

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Disease

3. 内分泌疾患

Endocrine Disease

2) 月経異常を伴う内分泌疾患

(2) 乳汁漏出性無月経

授乳期以外に乳汁の漏出を認め無月経を伴うものを乳汁漏出症性無月経という。乳汁漏出性無月経の約90%に血中プロラクチン(PRL)値の上昇が認められる。血中 PRL の上昇を伴う場合、高 PRL 血症性無月経、排卵障害とよび、間脳-下垂体-卵巢系が抑制され月経異常、黄体機能不全、不妊を引き起こす。また、高 PRL 血症の中、1976年の WHO の分類では視床下部-下垂体に SOL が存在するものを Group V、存在しないものを Group VIとしている。

① PRL の産生・分泌

PRL は下垂体前葉の PRL 産生細胞(ラクトロフ：lactotroph)から産生・分泌される。PRL の産生・分泌は視床下部からの PRL 放出抑制因子(PIF)と放出促進因子(PRF)により調節されている(表 E-3-2)-(2)-1)。生理的条件下では主に抑制的に調節されており、何らかの原因または薬剤により PIF の主要な物質であるドーパミンの分泌が抑制された場合や、PIF と PRF のバランスが破綻した場合、下垂体からの PRF の分泌が亢進し高 PRL 血症が惹起され、乳汁分泌、月経異常などの多様な臨床症状が発現する。

②高 PRL 血症におけるゴナドトロピン分泌異常メカニズム

高 PRL 血症性無月経症例の血中 LH、FSH は正常婦人と差が認められないことより、高 PRL 血症ではゴナドトロピン分泌の基礎分泌が保たれている。しかし、高 PRL 血症下では視床下部におけるドーパミン代謝の亢進やβエンドルフィン活性の上昇を介して視床下部からの GnRH の分泌不全をきたす。このため、LH の律動的分泌の頻度・振幅の減少・欠如、エストロゲンによる LH 分泌に対するポジティブフィードバック機構が障害される。これらの中枢性の異常により卵胞発育、排卵が障害され月経異常をきたすものと考えられている。また、卵巢にも PRL 受容体が存在し、高 PRL 血症下では卵胞における性ステロイドホルモンの産生が抑制されることが報告されているが、排卵障害の主因

(表 E-3-2)-(2)-1) PRL 分泌調節に関与する主な因子

PRL 分泌抑制因子 (PIF)	PRL 放出促進因子 (PRF)
Dopamine	Thyrotropin releasing hormone (TRH)
γ-Aminobutyric Acid (GABA)	Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)
Calcitonin	Secretin
Endothelin	Peptide Histidine Isoleucine (PHI)
	Growth Hormone Releasing Factor (GRF)
	Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP)

(表 E-3-2)-(2)-2) PRL の上昇をもたらす諸因子

生理的因子
睡眠
運動
食事・飲水
精神的ストレス
月経周期（排卵期と黄体期）
妊娠
授乳
乳房刺激
視床下部機能障害
機能性
Chiari-Frommel 症候群
Argonz-del Castillo 症候群
視床下部・下垂体茎の器質性障害
視床下部腫瘍
頭蓋咽頭腫
胚芽腫
下垂体茎離断
炎症・肉芽
下垂体炎
サルコイドーシス
下垂体障害
垂体 PRL 産生腫瘍
アクロメガリーに伴うもの
empty sella 症候群
薬剤因子
神経原性
胸壁疾患
ヘルペス
胸部手術後
脊髄疾患
その他
甲状腺機能低下症
慢性腎不全
肝硬変
副腎皮質不全

(表 E-3-2)-(2)-3) 高プロラクチン血症の原因疾患と頻度

原因疾患	頻度(%)
プロラクチノーマ	34.3
機能性	30.6
(Chiari-Frommel 症候群)	12.8)
(Argonz-del Castillo 症候群)	17.8)
薬剤服用に伴うもの	8.6
原発性甲状腺機能低下症	5.2
アクロメガリーに伴うもの	4.0
間脳腫瘍	2.6
その他	14.7
合計	100

(文献¹⁾より改変)

