

Chiari-Frommel 症候群の 1 例

東京女子医科大学内科学教室 (主任: 嶺口和夫教授)

出村 黎子・山口 一・若林 一二・
デムラ レイコ ヤマ グチ ハジメ ワカバヤシ イチジ
出村 博・鎮目 和夫
デムラ ヒロシ シズメ カズオ

(受付 昭和52年6月21日)

A Case of Chiari-Frommel's Syndrome

Reiko DEMURA, Hajime YAMAGUCHI, Ichiji WAKABAYASHI,
Hiroshi DEMURA and Kazuo SHIZUMEDepartment of Internal Medicine (Director: Prof. Kazuo SHIZUME),
Tokyo Women's Medical College

The patient, a 31-year-old woman, had had amenorrhea and galactorrhea for 17 months since her 3rd parturition. Endocrinological study revealed elevated plasma prolactin (PRL) level of 30 ng/ml. Plasma PRL responded neither to TRH nor to chlorpromazine; However, both plasma LH and FSH showed normal responses to LH-RH. Administration of CB-154 reduced plasma PRL and improved galactorrhea, which associated with a restoration of regular menstruation. After 5 months of treatment, she became pregnant and underwent an artificial abortion, which was followed by immediate recurrence of galactorrhea with hyperprolactinemia. Administration of L-DOPA successfully relieved all of the symptoms with a reduction of plasma PRL to the normal level.

はじめに

Chiari-Frommel 症候群は1855年 Chiari および, 1882年 Frommel により記載された症候群であり¹⁾, 正常の分娩後に乳汁分泌 galactorrhea と無月経が長期間持続する病態をいう。近年, プロラクチン (PRL) の radioimmunoassay が可能となつてから本症では血漿 PRL の高値が認められ, 原因として視床下部の機能異常が考えられている。一方, 高プロラクチン血症と galactorrhea を呈する類似の病態も多く, 一括して galactorrhea syndrome と呼ばれているが, これらのプロラクチン分泌異常症は最近注目の疾患である。われわれは Chiari-Frommel 症候群の 1 例を経験したの

で, 症例を中心に galactorrhea の病態, 治療について若干の考察を試みた。

症 例

症例: 31歳, 主婦

主訴: 無月経と乳汁分泌の持続

既往歴: 妊娠4回, 出産3回, 結婚25歳。他に特記すべきことなし。第一子分娩後1~2カ月間経口避妊薬を服用したことがある。

現病歴: 昭和48年1月第3子出産以来の無月経を主訴として49年5月初診した(図1)。2カ月間授乳したが授乳中止後も常に少量の乳汁分泌が持続する。乳汁分泌は特に夜間に多い。

