

乳癌患者における血漿Prolactin の分泌動態に関する臨床的研究

岡山大学医学部第二外科教室（主任：寺本滋教授）

板 垣 文 夫

（昭和53年2月27日受稿）

I 緒 言

下垂体前葉より分泌される Prolactin（以下 PRL という）と乳癌との関係については近年多数の研究成績が報告されており、マウスやラットの乳癌では、PRL がその発生と増殖に促進的に作用することについては細部の点でやや異なる効果がみられるものの、ほぼ一定した結果が得られているようである。すなわち、ラットでは自然発生乳癌でも発癌剤で誘発された乳癌でも、腫瘍の増殖は PRL 投与で促進され、PRL の分泌抑制によって腫瘍の退縮がおこることが知られており^{1),2),3),4)}、マウスでも自然発生乳癌の発生頻度が PRL の持続的な分泌増加によって著明に上昇し^{5),6)}、その持続的抑制によって低下する⁷⁾ことがあきらかにされている。PRL のこのような効果は無処置のラットでもみられる⁴⁾ほかに、卵巣摘除⁴⁾、卵巣副腎摘除⁸⁾の動物でもみられることから、卵巣ホルモンや副腎皮質ホルモンを介さない PRL の直接的な効果と解されている反面、無処置の動物や、上記の処置をうけたのち卵巣移植をうけた動物では PRL の増殖促進作用が長期にわたり強力にあらわれる⁹⁾ことから、PRL の黄体刺激作用にもとづいて分泌される Progesterone を介しての間接的な効果が含まれていることも否定はできない。

このように動物の乳癌においては PRL の増殖促進効果があきらかとされているのに対し、ヒトの乳癌の発癌と進展に関する PRL の効果についてはなお不明であるとしても過言でなく、近年、転移を有する乳癌患者では健康人に較べて PRL 基礎値が高値を示すとする報告¹⁰⁾や、PRL の分泌抑制が乳癌転移病巣の退縮に有効であったとする報告^{11),12)}がみられるが、また、これらを否定する報告^{13),14)}もあり、

なお一定した見解には達していない。

ヒトの乳癌では、Estrogen に対する依存性の有無があり、またその程度も異なることはすでによく知られているところであり、PRL 依存性についても同様のことがあって、それが、上述の相違の一因となっていることは推定できるが、ヒトの乳癌にも PRL 依存性があるとするならば、治療にあたっては、常にそれに対する配慮と対策を要することとなる。

このような課題を解明する一端として、著者はまず乳癌患者における PRL の分泌動態を把握することが重要と考え、乳癌患者における血中 PRL 値の測定をおこない、健康人との差違の有無を求めると共に、それが乳癌の病態の上に如何に反映されているかを癌の進展度ならびに組織像について調査したので、その結果を報告する。

なお、PRL 値はその基礎値のほかに、最近、Thyroid-Stimulating Hormone とともに PRL の分泌を刺激する作用を有する^{15),16)}ことが判明した Thyrotropin-Releasing Hormone（以下 TRH という）を投与した際の PRL 値をも経時的に測定することにより、TRH 負荷に対する反応動態についても検討を加えた。

II 研究対象ならびに研究方法

A. 研究対象

昭和49年1月から昭和52年7月までに岡山大学医学部附属病院第2外科に入院した乳癌患者を対象とした。そのうちわけは初回治療患者57名および再発患者4名の計61名であった。

乳癌患者における病期および組織分類は乳癌取扱い規約¹⁷⁾における *tnM* 分類および組織学的分類によった。

なお対照群として閉経前の健康成人女性10名を選

んだ。

B. 研究方法

1. 採血

朝食を絶食し、まず基礎値測定のために午前9時に採血した後、合成 TRH を静注し、投与後15分、30分、60分、90分と経時的に採血した。ヘパリン加で採血した血液は、2500 rpm で15分間遠心して血清を分離し、測定まで-20℃で凍結保存した。閉経前の乳癌患者および健康成人女性における採血は月経後10日目を基準とした。

2. Prolactin の測定

a) PRL の測定にはミドリ十字 K.K. の CIS (CEA-IRE-SORIN)-PRLKit を使用し、Radioimmunoassay 法によった。

Kit の内容は

- 1) 125 I 標識プロラクチン (約1.5 μ Ci)
- 2) 標準プロラクチン (8000 μ U)
- 3) 第1抗体 (抗プロラクチン家兎血清)
- 4) 第2抗体 (抗家兎 γ -グロブリン山羊血清)
- 5) リン酸緩衝液 (0.05 M \cdot PH 7.5, 0.5% BSA)
- 6) 牛アルブミン血清 Tween 20

である。

b) 試薬の調製は以下に述べる方法によった。

- 1) リン酸緩衝液 (Buffer)
用時、再蒸留水400 ml で溶解し、2~4℃で保管した。
- 2) 125 I-プロラクチン
用時、Buffer 10 ml を加えて溶解した。溶解後の放射能濃度は約150 μ Ci/ml である。
- 3) 標準プロラクチン
用時、Buffer 2 ml を加えて溶解した。
- 4) 第1抗体 (Antiserum)
用時、Buffer 10 ml を加えて溶解した。
- 5) 第2抗体 (Immunosorbant)
活性セルロースに固定された第2抗体を、用時、予め0.25 ml の Tween 20を加えた Buffer 50 ml に懸濁した。

c) 標準液は、前記の標準プロラクチンで調製した標準母液 [4,000 μ U(100 ng)/ml] から、次の方法によって4,000 μ U(=100 ng)/ml ~ 500 μ U(=1.25 ng)/ml 濃度の標準液(Standard 1~7) を作製した。

- 1) 標準母液1.0 ml \rightarrow St 1 標準液4,000 μ U(100 ng)/ml

- 2) St 1 標準液1.0 ml + Buffer 1.0 ml
 \rightarrow St 2 標準液2,000 μ U(50 ng)/ml
- 3) St 2 標準液1.0 ml + Buffer 1.0 ml
 \rightarrow St 3 標準液1,000 μ U(25 ng)/ml
- 4) St 3 標準液1.0 ml + Buffer 1.0 ml
 \rightarrow St 4 標準液500 μ U(12.5 ng)/ml
- 5) St 4 標準液1.0 ml + Buffer 1.5 ml
 \rightarrow St 5 標準液200 μ U(5 ng)/ml
- 6) St 5 標準液1.0 ml + Buffer 1.0 ml
 \rightarrow St 6 標準液100 μ U(2.5 ng)/ml
- 7) St 6 標準液1.0 ml + Buffer 1.0 ml
 \rightarrow St 7 標準液50 μ U(1.25 ng)/ml

d) 測定操作は以下に述べる方法によった。

- 1) 1検体につき2本の試験管を用意し、次の群に分けた。
T 群…… Total activity 測定用
O 群……標準検量線の0点測定用(結合率の測定に使用)
St 群……標準検量線(7点)作製用
Sx 群……未知試量(検体)用
- 2) 試薬は表1の通りに加えた。
- 3) T 群(No.1~2)を除く全試験管を Vertex-mixer で攪拌したのち、キャップをして室温で40~44時間放置した。
- 4) 第2抗体を magnetic starrer を用いて懸濁させながら0.5 ml づつ T 群(No.1~2)を除く全試験管に加え、キャップした。
- 5) 回転攪拌器を用いて、室温で4~6時間回転 incubate した。
- 6) 室温で2500 g, 10分間遠心分離した。
- 7) 上清液を aspirator で除去した。
- 8) 各沈渣に、Buffer 100 ml あたり Tween 20 0.5 ml を含む Buffer 2 ml ~ 2.5 ml づつ加え、Vortex mixer で攪拌し、再び室温で2500g 10分間遠心分離した。
- 9) 上清液を aspirator で除去した。
- 10) 各沈渣を Well Type Scintillation Counter (Aloka Universal Scaler Model TDC 5) で count した。

e) 測定結果の算出は次の方法によった。

- 1) 各測定値から back ground を引き、各群の平均値を求めた。
- 2) 結合率は次の計算式に従って求めた。

$$(Bo/T) \% = \frac{\text{Zero standard(O 群) の平均値}}{\text{Total activity (T 群) の平均値}} \times 100$$

表1 測定試薬

Group of tubes	Tubes No.	Buffer (ml)	Prolactin standard (ml)	Unknown sample (ml)	¹²⁵ I-prolactin (ml)	Antiserum (ml)
Group T	No.1 ~ 2	/	/	/	0.1	/
Group O	No.3 ~ 4	0.15	/	/	0.1	0.1
Group ST 1 to ST 7	No.5 ~ 18	0.15	0.1	/	0.1	0.1
Sample SX	No.19 ~	0.1	/	0.05	0.1	0.1

3) 各 standard (St) および検体 (Sx) については、Zero standard の平均値に対する % を求めた。

$$(B/Bo) \% = \frac{\text{Standard or Sample の平均値}}{\text{Zero standard の平均値}} \times 100$$

4) 各 standard について得られた値 (%) を縦軸に、PRL 量 (μU または ng/ml) を横軸にした片対数グラフの用紙上に plot して標準検量線を作成した。

5) 検体中の PRL 含量は、各検体について得られた値 (%) を標準検量線から読みとれば、検体0.5 ml 中含量が求められ、1 ml 中の含量は2倍にして求めた。

III 成 績

A. 健康成人女性における血漿 Prolactin 値

a) 基礎値 (表2)

10例の血漿 PRL の基礎値は最高21.0 ng/ml, 最低6.4 ng/ml で、平均値は 12.12 ± 1.49 ng/ml (標準誤差, 以下同じ)であった。

b) TRH 投与後の動態 (図1, 表3)

TRH 500 μg 静注15分後では10例全例に増加がみられ、最高78.0 ng/ml, 最低21.0 ng/ml で、平均値は47.70 ± 4.76 ng/ml であった。

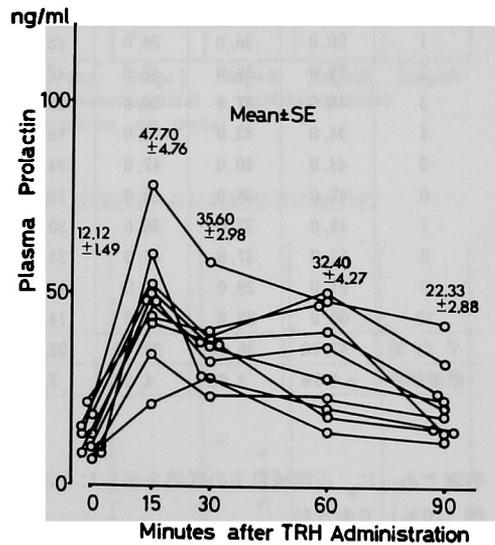
10例中7例 (70%) が15分後に頂値を示した。

TRH 投与30分後では最高58.0 ng/ml, 最低23.0 ng/ml で、平均値は35.60 ± 2.98 ng/ml であり、

10例中1例 (10%) が頂値を示した。

60分後では最高50.0 ng/ml, 最低14.0 ng/ml で、平均値は 32.40 ± 4.27 ng/ml であり、2例 (20%) が頂値を示した。

図1 健康人の血漿 Prolactin 値の動態



90分後では最高42.0 ng/ml, 最低11.5 ng/ml で、平均値は22.33 ± 2.88 ng/ml であり、5例 (50%) が基礎値の最高値以下に復した。

B. 乳癌患者の血漿 Prolactin 値

1. 病期別にみた血漿 Prolactin 値

乳癌患者61例の血漿 PRL を病期別に測定した。

a) 基礎値 (図2)

1) Stage I 群20例では最高58.0 ng/ml, 最低3.1 ng/ml で、平均値は17.05 ± 3.00 ng/ml であった。正常域以上の高値を示したものは6例 (30%) で、そのうち100 ng/ml 以上の高値を示したものは

表2 健康人の基礎血漿 Prolactin 値

症 例	年 令	基 礎 値
1	22	13.0
2	24	13.0
3	25	18.0
4	22	6.4
5	23	21.0
6	23	9.5
7	27	7.8
8	26	14.5
9	22	9.8
10	24	8.2
平均値	23.80	12.12
標準誤差	0.55	1.49

表3 健康人の TRH 負荷後の変動

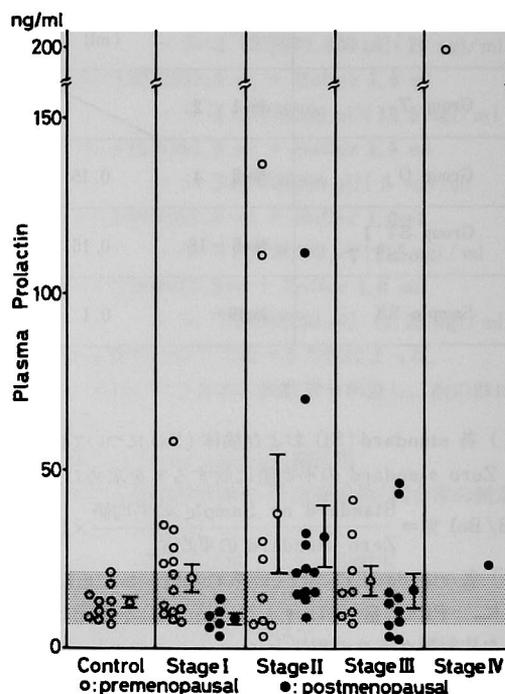
症 例	15分値	30分値	60分値	90分値
1	50.0	36.0	28.0	22.3
2	78.0	58.0	48.0	42.0
3	48.0	37.0	50.0	32.0
4	34.0	23.0	23.0	18.0
5	44.0	40.0	47.0	24.0
6	42.0	36.0	18.0	15.0
7	48.0	32.0	36.0	20.5
8	52.0	37.0	40.0	24.0
9	21.0	29.0	14.0	11.5
10	60.0	28.0	20.0	14.0
平均値	47.70	35.60	32.40	22.33
標準誤差	4.76	2.98	4.27	2.88