は中枢性機序によるものと考えられる。

③病因

血中 PRL を上昇させる因子

血中 PRL を上昇させる諸因子を表 E-3-2)-(2)-2に示す。

(1) 生理的因子

生理的因子による血中 PRL の上昇は一過性、可逆的であるが、運動、ストレス、授乳などが過度にかつ長期間持続する場合は月経異常や乳汁漏出の原因となることもある。

血中 PRL 値は月経周期による変動は少ないものの、排卵期と黄体期中期で高値を示す。また、日内変動があり睡眠時で上昇するが、夜間の PRL 値が正常範囲を超える場合は潜在性高 PRL 血症として病的な意味がある。食事、ストレスなどでも上昇する。

(2) 病的因子

高 PRL 血症をきたす病態・疾患は多彩であり、厚生省の間脳下垂体機能障害調査研究班が行った原因、疾患別頻度の調査結果を表 E-3-2)-(2)-3に示す¹⁾。PRL 産生下垂体腫

瘍(プロラクチノーマ)が最も多く、次に視床下部機能障害で、分娩後無月経と乳汁分泌が持続する Chiari-Frommel 症候群と、分娩とは関係の認められない Argonz-del Castillo 症候群を合わせると約30%にのぼる。次いで薬剤服用、原発性甲状腺機能低下症が多い。

プロラクチノーマでは腫瘍自体より PRL が持続的に産生・分泌され、視床下部機能障害(Ciari-Frommel 症候群、Argonz-del Castillo 症候群)では視床下部の機能障害による PRL 放出抑制因子(PIF)の障害が PRL 上昇機序として考えられる。

高 PRL 血症をきたす主な薬剤を表 E-3-2)-(2)-4に示す。主要な PIF であるドーパミン産生を抑制する薬剤、ドーパミン受容体に作用しドーパミンの作用を抑制する薬剤は PRL 分泌を亢進する。胃腸薬、制吐剤、降圧剤などの頻度が高い。原発性甲状腺機能低

下ではTRHの上昇を介して二次的にPRLの産生分泌が亢進し、胸壁疾患、乳癌手術後では神経反射によりセロトニンニューロン、VIP、オキシトシンなどの作用によりPRL分泌が促進される。慢性腎不全ではPRLの代謝・排泄の遅延やPRFの蓄積が原因と考えられる。

4) 臨床症状

(1) 月経異常 (2) 乳汁漏出 (3) 不妊が主要症状である。

(1) 月経異常

高PRL血症の90%近くに無月経、稀発月経、無排卵周期症、黄体機能不全などの月経異常が認められ、無月経患者の約20%が高PRL血症に起因する。

(2) 乳汁漏出

乳汁漏出は本人が自覚する程度に漏出するものから、搾るとにじむ程度のものまでさまざまであるが、すべてを含めると高PRL血症の約90%に乳汁漏出を認める。乳汁漏出と血中PRL濃度には相関が認められないとされており、また、乳汁漏出を認めても血中PRL濃度が正常である症例も認められる。非妊時の乳汁分泌にはPRL以外の因子や乳房の感受性も関与している。

(3) 不妊

高PRL血症により排卵障害を認める場合は不妊の原因となることは当然であるが、原因不明不妊とされる中に、潜在性高PRL血症による卵胞成熟障害、黄体機能不全などによる不妊が含まれている可能性も考慮する必要がある。

5) 診断・鑑別診断

乳汁漏出性無月経、高PRL血症は種々の病因で発症するので、系統的検査により原因を正確に診断することが、適切な治療方針の決定につながる。図E-3-2)-(2)-1に鑑別診断手順を示す。

(1) 問診・身体所見

- ①月経異常の有無
- ②妊娠・分娩歴
- ③薬剤服用の有無
- ④乳汁漏出の有無
- ⑤脳神経症状(視力低下・視野狭窄・頭痛の有無)

特に、現在または最近までの薬剤服用の有無、生活習慣(睡眠・起床サイクル、運動の状態)に関し詳細な問診を行う。乳汁漏出の自覚がない場合もあるので詳細な診察も重要である。視野狭窄、頭痛などの脳神経症状を認める場合はプロラクチノーマが疑われる。ヘルペス感染、胸部手術瘢痕にも注意する。

