勃起不全に対する経口プロスタグランディン

E₁誘導体 (OP-1206) の有効性

高松赤十字病院泌尿器科 (部長: 湯浅 誠)

川西 泰夫 木村 和哲 入口 弘英 宮本 忠幸

田村 雅人 沼田 明 湯浅 誠

徳島大学医学部泌尿器科 (主任: 香川 征)

香 川 征

DOUBLE-BLIND TRIAL OF ORAL PROSTAGLANDIN E₁ ON IMPOTENCE

Yasuo Kawanishi, Kazunori Kimura, Hirohide Iriguchi, Tadayuki Miyamoto,

Masato Tamura, Akira Numata and Makoto Yuasa

Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

(Chief: Makoto Yuasa)

Susumu Kagawa

Department of Urology, Tokushima University

(Director: Prof. Susumu Kagawa)

The effect of oral prostaglandin E₁ (limaprost) on erectile function was studied in a double-blind placebo controlled trial. Fifty one patients who agreed to participate were examined for their subjective symptoms and nocturnal erection was recorded using an erectometer at the beginning of the study, after an initial 6 week period, and again after a second 6 week period. Patients were randomly assigned to a group which received placebo followed by limaprost or to a group which received limaprost followed by placebo.

Ten cases dropped out. In the remaining forty one patients, NPT during the limaprost phase was significantly different from that during the placebo phase. Patients with the history of diabetes mellitus, hypertension, or pelvic surgery showed relatively poor responses to oral prostaglandin E₁. Oral prostaglandin E₁ achieved 42.9% effectiveness in the psychogenic impotence, and this effectiveness is significantly higher than that of placebo. Oral prostaglandin E₁ was suggested as an additional or alternative therapy in the management of psychogenic impotence. Psychogenic impotents who didn't respond to sex therapy and patients with slight organic causes would seem to benefit from oral prostaglandin treatment.

Key words: prostaglandin E₁, limaprost, impotence

要旨: 陰茎海綿体内にプロスタグランディン E₁ を直接投与すると勃起が発現し, この薬剤による勃起反応は検査, 治療の目的で広く臨床応用されている。また, 末梢循環不全の治療薬として使用されている経口のプロスタグランディン E₁ 誘導体であるリマプロストは, 陰茎を含む末梢の血流を増加させ, 皮膚温度を上昇させる作用がある。今回, 51例のインポテンス患者を対象にリマプロストの勃起機能に対する効果を double blind cross over 法で評価した。

リマプロストの投与により19.5%の有効率を得た。全例を対象とした有効性には著しい差はなかったが, 心因性インポテンスの症例においては自覚症状の改善に有意な差が認められ, 有効な治療薬であると考えられた。副作用は顔面紅潮や消化管の機能亢進による腹部膨満感が見られた。

キーワード: プロスタグランディン E₁, リマプロスト, インポテンス

緒 言

勃起に関する基礎的、臨床的な研究の進歩によってインポテンスの診断と治療は実用的なものになってきており、個々の症例の治療は客観的な検査の結果によって決定されている。しかし、陰茎海綿体への薬剤の投与や手術療法がその症例に適していると考えられても患者が侵襲的な治療を敬遠する場合もあり、すべての症例が勃起障害の原因に応じた最適の治療を受けているわけではない。

このような状況において非侵襲的な治療、特に、経口投与で有効な薬剤に対する治療者側および患者側からの期待は大きい。過去20年間に多くの研究者によって種々の薬剤のインポテンスに対する効果が研究されてきた。これまでに漢方製剤¹⁾、ヨヒンビン²⁾、プロモクリブチン³⁾、塩酸トラゾドン⁴⁾、亜鉛⁵⁾などが臨床的に検討されてきたが、インポテンスに対する経口薬物療法はいまだ過渡期的状況にある。

プロスタグランディン E₁は陰茎海綿体内に直接投与された場合には勃起を発現させる作用があり、経口投与された場合には末梢循環を改善させる作用がある。これまで我々は試験的にインポテンス患者に経口のプロスタグランディン E₁製剤であるリマプロストの投与を行ってきたが⁶⁾、数例に自覚的な勃起の改善をみたため、今回はこの薬剤のインポテンス患者に対する有効性を勃起機能検査を施行し、プラセボを用いて double blind cross over 法で検討した。

