

小児におけるプロラクチンの生理的・病的動態：
小児科領域におけるプロラクチン分泌の臨床的意義

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8664

小児におけるプロラクチンの生理的・病的動態

—小児科領域におけるプロラクチン分泌の臨床的意義—

金沢大学大学院医学研究科小児科学講座 (主任: 中島博徳教授)

小林 文 雄

(昭和52年2月19日受付)

1932年, Riddle らは脳下垂体の中にハトの味囊乳を形成させる物質が存在することを思い出し¹⁾, これにプロラクチン (以下 PRL とする) の名を付し, その後下垂体より分泌される前葉ホルモンの1つとして生物学的にも²⁾, 組織学的にも³⁾ その存在が実証された. そして Jacobs⁴⁾ らによってヒト PRL の RIA 法が確立されて以来, ヒト PRL の生理作用, 分泌動態に関して多くの知見が報告されている. これらの報告はヒト PRL が種々の条件により大きく変動することを示しており, 単に乳腺の発育や乳汁の分泌促進を中心とした生理作用を有するのみでなく, その生理作用は多岐にわたっていることが想像される.

現在の関心は主としてヒトにおける生理作用, 病的状態における PRL の意義に向けられている. 小児科領域においては, まだ PRL に関する報告は少なく, その生理的, 臨床的意義について明らかな点が多く, この面での検討が必要と考えられる.

そこでまず小児における PRL の生理的動態を検討するため, 新生児期より思春期までの血中 PRL の年令的推移, 甲状腺刺激ホルモン放出因子 (以下 TRH) とクロールプロマジン (以下 CPZ) を用いて, PRL 分泌刺激試験をおこない, 正常小児の PRL 分泌能を調べた. また TRH が PRL 分泌を促進させるが, 甲状腺ホルモン自体は PRL 分泌を抑制するともされており⁴⁵⁾, 視床下部-下垂体-甲状腺系と PRL 分泌が密接な関連性をもつことが推定される. 事実臨床的にもパセド-病では TRH に対する PRL 反応は低下し, 機能低下症では PRL 反応が逆に増強し⁶⁾, 時に甲状腺機能低下症に乳汁分泌を伴うことがある⁷⁸⁾. これらの機序については不明の点が多く, また TRH が生理的に PRL 分泌に関与しているか否かも不明である. そこで甲状腺およびその代謝産物を正常

人に投与した時の PRL の動態について検討した. 次に PRL は PRL 分泌抑制因子 (以下 PIF とする) および PRL 放出因子 (以下 PRF とする) による二重の支配を受けているとされ⁹⁾, 視床下部-下垂体疾患における PRL 分泌は種々の反応を示すことが推定される. このことを検討するため, 下垂体性小人症における PRL の分泌を検討し, さらに成長ホルモン治療前後の分泌能の変化を調べた. また脳腫瘍および中枢神経疾患, 頭部放射線療法が PRL 分泌におよぼす影響についても検討した.

1. 正常小児における PRL の生理的分泌動態.

1) 血中 PRL 濃度の年令的推移

<対象, 方法>

臍帯血 6 例, 未熟児 (生後 4 日~25 日) 10 名, 成熟児 (生後 2 日~21 日) 20 名, 生後 2 ヶ月~3 ヶ月で出生時未熟児であった 16 名, 成熟児であった 7 名, 乳児 (3 ヶ月~12 ヶ月) 10 名, 幼児 (1 才~6 才) 17 名, 学童 (7 才~12 才) 16 名, 思春期小児 (13 才~17 才) 18 名, 計 120 名を対象とした. 臍帯血はいずれも満期安産児より得たものであり, 未熟児, 成熟児のなかには一時的に呼吸障害を合併した例 8 名を含めた. 採血は静脈よりおこなったが, 新生児では足蹠穿刺により採血し, 採血後ただちに血清分離をおこない -20°C で凍結保存した.

PRL 測定は CIS 製キットを使用した. 20 検体についての測定内変動係数は 3.4%, 測定間変動係数は 7.0% であり, 再現性はほぼ満足すべきものがあつた.

<成 績>

図 1, 2 に示すように, 臍帯血 PRL はいずれも 100 以上を示した. 新生児期においては 12.5 から 100 あるいは 100 以上と変動が大きかった. しかし生後 7 日目

Physiological and Pathological Prolactin Secretion in Childhood Fumio Kobayashi, Department of Pediatrics, (Director: Prof. H. Nakashima) School of Medicine, Kanazawa University.