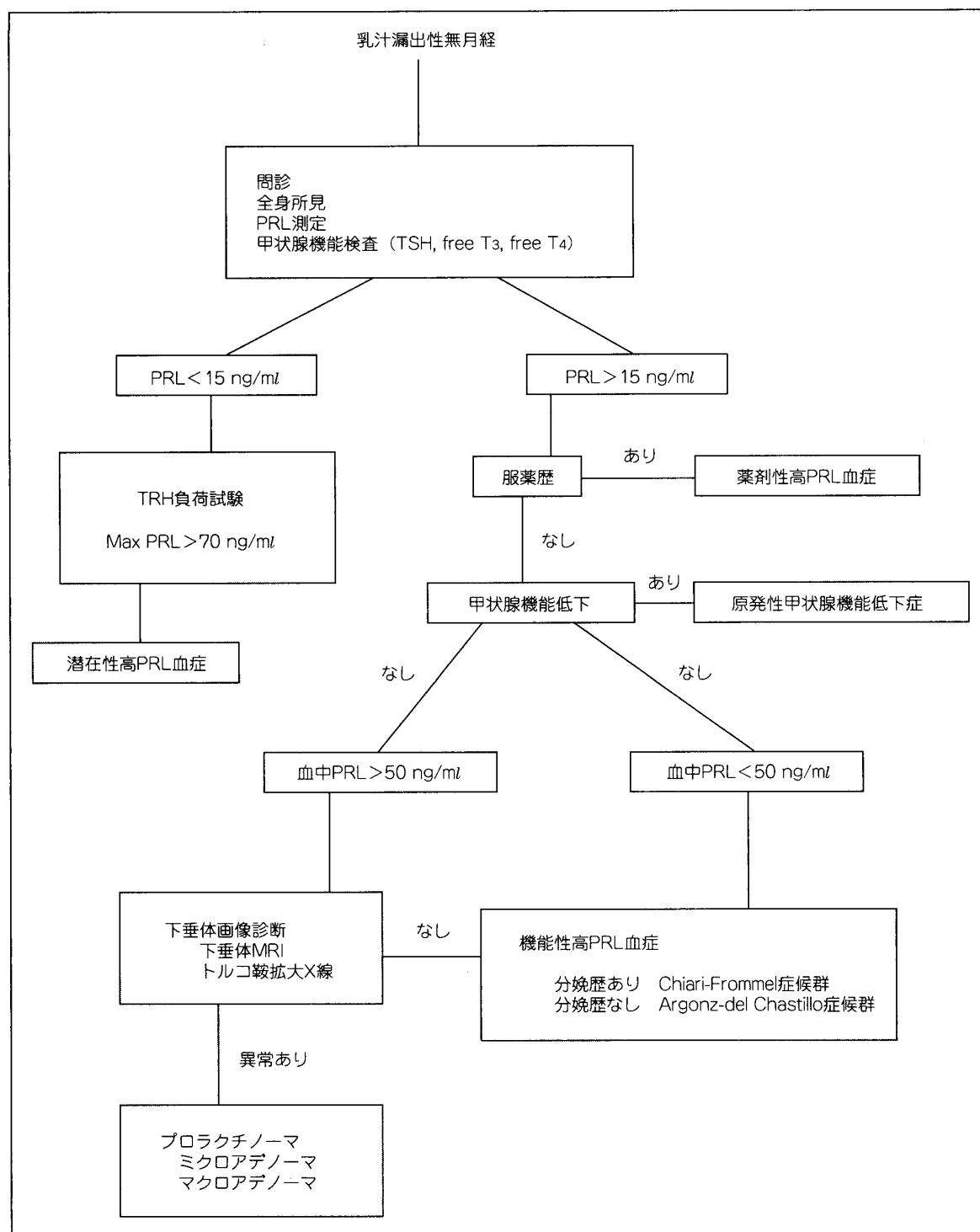
(2) 内分泌検査

- ①血中PRLの基礎値

血中PRL値が15ng/ml以上の場合、高PRL血症と診断される。血中PRL値は日内

(表E-3-2)-(2)-4) 高プロラクチン血症を起こす薬剤

ドーパミン生成抑制剤
レセルピン
α-メチルドーパ
オピオイド
抗ドーパミン作動性薬
フェノサイアジン系
Chlorpromazine
Thioridazine
Perphenazine
ブチロフェノン系
Haloperidol
三環系抗うつ剤
Imipramine
ベンズアミド系
Sulpiride
Metoclopramide
H ₂ 受容体拮抗薬系
Tagamet
下垂体直接作用
エストロゲン
経口避妊薬

