

シンポジウム プロラクチンとリプロダクション

妊娠・産褥時におけるプロラクチンの分泌態度と
その意義にかんする研究

神戸大学医学部産科婦人科学教室 (指導: 東條伸平教授)

森 川 肇

共同研究者

望月 真人, 川口 恵子, 出口 正喜, 上田 康夫, 和田 啓子, 片山 和明, 森 明

はじめに

妊娠が成立すると, 母体はきわめて特殊な内分泌環境となる. すなわち, 非妊時に生理的に存在するペプチドホルモンやステロイドホルモンとアナログなホルモンが, 多数かつ多量に胎盤から分泌されることによつて, 母体内分泌腺におけるホルモン分泌のあるものは亢進状態に, またあるものはむしろ抑制状態となる. その結果それらのホルモンの標的臓器への作用は大きく変化し, さらに胎盤由来のホルモンにより修飾をうけることによつて, 非妊時にはあまり顕著な生物作用を示さなかつたホルモンが, 妊娠・産褥時の物質代謝に重要な役割を演ずることになる.

そこで, 下垂体から分泌される lactogenic hormone の一つである prolactin の妊娠・産褥時における分泌態度とその意義につき基礎・臨床両面から検討を加えた.

研究方法

研究のスケジュールは, 以下のごとくである. まずラットを用いた基礎実験として, ① prolactin と乳腺との結合およびその結合の調節機構, ② prolactin と肝との結合および prolactin の肝代謝に与える影響, ③ prolactin と副腎との結合およびそのステロイド産生に及ぼす影響を, ついでヒトを対象として, ① 妊娠・産褥時の prolactin の分泌態度, ② 搾乳刺激と prolactin の分泌および乳汁分泌につき検討した.

A. prolactin の基礎生物学

1. 乳腺との結合とその調節

Wister 系妊娠 L₂₀ および産褥3日目のラットを用い, ペントバルビタール麻酔下に開腹, 乳腺を摘出し, 5倍量の0.3M sucrose を加えて, ホモゲナイズ後, 連続超遠心法により, その10⁵g 分画 (細胞膜分画) を

分離・採取した. prolactin と乳腺細胞膜との結合実験は, 10⁵g 分画 (300μg), ¹²⁵I・hPRL および hPRL (NIAMDD) を用いて, 37°C, 60分間 incubation により行つた. 得られた displacement curve の Scatchard analysis により, その結合親和性 (binding affinity) および結合容量 (binding capacity) を算出した.

ついで, 妊娠・産褥の乳腺と PRL の結合に影響を与える因子を検討するために, 妊娠あるいは産褥ラットに以下のごとく各種ホルモンの投与を行つた.

estradiol・17β 10μg/day, progesterone 10mg/day, dexamethasone 2.5mg/day あるいは ovine prolactin 300μg/day を, polyvinylpyrrolidone (PVP) の100%溶解液に混じて, 妊娠母ラットに L₁₁ から7日間毎日皮下注射し, L₁₈ に乳腺を採取した.

一方, estradiol-17β 500μg/day, progesterone 10mg/day あるいは rat chorionic mammatropin (rCM) 10mg/day を, PVP とともに妊娠 L₂₀, L₂₁ および産褥1, 2日の4日間, 母ラットに皮下注射し, 産褥3日目に乳腺を採取した. また分娩後8時間以内の産褥ラットに, 分娩当日と2日目に rCM 10mg/day を PVP とともに皮下注射, あるいは CB-154 500μg/day を経口投与し, 産褥3日目に乳腺を採取した. なお産褥3日目に乳腺を採取する際に, 乳腺の一部を10%ホルマリンにより固定し, HE 染色により組織像を検討し, また同時に新生仔体重を測定し, 乳汁分泌の指標とした. 採取した乳腺は, 前述の如く, 細胞膜分画を分離し, prolactin 結合実験を行つた.

実験に用いた rCM は, -80°Cで保存した妊娠末期ラット胎盤約600個に, 生理食塩水100ml を加えてホモゲナイズし, 5,000rpm, 4°C, 30分間の遠沈後, その上清

を Sephadex G-50 gel filtration により分画し、妊娠ラット肝を用いた radioreceptor assay (RRA) により lactogenic activity が認められた分画である。

2. 肝との結合と代謝

非妊成熟雌、妊娠および産褥ラット肝を採取、細胞膜分画を分離し、prolactin との結合実験は前述のごとき方法に準じて行つた。

prolactin の肝代謝に与える影響に関しては、slice incubation と in vivo perfusion により検討した。

slice incubation 実験：非妊および妊娠 L₂₀ 母ラットを一夜絶食後、ペントバルビタール下に開腹、門脈に canulation し Krebs Ringer-Bicarbonate buffer (KRB) により血液成分を洗い流したあと、肝を採取した。直ちに肝を Mc ILWAIN chopper により 200 μ に slice し、肝 1g を 10mM D-glucose, 2% BSA 添加, pH 7.4, KRB 10ml 中で 95% O₂, 5% CO₂ ガス flashing のもとに 37°C, 30分間 preincubation した。ついで medium を交換したあと、ovine prolactin 500ng/ml あるいは hPL 10 μ g/ml の濃度に添加し、60分間 incubation し、medium および肝組織を採取、-80°Cにて保存し測定に供した。

in vivo perfusion 実験：灌流装置は、すでに報告した Millor の方法を改良した教室の方法を用い、灌流液は KRB に 2% BSA, 10mM D-glucose, ヒト赤血球を加え (Ht 12%), 重炭酸ナトリウムによつて pH 7.4に調整したものをを用いた。一夜絶食後の妊娠 L₂₀ の母ラットを麻酔、開腹し、門脈に canulation して灌流液流入路とし、一方肝静脈より上方の下大静脈に挿入した tube を流出路とした。灌流開始後、灌流液中の glucose 濃度の安定を確かめたあと (25~30分間)、30分後より ovine prolactin あるいは hPL を単回あるいは連続投与した。灌流液は、1分毎に採取し (7~8ml)、また肝 glycogen 測定のために経時的に肝組織を採取し、それぞれ -80°Cに保存した。

incubation medium あるいは灌流液中の glucose は OTB 法で、FFA は Ui-Itaya 法で、組織中 glycogen は Good et al. の方法で、また cAMP, cGMP はいずれも radioimmunoassay により、それぞれ測定した。

3. 副腎との結合とその steroid 産生に及ぼす影響

非妊雌および妊娠 L₂₀ ラット副腎を採取、10⁵g 分画を分離し、prolactin との結合を検討したが、incubation は 4°C, 24時間とした。

prolactin の副腎 steroid hormone 分泌に及ぼす影響を検討するために、非妊雌ラット (150g) を垂摘し、術後

7日目から ovine prolactin 100 μ g/100g 体重, ACTH 2IU/100g 体重あるいは両者を同時に、PVP 100%溶液と混じ、7日間皮下注射した。また妊娠ラットに L₁₁ から L₁₇ まで、同様に皮下注射した。いずれの場合にも最終注射24時間後に開腹し、副腎と血清を採取した。副腎は 10⁵g 分画を分離し、prolactin との結合実験を行い、一方血清中 aldosterone と corticosterone は二抗体法 radioimmunoassay により測定した。

B. ヒト妊娠・産褥と prolactin

1. 乳汁分泌と prolactin

a. 妊娠・産褥時の prolactin の分泌動態

対象は、正常性周期婦人、正常妊娠妊婦および正常褥婦とし、早朝空腹時に1時間以上静臥させたあと、前採血を行い baseline level とした。ついで L-arginine 30g を30分間で点滴静注し、経時的に120分まで採血した。血清は、直ちに分離して -80°Cで保存し、血清 prolactin は二抗体法 radioimmunoassay により測定した。また、L-arginine 投与後の peak 値から baseline level の値を減じた値、すなわち Δ 値を分泌予備能とした。

b. 搾乳刺激と prolactin の分泌

正常非妊婦、正常妊娠末期妊婦および正常褥婦に、手動式搾乳器を用いて左右10分間搾乳刺激を加え、前後の血清 prolactin を測定した。

一方正常褥婦に、新生児あるいは乳児による授乳刺激を加え、前後の血清 prolactin を測定した。

研究成績

A. prolactin の基礎生物学

1. 乳腺との結合とその調節

妊娠 L₂₀ 乳腺と prolactin との結合はきわめて低く、一方産褥時の乳腺では明らかに特異的結合が認められ、binding affinity は $0.97 \times 10^{-9}M$ で、binding capacity は $0.14 \times 10^{-12}M/mg \cdot protein$ であつた。(図1)産褥3日目乳腺と prolactin との結合は、hPL あるいは rCM とにより明瞭に置換された。

