

褐色細胞腫の術前血圧コントロールに投与された ドキサゾシンによる射精障害の1例

天野 俊康¹, 今尾 哲也¹, 竹前 克朗¹, 山内 恵史²

¹長野赤十字病院泌尿器科, ²長野赤十字病院代謝・内分泌内科

EJACULATORY DISORDER CAUSED BY DOXAZOSIN ADMINISTRATION FOR BLOOD PRESSURE CONTROL IN PATIENT WITH PHEOCHROMOCYTOMA

Toshiyasu AMANO¹, Tetsuya IMAO¹, Katsuro TAKEMAE¹ and Keishi YAMAUCHI²

¹The Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital

²The Department of Metabolic and Endocrinology, Nagano Red Cross Hospital

A 29-year-old man had been treated for hypertension for 10 years. He suffered from speech disturbance caused by cerebral infarction, and further examinations were performed. Computerized tomography scan and magnetic resonance imaging revealed a left adrenal tumor 6 cm in size. The radioisotope (MIBG) accumulated in the left adrenal gland. The serum noradrenalin levels were high. Thus, the diagnosis of pheochromocytoma in left adrenal tumor was made. He noticed ejaculation disturbance 5 days after starting administration of doxazosin at the dose of 3 mg/day for pre-operative blood pressure control. Sperm was observed in the urine sampling obtained after masturbation, thus his ejaculation disturbance was considered to be retrograde ejaculation. Laparoscopic left adrenalectomy was performed. After the operation, his blood pressure normalized and the administration of doxazosin has not been necessary. He could perform ejaculation without any trouble after stopping doxazosin intake. The bladder neck conditions measured by ultrasonography were the same before and after the administration of doxazosin. The present case is a very rare case of ejaculation disturbance caused by non-selective α 1 blocker doxazosin.

(Hinyokika Kyo 55 : 377-380, 2009)

Key words : Ejaculatory disorder, α -blocker, Retrograde ejaculation

緒 言

前立腺肥大症による下部尿路症状 (LUTS), 特に排尿症状に対する選択的 α 1 阻害剤の有効性は非常に高く, 臨床的に広く用いられている. 最近, 選択的 α 1 阻害剤でサブタイプ α 1A 親和性の高い薬剤 (タムスロシン, シロドシンなど) の副作用として射精障害が注目されてきている. 一方, 従来の α 受容体サブタイプ親和性を示さない非選択的 α 阻害剤 (テラゾシンなど) では射精障害の頻度は少ないと考えられていた. 今回われわれは, 褐色細胞腫の術前血圧コントロールのため投与されたドキサゾシン (カルデナリン) による射精障害の1例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 29歳, 男性 (独身)

主訴 : 射精障害

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 約10年前より高血圧として降圧剤 (アンジオテンシン II 受容体拮抗剤) を内服中.

現病歴 : 2008年2月28日, 構語障害を認め, 当院神経内科へ紹介され, magnetic resonance imaging (MRI) にて脳梗塞が認められ入院となった. 脳梗塞は保存的に加療され, 後遺症などなく改善された. 高血圧の原因精査のため腹部 computerized tomography (CT) を施行したところ, 6 cm 大の左副腎腫瘍が認められ (Fig. 1a), 3月3日に当科紹介となった.

現症・検査成績 : 身長 178 cm, 体重 69 kg. 画像診断では, magnetic resonance imaging (MRI) にて T2 高信号 (Fig. 1b), 核医学的検査 (MIBG) にて左副腎腫瘍部に集積を認めた. 検査所見では, 血中ノルアドレナリン (2,827 pg/ml), 尿中ノルメタネフリン (3.26 mg/day) の高値を認めた.

治療経過 : 血圧コントロールのため, 3月14日より代謝・内分泌内科にてドキサゾシン (カルデナリン) を 0.5 mg/day から開始し, 漸増して最終的には 20 mg/day まで増量した.

ドキサゾシンを 3.0 mg/day 内服中の3月19日にマスターベーションを試みたところ, 射精感やオルガズムはあるものの, 精液の射出がないことに気づいた.

