【122】

氏　名(本　籍)	辻（つじ）　泰二（たいじ）（東京都）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博　乙　第　798　号
学位授与年月日	平成4年6月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医　学　研　究　科
学位論文題目	Prolactin分泌異常に対するbromocriptine療法の検討

主　査	筑波大学教授	医学博士	山　下　亀次郎
副　査	筑波大学教授	医学博士	小　形　岳三郎
副　査	筑波大学教授	医学博士	工　藤　典　雄
副　査	筑波大学教授	医学博士	土　屋　　　滋
副　査	筑波大学教授	医学博士	中　井　利　昭

論　文　の　要　旨

〈目的〉

Prolactinは卵の成熟，排卵，受精，初期胚分割，着床など生殖機能に深く関わっていることが明らかにされ，一方高prolactin血症，潜在性高prolactin血症などのprolactin分泌異常が不妊症の原因となることが認められている。これらの病態に対する治療薬としてdopamine agonistであるbromocriptineが広く臨床応用されてきた。更に，近年多嚢胞性卵巣症候群（polycystic orary syndrome, PCOS）に対しても本剤の有効性が報告されている。本研究ではこれらの疾患に対するbromocriptine療法について，薬剤の投与量の決定法および投与期間と効果の関係を明らかにし，効果的なbromocriptine療法を確立することを目的とした。

〈方法〉

筑波大学附属病院産婦人科不妊外来で高prolactin血症あるいは潜在性高prolactin血症と診断された症例（191例）に対し，bromocriptine漸増投与法による最適量の決定法および投与期間と有効性の関係を検討した。更にTRH負荷試験およびLH-RH負荷試験による内分泌学的異常等を根據として多嚢胞性卵巣症候群と診断した381例についてbromocriptineの有効性を検討した。

〈結果と考察〉

1）Prolactin分泌異常に対するbromocriptineの症例毎の至適投与量決定法の確立：Prolactin分泌異常を認めた191症例に従来の一律投与ではなく，著者はbromocriptine 1日2.5㎎より漸増投与法を用いTRH負荷試験による反応により至適投与量を決定する方法を考案した。この方法により症例

によって１日2.5㎎から7.5㎎の投与量の決定が可能となった。至適投与量の異なる理由として，症例毎に内分泌環境が異なり中枢におけるdopamine receptorの感受性の違い，本薬剤の消化管における吸収率の差異などが推察された。

２）Prolactin分泌異常に対するbromocriptineの投与期間と効果の検討：前項の方法によりbromocriptineが投与された180症例を対象に検討した。Bromocriptineの連続投与が1.5年を越えると妊娠率が有意に低下することを認めた。従って，連続投与が1.5年を越えた場合には不妊原因や治療方針の再検討が必要であり，２年に達した場合には休薬すべきであると考えられた。その理由として，bromocriptineの連続投与により長期にわたりprolactin分泌が抑制されることが卵巣機能や黄体機能に障害を与えることが考えられた。

３）多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に対するbromocriptineの有効性に関する検討：本症候群の患者に了承を得てbromocriptine療法を行った。その結果，本薬剤使用群では非使用群と比較して排卵率および妊娠率において有意差を認めなかった。従って，PCOSの原因のすべてが中枢におけるdopamineの失調にあるとする説には疑問があり，今回対照として同時に行ったclomiphene citrate/predonisolone療法が有効であることからPCOSの原因の１つとして副腎の異常が推察された。

〈結論〉

Prolactin分泌異常に対するbromocriptine療法を確立することを目的に検討し次の結論を得た。

１）Bromocriptine漸増投与法により症例毎に至適投与量決定法を考案した。これにより症例毎に最善の内分泌環境の維持が可能になったと考える。

２）Bromocriptineの連続投与が1.5年を越えると妊娠率が有意に低下することを認めた。従って，連続投与が1.5年を越えた場合，不妊原因と治療方針の再検討を必要とする。

３）多嚢胞性卵巣症候群患者に対してbromocriptine療法の有効性は認められなかった。従って，本症候群の原因を中枢のdopamine失調とする説には疑問の余地があると考えられた。

審　査　の　要　旨

高prolactin血症あるいは潜在性高prolactin血症に起因する排卵障害と不妊症患者に一定量のdopamine agonistであるbromocriptineが投与されている現状に対して，本研究において症例毎に最適量を決定・投与する方式を考案したことに意義が認められる。また，投与期間が1.5年以上では有効性が低下することを認め，他の治療法を考慮すべきであるとしたことは重要な知見である。近年多嚢胞性卵巣症候群患者にbromocriptine療法が試みられるが，本研究は多数例で十分な統計学的処理を行い検討した結果，有効性を認めなかった。以上の研究成績は今後のbromocriptine療法に寄与する点が多く評価される。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。