妊娠時から産褥時にかけて、prolactin と乳腺との特異的結合は、授乳群では、分娩後2時間ですでに軽度の増加が認められ、産褥2日目から急増し、産褥3~5日にかけて peak を形成したあと徐々に減少する。一方分娩直後に児を排除し、授乳させない場合には、prolactin と乳腺との結合は軽度の増加を示すにすぎない(図2)。

同時に測定した血中 prolactin 値は、授乳中ラットでは分娩後4日目に peak を形成し、徐々に減少するが、非授乳ラットでは分娩直後に軽度の増加を認めるもの

図1 妊娠 L₂₀ および産褥ラット乳腺と prolactin の結合

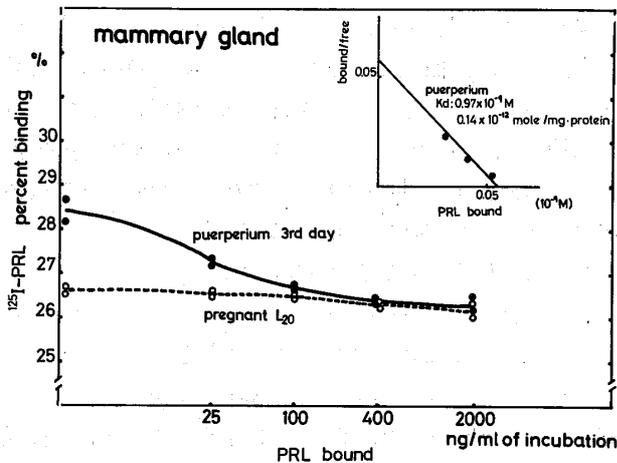
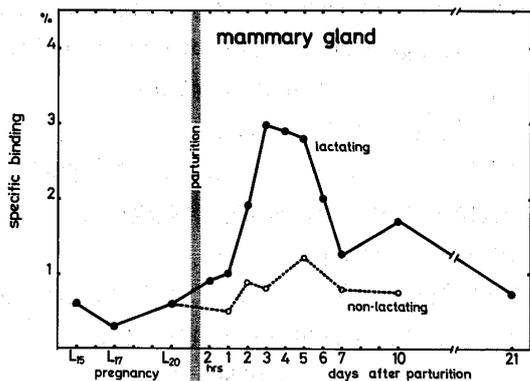


図2 prolactin と乳腺との 特異的結合の妊娠から産褥にかけての推移

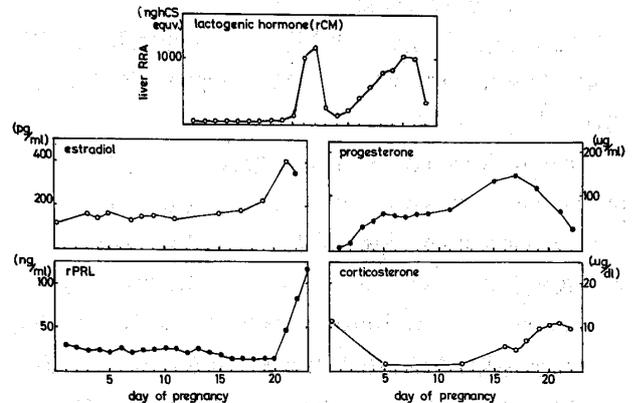


の、授乳例に比べ低値を保つ。

妊娠ラットに estradiol, progesterone, prolactin あるいは dexamethasone を投与した後, prolactin と乳腺との結合をみると, 各々の群における乳腺と prolactin との特異的結合は対照群と有意差を示さず, 各ホルモン投与により増加は認められなかつた。特に estradiol 投与群では, 血中 prolactin が著明に増加したにもかかわらず乳腺と prolactin との結合は変化しなかつた。また dexamethasone 投与群では, prolactin 値の増加や乳腺と prolactin との結合増加が認められないのに著明な乳汁の分泌をきたした。 prolactin 投与群では, 特異的結合の増加や乳汁の分泌も認められなかつた (図3)。

妊娠 L₂₀ から産褥2日まで, estradiol, progesterone あるいは rCM を投与すると, 乳腺と prolactin との結合は, 対照に比し有意に低下し, また3日目の新生仔体重はいずれの群においても対照に比し有意の減少を示し

図3 妊娠 L₁₁ から L₁₇ まで, estradiol, progesterone, dexamethasone あるいは prolactin を投与した場合の prolactin と乳腺の特異的結合と乳汁分泌



Each hormone was injected to pregnant rats from L₁₁ to L₁₇ subcutaneously with PVP. Pregnant rats were sacrificed on L₁₈.

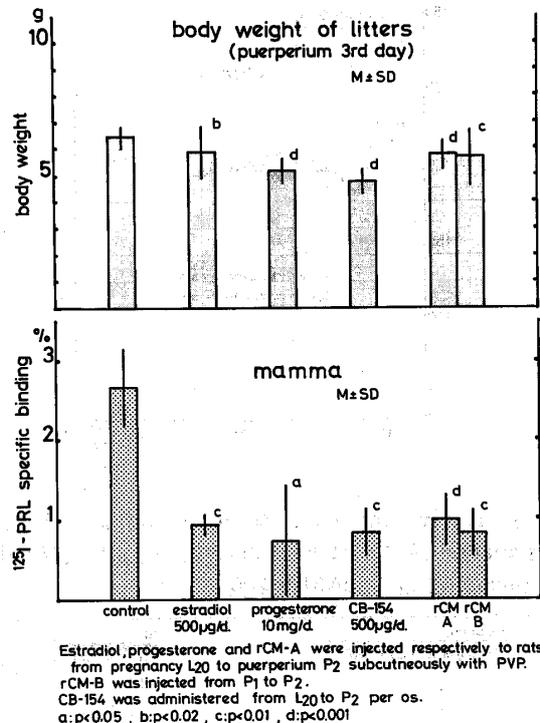
た。特に rCM 投与群では, 産褥3日目までに約60%の高率で新生仔が死亡し, 仔が生存していてもその胃内容量はきわめて少量であり, また乳腺の組織所見では腺小葉が小さく, 間質が大きい, 腺腔が狭小であるなど退行変性を示す所見がみられた (図4)。

小括

(1) prolactin と乳腺との結合は, 妊娠時にはきわめて低い, 産褥になると特異的結合が明瞭となり, かつ増加して, 産褥3~5日に peak となり以後徐々に低下する。非授乳乳腺においては, このような変化は起らない。

特異的結合の増加は, 妊娠末期から増加しはじめた prolactin が, 搾乳刺激によりいつそう高値となり, また低レベルにあつた estrogen の変化が加わつて惹起されたものと考えられた。しかし授乳を行わないと搾乳による prolactin の増加が起らないために, 乳腺での prolactin 結合が低く, さらに分娩直後にみられる乳腺腺腔中の乳汁うつ滞もおそらくは抑制的に働くと考えられた。

図4 妊娠 L₂₀ から産褥 2 日目まで, estradiol, progesterone, rCM あるいは CB-154 を投与した場合の, prolactin と乳腺の特異的結合と 3 日目の新生仔体重



(2) prolactin と乳腺との特異的結合には, estradiol, progesterone あるいは rCM すなわち placental lactogen が抑制的に作用する。

(3) つまり妊娠時には, estrogen, progesterone さらに rCM すなわち placental lactogen が乳腺に結合し, mammogenesis に働くとともに, 一方では prolactin の乳腺への結合を block する。また glucocorticoid は妊娠により分泌が増加しても, CBG により結合され生物作用を発揮できないため, これによる乳汁分泌は起らない。産褥になると progesterone と rCM が急激に減少することによって prolactin の乳腺への作用が優位となる一方, CBG の減少により glucocorticoid の活性型が多くなつて, 乳汁の分泌に促進的に関与するものと思われる。

