

## 26. 乳汁分泌・無月経(高プロラクチン血症)を起こす薬剤

日常の診療で投与される薬剤により、視床下部や下垂体の内分泌機能に影響を与えて高プロラクチン血症となり、乳汁分泌・無月経を起こすことがある。原因薬剤の多くは中枢に作用する精神神経用薬だが、中には降圧薬や消化性潰瘍治療薬として広く使用され、中枢とは関係がないと思われるがちな薬剤もあり、注意を要する。

### [高プロラクチン血症とは]

プロラクチンは脳下垂体前葉から分泌されるホルモンの一種で、乳汁分泌を促進するほか、性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）の分泌や性腺機能にも影響する。血中プロラクチン値には日内変動があり、夜間に高く、食事、運動、ストレスでも上昇する。

通常、15ng/mL以上の高値を高プロラクチン血症とする（表1）。生理的な血中プロラクチン濃度の増加は、妊娠時、産褥期、授乳期にみられるが、プロラクチンの過剰分泌による高プロラクチン血症は、視床下部の機能的・器質的障害、下垂体障害、原発性甲状腺機能低下症、薬剤による副作用などが原因で起こる。

高プロラクチン血症は女性に多く、乳汁分泌をもたらすと同時に、排卵障害のため月経異常（無排卵月経や無月経）や不妊を招く。男性では性欲低下、勃起障害、まれに女性化乳房が見られる。

表1 血中プロラクチン値の基準値

成人女性：1.5～15 ng/mL
成人男性：1.5～10 ng/mL
小児（10歳まで）：1.2～12 ng/mL

### [薬剤性高プロラクチン血症の発現機序]

プロラクチンは視床下部由来の放出抑制因子（Prolactin-release Inhibiting Factor : PIF）と放出促進因子（Prolactin Releasing Factor : PRF）により調節されているが、生理的条件下ではPIFによる抑制の方が優位である。主なPIFはドバミンで、プロラクチンとドバミンにはフィードバック機構が存在している。

一方、PRFには甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（Thyrotropin Releasing Hormone : TRH）、VIP（Vasoactive Intestinal Polypeptide）、セロトニン、ヒスタミン、オキシトシン、オピオイド等があり、プロラクチン分泌促進作用を有する。

薬剤性高プロラクチン血症は、抗ドバミン作用を有する精神神経用薬や消化器官用薬など、視床下部においてドバミンの生成抑制や作用を阻害する薬剤によるPIF分泌不全の結果引き起こされる。また、エストロゲンなどは下垂体に直接作用して、プロラクチン分泌を亢進する（表2）。

### [薬剤性高プロラクチン血症の治療]

治療は原因薬剤を中止するか、高プロラクチン血症を起こさない薬剤に変更することである。薬剤中止により平均45日で乳汁分泌が停止し、平均53.7日で正常な月経周期に回復した報告がある。

疾患によって原因薬剤を中止できない場合は、下記のドバミン作動薬を併用する。

#### (処方例)

- ① パーロデル™ 2.5mg 1～3錠  
2～3×食直後  
1日1回 2.5mg 夕食直後、効果を見ながら1日5～7.5mgまで增量、食直後2～3回に分服
- ② テルロン™錠 0.5 1～4錠  
1～3×
- ③ カバサール™錠 0.25mg 1～4錠  
1×就寝前（週1回、同一曜日）  
1回量0.25mgから開始、効果を見ながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25mgずつ增量

プロモクリップチン（パーロデル<sup>TM</sup>），テルグリド（テルロン<sup>TM</sup>），カベルゴリン（カバサール<sup>TM</sup>）の併用により，血中プロラクチン値が低下して月経周期が正常化し，乳汁分泌も消失した報告がある。ただし，恶心・嘔吐の副作用があるので，血中プロラクチン濃度の推移をみながら，低用量から開始し，プロラクチン値が正常化するまで增量する（副作用の強さ：プロモクリップチン>テルグリド>カベルゴリン）。

