B. 内分泌疾患と母乳の関連に関する研究

谷澤　修
武谷雄二
水口弘司
青野敏博
森　憲正

昨年度はprolactinoma症例について産褥期の乳汁分泌の良否及びプロラクチン値との関連を各種治療法別に比較検討し，手術療法よりbromocriptine療法の方が乳汁分泌は良好であるとの成績を得た。今年度は引き続きprolactinoma症例については授乳が腫瘍の発育に及ぼす影響について検討を加え，さらに各種内分泌疾患における乳汁分泌の良否についても新たなテーマをもうけて調査した。

I. Prolactinomaの妊娠・分娩症例における産褥乳汁分泌と月経周期の回復

目　的

高プロラクチン(PRL)血症は無月経を主訴とする不妊婦人の約20%に認められ，その約30%にprolactinomaが発見される。[1] そしてCT－scanやNMRを中心とする放射線学的診断学の進歩によりprolactinomaがmicroadenomaの段階で発見される率が増加し，経蝶形骨洞手術(Hardy手術）やbromocriptineを中心とする薬物療法などの適切な治療で妊娠，分娩に至る症例も増加してきた。

Prolactinoma，特にmacroadenomaをもったまま妊娠すると妊娠中に腫瘍が増大し，頭痛や眼症状などが出現することが報告されている。一方microadenomaの多くは妊娠分娩産褥を経過しても特に腫瘍の増大による合併症がみられないとの報告[2]や腫瘍の縮少する症例も報告されている[3]。そこで今年度は5大学で行なった調査をもとに，prolactinoma症例で妊娠，出産し授乳を行った際，その授乳様式が腫瘍の大きさ，血中PRL値や産褥期の月経周期の回復に及ぼす影響について検討した。

対　象

Prolactinomaと診断され妊娠分娩産褥を通じて経過を観察し得た症例41例を対象とした。これら41例の妊娠に至った治療法をみると薬物療法32例（bromocriptine療法29例，オイナール療法3例），手術療法1例，手術療法と薬物療法の併用療法1例，その他8例（他の排卵誘発剤，無治療例，不明例を含む）であった。また産褥授乳期の母乳栄養の確立度をみると母乳栄養群14例(34%)，母乳栄養＞人工栄養群10例(24%)，母乳栄養＝人工栄養群3例(7%)，母乳栄養＜人工栄養群11例(27%)，人工栄養群3例(7%)であった。

成　績

1. 授乳様式と妊娠・分娩前後の血中PRL値（表1）

今回の調査対象となった全症例の血中PRL値の平均値の推移をみると治療前244±47ng/mlであったものが，妊娠10カ月目には405±136ng/mlと上昇傾向を示し，産褥5－7日目には266±63ng/ml，産褥1カ月目には治療前の値とほぼ同じレベルに復していた。この傾向は母乳栄養群，混合栄養群，人工栄養群でも同様に認められ，授乳様式が特に妊娠分娩前後の血中PRL値の推移に影響を与えないと思われる。

2. 授乳様式と月経周期の回復率（表２）

治療前無月経のprolactinoma患者が妊娠分娩し，かつ産褥約２年まで経過を観察しえた症例25例について授乳様式が月経周期の再開に及ぼす影響について検討を加えた。全体として25例中15例（60％）の症例が月経の再開をみた。これを母乳栄養群，混合栄養群，人工栄養群の各群に分けて検討してみてもほぼ同様の傾向がみとめられ，授乳様式が月経再開に影響を及ぼす成績は得られなかった。一方月経再開をみた症例について，その再開時期について検討を加えると，全体の平均は産褥11.6±2.6カ月であり，これを個別にみると母乳栄養群7.9±2.2カ月，混合栄養群17.0±4.6カ月，人工栄養群3.0±1.0カ月と人工栄養群ではやい傾向がみとめられた（表３）。

3. 授乳様式と腫瘍径の変化（表４）

Prolactinoma症例で妊娠前および産褥6～12カ月目に放射線学的検索を施行し得た症例13例について授乳様式の腫瘍径に及ぼす影響について検討した。まず全体としてみると13例中増大を示したもの３例(23％)，縮小したもの７例(54％)，不変症例３例(23％)であり，縮小症例の比率が高かった。またこの縮小率54％は月経回復率60％とほぼ一致する数値を示し興味深かった。これを授乳様式の違いについて検討した結果，各群間にも同様の傾向をみとめ，授乳様式が腫瘍径の変化には影響を及ぼさないものと思われた。

