

症例報告

H29年4月

岐大前店

薬の副作用による乳汁分泌、乳房腫脹、女性化乳房について

症例1

<患者背景>

74歳、女性

【処方薬】

ワイパックス錠 0.5mg 1錠

スルピリド錠 50mg 1錠

リバロOD錠 1mg 1錠

1日1回 夕食後

2015年7月 「Dr. から、胸が大きくなったり張ったりすることはないか、と突然聞かれた。スルピリドにそういう副作用があるからって。実はだいぶ前から胸が張ってきた感じがあって、孫にもおばあちゃんの胸は歳の割には張りがあるね、なんて言われて悩んだ。スルピリド錠を服用している調子がよかったので、7年間飲んでる。Dr. から薬を変えようか？と言われたからお 願ひした。悩みながら飲むのも嫌だから。」

スルピリド錠→プロマック錠 75mgに変更

2015年12月 スルピリド処方

2016年3月 「スルピリドで胸が膨らんで乳汁も出る。大学病院でスルピリドを中止するように言われた。2週間半錠にして飲んで、その後は飲んでいない。飲まなくなってから倦怠感がある。内臓を全部とりたくなる感じ。食欲がなくなった。大学病院精神科の薬（リフレックス錠 15mg、ソラナックス錠 0.4mg、ワイパックス錠 0.5mg）を服用するようになってから、普通に食事がとれるようになった。次回、大学病院で女性ホルモンの検査をする。」

以降、来局なし。

ドグマチール添付文書「重要な基本的注意」に、以下の記載がある。

「本剤の投与により、内分泌機能異常（プロラクチン値上昇）、錐体外路症状等の副作用があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、有効性と安全性を十分考慮のうえ使用すること。」

頻度

精神科領域 0.88% (150 例/17010 例)、消化器領域 0.30% (18 例/6078 例)

発現機序

スルピリドは間脳-下垂体系に作用してプロラクチン分泌を促進し、高プロラクチン血症をもたらすこと
によって乳汁漏出や月経異常等を惹起するといわれている。

抗精神病薬は、ドパミン受容体の遮断作用をもつため、血中プロラクチン濃度の上昇が起こる可能性が
ある。

発現時期・転帰

発現時期に一定の傾向はみられない。精神科領域でのドグマチールの市販後臨床成績の集計・解析では、
発現日が確認できた症例の発現日は 3～330 日 (平均 41.6 日) で、1 ヶ月以内 56.1% (37/66 例)、3 か
月以内 89.4% (59/66 例) であった。投与終了後、乳汁分泌が停止するまでの日数は 3～60 日 (平均 13.0
日) であった。

処置法

投与中止が基本となる。

乳汁分泌の発現頻度は、投与量と相関性があるか

精神科領域 (用法・用量:統合失調症 300～600m g/日、うつ病・うつ状態 150～300m g/日) でのドグ
マチールの市販後臨床成績の集計・解析では、投与量と内分泌系の副作用に相関性はみられない。

症例 2

<患者背景>

81 歳 男性、施設入居

【既往歴】

75 歳 高血圧症

77 歳 大動脈解離

77 歳 心房細動

78 歳 右大腿骨頸部骨折

79 歳 心不全、右肺胸水

81 歳 骨盤骨折

【処方薬】

ランソプラゾールOD錠 15m g 1 錠

イグザレルト錠 10m g 1 錠

フロセミド錠 20m g 1 錠

スピロノラクトン錠 25m g 1 錠

1 日 1 回朝食後

パンテチン錠 100m g 2 錠

マグミット錠 500m g 4 錠

1 日 2 回 朝・夕食後

2016 年 11 月 24 日 「両方の乳首が痛い。なんとなくおっぱいも膨らんでいるような気がする。乳首は服が擦れただけでも痛くて、おさえるとチクーンとする。帯状疱疹の痛みに似ている。」

12 月 15 日 スピロノラクトンによる副作用を疑い薬剤変更を提案し、スピロノラクトンからセララ 50 mgに変更となる。(スピロノラクトンは心不全と診断された 2015 年 11 月から服用しています)

12 月 22 日 乳首の痛み変わらず。

1 月 12 日 骨折のため入院

2 月 9 日 退院。乳首の痛みはなくなった。
その後、ずっと痛みはない。

心不全患者において、アルドステロン拮抗薬が予後改善に効果を示していることは明らかであり、現在スピロノラクトンとセララの 2 種類ある。スピロノラクトンは鉱質コルチコイド受容体だけでなく、アンドロゲン受容体やプロゲステロン受容体に対する親和性も高いため女性化乳房や乳房痛のなど内分泌

系の副作用をきたしやすく、この副作用は用量依存的とされている。

頻度

スピロノラクトンの投与で約 10%、プラセボ投与では約 1%の男性患者に女性化乳房または乳房痛がみられたと報告がある。一方、セララは選択的アルドステロン拮抗薬で、鉱質コルチコイド受容体に選択的に親和性をもつことからスピロノラクトンと比較して内分泌系の副作用が少ないとされており、女性化乳房の発現は約 0.5%（プラセボ約 0.6%と有意差なし）である。

発現機序

発現機序のひとつとして、テストステロン合成系の酵素の阻害による血中テストステロン濃度の減少があげられる。またデヒドロステロンは強力なアンドロゲンであり、細胞質内に存在するデヒドロテストステロン受容体とスピロノラクトンが結合し、そのアンドロゲン作用を阻害することによるとも考えられている。

