

逆行性射精治療におけるアモキサピンの 代替薬としてのイミプラミンの意義

東邦大学医学部泌尿器科学講座

上谷将人*・山辺史人・小林秀行・中島耕一・永尾光一
三井要造

(受付日: 2024 年 7 月 2 日, 受理日: 2024 年 8 月 1 日)

抄録:

【背景】イミプラミンはアモキサピンが逆行性射精に対する主要な治療薬となる以前より使用されていた薬剤であり, アモキサピンが販売終了となり再び逆行性射精の治療に用いられている。今回我々は, 逆行性射精におけるアモキサピンの代替薬としてのイミプラミンの意義を検討した。

【対象と方法】対象は 2022 年 9 月 1 日から 2023 年 5 月 31 日までの間に, 逆行性射精の治療でイミプラミンを投与した患者。アモキサピンからイミプラミンに変更した 19 例(変更群)と, 加療歴のない新規イミプラミン導入例 8 例(新規導入群)の計 27 例の, 投与後の症状を問診にて確認した。用量調節は治療効果と希望に応じ適宜行い, 治療経過中に順行性射精可能となった場合を効果ありとした。

【結果】変更群では 19 例中 18 例(94.7%)が引き続き順行性射精可能であったが, その中 8 例はアモキサピンに比べ効果が減弱した。新規導入群で効果がみられたものは 8 例中 2 例(25.0%)であった。イミプラミン増量を変更群の 5 例, 新規導入群の 3 例に行ったが, いずれも増量による効果はみられなかった。挙児希望のあった症例は 4 例で, イミプラミンにて順行性射精可能となった 1 例が射出精子を用いて妊娠, 出産に至った。

【結語】アモキサピン有効患者では効果は弱まるものの, イミプラミンが代替薬として使用できる可能性が示された。一方, 新規導入患者への有効率は低かった。
(西日泌尿. 87: 6-11, 2024)

キーワード: 逆行性射精, イミプラミン, アモキサピン, 男性不妊症, 射精障害

緒 言

逆行性射精とは, 射精時に膀胱頸部が閉鎖せず膀胱内へ逆流する射精障害であり, 膀胱頸部の先天異常, 膀胱頸部の手術, 外傷, 後腹膜リンパ節郭清時の神経損傷, 糖尿病, 薬剤性などが要因となる¹⁾。逆行性射精ではオーガズムは保たれるが, 順行性に射出される精液量の減少・消失は患者に射精に対する不満を感じさせるだけでなく, 男性不妊症の原因にもなる²⁾。平成 27 年度の厚生労働省湯村班の調査「我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究」では, 逆行性射精を含む性機能障害は造精機能障害に次いで多い男性不妊症の原因であ

ることが示されている³⁾。

逆行性射精の治療薬としての三環系抗うつ薬アモキサピンは, 生殖医療ガイドライン上にて推奨グレード B と評価されているように, これまで逆行性射精に対して広く用いられてきた薬剤である⁴⁾。しかし, アモキサピン製剤から発がん性を有するニトロソアミン類が検出されたため, 2022 年に自主回収され出荷停止に至った⁵⁾。こうした事態に対して, 臨床の現場では治療の中断や他剤への変更などの対応を余儀なくされている。イミプラミンは, アモキサピンが主流となる以前に逆行性射精の治療薬として用いられていた第一世代の三環系抗うつ薬であり, その使用頻度は近年減少していた⁴⁾。しかし, アモキサピンが使用不可となった現在, イミプラミンは逆行性射精の治療に再度使用され始めている。今回我々はアモキサピンからの変更患者および新規導入患者を対象とし, 逆行性射精の治療におけるアモキサピンの代替

* 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
TEL 03-3762-4151, FAX 03-3768-3620
E-mail masato.uetani@med.toho-u.ac.jp

