

小児期の prolactin 分泌予備能に関する研究

岡山大学医学部小児科学教室(主任:木本 浩教授)

荒 木 久 美 子

(昭和59年3月12日受稿)

Key words : prolactin 分泌予備能

TRH, LH-RH 負荷試験

性成熟

骨年齢

luteinizing hormone

下垂体 prolactin (以下 PRL と略す) は魚類からヒトにいたるまで、広くみとめられる系統発生学的に古いホルモンであり、その生理作用として魚類での電解質代謝、滲透圧調節、両生類での変態促進、爬虫類での成長促進、鳥類でのチーズ様嚢乳の形成、哺乳類での乳腺発育などが知られている¹⁾。ヒトでは PRL と成長ホルモンの分離が困難であったが、1972年、Friesen ら²⁾により初めて PRL が抽出純化され、その測定法として radioimmunoassay 法が確立された。以来ヒトにおける PRL の作用機序に関する多数の研究が報告され、PRL には乳汁分泌作用の他に、性腺機能維持あるいは胎児肺の成熟促進作用³⁾などもあることが次第に解明されてきた。また、成人では thyrotropin releasing hormone (以下 TRH と略す) 負荷による PRL の分泌反応に関する多数の研究が報告され、性腺機能障害の診断のみならず、視床下部-下垂体系の障害部位の診断にも応用されるようになった⁴⁾。一方、小児科学領域では、PRL の作用機序に関して、詳細な研究は、いまだ報告されておらず、PRL の成長あるいは性成熟などに及ぼす生理的意義についても不明の点が多い。

本研究では、小児期における PRL の基礎値と TRH 負荷による下垂体の PRL 分泌予備能とを測定し、またこれと平行して luteinizing hormone releasing hormone (以下 LH-RH と略す) の負荷による下垂体の luteinizing hormone (以下 LH と略す) 分泌予備能を測定し、小児の発育

および思春期の性成熟に対する PRL の分泌動態について検討した。

対象および方法

(1) 対象

昭和52年4月より昭和58年3月までの6年間に、岡山大学医学部附属病院小児科に通院あるいは入院した小児で、各種内分泌検査に異常を認めず、肥満や慢性疾患、薬剤の使用歴のない1~18才の247例(男児136例、女児111例)を対象とした。このうち151例(男児75例、女児76例)に TRH 負荷試験を、109例(男児55例、女児54例)に LH-RH 負荷試験を施行した。

(2) 方法

早朝空腹安静時に採血し、PRL および LH の基礎値を測定した。初潮以後の女児では卵胞期に採血した。

TRH 負荷試験では、合成 TRH (武田薬品、ヒルトニン®10 µg/kg, 最大量500 µg) を5 ml の生理食塩水で希釈して、緩徐に静注し、静注後15分、30分、60分、90分および120分に採血した。これらの採血をすべて午前中に実施した。

LH-RH 負荷試験には合成 LH-RH (第一製薬、ルタミン®3 µg/kg, 最大量100 µg) を TRH と同様に生理食塩水で希釈して緩徐に静注し、採血も TRH と同様に行なった。

採血後ただちに遠沈分離し、血清を測定日まで-20°C に冷凍保存した。

TRH 静注後、数例に悪心と尿意が認められ

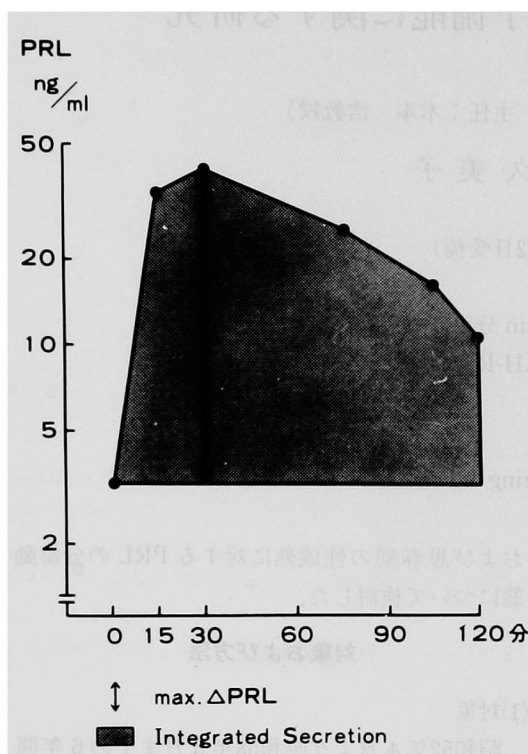


図1. TRH 投与後の PRL の反応
max. ΔPRL と integrated secretion

たが、全例5分以内に軽快した。LH-RH 負荷では副作用は認められなかった。

PRL の測定にはプロラクチン・リアキット(ダイナボット・ラジオアイソトープ研究所)を、LH の測定には LH キット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所)を用い、二抗体法による radioimmunoassay で二重測定をした。測定の際の標準として PRL では H.F. Friesen の検定、LH では英国の Medical Research Council の 2 nd. IRP-HMG の検定による標準を用いた、intra-assay coefficient of variation は PRL で 4.3 %, LH で 5.1 %, inter-assay coefficient of variation は PRL で 8.1 %, LH で 9.7 % であった。また、TRH 負荷試験では thyroid stimulating hormone (以下 TSH と略す) を測定し、著者らの方法により max. ΔTSH, 30分値/15分値×100 (Rt 30/15), 120分値/30分値×100 (Rt 120/30) を求めた⁵⁾。

TRH 負荷試験で、負荷後120分まで採血しえた52例(男児34例、女児18例)については、負

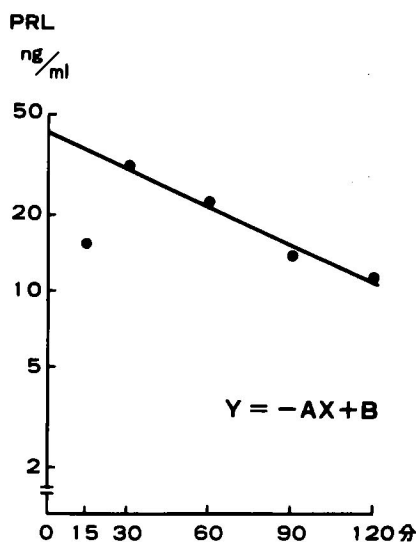


図2. TRH 投与後の PRL の反応
回帰直線による解析

荷後の PRL の分泌動態を以下の方法により解析した。

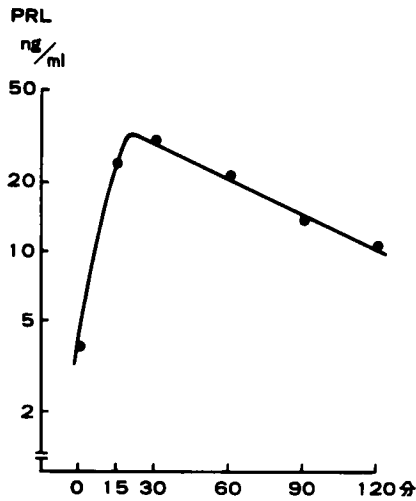
PRL の最大反応(純増加値、以下 max. ΔPRL と略す)として頂値より基礎値を減じた値を算出し、PRL の総分泌量 (integrated secretion, 以下 IS と略す)として基礎値と TRH 投与後の PRL の反応曲線によって囲まれた面積を算出した(図1)。

