

薬剤性高プロラクチン血症が原因と 考えられた男性不妊症の1例

竹島 徹平^{1,2}, 黒田晋之介¹, 小林 将貴¹, 加藤 喜健¹
湯村 寧¹, 野口 和美¹, 岩崎 皓^{1,2}

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター

²横浜市立みなと赤十字病院泌尿器科

A CASE OF MALE INFERTILITY CAUSED BY DRUG-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA

Tepei TAKESHIMA^{1,2}, Shinnosuke KURODA¹, Masataka KOBAYASHI¹, Yoshitake KATO¹,
Yasushi YUMURA¹, Kazumi NOGUCHI¹ and Akira IWASAKI^{1,2}

¹The Reproduction Center, Yokohama City University Medical Center

²The Department of Urology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

A 46-year-old man complaining of infertility was referred to our hospital. He was diagnosed with oligozoospermia, asthenozoospermia and hyperprolactinemia probably induced by sulpiride for depression, because semen quality gradually improved after cessation of sulpiride administration. Five months after the cessation, his serum prolactin level declined to the normal level, and his wife achieved spontaneous pregnancy.

(Hinyokika Kiyō 59 : 65-67, 2013)

Key words : Hyperprolactinemia, Male infertility

緒 言

定型抗精神病薬は薬剤性高プロラクチン血症を惹起し、男性患者の性機能障害を来たしうと考えられているが精液所見へ与える影響については一定の見解が得られていない。今回われわれは、スルピリドによる薬剤性高プロラクチン血症が原因と考えられた男性不妊症患者が、同剤を休薬することにより精液所見の改善を認め、妊娠に至った1例を経験したので報告する。

症 例

患者：46歳，男性

主訴：拳児希望

配偶者：36歳

不妊期間：1年

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：特記すべきことなし

既往歴：うつ病にてエチゾラム（デパス®）1.5 mg/日，スルピリド（ドグマチール®）150 mg/日，ロラゼパム（ユーパン®）1.5 mg/日，いずれも約8年間内服中。

現病歴：2007年11月，現在の配偶者と同居。同居時より避妊せず。2008年4月，結婚。同年10月，1年間の不妊を主訴に婦人科にて精液検査施行。乏精子症・精子無力症にて同年11月，当科受診となった。

初診時現症：外陰部・恥毛：正常（Tanner分類：G5, PH5），精巣容積：左右とも8 cm³と萎縮傾向，精索静脈瘤を認めず。IIEF-5は16点と，軽度～中等度の勃起障害を認めた。

初診時検査所見：

精液検査①（2008年10月）：精液量3.1 ml，精子濃度4.0×10⁶/ml，運動率2%

精液検査②（2008年11月）：精液量2.4 ml，精子濃度1.0×10⁶/ml，運動率0%

血液検査所見：LH（黄体ホルモン）3.0 mIU/ml（基準値：1.8～5.2 mIU/ml），FSH（濾胞刺激ホルモン）6.2 mIU/ml（基準値：2.9～8.2 mIU/ml），プロラクチン27.6 ng/ml（基準値：1.5～9.7 ng/ml），テストステロン4.4 ng/ml（基準値：2.0～7.5 ng/ml），その他の血算・生化学所見に異常を認めず。

染色体検査：46, XY

画像所見：下垂体MRIにて腺腫を認めず。

臨床経過：初診時の精液所見で乏精子症・精子無力症を来しており，血中プロラクチン濃度は27.6 ng/mlと，高プロラクチン血症を呈していた。原因としてスルピリドによる薬剤性の高プロラクチン血症が疑われたため，同年12月，同薬剤を内服中止とした。2009年2月の精液所見にて，精液量2.5 ml，精子濃度6.0×10⁶/ml，運動率16%と精子濃度・運動率ともに上昇し精液所見の改善を認めた。引き続き同薬剤を