4. 月経周期回復群と非回復群における血中PRL値の推移と腫瘍径の変化

月経周期の回復した群と非回復群について治療前，妊娠10カ月，産褥５－７日目，産褥１カ月目の血中PRL値の推移を検討した結果，有意な差はみとめられなかった。同様に治療前と産褥６～12カ月目の両群の腫瘍径の変化についても検討を加えると，回復群では４例中１例(25％)が増大し，３例(75％)が縮小を示したのに対し非回復群では５例中１例(20％)が増大２例(40％)が不変であり，回復群で縮小したものが多い傾向がみとめられた。

考　　察

RadioimmunoassayによるPRL値の測定の普及やすぐれた放射線学的診断法の開発により多くのprolactinoma症例がmicroadenomaの段階で発見されるようになってきた。一方剖検例による検討では全症例の約11％に下垂体腺腫が発見されるとの報告もあり，microprolactinoma症例の無治療による自然経過観察の検討や妊娠・分娩・授乳がprolactinomaの自然経過に及ぼす影響について検討が加えられつつある。今回の調査結果を総合すると，産褥の授乳様式の違いによってprolactinomaの発育に影響を与えないこと，妊娠分娩が引き金となって腫瘍が縮小したり月経の再開する症例がみとめられることなどがわかった。Holmgrenら[4]も35例のprolactinoma合併妊娠・分娩症例を検討し，授乳が特に腫瘍の増大に影響を及ぼさないことを報告し，今回の調査結果と同様の成績を得ている。また田村ら[5]はprolactinoma症例23例について妊娠分娩後の経過を追跡し，40％の症例に自然月経の回復をみとめ，臨床的に自然治癒する可能性を報告している。今回の調査成績もほぼ同様の結果を得ている。また田村らはこの自然治癒は妊娠に至った治療薬剤の種類によらないこと，流産例にも認められることから妊娠そのものが関与している可能性を報告している。

以上，今回の調査により①授乳様式が分娩産褥期の血中PRL値の推移，月経周期の回復および腫瘍径の変化に影響を及ぼさないこと，②分娩産褥を経過すると妊娠前に比し血中PRL値の低下や腫瘍径が縮小する傾向をみとめ，高率に月経周期が回復することを明らかにしえた。

II. 各種内分泌疾患における産褥期乳汁分泌の実態

目　　的

産褥期の乳汁分泌に影響を及ぼす因子として，内分泌学的諸因子は，産科学的諸因子とともに重要であると考えられる。そこで今回我々は，母体の

内分泌環境と乳汁分泌との関係をみるために内分泌疾患合併妊娠における産褥期乳汁分泌について調査したので報告する。

対　　象

東京大学，大阪大学，徳島大学，宮崎医科大学，横浜市立大学の5施設において，昭和57～61年に分娩した内分泌疾患合併妊娠について，産褥期の乳汁分泌状態を調査した。内分泌疾患の対象疾患は，甲状腺機能亢進症62例，甲状腺機能低下症及び慢性甲状腺炎31例，糖尿病44例，糖尿病境界型61例，排卵障害による不妊症102例，そして何らかの疾患によりステロイドホルモンを服用した例15例である。対照群は，各施設における昭和61年1月1日以降の内分泌疾患非合併妊娠の分娩例99例とした。

方　　法

1）産褥早期における乳汁分泌量は，新生児哺乳量と搾乳量の合計量とし，搾乳量を測定していない施設では，哺乳量をもって乳汁分泌量とした。

2）産褥1カ月における母乳栄養確立度は，「母乳のみ」の群，「母乳＞人工乳」の群，「母乳＝人工乳」の群，「母乳＜人工乳」の群，「人工乳のみ」の群の5群に分けて検討した。