薬としてのイミプラミンの意義を検討した。

対 象 と 方 法

対象は2022年9月1日から2023年5月31日までの間に、東邦大学医療センター大森病院リプロダクションセンターでイミプラミンを開始した逆行性射精患者。アモキサピンからイミプラミンに変更した19例（変更群）と、加療歴のない新規イミプラミン導入例8例（新規導入群）の計27例の特徴、治療効果、副作用等を後方視的に解析した。今回対象とした27例は全例が治療開始前には順行性射精不可であり、逆行性射精の診断はオーガズム後の尿検体で5-10個以上/HPFの精子が認められた場合を有意とした⁶⁾。変更群19例は全例アモキサピンで改善効果が得られ、イミプラミンへ変更する前まで継続して内服加療中の患者であった。

イミプラミンの開始時初期用量は20 mg/日を原則とし、基本的に連日内服とした。変更群の中でアモキサピンを75 mg/日以上で内服していた症例は、希望に応じ30 mg/日での開始も許容した。イミプラミン開始後1カ月の時点で順行性射精が可能である場合（患者から問診で聴取）を治療効果ありとした。問診にて効果が無いまたは弱い場合は（順行性に射出される精液量が少ない）、希望に応じてイミプラミンを10 mg/日ずつ治療効果に応じて段階的に増量を行った。

本研究は、東邦大学医療センター大森病院の倫理委員会の承認を得た後に実施した。またオプトアウトの手続きについてはホームページ上に記載した。研究名「逆行性射精に対するイミプラミンの治療効果の検討」（審査番号：M23231）。

結 果

患者背景

患者背景をTable 1に示す。変更群の年齢中央値は48歳（四分範囲35-51歳）で、逆行性射精の原因は糖尿病が11例（57.9%）、腹部骨盤内手術後が4例（21.1%）、特発性が4例（21.1%）であった。イミプラミンへ変更前のアモキサピンの内服用量は、50 mg/日が17例、75 mg/日が1例、150 mg/日が1例であり、アモキサピン内服期間の中央値は24カ月（四分範囲12-36カ月）であった。射精障害の原因となり得るホルモン異常は全例で認めず、イミプラミンを内服開始時に挙児希望があったのは3例（15.8%）であった。新規導入群（n=8）の年齢中央値は41歳（四分範囲34-50歳）、原因は糖尿病が2例（25.0%）、腹部骨盤内手術後が5例（62.5%）、特発性が1例（12.5%）であった。ホルモン異常は全例認めず、挙児希望は1例（12.5%）であった。

Table 1 Clinical characteristics of the total cohort and subgroups

	Total cohort n=27	Switched from amoxapine n=19	Newly initiated n=8
Age	48 (35-51)	48 (35-51)	41 (34-50)
Cause of retrograde ejaculation			
Diabetes mellitus	13 (48.1)	11 (57.9)	2 (25.0)
Post pelvic or abdominal surgery	9 (33.3)	4 (21.1)	5 (62.5)
Idiopathic	5 (18.5)	4 (21.1)	1 (12.5)
HbA1c (%)	6.3 (5.3-7.6)	6.5 (5.8-7.9)	5.3 (5.3-5.6)
LH (mIU/mL)	5.4 (3.9-7.4)	5.5 (4.2-7.2)	4.6 (4.0-8.8)
FSH (mIU/mL)	5.7 (4.1-7.2)	5.6 (4.0-6.7)	6.5 (4.8-15.5)
Prolactin (ng/mL)	13.3 (10.6-18.3)	13.8 (9.3-20.3)	12.2 (10.9-15.3)
Total testosterone (ng/mL)	4.06 (3.60-5.17)	4.16 (3.35-5.17)	3.77 (2.68-5.31)
Estradiol (pg/mL)	24.0 (19.4-36.0)	25.3 (22.4-31.1)	15.0 (13.8-34.7)
Amoxapine dosage (mg)	-	50 (50-50)	-
Duration of amoxapine (month)	-	24 (12-36)	-
Effective amoxapine treatment	-	19 (100.0)	-
Desire to have children at imipramine initiation	4 (14.8)	3 (15.8)	1 (12.5)

Data are presented as median (interquartile range) or number (percentage).

