

インポテンス診断のための Lipo Prostaglandin E₁ の陰茎海綿体内注射の検討

—Lipo PGE₁ と PGE₁-CD との比較検討—

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室 (主任: 長田尚夫教授)

矢島 通孝, 馬場 克幸, 皆川 信彦, 河野正二郎

原口 千春, 岩本 晃明, 長田 尚夫

INTRACAVERNOUS INJECTION OF LIPO PROSTAGLANDIN E₁ FOR THE DIAGNOSIS OF IMPOTENCE: A COMPARATIVE STUDY WITH PROSTAGLANDIN E₁-CD

Michitaka Yajima, Katsuyuki Baba, Nobuhiko Minagawa,
Shoujiro Kohno, Chiharu Haraguchi, Teruaki Iwamoto
and Takao Osada

From the Department of Urology, St. Marianna University School of Medicine

Intracavernous injection of 20 µg prostaglandin E₁-CD (PGE₁-CD, 8 cases), 5 µg lipo prostaglandin E₁ (Lipo PG-E₁, 8 cases) or 10 µg Lipo PGE₁ (9 cases) was performed in patients with functional impotence in order to comparatively analyze the diagnostic efficacy of these drugs.

Full erection was observed in all patients who received intracavernous injection of 20 µg PGE₁-CD or 10 µg Lipo PGE₁. However, full erection was observed in 4 out of 8 patients administered 5 µg Lipo PGE₁. RigiScan™ was used on all patients, and latency until erection (achievement of maximum rigidity of the base) after injection, maximum rigidity of the penile tip and base and circumferential expansion rate of the penile tip and base were measured. With regard to these RigiScan data and duration of erection, there were no significant differences among the 3 groups. There were no severe side effects in any of the patients.

These findings indicate that 10 µg Lipo PGE₁ and 20 µg PGE₁-CD have similar effects and that Lipo PGE₁ may be an effective drug for the diagnosis and treatment of impotence.

(Acta Urol. Jpn. 39: 289-292, 1993)

Key words: Lipo prostaglandin E₁, Intracavernous injection, Impotence

緒 言

塩酸ババベリン, フェントラミンあるいはプロスタグランジン E₁ (以下 PGE₁) などのいわゆる vaso-active drug の陰茎海綿体内注射は, インポテンスの診断法や治療法の一つとして現在広く行われ, その有効性が注目されている。

リポプロスタグランジン E₁ (以下 Lipo PGE₁) は微細な脂肪乳剤粒子中に PGE₁ を溶解し, この脂肪粒子を PGE₁ の担体として利用したもので, いわゆる drug delivery system の考えにより開発された製剤である。このため, 既存の PGE₁ 製剤 (以下 PGE₁-CD) の 1/4~1/8 の用量で同等以上の効果が認

められるほか, 注入局所での刺激性の低減化など臨床的有用性が高いといわれている。

今回, 私たちはインポテンスの診断のために Lipo PGE₁ の陰茎海綿体内注射を施行し, PGE₁-CD の陰茎海綿体内注射と比較検討したので報告する。

対象および方法

対象は当科インポテンス外来を受診した患者のうち勃起機能検査により機能的インポテンスと診断した24例 (平均年齢34.5±8.2歳) である。このうち, PGE₁-CD (商品名プロスタンディン) 20 µg 投与例が8例 (平均年齢37.0±10.0歳), Lipo PGE₁ (商品名バルクスまたはリプル) 5 µg 投与例が8例 (平均年

Table 1. A comparison of PGE₁-CD and Lipo PGE₁ intracavernous injection on RigiScan™ parameters in patients with functional impotence.

Drug	Dose (μg)	Latency until erection* (min)	Maximum rigidity*		Circumferential expansion rate*		Duration of erection* (min)
			tip (%)	base (%)	tip (%)	base (%)	
PGE ₁ -CD	20	13.0±7.2	74.0±24.6	54.0±24.3	45.2±12.4	43.2±10.1	132.5±77.2
Lipo PGE ₁	5	11.4±5.8	55.6±31.4	52.9±24.5	37.7±27.2	39.5±18.5	92.5±34.9
Lipo PGE ₁	10	13.2±6.8	66.3±9.7	65.3±8.4	53.0±10.0	49.1±8.0	115.0±25.2

Values are means±SD.

* There were no significant differences among the three groups.

