

分娩経過中における母体血中 Prolactin 濃度の低下と増加 —陣痛ストレスの大きさとの関係—

富山医科薬科大学医学部産科婦人科学教室

柳 沼 恣

Decrease or Increase in Maternal Blood Prolactin Concentrations during Labor

Tsutomu YAGINUMA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama*

概要 14人の正常満期妊婦の血清 Prolactin 濃度 (Prl) の, 分娩経過中における変動を検討した。陣痛開始前に血清 Prl の平均は 169.1 ± 19.8 (SE) ng/ml と高値であつた。陣痛開始による入院時に, これはやや低下していた。胎児娩出直前にはそれは有意に低下し 98.8 ± 15.6 ng/ml となつた ($p < 0.01$)。胎児娩出直後には, これはやや増加して 116.8 ± 15.6 ng/ml となつた。これはまた陣痛開始前の値よりも有意に低値であつた ($p < 0.05$)。これらは分娩経過と共に血清 Prl が低下することを示す。

以前に示したように, 分娩経過中に血清 Cortisol は次第に増加するので, 陣痛がストレスとして働いていることは明らかである。ストレスは一般に Prl の放出を刺激することが知られている。従つてここに示した現象は, 一見一般的なストレス反応に矛盾している。血清 Prl の動きを症例別に検討すると, 胎児娩出前には2例, 娩出直後には6例に, 分娩経過中に血清 Prl が増加するものが見られた。これらの症例の血清 Cortisol の陣痛開始前からの増加は, これらの症例以外のそれに比較して大きかつた。これは, ストレスが大きい場合には, 分娩経過中といえども矢張り Prl の放出が刺激されることを示す。

以上の事実は, 陣痛ストレスにより Prl は本来放出が刺激されることになるにもかかわらず, 陣痛中の他の何らかの機序により, 多くの場合にその放出が抑制されることを示唆する。

Synopsis Serum cortisol levels were previously shown to increase during labor and delivery in term-pregnants. In the present study, the same sera were investigated for the prolactin levels.

The mean levels of 169.1 ± 15.6 (SE) ng/ml prior to the onset of labor fell significantly to 98.8 ± 15.6 and 116.8 ± 15.6 ng/ml immediately before and after delivery, respectively.

However, the prolactin levels were found to have rather risen in 2 and 6 cases immediately before and after delivery, respectively. Increases in serum cortisol levels during labor in these cases were much greater than in other cases. This indicates that labor-stress, if powerful, can stimulate prolactin release in term-pregnants, as other kinds of stress in non-pregnants and animals.

The present results may interpreted as follows: Unknown factors are inhibiting the prolactin release naturally stimulated with labor-stress, and the increased stimulation of labor-stress can release prolactin specially as immediately after delivery.

Key words: Prolactin increase or decrease • Labor-stress

緒 言

急性のストレスによつて下垂体からの ACTH および Prolactin の放出が共に刺激されることは, 動物においてよく知られてきた¹³⁾²³⁾。非妊娠時のヒトにおいても, 麻酔・手術のようなストレス

によつて同じ現象が生ずることが報告されている⁵⁾⁶⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²³⁾。

満期の妊婦においては, 分娩経過中に母体血中の ACTH および Cortisol が上昇することが報告されてきた¹⁾。これは, おそらく陣痛がストレスと

して母体に作用していることを示す事実である。一方、分娩経過中に母体血中 Prolactin が減少することが示されてきた⁸⁾¹¹⁾²¹⁾。これは、前述の動物や非妊婦人のストレスに対する反応とは一見相反するものである。

本研究においてこれが真に相反するものであるかどうかを検討した。

対象妊婦と研究方法

正常の妊娠・分娩・産褥を経過した14人を対象とした。陣痛発来前の妊娠38週以後に、外来において午前8:00から10:00の間に第1回の採血を肘静脈から行つた。同一妊婦について、陣痛発来のための入院後約1時間内に第2回の採血を、さらに出産直前(排臨時)、胎児出産直後、産褥第1日、第2日および第5日の午前8時頃に採血を行つた。これらの血液を血清に分離して-20℃において凍結保存した。これらの検体は、以前に Cortisol について報告したものと同一である¹⁾。

これらの血清中の Prolactin 濃度をプロラクチンキット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所)を使用した RIA により、同一日時に一括して測定した。測定内変動係数は8.5%以下であつた。

