

PDE-V阻害薬の薬理学的特性の差異

札幌医科大学医学部細胞生理学講座 教授
當瀬 規嗣

1984年北海道大学医学部卒業、1988年同大学院医学研究科（薬理学）修了。同医学部薬理学第二講座助手、米国シンシナチ大生理学講座客員研究員、札幌医科大学医学部生理学第一講座（現、細胞生理学講座）助教授を経て、1998年同講座教授（現職）に就任。2006年から2010年まで札幌医科大学医学部長。



紹介

現在3種類あるPDE-V阻害薬について、その半減期の長さだけでなく焦点をあわせたものばかりの紹介で、その本質的な、最も重要な特徴については全く語られていないのが、不思議に思われてならない。

その本質的な問題点を検討した下記の論文、
Lau L-C, Adaikan PG. :Mechanisms of direct relaxant effect of sildenafil, tadalafil and vardenafil on corpus cavernosum. Eur. J. Pharmacol. 541:184-190 2006.
があまり読まれていないのは、その検討内容がかなり専門的な分析であり、いわば難解であることにもよるのではと感じている。

そこで、平滑筋研究の第一人者である札幌医大前医学部長・當瀬規嗣・生理学教授に、この論文を判りやすく、簡単に纏め的な抄訳をして頂いた。

同教授は、つい最近渡米してTadalafilブームを目の当たりにして、この論文の理解が進んで使用内容が変わりつつあるのではないかと感じたと言っておられた。これは、若い年代はともかく、中年男性への血管治療学的立場から、QOL医学からの無自覚夜間勃起・早朝勃起維持を狙ったPDE-V阻害薬の臨床応用が、次第に重視される国際的な流れが出てきていることを物語っているとも言える。その治療学的流れが、我が国でもそろそろAnti-Aging 臨床にも導入されるべきではないかと私考しているが、その意味でも今回當瀬教授に紹介論文を是非にと、お願いした次第である。

日本臨床男性医学研究所 熊本悦明

現在、ED治療薬として、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルの3薬剤が臨床使用されている。これら3剤は共に

ホスホジエステラーゼV型（PDE-V）阻害作用をもつ。この作用により血管平滑筋内で神経刺激などにより増加したcGMPの分解を阻止し、cGMPを高濃度に保つことにより平滑筋が弛緩する。この平滑筋弛緩あるいは血管拡張が、勃起持続をもたらすと考えられている。

しかし、この3剤のPDE-V阻害作用は細かい点で異なっており、一番強力、つまり低濃度で作用をもたらすのがシルデナフィルであり、長時間作用型であるのがタダラフィルである。このようなPDE-V阻害作用の違いから、3剤の臨床での使い分けが行われている。

ただ、これら3剤の臨床効果がPDE-V阻害作用のみで説明できるかという点、そうではない。もちろん、薬剤には副作用はつきものであるが、これら3剤の場合には主作用である血管拡張の作用機序が複数存在するのである。

このポイントに焦点を当てた基礎的研究論文が、すでに発表されている。(Mechanisms of direct relaxant effect of sildenafil, tadalafil and vardenafil on corpus cavernosum. Lau L-C, Adaikan PG. Eur. J. Pharmacol. 541:184-190 2006.)

この研究では、3剤共通の作用であるPDE-V阻害作用を除いた実験条件での、3剤のウサギ陰茎海綿体弛緩作用の比較を行っている。(図1) そもそも陰茎海綿体の弛緩は、陰茎内の自律神経から放出される一酸化窒素（NO）が血管平滑筋内のグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP濃度を上昇するためにおこる。PDE-V阻害作用は、このNO-cGMP系が働くことを前提にして、cGMPの分解を阻止して血管弛緩を持続させるのである。したがって、NO合成酵素やグアニル酸シクラーゼの活性を抑制してしまえば、cGMPが増加しないのでPDE-V阻害作用は無効となる。そこで、事前にNO合成酵素阻害薬であるN-nitro-L-arginineやグアニル酸シクラーゼ阻害薬であるODQを投与しておき、その存在下にノルアドレナリンで海綿体を収縮させ、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルの3剤の弛緩反応を観察した。

もし、3剤がPDE-V阻害作用のみを示すのであれば、弛緩反応は起きないはずであるが、比較的高濃度ではあるが、3剤とも弛緩反応を引き起こしたのである。このことは、3剤の海綿体弛緩作用にはPDE-V阻害作用に加えて、他の作用機序が加味されていることを示している。この作用はおそらくノルアドレナリンによって活性化するレセプター作動性カルシウムチャネルに対する直接的抑制作用と推察できる。ただ、タダラフィルによる弛緩反応はごく弱く、他と比較するとその他の弛緩機序の関与は少ないと考えられるのである。