齢39.0±10.7歳),そして Lipo PGE₁ 10 μg 投与例が9例(平均年齢34.3±10.8歳)である。なお,1例に PGE₁-CD と Lipo PGE₁ 5 μg の両者を使用した。

方法は, RigiScan™ (Dacomed corporation) を装着し10分後にこれらの薬剤を 27G 針にて左右どちらかの陰茎海绵体内に注射し, realtime monitoring を約1時間行った。同時に勃起の程度を肉眼的につぎの3段階に分けて判定した。すなわち,完全勃起もしくは腔内挿入可能な陰茎硬度がえられた場合を good,十分な陰茎の腫脹を認めても,陰茎硬度の増加が不十分で腔内挿入が不可能と思われる場合を fair,反応がないかあるいは陰茎の軽度の腫脹のみで,陰茎硬度の増加がない場合を poor とした。なお, PGE₁-CD と Lipo PGE₁ 5 μg は生理食塩水を用いて溶解あるいは希釈し, Lipo PGE₁ 10 μg はそのままを用い,投与量が 2 ml となるようにした。

統計学的有意差検定は non-paired t-test を用いて行い,各測定値は mean±S.D. で示した。

結 果

1) 勃起程度の肉眼的判定結果

PGE₁-CD 投与群と Lipo PGE₁ 10 μg 投与群では全例が good であったが, Lipo PGE₁ 5 μg 投与群では8例中 good は4例のみで fair が3例, poor が1例であった。

2) 注射から勃起発現までの時間 (Table 1)

注射から陰茎近位側が最大硬度に達するまでの時間をいわゆる注射から勃起発現までの時間として測定した。PGE₁-CD 投与群では13.0±7.2分, Lipo PGE₁ 5 μg 投与群では11.4±5.8分, Lipo PGE₁ 10 μg 投与群では13.2±6.8分で各群間で有意差は認めなかった。

3) 陰茎遠位側最大硬度 (Table 1)

陰茎遠位側最大硬度は PGE₁-CD 投与群では74.0±24.6%, Lipo PGE₁ 5 μg 投与群では55.6±31.4

%, Lipo PGE₁ 10 μg 投与群では66.3±9.7%で, Lipo PGE₁ 5 μg 投与群で低い傾向であったが,有意差は認めなかった。

4) 陰茎近位側最大硬度 (Table 1)

陰茎近位側最大硬度は PGE₁-CD 投与群では54.0±24.3%, Lipo PGE₁ 5 μg 投与群では52.9±24.5%, Lipo PGE₁ 10 μg 投与群では65.3±8.4%と, Lipo PGE₁ 10 μg 投与群で高い傾向であったが,有意差は認めなかった。

5) 陰茎遠位側周径増大率 (Table 1)

陰茎周径増大率は(注射後最大周径-弛緩時周径)×100/弛緩時周径(%)として算定した。

陰茎遠位側周径増大率は, PGE₁-CD 投与群では45.2±12.4%, Lipo PGE₁ 5 μg 投与群では37.7±27.2%, Lipo PGE₁ 10 μg 投与群では53.0±10.0%と Lipo PGE₁ 10 μg 投与群で高い傾向であったが,有意差は認めなかった。

6) 陰茎近位側周径増大率 (Table 1)

陰茎近位側周径増大率は, PGE₁-CD 投与群では43.2±10.1%, Lipo PGE₁ 5 μg 投与群では39.5±18.5%, Lipo PGE₁ 10 μg 投与群では49.1±8.0%と, Lipo PGE₁ 10 μg 投与群で高い傾向であったが,有意差は認めなかった。

7) 勃起反応持続時間 (Table 1)

勃起反応持続時間は患者の申告によったが, PGE₁-CD 投与群では132.5±77.2分, Lipo PGE₁ 5 μg 投与群では92.5±34.9分, Lipo PGE₁ 10 μg 投与群では115.0±25.2分で,3群間で有意差は認めなかった。

8) 副作用

PGE₁-CD 投与群の1例で勃起が300分持続したが,無処置で消退した。その他,今回の検討では24例全例で陰茎局所の疼痛等いかなる副作用も認めなかった。

9) 症例

Fig. 1 に30歳の機能的インポテンス症例に Lipo

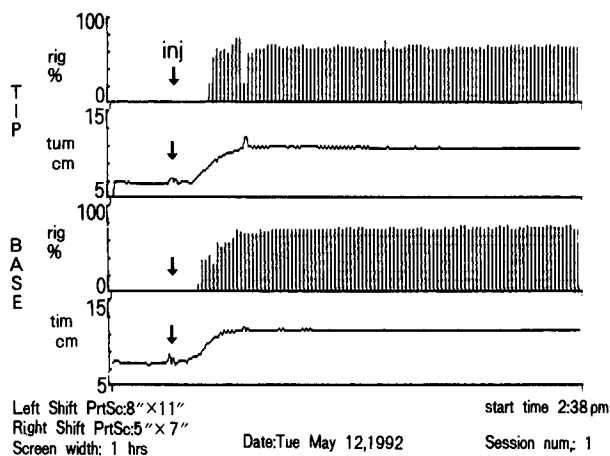


Fig. 1. RigiScan data of 30 years old patient. inj: intracavernous injection of 10 µg Lipo PGE₁.