回帰直線式 $Y = -AX + B$ による TRH 投与後の PRL の分泌動態の解析では、各例について、PRL が頂値に達した後の各時点における PRL の実測値を対数変換した後、勾配 A と Y 切片値 B とを最小二乗法で求めた(図2)。次いで A より血清 PRL の半減期を算出した。

また、TRH 投与後の血清 PRL の分泌動態の解析に、下垂体の PRL 放出速度および血清 PRL の消失速度が一次反応により律速されることを前提とした two-compartment series dilution の解法を応用した。すなわち、奥野ら⁶⁾の TRH 投与後における血漿 TSH の分泌動態の解析法に従い、TRH 投与後、任意の時間 t を経過した時の血清 PRL 濃度 C を以下の式で示した。

$$C = \frac{\alpha}{\beta - \alpha} \cdot \frac{Q_0}{V} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) + C_0 e^{-\beta t}$$

e : 自然対数の底



$$C = \frac{\alpha}{\beta - \alpha} \cdot \frac{Q_0}{V} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) + C_0 e^{-\beta t}$$

図3. TRH 投与後の PRL の反応
two-compartment series dilution による解析

C_0 : PRL の基礎値

Q_0 : TRH 投与により下垂体から放出される PRL の総量

α : PRL の放出速度定数

β : PRL の消失速度定数

V : 血中に放出された PRL の distribution volume

Q_0/V : 単位血清あたりの PRL 放出量

各例について TRH 投与後の各時点における血清 PRL 濃度の実測値より、非線型回帰あてはめの一般的方法⁷⁾に従い、上記の式の parameter である α , β , Q_0/V をそれぞれ最小二乗法で求めた (図3)。PRL の実測値と回帰曲線の一致度の指標には multiple correlation coefficient を用い、血清 PRL の半減期は $0.693/\beta$ で求めた⁶⁾。

また、TRH 投与後の PRL の分泌動態を解析する簡便な指標として、著者らが TSH の分泌動態の解析に応用した方法⁵⁾に従い、個々の例について TRH 投与後の15分、30分、120分における PRL の実測値の比率を求め、指数で示した。これらの指数は、30分値/15分値 $\times 100$ (以下 Rp 30/15 と略す) と120分値/30分値 $\times 100$ (以下 Rp 120/30 と略す) とである。

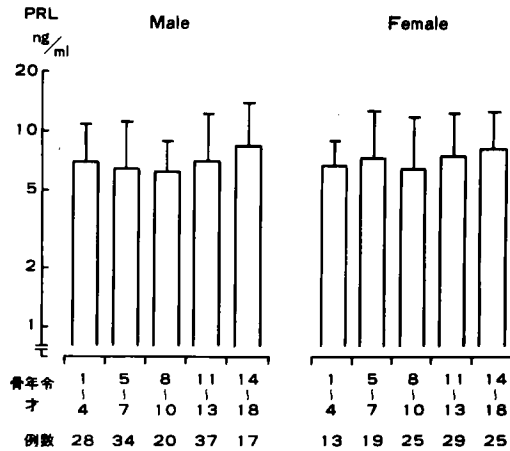


図4. PRL 基礎値と骨年齢

表1. 総分泌量に関する各 parameter の相関

	IS	B	Q_0/V
max. Δ PRL	0.914	0.911	0.947
IS		0.827	0.885
B			0.979

max. Δ PRL : 頂値より基礎値を減じた値
(16.3~141.3 ng/ml)

IS : 基礎値と反応曲線によって囲まれた面積
(798.0~8573.3 min $\cdot$ ng/ml)

B : 回帰直線式の Y 切片値
(33.9~245.1 ng/ml)

Q_0/V : 単位血清当りの PRL 放出量
(17.3~371.4 ng/ml)

次に、上記の各 parameter を分泌速度に関する parameter である α , Rp 30/15, 消失速度に関する parameter である β , Rp 120/30, 総分泌量に関する parameter である max. Δ PRL, IS, B, Q_0/V に分類し、それぞれを比較検討した。

LH-RH 投与後の LH の反応の解析には、最大反応 (純增加值, 以下 max. Δ LH と略す) を max. Δ PRL と同様に計算して求めた。

骨年齢については、杉浦、中沢のアトラス⁸⁾により判定し、性成熟度を Tanner らの方法^{9,10)}で評価した。

対象例を骨年齢により、男女別に 1~4 才, 5~7 才, 8~10 才, 11~13 才および 14~18 才に分類し、また性成熟度を Tanner 分類により

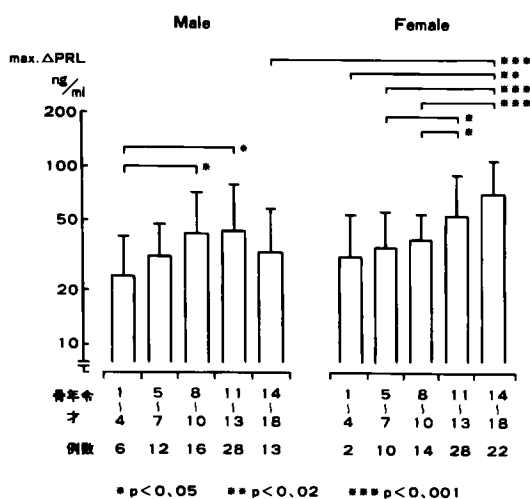


図5. max. ΔPRL と骨年齢

I 度と II～III 度および IV～V 度に分類した。更に Tanner 分類 I 度の症例を max. ΔLH により 30 mIU/ml 以上の群と未満の群とに分類した。