Abbreviations: LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone

初期用量でのイミプラミンの治療効果

イミプラミンの開始時初期用量における有効性と安全性を Table 2 に示す。変更群では 19 例中 18 例 (94.7%) が初期用量で引き続き順行性射精が可能であったが、その中 8 例は自己申告にてアモキサピンに比べ効果が弱いと回答し、5 例が増量を希望した。一方、初期用量で順行性射精が困難となった 1 例は増量希望がなく、その後内服加療を終了した。新規導入群では 8 例中 2 例 (25.0%) が初期用量において順行性射精が可能となった。初期用量で効果が得られなかった 6 例中 3 例は増量を希望したが、残り 3 例は希望せず治療を終了した。変更群では治療効果が継続した 1 例にイミプラミンによる起立性低血圧がみられ治療を中止したが、新規導入群では副作用を認めた症例はなかった。

イミプラミンの増量効果

イミプラミン増量後の有効性と安全性を Table 3 に示す。変更群では希望した 5 例にイミプラミンを増量し、最終的に 4 例が 30 mg、1 例が 70 mg まで増量されたが、増強効果が得られた症例はなかった。新規導入群では初期用量で効果がなかった 3 例で増量投与を行い、2 例は 30 mg、1 例は 50 mg まで増量したが、新たに順行性射

精が可能となった症例は認めなかった。両群において、イミプラミンの増量に伴う新たな副作用の発生はみられなかった。

挙児希望患者の転帰

イミプラミン内服開始時に挙児希望があった 4 例の患者転帰を Table 4 に示す。変更群では挙児希望のあった 3 例全てが順行性射精が可能であったが、その内 2 例が観察期間中に通院途絶となった。一方、順行性射精が可能となった残り 1 例は射出精子を用いた顕微授精にて妊娠、出産に至ることができた。新規導入群で挙児希望があった 1 例はイミプラミンによる逆行性射精の改善が得られず、観察期間中に通院途絶となった。

考 察

射精時には外尿道括約筋の閉鎖によって前立腺部尿道内で高圧区画が作られ、その後の括約筋の開放により精液が射出されるが、この際に膀胱頸部の閉鎖が不十分であると射出が膀胱内に向きを変え逆行性射精に至る⁷⁾。膀胱頸部の閉鎖は上下腹神経叢に由来する交感神経である下腹神経の刺激で起こる。腹部大動脈の下腸間膜動脈起始部レベルで左右の交感神経管由来の側方線維群

Table 2 Results of treatment with initial dose of imipramine

	Total cohort n=27	Switched from amoxapine n=19	Newly initiated n=8
Initial dosage			
20mg	26 (96.3)	18 (94.7)	8 (100.0)
30mg	1 (3.7)	1 (5.3)	0 (0.0)
Effective	20 (74.1)	18 (94.7)	2 (25.0)
Reduced efficacy compared with amoxapine	-	8 (42.1)	-
Side effects	1 (3.7)	1 (5.3)	0 (0.0)

Data are presented as number (percentage).

Table 3 Results of increased imipramine dose treatment

	Total cohort n=8	Switched from amoxapine n=5	Newly initiated n=3
Final dosage			
30mg	6 (75.0)	4 (80.0)	2 (66.7)
50mg	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (33.3)
70mg	1 (12.5)	1 (20.0)	0 (0.0)
Improve efficacy by increasing dose	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Side effects	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data are presented as number (percentage).

