

原 著

東京女子医大病院内分泌センター内科での過去10年間の  
プロラクチノーマの臨床像

東京女子医科大学 医学部 第二内科学 (主任: 高野加寿恵教授)

オオモリ ナリ コ オオモリ カヅ エ ウジハラ マコト  
大森 就子・大森 凡恵・宇治原 誠  
ノムラ カオル タカノ カズ エ  
野村 馨・高野加寿恵

(受付 平成12年11月14日)

Clinical Characteristics of Prolactinoma During Last Ten Years in the Institute of  
Clinical Endocrinology, Tokyo Women's Medical University Hospital

Nariko OMORI, Kazue OMORI, Makoto UJIHARA,

Kaoru NOMURA and Kazue TAKANO

Department of Medicine II (Director: Prof. Kazue TAKANO),

Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

In a retrospective study of the clinical characteristics of prolactinomas in 61 patients treated in the last 10 years, we found that they occurred more of ten in women than in men and at a younger age. Macroadenoma was significantly more prevalent in men at 85%. The fact that women with a disease duration of >12 years had mostly macroadenoma suggests that such a gender-associated difference may be due to the disease duration. To determine the effectiveness of bromocriptine treatment, we measured prolactin (PRL) after a single dose of bromocriptine. When PRL level cutoff became 30% that of controls and success was evaluated by PRL normalization, the bromocriptine test could predict medication success or failure with 83% accuracy. For successful pregnancy, decreased PRL was favorable, but need not necessarily be normal. Medication was more effective in patients with macroadenoma, with normal PRL response to thyrotropin-releasing hormone (TRH), and in men than women, but cured only a few patients. Medication-induced tumor decrease was not notable. Combined surgery and/or radiotherapy was specially useful in macroadenoma patients who failed to enter remission after monotherapy.

## はじめに

プロラクチノーマは全下垂体腫瘍の約30%の頻度を占め、稀ではない腫瘍である<sup>1)</sup>。治療については、薬物療法が最も多く選択され、腫瘍縮小効果も認められている。現時点では、未だ薬物療法を中止すべき判断基準についてコンセンサスが得られていない。手術療法も視野障害が進行してい

る腫瘍では有効である。その他、プロラクチノーマでは妊娠、分娩により寛解するという特徴も知られている。このようにプロラクチノーマは多彩な臨床像、治療方法、予後を有する病態である。

今回、1990~1999年に東京女子医大病院内分泌センター内科で加療したプロラクチノーマにおいて、臨床像、ホルモン動態、治療内容とその効果

について実態を調査したので報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象患者は、1990～1999年の10年間に当科を受診（初診・再診外来，入院）した患者とした。観察期間は1月から15年で平均4.4年であった。診断は、主治医の判断により、厚生省間脳下垂体疾患診断の手引き<sup>2)</sup>に矛盾しないことを確認した。画像診断で長径1cm未満をマイクロアデノーマ，1cm以上をマクロアデノーマとした。

### 2. 方法

検討項目は、年齢，性別，臨床症状，腫瘍サイズ，プロラクチン(PRL)と性腺ホルモン基礎値，負荷試験の反応，PRL以外の下垂体前葉ホルモン，治療法とその効果，妊孕性，副作用などである。

負荷試験と判定基準：TRHテストではPRL値が1.5倍未満の上昇を無反応，1.5～2倍未満を低反応，2倍以上の上昇を正常反応と判定した。LH-RHテストによるLH，FSHの反応は，LHが5倍以上，FSHが1.5倍以上を反応ありとし，それ以外を無反応と判定した。プロモクリプチン負荷テストはプロモクリプチン2.5mgを1回投与し，経時的にPRLを測定し，最低値を求めた。

統計にはStatview 5.0の統計ソフトによる $\chi^2$ 検定，相関係数，対応のないt検定を用いた。統計上 $p<0.05$ で有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1. 患者像

総症例数は61例であり，男性13例，女性48例でその比は1:3.7であった。年齢は男性は広範囲に分布しているのに対し，女性は20～40歳に94%が集中し，男女差が認められた（図1）。

