

トルコ鞍空洞症に伴う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

風間 泰蔵, 保田 賢司, 木村 仁美
富山県済生会富山病院泌尿器科

INFERTILITY DUE TO HYPERPROLACTINEMIA IN EMPTY SELLA: A CASE REPORT

Taizo KAZAMA, Kenji YASUDA and Hitomi KIMURA
The Department of Urology, Saiseikai Toyama Hospital

A 41-year-old male with the chief complaint of infertility was referred to our hospital. He presented with mild erectile dysfunction and reduced shaving frequency. Semen analysis indicated a decreased semen volume in addition to a low sperm count and motility. Hormone evaluation revealed the following details: follicle stimulating hormone (FSH) 1.7 mIU/ml (range 2.0-8.3 mIU/ml), luteinizing hormone (LH) 0.9 mIU/ml (range 0.8-5.7 mIU/ml), testosterone 86.6 ng/dl (range 225.0-1,039 ng/dl), and prolactin (PRL) 242.0 ng/ml (range 3.6-12.8 ng/ml). Magnetic resonance imaging (MRI) of the patient's head showed empty sella turcica. He was diagnosed with acquired hypogonadotropic hypogonadism due to hyperprolactinemia. We suspected that the hyperprolactinemia was due to the pituitary lesion, although the possibility of coexisting pituitary microadenoma could not be discarded. Based on the diagnosis, cabergoline therapy was started. Four months after initiation of cabergoline therapy, the patient's hormone levels and semen parameters normalized, followed by improvement in his clinical symptoms. Furthermore, his wife spontaneously conceived.

(Hinyokika Kiyo 65 : 55-59, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_2_55)

Key words : Male infertility, Hyperprolactinemia, Empty sella

緒 言

高プロラクチン血症は、女性に多くみられる疾患であり、症状としては、乳汁漏出や月経異常のほか不妊や性腺機能低下症状が現れる。男性においても、プロラクチンの高値が性欲低下, erectile dysfunction (ED) や、精液検査異常につながることは以前より知られているが、男性不妊症外来において、実際に高プロラクチン血症が問題となる場合はかなり稀である¹⁾。今回われわれは、トルコ鞍空洞症に伴う高プロラクチン血症が、男性不妊症の原因と考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 41歳, 男性

主 訴 : 挙児希望

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 結婚1年半を経て、33歳の妻の妊娠がなく、産婦人科クリニックを受診。以後、一度体外受精を試みたが妊娠に至らなかったため、精査加療の目的にて当科紹介となった。不妊の他の症状として、国際勃起機能スコア (international index of erectile function score: IIEF-5) で15点と軽度～中等度のED、および

髭剃りの回数の頻度低下 (週に1回程度) を認めた。

初診時現症 : 血圧 147/85 mmHg, 外性器では精巣容積は両側とも 22 ml と正常であり陰毛は男性型で Tanner分類 : 5度の所見であった。精索静脈瘤は認めず、精管は両側触知された。

初診時検査所見 :

精液検査1回目 : 精液量 0.7 ml, 精子濃度 $16 \times 10^6/\text{ml}$, 前進運動率15%, 総精子数 11.2×10^6 , 正常形態率4%

精液検査2回目 : 精液量 1.0 ml, 精子濃度 $21 \times 10^6/\text{ml}$, 前進運動率10%, 総精子数 21×10^6 , 正常形態率4%

血液検査所見 : 血液一般・生化学検査では異常を認めず。

LH 0.9 mIU/ml (基準値 : 0.8~5.7 mIU/ml), FSH 1.7 mIU/ml (基準値 : 2.0~8.3 mIU/ml), テストステロン 86.6 ng/dl (基準値 : 225.0~1,039 ng/dl), プロラクチン 242.0 ng/ml (基準値 : 3.6~12.8 ng/ml)

脳神経外科での所見 : プロラクチンの異常高値を認めたことから、直ちに当院脳神経外科へ紹介とした。脳神経外科において、当科で採血した以外の項目を含めた下垂体機能の採血が再度行われた。結果は、LH