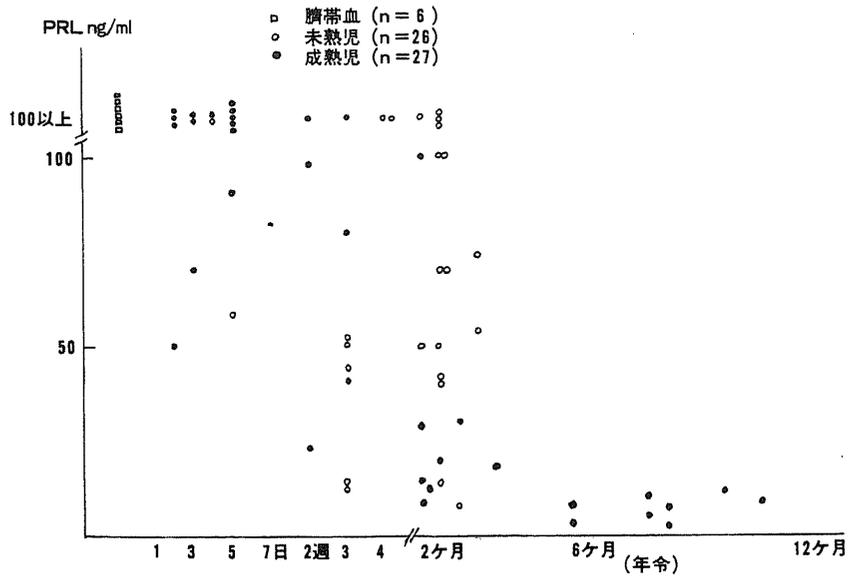


図1 臍帯血, 新生児および乳児の基礎プロラクチン

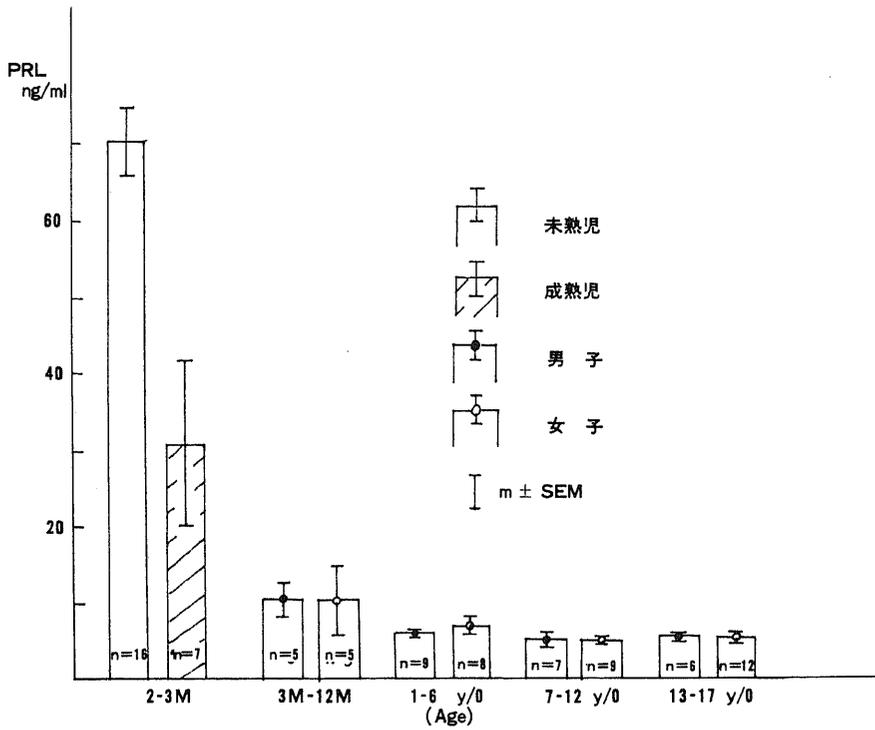


図2 正常小児の基礎プロラクチン, その年令的推移および性差

までは50以上、多くは100あるいは100以上を示した。生後1~2ヶ月の間に低下して、3ヶ月以後正常値を示した。生後2~3ヶ月の乳児で、未熟児出生の場合 71 ± 4.5 (SEM), 成熟児出生の場合 31 ± 10.9 と明らかに有意の差を示した。以後乳児では男児 10.6 ± 2.0 、女児 10.5 ± 4.5 、幼児では男児 6.1 ± 0.7 、女児 6.8 ± 1.1 、学童では男子 5.0 ± 1.2 、女子 4.9 ± 0.4 、思春期男子 5.5 ± 0.5 、女子 5.4 ± 0.6 であった。男女間に有意の差を認めなかった。

2) 正常小児における PRL 分泌刺激試験

<対象,方法>

正常小児男子12名, 女子8名に TRH $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注し, 0, 30, 60, 90, 120分に採血し, 血中 PRL 濃度を測定した。また6例について CPZ $0.5 \text{mg}/\text{kg}$ を筋注し, 0, 30, 60, 90, 120分に採血し, 血中 PRL を測定した。

<成績>

図3に示すように, TRH 負荷では負荷前が男子 5.2 ± 0.5 、女子 3.7 ± 0.7 で, 負荷後30分で頂値に達し, それぞれ 18.7 ± 1.7 、 19.3 ± 3.0 と明らかに有意に上昇を示した。負荷後120分にはほぼ負荷前の値にもどった。

CPZ 負荷では図4に示すように, 負荷前が 4.3 ± 0.9 、負荷後60分で 30.2 ± 10.7 と頂値に達し, 120分でも 0.8 ± 1.6 となお高値を持続した。

3) 甲状腺ホルモンおよびその代謝産物の PRL 分泌におよぼす影響。

<対象,方法>

思春期の小児および成人6例を対象として, 3例に $L-T_4$ 2mg 1回, 3例に T_3 $50 \mu\text{g}$ 12時間間隔で2回経口負荷を行ない, 負荷前, および負荷後4, 24, 48, 72時間目にそれぞれ TRH $250 \mu\text{g}$ を静注し, 0, 30分に採血, TRH に対する PRL 反応の経時的変化を検討した。また同一サンプルについて TSH, T_4 , T_3 濃度を RIA 法により測定し, 血中 T_4 , T_3 濃度との関連性, および TSH 反応の変動と PRL のそれを比較検討した。

さらに正常成人(18~32才)4~6例について甲状腺ホルモンの前駆体または代謝産物であるチロジン, モノヨードチロジン (MIT), ジョードチロジン (DIT), 各 1.0g を経口負荷し, 0, 30, 60, 90, 120, 150分に採血し, PRL 値を測定した。

<成績>

図5に示すように T_3 , T_4 負荷前後の経時的 TRH 負荷では, PRL は T_3 , T_4 負荷後6例中2例に減少を示し, TRH 負荷後30分の PRL の反応は6例中4例が抑制されたが, 2例で逆に増強した。そして抑制効果の発現は血中 T_3 , T_4 のピークより24~48時間遅れた。これは TSH の抑制効果が早期より発現し, 72時間以上持続するのは異なっていた。

次に図6, 7, 8に示すようにチロジン負荷では負荷前 12.3 ± 1.2 、負荷後120分で 9.2 ± 3.2 と減少し, 減少率では120分で負荷前に較べ $70 \pm 16\%$ と有意に減少した。MIT 負荷では負荷前が男子 9.0 ± 1.6 、女子