皆無であった。正常域以下の低値を示したものは2例(10%)であった。

このうち閉経前症例14例では、最高58.0 ng/ml, 最低7.0 ng/ml で、平均値は19.54±3.79 ng/mlであり、閉経後症例6例では、最高13.7 ng/ml, 最低3.1 ng/ml で、平均値は7.97±1.52 ng/ml であって、両者間には有意差(P<0.05)を認めた。

2) Stage II群21例では最高137.0 ng/ml, 最低2.9 ng/ml で、平均値は34.10±8.49 ng/ml であった。正常域以上の高値を示したものは9例(42.9%)で、そのうち100 ng/ml 以上の高値を示したものは3例(14.3%)であった。正常域以下の低値を示したものは1例(4.8%)であった。このうち閉経前症例9例では、最高137.0 ng/ml, 最低2.9 ng/ml で、平均値は37.84 ng/ml であり、閉経後症例12例

図2 病期別にみた乳癌患者の基礎値



では、最高112.0 ng/ml, 最低8.4 ng/ml で、平均値は31.30±8.68 ng/ml であって、両者間には有意差はなかった。

3) Stage III群18例では最高46.5 ng/ml, 最低2.5 ng/ml で、平均値は17.37±3.31 ng/ml であった。正常域以上の高値を示したものは5例(27.8%)で、そのうち100 ng/ml 以上の高値を示したものは皆無であった。正常域以下の低値を示したものは3例(16.7%)であった。このうち閉経前症例8例では、最高43.5 ng/ml, 最低6.7 ng/ml で、平均値は19.00±4.33 ng/ml であり、閉経後症例10例では、最高46.5 ng/ml, 最低2.5 ng/ml で、平均値は16.06±5.02 ng/ml であって、両者間には有意差はなかった。

4) Stage IV群2例では最高200.0 ng/ml (閉経前症例), 最低23.5 ng/ml (閉経後症例)であった。

b) TRH 投与後の変動

1) Stage I 群

15分後の最高値は131.0 ng/ml, 最低値は7.2 ng/ml で、平均値は50.75±7.26 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは4例(20%)で、そのうち

100 ng/ml 以上の高値を示したものは3例 (15%) であった。正常域以下の低値を示したものは2例 (10%) であった。このうち閉経前症例14例では、最高値114.0 ng/ml, 最低値7.2 ng/ml で、平均値は 59.12 ± 9.42 ng/ml であり、閉経後症例6例では、最高値46.5 ng/ml, 最低値16.3 ng/ml であって、両者間には有意差はなかった。

15分後に頂値を示したものは4例で全体の20% であり、そのうち閉経前症例は3例、閉経後症例は1例で、それぞれの21.4%, 16.7%を占めた(図3, 7)。

30分後の最高値は167.0 ng/ml, 最低値は5.0 ng/ml で、平均値は 61.81 ± 8.65 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは8例 (40%) で、そのうち 100 ng/ml 以上の高値を示したものは4例 (20%) であった。正常域以下の低値を示したものは2例 (20%) であった。

閉経前症例14例では、最高値167.0 ng/ml, 最低値5.0 ng/ml で、平均値は 68.59 ± 11.08 ng/ml であり、閉経後症例6例では、最高値96.5 ng/ml, 最低値21.0 ng/ml で、平均 45.97 ± 11.47 ng/ml であって、両者間に有意差はなかった。

30分後に頂値を示したものは13例で全体の65% であり、そのうち閉経前症例は8例、閉経後症例は5例で、それぞれの57.1%, 83.3%を占めた(図4, 7)。

60分後の最高値は99.0 ng/ml, 最低値は5.2 ng/ml で、平均値は 48.42 ± 6.24 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは8例 (40%) で、そのうち100 ng/ml 以上の高値を示したものはなかった。正常域以下の低値を示したものは2例 (10%) であった。

閉経前症例14例では、最高値99.0 ng/ml, 最低値5.2 ng/ml で、平均値は 53.64 ± 8.00 ng/ml であり、閉経後症例6例では、最高値69.5 ng/ml, 最低値13.8 ng/ml で、平均値は 36.22 ± 7.89 ng/ml であって、両者間に有意差はなかった。

60分後に頂値を示したものは1例で90分後になお正常域以上の値をとるものは4例で全体の20% でありすべて閉経前症例であった(図5, 7)。

90分後の最高値は98.0 ng/ml, 最低値は5.9 ng/ml で、平均値は 29.37 ± 5.03 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは4例 (20%) で、そのうち100 ng/ml 以上の高値を示したものはなかった。正常域以下の低値を示したものは3例 (15%) であった。

閉経前症例14例では、最高値98.0 ng/ml, 最低値

図3 病期別にみた乳癌患者の15分値

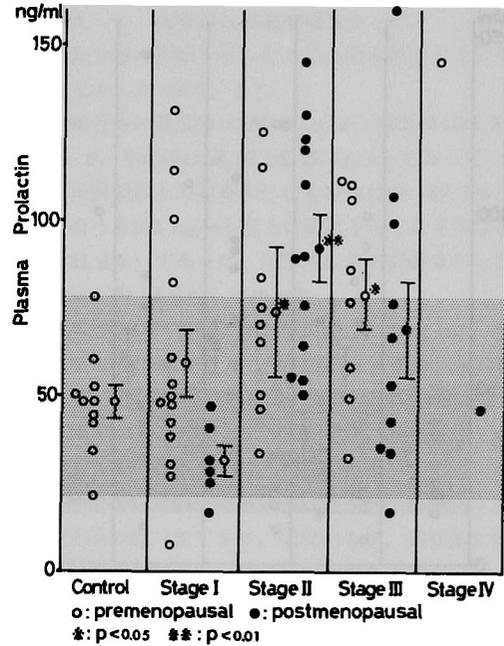


図4 病期別にみた乳癌患者の30分値

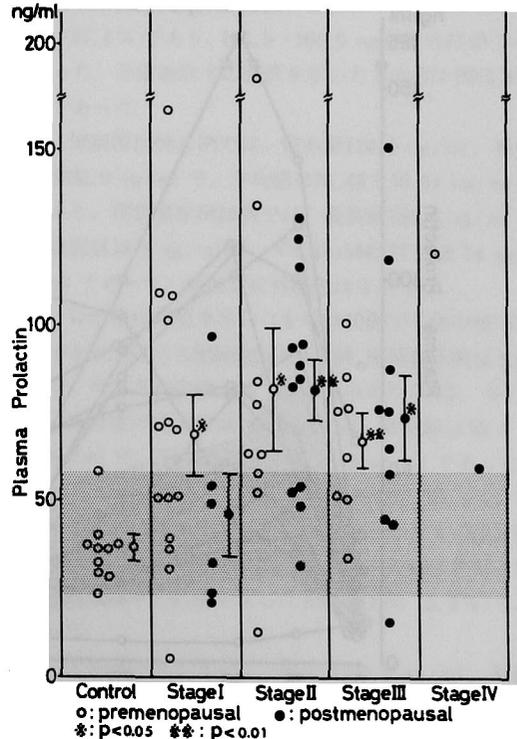


図5 病期別にみた乳癌患者の60分値

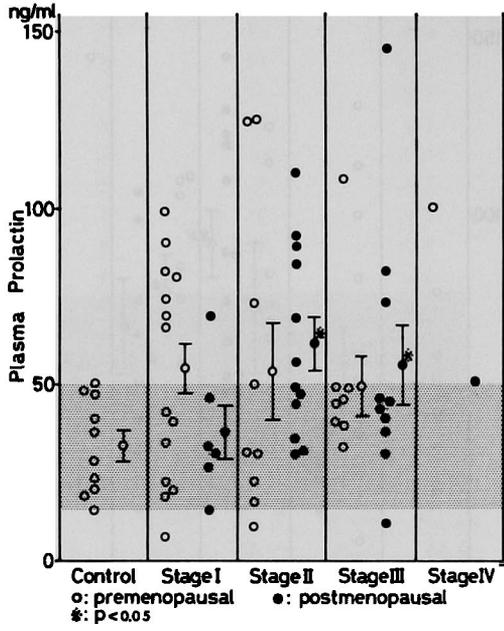


図6 病期別にみた乳癌患者の90分値

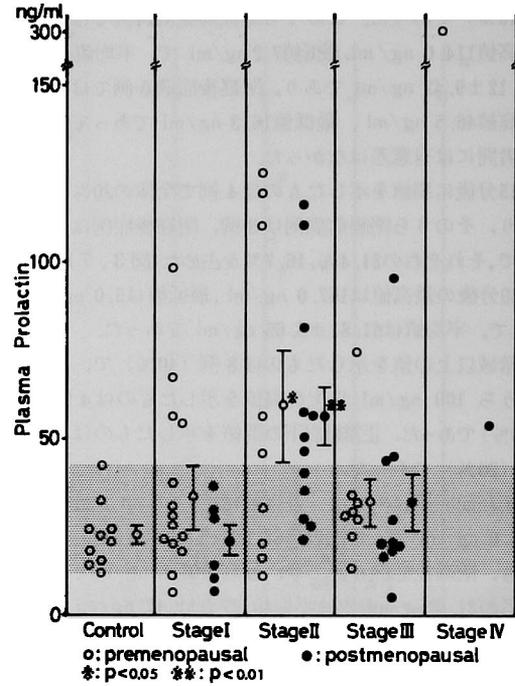
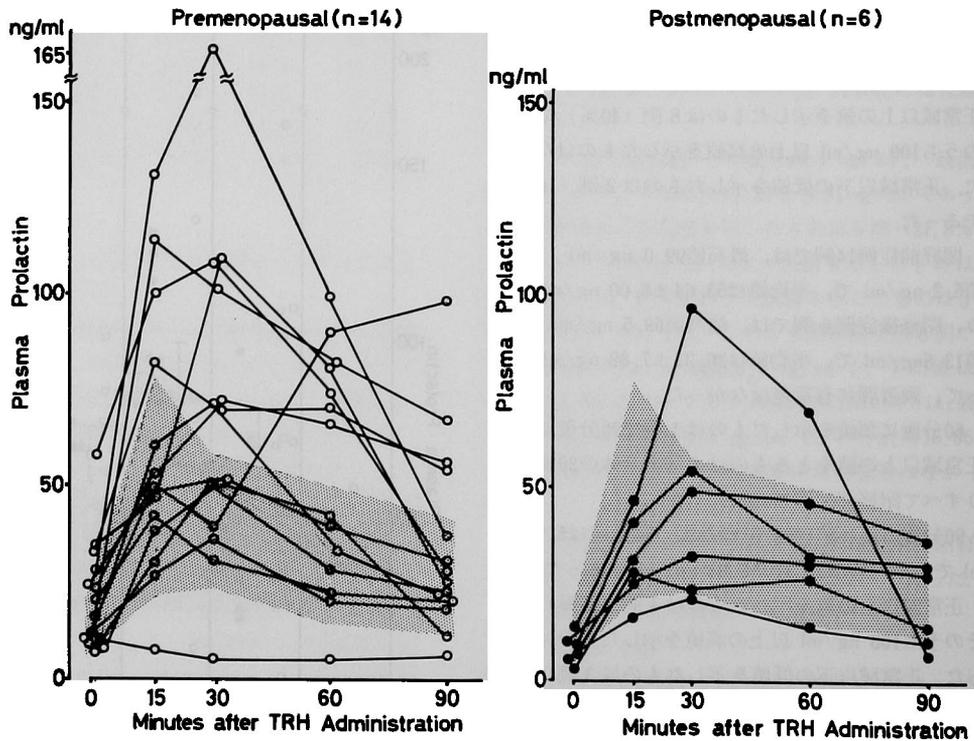


図7 Stage I群における血漿 Prolactin 値の変動



5.9 ng/ml で、平均値は 35.28 ± 6.74 ng/ml であり、閉経後症例 6 例では、最高値 36.0 ng/ml、最低値 6.5 ng/ml で、平均値は 20.48 ± 4.87 ng/ml であって、両者の間に差はなかった。

90分後になお正常域以上の値をとるものは 4 例(20%) であり、すべて閉経前症例であった(図 6, 7)。

2) Stage II 群

15分後の最高値は 145.0 ng/ml、最低値 33.5 ng/ml で、平均値は 84.37 ± 7.47 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは 10 例(47.6%) で、そのうち 100 ng/ml 以上の高値を示したものは 7 例(33.3%) で、110.0~145.0 ng/ml の高値であった。正常域以下の低値を示したものはなかった。

