

特 集 泌尿器科学の最前線

男性機能障害

昭和大学藤が丘病院泌尿器科

佐々木春明 杉下 裕勇 黒川 一平
谷 藤 暁 山岸 元基 今村雄一郎
下山 英明 山本 健郎 太田 道也

横浜新緑総合病院泌尿器科

石川 公庸

昭和大学江東豊洲病院泌尿器科

林 圭一郎 深貝 隆志

昭和大学医学部泌尿器科学講座

七条 武志 小川 良雄

はじめに

男性機能障害を男性更年期障害 (Late Onset Hypogonadism: LOH) と勃起障害 (Erectile Dysfunction: ED) に分けて解説する。また, ED のトピックスとして, ED と動脈硬化との関連について解説する。さらに, 近年急増しており, 海外で死亡事例も報告されている偽造 ED 治療薬についても解説する。

男性更年期障害

「加齢に伴う血中男性ホルモンの低下に基づく生化学的な症候群」と定義されている (ISSAM: The International Society for the Study of the Aging Male)¹⁾。

男性ホルモンの低下が主たる原因でさまざまな症状が出現する病態で, 「加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群: Late Onset Hypogonadism)」と呼ばれている。

1. 症状

症状の中には必ずしも加齢による男性ホルモン低下のみでは説明できないものもある。

男性更年期障害の症状は大きく3つに分類される。①知的活動, 認知力, 見当識の低下および疲労感, 抑うつ, いらだち, 落胆, 不安などに伴う気分

変調などの精神・心理症状, ②関節痛, 筋力低下, 除脂肪体重の減少, 内臓脂肪の増加, 体毛と皮膚の変化, 発汗, ほてり, 睡眠障害, 骨粗鬆症などの身体症状, ③性欲低下, 勃起能の質と頻度, 夜間睡眠時勃起の減退などの性機能関連症状である。

性機能関連症状以外は女性の更年期障害における症状とまったく同じであり, 自律神経失調症を含めた多彩な臨床症状を示す。

2. 検査

1) 質問紙: 汎用されている質問紙は, ADAM (androgen decline in the aging male) 質問紙²⁾と AMS (Aging Males Symptoms rating scale) スコア³⁾であり, 日本語版が広く普及している。また, 性機能障害の診断には IIEF (International Index of Erectile Function) とその簡易型である SHIM (Sexual Health Inventory for Men) などの日本語訳質問紙が有用であり⁴⁾, うつ症状の把握には MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) や SDS (Self-Rating Depression Scale) が用いられている。

2) 血中テストステロン値: 本邦では保険診療の範囲内で行える検査には制限があるため, 遊離テストステロンの測定が推奨されている⁵⁾。

3) 一般臨床検査: 男性ホルモンは, 赤血球産生,

糖代謝、脂質への作用が知られているため、内臓脂肪肥満を基盤とするメタボリック症候群や生活習慣病もチェックする必要がある。BMI、腹囲、血圧などのほかに、血液一般、血液生化学検査、血糖値、尿検査を行う。

4) 前立腺癌の患者に対するホルモン補充は禁忌となるため、50歳以上の患者では前立腺癌の検査としてPSA検査を行うことが重要である。PSAが高値の場合は、前立腺癌の精査を優先する。さらに必要があれば骨塩定量を考慮する。

3. 診断

1) 血中遊離テストステロン値

① 8.5 pg/ml未満の場合はホルモン補充療法を行う。② 8.5～11.8 pg/mlの場合は、リスクと有用性を説明した上でホルモン補充療法を治療の選択肢として考慮する。③ 11.8 pg/ml以上の場合はホルモン補充療法を行わず、各症状に合わせた対処を行う。

2) 性機能障害の訴えが強い場合は経口勃起障害治療薬(PDE5阻害薬)を投与する。

3) 心理症状の訴えが強い場合は精神神経科医・心療内科医と相談する。身体症状が強い場合は専門医へコンサルトする。

4. 除外すべき疾患

ホルモン補充療法の除外基準は以下の疾患である。①前立腺癌、②治療開始前のPSAが2.0 ng/ml以上(ただし、2.0 ng/ml以上4.0 ng/ml未満の場合は慎重投与)、③中等度以上の前立腺肥大症、④乳癌、⑤多血症、⑥重度の肝機能障害、⑦重度の腎機能障害、⑧うっ血性心不全、⑨重度の高血圧、⑩夜間睡眠時無呼吸。