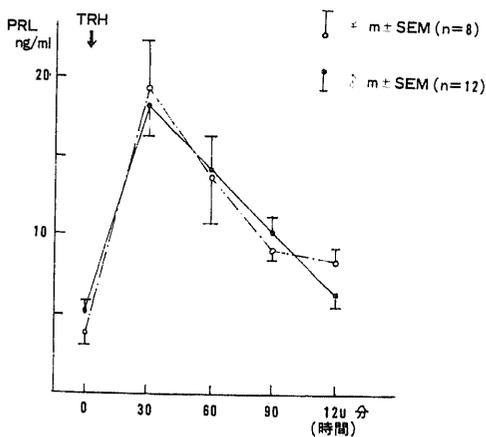


図3 正常小児における TRH 負荷

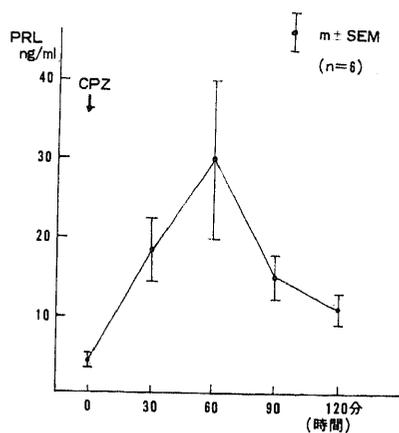


図4 正常小児における CPZ 負荷

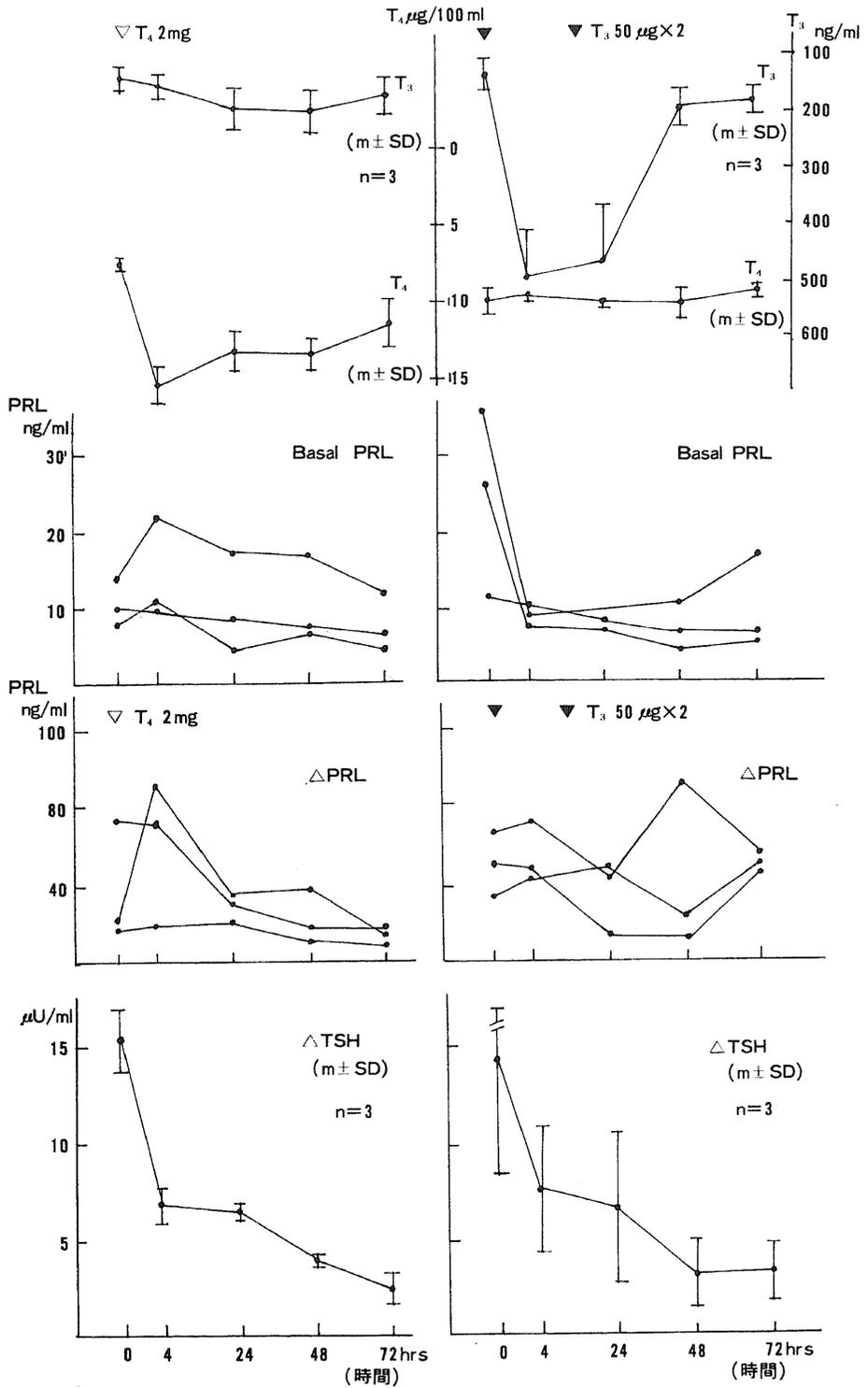


図5 甲状腺ホルモン (T₃, T₄) 負荷における PRL および TSH の経時的変動

で 13.0 ± 3.5 、負荷後60分で頂値に達し、それぞれ 27.5 ± 9.2 、 80 ± 9.0 と明らかに有意に上昇し、男女間にも明らかに有意の差を認めた。DIT 負荷では変化なかった。

<小 括>

正常小児血中 PRL は臍帯血、新生児期において高値を示すが、3ヶ月以後は正常値を示すようになった。男女間に差を示さなかった。しかし未熟児では PRL の高値がやや遷延するものと思われた。正常小児に対する TRH、CPZ 負荷は PRL 分泌増加を明らかに有意におこした。T₃、T₄ の投与は PRL 分泌に抑制的に作用するものと思われたが例外もあった。甲状腺ホルモンの代謝産物投与では MIT が PRL 分

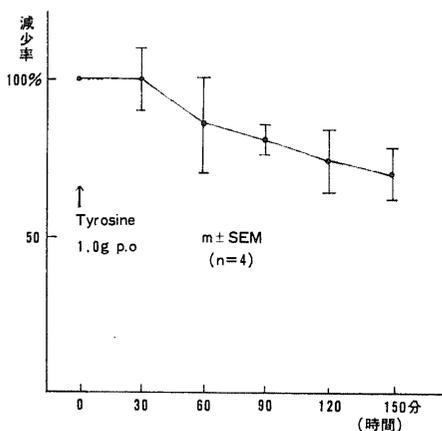


図6 正常成人におけるチロジン負荷 (PRL の分泌減少率)

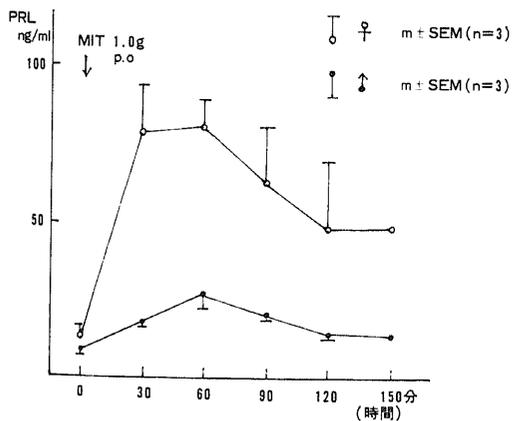


図7 正常成人における MIT 負荷

泌作用をもっており、チロジンは逆に分泌抑制作用を示した。

2. 視床下部-下垂体疾患における PRL の動態.

1) 下垂体性小人症における PRL の分泌動態と障害部位との関連性、および成長ホルモン治療前後の PRL 分泌動態.

<対象,方法>

A群11例 (GH 単独欠損症6名, GH 欠損に LH 欠損を合併する5名), B群3例 (ACTH, LH, GH 欠損に, TRH 欠損による甲状腺機能低下を合併する症例) に対して, TRH, および CPZ 負荷を正常対象と同じ条件でおこなった。対象群として正常低身長児5例について TRH 負荷をおこなった。

次にAおよびB群それぞれ3名に対して, 成長ホルモン (8~12単位/週) を3ヶ月~8ヶ月間投与後 TRH 負荷をおこない, 治療前と比較した。

<成績>

図9, 10に示すようにA群の TRH 負荷では, 負荷前が 6.6 ± 0.7 、30分頂値 20.6 ± 3.3 と正常小児と差を認めなかったが, 2例は低反応であった。しかし基礎 PRL が高値を示したり, TRH に対して過大に反応する例はなかった。CPZ 負荷を4例におこない負荷前 5.6 ± 1.2 、90分頂値 19 ± 5.0 と正常小児に較べ頂値がやや低く, 遅延したが特に有意差を認めなかった。

B群では全例 TRH、CPZ 負荷に対して反応を認めなかった。1例に基礎値の高値 (18.0) を認めた。成長ホルモン投与中の TRH 負荷では, A群が負荷前 4.7 ± 0.1 、30分頂値 13.3 ± 1.4 と成長ホルモン投与前と比較して有意差を認めなかった。しかしB群で

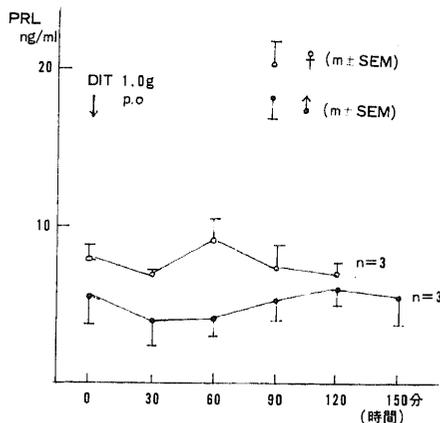


図8 正常成人における DIT 負荷

は3例とも TRH 負荷前 5.3 ± 1.6 から30分値 14.5 ± 3.2 と反応を示し、基礎値が高値を示した1例も治療後は正常値を示した(図11).