現症: 身長 153cm, 体重53kg, 栄養状態良好。乳房の大きさ, 形状共に正常であるが両側乳頭よ

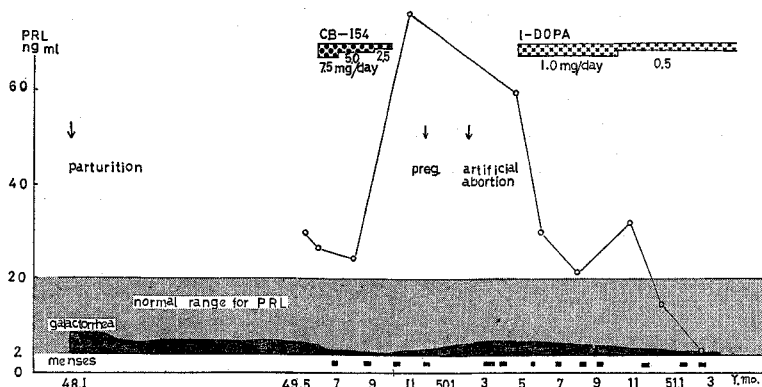


図1 症例の経過と血漿プロラクチン値

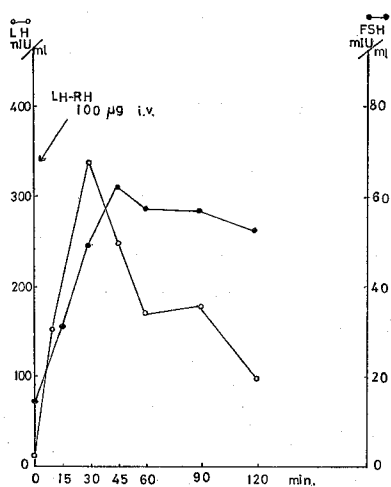


図2 LH-RH に対する LH および FSH の反応

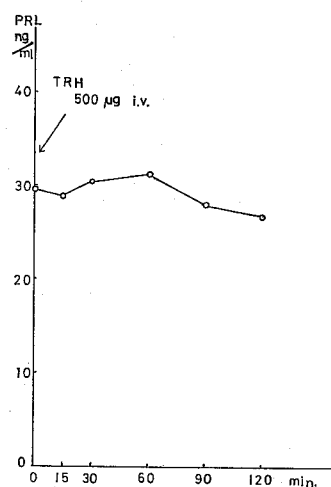


図3 TRH に対するプロラクチンの反応

り自然に溢乳する乳汁分泌を認める。乳暈，乳頭に色素沈着はない。恥毛，腋毛はともに正常。他に身体的に異常所見を認めない。

検査成績：検尿，血液一般，血清生化学検査いずれも正常。頭蓋レントゲンで異常所見を認めず。内分泌学的検査で血漿 GH, LH, FSH, cortisol, 甲状腺ホルモンの basal level はいずれも正常であつたが，PRL は30ng/ml と高値であつた（正常2—20ng/ml）。LH-RH, TRH 試験に対して血漿 LH, FSH は図2の如く全く正常反応を示したが，PRL は無反応であつた（図3）。クロールプロマジン負荷試験に対する血漿 PRL の反応も図4のごとく全く欠如していた。なお血漿

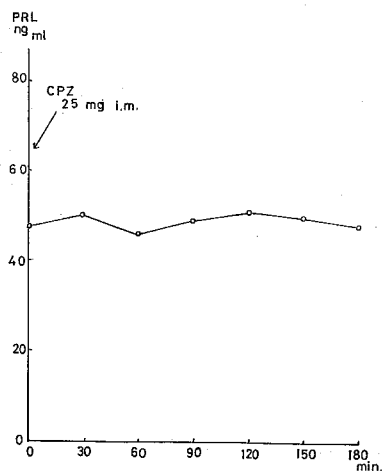


図4 クロールプロマジンに対するプロラクチンの反応

PRL は米国 NIAMD より提供を受けた Friesen # 2 kit を用いて二抗体法による radioimmunoassay で測定した。血漿 LH, FSH は第一ラジオアイソトープ社の kit により測定した。LH-RH, TRH 試験は LH-RH 100 μ g と TRH 500 μ g を混合静注し前, 15, 30, 60, 90, 120分後に採血した。クロールプロマジン負荷試験はクロールプロマジン (CPZ) 25mg を筋注し, 30分毎に180分まで採血した。

経過 (図1) : CB-154 7.5mg/日を投与したところ, 投与数日後より乳汁分泌の減少を認め, 1カ月後に1年半ぶりに月経が再来した。CB-154により顔面の熱感, 胃部不快感が出現したため投与量を5.0—2.5mg/日と減量, 次いで中止したが, 乳汁分泌は減少したままで, また月経もほぼ正常周期で定期的に認められた。しかし昭和49年11月23日以来再び無月経となり, 産婦人科医より妊娠と診断され, 50年2月8日に人工妊娠中絶を受けた。中絶後1カ月目に自然に月経が再来した。しかし乳汁分泌は妊娠を契にやや増強したので, 50年4月よりL-DOPAの経口投与を開始した。L-DOPAの内服により乳汁分泌は減少し, 最近では乳房を圧迫するとわずかに乳汁分泌がみられる程度となつたが, 夜間にはなお少量の乳汁がにじみ出ることがある。月経も全く規則正しく発来している。

一方, 血漿 PRL 値は初診時30ng/ml前後の軽度の高値であつたが, CB-154内服後, 幾分低下傾向を示した。しかしCB-154中止後は89.3, 60ng/mlと更に高値を示した。L-DOPA内服によりPRL値は図1のごとく徐々に抑制され6カ月後には正常範囲内に下降した。

考 按

Chiari-Frommel 症候群は, 1970年までに約100例の報告がみられるが²⁾, 視床下部—下垂体に器質的病変を認めず, 視床下部の機能異常によると考えられるいわゆる functional galactorrhea の代表的な病態の1つである。Galactorrhea は表1に示すように, 高プロラクチン血症を来す種々の原因で起るが³⁾, その多くは同時に無月経を伴

表1 Galactorrhea の原因³⁾

- | |
|-----------------------------------|
| 1. 視床下部性のもの |
| 1) 機能的障害 |
| a. 分娩後……Chiari-Frommel症候群 |
| b. 妊娠と無関係……Argonz-Del Castillo症候群 |
| 2) 器質的病変 |
| 視床下部, 下垂体茎の破壊性病変 |
| 2. 薬剤によるもの |
| 1) トランキライザー |
| 2) 抗鬱剤 |
| 3) ローウォルフィアアルカロイド |
| 4) α -メチルドーパ |
| 3. ホルモンの変化によるもの |
| 1) エストロジェン投与 |
| 2) 甲状腺機能低下症 |
| 4. 神経性のもの |
| 1) 乳房刺激 |
| 2) 胸壁の病変 |
| 5. プロラクチン産生腫瘍 |
| 1) 下垂体腫瘍 |
| a. プロラクチン産生腫瘍……Forbes Albright症候群 |
| b. プロラクチン, 成長ホルモン産生腫瘍 |
| 2) 異所性プロラクチン産生腫瘍 |

