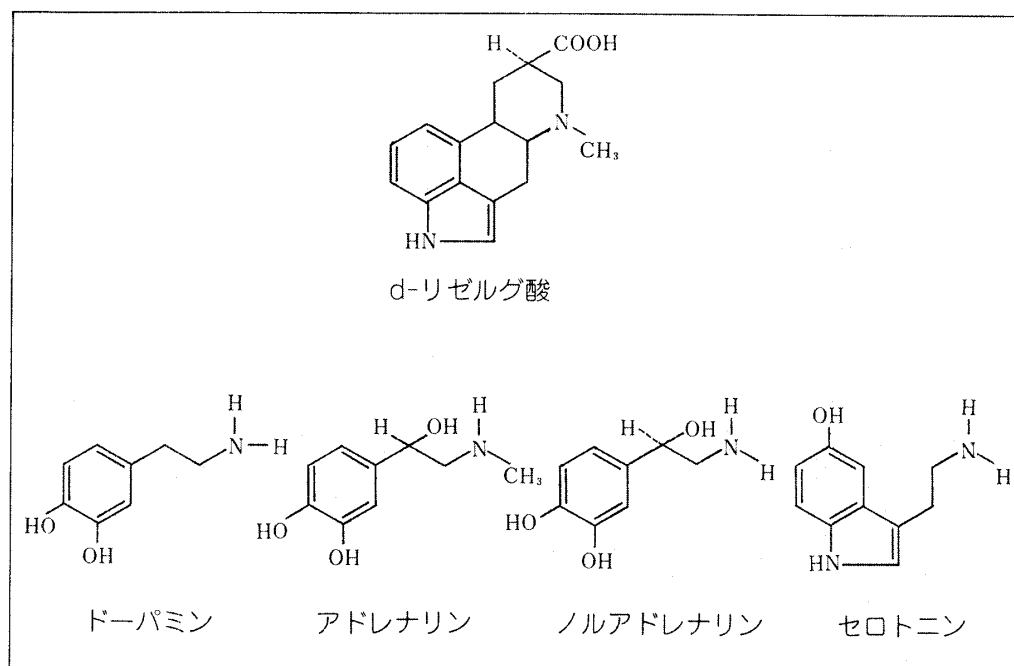


ホルモン療法の実際 その3 ブロモクリプチン療法

帝京大学医学部
産科婦人科助教授
森 宏之

ブロモクリプチン療法の基礎知識

ブロモクリプチンは麦角アルカロイドのうちの9エルゴレンに属するd-リゼルグ酸(図1)のペプチド型アルカロイドである α エルゴクリプチンの2位の炭素原子が臭素化された2-Bromo- α -ergokryptineである。d-リゼルグ酸はその構造の中にドーパミンをはじめアドレナリン・ノルアドレナリン・セロトニンなどの構造を内包しており(図1), それらの受容体と結合する。したがってブロモクリプチンは α 受容体刺激作用と拮抗作用, セロトニン作用と抗セロトニン作用を持ち, またドーパミン作用と抗ドーパミン作用をも持った物質である。もっとも強い作用はドーパミン作用であるので, 臨床的にはブロモクリプチンはドーパミン作動薬と位置づけられており, とくにドーパミン受容体のうちでもadenylylcyclase活性に影響を及ぼさないD₂受容体(節前・節後いずれにも存在する)の作動薬と考えられている。



(図1) d-リゼルグ酸とドーパミン・アドレナリン・ノルアドレナリン・セロトニンの構造(下段の活性物質の構造と上段のd-リゼルグ酸の構造とを重ね合わせることが可能である)。

このような明確な薬理学的裏付けを持った薬剤であるので当然のことながら, ブロモクリプチンは各種の作用を持つ。中枢神経に対する作用(パーキンソン病の治療薬として用いられる), 平滑筋に対する作用(しばしば便秘が引き起こされる), 心血管に対する作用

