

シンポジウム

プロラクチンとリプロダクション

座長 大阪大学教授 倉 智 敬 一

座長のまえおき

このシンポジウムをできるだけ臨床家の実際に役立つように運営して欲しいとの松本会長からのつよい要望があるので、各演者からの講演に先立ち、司会の私から少し解説を加えさせて戴いて、問題点がどこにあるか、各々の演者の分担領域およびその意義などについて紹介させて戴きたい。

さて、プロラクチン (PRL) の分泌動態およびその生理的並びに病的意義などについては、その知見や考え方がこの10年の間に随分変化した。

例えば、妊娠中には乳汁は分泌されず、産褥になつてはじめて乳汁分泌が開始する理由として、昔の産科学教科書にはつぎのような説明が記載されていた。すなわち、「妊娠中には胎盤から分泌される大量の estrogen によつて下垂体からの PRL 分泌は抑制されており、分娩によつて胎盤が娩出され、estrogen が急速に消失することによつて、この抑制が取り除かれて、下垂体からの PRL 分泌が開始し、乳汁分泌も始まる」と、このように書かれていたのである。

ところが、後程、神戸大学の森川博士から示されるように、今日では妊娠中の PRL 分泌は、妊娠月数が進み、estrogen 分泌が盛んになるにつれて、益々亢進して、妊娠末期にもつとも高く、乳汁分泌が開始する産褥期にはむしろこれより低くなるという、昔の認識とはまったく逆の成績が示されるようになった。

したがつて今日では、妊娠中の乳汁分泌の抑制機転は乳腺レベルで行われていると考えなければならぬこととなつたが、乳腺のホルモンレセプターの立場からこの抑制機転の詳細について森川博士は発表され、さらに妊娠中の PRL の代謝調節的意義などについても最新の研究成果を発表されることになつている。

とも角もこのように PRL に関する研究を大きく進歩させた最大の理由は、とくにヒトでは最後まで非常に困難であつた GH (成長ホルモン) と PRL との分離に成功し、さらにこれを足掛りとしてヒトの PRL の RIA

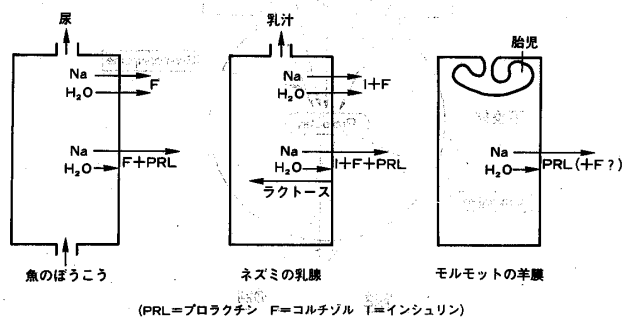
(radio-immuno-assay) に成功することができたからであつて、1971年以來のことである。

さて PRL は催乳ホルモンとしてよく知られているので、PRL が哺乳動物の下垂体の中に認められることは至極当然のことであるが、実は PRL は哺乳動物ばかりでなく、魚類に至るまで脊椎動物に広く分布しておつて、系統発生的にはもつとも古い下垂体ホルモンである。

したがつて、その生物作用も単に催乳作用ばかりではなく、今日100種近いいろいろの生物作用が報告されておつて、これを比較内分泌学的に眺めてみると実に面白いホルモンである。

その1例を紹介すると、淡水に住む魚の下垂体を摘除すると、魚は水と電解質代謝の失調をきたして、水ぶくれになつて死んでしまう。このとき PRL を注射してやると、この現象は阻止される。その理由は、図1の左端

図1 プロラクチンの働きの共通性



に示すように、PRL を加えると魚の膀胱粘膜から水が再吸収されることが抑えられ、逆に Na の再吸収が促進されるからである。この働きは副腎皮質ホルモンの cortisol によつて増強される。

図1の右端は、モルモットの胎児と羊水・母体の関係を示したものであるが、羊水の中には母体血中の5~10倍という非常に高濃度の PRL が含まれている。この PRL の働きは、魚の場合と同じく、羊水中の水分を保留し、Na などの電解質代謝を調節するという共通の働き

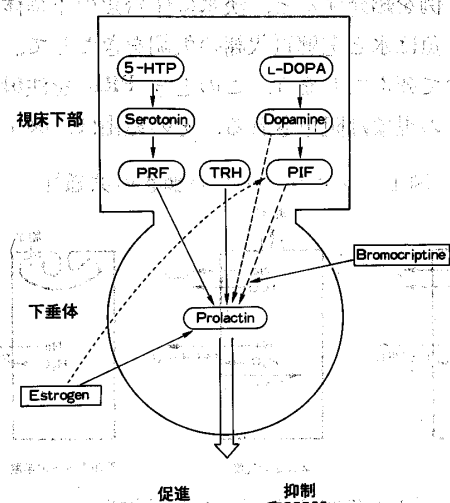
を発揮する。

それにしても、この羊水中の大量の PRL が母体や胎児の下垂体から由来するものではなくて、子宮壁の脱落膜 decidua から分泌されるものであつて、この脱落膜を胎盤以外の、妊娠中の第2の内分泌臓器とみなし、羊膜をその target とする1つの独立した内分泌学的 compartment が成立するという、まったく画期的な、新しい概念が最近になつておこつて来た。このほか、母体および胎児の、それぞれ独立した3つの compartments における PRL の分泌機構と生理作用について、東大の水口助教授が発表する。