表2 乳汁分泌・無月経（高プロラクチン血症）を起こす可能性がある主な薬剤

発現機序	一般名（主な商品名）		
ドパミン生成抑制	メチルドパ（アルドメット），レセルピン（アポプロン），アヘンアルカロイド・アトロピン（オピアト）		
ドパミン作用阻害	抗精神病薬 精神神経用薬	フェノチアジン系：クロルプロマジン（ウインタミン，コントミン），ゾテビン（ロドピン），チオリダジン（メレリル），レボメプロマジン（ヒルナミン） ブチロフェノン系：チミペロン（トロペロン），ハロペリドール（セレネース），ブロムペリドール（インプロメン） イミノジベンジル系：クロカプラミン（クロフェクトン），モサプラミン（クレミン） ベンズアミド系：スルトプリド（バルネチール），スルピリド（ドグマチール，ミラドール），ネモナブリド（エミレース） その他：アリビプラゾール（エビリファイ），オランザピン（ジプレキサ），クエチアピン（セロクエル），ピモジド（オーラップ），ペロスピロン（ルーラン），リスペリドン（リスペダール）	
	抗うつ薬	三環系：イミプラミン（トフラニール），クロミプラミン（アナフラニール） 四環系：マプロチリン（ルジオミール） その他：トラゾドン（デジレル，レスリン），パロキセチン（パキシル），フルボキサミン（デプロメール，ルボックス），セルトラリン（ジェイゾロフト）	
	その他	エチゾラム（デパス），チアブリド（グラマリール），トフィソパム（グランダキシン）	
	消化器官用薬	制吐薬 イトブリド（ガナトン），ドンペリドン（ナウゼリン），メトクロプラミド（ブリンペラン）	
	H <sub>2</sub> 受容体遮断薬	シメチジン（タガメット），ニザチジン（アシノン），ロキサチジン（アルタット）	
	その他	クレボブリド（クラスト）	
下垂体に直接作用	抗アレルギー薬	オキサトミド（セルテクト）	
	ゴナドトロピン放出ホルモン：ブセレリン（スプレキュア） 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン：タルチレリン（セレジスト），プロチレリン（ヒルトニン） 黄体ホルモン：メドロキシプロゲステロン（ヒスロン，プロベラ），ジエノゲスト（ディナゲスト） 卵胞ホルモン：エストロゲン（経口避妊薬）		
詳細不明	イソニアジド（イスコチン），カルバマゼピン（テグレトール），トロキシピド（アプレース），ベラパミル（ワソラン）		

#### [薬剤性高プロラクチン血症の症例]

##### ① シメチジンにより高プロラクチン血症・乳汁分泌が起り，プロモクリップチンの投与で改善した症例

27歳女性。十二指腸潰瘍の診断で，シメチジン800mg/日を内服。

投与約2ヶ月後に乳汁分泌に気づき，この時の血清プロラクチン値は43ng/mLであった。プロモクリップチンを7.5mg/日，1週間投与後，5mg/日に減量したら，血清プロラクチン値は2ng/mLまで低下し，乳汁分泌も消失した。

その後，シメチジン400mg/日およびプロモクリップチン2.5mg/日を就寝前投与に変更したら，血清プロ

ロラクチン値は14.9 ng/mLにとどまった。このためシメチジンとプロモクリプチンを中止して、ピレンゼピン75mg/日に切り替えたら、血清プロラクチン値は8.9 ng/mLに低下した。

以上の結果から、プロモクリプチンは血清プロラクチン値を下げる作用があり、シメチジン投与により出現するこのような副作用の治療に有効であると考えられた。

## ② スルピリドによる無月経

39歳女性。経妊3回・経産2回。

1995年3月よりそれまで整順であった月経周期が不順となり、その後4月、5月は月経がなかった。また、同時に乳汁分泌がみられたため、妊娠したのではないかと不安になり受診した。初診時の血清プロラクチン値は120 ng/mLであった。また、問診にて、1995年1月より近くの内科医で胃潰瘍と診断され、スルピリド（ドグマチールTM）150mg/日の投与を受けていることを確認した。さらに持参した基礎体温表より、ドグマチールTMの内服開始後、低温相（卵胞期）の延長、高温相（黄体期）の短縮が認められた。また2周期目より基礎体温曲線から無排卵を示し、それに伴う無排卵性月経（破綻出血）を3月8日より4日間認めた。その後は一相性で無月経であった。

内分泌学的検査所見は、LH（黄体ホルモン）2.5mIU/mL、FSH（卵胞刺激ホルモン）7.5mIU/mL、血清プロラクチン値150.1 ng/mL、エストラジオール- $17\beta$  35.2 pg/mL、プロゲステロン0.7 ng/mLであり、基礎体温曲線も考慮すると無排卵が確認された。TSH（甲状腺刺激ホルモン）2.5 μU/mL、サイロキシン（T<sub>4</sub>）7.2 μg/dL、トリヨードサイロニン（T<sub>3</sub>）115 ng/dLであり、甲状腺機能には異常を認めなかった。

以上の結果から、ドグマチールTMによる乳汁分泌性無月経症候群（Galactorrhea-amenorrhea Syndrome）が疑われた。内科医に月経異常は薬剤が原因の可能性があることを話し、また、胃潰瘍の経過について検討したところ、数日後、胃潰瘍はほぼ軽快しているのでドグマチールTMを中止したとの返事をもらった。中止後38日目に血清プロラクチン値は8.8 ng/mLに低下するとともに、乳汁分泌は消失し、61日後には排卵周期が回復した。

## 〔文献〕

- 田中雄一郎ら：medicina 33 (4) : 795, 1996.
- 合阪幸三：日本医師会雑誌 117 (7) : 10, 1997, CLINICIAN No.463 : 68, 1997.
- 石川睦男ら：日産婦誌 54 (12) : 565, 2002.
- 齋藤 裕：ibid. 51 (6) : 155, 1999.
- 三宅 周ら：医療 38 (7) : 730, 1984.
- 倉智敬一ら編：プロモクリプチン 基礎と臨床、メディカルトリビューン, 1983.
- 山口 徹ら編：今日の治療指針 2007年版、医学書院, 2007.
- MA Cohen et al. : Adverse Drug Reaction Bulletin No.190 : 723, 1998.
- 各製品添付文書.