2. 肝との結合と代謝

prolactin は非妊および妊娠ラット肝細胞膜分画と特異的に結合し, binding affinity は $1.7 \times 10^{-9} M$ であるが, binding capacity は非妊時の $0.3 \times 10^{-12} M/mg \cdot protein$ に比べて, 妊娠時には $1.9 \times 10^{-12} M/mg \cdot protein$ と著増する (図5)。

prolactin と肝との結合は, rCM あるいは hPL により明らかに置換された。

図5 非妊および妊娠 L₂₀ ラット肝と prolactin との結合

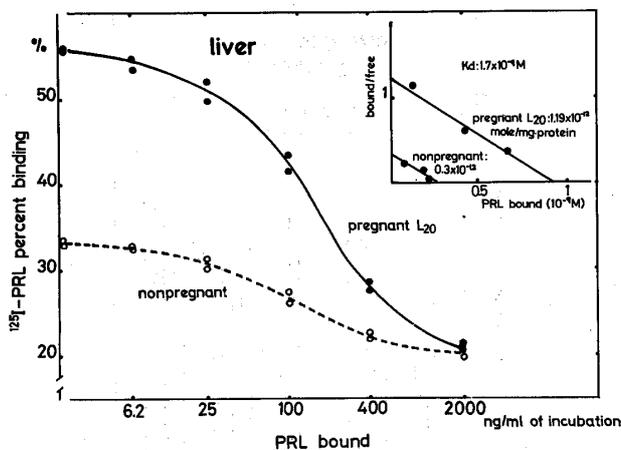


図6 妊娠から産褥にかけての prolactin と肝の特異的結合の推移 (非妊時の prolactin の特異的結合を 100%とした場合)

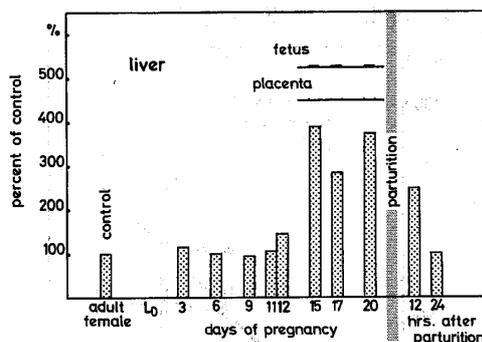
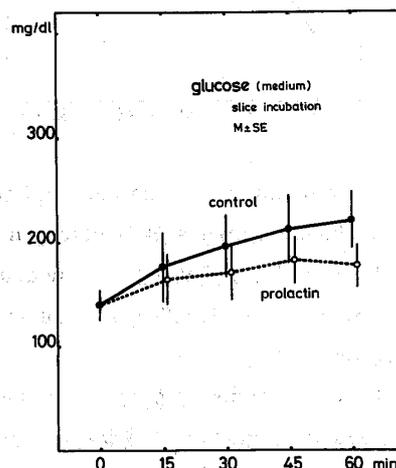


図7 ラット肝 slice と prolactin の incubation における medium 中 glucose 濃度



非妊時の prolactin と肝との特異的結合を100として妊娠・産褥時のそれを検討すると, 妊娠中期から増加が認められ, 妊娠末期に最もたかく, 分娩後には急速に非妊時のレベルまで減少する (図6)。

図8 ラット肝 slice と prolactin の incubation における, 肝組織中 glycogen 量

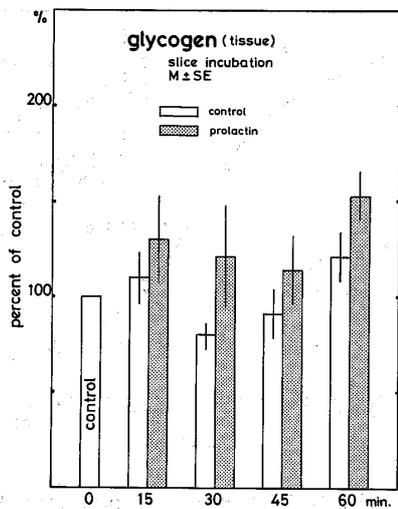
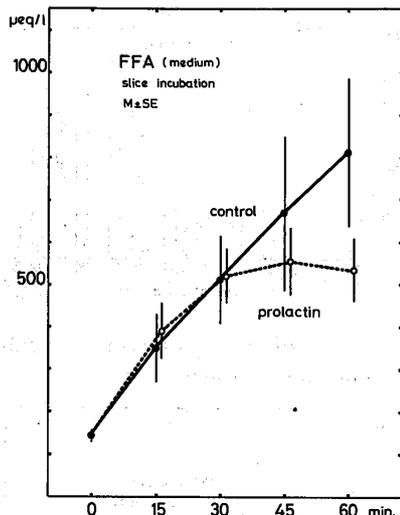


図9 ラット肝 slice と prolactin の incubation における medium 中 FFA 濃度



肝 slice と prolactin の incubation を行つたところ medium 中の glucose の減少組織中 glycogen の増加と medium 中 FFA の減少が認められた. medium および肝組織中の cAMP と cGMP 濃度は, prolactin 添加により変化しなかつた (図7~9).

in vivo rat liver perfusion 実験では, prolactin 投与により流出灌流液中の glucose は減少を示したが, つづいて投与した hPL により増加し, この際 prolactin 投与では cAMP 濃度は変化しなかつたが, hPL 投与により著明な増加を示した. しかしいずれの場合にも cGMP 濃度に変化は認められなかつた (図10, 11).

小括

図10 in vivo rat perfusion 実験における prolactin 単回投与と灌流液中 glucose 濃度

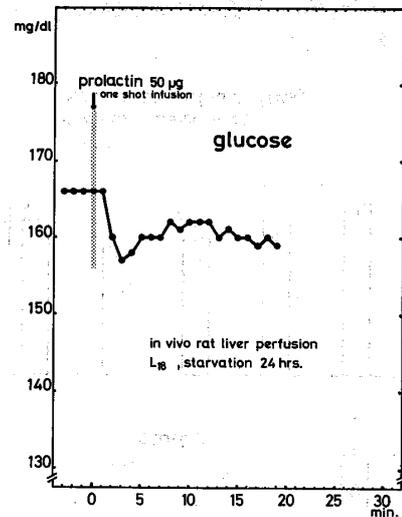
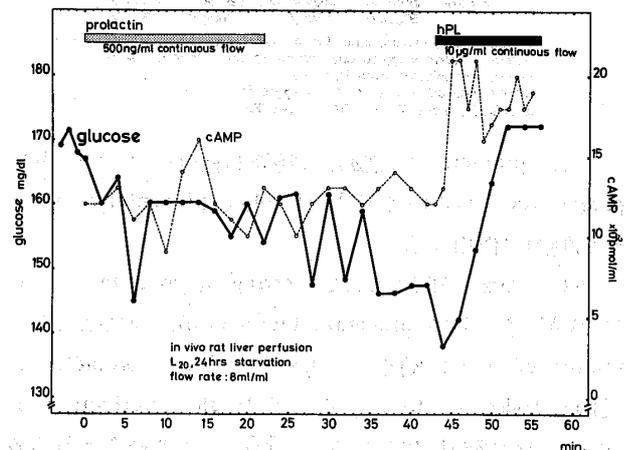


図11 in vivo rat liver perfusion 実験における, prolactin あるいは hPL の持続的投与と灌流液中 glucose 濃度と cAMP 濃度



(1) prolactin は肝細胞膜に特異的に結合し, その結合は妊娠末期に最も高く, かつ placental lactogen により置換される.