正常低身長児に対する TRH 負荷は図12で示すように、負荷前 6.0 ± 0.9 、30分頂値 18.6 ± 3.8 と正常小児と変りなかった。

2) 脳腫瘍および中枢神経疾患における PRL の動態.

<対象,方法>

2例の下垂体限局頭蓋咽頭腫, 1例の尿崩症を示し

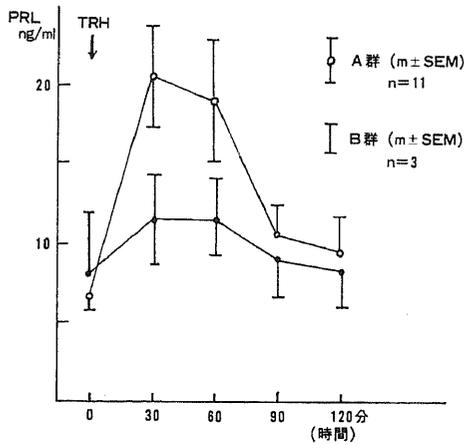


図9 下垂体性小人症における TRH 負荷
A群: GH with or with out LH deficiency
B群: ACTH, LH, GH with TRH deficiency

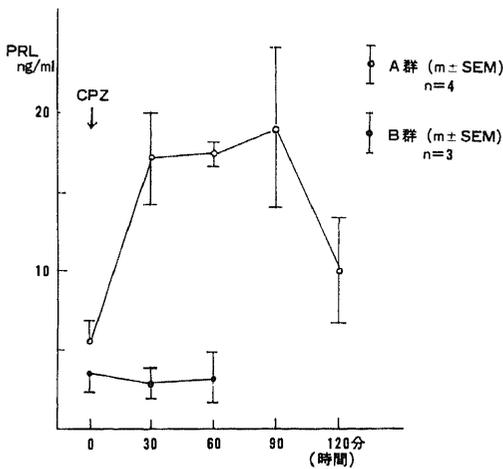


図10 下垂体性小人症における CPZ 負荷
A群: GH with or with out LH deficiency
B群: ACTH, LH, GH with TRH deficiency

た異所性松果体腫瘍, および1例の Laurence-Moon-Biedl 症候群に対して TRH 負荷をおこなかった。

<成績>

図13に示すように1例の頭蓋咽頭腫がやや低反応を示し、異所性松果体腫瘍では過大遅延反応を示し、Laurence-Moon-Biedl 症候群では過大反応を示した。

3) 頭部放射線療法が PRL 分泌におよぼす影響.

<対象,方法>

小児急性リンパ性白血病9例を対象として、放射線

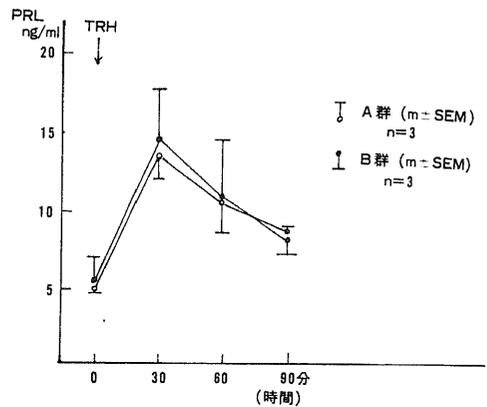


図11 下垂体小人症におけるホルモン補充療法中の TRH 負荷
A群: GH with or with out LH deficiency
B群: ACTH, LH, GH with TRH deficiency

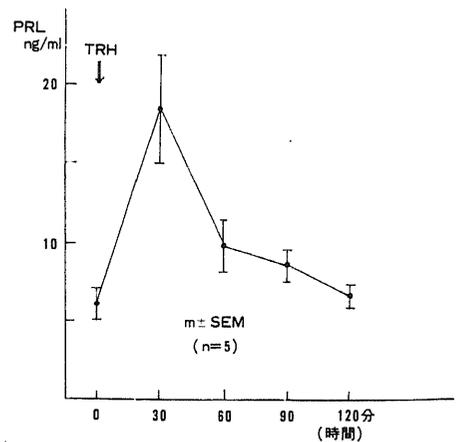


図12 正常低身長児における TRH 負荷

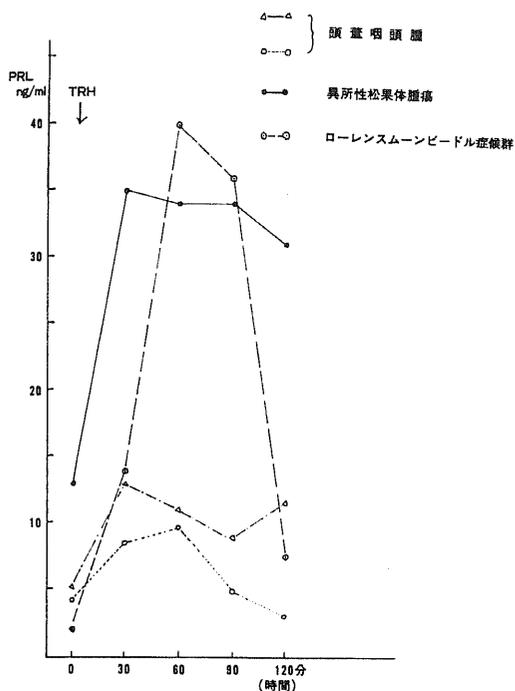


図13 脳腫瘍および中枢神経疾患における TRH 負荷

治療前後の TRH に対する PRL 分泌を検討した。これらの症例はいずれも4週間プレドニゾン60mg/M²経口投与とピンクリスチン2.0mg/M²静注週1回、計4回受け寛解に達したあと、プレドニゾンを減量中止した。この時点で TRH 負荷をおこなった。次いで頭部に計2000~2400radの放射線療法を3~4週間おこなったあと TRH を負荷した。この期間中にメソトレキセート12mg/M²週2回計5回髄腔内へ投与した。

〈成績〉

図14に示すように放射線治療前では負荷前が6.4±0.7で30分頂値17.3±5.2と正常小児と変わりなく、放射線治療後では負荷前が5.8±1.2、30分頂値が14.5±4.1と頂値がやや低下したが、特に有意差を認めなかった。

〈小括〉

下垂体小人症の場合、成長ホルモン単独欠損症、および成長ホルモン欠損に LH 欠損を合併する症例では、時に TRH に対して低反応を示す例もあったが多くは正常反応を示し、CPZ に対してもほぼ正常反応を示した。しかし ACTH, LH, 成長ホルモン欠損に TRH 欠損による甲状腺機能低下を合併する症例では、TRH, CPZ 双方に反応を示さなかった。これらの症例にホルモン補充療法をおこなうと、前者では影響を認めなかったが、後者では TRH に対しては