NO-cGMP系を抑制した実験条件で、ノルアドレナリンはレセプター作動性カルシウムチャネルの活性による収縮作用を示

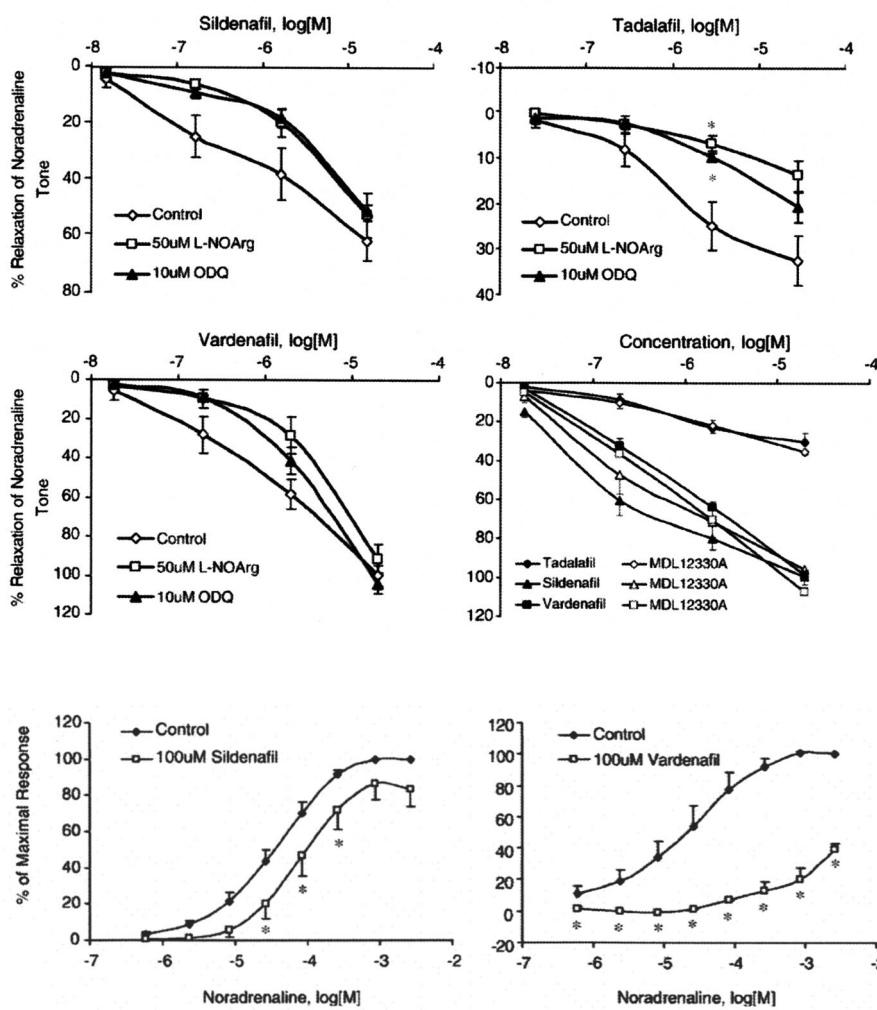


図1 N-nitro-L-arginine (L-NOArg) やODQを事前に投与した上で、30 μ Mのノルアドレナリンで収縮させたウサギ陰茎海綿体に対するPDE-V阻害薬（シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル）の弛緩作用。なお、右下の図は3剤の弛緩作用に対するMDL12330A（アデニル酸シクラーゼ阻害薬）の影響を見ているが、3剤の弛緩作用にアデニル酸シクラーゼは関与しないことが示されている。（論文 Eur.J.Pharmacol. 541:184-190 (2006) の図2）

図2 ウサギ陰茎海綿体におけるノルアドレナリンの収縮反応。標本はN-nitro-L-arginineを前処置してNO-cGMP系を遮断した状態としている。ノルアドレナリンの累積投与を行い、収縮反応を観察しコントロールとする。一旦ノルアドレナリンを洗い出して、PDE-V阻害作用3剤をそれぞれ標本に処置して、その存在下で2回目のノルアドレナリンの累積投与を行う。シルデナフィルとバルデナフィルはノルアドレナリンの反応曲線を右下方にシフトさせたが、タダラフィルは作用を示さなかった。（論文 Eur.J.Pharmacol. 541:184-190 (2006) の図3-5を改変）

すが、これに対して、シルデナフィルは競合的拮抗作用を示し、バルデナフィルは非競合的拮抗作用を示した。これら2剤の海綿体弛緩作用にはレセプター作動性カルシウムチャネルに対する拮抗作用が含まれていることが分かった。（図2）しかし、タダラフィルはノルアドレナリンに対する拮抗作用を全く示さなかった。

一方、レセプター作動性カルシウムチャネルとは別に平滑筋に存在する、電位依存性カルシウムチャネルの活性化による海綿体収縮反応に対して、シルデナフィルとバルデナフィルは抑制作用を示したが、タダラフィルは非常に弱い抑制作用しか引き起こさなかった。

これらの実験により、シルデナフィルとバルデナフィルはPDE-V阻害作用以外の血管拡張作用として、レセプター作動性カルシウムチャネルと電位依存性カルシウムチャネルの抑制作用を併せ持つことが明らかとなったが、タダラフィルにはこ

れらの作用が弱く、3剤の中では比較的選択的なPDE-V阻害薬としての特性を有することが明らかとなった。

さて、この論文の知見を臨床に当てはめてみると、以下のことがいえるであろう。まず、勃起反応に対する交感神経の阻害作用はシルデナフィルとバルデナフィルでよく排除できると推定でき、精神的緊張でもたらされる勃起不全の治療には向いていると考えられる。一方、タダラフィルは長時間作用型であることを加味すると、非性交時において海綿体血流を改善して、これを維持することが可能であると考えられる。とくに強い血管拡張作用を示さないことは、長期投与でののぼせや頭痛といった副作用を回避できる利点があると考えられる。タダラフィルの長期投与は血管機能自体の改善やアンチエイジングに対する効果が期待出来ると思われる。

