



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | 末端肥大症患者における選択的下垂体腺腫摘除術前後のプロラクチン分泌  |
| Author(s)    | 土屋, 寛泰   |
| Citation     | 大阪大学, 1986, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/35226">https://hdl.handle.net/11094/35226</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|         |                                |       |       |          |
|---------|--------------------------------|-------|-------|----------|
| 氏名・(本籍) | 土                              | 屋     | 寛     | 恭        |
| 学位の種類   | 医                              | 学     | 博     | 士        |
| 学位記番号   | 第                              | 7216  |       | 号        |
| 学位授与の日付 | 昭和                             | 61    | 年     | 3月25日    |
| 学位授与の要件 | 医学研究科                          | 内科系専攻 |       |          |
|         | 学位規則第                          | 5     | 条第    | 1項該当     |
| 学位論文題目  | 末端肥大症患者における選択的下垂体腺腫摘除術前後のプロラクチ |       |       |          |
|         | ン分泌                            |       |       |          |
| 論文審査委員  | (主査)                           | 教 授   | 熊原 雄一 |          |
|         | (副査)                           | 教 授   | 最上平太郎 | 教 授 宮井 澪 |

### 論文内容の要旨

#### (目的)

末端肥大症患者では血清成長ホルモン (GH) のみならずプロラクチン (PRL) も高値を示し、乳汁分泌や無月経を伴う例がある。これらの患者のPRLは下垂体腺腫から分泌されると考えられているが、下垂体正常部分からのPRL分泌に関する知見は乏しい。最近、下垂体手術の技術的な進歩により、下垂体正常部分に影響を与えることなく下垂体腺腫のみを摘除することも可能となったので、末端肥大症患者における手術前後のPRL分泌の変化について検討した。

#### (方法ならびに成績)

13例の末端肥大症患者（男性7例、女性6例で、年齢は21～60歳に分布）を対象とした。いずれの例も血清GHの基礎値が高く、下垂体トモグラフィーおよび頭部CTスキャンの所見から下垂体のmicroadenomaの存在が確認できた。全例に経蝶形骨洞選択的下垂体腺腫摘除術 (Hardy法) を施行した。術前および術後2～4週に75g経口糖負荷試験、TRH試験およびLHRH試験を施行し、血清GH、PRLおよびTSHをRIAで測定した。

術前に血清PRLの基礎値が正常より高い例が6例（A群）、正常範囲の例が7例（B群）あったが、血清GHとPRLの基礎値との間には相関関係を認めなかった。術前には  $96.4 \pm 27.5 \text{ ng}/\text{mL}$  (平均値  $\pm \text{SE}$  ;  $n=13$ ) と正常よりも著明に高かった血清GHの基礎値が、術後には  $2.7 \pm 0.5 \text{ ng}/\text{mL}$  ( $n=13$ ) に有意に ( $p < 0.005$ ) 低下し、いずれの例でも  $5.0 \text{ ng}/\text{mL}$  以下に正常化した。経口糖負荷に対するGHの反応では、術前に様々な反応を示していた例でも術後にはそれらの反応は消失し、術前に  $109.1 \pm 31.8 \text{ ng}/\text{mL}$  ( $n=12$ ) まであった血清GHの頂値が術後には  $4.0 \pm 0.9 \text{ ng}/\text{mL}$  ( $n=8$ ) にまで有意

に ( $P < 0.02$ ) 低下した。TRH投与に対するGHの反応では、術後に異常反応を示していた例でも術後にはその異常反応が消失し、術前に  $423.4 \pm 134.6 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 13$ ) まであった血清GHの頂値が術後には  $15.6 \pm 3.7 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 13$ ) にまで有意に ( $P < 0.01$ ) 低下した。また、LHRH投与に対するGHの反応でも、術前の異常反応は術後には消失し、 $176.8 \pm 74.5 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 12$ ) であった術前の血清GHの頂値が術後には  $4.9 \pm 1.0 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 11$ ) に有意に ( $P < 0.04$ ) 低下した。以上の結果からGH分泌腺腫は完全に摘除されていると考えられた。血清TSHの基礎値は術前後で有意に変動しなかったが、TRH投与後の血清TSHの増加量は術前の  $6.7 \pm 1.3 \mu\text{U/m}\ell$  ( $n = 13$ ) に比べて術後には  $8.7 \pm 1.6 \mu\text{U/m}\ell$  ( $n = 13$ ) にまでわずかではあるが有意に ( $P < 0.10$ ) 改善した。