5. 治療法：男性ホルモン補充療法が主である。

1) エナント酸テストステロン：1回125 mgを2～3週毎に、あるいは1回250 mgを3～4週ごとに筋注する。ただし、ワルファリンカリウムなどの抗凝固剤との併用では、抗凝固作用が増強されることがあるため禁忌である。

2) 胎盤性性腺刺激ホルモン(hCG)：1回3,000～5,000単位を週1～2回、あるいは2週間ごとに筋注する。1)法に比較して血中テストステロンの変動が少ない利点があるが、投与回数が多くなることが欠点である。

3) 男性ホルモン軟膏：1回3 gを1日1～2回陰囊皮膚に塗布する。投与が容易で、安定した血中

濃度が得られる⁶⁾が、保険適応外である。

6. 経過観察のための検査・処置

1) いずれの治療方法も治療開始3か月ごとに自覚症状の評価を行う。効果が認められれば副作用に注意して治療を継続する。または、自覚症状が消失した場合は中止する。

2) 治療開始後の血液検査は2～4週後、3か月後、6か月後、12か月後、それ以後は1年ごととし、治療の中断や減量を判断する。

3) 男性ホルモン補充療法のリスクとして考慮すべきものは、心血管系疾患、脂質代謝、多血症(赤血球数 $6 \times 10^6/\mu\text{l}$ 以上、Hb 18.0 g/dl以上、Ht 53%以上が目安)、肝毒性、睡眠時無呼吸症候群(増悪させる)、瘻瘡、排尿障害の増悪、前立腺癌発生の懸念(現時点では補充療法による発生率は一般的罹患率と同等とされている)、精巣萎縮が挙げられる。

勃起障害

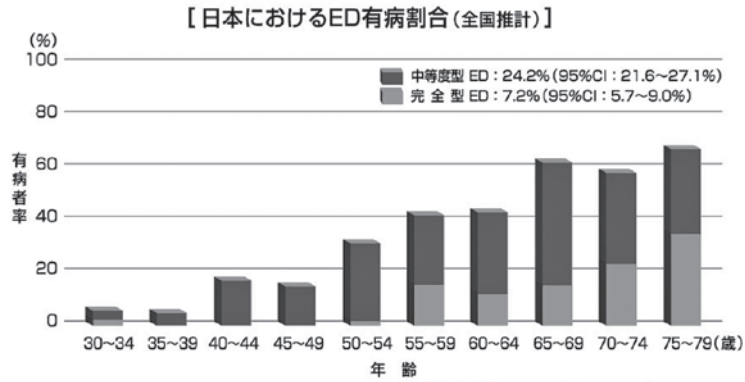
1. 定義および概念

EDは「勃起の発現あるいは維持できないために満足な性交ができない状態」と定義されている。診断はこの定義に基づき、患者本人の自己申告により診断される。その際に客観的評価として最も汎用されている問診票が国際勃起機能スコア5項目のSHIM(Sexual Health Inventory for Men)スコア日本語版⁴⁾である。

SHIMスコアは25点満点で、21点以下がEDと診断される。EDの重症度は点数により分類され、重症：1～7、中等症：8～11、軽度ないし中等度：12～16、軽症：17～21である。

しかし、SHIMスコアはあくまでも重症度分類であり、診断基準ではないため、22点以上でもEDの定義から考えると、勃起時に硬度が少し不足する場合、十分な勃起が「時々」または「たまに」発現しない場合、そして「時々」または「たまに」勃起の維持ができない場合もEDと診断され、治療の対象となる。つまり、勃起硬度がやや弱い人や持続が不十分な人、そして時々性交渉がうまくいかない人も立派な「ED」であり、当然、治療対象となる。

この定義に基づくと、本邦での中等症および重症のED患者は約1,300万人と推定されている⁷⁾。その年齢別有病率は図1に示す。なお、この統計には軽症例は含まれていないので、実際の罹患患者数は多