これら3剤の薬理学特性の違いをよく理解することで、ED治療の幅が広がることを期待している。

デュタステリドはメンズヘルスにとって悪玉か、善玉か？

札幌医大泌尿器科 准教授

舩森 直哉

1988年 札幌医科大学卒業
1988年 札幌医科大学泌尿器科研究生
1994年 同助手
1998年 Dept. of Urologic Surgery, Vanderbilt University, Nashville, TN, Research Fellow
2001年 札幌医科大学泌尿器科講師
2006年 同助教授
2007年 同准教授
専門分野：泌尿器科腫瘍、前立腺肥大症、性同一性障害



2009年9月に5 α 還元酵素阻害薬であるデュタステリド（アボルブ®）が本邦においても承認されました。以前の本ニューズレターにも記載させていただきましたが（Vol.04 Oct.2009）、前立腺肥大症の発生・進展にはジヒドロテストステロン（DHT）が必要です。DHTは5 α 還元酵素によりテストステロン（T）から変換されて産生されますが、前立腺肥大症では1型と2型の双方の5 α 還元酵素の発現増加を認めます。デュタステリドはこれらの5 α 還元酵素を阻害してDHT濃度を減少させることにより、前立腺の縮小に働きます（図）。下部尿路症状や尿流量を改善し、また、尿閉の発生や侵襲的治療への移行も長期にわたって抑制します。2011年に発刊された前立腺肥大症診療ガイドラインにおいては、前立腺腫大が明らかな場合はデュタステリドの使用・併用が推奨され、臨床現場での使用が急増しています。

デュタステリドの投与により、前立腺組織内および血中のDHT濃度は約90%低下します（図）。一方、T濃度は前立腺組織内で30～40倍に増加したとの報告もあり、血中Tも10～20%程度上昇します。血中T上昇の正確な機序は不明ですが、DHTの低

下により中枢へ負のフィードバックがかかってLHが上昇する機序は証明されていません。Tの代謝低下により前立腺組織内で増加したTが血中に流入する、DHTの低下が精巣ライディッヒ細胞からのT産生を直接刺激することが原因として推測されています（図）。

Tは活力、性欲、筋肉量や骨密度の維持などに重要です。T補充がLOH症候群の改善に有効なのは言うまでもありません。したがって、血中T値の上昇を示すデュタステリドは、性機能を含めたメンズヘルスの観点からは善玉とも推測されます。一方で、国内と国外のプラセボを使用した無作為化比較試験のいずれにおいても、少ない頻度ながらデュタステリドによる性機能障害の有意な増加を認めています。また、発現した性機能障害は薬剤中止後も不可逆性であったとの報告もあります。これらの観点からはデュタステリドは悪玉です。先述しましたように、デュタステリドによりDHTは極端に低下、Tはやや上昇します。このようなホルモン環境の変化はメンズヘルスに実際にどのような影響を及ぼすのでしょうか？

結局、現時点ではっきりしていないのは、DHTがいったいどのような生理的意義を有するのかということです。2型5 α 還元酵素を先天的に欠損する男性では、血中DHT濃度は正常の約1/3に減少していますが、血清T濃度は正常男性とほぼ同様に保たれています。思春期以降、前立腺は未成熟のままですが、陰茎の増大や筋肉量の増加などの部分的な男性化は起こり、性欲や勃起能も正常とされています。この事実をみるとDHTは性機能にはあまり重要な意味を果たしていないのではとも考えられます。一方で、複数のRCTにおける5 α 還元酵素阻害薬による性機能障害の一致した結果は、DHTの低下が集団全体としては性機能に明らかに悪影響を及ぼすことを示しています。動物実験では5 α 還元酵素阻害薬によるDHT低下により陰茎海綿体における一酸化窒素合成酵素（NOS）活性が抑制され勃起能の低下が起こること、DHTの補充により去勢ラットのNOS活性と勃起能が回復することが報告されています。また、5 α 還元酵素阻害薬により、うつ症状が増悪したとの報告もあります。

最近の慶応大学からの報告を見ますと（排尿機能学会, 2011, P-060）、Aging males' symptoms (AMS) スコアが37点以上（中等症以上）、早朝の勃起回数の自覚低下が重症以上（AMSスコアQ16が4点以上）、遊離Tが11.8 ng/ml以下の前立腺肥大症患者に対してデュタステリドを投与したところ、総Tおよび遊離Tの上昇を認め、国際前立腺症状スコアのみならずAMSスコアの改善も認められています。すなわち、ある特徴を持った個人に対しては、5 α 還元酵素阻害薬は、DHT低下による前立腺体積の縮小により下部尿路症状を改善するのみならず、T上昇により性機能を含めたメンズヘルスの向上に働く可能性もあるわけです。Tが低い症例ほどデュタステリド投与後のT上昇が著明で、そのような症例ではBody Mass Indexの低下が認められたとの韓