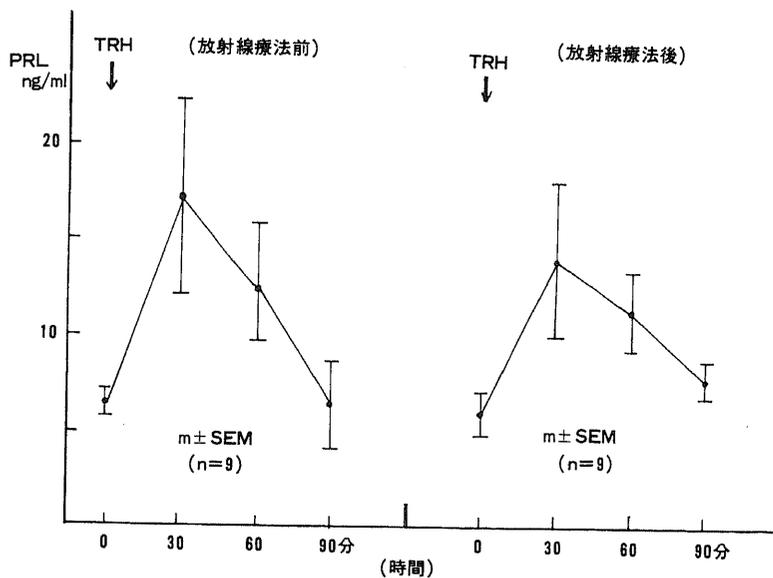


図14 急性リンパ性白血病における頭部放射線療法前後の TRH 負荷

ば正常に反応を示すようになった。脳腫瘍および中枢神経系疾患では種々の反応を示した。頭部放射線療法、長期ステロイド投与、および髄腔内メソトレキセートは PRL 分泌能に明らかな影響を示さなかった。

考 按

1. 小児における PRL の生理的動態

1) 血中 PRL 濃度の年令的推移

胎児期には在胎期間に一致して血中 PRL は上昇し、母体より有意に高値を示す¹⁰⁾。また羊水中の PRL は著しい高値を示し、妊娠末期には血中 PRL と逆で、むしろ低下する¹¹⁾。臍帯血中の PRL は高値を示し¹²⁾¹³⁾、新生児期にも高値が持続するが徐々に低下して、生後 6 週までに正常値を示すとされている。未熟児ではこの低下が遅延するがその後は乳児期、幼児期、学童期、思春期を通じてほぼ一定し、成人と同じ範囲にあり、男女間に差を認めないとされている¹³⁾。著者の成績もこれに一致した。しかし Ebara¹⁴⁾らは小児男性(8~15才)では PRL の年令的変動を認めず、思春期女性においては血中エストロゲン増加に一致して PRL の上昇を認めたと報告しており、今後この点に関して検討を要すると思われる。この点に関しては成人についても同様で、男女間に有意の差を認めないとする報告²¹⁾¹⁵⁾と、有意の差を認めるとする報告が中ばしており¹⁴⁾¹⁶⁾、現在なおはっきりしたデータがない。胎児、新生児 PRL が高値をとる理由について、その生理的な意義は明らかでないが、胎児に対してなんらかの作用をしていることは充分想像される¹⁷⁾。少なくとも胎児の身体発育にとって必要でないと思われる¹⁸⁾¹⁹⁾。哺乳動物、下等脊椎動物に対しては PRL は多彩な生理作用をもっていることから²⁰⁾²¹⁾、ヒトにおける生理作用も少なくないと考えられる。

従来より PRL は種々の精神的、身体的ストレス、麻酔、運動等により増加することが知られており²²⁾、出産時のストレス、その他種々の胎外生活適応というストレスが新生児 PRL 高値に関係し、未熟児ではこれらストレスが強く働らくのかもしれない。Fisher²³⁾らは出生後の体温低下が TRH 分泌亢進をうながすと報告しており、このことも関与していると思われる。またエストロゲンが PRL 分泌を亢進させることはよく知られた事実であり²⁴⁾²⁵⁾、エストロゲンが妊娠月数とともに上昇することから、このホルモンの関与も無視できない。この他視床下部の発達が関係している可能性もあるが、この点に関しては無脳症で視床

下部の存在を認めない症例でも PRL は正常新生児と異なっていないことより¹⁰⁾²⁶⁾、胎児、新生児期初期における視床下部の PRL 分泌亢進への影響は少ないのかもしれない。しかしこのことは視床下部による抑制系と考えられる PIF 分泌不全の存在を否定するものではない。PRL の胎児、新生児期における生理的意義については今後の検討が必要と考えられる。

2) 正常小児における PRL 分泌刺激試験

a) TRH 負荷試験

In vitro でラット下垂体細胞に TRH を投与すると、TSH とともに PRL の分泌がおき²⁷⁾、ヒトにおいても同様に PRL 分泌が生ずることが明らかにされた²⁸⁾²⁹⁾。下垂体茎切断を受けた症例に TRH を負荷すると PRL 分泌亢進がおこることから³⁰⁾ TRH は下垂体に直接働らくと考えられる。また微量の TRH を投与すると TSH を上昇させる量で同時に PRL 分泌増加がおこることより⁴⁾、TRH は TSH と PRL 双方に生理的促進作用を有するとみなされる。成人においては TRH に対する PRL 分泌能は女性において増加反応が大きく³¹⁾、山路³²⁾は思春期における血中エストロゲン濃度の上昇が女子 PRL 合成および分泌の促進をもたらし、以後の生理的血中ホルモンの変動とはかかわりなく生涯にわたってこれを維持するのであろうと推定している。小児においては性差を認めないとされ³³⁾、著者の成績でも性差を認めなかった。

b) CPZ 負荷試験

Phenothiazine 系、Butyrophenone 系、三環系の抗うつ剤、Amphetamine、Methyldopa、Reserpine³⁴⁾、インプロテレンール³⁶⁾、5-HP³⁶⁾、CB-154³⁷⁾等が PRL 分泌刺激作用があると知られており、特に CPZ は TRH とならんで PRL 分泌能の検査に広く用いられている³¹⁾。CPZ の作用は従来より中枢神経のカテコールアミン、特にドーパミンと拮抗して、視床下部の PIF を低下させるためと推定されている³⁸⁾³⁹⁾。L-Dopa の投与は CPZ による PRL 増加反応を抑制し⁴⁰⁾、下垂体茎切断を受けた患者では CPZ による PRL 分泌亢進はみられない⁴¹⁾。Sulman⁴²⁾らはドーパミンと分子構造の類似性があるためドーパミン受容体に競合的に結合するのでないかと推定している。しかし最近ドーパミンが直接下垂体に作用する可能性も示され⁴³⁾⁴⁴⁾、動物実験で視床下部破壊ラットにおいて、CPZ に対する PRL 分泌亢進を認めたとの報告があり⁴⁵⁾、CPZ が下垂体に直接働らく可能性も推定できる。いずれにしろ CPZ のくわしい作用機序についてはなお検討の必要がある。