診断がつくまでの推定罹病期間（図2）は，男性では2月から6年であり，偶発腫瘍は3例（全症例中5%）であった。女性では症状発現にもかかわらず受診まで5年以上経ているものが12例（25%）で，その内8例（67%）がマクロアデノーマであった。女性では偶発腫瘍は認めなかった。

### 2. 臨床症状

男性（13例）では，視野・視力異常（30%），性

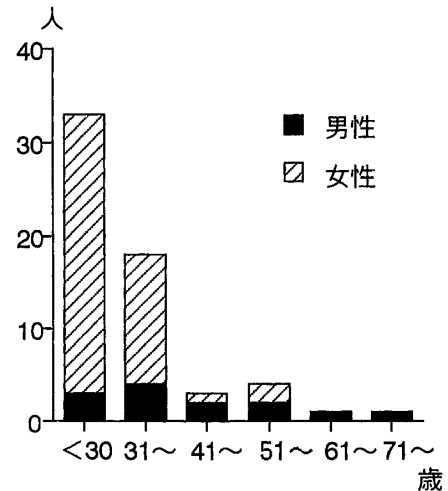


図1 診断時の年齢分布

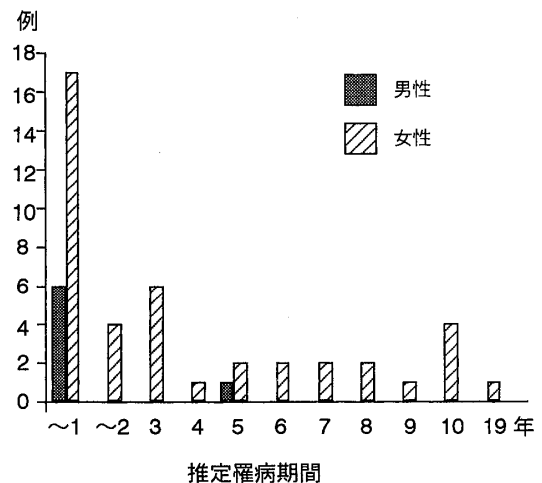


図2 推定罹病期間と性差

腺機能低下（28%），女性化乳房・乳房違和感（14%），眩暈，難聴・耳鳴り（7%）であった。

女性（48例）では，46例に月経異常（原発性，続発性）か乳漏が認められた。初発症状は，月経異常（51%），乳漏（36%），頭痛（6%），視野・視力異常（4%），嘔気（2%），眩暈（1%）であった。

### 3. 検査所見

#### 1) PRL基礎値と腫瘍サイズ（図3）

未治療時のPRL値は25.9～17,433ng/mlを示し，男性で平均2,462ng/ml，女性で平均396ng/mlで，統計上は有意な性差は認められなかった。

腫瘍サイズは，34例（56%）がマクロアデノ-

マであった。男性では11例(85%)、女性では23例(48%)がマクロアデノーマであり性差が認められた( $p=0.027$ )。

腫瘍サイズ別PRL値は、ミクロアデノーマよりマクロアデノーマが高値である傾向を認めた( $\chi^2$ 検定,  $p=0.071$ )。

## 2) TRH 負荷テスト

治療前に53例でTRHテストを施行した。無反応は40例(76%)、低反応は6例(11%)、正常反応は7例(13%)であった。

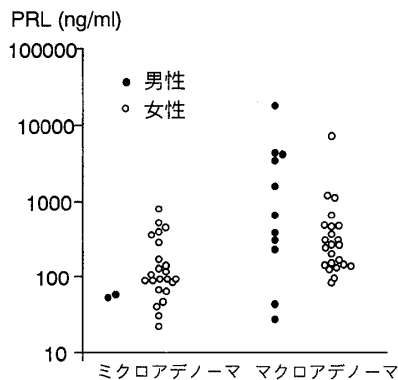


図3 PRLの基礎値と腫瘍サイズ

## 3) 性ステロイドとLH-RH負荷テスト

男性において、テストステロンは9例で測定されていた。9例中4例(44%)が正常範囲(250~1,100ng/dl)、残り5例(56%)が14.6~169.9ng/dlと低下していた。PRL値との相関は認められなかった( $r=0.447$ )。LH-RHテストは10例中4例(40%)に反応があった。テストステロン値との間には関連性は認めなかった(表1)。