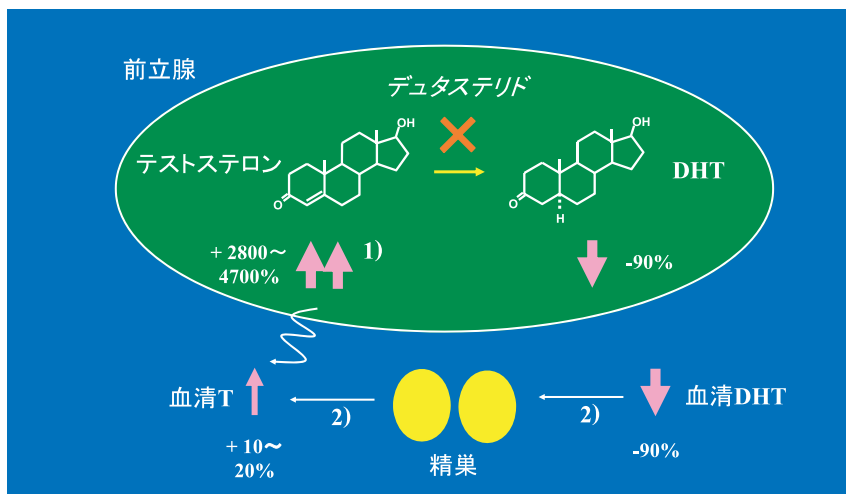


図 デュタステリドの作用機序と、血清テストステロン上昇の機序の仮説。

1) テストステロンの代謝低下、2) DHTの低下がライディッヒ細胞からのテストステロン産生を直接刺激

国からの報告もこれを支持します。

おそらくは、5 α 還元酵素阻害薬によるDHT低下とT上昇の変動の程度は、下部尿路症状、LOH症状および性ホルモンの基礎値が多様な個人個人で異なっており、このようなホルモン変動の差異が、効果と副作用の発現に影響を及ぼしていると推測されます。いずれにしても、デュタステリド投与前後の前立腺体積、前立腺特異抗原値、下部尿路症状、尿流動態、血清ホルモ

ン値（LH、FSH、T、遊離T、DHT、E₂など）、勃起能（主観的および客観的評価）、LOH症状、脂質代謝、造血機能、骨代謝、女性化乳房などの副作用のデータを集積することが必要です。これらのデータを集団として前後で比較するのではなく、個々人内で連結して俯瞰することにより、以上のジレンマに対する回答の一端が明らかになるのではと期待しています。

テストステロンと認知機能

東京大学大学院医学系研究科加齢医学 准教授

秋下 雅弘

1985年 東京大学医学部卒
1996～1998年 スタンフォード大学研究員、続いてハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病院研究員
2000年 杏林大学医学部高齢医学講師
2002年 杏林大学医学部高齢医学助教授
2004年 現職(2007年職名変更)



はじめに

テストステロンの認知機能に対する作用に注目が集まってきた。元来、テストステロンは脳に作用して意欲を増し、行動を活発にする作用があることは知られているが、LOH（Late-onset hypogonadism）症候群の一病型として認知機能障害が出現するとの知見が広まってきたためである。以下に、テストステロンと認知機能、認知症との関係について自身の研究を中心に解説する。

テストステロン濃度と認知機能の関連

これまでにいくつかの欧米の疫学研究が地域在住高齢男性の血清テストステロン濃度の低下と認知機能低下もしくは認知症との関連を報告しており、表1にまとめた。しかし、関連が無か

表1. 高齢男性のテストステロンと認知機能もしくは認知症発症との関連を検討した海外のコホート研究

1. Barrett-Connor E et al: Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. J Clin Endocrinol Metab 84:3681-5, 1999.
2. Yaffe K et al: Sex hormones and cognitive function in older men. J Am Geriatr Soc 2002 2002.
3. Moffat SD et al: Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in Longitudinal Study of Aging J Endocrinol elderly men (Baltimore Aging). Clin Metab 2002.
4. Chu LW et al: Bioavailable testosterone predicts a lower risk of Alzheimer's disease in older men. J Alzheimers Dis. 2010.

ったとする報告もいくつかみられ、認知機能やテストステロンのレベル、年齢など、対象の性質により結果が異なることが考えられる。

筆者らの軽度要介護高齢男性108名を対象とした横断的検討¹⁾では、総テストステロンおよび遊離テストステロンは、認知機能のみならず、ADL（日常生活動作）や意欲の指標とも正相関した。また、物忘れ外来通院中の男性患者52名（年齢77 $\pm$ 6歳、開始時のMMSEスコア24 $\pm$ 4）を追跡したところ、遊離テストステロン濃度が下位1/3の群では2年目および3年目にMMSEの有意な低下がみられた（図1）²⁾。逆に、上位の群では薬物療法なしでも3年目までは有意な認知機能低下がみられなかった。

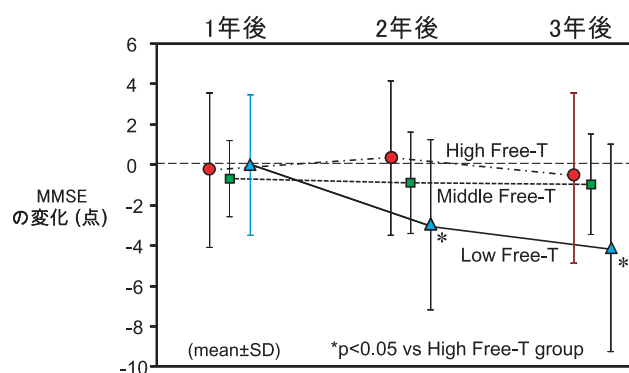


図1. 物忘れ外来男性患者の血清遊離テストステロン濃度と認知機能（Mini-Mental State Examination, MMSE）の変化（文献2）より引用）

認知機能に対するテストステロン補充療法の効果

高齢者に対するアンドロゲン補充療法により、認知機能や気分、筋力・運動機能の改善といった効果がみられるとの報告³⁾がある一方で、効果がなかったとする報告⁴⁾も多く、コホート研究と同様に、健常高齢者と虚弱高齢者・患者での反応性の違い、テストステロン製剤の種類と投与方法・期間の違いなどが効果の差につながっている可能性がある。

