虚血に伴う勃起不全に対する新規アプローチ

堀田 祐志¹⁾, 木村 和哲^{1, 2, 3)}

要約: 交通事故などにより陰茎海綿体の栄養血管に障害が生じた場合、動脈性の勃起不全 (erectile dysfunction: ED) が生じることがある。ED は患者のQOLを損なうだけでなく、時として夫婦間の不仲の原因になる場合もある。ED の治療にはホスホジエステラーゼ-5 (PDE-5) 阻害薬が第一選択薬として頓服で使用されている。このPDE-5阻害薬が無効で動脈性EDが確定診断された場合、動脈血行再建術が適応となることもあるが、この治療法は侵襲的であるため患者への負担が大きい。そのため動脈性EDに対する非侵襲的な新規治療法の開発が望まれている。外傷性の動脈性EDの研究には内腸骨動脈を両側共結紮することで陰茎を虚血状態にしたモデルが使用される。我々もこの動脈性EDモデルを用いてPDE-5阻害薬の「慢性」投与の効果を検討した。その結果、PDE-5阻害薬の慢性投与は勃起機能を改善するだけでなく陰茎海綿体の構造保持の面でも有効であることが示唆された。他にもスイカに多く含まれるアミノ酸の一種でありNO産生を促進すると報告されているシトルリンの動脈性EDへの効果についても同モデルを用いて検討し、シトルリン投与により勃起機能や陰茎海綿体構造が改善することを報告してきた。本総説では、動脈性EDに対する新規アプローチと題して、我々が行ってきたこれらの実験データや臨床での報告を紹介させて頂く。

1. はじめに

勃起不全 (erectile dysfunction: ED) は、「満足な性行為を行うのに十分な勃起が得られないか、または維持できない状態」と定義されている(1)。Massachusetts Male Aging Study (MMAS) によると、ED患者は1995年時点では世界中に1億5,200万人存在し、2025年に

は3億2,200万人にまで増加すると推計されている(2)。日本においても1998年に疫学調査が行われ、30~79歳の男性におけるED有病者数は中等度(時々、性交に十分な勃起を得ることができて維持することもできる)~完全ED(毎回、性交に十分な勃起が得られない。また維持もできない)で約1,130万人と推定されている(3)。EDの治療薬としては、現在PDE-5阻害薬が使用され一定の効果は得られているものの、無効症例も少なくない。EDは心因性と器質性に分類され、器質性EDの一つに動脈性EDがある。動脈性EDは、陰茎への血液供給に関わる動脈に狭窄や閉塞が発生し勃起時の血液流入が不十分となり生じる。動脈性EDの原因としては、閉塞性動脈硬化症や骨盤内臓器手術、交通事故による骨盤骨折や会陰部への外傷などがある。我々はこれまで外傷性の動脈性EDに着目し、モデル動物を作成し研究を行ってきた。本稿ではこれらのデータに合わせて、いくつかの臨床研究も合わせて紹介させて頂く。

2. NO/cGMP 経路

陰茎が勃起する際、NO/cGMP系が重要な役割を果たす。通常、性的刺激が伝わると、陰茎海綿体のNO作動性神経からNOが産生される。産生されたNOは陰茎海綿体平滑筋細胞に入りグアニル酸シクラーゼを活性化する。グアニル酸シクラーゼの活性化により、cGMP産生が増加しPKGを介して陰茎海綿体平滑筋は弛緩し陰茎海綿体内へ大量の血液が流入する。その結果、勃起が惹起される。陰茎海綿体内への血液流入の増加に伴い、内皮細胞にずり応力が生じ内皮由来のNOSが活性化しNOが持続的に産生され勃起が維持される。cGMPはホスホジエステラーゼ-5 (PDE-5) によ