女性において、エストロゲンは26例で測定され、無月経患者12例、月経異常患者11例、正常月経患者3例であった。PRL値とエストロゲン値には相関は認められなかった( $r=0.278$ )。LH-RHテストは施行32例中30例(94%)に反応があった。エストロゲン値とは関連性は認められなかった(表1)。

## 4) 性腺系以外の下垂体ホルモン欠落(治療前)

下垂体ホルモン欠落症例は9例で、8例がマクロアデノーマであった。全マクロアデノーマ34例の24%を占めた。脱落ホルモンの内訳は、GH系8例、ACTH/コルチゾール系3例、TSH/甲状腺系1例であった。

## 5) 治療法, 効果, 副作用

表1 テストステロン値/エストロゲン値とLH-RHテストの反応性の関連

	LH-RH 反応性				
	男性(n=7)		女性(n=19)		
	正常反応	無反応	正常反応	無反応	
テストステロン	エストロゲン				
正常値	2	2	正常値	10	0
低値	2	1	低値	8	1

表2 治療と効果

腫瘍サイズ	治療法	症例数	PRL 正常化例(%)	腫瘍縮小例 <sup>a</sup> (%)	妊娠例 <sup>a</sup> (%)	視力改善例
ミクロアデノーマ (n=26)	手術	1	0		0	-
	薬物治療	21	9(43) <sup>c</sup>	5/17(29)	4/21(19)	-
	複合治療	4	0		0	-
マクロアデノーマ (n=34)	手術	4	1		1/3(33)	7/7
	薬物治療	15	12(80) <sup>c</sup>	5/10(50)	3/11(27)	1/1
	複合治療 <sup>b</sup>	15	7(47)		3/8(38)	-

a: 分母は治療を受けた患者数, 分子はその内PRL正常化または妊娠した患者数を示す。

b: 放射線照射を併用した2例も含む。

c:  $p<0.05$ 。

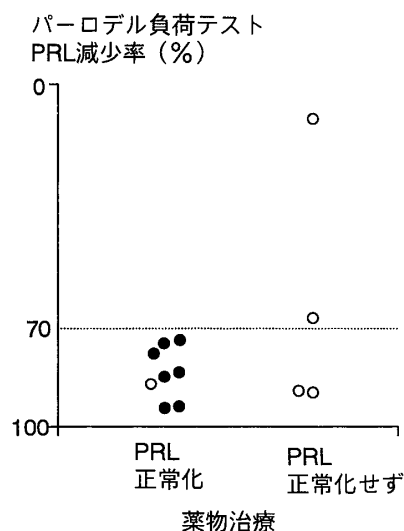


図4 プロモクリプチン(パーロデル)負荷と薬物療法の効果の相関  
○：マイクロアデノーマ，●：マクロアデノーマ。

腫瘍サイズ別に治療の選択法とその効果について検討した(表2)。男性2例を除いた59例が何らかの治療を受けた。薬物単独治療で、PRL値が正常化したのは、マイクロアデノーマ(43%)よりもマクロアデノーマ(80%)が高率であった( $p < 0.05$ )。薬物または手術での単独治療によるPRLの正常化率は全体で54%で、マイクロアデノーマでは41%、マクロアデノーマでは68%であった。複合治療(薬物療法と手術、放射線療法の組み合わせ)によりPRLが正常化したのは37%で、すべてマクロアデノーマ(7例、47%)であった。ただし、治療を中止してもPRLが正常域にとどまる場合を完治と判定したところ、完治はマクロアデノーマの2例のみ(手術単独1例と薬物療法後に手術を行った1例)であった。