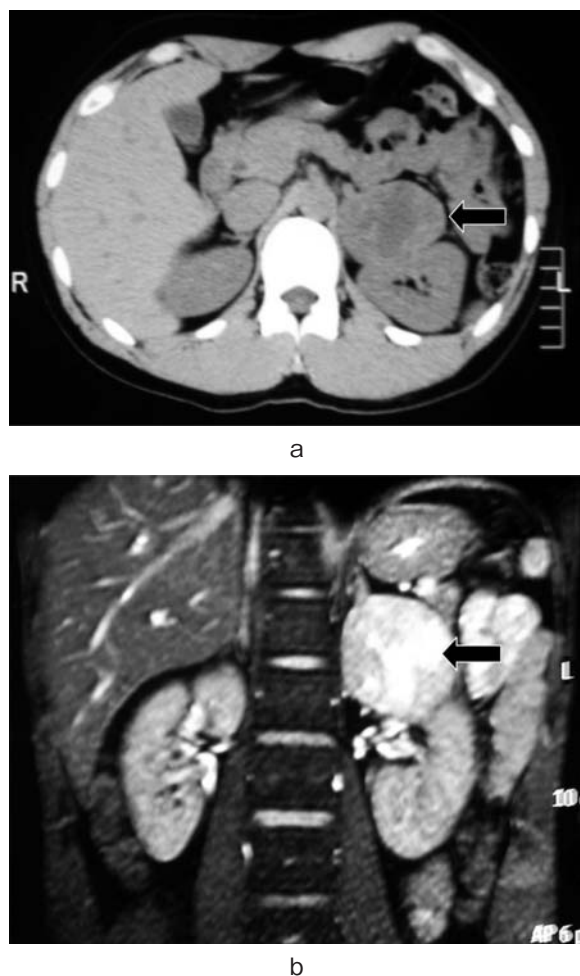


Fig. 1. a: Computerized tomography (CT) finding. Left adrenal tumor of 6 cm in size was observed in plain CT (arrow). b: Magnetic resonance imaging (MRI) finding. T2 weighted coronal imaging indicated left adrenal tumor (arrow).

4月8日にマスターベーション後の検尿にて精子が認められた(検尿沈渣中に1~4精子/高視野×400)。経直腸的超音波検査では、膀胱頸部の拡大が疑われた(Fig. 2a)。以上の結果より、ドキサゾシンによる射精障害(逆行性射精の疑い)と考えられた。

4月11日、左副腎腫瘍に対する手術目的で当科入院となり、4月15日に腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した。手術時間181分、術中の血圧変動に対してレギチーンを使用した。出血はごく少量であった。摘出された左副腎は約80g、約7×5×3.5cmの褐色細胞腫を認めた。術後経過は順調で、血中ノルアドレナリン、尿中ノルメタネフリンは正常範囲内となり、血圧も正常化し、カルデナリンの服用も不要となった。

4月29日に術後初めてマスターベーションを行ったところ、射精可能となった。カルデナリン中止約2週間後の時点での経腹的超音波検査では、術前射精障害発症時の膀胱頸部の開大所見と大きな変化はなく、ほぼ同様の所見であった(Fig. 2b)。

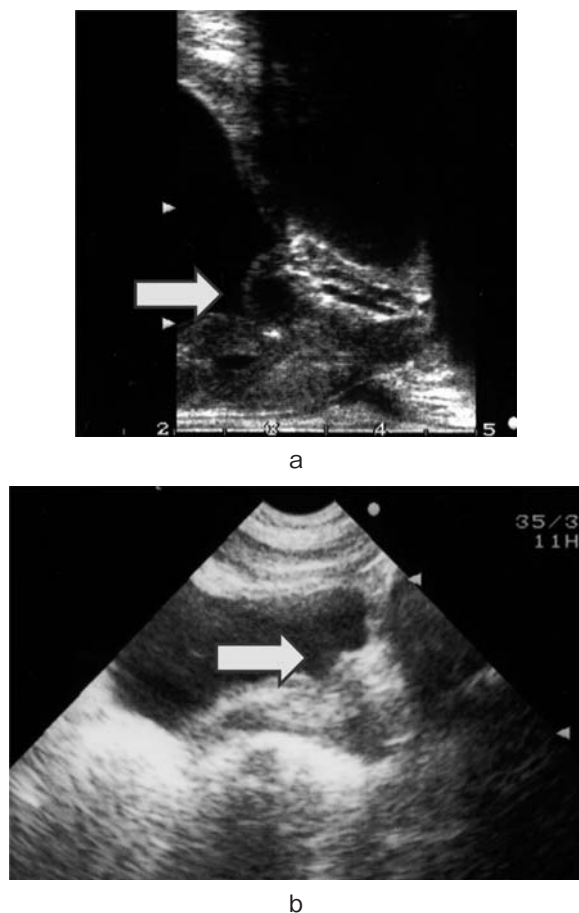


Fig. 2. a: Transrectal ultrasonography findings of the bladder neck during doxazosin administration. The patient suffered from ejaculation disturbance. His bladder neck appeared slightly opened (arrow). b: Transabdominal ultrasonography findings of the bladder neck after stop doxazosin administration. The patient could ejaculate with no trouble. The bladder neck conditions (arrow) were almost the same as before treatment.