(投与時に血圧・心拍の低下がみられる)などを持っている。内分泌系に対する作用としてもっとも知られているものは、成長ホルモンとプロラクチンの分泌に対する作用である。成長ホルモン分泌については、中枢神経系では促進的に、下垂体では抑制的に働き、その結果末端肥大症患者では成長ホルモン分泌は抑制され、正常化する。プロラクチン分泌はその基礎分泌においても、また分泌を促進する生理的・薬理的刺激に対する反応にたいしても抑制する効果を持っている。更には正常例に対してだけでなく、機能性高プロラクチン血症や下垂体腺腫においても強力な抑制作用が認められる。この作用は下垂体D₂受容体に対する直接作用と考えられており、プロラクチンの分泌のみを抑制するのではなく、合成をも抑制する。更にプロラクチン産生下垂体腺腫細胞の細胞分裂の停止・退縮・変性・壊死などの抗腫瘍効果をも持っていることも知られている。ゴナドトロピン系に対する作用も知られているが、その作用機序についてはプロラクチンのように明確ではない。視床下部のGnRH分泌に対してドーパミン系は抑制的に作用していることが知られており、プロモクリプチンの作用も視床下部における作用であることが推測される。

プロモクリプチン療法の実際

内科領域、脳神経外科領域、外科領域、泌尿器科領域などで用いられているが、産婦人科領域ではプロラクチン抑制作用を利用し、排卵誘発・乳汁分泌の停止を目的とするほか、ゴナドトロピン系に対する作用を利用して多嚢胞性卵巣症候群の治療に用いられる。

〔Ⅰ. 高プロラクチン血症（顕性・潜在性）の治療〕

高プロラクチン血症のうちでも、下垂体腺腫例はその診断が確定、または疑われる場合には原則として脳神経外科医の手に委ねるべきである。下垂体腺腫例でもプロモクリプチンによる薬物療法が有効であることが報じられ、最近では、薬物療法が第一選択となることが一般的となっている。しかし薬物療法に抵抗性を示す症例もあること、更に治療中にapoplexyなどの重篤な合併症を引き起こす可能性があることなどの理由による。1日5mg（2錠）のパーオデル錠[®]を投与する。副作用の軽減（慣れの現象を起こさせる）のために、第1,2日目は夕食直後に半錠（1.25mg）を服用させ、第3,4日目は朝食・夕食直後に半錠ずつを、更に第5,6日目には朝食・昼食・夕食の直後にそれぞれ半錠ずつを服用させる。第7日目からはfull doseすなわち朝食・夕食直後に1錠（2.5mg）ずつを投与する。食直後に投与することにより過度の血中濃度の上昇を防止し副作用が軽減される。2週間の投与を行ない、プロラクチン値の測定を行なう。正常化していなければdose upし、1日3回1錠ずつの投与に増量し更に2週間の経過を観察して、プロラクチン値の測定を行なう。プロラクチン値の正常化に伴い乳汁漏の停止、月経様出血の発来、排卵の回復がみられるようになる。プロラクチン値が測定感度以下に抑制されても問題はないと考えられる。われわれの検討では、測定感度以下にプロラクチン値が低下してしまってもそうでない例に比べて妊娠率に差は生じていない。高プロラクチン血症に対するプロモクリプチン療法の成績は極めてよく、排卵の回復などの臨床的有效率は80～85%に及ぶ。プロラクチン値が低下しているにもかかわらず排卵の回復しない例では、hCG、クロミッド[®]、hMG製剤の併用など通常の排卵誘発の処置を併用すれば排卵を誘発できる。プロラクチン値が正常となり、臨床的に有効であれば半年程度で一時休薬して排卵の状況、プロラクチン値の推移を観察するのもよい方法であり、症状の再発・プロラクチン値の再上昇をみれば投与を再開する。挙児希望例の3割に妊娠が成立する。

〔Ⅱ. 乳汁漏の治療〕

顕性・潜在性高プロラクチン血症に伴う乳汁漏の治療は前述のプロモクリプチン療法を

行なえばよい。しかし全体の1～2割に高プロラクチン血症を伴わない乳汁漏が存在し、プロモクリプチンの投与によりプロラクチン値が正常化しているにもかかわらず、その停止がみられないものがある。これはプロラクチンでなく乳腺サイドの問題で引き起こされた乳汁漏であると考えられる。これに対してはエストロゲンとプロゲステロンの投与を行なって乳腺サイドでのブロックをかけてしまえば停止することが多い。すなわちピルを投与し、経過をみるがその際エストロゲンによるプロラクチンの分泌亢進を防ぐために、同時に1日5mg（2錠）のプロモクリプチンを投与してやる必要がある。