キーワード: 虚血, 勃起不全, 動脈性ED, PDE-5阻害薬, シトルリン

名古屋市立大学大学院¹⁾ 薬学研究科 病院薬剤学分野, ²⁾ 医学研究科 臨床薬剤学分野, ³⁾ 名古屋市立大学 病院薬剤部 (〒467-8603 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通 3-1)

E-mail: yhotta@phar.nagoya-cu.ac.jp 原稿受領日: 2015年10月30日, 依頼原稿

Title: Novel therapy for arteriogenic erectile dysfunction Author: Yuji Hotta, Kazunori Kimura

り分解される。ED 治療薬である PDE-5 阻害薬は, cGMP の分解を阻害することで勃起を助ける働きを持つ。

3. 動脈性 ED 治療

前述したように, 勃起には NO/cGMP 系の働きが重要である。現在の経口 ED 治療薬としてシルデナフィル, バルデナフィル, タダラフィルが本邦では使用可能である。これらの薬剤は cGMP の分解を防ぎ NO/cGMP 系を亢進することで勃起を助ける。動脈性 ED の場合, 流入血液が減少するため PDE-5 阻害薬の効果が十分に得られないことがある。このような場合, 血行再建術や PGE₁ の海綿体注射などが適用となるかもしれないが, いずれも侵襲的な治療であるため患者への負担が大きい。そのため動脈性 ED の非侵襲的な新たな治療法の開発が望まれており, 基礎, 臨床共に新規治療に向けた研究が行われている。

4. 外傷性動脈性 ED モデルを用いた PDE-5 阻害薬の慢性投与の効果

外傷性の動脈性 ED モデルには, 外陰部動脈や内腸骨動脈の結紮により陰茎虚血を急激に引き起こしたモデルが使用される(4, 5)。El-Sakka AI らは外傷性の動脈性 ED モデルとして両側内腸骨動脈結紮したモデルラットを作成し初めて報告した(6)。彼らは海綿体神経の電気刺激による陰茎海綿体内圧 (intracavernous pressure: ICP) の変動を測定し勃起機能を評価しており, 結紮を行ったラットでは ICP の上昇反応に低下が見られることを報告している(6)。我々はこの外傷性の動脈性 ED モデルに PDE-5 阻害薬の「慢性」投与が勃起機能ならびに陰茎海綿体構造に与える影響を検討することとした(7, 8)。8 週齢の雄性 Wistar-ST ラットを用いて, sham 手術を行ったコントロール群, 結紮手術を行った結紮群, 結紮手術を行って 1 週間後から 3 週間, PDE-5 阻害薬の一つであるバルデナフィルを 0.4 mg/kg, 4.0 mg/kg 連日 1 日 1 回投与したバルデナフィル低用量群と高用量群を作成した。4 週間の観察期間後, 海綿体神経の電気刺激時の ICP の変動を測定することで, 勃起機能を評価した。ICP は血圧に左右されるため, 評価には ICP/平均血圧 (MAP) を用いた。その結果, 結紮群では, コントロール群に比べて ICP/MAP が有意に低下し動脈性 ED が確認された。一方, バルデナフィル低用量群, 高用量群では用量依存的に ICP/MAP の改善が見られた。勃起には陰茎への血液流入が必要不可欠なことから, バルデナフィルの連日投与により陰茎海綿体の血行動態が改善したことが示唆された。また, ED モデルではないが,