(2) prolactin は, 肝の glycogenesis を促進するが, その作用は cAMP や cGMP 系を介さず, anabolic action を示すので, insulin 様作用をもつと考えられる. そして anabolic action を示す prolactin と catabolic action を示す hPL は, 肝に競合的に結合し, 拮抗的に働いていると思われる. 二つのホルモンが肝に競合的に結合し, 相反する生物作用を示すことは, 以前のレセプター理論では, 説明できないが, 作用を異にする二つのホルモンが, それぞれ各々のレセプターを持ち, 一方が

図12 prolactin と placental lactogen の肝に対する作用メカニズム (suspected system)

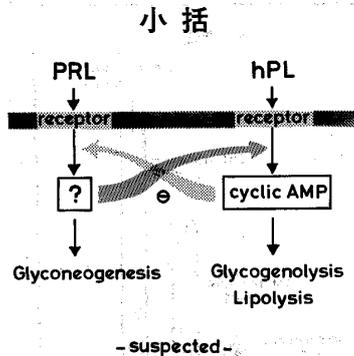
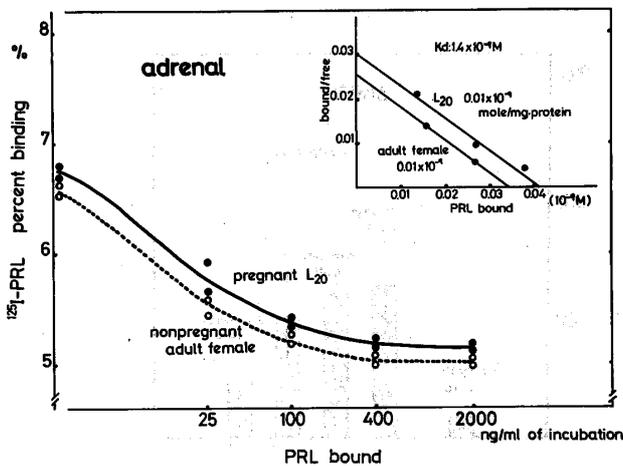


図13 非妊娠および妊娠ラット副腎と prolactin との結合



そのレセプターに結合すれば、そのホルモン個有の生物作用を示すと同時に他方のホルモンがそのレセプターに結合するのを抑制すると考えれば理解できる (図12)。

3. 副腎との結合とその steroid 産生におよぼす影響
 prolactin は、非妊娠および妊娠ラット副腎細胞膜分画と結合し、binding affinity は $1.4 \times 10^{-9} M$ で、binding capacity は $0.01 \times 10^{-9} M/mg \cdot protein$ であり、非妊と妊娠の間に差異は認められない (図13)。

垂摘ラットおよび妊娠ラットに prolactin を投与すると、血清 aldosterone は垂摘群では有意の減少を示し、妊娠群においても減少傾向を示した。一方血清 corticosterone は、妊娠群において有意の増加が認められた (図14, 15)。

小括

- (1) prolactin は副腎に特異的結合部位を持つ。
- (2) prolactin は、副腎産生 steroid ホルモンの分泌に対して、mineralocorticoidの分泌抑制と glucocorticoid

図14 下垂体摘除および妊娠ラットに prolactin を投与した場合の血中 aldosterone 値

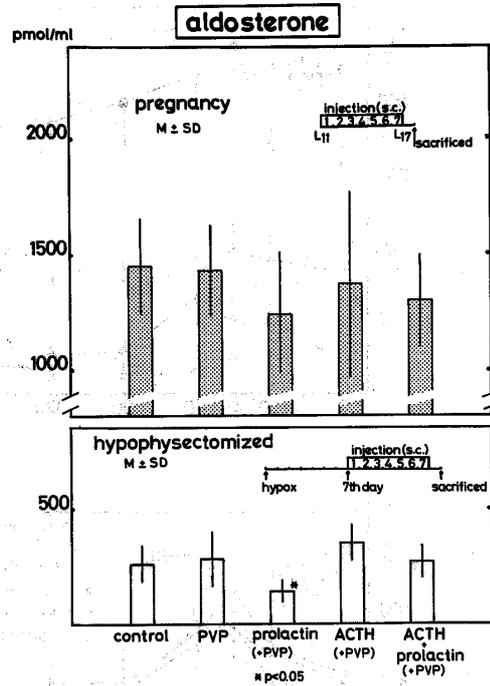
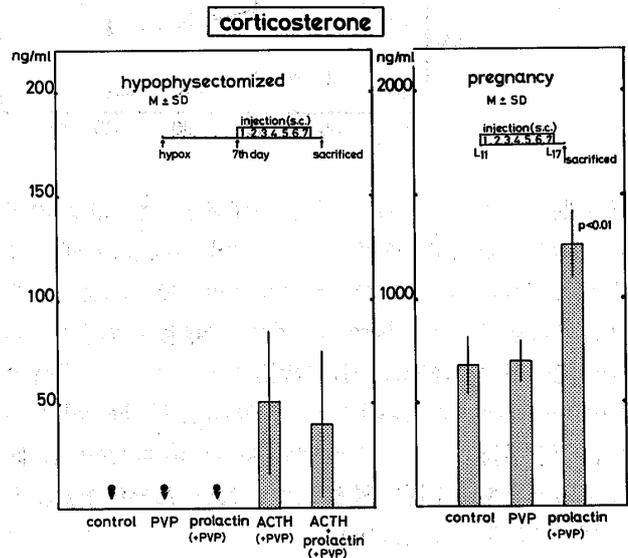


図15 下垂体摘除および妊娠ラットに prolactin を投与した場合の血中 corticosterone 値



の分泌亢進作用を持つ。特に prolactin による glucocorticoid の分泌増加は、両ホルモンが乳汁分泌に促進的作用をもつことを考えると、合目的な現象といえる。

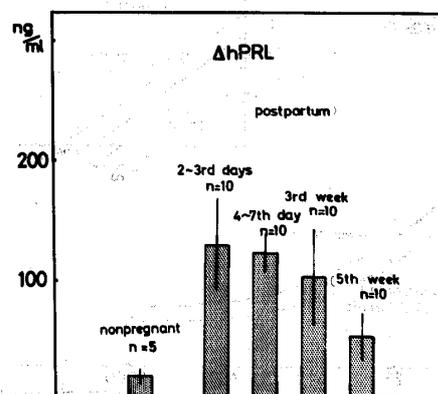
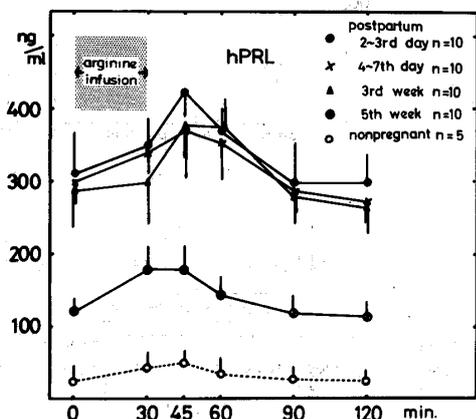
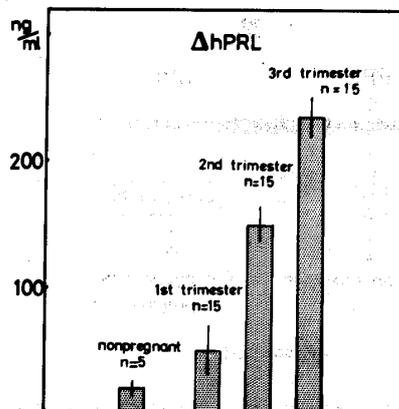
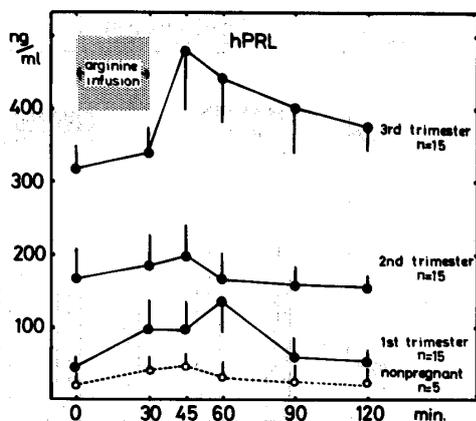
B. ヒト妊娠・産褥と prolactin

1. 乳汁分泌と prolactin

a. 妊娠・産褥時の prolactin の分泌動態

妊娠時の母体血中 prolactin の baseline level は、妊

図16 非妊、妊娠および産褥時の prolactin の baseline level と l-arginine 負荷による prolactin 分泌予備能



娠早期からすでに増加し、妊娠の経過とともに漸増の傾向を示し、非妊時の値 $9.6 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$ が妊娠末期には $332.5 \pm 36.2 \text{ ng/ml}$ に達した。l-arginine 投与による分泌予備能の検討では、baseline level の推移と同様に分泌予備能は妊娠の経過につれて次第に亢まった。産褥時の baseline level は、産褥3週でも $303.2 \pm 47.0 \text{ ng/ml}$ という高値を維持したが、5週では $123.0 \pm 25.5 \text{ ng/ml}$ に低下するとともに産褥3週までは大であった分泌予備能も5週には低下した(図16)。

b. 搾乳刺激と prolactin の分泌

手動式搾乳器を用いて、妊娠末期の妊婦に搾乳刺激を加えても、血中 prolactin はあまり増加しないが、産褥期になると刺激に反応して prolactin の増加が認められるようになる。経産婦においては、産褥1日目からすでに刺激に反応して増加するが、初産婦では3日目以後になつてはじめて prolactin の増加が認められる。刺激による prolactin の増加は、3日目に peak があり、産褥