なお、血中ホルモン濃度の分布は対数正規分布 (log-normal pattern) を示すと報告されており¹¹⁾、また本研究においても血清 PRL 値、血清 LH 値、および個々の例で求めた上記の各 parameter は、すべて対数正規分布を示したので、parameter をすべて対数変換した後に統計処理し、幾何平均値 (geometric mean)、標準偏差 (standard deviation, 以下 SD と略す)、相関係数を算出した。有意差の判定には t 検定を用いた。

研 究 結 果

(I) PRL 基礎値

対象 247 例 (男児 136 例, 女児 111 例) を骨年齢により分類し、各骨年齢群における PRL 基礎値の幾何平均値 (−1 SD～+1 SD) を算出し、図 4 に示した。全対象の PRL 基礎値の幾何平均値は 7.1 ng/ml (4.6～11.0 ng/ml) で、骨年齢、性による差を示さなかった (図 4)。

(II) TRH 負荷試験による PRL の分泌動態

(1) PRL の頂値の出現時間

TRH 投与後、PRL の頂値は、投与後 15 分で男児 75 例のうち 46 例 (61.3%)、女児 76 例のうち 55 例 (72.4%) に出現し、投与後 30 分で他の全例に頂値が出現した。頂値の出現時間には、骨

年齢、性による差は認められなかった。

(2) 各 parameter の解析

two-compartment series dilution の解法を応用した数式モデル⁶⁾の放出速度定数 α が 19.9 hr⁻¹ 以上の異常高値を示した例が 52 例のうち 3 例にみとめられた。これらの異常値は著者らの TSH に関する研究結果⁵⁾と同様に、PRL 実測値の誤差の拡大と考えられ、3 例を対象より除外した。

PRL 実測値の対数と回帰直線式との相関では、全例が相関係数 0.98 以上 ($p < 0.001$) を示した。また、PRL 実測値と two-compartment series dilution の解法を応用した数式モデル⁶⁾による回帰曲線との一致度を示す multiple correlation coefficient は全例において 0.96 以上 ($p < 0.01$) を示した。

① 分泌速度に関する parameter の解析

分泌速度に関する parameter では、 α が 1.9～19.9 hr⁻¹、Rp 30/15 が 52.3～206.7% の範囲で、 α と Rp 30/15 との間に相関係数 −0.901 ($p < 0.001$) の負の相関が認められた。

① 消失速度に関する parameter の解析

消失速度に関する parameter では、A が 0.005～0.0010、Rp 120/30 が 13.0～39.6% の範囲で、A と Rp 120/30 との間に相関係数 −0.984 の負の相関が認められ、また β は 0.69～1.67 hr⁻¹ の範囲で、 β と Rp 120/30 との間に相関係数 −0.954 の負の相関が認められた。

A あるいは β より算出した PRL の半減期の幾何平均値 (−1 SD～+1 SD) はそれぞれ 42.5 分 (35.5～50.9 分) と 38.9 分 (31.1～48.6 分) で両者の間に差は認められず、また骨年齢、性による差も認められなかった。

③ 総分泌量に関する parameter の解析

総分泌量に関する各 parameter の相関係数を表 1 に示した。各 parameter はいずれも相互に $p < 0.001$ の正の相関を示し、特に max. ΔPRL と Q_0/V との相関、および Q_0/V と B との相関が強く、相関係数はそれぞれ 0.947、0.979 であった (表 1)。

総分泌量に関する parameter を検討した結果、max. ΔPRL が総分泌量 IS あるいは Q_0/V と強い相関を示したので、以後、max. ΔPRL を指

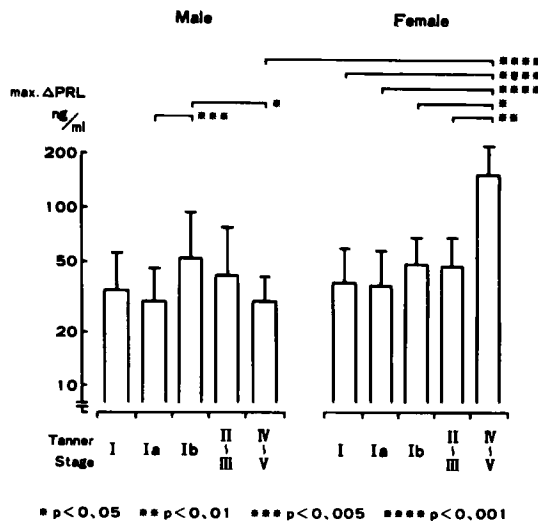


図6. max. ΔPRL と性成熟度

標として PRL の分泌予備能を検討した。

④max. ΔPRL の解析

(a)骨年齢による検討

図5に各骨年齢群の max. ΔPRL の幾何平均値 ($M \pm 1$ SD) を性別に示した。男児の max. ΔPRL は骨年齢の増加とともに上昇するが、11～13才をピークとして、それ以後では、むしろ低下した。女児においても、max. ΔPRL は骨年齢とともに増加するが男児と異なり、11～13才以後も更に増量し、14才以上になると女児の max. ΔPRL は男児に比して高値を示し、性差が認められた ($p < 0.001$, 図5)。

男児では骨年齢 1～10才で、骨年齢と max. ΔPRL との間に相関係数 0.511 ($p < 0.005$) の正の相関が認められた。女児ではすべての骨年齢で骨年齢と max. ΔPRL との間に正の相関が認められ、1～18才で相関係数は最大となり、0.527 ($p < 0.001$) であった。

(b)性成熟度による検討

TRH と LH-RH による負荷試験を行なった 109例 (男児55例, 女児54例) について、性成熟過程における max. ΔPRL の変動を図6と表2に示した。対象児を Tanner の成熟度分類により I 度と II～III 度および IV～V 度に分類し、更に I 度の症例を max. ΔLH の値により 30 mIU/ml 未満群 (Ia) と 30 mIU/ml 以上群 (Ib)

表2. max. ΔPRL の性成熟度による変化

性	Tanner 分類	max. ΔLH (mIU/ml)	例数	幾何平均値 (ng/ml)	-1 SD	+1 SD
男児	I		37	35.05	21.57	56.95
	Ia	<30	24	30.54	20.16	46.27
	Ib	≥30	13	52.80	30.66	90.92
	II～III	≥30	12	41.95	23.05	76.33
	IV～V	≥30	6	33.92	22.47	51.20
女児	I		20	38.02	23.87	60.54
	Ia	<30	16	36.28	22.66	58.10
	Ib	≥30	4	48.10	33.82	68.41
	II～III	≥30	6	46.95	31.93	69.04
	IV～V	≥30	28	75.50	53.48	106.58