以上の2項目につき，各種内分泌疾患合併妊娠における乳汁分泌の実態を分析した。

結　　果

各疾患群の産科的背景は，対照群と比べて統計学的に有意差はなかった（表5）。ただ，糖尿病境界型，排卵障害，ステロイドホルモン服用例でやや年齢が高く，糖尿病及び糖尿病境界型でやや経産婦が多く，甲状腺機能低下症及び慢性甲状腺炎，糖尿病及び糖尿病境界型でやや帝切率が高いなどの傾向が認められた。又，妊婦の体格として，身長に差はなかったが，糖尿病及びその境界型では体重が高く，肥満傾向が認められた。新生児体重は，やはり，糖尿病及びその境界型でやや高く，ステロイドホルモン服用例では低い傾向が認められた。

1. 産褥早期

1）甲状腺機能亢進症（図1）

全体に対照群に比し，乳汁分泌はやや不良であった。これを「既往歴を有するが妊娠時にはeu－thyroidであった群」，「妊娠前に治療していたが妊娠を契機として治療を中止した群」，そして「妊娠中も治療を要した群」の3群に分けてみると，「妊娠前に治療をしていたが妊娠を契機として治療を中止した群」で特に乳汁分泌不良傾向が目立った。

2）甲状腺機能低下症及び慢性甲状腺炎（図2）

全体としてみると，対照群と比べ大きな差はなかったが，これを更に「既往歴を有するが妊娠時にはeuthyroidであった群」，「妊娠時にも治療を要した群」に分割してみると，後者では，対照群よりも乳汁分泌が良好であった。

3）糖尿病及び糖尿病境界型（図3）

全体に対照群よりも乳汁分泌不良の傾向が認められた。特に糖尿病の中でも，インスリン使用群で不良傾向が著明であった。

4）排卵障害（図4）

全体的には，対照群に比し，分泌不良傾向が認められた。これを診断名別に黄体機能不全，無排卵周期症，希発月経，第1度無月経，第2度無月経，高プロラクチン血症，多嚢胞性卵巣の6群に分けてみると，希発月経（4例），多嚢胞性卵巣（1例）では，むしろ乳汁分泌は良好であった。

5）ステロイドホルモン服用例（図5）

ステロイドホルモン服用例にはSLEをはじめとして，主としてcollagen diseaseが含まれていた。例数が少ないため，各疾患での分析はできなかったが，全体として対照群に比し，乳汁分泌は不良傾向を示した。

2. 産褥1カ月における母乳栄養確立度（図6）

内分泌疾患合併群では，いずれの群も対照群に比し，母乳栄養確立度が不良であった。特に糖尿病合併例における「母乳のみ」の割合は，対照群

のそれに比し，有意に低かった（X^2：p＜0.01）。一方，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症及び慢性甲状腺炎，糖尿病境界型の合併例では，「母乳のみ」の群の割合は低いが，これと「母乳＞人工乳」の群とを合わせた母乳優位群としてみると，対照群と差はなく，母乳栄養の確立は必ずしも悪くなかった。

考　　察

今回の調査で，産褥早期の乳汁分泌量は，内分泌疾患合併例において，非合併例に比し，統計学的有意差はないが，やや不良の傾向が明らかとなった。特に，糖尿病合併例でその傾向が強く，その原因として，糖尿病によるエネルギー代謝異常，乳腺の発育や泌乳に対するインスリンの作用不全などが考えられるが，その詳細は今後の検討を要する。そしてこの産褥早期の乳汁分泌不全と相関して，産褥1カ月においても母乳栄養の確立度が低かったが，この原因として，産褥期での糖尿病管理で授乳をあまり推奨しない指導なども関与しているかもしれない。

一方，妊娠中にも治療を要した甲状腺機能低下症及び慢性甲状腺炎の例では，比較的乳汁分泌が良好であり，TRH分泌亢進によるプロラクチン分泌刺激が示唆された。また，排卵障害では全体的には乳汁分泌が不良であったにもかかわらず，希発月経や多嚢胞性卵巣では，乳汁分泌は良好な傾向を示しており，エストロゲンレベルが低くないと考えられるような病態では，乳腺の発育や泌乳が障害されていないことが示唆された。