対象, 方法

対象は高松赤十字病院泌尿器科インポテンス外来を受診した患者のうち6カ月以上の勃起不全の期間をもつ60歳以下の症例で、現在、性交渉のパートナーがある症例とした。また副作用の観察や服薬状況の確認のために2週間ごとの外来受診が可能な本院周辺に居住する症例とし、該当する症例にこのトライアルの意義を説明、参加を依頼したところ51例から同意が得られた。年齢は32から60歳、平均43.6歳であった。

既往症として糖尿病が5例、高血圧症が2例あり、骨盤手術の症例が5例あった。骨盤手術は直腸癌4例、膀胱癌1例であったが神経温存に留意された術式ではなかった。

これらの症例に夜間陰茎勃起記録、プロスタグランディン E₁の陰茎海綿体内投与による勃起反応の評価、penile brachial index (PBI)⁷⁾の測定を行い、プロスタグランディン E₁の陰茎海綿体内投与で勃起が発現しなかった14例には pharmacodynamic infusion

cavernoso-metry and cavernosography (pharmacodynamic infusion)⁸⁾を施行し、corporal veno-occlusive function について検査した。また、骨盤手術の既往がある症例と糖尿病の症例には神経検査として bulbocavernosus reflex (BCR) の潜時測定を行った。

夜間陰茎勃起の評価は、札幌医科大学の毛利ら⁹⁾により改良された erectometer を用いて行った。Erectometer による夜間最大陰茎周径増加の記録は3夜連続して行いその最大値を結果とした。

プロスタグランディン E₁の陰茎海綿体内投与による勃起検査は20 μ g を29G 針を用いて陰茎海綿体に投与し、5分間観察、その後5分間運動負荷を行い勃起状態を観察した。勃起は立位で躯幹と90度以上の角度をなす勃起が発現する場合を正常反応とし、それ以下の勃起を不完全反応、tumescence 以下の症例を無反応とした。完全な勃起が発現した正常反応が27例、不完全反応の症例が8例、無反応の症例が6例であった。

PBI は実効幅38mm のカプを用いて8.2MHz のドップラー聴診器 (Flow scope ES-8.1) で収縮期圧を測定し、上腕動脈の収縮期圧との比率をもとめた。PBI は0.53から0.88、平均0.71 $\pm$ 0.1であった。

プロスタグランディン E₁の陰茎海綿体内投与で勃起が発現しなかった14例に pharmacodynamic infusion を施行した結果、12例に corporal veno-occlusive insufficiency が認められた。

BCR は銀電極で亀頭部を電気刺激し会陰部で表面電極を用いてその潜時を測定した。潜時は38.6から70.3msec. であった。BCR が50msec. 以上に遅延していた症例が3例あった。

以上の検査より対象症例は動脈性インポテンスが15例、静脈性インポテンスが12例、神経性インポテンスが7例、心因性インポテンスが7例と診断された。

これらの検査の後、無作為に2群に分類し、有効性を double blind crossover study で評価した (Fig. 1)。第1群は6週間のリマプロスト投与の後、6週間の偽薬投与を行い、第2群は6週間の偽薬投与の後6週間のリマプロスト投与を行った。偽薬は小野薬品工業株式会社から提供を受けたリマプロストと識別のできない乳糖などからなる錠剤を用いた。

副作用の発現や薬剤の服用状態は2週間毎に問診した。肝機能検査を治療開始前と6週目、12週目に施行した。リマプロストは1日の投与量を30 μ g とし食後3回に分割して投与した。

勃起機能の評価は薬剤の開始前と最初の6週間が終

Fig. 1 Study Design

↓ : NPT evaluation by erectometer, * : Compliance checking

了した時点、およびそれにつづく6週間の投薬期間が終了した時点で夜間陰茎勃起の記録と問診にて行った。

問診による患者の自覚症状の評価はこの研究期間を通じて同一の担当医がおこなった。自覚症状は以下の4群に分類、評価した。性交に十分な勃起が得られ実際に性交が行えた場合を著効、性交可能と考えられる勃起の発現をみるが実際には性交が行えていない場合を有効、また、勃起状態はいくらかの改善をみたが性交には不十分と考えられる場合をやや有効、変化が無い場合を無効と分類した。

結 果

51例中10例が脱落し41例がプロトコルを完遂した。これら41例の年齢は32から60歳、平均44.3歳であった。脱落した10例中3例はリマプロスト投与中に来院しなくなり、3例はプラセボの投与中に来院しなくなった。残り4例のうち2例は顔面紅潮のために2週でリマプロストの投与を中止し、1例は腹部膨満感のために4週で服用を中止した。他の1例は患者の希望で手術療法に変更した。