筆者らの軽度認知機能障害～軽症アルツハイマー型認知症男性患者を対象とした小規模研究⁵⁾では、testosterone undecanoate（日本未承認）40 mg/日を投与し、非投与群と比較したところ、HDSR、MMSEともに有意な改善効果を認めた（図2）。中高年者の使用量の半分程度で補充療法を行ったせいもあると思われるが、この際、暴力的言動といった自他覚的有害事象も、肝機能や前立腺特異抗原の増加などの検査値異常もみられなかった。

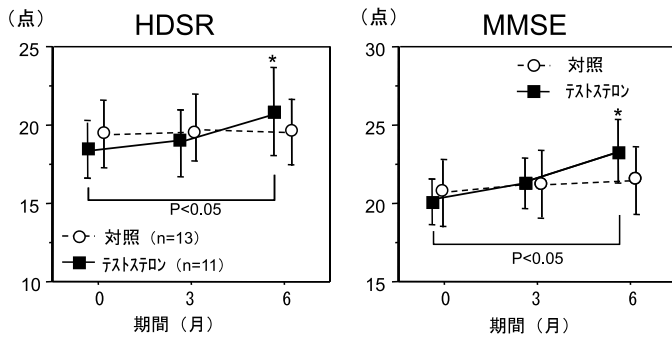


図2. 軽度認知機能障害～軽症アルツハイマー型認知症男性患者に対するアンドロゲン補充療法の効果 (文献5) より引用)

HDSR: 改訂長谷川式知能評価スケール、MMSE: mini-mental state examination

*P<0.05 vs 対照群

表2. テストステロンが認知機能改善に作用する機序

1. A β 毒性に対する神経保護
2. A β 産生抑制/ β セクレターゼ抑制
3. A β 分解促進/ネプリライシン増加
4. アセチルコリン増加
5. 血流など血管機能改善
6. NO増加作用
7. 抗酸化作用

A β : アミロイド β , NO: 一酸化窒素

文献

- 1) Fukai S et al: Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int* 9:282-9, 2009.
- 2) Nagai K et al: Relationship between testosterone and cognitive function in elderly men with dementia.
- 3) Gruenewald DA et al: Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 51:101-115, 2003.
- 4) Emmelot-Vonk MH et al: Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 299:39-52, 2008.
- 5) Fukai S et al: Effects of testosterone in older men with mild-to-moderate cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 58:1419-21, 2010.
- 6) Ota H et al: Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS ONE*. 2012;7:e29598.

おわりに

テストステロンが認知機能改善に作用する機序として表2のような多面的作用が挙げられている。筆者らの認知症を呈する老化促進マウスを用いた実験では、テストステロン投与により認知機能と海馬の神経細胞、周辺の血管細胞の老化形質改善がみられたが、NO合成阻害薬投与により効果は減弱した⁶⁾。今後は作用機序の究明も一層進むことが期待される。

一方、テストステロン投与の効果をみた臨床研究はまだ少なく、どの時期にどのくらいの量を使えばよいかなど解明するべき点が多い。また、エストロゲンと同様、発がん性など安全性と効果の両面から評価していく必要がある。ただ、加齢に伴い減少するテストステロンを補うことで、ますます増加する認知症を予防・治療するという考えは大変興味深く、今後検討していくべき命題だと思われる。

ED患者における血管病変について

昭和大学藤が丘病院泌尿器科¹⁾、横浜新緑総合病院泌尿器科²⁾

佐々木春明¹⁾、林圭一郎¹⁾、山本健郎¹⁾、菅原草¹⁾、青木慶一郎¹⁾、太田道也¹⁾、石川公庸²⁾

1986年3月 昭和大学医学部卒業
2003年5月 昭和大学横浜市北部病院泌尿器科助教授
2006年7月 昭和大学藤が丘病院泌尿器科助教授
2007年4月 昭和大学藤が丘病院泌尿器科准教授
2008年5月 昭和大学藤が丘病院泌尿器科医長 (准教授)
現在に至る

2007年2月 第17回日本性機能学会東部総会会長

所属学会

日本泌尿器科学会: ボーディングメンバー・専門医・指導医
日本性機能学会専門医: 東部支部長・理事・総務委員長・編集委員会委員
専門医制度委員会委員・専門医試験委員・ED診療ガイドライン作成委員会委員

日本Men's Health 医学会 評議員

日本アセアンMen's Healthおよび加齢男性医学会 理事



はじめに

勃起障害 (ED: Erectile Dysfunction) の多くの原因は動脈硬化性変化による血管内皮障害と血流障害が原因と考えられている。血管内皮障害は糖尿病や高血圧、脂質異常症、肥満などの生活習慣病の患者で高頻度に認められ、全身疾患としてとらえられている¹⁾。

生活習慣病では、EDを高率に合併することも広く知られている。また、近年、EDは生活習慣病のうち生命危機に直結する心血管系イベントの先駆症状であることが強調されている。

2010年にBohmらは心血管系疾患を有する患者を5年間追跡調査を行い、EDを合併している患者はEDを合併していない患者より、全死亡、心血管死の頻度が有意に高く、心筋梗塞の発生率が高いということを報告した²⁾。

EDと生活習慣病は、「動脈硬化」という共通のリスクを共有していることから、ED患者では動脈硬化が進行していることが考えられる。

EDを合併する高血圧患者では、EDを合併しない高血圧患者と比較すると、血管内皮のNO (一酸化窒素) に依存する血管拡

張反応が有意に低下しており、また、総頸動脈でのIMT (intima-media thickness: 内膜中膜複合体厚) が有意に増加していることも報告されている。さらにPWV (pulse wave velocity: 脈波伝播速度) も高いことが報告されている³⁾。