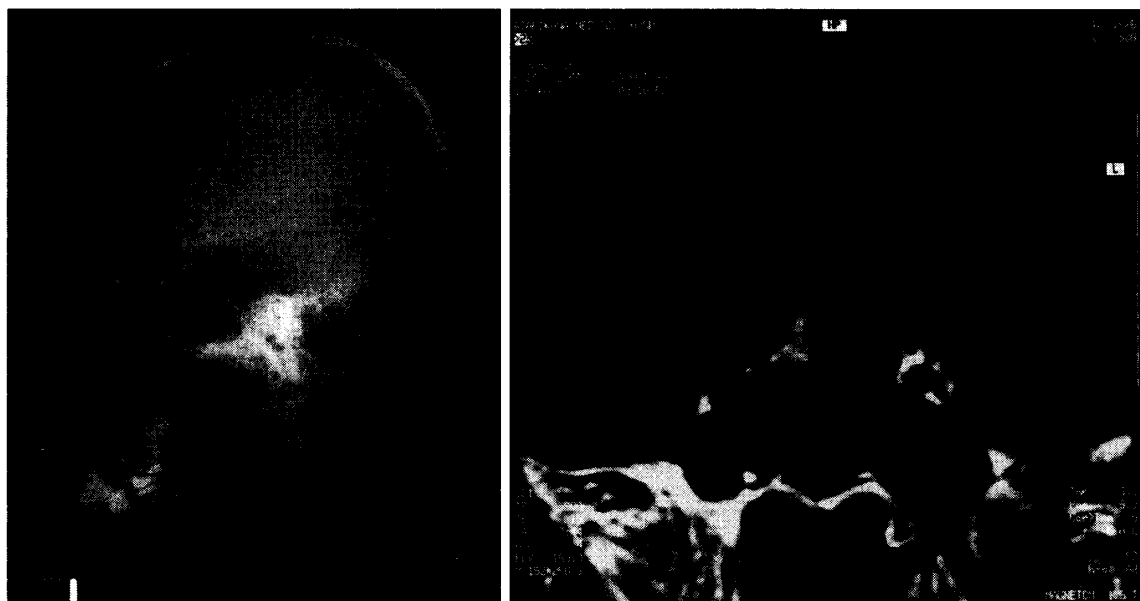


(図 E-3-2)-(2)-1) 乳汁漏出性無月経の診断手順

変動があり睡眠時で上昇, また, 食事, ストレスでも上昇する. また, 排卵期と黄体期中期で高値を示すことより, 採血に当たっては, 卵胞期初期で食後2時間以降の安静状態時に行うことが推奨されており²⁾, 2~3回繰り返し検査することが望ましい.

PRL 値50ng/ml とくに100ng/ml 以上ではプロラクチノーマが疑われる.

TSH, free T3, free T4などの甲状腺機能検査も同時に行う.



(程塚 明博士より提供)

(図 E-3-2)-(2)-2)

②負荷試験

血中 PRL 値の基礎値が正常の場合でも, TRH 負荷試験による潜在性高 PRL 血症の診断が必要な場合がある。

TRH 500 μ g/ml 負荷後の PRL 値が70ng/ml 以上の時は潜在性高 PRL 血症と診断できる。プロラクチノーマでは基礎値は高値であるが反応は不良で基礎値の2倍以下の低反応を示す。

③画像診断

プロラクチノーマは腫瘍の大きさによりミクロアデノーマ(腫瘍サイズ10mm 未満)とマクロアデノーマ(10mm 以上)に分類される。

血中 PRL 値が50ng/ml 以上の場合はプロラクチノーマが原因である可能性があるため, 下垂体 MRI 検査や頭部単純 X 線写真あるいはトルコ鞍拡大写真撮影を行う。特に MRI は骨からのアーチファクトがなく下垂体前葉と後葉の識別が可能であり下垂体腺腫の検出率が高い。マクロアデノーマではトルコ鞍拡大 X 線写真でトルコ鞍の拡大, 変形, 破壊像が認められることがある(図 E-3-2)-(2)-2)。

6) 治療・管理

原因となる基礎疾患を正確に診断し, それに対する治療を行うことが基本である。治療の目標はプロラクチンの正常化による性腺機能の回復, 乳汁分泌の停止ならびにプロラクチノーマの場合には腫瘍の縮小による局所圧迫症状の除去, 下垂体機能の正常化を目指す。

