エリスロポエチンの勃起機能に及ぼす影響

田村 雅人 古川 敦子 宮本 忠幸 川西 泰夫
 沼田 明 湯 浅 誠 今川 章夫 香川 征*
 高松赤十字病院泌尿器科 徳島大学泌尿器科学教室*

key words : hemodialysis patients, recombinant human erythropoietin, erectile function

〈要旨〉

慢性透析患者の貧血に対するエリスロポエチン (rEPO) の投与が広く行われ、すぐれた効果をあげている。rEPO の投与による貧血の改善に伴い勃起機能の改善が認められる症例が存在する。今回は rEPO 投与前後の慢性透析患者の勃起機能の評価を行った。また、rEPO のヒト陰茎海綿体平滑筋に対する薬理学的な作用を検討した。

rEPO の投与を行った男性慢性透析患者 9 例のうち 4 例に貧血の改善に伴う勃起機能の改善が見られた。また、rEPO はヒト陰茎海綿体平滑筋に対し薬理学的な作用は認めなかった。

Effect of erythropoietin on erectile function in hemodialysis patients

Masato Tamura, Atsuko Furukawa, Tadayuki Miyamoto, Yasuo Kawanishi, Akira Numata, Makoto Yuasa, Akio Imagawa, Susumu Kagawa*

Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital ; Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University*

Recombinant human erythropoietin (rEPO) is the preferred treatment for anemia in chronic hemodialysis patients. The general status of hemodialysis patients improves, increasing their hematocrit value. Some patients have regained their erectile function after the use of rEPO. We examined the erectile function of hemodialysis patients before and after treatment for anemia with rEPO and performed a pharmacological study of rEPO on isolated human corpus cavernosum tissue.

An improvement of erectile function was seen in four of 9 hemodialysis patients who were treated with rEPO. rEPO produced no pharmacological effects on isolated human corpus cavernosum tissue.

緒言

透析患者の貧血に対して遺伝子組み替えヒトエリスロポエチン (エリスロポエチン: rEPO) の投与が行われ、すぐれた貧血改善効果をあげており、それに伴い生活面での様々な自覚症状の改善が認められている。また、透析患者には種々の因子による勃起機能障害が認められることを我々はすでに報告している^{1,2)}。これらの勃起機能障害が rEPO の投与による貧血の改善に伴い回復する症例が存在する³⁾。今回は慢性透析患者における rEPO 投与前後の勃起機能の評価と rEPO のヒト陰茎海綿体平滑筋に対する薬理学的な作用を検討したので報告する。

対象および方法

1. 臨床的検討

対象は rEPO の投与を施行した 32 歳から 62 歳 (平均 45.7 歳) の男性慢性透析患者 9 例である。原疾患は糖尿病性腎症 1 例、慢性糸球体腎炎 8 例で、透析歴は 3 か月から 9 年であった。rEPO の投与は 1,500 単位を週 3 回透析後に静脈内投与にて開始し、ヘマトクリット (Ht) 値 25% 以上を目標とした。勃起機能の評価は rEPO 投与前と貧血改善の目標値に達してから 1 か月以降に施行した。評価方法は visual analogue scale (図 1) による患者自身の自覚症状の評価と erectometer (図 2) による nocturnal penile tumescence (NPT) の測定を行った。

Visual analogue scale は水平の直線の左端に最も好ましくない状態と右端に最も好ましい状態（健康であった頃の状態とした）だけを示したものである。勃起と性欲に関して患者自身に現在の自分の状態を反映していると考えられる位置に印を入れてもらい、後で回収し線の位置をスコアとして投与前後の評価を行った。

Erectometer は毛利ら⁴⁾の開発した日本人向けに改良したものを用いた。就寝前に患者自身が陰茎に巻きつけて印をつけ、翌朝この目盛りのずれにより夜間陰茎勃起を評価する方法である。REM 睡眠期の陰茎周径の増大を確実にとらえる方法ではないが、連続測定することにより信頼性の高い簡易法である。測定は投与前後も3夜連続施行し、平均陰茎周径の増加により比較した。

2. 陰茎海綿体組織に対する薬理的検討

実験材料は患者の同意のもとに陰茎手術時に得られたヒト陰茎海綿体組織を $1 \times 2 \times 6$ mm の切片とし、 37°C の Krebs 液を満ちし 5% の CO_2 を含む O_2 で aeration した 20 ml の organ bath 内に 5 mN の張力で懸垂し、約 2 時間の equilibration の後に organ bath 内に薬剤を投与し、陰茎海綿体平滑筋の収縮弛緩を等尺性にトランスジューサ (NEC sanei 45347A) にて記録した。Krebs 液

の組成は（単位は mM）NaCl 119, KCl 4.6, CaCl_2 1.5, MgCl_2 1.2, NaHCO_3 15, NaH_2PO_4 1.2, glucose 11 で pH 7.3~7.4 に調整した。124 mM の高カリウム溶液にて 3 mN 以下の収縮しか示さない切片は実験には用いなかった。Electrical field stimulation の刺激装置は日本光電社製 SEN-3301 を用い、刺激電極は長さ 5 mm の白金線を 2 mm 離して海綿体の両側に置き、duration 0.8 ms, 15 Hz のパルス波で、120 秒間隔で 5 秒間ずつ刺激した。刺激の強さは最大反応が得られる電圧で行い、その収縮および弛緩に対する効果を検討した。透析患者に rEPO 1,500 単位を透析後に静脈内投与した場合の 4 時間後までの血中濃度のピークは投与後数分で、 $10^2 \sim 10^3$ mU/ml のオーダーであった（図 3）。よって、実験は organ bath 内の rEPO 濃度を 1,000 mU/ml, 2,000 mU/ml とし、陰茎海綿体平滑筋に対する作用を検討した。

