2. バイアグラ® 希望血液透析患者のQOL, 性機能およびその投与 治療経験と現時点における本邦および海外における投与状況

—第48回日本透析医学会ワークショップより—

兵 藤 透^{*1,3} 山本 スミ子^{*2} 馬 場 志 郎^{*3}
横浜第一病院泌尿器科^{*1} 厚木クリニック看護部^{*2}
北里大学医学部泌尿器科^{*3}

はじめに

最新の研究によれば男性透析患者における勃起障害 (erectile dysfunction, 以後 ED と略す) は 68.5~82% にも及ぶといわれる^{1~3)}。近年, クエン酸シルデナフィル (商品名バイアグラ®) の発売に伴い ED が一般健常人において治療可能になり透析患者における ED の治療においても期待されるところである⁴⁾。そこで本誌において現時点におけるクエン酸シルデナフィルの本邦および海外における投与状況を紹介し若干の自験例での経験を報告する。

I. 本邦における投与状況

透析患者へのクエン酸シルデナフィルの投与に関連した, 2002 年 12 月末日現在での本邦における透析患者へ同剤投与の状況を, 医学中央雑誌刊行協会のデータベースにて検索し, 自験例と北里大学泌尿器科関連施設である石田病院の症例 (第 48 回日本透析医学会学術集会にて発表) を加えて分析した。学会抄録が 7 件^{5~11)}, 論文が 2 件であった^{12,13)}。

累積症例数は 54 例で内訳は血液透析 (HD) 患者 42 例, 腹膜透析 (PD) 患者 4 例, 血液透析か腹膜透析かの記載のなかった症例が 8 例であった。糖尿病の有無については糖尿病患者 12 例, 非糖尿病患者 29 例, 記載のなかった症例が 15 例であった。年齢分布は 36~71 歳, 透析歴の分布は 0~20 年であった。クエン酸シルデナフィルの投与量は 25~50 mg で, 有効であったと記載があったのは 31 症例, 無効であったのは 8 症例であった。結果として 79.5% の有効率であった。副作用は 8 例 (15.1%) で, 7 例に顔面紅潮, 自験例 1

例では顔面紅潮と Lown 等級分類で II に相当する心室性不整脈を認めた。これらのデータをみる限りにおいてははかなり有効と考えられ, 副作用も重篤なものは認められていない。

II. 海外での投与報告

2002 年 8 月末日現在における海外での透析患者へ同剤投与について Medline で検索した。学会抄録が 9 件^{14~22)}, 論文が 5 件^{23~27)} の報告があった。

累積症例数は 157 例で, HD 患者 99 例, PD 患者 38 例, HD か PD かの記載がなかったものが 20 例であった。糖尿病の有無については糖尿病患者 30 例, 非糖尿病患者 80 例, 記載のなかった症例が 47 例であった。年齢分布は 25~74 歳, 透析歴の分布は 0~12 年であった。クエン酸シルデナフィルの投与量は 25~100 mg で, 有効であったと記載があったのは 110 症例, 無効であったのは 47 症例であった。結果として 70.1% の有効率であった。副作用を 24 例 (15.3%) に認め, 頭痛 (15 例), visual disturbance (7 例), 顔面紅潮 (5 例), 鼻閉感 (4 例), 呼吸困難 (2 例), 下痢 (1 例), 消化器症状 (1 例) であった。ここで, 同一症例に 2 種以上の副作用を認めた場合は副作用の種類としては別個に計算し括弧内に記した。Visual disturbance については単純に視力障害と訳すべきか判断に迷ったため原語のまま記載した。呼吸困難が 2 例に認められているので注意を要すると思われるが, 総じて安全に投与できているようである。本邦の報告よりは約 10% ほど有効率は落ちてはいるが 70% という数字は, クエン酸シルデナフィルの登場以前は塩酸パパベリンの局注などの侵襲的方法を除けばほとんど有効な治療方法がなかったことを考えると画期的な数字ではなからう。

か。

III. 自験例での IIEF 5 の測定結果および クエン酸シルデナフィル投与経験

外来通院中の維持血液透析患者 37 例に対しクエン酸シルデナフィルによる ED の治療の希望を確認したところ、10 例 (27.0%) の患者から同剤による ED の治療の希望が出された。8 例に対し 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF 5) (性機能が良好であれば 25 点満点、21 点以下でクエン酸シルデナフィルの適応) を用いて勃起機能の診断を行った^{28,29)}。IIEF 5 の平均スコアは全体で 6.1 ± 4.7 点、糖尿病例 6.4 ± 4.8 点、非糖尿病例 5.7 ± 5.5 点でかなり低い値であった。