とに細分類した。

男児では、Ib 群 (思春期初期と考えられる症例) の max. ΔPRL が最高値を示し、Ib の max. ΔPRL は Ia 群および IV～V 度群の max. ΔPRL に比し高値を示した ($p < 0.005$, $p < 0.05$)。一方、女児では、IV～V 度群の max. ΔPRL が最高値を示し、女児の他の群に比し高値であり、また男児の IV～V 度群に比しても有意に高値を示し、IV～V 度群では性差が認められた ($p < 0.001$, 図6, 表2)。

男児では、Tanner 分類 I 度, I～II 度, I～III 度の各群において骨年齢と max. ΔPRL との間に正の相関を認めたが、I 度群の相関係数が 0.416 ($p < 0.01$) と最大であった。I 度群の男児例を更に max. ΔLH で分類し、骨年齢と max. ΔPRL との相関を図7に示した。前述の如く、男児の Ib 群の max. ΔPRL は、Ia 群に比し有意に高値を示し ($p < 0.005$)、骨年齢も Ib 群が有意に高値を示した ($p < 0.001$)。

一方、女児では、Tanner 分類 I～V 度で骨年齢と max. ΔPRL との間に相関係数 0.545 ($p < 0.001$) の正の相関が認められた。

(c) LH 分泌予備能による検討

TRH と LH-RH による負荷試験を実施した 109例 (男児55例, 女児54例) について、max. ΔPRL と max. ΔLH との相関を検討した。男児では、骨年齢 1～10才および Tanner 分類 I 度で、max. ΔPRL と max. ΔLH とは、それぞれ相関係数 0.503, 0.407 ($p < 0.05$) の正の相関を示した。一方、女児では、骨年齢 1～14才で max. ΔPRL と max. ΔLH との間に相関係数

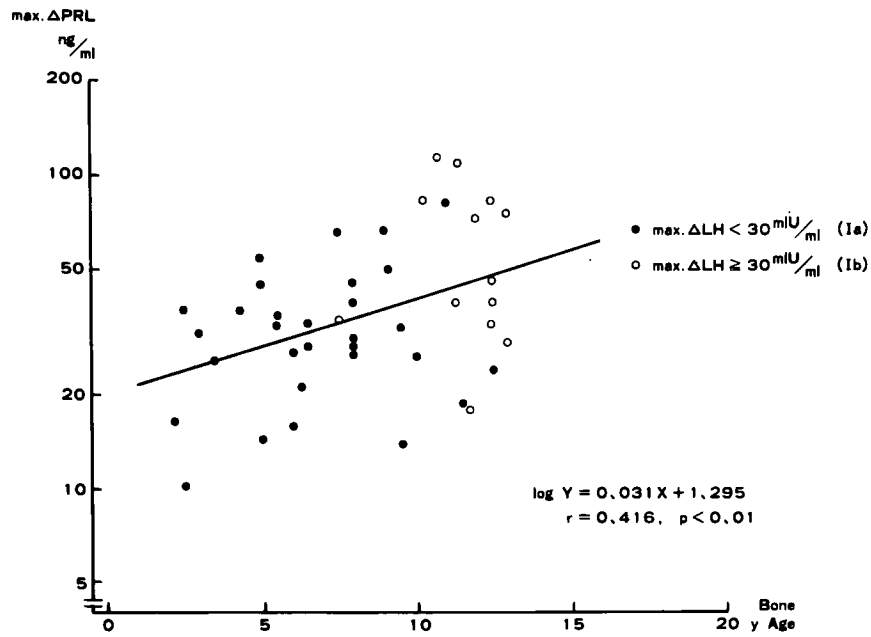


図 7. Tanner 分類 I 度の男子における max. Δ PRL と骨年齢との相関

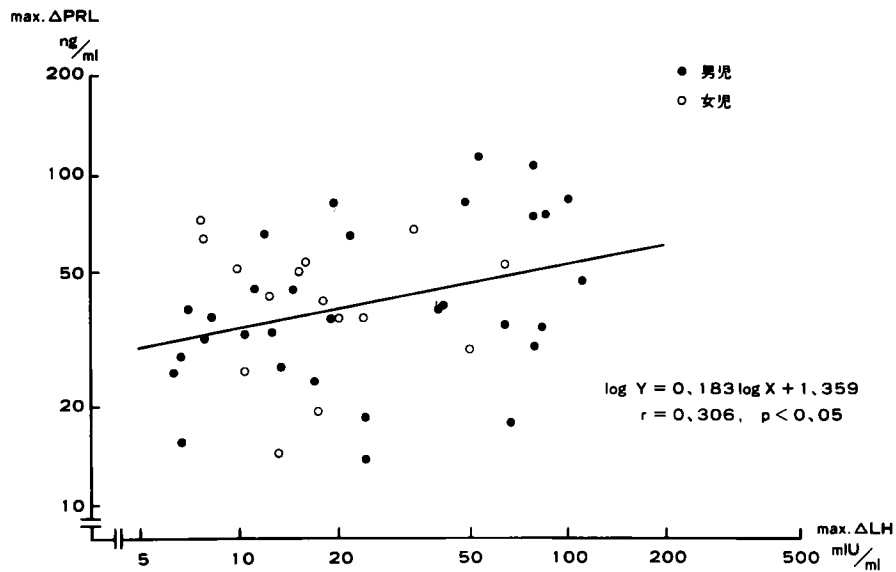


図 8. Tanner 分類 I 度の症例における max. Δ PRL と max. Δ LH との相関

0.338 ($p < 0.05$) の正の相関が認められ、以後、骨年齢が増加しても、相関係数に有意の変動はみられず、また Tanner 分類 I ~ V 度で相関係数 0.363 ($p < 0.05$) の正の相関が認められた。

図 8 に Tanner 分類 I 度の男女における max.

Δ PRL と max. Δ LH との相関を示した、相関係数は 0.306 ($p < 0.05$) であった。

図 9 に 女児 における max. Δ PRL と max. Δ LH との相関を示した、相関係数 0.359 ($p < 0.01$) の正の相関が認められ、初潮以後の女児