処置

スピロノラクトンの投与により女性型乳房がみられた場合は、投与を中止すると通常 1～2 ヶ月で消失する。減量又は中止によって通常減退ないしは消失するがまれに持続する例もみられる。投与中止が不可能な場合及び患者の愁訴の強い例に対しては、ホルモン療法を行う。

☆女性化乳房のメカニズム

女性化乳房は、男性における乳房の肥大をいう。乳房が腫れる、痛い、突っ張るといった症状がみられ、時には乳汁が出ることもある。

女性化乳房はホルモンのうち、エストロゲンと乳汁分泌ホルモンであるプロラクチンに何らかの影響が起こることによって発生する。特に、アンドロゲンとエストロゲンの不均衡が原因となることが多い。

☆副作用による女性化乳房

副作用で女性化乳房が起こる原因としては、薬の服用が

① エストロゲンとアンドロゲンの不均衡を引き起こす場合

② プロラクチンの分泌に影響を及ぼす場合

の2つが多い。

① エストロゲンとアンドロゲンの不均衡

<起こしやすい薬>

抗アンドロゲン薬:フルタミド、ビカルタミドなど

5 α 還元酵素阻害薬:デュタステリド、フィナステリド、ケトコナゾールなど。

その他:スピロラクトン、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、ジギタリス製剤

前立腺癌などの治療では、エストロゲン製剤であるエチニルエストラジオールや、抗アンドロゲン作用をもち内因性のエストロゲンを増加させるような薬剤が使われる。通常、アンドロゲンの一種であるテストステロンは、さらに活性の高いジヒドロテストステロンに変換され、これがアンドロゲン受容体と結合する。しかし、前立腺癌の治療に用いられるフルタミドやビカルタミドなどは、アンドロゲンと競合するため、受容体に結合できないジヒドロテストステロンが過剰となる。するとフィードバック機構が働き、テストステロンの合成が低下する。その一方で、ジヒドロテストステロンが過剰になり、テストステロンが過剰状態となった段階で、不要なテストステロンはアロマターゼを利用してエストロゲンの成分の一つであるエストラジオールに変換されるため、血中のエストロゲン/アンドロゲン比が上昇し、女性化乳房を引き起こす。

前立腺肥大症治療薬であるデュタステリドやAGA(男性型脱毛症)治療薬のフィナステリドなどは、テストステロンをジヒドロテストステロンに変換するときに必要な5 α 還元酵素を阻害し、活性の高いジヒドロテストステロンの濃度を低下させることで抗アンドロゲン作用を示す。

抗真菌薬のケトコナゾールも5 α 還元酵素を阻害する作用を有し、女性化乳房を引き起こすことが知られている。

ドーピングに使用されることが多いアンドロゲンや蛋白同化ステロイドの乱用でも、女性化乳房は起こりやすい。服用初期は、男性化の症状として、脱毛や食欲亢進が起こるが、長期投与によって女性化

が起こる。男性ホルモンや蛋白同化ステロイドが過剰になると、アロマターゼによるテストステロンからエストラジオールへの変換率が高まるためである。この作用は、乳房の女性化のみならず精神的な女性化も促し、抑うつ的になることもある。

ヒスタミンH₂受容体拮抗薬のシメチジンやファモチジンにも抗アンドロゲン作用があることが知られている。また、ジギタリス製剤でも、古くから女性化乳房の副作用があることが知られている。ジゴキシンの構造がエストロゲンに似ていることやエストロゲンの合成や放出に影響するためと考えられている。

② プロラクチンの分泌への影響

<起こしやすい薬>

抗精神病薬：フェノチアジン系、ブチロフェノン系、三環系抗うつ薬

制吐薬：メトクロプラミド

抗ヒスタミン薬：オキサトミド

ヒスタミンH₂受容体拮抗薬：シメチジン、ファモチジンなど

その他：レセルピン、メチルドパ、ベラパミル、カルシウム拮抗薬、イソニアジド、モルヒネ、フェンタニルなど

プロラクチンは下垂体から放出されるホルモンで、視床下部とドパミンなどにより分泌が調整されている。睡眠不足やストレスによっても、その分泌は増大する。プロラクチンが多くなると、男性でも女性と同様に乳腺の発達が刺激され乳房が肥大し、特には乳汁が漏出する。

例えば、抗精神病薬のフェノチアジン系やブチロフェノン系薬剤、三環系抗うつ薬、制吐薬のメトクロプラミド、抗ヒスタミン薬のオキサトミド、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬などを服用している患者に女性化乳房が起こることがある。これらの薬剤の持つドパミン受容体の遮断作用によって、プロラクチンの分泌抑制が阻害され、高プロラクチン血症となるためである。

その他、ドパミン産生を抑制するレセルピンやメチルドパ水和物、ベラパミル塩酸塩などの降圧薬でも、女性化乳房が起こることがある。

さらに、カルシウム拮抗薬やイソニアジドでも女性化乳房の報告があるが、明確な機序は不明である。

また、モルヒネ μ 受容体の刺激薬でプロラクチン分泌が増えることが知られており、モルヒネ塩酸塩水和物やフェンタニルでは、乳汁分泌の報告がある。