3) 甲状腺およびその代謝産物の PRL 分泌におよ

ばす影響。

a) T_3 , T_4 の PRL 分泌におよぼす影響

このことについては現在明確な説明がない。バセドウ病では TRH に対する PRL 分泌能は低下しているが^{6),33)}, 正常人に急性に甲状腺ホルモンを負荷しても影響がないとする報告が多い^{46)~48)}。著者の成績では6例中4例に PRL 分泌が低下し、2例で一過性に上昇したが、全体としてみた場合一定した傾向がみられなかった。過剰の T_4 投与は組織におけるモノアミンオキシダーゼ (MAO) 活性を抑制し、体内で Tyrosine, Tryptamine, Dopamine の増加を来し、それらの尿中排泄が増加することが知られている⁴⁹⁾。また血中チロジン濃度もバセドウ病では有意に高く⁴⁹⁾。従ってバセドウ病における PRL 分泌の低下はこれらアミンの動態を介して影響している可能性がある。急性に正常人に T_3 , T_4 を負荷した時の抑制の一過性で、24~48時間の time-lag のあることはこの可能性と矛盾しないが、生理的状态における PRL 分泌に甲状腺ホルモンがいかなる機序で関与しているかは今後の問題であろう。少なくとも T_3 , T_4 による TSH 分泌抑制効果は早期に発現し、72時間以上持続したが、Noel⁴⁵⁾ によれば L-Dopa の投与後に TRH 負荷した場合には TRH の反応は有意の変化を受けないが、PRL の増加反応は明らかに抑制されるとしている。このことは TRH の PRL に対する分泌促進作用と TSH に対するそれとは異なっていることを示すものであろう。

b) チロジン, MIT および DIT 負荷

カテコールアミンが PRL 分泌に対して抑制的に働き⁵⁰⁾、カテコールアミンが PIF そのものであると断定することは困難であるとしても、下垂体レベルでの PRL 分泌調節因子の1つであることは充分推定される。これらカテコールアミンおよび PRL 分泌に抑制的に働らくと思われる甲状腺ホルモンの前駆物質であるチロジンも PRL 分泌抑制に作用することは推定でき、著者の成績でも著明ではなかったが、チロジン負荷後の PRL 分泌減少度は有意であった。

DIT は PRL 分泌に影響を示さなかったが、MIT では明らかに有意な PRL 分泌刺激作用を示した。これは Smythe⁵¹⁾ らの成績とはほぼ一致した。MIT は Tyrosine Hydroxylase の作用をブロックして、チロジンより L-Dopa への変換を抑制するが⁵²⁾、MIT は投与後血中よりすみやかに消失し脳内のカテコールアミン量を低下させるためには大量の MIT を連続的に投与する必要がある⁵³⁾。従って脳内アミン減少によって PRL 分泌がおこるのではないと考えられる。

Smythe らは MIT が L-Dopa のレセプターを直接ブロックして、PRL 増加をおこすのではないかと推定している⁵¹⁾。チロジンと MIT は相反する効果を示したが、これら2つの構造的に L-Dopa と類似性を有する物質が Dopaminergic な機構を介して PRL 分泌に影響をおよぼすものと考えられる。DIT は L-Dopa と類似性がかけはなれているために効果を失なうものと思われる。しかしこれらの物質が生理的役割をはたしているとは考え難い。

2. 視床下部-下垂体における PRL の動態

1) 下垂体性小人症における PRL 分泌動態

PRL は他の前葉ホルモンと異なり、視床下部によって抑制的に支配されていると考えられる。ヒト胎児の下垂体を視床下部の影響を除いて In vitro で培養すると、PRL 分泌が漸次増大し⁵⁴⁾、視床下部抽出物を加えると PRL 分泌は抑制される⁵⁵⁾。また PRL は TRH 以外にいわゆる PRF が存在するとの考え方も有力であり^{56)~58)}、PRL 分泌は二重の支配を受けていると考えられる。このような点から視床下部-下垂体疾患においては PRL 分泌が種々の反応を示すことが推定される。小児科領域においては、病的状態における PRL 分泌動態についてほとんど明らかでない。Kaplan⁵⁹⁾ らは TRH 負荷に対する PRL 分泌能は、正常低身長児、成長ホルモン単独欠損症、および種々の前葉ホルモン欠損を伴う小人症、以上3つのグループ間で有意の差を認めなかったと報告している。Foley³³⁾ らは TSH 欠損を伴わない成長ホルモン欠損症では、TRH に対して PRL 分泌はおこるが正常小児に較べ明らかに低く、また TSH 欠損と成長ホルモン欠損を合併している場合は過大反応し、これらの症例に甲状腺ホルモン投与をおこなうと PRL の反応が正常に復したと報告している。しかしこの報告の個々の症例を検討すると TRH に対する PRL の反応は種々で、画一的に処置することには問題があると思われる。成人においては、Tolis ら⁶⁰⁾ が汎下垂体機能低下症では PRL の基礎値が低く、TRH, CPZ に対して反応を示さず、視床下部障害がある場合は基礎値が高く、TRH に対して過大に反応し CPZ に対して反応が悪く、TRH, CPZ 負荷に L-Dopa 負荷を加えることにより障害部位を推定できると述べている。しかし加藤³⁾ は視床下部障害例で、TRH に反応しないが CPZ に反応する例を報告しており、内因性 PIF の過剰を想定している。著者の成績では TRH 欠損による甲状腺機能低下を伴った下垂体性小人症においては TRH, CPZ 双方に反応がなく、病変部の広汎なことが想定された。成長ホルモ

ン単独欠損症,あるいは成長ホルモン欠損に LH 欠損を伴う症例では, TRH, CPZ に対してほぼ正常の反応を示したが, 2例で TRH に対して低反応で病変部がやや広汎なことを示した. 成長ホルモンおよびその他の欠損ホルモン投与中に TRH 負荷をおこなった場合, TRH 欠損による甲状腺機能低下を伴った下垂体性小人症では PRL の分泌は有意におこり, ホルモン補充療法により PRL 分泌は正常に復するものと思われた.

2) 頭部放射線療法が PRL 分泌におよぼす影響.

小児急性リンパ性白血病における白血病細胞の中樞神経系への浸潤は, いわゆる髄膜白血病としてよく知られている. これを予防するため頭部放射線療法と髄腔内メソトレキセート注入は今日一般的治療法である⁶¹⁾. 最近これらの治療によると思われる Subacute leucoencephalopathy^{62,63)} が注目されている. しかしこのような療法が内分泌学的に及ぼす影響をおよぼすかについては充分究明されていない. Salets⁶⁴⁾らは視床下部-下垂体に浸潤していない脳腫瘍例で, 放射線療法後に成長ホルモン分泌低下を高率に認めたと報告している. また白血病の症例でも同様のことを認めており⁶⁵⁾, 放射線療法が一時的,あるいは永続的内分泌異常を来すことが推定される. 著者の成績では放射線療法前後に TRH 負荷をおこない PRL の分泌能への影響を調べたが, 異常反応を示した症例を認めなかった. また髄腔内メソトレキセートが通常用いる量では内分泌的異常をもたらさないと推定される. これらの症例は4~5週間糖質ステロイドを服用しており, 数週間のステロイド投与は PRL 分泌にはほとんど影響しないものと思われる. Krieger⁶⁶⁾らも長期にわたりステロイド服用しても TRH に対する PRL 分泌反応は正常を示したと報告している.

3) 脳腫瘍および Laurence-Moon-Biedle 症候群における PRL 分泌.