図17 手動式搾乳器による搾乳刺激と血中 prolactin 値

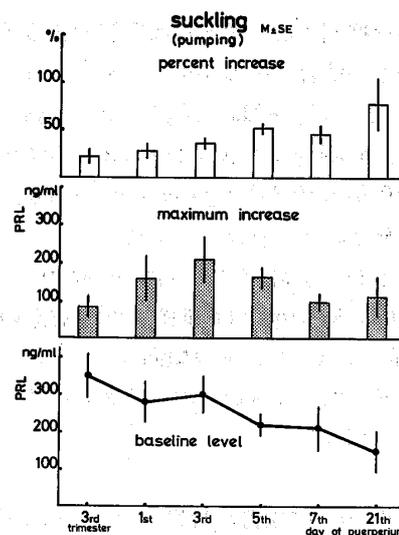


図18 乳汁分泌良好群と不良群における、手動式搾乳器による刺激後の prolactin 増加率

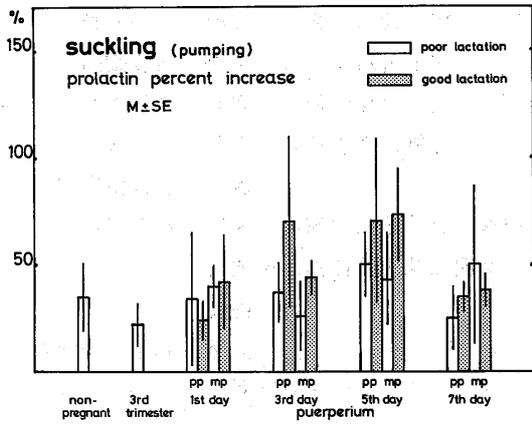
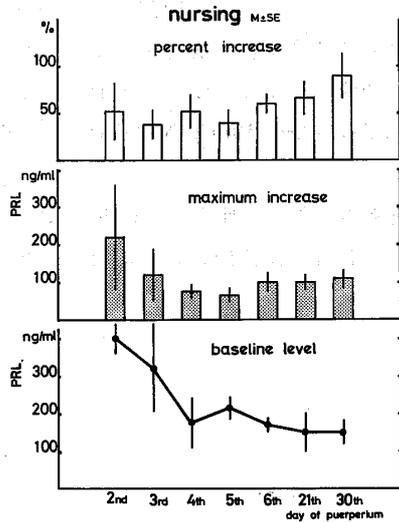


図19 児への授乳刺激と血中 prolactin 値



の経過につれて baseline level は低下するが、搾乳刺激による増加率はむしろ増す傾向となる(図17)。乳汁分泌良好群と不良群の間の差異を検討すると、血中 prolactin の baseline level は、良好群の方が不良群より高い傾向を、また刺激後の prolactin 増加率は、初産婦・経産婦ともに良好群の方が不良群よりも高い傾向は認められたが、統計的に有意ではなかつた(図8)。なお、児に授乳させて、その前後の prolactin の分泌を検討したが、搾乳器による場合と同様の成績を得た(図19)。

小括

- (1) 妊娠・産褥時には、prolactin の分泌は亢進し、分泌予備能も増加する。
- (2) 分娩により胎児や胎盤由来の多量の steroid hormone や peptide hormone の急激な減少が、乳汁分泌の開始の trigger となるが、児の搾乳刺激により持続

図20 妊娠時における、 prolactin の乳腺、肝および副腎への作用

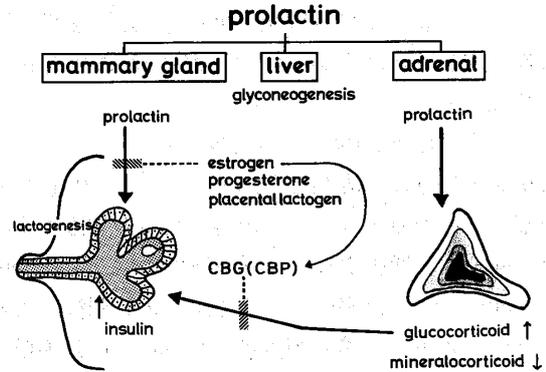
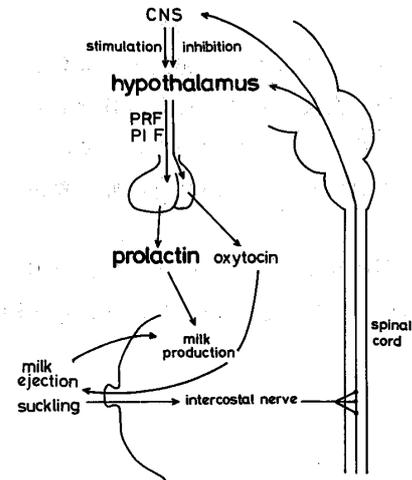


図21 搾乳刺激による乳汁分泌機序



的かつ多量に分泌される prolactin の作用に、乳腺腺腔からの乳汁分泌の除去が加わって、乳汁分泌が維持されてゆくものと考えられる。

まとめ

1. ラットにおいて、prolactin と乳腺との結合は、妊娠時にはきわめて低いが、産褥になると特異的結合が増加し、産褥3~5日目に peak となり以後低下する。血中 prolactin レベルは特異的結合の増加に影響を与える因子の一つと考えられる (induced-regulation)。prolactin と乳腺との結合には、estrogen, progesterone に加えて placental lactogen も抑制的に働く。一方 glucocorticoid は、独自の系を介して乳汁分泌を促進する。
2. prolactin は、肝に結合し、グリコーゲン合成を促進する作用を持ち、この作用は cAMP や cGMP 系を介さず、insulin と類似の作用を示し、妊娠時には catabolic action を持つ hPL と拮抗的に作用している。
3. prolactin は副腎と結合する。prolactin 投与によ

り, mineralocorticoid の分泌抑制と glucocorticoid の分泌促進を示す.

4. ヒト妊娠・産褥時の prolactin の分泌態度

妊娠・産褥時には, prolactin の分泌および分泌予備能は増加する.

5. 搾乳刺激と prolactin の分泌

妊娠末期妊婦に搾乳刺激を加えても, 血中 prolactin は有意の増加を示さないが, 産褥になると刺激に反応して prolactin が増加する. 産褥の経過につれて prolactin の baseline level は漸減してゆくが, 搾乳刺激による増加率はむしろ増す. 搾乳刺激後の prolactin 分泌増加率は, 分娩良好群の方が不良群に比し高い傾向にある (図 20, 21).

謝 辞

このシンポジウムにおいて発表する機会を与えていただいた松本清一会長ならびに司会の労をおとりいただいた倉智敬一教授に心から感謝いたします.

また, ご指導いただいた恩師東條伸平教授に深謝いたします.

さらに共同研究者の諸兄に心から御礼を申しあげるとともに, この研究を発表するにあたり, ご援助, ご協力

あるいはご助言を賜った以下の方々に深謝いたします.

| | | | |
|------|-----------------|----|-----------|
| 神戸大学 | 第Ⅱ解剖学教室 | 溝口 | 史郎教授 |
| | 泌尿器科学教室 | 守殿 | 貞夫助教授 |
| | 第Ⅱ外科学教室 | 岡田 | 昌義講師 |
| | 第Ⅱ生化学教室 | 高井 | 義美講師 |
| | 神戸海岸病院 | 平井 | 至博士 |
| | | 藤川 | 広行検査室長 |
| | 鐘紡株式会社薬品学術部 | 遠藤 | 富夫部長 |
| | カネボウ薬品株式会社薬品研究所 | | |
| | | 内海 | 勇所長 |
| | | 能勢 | 尚志生物室長 |
| | 第一ラジオアイソトープ研究所 | | |
| | | 小川 | 弘所長 |
| | | 森 | 克己研究開発課長 |
| | | 岡部 | 政広研究開発課主任 |

ヒトを含めて各種動物の成長ホルモン及びプロラクチンの提供を受けた, Dr. P.G. Condliff, Dr. A.F. Parlow および Dr. Salvatore Raiti, NIAMDD, NIH に感謝する.