丸井 英二:医学のあゆみ 201(6):397,2002

図1 年齢別勃起障害有病率

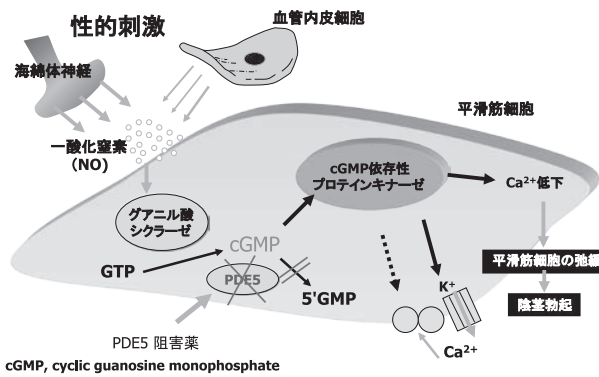


図2 勃起の発現機序とPDE5阻害薬の作用部位

Artery	Diameter(mm)	Critical events
• Penile	1-2 mm	◎ Erectile Dysfunction
• Coronary	3-4 mm	◎ Angina / MI
• Carotid	5-6 mm	◎ TIA / Stroke
• Femoral	7-8 mm	◎ ASO

文献9)を一部改変

図3 EDが心血管系イベントに先行するという血管サイズ説

くなる。

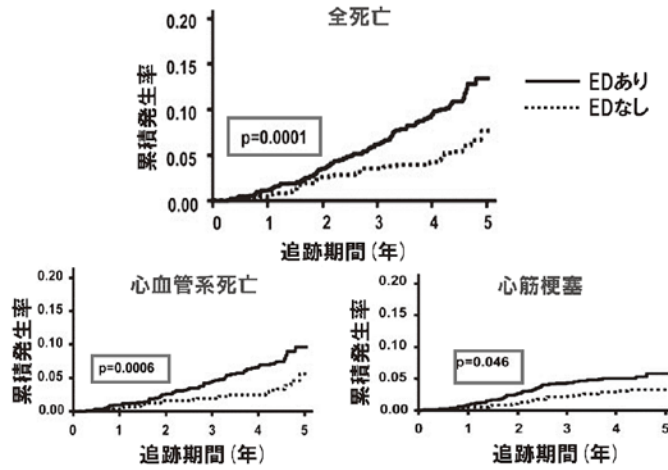
2. 勃起の発現機序と血管内皮の関係

勃起の発現機序を図2に示した。性的刺激が絶対条件であり、性的興奮に引き続き、血管内皮細胞および神経末端から分泌される一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) が陰茎海綿体平滑筋細胞に作用して発現する神経と血管の協調運動である。その伝達物質であるNOは神経末端や陰茎に分布する血管内皮および海綿体内皮に存在する。神経末端や血管内皮細胞から分泌されたNOが海綿体平滑筋内でcGCを活性化し、GTPがcGMPに変換される。cGMPにより陰茎海綿体の平滑筋が弛緩し、陰茎勃起が発現する。一方、cGMPはPDE5 (Phosphodiesterase type 5) により不活化される。つまり、血管内皮障害によりNO分泌が低下すると、cGMPが低下するため勃起の発現や勃起の維持に支障を来すことにな

る。このPDE5を阻害することにより勃起の発現・維持を補助する薬剤が経口勃起障害治療薬としてのPDE5阻害薬である。

3. 生活習慣病とEDの関係

古くから糖尿病とEDの関係は知られていたが、特に最近では、糖尿病や高血圧・脂質異常症などの生活習慣病やメタボリック症候群とEDの関係に注目されている。その理由は、EDと生活習慣病やメタボリック症候群は「動脈硬化」や「血管内皮障害」をキーワードとした共通の危険因子を有するためである⁸⁾。さらにはEDが虚血性心疾患の先駆症状であることや、EDが将来の虚血性心疾患を予測し得る独立した予測因子であることも指摘されている。その理論的根拠として、近年広く受け入れられている仮説が血管サイズ説である(図3)。同じように動脈硬化が全身に進行する場合、各臓器に血流を供