1.4 mIU/ml, FSH 1.8 mIU/ml, プロラクチン 227.1 ng/ml と性ホルモン系では同様の異常値であったが、それ以外の下垂体ホルモンは、thyroid stimulating hormone (TSH) 2.542 ng/ml (基準値 : 0.5~4.3 ng/ml), growth hormone (GH) (ECLIA) 1.03 ng/ml (基準値 : < 2.47 ng/ml), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 251 ng/ml (基準値 : 94~261 ng/ml), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 54.5 pg/ml (基準値 : 7.2~63.3 pg/ml), antidiuretic hormone (ADH) (AVP) 1.5 pg/ml (基準値 : < 2.8 pg/ml) といずれも異常は認められなかった。また頭部造影 MRI 検査においては、下垂体腺腫は認められなかったが、トルコ鞍は、T1 強調画像で低信号、T2 強調画像では高

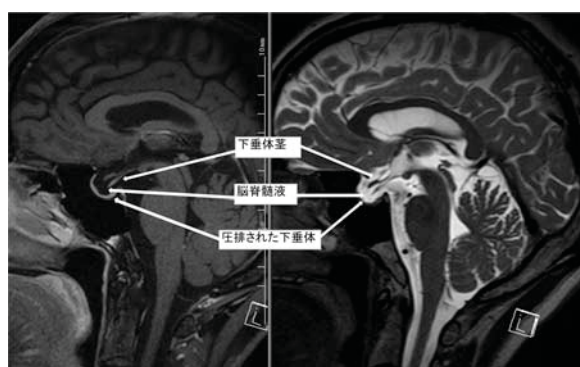


Fig. 1. MRI of the head revealed empty sella. The sella turcica appeared black (low intensity) on T1-weighted imaging (left), and white (high intensity) on T2-weighted imaging (right), indicating the sella turcica was filled with cerebrospinal fluid (CSF). The pituitary gland was compressed to the floor of the sella turcica by the CSF.

信号を呈しており、脳脊髄液がトルコ鞍に充満している、いわゆる一次性トルコ鞍空洞症の所見であった (Fig. 1)。

臨床経過 : 以上より、トルコ鞍空洞症に伴う高プロラクチン血症による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症および男性不妊症と診断した。ただし、脳脊髄液により圧排された下垂体内に MRI でも描出困難な微小な腺腫の存在する可能性は否定できないという脳神経外科の診断であった。治療としては、ドパミン作動性神経刺激薬であるカベルゴリン 0.25 mg 週 1 回 就寝前内服投与を開始した。カベルゴリン開始 2 週間後には、プロラクチンは 34.2 ng/ml と低下し、また FSH 2.1 mIU/ml, テストステロン 91.4 ng/dl と若干の上昇が認められた。その後、徐々に ED の改善や髭剃りの頻度の増加などの症状の変化が認められた。治療開始後 4 カ月目の精液検査では、精液量は 1.8 ml と増加し、精子濃度 25×10^6 /ml, 前進運動率 32%, 総精子数 45×10^6 と改善していた。そして治療開始後 4 カ月目で患者の妻は妊娠 6 週と診断された。その時点での血中ホルモン値は、LH 2.3 mIU/ml, FSH 3.6 mIU/ml, テストステロン 253.4 ng/dl, プロラクチン 18.2 ng/ml と明らかな改善が見られた。患者の妻はその後妊娠 12 週で残念ながら流産となったが、精液所見はその後も良好に経過しており (Fig. 2), 再度の妊娠を目標として当科での加療を継続中である。