PGE₁ 10 µg を投与した際の RigiScan による測定データを示す, RigiScan を装着して10分後に陰茎海绵体内注射を施行し, 注射後 7.4 分で陰茎近位側硬度 71%と最大となり, 肉眼的にも完全勃起と判定した。

考 察

現在, 塩酸 パパベリンをはじめ各種 vasoactive drug の陰茎海绵体内注射はインポテンスの診断や治療において重要な役割を演じている。しかし, 陰茎海绵体の変性や線維化, 肝機能異常, 持続勃起症などの副作用があることも事実である¹⁾。石井らの報告²⁾以来, PGE₁ の陰茎海绵体内注射はその有効性と重大な副作用が少ないことより現在の主流となってきた。しかし, PGE₁ の陰茎海绵体内注射では陰茎局所や下腹部の疼痛が高率 (12.5~40%) に発生することが報告されており³⁻⁷⁾, この副作用の発生は用量依存性であるといわれている^{4,6)}。また, 少ないながらも持続勃起症の報告⁷⁾もある。このため, これらのおのおの薬剤の副作用を軽減させ, またより高い有効性をえるために, 多剤を併用しおのおの投与量を少なくするなどの試みが行われている^{3,9,10)}。

プロスタグランジン製剤の治療薬としてのおもな問題点は, 1)代謝が速い, 2)製剤として不安定, 3)種々の生理, 薬理作用が全身におよび, 副作用につながる, 4)刺激性がある, に集約されるが, Lipo PGE₁ は脂肪粒子中に PGE₁ を封入したことから, 肺で不活化されにくくなり, 血管への直接的な刺激も減弱でき, 投与量も少量で効果がえられるなど, 問題点の大部分が解決できたといわれる¹¹⁾。そこで, 私たちはこの Lipo PGE₁ のインポテンスへの臨床応用の可能性

を探るために今回の検討を行った。

勃起の程度の肉眼的判定では, PGE₁-CD 投与群および Lipo PGE₁ 10 µg 投与群の全例が good であったのに対し, Lipo PGE₁ 5 µg 投与群では good は 8 例中 4 例のみで, この結果から Lipo PGE₁ の 10 µg は PGE₁-CD 20 µg と同等の効果を有しており, また Lipo PGE₁ の作用は用量依存性であることが示唆された。Schramek と Waldhauser⁸⁾ も PGE₁-CD の陰茎海绵体内注射の効果が用量依存性であったと報告している。

注射から勃起発現までの時間, RigiScan による各測定値および勃起反応持続時間では, いずれにおいても 3 群間で有意差を認めず, Lipo PGE₁ 10 µg と PGE₁-CD 20 µg の効果が同等であることが示唆された。Lipo PGE₁ 5 µg と 10 µg の比較では, RigiScan による各測定値および勃起反応持続時間において有意差は認めなかったものの, 10 µg の効果の方がより高い傾向を認め, これからも Lipo PGE₁ の作用が用量依存性であることが示唆されたものと考える。

副作用に関しては, PGE₁-CD 投与群の 1 例で勃起時間の延長を認めた以外, 幸いなことに今回の検討では高率に発生するという陰茎局所の疼痛³⁻⁷⁾などは認めなかった。しかし, 前述したように PGE₁ の副作用が用量依存性に発生するという報告^{4,8)}があることから, 効果が同等であるのなら PGE₁-CD より投与量が少なくてすむ Lipo PGE₁ を使用したほうが安全と考える。

今回の検討では機能的インポテンス症例を対象としたが, Lipo PGE₁ 5 µg の陰茎海绵体内注射では

good と判定された勃起は8例中4例にしかえられず、Lipo PGE₁を診断のために使用する際には10 µg が至適用量と考える。

PGE₁-CD はいわゆる海綿体トレーニングに使用しても有用であるといわれている¹²⁾。Lipo PGE₁は病変部位への集積性が高く¹³⁾、また血漿中 PGE₁未変化体濃度が PGE₁-CD に比較して有意に高い¹⁴⁾などの特徴を有しており、海綿体トレーニングに使用しても高い効果を発揮するものと考え、現在検討中である。