結果

1. 臨床的検討

自覚症状の改善は性欲については 3 例に認めた。スコアは投与前が 2.4 ± 1.4 、後が 2.7 ± 1.8 で全体として統計学的な有意差は認めなかった。勃起に関しては 5 例に改善を認めた。スコアは投与前が 2.1 ± 1.8 、後が 3.1 ± 2.3 で、全体として統計学的な有意差を認めなかった（図 4）。9 例の Ht の変化は投与前後で 19.3 ± 3.5 から 27.4 ± 6.2 となり、NPT の陰茎周径の増大の変化は 8.3 ± 5.4 から 12.4 ± 7.3 となった。rEPO の投与前後で 9 例中 6 例で陰茎周径の増大の増加を認めた（図 5）。これら 6 症例中自覚症状においても改善を認めたのは 4 例であった。

2. 陰茎海綿体組織に対する薬理的検討

rEPO 自体の陰茎海綿体平滑筋に対する作用を図 6 に示す。1,000 mU/ml および 2,000 mU/ml の濃度では陰

性欲について

勃起の程度について

図 1 Visual analogue scale

図 2 Erectometer

図 3 rEPO 投与時の血中濃度の推移（自験例）

図 4 自覚症状の変化

図 5 ヘマトクリット (Ht) と NPT の変化

茎海綿体平滑筋組織に収縮および弛緩作用とも有しなかった (図 6 A)。また, norepinephrine 10^{-6} M による収縮に対して rEPO を投与したが, 弛緩作用は認められなかった (図 6 B)。続いて, electrical field stimulation に対する rEPO の効果を検討した。収縮反応に対する効果, 弛緩に対する効果を示しているが, いずれも陰茎海綿体平滑筋に対して rEPO は作用を示さなかった (図 6 C, D)。

考察

透析療法の進歩に従い慢性透析患者の長期生存が可能となり, 患者の quality of life (QOL) の問題が重視されるようになり, 性機能に関する問題も論じられる機会が増加してきた。勃起機能障害も性機能における大きな問題の一つである。慢性透析患者の勃起機能障害は性欲の低下やホルモン環境の影響などの因子以外にも, 神経系および血管系など種々の因子によるものであることを

図 6 陰茎海綿体平滑筋に対する rEPO の作用

すでに報告している^{1,2)}。

近年, 慢性透析患者の貧血に対して rEPO の投与が行われ, すぐれた貧血改善効果とともにさまざまな自覚症状の改善が見られ QOL の向上が得られている。こうした自覚症状改善の一つとして性機能の改善が見られることが諸家により報告されている^{5,6)}が, これらは性機能全般についてアンケート調査などによるもので, 客観性に欠けるものであり, 勃起機能の改善に関する客観性のある報告は少ない。我々は, 今回 9 例の慢性透析患者の rEPO 投与前後の勃起機能を自覚所見と客観的に NPT の改善にて評価した。自覚症状の改善は 9 例中 5 例に認められた。NPT の改善は 9 例中 6 例に認めたが, このうちの 3 例は 5 mm 以下の軽度の増加にとどまり, 自覚症状の改善を伴ったのは 4 例のみであった。しかし, 神経系および血管系の異常など種々の因子が存在する慢性透析患者にこれだけの効果が得られたことは特筆すべきことであると考えられる。

こうした勃起機能の改善の機序を検討するために, 今回ヒト陰茎海綿体平滑筋に対する rEPO の急性の直接作用を薬理的に検討したところ, 陰茎海綿体平滑筋には直接作用は有していなかった。つまり, rEPO の投与による勃起機能の改善の機序として, rEPO 自体の陰茎海綿体平滑筋への直接作用は影響しないことが確認された。勃起機能改善の機序として, まず第 1 に rEPO の投与による貧血の改善に伴う血液粘稠度の増加⁷⁾が勃起に有利に働く可能性が考えられる³⁾。また, 貧血改善による陰茎海綿体に対する慢性的な効果も考えられる。Schaefer ら^{5,6)}は rEPO の投与により血清プロラクチン値の有意な低下がみられ, 性機能の回復が生じたと報告しているが, これは推測するに中枢神経系でのドーパミン様作用が関与しているものと思われる, 中枢における作用が勃起機能の改善に関与している可能性も考えられ

る。今回の自験例では血清プロラクチンの有意な低下は見られなかった。今後、症例を重ねると共に機序と思われるこれらの因子について検討していきたい。

文献

- 1) 川西泰夫, 今川章夫: 透析患者の sexual potency と下垂体・性腺機能. 透析会誌 17: 327-331, 1984
- 2) 川西泰夫, 今川章夫, 平石攻治, 黒川一男: 透析患者の勃起機能と精巣機能. 透析会誌 20: 851-854, 1987
- 3) Imagawa A, Kawanishi Y, Numata A: Is erythropoietin effective for impotence in dialysis patients. Nephron 54: 95-96, 1990
- 4) 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
- 5) Schaefer RM, Kokot F, Wernze H, Geiger H, Heidland A: Improved sexual function in hemodialysis in recombinant erythropoietin: A possible role of prolactin. Clin Nephrol 31: 1-5, 1989
- 6) Schaefer RM: Normalization of serum prolactin levels in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin. Int J Artif Organs 12: 445-449, 1989
- 7) Mayer G, Stefenelli Th, Cada EM, Thum J, Stummvoll HK, Graf H: Blood pressure and erythropoietin. Lancet ii: 351, 1988