考 察

プロラクチンは、女性においては乳腺に作用して乳蛋白の合成や乳汁の分泌を促進するのみでなく、ゴナドトロピンの分泌や性腺機能にも影響を与えるなど、

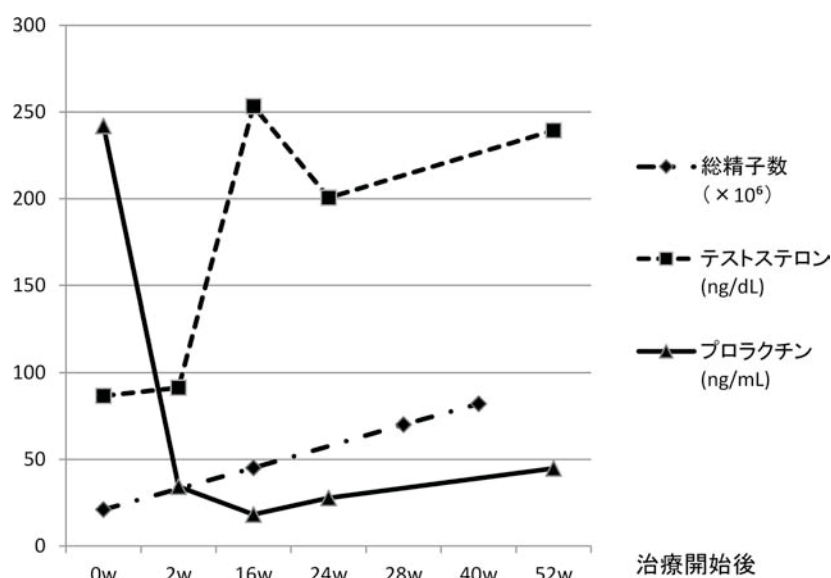


Fig. 2. Change of serum testosterone, PRL, and total sperm count after cabergoline therapy.

比較的よくその生理的な役割が知られている²⁾。しかし、男性においては、男性ホルモン合成に必要である、あるいは組織のアンドロゲン感受性にも関与するなどの報告³⁾が見られるものの、その作用の詳細がよく知られているとはいえない⁴⁾。

一方、高プロラクチン血症が女性のみならず男性においても性腺機能低下症状を惹起することは以前より知られてきた⁵⁾。そのメカニズムとして、高プロラクチン血症により視床下部の gonadotropin releasing hormone (GnRH) の脈動的分泌の低下を介して、LH、FSH などのゴナドトロピンと性ホルモンの低下が起き、これが男性では精子形成過程に悪影響を与えることが判明している。さらに、近年では、視床下部の GnRH ニューロンにはプロラクチン受容体がほとんど発現していないという事実から、過剰のプロラクチンが、まず視床下部に存在するキスペプチンと呼ばれる物質の発現を低下させることによって、GnRH 分泌とゴナドトロピン分泌の脈動性分泌を低下させる、それがさらにテストステロンの低下につながるものが明らかとなってきた⁶⁾。また、男性においては、高プロラクチン血症が直接セルトリ細胞やライディッヒ細胞に作用して、精子形成を障害するという報告もみられる⁷⁾。

自験例においては、当初、高プロラクチン血症の他に、精液所見の明らかな不良や、LH、FSH などのゴナドトロピンの低値と血中テストステロンの低値が見られていたが、高プロラクチン血症に対して用いられるドパミン作動薬であるカベルゴリン投与によって、速やかにプロラクチンの低下と、ゴナドトロピンやテストステロンの改善が認められた。遅れて、精液所見の改善もあり、残念ながらキスペプチンに関する検討は行えなかったが、自験例の造精機能の低下は、プロラクチンおよび GnRH を介してのものであった可能性が高いと考える。

厚生労働省の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班によるプロラクチン分泌異常症の診断基準⁸⁾では、血中プロラクチンを複数回安静時に採血し免疫学的測定法で測定して、いずれも 20 ng/ml 以上（測定法により 30 ng/ml 以上）を確認することが確実例の条件となっている。また難病情報センター 下垂体性 PRL 分泌亢進症（指定難病74）の重症度分類⁹⁾においては、プロラクチン濃度 20~50 ng/ml は軽症、51~200 ng/ml を中等症、201 ng/ml 以上を重症と分類している。それぞれの臨床所見の記載を見ると、軽症では不規則な月経、つまり女性の症状のみが含まれており、性機能低下という男性にも当てはまる症状は、中等症および重症になってはじめて記載がある。わが国においても男性不妊症外来で、プロラクチン上昇の見られる症例は一定の割合で存在すると報告されてい