うので amenorrhea-galactorrhea syndrome ともよばれている。Functional galactorrhea のうち, 正常の分娩に続発するものが Chiari-Frommel 症候群, 分娩と無関係に起るものが Argonz-Del Castillo 症候群と呼ばれる⁴⁾。器質的病変によるものとしては, プロラクチン産生下垂体腺腫が Forbes-Albright 症候群⁵⁾ と呼ばれている。

Chiari-Frommel 症候群は生理的な乳汁分泌, 無月経の状態にある産褥に引き続いて, なんらかの原因による視床下部ないしは高位の中樞の異常により正常の性周期が回復しない状態と考えられる。本例において TRH, および CPZ に対する PRL の反応が欠如していたことは本症の高プロラクチン血症が正常の下垂体に対する抑制機構の障害によることを示している。すなわち PRL の分泌は, 正常では視床下部の prolactin release inhibiting factor (PIF) によつて主に抑制的な支配を受けているが, 視床下部の器質的ないしは機能的な障害に際してこの抑制機構が障害され, PRL の basal level の上昇やクロールプロマジン試験 (視床下部に働いて PIF を減少させ PRL の分泌を促進する) に対する反応の低下または消

失がみられる⁶⁾。同時に本例では下垂体を直接刺激する TRH に対しても無反応であったことはすでに下垂体からの分泌が最大に行われていたことを示すものと考えられる。一般に本症においては PRL の反応は TRH と CPZ のいずれに対しても欠如している例が多い⁷⁾。この点は正常の産褥時には、血漿 PRL の basal level は同様に上昇しているが、TRH に対して過大反応をする⁸⁾のと全く異っている。正常産褥時のプロラクチンの過剰分泌は下垂体プロラクチン細胞の過形成によると考えられており、この点からも Chiari-Frommel 症候群では産褥時のホルモン動態がそのまま持続して乳汁分泌と無月経の原因になっているのではなく、前述のごとく視床下部の何らかの機能異常の存在が推定されるのである。

一方、LH-RH に対して LH, FSH ともに正常の反応がみられたことも、無月経の原因が下垂体レベルより高位に存在することを示す所見である。神経性食思不振症やその他のいわゆる視床下部性の無月経の場合には下垂体に原因のあるものと異なり LH-RH に対して正常に反応する場合が多く、本症においてもほぼ正常の反応が報告されている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。

高プロラクチン血症と無月経の関係は明らかではないが、高プロラクチン血症が視床下部ないし高位中枢を抑制して無月経を生ずるとも考えられる。しかしその詳細な機序は不明である。Galactorrhea があつても正常の月経がみられる例もあり、本例でも治療開始後に月経は周期的に発来しているが、なお galactorrhea は完全には停止したわけではない。しかし本例では妊娠中絶後1カ月に自然に月経が発来し、視床下部一下垂体の機構はほぼ正常化していたものと考えられる。一般には次の妊娠や人工流産後に症状が再発する場合が多いようである¹¹⁾¹²⁾。一方、本症の予後は良好で自然寛解例も多い²⁾。

本症の治療に関して、これまで clomiphene, estrogen, gonadotropinなどが用いられてきた¹³⁾。しかし最近では各種のプロラクチン分泌抑制剤が登場し、本症の治療に試みられている。麦角アル

カロイドには泌乳抑制作用が知られているが、Sandoz により開発された CB-154 (2 Br- α -ergocryptine) は、子宮収縮作用や血管に対する作用がなく、選択的に乳汁分泌抑制作用を有する麦角アルカロイドの誘導体である。CB-154 は動物の移植下垂体からの PRL 分泌を抑制したり¹²⁾¹⁴⁾、組織培養した下垂体からの PRL 分泌を抑えることから¹⁵⁾、少なくとも下垂体に対する直接作用を有することが明らかである。しかしながら同時に視床下部のドーパミンを介する作用も知られている¹⁶⁾。CB-154 の効果は臨牀的にも明らかで種々の原因による galactorrhea syndrome²⁰⁾¹⁷⁾¹⁸⁾や産褥期の乳汁分泌¹⁹⁾も抑制することが報告されている。これらの報告によると CB-154内服開始後1~2カ月に排卵を伴う月経の再来をみる場合が多く、妊娠例もかなりの高率にみとめられる。泌乳は極めて短期間に軽減または停止し、血漿 PRL 値の正常化がみられる。PRL 産生下垂体腺腫においても種々の程度に血漿 PRL を低下させることが知られている。