今後は，各種ホルモン動態を更に詳細に分析して，乳汁分泌との関係を明らかにしていかなければならない。

文　　献

1. 倉智敬一，青野敏博，小池浩司，我が国における高プロラクチン性腺腫を中心として，臨床科学　17：369（1981）.
2. Gemzell, C. and Wang, C. F., Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. Fertil. steril., 31：363（1979）.
3. Fujimoto, M., Yoshino, E., Mizukawa, N. and Hirakwa K., Spontaneous reduction in size of prolactin-producing adenoma after delivery. J. Neurosurg., 63：973（1985）.
4. Holmgren U., Bergstrand G., Hagenfeldt, K. and Werner S., Women with prolactinoma-effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumor growth. Acta endocrinol., 111：452（1986）.
5. 田村貴，水上尚典，王田太朗，高プロラクチン血症患者の妊娠分娩後の性機能の自然回復機序．日本内分泌学会誌，63：1063（1987）.

表１．授乳様式と分娩前後のＰＲＬ値

授乳様式	治療前	妊娠１０カ月	産褥5-7日目	産褥１カ月
母乳	159± 26	328±110	242± 48	166± 42
母乳＞人工	355±149	635±434	332±181	159± 18
母乳＝人工	319±172	340± 94	256± 30	165± 8
母乳＜人工	157± 58	220± 62	-	95± 18
人工	350±150	-	-	526±504
合計	244± 47	405±136	266± 63	187± 44

(PRL:mean±S.E., ng/ml)

表２．授乳様式と月経周期の回復率

授乳様式	月経再開率（％）	
母乳	６／１０ （60）	
母乳＞人工	２／ ６ （33）	７／１３ （54）
母乳＝人工	１／ ２ （50）	
母乳＜人工	４／ ５ （80）	
人工のみ	２／ ２ （100）	
計	１５／２５ （60）	

表３．授乳様式と月経再開の時期

授乳様式	分娩後月数
母乳	7.9±2.2
混合	17.0±4.6
人工	3.0±1.0
合計	11.6±2.6

表4．授乳様式と腫瘍径の変化

授乳様式	例数	腫瘍径 (%) 増大	縮小	不変
母乳	6	1／6 (17)	3／6 (50)	2／6 (33)
混合	5	1／5 (20)	3／5 (60)	1／5 (20)
人工	2	1／2 (50)	1／2 (50)	0／2 (0)
合計	13	3／13 (23)	7／13 (54)	3／13 (23)

表5.

調査症例の産科的背景

		Control (n=99)	甲状腺疾患 甲状腺機能亢進症 (n=63)	甲状腺機能低下症 慢性甲状腺炎 (n=31)	糖尿病 糖尿病 (n=44)	糖尿病境界型 (n=61)	排卵障害 (n=102)	Steroid服用例 (n=15)
年齢		28.3± 4.2	29.0± 3.8	28.7± 4.4	29.1± 4.8	31.2± 4.4	30.6± 4.0	30.8± 5.7
経産回数	0回	48 (48.5%)	38 (60.3%)	20 (64.5%)	19 (43.2%)	16 (26.2%)	77 (75.5%)	7 (46.7%)
	1回	36 (36.4)	18 (28.6)	7 (22.6)	15 (34.1)	22 (36.1)	54 (52.9)	4 (26.7)
	2回以上	15 (15.2)	7 (11.1)	4 (12.9)	8 (18.2)	23 (37.7)	1 (1.0)	3 (20.0)
分娩週数		39.6± 1.6	39.0± 1.6	39.6± 1.3	38.7± 1.6	39.1± 1.5	39.6± 2.0	38.9± 1.5
帝切率%		11.1	7.9	19.4	18.2	16.4	8.8	0.0
身長		156.7± 24.2	158.5± 4.3	156.8± 5.3	155.2±5.7	156.5± 5.6	157.4± 4.7	
体重		51.3± 7.0	52.4± 6.7	53.3± 9.1	57.3± 11.9	55.8± 10.9	52.3± 7.5	
初経年齢		12.9± 0.9	12.8± 1.6	12.7± 1.1				
新生児体重		3096.4±412.0	3056.7±401.2	3105.3±380.8	3203.0±624.9	3236.3±471.9	3113.0±443.4	2899.6±515.3
性比(男:女)		42 : 57	32 : 31	14 : 17	20 : 24	31 : 30	49 : 52	9 : 6
新生児異常		高ビリルビン血症6 低出生体重児 2 一過性多呼吸 1 一度仮死 左腎手症	多血症 2 巨大児 口唇口蓋裂 亭留睾丸 低出性体重児	高ビリルビン血症 先天性股関節脱臼 低出生体重児	高ビリルビン血症5 低血糖 3 VSD 2 巨大児 多血症 鎖骨骨折 単一臍帯動脈 一過性低Ca血症	高ビリルビン血症3 低出生体重児 3 低血糖 2 多血症 1度仮死 外反足	高ビリルビン血症2 低出生体重児 3 巨大児 2 先天性母斑 ASD	低出生体重児