陣痛開始は、規則的に10分間隔で3回以上痛みが発生した時と定めた。対象婦人の平均分娩時間は、初産婦が 9.40 ± 1.57 (SE) 時 (N=5)、経産

婦が 5.58 ± 1.76 (N=9) であつた。

統計学的有意差は、Student's t test により判定された。

研究成績

(1) 分娩経過中の母体血清 Prolactin の平均濃度の変動 (図1)。

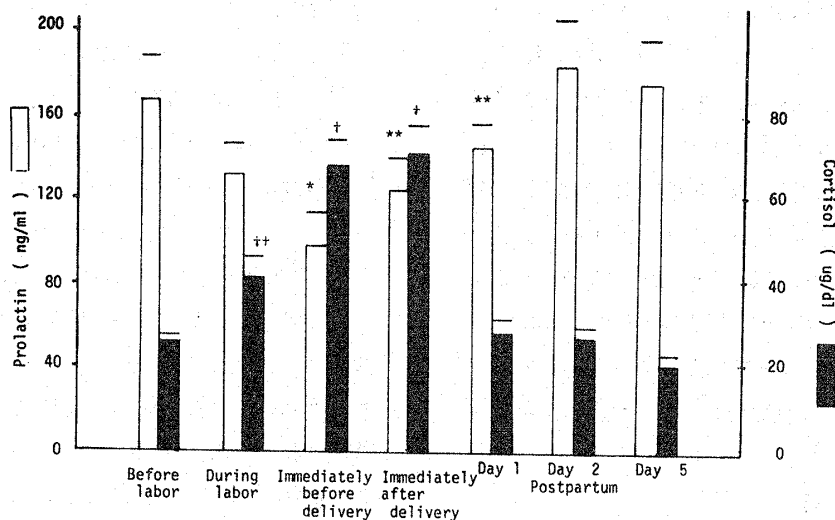
妊娠38週以後における陣痛開始前の血清 Prolactin 濃度は 169.1 ± 19.8 (SE) ng/ml と高値を示した。陣痛開始後の入院時に、この濃度は有意ではないがやや低下した。そして胎児娩出直前(排臨時)には、それは 98.8 ± 15.6 ng/ml となり陣痛開始前のそれよりも有意に低下した($p < 0.01$)。胎児娩出直後には、この濃度はやや上昇したが、陣痛開始前のそれよりは依然として有意に低値であつた (116.8 ± 15.6 ng/ml, $p < 0.05$)。

産褥第1日の早朝には、この濃度は 147.9 ± 13.0 ng/ml と上昇し、娩出直前の濃度よりも有意に高値となつた ($p < 0.025$)。産褥第2日の早朝には、これはさらに上昇した (183.0 ± 20.9 ng/ml)。産褥第5日目の早朝の濃度は、第2日のものとほぼ同じであつた (178.0 ± 20.3 ng/ml)。

(2) 胎児出産前後に、血清 Prolactin 濃度が上昇した症例 (図2)。

(1) に示したように、血清 Prolactin 濃度の平均値を比較した時には、胎児出産前後にはその値

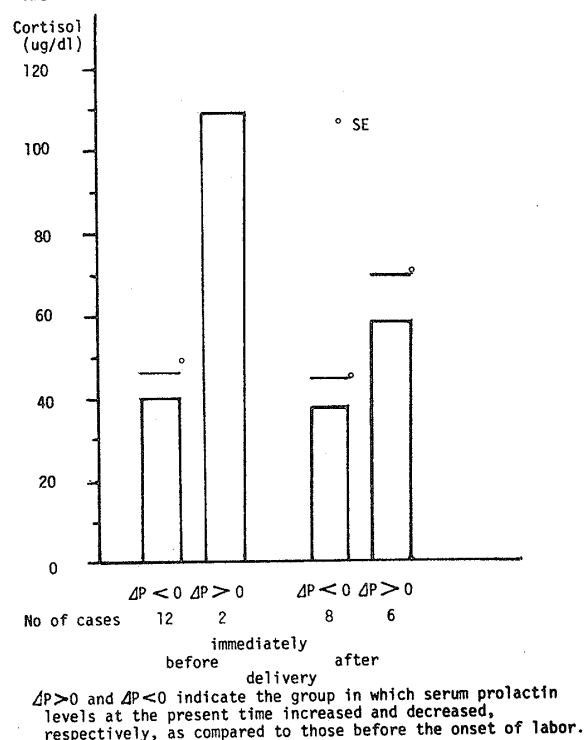
図1 Influence of labor on maternal serum prolactin and cortisol levels



Bars show S.E. of means.