考 察

α 遮断薬は前立腺肥大症に伴う標準的薬物治療であるが、各薬剤間において効果や副作用に多少差があることが以前より指摘されている¹⁾。 α 遮断薬の重要な副作用である起立性低血圧などを軽減し、下部尿路に選択的に作用する薬剤の研究がすすめられた結果、アドレナリン受容体サブタイプが明らかになり、現在ではタムスロシン、ナフトピジル、シロドシンの3種の選択的 α_1 受容体遮断薬が臨床的に広く用いられている²⁾。その一方で最近、これらの薬剤の副作用の1つである射精障害が注目されてきている。

射精障害の発生頻度は、非選択的 α 阻害薬であるアルフゾシンやテラゾシンではそれぞれ0、0.3%だが、タムスロシンでは4.5%であったと報告されている¹⁾。健康正常者において、タムスロシンはアルフゾ

シンやプラセボと比較して、有意に射精量が減少し射精障害を生じるとされている³⁾。50歳以上の下部尿路症状を有する症例における検討では、タムスロシンによる射精障害は、逆行性射精、射精量の減少、射精自体の消失などにより生じ、タムスロシンを間欠的投与とすることにより射精障害は改善された⁴⁾。本邦における前立腺肥大症症例に対する $\alpha 1$ 遮断薬の検討では、性行為のあるもののうち、タムスロシンの30.0%、ナフトピジルの3.0%において射精障害が認められ、発生頻度に有意差があると報告されている⁵⁾。この差異は $\alpha 1$ 受容体のサブタイプに関連しているものと思われるが、特に最近の新しい $\alpha 1A$ サブタイプ特異的遮断薬であるシロドシンによる射精障害が目立つようになってきている⁶⁾。

従来、 α 阻害薬による射精障害は、膀胱頸部を開大するというメカニズムより、逆行性射精とされてきたが、選択的 α 阻害剤による射精障害は逆行性射精以外のメカニズムで生じることが示されてきている。ヒト精囊におけるアドレナリン受容体サブタイプの存在やタムスロシンによる射精量の低下、射精後の尿中に精子が認められない点、経直腸のカラードップラー超音波検査所見などより、 $\alpha 1$ 阻害薬による射精障害は逆行性射精ではなく、精囊の収縮能の低下によるものと推測されている⁷⁾。シロドシンによる射精障害に関しても、正常ボランティアにおける精液量、射精後の検尿所見、精漿中のフルクトースなどの測定結果より、逆行性射精ではなく seminal emission の消失によるものと報告されている⁸⁾。さらに Nagai らは、経直腸の超音波ドップラーによる観察より、逆行性射精(精液の膀胱内への逆流)、精囊の収縮不全、骨盤底の筋群の律動的収縮不全といった種々の状態が射精障害に関与していることを報告している⁹⁾。

以上のように選択性の高い $\alpha 1$ 阻害剤では射精障害が副作用の1つとして比較的高頻度に認められるが、一方これまでは非選択的 α 阻害剤による射精障害の発生は稀と考えられている。今回の症例のように、ド

キサゾシンによる射精障害は、われわれが検索しえた限りでは明らかな報告がなく、国内における副作用報告として、2例がファイザー製薬株式会社の有害事例として挙げられているのみであった(使用上の注意改訂のお知らせ, 2006年10月, ファイザー株式会社)。ラットにおいて、選択的 $\alpha 1$ 阻害薬のタムスロシンでは射精障害が生じるが、非選択的 $\alpha 1$ 阻害薬であるアルフゾシンではみられないと報告されている^{10,11)}。しかしながら、非選択的 $\alpha 1$ 阻害剤は、主に高血圧症に対して用いられ、対象症例が高年齢であり、性的活動がない可能性も高く、射精障害が生じていても気がつかなかったり、発生しても特に訴えることがなかったりするために、報告されることが稀であり、実際の発生頻度はもっと高い可能性も十分考えられる¹²⁾。今回の症例では、29歳という若年者において発症した褐色細胞腫という特殊な高血圧に対して非選択的 $\alpha 1$ 阻害薬であるドキサゾシンが投与されたために、射精障害の発生が問題となったものと考えられる。主な α 遮断薬と射精障害の発症頻度について報告されたものを Table 1 に示す^{1,3-6,8,13-16)}。