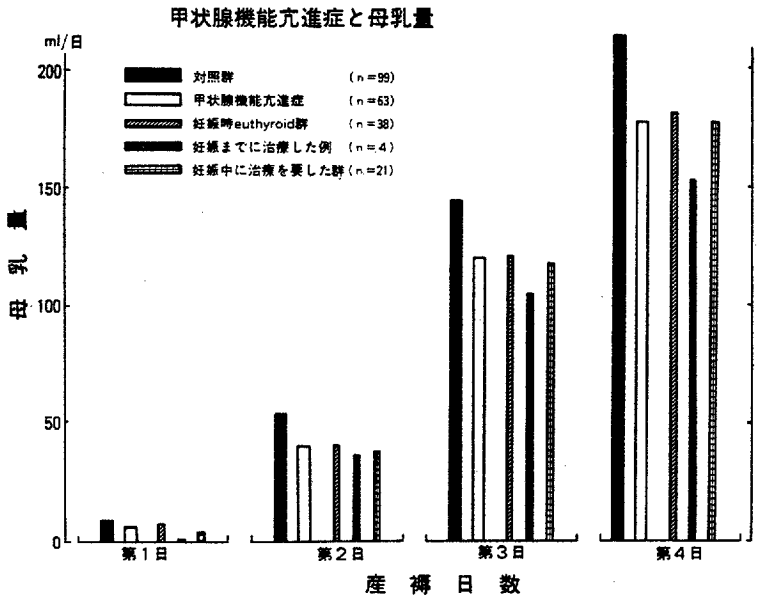
甲状腺機能亢進症と母乳量
ml/日
200
150
100
50
0
母乳量
対照群 (n=99)
甲状腺機能亢進症 (n=63)
妊娠時euthyroid群 (n=38)
妊娠までに治療した例 (n=4)
妊娠中に治療を要した群 (n=21)
第1日
第2日
第3日
第4日
産褥日数

図 1.

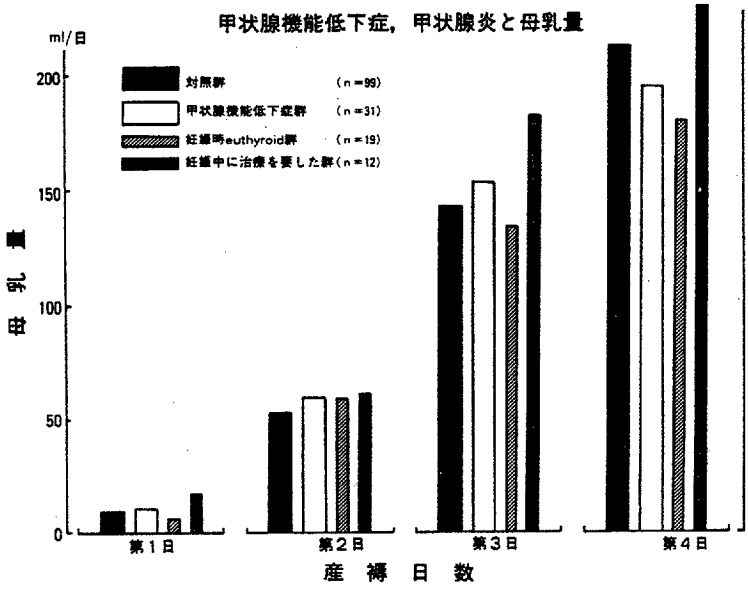
甲状腺機能低下症，甲状腺炎と母乳量
ml/日
200
150
100
50
0
母乳量
対照群 (n=99)
甲状腺機能低下症群 (n=31)
妊娠時euthyroid群 (n=19)
妊娠中に治療を要した群 (n=12)
第1日
第2日
第3日
第4日
産褥日数

図 2.