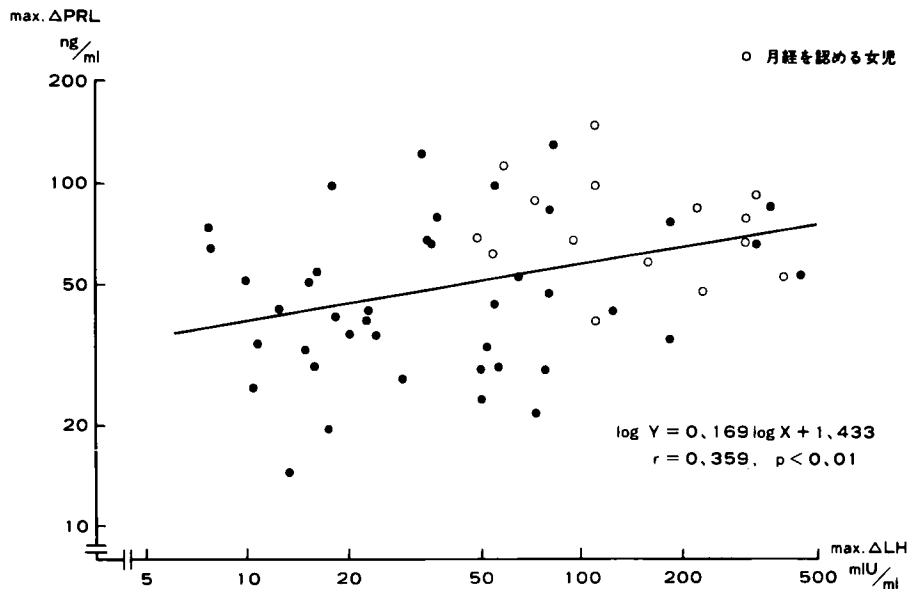


図9. 女児における max. ΔPRL と max. ΔLH との相関

では、初潮前の女児に比して、max. ΔLH も max. ΔPRL もともに高値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.001$).

(d) TSH 分泌予備能による検討

TRH 負荷試験を実施した151例 (男児75例, 女児76例) について、TSH の分泌動態の簡便な parameter である max. ΔTSH, 30分値/15分値×100 (Rt 30/15), 120分値/30分値×100 (Rt 120/30) と max. ΔPRL との相関を検討したが、甲状腺機能が正常である例では、TSH と PRL との間に相関は認められなかった。

考 按

乳児期以後の小児における PRL 基礎値については比較的多数の研究が報告されており、思春期までは PRL 基礎値に年令差、性差は認められず、思春期で初めて女児の基礎値が男児に比し、や、高値を示すと報告されている¹²⁻¹⁶⁾。女児の月経周期による PRL 基礎値の変動に関しては、基礎値が排卵期および黄体期において卵胞期に比し、や、高値を示す報告^{12,17)}と差を認めない報告¹⁸⁾とがあり、見解が一致していない。また、PRL 基礎値の季節的変動¹⁷⁾あるいは著しい肥満と視床下部一下垂体系の障害による

PRL の分泌抑制などが報告¹⁹⁾されている。しかし、これらの報告における PRL 基礎値の変動範囲は軽微であり、有意差は認められるが、いずれの基礎値も正常とされている 20 ng/ml 以下^{20,21)}である。

本研究においては、体重が +2 SD 以上の肥満児を除外し、また初潮以後の女児では卵胞期に検査を行なったが、PRL 基礎値に年令差も性差も認められず、従来の報告¹²⁻²¹⁾と一致した。

次に、TRH 負荷試験における TRH の投与量について、成人では一般には 500 μg が常用されている²²⁾。小児における TRH 投与量について、検討された報告は少ないが、成人に準じて体重当り 5~10 μg/kg、最大量 500 μg を投与している報告^{20,21,23,25)}が多い。著者は、下垂体刺激により PRL の最大反応を得る目的で、TRH の投与量を体重当り 10 μg/kg、最大量 500 μg とした。

一方、LH-RH の投与量について、成人男性で LH-RH の 5~400 μg の範囲と LH の反応との間に用量反応関係が認められ²⁶⁾、一般に 100 μg が常用されている。小児では、LH-RH の 2 μg/kg と 10 μg/kg²⁷⁾、および体表面積当り 57~220 μg/m²²⁸⁾の範囲で、投与量により LH の反応に

差が認められていない。本研究では、下垂体刺激により LH の最大反応を得る目的で、LH-RH の投与量を $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、最大量 $100 \mu\text{g}$ とした。

Bourguignon ら¹¹⁾によると、LH-RH 負荷後の max. ΔLH と LH の総分泌量とは相関係数 0.89 ($p < 0.001$) の正の相関を示し、max. ΔLH は LH の分泌反応の指標となりうると考えられたので、本研究では max. ΔLH を LH の分泌予備能の指標とした。

TRH 負荷後の PRL の分泌動態に関しては、従来、詳細に解析されていない。そこで本研究では、著者らが TRH 負荷後の TSH の分泌動態に関する研究⁵⁾で応用した解析法と同様な方法で PRL の分泌動態を詳細に検討した。

まず、TRH 負荷後における PRL の分泌動態の解析法として、最小二乗法で求められる PRL の回帰直線式を応用したが、この方法は ovine PRL を静注した rat の実験で、血漿 PRL 濃度が片対数グラフ上で時間の経過とともに直線的に減少する事実²⁹⁾により、解析法として容認される。本研究においても TRH 投与後、PRL が頂値に達した後、各時点における PRL 実測値の対数と回帰直線とは、全例において 0.9 以上の相関係数を示し、この方法が TRH 投与後の PRL の分泌動態の解析に応用しうることを立証した。

次に、PRL の分泌動態を示す two-compartment series dilution の解法を応用した数式モデルでは、以下の事項を前提条件としている⁶⁾。即ち、(1) TRH により下垂体から放出される PRL の放出速度は、一次反応 (first-order reaction) によって決定される。(2) 放出された PRL は単一の compartment に分布する。(3) 血清 PRL の消失速度は、一次反応によって決定される。これらの条件のうち、(1) については現在まで実証されていない。(2) について、投与された薬剤の distribution volume が単一の compartment として処理しうる経験的事実に加えて、two-compartment open model あるいは non-compartmental analysis を応用して PRL の distribution volume を算出することが可能であるので、この volume は単一の component として処理されうると報告されている³⁰⁾。(3) については、ovine PRL を静注した rat の実験で PRL の disappear-

ance curve が single fast component であることが報告されている²⁹⁾。従って、上記の 3 条件のうち 2 条件は満足されており、また、数式モデルと PRL 実測値との一致度の指標である multiple correlation coefficient が全例において 0.96 以上を示しており、この数式モデルは TSH のみならず PRL の分泌動態解析にも十分応用されうると考えられた。

次に、分泌速度に関する parameter である放出速度定数 α と著者が初めて parameter として用いた $R_p 30/15$ とは良好な相関を示し、年令差、性差も認められず、 $R_p 30/15$ は分泌速度の簡便な指標として臨床的に応用しうると考える。また、消失速度に関する parameter である回帰直線式の勾配 A、消失速度定数 β 、 $R_p 120/30$ も年令、性による差を示さず、 $R_p 120/30$ と A あるいは β との間には良好な相関が認められたので $R_p 120/30$ は消失速度の簡便な指標として用いられると考える。