る^{10,11)}が、それらの報告をみると、ほとんどの症例は、プロラクチン値が 50 ng/ml 以下と軽度の上昇のみが見られるものである。それらの症例では、高プロラクチン血症が薬剤により改善しても、症状、ホルモン検査や精液所見の改善は見られておらず、つまりそれらの精液所見の不良はプロラクチンとは別の原因によるものであったと考えられる。文献的にみて、自験例のように、男性で精子数減少を含む性腺機能低下症状を引き起こすプロラクチン値は、少なくとも 51 ng/ml 以上、すなわち中等症よりも重症の場合と思われる^{3,10)}。

自験例で発見されたトルコ鞍空洞症は、トルコ鞍がくも膜憩室にその大半を占拠され、下垂体の容積減少と鞍底部への偏位が認められる 1 つの解剖学的状態と定義される。その多くは無症状のため、偶然に発見されることが多い。これまでの報告によれば、剖検例の 5.5~23% で、また CT や MRI などの画像検査においては 8~35% の症例で認められるとされている¹²⁾。下垂体疾患や手術侵襲、放射線照射など、明らかな原因に続いて生じたものを二次性トルコ鞍空洞症、それ以外のものを一次性トルコ鞍空洞症と呼ぶとされており、自験例は一次性に属する。

トルコ鞍空洞症が症状を呈する場合、頭痛などの神経学的所見が 40% 前後の症例に見られるほか、視力低下や複視などの眼科的所見が 2~16% の症例に、そして、内分泌症状が 20~50% の症例で見られるとされている¹³⁾。高プロラクチン血症は、内分泌症状をみた症例の約半数に存在したと報告されている。その機序としては、通常、プロラクチンの分泌は視床下部からのドパミンによる抑制を受けているが、トルコ鞍に充滿した脳脊髄液による下垂体茎の圧迫が生じてドパミン産生が抑制された場合に、ドパミンによる抑制がとれてプロラクチン分泌が亢進することが考えられている^{1,13)}。しかし、トルコ鞍空洞症でみられる高プロラクチン血症の程度は軽いものが多いとされているおり、自験例のように著しい上昇がある場合は、トルコ鞍空洞症に合併する微小腺腫の存在も考慮すべきとされている¹⁴⁾。

トルコ鞍空洞症に伴って自験例のごとく後天性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を来した症例の報告は、調べえた限り、本邦では他には谷口ら¹²⁾によるものが見られるだけであった。ただ、谷口らの報告例ではプロラクチンの上昇は見られておらず、トルコ鞍空洞症から性腺機能不全にいたるメカニズムは自験例と異なるものと思われた。

治療に関しては、トルコ鞍空洞症は通常は無症状のため関連した症状がなければ放置してよいとされているが、自験例のように高プロラクチン血症による性腺機能低下症がみられるような場合は、高プロラクチン

に対してドパミン作動薬であるカベルゴリン内服が必要となる。以前は産婦人科においてはこのドパミン作動薬としてプロモクリプチンがよく用いられていたが最近では副作用の少ないカベルゴリンが頻用されているようである¹⁵⁾。自験例でもカベルゴリンが有効であった。自験例は、先述したように下垂体微小腺腫が存在する可能性も否定できないが、文献上は、下垂体腺腫の症例であってもカベルゴリンの内服のみで腫瘍縮小効果や腫瘍の消失にもつながる可能性があり、経過によっては治療の中止も可能とされているので¹⁶⁾、われわれも当面は本剤の投与を継続して経過を観察していく予定としている。

自験例のような症例は非常に稀とは思われるが、男性不妊外来において、ゴナドトロピン、テストステロンに加えて、プロラクチンを測定していれば比較的容易に診断につながることで、そして、治療の効果が期待できると思われることから、性腺機能低下症状を見た場合は念頭においておくことが重要であろう。