PGE₁-CD 製剤は凍結乾燥品のため使用直前に溶解する必要があり、自己注射に使用する際などは操作上面倒であるといわれている¹⁵⁾が、Lipo PGE₁は溶解の必要がなく、また用途上 one shot 静注が可能であり、このような点からも有用な薬剤であると思う。

以上のように、Lipo PGE₁ 10 µg は PGE₁-CD 20 µg と同等の効果を有していることが示唆され、副作用軽減の意味でも Lipo PGE₁ のインポテンス症例への臨床応用は有望と考える。

結 語

- 1) PGE₁-CD 20 µg, Lipo PGE₁ 5 µg および Lipo PGE₁ 10 µg を機能的インポテンス症例に陰茎海綿体内注射し、その効果を比較検討した。
- 2) 肉眼的判定では、PGE₁-CD および Lipo PGE₁ 10 µg 投与群の全例が good であったが、Lipo PGE₁ 5 µg 投与群では8例中4例のみが good であった。しかし、注射から勃起発現までの時間、RigiScan による各測定値および勃起反応持続時間のいずれにおいても3群間で有意差を認めなかった。
- 3) Lipo PGE₁ 10 µg は PGE₁-CD 20 µg と同等の効果を有していることが示唆され、Lipo PGE₁ のインポテンス症例への臨床応用は有望と考えた。

本論文の要旨は日本アンドロロジー学会第11回学術大会において発表した。

文 献

- 1) 吉田 隆：血管作動薬。インポテンス診療の実践、泌尿器科 MOOK No. 3, 白井将文編。第1版, pp. 68-72, 金原出版, 東京, 1992
- 2) 石井延久, 渡辺博幸, 入沢千晶, ほか：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

- 3) 堀田浩貴, 熊本悦明, 佐藤嘉一, ほか：Vasoactive drug の陰茎海綿体内注入の検討—パパベリン, フェントラミン, プロスタグランジン E₁ の併用による副作用軽減の効果—。IMPOTENCE 6: 363-367, 1991
- 4) Lee LM, Stevenson RWD and Szasz G: Prostaglandin E₁ versus phenolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence: A double-blind comparison. J Urol 141: 549-550, 1989
- 5) Sarosdy MF, Hudnall CH, Erickson DR, et al.: A prospective double-blind trial of intracorporeal papaverine versus prostaglandin E₁ in the treatment of impotence. J Urol 141: 551-553, 1989
- 6) Hwang TIS, Yang CR, Wang SJ, et al.: Impotence evaluated by the use of prostaglandin E₁. J Urol 141: 1357-1359, 1989
- 7) Schramek P, Dorninger R, Waldhauser M, et al.: Prostaglandin E₁ in erectile dysfunction. Efficiency and incidence of priapism. Br J Urol 65: 68-71, 1990
- 8) Schramek P and Waldhauser M: Dose-dependent effect and side-effect of prostaglandin E₁ in erectile dysfunction. Br J Clin Pharmacol 28: 567-571, 1989
- 9) Dilworth JP and Lewis RW: The use of multicomponent pharmaceutical injection agents in the diagnosis and treatment of impotence. J Urol 145: 232A, 1991
- 10) Floth A and Schramek P: Intracavernous injection of prostaglandin E₁ in combination with papaverine: Enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phenolamine and prostaglandin E₁ alone. J Urol 145: 56-59, 1991
- 11) 星 恵子, 水島 裕：リポ PG 製剤, Prog in Med 5: 405-411, 1985
- 12) 渡辺博幸：勃起不全の治療におけるプロスタグランディン E₁ の役割。IMPOTENCE 6: 128-135, 1991
- 13) 名倉一晶, 浜野哲夫, 新留正和, ほか：Lipo PGE₁ の血管内分布。基礎と臨床 20: 5195-5205, 1986
- 14) 江角凱夫, 三次孝一, 関根貞夫, ほか：³H-Lipo PGE₁ の吸収, 分布, 代謝および排泄。基礎と臨床 20: 4399-4428, 1986
- 15) 小谷俊一, 伊藤藤一, 成島雅博：陰茎海綿体内への血管作動性薬剤自己注射によるインポテンスの治療。IMPOTENCE 6: 35-42, 1991

(Received on October 9, 1992)
(Accepted on November 30, 1992)