

氏 名 (本籍) さ さ き あつし
 佐 々 木 厚

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 3 8 7 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 7 年 2 月 2 4 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 0 年 3 月
 弘 前 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 種 々 の 視 床 下 部 下 垂 体 疾 患 に お け る Sulpiride
 の 血 漿 TSH に 及 ぼ す 影 響

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 吉 永 馨 教 授 後 藤 由 夫

 教 授 笹 野 伸 昭

論文内容要旨

序 論

ドーパミンは下垂体ホルモンの分泌に重要な役割を有し、特にプロラクチン（PRL）分泌に関しては抑制的に作用していることが知られている。TSH（Thyroid Stimulating Hormone）の分泌に関しても、ドーパミンは生理的抑制作用を有することが報告されているが、必ずしも一定の結論は得られていない。そこで著者は正常人並びに種々の視床下部下垂体疾患例で、ドーパミン拮抗剤である Sulpiride に対する血漿TSHの反応を観察し、内因性ドーパミンのTSH分泌へ及ぼす影響、及びこのような病態下での視床下部より下垂体への dopaminergic regulationの意義について考察を加えた。

対象と方法

正常人18名（男9名，女9名），末端肥大症21例，PRL産生腺腫17例，非機能性下垂体腺腫23例，高PRL血症を伴う視床下部腫瘍9例を対象とした。これらの例にドーパミン拮抗剤である Sulpiride 100 mg を筋注し，血漿TSHを市販のキットを改良した高感度 Radioimmunoassay（RIA）で測定した。統計的処理には，Student t-test，Analysis of Varianceを用いた。

結 果

1. 低濃度域のTSH測定法の改善 TSHのRIAは，抗体及び標識TSHの希釈と標識TSHの delayed additionにより，測定感度：0.15 $\mu\text{U}/\text{ml}$ （従来法：1.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ）と著明に改善し，低濃度の血漿TSHの評価が可能となった。2. 正常人での Sulpiride に対する血漿TSHの反応 正常人18名では，血漿TSHは Sulpiride に対し，前値：1.20 \pm 0.13 $\mu\text{U}/\text{ml}$ （Mean \pm SEM），頂値30分：2.08 \pm 0.27 $\mu\text{U}/\text{ml}$ （ $P < 0.05$ ）と軽度ながら有意に上昇した。3. 視床下部下垂体疾患での Sulpiride に対する血漿TSHの反応 末端肥大症21例では，Sulpiride に対して，前値：1.09 \pm 0.21 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ，頂値30分：2.50 \pm 0.30 $\mu\text{U}/\text{ml}$ （ $P < 0.01$ ），PRL産生腺腫17例では，前値：1.97 \pm 0.46 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ，頂値30分：6.21 \pm 0.91 $\mu\text{U}/\text{ml}$ （ $P < 0.01$ ）と各々有意な血漿TSHの上昇反応を示した。非機能性下垂体腺腫23例では，前値：1.89 \pm 0.42 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ，頂値30分：4.16 \pm 0.62 $\mu\text{U}/\text{ml}$ と明らかな上昇反応を認めたと統計学上有意ではなかった。一方，高PRL血症を伴う視床下部腫瘍9例では，Sulpiride に対して血漿TSHは明らかな反応を示さなかった。4. 正常人と各種病態下での Sulpiride に対する血漿TSHの反応の比較 下垂体腺腫例においては，いずれの病態下においても Sulpiride に対し血漿TSHは正常人に比し有意に高い反応が認めら

れた。またPRL産生腺腫では、非機能性腺腫や末端肥大症よりも有意に高い反応を示した。一方、TRHに対してはこれらの病態間で血漿TSHの反応に有意な差はなかった。5.下垂体腺腫におけるSulpirideに対する血漿TSHの反応と基礎PRL値の関係 末端肥大症、PRL産生腺腫、非機能性下垂体腺腫においては、PRL値が高い症例程Sulpirideに対する血漿TSHの反応が大きい傾向を認めた。なお、これら下垂体腺腫例においては、Sulpirideに対する血漿TSHの最大増加量と T_3 、 T_4 、TSHの基礎値及びトルコ鞍容積の間に明らかな相関は認められなかった。

考 察

ドーパミン拮抗剤の血漿TSHへの影響は未だ一定の結論が得られていない。今回の著者は、TSHの高感度RIA法により正常人で内因性ドーパミンがTSH分泌にも生理的な役割を演じている事を確認した。このSulpirideに対する血漿TSHの反応は、正常人に比し下垂体腺腫例においてより過大であり、特に血漿PRL値がより高い症例でより大きな反応が認められ、SulpirideにTSHが過剰に反応する機序にはPRLの上昇が関与していることが推定された。しかし、下垂体門脈血中のドーパミンが欠乏した状態と想定される視床下部腫瘍例では、高PRL血症を伴うにもかかわらずSulpirideに対する血漿TSHの反応は認められなかった。これらの事から、下垂体腺腫例におけるSulpirideに対する血漿TSHの過剰反応は中枢のdopaminergic toneが高まっているために引き起されることが想定される。この理由は明らかではないが、ラットの脳室内にPRLを投与すると下垂体門脈血中のドーパミンが増加することから、下垂体の腺腫組織から分泌される過剰のPRLがその一因になっていることが推定された。以上より、Sulpirideに対する血漿TSHの反応をみることにより間接的に中枢のdopaminergic toneを知ることが可能であり、種々の高PRL血症の原因が下垂体腺腫によるものか、又視床下部障害によるものかの鑑別に役立つものと思われる。

結 論

TSHの高感度RIA法を確立し、Sulpiride testを施行し、TSH分泌にはドーパミンが抑制的に作用している可能性を示した。また、本testは視床下部下垂体疾患における中枢のdopaminergic toneを間接的に知り得、かつこれらの疾患の鑑別診断上有力な方法であると結論された。

審 査 結 果 の 要 旨

ドーパミンは下垂体前葉ホルモンの分泌に対して大きな役割を持っている。プロラクチン（PRL）の分泌はドーパミンによって tonic に抑制されている。TSH（甲状腺刺激ホルモン）の分泌に対して、ドーパミンは抑制的に働くと言われているが、プロラクチンの場合のように明白ではない。本論文の著者佐々木は、TSHの分泌に対するドーパミンの作用を明らかにするため、この研究を行った。

著者は先ずTSHの放射免疫測定法を改良してその感度を高め、低濃度のTSHの測定を可能とした。Sulpirideはドーパミン拮抗剤であるが、これを投与して内因性ドーパミンの作用をブロックし、TSHの分泌の変化を調べた。TSHは軽度ながら有意の増加を示した。末端肥大症やPRL産生腫瘍の患者でもSulpirideはTSHの分泌を上昇させたが、非機能性下垂体腫瘍の患者では変化させなかった。その他の検討所見も総合して、sulpirideに対する血漿TSHの反応をみることにより、間接的に中枢のdopaminergic toneを知ることができると結論された。

以上、この研究は、現在注目されている下垂体機能調節機構に対して、新しい知見を加えたものと言うことができる。従って本論文は学位にあたいするものと評価した。