なお本研究の一部は, 昭和54, 55年度文部省科学研究費 (一般研究Bおよび一般D) の援助により行つた.

質疑応答

座長：質疑応答に入るが、その前に青野博士に発言願いたい。

青野敏博 (大阪大)：高プロラクチン血症の際に無月経を発症する中枢性機序を検討した。LH-RH テストの結果からゴナドトロピンの tonic な分泌は障害されていないことが分かり、プレマリン静注テストによりエストロゲンに対するポジティブ・フィードバック機構の異常が発見された。なお正常卵胞期婦人にスルピリドを投与して高プロラクチン血症をもたらした場合にも LH 放出の障害が認められたが、この際に内因性 LH-RH の放出がみられないことを明らかにした。

以上の成績より高プロラクチン状態は LH-RH の相対的な分泌不全を介してエストロゲンによる LH 放出機構の障害をもたらす、無排卵・無月経になることが示唆された。

関 克義 (防衛医大)

プロラクチンの副腎に対する作用についての追加。

高 PRL 血症を有する卵巣機能不全患者の血清 E_2 は、正常婦人と比較して、低下、cortisol (F), 17- α -hydroxyprogesterone, testosterone, DHEA は同様、DHEA-S は有意に増加していた。血中 PRL 値が正常の無月経患者において、血清 DHEA-S は高 LH, 正常あるいは低 FSH の PCO 様患者を除き control と同様であった。正常婦人に TRF 500 μ g を投与した場合、PRL は増加したが、F, DHEA, DHEA-S は変化しなかつた。高 PRL 血症患者に CB-154 を投与すると PRL は1週、DHEA-S は2週、DHEA は3週で有意に低下した。ACTH 0.25mg を投与した場合、F および DHEA の前値および反応は高 PRL 血症患者と正常婦人で有意に異ならなかつた。しかし ACTH 投与後 DHEA-S は高 PRL 血症患者においてのみ有意に増加した。以上高 PRL 血症状態が一定期間持続すると副腎における DHEA-S の分泌が刺激されると推測される。PRL の副腎に対する作用は ACTH との synergistic action によるとも考えられる。

成田 収 (名古屋大)

高プロラクチン血症と下垂体腺腫に関する追加。

高プロラクチン血症62例を対象とし、放射線診断法により第1群 Macroadenoma, 第2群 Microadenoma, 第3群機能性の3群に分類し、ホルモン動態、治療成績について検索した。(1) 血中 PRL 値は、第1群が最も高く、腫瘍の大きさとはほぼ平行関係にあつた。(2) Gonadotropin の基礎分泌値及び反応値は、第1群において

low-poor response を示し、診断的価値を有した。(3) 治療は第1群において手術療法単独では、PRL 値は正常化せず、全例 Bromocriptine の併用が必要であつた。第2群では、23例中9例が正常域値へ下降し、排卵周期の回復をみた。(4) Bromocriptine 単独療法では、血中 PRL 値が500mg/ml 以上の高値を示す症例においては、排卵周期の回復には長期大量投与が必要であつた。

(5) 排卵周期回復に及ぼす諸因子のうち特に血中 PRL 値の正常化と共に LH-RH 負荷による Gonadotropin 分泌の反応性の回復が重要であるとの結果を得た。

宮本順伯 (東京・宮本産婦人科)：高橋先生に質問する。妊娠が進行するにつれて Prolactin 値の上昇がみられるが、これは血中 estrogen の増量が下垂体の lactotrophs の activity を増加させるため、また視床下部の PIF の control を減少させるためとされているが、もし PRF が妊娠中、産褥初期に優位に分泌されるとしたら estrogen が PRF の分泌を促進すると解釈してよしいか。

高橋克幸：結論として妊娠中に増加する Estrogen が視床下部 PRF を増加させるように作用する。PRF は非妊娠時には PIF 優位のもとにあるため、特殊な条件下以外では作用を示さないが、妊娠時には estrogen の影響で PRF が優位となつてくるものと考えられる。又、estrogen は下垂体に作用して PIF, PRF に対する Response をたかめる作用がある。分娩後は PIF が再び優位によつてくるわけであるが、ラットでは PIF > PRF の時期は5~7日目である。

古橋信晃 (東北大)：森川先生に質問する。

1) PRL receptor について。

Liver の場合は endogenous には GH, testosterone が、また exogenous には GH, PRL, Estrogen がその調節に関与しているわけであるが、乳腺では estrogen が抑制的に働くのではないかということについて、その差は臓器差なのか PRL receptor そのものの性状の差なのか。

2) 副腎の PRL receptor を検討しておられるが、私のデータではかなり低値だつたのでその点に対する御意見はいかがか。

森川 肇：1) PRL receptor について。

estrogen を投与すると、肝の PRL receptor は増加する。一方今回の私の成績から、estrogen は、 125 I-PRL と乳腺の結合に抑制的に働く。肝と乳腺に対する estrogen の作用の相違は不明であるが、一般に同じホルモンでも作用の場が異なれば、相反する生物作用を示すこ

ともありうると考えられるので、先生のご指摘のごとく臓器による差と考えてもよい。

2) ^{125}I ・PRL の adrenal に対する結合は、かなり低値ではあるが、明瞭な置換曲線が得られることや、妊娠あるいは下垂体摘除ラットに PRL を投与した場合、血中 aldosterone や corticosterone レベルが有意に変化することから、PRL が adrenal に結合して生物作用を發揮していると考えたい。

関 克義 (防衛医大) : 水口先生に質問する。

ヒト胎児において PRL の刺激によつて副腎のコーチゾール産生が亢進することを示された。成熟婦人で高 PRL 血症状態において DHEA-S は増加するが、コーチゾールは増加しない。この胎児と成熟婦人における PRL に対する副腎の反応の差はどのように解釈されるか。

水口弘司 : PRL が胎児副腎の cortisol 産生を促進することは、胎児副腎を *in vitro* で bovine PRL あるいは hPRL と incubate することで確認している。胎児副腎に於てもその主な刺激因子は ACTH であるが、妊娠中期までは $3\beta\text{-ol}$ dehydrogenase 活性が低く、cortisol は主として胎盤由来の progesterone より合成されると考えられる。ステロイド合成過程での PRL の作用部位は今後検討しなければならないが、胎児副腎では cortisol 合成経路が成人と異なるためと思われる。

杉並 洋 (愛媛大) : 水口先生に質問する。

hPRL には heterogeneity (big, medium, small) があるとの事だが、それらの bioactivity に差があるのか？

水口弘司 : hPRL 分泌には heterogeneity があり、その molecular size には big, medium, small の3種類があることは発表した通りであります。small の分子量は約20,000であつて標準の hPRL に相当します。これと比較して、big, medium hPRL の immunoreactivity は同じであります。bioactivity は明らかではありません。Radioreceptor assay で同程度の活性があつたとの報告もありますが、他のホルモン、例えば big hGH などでは明らかに活性が弱いようであります。また、big, medium PRL が PRL の prohormone かどうか、この点についても今後の検討を要する問題である。

須川 信 (大阪市立大) : 森川、水口先生に質問する。

Prolactin の代謝調節因子として、森川先生の母体肝で FFA の低下を来すと言われ、水口先生は胎児にお

いて(母体でも) TG, FFA の上昇を示されたが、この両データの異なりについて御両人なり御説明願いたい。

森川 肇 : 私の実験系は、肝 slice とのインキュベーションと肝灌流であるので、PRL の肝代謝系への直接作用を、短時間で検討している。私の成績からは、PRL はグルコースの低下とグリコーゲンの増加、つまり肝のグリコーゲン合成を促進することが判明したが、同時に FFA の低下と TG の増加も認められ、FFA の低下は、おそらく PRL によるグリコーゲン合成の結果、二次的に肝へとりこまれたものと考えられる。

一方水口先生の実験は、*in vivo* に PRL を投与したもので、生体への長時間の生物作用を検討したことになり、その成績は肝以外の種々の臓器への直接あるいは間接的な(二次的あるいはそれ以上の) PRL の作用を表現していると考えられる。つまり、例えば、PRL が肝に対して作用し、glucose と FFA の低下が起これば、glucose-fatty acid cycle の homeostasis を維持するために、二次的に lipolysis により FFA が増加しているとも考えられるし、あるいはまた PRL の脂肪組織に対する直接作用を考えてもよい。