閉経前症例 9 例では、最高値 125.0 ng/ml、最低値 33.5 ng/ml で、平均値は 73.67 ± 18.48 ng/ml であり、閉経後症例 12 例では、最高値 145.0 ng/ml、最低値 50.0 ng/ml で、平均値は 92.08 ± 9.52 ng/ml であって、両者間に有意差はなかった。

15分後に頂値を示したものは 15 例で全体の 71.4% であり、そのうち閉経前症例は 4 例、閉経後症例は 11 例で、それぞれの 44.4%、91.7% を占めた(図 3, 8)。

30分後の最高値は 190.0 ng/ml、最低値 12.5 ng/ml で、平均値は 81.36 ± 8.57 ng/ml であった。

正常域以上の高値を示したものは 14 例(66.7%) で、そのうち 100 ng/ml 以上の高値を示したものは 5 例(23.8%) で、110.0~190.0 ng/ml の高値であった。正常域以下の低値を示したものは 1 例(4.8%) であった。

閉経前症例 9 例では、最高値 190.0 ng/ml、最低値 12.5 ng/ml で、平均値は 81.44 ± 17.24 ng/ml であり、閉経後症例 12 例では、最高値 124.0 ng/ml、最低値 31.0 ng/ml で、平均値は 81.29 ± 8.47 ng/ml であって、両者間に有意差はなかった。

30分後に頂値を示したものは 3 例で全体の 14.3% であり、それらはすべて閉経前症例で、その 33.3% を占め閉経後症例はなかった(図 4, 8)。

60分後の最高値は 125.0 ng/ml、最低値は 9.3 ng/ml で、平均値は 57.91 ± 7.59 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは 9 例(42.9%) で、そのうち 100 ng/ml 以上の高値を示したものは 3 例(14.3%) で、110.0~125.0 ng/ml の高値であった。正常域以下の低値を示したものは 1 例(4.8%) であった。

閉経前症例 9 例では、最高値 125.0 ng/ml、最低値 9.3 ng/ml で、平均値は 53.46 ± 14.87 ng/ml で

あり、閉経後症例 12 例では、最高値 110.0 ng/ml、最低値 31.0 ng/ml で、平均値は 61.25 ± 7.76 ng/ml であって、両者間に有意差はなかった。

60分後に頂値を示したものは閉経前後ともに 1 例もなかった(図 5, 8)。

90分後の最高値は 125.0 ng/ml、最低値は 10.9 ng/ml で、平均値は 56.97 ± 8.22 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは 12 例(57.1%) で、そのうち 100 ng/ml 以上の高値を示したものは 5 例(23.8%) であった。正常域以下の低値を示したものは 1 例(4.8%) であった。

閉経前症例 9 例では、最高値 125.0 ng/ml、最低値 10.9 ng/ml で、平均値は 59.14 ± 15.49 ng/ml であり、閉経後症例 12 例では、最高値 116.0 ng/ml、最低値 21.0 ng/ml で、平均値は 55.33 ± 9.13 ng/ml であって、両者の間に差はなかった。

90分後になお正常域以上の値を示したものは 12 例で全体の 57.1% であり、閉経前 5 例、閉経後 7 例で、それぞれの 55.6%、58.3% を占めた(図 6, 8)。

3) Stage III 群

15分後の最高値は 160.0 ng/ml、最低値は 16.4 ng/ml で、平均値は 73.11 ± 8.76 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは 7 例(38.9%) で、そのうち 100 ng/ml 以上の高値を示したものは 5 例(27.8%) であり、105.5~160.0 ng/ml の高値であった。正常域以下の低値を示したものは 1 例(5.6%) であった。

閉経前症例 8 例では、最高値 110.0 ng/ml、最低値 32.0 ng/ml で、平均値は 78.48 ± 10.61 ng/ml であり、閉経後症例 10 例では、最高値 160.0 ng/ml、最低値 16.4 ng/ml で、平均値は 68.77 ± 13.74 ng/ml であって、両者間に有意差はなかった。

15分後に頂値を示したものは 10 例で全体の 55.6% であり、そのうち閉経前症例は 5 例、閉経後症例は 5 例で、それぞれの 62.5%、50% を占めた(図 3, 9)。

30分後の最高値は 150.0 ng/ml、最低値は 15.2 ng/ml で、平均値は 70.20 ± 7.45 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは 11 例(61.1%) で、そのうち 100 ng/ml 以上の高値を示したものは 3 例(16.7%) で、100.0~150.0 ng/ml の高値であった。正常域以下の低値を示したものは 1 例(5.6%) であった。

閉経前症例 8 例では、最高値 100.0 ng/ml、最低値 33.4 ng/ml で、平均値は 66.55 ± 7.62 ng/ml であり、閉経後症例 10 例では、最高値 150.0 ng/ml、

図8 Stage II群における血漿 Prolactin 値の変動

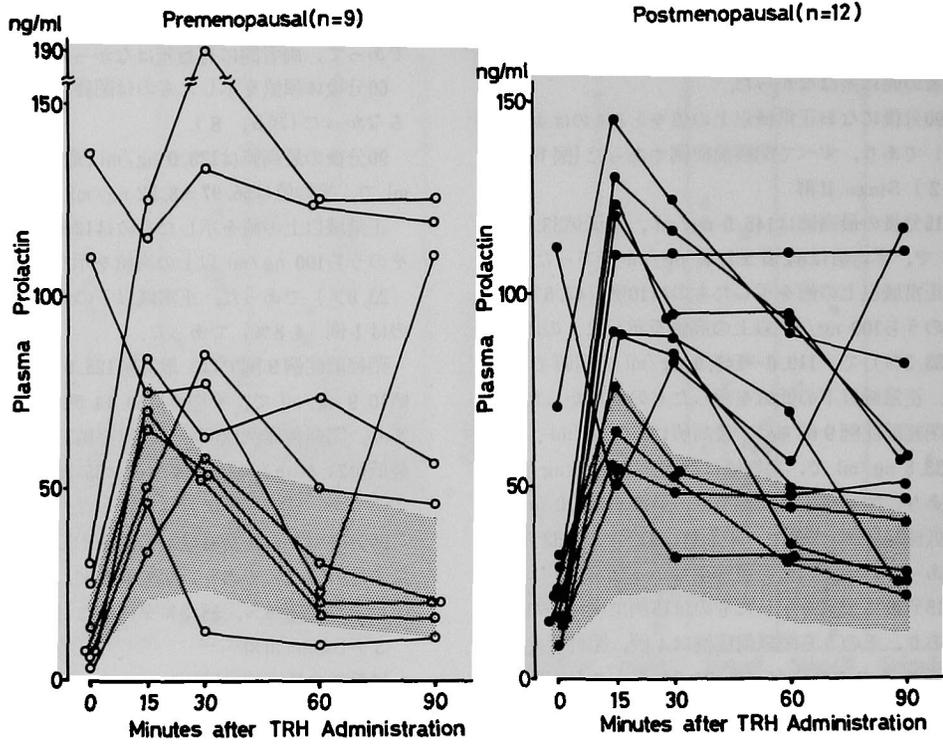
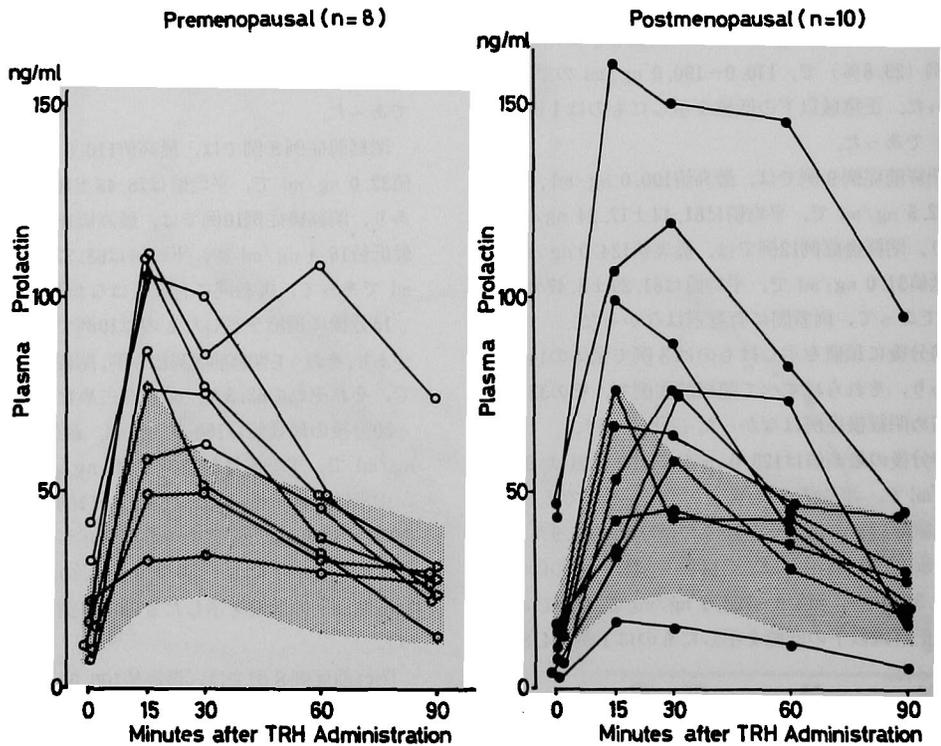


図9 Stage III群における血漿 Prolactin 値の変動



最低値15.2 ng/ml で、平均値は73.12±12.27ng/ml であって、両者間に有意差はなかった。

30分後に頂値を示したものは8例で全体の44.4% であり、そのうち閉経前症例は3例、閉経後症例は5例で、それぞれの37.5%、50%を占めた(図4, 9)。

60分後の最高値は145.0 ng/ml,最低値は10.6 ng/ml で、平均値は52.58±7.48 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは4例(22.2%)で、そのうち100 ng/ml 以上の高値を示したものは2例(11.1%)であった。正常域以下の低値を示したものは1例(5.6%)であった。

閉経前症例8例では、最高値108.0 ng/ml, 最低値28.8 ng/ml で、平均値は49.26±8.80 ng/ml であり、閉経後症例10例では、最高値145.0 ng/ml, 最低値10.6 ng/ml で、平均値は55.23±11.84 ng/ml であって、両者間に有意差はなかった。

60分後に頂値を示したものは皆無であった(図5, 9)。

90分後の最高値は95.0 ng/ml, 最低値は4.7 ng/ml で、平均値は31.86 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは4例(22.2%)で、そのうち100 ng/ml 以上の高値を示したものは皆無であった。正常域以下の低値を示したものは1例(5.6%)であった。

閉経前症例8例では、最高値74.0 ng/ml, 最低値13.0 ng/ml で、平均値は32.00±6.40 ng/ml であり、閉経後症例10例では、最高値95.0 ng/ml, 最低値4.7 ng/ml で、平均値は31.74±8.02 ng/ml であって、両者間に差は認めなかった。

90分後になお正常域以上の値をとるものは4例で全体の22.2%であり、閉経前1例、閉経後3例で、それぞれの5.6%、16.7%であった(図6, 9)。

4) Stage IV 群

15分後の値は145.0 ng/ml (閉経前症例)と46.0 ng/ml (閉経後症例)であった(図3, 10)。

30分後の値は120.0 ng/ml (閉経前症例)と59.0 ng/ml (閉経後症例)であった(図4, 10)。

60分後の値は100.0 ng/ml (閉経前症例)と50.5 ng/ml (閉経後症例)であった(図5, 10)。

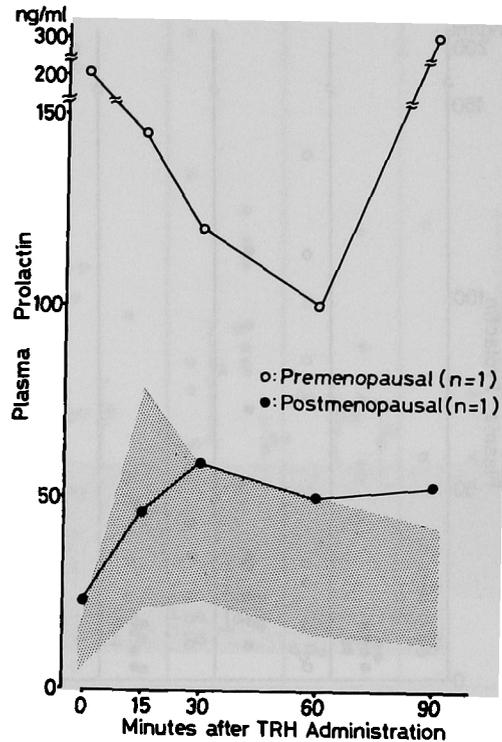
90分後の値は300.0 ng/ml (閉経前症例)と53.5 ng/ml (閉経後症例)であった(図6, 10)。

90分後には2例ともに正常域以上の値を示した(図6, 10)。

2. 腫瘍の進展度と血漿 Prolactin 値

a) 基礎値(図11, 12)

図10 Stage VI群における血漿 Prolactin 値の変動



1) t₁症例

t₁症例20例の基礎値の平均値は17.05±3.00 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは6例(30%)、正常域以下の値を示したものは2例(10%)であった。このうち閉経前症例14例では、20.94±3.80 ng/ml、閉経後症例6例では、7.97±1.52 ng/ml であって、両者の間に有意の差(P<0.05)があった。