第1群のリマプロストに引き続きプラセボを投与された症例は23例で、第2群のプラセボを投与し、そのうちリマプロストを投与されていた症例は18例であった。第1群と第2群間の年齢、PBI、プロスタグランディンE₁ 20μgの陰茎海绵体投与による勃起反応などの患者背景には差は見られなかった (Table 1)。

薬剤投与開始前の erectometer による最大夜間陰茎周径増加は8.7±7.6mm (平均値±標準偏差値)、(0~28mm)であった (Fig. 2)。リマプロスト投与期間中の最大夜間陰茎周径増加は13.4±10.7mm、(0~31mm)であった。プラセボ投与期の最大夜間陰茎周径増加は9.4±7.6mm、(0~26mm)であった。リマ

Table 1 Comparison of group before treatment

	PGE ₁ →PLC	PLC→PGE ₁
Number of patients	23	18
Age mean	45.9	47.3
standard deviation	10.8	8.6
Penile brachial index mean	0.72	0.69
standard deviation	0.10	0.10
Normal response to intracavernous PGE ₁	14	9

PGE₁: Limaprost PLC: Placebo

Fig. 2 Changes in NPT Recording Results
NPT: Maximum change over 3 nights, *: Statistically significant (p<0.05), NS: Not significant

プロスト投与期の最大夜間陰茎周径増加は薬剤投与開始前およびプラセボ投与期の各相の最大夜間陰茎周径増加と比較し、改善をみとめた (p<0.05)。薬剤投与開始前とプラセボ投与期の最大夜間陰茎周径増加には差は見られなかった。

勃起機能に関する患者の自覚的評価は、治療開始前

には性交可能例はなく、勃起が発現するが性交できていない症例が2例であった。リマプロスト投与期には著効症例が4例、有効症例が4例、やや有効が3例で無効例が30例あった。プラセボ投与期には著効例はなかったが有効症例が3例、やや有効が2例あった。無効は36例であった。これら3つの期間における自覚症状には有意な差が認められた (Kruskal-Wallis test, $p<0.001$)。自覚的評価が著効又は有効であった症例はリマプロストでは41例中8例、19.5%、プラセボでは41例中3例、7.3%であった。

治療開始前と比較してリマプロスト投与期に自覚的評価に勃起機能の改善が認められ、しかも夜間陰茎勃起が10mmを越えて増加した症例が18例あった (Table 2)。これらの症例を responder 群とし自覚的に勃起機能の改善が見られなかった場合もしくは、最大陰茎周径増加が10mm 未満の場合を non responder 群とした。これらの群間の年齢、PBI には差が見られなかったが、プロスタグランジン E₁ 20 μ g の陰茎海绵体内投与に対する正常勃起反応例は responder 群では55.6%、non responder 群で17.4%と差が見られた。また、勃起機能に影響を与える可能性がある合併症を有している頻度は non responder 群において高頻度であった。

病因別に検討すると動脈性インポテンスの15症例では最大夜間陰茎周径増加は治療開始前には7.5 $\pm$ 6.8 mm、(0~21mm)で、リマプロスト投与期の最大夜間陰茎周径増加は13.2 $\pm$ 10.2mm、(0~25mm)、プラセ

ボ投与期の最大夜間陰茎周径増加は8.9 $\pm$ 7.3mm、(0~21mm)であった。最大夜間陰茎周径増加は投薬前、リマプロスト、プラセボの投与期の間で有意な差は認められなかった。自覚症状はリマプロストの投与期に著効例は無く、2例が有効、3例がやや有効、10例が無効であった。またプラセボの投与期には有効が3例、やや有効が1例で11例が無効であった。これらの自覚症状の改善には差が認められなかった。

静脈性インポテンスの12症例では最大夜間陰茎周径増加は治療開始前には10.3 $\pm$ 5.5mm、(0~21mm)で、リマプロスト投与期の最大夜間陰茎周径増加は14.3 $\pm$ 7.2mm、(10~31mm)、プラセボ投与期の最大夜間陰茎周径増加は11.0 $\pm$ 5.0mm、(0~20mm)であった。最大夜間陰茎周径増加は投薬前、リマプロスト、プラセボの投与期の間で有意な差は認められなかった。自覚症状はリマプロストの投与期には3例が性交可能となり著効、2例が有効で、無効例が7例であった。またプラセボの投与期には有効例は無く、やや有効が2例で10例が無効であった。これらの自覚症状の改善には差が認められなかった。

