

CQ3-05 (1) 高プロラクチン血症の診断は？*Answer*

1. 月経異常や乳汁漏出がある場合にはプロラクチン (PRL) 測定を行う。(A)
2. プロラクチン値が高い場合, 甲状腺機能検査も行う。(B)
3. 薬剤服用 (精神科, 内科), 甲状腺疾患症状の有無, 頭痛, 視野狭窄の有無を問診する。(B)
4. 乳汁漏出の有無は左右とも確認する。(B)
5. PRL 値が 100ng/mL を超える場合は, プロラクチノーマの可能性を考えて MRI 施行を考慮し, 場合により脳神経外科医に紹介する。(B)

▷ 解説

1. 血清プロラクチン値が基準値を超え, 異常高値を示し, 月経異常, 乳汁分泌などを呈する疾患を高プロラクチン血症という。一般にプロラクチン正常値は測定法により異なる。各種検査法による正常値は EIA 法 2.7~28.8ng/mL IRMA 法 1.4~14.6ng/mL, CLIA 法 4.3~32.4ng/mL である。また現在使われている PRL の標準品は 1990 年以降 WHO のものである。

プロラクチン値は生理的変動も大きいので解釈には注意を必要とする (後述)。測定上の問題点は 2 つある。ひとつは一般に抗原抗体反応特有の現象だが, 非常に高い PRL 値の場合, 結合する抗体の競合で低値を示すことがある (Hook Effect)。いまひとつは Macroprolactin の存在である。Macroprolactin はプロラクチン-IgG, 複合体の集合体で免疫活性はあるが生物活性ほとんどない。通常の検査では約 10% の検体にあるといわれる。前者は検体の希釈で解決できるが, 後者は通常の検査では検出できないので, 解釈の際に症状の有無を考慮するのが実際的である。

高プロラクチン血症患者の頻度は一般人で 0.4%, 卵巣機能異常の婦人では 9~17% に見られる。患者は多くの場合, 月経異常, 乳汁漏出を主訴に来院する。高プロラクチン血症の頻度は無月経患者の 21.7% といわれる。高プロラクチン血症の原因について表 1 に示した¹⁾。

比較的頻度の高い疾患としてはプロラクチノーマ (34.3%), Argonz-del-Castillo 症候群 (17.8%), Chiari-Frommel 症候群 (12.8%), 原発性甲状腺機能低下症 (5.2%), Acromegaly に伴うもの (4.4%), 間脳腫瘍 (2.6%) などがあげられる。そのほか薬剤によるものが 8.6% 見られる²⁾。

検査は LH, FSH, PRL, E2 を測定する。血清プロラクチン値は変動しやすく, 夜間, 食後および排卵期周辺などで高くなるため, 月経 7 日以内に, 起床後数時間後で食事前, 午前 10 時から 11 時ぐらいに採血するのが望ましい³⁾⁴⁾。月経異常や, 乳汁分泌が見られない場合は再検する必要がある。また症状がない高プロラクチン血症の場合, 生物活性と免疫活性に解離する場合がある (Macroprolactinemia)。その場合, 症状がない限り治療を必要としない。従来潜在性高プロラクチン血症の検索を含めて TRH, メトクロプラミドそのほかの負荷試験をした時期もあったが, 最近はあまり行われない。

2. 甲状腺機能低下が原因のことがあるので TSH, fT3, fT4 などの甲状腺検査も行っておく。

3. 問診では月経の状況以外に, 妊娠の除外, 最近の体重変化, 薬物服用の有無, 寒がり, 皮膚乾燥などについて確認する。服用薬剤で原因となるのは精神科, 消化器科系薬剤が多く, 中でもスルピリドによるものが多い (表 2)。

(表1) 高プロラクチン血症の原因

生理的要因	妊娠 授乳 ストレス 睡眠 乳房刺激 摂食
薬剤によるもの(表2参照)	
病的要因	下垂体腫瘍 プロラクチノーマ GH, PRL 産生腫瘍 無機能好酸性腫瘍で下垂体茎圧迫を伴うもの 視床下部, 下垂体茎疾患 サルコイドーシス 頭蓋髄膜腫 放射線照射 下垂体茎切断 トルコ鞍空洞症候群 静脈瘤などの血管奇形 リンパ球性下垂体炎 転移性腫瘍 原発性甲状腺機能低下症 慢性腎不全 肝硬変 胸壁疾患(手術, 带状疱疹含む) てんかん

(表2) 高プロラクチン血症を起こす薬剤

抗精神病薬・抗うつ薬：ドパミン受容体拮抗薬 メジャートランクライザー フェノチアジン系：クロルプロマジン, ベルフェナジン, チオリダジン ブチロフェノン系：ハロペリドール 抗うつ薬・三環系剤：アミトリプチリン, イミプラミン その他：スルピリド
抗潰瘍薬：ドパミン受容体拮抗薬 H2 ブロッカー：シメチジン 消化機能調節薬：メトクロプラミド
血圧降下薬：ドパミン合成阻害薬 レセルピン メチルドーパ
ホルモン剤：経口避妊薬を含むエストロゲン製剤(下垂体への直接作用)

4. 乳汁分泌の有無と程度を確認しておく。乳汁漏出は本人が自覚する程度から医師が確認して初めてわかるものまでさまざまであるが高プロラクチン患者の約90%に認められる。

5. そのほか甲状腺所見, 乳汁分泌の有無, 浮腫などに注意する。婦人科診察では超音波検査で卵巣や

子宮内膜厚を観察する。基礎体温測定も治療効果の参考になるので指示する。次に黄体ホルモン剤、卵胞ホルモン—黄体ホルモンを投与し無月経の程度を判定する。

6. PRL 値がいくつのときに画像診断を行うかは議論がある。100ng/mL 以上の時は、プロラクチノーマの可能性を考えてMRIを行い、脳外科に紹介する。あわせて眼科で視野検索を行う。径10mm以下の下垂体腫瘍をマイクロアデノーマ、以上をマクロアデノーマという。一般にPRL値が正常上限から100ng/mL程度の場合は薬剤性や機能的な場合が多いが、マイクロアデノーマも否定できない。PRL150ng/mL以上の患者の大部分はプロラクチノーマ患者である⁵⁾。マクロアデノーマ患者の典型例は250ng/mL以上で時に1,000ng/mLを超える場合もある。

文 献

- 1) Biller BMK, Luciano A: Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med 1999; 44 (12): (Guideline)
 - 2) 倉智敬一, 青野敏博: わが国における高プロラクチン血症症例の実態. 臨床科学 1981; 17: 369 (II)
 - 3) 青野敏博: 高プロラクチン血症. 図説プロラクチン, 医歯薬出版, 1985, 33—40 (III)
 - 4) Del Pozo E, Jatón AL: Prolactin P13 Sandoz. Basel 1983 (II)
 - 5) Vekeman M, et al.: Serum prolactin levels during menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 989—993 (II)
 - 6) Casanueva FF, Molitch ME, et al.: Guidelines of pituitary Society for Diagnosis and Management of Prolactinomas. Clinical Endocrinology 2006; 65: 265—273 (Guideline)
-