2) t₂症例

t₂症例22例の基礎値の平均値は32.86±8.19 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは9例(40.9%)、正常域以下の値を示したものは2例(9.1%)であった。

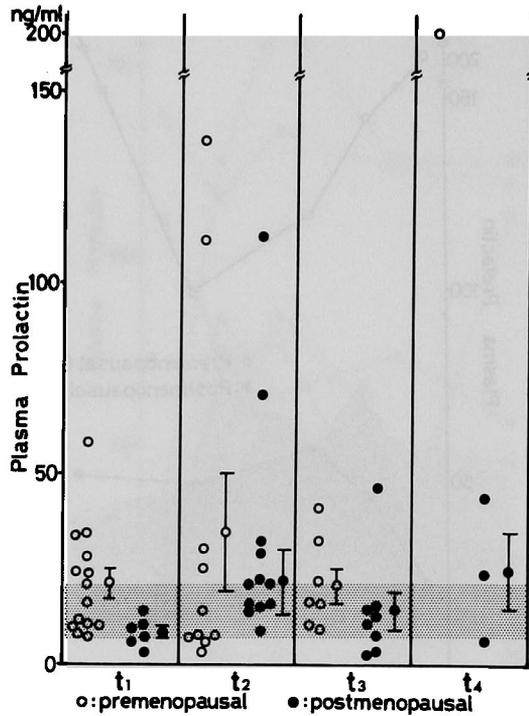
閉経前症例10例では、34.73±15.25 ng/ml、閉経後症例12例では31.30±8.68 ng/ml であって、両者間に差はなかった。

3) t₃症例

t₃症例15例の基礎値の平均値は17.09±3.40 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは4例(26.7%)、正常域以下の値を示したものは2例(13.3%)であった。

閉経前症例7例では、20.76±4.57 ng/ml、閉経

図11 腫瘍の進展度別にみた基礎血漿 Prolactin 値



後症例 8 例では、 13.88 ± 4.96 ng/ml であって、両者の間に差は認めなかった。

4) t_4 症例

t_4 症例 4 例の基礎値の平均値は 68.28 ± 44.57 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは 3 例 (75%)、正常域以下の値を示したものは 1 例 (25%) であった。

閉経前症例は 1 例で、その基礎値は 200.0 ng/ml であり、閉経後症例 3 例では 24.37 ± 10.81 ng/ml であった。

b) TRH 投与後の変動

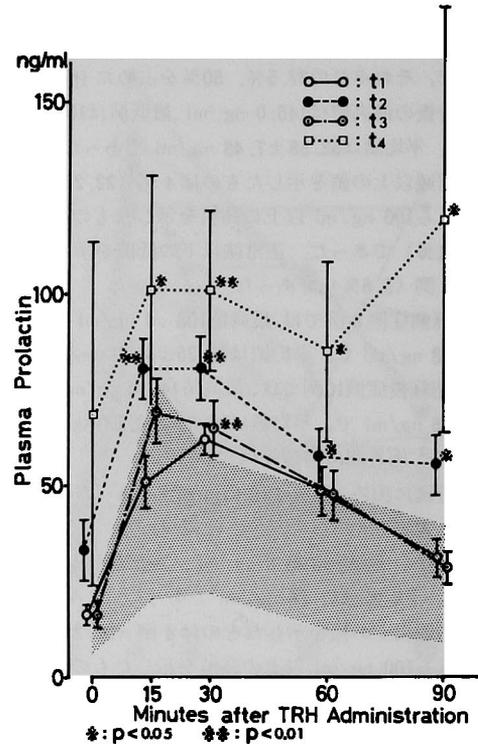
1) t_1 症例

15分後の平均値は 50.75 ± 7.26 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは 4 例 (20%) で、正常域以下の値を示したものは 2 例 (10%) であった (図12, 13)。

閉経前症例 14 例の平均値は 59.12 ± 9.42 ng/ml、閉経後症例 6 例では 31.20 ± 4.44 ng/ml であって、両者間に差を認めなかった (図13)。

15分後に頂値を示したものは 4 例で全体の 20% であり、そのうち閉経前症例は 3 例、閉経後症例は 1

図12 腫瘍の進展度別にみた平均血漿 Prolactin 値の変動



例で、それぞれの 15%、5% を占めた。

30分後の平均値は 61.81 ± 8.65 ng/ml であった。

正常域以上の値を示したものは 8 例 (40%)、正常域以下の値を示したものは 2 例 (10%) であった (図12, 14)。

閉経前症例 14 例の平均値は 68.59 ± 11.08 ng/ml、閉経後症例 6 例では 45.97 ± 11.47 ng/ml であって、両者間に差はなかった (図14)。

30分後に頂値を示したものは 14 例で全体の 70% であり、そのうち閉経前症例は 9 例、閉経後症例は 5 例で、それぞれの 64.3%、83.3% を占めた。

60分後の平均値は 48.42 ± 6.24 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは 7 例 (35%)、正常域以下の値を示したものは 2 例 (10%) であった (図12, 15)。

閉経前症例 14 例の平均値は 53.64 ± 8.00 ng/ml、閉経後症例 6 例では 36.22 ± 7.89 ng/ml であって、両者の間に有意の差はなかった (図15)。

60分後に頂値を示したものはなかった。

90分後の平均値は 30.84 ± 5.10 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは 5 例 (25%)、正常

図13 腫瘍の進展度別にみた血漿 Prolactin の15分値

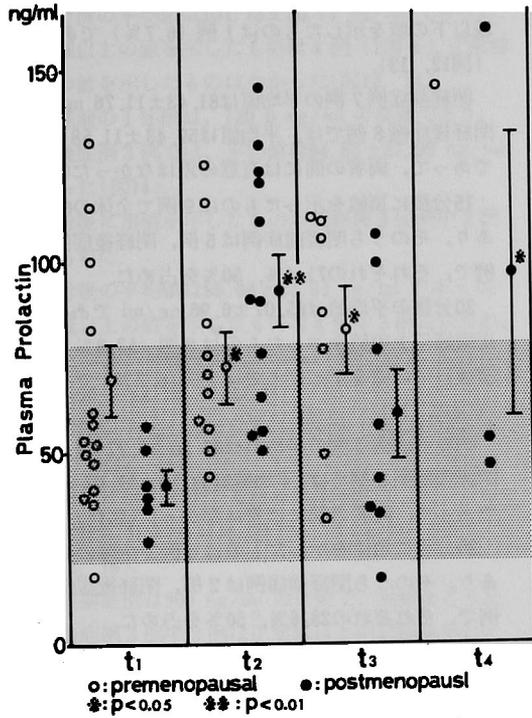


図14 腫瘍の進展度別にみた血漿 Prolactin の30分値

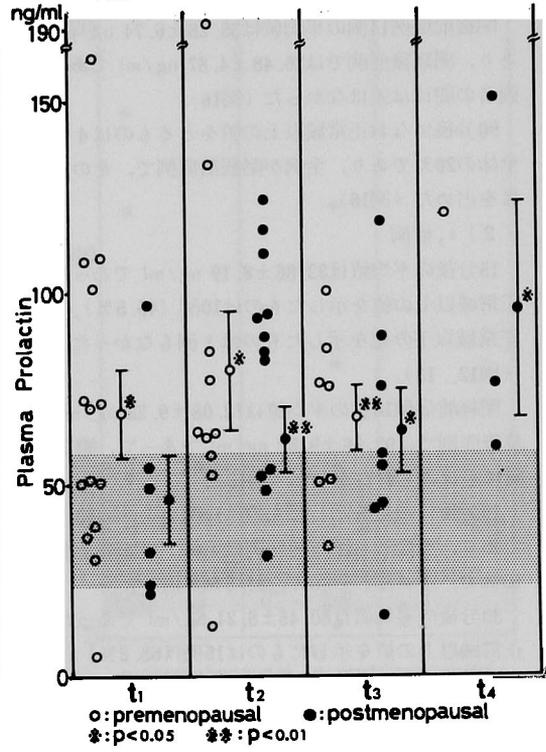


図15 腫瘍の進展度別にみた血漿 Prolactin 値の60分値

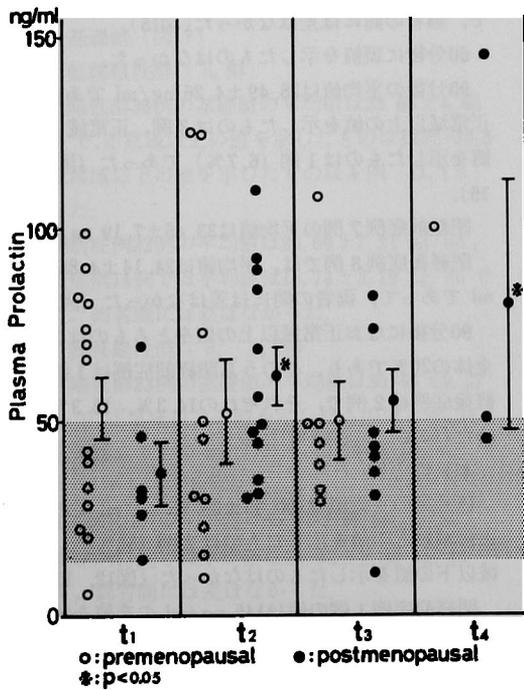
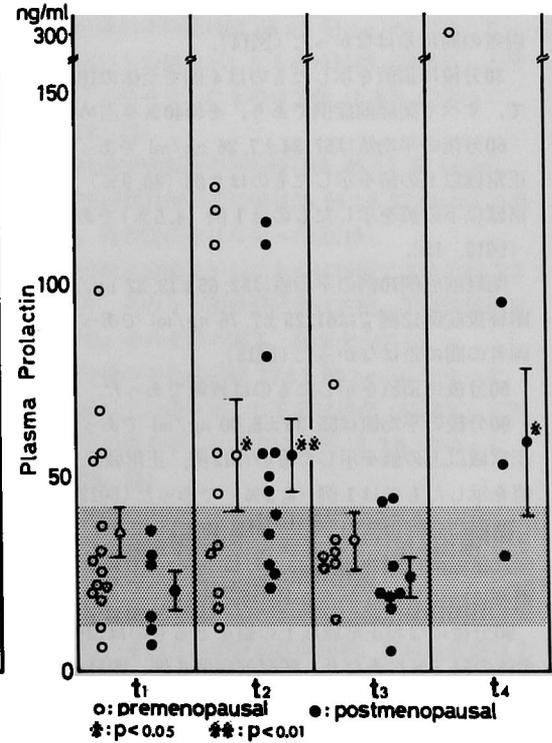


図16 腫瘍の進展度別にみた血漿 Prolactin 値の90分値



域以下の値を示したものは4例(20%)であった(図12, 16).

閉経前症例14例の平均値は 35.28 ± 6.74 ng/mlであり, 閉経後症例では 20.48 ± 4.87 ng/mlであって, 両者の間には差はなかった(図16).

90分後になお正常域以上の値をとるものは4例で全体の20%であり, 全例が閉経前症例で, その28.6%を占めた(図16).

2) t_2 症例

15分後の平均値は 32.86 ± 8.19 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは10例(45.5%), 正常域以下の値を示したものは1例もなかった(図12, 13).

閉経前症例10例の平均値は 72.08 ± 9.25 ng/ml, 閉経後症例では 92.08 ± 9.52 ng/mlであって, 両者の間に差はみられなかった(図13).

15分後に頂値を示したものは14例で全体の63.6%であり, そのうち閉経前症例は4例, 閉経後症例は10例で, それぞれの40%, 83.3%を占めた.

30分後の平均値は 80.45 ± 8.21 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは15例(68.2%), 正常域以下の値を示したものは1例(4.5%)であった(図12, 14).

閉経前症例10例の平均値は 79.45 ± 15.52 ng/ml, 閉経後症例12例では 61.29 ± 8.47 ng/mlであって, 両者の間に差はなかった(図14).

30分後に頂値を示したものは4例で全体の18.2%で, すべて閉経前症例であり, その40%を占めた.

60分後の平均値は 57.34 ± 7.26 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは9例(40.9%), 正常域以下の値を示したものは1例(4.5%)であった(図12, 15).

閉経前症例10例の平均値は 52.65 ± 13.32 ng/ml, 閉経後症例12例では 61.25 ± 7.76 ng/mlであって, 両者の間に差はなかった(図15).

60分後に頂値を示したものは皆無であった.

90分後の平均値は 55.36 ± 8.00 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは12例, 正常域以下の値を示したものは1例(4.5%)であった(図12, 16).

閉経前症例10例の平均値は 55.40 ± 14.35 ng/ml, 閉経後症例12例では 55.33 ± 9.13 ng/mlであって, 両者の間に差はなかった(図16).

90分後になお正常域以上の値をとるものは12例で全体の54.5%にあたり, 閉経前症例5例, 閉経後症例7例で, それぞれ50%, 58%を占めた(図16).

3) t_3 症例

15分後の平均値は 69.69 ± 8.49 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは6例(40%), 正常域以下の値を示したものは1例(6.7%)であった(図12, 13).

閉経前症例7例の平均値は 81.43 ± 11.76 ng/ml, 閉経後症例8例では, 平均値は 59.43 ± 11.58 ng/mlであって, 両者の間には有意の差はなかった(図13).