図1の中央に示すように、PRL の主要な生物作用である乳汁分泌作用もまったく同様に、乳腺腺腔内への水分の保留と、これに基づく乳腺上皮からのラクトースの分泌誘導によつて説明することができる。

ともあれこのような働きをもつ PRL が下垂体からどのように分泌され、さらに上位中枢によつてどのように支配調節されているかということは、大変興味ぶかく、かつ重要な問題である。

図2 プロラクチン分泌調節機構



PRL は下垂体前葉の PRL 産生細胞と呼ばれる特定の細胞から分泌されるペプチドホルモンであるが、その分泌は自律性であつて、日頃は視床下部から抑制作用を受けているとみなされる。何故なら下垂体を切り離して、視床下部の支配から遠ざけ、遠隔の部位、例えば腎被膜下に移植すると、この下垂体からの PRL 分泌はいちじるしく亢進するからである。

すなわち、視床下部には PRL 分泌抑制因子 (PRL inhibiting factor, PIF) があつて、これが下垂体門脈系

を介して下垂体前葉に達し、PRL 分泌を抑制しているとみなされる (図2)。この PIF に関する研究が各方面から進められた結果、視床下部の PIF 産生細胞は神経伝達物質である dopamine によつて PIF の分泌が促進されるほか、dopamine 自身も PRL 産生細胞膜レセプターに結合して、PRL 分泌を抑制することが分つてきた。

麦角アルカロイドの誘導体である bromocriptine は dopamine 作動薬として、PRL 分泌を美事に抑制し、後ほど各演者によつて、CB-154 という名前でも取り上げられるが、今日話題の PRL 分泌抑制剤である。

一方、視床下部には PRL 分泌を促進する因子、すなわち PRL releasing factor (PRF) の存在も推論されておつて、serotonin およびその precursor である 5-HTP (5-hydroxytryptophane) を投与すると、PRL 分泌が促進されることから、これらの視床下部活性アミンが PRF の一種として注目されている。

また、PRF とは別個に、TRH (甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン) にも PRL 分泌を促進する作用があつて、原発性甲状腺機能低下症の場合の乳汁分泌現象は、この TRH の異常増加に基づくものと理解されている。このほか、PRL 分泌刺激試験の目的に TRH 負荷試験法が臨床応用されることは周知の通りである。

いずれにしても、下垂体からの PRL 分泌に対して、視床下部に抑制因子と促進因子とが存在し、これらに対して dopamine や serotonin などの脳内アミンが分泌調節的な役割を演じていることは、PRL 分泌調節機構を理解する上で重要な基礎知識である。

このような研究の現状のもとで、東北大の高橋助教授には、PIF に較べて従来研究の乏しかった PRF に焦点を当てて、最新の研究成果を発表して戴くわけであり、また従来はその働きがよく分つていなかった松果体の PRL 分泌調節に果たす役割についても研究成果が示されることになつている。

最後に、臨床的にもつとも重要な問題は、PRL 分泌が異常に増加した高プロラクチン血症 (hyperprolactinemia) である。

この高プロ血症下では、無排卵や無月経となり、同時に乳汁漏出を伴う症状が出現する。したがつて、この状態は galactorrhea-amenorrhea syndrome と呼ばれるが、昔はこれはむしろ稀な、珍らしい病気と思われていたけれどもこの疾患に関する研究が進み、関心が高まるにつれて、この病気はけつて珍らしいものではないという

表1 無月経症例中の高プロラクチン血症の頻度

報告者 (年度)	高プロ血症/無月経症例数 (%)
Franks (1975)	8/40 (20.0)
Böhnet (1975)	17/127 (13.4)
Seppälä (1975)	15/33 (45.5)
Glass (1976)	13/77 (17.0)
Bergh (1977)	42/287 (14.6)
Strauch (1978)	102/274 (37.2)
Wolf (1979)	70/358 (19.6)
*阪大 (1979)	48/237 (20.3)
	315/1,433 (22.0)

ことが分つてきた。

表1は、乳汁漏の有無に拘らず、すべての無月経症例の中で高プロ血症を示す症例の割合を、文献並びに私ども(阪大)の教室で調べたものであるが、全例1,433例中315例(22%)の高率にPRLの異常高値が認められる事実は今更ながら驚かされるのである。

