinological findings in 27 patients with GH-secreting pituitary adenoma and normal serum PRL levels

Case No.	Age, Sex	Serum GH (ng/ml)	Serum PRL (ng/ml)	Percentages of immunoreactive cells		Type of tumor	Response*
				GH	PRL		
1	59, F	30.0	≤20	20.7	11.6	M	TRH
2	51, F	9.3	13.2	60.8	17.3	M	TRH
3	52, M	11.7	9.3	5.7	2.8	A	TRH
4	33, M	52.3	≤20	13.6	4.1	M	TRH
5	49, M	90.5	3.9	3.7	0.6	A	TRH
6	55, M	375.0	3.2	3.8	0.8	M	TRH
7	39, M	96.0	10.0	1.0	0.6	A	TRH
8	33, M	40.8	5.3	12.0	1.0	M	TRH
9	45, M	58.0	10.2	1.2	0.3	C	TRH
10	33, M	19.8	5.1	5.5	3.6	M	TRH
11	22, F	7.9	9.2	45.9	0.4	A	TRH
12	38, M	56.3	14.0	0.0	2.5	A	TRH
13	37, F	43.9	11.3	5.5	2.7	M	TRH
14	48, F	40.0	2.0	2.8	0.4	M	TRH
15	29, F	92.0	12.0	24.6	2.2	M	TRH
16	32, M	163.9	1.2	0.0	1.3	M	LHRH
17	33, F	46.3	3.4	7.5	1.8	M	LHRH
18	25, F	13.0	3.4	7.7	1.2	M	LHRH
19	43, F	40.0	6.5	2.7	0.7	A	LHRH
20	38, M	385.0	2.1	0.8	0.0	A	NON
21	29, F	7.8	4.4	6.9	5.4	C	NON
22	35, M	28.5	2.9	0.0	0.0	A	NON
23	36, M	72.0	12.6	9.7	0.9	A	NON
24	33, F	45.5	20.2	5.7	0.0	A	NON
25	42, F	68.0	21.0	15.2	0.7	A	NON
26	35, M	32.9	12.3	0.5	0.2	A	NON
27	12, F	17.0	18.0	3.4	0.7	M	NON

*TRH and LHRH: A significant increase in serum GH occurred after TRH or LHRH injection. NON: No significant increase in GH occurred after TRH or LHRH injection.

る⁶⁾が、多くは両者が種々の割合で混在していた。よって、腫瘍中に存在するGH細胞がdensely granulated GH cell dominantのものをdensely granulated typeとし、sparsely granulated GH cell dominantの場合にはsparsely granulated typeとした。GH産生下垂体腺腫40例中、densely granulated typeと考えられたのは27例(67.5%)、sparsely granulated typeは13例(32.5%)であった。正常PRL値症例27例ではdensely granulated type 20例(74.1%)、sparsely granulated type 7例(25.9%)であり、高PRL血症を合併する13例に関してはdensely granulated type 8例(61.5%)、sparsely granulated type 5例(38.5%)で、高PRL血症合併

Table 4 Presence of immunoreactive PRL-secreting cells and response of serum GH to TRH or LHRH administration in patients with GH-secreting pituitary adenomas

Response*	Serum PRL	No. of cases	Mean percentage of immunoreactive PRL-secreting cells
TRH	normal	15	3.39 ± 4.62
	high	10	17.65 ± 6.63
LHRH	normal	4	1.25 ± 0.39
	high	0	0
NON	normal	8	0.99 ± 1.70
	high	3	0.43 ± 0.33

*See Table 3.

例の特徴は認められなかった。さらに、いわゆる acidophil stem cell adenoma や mammosomatotroph cell adenoma の所見⁶⁾も認められなかった。

一方、高 PRL 血症合併例の PRL 細胞に関し電顕的に観察した範囲内においては、6 例に PRL 細胞 (sparsely granulated PRL cell) が確認できた (Fig. 4)。さらに、高 PRL 血症を認めながら光顕的免疫染色で腫瘍内に PRL 陽性細胞がみられないかあるいはきわめてその混在率が低かった 3 例においては、電顕上も PRL 細胞は認められなかった。

IV 考 察

1. 高 PRL 血症の原因

周知のごとく、一般に高 PRL 血症の原因としては、①腫瘍細胞自体から産生される腫瘍分泌型、②視床下部よりの PRL 分泌抑制因子、すなわち PIF の障害に起因する PIF 障害型、③種々の原因による下垂体からの PRL の hypersecretion などが考えられている。高 PRL 血症を合併する GH 産生下垂体腺腫においても、その高 PRL 血症の原因としては同様の観点からその発症機転が検討されなければならない。

腫瘍分泌型：以前より、動物実験では自然誘発下垂体腺腫²⁾や estrogen 誘発下垂体腺腫⁸⁾において GH および PRL の両ホルモンの分泌が示されており、放射線誘発下垂体腺腫¹³⁾では GH や PRL のみならず adrenocorticotrophic hormone (ACTH) も分泌する。ヒトにおいては、Kovacs ら⁶⁾が① GH と PRL が異なった細胞より産生されるものとして mixed GH cell-PRL cell adenoma、② GH と PRL が同一細胞より産生されるものとして acidophil stem cell adenoma あるいは mammosomatotroph cell adenoma と分類し、これらは電顕的に鑑別しようとした。また、GH や

Fig. 4 Densely granulated GH cells and sparsely granulated PRL cells are present. Bar=1 μm.