12例で薬物療法に先立ってプロモクリプチン負荷テストを施行した(図4)。カットオフ値をPRL減少率70%にするとプロモクリプチン負荷テストによる薬物療法効果判定の適中率は83%であった。70%以上下がらないものはプロモクリプチンのみではPRLを正常化するのが困難と予想された。

治療(薬物・外科治療)前後にTRHテストが施行された17例を示した(表3)。治療前のTRHテストで正常反応を示した6例すべてが薬物治療

のみでPRL値が正常化した。PRL値の正常化率を術後のTRHテストの反応性の有無で比較すると、低～正常反応例が56%、無反応例が11%とTRHによる反応性を有するほうがPRL値の正常化率が高く、しかも完治例が含まれていた。しかし、統計上の有意差は認めなかった( $p = 0.13$ )。

薬物治療前後で、腫瘍サイズが不変は19例(61%)、縮小は6例(20%)、消失は5例(16%)、増大は1例(3%)であった。

視野障害は8例(男性5例、女性3例)で、全例に腫瘍の鞍上部進展を認めた。全例治療後(手術7例、薬物治療1例)に視野異常は改善した。

プロラクチノーマと診断後に妊娠した例は11例で、妊娠時年齢は24～39(平均32)歳であった。妊娠時のPRL値は9例(82%)が正常値であった。プロモクリプチン量は1.25～5mg/日であった。残りの2例では、プロモクリプチンは7.5～10mg/日内服しており、PRL値は30～50ng/mlと20～70ng/mlと軽度高値であった。妊娠後に腫瘍が縮小あるいは消失した例は4例あった。

プロモクリプチンで副作用発現頻度は32%(54例中18例)であった。嘔気、嘔吐などの消化器症状が16例で、その他には頭重感が1例、胸部不快感が1例であった。

## 考 察

従来の報告と同様に、プロラクチノーマ診断時の年齢は男性がより高齢で、マクロアデノーマで発見されることが多かった。女性では約60%がマクロアデノーマと報告されており<sup>3)</sup>、当科でも約半数ずつに認められた。主訴として性腺機能低下症は若年女性の早期の受診理由ではなかった(図2)。月経異常の長期放置例(5年以上)の女性では視野障害が受診のきっかけとなっており、67%がマクロアデノーマであった。このことから、長期罹病期間例では、マクロアデノーマ例が多いことが推測された。しかし、男性では女性と異なり、高PRL血症の症状が出にくいいため罹病期間は明確でないことが多く、今回の検討では証明はできなかった。

性腺機能低下機序の検討では、テストステロンやエストロゲン基礎値とは無関係でLH-RHに対

表3 治療前後の TRH テストの反応

腫瘍サイズ	性別	治療前：反応性と前値(頂値)	治療内容	治療後：反応性と前値(頂値)	予後(TRHテスト後の治療経過)
macro	M	有：217.6 (1987.5)	内服	有：1.5 (8.3)	内服継続 PRL 4
macro	M	無：621.6 (677.6)	手術	低：32.4 (50.2)	内服継続 PRL 2.2
macro	M	無：1849.1 (1941.6)	内服後に手術と放射線照射	無：78.3 (78.1)	内服継続 PRL78.3
macro	M	無：2760.8 (3206.1)	手術と内服	低：599 (806)	内服継続 PRL 0.4 ~ 0.9
macro	F	無：117.1 (128.3)	手術	有：2.7 (14.4)	なし
macro	F	無：128.8 (140.8)	内服	1)33.6(50.7) 1)19.3(44.8)	内服継続中に正常反応に；PRL 19.9
macro	F	低：143.5 (246.2)	手術	低：86.4 (131)	術後 PRL 58.9
macro	F	無：185.9 (218.5)	手術	低：26 (38.4)	内服継続 PRL 20 ~ 30
macro	F	無：210.1 (227.3)	手術	無：64 (70)	なし
macro	F	無：418.2 (457.6)	手術と内服	無：75.7 (85.1)	内服継続
macro	F	無：615.3 (633.3)	手術	無：17.3 (18.3)	なし
macro	F	無：1327 (1540)	手術と内服	無：112.8 (147.8)	内服継続 PRL 121
macro	F	無：6720 (7980)	手術後内服と放射線照射	無：425 (559)	内服継続 PRL 12.9
micro	F	無：80.3 (94.9)	手術	無：78.3 (78.1)	内服継続
micro	F	有：103.1 (213.6)	手術	有：5.9 (114.7)	なし
micro	F	無：150.4 (158.6)	内服	無：54.4 (70.2)	妊娠し内服継続 PRL 25 ~ 30
micro	F	無：249.3 (283.3)	手術	有：22.5 (74.8)	なし