さてこのような高プロ血症を引き起こす原因はさまざまである。

私たちは厚生省研究班活動の1つとして、全国に亘る班員の協力を得て、これらの原因の頻度調査を行つてみた。

表2 高プロラクチン血症の原因別頻度

原因	例数	%
I. 間脳障害 (34.2%)		
Chiari-Frommel 症候群	207	13.4
Argonz-del Castillo 症候群	249	16.1
間脳腫瘍	71	4.6
II. 下垂体疾患 (39.1%)		
高プロラクチン性腺腫	507	32.9
Acromegaly に伴うもの	69	4.5
その他	28	1.8
III. 原発性甲状腺機能低下症 (4.6%)	71	4.6
IV. 薬剤服用に伴うもの (10.2%)		
向精神薬・三環系抗うつ剤	38	2.5
降圧剤 (Reserpin, Methyldopa など)	7	0.5
胃腸薬 (Sulpiride, Metoclopramide など)	82	5.3
経口避妊薬	15	1.0
その他	16	1.0
V. その他 (11.9%)	183	11.9
合 計	1,543	100.0

(厚生省 間脳下垂体機能障害調査研究班
第1次調査成績, 1980)

すなわち、表2に示すように、分娩後に不随意的乳汁漏出が長く続いて止まらない Chiari-Frommel 症候群であるとか、妊娠や分娩を経験したことのない Argonz-del

Castillo 症候群、さらに間脳腫瘍に基づくものなどの、間脳障害による高プロ血症が、全体の34.2%ある。

原因の第2としては、下垂体腫瘍などの下垂体疾患に基づくものが39.1%と、もつとも高頻度に認められた。

第3の原因としては、原発性甲状腺機能低下症が4.6%、第4の原因として、向精神薬、降圧剤、胃腸薬、経口避妊薬などの薬剤服用に伴うものが10.2%であった。

さて、問題は、このような種々の原因に基づく高プロ血症が、どのような機序で排卵を抑制し、無月経を齎すのかという病態生理についてである。

京大の麻生博士はヒトおよびこれにもつとも近い種属である baboon (ヒヒ) を使つて、系統的・総合的な実験の結果を主として卵巣機能に焦点を当てて報告される。

しかし、高プロ状態は視床下部の中樞機能障害を齎した結果、無排卵を来すという考え方を支持するいくつかの成績もあるのであつて、この学説を長らく主張してきた阪大の青野講師に後程予定ディスカッサントとして発言をお願いしたい。

また、高プロ血症が卵巣機能障害を齎す過程で、副腎が関与していること、さらに具体的に言えば、PRL が副腎性アンドロゲンの分泌を亢進させることによつて卵巣機能を障害しているということの可能性について、防衛医大の関博士に実際のデータを示して、後程発言をお願いする。

最後に、高プロ血症の原因として下垂体腫瘍の頻度がもつとも高いことは前述した通りであるが、それでは下垂体腫瘍の診断や治療はどうしたらよいか。このことは臨床家にとってはとくに重要な関心事である。そこで、下垂体腫瘍に基づく高プロ血症症例を多数にもつておられる名大の成田講師にも予めお願いしてこの点について発言を戴きたいと予定している。

「座長のまえおき」に大変長い時間や紙面を頂戴して恐縮に存じる。しかし、これも松本会長の「このシンポジウムを臨床家に分り易く、かつ実際の役に立つように」との趣旨に添うための一つの工夫であり、またこうすることによつて、各演者に共通する前おきが何回も繰り返されることをさけて、ここで一まとめに行い、演者は直ちに本論から講演を開始して戴くことによつて、結局シンポジウムとしては全体の時間を節約することができる考えたからである。

なお、この際併せてご諒承をお願い申し上げておき度いことは、各演者からの会長並びに会員各位に対する

謝辞を座長の私が代表して申し述べさせて戴くことである。

「プロラクチンとリプロダクション」と題する大変興味ある、また重要なテーマを誠に時宜を得て、この学会のシンポジウムとしてお取り上げ戴き、かつ私共に宿題としてお与え戴きましたことに対して、松本会長、学術企画委員、並びに会員各位に対し、深甚の敬意と謝意を捧げさせて戴きたい。

このことに松本会長は、第14回日産婦総会（1962年、於熊

本市）の宿題報告に際して、無月経の成因分類の中に「hyperprolactinemia による無月経」という特別のカテゴリーをはじめて設けられ、無月経に対する高プロ血症の意義をつとに指摘された、日本におけるこの方面の研究のパイオニアである。

この松本会長の時にプロラクチンに関するシンポジウムが開催されることは誠に意義ぶかいことと思ひ、改めて会長の先覚に対し深い敬意を表する次第である。