神経性インポテンスの17症例では最大夜間陰茎周径増加は治療開始前、リマプロスト投与期、プラセボ投与期で0mmであった。自覚症状も同様にリマプロストの投与期、プラセボ投与期ともに改善は認められなかった。

心因性インポテンスの7症例の最大夜間陰茎周径増加は治療開始前には20.0 $\pm$ 5.1mm、(15~28mm)であり、リマプロスト投与期の最大夜間陰茎周径増加は21.8 $\pm$ 7.3mm、(15~31mm)、プラセボ投与期の最大夜間陰茎周径増加は19.4 $\pm$ 5.2mm、(15~26mm)であった。最大夜間陰茎周径増加は投薬前、リマプロスト、プラセボの投与期の間で有意な差は認められなかった (Fig. 3)。

一方、自覚症状はリマプロストの投与期には2例が著効で有効とやや有効が1例づつで無効例は3例であった (Fig. 4)。またプラセボの投与期には有効が1例、やや有効が2例で4例が無効であった。すなわち心因性インポテンスの症例では自覚的評価が著効又は有効であった症例はリマプロストの投与期では7例中3例、42.9%、プラセボの投与期では7例中1例、14.2%で差がみられた (Kruskal-Wallis test, $p<0.01$)。すなわち心因性インポテンス症例においてはリマプロストの投与によって、夜間陰茎勃起の変化は見られなかったが自覚症状がプラセボよりも有意に改善

Table 2 Comparison of responders and non responders

	Treatment response	
	Responders	Non responders
Number of patients	18	23
Age(mean $\pm$ SD)	45.9 $\pm$ 10.9	46.9 $\pm$ 9.2
Penile brachial index (mean $\pm$ SD)	0.71 $\pm$ 0.93	0.76 $\pm$ 0.11
Normal response to intracavernous PGE ₁	10(55.6%)	4(17.4%)
Diabetes melitus	1(5.5%)	4(17.4%)
Pelvic operation	1(5.5%)	1(4.3%)
Psychiatric disease	0	1(4.3%)
Cerebro vascular disease	0	1(4.3%)
No particular disease	16(88.9%)	11(47.8%)

Responders: The patient reported sexual functioning, with the occurrence of erection, or the patient who showed the increase in NPT (>10mm) after the administration of PGE₁

Fig. 3 Effectiveness to Psychogenic Impotence (NPT recording results)

In these patients, NPT recording results were good before PGE₁ administration. The difference in NPT among pretreatment, PGE₁, and placebo phases was not significant.

Fig. 4 Effectiveness to Psychogenic Impotence (subjective symptom)

During the PGE₁ phase, subjective symptoms showed significant improvement from the pretreatment phase and placebo phase. $p < 0.01$ (Kruskal-Wallis test).

した。

副作用は51例中、顔面紅潮が3例に認められ、腹部膨満感が2例に認められた。顔面紅潮を来した3例のうち2例は前述のごとく服用を中止し、腹部膨満感が現れた2例のうち1例が服用を中止した。顔面紅潮を来した他の1例と、腹部膨満感が現れた他の1例は投薬を継続し、症状は4週目には消失した。その他、動悸や発疹が出現した症例はなく、また臨床検査値に異常が認められた症例もなかった。

考 察

インポテンスは陰茎海綿体の異常、陰茎の流入血管

の異常、神経の異常など多くの異なった原因で引き起こされる症候である。勃起機能検査の結果、血管性インポテンスに対しては静脈手術や血行再建術、神経性インポテンスに対してはプロステーシス手術等の観血的治療が適応となるものの実際に手術療法を選択する症例は少なく、多くの症例では不十分な治療に終わっている。

また、心因性インポテンスに対しては sex therapy や精神療法が適応となるが広く施行されているとは言えない。これは治療に数月から1年といった長い時間が必要であることやパートナーの協力が必須であるといった理由のみならず熟練した sex therapist の数が少ないことにも原因があると思われる。