マウスの大腿動脈の切除による下肢虚血モデルに対しバルデナフィル 10 mg/kg/day で 4 週間投与した研究では, 下肢の虚血状態がバルデナフィル投与により有意に改善することが報告されている(9)。さらにバルデナフィル投与により末梢血中, 骨髄中の Sca-1/Flk-1 陽性の内皮前駆細胞数の増加が見られること, 毛細血管の管腔形成が促進されることも報告されており, バルデナフィルによる虚血部位周囲での血管新生作用が示されている(9)。次に我々は組織学的検討を行うため各ラットから陰茎組織を摘出しマッソン・トリクロム染色を行った。その結果, 陰茎海綿体内の平滑筋/コラーゲン比は結紮群でコントロール群に比べ有意に低下したが, バルデナフィル低用量, 高用量投与群では結紮群に比べ有意に改善した。組織への改善の機序を探るため組織中の TGF- β_1 mRNA およびタンパク質の発現量をリアルタイム PCR 法, ウエスタンブロッティング法により検討したところ, 結紮群では TGF- β_1 の mRNA およびタンパク質発現量が有意に増加しており, バルデナフィルを投与した 2 群ではこの発現増加が抑制されていた。これらのことから外傷性の動脈性 ED モデルにおいてバルデナフィルの連日投与は勃起機能を改善し, TGF- β_1 の発現増加の抑制による陰茎海綿体構造の保持に有効であると考えられる。また, これらの改善には陰茎の血行動態の改善が関与していることが示唆された(図 1)(7)。さらにこれらの改善が投与を中止しても持続するかどうか検討を行った(8)。新たにコントロール群, 結紮群, 結紮+バルデナフィル高用量 (4.0 mg/kg/day) 投与群を作成し, 4 週間後からさらに 2 週間の休薬期間を設けて勃起機能 (ICP/MAP) と組織 (平滑筋/コラーゲン比) を評価した。結紮群では ICP/MAP は 2 週間の観察期間の延長後も低下したままだった。また, バルデナフィル投与群の ICP/MAP は, 結紮群に比べ有意に高く 2 週間の

図1 動脈性 ED に対する PDE-5 阻害薬の「慢性」投与効果 (一部仮説)

休薬期間を経ても勃起機能の改善が持続していた。また陰茎組織についても同様で、結紮群では SM/コラーゲン比が低下したままで、投与群では改善が休薬期間後も持続していることを明らかにした(8)。これらのことから動脈性 ED に対する PDE-5 阻害薬の一定期間の服用は勃起機能と陰茎海綿体の構造保持の面から有効であることが示唆された。

5. 動脈性 ED 患者に対する PDE-5 阻害薬の慢性投与の効果

動脈性 ED 患者に対する PDE-5 阻害薬の慢性投与の効果を検討した報告がある(10)。軽度から中等度の動脈性 ED 患者を対象とし、シルデナフィル 50 mg を毎晩 12 ヶ月服用するグループ、50 mg か 100 mg を頓服で 12 ヶ月使用するグループに分け、12 ヶ月以降は 6 ヶ月の休薬期間を設けた前向き非盲検試験である。12 ヶ月、13 ヶ月 (1 ヶ月休薬)、18 ヶ月 (6 ヶ月休薬) 後に勃起機能と海綿体動脈の PSV を測定している。その結果 12 ヶ月の時点では、毎晩服用したグループと頓服で使用したグループに差は見られなかったが、13 ヶ月後では、毎晩服用したグループでは 60% が正常な勃起機能を示したのに対し、頓服で使用した群は 8% と正常な勃起機能を有する患者数に低下が見られた。さらに毎晩服用したグループでは 18 ヶ月後においても 58% が正常な勃起機能を有しており、改善が持続していた。海綿体動脈の PSV に関しても 13 ヶ月後の毎晩服用したグループでは服用前と比べて有意な改善が見られ 18 ヶ月後も改善は持続していた。また、Vardi Y らの報告ではシルデナフィルを 4 週間服用することで陰茎での血流が改善することも報告されている(11)。

6. 動脈性 ED と食品成分シトルリン

PDE-5 阻害薬は下流の cGMP の分解を抑えることで勃起を助けるが、大元である NO の産生が低下している場合、cGMP 濃度が低下し PDE-5 阻害薬の効果が低くなることが予想される。そのような無効症例の場合、効率的に NO 産生を増加させることができれば NO/cGMP 経路を亢進させ勃起機能の改善につながることを予想される。そこで我々は食品成分のシトルリンに着目した。シトルリンはスイカや冬瓜などの瓜科に多く含まれる遊離脂肪酸であり、シトルリンを経口摂取した場合、腎臓でアルギニンへと変換され NO 産生を促すことが報告されている(12, 13)。さらにアルギニンと異なり腸管での代謝を受けにくいという利点も有しており (図 2)、シトルリンはアルギニンよりも