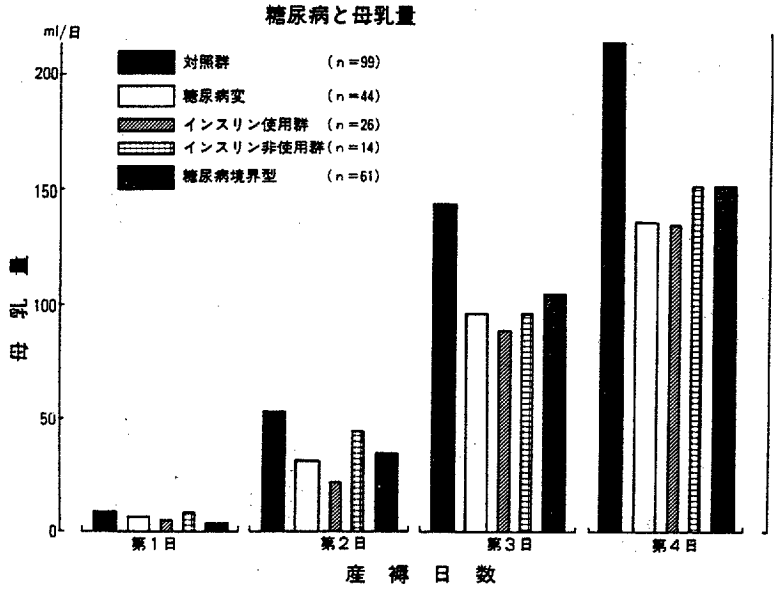
糖尿病と母乳量
ml/日
200
150
100
50
0
母乳量
対照群 (n=99)
糖尿病変 (n=44)
インスリン使用群 (n=26)
インスリン非使用群 (n=14)
糖尿病境界型 (n=61)
第1日
第2日
第3日
第4日
産褥日数

図3.

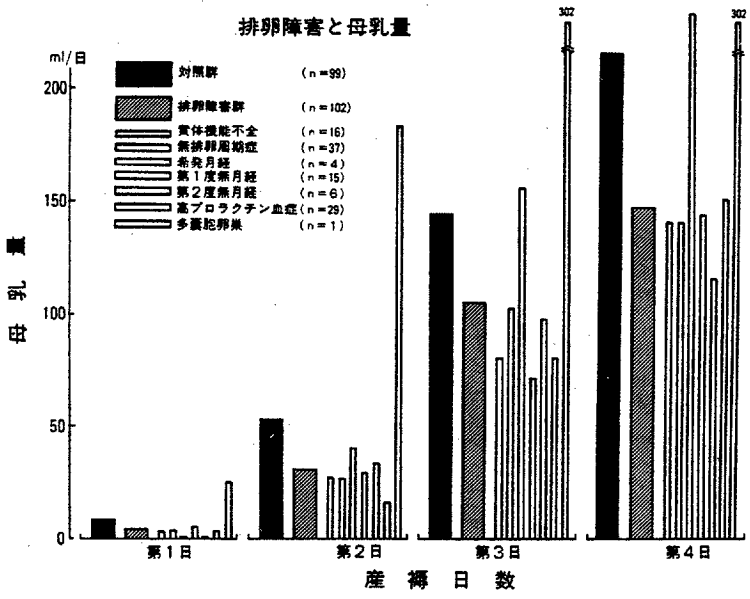
排卵障害と母乳量
ml/日
200
150
100
50
0
母乳量
302
302
対照群 (n=99)
排卵障害群 (n=102)
黄体機能不全 (n=16)
無排卵周期症 (n=37)
希発月経 (n=4)
第1度無月経 (n=15)
第2度無月経 (n=6)
高プロラクチン血症 (n=29)
多嚢胞卵巣 (n=1)
第1日
第2日
第3日
第4日
産褥日数

図4.