一方、非侵襲的で実際に施行することが容易な治療法として経口剤が古くから望まれ、我が国や欧米において多数の薬剤について検討が加えられてきている。しかし、インポテンスの95%は精神的なもの¹⁰⁾であると考えられていたこともあり勃起機能の評価方法や薬剤の選択は研究者の経験的なものによっていた。また、インポテンスに対する知見も十分ではなく、ヨヒンビンの効果が性欲に対するものであり勃起には効果がないとした Lording ら¹¹⁾の論文のように勃起に対する効果と性欲に対する効果を明確に区別したものはむしろまれであった。

また、テストステロンプロピオネートに関して多数例における臨床評価を行った Walpowitz ら¹²⁾の報告にも見られるように対象とした薬剤以外に多くの薬剤を併用している場合も少なくなく、投与した個々の薬剤の効果を評価できていないとは言えない。これまで検討されてきた薬剤の有効性は、現在の勃起やインポテンスの臨床レベルからみるとそのまま各薬剤の効果として受入れることのできないものも多い。

しかし、最近ではインポテンスの原因や勃起機能について考慮されたうえで、比較対象を設定し計画だてられた臨床研究が行われている。Morales ら¹³⁾は2夜にわたる睡眠脳波検査を含む勃起機能検査を行い、精神的、泌尿器科的、内分泌学的、血行学的に検査して診断された100例の器質的インポテンス症例を対象に double blind partial crossover 法でヨヒンビンの有効性を検討し45.3%の有効性を報告している。また Reid ら¹⁴⁾は心因性インポテンスに対するヨヒンビンの効果を報告し、Bommer ら³⁾はプロモクリプチンの有効性を、また Segraves ら¹⁵⁾は double blind study にてアボモルフィンの有効性を報告している。

一方、プロスタグランディン E_1 は Hedlund ら¹⁶⁾ や石井ら¹⁷⁾ によりその有効性や安全性¹⁸⁾¹⁹⁾ が検討され現在ではインポテンスの診断や治療に必須のものとなっている²⁰⁾ が経口でのプロスタグランディン E_1 の有効性を検討した報告は少ない²¹⁾²²⁾。今回、経口プロスタグランディン E_1 製剤の有効性について二重盲検法で評価を行ったところ、自覚症状と最大夜間陰茎周径増加のそれぞれに改善を認めた。しかしその有効性は陰茎海綿体へ直接投与した際の勃起発現率と比較すると低値であった。この原因として第1には今回の対象に神経性インポテンス、動脈性インポテンスなどの器質的インポテンスが含まれていたこと、すなわち糖尿病、高血圧症の症例でプロスタグランディン E_1 の海綿体投与に対する反応が不良である症例や神経障害によるインポテンスの症例ではリマプロストに対する反応は不良であり、これらの症例を含んでいたため全体の有効率が低値となったものと考えられる。第2には経口的に投与されたプロスタグランディン E_1 は末梢の血流を上昇させるものの、陰茎海綿体内への直接投与の場合と比較すると海綿体血中濃度には著しい差があると考えられ、経口投与では陰茎海綿体血中のプロスタグランディン E_1 濃度が勃起発現に十分なレベルに達しないためであると考えられる。

しかしながら心因性インポテンスの症例には有効率が高いことからリマプロストは陰茎の血流を上昇させたり陰茎海綿体平滑筋を弛緩させる作用により勃起発現が容易となるような環境を与えるものであると考えられた。心因性インポテンスの症例に対してはリマプロストの投与が勃起発現の補助となり得ると考えられる。

インポテンスに対する経口剤の臨床使用の成績はヨヒンビンに関する多数の報告からも明らかであるように、研究者により結果が著しく異なる。これはインポテンスという症状の改善の評価が現在でも困難であることのみならず個々の臨床研究の条件の違いによるものであると思われる。すなわち実際の投薬の状況、患者選択、結果の測定、分析といった研究のデザインの差に関連していると思われる。われわれのリマプロストに対する臨床評価も客観的な服薬状況のチェックやより信頼性の高い勃起機能検査を採用するなどさらに厳密な条件を要する点もある。これらの点に留意し今後、心因性インポテンスを対象としてこの薬剤の有効性について検討したい。