+, **, & *** Significantly different from that before labor at $P < 0.001$, $P < 0.005$, $P < 0.01$ & $P < 0.05$, respectively.

図2 Effect of high serum cortisol levels on increasing serum prolactin levels in periparturition



は、陣痛開始前の値よりも有意に低値であつた。しかしながら、個々の症例を調べてみると、出産直前においては2症例において、出産直後には6症例（この中には前述の2症例も含まれる）において、血清 Prolactin 濃度は陣痛開始前に比較して高値であつた。

出産直前において血清 Prolactin 濃度が上昇した2症例の血清 Cortisol の陣痛開始前からのこの時期までの増加は105.5および113.3ug/dlであり、これらは他の症例の Cortisol の増加の平均 40.10 ± 5.21 ug/dl よりも遙かに大きかつた。出産直後に血清 Prolactin 濃度が陣痛開始前よりも増加した6症例の、出産直後までの血清 Cortisol の増加の平均値は 58.40 ± 11.83 ug/dl であり、これは、これら6症例以外のその増加の平均値 38.92 ± 6.89 ug/dl よりも、統計学的には有意ではなかつたが、大きい傾向にあつた(Cortisol の値は以前の研究からのものである¹⁾)。

考 案

以前に報告したように¹⁾、母体血中 Cortisol 濃度は、陣痛の経過と共に次第に増加し、胎児の娩

出の前後に最高値となる(図1)。これとは逆に、血中 Prolactin 濃度の平均は、陣痛開始前の高値から、陣痛の経過と共に減少し、胎児娩出直前(排臨時)に最低値となり、胎児娩出直後にはやや増加する。この増加はその後も続き、産褥2日目および5日目の間はプラトーの状態となる。

産褥2日目以後の高 Prolactin 血症は、吸乳刺激により維持されるものと思われる³⁾⁴⁾¹⁸⁾²⁵⁾²⁶⁾。

陣痛開始から胎児娩出までの血中 Prolactin の減少は、Rigg et al.²¹⁾および De Gezelle et al.⁸⁾の報告とほぼ一致する。胎児娩出後の血中 Prolactin の動きに関しては、Rigg et al.²¹⁾は、その直後には既に増加しつつあり、約2時間で最高値になるとし、一方 De Gezelle et al.⁸⁾は、出産直後しばらくの間は減少しつつけて、約3時間で最高値になるとしている。娩出後の血中 Prolactin の動きの多少の差は、胎児娩出時における操作の差によると考えられる。いずれにしても、いつたん減少した血中 Prolactin 濃度が娩出後比較的短時間に再び高値に達することは間違いのない事実である。

このような血中 Prolactin の動きを説明するために、Rigg et al.²¹⁾は分娩経過中における視床下部正中隆起における Dopamine 活性の亢進を仮定した。Dopamine の静脈内注入中に血中 Prolactin 濃度が低下し、その投与終了後に一過性にそれが増加することが、同じグループによつて報告されてきている¹⁶⁾。それゆえ、その仮定が証明されるならば、この Dopamine 説は、このような現象に対する良い説明となる。

一方、ヒトにおいて Glucocorticoids が血中 Prolactin 濃度を減少せしめるという幾つかの報告がある⁷⁾⁹⁾¹⁵⁾²⁰⁾²²⁾。しかしながら、これらの報告のうち3報告は、3日から5日間投与後の変化を、2報告は、1日1回投与後の翌日における変化を観察したものである。これらは陣痛のような比較的短時間内の持続的な副腎皮質ホルモン負荷の状態とは異なる。しかしながら、これらの報告のうち、妊娠末期において Dexamethasone の投与(3日間にそれぞれ12, 8および4mgを筋注)が、血中 Prolactin 濃度を減少せしめる傾向にあるとい

う報告¹⁵⁾は興味深い ($151 \pm 10 \text{ ng/ml}$ から $133 \pm 11 \text{ ng/ml}$ へ, $N=14$, 統計学的に有意ではなかった)。ただしこれらの症例中には premature uterine contractions を有するものも含まれており, この結果に関しては, 今後より詳細な追試が必要であろう。