一方、L-DOPA も急性にも慢性にも PRL 分泌を抑制する²⁰⁾²¹⁾、その作用は CB-154と同様に下垂体への直接作用と視床下部に作用して PIF の分泌を促進する作用の2つが知られている。Zarate²²⁾らは、L-DOPA 500mg で functional galactorrhea 11例中9例で月経が発来し、4例が排卵、2例が妊娠したと報告している。L-DOPA は下垂体腫瘍によるものでも同様に有効と報告されている²¹⁾。

副作用として CB-154ではめまい、嘔気、嘔吐時に低血圧がみられることがあり、L-DOPA でも軽い消化器症状やめまい、頭のふらつきがみられる。しかし有効治療量は比較的少量ですむ場合が多いので、これらの薬剤は種々の原因による galactorrhea に対して試みられるべきものと思われる。

まとめ

Chiari-Frommel 症候群の1例を報告し、プロラクチン、ゴナドトロピンの分泌動態を考察すると共に、CB-154, L-DOPA の高プロラクチン血

症に対する治療効果について述べた。

謝辞

CB-154 の提供をうけた Sandoz 薬品株式会社に感謝する。なお本研究の一部は厚生省難病対策「下垂体機能障害研究班」研究費 および 文部省科学研究費「悪性腫瘍の下垂体ホルモン異所産生」によつた。

文 献

- 1) **Sharp, E.A.:** Am J Obstet Gynecol **30** (3) 411~414 (1935)
- 2) **Hughes, P., A. Gillespie and C.J. Dewhurst:** Obstet Gynecol **40** (2) 147~151 (1972)
- 3) **Williams, R.H.:** Textbook of Endocrinology 5th ed., W.B. Saunders Co., Phil. (1974) p. 75
- 4) **Argonz, J. and E.B. Del Castillo:** J Clin Endocr **13** (1) 79~87 (1953)
- 5) **Forbes, A.P., P.H. Henneman, G.C. Griswold and F. Albright:** J Clin Endocr **14** (3) 265~271 (1954)
- 6) **Tolis, G., M. Goldstein and H. Friesen:** J Clin Inv **52** (4) 783~788 (1973)
- 7) **Del Pozo, E., L. Varga, H. Wyss, G. Tolis, H. Friesen, R. Wenner, L. Vetter and A. Uettwiller:** J Clin Endocr **39** (1) 18~26 (1974)
- 8) **Tyson, J.E., H.G. Friesen and M.S. Anderson:** Science **177** 897~900 (1972)
- 9) **Yen, S.S.C., R. Reber, G. Vandenberg and H. Judd:** J Clin Endocr **36** (5) 811~816 (1973)
- 10) **Mortimer, C.H., G.M. Besser, A.S. McNeilly, J.C. Marschall, P. Harsoulis, W.M.G. Tunbridge, A. Gomez-Pan and R. Hall:** Br Med J **4** 73~77 (1973)
- 11) **Varga, L., R. Wenner and E. DelPozo:** Am J Obstet Gynecol **117** (1) 75~79 (1973)
- 12) **Rankin, I.S., A.F. Doldfarb and A.E. Racoff:** Obstet Gynecol **33** 1~10 (1969)
- 13) **Shearman, R.P. and J.R. Turtle:** Am J Obstet Gynecol **106** (6) 818~827 (1970)
- 14) **Hoshino, K.:** Experientia **29** (7) 882~884 (1973)
- 15) **Pasteels, J.L., A. Dunguy, M. Frerotte and F. Ectors:** Ann Endocrinol **32** 188~191 (1971)
- 16) **Hölkfelt, T. and K. Fuxe:** Neuroendocrinol **9** (2) 100~122 (1972)
- 17) **Besser, G.M., L. Parke, C.R.W. Edwards, I.A. Forsyth and A.S. McNeilly:** Br Med J **3** 669~672 (1972)
- 18) **Lutterbeck, P.M., J.S. Pryor, L. Varga and R. Wenner:** Br Med J **3** 228~229 (1971)
- 19) **Varga, L., P.M. Lutterbeck, J.S. Pryor, R. Wenner and H. Erb:** Br Med J **2** 743~744 (1972)
- 20) **Malarkey, W.B., L.S. Jacobs and W.H. Daughaday:** New Eng J Med **285** 1160~1163 (1971)
- 21) **Turkington, R.W.:** J Clin Endocr **34** (2) 306~311 (1972)
- 22) **Zarate, A., E.S. Canales, L.S. Jacobs, P.J. Maneiro, J. Soria and W. Daughaday:** Fertil steril **24** (5) 340~344 (1973)