(lateral bundles) と大動脈前壁に沿って下行している中央線維群が合流し、上下腹神経叢を形成し大動脈前壁を下降する。上下腹神経叢は骨盤内で左右の下腹神経に分岐した後に骨盤内臓器に分布する。後腹膜リンパ節郭清や下部消化管手術などの腹部骨盤内手術でこれらの神経が損傷を受けると逆行性射精を生じるが、片側の lateral bundles や下腹神経の損傷のみで対側が温存されれば逆行性射精は起こらないという報告もある⁸⁾。

糖尿病による神経障害では収縮障害による膀胱頸部の閉鎖不全が生じる。また経尿道的前立腺切除術では、手術操作により膀胱頸部が開大する。したがって、これらは逆行性射精を高率に引き起こす代表的な要因と考えられている^{9,10)}。本検討では、糖尿病の合併と後腹膜リンパ節郭清を含む腹部骨盤内手術の既往が逆行性射精の原因の大半を占めていた。経尿道的前立腺切除術においては術前に射精障害のリスクを説明されることや、対象患者は高齢者が多く、性的活動性が低いことなどから逆行性射精の加療希望で受診に至る症例は少ないと考えられる。

逆行性射精を患う患者は自身の射精に満足ができない、あるいは不妊症に悩み受診するため、順行性射精の達成を目指した適切な治療を提供する必要がある。逆行性射精に対する治療には、薬剤を用いた内科的治療や膀胱頸部再建術などの外科的治療もあるが^{11,12)}、まずは低侵襲な薬物の内服治療が第一選択となる。膀胱頸部の収縮は交感神経受容体の刺激により誘発されるため、交感神経刺激薬であるブソイドエフェドリンやフェニルプロパノールアミンは逆行性射精の治療に応用される^{4,13)}。また三環系抗うつ薬はノルアドレナリンの再取り込み阻害を介した交感神経受容体への刺激作用を有するため、イミプラミンやアモキサピンは膀胱頸部を収縮させ逆行性射精を改善させる薬剤として広く用いられてきた¹³⁾。逆行性射精に対する三環系抗うつ薬は、2024 年版男性

不妊診療ガイドラインにおいてエビデンスレベルⅢ、推奨グレード B に位置付けされている¹⁴⁾。

三環系抗うつ薬のノルアドレナリンへの作用は各薬剤で異なり、アモキサピンはイミプラミンと比較しノルアドレナリンに対してより強い作用を有している¹⁵⁾。そのため逆行性射精に対する治療薬は、近年イミプラミンに代わりアモキサピンが主流となっていた。しかしアモキサピンの生産が終了してからは、エビデンスが不十分のままイミプラミンを代替薬として逆行性射精患者に使用しているのが現状と思われる。このような背景から、我々は逆行性射精の治療における、アモキサピンの代替薬としてのイミプラミンの意義を検証した。アモキサピンからの変更患者を対象とした検討では、19 例中 18 例 (94.7%) がイミプラミンで引き続き順行性射精が可能であった。一方、治療効果が継続して得られた患者の中で 8 例 (44.4%) がアモキサピンに比べ治療効果が弱い (順行性に射出する精液量が少ない) と回答した。なお、イミプラミンによる起立性低血圧を 1 例に認めたが、その他治療中断に至る重篤な副作用は経験しなかった。このようにアモキサピンに対する反応が良好な患者では、イミプラミンに切り替えた場合効果が弱まる可能性はあるが、順行性射精は継続できる可能性が示された。

新規導入患者を対象とした検討では、順行性射精が可能となった症例は 8 例中 2 例 (25%) にとどまった。Okada¹⁶⁾ は、逆行性射精患者の 6 例中 3 例 (50%) がイミプラミンにより順行性射精が可能になったと報告している。本邦における平成 27 年度の調査においても、イミプラミンの逆行性射精に対する効果は 5 割に達するとされる³⁾。今回イミプラミンの有効率が他の報告と比較し低かった理由の一つとして、イミプラミンが低用量であった点が考えられる。我々の新規導入患者に対する投与量は、増量後最大の患者でも 50 mg/日であった。またイミプラミンの増量は変更群にも行ったが最大 70