PRL だけでなく他のホルモン産生も合併した multihormone producing adenoma の報告¹¹⁾もなされている。

高 PRL 血症合併例における PRL 分泌の原因が腫瘍自体にあるか否かに関して、腫瘍組織構築像、通常の光顕手法による細胞質内の染色性という点において、Kovacs ら⁶⁾が mixed GH cell-PRL cell adenoma の多くは diffuse type であるが sinusoidal type も存在すること、そしてその細胞質は acidophilic, mixed, あるいは chromophobic であると述べているように、自験例からもその特徴は見え出せず従来の報告と同様であった。

一方、免疫組織化学的手法の貢献度は大きく、Lamberts ら⁷⁾、Kanic ら⁴⁾、Nieuwenhuijzen Kruseman ら⁹⁾は、GH 産生下垂体腺腫症例において PRL 陽性細胞が認められるのは、それぞれ 35 例中 14 例 (40%)、55 例中 25 例 (45%)、34 例中 12 例 (35.3%) であったと述べ、PRL 細胞陽性例において高 PRL 血症を合併するのが、それぞれ 14 例中 10 例 (71.4%)、25 例中 15 例 (60%)、12 例中 6 例 (50%) であったと報告している。腫瘍中のホルモン陽性細胞の所見と血中ホルモン値との関係について、Zimmerman ら¹⁴⁾は腫瘍中の GH および PRL に対する免疫反応の所見と血中 GH・PRL 値はよく相関すると報告したが、Nieuwenhuijzen Kruseman ら⁹⁾は PRL 陽性細胞の所見と高 PRL 血症の間に有意の相関はないとした。このように従来の報告を概括すると、GH 産生下垂体腺腫症例の 30～50% において腺腫中に GH 細胞以外にも PRL 細胞を認めているが、腫瘍中の GH および PRL 陽性細胞の所見とそれぞれの血中ホルモン値との相関の有無に関しては、一定した見解が得られていない。ところが、我々の検索した GH 産生下垂体腺腫 40 例において、①高 PRL 血症合併の有無にかかわらず、腺腫中の PRL 陽性細胞の存在すなわ

ち陽性率は高率(90%)であること、および②腺腫中の PRL 陽性細胞の混在率と血中 PRL 値との間に正の相関を認めることの2点が新たに明らかとなった。我々はこの2つの所見から、GH 産生下垂体腺腫の大部分は元来腺腫中に GH 細胞のみならず PRL 細胞を有するいわゆる mixed GH cell-PRL cell adenoma の形で存在するものであり、なんらかの誘因で PRL 細胞が増殖したり PRL 分泌機能が亢進する際に高 PRL 血症を呈するのであろうと推論した。

ここで当然疑問ないし問題となるのは、我々が明確に示したこれらの所見が従来の報告では明らかにされていなかった理由についてであるが、①我々は組織標本を丹念に鏡検した上で腫瘍性の増殖を示す部位に明らかなホルモン陽性細胞を認める場合には、その混在率が低くてもホルモン陽性細胞存在としたこと、②腫瘍内のホルモン陽性細胞の混在率は腫瘍内の部位によってかなり異なる症例も認められるため、組織標本中数ヵ所を選択し、その平均混在率と血中ホルモン濃度との関係を検討したことなどが挙げられる。

PIF 障害型：高 PRL 血症合併例で腺腫中に PRL 陽性細胞が存在しないかあるいはきわめてその混在率の低い3例に関し、1例は著明な鞍上部進展をきたした症例で PIF 障害が示唆された。Adelman¹⁾や Nieuwenhuijzen Kruseman⁹⁾も、高 PRL 血症合併例で腺腫中の PRL 陽性細胞所見の乏しいものに対しては PIF 障害型を示唆している。残りの2例についても、著明な鞍上部進展が認められないからといって、高 PRL 血症の原因が PIF 障害ではないとは断言できない。しかしながら、高 PRL 血症をきたす薬剤の使用歴などもなく、その機序を明確には指摘しえなかった。

2. TRH および LHRH 負荷による血中 GH 値の異常反応との関連

GH 産生下垂体腺腫における TRH および LHRH による血中 GH 値の反応性において、Nieuwenhuijzen Kruseman⁹⁾は高 PRL 血症合併例13例中8例が TRH 反応型で、そのうち6例の腫瘍中に PRL 陽性細胞が存在したが、高 PRL 血症や PRL 陽性反応と TRH 反応型には相関はないとした。一方、高 PRL 血症を合併し腺腫中の PRL 陽性細胞を多く認める症例では TRH 反応型が多いとする Kanie⁴⁾の報告もある。我々の症例でも高 PRL 血症を合併しかつ腺腫中の PRL 陽性細胞の混在率の高い症例は TRH 反応型で、PRL 陽性細胞の混在率の低い症例は無反応型と二分することができた。同様の関連が PRL 値正常例においても認められ、TRH 反応型症例ではそれ以外の症例に比し PRL 陽性細胞の混在率が高かつ