〔Ⅲ. 産褥乳汁分泌の停止〕

1日5mgのプロモクリプチンを2週間を一応の目安に投与する。これにより乳汁分泌の開始が阻止でき、現に分泌が維持されている場合でも数日以内に停止する。再開を防ぐために2週間の投与は持続したほうがよい。産褥乳汁分泌の停止にプロモクリプチンを使用した場合には、消化器症状などの副作用の発現が少ないことが知られているがその理由は不明である。

〔Ⅳ. 乳腺症・乳癌治療への応用〕

プロラクチンを低下させることにより治療効果が得られることは知られている。我が国ではあまり馴染みのない分野であるが今後検討されなければならないであろう。乳癌治療にはfirst lineにはなりえないが、抗エストロゲン剤（タモキシフェン）との併用、GnRHアナログとの併用などに効果が期待できる。

〔Ⅴ. 薬剤性高プロラクチン血症の治療〕

原因薬の中止が原則である。内科などでは投薬に際してその副作用を減じるために制吐剤・消化機能亢進剤・胃ぐすりが併用されることが稀でない。その場合には、変更してもらるか、中止してもらえばよい。抗潰瘍剤・向精神薬など、中止ができない薬剤の場合はそのまま投薬を続行し、あえて乳汁漏・無月経などの症状にこだわらず放置してよい。プロモクリプチンを投与すれば乳汁漏・無月経などは改善するが、潰瘍そのものは悪化する。制吐剤に対してプロモクリプチンは拮抗するが、同様に制吐作用は失われてしまう。