HD 患者 5 例 (非糖尿病 2 例、糖尿病 3 例、平均年齢 48.2 ± 7.1 歳、平均透析歴 1.2 ± 1.8 年) に対しクエン酸シルデナフィルを 25 mg から開始し上限 50 mg とし投与したところ、3 例に有効であった (図)。投与量に比例して効果が増加する傾向が認められた。副作用は 1 例に認めクエン酸シルデナフィル 25 mg 服用直後から顔面紅潮、ほてりおよび不整脈が生じた。顔面紅潮とほてりは服用後 4 時間持続し消失した。不整脈が完全に消失するのに 3 日間を要した。服用後 2 日目の定期心電図検査で Lown 等級分類で II に相当する頻発性の心室性不整脈が指摘された。本症例はそれまでの月 1 回の定期心電図検査では一度も不整脈の所見を認めたことはなく、またその所見も正常心電図であった。本症例は 6 か月後突然の心筋梗塞を発症した。その際の冠動脈造影の結果は三枝に 90% 以上の狭窄を認めた。性行為を始めるまでもなく、すなわち、運動負荷をかける前に、クエン酸シルデナフィルを服用直後に不整脈が出現したことから、潜在性の虚血状態とクエン酸シルデナフィルの何らかの薬理作用によりこの心室性不整脈が生じたのではないかと推測される。この症例のような副作用は他に報告がないが、もし同様の副作用を認めた場合には顕在化していない虚血性心疾患を十分に精査する必要がある。

IV. バイアグラ® 処方希望患者での KDQOL スコア

対象は上記の 37 例の外来維持血液透析患者の中で年に 1 回の定期 Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) アンケート調査に回答していた維持血液透析患者 21 例とした^{30,31)}。糖尿病 4 例、非糖尿病 17 例、

図 バイアグラ® 投与量と IIEF 5 の変化

平均年齢 55.9 ± 11.3 、平均透析歴 5.1 ± 5.5 年であった。KDQOL を測定した 7 か月後にクエン酸シルデナフィルの処方の希望の有無を調査し、希望者と非希望者との間で KDQOL のスコア値の相違を検討した。7 例の患者がクエン酸シルデナフィルを希望した。処方希望群と非希望群で年齢、透析歴、KDQOL のスコアを比較検討した。クエン酸シルデナフィル希望群で透析歴が有意に短期 (2.14 ± 2.19 年 v.s. 6.64 ± 6.03 年)、透析スタッフの励まし (91.7 ± 12.9 v.s. 70.8 ± 19.5)、透析スタッフへの満足感 (85.7 ± 20.3 v.s. 70.5 ± 24.7) が有意に高値であった。この結果から、透析患者に対するバイアグラ® の安全性がはっきりと確立されたとはいえない現状下では透析施設に信頼をおいている患者がバイアグラ® を希望したと考えられた。

ま と め

自験例での IIEF 5 による透析患者の ED に関する診断結果は 6.1 ± 4.7 点と悲惨なものであった。しかしながら、自験例を含めた本邦および海外における報告をみる限りにおいて、クエン酸シルデナフィルは透析患者に対しても 70% 以上の有効率を示し、透析患者の ED に対し福音となりうると思われた。副作用は約 15% 程度の症例に発症し、その多くは軽微なものであるが、中には 2 例の呼吸困難が報告されているので注意を要する。副作用による死亡例は認めていない。KDQOL からみた場合、現時点では透析施設に信頼をおいている患者がバイアグラ® を希望すると考えられた。これまで透析患者に対するクエン酸シルデナフィルの大規模研究はなされておらず本邦と海外での報告を合わせても 211 例の投与例しか見あたらない。