よつて両者の実験成績は矛盾しないと考える。

水口弘司 : TG は肝に於て FFA, glycogen および glycerol から合成される。血中 FFA には、肝以外の末梢組織での lipid 代謝が関与し、一概には言えないが、森川先生の肝 incubation 実験で、PRL により medium 中の FFA が減少することとは矛盾するものではなく、PRL の lipogenetic な作用で説明できると考える。

余語郁夫 : (関西医大) : 麻生先生に質問する。

1) PRL が直接卵巣に作用することによつて排卵障害をもたらすのか。

2) もしも、PRL が卵巣に作用するとすれば、従来多く検討されている黄体に対する作用よりも卵巣に対する作用の方が dominant であるような印象を先生の御報告から得たが、このことに関してのご見解は如何。

麻生武志 : 1) 今回の私達の検討からは卵巣機能に対する抑制作用を認めることができた。

2) ヒト黄体に対する直接的な作用より、高プロラクチン状態下で成熟した卵胞に由来する黄体が機能低下に陥ると考える。

関 克義 (防衛医大) : 麻生先生に質問する。

HMG 投与後の血中 E_2 の増加が高 PRL 血症を有する無月経患者において正常 PRL の第1度無月経患者と

比較して低下していることを示されたが、controlの第1度無月経患者の血中E₂はHMG-HCG投与前低下しておらず、この第1度無月経患者はcontrolとして必ずしも適当ではないと思われるが、いかがか。

麻生武志：御指摘のようにcontrol群の投与前のレベルは相対的に高くなっているが、HMG量を増やし、長期間にわたる刺激に対して、高プロラクチン群では、反応がプラトーに達しているの、卵巣の外因性ゴナドトロピンに対する感受性は明らかに抑制されていると考える。

東條伸平（神戸大）：今回の4人の御発言者が、それぞれ立派な研究理念にもとづいて、研究のステップを踏まれ、すぐれた成果を報告したことに対し、衷心より敬意を表するものである。

プロラクチンの生理活性は乳腺に対するものだけではない。GH同様multipotentialである。乳腺にこだわらず、臓器生物学的に、このホルモンが主要な代謝調節因子であるとの立場からの研究は、リプロダクシオンの生物学を大いに促進するであろう。また産生部位も下垂体前葉に限らず、生殖に関するいくつかの場でも産生されるということは、大きな興味を呼ぶ。

どうぞ、生命科学の基本理念にもとづき、研究をますます発展されますよう、祈念致します。

座長：青野先生に質問する。

このシンポジウムでは、予定ディスカッサントを含めて、皆んなが同じ測定法で血中PRL測定を行おうということ申し合わせた。

いろいろの市販の測定キットの検討を担当して貰った大阪大の青野講師から、どこのキットを、何故選んだのか、理由を説明して下さい。

青野敏博：高プロラクチン血症研究会に所属の機関で共通の測定法を用いようとの主旨で市販のキットを検討した結果、NIAMDの測定値に近いことを理由に第1ラジオアイソトープ研究所のキットを選んだ。

関 克義（防衛医大）：麻生先生に追加する。

正常婦人のPRLの基礎値は対数正規分布し平均15ng/ml 95%信頼限界は8ng/mlより30ng/mlであつた。高PRL血症患者の血清PRLの基礎値は対数正規分布する2集団より構成されていた。その中で軽度PRLが増加せる群のPRLの95%の信頼限界の下限は26ng/mlであつた。したがってPRLの正常値は25ng/ml以下とし、26ng/mlから30ng/mlの範囲はborder lineと

してとりあつかいfollow upすべきと考える。

小林 隆（日赤医療センター）：敢て恥をしのんで、われわれの失敗例を報告して御参考に供し、旧轍を踏まれないよう願う次第である。排卵障害のある患者が挙児を熱望するのに、ほだされて、排卵を誘発し妊娠を成立させることに成功した。ところが妊娠による性ステロイドの著増が患いしたせい、視野狭窄が起つてきて初めてAdenomaの存在に気が付くに至つた。この患者は脳外科で手術を受け、妊娠、分娩は無事に終了した。このような症例の反省として無月経や排卵障害があれば一応プロラクチン検査をやつておいてよいのではないか。

宮本順伯（東京・宮本産婦人科）：無月経診療過程のどの時点で血中Prolactin測定を行つたらよいか。

無月経の患者にestrogen-progesterone療法を施行する前に必ずProlactinの測定が必要と思う。Estrogen療法を持続すると下垂体腫瘍の存在する場合悪化する。私は6カ月以上の無月経全例にその他無排卵患者全例にprolactinを測定している。

むすび

座長 倉智 敬一

以上、各演者の発表内容に対して、主として研究的な立場から種々の討議を戴いた。お聞き及びの通り、それぞれ興味ぶかい、有意義な、価値の高い討議であつたと思う。

しかし乍ら、只今行つているこの集会是「シンポジウム」であつて、先程この会場で行われた一般演題の討議とは異なるべきである。どこが違うべきであろうか。そもそもシンポジウムとは何かと言うことを語源をたどつて調べてみると、何らかの解決を要する問題を前にして、皆んなが知恵を出しあつて討議を行い、現時点においてもつとも妥当と思われる結論を引き出すことに努力する会合がシンポジウムである。

これに反して、一般演題とは、また自由演題とも呼ばれるように、それぞれの研究者の自由な発想と目的の解決に向つて努力した結果を発表するものであつて、したがつて、その目的も興味も必ずしもまつたく一致するものではない。

したがつて、シンポジウムは一般演題の寄せ集めに終わつてはならないと考える。言い換えれば、このシンポジウムには皆んなの合意による幾つかの結論がなければならぬと信じる。勿論すべての問題点を今日解決しう

るとは思わないが、今日までに解決し得た明確な結論と、今後に残された問題点をこの際明確にしておかなければならないと考える。

このような意味で、はなはだ潜越ではあるが、座長として幾つかの問題点をなげかけて今日のシンポジウムの総合討論の話題としたい。

まず第1の問題は、外国人についての数値はともあれ、日本婦人の正常な血中プロラクチン (PRL) 値はどれ位か、換言すれば、PRL の異常高値 (高プロラクチン血症, hyperprolactinemia) とは幾ら以上を言うべきか、について討議願いたい。

そもそもこのシンポジウムの一つの特長として、各シンポジストが、予定ディスカッサントを含めて、同じ測定法で PRL を測つたことを挙げる事が出来る。従来のように、各人が思い思いのそれぞれ違った方法でホルモンを測つて来たのでは、こうやって一堂に会した場合、変化の傾向を討議することは出来ても、絶対値をつき合わせて、その結果を討議することはできないからである。そこで、まず現在市販されている PRL 測定キットのどれを選んで使用するのがよいかの検討から始められた。

その結果、阪大の青野講師から発言があつたように、第一ラジオアイソトープ社製のものが、その測定値が NIAMD の成績にもつとも近い成績が得られることを理由に、皆んながこの測定キットを用いて成績を互いに比較検討することが予め申し合わされた。

その結果、京大の麻生博士の正常値の上限は30ng/ml にあり、異常値の下限は25ng/ml にあるという成績、並びに、防衛医大の関博士の成績、すなわち、正常婦人の血中 PRL の平均値は15ng/ml であり、95%信頼限界は8ng/ml から30ng/ml であつたということ、および高プロ血症患者のうち、軽症群の95%信頼限界の下限は26ng/ml であつたという結果から、両研究者その他の人たちの成績はよく一致し、PRL の正常値は25ng/ml 以下、30ng/ml 以上は高プロ血症と見なし、26ng/ml から30ng/ml 未満のものは境界値として、測定を繰り返して経過を観察すべきであることが、このシンポジウムの結論の一つとして示された。

問題の第2点は、無月経診療過程のどの段階で血中 PRL の測定を行つたらよいか、ということであつた。

全無月経症例の約20%に高プロ血症が存在することは、私がイントロの項で示した通りであつて、この数値は意外に高い頻度である。しかし乍ら、それだからと言つ

て、多数に昇る無月経患者のすべてに血中 PRL 値を測定することは、大学における研究レベルでの仕事ならざいざ知らず、毎日の診療の実際に行えることではない。

だからと言つて、血中 PRL 測定を行わないで安易に排卵誘発を行つて妊娠をさせると、妊娠によつて増量した estrogen によつて prolactinoma が急速に増大する危険があることは、小林名誉会員からのご指摘のあつた通りであり、またこのような症例に Kaufmann 療法や偽妊娠療法を行うと Peillon-Racadot 症候群と呼ばれる下垂体のアポプレキシーを起す危険もある。