PRL の半減期は一般には $20 \sim 30$ 分と推定されているが、rat に ovine PRL を投与した実験で、血中 PRL の消失曲線は、急速相と緩徐相の 2 相よりなるとする説^{31,32)}と急速相のみであるとする説²⁹⁾があり、後者では、PRL の半減期は $6 \sim 12$ 分と報告されている。本研究では、回帰直線式の勾配 A あるいは消失速度定数 β よりそれぞれ PRL の半減期を算出したが、両者の間に有意差は認められず、いずれも約 40 分であった。本研究において、血清 PRL の消失速度は一次反応によって決定されることが立証され、血中 PRL の消失曲線は急速相のみであるとする見解と一致するが、対象あるいは実験方法の差により PRL の半減期に差がみられたと考えた。

総分泌量に関する parameter は、前述の如く、いずれも相互に高い相関を示した。下垂体の PRL 分泌予備能を示すと考えられている IS は max. ΔPRL と強く相関し、 Q_0/V も max. ΔPRL と強く相関した。従って、PRL の分泌予備能の指標として、算出に複雑な計算を必要とする IS、B、 Q_0/V の代わりに max. ΔPRL を用いることが可能であり、本研究で確認された max. ΔPRL の変動は、総分泌量に関する parameter の変動を反映していると考えられた。

小児を対象とした TRH 投与後の PRL の分泌反応に関する研究は、比較的少なく、従来、TRH 投与後15～30分で血清 PRL 値は頂値に達し、その分泌パターンは成人と同様であると報告されている^{12,20,21,33,34)}が、いずれの報告も症例数が少なく、PRL の分泌パターンを年令別、性別に詳細に検討した報告はみられない。本研究では、研究対象を性、骨年令、性成熟度、および LH の分泌予備能の指標である max. Δ LH で分類し、max. Δ PRL を指標として、PRL の分泌予備能を検討した。

TRH 投与後の PRL の頂値の出現は、諸家の報告^{12,20,21,33-35)}と一致して、本研究においても全例、TRH 投与後15～30分でみられた。しかし、max. Δ PRL に関しては、骨年令、性により、明らかな差異が認められ、諸家の報告と異なる新しい知見を得た。すなわち、Tanner 分類 I 度で max. Δ LH が30mIU/ml 未満、骨年令11才までの思春期前～初期では、max. Δ PRL は、性差を示さず、骨年令とともに増量するが、Tanner 分類 IV～V 度、max. Δ LH が30mIU/ml 以上の思春期後期にいたると、max. Δ PRL には明らかな性差が認められ、骨年令14才以後の男児では max. Δ PRL は低下し、女児では上昇した。

また、男児では思春期中期 (Tanner 分類 IV 度) まで、女児では思春期後期 (Tanner 分類 V 度) まで、PRL の分泌予備能 (max. Δ PRL) と LH の分泌予備能 (max. Δ LH) とは良好な相関を示し、PRL と LH との分泌予備能は、骨年令の加令とともに、ほぼ平行して増加することを明らかにした。

女児の思春期後期における PRL の分泌予備能の増加には、血清 estrogen 値の上昇が関与し、男児の思春期後期にみられた PRL の分泌予備能の低下には、血清 testosterone 値の上昇が関与していると考えられるが、testosterone の PRL 分泌予備能に対する作用は、negative feed back による抑制作用であるという報告³⁶⁾と testosterone が estrogen に代謝されて PRL 分泌予備能を増加させるという相反する報告³⁷⁾がみられ、PRL の分泌予備能に及ぼす testosterone の影響は十分には解明されていない。

性成熟度による PRL と LH の分泌予備能の変動には、内因性 LH-RH 分泌の影響が考えられる。すなわち、原発性性器發育不全により内因性 LH-RH 分泌が亢進している Turner 症候群で、estrogen の分泌が殆ど認められないにもかかわらず、PRL の分泌予備能は増大している³⁸⁾こと、及び内因性 LH-RH 分泌が亢進している precocious puberty で PRL の反応が増大している³⁹⁾ことが報告されており、更にヒトに、LH-RH agonist を投与すると、血清 PRL 値が上昇するという報告⁴⁰⁾もみられる。最近では、LH と PRL の分泌が共通の neuroendocrine mechanism を介するという報告⁴¹⁾もあり、これらの報告は内因性 LH-RH の増加が LH の分泌予備能の増大のみならず、PRL の分泌予備能の増大にも大きく関与している可能性を示唆している。

一方、思春期発来に関する PRL の生理的意義については、その作用を否定する意見^{12,42,43)}と積極的にその作用を認める意見^{44,45)}が報告されている。Wuttke⁴⁴⁾は、PRL が dopaminergic system の活性化を惹起し、次いで gonadotropin の分泌放出がおこり、思春期が発来するという説を発表した。Beck⁴⁵⁾はこの説を rat の実験で証明し、松浦⁴⁶⁾は、思春期直前に dopaminergic system の成熟がみられ、その成熟には PRL が関与することを報告している。

本研究で、経時的に TRH、LH-RH 負荷試験を施行しえた症例では、LH の分泌予備能の増大が PRL の分泌予備能の増大に比して、早期に認められた。このことは、思春期の発来には LH の分泌予備能の増大が一義的であり、PRL の分泌予備能の増大は二義的であることを示唆していると考ええる。同一症例では LH の分泌予備能の増加は PRL の分泌予備能の増加に先行しており、PRL が思春期発来にいかなる生理的意義を持つかは、いまだ不明で、今後の研究課題である。

結 語

小児の下垂体の PRL の分泌予備能を検討する目的で、1～18才の正常小児247例について、PRL の基礎値、TRH 負荷による PRL の反応、

および LH-RH 負荷による LH の分泌予備能を測定し、以下の結論を得た。

(1) PRL の基礎値は骨年令、性による差を示さず、その幾何平均値 ($-1\text{ SD} \sim +1\text{ SD}$) は 7.1 ng/ml ($4.6 \sim 11.0\text{ ng/ml}$) であった。

(2) TRH 負荷による PRL の分泌動態の簡便な指標として、 $\text{max. } \Delta\text{PRL}$ (TRH 負荷後頂値より基礎値を減じた値), $\text{Rp } 30/15$ (30分値/15分値 $\times 100$), $\text{Rp } 120/30$ (100分値/30分値 $\times 100$) を算出した。これらの指標は、それぞれ、two-compartment series dilution の解法による数式モデルの単位血清当りの PRL 放出量、放出速度定数、消失速度定数と良好な相関を示し ($p < 0.001$)、PRL 実測値と数式モデルの回帰曲線との一致度も良好であった。また、 $\text{max. } \Delta\text{PRL}$ は PRL の総分泌量と良好な相関を示し ($p < 0.001$)、下垂体の PRL 分泌予備能の指標として適当であると考えられた。