結 語

トルコ鞍空洞症に伴う高プロラクチン血症が原因と考えられた男性不妊症でカベルゴリンによる治療で妊娠の得られた1例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 大塚文雄：公益財団法人山口内分泌疾患研究振興財団 内分泌疾患に関する最新情報2018年2月プロラクチン分泌異常の臨床とそのトピックス。 http://www.yamaguchi-endocrine.org/pdf/otsuka_201802.pdf
- 2) 一般社団法人日本生殖医学会編：生殖医療の必修知識 第一版。pp 171-174, 杏林舎, 東京, 2014
- 3) De Rosa M, Zarilli S, Di Sarno A, et al.: Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine* **20**: 75-82, 2003
- 4) Bolyakov A and Paduch DA: Prolactin in men's health and disease. *Curr Opin Urol* **21**: 527-534, 2011
- 5) Carter JN, Tyson JE, Tolis G, et al.: Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* **299**: 847-852, 1978
- 6) Sonigo C, Bouilly J, Carre N, et al.: Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest* **122**: 3791-3795, 2012
- 7) De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, et al.: Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* **138**: 286-293, 1998
- 8) 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班：プロラクチン（PRL）分泌過剰症の診断と治療の手引き

(平成22年度改訂). http://square.umin.ac.jp/kasuitai/doctor/guidance/prolactin_surplus.pdf

- 9) 難病情報センター：下垂体性 PRL 分泌亢進症（指定難病74）。http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/072-078-201704-kijyun.pdf
- 10) Okada H, Iwamoto T, Fujioka H, et al.: Hyperprolactinaemia among infertile patients and its effect on sperm function. *Andrologia* **28**: 197-202, 1996
- 11) Nishimura K, Matsumiya K, Tsuboniwa N, et al.: Bromocriptine for infertile males with mild hyperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects. *Arch Androl* **43**: 207-213, 1999
- 12) 谷口久哲, 六車光英, 井上貴昭, ほか：トルコ鞍空洞症に伴った後天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の1例。泌尿紀要 **54**: 791-793, 2008
- 13) 荒井宏司：Empty sella症候群。日臨別冊内分泌症候群 **I**: 212-216, 2006
- 14) 白井 健, 島津 章：特集 視床下部—下垂体疾患の診断基準・治療のガイドライン UPDATE：Empty-Sella 症候群。ホルモンと臨 **49**: 1061-1064, 2001
- 15) 高野幸路：特集 内分泌疾患：診断と治療の進歩 トピックス I。下垂体前葉 3. プロラクチン産生腫瘍の診断と治療。日内会誌 **103**: 841-848, 2014
- 16) 河野康志, 山下聡子, 植原久司：特集 産婦人科領域における難病を考える—新たに成立した難病法の視点から〔指定難病疾患〕3. 下垂体プロラクチン分泌亢進症。産と婦 **7**: 783-789, 2017

(Received on September 11, 2018)

(Accepted on November 1, 2018)

Editorial Comment

夫が精液のみを提出して妻が補助生殖医療を受けることの多いわが国の不妊治療の現状においては、本症例のようなトルコ鞍空洞症や下垂体プロラクチン産生腫瘍は見逃されやすい疾患である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症においてはこれまで考えられていた以上に MRI での下垂体構造異常が認められると報告されており¹⁾、視床下部・下垂体系の各種ホルモン値の評価とともに、MRI による精査の必要性を強調したい。また高プロラクチン血症の治療について、ゴナドトロピンの低下が極度な症例では、当然、カベルゴリンのみでは妊娠性の回復が遅れる、または見込めなため積極的な hCG/FSH の投与が必要となるケースがある²⁾ことも付記したい。

- 1) Dalvi M, Walker BR, Strachan MW, et al.: The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* **84**: 858-861, 2016
- 2) Isurugi K, Kajiwaru T, Hosaka Y, et al.: Successful gonadotrophin treatment of hypogonadism in postoperative patients with macroprolactinoma and persistent

hyperprolactinaemia. Int J Androl **16**: 306-310,
1993

一般財団法人 住友病院 泌尿器科
宮川 康