透析患者に対するバイアグラ® の効果と安全性のより詳細な解明のためには今後系統だった大規模研究が望まれる。

文献

- Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Kotzker W, Storm BL, Brensinger C, Glasser DB, Feldman HI : Effect of erectile dysfunction (ED) on quality of life in hemodialysis (HD) patients (Pts). J Am Soc Nephrol 11 : 241 A, 2000
- Karalezli G, Tonbul HZ, Yildiz M, Altintepe L, Turk S, Kamali S, Yeksan M : The prevalence of erectile dysfunction and the efficiency of sildenafil treatment in hemodialysis (HD) patients. Nephrol Dial Transplant 15 : A 216, 2000
- Karalezli G, Altintepe L, Yildiz M, Tonbul HZ, Turk S, Kamali S, Yeksan M : The prevalence of erectile dysfunction and the efficiency of Sildenafil treatment in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. Nephrol Dial Transplant 15 : A 240, 2000
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker P : Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med 338 : 1397-1404, 1997
- 勢能八郎, 川原弘久 : 透析患者へのシルデナフィル投与経験, 有効性と安全性について. 透析会誌 33 (Suppl 1) : 718, 2000
- 齋木豊徳, 小川洋司, 高橋美加, 土山芳徳, 大沢源吾, 笹原恭一 : 当院男性血液透析患者におけるバイアグラ発売に伴うアンケート結果. 透析会誌 33 (Suppl 1) : 887, 2000
- 山本勝徳, 吉田 司, 植村 順 : 透析患者の性の問題を考える—バイアグラ処方を紹介して— . 透析会誌 33 (Suppl 1) : 921, 2000
- 寺内 繁, 栗原太一, 坂上三喜子, 三島淳二, 堀場優樹, 長久保一朗 : 透析患者におけるバイアグラ使用について. 透析会誌 33 (Suppl 1) : 931, 2000
- 堀場優樹, 森川高光, 長久保一朗 : 血液透析患者におけるバイアグラの有効性. 日本性機能学会雑誌 15 : 184, 2000
- 浦江 淳, 久野 勉, 上松瀬勝男 : 血液透析患者に対するクエン酸シルデナフィルの有効性と安全性. 透析会誌 34 (Suppl 1) : 871, 2001
- 石田裕則, 水永光博, 増井則昭, 池田和彦, 石田真理, 八尾尚之, 幸村 近, 八竹攝子, 安済 勉, 小林 武 : 透析患者に対するバイアグラ投与の経験. 透析会誌 36 (Suppl 1) : 727, 2003
- 兵藤 透, 平良隆保, 山本スミ子, 吉田一成, 内田豊昭, 遠藤忠雄, 酒井 糾, 馬場志郎 : 血液透析患者の国際勃起機能スコア-5 (IIEF 5) による勃起機能の評価とクエン酸シルデナフィル (バイアグラ) の投与経験. 透析会誌 34 : 1421-1426, 2001
- 梶川恒雄, 岩動一将, 武田力男, 水野紹夫, 続多香子, 清野耕治, 山内文俊, 藤島幹彦, 長根 裕, 細川久昭 : 男性血液透析患者の性機能の検討 リスクファクターの検討, バイアグラ TM の効果も含めて. 透析会誌 35 : 1487-1493, 2002
- Paul HR, Leish DM, Lao TKS, Friedman EA : Initial experience with sildenafil for erectile dysfunction in maintenance hemodialysis (MD) patients. J Am Soc Nephrol 9 : 222 A, 1998
- Rosas SE, Wasserstein A, Kobrin S, Feldman HI : Sildenafil treatment for erectile dysfunction (ED) in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 10 : 267 A, 1999
- Macdougall IC, Mahon A, Muir G, Sidhu P : Randomized placebo-controlled study of sildenafil (Viagra) in peritoneal dialysis patients with erectile dysfunction. J Am Soc Nephrol 10 : 318 A, 1999
- Bellovich K, Provenzano R, Wankhede S : Effectiveness of sildenafil citrate in male hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 10 : 139 A, 2000
- Niemczyk S, Kulicki P, Dzieciol-Jastrzebska M, Sitkowska-Kurzec Z, Gomolka M, Skorupinska A : Talking about sex, Viagra. Safty and efficacy in dialysed patients. Nephrol Dial Transplant 15 : A 26, 2000
- Paolo BD, Stuard S, Stingone A, Vito RD, Caravelli L, Angelo BD, Spisni C : Aspect of the use of sildenafil for erectile dysfunction (ED) of dialyzed patients (HD, PD). J Am Soc Nephrol 10 : 229 A, 2000
- Paolo BD, Stingone A, Vito RD, Angelo BD, Caravelli L, Stuard S, Spisni C : Aspect of the use of sildenafil (Viagra) for erectile dysfunction (ED) of dialyzed patients (HD, PD). Nephrol Dial Transplant 15 : A 194, 2000
- Turk S, Karalezli G, Tonbul HZ, Yildiz M, Altintepe L, Acar H, Yeksan M : The comparison of hemodialysis (HD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients in respect to erectile dysfunction and the efficiency of sildenafil treatment. Nephrol Dial Transplant 15 : A 216, 2000
- Vujkovic B, Vodopija N, Lavre J : Use of sildenafil (Viagra) for erectile dysfunction in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 16 : A 167, 2001
- Jacques JA, Abaira CL : Quality of life issues in hemodialysis : Case studies on the use of sildenafil for erectile dysfunction. Dial Transplant 28 : 518-524, 1999
- Rosas SE, Wasserstein A, Kobrin S, Feldman HI : Preliminary observations of sildenafil treatment for erectile dysfunction in dialysis patients. Am J Kidney Dis 37 : 134-137, 2001

- 25) Juergensen PH, Botev R, Wuerth D, Finkelstein SH, Smith JD, Finkelstein FO : Erectile dysfunction in chronic peritoneal dialysis patients : Incidence and treatment with sildenafil. *Perit Dial Int* 21 : 355-359, 2001
- 26) Chen J, Mabjeesh NJ, Greenstein A, Nadu A, Matzkin H : Clinical efficacy of sildenafil in patients on chronic dialysis. *J Urol* 165 : 819-821, 2001
- 27) Turk S, Karalezi G, Tonbul HZ, Yildiz M, Altintepe L, Yildiz A, Yeksan M : Erectile dysfunction and the effect of sildenafil treatment in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 1818-1822, 2001
- 28) Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM : Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF 5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 11 : 319-326, 1999
- 29) Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterlon IH, Kirkpatrick J, Mishra A : The international index of erectile function (IIEF) : A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49 : 822-830, 1997
- 30) Hays RD, Kalich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB : Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res* 3 : 329-338, 1994
- 31) Hyodo T, Yamamoto S, Inoguchi Y, Kikuchi C, Sato Y, Oka Y, Taira T, Baba S, Sakai S, Hidai H : The individual application of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument to monitor the health status of dialysis patients. *Nephron* 86 : 391-392, 2000