Friesen⁶⁷⁾らは下垂体腫瘍の30%に PRL 分泌産生を認め, 下垂体腫瘍のうちで PRL 分泌腫瘍がもっとも多く認められたと述べている. また視床下部の器質的, 機能的障害により PIF が減少すれば当然 PRL の高値が具現されると考えられる. 従って高 PRL 血症を来した場合, PRL 産生腫瘍, 視床下部の器質的, 機能的障害などの鑑別が必要となる. 千原⁶⁸⁾は種々の負荷試験によりこれらの鑑別の助けになりうると述べている. 著者の成績では TRH に対する反応はそれぞれ異なっており, 尿崩症を合併した異所性松果体腫瘍では PRL の分泌能より視床下部障害を思わせた. 1例の頭蓋咽頭腫では腫瘍による PRL 分泌能

の障害が推定された. 視床下部の機能的障害がその病態と考えられる Laurence-Moon-Biedle 症候群では過大に反応し, 視床下部障害がこの面からもうかがえた.

結 論

1. 正常小児における血中 PRL は臍帯血, 新生児初期は高値を示し, その後2~3ヶ月の間に低下して正常値に達した. 未熟児ではこの低下がやや遅延した. 乳, 幼児期, 学童期, 思春期を通じて PRL 値は変化せず, 男女間に差を認めなかった.

2. 正常小児に対する TRH, CPZ 負荷において, PRL は有意に上昇し, PRL 分泌刺激試験として特に副作用なく小児科領域で用いられると考えられた.

3. 甲状腺ホルモン投与による PRL 分泌能への影響は, TSH に対する持続的影響と異なり個体差がみられ, TRH の PRL に対する分泌促進作用と TSH に対するそれとは異なっていた.

4. チロジン, MIT 負荷ではチロジンが PRL 分泌に対して抑制的に, MIT は促進的に作用し, この相反する効果はともに Dopaminergic な機構を介していると推定された.

5. GH 欠損および GH に LH 欠損を合併する症例では, PRL は TRH, CPZ 負荷に対してほぼ正常の反応を示した. ACTH, LH, GH 欠損に TRH 欠損による甲状腺機能低下を合併する症例では, CPZ, TRH 双方に反応せず病変の程度が広汎であることを思わせた. これら前葉ホルモン欠損症例にホルモン補充療法をおこなうと, 前者では TRH に対する PRL 分泌能に変化を示さなかったが, 後者では PRL 分泌能はほぼ正常に復した. 正常低身長児に対する TRH 負荷では正常の PRL 分泌を示した.

6. 小児急性白血病における頭部放射線療法は TRH 負荷に対する PRL 分泌能に明らかな変化をもたらさなかった. またステロイド投与, 髄腔内メソトレキセートも TRH 負荷に対する PRL 分泌能に影響をもたらさないものと考えられた.

7. 脳腫瘍, Laurence-Moon-Biedle 症候群における TRH 負荷では PRL の分泌能はその障害部位により種々の反応を示した.

8. PRL 分泌能を知ることは視床下部-下垂体機能の一層精細なアプローチを可能とし, また治療効果の判定上も充分意義があると考えられた.

稿を終るに臨み, 終始御懇篤な御鞭撻, 御校閲を賜った恩師中島博徳教授に深甚の誠意を捧げ, 貴重なる御助言, 御支授を賜った佐藤保講師, そして小児科内分泌

グループの諸先生および茶谷嬢に深く感謝致します。

本論文の要旨は第80回日本小児科学会学術集會および第50回日本内分泌学会総会で発表予定である。

文 献

- 1) Riddle, O., Bates, R. W. & Dykshorn, S. : Amer. J. Physiol., 105, 191 (1933).
- 2) Franz, A. G., Kleinberg, D. L. & Noel, G. L. : Rec. Progr. Horm. Res., 28, 527 (1972).
- 3) Jacobs, L. S., Snyder, P. J., Wilber, J. F., Utiger, R. D. & Daughaday, W. H. : J. Clin. Endocrinol., 33, 996 (1971).
- 4) Noel, G. L., Diamond, C. L., Wartonsky, L., Earll, M. J. & Franz, A. G. : J. Clin. Endocrinol., 39, 6 (1974).
- 5) Rabello, M. M., Snyder, P. J. & Utiger, R. D. : J. Clin. Endocrinol., 39, 571 (1974).
- 6) Chopra, J. I., Chopra, U. & Soloman, H. D. : J. Clin. Endocrinol., 38, 683 (1974).
- 7) VanWyk, J. J. & Grumbach, M. M. : J. Ped., 57, 416 (1960).
- 8) 加藤 讓, 千原和夫, 大郷勝三, 岩崎美子, 中村裕夫 : 代謝., 12, 995 (1975).
- 9) 水口弘司 : ホと臨., 24, 1200 (1976).
- 10) Aubert, L. M., Grumbach, M. M. & Kaplan, L. S. : J. Clin. Invest., 56, 155 (1975).
- 11) Tyson, J. E., Hwang, P. & Guyda, J. H. : Amer. J. Obstet. Gynec., 113, 14 (1972).
- 12) Sack, J., Fisher, A. D. & Wang, C. C. : J. Ped., 89, 298 (1976).
- 13) Guyda, J. H. & Friesen, H. G. : Ped. Res., 7, 534 (1973).
- 14) Ehara, Y., Siler, T., VanderBerg, G., Shinha, Y. & Yen, S. S. C. : Amer. J. Obstet. Gynec., 117, 962 (1973).
- 15) Sinda, Y. N., Selby, T. & VanderLaan, P. W. : J. Clin. Endocrinol., 36, 509 (1973).
- 16) Jacobs, L. S., Mariz, I. K. & Daughaday, W. H. : J. Clin. Endocrinol., 34, 484 (1972).
- 17) Winter, J. A., Closton, C., MacDonald, P. C. & Porters, J. C. : J. Clin. Endocrinol., 41, 626 (1975).
- 18) Brewer, D. B. : J. Pathol. Bacteriol., 41, 626 (1957).
- 19) Reid, J. D. : J. Ped., 56, 658 (1960).
- 20) 上村晴子, 市川友行, 小林英司 : 代謝., 12, 969 (1975).
- 21) 山路 徹 : 産と婦., 42, 1187 (1975).
- 22) Friesen, H. G., Belanger, C., Guyda, J. H. & Hwang, P. : Lactogenic Hormones, Ciba Symposium., p.83, Churchill-Livingtone, 1972.
- 23) Fisher, A. D. & Odell, W. D. : J. Clin. Invest., 48, 1670 (1969).
- 24) 水口弘司 : 代謝., 12, 1009 (1975).
- 25) Pasteels, J. L. : Copt. Rend. Soc. Biol., 253, 512 (1973).
- 26) Hayek, A., Driscoll, G. S. & Warshaw, B. J. : J. Clin. Invest., 52, 1636 (1973).
- 27) Tashjian, A. H., Barowsky, J. N. & Jensen, D. K. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 43, 516 (1971).
- 28) Bowers, C. Y. & Friesen, H. G. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 51, 512 (1973).
- 29) Bowers, C. Y., Friesen, H. G., Hwang, P., Guyda, J. H. & Folkers, K. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 45, 1033 (1971).
- 30) Lister, R. C., Underwood, L. E., Marshall, R. N., Friesen, H. G. & VanWyk, J. J. : J. Clin. Invest., 39, 1148 (1974).
- 31) 加藤 讓 : ホと臨., 秋季増刊号, p.13, (1975).
- 32) 山路 徹 : ホと臨., 24, 43 (1976).
- 33) Foley, Jr. T. P., Jacobs, L. S., Hoffman, W., Daughaday, W. H. & Blizzard, M. R. : J. Clin. Invest., 51, 2143 (1972).
- 34) Turkington, W. R. : Arch. Intern. Med., 130, 349 (1971).
- 35) Imura, H., Kato, Y., Yoshimoto, Y. & Nakai, Y. : Biogenic Rhythms in Neuroendocrine Activity, (ed. by Kawakami, M.), p.140, Igaku Shoin, Tokyo, (1974).
- 36) MacIndoe, J. H. & Turkington, W. R. : J. Clin. Invest., 52, 1972 (1973).
- 37) DelPozo, E., Brun-Del-Re, R., Varga, L. & Friesen, H. G. : J. Clin. Endocrinol., 35, 768 (1972).
- 38) Kamberi, I. A., Mical, S. R. & Porter, C. J. : Endocrinology., 89, 1042 (1971).
- 39) Kleinberg, D. J., Noel, G. L. & Franz, G. A. : J. Clin. Endocrinol., 33, 873 (1971).
- 40) Hwang, P., Guyda, J. H. & Friesen, H. G. : Proc. Nat. Acad. Sci., 68, 1902 (1971).
- 41) Schwin, G., VonzurMuhlen, A., Kobberli-