したがつて、無月経診療過程のどの時点で血中 PRL 測定を行つたらよいかということが臨床実地上きわめて切実な重要な問題として提起される。

この問題には、① 高プロ血症患者はすべて乳漏を示すか、② したがつて、乳漏を示す無月経患者だけを PRL 測定の対象とすればよいか、などの問題が含まれることになる。

これらの諸点について、多くの討論が行われた結果、おおよそつぎのような結論に到達した。

1) 高プロ血症の人は、その積りでよく注意して、乳房をしぼつて検診すると、そのほとんど全例に多少とも乳漏を認めることができる。また逆に、乳漏症のほとんどすべてのヒトに高プロ血症の現症あるいは既往がある。

2) したがつて、高プロ血症を臨床的に推定するためには、無月経診療に際して産婦人科医はつとめて乳房の視診・触診ことに搾乳を行つて乳漏の有無を注意ぶかく調べることがきわめて大切である。

3) その結果、乳漏が認められれば勿論、たとえ現在乳漏を認めなくても、クロミフェン無効の第一度無月経以上のものには血中 PRL 測定を行うことが望ましい。

もしそれ以前に LH-RH 負荷テストを施行することが出来て、卵巣原発型や PCO 型の無月経を除外し、LH 反応が low-poor は視床下部一下垂体型のものに限つて PRL 測定を行うことが出来れば、症例をさらに限定することができる。

第3の問題点は prolactinoma の診断基準である。高プロ血症の原因としては下垂体の腫瘍がもっとも頻度が高く、したがつて重要な原因の1つであることはイントロの項で指摘した通りである。

また下垂体あるいはその周辺の脳腫瘍という重大な疾患をもつた婦人が、無月経だけを初発症状として、われわれ産婦人科医を訪れることがあるわけであつて、この際、われわれは一体どれだけの検査を行つてもなおかつ

下垂体腫瘍 (microadenoma) が見つからない時に初めて、functional な hyperprolactinemia と診断してもよいのであろうか。

これらの諸点について熱心な討議が行われた。その結果、今後も続けて検討を要する点も少なくないが、現時点ではおよそ次のように考えられる。

1) 上記の (前項の) 基準で血中 PRL 値の測定が必要とみなされた症例には、PRL 値測定と同時にトルコ鞍の X線単純撮影を行うことが望ましい。

2) 血中 PRL 値が 100ng/ml を超えるもの、ことに 200ng/ml 以上のものには下垂体腫瘍の発見される頻度が多い。

3) したがって、血中 PRL 値が 100ng/ml 以上のものでは、たとえ単純撮影でトルコ鞍に異常が認められなくても、さらに断層撮影 (tomography, TM) を行つて精査する必要がある。

4) トルコ鞍の TM や CT 所見の読影には可成りの専門的経験が要求される。また現在これらに異常が認められなくても、将来病変を呈して来るものがあるので、検査は何回か繰り返して行つて行く必要がある。

第4の問題点は高プロ血症の治療に関するものである。

上述の診断基準にしたがって検索を進めた結果、器質的病変は認められず、機能性の高プロ血症であるとの診断に到達した場合には、その治療は bromocriptine によつて今日容易に、しかも優れた治療効果を挙げることができるようになった。

しかしながら、下垂体腫瘍が見つかった場合、macroadenoma ならば手術が選ばれることに異論はないが、腫瘍の直径が 10mm 以下の microadenoma の場合には手術療法 (Hardy 手術) か bromocriptine による保存療法か、意見の分れるところである。

この選択に当つては、保存療法と手術療法との適応、効果、副作用の各項目に亘つて比較考察しなければならぬことは勿論であるが、とくに、bromocriptine に腫瘍の縮小効果 (あるいは発育抑制効果) が果して存在するかどうか、どうしても手術療法に踏み切らなければならぬ時期はいつかなどの問題が重要である。

討議の結果は、今日いまだ明確な結論に到達しえない段階にあるが、bromocriptine に多少の腫瘍縮小効果が認められ、また本剤投与を受けた症例が手術操作に際して腫瘍の限局や出血量の少ないことなどから、この方面の研究の初期段階に行われていたように、prolactinoma はたとえ microadenoma であれ、ただちに手術という方

針は見直されてよい時期に来ているものと考えられる。

高プロ血症の治療に付随しておこる**第5の問題点**は、高プロラクチン性下垂体腺腫の場合の妊娠許容基準をどこに置いたらよいかということである。

討議の中で、諸家によつて指摘された通り、たとえ下垂体腫瘍があつても bromocriptine 療法によつて血中 PRL は驚くほど正常範囲内に低下し、排卵・妊娠成立もおこることが少なくない。

したがって、このことは新しい問題を提起することになる。

すなわち、① 妊娠中の estrogen の著増によつて下垂体腺腫は悪化しないか、② 分娩・産褥を経過することによつて下垂体腫瘍はどうなるか、などの問題である。

これらのことから、

(1) 妊娠許容基準をどこにおくか。

(2) 妊娠中の観察および検査項目としてはどんなことが必要か。

討議の結果は、今日われわれはこれらの質問に対して、まだ十分な経験と資料を持ち合わせていないので、今後も検討を継続すべきである。

但し、今日でも明確に指摘できることは、妊娠成立を必要としない症例には bromocriptine 療法の前に IUD を挿入するなどして避妊を計るべきであること、および妊娠中の観察・検査項目としては、頭痛および視野の変化などに注意すると共に、眼底検査、トルコ鞍の X線単純撮影、TM 検査などが挙げられることである。

さらに、討議に時間があれば、臨床実地医家のためにも**第6の問題点**である bromocriptine の使い方について諸家の見解を求めたかった。

Bromocriptine は非常にユニークな作用機序 (dopamine 作働) をもち、かつ高プロ血症にきわめて有効な薬剤であることが、わが国ばかりでなく外国でも広く認められつつある薬剤である。しかし乍ら、本剤投与の母体ならびに本剤投与によつて成立した妊娠等の胎児・新生児への影響は、今日までの調査結果では心配ないというものの、何しろわれわれとしては使用経験年数の浅い薬剤であるだけに慎重でなければならない。

これらのことを踏まえて、bromocriptine 使用によつて、排卵誘発とくに妊娠成立を計る場合、長期連続投与を行うか、短期間歇投与を行うかが問題となる。後者の投与方法によつて妊娠早期の胎児への影響を回避することができるが、この場合の排卵率や妊娠率が長期連続投与

法に較べて劣るものではなからうか。大阪大の小池らはこれを否定しているが、今後多くの人たちの追試を望みたい。

さらに、このこととも関連して、長期使用法によつた場合、妊娠成立 (BBT 上昇) のいつ薬剤服用を打ち切るべきかも問題となる。このことは薬剤の胎児に及ぼす影響と共に、本剤の黄体機能賦活作用の有無とも関連して、妊娠成立率や流産率の如何が臨床上的問題となるものである。

さらに昨今、bromocriptine が血中 PRL 値の正常な無排卵症に対しても有効であるとの報告が散見されるようになって来た。本剤の作用機序や無排卵症の病態とも関連して興味ある重要な問題であるので、解決に向つて関係各位の一層の精進を願いたい。

産婦人科学とは、哺乳動物であり、また進化の最先端

にあるヒトを対象としたリプロダクションに関する科学である。

泌乳ばかりでなく、比較内分泌学的に多種・多様の生物作用をもつプロラクチンの生理と病理に関する知識をわれわれの掌中のものとなしえてはじめて、産婦人科学も一歩完成の域に近づきえたものと言えよう。

そのための努力を関係者一同誓い合つて、このシンポジウムのまとめとしたい。

謝 辞

この大変有意義で貴重な機会を第32回日本産科婦人科学会のシンポジウムとして与えて戴いた松本清一会長並びに会員各位に対して、深甚の謝意を表す。

また、シンポジストとして長年に亘つて精進・努力された結果美事な成果を発表戴いた演者各位に心からの祝福を送り、敬意を表す。