Böhm M et al: Circulation 121(2010)1439-1446

図4 心血管系疾患にED併発の有無による全死亡、心血管死、心筋梗塞の発生率

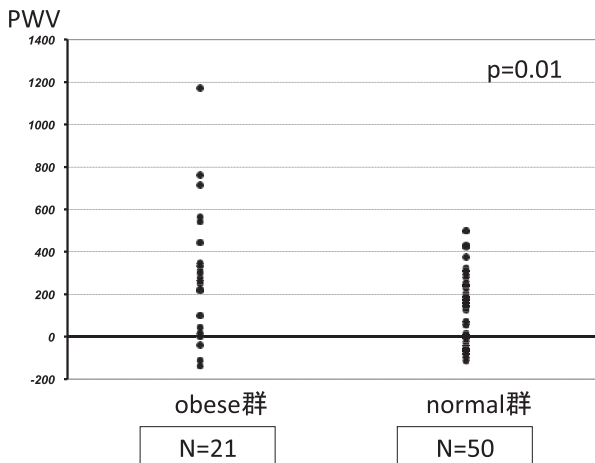


図5 血管性EDと肥満の関係 (PWVは年齢補正後)

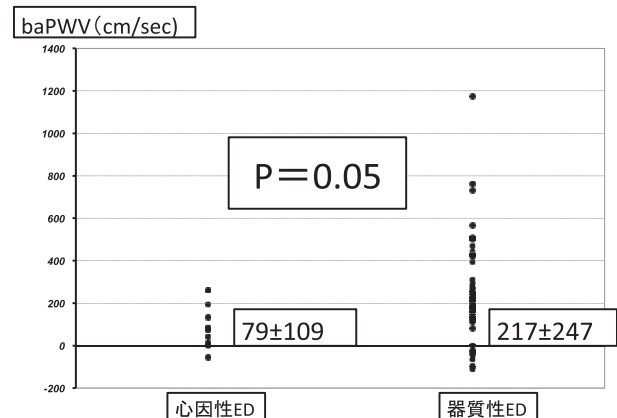


図6 心因性EDと器質性EDの比較 (PWVは年齢補正後)

給する動脈サイズに差があるため、虚血の影響は細い血管から顕在化するという考え方である⁹⁾。

また、心血管系疾患にEDを合併している患者とEDを合併していない患者を5年間追跡すると、全死亡 ($p < 0.0001$)、心血管死 ($p = 0.0006$)、心筋梗塞 ($p = 0.046$)の発生率がEDを合併している患者で有意に高くなることが報告されている¹⁰⁾(図4)。

血管性EDと肥満の関係について脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) を用いて検討した結果を図5に示す。ED患者71名を対象としてBMI 25以上をobese群、BMI 25以下をnormal群に分けて検討すると、obese群のPWVはnormal群のPWV

より有意に高く、動脈硬化の進行を示唆した¹¹⁾。また、心因性ED(勃起機能は正常と考えられる)群と器質性ED(動脈硬化が原因と思われる)群のPWVを比較した結果を図6に示した。器質性ED群のPWVは心因性ED群のPWVと比較すると有意に高く、器質性ED群では動脈硬化が進行していると判断できた¹²⁾。以上よりわれわれの検討でも、EDを自覚している患者ではEDを自覚していない人と比較して、動脈硬化が進行していることが示された。

4. 治療方針

EDの概念が一般社会に普及するにつれて治療を

表 1 PDE5 阻害剤

	クエン酸シルденаフィル バイアグラ	塩酸バルденаフィル レビトラ	タダラフィル シアリス
併用禁忌	硝酸剤	硝酸剤	硝酸剤
用量	25 mg, 50 mg (100 mg は未承認)	5 mg, 10 mg, 20 mg	5 mg, 10 mg, 20 mg
T _{max} (時間)	0.8	0.7 ~ 0.9	2
T _{1/2} (時間)	3 ~ 5	4 ~ 5	17.5
効果持続時間	7 ~ 8	7 ~ 8	36
食事の影響	吸収 / 効果発現の遅延	なし (高脂肪食では効果減弱)	なし
高齢者*	25 mg で開始	65 歳以上は 10 mg を超えない	規定なし
初回投与量*	25 mg, 50 mg	10 mg	10 mg
	*添付文書より		

希望する患者も増加しており、一般開業医を含むいずれの医療機関でも等しく治療を受けられる必要性が高まった。そこで、日本性機能学会では ED 治療を専門としない泌尿器科や内科、一般開業医などを対象として、2008 年に「ED 診療ガイドライン」を発売してその手引きとし、2012 年に改訂版が出版された。このガイドラインでは第一選択治療法として経口勃起障害治療薬 (PDE5 阻害薬) が挙げられている。現在、本邦で使用可能な薬剤は、シルденаフィル (バイアグラ)、バルденаフィル (レビトラ)、タダラフィル (シアリス) の 3 種類である (表 1)。いずれも高い安全性が証明されており、重篤な副作用がないことも知られている。