今回、器質性EDに血管病変が関係しているかどうかを知るために、器質性ED患者と心因性ED患者での血管病変について検討した。

対象と方法

EDを主訴として受診したED患者55例を対象とした。器質性EDと心因性EDの診断は問診で行った。なお、すべての対象患者は、1か月に1回以上の性交またはマスターベーションの機会があり、性的活動が保持されていると判断できた。

精神病性ED、薬剤性EDおよび骨盤内手術後などの神経性EDは除外した。

55例は、初診時にPWV(Pulse wave velocity) と頸動脈エコーを施行した。

年齢は26~75歳で、中央値は53歳であった。心因性ED群は10例、器質性ED群は45例であった。

検討項目は、PWVおよび頸動脈プラークについて検討した。

PWVは左右どちらかの高い方の値から患者の該当年齢の平均値の差を2群で比較した。年齢別PWVは2003年の発表された10000人規模の健常人の年齢別のbaPWVを参考とした⁴⁾。頸動脈プラークの有無について2群間で比較した。

結果

①PWVの比較: 心因性ED群のPWVを図1に示す。器質性ED群のPWVを図2に示す。年齢+SDを超えている率は、心因性ED群で30.0%、器質性ED群で57.8%であり、年齢+2SDを超えている率は、心因性ED群では認められなかったが器質性ED群では28.9%であった (表)。

②頸動脈プラークの有無: 頸動脈エコーで総頸動脈・内頸動脈・外頸動脈のいずれかにプラークを認めた患者は、心因性ED群では20.0%であったが、器質性ED群では70.7%と高値であった (表)。

まとめ

器質性ED患者では、心因性ED患者と比較するとPWVが高値であった。さらに、頸動脈エコーでプラークを認める頻度が高かったことから、器質性ED患者では動脈硬化が進行していることが示された。

文献

- 1) Guay. AT. Relation of endothelial cell function to erectile dysfunction: implications for treatment. Am J of Cardiology 2005. 96(12B): 52M-56M
- 2) Bohm M, Baumhakel M, Teo K, Sleight P, Probstfield J, Gao P, Mann JF, Diaz R, Dagenais GR, Jennings GL, Jansky P, Yusuf S. 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(12): 1439-1446

- 3) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Loakeimidis N, Rokkas K, Tsekoura D, Vasiliadou C, Stefanadi E, Askitis A, Stefanadis C. J. Hypertens. 2008. 26(9): 1829-1836
- 4) Hirofumi Tomiyama, Akira Yamashina, Tomio Arai, et al: Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement - a survey of 12517 subjects. Atherosclerosis 166: 303-309, 2003

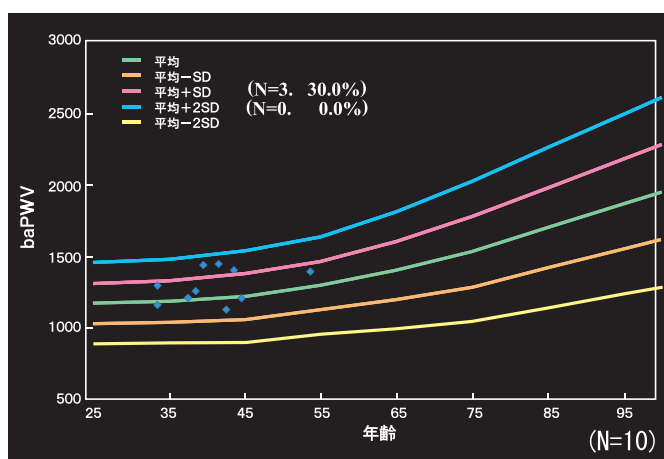


図1 心因性勃起障害群

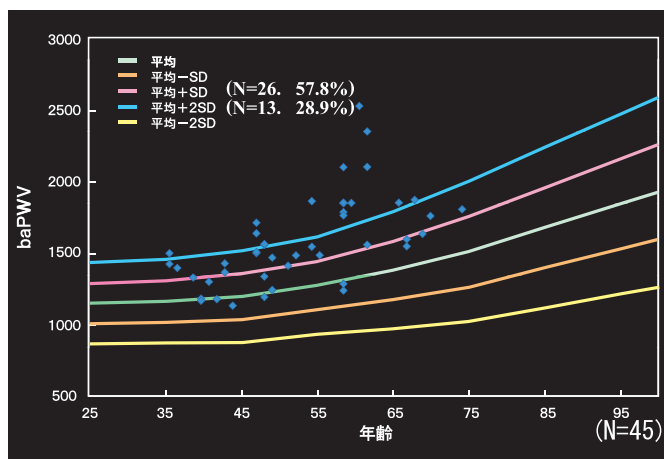


図2 器質性勃起障害群

表

①PWVの比較		
	+SD (%)	+2SD (%)
心因性勃起障害群	30.0	0.0
器質性勃起障害群	57.8	28.9
②プラークを認めた症例		
心因性勃起障害群	10例中2例 (20.0%)	
器質性勃起障害群	41例中29例 (70.7%)	

男性医学は第2 Stageに 入りつつある！



日本Men's Health医学会理事長

日本臨床男性医学研究所所長

熊本 悦明

§ はじめに

前回のNews letter (Vol.8) に“男性更年期障害治療Guide lineに問題あり”と言う報告をしたが、それをもう一歩進めて、臨床男性医学が現在抱えている問題点につき、私見を述べさせて戴きたい。

臨床男性医学の中心はやはり男性ホルモン、ことに精巣よりのTestosteroneの臨床効果の研究であり、それが男性の生活活性やQOL維持の為、如何に“男性力”を、臨床的に創り上げていくかに焦点を合わせ発展してきている。