Table 4 Outcome of patients wishing to have a children

	Total cohort n=4	Switched from amoxapine n=3	Newly initiated n=1
Antegrade ejaculation after oral imipramine			
Possible	3 (75.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
Impossible	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Outcome			
Pregnancy and production by ejaculated sperm	1 (25.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
Interruption of hospital attendance	3 (75.0)	2 (66.7)	1 (100.0)

Data are presented as number (percentage).

mg/日までであり、新規導入群、変更群共に増量による治療効果はみられなかった。更なる増量の余地を残してはいたが、服薬錠数の増加による煩わしさなどの理由で患者希望がなく終了している。一方、Okadaら¹⁶⁾は効果が発現するまでイミプラミンを最大150 mg/日まで増量しており、イミプラミンのさらなる増量は治療効果を高める可能性がある。ただし、服薬の難しさや煩わしさは服薬アドヒアランスの低下や通院途絶につながる要因の一つであることに注意が必要である。かつてイミプラミンには25 mg規格が存在したが、現在は10 mg製剤のみが処方可能であり¹⁷⁾、至適量として増量を試みる場合は服薬錠数増加の問題を充分考慮する必要がある。

本検討では射出精子を用いた顕微授精にて、挙児希望のあった4例中1例が妊娠、出産に至ることができた。一方、残りの3例中1例は治療効果が得られず通院途絶となり、2例は逆行性射精が可能となったにも関わらず通院途絶となった。適切な患者教育を行いながら服薬アドヒアランスを損ねないようイミプラミンを増量すること、またイミプラミンの治療効果がない場合は速やかに尿中精子や精巣内精子を用いた生殖補助医療に切り替えることは、不妊治療を成功させる上で肝要と思われる。

本研究における主要な制限は、単施設における少数例を対象とした後ろ向き検討であることである。また、変更群は全例アモキサピンが有効であった患者を対象としたことや、イミプラミンの増量幅が過去の報告より少なかったことは、今回得られた結果を解釈する上で注意すべき点と考える。また逆行性射精に特有の質問紙標や重症度分類は存在しないことから、効果判定を自己申告による問診評価で代用した点も本研究の制限の一つと考える。アモキサピンが主流であった逆行性射精の治療薬がイミプラミンで代替可能と結論づけるためには、今後これらの制限を克服した更なる研究が必要である。

結 語

アモキサピンが有効である逆行性射精患者では、効果は弱まるもののイミプラミンが代替薬として使用できる可能性が示された。一方、新規にイミプラミンを導入した患者への有効率は低く、服薬アドヒアランスを維持しながら至適投与量を設定することが今後の課題と思われる。

文 献

1) Jefferys, A. et al.: The management of retrograde ejaculation: a systematic review and up-

date. *Fertil. Steril.* **97**: 306-312, 2012.