して多数例で反応を有すること、腫瘍サイズが不変でも高 PRL 血症の改善により性腺機能低下症状が軽快することが判明した。このことは、腫瘍圧迫による下垂体機能低下は殆どの例に合併していなかったといえる。高 PRL 血症による性腺機能低下は、PRL の性腺に対する直接作用と視床下部の GnRH の分泌抑制による LH と FSH の脈動的分泌の異常といわれており、我々の所見もこれに矛盾しない。

TRH テストは従来の報告通り、本症例でも大多数が無反応であった。この理由として、プロラクチノーマの腫瘍細胞には TRH 受容体が存在しないこと、血中 PRL の持続高値により下垂体機能が抑制されていること、腫瘍からの分泌の予備能の

欠如のためであると提唱されている<sup>4)</sup>。しかし、反応性の消失は視床下部病変や薬剤性高 PRL 血症でも 1/2~1/3 に認められ<sup>4)</sup>、反対にプロラクチノーマであっても TRH に正常反応を示す例もあり、本症例でも 13% に認められた。従って TRH テストによる反応性は診断としては参考所見にとどめるのが妥当である。

プロラクチノーマの治療は、視野異常を伴わない閉経後の女性や高齢男性ではその必要性はいわれない。プロモクリプチンの投与により、排卵が改善した分娩例<sup>5)</sup>や治療後の妊娠例での PRL の減少率は前値の平均 70% に達していた<sup>6)</sup>ことが示されている。本検討では、妊娠例すべてが PRL 値 70ng/ml 台以下であった。このことから PRL

は必ずしも正常化しなくとも、基礎体温を回復可能な程度に低下させれば妊娠を可能にすることが推測された。

ドパミン D2 受容体作動薬が PRL 値の低下や腫瘍サイズの減少に対して有効である<sup>7)</sup>。一般に、プロモクリプチンの長期的な内服により、80~90%で正常化がみられている<sup>8)</sup>。特にマクロアデノーマに有効であると報告されている<sup>9)10)</sup>。本研究でもマクロアデノーマの方が PRL の正常化率は薬物単独治療も含めて、高率であった。更に本研究では男性の有効率が高いことを明らかにした(11/12 例, 92%)。しかし、一方では、内服のみでは完治例は少ない。本例でも薬物療法のみでは完治例はなく、また、プロモクリプチンによる腫瘍縮小効果も従来の報告に比べると本検討では少なかった。また、プロモクリプチン抵抗例は 5~18%と報告されている<sup>11)~13)</sup>。

手術療法の効果は、術後 PRL 値が 2.5ng/ml 以下であることが寛解の指標であると近年示された<sup>14)</sup>。また、治療後の TRH テストによる PRL 反応性については、PRL 値の増加率が 30% 未満の場合には、予後調査において、高 PRL 血症の進行率や再発率が高いと報告されている<sup>15)</sup>。本研究では、治療前 TRH テストで正常反応を示した 6 例は全て薬物治療のみで PRL は正常値となった。更に、術後 TRH テストに対して反応性を回復した例は、PRL 基礎値は正常化し、治療後の PRL 基礎値が正常化していない場合でも、長期的経過観察において PRL 値が正常化する例もあった。従って、治療前後の TRH による PRL の反応性の評価は予後と関連し重要と考えられた。