〔Ⅵ. 多嚢胞性卵巣症候群の治療〕

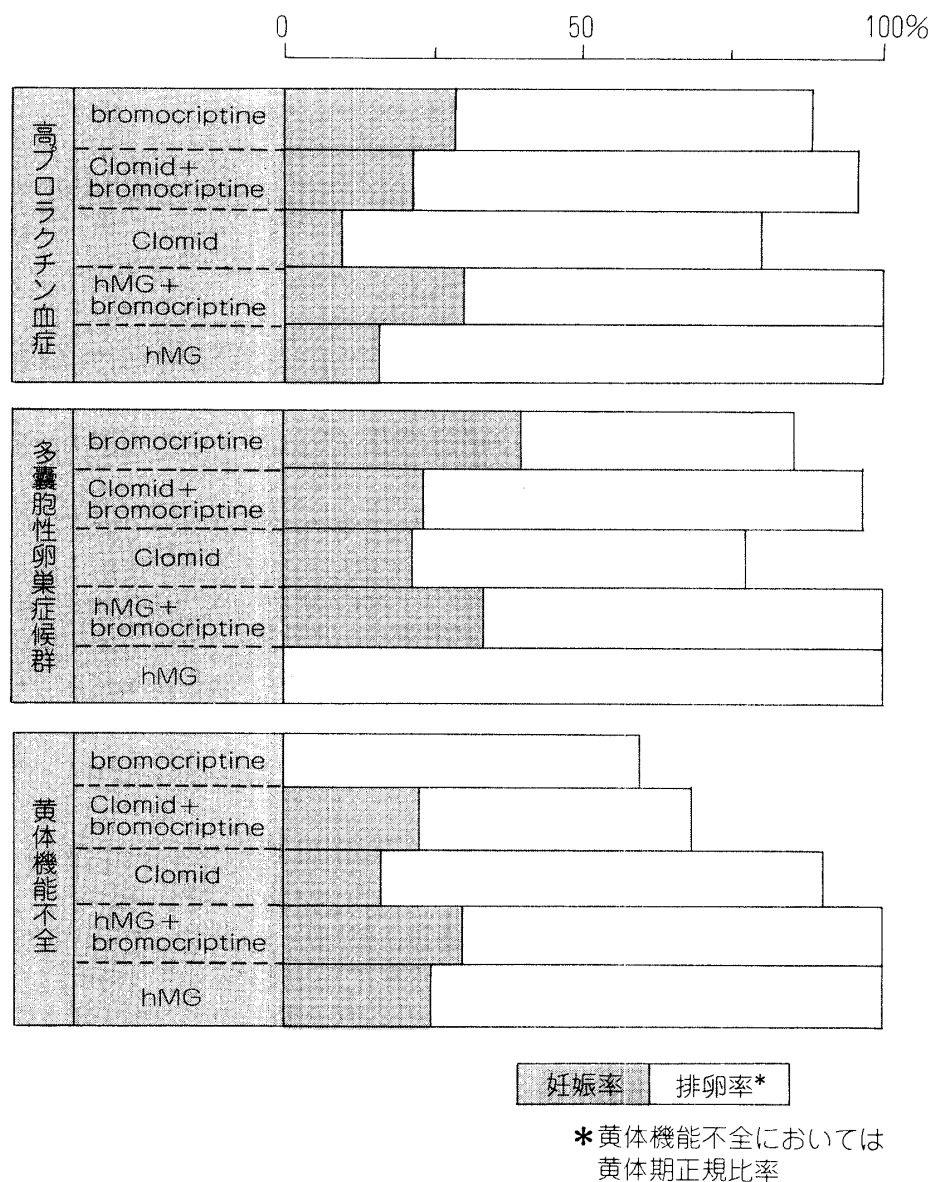
多嚢胞性卵巣症候群の治療法の第一選択薬剤はクロミッド[®]であるとされている。内分泌的PCOSまでを対象としたとき、クロミッド[®]は7割程度の排卵率を得ることが可能であるが、妊娠率はたかだか15%程度に過ぎない。クロミッド[®]は抗エストロゲン剤であり、妊孕性を低下させるのみならず、長期の連用が子宮内膜を萎縮させるなどの望ましくない作用がある。そこでプロモクリプチン療法の有用性が浮かび上がることになる。プロモクリプチンは1日5mgを投与する。3カ月程度の投与によりLH分泌が抑制され、排卵が回復する。この効果は速やかではなく、比較的長期の投与を必要とすることが特長である。排卵の回復は80～85%の症例でみられ25～30%という高い妊娠率が得られるのが特長である。この効果はPCOSにしばしば合併する高プロラクチン血症合併の有無と関係ない。単独で効果がみられない場合には、プロモクリプチンに重ねてクロミッド[®]療法（1日50～100mgの5日間投与）を行なうとよい。プロモクリプチンにて効果がみられなかった症例の3～5割が反応する。これで駄目な場合には、hMGの併用が試みられてよい。プロモクリプチンの併用によりhMGの投与量を削減できる。

〔Ⅶ. 黄体機能不全〕

黄体機能不全がプロラクチンを原因として引き起こされることも稀ではない。これらは顕性または潜在性高プロラクチン血症の病型の一つとして発生するものであり、治療はプロモクリプチンによる高プロラクチン血症の治療を行なえばよい。実際的にはホルモン検

査などが煩雑でできないこともあるので、BBT 上黄体機能不全が想定されるのなら、プロモクリプチンを投与して経過をみるのも一方である。

治療を行なった約400例の臨床成績をまとめたものが図2である。このようにプロモクリプチン療法は極めて有効性が高い。その反面、消化器症状を中心とする副作用の発現が高いという難点があり、このため徐放化により副作用を著しく軽減した薬剤が開発された。



(図2) プロモクリプチン療法の臨床効果

《参考文献》

- 1) 倉智敬一ほか：プロモクリプチン—基礎と臨床。メジカルトリビューン，東京，1983.
- 2) 倉智敬一ほか：プロラクチン—その基礎と臨床。南山堂，東京，1984.
- 3) 森 宏之ほか：プロラクチン関連疾患。新興医学出版社，東京，1991.
- 4) Mizuno, M. et al.: Role of Prolactin in Human Reproduction. Karger, Basel, 1988.