7) 薬剤性

原則として原因となる薬剤を中止あるいは変更する。しかし, 主作用が副作用を上回る場合など原疾患に対する治療が優先されるべきか否かが検討を必要とする場合も多い。

8) 甲状腺機能低下症

甲状腺ホルモン剤の補充療法により甲状腺機能が改善すると血中 TSH, PRL 値が正常

化し、乳汁漏出、月経異常も改善する。

9) 機能性

間脳機能障害による PIF の一つであるドーパミンの分泌不全が原因と考えられており、ドーパミンアゴニストによる薬物療法が主体となる。ドーパミン作動薬はドーパミンが結合する下垂体プロラクチン産生細胞受容体と結合しプロラクチンの産生・分泌を抑制する。現在、麦角アルカロイドのプロモクリプチン(パーロデル)、テルグリド(テルロン)、カベルゴリン(カバサル)の3種類がある。プロモクリプチンの服用時には、嘔気、嘔吐などの副作用を軽減するため、食事中ないし食直後に1日量1.5~2.5mg より開始し PRL 値が正常化する維持量まで暫時増量する。テルグリドはドーパミン D2受容体に親和性が高く、また、中枢のドーパミン神経系後 D2受容体に対しては部分作動薬として作用するので嘔吐などの消化器症状が軽度である。1日0.5mg から開始し増量する。カベルゴリンは半減期が約65時間と長く、1週間に1回(0.25~0.5mg)投与で良く、服薬コンプライアンスに優れている。80%の症例で排卵周期が回復するが排卵にいたらない場合は排卵誘発剤を併用する。

10) 潜在性高 PRL 血症

ドーパミンアゴニスト療法の適応となる。一般に少量の投与量で効果が得られる。

11) プロラクチノーマ

ドーパミンアゴニストを用いた薬物療法、手術療法、放射線療法があるが、放射線療法は下垂体機能低下症を高率に合併することが多く、手術療法が不可能な症例などに限られる。治療法は腫瘍の大きさ、浸潤の程度・方向、年齢、挙児希望の有無などにより選択される。

ミクロアデノーマに対してはドーパミンアゴニストによる血中 PRL 値の正常化率は80%以上で、腫瘍サイズの縮小も認められる。手術療法としては経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術(Hardy 手術)が行われるが、PRL 値の正常化率は70%程度であり、薬物療法より低率である。したがって、現在ではミクロアデノーマの治療法としてはドーパミンアゴニストが第一選択であり、手術療法は若年婦人ですぐに挙児を希望しない場合などに限られる。マクロアデノーマに対してもドーパミンアゴニスト療法が第一選択であるが、視野・視力障害などの臨床症状を伴う症例や、挙児希望がある場合は、妊娠により腫瘍が増大する場合があるので、妊娠前の手術療法が選択される。しかし、PRL 値の正常化率は30%程度であり、ドーパミンアゴニストの追加投与が必要になる場合が多い。手術の絶対適応は下垂体卒中、視力・視野障害をきたす巨大腫瘍、ドーパミンアゴニスト抵抗症例、副作用による不耐容症例である。

12) ドーパミン作動薬療法時の管理

高 PRL 血症治療時は血中 PRL が正常化しそれを持続することが目標となる。PRL 値が正常化後も3カ月は投与を継続し、その後一旦中止する。中止1カ月後に PRL 値を測定し正常値であれば治療を中止し経過観察とする。

プロラクチノーマでは血中 PRL 値と画像診断による腫瘍の大きさを指標として治療の継続、中止を判断する。

《参考文献》

1. 青野敏博. 女性性腺機能低下症. プロモクリプチン—基礎と臨床—. 東京: メディ

-
- カルトリビューン, 1983:72-102
2. 日母研修ノート No.24. 高プロラクチン血症の臨床. 1984

〈千石 一雄*〉

*Kazuo SENGOKU

**Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College, Hokkaido*

Key words : galactorrhea · menstrual disturbance · hyperprolactinemia · latent hyperprolactinoma · prolactinoma

索引語 : 乳汁漏出症, 月経異常, 高プロラクチン血症, 潜在性高プロラクチン血症, プロラクチン産生下垂体腫瘍

.....