ただ現在の男性ホルモン学臨床の内容は、今までの知見を中心に取敢えずそれまで無視されてきた臨床応用や普及に、関連者達が啓蒙を中心に努力・邁進して来たといつて良い。しかしその努力が少し落ち着いて来ると、検討し直しておくべき問題が少しずつクローズアップされて来たのではないだろうか？ それを現時点で再検討して、より充実した臨床男性医学に発展させ、新たな第2 Stageに入るべき時点に、今や来ていると感じている。

筆者が感じている問題点を、以下に少し取り敢えず挙げてみたい。

§ A：男性ホルモン悪役説を打破すべし

先ず第1に感じていることは、臨床男性医学の現場において、一般市民のみならず殆どの医師達が、何故か男性ホルモン悪役説に取り付かれており、男性ホルモン治療を敬遠している傾向が強いという事実をひしひしと、日々感じている。

加齢性変化の中心に男性にも大事な男性ホルモン低下があり、それが医学的問題を惹き起している事への医学的関心が、我が国では極めて低いのが、誠に滑稽としか言いようがない。今や男性の肥満やメタボリック症候群の改善、また心筋梗塞予防などに男性ホルモンがかなり有効と言う報告が国際的にはもはや常識化されている現在でも、例の“メタボドミノ”の中に性ホルモンが欠けているのが象徴的なのではないだろうか？

そして、前立腺癌を発生させ易いなどを筆頭に、驚くほどの多様な問題発生を論じ、市民は“男性ホルモンはオッカナイ”などと思わせる程の恐怖感さえ植えつけられ、男性ホルモン投与を避けようとしているのには、驚かされ続けている。それが何故か、ここで論ずる興味はないが、改めて強調するまでもなく、少なくともそれなりのチェックを行ないながら男性ホルモンを投与すれば殆ど問題とする副作用もなく、そのメリットは

計り知れないものがある。兎に角、この迷信に似た男性ホルモン悪役説を打破することが、我が国に於ける、少なくとも中高年男性の各種QOL障害疾患治療学への貢献度は大きく、元氣のない我が男性達の男性力を復活させることになると言っても過言ではない。

§ B：血中Testosterone評価の問題点

諸外国ではBioavailable Testosterone (Bio-T) 測定が勧められているが我が国では、経済的また保険診療上の制約から、その普及が困難なのでimmunoassayによるFree Testosterone (F-T) 測定を一般臨床に応用している。

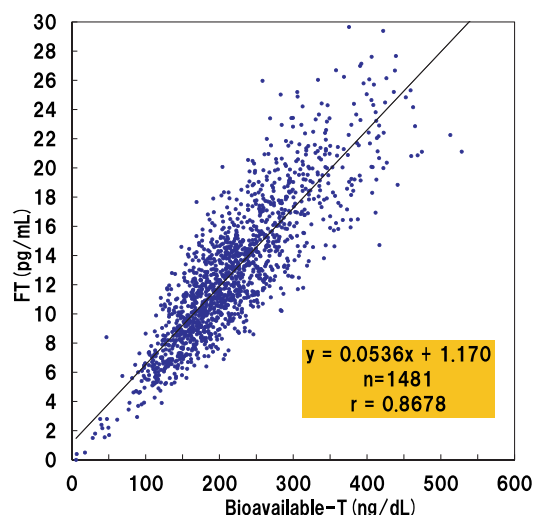


図1 Bio-TとF-Tの相関（熊本2012）

そのBio-TとFree-Tとの相関図は図1の如くで、一応の相関があり、Free-T = (0.0536) X (Bio-T) + 1.170 : R = 0.8678と、大よその目安には問題ないが、F-Tが10pg/ml以上の高値の時、図に見られる様に、ある程度、数~10pg/mlのバラツキがあることを考慮して、対応する必要がある。そのバラツキを理解する為に、Bio-TとFree-Tそれぞれの年代別の山形分布図を示すと、図2、3の如くなる。

10才代、20才代の高値が多い場合、Free-Tにその様なバラツキがあるため、図2のその年代のBio-Tはきれいな鋭い山形分布

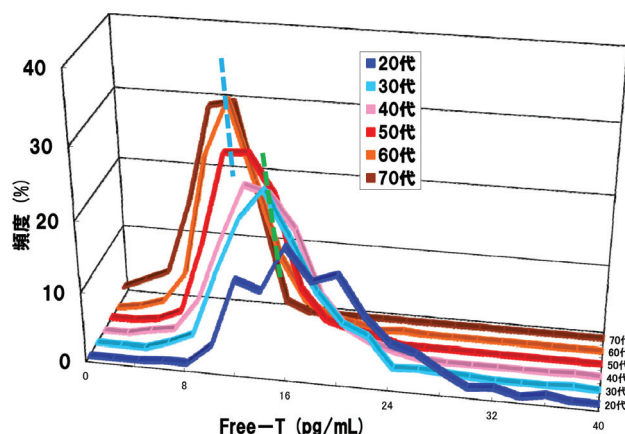


図2 年代別Free-Testosterone 値の分布図（熊本2012）

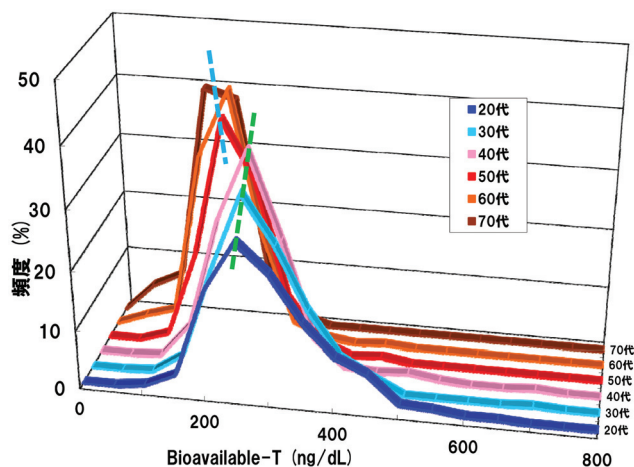


図3 年代別Bioavailable-Testosterone 分布図 (熊本2012)