Table 1. 高プロラクチン血症をきたす可能性のある薬剤

I. ドーパミン生成抑制
①レセルピン (アボプロン [®])
② α -メチルドーパ (アルドメット [®])
II. ドーパミン受容体阻害
①フェノチアジン系
a) クロルプロマジン(ウインタミン [®] , コントミン [®])
b) チオリダジン (メレリル [®])
c) ペルフェナジン (トリラホン [®])
②ブチロフェノン系
ハロペリドール (セレネース [®])
③三環系抗うつ剤
イミプラミン (トフラニール [®])
④ベンズアミド系
a) スルピリド (ドグマチール [®])
b) メトクロプラミド (プリンペラン [®])
III. 下垂体への作用
エストロゲン製剤

中止のまま経過観察を行ったところ、同年4月の精液所見にて精液量 3.5 ml, 精子濃度 5.0×10^6 /ml, 運動率40%と運動率の改善を認めるとともに血中プロラクチン濃度は 2.5 ng/ml と著明に減少 (LH 8.8 mIU/ml, FSH 3.4 mIU/ml, テストステロン 4.4 ng/dl) し同月、配偶者が自然妊娠するに至った。

考 察

本邦における高プロラクチン血症の原因疾患別頻度は、下垂体腺腫 (34.5%), 間脳機能障害 (27.2%), 薬剤服用 (7.8%) の順に高率であり¹⁾, 原因薬剤の内訳は、消化器系作用薬 (53.1%), 抗精神病薬 (22.4%) の順に多いとされている¹⁾. おもな原因薬剤を Table 1 に示す。

自験例において原因薬剤と考えられたスルピリドは定型(従来型)抗精神病薬に属し、高プロラクチン血症に大きく寄与することが知られている³⁾.

定型抗精神病薬による高プロラクチン血症の主発現機序は、プロラクチン放出抑制因子 (prolactin release-inhibiting factor: PIF) である dopamine の神経伝達の阻害、すなわち、①視床下部から下垂体前葉へ投射する dopamine 神経細胞上の D_2 受容体遮断、②プロラクチン遊離に対する抑制が解除、③血中プロラクチン値の上昇、の3段階により成立する。一方、クエチアピン (セロクエル[®]) やアリピプラゾール (エビリファイ[®]) などの非定型抗精神病薬の多くは、dopamine D_2 受容体遮断の持続性を下げることや、選択性を高めることにより高プロラクチン血症を起こしにくくしている^{1,4)}.

また、抗精神病薬に起因する高プロラクチン血症への対応として、①主剤の減量、②主剤の変更、③dopamine D_2 receptor agonist (プロモクリプチン) の

追加、が選択肢として挙げられる⁵⁾. 一般的に①主剤の減量は精神症状の悪化を招くことが多く、②主剤を非定型抗精神病薬へ変更するケースが多い。③Dopamine D_2 receptor agonist の投与は、現在のところ薬剤性高プロラクチン血症に対しては確立されていない。

男性における高プロラクチン血症の看過できない臨床症状として、性欲減退、射精遅延、勃起不全などの性機能障害はよく知られているが、精子形成および精液所見への寄与に関する報告は少数である。各種精液パラメータに与える影響についての介入研究としては、過去に Falaschi ら⁶⁾が総精子数に有意な減少がみられたと報告した一方で Jecht ら⁷⁾は精子濃度および総精子数ともに有意な増加がみられたと報告している。Smith ら⁸⁾が精漿中のプロラクチン濃度と運動率の相関につき報告した一方、Pandis ら⁹⁾は相関を認めなかったと報告している。