また、ED は QOL 疾患であるため生活指導も重要である。生活上の注意点はストレスをなるべく回避する。ストレスにより血液中男性ホルモン値が低下することが報告されているためである。また、動脈硬化の進行を遅らせるために生活習慣病の一般的な注意事項を指導する。

5. ED の薬物療法

ED 治療の第一選択治療法は PDE5 阻害薬である。しかし、硝酸剤が併用禁忌であるなどの PDE5 阻害薬の一般的な注意事項を念頭に置く必要がある。

本邦でのシルденаフィルの認可量は 25 mg と 50 mg であり、海外での 100 mg と異なっている。しかし、動脈硬化のリスクファクターを有する患者においては 50 mg でも効果が不十分であることが報

告されている¹³⁾ため、効果不十分の場合には十分なインフォームドコンセントのもとに増量を勧める。

具体的な処方例は、①バイアグラ錠 50 mg、性交前 1 時間に 1 錠。投与間隔は 24 時間以上あける。②レビトラ錠 20 mg、性交前 1 時間に 1 錠。投与間隔は 24 時間以上あける。③シアリス錠 20 mg、性交前 1 時間に 1 錠。投与間隔は 24 時間以上あける。

PDE5 阻害薬の有害事象は共通であり、頭重感、ほてり、鼻閉、胃腸症状など血管拡張による一般的なものであり、重篤なものは報告されていない。

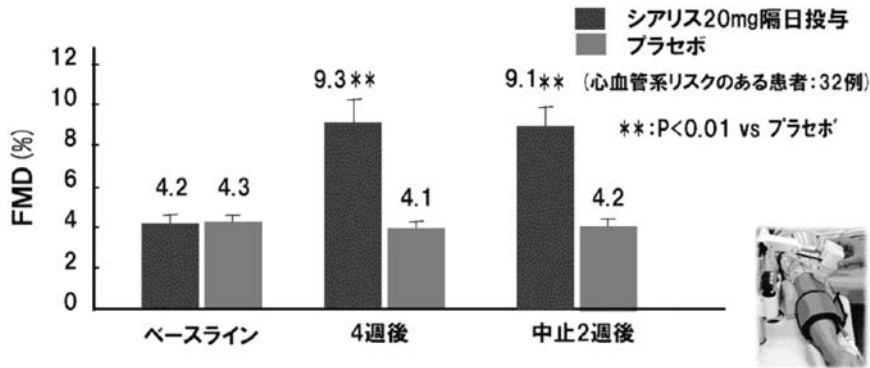
6. PDE5 阻害薬の血管内皮修復作用の可能性

最後に、PDE5 阻害薬には抗動脈硬化作用や血管内皮障害修復作用が示唆されている。NO (一酸化窒素) 依存性の血管内皮機能を評価する FMD (Flow mediated dilatation) を指標として、PDE5 阻害薬を 4 週間服用すると FMD が有意に上昇することが示されている。また、内服薬を中止後 2 週間でもその効果が持続していることが示唆されている¹⁴⁾(図 7)。

われわれの検討で、PDE5 阻害薬を定期的に内服することにより血管の硬さの指標である PWV が改善した¹⁵⁾ことから、腎機能障害患者にとっては ED 治療のみならず抗動脈硬化という観点からも重要と思われる。

偽造経口勃起障害治療薬

偽造医薬品の WHO による定義は、「故意または不正に真正医薬品に似せて製造されたもの」であ

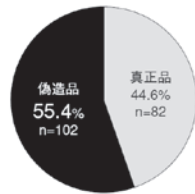


血流依存性血管拡張反応 (FMD: FLOW-MEDIATED DILATATION)