文 献

- 1) 今川章夫, 川西泰夫, 木村和哲, 小野 武: インポテンスに対するトナカイ角エキス (TX-ROX) の効果. 新薬と臨床, 36, 477—481, 1987.
- 2) Morales, A., Surridge, D.H.C., Marshall, P.G. and Fenemore, J.: Nonhormonal pharmacological treatment of organic impotence. J. Urol., 28, 45—47, 1982.
- 3) Bommer, J., Ritz, E., Pozo, E. and Bommer, G.: Improved sexual function in male hemodialysis patients on bromocriptine. Lancet, Sep. 8, 496—497, 1979.
- 4) Tejada, E.S.D., Ware, J.C., Blanco, R., Pittard, J.T., Nadig, P.W., Azadzo, K.M., Krane, R.J. and Goldstein, I.: Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. J. Urol., 145, 60—64, 1991.
- 5) Antoniou, L.D., Shalhoub, R.J., Sudhakar, T. and Smith, J.C Jr.: Reversal of uremic impotence by zinc. Lancet, 2, 895—898, 1977.
- 6) 川西泰夫, 入口弘英, 宮本忠幸, 田村雅人, 沼田明, 湯浅 誠: 勃起に対する経口プロスタグランディン E_1 製剤の効果. 第79回日本泌尿器科学総会抄録集, p. 268, 1991.
- 7) Engel, G., Burnham, S.J. and Carter, M.F.: Penile blood pressure in the evaluation of erectile impotence. Fert. Steril., 30, 687—690, 1978.
- 8) Wespes, E., Delcours, C., Struyven, J. and Schulman, C.C.: Pharmacocavernometry-cavernography in impotence. Br. J. Urol., 58, 429—433, 1986.
- 9) 毛利和富, 熊本悦明, 大野一典, 青木正治: 新しいインポテンスの鑑別診断法としての erectometer の有用性について. 日泌尿会誌, 76, 1478—1485, 1985.
- 10) Strauss, E.B.: Impotence; from the psychiatric standpoint. Brit. Med. J., 1, 697—699, 1950.
- 11) Lording, D.W.: Impotence: Role drug and hormonal treatment. Drugs, 15, 144—150, 1978.
- 12) Walpowitz, A. and Barnard, C.N.: Impotence after heart transplantation. Letter to the editor. S. Afr. Med. J., 53, 693, 1978.
- 13) Morales, A., Condra, M., Owen, J.A., Surridge, D.H., Fenemore, J. and Harris, C.: Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. J. Urol., 137, 1168—1172, 1987.
- 14) Reid, K., Surridge, D.H., Morales, A., Condra, M., Harris, C. and Owen, J.A.: Doubleblind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence. Lancet Aug., 22, 421—423, 1987.

- 15) Segraves, R.T., Bari, M., Segraves, K. and Spirnak, P.: Effect of apomorphine on penile tumescence in men with psychogenic impotence. *J. Urol.*, **145**, 1174—1175, 1991.
- 16) Hedlund, H. and Anderson, K.E.: Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J. Urol.*, **134**, 1245—1250, 1985.
- 17) 石井延久, 渡辺博幸, 入沢千晶, 菊池悦啓, 川村俊三, 鈴木恵一, 千葉隆一, 常盤峻士, 白井将文: 男性インポテンスに関する研究(第18報), 器質的インポテンスのプロスタグランディンE₁による治療の試み. *日泌尿会誌*, **77**, 954—962, 1986.
- 18) Virag, R., Shoukry, K., Floresco, J., Nollet, F. and Creco, E.: Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. *J. Urol.*, **145**, 287—293, 1991.
- 19) Ishii, N., Watanabe, H., Irisawa, C., Kikuchi, Y., Kubota, Y., Kawamura, S., Suzuki, K., Chiba, R., Tokiwa, M. and Shirai, M.: Intracavernous injection of prostaglandin E₁ for the treatment of erectile impotence. *J. Urol.*, **141**, 323—325, 1989.
- 20) Kawanishi, Y., Kimura, K., Hashine, K., Tamura, M. and Imagawa, A.: Honeymoon impotence in Japan. *Int. J. Impotence Res. Suppl.* **2**, 1, 65—67, 1990.
- 21) 佐藤嘉一, 熊本悦明, 鈴木伸和, 堀田浩貴, 和田英樹, 渋谷秋彦, 青木正治: 勃起機能障害に対する prostaglandin E₁製剤の効果の検討. *Impotence*, **6**, 349—355, 1991.
- 22) 高波真佐治, 沈 明, 栗田 稔, 北角嘉徳, 森岡元, 原 啓, 桑原 孝, 黒田加奈美, 松橋 求, 石井延久, 三浦一陽, 白井将文: インポテンスに対する経口 PGE₁製剤の臨床効果. *Impotence*, **6**, 357—362, 1991.

(1992年4月23日受理)