成熟動物においてプロラクチンはライディッヒ細胞に直接作用しエストラジオール (以下、E2) 産生を促すと考えられている¹⁰⁾. 過剰な E2 は視床下部においてゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) およびゴナドトロピン分泌抑制をもたらし、二次的な性腺機能低下を来すと考えられる。しかし前述の通り、高プロラクチン血症の精子形成に与える影響について一定の見解は得られていないのが現状である。下垂体腺腫の早期診断のためにもルーチンに行われるべき検査であると考えられている¹¹⁾. また、自験例では E2 測定を行っていなかったが、今後同様の病態の場合は E2 測定を行うことがより正確な病態の把握に有用であると考えられる。

自験例では、テストステロンおよびゴナドトロピンに異常値を認めなかったものの精巣委縮および精液所見の悪化が長期間のスルピリド内服に伴う薬剤性高プロラクチン血症に起因する可能性を念頭に置き、患者と相談のうえ主剤の中止を行い精液所見の経過観察を行った。精神症状の悪化を招くことなく精液所見において、とりわけ運動率の著明な改善を認めるとともに血中のプロラクチン濃度は正常化し、妊娠するに至った。テストステロンおよびゴナドトロピンに異常値を認めなかったことから特発性乏精子症、精子無力症患者における偶然の妊娠の可能性は否定しきれないが、薬剤中止後のプロラクチン正常化と精子運動率の漸次的改善から、われわれは本症例の精液所見の悪化には薬剤性高プロラクチン血症の関与があったのではないかと類推する。

精液所見不良の高プロラクチン血症患者に遭遇した場合、使用薬剤の聴取が重要であることをあらためて認識するとともに、薬剤性高プロラクチン血症による精液所見の悪化の可能性を常に念頭に置いたうえで、

患者と相談のうえ慎重に主剤の減量や変更を行うのも1つの選択であると考えられた。今後多数症例における解析から高プロラクチン血症が精液所見におよぼす影響について明らかにする必要があると思われる。

文 献

- 1) 倉智敬一, 青野敏博, 小池浩司 : わが国における高プロラクチン血症症例の実態—高プロラクチン性腺腫を中心として—. *臨科学* **17** : 369-375, 1981
- 2) 安田勝彦, 神崎秀陽 : 特集 高プロラクチン血症. *治療* **87** : 2540-2543, 2005
- 3) 五十嵐 潤, 杉原克比古, 橋本和典, ほか : Olanzapine により高プロラクチン血症を呈した精神分裂病の1例. *臨精薬理* **5** : 1745-1750, 2002
- 4) Paul G, Lucero R and Orlando S : Antipsychotics ; impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* **3** : 1381-1391, 2002
- 5) 太田共夫 : 押さえておくべき新規抗精神病薬の問題点 新規抗精神病薬と高プロラクチン血症 性機能不全に関連して. *臨精薬理* **5** : 1413-1420, 2002
- 6) Falaschi R, Frajese G, Sciarra F, et al. : Influence of hyperprolactinemia due to metoclopramide on gonadal function in men. *Clin Endocrinol* **8** : 427-431, 1978
- 7) Jecht E, Kleissl HP and Pache U : Short-term increase of sperm output under metoclopramide administration. *Int J Androl* **4** : 49-54, 1981
- 8) Smith ML, Luqman WA and Rakoff JS : Correlations between seminal radioimmunoactive prolactin, sperm count and sperm motility in prevasectomy and infertility patients. *Fertil Steril* **32** : 312-316, 1979
- 9) Pandis D, Rousso D, Skiadopoulos S, et al. : Evaluation of semen parameters in man with hyperprolactinemia induced by metoclopramide. *Arch Androl* **39** : 237-242, 1997
- 10) Gunasekar PG, Kumaran B and Govindarajulu P : Prolactin and leydig cell steroidogenic enzymes in the bonnet monkey (*Macaca radiata*). *Int J Androl* **11** : 53-59, 1988
- 11) Okada H, Iwamoto T, Fujioka H, et al. : Hyperprolactinaemia among infertile patients and its effect on sperm functions. *Andrologia* **28** : 197-202, 1996

(Received on April 18, 2012)
(Accepted on August 20, 2012)