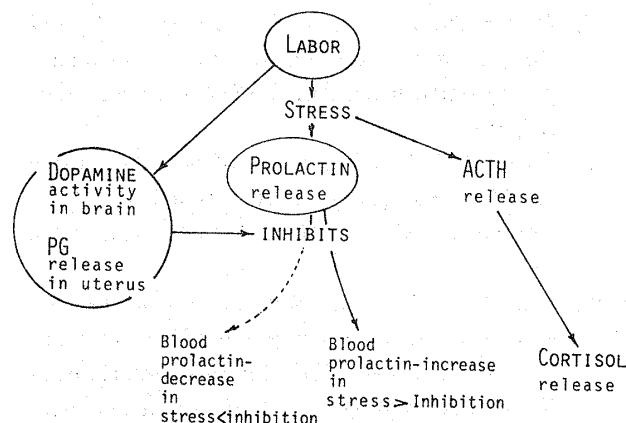
次に, 分娩経過中に血中 Prostaglandins 濃度が次第に上昇することが報告されてきている²⁾。さらに Prostaglandin の投与が下垂体からの Prolactin の放出を抑制することが報告されている¹⁰⁾。この報告は, 産褥4日目のいまだ血中 Prolactin 濃度が高い時期に, Prostaglandin $F_{2\alpha}$ の大量を2時間点滴静注した時に, 点滴の後半から血中 Prolactin 濃度が下降し始め, 点滴終了後にもその比較的低値が十数時間持続するというものである。

これが満期の妊婦に対しても事実であると仮定するならば, 陣痛ストレスによつて下垂体から放出される筈の Prolactin が, この Prostaglandin によつて放出が抑制されることになる。おそらく分娩中, 多くの場合に Prostaglandins による抑制力がストレスによる放出力よりも強く, しかも胎児娩出にいたるまで次第にその差が開いてくると思われる。

陣痛のストレスがまた, 動物や非妊婦のストレスに対する反応と同様に, 下垂体からの Prolactin の放出を刺激する性質を有することは, 本研究の次の事実から示唆される (図2)。血中 Prolactin 濃度が, 陣痛開始前よりも胎児娩出直前にむしろ高値であつたものは僅か2症例しかなかったが, この2症例の血中 Cortisol の陣痛開始前からの増加は, これら以外の症例のそれよりも遙かに大きかつたのである。すなわち, ストレスが大きい時には, その Prolactin 放出力が, Dopamine あるいは Prostaglandins のその抑制力をうわまわり得る。事実, このようなストレスがより長く続いた時である胎児娩出直後には, 血中 Prolactin 濃度が陣痛開始前よりもより高値となつた症例が, 14例中6例にもおよんだ。この6症例の血中 Cortisol 濃度の陣痛開始前からの増加の平均はまた, これら以外の症例のそれよりも大きい傾向に

図3 Mechanism in blood prolactin-decrease or increase during labor

分娩経過中の血中 Prolactin の増減は, 陣痛ストレスによる Prolactin 放出刺激能と陣痛中の血中 Prostaglandin (PG) の増加あるいは脳内 Dopamine 活性の増大による Prolactin 放出抑制能との大小により決定される。



あつた (図2)。

これらをまとめたものが図3である。

本研究は, 陣痛ストレスがまた, 本来 Prolactin の放出を刺激しているものであることを示唆した。分娩経過中, この放出を抑制する機構として, Dopamine 説が正しいのか Prostaglandin 説が正しいのか, あるいは他の因子が関与しているのかは, 今後の研究を待たねばならない。

文 献

1. 柳沼 志, 泉 隆一: 胎児出産前後の母体内分泌変動. 日産婦誌, 32: 289, 1980.
2. 安水洗彦: ヒト妊娠・分娩時における Prostaglandins (PG) の動態と関与に関する研究. 日産婦誌, 33: 1, 1981.
3. Aono, T., Shioji, T., Shoda, T. and Kurachi, K.: The initiation of human lactation and prolactin response to suckling. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44: 1101, 1977.
4. Bunner, D. L., Vander Laan, E. F. and Vander Laan, W. P.: Prolactin levels in nursing mothers. Am. J. Obst. Gynec., 131: 250, 1978.
5. Charpler, F. K., Sherman, B. M. and Swanson, J. A.: The effects of an antihistamine and/or a glucocorticoid on the prolactin response to surgical procedures. Am. J. Obstet. Gynec., 132: 367, 1978.
6. Cooper, C. E. and Nelson, D. H.: ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stre-