なのに比較すると、図3の同じ年代のF-Tの山形分布は幅広く、裾も長く大きく広がった形であり、計測値のバラツキが大きいことを如実に図示されている。その為、現在のF-T測定値を絶対的なものとして、患者に対応し治療を考えていくことは、必ずしも正しくなく、測定上真の値と考えられるBio-Tとの関係には、ある程度幅があるという理解が必要なことになりつつあることを、理解しておくべきであろう。

§ C : さらに、Androgen Receptorも考慮する必要がある

現在の臨床的な大きな問題点は、そのF-Tの値が高く、同年代健常男性の平均値以上の症例でも、精神科のMINI質問紙で“大うつ”と診断されている程の精神神経症状も含めて、種々のTestosterone Deficiency Syndrome : TDS症状を呈しているものが、少なくない。

しかもそれら症例は、現在の治療ガイドラインに乗っ取り、殆ど来院前別の心療内科・精神科などの医師から精神安定剤治療を受けているが治療効果が出ないばかりか、血中Prolactin高値となっている者がかなりいる。それら症例に、精神安定剤服用を中止の上、積極的にTestosterone補充療法を行なうと、その“大うつ所見”も含めて、TDS症状が軽減してくる。それは“何故か？”ということになるが、前述のFree-T値のバラツキの問題も否定できないが、もっと大きな問題がある可能性が出てきている。

それに関連して、昨年11月台湾・高雄でのアジア太平洋性機能学会で、高雄大劉教授がTotal-Tが高値でもMenopausal Symptomのある症例が少なからずあり、それらはAndrogen ReceptorのCAG Repeat数が多い者(Receptorとしての機能が低い)が、かなりいるという報告をしていた。そこで、前述の我々の症例群のAndrogen Receptorを検査した所、やはりCAG Repeat数が26~27と多い者が殆どで、これら症例はAndrogen Receptorの機能が低い為、血中F-Tが高いにも拘らず、臨床的にTDS症状が出現し

ており、Testosterone投与を取って行なったところ、Testosterone値がより高くなり漸く効果が出てきて、問題のTDS症状の改善効果が出たのであろうと説明出来た訳である。

この様に、男性医学の臨床対象がひろがり、多様な経験例を重ねてくると、今迄の知識を持っての判断を越す様な問題点が出てきているという訳である。このような症例が経験してくると、血中F-T測定のみでなく、TDS症例診断にはさらにAndrogen Receptorのチェックも必須となってくるが、その高価な検査が経済的に不可能ならば、少なくとも、現場の治療学としては、先ずAndrogen投与を行い、その治療効果を見た上で、必要なら精神安定薬投与を加えるべきではないかという事になって来た。これが具体的な臨床経験からの新しい治療学と言えまいか？

§ D : “大うつ”の診断例でも、先ず、Androgen治療が必要？

現在の治療ガイドライン上は、精神科のMINI質問紙で“大うつ”と診断もつく、高い血中F-T症例では、精神科・心療内科での治療をということになっているが、かえってProlactinを高値にしたりして、治療効果が上らず、むしろTestosteroneの投与で改善するということを、前項で紹介したが、さらに血中T-Tが低い男性うつ症状でさえも、Testosterone投与が有効なことが少なくないことが経験上出てきている。

これはColombiaのSeidman教授のうつ病因論を支持するものであり、男性うつ症例の治療方針として、精神安定剤の前に、Testosterone投与が必要で、それで治療効果が得られない時には精神安定剤投与を行なうべきではないか云うことにもなるのではと、今や、現実の臨床経験から考えは初めている。

§ まとめ

以上、紙面の都合で簡単に纏めたが、男性医学の臨床経験を重ねていくと、今迄の通説的なAndrogen治療に関する常識的知識や見解には、かなりの疑問点があることが明らかになりつつある。また、現在の保険診療の範囲で認められている、診療項目ではチェックできない、事項の検査が求められている点も少なくない。

長寿化時代における、中高年男性のQOL医学としての臨床男性医学が益々重要になって来た時点で、今後、今までより、もう少し手の込んだ治療体系への移行が求められつつあるとの感を深めている。

この様に、今までの診断・治療学体系の意義・発展はそれなりに評価するとして、少なくとも今後は、今迄に積み重ねてきた臨床知見dataを深く整理し、Androgen補充療法 (ART) の内容をより充実させ、その臨床的意義を再評価していくべき時期に、我が臨床男性医学が来ているといつてよい。

まさに今や、臨床男性医学が発展の第2 Stageに入りつつあると改めて強調しておきたい。

■2012年4月発行

■発行／日本Men's Health医学会 帝京大学医学部泌尿器科学教室

〒173-8606 東京都板橋区加賀2-11-1 TEL 03-3564-2031 FAX 03-5524-7787 email:info@mens-health.jp http://www.mens-health.jp

■制作／株式会社ライカ