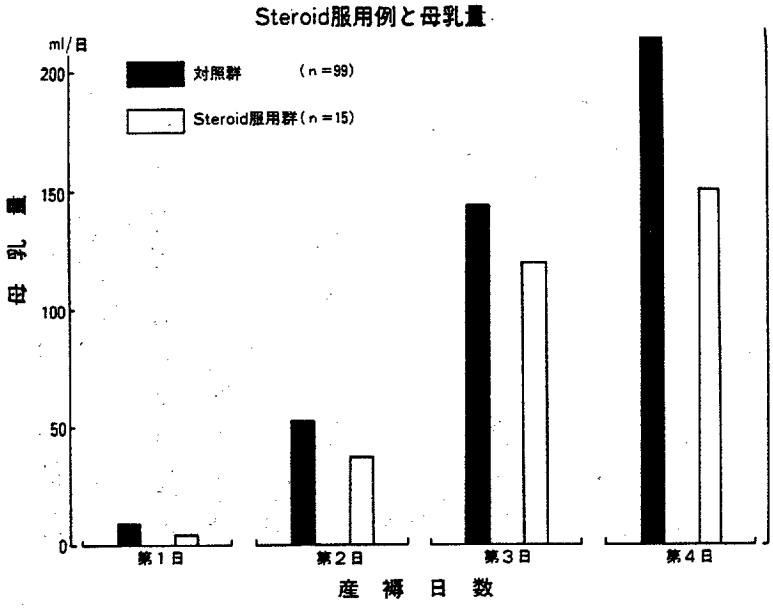
Steroid服用例と母乳量
ml/日
200
150
100
50
0
母乳量
対照群 (n=99)
Steroid服用群(n=15)
第1日
第2日
第3日
第4日
産褥日数

図 5.

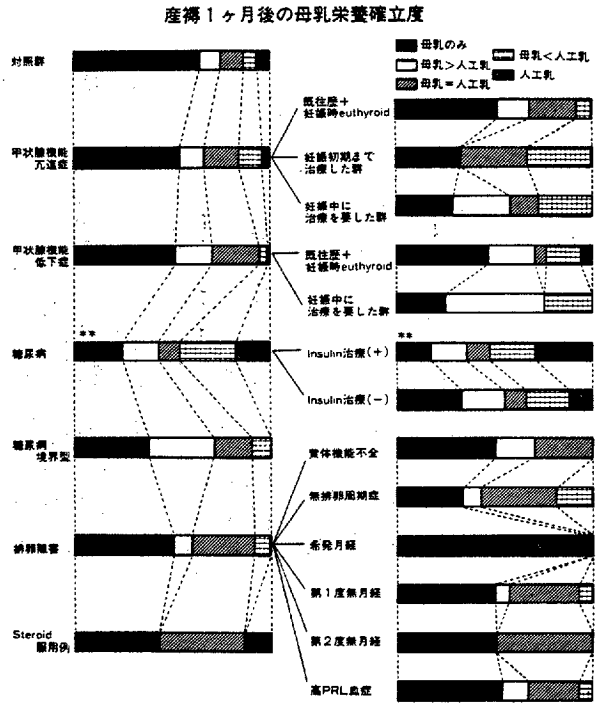
産褥1ヶ月後の母乳栄養確立度
母乳のみ
母乳>人工乳
母乳=人工乳
母乳<人工乳
人工乳
対照群
甲状腺機能亢進症
甲状腺機能低下症
糖尿病
糖尿病境界型
排卵障害
Steroid服用例
既往歴+妊娠時euthyroid
妊娠初期まで治療した群
妊娠中に治療を要した群
既往歴+妊娠時euthyroid
妊娠中に治療を要した群
Insulin治療(+)
Insulin治療(−)
黄体機能不全
無排卵周期症
希発月経
第1度無月経
第2度無月経
高PRL血症

図 6.

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

昨年度は prolactinoma 症例について産褥期の乳汁分泌の良否及びプロラクチン値との関連を各種治療法別に比較検討し,手術療法より bromocriptine 療法の方が乳汁分泌は良好であるとの成績を得た。今年度は引き続き prolactinoma 症例については授乳が腫瘍の発育に及ぼす影響について検討を加え,さらに各種内分泌疾患における乳汁分泌の良否についても新たなテーマをもうけて調査した。