た。したがって、高 PRL 血症を合併している TRH 反応型の症例は、その PRL 分泌の原因が腫瘍自体にある可能性が高いと推測された。TRH 反応型の GH 産生下垂体腺腫において bromocriptine が血中 GH 値を低下させる治療効果を有するという報告³⁾はきわめて興味深い。TRH 反応型とそれ以外の反応型の GH 細胞の相違点についてはいまだ明らかにされていない。また、TRH 反応型症例における GH 細胞と PRL 細胞の生物学的相関などに関しても、今後の検討課題であらう。

V 結 語

GH 産生下垂体腺腫40例について、高 PRL 血症合併例13例と非合併例27例に分け、組織学的および内分泌学的に対比しつつ検索した。

1. 通常の光顕(HE 染色)および電顕観察では、高 PRL 血症合併例と非合併例の腫瘍の間に特記すべき差異は認められなかった。

2. 免疫染色では、高 PRL 血症の有無にかかわらず、腺腫中に観察される PRL 陽性細胞の存在すなわち陽性率は高率(90%)で、いわゆる mixed GH cell-PRL cell adenoma の形で存在した。

3. 血中 PRL 値と腺腫中の PRL 陽性細胞の密度(混在率)に相関が認められた($p < 0.05$)。

4. 高 PRL 血症合併例13例中に、腺腫中の PRL 陽性細胞混在率の低い3例が存在した。うち1例では高 PRL 血症の原因として腫瘍の鞍上部進展に由来する PIF 障害が推定されたが、他の2例では不明であった。

5. 高 PRL 血症合併例13例のうち、前述の PRL 陽性細胞混在率が低い3例はすべて無反応型で、残りの10例は TRH 反応型であった。TRH 反応型症例では腺腫中の PRL 陽性細胞の混在率が高く、この10例における高 PRL 血症の原因は腺腫中の PRL 細胞に起因する可能性が高いことが強く示唆された。高 PRL 血症非合併例27例についても、TRH 反応型症例では他の症例に比して腺腫中の PRL 陽性細胞の混在率が高い傾向が認められた。

文 献

- 1) Adelman LS: The pathology of pituitary adenomas, in Post KD, Jackson IMD, Reichlin S (eds): *The Pituitary Adenoma*, chapter 3. New York, Plenum, 1980, pp 47-61
- 2) Berkvens JM, Nesselrooy JHJ, Kroes R: Spontaneous tumors in the pituitary gland of old Wistar rats. A morphological and immunocytochemical study. *J Pathol* 130: 179-191, 1980
- 3) Ishibashi M, Yamaji T, Kosaka K: Effect of bromocriptine on TRH-induced growth hormone and prolactin release in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 275-279, 1977

- 4) Kanie N, Kageyama N, Kuwayama A, Nakane T, Watanabe M, Kawaoi A: Pituitary adenomas in acromegalic patients: An immunohistochemical and endocrinological study with special reference to prolactin secreting adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 1093-1101, 1983
- 5) Kernohan JW, Sayre GP: Tumors of the pituitary gland and infundibulum, in: *Atlas of Tumor Pathology, section X, fascicle 36*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1956, pp 1-81
- 6) Kovacs K, Horvath E: Tumors of the pituitary gland, in Hartmann WH (ed): *Atlas of Tumor Pathology, second series, fascicle 21*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1986, pp 70-133
- 7) Lamberts SWJ, Klijn JGM, Vroonven CCJ, Stefanko SZ, Liuzzi A: The role of prolactin in the inhibitory action of bromocriptine on growth hormone secretion in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 103: 446-450, 1983
- 8) McComb DJ, Ryan N, Horvath E, Kovacs K, Nagy E, Berczi I, Domokos I, Laszlo FA: Five different adenomas derived from the rat adenohypophysis: Immunocytochemical and ultrastructural study. *JNCI* 66: 1103-1111, 1981
- 9) Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Bots GTAM, Frolich M, Van Dulken H: Immunocytochemical growth hormone and prolactin in pituitary adenomas causing acromegaly and their relationship to basal serum hormone levels and growth response to thyrotrophin releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 19: 1-8, 1983
- 10) Russell DS, Rubinstein LJ: *Pathology of Tumours of the Nervous System, ed 4*. London, Edward Arnold, 1977, pp 312-330
- 11) Scanarini M, Mingrino S: Pituitary adenomas secreting more than two hormones. *Acta Neuropathol (Berl)* 48: 67-72, 1979
- 12) 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: 1163-1173, 1980
- 13) Yokoro K, Furth J, Haran-Ghera N: Induction of mammotropic tumors by X-rays in rats and mice: The role of mamotropes in development of mammary tumors. *Cancer Res* 21: 178-191, 1961
- 14) Zimmerman E, Defendini R, Frantz AG: Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas: A correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 577-585, 1974

〔別刷請求先：〒734 広島市南区霞1-2-3, 広島大学脳神経外科, 河島研吾〕