(3) $\text{max. } \Delta\text{PRL}$ (PRL の分泌予備能) は、思春期初期まで、加齢とともに増大し、性差もみと

められないが、思春期中～後期になると、男児では思春期初期に比して減少するのに対し、女児では更に増大した。 $\text{max. } \Delta\text{PRL}$ は、男児では思春期中期まで、女児では思春期後期まで、加齢とともに LH の分泌予備能と平行して増大するが、同一症例においては、LH の分泌予備能の増大が PRL の分泌予備能の増大に先行した。(4) PRL の分泌予備能の増大には、幼児から学童期では LH-RH が、思春期にいたると、更に testosterone 及び estrogen が関与すると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲いただきました岡山大学医学部小児科学教室木本 浩教授に深謝いたします。研究上の詳細な御指導をいただきました樋口譲二先生に感謝いたします。また、岡山大学医学部小児科学教室の諸先生の御協力に謝意を表します。

本論文の要旨は、第83回日本小児科学会総会(昭和55年5月、三重)、第84回日本小児科学会総会(昭和56年5月、徳島)において発表した。

文 献

1. Bern, H.A. and Nicoll, C.S.: The comparative endocrinology of prolactin. *Recent Prog. Horm. Res.* **24**, 681—720, 1968.
2. Hwang, P., Guyda, H. and Friesen, H.: Purification of human prolactin. *J. Biol. Chem.* **247**, 1955—1958, 1972.
3. Hauth, J.C., Parker, C.R., Jr., MacDonald, P.C., Porter, J.C. and Johnston, L.M.: A role of fetal prolactin in lung maturation. *Obstet. Gynecol.* **51**, 81—88, 1978.
4. Kirby, R.W., Kotchen, T.A. and Rees, E.D.: Hyperprolactinemia-A review of recent clinical advances. *Arch. Intern. Med.* **139**, 1415—1519, 1979.
5. 荒木久美子, 神崎 晋, 片山雅博, 樋本裕介, 内田良幸, 小倉威郎, 藤田千春, 樋口譲二, 木本 浩: 小児の TRH 負荷試験における thyroid stimulating hormone の分泌動態の解析. 岡山医学会雑誌, 96巻3・4号に掲載予定.
6. 奥野晃正, 中山久美子, 滝本昌俊, 田口哲夫, 松浦信夫: 数式モデルを用いた TRH 投与後の血漿 TSH 動態解析. 日内分泌会誌. **53**, 1202—1210, 1977.
7. Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: *Statistical Methods*, 6th Ed., Iowa state university press, Ames, p. 465. 1967.
8. 杉浦保夫, 中沢 修: 骨年令—骨格発育の X 線診断—. 中外医学社, 東京, 1979.
9. Marshall, W.A. and Tanner, J.M.: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Childh.* **44**, 291—303, 1969.
10. Marshall, W.A. and Tanner, J.M.: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Dis.*

- Childh.* **45**, 13—23, 1970.
11. Bourguignon, J.P., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Wolter, R. Malvaux, P., Craen, M., L Du Caju, M.V., Ernould, C. and Franchimont, P.: Hypopituitarism and idiopathic delayed puberty: A longitudinal study in an attempt to diagnose gonadotropin deficiency before puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **54**, 733—743, 1982.
 12. Guyda, H.J. and Friesen, H.G.: Serum prolactin levels in humans from birth to adult life. *Pediatr. Res.* **7**, 534—540, 1973.
 13. Ehara, Y., Yen, S.S.C. and Siler, T.M.: Serum prolactin levels during puberty. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **121**, 995—997, 1975.
 14. Lee, P.A., Xenakis, T., Winer, J. and Matsenbauch, S.: Puberty in girls: Correlation of serum levels of gonadotropins, prolactin, androgens, estrogens, and progestins with physical changes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **43**, 775—784, 1976.
 15. Apter, D., Pakarinen, A. and Vihko, R.: Serum prolactin, FSH and LH during puberty in girls and boys. *Acta Paediatr. Scand.* **67**, 417—423, 1978.
 16. Tomita, Y., Akasofu, K., Araki, K., Seki, K., Yamashiro, G., Aratani, J. and Nishida, E.: Changes of serum concentrations of dehydroepiandrosterone, its sulfate, 11-deoxy-17-ketosteroids, cortisol, estradiol, testosterone, prolactin and gonadotropins in normal prepubertal and pubertal females. *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.* **33**, 1780—1788, 1981.
 17. Djursing, H., Hagen, C., Møller, J. and Christiansen, C.: Short-and long-term fluctuations in plasma prolactin concentration in normal subjects. *Acta Endocrinol.* **97**, 1—6, 1981.
 18. Baumgarten, S., Römmeler, A., Post, K.G. and Hammerstein, J.: Serum levels of prolactin, TSH and gonadotrophins following LRH/TRH-double stimulation tests during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol.* **99**, 481—486, 1982.
 19. Cacciari, E., Frejville, E., Dblsamo, A., Cicognani, A., Pirazzoli, P., Bernardi, F. and Zappulla, F.: Disordered prolactin secretion in the obese child and adolescent. *Arch. Dis. Childh.* **56**, 386—389, 1981.
 20. 大島一洋, 斉藤史郎, 西庄かほる, 白川悦久, 河野 登, 宮尾益英: プロラクチンと内分泌疾患. 小児内科, **10**, 533—538, 1978.
 21. 白川悦久, 河野 登: 血漿 prolactin. 小児内科, **12**, 1721—1723, 1980.
 22. Jacobs, L.S., Snyder, P.J., Utiger, R.D. and Daughaday, W.H.: Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **36**, 1069—1073, 1973.
 23. 河野 登: 成長障害児の睡眠時における下垂体ホルモン分泌動態に関する研究. 第2編プロラクチンについて. 日児誌, **83**, 57—65, 1979.
 24. 松浦幹夫: プロラクチン分泌に関する研究. —第1編小児期における臨床的な意義—. 日大医誌, **39**, 94 947—955, 1980.
 25. 野原八千代, 松浦信夫: TSH と TRH 負荷試験. 小児内科, **12**, 1712—1716, 1980.
 26. 青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 寺川直樹, 谷沢 修, 倉智敬一: 合成 LH-Releasing Hormone 投与による下垂体性 Gonadotropin 分泌予備能検査. 日内分泌会誌, **48**, 578—587, 1972.
 27. 諏訪域三, 田中敏章, 前坂機江: 小児における LH-RH テストの診断的意義. —自験90例についての検討—. ホルモンと臨床, **24**, 757—767, 1976.
 28. 原山女那々子: 小児期における性腺刺激ホルモン(FSH 及び LH)分泌能に関する研究. 第1編正常小児の性腺刺激ホルモン (FSH 及び LH) の血中濃度と LH-RH 負荷検査成績について. 日児誌, **79**, 345—356, 1975.