術前に血清PRLの基礎値が  $41.3 \pm 5.8 \text{ ng/m}\ell$  (平均値  $\pm$  SD;  $n = 6$ ) と正常よりも高かったA群では術後その値が  $4.8 \pm 3.6 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 6$ ) にまで有意に ( $P < 0.0002$ ) 減少し、いずれの例でも  $10.0 \text{ ng/m}\ell$  以下に低下した。一方、術前に血清PRLの基礎値が  $10.8 \pm 4.4 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 7$ ) で正常であったB群では術後もその値は  $7.8 \pm 3.1 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 7$ ) であり、術前後でほとんど変化しなかった。また、A群ではTRH投与に対するPRLの増加量が術前の  $39.2 \pm 25.9 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 6$ ) に比べて術後には  $4.1 \pm 2.4 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 6$ ) に有意に ( $P < 0.02$ ) 低下したが、B群ではその増加量は術前に  $19.3 \pm 8.0 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 7$ ) で術後には  $17.1 \pm 7.0 \text{ ng/m}\ell$  ( $n = 7$ ) であり、術前後で有意の差はなかった。

#### (総括)

A群で選択的下垂体腺腫摘除術により血清GHの基礎値のみならず血清PRLの基礎値も低下したことから、高PRL血症を示す末端肥大症患者ではPRLがGH分泌腺腫から分泌されていると考えられる。高PRL血症を示す末端肥大症でGHとPRLが同一の腺腫から分泌されているということは組織培養や免疫組織化学的染色法により従来より知られているが、我々の今回の検討もこの知見を支持するものである。

また、A群でTRH投与に対するPRLの反応が術前に比べ術後では有意に低下したのに対し、B群では術前後ともTRH投与に対してPRLの反応が同様であったことから、高PRL血症を示す末端肥大症患者では下垂体正常部分からのPRL分泌が抑制されていると考えられる。ところで、B群では術後にもPRL分泌は低下しておらず、またA、B両群ともTSH分泌は術前に比べむしろ術後に改善していたことから、手術操作が下垂体正常部分からの下垂体ホルモン分泌を障害することは否定できる。さて、高PRL血症を示す末端肥大症患者における下垂体正常部分からのPRL分泌抑制の機序については明らかでない。しかし、腺腫から自律性に分泌された多量のPRLがPRL分泌調節機構に作用し、視床下部から放出されたドーパミン (DA) が下垂体正常部分に作用して、そこからのPRL分泌を抑制しているのではないかと考えられる。実際にこれらの例を術後3ヶ月あるいは6ヶ月と経過観察していくと、TRH投与に対するPRLの反応が術後1ヶ月以内のときのそれに比べて除々に改善していくことが確認されている。この現象を腺腫摘除で血清PRL値が低下し、DAによるPRL分泌抑制作用がとれたことで説明することも可能である。しかし、これはあくまで仮説であり、今後PRL産生腫瘍の視床下部におけるDAの動態や下垂体正常部分におけるPRL分泌細胞の変化についてさらに検討する必要があると考える。

## 論文の審査結果の要旨

末端肥大症患者では血中成長ホルモン (GH) のみならずプロラクチン (PRL) も高値を示す例があるが、13例の末端肥大症患者の手術前後におけるGHとPRL分泌について詳細に検討した。

その結果、手術前にPRL分泌が正常であった例では術後にもPRL分泌は正常であり、PRLが高値であった例では手術によりGHの低下とともにPRLの血中値も著明に低下し、TRH投与に対するPRLの増加反応も低下していることが示された。すなわち末端肥大症にみられる高PRL血症は腺腫からのPRL分泌によるものであり、そのような例では下垂体正常部分からのPRL分泌が抑制されていることが明らかにされた。

本論文は、末端肥大症におけるPRL分泌について新しい知見を述べたものであり、博士論文にふさわしいと評価できる。