- ng, J., Haves, E., Wenzel, W. K. & Meinhold, H. : *Acta. Endocrinologica.*, 79, 663 (1975).
- 42) Sulman, F. G., Gilvant, Y. & Shani-Mishkinsky, J. : *Human Prolactin* (ed. by Pasteels, J. L. & Robyn, C.), p.213, *Excerpta Medica*, Amsterdam (1973).
- 43) Takahara, J., Arimura, A. & Schally, A. V. : *Endocrinology.*, 95, 440 (1974).
- 44) Noel, G. L., Suha, H. K. & Franz, G. A. : *J. Clin. Endocrinol.*, 36, 1255 (1973).
- 45) 加藤 譲, 大郷勝三, 千原和夫, 岡西美子 : *ホと臨.*, 23, 39 (1975).
- 46) Jacobs, L. S., Utiger, R. D. & Daughaday, W. H. : *J. Clin. Invest.*, 52, 2324 (1973).
- 47) Yamaji, T. : *Metabolism.*, 23, 745 (1974).
- 48) Wartofsky, L., Diamond, R. C., Noel, G. L., Franz, G. A. & Earll, J. M. : *J. Clin. Endocrinol.*, 42, 443 (1976).
- 49) Levine, J. R., Dates, A. J. & Sjoerdsma, A. : *J. Clin. Endocrinol.*, 22, 1242 (1962).
- 50) 高原二郎 : *代謝.*, 13, 995 (1976).
- 51) Smythe, G. A., Compton, P. J. & Lazarus, L. : *J. Clin. Endocrinol.*, 40, 714 (1975).
- 52) Underfriend, S., Zaltzman-Nierenberg, P. & Nagatu, T. : *Biochem. Pharmacology.*, 14, 837 (1965).
- 53) Stanbury, J. B., Kassenaar, A. A. H. & Meizer, J. W. A. : *J. Clin. Endocrinol.*, 16, 735 (1956).
- 54) Greenwood, F. C. : 5 International Congress of Endocrinology., *Excerpta Medica*, Amsterdam, Abstract No.39 (1972).
- 55) Siler, T. M. : *Lactogenic Hormones*, Ciba Symposium., p.207, Churchill-Livingstone, 1972.
- 56) Turkington, R. W. : *N. Eng. J. Med.*, 285, 707 (1972).
- 57) Valverde-R, C., Chieffo, V. & Reichlin, S. : *Endocrinology.*, 91, 982 (1972).
- 58) Dular, R., LaBella, F., Vivian, S. & Eddie, L. : *Endocrinology.*, 94, 563 (1974).
- 59) Kaplan, S. L., Grumbach, M. M. & Friesen, H. G. : *J. Clin. Endocrinol.*, 35, 825 (1972).
- 60) Tolis, G., Goldsteine, M. & Friesen, H. G. : *J. Clin. Invest.*, 52, 783 (1973).
- 61) André, D. L. : *Leukemia in Childhood*, p.244, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1973.
- 62) Norrell, H., Wilson, B. C., Slagel, E. D. & Clark, B. D. : *Cancer.*, 33, 923 (1974).
- 63) Rubinstein, J. L., Herman, M. M., Long, F. T. & William, R. J. : *Cancer.*, 35, 291 (1975).
- 64) Shalet, M. S., Beardwell, G. L. & Pearson, D. : *Lancet.*, 2, 104 (1975).
- 65) Shalet, M. S., Beardwell, G. L. & Pearson, D. : *Arch. Dis. Childhood.*, 51, 489 (1976).
- 66) Krieger, T. D., Howanitz, P. J. & Frantz, G. A. : *J. Clin. Endocrinol.*, 42, 260 (1976).
- 67) Friesen, H. G., Hwang, P., Guyda, H., Tolis, G., Tyson, J. & Myers, R. : A radioimmunoassay for human prolactin, In *Prolactin and Carcinogenesis* edited by Boyns, A. P. & Griffiths, K., Cardiff 1972.
- 68) 千原和夫 : *日本臨床.*, 34, 37 (1976).

Abstract

Prolactin secretion in the physiological and pathological states has not been studied extensively in the field of pediatrics yet. Here in this study, prolactin secretion in the various states of childhood was observed, using RIA methods.

In the neonatal period, prolactin levels were markedly elevated with considerable variation, then decreased to the normal level by 3 months after birth, but in prematures, this decrease was delayed. After this period, from infancy to adolescence, mean prolactin was 4.9 to 10.6 ng/ml. No significant sex difference was observed.

TRH (thyrotropin releasing hormone) and CPZ (chlorpromazine) produced a

significant increase of prolactin in normal children. The maximum peak response to TRH was seen 30 min. after stimulation and 60 min. to CPZ, the peak value of which was 19.4 ± 1.7 (SEM) and 30.2 ± 10.7 (SEM) respectively.

Thyroid hormone seemed to inhibit prolactin secretion but not consistently. Thyroid hormone precursor, MIT (3 mono iodo tyrosine) and tyrosine showed a different effect on prolactin secretion: Tyrosine decreased prolactin secretion and MIT increased it significantly, which appeared to be mediated by the dopaminergic effect.

In growth hormone deficiency with LH or without LH deficiency, prolactin secretion by TRH and CPZ stimulation did not show any significant difference from normal children, but in ACTH, LH and GH deficiency with TRH deficiency, the above stimulation tests did not increase prolactin significantly. During hormone replacement treatment in the latter group, a significant increase in prolactin release was seen by TRH stimulation.

Brain tumors showed a various responses to TRH stimulation, probably due to the difference of hypothalamic pituitary involvement.

In acute lymphocytic leukemia, prolactin secretion was studied by TRH stimulation at pre and post cranial radiation therapy, which showed no significant difference. This result also suggests that chronic glucocorticoid therapy and intrathecal methotrexate do not effect on prolactin secretion.

In conclusion, prolactin determination in childhood is important to the assessment of the hypothalamic pituitary disorder and also to the evaluation of the therapeutic effect.