今回の症例においては、射精後の尿沈渣中1~4匹/高視野($\times 400$)の精子が認められたことより、逆行性射精の可能性が高いと考えられた。本症例の射精障害は可逆性であり、内服前後で膀胱頸部の開大に大きな変化はなく、膀胱頸部の解剖学的問題というよりも、射精時の膀胱頸部閉塞の機能的不全が重要であると推察された。経直腸の超音波ドップラーなどの検索がされておらず断定はできないが、seminal emission の低下などの合併も否定できないものとする。

長寿高齢化社会における高齢者の性生活を含めた生活の質(QOL)の向上は重要な問題である。下部尿路症状や高血圧などに対して $\alpha 1$ 阻害剤を投与する場合は、選択的、非選択性を問わず、射精障害によるQOLの低下が生じる可能性があることも念頭において、診療を行うことが必要と考えられた。

Table 1. Summary of α blockers and ejaculatory disorder

国内の主な商品名		射精障害発生率 (報告文献番号)
非選択的 α 遮断薬		
アルフゾシン (alfuzosin)	日本未発売	0% (1), 0.4% (13)
テラゾシン (terazosin)	バソメット	0.3% (1)
プラゾシン (prazosin)	ミニプレス	0% (14)
ウラピジル (urapidil)	エブランチル	2.8% (15)
ドキサゾシン (doxazosin)	カルデナリン	2例 (使用上の注意改訂) + 本症例
選択的 α 遮断薬		
タムスロシン (tamsulosin)	ハルナール	4.5% (1), 7.3% (4), 10.0% (16), 30.0% (5)
ナフトピジル (naftopidil)	フリパス	3.0% (3)
シロドシン (silodosin)	ユリーフ	17.2% (6), 100% (8)

結 語

29歳、男性の褐色細胞腫に対し、術前血圧コントロールのために投与したカルデナリンによる射精障害の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、第19回日本性機能学会総会（2008年9月・秋田市）において発表した。

文 献

- 1) Debruyne FMJ: Alpha blockers: are all created equal? *Urology* **56**: 20-22, 2000
- 2) 村松郁延, 鈴木史子, 田中高志, ほか: $\alpha 1$ アドレナリン受容体の分類と $\alpha 1$ 遮断薬の最新情報. *Yakugaku Zasshi* **126**: 187-198, 2006
- 3) Hellstrom WJG and Sikka S: Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* **176**: 1529-1533, 2006
- 4) Goktas S, Kibar Y, Kilic S, et al.: Recovery of abnormal ejaculation by intermittent tamsulosin treatment. *J Urol* **175**: 650-653, 2006
- 5) 古屋亮児, 久末伸一, 古屋聖児, ほか: 前立腺肥大症症例に対する $\alpha 1$ ブロッカーによる射精障害の検討—塩酸タムスロシンとナフトピジルの比較—. *泌尿紀要* **51**: 763-766, 2005
- 6) 藤原豊博: 次世代の前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬シロドシンカプセル（ユリーフカプセル 2 mg・4 mg）の基礎と臨床. *薬理と治療* **34**: 891-929, 2006
- 7) Hisasue S, Furuya R, Itoh N, et al.: Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol* **13**: 1311-1316, 2006
- 8) Kobayashi K, Masumori N, Hisasue S, et al.: Inhibition of seminal emission is the main cause of anejaculation induced by a new highly selective $\alpha 1A$ -blocker in normal volunteers. *J Sex Med* **5**: 2185-2190, 2008
- 9) Nagai A, Hara R, Yokoyama T, et al.: Ejaculatory dysfunction caused by the new $\alpha 1$ -blocker silodosin: a preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. *Int J Urol* **15**: 915-918, 2008
- 10) Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, et al.: A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neutrally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *BJU Int* **93**: 605-608, 2004
- 11) Giuliano FA, Clement P, Denys P, et al.: Comparison between tamsulosin and alfuzosin on the expulsion phase of ejaculation in rats. *BJU Int* **98**: 876-879, 2006
- 12) 久末伸一, 塚本泰司, 古屋亮児: $\alpha 1$ ブロッカーによる射精障害は逆行性射精か? *排尿障害プラクティス* **14**: 140-145, 2006
- 13) Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A, et al.: Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int* **101**: 847-852, 2008
- 14) Hedlund H and Andersson KE: Effects of prazosin in men with symptoms of bladder neck obstruction and a non-hyperplastic prostate. *Scand J Urol Nephrol* **23**: 251-254, 1989
- 15) Trimarco B, Rosiello G, Feldhaus P, et al.: Efficacy of once-daily urapidil treatment in mild or moderate essential hypertension assessed by ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. *Drugs* **35**: 173-181, 1988
- 16) Giuliano F: Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* **97**: 34-38, 2006

(Received on December 24, 2008)
(Accepted on February 6, 2009)