Giuseppe M.C. et al. Eur.Urol. 47 (2005) 214-222

図 7 PDE5 阻害薬の血管内皮機能に対する作用

インターネット総合調査結果



調査国別結果

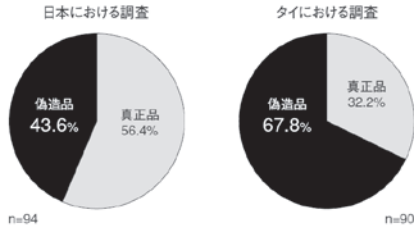


図 8 PDE5 阻害薬の偽造品の割合

る。偽造医薬品は、医薬品としての品質について全く予測ができず、その内容物は、不純物、間違っただ量の有効成分や全く効果のない成分で構成されていること、さらには品質保証が出来ない不正なまたは不潔な場所で製造されているとされる。

ED 治療薬である PDE5 阻害薬については、他の薬剤に比べて相当多くの偽造薬が国内に流通していると推測される。偽造医薬品は主にインターネット等の非正規ルートを通じ、多く流通しているが、その正確な実態は不明である。われわれは医薬品適正使用と患者の健康被害を防ぐという観点から、インターネットによりどのくらいの割合で、偽造品が国内に持ち込まれているかを把握することを目的とし

た研究を行った¹⁶⁾。日本とタイの調査会社に依頼し、日本人向けにバイアグラ[®]、レビトラ[®]、シアリス[®]を販売している「個人輸入代行」等と称するインターネットサイトから、1 サイトにつき各ブランド 1 サンプル (合計 3 サンプル) ずつ、合計各ブランド 60 サンプルを目標に購入した。

その結果、インターネット流通の 55.4% が偽造品であり、調査国別では日本では 43.6%、タイでは 67.8% が偽造品であった (図 8)。

偽造医薬品の中には、有効成分の含有量が表示と異なるもの、有効成分を含まないものが見られ、健康被害の実態は明らかではないものの品質の保証はできなかった。また、真正品と偽造品を外観上で見分けることは困難であった。偽造品の流入ルートもさまざまであり、サーバーの所在地、送付先などにより真正品と偽造品を見極めることは困難であった。

偽造医薬品はインターネットを利用した個人輸入により国内に流入しており、個々に輸入した医薬品が安心して服用できるものかどうか見分けることは極めて困難であり、健康被害を受ける可能性を否定できないことから、広く注意喚起が必要である。

文 献

- 1) Morales A, Lunenfeld B, International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *Aging Male*. 2002;5:74-86.

- 2) Morley JE, Charlton E, Patrick P, *et al.* Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000;49:1239-1242.
- 3) Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, *et al.* A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male*. 1999;2:105-114.
- 4) 木元康介, 池田俊也, 永尾光一, ほか. International Index of Erectile Function (IIEF) およびその短縮版である IIEF5 の新しい日本語訳の作成. 日性会誌. 2009;24:295-308.
- 5) 並木幹夫, 赤座英之, 鳥居 徹, ほか. 加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き. 日泌会誌. 2007;98:np1,1-22.
- 6) 馬場克幸, 中澤龍斗, 中目真理子, ほか. 男性更年期障害患者におけるテストステロン軟膏の有効性の検討. 日性会誌. 2005;20:19-24.
- 7) 丸井英二. わが国における ED の疫学とリスクファクター. 医学のあ. 2002;201:397-400.
- 8) Kloner RA. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors. In *Heart Disease and Erectile Dysfunction*. New York: Humana Press; 2004. pp39-49.
- 9) Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol*. 2003;44:352-354.
- 10) Bohm M, Baumhakel M, Teo K, *et al.* Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation*. 2010;121:1439-1446.
- 11) 林圭一郎, 佐々木春明, 五十嵐敦, ほか. 動脈硬化に影響する因子の検討. 日性会誌. 投稿中.
- 12) 林圭一郎, 佐々木春明, 山本健郎, ほか. ED 患者における血管病変について. 日性会誌. 2012;27:41-47.
- 13) 太田道也, 佐々木春明, 島田 誠, ほか. クエン酸シルデナフィル無効例の検討. 日性会誌. 2006;21:241-248.
- 14) Rosano GM, Aversa A, Vitale C, *et al.* Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol*. 2005;47:214-222.
- 15) 佐々木春明, 林圭一郎, 山本健郎, ほか. PDE5 阻害薬の少量持続投与による血管病変に対する効果. 日性会誌. 2012;27:49-55.
- 16) 佐々木春明, 永尾光一, 石井延久, ほか. インターネットを介した偽造 ED 医療品 4 社合同調査. 日性会誌. 2010;25:19-28.