15分後に頂値を示したものは9例で全体の60%であり, そのうち閉経前症例は5例, 閉経後症例は4例で, それぞれの71.4%, 50%を占めた.

30分後の平均値は 65.07 ± 6.96 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは8例(53.3%), 正常域以下の値を示したものは1例(6.7%)であった(図12, 14).

閉経前症例7例の平均値は 67.20 ± 8.77 ng/ml, 閉経後症例8例では, 平均値は 63.20 ± 11.07 ng/mlであって, 両者の間には差はなかった(図14).

30分後に頂値を示したものは6例で全体の40%であり, そのうち閉経前症例は2例, 閉経後症例は4例で, それぞれの28.6%, 50%を占めた.

60分後の平均値は 47.44 ± 6.19 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは3例, 正常域以下の値を示したものは1例(6.7%)であった(図12, 15).

閉経前症例7例の平均値は 49.87 ± 10.13 ng/ml, 閉経後症例8例では, 平均値は 45.31 ± 8.09 ng/mlで, 両者の間には差はなかった(図15).

60分後に頂値を示したものはなかった.

90分後の平均値は 28.49 ± 4.26 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは3例, 正常域以下の値を示したものは1例(6.7%)であった(図12, 16).

閉経前症例7例の平均値は 33.46 ± 7.19 ng/ml,

閉経後症例8例では, 平均値は 24.14 ± 4.85 ng/mlであって, 両者の間には差はなかった(図16).

90分後になお正常域以上の値をとるものは3例で全体の20%であり, そのうち閉経前症例は1例, 閉経後症例は2例で, それぞれの14.3%, 13.3%を占めた(図16).

4) t_4 症例

15分後の平均値は 100.95 ± 29.95 ng/mlであった. 正常域以上の値を示したものは2例(50%), 正常域以下の値を示したものはなかった(図12, 13).

閉経前症例1例の値は145 ng/mlの高値を示し, 閉経後症例3例の平均値は 86.27 ± 36.92 ng/mlで

あった(図13)。

15分後に頂値を示したものは閉経後症例1例のみであり、全体の25%であった。

30分後の平均値は 101.13 ± 20.77 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは4例(100%)、正常域以下の値を示したものはなかった(図12, 14)。

閉経前の1症例は、120.0 ng/ml の高値であり、閉経後症例3例では、平均値は 94.83 ± 27.99 ng/ml であった(図14)。

30分後に頂値を示したものが閉経後3症例中2例にみられた。

60分後の平均値は 85.08 ± 23.51 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは4例中3例にみられ、閉経前および閉経後症例おのおの1例は120.0 ng/ml, 150.0 ng/ml を示した。

正常域以下のものはなく、残りの1例は正常域にあった(図12, 15)。

60分後に頂値を示すものもなかった。

90分後の平均値は 119.33 ± 61.74 ng/ml であった(図12, 16)。

閉経前症例は300 ng/ml の高値で、頂値をとった。閉経後症例3例中2例は正常域以上の高値を示し、閉経後症例全体の平均値は 59.10 ± 19.21 ng/ml であった(図16)。

3. リンパ節転移の様相と血漿 Prolactin 値

転移陰性例36例と陽性例23例(うち n_1 18例, n_2 5例)について検索した。

a) 基礎値(図17)

1) 転移陰性群 (n_0 群)

転移陰性群36例の基礎値の平均値は 23.66 ± 4.65 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは12例(33.3%)、正常域以下の値を示したものは4例(11.1%)であった。

閉経前症例22例の平均値は 28.69 ± 7.21 ng/ml, 閉経後症例14例では平均値は 15.74 ± 3.19 ng/ml であって、両者間には差はなかった。

2) 転移陽性群 (n_1, n_2 群)

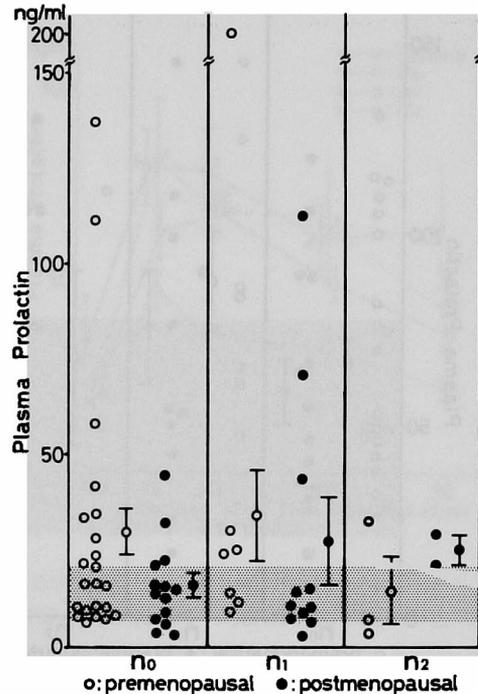
転移陽性群23例の基礎値の平均値は 30.65 ± 9.27 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは8例(34.8%)、正常域以下の値を示したものは3例(13%)であった。

閉経前症例10例の平均値は 35.50 ± 18.56 ng/ml,

閉経後症例13例では平均値は 26.92 ± 8.80 ng/ml であって、両者間には差はなかった。

n_1 群と n_2 との間にはとくに差違はなかった。

図17 リンパ節転移の様相と基礎血漿 Prolactin 値



b) TRH 投与後の変動

1) 転移陰性群 (n_0 群)

15分後の平均値は 63.06 ± 5.51 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは11例(30.6%)、正常域以下の値を示したものは2例(5.6%)であった(図18, 22)。

閉経前症例22例の平均値は 65.85 ± 7.30 ng/ml, 閉経後症例14例の平均値は 58.66 ± 8.52 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図18)。

15分後に頂値を示したものは15例で全体の41.7%であり、そのうち閉経前症例は8例、閉経後症例は7例で、それぞれの36%、50%を占めた。

30分後の平均値は 67.77 ± 5.90 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは19例(52.8%)、正常域以下の値を示したものは3例(8.3%)であった(図19, 22)。

閉経前症例22例の平均値は 69.62 ± 8.40 ng/ml, 閉経後症例14例の平均値は 64.85 ± 7.79 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図19)。

30分後に頂値を示したものは17例で全体の47.2%であり、そのうち閉経前症例10例、閉経後症例は7例で、それぞれの45%、50%を占めた。

図18 リンパ節転移の様相と血漿 Prolactin の15分値

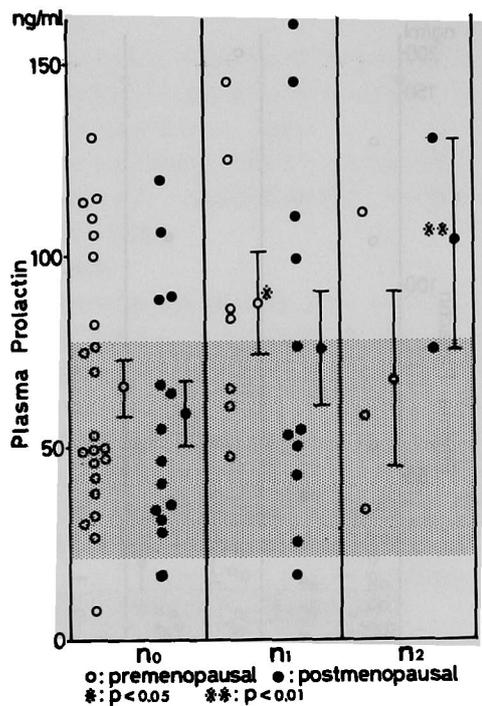


図20 リンパ節転移の様相と血漿 Prolactin の60分値

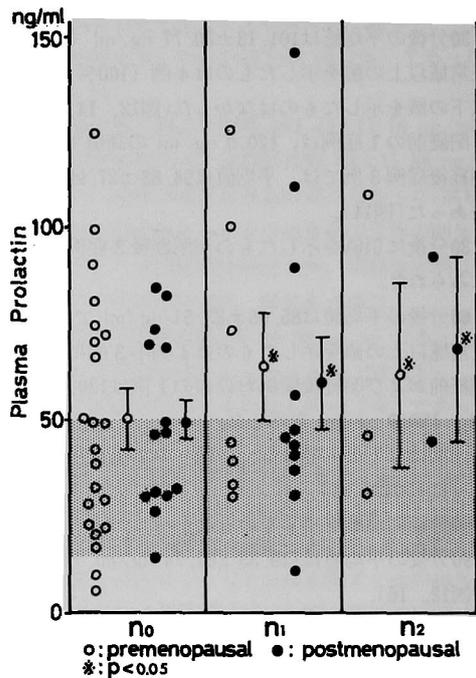


図19 リンパ節転移の様相と血漿 Prolactin の30分値

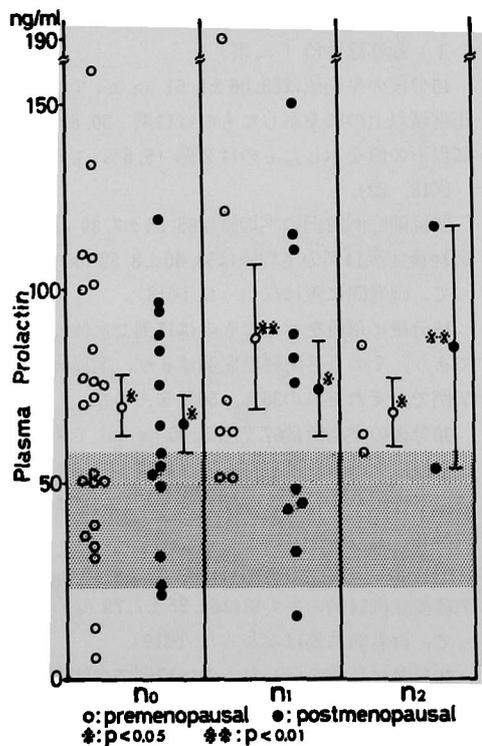
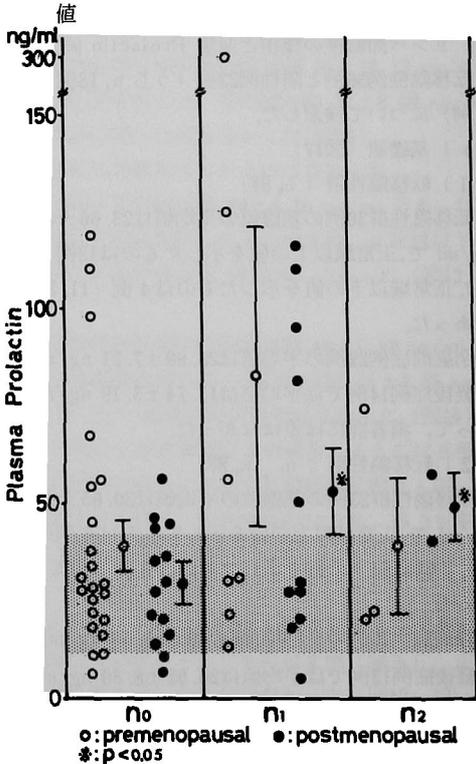


図21 リンパ節転移の様相と血漿 Prolactin の90分値



60分後の平均値は49.45±4.74 ng/mlであった。正常域以上の値を示したものは13例(36.1%),正常域以下の値を示したものは3例(8.3%)であった(図20, 22)。

閉経前症例22例の平均値は49.93±6.81 ng/ml, 閉経後症例14例の平均値は48.71±6.12 ng/ml であって, 両者間に差はなかった(図20)。

60分後に頂値を示したものは1例もなかった。

90分後の平均値は35.99±4.49 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは11例, 正常域以下の値を示したものは5例(13.9%)であった(図21, 22)。

閉経前症例22例の平均値は38.73±6.72 ng/ml, 閉経後症例14例の平均値は28.91±4.04 ng/ml であって, 両者間に差はなかった(図21)。

90分後になお正常域以上の値をとるものは11例で全体の30.5%であり, 閉経前症例7例, 閉経後症例4例で, それぞれの32%, 28.6%を占めた(図21)。

2) 転移陽性群 (n₁, n₂群)

15分後の平均値は80.47±8.53 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは10例(43.5%), 正常域以下の値を示したものは1例(4.3%)であった(図18, 22)。

閉経前症例10例の平均値は81.47±11.33 ng/ml, 閉経後症例13例の平均値は79.71±12.71 ng/ml であって, 両者の間に差はなかった。また n₁ 群と n₂ 群との間にも有意の差はみられなかった(図18)。

15分後に頂値を示したものは13例で全体の56.5%であり, そのうち閉経前症例4例, 閉経後症例9例で, それぞれの40%, 69%を占めた。

30分後の平均値は78.05±8.53 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは14例(60.9%),

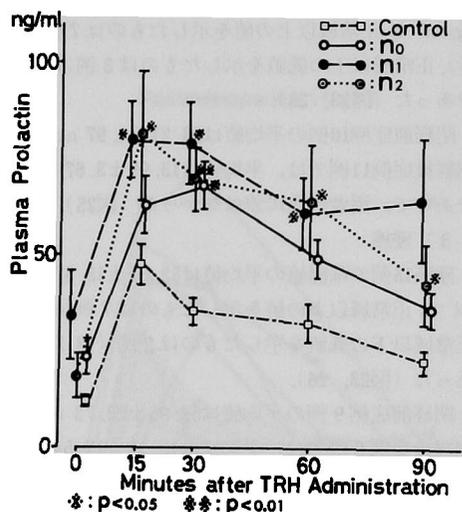
正常域以下の値を示したものは1例(4.3%)であった(図19, 22)。

閉経前症例10例の平均値は81.35±13.69 ng/ml, 閉経後症例13例の平均値は75.51±11.24 ng/ml であって, 両者間に有意差はなかった。また n₁ 群と n₂ 群との間にも有意の差はみられなかった(図19)。