図2 シトルリンとアルギニンの経口摂取時の代謝の違い

効率的に血中アルギニン濃度を上昇し NO 産生を増加することも報告されている(14-16)。そこでこのシトルリンが動脈性 ED に効果があるか検討することとした。両側内腸骨動脈を結紮した動脈性 ED モデルに 2% シトルリン水を術後 1 週目から 3 週間飲水投与した。シトルリン投与群では、結紮群に比べ ICP/MAP が有意に高値を示し改善が見られた(17)。また、海綿体構造 (平滑筋/コラーゲン比) も改善が見られた(17)。

性機能に対するシトルリンの臨床試験は過去に一報存在している(18)。この論文は、erection hardness score (EHS) がグレード 3 の軽度 ED 患者を対象とした single-blind study である。患者に 1 ヶ月間プラセボを与え、その後の 1 ヶ月間は L-シトルリンを 1.5 g/day で与えたところ、プラセボ服用 1 ヶ月後では 24 名中 2 名 (8.3%) で EHS の改善が見られたのに対し、シトルリン服用後では 24 名中 12 名 (50%) で EHS の改善が見られた。シトルリンはアミノ酸の一種であることから PDE-5 阻害薬に抵抗のある患者でも服用しやすく有用である。また今後シトルリンと PDE-5 阻害薬との相乗効果なども期待される。

7. 最後に

動脈性 ED は PDE-5 阻害薬の頓服では効果が十分に得られない場合が多く、新規の効果的かつ非侵襲的な治療法の開発が望まれている。本稿では、動脈性 ED に対する PDE-5 阻害薬の「慢性」投与やシトルリン飲水投与の効果について紹介させて頂いた。これらのデータから外傷などによる限局性の動脈性 ED を生じた場合は早期から PDE-5 阻害薬の連日投与を行うことが望ましいと考えられる。今後、これらに関するより大規模な臨床試験が行われ動脈性 ED の新たな治療法になることが期待される。

謝辞：本研究を行うにあたり，多大なご指導ご鞭撻を賜りました市立室蘭総合病院 加藤隆一先生，東北大学大学院医学系研究科 山下伸一先生，京都薬科大学 大矢進先生に深く感謝申し上げます。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Kimoto Y, et al. Int J Urol. 2008;15:564-576.
- 2) Aytaç IA, et al. BJU Int. 1999;84:50-56.
- 3) 丸井英二. 医学のあゆみ. 2002;201:397-400.
- 4) Lin CS, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2001;285:565-569.
- 5) Lee M-C, et al. J Urol. 2002;167:761-767.
- 6) El-Sakka A, et al. Int J Impot Res. 2001;13:162-171.
- 7) Hotta Y, et al. J Sex Med. 2011;8:705-711.
- 8) Hotta Y, et al. J Sex Med. 2012;9:1782-1788.
- 9) Sahara M, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1315-1324.
- 10) Sommer F, et al. Asian J Androl. 2007;9:134-141.
- 11) Vardi Y, et al. J Urol. 2009;182:2850-2855.
- 12) Rimando AM, et al. J Chromatogr A. 2005;1078:196-200.
- 13) Hayashi T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:13681-13686.
- 14) Wijnands KAP, et al. PLoS One. 2012;7:e37439.
- 15) Morris SM. J Nutr. 2004;134:2743S-2747S; discussion 2765S-2767S.
- 16) Schwedhelm E, et al. Br J Clin Pharmacol. 2008;65:51-59.
- 17) Shiota A, et al. J Sex Med. 2013;10:2423-2429.
- 18) Cormio L, et al. Urology. 2011;77:119-122.