- ssed patients. *J. Clin. Invest.*, 41 : 1599, 1962.
7. *Copinschi, G., L. Hermite, M., Leclercq, R., Golstein, J., Vanhaelst, L., Virasoro, E. and Robyn, C.* : Effects of glucocorticoids on pituitary hormonal responses to hypoglycemia. Inhibition of prolactin release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40 : 442, 1975.
 8. *De Gezelle, H., Dhont, M., Parewyck, W. and Thiery, M.* : Secretion of human prolactin during parturition. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 130 : 736, 1978.
 9. *Dussault, J. H.* : The effect of dexamethasone on TSH and prolactin secretion after TRH stimulation. *Canad. Med. Asso. J.*, 111 : 1195, 1974.
 10. *Fioretti, P., Nasi, A., Medda, F., De Murtas, M. and Melis, G. B.* : Prostaglandin $F_{2\alpha}$ treatment and prolactin behaviour during puerperium. In *Neuroendocrinology : Biological and Chemical aspects* (ed. A. Polleri and R. M. Macleod) , 427. Academic Press, London, 1979.
 11. *Gregoriou, O., Pitoulis, S., Coutifaris, B., Varonos, D. and Batrinos, M.* : Prolactin levels during labor. *Obstet. Gynec.*, 53 : 630, 1979.
 12. *Hagen, C., Brandt, M. R. and Kehlet, H.* : Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinol. (Kvh)*, 94 : 151, 1980.
 13. *Harms, P. G., Langlier, P. and McCann, S. M.* : Modification of stress-induced prolactin release by dexamethasone on adrenalectomy. *Endocrinology*, 96 : 475, 1975.
 14. *Ichikawa, Y., Kawagoe, M., Nishikai, M., Yoshida, K. and Homma, M.* : Plasma corticotropin (ACTH), growth hormone (GH), and 11-OHCS (hydrocorticosteroid) response during surgery. *J. Lab. Clin. Med.*, 78 : 882, 1971.
 15. *Kaupila, A., Puukka, M. and Tuimala, R.* : Effect of dexamethasone on prolactin secretion in late pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 134 : 752, 1979.
 16. *Leblanc, H., Lachelin, G. C. L., Abu-Fadil, S. and Yen, S. S. C.* : Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43 : 668, 1976.
 17. *Newsome, H. H. and Rose, J. C.* : The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33 : 481, 1971.
 18. *Noel, G. L., Suh, H. K. and Frantz, A. G.* : Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38 : 413, 1974.
 19. *Noel, G. L., Suh, H. K., Stone, J. G. and Frantz, A. G.* : Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35 : 840, 1972.
 20. *Osterman, P. O., Fagius, J. and Wide, L.* : Prolactin levels in the insulin tolerance test with and without pre-treatment with dexamethasone. *Acta Endocrinol. (Khv)*, 84 : 237, 1977.
 21. *Rigg, L. A. and Yen, S. S. C.* : Multiphasic prolactin secretion during parturition in human subjects. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 128 : 215, 1977.
 22. *Sowers, J. R., Carlson, H. E., Brautbar, N. and Hershman, J. M.* : Effects of dexamethasone in prolactin and TSH responses to TRH and Metoclopramide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44 : 237, 1977.
 23. *Sowers, J. R., Raj, R. P., Hershman, J. M., Carlson, H. E. and McCallum, R. W.* : The effects of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta Endocrinol. (Khv)*, 86 : 25, 1977.
 24. *Tache, Y., Du Ruisseau, P., Ducharme, J. R. and Collu, R.* : Adenohypophyseal hormone response to chronic stress in dexamethasone-treated rats. *Neuroendocrinology*, 11 : 101, 1979.
 25. *Tyson, J. E. and Friesen, H. G.* : Factors influencing the secretion of human prolactin and growth hormone in menstrual and gestational women. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 116 : 377, 1973.
 26. *Tyson, J. E., Hwang, P., Guyda, H. and Friesen, H. G.* : Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 113 : 14, 1972.

(No. 4939 昭56・8・7受付)