- 2) Yavetz, H. et al.: Retrograde ejaculation. *Hum. Reprod.* **9**: 381-386, 1994.
- 3) 湯村 寧: 我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究: 平成27年度総括・分担研究報告書, pp. 45-46, 2016.
- 4) 一般社団法人日本生殖医学会: CQ40 逆行性射精に対する治療に三環系抗うつ薬であるアモキサピンは有効か?, 一般社団法人日本生殖医学会編, 生殖医療ガイドライン, pp. 147-150, 杏林舎, 2021.
- 5) ファイザー株式会社: アモキサピнкаプセル, 同細粒 自主回収(クラスII)及び出荷停止のお詫びとお願ひ. <https://www.urol.or.jp/cms/files/info/282/> 【アモキサン_ファイザー】自主回及及び出荷停止のお詫びとお願ひ_AMX27N003A_230222.pdf (閲覧日 2024.5.1)
- 6) McMahon, C. G.: Disorders of male orgasm and ejaculation. In: Partin, A. W. et al. ed. *Campbell-Walsh-Wein Urology Twelfth Edition*. pp. 1564-1581, Elsevier, 2020.
- 7) Shafik, A.: Response of the urethral and intracorporeal pressures to cavernosus muscle stimulation: role of the muscles in erection and ejaculation. *Urology.* **46**: 85-88, 1995.
- 8) Takasaki, N. et al.: Studies on retroperitoneal lymph node dissection concerning postoperative ejaculatory function in patients with testicular cancer. *Hinyokika Kyo.* **37**: 213-219, 1991.
- 9) Edwards, L. and Powell, C.: An objective comparison of transurethral resection and bladder neck incision in the treatment of prostatic hypertrophy. *J. Urol.* **128**: 325-327, 1982.
- 10) Quinlan, D. M. et al.: Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J. Urol.* **145**: 998-1002, 1991.
- 11) Abrahams, J. I. et al.: The surgical correction of retrograde ejaculation. *J. Urol.* **114**: 888-890, 1975.
- 12) Lipshultz, L. I. et al.: Current concepts of the mechanisms of ejaculation. Normal and abnormal states. *J. Reprod. Med.* **26**: 499-507, 1981.
- 13) European Association of Urology: EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. <https://d56bochlurqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and->

- Reproductive-Health-2023.pdf (閲覧日 2024.5.2)
- 14) 一般社団法人日本泌尿器科学会：CQ13 三環系抗うつ薬は逆行性射精を有する男性不妊症に推奨されるか？，一般社団法人日本泌尿器科学会編，男性不妊症診療ガイドライン 2024 年版，pp. 102-104，メディカルレビュー社，2024.
- 15) Richelson, E. and Pfenning, M.: Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur. J. Pharmacol.* **104**: 277-286, 1984
- 16) Okada, H. et al.: Treatment of patients with retrograde ejaculation in the era of modern assisted reproduction technology. *J. Urol.* **159**: 848-850, 1998.
- 17) アルフレッサファーマ株式会社：「トフラニール[®]錠 25mg」自主回収のお願い. https://www.alfressa-pharma.co.jp/news/get/NEWS_ID/1476 (閲覧日 2024.5.3)

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF IMIPRAMINE FOR RETROGRADE EJACULATION

MASATO UETANI, FUMITO YAMABE, HIDEYUKI KOBAYASHI,
KOICHI NAKAJIMA, KOICHI NAGAO AND YOZO MITSUI

Department of Urology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract :

Objective : Amoxapine was previously recommended for the treatment of retrograde ejaculation ; however, its discontinuation led to the reintroduction of imipramine. This study aimed to evaluate the therapeutic effects of imipramine on retrograde ejaculation.

Methods : Patients initiated on imipramine for retrograde ejaculation between September 1, 2022, and May 31, 2023 were retrospectively analyzed. Nineteen patients were switched from amoxapine to imipramine, and eight patients were newly initiated on imipramine. Imipramine dosage was adjusted as needed based on efficacy and patient preference. Efficacy was determined through patient interviews and was considered effective if antegrade ejaculation was possible.

Results : The efficacy rate was 94.7 % for patients who switched from amoxapine ; however, eight patients showed reduced efficacy compared with amoxapine. Newly initiated therapy showed an efficacy rate of 25.0 %. Imipramine was increased in five patients who switched from amoxapine and in three newly initiated patients; however, none of them showed any effect from the increased dose. Four patients wanted to have a baby, and one case of antegrade ejaculation with imipramine resulted in pregnancy and delivery using ejaculated sperm.

Conclusions : Imipramine may be an alternative, albeit less effective, treatment for patients for whom amoxapine was effective. However, the effect in newly initiated patients was small.

(Nishinoh J. Urol. **87** : 6-11, 2024)

key words : Retrograde ejaculation, imipramine, amoxapine, male infertility, ejaculation disorder