30分後に頂値を示したものは8例で全体の34.8%であり, そのうち閉経前症例は5例, 閉経後症例は3例で, それぞれの50%, 23%を占めた。

60分後の平均値は61.57±7.50 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは9例(39.1%)で, 正常域以下の値を示したものは1例(4.3%)であった(図20, 22)。

図22 リンパ節転移の様相と平均血漿 Prolactin 値の動態



閉経前症例10例の平均値は62.78±11.37 ng/ml, 閉経後症例13例の平均値は60.63±10.39 ng/ml であって, 両者間に有意差はなかった。また n₁ 群と n₂ 群との間に有意の差はみられなかった(図20, 22)。

60分後に頂値を示したものは1例も認められなかった。

90分後の平均値は59.40±13.18 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは10例, 正常域以下の値を示したものは1例(4.3%)であった(図21, 22)。

閉経前症例10例の平均値は69.17±27.83 ng/ml, 閉経後症例13例の平均値は51.88±10.33 ng/ml であり, 両者間に差は認めなかった(図21)。

90分後になお正常域以上の値をとるものは10例で全体の43.5%であり, 閉経前症例4例, 閉経後症例6例で, それぞれの40%, 46.2%を占めた(図21)。

4. 組織型と血漿 Prolactin 値

乳頭腺管癌20例, 髄腺管癌21例, 硬癌15例について検索した。

a) 基礎値(図23)

1) 乳頭腺管癌

乳頭腺管癌20例の基礎値の平均値は16.23±2.39 ng/ml で, 正常域以上の値を示したものは6例(30%), 正常域以下の低値を示したものは2例(10%)であった(図23, 24)。

閉経前症例12例の平均値は16.64±3.73 ng/ml, 閉経後症例8例では, 平均値は16.75±3.17 ng/ml

であって、両者間に有意差はなかった(図24)。

2) 髄様腺管癌

髄様腺管癌21例の基礎値の平均値は18.38 ± 3.41 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは7例(33.3%)、正常域以下の低値を示したものは3例(14.3%)であった(図23, 25)。

閉経前症例10例の平均値は23.21 ± 4.97 ng/ml、閉経後症例11例では、平均値は13.99 ± 3.67 ng/ml であって、両者の間に差はなかった(図25)。

3) 硬癌

硬癌15例の基礎値の平均値は52.81 ± 15.57 ng/ml で、正常域以上の値を示したものは7例(46.7%)、正常域以下の低値を示したものは2例(13.3%)であった(図23, 26)。

閉経前症例9例の平均値は59.96 ± 23.73 ng/ml、閉経後症例6例では、平均値は42.10 ± 17.54 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図26)。

b) TRH 投与後の変動

1) 乳頭腺管癌

15分後の平均値は61.92 ± 6.23 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは5例(25%)、正常域以下の低値を示したものはなかった(図23, 24)。

閉経前症例12例の平均値は60.73 ± 8.79 ng/ml、

図23 組織型と平均血漿 Prolactin 値の変動

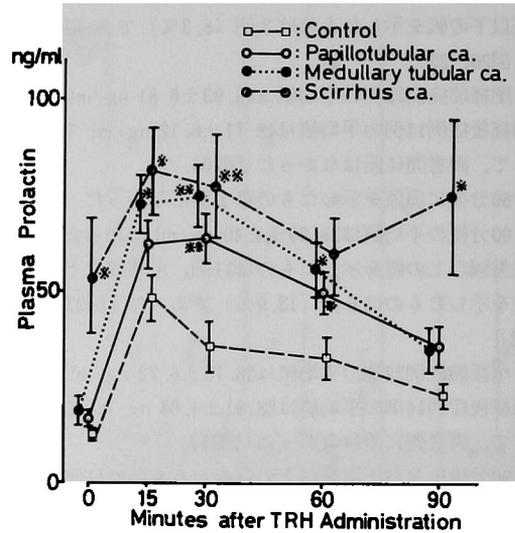


図24 乳頭腺管癌における血漿 Prolactin 値の動態

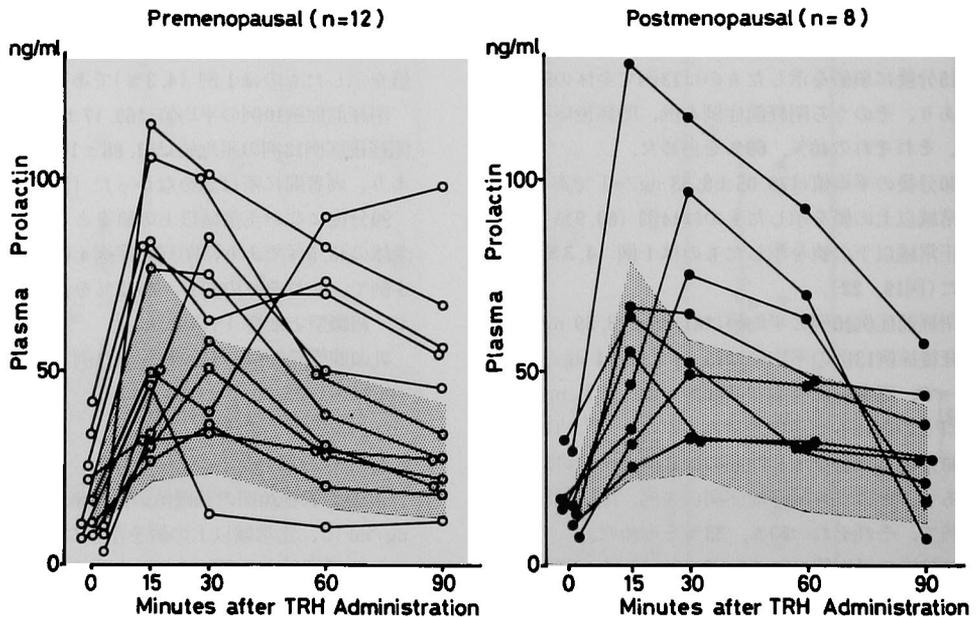


図25 髄様腺管癌における血漿 Prolactin 値の動態

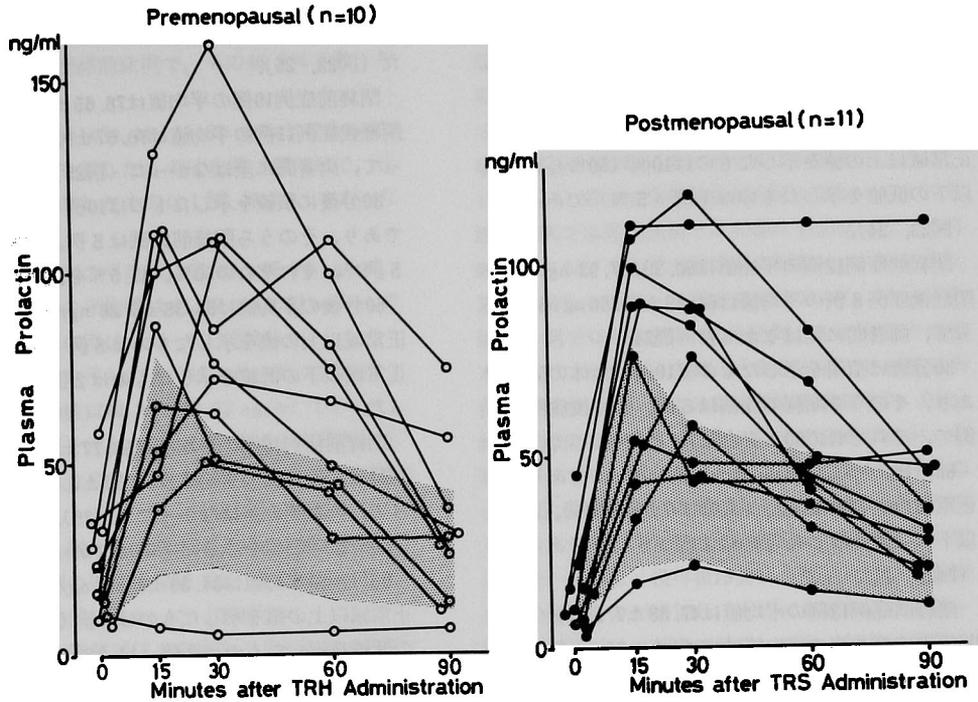
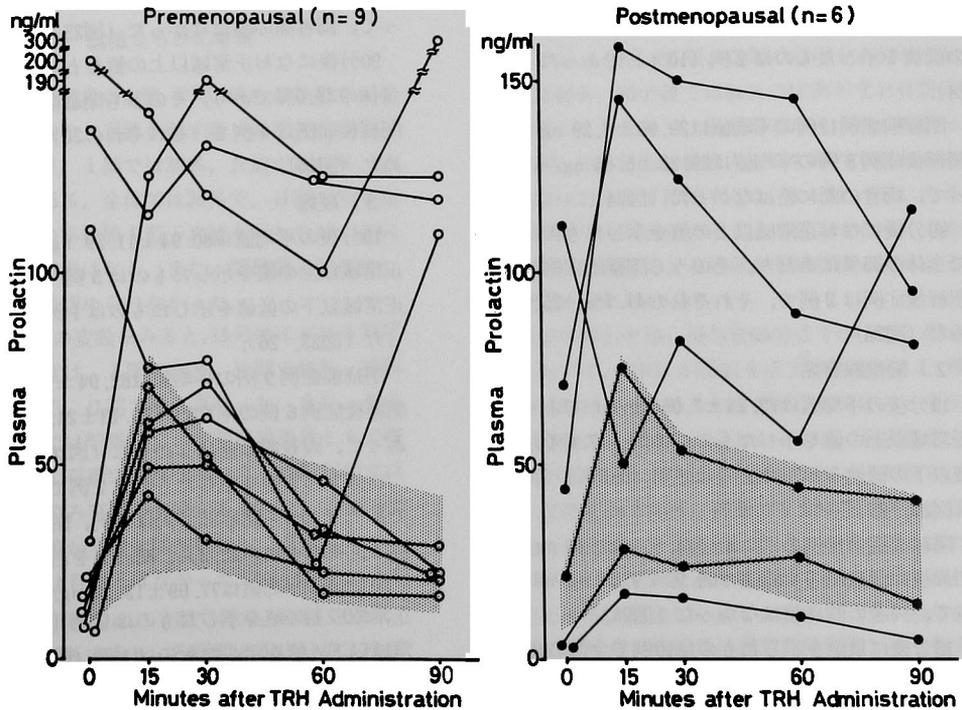


図26 硬癌における血漿 Prolactin 値の動態



閉経後症例8例の平均値は 56.63 ± 11.78 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図24)。

15分後に頂値を示したものは10例で全体の50%であり、そのうち閉経前症例は6例、閉経後症例は4例で、ともにそれぞれの50%であった(図24)。

30分後の平均値は 63.42 ± 6.37 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは10例(50%)、正常域以下の低値を示したものは1例(5%)であった(図23, 24)。

閉経前症例12例の平均値は 60.20 ± 7.93 ng/ml、閉経後症例8例の平均値は 64.49 ± 10.66 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図24)。

30分後に頂値を示したものは10例で全体の50%であり、そのうち閉経前症例は6例、閉経後症例は4例で、それぞれの50%を占めた(図24)。

60分後の平均値は 49.34 ± 5.49 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは7例(35%)、正常域以下の低値を示したものは1例(5%)であった(図23, 24)。

閉経前症例12例の平均値は 47.38 ± 7.53 ng/ml、閉経後症例8例の平均値は 46.61 ± 6.96 ng/ml であって、両者の間に差はなかった(図24)。

60分後に頂値を示したものはなかった(図24)。

90分後の平均値は 35.64 ± 4.96 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは7例で、正常域以下の低値を示したものは2例(10%)であった(図23, 24)。

閉経前症例12例の平均値は 39.90 ± 7.29 ng/ml、閉経後症例8例の平均値は 29.25 ± 5.65 ng/ml であって、両者の間に差はなかった(図24)。

90分後になお正常域以上の値を示したものは7例で全体の35%にあたり、そのうち閉経前症例は5例、閉経後症例は2例で、それぞれの41.7%、25%を占めた(図24)。

2) 髓様腺管癌

15分後の平均値は 72.24 ± 7.55 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは10例(47.6%)、正常域以下の低値を示したものは2例(9.5%)であった(図23, 25)。

閉経前症例10例の平均値は 74.80 ± 12.36 ng/ml、閉経後症例11例の平均値は 69.92 ± 9.57 ng/ml であって、両者の間に差はなかった(図25)。

15分後に頂値を示したものは10例で全体の47.6%であり、そのうち閉経前症例は5例、閉経後症例は5例で、それぞれの50%、54.5%を占めた(図25)。

30分後の平均値は 74.47 ± 7.93 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは13例(61.9%)、正常域以下の低値を示したものは2例(9.5%)であった(図23, 25)。