単独治療では効果不十分な時、集学的治療が選択される。本検討では、集学的治療によりマクロアデノーマの 47% が PRL 正常化を示した。放射線治療は第一選択治療にはならないものの、腫瘍の増大抑制効果も知られており、長期的な経過によると補助的治療として約 30% に PRL の正常化が報告されている<sup>16)</sup>。しかし、高率に下垂体機能低下症をもたらすとの報告がある<sup>17)</sup>。γナイフ治療では発症が少ないことも報告されている。いずれにせよ今後の検討課題である。本検討では、薬

物治療はプロラクチノーマに有効であるが、完治例は少ないことが確認され、積極的に手術や放射線治療の併用療法を含めて、長期的なフォローアップが必要と考えられた。

## 結 論

当科で過去 10 年間に経験した 61 例のプロラクチノーマについて以下の知見を得た。

1. 性差が、主訴、頻度(女性が男性の 3.7 倍)、年齢分布(女性が若い)、腫瘍サイズ(男性にマクロアデノーマが多い)において認められた。女性でも男性でも診断までの罹病期間が長い症例の多くはマクロアデノーマであることが判明した。
2. ミクロアデノーマとマクロアデノーマ間で TRH 反応性に差は認められなかった。
3. プロモクリプチン 1 回投与試験による薬物療法効果判定適中率は 83% であった。
4. 薬物単独療法は、男性、TRH 反応例、マクロアデノーマで有効であった。しかし、完治例は少なかった。一方、集学的治療はマクロアデノーマのみで有効であった。
5. 妊娠のためには PRL の低下が必要で、正常域まで減少せずとも妊孕性を有した。

## 文 献

- 1) **Thorrer MO, Vance ML, Horvath E:** Prolactinoma. *In* Williams Textbook of Endocrinology (8th ed) pp260-266, WB Saunders, Philadelphia (1992)
- 2) **青野敏博:** 間脳下垂体診断の手引き. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成 7 年度報告書: 204, 1995
- 3) **Wilson CB:** A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. *J Neurosurg* **61:** 814-833, 1984
- 4) **出村黎子, 山中優和子, 久保長生:** 高プロラクチン血症における TRH 試験の意義について. *基礎と臨床* **9:** 69-77, 1988
- 5) **倉智敬一, 青野敏博, 小池浩司:** 高プロラクチン血症の病因別全国集計および本症鑑別診断の実験. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班昭和 54 年度報告書: 27-34, 1979
- 6) **山路 徹:** プロラクチノーマの診断と加療中とチェックポイント. *診断と治療* **82(4):** 555-560, 1994
- 7) **魚住 徹:** プロラクチン産生下垂体腺腫の診断. 「プロモクリプチン・基礎と臨床」p226, メディカルレビューン, 東京 (1983)

- 8) **Molitch ME, Thorner MO, Wilson C:** Therapeutic controversy, management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 996-1000, 1997
- 9) **Bavan JS:** Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* **13**: 220-240, 1992
- 10) **Molitch ME:** Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas; results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* **60**: 698-705, 1985
- 11) **Pellebrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G:** Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* **69**: 500-509, 1989
- 12) **Breidahl HD, Topliss DJ, Pike JW:** Failure of bromocriptine to maintain reduction in size of a macroadenoma. *Br Med J* **287**: 451-454, 1983
- 13) **長村善之, 山王なお子, 寺本 明:** PRL 産生腫瘍の腺腫増大機構に関する考察. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成8年度報告書: 30-34, 1996
- 14) **Molitch ME:** Prolactinomas. *In* *The Pituitary* (Melmed S ed), pp443-477, Blackwell Science, Cambridge (1995)
- 15) **Gsponer J, Tribolet N, Deruaz JP:** Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. *Medicine* **78**: 236-269, 1999
- 16) **Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T:** Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol* **41**: 45-53, 1996
- 17) **Morberg E, Trampe EA, Wersall J et al:** Long-term effects of radiotherapy and bromocriptine treatment in patients with previous surgery for macroprolactinomas. *Neurosurgery* **29**: 200-205, 1991