29. Diamond, E.J., Khan, S., Paul, M.A., Koprak, S. and Hollander, V.P.: Chronic administration of pharmacological doses of ovine prolactin decreases hormone disappearance. *Endocrinology* 106, 952—959, 1980.
30. Oppenheimer, J.H., Schwartz, H.L. and Zurks, M.I.: Determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by noncompartmental analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41, 319—324, 1975.
31. Grosvenor, C.E.: Disappearance rate of exogenous prolactin from serum of female rats, *Endocrinology* 80, 195—200, 1967.
32. van der Gugten, A.A. and Kwa, H.G.: Disappearance rate of bovine prolactin from plasma of female rats studied at intervals of up to 160 minutes by radioimmunoassay. *Acta Endocrinol.* 64, 718—725, 1970.
33. Franks, S. and Brook, C.G.D.: Basal and stimulated prolactin levels in childhood. *Horm. Res.* 7, 65—76, 1976.
34. Abe, K., Matsuura, N., Fujieda, K., Kato, T., Nohara, Y., Mikami, Y. and Fukushima, N.: Prolactin response to arginine in children with hyperthyroidism and primary hypothyroidism. *Eur. J. Pediatr.* 139, 118120, 1982.
35. Beck, W. and Wuttke, W.: Diurnal variations of plasma luteinizing, follicle-stimulating hormone, and prolactin in boys and girls from birth to puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50, 635—639, 1980.
36. Beck, W., Schwarz, S., Heidemann, P.H., Jentsch, E., Stubbe, P. and König, A.: Hypergonadotropic hypogonadism, SHBG deficiency and hyperprolactinaemia: A transient phenomenon during induction chemotherapy in leukemic children. *Eur. J. Pediatr.* 138, 216—220, 1982.
37. Morley, J.E., Sawin, C.T., Carlson, H.E., Longcope, C. and Hershman, J.M.: The relationship of androgen to the thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in hypogonadal and normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52, 173—176, 1981.
38. 月館幸一, 森 理, 小川正道, 三輪憲治, 矢澤 武, 山中 晶: ターナー症候群における下垂体機能一特に TRH 試験におけるプロラクチン過大反応について一. *日児誌*, 87, 2191—2197, 1983.
39. 諏訪域三, 前坂機江, 横谷 進: 中枢性思春期早発症の病因, ならびに病因別にみた LHRH テストの検討. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班. 昭和55年度研究報告書, pp. 235—239, 1981.
40. Casper, R.F. and Yen, S.S.C.: Simultaneous pulsatile release of prolactin and luteinizing hormone induced by luteinizing hormone-releasing factor agonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52, 934—936, 1981.
41. Cetel, N.S. and Yen, S.S.C.: Concomitant pulsatile release of prolactin and luteinizing hormone in hypogonadal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56, 1313—1315, 1983.
42. Warne, G.L., Fd ter, J.N., Faiman, C., Reyes, F.I. and Winter, J.S.D.: The relationship of adrenal androgens to the secretory patterns for cortisol, prolactin, and growth hormone during early puberty. *Pediatr. Res.* 13, 211—213, 1979.
43. Demura, R., Ono, M., Demura, H., Shizume, K. and Oouchi, H.: Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17-estradiol in the human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54, 1246—1250, 1982.
44. Wuttke, W. and Gelato, M.: Maturation of positive feedback action of estradiol and its inhibition by prolactin in female rats. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.* 16, 349—362, 1976.
45. Beck, W., Hancke, J.L. and Wuttke, W.: Increased sensitivity of dopaminergic inhibition of lute-

- inizing hormone release in immature and castrated female rats. *Endocrinology* **102**, 837—843, 1978.
46. 松浦幹夫：プロラクチン分泌に関する研究。—第2編ラットにおけるプロラクチン分泌機構。とくにドパミン系の成熟についての検討—。日大医誌, **39**, 957—962, 1980.
47. Shah, R.P., Leavens, M.E. and Samaan, N.A.: Galactorrhea, Amenorrhea and hyperprolactinemia as manifestations of parasellar meningioma. *Arch. Intern. Med.* **140**, 1608—1612, 1980.
48. Advis, J.P., Richards, J.S. and Ojeda, S.R.: Hyperprolactinemia-induced precocious puberty: Studies on the mechanism(s) by which prolactin enhances ovarian progesterone responsiveness to gonadotropins in prepubertal rats. *Endocrinology* **108**, 1333—1342, 1981.

A study of the pituitary prolactin reserve in normal children

Kumiko ARAKI

Department of Pediatrics Okayama University Medical School

(Director: Prof. H. Kimoto)

In order to assess the change in the pituitary prolactin (PRL) reserve during development, serum prolactin response to TRH and serum LH response to LH-RH were studied in 247 normal children aged from 1 to 18 years. The basal PRL level, of which the geometric mean ($-1SD$ and $+1SD$) was 7.1 (4.6–11.0) ng/ml, was not affected by bone age or sex. The maximum increment in serum PRL above the baseline level ($\max.\Delta PRL$) correlated well both with the integrated secretion of PRL ($p < 0.001$) and with the serum PRL releasing value per minute computed from the mathematical model of Okuno et al. (1977): $C = \frac{\alpha}{\beta - \alpha} \cdot \frac{Q_0}{V} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) + C_0 e^{-\beta t}$ [α : rate constant for PRL release, β : rate constant for PRL elimination, Q_0/V : serum PRL releasing value per minute]. Hence, $\max.\Delta PRL$ can serve as a reliable index of the pituitary PRL reserve. The $\max.\Delta PRL$ increased with advancing age until early puberty in both sexes. Thereafter, however, the $\max.\Delta PRL$ decreased in boys, while it continued to increase in girls. In parallel with the increase in $\max.\Delta PRL$, the pituitary LH reserve increased with advancing age until early puberty in boys and until late puberty in girls. In each of the individuals, studied, the rise in the LH reserve always preceded that in the PRL reserve. It seemed likely that in prepubertal children the pituitary PRL reserve was modulated by LH-RH, but after puberty by testosterone and estrogen as well.