

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2006.6) 別冊内分泌症候群2:458-461.

【内分泌症候群(第2版) その他の内分泌疾患を含めて】 女性性機能
乳汁漏出症

千石一雄

乳汁漏出症

Galactorrhea

千石 一雄

旭川医科大学産婦人科

Kazuo Sengoku

Department of Obstetrics and Gynecology,

Asahikawa Medical College

Key Word: プロラクチン、乳汁分泌、ドーパミン作動

薬

1. 概念・定義

乳汁漏出症とは産褥期以外の時期にも乳汁分泌を認める状態を称し、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様々である。乳汁分泌はエストロゲンとプロゲステロンにより乳腺が準備状態にあるところへ prolactin (PRL:プロラクチン) が作用することにより生じる。したがって、乳汁漏出症では PRL の上昇を伴うことが多く、基礎レベルが正常で夜間のみ PRL の上昇を示したり、TRH 負荷試験で過剰反応を示す、いわゆる潜在性高 PRL 血症を含めると原因の約 3/4 を占める。乳汁分泌の開始には PRL の増加が必要であるが、乳汁分泌の維持には必ずしも PRL の上昇は必要ないとされており、乳汁漏出の程度と血中 PRL 濃度にも相関が認められない。したがって、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、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ものと考えられる。さらに、乳癌、乳管内乳頭腫、乳腺症などの乳腺そのものの疾患により、血性ないし漿液性の分泌物を見ることがあり、このような場合は分泌物の

細胞診、触診、超音波検査、マンモグラフィーなどの検査が必要となる1)。

2. 病因・病態

a. PRL の産生・分泌調節

PRL は下垂体前葉の PRL 産生細胞 (ラクトロープ: 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) により調節されており、生理的条件下では主に抑制的に調節されている。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 PRL 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。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排卵障

害となる。

b. 乳汁漏出・高 PRL 血症の病因

血中 PRL の上昇をきたす因子は表 1 に示すように多彩である。倉智らは 2) 乳汁漏出の原因疾患としては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 (38.9%) が最も多く、次に分娩とは関係のない Argonz-del Castillo 症候群 (30.6%)、PRL 産生下垂体腫瘍 (プロラクチノーマ、19.9%)、次いで薬剤服用 (4.6%)、その他、多嚢胞性卵巣、原発性甲状腺機能低下症が含まれると報告している。

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 (Chiari-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。また、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。

3. 診断・鑑別診断

乳汁漏出、高 PRL 血症は種々の病因で発症するので、以下に示す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 1 に鑑別診断手順を示す。

a. 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。腎臓および肝臓疾患、異所性 PRL 産生腫
瘍の場合は原疾患の見落としに留意する。ヘルペス
感染、胸部手術瘢痕にも注意が必要である。

b. 内分泌検査

1) 血中 PRL の基礎値

血中 PRL 値が 15 ng/ml 以上の場合高 PRL 血症と
診断される。血中 PRL 値は日内変動があり睡眠時
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、卵泡期初期で食後 2 時間以降の安静状態
時に行うことが推奨されており 3)、2-3 回繰り返し検
査することが望ましい。PRL 値 50 ng/ml とくに 100
 ng/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。

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 $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ 負荷後の PRL 値が $70 \text{ ng}/\text{ml}$ 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 *microadenoma* (マイクロアデノーマ: 腫瘍サイズ 10 mm 未満) と *macroadenoma* (マクロアデノーマ: 10 mm 以上) に分類される。血中 PRL 値が $50 \text{ ng}/\text{ml}$ 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ので、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。

4. 治療と予後

a. 治療

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。薬剤性の場合には、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検討を必要とする場合も多い。甲状腺機能低下症では、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、乳汁漏出も改善する。Chiari-Frommel 症候群や Argonz-del Castillo 症候群などの機能性障害は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)、持続型のカベルゴリン(カバサール)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 - 2.5 mg より開始し PRL 値が正常化する維持量まで暫時増量する。テルグリドは嘔吐などの消化器症状が軽度であり、1日 0.5 mg から開始し増量する。カベルゴリンは 0.25 mg / week より開始し、症状により増量する4)。潜在性高 PRL 血症もドーパミンアゴニスト療法の適応であり、一般に少量の投与量で効果が得られる。プロラクチノーマに対しては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。マイ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、現在ではマイ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ともなう症例や、挙児希望がある場合は、妊娠前の手術療法が選択される。

b. 予後

一般に PRL 値が低い程、また、乳汁漏出の程度が軽度な程治療による乳汁漏出停止率が高いとされる 5)。しかし、原因疾患の治療、ドーパミン作動薬を投与しても乳汁漏出が持続する場合がある。乳汁漏出症は乳癌発生のリスク因子ではないことを伝え経過を観察する。エストロゲンとプロゲステロンの合剤を投与し乳腺の PRL 受容体をブロックすることにより停止することもある 6)。

参考文献

1) 綾部 琢哉：乳汁分泌異常．産科と婦人科

70:1530—1534、2003

2) 倉智敬一他：女性性腺機能低下症 .
Bromocriptine (Parlodel)による乳汁漏出症の治療成績 . 産科と婦人科 48:241—248、1981

3) 日母研修ノート No.24 高プロラクチン血症の臨床 1984

4) 青野敏博：産婦人科疾患と薬剤：ドーパミン作動薬 新女性医学体系 7、(編集：玉舎輝彦)中山書店 232—237、2000

5) 青野敏博：乳房の良性疾患；乳汁漏出症 新女性医学体系 20、(編集：森宏之)中山書店、197—205、1999

6) 坂本雅恵、久保田俊郎、麻生武志；産褥乳汁漏出 . 産科と婦人科 67(2)212—217、2000

図1 乳汁漏出床の診断手順

表 1 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	下垂体PRL産生腫瘍 アクロメガリーにともなうもの empty sella症候群
異所性PRL産生腫瘍	肺癌、腎癌
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

図1 乳汁漏出症の診断手順