閉経前症例10例の平均値は 78.65 ± 13.71 ng/ml、閉経後症例11例の平均値は 70.67 ± 9.14 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図25)。

30分後に頂値を示したものは10例で全体の47.6%であり、そのうち閉経前症例は5例、閉経後症例も5例で、それぞれの50%、45.5%を占めた(図25)。

60分後の平均値は 55.38 ± 6.26 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは8例(38.1%)で、正常域以下の低値を示したものは2例(9.5%)であった。

閉経前症例10例の平均値は 59.77 ± 10.04 ng/ml、閉経後症例11例の平均値は 51.38 ± 7.98 ng/ml であって、両者間の差はなかった(図25)。

60分後の頂値を示したものはなかった(図25)。

90分後の平均値は 34.30 ± 5.25 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは6例で、正常域以下の低値を示したものは3例(14.3%)であった(図23, 25)。

閉経前症例10例の平均値は 31.10 ± 6.60 ng/ml、閉経後症例11例の平均値は 37.22 ± 8.24 ng/ml であって、両者間の差はなかった(図25)。

90分後になお正常域以上の値をとるものは6例で全体の28.6%であり、そのうち閉経前症例は2例、閉経後症例は4例で、それぞれの20%、36.4%を占めた(図25)。

3) 硬癌

15分後の平均値は 80.94 ± 11.79 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは5例(33.3%)で、正常域以下の低値を示したものは1例(6.7%)であった(図23, 26)。

閉経前症例9例の平均値は 82.94 ± 12.27 ng/ml、閉経後症例6例の平均値は 79.13 ± 24.70 ng/ml であって、両者間の差はなかった(図26)。

15分後に頂値を示したものは7例で全体の46.7%であり、そのうち閉経前症例は2例、閉経後症例は5例で、それぞれの22.2%、83.3%を占めた(図26)。

30分後の平均値は 77.09 ± 13.26 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは9例(60%)で、正常域以下と値を示したものは1例(6.7%)であった(図23, 26)。

閉経前症例9例の平均値は 87.26 ± 16.92 ng/ml、

閉経後症例6例の平均値は 74.70 ± 22.18 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図26)。

30分後に頂値を示したものは4例で全体の46.7%であり、すべて閉経前症例で、その46.7%であった(図26)。

60分後の平均値は 59.44 ± 11.63 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは6例(40%)で、正常域以下の値を示したものは1例(6.7%)であった(図23, 26)。

閉経前症例9例の平均値は 57.89 ± 15.10 ng/ml、閉経後症例6例の平均値は 61.77 ± 19.93 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図26)。

60分後に頂値を示したものはなかった(図26)。

90分後の平均値は 74.21 ± 19.83 ng/ml であった。正常域以上の値を示したものは7例で、正常域以下の低値を示したものは1例(6.7%)であった(図23, 26)。

閉経前症例9例の平均値は 84.70 ± 31.13 ng/ml、閉経後症例6例の平均値は 58.48 ± 18.59 ng/ml であって、両者間に差はなかった(図26)。

90分後になお正常域以上の値をとるものは7例で全体の46.7%であり、そのうち閉経前症例は4例、閉経後症例は3例で、それぞれの44.4%、50%を占めた(図26)。

IV 総括ならびに考案

病期別に乳癌患者の血漿 PRL 値の基礎値をみると、健康対照人の上界値を越す値(異常高値)を示す症例の頻度は、I期では30%、II期では43%、III期+IV期では35%、全体では36%で、II期でやや高率であり、その平均値も若干高値を示したが、各病期間の値に有意差はなく、また、閉経前と閉経後症例の間にも差は認められなかった。

TRH 投与後の変動をみると、15分後における異常高値症例の頻度は、I期で20%、II期で48%、III期+IV期で40%で、II期で最も高かった。また、その平均値もII期では閉経前および閉経後患者ともに健康人に比較して有意の上昇を示した。III期症例では閉経前症例でのみ有意の上昇がみられた。I期では閉経前症例の値が閉経後症例に較べて高かったが、II期、III期では有意差はなかった。30分後における異常高値症例の頻度は、I期で40%、II期で67%、III期+IV期で65%であり、各病期とも15分後よりも約20%の上昇がみられ、II期、III期でやや高値であった。また、その平均値も閉経前では、I期、II期、

III期ともに健康人よりも有意の高値を示し、閉経後症例でもII期、III期で有意の高値を示した。

I期では閉経前症例の値が高かったが、II期、III期では閉経前後でその値に有意差はなかった。60分後における異常高値症例の頻度は、I期で40%、II期で43%、III期+IV期で30%であり、その平均値もII期、III期の閉経後症例では有意の高値を示した。

しかし、I期では閉経前症例の値が高かったが、II期、III期では閉経前後でその値に有意差はなかった。90分後における異常高値症例の頻度は、I期で20%、II期で60%、III期+IV期で30%であった。その平均値はII期ではなお閉経前後症例ともに有意の高値を示した。しかし、各期とも閉経前後でその値に有意差はなかった。以上の結果から乳癌患者の PRL 値の基礎値は約30%の症例で異常高値を示すが、病期に関しても、閉経前後の別に関しても相関性はなく、また健康人値との間にも有意差はないが、TRH を投与した際の PRL の分泌動態には健康人との間に差違があって、投与後15分から30分にかけて過剰分泌を示すものが増加し、とくにII期およびIII期+IV期の症例では、前者で約50~70%、後者で約40~65%とその約半数に認められることが判明した。

しかし、この過剰分泌動態には閉経前後による明らかな差違は認められなかった。一方では TRH 投与後60分から90分にかけて PRL 値は漸次低下する傾向を示すが、I期、II期、III期の症例をあわせて60分後では36%、90分後では34%の症例がなお異常高値を示すことからみて、乳癌患者では TRH 刺激による PRL 分泌反応が健康人よりも遅れて現われるか、長期にわたって持続するか、または、PRL の不活化が遅延する傾向があることが推定された。なおこの傾向には病期による差違や閉経前後の別による差違は認められなかった。

この点に関しては、投与後90分までの PRL 値の変動において、PRL が頂値を示す時期をみると、健康人では30分までに91%の症例が頂値を示し、9%では基礎値以上の値をとらなかったが、乳癌患者では全例が基礎値以上を示し、30分までにI期症例で85%、II期症例で90%、III期+IV期症例で95%が頂値を示し、健康人と同様のパターンを示した。また、このパターンは閉経前後で有意の差違はなかった。このことから、前述したように乳癌で TRH 投与60分、90分後になお約30%に異常高値症例がみられる事実は、TRH 刺激に対する PRL 分泌反応の遅延によるものではなく、むしろ遅延によるものと考え

られた。

乳癌患者の PRL 値の基礎値には病期別に有意差は認められなかったが、病期を決定する諸因子のひとつである腫瘍因子 (t) についてみても、腫瘍の進展度と基礎値およびその異常高値症例の頻度との間には一定した関係はみられず、また、閉経前後別にみても特に差違はみられなかった。TRH 投与後の変動についてみると、PRL 値の異常高値症例の頻度は、15分値では t_1 で20%、 t_2 で41%、 t_3 で40%、30分値では t_1 で40%、 t_2 で68%、 t_3 で46%と t_1 群に較べ t_2 、 t_3 群では高率であり、 t_2 、 t_3 群での30分後の PRL 値は有意の上昇を示した。すなわち、t 因子についてみた PRL 値は、病期別にみた PRL 値の時間的推移ならびに異常高値頻度における I 期と II 期、ならびに III 期 + IV 期との間の差違とはほぼ同様の結果が得られ、腫瘍の進展度とより密接な相関性があるとする知見は得られなかった。

病期を決定する他の因子であるリンパ節転移の様相 (n) についてみると、転移陽性症例と陰性症例との間に基礎値に有意差はなく、また異常高値症例も前者で33%、後者で39%と有意差はなく、転移陽性例についてみても、転移の程度 (n_1 と n_2) とこれらの値との間に差はなかった。TRH 投与後の変動についてみても、各時期における PRL 値の異常高値出現頻度は、

15分値では n_0 群で31%、 $n_1 + n_2$ 群で43%、

30分値では n_0 群で53%、 $n_1 + n_2$ 群で61%、

60分値では n_0 群で36%、 $n_1 + n_2$ 群で39%

であって、転移陽性例でやや高率である傾向はみられたが有意差はなく、30分後の PRL 値は転移の有無に関係なく有意の上昇を示した。すなわち、リンパ節転移の有無によるこれらの値の差違は、病期における I 期と II 期、ならびに III 期 + IV 期の間にみられた差違や腫瘍因子における t_1 と t_2 ならびに t_3 との間にみられた差違と比較して不明瞭であった。

著者の研究対象となった乳癌は、いわゆる通常型浸潤癌¹⁾に属するものがほとんどを占め、乳頭腺管癌、髄様腺管癌、硬癌であり、他に特殊型浸潤癌の粘液癌、リンパ球浸潤性髄様癌であった。基礎値が異常高値を示すものは乳頭腺管癌で20%、髄様腺管癌で24%であったが、硬癌では47%と高率であり、その平均値も3型ともに健康人値に較べ高値を示したが、硬癌はとくに著明であった。このことは異常高値を示す7例のうち4例が100 ng/ml を越えるきわめて高い基礎値を示したことによるものであった。

TRH 投与後の PRL 値の変動をみると、異常高値を示す症例の頻度は、15分値では乳頭腺管癌で25%、髄様腺管癌で48%、硬癌で33%であり、30分値ではそれぞれ50%、62%、60%、60分値ではそれぞれ35%、38%、40%、90分値ではそれぞれ35%、29%、47%で、各組織型によってとくに異なるところはなかった。また、閉経前後の別にみても一定した関係は示さなかった。しかし、PRL 値自体についてみると、乳頭腺管癌と髄様腺管癌はほぼ同じ値と変動を示したのに対し、硬癌では 1/3 の症例が60分から90分後にかけて100 ng/ml 以上という他の二者に比較してきわめて高い値を維持していたことは、基礎値にみられた所見とあわせて硬癌における特殊性と考えられた。

幾多の動物実験¹⁹⁾²⁰⁾や Huggins らの臨床成績²¹⁾²²⁾²³⁾から estrogen が乳癌の発生に関与する因子であることや、乳癌の増殖に estrogen 依存性があることが示され、臨床ではこれを根據とした乳癌の内分泌療法の結果が認められていることはあらためて述べるまでもないが、近年の動物実験の結果からは、estrogen は下垂体前葉に作用し、PRL 分泌を亢進させることによって乳癌の発生・発育に関与するもので、主要な乳癌発癌因子はむしろ PRL であるとする見解もとられている⁹⁾²⁴⁾²⁵⁾。

実際に PRL をマウスあるいはラットに投与すると、無処置の動物でも、卵巣摘除あるいは卵巣副腎摘除、卵巣副腎下垂体摘除をうけた動物でも乳腺腫瘍の増殖は促進され¹⁸⁾、PRL の分泌を抑制することによって腫瘍の退縮がおこること³⁾が知られており、このことから PRL の効果は他のホルモンの作用を介さない直接的なものであると考えられている。しかし、厳密には動物の種類によって、PRL の作用は異なり、マウスでは PRL 投与によって自然発生乳癌の発生頻度は上昇する⁵⁾²⁶⁾⁶⁾が、増殖した乳癌には PRL 依存性はないとされている²⁷⁾²⁸⁾のに対し、ラットの乳癌は発癌剤で誘発された乳癌でも、自然発生乳癌でも、また移植された乳癌でも、増殖したのちでも PRL 依存性を有するとされている³⁾¹⁾²⁾。

最近、Welsch ら²⁹⁾は、Dimethylbenzanthracene で誘発したラット乳癌、自然発生マウス乳癌およびヒトの乳癌について組織培養された癌組織の DNA 合成に及ぼす PRL の効果を調べ、PRL による DNA 合成の促進作用がラット乳癌では認められたが、マウス乳癌では認められず、ヒトの乳癌では約15%のものにのみ認められたと報告している。

このような事実は、乳腺上皮の癌細胞化と癌細胞の増殖の過程において、正常な乳腺上皮細胞のもつ PRL 依存性が乳癌の種類によって種々の程度に癌細胞から失われてゆくことを示すものと考えてよく、ヒトの乳癌の場合には、臨床的に癌と診断し得る時点では、きわめて高率に PRL 依存性が失なわれているものと理解することができよう。

このことは、乳腺の増殖に関与する estrogen に対する依存性が閉経前の婦人の乳癌でもその約半数では失なわれていることと類似の現象といえる。したがって、血中 PRL 値が高値を維持したとしても、それによって増殖が促進されるヒトの乳癌はかなり限定されたものとなることが推定される。

著者が調べた患者では、その約1/3の症例で PRL の基礎値の上昇がみられたが、病期の進行と上昇のみられた症例の頻度との間には相関がなかったことからみて、一般的には基礎値の上昇が発癌に促進的に作用した可能性はあるが、その上昇が癌の進展に促進的に作用したとする傾向はみられなかった。

しかしながら、100 ng/ml 以上の異常高値を示した4症例は、すべてI期以外のものであり、とくにIV期では2例のうち1例はこのような症例であったことは、個々の症例については基礎値の上昇と病期の進行との関係を否定し得ない場合があることを示すものとしてよからう。また、この4例がすべて硬癌で、他の組織型ではみられなかったが、このことから PRL 依存性がある癌では、PRL の異常高値が癌細胞の増殖形式をある程度規定する可能性も示唆され、きわめて興味深い知見であった。

TRH 負荷後の PRL の分泌動態は、下垂体の潜在性 PRL 分泌能を示すものと考えてよいが、その結果では、非進行期のものに較べて、進行期の患者では異常高値症例の頻度が上昇し PRL 値も有意の高値を示し、TRH 負荷前値への復帰が遅延して TRH 負荷に対する反応が遷延する傾向がみられた。このことは乳癌の進展と PRL 分泌能とが無関係ではないことを示すものとみてよい。PRL 基礎値と TRH 負荷前後の値の変動は、病期を決定する因子である腫瘍の大きさとその周辺臓器、組織への浸潤に関する因子では、その進行に応じて病期別にみられたものとはほぼ同様の傾向を示したが、リンパ節転移の程度に関する n 因子では、その進行度との関連性がほとんどみられなかった。このことについては PRL 依存性を保っている乳癌では、PRL の増殖促進効果による腫瘍の増大はみられても、これが必ずしも

リンパ節転移の進行と併行しないことによるものと推定したい。なお PRL の乳癌増殖促進効果には直接効果のほかに、その黄体維持、刺激作用 (luteotrophic effect) を介しての効果も含まれることがラット乳癌では知られている⁹⁾が、著者の検索で得られた PRL 値と乳癌の病態との関係には、閉経前患者と閉経後患者との間では有意差がみられなかったことから、黄体機能の介在は否定し得ないとしても、上述の結果には主として PRL の直接効果が表現されているものとみてよいであろう。PRL の分泌は TRH で促進されるが、一方では、catecholamine や dopamine によって抑制をうけている³⁰⁾ので TRH 負荷後の分泌動態をもって血中の PRL 活性の常態を知ることはできず、また、それと乳癌の進行状態との関連を求めても、PRL が乳癌の病態に及ぼす効果とするには妥当ではない。

TRH 負荷後に異常高値を示したもので、基礎値も高値を示していたものは51%と約半数にすぎなかったことも、この見解を支持するものである。したがって、著者の得た結果からは、乳癌患者では PRL 基礎値が高値を示すものがあり、また進行期乳癌患者では、非進行期乳癌患者にくらべ、TRH 負荷によって PRL の過剰分泌反応を示す傾向が強いことが、ひとつの現象として把握されたことを記録するにとどめるのが適切であると考えらる。

V 結 語

乳癌患者61例について血漿 Prolactin の基礎値ならびに Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) 負荷後90分間の変動値を Radioimmunoassay により測定し、次の結果を得た。

1. 基礎値は61例中22例(36%)で健康人の上限値よりも上昇を示した。しかし、上昇の程度と、病期ならびに閉経前後の別との間に相関はなかった。
2. 全症例が TRH 負荷に反応し、病期に関係なく約90%の症例が健康人と同じく負荷後30分までに頂値を示した。しかし、病期の進行にともなって頂値が健康人値の上限を越える症例が増加し、I期をのぞく症例では約50%に認められた。また、その値は15分値ではII期症例で、30分値ではII期、III期症例で健康人値に較べて有意の上昇を示した。閉経の前後による差違はなかった。
3. TRH 負荷後60分で約40%、90分で約30%の症例では健康人値の上限を越えており、TRH に対する反応の遷延性が推定された。

4. 腫瘍の増大ならびにリンパ節転移の拡大にともない、TRH 負荷後の Prolactin 値が異常高値を示す症例の頻度は病期の進行にともなって見られたものと類似の変動を示したが、TRH 負荷後の Prolactin 値は、腫瘍の大きさと間に若干の関連性がみられたが、腫瘍径に関しては 2 cm 以上の乳癌でのみ有意の上昇がみられ、リンパ節転移に関してはその有無によって Prolactin 値の差違はほとんどなく、転移の進展度との関連性は認められなかった。

5. 硬癌症例のうちには、きわめて高い基礎値を示す症例と、TRH 負荷に対する過剰反応を示す症例が認められたが、乳頭腺管癌や髄様腺管癌症例では

認められなかった。

稿を終えるに臨み、御指導を賜った恩師砂田輝武名誉教授に深甚なる感謝の意を捧げるとともに、御指導、御校閲を賜った寺本滋教授ならびに本研究の実施にあたり終始直接御指導をいただいた田中聰助教授に深謝いたします。また、本研究に際し御援助、御協力をいただいた佐藤泰雄日赤外科部長、岡山大学第 3 内科小川紀雄講師ならびに第 2 外科教室の諸兄に心から感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第 15 回日本癌治療学会総会および第 49 回中国四国外科学会において発表した。

文 献

- 1) Kim, U., Furth, J. and Clifton, K.H. : Relation of mammary tumors to mammotropes. III. Hormone responsiveness of transplanted mammary tumors. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **103** : 646, 1960.
- 2) Welsch, C.W., Jenkins, T.W. and Meites, J.: Increased incidence of mammary tumors in the female rat grafted with multiple pituitaries. *Cancer Res.*, **30** : 1024, 1970.
- 3) Welsch, C.W., Iturri, G. and Meites, J. : Comparative effects of hypophysectomy, ergocornine and ergocorninereserpine treatments on rat mammary carcinoma. *Int. J. Cancer*, **12** : 206, 1973.
- 4) Welsch, C.W., Clemens, J.A. and Meites, J.: Effects of hypothalamic and amygdaloid lesions on development and growth of carcinogen-induced mammary tumors in the female rat. *Cancer Res.*, **29** : 1541, 1969.
- 5) Bruni, J.E. and Montemurro, D.G. : Effect of hypothalamic lesions on the genesis of spontaneous mammary gland tumors in the mouse. *Cancer Res.*, **31** : 854, 1971.
- 6) Muhlbock, O. and Boot, L.M. : Induction of mammary cancer in mice without the mammary tumor agent by isografts of hypophyses. *Cancer Res.*, **19** : 402, 1959.
- 7) Welsch, C.W., Gribler, C. and Clemens, J.A. : 6 - Methy 1 - 8 - β - ergoline-acetonitrile (MEA) - induced suppression of mammary tumorigenesis in C3H/HeJ female mice. *Eur. J. Cancer*, **10** : 595, 1974.
- 8) Nagasawa, H. and Yanai, R. : Effects of prolactin or growth hormone on growth of carcinogen-induced mammary tumors of adeno-ovariectomized rat. *S. Int. J. Cancer*, **6** : 488, 1970.
- 9) Sinha, D., Cooper, D. and Dao, T.L. : The nature of estrogen and prolactin effect on mammary tumorigenesis. *Cancer Res.*, **33** : 411, 1973.
- 10) Murray, R.M.L., Mozaffarian, G. and Pearson, O.H. : Prolactin levels with L-dopa treatment in metastatic breast carcinoma. *In Prolactin and Carcinogenesis*, A.R. Boyns, and K. Griffiths, Eds. Alpha Omega Alpha Publishing Cardiff, pp. 158-161. 1972.
- 11) Minton, J.P.: The response of breast cancer patients with bone pain to L-dopa. *Cancer* **33** : 358, 1974.
- 12) Schultz, J.D., Czygan, P.J., del Pozo, E. and Friesen, H. : Varying response of human metastasizing breast to the treatment with 2 - Br-alpha-ergocryptine (CB-154) — Case report. *In Human Prolactin*, C. Robyn, and J.L. Pasteels, Eds. International Congress Series No. 308. Amsterdam Excerpta Medica, pp. 268-271, 1973.

- 13) Boyns, A.R., Cole, E.N., Griffiths, K., Roberts, M.M., Buchan, R., Wilson, R.G. and Forrest, A.M.P. : Plasma prolactin in breast cancer. *Eur. J. Cancer*, **9** : 99, 1973.
- 14) Heuson, J.C., Coune, A. and Staquet, M. : Clinical trial of 2-Br- α -ergocryptine (CB-154) in advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer*, **8** : 155, 1972.
- 15) Cohen, N.D. and Hilf, R. : Influence of insulin on growth and metabolism of 7, 12-dimethylbenzanthracene-induced mammary tumors. *Cancer Res.*, **34** : 3245, 1974.
- 16) Elias, J.J. : Effect of insulin and cortisol on organ cultures of adult mouse mammary gland. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **101** : 500, 1959.
- 17) 乳癌研究会：乳癌取扱い規約. 1973.
- 18) McDivitt, R.W., Stewart, F.W. and Berg, J.W. : Tumor of the breast, Atlas of tumor pathology, Second Series, Fascicle 2, Universities Associated for Research and Education in Pathology, Inc. Bethesda, Maryland. 1968.
- 19) Mühlbock, O. : Hormonal factors in tumorigenesis and tumor growth. *Acta Endocr. (Kbh)* **34** (Suppl. 50) : 187, 1960.
- 20) Nandi, S. and Bern, H.A. : Effect of hormones on mammary tumor development from transplanted hyperplastic alveolar nodules hypophysectomized- ovariectomized adrenalectomized C3H/Crg/mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, **27** : 173, 1961.
- 21) Huggins, C. and Bergenstal, D.M. : Inhibition of human mammary and prostatic cancer by adrenalectomy. *Cancer Res.*, **12** : 134, 1952.
- 22) Huggins, C. and Dao, T.L.Y. : Adrenalectomy and oophorectomy in treatment of advanced carcinoma of the breast. *J. Am. Med. Assoc.*, **151** : 1388, 1953.
- 23) Huggins, C., Grand, L.C. and Brillantes, F.P. : Mammary cancer induced by a single feeding of polynuclear hydrocarbons, and its suppression. *Nature*, **189** : 204, 1961.
- 24) Meites, J. : Relation of prolactin and estrogen to mammary tumorigenesis in the rat. *J. Nat. Cancer Inst.*, **48** : 1217, 1972.
- 25) Talwalker, P. K., Meites, J. and Mizuno, H. : Mammary tumor induction by estrogen or anterior pituitary hormone in ovariectomized rats given 7, 12-dimethyl-1, 2-benzanthracene. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **116** : 531, 1964.
- 26) Lacassagne, A. and Duplan, J.F. : Le mécanisme de la cancérisation de la mamelle chez la souris, considéré d'après les résultats d'expériences au moyen de la réserpine. *C.R. Acad. Sci.*, **249** : 810, 1959.
- 27) Nagasawa, H., Kuretani, K. and Kanazawa, F. : Effect of prolactin on the growth of spontaneous mammary tumor in mice. *Gann*, **57** : 637, 1966.
- 28) Welsch, C.W. and Gribler, C. : Prophylaxis of spontaneously developing mammary carcinoma in C3H/HeJ female mice by suppression of prolactin. *Cancer Res.*, **33** : 2939, 1973.
- 29) Welsch, C.W., Iturri, G.C. and Brennan, M.J. : DNA synthesis of human, mouse, and rat mammary carcinoma in vitro. Influence of Insulin and Prolactin. *Cancer*, **38** : 1272, 1976.
- 30) 高原二郎：モノアミンによる下垂体ホルモン分泌調節. *最新医学*, **32** : 846, 1977.

Serum human prolactin in patient with breast cancer

Fumio ITAGAKI

Second Department of Surgery, Okayama University Medical School

(Director : Professor Shigeru Teramoto)

Endocrinological effects of prolactin on human breast cancer have not been documented.

The study was to determine relationships of serum prolactin level to clinical patterns or behaviors of breast cancer by measuring the serum prolactin level with RIA method. The first blood sample for prolactin determination was taken in the early morning when a patient was in rest and fast. Then, blood samples were taken in series after an injection of 500 μ g of TRH for stimulation.

Patients studied were 61, including 57 with primary breast cancer, 4 with recurrent breast cancer. Control group consisted of 10 healthy women.

Results obtained were as follows:

1) Basal level of prolactin was higher in 22 out of 61 patients (36%), compared with that of controls, and there was no statistically significant difference in the incidence in the patient whose basal level was higher than the upper limit of the control, between the each stage as well as between the pre- and postmenopausal group.

2) All patients responded to TRH stimulation and, in approximately 90% of the patient, the prolactin level reached to peak in a period of 15 to 30 minutes after the stimulation, regardless of the clinical stage and nearly one half of the patient except in stage I showed an excessive response.

However, the return to the basal level was apparently retarded and about 30% of the patients showed higher level even at 60 and 90 minutes after the TRH stimulation.

3) There was no stage difference in incidence in patients whose levels 15 and 30 minutes after the stimulation were significantly elevated.

However, the incidence in patient whose levels were higher than that of the upper limit of controls was higher in patients belonged to stage II and III, compared with that in stage I.

4) No significant correlation existed between lymph node involvement and incidence of patients with high prolactin level in each stage groups.

However, significant increase was present in the 15-minute and 30-minute levels of prolactin in patients with lymph node metastases, though there was no significant difference in accordance with extension of the metastasis.

5) In histological classification, scirrhous type showed higher basal levels as well as the levels after the stimulation, compared with those of papillotubular and medullotubular types.